

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2007-512341

(P2007-512341A)

(43) 公表日 平成19年5月17日(2007.5.17)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
C O 7 D 215/46 (2006.01)	C O 7 D 215/46 C S P	4 C O 3 1
C O 7 D 219/12 (2006.01)	C O 7 D 219/12	4 C O 8 4
A 6 1 K 31/473 (2006.01)	A 6 1 K 31/473	4 C O 8 6
A 6 1 K 31/4706 (2006.01)	A 6 1 K 31/4706	4 C 2 O 6
A 6 1 K 45/00 (2006.01)	A 6 1 K 45/00	
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2006-541366 (P2006-541366)	(71) 出願人	390023526
(86) (22) 出願日	平成16年11月18日 (2004.11.18)		メルク エンド カムパニー インコーポ
(85) 翻訳文提出日	平成18年7月18日 (2006.7.18)		レーテッド
(86) 国際出願番号	PCT/US2004/038669		MERCK & COMPANY INC
(87) 国際公開番号	W02005/051915		OPERATED
(87) 国際公開日	平成17年6月9日 (2005.6.9)		アメリカ合衆国、ニュージャージー、ロー
(31) 優先権主張番号	60/524,734		ウエイ, イースト リンカーン アヴェニ
(32) 優先日	平成15年11月21日 (2003.11.21)		ュー 126
(33) 優先権主張国	米国 (US)	(74) 代理人	100062007
			弁理士 川口 義雄
		(74) 代理人	100114188
			弁理士 小野 誠
		(74) 代理人	100140523
			弁理士 渡邊 千尋
		最終頁に続く	

(54) 【発明の名称】 神経障害性疼痛の治療に有用なピリジン-4-イルアミン化合物

(57) 【要約】

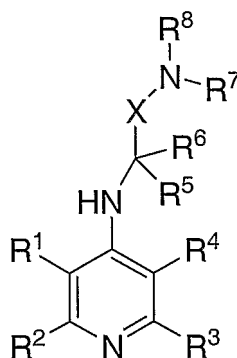
本発明は神経障害性疼痛の治療におけるトリアゾローピリダジン化合物の使用方法に関する。本発明は例えば精神分裂症、不安症、鬱病、双極性障害及びパニック等の精神気分障害の治療や、疼痛、パーキンソン病、認知障害、癲癇、概日リズム障害及び睡眠障害（例えば交代勤務性睡眠障害や時差ぼけ）、薬物常用、薬物乱用、薬物離脱並びに他の疾患の治療におけるトリアゾローピリダジン化合物の使用にも関する。本発明はCaチャンネルの $\alpha_2\delta-1$ サブユニットと選択的に結合する新規トリアゾローピリダジン化合物にも関する。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I) :

【化 1】



10

(I)

[式中、

R¹ は

20

- (a) 水素、
- (b) ハロ、
- (c) -C₀₋₆ アルキル-アリール、
- (d) -C₀₋₆ アルキル-ヘテロアリール、
- (e) 場合により 1、2 又は 3 個のハロ原子で置換された -C₁₋₆ アルキル、
- (f) -C₀₋₆ アルキル-C₃₋₆ シクロアルキル、及び
- (g) -ヘテロ C₀₋₆ アルキルから構成される群から選択され；

R² は

- (a) 水素、
- (b) ハロ、
- (c) -C₀₋₆ アルキル-アリール、
- (d) -C₀₋₆ アルキル-ヘテロアリール、
- (e) 場合により 1、2 又は 3 個のハロ原子で置換された -C₁₋₆ アルキル、
- (f) -C₀₋₆ アルキル-C₃₋₆ シクロアルキル、及び
- (g) -ヘテロ C₀₋₆ アルキルから構成される群から選択されるか；

30

あるいは R¹ と R² は一緒になってこれらが結合している原子と共にフェニルから選択される 0～4 個のヘテロ原子をもつ飽和又は不飽和環を形成し、前記環は場合によりヒドロキシル、ハロ、-C₁₋₆ アルキル、-O-C₁₋₆ アルキル、-NO₂、-CF₃、アリール、ヘテロアリール及びヘテロ C₁₋₆ アルキルから独立して選択される置換基でモノ又はジ置換されており；

40

R³ は

- (a) 水素、
- (b) ハロ、
- (c) -C₀₋₆ アルキル-アリール、
- (d) -C₀₋₆ アルキル-ヘテロアリール、
- (e) 場合により 1、2 又は 3 個のハロ原子で置換された -C₁₋₆ アルキル、
- (f) -C₀₋₆ アルキル-C₃₋₆ シクロアルキル、及び
- (g) -ヘテロ C₀₋₆ アルキルから構成される群から選択され；

R⁴ は

- (a) 水素、

50

(b) ハロ、
 (c) $-C_0 - 6$ アルキル-アリール、
 (d) $-C_0 - 6$ アルキル-ヘテロアリール、
 (e) 場合により 1、2 又は 3 個のハロ原子で置換された $-C_1 - 6$ アルキル、
 (f) $-C_0 - 6$ アルキル- $C_3 - 6$ シクロアルキル、及び
 (g) $-$ ヘテロ $C_0 - 6$ アルキルから構成される群から選択されるか；
 あるいは R^3 と R^4 は一緒になってこれらが結合している原子と共にフェニルから選択される 0～4 個のヘテロ原子をもつ飽和又は不飽和環を形成し、前記環は場合によりヒドロキシル、ハロ、 $-C_1 - 6$ アルキル、 $-O - C_1 - 6$ アルキル、 $-NO_2$ 、 $-CF_3$ 、アリール、ヘテロアリール及びヘテロ $C_1 - 6$ アルキルから独立して選択される置換基でモノ又はジ置換されており；

10

R^5 は

(a) 水素、
 (b) $-C_0 - 6$ アルキル-アリール、
 (c) $-C_0 - 6$ アルキル-ヘテロアリール、
 (d) 場合により 1、2 又は 3 個のハロ原子で置換された $-C_1 - 6$ アルキル、
 (e) $-C_0 - 6$ アルキル- $C_3 - 6$ シクロアルキル、及び
 (f) $-$ ヘテロ $C_0 - 6$ アルキルから構成される群から選択され；
 R^5 の選択肢のうち、(b)、(c)、(d)、(e) 及び (f) は各々場合によりヒドロキシル、ハロ、 $-NO_2$ 及び CF_3 から選択される置換基で置換されており；

20

R^6 は

(a) 水素、
 (b) $-C_1 - 3$ アルキルから構成される群から選択され、
 R^6 の選択肢のうち、(b) は場合によりヒドロキシル、ハロ、 $-NO_2$ 及び CF_3 から選択される置換基で置換されているか；
 あるいは R^5 と R^6 は一緒になってこれらが結合している原子と共にフェニルから選択される 0～4 個のヘテロ原子をもつ飽和又は不飽和環を形成し、前記環は場合によりヒドロキシル、ハロ、 $-C_1 - 6$ アルキル、 $-O - C_1 - 6$ アルキル、 $-NO_2$ 、 $-CF_3$ 、アリール、ヘテロアリール及びヘテロ $C_1 - 6$ アルキルから独立して選択される置換基でモノ又はジ置換されており；

30

R^7 は

(a) 水素、
 (b) $-C_0 - 3$ アルキル-アリール、
 (c) $-C_0 - 3$ アルキル-ヘテロアリール、
 (d) $-C_1 - 6$ アルキル、
 (e) $-C_0 - 3$ アルキル- $C_3 - 6$ シクロアルキル、及び
 (f) $-$ ヘテロ $C_0 - 6$ アルキルから構成される群から選択され；
 R^7 の選択肢のうち、(b)、(c)、(d)、(e) 及び (f) は各々場合によりヒドロキシル、ハロ、 $-NO_2$ 及び CF_3 から選択される置換基で置換されており；

40

R^8 は

(a) 水素、
 (b) $-C_0 - 3$ アルキル-アリール、
 (c) $-C_0 - 3$ アルキル-ヘテロアリール、
 (d) $-C_1 - 6$ アルキル、
 (e) $-C_0 - 3$ アルキル- $C_3 - 6$ シクロアルキル、及び
 (f) $-$ ヘテロ $C_0 - 6$ アルキルから構成される群から選択され；
 R^8 の選択肢のうち、(b)、(c)、(d)、(e) 及び (f) は各々場合によりヒドロキシル、ハロ、 $-NO_2$ 及び CF_3 から選択される置換基で置換されているか；
 あるいは R^6 と R^8 は一緒になってこれらが結合している原子と共にフェニルから選択される 1～4 個のヘテロ原子をもつ飽和又は不飽和環を形成し、前記環は場合によりヒドロ

50

キシル、ハロ、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-O-C_{1-6}$ アルキル、 $-NO_2$ 、 $-CF_3$ 、アリール、ヘテロアリール及びヘテロ C_{1-6} アルキルから独立して選択される置換基でモノ又はジ置換されているか；

あるいは R^7 と R^8 は一緒になってこれらが結合している原子と共にフェニルから選択される0～4個のヘテロ原子をもつ飽和又は不飽和環を形成し、前記環は場合によりヒドロキシル、ハロ、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-O-C_{1-6}$ アルキル、 $-NO_2$ 、 $-CF_3$ 、アリール、ヘテロアリール及びヘテロ C_{1-6} アルキルから独立して選択される置換基でモノ又はジ置換されており；

R^9 は

- (a) C_{1-6} アルキル、
- (b) C_{3-6} シクロアルキル、
- (c) アリール、及び
- (d) ヘテロアリールから構成される群から選択され；

10

Xは

- (a) C_{1-6} アルキレン、
- (b) O、
- (c) S、
- (d) $S(O)_2$ 、
- (e) NR^9 、及び
- (f) C(O)から構成される群から選択され、

20

但し、 R^1 と R^2 又は R^3 と R^4 のいずれかは一緒になって環を形成しなければならない。]の化合物又はそのN-オキシド及び医薬的に許容可能な塩。

【請求項2】

R^1 が

- (a) 水素、
- (b) フェニル又はナフチル、
- (c) 場合により1、2又は3個のハロ原子で置換された $-C_{1-6}$ アルキル、
- (d) $-O-C_{1-6}$ アルキルから構成される群から選択され；

R^2 が

- (a) 水素、
- (b) フェニル又はナフチル、
- (c) 場合により1、2又は3個のハロ原子で置換された $-C_{1-6}$ アルキル、
- (d) $-O-C_{1-6}$ アルキルから構成される群から選択されるか；

30

あるいは R^1 と R^2 が一緒になってこれらが結合している原子と共にフェニル、ナフチル及びシクロヘキシルから選択される環を形成し、前記環は場合によりヒドロキシル、ハロ、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-O-C_{1-6}$ アルキル、 $-NO_2$ 及び $-CF_3$ から独立して選択される置換基でモノ又はジ置換されている請求項1に記載の化合物。

【請求項3】

R^1 と R^2 が一緒になってこれらが結合している原子と共にフェニル、ナフチル及びシクロヘキシルから選択される環を形成し、前記環は場合によりヒドロキシル、ハロ、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-O-C_{1-6}$ アルキル、 $-NO_2$ 及び $-CF_3$ から独立して選択される置換基でモノ又はジ置換されている請求項2に記載の化合物。

40

【請求項4】

R^3 が

- (a) 水素、
- (b) フェニル又はナフチル、
- (c) 場合により1、2又は3個のハロ原子で置換された $-C_{1-6}$ アルキル、
- (d) $-O-C_{1-6}$ アルキルから構成される群から選択され；

R^4 が

- (a) 水素、

50

(b) フェニル、ナフチル又はピリジル、
 (c) 場合により 1、2 又は 3 個のハロ原子で置換された $-C_{1-6}$ アルキル、
 (d) $-O-C_{1-6}$ アルキルから構成される群から選択されるか；
 あるいは R^3 と R^4 が一緒になってこれらが結合している原子と共にフェニル及びシクロヘキシルから選択される環を形成し、前記環は場合によりヒドロキシル、ハロ、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-O-C_{1-6}$ アルキル、 $-NO_2$ 及び $-CF_3$ から独立して選択される置換基でモノ又はジ置換されている請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 5】

R^3 と R^4 が一緒になってこれらが結合している原子と共にフェニル及びシクロヘキシルから選択される環を形成し、前記環は場合によりヒドロキシル、ハロ、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-O-C_{1-6}$ アルキル、 $-NO_2$ 及び $-CF_3$ から独立して選択される置換基でモノ又はジ置換されている請求項 4 に記載の化合物。

10

【請求項 6】

R^5 が

(a) 水素、
 (b) $-C_{1-3}$ アルキル、
 (c) フェニル又はナフチル、
 (d) $-C_{3-6}$ シクロアルキルから構成される群から選択される請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 7】

R^6 が

(a) 水素、
 (b) $-C_{1-3}$ アルキルから構成される群から選択され；

20

R^7 が

(a) 水素、
 (b) $-C_{1-6}$ アルキル、
 (c) $-C_{1-4}$ アルキルフェニルから構成される群から選択され；

R^8 が

(a) 水素、
 (b) $-C_{1-6}$ アルキルから構成される群から選択されるか；

30

あるいは R^6 と R^8 が一緒になってこれらが結合している原子と共に場合によりヒドロキシル、 $-O-C_{1-6}$ アルキル及び $-C_{1-6}$ アルキルから構成される群から選択される置換基でモノ又はジ置換されたピペリジン又はピリジン環を形成するか；

あるいは R^7 と R^8 が一緒になってこれらが結合している原子と共に場合によりヒドロキシル、 $-O-C_{1-6}$ アルキル及び $-C_{1-6}$ アルキルから構成される群から選択される置換基でモノ又はジ置換されたピペリジン、モルホリン、ピリジン、ピラゾール、イミダゾール又はテトラゾール環を形成する請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 8】

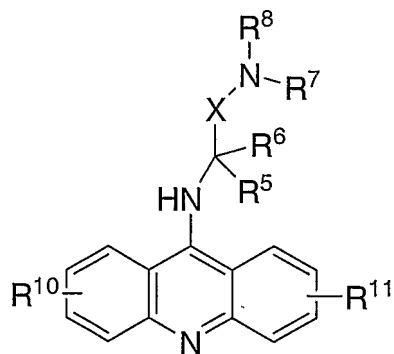
X が $CH_2-CH_2-CH_2$ である請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 9】

式 I I :

40

【化 2】



10

II

〔式中、

 R^5 は

- (a) 水素、
- (b) $-C_{1-3}$ アルキル、
- (c) フェニル又はナフチル、
- (d) $-C_{3-6}$ シクロアルキルから構成される群から選択され；

20

 R^6 は

- (a) 水素、
- (b) $-C_{1-3}$ アルキルであり；

 R^7 は

- (a) 水素、
- (b) $-C_{1-4}$ アルキル、
- (c) $-C_{1-2}$ アルキルフェニルから構成される群から選択され；

 R^8 は $-C_{1-4}$ アルキルであり；

R^{10} 及び R^{11} は各々水素、ヒドロキシル、ハロ、 $-C_{1-3}$ アルキル、 $-O-C_{1-3}$ アルキル、 $-NO_2$ 及び $-CF_3$ から構成される群から選択され；

30

X は $CH_2CH_2CH_2$ である。〕の請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 10】

R^6 が水素である請求項 9 に記載の化合物。

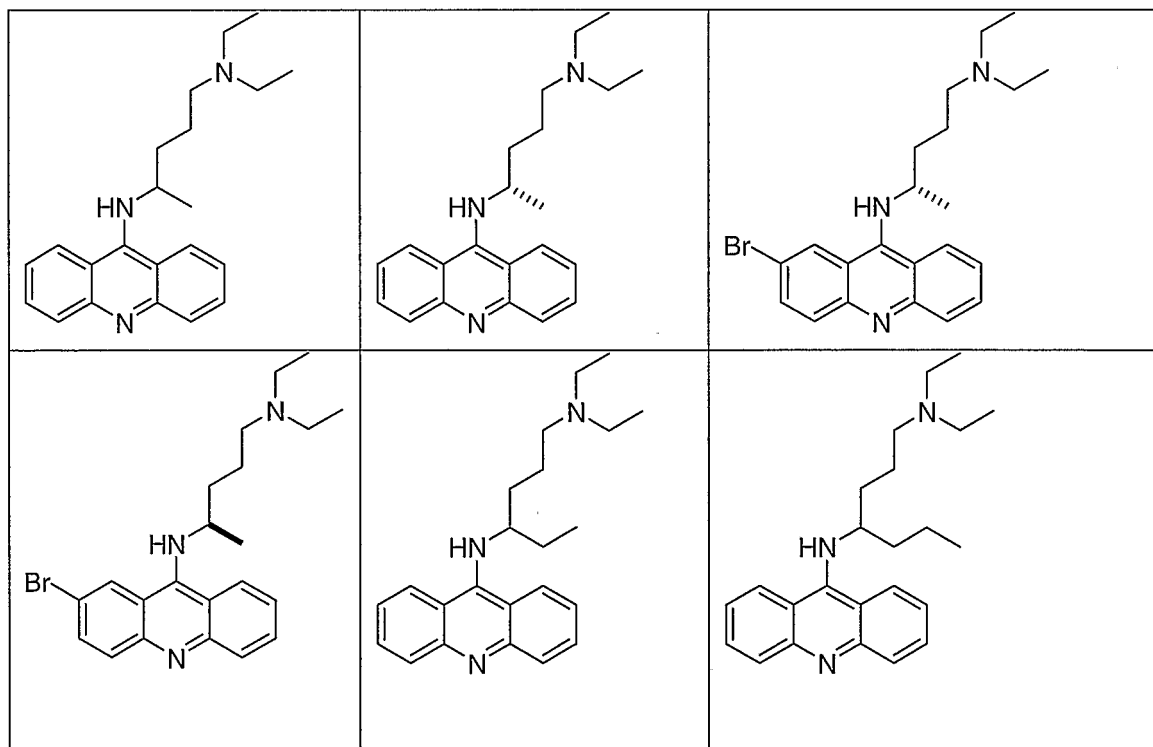
【請求項 11】

R^5 が $-C_{1-3}$ アルキル、フェニル、ナフチル及び $-C_{3-6}$ シクロアルキルから構成される群から選択される請求項 10 に記載の化合物。

【請求項 12】

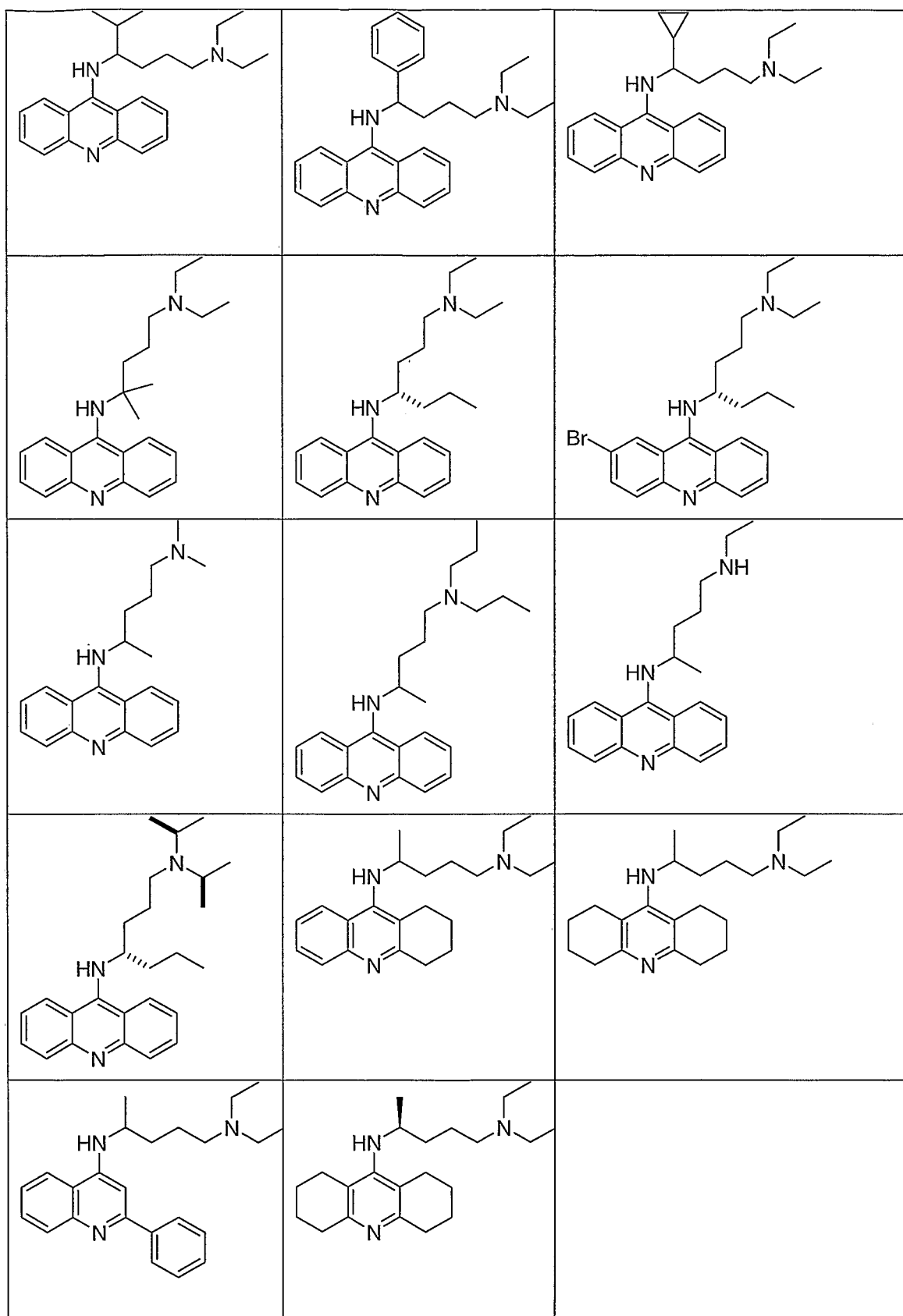
下記化合物：

【化 3】



10

20



10

20

30

40

から構成される群から選択される請求項1に記載の化合物又はその医薬的に許容可能な塩。

【請求項13】

電位作動型カルシウムチャネルの $\alpha_2\delta$ サブユニットの結合により媒介される適応症の治療用医薬組成物であって、治療有効量の請求項1に記載の化合物又はその医薬的に許容可能な塩と、医薬的に許容可能なキャリアーを含有する前記組成物。

50

【請求項 1 4】

i) オピエートアゴニスト、ii) オピエートアンタゴニスト、iii) mGluR5 アンタゴニスト、iv) 5HT 受容体アゴニスト、v) 5HT 受容体アンタゴニスト、vi) ナトリウムチャネルアンタゴニスト、vii) NMDA 受容体アゴニスト、viii) NMDA 受容体アンタゴニスト、ix) COX-2 選択的阻害剤、x) NK1 アンタゴニスト、xi) 非ステロイド抗炎症薬、xii) GABA-A 受容体モジュレーター、xiii) ドーパミンアゴニスト、xiv) ドーパミンアンタゴニスト、xv) 選択的セロトニン再取込み阻害剤、xvi) 三環系抗鬱薬、xvii) ノルエピネフリンモジュレーター、xviii) L-DOPA、xix) ブスピロン、xx) リチウム塩、xxi) バルプロン酸、xxii) ニューロンチン、xxiii) オランザピン、xxiv) ニコチンアゴニスト、xxv) ニコチンアンタゴニスト、xxvi) ムスカリニックアゴニスト、xxvii) ムスカリニックアンタゴニスト、xxviii) 選択的セロトニン及びノルエピネフリン再取込み阻害剤 (SSNRI)、xxix) ヘロイン代用薬、xxx) ジスルフィラム、又は xxxi) アカンプロセートを更に含有する請求項 1 6 に記載の組成物。

【請求項 1 5】

前記ヘロイン代用薬がメタドン、レボ- α -アセチルメタドール、ブプレノルフィン又はナルトレキソンである請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 1 6】

有効量の請求項 1 に記載の化合物を投与する段階を含む神経障害性疼痛の治療方法。 20

【請求項 1 7】

治療有効量又は予防有効量の請求項 1 に記載の化合物又はその医薬的に許容可能な塩を投与する段階を含む疼痛の治療又は予防方法。

【請求項 1 8】

疼痛性障害の治療又は予防方法であって、前記疼痛性障害が急性疼痛、持続性疼痛、慢性疼痛、炎症性疼痛又は神経障害性疼痛であり、治療有効量又は予防有効量の請求項 1 に記載の化合物又はその医薬的に許容可能な塩を投与する段階を含む前記方法。

【請求項 1 9】

治療有効量又は予防有効量の請求項 1 に記載の化合物又はその医薬的に許容可能な塩を投与する段階を含む不安症、鬱病、双極性障害、精神病、薬物離脱、禁煙、記憶喪失、認知障害、痴呆、アルツハイマー病、精神分裂症又はパニックの治療又は予防方法。 30

【請求項 2 0】

治療有効量又は予防有効量の請求項 1 に記載の化合物又はその医薬的に許容可能な塩を投与する段階を含む錐体外路運動機能障害の治療又は予防方法。

【請求項 2 1】

前記錐体外路運動機能障害がパーキンソン病、進行性筋上麻痺、ハンチントン病、ジルドラツレーット症候群又は遅発性ジスキネジーである請求項 2 0 に記載の方法。

【請求項 2 2】

治療有効量又は予防有効量の請求項 1 に記載の化合物又はその医薬的に許容可能な塩を投与する段階を含む不安障害の治療又は予防方法。 40

【請求項 2 3】

前記不安障害がパニック発作、広場恐怖症もしくは特定恐怖症、強迫性障害、心的外傷後ストレス障害、急性ストレス障害、全般性不安障害、摂食障害、物質誘発性不安障害、又は不特定不安障害である請求項 2 2 に記載の方法。

【請求項 2 4】

治療有効量又は予防有効量の請求項 1 に記載の化合物又はその医薬的に許容可能な塩を投与する段階を含む神経障害性疼痛の治療又は予防方法。

【請求項 2 5】

治療有効量又は予防有効量の請求項 1 に記載の化合物又はその医薬的に許容可能な塩を投与する段階を含むパーキンソン病の治療又は予防方法。 50

【請求項 26】

治療有効量又は予防有効量の請求項 1 に記載の化合物又はその医薬的に許容可能な塩を投与する段階を含む鬱病の治療又は予防方法。

【請求項 27】

治療有効量又は予防有効量の請求項 1 に記載の化合物又はその医薬的に許容可能な塩を投与する段階を含む癲癇の治療又は予防方法。

【請求項 28】

治療有効量又は予防有効量の請求項 1 に記載の化合物又はその医薬的に許容可能な塩を投与する段階を含む炎症性疼痛の治療又は予防方法。

【請求項 29】

治療有効量又は予防有効量の請求項 1 に記載の化合物又はその医薬的に許容可能な塩を投与する段階を含む認知障害の治療又は予防方法。

【請求項 30】

治療有効量又は予防有効量の請求項 1 に記載の化合物又はその医薬的に許容可能な塩を投与する段階を含む薬物常用、薬物乱用及び薬物離脱の治療又は予防方法。

【請求項 31】

治療有効量又は予防有効量の請求項 1 に記載の化合物又はその医薬的に許容可能な塩を投与する段階を含む双極性障害の治療又は予防方法。

【請求項 32】

治療有効量又は予防有効量の請求項 1 に記載の化合物又はその医薬的に許容可能な塩を投与する段階を含む概日リズム及び睡眠障害の治療又は予防方法。

【請求項 33】

概日リズム及び睡眠障害が交代勤務性睡眠障害又は時差ぼけである請求項 32 に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明はピリジン-4-イルアミン化合物とその使用方法に関する。特に、本発明は神経障害性疼痛の治療におけるピリジン-4-イルアミン化合物の使用する方法に関する。

【背景技術】

【0002】

哺乳動物神経系における神経伝達を含む多くの生理的プロセスの主要なメカニズムは電位作動型カルシウムチャネル（「VGCC」）（電圧感受性カルシウムチャネル（「VSCC」）とも言う）の開閉である。このような VGCC は $\alpha 1$ や $\alpha 2$ 等のサブユニットクラスの集合により形成される。 $\alpha 2$ クラスの 1 つのサブユニットは $\alpha_2 \delta$ サブユニットである。カルシウムチャネルの活性は成分サブユニットの活性により調節することができる。例えば、GABA ペンチンは $\alpha_2 \delta$ サブユニットと高い親和性で結合することが知られている。この $\alpha_2 \delta$ 蛋白質の 4 種類のアイソフォームが知られており、GABA ペンチンはこれらのうちの 2 種類（ $\alpha_2 \delta - 1$ 及び $\alpha_2 \delta - 2$ ）と高い親和性で結合する。GABA ペンチンの効力と副作用に関与するこれらの 2 種類の活性の相対的な重要性は不明である。電位作動型カルシウムチャネルの $\alpha_2 \delta$ サブユニットと高親和性結合を示す化合物は例えば神経障害性疼痛の治療に有効であることが示されている。J. Biol. Chem., 271 (10): 5768-5776 (1996) 及び J. Med. Chem., 41: 1838-1845 (1998) 参照。しかし、一方のアイソフォームがチャネル調節の制御力が大きく、他方が小さいならば、制御力が大きいアイソフォームに感受性の化合物のほうが有効であり、副作用が少ないと思われる。

【0003】

従って、電位作動型カルシウムチャネルの $\alpha_2 \delta$ サブユニットと高親和性結合を示し、神経障害性疼痛の治療における新規薬剤を提供する他の化合物を同定することが望ましい。更に、このような化合物は例えば、精神分裂症、不安症、鬱病、双極性障害及びパニッ

10

20

30

40

50

ク等の精神気分障害の治療や、疼痛、パーキンソン病、認知障害、癲癇、概日リズム障害及び睡眠障害（例えば交代勤務性睡眠障害や時差ぼけ）、薬物常用、薬物乱用、薬物離脱並びに他の疾患の治療にも有用であると思われる。

【0004】

国際特許公開WO 01/88101は $\alpha_2 \delta_2$ カルシウムチャネルサブユニットの発現用細胞株を記載している。

【0005】

MM. J. Duflosら, Tetrahedron Lett., 3453-3454 (1973) には6-メチル-6H-ピロロ[3, 4-d]ピリダジンが記載されている。R. Ripsら, J. Org. Chem., 24: 551-554 (1959) には1, 4, 5, 7-テトラメチル-6-フェニル-6H-ピロロ[3, 4-d]ピリダジン、1, 4, 5-トリメチル-6, 7-ジフェニル-6H-ピロロ[3, 4-d]ピリダジン、5, 7-ジメチル-1, 4, 6-トリフェニル-6H-ピロロ[3, 4-d]ピリダジン、5-メチル-1, 4, 6, 7-テトラフェニル-6H-ピロロ[3, 4-d]ピリダジン、1, 4-ビス-(4-メトキシフェニル)-5, 7-ジメチル-6-フェニル-6H-ピロロ[3, 4-d]ピリダジン、1, 4-ビス-(4-メトキシフェニル)-5-メチル-6, 7-ジフェニル-6H-ピロロ[3, 4-d]ピリダジン、及び1, 4-ジエチル-5, 7-ジメチル-6-フェニル-6H-ピロロ[3, 4-d]ピリダジンが記載されている。W. L. Mosby, J. Chem. Soc., 3997-4003 (1957) には1, 4, 5, 7-テトラメチル-6H-ピロロ[3, 4-d]ピリダジン、N-(1, 4, 5, 7-テトラメチル-ピロロ[3, 4-d]ピリダジン-6-イル)-ベンズアミド、1, 4, 5, 7-テトラメチル-ピロロ[3, 4-d]ピリダジン-6-イルアミンピクリン酸塩、及び1, 4, 5, 7-テトラメチル-ピロロ[3, 4-d]ピリダジン-6-イルアミンが記載されている。R. Ripsら, J. Org. Chem., 24: 372-374 (1959) には5, 7-ジメチル-6-フェニル-6H-ピロロ[3, 4-d]ピリダジンが記載されている。

【0006】

F. Fuentes-Rodriguezら, J. Chem. Res. Miniprint, 11: 2901-2914 (1987) には5, 7-ジメチル-2-フェナシル-6H-ピロロ[3, 4-d]ピリダジニウムブロミド(5, 7-ジメチル-2-(2-オキソ-2-フェニルエチル)-6H-ピロロ[3, 4-d]ピリダジン-2-イウムブロミドとも言う)と2-(2-メトキシカルボニルビニル)-5, 7-ジメチル-6H-ピロロ[3, 4-d]ピリダジニウムテトラフロボレートが記載されている。T. Hernandezら, J. Chem. Soc., Perkins Trans., 1: 899-902 (1985) とF. F. Rodriguezら, J. Chem. Res. Miniprint, 11: 3001-3001 (1987) には5, 7-ジフェニル-6H-ピロロ[3, 4-d]ピリダジンが記載されている。T. Hernandezら, J. Chem. Soc., Perkin Trans., 1: 899-902 (1985)、F. Fuentes-Rodriguezら, J. Chem. Res. Miniprint, 11: 2901-2914 (1987)、及びR. von Kreherら, Agnew Chem., 82: 958 (1970) には5, 6, 7-トリメチル-6H-ピロロ[3, 4-d]ピリダジンが記載されている。

【0007】

T. Uchidaら, J. Heterocycl. Chem., 15: 1303-1307 (1978) には1, 4-ジフェニル-7, 8, 9, 10-テトラヒドロピリダジノ[4, 5-a]インドリジン(1, 4-ジフェニル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-2, 3, 8a-トリアザフルオレンとも言う)と5-メチル-1, 4-ジフェニル-7, 8, 9, 10-テトラヒドロピリダジノ[4, 5-a]インドリジン(9-メチル-1, 4-ジフェニル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-2, 3, 8a-トリアザフルオレンとも言う)が記載されている。T. Uchidaら, J. Heterocycl. C

hem. , 15 : 241-248 (1978) には6-ベンジル-1, 4-ジフェニル-5-p-トリル-6H-ピロロ [3, 4-d] ピリダジン、6-ベンジル-5-(2-クロロフェニル)-1, 4-ジフェニル-6H-ピロロ [3, 4-d] ピリダジン、1, 4, 5, 6, 7-ペンタフェニル-6H-ピロロ [3, 4-d] ピリダジン、6, 7, 10, 11-テトラフェニル-ピリダジノ [4', 5' : 3, 4] ピロロ [1, 2-a] キノキサリン (6, 7, 10, 11-テトラフェニル-5, 8, 9, 11a-テトラアザ-ベンゾ [a] フルオレンとも言う)、11-(4-ニトロフェニル)-6, 7, 10-トリフェニル-ピリダジノ [4', 5' : 3, 4] ピロロ [1, 2-a] キノキサリン (11-(4-ニトロフェニル)-6, 7, 10-トリフェニル-5, 8, 9, 11a-テトラアザ-ベンゾ [a] フルオレンとも言う)、及び6-ベンジル-1, 4, 5-トリフェニル-6H-ピロロ [3, 4-d] ピリダジンが記載されている。

10

【0008】

K. T. Pottersら, J. Org. Chem. , 42 : 1639-1644 (1977) には9, 12-ジフェニル-ピリダジノ [4', 5' : 3, 4] ピロロ [2, 1-a] イソキノリン、5-メチルスルファニル-1, 4, 6, 7-テトラフェニル-6H-ピロロ [3, 4-d] ピリダジン、及び1, 4, 6, 7-テトラフェニル-6H-ピロロ [3, 4-d] ピリダジン-5-カルボン酸エチルエステルが記載されている。K. T. Pottersら, J. Org. Chem. , 44 : 977-979 (1979) には7, 10-ジフェニル-ピリダジノ [4', 5' : 3, 4] ピロロ [1, 2-a] キノリンと11, 14-ジフェニル-ピリダジノ [4', 5' : 3, 4] ピロロ [1, 2-f] フェナントリジン (9, 12-ジフェニル-10, 11, 13a-トリアザインデノ [1, 2-l] フェナントレンとも言う) が記載されている。

20

【0009】

Kumashiroら, Nippon Kagaku Zasshi. , 82 : 1072-1074 (1961) には1-オキソ-7-オキシ-6b, 11b-ジヒドロ (ピリダジノ [4', 5'-c] -ピロロ) [2, 1-c] ベンゾオキサジン-1, 4 (11-ヒドロキシ-5-オキサ-8, 9, 11a-トリアザ-ベンゾ [a] フルオレン-6-オンとも言う) が記載されている。M. Noguchiら, J. Heterocycl. Chem. , 22 : 1049-1053 (1985) には10-メチル-1, 4-ジフェニル-8, 9-ジヒドロ-7H-ベンゾ (f) ピリダジノ [4, 5-a] シクロ [3. 3. 2] アジンと11-メチル-1, 4-ジフェニル-7, 8, 9, 10-テトラヒドロシクロヘプタ (f) ピリダジノ [4, 5-a] シクロ [3. 3. 2] アジンが記載されている。

30

【0010】

S. Inelら, Tetrahedron, 40 : 3979-3986 (1984) には1, 4-ジクロロ-5, 6, 7-トリメチル-6H-ピロロ [3, 4-d] ピリダジン、1-クロロ-4-エトキシ-5, 6, 7-トリメチル-6H-ピロロ [3, 4-d] ピリダジン、1-クロロ-5, 6, 7-トリメチル-6H-ピロロ [3, 4-d] ピリダジニウムクロリド、1-エトキシ-2, 5, 6, 7-テトラメチル-6H-ピロロ [3, 4-d] ピリダジニウムテトラフルオロボレート、1-エトキシ-5, 6, 7-トリメチル-2H, 6H-ピロロ [3, 4-d] ピリダジニウムテトラフルオロボレート、1-エトキシ-3-エチル-5, 6, 7-トリメチル-6H-ピロロ [3, 4-d] ピリダジニウムテトラフルオロボレート、及び1-エトキシ-5, 6, 7-トリメチル-6H-ピロロ [3, 4-d] ピリダジンが記載されている。

40

【0011】

K. Matsumotoら, J. Heterocycl. Chem. , 25 : 1793-1801 (1988) には5-シアノ-1, 4-ジメチルピリダジノ [4, 5-a] インドリジン (1, 4-ジメチル-2, 3, 8a-トリアザ-フルオレン-9-カルボニトリルとも言う)、1, 4-ジメチル-6-フェニル-2, 3, 8a-トリアザ-フルオレン-9-カルボニトリル、6-ベンゾリル-1, 4-ジメチル-2, 3, 8a-トリアザ

50

ーフルオレンー9-カルボニトリル、6-ベンジル-1, 4-ジフェニル-2, 3, 8a-
 ートリアザーフルオレンー9-カルボニトリル、及び1, 4, 6-トリメチル-2, 3,
 8a-ートリアザーフルオレンー9-カルボニトリルが記載されている。K. Matsumotoら, J. Heterocycl. Chem., 25:1793-1801 (1988)とK. Matsumotoら, Heterocycles, 20:1525-1529 (1983)には5-シアノ-1, 4-ジフェニルピリダジノ [4, 5-a] インドリジン (1, 4-ジフェニル-2, 3, 8a-ートリアザーフルオレンー9-カルボニトリルとも言う) が記載されている。K. Matsumotoら, J. Heterocycl. Chem., 25:1793-1801 (1988)、K. Matsumotoら, Heterocycles, 34:2239-2242 (1992)、K. Matsumotoら, Heterocycles, 20:1525-1529 (1983)、及びK. Matsumotoら, Can. J. Chem., 71:529-533 (1993)には6-メチル-1, 4-ジフェニル-2, 3, 8a-ートリアザーフルオレンー9-カルボニトリル、6-ベンゾイル-1, 4-ジフェニル-2, 3, 8a-ートリアザーフルオレンー9-カルボニトリル、及び1, 4, 6-トリフェニル-2, 3, 8a-ートリアザーフルオレンー9-カルボニトリルが記載されている。K. Matsumotoら, Heterocycles, 34:2239-2242 (1992)とK. Matsumotoら, Can. J. Chem., 71:529-533 (1993)には5, 7-ジメチル-1, 4-ジフェニル-2, 3, 8a-ートリアザーフルオレンー9-カルボニトリルと9, 12-ジフェニル-ピリダジノ [4', 5': 3, 4] ピロロ [2, 1-a] イソキノリン-8-カルボニトリルが記載されている。

10

20

30

【0012】

I. A. Chaudhryら, Aust. J. Chem., 35:1185-11201 (1982)には3, 12, 13, 17-テトラメチル-7², 7³-ジアザベンゾ [g] ポルフィリン-2, 18-ジプロピオン酸ジメチルが記載されている。W. Lose lら, Chem. Ber., 118:413-427 (1985)には5, 6-ジヒドロ-2, 3-ジメトキシピリダジノ [4', 5': 3, 4] ピロロ [2, 1-a] イソキノリン-9-オール、5, 6-ジヒドロ-2, 3-ジメトキシピリダジノ [4', 5': 3, 4] ピロロ [2, 1-a] イソキノリン-9-オール塩酸塩、及び3-メチル-6, 9-ジフェニルチアゾロ [3', 2': 1, 2] ピロロ [3, 4-d] ピリジン (1-メチル-4, 7-ジフェニル-3-チア-5, 6, 8a-ートリアザーシクロペンタ [a] インデンとも言う) が記載されている。N. Abeら, Bull. Chem. Soc. Japan, 55:200-203 (1982)には1, 4-ジフェニルピリダジノ [4', 5': 3, 4] ピロロ [2, 1-b] ベンゾチアゾール (1, 4-ジフェニル-5-チア-2, 3, 9b-ートリアザーインデノ [2, 1-a] インデンとも言う) が記載されている。

40

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0013】

しかし、電位作動型カルシウムチャネルの $\alpha_2\delta$ サブユニットと高親和性結合、特に選択的結合を示し、神経障害性疼痛に加え、例えば、精神分裂症、不安症、鬱病、双極性障害及びパニック等の精神気分障害の治療や、疼痛、パーキンソン病、認知障害、癲癇、概日リズム障害及び睡眠障害 (例えば交代勤務性睡眠障害や時差ぼけ)、薬物常用、薬物乱用、薬物離脱並びに他の疾患の治療における新規薬剤を提供するピリジン-4-イルアミン化合物を同定することが必要である。

40

【0014】

本発明は神経障害性疼痛の治療におけるピリジン-4-イルアミン化合物の使用方法に関する。本発明は例えば精神分裂症、不安症、鬱病、双極性障害及びパニック等の精神気分障害の治療や、疼痛、パーキンソン病、認知障害、癲癇、概日リズム障害及び睡眠障害 (例えば交代勤務性睡眠障害や時差ぼけ)、薬物常用、薬物乱用、薬物離脱並びに他の疾

50

患の治療におけるピリジン-4-イルアミン化合物の使用にも関する。本発明はCaチャネルの $\alpha_2\delta-1$ サブユニットと選択的に結合する新規ピリジン-4-イルアミン化合物にも関する。

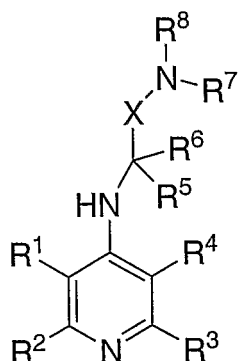
【課題を解決するための手段】

【0015】

1側面において本発明は式(I)：

【0016】

【化4】



(I)

10

20

[式中、

R^1 は

- (a) 水素、
- (b) ハロ、
- (c) $-C_{0-6}$ アルキル-アリール、
- (d) $-C_{0-6}$ アルキル-ヘテロアリール、
- (e) 場合により1、2又は3個のハロ原子で置換された $-C_{1-6}$ アルキル、
- (f) $-C_{0-6}$ アルキル- C_{3-6} シクロアルキル、及び
- (g) $-$ ヘテロ C_{0-6} アルキルから構成される群から選択され；

30

R^2 は

- (a) 水素、
- (b) ハロ、
- (c) $-C_{0-6}$ アルキル-アリール、
- (d) $-C_{0-6}$ アルキル-ヘテロアリール、
- (e) 場合により1、2又は3個のハロ原子で置換された $-C_{1-6}$ アルキル、
- (f) $-C_{0-6}$ アルキル- C_{3-6} シクロアルキル、及び
- (g) $-$ ヘテロ C_{0-6} アルキルから構成される群から選択されるか；

あるいは R^1 と R^2 は一緒になってこれらが結合している原子と共にフェニルから選択される0~4個のヘテロ原子をもつ飽和又は不飽和環を形成し、前記環は場合によりヒドロキシル、ハロ、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-O-C_{1-6}$ アルキル、 $-NO_2$ 、 $-CF_3$ 、アリール、ヘテロアリール及びヘテロ C_{1-6} アルキルから独立して選択される置換基でモノ又はジ置換されており；

40

R^3 は

- (a) 水素、
- (b) ハロ、
- (c) $-C_{0-6}$ アルキル-アリール、
- (d) $-C_{0-6}$ アルキル-ヘテロアリール、
- (e) 場合により1、2又は3個のハロ原子で置換された $-C_{1-6}$ アルキル、
- (f) $-C_{0-6}$ アルキル- C_{3-6} シクロアルキル、及び

50

(g) -ヘテロ C_{0-6} アルキルから構成される群から選択され；

R^4 は

- (a) 水素、
- (b) ハロ、
- (c) - C_{0-6} アルキル-アリール、
- (d) - C_{0-6} アルキル-ヘテロアリール、
- (e) 場合により 1、2 又は 3 個のハロ原子で置換された - C_{1-6} アルキル、
- (f) - C_{0-6} アルキル- C_{3-6} シクロアルキル、及び
- (g) -ヘテロ C_{0-6} アルキルから構成される群から選択されるか；

あるいは R^3 と R^4 は一緒になってこれらが結合している原子と共にフェニルから選択される 0～4 個のヘテロ原子をもつ飽和又は不飽和環を形成し、前記環は場合によりヒドロキシル、ハロ、- C_{1-6} アルキル、-O- C_{1-6} アルキル、-NO₂、-CF₃、アリール、ヘテロアリール及びヘテロ C_{1-6} アルキルから独立して選択される置換基でモノ又はジ置換されており；

R^5 は

- (a) 水素、
- (b) - C_{0-6} アルキル-アリール、
- (c) - C_{0-6} アルキル-ヘテロアリール、
- (d) 場合により 1、2 又は 3 個のハロ原子で置換された - C_{1-6} アルキル、
- (e) - C_{0-6} アルキル- C_{3-6} シクロアルキル、及び
- (f) -ヘテロ C_{0-6} アルキルから構成される群から選択され；

R^5 の選択肢のうち、(b)、(c)、(d)、(e) 及び (f) は各々場合によりヒドロキシル、ハロ、-NO₂ 及び CF₃ から選択される置換基で置換されており；

R^6 は

- (a) 水素、
- (b) - C_{1-3} アルキルから構成される群から選択され、

R^6 の選択肢のうち、(b) は場合によりヒドロキシル、ハロ、-NO₂ 及び CF₃ から選択される置換基で置換されているか；

あるいは R^5 と R^6 は一緒になってこれらが結合している原子と共にフェニルから選択される 0～4 個のヘテロ原子をもつ飽和又は不飽和環を形成し、前記環は場合によりヒドロキシル、ハロ、- C_{1-6} アルキル、-O- C_{1-6} アルキル、-NO₂、-CF₃、アリール、ヘテロアリール及びヘテロ C_{1-6} アルキルから独立して選択される置換基でモノ又はジ置換されており；

R^7 は

- (a) 水素、
- (b) - C_{0-3} アルキル-アリール、
- (c) - C_{0-3} アルキル-ヘテロアリール、
- (d) - C_{1-6} アルキル、
- (e) - C_{0-3} アルキル- C_{3-6} シクロアルキル、及び
- (f) -ヘテロ C_{0-6} アルキルから構成される群から選択され；

R^7 の選択肢のうち、(b)、(c)、(d)、(e) 及び (f) は各々場合によりヒドロキシル、ハロ、-NO₂ 及び CF₃ から選択される置換基で置換されており；

R^8 は

- (a) 水素、
- (b) - C_{0-3} アルキル-アリール、
- (c) - C_{0-3} アルキル-ヘテロアリール、
- (d) - C_{1-6} アルキル、
- (e) - C_{0-3} アルキル- C_{3-6} シクロアルキル、及び
- (f) -ヘテロ C_{0-6} アルキルから構成される群から選択され；

R^8 の選択肢のうち、(b)、(c)、(d)、(e) 及び (f) は各々場合によりヒド 50

ロキシル、ハロ、 $-\text{NO}_2$ 及び CF_3 から選択される置換基で置換されているか；

あるいは R^6 と R^8 は一緒になってこれらが結合している原子と共にフェニルから選択される 1～4 個のヘテロ原子をもつ飽和又は不飽和環を形成し、前記環は場合によりヒドロキシル、ハロ、 $-\text{C}_{1-6}$ アルキル、 $-\text{O}-\text{C}_{1-6}$ アルキル、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CF}_3$ 、アリール、ヘテロアリール及びヘテロ C_{1-6} アルキルから独立して選択される置換基でモノ又はジ置換されているか；

あるいは R^7 と R^8 は一緒になってこれらが結合している原子と共にフェニルから選択される 0～4 個のヘテロ原子をもつ飽和又は不飽和環を形成し、前記環は場合によりヒドロキシル、ハロ、 $-\text{C}_{1-6}$ アルキル、 $-\text{O}-\text{C}_{1-6}$ アルキル、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CF}_3$ 、アリール、ヘテロアリール及びヘテロ C_{1-6} アルキルから独立して選択される置換基でモノ又はジ置換されており；

10

R^9 は

- (a) C_{1-6} アルキル、
- (b) C_{3-6} シクロアルキル、
- (c) アリール、及び
- (d) ヘテロアリールから構成される群から選択され；

X は

- (a) C_{1-6} アルキレン、
- (b) O、
- (c) S、
- (d) $\text{S}(\text{O})_2$ 、
- (e) NR^9 、及び
- (f) $\text{C}(\text{O})$ から構成される群から選択され、

20

但し、 R^1 と R^2 又は R^3 と R^4 のいずれかは一緒になって環を形成しなければならない。] の化合物又はその N-オキシド及び医薬的に許容可能な塩に関する。

【0017】

この態様には、

R^1 が

- (a) 水素、
- (b) フェニル又はナフチル、
- (c) 場合により 1、2 又は 3 個のハロ原子で置換された $-\text{C}_{1-6}$ アルキル、
- (d) $-\text{O}-\text{C}_{1-6}$ アルキルから構成される群から選択され；

30

R^2 が

- (a) 水素、
- (b) フェニル又はナフチル、
- (c) 場合により 1、2 又は 3 個のハロ原子で置換された $-\text{C}_{1-6}$ アルキル、
- (d) $-\text{O}-\text{C}_{1-6}$ アルキルから構成される群から選択されるか；

あるいは R^1 と R^2 が一緒になってこれらが結合している原子と共にフェニル、ナフチル及びシクロヘキシルから選択される環を形成し、前記環は場合によりヒドロキシル、ハロ、 $-\text{C}_{1-6}$ アルキル、 $-\text{O}-\text{C}_{1-6}$ アルキル、 $-\text{NO}_2$ 及び $-\text{CF}_3$ から独立して選択される置換基でモノ又はジ置換されている属が含まれる。

40

【0018】

この属には、 R^1 と R^2 が一緒になってこれらが結合している原子と共にフェニル、ナフチル及びシクロヘキシルから選択される環を形成し、前記環は場合によりヒドロキシル、ハロ、 $-\text{C}_{1-6}$ アルキル、 $-\text{O}-\text{C}_{1-6}$ アルキル、 $-\text{NO}_2$ 及び $-\text{CF}_3$ から独立して選択される置換基でモノ又はジ置換されている亜属が含まれる。

【0019】

この態様には、

R^3 が

- (a) 水素、

50

- (b) フェニル又はナフチル、
- (c) 場合により 1、2 又は 3 個のハロ原子で置換された $-C_{1-6}$ アルキル、
- (d) $-O-C_{1-6}$ アルキルから構成される群から選択され；

R^4 が

- (a) 水素、
- (b) フェニル、ナフチル又はピリジル、
- (c) 場合により 1、2 又は 3 個のハロ原子で置換された $-C_{1-6}$ アルキル、
- (d) $-O-C_{1-6}$ アルキルから構成される群から選択されるか；

あるいは R^3 と R^4 が一緒になってこれらが結合している原子と共にフェニル及びシクロヘキシルから選択される環を形成し、前記環は場合によりヒドロキシル、ハロ、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-O-C_{1-6}$ アルキル、 $-NO_2$ 及び $-CF_3$ から独立して選択される置換基でモノ又はジ置換されている別の属が含まれる。 10

【0020】

この属には、 R^3 と R^4 が一緒になってこれらが結合している原子と共にフェニル及びシクロヘキシルから選択される環を形成し、前記環は場合によりヒドロキシル、ハロ、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-O-C_{1-6}$ アルキル、 $-NO_2$ 及び $-CF_3$ から独立して選択される置換基でモノ又はジ置換されている垂属が含まれる。

【0021】

この態様には、

R^5 が

- (a) 水素、
- (b) $-C_{1-3}$ アルキル、
- (c) フェニル又はナフチル、
- (d) $-C_{3-6}$ シクロアルキルから構成される群から選択される別の属が含まれる。

【0022】

この態様には、

R^6 が

- (a) 水素、
- (b) $-C_{1-3}$ アルキルから構成される群から選択される別の属が含まれる。

【0023】

この態様には、

R^7 が

- (a) 水素、
- (b) $-C_{1-6}$ アルキル、
- (c) $-C_{1-4}$ アルキルフェニルから構成される群から選択される別の属が含まれる。

【0024】

この態様には、

R^8 が

- (a) 水素、
- (b) $-C_{1-6}$ アルキルから構成される群から選択される属が含まれる。

【0025】

この態様には、X が $CH_2-CH_2-CH_2$ である別の属が含まれる。

【0026】

この態様には、式 I I :

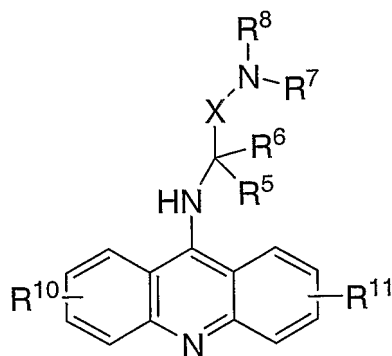
【0027】

20

30

40

【化 5】



II

10

20

30

40

50

〔式中、

 R^5 は

- (a) 水素、
- (b) $-C_{1-3}$ アルキル、
- (c) フェニル又はナフチル、
- (d) $-C_{3-6}$ シクロアルキルから構成される群から選択され；

 R^6 は

- (a) 水素、
- (b) $-C_{1-3}$ アルキルであり；

 R^7 は

- (a) 水素、
- (b) $-C_{1-4}$ アルキル、
- (c) $-C_{1-2}$ アルキルフェニルから構成される群から選択され；

 R^8 は $-C_{1-4}$ アルキルであり；

R^{10} 及び R^{11} は各々水素、ヒドロキシル、ハロ、 $-C_{1-3}$ アルキル、 $-O-C_{1-3}$ アルキル、 $-NO_2$ 及び $-CF_3$ から構成される群から選択され；

Xは $CH_2CH_2CH_2$ である。〕の化合物の属が含まれる。

【0028】

この属には、 R^6 が水素である亜属が含まれる。

【0029】

この亜属には、 R^5 が $-C_{1-3}$ アルキル、フェニル、ナフチル及び $-C_{3-6}$ シクロアルキルから構成される群から選択されるクラスが含まれる。

【0030】

本明細書で使用する「アルキル」及び「アル」で始まる他の基（例えばアルコキシ、アルカノイル、アルケニル、アルキニル等）は直鎖でも分枝鎖でもその組合せでもよい炭素鎖を意味する。アルキル基の例としてはメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、sec-及びtert-ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル等が挙げられる。「アルケニル」、「アルキニル」等の用語は少なくとも1個の不飽和C-C結合を含む炭素鎖を意味する。

【0031】

「シクロアルキル」なる用語はヘテロ原子を含まない炭素環を意味し、一、二及び三環式飽和炭素環や縮合環系が挙げられる。このような縮合環系は1個の部分的又は完全に不飽和の環を含むことができる（例えばベンゼン環を含み、ベンゾ縮合炭素環等の縮合環系を形成する。）。シクロアルキルとしてはこのような縮合環系（例えばスピロ縮合環系）が挙げられる。シクロアルキルの例としてはシクロプロピル、シクロブチル、シクロペン

チル、シクロヘキシル、デカヒドロナフタレン、アダマンタン、インダニル、インデニル、フルオレニル、1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン等が挙げられる。同様に、「シクロアルケニル」はヘテロ原子を含まず且つ少なくとも1個の非芳香族C-C二重結合を含む炭素環を意味し、一、二及び三環式部分飽和炭素環やベンゾ縮合シクロアルケン類が挙げられる。シクロアルケニルの例としてはシクロヘキセニル、インデニル等が挙げられる。

【0032】

「アリール」なる用語は単環又は相互に縮合した多環である芳香族置換基を意味する。多環から形成される場合には、成分環の少なくとも1個は芳香族である。好適アリール置換基はフェニル基とナフチル基である。

10

【0033】

「シクロアルキルオキシ」なる用語は特に指定しない限り短いC₁₋₂アルキル部分によりオキシ結合原子に結合したシクロアルキル基を意味する。

【0034】

「C₀₋₆アルキル」なる用語は6、5、4、3、2、1個の炭素原子を含むか、又は炭素原子を含まないアルキルを意味する。炭素原子を含まないアルキルはアルキルが末端基である場合には水素原子置換基であり、アルキルが架橋基である場合には直接結合である。

【0035】

「ヘテロ」なる用語は特に指定しない限り1個以上のO、S、又はN原子を意味する。例えば、ヘテロシクロアルキルとヘテロアリールは環内に1個以上のO、S、又はN原子（このような原子の混合物も含む。）を含む環系を意味する。ヘテロ原子は環炭素原子に置換する。従って、例えばヘテロシクロC₅アルキルは4~0個の炭素原子を含む5員環である。ヘテロアリールの例としてはピリジニル、キノリニル、イソキノリニル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、キノキサリニル、フリル、ベンゾフリル、ジベンゾフリル、チエニル、ベンゾチエニル、ピロリル、インドリル、ピラゾリル、インダゾリル、オキサゾリル、ベンゾオキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、ベンゾチアゾリル、イソチアゾリル、イミダゾリル、ベンゾイミダゾリル、オキサジアゾリル、チアジチアゾリル、トリアゾリル、及びテトラゾリルが挙げられる。ヘテロシクロアルキルの例としてはアゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、テトラヒドロフラニル、イミダゾリニル、ピロリジン-2-オン、ピペリジン-2-オン、及びチオモルホリニルが挙げられる。

20

30

【0036】

「ヘテロC₀₋₄アルキル」なる用語は3、2、1個の炭素原子を含むか又は炭素原子を含まないヘテロアルキルを意味する。但し、少なくとも1個のヘテロ原子が存在していなければならない。従って、例えば炭素原子をもたず且つ1個のN原子をもつヘテロC₀₋₄アルキルは架橋基の場合には-NH-であり、末端基の場合には-NH₂である。O又はSヘテロ原子についても同様の架橋基又は末端基であることは明白である。

【0037】

「アミン」なる用語は特に指定しない限りC₀₋₆アルキルで置換された第1級、第2級及び第3級アミンを意味する。

40

【0038】

「カルボニル」なる用語は特に指定しない限りカルボニルが末端基である場合にはC₀₋₆アルキル置換基を意味する。

【0039】

「ハロゲン」なる用語はフッ素、塩素、臭素及びヨウ素原子を意味する。

【0040】

「場合により置換」なる用語は置換されている場合とされていない場合の両方があることを意味する。従って、例えば場合により置換されたアリールとはペンタフルオロフェニル又はフェニル環を表すことができる。更に、場合により置換された多重部分、例えばア

50

ルキルアリールはアルキル基とアリール基が場合により置換されていることを意味する。多重部分の一部のみが場合により置換されている場合には特に「アリールが場合によりハロゲン又はヒドロキシルで置換されたアルキルアリール」のように言う。

【0041】

本明細書に記載する化合物は1個以上の二重結合を含み、従ってシス／トランス異性体及び他の構造異性体とすることができる。本発明はこれらの可能な全異性体とこれらの異性体の混合物を含む。

【0042】

本明細書に記載する化合物は1個以上の不斉中心を含むことができ、従ってジアステレオマー及び光学異性体があり得る。本発明はこれらの可能な全ジアステレオマーとそのラセミ混合物、その実質的に純粋な分解されたエナンチオマー、可能な全幾何異性体及びその医薬的に許容可能な塩を含む。上記式Iは所定位置の明確な空間配置を示していない。本発明は式Iの全立体異性体とその医薬的に許容可能な塩を含む。更に、立体異性体の混合物と単離された特定立体異性体も含む。このような化合物を製造するために使用される合成工程の過程や、当業者に公知のラセミ化又はエピマー化工程を使用する際には、このような工程の生成物が立体異性体の混合物となる可能性がある。

10

【0043】

「医薬的に許容可能な塩」なる用語は医薬的に許容可能な非毒性塩基又は酸から製造された塩を意味する。本発明で使用される化合物が酸性である場合には無機塩基や有機塩基等の医薬的に許容可能な非毒性塩基からその対応する塩を簡便に製造することができる。このような無機塩基から誘導される塩としてはアルミニウム、アンモニウム、カルシウム、銅（第1及び第2）、第2鉄、第1鉄、リチウム、マグネシウム、マンガン（第1及び第2）、カリウム、ナトリウム、亜鉛等の塩が挙げられる。アンモニウム、カルシウム、マグネシウム、カリウム及びナトリウム塩が特に好ましい。医薬的に許容可能な非毒性有機塩基から誘導される塩としては第1級、第2級及び第3級アミン、並びに環式アミン及び置換アミン（例えば天然及び合成置換アミン）の塩が挙げられる。塩を形成することが可能な他の医薬的に許容可能な非毒性有機塩基としては、例えばアルギニン、ベタイン、カフェイン、コリン、N, N'-ジベンジルエチレンジアミン、ジエチルアミン、2-ジエチルアミノエタノール、2-ジメチルアミノエタノール、エタノールアミン、エチレンジアミン、N-エチルモルホリン、N-エチルピペリジン、グルカミン、グルコサミン、ヒスチジン、ヒドラバミン、イソプロピルアミン、リジン、メチルグルカミン、モルホリン、ピペラジン、ピペリジン、ポリアミン樹脂、プロカイン、プリン、テオブロミン、トリエチルアミン、トリメチルアミン、トリプロピルアミン、トロメタミン等のイオン交換樹脂が挙げられる。

20

30

【0044】

本発明で使用される化合物が塩基性である場合には、無機酸や有機酸等の医薬的に許容可能な非毒性酸からその対応する塩を簡便に製造することができる。このような酸としては例えば酢酸、ベンゼンスルホン酸、安息香酸、樟脳スルホン酸、クエン酸、エタンスルホン酸、フマル酸、グルコン酸、グルタミン酸、臭化水素酸、塩酸、イセチオン酸、乳酸、マレイン酸、リンゴ酸、マンデル酸、メタンスルホン酸、粘液酸、硝酸、パモ酸、パン

40

トテン酸、リン酸、琥珀酸、硫酸、酒石酸、p-トルエンスルホン酸等が挙げられる。クエン酸、臭化水素酸、塩酸、マレイン酸、リン酸、硫酸及び酒石酸が特に好ましい。

【0045】

本発明のピリジン-4-イルアミン化合物を使用する医薬組成物は活性成分としての式Iにより表される化合物（又はその医薬的に許容可能な塩）と、医薬的に許容可能なキャリアーと、場合により他の治療成分又はアジュバントを含有する。このような付加治療成分としては例えばi) オピエートアゴニスト又はアンタゴニスト、ii) カルシウムチャネルアンタゴニスト、iii) 5HT受容体アゴニスト又はアンタゴニスト、iv) ナトリウムチャネルアンタゴニスト、v) NMDA受容体アゴニスト又はアンタゴニスト、vi) COX-2選択的阻害剤、vii) NK1アンタゴニスト、viii) 非ステロイド

50

抗炎症薬（「NSAID」）、 $i x$ ）GABA-A受容体モジュレーター、 x ）ドーパミンアゴニスト又はアンタゴニスト、 $x i$ ）選択的セロトニン再取込み阻害剤（「SSRI」）及び／又は選択的セロトニン及びノルエピネフリン再取込み阻害剤（「SSNRI」）、 $x i i$ ）三環系抗鬱薬、 $x i v$ ）ノルエピネフリンモジュレーター、 $x v$ ）L-DOPA、 $x v i$ ）ブスピロン、 $x v i i$ ）リチウム、 $x v i i i$ ）バルプロン酸、 $x i x$ ）ニューロンチン（GABAペンチン）、 $x x$ ）オランザピン、 $x x i$ ）ニコチンアゴニスト又はアンタゴニスト（ニコチンを含む）、 $x x i i$ ）ムスカリニックアゴニスト又はアンタゴニスト、 $x x i i i$ ）ヘロイン代用薬（例えばメタドン、レボ- α -アセチルメタドール、ブプレノルフィン又はナルトレキソン）、並びに $x x i v$ ）ジスルフィラム及びアカンプロセートが挙げられる。組成物としては経口、直腸、局所及び非経口（皮下、筋肉内及び静脈内等）投与に適した組成物が挙げられるが、任意所定症例に最適な経路は特定宿主と、活性成分を投与する疾患の種類及び重篤度によって異なる。医薬組成物は単位剤形が簡便であり、製薬分野で周知の任意方法により製造することができる。

10

【0046】

式Iの化合物を含有するクリーム、軟膏、ゼリー、溶液剤、又は懸濁液剤は局所用に利用することができる。本発明の目的ではマウスウォッシュやうがい薬も局所用途の範囲に含まれる。

【0047】

例えば精神分裂症、不安症、鬱病、パニック、双極性障害、及び概日リズム障害等の精神気分障害の治療や、カルシウムチャネル調節に应答性の疼痛の治療には約0.01mg/kg～約140mg/kg体重/日又は患者一人1日当たり約0.5mg～約7gの用量レベルが有用である。例えば、精神分裂症、不安症、鬱病、及びパニックは化合物約0.01mg～75mg/kg体重/日又は患者一人1日当たり約0.5mg～約3.5gを投与することにより有効に治療することができる。疼痛は化合物約0.01mg～125mg/kg体重/日又は患者一人1日当たり約0.5mg～約5.5gを投与することにより有効に治療することができる。更に、当然のことながら上記疾患を予防するためには予防に有効な用量レベルの本発明のカルシウムチャネル調節化合物を投与することができる。

20

【0048】

単一剤形を製造するためにキャリアー材料と配合することができる活性成分の量は治療する宿主と特定投与方式により異なる。例えば、ヒト経口投与用製剤は活性物質約0.5mg～約5gを合計組成物の約5～約95%の範囲の適量のキャリアー材料と配合すると適切である。単位剤形は一般に活性成分約1mg～約1000mg、典型的には25mg、50mg、100mg、200mg、300mg、400mg、500mg、600mg、800mg又は1000mgを含有する。

30

【0049】

しかし、当然のことながら、任意特定患者の特定用量レベルは年齢、体重、一般健康状態、性別、食事、投与時間、投与経路、排泄率、薬剤併用及び治療する特定疾患の重篤度等の種々の因子により異なる。

【0050】

実際に、本発明の式Iにより表される化合物又はその医薬的に許容可能な塩を活性成分として慣用医薬配合技術により医薬キャリアーと混和することができる。キャリアーは例えば経口又は非経口（静脈内等）等の投与に所望される製剤形態に応じて多種多様の形態とすることができる。従って、本発明で使用する医薬組成物は規定量の活性成分を各々含有するカプセル剤、カシェ剤又は錠剤等の経口投与に適した分離単位形態とすることができる。更に、組成物は散剤、顆粒剤、溶液剤、水性液体懸濁液剤、非水性液剤、水中油エマルション又は油中水液エマルションの形態でもよい。上記一般剤形に加え、式Iにより表される化合物又はその医薬的に許容可能な塩は制御放出手段及び／又は送達装置により投与することもできる。組成物は任意製薬法により製造することができる。一般に、このような方法は1種以上の必要成分を構成するキャリアーと活性成分を配合する段階を含

40

50

む。一般に、組成物は活性成分を液体キャリアー又は微粉固体キャリアー又はその両者と均一混和することにより製造される。その後、製剤を所望形態に簡便に成形することができる。

【0051】

従って、本発明で使用される医薬組成物は医薬的に許容可能なキャリアーと式 I の化合物又はその医薬的に許容可能な塩を含有することができる。式 I の化合物又はその医薬的に許容可能な塩を 1 種以上の他の治療活性化合物と医薬組成物で併用してもよい。

【0052】

使用する医薬キャリアーは例えば固体、液体、又は気体とすることができる。固体キャリアーの例としては乳糖、石膏、蔗糖、タルク、ゼラチン、寒天、ペクチン、アラビアガム、ステアリン酸マグネシウム、及びステアリン酸が挙げられる。液体キャリアーの例としては糖蜜、落花生油、オリーブ油、及び水が挙げられる。気体キャリアーの例としては二酸化炭素と窒素が挙げられる。

10

【0053】

経口剤形用組成物を製造するには、適当な任意医薬媒体を使用することができる。例えば、水、グリコール、油類、アルコール類、芳香剤、防腐剤、着色剤等を使用して懸濁液剤、エリキシル剤及び溶液剤等の経口液体製剤を形成することができ、澱粉、糖類、微結晶セルロース、希釈剤、顆粒化剤、滑沢剤、結合剤、崩壊剤等のキャリアーを使用して散剤、カプセル剤及び錠剤等の経口固体製剤を形成することができる。投与し易いという理由から錠剤とカプセル剤が好適経口投与単位であるため、固体医薬キャリアーを利用する

20

【0054】

本発明の組成物を含有する錠剤は場合により 1 種以上の補助成分又はアジュバントを加えて圧縮又は成形により製造することができる。圧縮錠は散剤や顆粒剤等のさらさらした形態の活性成分を場合により結合剤、滑沢剤、不活性希釈剤、界面活性剤又は分散剤と混合し、適当な機械で圧縮することにより製造することができる。成形錠は不活性液体希釈剤で湿潤させた粉末化合物の混合物を適当な機械で成形することにより製造することができる。各錠剤は活性成分約 0.1 mg ~ 約 500 mg を含むことが好ましく、各カシェ剤又はカプセル剤は活性成分約 0.1 mg ~ 約 500 mg を含むことが好ましい。従って、錠剤、カシェ剤又はカプセル剤に活性成分 0.1 mg、1 mg、5 mg、25 mg、50 mg、100 mg、200 mg、300 mg、400 mg、又は 500 mg を配合し、錠剤、カシェ剤又はカプセル剤 1 錠又は 2 錠を 1 日 1 回、2 回、又は 3 回投与すると適切である。

30

【0055】

非経口投与に適した本発明で使用される医薬組成物は活性化合物の水溶液又は水性懸濁液として製造することができる。例えば、ヒドロキシプロピルセルロース等の適当な界面活性剤を加えることができる。グリセロール、液体ポリエチレングリコール及びその油中混合物中で分散液を製造することもできる。更に、微生物の有害な増殖を防ぐために防腐剤を加えてもよい。

【0056】

注射用に適した本発明で使用される医薬組成物としては滅菌水溶液又は分散液が挙げられる。更に、組成物は前記滅菌注射溶液又は分散液の即席調製用滅菌粉末の形態でもよい。いずれの場合も、最終注射剤形態は無菌でなければならず、注射針を通過し易いように十分流動性でなければならない。医薬組成物は製造及び貯蔵条件下で安定でなければならないので、細菌や真菌等の微生物の汚染作用から保護することが好ましい。キャリアーは例えば、水、エタノール、ポリオール（例えばグリセロール、プロピレングリコール及び液体ポリエチレングリコール）、植物油、及び適当なその混合物を含む溶媒又は分散媒とすることができる。

40

【0057】

本発明で使用される医薬組成物は例えばエアゾール、クリーム、軟膏、ローション、散

50

布剤等の局所用に適した形態とすることができる。更に、組成物は経皮装置で使用するのに適した形態とすることができる。これらの製剤は本発明の式 I により表される化合物又はその医薬的に許容可能な塩を使用して慣用加工法により製造することができる。1 例として、クリーム又は軟膏は親水性材料と水を化合物約 5 重量%～約 10 重量%と混合して所望コンシステンシーをもつクリーム又は軟膏とすることにより製造される。

【0058】

本発明で使用される医薬組成物はキャリアーを固体とする直腸投与に適した形態でもよい。混合物は単位用量座剤を形成することが好ましい。適切なキャリアーとしてはカカオバターや当分野で一般に使用されている他の材料が挙げられる。座剤はまず組成物を軟化又は溶融キャリアーと混合した後に冷却し、型で成形することにより形成すると適切である。

10

【0059】

上記キャリアー成分に加え、上記医薬製剤は希釈剤、緩衝液、芳香剤、結合剤、界面活性剤、増粘剤、滑沢剤、防腐剤（酸化防止剤を含む）等の 1 種以上の付加キャリアー成分を適宜加えてもよい。更に、製剤を所期レシピエントの血液と等張にするように他のアジュバントを加えてもよい。式 I により表される化合物又はその医薬的に許容可能な塩を含む組成物は粉末又は濃厚液形態で製造してもよい。

【0060】

本発明で使用される化合物及び医薬組成物はカルシウムチャネルリガンドとしての生体活性を示すことが判明した。従って、本発明の別の側面は有効量の本発明の化合物の投与による哺乳動物における例えば精神分裂症、不安症、鬱病、パニック、双極性障害、概日リズム及び睡眠障害、疼痛、パーキンソン病、認知障害、癲癇、薬物常用、薬物乱用及び薬物離脱即ちカルシウムチャネルの調節により改善可能な疾病の治療である。「哺乳動物」なる用語はヒトと他の動物（例えばイヌ、ネコ、ウマ、ブタ及びウシ）を意味する。従って、当然のことながらヒト以外の哺乳動物の治療はヒト疾患である上記例に相関する臨床疾患の治療である。

20

【0061】

更に、上述のように、本発明で使用される化合物は他の治療化合物と併用することができる。特に、本発明で使用されるカルシウムチャネル調節化合物は i) オピエートアゴニスト又はアンタゴニスト、ii) mGluR5 アンタゴニスト、iii) 5HT 受容体アゴニスト又はアンタゴニスト、iv) ナトリウムチャネルアンタゴニスト、v) NMDA 受容体アゴニスト又はアンタゴニスト、vi) COX-2 選択的阻害剤、vii) NK1 アンタゴニスト、viii) 非ステロイド抗炎症薬（「NSAID」）、ix) GABA-A 受容体モジュレーター、x) ドーパミンアゴニスト又はアンタゴニスト、xi) 選択的セロトニン再取込み阻害剤（「SSRI」）及び／又は選択的セロトニン及びノルエピネフリン再取込み阻害剤（「SSNRI」）、xii) 三環系抗鬱薬、xiii) ノルエピネフリンモジュレーター、xiv) L-DOPA、xv) ブスピロン、xvi) リチウム、xvii) バルプロン酸、xviii) ニューロンチン（GABA ペンチン）、xix) オランザピン、xx) ニコチンアゴニスト又はアンタゴニスト（ニコチンを含む）、xxi) ムスカリニックアゴニスト又はアンタゴニスト、xxii) ヘロイン代用薬（例えばメタドン、レボ- α -アセチルメタドール、ブプレノルフィン又はナルトレキソン）、並びに xxiii) ジスルフィラム及びアカンプロセートと有利に併用することができる。

30

40

【0062】

本明細書で使用する略語は下表に示す意味をもつ。下表以外の略語は特に指定しない限りそれらが通常使用されている意味をもつ。

【0063】

【表 1】

Ac	アセチル
AIBN	2,2'-アゾビス(イソブチロニトリル)
BINAP	1,1'-ビ-2-ナフトール
Bu	ベンジル
CAMP	環状アデノシン-3',5'-リン酸
DAST	三フッ化(ジエチルアミノ)硫黄
DEAD	アゾジカルボン酸ジエチル
DBU	1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデク-7-エン
DIBAL	水素化ジイソブチルアルミニウム
DMAP	4-(ジメチルアミノ)ピリジン
DMF	N,N-ジメチルホルムアミド
Dppf	1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-フェロセン
EDCI	1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩
Et ₃ N	トリエチルアミン
GST	グルタチオントランスフェラーゼ
HMDS	ヘキサメチルジシラジド
LDA	リチウムジイソプロピルアミド
m-CPBA	メタクロロ過安息香酸
MMPP	モノペルオキシフタル酸
MPPM	モノペルオキシフタル酸マグネシウム塩 6H ₂ O
Ms	メタンスルホニル=メシル=SO ₂ Me
MsO	メタンスルホン酸=メシル酸
NBS	N-ブロモスクシンイミド
NSAID	非ステロイド性抗炎症薬
o-Tol	オルト-トリル
OXONE(登録商標)	2KHSO ₅ ・KHSO ₄ ・K ₂ SO ₄
PCC	クロロクロム酸ピリジニウム
Pd ₂ (dba) ₃	ビス(ジベンジリデンアセトン)パラジウム(0)
PDC	二クロム酸ピリジニウム
PDE	ホスホジエステラーゼ
Ph	フェニル
Phe	ベンゼンジイル
PMB	パラ-メトキシベンジル
Pye	ピリジンジイル
r. t.	室温
Rac.	ラセミ
SAM	アミノスルホニルないしスルホンアミドないし SO ₂ NH ₂
SEM	2-(トリメチルシリル)エトキシメトキシ

10

20

30

40

SPA	シンチレーション近接アッセイ
TBAF	フッ化テトラ-n-ブチルアンモニウム
Th	2-又は3-チエニル
TFA	トリフルオロ酢酸
TFAA	無水トリフルオロ酢酸
THF	テトラヒドロフラン
Thi	チオフェンジイル
TLC	薄層クロマトグラフィー
TMS-CN	シアン化トリメチルシリル
TMSI	ヨウ化トリメチルシリル
Tz	1H(又は2H)-テトラゾール-5-イル
XANTPHOS	4,5-ビス-ジフェニルホスファニル-9,9-ジメチル-9H-キサントテン
C ₆ H ₅	アリル

10

アルキル基略称

Me=	メチル
Et=	エチル
n-Pr=	ノルマルプロピル
i-Pr=	イソプロピル
n-Bu=	ノルマルブチル
i-Bu=	イソブチル
s-Bu=	第2級ブチル
t-Bu=	第3級ブチル
c-Pr=	シクロプロピル
c-Bu=	シクロブチル
c-Pen=	シクロペンチル
c-Hex=	シクロヘキシル

20

30

【0064】

生体活性を立証するアッセイ

以下のアッセイにより本発明の化合物を試験した。

【0065】

膜調製：

T250フラスコで培養したA710(α1b、α2δ、β3を同時に発現するHEK293)を回収し、バッファーA(20mM HEPES 10mM EDTA pH=7.4)で1回洗浄した。Polytronを使用してペレットをバッファーA中で20秒間ホモジナイズした。10分間遠心後、得られたペレットを同一バッファーで1回とバッファーB(20mM HEPES 0.1mM EDTA pH=7.4)で2回洗浄した。最終ペレットを同一バッファーに再懸濁し、等分し、-70℃で保存した。ウシ血清アルブミンを標準として使用してBioRad DC法により蛋白質含量を測定した。

40

【0066】

[³H]-GABAペンチン結合：

解凍後、膜をバッファーC(50mM TRIS pH=7.1)で1回洗浄し、氷冷アッセイバッファー(20mM HEPES pH=7.4)に再懸濁し、500μg蛋白質/ウェルの最終蛋白質濃度とした。競合結合実験のために、少なくとも11種の濃度の被験化合物の存在下又は不在下で7nM [³H]-GABAペンチンと共に膜を室温で1時間インキュベートした。100μM GABAペンチンの存在下で非特異的結合を測定

50

した。インキュベーション後に懸濁液を96ウェルWhatmann GF/Bフィルタープレート(Packard)で濾過し、氷冷アッセイバッファーで3回洗浄した。プレートを乾燥し、microscint 20(Packard) 50 μ Lを各ウェルに加えた。プレートを密閉し、Packard Topcountを使用してカウントした。通常のcpmカウントモードでプレートをカウント(2分間)し、一定クエンチ補正下にDPMに変換した。

【0067】

本発明の化合物は10 μ M未満のIC₅₀値により上記モデルで効力を示した。

【0068】

脊髄神経結紮モデル(Chungモデル)：

神経障害性疼痛の脊髄神経結紮モデルを使用して神経損傷により誘導される接触性アロディニアに及ぼす試験化合物の効果を検討した(S. H. Kim and J. M. Chung, Pain 50: 355-363 (1992))。雄Sprague Dawleyラット(175-200g)の左側L5/L6脊髄神経の片側を後根神経節に遠位で4-0絹糸により強く結紮した。脊髄神経結紮から7-14日後にラットをワイヤーメッシュ上のチャンバーに入れることにより行動侵害試験を実施した。神経損傷部位と同側の左後肢の足底面に一連の校正von Freyフィラメントを接触させることにより接触性アロディニア(非有害点状刺激に対する後肢屈曲閾値の減少)についてラットを試験した。ディクソンの「アップタウン」ノンパラメトリック検定(Chaplanら, J. Neurosci. Methods, 53: 55-63 (1994))を使用して平均50%後肢屈曲閾値(g.)を測定した。投薬前屈曲閾値>4gを示したラットはアロディニアでないともなし、試験から除外した。投薬前屈曲閾値の測定後、ラットに試験化合物をi. p. 又はp. o. 注射した。注射後30、60、90、120分以後肢屈曲閾値を測定することにより接触性アロディニアに及ぼす試験化合物の効果を経時的に検討した。

【0069】

上記モデルでは、実施例1が60mg/kgをi. p. 投与後に80%の効果を生じた。

【0070】

GABAペンチンのアンタゴニストとしての α -アリールアミノ酸

本アッセイでは、GABAペンチンの作用メカニズムを模倣することにより化合物が疼痛を緩和することができるか否かを試験する。要約すると、試験化合物を単独及びフェニルグリシンと併用投与する。フェニルグリシン添加により疼痛緩和能が低下する化合物をGABAペンチンミミックとみなす。

【0071】

材料と方法

試験時の実験では体重200-250gの雄Sprague Dawleyラット(Harlan, San Diego, CA)を使用した。ラットを3匹ずつケージに入れた。全ラットは標準12時間明暗サイクルで飼育し、飼料と水を自由に摂取させた。本試験に記載する実験手順はMerck Institutional Animal Care and Use Committeeにより承認され、「実験動物の管理と使用に関する指針」(The Guide for the Care and Use of Laboratory Animals)に従って実施した。

【0072】

L5/L6脊髄神経結紮損傷

ラットをイソフルラン(4-5%誘導, 2-3%維持)で麻酔した。無菌法を使用して左傍脊髄筋をL4-S2レベルで棘突起から切り離し、左側L5及びL6脊髄神経を分離した。各脊髄神経を後根神経節に遠位で4-0絹糸により強く結紮した(Kim and Chung, 1992)。脊髄神経結紮後に傷を縫合し、皮膚を獣医学グレードシアノアクリレートで接着した。ラットを7日間回復させた。

【0073】

10

20

30

40

50

機械的アロディニアの検討

一連の校正 von Frey フィラメントによるプロービングに応答する肢屈曲を測定することにより機械的アロディニアを検討した。脊髄神経結紮から 7-14 日後にラットを高設ワイヤーメッシュ上の個々のプレキシガラスチャンバーに入れ、1 時間馴化させた。馴化時間後に神経損傷部位と同側の左後肢の足底面に一連の校正 von Frey フィラメントを接触させることにより接触性アロディニアについてラットを試験した。von Frey 刺激の強さは 0.4~15 g とした。ディクソンの「アップタウン」法 (Chaplanら, 1994; Dixon, 1968) を使用して平均 50% 屈曲閾値 (g.) を測定した。投薬前屈曲閾値 > 4 g を示したラットはアロディニアでないとみなし、試験から除外した。投薬前屈曲閾値の測定後、ラットに GABA ペンチン (GBP, 100 mg/kg) 又はピークルを皮下注射した。注射後 30、60、90、120 分後に後肢屈曲閾値を測定することにより接触性アロディニアに及ぼす効果を検討した。GBP の抗アロディニア作用に及ぼすフェニルグリシンの効果を試験する実験では、GBP 又はピークル注射から 30 分間後にフェニルグリシン (20 mg/kg) 又はピークルを i.p. 注射した。

【0074】

データ分析と統計

全行動実験群はラット 5-7 匹から構成した。全実験でデータは応答の ±SEM として表した。薬剤効果の統計分析はダネット検定による一元配置 ANOVA と事後比較用としてスチューデント・ニューマン・クールズ法による二元配置 ANOVA を使用して投薬後応答を投薬前応答と比較することにより実施した。データは式： $\% \text{抗アロディニア} = 100 \times (\text{試験値} - \text{対照値}) / (15 \text{ g} - \text{対照値})$ により % 抗アロディニアに変換した。コンピュータプログラムを使用して最大効果時のアロディニア応答の 50% 阻害を生じるために必要な用量を計算した。

【0075】

試薬

本実験で使用した試薬は (S) フェニルグリシン、(D) フェニルグリシン (Merck Research Laboratories) 及び GABA ペンチン (Sigma Chemical Co., St. Louis, MO) であった。GABA ペンチンは 0.9% 食塩水 (pH ~ 7) に溶かし、(S) 及び (D) フェニルグリシンは食塩水 (pH ~ 5) に溶かした。

【実施例】

【0076】

以下の実施例は本発明の所定の好適態様の例証を目的とし、発明を限定するものではない。

【0077】

特に指定しない限り、実験手順は以下の条件下で実施した。全操作は室温ないし周囲温度即ち 18~25 °C の範囲の温度で実施した。溶媒の蒸発は 60 °C までの浴温度で減圧下 (600~4000 パスカル：4.5~30 mmHg) にロータリーエバポレーターを使用して実施した。反応の過程は薄層クロマトグラフィー (TLC) により追跡し、例証のみの目的で反応時間を示す。融点は未補正值であり、「d」は分解を表す。表示する融点は記載するように調製した材料で得られた値である。調製物によっては多形の結果として融点の異なる材料が単離される場合もある。全終産物の構造と純度は TLC、質量分析、核磁気共鳴 (NMR) スペクトロメトリー又は微量分析データの少なくとも 1 種により確認した。収率を記載する場合には例証に過ぎない。NMR データを記載する場合には、主要診断プロトンのデルタ (δ) 値として示し、指定溶媒を使用して 300 MHz、400 MHz 又は 500 MHz で測定し、内部標準としてテトラメチルシラン (TMS) に対する 100 万分率 (ppm) として表す。シグナル形状に使用する慣用略語は、s. 一重項；d. 二重項；t. 三重項；m. 多重項；br. 広幅等である。更に、「Ar」は芳香族シグナルを意味する。化学記号はその通常通りの意味であり、以下の略語を使用する。v

(容量)、w (重量)、b. p. (沸点)、m. p. (融点)、L (リットル)、m L (ミリリットル)、g (グラム)、mg (ミリグラム)、mol (モル)、mmol (ミリモル)、eq (当量)。

【0078】

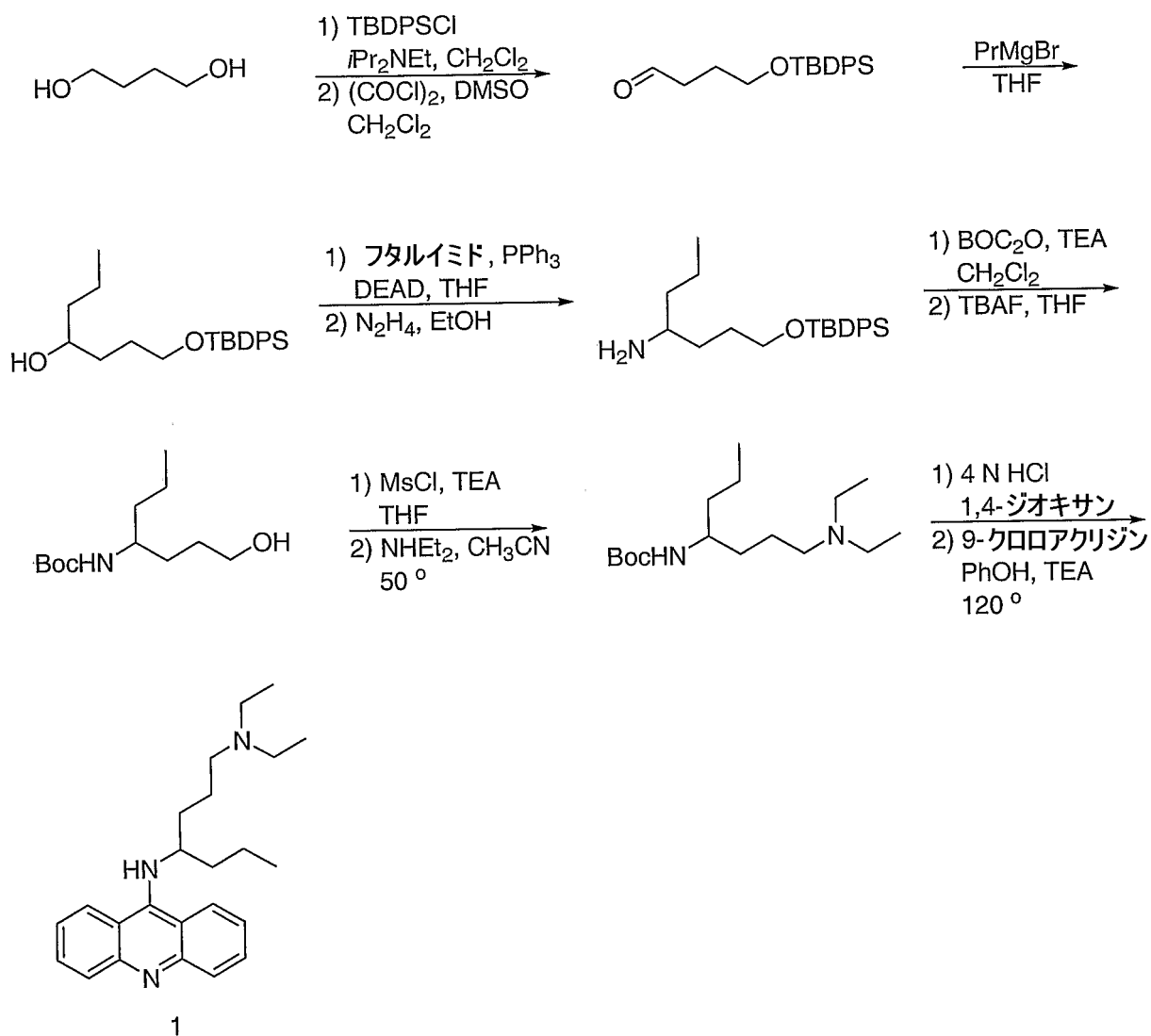
合成方法

本発明の化合物は以下の方法に従って製造することができる。置換基は特に指定しない限り式 I と同じである。

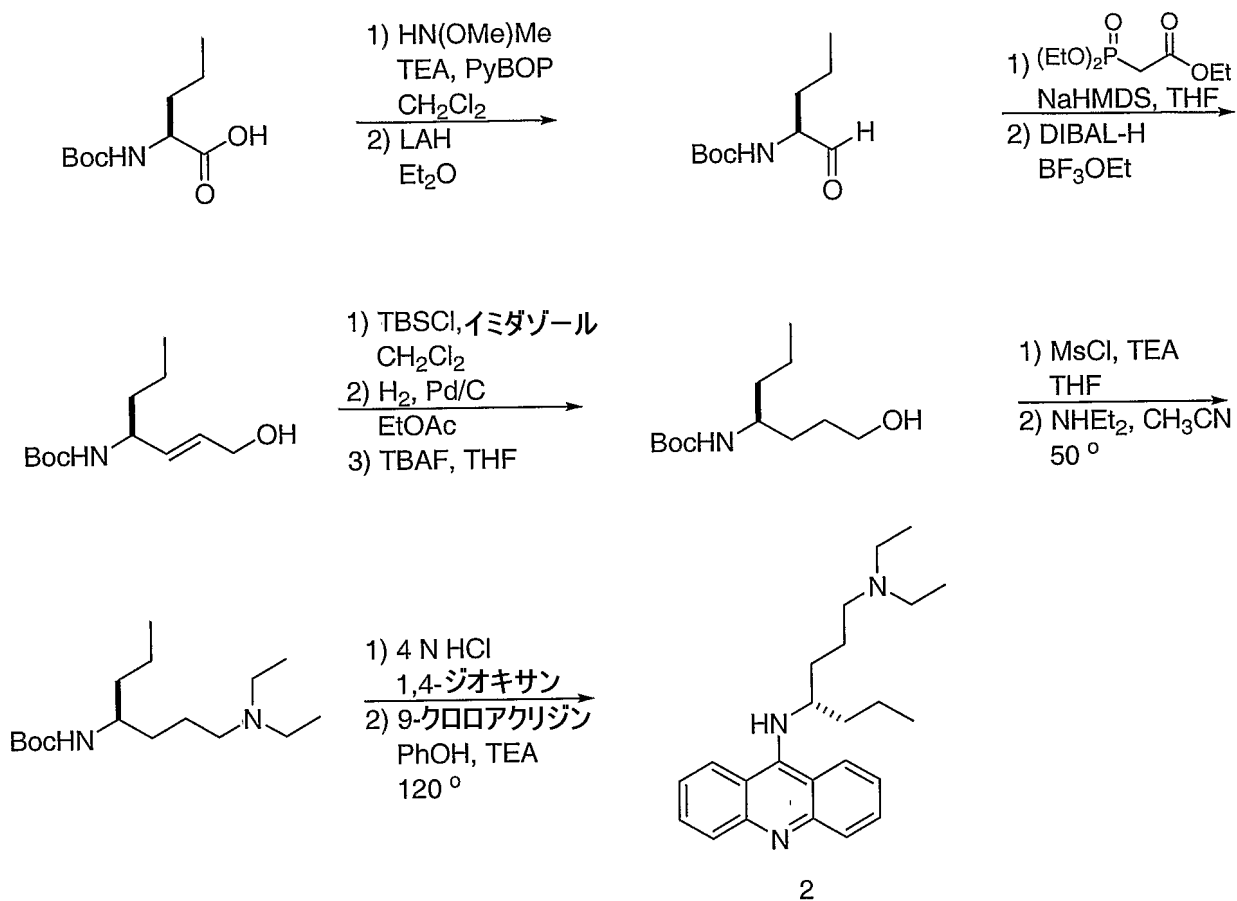
【0079】

【化6】

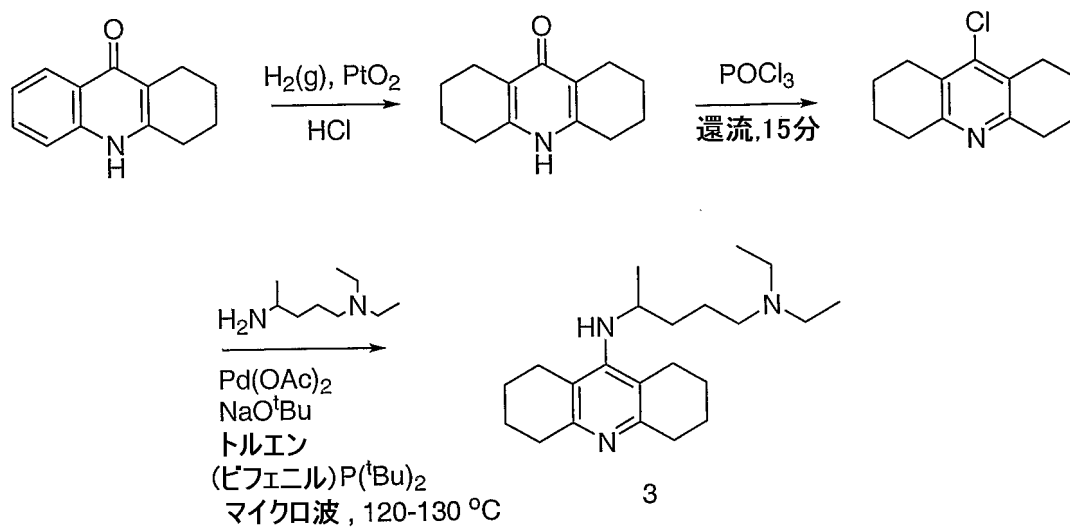
合成スキーム1



合成スキーム2



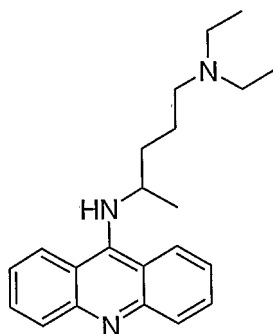
合成スキーム3



【 0 0 8 0 】
(実 施 例 1)

【 0 0 8 1 】

【化 7】



10

【0082】

N^4 -アクリジン-9-イル- N^1 , N^1 -ジエチルペンタン-1, 4-ジアミン
 9-クロロアクリジン (7.4 g, 35 mmol)、2-アミノ-5-ジエチルアミノ
 ペンタン (5.0 g, 32 mmol)、フェノール (8.9 g, 95 mmol)、及びト
 リエチルアミン (4.8 mL, 35 mmol) の混合物を 120℃まで1時間加熱し、室
 温まで冷却し、 CH_2Cl_2 で希釈した。得られた混合物を 1N HCl (100 mL)
 、次いで 1N NaOH (120 mL) で処理した。水層を CH_2Cl_2 (x3) で抽出
 した。有機層を合わせてブラインで洗浄し、乾燥 (Na_2SO_4) し、濃縮し、フラッ
 シュクロマトグラフィーにより精製すると、 N^4 -アクリジン-9-イル- N^1 , N^1 -ジ
 エチルペンタン-1, 4-ジアミンが黄色油状物として得られた。 ^1H NMR ($CDCl_3$, 500 MHz) δ 8.10 (m, 4H), 7.68 (m, 2H), 7.39 (m, 2H), 4.81 (br s, 1H), 4.17 (br s, 1H), 2.42 (q, 4H), 2.36 (m, 2H), 1.55-1.75 (m, 4H), 1.30 (d, 3H), 0.94 (t, 6H); MS (ESI) 336 ($M+H$)⁺。

20

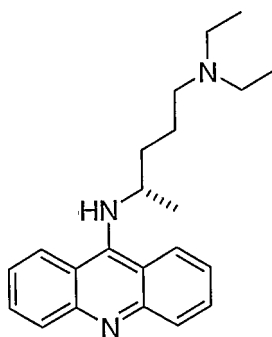
【0083】

(実施例 2)

【0084】

30

【化 8】



40

【0085】

(4S)- N^4 -アクリジン-9-イル- N^1 , N^1 -ジエチルペンタン-1, 4-ジ
 アミン
 N^4 -アクリジン-9-イル- N^1 , N^1 -ジエチルペンタン-1, 4-ジアミンの合
 成に要約した一般手順を使用して9-クロロアクリジン (0.85 g, 4.0 mmol)
 、(S)-2-アミノ-5-ジエチルアミノペンタン (0.50 g, 3.2 mmol)、
 フェノール (0.90 g, 9.6 mmol)、及びトリエチルアミン (0.50 mL, 3
 .6 mmol) を反応させると、(4S)- N^4 -アクリジン-9-イル- N^1 , N^1 -

50

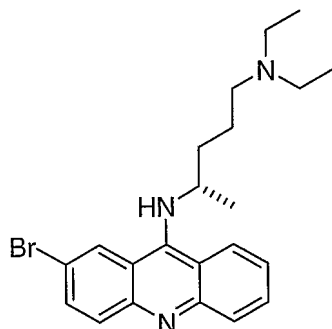
ジエチルペンタン-1, 4-ジアミンが黄色油状物として得られた。

【0086】

(実施例3)

【0087】

【化9】



10

【0088】

(4S)-N⁴-(2-ブロモアクリジン-9-イル)-N¹, N¹-ジエチルペンタン-1, 4-ジアミン

AcOH (100 mL) 中の 9 (10H)-アクリドン (0.98 g, 5.0 mmol) と三臭化ベンジルトリエチルアンモニウム (2.3 g, 5.0 mmol) の混合物を室温で一晩と 80 °C で 1 時間攪拌した。混合物を室温まで冷却し、濾過すると、粗 2-ブロモ-9 (10H)-アクリドンが黄色固体として得られた。

20

【0089】

塩化チオニル (6 mL) 中の粗 2-ブロモ-9 (10H)-アクリドン (1.2 g, 4.4 mmol) と DMF (40 μL) の混合物を 80 °C まで 1 時間加熱し、室温まで冷却し、濃縮した。残渣を NH₄OH 水溶液に注ぎ、水層を CHCl₃ (x3) で抽出した。有機層を合わせて乾燥 (Na₂SO₄) し、濃縮すると、粗 2-ブロモ-9-クロロアクリジンが黄色固体として得られた。N⁴-アクリジン-9-イル-N¹, N¹-ジエチルペンタン-1, 4-ジアミンの合成に要約した一般手順を使用して 2-ブロモ-9-クロロアクリジン (0.42 g, 1.4 mmol)、(S)-2-アミノ-5-ジエチルアミノペンタン (0.30 g, 1.9 mmol)、フェノール (0.40 g, 4.3 mmol)、及びトリエチルアミン (0.50 mL, 3.6 mmol) を反応させると、(4S)-N⁴-(2-ブロモアクリジン-9-イル)-N¹, N¹-ジエチルペンタン-1, 4-ジアミンが黄色油状物として得られた。¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ 8.28 (s, 1H), 8.11 (d, 2H), 8.00 (d, 1H), 7.73 (m, 2H), 7.45 (t, 1H), 4.92 (br s, 1H), 4.18 (br s, 1H), 2.52 (q, 4H), 2.44 (m, 2H), 1.60-1.82 (m, 4H), 1.34 (d, 3H), 1.00 (t, 6H)。

30

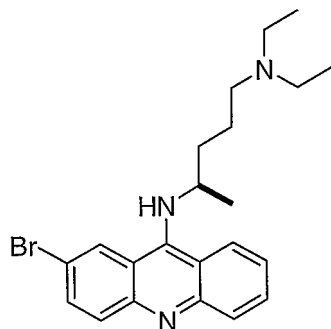
【0090】

(実施例4)

【0091】

40

【化 1 0】



10

【0092】

(4R)-N⁴-(2-ブロモアクリジン-9-イル)-N¹, N¹-ジエチルペンタン-1, 4-ジアミン

N⁴-アクリジン-9-イル-N¹, N¹-ジエチルペンタン-1, 4-ジアミンの合成に要約した一般手順を使用して2-ブロモ-9-クロロアクリジン(0.42g, 1.4mmol)、(R)-2-アミノ-5-ジエチルアミノペンタン(0.30g, 1.9mmol)、フェノール(0.40g, 4.3mmol)、及びトリエチルアミン(0.50mL, 3.6mmol)を反応させると、(4R)-N⁴-(2-ブロモアクリジン-9-イル)-N¹, N¹-ジエチルペンタン-1, 4-ジアミンが黄色油状物として得られた。

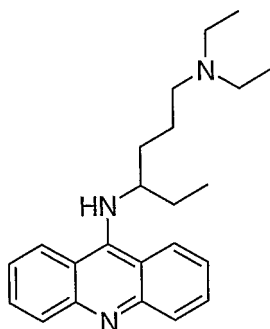
20

【0093】

(実施例5)

【0094】

【化 1 1】



30

【0095】

N⁴-アクリジン-9-イル-N¹, N¹-ジエチルヘキサン-1, 4-ジアミン
1, 4-ブタンジオール(35g, 0.39mol)とジイソプロピルエチルアミン(70mL, 0.40mol)のCH₂Cl₂(70mL)溶液に攪拌下にTBDPSCl(35g, 0.13mol)を20分間滴下した。反応混合物を一晩攪拌し、濃縮し、CH₂Cl₂で希釈した。得られた溶液を水洗し、乾燥(MgSO₄)し、濃縮し、フラッシュクロマトグラフィーにより精製すると、4-{[tert-ブチル(ジフェニル)シリル]オキシ}ブタン-1-オールが無色油状物として得られた。

40

【0096】

塩化オキサリル(5.0mL, 57mmol)のCH₂Cl₂(150mL)溶液に攪拌下に-78℃でCH₂Cl₂(20mL)中のDMSO(8.5mL, 120mmol)を加えた。前記温度で15分後に4-{[tert-ブチル(ジフェニル)シリル]オキシ}ブタン-1-オール(16g, 50mmol)のCH₂Cl₂(30mL)溶液をカニューレで加えた。得られた反応混合物を-78℃で30分間攪拌し、トリエチルアミ

50

ン (35 mL, 250 mmol) で処理し、浴の加温により室温まで加温した (1 時間)。混合物に水を加え、水層を CH_2Cl_2 (x3) で抽出した。有機層を合わせてブラインで洗浄し、乾燥 (Na_2SO_4) し、濃縮し、フラッシュクロマトグラフィーにより精製すると、4- { [tert-ブチル (ジフェニル) シリル] オキシ } ブタナールが黄色油状物として得られた。

【0097】

4- { [tert-ブチル (ジフェニル) シリル] オキシ } ブタナール (1.2 g, 3.7 mmol) の THF (20 mL) 溶液に攪拌下に EtMgBr (Et_2O 中 3.0 M, 3.0 mL, 9.0 mmol) を加えた。反応混合物を 2 時間攪拌し、 NH_4Cl 水溶液で処理し、 Et_2O (x3) で抽出した。有機層を合わせてブラインで洗浄し、乾燥 (MgSO_4) し、濃縮し、フラッシュクロマトグラフィーにより精製すると、6- { [tert-ブチル (ジフェニル) シリル] オキシ } ヘキサン-3-オールが無色油状物として得られた。 ^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz) δ 7.65–7.67 (m, 4H), 7.37–7.40 (m, 6H), 3.68 (t, 2H), 3.55 (m, 1H), 1.30–1.68 (m, 6H), 1.04 (s, 9H), 0.93 (t, 3H)。

10

【0098】

6- { [tert-ブチル (ジフェニル) シリル] オキシ } ヘキサン-3-オール (1.4 g, 3.9 mmol)、フタルイミド (0.57 g, 3.9 mmol)、及び PPh_3 (1.0 g, 3.9 mmol) の THF (4 mL) 溶液に攪拌下に 0℃ で THF (4 mL) 中の DEAD (0.62 mL, 3.9 mmol) を 30 分間かけてゆっくりと加えた。反応混合物を室温で一晩攪拌し、濃縮し、フラッシュクロマトグラフィーにより精製すると、2- (4- { [tert-ブチル (ジフェニル) シリル] オキシ } -1-エチルブチル) -1H-イソインドール-1,3 (2H)-ジオンが得られた。 ^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz) δ 7.35–7.83 (m, 14H), 4.12 (m, 1H), 3.68 (m, 2H), 2.07–2.15 (m, 2H), 1.77–1.92 (m, 2H), 1.47–1.57 (m, 2H), 1.04 (s, 9H), 0.88 (t, 3H)。

20

【0099】

EtOH (10 mL) 中の 2- (4- { [tert-ブチル (ジフェニル) シリル] オキシ } -1-エチルブチル) -1H-イソインドール-1,3 (2H)-ジオン (1.3 g, 2.7 mmol) と N_2H_4 (0.086 mL, 2.7 mmol) の混合物を 95℃ まで一晩加熱し、室温まで冷却し、ガラス濾過器で濾過した。濾液を濃縮すると、粗 (4- { [tert-ブチル (ジフェニル) シリル] オキシ } -1-エチルブチル) アミンが得られた。

30

【0100】

粗 (4- { [tert-ブチル (ジフェニル) シリル] オキシ } -1-エチルブチル) アミンの CH_2Cl_2 (40 mL) 溶液に攪拌下にトリエチルアミン (3.0 mL, 22 mmol) と BOC_2O (4.0 g, 18 mmol) を加えた。反応混合物を一晩攪拌し、1N NaOH 溶液で処理し、10 分間攪拌した。水層を EtOAc (x3) で抽出した。有機層を合わせてブラインで洗浄し、乾燥 (Na_2SO_4) し、濃縮すると、粗 tert-ブチル (4- { [tert-ブチル (ジフェニル) シリル] オキシ } -1-エチルブチル) カルバメートが得られた。粗生成物を THF (30 mL) に取り、TBAF (THF 中 1 M, 20 mL, 20 mmol) で処理した。反応混合物を 5 時間攪拌し、 NH_4Cl 水溶液で処理し、濃縮した。残渣を EtOAc (x3) で抽出した。有機層を合わせてブラインで洗浄し、乾燥 (Na_2SO_4) し、濃縮し、フラッシュクロマトグラフィーにより精製すると、tert-ブチル (1-エチル-4-ヒドロキシブチル) カルバメートが無色油状物として得られた。 ^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz) δ 4.37 (br s, 1H), 3.68 (m, 2H), 3.54 (br s, 1H), 1.36–1.66 (m, 6H), 1.46 (s, 9H), 0.93 (t, 3H); MS (ESI) 218 ($\text{M}+\text{H}$)⁺。

40

50

【0101】

tert-ブチル(1-エチル-4-ヒドロキシブチル)カルバメート(0.19g, 0.88mmol)のTHF(6mL)溶液に攪拌下にトリエチルアミン(0.23mL, 1.7mmol)とMsCl(0.10mL, 1.3mmol)を-40℃で加えた。反応混合物を浴の加温により室温まで加温し(40分間)、濾過した。濾液を濃縮し、残渣をブラインとCH₂Cl₂に分配した。有機層を分離し、乾燥(MgSO₄)し、濃縮すると、粗4-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]ヘキシルメタンスルホネートが無色油状物として得られた。

【0102】

CH₃CN(3mL)中の粗4-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]ヘキシルメタンスルホネートとジエチルアミン(0.70mL, 6.8mmol)の混合物を50℃まで2日間加熱し、室温まで冷却し、濃縮すると、粗tert-ブチル[4-(ジエチルアミノ)-1-エチルブチル]カルバメートが無色油状物として得られた。MS(ESI) 273 (M+H)⁺。

10

【0103】

粗tert-ブチル[4-(ジエチルアミノ)-1-エチルブチル]カルバメートをHCl(ジオキサン中4N, 3mL)に取り、得られた溶液を3時間攪拌した。混合物を濃縮すると、粗N¹, N¹-ジエチルヘキサ-1, 4-ジアミン2塩酸塩が得られた。MS(ESI) 173 (M+H)⁺。

【0104】

N⁴-アクリジン-9-イル-N¹, N¹-ジエチルペンタン-1, 4-ジアミンの合成に要約した一般手順を使用して9-クロロアクリジン(0.20g, 0.94mmol)、粗N¹, N¹-ジエチルヘキサ-1, 4-ジアミン2塩酸塩、フェノール(0.25g, 2.7mmol)、及びトリエチルアミン(0.50mL, 3.6mmol)を反応させると、N⁴-アクリジン-9-イル-N¹, N¹-ジエチルヘキサ-1, 4-ジアミンが黄色油状物として得られた。¹H NMR(CDCl₃, 500MHz) δ 8.16(m, 4H), 7.70(m, 2H), 7.41(m, 2H), 5.07(br s, 1H), 4.13(br s, 1H), 2.47(q, 4H), 2.38(m, 2H), 1.55-1.80(m, 6H), 1.00(t, 3H), 0.96(t, 6H); MS(ESI) 350 (M+H)⁺。

20

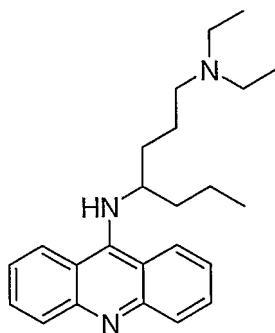
30

【0105】

(実施例6)

【0106】

【化12】



40

【0107】

N⁴-アクリジン-9-イル-N¹, N¹-ジエチルヘプタン-1, 4-ジアミン 6-{[tert-ブチル(ジフェニル)シリル]オキシ}ヘキサ-3-オールに要約した一般手順を使用して4-{[tert-ブチル(ジフェニル)シリル]オキシ}ブタナール(1.3g, 4.0mmol)とnPrMgBr(Et₂O中2.0M, 4.5mL, 9.0mmol)をTHF(20mL)中で反応させると、1-{[tert-

50

t-ブチル（ジフェニル）シリル] オキシ} ヘプタン-4-オールが無色油状物として得られた。

【0108】

N^4 -アクリジン-9-イル- N^1 , N^1 -ジエチルヘキサン-1, 4-ジアミンの合成に要約した一般手順を使用して9-クロロアクリジン (0.20 g, 0.94 mmol)、粗 N^1 , N^1 -ジエチルヘプタン-1, 4-ジアミン2塩酸塩、フェノール (0.25 g, 2.7 mmol)、及びトリエチルアミン (0.50 mL, 3.6 mmol) を反応させると、 N^4 -アクリジン-9-イル- N^1 , N^1 -ジエチルヘプタン-1, 4-ジアミンが黄色油状物として得られた。¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ 8.20 (d, 2H), 8.16 (d, 2H), 7.73 (m, 2H), 7.42 (m, 2H), 4.24 (br s, 1H), 2.56 (br s, 4H), 2.48 (br s, 2H), 1.40-1.82 (m, 8H), 1.02 (t, 3H), 0.91 (t, 6H); MS (ESI) 364 (M+H)⁺。

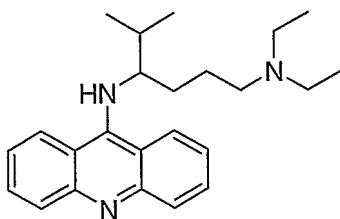
10

【0109】

(実施例6)

【0110】

【化13】



20

【0111】

N^4 -アクリジン-9-イル- N^1 , N^1 -ジエチル-5-メチルヘキサン-1, 4-ジアミン

6-{[tert-ブチル（ジフェニル）シリル] オキシ} ヘキサン-3-オールの合成に要約した一般手順を使用して4-{[tert-ブチル（ジフェニル）シリル] オキシ} ブタナール (1.3 g, 4.0 mmol) と iPrMgBr (Et₂O 中 2.0 M, 4.5 mL, 9.0 mmol) を THF (20 mL) 中で反応させると、6-{[tert-ブチル（ジフェニル）シリル] オキシ}-2-メチルヘキサン-3-オールが無色油状物として得られた。

30

【0112】

N^4 -アクリジン-9-イル- N^1 , N^1 -ジエチルヘキサン-1, 4-ジアミンの合成に要約した一般手順を使用して9-クロロアクリジン (0.20 g, 0.94 mmol)、粗 N^1 , N^1 -ジエチル-5-メチルヘキサン-1, 4-ジアミン2塩酸塩、フェノール (0.25 g, 2.7 mmol)、及びトリエチルアミン (0.50 mL, 3.6 mmol) を反応させると、 N^4 -アクリジン-9-イル- N^1 , N^1 -ジエチル-5-メチルヘキサン-1, 4-ジアミンが黄色油状物として得られた。¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ 8.21 (d, 2H), 8.17 (d, 2H), 7.72 (m, 2H), 7.42 (m, 2H), 4.18 (br s, 1H), 2.47-2.58 (m, 6H), 2.09 (m, 1H), 1.62-1.83 (m, 4H), 0.99-1.05 (m, 12H); MS (ESI) 364 (M+H)⁺。

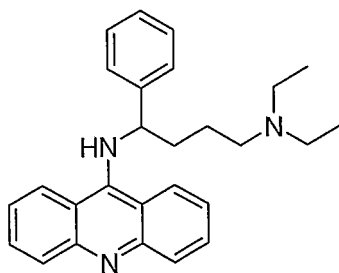
40

【0113】

(実施例7)

【0114】

【化 1 4】



10

【0 1 1 5】

N¹-アクリジン-9-イル-N⁴, N⁴-ジエチル-1-フェニルブタン-1, 4-ジアミン

6- { [tert-ブチル (ジフェニル) シリル] オキシ} ヘキサン-3-オールの合成に要約した一般手順を使用して4- { [tert-ブチル (ジフェニル) シリル] オキシ} ブタナール (1.1 g, 3.4 mmol) と PhMgBr (Et₂O 中 3.0 M, 3.0 mL, 9.0 mmol) を THF (20 mL) 中で反応させると、4- { [tert-ブチル (ジフェニル) シリル] オキシ} -1-フェニルブタン-1-オールが無色油状物として得られた。

20

【0 1 1 6】

N⁴-アクリジン-9-イル-N¹, N¹-ジエチルヘキサン-1, 4-ジアミンの合成に要約した一般手順を使用して9-クロロアクリジン (0.20 g, 0.94 mmol)、粗 N⁴, N⁴-ジエチル-1-フェニルブタン-1, 4-ジアミン 2 塩酸塩、フェノール (0.25 g, 2.7 mmol)、及びトリエチルアミン (0.50 mL, 3.6 mmol) を反応させると、N¹-アクリジン-9-イル-N⁴, N⁴-ジエチル-1-フェニルブタン-1, 4-ジアミンが黄色油状物として得られた。¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ 8.13 (m, 4H), 7.68 (m, 2H), 7.26-7.42 (m, 7H), 5.14 (t, 1H), 2.47-2.56 (m, 6H), 2.21 (br s, 1H), 2.08 (m, 1H), 1.65 (br s, 1H), 1.54 (br s, 1H), 0.99 (t, 6H); MS (ESI) 398 (M+H)⁺。

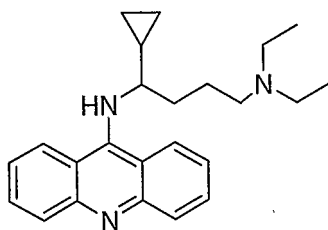
30

【0 1 1 7】

(実施例 8)

【0 1 1 8】

【化 1 5】



40

【0 1 1 9】

N¹-アクリジン-9-イル-1-シクロプロピル-N⁴, N⁴-ジエチルブタン-1, 4-ジアミン

6- { [tert-ブチル (ジフェニル) シリル] オキシ} ヘキサン-3-オールの合成に要約した一般手順を使用して4- { [tert-ブチル (ジフェニル) シリル] オキシ} ブタナール (1.4 g, 4.3 mmol) と臭化シクロプロピルマグネシウム (12

50

mmol) を THF (20 mL) 中で反応させると、4- { [tert-ブチル (ジフェニル) シリル] オキシ} -1-シクロプロピルブタン-1-オールが無色油状物として得られた。

【0120】

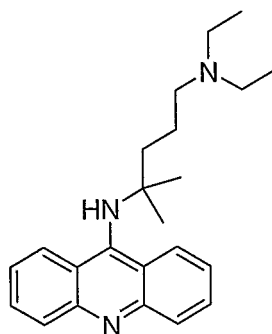
N^4 -アクリジン-9-イル- N^1 , N^1 -ジエチルヘキサン-1, 4-ジアミンの合成に要約した一般手順を使用して9-クロロアクリジン (0.20 g, 0.94 mmol)、粗1-シクロプロピル- N^4 , N^4 -ジエチルブタン-1, 4-ジアミン2塩酸塩、フェノール (0.25 g, 2.7 mmol)、及びトリエチルアミン (0.50 mL, 3.6 mmol) を反応させると、 N^1 -アクリジン-9-イル-1-シクロプロピル- N^4 , N^4 -ジエチルブタン-1, 4-ジアミンが黄色油状物として得られた。¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ 8.16 (m, 4H), 7.72 (m, 2H), 7.43 (m, 2H), 4.99 (br s, 1H), 3.58 (br s, 1H), 2.47-2.60 (m, 6H), 1.75-1.92 (m, 4H), 1.03 (m, 7H), 0.52 (m, 1H), 0.28 (m, 2H), -0.12 (br s, 1H); MS (ESI) 362 (M+H)⁺。

【0121】

(実施例9)

【0122】

【化16】



【0123】

N^4 -アクリジン-9-イル- N^1 , N^1 -ジエチル-4-メチルペンタン-1, 4-ジアミン

5-ジエチルアミノ-2-ペンタノン (4.0 g, 25 mmol) の THF (150 mL) 溶液に攪拌下に-78℃でMeLi (Et₂O中1.6 M, 19 mL, 30 mmol) を加えた。反応混合物を浴の加温により室温まで加温し (1時間)、一晚攪拌した。混合物をNH₄Cl水溶液で処理し、濃縮し、1N NaOH溶液で塩基性化し、EtOAc (x3) で抽出した。有機層を合わせてブラインで洗浄し、乾燥 (Na₂SO₄) し、濃縮すると、粗5-(ジエチルアミノ)-2-メチルペンタン-2-オールが得られた。

【0124】

粗5-(ジエチルアミノ)-2-メチルペンタン-2-オール (1.3 g, 7.7 mmol) を氷浴で冷却したCH₃CN (0.66 mL, 13 mmol)、AcOH (11 mL)、及び濃H₂SO₄ (3.6 mL) の溶液に滴下した。混合物を室温で4時間攪拌し、氷水 (20 mL) に注ぎ、固体Na₂CO₃ で塩基性化した。混合物をCH₂Cl₂ (x3) で抽出した。有機層を合わせてブラインで洗浄し、乾燥 (Na₂SO₄) し、濃縮した。残渣を水 (7.5 mL)、AcOH (7.5 mL)、及び12M HCl (15 mL) で処理した。得られた反応混合物を1.5日間加熱還流し、固体Na₂CO₃、次いで1N NaOH溶液で塩基性化した。混合物をCH₂Cl₂ (x3) で抽出した。有機層を合わせてブラインで洗浄し、乾燥 (Na₂SO₄) し、濃縮すると、粗 N^1 , N^1 -ジエチル-4-メチルペンタン-1, 4-ジアミンが得られた。

【0125】

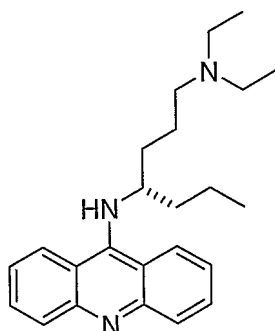
N^4 -アクリジン-9-イル- N^1 , N^1 -ジエチルペンタン-1, 4-ジアミンの合成に要約した一般手順を使用して9-クロロアクリジン(0.27g, 1.3mmol)、粗 N^1 , N^1 -ジエチル-4-メチルペンタン-1, 4-ジアミン(0.20g, 1.2mmol)、フェノール(0.34g, 3.6mmol)、及びトリエチルアミン(0.50mL, 3.6mmol)を反応させると、 N^4 -アクリジン-9-イル- N^1 , N^1 -ジエチル-4-メチルペンタン-1, 4-ジアミンが黄色油状物として得られた。 ^1H NMR(CDCl₃, 500MHz) δ 8.29(m, 2H), 8.14(m, 2H), 7.70(m, 2H), 7.44(m, 2H), 4.41(br s, 1H), 2.55(q, 4H), 2.47(m, 2H), 1.72-1.78(m, 4H), 1.16(s, 6H), 1.03(t, 6H); MS(ESI) 350(M+H)⁺。

【0126】

(実施例10)

【0127】

【化17】



20

【0128】

(4S)- N^4 -アクリジン-9-イル- N^1 , N^1 -ジエチルヘプタン-1, 4-ジアミン

N -BOC-L-ノルバリリン(25g, 0.12mol)のCH₂Cl₂(300mL)溶液に攪拌下にトリエチルアミン(47mL, 0.34mol)、 N , O -ジメチルヒドロキシルアミン塩酸塩(14g, 0.14mol)、及びPyBOP(60g, 0.12mol)を加えた。反応混合物を1日間攪拌し、1N NaOH溶液で処理し、1時間攪拌した。水層をEtOAc(x3)で抽出した。有機層を合わせてブラインで洗浄し、乾燥(Na₂SO₄)し、濃縮し、フラッシュクロマトグラフィーにより精製すると、 N^2 -(tert-ブトキシカルボニル)- N^1 -メトキシ- N^1 -メチル-L-ノルバリニンアミドが得られた。 ^1H NMR(CDCl₃, 500MHz) δ 5.15(br s, 1H), 4.70(br s, 1H), 3.80(s, 3H), 3.23(s, 3H), 1.40-1.80(m, 4H), 1.46(s, 9H), 0.95(t, 3H)。

40

【0129】

0℃のEt₂O(200mL)中のLAH(4.7g, 0.12mol)のスラリーに攪拌下にEt₂O(200mL)中の N^2 -(tert-ブトキシカルボニル)- N^1 -メトキシ- N^1 -メチル-L-ノルバリニンアミド(29g, 0.11mol)を滴下漏斗で1.5時間かけてゆっくりと加えた。得られた混合物を0℃で30分間攪拌し、0℃のEtOAc(67mL)とKHSO₄(5%)水溶液を滴下して処理した。混合物を1N HCl(3x100mL)、NaHCO₃水溶液(3x100mL)、及びブライン(100mL)で洗浄した。有機層を乾燥(MgSO₄)し、濃縮すると、粗tert-ブチル[(1S)-1-ホルミルブチル]カルバメートが無色油状物として得られた。

【0130】

ホスホノ酢酸トリエチル(20mL, 0.10mol)のTHF(900mL)溶液に

50

攪拌下に -78°C で NaHMDs (THF 中 1.0M , 100mL , 0.10mol)を加えた。得られた混合物を20分間攪拌し、 THF (100mL)中の粗 tert -ブチル [(1S)-1-ホルミルブチル]カルバメート (22g , 0.11mol)をカニユールで加え、 -78°C で1時間と 0°C で20分間攪拌した。反応混合物を NH_4Cl 水溶液で処理し、濃縮した。残渣を EtOAc ($\times 3$)で抽出した。有機層を合わせてブラインで洗浄し、乾燥 (Na_2SO_4) し、濃縮し、フラッシュクロマトグラフィーにより精製すると、(2E, 4S)-4-[(tert -ブトキシカルボニル)アミノ]ヘプト-2-エノン酸エチルが得られた。 ^1H NMR (CDCl_3 , 500MHz) δ 6.85 (dd, 1H), 5.93 (d, 1H), 4.21 (q, 2H), 1.38-1.60 (m, 4H), 1.46 (s, 9H), 1.31 (t, 3H), 0.95 (t, 3H)。

10

【0131】

(2E, 4S)-4-[(tert -ブトキシカルボニル)アミノ]ヘプト-2-エノン酸エチル (20g , 73mmol)の CH_2Cl_2 (400mL)溶液に攪拌下に -78°C で $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (9.3mL , 73mmol)を加えた。混合物をこの温度で30分間攪拌した後、 DIBAL-H (ヘキサン中 1.0M , 220mL , 220mmol)を加えた。得られた混合物を -78°C で1時間攪拌し、 AcOH (42mL)で処理し、室温まで加温し、10%酒石酸ナトリウムカリウム溶液で処理し、一晚攪拌した。水層を EtOAc ($\times 3$)で抽出した。有機層を合わせて NaHCO_3 水溶液 ($\times 2$)とブラインで洗浄し、乾燥 (MgSO_4) し、濃縮し、フラッシュクロマトグラフィーにより精製すると、 tert -ブチル [(1S, 2E)-4-ヒドロキシ-1-プロピルブト-2-エン-1-イル]カルバメートが白色固体として得られた。 ^1H NMR (CDCl_3 , 500MHz) δ 5.77 (dt, 1H), 5.63 (dd, 1H), 4.50 (br s, 1H), 4.15 (m, 3H), 1.35-1.50 (m, 4H), 1.45 (s, 9H), 0.93 (t, 3H)。

20

【0132】

tert -ブチル [(1S, 2E)-4-ヒドロキシ-1-プロピルブト-2-エン-1-イル]カルバメート (11g , 49mmol)の CH_2Cl_2 (90mL)溶液に攪拌下にイミダゾール (13g , 190mmol)と次いで TBSCl (14g , 93mmol)を加えた。反応混合物を45分間攪拌し、水で処理した。水層を CH_2Cl_2 ($\times 3$)で抽出した。有機層を合わせて乾燥 (Na_2SO_4) し、濃縮し、フラッシュクロマトグラフィーにより精製すると、 tert -ブチル ((1S, 2E)-4-{[(tert -ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}-1-プロピルブト-2-エン-1-イル)カルバメートが得られた。

30

【0133】

tert -ブチル ((1S, 2E)-4-{[(tert -ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}-1-プロピルブト-2-エン-1-イル)カルバメートの EtOAc (200mL)溶液に攪拌下に10% Pd/C を加えた。 H_2 ガスを溶液に1.5時間バブリングした後、 N_2 ガスを溶液に10分間バブリングした。混合物を SiO_2 パッドで濾過し、濾液を濃縮すると、粗 tert -ブチル ((1S)-4-{[(tert -ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}-1-プロピルブチル)カルバメートが得られた。

40

【0134】

粗 tert -ブチル ((1S)-4-{[(tert -ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}-1-プロピルブチル)カルバメートの THF (400mL)溶液に攪拌下に TBAF (THF 中 1.0M , 70mL , 70mmol)を 0°C で加えた。反応混合物を室温で1時間攪拌し、 NH_4Cl 水溶液で処理し、濃縮した。残渣を CH_2Cl_2 ($\times 3$)で抽出した。有機層を合わせてブラインで洗浄し、乾燥 (Na_2SO_4) し、濃縮し、フラッシュクロマトグラフィーにより精製すると、 tert -ブチル [(1S)-4-ヒドロキシ-1-プロピルブチル]カルバメートが無色油状物として得られた。

【0135】

N^4 -アクリジン-9-イル- N^1 , N^1 -ジエチルヘキサン-1, 4-ジアミンの合

50

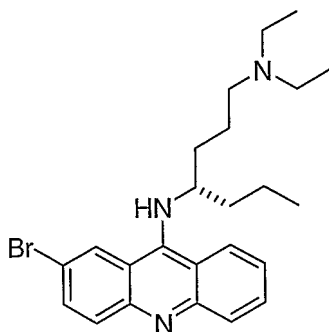
成に要約した一般手順を使用して 9-クロロアクリジン (1.0 g, 4.7 mmol)、粗 (4S)-N¹, N¹-ジエチルヘプタン-1, 4-ジアミン 2 塩酸塩 (1.1 g, 4.2 mmol)、フェノール (1.2 g, 13 mmol)、及びトリエチルアミン (2.0 mL, 14 mmol) を反応させると、(S)-N⁴-アクリジン-9-イル-N¹, N¹-ジエチルヘプタン-1, 4-ジアミンが黄色油状物として得られた。

【0136】

(実施例 11)

【0137】

【化 18】



10

20

【0138】

(4S)-N⁴-(2-ブロモアクリジン-9-イル)-N¹, N¹-ジエチルヘプタン-1, 4-ジアミン

N⁴-アクリジン-9-イル-N¹, N¹-ジエチルペンタン-1, 4-ジアミンの合成に要約した一般手順を使用して 2-ブロモ-9-クロロアクリジン (0.27 g, 0.92 mmol)、粗 (4S)-N¹, N¹-ジエチルヘプタン-1, 4-ジアミン 2 塩酸塩 (0.30 g, 1.2 mmol)、フェノール (0.26 g, 2.8 mmol)、及びトリエチルアミン (0.70 mL, 5.0 mmol) を反応させると、(4S)-N⁴-(2-ブロモアクリジン-9-イル)-N¹, N¹-ジエチルヘプタン-1, 4-ジアミンが黄色油状物として得られた。¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ 8.27 (m, 1H), 8.09 (m, 2H), 7.97 (m, 1H), 7.71 (m, 2H), 7.42 (m, 1H), 5.03 (br s, 1H), 4.13 (m, 1H), 2.38-2.50 (m, 6H), 1.39-1.80 (m, 8H), 0.97 (t, 6H), 0.90 (t, 3H); MS (ESI) 442 (M+H)⁺。

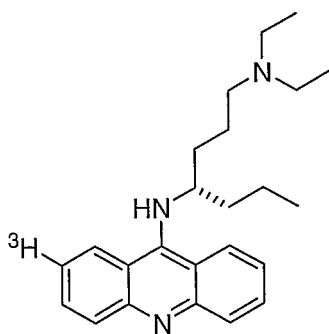
30

【0139】

実施例 11 から実施例 10 の下記トリチウム化物を製造することができる。

【0140】

【化 19】



40

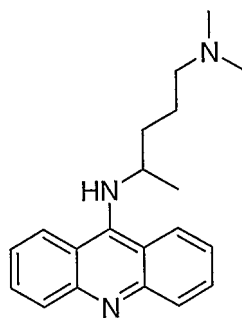
【0141】

50

(実施例 12)

【0142】

【化20】



10

【0143】

N^4 -アクリジン-9-イル- N^1 , N^1 -ジメチルペンタン-1, 4-ジアミン

5-メチル-2-ピロリジノン (20 g, 0.20 mol) の 6N HCl (250 mL) 溶液を一晩加熱還流し、濃縮すると、粗 4-アミノペンタン酸が得られた。粗生成物を 1N NaOH (440 mL) / THF (440 mL) に取り、(BOC)₂O (70 g, 0.32 mol) で処理した。反応混合物を一晩攪拌し、濃縮した。残渣を Et₂O (x3) で洗浄し、1N KHSO₄ 溶液で酸性化し、CH₂Cl₂ (x3) で抽出した。有機層を合わせて乾燥 (Na₂SO₄) し、濃縮すると、粗 4-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]ペンタン酸が白色固体として得られた。¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ 4.43 (br s, 1H), 3.74 (br s, 1H), 2.44 (t, 2H), 1.84 (m, 1H), 1.72 (m, 1H), 1.47 (s, 9H), 1.18 (d, 3H)。

20

【0144】

粗 4-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]ペンタン酸 (8.1 g, 37 mmol) の -10°C THF (180 mL) 溶液に攪拌下に N-メチルモルホリン (4.5 mL, 41 mmol) と次いでクロロギ酸エチル (3.9 mL, 41 mmol) を加えた。10 分後に NaBH₄ (4.2 g, 110 mmol) を一度に加えた。次に MeOH (360 mL) を反応混合物に 0°C で 20 分間かけてゆっくりと加えた。溶液を更に 20 分間攪拌した後、NH₄Cl 水溶液で処理した。水層を EtOAc (x3) で抽出した。有機層を合わせてブラインで洗浄し、乾燥 (Na₂SO₄) し、濃縮し、フラッシュクロマトグラフィーにより精製すると、tert-ブチル (4-ヒドロキシ-1-メチルブチル) カルバメートが無色油状物として得られた。¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ 4.36 (br s, 1H), 3.67 (br s, 1H), 3.65 (t, 2H), 1.59 (m, 2H), 1.46 (m, 2H), 1.42 (s, 9H), 1.11 (d, 3H)。

30

【0145】

tert-ブチル [4-(ジエチルアミノ)-1-エチルブチル] カルバメートの合成に要約した一般手順を使用して 4-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]ペンチルメタンスルホネート (0.25 g, 0.89 mmol) とジメチルアミン (THF 中 2.0 M, 3.0 mL, 6.0 mmol) を反応させると、粗 tert-ブチル [4-(ジメチルアミノ)-1-メチルブチル] カルバメートが無色油状物として得られた。

40

【0146】

N^4 -アクリジン-9-イル- N^1 , N^1 -ジエチルヘキサン-1, 4-ジアミンの合成に要約した一般手順を使用して 9-クロロアクリジン (0.23 g, 1.1 mmol)、粗 N^1 , N^1 -ジメチルペンタン-1, 4-ジアミン 2 塩酸塩、フェノール (0.30 g, 3.2 mmol)、及びトリエチルアミン (0.44 mL, 3.2 mmol) を反応させると、 N^4 -アクリジン-9-イル- N^1 , N^1 -ジメチルペンタン-1, 4-ジア

50

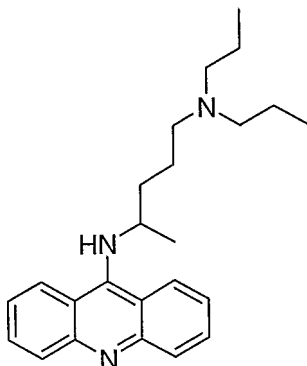
ミンが黄色油状物として得られた。 ^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz) δ 8.13 (m, 4H), 7.70 (m, 2H), 7.40 (m, 2H), 4.23 (m, 1H), 2.26 (m, 2H), 2.17 (s, 6H), 1.76 (m, 2H), 1.64 (m, 2H), 1.33 (d, 3H)。

【0147】

(実施例13)

【0148】

【化21】



10

【0149】

N^4 -アクリジン-9-イル- N^1 , N^1 -ジプロピルペンタン-1, 4-ジアミン *tert*-ブチル [4-(ジエチルアミノ)-1-エチルブチル] カルバメートの合成に要約した一般手順を使用して4-[(*tert*-ブトキシカルボニル)アミノ]ペンチルメタンスルホネート (0.19 g, 0.68 mmol) とジプロピルアミン (0.46 mL, 3.4 mmol) を CH_3CN (3 mL) 中で反応させると、粗 *tert*-ブチル [4-(ジプロピルアミノ)-1-メチルブチル] カルバメートが無色油状物として得られた。

20

【0150】

N^4 -アクリジン-9-イル- N^1 , N^1 -ジエチルヘキサン-1, 4-ジアミンの合成に要約した一般手順を使用して9-クロロアクリジン (0.14 g, 0.68 mmol)、粗 N^1 , N^1 -ジプロピルペンタン-1, 4-ジアミン2塩酸塩 (0.68 mmol)、フェノール (0.34 g, 3.6 mmol)、及びトリエチルアミン (0.50 mL, 3.6 mmol) を反応させると、 N^4 -アクリジン-9-イル- N^1 , N^1 -ジプロピルペンタン-1, 4-ジアミンが黄色油状物として得られた。 ^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz) δ 8.10 (m, 4H), 7.68 (m, 2H), 7.39 (m, 2H), 4.17 (m, 1H), 2.35 (t, 2H), 2.28 (t, 4H), 1.53-1.77 (m, 4H), 1.36 (m, 4H), 1.32 (d, 3H), 0.79 (t, 6H); MS (ESI) 364 ($\text{M}+\text{H}$)⁺。

30

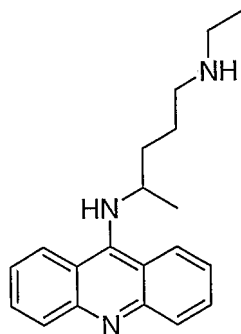
【0151】

(実施例14)

40

【0152】

【化 2 2】



10

【0153】

N^4 -アクリジン-9-イル- N^1 -エチルペンタン-1, 4-ジアミン

tert-ブチル [4-(ジエチルアミノ)-1-エチルブチル] カルバメートの合成に要約した一般手順を使用して4-[(*tert*-ブトキシカルボニル)アミノ]ペンチルメタンスルホネート (0.74 mmol) とエチルアミン (THF 中 2.0 M, 3.0 mL, 6.0 mmol) を反応させると、粗 *tert*-ブチル [4-(エチルアミノ)-1-メチルブチル] カルバメートが無色油状物として得られた。

【0154】

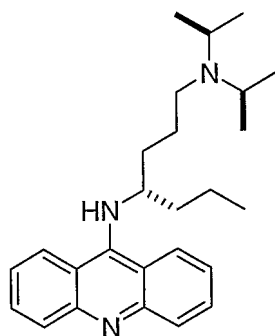
N^4 -アクリジン-9-イル- N^1 , N^1 -ジエチルヘキサン-1, 4-ジアミンの合成に要約した一般手順を使用して9-クロロアクリジン (0.16 g, 0.75 mmol)、粗 N^1 -エチルペンタン-1, 4-ジアミン 2 塩酸塩 (0.74 mmol)、フェノール (0.21 g, 2.2 mmol)、及びトリエチルアミン (1.0 mL, 7.2 mmol) を反応させると、 N^4 -アクリジン-9-イル- N^1 -エチルペンタン-1, 4-ジアミンが黄色油状物として得られた。 ^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz) δ 8.13 (m, 4H), 7.71 (m, 2H), 7.42 (m, 2H), 4.21 (m, 1H), 2.63 (m, 4H), 1.66–1.87 (m, 4H), 1.33 (d, 3H), 1.11 (t, 3H); MS (ESI) 308 ($M+H$) $^+$ 。

【0155】

(実施例 15)

【0156】

【化 2 3】



40

【0157】

(*S*)-アクリジン-9-イル-[4-(*cis*-2, 6-ジメチル-ピペリジン-1-イル)-1-プロピル-ブチル]-アミン

tert-ブチル [4-(ジエチルアミノ)-1-エチルブチル] カルバメートの合成に要約した一般手順を使用して (4*S*)-4-[(*tert*-ブトキシカルボニル)アミノ]ヘプチルメタンスルホネート (8.7 mmol)、*cis*-2, 6-ジメチルピペリ

50

ジン (2.0 g, 17 mmol)、及びトリエチルアミン (1.4 mL, 10 mmol) を CH_3CN (9 mL) 中で反応させると、粗 *tert*-ブチル [(1*S*)-4-(*cis*-2, 6-ジメチルピペリジン-1-イル)-1-プロピルブチル] カルバメートが無色油状物として得られた。

【0158】

N^4 -アクリジン-9-イル- N^1 , N^1 -ジエチル-ヘキサン-1, 4-ジアミンの合成に要約した一般手順を使用して9-クロロアクリジン (57 mg, 0.75 mmol)、[(1*S*)-4-(*cis*-2, 6-ジメチルピペリジン-1-イル)-1-プロピルブチル] アミン2塩酸塩 (50 mg, 0.22 mmol)、フェノール (72 mg, 0.77 mmol)、及びトリエチルアミン (0.50 mL, 3.6 mmol) を反応させると、*N*-[(1*S*)-4-(*cis*-2, 6-ジメチルピペリジン-1-イル)-1-プロピルブチル] アクリジン-9-アミンが黄色油状物として得られた。¹H NMR (CDCl_3 , 500 MHz) δ 8.11 (m, 4H), 7.69 (m, 2H), 7.40 (m, 2H), 4.84 (br s, 1H), 4.15 (br s, 1H), 2.63 (m, 2H), 2.31 (br s, 2H), 1.22-1.75 (m, 14H), 1.00 (d, 3H), 0.96 (d, 3H), 0.92 (t, 3H); MS (ESI) 404 ($\text{M}+\text{H}$)⁺。

10

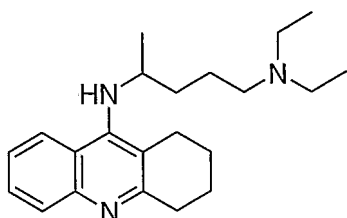
【0159】

(実施例 16)

【0160】

20

【化 24】



【0161】

30

N^1 , N^1 -ジエチル- N^4 -(1, 2, 3, 4-テトラヒドロアクリジン-9-イル)-ペンタン-1, 4-ジアミン

1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-9-アクリジノン (5.0 g, 25.1 mmol) の塩化チオニル (25 mL) 溶液に DMF (0.2 mL) を加え、混合物を 1 時間加熱還流した。冷却後、溶液を CHCl_3 で希釈し、氷 (200 g)、水 (50 mL) 及び 30% NH_4OH 水溶液 (50 mL) の溶液に激しい攪拌下にゆっくりと注いだ。10 分間攪拌を続けた後に水層を CHCl_3 で抽出し、有機層を合わせて乾燥 (MgSO_4) し、濾過し、蒸発させると、9-クロロ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロアクリジンが暗色フォームとして得られ、それ以上精製せずに使用した。¹H NMR (CDCl_3 , 500 MHz) δ 8.34 (1H, d), 8.21 (1H, d), 7.78 (1H, m), 7.65 (1H, m), 3.34 (2H, m), 3.04 (2H, m), 1.96 (4H, m)。

40

【0162】

9-クロロ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロアクリジン (762 mg, 3.50 mmol) とフェノール (3.12 g, 33.2 mmol) を再密閉可能な容器で均質になるまで加熱した後、2-アミノ-5-ジエチルアミノペンタン (1.36 mL, 7.00 mmol) を加え、混合物を密閉し、130 °C まで 4 時間加熱した。冷却後に残渣を EtOAc と 2M NaOH 溶液に分配し、有機層を水洗し、乾燥 (MgSO_4) し、濾過し、蒸発乾燥した。得られた油状物をシリカゲルクロマトグラフィー (溶離液 EtOAc : MeOH (0 → 20%)) により精製すると、標記化合物が暗色油状物として得られた。¹H

50

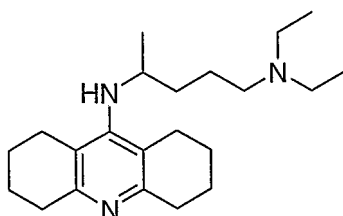
NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ 7.90 (1H, dd), 7.54 (1H, m), 7.35 (1H, m), 3.85 (1H, m), 3.74 (1H, br s), 3.07 (2H, m), 2.72 (2H, m), 2.47 (4H, q), 2.39 (2H, m), 1.91 (4H, m), 1.57 (4H, m), 1.17 (3H, d), 0.98 (6H, t); MS (ESI) 340 (M+H)⁺。

【0163】

(実施例17)

【0164】

【化25】



10

【0165】

N¹, N¹-ジエチル-N⁴-(1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8-オクタヒドロ-アクリジン-9-イル)-ペンタン-1, 4-ジアミン

20

水(75 mL)中の1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-9-アクリジノン(5.00 g, 25.1 mmol)と濃HCl(37.5 mL)の混合物に酸化白金(IV)を加え、得られた懸濁液をparrr装置で40 psi水素ガス下に16時間震盪した。得られた溶液をセライトで濾過した後、5M NaOH溶液でアルカリ性になると、1, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 10-オクタヒドロ-2H-アクリジン-9-オンが沈殿した。

【0166】

1, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 10-オクタヒドロ-2H-アクリジン-9-オン(2.3 g, 11.3 mmol)をオキシ塩化リン(4 mL)に5分間迅速攪拌下に少量ずつ加えた後に混合物を15分間加熱還流した。冷却後、溶液をCHCl₃で希釈し、氷にゆっくりと注ぎ、1時間激しく攪拌し続けた。水層をNH₄OH水溶液で中和した後、CHCl₃で抽出し、有機層を乾燥(MgSO₄)し、濾過し、蒸発させると、9-クロロ-1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8-オクタヒドロ-アクリジンが無色油状物として得られ、放置すると凝固した。¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ 2.80 (4H, m), 2.65 (4H, m), 1.76 (8H, m)。

30

【0167】

マイクロ波照射可能な容器で9-クロロ-1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8-オクタヒドロ-アクリジン(250 mg, 1.13 mmol)、Pd(OAc)₂(14 mg, 0.062 mmol)、ナトリウムtert-ブトキシド(152 mg, 1.58 mmol)、2-アミノ-5-ジエチルアミノペンタン(0.262 mL, 1.35 mmol)、2-(ジ-tert-ブチルホスフィノ)ビフェニル(37 mg, 0.125 mmol)及びトルエン(2.1 mL)を混合した。次に容器を密閉し、120℃に20分間加熱した。混合物をEtOAcで希釈し、水洗し、乾燥(MgSO₄)し、濾過し、減圧蒸発させた。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(CHCl₃+1% Et₃N中0→10% MeOH)により精製すると、標記化合物が暗色油状物として得られた。¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ 3.47 (1H, m), 3.18 (1H, d), 2.75 (4H, m), 2.43 (8H, m), 2.31 (2H, m), 1.75 (8H, m), 1.42 (3H, m), 1.31 (1H, m), 1.00 (3H, d), 0.94 (6H, t); MS (ESI) 344 (M+H)⁺。

40

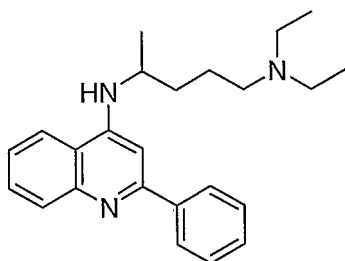
【0168】

(実施例18)

50

【0169】

【化26】



10

【0170】

N^1 , N^1 -ジエチル- N^4 -(2-フェニル-キノリン-4-イル)-ペンタン-1, 4-ジアミン

アニリン (3.64 mL, 0.04 mol) とベンゾイル酢酸エチル (6.90 mL, 0.04 mol) のトルエン (150 mL) 溶液を触媒 p-TsOH と共にディーン・スターク条件下で 12 時間加熱還流した。冷却後、溶液を EtOAc で希釈し、飽和 NaHCO₃ 水溶液で洗浄し、有機層を乾燥 (MgSO₄) し、濾過し、減圧蒸発させた。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン中 0→10% EtOAc) により精製すると、エチル-3-フェニル-3-フェニルアミノ-アクリレートが黄色油状物として得られた。¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ 10.19 (1H, br s), 7.34 (3H, m), 7.28 (2H, m), 7.07 (2H, m), 6.91 (1H, m), 6.66 (2H, d), 4.99 (1H, s), 4.21 (2H, q), 1.30 (3H, t)。

20

【0171】

ジフェニルエーテル (20 mL) を 240 °C まで加熱し、エチル-3-フェニル-3-フェニルアミノ-アクリレート (1.2 g, 4.49 mmol) のジフェニルエーテル (5 mL) 溶液を加え、黄色い溶液を 250 °C まで 10 分間加熱した。室温まで冷却後、ヘキサンを加え、得られた沈殿を濾過し、ヘキサンで洗浄し、乾燥すると、2-フェニル-1H-キノリン-4-オンが無色固体として得られた。¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ 11.77 (1H, br s), 8.13 (1H, dd), 7.85 (2H, m), 7.78 (1H, d), 7.70 (1H, m), 7.61 (3H, m), 7.36 (1H, m), 6.36 (1H, br s). MS (ESI) 223 (M+H)⁺。

30

【0172】

2-フェニル-1H-キノリン-4-オン (800 mg, 3.62 mmol) をオキシ塩化リン中で 15 分間加熱還流し、氷水に注いで冷却し、1 時間激しく攪拌した。得られた溶液を NH₄OH 水溶液で中和し、CHCl₃ で抽出し、有機層を乾燥 (MgSO₄) し、濾過し、減圧蒸発させると、4-クロロ-2-フェニル-キノリンが無色固体として得られた。¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ 8.16 (1H, dd), 8.11 (1H, d), 8.07 (2H, m), 7.90 (1H, s), 7.71 (1H, m), 7.55 (1H, m), 7.47 (2H, m), 7.41 (1H, m)。

40

【0173】

マイクロ波照射可能な容器で 4-クロロ-2-フェニル-キノリン (300 mg, 1.25 mmol)、Pd(OAc)₂ (20 mg, 0.089 mmol)、ナトリウム tert-ブトキシド (168 mg, 1.75 mmol)、2-アミノ-5-ジエチルアミノペンタン (0.315 mL, 1.62 mmol)、2-(ジ-tert-ブチルホスフィノ)ピフェニル (54 mg, 0.180 mmol) 及びトルエン (2.5 mL) を混合した。次に容器を密閉し、130 °C に 15 分間加熱した。混合物を EtOAc で希釈し、水洗し、乾燥 (MgSO₄) し、濾過し、減圧蒸発させた。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (CHCl₃ + 1% Et₃N 中 0→10% MeOH) により精製すると、標記化

50

合物が暗色油状物として得られ、分取HPLCにより更に精製した。¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ 8.07 (3H, m), 7.74 (1H, d), 7.64 (1H, m), 7.50 (2H, m), 7.43 (1H, m), 7.40 (1H, m), 6.87 (1H, s), 5.15 (1H, d), 3.83 (1H, m), 2.53 (4H, q), 2.46 (2H, m), 1.76 (1H, m), 1.65 (3H, m), 1.35 (3H, d), 1.00 (6H, t); MS (ESI) 362 (M+H)⁺。

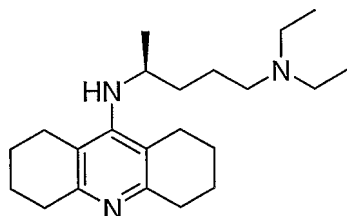
【0174】

(実施例19)

【0175】

【化27】

10



【0176】

(4S)-N¹, N¹-ジエチル-N⁴-(1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8-オクタヒドロアクリジン-9-イル)-ペンタン-1, 4-ジアミン 20

純エナンチオマー (S)-2-アミノ-5-ジエチルアミノペンタンを使用してN¹, N¹-ジエチル-N⁴-(1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8-オクタヒドロアクリジン-9-イル)-ペンタン-1, 4-ジアミンについて記載した方法と同様の方法で製造した。データはN¹, N¹-ジエチル-N⁴-(1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8-オクタヒドロアクリジン-9-イル)-ペンタン-1, 4-ジアミンについて報告したデータと同様であった。

【0177】

当業者に自明の他の変形又は変更も本発明の範囲と教示に含まれる。本発明は特許請求の範囲の記載以外に限定されない。

30

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US04/38669
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC(7) : C07D 215/00, 219/00; A61K 31/435, 31/47 US CL : 546/102, 153; 514/297,311 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) U.S. : 546/102, 153; 514/297,311 Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched NONE Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) CAS ONLINE		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 3,066,141 A (JONES JR et al) 27 November 1962 (27.11.1962), see page 8, 2nd col, lines 30-34	1-15
X	US 5,021,426 A (BALDWIN et al) 04 June 1991 (04.06.1991), page 8, 2nd col, lines 8-11.	1-15
---		-----
A		16-33
X	EP 512,890 A1 (RHONE-POULENC CHIMIE) 11 November 1992 (11.11.1992), page 3, line 15.	1-15
X	LAWS, G. M. Mutation Research, 2001, Vol 484, pages 3-18, especially page 5.	1-15
☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.		
* Special categories of cited documents		
"A"	document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"I"
"E"	earlier application or patent published on or after the international filing date	"X"
"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)	"Y"
"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	
Date of the actual completion of the international search 26 April 2005 (26.04.2005)		Date of mailing of the international search report 10 MAY 2005
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn. ISA/US Commissioner for Patents P O Box 1450 Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. (703) 305-3230		Authorized officer Zinna Northington Davis Telephone No. 571-272-1600

フロントページの続き

(51)Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 31/137 (2006.01)	A 6 1 K 31/137	
A 6 1 K 31/222 (2006.01)	A 6 1 K 31/222	
A 6 1 K 31/485 (2006.01)	A 6 1 K 31/485	
A 6 1 P 25/16 (2006.01)	A 6 1 P 25/16	
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 1 1
A 6 1 P 29/00 (2006.01)	A 6 1 P 29/00	
A 6 1 P 25/04 (2006.01)	A 6 1 P 25/04	
A 6 1 P 25/22 (2006.01)	A 6 1 P 25/22	
A 6 1 P 25/24 (2006.01)	A 6 1 P 25/24	
A 6 1 P 25/36 (2006.01)	A 6 1 P 25/36	
A 6 1 P 25/34 (2006.01)	A 6 1 P 25/34	
A 6 1 P 25/28 (2006.01)	A 6 1 P 25/28	
A 6 1 P 25/18 (2006.01)	A 6 1 P 25/18	
A 6 1 P 25/14 (2006.01)	A 6 1 P 25/14	
A 6 1 P 25/00 (2006.01)	A 6 1 P 25/00	
A 6 1 P 25/08 (2006.01)	A 6 1 P 25/08	
A 6 1 P 25/20 (2006.01)	A 6 1 P 25/20	

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

(74)代理人 100119253

弁理士 金山 賢教

(74)代理人 100103920

弁理士 大崎 勝真

(74)代理人 100124855

弁理士 坪倉 道明

(72)発明者 リム, ジョンウオン

アメリカ合衆国、ニュー・ジャージー・07065-0907、ローウエイ、イースト・リンカーン・アベニュー・126

(72)発明者 ブエレス, ジュリア・ケイ

アメリカ合衆国、ニュー・ジャージー・07065-0907、ローウエイ、イースト・リンカーン・アベニュー・126

(72)発明者 ムニョス, ベニート

アメリカ合衆国、ニュー・ジャージー・07065-0907、ローウエイ、イースト・リンカーン・アベニュー・126

(72)発明者 プラシット, リチャード

アメリカ合衆国、ニュー・ジャージー・07065-0907、ローウエイ、イースト・リンカーン・アベニュー・126

(72)発明者 ストック, ニコラス

アメリカ合衆国、ニュー・ジャージー・07065-0907、ローウエイ、イースト・リンカーン・アベニュー・126

(72)発明者 ベンカトラマン, シャンカール

アメリカ合衆国、ニュー・ジャージー・０７０６５－０９０７、ローウエイ、イースト・リンカー
ン・アベニュー・１２６

Fターム(参考) 4C031 LA03

4C084 AA19 MA02 NA05 ZA021 ZA051 ZA061 ZA081 ZA121 ZA151 ZA161
ZA181 ZA221 ZB111 ZC751

4C086 AA01 AA02 AA03 BC28 CB23 MA01 MA02 MA04 NA05 NA14
ZA02 ZA05 ZA06 ZA08 ZA12 ZA15 ZA16 ZA18 ZA22 ZB11
ZC39 ZC50 ZC75

4C206 AA01 AA02 FA09 FA10 MA02 MA04 NA05 ZA02 ZA05 ZA06
ZA08 ZA12 ZA15 ZA16 ZA18 ZA22 ZB11 ZC75