

(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2010-527980

(P2010-527980A)

(43) 公表日 平成22年8月19日 (2010.8.19)

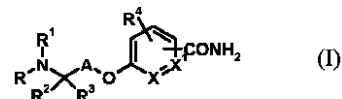
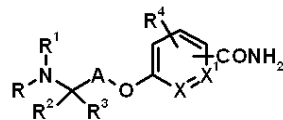
(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
C O 7 C 235/46 (2006.01)	C O 7 C 235/46	4 C O 3 1
C O 7 D 213/82 (2006.01)	C O 7 D 213/82 C S P	4 C O 3 4
A 6 1 K 31/455 (2006.01)	A 6 1 K 31/455	4 C O 5 0
C O 7 D 405/12 (2006.01)	C O 7 D 405/12	4 C O 5 5
C O 7 D 401/12 (2006.01)	C O 7 D 401/12	4 C O 6 3
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 80 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2010-508908 (P2010-508908)	(71) 出願人	504326837 プロシディオン・リミテッド Prosition Limited 英国オーエックス4・6エルティ、オックス フォードシャー、オックスフォード、ワ トリントン・ロード、ウィンドラッシュ・ コート
(86) (22) 出願日	平成20年5月22日 (2008.5.22)	(74) 代理人	100068526 弁理士 田村 恭生
(85) 翻訳文提出日	平成22年1月20日 (2010.1.20)	(74) 代理人	100100158 弁理士 鮫島 睦
(86) 国際出願番号	PCT/GB2008/050370	(74) 代理人	100126778 弁理士 品川 永敏
(87) 国際公開番号	W02008/142454	(74) 代理人	100150500 弁理士 森本 靖
(87) 国際公開日	平成20年11月27日 (2008.11.27)		
(31) 優先権主張番号	0709789.2		
(32) 優先日	平成19年5月22日 (2007.5.22)		
(33) 優先権主張国	英国 (GB)		
(31) 優先権主張番号	0800454.1		
(32) 優先日	平成20年1月11日 (2008.1.11)		
(33) 優先権主張国	英国 (GB)		
		最終頁に続く	

(54) 【発明の名称】 代謝障害を治療するための二環状アリールおよびヘテロアリール化合物

(57) 【要約】

式 (I) :



(I)

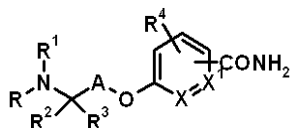
の化合物またはその医薬的に許容される塩は、オピオイド受容体モジュレーター、たとえばμ - オピオイド受容体拮抗剤、中性拮抗剤または逆作用剤であり、とりわけ肥満症を含めた代謝障害の治療に有用である。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I) :

【化 1】



(I)

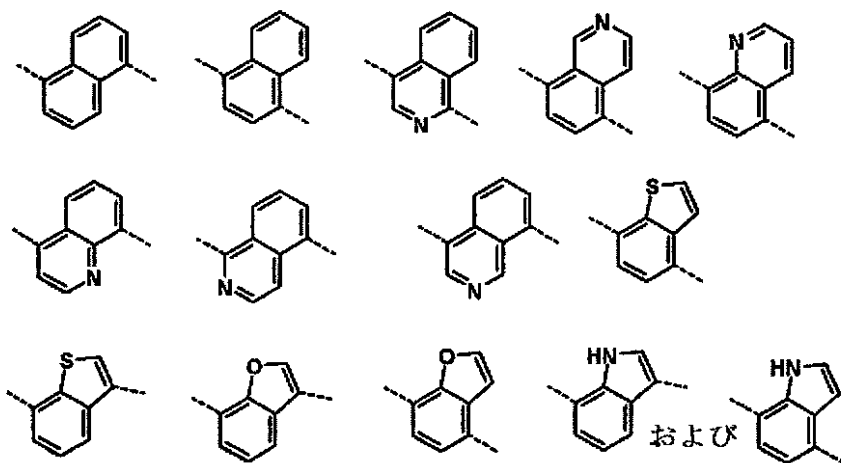
[式中、

10

X および X¹ は、独立して、CH または N であり、ただし、X および X¹ は両方が N ではなく、X が CH である場合、H を R⁴ 基によって置き換えてもよい、または、X¹ が CH である場合、H を R⁴ 基もしくは -CONH₂ 置換基によって置き換えてもよく；

A は、

【化 2】



20

から選択され、

30

A は、ニトリル、C₁ ~ C₃ アルキル、C₁ ~ C₃ アルコキシ、ハロ、C₁ ~ C₃ ハロアルキル、C₁ ~ C₃ ハロアルコキシ、-C(O)C₁ ~ C₃ アルキル、C₃ ~ C₈ シクロアルキルおよび -C₁ ~ C₃ アルキル C₃ ~ C₈ シクロアルキルから選択される 1 ~ 3 個の基で適宜置換されており；

R は、水素、C₁ ~ C₆ アルキルまたは C₂ ~ C₃ アルキル O C₁ ~ C₃ アルキルであり；

R¹ は、C₁ ~ C₆ アルキル、C₃ ~ C₆ アルケニル、-C₁ ~ C₆ アルキルアリール、C₃ ~ C₁₀ シクロアルキル、-C₁ ~ C₆ アルキル C₃ ~ C₁₀ シクロアルキル、C₃ ~ C₉ ヘテロシクリル、-C₂ ~ C₆ アルキル - O - C₃ ~ C₉ ヘテロシクリル、-C₁ ~ C₆ アルキル C₃ ~ C₉ ヘテロシクリル、-C₂ ~ C₆ アルキル - O - C₃ ~ C₁₀ シクロアルキル、-C₂ ~ C₆ アルキル - O - C₅ ~ C₁₀ ヘテロアリール、-C₁ ~ C₆ アルキル C₅ ~ C₁₀ ヘテロアリール、-C₁ ~ C₆ アルキル C(O)C₁ ~ C₆ アルキル、-C₁ ~ C₆ アルキル C(O)C₃ ~ C₉ ヘテロシクリル、-C₁ ~ C₆ アルキル C(O)アリール、-C₂ ~ C₆ アルキル - O - アリール、-C₂ ~ C₆ アルキル - O - C₁ ~ C₆ アルキル、-C₂ ~ C₆ アルキル NR⁶R⁷、-(CH₂)_mC(O)NR⁶R⁷ および -(CH₂)_mNSO₂R⁵ であり；アルキル、アルケニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリールおよびアリール基のそれぞれは、ハロ、ニトリル、C₁ ~ C₆ ハロアルキル、-S(O)_nC₁ ~ C₆ アルキル、C₁ ~ C₆ アルキル、C₂ ~ C₆ アルケニル、C₂ ~ C₆ アルキニル、アリール、-C₁ ~ C₆ アルキルアリール、-C(O)C₁ ~ C₆ アルキル、C₁ ~ C₆ アルコキシ、-O-C₁ ~ C₆ ハロアルキルおよびヒドロキシから選択される 1 ~ 3 個の基で適宜置換されているか；または

40

R と R¹ とは、それらが結合している N 原子と一緒にあって、N、O および S から選択

50

される 1 個のさらなるヘテロ原子を含んでいてもよい 4 ~ 7 員のヘテロ環を形成してもよく、このヘテロ環は、 NR^8R^9 、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキル、 $\text{C}_2 \sim \text{C}_6$ アルケニル、 $\text{C}_2 \sim \text{C}_6$ アルキニル、アリール、ヒドロキシ、ハロ、 $-\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキルアリール、 $-\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルコキシ、 $-\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルコキシアリール、アリールオキシ、 $-\text{C}(\text{O})\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキル、オキソ、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ ハロアルキルおよび $-\text{O}-(\text{CH}_2)_2-\text{O}-$ から選択される 1 ~ 5 個の基によって置換されているとしてもよく、任意のアリール基は、1 ~ 3 個のハロ基で適宜置換されており；

R^2 および R^3 は、独立して、水素または $\text{C}_1 \sim \text{C}_3$ アルキルであり；

R^4 は、水素、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_3$ アルキル、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_3$ アルコキシ、ハロ、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_3$ ハロアルキル、 $-\text{C}(\text{O})\text{C}_1 \sim \text{C}_3$ アルキル、 $-\text{C}_1 \sim \text{C}_3$ アルキル $\text{C}_3 \sim \text{C}_8$ シクロアルキルまたは $\text{C}_1 \sim \text{C}_3$ ハロアルコキシであり；

R^5 は、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキル、 $-\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキルアリールまたは $-\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキル $-\text{O}-\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキルであり；

R^6 および R^7 は、独立して、水素、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキル、 $-\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキルアリール、 $\text{C}_3 \sim \text{C}_8$ シクロアルキル、 $-\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキル $\text{C}_5 \sim \text{C}_{10}$ ヘテロアリール、 $-\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキル $\text{C}_3 \sim \text{C}_7$ ヘテロシクリル、 $-\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキル $\text{C}(\text{O})\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキル、 $-\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキル $\text{C}(\text{O})\text{C}_3 \sim \text{C}_7$ ヘテロシクリル、 $-\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキル $\text{C}(\text{O})$ アリール、 $-\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキル $-\text{O}-$ アリール、 $-\text{C}_2 \sim \text{C}_6$ アルキル $-\text{O}-\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキル、 $-\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキル $\text{C}_3 \sim \text{C}_9$ シクロアルキルであり；アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリールおよびアリール基のそれぞれは、ハロ、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ ハロアルキル、 $-\text{S}(\text{O})_n\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキル、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキル、 $\text{C}_2 \sim \text{C}_6$ アルケニル、 $\text{C}_2 \sim \text{C}_6$ アルキニル、アリール、 $-\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキルアリール、 $-\text{C}(\text{O})\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキル、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルコキシおよび $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ ハロアルコキシから選択される 1 ~ 3 個の基で適宜置換されているか；または

R^6 と R^7 とは、それらが結合している N 原子と一緒にあって、N、O および S から選択される 1 個のさらなるヘテロ原子を含んでいてもよい 4 ~ 7 員のヘテロ環を形成してもよく、このヘテロ環は、 NR^8R^9 、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキル、 $\text{C}_2 \sim \text{C}_6$ アルケニル、 $\text{C}_2 \sim \text{C}_6$ アルキニル、アリール、ヒドロキシ、ハロ、 $-\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキルアリール、 $-\text{C}(\text{O})\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキル、オキソおよび $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ ハロアルキルから選択される 1 ~ 3 個の基によって置換されているとしてもよく；

R^8 および R^9 は、独立して、水素または $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキルであり；

n は、0、1、または 2 であり；並びに

m は、1、2 または 3 であり；

ただし、 $-\text{CONH}_2$ 置換基は、フェニル環またはピリジル環上の $-\text{O}-$ 基に対してオルトではない]

の化合物、またはその医薬的に許容される塩。

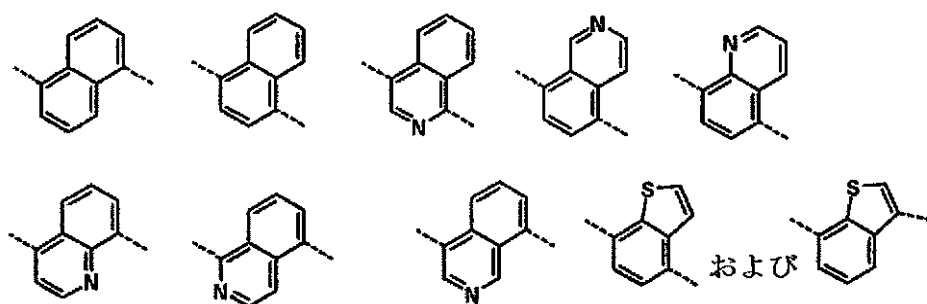
【請求項 2】

X^1 が CH である、請求項 1 に記載の化合物またはその医薬的に許容される塩。

【請求項 3】

A が、

【化 3】



10

20

30

40

50

から選択される、請求項 1 または 2 に記載の化合物またはその医薬的に許容される塩。

【請求項 4】

- CONH₂ 置換基が、フェニル環またはピリジル環上の - O - 基に対してパラである、請求項 1 から 3 のいずれか一項に記載の化合物またはその医薬的に許容される塩。

【請求項 5】

R が水素または C₁ ~ C₃ アルキルである、請求項 1 から 4 のいずれか一項に記載の化合物またはその医薬的に許容される塩。

【請求項 6】

R¹ が、C₁ ~ C₆ アルキル、- C₁ ~ C₆ アルキルアリール、C₃ ~ C₁₀ シクロアルキル、- C₁ ~ C₆ アルキル C₃ ~ C₁₀ シクロアルキル、C₃ ~ C₇ ヘテロシクリル、- C₁ ~ C₆ アルキル C₃ ~ C₇ ヘテロシクリルまたは - C₁ ~ C₆ アルキル C₅ ~ C₁₀ ヘテロアリールであり；アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリールおよびアリール基のそれぞれが、請求項 1 に記載の 1 個または 2 個の基で適宜置換されている、請求項 1 から 5 のいずれか一項に記載の化合物またはその医薬的に許容される塩。

10

【請求項 7】

R と R¹ とが、それらが結合している N 原子と一緒にあって、4 ~ 7 員のヘテロ環を形成しているものであり、環が、NR⁸R⁹、C₁ ~ C₆ アルキル、C₂ ~ C₆ アルケニル、C₂ ~ C₆ アルキニル、アリール、ヒドロキシ、ハロ、- C₁ ~ C₆ アルキルアリール、- C₁ ~ C₆ アルコキシ、- C₁ ~ C₆ アルコキシアリール、アリールオキシ、- C(O)C₁ ~ C₆ アルキル、オキソおよび C₁ ~ C₆ ハロアルキルから選択される 1 ~ 3 個の基によって置換されていてよく、任意のアリール基が、1 ~ 3 個のハロ基で適宜置換されている、請求項 1 から 5 のいずれか一項に記載の化合物またはその医薬的に許容される塩。

20

【請求項 8】

R² および R³ が水素である、請求項 1 から 7 のいずれか一項に記載の化合物またはその医薬的に許容される塩。

【請求項 9】

R⁴ が水素またはフルオロである、請求項 1 から 8 のいずれか一項に記載の化合物またはその医薬的に許容される塩。

【請求項 10】

X が CH、N または CF である、請求項 1 から 9 のいずれか一項に記載の化合物またはその医薬的に許容される塩。

30

【請求項 11】

遊離塩基またはその医薬的に許容される塩としての、実施例 1 から 173 のいずれか一項に記載の式 (I) の化合物。

【請求項 12】

請求項 1 から 11 のいずれか一項に記載の化合物またはその医薬的に許容される塩と、医薬的に許容される担体とを含む医薬組成物。

【請求項 13】

治療が必要な患者に、有効量の請求項 1 から 11 のいずれか一項に記載の化合物またはその医薬的に許容される塩を投与する工程を含むことを特徴とする、オピオイド受容体が役割を果たす疾患または症状を治療する方法。

40

【請求項 14】

治療が必要な患者に、有効量の請求項 1 から 11 のいずれか一項に記載の化合物またはその医薬的に許容される塩を投与する工程を含むことを特徴とする、食物摂取および / または満腹感を制御する方法。

【請求項 15】

治療が必要な患者に、有効量の請求項 1 から 11 のいずれか一項に記載の化合物またはその医薬的に許容される塩を投与する工程を含むことを特徴とする、肥満症を治療する方法。

【請求項 16】

50

治療が必要な患者に、有効量の請求項 1 から 11 のいずれか一項に記載の化合物またはその医薬的に許容される塩を投与する工程を含むことを特徴とする、II 型糖尿病、代謝症候群（症候群 X）、耐糖能異常、異常脂質血症、高脂血症、高トリグリセリド血症、高コレステロール血症、低 HDL レベルまたは高血圧などの代謝性疾患を治療する方法。

【請求項 17】

治療が必要な患者に、有効量の請求項 1 から 11 のいずれか一項に記載の化合物またはその医薬的に許容される塩を投与する工程を含むことを特徴とする、物質乱用、アルコール乱用、強迫性賭博、鬱病、アヘン剤過量、敗血症性ショック、過敏性腸症候群、嘔気、嘔吐または脳卒中を治療する方法。

【発明の詳細な説明】

10

【技術分野】

【0001】

本発明は、肥満症を含めた代謝障害の治療に有用な、オピオイド受容体モジュレーターである二環状アリアルおよびヘテロアリアル化合物、たとえば μ -オピオイド受容体拮抗剤を対象とする。

【背景技術】

【0002】

肥満症は、身体サイズに対して過剰な脂肪組織量によって特徴づけられている。臨床的には、体脂肪量は、体重指数（BMI；重量（kg）/身長（m）²）または胴囲によって推定する。個体は、BMI が 30 より高く、過体重がもたらした医学的結果が確立されている場合に肥満とみなされる。体重の増加、特に腹部体脂肪の結果としての増加が、糖尿病、高血圧、心疾患、ならびに数々の他の健康合併症、たとえば、関節炎、脳卒中、胆嚢疾患、筋肉や呼吸器の問題、背痛およびさらには特定の癌の危険性の増加に関連していることは、ここしばらくの間認められている医学的見解である。

20

【0003】

肥満症を治療するための薬理学的手法は、主に、エネルギーの摂取と消費のバランスを変化させることによって脂肪量を減少させることに関するものである。多くの研究により、脂肪症とエネルギー恒常性の制御に関与している脳の回路網との間に関連性が明確に確立されている。直接および間接的な証拠により、セロトニン作動性、ドーパミン作動性、アドレナリン作動性、コリン作動性、内在性カンナビノイド、オピオイド、およびヒスタミン作動性の経路、ならびに多くの神経ペプチド経路（たとえば、神経ペプチド Y およびメラノコルチン）がエネルギーの摂取および消費の中央制御と関係していることが示唆されている。また、視床下部中枢も、体重の維持および脂肪症の度合に関与している末梢ホルモン、たとえば、インスリンおよびレプチン、ならびに脂肪組織由来ペプチドを感知することができる。

30

【0004】

新規抗肥満剤、特に良好な耐容性を示し、有害作用が少ないものの必要性が引き続き存在する。

【0005】

μ -、 δ -および κ -オピオイド受容体はいくつかの病状に関連づけられており、その調節が治療行為の潜在的な標的である。

40

【0006】

オピオイド受容体、特に μ -オピオイド受容体の拮抗剤は、肥満症の動物モデルにおいて体重を減少させることが示されている（J. Zhang et al, European Journal of Pharmacology, 454 (2006) 147-152）。

【0007】

したがって、オピオイド受容体の拮抗剤は、肥満症および関連する障害、ならびに物質乱用、アルコール乱用、強迫性賭博、鬱病、アヘン剤過量、敗血症性ショック、過敏性腸症候群、嘔気、嘔吐および脳卒中を含めた他の疾患または障害の治療に有用であると示唆されている。

50

【 0 0 0 8 】

国際特許出願 W O 2 0 0 4 / 0 2 6 3 0 5 号および W O 2 0 0 4 / 0 8 0 9 6 8 号は、オピオイド受容体拮抗剤としてのジアリールエーテルを記載している。

【 0 0 0 9 】

オピオイド受容体に関連する疾患、たとえば肥満症を治療するためのさらなるオピオイド受容体モジュレーターを提供する必要性が依然として存在する。

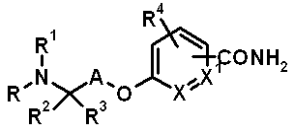
【 0 0 1 0 】

(発明の概要)

式 (I) の化合物 :

【 化 1 】

10



(I)

またはその医薬的に許容される塩は、オピオイド受容体モジュレーター、たとえば μ - オピオイド受容体拮抗剤、中性拮抗剤または逆作用剤であり、とりわけ肥満症を含めた代謝障害の治療に有用である。

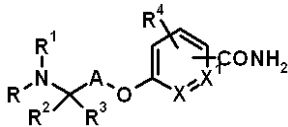
【 0 0 1 1 】

(発明の詳細な説明)

20

本発明は、式 (I) の化合物を対象とする :

【 化 2 】



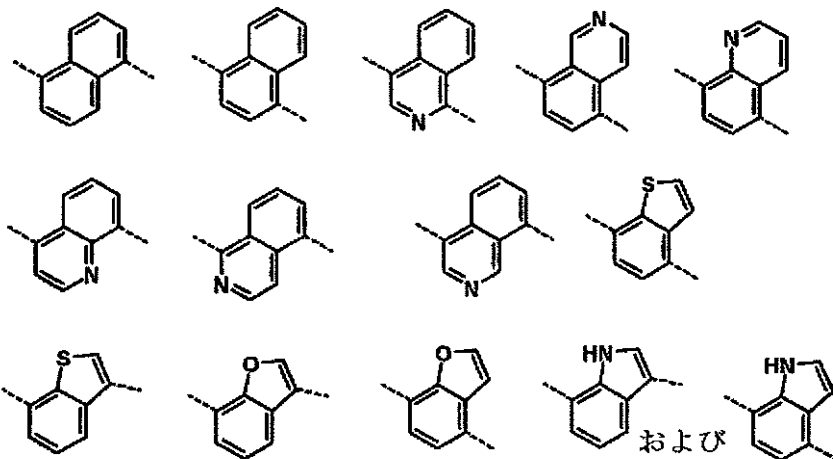
(I)

[式中、X および X¹ は、独立して、C H または N であり、ただし、X および X¹ は両方が N ではなく、X が C H である場合、H を R⁴ 基によって置き換えてもよい、または、X¹ が C H である場合、H を R⁴ 基もしくは - C O N H₂ 置換基によって置き換えてもよく ;

30

A は、

【 化 3 】



40

から選択され、

A は、ニトリル、C₁ ~ C₃ アルキル、C₁ ~ C₃ アルコキシ、ハロ、C₁ ~ C₃ ハロアルキル、C₁ ~ C₃ ハロアルコキシ、- C (O) C₁ ~ C₃ アルキル、C₃ ~ C₈ シクロアルキルおよび - C₁ ~ C₃ アルキル C₃ ~ C₈ シクロアルキルから選択される 1 ~ 3 個の基で適宜置換されており ;

50

R は、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキルまたは $-C_2 \sim C_3$ アルキル $O C_1 \sim C_3$ アルキルであり；
 R^1 は、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_3 \sim C_6$ アルケニル、 $-C_1 \sim C_6$ アルキルアリール、 $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキル、 $-C_1 \sim C_6$ アルキル $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキル、 $C_3 \sim C_9$ ヘテロシクリル、 $-C_2 \sim C_6$ アルキル $-O-C_3 \sim C_9$ ヘテロシクリル、 $-C_1 \sim C_6$ アルキル $C_3 \sim C_9$ ヘテロシクリル、 $-C_2 \sim C_6$ アルキル $-O-C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキル、 $-C_2 \sim C_6$ アルキル $-O-C_5 \sim C_{10}$ ヘテロアリール、 $-C_1 \sim C_6$ アルキル $C_5 \sim C_{10}$ ヘテロアリール、 $-C_1 \sim C_6$ アルキル $C(O)C_1 \sim C_6$ アルキル、 $-C_1 \sim C_6$ アルキル $C(O)C_3 \sim C_9$ ヘテロシクリル、 $-C_1 \sim C_6$ アルキル $C(O)$ アリール、 $-C_2 \sim C_6$ アルキル $-O-$ アリール、 $-C_2 \sim C_6$ アルキル $-O-C_1 \sim C_6$ アルキル、 $-C_2 \sim C_6$ アルキル NR^6R^7 、 $-(CH_2)_mC(O)NR^6R^7$ および $-(CH_2)_mNSO_2R^5$ であり；アルキル、アルケニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリールおよびアリール基のそれぞれは、ハロ、ニトリル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $-S(O)_n C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、アリール、 $-C_1 \sim C_6$ アルキルアリール、 $-C(O)C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $-O-C_1 \sim C_6$ ハロアルキルおよびヒドロキシから選択される 1 ～ 3 個の基で適宜置換されているか；

または、R と R^1 とは、それらが結合している N 原子と一緒にあって、N、O および S から選択される 1 個のさらなるヘテロ原子を含んでいてもよい 4 ～ 7 員のヘテロ環を形成してもよく、このヘテロ環は、 NR^8R^9 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、アリール、ヒドロキシ、ハロ、 $-C_1 \sim C_6$ アルキルアリール、 $-C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $-C_1 \sim C_6$ アルコキシアリール、アリールオキシ、 $-C(O)C_1 \sim C_6$ アルキル、オキソ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルおよび $-O-(CH_2)_2-O-$ から選択される 1 ～ 5 個の基によって置換されていてもよく、任意のアリール基は、1 ～ 3 個のハロ基で適宜置換されており；

R^2 および R^3 は、独立して、水素または $C_1 \sim C_3$ アルキルであり；

R^4 は、水素、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、 $C_1 \sim C_3$ アルコキシ、ハロ、 $C_1 \sim C_3$ ハロアルキル、 $-C(O)C_1 \sim C_3$ アルキル、 $-C_1 \sim C_3$ アルキル $C_3 \sim C_8$ シクロアルキルまたは $C_1 \sim C_3$ ハロアルコキシであり；

R^5 は、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $-C_1 \sim C_6$ アルキルアリールまたは $-C_1 \sim C_6$ アルキル $-O-C_1 \sim C_6$ アルキルであり；

R^6 および R^7 は、独立して、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $-C_1 \sim C_6$ アルキルアリール、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $-C_1 \sim C_6$ アルキル $C_5 \sim C_{10}$ ヘテロアリール、 $-C_1 \sim C_6$ アルキル $C_3 \sim C_7$ ヘテロシクリル、 $-C_1 \sim C_6$ アルキル $C(O)C_1 \sim C_6$ アルキル、 $-C_1 \sim C_6$ アルキル $C(O)C_3 \sim C_7$ ヘテロシクリル、 $-C_1 \sim C_6$ アルキル $C(O)$ アリール、 $-C_1 \sim C_6$ アルキル $-O-$ アリール、 $-C_2 \sim C_6$ アルキル $-O-C_1 \sim C_6$ アルキル、 $-C_1 \sim C_6$ アルキル $C_3 \sim C_9$ シクロアルキルであり；アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリールおよびアリール基のそれぞれは、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $-S(O)_n C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、アリール、 $-C_1 \sim C_6$ アルキルアリール、 $-C(O)C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシおよび $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシから選択される 1 ～ 3 個の基で適宜置換されているか；

または、 R^6 と R^7 とは、それらが結合している N 原子と一緒にあって、N、O および S から選択される 1 個のさらなるヘテロ原子を含んでいてもよい 4 ～ 7 員のヘテロ環を形成してもよく、このヘテロ環は、 NR^8R^9 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、アリール、ヒドロキシ、ハロ、 $-C_1 \sim C_6$ アルキルアリール、 $-C(O)C_1 \sim C_6$ アルキル、オキソおよび $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルから選択される 1 ～ 3 個の基によって置換されていてもよく；

R^8 および R^9 は、独立して、水素または $C_1 \sim C_6$ アルキルであり；

n は、0、1、または 2 であり；

m は、1、2 または 3 であり；

ただし、 $-CONH_2$ 置換基は、フェニル環またはピリジル環上の $-O-$ 基に対してオ

ルトではない】。

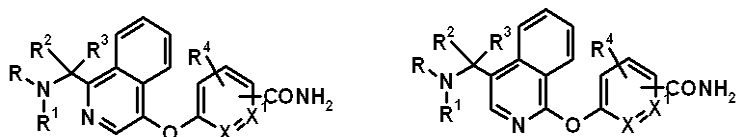
【 0 0 1 2 】

式 (I) の化合物中で、 $-CONH_2$ 置換基は、好ましくは、フェニル環またはピリジル環上の $-O-$ 基に対してパラである。

【 0 0 1 3 】

A 基がヘテロ原子を含む場合、これは、2つの可能な立体配置で、分子の残りの部分との結合点によって連結し、位置異性体を形成してもよく、したがって、たとえば、式 (I) の化合物には、以下に示す位置異性体が包含されることを理解されよう。

【化 4】

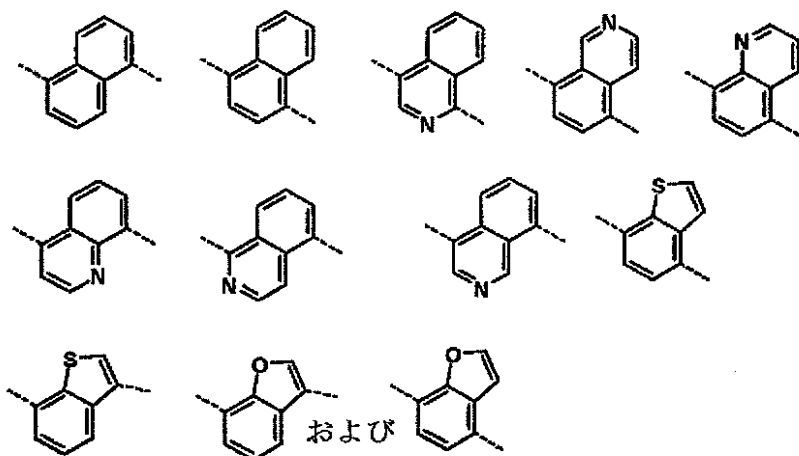


10

【 0 0 1 4 】

A は、好ましくは、

【化 5】



20

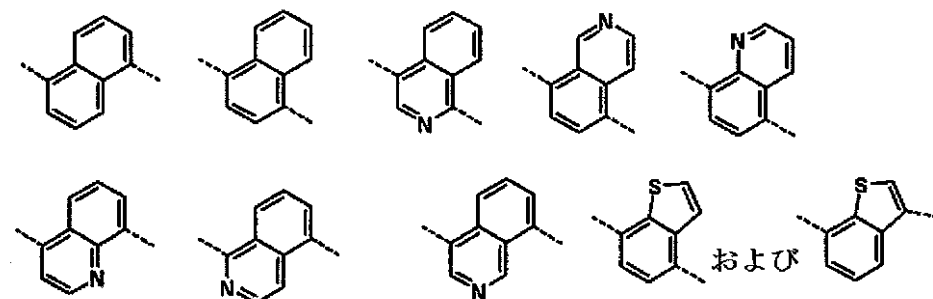
30

から選択される、

【 0 0 1 5 】

A は、より好ましくは、

【化 6】



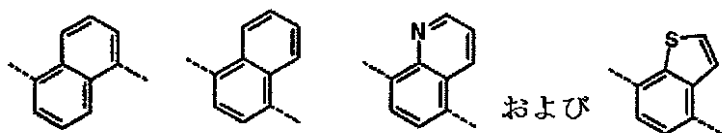
40

から選択される。

【 0 0 1 6 】

言及し得る特定の A 基は、

【化 7】



である。

【0017】

R は、好ましくは、水素または $C_1 \sim C_3$ アルキルである。

【0018】

言及し得る特定の R^1 基は、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_3 \sim C_6$ アルケニル、 $-C_1 \sim C_6$ アルキルアリール、 $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキル、 $-C_1 \sim C_6$ アルキル $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキル、 $C_3 \sim C_7$ ヘテロシクリル、 $-C_2 \sim C_6$ アルキル - O - $C_3 \sim C_7$ ヘテロシクリル、 $-C_1 \sim C_6$ アルキル $C_3 \sim C_7$ ヘテロシクリル、 $-C_2 \sim C_6$ アルキル - O - $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキル、 $-C_2 \sim C_6$ アルキル - O - $C_5 \sim C_{10}$ ヘテロアリール、 $-C_1 \sim C_6$ アルキル $C_5 \sim C_{10}$ ヘテロアリール、 $-C_1 \sim C_6$ アルキル $C(O)C_1 \sim C_6$ アルキル、 $-C_1 \sim C_6$ アルキル $C(O)C_3 \sim C_7$ ヘテロシクリル、 $-C_1 \sim C_6$ アルキル $C(O)$ アリール、 $-C_2 \sim C_6$ アルキル - O - アリール、 $-C_2 \sim C_6$ アルキル - O - $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $-C_2 \sim C_6$ アルキル NR^6R^7 、 $-(CH_2)_mC(O)NR^6R^7$ および $-(CH_2)_mNSO_2R^5$ であり；アルキル、アルケニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリールおよびアリール基のそれぞれは、ハロ、ニトリル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $-S(O)_nC_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、アリール、 $-C_1 \sim C_6$ アルキルアリール、 $-C(O)C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $-O-C_1 \sim C_6$ ハロアルキルおよびヒドロキシから選択される 1 ~ 3 個の基で適宜置換されており；

R^1 は、好ましくは、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $-C_1 \sim C_6$ アルキルアリール、 $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキル、 $-C_1 \sim C_6$ アルキル $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキル、 $C_3 \sim C_7$ ヘテロシクリル、 $-C_1 \sim C_6$ アルキル $C_3 \sim C_7$ ヘテロシクリルまたは $-C_1 \sim C_6$ アルキル $C_5 \sim C_{10}$ ヘテロアリールであり；アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリールおよびアリール基のそれぞれは、上述の 1 個または 2 個の基で適宜置換されている。

【0019】

R^1 は、より好ましくは、 $C_1 \sim C_6$ アルキルまたは $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキルである。

【0020】

化合物のさらに好ましい基は、R と R^1 とが、それらが結合している N 原子と一緒にあって、4 ~ 7 員のヘテロ環を形成しているものであり、このヘテロ環は、 NR^8R^9 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、アリール、ヒドロキシ、ハロ、 $-C_1 \sim C_6$ アルキルアリール、 $-C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $-C_1 \sim C_6$ アルコキシアリール、アリールオキシ、 $-C(O)C_1 \sim C_6$ アルキル、オキソおよび $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルから選択される 1 ~ 3 個の基によって置換されていてよく、任意のアリール基は、1 ~ 3 個のハロ基で適宜置換されている。

【0021】

R と R^1 とが、それらが結合している N 原子と一緒にあって、N、O および S から選択される 1 個のさらなるヘテロ原子を含んでいてもよい 4 ~ 7 員のヘテロ環を形成する場合、前記環を置換し得る置換基の特定の群は、 NR^8R^9 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、アリール、ヒドロキシ、ハロ、 $-C_1 \sim C_6$ アルキルアリール、 $-C(O)C_1 \sim C_6$ アルキル、オキソおよび $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルから選択される 1 ~ 3 個の基である。

【0022】

R^2 および R^3 のうちの少なくとも 1 つは、好ましくは水素であり、より好ましくは、 R^2 および R^3 はどちらも水素である。

【0023】

10

20

30

40

50

R⁴は、好ましくは、水素またはフルオロ、たとえば水素である。

【0024】

R⁴は、好ましくは、フェニル環またはピリジル環上の - O - 基に対してパラである。

【0025】

X¹は、好ましくはCHである。

【0026】

Xは、好ましくは、CH、NまたはCF、たとえば、NまたはCFである。

【0027】

式(I)の化合物の分子量は、好ましくは800未満、より好ましくは600未満、さらにより好ましくは500未満である。

10

【0028】

それぞれの変数の好ましい基を、それぞれの変数について一般に別々に上述したが、本発明の好ましい化合物には、式(I)中のいくつかのまたはそれぞれの変数が、それぞれの変数の好ましい基から選択されるものが含まれる。したがって、本発明には、好ましい記載した基のすべての組合せが含まれることを意図する。

【0029】

言及し得る本発明の具体的な化合物は、実施例中に遊離塩基またはその医薬的に許容される塩として含まれるものである。

【0030】

別段に記述しない限りは、本明細書中で使用する「アルキル」および接頭辞「アルク」を有する他の基、たとえば、アルコキシ、アルケニル、アルキニルなどとは、直鎖状もしくは分枝鎖状またはその組合せであり得る炭素鎖を意味する。アルキル基の例には、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、sec-およびtert-ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチルなどが含まれる。「アルケニル」、「アルキニル」および他の同様の用語には、少なくとも1つの不飽和の炭素-炭素結合を有する炭素鎖が含まれる。

20

【0031】

用語「ハロアルキル」には、1つまたは複数のハロ、たとえばフルオロ原子によって置換されたアルキル基、たとえば、CH₂F、CHF₂およびCF₃が含まれる。

【0032】

用語「ハロ」には、フッ素、塩素、臭素およびヨウ素原子が含まれる。

30

【0033】

用語「シクロアルキル」とは、ヘテロ原子を含まない炭素環を意味し、単環の一、二、および三環状の飽和炭素環、ならびに縮合および架橋系が含まれる。そのような縮合環系には、部分的にまたは完全に不飽和である1つの環、たとえばベンゼン環が含まれて、縮合環系、たとえばベンゾ縮合炭素環を形成することができる。シクロアルキルには、スピロ縮合環系などの縮合環系が含まれる。シクロアルキルおよび環状炭素の例には、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、およびデカヒドロナフチル、アダマンチル、インダニル、1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフチルなどが含まれる。

【0034】

用語「アリアル」には、フェニルおよびナフチル、特にフェニルが含まれる。

40

【0035】

用語「ヘテロシクリル」には、酸素、硫黄、および窒素から選択される1つまたは2つのヘテロ原子を含む、3~9員、たとえば3~7員の、飽和の単環および二環状(スピロ縮合を含む)の環が含まれる。ヘテロ原子は互いと直接結合していない。ヘテロ環の例には、単環、たとえば、オキサタン、テトラヒドロフラン、テトラヒドロピラン、オキサパン、チエタン、テトラヒドロチオフェン、テトラヒドロチオピラン、チエパン、アゼチジン、ピロリジン、ピペリジン、アゼパン、[1, 3]ジオキサン、オキサゾリジン、ピペラジンなどが含まれる。ヘテロ環の他の例には、硫黄含有環の酸化型が含まれる。したがって、テトラヒドロチオフェン1-オキシド、テトラヒドロチオフェン1, 1-ジオキシド、テトラヒドロチオピラン1-オキシド、およびテトラヒドロチオピラン1, 1-ジオ

50

キシドもヘテロ環であるとみなされる。

【0036】

用語「ヘテロアリアル」には、N、OおよびSから選択される4個までのヘテロ原子を含む、一および二環状の5～10員、たとえば単環の5または6員のヘテロアリアル環が含まれる。そのようなヘテロアリアル環の例は、フリル、チエニル、ピロリル、ピラゾリル、イミダゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、トリアゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、テトラゾリル、ピリジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニルおよびトリアジニルである。二環状のヘテロアリアル基には、5または6員のヘテロアリアル環が縮合してフェニルまたは別の芳香族ヘテロ環式基となっている、二環状の芳香族ヘテロ環式基が含まれる。そのような二環状の芳香族ヘテロ環の例は、ベンゾフラン、ベンゾチオフェン、インドール、ベンゾオキサゾール、ベンゾチアゾール、インダゾール、ベンズイミダゾール、ベンゾトリアゾール、キノリン、イソキノリン、キナゾリン、キノキサリンおよびプリンである。

10

【0037】

本明細書中に記載した化合物は、1つまたは複数の不斉中心を含んでいてよく、したがって、鏡像異性体、ジアステレオマーおよび光学異性体を生じ得る。本発明には、すべてのそのような可能な鏡像異性体、ジアステレオマーおよびそのラセミ混合物、その実質的に純粋な分割された鏡像異性体、すべての可能な幾何異性体、ならびにその医薬的に許容される塩が含まれる。上記式(I)は、特定の位置の明確な立体化学なしで示している。本発明には、式(I)のすべての立体異性体およびその医薬的に許容される塩が含まれる。さらに、立体異性体の混合物および単離した特定の立体異性体も含まれる。そのような化合物を調製するために使用する合成手順の過程中、または当業者に知られているラセミ化もしくはエピマー化手順を使用する際に、そのような手順の生成物は、立体異性体の混合物であることができる。

20

【0038】

式(I)の化合物の互変異性体が存在する場合、そうでないと具体的に描くまたは記述した場合以外は、本発明には、任意の可能な互変異性体およびその医薬的に許容される塩、ならびにその混合物が含まれる。

【0039】

式(I)の化合物およびその医薬的に許容される塩が溶媒和物の形態または多型体で存在する場合、本発明には、任意の可能な溶媒和物および多型体が含まれる。溶媒和物を形成する溶媒の種類は、溶媒が薬理学的に許容される限りは、特に限定されない。たとえば、水、エタノール、プロパノール、アセトンなどを使用することができる。

30

【0040】

用語「製薬上許容される塩」とは、製薬上許容される無毒性の塩基または酸から調製した塩をいう。本発明の化合物が酸性である場合、その対応する塩は、無機塩基および有機塩基を含めた製薬上許容される無毒性の塩基から、好都合に調製することができる。そのような無機塩基に由来する塩には、アルミニウム、アンモニウム、カルシウム、銅(二価および一価)、三価鉄、二価鉄、リチウム、マグネシウム、カリウム、ナトリウム、亜鉛などの塩が含まれる。特に好ましいのは、アンモニウム、カルシウム、マグネシウム、カリウムおよびナトリウムの塩である。製薬上許容される有機の無毒性の塩基に由来する塩には、第一級、第二級、および第三級アミン、ならびに環状アミンおよび置換アミン、たとえば天然に存在するおよび合成の置換アミンの塩が含まれる。それから塩を形成することができる他の製薬上許容される有機の無毒性の塩基には、アルギニン、ペタイン、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、リシン、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、テオプロミン、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、トロメタミンなどが含まれる。

40

50

【0041】

本発明の化合物が塩基性である場合、その対応する塩は、無機および有機酸を含めた製薬上許容される無毒性の酸から、好都合に調製することができる。そのような酸には、たとえば、酢酸、ベンゼンスルホン酸、安息香酸、ショウノウスルホン酸、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、シュウ酸、パモン酸、パントテン酸、リン酸、コハク酸、硫酸、酒石酸、p-トルエンスルホン酸などが含まれる。

【0042】

式(I)の化合物は医薬的使用を意図するため、これは、好ましくは、実質的に純粋な形態、たとえば少なくとも60%純粋、より適切には少なくとも75%純粋、特に少なくとも95%または98%純粋な形態で提供する(%は重量に対する重量を基準とする)。

10

【0043】

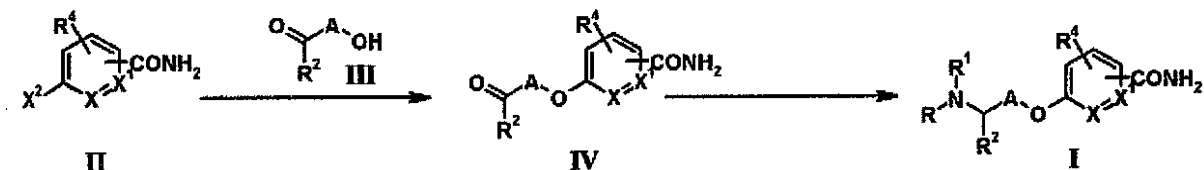
式(I)の化合物は、以下に記載のように調製することができる。

【0044】

式(I)の化合物は、スキーム1に例示した方法を用いて調製することができる：

【化8】

スキーム1



20

【0045】

式(I I、 $X^2 = F, Cl, X$ または $X^1 = N$)のピリジルハロゲン化物は、容易に入手可能である。式(I I I、 $R^2 = H$ またはアルキル)のヒドロキシアルデヒド/ケトン、容易に入手可能であるか、既知の方法によって合成されるか、またはスキーム4、7、9、11、12および13に示す方法によって合成することができる。式(I I)のピリジルハロゲン化物を、式(I I I)のヒドロキシカルボニルと、炭酸カリウムなどの塩基を用いて、DMFなどの溶媒中で反応させることで、式(I V)のピリジルアルデヒド/ケトンを得ることができる。式(I V)のアルデヒドまたはケトンを、アミンおよび水素化ホウ素ナトリウムなどの還元剤を用いて、メタノールなどの溶媒中で還元性アミノ化を行うことで、式(I)の化合物が得られる。

30

【0046】

アミドの代わりに、既知の方法によって後に第一級アミドに変換し得る代替基、たとえばニトリルを用い得る。

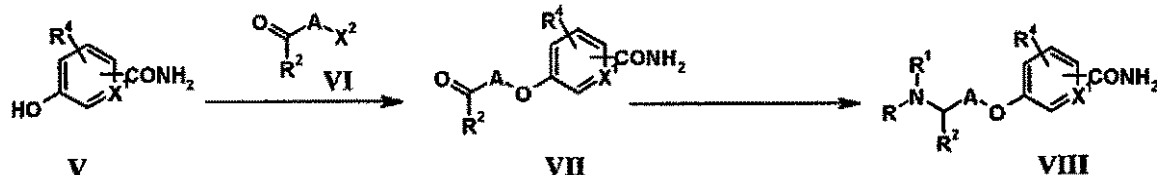
【0047】

式(V I I I)の化合物は、スキーム2に例示した方法を用いて調製することができる：

40

【化9】

スキーム2



【0048】

式(V、 $X^1 = N$ またはC)のヒドロキシアミドは容易に入手可能であり、式(V I、

50

Aは、1, 4 - 置換のイソキノリン、1, 5 - 置換のイソキノリンまたは4, 8 - 置換のキノリンであり、 $X^2 = H$ a 1、 $R^2 = H$ またはアルキル)のハロゲン化アルデヒド/ケトン、たとえば1 - クロロ - イソキノリン - 4 - カルボアルデヒドは、既知の方法(W O O 1 / 5 3 2 7 4)、または他の異性体からスキーム8および10に例示した方法によって調製することができる。式(V)のヒドロキシアミドを、式(VI)のアルデヒド/ケトンと、炭酸カリウムなどの塩基を用いて、DMFなどの溶媒中で反応させることで、式(VII)のアミドが得られる。上述のように式(VII)のアミドの還元性アミノ化を行うことで、式(VIII)の化合物がもたらされる。

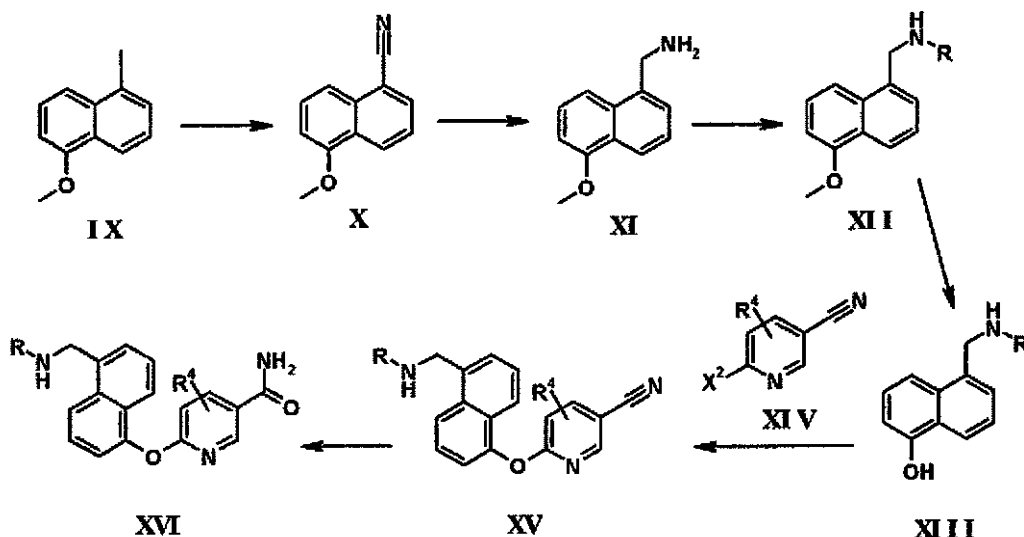
【0049】

式XVIの化合物は、スキーム3に例示した方法を用いて調製することができる：

10

【化10】

スキーム3



20

【0050】

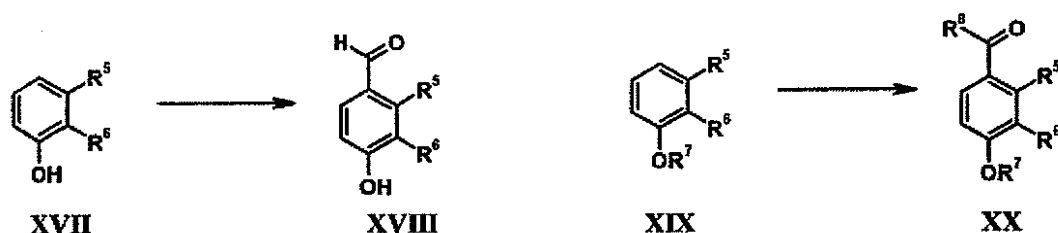
式(IX)のヨードナフタレン(J. A. O' Meara et al., J. Med. Chem., 2005, 48, 5580-5588)を、フェロシアン化カリウムなどのシアニド源、酢酸パラジウムなどの触媒および炭酸ナトリウムなどの塩基を用いて、ジメチルアセトアミドなどの溶媒中で処理することで、式(X)のシアノナフタレンが得られる。式(X)のシアノナフタレンを水素化アルミニウムリチウムなどの還元剤で処理することで、式(XI)のナフチルアミンが得られ、これを、アルデヒドおよび水素化ホウ素ナトリウムなどの還元剤と、メタノールなどの溶媒中で反応させることで、式(XII)のナフチルアミンが得られる。式(XII)のメトキシナフチルアミンを、三臭化ホウ素などのルイス酸と、ジクロロメタンなどの溶媒中で反応させることで、メチルが除去されて、式(XIII)のヒドロキシナフチルアミンが得られる。式(XIII)のヒドロキシナフチルアミンを、ハロゲン化ピリジン、たとえば式(XIV)の6 - クロロニコチノニトリル、炭酸カリウムなどの塩基と、DMFなどの溶媒中で反応させることで、式(XV)のニトリルアミンが得られる。式(XV)のニトリルを、たとえば過酸化水素および炭酸カリウムを用いて、DMSOなどの溶媒中で加水分解することで、式(XVI)の化合物が得られる。

30

40

【化 1 1】

スキーム4



【 0 0 5 1】

10

式 (X V I I、ただし R^5 および R^6 が芳香環を形成する) のフェノール化合物を、ライマー - ティーマン反応を用いてホルミル化することができ、たとえば、クロロホルムおよび水酸化ナトリウムを用いて、エタノール / 水などの溶媒で処理することで、式 (X V I I I) の所望のアルデヒドが得られる。あるいは、式 (X I X、 $R^7 = H$ または Me 、ただし R^5 および R^6 が芳香環を形成する) のフェノールまたはメトキシ化合物を、ジメチルホルムアミドおよびオキシ塩化リンを用いて、DCMなどの溶媒中で処理する、ビルスマイヤー方法により、式 (X X、 $R^8 = H$) のアルデヒドが得られる。式 (X X I I、 $R^7 = H$ または Me) のフェノールまたはメトキシ化合物の、たとえば塩化アシルおよび塩化アルミニウムなどのルイス酸を用いた、ジクロロエタンなどの溶媒中でのフリーデル - クラフツ反応により、式 (X X、 $R^8 = \text{アルキル}$) のケトンが得られる。続いてメトキシ基を除去することで、既知の方法によってフェノールを得ることができる。

20

【 0 0 5 2】

式 (X V I I、ただし R^5 および R^6 が芳香環を形成する) のフェノール化合物を、たとえばホルムアルデヒドおよび硫酸を用いて、アセトニトリル中でヒドロキシメチル化し、その後、既知の方法を用いて酸化することで、式 (X V I I I) のアルデヒドとすることができる。

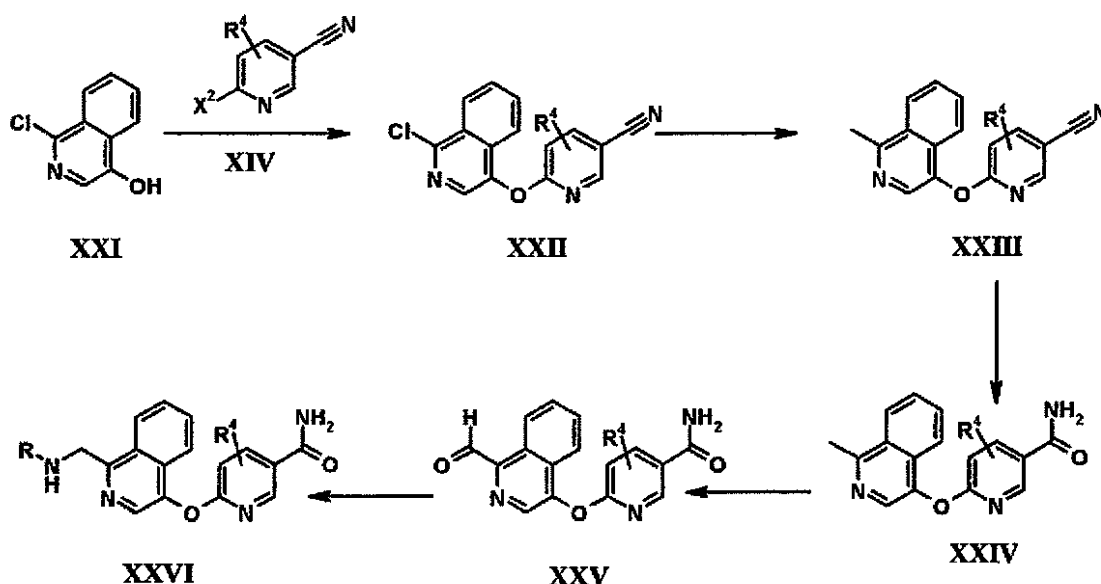
【 0 0 5 3】

式 (X X V I) の化合物は、スキーム 5 に例示した方法を用いて調製することができる：

【化 1 2】

30

スキーム5



40

【 0 0 5 4】

式 (X X I) のクロロヒドロキシイソキノリンを、ハロゲン化ピリジン、たとえば 6 -

50

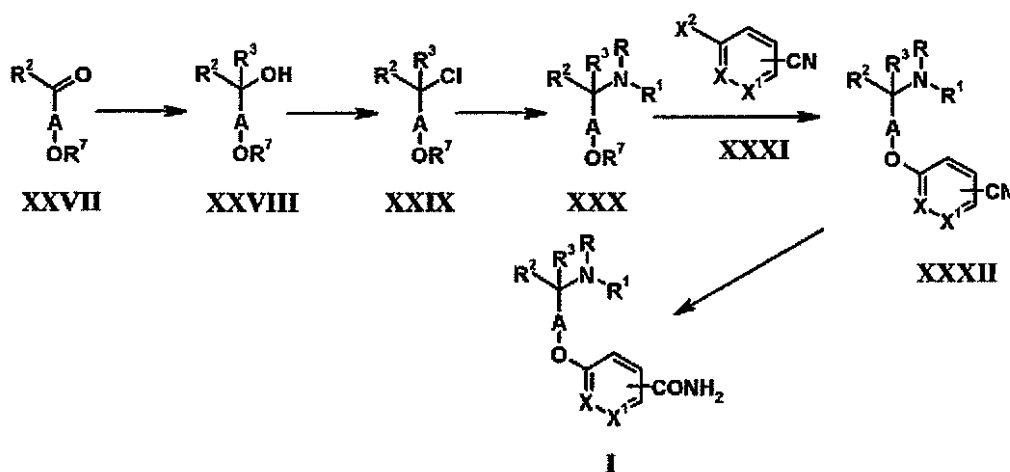
クロロニコチノニトリル (XIV)、炭酸カリウムなどの塩基と、DMFなどの溶媒中で反応させることで、式 (XXII) のクロロニトリルを得ることができる。式 (XXII) のクロロニトリルを、トリメチルボロキシンで、炭酸カリウムなどの塩基およびパラジウムテトラキストリフェニルホスフィンなどの触媒を用いて、DMFなどの溶媒中で処理することで、式 (XXIII) のメチルニトリルを得ることができる。式 (XXIII) のニトリルを、たとえば過酸化水素および炭酸カリウムを用いて、DMSOなどの溶媒中で加水分解することで、式 (XXIV) のメチルアミドが得られる。式 (XXIV) のメチルアミドを、たとえば二酸化セレンを用いて、ジオキサンなどの溶媒中で酸化することで、式 (XXV) のアミドアルデヒドが得られる。以前に言及した条件下で式 (XXV) のアミドアルデヒドの還元性アミノ化を行うことで、式 (XXVI) の化合物が得られる。

10

【0055】

式 (I) の化合物はまた、スキーム6に例示した方法を用いて調製することもできる：
【化13】

スキーム6



20

【0056】

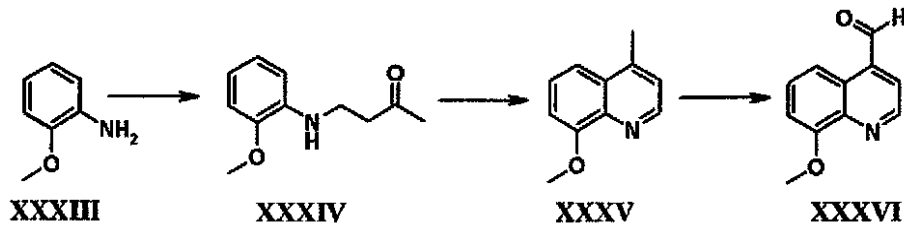
式 (XXVII I、 R^2 = アルキル、 R^7 = Me) のケトンを、臭化アルキルマグネシウムなどの有機金属試薬を用いて、THFなどの溶媒中で処理することで、式 (XXVII I I) のアルコールを得ることができる。式 (XXVII I I) のアルコールを、塩化チオニルなどの試薬によって、DCMなどの溶媒中で塩素化することで、式 (XXIX X) の塩化物を得ることができ、その後、これを、所望のアミンを用いて、DCMなどの溶媒およびトリエチルアミンなどの塩基中で処理することで、式 (XXX X) のベンジルアミンを得ることができる。その後、式 (XXX X、 R^7 = Me) のベンジルアミンを、三臭化ホウ素などのルイス酸を用いて、DCMなどの溶媒中で脱保護することで、式 (XXX X、 R^7 = H) のベンジルアミンを得ることができる。式 (XXX X、 R^7 = H) のベンジルアミンを、式 (XXX I) のハロゲン化ニトリル、炭酸カリウムなどの塩基と、DMFなどの溶媒中で反応させることで、式 (XXX I I) のニトリルアミンが得られる。式 (XXX I I) のニトリルを、たとえば過酸化水素および炭酸カリウムを用いて、DMSOなどの溶媒中で加水分解することで、式 (I) の化合物が得られる。

30

40

【化 1 4】

スキーム7



10

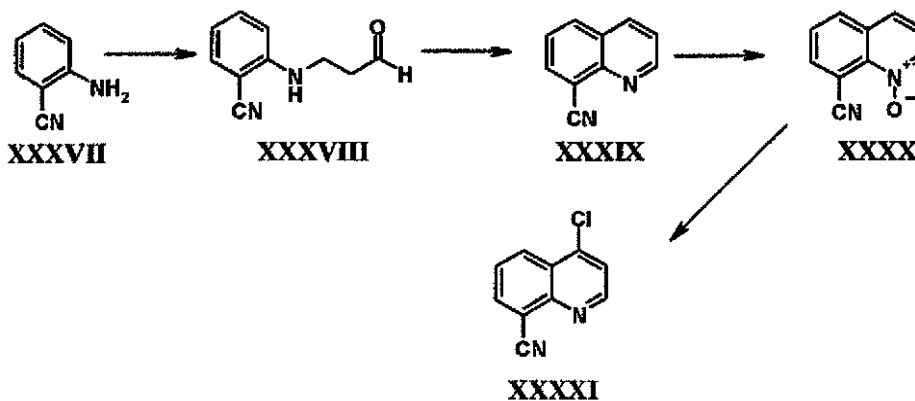
【 0 0 5 7】

式 (XXXIII) のアニリンは容易に入手可能であり、メチルビニルケトンを用いた、たとえば HCl などの酸の存在下のマイケル反応を受けさせることで、式 (XXXIV) の第二級アニリンを得ることができる。式 (XXXIV) のアニリンを、ポリリン酸などの酸性条件下で環化することで、式 (XXXV) のメチルキノリンを得ることができる。式 (XXXV) のメチルキノリンを、酸化剤、たとえば二酸化セレンを用いて、ジオキサンなどの溶媒中で処理することで、式 (XXXVI) のアルデヒドを得ることができる。その後、式 (XXXVI) のアルデヒドを、以前に言及したように脱メチル化することで、ヒドロキシアルデヒドを得ることができる。

20

【化 1 5】

スキーム8



30

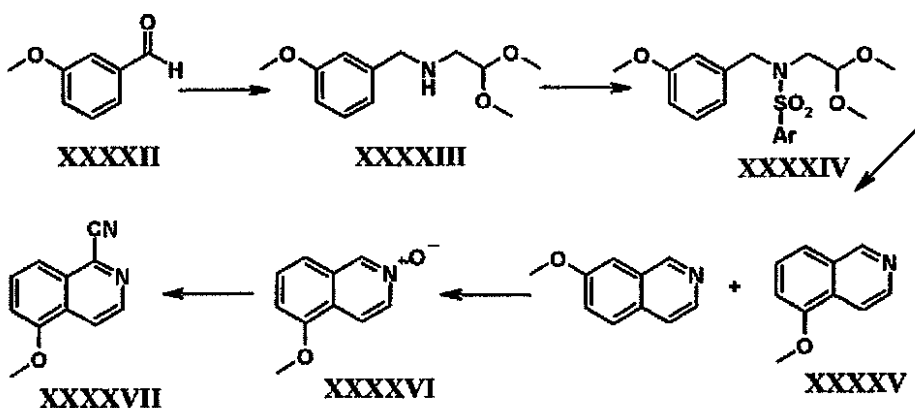
【 0 0 5 8】

式 (XXXV) のアニリンは容易に入手可能であり、アクロレインを用いた、たとえば HCl などの酸の存在下のマイケル反応を受けさせることで、式 (XXXVII) の第二級アニリンを得ることができる。式 (XXXVII) のアニリンを、ポリリン酸などの酸性条件下で環化することで、式 (XXXIX) のキノリンを得ることができる。式 (XXXIX) のアニリンを、m-クロロ過安息香酸を用いて、DCMなどの溶媒中で処理することで、式 (XXXX) のN-オキシドが得られ、これをオキシ塩化リンで処理することで、式 (XXXXI) のクロロキノリンを得ることができる。式 (XXXXI) のクロロキノリン中のニトリル基を、たとえば水素化アルミニウムリチウムを用いて、THFなどの溶媒中で還元することでベンジルアミンが得られるか、または、水素化ジイソブチルアルミニウムを用いて、トルエン中で還元することでアルデヒドが得られ、その後、これを、以前に言及した化学によって式 (I) の化合物に変換することができる。

40

【化 16】

スキーム9



10

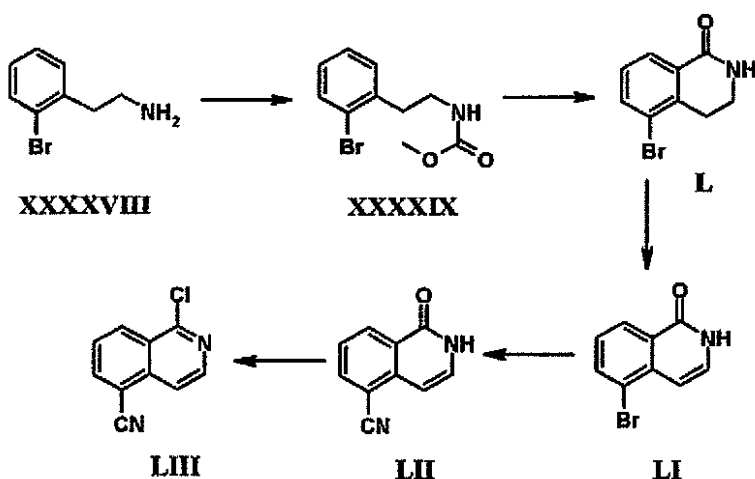
【0059】

式 (XXXXII) のアルデヒドは容易に入手可能であり、2, 2 - ジメトキシエチルアミンなどのアミンおよびナトリウムトリアセトキシボロヒドリドなどの還元剤を用いて、DCMなどの溶媒中で処理することで、式 (XXXXIII) の第二級アミンを得ることができる。式 (XXXXIII) の第二級アミンを、塩化 p - トルエンスルホニル、トリエチルアミンなどの塩基と、DCMなどの溶媒中で反応させることで、式 (XXXXIV) のスルホンアミドを得ることができる。スルホンアミドをポリリン酸などの酸条件下で処理することで、式 (XXXXV) のキノリンおよび望ましくない異性体が得られる。式 (XXXXV) のキノリンを、m - クロロペルベンゾイックを用いて、DCMなどの溶媒中で処理することで、式 (XXXXVI) の N - オキシドを得ることができる。式 (XXXXVI) の N - オキシドを、ホスホロシアン酸ジエチルを用いて、アセトニトリルなどの溶媒中で処理することで、式 (XXXXVII) のニトリルを得ることができる。式 (XXXXVII) のニトリルを、以前に記載したようにベンジルアミンまたはアルデヒドに変換することができる。

20

【化 17】

スキーム10



30

40

【0060】

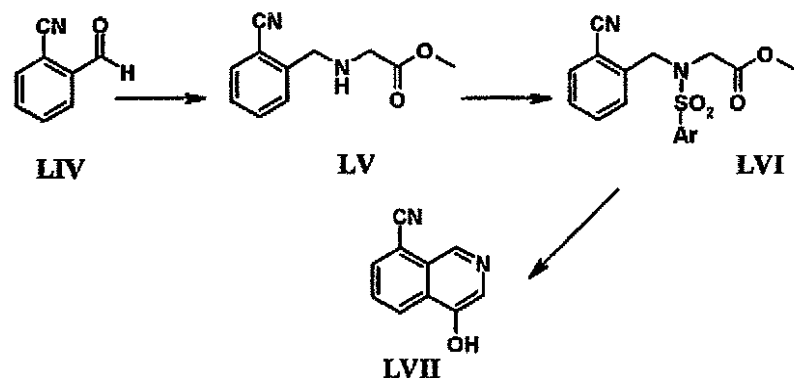
式 (XXXXVIII) のフェネチルアミンは市販されており、メチルククロホルメートなどのクロロホルメートおよびトリエチルアミンなどの塩基を用いて、DCMなどの溶媒中で処理することで、式 (XXXXIX) のカルバメートを得ることができる。式 (XXXXIX) のカルバメートは、ポリリン酸などの酸で処理した際に、環化することで、式 (L) の環状アミドが得られる。式 (L) の環状アミドを、たとえば 2, 3 - ジクロロ

50

- 5, 6 - ジシアノ - 1, 4 - ベンゾキノンをを用いて、DCMなどの溶媒中で酸化することで、式(LI)のプロモイソキノリノンを得ることができる。式(LI)のプロモイソキノリノンを、シアン化亜鉛、パラジウムテトラキストリフェニルホスフィンなどのパラジウム触媒を用いて、DMFなどの溶媒中で処理することで、式(LII)のニトリルを得ることができる。式(LII)のニトリルを、オキシ塩化リンなどの塩素化剤で処理することで、式(LIII)のクロロキノリンを得ることができ、これを、以前に記載したようにさらに操作することができる。

【化18】

スキーム11



10

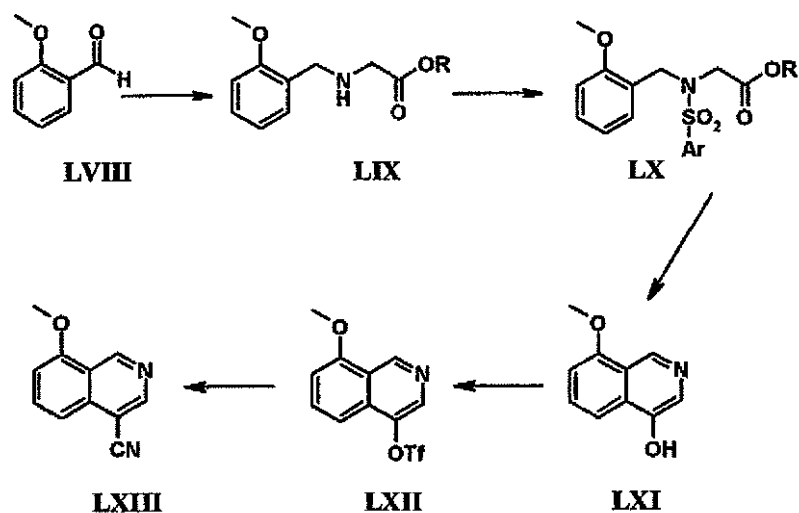
20

【0061】

式(LIV)のアルデヒドは容易に入手可能であり、2, 2 - ジメトキシエチルアミンなどのアミンおよびナトリウムトリアセトキシボロヒドライドなどの還元剤を用いて、DCMなどの溶媒中で処理することで、式(LV)の第二級アミンを得ることができる。式(LV)の第二級アミンを、塩化p - トルエンスルホニル、トリエチルアミンなどの塩基と、DCMなどの溶媒中で反応させることで、式(LVI)のスルホンアミドを得ることができる。式(LVI)のスルホンアミドをポリリン酸などの酸条件下で処理することで、式(LVII)のキノリンが得られ、これを、以前に記載したように操作することができる。

【化19】

スキーム12



30

40

【0062】

式(LVII)のアルデヒドは容易に入手可能であり、グリシン誘導体およびナトリウムトリアセトキシボロヒドライドなどの還元剤を用いて、DCMなどの溶媒中で処理することで、式(LIX)の第二級アミンを得ることができる。式(LIX)の第二級アミン

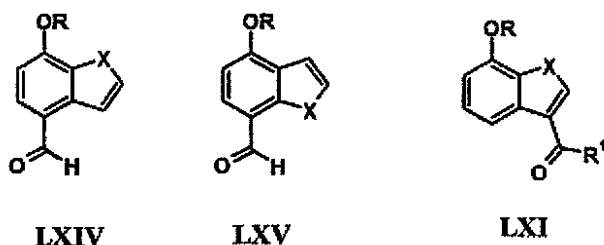
50

を、塩化 p - トルエンスルホニル、トリエチルアミンなどの塩基と、DCMなどの溶媒中で反応させることで、式(LX)のスルホンアミドを得ることができる。式(LX)のスルホンアミドをポリリン酸などの酸条件下で処理することで、式(LX)のキノリンが得られる。式(LX)のキノリンを、トリフルオロメタンスルホン酸無水物などのトリフレート化剤、トリエチルアミンなどの塩基を用いて、DCMなどの溶媒中で処理することで、式(LXII)のトリフレートを得ることができる。式(LXII)のトリフレートを用いて、シアン化亜鉛、パラジウムテトラキストリフェニルホスフィンなどのパラジウム触媒を用いて、DMFなどの溶媒中で処理することで、式(LXIII)のニトリルが得られる。式(LXIII)のニトリルを、以前に記載したように操作することができる。

【化20】

10

スキーム13



【0063】

20

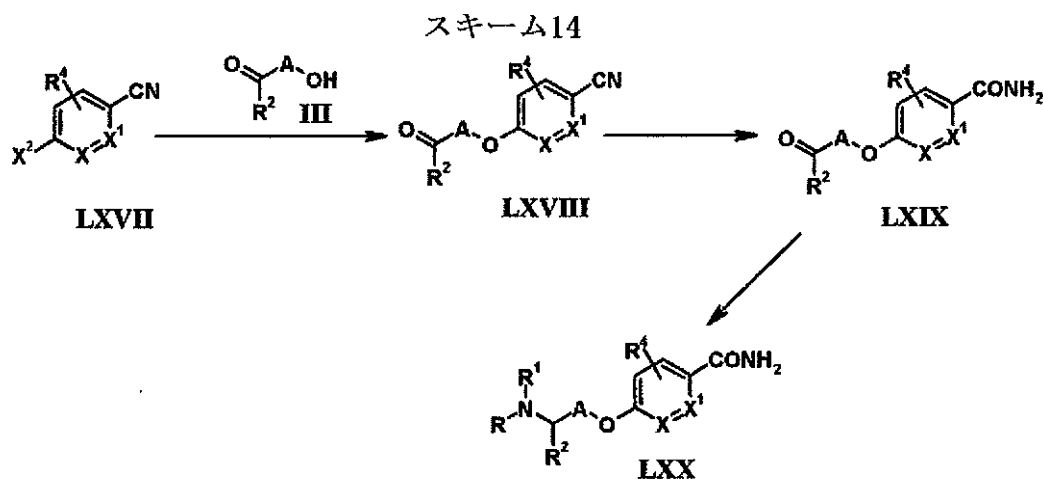
式(LXIVおよびLXV、ただし、X = N、OまたはSおよびR = アルキルまたはH)のアルデヒドは知られている。式(LXI、R = Me、X = NおよびR' = H)の化合物は知られており、式(LXI、R = Me、X = OまたはSおよびR' = H)の化合物は、周知の試薬を用いた、式(LXI、R = Me、X = OまたはSおよびR' = OMe)の既知の化合物の還元および続く酸化によって得ることができる。

【0064】

式(LXX)の化合物はまた、スキーム14に例示した方法を用いて調製することもできる：

【化21】

30



40

【0065】

式(LXVII、X = N、CHまたはC、X' = CHまたはC、およびX² = F、Cl)のハロニトリルは容易に入手可能であり、式(LXVII)のヒドロキシカルボニルと、炭酸カリウムなどの塩基を用いて、DMFなどの溶媒中で反応させることで、式(LXVII)のアルデヒド/ケトンを得ることができる。式(LXVII)のニトリルアルデヒド/ケトンを用いて、たとえば過酸化水素および炭酸カリウムを用いて、DMSOなどの溶媒中で加水分解することで、式(LXIX)のアミドを得ることができる。式(LXIX)の

50

アミドを、以前に記載のようにアミンを用いて還元性アミノ化を行うことで、式 (I X X) の化合物が得られる。加水分解および還元性アミノ化の反応は、逆の順序で実施することもできる。

【0066】

式 (I) の化合物の調製に関するさらなる詳細は、実施例で述べる。

【0067】

式 (I) の化合物は、単独で、または少なくとも2、たとえば5 ~ 1,000個の化合物、より好ましくは10 ~ 100個の式 (I) の化合物を含む化合物ライブラリとして調製し得る。化合物ライブラリは、溶液または固相化学のどちらかを用いて、当業者に知られている手順を用いて、コンビナトリアル「スプリットアンドミックス」手法によって、または複数の平行合成によって調製し得る。

10

【0068】

式 (I) の化合物の合成中、中間体化合物中の不安定な官能基、たとえば、ヒドロキシ、カルボキシおよびアミノ基を保護し得る。保護基は、式 (I) の化合物の合成中の任意の段階で除去してもよく、または、式 (I) の最終化合物上に存在していてもよい。様々な不安定な官能基を保護し得る方法および生じた保護誘導体を切断する方法の包括的な記述は、たとえば、Protective Groups in Organic Chemistry、T.W. Greene and P.G.M. Wuts、(1991) Wiley-Interscience、New York、第2版に示されている。

【0069】

式 (I I) の化合物などの、上記定義した任意の新規中間体も、本発明の範囲内に含まれる。

20

【0070】

式 (I) の化合物について上述した優先度は、任意の中間体化合物にも適用される。

【0071】

上述のように、式 (I) の化合物は、たとえば肥満症を治療するための、オピオイド受容体モジュレーターとして有用である。そのような使用のためには、式 (I) の化合物は、一般に、医薬組成物の形態で投与する。

【0072】

本発明にはまた、式 (I) の化合物またはその医薬的に許容される塩を、医薬的に許容される担体と組み合わせて含む、医薬組成物も包含される。

30

【0073】

好ましくは、組成物は、医薬的に許容される担体と、無毒性の治療上有効な量の式 (I) の化合物またはその医薬的に許容される塩とからなる。

【0074】

さらに、本発明はまた、医薬的に許容される担体と、無毒性の治療上有効な量の式 (I) の化合物またはその医薬的に許容される塩とを含む、オピオイド受容体を調節することによって疾患を治療するため、たとえば肥満症の治療をもたらすための、医薬組成物も提供する。

【0075】

医薬組成物は、所望により、他の治療的成分またはアジュバントを含み得る。組成物には、経口、直腸、局所的、ならびに非経口（皮下、筋肉内、および静脈内を含む）の投与に適した組成物が含まれるが、任意の場合における最適な経路は、具体的な宿主、ならびに活性成分を投与する状態の性質および重篤度に依存する。医薬組成物は、単位剤形で好都合に提示し、製薬分野で周知の方法のうちの任意のものによって調製し得る。

40

【0076】

実際には、式 (I) の化合物またはその医薬的に許容される塩は、活性成分として、製薬担体と密に混ざった混合物中で、慣用の製薬配合技術に従って合わせることができる。担体は、投与、たとえば経口または非経口（静脈内を含む）に所望される調製物の形態に応じて、様々な形態をとり得る。

【0077】

50

したがって、医薬組成物は、それぞれが事前に決定した量の活性成分を含む、カプセル、カシェ剤または錠剤などの、経口投与に適した別々の単位として提示することができる。さらに、組成物は、散剤として、顆粒として、液剤として、水性液体中の懸濁液として、非水性液体として、水中油型乳濁液として、または油中水型の液体乳濁液として、提示することができる。上述の一般的な剤形に加えて、式(I)の化合物またはその医薬的に許容される塩はまた、徐放性手段および/またはデリバリー装置によっても投与し得る。組成物は、製薬的方法のうちの任意のものによって調製し得る。一般に、そのような方法には、活性成分を、1つまたは複数の必要な成分を構成する担体と会合させる工程が含まれる。一般に、組成物は、活性成分を液体担体もしくは微粉固体担体または両方と、均一かつ密に混合することによって調製する。その後、生成物を所望の提示形態へと好都合に形成することができる。

10

【0078】

式(I)の化合物またはその医薬的に許容される塩はまた、1つまたは複数の他の治療上活性のある化合物と組み合わせて、医薬組成物中に含めることができる。

【0079】

用いる製薬担体は、たとえば、固体、液体、または気体であることができる。固体担体の例には、ラクトース、白土、スクロース、タルク、ゼラチン、寒天、ペクチン、アカシア、ステアリン酸マグネシウム、およびステアリン酸が含まれる。液体担体の例は、液糖、ピーナッツ油、オリーブ油、および水である。気体担体の例には、二酸化炭素および窒素が含まれる。

20

【0080】

経口剤形用の組成物を調製する際、任意の好都合な製薬媒体を用い得る。たとえば、水、グリコール、油、アルコール、香味料、保存料、着色料などを用いて、懸濁液、エリキシルおよび液剤などの経口液体調製物を形成し得る一方で、デンプン、糖、結晶セルロース、希釈剤、造粒剤、潤滑剤、結合剤、崩壊剤などの担体を用いて、散剤、カプセルおよび錠剤などの経口固体調製物を調製し得る。その投与が容易なことから、錠剤およびカプセルが好ましい経口単位用量であり、そのために固体製薬担体を用いる。所望により、錠剤を標準の水性または非水性技術によってコーティングし得る。

【0081】

本発明の組成物を含む錠剤は、圧縮または成形によって、所望により1つまたは複数の補助成分またはアジュバントと共に調製し得る。圧縮錠剤は、適切な機械で、散剤または顆粒などの易流動形態の活性成分を、所望により結合剤、潤滑剤、不活性希釈剤、界面活性または分散剤と混合して圧縮することによって、調製し得る。すりこみ錠は、適切な機械で、不活性液体希釈剤で湿らせた粉末化合物の混合物を成形することによって、作製し得る。それぞれの錠剤は、好ましくは約0.05mg~約5gの活性成分を含み、それぞれのカシェ剤またはカプセルは、好ましくは約0.05mg~約5gの活性成分を含む。

30

【0082】

たとえば、ヒトに経口投与することを意図した配合物は、約0.5mg~約5gの活性剤を、全組成物の約5~約95%で変動し得る適切かつ好都合な量の担体物質と複合して含み得る。単位剤形は、一般に約1mg~約2g、典型的には25mg、50mg、100mg、200mg、300mg、400mg、500mg、600mg、800mg、または1000mgの活性成分を含む。

40

【0083】

非経口投与に適した本発明の医薬組成物は、活性化合物の水中の溶液または懸濁液として調製し得る。たとえばヒドロキシプロピルセルロースなどの適切な界面活性物質を含めることができる。分散液もまた、グリセロール、液体ポリエチレングリコール、および油中のその混合物中で調製することができる。さらに、微生物の有害な成長を防止するために、保存料を含めることができる。

【0084】

注射使用に適した本発明の医薬組成物には、無菌的な水溶液または分散液が含まれる。

50

さらに、組成物は、そのような無菌的な注射用液剤または分散液を即時調製するための、無菌的散剤の形態であることができる。すべての場合で、最終的な注射形態は無菌的であればならず、容易に注射できるように有効に流動でなければならない。医薬組成物は、製造および保存の条件下で安定でなければならず、したがって、好ましくは、細菌および真菌などの微生物の汚染作用に対して保護されているべきである。担体は、たとえば、水、エタノール、ポリオール（たとえば、グリセロール、プロピレングリコールおよび液体ポリエチレングリコール）、植物油、ならびにその適切な混合物を含む、溶媒または分散媒であることができる。

【0085】

本発明の医薬組成物は、たとえば、エアロゾル、クリーム、軟膏、ローション、粉剤などの、局所的使用に適した形態であることができる。さらに、組成物は、経皮装置で使用するために適した形態であることができる。これらの配合物は、式（I）の化合物またはその医薬的に許容される塩を使用して、慣用の加工方法によって調製し得る。一例として、クリームまたは軟膏は、親水性物質および水を、約5重量%～約10重量%の化合物と一緒に混合して、所望の粘稠度を有するクリームまたは軟膏を生成することによって、調製する。

10

【0086】

本発明の医薬組成物は、直腸投与に適した形態であることができ、担体は固体である。混合物が単位用量の坐薬を形成することが好ましい。適切な担体には、カカオ脂および当分野で一般的に使用される他の物質が含まれる。坐薬は、最初に組成物を軟化または融解した担体（複数可）と混合し、続いて、鋳型内で冷却および成形することによって、好都合に形成し得る。

20

【0087】

前述の担体成分に加えて、上述の製薬配合物には、必要に応じて、希釈剤、バッファー、香味料、結合剤、表面活性剤、シクナー、潤滑剤、保存料（抗酸化剤を含む）などの1つまたは複数の追加の担体成分を含み得る。さらに、配合物を意図するレシピエントの血液と等張にするために、他のアジュバントを含めることができる。

【0088】

式（I）の化合物またはその医薬的に許容される塩を含む組成物はまた、粉末または液体濃縮物の形態でも調製し得る。

30

【0089】

一般に、 $0.01 \text{ mg/kg} \sim 150 \text{ mg/kg}$ の体重/日の桁の用量レベル、あるいは約 $0.5 \text{ mg} \sim 7 \text{ g}$ /患者/日が、上述した状態の治療に有用である。たとえば、肥満症は、約 $0.01 \sim 50 \text{ mg}$ の化合物/体重1キログラム/日、あるいは約 $0.5 \text{ g} \sim 3.5 \text{ g}$ /患者/日を投与することによって、有効に治療し得る。

【0090】

しかし、任意の特定の患者の具体的な用量レベルは、年齢、体重、全体的な健康、性別、食習慣、投与時間、投与経路、排泄速度、薬物の組合せおよび治療を受ける特定の疾患の重篤度を含めた、様々な要素に依存することを理解されたい。

【0091】

式（I）の化合物は、オピオイド受容体が役割を果たす疾患または症状の治療で使用し得る。

40

【0092】

したがって、本発明はまた、治療が必要な患者に、有効量の式（I）の化合物またはその医薬的に許容される塩を投与する工程を含む、オピオイド受容体が役割を果たす疾患または症状を治療する方法も提供する。

【0093】

オピオイド受容体が役割を果たす疾患または症状には、肥満症が含まれる。本出願のコンテキストでは、肥満症の治療とは、肥満症および過剰な食物摂取に関連する他の摂食障害などの疾患または症状を、たとえば食欲および体重の減少、減量の維持ならびにリバウ

50

ンドの防止によって治療することを包含することを意図する。

【 0 0 9 4 】

本発明の化合物はまた、代謝性疾患、たとえば、ⅠⅠ型糖尿病、代謝症候群（症候群 X）、耐糖能異常、異常脂質血症、高脂血症、高トリグリセリド血症、高コレステロール血症、低 HDL レベルおよび高血圧などの代謝性疾患を含めた、肥満症に関連する他の疾患の治療にも使用し得る。

【 0 0 9 5 】

オピオイド受容体が役割を果たす他の疾患または症状には、物質乱用、アルコール乱用、強迫性賭博、鬱病、アヘン剤過量、敗血症性ショック、過敏性腸症候群、嘔気、嘔吐および脳卒中が含まれる。

10

【 0 0 9 6 】

本発明はまた、治療が必要な患者に、有効量の式（Ⅰ）の化合物またはその医薬的に許容される塩を投与する工程を含む、摂食および／または満腹感を制御する方法も提供する。

【 0 0 9 7 】

本発明はまた、治療が必要な患者に、有効量の式（Ⅰ）の化合物またはその医薬的に許容される塩を投与する工程を含む、肥満症を治療する方法も提供する。

【 0 0 9 8 】

本発明はまた、治療が必要な患者に、有効量の式（Ⅰ）の化合物またはその医薬的に許容される塩を投与する工程を含む、ⅠⅠ型糖尿病、代謝症候群（症候群 X）、耐糖能異常、異常脂質血症、高脂血症、高トリグリセリド血症、高コレステロール血症、低 HDL レベルおよび高血圧から選択される代謝性疾患を治療する方法も提供する。

20

【 0 0 9 9 】

本発明はまた、上に定義した状態の治療における、式（Ⅰ）の化合物またはその医薬的に許容される塩の使用も提供する。

【 0 1 0 0 】

本発明はまた、上に定義した状態を治療する医薬品の製造における、式（Ⅰ）の化合物またはその医薬的に許容される塩の使用も提供する。

【 0 1 0 1 】

本発明の方法では、用語「治療」には、治療的および予防的処置がどちらも含まれる。

30

【 0 1 0 2 】

式（Ⅰ）の化合物またはその医薬的に許容される塩は、単独で、または1つもしくは複数の他の治療上活性のある化合物を組み合わせで投与し得る。他の治療上活性のある化合物は、式（Ⅰ）の化合物と同じ疾患もしくは状態、または異なる疾患もしくは状態を治療するためのものであり得る。治療上活性のある化合物は、同時に、逐次的にまたは別々に投与し得る。

【 0 1 0 3 】

式（Ⅰ）の化合物は、肥満症および／または糖尿病を治療するための他の活性化合物、たとえば、インスリンおよびインスリン類似体、胃リパーゼ阻害剤、膵臓リパーゼ阻害剤、スルホニル尿素および類似体、ピグアニド、 α 2 作用剤、グリタゾン、PPAR- γ 作用剤、RXR 作用剤、脂肪酸酸化阻害剤、 α -グルコシダーゼ阻害剤、 β -作用剤、ホスホジエステラーゼ阻害剤、抗高脂血症剤、グリコーゲンホスホリラーゼ阻害剤、MCH-1 拮抗剤、CB-1 拮抗剤、GPR119 作用剤、セロトニンおよびノルアドレナリン再取り込み阻害剤、アミリン拮抗剤、リポキシゲナーゼ阻害剤、ソモスタチン類似体、グルコキナーゼ活性化剤、グルカゴン拮抗剤、インスリンシグナル伝達作用剤、PTP1B 阻害剤、糖新生阻害剤、抗脂肪分解剤、GSK 阻害剤、ガラニン受容体作用剤、食欲抑制剤、CCK 受容体作用剤、レプチン、セロトニン作動性/ドーパミン作動性抗肥満症薬、CRF 拮抗剤、CRF 結合タンパク質、甲状腺ホルモン様化合物、アルドースレダクターゼ阻害剤、糖質コルチコイド受容体拮抗剤、NHE-1 阻害剤またはソルビトールデヒドロゲナーゼ阻害剤と共に投与し得る。

40

50

【 0 1 0 4 】

それだけには限定されないが本明細書中で引用した特許および特許出願を含めたすべての出版物は、それぞれの個々の出版物を具体的かつ個別に、本明細書中に参考として組み込まれていると完全に記載した場合と同じように、本明細書中に参考として組み込まれている。

【 0 1 0 5 】

以下に、例示目的であり、本発明の範囲を限定するものと解釈されるべきでない以下の実施例を参照して、本発明を記載する。

【 0 1 0 6 】

(実施例)

物質および方法：

SiO_2 (40 ~ 63メッシュ) カラムクロマトグラフィを行った。0.1% HCO_2H を含有する (5% MeCN の H_2O 溶液) - MeCN 溶液で6分かけて溶離する Waters Symmetry 3.5 μm C18 カラム (2.1 x 30.0 mm、流速 = 0.8 mL / 分) および 220 nm での UV 検出を用いて、LCMS データを得た。グラジエント情報：0.0 ~ 1.2 分：100% (5% MeCN の H_2O 溶液)；1.2 ~ 3.8 分：10% (5% MeCN の H_2O 溶液) - 90% MeCN までの勾配；3.8 ~ 4.4 分：10% (5% MeCN の H_2O 溶液) - 90% MeCN で保持；4.4 ~ 5.5 分：100% MeCN までの勾配；5.5 ~ 6.0 分：100% (5% MeCN の H_2O 溶液) に戻す。陽 (ESI^+) または陰 (ESI^-) イオンモードにおいてエレクトロスプレーイオン化源を用いて、質量スペクトルを得た。分子中に塩素が存在する場合、質量は ^{35}Cl を使い、臭素が存在する場合、 ^{81}Br を用いた。0.1 容積% (% v/v) アンモニアを含有する H_2O - MeCN グラジエントで12分かけて溶離する Waters Xterra MS C18、5 μm (4.6 x 50 mm、流速 1.5 mL / 分) を 215 および 254 nm での UV 検出とともに用いて、別の LCMS データ (LCMS 法 2) を得た。グラジエント情報：0.0 ~ 8.0 分：95% H_2O - 5% MeCN から 5% H_2O - 95% MeCN までの勾配；8.0 ~ 9.9 分：5% H_2O - 95% MeCN で保持；9.9 ~ 10.0 分：95% H_2O - 5% MeCN に戻す；10.0 ~ 12.0 分：95% H_2O - 5% MeCN で保持。陽 (ESI^+) または陰 (ESI^-) モードにおいてエレクトロスプレーイオン化源を用いて、質量スペクトルを得た。溶媒 A (10% MeCN 、90% 水) および溶媒 B (90% MeCN 、10% 水) で溶離する Lunar 10 μm ODS2 (250 x 21.2 mm；流速 = 20 mL / 分) および 215 nm での UV 検出を用いて、分取 HPLC 精製を行った。グラジエント情報：0.0 ~ 0.2 分：90% A、10% B；0.2 ~ 10.0 分：10% A、90% B までの勾配；10.0 ~ 15.0 分：10% A、90% B；15.0 ~ 16.0 分：90% A、10% B に戻す。

【 0 1 0 7 】

略語および頭字語： MeCN ：アセトニトリル； NH_3 ：アンモニア； NH_4OH ：水酸化アンモニウム； BBR_3 ：三臭化ホウ素；bs：幅広い一重線；conc：濃縮した；d：二重線；dd：二重線の二重線；DCM：ジクロロメタン；DIBAL-H：水素化ジイソブチルアルミニウム；DIPEA：N, N - ジイソプロピルエチルアミン；DME：ジメトキシエタン；DMSO：ジメチルスルホキシド；DMF：N, N - ジメチルホルムアミド；EtHer：ジエチルエーテル；EtOH：エタノール；EtOAc：酢酸エチル；h：時間；HCl：塩化水素； H_2O_2 ：過酸化水素； LiAlH_4 ：水素化リチウムアルミニウム； MgSO_4 ：硫酸マグネシウム；MeOH：メタノール；m：多重線； K_2CO_3 ：炭酸カリウム；q：四重線；rt：室温；RT：保持時間；飽和：飽和；s：一重線； NaBH_4 ：水素化ホウ素ナトリウム； Na_2CO_3 ：炭酸ナトリウム； NaHCO_3 ：炭酸水素ナトリウム；NaOH：水酸化ナトリウム； $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ ：チオ硫酸ナトリウム； $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ ：トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム；THF：テトラヒドロフラン；TFA：トリフルオロ酢酸；t：三重線； Et_3N ：トリエチルアミン

【 0 1 0 8 】

10

20

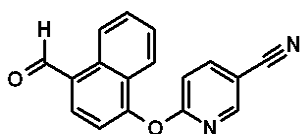
30

40

50

製造 1 : 6 - (4 - ホルミルナフタレン - 1 - イルオキシ) ニコチノニトリル

【化 2 2】



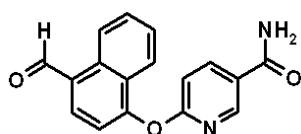
4 - ヒドロキシナフトアルデヒド (1.24 g、7.2 mmol) の DMSO 溶液 (8 mL) に、2 - クロロ - 5 - シアノピリジン (1.0 g、7.2 mmol) および K_2CO_3 (2.0 g、14.5 mmol) を加えた。反応液を 4 時間 80 ° で加熱した。反応液を室温に冷却し、水 (100 mL) に注いだ。生じた固形物を濾過し、水、エーテルで洗浄し、風乾して、標題の化合物を得た：

RT = 3.54 分； m/z (ES^+) = 275.0 $[M + H]^+$.

【0109】

製造 2 : 6 - (4 - ホルミルナフタレン - 1 - イルオキシ) ニコチンアミド

【化 2 3】



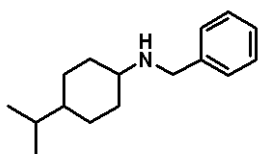
6 - (4 - ホルミルナフタレン - 1 - イルオキシ) ニコチノニトリル (製造 1) (3.83 g、14.0 mmol) の DMSO 溶液 (90 mL) に、 K_2CO_3 (0.97 g、7.0 mmol) を加えた。混合物を 0 ° に冷却し、 H_2O_2 (27.5 % w/v、4.6 mL、37.0 mmol) を滴下して加え、反応液を室温に加熱した。混合物を水 (300 mL) に注ぎ、生じた沈殿を濾過し、水で洗浄し、風乾して、標題の化合物を得て、それをさらに精製することなく用いた：

RT = 3.13 分； m/z (ES^+) = 292.9 $[M + H]^+$.

【0110】

製造 3 : ベンジル - (4 - イソプロピルシクロヘキシル) アミン

【化 2 4】



実施例 1 で概説した手順を用いて、4 - イソプロピルシクロヘキサノンおよびベンジルアミンを標題の化合物に変換した：

RT = 2.52 分； m/z (ES^+) = 232.1 $[M + H]^+$.

ベンジルアミンおよび適当なケトンから、実施例 1 に記載した手順を表 1 における製造 4 ~ 6 に用いた：

表 1

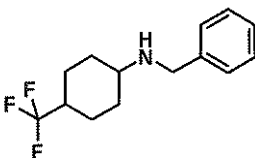
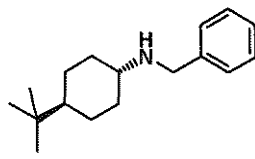
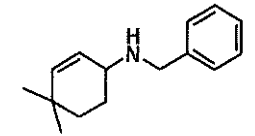
10

20

30

40

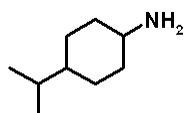
【表 1】

製造	構造	化合物名	保持時間 (分)	m/z (ES ⁺)
4		ベンジル-(4-トリフル オロメチルシクロヘ キシル)アミン	2.32	258.1 [M + H] ⁺
5		<i>trans</i> -ベンジル-(4- <i>tert</i> - ブチルシクロヘキシ ル)アミン	2.77	246.2 [M + H] ⁺
6		ベンジル-(4,4-ジメチ ルシクロヘキサ-2-エ ニル)アミン	2.39	216.1 [M + H] ⁺

【0111】

製造 7 : 4 - イソプロピルシクロヘキシルアミン塩酸塩

【化 2 5】



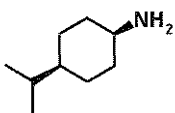
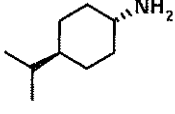
ベンジル - (4 - イソプロピルシクロヘキシル) アミン (製造 3) (2.39 g、10.7 mmol) の THF 溶液 (10 mL) に、アルゴン下、10 % パラジウム炭素 (1.14 g、1.1 mmol) を加えた。反応液を次いで H₂ 雰囲気下 16 時間撹拌した。混合物をセライトに通して濾過し、THF (50 mL) で洗浄し、溶媒を減圧留去した。残渣を EtOAc (10 mL) に溶解し、1 M HCl のエーテル溶液 (5.3 mL) を加えた。沈殿を濾去して、標題の化合物を得た：

RT = 2.25 分; m/z (ES⁺) = 142.1 [M + H]⁺.

適当なベンジリアミン類から、製造 7 に記載した手順を表 2 における製造 8 ~ 9 に用いた：

表 2

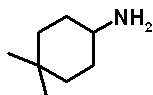
【表 2】

製造	構造	化合物名	NMR
8		<i>cis</i> -4-イソプロピルシ クロヘキシルアミン 塩酸塩	δ _H (CD ₃ OD) 0.91-0.96 (6H, m), 1.13-1.23 (1H, m), 1.45-1.67 (5H, m), 1.72-1.80 (4H, m), 3.31-3.38 (1H, m)
9		<i>trans</i> -4-イソプロピル シクロヘキシルアミ ン塩酸塩	δ _H (DMSO) 0.79-0.86 (6H, m), 0.94-1.07 (3H, m), 1.21-1.34 (2H, m), 1.35-1.46 (1H, m), 1.66-1.75 (2H, m), 1.91-2.00 (2H, m), 2.82-2.92 (1H, m), 7.90-8.11 (2H, bs)

【0112】

製造 10 : 4, 4 - ジメチルシクロヘキシルアミン塩酸塩

【化 2 6】



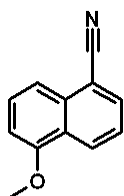
製造 7 で概説した手順を用いて、ベンジル - (4 , 4 - ジメチルシクロヘキサ - 2 - エニル) アミン (製造 6) を標題の化合物に変換した :

RT = 1.75 分 ; m/z (ES^+) = 128.1 $[M + H]^+$.

【 0 1 1 3】

製造 1 1 : 5 - メトキシナフタレン - 1 - カルボニトリル

【化 2 7】



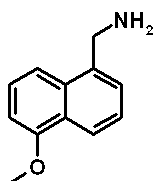
1 - ヨード - 5 - メトキシナフタレン (J. A. O'Meara et al., J. Med. Chem., 2005, 48, 5580-5588, 1.104 g, 3.89 mmol) のジメチルアセトアミド溶液 (6 mL) に、室温で窒素下、フェロシアン化カリウム (494 mg, 1.17 mmol)、 Na_2CO_3 (412 mg, 3.89 mmol) および酢酸パラジウム (43 mg, 0.19 mmol) を加えた。反応混合物を 120 ° で 3 時間攪拌し、冷却し、EtOAc (100 mL) で希釈し、セライトに通して濾過した。有機相を水 (30 mL)、 $NaHCO_3$ (30 mL)、食塩水 (30 mL) で洗浄し、乾燥した ($MgSO_4$)。溶媒を減圧留去し、残渣をカラムクロマトグラフィ (イソヘキサン : EtOAc, 90 : 10 ~ 85 : 15) によって精製して、標題の化合物を得た :

RT = 3.64 分 ; m/z (ES^+) = 184.0 $[M + H]^+$.

【 0 1 1 4】

製造 1 2 : 5 - メトキシナフタレン - 1 - イルメチルアミン

【化 2 8】



$LiAlH_4$ (244 mg, 6.44 mmol) の THF 溶液 (30 mL) に、室温で窒素下、5 - メトキシナフタレン - 1 - カルボニトリル (製造 1 1) (513 mg, 2.80 mmol) を加えた。反応混合物を 3 時間 90 ° に加熱し、次いで室温に冷却した。水 (0.25 mL) を加え、続いて $NaOH$ (1 M, 0.25 mL) および水 (0.5 mL) を加えた。混合物をセライトに通して濾過し、溶媒を減圧留去して、標題の化合物を得た :

RT = 1.99 分 ; m/z (ES^+) = 188.0 $[M + H]^+$.

【 0 1 1 5】

製造 1 3 : (5 - メトキシナフタレン - 1 - イルメチル) - (3 - メチルブチル) アミン

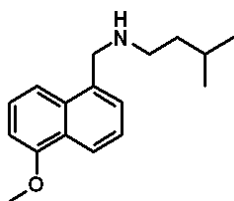
10

20

30

40

【化 29】



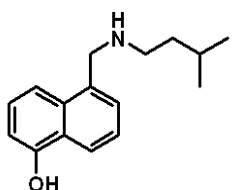
5 - メトキシナフタレン - 1 - イルメチルアミン (製造 12) (389 mg、2.08 mmol) の MeOH 溶液 (15 mL) に、3 - メチルブチルアルデヒド (223 μ L、2.08 mmol) を加えた。混合物を窒素下、室温で 16 時間攪拌し、次いで NaBH_4 (236 mg、6.24 mmol) を加えた。1 時間攪拌した後、水 (0.5 mL) を加え、溶媒を減圧留去した。混合物を EtOAc (100 mL) と NaHCO_3 (25 mL) の間で分液し、有機相を水 (25 mL)、食塩水 (25 mL) で洗浄し、乾燥した (MgSO_4)。溶媒を減圧留去し、残渣をカラムクロマトグラフィ (DCM : MeOH : NH_4OH 、97 : 3 : 0.3 ~ 95 : 5 : 0.5) によって精製して、標題の化合物を得た：RT = 2.46 分；m/z (ES^+) = 258.1 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

10

【0116】

製造 14 : 5 - [(3 - メチルブチルアミノ)メチル]ナフタレン - 1 - オール

【化 30】



20

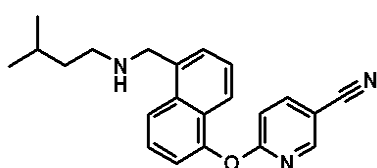
5 - メトキシナフタレン - 1 - イルメチル (3 - メチルブチル) アミン (製造 13) (310 mg、1.20 mmol) の DCM 溶液 (15 mL) に、-78 で、1 M BBr_3 の DCM 溶液 (3.61 mL、3.61 mmol) を加えた。反応混合物を -78 で 16 時間攪拌した。 NaHCO_3 (0.5 mL) を加え、混合物を NaHCO_3 (0.25 mmol) と EtOAc (50 mL) の間で分液した。水相を EtOAc (2 x 50 mL) で抽出し、有機相を合わせて、NaOH (1 M、20 mL) で洗浄した。水相を HCl (1 M) で pH 7 に酸性化し、EtOAc (100 mL) で抽出した。有機相を食塩水 (25 mL) で洗浄し、乾燥した (MgSO_4)。溶媒を減圧留去して、標題の化合物を得た：RT = 2.49 分；m/z (ES^+) = 244.1 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

30

【0117】

製造 15 : 6 - {5 - [(3 - メチルブチルアミノ)メチル]ナフタレン - 1 - イルオキシ}ニコチノニトリル

【化 31】



40

5 - [(3 - メチルブチルアミノ)メチル]ナフタレン - 1 - オール (製造 14) (85 mg、0.35 mmol) の DMF 溶液 (10 mL) に、6 - クロロニコチノニトリル (43 mg、0.62 mmol) および K_2CO_3 (86 mg、0.62 mmol) を加えた。反応混合物を 16 時間 70 で加熱した。溶媒を減圧留去し、残渣を EtOAc (50 mL) と水 (20 mL) の間で分液した。水相を EtOAc (50 mL) で抽出し、有機相を NaHCO_3 (20 mL)、食塩水 (20 mL) で洗浄し、乾燥した (MgSO_4)。溶媒を減圧留去し、残渣をカラムクロマトグラフィ (DCM : MeOH : NH_4OH 、9

50

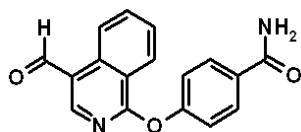
5 : 5 : 0.5) によって精製して、標題の化合物を得た :

RT = 2.83分; m/z (ES⁺) = 346.0 [M + H]⁺.

【0118】

製造16 : 4 - (4 - ホルミルイソキノリン - 1 - イルオキシ) ベンズアミド

【化32】



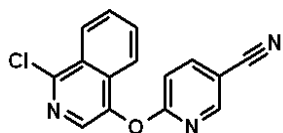
4 - ヒドロキシベンズアミド (0.96 g、7.0 mmol) の DMF 溶液 (15 mL) に、室温で、水素化ナトリウム (0.28 g、7.0 mmol) を加えた。1 時間後、1 - クロロ - イソキノリン - 4 - カルボアルデヒド (WO 01 / 53274、1.34 g、7.0 mmol) を加え、反応液を 16 時間 120 ° で加熱した。溶媒を減圧留去し、残渣を水 (100 mL)、エーテル (50 mL) および MeCN (50 mL) で洗浄して、標題の化合物を得た :

RT = 3.13分; m/z (ES⁺) = 292.9 [M + H]⁺.

【0119】

製造17 : 6 - (1 - クロロイソキノリン - 4 - イルオキシ) ニコチノニトリル

【化33】



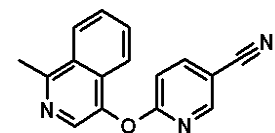
1 - クロロ - 4 - ヒドロキシイソキノリン (1.0 g、5.6 mmol) の DMF 溶液 (16 mL) に、6 - クロロニコチノニトリル (0.55 g、4.0 mmol) および K₂CO₃ (1.65 g、11.9 mmol) を加えた。反応混合物を 6.5 時間 70 ° で加熱した。溶媒を減圧留去し、残渣を EtOAc (100 mL)、THF (100 mL) および水 (60 mL) の間で分液した。有機相を水 (2 × 60 mL)、NaOH (1 M、2 × 40 mL)、食塩水 (40 mL) で洗浄し、乾燥した (MgSO₄)。溶媒を減圧留去して、標題の化合物を得た :

RT = 3.66分; m/z (ES⁺) = 282.0 [M + H]⁺.

【0120】

製造18 : 6 - (1 - メチルイソキノリン - 4 - イルオキシ) ニコチノニトリル

【化34】



6 - (1 - クロロイソキノリン - 4 - イルオキシ) ニコチノニトリル (製造17) (300 mg、1.1 mmol) の DMF 溶液 (8 mL) に、アルゴン下、トリメチルボロキシ (148 μL、1.1 mmol) を加え、続いて K₂CO₃ (442 mg、3.2 mmol) およびテトラキストリフェニルホスフィンパラジウム (123 mg、0.1 mmol) を加えた。混合物を 5 分間アルゴンでパージし、次いで 16 時間 80 ° に加熱した。溶媒を減圧留去した。残渣を EtOAc (100 mL) と水 (40 mL) の間で分液し、有機相を水 (40 mL)、NaHCO₃ (40 mL)、食塩水 (30 mL) で洗浄し、乾燥した (MgSO₄)。溶媒を減圧留去し、残渣をカラムクロマトグラフィ (2% MeOH : DCM) によって精製して、標題の化合物を得た :

RT = 2.40分; m/z (ES⁺) = 262.4 [M + H]⁺.

【0121】

製造19 : 6 - (1 - メチルイソキノリン - 4 - イルオキシ) ニコチンアミド

10

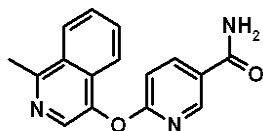
20

30

40

50

【化 3 5】



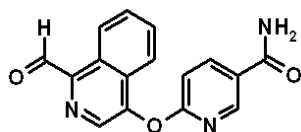
6 - (1 - メチルイソキノリン - 4 - イルオキシ) ニコチノニトリル (製造 1 8) (200 mg、0.77 mmol) の DMSO 溶液 (5 mL) に、 K_2CO_3 (53 mg、0.38 mmol) および H_2O_2 (30 % w / v、120 μ L、1.1 mmol) を加えた。1 時間後、水 (20 mL) を加え、混合物を EtOAc (3 \times 50 mL) で抽出した。有機相を水 (2 \times 30 mL)、 $NaHCO_3$ (30 mL)、食塩水 (30 mL) で洗浄し、乾燥した ($MgSO_4$)。溶媒を減圧留去し、残渣をカラムクロマトグラフィ (0.5 NH_3 : 5 MeOH : 95 DCM) によって精製して、標題の化合物を得た：

RT = 2.11 分； m/z (ES^+) = 280.1 [$M + H$]⁺.

【 0 1 2 2 】

製造 2 0 : 6 - (1 - ホルミルイソキノリン - 4 - イルオキシ) ニコチンアミド

【化 3 6】



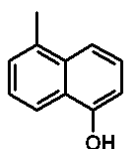
6 - (1 - メチルイソキノリン - 4 - イルオキシ) ニコチンアミド (製造 1 9) (135 mg、0.48 mmol) のジオキサン溶液 (6 mL) に、アルゴン下、二酸化セレン (54 mg、0.48 mmol) を加えた。混合物を 3 時間 80 $^{\circ}C$ に加熱し、その後、二酸化セレン (54 mg、0.48 mmol) を加えた。80 $^{\circ}C$ でさらに 0.5 時間後、混合物を冷却し、セライトに通して濾過し、EtOAc (50 mL) で洗浄した。有機相を $NaHCO_3$ (30 mL)、水 (30 mL)、食塩水 (30 mL) で洗浄し、乾燥した ($MgSO_4$)。溶媒を減圧留去して、標題の化合物を得た：

RT = 2.93 分； m/z (ES^+) = 294.1 [$M + H$]⁺.

【 0 1 2 3 】

製造 2 1 : 5 - メチルナフタレン - 1 - オール

【化 3 7】



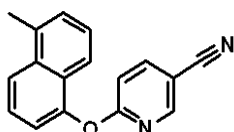
D. G. Batt et al., (J. Org. Chem., 1991, 56, 23, 6704-6708) による手順を用いて、2 - アミノ - 3 - メチル安息香酸を標題の化合物に変換した：

RT = 2.93 分； m/z (ES^+) = 159.1 [$M + H$]⁺.

【 0 1 2 4 】

製造 2 2 : 6 - (5 - メチルナフタレン - 1 - イルオキシ) ニコチノニトリル

【化 3 8】



製造 1 5 で概説した手順を用いて、5 - メチルナフタレン - 1 - オールおよび 6 - クロロニコチノニトリルを標題の化合物に変換した：

RT = 3.90 分； m/z (ES^+) = 261.1 [$M + H$]⁺.

【 0 1 2 5 】

10

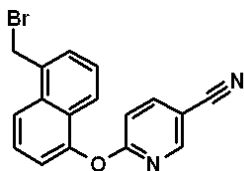
20

30

40

50

製造 23 : 6 - (5 - ブロモメチルナフタレン - 1 - イルオキシ) ニコチノニトリル
【化 39】



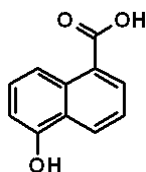
6 - (5 - メチルナフタレン - 1 - イルオキシ) ニコチノニトリル (製造 22) (530 mg、2.04 mmol) の四塩化炭素溶液 (30 mL) に、アルゴン下、N - ブロモコハク酸イミド (435 mg、2.44 mmol) を加え、続いて過酸化ベンゾイル (25 mg、0.1 mmol) を加えた。混合物を 16 時間 70 ° に加熱した。反応混合物を冷却し、セライトに通して濾過し、DCM (70 mL) で洗浄した。有機相を NaHCO₃ (30 mL)、食塩水 (30 mL) で洗浄し、乾燥した (MgSO₄)。溶媒を減圧留去して、標題の化合物を得た：

RT = 3.93 分； m/z (ES⁺) = 341.0 [M + H]⁺ .

【 0 1 2 6 】

製造 24 : 5 - ヒドロキシナフタレン - 1 - カルボン酸

【化 40】



位置選択的臭素化、エステル化、銅 (I) 促進ハロゲン / メトキシド交換^aおよび最後の二重脱メチル化^bによって、ナフタレン - 1 - カルボン酸から開始して、明確な 4 段階で標題の化合物を合成した：

¹H (DMSO) : 6.95 (1H, d), 7.43 (1H, dd), 7.52 (1H, dd), 8.11 (1H, d), 8.27 (1H, d), 8.41 (1H, d), 10.31 (1H, bs), 13.02 (1H, bs).

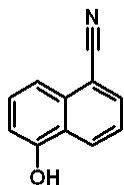
a) M. Lukeman et al., Canadian Journal of Chemistry, 2004, 82, 240-253

b) J. A. O'Meara et al., Journal of Medicinal Chemistry, 2005, 48, 5580-5588

【 0 1 2 7 】

製造 25 : 5 - ヒドロキシナフタレン - 1 - カルボニトリル

【化 41】



5 - メトキシナフタレン - 1 - カルボニトリル (製造 11) (880 mg、4.80 mmol) の DCM 溶液 (10 mL) に、アルゴン下 0 ° で、1 M BBr₃ の DCM 溶液 (12.5 mL) を加えた。10 分後、混合物を室温で 4 時間維持した。混合物を NaHCO₃ 溶液と EtOAc の間で分液し、有機相を HCl (1 M)、食塩水で洗浄し、乾燥した (MgSO₄)。溶媒を減圧留去し、残渣をカラムクロマトグラフィ (イソヘキサン : EtOAc、2 : 1) によって精製して、標題の化合物を得た：

¹H (CD₃OD) : 6.97 (1H, d), 7.50, 7.52 (2H, 2dd), 7.62 (1H, d), 7.94 (1H, d), 8.53 (1H, d).

【 0 1 2 8 】

製造 26 : 5 - ヒドロキシナフタレン - 1 - カルボアルデヒド

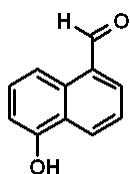
10

20

30

40

【化 4 2】



5 - ヒドロキシナフタレン - 1 - カルボニトリル (製造 2 5) (580 mg、3.43 mmol) の DCM 懸濁溶液 (25 mL) に、アルゴン下 - 78 で、DIBAL - H (8 mL、1 M、トルエン溶液) を加えた。混合物を - 78 で 1 時間攪拌し、室温で 0.5 時間攪拌し、- 78 に再冷却し、NH₄Cl 溶液でクエンチした。EtOAc を加え、有機相を飽和酒石酸カリウムナトリウム溶液、水、食塩水で洗浄し、次いで乾燥した (MgSO₄)。溶媒を減圧留去し、残渣をカラムクロマトグラフィ (イソヘキサン : EtOAc、1 : 1) によって精製して、標題の化合物を得た :

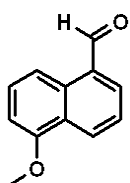
10

¹H (CD₃OD): 6.97 (1H, d), 7.51 (1H, dd), 7.63 (1H, dd), 8.08 (1H, d), 8.61 (1H, d), 8.69 (1H, d), 10.38 (1H, s).

【0 1 2 9】

製造 2 7 : 5 - メトキシナフタレン - 1 - カルボアルデヒド

【化 4 3】



20

5 - メトキシナフタレン - 1 - カルボニトリル (製造 1 1) (1.1 g、6.00 mmol) の DCM 溶液 (40 mL) に、窒素下 - 78 で、DIBAL (1.0 M トルエン溶液、18 mL) を 10 分かけて滴下して加えた。反応混合物を - 78 で 1 時間攪拌し、1 時間室温に加温し、次いで 0 に冷却した。酢酸 (1 mL) を加え、続いて水 (1 mL) を加えた。混合物を EtOAc (100 mL) と水 (100 mL) の間で分液し、有機相を分離し、乾燥した (MgSO₄)。溶媒を減圧留去し、残渣をカラムクロマトグラフィ (EtOAc : イソヘキサン 2 : 8) によって精製して、標題の化合物を得た :

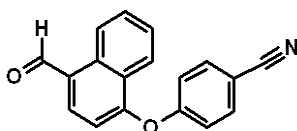
30

RT = 3.54 分; m/z (ES⁺) = 187.0 [M + H]⁺.

【0 1 3 0】

製造 2 8 : 4 - (4 - ホルミルナフタレン - 1 - イルオキシ) ベンゾニトリル

【化 4 4】



4 - ヒドロキシ - 1 - ナフトアルデヒド (172 mg、1.0 mmol) の DCM 溶液 (10 mL) に、二酢酸銅 (II) (181 mg、1.0 mmol)、4 - シアノフェニル硼酸 (441 mg、3.0 mmol)、トリエチルアミン (0.7 mL、5.0 mmol) および 4 モレキュラ・シーブスを加えた。室温で 48 時間後、混合物を濾過した。溶媒を減圧留去し、残渣をカラムクロマトグラフィ (EtOAc : イソヘキサン 3 : 7) によって精製した。生じた固形物をエーテル (10 mL) で洗浄し、濾過した。濾液を減圧濃縮し、標題の化合物を得た :

40

¹H (CDCl₃) 7.06 (1H, d), 7.21 (2H, d), 7.49 (1H, t), 7.62-7.82 (3H, m), 7.96 (1H, d), 8.28 (1H, d), 9.36 (1H, d), 10.33 (1H, s).

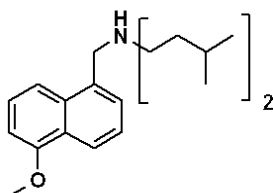
【0 1 3 1】

製造 2 9 : (5 - メトキシナフタレン - 1 - イルメチル) - ビス - (3 - メチルブチル)

50

アミン

【化 4 5】



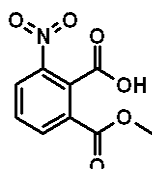
5 - メトキシナフタレン - 1 - イル - メチルアミン (製造 1 2) (1.83 g、9.80 mmol) の DCM 溶液 (100 mL) に、3 - メチルブチルアルデヒド (1.26 mL、11.8 mmol)、酢酸 (0.6 mL、10.5 mmol) および $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (3.2 g、15.1 mmol) を加えた。混合物を室温で 48 時間撹拌した。EtOAc (200 mL) および NaHCO_3 溶液 (200 mL) を加えた後、混合物を 1 時間撹拌した。有機相を分離し、食塩水で洗浄し、乾燥した (MgSO_4)。溶媒を減圧留去し、残渣をカラムクロマトグラフィ (ヘキサン : EtOAc、5 : 1) によって精製して、標題の化合物を得た :

RT = 2.65 分; m/z (ES^+) = 314.5 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

【0132】

製造 30 : 3 - ニトロフタル酸 1 - メチルエステル

【化 4 6】

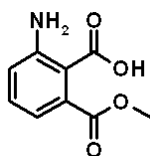


MeOH (100 mL) に、0 で、塩化アセチル (14.5 mL、203.4 mmol) を加え、溶液を室温で 1 時間撹拌した。3 - ニトロフタル酸 (25.7 g、121.7 mmol) を加え、混合物を 22 時間加熱還流した。反応液を室温に冷却し、水 (80 mL) と EtOAc (3 x 80 mL) の間で分液した。有機相を合わせて、乾燥し (MgSO_4)、溶媒を減圧留去して、標題の化合物を得た : データは先の報告 (Roger, M. E.; Averill, B. A. J. Org. Chem. 1986, 51, 3308-3314) と一致している。

【0133】

製造 31 : 3 - アミノフタル酸 1 - メチルエステル

【化 4 7】

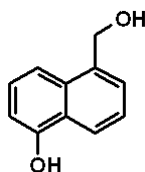


先の報告に従って、3 - ニトロフタル酸 1 - メチルエステル (製造 30) から製造した : データは先の報告 (Roger, M. E.; Averill, B. A. J. Org. Chem. 1986, 51, 3308-3314) と一致している。

【0134】

製造 32 : 5 - ヒドロキシメチルナフタレン - 1 - オール

【化 4 8】



10

20

30

40

50

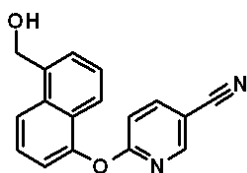
方法 A：先の報告に従って、3 - アミノフタル酸 1 - メチルエステル（製造 3 1）から製造した：データは先の報告（WO 2 0 0 5 / 1 2 3 0 6 9 P C T / U S 2 0 0 5 / 0 2 0 5 1 9）と一致している。

方法 B：5 - ヒドロキシナフタレン - 1 - カルボン酸（製造 2 4）（1.75 g、9.30 mmol）の THF 溶液（50 mL）を、LiAlH₄（1.08 g、28.5 mmol）の THF 懸濁溶液（150 mL）にゆっくりと加えた。反応混合物を 12 時間還流した。混合物を氷水（500 mL）に加え、HCl（1 M、100 mL）で酸性化した。混合物を EtOAc で抽出し、有機相を食塩水で洗浄し、乾燥した（MgSO₄）。溶媒を減圧留去して、標題の化合物を得た：

¹H (DMSO): 4.94 (2H, d), 5.25 (1H, t), 6.90 (1H, d), 7.34 (1H, dd), 7.41 (1H, d), 7.49 (1H, d), 7.55 (1H, d), 8.10 (1H, d), 10.06 (1H, s). 10

【0135】

製造 3 3：6 - (5 - ヒドロキシメチルナフタレン - 1 - イルオキシ) ニコチノニトリル
【化 4 9】

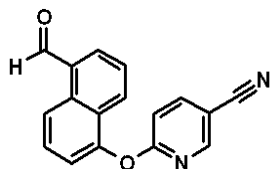


製造 1 5 で概説した手順を用いて、5 - ヒドロキシメチルナフタレン - 1 - オール（製造 3 2）および 6 - クロロニコチノニトリルを標題の化合物に変換した： 20

RT = 3.17 分; m/z (ES⁺) = 277.1 [M + H]⁺.

【0136】

製造 3 4：6 - (5 - ホルミルナフタレン - 1 - イルオキシ) ニコチノニトリル
【化 5 0】



方法 A：6 - (5 - ヒドロキシメチルナフタレン - 1 - イルオキシ) ニコチノニトリル（製造 3 3）（1.0 g、3.62 mmol）の DCM 溶液（25 mL）に、アルゴン下、デス・マーチン・ペルヨージナン（1.84 g、4.34 mmol）を加えた。混合物を室温で 3 時間攪拌し、次いで EtOAc（100 mL）で希釈した。有機相を飽和 Na₂S₂O₃（75 mL）、NaHCO₃（50 mL）、食塩水（50 mL）で洗浄し、次いで乾燥した（MgSO₄）。溶媒を減圧留去して、標題の化合物を得た：

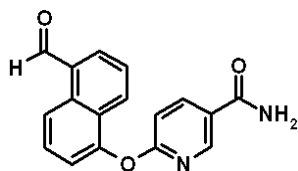
RT = 3.60 分; m/z (ES⁺) = 275.1 [M + H]⁺.

方法 B：6 - (5 - プロモメチルナフタレン - 1 - イルオキシ) ニコチノニトリル（製造 2 3）（300 mg、0.88 mmol）の DMSO 溶液（3 mL）に、アルゴン下、NaHCO₃（149 mg、1.77 mmol）を加え、混合物を 4 時間 85 °C に加熱した。混合物を水（10 mL）と EtOAc（2 × 50 mL）の間で分液し、有機相を水（50 mL）、NaHCO₃（30 mL）、食塩水（30 mL）で洗浄し、乾燥した（MgSO₄）。溶媒を減圧留去して、標題の化合物を得た。 40

【0137】

製造 3 5：6 - (5 - ホルミルナフタレン - 1 - イルオキシ) ニコチンアミド

【化 5 1】



方法 A：製造 19 で概説した手順を用いて、6 - (5 - ホルミルナフタレン - 1 - イルオキシ)ニコチノニトリルを標題の化合物に変換した：

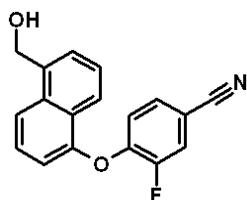
RT = 3.04分；m/z (ES⁺) = 293.1 [M + H]⁺.

方法 B：6 - (5 - { [ビス(3 - メチルブチル)アミノ]メチル}ナフタレン - 1 - イルオキシ)ニコチンアミド塩酸塩(実施例 92)(1.05 g、2.42 mmol)の 80% DMF 水懸濁溶液(50 mL)に、N - プロモコハク酸イミド(967 mg、5.43 mmol)を加えた。混合物を室温で 12 時間撹拌した。EtOAc(500 mL)を加え、有機相を、水、Na₂S₂O₃溶液(10%)、食塩水で洗浄し、次いで乾燥した(MgSO₄)。溶媒を減圧留去し、残渣をカラムクロマトグラフィ(EtOAc)によって精製して、標題の化合物を得た。

【0138】

製造 36：3 - フルオロ - 4 - (5 - ヒドロキシメチルナフタレン - 1 - イルオキシ)ベンゾニトリル

【化 5 2】



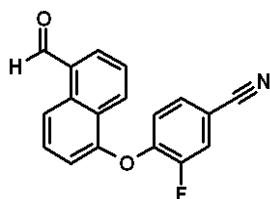
5 - ヒドロキシメチルナフタレン - 1 - オール(製造 32)(350 mg、2.01 mmol)および 3, 4 - ジフルオロベンゾニトリル(279 mg、2.01 mmol)のスルファロン(sulfalone)溶液(8 mL)に、K₂CO₃(1.39 g、10.05 mmol)を加え、混合物を 16 時間 80℃ に加熱し、次いで室温に冷却した。混合物を水(50 mL)と EtOAc(3 × 50 mL)の間で分液し、有機相を水(3 × 50 mL)、食塩水(50 mL)で洗浄し、乾燥した(MgSO₄)。溶媒を減圧留去し、残渣をカラムクロマトグラフィ(SiO₂、MeOH：DCM、2：98)によって精製して、標題の化合物を得た：

RT = 3.54分；m/z (ES⁺) = 276.1 [M - H₂O]⁺.

【0139】

製造 37：3 - フルオロ - 4 - (5 - ホルミルナフタレン - 1 - イルオキシ)ベンゾニトリル

【化 5 3】



製造 34 方法 A で概説した手順を用いて、3 - フルオロ - 4 - (5 - ヒドロキシメチルナフタレン - 1 - イルオキシ)ベンゾニトリル(製造 36)を標題の化合物に変換した：

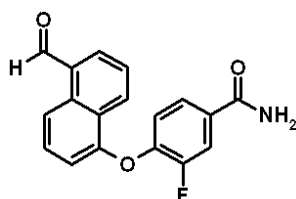
¹H (DMSO)：7.12-7.17 (1H, m), 7.29-7.32 (1H, m), 7.65-7.69 (1H, m), 7.73-7.78 (1H, m), 7.82-7.87 (1H, m), 8.12-8.16 (1H, m), 8.29-8.32 (1H, m), 8.41-8.45 (1H,

m), 9.02-9.06 (1H, m), 10.46 (1H, s).

【 0 1 4 0 】

製造 38 : 3 - フルオロ - 4 - (5 - ホルミルナフタレン - 1 - イルオキシ) ベンズアミド

【 化 5 4 】



10

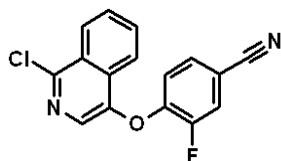
製造 19 で概説した手順を用いて、3 - フルオロ - 4 - (5 - ホルミルナフタレン - 1 - イルオキシ) ベンゾニトリル (製造 38) を標題の化合物に変換した :

RT = 3.35分; m/z (ES⁺) = 310.1 [M + H]⁺.

【 0 1 4 1 】

製造 39 : 4 - (1 - クロロイソキノリン - 4 - イルオキシ) 3 - フルオロベンゾニトリル

【 化 5 5 】



20

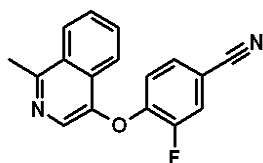
製造 17 で概説した手順を用いて、1 - クロロ - 4 - ヒドロキシイソキノリンおよび 3 , 4 - ジフルオロベンゾニトリルを標題の化合物に変換した :

RT = 3.90分; m/z (ES⁺) = 299.04 [M + H]⁺.

【 0 1 4 2 】

製造 40 : 3 - フルオロ - 4 - (1 - メチルイソキノリン - 4 - イルオキシ) ベンゾニトリル

【 化 5 6 】



30

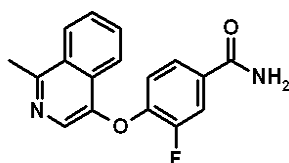
製造 18 で概説した手順を用いて、4 - (1 - クロロイソキノリン - 4 - イルオキシ) - 3 - フルオロベンゾニトリル (製造 39) を標題の化合物に変換した :

RT = 2.85分; m/z (ES⁺) = 279.1 [M + H]⁺.

【 0 1 4 3 】

製造 41 : 3 - フルオロ - 4 - (1 - メチルイソキノリン - 4 - イルオキシ) ベンズアミド

【 化 5 7 】



40

製造 19 で概説した手順を用いて、3 - フルオロ - 4 - (1 - メチルイソキノリン - 4 - イルオキシ) ベンゾニトリル (製造 40) を標題の化合物に変換した :

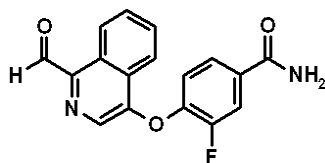
RT = 2.42分; m/z (ES⁺) = 297.1 [M + H]⁺.

50

【 0 1 4 4 】

製造 4 2 : 3 - フルオロ - 4 - (1 - ホルミルイソキノリン - 4 - イルオキシ) ベンズアミド

【 化 5 8 】



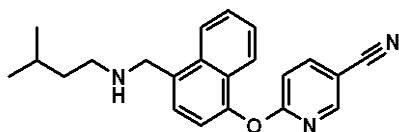
製造 2 0 で概説した手順を用いて、3 - フルオロ - 4 - (1 - メチルイソキノリン - 4 - イルオキシ) ベンズアミド (製造 4 1) を標題の化合物に変換した :

RT = 3.29分; m/z (ES^+) = 311.1 $[M + H]^+$.

【 0 1 4 5 】

製造 4 3 : 6 - { 4 - [(3 - メチルブチルアミノ) メチル] ナフタレン - 1 - イルオキシ } ニコチノニトリル塩酸塩

【 化 5 9 】



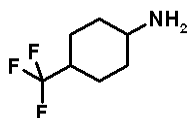
6 - (4 - ホルミルナフタレン - 1 - イルオキシ) ニコチノニトリル (製造 1) (1 . 5 0 g 、 5 . 4 7 m m o l) の D C M 溶液 (1 5 m L) に、酢酸 (0 . 9 8 m L 、 1 6 . 4 2 m m o l) および 3 - メチルブチルアミン (1 . 9 1 m L 、 1 6 . 4 2 m m o l) を加えた。1 時間後、 $NaBH(OAc)_3$ (3 . 4 8 g 、 1 6 . 4 2 m m o l) および D C M (2 0 m L) を加えた。反応液を室温でさらに 1 6 時間撹拌した。混合物を D C M (1 5 0 m L) と飽和 $NaHCO_3$ (2 0 0 m L) の間で分液し、有機相を水 (2 0 0 m L) で洗浄し、乾燥した ($MgSO_4$) 。溶媒を減圧留去した。残渣にエーテル (1 0 m L) を加え、続いて 4 M HCl のジオキサン溶液 (1 . 0 m L 、 4 . 0 m m o l) を加えた。さらにエーテル (4 0 m L) を加え、生じた沈殿を濾過し、減圧乾燥して、標題の化合物を得た :

RT = 2.84分; m/z (ES^+) = 346.2 $[M + H]^+$.

【 0 1 4 6 】

製造 4 4 : 4 - トリフルオロメチルシクロヘキシルアミン塩酸塩

【 化 6 0 】



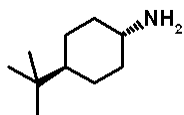
ベンジル (4 - トリフルオロメチルシクロヘキシル) アミン (製造 4) (1 . 4 8 g 、 5 . 7 3 m m o l) の $MeOH$ 溶液 (1 5 0 m L) を、1 0 % Pd/C Cat Cart を取り付けた 1 0 0 の $H-Cube$ に、フル H_2 モード (full H_2 mode) で通した。容積を 5 0 m l に減らし、4 M HCl のジオキサン溶液 (1 . 4 3 m L) を加えた。沈殿を濾過し、濾液を集め、溶媒を減圧留去した。生じた残渣をアセトンでトリチュレートし、標題の化合物を得た :

1H (CD_3OD) 1.41-1.53 (4H, m), 2.03-2.25 (5H, m), 3.07-3.15 (1H, m).

【 0 1 4 7 】

製造 4 5 : *trans* - 4 - *tert* - ブチルシクロヘキシルアミン塩酸塩

【化 6 1】



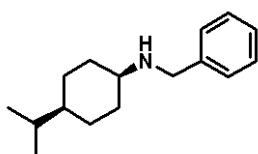
製造 4 4 で概説した手順を用いて、trans - ベンジル - (4 - tert - ブチル - シクロヘキシル) アミン (製造 5) を標題の化合物に変換した :

¹H (DMSO) 0.81-1.08 (12H, m), 1.20-1.32 (2H, m), 1.72-1.80 (2H, m), 1.93-2.01 (2H, m), 2.83-2.92 (1H, m), 7.94 (2H, bs).

【 0 1 4 8】

製造 4 6 : cis - ベンジル (4 - イソプロピルシクロヘキシル) アミン 塩酸塩

【化 6 2】



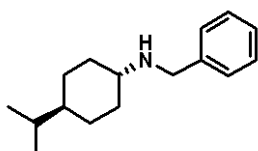
4 - イソプロピルシクロヘキサノン (5 . 0 g、3 6 m m o l) およびベンジルアミン (3 . 5 4 m L、3 2 m m o l) の Me O H 溶液 (4 0 m L) に、4 モレキュラ・シーブス (2 g) を加えた。室温で 1 6 時間後、Na B H₄ (2 . 4 5 g、6 5 m m o l) を加え、混合物をさらに 6 時間攪拌した。水 (3 m L) を加え、溶媒を減圧留去した。残渣を Na H C O₃ (1 5 0 m L) と E t O A c (1 5 0 m L) の間で分液し、水層を E t O A c (2 × 5 0 m L) で抽出し、有機相を合わせて、食塩水 (2 × 5 0 m L) で洗浄し、乾燥した (M g S O₄)。溶媒を減圧留去し、残渣をカラムクロマトグラフィ (S i O₂、N H₄ O H : M e O H : D C M 0 . 2 5 : 5 : 9 5) によって精製して、遊離塩基として、生成物を得た。4 M H C l のジオキサン溶液および E t₂ O を残渣に加え、生じた沈殿を濾過して、標題の化合物を得た :

¹H (CD₃OD) 0.92-0.97 (6H, m), 1.17-1.26 (1H, m), 1.53-1.92 (9H, m), 3.21-3.29 (1H, m), 4.23 (2H, s) 7.44-7.54 (5H, m).

【 0 1 4 9】

製造 4 7 : trans - ベンジル (4 - イソプロピルシクロヘキシル) アミン 塩酸塩

【化 6 3】



製造 4 6 で概説した手順を用いて、ベンジルアミンおよび 4 - イソプロピルシクロヘキサノンを標題の化合物に変換した :

¹H (CDCl₃) 0.83-0.90 (6H, m), 0.94-1.19 (4H, m), 1.23-1.48 (2H, m), 1.70-1.78 (2H, m), 1.96-2.04 (2H, m), 2.38-2.48 (1H, m), 3.83 (2H, s) 7.21-7.29 (1H, m), 7.30-7.36 (4H, m).

【 0 1 5 0】

製造 4 8 : 6 - (5 - { [ビス - (3 - メチルブチル) アミノ] メチル } ナフタレン - 1 - イルオキシ) - ニコチノニトリル

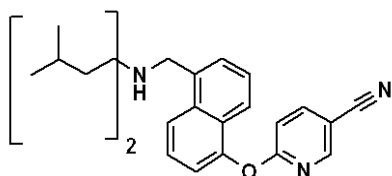
10

20

30

40

【化 6 4】



製造 1 4 および製造 1 5 で概説した手順を用いて、(5 - メトキシナフタレン - 1 - イルメチル) - ビス - (3 - メチルブチル) アミン (製造 2 9) および 2 - クロロ - 5 - シアノピリジンを標題の化合物に変換した：

RT = 2.93 分； m/z (ES^+) = 416.8 $[M + H]^+$.

製造 1 3、1 4 および 1 5 で概説した手順を用いて、適当なカルボニル化合物、5 - メトキシナフタレン - 1 - イル - メチルアミンおよび 2 - クロロ - 5 - シアノピリジンを、表 3 における製造 4 9 ~ 5 1 に変換した。

表 3

【表 3】

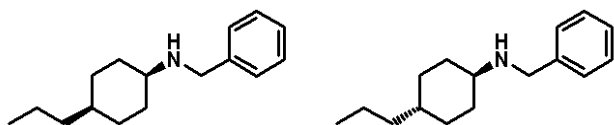
製造	構造	化合物名	保持時間 (分)	m/z (ES^+)
49		6-[5-(インダン-2-イルアミノメチル)ナフタレン-1-イルオキシ]ニコチノニトリル	2.83	393.2 $[M + H]^+$
50		6-{5-[(2-シクロヘキシルエチルアミノ)メチル]ナフタレン-1-イルオキシ}ニコチノニトリル	3.12	386.2 $[M + H]^+$
51		<i>Trans</i> -6-{5-[(4-tert-ブチルシクロヘキシルアミノ)メチル]ナフタレン-1-イルオキシ}ニコチノニトリル	3.17	414.2 $[M + H]^+$

【0 1 5 1】

製造 5 2 : *cis* - 1 - ベンジルアミノ - 4 - プロピルシクロヘキサンおよび

製造 5 3 : *trans* - 1 - ベンジルアミノ - 4 - プロピルシクロヘキサン

【化 6 5】



実施例 1 で概説した手順を用いて、ベンジルアミンおよび 4 - プロピルシクロヘキサンから、2 つの立体異性体の混合物を得た。シリカカラムクロマトグラフィ (トルエン：アセトン、2 : 1) による精製によって、2 つの化合物を得た。低極性生成物を *cis* - 1 - ベンジルアミノ - 4 - プロピルシクロヘキサンと同定した：

RT = 2.29 分； m/z (ES^+) = 232.1 $[M + H]^+$.

高極性生成物を MeOH (100 mL) に溶解し、HCl 水 (1 M、10 mL) を加えた。溶媒を減圧留去し、固形残渣を EtOAc (50 mL) 中で 4 時間攪拌した。固形物

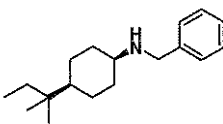
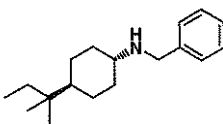
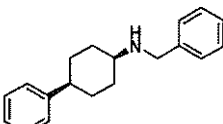
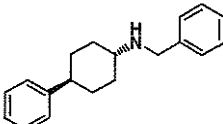
を濾過し、風乾して、*trans*-1-ベンジルアミノ-4-プロピルシクロヘキサン塩酸塩を得た：

RT = 2.63分； m/z (ES^+) = 232.1 [$M + H$] $^+$.

製造53/54に記載した手順を用いて、ベンジルアミンおよび適当なシクロヘキサンから、表4における製造55～58を合成した。異性体の分離を同様の方法で達成した。

表4

【表4】

製造	構造	化合物名	保持時間 (分)	m/z (ES^+)
54		<i>cis</i> -1-ベンジルアミノ [4-(1,1-ジメチルプロ ピル)]シクロヘキサ ン	2.84	260.2 [$M + H$] $^+$
55		<i>trans</i> -1-ベンジルアミ ノ[4-(1,1-ジメチルプ ロピル)]シクロヘキ サン塩酸塩	2.85	260.2 [$M + H$] $^+$
56		<i>cis</i> -1-ベンジルアミノ- 4-フェニルシクロヘ キサン	2.50	266.1 [$M + H$] $^+$
57		<i>trans</i> -1-ベンジルアミ ノ-4-フェニルシクロ ヘキサン塩酸塩	2.47	266.1 [$M + H$] $^+$

10

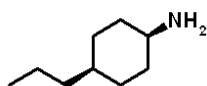
20

【0152】

製造58：*cis*-4-プロピルシクロヘキシルアミン

30

【化66】



cis-1-ベンジルアミノ-4-プロピルシクロヘキサン（製造52）（1.59 g、6.87 mmol）のEtOH溶液（90 mL）に、シクロヘキセン（10 mL）および10%パラジウム炭素（550 mg）を加えた。混合物を12時間還流した。混合物を冷却した後、セライトに通して濾過した。溶媒を減圧留去して、標題の化合物を得た：

1H (CD_3OD): 0.95 (3H, t), 1.28-1.74 (13H, m), 2.95 (1H, m).

製造58に記載した手順を用いて、対応のベンジルアミン類から、表5における製造59～63を合成した。製造54に記載した方法によって、すべての*cis*異性体をその塩酸塩に変換した。

40

表5

【表 5】

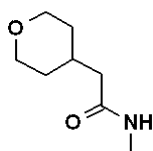
製造	構造	化合物名	δ_H (400 MHz, CD_3OD)
59		<i>trans</i> -4-プロピルシクロヘキシルアミン塩酸塩	0.94 (3H, t), 1.07 (2H, m), 1.22-1.46 (7H, m), 1.90 (2H, m), 2.06 (2H, m), 3.05 (1H, m)
60		<i>cis</i> -4-(1,1-ジメチルプロピル)シクロヘキシルアミン塩酸塩	0.86 (3H, t), 0.88 (6H, s), 1.33 (3H, m), 1.35 (2H, q), 1.72 (2H, m), 1.80 (2H, m), 1.98 (2H, m), 3.52 (1H, m)
61		<i>trans</i> -4-(1,1-ジメチルプロピル)シクロヘキシルアミン塩酸塩	0.83-0.89 (9H, m), 1.13-1.27 (3H, m), 1.30-1.43 (4H, m), 1.84-1.94 (2H, m), 2.11 (2H, d), 3.03 (1H, m)
62		<i>cis</i> -4-フェニルシクロヘキシルアミン塩酸塩	1.82-2.00 (8H, 2m), 2.74 (1H, m), 3.57 (1H, m), 7.21 (1H, m), 7.34 (4H, m)
63		<i>trans</i> -4-フェニルシクロヘキシルアミン塩酸塩	1.55-1.73 (4H, m), 1.98-2.07 (2H, m), 2.19 (2H, m), 2.53-2.67 (1H, m), 3.17-3.29 (1H, m), 7.19-7.38 (5H, m)

10

20

【0153】

製造 64 : N - メチル - 2 - (テトラヒドロピラン - 4 - イル) アセトアミド
【化 67】



30

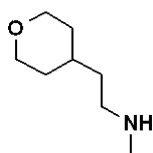
(テトラヒドロピラン - 4 - イル) 酢酸 (500 mg、3.47 mmol) の塩化チオニル溶液 (10 mL) に、DMF (1 滴) を加えた。反応液を 1 時間還流するまで加熱し、室温に冷却し、溶媒を減圧留去した。残渣を THF (5 mL) に再溶解し、メチルアミン塩酸塩 (2.34 g、34.7 mmol) および NaOH (1.11 g、27.7 mmol) の水溶液に滴下して加えた。溶液を 30 分間攪拌し、EtOAc (100 mL) を加えた。混合物を EtOAc (5 × 100 mL) で抽出し、有機相を合わせて、乾燥した ($MgSO_4$)。溶媒を減圧留去して、標題の化合物を得た：

1H ($CDCl_3$) 1.14-1.33 (2H, m), 1.48-1.63 (3H, m), 1.97-2.07 (2H, m), 2.74 (3H, s), 3.26-3.41 (2H, m), 3.87 (2H, dd), 5.34 (1H, bs).

40

【0154】

製造 65 : メチル - [2 - (テトラヒドロピラン - 4 - イル) エチル] アミン塩酸塩
【化 68】



N - メチル - 2 - (テトラヒドロピラン - 4 - イル) アセトアミド (製造 64) の THF 溶液 (10 mL) を、LiAlH₄ (99 mg、2.60 mmol) の THF 溶液 (10

50

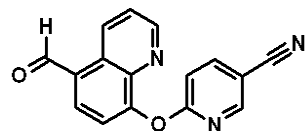
m L) に加えた。反応液を 2 時間還流した。室温に冷却した後、水 (0 . 1 m L) 、 N a O H (0 . 1 N 、 0 . 1 m L) および水 (0 . 1 m L) を連続して加え、混合物をセライトに通して濾過し、濾液を乾燥した (M g S O ₄) 。溶媒を減圧留去した。残渣を M e O H (5 m L) および濃 H C l (0 . 2 m L) で処理し、濾過し、風乾して、標題の化合物を得た :

¹H (C D C l ₃) 1.19-1.34 (2H, m), 1.49-1.64 (3H, m), 1.71-1.80 (2H, m), 2.62 (3H, t), 2.87-2.99 (2H, m), 3.26-3.36 (2H, m), 3.88 (2H, dd).

【 0 1 5 5 】

製造 6 6 : 6 - (5 - ホルミルキノリン - 8 - イルオキシ) ニコチノニトリル

【 化 6 9 】



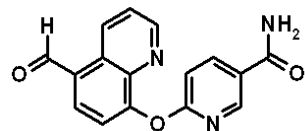
8 - ヒドロキシキノリン - 5 - カルボアルデヒド (6 9 2 m g 、 4 m m o l) のスルホラン溶液 (8 m L) に、 2 - クロロ - 5 - シアノピリジン (5 5 2 m g 、 4 m m o l) および K₂C O₃ (1 . 7 g 、 1 2 m m o l) を加えた。反応液をマイクロ波中 2 時間 9 0 で加熱した。反応液を室温に冷却し、水 (1 0 0 m L) に注いだ。生じた固形物を濾過し、水、エーテルで洗浄し、風乾して、標題の化合物を得た :

RT = 3.02 分 ; m/z (E S ⁺) = 276.0 [M + H] ⁺.

【 0 1 5 6 】

製造 6 7 : 6 - (5 - ホルミルキノリン - 8 - イルオキシ) ニコチンアミド

【 化 7 0 】



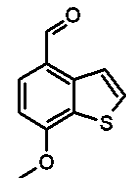
製造 2 で概説した手順を用いて、 6 - (5 - ホルミル - キノリン - 8 - イルオキシ) - ニコチノニトリル (製造 6 6) を標題の化合物に変換した :

RT = 2.43 分 ; m/z (E S ⁺) = 294.0 [M + H] ⁺.

【 0 1 5 7 】

製造 6 8 : 7 - メトキシベンゾ [b] チオフェン - 4 - カルボアルデヒド

【 化 7 1 】



オキシ塩化リン (0 . 5 1 8 g 、 1 7 . 7 m m o l) を、アルゴン下室温で、 D M F (1 . 0 4 m L) に加えた。 3 0 分後、 7 - メトキシベンゾチオフェン (0 . 5 g 、 3 . 0 4 m m o l) を加え、反応液を 3 . 5 時間 1 0 0 に加熱した。反応液を室温に冷却し、飽和 N a₂C O₃ 溶液に注ぎ、エーテル (1 0 0 m L) で抽出し、有機相を乾燥した (M g S O₄) 。溶媒を減圧留去して、標題の化合物を得た :

RT = 3.34 分 ; m/z (E S ⁺) = 193.2 [M + H] ⁺.

【 0 1 5 8 】

製造 6 9 : 7 - ヒドロキシベンゾ [b] チオフェン - 4 - カルボアルデヒド

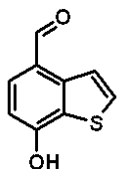
10

20

30

40

【化 7 2】



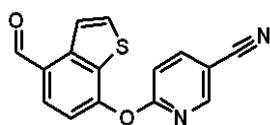
7 - メトキシベンゾ [b] チオフェン - 4 - カルボアルデヒド (製造 6 8) (8 4 4 m g 、 4 . 3 9 m m o l) を、カリウム *tert* - ブトキシド (1 . 5 g 、 1 4 . 0 m m o l) およびジエチルアミノエタンチオール塩酸塩 (1 . 1 2 g 、 6 . 5 8 m m o l) の D M F 懸濁溶液 (2 2 m L) に加えた。混合物を 1 時間還流した。混合物を冷却した後、H C l (1 N) で p H 1 に酸性化し、水相を E t O A c で抽出した。有機相を水で洗浄し、食塩水、乾燥した (M g S O ₄) 。溶媒を減圧留去して、標題の化合物を得た：

RT = 2.59 分； m/z (ES⁺) = 178.2 [M + H]⁺.

【 0 1 5 9 】

製造 7 0 : 6 - (4 - ホルミルベンゾ [b] チオフェン - 7 - イルオキシ) ニコチノニトリル

【化 7 3】



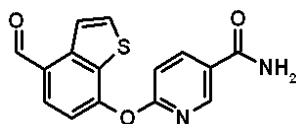
7 - ヒドロキシベンゾ [b] チオフェン - 4 - カルボアルデヒド (製造 6 9) (1 0 0 m g 、 0 . 6 2 m m o l) 、 6 - クロロニコチノニトリル (8 6 m g 、 0 . 6 2 m m o l) および K₂C O₃ (2 5 8 m g 、 1 . 8 7 m m o l) のスルホラン懸濁溶液 (3 m L) を、マイクロ波反応器中、4 時間、1 3 0 W / 8 0 で加熱した。混合物を冷却し、氷水の上に注ぎ、生じた固形物を濾過し、風乾して、標題の化合物を得た：

RT = 3.40 分； m/z (ES⁺) = 265.2 [M + H]⁺.

【 0 1 6 0 】

製造 7 1 : 6 - (4 - ホルミルベンゾ [b] チオフェン - 7 - イルオキシ) ニコチンアミド

【化 7 4】



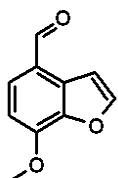
6 - (4 - ホルミルベンゾ [b] チオフェン - 7 - イルオキシ) ニコチノニトリル (製造 7 0) (1 1 1 m g 、 0 . 4 2 m m o l) を、K₂C O₃ (2 9 m g 、 0 . 2 1 m m o l) の D M S O 溶液 (3 m L) に加え、続いて H₂O₂ 溶液 (0 . 4 2 m L 、 0 . 4 2 m m o l) を加えた。3 時間後、水を加え、生じた固形物を濾過し、風乾して、標題の化合物を得た：

RT = 2.93 分； m/z (ES⁺) = 283.3 [M + H]⁺.

【 0 1 6 1 】

製造 7 2 : 7 - メトキシベンゾフラン - 4 - カルボアルデヒド

【化 7 5】



10

20

30

40

50

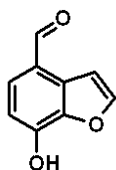
製造 68 で概説した手順を用いて、7 - メトキシベンゾフランから標題の化合物を得た：

RT = 2.99分； m/z (ES⁺) = 177.2 [M + H]⁺.

【0162】

製造 73：7 - ヒドロキシベンゾフラン - 4 - カルボアルデヒド

【化76】



10

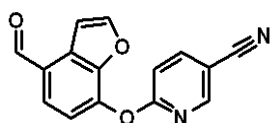
製造 69 で概説した手順を用いて、7 - メトキシベンゾフラン - 4 - カルボアルデヒド (製造 73) から標題の化合物を得た：

RT = 2.59分； m/z (ES⁺) = 161.2 [M + H]⁺.

【0163】

製造 74：6 - (4 - ホルミルベンゾフラン - 7 - イルオキシ) ニコチノニトリル

【化77】



20

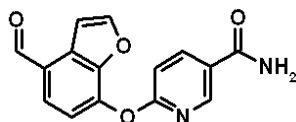
製造 70 で概説した手順を用いて、7 - ヒドロキシベンゾフラン - 4 - カルボアルデヒド (製造 73) および 6 - クロロニコチノニトリルから標題の化合物を得た：

RT = 3.40分； m/z (ES⁺) = 265.2 [M + H]⁺.

【0164】

製造 75：6 - (4 - ホルミルベンゾフラン - 7 - イルオキシ) ニコチンアミド

【化78】



30

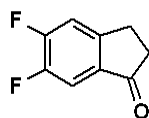
製造 71 で概説した手順を用いて、6 - (4 - ホルミルベンゾフラン - 7 - イルオキシ) - ニコチノニトリル (製造 74) から標題の化合物を得た：

RT = 2.93分； m/z (ES⁺) = 283.2 [M + H]⁺.

【0165】

製造 76：5, 6 - ジフルオロインダン - 1 - オン

【化79】



40

3, 4 - ジフルオロ桂皮酸 (5.0 g、26.9 mmol) の DCM 溶液 (35 mL) に、0 で、DMF (1 滴) およびシュウ酸クロリド (4.7 mL、53.8 mmol) を加えた。反応混合物を室温に加温し、16 時間攪拌した。溶媒を減圧留去し、残渣をトルエン (2 × 20 mL) と共沸させた。残渣を二硫化炭素 (20 mL) に再溶解し、三塩化アルミニウム (12.4 g、94.1 mmol) の二硫化炭素溶液 (50 mL) に 0 で加えた。反応混合物を 0 で 30 分間攪拌し、4 時間還流するまで加熱し、次いで室温に冷却した。反応混合物を氷に注ぎ、EtOAc (2 × 500 mL) で抽出し、有機相を合わせて、乾燥した (MgSO₄)。溶媒を減圧留去し、残渣をカラムクロマトグラフィ (EtOAc：イソヘキサン 1：9) によって精製して、標題の化合物を得た：

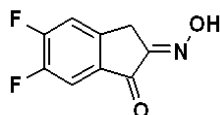
50

^1H (CDCl₃) 2.73 (2H, t), 3.17 (2H, t), 7.32 (1H, t), 7.43 (1H, t).

【0166】

製造77: 5, 6-ジフルオロインダン-1, 2-ジオン 2-オキシム

【化80】



5, 6-ジフルオロインダン-1-オン (製造76) (3.1 g、18.4 mmol) の MeOH 溶液に、40℃で、亜硝酸イソアミル (3.22 mL、23.9 mmol) を加え、続いて濃 HCl (1.8 mL) を加えた。反応液を 40℃で 45 分間攪拌し、室温に冷却し、水 (50 mL) に注いだ。沈殿を濾過によって集め、風乾して、標題の化合物を得た:

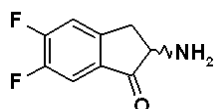
10

^1H (DMSO-d₆) 3.77 (2H, s), 7.72-7.85 (2H, m), 12.79 (1H, s).

【0167】

製造78: 2-アミノ-5, 6-ジフルオロインダン-1-オン

【化81】



20

5, 6-ジフルオロインダン-1, 2-ジオン 2-オキシム (製造77) (2.70 g、13.7 mmol) を酢酸 (70 mL) に溶解し、10% パラジウム炭素 (717 mg) を加えた。反応混合物を 72 時間 50 psi で水素化し、セライトパッドに通して濾過し、クロロホルム (100 mL) で洗浄した。生じた沈殿を濾過によって集め、風乾して、標題の化合物を得た:

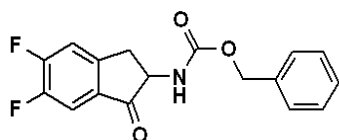
^1H (DMSO-d₆) 3.11 (1H, dd), 3.56 (1H, dd), 4.34 (1H, dd), 7.74-7.94 (2H, m), 8.75 (2H, bs).

【0168】

製造79: (5, 6-ジフルオロ-1-オキシインダン-2-イル) カルバミン酸ベンジルエステル

30

【化82】



2-アミノ-5, 6-ジフルオロインダン-1-オン (製造78) (165 mg、0.90 mmol) の飽和 NaHCO₃ 溶液 (15 mL) に、クロロギ酸ベンジル (0.15 mL、1.08 mmol) を加えた。反応混合物を室温で 1 時間攪拌した。混合物を EtOAc (25 mL) で抽出し、有機相を水 (20 mL)、食塩水 (20 mL) で洗浄し、乾燥した (MgSO₄)。溶媒を減圧留去し、残渣をカラムクロマトグラフィ (MeOH: DCM 1:99) によって精製して、標題の化合物を得た:

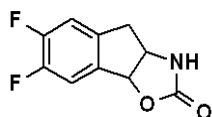
40

RT = 3.50 分; m/z (ES⁺) = 318.1 [M + H]⁺.

【0169】

製造80: 6, 7-ジフルオロ-3, 3a, 4, 8b-テトラヒドロインデノ[2, 1-d]オキサゾール-2-オン

【化 8 3】



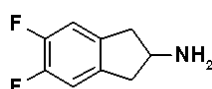
(5, 6 - ジフルオロ - 1 - オキシインダン - 2 - イル) カルバミン酸ベンジルエステル (製造 79) (238 mg、0.75 mmol) に、TFA (5 mL) およびトリエチルシラン (0.59 mL、3.75 mmol) を加えた。反応混合物を 24 時間撹拌した。溶媒を減圧留去し、残渣をカラムクロマトグラフィ (MeOH : DCM 5 : 95) によって精製して、標題の化合物を得た：

^1H (CDCl₃) 3.06-3.15 (1H, m), 3.29 (1H, dd), 4.79 (1H, t), 5.98 (1H, d), 7.10 (1H, dd), 7.27-7.35 (1H, m), 12.02 (1H, s).

【0170】

製造 81 : 5, 6 - ジフルオロインダン - 2 - イルアミン

【化 8 4】



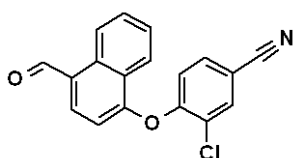
6, 7 - ジフルオロ - 3, 3a, 4, 8b - テトラヒドロインドノ [2, 1-d] オキサゾール - 2 - オン (製造 80) (145 mg、0.69 mmol) および 10% パラジウム炭素 (15 mg) の EtOH 溶液 (10 mL) を H₂ 下で 1 時間撹拌した。反応混合物をセライトに通して濾過し、溶媒を減圧留去して、標題の化合物を得た：

^1H (CDCl₃) 2.66 (2H, dd), 3.15 (2H, dd), 3.86-3.94 (1H, m), 7.00 (2H, t).

【0171】

製造 82 : 3 - クロロ - 4 - (4 - ホルミルナフタレン - 1 - イルオキシ) ベンゾニトリル

【化 8 5】



3 - クロロ - 4 - フルオロベンゾニトリル (1.09 g、7.00 mmol) の DMSO 溶液 (25 mL) に、4 - ヒドロキシ - 1 - ナフトアルデヒド (1.20 g、7.0 mmol) および炭酸セシウム (4.55 g、14.0 mmol) を加えた。反応混合物を 24 時間 80 °C に加熱した。室温に冷却した後、混合物を EtOAc (40 mL) と飽和 NaHCO₃ (50 mL) の間で分液し、水相を EtOAc (50 mL) で洗浄した。溶媒を減圧留去し、残渣をカラムクロマトグラフィ (EtOAc : イソヘキサン、2 : 8) によって精製して、標題の化合物を得た：

RT = 4.10 分; m/z (ES⁺) = イオン化なし (NO IONISATION) [M + H]⁺. ^1H (DMSO) 7.10 (1H, t), 7.46 (1H, d), 7.78 (1H, t), 7.88 (1H, t), 7.94 (1H, d), 8.19 (1H, d), 8.32 (1H, d), 8.37 (1H, d), 9.28 (1H, d), 10.33 (1H, s).

【0172】

製造 83 : 3 - クロロ - 4 - {4 - [(3 - メチルブチルアミノ)メチル]ナフタレン - 1 - イルオキシ} ベンゾニトリル

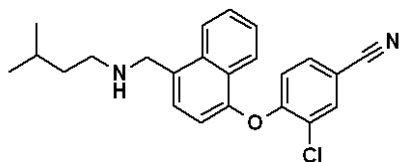
10

20

30

40

【化 8 6】



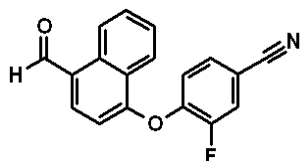
3 - クロロ - 4 - (4 - ホルミルナフタレン - 1 - イルオキシ) ベンゾニトリル (製造 8 2) (8 0 0 m g 、 2 . 6 0 m m o l) の D C M 溶液 (3 5 m L) に、酢酸 (0 . 7 m L 、 7 . 8 0 m m o l) 、 3 - メチルブチルアミン (0 . 9 1 m L 、 7 . 8 0 m m o l) および $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (1 . 6 5 g 、 7 . 8 0 m m o l) を加えた。反応液を室温で 1 6 時間攪拌した。混合物を D C M (1 5 0 m L) と飽和 NaHCO_3 (2 0 0 m L) の間で分液し、有機相を乾燥した (MgSO_4) 。溶媒を減圧留去し、残渣をカラムクロマトグラフィ (EtOAc : イソヘキサン 1 : 1) によって精製して、標題の化合物を得た : $\text{RT} = 3.01$ 分 ; m/z (ES^+) = 379.3, 381.2 [$\text{M} + \text{H}$]⁺.

10

【 0 1 7 3 】

製造 8 4 : 3 - フルオロ - 4 (4 - ホルミルナフタレン - 1 - イルオキシ) ベンゾニトリル

【化 8 7】



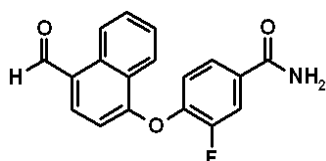
20

製造 8 2 で概説した手順を用いて、4 - ヒドロキシナフトアルデヒドおよび 3 , 4 - ジフルオロベンゾニトリルを標題の化合物に変換した : $\text{RT} = 3.90$ 分 ; m/z (ES^+) = 292.1 [$\text{M} + \text{H}$]⁺.

【 0 1 7 4 】

製造 8 5 : 3 - フルオロ - 4 (4 - ホルミルナフタレン - 1 - イルオキシ) ベンズアミド

【化 8 8】



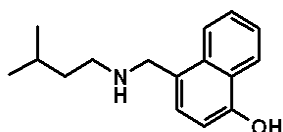
30

製造 1 9 で概説した手順を用いて、3 - フルオロ - 4 (4 - ホルミルナフタレン - 1 - イルオキシ) ベンゾニトリル (製造 8 4) を標題の化合物に変換した : $\text{RT} = 3.37$ 分 ; m/z (ES^+) = 310.11 [$\text{M} + \text{H}$]⁺.

【 0 1 7 5 】

製造 8 6 : 4 - [(3 - メチルブチルアミノ) メチル] ナフタレン - 1 - オール

【化 8 9】



40

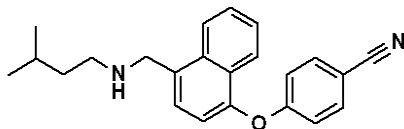
製造 8 3 で概説した手順を用いて、4 - ヒドロキシナフトアルデヒドおよび 3 - メチルブチルアミンを標題の化合物に変換した : $\text{RT} = 2.38$ 分 ; m/z (ES^+) = 144.1 [$\text{M} + \text{H}$]⁺.

【 0 1 7 6 】

製造 8 7 : 4 - { 4 - [(3 - メチルブチルアミノ) メチル] ナフタレン - 1 - イルオキシ } ベンゾニトリル

50

【化 9 0】



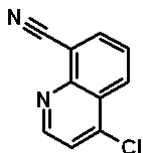
実施例 1 で概説した手順を用いて、4 - (4 - ホルミルナフタレン - 1 - イルオキシ)
ベンゾニトリル (製造 2 8) および 3 - メチルブチルアミンを標題の化合物に変換した：
RT = 2.88 分； m/z (ES⁺) = 345.3 [M + H]⁺.

【 0 1 7 7 】

製造 8 8 : 4 - クロロキノリン - 8 - カルボニトリル

10

【化 9 1】



4 - オキシ - 1 , 4 - ジヒドロキノリン - 8 - カルボニトリル (0 . 4 0 g 、 0 . 2 4 m
m o l 、 W O 2 0 0 4 / 1 1 3 3 0 3) およびオキシ塩化リン (1 0 m L) を 1 . 5 時間
1 0 0 に加熱した。溶媒を減圧留去した。E t O A c (5 0 m L) を加え、有機相を飽
和 N a ₂ C O ₃ 水溶液、食塩水 (2 0 m L) で洗浄し、乾燥した (M g S O ₄) 。溶媒を減
圧留去して、標題の化合物を得た：

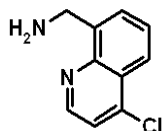
20

RT = 3.09 分； m/z (ES⁺) = 189.0 [M + H]⁺.

【 0 1 7 8 】

製造 8 9 : C - (4 - クロロキノリン - 8 - イル) メチルアミン

【化 9 2】



4 - クロロキノリン - 8 - カルボニトリル (製造 8 8) (4 2 2 m g 、 2 . 2 4 m m o
l) のトルエン溶液 (2 0 m L) に、 - 7 8 で、D I B A L - H (6 . 7 3 m L / 1 M
トルエン溶液、6 . 7 3 m m o l) を滴下して加えた。 - 7 8 で 2 0 分後、混合物を -
4 0 に加温した。反応混合物を次いで - 7 8 に再冷却し、D I B A L - H (2 . 0 m
L / 1 M トルエン溶液、2 . 0 m m o l) を加えた。1 時間後、水 (1 m L) 、M e O H
(5 m L) を加え、次いで N H ₄ C l (水) (1 0 m L) を加えた。E t O A c (2 0 m
L) を加えた後、混合物を室温で 1 4 時間勢いよく攪拌した。混合物を E t O A c (3 ×
2 0 m L) で抽出し、有機相を合わせて、食塩水 (2 0 m L) で洗浄し、乾燥した (M g
S O ₄) 。溶媒を減圧留去して、標題の化合物を得た：

30

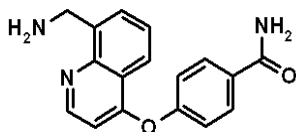
RT = 2.10 分； m/z (ES⁺) = 193.0 [M + H]⁺.

【 0 1 7 9 】

40

製造 9 0 : 4 - (8 - アミノメチルキノリン - 4 - イルオキシ) ベンズアミド

【化 9 3】



C - (4 - クロロキノリン - 8 - イル) メチルアミン (製造 8 9) (1 2 9 m g 、 0 .
6 7 m m o l) 、 K ₂ C O ₃ (1 8 6 m g 、 1 . 3 4 m m o l) および 4 - ヒドロキシベン
ズアミド (1 1 0 m g 、 0 . 8 1 m m o l) の D M F 混合溶液 (4 m L) を、マイクロ波
中 4 0 分間 1 0 0 で加熱した (1 5 0 W) 。溶媒を減圧留去した。混合物を E t O A c

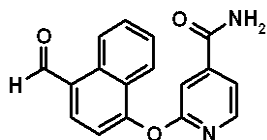
50

(50 mL)と水(20 mL)の間で分液し、水相をEtOAc(2×20 mL)でさらに抽出した。有機相を合わせて、食塩水(20 mL)で洗浄し、乾燥した(MgSO₄)。溶媒を減圧留去し、残渣をカラムクロマトグラフィ(0.25%~0.75% NH₄OH(水)、2%~8% MeOHのDCM溶液)によって精製して、標題の化合物を得た：RT = 2.15分；m/z (ES⁺) = 294.1 [M + H]⁺。

【0180】

製造91：2-(4-ホルミルナフタレン-1-イルオキシ)イソニコチンアミド

【化94】



10

4-ヒドロキシ-1-ナフトアルデヒド(500 mg、2.9 mmol)および2-クロロ-4-シアノピリジン(402 mg、2.9 mmol)のDMF溶液(4 mL)に、K₂CO₃(2.01 g、14.52 mmol)を加えた。反応液をマイクロ波中1時間70℃で加熱した。混合物をEtOAc(100 mL)で希釈し、水(2×50 mL)で洗浄し、水相をEtOAc(2×50 mL)で抽出した。有機相を水(100 mL)、NaOH(1 M、3×60 mL)、食塩水(50 mL)で洗浄し、乾燥した(MgSO₄)。溶媒を減圧留去し、残渣をカラムクロマトグラフィ(SiO₂、NH₄OH：MeOH：DCM、0.2：2：98)によって精製して、標題の化合物を得た：

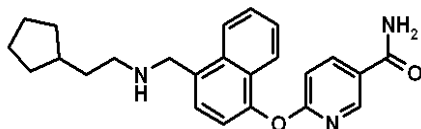
20

RT = 3.02分；m/z (ES⁺) = 293.1 [M + H]⁺。

【0181】

実施例1：6-{4-[(2-シクロペンチルエチルアミノ)メチル]ナフタレン-1-イルオキシ}ニコチンアミド

【化95】



6-(4-ホルミルナフタレン-1-イルオキシ)ニコチンアミド(製造2)(200 mg、0.7 mmol)のMeOH溶液(10 mL)に、2-シクロペンチルエチルアミン(116 mg、1.0 mmol)および4-モレキュラ・シーブス(200 mg)を加えた。混合物を16時間攪拌し、次いでNaBH₄(130 mg、3.4 mmol)を加えた。1.5時間後、水(1 mL)を加え、混合物を濾過した。溶媒を減圧留去し、残渣をカラムクロマトグラフィ(0.5% NH₃：2% MeOH：DCM)によって精製して、標題の化合物を得た：

30

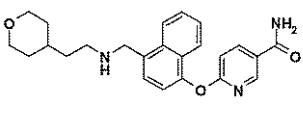
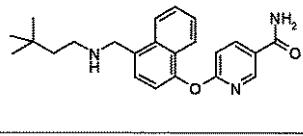
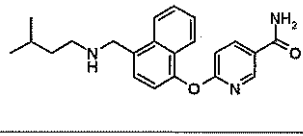
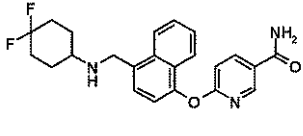
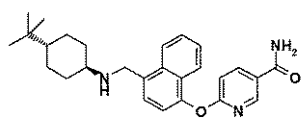
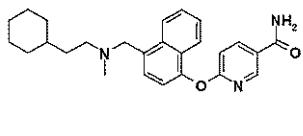
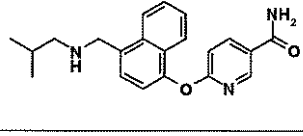
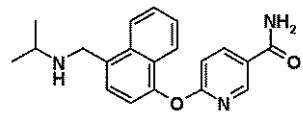
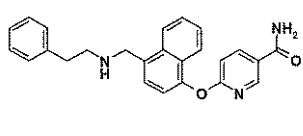
RT = 2.68分；m/z (ES⁺) = 390.2 [M + H]⁺。

実施例1に記載した手順を用いて、対応のアミド(表6における製造X)および適当なアミンから、実施例2~90を製造した。製造53で概説した手順を用いて、実施例34~37における二級アミン類をその塩酸塩に変換した：

40

表6

【表 6 - 1】

Ex	構造	化合物名	X	保持時間(分)	m/z (ES ⁺)
2		6-(4-{[2-(テトラヒドロピラン-4-イル)エチルアミノ]メチル}ナフタレン-1-イルオキシ)ニコチンアミド	2	2.42	406.2 [M + H] ⁺
3		6-{4-[(3,3-ジメチルブチルアミノ)メチル]ナフタレン-1-イルオキシ}ニコチンアミド	2	2.72	378.0 [M + H] ⁺
4		6-{4-[(3-メチルブチルアミノ)メチル]ナフタレン-1-イルオキシ}ニコチンアミド	2	2.47	364.2 [M + H] ⁺
5		6-{4-[(4,4-ジフルオロシクロヘキシルアミノ)メチル]ナフタレン-1-イルオキシ}ニコチンアミド	2	2.48	412.0 [M + H] ⁺
6		6-{4-[trans-(4-tert-ブチルシクロヘキシルアミノ)メチル]ナフタレン-1-イルオキシ}ニコチンアミド	2	3.06	432.1 [M + H] ⁺
7		6-(4-{[2-(シクロヘキシルエチル)メチルアミノ]メチル}ナフタレン-1-イルオキシ)ニコチンアミド	2	2.72	418.1 [M + H] ⁺
8		6-[4-(イソブチルアミノメチル)ナフタレン-1-イルオキシ]ニコチンアミド	2	2.36	350.0 [M + H] ⁺
9		6-[4-(イソプロピルアミノメチル)ナフタレン-1-イルオキシ]ニコチンアミド	2	2.42	336.0 [M + H] ⁺
10		6-[4-(フェネチルアミノメチル)ナフタレン-1-イルオキシ]ニコチンアミド	2	2.62	398.0 [M + H] ⁺

10

20

30

40

【表 6 - 2】

11		6-(4-{2-(2-クロロフェニル)エチルアミノ}メチル}ナフタレン-1-イルオキシ)ニコチンアミド	2	2.77	431.9 $[M+H]^+$
12		6-{4-[(2-クロロベンジルアミノ)メチル]ナフタレン-1-イルオキシ}ニコチンアミド	2	2.64	417.9 $[M+H]^+$
13		6-{4-[(2-アダマンタン-2-イルエチルアミノ)メチル]ナフタレン-1-イルオキシ}ニコチンアミド	2	3.01	456.0 $[M+H]^+$
14		6-{4-[(4-メトキシシクロヘキシルアミノ)メチル]ナフタレン-1-イルオキシ}ニコチンアミド	2	2.38	406.2 $[M+H]^+$
15		6-(4-{2-(テトラヒドロフラン-2-イル)エチルアミノ}メチル}ナフタレン-1-イルオキシ)ニコチンアミド	2	2.42	392.3 $[M+H]^+$
16		6-{4-[(テトラヒドロピラン-4-イルアミノ)メチル]ナフタレン-1-イルオキシ}ニコチンアミド	2	2.23	378.2 $[M+H]^+$
17		6-{4-[(2-イソプロポキシエチルアミノ)メチル]ナフタレン-1-イルオキシ}ニコチンアミド	2	2.44	380.2 $[M+H]^+$
18		6-{4-[(2-ジメチルアミノ)エチルアミノ]メチル}ナフタレン-1-イルオキシ}ニコチンアミド	2	1.95	365.2 $[M+H]^+$
19		6-{4-[(1-メチルピペリジン-4-イルアミノ)メチル]ナフタレン-1-イルオキシ}ニコチンアミド	2	1.99	391.2 $[M+H]^+$

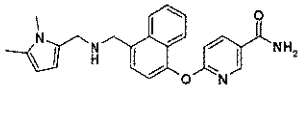
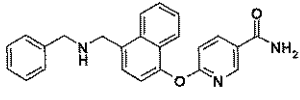
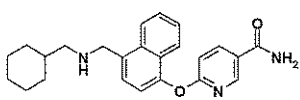
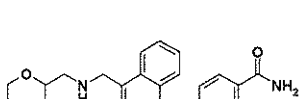



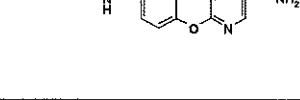
10

20

30

40

【表 6 - 3】

20		6-(4-{{[(1,5-ジメチル-1H-ピロール-2-イルメチル)アミノ]メチル}ナフタレン-1-イルオキシ)ニコチンアミド	2	2.57	401.2 [M+H] ⁺
21		6-[4-(ベンジルアミノメチル)ナフタレン-1-イルオキシ]ニコチンアミド	2	2.41	384.2 [M+H] ⁺
22		6-{4-[(シクロヘキシルメチルアミノ)メチル]ナフタレン-1-イルオキシ}ニコチンアミド	2	2.64	390.3 [M+H] ⁺
23		6-(4-{{[(テトラヒドロピラン-2-イルメチル)アミノ]メチル}ナフタレン-1-イルオキシ)ニコチンアミド	2	2.50	392.2 [M+H] ⁺
24		6-(4-{{[(テトラヒドロピラン-4-イルメチル)アミノ]メチル}ナフタレン-1-イルオキシ)ニコチンアミド	2	2.34	392.2 [M+H] ⁺
25		6-(4-{{[2-(4-メチルピペリジン-1-イル)エチルアミノ]メチル}ナフタレン-1-イルオキシ)ニコチンアミド	2	1.98	419.3 [M+H] ⁺
26		6-(4-{{[2-(4-メチルピペラジン-1-イル)エチルアミノ]メチル}ナフタレン-1-イルオキシ)ニコチンアミド	2	1.92	420.3 [M+H] ⁺
27		6-{4-[(<i>cis</i> -4-イソプロピルシクロヘキシルアミノ)メチル]ナフタレン-1-イルオキシ}ニコチンアミド	2	2.79	418.2 [M+H] ⁺

10

20

30

40

【表 6 - 4】

28		6-{4-[(1-オキサスピロ[4.4]ノン-3-イルアミノ)メチル]ナフタレン-1-イルオキシ}ニコチンアミド	2	2.45	418.2 [M+H] ⁺
29*		6-(4-{[(S)-(1-オキサスピロ[4.4]ノン-3-イル)アミノ]メチル}ナフタレン-1-イルオキシ)ニコチンアミド	2	2.45	418.2 [M+H] ⁺
30*		6-(4-{[(R)-(1-オキサスピロ[4.4]ノン-3-イル)アミノ]メチル}ナフタレン-1-イルオキシ)ニコチンアミド	2	2.45	418.2 [M+H] ⁺
31		6-{4-[(1-シクロプロピルピペリジン-4-イルアミノ)メチル]ナフタレン-1-イルオキシ}ニコチンアミド	2	1.97	417.3 [M+H] ⁺
32		6-{4-[<i>cis</i> -(4-メチルシクロヘキシルアミノ)メチル]ナフタレン-1-イルオキシ}ニコチンアミド	2	2.60	319.2 [M+H] ⁺
33		6-{4-[<i>trans</i> -(4-メチルシクロヘキシルアミノ)メチル]ナフタレン-1-イルオキシ}ニコチンアミド	2	2.42	319.2 [M+H] ⁺
34		6-{4-[<i>cis</i> -(4-フェニルシクロヘキシルアミノ)メチル]ナフタレン-1-イルオキシ}ニコチンアミド塩酸塩	2	2.90	452.2 [M+H] ⁺
35		6-{4-[<i>cis</i> -(4-プロピルシクロヘキシルアミノ)メチル]ナフタレン-1-イルオキシ}ニコチンアミド塩酸塩	2	2.84	418.3 [M+H] ⁺

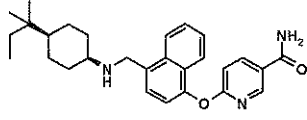
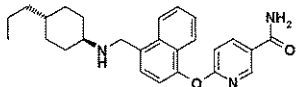
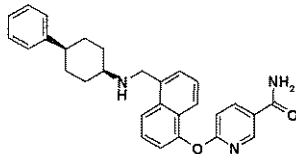
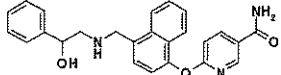
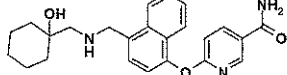
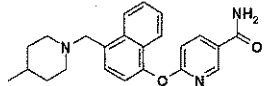
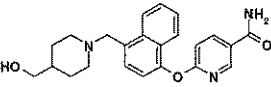
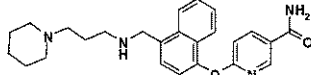
10

20

30

40

【表 6 - 5】

36		6-(4-{[<i>cis</i> -4-(1,1-ジメチルプロピル)シクロヘキシルアミノ]メチル}ナフタレン-1-イルオキシ)ニコチンアミド塩酸塩	2	3.07	446.3 [M+H] ⁺
37		6-{4-[<i>trans</i> -(4-プロピルシクロヘキシルアミノ)メチル]ナフタレン-1-イルオキシ}ニコチンアミド塩酸塩	2	2.87	418.3 [M+H] ⁺
38		6-{4-[<i>cis</i> -(4-フェニルシクロヘキシルアミノ)メチル]ナフタレン-1-イルオキシ}ニコチンアミド	2	2.84	452.2 [M+H] ⁺
39		6-{4-[(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチルアミノ)メチル]ナフタレン-1-イルオキシ}ニコチンアミド	2	2.55	414.0 [M+H] ⁺
40		6-(4-{[(1-ヒドロキシシクロヘキシルメチル)アミノ]メチル}ナフタレン-1-イルオキシ)ニコチンアミド	2	2.49	405.5 [M+H] ⁺
41		6-[4-(4-メチルピペリジン-1-イルメチル)ナフタレン-1-イルオキシ]ニコチンアミド	2	2.46	376.5 [M+H] ⁺
43		6-[4-(4-ヒドロキシメチルピペリジン-1-イルメチル)ナフタレン-1-イルオキシ]ニコチンアミド	2	2.26	392.5 [M+H] ⁺
44		6-{4-[(3-ピペリジン-1-イルプロピルアミノ)メチル]ナフタレン-1-イルオキシ}ニコチンアミド	2	2.08	419.5 [M+H] ⁺

10

20

30

40

【表 6 - 6】

45		6-{4-[(4-ジエチルアミノ)-シクロヘキシルアミノ]メチル}ナフタレン-1-イルオキシ}ニコチンアミド	2	2.03	447.6 [M+H] ⁺
46		6-[4-(1,4-ジオキサ-8-アザスピロ[4.5]デカ-8-イルメチル)ナフタレン-1-イルオキシ]ニコチンアミド	2	2.39	420.5 [M+H] ⁺
47		6-{4-[(2-モルホリン-4-イルエチルアミノ)メチル]ナフタレン-1-イルオキシ}ニコチンアミド	2	2.10	407.5 [M+H] ⁺
48		6-{4-[(1,2,2,6,6-ペンタメチルピペリジン-4-イルアミノ)メチル]ナフタレン-1-イルオキシ}ニコチンアミド	2	2.10	447.5 [M+H] ⁺
49		6-(4-[(5-エチル-1-アザビシクロ[2.2.2]オクタ-2-イルメチル)アミノ]メチル}ナフタレン-1-イルオキシ)ニコチンアミド	2	2.18	445.5 [M+H] ⁺
50		6-[4-(1,3-ジヒドロインドール-2-イルメチル)ナフタレン-1-イルオキシ]ニコチンアミド	2	2.54	395.5 [M+H] ⁺
51		6-(4-ピペリジン-1-イルメチルナフタレン-1-イルオキシ)ニコチンアミド	2	2.29	361.5 [M+H] ⁺
52		6-{4-[(R)-2-ヒドロキシ-2-フェニルエチルアミノ]メチル}ナフタレン-1-イルオキシ}ニコチンアミド	2	2.52	414.5 [M+H] ⁺

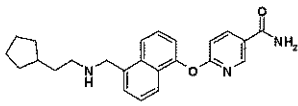
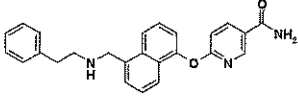
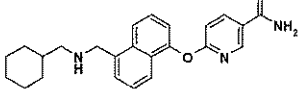
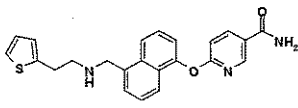
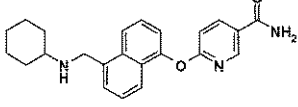
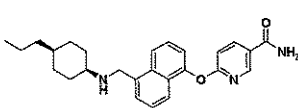
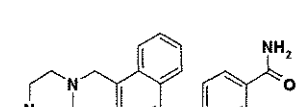
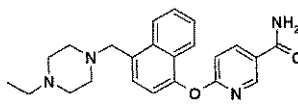
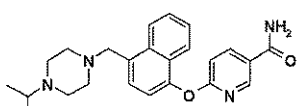
10

20

30

40

【表 6 - 7】

53		6-{5-[(2-シクロペンチルエチルアミノ)メチル]ナフタレン-1-イルオキシ}ニコチンアミド	35	2.75	390.2 $[M+H]^+$
54		6-[5-(フェネチルアミノメチル)ナフタレン-1-イルオキシ]ニコチンアミド	35	2.62	398.2 $[M+H]^+$
55		6-{5-[(シクロヘキシルメチルアミノ)メチル]ナフタレン-1-イルオキシ}ニコチンアミド	35	2.60	390.2 $[M+H]^+$
56		6-{5-[(2-チオフェン-2-イルエチルアミノ)メチル]ナフタレン-1-イルオキシ}ニコチンアミド	35	2.57	404.2 $[M+H]^+$
57		6-(5-シクロヘキシルアミノメチルナフタレン-1-イルオキシ)ニコチンアミド	35	2.54	376.3 $[M+H]^+$
58		6-{5-[<i>cis</i> -(4-プロピルシクロヘキシルアミノ)メチル]ナフタレン-1-イルオキシ}ニコチンアミド	35	2.92	418.3 $[M+H]^+$
59		6-[4-(4-メチルピペラジン-1-イルメチル)ナフタレン-1-イルオキシ]ニコチンアミド	2	2.23	377.3 $[M+H]^+$
60		6-[4-(4-エチルピペラジン-1-イルメチル)ナフタレン-1-イルオキシ]ニコチンアミド	2	2.27	391.3 $[M+H]^+$
61		6-{4-[(3-メチルブチルアミノ)メチル]ナフタレン-1-イルオキシ}ニコチノニトリル塩酸塩	2	2.84	346.2 $[M+H]^+$

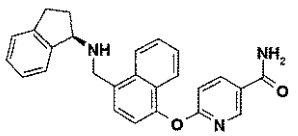
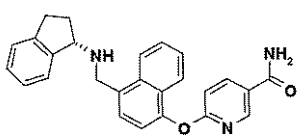
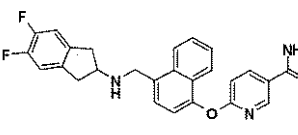
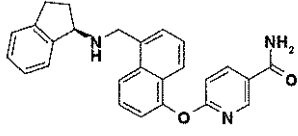
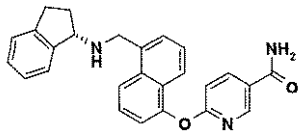
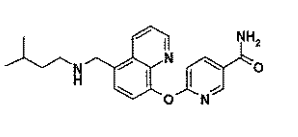
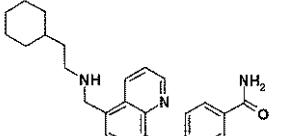
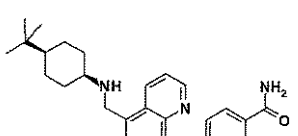
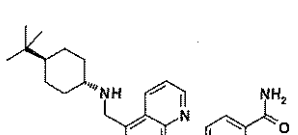
10

20

30

40

【表 6 - 8】

62		6-[4-((S)-インダン-1-イルアミノメチル)ナフタレン-1-イルオキシ]ニコチンアミド	2	2.77	410.2 [M+H] ⁺
63		6-[4-((R)-インダン-1-イルアミノメチル)ナフタレン-1-イルオキシ]ニコチンアミド	2	2.73	410.2 [M+H] ⁺
64		6-[4-[(5,6-ジフルオロ-インダン-2-イルアミノ)メチル]ナフタレン-1-イルオキシ]ニコチンアミド	2	2.73	446.2 [M+H] ⁺
65		6-[5-((R)-インダン-1-イルアミノメチル)ナフタレン-1-イルオキシ]ニコチンアミド	35	2.80	410.2 [M+H] ⁺
66		6-[5-((S)-インダン-1-イルアミノメチル)ナフタレン-1-イルオキシ]ニコチンアミド	35	2.65	410.2 [M+H] ⁺
67		6-[5-[(3-メチルブチルアミノ)メチル]キノリン-8-イルオキシ]ニコチンアミド	67	2.24	365.3 [M+H] ⁺
68		6-[5-[(2-シクロヘキシルエチルアミノ)メチル]キノリン-8-イルオキシ]ニコチンアミド	67	2.45	405.2 [M+H] ⁺
69		6-[5-[cis-(4-tert-ブチル-シクロヘキシルアミノ)メチル]キノリン-8-イルオキシ]ニコチンアミド	67	2.73	433.4 [M+H] ⁺
70		6-[5-[trans-(4-tert-ブチルシクロヘキシルアミノ)メチル]キノリン-8-イルオキシ]ニコチンアミド	67	2.68	433.4 [M+H] ⁺

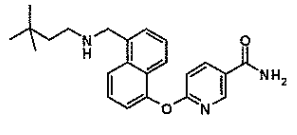
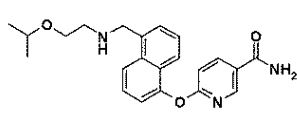
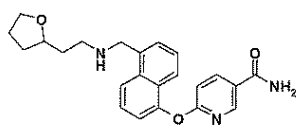
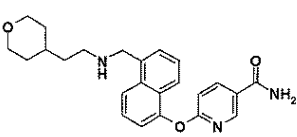
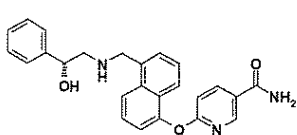
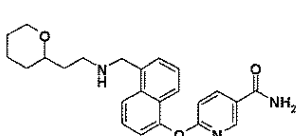
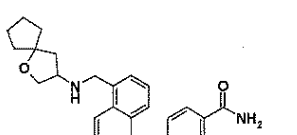
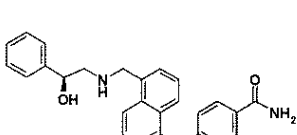
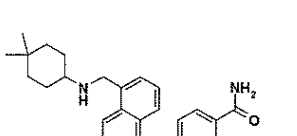
10

20

30

40

【表 6 - 9】

71		6-{5-[(3,3-ジメチルブチルアミノ)メチル]ナフタレン-1-イルオキシ}ニコチンアミド	35	2.60	378.2 [M+H] ⁺
72		6-{5-[(2-イソプロポキシエチルアミノ)メチル]ナフタレン-1-イルオキシ}ニコチンアミド	35	2.47	380.2 [M+H] ⁺
73		6-(5-{[2-(テトラヒドロフラン-2-イル)エチルアミノ]メチル}ナフタレン-1-イルオキシ)ニコチンアミド	35	2.54	392.2 [M+H] ⁺
74		6-(5-{[2-(テトラヒドロピラン-4-イル)エチルアミノ]メチル}ナフタレン-1-イルオキシ)ニコチンアミド	35	2.47	406.3 [M+H] ⁺
75		6-{5-[(<i>(R)</i> -2-ヒドロキシ-2-フェニルエチルアミノ)メチル]ナフタレン-1-イルオキシ}ニコチンアミド	35	2.54	414.1 [M+H] ⁺
76		6-(5-{[2-(テトラヒドロピラン-2-イル)エチルアミノ]メチル}ナフタレン-1-イルオキシ)ニコチンアミド	35	2.55	406.2 [M+H] ⁺
77		6-{5-[(1-オキサスピロ[4.4]ノン-3-イルアミノ)メチル]ナフタレン-1-イルオキシ}ニコチンアミド	35	2.48	418.2 [M+H] ⁺
78		6-{5-[(<i>(S)</i> -2-ヒドロキシ-2-フェニルエチルアミノ)メチル]ナフタレン-1-イルオキシ}ニコチンアミド	35	2.54	414.2 [M+H] ⁺
79		6-{5-[(4,4-ジメチルシクロヘキシルアミノ)メチル]ナフタレン-1-イルオキシ}ニコチンアミド	35	2.73	404.3 [M+H] ⁺

10

20

30

40

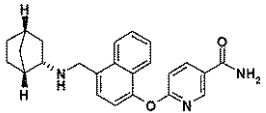
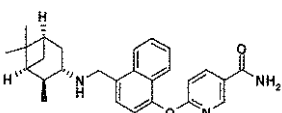
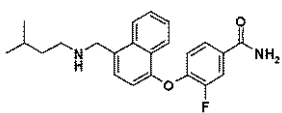
10

20

30

40

【表 6 - 1 1】

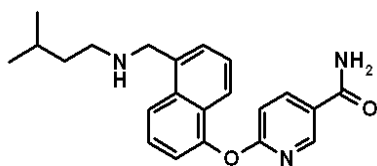
88		6-[4-((1R,2S,4S)-ビシクロ[2.2.1]ヘプタ-2-イルアミノメチル)ナフタレン-1-イルオキシ]ニコチンアミド	2	1.95**	388.0 [M+H] ⁺
89		6-{4-[[[(1S,2S,3S,5R)-2,6,6-トリメチルビシクロ[3.1.1]ヘプタ-3-イルアミノ)メチル]ナフタレン-1-イルオキシ}ニコチンアミド	2	2.43**	430.0 [M+H] ⁺
90		3-フルオロ-4-{4-[(3-メチルブチルアミノ)メチル]ナフタレン-1-イルオキシ}ベンズアミド	85	2.62	381.2 [M+H] ⁺

** L C M S 法 2

【 0 1 8 2】

実施例 9 1 : 6 - { 5 - [(3 - メチルブチルアミノ) メチル] ナフタレン - 1 - イルオキシ } ニコチンアミド

【化 9 6】



6 - { 5 - [(3 - メチルブチルアミノ) メチル] ナフタレン - 1 - イルオキシ } ニコチノニトリル (製造 1 5) (6 0 m g 、 0 . 1 7 m m o l) の D M S O 溶液 (1 . 5 m L) に、室温で窒素下、K₂C O₃ (1 2 m g 、 0 . 0 9 m m o l) および H₂O₂ (5 1 μ L 、 0 . 1 7 m m o l) を加えた。1.5 時間後、水 (3 m L) を加え、混合物を E t O A c (5 0 m L) と水 (2 0 m L) の間で分液した。水相を E t O A c (2 × 5 0 m L) で抽出し、有機相を合わせて、水 (2 0 m L) 、食塩水で洗浄し、乾燥した (M g S O₄) 。溶媒を減圧留去し、残渣をカラムクロマトグラフィ (D C M : M e O H : N H₄ O H 、 9 5 : 5 : 0 . 5 ~ 9 2 : 8 : 0 . 8) によって精製して、標題の化合物を得た :

RT = 2.55 分 ; m/z (E S ⁺) = 364.1 [M + H] ⁺ .

実施例 9 1 に記載した手順を用いて、適当なニコチノニトリル (表 7 における製造 X) から実施例 9 2 ~ 9 5 を製造した。

表 7

10

20

30

40

【表 7】

Ex	構造	化合物名	X	保持時間(分)	m/z (ES ⁺)
92		6-(5-[[ビス(3-メチルブチル)アミノ]メチル}ナフタレン-1-イルオキシ)ニコチンアミド塩酸塩	48	2.82	434.4 [M+H] ⁺
93		6-[5-(インダン-2-イルアミノメチル)ナフタレン-1-イルオキシ]ニコチンアミド	49	2.65	410.2 [M+H] ⁺
94		6-{5-[(2-シクロヘキシルエチルアミノ)メチル}ナフタレン-1-イルオキシ}ニコチンアミド	50	2.88	404.2 [M+H] ⁺
95		6-{5-[<i>Trans</i> -(4- <i>tert</i> -ブチルシクロヘキシルアミノ)メチル}ナフタレン-1-イルオキシ}ニコチンアミド	51	3.00	432.3 [M+H] ⁺

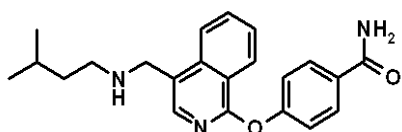
10

20

【0183】

実施例 96 : 4 - { 4 - [(3 - メチルブチルアミノ) メチル] イソキノリン - 1 - イルオキシ } ベンズアミド

【化 97】



30

4 - (4 - ホルミルイソキノリン - 1 - イルオキシ) ベンズアミド (製造 16) (100 mg、0.34 mmol) の DMF 懸濁溶液 (10 mL) に、3 - メチルブチルアミン (40 μL、0.34 mmol) および 4 - モレキュラ・シーブス (200 mg) を加えた。混合物を室温で 72 時間攪拌し、次いで NaBH₄ (65 mg、1.7 mmol) を加えた。16 時間後、水 (1 mL) を加えた。溶媒を減圧留去し、残渣をカラムクロマトグラフィ (NEt₃ : MeOH : DCM 3 : 30 : 500) によって精製して、標題の化合物を得た :

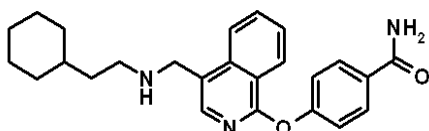
40

RT = 2.47 分 ; m/z (ES⁺) = 364.0 [M + H]⁺.

【0184】

実施例 97 : 4 - { 4 - [(2 - シクロヘキシルエチルアミノ) メチル] イソキノリン - 1 - イルオキシ } ベンズアミド

【化 98】



実施例 96 で概説した手順を用いて、4 - (4 - ホルミルイソキノリン - 1 - イルオキシ)

50

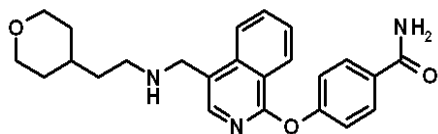
シ) - ベンズアミド (製造 16) および 2 - シクロヘキシルエチルアミン塩酸塩を標題の化合物に変換した:

RT = 2.70分; m/z (ES^+) = 404.0 $[M + H]^+$.

【0185】

実施例 98: 4 - (4 - { [2 - (テトラヒドロピラン - 4 - イル) エチルアミノ] メチルイソキノリン - 1 - イルオキシ} ベンズアミド

【化99】



10

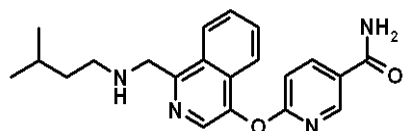
実施例 96で概説した手順を用いて、4 - (4 - ホルミルイソキノリン - 1 - イルオキシ) ベンズアミド (製造 16) および 2 - (テトラヒドロピラン - 4 - イル) エチルアミンを標題の化合物に変換した:

RT = 2.23分; m/z (ES^+) = 378.2 $[M + H]^+$.

【0186】

実施例 99: 6 - {1 - [(3 - メチルブチルアミノ) メチル] イソキノリン - 4 - イルオキシ} ニコチンアミド

【化100】



20

6 - (1 - ホルミルイソキノリン - 4 - イルオキシ) ニコチンアミド (製造 20) (130 mg、0.44 mmol) のジクロロエタン溶液 (8 mL) に、3 - メチルブチルアミン (154 μ L、1.33 mmol)、 $NaBH(OAc)_3$ (282 mg、1.33 mmol) および酢酸 (76 μ L、1.33 mmol) を加えた。混合物を 16 時間撹拌した。 $NaHCO_3$ (50 mL) を加え、混合物を $EtOAc$ (3 \times 40 mL) で抽出した。有機相を水 (30 mL)、食塩水 (30 mL) で洗浄し、乾燥した ($MgSO_4$)。溶媒を減圧留去し、残渣をカラムクロマトグラフィ (0.5 NH_3 : 5 $MeOH$: 95 DCM) によって精製して、標題の化合物を得た:

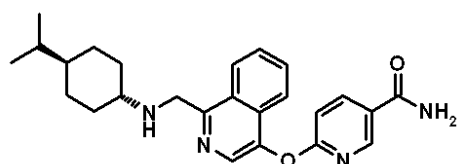
30

RT = 2.48分; m/z (ES^+) = 365.2 $[M + H]^+$.

【0187】

実施例 100: 6 - {1 - [(trans - 4 - イソプロピルシクロヘキシルアミノ) メチル] イソキノリン - 4 - イルオキシ} ニコチンアミド

【化101】



40

6 - (1 - ホルミルイソキノリン - 4 - イルオキシ) ニコチンアミド (製造 20) (150 mg、0.51 mmol) および trans - 4 - イソプロピルシクロヘキシルアミン塩酸塩 (製造 9) (273 mg、1.53 mmol) の 1, 2 - ジクロロエタン懸濁溶液 (10 mL) に、アルゴン下で酢酸 (30 μ L、0.51 mmol) を加え、続いて $NaBH(OAc)_3$ (325 mg、1.53 mmol) を加えた。混合物を室温で 16 時間撹拌し、次いで反応溶媒を減圧留去した。残渣を $EtOAc$ (50 mL) と $NaHCO_3$ (30 mL) の間で分液し、有機相を $NaHCO_3$ (30 mL)、食塩水 (30 mL) で洗浄し、乾燥した ($MgSO_4$)。溶媒を減圧留去し、残渣をカラムクロマトグラフィ (SiO_2 、 NH_4OH : $MeOH$: DCM 0.5: 5: 95) によって精製して、標題の化

50

合物を得た：

RT = 2.85分； m/z (ES^+) = 419.3 [$M + H$] $^+$.

実施例 100 に記載した手順を用いて、6 - (1 - ホルミルイソキノリン - 4 - イルオキシ) ニコチンアミド (製造 20) および適当なアミン塩酸塩を用いて、表 8 における実施例 101 および 102 を製造した：

表 8

【表 8】

Ex	構造	化合物名	保持時間 (分)	m/z (ES^+)
101		6-{1-[(2-シクロヘキシルエチルアミノ)メチル]イソキノリン-4-イルオキシ}ニコチンアミド	2.76	405.3 [$M + H$] $^+$
102		6-[1-(インダン-2-イルアミノメチル)イソキノリン-4-イルオキシ]ニコチンアミド	2.38	406.2 [$M + H$] $^+$

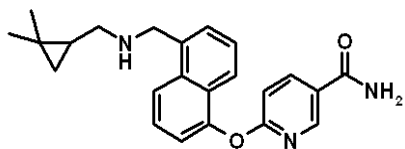
10

20

【0188】

実施例 103：6 - (5 - { [(2 , 2 - ジメチルシクロプロピルメチル) アミノ] メチル } ナフタレン - 1 - イルオキシ) ニコチンアミド

【化 102】



6 - (5 - ホルミルナフタレン - 1 - イルオキシ) ニコチンアミド (製造 35) (200 mg、0.68 mmol) および (2 , 2 - ジメチルシクロプロピル) メチルアミン塩酸塩 (111 mg、0.82 mmol) の MeOH / DCM (1 : 1、12 mL) 混合溶液に、PS - ジイソプロピルエチルアミン (3.66 mmol / g、374 mg、1.37 mmol) を加え、反応液を室温で 16 時間攪拌した。PS - 水素化ホウ素 (2 mmol / g、1.03 g、2.05 mmol) を加え、反応液を 30 分間攪拌した。水 (0.5 mL) を加え、1 % NH_4OH の MeOH 溶液で溶離する SCX カラム (10 g / 70 mL) に混合物を通して精製した。溶媒を減圧留去し、残渣を EtOAc でトリチュレートして、標題の化合物を得た：

30

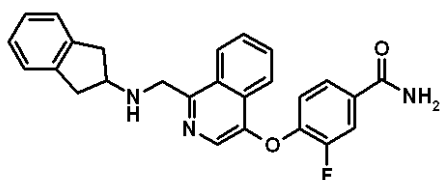
RT = 2.60分； m/z (ES^+) = 376.2 [$M + H$] $^+$.

【0189】

40

実施例 104：3 - フルオロ - 4 - [1 - (インダン - 2 - イルアミノメチル) イソキノリン - 4 - イルオキシ] ベンズアミド

【化 103】



実施例 100 で概説した手順を用いて、3 - フルオロ - 4 - (1 - ホルミルイソキノリ

50

ン - 4 - イルオキシ)ベンズアミド(製造42)およびインダン - 2 - イルアミン塩酸塩を標題の化合物に変換した:

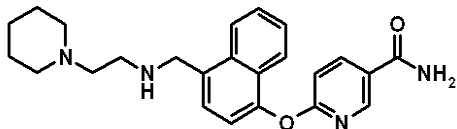
RT = 2.87分; m/z (ES⁺) = 428.1 [M + H]⁺.

【0190】

実施例105: 6 - { 4 - [(2 - ピペリジン - 1 - イル - エチルアミノ) メチル] ナフトレン - 1 - イルオキシ }

ニコチンアミド塩酸塩

【化104】



10

6 - (4 - ホルミルナフトレン - 1 - イルオキシ) ニコチンアミド (製造 2) (70 mg、0.24 mmol) および 2 - ピペリジン - 1 - イルエチルアミン (37 μ L、0.26 mmol) の MeOH 溶液 (5 mL) に、4 モレキュラ・シーブス (50 mg) を加え、反応液を室温で 16 時間撹拌した。NaBH₄ (45 mg、1.2 mmol) を加え、混合物をさらに 1 時間撹拌した。水 (0.5 mL) を加え、反応混合物を濾過し、溶媒を減圧留去した。残渣をカラムクロマトグラフィ (SiO₂、NH₄OH : MeOH : DCM 0.5 : 5 : 95) によって精製して、遊離塩基として、標題の化合物を得た。4 M HCl のジオキサン溶液および Et₂O を残渣に加え、生じた沈殿を濾過して、標題の化合物を得た:

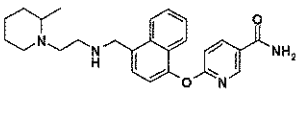
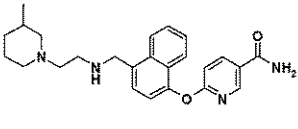
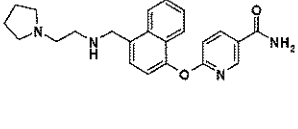
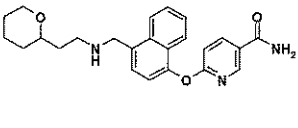
20

RT = 1.96分; m/z (ES⁺) = 405.3 [M + H]⁺.

実施例105で概説した手順を用いて、6 - (4 - ホルミルナフトレン - 1 - イルオキシ) ニコチンアミド (製造 2) および適当なアミンから、表9における実施例106 ~ 109を製造した:

表 9

【表 9】

Ex	構造	化合物名	保持時間 (分)	m/z (ES ⁺)
106		6-(4-{[2-(2-メチルピペリジン-1-イル)エチルアミノ]メチル}ナフタレン-1-イルオキシ)ニコチンアミド	2.47	459.4 [M+MeCN] ⁺
107		6-(4-{[2-(3-メチルピペリジン-1-イル)エチルアミノ]メチル}ナフタレン-1-イルオキシ)ニコチンアミド	1.99	419.3 [M+H] ⁺
108		6-{4-[(2-ピロリジン-1-イルエチルアミノ)メチル]ナフタレン-1-イルオキシ}ニコチンアミド	2.02	391.3 [M+H] ⁺
109		6-(4-{[2-(テトラヒドロピラン-2-イル)エチルアミノ]メチル}ナフタレン-1-イルオキシ)ニコチンアミド	2.53	406.2 [M+H] ⁺

10

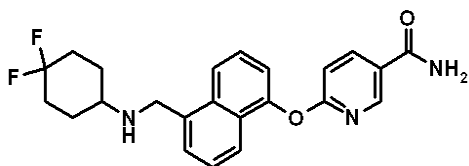
20

【0191】

実施例 110: 6 - { 5 - [(4 , 4 - ジフルオロシクロヘキシルアミノ) メチル] ナフタレン - 1 - イルオキシ } - ニコチンアミド

【化 105】

30



6 - (5 - ホルミルナフタレン - 1 - イルオキシ) ニコチンアミド (製造 35) (200 mg、0.7 mmol) の MeOH 溶液 (10 mL) に、4 , 4 - ジフルオロシクロヘキシル塩化アンモニウム (141 mg、0.8 mmol)、DIPEA (358 μl、2.1 mmol) および 4 モレキュラ・シーブス (200 mg) を加えた。混合物を 50 で 16 時間攪拌し、室温に冷却し、NaBH₄ (78 mg、2.1 mmol) を加えた。3 時間後、水 (1 mL) を加え、混合物を濾過した。溶媒を減圧留去し、残渣をカラムクロマトグラフィ (10% MeOH - EtOAc) によって精製して、標題の化合物を得た:

40

RT = 2.40 分; m/z (ES⁺) = 412.2 [M+H]⁺.

【0192】

実施例 110 で概説した手順を用いて、対応のニコチンアミド類 (表 10 における製造 X) および適当な塩化アンモニウムから、表 10 における実施例 111 ~ 133 を製造した。数滴の HCl (1 M) を該遊離塩基に加え、続いて溶媒を減圧留去することによって、塩酸塩を製造した (形成される場合)。混合物をアセトン (10 mL) で洗浄し、固形物を濾過によって除去して、標題の化合物を得た:

50

表 10

【表 10 - 1】

Ex	構造	化合物名	X	保持時間(分)	m/z (ES ⁺)
111		6-{5-[(2-シクロプロピルエチルアミノ)メチル]ナフタレン-1-イルオキシ}ニコチンアミド	35	2.38	362.2 [M + H] ⁺
112		6-(5-{[cis-4-(1,1-ジメチルプロピル)シクロヘキシルアミノ]メチル}ナフタレン-1-イルオキシ)ニコチンアミド	35	3.00	446.3 [M + H] ⁺
113		6-{4-[(4-トリフルオロメチルシクロヘキシルアミノ)メチル]ナフタレン-1-イルオキシ}ニコチンアミド	2	2.70	444.2 [M + H] ⁺
114		6-{5-[trans-(4-イソプロピルシクロヘキシルアミノ)メチル]ナフタレン-1-イルオキシ}ニコチンアミド	35	2.85	418.2 [M + H] ⁺
115		6-{5-[(テトラヒドロピラン-3-イルアミノ)メチル]ナフタレン-1-イルオキシ}ニコチンアミド	35	2.29	378.2 [M + H] ⁺
116		6-(5-{[(1-ヒドロキシシクロヘキシルメチル)アミノ]メチル}ナフタレン-1-イルオキシ)ニコチンアミド	35	2.61	410.2 [M + H] ⁺
117		6-{4-[(テトラヒドロピラン-3-イルアミノ)メチル]ナフタレン-1-イルオキシ}ニコチンアミド	2	2.25	378.2 [M + H] ⁺

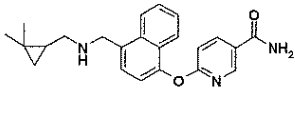
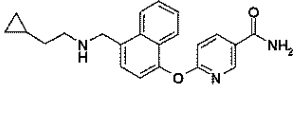
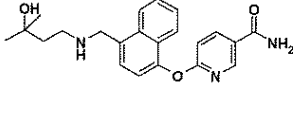
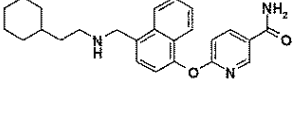
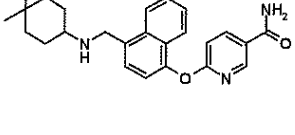
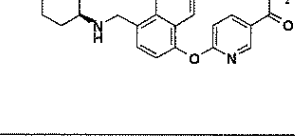
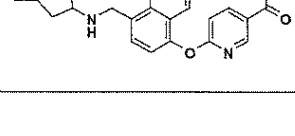
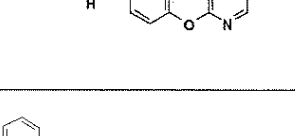
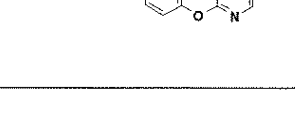
10

20

30

40

【表 10 - 2】

118		6-(4-((2,2-ジメチルシクロプロピルメチル)アミノ)メチル}ナフタレン-1-イルオキシ}ニコチンアミド	2	2.53	376.2 [M + H] ⁺
119		6-(4-[(2-シクロプロピルエチルアミノ)メチル]ナフタレン-1-イルオキシ}ニコチンアミド	2	2.49	362.2 [M + H] ⁺
120		6-(4-[(3-ヒドロキシ-3-メチルブチルアミノ)メチル]ナフタレン-1-イルオキシ}ニコチンアミド	2	2.27	380.2 [M + H] ⁺
121		6-(4-[(2-シクロヘキシルエチルアミノ)メチル]ナフタレン-1-イルオキシ}ニコチンアミド	2	2.86	404.0 [M + H] ⁺
122		6-(4-[(4,4-ジメチルシクロヘキシルアミノ)メチル]ナフタレン-1-イルオキシ}ニコチンアミド	2	2.79	404.0 [M + H] ⁺
123		6-(4-[<i>trans</i> -(4-イソプロピルシクロヘキシルアミノ)メチル]ナフタレン-1-イルオキシ}ニコチンアミド	2	2.99	418.1 [M + H] ⁺
124		6-[4-(インダン-2-イルアミノメチル)ナフタレン-1-イルオキシ}ニコチンアミド	2	2.61	410.2 [M + H] ⁺
125		6-(4-[(4-ヒドロキシシクロヘキシルアミノ)メチル]ナフタレン-1-イルオキシ}ニコチンアミド	2	2.24	392.2 [M + H] ⁺
126		6-(4-[<i>trans</i> -(4-フェニルシクロヘキシルアミノ)メチル]ナフタレン-1-イルオキシ}ニコチンアミド	2	2.93	452.3 [M + H] ⁺

10

20

30

40

【表 10 - 3】

127		6-(4-{[<i>trans</i> -4-(1,1-ジメチルプロピル)シクロヘキシルアミノ]メチル}ナフタレン-1-イルオキシ)ニコチンアミド塩酸塩	2	3.09	446.3 [M+H] ⁺
128		6-{5-[(5-フルオロインダン-2-イルアミノ)メチル]ナフタレン-1-イルオキシ}ニコチンアミド	2	2.68	428.2 [M+H] ⁺
129		6-(5-{ <i>trans</i> [4-(1,1-ジメチルプロピル)シクロヘキシルアミノ]メチル}ナフタレン-1-イルオキシ)ニコチンアミド塩酸塩	35	3.07	446.3 [M+H] ⁺
130		6-{5-[(5-フルオロインダン-2-イルアミノ)メチル]ナフタレン-1-イルオキシ}ニコチンアミド	35	2.70	428.2 [M+H] ⁺
131		6-[4-({メチル-[2-(テトラヒドロピラン-4-イル)エチル]アミノ}メチル)ナフタレン-1-イルオキシ]ニコチンアミド	2	2.45	420.3 [M+H] ⁺
132		6-{4-[(2-シクロヘキシルエチルアミノ)メチル]ベンゾ[b]チオフェン-7-イルオキシ}ニコチンアミド	71	2.88	410.5 [M+H] ⁺
133		6-{4-[(2-シクロヘキシルエチルアミノ)メチル]ベンゾフラン-7-イルオキシ}ニコチンアミド	75	2.60	394.5 [M+H] ⁺

【0193】

実施例 134 : 3 - クロロ - 4 - { 4 - [(3 - メチルブチルアミノ) メチル] ナフタレン - 1 - イルオキシ } ベンズアミド

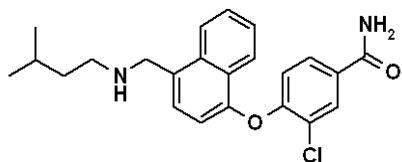
10

20

30

40

【化 1 0 6】



製造 19 で概説した手順を用いて、3 - クロロ - 4 - { 4 - [(3 - メチルブチル - アミノ) メチル] ナフタレン - 1 - イルオキシ } ベンゾニトリル (製造 8 3) を標題の化合物に変換した :

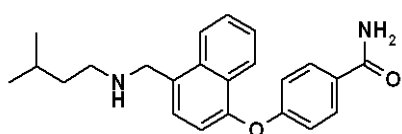
RT = 2.80 分 ; m/z (ES^+) = 397.2, 399.2 [$M + H$] $^+$.

10

【 0 1 9 4】

実施例 1 3 5 : 4 - { 4 - [(3 - メチルブチルアミノ) メチル] ナフタレン - 1 - イルオキシ } ベンズアミド

【化 1 0 7】



製造 19 で概説した手順を用いて、4 - { 4 - [(3 - メチルブチルアミノ) - メチル] ナフタレン - 1 - イルオキシ } ベンゾニトリル (製造 8 7) を標題の化合物に変換した :

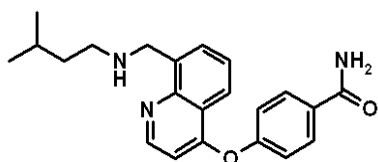
20

RT = 2.73 分 ; m/z (ES^+) = 363.2 [$M + H$] $^+$.

【 0 1 9 5】

実施例 1 3 7 : 4 - { 8 - [(3 - メチルブチルアミノ) メチル] キノリン - 4 - イルオキシ } ベンズアミド

【化 1 0 8】



30

4 - (8 - アミノメチルキノリン - 4 - イルオキシ) ベンズアミド (2 3 m g 、 0 . 0 8 m m o l 、 製造 9 0) の MeOH 溶液 (5 m L) に、3 - メチルブチルアルデヒド (8 . 5 μ L 、 0 . 0 8 m m o l) および 4 - モレキュラ・シーブス (5 0 0 m g) を加えた。生じた混合物を 1 6 時間 5 0 に加熱し、次いで室温に冷却し、NaBH₄ (6 m g 、 0 . 1 6 m m o l) を加えた。3 時間後、数滴の水を加え、混合物を濾過し、MeOH で洗浄した。溶媒を減圧留去し、残渣をカラムクロマトグラフィ (0 . 2 5 % NH₄OH (水) 、 5 % MeOH の DCM 溶液) によって精製して、標題の化合物を得た :

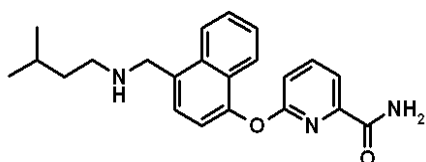
RT = 2.65 分 ; m/z (ES^+) = 364.2 [$M + H$] $^+$.

【 0 1 9 6】

40

実施例 1 3 8 : 6 - { 4 - [(3 - メチルブチルアミノ) メチル] ナフタレン - 1 - イルオキシ } ピリジン - 2 - カルボキシアミド塩酸塩

【化 1 0 9】



4 - [(3 - メチルブチルアミノ) メチル] ナフタレン - 1 - オール (製造 2 8) (1 9 1 m g 、 0 . 7 9 m m o l) および 2 - フルオロ - 6 - ピリジンカルボキシアミド (1

50

0.0 mg、0.71 mmol) の DMSO 溶液 (6 mL) に、アルゴン下で炭酸セシウム (698 mg、2.14 mmol) を加え、反応液を 4 時間 90 ° に加熱した。混合物を水 (100 mL) と EtOAc : THF 1 : 1 (3 × 50 mL) の間で分液した。有機相を合わせて、水 (40 mL)、NaHCO₃ (40 mL)、食塩水 (40 mL) で洗浄し、次いで乾燥した (MgSO₄)。溶媒を減圧留去し、残渣を分取 HPLC によって精製して、TFA 塩として、生成物を得た。Na₂CO₃ (10 mL) および EtOAc (10 mL) を加え、有機層を分離し、乾燥し (MgSO₄)、溶媒を減圧留去した。残渣を MeOH (3 mL) に溶解し、4 M HCl のジオキサン溶液で酸性化した。溶媒を減圧留去して、標題の化合物を得た：

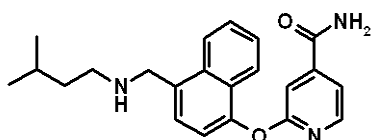
RT = 2.62 分; m/z (ES⁺) = 364.2 [M + H]⁺.

10

【0197】

実施例 139 : 2 - { 4 - [(3 - メチルブチルアミノ) メチル] ナフタレン - 1 - イルオキシ } イソニコチンアミド

【化 110】



実施例 1 で概説した手順を用いて、2 - (4 - ホルミルナフタレン - 1 - イルオキシ) - イソニコチンアミド (製造 91) および 3 - メチルブチルアミンを標題の化合物に変換した：

20

RT = 2.46 分; m/z (ES⁺) = 364.2 [M + H]⁺.

【0198】

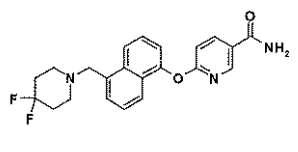
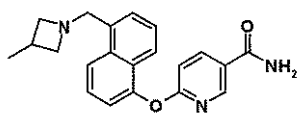
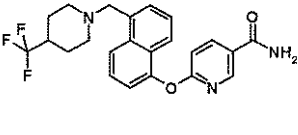
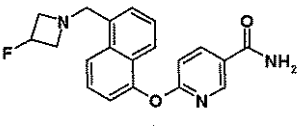
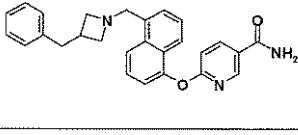
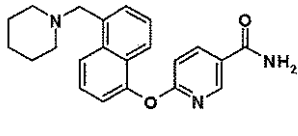
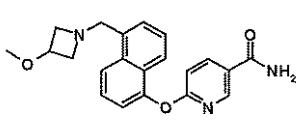
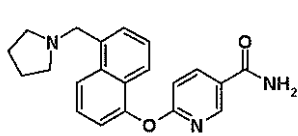
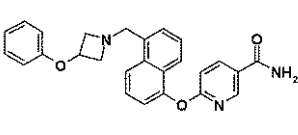
以下で概説する手順を用いて、対応のニコチンアミド (表 11 における製造 X) およびアミンから、実施例 140 ~ 173 (表 11) を合成した：

該アルデヒド (0.51 mmol) の THF 溶液 (5 mL) に、アミン (0.49 mmol)、酢酸 (0.55 mmol) (アミン HCl 塩を用いる場合、酢酸ナトリウム (0.51 mmol) を加える) を加えた。混合物を 0.5 時間攪拌し、次いで NaBH(OAc)₃ (1.23 mmol) を加えた。16 時間後、水 (10 mL) および EtOAc (40 mL) を加え、NaOH (2 M) で混合物の pH を ~ pH 11 に調整した。混合物を EtOAc (2 × 40 mL) で抽出し、有機物を合わせて、水 (20 mL)、食塩水 (20 mL) で洗浄し、次いで乾燥した (MgSO₄)。溶媒を減圧留去し、残渣をカラムクロマトグラフィ (1% MeOH : EtOAc) によって精製して、標題の化合物を得た。

30

表 11

【表 1 1 - 1】

Ex	構造	化合物名	X	保持時間(分)	m/z (ES ⁺)
140		6-[5-(4,4-ジフルオロ ピペリジン-1-イルメ チル)ナフタレン-1-イ ルオキシ]ニコチンア ミド	35	2.16**	398.3 [M + H] ⁺
141		6-[5-(3-メチルアゼチ ジン-1-イルメチル)ナ フタレン-1-イルオキシ]ニコチンアミド	35	2.03**	348.2 [M + H] ⁺
142		6-[5-(4-トリフルオロ メチルピペリジン-1- イルメチル)ナフタレ ン-1-イルオキシ]ニコ チンアミド	35	2.26**	430.1 [M + H] ⁺
143		6-[5-(3-フルオロアゼ チジン-1-イルメチル) ナフタレン-1-イルオ キシ]ニコチンアミド	35	1.97**	352.1 [M + H] ⁺
144		6-[5-(3-ベンジルアゼ チジン-1-イルメチル) ナフタレン-1-イルオ キシ]ニコチンアミド	35	2.56**	424.1 [M + H] ⁺
145		6-(5-ピペリジン-1-イ ルメチルナフタレン- 1-イルオキシ)ニコチ ンアミド	35	2.06**	362.3 [M + H] ⁺
146		6-[5-(3-メトキシアゼ チジン-1-イルメチル) ナフタレン-1-イルオ キシ]ニコチンアミド	35	1.99**	364.4 [M + H] ⁺
147		6-(5-ピロリジン-1-イ ルメチルナフタレン- 1-イルオキシ)ニコチ ンアミド	35	2.00**	384.2 [M + H] ⁺
148		6-[5-(3-フェノキシア ゼチジン-1-イルメチ ル)ナフタレン-1-イル オキシ]ニコチンアミ ド	35	2.46**	426.2 [M + H] ⁺

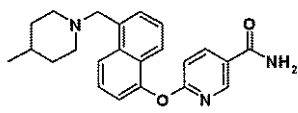
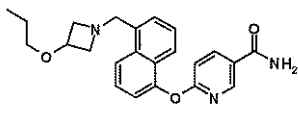
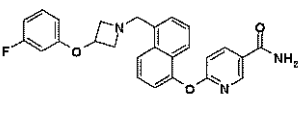
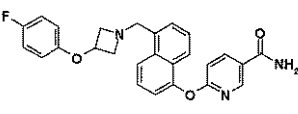
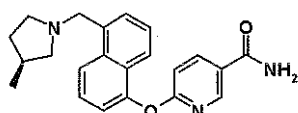
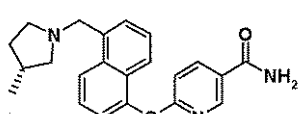
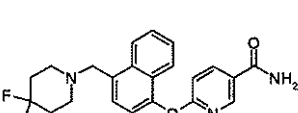
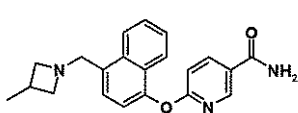
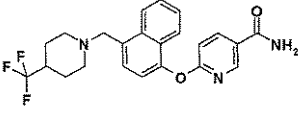
10

20

30

40

【表 1 1 - 2】

149		6-[5-(4-メチルピペリジン-1-イルメチル)ナフタレン-1-イルオキシ]ニコチンアミド	35	2.20**	376.4 [M + H] ⁺
150		6-[5-(3-プロポキシアゼチジン-1-イルメチル)ナフタレン-1-イルオキシ]ニコチンアミド	35	2.30**	392.3 [M + H] ⁺
151		6-{5-[3-(3-フルオロフェノキシ)アゼチジン-1-イルメチル]ナフタレン-1-イルオキシ}ニコチンアミド	35	2.51**	444.2 [M + H] ⁺
152		6-{5-[3-(4-フルオロフェノキシ)アゼチジン-1-イルメチル]ナフタレン-1-イルオキシ}ニコチンアミド	35	2.51**	444.2 [M + H] ⁺
153		6-[5-((S)-3-メチルピロリジン-1-イルメチル)ナフタレン-1-イルオキシ]ニコチンアミド	35	2.12**	362.3 [M + H] ⁺
154		6-[5-((R)-3-メチルピロリジン-1-イルメチル)ナフタレン-1-イルオキシ]ニコチンアミド	35	2.07**	362.3 [M + H] ⁺
155		6-[4-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-イルメチル)ナフタレン-1-イルオキシ]ニコチンアミド	2	2.18**	398.3 [M + H] ⁺
156		6-[4-(3-メチルアゼチジン-1-イルメチル)ナフタレン-1-イルオキシ]ニコチンアミド	2	2.07**	348.2 [M + H] ⁺
157		6-[4-(4-トリフルオロメチルピペリジン-1-イルメチル)ナフタレン-1-イルオキシ]ニコチンアミド	2	2.29**	430.1 [M + H] ⁺

10

20

30

40

【表 1 1 - 3】

158		6-[4-(3-フルオロアゼチジン-1-イルメチル)ナフタレン-1-イルオキシ]ニコチンアミド	2	1.99**	352.1 [M+H] ⁺
159		6-[4-(3-ベンジルアゼチジン-1-イルメチル)ナフタレン-1-イルオキシ]ニコチンアミド	2	2.51**	424.1 [M+H] ⁺
160		6-[4-(3-メトキシアゼチジン-1-イルメチル)ナフタレン-1-イルオキシ]ニコチンアミド	2	2.03**	364.1 [M+H] ⁺
161		6-(4-ピロリジン-1-イルメチルナフタレン-1-イルオキシ)ニコチンアミド	2	2.02**	348.2 [M+H] ⁺
162		6-[4-(3-フェノキシアゼチジン-1-イルメチル)ナフタレン-1-イルオキシ]ニコチンアミド	2	2.47**	426.2 [M+H] ⁺
163		6-[4-(3-プロポキシアゼチジン-1-イルメチル)ナフタレン-1-イルオキシ]ニコチンアミド	2	2.30**	392.3 [M+H] ⁺
164		6-{4-[3-(3-フルオロフェノキシ)アゼチジン-1-イルメチル]ナフタレン-1-イルオキシ}ニコチンアミド	2	2.53**	444.2 [M+H] ⁺
165		6-{4-[3-(4-フルオロフェノキシ)アゼチジン-1-イルメチル]ナフタレン-1-イルオキシ}ニコチンアミド	2	2.52**	444.2 [M+H] ⁺
166		6-[4-((S)-3-メチルピロリジン-1-イルメチル)ナフタレン-1-イルオキシ]ニコチンアミド	2	2.13**	362.3 [M+H] ⁺

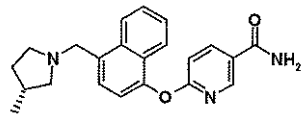
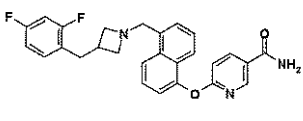
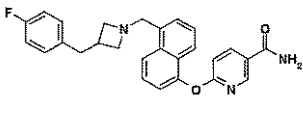
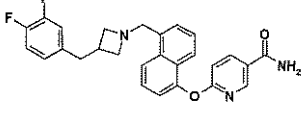
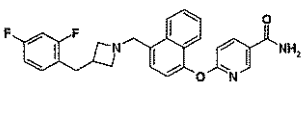
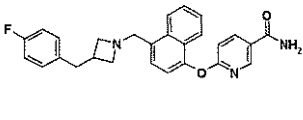
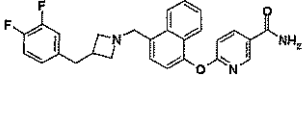
10

20

30

40

【表 1 1 - 4】

167		6-[4-((R)-3-メチルピロリジン-1-イルメチル)ナフタレン-1-イルオキシ]ニコチンアミド	2	2.13**	362.3 [M+H] ⁺
168		6-{5-[3-(2,4-ジフルオロベンジル)アゼチジン-1-イルメチル]ナフタレン-1-イルオキシ}ニコチンアミド	35	2.58**	460.1 [M+H] ⁺
169		6-{5-[3-(4-フルオロベンジル)アゼチジン-1-イルメチル]ナフタレン-1-イルオキシ}ニコチンアミド	35	2.52**	442.1 [M+H] ⁺
170		6-{5-[3-(3,4-ジフルオロベンジル)アゼチジン-1-イルメチル]ナフタレン-1-イルオキシ}ニコチンアミド	35	2.58**	460.1 [M+H] ⁺
171		6-{4-[3-(2,4-ジフルオロベンジル)アゼチジン-1-イルメチル]ナフタレン-1-イルオキシ}ニコチンアミド	2	2.55**	460.1 [M+H] ⁺
172		6-{4-[3-(4-フルオロベンジル)アゼチジン-1-イルメチル]ナフタレン-1-イルオキシ}ニコチンアミド	2	2.56**	442.1 [M+H] ⁺
173		6-{4-[3-(3,4-ジフルオロベンジル)アゼチジン-1-イルメチル]ナフタレン-1-イルオキシ}ニコチンアミド	2	2.61**	460.1 [M+H] ⁺

10

20

30

40

** LCMS法2

【0199】

本発明の化合物の生物活性を、以下のアッセイ系で試験してもよい：

【0200】

競合結合アッセイ

μ -、 - または - オピオイド受容体を発現する膜 (5 ~ 15 μg / ウェル) を、5 mM の MgCl₂ を含む 50 mM のトリスバッファー、pH 7.6 に懸濁させ、96 ウェルプレート上で、試験化合物またはビヒクル (1% の DMSO) およびそれぞれ 0.5 nM の ³H - DAMGO、0.8 nM の ³H - U - 69, 595 または 1.1 nM の ³H - DPDPE のいずれかと共に、合計容量 200 μL で、90 分間、室温 (22) でインキ

50

ュベーションした。ウェルの内容物を濾過し、 H_2O に事前に浸したGF/Bフィルターを通して、Perkin Elmer Filtermateを用いて、冷却した50 mMのトリスバッファー、pH 7.6で5回洗浄した。フィルターを乾燥させ、シンチレーションを施用した後、それぞれのウェルの結合した放射性含有量を、Wallac TriLux Microbetaシンチレーションカウンターでのシンチレーション計数によって決定した。非特異的結合は、2 μM のナロキソンの存在下で決定した。IC₅₀値は、対数濃度の試験化合物を特異的結合に対してプロットすることによって決定し、続いてKi値を計算した。

【0201】

本発明の化合物は、競合結合アッセイにおいて、 μ -オピオイド受容体について< 10000 nMのK_i値を実証し、実施例16などの好ましい化合物は、 μ -オピオイド受容体で< 1000 nMのK_iを有する。

【0202】

GTP S機能的結合アッセイ

μ -、 δ -または κ -オピオイド受容体を発現する膜(5~20 μg /ウェル)を、3 mMのMgCl₂、120 mMのNaCl、150 pMのGTP S、10 $\mu g/mL$ のサポニンおよび3 μM のGDP(μ -オピオイド受容体アッセイ)または5 μM のGDP(δ -および κ -オピオイド受容体アッセイ)を含む50 mMのHEPESバッファー、pH 7.6に懸濁させ、96ウェルプレート上で、試験化合物またはビヒクル(1%のDMSO)と共に、合計容量160 μL で、10分間、室温(22℃)でプレインキュベーションした。特異的作用剤DAMGO(10 nMの最終濃度)、U-50,488(30 nMの最終濃度)またはSNC-80(10 nMの最終濃度)をそれぞれ加え、プレートを、15分間、室温(22℃)でさらにプレインキュベーションした。その後、アッセイ中で150 pMの最終濃度の³⁵S-GTP Sを加えて、1個のウェルあたりの合計容量200 μL をもたらし、プレートを、45分間、30℃でインキュベーションした。ウェルの内容物を濾過し、 H_2O に事前に浸したGF/Bフィルターを通して、Perkin Elmer Filtermateを用いて、冷却した50 mMのトリスバッファー、pH 7.6で5回洗浄した。フィルターを乾燥させ、シンチレーションを施用した後、それぞれのウェルの結合した放射性含有量を、Wallac TriLux Microbetaシンチレーションカウンターでのシンチレーション計数によって決定した。非特異的結合は、10 μM のGTP Sの存在下で決定した。IC₅₀値は、対数濃度の試験化合物を、刺激していない³⁵S-GTP Sの結合と比較した%増に対してプロットすることによって、決定した。

【0203】

本発明の化合物は、GTP Sアッセイにおいて、 μ -オピオイド受容体について< 10000 nMのIC₅₀値を実証し、実施例16などの好ましい化合物は、 μ -オピオイド受容体で< 1000 nMのIC₅₀を有する。

【0204】

本発明の化合物は、好ましくは、 δ -および κ -オピオイド受容体と比較した、 μ -オピオイド受容体の調節に対する選択性の度合を実証する。

【0205】

インビボ摂食研究

体重ならびに食物および水の摂取に対する本発明の化合物の効果を、逆相照明で維持した自由に摂食する雄のスプラーグドーリーラットで検査した。試験化合物および参照化合物を経口投薬し、続く24時間にわたって測定を行った。ラットは、金属格子床を備えたポリプロピレン製ケージ内に、21±4℃の温度および55±20%の湿度で、個々に飼育した。食物のこぼれを検出するために、ケージパッドを備えたポリプロピレン製トレイをそれぞれのケージの下に配置した。動物を逆相の明-暗サイクル(09:30~17:30時の8時間の消灯)で維持し、その間、室内を赤色光によって照明した。動物は、2週間の馴化期間の間、標準の粉末ラット飼料および水道水に自由に利用できた。飼料はア

10

20

30

40

50

ルミニウム製蓋を備えたガラス製給餌ジャーに入れた。それぞれの蓋は3～4 cmの穴を備えており、これにより食物が利用可能であった。暗期間の開始時に動物、給餌ジャーおよび水ボトルを秤量した(0.1 g単位まで)。続いて、動物に本発明の化合物を投薬した1、2、4、6および24時間後に給餌ジャーおよび水ボトルを測定し、ベースラインの治療群との任意の有意な差異を、ビヒクルで治療した対照と比較した。本発明の好ましい化合物は、ビヒクル対照と比較して、化合物を100 mg/kg未満で投与した6時間後に、累積食物摂取を有意に減少させる。

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/GB2008/050370

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. C07D213/62 C07D401/12 C07D405/12 C07D409/12 A61K31/44 A61P3/04		
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) C07D A61K A61P		
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, CHEM ABS Data, WPI Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 2004/080968 A (LILLY CO ELI [US]; PEDREGAL-TERCERO CONCEPCION [ES]; SIEGEL MILES GOOD) 23 September 2004 (2004-09-23) cited in the application the whole document	1-17
Y	US 2006/217372 A1 (BLANCO-PILLADO MARIA-JESUS [US] ET AL BLANCO-PILLADO MARIA-JESUS [US]) 28 September 2006 (2006-09-28) the whole document	1-17
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> 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 "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. "Z" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search		Date of mailing of the international search report
4 August 2008		11/08/2008
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 Lauro, Paola

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/GB2008/050370

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2004080968 A	23-09-2004	AT 377589 T	15-11-2007
		AU 2004220112 A1	23-09-2004
		BR PI0407616 A	14-02-2006
		CA 2518194 A1	23-09-2004
		CN 1756746 A	05-04-2006
		EP 1613597 A1	11-01-2006
		ES 2294475 T3	01-04-2008
		MX PA05009508 A	14-12-2005
		US 2006205715 A1	14-09-2006
US 2006217372 A1	28-09-2006	NONE	

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 31/496 (2006.01)	A 6 1 K 31/496	4 C 0 6 4
C 0 7 D 491/113 (2006.01)	C 0 7 D 491/113	4 C 0 8 6
A 6 1 K 31/5377 (2006.01)	A 6 1 K 31/5377	4 C 2 0 6
C 0 7 D 453/02 (2006.01)	C 0 7 D 453/02	4 H 0 0 6
C 0 7 D 409/12 (2006.01)	C 0 7 D 409/12	
A 6 1 K 31/4709 (2006.01)	A 6 1 K 31/4709	
C 0 7 D 217/24 (2006.01)	C 0 7 D 217/24	
A 6 1 K 31/472 (2006.01)	A 6 1 K 31/472	
A 6 1 K 31/4725 (2006.01)	A 6 1 K 31/4725	
A 6 1 K 31/166 (2006.01)	A 6 1 K 31/166	
C 0 7 D 215/22 (2006.01)	C 0 7 D 215/22	
A 6 1 K 31/47 (2006.01)	A 6 1 K 31/47	
C 0 7 D 213/81 (2006.01)	C 0 7 D 213/81	
A 6 1 K 31/44 (2006.01)	A 6 1 K 31/44	
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 1 1	
A 6 1 P 3/04 (2006.01)	A 6 1 P 3/04	
A 6 1 P 3/10 (2006.01)	A 6 1 P 3/10	
A 6 1 P 3/06 (2006.01)	A 6 1 P 3/06	
A 6 1 P 3/00 (2006.01)	A 6 1 P 3/00	
A 6 1 P 9/12 (2006.01)	A 6 1 P 9/12	
A 6 1 P 25/32 (2006.01)	A 6 1 P 25/32	
A 6 1 P 25/30 (2006.01)	A 6 1 P 25/30	
A 6 1 P 25/36 (2006.01)	A 6 1 P 25/36	
A 6 1 P 31/04 (2006.01)	A 6 1 P 31/04	
A 6 1 P 25/00 (2006.01)	A 6 1 P 25/00 1 0 1	
A 6 1 P 25/18 (2006.01)	A 6 1 P 25/18	
A 6 1 P 1/04 (2006.01)	A 6 1 P 1/04	
A 6 1 P 1/08 (2006.01)	A 6 1 P 1/08	
A 6 1 P 9/10 (2006.01)	A 6 1 P 9/10	

(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,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,MT,NL,NO,PL,PT,RO,SE,SI,SK,T R),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,K G,KM,KN,KP,KR,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PG,PH,PL,PT,RO,RS,RU,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SM,SV,SY,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,ZA,ZM,ZW

(72)発明者 ジェイソン・ブロクサム

英国オーエックス４・６エルティ、オックスフォードシャー、オックスフォード、ワトリントン・ロード、ウィンドラッシュ・コート、プロシディオン・リミテッド

(72)発明者 スチュアート・エドワード・ブラッドリー

英国オーエックス４・６エルティ、オックスフォードシャー、オックスフォード、ワトリントン・ロード、ウィンドラッシュ・コート、プロシディオン・リミテッド

(72)発明者 トム・バンクシア・ドゥブリー

英国オーエックス４・６エルティ、オックスフォードシャー、オックスフォード、ワトリントン・ロード、ウィンドラッシュ・コート、プロシディオン・リミテッド

(72)発明者 ピーター・ティモシー・フライ

英国オーエックス４・６エルティ、オックスフォードシャー、オックスフォード、ワトリントン・ロード、ウィンドラッシュ・コート、プロシディオン・リミテッド

(72)発明者 パトリック・エリック・ハンラハン

英国オーエックス４・６エルティ、オックスフォードシャー、オックスフォード、ワトリントン・ロード、ウィンドラッシュ・コート、プロシディオン・リミテッド

(72)発明者 トーマス・マーティン・クルル

英国オーエックス４・６エルティ、オックスフォードシャー、オックスフォード、ワトリントン・ロード、ウィンドラッシュ・コート、プロシディオン・リミテッド

(72)発明者 マーティン・ジェームズ・プロクター

英国オーエックス４・６エルティ、オックスフォードシャー、オックスフォード、ワトリントン・ロード、ウィンドラッシュ・コート、プロシディオン・リミテッド

(72)発明者 コリン・ピーター・サムブロック - スミス

英国オーエックス４・６エルティ、オックスフォードシャー、オックスフォード、ワトリントン・ロード、ウィンドラッシュ・コート、プロシディオン・リミテッド

(72)発明者 カレン・レスリー・スコフィールド

英国オーエックス４・６エルティ、オックスフォードシャー、オックスフォード、ワトリントン・ロード、ウィンドラッシュ・コート、プロシディオン・リミテッド

(72)発明者 ドナルド・スマイス

英国オーエックス４・６エルティ、オックスフォードシャー、オックスフォード、ワトリントン・ロード、ウィンドラッシュ・コート、プロシディオン・リミテッド

(72)発明者 アラン・ジョン・ウィリアム・スチュアート

英国オーエックス４・６エルティ、オックスフォードシャー、オックスフォード、ワトリントン・ロード、ウィンドラッシュ・コート、プロシディオン・リミテッド

F ターム(参考) 4C031 EA17

4C034 AM01

4C050 AA04 BB07 CC17 EE01 FF01 GG01 HH04

4C055 AA01 BA02 BA03 BA42 BA58 BB04 BB10 CA01 CA02 CA58

DA01

4C063 AA01 BB07 CC12 CC78 CC92 DD10 DD12 EE01

4C064 AA06 CC01 DD05 FF01 GG12

4C086 AA01 AA02 AA03 BC17 BC28 BC30 BC50 BC73 GA02 GA07

GA08 GA12 MA01 MA04 NA14 ZA03 ZA15 ZA18 ZA36 ZA42

ZA66 ZA68 ZA71 ZB35 ZC33 ZC35 ZC39

4C206 AA01 AA02 AA03 GA07 MA01 MA04 NA14 ZA03 ZA15 ZA18

ZA36 ZA42 ZA66 ZA68 ZA71 ZB35 ZC33 ZC35 ZC39

4H006 AA01 AB20 AC53 BJ50 BM72 BV71