

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2005-516986

(P2005-516986A)

(43) 公表日 平成17年6月9日(2005.6.9)

(51) Int.Cl.⁷**C07C 271/26****A61K 31/27****A61K 31/343****A61K 31/404****A61K 31/4402**

F 1

C07C 271/26

A61K 31/27

A61K 31/343

A61K 31/404

A61K 31/4402

テーマコード(参考)

4 C031

4 C034

4 C037

4 C055

4 C063

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 95 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2003-565415 (P2003-565415)
 (86) (22) 出願日 平成15年2月4日 (2003.2.4)
 (85) 翻訳文提出日 平成16年10月6日 (2004.10.6)
 (86) 國際出願番号 PCT/US2003/003222
 (87) 國際公開番号 WO2003/065989
 (87) 國際公開日 平成15年8月14日 (2003.8.14)
 (31) 優先権主張番号 60/355,302
 (32) 優先日 平成14年2月8日 (2002.2.8)
 (33) 優先権主張国 米国(US)

(71) 出願人 391015708
 ブリストルマイヤーズ スクイブ カン
 パニー
 B R I S T O L - M Y E R S S Q U I B
 B C O M P A N Y
 アメリカ合衆国 ニューヨーク州 101
 54 ニューヨーク パーク アベニュー
 345
 (74) 代理人 100068526
 弁理士 田村 恒生
 (74) 代理人 100098925
 弁理士 上田 敏夫
 (74) 代理人 100126778
 弁理士 品川 永敏

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 (オキシム)カルバモイル脂肪酸アミド加水分解酵素インヒビター

(57) 【要約】

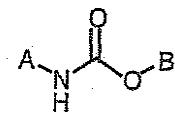
本発明は、新規なオキシムカルバモイル誘導体、および脂肪酸アミド加水分解酵素を阻害する該誘導体を含有する医薬組成物に関する。これらの医薬組成物は、脂肪酸アミド加水分解酵素を阻害することによって有効となり得る疾患(神経因性疼痛、嘔吐、不安症、摂食行動の変化、運動障害、縦内障、脳損傷、および循環器病を含むが、これらに限定されない)の処置に有用である。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式(I)：

【化 1】

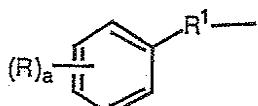


(I)

〔式中、

Aは、ジベンゾフラニル、ジベンゾチエニル、ナフチル、インドリル、フルオレニル、
またはカルバゾリルであるか、あるいは式II：

【化 2】



(II)

〔式中、

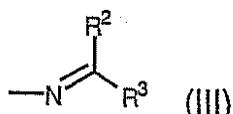
aは、1または2であり；

Rは、場合によりフェニル、ピリジルもしくはモルホリニルで置換されたC_{1～16}アルコキシ；場合によりC_{1～4}アルキルで置換されたフェニル；フェノキシ；フェニル-C_{1～4}アルキルオキシ-；ピリジルオキシ；ピリジル-C_{1～4}アルキルオキシ-；-N(H)-C(O)-C_{1～16}アルキル；または-C(O)-N(H)-C_{1～16}アルキルであり；

R¹は、結合、またはC_{1～3}の分枝もしくは直鎖の脂肪族炭化水素である)
によって示され；そして、

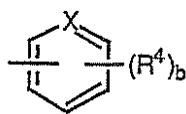
Bは、C_{1～4}アルキル、インドリル、ベンゾフラニル、ベンゾチエニル、ジベンゾフラニル、ジベンゾチエニル、フルオレニル、カルバゾリル、ナフチル、キノリニルまたはイソキノリニル（各々は場合により、C_{1～4}の分枝もしくは直鎖の脂肪族炭化水素、C_{1～4}アルコキシ、ハロ、ハロアルキル、ニトロおよび(C_{1～3}アルキル)_{0～2}アミノ-からなる群から選ばれる、1つ以上の同じかまたは異なる置換基で置換される）であるか、あるいは式IIIまたは式V：

【化 3】



(III)

若しくは



(IV)

〔式中、

R²は、水素、ハロ、またはC_{1～4}アルキルであり；

R³は、C_{1～4}アルキル、ピリジル、ハロ、または場合によりハロ、C_{1～4}ハロアルキルおよびニトロからなる群から選ばれる1つ以上の同じもしくは異なる置換基で置換されたフェニルであり；

Xは、CHまたは窒素であり；

R⁴は、C_{1～4}の分枝もしくは直鎖の脂肪族炭化水素、C_{1～4}アルコキシ、ハロ、ハロアルキル、ニトロまたはアミノであり；そして、

bは、0～3であり；

但し、R²がハロである場合には、R³はハロではなく；そして、R³がハロである場合には、R²はハロではない）

によって示される]

40

50

で示される化合物、またはその医薬的に許容し得る塩もしくは溶媒和物。

【請求項 2】

A はジベンゾフラニルである、請求項 1 記載の化合物。

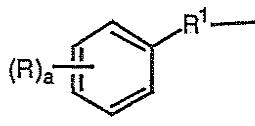
【請求項 3】

A はインドリルである、請求項 1 記載の化合物。

【請求項 4】

A は、式 I I :

【化 4】



(II)

10

[式中、

a は、1 であり；

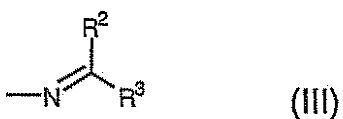
R は、場合によりフェニルで置換された C₁ ~ C₄ アルコキシ、フェノキシ、ピリジルオキシ、または場合により C₁ ~ C₆ アルキルで置換されたアミドであり；

R¹ は、結合である]

によって示され；そして、

B は、式 I I I :

【化 5】



(III)

20

[式中、

R² は水素であり、そして、

R³ は、メチル、ピリジル、または場合により1つ以上のハロ、ハロアルキルもしくはニトロで置換されたフェニルである]

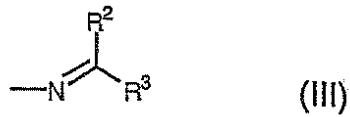
によって示される、請求項 1 記載の化合物。

30

【請求項 5】

B は、式 I I I :

【化 6】



(III)

[式中、

R² は、水素またはメチルであり；そして、

R³ は、メチル、または1つ以上のハロ、ハロアルキルもしくはニトロで置換されたフェニルである]

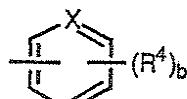
によって示される、請求項 1 記載の化合物。

40

【請求項 6】

式 I V :

【化 7】



(IV)

50

[式中、

X は、 C H であり；

R⁴ は、 ハロであり；そして、

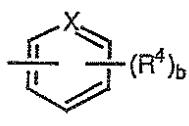
b は、 1 である]

によって示される、請求項 1 記載の化合物。

【請求項 7】

B は、式 I V :

【化 8】



(IV)

10

[式中、

X は、 窒素であり；そして、

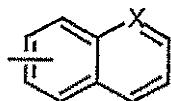
b は、 0 である]

によって示される、請求項 1 記載の化合物。

【請求項 8】

B は、式 V :

【化 9】



(V)

20

[式中、

X は、 窒素である]

によって示される、請求項 1 記載の化合物。

【請求項 9】

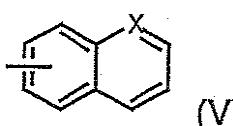
B は、式 I I I 、式 I V または式 V :

【化 10】

30



(III), (IV)



(V)

[式中、

R² は、 水素またはメチルであり；

R³ は、 C₁ ~ ₄ アルキル、ピリジル、または場合により 1 つ以上のハロ、ハロアルキルもしくはニトロで置換されたフェニルであり；

X は、 C H または窒素であり；

R⁴ は、 C₁ ~ ₄ の分枝もしくは直鎖の脂肪族炭化水素、C₁ ~ ₄ アルコキシ、ハロ、ハロアルキルまたはアミノであり；そして、

b は、 0 ~ 3 である]

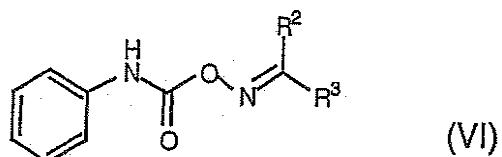
40

によって示される、請求項 1 記載の化合物。

【請求項 10】

式 V I :

【化11】



[式中、

aは、1であり；

Rは、C₁～C₂アルコキシであり；

R²は、水素またはメチルであり；そして、

R³は、メチル、ピリジル、または場合により1つ以上のハロ、ハロアルキルもしくはニトロで置換されたフェニルである]

によって示される化合物、またはその医薬的に許容し得る塩もしくは溶媒和物。

【請求項11】

R²は水素であり、そしてR³は、場合により1つ以上のハロ、ハロアルキルまたはニトロで置換されたフェニルである、請求項10記載の化合物。

【請求項12】

R²はメチルであり、そしてR³はメチルである、請求項10記載の化合物。

【請求項13】

ピリジン-3-カルバルデヒド、O-[(4-ウンデシルオキシ-フェニル)アミノ]カルボニル]オキシム；

ピリジン-3-カルバルデヒド、O-[(4-ノニルオキシ-フェニル)アミノ]カルボニル]オキシム；

4-フルオロベンズアルデヒド、O-[(4-デシルオキシ-フェニル)アミノ]カルボニル]オキシム；

4-フルオロベンズアルデヒド、O-[(4-オクチルオキシ-フェニル)アミノ]カルボニル]オキシム；

ベンズアルデヒド、O-[(4-ノニルオキシ-フェニル)アミノ]カルボニル]オキシム；

4-フルオロベンズアルデヒド、O-[(4-ノニルオキシ-フェニル)アミノ]カルボニル]オキシム；

3,4-ジフルオロベンズアルデヒド、O-[(4-ノニルオキシ-フェニル)アミノ]カルボニル]オキシム；

2,6-ジフルオロベンズアルデヒド、O-[(4-ノニルオキシ-フェニル)アミノ]カルボニル]オキシム；

2,4-ジフルオロベンズアルデヒド、O-[(4-ノニルオキシ-フェニル)アミノ]カルボニル]オキシム；

3-フルオロベンズアルデヒド、O-[(4-ノニルオキシ-フェニル)アミノ]カルボニル]オキシム；

ピリジン-3-カルバルデヒド、O-[(4-ノニルオキシ-フェニル)アミノ]カルボニル]オキシム；

ベンズアルデヒド、O-[(4-デシルオキシ-フェニル)アミノ]カルボニル]オキシム；

ピリジン-3-カルバルデヒド、O-[(4-デシルオキシ-フェニル)アミノ]カルボニル]オキシム；

ピリジン-3-カルバルデヒド、O-[(4-ドデシルオキシ-フェニル)アミノ]カルボニル]オキシム；

ベンズアルデヒド、O-[(4-オクチルオキシ-フェニル)アミノ]カルボニル]オキシム；

2,3-ジフルオロベンズアルデヒド、O-[(4-ノニルオキシ-フェニル)アミノ]

10

20

30

40

50

カルボニル]オキシム；
 ベンズアルデヒド，O - [[(4 - ウンデシリオキシ - フェニル)アミノ]カルボニル]オキシム；
 2 , 4 , 5 - トリフルオロベンズアルデヒド，O - [[(4 - ノニルオキシ - フェニル)アミノ]カルボニル]オキシム；
 4 - フルオロベンズアルデヒド，O - [[(4 - フェノキシフェニル)アミノ]カルボニル]オキシム；
 ベンズアルデヒド，O - [[(4 - ウンデシリオキシ - フェニル)アミノ]カルボニル]オキシム；
 4 - トリフルオロメチル - ベンズアルデヒド，O - [[(4 - ノニルオキシ - フェニル)アミノ]カルボニル]オキシム；
 ベンズアルデヒド，O - [[(4 - フェノキシフェニル)アミノ]カルボニル]オキシム；
 ピリジン - 3 - カルバルデヒド，O - [[(4 - ヘプチルオキシ - フェニル)アミノ]カルボニル]オキシム；
 ベンズアルデヒド，O - [[[4 - (2 - フェニルエトキシ)フェニル]アミノ]カルボニル]オキシム；
 2 - フルオロ - 3 - トリフルオロメチル - ベンズアルデヒド，O - [[(4 - ノニルオキシ - フェニル)アミノ]カルボニル]オキシム；
 (4 - ウンデシリオキシ - フェニル) - カルバミン酸フェニルエステル；
 プロパン - 2 - オン，O - [[(4 - ヘプチルオキシ - フェニル)アミノ]カルボニル]オキシム；
 プロパン - 2 - オン，O - [[(4 - ノニルオキシ - フェニル)アミノ]カルボニル]オキシム；
 ベンズアルデヒド，O - [[[4 - (フェニルメトキシ)フェニル]アミノ]カルボニル]オキシム；
 4 - フルオロベンズアルデヒド，O - [[[4 - 2 - (フェニルエトキシ)フェニル]アミノ]カルボニル]オキシム；
 2 - フルオロ - 5 - トリフルオロメチル - ベンズアルデヒド，O - [[(4 - ノニルオキシ - フェニル)アミノ]カルボニル]オキシム；
 4 - フルオロベンズアルデヒド，O - [[[4 - (フェニルメトキシ)フェニル]アミノ]カルボニル]オキシム；
 3 - ピリジンカルバルデヒド，O - [[(3 - フェノキシフェニル)アミノ]カルボニル]オキシム；
 4 - フルオロベンズアルデヒド，O - [[[4 - (3 - フェニルプロポキシ)フェニル]アミノ]カルボニル]オキシム；
 ベンズアルデヒド，O - [[(3 - フェノキシフェニル)アミノ]カルボニル]オキシム；
 4 - フルオロベンズアルデヒド，O - [[(4 - ペンチルオキシ - フェニル)アミノ]カルボニル]オキシム；
 4 - フルオロベンズアルデヒド，O - [[(4 - ブトキシ - フェニル)アミノ]カルボニル]オキシム；
 ピリジン - 3 - カルバルデヒド，O - [[(4 - ヘプチルオキシフェニル)アミノ]カルボニル]オキシム；
 3 - ピリジンカルバルデヒド，O - [[(4 - フェノキシフェニル)アミノ]カルボニル]オキシム；
 ベンズアルデヒド，O - [[[4 - (3 - フェニルプロポキシ)フェニル]アミノ]カルボニル]オキシム；
 4 - フルオロベンズアルデヒド，O - [[(4 - ペンチルオキシ - フェニル)アミノ]カルボニル]オキシム；
 4 - フルオロベンズアルデヒド，O - [[(4 - ドデシリオキシ - フェニル)アミノ]カルボニル]オキシム；

10

20

30

40

50

プロパン - 2 - オン , O - [[(4 - ドデシルオキシ - フェニル)アミノ]カルボニル]オキシム ;

ベンズアルデヒド , O - [[(4 - ドデシルオキシ - フェニル)アミノ]カルボニル]オキシム ;

ベンズアルデヒド , O - [[(4 - ペンチルオキシ - フェニル)アミノ]カルボニル]オキシム ;

2 , 4 - ジフルオロベンズアルデヒド , ベンズアルデヒド , O - [[(4 - ノナノイルアミノ - フェニル)アミノ]カルボニル]オキシム ;

4 - フルオロベンズアルデヒド , O - [[(4 - ヘプチルオキシ - フェニル)アミノ]カルボニル]オキシム ;

ベンズアルデヒド , O - [[(4 - ペンチルオキシ - フェニル)アミノ]カルボニル]オキシム ;

プロパン - 2 - オン , O - [[(4 - ウンデシルオキシ - フェニル)アミノ]カルボニル]オキシム ;

プロパン - 2 - オン , O - [[(4 - ドデシルオキシ - フェニル)アミノ]カルボニル]オキシム ;

ピリジン - 3 - カルバルデヒド , O - [[(4 - ペンチルオキシ - フェニル)アミノ]カルボニル]オキシム ;

ベンズアルデヒド , O - [[(4 - プロポキシ - フェニル)アミノ]カルボニル]オキシム ;

ベンズアルデヒド , O - [[(4 - ヘプチルオキシ - フェニル)アミノ]カルボニル]オキシム ;

ベンズアルデヒド , O - [[(4 - ブトキシ - フェニル)アミノ]カルボニル]オキシム ;

ベンズアルデヒド , O - [[(4 - ヘキシリオキシ - フェニル)アミノ]カルボニル]オキシム ;

プロパン - 2 - オン , O - [[(4 - ヘプチルオキシ - フェニル)アミノ]カルボニル]オキシム ;

ピリジン - 3 - カルバルデヒド , O - [[(4 - ヘキシリオキシ - フェニル)アミノ]カルボニル]オキシム ; および、

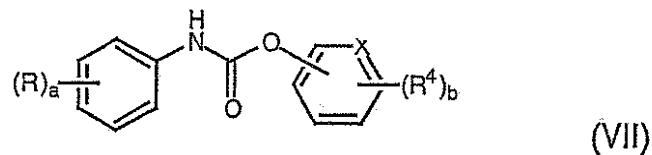
ピリジン - 3 - カルバルデヒド , O - [[(4 - ブトキシ - フェニル)アミノ]カルボニル]オキシム

からなる群から選ばれる、請求項 10 記載の化合物。

【請求項 14】

式 V I I :

【化 1 2】



[式中、

a は、 1 であり；

R は、 C₁ ~ C₂ アルコキシであり；

R⁴ は、 ハロであり；

X は、 C H または窒素であり；そして、

b は、 0 ~ 2 であって；

但し、 X が窒素である場合には、 b は 0 である]

によって示される化合物、またはその医薬的に許容し得る塩もしくは溶媒和物。

【請求項 15】

X は、

10

20

30

40

50

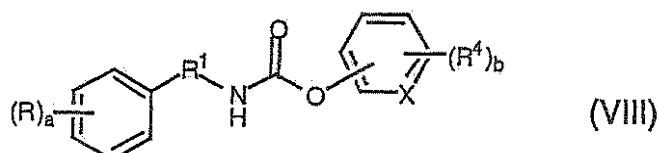
(4 - ウンデシルオキシ - フェニル) - カルバミン酸フェニルエステル；
 (4 - デシルオキシ - フェニル) - カルバミン酸フェニルエステル；
 (4 - ドデシルオキシ - フェニル) - カルバミン酸フェニルエステル；
 (4 - オクチルオキシ - フェニル) - カルバミン酸 2 - フルオロ - フェニルエステル；
 (4 - オクチルオキシ - フェニル) - カルバミン酸フェニルエステル；
 (4 - ヘプチルオキシ - フェニル) - カルバミン酸フェニルエステル；および
 (4 - デシルオキシ - フェニル) - カルバミン酸 2 - フルオロ - フェニルエステル、
 からなる群から選ばれる C H である、請求項 1 4 記載の化合物。

【請求項 1 6】

式 V I I I :

10

【化 1 3】



[式中、

a は、1 であり；

R は、C₁ ~ C₂ アルコキシであり；R¹ は、C₁ ~ C₃ の分枝または直鎖の脂肪族炭化水素であり；R⁴ は、フェニル、C₁ ~ C₃ アルコキシまたはハロであり；

X は、C H または窒素であり；そして、

b は、2 である]

20

によって示される化合物、またはその医薬的に許容し得る塩もしくは溶媒和物。

【請求項 1 7】

X は、

(4 - プトキシ - ベンジル) - カルバミン酸 4 - フルオロ - フェニルエステル；
 ピリジン - 3 - カルバルデヒド、O - [(4 - プトキシ - ベンジル)アミノ]カルボニル]
 オキシム；

30

(4 - プトキシ - ベンジル) - カルバミン酸フェニルエステル；
 [1 - (4 - プトキシ - フェニル) - プロピル] - カルバミン酸 2 - フルオロ - フェニルエ

ステル；
 (4 - プトキシ - ベンジル) - カルバミン酸 2 , 4 - ジフルオロ - フェニルエステル；
 (4 - プトキシ - ベンジル) - カルバミン酸 4 - メトキシ - フェニルエステル；

[1 - (4 - プトキシ - フェニル) - プロピル] - カルバミン酸 4 - フルオロ - フェニルエ
 ステル；

(4 - プトキシ - ベンジル) - カルバミン酸 2 - フルオロ - フェニルエステル；および
 (4 - プトキシ - ベンジル) - カルバミン酸 3 - クロロ - フェニルエステル、

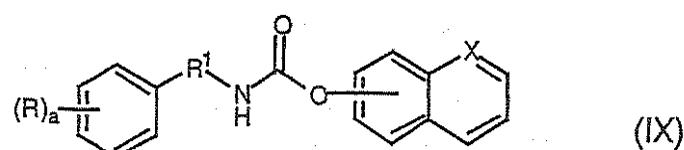
からなる群から選ばれる C H である、請求項 1 6 記載の化合物。

【請求項 1 8】

40

式：

【化 1 4】



[式中、

a は、1 であり；

R は、C₁ ~ C₂ アルコキシであり；

50

R^1 は、 $C_{1 \sim 3}$ の分枝または直鎖の脂肪族炭化水素であり；そして、 X は、 CH または窒素である。]

によって示される化合物、またはその医薬的に許容し得る塩もしくは溶媒和物。

【請求項 19】

(4-ブトキシ-ベンジル)-カルバミン酸キノリン-6-イルエステル：

(4-ブトキシ-ベンジル)-カルバミン酸ナフタレン-2-イルエステル：

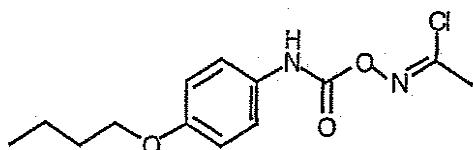
[1-(4-ブトキシ-フェニル)-プロピル]-カルバミン酸キノリン-6-イルエステル；および

(4-ブトキシ-ベンジル)-カルバミン酸ナフタレン-1-イルエステルからなる群から選ばれる、請求項18記載の化合物。

【請求項20】

哺乳動物における脂肪酸アミド加水分解酵素を阻害することによって病気または障害を処置する方法であって、該哺乳動物に治療学的に有効な量の式：

【化 1 5】



によって示される化合物を投与することを含む、該方法。

【請求項 21】

哺乳動物における脂肪酸アミド加水分解酵素を阻害することによって病気または障害を処置する方法であって、該哺乳動物に治療学的に有効な量の請求項1記載の化合物を投与することを含む、該方法。

【請求項 22】

哺乳動物における神経因性疼痛を処置するための方法であって、該哺乳動物に治療学的に有効な量の請求項1記載の化合物を投与することを含む、該方法。

【請求項 2 3】

哺乳動物における急性痛を処置する方法であって、該哺乳動物に治療学的に有効な量の請求項1記載の化合物を投与することを含む、該方法。

〔請求項 24〕

哺乳動物における慢性痛を処置する方法であって、該哺乳動物に治療学的に有効な量の請求項1記載の化合物を投与することを含む、該方法。

【請求項 25】

哺乳動物における嘔吐を処置する方法であって、該哺乳動物に治療学的に有用な量の請求項1記載の化合物を投与することを含む、該方法。

【請求項 26】

哺乳動物における不安症を処置する方法であって、該哺乳動物に治療学的に有効な量の請求項1記載の化合物を投与することを含む、該方法。

【請求項 27】

哺乳動物における摂食行動を改変する方法であって、該哺乳動物に治療学的に有効な量の請求項1記載の化合物を投与することを含む、該方法。

【請求項 28】

哺乳動物における運動障害を処置する方法であって、該哺乳動物に治療学的に有効な量の請求項1記載の化合物を投与することを含む、該方法。

【請求項 29】

哺乳動物における緑内障を処置する方法であって、該哺乳動物に治療学的に有効な量の請求項1記載の化合物を投与することを含む、該方法。

【請求項 30】

哺乳動物における脳損傷を処置する方法であって、該哺乳動物に治療学的に有効な量の

請求項 1 記載の化合物を投与することを含む、該方法。

【請求項 3 1】

哺乳動物における循環器病を処置する方法であって、該哺乳動物に治療学的に有効な量の請求項 1 記載の化合物を投与することを含む、該方法。

【請求項 3 2】

脂肪酸アミド加水分解酵素の阻害を必要とする病気または障害を処置するための医薬組成物であって、治療学的に有効な量の請求項 1 記載の化合物、および医薬的に許容し得る担体、アジュバントまたは希釈物を含有する、該医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【発明の詳細な説明】

【0 0 0 1】

(技術分野)

本発明は、新規な(オキシム)カルバモイル誘導体、および脂肪酸アミド加水分解酵素を阻害し、そして脂肪酸アミド加水分解酵素を阻害することによって有効となり得る病気の処置に有用である該誘導体を含有する医薬組成物に関する。

【0 0 0 2】

(背景技術)

現行の治療を用いた痛みの有効な処置は、有害な影響、および痛みの全ての構成成分に対する効力の不足によって制限される。

【0 0 0 3】

現行の研究は、より有効な鎮痛薬を開発するために痛みのプロセスの分子的なおよび生理学的な構成成分を理解することを目指している(Levine, J. D.による, *New Directions in Pain Research: Meeting Report Molecules to Maladies*, *Neuron* 20: 649-654, 1998; Pasternak, G. W.による, *The Central Questions in Pain Perception May Be Peripheral*, *PNAS* 95: 10354-10355, 1998)。

【0 0 0 4】

カンナビノイドの鎮痛性は、長年にわたって且つ多数の文献によって知られる。カンナビノイドは痛みの多数の前臨床モデル(神経因性疼痛を含む)において活性である。最近の数年間に、いくつかの内因性カンナビノイド(脂肪酸アミドアラキドニルエタノールアミド(アナンドミド)およびアラキドニルアミノ酸(例えば、N-アラキドニルグリシン, ホモ-リノレンイル(linolenyl)-エタノールアミドおよびドコサテトラエニル(docosatetraenyl)-エタノールアミド)、並びに2-アラキドニル-グリセロールを含む)は、実験動物において鎮痛を誘発することが分かっている(DeVane, W. A.らによる, *Isolation and Structure of a Brain Constituent That Binds to the Cannabinoid Receptor*, *Science* 258: 1946-1949, 1992; Hanus, L.らによる, *Two New Unsaturated Fatty Acid Ethanolamides in Brain that Bind to the Cannabinoid Receptor*, *J. Med. Chem.* 36: 3032-3034, 1993; Machoulam, R.らによる, *Identification of an Endogenous 2-Monoglyceride, Present in Canine Gut, That Binds To Cannabinoid Receptors*, *Biochem. Pharmacol.* 50: 83-90, 1995; Vogel, Z.らによる, *Cannabinomimetic Behavioral Effects of and Adenylate Cyclase Inhibition By Two New Endogenous Anandamides*, *Eur. J. Pharmacol.* 287: 145-152, 1995; Hargreaves, K. M.らによる, *Cannabinoids Reduce Hyperalgesia and Inflammation Via Interaction With Peripheral CB1 Receptors*, *Pain* 75: 111-119, 1998; Rice, A. S. C.らによる, *The Anti-Hyperalgesic Actions of the Cannabinoid Anandamide and the Putative CB2 Receptor Agonist Palmitoylethanolamide in Visceral and Somatic Inflammatory Pain*, *Pain* 76: 189-199, 1998; Huang, S. M.らによる, *Identification of a New Class of Molecules, the Arachidonyl Amino Acids, and Characterization of One Member That Inhibits Pain*, *J. Biological Chemistry*, 276: 46, 42639-42644, 2001)。

カンナビノイド受容体拮抗薬およびカンナビノイド受容体アンチセンスが動物における痛覚過敏を誘発する可能性は、内因性カンナビノイドが侵害受容性の閾値を制御することを示唆する(Hargreaves, K. M.らによる, *Hypo*

10

20

30

40

50

ctivity of the Spinal Cannabinoid System Results in NMDA-Dependent Hyperalgesia, J. Neurosci. 18: 451-457, 1998; Piomelli, D. らによる, Control of Pain Initiation By Endogenous Cannabinoids, Nature 394: 277-281, 1998; Fields, H. L. らによる, A Analgesia Circuit Activated By Cannabinoids, Nature 395: 381-383, 1998)。向神経活性脂肪酸アミド(例えば、アンダミド)レベルの上昇は、痛覚過敏を与える特異な機構を供し得る。内因性カンナビノイドが合成される機構は十分に理解されていない; 従って、これらの化合物の合成を増大させることを目的とする薬物についての標的は、同定されるのが遅い。

【0005】

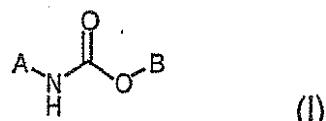
アンダミドおよび他の同定されている内因性カンナビノイドは、膜結合性酵素、脂肪酸アミド加水分解酵素(FAAH)による切断機構によって失活する。従って、FAAHは、内因性カンナビノイドの活性を制御するための重要な標的である。FAAHの阻害は、アンダミドまたは他の内因性カンナビノイドのレベルを上昇させて、侵害受容性の閾値を増大し得る。その上、FAAHの阻害はまた、嘔吐、不安症、摂食行動、運動障害、緑内障、神経保護および循環器病の処置における他のカンナビノイド作動薬の治療学的な利点をも拡張するであろう。

【0006】

(発明の概要)

当該分野の当業者にとって明白であろう上記および他の目的および利点は、本発明において達成される。本発明は第1の態様において、式I:

【化1】

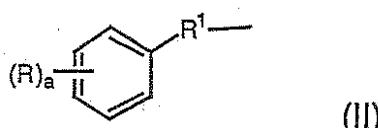


の化合物、またはその医薬的に許容し得る塩もしくは溶媒和物に関する。

上記式中、

Aは、ジベンゾフラニル、ジベンゾチエニル、ナフチル、インドリル、フルオレニル、またはカルバゾリルであるか、あるいは式II:

【化2】



(式中、

aは、1または2であり;

Rは、場合によりフェニル、ピリジルもしくはモルホリニルで置換されたC₁~₁₆アルコキシ; 場合によりC₁~₄アルキルで置換されたフェニル; フェノキシ; フェニル-C₁~₄アルキルオキシ-; ピリジルオキシ; ピリジル-C₁~₄アルキルオキシ-; -N(H)-C(O)-C₁~₁₆アルキル; または-C(O)-N(H)-C₁~₁₆アルキルであり;

R¹は、結合、またはC₁~₃の分枝もしくは直鎖の脂肪族炭化水素である)によって示され; そして、

Bは、C₁~₄アルキル、インドリル、ベンゾフラニル、ベンゾチエニル、ジベンゾフラニル、ジベンゾチエニル、フルオレニル、カルバゾリル、ナフチル、キノリニルまたはイソキノリニル(各々は場合により、C₁~₄の分枝もしくは直鎖の脂肪族炭化水素、C₁~₄アルコキシ、ハロ、ハロアルキル、ニトロおよび(C₁~₃アルキル)₀~₂アミノからなる群から選ばれる、1つ以上の同じかまたは異なる置換基で置換される)である

10

20

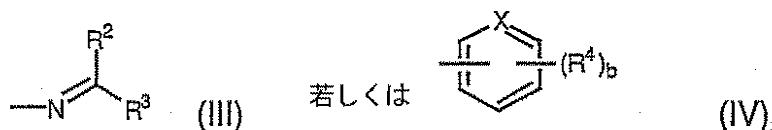
30

40

50

か、あるいは式 I II または式 I V :

【化 3】



[式中、

R² は、水素、ハロ、または C₁ ~ ₄ アルキルであり；

R³ は、C₁ ~ ₄ アルキル、ピリジル、または場合によりハロ、C₁ ~ ₄ ハロアルキル 10 およびニトロからなる群から選ばれる 1 つ以上の同じかもしくは異なる置換基で置換されたフェニルであり；

X は、CH または窒素であり；

R⁴ は、C₁ ~ ₄ の分枝もしくは直鎖の脂肪族炭化水素、C₁ ~ ₄ アルコキシ、ハロ、ハロアルキル、ニトロまたはアミノであり；そして、

b は、0 ~ 3 であり；

但し、R² がハロである場合には、R³ はハロではなく；そして、

R³ がハロである場合には、R² はハロではない)

によって示される。

【0007】

本発明の第 1 の態様の別の実施態様によれば、A はジベンゾフラニルである、第 1 の態様の第 1 の実施態様に記載の式 I の化合物を提供する。 20

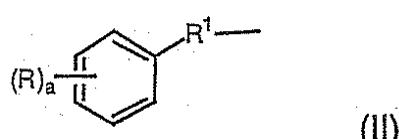
【0008】

本発明の第 1 の態様の別の実施態様によれば、A はインドリルである、第 1 の態様の第 1 の実施態様に記載の式 I の化合物を提供する。

【0009】

本発明の第 1 の態様の別の実施態様によれば、A は式 I II :

【化 4】



30

[式中、

a は、1 であり；

R は、場合によりフェニルで置換された C₁ ~ ₄ アルコキシ、フェノキシ、ピリジルオキシ、または場合により C₁ ~ ₁₆ アルキルで置換されたアミドであり；

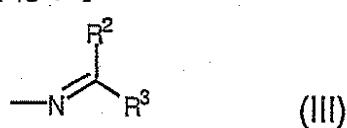
R¹ は、結合である]

によって示され、そして、

B は、式 I II I :

40

【化 5】



[式中、

R² は水素であり、そして、

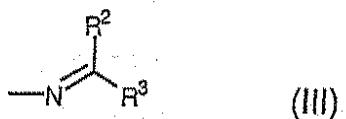
R³ は、メチル、ピリジル、または場合により 1 つ以上のハロ、ハロアルキルもしくはニトロで置換されたフェニルである]

によって示される、第 1 の態様の第 1 の実施態様に記載の式 I の化合物を提供する。 50

【0010】

本発明の第1の態様の別の実施態様によれば、Bは式III：

【化6】



[式中、

R²は、水素またはメチルであり；そして、

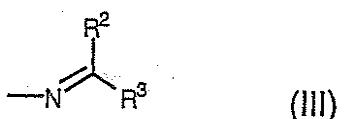
R³は、メチル、または1つ以上のハロ、ハロアルキルもしくはニトロで置換されたフェニルである]

によって示される、第1の態様の第1の実施態様に記載の式Iの化合物を提供する。

【0011】

本発明の第1の態様の別の実施態様によれば、Bは式III：

【化7】



[式中、

R²は、水素またはメチルであり；そして、

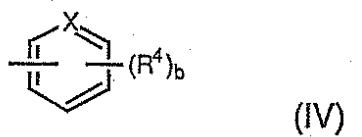
R³は、メチル、または1つ以上のハロ、ハロアルキルもしくはニトロで置換されたフェニルである]

によって示される、第1の態様の第1の実施態様に記載の式Iの化合物を提供する。

【0012】

本発明の第1の態様の別の実施態様によれば、Bは式IV：

【化8】



[式中、

Xは、CHであり；

R⁴は、ハロであり；そして、

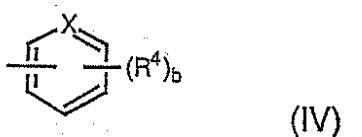
bは、1である]

によって示される、第1の態様の第1の実施態様に記載の式Iの化合物を提供する。

【0013】

本発明の第1の態様の別の実施態様によれば、Bは式IV：

【化9】



[式中、

Xは、窒素であり；そして、

bは、0である]

によって示される、第1の態様の第1の実施態様に記載の式Iの化合物を提供する。

【0014】

本発明の第1の態様の別の実施態様によれば、Bは式V：

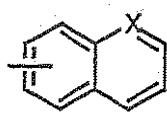
10

20

30

40

【化10】



(V)

[式中、

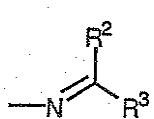
Xは、窒素である]

によって示される、第1の態様の第1の実施態様に記載の式Iの化合物を提供する。

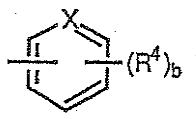
【0015】

本発明の第2の態様の様々な実施態様によれば、式III、式IVまたは式V:

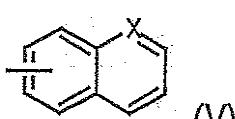
【化11】



(III),



(IV), または



(V)

[式中、

R²は、水素またはメチルであり；R³は、C₁~₄アルキル、ピリジル、または場合により1つ以上のハロ、ハロアルキルもしくはニトロで置換されたフェニルであり；

Xは、CHまたは窒素であり；

R⁴は、C₁~₄の分枝もしくは直鎖の脂肪族炭化水素、C₁~₄アルコキシ、ハロ、ハロアルキルまたはアミノであり；そして、

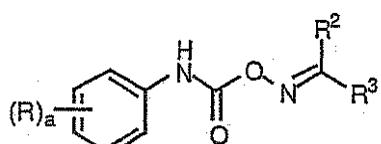
bは、0~3である]

の化合物を提供する。

【0016】

本発明の第2の態様の様々な実施態様によれば、式VI:

【化12】



(VI)

[式中、

aは、1であり；

Rは、C₁~₁₂アルコキシであり；R²は、水素またはメチルであり；そして、R³は、メチル、ピリジル、または場合により1つ以上のハロ、ハロアルキルもしくはニトロで置換されたフェニルである]

の化合物、またはその医薬的に許容し得る塩もしくは溶媒和物を提供する。

【0017】

本発明の第2の態様の別の実施態様によれば、R²は水素であり、そしてR³は場合により1つ以上のハロ、ハロアルキルまたはニトロで置換されたフェニルである、第2の態様の第1の実施態様に記載の式VIの化合物を提供する。

【0018】

本発明の第2の態様の別の実施態様によれば、R²はメチルであり、そしてR³はメチルである、第2の態様の第1の実施態様に記載の式VIの化合物を提供する。

【0019】

本発明の第2の態様の別の実施態様によれば、第2の態様の第1の実施態様に記載の式VIの化合物を提供し、このものは、

ピリジン-3-カルバルデヒド、O-[(4-ウンデシルオキシ-フェニル)アミノ]カ

ルボニル]オキシム；

ピリジン-3-カルバルデヒド，O-[[[(4-ノニルオキシ-フェニル)アミノ]カルボニル]オキシム；

4-フルオロベンズアルデヒド，O-[[[(4-デシルオキシ-フェニル)アミノ]カルボニル]オキシム；

4-フルオロベンズアルデヒド，O-[[[(4-オクチルオキシ-フェニル)アミノ]カルボニル]オキシム；

ベンズアルデヒド，O-[[[(4-ノニルオキシ-フェニル)アミノ]カルボニル]オキシム；

4-フルオロベンズアルデヒド，O-[[[(4-ノニルオキシ-フェニル)アミノ]カルボニル]オキシム； 10

3,4-ジフルオロベンズアルデヒド，O-[[[(4-ノニルオキシ-フェニル)アミノ]カルボニル]オキシム；

2,6-ジフルオロベンズアルデヒド，O-[[[(4-ノニルオキシ-フェニル)アミノ]カルボニル]オキシム；

2,4-ジフルオロベンズアルデヒド，O-[[[(4-ノニルオキシ-フェニル)アミノ]カルボニル]オキシム；

3-フルオロベンズアルデヒド，O-[[[(4-ノニルオキシ-フェニル)アミノ]カルボニル]オキシム；

ピリジン-3-カルバルデヒド，O-[[[(4-ノニルオキシ-フェニル)アミノ]カルボニル]オキシム； 20

ベンズアルデヒド，O-[[[(4-デシルオキシ-フェニル)アミノ]カルボニル]オキシム；

ピリジン-3-カルバルデヒド，O-[[[(4-デシルオキシ-フェニル)アミノ]カルボニル]オキシム；

ピリジン-3-カルバルデヒド，O-[[[(4-ドデシルオキシ-フェニル)アミノ]カルボニル]オキシム；

ベンズアルデヒド，O-[[[(4-オクチルオキシ-フェニル)アミノ]カルボニル]オキシム；

2,3-ジフルオロベンズアルデヒド，O-[[[(4-ノニルオキシ-フェニル)アミノ]カルボニル]オキシム； 30

ベンズアルデヒド，O-[[[(4-ウンデシルオキシ-フェニル)アミノ]カルボニル]オキシム；

2,4,5-トリフルオロベンズアルデヒド，O-[[[(4-ノニルオキシ-フェニル)アミノ]カルボニル]オキシム；

4-フルオロベンズアルデヒド，O-[[[(4-フェノキシフェニル)アミノ]カルボニル]オキシム；

ベンズアルデヒド，O-[[[(4-ウンデシルオキシ-フェニル)アミノ]カルボニル]オキシム；

4-トリフルオロメチル-ベンズアルデヒド，O-[[[(4-ノニルオキシ-フェニル)アミノ]カルボニル]オキシム； 40

ベンズアルデヒド，O-[[[(4-フェノキシフェニル)アミノ]カルボニル]オキシム；

ピリジン-3-カルバルデヒド，O-[[[(4-ヘプチルオキシ-フェニル)アミノ]カルボニル]オキシム；

ベンズアルデヒド，O-[[[(4-(2-フェニルエトキシ)フェニル)アミノ]カルボニル]オキシム；

2-フルオロ-3-トリフルオロメチル-ベンズアルデヒド，O-[[[(4-ノニルオキシ-フェニル)アミノ]カルボニル]オキシム；

(4-ウンデシルオキシ-フェニル)-カルバミン酸フェニルエステル；

プロパン-2-オン，O-[[[(4-ヘプチルオキシ-フェニル)アミノ]カルボニル]オキ 50

シム；

プロパン-2-オン，O-[[[(4-ノニルオキシ-フェニル)アミノ]カルボニル]オキシム；

ベンズアルデヒド，O-[[[4-(フェニルメトキシ)フェニル]アミノ]カルボニル]オキシム；

4-フルオロベンズアルデヒド，O-[[[4-2-(フェニルエトキシ)フェニル]アミノ]カルボニル]オキシム；

2-フルオロ-5-トリフルオロメチル-ベンズアルデヒド，O-[[[(4-ノニルオキシ-フェニル)アミノ]カルボニル]オキシム；

4-フルオロベンズアルデヒド，O-[[[4-(フェニルメトキシ)フェニル]アミノ]カルボニル]オキシム；

3-ピリジンカルバルデヒド，O-[[[(3-フェノキシフェニル)アミノ]カルボニル]オキシム；

4-フルオロベンズアルデヒド，O-[[[4-(3-フェニルプロポキシ)フェニル]アミノ]カルボニル]オキシム；

ベンズアルデヒド，O-[[[(3-フェノキシフェニル)アミノ]カルボニル]オキシム；

4-フルオロベンズアルデヒド，O-[[[(4-ペンチルオキシ-フェニル)アミノ]カルボニル]オキシム；

4-フルオロベンズアルデヒド，O-[[[(4-ブトキシ-フェニル)アミノ]カルボニル]オキシム；

ピリジン-3-カルバルデヒド，O-[[[(4-ヘプチルオキシフェニル)アミノ]カルボニル]オキシム；

3-ピリジンカルバルデヒド，O-[[[(4-フェノキシフェニル)アミノ]カルボニル]オキシム；

ベンズアルデヒド，O-[[[4-(3-フェニルプロポキシ)フェニル]アミノ]カルボニル]オキシム；

4-フルオロベンズアルデヒド，O-[[[(4-ペンチルオキシ-フェニル)アミノ]カルボニル]オキシム；

4-フルオロベンズアルデヒド，O-[[[(4-ドデシルオキシ-フェニル)アミノ]カルボニル]オキシム；

プロパン-2-オン，O-[[[(4-ドデシルオキシ-フェニル)アミノ]カルボニル]オキシム；

ベンズアルデヒド，O-[[[(4-ドデシルオキシ-フェニル)アミノ]カルボニル]オキシム；

ベンズアルデヒド，O-[[[(4-ペンチルオキシ-フェニル)アミノ]カルボニル]オキシム；

2,4-ジフルオロベンズアルデヒド，ベンズアルデヒド，O-[[[(4-ノナノイルアミノ-フェニル)アミノ]カルボニル]オキシム；

4-フルオロベンズアルデヒド，O-[[[(4-ヘプチルオキシ-フェニル)アミノ]カルボニル]オキシム；

ベンズアルデヒド，O-[[[(4-ペンチルオキシ-フェニル)アミノ]カルボニル]オキシム；

プロパン-2-オン，O-[[[(4-ウンデシルオキシ-フェニル)アミノ]カルボニル]オキシム；

プロパン-2-オン，O-[[[(4-ドデシルオキシ-フェニル)アミノ]カルボニル]オキシム；

ピリジン-3-カルバルデヒド，O-[[[(4-ペンチルオキシ-フェニル)アミノ]カルボニル]オキシム；

ベンズアルデヒド，O-[[[(4-プロポキシ-フェニル)アミノ]カルボニル]オキシム；

ベンズアルデヒド，O-[[[(4-ヘプチルオキシ-フェニル)アミノ]カルボニル]オキシム；

10

20

30

40

50

△；

ベンズアルデヒド、O - [[(4 - プトキシ - フェニル)アミノ]カルボニル]オキシム；
ベンズアルデヒド、O - [[(4 - ヘキシリオキシ - フェニル)アミノ]カルボニル]オキシム；

プロパン - 2 - オン、O - [[(4 - ヘプチルオキシ - フェニル)アミノ]カルボニル]オキシム；

ピリジン - 3 - カルバルデヒド、O - [[(4 - ヘキシリオキシ - フェニル)アミノ]カルボニル]オキシム；および、

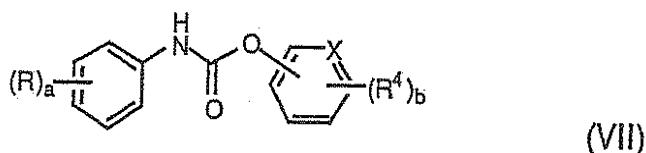
ピリジン - 3 - カルバルデヒド、O - [[(4 - プトキシ - フェニル)アミノ]カルボニル]オキシム
10

からなる群から選ばれる要素である。

【0020】

本発明の第3の態様の様々な実施態様によれば、式VII：

【化13】



[式中、

aは、1であり；

Rは、C₁～₁₂アルコキシであり；

R⁴は、ハロであり；

Xは、CHまたは窒素であり；そして、

bは、0～2であり；

但し、Xは窒素である場合には、bは0である]

によって示される化合物、またはその医薬的に許容し得る塩もしくは溶媒和物を提供する。
。

【0021】

本発明の第3の態様の別の実施態様によれば、XはCHであって、このものは、

(4 - ウンデシリオキシ - フェニル) - カルバミン酸フェニルエステル；

(4 - デシリオキシ - フェニル) - カルバミン酸フェニルエステル；

(4 - ドデシリオキシ - フェニル) - カルバミン酸フェニルエステル；

(4 - オクチルオキシ - フェニル) - カルバミン酸2 - フルオロ - フェニルエステル；

(4 - オクチルオキシ - フェニル) - カルバミン酸フェニルエステル；

(4 - ヘプチルオキシ - フェニル) - カルバミン酸フェニルエステル；および

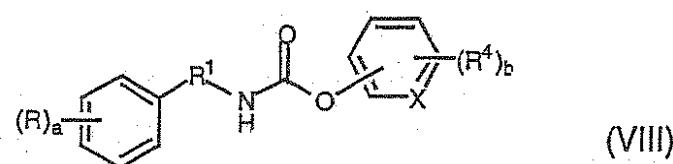
(4 - デシリオキシ - フェニル) - カルバミン酸2 - フルオロ - フェニルエステル、

からなる群から選ばれる要素である、第3の態様の第1の実施態様に記載の式VIIの化合物を提供する。

【0022】

本発明の第4の態様の様々な実施態様によれば、式VIII：

【化14】



[式中、

aは、1であり；

Rは、C₁～₁₂アルコキシであり；

10

20

30

40

50

R^1 は、 $C_1 \sim C_3$ の分枝または直鎖の脂肪族炭化水素であり；
 R^4 は、フェニル、 $C_1 \sim C_3$ アルコキシまたはハロであり；
 X は、 C_H または窒素であり；そして、
 b は、2である】

の化合物、またはその医薬的に許容し得る塩もしくは溶媒和物を提供する。

【0023】

本発明の第4の態様の別の実施態様によれば、 X は C_H であって、このものは、
 $(4\text{-ブトキシ}\text{-ベンジル})\text{-カルバミン酸}4\text{-フルオロ}\text{-フェニルエステル}$ ；
 $\text{ピリジン}\text{-3-カルバルデヒド}, O\text{-}[(4\text{-ブトキシ}\text{-ベンジル)アミノ}]カルボニル]$
 オキシム ；

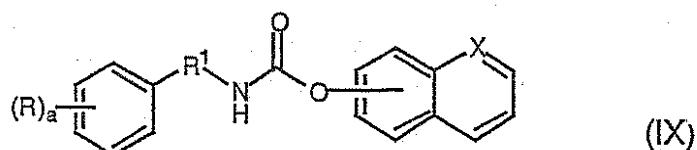
$(4\text{-ブトキシ}\text{-ベンジル})\text{-カルバミン酸フェニルエステル}$ ；
 $[1\text{-}(4\text{-ブトキシ}\text{-フェニル})\text{-プロピル}]\text{-カルバミン酸}2\text{-フルオロ}\text{-フェニルエス}$
 テル ；
 $(4\text{-ブトキシ}\text{-ベンジル})\text{-カルバミン酸}2, 4\text{-ジフルオロ}\text{-フェニルエステル}$ ；
 $(4\text{-ブトキシ}\text{-ベンジル})\text{-カルバミン酸}4\text{-メトキシ}\text{-フェニルエステル}$ ；
 $[1\text{-}(4\text{-ブトキシ}\text{-フェニル})\text{-プロピル}]\text{-カルバミン酸}4\text{-フルオロ}\text{-フェニルエス}$
 テル ；

$(4\text{-ブトキシ}\text{-ベンジル})\text{-カルバミン酸}2\text{-フルオロ}\text{-フェニルエステル}$ ；および
 $(4\text{-ブトキシ}\text{-ベンジル})\text{-カルバミン酸}3\text{-クロロ}\text{-フェニルエステル}$ ；
 からなる群から選ばれる要素である、第4の態様の第1の実施態様に記載の式VIIIの
 化合物を提供する。

【0024】

本発明の第5の態様の様々な実施態様によれば、式IX：

【化15】



【式中、

a は、1 であり；
 R は、 $C_1 \sim C_2$ アルコキシであり；
 R^1 は、 $C_1 \sim C_3$ の分枝または直鎖の脂肪族炭化水素であり；そして、
 X は、 C_H または窒素である】

の化合物、またはその医薬的に許容し得る塩もしくは溶媒和物を提供する。

【0025】

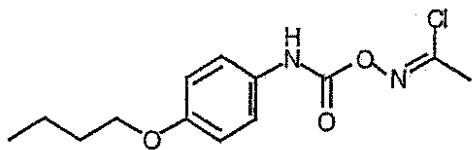
本発明の第5の態様の別の実施態様によれば、 X は C_H であって、このものは、
 $(4\text{-ブトキシ}\text{-ベンジル})\text{-カルバミン酸キノリン}-6\text{-イルエステル}$ ；
 $(4\text{-ブトキシ}\text{-ベンジル})\text{-カルバミン酸ナフタレン}-2\text{-イルエステル}$ ；
 $[1\text{-}(4\text{-ブトキシ}\text{-フェニル})\text{-プロピル}]\text{-カルバミン酸キノリン}-6\text{-イルエス}$
 テル ；および

$(4\text{-ブトキシ}\text{-ベンジル})\text{-カルバミン酸ナフタレン}-1\text{-イルエステル}$
 からなる群から選ばれる要素である、第5の態様の第1の実施態様に記載の式IXの化合物を提供する。

【0026】

本発明の第6の態様の様々な実施態様によれば、哺乳動物における脂肪酸アミド加水分解酵素を阻害することによって病気または障害を処置する方法であって、該哺乳動物に治療学的に有効な量の式Iの化合物または構造：

【化16】



を有する化合物を投与することを含む、該方法を提供する。

【0027】

本発明の第7の態様の様々な実施態様によれば、哺乳動物における脂肪酸アミド加水分解酵素を阻害することによって病気または障害を処置する方法であって、該哺乳動物に治療学的に有効な量の式Iの化合物を投与することを含む、該方法を提供する。10

【0028】

本発明の第8の態様の様々な実施態様によれば、哺乳動物における神経因性疼痛を処置する方法であって、該哺乳動物に治療学的に有効な量の式Iの化合物を投与することを含む、該方法を提供する。

【0029】

本発明の第9の態様の様々な実施態様によれば、哺乳動物における急性痛を処置する方法であって、該哺乳動物に治療学的に有効な量の式Iの化合物を投与することを含む、該方法を提供する。

【0030】

本発明の第10の態様の様々な実施態様によれば、哺乳動物における慢性痛を処置する方法であって、該哺乳動物に治療学的に有効な量の式Iの化合物を投与することを含む、該方法を提供する。20

【0031】

本発明の第11の態様の様々な実施態様によれば、哺乳動物における嘔吐を処置する方法であって、該哺乳動物に治療学的に有効な量の式Iの化合物を投与することを含む、該方法を提供する。

【0032】

本発明の第12の態様の様々な実施態様によれば、哺乳動物における不安症を処置する方法であって、該哺乳動物に治療学的に有効な量の式Iの化合物を投与することを含む、該方法を提供する。30

【0033】

本発明の第13の態様の様々な実施態様によれば、哺乳動物における摂食行動を改変する方法であって、該哺乳動物に治療学的に有効な量の式Iの化合物を投与することを含む、該方法を提供する。

【0034】

本発明の第14の態様の様々な実施態様によれば、哺乳動物における運動障害を処置する方法であって、該哺乳動物に治療学的に有効な量の式Iの化合物を投与することを含む、該方法を提供する。

【0035】

本発明の第15の態様の様々な実施態様によれば、哺乳動物における縁内障を処置する方法であって、該哺乳動物に治療学的に有効な量の式Iの化合物を投与することを含む、該方法を提供する。40

【0036】

本発明の第16の態様の様々な実施態様によれば、哺乳動物における脳損傷を処置する方法であって、該哺乳動物に治療学的に有効な量の式Iの化合物を投与することを含む、該方法を提供する。

【0037】

本発明の第17の態様の様々な実施態様によれば、哺乳動物における循環器病を処置する方法であって、該哺乳動物に治療学的に有効な量の式Iの化合物を投与することを含む50

、該方法を提供する。

【0038】

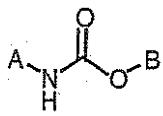
本発明の第18の態様の様々な実施態様によれば、脂肪酸アミド加水分解酵素の阻害を必要とする病気または障害を処置するための医薬組成物であって、治療学的に有効な量の式Iの化合物、および医薬的に許容し得る担体、アジュバントまたは希釈物を含有する、該医薬組成物を提供する。

【0039】

(発明の詳細な記載)

本発明は、新規な式I:

【化17】



(I)

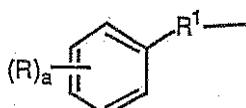
10

の化合物群、並びにその医薬的に許容し得る塩および溶媒和物を提供する。

上記式中、

Aは、ジベンゾフラニル、ジベンゾチエニル、ナフチル、インドリル、フルオレニル、またはカルバゾリルであるか、あるいは式II:

【化18】



(II)

20

[式中、

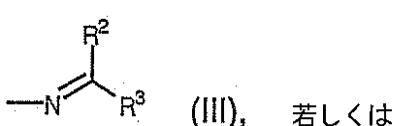
aは、1または2であり;

Rは、場合によりフェニル、ピリジルもしくはモルホリニルで置換されたC_{1~16}アルコキシ;場合によりC_{1~4}アルキルで置換されたフェニル;フェノキシ;フェニル-C_{1~4}アルキルオキシ-;ピリジルオキシ;ピリジル-C_{1~4}アルキルオキシ-;-N(H)-C(O)-C_{1~16}アルキル;または-C(O)-N(H)-C_{1~16}アルキルであり;

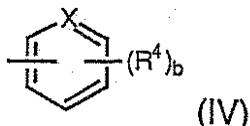
R¹は、結合、またはC_{1~3}の分枝もしくは直鎖の脂肪族炭化水素である]によって示され、そして、

Bは、C_{1~4}アルキル、インドリル、ベンゾフラニル、ベンゾチエニル、ジベンゾフラニル、ジベンゾチエニル、フルオレニル、カルバゾリル、ナフチル、キノリニルまたはイソキノリニル(各々は場合により、C_{1~4}の分枝もしくは直鎖の脂肪族炭化水素、C_{1~4}アルコキシ、ハロ、ハロアルキル、ニトロおよび(C_{1~3}アルキル)_{0~2}アミノ-からなる群から選ばれる、1つ以上の同じかまたは異なる置換基で置換される)であるか、あるいは式IIIまたは式IV:

【化19】



(III), 若しくは



(IV)

40

[式中、

R²は、水素またはメチルであり;

R³は、C_{1~4}アルキル、ピリジル、または場合によりハロ、C_{1~4}ハロアルキルおよびニトロからなる群から選ばれる1つ以上の同じかもしくは異なる置換基で置換されたフェニルであり;

50

X は、 C H または窒素であり；

R⁴ は、 C₁ ~ ₄ の分枝もしくは直鎖の脂肪族炭化水素、 C₁ ~ ₄ アルコキシ、ハロ、ハロアルキル、ニトロまたはアミノであり；そして、

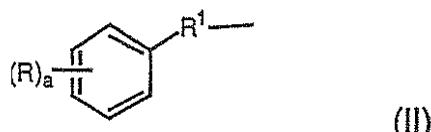
b は、 0 ~ 3 である】

によって示される。

【0040】

A は、式 II :

【化20】



10

【式中、

a は、 1 であり；

R は、 C₁ ~ ₁₂ アルコキシ；フェノキシ；ピリジルオキシ；または、場合により C₁ ~ ₁₆ アルキルで置換されたアミドであり；そして、

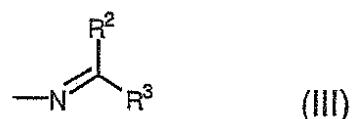
R¹ は、結合である】

によって示されることが好ましい。

【0041】

B が、式 III :

【化21】



20

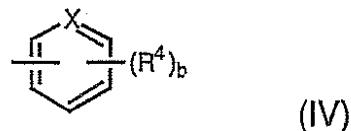
によって示される場合には、 R² は、水素またはメチルであることが好ましく；そして、

R³ は、メチル、または場合により 1 つ以上のハロ、ハロアルキルもしくはニトロで置換されたフェニルであることが好ましい。

【0042】

B が、式 IV :

【化22】



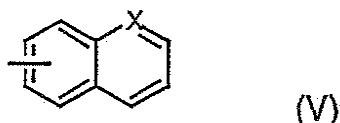
30

によって示される場合には、 X は、 C H であることが好ましく； R⁴ は、ハロであることが好ましく；そして、 b は、 1 である。しかしながら、 X が窒素である場合には、 b は 0 であることが好ましい。

【0043】

B が式 V :

【化23】



40

によって示される場合には、 X は、窒素であることが好ましい。

【0044】

本明細書中に記載の本発明の記載は、化学結合の規則および原理と一致させるべきである。例えば、分子が場合により置換されており、そして該置換が置換される分子からの水

50

素原子の除去を必要とする場合には、該分子に関する記載は、該水素原子を持つかまたは持たない分子を含むと読むべきである。別の例として、変量がある分子または原子であると定義されており、そしてこのものが更に0またはいくつかの整数の値を有すると定義されている場合には、該分子と結合する結合は、該変量が0に等しい事象では適当に排除されるべきである。

【0045】

別の実施態様または態様から従属する実施態様または態様は、それが従属する実施態様または態様から異なる値および条件を有する変量のみを記載するであろう。例えば、従属態様が「フェニルまたはピリジル」(ここで、該フェニルおよびピリジルは、「場合により置換される」ものとして従属実施態様において記載される)である変量を記載する場合には、該従属実施態様のフェニルおよびピリジルはまた場合により置換される。

【0046】

特に特定の記載を具体的に記載しない限り、本発明は、いずれかのおよび全ての可能な立体異性体、幾何異性体、ジアステレオマー、エナンチオマー、アノマーおよび光学異性体を含み得ると理解されるべきである。より具体的には、式(I)の化合物のオキシム部分(すなわち、N=C)と結合する基は、トランソイド(transoid)またはシソイド(cisoid)立体配置を仮定し得る。

【0047】

本明細書中で使用する「ハロ」または「ハロゲン」とは、フルオロ、クロロ、ブロモおよびヨードを含む。

【0048】

本明細書中で使用する「アルキル」または「アルキレン」とは、直鎖または分枝の立体配置を含む。

【0049】

本発明の化合物は、医薬的に許容し得る塩の形態で存在し得る。該塩は、無機酸(例えば、塩酸および硫酸)、および有機酸(例えば、酢酸、クエン酸、メタンスルホン酸、トルエンスルホン酸、酒石酸およびリンゴ酸)との付加塩を含む。更に、本発明の化合物が酸性基を含む場合には、該酸性基はアルカリ金属塩(例えば、カリウム塩およびナトリウム塩)；アルカリ土類金属塩(例えば、マグネシウム塩およびカルシウム塩)；および、有機塩基との塩(例えば、トリエチルアンモニウム塩およびアルギニン塩)、の形態で存在し得る。本発明の化合物は、水和または非水和であり得る。

【0050】

本発明の化合物は、経口剤形(例えば、錠剤、カプセル剤(このものの各々は、徐放性またはタイムリリースの製剤を含む)、丸剤、散剤、顆粒剤、エリキシル剤、チンキ剤、懸濁剤、シロップ剤および乳剤)で投与することができる。本発明の化合物はまた、医薬分野における当業者にとってよく知られる全ての剤形を用いて、静脈内、腹腔内、皮下、または筋肉内で投与することもできる。該化合物は単独で投与することができるが、しかし、通常は、投与の選択経路および標準的な薬務に基づいて選ばれる医薬的な担体と一緒に投与される。本発明の化合物はまた、適当な鼻腔内ビヒクリの局所使用による鼻腔内形態で、または経皮パッチを用いる経皮経路によって、投与することもできる。本発明の化合物を経皮投与する場合には、該投与は、投与計画の間連続的である。

【0051】

本発明の化合物の該用量および投与計画、並びにスケジュールは、各々の場合で健全な専門的判断を用いて、およびレシピエントの年齢、体重および状況、投与の経路、並びに疾患状態の性質および大きさを考慮して、注意深く調節されなければならない。優良臨床試験基準(good clinical practice)によれば、本発明の化合物を、いずれの有害なまたは厄介な副作用を与えずに有効な有利効果を与えるであろう濃度レベルで投与することが好みしい。

【0052】

本発明の化合物は、以下に提示する記載に従って製造することができる。特に断らなけ

10

20

30

40

50

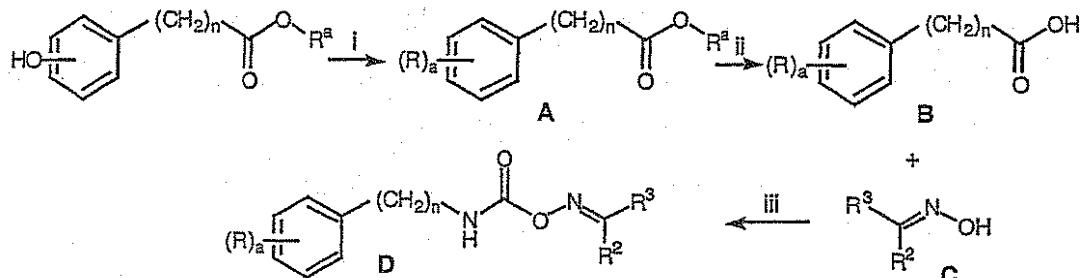
れば、以下の反応式中に提示する変量は、式(I)の化合物の記載に従って定義される。

【0053】

(実験)

【化24】

反応式1:



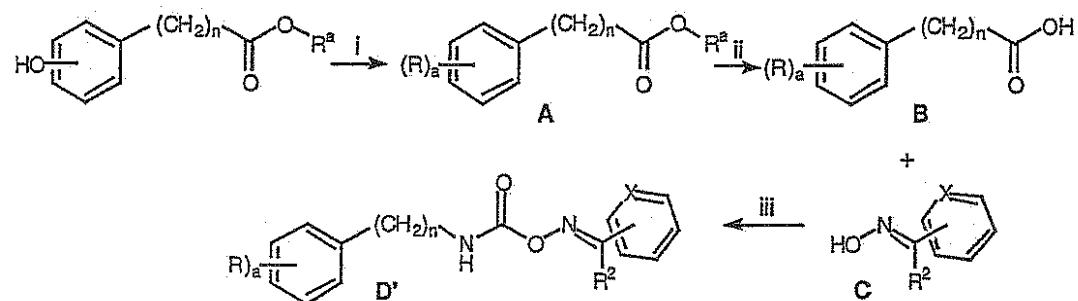
10

反応式1の反応条件: (i) R - ハライド、NaH、DMF、室温; (ii) NaOH、EtOH、室温; (iii) (a) $\text{N}_3\text{P}(\text{O})(\text{OPh})_2$ 、Et₃N、トルエン、105; (b) 80でオキシムCの添加; nは0~3であり; そして、R、R²、R³およびBは上で定義する通りである。

【化25】

20

反応式1A:

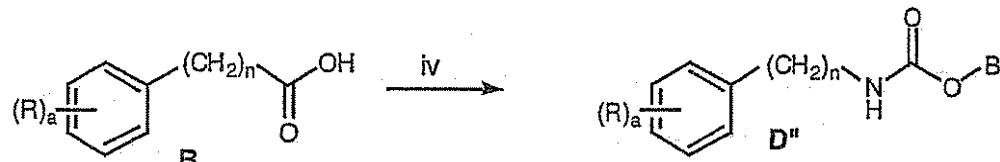


30

反応式1Aの反応条件: (i) R - ハライド、NaH、DMF、室温; (ii) NaOH、EtOH、室温; (iii) (a) $\text{N}_3\text{P}(\text{O})(\text{OPh})_2$ 、Et₃N、トルエン、室温、その後90分間還流; (b) 室温でオキシムCの添加、1時間攪拌、85まで加熱; nは0~3であり; そして、RおよびR²は上で定義する通りである。

【化26】

反応式1B:



40

反応式1Bの反応条件: (iv) $\text{N}_3\text{P}(\text{O})(\text{OPh})_2$ 、Et₃N、トルエン、105; (b) 80でB-OH; nは0~3であり; そして、Bは上で定義する通りである。

【0054】

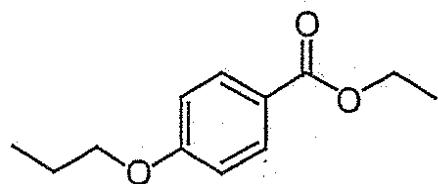
以下の中間体1~39は、反応式1、1Aおよび1Bに従って実施例1~124を製造するのに使用することができる。

【0055】

50

中間体 1

【化 2 7】



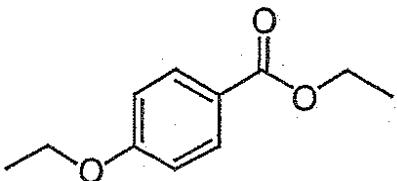
4 - プロポキシ - 安息香酸エチルエステル：(反応式 1、化合物 A)

4 - ヒドロキシ安息香酸エチル (2.0 g, 12 mmol) およびプロモプロパン (4.0 g, 32.8 mmol) の DMF (50 mL) 溶液に、NaH (鉱油中 60%, 0.80 g, 20.8 mmol) を加えた、得られた懸濁液を室温で 1.0 時間攪拌した。該混合物を酢酸エチル (EtOAc) (300 mL) を用いて希釈し、水洗し、次いで Na₂SO₄ を用いて乾燥した。ろ過および真空下で濃縮後に、該残渣をフラッシュクロマトグラフィー (SiO₂ : EtOAc / ヘキサン) によって精製した。黄色油状物の本化合物 (2.26 g, 10.9 mmol, 91% 収率) を得た。¹H NMR (DMSO-d₆) δ 7.89 (d, 2H, J = 8.7 Hz), 7.00 (d, 2H, J = 9.0 Hz), 4.24 (q, 2H, J = 6.9 Hz), 3.98 (t, 2H, J = 6.6 Hz), 1.72 (m, 2H), 1.29 (t, 3H, J = 6.6 Hz), 0.97 (t, 3H, J = 7.2 Hz); 元素分析 (C₁₂H₁₆O₃ · 0.47 C₆H₁₄ として計算) 計算値 : C, 71.54; H, 9.14; N, 0.00。実測値 : C, 71.57; H, 8.78, N, 0.00; 質量分析 : 209.04 (M⁺)。

【0056】

中間体 2

【化 2 8】



30

4 - エトキシ - 安息香酸エチルエステル：(反応式 1、化合物 A)

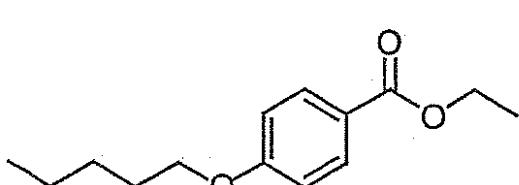
上記実施例に記載する通り製造する。¹H NMR (DMSO-d₆) δ 7.89 (d, 2H, J = 9.0 Hz), 7.00 (d, 2H, J = 9.0 Hz), 4.24 (q, 2H, J = 6.9 Hz), 4.08 (q, 2H, J = 6.9 Hz), 1.31 (m, 6H); 元素分析 (C₁₁H₁₄O₃ · 0.47 C₆H₁₄ として計算) 計算値 : C, 70.71; H, 8.83; N, 0.00。実測値 : C, 71.10; H, 8.43, N, 0.00; 質量分析 : 194.93 (M⁺)。

【0057】

中間体 3

【化 2 9】

40



4 - ペンチルオキシ安息香酸エチルエステル：(反応式 1、化合物 A)

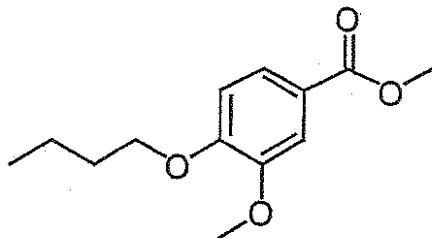
上記実施例に記載する通り製造する。¹H NMR (DMSO-d₆) δ 7.89 (d, 2H, J = 8.7 Hz), 7.00 (d, 2H, J = 9.0 Hz), 4.24 (q, 2H, J = 6.9 Hz), 4.01 (t, 2H, J = 6.6 Hz), 1.72 (m, 2H), 1.29 (m, 7H, J = 6.6 Hz), 0.97 (t, 3H, J = 7.2 Hz); 元素分析 (C₁ 50

$\text{C}_6\text{H}_{14}\text{O}_3 \cdot \text{O} \cdot \text{C}_6\text{H}_{14}$ として計算) 計算値: C, 72.63; H, 9.46; N, 0.0
0。実測値: C, 72.69; H, 9.12, N, 0.00; 質量分析: 237.11 (MH^+)。

【0058】

中間体4

【化30】



10

4-ブトキシ-3-メトキシ-安息香酸メチルエステル: (反応式1、化合物A)

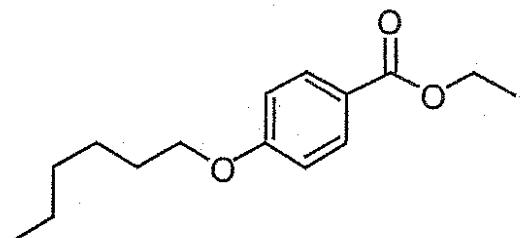
上記実施例に記載する通り製造する。 ^1H NMR (DMSO- d_6) 7.57 (dd, 1H, $J = 8.4, 1.8$ Hz), 7.43 (d, 1H, $J = 1.8$ Hz), 7.06 (d, 1H, $J = 8.4$ Hz), 4.02 (q, 2H, $J = 6.6$ Hz), 3.82 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 1.72 (m, 2H), 1.44 (m, 2H), 0.92 (t, 3H, $J = 7.5$ Hz); 質量分析: 239.21 (MH^+)。

【0059】

中間体5

20

【化31】



4-ヘキシリオキシ-安息香酸エチルエステル: (反応式1、化合物A)

30

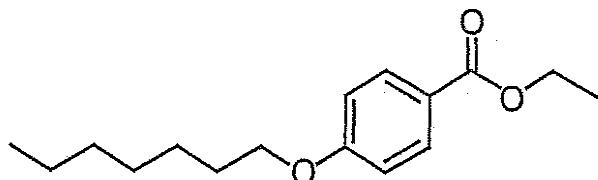
上記実施例に記載する通り製造する。 ^1H NMR (DMSO- d_6) 7.89 (d, 2H, $J = 8.7$ Hz), 7.00 (d, 2H, $J = 9.0$ Hz), 4.26 (q, 2H, $J = 6.9$ Hz), 4.01 (t, 2H, $J = 6.6$ Hz), 1.72 (m, 2H), 1.29 (m, 9H), 0.89 (t, 3H, $J = 7.2$ Hz); 質量分析: 251 (MH^+)。

【0060】

中間体6

40

【化32】



4-ヘプチリオキシ-安息香酸エチルエステル: (反応式1、化合物A)

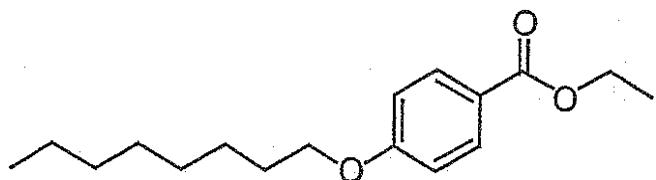
上記実施例に記載する通り製造する。 ^1H NMR (DMSO- d_6) 7.89 (d, 2H, $J = 8.7$ Hz), 7.00 (d, 2H, $J = 9.0$ Hz), 4.26 (q, 2H, $J = 6.9$ Hz), 4.01 (t, 2H, $J = 6.6$ Hz), 1.72 (m, 2H), 1.29 (m, 11H), 0.85 (t, 3H, $J = 7.2$ Hz); 質量分析: 265 (MH^+)。

【0061】

中間体7

50

【化33】

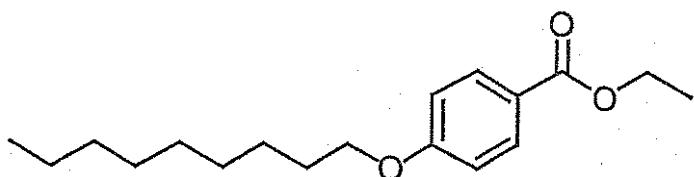
4 - オクチルオキシ - 安息香酸エチルエステル：(反応式1、化合物A)

上記実施例に記載する通り製造する。¹H NMR (DMSO-d₆) 7.89 (d, 2H, J = 8.7 Hz), 7.00 (d, 2H, J = 9.0 Hz), 4.26 (q, 2H, J = 6.9 Hz), 4.01 (t, 2H, J = 6.6 Hz), 1.72 (m, 2H), 1.29 (m, 13H), 0.84 (t, 3H, J = 7.2 Hz); 質量分析：279.36 (M H⁺)。

【0062】

中間体8

【化34】

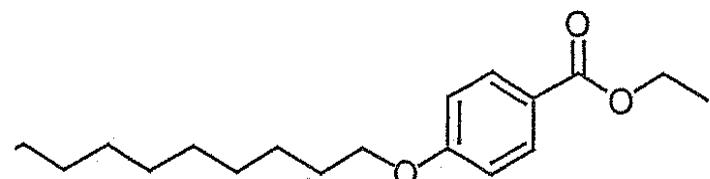
4 - ノニルオキシ - 安息香酸エチルエステル：(反応式1、化合物A)

上記実施例に記載する通り製造する。¹H NMR (DMSO-d₆) 7.89 (d, 2H, J = 8.7 Hz), 7.00 (d, 2H, J = 9.0 Hz), 4.26 (q, 2H, J = 6.9 Hz), 4.01 (t, 2H, J = 6.6 Hz), 1.72 (m, 2H), 1.29 (m, 15H), 0.84 (t, 3H, J = 7.2 Hz); 質量分析：293.32 (M H⁺)。

【0063】

中間体9

【化35】

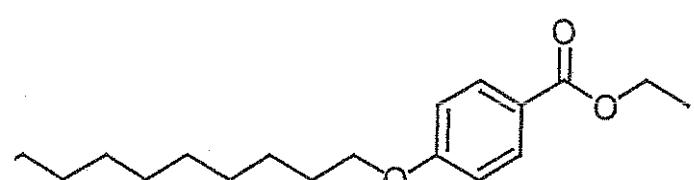
4 - デシルオキシ - 安息香酸エチルエステル：(反応式1、化合物A)

上記実施例に記載する通り製造する。¹H NMR (DMSO-d₆) 7.89 (d, 2H, J = 8.7 Hz), 7.00 (d, 2H, J = 9.0 Hz), 4.26 (q, 2H, J = 6.9 Hz), 4.01 (t, 2H, J = 6.6 Hz), 1.72 (m, 2H), 1.29 (m, 17H), 0.83 (t, 3H, J = 7.2 Hz); 質量分析：307.27 (M H⁺)。

【0064】

中間体10

【化36】

4 - ウンデシルオキシ - 安息香酸エチルエステル：(反応式1、化合物A)

10

20

30

40

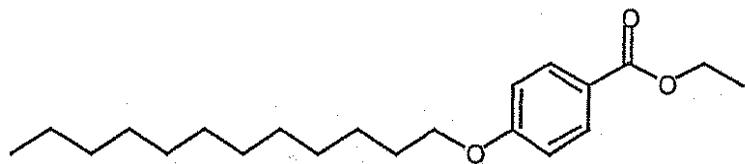
50

上記実施例に記載の通り製造する。¹H NMR (DMSO-d₆) 7.89 (d, 2H, J = 8.7 Hz), 7.00 (d, 2H, J = 9.0 Hz), 4.26 (q, 2H, J = 6.9 Hz), 4.01 (t, 2H, J = 6.6 Hz), 1.72 (m, 2H), 1.29 (m, 19H), 0.83 (t, 3H, J = 7.2 Hz); 質量分析: 321.28 (M H⁺)。

【0065】

中間体11

【化37】



10

4 - ドデシルオキシ - 安息香酸エチルエステル: (反応式1、化合物A)

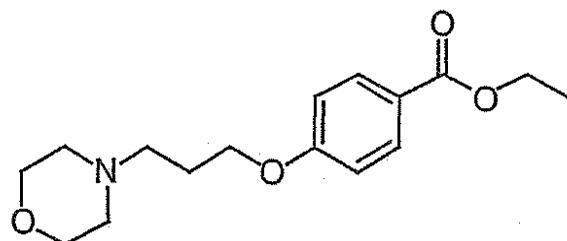
上記実施例に記載の通り製造する。¹H NMR (DMSO-d₆) 7.89 (d, 2H, J = 8.7 Hz), 7.00 (d, 2H, J = 9.0 Hz), 4.26 (q, 2H, J = 6.9 Hz), 4.01 (t, 2H, J = 6.6 Hz), 1.72 (m, 2H), 1.29 (m, 21H), 0.83 (t, 3H, J = 6.6 Hz); 質量分析: 335.29 (M H⁺)。

【0066】

中間体12

20

【化38】

4 - (3 - モルホリン - 4 - イル - プロポキシ) - 安息香酸エチルエステル: (反応式1、化合物A)

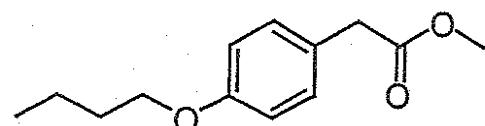
30

上記実施例に記載の通り製造する。¹H NMR (DMSO-d₆) 7.89 (d, 2H, J = 8.7 Hz), 7.00 (d, 2H, J = 9.0 Hz), 4.26 (q, 2H, J = 6.9 Hz), 4.08 (t, 2H, J = 6.6 Hz), 3.56 (t, 4H, J = 4.5 Hz), 2.36 (m, 6H), 1.72 (m, 2H), 1.32 (m, 2H), 1.29 (t, 3H, J = 6.9 Hz); 質量分析: 294.32 (M H⁺)。

【0067】

中間体13

【化39】



40

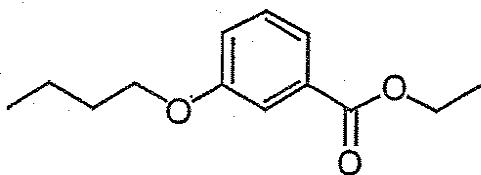
(4 - プトキシ - フェニル) - 酢酸メチルエステル: (反応式1、化合物A)

上記実施例に記載の通り製造する。¹H NMR (DMSO-d₆) 7.16 (dd, 2H, J = 6.6, 1.8 Hz), 6.85 (dd, 2H, J = 6.6, 1.8 Hz), 3.93 (t, 2H, J = 6.3 Hz), 3.59および3.58 (5H, CH₂, CH₃), 1.67 (m, 2H), 1.40 (m, 2H), 0.92 (t, 3H, J = 7.2 Hz)。

【0068】

中間体14

【化40】



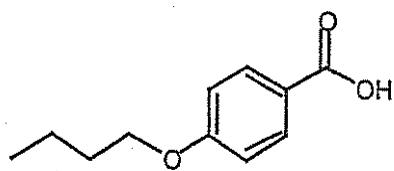
3 - ブトキシ - 安息香酸エチルエステル：(反応式1、化合物A)

上記実施例に記載の通り製造する。¹H NMR (DMSO-d₆) 7.53 (dd, 1H, J = 7.8, 1.5 Hz), 7.42 (m, 2H), 7.20 (dd, 1H, J = 8.4, 1.5 Hz), 4.31 (q, 2H, J = 6.9 Hz), 4.01 (t, 2H, J = 6.6 Hz), 1.72 (m, 2H), 1.47 (m, 2H), 1.32 (t, 3H, J = 6.9 Hz), 0.93 (t, 3H, J = 7.5 Hz); 質量分析：223.24 (M H⁺)。

【0069】

中間体15

【化41】



20

4 - ブトキシ - 安息香酸：(反応式1、化合物B)

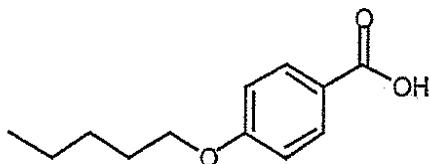
4 - ブトキシ安息香酸エチル (2.0 g、9.6 mmol) の EtOH (30 mL) 溶液に、NaOH (10 N、6 mL、60 mmol) を加えた。得られた混合物を室温で3時間攪拌し、H₂O (30 mL) を用いて希釈し、HCl (6 N) を用いてpHを約1.0にまで酸性とした。該沈降物をろ紙によってろ取り、H₂Oおよびヘキサンを用いて洗浄した。白色固体の本化合物 (1.63 g、9.1 mmol、収率94%)を得た。¹H NMR (DMSO-d₆) 12.59 (br. s, 1H), 7.88 (d, 2H, J = 9.5 Hz), 6.97 (d, 2H, J = 9.5 Hz), 4.01 (t, 2H, J = 6.5 Hz), 1.68 (m, 2H), 1.42 (m, 2H), 0.91 (t, 3H, J = 6.5 Hz); ¹³C NMR (DMSO): 166.9, 162.2, 131.2, 122.7, 114.0, 67.3, 30.5, 18.6および13.5; 質量分析：195.17 (M H⁺)。

30

【0070】

中間体16

【化42】



4 - ペンチルオキシ - 安息香酸：(反応式1、化合物B)

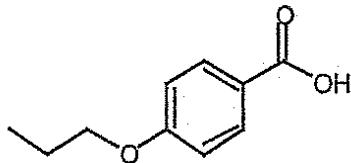
上記実施例に記載の通り製造する。¹H NMR (DMSO-d₆) 12.59 (br. s, 1H), 7.88 (d, 2H, J = 9.6 Hz), 6.97 (d, 2H, J = 9.6 Hz), 4.01 (t, 2H, J = 6.9 Hz), 1.69 (m, 2H), 1.32 (m, 4H), 0.89 (t, 3H, J = 6.9 Hz); 質量分析：209.23 (M H⁺)。

40

【0071】

中間体17

【化43】



50

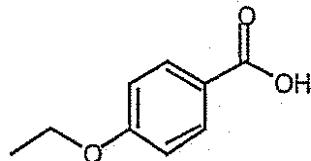
4 - プロポキシ - 安息香酸 : (反応式 1 、 化合物 B)

上記実施例に記載の通り製造する。¹H NMR (DMSO-d₆) 12.6 (br, s, 1 H), 7.88 (d, 2H, J = 9.6 Hz), 6.97 (d, 2H, J = 9.6 Hz), 4.01 (t, 2H, J = 6.9 Hz), 1.72 (m, 2H), 0.97 (t, 3H, J = 7.5 Hz) ; 質量分析 : 181.18 (M H⁺)。

【 0 0 7 2 】

中間体 18

【 化 4 4 】



10

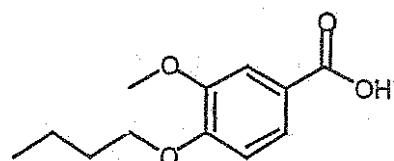
4 - エトキシ - 安息香酸 : (反応式 1 、 化合物 B)

上記実施例に記載の通り製造する。¹H NMR (DMSO-d₆) 12.59 (br. s, 1H), 7.88 (d, 2H, J = 9.6 Hz), 6.97 (d, 2H, J = 9.6 Hz), 4.08 (q, 2H, J = 7.2 Hz), 1.33 (t, 3H, J = 6.9 Hz) ; 質量分析 : 167.13 (M H⁺)。

【 0 0 7 3 】

中間体 19

【 化 4 5 】



20

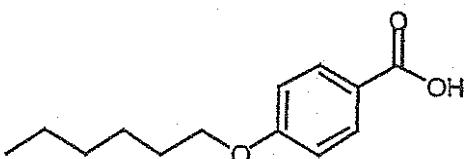
4 - プトキシ - 3 - メトキシ - 安息香酸 : (反応式 1 、 化合物 B)

上記実施例に記載の通り製造する。¹H NMR (DMSO-d₆) 12.6 (br, s, 1H), 7.54 (dd, 1H, J = 8.4, 1.8 Hz), 7.43 (d, 1H, J = 1.8 Hz), 7.06 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 4.02 (q, 2H, J = 6.6 Hz), 3.80 (s, 3H), 1.72 (m, 2H), 1.44 (m, 2H), 0.92 (t, 3H, J = 7.5 Hz)。

【 0 0 7 4 】

中間体 20

【 化 4 6 】



30

4 - ヘキシリオキシ - 安息香酸 : (反応式 1 、 化合物 B)

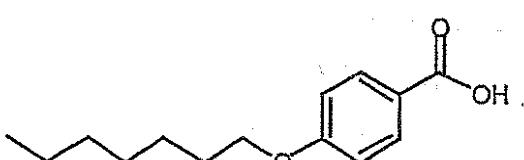
上記実施例に記載の通り製造する。¹H NMR (DMSO-d₆) 12.59 (s, 1 H), 7.89 (d, 2H, J = 8.7 Hz), 7.00 (d, 2H, J = 9.0 Hz), 4.01 (t, 2H, J = 6.6 Hz), 1.72 (m, 2H), 1.29 (m, 6H), 0.89 (t, 3H, J = 7.2 Hz) ; 質量分析 : 223 (M H⁺)。

40

【 0 0 7 5 】

中間体 21

【 化 4 7 】

4 - ヘプチルオキシ - 安息香酸 : (反応式 1 、 化合物 B)

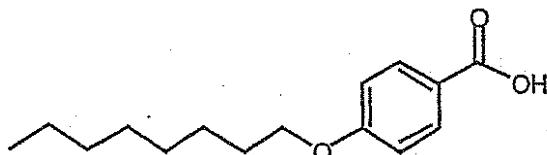
50

上記実施例に記載の通り製造する。¹H NMR (DMSO-d₆) 12.59 (s, 1H), 7.89 (d, 2H, J = 8.7 Hz), 7.00 (d, 2H, J = 9.0 Hz), 4.01 (t, 2H, J = 6.6 Hz), 1.72 (m, 2H), 1.29 (m, 8H), 0.85 (t, 3H, J = 7.2 Hz); 質量分析: 237.16 (M H⁺)。

【0076】

中間体22

【化48】



10

4-オクチルオキシ-安息香酸: (反応式1、化合物B)

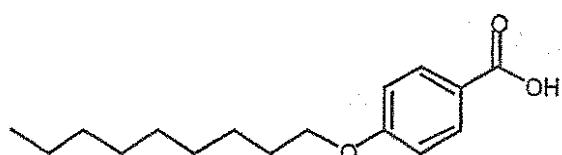
上記実施例に記載の通り製造する。¹H NMR (DMSO-d₆) 7.89 (d, 2H, J = 8.7 Hz), 7.00 (d, 2H, J = 9.0 Hz), 4.01 (t, 2H, J = 6.6 Hz), 1.72 (m, 2H), 1.29 (m, 10H), 0.84 (t, 3H, J = 7.2 Hz); 質量分析: 251.11 (M H⁺)。

【0077】

中間体23

【化49】

20



4-ノニルオキシ-安息香酸: (反応式1、化合物B)

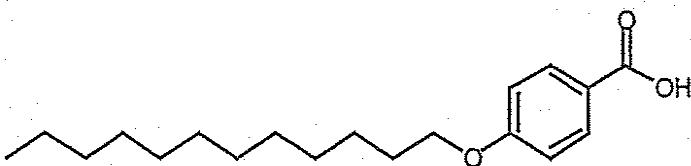
上記実施例に記載の通り製造する。¹H NMR (DMSO-d₆) 12.58 (s, 1H), 7.89 (d, 2H, J = 8.7 Hz), 7.00 (d, 2H, J = 9.0 Hz), 4.01 (t, 2H, J = 6.6 Hz), 1.72 (m, 2H), 1.29 (m, 12H), 0.84 (t, 3H, J = 7.2 Hz)。

30

【0078】

中間体24

【化50】



4-ドデシルオキシ-安息香酸: (反応式1、化合物B)

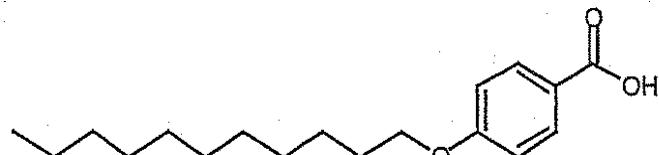
上記実施例に記載の通り製造する。¹H NMR (DMSO-d₆) 12.6 (s, 1H), 7.86 (d, 2H, J = 8.7 Hz), 7.00 (d, 2H, J = 9.0 Hz), 4.01 (t, 2H, J = 6.6 Hz), 1.72 (m, 2H), 1.29 (m, 18H), 0.84 (t, 3H, J = 6.6 Hz)。

40

【0079】

中間体25

【化51】



50

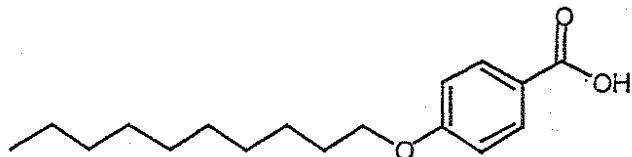
4 - ウンデシルオキシ - 安息香酸 : (反応式 1、化合物 B)

上記実施例に記載の通り製造する。¹H NMR (DMSO-d₆) 12.6 (s, 1H), 7.86 (d, 2H, J = 8.7 Hz), 7.00 (d, 2H, J = 9.0 Hz), 4.01 (t, 2H, J = 6.6 Hz), 1.72 (m, 2H), 1.29 (m, 16H), 0.84 (t, 3H, J = 6.6 Hz)。

【0080】

中間体 26

【化52】



10

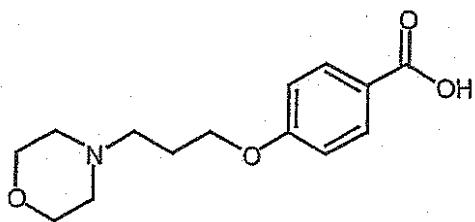
4 - デシルオキシ - 安息香酸 : (反応式 1、化合物 B)

上記実施例に記載の通り製造する。¹H NMR (DMSO-d₆) 12.6 (s, 1H), 7.86 (d, 2H, J = 8.7 Hz), 7.00 (d, 2H, J = 9.0 Hz), 4.01 (t, 2H, J = 6.6 Hz), 1.72 (m, 2H), 1.29 (m, 14H), 0.84 (t, 3H, J = 6.6 Hz)。

【0081】

中間体 27

【化53】



20

4 - (3 - モルホリン - 4 - イル - プロポキシ) - 安息香酸 : (反応式 1、化合物 B)

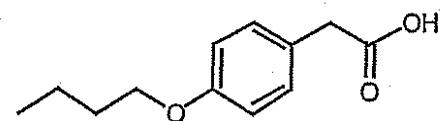
上記実施例に記載の通り製造する。¹H NMR (DMSO-d₆) 7.78 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 6.79 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 4.08 (t, 2H, J = 6.6 Hz), 3.56 (t, 4H, J = 4.5 Hz), 2.36 (m, 6H), 1.85 (m, 2H)。

30

【0082】

中間体 28

【化54】

(4 - ブトキシ - フェニル) - 酢酸 : (反応式 1、化合物 B)

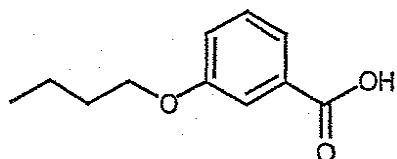
上記実施例に記載の通り製造する。¹H NMR (DMSO-d₆) 12.21 (br. s, 1H), 7.16 (d, 2H, J = 6.6, 1.8 Hz), 6.85 (dd, 2H, J = 6.6, 1.8 Hz), 3.93 (t, 2H, J = 6.3 Hz), 3.46 (s, 2H), 1.69 (m, 2H), 1.43 (m, 2H), 0.92 (t, 3H, J = 7.2 Hz)。

40

【0083】

中間体 29

【化55】



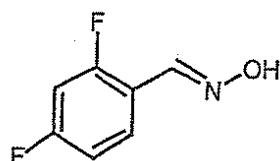
3-ブトキシ-安息香酸：(反応式1、化合物B)

上記実施例に記載の通り製造する。 ^1H NMR (DMSO-d₆) 7.53 (dd, 1H, J = 7.8, 1.5 Hz), 7.42 (m, 2H), 7.17 (dd, 1H, J = 8.4, 1.5 Hz), 4.01 (t, 2H, J = 6.6 Hz), 1.72 (m, 2H), 1.47 (m, 2H), 0.93 (t, 3H, J = 7.2 Hz)。

【0084】

中間体30

【化56】



2,4-ジフルオロ-ベンズアルデヒドオキシム：(反応式1、化合物C)

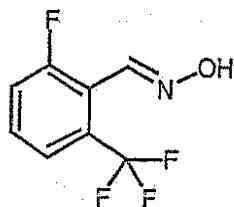
2,4-ジフルオロベンズアルデヒド (0.80 g, 5.6 mmol) およびヒドロキシアミン HCl 塩 (0.43 g, 6.2 mmol) の EtOH (5 mL) 混合物に、K₂CO₃ (0.85 g, 6.2 mmol) を加えた。得られた混合物を r.t. で 24 時間攪拌した。該混合物を MeOH (20 mL) を用いて希釈した。該沈降物をろ過し、そして MeOH を用いて洗浄した。ろ液からの生成物を、再結晶 (EtOAc / ヘキサン) によって精製した。白色固体の本化合物 (0.84 g, 5.3 mmol, 94% 収率) を得た。

^1H NMR (DMSO-d₆) 12.98 (br. s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.79 (m, 1H), 7.32 (m, 1H), 7.11 (m, 1H); 分析用 HPLC 1.03 分 (95%); 質量分析; 158.06 (MH⁺)。

【0085】

中間体31

【化57】



2-フルオロ-6-トリフルオロメチル-ベンズアルデヒドオキシム：(反応式1、化合物C)

上記実施例に記載の通り製造する。 ^1H NMR (DMSO-d₆) 11.96 (br. s, 1H), 8.21 (m, 1H), 7.65 (m, 3H); 分析用 HPLC 1.20 分 (96%); 質量分析; 208.14 (MH⁺)。

【0086】

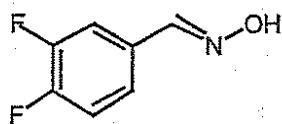
中間体32

20

30

40

【化58】

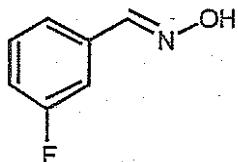
3,4-ジフルオロ-ベンズアルデヒドオキシム：(反応式1、化合物C)

上記実施例に記載の通り製造する。分析用HPLC 1.00分(92%)；質量分析；158(MH⁺)。

【0087】

中間体33

【化59】

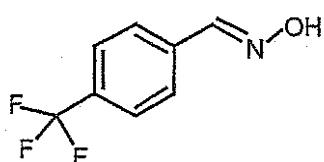
3-フルオロ-ベンズアルデヒドオキシム：(反応式1、化合物C)

上記実施例に記載の通り製造する。分析用HPLC 0.90分(92%)；質量分析；138(MH⁻)。

【0088】

中間体34

【化60】

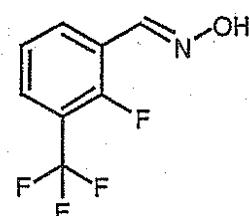
4-トリフルオロメチル-ベンズアルデヒドオキシム：(反応式1、化合物C)

上記実施例に記載の通り製造する。分析用HPLC 1.31分(95%)；質量分析；188.01(MH⁺)。

【0089】

中間体35

【化61】

2-フルオロ-3-トリフルオロメチル-ベンズアルデヒドオキシム：(反応式1、化合物C)

上記実施例に記載の通り製造する。分析用HPLC 1.41分(90%)；質量分析；206.00(MH⁻)。

【0090】

中間体36

10

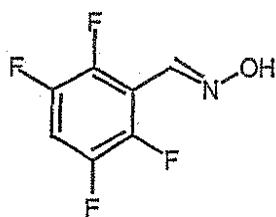
20

30

40

50

【化62】

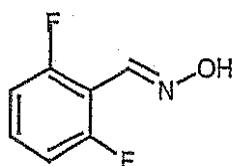
2,3,5,6-テトラフルオロ-ベンズアルデヒドオキシム：(反応式1、化合物C)

上記実施例に記載の通り製造する。分析用HPLC 0.83分(96%)；質量分析
; 191.98(MH⁻)。

【0091】

中間体37

【化63】

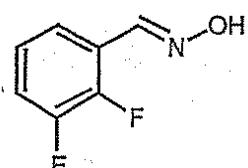
2,6-ジフルオロ-ベンズアルデヒドオキシム：(反応式1、化合物C)

上記実施例に記載の通り製造する。分析用HPLC 0.86分(95%)；質量分析
; 158.05(MH⁺)。

【0092】

中間体38

【化64】

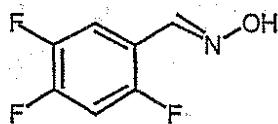
2,3-ジフルオロ-ベンズアルデヒドオキシム：(反応式1、化合物C)

上記実施例に記載の通り製造する。分析用HPLC 0.83分(90%)；質量分析
; 156.04(MH⁻)。

【0093】

中間体39

【化65】

2,4,5-トリフルオロ-ベンズアルデヒドオキシム：(反応式1、化合物C)

上記実施例に記載の通り製造する。分析用HPLC 0.89分(91%)；質量分析
; 174.00(MH⁻)。

【0094】

実施例1

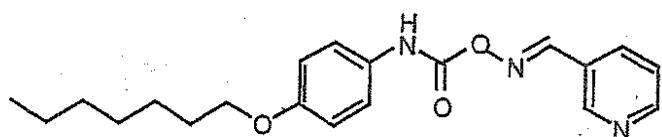
10

20

30

40

【化66】



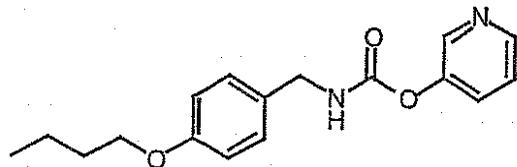
3 - ピリジンカルボキシアルデヒド、O - [[[4 - (ヘプチルオキシ)フェニル]アミノ]カルボニル]オキシム(反応式1、化合物D)

4 - ヘプチルオキシ安息香酸(0.20g、0.85mmol)およびEt₃N(0.18g、1.8mmol)のトルエン(5mL)溶液に、ジフェニルホスホリルアジド(0.322g、1.2mmol)を加えた。得られた混合物をr.t.で10分間、次いでN₂下、105°Cで60分間攪拌した。該混合物をr.t.まで冷却し、3 - ピリジンアルドキシム(0.20g、1.7mmol)を加えた。該反応混合物をr.t.で10分間、次いで80°Cで1時間攪拌した。該生成物(遊離塩基)を、フラッシュクロマトグラフィー(SiO₂)(EtOAc/ヘキサン)によって精製して、次いでTFAのTHF溶液(5.0mg/mL、17.8mL、0.78mmol)中に溶解した。溶媒を除去することにより、淡黄色固体の本化合物(TFA塩)(0.244g、0.52mmol、61%収率)を得た。¹H NMR(DMSO-d₆) δ 9.72(s, 1H), 8.99(s, 1H), 8.72(m, 2H), 8.32(d, 1H, J = 9.0 Hz), 7.56(m, 1H), 7.40(d, 2H, J = 8.5 Hz), 6.91(d, 2H, J = 6.5 Hz), 3.92(t, 2H, J = 6.5 Hz), 1.72(m, 2H), 1.32(m, 8H), 0.87(t, 3H, J = 7.0 Hz);元素分析(C₂₀H₂₅N₃O₃ · 0.98C₂F₃O₂H₁として計算)計算値:C, 56.44; H, 5.60; N, 8.99。実測値:C, 56.41; H, 5.64, N, 8.94;質量分析:356.28(MH⁺)。

【0095】

実施例2

【化67】



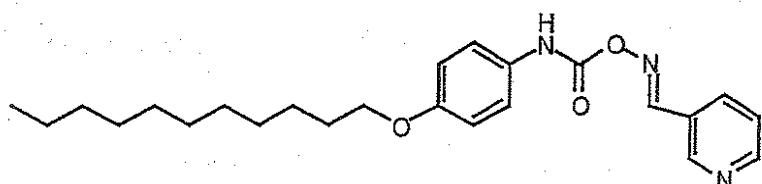
(4 - プトキシフェニル)メチルカルバミン酸、3 - ピリジニルエステル(反応式1、化合物D)

上記実施例に記載の通り製造する。¹H NMR(DMSO-d₆) δ 8.51(m, 3H), 7.75(m, 1H), 7.55(m, 1H), 7.24(d, 2H, J = 9.0 Hz), 6.91(d, 2H, J = 8.7 Hz), 4.22(d, 2H, J = 6.0), 3.92(t, 2H, J = 6.6 Hz), 1.70(m, 2H), 1.36(m, 2H), 0.92(t, 3H, J = 7.5 Hz);元素分析(C₁₇H₂₀N₂O₃ · 1.55C₂F₃O₂H₁として計算)計算値:C, 50.64; H, 4.56; N, 5.88。実測値:C, 50.49; H, 4.58, N, 5.73;質量分析:301.17(MH⁺)。

【0096】

実施例3

【化68】



3 - ピリジンカルボキシアルデヒド、O - [[[4 - (ウンデシルオキシ)フェニル]アミノ]カルボニル]オキシム(反応式1、化合物D)

上記実施例に記載の通り製造する。¹H NMR(DMSO-d₆) δ 9.72(s, 1H), 8.99(s, 1H)

10

20

30

40

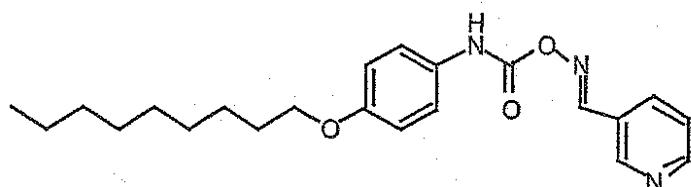
50

, 8.72 (m, 2H), 8.32 (d, 1H, J = 9.0 Hz), 7.56 (m, 1H), 7.40 (d, 2H, J = 8.5 Hz), 6.91 (d, 2H, J = 6.5 Hz), 3.92 (t, 2H, J = 6.5 Hz), 1.72 (m, 2H), 1.32 (m, 16 H), 0.87 (t, 3H, J = 7.0 Hz); 質量分析: 412.33 (M H⁺)。

【0097】

実施例4

【化69】



10

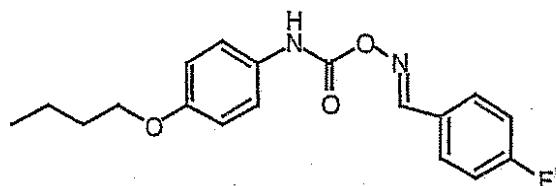
3 - ピリジンカルボキシアルデヒド, O - [[[4 - (ノニルオキシ)フェニル] アミノ] カルボニル] オキシム (反応式1、化合物D)

上記実施例に記載の通り製造する。¹H NMR (DMSO-d₆) 9.72 (s, 1H), 8.99 (s, 1H), 8.72 (m, 2H), 8.32 (d, 1H, J = 9.0 Hz), 7.56 (m, 1H), 7.40 (d, 2H, J = 8.5 Hz), 6.91 (d, 2H, J = 6.5 Hz), 3.92 (t, 2H, J = 6.5 Hz), 1.72 (m, 2H), 1.32 (m, 12 H), 0.87 (t, 3H, J = 7.0 Hz); 質量分析: 384.89 (M H⁺)。

【0098】

実施例5

【化70】



20

4 - フルオロベンズアルデヒド, O - [[(4 - プトキシフェニル) アミノ] カルボニル] オキシム (反応式1、化合物D)

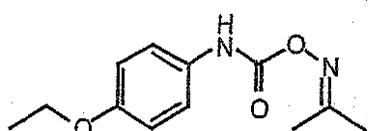
上記実施例に記載の通り、遊離の形態で製造する。トリフルオロ酢酸は使用しなかった。¹H NMR (DMSO-d₆) 9.66 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 7.90 (m, 2H), 7.38 (m, 2H), 7.34 (t, 2H, J = 6.0 Hz), 6.92 (d, 2H, J = 4.5 Hz), 3.92 (t, 2H, J = 6.5 Hz), 1.72 (m, 2H), 1.40 (m, 2H), 0.92 (t, 3H, J = 7.5 Hz); 元素分析 (C₁₈H₁₉F₃N₂O₃として計算) 計算値: C, 65.44; H, 5.79; N, 8.48。実測値: C, 65.48; H, 5.88, N, 8.46; 質量分析: 331.14 (M H⁺)。

30

【0099】

実施例6

【化71】



40

2 - プロパン , O - [[(4 - エトキシフェニル) アミノ] カルボニル] オキシム (反応式1、化合物D)

上記実施例に記載の通り製造する。本化合物は、プレパラティブHPLC (YMC 30 × 100 mm (5 μMをパックする)、移動相Aとして10% MeOH / 90%水 / 0.1% TFA、移動相Bとして90% MeOH / 10%水 / 0.1% TFAを使用)によって精製した。分析用HPLC 1.10分 (95%)。質量分析: 237 (M H⁺)。

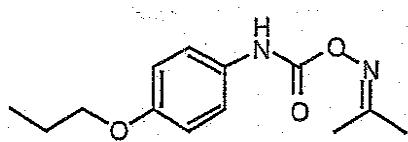
3

【0100】

50

実施例 7

【化 7 2】

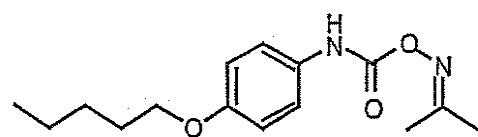
2 - プロパノン, O - [(4 - プロポキシフェニル)アミノ]カルボニル]オキシム (反応式 1、化合物 D)

上記実施例に記載の通り製造する。¹H NMR (DMSO-d₆) 9.36 (s, 1H), 7.34 (d, 2H, J = 9.0 Hz), 6.85 (dd, 2H, J = 6.9, 2.1 Hz), 3.87 (t, 2H, J = 6.9 Hz), 1.97 (s, 6H), 1.72 (m, 2H), 0.96 (t, 3H, J = 7.5 Hz); 分析用 HPLC 1.27分 (95%) ; 質量分析 : 251.24 (MH⁺)。

【0101】

実施例 8

【化 7 3】

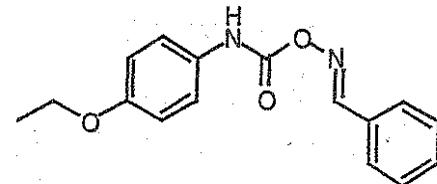
2 - プロパノン, O - [(4 - ペンチルオキシフェニル)アミノ]カルボニル]オキシム (反応式 1、化合物 D)

上記の実施例に記載の通り製造する。分析用 HPLC 1.67分 (95%) ; 質量分析 : 279.18 (MH⁺)。

【0102】

実施例 9

【化 7 4】

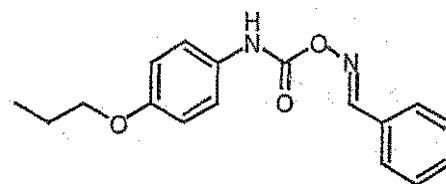
ベンズアルデヒド, O - [(4 - エトキシフェニル)アミノ]カルボニル]オキシム (反応式 1、化合物 D)

上記実施例に記載の通り製造する。分析用 HPLC 1.41分 (85%) ; 質量分析 : 285.21 (MH⁺)。

【0103】

実施例 10

【化 7 5】

ベンズアルデヒド, O - [(4 - プロポキシフェニル)アミノ]カルボニル]オキシム (反応式 1、化合物 D)

上記実施例に記載の通り製造する。分析用 HPLC 1.64分 (85%) ; 質量分析

20

30

40

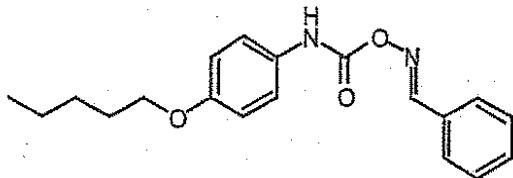
50

: 299.15 (M H⁺)。

【0104】

実施例 11

【化76】



10

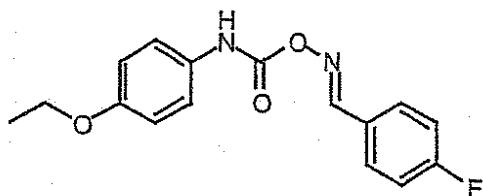
ベンズアルデヒド, O - [(4 - ペンチルオキシフェニル)アミノ]カルボニル]オキシム (反応式 1、化合物 D)

上記実施例に記載の通り製造する。分析用 HPLC 1.85 分 (95%) ; 質量分析 : 327.20 (M H⁺)。

【0105】

実施例 12

【化77】



20

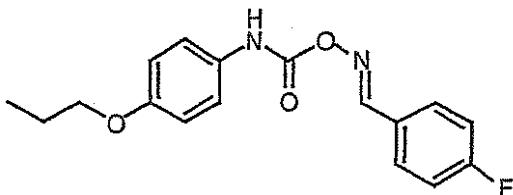
4 - フルオロベンズアルデヒド, O - [(4 - エトキシフェニル)アミノ]カルボニル]オキシム (反応式 1、化合物 D)

上記実施例に記載の通り製造する。¹H NMR (DMSO-d₆) 9.66 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 7.90 (m, 2H), 7.38 (m, 4H), 6.90 (d, 2H, J = 4.5 Hz), 3.92 (q, 2H, J = 6.5 Hz), 1.31 (t, 3H, J = 7.2 Hz) ; 分析用 HPLC 1.46 分 (95%) ; 質量分析 : 303 (M H⁺)。

【0106】

実施例 13

【化78】



30

4 - フルオロベンズアルデヒド, O - [(4 - プロポキシフェニル)アミノ]カルボニル]オキシム (反応式 1、化合物 D)

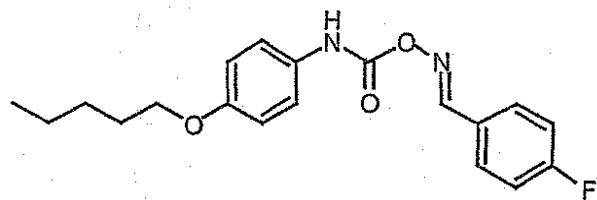
上記の実施例に記載の通り製造する。分析用 HPLC 1.67 分 (94%) ; 質量分析 : 317 (M H⁺)。

【0107】

実施例 14

40

【化79】

4 - フルオロベンズアルデヒド, O - [(4 - ペンチルオキシフェニル)アミノ]カルボニル]オキシム (反応式1、化合物D)

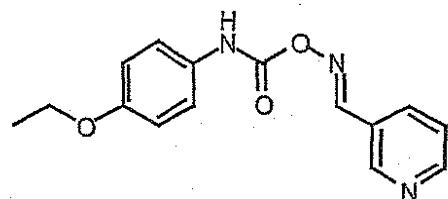
10

上記実施例に記載の通り製造する。分析用HPLC 1.76分(97%)；質量分析: 345.24(MH⁺)。

【0108】

実施例15

【化80】



20

3 - ピリジンカルボキシアルデヒド, O - [(4 - エトキシフェニル)アミノ]カルボニル]オキシム (反応式1、化合物D)

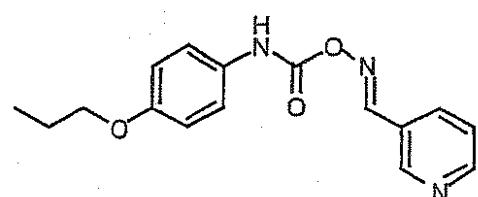
30

上記実施例に記載の通り製造する。分析用HPLC 0.99分(95%)；質量分析: 286.24(MH⁺)。

【0109】

実施例16

【化81】

3 - ピリジンカルボキシアルデヒド, O - [(4 - プロポキシフェニル)アミノ]カルボニル]オキシム (反応式1、化合物D)

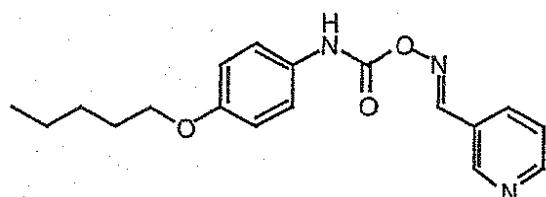
40

上記実施例に記載の通り製造する。分析用HPLC 1.28分(95%)；質量分析: 300.15(MH⁺)。

【0110】

実施例17

【化82】

3 - ピリジンカルボキシアルデヒド, O - [(4 - ペンチルオキシフェニル)アミノ]カルボニル]オキシム (反応式1、化合物D)

50

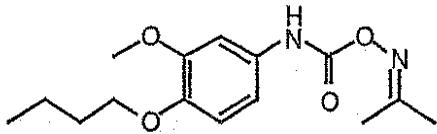
上記実施例に記載の通り製造する。分析用HPLC 1.50分(95%)；質量分析:

: 328.27 (M H⁺)。

【0111】

実施例 18

【化 8 3】



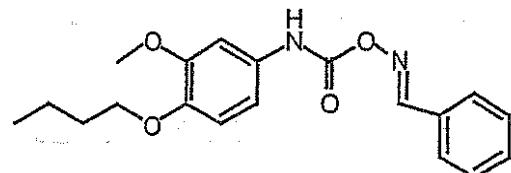
2 - プロパノン, O - [(4 - プトキシ - 3 - メトキシフェニル)アミノ]カルボニル]オキシム (反応式 1、化合物 D) 10

上記実施例に記載の通り製造する。分析用 HPLC 1.35 分 (98%)；質量分析 : 295.27 (M H⁺)。

【0112】

実施例 19

【化 8 4】



20

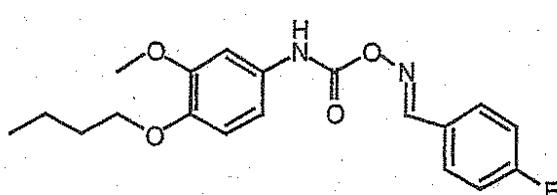
ベンズアルデヒド, O - [(4 - プトキシ - 3 - メトキシフェニル)アミノ]カルボニル]オキシム (反応式 1、化合物 D)

上記実施例に記載の通り製造する。分析用 HPLC 1.59 分 (99%)；質量分析 : 343 (M H⁺)。

【0113】

実施例 20

【化 8 5】



30

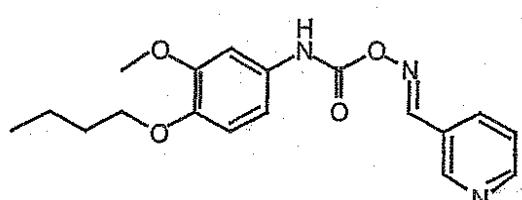
4 - フルオロベンズアルデヒド, O - [(4 - プトキシ - 3 - メトキシフェニル)アミノ]カルボニル]オキシム (反応式 1、化合物 D)

上記実施例に記載の通り製造する。分析用 HPLC 1.61 分 (95%)；質量分析 : 361.24 (M H⁺)。

【0114】

実施例 21

【化 8 6】



40

3 - ピリジンカルボキシアルデヒド, O - [(4 - プトキシ - 3 - メトキシフェニル)アミノ]カルボニル]オキシム (反応式 1、化合物 D)

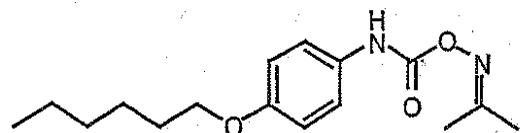
50

上記実施例に記載の通り製造する。分析用 HPLC 1.27分(99%)；質量分析 : 344.30 (MH⁺)。

【0115】

実施例22

【化87】



10

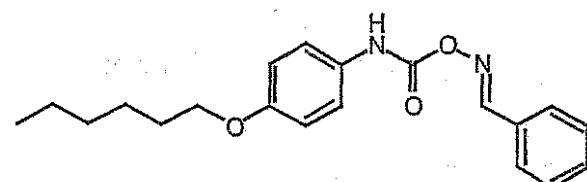
2-プロパン, O-[(4-ヘキシルオキシフェニル)アミノ]カルボニル]オキシム(反応式1、化合物D)

上記実施例に記載の通り製造する。分析用 HPLC 1.70分(94%)；質量分析 : 293 (MH⁺)。

【0116】

実施例23

【化88】



20

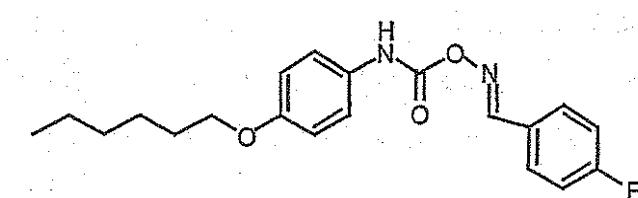
ベンズアルデヒド, O-[(4-ヘキシルオキシフェニル)アミノ]カルボニル]オキシム(反応式1、化合物D)

上記実施例に記載の通り製造する。分析用 HPLC 1.84分(99%)；質量分析 : 341.26 (MH⁺)。

【0117】

実施例24

【化89】



30

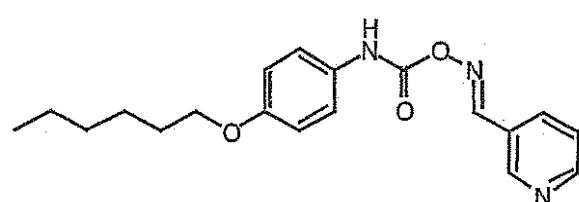
4-フルオロベンズアルデヒド, O-[(4-ヘキシルオキシフェニル)アミノ]カルボニル]オキシム(反応式1、化合物D)

上記実施例に記載の通り製造する。分析用 HPLC 1.86分(99%)；質量分析 : 359.22 (MH⁺)。

【0118】

実施例25

【化90】



40

3-ピリジンカルボキシアルデヒド, O-[(4-ヘキシルオキシフェニル)アミノ]カル

50

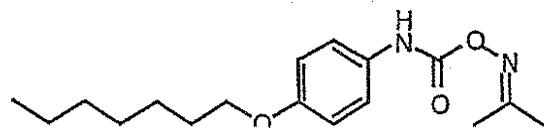
ボニル]オキシム(反応式1、化合物D)

上記実施例に記載の通り製造する。分析用HPLC 1.64分(90%)；質量分析: 342.30(MH⁺)。

【0119】

実施例26

【化91】



10

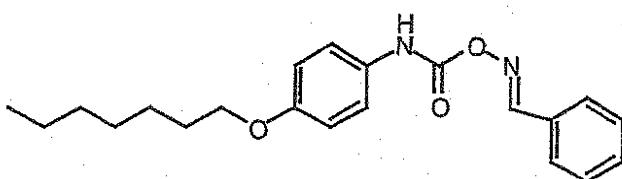
2-プロパノン, O-[(4-ヘプチルオキシフェニル)アミノ]カルボニル]オキシム(反応式1、化合物D)

上記実施例に記載の通り製造する。分析用HPLC 1.98分(91%)；質量分析: 307.19(MH⁺)。

【0120】

実施例27

【化92】



20

ベンズアルデヒド, O-[(4-ヘプチルオキシフェニル)アミノ]カルボニル]オキシム(反応式1、化合物D)

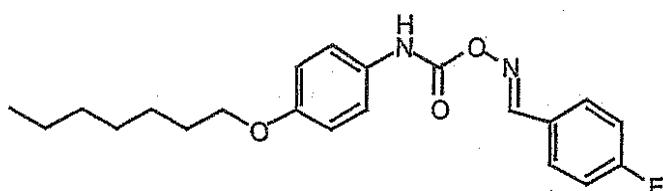
上記実施例に記載の通り製造する。分析用HPLC 2.11分(93%)；質量分析: 355.18(MH⁺)。

【0121】

実施例28

【化93】

30

4-フルオロベンズアルデヒド, O-[(4-ヘプチルオキシフェニル)アミノ]カルボニル]オキシム(反応式1、化合物D)

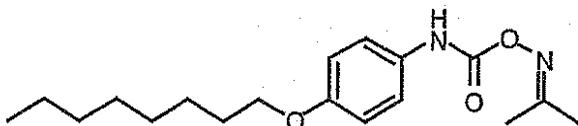
上記実施例に記載の通り製造する。分析用HPLC 2.10分(90%)；質量分析: 373.11(MH⁺)。

【0122】

実施例29

【化94】

40

2-プロパノン, O-[(4-オクチルオキシフェニル)アミノ]カルボニル]オキシム(反応式1、化合物D)

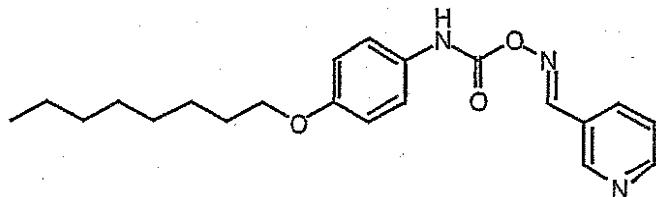
50

上記実施例に記載の通り製造する。分析用 HPLC 1.89分(87%)；質量分析：321(MH⁺)。

【0123】

実施例30

【化95】



10

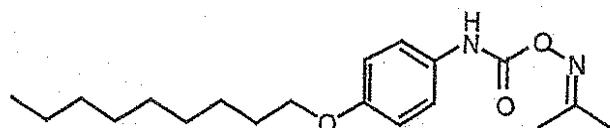
3-ピリジンカルボキシアルデヒド, O-[[[4-オクチルオキシフェニル)アミノ]カルボニル]オキシム(反応式1、化合物D)

上記実施例に記載の通り製造する。分析用 HPLC 2.0分(85%)；質量分析：370.13(MH⁺)。

【0124】

実施例31

【化96】



20

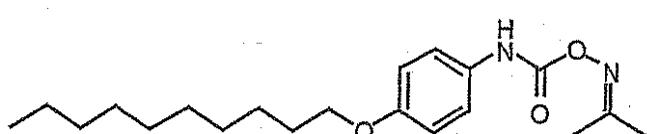
2-プロパノン, O-[[[4-ノニルオキシフェニル)アミノ]カルボニル]オキシム(反応式1、化合物D)

上記実施例に記載の通り製造する。分析用 HPLC 1.64分(97%)；質量分析：335.31(MH⁺)。

【0125】

実施例32

【化97】



30

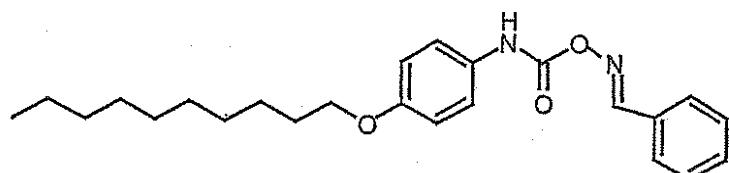
2-プロパノン, O-[[[4-デシルオキシフェニル)アミノ]カルボニル]オキシム(反応式1、化合物D)

上記実施例に記載の通り製造する。分析用 HPLC 2.03分(99%)；質量分析：349.35(MH⁺)。

【0126】

実施例33

【化98】



40

ベンズアルデヒド, O-[[[4-デシルオキシフェニル)アミノ]カルボニル]オキシム(反応式1、化合物D)

上記実施例に記載の通り製造する。分析用 HPLC 2.10分(99%)；質量分析

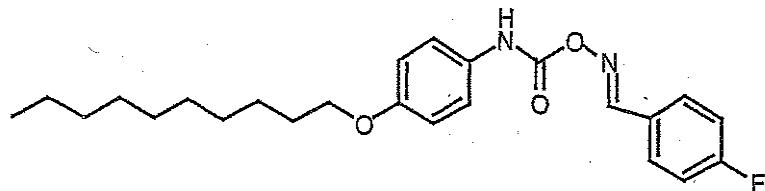
50

: 397.38 (M H⁺)。

【0127】

実施例34

【化99】



10

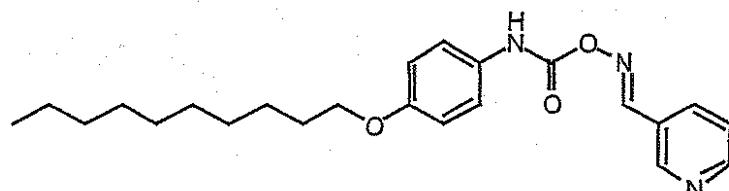
4 - フルオロベンズアルデヒド, O - [(4 - デシルオキシフェニル)アミノ]カルボニル]オキシム (反応式1、化合物D)

上記実施例に記載の通り製造する。分析用HPLC 2.11分(97%)；質量分析: 415.34 (M H⁺)。

【0128】

実施例35

【化100】



20

3 - ピリジンカルボキシアルデヒド, O - [(4 - デシルオキシフェニル)アミノ]カルボニル]オキシム (反応式1、化合物D)

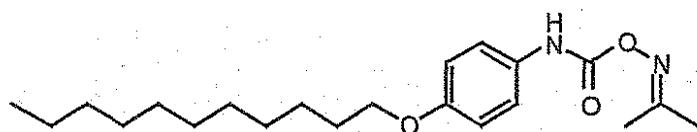
上記実施例に記載の通り製造する。分析用HPLC 2.01分(85%)；質量分析: 398.34 (M H⁺)。

【0129】

実施例36

【化101】

30



2 - プロパノン, O - [(4 - ウンデシルオキシフェニル)アミノ]カルボニル]オキシム (反応式1、化合物D)

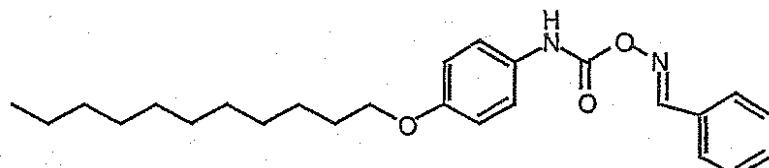
上記実施例に記載の通り製造する。分析用HPLC 2.25分(90%)；質量分析: 363.26 (M H⁺)。

【0130】

実施例37

【化102】

40



ベンズアルデヒド, O - [(4 - ウンデシルオキシフェニル)アミノ]カルボニル]オキシム (反応式1、化合物D)

上記実施例に記載の通り製造する。分析用HPLC 2.36分(96%)；質量分析

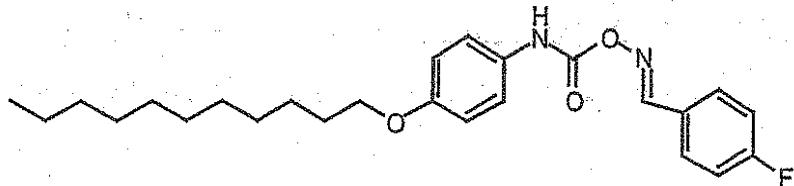
50

: 4 1 1 . 2 8 (M H +)。

【 0 1 3 1 】

実施例 3 8

【 化 1 0 3 】



10

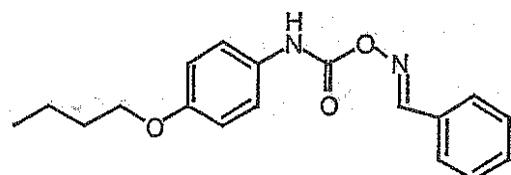
4 - フルオロベンズアルデヒド , O - [[(4 - ウンデシルオキシフェニル)アミノ]カルボニル]オキシム (反応式 1 、 化合物 D)

上記実施例に記載の通り製造する。分析用 H P L C 2 . 3 7 分 (9 7 %) ; 質量分析 : 4 2 9 . 3 0 (M H +)。

【 0 1 3 2 】

実施例 3 9

【 化 1 0 4 】



20

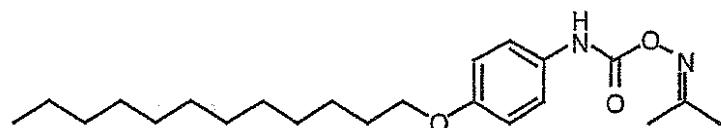
ベンズアルデヒド , O - [[(4 - プトキシフェニル)アミノ]カルボニル]オキシム (反応式 1 、 化合物 D)

上記実施例に記載の通り製造する。¹H NMR (DMSO-d₆) 9.66 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 7.82 (m, 2H), 7.52 (m, 3H), 7.40 (d, 2H, J = 8.5 Hz), 6.90 (d, 2H, J = 9.0 Hz), 3.92 (t, 2H, J = 6.5 Hz), 1.72 (m, 2H), 1.40 (m, 2H), 0.92 (t, 3H, J = 7.5 Hz); 分析用 H P L C 1 . 6 7 分 (9 0 %) ; 質量分析 : 3 1 3 . 1 5 (M H +)。

【 0 1 3 3 】

実施例 4 0

【 化 1 0 5 】



30

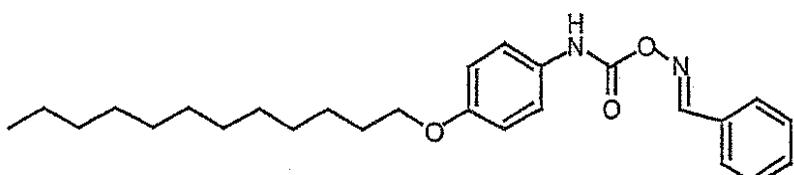
2 - プロパノン , O - [[(4 - ドデシルオキシフェニル)アミノ]カルボニル]オキシム (反応式 1 、 化合物 D)

上記実施例に記載の通り製造する。分析用 H P L C 2 . 1 5 分 (9 9 %) ; 質量分析 : 3 7 7 . 4 3 (M H +)。

【 0 1 3 4 】

実施例 4 1

【 化 1 0 6 】



50

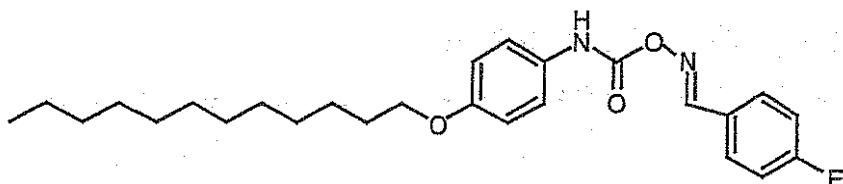
ベンズアルデヒド、O - [(4 - ドデシルオキシフェニル)アミノ]カルボニル]オキシム(反応式1、化合物D)

上記実施例に記載の通り製造する。分析用HPLC 2.20分(99%)；質量分析：425.41(MH⁺)。

【0135】

実施例42

【化107】



10

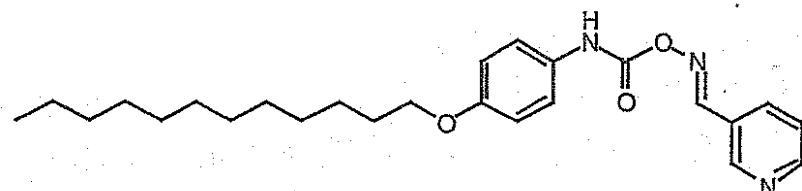
4 - フルオロベンズアルデヒド、O - [(4 - ドデシルオキシフェニル)アミノ]カルボニル]オキシム(反応式1、化合物D)

上記実施例に記載の通り製造する。分析用HPLC 2.21分(99%)；質量分析：443.37(MH⁺)。

【0136】

実施例43

【化108】



20

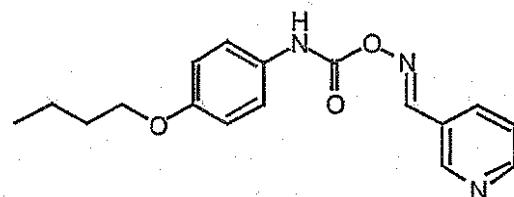
3 - ピリジンカルボキシアルデヒド、O - [(4 - ドデシルオキシフェニル)アミノ]カルボニル]オキシム(反応式1、化合物D)

上記実施例に記載の通り製造する。分析用HPLC 2.27分(85%)；質量分析：426.32(MH⁺)。

【0137】

実施例44

【化109】



30

3 - ピリジンカルボキシアルデヒド、O - [(4 - プトキシフェニル)アミノ]カルボニル]オキシム(反応式1、化合物D)

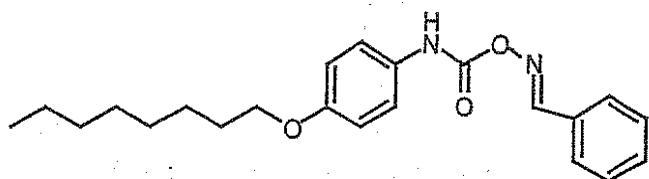
上記実施例に記載の通り製造する。分析用HPLC 1.48分(95%)；質量分析：314.20(MH⁺)。

【0138】

実施例45

40

【化110】



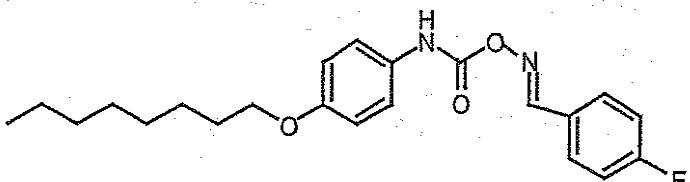
ベンズアルデヒド、O-[(4-オクチルオキシフェニル)アミノ]カルボニル]オキシム（反応式1、化合物D）

上記実施例に記載の通り製造する。分析用HPLC 1.99分(99%)；質量分析 10 : 369.27(MH⁺)。

【0139】

実施例46

【化111】



20

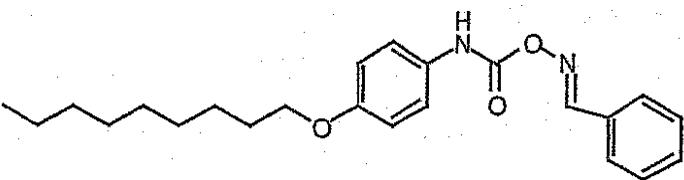
4-フルオロベンズアルデヒド、O-[(4-オクチルオキシフェニル)アミノ]カルボニル]オキシム（反応式1、化合物D）

上記実施例に記載の通り製造する。分析用HPLC 1.99分(96%)；質量分析 10 : 387.39(MH⁺)。

【0140】

実施例47

【化112】



30

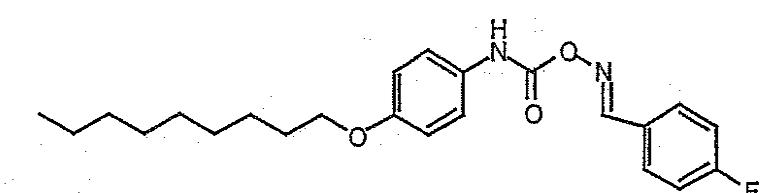
ベンズアルデヒド、O-[(4-ノニルオキシフェニル)アミノ]カルボニル]オキシム（反応式1、化合物D）

上記実施例に記載の通り製造する。分析用HPLC 2.04分(95%)；質量分析 10 : 383.30(MH⁺)。

【0141】

実施例48

【化113】



40

4-フルオロベンズアルデヒド、O-[(4-ノニルオキシフェニル)アミノ]カルボニル]オキシム（反応式1、化合物D）

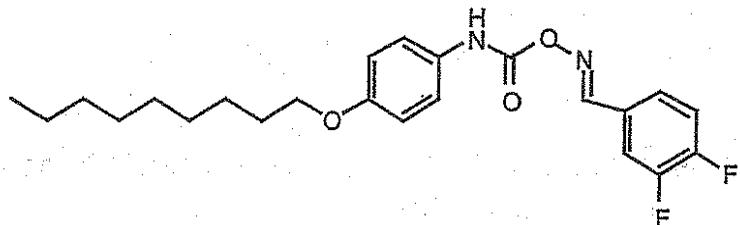
上記実施例に記載の通り製造する。分析用HPLC 2.0分(95%)；質量分析 10 : 401.30(MH⁺)。

50

【0142】

実施例49

【化114】



10

3,4-ジフルオロベンズアルデヒド, O-[[[4-ノニルオキシフェニル)アミノ]カルボニル]オキシム(反応式1、化合物D)

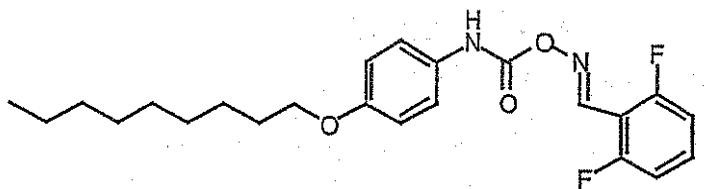
上記実施例に記載の通り製造する。¹H NMR (DMSO-d₆) 9.66 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 7.90 (m, 1H), 7.65 (m, 2H), 7.40 (d, 2H, J = 8.7 Hz), 6.90 (d, 2H, J = 9.0 Hz), 3.92 (t, 2H, J = 6.5 Hz), 1.72 (m, 2H), 1.25 (m, 12H), 0.85 (t, 3H, J = 7.5 Hz)。分析用HPLC 2.03分(95%)；質量分析：419.20(MH⁺)。

【0143】

実施例50

【化115】

20



2,6-ジフルオロベンズアルデヒド, O-[[[4-ノニルオキシフェニル)アミノ]カルボニル]オキシム(反応式1、化合物D)

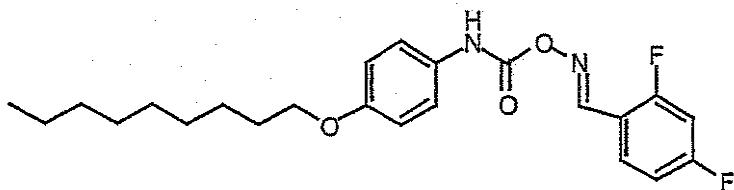
上記実施例に記載の通り製造する。分析用HPLC 2.05分(85%)；質量分析：419(MH⁺)。

【0144】

30

実施例51

【化116】



2,4-ジフルオロベンズアルデヒド, O-[[[4-ノニルオキシフェニル)アミノ]カルボニル]オキシム(反応式1、化合物D)

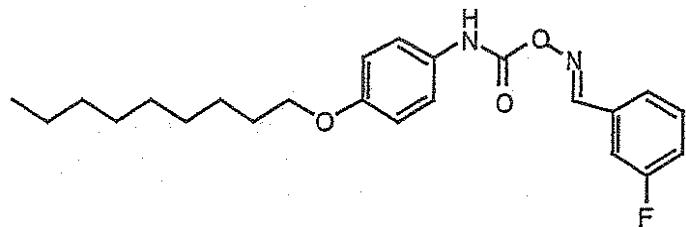
上記実施例に記載の通り製造する。分析用HPLC 2.07分(99%)；質量分析：419.31(MH⁺)。

40

【0145】

実施例52

【化117】

3 - フルオロベンズアルデヒド, O - [[(4 - ノニルオキシフェニル)アミノ]カルボニル]オキシム (反応式1、化合物D)

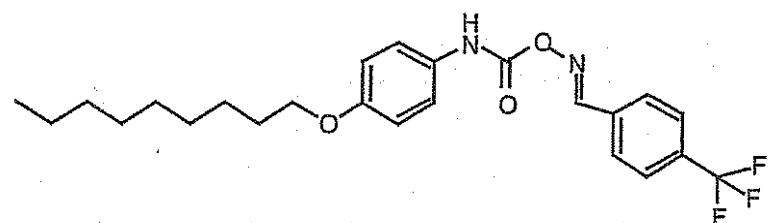
10

上記実施例に記載の通り製造する。分析用HPLC 2.05分(95%)；質量分析: 401.33(MH⁺)。

【0146】

実施例53

【化118】



20

4 - (トリフルオロメチル)ベンズアルデヒド, O - [[(4 - ノニルオキシフェニル)アミノ]カルボニル]オキシム (反応式1、化合物D)

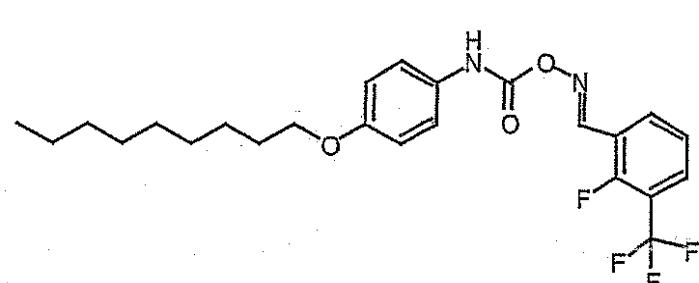
30

上記実施例に記載の通り製造する。分析用HPLC 1.64分(99%)；質量分析: 451.25(MH⁺)。

【0147】

実施例54

【化119】

2 - フルオロ - 3 - (トリフルオロメチル)ベンズアルデヒド, O - [[(4 - ノニルオキシフェニル)アミノ]カルボニル]オキシム (反応式1、化合物D)

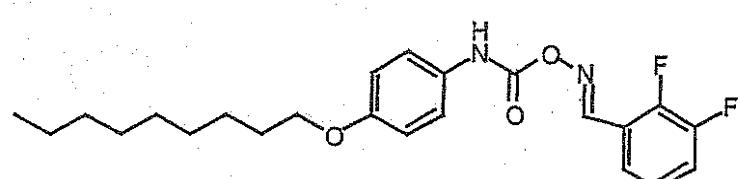
40

上記実施例に記載の通り製造する。分析用HPLC 2.11分(85%)；質量分析: 469.07(MH⁺)。

【0148】

実施例55

【化120】



50

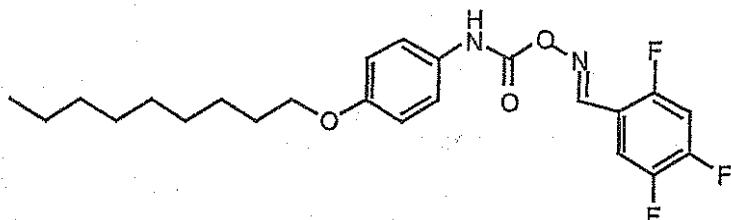
2, 3 - ジフルオロベンズアルデヒド, O - [[(4 - ノニルオキシフェニル)アミノ]カルボニル]オキシム(反応式1、化合物D)

上記実施例に記載の通り製造する。分析用HPLC 2.08分(90%)；質量分析: 419.17(MH⁺)。

【0149】

実施例56

【化121】



10

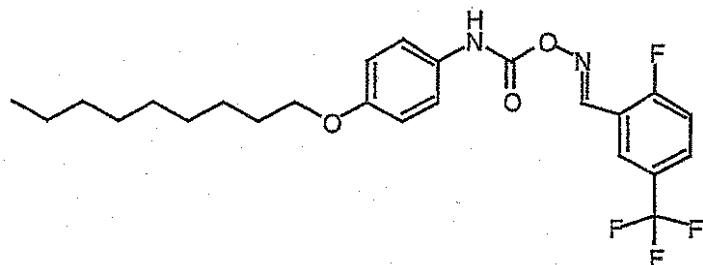
2, 4, 5 - トリフルオロベンズアルデヒド, O - [[(4 - ノニルオキシフェニル)アミノ]カルボニル]オキシム(反応式1、化合物D)

上記実施例に記載の通り製造する。分析用HPLC 2.01分(95%)；質量分析: 437(MH⁺)。

【0150】

実施例57

【化122】



20

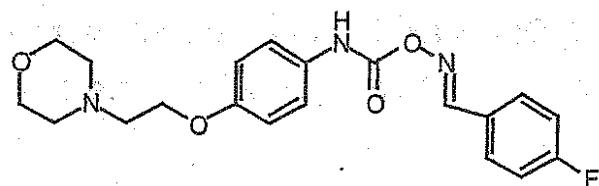
2 - フルオロ - 5 - (トリフルオロメチル)ベンズアルデヒド, O - [[(4 - ノニルオキシフェニル)アミノ]カルボニル]オキシム(反応式1、化合物D)

上記実施例に記載の通り製造する。分析用HPLC 2.11分(95%)；質量分析: 469.13(MH⁺)。

【0151】

実施例58

【化123】



30

4 - フルオロベンズアルヒド, O - [[4 - [3 - (4 - モルホリニル)プロポキシフェニル]アミノ]カルボニル]オキシム(反応式1、化合物D)

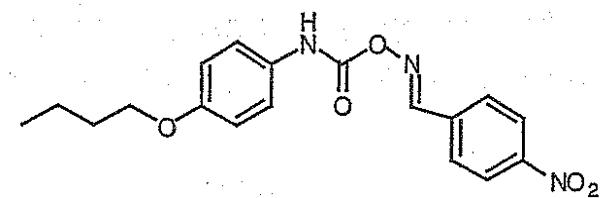
上記実施例に記載の通り製造する。分析用HPLC 2.68分(85%)；質量分析: 402.30(MH⁺)。

【0152】

実施例59

40

【化124】



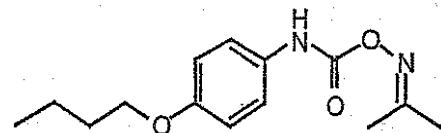
4 - ニトロベンズアルデヒド , O - [[(4 - プトキシフェニル)アミノ]カルボニル]オキシム (反応式1、化合物D)

上記実施例に記載の通り製造する。分析用HPLC 1.83分(85%)；質量分析 : 358.17(MH⁺)。

【0153】

実施例60

【化125】



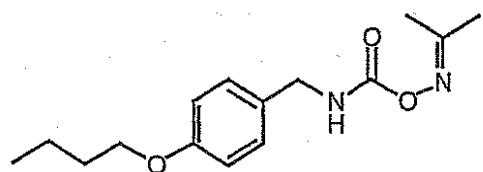
2 - プロパノン , O - [[(4 - プトキシフェニル)アミノ]カルボニル]オキシム (反応式1、化合物D)

上記実施例に記載の通り製造する。¹HNMR(DMSO-d₆) 9.39(br. s, 1H), 7.36(d, 2H, J = 8.1 Hz), 6.90(dd, 2H, J = 7.0, 2.5 Hz), 3.92(t, 2H, J = 6.5 Hz), 1.97(s, 6H), 1.67(m, 2H), 1.42(m, 2H), 0.91(t, 3H, J = 7.0 Hz)。分析用HPLC 1.59分(95%)；質量分析 : 265.16(MH⁺)。

【0154】

実施例61

【化126】



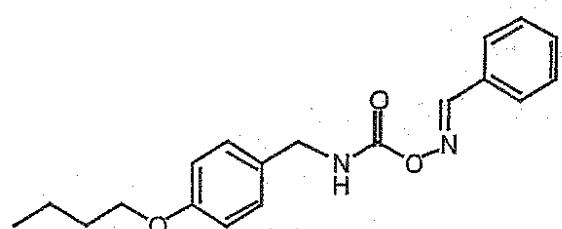
2 - プロパノン , O - [[(4 - プトキシフェニルメチル)アミノ]カルボニル]オキシム (反応式1、化合物D)

上記実施例に記載の通り製造する。分析用HPLC 1.44分(95%)；質量分析 : 279.32(MH⁺)。

【0155】

実施例62

【化127】



ベンズアルデヒド , O - [[(4 - プトキシフェニルメチル)アミノ]カルボニル]オキシム (反応式1、化合物D)

10

20

30

40

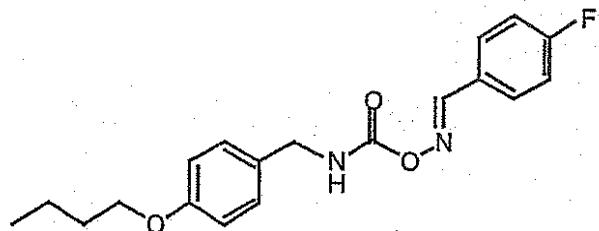
50

上記実施例に記載の通り製造する。分析用 HPLC 1.66分(95%)；質量分析：327.31(MH⁺)。

【0156】

実施例63

【化128】



10

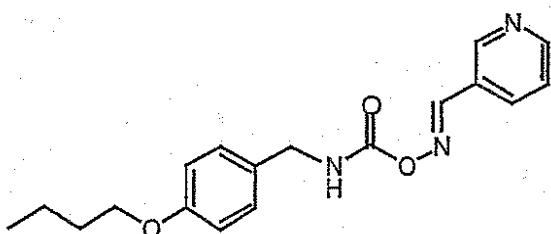
4-フルオロベンズアルデヒド、O-[[[4-ブトキシフェニルメチル]アミノ]カルボニル]オキシム(反応式1、化合物D)

上記実施例に記載の通り製造する。分析用 HPLC 1.66分(85%)；質量分析：345.28(MH⁺)。

【0157】

実施例64

【化129】



20

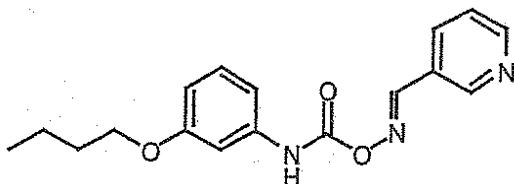
3-ピリジンカルボキシアルデヒド、O-[[[4-ブトキシフェニルメチル]アミノ]カルボニル]オキシム(反応式1、化合物D)

上記実施例に記載の通り製造する。分析用 HPLC 1.55分(95%)；質量分析：328.29(MH⁺)。

【0158】

実施例65

【化130】



40

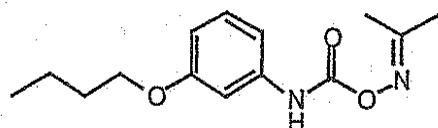
3-ピリジンカルボキシアルデヒド、O-[[[3-ブトキシフェニル]アミノ]カルボニル]オキシム(反応式1、化合物D)

上記実施例に記載の通り製造する。分析用 HPLC 1.39分(95%)；質量分析：314.28(MH⁺)。

【0159】

実施例66

【化131】



2 - プロパノン , O - [(3 - プトキシフェニル)アミノ]カルボニル]オキシム (反応式 1
、 化合物 D)

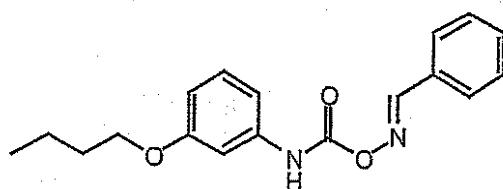
上記実施例に記載の通り製造する。分析用 HPLC 1.47分 (97%) ; 質量分析
: 265.32 (MH⁺)。

10

【0160】

実施例 67

【化132】



20

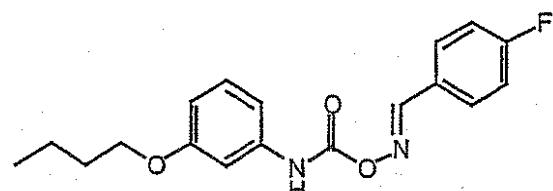
ベンズアルデヒド , O - [(3 - プトキシフェニル)アミノ]カルボニル]オキシム (反応式
1 、 化合物 D)

上記実施例に記載の通り製造する。分析用 HPLC 1.69分 (92%) ; 質量分析
: 313.27 (MH⁺)。

【0161】

実施例 68

【化133】



30

4 - フルオロベンズアルデヒド , O - [(3 - プトキシフェニル)アミノ]カルボニル]オキ
シム (反応式 1 、 化合物 D)

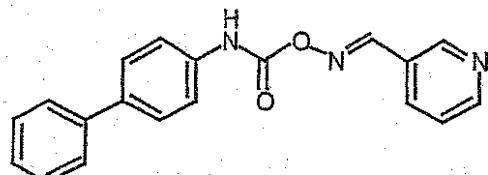
上記実施例に記載の通り製造する。分析用 HPLC 1.71分 (92%) ; 質量分析
: 331.30 (MH⁺)。

40

【0162】

実施例 69

【化134】



3 - ピリジンカルボキシアルデヒド , O - [(1 , 1' - ピフェニル] - 4 - イル)アミノ

50

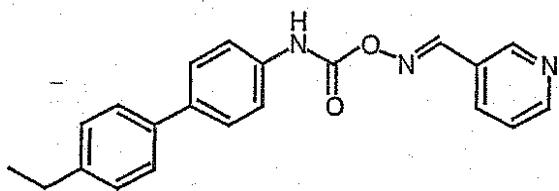
】カルボニル]オキシム(反応式1B、化合物D')

上記実施例に記載の通り製造する。ワークアップ方法A(該反応混合物をろ過し、そして該固体を再結晶(EtOAc/ヘキサンから)する)を使用することにより、明黄色固体の標題化合物(収率38%)を得た。¹H NMR(DMSO, 400 MHz) 10.06(s, 1H), 8.96(d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.74(s, 1H), 8.72(dd, J = 1.6 Hz, J = 4.8 Hz, 1H), 8.25(dt, J = 1.8 Hz, J = 6.2 Hz, 1H), 7.68-7.63(m, 6H), 7.67-7.64(dd, J = 4.8 Hz, J = 8.4 Hz, 1H), 7.45(t, J = 7.2 Hz, 2H), 7.34(t, J = 7.2 Hz, 1H); ¹³C NMR(DMSO, 400 MHz) 152.7, 152.0, 151.5, 149.3, 139.5, 137.5, 135.0, 134.6, 128.8, 127.0, 126.5, 126.2, 124.0, 119.5; 質量分析: 318.0(MH⁺); 元素分析(C, H, N, O₂として計算)計算値:C, 72.14%; H, 4.46%; N, 13.28%。実測値:C, 72.09%; H, 4.68%; N, 13.14%。

【0163】

実施例70

【化135】



20

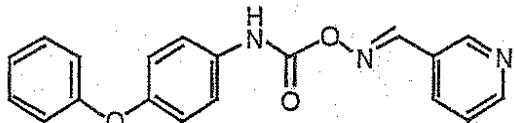
3 - ピリジンカルボキシアルデヒド, O - [(4' - エチル[1, 1' - ピフェニル]-4 - イル)アミノ]カルボニル]オキシム(反応式1B、化合物D')

上記実施例に記載の通り製造する。¹H NMR(DMSO, 400 MHz) 10.03(s, 1H), 8.97(d, J = 1.7 Hz, 1H), 8.74(s, 1H), 8.72(dd, J = 1.7 Hz, J = 4.8 Hz, 1H), 8.25(dt, J = 1.6 Hz, J = 8.0 Hz, 1H), 7.63(m, 4H), 7.57-7.54(m, 3H), 7.28(d, J = 8.3 Hz, 2H), 2.63(q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.20(t, J = 7.6 Hz, 3H); ¹³C NMR(DMSO, 400 MHz) 152.6, 151.9, 151.5, 149.3, 142.6, 137.2, 136.9, 135.0, 134.6, 128.2, 126.7, 126.5, 126.1, 124.0, 119.5, 27.7, 15.5; 質量分析: 346.1(MH⁺); 元素分析(C₂₁H₁₈N₃O₂として計算)計算値:C, 73.24%; H, 5.26%; N, 12.20%。実測値:C, 73.10%; H, 5.46%; N, 12.25%。

【0164】

実施例71

【化136】

3 - ピリジンカルボキシアルデヒド, O - [(4 - フェノキシフェニル)アミノ]カルボニル]オキシム(反応式1B、化合物1D')

上記実施例に記載の通り製造する。ワークアップA法を用いることにより、白色針状晶様結晶の標題化合物(収率24%)を得た。¹H NMR(DMSO, 400 MHz) 9.94, (s, 1H), 8.96(d, J = 1.7 Hz, 1H), 8.72(s, 1H), 8.71(dd, J = 1.8 Hz, J = 4.9 Hz, 1H), 8.25(dt, J = 1.9 Hz, J = 8.0 Hz, 1H), 7.56-7.53(m, 3H), 7.37(t, J = 7.4 Hz, 2H), 7.11(t, J = 8.4 Hz, 1H), 7.03(d, J = 6.8 Hz, 2H), 6.98(d, 8.2 Hz, 2H); ¹³C NMR(DMSO, 400 MHz) 157.2, 152.5, 151.9, 151.7, 149.3, 134.6, 133.8, 129.9, 126.5, 124.0, 122.9, 121.1, 119.5, 117.8; 質量分析: 334.0(MH⁺); 元素分析(C₁₉H₁₄N₃O₃として計算)計算値:C, 68.66%; H, 4.24%; N, 12.64%。実測値:C, 68.50%; H, 4.49%; N, 12.57%。

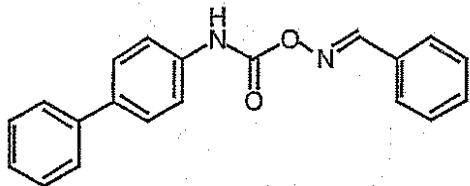
40

50

【0165】

実施例72

【化137】



10

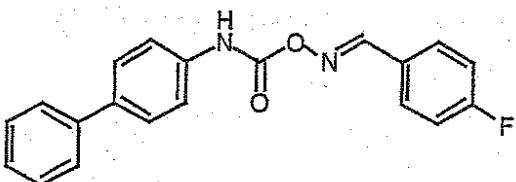
ベンズアルデヒド、O-[[(1,1'-ビフェニル)-4-イル)アミノ]カルボニル]オキシム(反応式1B、化合物D')

上記実施例に記載の通り製造する。ワークアップB法を使用する：溶媒を除去後に、該残渣をシリカゲルカラム(EtOAc/ヘキサンまたはEtOAc/ジクロロメタンを用いてパックする)によって精製して、白色固体の標題化合物(収率25%)を得た。¹H NMR(CDCl₃, 400MHz) δ 8.44 (s, 1H), 8.18 (br, 1H), 7.75-7.73 (m, 2H), 7.61-7.58 (m, 6H), 7.54-7.42 (m, 5H), 7.34 (tt, J = 1.2 Hz, J = 7.4 Hz, 1H)。元素分析(C₂₀H₁₅N₂O₂ + 0.198 H₂Oとして計算)計算値：C, 75.32%; H, 4.87%; N, 8.78%。実測値：C, 75.33%; H, 5.16%; N, 8.66%。

【0166】

実施例73

【化138】



20

ベンズアルデヒド、O-[[(1,1'-ビフェニル)-4-イル)アミノ]カルボニル]オキシム(反応式1B、化合物D')

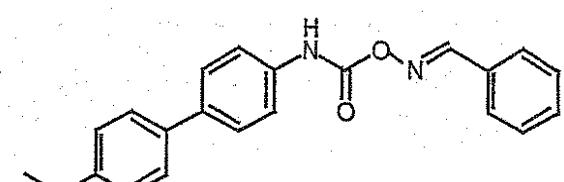
30

上記実施例に記載の通り製造する。ワークアップB法を使用することにより、白色固体の標題化合物(14%収率)を得た。¹H NMR(CDCl₃, 400 MHz) δ 8.40 (s, 1H), 8.09 (br, 1H), 7.77-7.73 (m, 2H), 7.60-7.58 (m, 6H), 7.44 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 7.34 (tt, J = 1.2 Hz, J = 7.4 Hz, 1H), 7.18 (t, J = 8.56 Hz, 2H); 166.6, 164.0, 152.7, 151.7, 140.4, 137.4, 136.1, 130.4, 130.3, 128.8, 127.8, 127.2, 126.9, 126.0, 120.0, 116.6, 116.4。

【0167】

実施例74

【化139】



40

ベンズアルデヒド、O-[[(4'-エチル-1,1'-ビフェニル)-4-イル)アミノ]カルボニル]オキシム(反応式1B、化合物D')

上記実施例に記載の通り製造する。ワークアップC法を使用する：溶媒を除去後に、該残渣をメタノール中に溶解し、ろ過し、該ろ液をプレパラティブHPLC(移動相として、メタノール:H₂O(30:70~約100:0の容量比、1%TFAを含有する)を

50

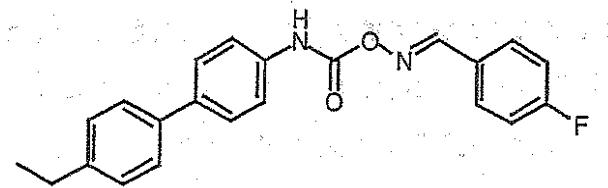
使用)によって精製して、白色固体の標題化合物(収率11%)を得た。¹H NMR(DMSO, 500 MHz) δ 9.99 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 7.84 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.66-7.60 (m, 4H), 7.57-7.50 (m, 5H), 7.28 (d, J = 88.11 Hz, 2H), 2.63 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 1.21 (m, 3H); ¹³C NMR(DMSO, 500 MHz) δ 154.8, 151.7, 142.5, 137.4, 136.9, 131.4, 130.3, 128.9, 128.2, 128.0, 126.7, 126.1, 119.4, 27.7, 15.5; 質量分析: 345.1 (MH⁺); 元素分析(C₂₂H₂₀N₂O₂として計算)計算値:C, 76.72%; H, 5.85%; N, 8.13%。実測値:C, 76.67%; H, 5.91%; N, 8.02%。

【 0 1 6 8 】

実施例 7 5

【化 1 4 0】

10



4 - フルオロベンズアルデヒド, O - [(4' - エチル - [1, 1' - ピフェニル] - 4 - イル)アミノ]カルボニル]オキシム(反応式 1 B、化合物 D')

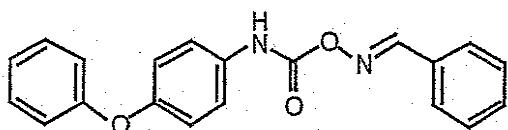
上記実施例に記載の通り製造する。ワークアップ方法 C を用いることにより、白色固体の標題化合物（10 % 収率）を得た。¹H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 8.40 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.76-7.73 (m, 2H), 7.59 (m, 4H), 7.52-7.50 (m, 2H), 7.27 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.18 (t, J = 8.6 Hz, 2H), 2.70 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 1.28 (t, J = 7.6 Hz, 3H); ¹³C NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 166.0, 164.0, 152.7, 151.7, 143.4, 137.8, 137.4, 135.8, 130.4, 130.3, 128.3, 127.6, 126.8, 120.0, 116.5, 116.4, 28.5, 15.6; 元素分析 (C₂₂H₁₉FN₂O₂として計算) 計算値: C, 72.91%; H, 5.28%; N, 7.73%。実測値: C, 72.51%; H, 5.40%; N, 7.63%。

(0 1 6 9)

实施例 7 6

【化 1 4 1】

30



ベンズアルデヒド、O-[[[(4-フェノキシフェニル)アミノ]カルボニル]オキシム（反応式 1 B、化合物 D'）

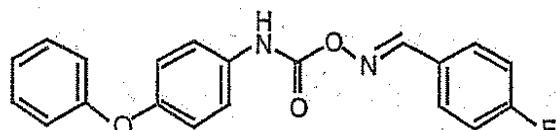
上記実施例に記載の通り製造する。ワークアップ B 法を用いることにより、白色固体の標題化合物（28% 収率）を得た。 ^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz) δ 8.35 (s, 1H), 8.03 (br, 1H), 7.66 (d, J = 8.5, 2H), 7.47-7.39 (m, 5H), 7.28-7.25 (m, 2H), 7.02 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 6.98-6.92 (m, 4H); 質量分析: 333.1 (M H^+); 元素分析 ($\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_3$ として計算) 計算値: C, 72.28%; H, 4.85%; N, 8.43% 実測値: C, 72.12%; H, 4.80%; N, 8.39%。

(0 1 7 0)

実施例 7 7

【化 1 4 2】

40



50

4 - フルオロベンズアルデヒド, O - [(4 - フェノキシフェニル)アミノ]カルボニル]オキシム(反応式 1 B、化合物 D')

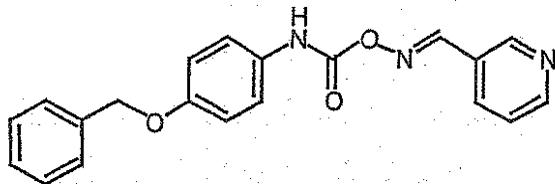
上記実施例に記載の通り製造する。ワークアップ B 法を用いることにより、白色固体の標題化合物(26% 収率)を得た。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) 8.39 (s, 1H), 7.99 (br, 1H), 7.75-7.71 (m, 2H), 7.48 (m, 2H), 7.33 (m, 2H), 7.19-7.15 (m, 2H), 7.09 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.05-6.98 (m, 4H); 元素分析 (C₂₀H₁₅FN₂O₃ · 0.185H₂Oとして計算) 計算値: C, 68.11%; H, 4.11%; N, 7.94%。実測値: C, 68.11%; H, 4.36%; N, 7.88%。

【0171】

実施例 7 8

10

【化 143】



3 - ピリジンカルボキシアルデヒド, O - [(4 - (フェニルメトキシ)フェニル)アミノ]カルボニル]オキシム(反応式 1 B、化合物 D')

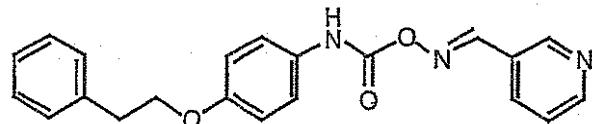
上記実施例に記載の通り製造する。ワークアップ A 法を用いることにより、白色固体の標題化合物(50% 収率)を得た。¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) 8.90 (br, 1H), 8.75 (br, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.09 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.84 (br, 1H), 7.44-7.31 (m, 8H), 6.98 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 5.07 (s, 2H); ¹³C NMR (CDCl₃, 500 MHz) 155.9, 152.6, 151.8, 151.1, 149.7, 136.9, 134.5, 129.9, 128.6, 128.0, 127.5, 123.9, 121.8, 115.5, 70.3; 質量分析: 348.1 (M⁺); 元素分析 (C₂₀H₁₇N₃O₃として計算) 計算値: C, 69.15%; H, 4.93%; N, 12.10%。実測値: C, 68.90%; H, 5.05%; N, 12.10%。

【0172】

実施例 7 9

20

【化 144】



3 - ピリジンカルボキシアルデヒド, O - [(4 - (2 - フェニルエトキシ)フェニル)アミノ]カルボニル]オキシム(反応式 1 B、化合物 D')

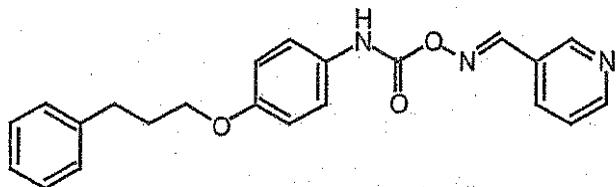
上記実施例に記載の通り製造する。ワークアップ A 法を用いることにより、白色固体の標題化合物(21% 収率)を得た。¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) 8.92 (br, 1H), 8.77 (br, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.11 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.81 (br, 1H), 7.44 (br, 1H), 7.39 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.34-7.28 (m, 4H), 7.26-7.22 (m, 1H), 6.90 (dt, J = 3.4 Hz, J = 8.9 Hz, 2H), 4.17 (q, J = 7.15 Hz, 2H), 3.10 (t, J = 7.1 Hz, 3H); ¹³C NMR (CDCl₃, 500 MHz) 152.4, 151.8, 151.0, 149.5, 180.0, 136.5, 134.6, 129.0, 128.5, 126.5, 122.0, 115, 69.0, 35.8; 質量分析: 362.0 (M⁺); 元素分析 (C₂₁H₁₉N₃O₃として計算) 計算値: C, 69.79%; H, 5.30%; N, 11.63%。実測値: C, 69.42%; H, 5.26%; N, 11.65%。

【0173】

実施例 8 0

30

【化145】



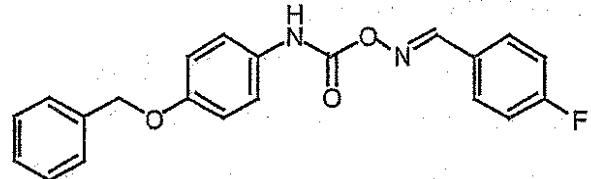
3 - ピリジンカルボキシアルデヒド, O - [[[4 - (3 - フェニルプロポキシ)フェニル]アミノ]カルボニル]オキシム(反応式1B、化合物D')

上記実施例に記載の通り製造する。ワークアップA法を用いることにより、白色固体の標題化合物(26%収率)を得た。¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ 8.94 (br, 1H), 8.79 (br, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.10 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.82 (br, 1H), 7.45 (br, 1H), 7.40 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.30-7.28 (m, 2H), 7.22-7.18 (m, 3H), 6.90 (dt, J = 3.4 Hz, J = 8.9 Hz, 2H), 3.96 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 2.82 (t, J = 7.35 Hz, 2H), 2.11 (m, 2H); ¹³C NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ 161.5, 152.0, 150.5, 141.5, 134.5, 129.5, 128.5, 128.4, 125.9, 121.8, 115.1, 67.2, 32.1, 30.8; 質量分析: 376.1 (M H⁺); 元素分析(C₂₂H₂₁N₃O₃として計算)計算値: C, 70.38%; H, 5.64%; N, 11.19%。実測値: C, 69.96%; H, 5.59%; N, 11.03%。

【0174】

実施例81

【化146】



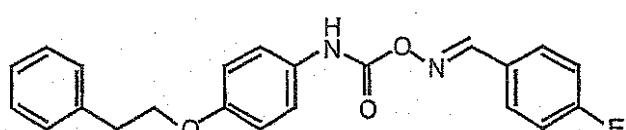
4 - フルオロベンズアルデヒド, O - [[[4 - (フェニルメトキシ)フェニル]アミノ]カルボニル]オキシム(反応式1B、化合物D')

上記実施例に記載の通り製造する。ワークアップC法を用いることにより、白色固体の標題化合物(収率10%)を得た。¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ 8.31 (s, 1H), 7.86 (br, 1H), 7.65 (dd, J = 5.3 Hz, J = 8.7 Hz, 2H), 7.37-7.30 (m, 6H), 7.27-7.24 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.09 (t, J = 8.6 Hz, 2H), 6.91 (dt, J = 3.4 Hz, J = 8.9 Hz, 2H), 4.99 (s, 2H); 質量分析: 365.1 (M H⁺); 元素分析(C₂₁H₁₇FN₂O₃として計算)計算値: C, 69.22%; H, 4.70%; N, 7.69%。実測値: C, 69.44%; H, 4.84%; N, 7.54%。

【0175】

実施例82

【化147】



4 - フルオロベンズアルデヒド, O - [[[4 - (2 - フェニルエトキシ)フェニル]アミノ]カルボニル]オキシム(反応式1B、化合物D')

上記実施例に記載の通り製造する。ワークアップC法を用いることにより、白色固体の標題化合物(収率48%)を得た。¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ 8.31 (s, 1H), 7.85 (br, 1H), 7.67-7.63 (m, 2H), 7.32 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.27-7.21 (m, 4H), 7.18 (t,

10

20

30

40

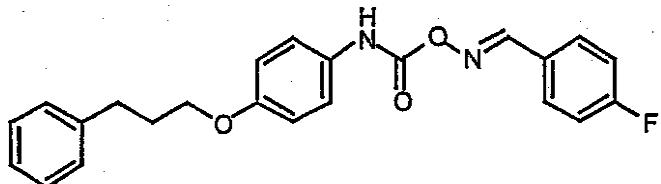
50

$J = 7.0$ Hz, 1H), 6.83 (dt, $J = 3.4$ Hz, $J = 8.9$ Hz, 2H), 4.10 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.03 (t, $J = 7.1$ Hz, 2H); 質量分析: 379.1 (MH^+); 元素分析 ($C_{22}H_{19FN_2O_3$ として計算) 計算値: C, 69.83%; H, 5.06%; N, 7.40%。実測値: C, 69.71%; H, 5.05%; N, 7.21%。

【0176】

実施例 83

【化148】



10

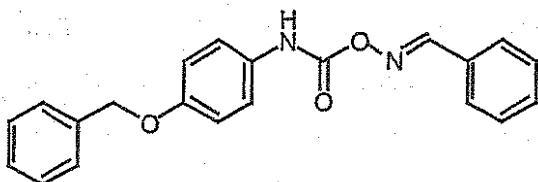
4 - フルオロベンズアルデヒド, O - [[[4 - (3 - フェニルプロポキシ)フェニル]アミノ]カルボニル]オキシム (反応式 1B、化合物 D')

上記実施例に記載の通り製造する。ワークアップ C 法を用いることにより、白色固体の標題化合物 (32% 収率) を得た。 1H NMR ($CDCl_3$, 500 MHz) 8.30 (s, 1H), 7.85 (br, 1H), 7.67-7.63 (m, 2H), 7.33 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 7.22 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 7.15-7.01 (m, 5H), 6.82 (dt, $J = 3.4$ Hz, $J = 8.9$ Hz, 2H), 3.88 (t, $J = 6.3$ Hz, 2H), 2.74 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 2.03 (m, 2H); ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 500 MHz) 156.2, 152.5, 141.5, 130.3, 130.3, 129.7, 128.5, 128.4, 125.9, 121.8, 116.5, 116.3, 115.0, 67.2, 32.1, 30.8; 質量分析: 393.0 (MH^+); 元素分析 ($C_{23}H_{21FN_2O_3$ として計算) 計算値: C, 70.07%; H, 5.42%; N, 7.10%。実測値: C, 70.09%; H, 5.46%; N, 6.71%。

【0177】

実施例 84

【化149】



30

ベンズアルデヒド, O - [[[4 - (フェニルメトキシ)フェニル]アミノ]カルボニル]オキシム (反応式 1B、化合物 D')

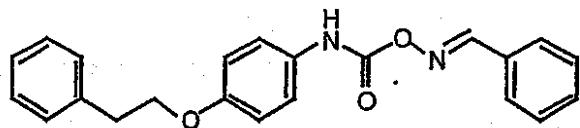
上記実施例に記載の通り製造する。ワークアップ C 法を用いることにより、白色固体の標題化合物 (収率 33%) を得た。 1H NMR ($CDCl_3$, 500 MHz) 8.41 (s, 1H), 8.02 (br, 1H), 7.72-7.70 (m, 2H), 7.54-7.37 (m, 9H), 7.34-7.31 (m, 1H), 6.98 (dt, $J = 3.4$ Hz, $J = 6.9$ Hz, 2H), 5.07 (s, 2H); ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 500 MHz) 155.7, 153.6, 136.9, 131.9, 130.1, 129.8, 129.1, 128.6, 128.2, 128.0, 127.5, 121.8, 115.4; 質量分析: 347.0 (MH^+); 元素分析 ($C_{21}H_{18FN_2O_3$ として計算) 計算値: C, 72.82%; H, 5.24%; N, 8.09%。実測値: C, 72.69%; H, 5.28%; N, 8.00%。

【0178】

実施例 85

40

【化150】

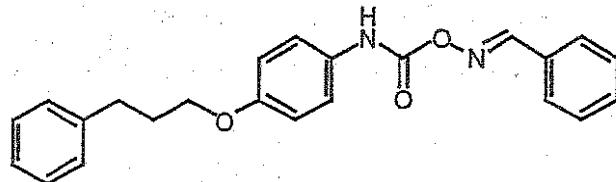
ベンズアルデヒド, O - [[[4 - (2 - フェニルエトキシ)フェニル]アミノ]カルボニル]オキシム(反応式1B、化合物D')

上記実施例に記載の通り製造する。ワークアップC法を用いることにより、白色固体の標題化合物(収率23%)を得た。¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) 8.41 (s, 1H), 8.01 (b, 1H), 7.72-7.70 (m, 2H), 7.54-7.45 (m, 3H), 7.41 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.34-7.28 (m, 4H), 7.26-7.23 (m, 2H), 6.90 (dt, J = 3.3 Hz, J = 9.0 Hz, 2H), 4.17 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 3.10 (t, J = 7.1 Hz, 2H); ¹³C NMR (CDCl₃, 500 MHz) 153.6, 152.3, 138.2, 136.2, 131.9, 129.9, 129.8, 129.1, 129.0, 128.5, 128.2, 126.5, 121.8, 115.1, 69.0, 35.8; 質量分析: 361.0 (M⁺); 元素分析(C₂₂H₂₀N₂O₃として計算)計算値: C, 73.32%; H, 5.59%; N, 7.77%。実測値: C, 73.34%; H, 5.82%; N, 7.73%。

【0179】

実施例86

【化151】

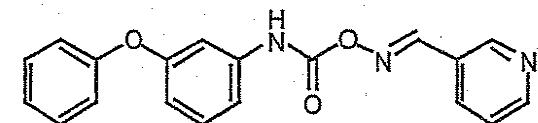
ベンズアルデヒド, O - [[[4 - (3 - フェニルプロポキシ)フェニル]アミノ]カルボニル]オキシム(反応式1B、化合物D')

上記実施例に記載の通り製造する。ワークアップC法を用いることにより、白色固体の標題化合物(収率25%)を得た。¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) 8.41 (s, 1H), 8.02 (b, 1H), 7.72-7.71 (m, 2H), 7.54-7.46 (m, 3H), 7.41 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.30 (t, J = 6.85 Hz, 2H), 7.23-7.19 (m, 3H), 6.90 (dt, J = 3.4 Hz, J = 9.0 Hz, 2H), 3.96 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 2.82 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 2.12 (m, 2H); ¹³C NMR (CDCl₃, 500 MHz) 156.1, 153.6, 152.4, 141.5, 136.2, 131.9, 129.85, 129.80, 128.5, 128.4, 128.2, 126.0, 121.8, 115.0, 67.2, 32.1, 30.8; 質量分析: 375.0 (M⁺); 元素分析(C₂₃H₂₂N₂O₃として計算)計算値: C, 73.78%; H, 5.92%; N, 7.48%。実測値: C, 73.82%; H, 6.02%; N, 7.35%。

【0180】

実施例87

【化152】

3 - ピリジンカルボキシアルデヒド, O - [(3 - フェノキシフェニル)アミノ]カルボニル]オキシム(反応式1B、化合物D')

上記実施例に記載の通り製造する。ワークアップC法を用いることにより、白色固体の標題化合物(収率34%)を得た。¹H NMR (DMSO, 400 MHz) 10.06 (s, 1H), 8.93 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.70 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.21 (dt, J = 2.0 Hz, J = 8.1 Hz, 1H), 7.54 (dd, J = 4.9 Hz, J = 7.8 Hz, 1H), 7.40 (t, J = 7.4 Hz, 2

10

20

40

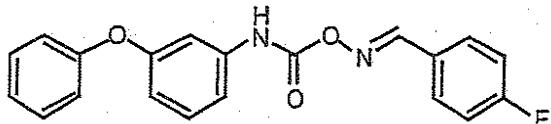
50

H), 7.34 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.29-7.26 (m, 2H), 7.16 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.03 (dd, J = 1.1 Hz, J = 8.7 Hz, 2H), 6.71 (m, 1H); ^{13}C NMR (DMSO, 400 MHz) 158.1, 152.6, 151.3, 149.7, 138.1, 134.6, 130.3, 129.8, 123.6, 119.2, 114.7, 114.3, 10.2; 質量分析: 334.0 (M H^+); 元素分析 ($\text{C}_{19}\text{H}_{14}\text{N}_3\text{O}_3$ として計算) 計算値: C, 68.46%; H, 4.54%; N, 12.61%。実測値: C, 68.42%; H, 4.42%; N, 12.62%。

【0181】

実施例 88

【化153】



10

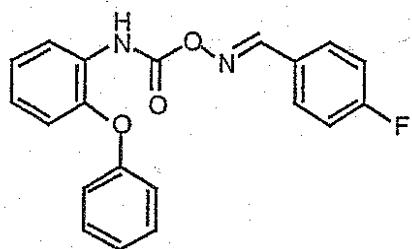
4 - フルオロベンズアルデヒド, O - [[(3 - フェノキシフェニル)アミノ]カルボニル]オキシム (反応式 1B、化合物 D')

上記実施例に記載の通り製造する。ワークアップ C 法を用いることにより、白色固体の標題化合物 (収率 34%) を得た。 ^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz) 8.36 (s, 1H), 8.00 (br, 1H), 7.12 (m, 2H), 7.37-7.27 (m, 4H), 7.22 (t, J = 2.1 Hz, 1H), 7.17-7.10 (m, 3H), 7.04 (dt, J = 1.1 Hz, J = 7.6 Hz, 2H), 6.78 (dt, J = 2.1 Hz, J = 7.1 Hz, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 500 MHz) 165.9, 163.9, 158.0, 156.9, 152.8, 151.6, 138.3, 130.4, 130.3, 130.2, 129.8, 126.0, 125.9, 123.5, 119.1, 116.5, 116.4, 114.6, 11.4.4, 110.3; 質量分析: 350.9 (M H^+); 元素分析 ($\text{C}_{20}\text{H}_{15}\text{FN}_2\text{O}_3$ として計算) 計算値: C, 68.57%; H, 4.32%; N, 8.00%。実測値: C, 68.77%; H, 4.48%; N, 7.76%。

【0182】

実施例 89

【化154】



30

4 - フルオロベンズアルデヒド, O - [[(2 - フェノキシフェニル)アミノ]カルボニル]オキシム (反応式 1B、化合物 D')

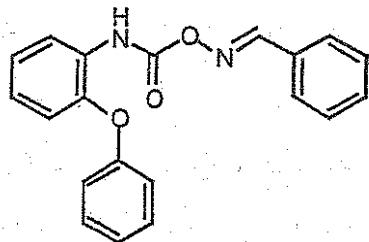
上記実施例に記載の通り製造する。ワークアップ C 法を用いることにより、白色固体の標題化合物 (収率 16%、mp 141.5-142.0) を得た。 ^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz) 7.3 (br, 1H), 8.32 (dd, J = 1.3 Hz, J = 8.2 Hz, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.55-7.51 (m, 2H), 7.36 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 7.21 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.12 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.11-7.08 (m, 3H), 7.03 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.98 (d, J = 1.4 Hz, J = 8.1, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 500 MHz) 156.8, 152.2, 145.0, 130.2, 130.1, 129.9, 129.4, 124.8, 124.1, 123.5, 119.9, 119.1, 117.4, 116.3, 116.2; 質量分析: 351.0 (M H^+); 元素分析 ($\text{C}_{20}\text{H}_{15}\text{FN}_2\text{O}_3$ として計算) 計算値: C, 67.15%; H, 4.46%; N, 7.83%。実測値: C, 67.13%; H, 4.39%; N, 7.76%。

【0183】

実施例 90

40

【化155】



ベンズアルデヒド、O - [[(2 - フェノキシフェニル)アミノ]カルボニル]オキシム（反応式1B、化合物D'）

10

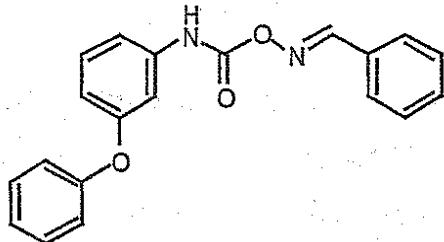
上記実施例に記載の通り製造する。ワークアップC法を用いることにより、白色固体の標題化合物（収率16%、mp 141.5-142.0）を得た。¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ 8.73 (br, 1H), 8.32 (dd, J = 1.3 Hz, J = 8.2 Hz, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.55-7.51 (m, 2H), 7.36 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 7.21 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.12 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.11-7.08 (m, 3H), 7.03 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.98 (d, J = 1.4 Hz, J = 8.1, 1H)；¹³C NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ 156.8, 152.2, 145.0, 130.2, 130.1, 129.9, 129.4, 124.8, 124.1, 123.5, 119.9, 119.1, 117.4, 116.3, 116.2；質量分析：351.0 (M H⁺)；元素分析 (C₂₀H₁₅FN₂O₃ · 0.41H₂Oとして計算) 計算値：C, 67.15%；H, 4.46%；N, 7.83%。実測値：C, 67.13%；H, 4.39%；N, 7.76%。

20

【0184】

実施例91

【化156】



30

ベンズアルデヒド、O - [[(3 - フェノキシフェニル)アミノ]カルボニル]オキシム（反応式1B、化合物D'）

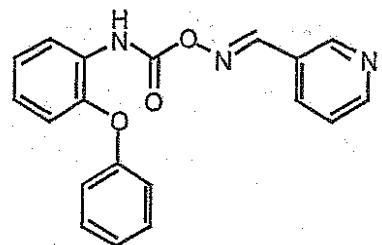
上記実施例に記載の通り製造する。ワークアップC法を用いることにより、ゲル様物質の標題化合物（収率50%）を得た。¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ 8.39 (s, 1H), 8.11 (br, 1H), 7.70 (d, J = 5.1 Hz, 2H), 7.53-7.45 (m, 3H), 7.37-7.28 (m, 4H), 7.24-7.23 (m, 1H), 7.12 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.04 (m, J = 7.7 Hz, 2H), 6.79-6.76 (m, 1H)；¹³C NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ 158.0, 156.9, 153.9, 151.7, 138.3, 132.0, 130.2, 129.8, 129.6, 129.1, 128.9, 128.2, 123.5, 119.2, 119.1, 114.6, 114.4, 110.4；質量分析：333.0 (M H⁺)；元素分析 (C₂₀H₁₆N₂O₃として計算) 計算値：C, 72.28%；H, 4.85%；N, 8.43%。実測値：C, 72.10%；H, 4.72%；N, 8.40%。

40

【0185】

実施例92

【化157】



3 - ピリジンカルボキシアルデヒド, O - [(2 - フェノキシフェニル)アミノ]カルボニル]オキシム (反応式 1B、化合物 D')

10

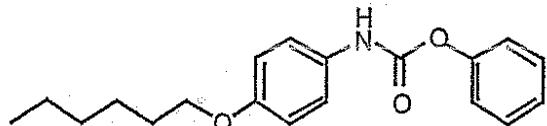
上記実施例に記載の通り製造する。ワークアップ C 法を用いることにより、白色固体の標題化合物（収率 42%）を得た。¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ 13.26 (br, 1H), 8.91 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.81 (dd, J = 1.4 Hz, J = 5.2 Hz, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.38 (br, 1H), 8.29-8.27 (m, 2H), 7.66 (dd, J = 5.2 Hz, J = 8.0 Hz, 1H), 7.37 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 7.20 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.15 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.08 (td, J = 1.5 Hz, J = 8.1 Hz, 1H), 7.04 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.95 (dd, J = 1.3 Hz, J = 8.1 Hz, 1H); ¹³C NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ 161.01, 160.7, 156.5, 150.6, 149.2, 147.9, 145.5, 145.3, 138.3, 130.1, 128.8, 128.5, 125.6, 124.7, 124.5, 123.8, 119.8, 118.7, 117.8, 116.7, 114.4; 質量分析: 334.0 (M H⁺) ; 元素分析 (C₁₉H₁₅N₃O₃) 0.185 H₂O として計算) 計算値: C, 67.78%; H, 4.60%; N, 12.48%。実測値: C, 67.74%; H, 4.46%; N, 12.47%。

20

【0186】

実施例 93

【化158】



30

4 - ヘキシリオキシフェニルカルバミン酸, フェニルエステル (反応式 1B、化合物 D'')

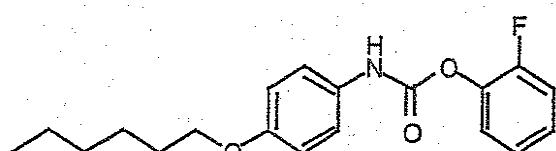
'

上記実施例に記載の通り製造する。分析用 HPLC 1.81 分 (99%)。質量分析: 314.0 (M H⁺)。

【0187】

実施例 94

【化159】



40

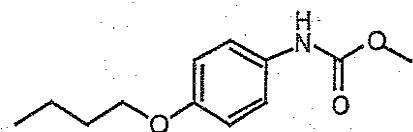
4 - ヘキシリオキシフェニルカルバミン酸, 2 - フルオロフェニルエステル (反応式 1B、化合物 D''')

上記実施例に記載の通り製造する。分析用 HPLC 1.80 分 (97%)。質量分析: 331.39 (M H⁺)。

【0188】

実施例 95

【化160】



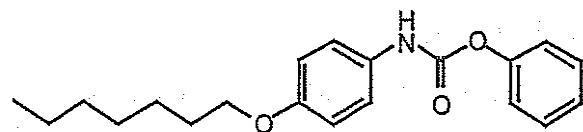
4-ブトキシフェニルカルバミン酸, メチルエステル(反応式1B、化合物D'')

上記実施例に記載の通り製造する。¹H NMR (DMSO-d₆) δ 9.40 (br. s, 1H), 7.32 (d, 2H, J = 8.0 Hz), 6.83 (dd, 2H, J = 7.5, 2.5 Hz), 3.89 (t, 2H, J = 6.5 Hz), 1.65 (m, 2H), 1.40 (m, 2H), 0.92 (t, 3H, J = 7.5 Hz)。分析用HPLC 1.51分(95%)。質量分析: 224.15 (MH⁺)。

【0189】

実施例96

【化161】



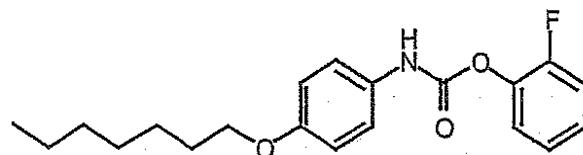
4-ヘプチルフェニルカルバミン酸, フェニルエステル(反応式1B、化合物D'')

上記実施例に記載の通り製造する。分析用HPLC 2.08分(91%)。質量分析: 328.18 (MH⁺)。

【0190】

実施例97

【化162】



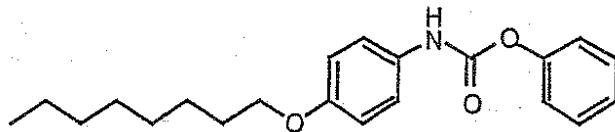
4-ヘプチルオキシフェニルカルバミン酸, 2-フルオロフェニルエステル(反応式1B、化合物D'')

上記実施例に記載の通り製造する。分析用HPLC 2.06分(99%)。質量分析: 346.17 (MH⁺)。

【0191】

実施例98

【化163】



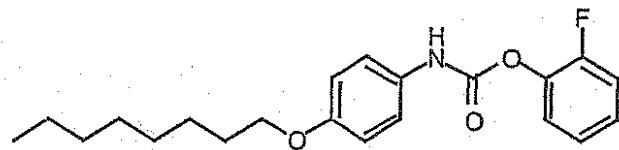
4-オクチルオキシフェニルカルバミン酸, フェニルエステル(反応式1B、化合物D'')

上記実施例に記載の通り製造する。分析用HPLC 1.97分(85%)。質量分析: 342.29 (MH⁺)。

【0192】

実施例99

【化 1 6 4】



4 - オクチルオキシフェニルカルバミン酸 , 2 - フルオロフェニルエステル (反応式 1 B
、化合物 D'')

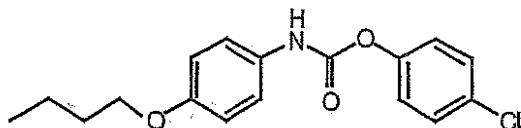
上記実施例に記載の通り製造する。分析用 HPLC 1.64分(90%)。質量分析: 360.26(MH⁺)。

10

【 0 1 9 3 】

实施例 1 0 0

【化 1 6 5】



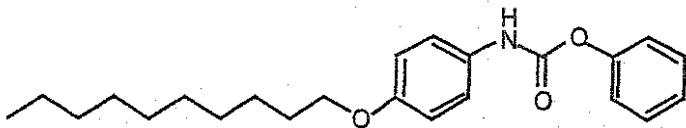
4 - プトキシフェニルカルバミン酸 , 4 - フルオロフェニルエステル (反応式 1 B、化合物 D ')

上記実施例に記載の通り製造する。¹H NMR (DMSO-d₆) 7.47 (d, 2H, J = 7.0 Hz), 7.38 (d, 2H, J = 4.0 Hz), 7.25 (d, 2H, J = 7.0 Hz), 6.90 (dd, 2H, J = 6.0, 2.5 Hz), 3.92 (t, 2H, J = 6.5 Hz), 1.72 (m, 2H), 1.40 (m, 2H), 0.92 (t, 3H, J = 7.5 Hz); 分析用 HPLC 1.90分(95%)。質量分析：320(MH⁺)。

【 0 1 9 4 】

实施例 1 0 1

【化 1 6 6】



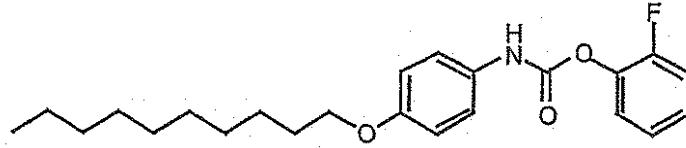
4 - デシルオキシフェニルカルバミン酸, フェニルエステル (反応式 1 B、化合物 D ')

上記実施例に記載の通り製造する。分析用 HPLC 2.09分(97%)。質量分析 : 370.38(MH⁺)。

【 0 1 9 5 】

実施例 1 0 2

【化 1 6 7】



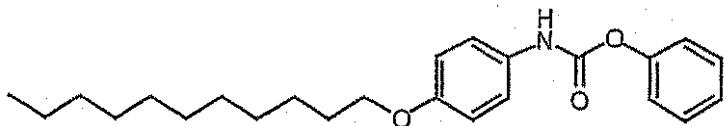
4 - デシルオキシフェニルカルバミン酸 , 2 - フルオロフェニルエステル (反応式 1 B、化合物 D'')

上記実施例に記載の通り製造する。分析用 HPLC 2.07分(98%)。質量分析
: 388.43(MH⁺)。

【 0 1 9 6 】

实施例 1 0 3

【化168】



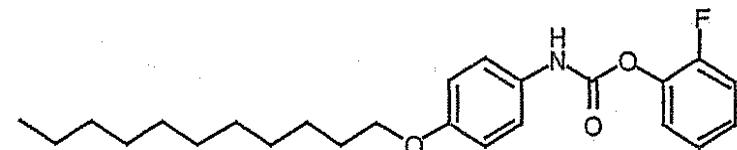
4 - ウンデシルオキシフェニルカルバミン酸 , フェニルエステル (反応式 1 B 、 化合物 D)

上記実施例に記載の通り製造する。分析用 HPLC 2.33分 (93%)。質量分析 : 384.26 (MH⁺)。

【0197】

実施例 104

【化169】



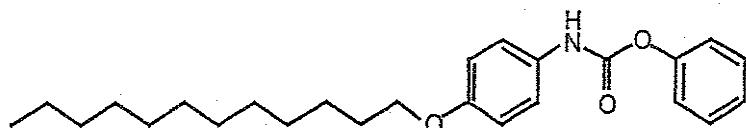
4 - ウンデシルオキシフェニルカルバミン酸 , 2 - フルオロフェニルエステル (反応式 1 B 、 化合物 D)

上記実施例に記載の通り製造する。分析用 HPLC 2.31分 (96%)。質量分析 : 402.25 (MH⁺)。

【0198】

実施例 105

【化170】



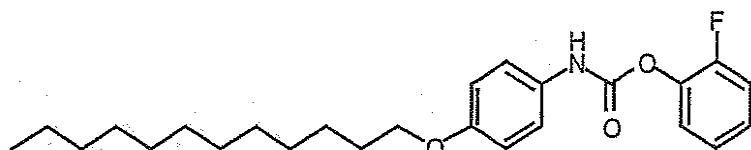
4 - ドデシルオキシフェニルカルバミン酸 , フェニルエステル (反応式 1 B 、 化合物 D)

上記実施例に記載の通り製造する。分析用 HPLC 2.18分 (85%)。質量分析 : 398.36 (MH⁺)。

【0199】

実施例 106

【化171】



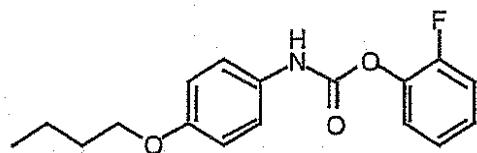
4 - ドデシルオキシフェニルカルバミン酸 , 2 - フルオロフェニルエステル (反応式 1 B 、 化合物 D)

上記実施例に記載の通り製造する。分析用 HPLC 2.18分 (95%)。質量分析 : 416.38 (MH⁺)。

【0200】

実施例 107

【化 1 7 2】



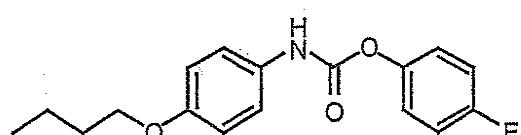
4 - プトキシフェニルカルバミン酸 , 2 - フルオロフェニルエステル (反応式 1 B、化合物 D ')

上記実施例に記載の通り製造する。分析用 HPLC 1.61分(97%)。質量分析: 304.18(MH⁺)。

[0 2 0 1]

寒施例 108

【化 1 7 3】



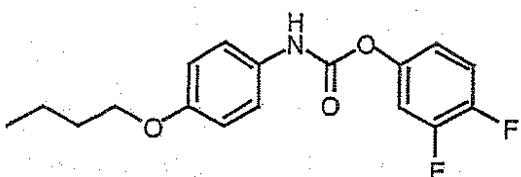
4 - プトキシフェニルカルバミン酸 , 4 - フルオロフェニルエステル (反応式 1 B、化合物 D'')

上記実施例に記載の通り製造する。 ^1H NMR (DMSO- d_6) 7.33 (d, 2H, $J = 8.1$ Hz), 7.23 (m, 4H), 6.90 (dd, 2H, $J = 7.0, 2.5$ Hz), 3.92 (t, 2H, $J = 6.5$ Hz), 1.72 (m, 2H), 1.42 (m, 2H), 0.91 (t, 3H, $J = 7.0$ Hz); 分析用 HPLC 1.65分(95%)。質量分析: 304, 18 (MH^+)。

【 0 2 0 2 】

寒施例 109

【化 1 7 4】



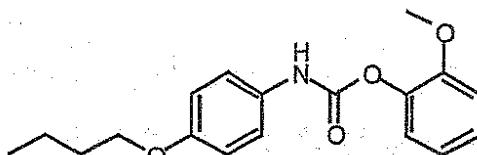
4 - プトキシフェニルカルバミン酸 , 3 , 4 - ジフルオロフェニルエステル (反応式 1 B
、化合物 D ')

上記実施例に記載の通り製造する。分析用 HPLC 1.71分(97%)。質量分析: 322(MH⁺)。

[0 2 0 3]

塞施例 1 1 0

【化 1 7 5 】



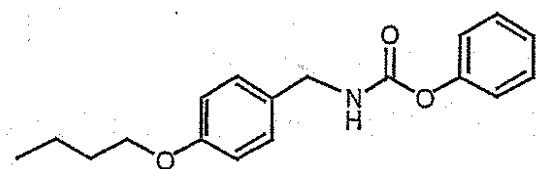
4 - プトキシフェニルカルバミン酸 , 2 - メトキシフェニルエステル (反応式 1 B 、化合物 D ,)

上記実施例に記載の通り製造する。分析用 HPLC 1.57分(97%)。質量分析
: 316.18(MH⁺)

[0 2 0 4]

実施例 111

【化176】



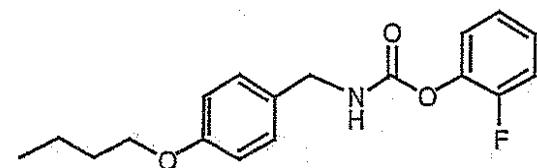
4 - (ブトキシフェニルメチル)カルバミン酸 , フェニルエステル (反応式 1 B , 化合物 D)

上記実施例に記載の通り製造する。分析用 HPLC 1.59分 (95%)。質量分析 : 300.0 (MH⁺)。

【0205】

実施例 112

【化177】



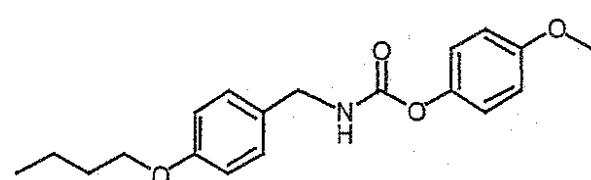
4 - (ブトキシフェニルメチル)カルバミン酸 , 2 - フルオロフェニルエステル (反応式 1 B , 化合物 D)

上記実施例に記載の通り製造する。¹H NMR (DMSO-d₆) 9.40 (br. s, 1H), 7.26 (m, 6H), 6.90 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 4.19 (d, 2H, J = 6.0 Hz), 3.92 (t, 2H, J = 6.5 Hz), 1.67 (m, 2H), 1.42 (m, 2H), 0.91 (t, 3H, J = 7.0 Hz); 分析用 HPLC 1.59分 (95%)。質量分析 : 318 (MH⁺)。

【0206】

実施例 113

【化178】



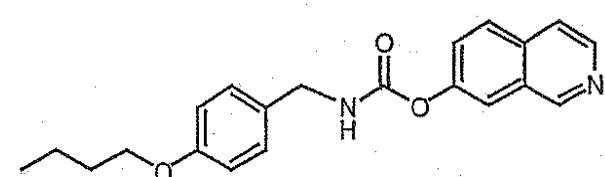
4 - (ブトキシフェニルメチル)カルバミン酸 , 4 - メトキシフェニルエステル (反応式 1 B , 化合物 D)

上記実施例に記載の通り製造する。分析用 HPLC 1.60分 (95%)。質量分析 : 330.25 (MH⁺)。

【0207】

実施例 114

【化179】



4 - (ブトキシフェニルメチル)カルバミン酸 , 6 - キノリニルエステル (反応式 1 B , 化合物 D)

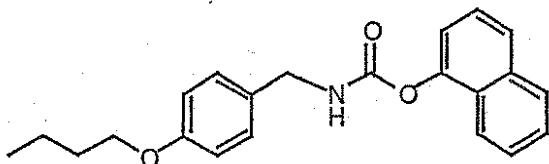
上記実施例に記載の通り製造する。分析用 HPLC 1.30分 (95%)。質量分析 : 50

: 351.25 (M H⁺)。

【0208】

実施例 115

【化180】



10

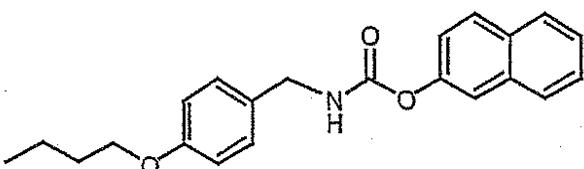
4-(ブトキシフェニルメチル)カルバミン酸, 1-ナフタレニルエステル (反応式 1B、化合物 D'')

上記実施例に記載の通り製造する。分析用 HPLC 1.77分 (95%)。質量分析 : 350 (M H⁺)。

【0209】

実施例 116

【化181】



20

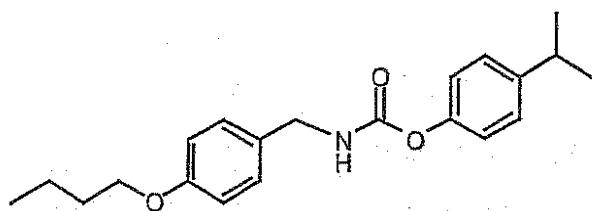
4-(ブトキシフェニルメチル)カルバミン酸, 2-ナフタレニルエステル (反応式 1B、化合物 D'')

上記実施例に記載の通り製造する。分析用 HPLC 1.80分 (98%)。質量分析 : 350.26 (M H⁺)。

【0210】

実施例 117

【化182】



30

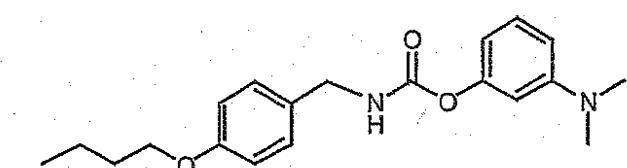
4-(ブトキシフェニルメチル)カルバミン酸, 4-(1-メチルエチル)フェニルエステル (反応式 1B、化合物 D'')

上記実施例に記載の通り製造する。分析用 HPLC 1.82分 (95%)。質量分析 : 342 (M H⁺)。

【0211】

実施例 118

【化183】



40

4-(ブトキシフェニルメチル)カルバミン酸, 3-(ジメチルアミノ)フェニルエステル (反応式 1B、化合物 D'')

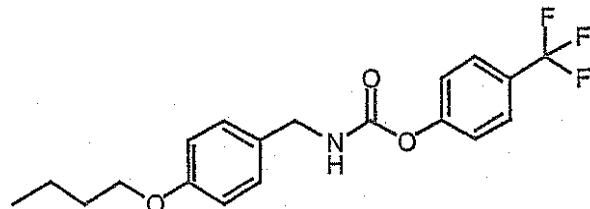
50

上記実施例に記載の通り製造する。分析用 HPLC 1.32分(90%)。質量分析 : 343.29(MH⁺)。

【0212】

実施例119

【化184】



10

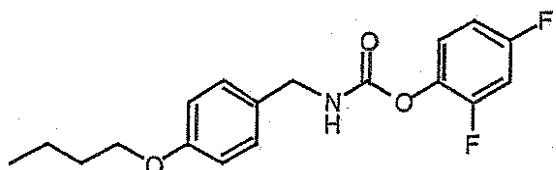
4-(ブトキシフェニルメチル)カルバミン酸, 4-(トリフルオロメチル)フェニルエステル(反応式1B、化合物D')

上記実施例に記載の通り製造する。分析用 HPLC 1.77分(99%)。質量分析 : 368.14(MH⁺)。

【0213】

実施例120

【化185】



20

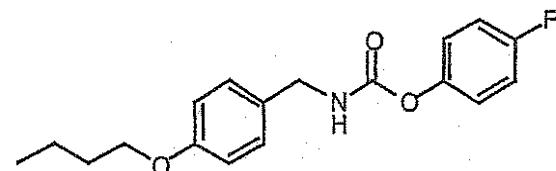
4-(ブトキシフェニルメチル)カルバミン酸, 2,4-ジフルオロフェニルエステル(反応式1B、化合物D')

上記実施例に記載の通り製造する。分析用 HPLC 1.66分(99%)。質量分析 : 336.14(MH⁺)。

【0214】

実施例121

【化186】



30

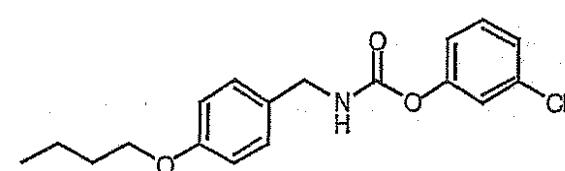
4-(ブトキシフェニルメチル)カルバミン酸, 4-フルオロフェニルエステル(反応式1B、化合物D')

上記実施例に記載の通り製造する。分析用 HPLC 1.61分(85%)。質量分析 : 318.15(MH⁺)。

【0215】

実施例122

【化187】



40

4-(ブトキシフェニルメチル)カルバミン酸, 3-クロロフェニルエステル(反応式1B、化合物D')

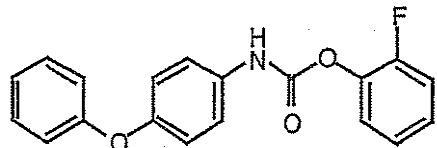
50

上記実施例に記載の通り製造する。分析用 HPLC 1.72分(86%)。質量分析 : 334.12(MH⁺)。

【0216】

実施例123

【化188】



10

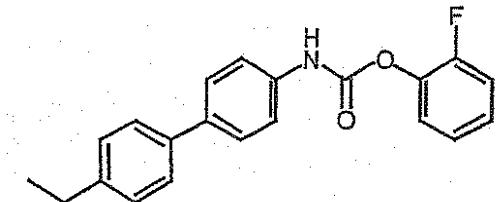
4 - フエノキシフェニルカルバミン酸 , 2 - フルオロフェニルエステル (反応式 1B、化合物 D')

上記実施例に記載の通り製造する。ワークアップ方法Cを用いることにより、白色固体の標題化合物(収率11%)を得た。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) 7.43 (br, 1H), 7.41 (br, 1H), 7.35-7.30 (m, 2H), 7.28-7.13 (m, 4H), 7.09 (dt, J = 0.9 Hz, J = 7.4 Hz, 1H), 7.03-6.97 (m, 5H); (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.76-7.73 (m, 2H), 7.59 (m, 4H), 7.52-7.50 (m, 2H), 7.27 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.18 (t, J = 8.6 Hz, 2H), 2.70 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 1.28 (t, J = 7.6 Hz, 3H); ¹³C NMR (CDCl₃, 400 MHz) 153.6, 129.8, 129.7, 127.0, 126.9, 124.4, 124.1, 123.1, 120.5, 119.8, 119.6, 118.6, 118.5, 116.8, 116.7; 元素分析 (C₁₉H₁₄FNO₃として計算) 計算値: C, 70.58%; H, 4.36%; N, 4.33%。実測値: C, 70.54%; H, 4.31%; N, 4.21%。

【0217】

実施例124

【化189】



30

4' - エチル - [1,1' - ビフェニル] - 4 - イルカルバミン酸 , 2 - フルオロフェニルエステル (反応式 1B, 化合物 D')

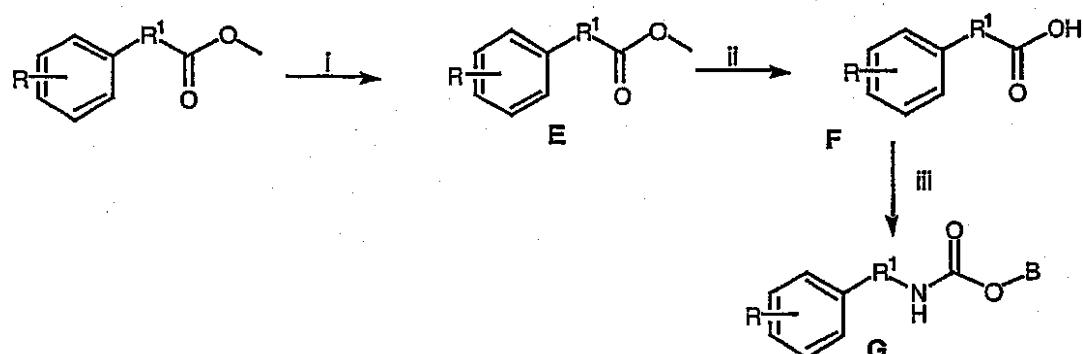
上記実施例に記載の通り製造する。ワークアップB法を用いることにより、白色固体の標題化合物(収率30%)を得た。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) 7.57-7.55 (m, 2H), 7.52-7.49 (m, 4H), 7.36-7.33 (m, 1H), 7.30-7.27 (m, 2H), 7.25-7.14 (m, 3H), 7.05 (br, 1H), 2.70 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 1.28 (t, J = 7.6 Hz, 3H); 元素分析 (C₂₁H₁₈FNO₂として計算) 計算値: C, 75.21%; H, 5.41%; N, 4.18%。実測値: C, 75.27%; H, 5.40%; N, 4.25%。

40

【0218】

【化190】

反応式2:



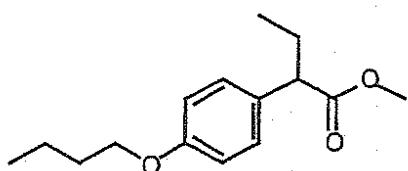
反応式2の反応条件: (i) R^1 -ハライド、NaH、DMF、50；(ii) NaOH、EtOH、室温；(iii) (a) $N_3P(O)(OPh)_2$ 、Et₃N、トルエン、105；(b) B-OH、80；そして、R、 R^2 およびBは、上で定義する通りである。

【0219】

以下の中間体40～41を用いて、実施例125～135を合成することができる。
中間体40

20

【化191】



2-(4-ブトキシ-フェニル)酪酸メチルエステル：(反応式2、化合物E)

4-ブトキシフェニル酢酸メチル(1.20g、5.4mmol)およびNaH(鉛油中60%、0.50g、12.5mmol)のDMF(25.0mL)混合物を、50で40分間攪拌した。プロモエタン(2.0g、18.3mmol)を加え、そして該攪拌をrtで1時間続けた。該反応混合物をEtOAc(300mL)を用いて希釈し、水洗し、次いで Na_2SO_4 を用いて乾燥した。ろ過および真空下で濃縮後に、該残渣をフラッシュクロマトグラフィー精製(SiO₂、EtOAc/ヘキサン)によって精製した。黄色油状物の本化合物(0.85g、3.4mmol、収率63%)を得た。¹H NMR(DMSO-d₆) 7.16(d, 2H, J = 7.0 Hz), 6.87(d, 2H, J = 8.5 Hz), 3.92(t, 2H, J = 6.5 Hz), 3.55(s, 3H), 3.45(t, 1H, J = 9.0), 1.93(m, 1H), 1.63(m, 3H), 1.42(m, 2H), 0.97(t, 3H, J = 7.2 Hz), 0.79(t, 3H, J = 4.0 Hz)。

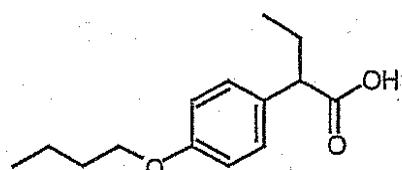
30

【0220】

中間体41

40

【化192】



2-(4-ブトキシ-フェニル)-酪酸：(反応式2、化合物F)

2-(4-ブトキシ-フェニル)酪酸メチルエステル(2.0g、8.0mmol)のEtOH(30mL)溶液に、NaOH(10N、6mL、60mmol)を加えた。得ら

50

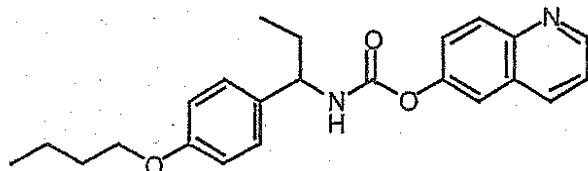
れた混合物を r . t で 3 時間攪拌し、H₂O (30 mL) を用いて希釈し、HCl (6 N) を用いて pH ~ 1.0 にまで酸性とした。該沈降物をろ紙によってろ取し、そして H₂O およびヘキサンによって洗浄した。白色固体の本化合物 (1.4 g, 5.9 mmol, 収率 74 %) を得た。¹H NMR (DMSO-d₆) δ 12.20 (br. s, 1H), 7.16 (d, 2H, J = 7.0 Hz), 6.87 (d, 2H, J = 8.5 Hz), 3.92 (t, 2H, J = 6.5 Hz), 3.31 (t, 2H, J = 6.9 Hz), 1.93 (m, 1H), 1.63 (m, 3H), 1.42 (m, 2H), 0.97 (t, 3H, J = 7.2 Hz), 0.79 (t, 3H, J = 4.0 Hz)。

【0221】

実施例 125

【化193】

10



[1 - (4 - プトキシ - フェニル) - プロピル] - カルバミン酸キノリン - 6 - イルエステル
(反応式 2、化合物 G)

2 - (4 - プトキシ - フェニル) 酪酸 (0.050 g, 0.23 mmol) および Et₃N (0.053 g, 0.53 mmol) のトルエン (2 mL) 溶液に、ジフェニルホスホリルアジド (0.096 g, 0.35 mmol) を加えた。得られた混合物を r . t . で 10 分間攪拌し、次いで N₂ 下、107 °C で 60 分間攪拌した。該混合物を r . t . まで冷却後に、キノリン - 6 - オール (0.050 g, 0.34 mmol) を加えた。該反応混合物を r . t . で 10 分間、次いで 80 °C で 1 時間攪拌した。該混合物を EtOAc を用いて希釈し、H₂O を用いて洗浄した。ろ過および真空下で濃縮後に、該残渣をプレパラティブ HPLC (YMC 30 × 100 mm (5 μM をパックする))、移動相 A として 10% MeOH / 90% 水 / 0.1% TFA を、移動相 B として 90% MeOH / 10% 水 / 0.1% TFA を使用する) によって精製した。淡黄色固体の本化合物 (0.040 g, 0.11 mmol, 収率 46 %, mp 115-118 °C) を得た。¹H NMR (DMSO-d₆) δ 8.93 (m, 1H), 8.45 (d, 1H, J = 9.0 Hz), 8.40 (d, 1H, J = 8.5), 8.02 (d, 1H, J = 9.0 Hz), 7.77 (s, 1H), 7.62 (dd, 1H, J = 8.5, 4.5 Hz), 7.55 (dd, 1H, J = 9.0, 2.5 Hz), 7.25 (d, 2H, J = 8.5 Hz), 6.98 (d, 2H, J = 8.5 Hz), 4.43 (m, 1H), 3.95 (t, 2H, J = 6.5 Hz), 1.75 (m, 1H), 1.65 (m, 3H), 1.42 (m, 2H), 0.90 (m, 6H); 質量分析: 379.33 (MH⁺)。

20

30

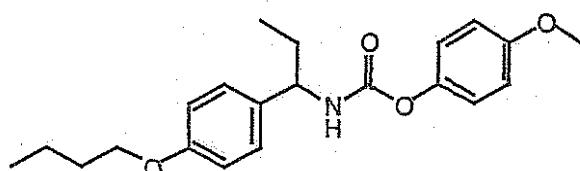
30

【0222】

実施例 126

【化194】

40



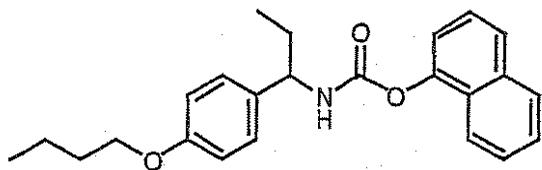
[1 - (4 - プトキシ - フェニル) - プロピル] - カルバミン酸 4 - メトキシ - フェニルエス
テル (反応式 2、化合物 G)

上記実施例に記載の通り製造する。分析用 HPLC 1.73 分 (88 %); 質量分析: 358.25 (MH⁺)。

【0223】

実施例 127

【化195】

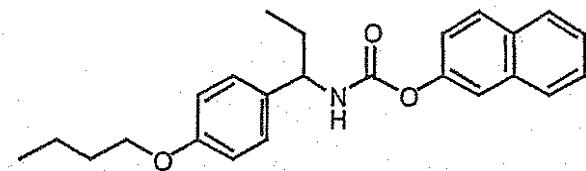
[1-(4-(4-プロキシ-フェニル)-プロピル)カルバミン酸ナフタレン-1-イルエステル
(反応式2、化合物G)]

上記実施例に記載の通り製造する。分析用HPLC 1.86分(98%)；質量分析 10 : 378.25(MH⁺)。

【0224】

実施例128

【化196】



20

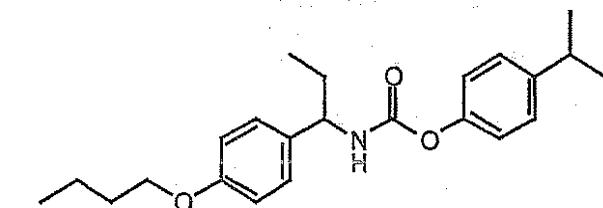
[1-(4-(4-プロキシ-フェニル)-プロピル)カルバミン酸ナフタレン-2-イルエステル
(反応式2、化合物G)]

上記実施例に記載の通り製造する。¹H NMR (DMSO-d₆) 8.30 (d, 1H, J = 9.0 Hz), 7.90 (m, 3H), 7.60 (s, 1H), 7.45 (m, 2H), 7.25 (m, 3H), 6.90 (d, 2H, J = 8.5 Hz), 4.43 (m, 1H), 3.95 (t, 2H, J = 6.5 Hz), 1.75 (m, 1H), 1.65 (m, 3H), 1.42 (m, 2H), 0.90 (m, 6H)；分析用HPLC 1.87分(99%)；質量分析：378.12(MH⁺)。

【0225】

実施例129

【化197】



30

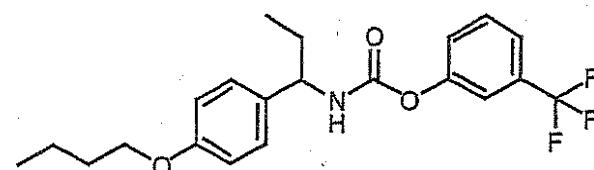
[1-(4-(4-プロキシ-フェニル)-プロピル)カルバミン酸4-イソプロピル-フェニル
エステル(反応式2、化合物G)]

上記実施例に記載の通り製造する。分析用HPLC 1.91分(96%)；質量分析 40 : 370.31(MH⁺)。

【0226】

実施例130

【化198】



40

[1-(4-(4-プロキシ-フェニル)-プロピル)カルバミン酸3-トリフルオロメチル-フェニルエステル(反応式2、化合物G)]

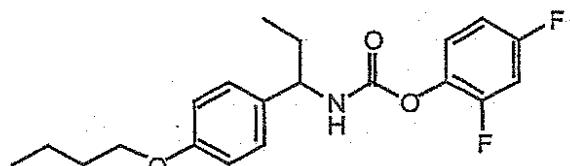
50

上記実施例に記載に通り製造する。分析用 HPLC 1.84分(96%)；質量分析 : 396.18(MH⁺)。

【0227】

実施例131

【化199】



10

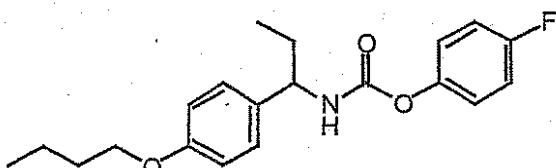
[1-(4-(4-(4-fluorophenoxy)butyl)propyl] carbamoyl acid 2,4-difluorophenyl ester (反応式2、化合物G)

上記実施例に記載の通り製造する。分析用 HPLC 1.77分(89%)；質量分析 : 364.17(MH⁺)。

【0228】

実施例132

【化200】



20

[1-(4-(4-(4-fluorophenoxy)butyl)propyl] carbamoyl acid 4-fluorophenyl ester (反応式2、化合物G)

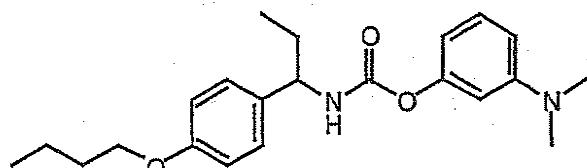
上記実施例に記載の通り製造する。分析用 HPLC 1.72分(89%)；質量分析 : 346.18(MH⁺)。

【0229】

実施例133

【化201】

30



[1-(4-(4-(4-(dimethylamino)phenyl)butyl)propyl] carbamoyl acid 4-(dimethylamino)phenyl ester (反応式2、化合物G)

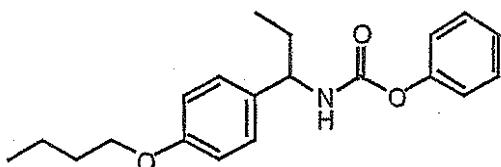
上記実施例に記載の通り製造する。分析用 HPLC 1.53分(96%)；質量分析 : 371(MH⁺)。

【0230】

実施例134

【化202】

40



[1-(4-(4-(4-phenoxy)butyl)propyl] carbamoyl acid phenyl ester (反応式2、化合物G)

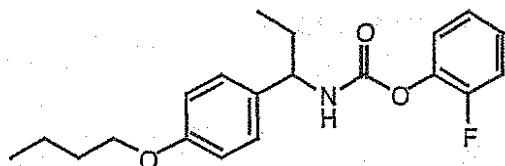
50

上記実施例に記載の通り製造する。分析用 HPLC 1.70分(88%)；質量分析 : 328.19(MH⁺)。

【0231】

実施例 135

【化203】



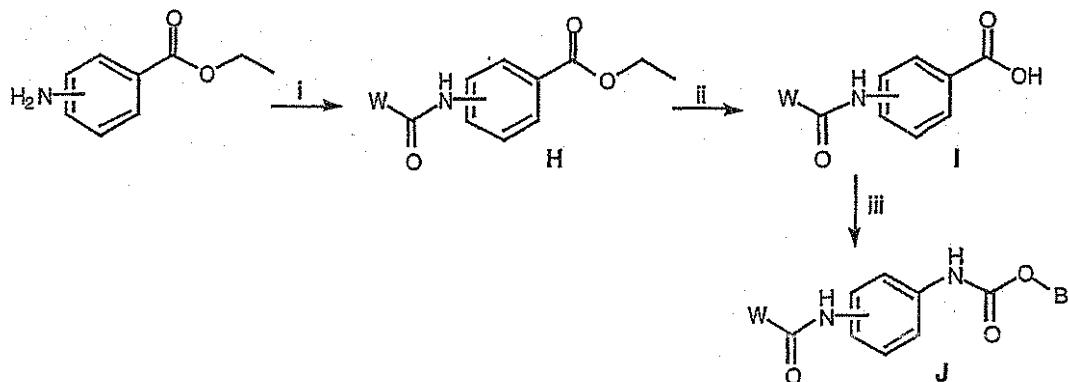
10

[1-(4-ブトキシ-フェニル)-プロピル]-カルバミン酸2-フルオロ-フェニルエス
テル(反応式2、化合物G)

上記実施例に記載の通り製造する。分析用 HPLC 1.70分(89%)；質量分析 : 346.18(MH⁺)。

【0232】

【化204】

反応式3：

20

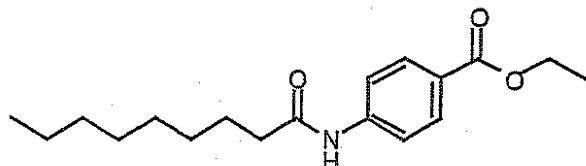
反応式3の条件：(i) W - 酸クロリド、Et₃N、ジクロロエタン、室温；(ii) NaOH、EtOH, 室温；(iii) (a) N₃P(O)(OPh)₂、Et₃N、トルエン、105℃、(b) B-OH、80℃、WはC₁~C₂アルキルであり、そしてBは上で定義する通りである。

【0233】

以下の中間体42および43を用いて、実施例136~140を製造することができる。

中間体42

【化205】



40

4-デカノイルアミノ-安息香酸エチルエステル(反応式3、化合物H)

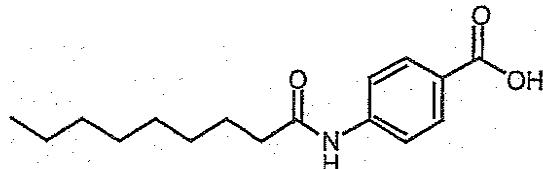
4-アミノ-安息香酸エチルエステル(2.0g、12.1mmol)およびデカノイルクロリド(2.35g、13.3mmol)のジクロロメタン(20mL)溶液に、Et₃N(1.34g、13.3mmol)を加えた。該得られた混合物を室温で1時間攪拌し、次いでEtOAcを用いて希釈し、水洗し、MgSO₄を用いて乾燥した。ろ過および真空下で濃縮後に、該生成物を次の工程に直接的に使用した。

50

【0234】

中間体43

【化206】

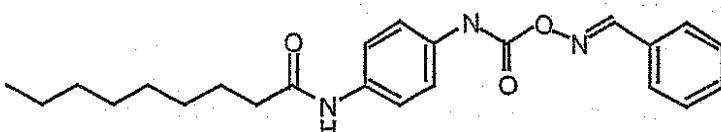
4 - デカノイルアミノ - 安息香酸 (反応式3、化合物I)

4 - デカノイルアミノ - 安息香酸エチルエステル (2.0 g、6.6 mmol) の EtO_H (30 mL) 溶液に、NaOH (10 N、6 mL、60 mmol) を加えた。得られた混合物を r.t. で 3 時間攪拌し、H₂O (30 mL) を用いて希釈し、HCl (6 N) を用いて pH ~ 1.0 にまで酸性とした。該沈降物をろ紙によってろ取りし、H₂O およびヘキサンによって洗浄した。白色固体の本化合物 (1.8 g、6.5 mmol、収率 98%) を得た。¹H NMR (DMSO-d₆) δ 9.91 (br. s, 1H), 7.76 (d, 2H, J = 8.7 Hz), 6.50 (d, 2H, J = 8.7 Hz), 2.29 (t, 2H, J = 7.5 Hz), 1.57 (m, 2H), 1.25 (m, 12H), 0.85 (t, 3H, J = 6.9 Hz); 質量分析 : 278.21 (M H⁺)。

【0235】

実施例136

【化207】

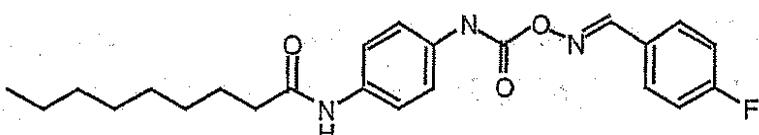
ベンズアルデヒド、O - [(4 - ノナノイルアミノ - フェニル)アミノ]カルボニル]オキシム (反応式3、化合物J)

4 - デカノイルアミノ - 安息香酸 (0.050 g、0.18 mmol) および Et₃N (0.053 g、0.53 mmol) のトルエン (2 mL) 溶液に、ジフェニルホスホリルアジド (0.096 g、0.35 mmol) を加えた。得られた混合物を r.t. で 10 分間攪拌し、次いで N₂ 下、107 °C で 60 分間攪拌した。該混合物を r.t. まで冷却後に、ベンズアルデヒドオキシム (0.050 g、0.41 mmol) を加えた。該反応混合物を r.t. で 10 分間攪拌し、次いで 80 °C で 30 分間攪拌した。該混合物を EtOAc を用いて希釈し、H₂O を用いて洗浄した。ろ過および真空下で濃縮後に、該残渣をプレパラティブ HPLC (YMC 30 × 100 mm (5 μM をパックする)、移動相 A として 10% MeOH / 90% 水 / 0.1% TFA を、移動相 B として 90% MeOH / 10% 水 / 0.1% TFA を使用する) によって精製した。淡黄色固体の本化合物 (0.038 g、0.10 mmol、収率 53%) を得た。¹H NMR (DMSO-d₆) δ 9.78 (d, 2H, J = 9.0 Hz), 8.63 (s, 1H), 7.82 (dd, 2H, J = 7.7, 2.4 Hz), 7.52 (m, 5H), 7.44 (d, 2H, J = 9.0 Hz), 2.27 (t, 2H, J = 9.0 Hz), 1.55 (m, 2H), 1.26 (m, 10H), 0.85 (t, 3H, J = 6.6 Hz); 質量分析 : 396.22 (M H⁺)。

【0236】

実施例137

【化208】



10

20

30

40

50

4 - フルオロベンズアルデヒド, O - [(4 - ノナノイルアミノ - フェニル)アミノ]カルボニル]オキシム(反応式3、(化合物J))

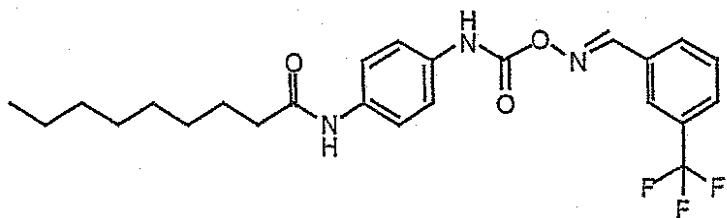
上記実施例に記載の通り製造する。¹H NMR (DMSO-d₆) 9.78 (d, 2H, J = 9.0 Hz), 8.63 (s, 1H), 7.82 (dd, 2H, J = 8.7, 5.4 Hz), 7.52 (d, 2H, J = 9.0 Hz), 7.32 (m, 4H), 2.27 (t, 2H, J = 9.0 Hz), 1.55 (m, 2H), 1.26 (m, 10H), 0.85 (t, 3H, J = 6.6 Hz)。元素分析(C₂₃H₂₈F₃N₃O₃として計算)計算値:C, 66.81; H, 6.82; N, 10.16。実測値:C, 67.07; H, 6.82, N, 10.09; 質量分析: 414.21 (MH⁺)。

【0237】

実施例138

10

【化209】



3 - トリフルオロメチルベンズアルデヒド, O - [(4 - ノナノイルアミノ - フェニル)アミノ]カルボニル]オキシム(反応式3、化合物J)

上記実施例に記載の通り製造する。¹H NMR (DMSO-d₆) 9.78 (d, 2H, J = 9.0 Hz), 8.63 (s, 1H), 8.15 (m, 2H), 7.92 (d, 1H, J = 9.0 Hz), 7.80 (t, 1H, J = 7.5 Hz), 7.52 (d, 2H, J = 9.0 Hz), 7.32 (d, 2H, J = 9.0 Hz) 2.27 (t, 2H, J = 9.0 Hz), 1.55 (m, 2H), 1.26 (m, 10H), 0.85 (t, 3H, J = 6.6 Hz); 元素分析(C₂₄H₂₈F₃N₃O₃として計算)計算値:C, 62.19; H, 6.08; N, 9.06。実測値:C, 62.45; H, 6.12, N, 8.99; 質量分析: 464.21 (MH⁺)。

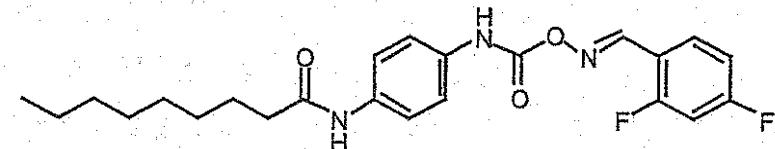
【0238】

実施例139

20

【化210】

30



2, 4 - ジフルオロベンズアルデヒド, O - [(4 - ノナノイルアミノ - フェニル)アミノ]カルボニル]オキシム(反応式3、化合物J)

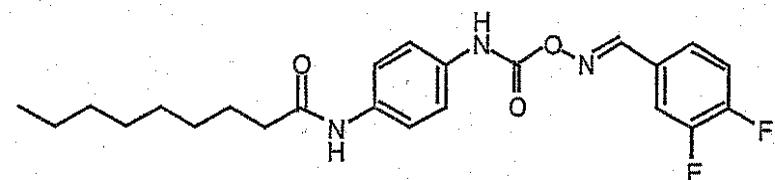
上記実施例に記載の通り製造する。¹H NMR (DMSO-d₆) 9.78 (s, 2H), 8.63 (s, 1H), 8.05 (m, 1H), 7.52 (m, 4H), 7.22 (m, 1H), 2.27 (t, 2H, J = 9.0 Hz), 1.55 (m, 2H), 1.26 (m, 10H), 0.85 (t, 3H, J = 6.6 Hz); 質量分析: 432.20 (MH⁺)。

【0239】

実施例140

40

【化211】



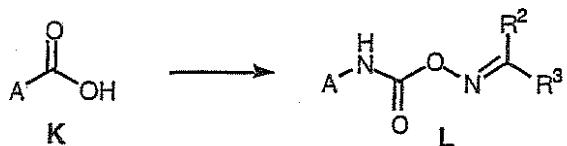
3, 4 - ジフルオロベンズアルデヒド, O - [(4 - ノナノイルアミノ - フェニル)アミノ]カルボニル]オキシム(反応式3、化合物J)

50

上記実施例に記載の通り製造する。¹H NMR (DMSO-d₆) 9.78 (d, 2H, J = 8.1 Hz), 8.63 (s, 1H), 8.00 (m, 1H), 7.72-7.42 (m, 6H), 2.27 (t, 2H, J = 9.0 Hz), 1.55 (m, 2H), 1.26 (m, 10H), 0.85 (t, 3H, J = 6.6 Hz); 質量分析: 432.20 (M H⁺)。

【0240】

【化212】

反応式4:

10

反応式4の反応条件: (i) (a) Et₃N、DPPA / トルエン、室温~120まで
(b) オキシム、室温~85まで; Kが対応するインドールカルボン酸である場合には、Aはインドリルであり、Kが対応するピリジルカルボン酸である場合には、ピリジルであり、あるいはKがジベンゾフランカルボン酸である場合には、ベンゾフラニルである。

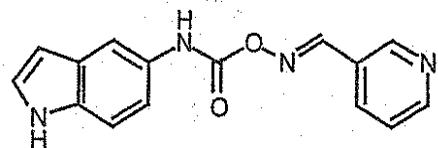
【0241】

従って、実施例141~145を製造した。

実施例141

20

【化213】

3 - ピリジンカルボキシアルデヒド、O - [(1H - インドール - 5 - イル)アミノ]カルボニル]オキシム (反応式4、化合物L)

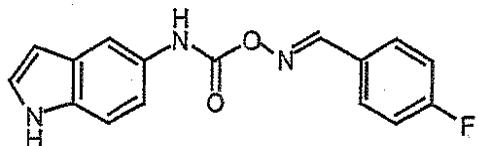
インドール-5-カルボン酸（商業的に入手可能）(1 mmol)のトルエン懸濁液に、トリエチルアミン(4.0 mmol)およびジフェニルホスホリルアジド(DPPA)(1.2 mmol)を窒素雰囲気下、室温で連続的に加えた。該結果物を室温で15分間、続いて還流下で90分間攪拌した。該反応混合物を室温まで冷却し、続いて更なる対応するオキシム、3-ピリジンアルドキシム(1 mmol)を加えた。該結果物を室温で1時間攪拌し、または続けて85まで加熱した。ワークアップA法を使用する：該反応混合物のろ過、および該固体を再結晶(EtOAc/ヘキサンから)することにより、白色固体の標題化合物(収率57%)を得た。¹H NMR (DMSO, 500 MHz) 10.99 (s, 1H), 9.68 (s, 1H), 8.94 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 8.68-8.66 (m, 2H), 8.25 (dt, J = 7.9 Hz, J = 1.8 Hz, 1H), 7.66 (br, 1H), 7.53 (dd, J = 4.8 Hz, J = 8.0 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.31 (t, J = 2.8 Hz, 1H), 7.16 (dd, J = 1.8 Hz, J = 8.6 Hz, 1H), 6.40 (s, 1H); 質量分析: 281.1 (M H⁺)；元素分析(C₁₅H₁₂N₄O₂として計算)計算値: C, 64.28%; H, 4.32%; N, 19.99%。実測値: C, 64.09%; H, 4.45%, N, 19.759%。

【0242】

実施例142

30

【化214】



40

50

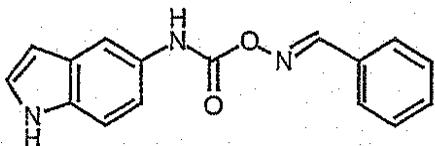
4 - フルオロベンズアルデヒド, O - [(1H - イドール - 5 - イル)アミノ]カルボニル]オキシム(反応式4、化合物L)

上記の通り製造する。ワークアップC法を使用する：溶媒を除去し、該残渣をメタノール中に溶解し、そしてろ過し、該ろ液をプレパラティブHPLC(移動相として、メタノール:H₂O(容量比30:70~約100:0、1%TFAを含有する)を使用する)によって精製して、白色標題化合物(収率19%)を得た。¹H NMR(DMSO, 500 MHz) 11.03(s, 1H), 9.59(s, 1H), 8.64(s, 1H), 7.93(dd, J = 5.6 Hz, J = 8.8 Hz, 2H), 7.69(br, 1H), 7.38-7.32(m, 3H), 7.20(dd, J = 1.8 Hz, J = 8.7 Hz, 1H), 6.39(t, J = 2.0 Hz, 1H); 質量分析: 298.0(MH⁺); 元素分析(C₁₆H₁₂N₃O₂F · 0.51H₂Oとして計算)計算値: C, 62.713%; H, 4.28%; N, 13.71%。実測値: C, 62.73%; H, 4.13%, N, 14.02%。

【0243】

実施例143

【化215】



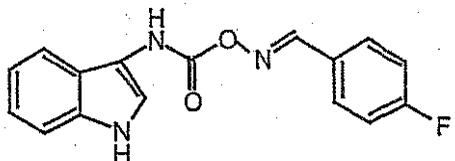
ベンズアルデヒド, O - [(1H - インドール - 5 - イル)アミノ]カルボニル]オキシム(反応式4、化合物L) 20

上記の通り製造する。ワークアップC法を用いることにより、白色固体の標題化合物(収率20%)を得た。¹H NMR(CDCl₃, 500 MHz) 8.43(s, 1H), 8.19(br, 1H), 8.15(br, 1H), 7.82(br, 1H), 7.74(d, J = 6.8 Hz, 2H), 7.54-7.46(m, 3H), 7.38(d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.29(dd, J = 1.8 Hz, J = 8.7 Hz, 1H), 7.24(t, J = 2.7 Hz, 1H), 6.55(t, J = 2.2 Hz, 1H); 質量分析: 280.0(MH⁺); 元素分析(C₁₆H₁₂N₃O₂ · 0.16H₂Oとして計算)計算値: C, 68.11%; H, 4.76%; N, 14.89%。実測値: C, 68.15%; H, 4.77%, N, 14.75%。

【0244】

実施例144

【化216】



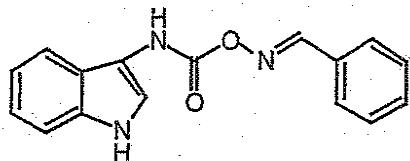
4 - フルオロベンズアルデヒド, O - [(1H - インドール - 3 - イル)アミノ]カルボニル]オキシム(反応式4、化合物L)

上記の通り製造する。ワークアップC法および次いでB法を用いることにより、淡青色固体の標題化合物(収率20%)を得た。¹H NMR(DMSO, 500 MHz) 10.91(s, 1H), 9.59(s, 1H), 8.66(s, 1H), 7.93(t, J = 5.7 Hz, 1H), 7.66(d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.44(m, 1H), 7.36(t, J = 8.1 Hz, 2H), 7.25(m, 1H), 7.10(t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.0(t, J = 7.7 Hz, 1H)。

【0245】

実施例145

【化217】



ベンズアルデヒド, O - [(1H - インドール - 3 - イル)アミノ]カルボニル]オキシム (反応式4、化合物L)

上記の通り製造する。ワークアップC法および次いでB法を用いることにより(溶媒の除去後に、該残渣をシリカゲルカラム(EtOAc/ヘキサンまたはEtOAc/ジクロロメタンを用いてパックする)によるクロマトグラフィー精製を行う)、明青色固体の標題化合物(収率11%)を得た。¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ 8.45 (s, 1H), 8.15 (br, 1H), 8.05 (br, 1H), 7.75 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 7.62 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.55-7.48 (m, 3H), 7.39 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.25 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.18 (t, J = 7.9 Hz, 1H); 質量分析: 280.0 (M⁺) ; 元素分析(C₁₆H₁₃N₃O₂ · 0.21H₂Oとして計算)計算値: C, 67.89%; H, 4.78%; N, 14.84%。実測値: C, 67.91%; H, 4.94%, N, 14.17%。

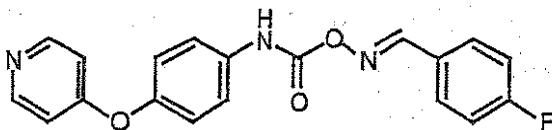
10

【0246】

実施例146

【化218】

20



4 - フルオロベンズアルデヒド, O - [[[4 - [(4 - ピリジニル)オキシ]フェニル]アミノ]カルボニル]オキシム (反応式4、化合物L)

上記の通り製造する。ワークアップB法を用いることにより、明青色固体の標題化合物(収率29%)を得た。¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ 8.47 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 8.40 (s, 1H), 8.15 (br, 1H), 7.74 (dd, J = 8.05 Hz, J = 11.55 Hz, 2H), 7.6 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.17 (t, J = 8.55 Hz, 2H), 7.11 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 6.86 (dd, J = 1.5 Hz, J = 4.8 Hz, 2H); 質量分析: 352.34 (M⁺)。

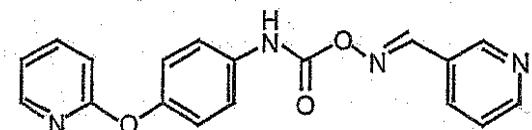
30

【0247】

実施例147

【化219】

40



3 - ピリジンカルボキシアルデヒド, O - [[[4 - [(2 - ピリジニル)オキシ]フェニル]アミノ]カルボニル]オキシム (反応式4、化合物L)

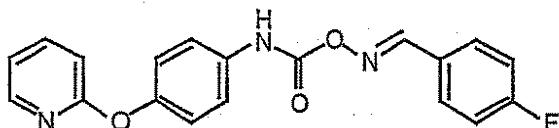
上で記載する通り製造する。ワークアップB法を用いることにより、白色固体の標題化合物(収率30%)を得た。¹H NMR (DMSO, 300 MHz) δ 9.96 (s, 1H), 8.97 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.72 (dd, J = 1.8 Hz, J = 4.9 Hz, 1H), 8.25 (dt, J = 8.0 Hz, J = 2.0 Hz, 1H), 8.14 (dd, J = 2.1 Hz, J = 5.2 Hz, 1H), 7.84 (td, J = 1.9 Hz, J = 7.1 Hz, 1H), 7.57-7.53 (m, 3H), 7.13-7.09 (m, 3H), 7.01 (d, J = 8.4 Hz, 1H); 質量分析: 335.11 (M⁺) ; 元素分析(C₁₈H₁₄N₄O₃として計算)計算値: C, 64.67%; H, 4.22%; N, 16.76%。実測値: C, 64.41%; H, 4.16%, N, 16.50%。

50

【 0 2 4 8 】

实施例 1 4 8

【化 2 2 0】



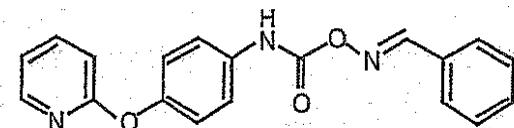
4 - フルオロベンズアルデヒド, 0 - [[[4 - [(2 - ピリジニル)オキシ]フェニル]アミノカルボニル]オキシム(反応式4、化合物L)

上記の通り製造する。ワークアップ B 法を用いることにより、白色固体の標題化合物（収率 22%）を得た。 ^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz) δ 8.39 (s, 1H), 8.20 (dd, J = 4.9 Hz, J = 1.4 Hz, 1H), 8.05 (br, 1H), 7.75-7.68 (m, 3H), 7.55 (d, J = 8.85 Hz, 2H), 7.19-7.14 (m, 4H), 7.00 (dd, J = 5.1 Hz, J = 7.2 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 8.30 Hz, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 500 MHz) δ 165.9, 163.9, 163.7, 152.7, 151.9, 150.5, 147.5, 139.7, 133.5, 130.4, 130.3, 126.03, 126.00, 121.9, 121.2, 118.5, 116.5, 116.4, 111.4; 質量分析: 352.25 (MH^+); 元素分析 ($\text{C}_{19}\text{H}_{14}\text{N}_3\text{O}_3\text{F} \cdot 0.36\text{H}_2\text{O}$ として計算) 計算値: C, 63.78%; H, 4.15%; N, 11.74%。実測値: C, 63.74%; H, 3.79%, N, 11.77%。

〔 0 2 4 9 〕

実施例 1 4 9

【化 2 2 1】



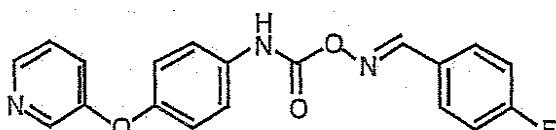
ベンズアルデヒド, O-[[[4-[(2-ピリジニル)オキシ]フェニル]アミノ]カルボニル]オキシム(反応式4、化合物L)

上記の通り製造する。ワークアップ C 法を用いることにより、白色固体の標題化合物（収率 76%）を得た。¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ 8.42 (s, 1H), 8.27 (dd, J = 5.05 Hz, J = 1.55 Hz, 1H), 8.17 (br, 1H), 7.76 (td, J = 8.65 Hz, J = 1.95 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 7.05 Hz, 2H), 7.58 (d, J = 8.85 Hz, 2H), 7.53 (tt, J = 7.25 Hz, J = 1.35 Hz, 1H), 7.48 (t, J = 6.25 Hz, 2H), 7.15 (dt, J = 8.85 Hz, J = 3.2 Hz, 2H), 7.07 (dd, J = 5.6 Hz, J = 6.5 Hz, 1H), 6.89 (d, J = 8.35 Hz, 1H); ¹³C NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ 163.5, 153.9, 152.0, 150.2, 146.7, 140.7, 134.0, 132.0, 129.7, 129.1, 128.2, 121.9, 121.4, 118.7, 111.3; 質量分析：334.27 (M H⁺)；元素分析 (C₁₉H₁₅N₃O₃ · 0.185H₂Oとして計算) 計算値：C, 67.78%; H, 4.60%; N, 12.48%。実測値：C, 67.79%; H, 4.29%, N, 12.55%。

【 0 2 5 0 】

实施例 150

【化 2 2 2】



4 - フルオロベンズアルデヒド, 0 - [[[4 - [(3 - ピリジニル)オキシ]フェニル]アミノカルボニル]オキシム(反応式4、化合物L)

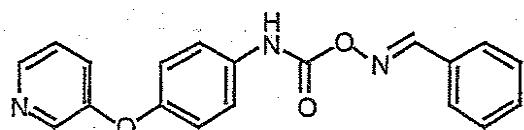
上記の通り製造する。ワークアップ B 法を用いることにより、白色固体の標題化合物（

収率 93.5%を得た。¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) 8.39 (s, 1H), 8.38 (d, J = 1.2.5 Hz, 2H), 8.08 (br, 1H), 7.75-7.72 (m, 2H), 7.54 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.34-7.29 (m, 2H), 7.19-7.15 (t, J = 8.45 Hz, 2H), 7.05 (d, J = 8.8 Hz, 2H); 質量分析 : 352.09 (M H⁺); 元素分析 (C₁₉H₁₄FN₃O₃ · 1.38H₂Oとして計算) 計算値: C, 60.66%; H, 4.49%; N, 11.17%。実測値: C, 60.62%; H, 4.24%, N, 11.30%。

【0251】

実施例 151

【化223】



10

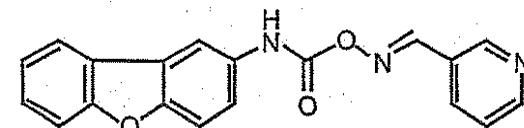
ベンズアルデヒド, O - [[[4 - [(3 - ピリジニル)オキシ]フェニル]アミノ]カルボニル]オキシム (反応式4、化合物L)

Rが4-(3-ピリドキシ)安息香酸であり、R'がベンズアルデヒドオキシムである本物質は、一般的な方法によって製造した。ワークアップC法、次いでB法を用いることにより、白色固体の標題化合物(収率7%)を得た。¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) 8.43 (s, 1H), 8.38 (d, J = 20.0 Hz, 2H), 8.17 (br, 1H), 7.12 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 7.56-7.46 (m, 5H), 7.32 (m, 2H), 7.05 (d, J = 6.9 Hz, 2H); 質量分析: 334.12 (M H⁺); 元素分析 (C₁₉H₁₅N₃O₃ · 0.21H₂Oとして計算) 計算値: C, 67.69%; H, 4.61%; N, 12.46%。実測値: C, 67.75%; H, 4.81%, N, 12.22%。

【0252】

実施例 152

【化224】



30

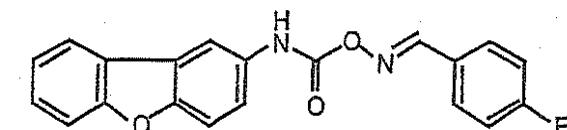
3 - ピリジンカルボキシアルデヒド, O - [[(2 - ジベンゾフラニル)アミノ]カルボニル]オキシム (反応式4、化合物L)

上記の通り製造する。ワークアップA法を用いることにより、白色固体の標題化合物(収率25%)を得た。¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) 8.94 (br, 1H), 8.77 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.14 (d, J = 6.75 Hz, 1H), 8.09 (br, 1H), 7.97 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.57 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 7.50-7.46 (m, 3H), 7.36 (t, J = 7.8 Hz, 1H); 質量分析: 332.24 (M H⁺); 元素分析 (C₁₉H₁₃N₃O₃ · 0.19H₂Oとして計算) 計算値: C, 68.19%; H, 4.03%; N, 12.56%。実測値: C, 68.18%; H, 3.99%, N, 12.49%。

【0253】

実施例 153

【化225】



40

4 - フルオロベンズアルデヒド, O - [[(2 - ジベンゾフラニル)アミノ]カルボニル]オキシム (反応式4、化合物L)

50

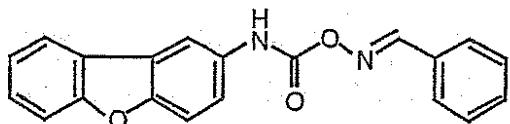
上記の通り製造する。ワークアップ C 法を用いることにより、白色固体の標題化合物（収率 8 %）を得た。¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ 8.43 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.20 (b, 1H), 7.97 (dd, J = 7.7 Hz, J = 0.45 Hz, 1H), 7.76 (m, 2H), 7.56 (t, J = 9.75 Hz, 2H), 7.48 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 7.35 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.19 (t, J = 8.65 Hz, 2H); ¹³C NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ 156.9, 152.7, 152.3, 130.4, 130.3, 127.5, 122.8, 120.9, 116.5, 116.4, 111.9, 111.7; 質量分析：349.10 (M⁺); 元素分析 (C₂₀H₁₃FN₂O₃として計算) 計算値: C, 68.96%; H, 3.76%; N, 8.04%。実測値: C, 68.82%; H, 3.77%, N, 7.77%。

【0254】

実施例 154

10

【化226】



ベンズアルデヒド, O - [(2 - ジベンゾフラニル)アミノ]カルボニル]オキシム (反応式 4、化合物 L)

上記の通り製造する。ワークアップ C 法を用いることにより、白色固体の標題化合物（収率 21 %）を得た。¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ 8.46 (s, 1H), 8.29 (br, 1H), 8.26 (d, J = 1.95 Hz, 1H), 7.97 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.75 (dd, J = 8.5 Hz, J = 1.5 Hz, 2H), 7.58-7.46 (m, 7H), 7.36 (t, J = 7.7 Hz, J = 1H); ¹³C NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ 156.9, 153.8, 153.2, 152.4, 132.1, 132.0, 129.7, 129.1, 128.3, 127.5, 124.9, 124.1, 122.8, 121.0, 120.0, 112.6, 111.9, 111.8; 質量分析：331.12 (M⁺); 元素分析 (C₂₀H₁₄N₂O₃ · 0.135H₂Oとして計算) 計算値: C, 72.19%; H, 4.07%; N, 8.42%。実測値: C, 72.20%; H, 4.07%, N, 8.33%。

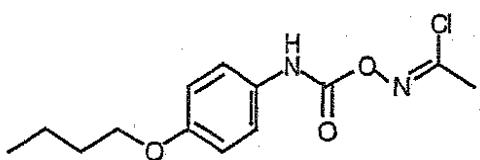
20

【0255】

実施例 155

【化227】

30



(1Z)-N-[[[(4 - プトキシフェニル)アミノ]カルボニル]オキシ]エタンイミドイルクロリド

本化合物は、以下の参考文献に従って製造した: Ivanov, Y.らによる, Anticholinesterase activity of O-carbamoylated acylhydroxymoyl chlorides, Khim-Farm Zh., 26: 5, 62-63, 1992; および Sakamoto, T.らによる, A new synthesis of nitriles from N-alkoxyimidoyl halides with zinc, Synthesis, 9: 750-752, 1991。

40

【0256】

生物学的なデータ:

粗膜のホモジネートを、形質移入されたヒト F A A H を発現する H 4 細胞 (H 4 - F A A H 細胞) から調製した。要するに、細胞を、最終濃度が 500 μg / mL で 10% F B S およびジェネテシンを用いて補足した D M E M (Gibco BRL, Rockville, MD) 中で増殖した。H 4 - F A A H 細胞の集密培養物を、リン酸緩衝化生理食塩水 [138 mM NaCl、4.1 mM KCl、5.1 mM Na₂PO₄、1.5 mM KH₂PO₄ (pH 7.5)、37] を用いて 2 回すすぎ、そして溶解緩衝液 [1 mM 炭酸水素ナトリウム] 中、4 度で 5 ~ 10 分間インキュベートした。細胞を、プレートからポリプロピレンチューブ (16 × 100 mm) に移し、ホモジナイズし、そして 32,000 × g で 3

50

0分間遠心分離した。ペレットを、溶解緩衝液中でホモジナイズすることによって再懸濁し、そして $32,000 \times g$ で30分間遠心分離した。ペレットを、溶解緩衝液(15~20タンパク質 $\mu g / mL$)中に再懸濁し、次いで必要時まで-80で保存した。実験日に、膜を125mMトリス-C1、pH 9.0中で、2.67 μg タンパク質/mLにまで希釈した。

【0257】

F A A Hの活性は、オメイル(Omeir)らによる1995(Life Sci 56: 1999, 1995)によって記載の方法の改変法を用いて測定した。膜ホモジネート(240ngのタンパク質)を1.67nMアンダミド[エタノールアミン1- 3H] (このものは、アメリカン・ラジオラベルド・ケミカル社(American Radiolabeled Chemical Inc.) (St Louis, MO)から入手可能である)と一緒に、インヒビターの存在または非存在で、室温で1時間インキュベートした。該反応を、メタノールおよびジクロロエタン(1:1)の溶液(1容量)を加えることによって停止した。該混合物を振り混ぜ、次いで $1000 \times g$ で15分間遠心分離して、該水相および有機相を分離した。 $[^3H]$ -エタノールアミンを含有する該水相のアリコートを引き出し、そしてシンチレーション分光学によってカウントした。データは、10 μM のアラキドニルトリフルオロメチルケトン(ATFMK)(F A A Hのインヒビター)の存在下で測定したバックグラウンド放射能を引いた後の、ビヒクリに対する生成 $[^3H]$ -エタノールアミンのパーセントとして表した。IC₅₀値を、用量-応答曲線についての4個のパラメータのロジスティック式を用いて決定した。IC₅₀値を本明細書中に提示しない化合物は、予備試験においてF A A H阻害が全くないかまたは下限のF A A H阻害であることを示した。

【表1】

実施例番号	IC ₅₀ (nM)	実施例番号	IC ₅₀ (nM)
1	++++	81	++++
2	++++	82	++++
3	++++	83	++++
4	++++	84	++++
5	++++	85	++++
6	++	86	++++
7	++	87	++++
8	+++	88	++++
9	+++	89	+
10	++++	90	+++
11	++++	91	++++
12	+++	92	+
13	+++	93	+++
14	++++	94	+
15	++	95	+
16	+++	96	++++
17	++++	97	+++
18	+	98	++++
19	++	99	+++
20	++	100	+++

10

20

30

【表2】

実施例番号	IC ₅₀ (nM)	実施例番号	IC ₅₀ (nM)
21	+	101	++++
22	+++	102	++++
23	++++	103	++++
24	++++	104	+++
25	++++	105	++++
26	++++	106	+++
27	++++	107	++
28	++++	108	++
29	++++	109	+
30	++++	110	+
31	++++	111	++++
32	++++	112	++++
33	++++	113	++++
34	++++	114	++++
35	++++	115	+++
36	++++	116	+++
37	++++	117	+++
38	++++	118	+++
39	++++	119	+++
40	++++	120	++++
41	++++	121	++++
42	++++	122	+++
43	++++	123	+
44	+++	124	+
45	++++	125	+++
46	++++	126	+++
47	++++	127	++
48	++++	128	+++
49	++++	129	++
50	++++	130	+++
51	++++	131	+++

10

20

30

40

【表3】

実施例番号	IC ₅₀ (nM)	実施例番号	IC ₅₀ (nM)
52	++++	132	+++
53	++++	133	+++
54	++++	134	+++
55	++++	135	++++
56	++++	136	+++
57	++++	137	+++
58	+	138	+++
59	++++	139	++++
60	+++	140	+++
61	+	141	+
62	+++	142	+
63	+++	143	+
64	+++	144	+
65	+++	145	+
66	+	146	++
67	+++	147	++
68	+++	148	+++
69	+++	149	+++
70	+++	150	++++
71	++++	151	++++
72	+++	152	++
73	+++	153	+++
74	++++	154	+++
75	++++	155	++++
76	++++		
77	++++		
78	++++		
79	++++		
80	++++		

++++ = <10 nM; +++ = ≥10-100 nM; ++ = ≥101-500 nM; + = > 500 nM

【0258】

以下に、実施例5を使用するインビボ痛みのモデルを示す。

10

20

30

40

50

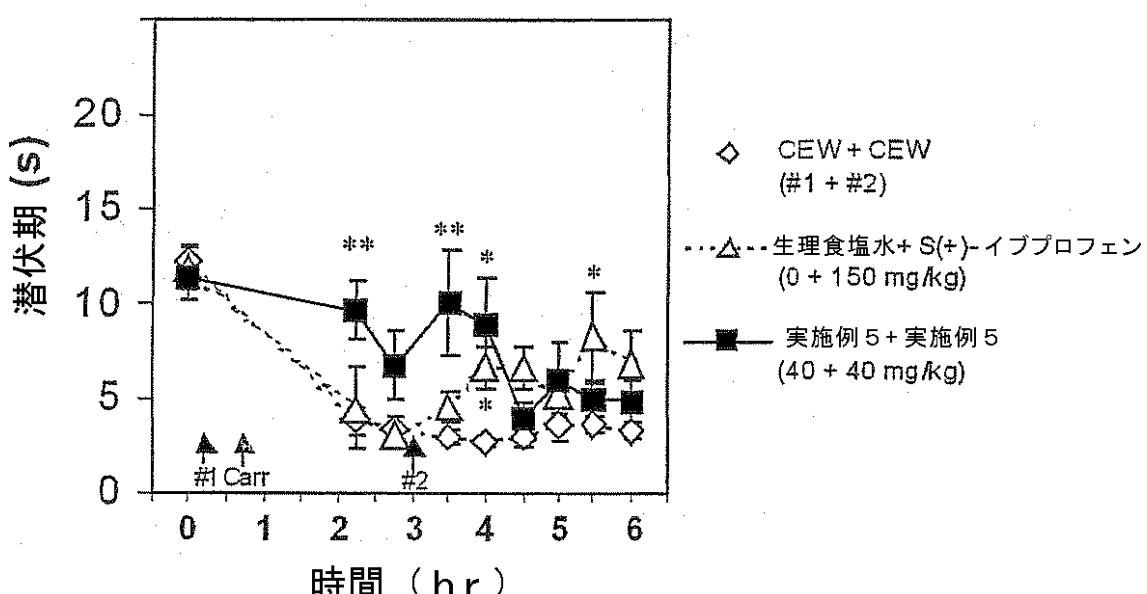
カラゲナン誘発性の熱痛覚過敏（慢性的な炎症性痛み）

実施例5（40 mg/kg, i.p.）は、肢カラゲナンによって誘発される熱痛覚過敏の発生を抑制した。肢カラゲナン注射（、0:45時間、Carr）は、長いベースライン潜伏期（0:00時間）と比較して、強い熱痛覚過敏を与えた（これは、ビヒクル処置したラットにおいて見られる短い逃避潜伏期（、2:15時間、Carr）を証拠とする）。実施例5（1番、0:15時間）を用いて予め処置した動物は、熱痛覚過敏応答を示さず（2:15時間でのとを比較する）、そして代わりに薬物処置した動物の潜伏期はベースラインに匹敵した。カラゲナンの120分後までに（2:45時間）、痛覚過敏の部分的な発生が観察され、これは実施例5の第2注射（2番、3:00時間）によって逆転し、これは更なる時間の間（3:00~4:00時間）、基底レベルでの熱逃避応答を保持した。40 mg/kgのi.p.の場合には、薬物（）またはビヒクル（）処置したコントロール（CEW=クレモフォア：エタノール：水（10:10:80）、2 mL/kg）においては、副作用は全く観察されなかった。データは、平均値+/-s.e.m.である（各群当たりn=8）。* p < .05、** p < .01（ビヒクルと比較したチューキー（Tukey's）HSD）。該結果を、以下の表IIに示す。

【表4】

表II

カラゲナン誘発性熱痛覚過敏応答



【0259】

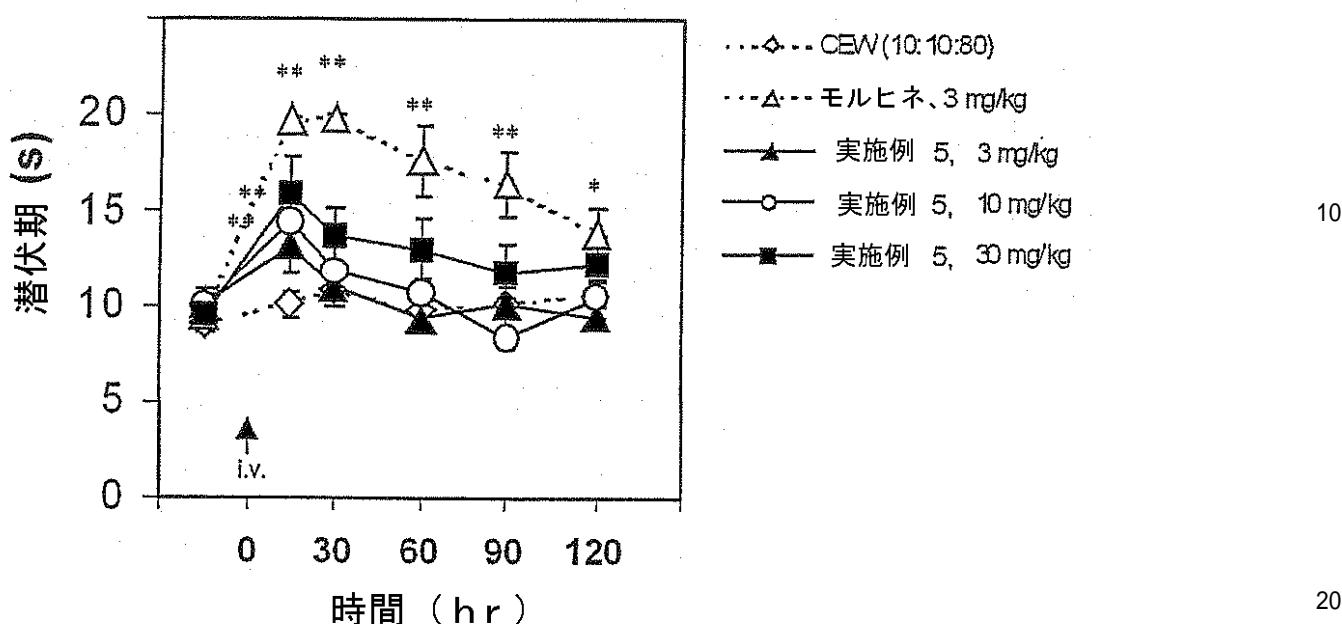
ハーグリーブス(HARGREAVES)試験(急性熱痛)

実施例5（10 & 30 mg/kg；2 mL/kg；静脈内手注入）は、注射の15分後に急性熱痛行動の有意な逆転を与え、そしてこの時点を越えて持続しなかった。10 mg/kgの場合には、有意な副作用は全く観察されなかった。しかしながら、30 mg/kgの場合には、副作用は、強い鎮静、活動の低下および後肢の広がりを含んだ。データは、平均値+/-s.e.m.である（各群当たりn=8）。** p < .01（ビヒクルコントロールと比較したダネット（Dunnett）試験）。該結果を、以下の表IIIに示す。

【表5】

表III

急性熱痛応答についてのハーグリーブス試験



【0260】

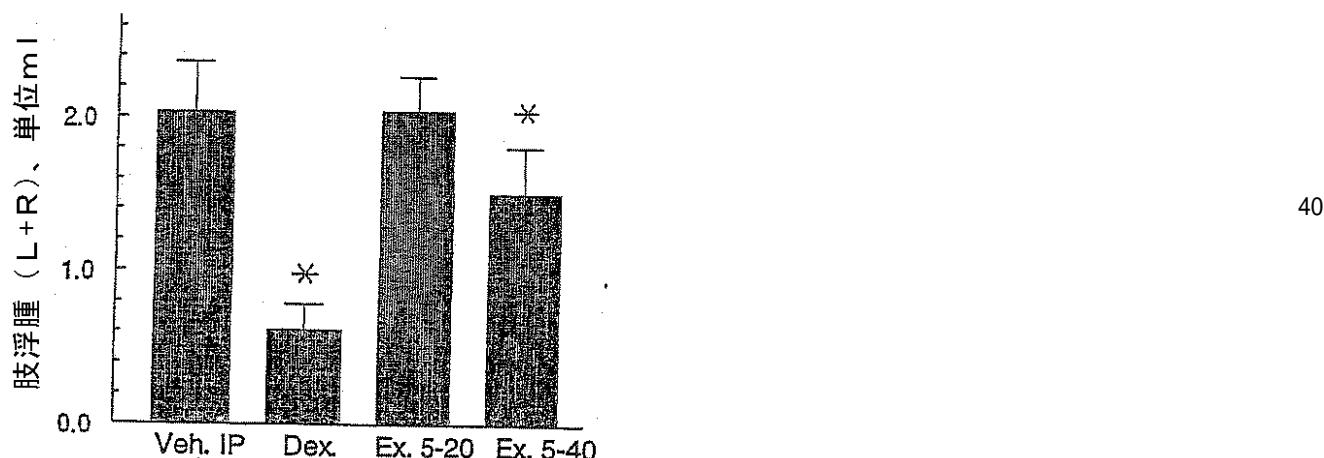
肢浮腫モデル（炎症誘発性浮腫）

カラゲナン誘発性浮腫に及ぼす実施例5の影響を、定量的な様式（プレチスマ計（plethysmometry））で調べた。両方の後肢の足底面中へのカラゲナン（2%ラムダ）の注射は、注射の3時間後に測定した、組み合わせの全肢容量の増大（膨張）を生じた。実施例5は、40mg/kgの場合に26%だけ膨張を抑制した（実施例5～40、カラゲナンに対して-30分および+2時間でi.p.投与する）が、20mg/kgの場合には全く効力を示さなかった（実施例5～20、i.p.）。基準薬物であるデキサメタゾン（Dex、1mg/kg、i.p.）は、70%だけ膨張を抑制した。以下の表IVは該データを要約する。

【表6】

表IV

カルゲナンを用いる肢浮腫応答



【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US03/03222															
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC(7) : C07C 251/50; C07D 213/02, 215/02; A61K 31/15, 31/47, 31/415 US CL : 514/311, 357, 415, 468, 476, 477, 478; 546/ 134, 291; 548/452; 549/433; 558/233, 233 <small>According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC</small>																	
B. FIELDS SEARCHED <small>Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)</small> U.S. : 514/311, 357, 415, 468, 476, 477, 478; 546/ 134, 291; 548/452; 549/433; 558/233, 233																	
<small>Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched</small> NONE																	
<small>Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)</small> CAS ONLINE SEARCH																	
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="text-align: left;">Category *</th> <th style="text-align: left;">Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages</th> <th style="text-align: left;">Relevant to claim No.</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>A</td> <td>WO 90/01874 A1 (TEIJIN LIMITED) 08 March 1990 (08.03. 1990), see entire document.</td> <td>1-32</td> </tr> <tr> <td>X</td> <td>DE 1,232,947 (VEB FAHLBERG-LIST) 26 January 1967 (26.01.1967) column 4, example 5.</td> <td>1, 5 , 9 and 14</td> </tr> <tr> <td>X</td> <td>DE 1174757 (FARBEN BABRIEKEN BAYER) 30 July 1964 (30. 07.1964) column 7, lines 15-17, example 1.</td> <td>1, 4, 5, 9 and 14</td> </tr> <tr> <td>X</td> <td>GB 84L141 (UNION CARBIDE CORP) 13 July 1960 (13.07.1960)page 3, column 1, compounds 8 and 9.</td> <td>1 and 9</td> </tr> </tbody> </table>			Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.	A	WO 90/01874 A1 (TEIJIN LIMITED) 08 March 1990 (08.03. 1990), see entire document.	1-32	X	DE 1,232,947 (VEB FAHLBERG-LIST) 26 January 1967 (26.01.1967) column 4, example 5.	1, 5 , 9 and 14	X	DE 1174757 (FARBEN BABRIEKEN BAYER) 30 July 1964 (30. 07.1964) column 7, lines 15-17, example 1.	1, 4, 5, 9 and 14	X	GB 84L141 (UNION CARBIDE CORP) 13 July 1960 (13.07.1960)page 3, column 1, compounds 8 and 9.	1 and 9
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.															
A	WO 90/01874 A1 (TEIJIN LIMITED) 08 March 1990 (08.03. 1990), see entire document.	1-32															
X	DE 1,232,947 (VEB FAHLBERG-LIST) 26 January 1967 (26.01.1967) column 4, example 5.	1, 5 , 9 and 14															
X	DE 1174757 (FARBEN BABRIEKEN BAYER) 30 July 1964 (30. 07.1964) column 7, lines 15-17, example 1.	1, 4, 5, 9 and 14															
X	GB 84L141 (UNION CARBIDE CORP) 13 July 1960 (13.07.1960)page 3, column 1, compounds 8 and 9.	1 and 9															
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input 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 application or patent 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) "D" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed																	
Date of the actual completion of the international search 29 September 2003 (29.09.2003)		Date of mailing of the international search report 03 DEC 2003															
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US Commissioner for Patents P.O. Box 1450 Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. (703)305-3230		Authorized officer Zinna Northington Davis Telephone No. 703-308-1235															

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1998)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US03/03222

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

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

1. Claim Nos.: because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. Claim Nos.: because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. Claim Nos.: because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

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

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:
Please See Continuation Sheet

1. As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.

No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

PCT/US03/03222

BOX II. OBSERVATIONS WHERE UNITY OF INVENTION IS LACKING

Group I: Claim(s) 1-3, 4, 5, 9-13, and 20-32, drawn to compounds, composition and method of use wherein B represents formula (III).

Group II: Claim(s) s 1-3, 6, 7, 9, 14-17 and 21-32, drawn to compounds, composition and method of use wherein B represents formula (IV).

Group III: Claim(s) s 1-3, 8, 9, 18, 19 and 21-32, drawn to compounds, composition and method of use wherein B does not represent formulas (III) and (IV).

The groups listed above do not relate to a single general inventive concept under PCT Rule 13.1 because, under PCT Rule 13.2, the groups lack the same or corresponding special technical features for the following reasons:

There is a lack of a significant common structural feature in the Groups as recite above to which the claimed utility may be attributed. The common core in the group is an oxime group. There are various permutations for the instant invention. The various radicals and ring systems are not related as a recognized class of compounds. Oxime compounds are taught to be useful as herbicides.

Accordingly, the requirement of the unity of invention has been set forth because there exists no common core between the claimed compounds to include a single general inventive concept in which the utility can be attributed.

フロントページの続き

(51)Int.Cl. ⁷	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 K 31/4406	A 6 1 K 31/4406	4 C 0 8 6
A 6 1 K 31/4409	A 6 1 K 31/4409	4 C 2 0 4
A 6 1 K 31/443	A 6 1 K 31/443	4 C 2 0 6
A 6 1 K 31/4439	A 6 1 K 31/4439	4 H 0 0 6
A 6 1 K 31/444	A 6 1 K 31/444	
A 6 1 K 31/47	A 6 1 K 31/47	
A 6 1 K 31/472	A 6 1 K 31/472	
A 6 1 K 31/5375	A 6 1 K 31/5375	
A 6 1 P 1/08	A 6 1 P 1/08	
A 6 1 P 1/14	A 6 1 P 1/14	
A 6 1 P 3/04	A 6 1 P 3/04	
A 6 1 P 9/00	A 6 1 P 9/00	
A 6 1 P 25/02	A 6 1 P 25/02	
A 6 1 P 25/04	A 6 1 P 25/04	
A 6 1 P 25/14	A 6 1 P 25/14	
A 6 1 P 25/22	A 6 1 P 25/22	
A 6 1 P 25/28	A 6 1 P 25/28	
A 6 1 P 27/06	A 6 1 P 27/06	
A 6 1 P 29/02	A 6 1 P 29/02	
A 6 1 P 43/00	A 6 1 P 43/00	1 1 1
C 0 7 C 271/48	C 0 7 C 271/48	
C 0 7 C 271/58	C 0 7 C 271/58	
C 0 7 C 271/60	C 0 7 C 271/60	C S P
C 0 7 D 209/08	C 0 7 D 209/08	
C 0 7 D 209/40	C 0 7 D 209/40	
C 0 7 D 213/53	C 0 7 D 213/53	
C 0 7 D 213/64	C 0 7 D 213/64	
C 0 7 D 213/65	C 0 7 D 213/65	
C 0 7 D 213/68	C 0 7 D 213/68	
C 0 7 D 215/20	C 0 7 D 215/20	
C 0 7 D 217/02	C 0 7 D 217/02	
C 0 7 D 295/08	C 0 7 D 295/08	
C 0 7 D 307/91	C 0 7 D 307/91	
C 0 7 D 401/12	C 0 7 D 401/12	
C 0 7 D 405/12	C 0 7 D 405/12	

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

(72)発明者 シン - ユエン・シット

アメリカ合衆国 0 6 4 5 0 コネチカット州メリデン、ハーキンズ・レイン 4 6 番

(72)発明者 シェ・カイ

アメリカ合衆国 0 6 4 9 2 コネチカット州ウォーリングフォード、アパートメント 3 0 2、サウス・チェリー・ストリート 4 4 番

(72)発明者 デン・ホンフェン

アメリカ合衆国01720マサチューセッツ州アクトン、ブルースウッド・ロード11番

F ターム(参考) 4C031 DA03

4C034 AA00

4C037 SA05

4C055 AA01 BA01 BA02 BA42 BB04 BB10 CA01 CA02 CA06 CA29

CA30 CA42 CA43 CB04 CB10 CB15 CB17 DA01 DA42 DB04

DB10 EA01

4C063 AA01 BB07 CC12 CC76 DD06 DD12 EE01

4C086 AA01 AA02 AA03 BA05 BC13 BC17 BC28 BC30 BC73 GA02

GA07 GA08 MA01 MA04 NA14 ZA02 ZA05 ZA08 ZA15 ZA22

ZA33 ZA36 ZA69 ZA70 ZA71 ZC20

4C204 BB01 BB09 CB03 DB01 DB31 EB01 EB02 FB01 GB01 GB32

4C206 AA01 AA02 AA03 HA21 KA01 MA01 MA04 MA13 MA14 NA14

ZA02 ZA05 ZA08 ZA15 ZA22 ZA33 ZA36 ZA69 ZA70 ZA71

ZC20

4H006 AA01 AA03 AB21 AB22 AB23 BW13 BW20 RA22 RA38 RA52