

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第4633925号
(P4633925)

(45) 発行日 平成23年2月16日 (2011.2.16)

(24) 登録日 平成22年11月26日 (2010.11.26)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 D 471/04 (2006.01)

C O 7 D 471/04 1 1 3

A 6 1 K 31/4375 (2006.01)

A 6 1 K 31/4375

A 6 1 P 3/04 (2006.01)

A 6 1 P 3/04

A 6 1 P 15/00 (2006.01)

A 6 1 P 15/00

A 6 1 P 25/00 (2006.01)

A 6 1 P 25/00

請求項の数 10 (全 20 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2000-548337 (P2000-548337)
 (86) (22) 出願日 平成11年5月4日 (1999.5.4)
 (65) 公表番号 特表2003-522101 (P2003-522101A)
 (43) 公表日 平成15年7月22日 (2003.7.22)
 (86) 国際出願番号 PCT/EP1999/003100
 (87) 国際公開番号 W01999/058533
 (87) 国際公開日 平成11年11月18日 (1999.11.18)
 審査請求日 平成17年12月6日 (2005.12.6)
 (31) 優先権主張番号 9809972.4
 (32) 優先日 平成10年5月8日 (1998.5.8)
 (33) 優先権主張国 英国 (GB)
 (31) 優先権主張番号 9809988.0
 (32) 優先日 平成10年5月8日 (1998.5.8)
 (33) 優先権主張国 英国 (GB)

(73) 特許権者 595047190
 スミスクライン ビーチャム ビー エル
 シー
 イギリス国 ティダブリュ8 9ジーエス
 , ミドルセックス, プレントフォード, グ
 レート ウェスト ロード 980
 (74) 代理人 100062144
 弁理士 青山 篠
 (74) 代理人 100081422
 弁理士 田中 光雄

最終頁に続く

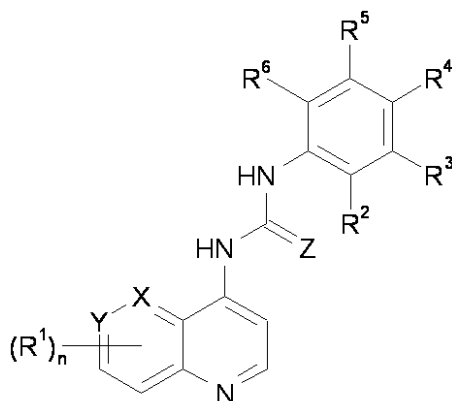
(54) 【発明の名称】 フェニル尿素およびフェニルチオ尿素誘導体

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I) :

【化 1】



(I)

[式中 :

X および Y のうち 1 つは N であって、他方は C H であり ;

Z は酸素または硫黄を示し ;

R ¹ は、(C ₁ - 6) アルキル、(C ₂ - 6) アルケニル、(C ₁ - 6) アルコキシ、

ハロゲン、 R^7CO- または NR^8R^9CO- を示し；

R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 および R^6 は独立して、 (C_{1-6}) アルキル、 (C_{2-6}) アルケニル、 (C_{1-6}) アルコキシ、 (C_{1-6}) アルキルチオ、水素、ハロゲン、ニトロ、シアノ、アリーロキシ、アリール (C_{1-6}) アルキルオキシ、アリール (C_{1-6}) アルキル、 R^7CO- 、 R^7SO_2NH- 、 $R^7CON(R^{10})-$ 、 NR^8R^9- 、 NR^8R^9CO- 、 $-COOR^8$ 、ヘテロシクリルまたはヘテロシクリル (C_{1-6}) アルキルを示し；

または R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 および R^6 の隣接する組は、それらが結合している炭素原子と一緒にあって、炭素環または複素環を形成し；

R^7 は、 (C_{1-6}) アルキルまたはアリールであり；

R^8 および R^9 は独立して、水素、 (C_{1-6}) アルキル、アリールまたはアリール (C_{1-6}) アルキルを示し；

R^{10} は、水素または (C_{1-6}) アルキルであり；

n は、0、1、2または3である]

で示される化合物またはその医薬上許容される塩。

【請求項2】

XがNであって、YがCHである請求項1記載の化合物。

【請求項3】

Zが酸素を示す請求項1または2記載の化合物。

【請求項4】

n が0または1である請求項1ないし3のいずれか1項記載の化合物。

【請求項5】

R^2 ないし R^6 が独立して、水素、ハロゲン、 (C_{1-6}) アルコキシ、 (C_{1-6}) アルキルチオまたは NR^8R^9 を示し、 R^2 ないし R^6 のうち少なくとも1個が水素以外であり；または R^2 ないし R^6 の隣接する組がそれらが結合する炭素原子と一緒にあって、5ないし7員の複素環を形成する請求項1ないし4のいずれか1項記載の化合物。

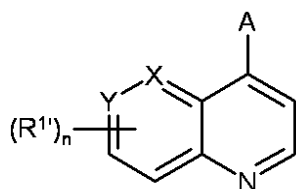
【請求項6】

R^2 、 R^5 および R^6 が水素を示し、または R^2 、 R^4 および R^6 が水素を示す請求項1ないし5のいずれか1項記載の化合物。

【請求項7】

式(II)：

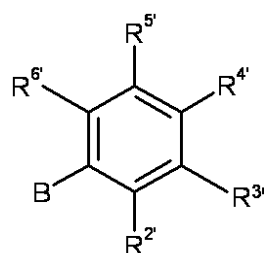
【化2】



(II)

で示される化合物を式(III)：

【化3】



(III)

[式中、AおよびBは、次の(i)～(vi)に示す、カップリング時に $-NHCONH$

10

20

30

40

50

- または - N H C S N H - 部分を形成するのに適当な官能基であり ; n、X および Y は式 (I) の定義通りであり ; R ¹ ' ないし R ⁶ ' は式 (I) に定義された R ¹ ないし R ⁶ である]

で示される化合物とカップリングし、

ここで、

(i) A および B は - N H ₂ であって、反応が尿素カップリング剤の存在下でなされるか、

(i i) A および B の一方は - C O ₂ H であり、他方は - N H ₂ であって、反応がジフェニルホスホリルアジドおよび塩基の存在下でなされるか、

(i i i) A および B の一方は - N = C = O または - N = C = S であり、他方は - N H ₂ であって、反応が外界温度で不活性溶媒中でなされるか、

(i v) A および B の一方は - C O N ₃ または - C O ₂ H であり、他方は - N H ₂ であって、反応が不活性溶媒中でなされるか、

(v) A および B の一方は - N H C O L であり、L は脱離基であり、他方は - N H ₂ であって、反応が外界温度で不活性溶媒中でなされるか、または

(v i) A および B の一方はハロゲンであり、他方は - N H C O N H ₂ であって、反応が不活性溶媒中でなされる、請求項 1 ないし 6 のいずれか 1 項記載の式 (I) の化合物またはその塩の製法。

【請求項 8】

酸を反応させて医薬上許容される塩を形成させることをさらに含む、請求項 7 記載の方法。

【請求項 9】

1 - (2 - メチルベンゾオキサゾール - 6 - イル) - 3 - [1 , 5] ナフチリジン - 4 - イル尿素またはその医薬上許容される塩。

【請求項 10】

1 - (2 - メチルベンゾオキサゾール - 6 - イル) - 3 - [1 , 5] ナフチリジン - 4 - イル尿素塩酸塩である請求項 9 記載の化合物。

【発明の詳細な説明】

【0001】

本発明は、フェニル尿素およびフェニルチオ尿素誘導体ならびに医薬としてのそれらの使用に関する。

多くの医学的に有意な生物学的プロセスは、G タンパク質および / または第二メッセンジャーを含むシグナル伝達経路におけるタンパク質の関与によって媒介される。

【0002】

ヒト 7 回膜貫通型 G タンパク質共役型ニューロペプチド受容体をコードしているポリペプチドおよびポリヌクレオチド、オレキシン (orexin) - 1 (H F G A N 7 2) が同定され、E P - A - 8 7 5 5 6 5、E P - A - 8 7 5 5 6 6 および W O 9 6 / 3 4 8 7 7 に開示された。第二ヒトオレキシン受容体をコードしているポリペプチドおよびポリヌクレオチド、オレキシン - 2 (H F G A N P) が同定され、E P - A - 8 9 3 4 9 8 に開示された。

オレキシン - 1 受容体のリガンドであるポリペプチドおよびそれをコードしているポリヌクレオチド、例えば、オレキシン - A (L i g 7 2 A) は、E P - A - 8 4 9 3 6 1 に開示されている。

【0003】

オレキシン受容体は、哺乳動物宿主に見出され、限定するものではないが、鬱病 ; 不安 ; 嗜癖 ; 強迫神経症 ; 情動神経症 / 障害 ; 抑鬱性神経症 / 障害 ; 不安神経症 ; 気分変調障害 ; 行動障害 ; 気分障害 ; 性的機能不全 ; 精神性的機能不全 ; 性障害 ; 性的障害 ; 精神分裂症 ; 躁鬱病 ; 譫妄 ; 痴呆 ; 重篤な精神遅滞およびジスキネジー、例えば、ハンチントン病およびジル・ド・ラ・トゥレット症候群 ; 摂食障害、例えば、食欲不振、病的飢餓、カヘキシーおよび肥満 ; 糖尿病 ; 食欲 / 味覚障害 ; 嘔吐 / 悪心 ; 喘息 ; 癌 ; パーキンソン病 ;

10

20

30

40

50

クッシング症候群 / 疾患 ; 好塩基球腺腫 ; プロラクチノーマ ; 高プロラクチン血症 ; 下垂体低下症 ; 下垂体腫瘍 / 腺腫 ; 視床下部疾患 ; フレーリッヒ症候群 ; 腺性下垂体疾患 ; 下垂体疾患 ; 下垂体腫瘍 / 腺腫 ; 下垂体成長ホルモン ; 腺性下垂体機能低下 ; 腺性下垂体機能亢進 ; 視床下部性機能低下 ; カルマン症候群 (無臭覚症、嗅覚減退) ; 機能的または心因性無月経 ; 下垂体低下症 ; 視床下部甲状腺低下症 ; 視床下部 - 腺機能不全 ; 特発性高プロラクチン血症 ; 成長ホルモン欠乏の視床下部障害 ; 特発性成長ホルモン欠乏 ; こびと症 ; 巨人症 ; 先端巨大症 ; 生物および概日リズム障害 ; および神経学的障害、ニューロパシー疼痛およびレストレスレッグ症候群のような疾患に付随する睡眠妨害 ; 心および肺疾患 ; 急性および鬱血性心不全 ; 低血圧 ; 高血圧 ; 尿閉 ; 骨粗鬆症 ; 狭心症 ; 心筋梗塞 ; 虚血性または出血性卒中 ; 蜘蛛膜下出血 ; 潰瘍 ; アレルギー ; 良性前立腺肥大 ; 慢性腎臓機能不全 ; 腎臓病 ; 障害のあるグルコース耐性 ; 偏頭痛 ; 痛覚過敏症 ; 疼痛 ; 痛覚過敏、灼熱痛および異疼痛のような疼痛に対する感受性の増大または誇大 ; 急性疼痛 ; 火傷疼痛 ; 非定型顔面痛 ; ニューロパシー疼痛 ; 背痛 ; 複合局所疼痛症候群 I および II ; 関節炎疼痛 ; スポーツ外傷痛 ; 感染、例えば、HIV、ポリオ後症候群およびヘルペス後神経痛に関連する疼痛 ; 幻想肢疼痛 ; 陣痛 ; 癌痛 ; 化学療法後の疼痛 ; 卒中後の疼痛 ; 手術後の疼痛 ; 神経痛 ; 過敏性大腸症候群、偏頭痛およびアングинаのような内臓痛に付随する症状 ; 膀胱失禁、例えば、急迫性失禁 ; 麻薬に対する耐性または麻薬からの離脱 ; 睡眠障害 ; 睡眠無呼吸 ; ナルコレプシー ; 不眠 ; パラソムニア ; ジェット機疲れ症候群 ; および脱抑制 - 痴呆 - パーキンソン症候群 - 筋萎縮症複合病のような疾病分類学上の実体を包含する神経変性障害 ; 淡蒼球 - 橋 - 黒質変性 ; 癲癇および発作障害を包含する病状のような多くの生物学的機能の原因であり得る。

10

20

【 0 0 0 4 】

実験は、オレキシン - A の中枢投与が 4 時間自由に餌を与えたラットにおいて、食物摂取を刺激するというを示した。この増加は、ビヒクルを与えられた対照ラットの約 4 倍である。これらのデータは、オレキシン - A が食欲の内在性調節因子であることを示唆する。したがって、オレキシン受容体のアンタゴニストは、肥満および糖尿病の治療に有用でありうる (Cell, 1998, 92, 573-585 参照)。

【 0 0 0 5 】

ラット睡眠 / EEG 研究は、また、正常な睡眠期間の開始時に投与したとき、オレキシン - A の中枢投与が、逆説睡眠および徐波睡眠 2 を大きく減少させる代わりに、用量に関連して覚醒の増加を引き起こすことを示した。したがって、オレキシン受容体のアンタゴニストは、不眠症を包含する睡眠障害の治療に有用でありうる。

30

【 0 0 0 6 】

本発明は、ヒトオレキシン受容体、特にオレキシン - 1 受容体の非ペプチドアンタゴニストであるフェニル尿素およびフェニルチオ尿素誘導体を提供する。特に、これらの化合物は、2 型 (非インスリン依存性) 糖尿病患者において観察される肥満を包含する肥満および / または睡眠障害の治療に有用である。

【 0 0 0 7 】

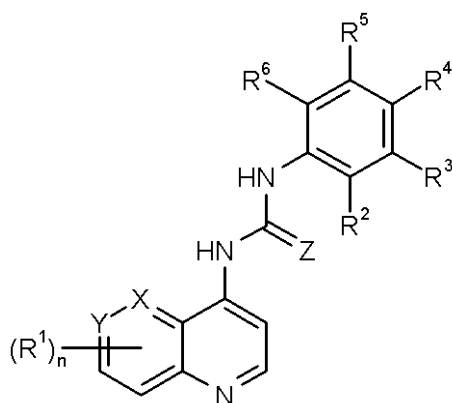
国際特許出願 PCT / GB 98 / 02437 (本出願の優先権主張日後に公開された) は、種々のフェニル尿素誘導体をオレキシン受容体アンタゴニストとして開示する。

40

【 0 0 0 8 】

本発明によると、式 (I) :

【 化 5 】



10

(I)

【 0 0 0 9 】

[式中 :

X および Y のうち 1 つは N であって、他方は C H であり ;

Z は酸素または硫黄を示し ;

R¹ は、いずれかが置換されていてもよい (C₁₋₆) アルキル、(C₂₋₆) アルケニルまたは (C₁₋₆) アルコキシ ; ハロゲン、R⁷ C O - または N R⁸ R⁹ C O - を示し ;

R²、R³、R⁴、R⁵ および R⁶ は独立して、いずれかが置換されていてもよい (C₁₋₆) アルキル、(C₂₋₆) アルケニル、(C₁₋₆) アルコキシまたは (C₁₋₆) アルキルチオ ; 水素、ハロゲン、ニトロ、シアノ、アリーロキシ、アリール (C₁₋₆) アルキルオキシ、アリール (C₁₋₆) アルキル、R⁷ C O -、R⁷ S O₂ N H -、R⁷ C O N (R¹⁰) -、N R⁸ R⁹ -、N R⁸ R⁹ C O -、- C O O R⁸、ヘテロシクリルまたはヘテロシクリル (C₁₋₆) アルキルを示し ;

20

または R²、R³、R⁴、R⁵ および R⁶ の隣接する組は、それらが結合している炭素原子と一緒に、置換していてもよい炭素環または複素環を形成し ;

R⁷ は、(C₁₋₆) アルキルまたはアリールであり ;

R⁸ および R⁹ は独立して、水素、(C₁₋₆) アルキル、アリールまたはアリール (C₁₋₆) アルキルを示し ;

R¹⁰ は、水素または (C₁₋₆) アルキルであり ;

30

n は、0、1、2 または 3 である]

で示される化合物またはその医薬上許容される塩が提供される。

【 0 0 1 0 】

ハロゲン原子が式 (I) の化合物中に存在する場合、それは、フッ素、塩素、臭素またはヨウ素であってもよい。

Z は好ましくは、酸素を示す。

n は好ましくは、0 または 1 である。

X は好ましくは N であって、Y は C H である。

【 0 0 1 1 】

n が 1 である場合、基 R¹ は好ましくは、6 または 8 位、特に 8 位に存在する。

40

R¹ は、好ましくは、ハロゲン、例えば、フルオロ、または (C₁₋₆) アルコキシ、例えば、メトキシである。R¹ は、最も好ましくは、フルオロである。

【 0 0 1 2 】

R¹ ないし R⁶ のいずれかが、単独またはより大きな基、例えば、アルコキシまたはアルキルチオの一部を形成する (C₁₋₆) アルキル基を含む場合、アルキル基は直鎖、分枝鎖または環状であってもよく、それは、好ましくは、1 ないし 4 個の炭素原子を含有し、最も好ましくは、メチルまたはエチルである。

【 0 0 1 3 】

R¹ ないし R⁶ のいずれかが、単独またはより大きな基の一部を形成する (C₂₋₆) アルケニル基を含む場合、アルケニル基は直鎖、分枝鎖または環状であってもよく、それは、好

50

ましくは、2ないし4個の炭素原子を含有し、最も好ましくはアリルである。

【0014】

(C_{1-6})アルキル、(C_{2-6})アルケニル、(C_{1-6})アルコキシおよび(C_{1-6})アルキルチオ基に適当な任意の置換基は、ハロゲン、例えば、フルオロ、(C_{1-6})アルコキシ、例えば、メトキシ、ヒドロキシ、カルボキシおよびその(C_{1-6})アルキルエステル、アミノ、モノ-またはジ- (C_{1-6})アルキルアミノおよびシアノから選択される1以上の置換基を包含する。

【0015】

本明細書で使用される場合、「アリール」なる語は、単独またはより大きな基の一部を形成し、置換されていてもよいアリール基、例えば、フェニルおよびナフチルを包含し、好ましくはフェニルである。アリール基は、5個まで、好ましくは1、2または3個までの任意の置換基を有していてもよい。適当な置換基の例は、ハロゲン、(C_{1-4})アルキル、例えば、メチル、(C_{1-4})ハロアルキル、例えば、トリフルオロメチル、(C_{1-4})アルコキシ、例えば、メトキシ、(C_{1-4})アルコキシ(C_{1-4})アルキル、例えば、メトキシメチル、ヒドロキシ、カルボキシおよびその(C_{1-6})アルキルエステル、アミノ、ニトロ、アリールスルホニル、例えば、p-トルエンスルホニル、および(C_{1-4})アルキルスルホニル、例えば、メタンスルホニルを包含する。

【0016】

R^2 ないし R^6 のいずれかがヘテロシクリルまたはヘテロシクリル(C_{1-6})アルキルを示す場合、ヘテロシクリル基は、好ましくは、例えば、酸素、窒素および硫黄から選択される1、2または3個のヘテロ原子を含有する飽和または不飽和であってもよい5ないし10員の単環または二環；例えば、ピロリジン、オキサゾール、モルホリン、ピリミジンまたはフタリイミドである。1または2個の窒素原子を含有する環が好ましい。ヘテロシクリル基は、5個まで、好ましくは1、2または3個の任意の置換基を有していてもよい。適当な置換基の例は、ハロゲン、(C_{1-4})アルキル、例えば、メチル、(C_{1-4})ハロアルキル、例えば、トリフルオロメチル、(C_{1-4})アルコキシ、例えば、メトキシ、(C_{1-4})アルコキシ(C_{1-4})アルキル、例えば、メトキシメチル、ヒドロキシ、カルボキシおよびその(C_{1-6})アルキルエステル、アミノ、ニトロ、アリールスルホニル、例えば、p-トルエンスルホニル、および(C_{1-4})アルキルスルホニル、例えば、メタンスルホニルを包含する。

【0017】

R^2 ないし R^6 の隣接する組が、それらが結合する炭素原子と一緒にあって炭素環または複素環を形成する場合、これは、好ましくは5ないし7員環であり、芳香族または非芳香族であってもよい。複素環は、好ましくは、酸素、窒素および硫黄から選択される1、2または3個のヘテロ原子を含有し；例えば、オキサゾール、イミダゾール、チオフェン、ピラン、ジオキサン、ピロールまたはピロリジンである。1個の窒素原子および1個の酸素原子を含有する環が好ましい。特に、窒素が R^4 位に直接結合されることが好ましい。 R^2 ないし R^6 の隣接する組がそれらが結合する炭素原子と一緒にあって形成した炭素環または複素環は、炭素または窒素上で、1個以上の置換基、例えば、3個までの置換基によって置換されていてもよい。適当な置換基の例は、=O、(C_{1-4})アルキル、例えば、メチル、アリール(C_{1-4})アルキル、例えば、ベンジルまたは3-フェニルプロピル、アリール、例えば、フェニル、(C_{1-4})アルコキシ、例えば、メトキシ、(C_{1-4})アルコキシ(C_{1-4})アルキル、例えば、メトキシメチル、ヒドロキシ、ヒドロキシ(C_{1-4})アルキル、例えば、ヒドロキシエチル、 R^aCO_2- 、 R^aCO_2 (C_{1-4})アルキル、例えば、カルボエトキシプロピル、シアノ、シアノ(C_{1-4})アルキル、例えば、3-シアノプロピル、 R^aR^bN および R^aR^bN (C_{1-4})アルキル(ここに、 R^a および R^b は独立して、水素および(C_{1-4})アルキルから選択される)を包含する。

【0018】

化合物の好ましい群は、 R^2 ないし R^6 が独立して、水素、ハロゲン、(C_{1-6})アルコキシ、例えば、メトキシ、(C_{1-6})アルキルチオ、例えば、メチルチオ、または NR^8R^9

10

20

30

40

50

(ここに、 R^8 および R^9 は好ましくは、 (C_{1-6}) アルキルを示す)、例えば、ジメチルアミノを示し、 R^2 ないし R^6 の少なくとも1個が水素以外であり；または R^2 ないし R^6 の隣接する組がそれらが結合する炭素原子と一緒にあって、置換されていてよい5ないし7員の複素環、例えば、6または7員の非芳香族複素環あるいは5または6員の芳香族複素環を形成するものである。

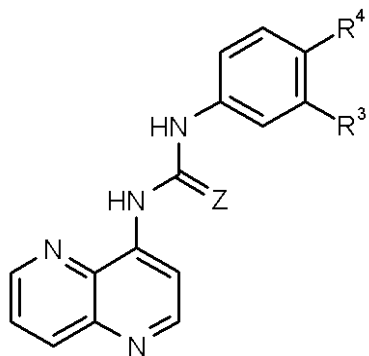
【0019】

化合物のさらに好ましい群は、 R^2 、 R^5 および R^6 が水素を示し、または R^2 、 R^4 および R^6 が水素を示すものである。化合物のもう1つ別の好ましい群は、 R^3 および R^4 または R^3 および R^5 のいずれかが水素以外であるものである。

【0020】

言及されうる本発明の化合物の群は、式(Ia)：

【化6】



(Ia)

【0021】

[式中：

Zは酸素または硫黄を示し；

R^3 および R^4 は独立して、水素、ハロゲン、ニトロ、シアノ、 (C_{1-6}) アルキル、 (C_{1-6}) アルコキシ、アリールオキシ、 CF_3O 、 (C_{1-6}) アルキルチオ、 $R^7\text{CO}-$ 、 $R^7\text{SO}_2\text{NH}-$ 、 $R^7\text{CON}(R^{10})-$ 、 NR^8R^9 、 $\text{NR}^8\text{R}^9\text{CO}-$ またはヘテロシクリルを示し；

または、 R^3 および R^4 はそれらが結合する炭素原子と一緒にあって、置換されていてよい炭素環または複素環を形成し；

R^7 は (C_{1-6}) アルキルまたはアリールであり；

R^8 および R^9 は独立して、水素、 (C_{1-6}) アルキル、アリールまたは (C_{1-6}) アルキルアリールを示し；

R^{10} は水素または (C_{1-6}) アルキルである]

で示される化合物またはその医薬上許容される塩である。

【0022】

本発明の特定の化合物は、実施例に記載のものおよびそれらの医薬上許容される塩を包含する。

医学における使用のために、式(I)の化合物の塩が医薬上許容されることは理解されよう。適当な医薬上許容される塩は当業者に明らかであり、無機酸、例えば、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸またはリン酸；および有機酸、例えば、コハク酸、マレイン酸、酢酸、フマル酸、クエン酸、酒石酸、安息香酸、p-トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸またはナフタレンスルホン酸を用いて形成される酸付加塩を包含する。他の塩、例えば、蔞酸塩を例えば、式(I)の化合物の単離に使用してもよく、本発明の範囲内に包含される。また、式(I)の化合物の溶媒和物および水化物も本発明の範囲内に包含される。

【0023】

本発明は、式(I)の化合物の立体異性体および幾何異性体を包含する全ての異性体および、エナンチオマーおよびその混合物、例えば、ラセミ体を包含する。異なる異性体は、

10

20

30

40

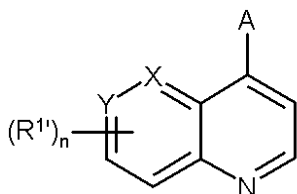
50

常法によって分離または分割してもよく、またはいずれかの所定の異性体を通常の合成法によって、または立体特異的もしくは不斉合成によって得てもよい。

【 0 0 2 4 】

本発明のさらなる特徴によると、式 (I I) :

【 化 7 】

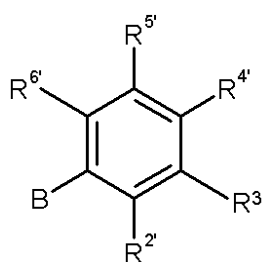


10

(I I)

で示される化合物を式 (I I I) :

【 化 8 】



20

(I I I)

【 0 0 2 5 】

[式中、AおよびBは、カップリング時に - N H C O N H - または - N H C S N H - 部分を形成するのに適当な官能基を示し ; n、XおよびYは式 (I) の定義通りであり ; R¹' ないし R⁶' は式 (I) に定義された R¹ ないし R⁶ またはそれに変換可能な基である] で示される化合物とカップリングし、その後、必要に応じて、いずれか適当な順で、いずれかの R¹' ないし R⁶' を、その各々が R¹ ないし R⁶ 以外の場合、R¹ ないし R⁶ に変換し、および/または医薬上許容される塩を形成することを含む、式 (I) の化合物およびその塩の製法が提供される。

30

【 0 0 2 6 】

基AおよびBの適当な例は下記のとおりである。

(i) AおよびBは - N H₂ である。

(i i) AおよびBのうち1つは - C O N₃ であって、他方は - N H₂ である。

(i i i) AおよびBのうち1つは - C O₂ H であって、他方は - N H₂ である。

(i v) AおよびBのうち1つは - N = C = O であって、他方は - N H₂ である。

(v) AおよびBのうち1つは - N = C = S であって、他方は - N H₂ である。

(v i) AおよびBのうち1つは - N H C O L であって、他方は - N H₂ である。

(v i i) AおよびBのうち1つはハロゲンであって、他方は - N H C O N H₂ である。

ここに、Lはクロロ、プロモ、イミダゾール、または例えば、ハロゲン、例えば、塩素で置換されていてもよいフェノキシもしくはフェニルチオのような脱離基である。

40

【 0 0 2 7 】

AおよびBがどちらも - N H₂ である場合、反応は、一般に、カルボニルジイミダゾールのような尿素カップリング剤の存在下でもたらされる。

AおよびBのうち1つが - C O₂ H であって、他方が - N H₂ である場合、反応は、一般に、ジフェニルホスホリルアジドのような物質の存在下およびトリエチルアミンのような塩基の存在下でもたらされる。

【 0 0 2 8 】

AおよびBのうち1つが - N = C = O または - N = C = S であって、他方が - N H₂ である場合、反応は、適当には、不活性溶媒、例えば、ジメチルホルムアミドまたはジクロロ

50

メタンおよび/またはトルエン中において、外界温度または高温で、好ましくは外界温度で行われる。

【0029】

AおよびBのうち1つが $-CON_3$ または $-CO_2H$ であって、他方が $-NH_2$ である場合、反応は、適当には、不活性溶媒、例えば、トルエンまたはジメチルホルムアミド中において、高温で行われる。

AおよびBのうち1つが $-NHCO_L$ であって、他方が $-NH_2$ である場合、反応は、適当には、不活性溶媒、例えば、ジクロロメタン中において、外界温度で、所望により塩基、例えば、トリエチルアミンの存在下で；あるいはジメチルホルムアミド中において外界温度または高温で行われる。

10

【0030】

AおよびBのうち1つがハロゲンであって、他方が $-NHCONH_2$ である場合、反応は、適当には、不活性溶媒、例えば、トルエン中において高温で、所望により塩基の存在下で行われる。

【0031】

R^1 ないし R^6 に各々変換可能な基 $R^{1'}$ ないし $R^{6'}$ を有する化合物の適当な例は、1以上の $R^{2'}$ ないし $R^{6'}$ が OH または NH_2 である化合物、および $R^{2'}$ ないし $R^{6'}$ の隣接する組がそれらが結合する炭素原子と一緒にあって窒素上で置換されていない融合ピロール環を示す化合物（この場合、塩基、例えば、水素化ナトリウムでの処理および親電子物質、例えば、ヨウ化メチル、塩化ベンジルまたは塩化ベンゼンスルホニルとの反応がピロール窒素上に対応する置換基を提供する）を包含する。

20

【0032】

AまたはBが $-NH_2$ 、 $-N=C=S$ またはハロゲンである式(II)および(III)の化合物は既知の化合物であるか、または既知の化合物と同様に調製できる。

【0033】

AまたはBが $-N=C=O$ である式(II)および(III)の化合物は：

(i) AまたはBがアミノである式(II)の化合物をホスゲンまたはホスゲン等価物を用いて、過剰な塩基または不活性溶媒の存在下で処理するか；

(ii) AまたはBがアシルアジド（すなわち、 $-CON_3$ ）である式(II)の化合物を、通常条件(L.S. Trifonovら, Helv. Chim. Acta, 1987, 70, 262参照)を用いる熱転位によって、ニトレンを経て処理するか；または

30

(iii) AまたはBが $-CONH_2$ である式(II)の化合物を、通常条件を用いてニトレン中間体を経て処理することによって、調製してもよい。

【0034】

AまたはBが $-NHCO_L$ である式(II)および式(III)の化合物は、AまたはBが $-NH_2$ である式(II)または(III)の化合物をホスゲンまたはホスゲン等価物と不活性溶媒中、低温で、必要ならば塩基、例えば、トリエチルアミンの存在下で反応させることによって調製してもよい。

ホスゲン等価物の例は、トリホスゲン、カルボニルジイミダゾール、フェニルクロロホルメートおよびフェニルクロロチオホルメートを包含する。

40

【0035】

AまたはBが $-NHCONH_2$ である式(II)および(III)の化合物は、AまたはBが $-NH_2$ である式(II)および(III)の化合物から、通常条件下でイソシアン酸塩との反応によって調製できる。

式(I)の化合物は、単一で、または少なくとも2種、例えば、5ないし1000種、好ましくは10ないし100種の式(I)の化合物を含む化合物ライブラリーとして調製されてもよい。化合物ライブラリーは、コンビナトリアル「分割および混合(split and mix)」法によって、または溶液相もしくは固相化学のいずれかを用いるマルチプル・パラレル合成によって、当業者に既知の手順によって調製してもよい。

【0036】

50

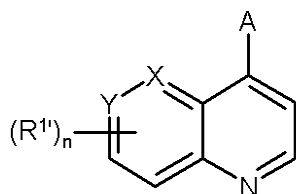
したがって、本発明のさらなる態様によると、少なくとも2種の式(I)の化合物またはその医薬上許容される塩を含む化合物ライブラリーが提供される。

式(II)および(III)の新規な中間体もまた、本発明の一部である。

【0037】

本発明のさらなる態様によると、式(II)：

【化9】



10

(II)

【0038】

[式中、Aは、 $-\text{CON}_3$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{N}=\text{C}=\text{O}$ 、 $-\text{N}=\text{C}=\text{S}$ 、 $-\text{NHCOL}$ 、 $-\text{NHCONH}_2$ またはハロゲンであり；Lは脱離基であり；n、XおよびYは式(I)の定義通りであり； R^1 は式(I)に定義された R^1 またはそれに変換可能な基である]

で示される化合物が提供される。

適当な酸または酸誘導体との反応によって、医薬上許容される塩を慣習的に調製してもよい。

20

【0039】

式(I)の化合物およびそれらの医薬上許容される塩は、ヒトオレキシン受容体のアンタゴニストが必要とされる疾患または障害、例えば、肥満および糖尿病；プロラクチノーマ；低プロラクチン血症；成長ホルモン欠乏の視床下部障害；特発性成長ホルモン欠乏；クッシング症候群／疾患；視床下部－腺機能不全；こびと症；睡眠障害；睡眠無呼吸；ナルコレプシー；不眠；パラソムニア；ジェット機疲れ症候群；神経学的障害、ニューロパシー疼痛およびレストレスレッグ症候群のような疾患に付随する睡眠妨害；心および肺疾患；鬱病；不安；嗜癖；強迫神経障害；情動神経症／障害；抑鬱性神経症／障害；不安神経症；気分変調障害；行動障害；気分障害；性機能不全；精神性的機能不全；性障害；性的障害；精神分裂症；躁鬱病；譫妄；痴呆；病的飢餓；および下垂体低下症の治療に有用である。

30

【0040】

式(I)の化合物およびそれらの医薬上許容される塩は、特に、2型糖尿病に付随する肥満を包含する肥満および睡眠障害の治療に有用である。

【0041】

本発明にしたがって治療され得る他の疾患または障害は、生物および概日リズム障害；腺性下垂体疾患；下垂体疾患；下垂体腫瘍／腺腫；腺性下垂体機能低下；機能的または心因性無月経；腺性下垂体機能亢進；偏頭痛；痛覚過敏；疼痛；痛覚過敏、灼熱痛および異疼痛のような疼痛に対する感受性の増大または誇大；急性疼痛；火傷疼痛；非定型顔面痛；ニューロパシー疼痛；背痛；複合局所疼痛症候群IおよびII；関節炎疼痛；スポーツ外傷痛；感染、例えば、HIV、ポリオ後症候群およびヘルペス後神経痛に関連する疼痛；幻想肢疼痛；陣痛；癌痛；化学療法後の疼痛；卒中後の疼痛；手術後の疼痛；神経痛；および麻薬に対する耐性または麻薬からの離脱を包含する。

40

【0042】

本発明は、また、ヒトオレキシン受容体のアンタゴニストが必要とされる疾患または障害の治療または予防が必要な対象に、有効量の式(I)の化合物またはその医薬上許容される塩を投与することを含む、ヒトオレキシン受容体のアンタゴニストが必要とされる疾患または障害の治療または予防法を提供する。

【0043】

50

本発明は、また、ヒトオレキシン受容体のアンタゴニストが必要とされる疾患または障害の治療または予防における使用のための式(Ⅰ)の化合物またはその医薬上許容される塩を提供する。

本発明は、また、ヒトオレキシン受容体のアンタゴニストが必要とされる疾患または障害の治療または予防のための薬剤の製造における式(Ⅰ)の化合物またはその医薬上許容される塩の使用を提供する。

【0044】

治療に使用する場合、本発明の化合物は通常、医薬組成物として投与される。本発明は、また、式(Ⅰ)の化合物またはその医薬上許容される塩および医薬上許容される担体を含む医薬組成物を提供する。

10

式(Ⅰ)の化合物およびそれらの医薬上許容される塩は、いずれかの都合のよい方法によって、例えば、経口、非経口、バツカル、舌下、鼻腔、直腸または経皮的投与によって投与してもよく、医薬組成物をそれに応じて適応させる。

【0045】

経口的に与えられる場合に活性な式(Ⅰ)の化合物およびそれらの医薬上許容される塩は、液体または固体として、例えば、シロップ、懸濁液、エマルジョン、錠剤、カプセルまたはロゼンジとして処方できる。

液体処方は、一般に、適当な液体担体、例えば、水、エタノールまたはグリセリンのような水性溶媒、あるいはポリエチレングリコールまたは油のような非水性溶媒中における活性成分の懸濁液または溶液からなる。処方は、また、懸濁化剤、保存料、フレーバーおよび/または着色料を含有してもよい。

20

【0046】

錠剤形態の組成物は、固体処方の調製に慣例的に使用されるいずれかの適当な医薬担体、例えば、ステアリン酸マグネシウム、デンプン、ラクトース、シュクロースおよびセルロースを用いて調製できる。

カプセル形態の組成物は、慣例的なカプセル被包手順を用いて調製でき、例えば、標準的な担体を用いて活性成分を含有するペレットを調製し、次いで、ハードゼラチンカプセル中に充填でき；別法では、いずれかの適当な医薬担体、例えば、水性ゴム、セルロース、珪酸塩または油を用いて、分散液または懸濁液を調製でき、次いで、分散液または懸濁液をソフトゼラチンカプセル中に充填することができる。

30

【0047】

典型的な非経口組成物は、滅菌水性担体または非経口的に許容される油、例えば、ポリエチレングリコール、ポリビニルピロリドン、レシチン、落花生油または胡麻油中における活性成分の溶液または懸濁液からなる。別法では、溶液を凍結乾燥でき、次いで、投与直前に、適当な溶媒で復元することができる。

【0048】

鼻腔投与用組成物は、都合のよいことに、エーロゾル、滴、ゲルおよび粉末として処方してもよい。エーロゾル処方では、典型的には、医薬上許容される水性または非水性溶媒中における活性成分の溶液または希薄な懸濁液を含み、通常、噴霧装置と一緒に使用するためのカートリッジまたは詰め替え品の形態をとることができる密閉した容器中における滅菌形態における単一または複数投与量において与えられる。別法では、密閉した容器は、単一投与量鼻腔吸入器または測定器付きのバルブを装備したエーロゾルディスペンサーのような使い捨ての投薬装置であってもよい。投与形態がエーロゾルディスペンサーを含む場合、圧縮ガス、例えば、空気であることができるプロペラント、またはフルオロクロロ炭化水素または過フッ化炭化水素のような有機プロペラントを含有するであろう。エーロゾル投与形態は、また、ポンプ・アトマイザーの形態をとることもできる。

40

【0049】

バツカルまたは舌下投与に適当な組成物は、活性成分が糖およびアラビアゴム、トラガカントゴム、またはゼラチンおよびグリセリンのような担体と共に処方される錠剤、ロゼンジおよび香錠を包含する。

50

直腸投与用組成物は、都合のよいことには、ココアバターのような慣用的な坐剤基剤を含有する坐剤の形態である。

経皮的投与に適切な組成物は、軟膏、ゲルおよびパッチを包含する。

好ましくは、組成物は、錠剤、カプセルまたはアンプルのような単位投与形態である。

【 0 0 5 0 】

上記の障害または疾患の治療または予防に使用される式 (I) の化合物またはその医薬上許容される塩の投与量は、通常の方法で、治療されるべき特定の障害または疾患、対象の体重および他の同様の因子に応じて変化するのであろう。しかしながら、一般的な規準として、適当な単位投与量は、0 . 0 5 ~ 1 0 0 0 m g、より適当には0 . 0 5 ~ 5 0 0 m gであってもよい。単位投与量は、1日の投与量が約0 . 0 1 ~ 1 0 0 m g / k gの範囲であるように、1日に1回以上、例えば、1日に2または3回投与してもよく；かかる治療は、数週または数ヶ月に延長してもよい。医薬上許容される塩の場合、上記の数字を式 (I) の親化合物として計算する。

10

【 0 0 5 1 】

式 (I) の化合物が上記の投与範囲で投与される場合、毒物学的効果は示されない / 予測されない。

【 0 0 5 2 】

ヒトオレキシン - A は、アミノ酸配列：

pyroGlu Pro Leu Pro Asp Cys Cys Arg Gln Lys Thr Cys Ser Cys Arg Leu

1

5

10

15

20

Tyr Glu Leu Leu His Gly Ala Gly Asn His Ala Ala Gly Ile Leu Thr

20

25

30

Leu-NH₂

を有する。

【 0 0 5 3 】

オレキシン - A は、オレキシン - 1 受容体のリガンドの活性化を阻害する化合物のスクリーニング法において用いることができる。

一般に、このようなスクリーニング法は、オレキシン - 1 受容体をその表面に発現する適当な細胞を提供することを含む。このような細胞は、哺乳動物、酵母、ドロソフィラ (*Drosophila*) またはイー・コリ (*E. coli*) 由来の細胞を包含する。特に、オレキシン - 1 受容体をコードしているポリヌクレオチドは、受容体を発現するように細胞をトランスフェクトするために用いられる。次いで、発現した受容体を試験化合物およびオレキシン - 1 受容体リガンドと接触させて、機能的応答の阻害を観察する。1のこのようなスクリーニング法は、W O 9 2 / 0 1 8 1 0 に記載のようなオレキシン - 1 受容体を発現するようにトランスフェクトされたメラニン細胞の使用を含む。

30

【 0 0 5 4 】

もう1つ別のスクリーニング法は、一時的にオレキシン - 1 受容体を発現するように、オレキシン - 1 受容体をコードしている R N A をツメガエル (*Xenopus*) 卵母細胞中に導入することを含む。次いで、受容体卵母細胞を受容体リガンドおよび試験化合物と接触させ、次いで、リガンドによる受容体の活性化を阻害すると考えられる化合物についてスクリーニングする場合、シグナルの阻害を検出する。

40

【 0 0 5 5 】

もう1つ別の方法は、オレキシン - 1 受容体をその表面に有する細胞に対する標識したオレキシン - 1 受容体リガンドの結合の阻害を測定することによって、受容体の活性化を阻害する化合物についてスクリーニングすることを含む。該方法は、細胞がその表面にオレキシン - 1 受容体を発現するように、オレキシン - 1 受容体をコードしている D N A で真核生物細胞をトランスフェクトし、細胞または細胞膜調製物を標識形態のオレキシン - 1 受容体リガンドの存在下で化合物と接触させることを含む。リガンドは、放射能標識を含有していてもよい。受容体に結合した標識リガンドの量を、例えば、放射能を測定することによって測定する。

50

【 0 0 5 6 】

また別のスクリーニング技法は、オレキシン - 1 受容体リガンドとオレキシン - 1 受容体との相互作用に影響を及ぼすことによって、細胞内カルシウムイオン、または他のイオンの移動を阻害する試験化合物の高処理量スクリーニングのための F L I P R 装置の使用を含む。

【 0 0 5 7 】

限定するものではないが、特許および特許出願を包含する本明細書に引用された全ての出版物は、あたかも個々の出版物が詳細かつ個々に、出典明示により完全に示されるごとく本明細書の一部とされることを示されたように、出典明示により本明細書の一部とされる。

10

下記の実施例は、本発明の薬理的に活性な化合物の製法を説明するものである。記載例 D 1 - D 1 0 は、本発明の化合物の中間体の製法を説明する。

実施例において、 ^1H NMR は、別記しないかぎり、 d_6 - DMSO において 250 MHz で測定された。全ての塩酸塩は、別記しないかぎり、遊離の塩基をメタノール中に溶解 / 懸濁し、過剰のエーテル性 HCl (1 M) で処理することによって調製された。

【 0 0 5 8 】

記載例 1

4 - クロロ - [1 , 5] ナフチリジン

キノリン (150 ml) 中の 4 - ヒドロキシ - [1 , 5] ナフチリジン - 3 - カルボン酸 (14.00 g, Joe T. Adams ら、J. Amer. Chem. Soc., 1946, 68, 1317) をアルゴン 20
下で 1 時間、熱還流した。反応混合物を室温に冷却し、次いで、ジエチルエーテル (500 ml) 上に注いだ。沈殿した粗 4 - ヒドロキシ - [1 , 5] ナフチリジンをろ過によって収集し、ジエチルエーテル (4 x 300 ml) で洗浄し、真空乾燥した。固体試料 (5.00 g) を酸塩化リン (100 ml) 中 115 °C で 1 時間、加熱した。反応混合物を室温に冷却し、氷 - 塩浴冷却を用いて、得られた黒色油を砕いた氷で処理した。混合物を、880 アンモニアで塩基性化し、次いで、珪藻土でろ過し、酢酸エチルで洗浄した。ろ液の有機相を分離し、水性残渣を酢酸エチルで洗浄した。合わせた有機相を飽和水性塩化ナトリウムで洗浄し、乾燥させた (Na_2SO_4)。減圧下で溶媒を除去して、標題化合物をロウ質黄色固体として得た (1.90 g)。

^1H NMR (CDCl_3) : 7.74 (2H, m), 8.46 (1H, dd, $J=2+9\text{Hz}$), 8.87 (1H, d, $J=5\text{Hz}$), 9.11 (1H, dd, $J=2+4\text{Hz}$)。 30

m/z (API^+): 165, 167 (MH^+)。

【 0 0 5 9 】

記載例 2

4 - アミノ - [1 , 5] ナフチリジン

ピリジン (80 ml) 中における D 1 (1.90 g) の溶液を塩酸 n - プロピルアミン (5.59 g) で処理し、混合物をアルゴン下で 5 時間、熱還流した。反応混合物を冷却し、ピリジンを減圧下で除去した。残渣を水性水酸化ナトリウム (10%) で処理し、得られた溶液をジエチルエーテルで抽出した。合わせた有機相を乾燥させ (Na_2SO_4)、溶媒を減圧下で除去して、粘着性固体を得た。ペンタンでのトリチュレーションにより、標 40
題化合物を暗黄色固体として得た (1.39 g)。

^1H NMR (CDCl_3) : 5.54 (2H, bs), 6.74 (1H, d, $J=5\text{Hz}$), 7.58 (1H, dd, $J=4+8\text{Hz}$), 8.25 (1H, dd, $J=2+8\text{Hz}$), 8.53 (1H, d, $J=5\text{Hz}$), 8.75 (1H, dd, $J=2+4\text{Hz}$)。

m/z (API^+): 146 (MH^+)。

【 0 0 6 0 】

記載例 3

4 - ヒドロキシ - [1 , 6] ナフチリジン - 3 - カルボン酸エチルエステル

4 - アミノピリジン (15.84 g) およびエトキシメチレンマロン酸ジエチル (34.3 ml) を 110 °C で加熱し、次いで、室温で 16 時間静置した。得られた固体をろ過によって収集し、ジエチルエーテル、次いで、ペンタンで洗浄し、真空乾燥した。得られた 50

エナミンの試料 (10 . 0 g) を還流するダウサーム (Dowtherm) A (400 ml) に滴下した。さらに 0 . 25 時間加熱後、反応混合物を冷却し、次いで、ペンタン (400 ml) で希釈した。沈殿した固体をろ過によって収集し、ジエチルエーテルで洗浄して、標題化合物をベージュ色の固体として得た (3 . 84 g)。

^1H NMR : 1.29 (3H, t, J=7Hz), 4.23 (2H, q, J=7Hz), 7.53 (1H, d, J=6Hz), 8.64 (1H, s), 8.68 (1H, d, J=6Hz), 9.25 (1H, s), 12.5 (1H, bs).

m/z (API⁺): 219 (MH⁺).

【 0061 】

記載例 4

4 - ヒドロキシ - [1 , 6] ナフチリジン - 3 - カルボン酸

10 % 水性水酸化ナトリウム (115 ml) 中の D3 (7 . 50 g) を 1 . 5 時間、熱還流した。反応混合物を冷却し、次いで、氷酢酸で酸性化した。沈殿した固体をろ過によって収集し、水で洗浄した。真空乾燥により、標題化合物をベージュ色の固体として得た (6 . 41 g)。

^1H NMR : 7.72 (1H, dd, J=1+6Hz), 8.84 (1H, d, J=6 Hz), 9.03 (1H, s), 9.46 (1H, s), 13.55 (1H, bs), 14.70 (1H, bs).

m/z (API⁺): 191 (MH⁺).

【 0062 】

記載例 5

4 - クロロ - [1 , 6] ナフチリジン

D4 (6 . 3 g) を脱カルボキシル化し、記載例 1 のように、酸塩化リンでの処理によって試料 (2 . 00 g) を標題化合物に変換した (0 . 76 g)。

^1H NMR (CDCl₃) : 7.60 (1H, d, J=5Hz), 7.95 (1H, d, J=6Hz), 8.86 (1H, d, J=6Hz), 8.97 (1H, d, J=5Hz), 9.68 (1H, s).

m/z (API⁺): 165, 167 (MH⁺).

【 0063 】

記載例 6

4 - アミノ - [1 , 6] ナフチリジン

ピリジン (20 ml) 中における D5 (0 . 700 g) の溶液を塩酸 n - プロピルアミン (2 . 064 g) で処理し、混合物を 16 時間、熱還流した。反応混合物を冷却し、水および酢酸エチルの間に分配した。水相を酢酸エチルで洗浄し、合わせた有機相を乾燥させ (Na₂SO₄)、減圧下で溶媒を除去した。ペンタンでのトリチュレーションにより、標題化合物を茶色固体として得た (0 . 100 g)。

^1H NMR (CDCl₃) : 5.12 (2H, bs), 6.66 (1H, d, J=5Hz), 7.78 (1H, d, J=6Hz), 6.66 (2H, m), 9.24 (1H, s).

m/z (API⁺): 146 (MH⁺).

さらに、標題化合物の塩酸塩試料 (0 . 200 g) を後処理で得られた水相から単離した。

^1H NMR : 6.91 (1H, d, J=7Hz), 7.83 (1H, d, J=6Hz), 8.48 (1H, d, J=7Hz), 8.84 (1H, d, J=6Hz), 9.65 (2H, bs), 9.85 (1H, s).

m/z (API⁺): 146 (MH⁺).

【 0064 】

記載例 7

4 - ヒドロキシ - 6 - メトキシ - [1 , 5] ナフチリジン - 3 - カルボン酸エチルエステル

ダウサーム A (400 ml) 中の 3 - アミノ - 6 - メトキシピリジン (12 . 41 g) およびエトキシメチレンマロン酸ジエチル (20 . 2 ml) をアルゴン下で 1 時間、熱還流した。冷却した反応混合物をペンタン (1 L) 上に注いだ。沈殿した固体をろ過によって収集し、ペンタンで洗浄した。乾燥により、標題化合物を得た (24 . 78 g、粗生産物)。

10

20

30

40

50

【 0 0 6 5 】

記載例 8

4 - ヒドロキシ - 6 - メトキシ - [1 , 5] ナフチリジン - 3 - カルボン酸

記載例 4 のように、水性水酸化ナトリウム (1 0 %) で処理によって、D 7 (6 4 2 m g) を標題化合物に変換した (5 4 2 m g)。

m/z: 221 (MH⁺)

【 0 0 6 6 】

記載例 9

4 - クロロ - 6 - メトキシ - [1 , 5] ナフチリジン

D 8 (6 . 8 2 g) を脱カルボキシル化し、記載例 1 のように、酸塩化リンでの処理によって、試料 (3 . 8 7 g) を標題化合物に変換した (3 . 0 0 g)。m/z: 195, 197 (MH⁺)

10

【 0 0 6 7 】

記載例 1 0

4 - アミノ - 6 - メトキシ - [1 , 5] ナフチリジン

記載例 2 のように、ピリジン中の塩酸 n - プロピルアミンでの処理によって、D 6 (2 . 0 0 g) を標題化合物に変換した。ジクロロメタン中の 5 - 1 0 % メタノールを用いて溶出するシリカゲル上のクロマトグラフィーによる精製によって、標題化合物を黄色固体として得た (1 . 0 0 g)。

¹H NMR (CDCl₃) : 4.05 (3H, s), 5.36 (2H, bs), 6.71 (1H, d, J=5 Hz), 7.08 (1H, d, J=9Hz), 8.10 (1H, d, J=9Hz), 8.40 (1H, d, J=5Hz).

20

m/z: 176 (MH⁺)

【 0 0 6 8 】

実施例 1

1 - (4 - ジメチルアミノフェニル) - 3 - [1 , 5] ナフチリジン - 4 - イル尿素二塩酸塩

方法 1

水素化ナトリウム (0 . 0 2 4 g、鉍油中 6 0 %) をアルゴン下で、ジメチルホルムアミド (5 m l) 中における D 2 (0 . 0 7 3 g) の溶液に加えた。混合物を 0 . 5 時間攪拌し、次いで、イソシアン酸 4 - N , N - ジメチルアミノフェニル (0 . 0 8 1 g) を一度に加えた。混合物を室温で 2 時間攪拌し、次いで、8 0 に 1 時間加温した。混合物を室温に冷却し、注意深く、水 (2 0 m l) に加えた。沈殿した固体をろ過によって収集して、標題化合物を遊離塩基として得、塩酸塩を調製した (0 . 0 4 0 g)。

30

¹H NMR : 3.06 (6H, s), 7.60 (4H, m), 8.15 (1H, dd, J=4+9Hz), 8.67 (1H, dd, J=1+9Hz), 8.74 (1H, d, J=6Hz), 9.07 (1H, d, J=6Hz), 9.20 (1H, dd, J=1+4Hz), 10.74 (1H, bs), 10.86 (1H, s).

m/z (API⁺): 308 (MH⁺).

【 0 0 6 9 】

方法 2

水素化ナトリウム (0 . 0 9 6 g、鉍油中 6 0 %) をアルゴン下で、ジメチルホルムアミド (1 5 m l) 中における D 2 (0 . 2 9 2 g) の溶液に加えた。混合物を 0 . 5 時間攪拌し、次いで、イソシアン酸 4 - N , N - ジメチルアミノフェニル (0 . 3 2 4 g) を一度に加えた。混合物を室温で 2 時間攪拌した。反応混合物を注意深く、水 (2 0 m l) に加え、酢酸エチル (3 × 1 5 m l) で抽出した。合わせた有機相を水 (2 × 7 5 m l) で洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄)、溶媒を減圧除去した。ヘキサン中の 2 0 - 1 0 0 % 酢酸エチルで溶出するシリカゲル上のクロマトグラフィーにより、標題化合物を遊離塩基として得た。塩酸塩を調製した (0 . 3 0 6 g)。該物質は、分光学的に、方法 1 由来の物質と同一であった。

40

【 0 0 7 0 】

方法 3

アルゴン下、ジクロロメタン (1 0 m l) 中の D 2 (0 . 1 4 5 g) およびイソシアン酸

50

4 - N , N - ジメチルアミノフェニル (0 . 1 6 2 g) の混合物を 1 6 時間攪拌した。4 - ジメチルアミノピリジン (0 . 0 0 2 g) を加え、2 時間続けて攪拌した。さらにイソシアン酸塩 (0 . 1 0 0 g) を加え、4 時間続けて攪拌した。溶媒を減圧除去し、残渣をメタノールでトリチュレートした。固形物質をろ過によって除去し、ろ液を蒸発乾固させた。ヘキサン中の 2 0 - 1 0 0 % 酢酸エチルで溶出するシリカゲル上のクロマトグラフィーにより、標題化合物を遊離塩基として得た。塩酸塩を調製した (0 . 0 6 0 g) 。該物質は、分光光学上、方法 1 由来の物質と同一であった。

【 0 0 7 1 】

実施例 2

1 - (4 - メチルチオフェニル) - 3 - [1 , 5] ナフチリジン - 4 - イル尿素塩酸塩
標題化合物 (0 . 0 5 0 g) を実施例 1、方法 2 にしたがい、D 2 (0 . 0 7 3 g) およびイソシアン酸 4 - メチルチオフェニル (0 . 0 8 3 g) を用いて調製した。ジエチルエーテルでのトリチュレーションによって粗反応混合物を精製し、塩酸塩を調製した。

$^1\text{H NMR}$: 2.49 (3H, s), 7.30 (2H, d, J=9Hz), 7.53 (2H, d, J=9Hz), 8.14 (1H, dd, J=4+9Hz), 8.66 (1H, dd, J=1+9Hz), 8.72 (1H, d, J=7Hz), 9.05 (1H, d, J=7Hz), 9.19 (1H, dd, J=1+4Hz), 10.57 (1H, s), 10.81 (1H, s).

m/z (API⁺): 311 (MH⁺).

【 0 0 7 2 】

実施例 3

1 - (4 - ジメチルアミノフェニル) - 3 - [1 , 5] ナフチリジン - 4 - イルチオ尿素
二塩酸塩

標題化合物 (0 . 0 2 0 g) を実施例 1、方法 2 にしたがい、D 2 (0 . 0 7 3 g) およびイソシアン酸 4 - N , N - ジメチルアミノフェニル (0 . 0 8 9 g) から調製した。水中に注ぎ入れた後、沈殿した固体をろ過によって収集した。固体をメタノール/ジクロロメタン中に溶解し、溶液をろ過し、ろ液を蒸発乾固させた。得られた固体をジエチルエーテルでトリチュレートして、標題化合物を遊離塩基として得、塩酸塩を調製した。

$^1\text{H NMR}$: 3.04 (6H, s), 7.28 (2H, bs), 7.64 (7.65 (2H, bd), 8.16 (1H, dd, J=4+9 Hz), 8.70 (1H, d, J=9Hz), 9.10 (1H, d, J=7Hz), 9.19 (1H, bs), 9.61 (1H, d, J=7Hz), 11.45 (1H, bs), 11.96 (1H, bs).

m/z (API⁺): 324 (MH⁺).

【 0 0 7 3 】

実施例 4

1 - (4 - ジメチルアミノフェニル) - 3 - [1 , 6] ナフチリジン - 4 - イル尿素
標題化合物 (0 . 1 0 0 g) を実施例 1、方法 2 にしたがい、D 6 (0 . 0 7 3 g) およびイソシアン酸 4 - N , N - ジメチルアミノフェニル (0 . 0 8 1 g) から調製した。ペンタン中の 4 0 - 1 0 0 % 酢酸エチルで溶出するシリカゲル上のクロマトグラフィーにより、標題化合物を得た。

$^1\text{H NMR}$: 2.87 (6H, s), 6.75 (2H, d, J=9Hz), 7.35 (2H, d, J=9Hz), 7.82 (1H, d, J=6Hz), 8.33 (1H, d, J=5Hz), 8.72 (1H, d, J=6Hz), 8.87 (1H, d, J=5Hz), 8.98 (1H, s), 9.57 (1H, s), 9.64 (1H, s).

m/z (API⁺): 308 (MH⁺), 330 (Na 付加物)

【 0 0 7 4 】

実施例 5

1 - (1 - メチルインドール - 5 - イル) - 3 - [1 , 5] ナフチリジン - 4 - イル尿素
塩酸塩

ジクロロメタン (5 m l) 中の 1 - メチル - 5 - アミノインドール (0 . 1 4 2 g) をアルゴン下で、ジクロロメタン (5 m l) 中における 1 , 1' - カルボニルジイミダゾール (0 . 1 5 7 g) の攪拌溶液に滴下した。混合物を室温で 2 時間攪拌し、溶媒を減圧除去した。残渣をジメチルホルムアミド (3 m l) 中に溶解し、水素化ナトリウム (0 . 0 9 6 g、油中 6 0 %) で 0 . 5 時間前処理した D 2 (0 . 1 4 2 g) のジメチルホルムアミ

10

20

30

40

50

ド (4 m l) 中溶液に加えた。混合物を室温で 0 . 5 時間および 1 0 0 で 0 . 5 時間攪拌し、室温に冷却し、水 (7 5 m l) 中に注ぎ入れた。得られた混合物を 0 で一晩静置し、次いで、酢酸エチル (2 x 3 0 m l) で抽出した。合わせた有機抽出物を水 (2 x 3 0 m l) 、次いで飽和水性塩化ナトリウムで洗浄し、乾燥させ (Na_2SO_4) 、溶媒を減圧除去した。残渣をヘキサン中の 2 0 - 1 0 0 % 酢酸エチルで溶出するシリカゲル上のクロマトグラフィーに付して、標題化合物を遊離塩基として得た (0 . 0 9 5 g) 。塩酸塩を調製した (0 . 0 6 5 g) 。

^1H NMR : 3.79 (3H, s), 6.41 (1H, d, J=3Hz), 7.26 (1H, d, J=9Hz), 7.34 (1H, d, J=3Hz), 7.43 (1H, d, J=9Hz), 7.84 (1H, s), 8.15 (1H, dd, J=4+9Hz), 8.67 (1H, d, J=9Hz), 8.76 (1H, d, J=7Hz), 9.05 (1H, d, J=7Hz), 9.20 (1H, d, J=4 Hz), 10.40 (1H, s), 10.85 (1H, s).

m/z (API⁺): 318 (MH⁺)

【 0 0 7 5 】

実施例 6

1 - (2 - メチルベンゾオキサゾール - 6 - イル) - 3 - [1 , 5] ナフチリジン - 4 - イル尿素塩酸塩

トルエン (1 0 0 m l) 中における 2 - メチル - 6 - ベンゾオキサゾールカルボン酸 (0 . 9 5 3 g) のスラリーをトリエチルアミン (0 . 7 8 m l) 、次いで、ジフェニルホスホリルアジド (1 . 4 8 m l) で処理した。ジメチルホルムアミド (2 0 m l) を加え、混合物をアルゴン下 6 5 で 0 . 7 5 時間加熱した。反応混合物を室温に冷却し、D 2 (0 . 7 8 1 g) を加えた。6 5 での加熱をさらに 7 2 時間続けた。冷却した反応混合物を酢酸エチルで希釈し、飽和水性カルボン酸ナトリウムで洗浄した。有機相を乾燥させ (Na_2SO_4) 、溶媒を減圧除去して、標題化合物の遊離塩基を得た (粗生産物) 。塩酸塩を調製し、冷メタノールでトリチュレートして、標題化合物を黄色固体として得た (0 . 9 2 0 g) 。

^1H NMR : 2.61 (3H, s), 7.30 (1H, dd, J=2+9Hz), 7.63 (1H, d, J=9Hz), 8.08 (1H, d, J=2Hz), 8.13 (1H, dd, J=4+9Hz), 8.62 (1H, dd, J=1+9Hz), 8.73 (1H, d, J=6Hz), 9.09 (1H, d, J=6Hz), 9.19 (1H, dd, J=1+4Hz), 10.71 (1H, s), 10.79 (1H, s).

m/z (API⁺): 320 (MH⁺)

【 0 0 7 6 】

実施例 7

1 - (4 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [1 , 4] オキサジン - 7 - イル) - 3 - [1 , 5] ナフチリジン - 4 - イル尿素二塩酸塩

ジクロロメタン (5 m l) 中における 1 , 1 - カルボニルジイミダゾール (0 . 0 9 9 g) の溶液をアルゴン下で、ジクロロメタン (5 m l) 中における 4 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [1 , 4] オキサジン - 7 - イルアミン (0 . 1 0 0 g) の溶液で滴下処理した。室温で 2 時間攪拌後、溶媒を減圧除去し、残渣をジメチルホルムアミド (5 m l) 中に溶解した。これをジメチルホルムアミド (5 m l) 中における D 2 (0 . 0 8 8 g) および水素化ナトリウム (0 . 0 6 1 0 g 、鉱油中 6 0 % 分散) の攪拌混合物に加えた。混合物を室温で 0 . 5 時間攪拌し、次いで、水および酢酸エチルの間に分配した。有機相を乾燥させ (Na_2SO_4) 、溶媒を減圧除去した。ペンタン中の 2 0 - 6 0 % 酢酸エチルで溶出するシリカゲル上のクロマトグラフィーにより、不純な生産物を得、それを 2 回目のクロマトグラフィー (上記の条件) に付して、標題化合物の遊離塩基を得た。塩酸塩を調製し、メタノールから結晶化して標題化合物を得た (0 . 0 1 1 g) 。

^1H NMR : 2.83 (3H, s), 3.23 (2H, bt), 4.28 (2H, bt), 5.69 (bs), 6.75 (1H, d, J=9Hz), 6.94 (1H, dd, J=2+9Hz), 7.02 (1H, d, J=2Hz), 8.16 (1H, dd, J=4+9Hz), 8.69 (1H, dd, J=1+9Hz), 8.74 (1H, d, J=6Hz), 9.05 (1H, d, J=6Hz), 9.20 (1H, dd, J=1+4Hz), 10.32 (1H, s), 10.83 (1H, s).

m/z (API⁺): 336 (MH⁺)

【 0 0 7 7 】

実施例 81 - (2 - メチルベンゾオキサゾール - 6 - イル) - 3 - [1 , 6] ナフチリジン - 4 - イル尿素塩酸塩

トルエン (1 0 m l) 中における 2 - メチル - 6 - ベンゾオキサゾールカルボン酸 (0 . 0 8 9 g) のスラリーをトリエチルアミン (0 . 0 7 1 m l) 、次いで、ジフェニルホスホリルアジド (0 . 1 3 9 m l) で処理し、混合物をアルゴン下、6 5 °C で 0 . 7 5 時間加熱した。反応混合物を室温に冷却し、ジメチルホルムアミド (2 m l) およびトリエチルアミン (0 . 0 7 1 m l) 中の D 6 (0 . 0 9 1 g) を加えた。6 5 °C での加熱をさらに 1 6 時間続けた。混合物を室温に冷却し、溶媒を減圧除去した。ペンタン中の 2 0 - 1 0 0 % 酢酸エチル、次いで、酢酸エチル中 1 - 5 % メタノールで溶出するシリカゲル上のクロマトグラフィーにより、標題化合物を遊離塩基として得た。塩酸塩を調製した (0 . 0 4 0 g) 。

¹H NMR : 2.61 (3H, s), 7.32 (1H, dd, J=2+8Hz), 7.65 (1H, d, J=8Hz), 8.06 (1H, d, J=2Hz), 8.10 (1H, d, J=6Hz), 8.77 (1H, d, J=7Hz), 8.99 (1H, d, J=6Hz), 9.13 (1H, d, J=7Hz), 10.54 (1H, s), 11.42 (1H, s), 11.74 (1H, bs).

m/z (API⁺): 320 (MH⁺)

【 0 0 7 8 】

実施例 91 - (4 - ジメチルアミノフェニル) - 3 - (6 - メトキシ - [1 , 5] ナフチリジン - 4 - イル) 尿素

ジクロロメタン (8 m l) 中の D 1 0 (5 0 m g) 、 4 - ジメチルアミノピリジン (2 m g) およびイソシアン酸 4 - ジメチルアミノフェニル (4 7 m g) の混合物をアルゴン下、室温で 1 6 時間攪拌した。溶媒を減圧除去した。ジクロロメタン中の 1 - 3 % メタノールで溶出するシリカゲル上のクロマトグラフィーにより、標題化合物を白色固体として得た (8 m g) 。

¹H NMR (CDCl₃) : 2.99 (6H, s), 3.50 (3H, s), 6.40 (1H, bs), 6.75 (1H, d, J=9Hz), 7.02 (1H, d, J=9Hz), 7.27 (3H, m), 8.12 (1H, d, J=9Hz), 8.41 (1H, d, J=5Hz), 8.64 (1H, d, J=5Hz), 8.90 (1H, bs).

m/z: 337 (MH⁺)

【 0 0 7 9 】

オレキシン - 1 受容体アンタゴニスト活性の測定

式 (I) の化合物のオレキシン - 1 受容体アンタゴニスト活性は、下記の実験法にしたがって測定された。

実験法

ヒトオレキシン - 1 受容体を発現する H E K 2 9 3 細胞は、2 m M L - グルタミン、0 . 4 m g / m L G418 Sulphate (GIBCO BRL) および 1 0 % 熱不活化胎児牛血清 (Gibco BRL) を含有する細胞培地 (アール塩 (Earl's salt) を含有する M E M 培地) 中で増殖させた。細胞を 1 0 μ g / ウェルのポリ - L - リジン (SIGMA) で予め被覆した 9 6 ウェル黒色透明底滅菌プレート (Costar) 中に 2 0 , 0 0 0 細胞 / 1 0 0 μ l / ウェルで播種した。播種したプレートを 5 % C O₂ 中、3 7 °C で一晩インキュベートした。

【 0 0 8 0 】

アゴニストは、水 : D M S O (1 : 1) 中の 1 m M ストックとして調製された。E C₅₀ 値 (最大応答の 5 0 % を生じるのに必要な濃度) は、プロベネシドを含有するタイロード (Tyrode) バッファー (1 4 5 m M N a C l 、 1 0 m M グルコース、2 . 5 m M K C l 、 1 . 5 m M C a C l₂、1 . 2 m M M g C l₂ および 2 . 5 m M プロベネシドを含有する 1 0 m M H E P E S ; p H 7 . 4) 中における 1 1 x 半対数単位希釈 (Biomek 2000, Beckman) を用いて評価した。アンタゴニストは、D M S O (1 0 0 %) 中の 1 0 m M ストックとして調製された。アンタゴニストの I C₅₀ 値 (アゴニスト応答の 5 0 % を阻害するのに必要な化合物の濃度) は、1 0 % D M S O およびプロベネシドを含有するタイロードバッファー中における 1 1 x 半対数希釈を用いて、3 . 0 n M のヒトオレキシン - A

10

20

30

40

50

に対して測定された。

【 0 0 8 1 】

アッセイの日に、プロベネシド (Sigma) および Fluo3AM (Texas Fluorescence Laboratories) を含有する細胞培地 50 μ l を各々、最終濃度が 2.5 mM および 4 μ M になるように、各ウェルに加えた (Quadra, Tomtec)。96 ウェルプレートを 5% CO₂ 中、37 °C で 90 分間インキュベートした。次いで、色素を含有するローディング溶液を吸引し、細胞を、プロベネシドおよび 0.1% ゼラチンを含有する 4 x 150 μ l のタイロッドバッファー (Denley Cell Wash) で洗浄した。各ウェル中に残ったバッファーの容量は、125 μ l であった。アンタゴニストまたはバッファー (25 μ l) を加え (Quadra)、細胞プレートを穏かに振盪し、5% CO₂ 中において 37 °C で 30 分間インキュベートした。次いで、細胞プレートを蛍光イメージング・プレート・リーダー (Fluorescent Imaging Plate Reader (FLIPR, Molecular Devices)) 器械に移し、湿った空気中 37 °C で維持した。薬物添加前に、細胞プレートの単一イメージを撮って (シグナルテスト)、色素ローディング・コンシステンシーを評価した。実施プロトコールは、1 秒間隔で撮られた 60 個のイメージ、次いで、さらに 5 秒間隔の 24 個のイメージを用いた。20 秒後に (連続的な読取りの間) アゴニストを (FLIPR によって) 加えた。全アッセイ期間にわたって、各ウェルからピークの蛍光を測定し、読取り 1 - 19 の平均をこの数から減じた。蛍光におけるピーク増加を化合物濃度に対してプロットし、4 パラメーター・ロジスティック・フィッティング (Bowen および Jerman, TiPS, 1995, 16, 413-417) を用いて、反復して曲線を当てはめ、濃度影響値を求めた。アンタゴニストの K_b 値は、方程式：

$$K_b = IC_{50} / (1 + ([3 / EC_{50}]))$$

(式中、EC₅₀ はアッセイにおいて測定されたヒトオレキシン - A の強度 (nM) であり、IC₅₀ はモル濃度で示される)

を用いて計算された。

【 0 0 8 2 】

式 (I) の化合物の活性の例示として、実施例 1 および 2 の化合物は各々、該アッセイにおいて、pK_b > 7 を有した。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I	
A 6 1 P 25/04	(2006.01)	A 6 1 P 25/04	
A 6 1 P 25/18	(2006.01)	A 6 1 P 25/18	
A 6 1 P 25/20	(2006.01)	A 6 1 P 25/20	
A 6 1 P 25/22	(2006.01)	A 6 1 P 25/22	
A 6 1 P 25/24	(2006.01)	A 6 1 P 25/24	
A 6 1 P 43/00	(2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 1 1

(31)優先権主張番号 9903268.2

(32)優先日 平成11年2月12日(1999.2.12)

(33)優先権主張国 英国(GB)

(72)発明者 アマンダ・ジョーンズ

イギリス、シーエム19・5エイダブリュー、エセックス、ハーロウ、サード・アベニュー、ニュー・フロンティアーズ・サイエンス・パーク・サウス、スミスクライン・ピーチャム・ファーマシューティカルズ

(72)発明者 ロデリック・アラン・ポーター

イギリス、シーエム19・5エイダブリュー、エセックス、ハーロウ、サード・アベニュー、ニュー・フロンティアーズ・サイエンス・パーク・サウス、スミスクライン・ピーチャム・ファーマシューティカルズ

審査官 早川 裕之

- (56)参考文献 J. Heterocyclic Chem. , 1972年, 9, 1151 - 1153
 J. Org. Chem. , 1971年, 36, 1331 - 1335
 Prace Chemiczne , 1979年, 24, 13 - 20
 Univ. Adama Mickiewicza Poznaniu, Wyd. Mat., Fiz. Chem. , 1975年, 18, 105 - 112
 Aust. J. Chem. , 1993年, 46, 1695 - 1703
 Khim. Geterotsikl Soedin. , 1981年, 6, 792 - 799
 Aust. J. Chem. , 1994年, 47, 1143 - 1154
 Aust. J. Chem. , 1991年, 44, 677 - 685
 J. Heterocyclic Chem. , 1970年, 7, 467 - 473

(58)調査した分野(Int.Cl. , DB名)

C07D 471/04
 A61K 31/4375
 A61P 3/04
 A61P 15/00
 A61P 25/00~24
 A61P 43/00
 CAplus(STN)
 REGISTRY(STN)