

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第3950044号
(P3950044)

(45) 発行日 平成19年7月25日(2007. 7. 25)

(24) 登録日 平成19年4月27日(2007. 4. 27)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 D 213/76 (2006. 01)
A 6 1 K 31/44 (2006. 01)
A 6 1 K 31/4439 (2006. 01)
A 6 1 K 31/4545 (2006. 01)
A 6 1 K 31/455 (2006. 01)

C O 7 D 213/76
 A 6 1 K 31/44
 A 6 1 K 31/4439
 A 6 1 K 31/4545
 A 6 1 K 31/455

請求項の数 6 (全 33 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2002-512140 (P2002-512140)
 (86) (22) 出願日 平成13年7月9日(2001. 7. 9)
 (65) 公表番号 特表2004-504301 (P2004-504301A)
 (43) 公表日 平成16年2月12日(2004. 2. 12)
 (86) 国際出願番号 PCT/EP2001/007850
 (87) 国際公開番号 W02002/006236
 (87) 国際公開日 平成14年1月24日(2002. 1. 24)
 審査請求日 平成15年1月14日(2003. 1. 14)
 (31) 優先権主張番号 00115287.5
 (32) 優先日 平成12年7月14日(2000. 7. 14)
 (33) 優先権主張国 欧州特許庁(EP)

(73) 特許権者 591003013
 エフ. ホフマン-ラ ロシュ アーゲー
 F. HOFFMANN-LA ROCH
 E AKTIENGESELLSCHAFT
 スイス・シーエイチ-4070バーゼル・
 グレンツアーヘルストラツセ124
 (74) 代理人 100078662
 弁理士 津国 肇
 (74) 代理人 100075225
 弁理士 篠田 文雄
 (72) 発明者 ホフマン, トルシュテン
 ドイツ国、79576 ヴァイル・アム・
 ライン、クラインヒューニンガー・シュト
 ラーセ 15

最終頁に続く

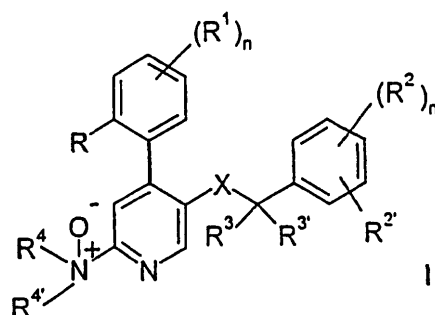
(54) 【発明の名称】 NK1 受容体拮抗物質プロドラッグとしての4-フェニル-ピリジン誘導体のN-オキシド

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

一般式I:

【化1】



(式中、

Rは、水素、低級アルキル、低級アルコキシ、ハロゲンもしくはトリフルオロメチルであり；

R¹は、水素もしくはハロゲンであるか；またはRおよびR¹は、それらが結合する環炭素原子といっしょになって、-CH=CH-C
H=CH-となってもよく；R²およびR^{2'}は、互いに独立して、水素、ハロゲン、トリフルオロメチル、低級アル

コキシもしくはシアノであるか；または

R^2 および $R^{2'}$ は、いっしょになって、低級アルキルもしくは低級アルコキシから選択される一つまたは二つの置換基によって場合により置換された $-CH=CH-CH=CH-$ となってもよく；

R^3 、 $R^{3'}$ は、互いに独立して、水素、低級アルキルもしくはシクロアルキルであり；

R^4 、 $R^{4'}$ は、互いに独立して、 $-(CH_2)_m OR^6$ もしくは低級アルキルであるか；または

R^4 および $R^{4'}$ は、それらが結合する N 原子といっしょになって、ピロリジン-1-イル、ピペリジン-1-イル、ピペラジン-1-イル、モルホリン-4-イルまたは 1, 1-ジオキソ-チオモルホリン-4-イルを形成し；

R^5 は、水素、ヒドロキシ、低級アルキル、 $-$ 低級アルコキシ、 $-(CH_2)_m OH$ 、 $-COOR^3$ 、 $-CON(R^3)_2$ 、 $-N(R^3)CO$ -低級アルキルもしくは $-C(O)R^3$ であり；

R^6 は、水素、低級アルキルもしくはフェニルであり；

X は、 $-C(O)N(R^6)-$ 、 $-N(R^6)C(O)-$ 、 $-(CH_2)_m O-$ もしくは $-O(CH_2)_m-$ であり；

n は、0、1、2、3 もしくは 4 であり；および

m は、1、2 もしくは 3 である）

の化合物または薬学的に許容されるその酸付加塩。

【請求項 2】

X が、 $-C(O)N(R^6)-$ であり、 R^6 が、メチルである、請求項 1 記載の化合物。

【請求項 3】

4-〔5-〔3, 5-ビス-トリフルオロメチル-ベンジル〕-メチル-カルバモイル〕-4-オトリル-ピリジン-2-イル〕-4-オキシ-ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル、

5'-〔(3, 5-ビス-トリフルオロメチル-ベンジル)-メチル-カルバモイル〕-4'-オトリル-1-オキシ-3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-2H-〔1, 2'〕ビピリジニル-4-カルボン酸エチルエステル、

(RS)-6-〔3-(アセチル-メチル-アミノ)-1-オキソ-ピロリジン-1-イル〕-N-(3, 5-ビス-トリフルオロメチル-ベンジル)-N-メチル-4-オトリル-ニコチンアミド、

N-(3, 5-ビス-トリフルオロメチル-ベンジル)-N-メチル-6-(4-オキシ-モルホリン-4-イル)-4-オトリル-ニコチンアミド・一水和物、

N-(3, 5-ビス-トリフルオロメチル-ベンジル)-6-(1, 1-ジオキソ-1λ⁶-4-オキシ-チオモルホリン-4-イル)-N-メチル-4-オトリル-ニコチンアミド、

N-(3, 5-ビス-トリフルオロメチル-ベンジル)-6-(4-ホルミル-1-オキシ-ピペラジン-1-イル)-N-メチル-4-オトリル-ニコチンアミド、

N-メチル-N-(2-メチル-ナフタレン-1-イルメチル)-6-(4-オキシ-モルホリン-4-イル)-4-オトリル-ニコチンアミド、

N-メチル-6-(4-オキシ-モルホリン-4-イル)-N-ナフタレン-1-イルメチル-4-オトリル-ニコチンアミド、

N-(2-メトキシ-ナフタレン-1-イルメチル)-N-メチル-6-(4-オキシ-モルホリン-4-イル)-4-オトリル-ニコチンアミド、

N-(2-メトキシ-ベンジル)-N-メチル-6-(4-オキシ-モルホリン-4-イル)-4-オトリル-ニコチンアミド、

N-(5-クロロ-2-メトキシ-ベンジル)-N-メチル-6-(4-オキシ-モルホリン-4-イル)-4-オトリル-ニコチンアミド、

N-(2-クロロ-5-メトキシ-ベンジル)-N-メチル-6-モルホリン-4-イル-4-オトリル-ニコチンアミド、

10

20

30

40

50

N-メチル-6-(4-オキシ-モルホリン-4-イル)-N-ペンタフルオロフェニルメチル-4-オトリル-ニコチンアミド、

N-メチル-6-(4-オキシ-モルホリン-4-イル)-N-ナフタレン-2-イルメチル-4-オトリル-ニコチンアミド、

N-[2-メトキシ-5-(5-トリフルオロメチル-テトラゾール-1-イル)-ベンジル]-N-メチル-6-(4-オキシ-モルホリン-4-イル)-4-オトリル-ニコチンアミド、

N-(1,4-ジメトキシ-ナフタレン-2-イルメチル)-N-メチル-6-(4-オキシ-モルホリン-4-イル)-4-オトリル-ニコチンアミドまたは

5'-[(3,5-ビス-トリフルオロメチル-ベンジル)-メチル-カルバモイル]-4'-オトリル-1-オキシ-3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-[1,2']

ビピリジニル-4-カルボン酸

である、請求項2記載の化合物。

【請求項4】

Xが、-N(R⁶)C(O)-であり、R⁶が、水素またはメチルである、請求項1記載の化合物。

【請求項5】

2-(3,5-ビス-トリフルオロメチル-フェニル)-N-メチル-N-[6-(4-オキシ-モルホリン-4-イル)-4-オトリル-ピリジン-3-イル]-イソブチルアミド、

2-(3,5-ビス-トリフルオロメチル-フェニル)-N-[4-(2-クロロフェニル)-6-(4-オキシ-モルホリン-4-イル)-ピリジン-3-イル]-N-メチル-イソブチルアミド、

2-(3,5-ビス-トリフルオロメチル-フェニル)-N-[6-(4-オキシ-モルホリン-4-イル)-4-オトリル-ピリジン-3-イル]-イソブチルアミド、

2-(3,5-ビス-トリフルオロメチル-フェニル)-N-[4'-(2-クロロフェニル)-1-オキシ-3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-[1,2']ビピリジニル-5'-イル]-N-メチル-イソブチルアミド、

2-(3,5-ビス-トリフルオロメチル-フェニル)-N-(6-オキシジメチルアミノ-4-オトリル-ピリジン-3-イル)-N-メチル-イソブチルアミド、

2-(3,5-ビス-トリフルオロメチル-フェニル)-N-[4-(2-クロロフェニル)-6-オキシジメチルアミノ-ピリジン-3-イル]-イソブチルアミド、

2-(3,5-ビス-トリフルオロメチル-フェニル)-N-1-(4-ヒドロキシ-1-オキシ-4'-オトリル-3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-[1,2']ビピリジニル-5'-イル)-N-メチル-イソブチルアミド、

2-(3,5-ビス-トリフルオロメチル-フェニル)-N-{6-[(2-ヒドロキシ-エチル)-1-オキシ-メチル-アミノ]-4-オトリル-ピリジン-3-イル}-N-メチル-イソブチルアミド、

(R)-2-(3,5-ビス-トリフルオロメチル-フェニル)-N-[6-(3-ヒドロキシ-1-オキシ-ピロリジン-1-イル)-4-オトリル-ピリジン-3-イル]-N-メチル-イソブチルアミド、

2-(3,5-ビス-トリフルオロメチル-フェニル)-N-メチル-N-[6-(4-オキシ-モルホリン-4-イル)-4-オトリル-ピリジン-3-イル]-アセトアミド、

2-(3,5-ジメトキシ-フェニル)-N-メチル-N-[6-(4-オキシ-モルホリン-4-イル)-4-オトリル-ピリジン-3-イル]-アセトアミドまたは

2-(3-フルオロ-5-トリフルオロメチル-フェニル)-N-メチル-N-[6-(4-オキシ-モルホリン-4-イル)-4-オトリル-ピリジン-3-イル]-アセトアミド

である、請求項4記載の化合物。

10

20

30

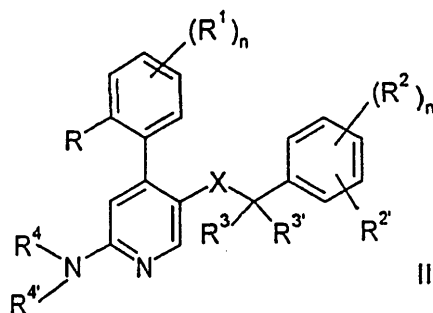
40

50

【請求項 6】

式 I I :

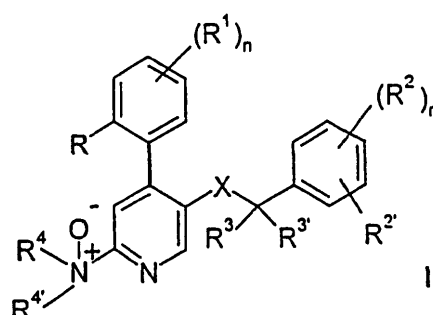
【化 3】



10

の化合物を適する酸化剤で酸化して、式 I :

【化 4】



20

(式中、置換基は、請求項 1 で与えた意味を有する)

の化合物を得ること、および所望であれば、得られた化合物を薬学的に許容される酸付加塩に転換させることを含む、請求項 1 に記載の式 I の化合物を調製するための方法。

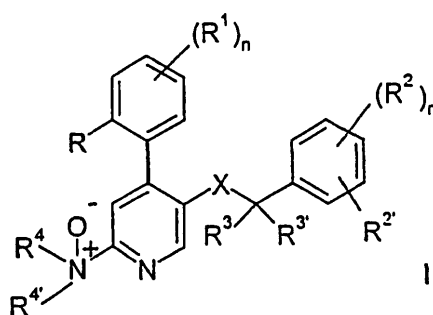
【発明の詳細な説明】

【0001】

本発明は、一般式：

【0002】

【化 6】



40

【0003】

(式中、

R は、水素、低級アルキル、低級アルコキシ、ハロゲンもしくはトリフルオロメチルであり；

R¹ は、水素もしくはハロゲンであるか；または

R および R¹ は、それらが結合する環炭素原子といっしょになって、-CH=CH-CH=CH-となってもよく；

R² および R^{2'} は、互いに独立して、水素、ハロゲン、トリフルオロメチル、低級アルコキシもしくはシアノであるか；または

R² および R^{2'} は、いっしょになって、低級アルキルもしくは低級アルコキシから選択さ

50

れる一つまたは二つの置換基によって場合により置換された $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$ となってもよく；

R^3 、 $\text{R}^{3'}$ は、互いに独立して、水素、低級アルキルもしくはシクロアルキルであり；

R^4 、 $\text{R}^{4'}$ は、互いに独立して、 $-(\text{CH}_2)_m \text{OR}^6$ もしくは低級アルキルであるか；または

R^4 および $\text{R}^{4'}$ は、それらが結合するN原子といっしょになって、基：

【0004】

【化7】



10

【0005】

の環状第三アミンを形成し；

R^5 は、水素、ヒドロキシ、低級アルキル、 $-\text{低級アルコキシ}$ 、 $-(\text{CH}_2)_m \text{OH}$ 、 $-\text{COOR}^3$ 、 $-\text{CON}(\text{R}^3)_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^3)\text{CO}-$ 低級アルキルもしくは $-\text{C}(\text{O})\text{R}^3$ であり；

R^6 は、水素、低級アルキルもしくはフェニルであり；

Xは、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^6)-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^6)\text{C}(\text{O})-$ 、 $-(\text{CH}_2)_m \text{O}-$ もしくは $-\text{O}(\text{CH}_2)_m-$ であり；

nは、0、1、2、3もしくは4であり；および

mは、1、2もしくは3である）

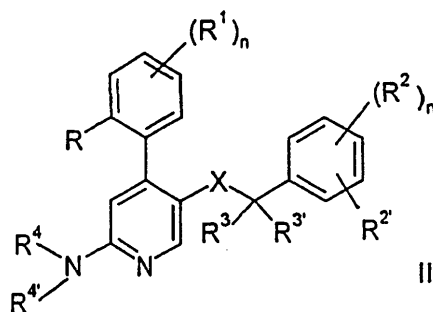
の化合物のN-オキシドおよび薬学的に許容されるそれらの酸付加塩に関する。

【0006】

本発明のこれらのN-オキシドは、NK1受容体に対してインビトロ活性を有し、および／またはニューロキニン1（NK-1、サブスタンスP）受容体の拮抗物質である式：

【0007】

【化8】



30

【0008】

の化合物のプロドラッグとして用いることができることが判っている。

【0009】

しかし、プロドラッグの利点は、親薬物と比較される非経口投与のための向上した水への溶解度などのその物理的性質、または消化管からの吸収を向上させること、または長期保管に対する薬物安定性を向上させ得ることにある。式IIの化合物は、水への溶解度が限られており、そのため大量注射することができない。従って、これらの化合物を非経口および筋肉内適用に適するようにするような式IIの化合物の誘導体を見出すことが有用である。式Iの化合物のN-オキシドは、良好なプロドラッグのすべての要件を満たすことが判っている。

【0010】

プロドラッグは、ほとんどの場合、活性薬物を放出するために体内での自発的または酵素による変換を必要とし、親薬物分子を越える改善された送達特性を有する親薬物分子の薬

50

理学的に不活性な誘導体である。ターゲット部位で望ましい治療応答を誘発するために最適な構造配置および物理化学的特性を有する分子は、必ずしも最終的に作用する地点への送達に最良の分子形態および特性を有する必要はない。通常、投薬される量のうちわずかな割合しかターゲット領域に達せず、また、ほとんどの薬剤は非ターゲット部位とも相互作用するため、非効率的な送達の結果、望ましくない副作用が生じることがある。多くの薬物分子についての輸送およびインサイチューでの作用特性における差異、このことが、薬物の生体可逆性化学的誘導の根本的な理由であり、すなわち、プロドラッグの生成は、薬物の全効能の実質的な改善を多くの場合達成することができる手段なのである。プロドラッグは、そうしなければ薬物の臨床有用性を制限することとなる親薬物分子に付随する薬学および／または薬動力学的な問題を克服するように設計される。

10

【0011】

近年、幾つかのタイプの生体可逆性誘導体が、プロドラッグの設計に利用するために開発されている。カルボキシルまたはヒドロキシル官能基を含有する薬物のためにプロドラッグタイプとしてエステルを用いることが、最も一般的である。さらに、ペプチドのプロドラッグ誘導体、*Drugs of the Future*, 1991, 16(5), 443~458に記載されている4-イミダゾリジノンおよびこれらに類するもの、または例えば米国特許第5,691,336号に記載されているN-オキシドは、よく知られている。

【0012】

さきに述べたように、式IIの化合物は、ニューロキニン受容体の拮抗物質である。哺乳動物タキキニンサブスタンスPの中樞および末梢作用は、偏頭痛、リウマチ様関節炎、喘息および炎症性腸疾患を含む非常に多数の炎症状態、ならびに嘔吐反射の媒介、およびパーキンソン病(*Neurosci. Res.*, 1996, 7, 187~214)、不安(*Can. J. Phys.*, 1997, 75, 612~621)およびうつ病(*Science*, 1998, 281, 1640~1645)などの中枢神経系(CNS)障害の調節と結びつけられている。

20

【0013】

疼痛、頭痛、特に偏頭痛、アルツハイマー病、多発性硬化症、モルヒネ禁断症状の減弱、心臓血管変化、熱傷に起因する水腫などの水腫、リウマチ様関節炎などの慢性炎症性疾患、喘息／気管支反応亢進およびアレルギー性鼻炎を含む他の呼吸器疾患、潰瘍性大腸炎およびクローン病を含む腸の炎症性疾患、眼損傷および眼の炎症性疾患におけるタキキニン受容体拮抗物質の有用性についての証拠は、「*Tachykinin Receptor and Tachykinin Receptor Antagonists* (タキキニン受容体およびタキキニン受容体拮抗物質)」, *J. Auton. Pharmacol.*, 13, 23-93, 1993に概説されている。

30

【0014】

さらに、ニューロキニン1受容体拮抗物質は、タキキニン、特にサブスタンスPの過剰または不均衡に関連する多くの生理学的異常の治療のために開発され続けている。サブスタンスPが関係した状態の例には、不安、うつ病および精神病などの中枢神経系の疾患が挙げられる(国際公開公報第95/16679号、国際公開公報第95/18124号および国際公開公報第95/23798号)。

40

【0015】

ニューロキニン-1受容体拮抗物質は、さらに、動揺病の治療および誘発される嘔吐の治療に有用である。

【0016】

加えて、*The New England Journal of Medicine*, Vol. 340, No. 3 190~195, 1999は、選択的ニューロキニン-1受容体拮抗物質によるシスプラチン誘導嘔吐の軽減を記載している。

【0017】

さらに、一定の形態の尿失禁の治療に対するニューロキニン1受容体拮抗物質の有用性は

50

、Neuropeptides、32(1), 1~49, (1998) および Eur. J. Pharmacol., 383(3), 297~303, (1999) に記載されている。

【0018】

さらに、米国特許第5, 972, 938号は、NK-1受容体拮抗物質などのタキキニン受容体の投与によって精神免疫疾患または心身障害を治療する方法を記載している。

【0019】

本発明の目的は、式Iの化合物および薬学的に許容されるそれらの塩、前述の化合物の調製、それらを含有する薬物およびそれらの製造法、ならびに疾病、特に、さきに言及した種類の疾病および障害の制御もしくは予防におけるまたは対応する薬物の製造における前述の化合物の使用である。

10

【0020】

本発明の最も好ましい適用は、中枢神経系の障害を含むもの、例えば、NK-1受容体拮抗物質の投与による一定の抑うつ障害または嘔吐の治療または予防である。主なうつ病のエピソードは、ほとんど一日中、ほぼ毎日、抑うつ状態であるかまたは全てもしくはほぼ全ての活動に関して興味もしくは喜びを喪失している少なくとも二週間の期間であると定義されている。

【0021】

本明細書中に用いられる一般用語の以下の定義は、対象となる用語が単独で現れるにせよ、組み合わせて現れるにせよ、適用される。本明細書中で用いられる場合、用語「低級アルキル」は、1~7個の炭素原子を含有する直鎖または分枝鎖アルキル基、例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、n-ブチル、i-ブチル、t-ブチルおよびこれらに類するものを表わす。

20

好ましい低級アルキルは1~4個の炭素原子の基である。

【0022】

用語「低級アルコキシ」は、アルキル残基が上で定義したとおりである、酸素原子を介して結合される基を表わす。

【0023】

用語「ハロゲン」は、塩素、ヨウ素、フッ素および臭素を表わす。

【0024】

用語「シクロアルキル」は、3~6個の炭素原子を含有する飽和炭素環基を表わす。

30

【0025】

用語「環状第三アミン」は、例えば、ピロリジン-1-イル、ピペリジン-1-イル、ペラジン-1-イル、モルホリン-4-イルまたは1, 1-ジオキソ-チオモルホリン-4-イルを表わす。

【0026】

Xが、 $-C(O)N(R^6)-$ であり、 R^6 が、メチルである化合物、例えば以下の化合物：

4- {5- [(3, 5-ビス-トリフルオロメチル-ベンジル) -メチル-カルバモイル] -4-オ-トリル-ピリジン-2-イル} -4-オキシ-ペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル、

40

5'- [(3, 5-ビス-トリフルオロメチル-ベンジル) -メチル-カルバモイル] -4'-オ-トリル-1-オキシ-3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-2H- [1, 2'] ピリジニル-4-カルボン酸エチルエステル、

(RS)-6- [3- (アセチル-メチル-アミノ) -1-オキソ-ピロリジン-1-イル] -N- (3, 5-ビス-トリフルオロメチル-ベンジル) -N-メチル-4-オ-トリル-ニコチンアミド、

N- (3, 5-ビス-トリフルオロメチル-ベンジル) -N-メチル-6- (4-オキシ-モルホリン-4-イル) -4-オ-トリル-ニコチンアミド、

N- (3, 5-ビス-トリフルオロメチル-ベンジル) -6- (1, 1-ジオキソ-1λ

50

⁶ - 4 - オキシ - チオモルホリン - 4 - イル) - N - メチル - 4 - オートリル - ニコチン
 アミド、
 N - (3, 5 - ビス - トリフルオロメチル - ベンジル) - 6 - (4 - ホルミル - 1 - オキ
 シ - ピペラジン - 1 - イル) - N - メチル - 4 - オートリル - ニコチンアミド、
 N - メチル - N - (2 - メチル - ナフタレン - 1 - イルメチル) - 6 - (4 - オキシ - モ
 ルホリン - 4 - イル) - 4 - オートリル - ニコチンアミド、
 N - メチル - 6 - (4 - オキシ - モルホリン - 4 - イル) - N - ナフタレン - 1 - イルメ
 チル - 4 - オートリル - ニコチンアミド、
 N - (2 - メトキシ - ナフタレン - 1 - イルメチル) - N - メチル - 6 - (4 - オキシ -
 モルホリン - 4 - イル) - 4 - オートリル - ニコチンアミド、
 N - (2 - メトキシ - ベンジル) - N - メチル - 6 - (4 - オキシ - モルホリン - 4 - イ
 ル) - 4 - オートリル - ニコチンアミド、
 N - (5 - クロロ - 2 - メトキシ - ベンジル) - N - メチル - 6 - (4 - オキシ - モルホ
 リン - 4 - イル) - 4 - オートリル - ニコチンアミド、
 N - (2 - クロロ - 5 - メトキシ - ベンジル) - N - メチル - 6 - モルホリン - 4 - イル
) - 4 - オートリル - ニコチンアミド、
 N - メチル - 6 - (4 - オキシ - モルホリン - 4 - イル) - N - ペンタフルオロフェニル
 メチル - 4 - オートリル - ニコチンアミド、
 N - メチル - 6 - (4 - オキシ - モルホリン - 4 - イル) - N - ナフタレン - 2 - イルメ
 チル - 4 - オートリル - ニコチンアミド、
 N - [2 - メトキシ - 5 - (5 - トリフルオロメチル - テトラゾール - 1 - イル) - ベン
 ジル] - N - メチル - 6 - (4 - オキシ - モルホリン - 4 - イル) - 4 - オートリル - ニ
 コチンアミド、
 N - (1, 4 - ジメトキシ - ナフタレン - 2 - イルメチル) - N - メチル - 6 - (4 - オ
 キシ - モルホリン - 4 - イル) - 4 - オートリル - ニコチンアミドまたは
 5' - [(3, 5 - ビス - トリフルオロメチル - ベンジル) - メチル - カルバモイル] -
 4' - オートリル - 1 - オキシ - 3, 4, 5, 6 - テトラヒドロ - 2H - [1, 2'] ビ
 ピリジニル - 4 - カルボン酸
 が、具体例として好ましい。

10

20

【0027】

Xが、-N(R⁶)-C(O)-であり、R⁶が、水素またはメチルである化合物は、さら
 に好ましい。

30

【0028】

そうした化合物の例は、

2 - (3, 5 - ビス - トリフルオロメチル - フェニル) - N - メチル - N - [6 - (4 -
 オキシ - モルホリン - 4 - イル) - 4 - オートリル - ピリジン - 3 - イル] - イソブチル
 アミド、
 2 - (3, 5 - ビス - トリフルオロメチル - フェニル) - N - [4 (2 - クロロ - フェニ
 ル) - 6 - (4 - オキシ - モルホリン - 4 - イル) - ピリジン - 3 - イル] - N - メチル
 - イソブチルアミド、
 2 - (3, 5 - ビス - トリフルオロメチル - フェニル) - N - [6 - (4 - オキシ - モル
 ホリン - 4 - イル) - 4 - オートリル - ピリジン - 3 - イル] - イソブチルアミド、
 2 - (3, 5 - ビス - トリフルオロメチル - フェニル) - N - [4' - (2 - クロロ - フェ
 ニル) - 1 - オキシ - 3, 4, 5, 6 - テトラヒドロ - 2H - [1, 2'] ビピリジニ
 ル - 5' - イル] - N - メチル - イソブチルアミド、
 2 - (3, 5 - ビス - トリフルオロメチル - フェニル) - N - (6 - オキシ - ジメチルア
 ミノ - 4 - オートリル - ピリジン - 3 - イル) - N - メチル - イソブチルアミド、
 2 - (3, 5 - ビス - トリフルオロメチル - フェニル) - N - [4 - (2 - クロロ - フェ
 ニル) - 6 - オキシ - ジメチルアミノ - ピリジン - 3 - イル] - イソブチルアミド、
 2 - (3, 5 - ビス - トリフルオロメチル - フェニル) - N - 1 - (4 - ヒドロキシ - 1

40

50

ーオキシー4'-オトリル-3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-2H-[1, 2']ピ
リジニル-5'-イル]-N-メチル-イソブチルアミド、
2-(3, 5-ビス-トリフルオロメチル-フェニル)-N-{6-[(2-ヒドロキシ
エチル)-1-オキシ-メチル-アミノ]-4-オトリル-ピリジン-3-イル}-
N-メチル-イソブチルアミド、

(R)-2-(3, 5-ビス-トリフルオロメチル-フェニル)-N-[6-(3-ヒド
ロキシ-1-オキシ-ピロリジン-1-イル)-4-オトリル-ピリジン-3-イル]
-N-メチル-イソブチルアミド、

2-(3, 5-ビス-トリフルオロメチル-フェニル)-N-メチル-N-[6-(4-
オキシ-モルホリン-4-イル)-4-オトリル-ピリジン-3-イル]-アセトアミ
ド、

2-(3, 5-ジメトキシ-フェニル)-N-メチル-N-[6-(4-オキシ-モルホ
リン-4-イル)-4-オトリル-ピリジン-3-イル]-アセトアミドまたは

2-(3-フルオロ-5-トリフルオロメチル-フェニル)-N-メチル-N-[6-(
4-オキシ-モルホリン-4-イル)-4-オトリル-ピリジン-3-イル]-アセト
アミド

である。

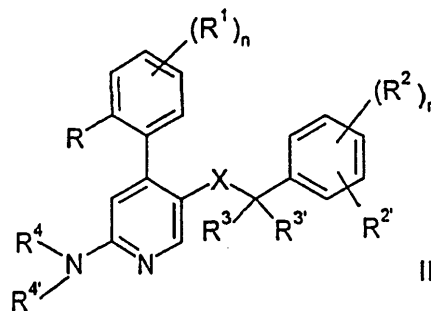
【0029】

式Iの本化合物およびそれらの薬学的に許容される塩は、当技術分野において知られてい
る方法、例えば、下記の

a) 式：

【0030】

【化9】

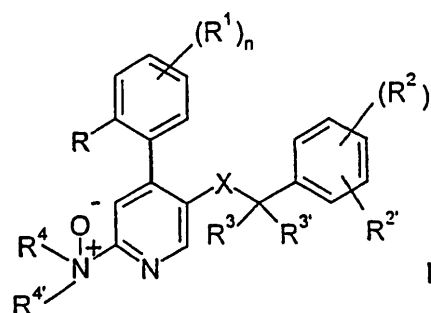


【0031】

の化合物を適する酸化剤で酸化して、式：

【0032】

【化10】



【0033】

(式中、置換基は、上で与えた意味を有する)

の化合物を得ること、および

所望であれば、得られた化合物を薬学的に許容される酸付加塩に転換させること
を含む方法によって調製することができる。

【0034】

この手順に従って、式 I の化合物は、例えば次のとおり調製することができる：ジクロロメタンなどの適当な溶媒 50 ml 中の一般式 I I の化合物 10 mmol の溶液に、氷冷しながら、ジクロロメタンなどの適当な溶媒 50 ml 中の 3-クロロ過安息香酸などの適当な酸化試薬 10 mmol の溶液を添加する。適切な時間（典型的には 1 時間～24 時間）、0℃で攪拌を継続し、反応の進行を薄層クロマトグラフィーによって追跡することができる。生成物の生成があまりにも遅い場合には、反応混合物を室温で攪拌してもよい。溶媒を蒸発させた後、一般式 I の生成物をフラッシュクロマトグラフィーによって 15%～85% の収率で単離することができる。結晶性生成物のさらなる精製は、適する溶媒からの再結晶によって達成することができる。

10

【0035】

この変換のために、3-クロロ過安息香酸の代わりに他の酸化試薬を用いてもよい。アセトン中のジメチルジオキシラン、酢酸中の過酸化水素、または水などの適当な溶媒中のペルオキシ-硫酸カリウムなどの酸化試薬は、どの当業者にもよく知られている。

【0036】

塩の生成は、それ自体知られている、どの当業者にもよく知られている方法に従って、室温で行うことができる。無機酸との塩ばかりでなく、有機酸との塩も考慮に入れる。塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩、硝酸塩、クエン酸塩、酢酸塩、マレイン酸塩、コハク酸塩、メタン-スルホン酸塩、p-トルエン-スルホン酸塩およびこれらに類するものが、そうした塩の例である。

20

【0037】

以下のスキーム 1～8 は、式 I の化合物の調製方法をより詳細に説明している。出発原料は、既知の化合物であり、当技術分野において知られている方法に従って、例えば、欧州特許第 99103504. 9 号に記載されている方法に従って、調製することができる。

【0038】

スキームには、以下の略語が用いられている：

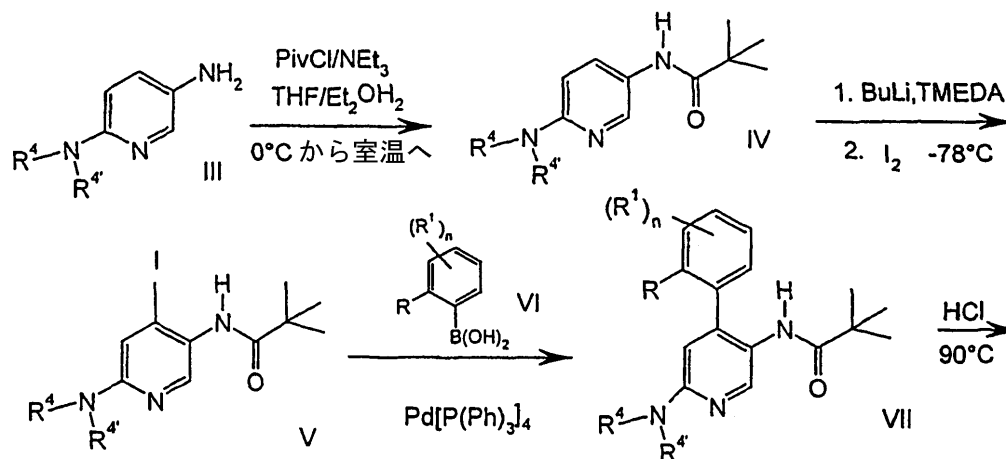
P i v C l	塩化ピバロイル
T H F	テトラヒドロフラン
T M E D A	N, N, N', N'-テトラメチルエチレンジアミン
D I P E A	N-エチルジイソプロピル-アミン
K H M D S	カリウムヘキサメチルジシラジド

30

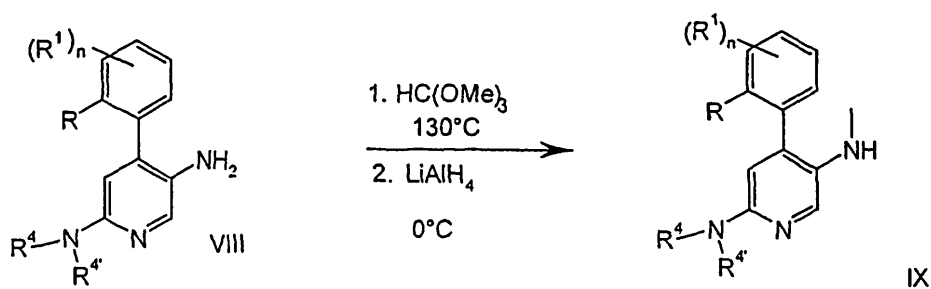
【0039】

【化 11】

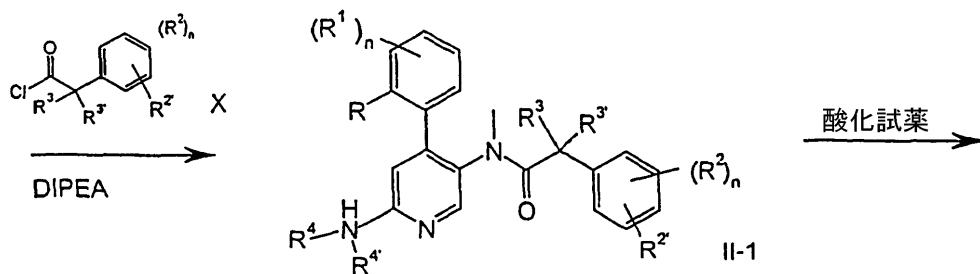
スキーム 1



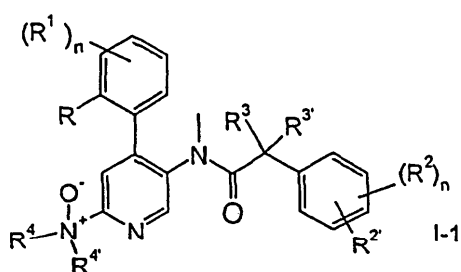
10



20



30



【0040】

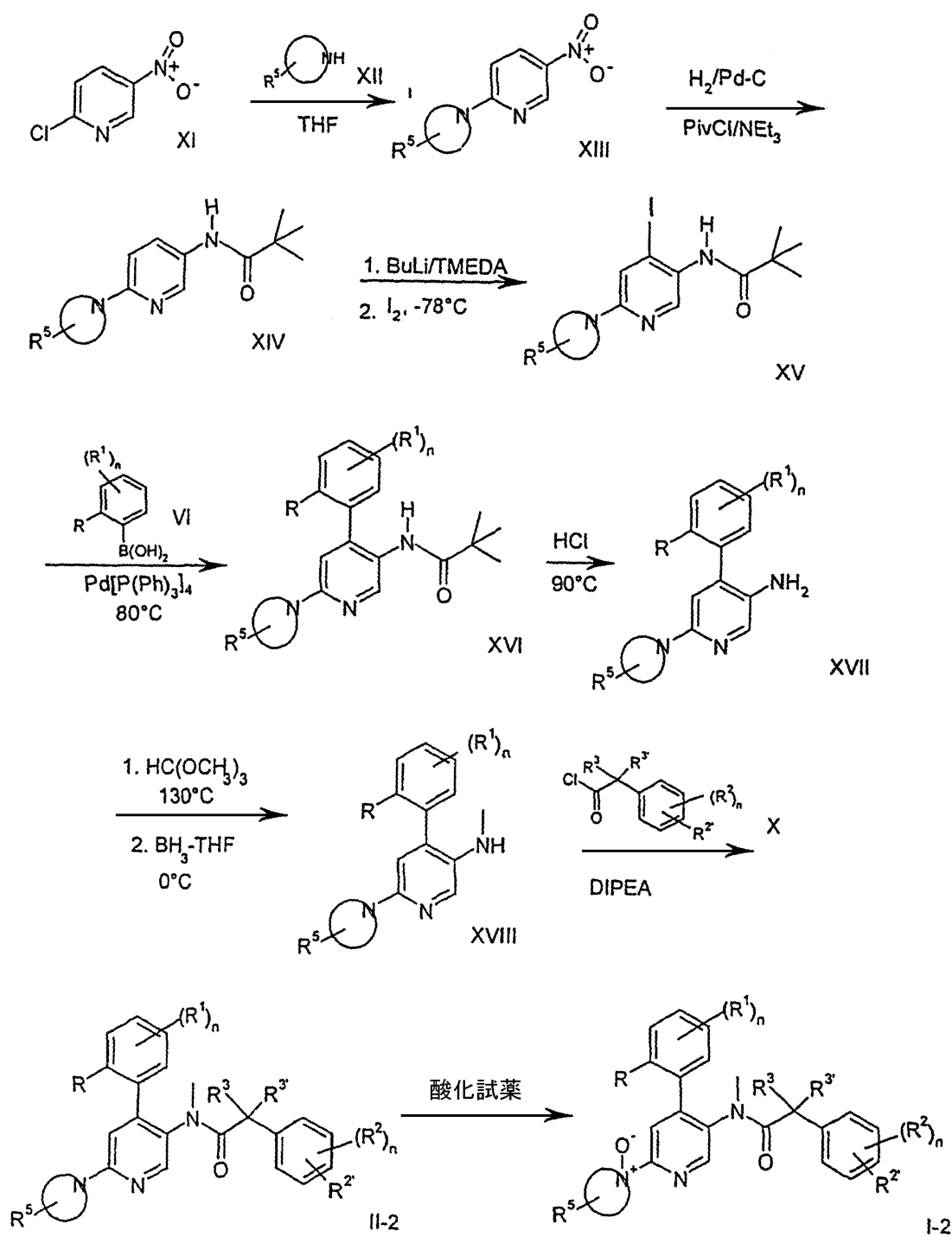
置換基の定義は、上で与えられている。

【0041】

【化12】

40

スキーム 2



【0042】

置換基の定義は、上で与えられている。

【0043】

【化13】

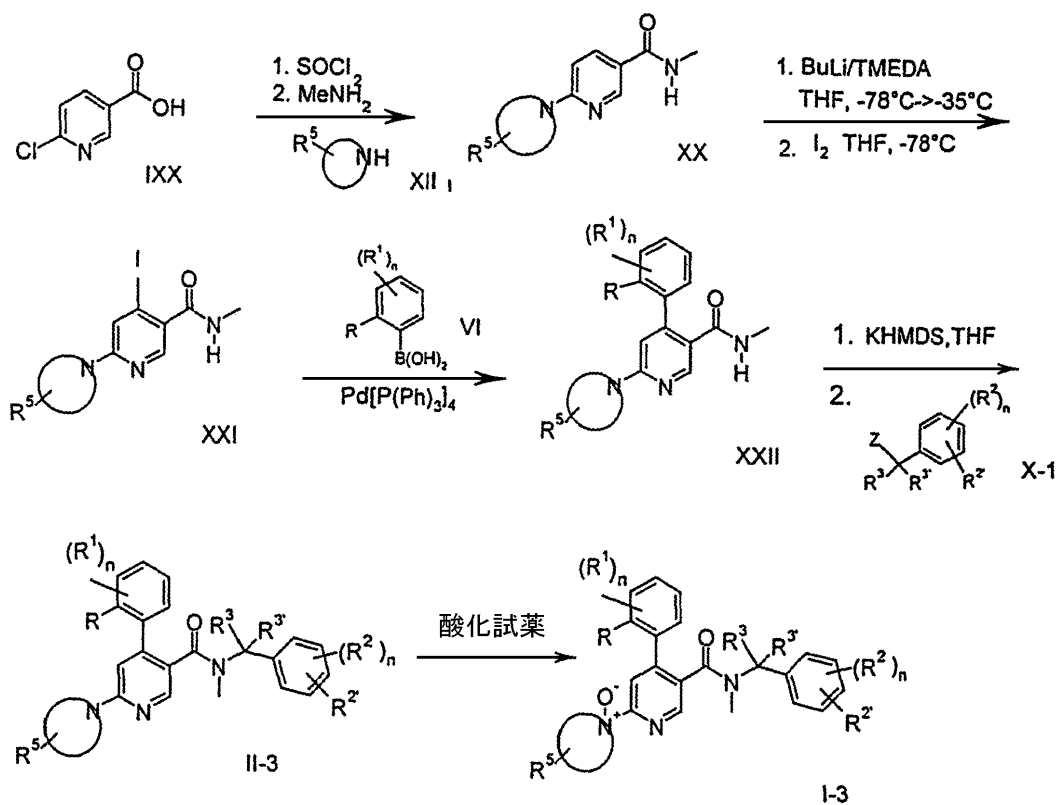
10

20

30

40

スキーム 3



10

20

【0044】

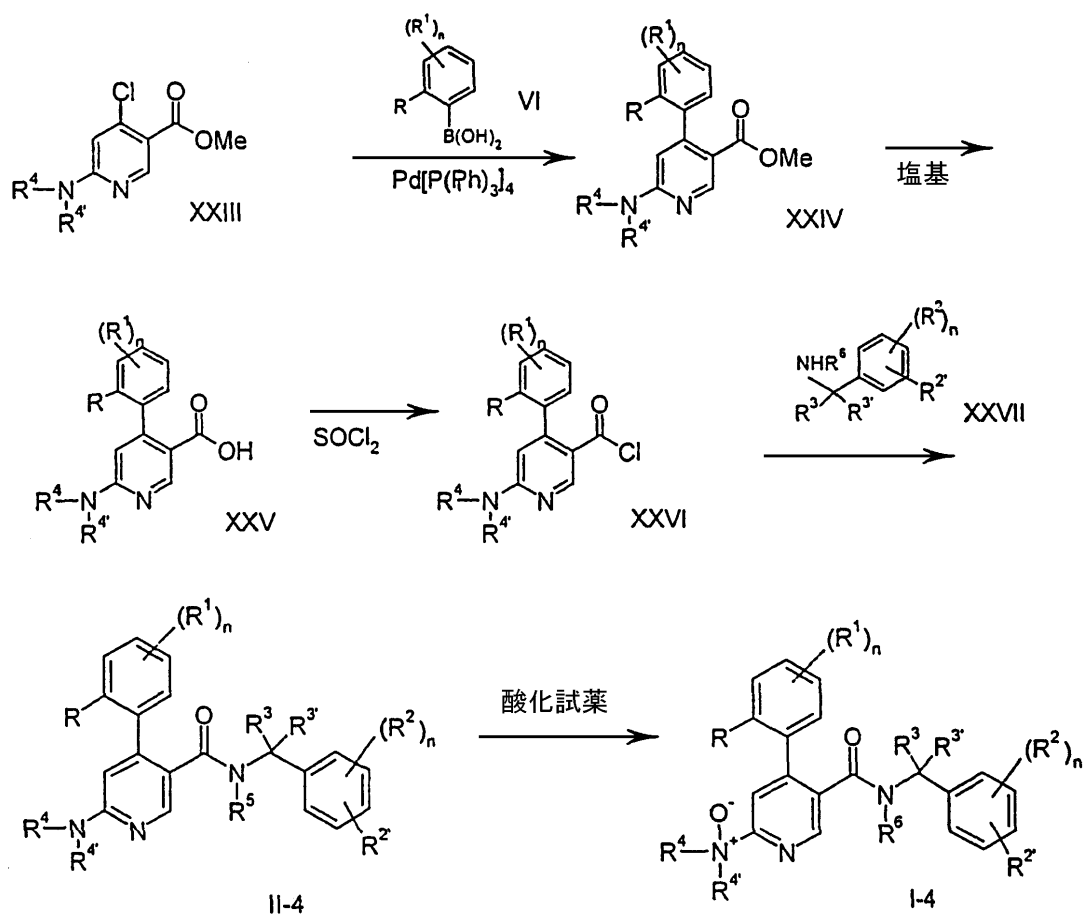
Z = Cl、Br、I または $\text{OS}(\text{O})_2\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3$ であり、その他の置換基の定義は、上で与えられている。

【0045】

30

【化14】

スキーム 4



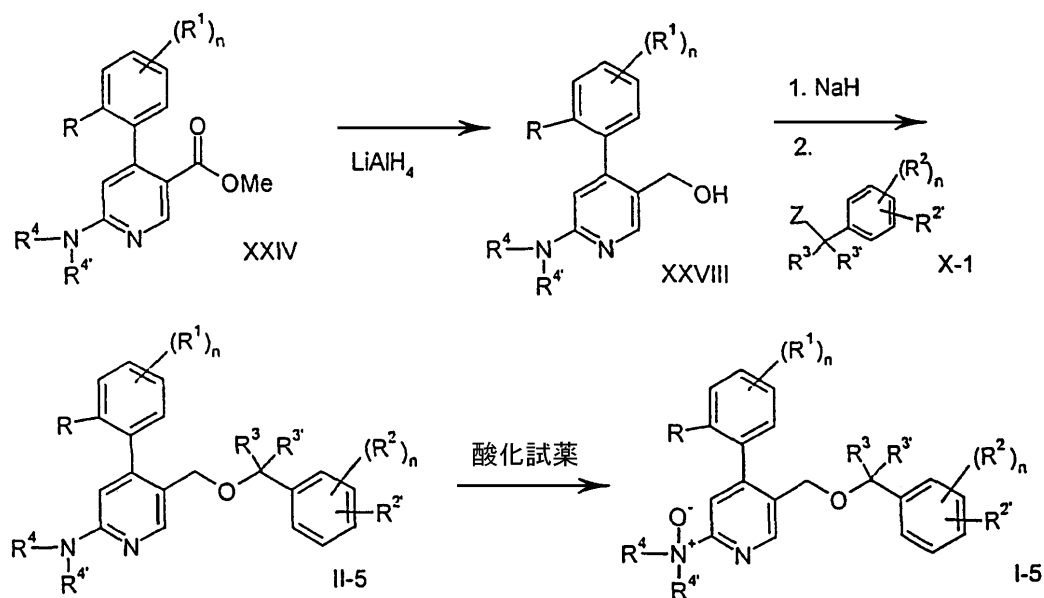
【0046】

置換基の定義は、上で与えられている。

【0047】

【化15】

スキーム 5



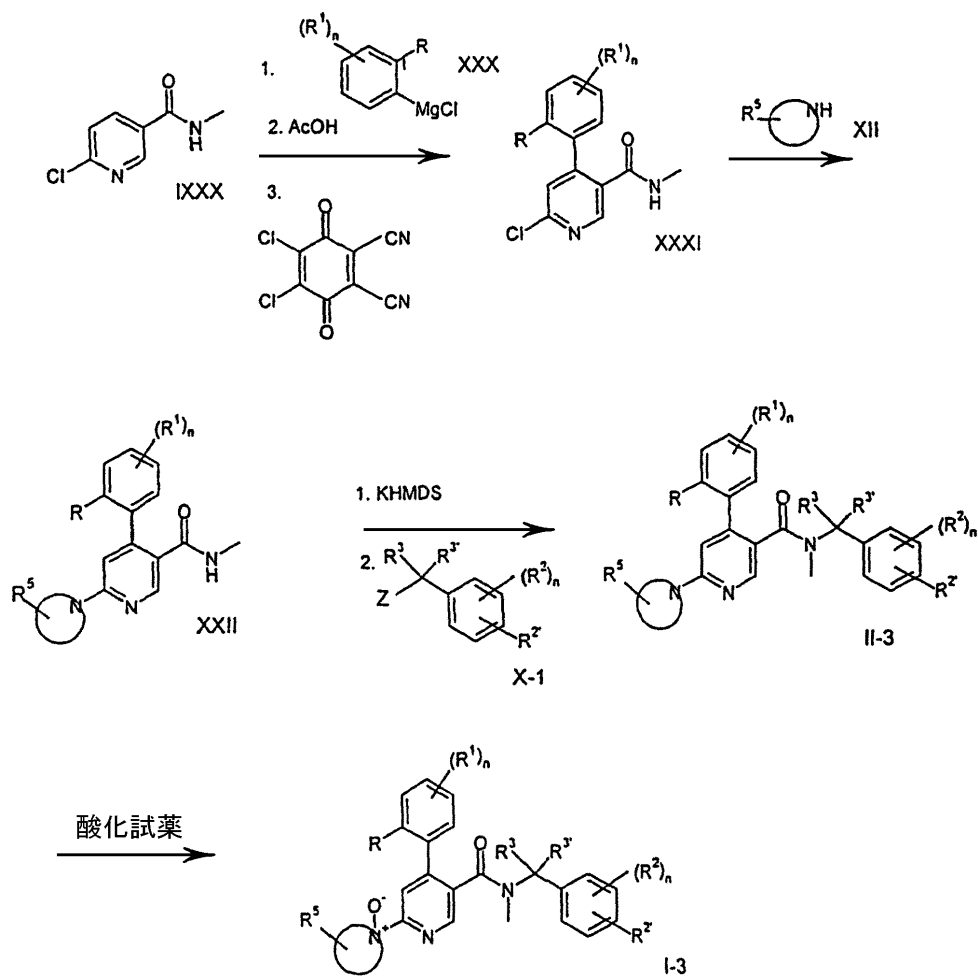
【0048】

Zは、Cl、Br、Iまたは $-\text{OS}(\text{O})_2\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3$ であり、その他の置換基の定義は、上で与えられている。

【0049】

【化16】

スキーム 6



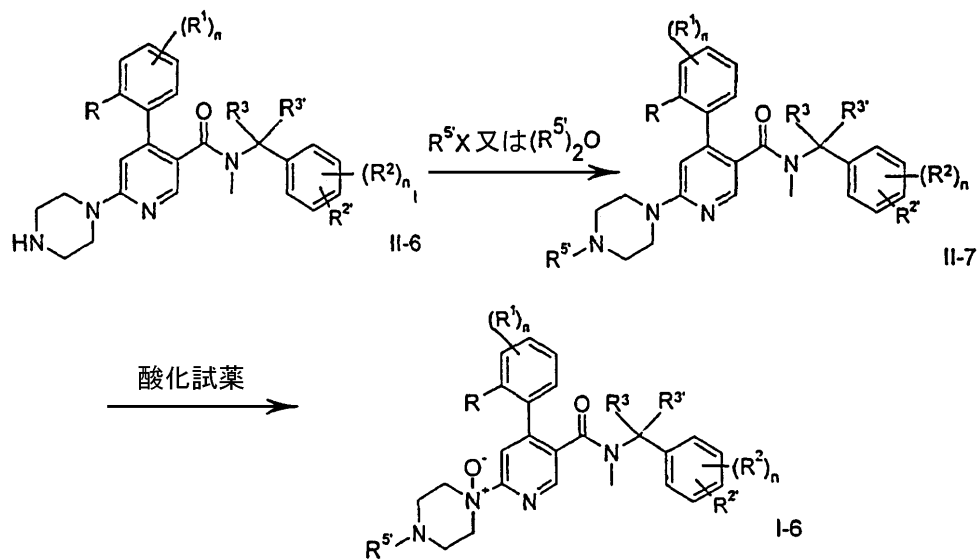
【0050】

Zは、Cl、Br、Iまたは $-\text{OS}(\text{O})_2\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3$ であり、その他の置換基の定義は、上で与えられている。

【0051】

【化17】

スキーム 7



10

【0052】

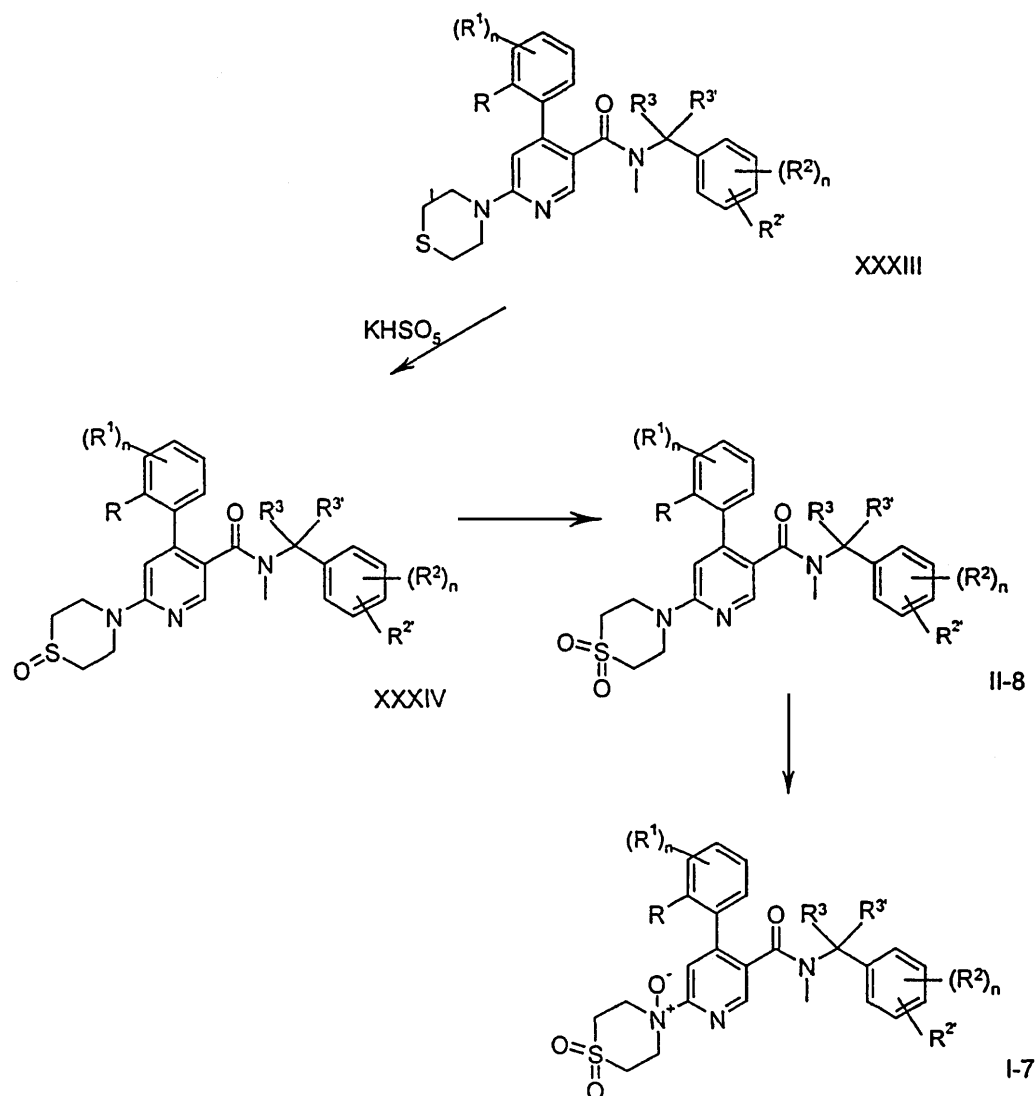
R^{5'} は、基-C(O)R³であり、残りの置換基の定義は、上で与えられている。

【0053】

【化18】

20

スキーム 8



【0054】

置換基の定義は、上で与えられている。

【0055】

さきに述べたように、式 I の化合物およびそれらの薬学的に使用可能な付加塩は、式 I I の親化合物のプロドラッグとして用いることができ、これらは、価値のある薬理学的特性を有する。これらの化合物は、ニューロキニン 1 (NK-1、サブスタンス P) 受容体の拮抗物質である。

【0056】

さらに、加えて、式 I の一部の N-オキドは、NK1 受容体に対して良好な親和性を有する。一部の好ましい化合物についての pK_i 値は、8.3~8.7 の範囲である。

【0057】

これらの化合物は、以下に与える試験に従って調査することができる。

【0058】

結合アッセイ (インビトロ)

NK₁ 受容体に対する試験化合物の親和性は、ヒト NK₁ 受容体を感染させ (セムリキウイルス発現系を用いる)、³H サブスタンス P (最終濃度 0.6 nM) で放射線標識した CHO 細胞中のヒト NK₁ 受容体で評価した。結合アッセイは、BSA (0.04%)、ロイペプチン (8 μg/ml)、MnCl₂ (3 mM) およびホスホラミドン (2 μM) を含有する HEPES 緩衝液 (50 mM、pH 7.4) 中に行った。結合アッセイは、25

10

20

30

40

50

0 μ l の膜懸濁液（細胞 1.25×10^5 個／アッセイ用試験管）、0.125 μ l の置換剤の緩衝液および125 μ l の [3 H] サブスタンス P から成った。置換曲線は、化合物の少なくとも7つの濃度を用いて決定した。アッセイ用試験管を60分間、室温でインキュベートし、その後、60分間 P E I（0.3%）に前もって浸漬した G F / C フィルタを通して真空中で試験管の内容物を迅速に濾過し、2 ml の H E P E S 緩衝液（50 mM、pH 7.4）で2回洗浄した。フィルタ上に保持された放射活性をシンチレーションカウンティングによって測定した。すべてのアッセイは、少なくとも2回の別の実験で3回ずつ行った。

【0059】

式 I の化合物を式 I I のそれらの親化合物のプロドラッグとして用いることができるという証拠を以下に与える説明によって示す。 10

【0060】

対応する親化合物への N-オキシドプロドラッグの転化は、還元メカニズムに起因する。類似の反応がインビボで発生し、それはおそらくヘモグロビンによって触媒されるという文献からの幾つかの証拠があり、それ故、血漿および血液、両方の安定性を研究するという決定を下している。処理溶液中の酸化剤の存在は、N-オキシドの還元を防止することに役立つはずである。

【0061】

血漿中での転化：100 μ g / mL のプロドラッグの DMSO 溶液 10 μ L を 1 ml の血漿に添加して、1 μ g / mL の最終濃度にする。37℃でインキュベーションを行い、30 20
分にわたって、異なる時点で、8つのアリコートを採取した。H₂O₂（最終濃度10% v/v）を含有する3回量の冷 MeOH でこれらのアリコートを処理し、3500 g で20分間、10℃で遠心分離した。その上清を直接用いて、LC-MS-MS（極性傾斜 MeOH / Form. Ac. 1% 20 / 80 / MeOH を用いる 40℃での逆相カラム X-Terra MS C18 3.5 μ M 2.1 $\times$ 3.0 mm Waters による HPLC クロマトグラフィー；作動時間：3.0分；注入量：10 μ l；流量：0.2 μ L / 分、および PE Sciex API-2000 MS / MS スペクトロメータによる MS / MS 検出；イオン源：Turbo spray；イオン化モード：ESP+）によって薬物レベルを決定した。

【0062】

新鮮血中での転化：H₂O₂での処理後によりいっそうの注意を払わなければならないとしても、同じ手順を血液中的での安定性の研究に用いた。 30

【0063】

サンプルの安定性（血漿および血液）：まず、最終基質をまず調製し（H₂O₂ - 10% v/v を含有する3回量の冷 MeOH で処理し、3500 g で20分間、10℃で遠心分離した血漿および血液）、次に37℃でインキュベートして、二つの試験管に入れた。その後、そのプロドラッグまたは薬物をインキュベートし、最後にそれらの濃度を上記の LC-MS-MS によって測定した。

【0064】

血漿中および血液中、両方において反応を停止させるために用いた方法は、少なくともインキュベーション直後に分析を行った時、研究を行うために充分信頼できることがわかった。 40

【0065】

血漿中でのプロドラッグの薬物への転化に関して得られた半減期を以下の表に報告する（ $t_{1/2}$ の値の正確な測定には、血漿サンプルの調製が重要であることがわかった）：

【0066】

【表1】

$t_{1/2}$ (時間)			
サンプル番号	イヌの血漿	ヒトの血漿	ラットの血漿
1	18	8	4
2	18	12	5
16	16	6	2

10

【0067】

血液中での安定性のほうがずっと低く ($t_{1/2} < 30$ 分)、 $t_{1/2}$ の正確な値を測定することは、不可能であった。しかし、本発明者らは、血液中での安定性に関して大きな種の違いは無く、また、プロドラッグは高収率 ($> 90\%$) で所望の薬物に転化されると推断することができる。

【0068】

試験に鑑みて、式 I の化合物は、式 I I のそれらの親化合物のプロドラッグとして機能することができる。

20

【0069】

式 I の化合物ならびにそれらの薬学的に使用可能な酸付加塩は、薬物として、例えば、医薬品の形態で用いることができる。本医薬品は、例えば、錠剤、コーティング錠、糖衣丸、硬質および軟質ゼラチンカプセル、液剤、エマルジョンまたは懸濁液の形態で、経口投与することができる。しかし、投薬は、例えば坐薬の形態で直腸内に、または例えば注射溶液の形態で非経口的に行うこともできる。

【0070】

式 I の化合物およびそれらの薬学的に使用可能な酸付加塩は、錠剤、コーティング剤、糖衣丸および硬質ゼラチンカプセルを製造するために、薬学的に不活性な無機または有機賦形剤で処理することができる。ラクトース、コーンスターチまたはそれらの誘導体、タルク

30

【0071】

軟質ゼラチンカプセルに適する賦形剤は、例えば、植物油、ろう、脂肪、半固体および液体ポリオールなどである。

【0072】

液剤およびシロップの製造に適する賦形剤は、例えば、水、ポリオール、サッカロース、転化糖、グルコースなどである。

【0073】

注射溶液に適する賦形剤は、例えば、水、アルコール、ポリオール、グリセロール、植物油などである。

40

【0074】

坐薬に適する賦形剤は、例えば、天然または硬化油、ろう、脂肪、半液体または液体ポリオールなどである。

【0075】

さらに、本医薬品は、保存薬、可溶化剤、安定剤、湿潤剤、乳化剤、甘味料、着色料、着香剤、浸透圧を変化させるための塩、緩衝剤、隠ぺい剤または酸化防止剤を含有することができる。本医薬品は、治療に価値があるさらに他の物質も含有することができる。

【0076】

用量は、広範に変化し得、勿論、それぞれの特定の場合における個々の要求に合わせられ

50

ることとなろう。一般に、経口投与の場合、一人当たり約10～1000mgの一般式Iの化合物の日用量が適切であろうが、必要な際には、この上限を越えることもできる。

【0077】

以下の実施例によって、本発明を制限することなく説明する。すべての温度は、℃で与える。

【0078】

本明細書では、式IIの化合物を用いて出発する式Iの化合物の調製を一般的に説明する。この酸化の手順は、式Iの化合物のN-オキシドを得るために、常に、最終工程である。この最終工程の詳細な説明は、以下の実施例1、2および13に特に記載する。残りの化合物3～12および14～29のN-酸化は、上述の説明に従って一般的に記載する。

10

【0079】

実施例1

2-(3,5-ビスートリフルオロメチル-フェニル)-N-メチル-N-[6-(4-オキシ-モルホリン-4-イル)-4-オトリル-ピリジン-3-イル]-イソブチルアミド

a) 4-(5-ニトロ-2-ピリジル)-モルホリン

150mlのテトラヒドロフラン中の20g(126mmol)の2-クロロ-5-ニトロピリジンの溶液に、27ml(315mmol)のモルホリンを10分以内で一滴ずつ添加した。その反応混合物をさらに2時間還流した。室温に冷却した後、溶媒を真空下で除去し、残留物を200mlの酢酸エチルに再び溶解した。有機相を1Nの炭酸水素ナトリウム溶液200mlで洗浄して、乾燥させ(硫酸マグネシウム)、蒸発させて、27.3g(定量)の表題化合物を黄色固体として得た。

20

融点142～143℃。

【0080】

b) 2,2-ジメチル-N-(6-モルホリン-4-イル-ピリジン-3-イル)-プロピオンアミド

600mlのメタノール中の27.3g(126mmol)の4-(5-ニトロ-2-ピリジル)-モルホリンの溶液に、2.5gの10%のパラジウム/活性炭を添加した。その反応混合物を、理論量の水素が吸収されるまで(約3時間)、水素化した(室温から約45℃、1bar)。触媒を濾過して除去し、一回分100mlのメタノールで2回洗浄した。濾液を真空下で蒸発させて、22.6gの紫色の油を得た。これは、薄層クロマトグラフィーによる分析によると、約95%まで所望のアニン誘導体から成るものだった。

30

【0081】

この粗生成物を、240mlのテトラヒドロフランと60mlのジエチルエーテルの混合物に溶解した。0℃に冷却した後、26ml(189mmol)のトリエチルアミンを一度に添加した。攪拌を継続しながら、23g(189mmol)の塩化ピバロイルを10分間以内で一滴ずつ添加した。氷浴を取り外し、反応混合物を室温で1時間攪拌した。その後、溶媒を真空下で除去し、残留物を1Nの炭酸水素ナトリウム溶液200mlに懸濁させた。生成物を一回分200mlのジクロロメタンで3回抽出し、乾燥させて(硫酸ナトリウム)、蒸発させた。その固体残留物を1:8の酢酸エチル/ヘキサンから再結晶することによって、28.6g(86%)の表題化合物を白色結晶として得た。

40

MS m/e(%): 264(M+H⁺, 100)。

【0082】

c) N-(4-ヨード-6-モルホリン-4-イル-ピリジン-3-イル)-2,2-ジメチル-プロピオンアミド

アルゴンのもと、600mlのテトラヒドロフラン中の28.4g(108mmol)の2,2-ジメチル-N-(6-モルホリン-4-イル-ピリジン-3-イル)-プロピオンアミドおよび49ml(324mmol)のN,N,N',N'-テトラメチルエチレンジアミンの溶液をドライアイス浴内で-78℃に冷却した。1時間以内で、ヘキサン中1.6Nのn-ブチルリチウム溶液202ml(324mmol)を一滴ずつ添加した。その反応混合物を一

50

晩放置して -35°C まで温めた。再び -78°C に冷却した後、60 mlのテトラヒドロフランに溶解した37 g (146 mmol)のヨウ素を15分の間に一滴ずつ添加した。ドライアイス浴を氷浴に取り替えて、反応混合物の温度が 0°C になったら、250 mlの水中の90 g (363 mmol)のチオ硫酸ナトリウム・五水和物の溶液を10分以内に添加した。その後、1000 mlのジエチルエーテルを添加し、有機相を分離した。水性相を500 mlのジクロロメタンで2回抽出して、混合有機相を乾燥させ(硫酸マグネシウム)、蒸発させた。フラッシュクロマトグラフィーによって、15.6 g (37%)の表題化合物を淡褐色の油として得、これは、室温で放置するとすぐ結晶化した。

MS m/e (%): 389 (M^+ , 71)、358 (25)、304 (43)、57 (100)。

10

【0083】

d) 2, 2-ジメチル-N-(6-モルホリン-4-イル-4-オトリル-ピリジン-3-イル)-プロピオンアミド

3.50 g (9.0 mmol)のN-(4-ヨード-6-モルホリン-4-イル-ピリジン-3-イル)-2, 2-ジメチル-プロピオンアミド、35 mlのトルエン、18 mlの2 Nの炭酸ナトリウム溶液、312 mg (0.27 mmol)のテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)および1.34 g (9.9 mmol)のオトリルボロン酸の混合物をアルゴンのもと、 80°C で12時間加熱した。室温に冷却した後、水性相を分離し、酢酸エチルで2回洗浄した。混合有機層を50 mlのブラインで洗浄して、乾燥させ(硫酸ナトリウム)、蒸発させた。フラッシュクロマトグラフィーによる精製によって、3.23 g (定量)の表題化合物を白色泡沫として得た。

20

MS m/e (%): 354 ($\text{M}+\text{H}^+$, 100)。

【0084】

e) 6-モルホリン-4-イル-4-オトリル-ピリジン-3-イルアミン 80 mlの3 Nの塩酸溶液および5 mlの1-プロパノール中の2.93 g (8.28 mmol)の2, 2-ジメチル-N-(6-モルホリン-4-イル-4-オトリル-ピリジン-3-イル)-プロピオンアミドの懸濁液を $90\sim 95^{\circ}\text{C}$ に一晩加熱した。反応混合物を室温に冷却し、1回分20 mlのジエチルエーテルで3回洗浄して、セライトを用いて濾過した。濾液を20 mlの水で希釈し、氷冷しながら28%水酸化ナトリウム溶液を添加することによってpH 7~8に調整した。生成物を1回分100 mlのジクロロメタンで4回抽出した。混合有機層を50 mlのブラインで洗浄して、乾燥させ(硫酸マグネシウム)、蒸発させて、2.31 g (定量)の表題化合物を白色泡沫として得た。

30

MS m/e (%): 269 (M^+ , 100)。

【0085】

f) メチル-(6-モルホリン-4-イル-4-オトリル-ピリジン-3-イル)-アミン

17 mlのオルトギ酸トリメチルおよび3滴のトリフルオロ酢酸中の2.24 g (8.3 mmol)の6-モルホリン-4-イル-4-オトリル-ピリジン-3-イルアミンの溶液を2時間 130°C で加熱した。反応混合物を蒸発させて、真空下で30分間乾燥させた。残留油を5 mlのテトラヒドロフランに溶解し、氷冷しながら20 mlのテトラヒドロフラン中の630 mg (16.6 mmol)の水素化アルミニウムリチウムに一滴ずつ添加した。反応混合物を1時間、室温で攪拌し、再び 0°C に冷却して、28%塩酸溶液を添加することによって酸性化(pH 1~2)した。5分間攪拌した後、28%水酸化ナトリウム溶液を添加して、pH 10にした。その溶液を、セライトを用いて濾過して、蒸発させ、フラッシュクロマトグラフィーによって精製して、1.56 g (66%)の表題化合物を白色泡沫として得た。

40

MS m/e (%): 283 (M^+ , 100)。

【0086】

g) 2-(3, 5-ビス(トリフルオロメチル)-フェニル)-N-メチル-N-(6-モルホリン-4-イル-4-オトリル-ピリジン-3-イル)-イソブチルアミド

50

15 mlのジクロロメタン中の1.46 g (5.15 mmol)のメチル-(6-モルホリン-4-イル-4-オートリル-ピリジン-3-イル)-アミンおよび1.32 ml (7.73 mmol)のN-エチルジイソプロピルアミンの溶液を氷浴内で冷却し、1.8 g (5.67 mmol)の塩化2-(3,5-ビス-トリフルオロメチル-フェニル)-2-メチル-プロピオニルを一滴ずつ添加した。反応混合物を3時間、35~40℃に温め、再び室温に冷却して、25 mlの炭酸水素ナトリウム飽和溶液とともに攪拌した。有機層を分離し、水性相をジクロロメタンで抽出した。混合有機層を乾燥させ(硫酸マグネシウム)、蒸発させた。残留物を、フラッシュクロマトグラフィーによって精製して、2.9 g (定量)の表題化合物を白色結晶として得た。融点131~132℃。

【0087】

10

h) 2-(3,5-ビス-トリフルオロメチル-フェニル)-N-メチル-N-[6-(4-オキシ-モルホリン-4-イル)-4-オートリル-ピリジン-3-イル]-イソブチルアミド

50 mlのジクロロメタン中の5.0 g (8.84 mmol)の2-(3,5-ビス-トリフルオロメチル-フェニル)-N-メチル-N-(6-モルホリン-4-イル-4-オートリル-ピリジン-3-イル)-イソブチルアミドの溶液に、氷冷しながら35 mlのジクロロメタン中の2.18 g (8.84 mmol)の3-クロロ過安息香酸(約70%)の溶液を添加した。1時間、0℃で攪拌した後、2.6 g (25.7 mmol)のトリエチルアミンをゆっくりと添加した。反応混合物を全量10 mlに濃縮し、残留物をフラッシュクロマトグラフィーによって精製した。この粗材料を20 mlのジエチルエーテルに懸濁させて、濾過し、真空下で乾燥させて、4.2 g (82%)の表題化合物を白色結晶として得た。融点149~151℃(一部分解)。

20

MS m/e (%): 582 (M+H⁺, 100)。

【0088】

実施例2

2-(3,5-ビス-トリフルオロメチル-フェニル)-N-[4-(2-クロロ-フェニル)-6-(4-オキシ-モルホリン-4-イル)-ピリジン-3-イル]-N-メチル-イソブチルアミド

表題化合物は、実施例1についての上記手順に従い、しかし工程d)においてオートリル硼酸の代わりに2-クロロフェニル硼酸を用いて、同等の収率で、白色結晶として得た。融点141~143℃(一部分解)、MS m/e (%): 602 (M+H⁺, 100)、624 (M+Na⁺, 10)。

30

【0089】

実施例3

2-(3,5-ビス-トリフルオロメチル-フェニル)-N-[6-(4-オキシ-モルホリン-4-イル)-4-オートリル-ピリジン-3-イル]-イソブチルアミド

親化合物は、実施例1の調製についての工程a)~g)における上記手順に従って、同等の収率で、白色粉末として得た。工程f)は省いた。

MS m/e (%): 552 (M+H⁺, 100)。

N-オキシドは、実施例1における工程h)に従って得た。

40

【0090】

実施例4

2-(3,5-ビス-トリフルオロメチル-フェニル)-N-[4'-(2-クロロ-フェニル)-1-オキシ-3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-[1,2']-ビピリジン-5'-イル]-N-メチル-イソブチルアミド

親化合物は、実施例1の調製についての工程a)~g)における上記手順に従い、しかし工程a)においてモルホリンの代わりにピペリジンを用い、工程d)においてオートリル硼酸の代わりに2-クロロフェニル硼酸を用いて、同等の収率で、白色粉末として得た。

MS m/e (%): 583 (M⁺, 20)、296 (78)、255 (100)。

50

N-オキシドは、実施例 1 における工程 h) に従って得た。

【0091】

実施例 5

2-(3, 5-ビスートリフルオロメチルフェニル)-N-(6-オキシジメチルアミノ-4-オートリルピリジン-3-イル)-N-メチルイソブチルアミド

親化合物は、実施例 1 の調製についての工程 a) ~ g) における上記手順に従い、しかし工程 a) においてモルホリンの代わりに塩酸ジメチルアミンを用いて、同等の収率で、白色固体として得た。融点 174 ~ 175 °C、MS m/e (%) : 524 (M+H⁺, 100)。

N-オキシドは、実施例 1 における工程 h) に従って得た。

10

【0092】

実施例 6

2-(3, 5-ビスートリフルオロメチルフェニル)-N-[4-(2-クロロフェニル)-6-オキシジメチルアミノピリジン-3-イル]-イソブチルアミド

親化合物は、実施例 1 の調製についての工程 a) ~ g) における上記手順に従い、しかし工程 a) においてモルホリンの代わりに塩酸ジメチルアミンを用い、工程 d) においてオートリルボロン酸の代わりに 2-クロロフェニルボロン酸を用いて、同等の収率で、白色固体として得た。融点 162 ~ 163 °C。

MS m/e (%) : 544 (M+H⁺, 100)。

N-オキシドは、実施例 1 における工程 h) に従って得た。

20

【0093】

実施例 7

2-(3, 5-ビスートリフルオロメチルフェニル)-N-1-(4-ヒドロキシ-1-オキシ-4'-オートリル-3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-2H-[1, 2']ピピリジニル-5'-イル)-N-メチルイソブチルアミド

親化合物は、実施例 1 の調製についての工程 a) ~ g) における上記手順に従い、しかし工程 a) においてモルホリンの代わりに 4-ヒドロキシピペリジンを用いて、同等の収率で、白色泡沫として得た。

MS m/e (%) : 580 (M+H⁺, 100)。

N-オキシドは、実施例 1 における工程 h) に従って得た。

30

【0094】

実施例 8

2-(3, 5-ビスートリフルオロメチルフェニル)-N-{6-[(2-ヒドロキシーエチル)-1-オキシメチルアミノ]-4-オートリルピリジン-3-イル}-N-メチルイソブチルアミド

親化合物は、実施例 1 の調製についての工程 a) ~ g) における上記手順に従い、しかし工程 a) においてモルホリンの代わりに N-メチルエタノールアミンを用いて、同等の収率で、白色泡沫として得た。

MS m/e (%) : 554 (M+H⁺, 100)。

N-オキシドは、実施例 1 における工程 h) に従って得た。

40

【0095】

実施例 9

(R)-2-(3, 5-ビスートリフルオロメチルフェニル)-N-[6-(3-ヒドロキシ-1-オキシピロリジン-1-イル)-4-オートリルピリジン-3-イル]-N-メチルイソブチルアミド

親化合物は、実施例 1 の調製についての工程 a) ~ g) における上記手順に従い、しかし工程 a) においてモルホリンの代わりに (R)-3-ヒドロキシピロリジンを用いて、同等の収率で、白色泡沫として得た。

MS m/e (%) : 566 (M+H⁺, 100)。

N-オキシドは、実施例 1 における工程 h) に従って得た。

50

【0096】

実施例10

2-(3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル)-N-メチル-N-[6-(4-オキシモルホリン-4-イル)-4-オトリル-ピリジン-3-イル]-アセトアミド

7mlのN, N-ジメチルホルムアミド中の300mg (1.1mmol)の3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル酢酸の溶液に、185mg (1.14mmol)の1, 1'-カルボニル-ジイミダゾールを添加し、その溶液を30分間、室温で攪拌した。283mg (1mmol)のメチル-(6-モルホリン-4-イル-4-トリル-ピリジン-3-イル)-アミン(実施例1の調製についての工程fに記載)を添加した後、反応混合物を一晩、90℃で加熱した。室温に冷却した後、溶媒を真空下で除去し、残留物を30mlの酢酸エチルに再び溶解した。有機相を水(2×30ml)、ブラインで洗浄して、乾燥させ(硫酸マグネシウム)、蒸発させた。フラッシュクロマトグラフィーによって、506mg (94%)の親化合物を淡褐色泡沫として得た。

MS m/e (%): 538 (M+H⁺, 100)。

N-オキシドは、実施例1における工程h)に従って得た。

【0097】

実施例11

2-(3, 5-ジメトキシフェニル)-N-メチル-N-[6-(4-オキシモルホリン-4-イル)-4-オトリル-ピリジン-3-イル]-アセトアミド

7mlのN, N-ジメチルホルムアミド中の226mg (1.15mmol)の3, 5-ジメトキシフェニル酢酸の溶液に、244mg (1.5mmol)の1, 1'-カルボニル-ジイミダゾールを添加し、その溶液を30分間、室温で攪拌した。283mg (1mmol)のメチル-(6-モルホリン-4-イル-4-トリル-ピリジン-3-イル)-アミン(実施例1の調製についての工程fに記載)を添加した後、反応混合物を7時間、70℃で加熱した。室温に冷却した後、溶媒を真空下で除去し、残留物を30mlの酢酸エチルに再び溶解した。有機相を水(2×30ml)、ブラインで洗浄して、乾燥させ(硫酸マグネシウム)、蒸発させた。フラッシュクロマトグラフィーによって、347mg (75%)の親化合物を白色泡沫として得た。

MS m/e (%): 462 (M+H⁺, 100)。

N-オキシドは、実施例1における工程h)に従って得た。

【0098】

実施例12

2-(3-フルオロ-5-トリフルオロメチルフェニル)-N-メチル-N-[6-(4-オキシモルホリン-4-イル)-4-オトリル-ピリジン-3-イル]-アセトアミド

7mlのN, N-ジメチルホルムアミド中の266mg (1.2mmol)の3-フルオロ-5-トリフルオロメチルフェニル酢酸の溶液に、195mg (1.2mmol)の1, 1'-カルボニル-ジイミダゾールを添加し、その溶液を30分間、室温で攪拌した。283mg (1mmol)のメチル-(6-モルホリン-4-イル-4-トリル-ピリジン-3-イル)-アミン(実施例1の調製についての工程fに記載)を添加した後、反応混合物を6時間、90℃で加熱した。室温に冷却した後、溶媒を真空下で除去し、残留物を30mlの酢酸エチルに再び溶解した。有機相を水(2×30ml)、ブラインで洗浄して、乾燥させ(硫酸マグネシウム)、蒸発させた。フラッシュクロマトグラフィーによって、432mg (88%)の親化合物を淡黄色泡沫として得た。

MS m/e (%): 488 (M+H⁺, 100)。

N-オキシドは、実施例1における工程h)に従って得た。

【0099】

実施例13

4-{5-[(3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル)-メチル-カルバモイル

〕-4-オートリル-ピリジン-2-イル}-4-オキシ-ピペラジン-1-カルボン酸
t-ブチルエステル

a) 6-クロロ-N-メチル-4-オートリル-ニコチンアミド

80 mlのテトラヒドロフラン中の3.41 g (20.0 mmol)の6-クロロ-N-メチル-ニコチンアミドの溶液に、0℃で、テトラヒドロフラン中の塩化オートリルマグネシウムの1 M溶液50 ml (50 mmol)を一滴ずつ添加した。添加が完了した後、反応混合物を放置して室温に温め、1.5時間攪拌した。混合物を再び0℃に冷却し、続いて、5.7 ml (100 mmol)の酢酸と18 mlのテトラヒドロフラン中の5.1 g (22 mmol)の2,3-ジクロロ-5,6-ジシアノ-1,4-ベンゾキノリンの溶液とを一滴ずつ添加した。添加が完了した後、反応混合物を放置して室温に温め、15分間攪拌した。2 Nの水酸化ナトリウム水溶液30 mlを添加し、続いて、1 lの酢酸エチルおよび200 mlの水で希釈した。層を分離し、有機層を1回分250 mlの2 Nの水酸化ナトリウム水溶液で4回洗浄した。混合水性層を1回分500 mlの酢酸エチルで3回抽出した。混合有機抽出物を塩化ナトリウム飽和水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させた。濃縮によって、5.44 gの茶赤色の油を得た。フラッシュカラムクロマトグラフィーによって、2.15 g (41.3%)の表題化合物を淡黄色固体として生じた。

MS m/e (%): 260 (M⁺, 11)、融点91~93℃。

【0100】

b) 4-(5-メチルカルバモイル-4-オートリル-ピリジン-2-イル)-ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル

8.31 g (31.9 mmol)の6-クロロ-N-メチル-4-オートリル-ニコチンアミド、6.53 g (35.0 mmol)の1-t-ブトキシカルボニルピペラジン、16.7 ml (95.6 mmol)のN-エチルジイソプロピルアミンおよび触媒量の4-(N,N-ジメチルアミノ)-ピリジンの混合物を還流状態で一晩加熱した。室温に冷却した後、混合物をジクロロメタンに溶解し、2回分の0.1 Nの塩酸水溶液で洗浄した。硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮することによって、10.7 gの粗生成物を得た。フラッシュカラムクロマトグラフィーによって、6.28 g (48.0%)の表題化合物をオフホワイトの固体として生じた。

MS m/e (%): 411 (M+H⁺, 100)。

【0101】

c) 4-{5-[(3,5-ビス-トリフルオロメチル-ベンジル)-メチル-カルバモイル]-4-オートリル-ピリジン-2-イル}-ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル

250 mlのテトラヒドロフラン中の6.28 g (15.3 mmol)の4-(5-メチルカルバモイル-4-オートリル-ピリジン-2-イル)-ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステルの溶液に、テトラヒドロフラン中のカリウムヘキサメチルジシラジドの1 M溶液(20 mmol)20 mlを0℃で添加した。30分後、2.81 ml (15.3 mmol)の臭化3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジルを一滴ずつ添加した。反応混合物を一晩放置して室温に温めた。水および1 Mの水酸化ナトリウム水溶液を添加し、続いて、3回分の酢酸エチルで抽出した。混合有機抽出物を硫酸ナトリウムで乾燥させて、濃縮した。フラッシュカラムクロマトグラフィーによって、6.89 g (70.8%)の親化合物を白色固体として得た。

MS m/e (%): 637 (M+H⁺, 100)。

N-オキシドは、実施例1における工程h)に従って得た。

【0102】

実施例14

5'-[(3,5-ビス-トリフルオロメチル-ベンジル)-メチル-カルバモイル]-4'-オートリル-1-オキシ-3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-[1,2']-ピリジニル-4-カルボン酸エチルエステル

親化合物は、4-{5-[(3,5-ビス-トリフルオロメチル-ベンジル)-メチル-

10

20

30

40

50

カルバモイル}-4-オトリル-ピリジン-2-イル}-ピペラジン-1-カルボン酸
 t-ブチルエステル(実施例13)の調製についての上記手順に従い、しかし工程b)に
 おいて1-t-ブトキシカルボニルピペラジンの代わりにイソニペコチン酸エチルを用い
 、工程c)において4-(5-メチルカルバモイル-4-オトリル-ピリジン-2-イル)-
 ピペラジン-1-カルボン酸t-ブチルエステルの代わりに5'-メチルカルバモ
 イル-4'-オトリル-3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-[1,2']ビピリジ
 ニル-4-カルボン酸エチルエステルを用いて、同等の収率で、白色固体として得た。

MS m/e(%) : 608 (M+H⁺, 100)。

N-オキシドは、実施例1における工程h)に従って得た。

【0103】

実施例15

(RS)-6-[3-(アセチル-メチル-アミノ)-1-オキソ-ピロリジン-1-イル]-N-(3,5-ビス-トリフルオロメチル-ベンジル)-N-メチル-4-オトリル-ニコチンアミド

親化合物は、4-{5-[3-(アセチル-メチル-アミノ)-1-オキソ-ピロリジン-1-イル]-N-(3,5-ビス-トリフルオロメチル-ベンジル)-N-メチル-4-オトリル-ニコチンアミド}-ピペラジン-1-カルボン酸
 t-ブチルエステル(実施例13)の調製についての上記手順に従い、しかし工程b)に
 おいて1-t-ブトキシカルボニルピペラジンの代わりに(RS)-3-(アセチル-メ
 チル-アミノ)-ピロリジンを用い、工程c)において4-(5-メチルカルバモイル-
 4-オトリル-ピリジン-2-イル)-ピペラジン-1-カルボン酸t-ブチルエステ
 ルの代わりに(RS)-6-[3-(アセチル-メチル-アミノ)-ピロリジン-1-イル]-N-
 メチル-4-オトリル-ニコチンアミドを用いて、同等の収率で、淡黄色固
 体として得た。

MS m/e(%) : 593 (M+H⁺, 100)。

N-オキシドは、実施例1における工程h)に従って得た。

【0104】

実施例16

N-(3,5-ビス-トリフルオロメチル-ベンジル)-N-メチル-6-(4-オキシ-
 モルホリン-4-イル)-4-オトリル-ニコチンアミド・一水和物

a) 6-クロロ-N-メチル-ニコチンアミド

50g(317mmol)の2-クロロニコチン酸に、0℃で、230ml(3.16mmol)の
 塩化チオニルを添加した。その混合物を還流状態で2時間加熱した後、蒸留によって過剰
 の塩化チオニルを除去した。油状の褐色残留物を250mlのジクロロメタンに溶解した。
 その溶液を、もはや発熱反応が観察されなくなるまで、0℃でメチルアミンガスを用いて
 処理した。得られた懸濁液を1000mlのジクロロメタン/水で希釈した。層を分離し、
 水性層を1回分300mlのジクロロメタンで3回抽出した。混合有機層を硫酸ナトリウム
 で乾燥させ、濃縮して、53.2g(98%)の表題化合物を淡黄色固体として得た。

MS m/e(%) : 171 (M+H⁺, 15)。

【0105】

b) 6-クロロ-N-メチル-4-オトリル-ニコチンアミド

80mlのテトラヒドロフラン中の3.41g(20.0mmol)の6-クロロ-N-メチル-
 ニコチンアミドの溶液に、0℃で、テトラヒドロフラン中の塩化オトリルマグネシウ
 ムの1M溶液50ml(50mmol)を一滴ずつ添加した。添加が完了した後、反応混合物を
 放置して室温に温め、1.5時間攪拌した。その混合物を再び0℃に冷却し、続いて、5
 .7ml(100mmol)の酢酸と18mlのテトラヒドロフラン中の5.1g(22mmol)の
 2,3-ジクロロ-5,6-ジシアノ-1,4-ベンゾキノリンの溶液とを一滴ずつ添加
 した。添加が完了した後、反応混合物を放置して室温に温め、15分間攪拌した。2Nの
 水酸化ナトリウム水溶液30mlを添加し、続いて、1lの酢酸エチルおよび200mlの水
 で希釈した。層を分離し、有機層を1回分250mlの2Nの水酸化ナトリウム水溶液で4
 回洗浄した。混合水性層を1回分500mlの酢酸エチルで3回抽出した。混合有機抽出物

10

20

30

40

50

を塩化ナトリウム飽和水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させた。濃縮によって、5.44 g の茶赤色の油を得た。フラッシュカラムクロマトグラフィーによって、2.15 g (41.3%) の表題化合物を淡黄色固体として生じた。融点 91~93℃。

MS m/e (%): 260 (M^+ , 11)。

【0106】

c) N-メチル-6-モルホリン-4-イル-4-オトリル-ニコチンアミド

1.00 g (3.84 mmol) の 6-クロロ-N-メチル-4-オトリル-ニコチンアミド、0.37 ml (4.22 mmol) のモルホリン、2.0 ml (12 mmol) の N-エチルジイソプロピルアミンおよび触媒量の 4-(N,N-ジメチルアミノ)-ピリジンの混合物を 100℃ で一晩加熱した。室温に冷却した後、混合物を酢酸エチルに溶解し、2 回分の水で洗浄した。混合水性層を 3 回分のジクロロメタンで抽出した。硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮することによって、1.23 g の粗生成物を得た。フラッシュカラムクロマトグラフィーによって、1.11 g (92.9%) の表題化合物をオフホワイトの固体として生じた。融点 156~158℃。

MS m/e (%): 311 (M^+ , 64)。

【0107】

d) N-(3,5-ビス-トリフルオロメチル-ベンジル)-N-メチル-6-モルホリン-4-イル-4-オトリル-ニコチンアミド

15 ml のテトラヒドロフラン中の 0.27 g (0.87 mmol) の N-メチル-6-モルホリン-4-イル-4-オトリル-ニコチンアミドの溶液に、0℃ で、テトラヒドロフラン中のカリウムヘキサメチルジシラジドの 1 M 溶液 (1.12 mmol) 1.12 ml を添加した。30 分後、0.16 ml (0.87 mmol) の臭化 3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジルを一滴ずつ添加し、その反応混合物を一晩放置して室温に温めた。水で反応を停止させ、続いて、酢酸エチルで抽出した。混合有機抽出物を硫酸ナトリウムで乾燥させて、濃縮した。カラムクロマトグラフィーによって、0.20 g (44%) の表題化合物を白色固体として得た。

MS m/e (%): 538 ($M+H^+$, 100)。

【0108】

e) N-(3,5-ビス-トリフルオロメチル-ベンジル)-N-メチル-6-(4-オキシ-モルホリン-4-イル)-4-オトリル-ニコチンアミド・一水和物

4 ml のジクロロメタン中の 0.40 g (0.74 mmol) の N-(3,5-ビス-トリフルオロメチル-ベンジル)-N-メチル-6-モルホリン-4-イル-4-オトリル-ニコチンアミドの溶液に、0℃ で、0.17 g の 3-クロロ過安息香酸 (70%, 0.71 mmol) を添加した。4 時間後、その反応混合物をジクロロメタンで希釈し、3 回分の炭酸ナトリウム飽和溶液で洗浄した。混合水性層をジクロロメタンで抽出した。混合有機抽出物を塩化ナトリウム飽和溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させて、濃縮した。カラムクロマトグラフィーによって、0.31 g (73%) の表題化合物を白色固体として得た。

MS m/e (%): 534 ($M+H^+$, 100)。

t-ブチルメチルエーテルとシクロヘキサンの混合物から 100 mg 分を結晶化させることによって、90 mg の表題化合物を白色結晶として生じた。融点 116~117℃。

【0109】

実施例 17

N-(3,5-ビス-トリフルオロメチル-ベンジル)-6-(1,1-ジオキソ-1 λ^6 -4-オキシ-チオモルホリン-4-イル)-N-メチル-4-オトリル-ニコチンアミド

a) N-(3,5-ビス-トリフルオロメチル-ベンジル)-N-メチル-6-チオモルホリン-4-イル-4-オトリル-ニコチンアミド

表題化合物は、4-{5-[(3,5-ビス-トリフルオロメチル-ベンジル)-メチル-カルバモイル]-4-オトリル-ピリジン-2-イル}-ピペラジン-1-カルボン

10

20

30

40

50

酸 t-ブチルエステルの調製についての上記手順に従い、しかし工程 b) において 1-tert-ブトキシカルボニルピペラジンの代わりにチオモルホリンを用い、工程 c) において 4-(5-メチルカルバモイル-4-オトリル-ピリジン-2-イル)-ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステルの代わりに N-メチル-6-チオモルホリン-4-イル-4-オトリル-ニコチンアミドを用いて、同等の収率で、白色固体として得た。

MS m/e (%) : 554 (M+H⁺, 100)。

【0110】

b) N-(3, 5-ビス-トリフルオロメチル-ベンジル)-N-メチル-6-(1-オキソ-1λ⁴-チオモルホリン-4-イル)-4-オトリル-ニコチンアミド

25 ml のメタノール中の 1.24 g (2.24 mmol) の N-(3, 5-ビス-トリフルオロメチル-ベンジル)-N-メチル-6-チオモルホリン-4-イル-4-オトリル-ニコチンアミド (工程 a)) の溶液に、0℃で、689 mg (1.12 mmol) の Oxone (登録商標) を添加した。添加が完了した後、反応混合物を放置して室温に温め、1.5 時間攪拌した。5 ml の 40% 亜硫酸水素ナトリウム水溶液で反応を停止させ、続いて、1 N の水酸化ナトリウム溶液 6 ml を添加して、pH を 7~8 に調整した。混合物を 50 ml の水で希釈し、1 回分 150 ml のジクロロメタンで 3 回抽出した。混合抽出物を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮して、1.20 g の粗生成物を得た。フラッシュクロマトグラフィーによって、1.02 g (79.9%) の表題化合物を白色固体として生じた。

MS m/e (%) : 570 (M+H⁺, 100)。

【0111】

c) N-(3, 5-ビス-トリフルオロメチル-ベンジル)-6-(1, 1-ジオキソ-1λ⁶-チオモルホリン-4-イル)-N-メチル-4-オトリル-ニコチンアミド

親化合物は、上記 (工程 b)) の手順に従い、しかし、N-(3, 5-ビス-トリフルオロメチル-ベンジル)-N-メチル-6-チオモルホリン-4-イル-4-オトリル-ニコチンアミドの代わりに N-(3, 5-ビス-トリフルオロメチル-ベンジル)-N-メチル-6-(1-オキソ-1λ⁴-チオモルホリン-4-イル)-4-オトリル-ニコチンアミドを用いて、同等の収率で、白色固体として得た。

MS m/e (%) : 586 (M+H⁺, 100)。

N-オキシドは、実施例 1 における工程 h) に従って得た。

【0112】

実施例 18

N-(3, 5-ビス-トリフルオロメチル-ベンジル)-6-(4-ホルミル-1-オキシ-ピペラジン-1-イル)-N-メチル-4-オトリル-ニコチンアミド

0.089 ml (1.1 mmol) の N, N-ジメチルホルムアミドと 38 mg (0.56 mmol) のイミダゾールの混合物に、0.071 ml (0.56 mmol) のトリメチルクロロシランを室温で一滴ずつ添加した。反応混合物を 0℃に冷却し、0.10 g (0.19 mmol) の N-(3, 5-ビス-トリフルオロメチル-ベンジル)-N-メチル-6-ピペラジン-1-イル-4-オトリル-ニコチンアミドを添加した。氷-水浴を取り外し、混合物を一晩攪拌した。1 N の塩酸水溶液 2 ml と水 4 ml の混合物で反応を停止させ、混合物を酢酸エチルで抽出した。混合抽出物を硫酸ナトリウムで乾燥させて、濃縮した。フラッシュクロマトグラフィーによって、81 mg (82%) の親化合物を白色固体として生じた。

MS m/e (%) : 565 (M+H⁺, 100)。

実施例 1 における工程 h) に従って、表題化合物を得た。

【0113】

実施例 19

N-メチル-N-(2-メチル-ナフタレン-1-イルメチル)-6-(4-オキシ-モルホリン-4-イル)-4-オトリル-ニコチンアミド

a) N-メチル-6-モルホリン-4-イル-4-オトリル-ニコチンアミド

表題化合物は、4-{5-[(3, 5-ビス-トリフルオロメチル-ベンジル)-メチル

ーカルバモイル}ー4ーオトリルーピリジンー2ーイル}ーピペラジンー1ーカルボン酸tーブチルエステルの調製についての上記手順(実施例13、工程b)に従い、しかし、1ーtーブトキシカルボニルピペラジンの代わりにモルホリンを用いて、同等の収率で、オフホワイトの固体として得た。

MS m/e(%) : 311 (M⁺, 63)。

【0114】

b) NーメチルーNー(2ーメチルーナフタレンー1ーイルメチル)ー6ーモルホリンー4ーイルー4ーオトリルーニコチンアミド

親化合物は、Nー(3, 5ービスートリフルオロメチルーベンジル)ーNーメチルー6ーモルホリンー4ーイルー4ーオトリルーニコチンアミドの調製についての上記手順(実施例16、工程d)に従い、しかし、臭化3, 5ービスートリフルオロメチルーベンジルの代わりに1ークロロメチルー2ーメチルナフタレンを用いて、同等の収率で、白色固体として得た。

MS m/e(%) : 466 (M+H⁺, 100)。

Nーオキシドは、実施例1における工程h)に従って得た。

【0115】

実施例20

Nーメチルー6ー(4ーオキシーモルホリンー4ーイル)ーNーナフタレンー1ーイルメチルー4ーオトリルーニコチンアミド

親化合物は、NーメチルーNー(2ーメチルーナフタレンー1ーイルメチル)ー6ーモルホリンー4ーイルー4ーオトリルーニコチンアミドの調製についての上記手順(実施例19)に従い、しかし、工程b)において1ークロロメチルー2ーメチルナフタレンの代わりに1ークロロメチルナフタレンを用いて、同等の収率で、無色の粘稠油として得た。

MS m/e(%) : 452 (M+H⁺, 100)。

Nーオキシドは、実施例1における工程h)に従って得た。

【0116】

実施例21

Nー(2ーメトキシーナフタレンー1ーイルメチル)ーNーメチルー6ー(4ーオキシーモルホリンー4ーイル)ー4ーオトリルーニコチンアミド

親化合物は、NーメチルーNー(2ーメチルーナフタレンー1ーイルメチル)ー6ーモルホリンー4ーイルー4ーオトリルーニコチンアミドの調製についての上記手順(実施例19)に従い、しかし、工程b)において1ークロロメチルー2ーメチルナフタレンの代わりにトルエンー4ースルホン酸2ーメトキシーナフタレンー1ーイルーメチルエステルを用いて、同等の収率で、無色の粘稠油として得た。

MS m/e(%) : 482 (M+H⁺, 100)。

Nーオキシドは、実施例1における工程h)に従って得た。

【0117】

実施例22

Nー(2ーメトキシーベンジル)ーNーメチルー6ー(4ーオキシーモルホリンー4ーイル)ー4ーオトリルーニコチンアミド

親化合物は、NーメチルーNー(2ーメチルーナフタレンー1ーイルーメチル)ー6ーモルホリンー4ーイルー4ーオトリルーニコチンアミドの調製についての上記手順(実施例19)に従い、しかし、工程b)において1ークロロメチルー2ーメチルナフタレンの代わりに塩化2ーメトキシーベンジルを用いて、同等の収率で、無色の粘稠油として得た。

MS m/e(%) : 432 (M+H⁺, 100)。

Nーオキシドは、実施例1における工程h)に従って得た。

【0118】

実施例23

Nー(5ークロロー2ーメトキシーベンジル)ーNーメチルー6ー(4ーオキシーモルホ

10

20

30

40

50

リン-4-イル)-4-オトリル-ニコチンアミド

親化合物は、N-メチル-N-(2-メチル-ナフタレン-1-イルメチル)-6-モルホリン-4-イル-4-オトリル-ニコチンアミドの調製についての上記手順(実施例19)に従い、しかし、工程b)において1-クロロメチル-2-メチルナフタレンの代わりに塩化5-クロロ-2-メトキシ-ベンジルを用いて、同等の収率で、白色固体として得た。

MS m/e(%) : 466 (M+H⁺, 100)。

N-オキシドは、実施例1における工程h)に従って得た。

【0119】

実施例24

10

N-(2-クロロ-5-メトキシ-ベンジル)-N-メチル-6-モルホリン-4-イル-4-オトリル-ニコチンアミド

親化合物は、N-メチル-N-(2-メチル-ナフタレン-1-イルメチル)-6-モルホリン-4-イル-4-オトリル-ニコチンアミドの調製についての上記手順(実施例19)に従い、しかし、工程b)において1-クロロメチル-2-メチルナフタレンの代わりに臭化2-クロロ-5-メトキシ-ベンジルを用いて、同等の収率で、白色固体として得た。

MS m/e(%) : 466 (M+H⁺, 100)。

N-オキシドは、実施例1における工程h)に従って得た。

【0120】

20

実施例25

N-メチル-6-(4-オキシ-モルホリン-4-イル)-N-ペンタフルオロフェニルメチル-4-オトリル-ニコチンアミド

親化合物は、N-メチル-N-(2-メチル-ナフタレン-1-イルメチル)-6-モルホリン-4-イル-4-オトリル-ニコチンアミドの調製についての上記手順(実施例19)に従い、しかし、工程b)において1-クロロメチル-2-メチルナフタレンの代わりに臭化2, 3, 4, 5, 6-ペンタフルオロ-ベンジルを用いて、同等の収率で、白色固体として得た。

MS m/e(%) : 492 (M+H⁺, 100)。

N-オキシドは、実施例1における工程h)に従って得た。

30

【0121】

実施例26

N-メチル-6-(4-オキシ-モルホリン-4-イル)-N-ナフタレン-2-イルメチル-4-オトリル-ニコチンアミド

親化合物は、N-メチル-N-(2-メチル-ナフタレン-1-イルメチル)-6-モルホリン-4-イル-4-オトリル-ニコチンアミドの調製についての上記手順(実施例19)に従い、しかし、工程b)において1-クロロメチル-2-メチルナフタレンの代わりに2-クロロメチル-ナフタレンを用いて、同等の収率で、白色固体として得た。

MS m/e(%) : 452 (M+H⁺, 100)。

N-オキシドは、実施例1における工程h)に従って得た。

40

【0122】

実施例27

N-[2-メトキシ-5-(5-トリフルオロメチル-テトラゾール-1-イル)-ベンジル]-N-メチル-6-(4-オキシ-モルホリン-4-イル)-4-オトリル-ニコチンアミド

親化合物は、N-メチル-N-(2-メチル-ナフタレン-1-イルメチル)-6-モルホリン-4-イル-4-オトリル-ニコチンアミドの調製についての上記手順(実施例19)に従い、しかし、工程b)において1-クロロメチル-2-メチルナフタレンの代わりにトルエン-4-スルホン酸[2-メトキシ-5-(5-トリフルオロメチル-テトラゾール-1-イル)-フェニル]-メチルエステルを用いて、同等の収率で、白色固体と

50

して得た。

MS m/e (%) : 568 (M+H⁺, 100)。

N-オキシドは、実施例1における工程h)に従って得た。

【0123】

実施例28

N-(1,4-ジメトキシナフタレン-2-イルメチル)-N-メチル-6-(4-オキシモルホリン-4-イル)-4-オトリルニコチンアミド

親化合物は、N-メチル-N-(2-メチルナフタレン-1-イルメチル)-6-モルホリン-4-イル-4-オトリルニコチンアミドの調製についての上記手順(実施例19)に従い、しかし、工程b)において1-クロロメチル-2-メチルナフタレンの代わり

10

わりに2-クロロメチル-1,4-ジメトキシナフタレンを用いて、同等の収率で、無色の粘稠油として得た。

MS m/e (%) : 512 (M+H⁺, 100)。

N-オキシドは、実施例1における工程h)に従って得た。

【0124】

実施例29

5'-[(3,5-ビスートリフルオロメチルベンジル)-メチルカルバモイル]-4'-オトリル-1-オキシ-3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-[1,2']ビピリジニル-4-カルボン酸

200mg (0.33mmol)の5'-[(3,5-ビスートリフルオロメチルベンジル)-メチルカルバモイル]-4'-オトリル-3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-[1,2']ビピリジニル-4-カルボン酸エチルエステル(実施例14)、10mlの1Nの水酸化ナトリウム水溶液および10mlのメタノールの混合物を室温で一晩攪拌した。2回分の酢酸エチルで洗浄した後、1Nの塩酸水溶液で水性層をpH4に酸性化した。ジクロロメタンで抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥させて、フラッシュカラムクロマトグラフィーによって、81mg (42%)の親化合物を白色固体として生じた。

20

MS m/e (%) : 580 (M+H⁺, 100)。

N-オキシドは、実施例1における工程h)に従って得た。

【0125】

実施例A

30

以下の組成物の錠剤を通常の方法で製造した：

	mg/錠剤
プロドラッグ	5
ラクトース	45
コーンスターチ	15
微結晶性セルロース	34
ステアリン酸マグネシウム	1
錠剤重量	100

【0126】

実施例B

40

以下の組成物のカプセルを製造した：

	mg/カプセル
プロドラッグ	10
ラクトース	155
コーンスターチ	30
タルク	5
カプセル充填重量	200

【0127】

作用物質、ラクトースおよびコーンスターチを最初にミキサー内で、次に粉碎機内で混合した。混合物をミキサーに戻し、タルクをそこに添加して、充分に混合した。機械によ

50

て混合物を硬質ゼラチンカプセルに充填した。

【0128】

実施例C

以下の組成物の坐薬を製造する：

	mg/坐薬
プロドラッグ	15
坐薬塊	1285
合計	1300

【0129】

坐薬塊をガラスまたはスチール容器内で溶融し、十分に混合して、45℃に冷却した。そこで直ちに、微粉作用物質をそこに添加し、それが完全に分散されるまで攪拌した。その混合物を適するサイズの坐薬型に注入し、放置して冷却し、その後、坐薬を型から取り出して、個々にろう紙または金属箔内に包装した。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.

F I

A 6 1 K 31/496 (2006.01)	A 6 1 K 31/496	
A 6 1 K 31/5377 (2006.01)	A 6 1 K 31/5377	
A 6 1 K 31/541 (2006.01)	A 6 1 K 31/541	
A 6 1 P 1/00 (2006.01)	A 6 1 P 1/00	
A 6 1 P 1/08 (2006.01)	A 6 1 P 1/08	
A 6 1 P 9/10 (2006.01)	A 6 1 P 9/10	
A 6 1 P 11/00 (2006.01)	A 6 1 P 11/00	
A 6 1 P 11/06 (2006.01)	A 6 1 P 11/06	
A 6 1 P 13/00 (2006.01)	A 6 1 P 13/00	
A 6 1 P 17/02 (2006.01)	A 6 1 P 17/02	
A 6 1 P 19/02 (2006.01)	A 6 1 P 19/02	
A 6 1 P 25/00 (2006.01)	A 6 1 P 25/00	
A 6 1 P 25/06 (2006.01)	A 6 1 P 25/06	
A 6 1 P 25/22 (2006.01)	A 6 1 P 25/22	
A 6 1 P 25/24 (2006.01)	A 6 1 P 25/24	
A 6 1 P 25/28 (2006.01)	A 6 1 P 25/28	
A 6 1 P 25/36 (2006.01)	A 6 1 P 25/36	
A 6 1 P 27/02 (2006.01)	A 6 1 P 27/02	
A 6 1 P 29/00 (2006.01)	A 6 1 P 29/00	1 0 1
A 6 1 P 29/02 (2006.01)	A 6 1 P 29/02	
A 6 1 P 37/02 (2006.01)	A 6 1 P 37/02	
A 6 1 P 37/08 (2006.01)	A 6 1 P 37/08	
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 1 1
C 0 7 D 401/04 (2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 2 3
C 0 7 D 401/12 (2006.01)	C 0 7 D 401/04	
	C 0 7 D 401/12	

(72)発明者 ポリ, ソニア・マリア

スイス国、ツェーハー 4 0 5 3 バーゼル、バールシュヴィレルシュトラッセ 1 0

(72)発明者 シュニダー, パトリック

スイス国、ツェーハー 4 1 0 4 オーベルヴィル、シュタレンライン 7

(72)発明者 スライト, アンドリュー

フランス国、エフー 6 8 4 0 0 リディシム、リュ・ドゥ・ラ・リズィエール 3ア、レジダンス
・ル・マノワール

審査官 齋藤 恵

(56)参考文献 特開 2 0 0 0 - 2 4 7 9 5 7 (J P, A)

特表 2 0 0 2 - 5 3 7 3 7 9 (J P, A)

特開 2 0 0 1 - 1 5 1 7 5 4 (J P, A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07D 213/00-76

A61K 31/00-541