

(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2008-500337

(P2008-500337A)

(43) 公表日 平成20年1月10日(2008.1.10)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
<b>C07C 237/42 (2006.01)</b>	C O 7 C 237/42 C S P	4 C O 2 2
<b>C07C 231/02 (2006.01)</b>	C O 7 C 231/02	4 C O 3 1
<b>C07C 237/44 (2006.01)</b>	C O 7 C 237/44	4 C O 3 4
<b>C07D 207/09 (2006.01)</b>	C O 7 D 207/09	4 C O 3 7
<b>C07D 295/12 (2006.01)</b>	C O 7 D 295/12 Z	4 C O 5 4
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 98 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号 特願2007-514981 (P2007-514981)  
 (86) (22) 出願日 平成17年5月20日 (2005. 5. 20)  
 (85) 翻訳文提出日 平成19年1月19日 (2007. 1. 19)  
 (86) 国際出願番号 PCT/SE2005/000754  
 (87) 国際公開番号 W02005/115972  
 (87) 国際公開日 平成17年12月8日 (2005. 12. 8)  
 (31) 優先権主張番号 0401342-1  
 (32) 優先日 平成16年5月25日 (2004. 5. 25)  
 (33) 優先権主張国 スウェーデン (SE)

(71) 出願人 391008951  
 アストラゼネカ・アクチエボラーグ  
 ASTRAZENECA AKTIEBO  
 LAG  
 スウェーデン国エスエー 1 5 1 8 5 セ  
 ーデルティエ  
 (74) 代理人 100091731  
 弁理士 高木 千嘉  
 (74) 代理人 100127926  
 弁理士 結田 純次  
 (74) 代理人 100105290  
 弁理士 三輪 昭次

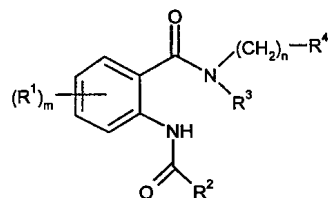
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 治療化合物

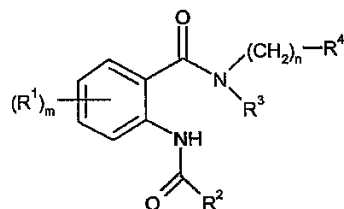
(57) 【要約】

式 I

【化 1】



I



I

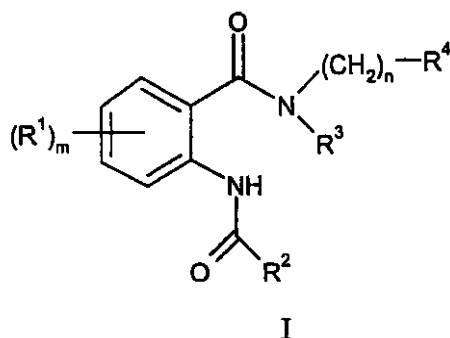
(式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $m$ および $n$ は塩と同様に明細書中に定義されるとおりである)の化合物またはその医薬上許容しうる塩およびその化合物を含む医薬組成物が製造される。それらは治療、特に疼痛の治療に有用である。

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

式 I

## 【化 1】



10

の化合物、その医薬上許容しうる塩、ジアステレオマー、エナンチオマー、またはそれらの混合物。

式中、

m は 0、1 および 2 から選択され；

n は 0、1、2、3、4 および 5 から選択され；

R<sup>1</sup> はハロゲン、シアノ、アミノ、ニトロ、C<sub>1-6</sub>アルキルアミノ、ジC<sub>1-6</sub>アルキルアミノ、アセチルアミノ、ヒドロキシル、C<sub>1-6</sub>アルコキシ、C<sub>1-6</sub>アルキル、ハロゲン化C<sub>1-6</sub>アルコキシ、C<sub>1-6</sub>アルケニル、およびハロゲン化C<sub>1-6</sub>アルキルから独立して選択され；

20

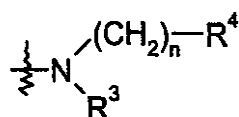
R<sup>2</sup> は C<sub>6-10</sub>アリールおよび C<sub>2-10</sub>ヘテロシクリルから選択され；ここで R<sup>2</sup> の定義に用いられる上記 C<sub>6-10</sub>アリールおよび C<sub>2-10</sub>ヘテロシクリルはハロゲン、ハロゲン化C<sub>1-6</sub>アルキル、C<sub>1-6</sub>アルキル、シアノ、ニトロ、C<sub>1-6</sub>アルコキシ、ハロゲン化C<sub>1-6</sub>アルコキシ、ヒドロキシ、ヒドロキシ-C<sub>1-6</sub>アルキル、アミノ、C<sub>1-6</sub>アルコキシ-C<sub>1-6</sub>アルキル、C<sub>1-6</sub>アルキルカルボニル、C<sub>1-6</sub>アルコキシカルボニル、C<sub>1-6</sub>アルキルアミノ、ジC<sub>1-6</sub>アルキル-アミノ、アミノ-C<sub>1-6</sub>アルキル、C<sub>3-6</sub>シクロアルキル、C<sub>2-6</sub>ヘテロアリール、ヘテロアリール-C<sub>1-6</sub>アルキル、C<sub>6-10</sub>アリール、および C<sub>6-10</sub>アリール-C<sub>1-6</sub>アルキルから選択される 1 またはそれ以上の基により場合により置換され；そして

30

R<sup>3</sup> は水素および C<sub>1-6</sub>アルキルから選択され；R<sup>4</sup> は C<sub>1-6</sub>アルキル、C<sub>3-7</sub>シクロアルキル、C<sub>4-7</sub>シクロアルケニル、C<sub>6-10</sub>アリール、C<sub>2-6</sub>ヘテロシクリル-アミノ、C<sub>2-6</sub>ヘテロシクリルオキシ-アミノおよび C<sub>2-6</sub>ヘテロシクリルから選択され；ここで R<sup>4</sup> の定義に用いられる上記 C<sub>1-6</sub>アルキル、C<sub>3-7</sub>シクロアルキル、C<sub>4-7</sub>シクロアルケニル、C<sub>6-10</sub>アリール、C<sub>2-6</sub>ヘテロシクリル-アミノ、C<sub>2-6</sub>ヘテロシクリルオキシ-アミノおよび C<sub>2-6</sub>ヘテロシクリルはハロゲン、ハロゲン化C<sub>1-6</sub>アルキル、C<sub>1-6</sub>アルキル、シアノ、ニトロ、C<sub>1-6</sub>アルコキシ、ハロゲン化C<sub>1-6</sub>アルコキシ、ヒドロキシ、ヒドロキシ-C<sub>1-6</sub>アルキル、アミノ、C<sub>1-6</sub>アルコキシ-C<sub>1-6</sub>アルキル、C<sub>1-6</sub>アルキルカルボニル、C<sub>1-6</sub>アルコキシカルボニル、C<sub>1-6</sub>アルキルアミノ、ジC<sub>1-6</sub>アルキル-アミノ、アミノ-C<sub>1-6</sub>アルキル、C<sub>3-6</sub>シクロアルキル、C<sub>2-6</sub>ヘテロアリール、ヘテロアリール-C<sub>1-6</sub>アルキル、C<sub>6-10</sub>アリール、および C<sub>6-10</sub>アリール-C<sub>1-6</sub>アルキルから選択される 1 またはそれ以上の基により場合により置換されるか；または

40

## 【化 2】



は C<sub>2-10</sub>ヘテロシクリルであり、これはハロゲン、ハロゲン置換C<sub>1-6</sub>アルキル、C<sub>1-6</sub>アルキル、シアノ、ニトロ、C<sub>1-6</sub>アルコキシ、ハロゲン化C<sub>1-6</sub>アルコキシ、ヒドロキシ、

50

ヒドロキシ -  $C_{1-6}$  アルキル、アミノ、 $C_{1-6}$  アルコキシ -  $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{1-6}$  アルキルカルボニル、 $C_{1-6}$  アルコキシカルボニル、 $C_{1-6}$  アルキルアミノ、ジ  $C_{1-6}$  アルキル - アミノ、アミノ -  $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{3-6}$  シクロアルキル、 $C_{2-6}$  ヘテロアリール、ヘテロアリール -  $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{6-10}$  アリール、および  $C_{6-10}$  アリール -  $C_{1-6}$  アルキルから選択される 1 またはそれ以上の基により場合により置換される。

【請求項 2】

m が 0、1 および 2 から選択され；

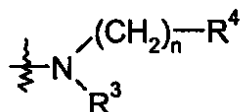
n が 0、1、2、3 および 4 から選択され；

$R^1$  がハロゲン、シアノ、アミノ、ニトロ、アセチルアミノ、ヒドロキシル、 $C_{1-3}$  アルコキシ、 $C_{1-3}$  アルキル、ハロゲン化  $C_{1-3}$  アルコキシ、およびハロゲン化  $C_{1-3}$  アルキルから独立して選択され；

$R^2$  が  $C_{6-10}$  アリールおよび  $C_{2-10}$  ヘテロシクリルから選択され、ここで  $R^2$  の定義に用いられる上記  $C_{6-10}$  アリールおよび  $C_{2-10}$  ヘテロシクリルはハロゲン、ハロゲン化  $C_{1-3}$  アルキル、 $C_{1-3}$  アルキル、ニトロ、 $C_{1-3}$  アルコキシ、ハロゲン化  $C_{1-3}$  アルコキシ、ヒドロキシ、ヒドロキシ -  $C_{1-3}$  アルキル、アミノ、 $C_{1-3}$  アルコキシ -  $C_{1-3}$  アルキル、 $C_{2-5}$  ヘテロシクリル -  $C_{1-3}$  アルキル、 $C_{1-6}$  アルコキシカルボニル、 $C_{1-3}$  アルキルアミノ、ジ  $C_{1-3}$  アルキル - アミノ、およびアミノ -  $C_{1-3}$  アルキルから選択される 1 またはそれ以上の基により場合により置換され；そして

$R^3$  が水素および  $C_{1-6}$  アルキルから選択され； $R^4$  が  $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{3-7}$  シクロアルキル、 $C_{2-6}$  ヘテロシクリル - アミノ、 $C_{2-6}$  ヘテロシクリルオキシ - アミノ、および  $C_{2-6}$  ヘテロシクリルから選択され；ここで  $R^4$  の定義に用いられる上記  $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{3-7}$  シクロアルキル、 $C_{2-6}$  ヘテロシクリル - アミノ、 $C_{2-6}$  ヘテロシクリルオキシ - アミノ、および  $C_{2-6}$  ヘテロシクリルはハロゲン、ハロゲン化  $C_{1-3}$  アルキル、 $C_{1-3}$  アルキル、ニトロ、 $C_{1-3}$  アルコキシ、ハロゲン化  $C_{1-3}$  アルコキシ、ヒドロキシ、ヒドロキシ -  $C_{1-3}$  アルキル、アミノ、 $C_{1-3}$  アルコキシ -  $C_{1-3}$  アルキル、 $C_{1-6}$  アルコキシカルボニル、 $C_{1-3}$  アルキルアミノ、ジ  $C_{1-3}$  アルキル - アミノ、およびアミノ -  $C_{1-3}$  アルキルから選択される 1 またはそれ以上の基により場合により置換されるか；または

【化 3】



はアゼパニル、ピロリル、ピロリニル、ピロリジニル、イミダゾリル、イミダゾリジニル、ピラゾリル、ピラゾリニル、ピラゾリジニル、イソオキサゾリジニル、トリアゾリル、モルホリニル、ピペリジニル、チオモルホリニル、ピリダジニル、ピペラジニル、トリアジニルまたは 1, 4 - ジオキサ - 8 - アザスピロ [4.5] デカン - 8 - イルから選択され；ここで上記アゼパニル、ピロリル、ピロリニル、ピロリジニル、イミダゾリル、イミダゾリジニル、ピラゾリル、ピラゾリニル、ピラゾリジニル、イソオキサゾリジニル、トラゾリル、モルホリニル、ピペリジニル、チオモルホリニル、ピペラジニル、トリアジニルおよび 1, 4 - ジオキサ - 8 - アザスピロ [4.5] デカン - 8 - イルはハロゲン、ハロゲン化  $C_{1-3}$  アルキル、 $C_{1-3}$  アルキル、ニトロ、 $C_{1-3}$  アルコキシ、ハロゲン化  $C_{1-3}$  アルコキシ、ヒドロキシ、ヒドロキシ -  $C_{1-3}$  アルキル、アミノ、 $C_{1-3}$  アルコキシ -  $C_{1-3}$  アルキル、 $C_{1-6}$  アルコキシカルボニル、 $C_{1-3}$  アルキルアミノ、ジ  $C_{1-3}$  アルキル - アミノ、およびアミノ -  $C_{1-3}$  アルキルから選択される 1 またはそれ以上の基により場合により置換される、

請求項 1 記載の化合物。

【請求項 3】

m が 0 および 1 から選択され；

n が 0、1、2、3 および 4 から選択され；

$R^1$  がハロゲン、アミノ、ニトロ、アセチルアミノ、ヒドロキシル、 $C_{1-3}$  アルコキシ、

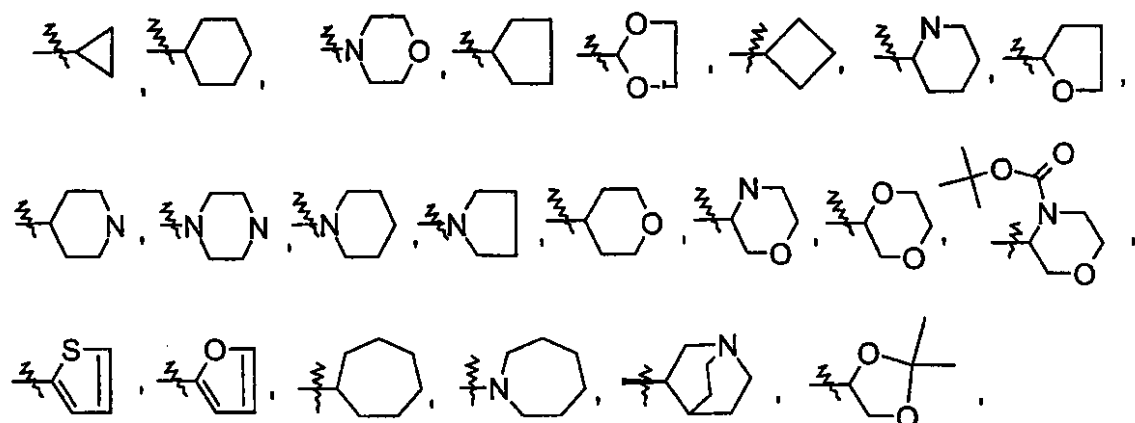
C<sub>1-3</sub>アルキル、ハロゲン化C<sub>1-3</sub>アルコキシ、およびハロゲン化C<sub>1-3</sub>アルキルから独立して選択され；

R<sup>2</sup>がフェニル、ナフチル、ピリジル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、チエニル、フリル、ピロリル、イミダゾリル、チアゾリル、オキサゾリル、ピラゾリル、イソチアゾリル、イソオキサゾリル、1, 2, 3 - トリアゾリル、テトラゾリル、1, 2, 3 - チアジアゾリル、1, 2, 3 - オキサジアゾリル、1, 2, 4 - トリアゾリル、1, 2, 4 - チアジアゾリル、1, 2, 4 - オキサジアゾリル、1, 3, 4 - トリアゾリル、1, 3, 4 - チアジアゾリル、および1, 3, 4 - オキサジアゾリル、インドリル、インドリニル、キノリニル、テトラヒドロキノリニル、イソキノリニル、テトラヒドロイソキノリニル、1, 4 - ベンゾジオキサニル、クマリン、ジヒドロクマリニル、2, 3 - ジヒドロベンゾフラニル、1, 2 - ベンゾイソオキサゾリル、1, 3 - ベンゾジオキサソリル、2, 3 - ジヒドロ - 1, 4 - ベンゾジオキシニル、3, 4 - ジヒドロ - 2 H - 1, 5 - ベンゾジオキセピニル、4 H - 1, 3 - ベンゾジオキシニル、ベンゾフラニル、ベンゾチオフェニル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾトリアゾリル、チオキサンチニル、カルバゾリル、カルボリニル、アクリジニル、ピロリジジニル、およびキノリジジニルから選択され、これらはハロゲン、ヒドロキシ、メチル、メトキシ、アミノ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、メトキシメチル、1 H - 1, 2, 3 - トリアゾリルメチルおよび1 H - ピラゾリルメチルから選択される1またはそれ以上の基により場合により置換され；

R<sup>3</sup>が水素およびC<sub>1-6</sub>アルキルから選択され；そして

R<sup>4</sup>が

【化4】



ピロリジン - 1 - アミノ、ピペリジン - 1 - アミノ、O - シクロヘキシルヒドロキシアミノ、O - シクロペンチルヒドロキシアミノ、O - シクロブチルヒドロキシアミノ、O - シクロプロピルヒドロキシアミノ、およびC<sub>1-3</sub>アルキルから選択され、これらはハロゲン、アミノ、アミノメチル、2 - アミノエチル、ヒドロキシ、ヒドロキシルメチル、メチルおよびエチルから選択される1またはそれ以上の基により場合により置換される、

請求項1記載の化合物。

【請求項4】

R<sup>2</sup>が

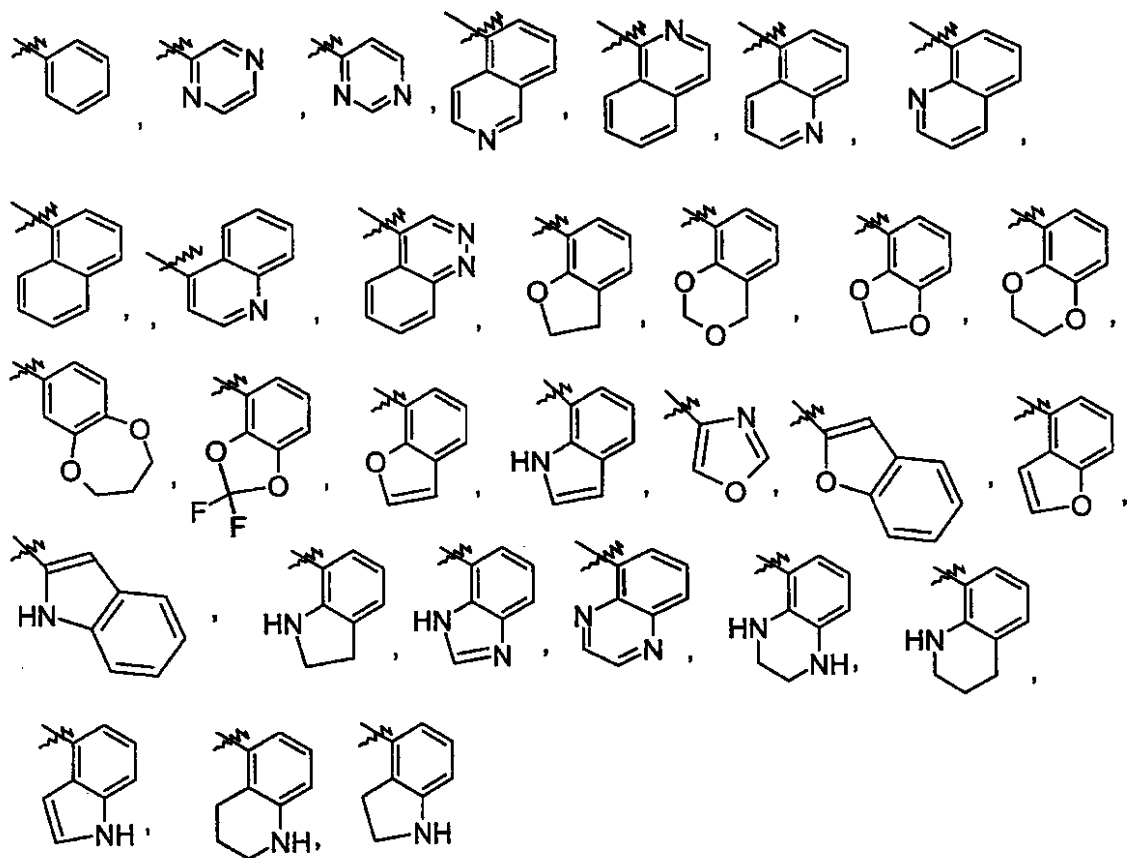
10

20

30

40

## 【化 5】



10

20

から選択され、

これらはハロゲン、メチル、メトキシ、ヒドロキシル、メトキシメチル、1H-1,2,3-トリアゾリルメチルおよび1H-1,2-ジアゾリルメチルから選択される1またはそれ以上の基で場合により置換される、

請求項3記載の化合物。

30

## 【請求項5】

mが1であり；

nが0、1、2、および3から選択され；

R<sup>1</sup>がハロゲン、アミノ、ニトロ、アセチルアミノ、ヒドロキシル、C<sub>1-3</sub>アルコキシ、C<sub>1-3</sub>アルキル、ハロゲン化C<sub>1-3</sub>アルコキシ、およびハロゲン化C<sub>1-3</sub>アルキルから独立して選択され；

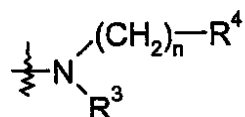
R<sup>2</sup>がフェニル、ナフチル、ピリジル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、チエニル、フリル、ピロリル、イミダゾリル、チアゾリル、オキサゾリル、ピラゾリル、イソチアゾリル、イソオキサゾリル、1,2,3-トリアゾリル、テトラゾリル、1,2,3-チアジアゾリル、1,2,3-オキサジアゾリル、1,2,4-トリアゾリル、1,2,4-チアジアゾリル、1,2,4-オキサジアゾリル、1,3,4-トリアゾリル、1,3,4-チアジアゾリル、および1,3,4-オキサジアゾリル、インドリル、インドリニル、キノリニル、テトラヒドロキノリニル、イソキノリニル、テトラヒドロイソキノリニル、1,4-ベンゾジオキサニル、クマリン、ジヒドロクマリニル、2,3-ジヒドロベンゾフラニル、1,2-ベンゾイソオキサゾリル、1,3-ベンゾジオキサニル、2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキサニル、3,4-ジヒドロ-2H-1,5-ベンゾジオキサセピニル、4H-1,3-ベンゾジオキサニル、ベンゾフラニル、ベンゾチオフェニル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾトリアゾリル、チオキサントニル、カルバゾリル、カルボリニル、アクリジニル、ピロリジニル、およびキノリジニルから選択され、これらはハロゲン、ヒドロキシ、メチル、メト

40

50

キシ、アミノ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、メトキシメチル、1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾリルメチル、1 H - ピラゾリルメチルから選択される 1 またはそれ以上の基により場合により置換され；そして

【化 6】

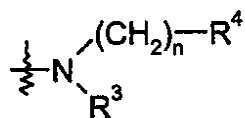


はアゼチジニル、アゼパニル、イソオキサゾリジニル、モルホリニル、ピペラジニル、ピペリジニル、ピロリジニル、および 1 , 4 - ジオキサ - 8 - アザスピロ [ 4 . 5 ] デカン - 8 - イルから選択され、これらはハロゲン、シアノ、ニトロ、メチル、エチル、ヒドロキシ、ヒドロキシ - メチル、ヒドロキシ - エチル、アミノ - メチル、アミノ - エチル、メトキシ - メチル、メトキシ - フェニル、エトキシカルボニル、tert - ブトキシカルボニル、ジフェニル - メチル、モルホリニル - エタ - 2 - イル、ピペリジニル - メチルおよびピリジニルから選択される 1 またはそれ以上の基で場合により置換される、請求項 1 記載の化合物。

10

【請求項 6】

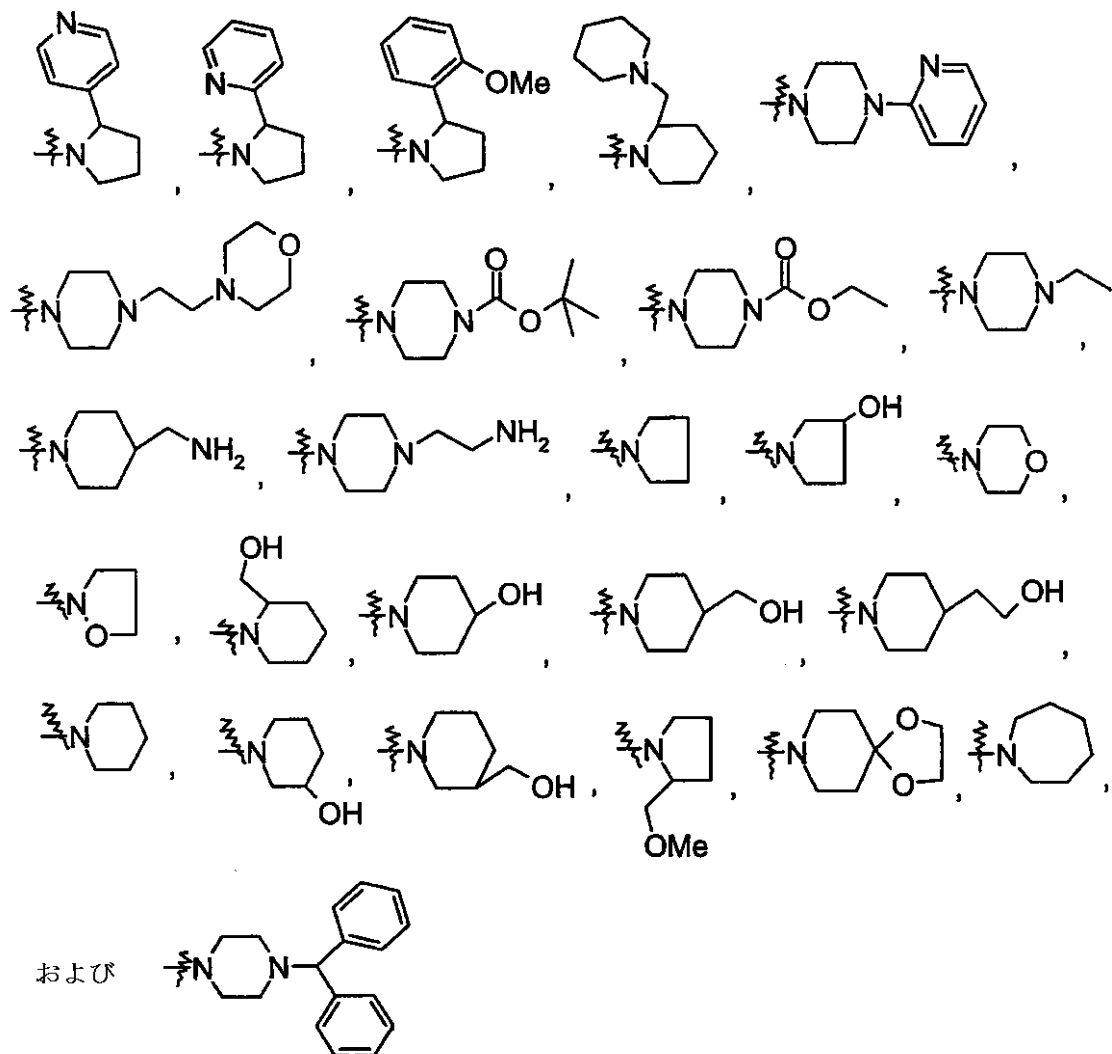
【化 7】



20

が

【化 8】



10

20

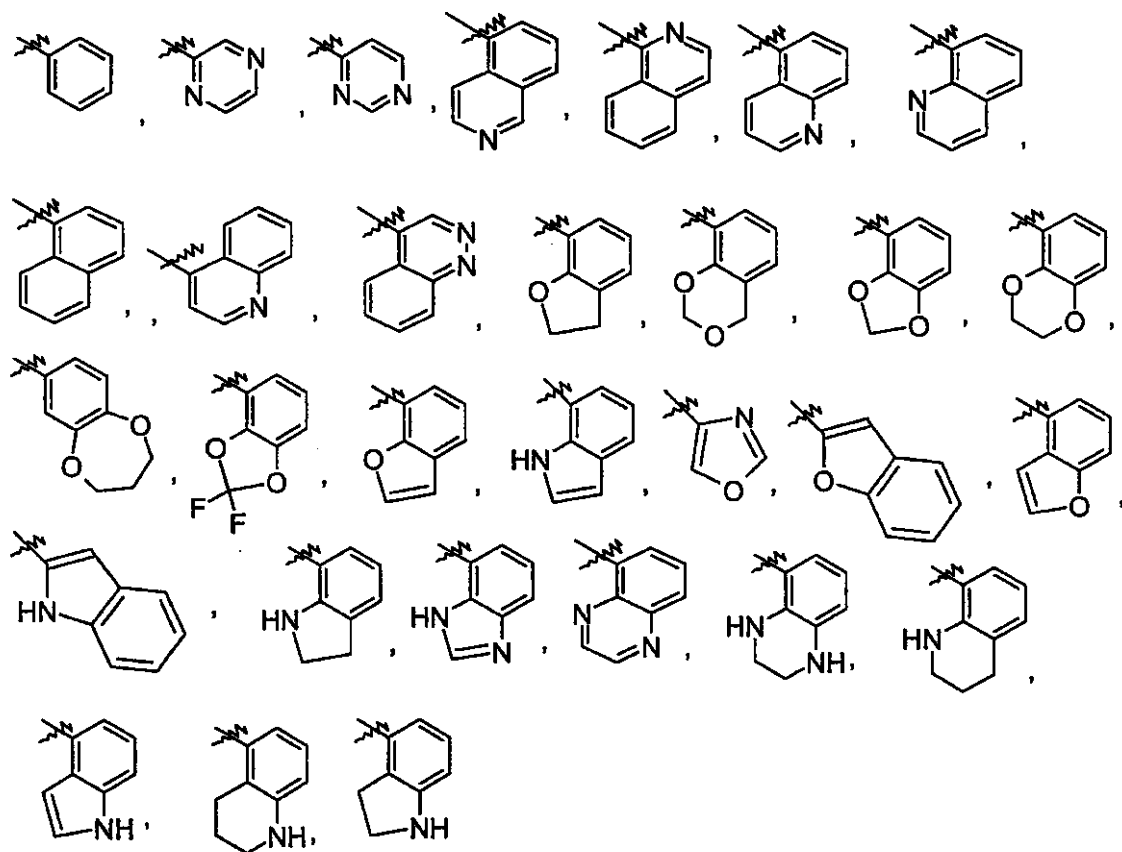
30

から選択される、  
請求項 5 記載の化合物。

【請求項 7】

 $R^2$  が

## 【化 9】



10

20

から選択され、

これらはハロゲン、メチル、メトキシ、ヒドロキシル、メトキシメチル、1H-1,2,3-トリアゾリルメチルおよび1H-ピラゾリルメチルから選択される1またはそれ以上の基で場合により置換される、

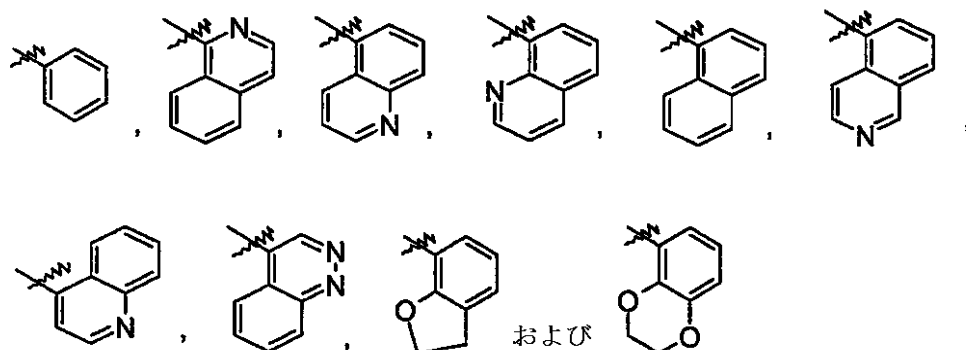
請求項5または6記載の化合物。

30

## 【請求項 8】

$R^2$  が

## 【化 10】



40

から選択され、これらはハロゲン、メチル、メトキシ、ヒドロキシル、メトキシメチル、1H-1,2,3-トリアゾリルメチルおよび1H-ピラゾリルメチルから選択される1またはそれ以上の基で場合により置換される、

請求項1～7のいずれか1項記載の化合物。

## 【請求項 9】

以下：

N-[4-クロロ-2-[[[(1-エチル-2-ピロリジニル)メチル]アミノ]カルボニル]フェニル]-1-ナフタレンカルボキサミド；

50



N - [ 4 - クロロ - 2 - [ [ [ 2 - ( 4 - モルホリニル ) エチル ] アミノ ] カルボニル ] フェニル ] - 1 - ナフタレンカルボキサミド ;

N - [ 4 - クロロ - 2 - [ [ 4 - [ 2 - ( 4 - モルホリニル ) エチル ] - 1 - ピペラジニル ] カルボニル ] フェニル ] - 1 - ナフタレンカルボキサミド ;

N - [ 4 - クロロ - 2 - [ [ [ 2 - ( ジメチルアミノ ) エチル ] アミノ ] カルボニル ] フェニル ] - 1 - ナフタレンカルボキサミド ;

N - [ 4 - クロロ - 2 - [ ( 4 - モルホリニルアミノ ) カルボニル ] フェニル ] - 1 - ナフタレンカルボキサミド ;

N - [ 4 - クロロ - 2 - [ ( 4 - エチル - 1 - ピペラジニル ) カルボニル ] フェニル ] - 1 - ナフタレンカルボキサミド ;

N - [ 4 - クロロ - 2 - [ [ [ 3 - ( 4 - モルホリニル ) プロピル ] アミノ ] カルボニル ] フェニル ] - 1 - ナフタレンカルボキサミド ;

N - [ 4 - クロロ - 2 - [ [ ( 4 - ピペリジニルメチル ) アミノ ] カルボニル ] フェニル ] - 1 - ナフタレンカルボキサミド ;

N - [ 2 - [ [ 4 - ( アミノメチル ) - 1 - ピペリジニル ] カルボニル ] - 4 - クロロフェニル ] - 1 - ナフタレンカルボキサミド ;

N - [ 2 - [ [ 4 - ( 2 - アミノエチル ) - 1 - ピペラジニル ] カルボニル ] - 4 - クロロフェニル ] - 1 - ナフタレンカルボキサミド ;

N - [ 4 - クロロ - 2 - [ [ [ 2 - ( 1 - ピペラジニル ) エチル ] アミノ ] カルボニル ] フェニル ] - 1 - ナフタレンカルボキサミド ;

N - [ 4 - ( アセチルアミノ ) - 2 - [ [ ( シクロヘキシルメチル ) アミノ ] カルボニル ] フェニル ] - 1 - ナフタレンカルボキサミド ;

N - [ 4 - アミノ - 2 - [ [ ( シクロヘキシルメチル ) アミノ ] カルボニル ] フェニル ] - 1 - ナフタレンカルボキサミド ;

N - [ 4 - クロロ - 2 - [ [ [ ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル ) メチル ] アミノ ] カルボニル ] フェニル ] - 1 - ナフタレンカルボキサミド ;

N - [ 4 - クロロ - 2 - [ [ ( シクロプロピルメチル ) アミノ ] カルボニル ] フェニル ] - 1 - ナフタレンカルボキサミド ;

N - [ 4 - クロロ - 2 - [ ( シクロヘキシルアミノ ) カルボニル ] フェニル ] - 1 - ナフタレンカルボキサミド ;

N - [ 4 - クロロ - 2 - [ [ ( シクロブチルメチル ) アミノ ] カルボニル ] フェニル ] - 1 - ナフタレンカルボキサミド ;

N - [ 4 - クロロ - 2 - [ [ ( シクロヘブチルメチル ) アミノ ] カルボニル ] フェニル ] - 1 - ナフタレンカルボキサミド ;

N - [ 4 - クロロ - 2 - [ [ [ ( 2 - ヒドロキシシクロヘキシル ) メチル ] アミノ ] カルボニル ] フェニル ] - 1 - ナフタレンカルボキサミド ;

N - [ 4 - クロロ - 2 - [ ( 3 - ヒドロキシ - 1 - ピペリジニル ) カルボニル ] フェニル ] - 1 - ナフタレンカルボキサミド ;

N - [ 4 - クロロ - 2 - [ [ 3 - ( ヒドロキシメチル ) - 1 - ピペリジニル ] カルボニル ] フェニル ] - 1 - ナフタレンカルボキサミド ;

N - [ 4 - クロロ - 2 - [ ( ヘキサヒドロ - 1 H - アゼピン - 1 - イル ) カルボニル ] フェニル ] - 1 - ナフタレンカルボキサミド ;

N - [ 4 - クロロ - 2 - ( 1 - ピロリジニルカルボニル ) フェニル ] - 1 - ナフタレンカルボキサミド ;

N - [ 4 - クロロ - 2 - [ [ ( 2 - ヒドロキシシクロヘキシル ) アミノ ] カルボニル ] フェニル ] - 1 - ナフタレンカルボキサミド ;

N - [ 4 - クロロ - 2 - [ [ [ 2 - ( 1 , 3 - ジオキソラン - 2 - イル ) エチル ] アミノ ] カルボニル ] フェニル ] - 1 - ナフタレンカルボキサミド ;

N - [ 4 - クロロ - 2 - [ [ [ 1 - ( ヒドロキシメチル ) シクロペンチル ] アミノ ] カルボニル ] フェニル ] - 1 - ナフタレンカルボキサミド ;

10

20

30

40

50

- N - [ 4 - クロロ - 2 - [ ( 3 - ヒドロキシ - 1 - ピロリジニル ) カルボニル ] フェニル ] - 1 - ナフタレンカルボキサミド ;
- N - [ 4 - クロロ - 2 - [ [ 2 - ( 2 - メトキシフェニル ) - 1 - ピロリジニル ] カルボニル ] フェニル ] - 1 - ナフタレンカルボキサミド ;
- N - [ 4 - クロロ - 2 - [ [ ( 1 , 3 - ジオキソラン - 2 - イルメチル ) アミノ ] カルボニル ] フェニル ] - 1 - ナフタレンカルボキサミド ;
- N - [ 4 - クロロ - 2 - [ [ ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル ) アミノ ] カルボニル ] フェニル ] - 1 - ナフタレンカルボキサミド ;
- N - [ 4 - クロロ - 2 - [ [ [ 2 - ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル ) エチル ] アミノ ] カルボニル ] フェニル ] - 1 - ナフタレンカルボキサミド ;
- N - [ 4 - クロロ - 2 - [ [ ( 1 , 3 - ジオキソラン - 2 - イルメチル ) メチルアミノ ] カルボニル ] フェニル ] - 1 - ナフタレンカルボキサミド ;
- N - [ 4 - クロロ - 2 - [ [ 2 - ( 2 - ピリジニル ) - 1 - ピロリジニル ] カルボニル ] フェニル ] - 1 - ナフタレンカルボキサミド ;
- N - [ 4 - クロロ - 2 - [ [ 2 - ( 1 - ピペリジニルメチル ) - 1 - ピペリジニル ] カルボニル ] フェニル ] - 1 - ナフタレンカルボキサミド ;
- N - [ 2 - [ [ ( シクロヘキシルメチル ) アミノ ] カルボニル ] - 4 - メチルフェニル ] - 1 - ナフタレンカルボキサミド ;
- N - [ 2 - [ [ ( シクロブチルメチル ) アミノ ] カルボニル ] - 4 - メチルフェニル ] - 1 - ナフタレンカルボキサミド ;
- N - [ 2 - [ [ ( シクロヘキシルメチル ) アミノ ] カルボニル ] - 4 - フルオロフェニル ] - 1 - ナフタレンカルボキサミド ;
- N - [ 2 - [ [ ( シクロブチルメチル ) アミノ ] カルボニル ] - 4 - フルオロフェニル ] - 1 - ナフタレンカルボキサミド ;
- N - [ 2 - [ [ ( シクロヘキシルメチル ) アミノ ] カルボニル ] - 6 - メトキシフェニル ] - 1 - ナフタレンカルボキサミド ;
- N - [ 2 - クロロ - 6 - [ [ ( シクロヘキシルメチル ) アミノ ] カルボニル ] フェニル ] - 1 - ナフタレンカルボキサミド ;
- N - [ 2 - [ [ ( シクロヘキシルメチル ) アミノ ] カルボニル ] - 6 - メチルフェニル ] - 1 - ナフタレンカルボキサミド ;
- N - [ 5 - クロロ - 2 - [ [ ( シクロヘキシルメチル ) アミノ ] カルボニル ] フェニル ] - 1 - ナフタレンカルボキサミド ;
- N - [ 3 - クロロ - 2 - [ [ ( シクロヘキシルメチル ) アミノ ] カルボニル ] フェニル ] - 1 - ナフタレンカルボキサミド ;
- N - [ 3 - クロロ - 2 - [ [ ( シクロブチルメチル ) アミノ ] カルボニル ] フェニル ] - 1 - ナフタレンカルボキサミド ;
- N - [ 2 - [ [ ( シクロヘキシルメチル ) アミノ ] カルボニル ] - 3 - メチルフェニル ] - 1 - ナフタレンカルボキサミド ;
- N - [ 2 - [ [ ( シクロヘキシルメチル ) アミノ ] カルボニル ] - 4 , 5 - ジメトキシフェニル ] - 1 - ナフタレンカルボキサミド ;
- N - [ 2 - [ [ ( シクロヘキシルメチル ) アミノ ] カルボニル ] - 3 - メトキシフェニル ] - 1 - ナフタレンカルボキサミド ;
- N - [ 2 - [ [ ( シクロブチルメチル ) アミノ ] カルボニル ] - 3 - メトキシフェニル ] - 1 - ナフタレンカルボキサミド ;
- N - [ 2 - [ [ ( シクロヘキシルメチル ) アミノ ] カルボニル ] - 3 - ヒドロキシフェニル ] - 1 - ナフタレンカルボキサミド ;
- N - [ 2 - [ [ ( シクロブチルメチル ) アミノ ] カルボニル ] - 3 - ヒドロキシフェニル ] - 1 - ナフタレンカルボキサミド ;
- N - [ 4 - クロロ - 2 - [ [ ( シクロヘキシルメチル ) アミノ ] カルボニル ] フェニル ] - 8 - キノリンカルボキサミド ;

- N - [ 4 - クロロ - 2 - [ [ (シクロヘキシルメチル) アミノ ] カルボニル ] フェニル ] - 2 - キノリンカルボキサミド ;
- N - [ 4 - クロロ - 2 - [ [ (シクロヘキシルメチル) アミノ ] カルボニル ] フェニル ] - 2 - キノキサリンカルボキサミド ;
- N - [ 4 - クロロ - 2 - [ [ (シクロヘキシルメチル) アミノ ] カルボニル ] フェニル ] - 1 - ナフタレンカルボキサミド ;
- N - [ 4 - クロロ - 2 - [ [ (シクロヘキシルメチル) アミノ ] カルボニル ] フェニル ] - 3 - キノリンカルボキサミド ;
- N - [ 4 - クロロ - 2 - [ [ (シクロヘキシルメチル) アミノ ] カルボニル ] フェニル ] - 2 - ピラジンカルボキサミド ; 10
- N - [ 4 - クロロ - 2 - [ [ (シクロヘキシルメチル) アミノ ] カルボニル ] フェニル ] - 3 - ピリダジンカルボキサミド ;
- N - [ 4 - クロロ - 2 - [ [ (シクロヘキシルメチル) アミノ ] カルボニル ] フェニル ] - 2 - ナフタレンカルボキサミド ;
- N - [ 4 - クロロ - 2 - [ [ (シクロヘキシルメチル) アミノ ] カルボニル ] フェニル ] - 4 - ピリジンカルボキサミド ;
- N - [ 4 - クロロ - 2 - [ [ (シクロヘキシルメチル) アミノ ] カルボニル ] フェニル ] - 3 - ピリジンカルボキサミド ;
- 2 - (ベンゾイルアミノ) - 5 - クロロ - N - (シクロヘキシルメチル) - ベンズアミド ; 20
- N - [ 4 - クロロ - 2 - [ [ (シクロヘキシルメチル) アミノ ] カルボニル ] フェニル ] - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - 1 , 5 - ベンゾジオキセピン - 7 - カルボキサミド ;
- N - [ 4 - クロロ - 2 - [ [ (シクロヘキシルメチル) アミノ ] カルボニル ] フェニル ] - 2 , 3 - ジヒドロ - 7 - ベンゾフランカルボキサミド ;
- N - [ 4 - クロロ - 2 - [ [ (シクロヘキシルメチル) アミノ ] カルボニル ] フェニル ] - 1 - イソキノリンカルボキサミド ;
- N - [ 4 - クロロ - 2 - [ [ (シクロヘキシルメチル) アミノ ] カルボニル ] フェニル ] - 4 - キノリンカルボキサミド ;
- N - [ 4 - クロロ - 2 - [ [ (シクロヘキシルメチル) アミノ ] カルボニル ] フェニル ] - 4 - シンノリンカルボキサミド ; 30
- N - [ 4 - クロロ - 2 - [ [ (シクロヘキシルメチル) アミノ ] カルボニル ] フェニル ] - 2 - メトキシ - 1 - ナフタレンカルボキサミド ;
- N - [ 4 - クロロ - 2 - [ [ (シクロヘキシルメチル) アミノ ] カルボニル ] フェニル ] - 2 - ピリジンカルボキサミド ;
- N - [ 4 - クロロ - 2 - [ [ (シクロヘキシルメチル) アミノ ] カルボニル ] フェニル ] - 2 - フルオロ - 3 - (トリフルオロメチル) - ベンズアミド ;
- N - [ 4 - クロロ - 2 - [ [ (シクロヘキシルメチル) アミノ ] カルボニル ] フェニル ] - 2 , 3 - ジフルオロ - ベンズアミド ;
- 3 - クロロ - N - [ 4 - クロロ - 2 - [ [ (シクロヘキシルメチル) アミノ ] カルボニル ] フェニル ] - 2 - フルオロ - ベンズアミド ; 40
- N - [ 4 - クロロ - 2 - [ [ (シクロヘキシルメチル) アミノ ] カルボニル ] フェニル ] - 2 , 3 - ジメチル - ベンズアミド ;
- N - [ 4 - クロロ - 2 - [ [ (シクロヘキシルメチル) アミノ ] カルボニル ] フェニル ] - 3 - フルオロ - 2 - (トリフルオロメチル) - ベンズアミド ;
- N - [ 4 - クロロ - 2 - [ [ (シクロヘキシルメチル) アミノ ] カルボニル ] フェニル ] - 2 , 2 - ジフルオロ - 1 , 3 - ベンゾジオキソール - 4 - カルボキサミド ;
- N - [ 4 - クロロ - 2 - [ [ (シクロヘキシルメチル) アミノ ] カルボニル ] フェニル ] - 6 - フルオロ - 4 H - 1 , 3 - ベンゾジオキシン - 8 - カルボキサミド ;
- N - [ 4 - クロロ - 2 - [ [ (シクロヘキシルメチル) アミノ ] カルボニル ] フェニル ] - 2 - メチル - 3 - (トリフルオロメチル) - ベンズアミド ; 50

3 - クロロ - N - [ 4 - クロロ - 2 - [ [ (シクロヘキシルメチル) アミノ ] カルボニル ] フェニル ] - 2 - メチル - ベンズアミド ;  
 N - [ 4 - クロロ - 2 - [ [ (シクロヘキシルメチル) アミノ ] カルボニル ] フェニル ] - 2 , 3 - ジメトキシ - ベンズアミド ;  
 N - [ 4 - クロロ - 2 - [ [ (シクロヘキシルメチル) アミノ ] カルボニル ] フェニル ] - 3 - メトキシ - 2 - メチル - ベンズアミド ;  
 N - [ 4 - クロロ - 2 - [ [ (シクロヘキシルメチル) アミノ ] カルボニル ] フェニル ] - 5 - イソキノリンカルボキサミド ;  
 6 - クロロ - N - [ 4 - クロロ - 2 - [ [ (シクロヘキシルメチル) アミノ ] カルボニル ] フェニル ] - 2 - フルオロ - 3 - メチル - ベンズアミド ;  
 2 - クロロ - N - [ 4 - クロロ - 2 - [ [ (シクロヘキシルメチル) アミノ ] カルボニル ] フェニル ] - 3 - (トリフルオロメチル) - ベンズアミド ;  
 N - [ 4 - クロロ - 2 - [ [ (シクロヘキシルメチル) アミノ ] カルボニル ] フェニル ] - 5 - キノリンカルボキサミド ;  
 N - [ 2 - [ [ (シクロヘキシルメチル) アミノ ] カルボニル ] - 4 - メトキシフェニル ] - 1 - ナフタレンカルボキサミド ;  
 N - ( 3 - メトキシ - 2 - { [ ( 2 - ピペリジン - 1 - イルエチル ) アミノ ] カルボニル } フェニル ) - 1 - ナフトアミド ;  
 N - ( 2 - { [ ( 1 , 4 - ジオキサン - 2 - イルメチル ) アミノ ] カルボニル } - 3 - メトキシフェニル ) - 1 - ナフトアミド ;  
 N - ( 3 - メトキシ - 2 - { [ ( 2 - モルホリン - 4 - イルエチル ) アミノ ] カルボニル } フェニル ) - 1 - ナフトアミド ;  
 N - ( 3 - メトキシ - 2 - { [ ( 2 - ピロリジン - 1 - イルエチル ) アミノ ] カルボニル } フェニル ) - 1 - ナフトアミド ;  
 N - { 3 - メトキシ - 2 - [ ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イルアミノ ) カルボニル ] フェニル } - 1 - ナフトアミド ;  
 tert - ブチル 3 - ( { [ 2 - メトキシ - 6 - ( 1 - ナフトイルアミノ ) ベンゾイル ] アミノ } メチル ) モルホリン - 4 - カルボキシレート ;  
 N - { 2 - [ ( 1 - アザビシクロ [ 2 . 2 . 2 ] オクタ - 3 - イルアミノ ) カルボニル ] - 3 - メトキシフェニル } - 1 - ナフトアミド ;  
 N - ( 3 - メトキシ - 2 - { [ ( モルホリン - 3 - イルメチル ) アミノ ] カルボニル } フェニル ) - 1 - ナフトアミド ;  
 N - { 3 - メトキシ - 2 - [ ( モルホリン - 4 - イルアミノ ) カルボニル ] フェニル } - 1 - ナフトアミド ;  
 N - { 3 - メトキシ - 2 - [ ( ピペリジン - 1 - イルアミノ ) カルボニル ] フェニル } - 1 - ナフトアミド ;  
 N - ( 2 - { [ ( 2 - ヒドロキシエチル ) アミノ ] カルボニル } - 3 - メトキシフェニル ) - 1 - ナフトアミド ;  
 N - ( 2 - { [ ( 2 - ヒドロキシプロピル ) アミノ ] カルボニル } - 3 - メトキシフェニル ) - 1 - ナフトアミド ;  
 N - ( 2 - { [ ( 2 - ヒドロキシブチル ) アミノ ] カルボニル } - 3 - メトキシフェニル ) - 1 - ナフトアミド ;  
 から選択される化合物およびその医薬上許容しうる塩。

【請求項 10】

医薬としての使用のための請求項 1 ~ 9 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 11】

疼痛の治療のための医薬の製造における、請求項 1 ~ 9 のいずれか 1 項に記載の化合物の使用。

【請求項 12】

機能性胃腸障害の治療のための医薬の製造における、請求項 1 ~ 9 のいずれか 1 項に記

10

20

30

40

50

載の化合物の使用。

【請求項 13】

過敏性腸症候群の治療のための医薬の製造における、請求項 1 ~ 9 のいずれか 1 項に記載の化合物の使用。

【請求項 14】

不安症、癌、多発性硬化症、パーキンソン病、ハンチントン舞蹈病、アルツハイマー病、および心臓血管障害の治療のための医薬の製造における、請求項 1 ~ 9 のいずれか 1 項に記載の化合物の使用。

【請求項 15】

請求項 1 ~ 9 のいずれか 1 項に記載の化合物および医薬上許容しうる担体を含有する医薬組成物。 10

【請求項 16】

治療的有効量の請求項 1 ~ 9 のいずれか 1 項に記載の化合物を機能性胃腸障害の治療を必要とする温血動物に投与することを含む、温血動物における機能性胃腸障害の治療方法。

【請求項 17】

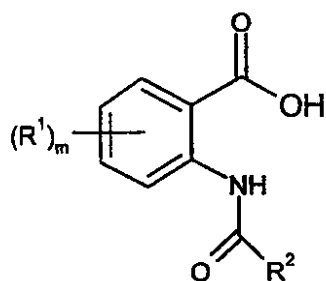
治療的有効量の請求項 1 ~ 9 のいずれか 1 項に記載の化合物を過敏性腸症候群の治療を必要とする温血動物に投与することを含む、温血動物における過敏性腸症候群の治療方法。

【請求項 18】

20

式 I I

【化 1 1】



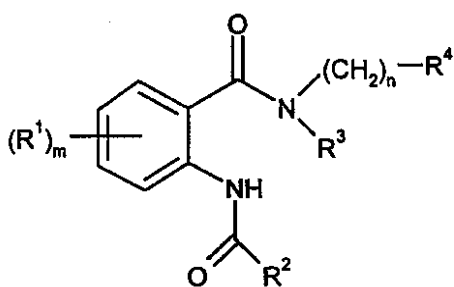
II

30

の化合物を  $R^3(CH_2)_nR^4NH$  の化合物と、塩基、例えば DIPEA、溶媒、例えば DMF、および場合によりカップリング試薬、例えば HATU の存在下で反応させる工程を含む、

式 I

【化 1 2】



I

40

の化合物を製造する方法であって、

式中、

m は 0、1 および 2 から選択され；

50



ンドは、 $CB_1$ および/または $CB_2$ 受容体と相互作用することによって、種々の動物モデルにおいて疼痛を軽減することがよく知られている。一般に、 $CB_1$ 受容体は、主に中枢神経系に所在するのに対して、 $CB_2$ 受容体は、主として末梢に所在し、主として免疫系から誘導される細胞および組織に限定される。

【0003】

$CB_1$ 受容体アゴニスト、例えば $^9$ -テトラヒドロカンナビノール( $^9$ -THC)およびアナダミドは、動物の抗侵害受容モデルにおいて有用であるが、それらは、望ましくないCNS副作用、例えば精神作用性の副作用、潜在的な濫用、薬物依存および耐性、等を生じる傾向がある。これらの望ましくない副作用は、CNSに所在する $CB_1$ 受容体が介在することが知られている。しかしながら、末梢部位でまたは限定されたCNS曝露により作用する $CB_1$ アゴニストは、全体として非常に改善された生体内プロファイルでヒトまたは動物の疼痛を処置できることを示唆する根拠がある。

10

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0004】

従って、新しい $CB_1$ 受容体リガンド、例えば疼痛の処置または他の関連症状または疾患の治療に有用であり、望ましくないCNS副作用が減少したまたは最小限化されるアゴニストが必要とされている。

【課題を解決するための手段】

【0005】

本発明は、疼痛および/または他の関連症状または疾患の治療に有用でありうる $CB_1$ 受容体リガンドを提供する。

20

【0006】

本明細書の中で特に明記しない限り、本明細書において使用される命名法は、一般にNomenclature of Organic Chemistry, Sections A, B, C, D, E, FおよびH, Pergamon Press, Oxford, 1979に記載された例および原則に従い、これは、化学構造の命名におけるその典型的な化学構造の名称および原則について本明細書に参照により組み込まれている。

【0007】

単独でまたは接頭辞として使用される用語「 $C_{m-n}$ 」または「 $C_{m-n}$ 基」は、 $m \sim n$ 個の炭素原子を有するいずれかの基のことである。

30

【0008】

単独でまたは接尾辞もしくは接頭辞として使用される用語「炭化水素」は、炭素原子が14個までの炭素および水素原子のみからなるいずれかの構造のことである。

【0009】

単独でまたは接尾辞もしくは接頭辞として使用される用語「炭化水素基」または「ヒドロカルビル」は、炭化水素から1つまたはそれ以上の水素を除去して得られるいずれかの構造のことである。

【0010】

単独でまたは接尾辞もしくは接頭辞として使用される用語「アルキル」は、1～約12個の炭素原子を含む飽和の一価の直鎖または分枝鎖炭化水素基のことである。アルキルの代表的な例は $C_{1-6}$ アルキル基、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、2-メチル-1-プロピル、2-メチル-2-プロピル、2-メチル-1-ブチル、3-メチル-1-ブチル、2-メチル-3-ブチル、2,2-ジメチル-1-プロピル、2-メチル-1-ペンチル、3-メチル-1-ペンチル、4-メチル-1-ペンチル、2-メチル-2-ペンチル、3-メチル-2-ペンチル、4-メチル-2-ペンチル、2,2-ジメチル-1-ブチル、3,3-ジメチル-1-ブチル、2-エチル-1-ブチル、ブチル、イソブチル、t-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチルおよびヘキシル、ならびにより長いアルキル基、例えばヘプチルおよびオクチルを含むがこれらに限定されない。アルキルは非置換でもまたは1もしくは2つの適当な置換基により置換されてもよい。

40

【0011】

50

単独でまたは接尾辞もしくは接頭辞として使用される用語「アルキレン」は、1～約12個の炭素原子を含む二価の直鎖または分枝鎖炭化水素基のことであり、これは2つの構造を一緒に結合する役割を果す。

【0012】

単独でまたは接尾辞もしくは接頭辞として使用される用語「アルケニル」は、少なくとも1つの炭素-炭素二重結合を有し、そして少なくとも2個から約12個までの炭素原子を含む一価の直鎖または分枝鎖炭化水素基のことである。アルケニルの二重結合は非共役でもまたは別の不飽和基に共役されてもよい。適当なアルケニル基は $C_{2-6}$ アルケニル基、例えばビニル、アリル、ブテニル、ペンテニル、ヘキセニル、ブタジエニル、ペンタジエニル、ヘキサジエニル、2-エチルヘキセニル、2-プロピル-2-ブテニル、4-(2-メチル-3-ブテン)ペンテニルを含むがこれらに限定されない。アルケニルは非置換でもまたは1もしくは2つの適当な置換基により置換されてもよい。

10

【0013】

単独でまたは接尾辞もしくは接頭辞として使用される用語「アルキニル」は、少なくとも1つの炭素-炭素三重結合を有し、少なくとも2個から約12個までの炭素原子を含む、一価の直鎖または分枝鎖炭化水素基のことである。アルキニル基の三重結合は非共役でもまたは別の不飽和基に共役されてもよい。適当なアルキニル基は $C_{2-6}$ アルキニル基、例えばエチニル、プロピニル、ブチニル、ペンチニル、ヘキシニル、メチルプロピニル、4-メチル-1-ブチニル、4-プロピル-2-ペンチニル、および4-ブチル-2-ヘキシニルを含むがこれらに限定されない。アルキニルは非置換でもまたは1もしくは2つの適当な置換基により置換されてもよい。

20

【0014】

単独でまたは接尾辞もしくは接頭辞として使用される用語「シクロアルキル」は、少なくとも3個から約12個までの炭素原子を含む、飽和の一価の環含有炭化水素基のことである。シクロアルキルの例は $C_{3-7}$ シクロアルキル基、例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、およびシクロヘプチル、ならびに飽和環式および二環式テルペンを含むがこれらに限定されない。シクロアルキルは非置換でもまたは1もしくは2つの適当な置換基により置換されてもよい。好ましくは、シクロアルキルは単環式環または二環式環である。

【0015】

単独でまたは接尾辞もしくは接頭辞として使用される用語「シクロアルケニル」は、少なくとも1つの炭素-炭素二重結合を有し、少なくとも3個から約12個までの炭素原子を含む、一価の環含有炭化水素基のことである。

30

【0016】

単独でまたは接尾辞もしくは接頭辞として使用される用語「シクロアルキニル」は、少なくとも1つの炭素-炭素三重結合を有し、約7個から約12個までの炭素原子を含む、一価の環含有炭化水素基のことである。

【0017】

単独でまたは接尾辞もしくは接頭辞として使用される用語「アリール」は、芳香族特性（例えば、 $4n+2$ 個の非局在化電子）を有する1つまたはそれ以上の多不飽和の炭素環を有し、5個から約14までの炭素原子を含む一価の炭化水素基のことである。

40

【0018】

単独でまたは接尾辞もしくは接頭辞として使用される用語「アリーレン」は、芳香族特性（例えば、 $4n+2$ 個の非局在化電子）を有する1つまたはそれ以上の多不飽和炭素環を有し、5個から約14個までの炭素原子を含む二価の炭化水素基のことであり、これは2つの構造を一緒に結合する役割を果す。

【0019】

単独でまたは接尾辞もしくは接頭辞として使用される用語「複素環」は、環構造の一部として、N、O、PおよびSから独立して選ばれる1つまたはそれ以上の多価ヘテロ原子を有し、環中に少なくとも3個から約20個までの原子を含む、環を含有する構造または

50



分子のことである。複素環は、飽和していてもよいし、または1つまたはそれ以上の二重結合を含む不飽和であってもよく、そして複素環は複数の環を含んでいてもよい。複素環が1個よりも多い環を含む場合、環は縮合していてもよいし、または縮合してなくてもよい。縮合環は、一般に少なくとも2つの環がその間で2個の原子を共有する環のことである。複素環は芳香族特性を有してもよいし、または芳香族特性を有してなくてもよい。

【0020】

単独でまたは接尾辞もしくは接頭辞として使用される用語「複素芳香族」は、環構造の部分としてN、O、PおよびSから独立して選ばれる1つまたはそれ以上の多価ヘテロ原子を有し、そして環中に少なくとも3個から約20個までの原子を含む、環を含有する構造または分子のことであり、環を含有する構造または分子は、芳香族特性（例えば、 $4n + 2$  個の非局在化電子）を有する。

10

【0021】

単独でまたは接尾辞もしくは接頭辞として使用される用語「複素環式基」、「複素環式部分」、「複素環式」または「ヘテロシクロ」は、そこから1つまたはそれ以上の水素を除去することによって複素環から誘導された基のことである。

【0022】

単独でまたは接尾辞もしくは接頭辞として使用される用語「ヘテロシクリル」は、そこから1つの水素を除去することによって複素環から誘導された一価の基のことである。

【0023】

単独でまたは接尾辞もしくは接頭辞として使用される用語「ヘテロシクリレン」は、複素環から2個の水素を除去することによって複素環から誘導された二価の基のことであり、これは2つの構造を一緒に結合する役割を果たす。

20

【0024】

接頭辞として使用される用語「6員」は、6個の環原子を含む環を有する基のことである。

接頭辞として使用される用語「5員」は、5個の環原子を含む環を有する基のことである。

【0025】

5員環ヘテロアリアルは、1、2または3個の環原子がN、OおよびSから独立して選ばれる、5個の環原子を有する環のヘテロアリアルである。

30

【0026】

典型的な5員環ヘテロアリアルは、チエニル、フリル、ピロリル、イミダゾリル、チアゾリル、オキサゾリル、ピラゾリル、イソチアゾリル、イソオキサゾリル、1,2,3-トリアゾリル、テトラゾリル、1,2,3-チアジアゾリル、1,2,3-オキサジアゾリル、1,2,4-トリアゾリル、1,2,4-チアジアゾリル、1,2,4-オキサジアゾリル、1,3,4-トリアゾリル、1,3,4-チアジアゾリルおよび1,3,4-オキサジアゾリルである。

【0027】

6員環ヘテロアリアルは、1、2または3個の環原子がN、OおよびSから独立して選ばれる、6個の環原子を有する環のヘテロアリアルである。

40

典型的な6員環ヘテロアリアルは、ピリジル、ピラジニル、ピリミジニル、トリアジニルおよびピリダジニルである。

単独でまたは接尾辞もしくは接頭辞として使用される用語「ヘテロアリアル」は、芳香族特性を有するヘテロシクリルのことである。

【0028】

単独でまたは接尾辞もしくは接頭辞として使用される用語「ヘテロシクロアルキル」は、炭素および水素原子および少なくとも1つのヘテロ原子、好ましくは、窒素、酸素および硫黄から選択される1~3個のヘテロ原子を含み、そして不飽和でない単環式または多環式環のことである。ヘテロシクロアルキル基の例はピロリジニル、ピロリジノ、ピペリジニル、ピペリジノ、ピペラジニル、ピペラジノ、モルホリニル、モルホリノ、チオモルホ

50

リニル、チオモルホリノ、およびピラニルを含む。ヘテロシクロアルキル基は非置換でもまたは1もしくは2つの適当な置換基により置換されてもよい。好ましくは、ヘテロシクロアルキル基は短環式または二環式環、より好ましくは単環式環であり、ここで上記環は3～6個の炭素原子および1～3個のヘテロ原子を含み、本明細書中でC<sub>3-6</sub>ヘテロシクロアルキルと称される。

#### 【0029】

複素環には、例えば単環式複素環、例えば：アジリジン、オキシラン、チイラン、アゼチジン、オキセタン、チエタン、ピロリジン、ピロリン、イミダゾリジン、ピラゾリジン、ピラゾリン、ジオキサラン、スルホラン2,3-ジヒドロフラン、2,5-ジヒドロフラン、テトラヒドロフラン、チオフアン、ピペリジン、1,2,3,6-テトラヒドロ-10  
ピリジン、ピペラジン、モルホリン、チオモルホリン、ピラン、チオピラン、2,3-ジヒドロピラン、テトラヒドロピラン、1,4-ジヒドロピリジン、1,4-ジオキサン、1,3-ジオキサン、ジオキサン、ホモピペリジン、2,3,4,7-テトラヒドロ-1H-アゼピン、ホモピペラジン、1,3-ジオキセパン、4,7-ジヒドロ-1,3-ジオキセピンおよびヘキサメチレンオキシドが含まれる。

#### 【0030】

さらに、複素環には、芳香族複素環、例えば、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、チオフエン、フラン、フラザン、ピロール、イミダゾール、チアゾール、オキサゾール、ピラゾール、イソチアゾール、イソオキサゾール、1,2,3-トリアゾール、20  
テトラゾール、1,2,3-チアジアゾール、1,2,3-オキサジアゾール、1,2,4-トリアゾール、1,2,4-チアジアゾール、1,2,4-オキサジアゾール、1,3,4-トリアゾール、1,3,4-チアジアゾールおよび1,3,4-オキサジアゾールが含まれる。

#### 【0031】

さらに、複素環には、多環式複素環、例えばインドール、インドリン、イソインドリン、キノリン、テトラヒドロキノリン、イソキノリン、テトラヒドロイソキノリン、1,4-ベンゾジオキサン、クマリン、ジヒドロクマリン、ベンゾフラン、2,3-ジヒドロベンゾフラン、イソベンゾフラン、クロメン、クロマン、イソクロマン、キサンテン、フェノキサチン、チアントレン、インドリジン、イソインドール、インダゾール、プリン、フタラジン、ナフチリジン、キノキサリン、キナゾリン、シンノリン、プテリジン、フェ30  
ナントリジン、ペリミジン、フェナントロリン、フェナジン、フェノチアジン、フェノキサジン、1,2-ベンゾイソオキサゾール、ベンゾチオフエン、ベンゾオキサゾール、ベンゾチアゾール、ベンゾイミダゾール、ベンゾトリアゾール、チオキサンチン、カルバゾール、カルボリン、アクリジン、ピロリジジンおよびキノリジジンが包含される。

#### 【0032】

上記の多環式複素環に加えて、複素環には、2つまたはそれ以上の環の間の環縮合に、両方の環に共通の1個より多い結合および両方の環に共通の2個より多い原子が含まれる多環式複素環が含まれる。このような架橋された複素環の例としては、キヌクリジン、ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタンおよび7-オキサビシクロ[2.2.1]ヘプタン40  
が含まれる。

#### 【0033】

ヘテロシクリルには、例えば単環式ヘテロシクリル、例えば：アジリジニル、オキシラニル、チイラニル、アゼチジニル、オキセタニル、チエタニル、ピロリジニル、ピロリニル、イミダゾリジニル、ピラゾリジニル、ピラゾリニル、ジオキサラニル、スルホラニル、2,3-ジヒドロフラニル、2,5-ジヒドロフラニル、テトラヒドロフラニル、チオフアニル、ピペリジニル、1,2,3,6-テトラヒドロ-ピリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ピラニル、チオピラニル、2,3-ジヒドロピラニル、テトラヒドロピラニル、1,4-ジヒドロピリジニル、1,4-ジオキサニル、1,3-ジオキサニル、ジオキサニル、ホモピペリジニル、2,3,4,7-テトラヒドロ-1H-アゼビニル、ホモピペラジニル、1,3-ジオキセパニル、4,7-ジヒドロ-1,50  
、

3 - ジオキセピニルおよびヘキサメチレンオキシジルが含まれる。

【0034】

さらに、ヘテロシクリルには芳香族ヘテロシクリルまたはヘテロアリアル、例えばピリジニル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、チエニル、フリル、フラザニル、ピロリル、イミダゾリル、チアゾリル、オキサゾリル、ピラゾリル、イソチアゾリル、イソオキサゾリル、1, 2, 3 - トリアゾリル、テトラゾリル、1, 2, 3 - チアジアゾリル、1, 2, 3 - オキサジアゾリル、1, 2, 4 - トリアゾリル、1, 2, 4 - チアジアゾリル、1, 2, 4 - オキサジアゾリル、1, 3, 4 - トリアゾリル、1, 3, 4 - チアジアゾリルおよび1, 3, 4 - オキサジアゾリルが含まれる。

【0035】

さらに、ヘテロシクリルには、多環式ヘテロシクリル（芳香族または非芳香族の両方を含む）、例えばインドリル、インドリニル、イソインドリニル、キノリニル、テトラヒドロキノリニル、イソキノリニル、テトラヒドロイソキノリニル、1, 4 - ベンゾジオキサニル、クマリニル、ジヒドロクマリニル、ベンゾフラニル、2, 3 - ジヒドロベンゾフラニル、イソベンゾフラニル、クロメニル、クロマニル、イソクロマニル、キサンテニル、フェノキサチエニル、チアントレニル、インドリジニル、イソインドリル、インダゾリル、プリニル、フタラジニル、ナフチリジニル、キノキサリニル、キナゾリニル、シンノリニル、プテリジニル、フェナントリジニル、ペリミジニル、フェナントロリニル、フェナジニル、フェノチアジニル、フェノキサジニル、1, 2 - ベンゾイソオキサゾリル、ベンゾチオフェニル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾトリアゾリル、チオキサンチニル、カルバゾリル、カルボリニル、アクリジニル、ピロリジジニルおよびキノリジジニルが包含される。

【0036】

上記の多環式ヘテロシクリルに加えて、ヘテロシクリルには、2つまたはそれ以上の環の間の環縮合に、両方の環に共通の1個より多い結合および両方の環に共通の2個より多い原子が含まれる多環式ヘテロシクリルが含まれる。このような架橋された複素環の例には、キヌクリジニル、ジアザピシクロ[2.2.1]ヘプチル；および7 - オキサピシクロ[2.2.1]ヘプチルが含まれる。

【0037】

単独でまたは接尾辞もしくは接頭辞として使用される用語「アルコキシ」は、一般式 - O - R の基のことであり、ここにおいて、R は炭化水素基から選ばれる。典型的なアルコキシには、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、t - ブトキシ、イソブトキシ、シクロプロピルメトキシ、アリルオキシおよびプロパルギルオキシが含まれる。

【0038】

用語「アミン」または「アミノ」は - NH<sub>2</sub> のことである。

ハロゲンには、フッ素、塩素、臭素およびヨウ素が含まれる。

基の接頭辞として使用される「ハロゲン化された」は、基の1つまたはそれ以上の水素が1つまたはそれ以上のハロゲンで置き換えられたことを意味する。

【0039】

「RT」、「r . t .」または「rt」は室温を意味する。

「DMF」はジメチルホルムアミドのことである。

「DIPEA」はN, N - ジイソプロピルエチルアミンのことである。

「HATU」は2 - (7 - アザ - 1H - ベンゾトリアゾール - 1 - イル) - 1, 1, 3, 3 - テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェートのことである。

【0040】

本発明の一実施形態は式 I

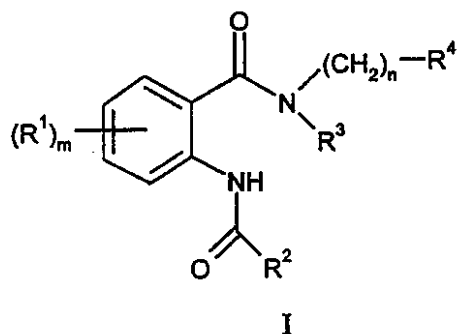
10

20

30

40

## 【化 1】



10

の化合物、その医薬上許容しうる塩、ジアステレオマー、エナンチオマー、またはそれらの混合物である。

式中：

m は 0、1 および 2 から選択され；

n は 0、1、2、3、4 および 5 から選択され；

R<sup>1</sup> はハロゲン、シアノ、アミノ、ニトロ、C<sub>1-6</sub>アルキルアミノ、ジC<sub>1-6</sub>アルキルアミノ、アセチルアミノ、ヒドロキシル、C<sub>1-6</sub>アルコキシ、C<sub>1-6</sub>アルキル、ハロゲン化C<sub>1-6</sub>アルコキシ、C<sub>1-6</sub>アルケニル、およびハロゲン化C<sub>1-6</sub>アルキルから独立して選択され；

20

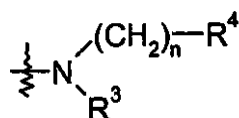
R<sup>2</sup> は C<sub>6-10</sub>アリールおよび C<sub>2-10</sub>ヘテロシクリルから選択され；ここで R<sup>2</sup> の定義に用いられる上記 C<sub>6-10</sub>アリールおよび C<sub>2-10</sub>ヘテロシクリルはハロゲン、ハロゲン化C<sub>1-6</sub>アルキル、C<sub>1-6</sub>アルキル、シアノ、ニトロ、C<sub>1-6</sub>アルコキシ、ハロゲン化C<sub>1-6</sub>アルコキシ、ヒドロキシ、ヒドロキシ-C<sub>1-6</sub>アルキル、アミノ、C<sub>1-6</sub>アルコキシ-C<sub>1-6</sub>アルキル、C<sub>1-6</sub>アルキルカルボニル、C<sub>1-6</sub>アルコキシカルボニル、C<sub>1-6</sub>アルキルアミノ、ジC<sub>1-6</sub>アルキル-アミノ、アミノ-C<sub>1-6</sub>アルキル、C<sub>3-6</sub>シクロアルキル、C<sub>2-6</sub>ヘテロアリール、ヘテロアリール-C<sub>1-6</sub>アルキル、C<sub>6-10</sub>アリール、および C<sub>6-10</sub>アリール-C<sub>1-6</sub>アルキルから選択される 1 またはそれ以上の基により場合により置換され；そして  
【0041】

R<sup>3</sup> は水素および C<sub>1-6</sub>アルキルから選択され；R<sup>4</sup> は C<sub>1-6</sub>アルキル、C<sub>3-7</sub>シクロアルキル、C<sub>4-7</sub>シクロアルケニル、C<sub>6-10</sub>アリール、C<sub>2-6</sub>ヘテロシクリル-アミノ、C<sub>2-6</sub>ヘテロシクリルオキシ-アミノおよび C<sub>2-6</sub>ヘテロシクリルから選択され；ここで R<sup>4</sup> の定義に用いられる上記 C<sub>1-6</sub>アルキル、C<sub>3-7</sub>シクロアルキル、C<sub>4-7</sub>シクロアルケニル、C<sub>6-10</sub>アリール、C<sub>2-6</sub>ヘテロシクリル-アミノ、C<sub>2-6</sub>ヘテロシクリルオキシ-アミノおよび C<sub>2-6</sub>ヘテロシクリルはハロゲン、ハロゲン化C<sub>1-6</sub>アルキル、C<sub>1-6</sub>アルキル、シアノ、ニトロ、C<sub>1-6</sub>アルコキシ、ハロゲン化C<sub>1-6</sub>アルコキシ、ヒドロキシ、ヒドロキシ-C<sub>1-6</sub>アルキル、アミノ、C<sub>1-6</sub>アルコキシ-C<sub>1-6</sub>アルキル、C<sub>1-6</sub>アルキルカルボニル、C<sub>1-6</sub>アルコキシカルボニル、C<sub>1-6</sub>アルキルアミノ、ジC<sub>1-6</sub>アルキル-アミノ、アミノ-C<sub>1-6</sub>アルキル、C<sub>3-6</sub>シクロアルキル、C<sub>2-6</sub>ヘテロアリール、ヘテロアリール-C<sub>1-6</sub>アルキル、C<sub>6-10</sub>アリール、および C<sub>6-10</sub>アリール-C<sub>1-6</sub>アルキルから選択される 1 またはそれ以上の基により場合により置換されるか；または

30

40

## 【化 2】



は C<sub>2-10</sub>ヘテロシクリルであり、これはハロゲン、ハロゲン置換C<sub>1-6</sub>アルキル、C<sub>1-6</sub>アルキル、シアノ、ニトロ、C<sub>1-6</sub>アルコキシ、ハロゲン化C<sub>1-6</sub>アルコキシ、ヒドロキシ、ヒドロキシ-C<sub>1-6</sub>アルキル、アミノ、C<sub>1-6</sub>アルコキシ-C<sub>1-6</sub>アルキル、C<sub>1-6</sub>アルキルカルボニル、C<sub>1-6</sub>アルコキシカルボニル、C<sub>1-6</sub>アルキルアミノ、ジC<sub>1-6</sub>アルキル-ア

50

ミノ、アミノ - C<sub>1-6</sub>アルキル、C<sub>3-6</sub>シクロアルキル、C<sub>2-6</sub>ヘテロアリール、ヘテロアリール - C<sub>1-6</sub>アルキル、C<sub>6-10</sub>アリール、および C<sub>6-10</sub>アリール - C<sub>1-6</sub>アルキルから選択される 1 またはそれ以上の基により場合により置換される。

【 0 0 4 2 】

別の実施形態において、本発明の化合物は式Ⅰの化合物であり、  
 式Ⅰで

m は 0、1 および 2 から選択され；

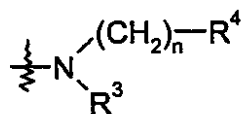
$n$  は 0、1、2、3 および 4 から選択され；

R<sup>1</sup>はハロゲン、シアノ、アミノ、ニトロ、アセチルアミノ、ヒドロキシル、C<sub>1-3</sub>アルコキシ、C<sub>1-3</sub>アルキル、ハロゲン化C<sub>1-3</sub>アルコキシ、およびハロゲン化C<sub>1-3</sub>アルキルから独立して選択され；

$R^2$ は $C_{6-10}$ アリールおよび $C_{2-10}$ ヘテロシクリルから選択され、ここで $R^2$ の定義に用いられる上記 $C_{6-10}$ アリールおよび $C_{2-10}$ ヘテロシクリルはハロゲン、ハロゲン化 $C_{1-3}$ アルキル、 $C_{1-3}$ アルキル、ニトロ、 $C_{1-3}$ アルコキシ、ハロゲン化 $C_{1-3}$ アルコキシ、ヒドロキシ、ヒドロキシ- $C_{1-3}$ アルキル、アミノ、 $C_{1-3}$ アルコキシ- $C_{1-3}$ アルキル、 $C_{2-5}$ ヘテロシクリル- $C_{1-3}$ アルキル、 $C_{1-6}$ アルコキシカルボニル、 $C_{1-3}$ アルキルアミノ、ジ $C_{1-3}$ アルキル-アミノ、およびアミノ- $C_{1-3}$ アルキルから選択される1またはそれ以上の基により場合により置換され；そして

R<sup>3</sup>は水素およびC<sub>1-6</sub>アルキルから選択され；R<sup>4</sup>はC<sub>1-6</sub>アルキル、C<sub>3-7</sub>シクロアルキル、C<sub>2-6</sub>ヘテロシクリル - アミノ、C<sub>2-6</sub>ヘテロシクリルオキシ - アミノ、およびC<sub>2-6</sub>ヘテロシクリルから選択され；ここでR<sup>4</sup>の定義に用いられる上記C<sub>1-6</sub>アルキル、C<sub>3-7</sub>シクロアルキル、C<sub>2-6</sub>ヘテロシクリル - アミノ、C<sub>2-6</sub>ヘテロシクリルオキシ - アミノ、およびC<sub>2-6</sub>ヘテロシクリルはハロゲン、ハロゲン化C<sub>1-3</sub>アルキル、C<sub>1-3</sub>アルキル、ニトロ、C<sub>1-3</sub>アルコキシ、ハロゲン化C<sub>1-3</sub>アルコキシ、ヒドロキシ、ヒドロキシ - C<sub>1-3</sub>アルキル、アミノ、C<sub>1-3</sub>アルコキシ - C<sub>1-3</sub>アルキル、C<sub>1-6</sub>アルコキシカルボニル、C<sub>1-3</sub>アルキルアミノ、ジC<sub>1-3</sub>アルキル - アミノ、およびアミノ - C<sub>1-3</sub>アルキルから選択される1またはそれ以上の基により場合により置換されるか；または

【化 3】



はアゼパニル、ピロリル、ピロリニル、ピロリジニル、イミダゾリル、イミダゾリジニル、ピラゾリル、ピラゾリニル、ピラゾリジニル、イソオキサゾリジニル、トリアゾリル、モルホリニル、ピペリジニル、チオモルホリニル、ピリダジニル、ピペラジニル、トリアジニルまたは 1, 4 - ジオキサ - 8 - アザスピロ [ 4 . 5 ] デカン - 8 - イルから選択され；ここで上記アゼパニル、ピロリル、ピロリニル、ピロリジニル、イミダゾリル、イミダゾリジニル、ピラゾリル、ピラゾリニル、ピラゾリジニル、イソオキサゾリジニル、トラゾリル、モルホリニル、ピペリジニル、チオモルホリニル、ピペラジニル、トリアジニルおよび 1, 4 - ジオキサ - 8 - アザスピロ [ 4 . 5 ] デカン - 8 - イルはハロゲン、ハロゲン化 C<sub>1-3</sub>アルキル、C<sub>1-3</sub>アルキル、ニトロ、C<sub>1-3</sub>アルコキシ、ハロゲン化 C<sub>1-3</sub>アルコキシ、ヒドロキシ、ヒドロキシ - C<sub>1-3</sub>アルキル、アミノ、C<sub>1-3</sub>アルコキシ - C<sub>1-3</sub>アルキル、C<sub>1-6</sub>アルコキシカルボニル、C<sub>1-3</sub>アルキルアミノ、ジ C<sub>1-3</sub>アルキル - アミノ、およびアミノ - C<sub>1-3</sub>アルキルから選択される 1 またはそれ以上の基により場合により置換される。

【 0 0 4 3 】

さらに別の実施形態において、本発明の化合物は式Ⅰの化合物であり、ここで

$m$  は 0 および 1 から選択され：

$n$  は 0、1、2、3 および 4 から選択され；

R<sup>1</sup>はハロゲン、アミノ、ニトロ、アセチルアミノ、ヒドロキシル、C<sub>1-3</sub>アルコキシ、

C<sub>1-3</sub>アルキル、ハロゲン化C<sub>1-3</sub>アルコキシ、およびハロゲン化C<sub>1-3</sub>アルキルから独立して選択され；

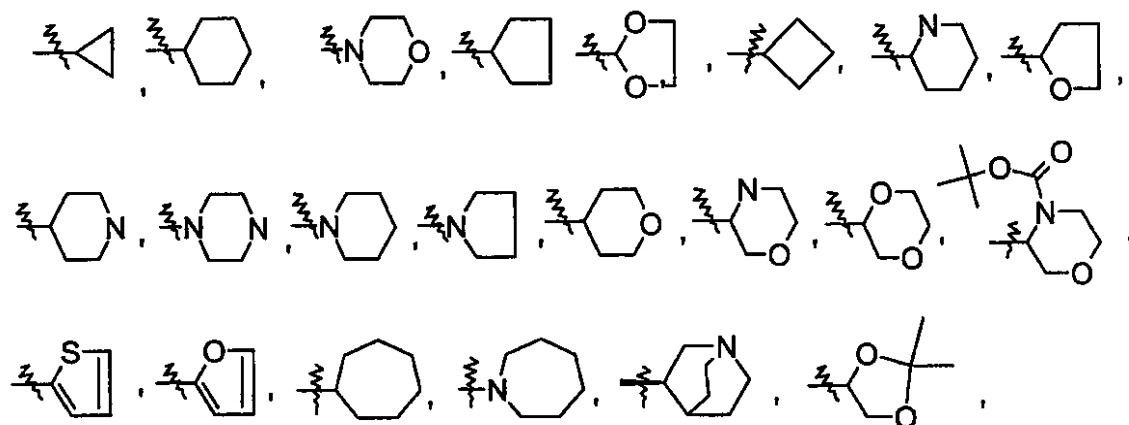
R<sup>2</sup>はフェニル、ナフチル、ピリジル、ピラジニル、プリミジニル、ピリダジニル、チエニル、フリル、ピロリル、イミダゾリル、チアゾリル、オキサゾリル、ピラゾリル、イソチアゾリル、イソオキサゾリル、1, 2, 3 - トリアゾリル、テトラゾリル、1, 2, 3 - チアジアゾリル、1, 2, 3 - オキサジアゾリル、1, 2, 4 - トリアゾリル、1, 2, 4 - チアジアゾリル、1, 2, 4 - オキサジアゾリル、1, 3, 4 - トリアゾリル、1, 3, 4 - チアジアゾリル、および1, 3, 4 - オキサジアゾリル、インドリル、インドリニル、キノリニル、テトラヒドロキノリニル、イソキノリニル、テトラヒドロイソキノリニル、1, 4 - ベンゾジオキサニル、クマリン、ジヒドロクマリニル、2, 3 - ジヒドロベンゾフラニル、1, 2 - ベンゾイソオキサゾリル、1, 3 - ベンゾジオキサソリル、2, 3 - ジヒドロ - 1, 4 - ベンゾジオキサニル、3, 4 - ジヒドロ - 2 H - 1, 5 - ベンゾジオキサセピニル、4 H - 1, 3 - ベンゾジオキサニル、ベンゾフラニル、ベンゾチオフェニル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾトリアゾリル、チオキサンチニル、カルバゾリル、カルボリニル、アクリジニル、ピロリジジニル、およびキノリジジニルから選択され、これはハロゲン、ヒドロキシ、メチル、メトキシ、アミノ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、メトキシメチル、1 H - 1, 2, 3 - トリアゾリルメチルおよび1 H - ピラゾリルメチルから選択される1またはそれ以上の基により場合により置換され；

R<sup>3</sup> は水素および C<sub>1-6</sub> アルキルから選択され；そして

【 0 0 4 4 】

 $\mathbb{R}^4$  は

【化 4】

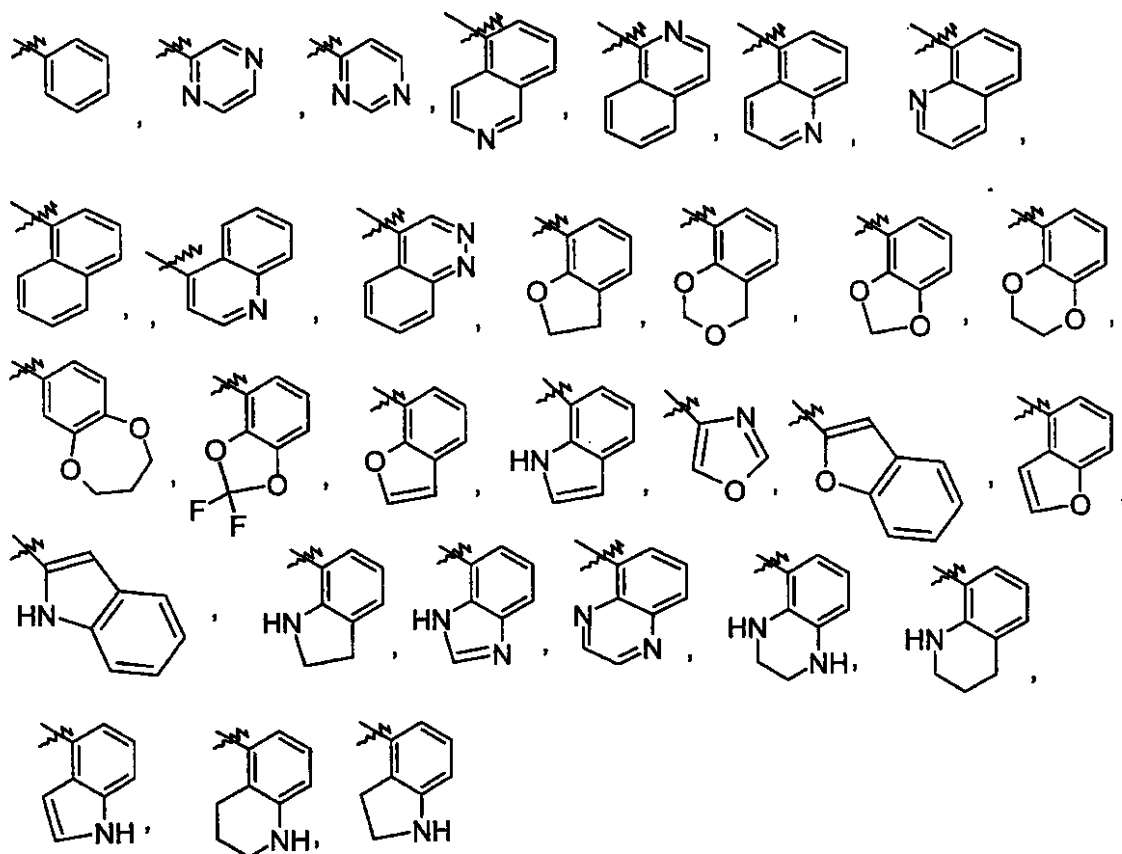


ピロリジン - 1 - アミノ、ピペリジン - 1 - アミノ、O - シクロヘキシルヒドロキシアミノ、O - シクロペンチルヒドロキシアミノ、O - シクロブチルヒドロキシアミノ、O - シクロプロピルヒドロキシアミノ、および C<sub>1-3</sub>アルキルから選択され、これらはハロゲン、アミノ、アミノメチル、2 - アミノエチル、ヒドロキシ、ヒドロキシルメチル、メチルおよびエチルから選択される 1 またはそれ以上の基により場合により置換される。

【 0 0 4 5 】

特に、 $R^2$ は

## 【化 5】



10

20

から選択され、これらはハロゲン、メチル、メトキシ、ヒドロキシル、メトキシメチル、1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾリルメチルおよび 1 H - 1 , 2 - ジアゾリルメチルから選択される 1 またはそれ以上の基で場合により置換される。

## 【0046】

さらに別の実施形態において、本発明の化合物は式 I の化合物およびその医薬上許容しうる塩であり、

30

ここで m は 1 であり；

n は 0、1、2、および 3 から選択され；

R<sup>1</sup> はハロゲン、アミノ、ニトロ、アセチルアミノ、ヒドロキシル、C<sub>1-3</sub> アルコキシ、C<sub>1-3</sub> アルキル、ハロゲン化 C<sub>1-3</sub> アルコキシ、およびハロゲン化 C<sub>1-3</sub> アルキルから独立して選択され；

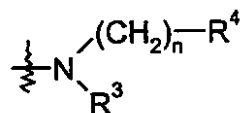
R<sup>2</sup> はフェニル、ナフチル、ピリジル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、チエニル、フリル、ピロリル、イミダゾリル、チアゾリル、オキサゾリル、ピラゾリル、イソチアゾリル、イソオキサゾリル、1, 2, 3 - トリアゾリル、テトラゾリル、1, 2, 3 - チアジアゾリル、1, 2, 3 - オキサジアゾリル、1, 2, 4 - トリアゾリル、1, 2, 4 - チアジアゾリル、1, 2, 4 - オキサジアゾリル、1, 3, 4 - トリアゾリル、1, 3, 4 - チアジアゾリル、および 1, 3, 4 - オキサジアゾリル、インドリル、インドリニル、キノリニル、テトラヒドロキノリニル、イソキノリニル、テトラヒドロイソキノリニル、1, 4 - ベンゾジオキサニル、クマリン、ジヒドロクマリニル、2, 3 - ジヒドロベンゾフラニル、1, 2 - ベンゾイソオキサゾリル、1, 3 - ベンゾジオキサニル、2, 3 - ジヒドロ - 1, 4 - ベンゾジオキシニル、3, 4 - ジヒドロ - 2 H - 1, 5 - ベンゾジオキセピニル、4 H - 1, 3 - ベンゾジオキシニル、ベンゾフラニル、ベンゾチオフェニル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾトリアゾリル、チオキサンチニル、カルバゾリル、カルボリニル、アクリジニル、ピロリジニル、およびキノリジニルから選択され、これはハロゲン、ヒドロキシ、メチル、メトキシ、アミノ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、メトキシメチル、1 H - 1 ,

40

50

2, 3 - トリアゾリルメチル、1 H - ピラゾリルメチルから選択される 1 またはそれ以上の基により場合により置換され；そして

【化 6】



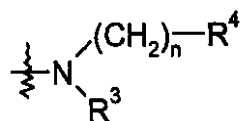
はアゼチジニル、アゼパニル、イソオキサゾリジニル、モルホリニル、ピペラジニル、ピペリジニル、ピロリジニル、および 1, 4 - ジオキサ - 8 - アザスピロ [ 4 . 5 ] デカン - 8 - イルから選択され、これらはハロゲン、シアノ、ニトロ、メチル、エチル、ヒドロキシ、ヒドロキシ - メチル、ヒドロキシ - エチル、アミノ - メチル、アミノ - エチル、メトキシ - メチル、メトキシ - フェニル、エトキシカルボニル、tert - ブトキシカルボニル、ジフェニル - メチル、モルホリニル - エタ - 2 - イル、ピペリジニル - メチルおよびピリジニルから選択される 1 またはそれ以上の基で場合により置換される。

10

【0047】

特に、

【化 7】

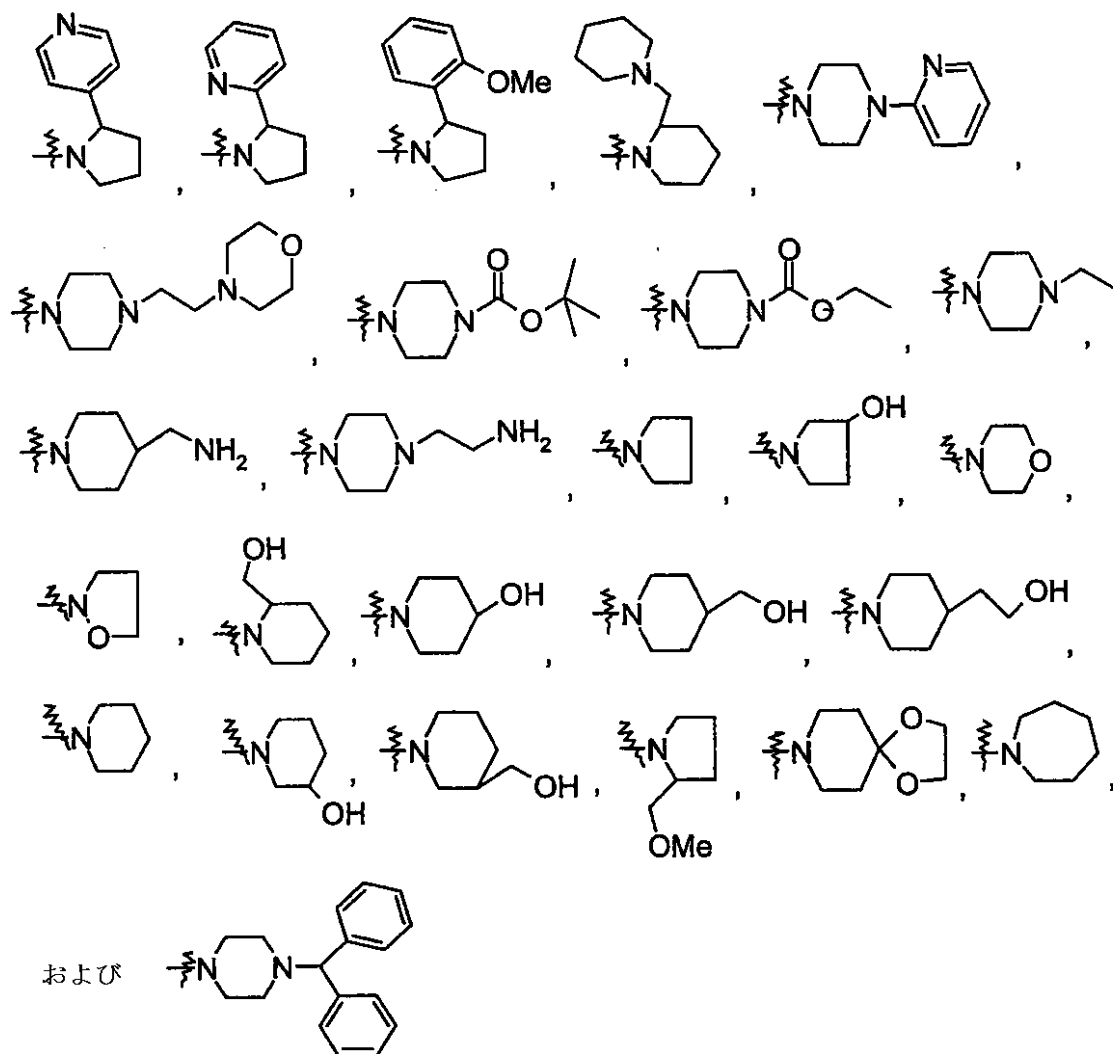


20

は



【化 8】



から選択される。

【 0 0 4 8 】

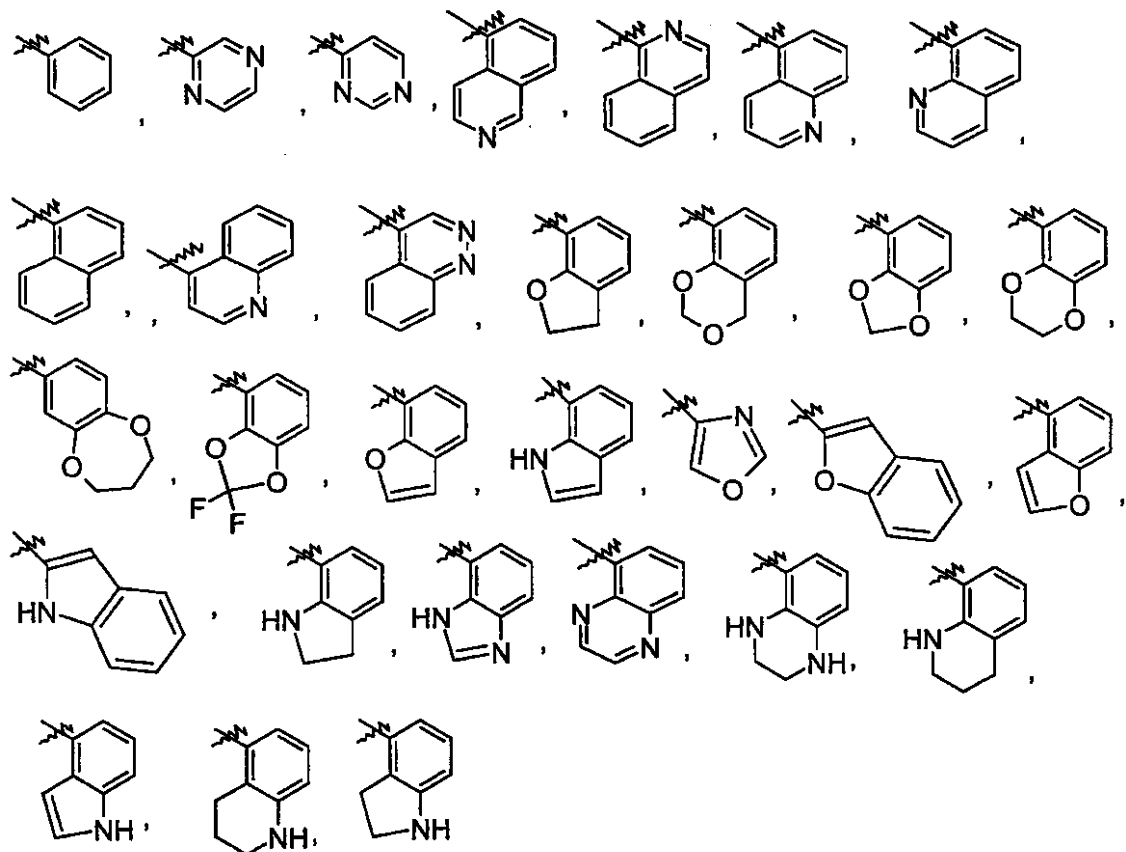
より特に、 $R^2$ は

10

20

30

## 【化 9】



10

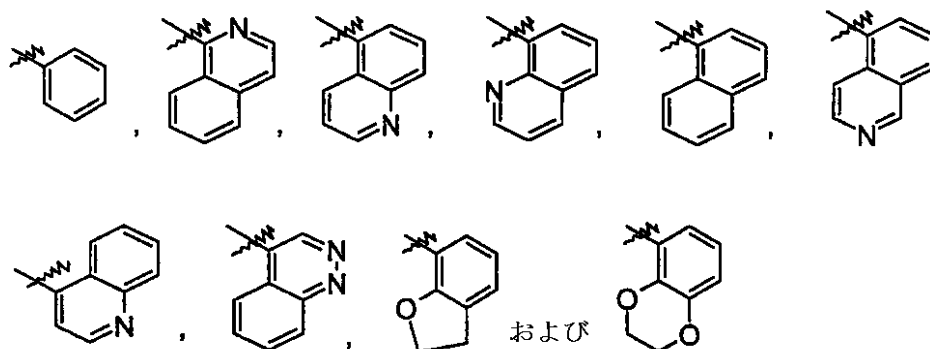
20

から選択され、これらはハロゲン、メチル、メトキシ、ヒドロキシル、メトキシメチル、1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾリルメチルおよび 1 H - ピラゾリルメチルから選択される 1 またはそれ以上の基で場合により置換される。

## 【0049】

より特定の実施形態において、 $R^2$ は

## 【化 10】



30

40

から選択され、これらはハロゲン、メチル、メトキシ、ヒドロキシル、メトキシメチル、1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾリルメチルおよび 1 H - ピラゾリルメチルから選択される 1 またはそれ以上の基で場合により置換される。

## 【0050】

本発明の化合物が 1 つまたはそれ以上のキラル中心を含む場合、本発明の化合物は、エナンチオマーまたはジアステレオマーの形態またはラセミ混合物で存在し、そしてそれらとして単離することができることが理解される。本発明は、式 I の化合物の、任意の可能なエナンチオマー、ジアステレオマー、ラセミ体またはそれらの混合物を含む。本発明の化合物の光学活性な形態は、例えばラセミ体のキラルクロマトグラフ分離によって、光学活性な出発物質からの合成によって、または後に記載する手順に基づく不斉合成によって

50

製造することができる。

【0051】

また、本発明の特定の化合物は、幾何異性体、例えばアルケンのEおよびZ異性体として存在しうることが理解される。本発明は、式Iの化合物の任意の幾何異性体を含む。さらに、本発明は、式Iの化合物の互変異性体を包含することが理解される。

【0052】

また、本発明の特定の化合物は、非溶媒和形態と同様に溶媒和形態、例えば水和形態で存在することができることが理解される。さらに、本発明は、式Iの化合物の全てのこのような溶媒和形態を包含することが理解される。

【0053】

また、式Iの化合物の塩は、本発明の範囲内である。一般に、本発明の化合物の医薬上許容しうる塩は、当分野でよく知られた標準的な方法を用いて、例えば十分に塩基性の化合物、例えばアルキルアミンを、生理学上許容しうるアニオンを提供するための適切な酸、例えばHClまたは酢酸と反応させることによって得ることができる。また、対応するアルカリ金属(例えばナトリウム、カリウムまたはリチウム)またはアルカリ土類金属(例えばカルシウム)の塩の製造は、水性媒体中で適切な酸性プロトンを持つ本発明の化合物、例えばカルボン酸またはフェノールを1当量のアルカリ金属またはアルカリ土類金属水酸化物またはアルコキシド(例えばエトキシドまたはメトキシド)、または適切に塩基性の有機アミン(例えばコリンまたはメグルミン)で処理し、その後の慣用の精製技術によって可能でありうる。

【0054】

一実施形態において、上記の式Iの化合物は、その医薬上許容しうる塩または溶媒和物、特に酸付加塩、例えば塩酸塩、臭化水素酸塩、リン酸塩、酢酸塩、フマル酸塩、マレイン酸塩、酒石酸、クエン酸塩、メタンスルホン酸塩またはp-トルエンスルホン酸塩に転化することができる。

【0055】

この度、本発明者らは、本発明の化合物が、医薬として、特にモジュレーターまたはリガンド、例えばCB<sub>1</sub>受容体のアゴニスト、部分アゴニスト、インバースアゴニストまたはアンタゴニストとして活性を有することを見出した。より詳しくは、本発明の化合物は、CB<sub>1</sub>受容体のアゴニストとして活性を示し、そして特に種々の疼痛状態、例えば慢性疼痛、神経因性疼痛、急性疼痛、癌性疼痛、関節リウマチによって生じる疼痛、片頭痛、内臓痛、等を軽減する治療に有用である。しかしながら、このリストは網羅的なものとして解釈すべきではない。さらに、本発明の化合物は、CB<sub>1</sub>受容体の機能不全があるかまたは関与する他の疾患状態に有用である。さらにまた、本発明の化合物は、癌、多発性硬化症、パーキンソン病、ハンチントン舞蹈病、アルツハイマー病、不安障害、胃腸障害および心臓血管障害を治療するために使用することができる。

【0056】

本発明の化合物は、特に自己免疫疾患、例えば関節炎のための、皮膚移植、臓器移植および同様の外科的な必要性のための、膠原病、種々のアレルギーのための、抗腫瘍剤および抗ウイルス剤として使用するための免疫調節物質として有用である。

【0057】

本発明の化合物は、カンナビノイド受容体の退行変性または機能不全があるかまたはその範例に関与する疾患状態に有用である。これには、診断技術および画像診断用途、例えば陽電子射出断層撮影法(PET)における本発明の化合物の同位元素的に標識化されたバージョンの使用が含まれる。

【0058】

本発明の化合物は、下痢、うつ病、不安およびストレス関連の障害、例えば外傷後ストレス障害、パニック障害、全般性不安障害、社会恐怖および強迫性障害、尿失禁、早漏、種々の精神病、咳、肺水腫、種々の胃腸の障害、例えば便秘、機能性胃腸障害、例えば過敏性腸症候群および機能性消化不良、パーキンソン病および他の運動障害、外傷性脳損傷

10

20

30

40

50

、卒中、心筋梗塞後の心保護、脊髄損傷およびアルコール、ニコチン、オピオイドおよび他の薬物乱用の治療を含む薬物中毒、および交感神経系の障害、例えば高血圧の治療に有用である。

【 0 0 5 9 】

本発明の化合物は、全身麻酔およびモニター麻酔治療中に使用するための鎮痛剤として有用である。異なる性質の薬剤の組み合わせは、麻酔状態(例えば健忘症、痛覚脱失、筋弛緩および鎮静作用)を維持するために必要な効果のバランスを保つためにしばしば使用される。吸入麻酔剤、催眠剤、不安緩解放剤、神経筋遮断薬およびオピオイドは、この組み合わせに含まれる。

【 0 0 6 0 】

本発明の別の形態は、一過性下部食道括約筋弛緩(TLESRs)の阻害のため、したがって胃食道逆流性疾患(GERD)の治療または予防のための、式Iの化合物の使用である。逆流の原因となる主要なメカニズムは低緊張性(hypotonic)下部食道括約筋によると考えられた。しかし、例えばHollowayおよびDent (1990) Gastroenterol. Clin. N. Amer. 19, pp. 517 - 535は、ほとんどの逆流エピソードが一過性下部食道括約筋弛緩(TLESRs)、すなわち嚥下により引き起こされない弛緩の間に生じることを示した。さらなる実施形態において、本発明による化合物は逆流の予防、吐き戻しの治療または予防、喘息の治療または予防、喉頭炎の治療または予防、肺病の治療または予防に、および成長障害の管理に有用である。

10

【 0 0 6 1 】

本発明のさらに別の形態は、一過性下部食道括約筋弛緩の阻害のための、GERDの治療または予防のための、逆流の予防のための、吐き戻しの治療または予防のための、喘息の治療または予防のための、喉頭炎の治療または予防のための、肺病の治療または予防のための、および成長障害の治療のための、医薬の製造のための、式Iの化合物の使用である。

20

【 0 0 6 2 】

本発明の別の形態は、機能性胃腸障害、例えば機能性消化不良(FD)の治療または予防のための医薬の製造のための、式Iの化合物の使用である。しかし、本発明の別の形態は、過敏性腸症候群(IBS)、例えば便秘型IBS、下痢型IBSまたは交代性排便型(alternating bowel movement predominant) IBSの治療または予防のための医薬の製造のための、式Iの化合物の使用である。例示的過敏性腸症候群(IBS)および機能性胃腸障害、例えば機能性消化不良は、Thompson WG, Longstreth GF, Drossman DA, Heaton KW, Irvine EJ, Mueller-Lissner SA. C. Functional Bowel Disorders and Functional Abdominal Pain. In: Drossman DA, Talley NJ, Thompson WG, Whitehead WE, Corazziari E, eds. Rome II: Functional Gastrointestinal Disorders: Diagnosis, Pathophysiology and Treatment. 2 ed. McLean, VA: Degnon Associates, Inc.; 2000:351 - 432 and Drossman DA, Corazziari E, Talley NJ, Thompson WG and Whitehead WE. Rome II: A multinational consensus document on Functional Gastrointestinal Disorders. Gut 45(Suppl. 2), 111 - 1181.9 - 1 - 1999に例示される。

30

【 0 0 6 3 】

また、上記議論された状態のいずれかを治療する医薬を製造するための上記式Iの化合物のいずれかの使用は、本発明の範囲内にある。

40

【 0 0 6 4 】

本発明のさらなる形態は、上記議論した状態のいずれかを患う被験者の治療方法であって、それによって、上記式Iの化合物の有効量をこのような治療を必要とする患者に投与する。

【 0 0 6 5 】

従って、本発明は、治療に使用するための上記定義された式Iの化合物またはその医薬上許容しうる塩または溶媒和物を提供する。

【 0 0 6 6 】

50

さらなる形態において、本発明は、治療に使用するための医薬の製造における上記定義された式Ⅰの化合物またはその医薬上許容しうる塩または溶媒和物の使用を提供する。

【0067】

本明細書の文脈において、反対の特定の指示がない限り、用語「治療」にはまた「予防」が含まれる。用語「治療の」および「治療上の」は、それに応じて解釈されるべきである。本発明の文脈における用語「治療」は、さらに、本発明の化合物の有効量を投与して既存の疾患状態、急性もしくは慢性、または再発状態のいずれかを緩和することを包含する。また、この定義には、再発状態を予防するための予防治療および慢性障害の継続治療が包含される。

【0068】

本発明の化合物は、治療、特にさまざまな疼痛状態の治療に有用であり、急性疼痛、慢性疼痛、神経因性疼痛、背痛、癌性疼痛および内臓痛が含まれるがこれらに限定されない。

10

【0069】

温血動物、例えばヒトの治療の使用において、本発明の化合物は、慣用の医薬組成物の形態で、経口、筋内、皮下、局所的、鼻腔内、腹膜内、胸腔内、静脈内、硬膜外、クモ膜下腔内、脳室内を含む任意の経路によって、および関節への注射によって投与することができる。

【0070】

本発明の一実施形態において、投与経路は、経口、静脈内または筋内であることができる。

20

【0071】

用量は、投与経路、疾患の重さ、患者の年齢および体重、ならびに特定の患者に最も適当な個別の処方計画および用量レベルを決定する場合に主治医によって通常考慮される他の因子に左右される。

【0072】

本発明の化合物から医薬組成物を製造する際、不活性な医薬上許容しうる担体は、固体および液体のいずれであってもよい。固体形態の製剤には、散剤、錠剤、分散性顆粒剤、カプセル剤、カシェ剤および坐剤が含まれる。

【0073】

固形担体は、1つまたはそれ以上の物質であってもよく、それらは、希釈剤、着香剤、可溶化剤、滑沢剤、懸濁化剤、結合剤または錠剤崩壊剤として作用することもでき、また、カプセル化材料であってもよい。

30

【0074】

散剤では、担体は、微粉碎された固体であり、それは微粉碎された本発明の化合物、すなわち活性成分との混合物中に存在する。錠剤では、活性成分を、必要な結合性を有する担体と共に適切な比率で混合し、所望の形状およびサイズで成形する。

【0075】

坐剤組成物を製造するには、低融点のロウ、例えば脂肪酸グリセリドとカカオ脂の混合物を最初に溶融し、活性成分を、例えば攪拌によってその中に分散させる。次いで溶融した均質な混合物を都合のよい大きさの型中へ注ぎ、そして冷却して凝固させる。

40

【0076】

適切な担体は、炭酸マグネシウム、ステアリン酸マグネシウム、タルク、ラクトース、糖、ペクチン、デキストリン、デンプン、トラガカント、メチルセルロース、ナトリウムカルボキシメチルセルロース、低融点のロウ、カカオ脂、等である。

【0077】

また、組成物なる用語は、カプセルを供給する担体としてカプセル化材料を用いた活性成分の製剤を含むものとし、その中で活性成分（他の担体と共にまたはなしで）は担体によって取り囲まれ、このようにしてこれと一体となっている。同様に、カシェ剤が含まれる。

50

## 【 0 0 7 8 】

錠剤、散剤、カシェ剤およびカプセル剤は、経口投与に適した固体剤形として使用することができる。

## 【 0 0 7 9 】

液体形態の組成物には、液剤、懸濁剤および乳剤が含まれる。例えば、活性化合物の滅菌水または水プロピレングリコール溶液は、非経口投与に適した液体製剤であることができる。また、液体組成物は、ポリエチレングリコール水溶液中の液剤中に処方することができる。

## 【 0 0 8 0 】

経口投与のための水性液剤は、水中に活性成分を溶解し、所望により、適切な着色剤、着色剤、安定剤および濃厚化剤を加えることによって製造することができる。経口使用のための水性懸濁剤は、微粉砕された活性成分を粘稠材料、例えば天然合成ゴム、樹脂、メチルセルロース、ナトリウムカルボキシメチルセルロースおよび医薬製剤の分野で知られている他の懸濁化剤と共に水中に分散させることによって製造することができる。

10

## 【 0 0 8 1 】

投与方式に応じて、医薬組成物は、本発明の化合物 0.05% ~ 99% w (質量パーセント)、より好ましくは 0.10 ~ 50% w を含むことが好ましく、全ての質量パーセントは、全組成物に基づく。

## 【 0 0 8 2 】

本発明を実施するための治療上有効量は、個々の患者の年齢、体重および反応を含む、公知の基準を用いて決定することができ、当業者によって治療されるかまたは予防される疾患の範囲内で判断される。

20

## 【 0 0 8 3 】

医薬を製造するための上記定義されたいずれかの式 I の化合物の使用は、本発明の範囲内にある。

## 【 0 0 8 4 】

また、疼痛の治療の医薬を製造するための式 I のいずれかの化合物の使用は、本発明の範囲内にある。

## 【 0 0 8 5 】

さらに、急性疼痛、慢性疼痛、神経因性疼痛、背痛、癌性疼痛および内臓痛が含まれるが、これらに限定されない種々の疼痛状態を治療する医薬を製造するための式 I のいずれかの化合物の使用が提供される。

30

## 【 0 0 8 6 】

本発明のさらなる形態は、上記状態のいずれかを患う被験者の治療方法であり、それによって上記式 I の化合物の有効量を、このような治療を必要とする患者に投与する。

## 【 0 0 8 7 】

さらに、式 I の化合物またはその医薬上許容しうる塩を医薬上許容しうる担体と会合して含む医薬組成物が提供される。

## 【 0 0 8 8 】

特に、治療のため、より詳しくは疼痛の治療のため、式 I の化合物またはその医薬上許容しうる塩を、医薬上許容しうる担体と会合して含む医薬組成物が提供される。

40

## 【 0 0 8 9 】

さらに、上記議論された状態のいずれかに使用するための式 I の化合物またはその医薬上許容しうる塩を医薬上許容しうる担体と一緒にして含む医薬組成物が提供される。

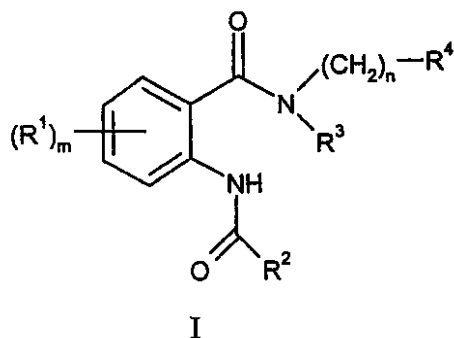
## 【 0 0 9 0 】

本発明の別の形態は、本発明の化合物の製造方法を提供する。

## 【 0 0 9 1 】

一実施形態において、本発明の方法は式 I

## 【化 1 1】

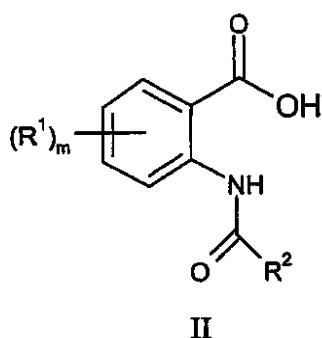


10

の化合物を製造する方法であり、

これは式 I I

## 【化 1 2】



20

の化合物を  $R^3 (CH_2)_n R^4 NH$  の化合物と、塩基、例えば DIPEA、溶媒、例えば DMF、および場合によりカップリング試薬、例えば HATU の存在下で反応させる工程を含む。

## 【0092】

式中：

$m$  は 0、1 および 2 から選択され；

30

$n$  は 0、1、2、3、4 および 5 から選択され；

$R^1$  はハロゲン、シアノ、アミノ、ニトロ、 $C_{1-6}$  アルキルアミノ、ジ  $C_{1-6}$  アルキルアミノ、アセチルアミノ、ヒドロキシル、 $C_{1-6}$  アルコキシ、 $C_{1-6}$  アルキル、ハロゲン化  $C_{1-6}$  アルコキシ、 $C_{1-6}$  アルケニル、およびハロゲン化  $C_{1-6}$  アルキルから独立して選択され；

$R^2$  は  $C_{6-10}$  アリールおよび  $C_{2-10}$  ヘテロシクリルから選択され；ここで  $R^2$  の定義に用いられる上記  $C_{6-10}$  アリールおよび  $C_{2-10}$  ヘテロシクリルはハロゲン、ハロゲン化  $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{1-6}$  アルキル、シアノ、ニトロ、 $C_{1-6}$  アルコキシ、ハロゲン化  $C_{1-6}$  アルコキシ、ヒドロキシ、ヒドロキシ -  $C_{1-6}$  アルキル、アミノ、 $C_{1-6}$  アルコキシ -  $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{1-6}$  アルキルカルボニル、 $C_{1-6}$  アルコキシカルボニル、 $C_{1-6}$  アルキルアミノ、ジ  $C_{1-6}$  アルキル - アミノ、アミノ -  $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{2-5}$  ヘテロシクリル -  $C_{1-3}$  アルキル、 $C_{3-6}$  シクロアルキル、 $C_{2-6}$  ヘテロアリール、ヘテロアリール -  $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{6-10}$  アリール、および  $C_{6-10}$  アリール -  $C_{1-6}$  アルキルから選択される 1 またはそれ以上の基により場合により置換され；そして

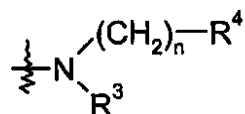
40

$R^3$  は水素および  $C_{1-6}$  アルキルから選択され； $R^4$  は  $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{3-7}$  シクロアルキル、 $C_{4-7}$  シクロアルケニル、 $C_{6-10}$  アリール、 $C_{2-6}$  ヘテロシクリル - アミノ、 $C_{2-6}$  ヘテロシクリルオキシ - アミノ、および  $C_{2-6}$  ヘテロシクリルから選択され；ここで  $R^4$  の定義に用いられる上記  $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{3-7}$  シクロアルキル、 $C_{4-7}$  シクロアルケニル、 $C_{6-10}$  アリール、 $C_{2-6}$  ヘテロシクリル - アミノ、 $C_{2-6}$  ヘテロシクリルオキシ - アミノ、および  $C_{2-6}$  ヘテロシクリルはハロゲン、ハロゲン化  $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{1-6}$  アルキル、シ

50

アノ、ニトロ、 $C_{1-6}$ アルコキシ、ハロゲン化 $C_{1-6}$ アルコキシ、ヒドロキシ、ヒドロキシ- $C_{1-6}$ アルキル、アミノ、 $C_{1-6}$ アルコキシ- $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{1-6}$ アルキルカルボニル、 $C_{1-6}$ アルコキシカルボニル、 $C_{1-6}$ アルキルアミノ、ジ $C_{1-6}$ アルキル-アミノ、アミノ- $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{3-6}$ シクロアルキル、 $C_{2-6}$ ヘテロアリール、ヘテロアリール- $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{6-10}$ アリール、および $C_{6-10}$ アリール- $C_{1-6}$ アルキルから選択される1またはそれ以上の基により場合により置換されるか；または

【化13】



10

は $C_{2-10}$ ヘテロシクリルから選択され、これはハロゲン、ハロゲン置換 $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{1-6}$ アルキル、シアノ、ニトロ、 $C_{1-6}$ アルコキシ、ハロゲン化 $C_{1-6}$ アルコキシ、ヒドロキシ、ヒドロキシ- $C_{1-6}$ アルキル、アミノ、 $C_{1-6}$ アルコキシ- $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{1-6}$ アルキルカルボニル、 $C_{1-6}$ アルコキシカルボニル、 $C_{1-6}$ アルキルアミノ、ジ $C_{1-6}$ アルキル-アミノ、アミノ- $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{3-6}$ シクロアルキル、 $C_{2-6}$ ヘテロアリール、ヘテロアリール- $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{6-10}$ アリール、および $C_{6-10}$ アリール- $C_{1-6}$ アルキルから選択される1またはそれ以上の基により場合により置換される。

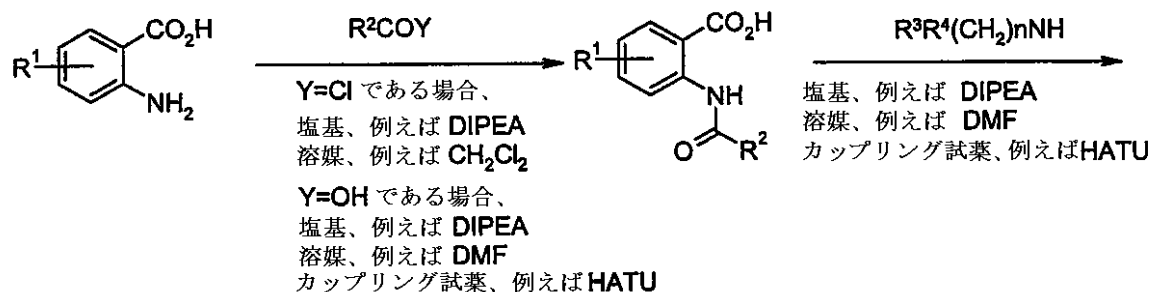
【0093】

本発明の化合物はスキーム1～3に示される合成経路に従って製造され得る。

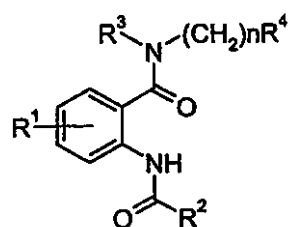
20

スキーム1. 化合物の合成に用いられる合成経路

【化14】



30



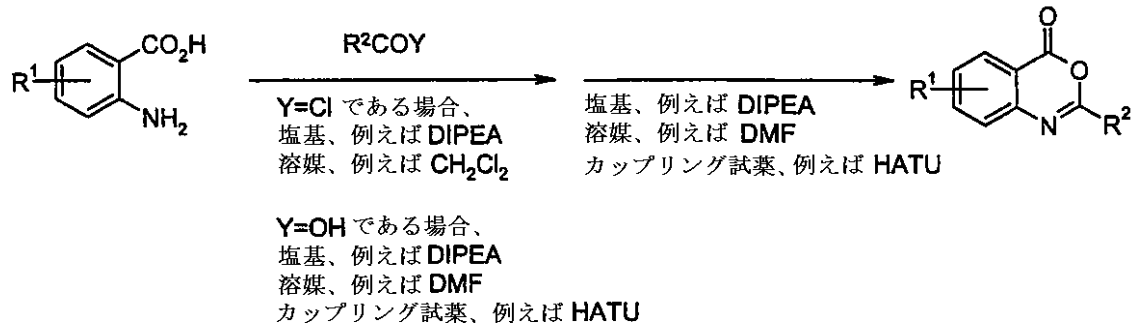
【0094】

スキーム2. 化合物の合成に用いられる合成経路

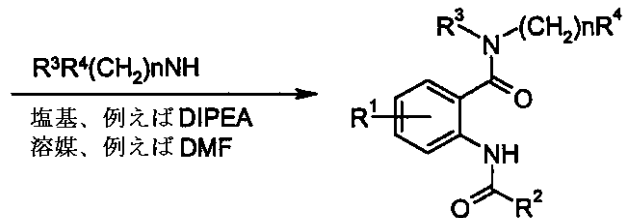
40



## 【化 1 5】



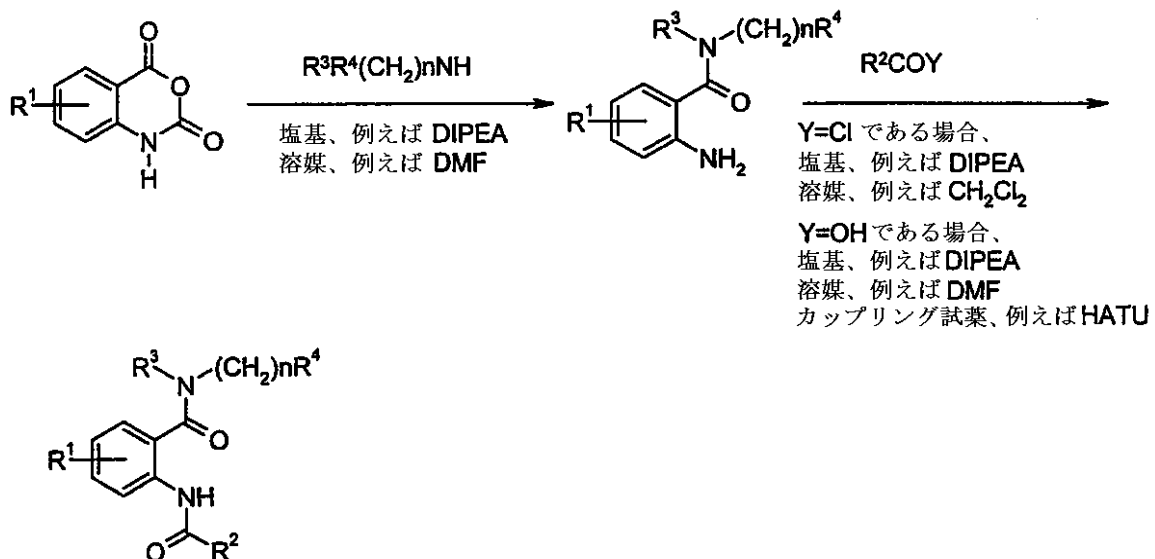
10



## 【 0 0 9 5】

スキーム 3. 化合物の合成に用いられる合成経路

## 【化 1 6】



20

30

## 【 0 0 9 6】

生物学的評価

hCB<sub>1</sub>およびhCB<sub>2</sub>受容体の結合

Receptor BiologyからのヒトCB<sub>1</sub>受容体(hCB<sub>1</sub>)またはBioSignalからのヒトCB<sub>2</sub>受容体(hCB<sub>2</sub>)の膜を37℃で解凍し、25-ゲージプラントエンド型ニードルに3回通過させ、カンナビノイド結合緩衝液(50 mM トリス, 2.5 mM EDTA, 5 mM MgCl<sub>2</sub>および0.5 mg/ml BSA 脂肪酸を含まない, pH 7.4)中で希釈し、そしてタンパク質の適量を含むアリコートに96穴プレート中に分配する。hCB<sub>1</sub>およびhCB<sub>2</sub>における本発明の化合物のIC<sub>50</sub>は、最終容積300 μl中、ウェル当たり20000~25000 dpm(0.17~0.21 nM)で<sup>3</sup>H-CP55,940を用いて行った10点用量応答曲線から評価した。それぞれ0.2 μMのHU210の不存在下および存在下で合計および非特異的結合を測定した。プレートをうず巻き攪拌し、そして室温で60分間インキューベートし、洗浄緩衝液(50 mM トリス, 5 mM MgCl<sub>2</sub>, 0.5 mg BSA pH 7.0)3 mLを用いてTomtecまたはPackardハーベスターを備えたUnifilter

50

s GF/B(0.1%ポリエチレンジオキサン中に予め浸した)に通して濾過した。フィルタを55で1時間乾燥させた。MS-20シンチレーション液65μl/ウェルを加えた後に放射活性(cpm)をTopCount(Packard)でカウントした。

#### 【0097】

hCB<sub>1</sub>およびhCB<sub>2</sub> GTP Sの結合

Receptor BiologyからのヒトCB<sub>1</sub>受容体(hCB<sub>1</sub>)またはヒトCB<sub>2</sub>受容体(BioSignal)の膜を37で解凍し、25-ゲージのプラントエンド型ニードルに3回通過させ、GTP S結合緩衝液(50 mM Hepes, 20 mM NaOH, 100 mM NaCl, 1 mM EDTA, 5 mM MgCl<sub>2</sub>, pH 7.4, 0.1% BSA)中に希釈した。本発明の化合物のEC<sub>50</sub>およびE<sub>max</sub>は、ウェル当たり適当な量の膜タンパクおよび100000~130000 dpmのGTP γ<sup>35</sup>S(0.11~0.14 nM)の入った300 μl中で行った10点用量応答曲線から評価した。刺激された結合の基底および最大を、それぞれ1 μM(hCB<sub>2</sub>)または10 μM(hCB<sub>1</sub>)のWin 55,212-2の不存在下および存在下で測定した。プレート中に分配する前に膜を56.25 μM(hCB<sub>2</sub>)または112.5 μM(hCB<sub>1</sub>) GDPで5分間プレインキューベートした(最終的に15 μM(hCB<sub>2</sub>)または30 μM(hCB<sub>1</sub>) GDP)。プレートをかき混ぜ、そして室温で60分間インキューベートし、洗浄緩衝液(50 mM トリス, 5 mM MgCl<sub>2</sub>, 50 mM NaCl, pH 7.0)3 mlを用いてTomtecまたはPackardハーベスターを備えたUnifilters GF/B(水中に予め浸した)上で濾過した。フィルタを55で1時間乾燥させた。MS-20シンチレーション液65 μl/ウェルを加えた後に放射活性(cpm)をTopCount(Packard)でカウントした。アンタゴニスト逆反応研究は、(a)アゴニスト用量応答曲線を一定の濃度のアンタゴニストの存在下で行うか、または(b)アンタゴニスト用量応答曲線を一定の濃度のアゴニストの存在下で行ったことを除いて同じ方法で行った。

#### 【0098】

上記アッセイに基づいて、特定の受容体に対する本発明の特定の化合物についての解離定数(K<sub>i</sub>)を以下の式を用いて測定した：

$$K_i = IC_{50} / (1 + [rad] / K_d),$$

ここで、IC<sub>50</sub>は、50%の置き換えが観察された本発明の化合物の濃度であり；

[rad]は、その時の標準または参照放射性リガンドの濃度であり；そして

K<sub>d</sub>は、特定の受容体に対する放射性リガンドの解離定数である。

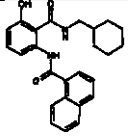
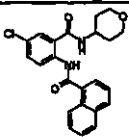
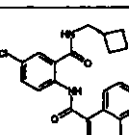
#### 【0099】

上記のアッセイを用いて、本発明のほとんどの化合物についてのヒトCB<sub>1</sub>受容体に対するK<sub>i</sub>は、7.3~5900 nMの範囲にあることが測定された。本発明のほとんどの化合物についてのヒトCB<sub>2</sub>受容体に対するK<sub>i</sub>は、約4.7~5300 nMの範囲にあることが測定された。本発明のほとんどの化合物についてのヒトCB<sub>1</sub>受容体に対するEC<sub>50</sub>は、約40~6500 nMの範囲にあることが測定された。本発明のほとんどの化合物についてのヒトCB<sub>1</sub>受容体に対するE<sub>max</sub>は、約17.7~110%の範囲にあることが測定された。

#### 【0100】

以下の表は、例示される化合物のいくつかについての特定の生物学的活性を示す。

【表 1】

化合物	構造	Ki (hCB1) (nM)	EC50 (hCB1) (nM)	E <sub>max</sub> (hCB1) (%)
実施例 49		179	968	109
実施例 30		71	304	109
実施例 17		7.3	41	95

10

## 【0101】

## 〔実施例〕

20

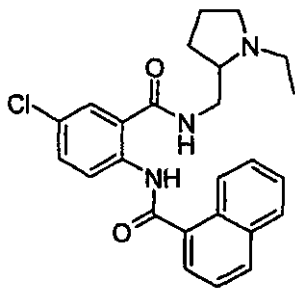
本発明は、さらに以下の実施例によってより詳細に説明される。この実施例では本発明の化合物が、製造され、精製され、分析されそして生物学的に試験される方法について記述されるが、これが本発明を制限するものとして解釈されないものとする。

## 【0102】

## 実施例 1

N-[4-クロロ-2-[[[(1-エチル-2-ピロリジニル)メチル]アミノ]カルボニル]フェニル]-1-ナフタレンカルボキサミド

## 【化17】



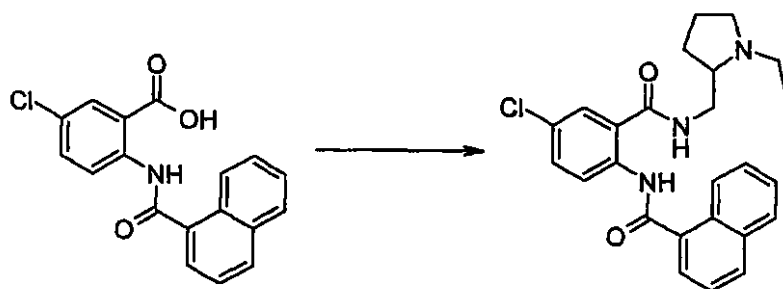
30

## 【0103】

工程 A. N-[4-クロロ-2-[[[(1-エチル-2-ピロリジニル)メチル]アミノ]カルボニル]フェニル]-1-ナフタレンカルボキサミド

40

## 【化18】



50

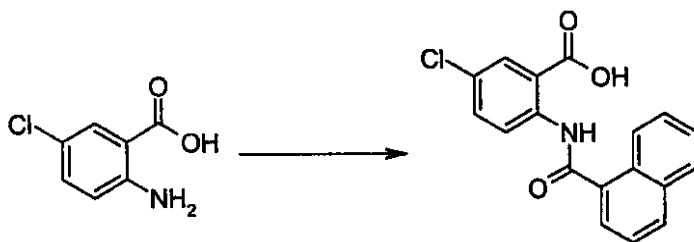
1 - エチル - 2 - ピロリジンメタンアミン (156.0 mg, 1.22 mmol) を室温で、5 - クロロ - 2 - [(1 - ナフタレニルカルボニル)アミノ] - 安息香酸 (200.0 mg, 0.61 mmol, その製造については工程 B を参照されたい) および HATU (257.0 mg, 0.68 mmol) の DMF (5 mL) 溶液に添加した。この反応混合物を一晩攪拌し、次いで真空濃縮した。残留物を 20 - 80%  $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$  を用いた逆相 HPLC により精製し、次いで凍結乾燥し、対応の TFA 塩として表題化合物を得た (76 mg, 23 %).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 1.31 (t,  $J=7.23$  Hz, 3 H), 1.86 (m, 1 H), 2.07 (m, 2 H), 2.19 (m, 1 H), 2.95 (m, 4 H), 3.20 (s, 1 H), 3.57 (m, 1 H), 3.81 (m, 1 H), 7.55 (m, 4 H), 7.83 (d,  $J=6.25$  Hz, 1 H), 7.87 (m, 2 H), 7.97 (d,  $J=8.20$  Hz, 1 H), 8.49 (s, 1 H), 8.92 (d,  $J=8.98$  Hz, 1 H), 9.54 (s, 1 H), 12.04 (s, 1 H). MS (ESI)  $(\text{M}+\text{H})^+$  436.1.

10

【0104】

工程 B. 5 - クロロ - 2 - [(1 - ナフタレニルカルボニル)アミノ] - 安息香酸

【化19】



20

$\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (mL) 中の 1 - ナフタレンカルボニルクロライド (97  $\mu\text{l}$ , 0.64 mmol) の溶液を、0 で  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3.5 mL) 中の 2 - アミノ 5 - クロロ安息香酸 (110 mg, 0.64 mmol) およびトリエチルアミン (90  $\mu\text{l}$ , 0.64 mmol) の混合物に添加した。次いで、この反応混合物を一晩、室温で攪拌した。溶媒の除去後、固体を  $\text{H}_2\text{O}$  で洗浄し、回収し、そして真空乾燥し、表題化合物を得た (200 mg, 95 %).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 7.59 (m, 2 H), 7.67 (m, 1 H), 7.75 (d,  $J=8.59$  Hz, 1 H), 7.81 (m, 1 H), 7.94 (d,  $J=8.20$  Hz, 1 H), 8.07 (d,  $J=8.20$  Hz, 1 H), 8.26 (d,  $J=2.15$  Hz, 1 H), 8.33 (d,  $J=7.23$  Hz, 1 H), 9.13 (d,  $J=8.79$  Hz, 1 H). MS (ESI)  $(\text{M}+\text{H})^+$  326.

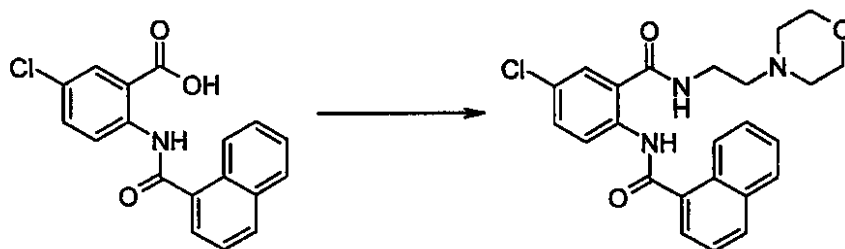
【0105】

30

実施例 2

N - [4 - クロロ - 2 - [[2 - (4 - モルホリニル)エチル]アミノ]カルボニル]フェニル] - 1 - ナフタレンカルボキサミド

【化20】



40

実施例 1 の工程 A の手順に従って、DMF (5 mL) 中の 5 - クロロ - 2 - [(1 - ナフタレニルカルボニル)アミノ] - 安息香酸 (200.0 mg, 0.61 mmol)、HATU (257.0 mg, 0.68 mmol) および 4 - モルホリンエタンアミン (160  $\mu\text{l}$ , 1.22 mmol) を用いた。生成物を、20 - 80%  $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$  を用いた逆相 HPLC により精製し、次いで凍結乾燥し、対応の TFA 塩として表題化合物を得た (58 mg, 17 %).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 3.24 (m, 2 H), 3.81 (m, 2 H), 3.93 (m, 8 H), 7.56 (m, 3 H), 7.68 (d,  $J=2.34$  Hz, 2 H), 7.85 (dd,  $J=7.13$ , 1.07 Hz, 1 H), 7.89 (d,  $J=1.76$  Hz, 2 H), 7.98 (d,  $J=8.20$  Hz, 1 H), 8.50 (s, 1 H), 8.87 (d,  $J=8.59$  Hz, 1 H), 11.68 (s, 1 H). MS (ESI)  $(\text{M}+\text{H})^+$  438.1.

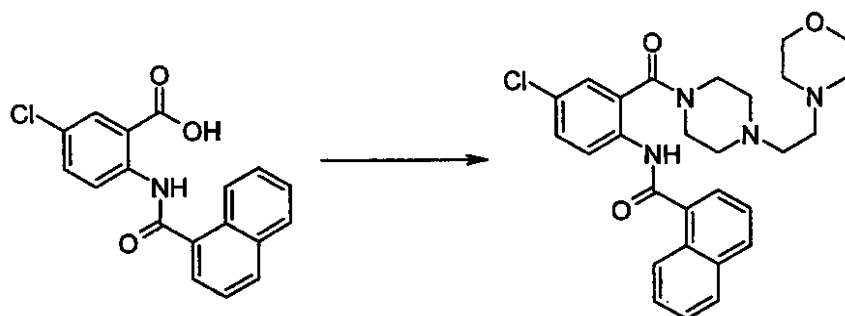
50

## 【 0 1 0 6 】

## 実施例 3

N - [4 - クロロ - 2 - [[4 - [2 - (4 - モルホリニル)エチル] - 1 - ピペラジニル]カルボニル]フェニル] - 1 - ナフタレンカルボキサミド

## 【 化 2 1 】



10

実施例 1 の工程 A の手順に従って、DMF (5 ml)中の5 - クロロ - 2 - [(1 - ナフタレニルカルボニル)アミノ] - 安息香酸(200.0 mg, 0.61 mmol)、HATU (257.0 mg, 0.68 mmol)および4 - [2 - (1 - ピペラジニル)エチル] - モルホリン (243 mg, 1.22 mmol)を用いた。生成物を20 - 80% CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>Oを用いた逆相HPLCにより精製し、次いで凍結乾燥し、対応のTFA塩として表題化合物を得た(67 mg, 18 %). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz、CDCl<sub>3</sub>) 2.32 (m, 8 H) 3.14 (m, 4 H), 3.29 (m, 2 H), 3.37 (m, 2 H), 3.89 (m, 4 H), 7.20 (d, J=2.15 Hz, 1 H), 7.38 (m, 1 H), 7.50 (m, 1 H), 7.56 (m, 2 H), 7.71 (d, J=7.03 Hz, 1 H), 7.79 (m, 1 H), 7.90 (m, 1 H), 7.98 (d, J=8.20 Hz, 1 H), 8.32 (s, 1 H), 8.88 (s, 1 H). MS (ESI) (M+H)<sup>+</sup> 507.1.

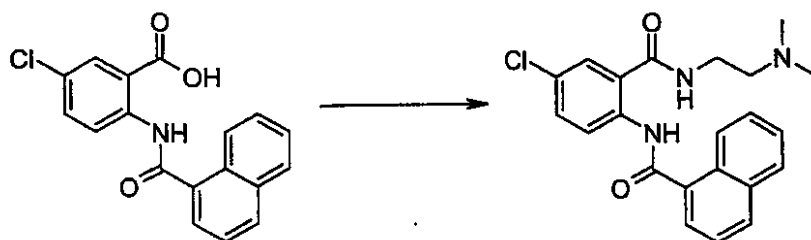
20

## 【 0 1 0 7 】

## 実施例 4

N - [4 - クロロ - 2 - [[[2 - (ジメチルアミノ)エチル]アミノ]カルボニル]フェニル] - 1 - ナフタレンカルボキサミド

## 【 化 2 2 】



30

実施例 1 の工程 A の手順に従って、DMF (5 ml)中の5 - クロロ - 2 - [(1 - ナフタレニルカルボニル)アミノ] - 安息香酸(200.0 mg, 0.61 mmol)、HATU (257.0 mg, 0.68 mmol)およびN,N - ジメチル - 1,2 - エタンジアミン(136 μl, 1.22 mmol)を用いた。生成物を20 - 80% CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>Oを用いた逆相HPLCにより精製し、次いで凍結乾燥し、対応のTFA塩として表題化合物を得た(48 mg, 15 %).

40

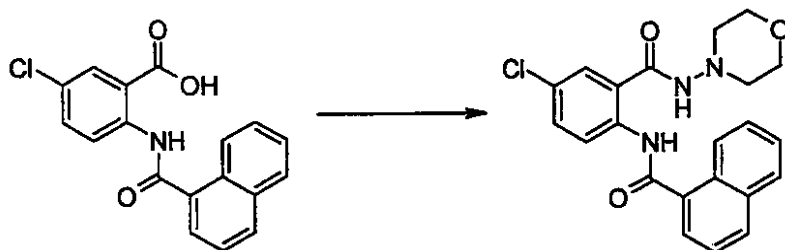
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO - D<sub>6</sub>) 2.75 (s, 6 H), 3.18 (m, 2 H), 3.51 (q, J=5.79 Hz, 2 H), 7.58 (m, 2 H), 7.67 (dd, J=8.79, 2.54 Hz, 1 H), 7.81 (dd, J=7.03, 1.17 Hz, 1 H), 7.85 (d, J=2.34 Hz, 1 H), 8.00 (m, 1 H), 8.09 (d, J=8.20 Hz, 1 H), 8.31 (m, 1 H), 8.50 (d, J=8.79 Hz, 1 H), 9.01 (m, 1 H), 9.28 (s, 1 H), 11.74 (s, 1 H). MS (ESI) (M+H)<sup>+</sup> 396.1.

## 【 0 1 0 8 】

## 実施例 5

N - [4 - クロロ - 2 - [(4 - モルホリニルアミノ)カルボニル]フェニル] - 1 - ナフタレンカルボキサミド

## 【化 2 3】



実施例 1 の工程 A の手順に従って、DMF (5 ml) 中の 5 - クロロ - 2 - [(1 - ナフタレニルカルボニル)アミノ] - 安息香酸 (200.0 mg, 0.61 mmol)、HATU (257.0 mg, 0.68 mmol) および 4 - アミノモルホリン (118  $\mu$ l, 1.22 mmol) を用いた。生成物を 20 - 80%  $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$  を用いた逆相 HPLC により精製し、次いで凍結乾燥し、対応の TFA 塩として表題化合物を得た (51 mg, 16 %).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ) 2.78 (m, 4 H), 3.57 (m, 4 H), 7.57 (m, 3 H), 7.70 (m, 1 H), 7.79 (dd,  $J=7.03, 1.17$  Hz, 1 H), 7.98 (m, 2 H), 8.08 (d,  $J=8.20$  Hz, 1 H), 8.30 (dd,  $J=6.25, 3.51$  Hz, 1 H), 8.36 (d,  $J=8.98$  Hz, 1 H), 9.79 (s, 1 H), 11.42 (s, 1 H). MS (ESI) ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$  410.0.

10

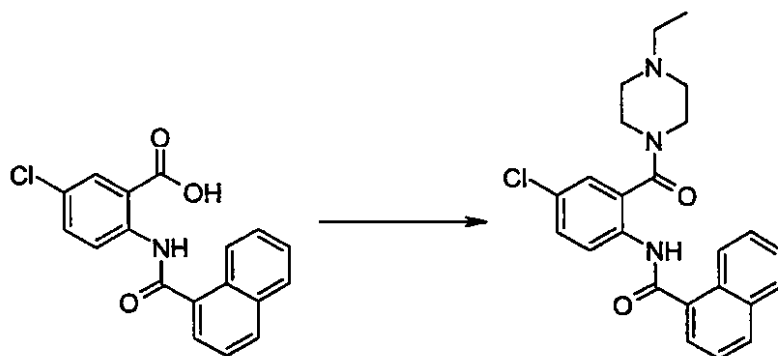
## 【 0 1 0 9 】

## 実施例 6

N - [4 - クロロ - 2 - [(4 - エチル - 1 - ピペラジニル)カルボニル]フェニル] - 1 - ナフタレンカルボキサミド

20

## 【化 2 4】



30

実施例 1 の工程 A の手順に従って、DMF (5 ml) 中の 5 - クロロ - 2 - [(1 - ナフタレニルカルボニル)アミノ] - 安息香酸 (200.0 mg, 0.61 mmol)、HATU (257.0 mg, 0.68 mmol) および 1 - エチルピペラジン (192  $\mu$ l, 1.22 mmol) を用いた。生成物を 20 - 80%  $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$  を用いた逆相 HPLC により精製し、次いで凍結乾燥し、対応の TFA 塩として表題化合物を得た (64 mg, 20 %).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ) 1.16 (m, 3 H), 3.08 (m, 2 H), 3.25 (s, 2 H), 3.52 (m, 2 H), 3.84 (m, 2 H), 4.47 (m, 2 H), 7.43 (d,  $J=8.40$  Hz, 1 H), 7.55 (m, 4 H), 7.58 (d,  $J=8.20$  Hz, 1 H), 7.67 (m, 1 H), 7.97 (m, 1 H), 8.04 (d,  $J=8.20$  Hz, 1 H), 8.23 (m, 1 H), 10.68 (s, 1 H). MS (ESI) ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$  422.1.

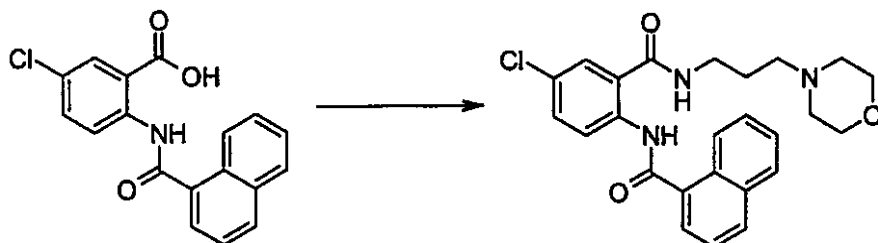
40

## 【 0 1 1 0 】

## 実施例 7

N - [4 - クロロ - 2 - [[[3 - (4 - モルホリニル)プロピル]アミノ]カルボニル]フェニル] - 1 - ナフタレンカルボキサミド

## 【化 2 5】



実施例 1 の工程 A の手順に従って、DMF(5 ml)中の5 - クロロ - 2 - [(1 - ナフタレニルカルボニル)アミノ] - 安息香酸 (200.0 mg, 0.61 mmol)、HATU (257.0 mg, 0.68 mmol)および4 - モルホリンプロパンアミン (178  $\mu$ l, 1.22 mmol)を用いた。生成物を20 - 80%  $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ を用いた逆相HPLCにより精製し、次いで凍結乾燥し、対応のTFA塩として表題化合物を得た (45 mg, 13 %).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ) 1.80 (m, 2 H), 2.91 (m, 2 H), 3.08 (m, 2 H), 3.23 (m, 4 H), 3.51 (m, 2 H), 3.82 (m, 2 H), 7.57 (m, 2 H), 7.64 (m, 1 H), 7.81 (dd,  $J=7.42, 1.56$  Hz, 2 H), 8.00 (m, 1 H), 8.09 (d,  $J=8.20$  Hz, 1 H), 8.31 (m, 1 H), 8.49 (d,  $J=8.79$  Hz, 1 H), 8.98 (s, 1 H), 9.68 (s, 1 H), 11.84 (s, 1 H). MS (ESI) ( $M+H$ ) $^+$  452.1.

10

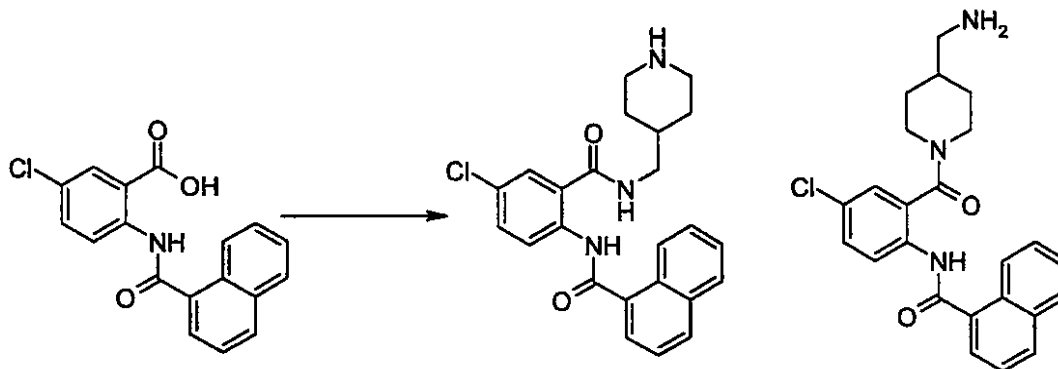
## 【 0 1 1 1 】

実施例 8 および 9

N - [4 - クロロ - 2 - [[4 - ピペリジニルメチル)アミノ]カルボニル]フェニル] - 1 - ナフタレンカルボキサミドおよびN - [2 - [[4 - (アミノメチル) - 1 - ピペリジニル]カルボニル] - 4 - クロロフェニル] - 1 - ナフタレンカルボキサミド

20

## 【化 2 6】



30

実施例 1 の工程 A の手順に従って、DMF(5 ml)中の5 - クロロ - 2 - [(1 - ナフタレニルカルボニル)アミノ] - 安息香酸 (200.0 mg, 0.61 mmol)、HATU (257.0 mg, 0.68 mmol)および4 - (アミノメチル)ピペリジン (139 mg, 1.22 mmol)を用いた。生成物を20 - 80%  $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ を用いた逆相HPLCにより精製し、次いで凍結乾燥し、以下の2つの化合物を得た:

a) 対応するTFA塩としてのN - [4 - クロロ - 2 - [[4 - (4-piperidinylmethyl)amino]carbonyl]phenyl] - 1 - ナフタレンカルボキサミド (25 mg, 8 %).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ) 1.24 (m, 2 H), 1.73 (m, 2 H), 2.74 (d,  $J=8.40$  Hz, 3 H), 3.18 (m, 2 H), 3.30 (m, 2 H), 3.61 (s, 1 H), 7.57 (m, 2 H), 7.65 (dd,  $J=8.88, 2.44$  Hz, 1 H), 7.78 (dd,  $J=7.03, 1.17$  Hz, 1 H), 7.83 (d,  $J=2.34$  Hz, 1 H), 8.00 (dd,  $J=6.05, 3.32$  Hz, 1 H), 8.09 (d,  $J=8.40$  Hz, 1 H), 8.29 (m, 1 H), 8.39 (s, 1 H), 8.56 (m, 1 H), 8.96 (s, 1 H), 11.87 (s, 1 H). MS (ESI) ( $M+H$ ) $^+$  422.1.

40

b) 対応するTFA塩としてのN - [2 - [[4 - (4-piperidinylmethyl)amino]carbonyl] - 4 - クロロフェニル] - 1 - ナフタレンカルボキサミド (32 mg, 10 %).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ) 1.25 (m, 4 H), 1.61 (s, 2 H), 1.74 (m, 3 H), 2.65 (m, 2 H), 4.39 (s, 2 H), 7.38 (d,  $J=2.54$  Hz, 1 H), 7.50 (m, 1 H), 7.54 (m, 3 H), 7.66 (m, 2 H), 7.96 (m, 1 H), 8.02 (m, 1 H), 8.23 (s, 1 H), 10.42 (s, 1 H). MS (ESI) ( $M+H$ ) $^+$

50

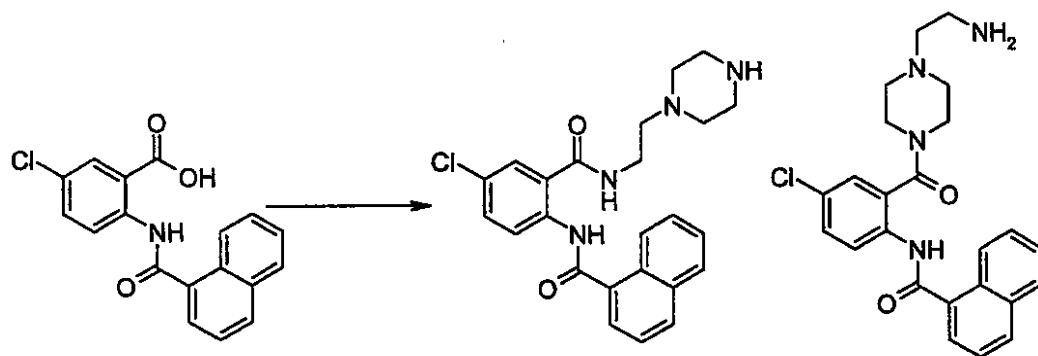
422.1.

【 0 1 1 2 】

実施例10および11

N - [2 - [[4 - (2 - アミノエチル) - 1 - ピペラジニル]カルボニル] - 4 - クロロフェニル] - 1 - ナフタレンカルボキサミドおよびN - [4 - クロロ - 2 - [[2 - (1 - ピペラジニル)エチル]アミノ]カルボニル]フェニル] - 1 - ナフタレンカルボキサミド

【 化 2 7 】



10

実施例1の工程Aの手順に従って、DMF(5 ml)中の5 - クロロ - 2 - [(1 - ナフタレニルカルボニル)アミノ] - 安息香酸(200.0 mg, 0.61 mmol)、HATU(257.0 mg, 0.68 mmol)および1 - (2 - アミノエチル)ピペラジン(160  $\mu$ l, 1.22 mmol)を用いた。生成物を20 - 80% C  $H_3$ CN/ $H_2$ Oを用いた逆相HPLCにより精製し、次いで凍結乾燥し、以下の2つの化合物を得た：

20

a) 対応するTFA塩としてのN - [2 - [[4 - (2 - アミノエチル) - 1 - ピペラジニル]カルボニル] - 4 - クロロフェニル] - 1 - ナフタレンカルボキサミド (19 mg, 6 %)。 $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO -  $D_6$ ) 2.45 (m, 2 H), 3.11 (m, 6 H), 3.22 (s, 2 H), 3.63 (m, 2 H), 4.99 (s, 2 H), 7.41 (d, J=8.20 Hz, 1 H), 7.55 (m, 3 H), 7.66 (dd, J=7.03, 0.98 Hz, 1 H), 7.97 (m, 3 H), 8.04 (d, J=8.01 Hz, 1 H), 8.23 (dd, J=6.25, 3.32 Hz, 1 H), 10.64 (s, 1 H). MS (ESI) ( $M+H$ ) $^+$  437.1.

b) 対応するTFA塩としてのN - [4 - クロロ - 2 - [[2 - (1 - ピペラジニル)エチル]アミノ]カルボニル]フェニル] - 1 - ナフタレンカルボキサミド (33 mg, 10 %)。 $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO -  $D_6$ ) 2.44 (m, 2 H), 3.22 (m, 8 H), 3.45 (m, 2 H), 4.86 (s, 1 H), 7.57 (m, 3 H), 7.82 (m, 2 H), 7.99 (m, 1 H), 8.08 (d, J=7.81 Hz, 1 H), 8.31 (s, 1 H), 8.54 (s, 1 H), 8.99 (m, 2 H), 11.81 (s, 1 H). MS (ESI) ( $M+H$ ) $^+$  437.1.

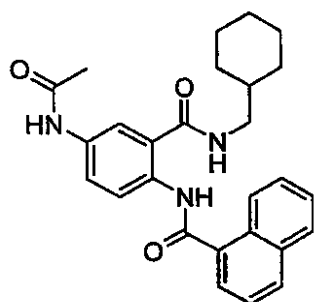
30

【 0 1 1 3 】

実施例12

N - [4 - (アセチルアミノ) - 2 - [[(シクロヘキシルメチル)アミノ]カルボニル]フェニル] - 1 - ナフタレンカルボキサミド

【 化 2 8 】



40

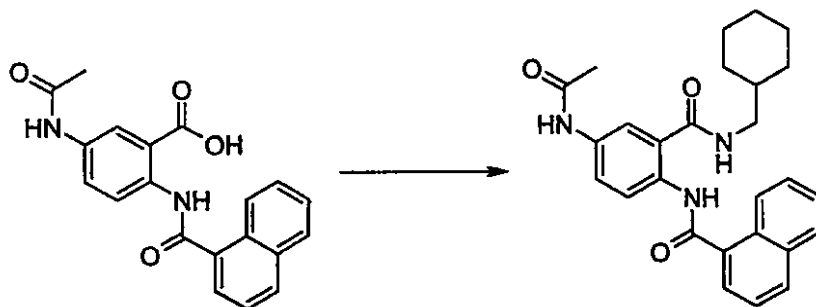
【 0 1 1 4 】

工程A. N - [4 - (アセチルアミノ) - 2 - [[(シクロヘキシルメチル)アミノ]カルボニル]フェニル] - 1 - ナフタレンカルボキサミド

50



## 【化 2 9】



10

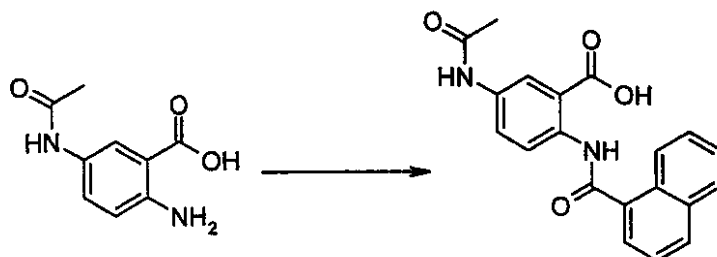
実施例 1 の工程 A の手順に従って、DMF(5 ml)中の 5 - (アセチルアミノ) - 2 - [(1 - ナフタレニルカルボニル)アミノ] - 安息香酸 (1.55 mmol, その製造については工程 B を参照されたい)、HATU (707.0 mg, 1.86 mmol) およびシクロヘキシルメチルアミン (483  $\mu$ l, 3.1 mmol) を用いた。生成物を 20 - 80%  $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$  を用いた逆相 HPLC により精製し、次いで凍結乾燥し、表題化合物を得た (36 mg, 5 %).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ) 0.83 (s, 2 H), 1.07 (s, 2 H), 1.44 (m, 1 H), 1.60 (m, 5 H), 2.02 (s, 3 H), 2.98 (m, 1 H), 7.56 (m, 3 H), 7.72 (m, 2 H), 7.83 (d,  $J=2.34$  Hz, 1 H), 7.98 (m, 1 H), 8.06 (d,  $J=8.40$  Hz, 1 H), 8.29 (m, 1 H), 8.35 (d,  $J=8.79$  Hz, 1 H), 8.67 (t,  $J=5.76$  Hz, 1 H), 10.05 (s, 1 H), 11.25 (s, 1 H). MS (ESI)  $(\text{M}+\text{H})^+$  444.0.

20

## 【 0 1 1 5】

工程 B . 5 - (アセチルアミノ) - 2 - [(1 - ナフタレニルカルボニル)アミノ] - 安息香酸

## 【化 3 0】



30

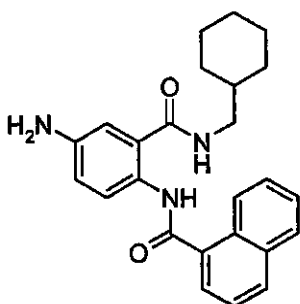
実施例 1 の工程 B の手順に従って、ジクロロメタン (10 mL) 中の 5 - (アセチルアミノ) - 2 - アミノ - 安息香酸 (300 mg, 1.55 mmol)、1 - ナフトイルクロライド (310  $\mu$ l, 1.55 mmol) およびトリエチルアミン (216  $\mu$ l, 1.55 mmol) を用いた。この粗製 5 - (アセチルアミノ) - 2 - [(1 - ナフタレニルカルボニル)アミノ] - 安息香酸を工程 A に直接用いた。

## 【 0 1 1 6】

## 実施例 13

N - [4 - アミノ - 2 - [(シクロヘキシルメチル)アミノ]カルボニル]フェニル] - 1 - ナフタレンカルボキサミド

## 【化 3 1】

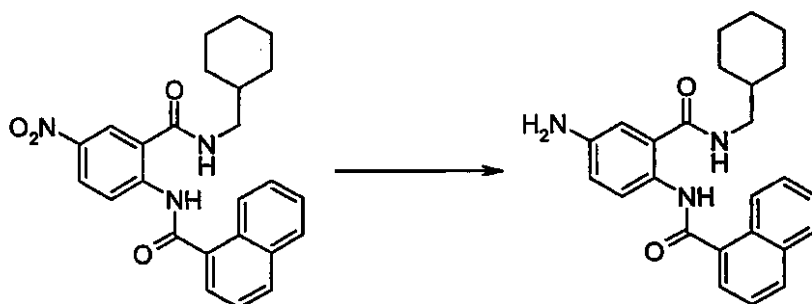


40

## 【 0 1 1 7】

工程 A . N - [4 - アミノ - 2 - [(シクロヘキシルメチル)アミノ]カルボニル]フェニル] - 1 50

- ナフタレンカルボキサミド  
【化 3 2】



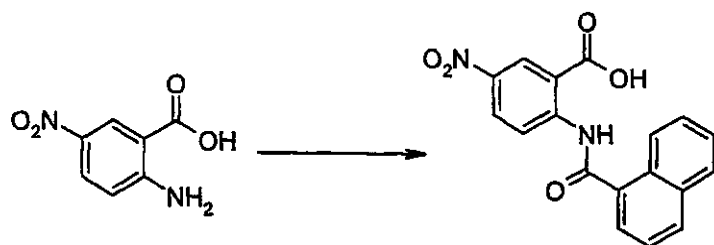
10

パラジウム・炭素 (50 mg, 10% グレード) を、酢酸エチル (30 ml) 中の工程 C からの N - [ 2 - [[(シクロヘキシルメチル)アミノ]カルボニル] - 4 - ニトロフェニル] - 1 - ナフタレンカルボキサミドの溶液に添加した。この懸濁液を Parr 装置におき、そして水素雰囲気下 (40 psi) で 3 時間振盪した。次いで、この懸濁液を通常大気にし、そして Celite により濾過した。この濾液を真空濃縮した。生成物を 20 - 80% CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O を用いた逆相 HPLC により精製し、次いで凍結乾燥し、表題化合物を得た (36 mg, 1.3 %). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO - D<sub>6</sub>) 0.81 (m, 2 H), 1.08 (m, 4 H), 1.42 (m, 1 H), 1.58 (m, 4 H), 2.96 (t, J=6.3 5 Hz, 2 H), 4.59 (s, 2 H), 7.03 (s, 1 H), 7.15 (s, 1 H), 7.54 (m, 3 H), 7.71 (dd, J=7.03, 0.98 Hz, 1 H), 7.96 (m, 1 H), 8.03 (d, J=8.40 Hz, 1 H), 8.25 (m, 2 H), 8.62 (s, 1 H), 11.19 (s, 1 H). MS (ESI) (M+H)<sup>+</sup> 402.2.

20

【 0 1 1 8 】

工程 B. 2 - [(1 - ナフタレニルカルボニル)アミノ] - 5 - ニトロ - 安息香酸  
【化 3 3】

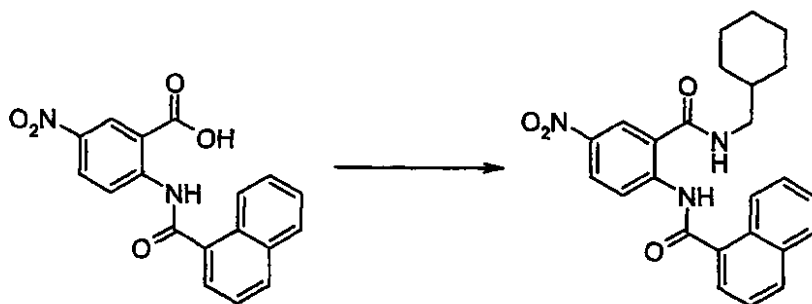


30

実施例 1 の工程 B の手順に従って、ジクロロメタン (10 mL) 中の 5 - ニトロ - 2 - アミノ - 安息香酸 (1.0 mg, 5.49 mmol)、1 - ナフトイルクロライド (1.1 mL, 5.49 mmol) およびトリエチルアミン (765  $\mu$ l, 5.49 mmol) を用いた。この粗製 2 - [(1 - ナフタレニルカルボニル)アミノ] - 5 - ニトロ - 安息香酸を直接工程 C に用いた。

【 0 1 1 9 】

工程 C. N - [2 - [(シクロヘキシルメチル)アミノ]カルボニル] - 4 - ニトロフェニル] - 1 - ナフタレンカルボキサミド  
【化 3 4】



40

実施例 1 の工程 A の手順に従って、DMF (5 ml) 中の 2 - [(1 - ナフタレニルカルボニル)アミノ] - 5 - ニトロ - 安息香酸 (5.49 mmol)、HATU (2.3 g, 6.05 mmol) およびシクロヘキシ

50

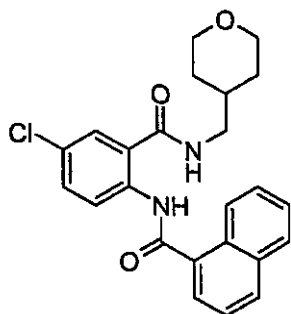
ルメチルアミン (1.43 mL, 11 mmol) を用いた。生成物を 20 - 80% CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O を用いた逆相 HPLC により精製し、次いで工程 A に直接用いた。

【0120】

実施例 14

N - [4 - クロロ - 2 - [[[ (テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イル) メチル] アミノ] カルボニル] フェニル] - 1 - ナフタレンカルボキサミド

【化 3 5】

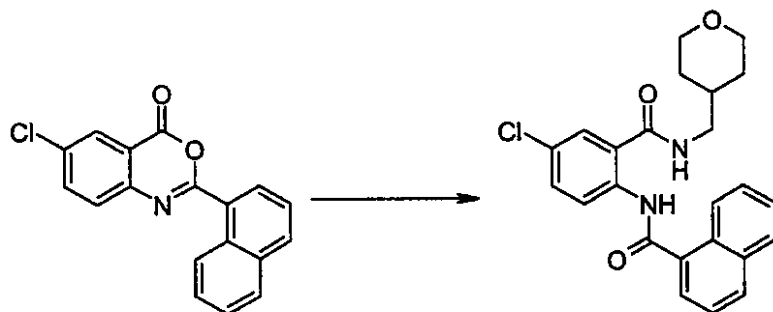


10

【0121】

工程 A. N - [4 - クロロ - 2 - [[[ (テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イル) メチル] アミノ] カルボニル] フェニル] - 1 - ナフタレンカルボキサミド

【化 3 6】



20

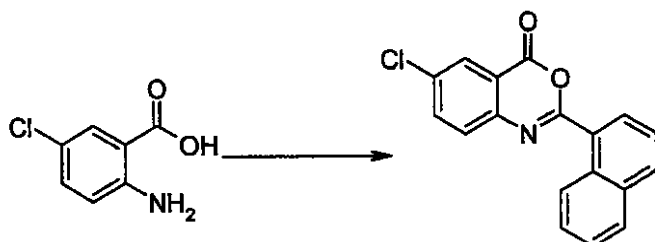
4 - アミノメチルテトラヒドロピラン (75 mg, 0.66 mmol) を、室温で、DMF (2 mL) 中の 6 - クロロ - 2 - (1 - ナフタレニル) - 4H - 3,1 - ベンゾオキサジン - 4 - オン (100 mg, 0.33 mmol, その製造については工程 B を参照されたい) およびジイソプロピルエチルアミン (0.5 mL) の溶液に添加した。2 時間後、この反応混合物を H<sub>2</sub>O (10 mL) およびジエチルエーテル (5 mL) でクエンチした。この沈殿物を回収し、そして真空乾燥させ、表題化合物を得た (130 mg, 93 %)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz、CDCl<sub>3</sub>) 1.16 (m, 2H), 1.62 (m, 2H), 1.82 (m, 1H), 3.29 (m, 2H), 3.36 (m, 2H), 3.98 (m, 2H), 6.30 (brs, 1H), 7.46 (m, 1H), 7.57 (m, 4H), 7.84 (m, 1H), 7.91 (m, 1H), 7.98 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.51 (dd, J = 8.0, 1.2 Hz, 1H), 8.87 (dd, J = 8.8, 1.2 Hz, 1H), 11.49 (brs, 1H); MS (ESI) (M+H)<sup>+</sup> 423.0.

30

【0122】

工程 B. 6 - クロロ - 2 - (1 - ナフタレニル) - 4H - 3,1 - ベンゾオキサジン - 4 - オン

【化 3 7】



40

50

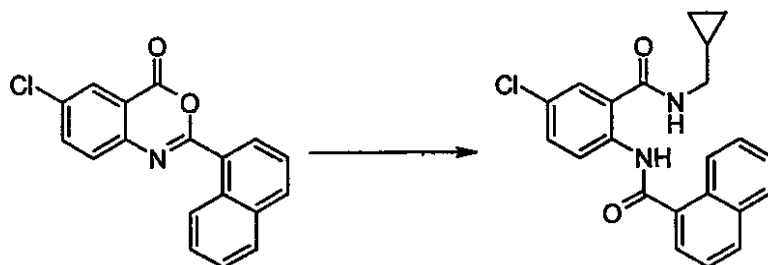
CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 mL)中の1-ナフタレンカルボニルクロライド(4.0 g, 21 mmol)を、0 で、室温のジクロロメタン (50 mL)中の2-アミノ 5-クロロ安息香酸(3.43 g, 20.0 mmol)およびジイソプロピルエチルアミン(3 mL)の溶液に添加した。この反応混合物を室温で一晩攪拌し、次いで真空濃縮した。残留物を無水DMF (30 mL)中に溶解し、そして引き続きジイソプロピルエチルアミン(3 mL)およびHATU (8.4 g, 22 mmol)を添加した。1時間、室温で攪拌後、この反応を0 で、冷水(100 mL)でクエンチした。この沈殿物を回収し、そして真空乾燥させ、表題化合物を得た(6.1 g, 99 %)。MS (ESI) (M+H)<sup>+</sup> 308.0.

【0123】

実施例15

N-[4-クロロ-2-[(シクロプロピルメチル)アミノ]カルボニル]フェニル]-1-ナフタレンカルボキサミド 10

【化38】



20

実施例14の工程Aと同様の方法に従って、ジイソプロピルエチルアミン(0.5 mL)、6-クロロ-2-(1-ナフタレニル)-4H-3,1-ベンゾオキサジン-4-オン(100 mg, 0.33 mmol)、およびシクロプロピルメチルアミン(71 mg, 1.0 mmol)を用い、表題化合物を得た(64 mg, 53 %). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 0.24 - 0.27 (m, 2 H), 0.55 - 0.59 (m, 2 H), 0.98 - 1.08 (m, 1 H), 3.22 (dd, J=7.23, 5.27 Hz, 2 H), 6.31 - 6.36 (br. s., 1 H), 7.51 - 7.59 (m, 5 H), 7.85 (dd, J=7.22, 1.17 Hz, 1 H), 7.89 (m, 1 H), 7.88 - 7.98 (d, J=8.20 Hz, 1 H), 8.52 (m, 1 H), 8.88 (d, J=8.98 Hz, 1 H), 11.58 (s, 1 H); MS (ESI) (M+H)<sup>+</sup> 378.9; C<sub>22</sub>H<sub>19</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>2</sub> + 0.1 H<sub>2</sub>Oについての分析計算値: C, 69.42; H, 5.08; N, 7.36. 実験値: C, 69.42; H, 5.13; N, 7.36.

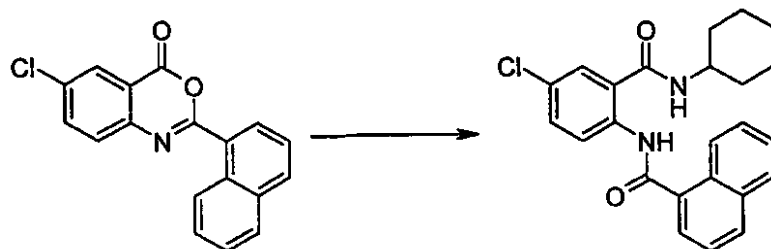
【0124】

30

実施例16

N-[4-クロロ-2-[(シクロヘキシルアミノ)カルボニル]フェニル]-1-ナフタレンカルボキサミド

【化39】



40

実施例14の工程Aと同様の方法に従って、ジイソプロピルエチルアミン(0.5 mL)、6-クロロ-2-(1-ナフタレニル)-4H-3,1-ベンゾオキサジン-4-オン(100 mg, 0.33 mmol)、およびシクロヘキサンアミン(99 mg, 1.0 mmol)を用い、表題化合物を得た(103 mg, 79 %). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 1.15 - 1.27 (m, 3 H), 1.31 - 1.42 (m, 2 H), 1.58 - 1.67 (m, 1 H), 1.72 - 1.77 (m, 2 H), 1.95 - 1.99 (m, 2 H), 3.81 - 3.90 (m, 1 H), 6.07 (d, J=7.42 Hz, 1 H), 7.45 (d, J=2.54 Hz, 1 H), 7.50 - 7.59 (m, 4 H), 7.84 (dd, J=7.03, 1.17 Hz, 1 H), 7.88 - 7.90 (m, 1 H), 7.97 (d, J=8.40 Hz, 1 H), 8.51 (dd, J=8.01, 1.17 Hz, 1 H), 8.86 (d, J=8.79 Hz, 1 H), 11.55 - 11.59 (br. s., 1 H);

50

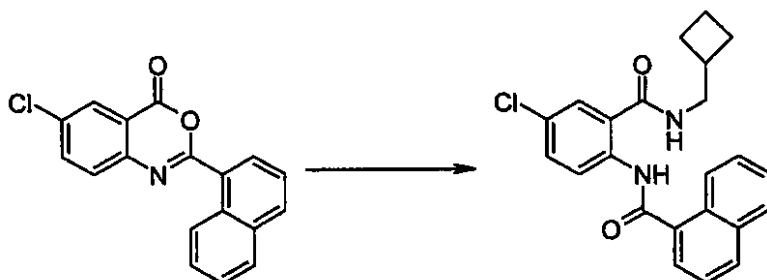
MS (ESI) (M+H)<sup>+</sup> 407.0; C<sub>24</sub>H<sub>23</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>2</sub> + 0.1 H<sub>2</sub>Oについての分析計算値: C, 70.53; H, 5.72; N, 6.85. 実験値: C, 70.69; H, 5.86; N, 6.79.

【0125】

#### 実施例17

N-[4-クロロ-2-[[[(シクロブチルメチル)アミノ]カルボニル]フェニル]-1-ナフタレンカルボキサミド

【化40】



10

実施例14の工程Aと同様の方法に従って、ジイソプロピルエチルアミン(0.5 mL)、6-クロロ-2-(1-ナフタレニル)-4H-3,1-ベンゾオキサジン-4-オン(100 mg, 0.33 mmol)、およびシクロブチルメチルアミン(85 mg, 1.0 mmol)を用い、表題化合物を得た(107 mg, 85 %). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz、CDCl<sub>3</sub>) 1.66 - 1.76 (m, 2 H), 1.85 - 1.96 (m, 2 H), 2.05 - 2.12 (m, 2 H), 2.50 - 2.58 (m, 1 H), 3.39 (dd, J=7.32, 5.76 Hz, 2 H), 6.15 - 6.22 (m, 1 H), 7.45 (d, J=2.54 Hz, 1 H), 7.51 - 7.59 (m, 4 H), 7.84 (dd, J=7.23, 1.17 Hz, 1 H), 7.88 - 7.90 (m, 1 H), 7.97 (d, J=8.40 Hz, 1 H), 8.52 (dd, J=8.01, 1.17 Hz, 1 H), 8.87 (d, J=8.98 Hz, 1 H), 11.55 (br. s., 1 H); MS (ESI) (M+H)<sup>+</sup> 393.0; C<sub>23</sub>H<sub>21</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>2</sub> + 0.1 H<sub>2</sub>Oについての分析計算値: C, 69.99; H, 5.41; N, 7.10. 実験値: C, 70.09; H, 5.31; N, 7.02.

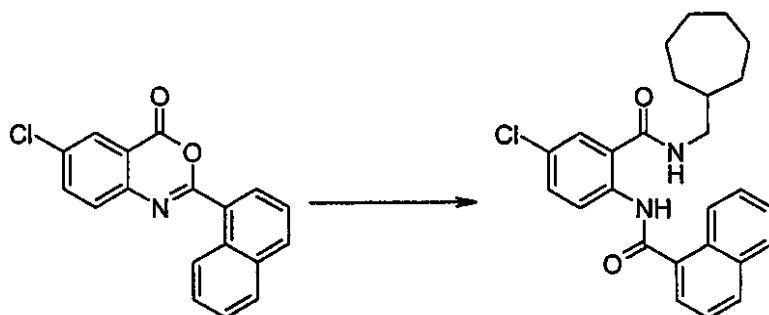
20

【0126】

#### 実施例18

N-[4-クロロ-2-[[[(シクロヘプチルメチル)アミノ]カルボニル]フェニル]-1-ナフタレンカルボキサミド

【化41】



30

実施例14の工程Aと同様の方法に従って、ジイソプロピルエチルアミン(0.5 mL)、6-クロロ-2-(1-ナフタレニル)-4H-3,1-ベンゾオキサジン-4-オン(100 mg, 0.33 mmol)、およびシクロヘプタンmエタンアミン(127 mg, 1.0 mmol)を用い、表題化合物を得た(128 mg, 92 %). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz、CDCl<sub>3</sub>) 1.17 - 1.25 (m, 2 H), 1.38 - 1.78 (m, 11 H), 3.22 (t, J=6.25 Hz, 2 H), 6.7 - 6.30 (m, 1 H), 7.46 (d, J=2.54 Hz, 1 H), 7.52 - 7.59 (m, 4 H), 7.83 (dd, J=7.03, 1.17 Hz, 1 H), 7.88 - 7.90 (m, 1 H), 7.97 (d, J=8.40 Hz, 1 H), 8.50 - 8.52 (m, 1 H), 8.87 (d, J=8.98 Hz, 1 H), 11.53 (br. s., 1 H); MS (ESI) (M+H)<sup>+</sup> 435.0; C<sub>26</sub>H<sub>27</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>2</sub> + 0.1 H<sub>2</sub>Oについての分析計算値: C, 71.50; H, 6.28; N, 6.41. 実験値: C, 71.39; H, 6.25; N, 6.36.

40

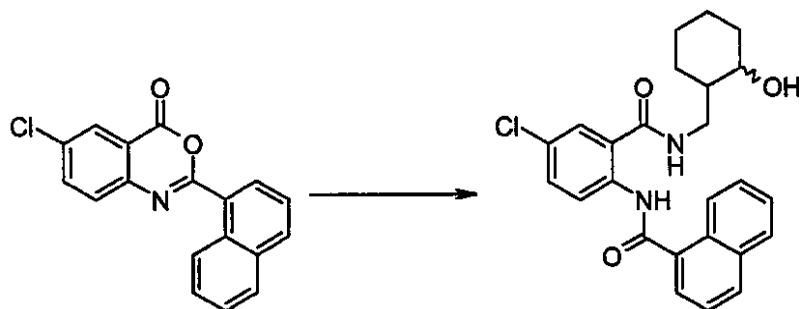
【0127】

#### 実施例19

50

N - [4 - クロロ - 2 - [[[(2 - ヒドロキシシクロヘキシル)メチル]アミノ]カルボニル]フェニル] - 1 - ナフタレンカルボキサミド

【化 4 2】



10

実施例14の工程 A と同様の方法に従って、ジイソプロピルエチルアミン (0.5 mL)、6 - クロロ - 2 - (1 - ナフタレニル) - 4H - 3,1 - ベンゾオキサジン - 4 - オン (100 mg, 0.33 mmol)、および 2 - (アミノメチル) - シクロヘキサノール (129 mg, 1.0 mmol) を用い、表題化合物を得た (80 mg, 57 %)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz、CDCl<sub>3</sub>) 1.27 - 1.36 (m, 1 H), 1.46 - 1.67 (m, 8 H), 1.81 - 1.91 (m, 1 H), 3.39 (d, 5.86 Hz, 2 H), 6.67 - 6.70 (m, 1 H), 7.51 - 7.57 (m, 4 H), 7.82 (dd, J=7.13, 1.27 Hz, 1 H), 7.87 - 7.90 (m, 1 H), 7.95 - 7.98 (m, 1 H), 8.50 - 8.52 (m, 1 H), 8.86 - 8.89 (m, 1 H), 11.54 - 11.58 (br s, 1 H); MS (ESI) (M+H)<sup>+</sup> 473.0; C<sub>25</sub>H<sub>25</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>3</sub> + 0.1 H<sub>2</sub>O + 0.1 CH<sub>3</sub>OH についての分析計算値: C, 68.22; H, 5.84; N, 6.34. 実験値: C, 68.28; H, 5.75; N, 6.36.

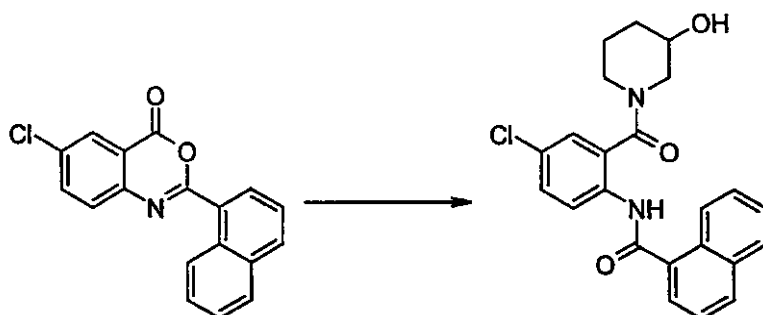
20

【 0 1 2 8 】

実施例 20

N - [4 - クロロ - 2 - [(3 - ヒドロキシ - 1 - ピペリジニル)カルボニル]フェニル] - 1 - ナフタレンカルボキサミド

【化 4 3】



30

実施例14の工程 A と同様の方法に従って、ジイソプロピルエチルアミン (0.5 mL)、6 - クロロ - 2 - (1 - ナフタレニル) - 4H - 3,1 - ベンゾオキサジン - 4 - オン (100 mg, 0.33 mmol)、および 3 - ヒドロキシピペリジン (101 mg, 1.0 mmol) を用い、表題化合物を得た (104 mg, 79 %)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz、CDCl<sub>3</sub>) 1.43 - 1.55 (m, 1 H), 1.63 - 1.93 (m, 4 H), 1.99 - 2.15 (m, 1 H), 3.31 - 3.54 (m, 2 H), 3.76 - 3.86 (m, 1 H), 7.19 - 7.25 (m, 1 H), 7.31 - 7.41 (m, 1 H), 7.45 - 7.51 (m, 2 H), 7.52 - 7.58 (m, 3 H), 7.73 (d, J=6.64 Hz, 1 H), 7.87 - 7.89 (m, 1 H), 7.95 (d, J=8.40 Hz, 1 H), 8.42 (d, J=7.62 Hz, 1 H), 9.29 - 7.40 (br. s., 1 H); MS (ESI) (M+H)<sup>+</sup> 409.0; C<sub>23</sub>H<sub>21</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>3</sub> + 0.1 H<sub>2</sub>O についての分析計算値: C, 67.27; H, 5.20; N, 6.82. 実験値: C, 67.18; H, 5.20; N, 6.75.

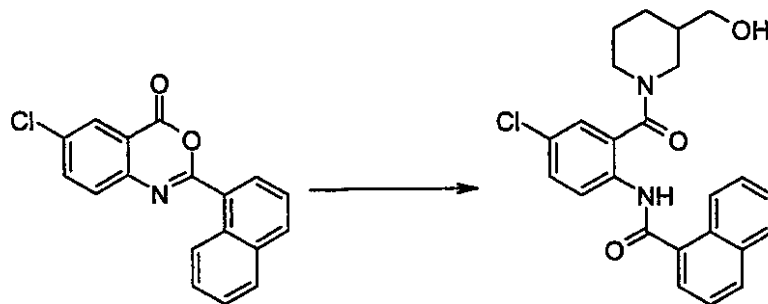
40

【 0 1 2 9 】

実施例 21

N - [4 - クロロ - 2 - [[3 - (ヒドロキシメチル) - 1 - ピペリジニル]カルボニル]フェニル] - 1 - ナフタレンカルボキサミド

## 【化 4 4】



10

実施例14の工程 A と同様の方法に従って、ジイソプロピルエチルアミン (0.5 mL)、6 - クロロ - 2 - (1 - ナフタレニル) - 4H - 3,1 - ベンゾオキサジン - 4 - オン (100 mg, 0.33 mmol)、および 3 - ピペリジンメタノール (115 mg, 1.0 mmol) を用い、表題化合物を得た (124 mg, 92 %).  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz、 $\text{CDCl}_3$ ) 1.27 - 1.87 (m, 8 H), 3.11 - 3.23 (m, 1 H), 3.44 - 3.51 (m, 2 H), 7.25 (d,  $J=2.54$  Hz, 1 H), 7.46 (dd,  $J=8.79$ , 2.34 Hz, 1 H), 7.44 - 7.60 (m, 4 H), 7.76 (dd,  $J=7.13$ , 0.88 Hz, 1 H), 7.89 - 7.92 (m, 1 H), 7.98 (d,  $J=8.20$  Hz, 1 H), 8.46 - 8.48 (br s, 1 H), 9.41 (br. s., 1 H); MS (ESI) ( $M+H$ ) $^+$  423.0;  $\text{C}_{24}\text{H}_{23}\text{ClN}_2\text{O}_3 + 0.1 \text{ H}_2\text{O}$  についての分析計算値: C, 67.87; H, 5.51; N, 6.60. 実験値: C, 67.85; H, 5.47; N, 6.51.

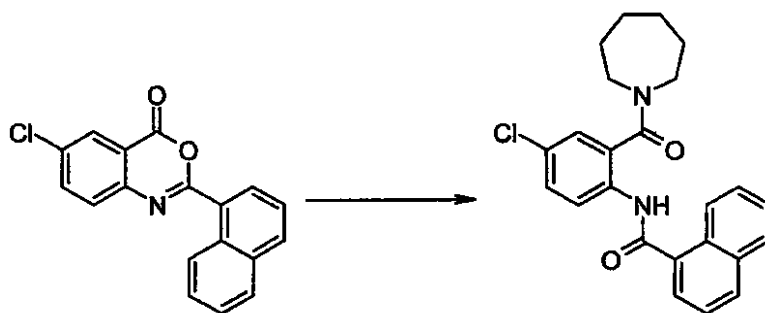
## 【 0 1 3 0 】

20

## 実施例 22

N - [4 - クロロ - 2 - [(ヘキサヒドロ - 1H - アゼピン - 1 - イル)カルボニル]フェニル] - 1 - ナフタレンカルボキサミド

## 【化 4 5】



30

実施例14の工程 A と同様の方法に従って、ジイソプロピルエチルアミン (0.5 mL)、6 - クロロ - 2 - (1 - ナフタレニル) - 4H - 3,1 - ベンゾオキサジン - 4 - オン (100 mg, 0.33 mmol)、およびヘキサヒドロ - 1H - アゼピン (99 mg, 1.0 mmol) を用い、表題化合物を得た (61 mg, 47 %).  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz、 $\text{CDCl}_3$ ) 1.54 - 1.58 (m, 4 H), 1.64 - 1.78 (m, 4 H), 3.49 (t,  $J=6.15$  Hz, 2 H), 3.59 - 3.62 (m, 2 H), 7.27 (d,  $J=2.15$  Hz, 1 H), 7.46 (dd,  $J=8.79$ , 2.34 Hz, 1 H), 7.45 - 7.59 (m, 3 H), 7.74 (dd,  $J=7.13$ , 1.27 Hz, 1 H), 7.89 - 7.91 (m, 1 H), 7.98 (d,  $J=8.20$  Hz, 1 H), 8.44 - 8.48 (m, 2 H), 9.20 (br s, 1 H); MS (ESI) ( $M+H$ ) $^+$  407.0;  $\text{C}_{24}\text{H}_{23}\text{ClN}_2\text{O}_2 + 0.1 \text{ CH}_3\text{OH}$  についての分析計算値: C, 70.58; H, 5.75; N, 6.83. 実験値: C, 70.66; H, 5.50; N, 6.74.

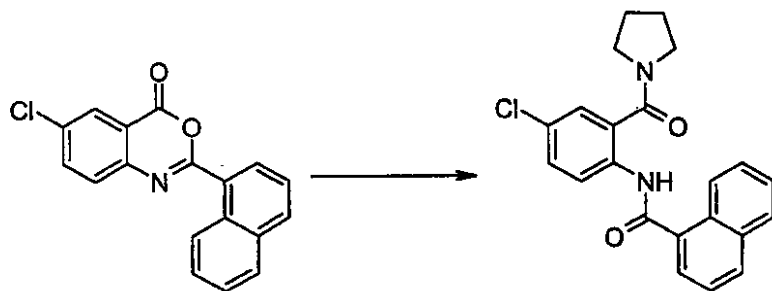
40

## 【 0 1 3 1 】

## 実施例 23

N - [4 - クロロ - 2 - (1 - ピロリジニルカルボニル)フェニル] - 1 - ナフタレンカルボキサミド

## 【化 4 6】



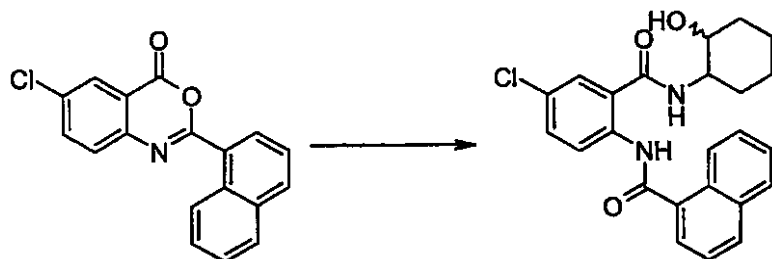
実施例14の工程 A と同様の方法に従って、ジイソプロピルエチルアミン (0.5 mL)、6 - クロロ - 2 - (1 - ナフタレニル) - 4H - 3,1 - ベンゾオキサジン - 4 - オン (100 mg, 0.33 mmol)、およびピロリジン (71 mg, 1.0 mmol) を用い、表題化合物を得た (104 mg, 86 %)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz、CDCl<sub>3</sub>) 1.86 - 1.99 (m, 4 H), 3.54 - 3.61 (m, 4 H), 7.40 (d, J=2.34 Hz, 1 H), 7.46 (dd, J=8.89, 2.44 Hz, 1 H), 7.49 - 7.59 (m, 3 H), 7.81 (dd, J=7.03, 1.17 Hz, 1 H), 7.88 - 7.91 (m, 1 H), 7.97 (d, J=8.40 Hz, 1 H), 8.51 - 8.53 (m, 1 H), 8.59 (d, J=8.98 Hz, 1 H), 10.15 - 10.22 (br s, 1 H); MS (ESI) (M+H)<sup>+</sup> 379.0; C<sub>22</sub>H<sub>19</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>2</sub> + 0.2 H<sub>2</sub>O についての分析計算値: C, 69.09; H, 5.11; N, 7.32. 実験値: C, 69.16; H, 5.02; N, 7.27.

## 【 0 1 3 2 】

## 実施例 24

N - [4 - クロロ - 2 - [(2 - ヒドロキシシクロヘキシル)アミノ]カルボニル]フェニル] - 1 - ナフタレンカルボキサミド

## 【化 4 7】



実施例14の工程 A と同様の方法に従って、ジイソプロピルエチルアミン (0.5 mL)、6 - クロロ - 2 - (1 - ナフタレニル) - 4H - 3,1 - ベンゾオキサジン - 4 - オン (150 mg, 0.49 mmol)、および2 - アミノシクロヘキサノール (115 mg, 1.0 mmol) を用い、表題化合物を得た (166 mg, 80 %)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz、CDCl<sub>3</sub>) 1.62 (m, 8H), 4.01 (m, 2H), 6.64 (m, 1H), 7.54 (m, 5H), 7.84 (dd, J = 7.2, 1.2 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.97 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.51 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.87 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 11.61 (brs, 1H); MS (ESI) (M+H)<sup>+</sup> 423.1.

## 【 0 1 3 3 】

## 実施例 25

N - [4 - クロロ - 2 - [[[2 - (1,3 - ジオキソラン - 2 - イル)エチル]アミノ]カルボニル]フェニル] - 1 - ナフタレンカルボキサミド

10

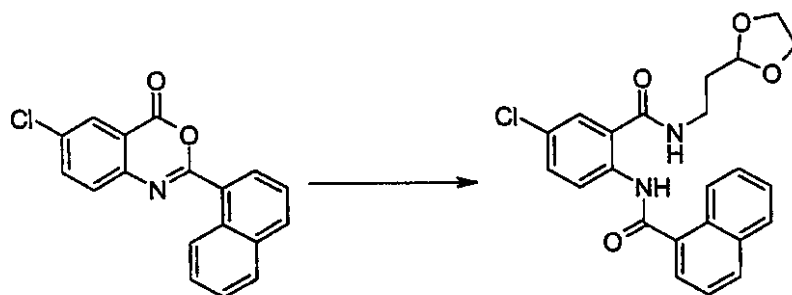
20

30

40



## 【化 4 8】



10

実施例14の工程 A と同様の方法に従って、ジイソプロピルエチルアミン (0.5 mL)、6 - クロロ - 2 - (1 - ナフタレニル) - 4H - 3,1 - ベンゾオキサジン - 4 - オン (100 mg, 0.33 mmol)、および 2 - (2 - アミノエチル) - 1,3 - ジオキソラン (79 mg, 0.66 mmol) を用い、表題化合物を得た (131 mg, 94 %).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz、 $\text{CDCl}_3$ ) 2.00 (m, 2H), 3.55 (m, 2H), 3.92 (m, 2H), 4.04 (m, 2H), 5.00 (m, 1H), 7.08 (brs, 1H), 7.47 (m, 1H), 7.53 (m, 4H), 7.88 (m, 2H), 7.97 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 8.52 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 8.89 (d,  $J = 9.2$  Hz, 1H), 11.72 (brs, 1H); MS (ESI) ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$  425.1.

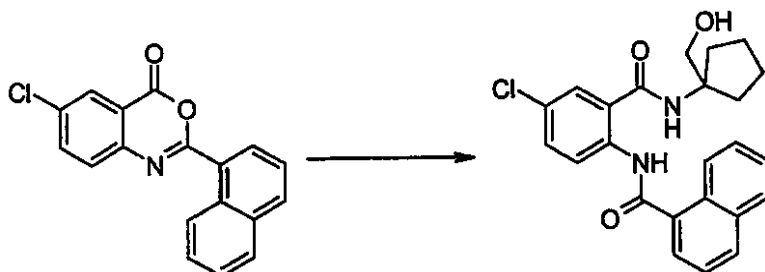
## 【 0 1 3 4】

## 実施例 26

N - [4 - クロロ - 2 - [[1 - (ヒドロキシメチル)シクロペンチル]アミノ]カルボニル]フェニル] - 1 - ナフタレンカルボキサミド

20

## 【化 4 9】



30

実施例14の工程 A と同様の方法に従って、ジイソプロピルエチルアミン (0.5 mL)、6 - クロロ - 2 - (1 - ナフタレニル) - 4H - 3,1 - ベンゾオキサジン - 4 - オン (100 mg, 0.33 mmol)、および 1 - アミノ - 1 - シクロペンタンメタノール (78 mg, 0.66 mmol) を用い、表題化合物を得た (75 mg, 54 %).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz、 $\text{CDCl}_3$ ) 1.65 (m, 2H), 1.78 (m, 2H), 1.88 (m, 4H), 3.37 (t,  $J = 5.2$  Hz, 1H), 3.68 (d,  $J = 5.2$  Hz, 2H), 6.26 (brs, 1H), 7.41 (m, 1H), 7.50 (m, 4H), 7.78 (dd,  $J = 7.2, 1.2$  Hz, 1H), 7.86 (m, 1H), 7.95 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 8.47 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 8.78 (d,  $J = 9.2$  Hz, 1H), 11.18 (brs, 1H); MS (ESI) ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$  423.1.

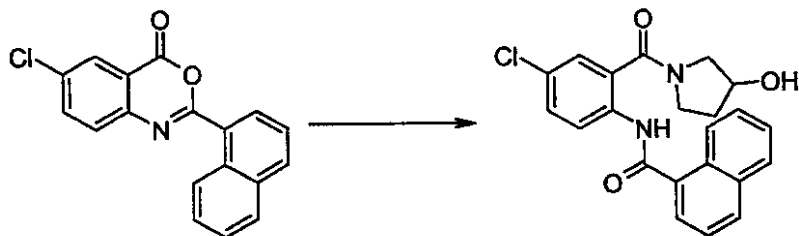
## 【 0 1 3 5】

## 実施例 27

N - [4 - クロロ - 2 - [(3 - ヒドロキシ - 1 - ピロリジニル)カルボニル]フェニル] - 1 - ナフタレンカルボキサミド

40

## 【化 5 0】



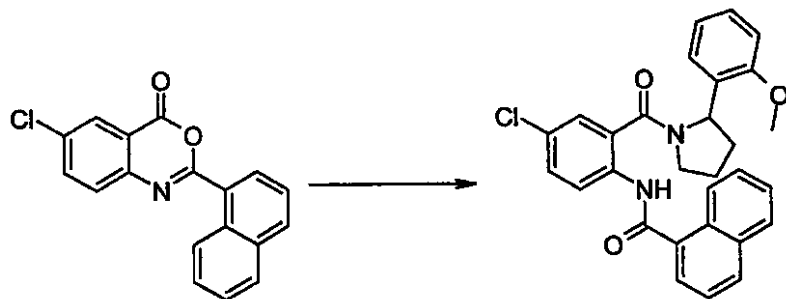
実施例14の工程 A と同様の方法に従って、ジイソプロピルエチルアミン (0.5 mL)、6 - クロロ - 2 - (1 - ナフタレニル) - 4H - 3,1 - ベンゾオキサジン - 4 - オン (100 mg, 0.33 mmol)、および 3 - ピロリジノール (53 mg, 0.66 mmol) を用い、表題化合物を得た (45 mg, 35 % )。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz、CDCl<sub>3</sub>) 2.00 (m, 2H), 3.65 (m, 4H), 3.84 (m, 1H), 4.46 - 4.56 (m, 1H), 7.50 (m, 5H), 7.78 (m, 1H), 7.895 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.97 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.28 - 8.48 (m, 2H), 9.81 - 10.03 (m, 1H); MS (ESI) (M+H)<sup>+</sup> 395.0.

## 【 0 1 3 6 】

## 実施例 28

N - [4 - クロロ - 2 - [[2 - (2 - メトキシフェニル) - 1 - ピロリジニル]カルボニル]フェニル] - 1 - ナフタレンカルボキサミド

## 【化 5 1】



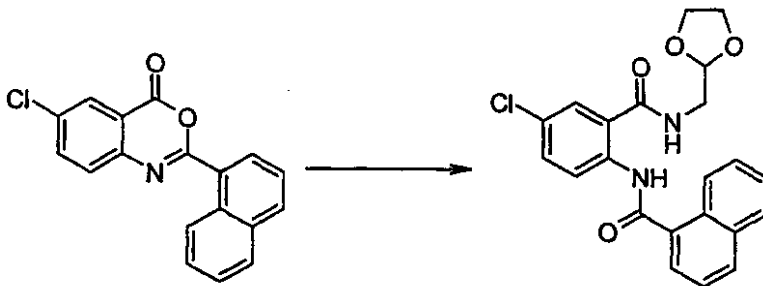
実施例14の工程 A と同様の方法に従って、ジイソプロピルエチルアミン (0.5 mL)、6 - クロロ - 2 - (1 - ナフタレニル) - 4H - 3,1 - ベンゾオキサジン - 4 - オン (100 mg, 0.33 mmol)、および 2 - (2 - メトキシフェニル) - ピロリジン (117 mg, 0.66 mmol) を用い、表題化合物を得た (52 mg, 33 % )。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz、CDCl<sub>3</sub>) 1.87 (m, 3H), 2.24 (m, 1H), 3.00 (m, 1H), 3.66 - 3.83 (m, 3H), 3.83 (m, 1H), 5.30 (m, 1H), 6.67 - 8.00 (m, 12H), 8.52 (m, 2H), 9.68 - 10.04 (m, 1H); MS (ESI) (M+H)<sup>+</sup> 485.0.

## 【 0 1 3 7 】

## 実施例 29

N - [4 - クロロ - 2 - [(1,3 - ジオキソラン - 2 - イルメチル)アミノ]カルボニル]フェニル] - 1 - ナフタレンカルボキサミド

## 【化 5 2】



実施例14の工程 A と同様の方法に従って、ジイソプロピルエチルアミン (0.5 mL)、6 - クロロ - 2 - (1 - ナフタレニル) - 4H - 3,1 - ベンゾオキサジン - 4 - オン (100 mg, 0.33 mmol)

10

20

30

40

50

ol)、および1,3 - ジオキソラン - 2 - メタンアミン (68 mg, 0.66 mmol) を用い、表題化合物を得た (98 mg, 72 %).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz、 $\text{CDCl}_3$ ) 3.61 (m, 2H), 3.88 (m, 2H), 3.98 (m, 2H), 4.98 (t,  $J = 3.6$  Hz, 1H), 6.39 (brs, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.50 (m, 4H), 7.83 (dd,  $J = 7.2, 1.2$  Hz, 1H), 7.85 (d,  $J = 9.2$  Hz, 1H), 7.94 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 8.48 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 8.86 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 11.50 (brs, 1H); MS (ESI)  $(\text{M}+\text{H})^+$  411.1.

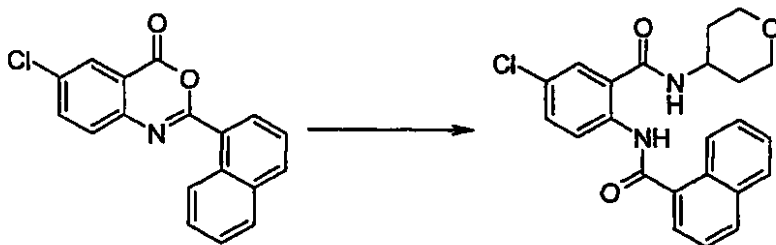
【0138】

#### 実施例30

N - [4 - クロロ - 2 - [[(テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イル)アミノ]カルボニル]フェニル] - 1 - ナフタレンカルボキサミド

10

【化53】



実施例14の工程 A と同様の方法に従って、ジイソプロピルエチルアミン (0.5 mL)、6 - クロロ - 2 - (1 - ナフタレニル) - 4H - 3,1 - ベンゾオキサジン - 4 - オン (100 mg, 0.33 mmol)、および4 - アミノテトラヒドロピラン (67 mg, 0.66 mmol) を用い、表題化合物を得た (116 mg, 86 %).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz、 $\text{CDCl}_3$ ) 1.59 (m, 2H), 1.94 (m, 2H), 3.47 (dd,  $J = 11.6, 9.6$  Hz, 2H), 3.98 (m, 2H), 4.12 (m, 1H), 6.04 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 7.47 (m, 1H), 7.56 (m, 4H), 7.84 (dd,  $J = 7.6, 1.2$  Hz, 1H), 7.90 (m, 1H), 7.98 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 8.51 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 8.88 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 11.51 (brs, 1H); MS (ESI)  $(\text{M}+\text{H})^+$  409.0.

20

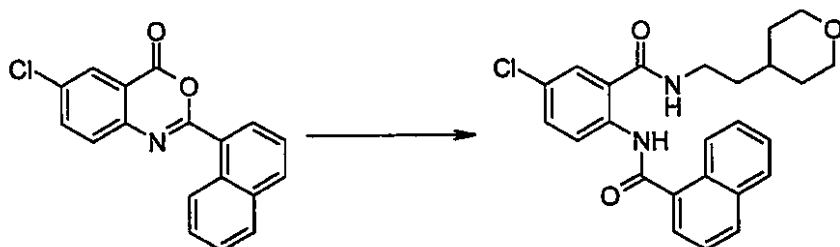
【0139】

#### 実施例31

N - [4 - クロロ - 2 - [[[2 - (テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イル)エチル]アミノ]カルボニル]フェニル] - 1 - ナフタレンカルボキサミド

30

【化54】



40

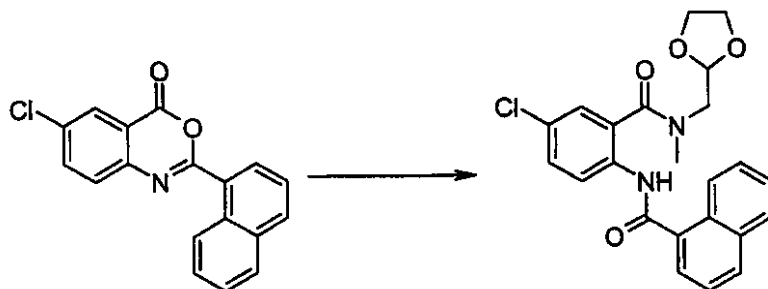
実施例14の工程 A と同様の方法に従って、ジイソプロピルエチルアミン (0.5 mL)、6 - クロロ - 2 - (1 - ナフタレニル) - 4H - 3,1 - ベンゾオキサジン - 4 - オン (100 mg, 0.33 mmol)、および4 - (アミノエチル)テトラヒドロピラン (86 mg, 0.66 mmol) を用い、表題化合物を得た (119 mg, 83 %).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz、 $\text{CDCl}_3$ ) 1.38 (m, 2H), 1.59 (m, 5H), 3.31 (m, 2H), 3.43 (m, 2H), 3.92 (m, 2H), 6.15 (m, 1H), 7.51 (m, 1H), 7.57 (m, 4H), 7.84 (dd,  $J = 7.6, 1.2$  Hz, 1H), 7.90 (m, 1H), 7.98 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 8.51 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 8.88 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 11.51 (brs, 1H); MS (ESI)  $(\text{M}+\text{H})^+$  437.0.

【0140】

#### 実施例32

50

N - [4 - クロロ - 2 - [[(1,3 - ジオキソラン - 2 - イルメチル)メチルアミノ]カルボニル]フェニル] - 1 - ナフタレンカルボキサミド  
【化 5 5】



10

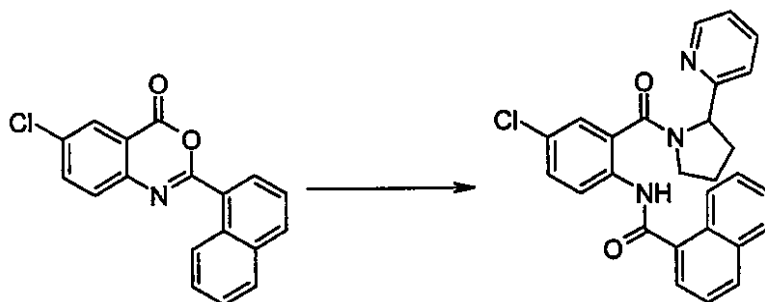
実施例14の工程 A と同様の方法に従って、ジイソプロピルエチルアミン (0.5 mL)、6 - クロロ - 2 - (1 - ナフタレニル) - 4H - 3,1 - ベンゾオキサジン - 4 - オン (100 mg, 0.33 mmol)、および N - メチル - 1,3 - ジオキソラン - 2 - メタンアミン (78 mg, 0.66 mmol) を用い、表題化合物を得た (68 mg, 49 %).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz、 $\text{CDCl}_3$ ) 3.13 (s, 3H), 3.57 (m, 2H), 3.70 (m, 4H), 4.97 (m, 1H), 7.36 (m, 1H), 7.56 (m, 4H), 7.77 (d,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 7.89 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 7.97 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 8.43 (m, 2H), 9.15 (m, 1H); MS (ESI)  $(\text{M}+\text{H})^+$  425.0.

【 0 1 4 1 】

実施例 33

20

N - [4 - クロロ - 2 - [[2 - (2 - ピリジニル) - 1 - ピロリジニル]カルボニル]フェニル] - 1 - ナフタレンカルボキサミド  
【化 5 6】



30

実施例14の工程 A と同様の方法に従って、ジイソプロピルエチルアミン (0.5 mL)、6 - クロロ - 2 - (1 - ナフタレニル) - 4H - 3,1 - ベンゾオキサジン - 4 - オン (100 mg, 0.33 mmol)、および 2 - (2 - ピロリジニル) - ピリジン (98 mg, 0.66 mmol) を用い、表題化合物を得た (68 mg, 45 %).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz、 $\text{CDCl}_3$ ) 1.93 (m, 3H), 2.42 (m, 1H), 3.63 (m, 1H), 3.83 (s, 1H), 5.24 (m, 1H), 6.80 (m, 1H), 7.17 (m, 1H), 7.42 (m, 3H), 7.54 (m, 4H), 7.67 (m, 1H), 7.92 (m, 2H), 8.42 (m, 1H), 8.66 (m, 1H), 10.12 (s, 1H); MS (ESI)  $(\text{M}+\text{H})^+$  456.0.

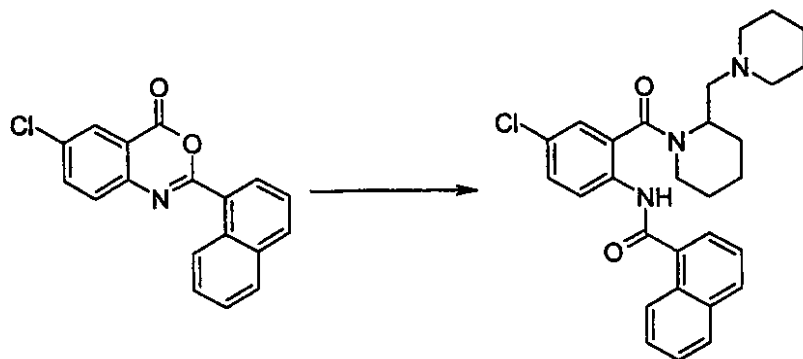
【 0 1 4 2 】

40

実施例 34

N - [4 - クロロ - 2 - [[2 - (1 - ピペリジニルメチル) - 1 - ピペリジニル]カルボニル]フェニル] - 1 - ナフタレンカルボキサミド

## 【化 5 7】



10

実施例14の工程 A と同様の方法に従って、ジイソプロピルエチルアミン (0.5 mL)、6 - クロロ - 2 - (1 - ナフタレニル) - 4H - 3,1 - ベンゾオキサジン - 4 - オン (100 mg, 0.33 mmol)、および 1 - (2 - ピペリジニルメチル) - ピペリジン (120 mg, 0.66 mmol) を用い、表題化合物を得た (70 mg, 43 %).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz、 $\text{CDCl}_3$ ) 1.0 - 5.0 (m, 21H), 7.38 (brs, 1H), 7.46 (m, 1H), 7.54 (m, 4H), 7.78 (d,  $J = 6.8$  Hz, 1H), 7.89 (m, 1H), 7.97 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 8.48 (m, 2H); MS (ESI)  $(\text{M}+\text{H})^+$  490.0.

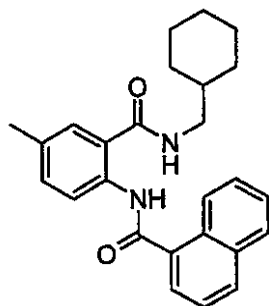
## 【 0 1 4 3 】

## 実施例 35

N - [2 - [[(シクロヘキシルメチル)アミノ]カルボニル] - 4 - メチルフェニル] - 1 - ナフタレンカルボキサミド

20

## 【化 5 8】

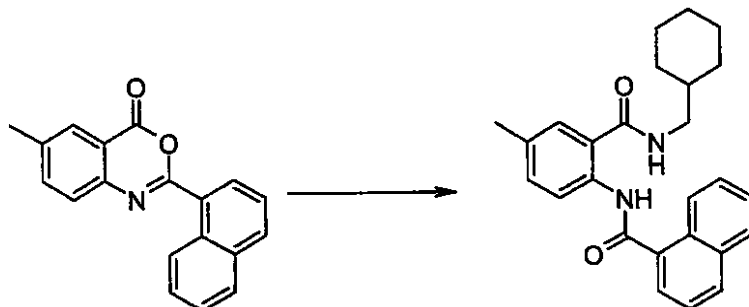


30

## 【 0 1 4 4 】

工程 A . N - [2 - [[(シクロヘキシルメチル)アミノ]カルボニル] - 4 - メチルフェニル] - 1 - ナフタレンカルボキサミド

## 【化 5 9】



40

実施例14の工程 A と同様の方法に従って、ジイソプロピルエチルアミン (0.5 mL)、6 - メチル - 2 - (1 - ナフタレニル) - 4H - 3,1 - ベンゾオキサジン - 4 - オン (80 mg, 0.28 mmol)、およびシクロヘキシルメチルアミン (150 mg, 1.3 mmol) を用い、表題化合物を得た (105 mg, 94 %).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz、 $\text{CDCl}_3$ ) 1.00 (m, 2H), 1.19 (m, 3H), 1.56 (m, 1H), 1.75 (m, 5H), 2.40 (s, 3H), 3.23 (m, 2H), 6.24 (m, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.40 (m, 1H), 7.54 (m, 3H), 7.85 (m, 1H), 7.89 (m, 1H), 7.95 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 8.54

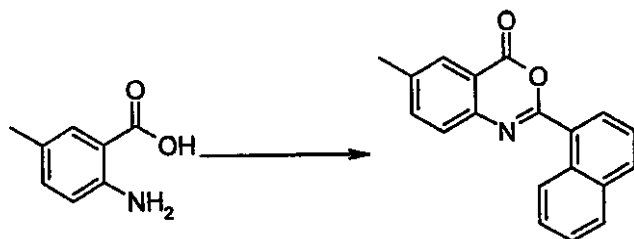
50

(m, 1H), 8.75 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 11.50 (brs, 1H); MS (ESI) (M+H)<sup>+</sup> 401.0.

【 0 1 4 5 】

工程 B . 6 - メチル - 2 - ( 1 - ナフタレニル ) - 4H - 3,1 - ベンゾオキサジン - 4 - オン

【 化 6 0 】



10

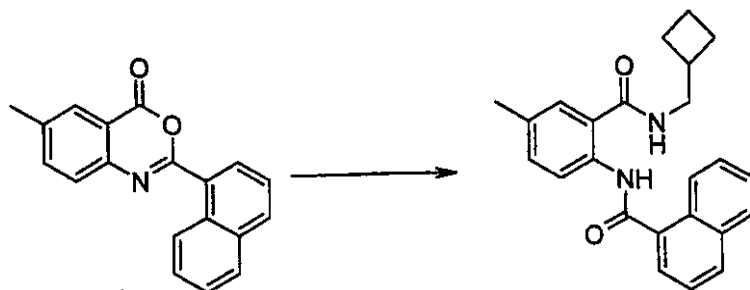
実施例14の工程 B と同様の方法に従って、ジイソプロピルエチルアミン (1 mL)、2 - アミノ 5 - メチル安息香酸 (760 mg, 5.0 mmol)、1 - ナフタレンカルボニルクロライド (1.05 g, 5.5 mmol) および HATU (2.1 g, 5.5 mmol) を用い、表題化合物を得た (1.40 g, 98 % )。MS (ESI) (M+H)<sup>+</sup> 288.1.

【 0 1 4 6 】

実施例 36

N - [ 2 - [ [ ( シクロブチルメチル ) アミノ ] カルボニル ] - 4 - メチルフェニル ] - 1 - ナフタレンカルボキサミド

【 化 6 1 】



20

実施例14の工程 A と同様の方法に従って、ジイソプロピルエチルアミン (0.5 mL)、6 - メチル - 2 - ( 1 - ナフタレニル ) - 4H - 3,1 - ベンゾオキサジン - 4 - オン (80 mg, 0.28 mmol)、およびシクロブチルメチルアミン (85 mg, 1.0 mmol) を用い、表題化合物を得た (68 mg, 65 % )。 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz、CDCl<sub>3</sub>) 1.74 (m, 2H), 1.92 (m, 2H), 2.08 (m, 2H), 2.55 (m, 1H), 2.38 (s, 3H), 3.40 (m, 2H), 6.17 (m, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.38 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.54 (m, 3H), 7.88 (m, 2H), 7.95 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.54 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.75 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 11.51 (brs, 1H); MS (ESI) (M+H)<sup>+</sup> 373.0.

30

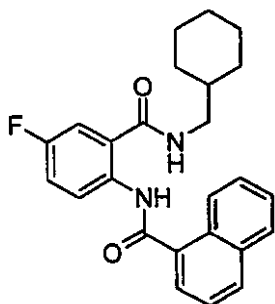
【 0 1 4 7 】

実施例 37

N - [ 2 - [ [ ( シクロヘキシルメチル ) アミノ ] カルボニル ] - 4 - フルオロフェニル ] - 1 - ナフタレンカルボキサミド

40

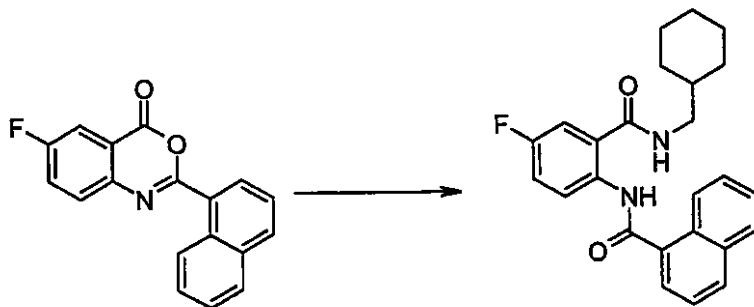
【 化 6 2 】



50

## 【 0 1 4 8 】

工程 A . N - [ 2 - [ [ ( シクロヘキシルメチル ) アミノ ] カルボニル ] - 4 - フルオロフェニル ]  
- 1 - ナフタレンカルボキサミド  
【 化 6 3 】



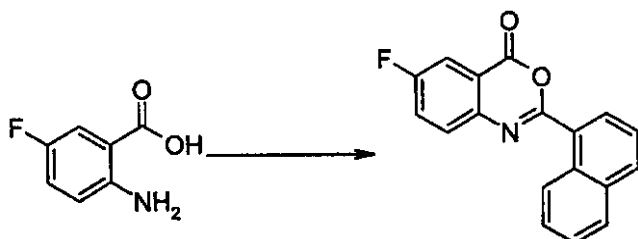
10

実施例14の工程 A と同様の方法に従って、ジイソプロピルエチルアミン (0.5 mL)、6 - フルオロ - 2 - (1 - ナフタレニル) - 4H - 3,1 - ベンゾオキサジン - 4 - オン (80 mg, 0.28 mmol)、およびシクロヘキシルメチルアミン (150 mg, 1.3 mmol) を用い、表題化合物を得た (106 mg, 93 % )。  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz、 $\text{CDCl}_3$ ) 1.00 (m, 2H), 1.19 (m, 3H), 1.56 (m, 1H), 1.75 (m, 5H), 3.23 (m, 2H), 6.21 (m, 1H), 7.20 (m, 1H), 7.29 (m, 1H), 7.53 (m, 3H), 7.83 (m, 1H), 7.88 (m, 1H), 7.97 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 8.52 (m, 1H), 8.87 (dd,  $J = 9.2, 5.2$  Hz, 1H), 11.40 (brs, 1H); MS (ESI)  $(\text{M}+\text{H})^+$  405.0.

20

## 【 0 1 4 9 】

工程 B . 6 - フルオロ - 2 - (1 - ナフタレニル) - 4H - 3,1 - ベンゾオキサジン - 4 - オン  
【 化 6 4 】



30

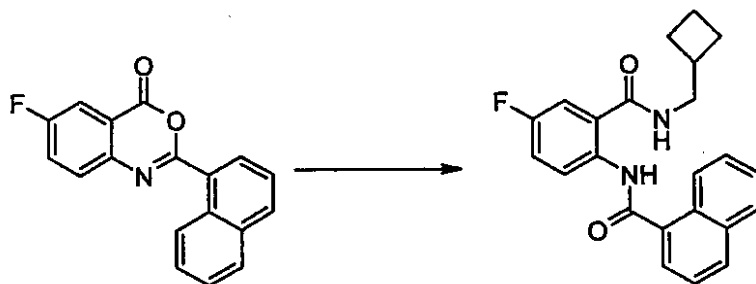
実施例14の工程 B と同様の方法に従って、ジイソプロピルエチルアミン (1 mL)、2 - アミノ 5 - フルオロ安息香酸 (778 mg, 5.0 mmol)、1 - ナフタレンカルボニルクロライド (1.05 g, 5.5 mmol) および HATU (2.1 g, 5.5 mmol) を用い、表題化合物を得た (1.44 g, 99 % )。 MS (ESI)  $(\text{M}+\text{H})^+$  292.1.

## 【 0 1 5 0 】

実施例 38

N - [ 2 - [ [ ( シクロブチルメチル ) アミノ ] カルボニル ] - 4 - フルオロフェニル ] - 1 - ナフタレンカルボキサミド

【 化 6 5 】



40

実施例14の工程 A と同様の方法に従って、ジイソプロピルエチルアミン (0.5 mL)、6 - フルオロ - 2 - (1 - ナフタレニル) - 4H - 3,1 - ベンゾオキサジン - 4 - オン (60 mg, 0.206 mmol)、およびシクロブチルメチルアミン (85 mg, 1.0 mmol) を用い、表題化合物を得た (7

50

7 mg, 99 %).  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 1.72 (m, 2H), 1.90 (m, 2H), 2.08 (m, 2H), 2.54 (m, 1H), 3.40 (m, 2H), 6.16 (s, 1H), 7.18 (dd,  $J = 8.8, 2.8$  Hz, 1H), 7.29 (m, 1H), 7.55 (m, 3H), 7.84 (dd,  $J = 7.2, 0.8$  Hz, 1H), 7.89 (dd,  $J = 7.6, 1.6$  Hz, 1H), 7.97 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 8.51 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 8.81 (dd,  $J = 9.2, 1.2$  Hz, 1H), 11.41 (brs, 1H); MS (ESI)  $(\text{M}+\text{H})^+$  377.0.

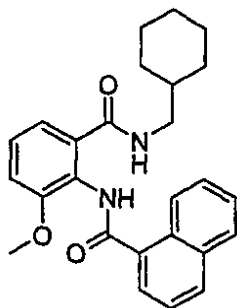
【 0 1 5 1 】

#### 実施例 39

N - [2 - [[(シクロヘキシルメチル)アミノ]カルボニル] - 6 - メトキシフェニル] - 1 - ナフトレンカルボキサミド

【 化 6 6 】

10

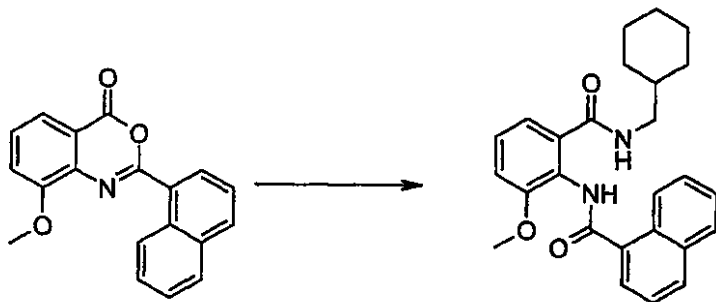


【 0 1 5 2 】

20

工程 A. N - [2 - [[(シクロヘキシルメチル)アミノ]カルボニル] - 6 - メトキシフェニル] - 1 - ナフトレンカルボキサミド

【 化 6 7 】



30

実施例 14 の工程 A と同様の方法に従って、ジイソプロピルエチルアミン (0.5 mL)、8 - メトキシ - 2 - (1 - ナフトレニル) - 4H - 3,1 - ベンゾオキサジン - 4 - オン (80 mg, 0.264 mmol)、およびシクロヘキシルメチルアミン (150 mg, 1.3 mmol) を用い、表題化合物を得た (92 mg, 84 %).  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 0.98 (m, 2H), 1.16 (m, 3H), 1.65 (m, 4H), 1.78 (m, 2H), 3.26 (m, 2H), 3.92 (s, 3H), 6.43 (m, 1H), 7.09 (dd,  $J = 8.4, 1.2$  Hz, 1H), 7.16 (dd,  $J = 8.0, 1.2$  Hz, 1H), 7.32 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.55 (m, 3H), 7.88 (m, 2H), 7.97 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.54 (dd,  $J = 8.4, 0.8$  Hz, 1H); MS (ESI)  $(\text{M}+\text{H})^+$  417.0.

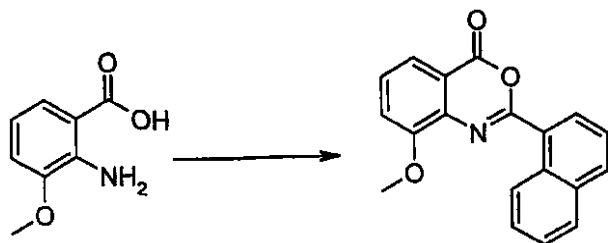
40

【 0 1 5 3 】

工程 B. 8 - メトキシ - 2 - (1 - ナフトレニル) - 4H - 3,1 - ベンゾオキサジン - 4 - オン



## 【化 6 8】



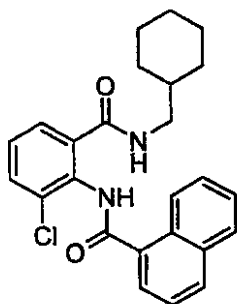
実施例14の工程Bと同様の方法に従って、ジイソプロピルエチルアミン(1 mL)、2 - アミノ - 3 - メトキシ - 安息香酸(835 mg, 5.0 mmol)、1 - ナフタレンカルボニルクロライド(1.05 g, 5.5 mmol)およびHATU (2.1 g, 5.5 mmol)を用い、表題化合物を得た(1.49 g, 98 %)。MS (ESI) (M+H)<sup>+</sup> 304.1.

## 【 0 1 5 4】

## 実施例40

N - [2 - クロロ - 6 - [[(シクロヘキシルメチル)アミノ]カルボニル]フェニル] - 1 - ナフタレンカルボキサミド

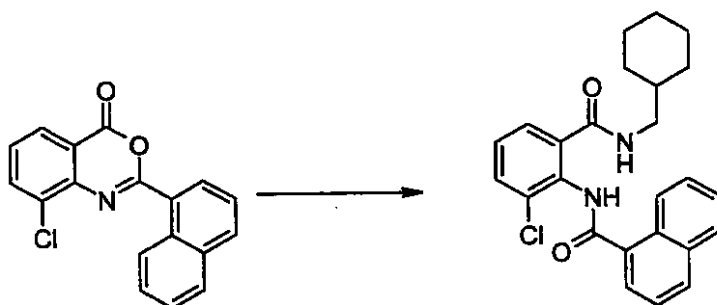
## 【化 6 9】



## 【 0 1 5 5】

工程A. N - [2 - クロロ - 6 - [[(シクロヘキシルメチル)アミノ]カルボニル]フェニル] - 1 - ナフタレンカルボキサミド

## 【化 7 0】



実施例14の工程Aと同様の方法に従って、ジイソプロピルエチルアミン(0.5 mL)、8 - クロロ - 2 - (1 - ナフタレニル) - 4H - 3,1 - ベンゾオキサジン - 4 - オン(100 mg, 0.33 mmol)、およびシクロヘキシルメチルアミン(150 mg, 1.3 mmol)を用い、表題化合物を得た(34 mg, 25 %)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz、CDCl<sub>3</sub>) 0.96 (m, 2H), 1.15 (m, 3H), 1.56 (m, 1H), 1.66 (m, 3H), 1.76 (m, 2H), 3.26 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 6.34 (brs, 1H), 7.31 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.46 (dd, J = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 7.58 (m, 4H), 7.91 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.00 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.53 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.59 (s, 1H); MS (ESI) (M+H)<sup>+</sup> 421.0.

## 【 0 1 5 6】

工程B. 8 - クロロ - 2 - (1 - ナフタレニル) - 4H - 3,1 - ベンゾオキサジン - 4 - オン

10

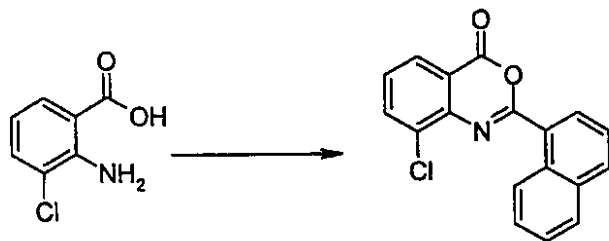
20

30

40

50

## 【化 7 1】



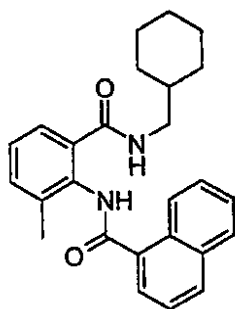
実施例14の工程 B と同様の方法に従って、ジイソプロピルエチルアミン (1 mL)、2 - アミノ - 3 - クロロ安息香酸 (855 mg, 5.0 mmol)、1 - ナフタレンカルボニルクロライド (1.05 g, 5.5 mmol) および HATU (2.1 g, 5.5 mmol) を用い、表題化合物を得た (1.53 g, 99 % )。MS (ESI) (M+H)<sup>+</sup> 308.0.

## 【 0 1 5 7 】

## 実施例 41

N - [2 - [[(シクロヘキシルメチル)アミノ]カルボニル] - 6 - メチルフェニル] - 1 - ナフタレンカルボキサミド

## 【化 7 2】

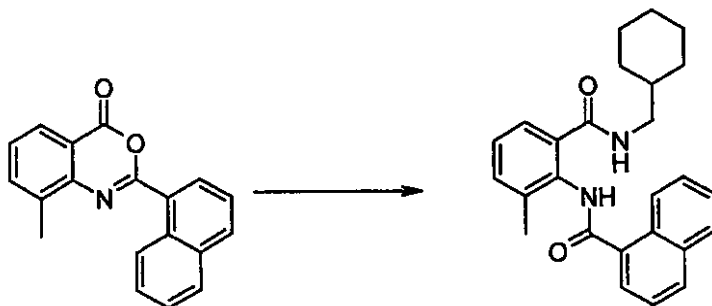


20

## 【 0 1 5 8 】

工程 A . N - [2 - [[(シクロヘキシルメチル)アミノ]カルボニル] - 6 - メチルフェニル] - 1 - ナフタレンカルボキサミド

## 【化 7 3】



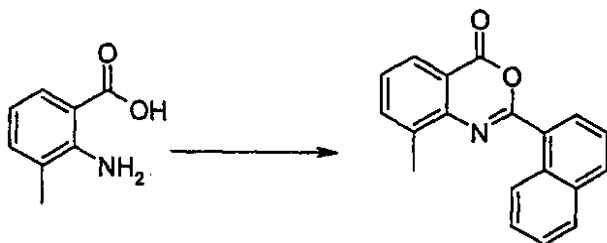
30

実施例14の工程 A と同様の方法に従って、ジイソプロピルエチルアミン (0.5 mL)、8 - メチル - 2 - (1 - ナフタレニル) - 4H - 3,1 - ベンゾオキサジン - 4 - オン (100 mg, 0.35 mmol)、およびシクロヘキシルメチルアミン (150 mg, 1.3 mmol) を用い、表題化合物を得た (105 mg, 75 % )。 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz、CDCl<sub>3</sub>) 0.96 (m, 2H), 1.16 (m, 3H), 1.56 (m, 1H), 1.65 (m, 3H), 1.76 (m, 2H), 3.25 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 6.19 (m, 1H), 7.27 (m, 1H), 7.35 (m, 1H), 7.43 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.55 (m, 3H), 7.90 (m, 2H), 7.98 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.52 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 9.40 (s, 1H); MS (ESI) (M+H)<sup>+</sup> 401.0.

## 【 0 1 5 9 】

工程 B . 8 - メチル - 2 - (1 - ナフタレニル) - 4H - 3,1 - ベンゾオキサジン - 4 - オン

## 【化 7 4】



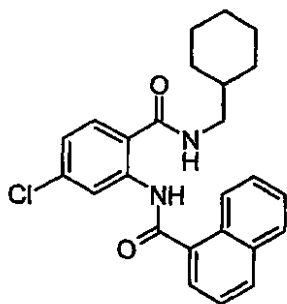
実施例14の工程Bと同様の方法に従って、ジイソプロピルエチルアミン(1 mL)、2-アミノ 3-メチル安息香酸(760 mg, 5.0 mmol)、1-ナフタレンカルボニルクロライド(1.05 g, 5.5 mmol)およびHATU(2.1 g, 5.5 mmol)を用い、表題化合物を得た(1.39 g, 97%)。MS (ESI) (M+H)<sup>+</sup> 288.1.

## 【0160】

## 実施例42

N-[5-クロロ-2-[(シクロヘキシルメチル)アミノ]カルボニル]フェニル]-1-ナフタレンカルボキサミド

## 【化 7 5】

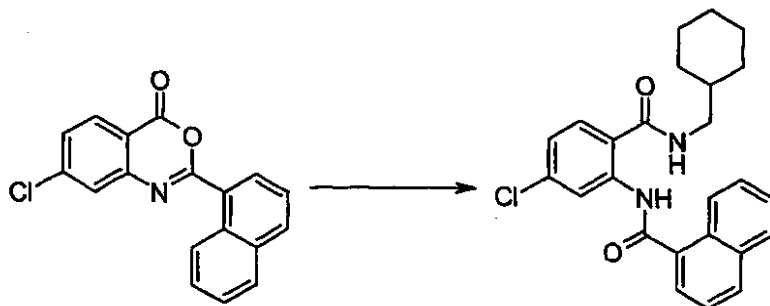


20

## 【0161】

工程A. N-[5-クロロ-2-[(シクロヘキシルメチル)アミノ]カルボニル]フェニル]-1-ナフタレンカルボキサミド

## 【化 7 6】



30

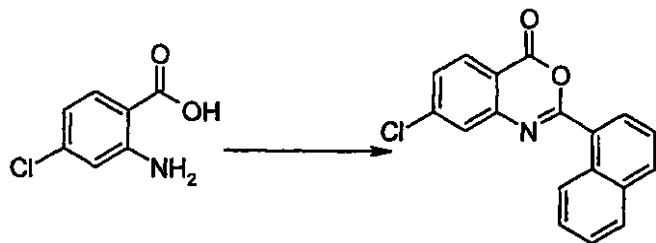
実施例14の工程Aと同様の方法に従って、ジイソプロピルエチルアミン(0.5 mL)、7-クロロ-2-(1-ナフタレニル)-4H-3,1-ベンゾオキサジン-4-オン(100 mg, 0.33 mmol)、およびシクロヘキシルメチルアミン(150 mg, 1.3 mmol)を用い、表題化合物を得た(76 mg, 55%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz、CDCl<sub>3</sub>) 0.98 (m, 2H), 1.22 (m, 3H), 1.58 (m, 1H), 1.76 (m, 5H), 3.23 (m, 2H), 6.22 (m, 1H), 7.13 (dd, J=8.4, 2.0 Hz, 1H), 7.43 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.56 (m, 3H), 7.85 (m, 1H), 7.90 (m, 1H), 7.98 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.53 (dd, J = 8.4, 1.28 Hz, 1H), 9.02 (d, J=2.0 Hz, 1H), 11.81 (brs, 1H); MS (ESI) (M+H)<sup>+</sup> 421.0.

## 【0162】

工程B. 7-クロロ-2-(1-ナフタレニル)-4H-3,1-ベンゾオキサジン-4-オン

40

## 【化 7 7】



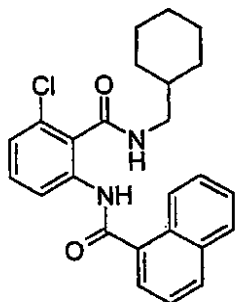
実施例14の工程 B と同様の方法に従って、ジイソプロピルエチルアミン (1 mL)、2 - アミノ - 4 - クロロ安息香酸 (855 mg, 5.0 mmol)、1 - ナフタレンカルボニルクロライド (1.05 g, 5.5 mmol) および HATU (2.1 g, 5.5 mmol) を用い、表題化合物を得た (1.45 g, 94 % )。 MS (ESI) (M+H)<sup>+</sup> 308.0.

## 【 0 1 6 3】

## 実施例 43

N - [3 - クロロ - 2 - [[(シクロヘキシルメチル)アミノ]カルボニル]フェニル] - 1 - ナフタレンカルボキサミド

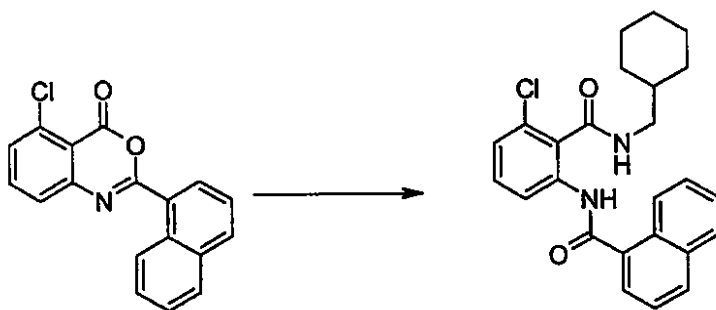
## 【化 7 8】



## 【 0 1 6 4】

工程 A . N - [3 - クロロ - 2 - [[(シクロヘキシルメチル)アミノ]カルボニル]フェニル] - 1 - ナフタレンカルボキサミド

## 【化 7 9】



実施例14の工程 A と同様の方法に従って、ジイソプロピルエチルアミン (0.5 mL)、5 - クロロ - 2 - (1 - ナフタレニル) - 4H - 3,1 - ベンゾオキサジン - 4 - オン (100 mg, 0.33 mmol)、およびシクロヘキシルメチルアミン (150 mg, 1.3 mmol) を用い、表題化合物を得た (128 mg, 92 % )。 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz、CDCl<sub>3</sub>) 0.98 (m, 2H), 1.18 (m, 3H), 1.58 (m, 1H), 1.64 (m, 3H), 1.74 (m, 2H), 3.28 (m, 2H), 6.25 (m, 1H), 7.23 (dd, J=8.0, 0.8 Hz, 1H), 7.43 (m, 1H), 7.54 (m, 3H), 7.77 (dd, J=6.8, 1.2 Hz, 1H), 7.89 (m, 1H), 7.98 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.48 (m, 2H), 9.73 (brs, 1H); MS (ESI) (M+H)<sup>+</sup> 421.0 .

## 【 0 1 6 5】

工程 B . 5 - クロロ - 2 - (1 - ナフタレニル) - 4H - 3,1 - ベンゾオキサジン - 4 - オン

10

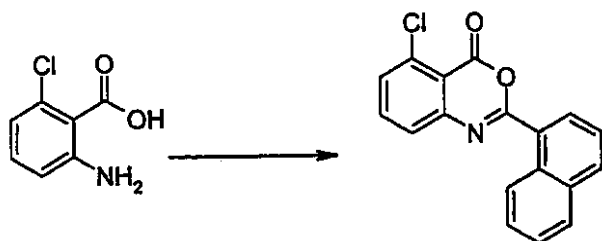
20

30

40

50

【化 8 0】



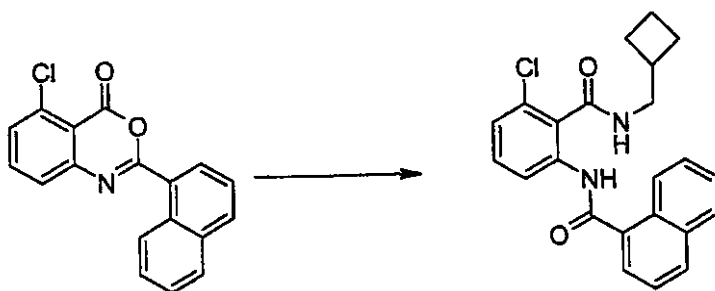
実施例14の工程Bと同様の方法に従って、ジイソプロピルエチルアミン(1 mL)、2-アミノ-6-クロロ安息香酸(855 mg, 5.0 mmol)、1-ナフタレンカルボニルクロライド(1.05 g, 5.5 mmol)およびHATU(2.1 g, 5.5 mmol)を用い、表題化合物を得た(1.50 g, 98 % )。 MS (ESI) (M+H)<sup>+</sup> 308.0.

【 0 1 6 6 】

実施例44

N-[3-クロロ-2-[(シクロブチルメチル)アミノ]カルボニル]フェニル]-1-ナフタレンカルボキサミド

【化 8 1】



20

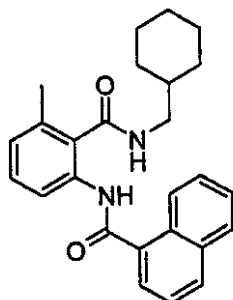
実施例14の工程Aと同様の方法に従って、5-クロロ-2-(1-ナフタレニル)-4H-3,1-ベンゾオキサジン-4-オン(716 mg, 2.33 mmol)、およびシクロブチルメチルアミン(MeOH中の5.3 M, 0.88 mL, 4.66 mmol)を用い、表題化合物を得た(849 mg, 93 % )。 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz、CDCl<sub>3</sub>) 1.73 (m, 2 H) 1.86 (m, 2 H) 2.05 (m, 2 H) 2.56 (m, 1 H) 3.45 (dd, J=7.23, 5.86 Hz, 2 H) 6.20 (m, 1 H) 7.22 (dd, J=8.01, 0.98 Hz, 1 H) 7.43 (t, J=8.30 Hz, 1 H) 7.55 (m, 3 H) 7.78 (dd, J=7.03, 1.17 Hz, 1 H) 7.90 (m, 1 H) 7.98 (d, J=8.40 Hz, 1 H) 8.48 (m, 2 H) 9.75 (s, 1 H); MS (ESI) (M+H)<sup>+</sup> 393.0; C<sub>23</sub>H<sub>21</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>についての分析計算値: C, 70.31; H, 5.39; N, 7.13. 実験値: C, 70.54; H, 5.62; N, 7.05.

【 0 1 6 7 】

実施例45

N-[2-[[[(シクロヘキシルメチル)アミノ]カルボニル]-3-メチルフェニル]-1-ナフタレンカルボキサミド

【化 8 2】

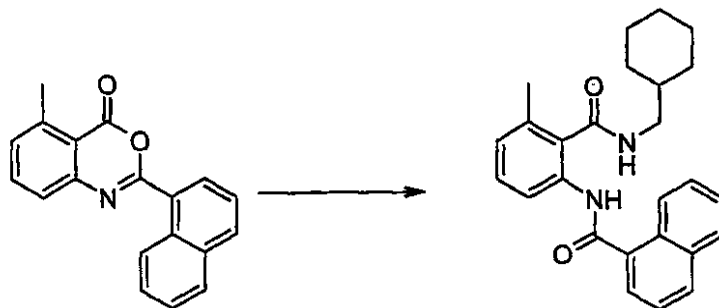


40

【 0 1 6 8 】

50

工程 A . N - [2 - [[(シクロヘキシルメチル)アミノ]カルボニル] - 3 - メチルフェニル] - 1 -  
 - ナフタレンカルボキサミド  
 【化 8 3】



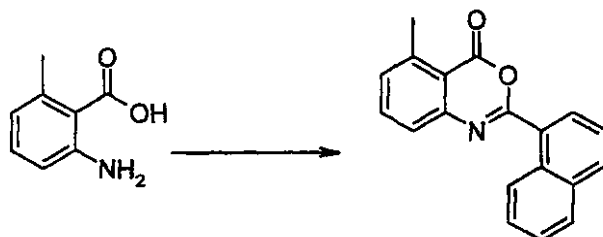
10

実施例 14 の工程 A と同様の方法に従って、ジイソプロピルエチルアミン (0.5 mL)、5 -  
 メチル - 2 - (1 - ナフタレニル) - 4H - 3,1 - ベンゾオキサジン - 4 - オン (100 mg, 0.35 mmol)、  
 およびシクロヘキシルメチルアミン (150 mg, 1.3 mmol) を用い、表題化合物を得た  
 (102 mg, 73 %).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz、 $\text{CDCl}_3$ ) 0.91 (m, 2H), 1.07 (m, 3H), 1.54 (m,  
 1H), 1.59 (m, 3H), 1.68 (m, 2H), 2.43 (s, 3H), 3.25 (t,  $J = 6.4$  Hz, 2H), 5.97 (b  
 rs, 1H), 7.06 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 7.38 (t,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.53 (m, 3H), 7.74  
 (dd,  $J = 7.2, 1.2$  Hz, 1H), 7.88 (m, 1H), 7.97 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 8.17 (d,  $J = 8$   
 .4 Hz, 1H), 8.45 (m, 1H), 8.93 (s, 1H); MS (ESI)  $(\text{M}+\text{H})^+$  401.0.

20

【 0 1 6 9 】

工程 B . 5 - メチル - 2 - (1 - ナフタレニル) - 4H - 3,1 - ベンゾオキサジン - 4 - オン  
 【化 8 4】



30

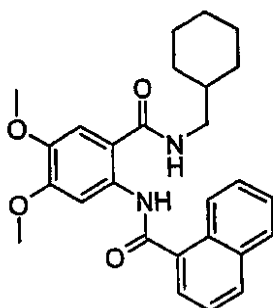
実施例 14 の工程 B と同様の方法に従って、ジイソプロピルエチルアミン (1 mL)、2 - ア  
 ミノ 6 - メチル安息香酸 (760 mg, 5.0 mmol)、1 - ナフタレンカルボニルクロライド (1.05  
 g, 5.5 mmol) および HATU (2.1 g, 5.5 mmol) を用い、表題化合物を得た (1.30 g, 91 %)  
 。 MS (ESI)  $(\text{M}+\text{H})^+$  288.1.

【 0 1 7 0 】

実施例 46

N - [2 - [[(シクロヘキシルメチル)アミノ]カルボニル] - 4,5 - ジメトキシフェニル] - 1 -  
 ナフタレンカルボキサミド

【化 8 5】



40

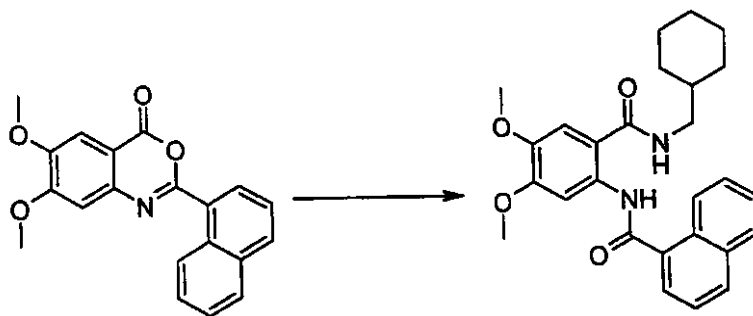
【 0 1 7 1 】

工程 A . N - [2 - [[(シクロヘキシルメチル)アミノ]カルボニル] - 4,5 - ジメトキシフェニ

50

ル] - 1 - ナフタレンカルボキサミド

【化 8 6】



10

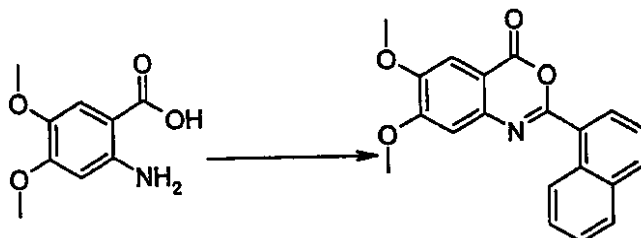
実施例14の工程 A と同様の方法に従って、ジイソプロピルエチルアミン (0.5 mL)、6,7 - ジメトキシ - 2 - (1 - ナフタレニル) - 4H - 3,1 - ベンゾオキサジン - 4 - オン (100 mg, 0.30 mmol)、およびシクロヘキシルメチルアミン (150 mg, 1.3 mmol) を用い、表題化合物を得た (119 mg, 89 %).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz、 $\text{CDCl}_3$ ) 0.98 (m, 2H), 1.22 (m, 3H), 1.56 (m, 1H), 1.74 (m, 5H), 3.23 (t,  $J = 6.4$  Hz, 2H), 3.94 (s, 3H), 4.05 (s, 3H), 6.09 (brs, 1H), 6.93 (s, 1H), 7.53 (m, 3H), 7.86 (dd,  $J = 6.8, 1.2$  Hz, 1H), 7.89 (dd,  $J = 7.6, 2.0$  Hz, 1H), 7.96 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 8.54 (d,  $J = 9.2$  Hz, 1H), 8.68 (s, 1H), 11.88 (s, 1H); MS (ESI) ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$  447.0.

20

【 0 1 7 2 】

工程 B . 6,7 - ジメトキシ - 2 - (1 - ナフタレニル) - 4H - 3,1 - ベンゾオキサジン - 4 - オン

【化 8 7】



30

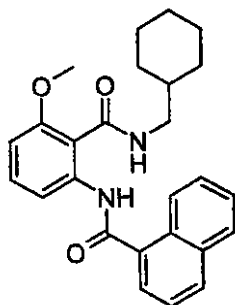
実施例14の工程 B と同様の方法に従って、ジイソプロピルエチルアミン (1 mL)、2 - アミノ 4,5 - ジメトキシ - 安息香酸 (990 mg, 5.0 mmol)、1 - ナフタレンカルボニルクロライド (1.05 g, 5.5 mmol) および HATU (2.1 g, 5.5 mmol) を用い、表題化合物を得た (1.28 g, 77 %). MS (ESI) ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$  334.1.

【 0 1 7 3 】

実施例 47

N - [2 - [[(シクロヘキシルメチル)アミノ]カルボニル] - 3 - メトキシフェニル] - 1 - ナフタレンカルボキサミド

【化 8 8】

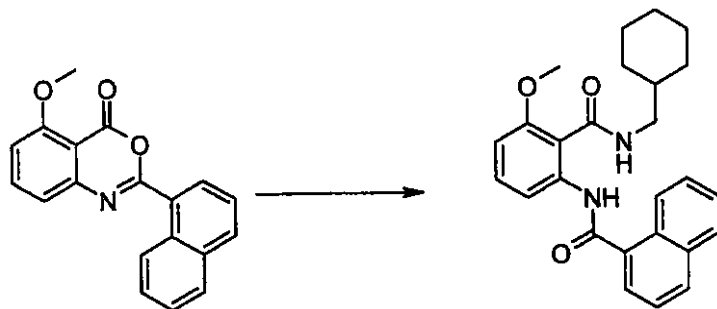


40

【 0 1 7 4 】

50

工程 A . N - [ 2 - [ [ (シクロヘキシルメチル) アミノ ] カルボニル ] - 3 - メトキシフェニル ]  
 - 1 - ナフタレンカルボキサミド  
 【化 8 9】

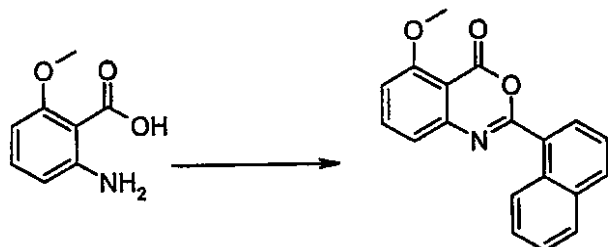


10

実施例 14 の工程 A と同様の方法に従って、ジイソプロピルエチルアミン (0.5 mL)、5 -  
 メトキシ - 2 - (1 - ナフタレニル) - 4H - 3,1 - ベンゾオキサジン - 4 - オン (303 mg, 1.0 mmol)、  
 およびシクロヘキシルメチルアミン (300 mg, 2.6 mmol) を用い、表題化合物を得た  
 (350 mg, 84 %)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz、CDCl<sub>3</sub>) 0.99 (m, 2H), 1.22 (m, 3H), 1.56 (m,  
 1H), 1.74 (m, 5H), 3.23 (m, 2H), 3.89 (s, 3H), 6.78 (dd, J = 8.4, 0.8 Hz, 1H), 7.  
 52 (m, 4H), 7.80 (s, 1H), 7.86 (m, 2H), 7.95 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.53 (d, J = 7.  
 6 Hz, 1H), 8.58 (dd, J = 8.4, 0.8 Hz, 1H), 12.52 (s, 1H); MS (ESI) (M+H)<sup>+</sup> 417.0.  
 【0175】

20

工程 B . 5 - メトキシ - 2 - (1 - ナフタレニル) - 4H - 3,1 - ベンゾオキサジン - 4 - オン  
 【化 9 0】

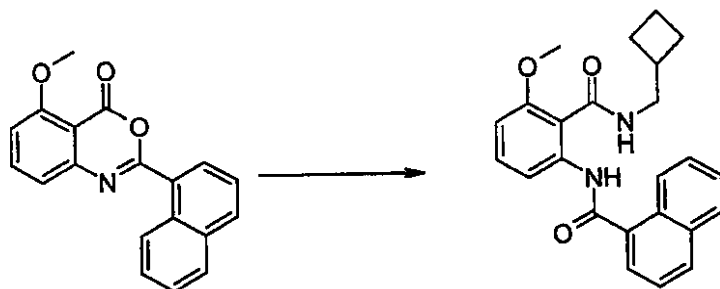


30

実施例 14 の工程 B と同様の方法に従って、ジイソプロピルエチルアミン (1 mL)、2 - ア  
 ミノ - 6 - メトキシ - 安息香酸 (840 mg, 5.0 mmol)、1 - ナフタレンカルボニルクロライド  
 (1.05 g, 5.5 mmol) および HATU (2.1 g, 5.5 mmol) を用い、表題化合物を得た (1.33 g, 8  
 8 %)。MS (ESI) (M+H)<sup>+</sup> 304.1.  
 【0176】

実施例 48

N - [ 2 - [ [ (シクロブチルメチル) アミノ ] カルボニル ] - 3 - メトキシフェニル ] - 1 - ナフタ  
 レンカルボキサミド  
 【化 9 1】



40

実施例 14 の工程 A と同様の方法に従って、ジイソプロピルエチルアミン (0.5 mL)、5 -  
 メトキシ - 2 - (1 - ナフタレニル) - 4H - 3,1 - ベンゾオキサジン - 4 - オン (61 mg, 0.2 mmol)

50



ol)、およびシクロブチルメチルアミン(85 mg, 1.0 mmol)を用い、表題化合物を得た(35 mg, 45 %).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz、 $\text{CDCl}_3$ ) 1.74 (m, 2H), 1.92 (m, 2H), 2.08 (m, 2H), 2.55 (m, 1H), 3.23 (m, 2H), 3.89 (s, 3H), 6.78 (dd,  $J = 8.4, 0.8$  Hz, 1H), 7.52 (m, 4H), 7.80 (s, 1H), 7.86 (m, 2H), 7.95 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 8.53 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 8.58 (dd,  $J = 8.4, 0.8$  Hz, 1H), 12.52 (s, 1H); MS (ESI)  $(\text{M}+\text{H})^+$  389.0.

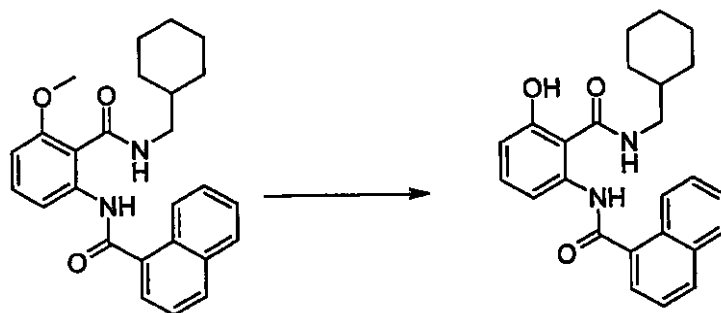
【0177】

#### 実施例49

N - [2 - [[(シクロヘキシルメチル)アミノ]カルボニル] - 3 - ヒドロキシフェニル] - 1 - ナフタレンカルボキサミド

【化92】

10



$\text{BBr}_3$  (1 mL)を0 で、N - [2 - [[(シクロヘキシルメチル)アミノ]カルボニル] - 3 - メトキシフェニル] - 1 - ナフタレンカルボキサミド (300.0 mg, 0.72 mmol)の $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (15 mL)溶液に添加した。この反応混合物を一晩、室温で攪拌し、次いで真空濃縮した。この粗製生成物を $\text{EtOAc}$ 中に溶解し、そして1M  $\text{NH}_4\text{OH}$ 水溶液、ブラインで洗浄し、そして無水 $\text{MgSO}_4$ 上で乾燥させた。溶媒の除去後、残留物を20 - 80%  $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ を用いた逆相HPLCにより精製し、次いで凍結乾燥し、表題化合物を得た(59 mg, 20 %).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz、 $\text{CDCl}_3$ ) 0.89 (m, 2H), 1.12 (m, 3H), 1.44 (m, 1H), 1.64 (m, 5H), 3.17 (m, 2H), 6.66 (brs, 1H), 7.28 (m, 1H), 7.54 (m, 3H), 7.83 (d,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 7.88 (m, 1H), 7.96 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2H), 8.26 (m, 1H), 8.48 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 12.08 (s, 1H); MS (ESI)  $(\text{M}+\text{H})^+$  403.0.

20

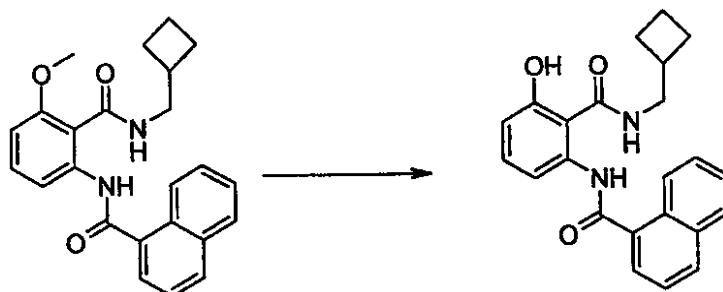
【0178】

30

#### 実施例50

N - [2 - [[(シクロブチルメチル)アミノ]カルボニル] - 3 - ヒドロキシフェニル] - 1 - ナフタレンカルボキサミド

【化93】



40

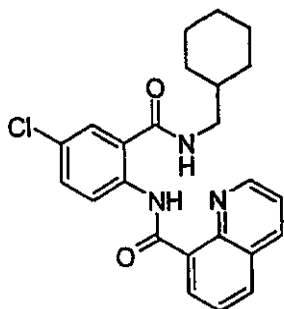
実施例49と同様の方法に従って、N - [2 - [[(シクロブチルメチル)アミノ]カルボニル] - 3 - メトキシフェニル] - 1 - ナフタレンカルボキサミド (100.0 mg, 0.26 mmol)および $\text{BBr}_3$  (1 mL)を用い、表題化合物を得た(22 mg, 23 %).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz、 $\text{CDCl}_3$ ) 1.62 (m, 2H), 1.81 (m, 2H), 1.98 (m, 2H), 2.44 (m, 1H), 3.32 (m, 2H), 6.67 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.21 (m, 1H), 7.50 (m, 3H), 7.81 (d,  $J = 6.8$  Hz, 1H), 7.87 (m, 1H), 7.95 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 8.26 (m, 1H), 8.40 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 12.38 (s, 1H); MS (ESI)  $(\text{M}+\text{H})^+$  375.2.

【0179】

50

## 実施例 51

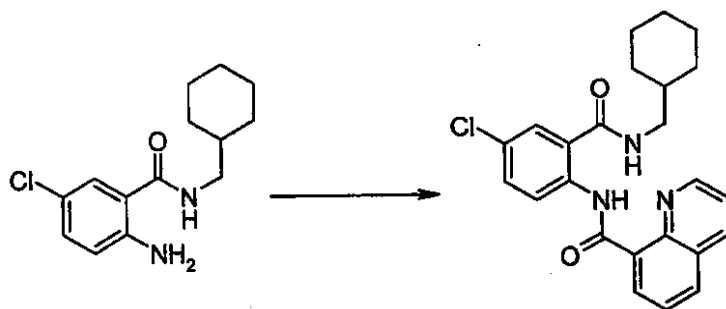
N - [4 - クロロ - 2 - [[(シクロヘキシルメチル)アミノ]カルボニル]フェニル] - 8 - キノリンカルボキサミド  
【化 9 4】



10

## 【0180】

工程 A . N - [4 - クロロ - 2 - [[(シクロヘキシルメチル)アミノ]カルボニル]フェニル] - 8 - キノリンカルボキサミド  
【化 9 5】



20

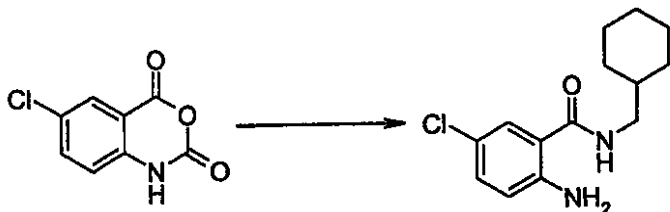
ジイソプロピルエチルアミン (127 mg, 1.0 mmol) を、0 で、DMF (10 mL) 中の 2 - アミノ - 5 - クロロ - N - (シクロヘキシルメチル) - ベンズアミド (134 mg, 0.5 mmol, その製造については工程 B を参照されたい)、および 8 - キノリンカルボン酸 (130 mg, 0.75 mmol) の溶液に添加した。20 分間攪拌後、HATU (570 mg, 1.5 mmol) を添加した。この反応混合物を 24 時間、室温で攪拌し、次いで H<sub>2</sub>O (50 mL) でクエンチした。この沈殿物を回収し、そして真空乾燥させ、表題化合物を得た (88 mg, 42 %)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz、CDCl<sub>3</sub>) 0.95 (m, 2H), 1.01 (m, 3H), 1.45 (m, 1H), 1.56 (m, 3H), 1.64 (m, 2H), 3.25 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 6.19 (brs, 1H), 7.45 (m, 2H), 7.56 (m, 1H), 7.72 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.03 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.31 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.41 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.87 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 9.11 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 13.98 (brs, 1H); MS (ESI) (M+H)<sup>+</sup> 421.9.

30

## 【0181】

工程 B . 2 - アミノ - 5 - クロロ - N - (シクロヘキシルメチル) - ベンズアミド  
【化 9 6】

40



シクロヘキシルメチルアミン (6.8 g, 60 mmol) を室温で、DMF (50 mL) 中の 5 - クロロイサト酸無水物 (chloroisatonic anhydride) (6.0 g, 30 mmol) およびジイソプロピルエチルアミン (3.8 g, 30 mmol) の溶液に添加した。2 時間後、この反応混合物を H<sub>2</sub>O (100 mL) お

50

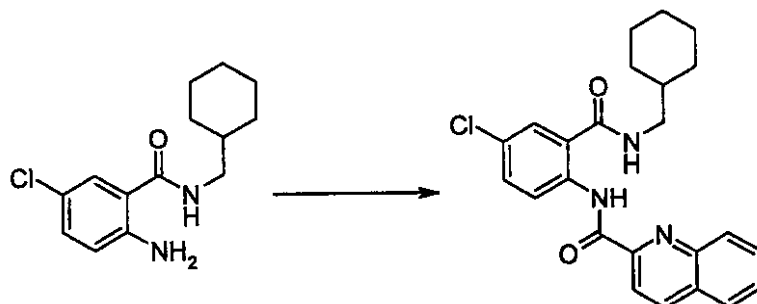
よびジエチルエーテル (50 mL) でクエンチした。この沈殿物を回収し、そして真空乾燥させ、表題化合物を得た (7.0 g, 87 %)。MS (ESI) (M+H)<sup>+</sup> 267.1.

【0182】

#### 実施例52

N - [4 - クロロ - 2 - [[(シクロヘキシルメチル)アミノ]カルボニル]フェニル] - 2 - キノリンカルボキサミド

【化97】



10

実施例51の工程Aと同様の方法に従って、ジイソプロピルエチルアミン (381 mg, 3.0 mmol)、2 - アミノ - 5 - クロロ - N - (シクロヘキシルメチル) - ベンズアミド (400 mg, 1.5 mmol)、キナルジン酸 (346 mg, 2.0 mmol) および HATU (760 mg, 2.0 mmol) を用い、表題化合物を得た (380 mg, 60 %)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz、CDCl<sub>3</sub>) 1.02 (m, 2H), 1.17 (m, 3H), 1.61 (m, 2H), 1.68 (m, 2H), 1.77 (m, 2H), 3.35 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 6.13 (brs, 1H), 7.47 (m, 2H), 7.62 (m, 1H), 7.78 (dt, J = 8.4, 1.6 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.30 (m, 3H), 8.80 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 12.75 (brs, 1H); MS (ESI) (M+H)<sup>+</sup> 422.1.

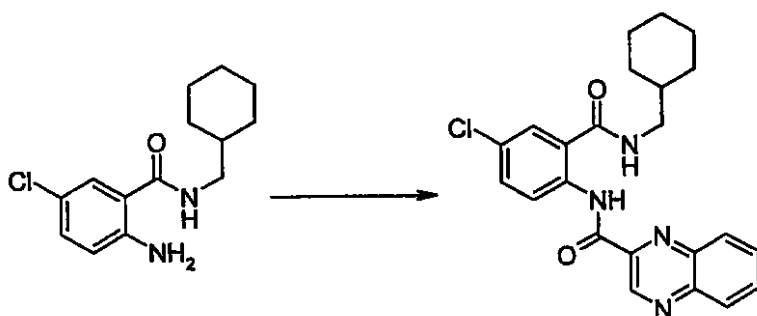
20

【0183】

#### 実施例53

N - [4 - クロロ - 2 - [[(シクロヘキシルメチル)アミノ]カルボニル]フェニル] - 2 - キノキサリンカルボキサミド

【化98】



30

CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0.5 mL) 中の 2 - キノキサロイルクロライド (148 mg, 0.75 mmol) の溶液を、0 で、DMF (5 mL) 中のジイソプロピルエチルアミン (127 mg, 1.0 mmol) と 2 - アミノ - 5 - クロロ - N - (シクロヘキシルメチル) - ベンズアミド (134 mg, 0.5 mmol) の混合物に添加した。次いで、この反応混合物を室温で、2 時間攪拌し、次いで H<sub>2</sub>O (20 mL) でクエンチした。この沈殿物を回収し、そして真空乾燥させ、表題化合物を得た (106 mg, 50 %)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz、CDCl<sub>3</sub>) 1.03 (m, 2H), 1.19 (m, 3H), 1.61 (m, 2H), 1.69 (m, 2H), 1.77 (m, 2H), 3.34 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 6.16 (brs, 1H), 7.50 (m, 2H), 7.87 (m, 2H), 8.17 (m, 1H), 8.31 (m, 1H), 8.81 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 9.69 (s, 1H), 12.74 (brs, 1H); MS (ESI) (M+H)<sup>+</sup> 423.1.

40

【0184】

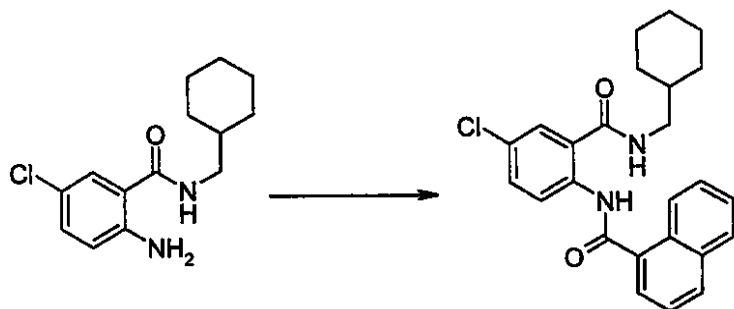
#### 実施例54

N - [4 - クロロ - 2 - [[(シクロヘキシルメチル)アミノ]カルボニル]フェニル] - 1 - ナフタ

50

レンカルボキサミド

【化 9 9】



10

実施例53と同様の方法に従って、ジイソプロピルエチルアミン(190 mg, 1.5 mmol)、2 - アミノ - 5 - クロロ - N - (シクロヘキシルメチル) - ベンズアミド(267 mg, 1.0 mmol)、および1 - ナフトイルクロライド (296 mg, 1.5 mmol)を用い、表題化合物を得た(178 mg, 43 %).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz、 $\text{CDCl}_3$ ) 0.99 (m, 2H), 1.22 (m, 3H), 1.56 (m, 1H), 1.75 (m, 5H), 3.23 (d,  $J = 6.4$  Hz, 2H), 6.21 (brs, 1H), 7.46 (m, 1H), 7.53 (m, 4H), 7.84 (dd,  $J = 7.2, 1.2$  Hz, 1H), 7.89 (m, 1H), 7.97 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 8.52 (m, 1H), 8.88 (d,  $J = 9.2$  Hz, 1H), 11.53 (brs, 1H); MS (ESI) ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$  420.9.

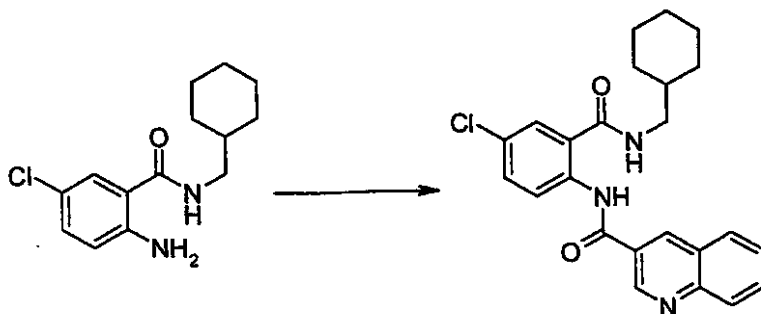
【 0 1 8 5】

実施例55

20

N - [4 - クロロ - 2 - [(シクロヘキシルメチル)アミノ]カルボニル]フェニル] - 3 - キノリンカルボキサミド

【化 1 0 0】



30

実施例51の工程 A と同様の方法に従って、ジイソプロピルエチルアミン(190 mg, 1.5 mmol)、2 - アミノ - 5 - クロロ - N - (シクロヘキシルメチル) - ベンズアミド(187 mg, 0.7 mmol)、3 - キノリンカルボン酸(173 mg, 1.0 mmol)およびHATU (380 mg, 1.0 mmol)を用い、表題化合物を得た(25 mg, 8.5 %).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz、 $\text{CDCl}_3$ ) 1.00 (m, 2H), 1.22 (m, 3H), 1.56 (m, 1H), 1.75 (m, 5H), 3.30 (d,  $J = 6.4$  Hz, 2H), 6.26 (brs, 1H), 7.48 (m, 1H), 7.51 (m, 1H), 7.62 (m, 1H), 7.81 (m, 1H), 7.99 (d,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 8.15 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.80 (d,  $J = 9.2$  Hz, 1H), 9.50 (s, 1H), 12.38 (brs, 1H); MS (ESI) ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$  422.1.

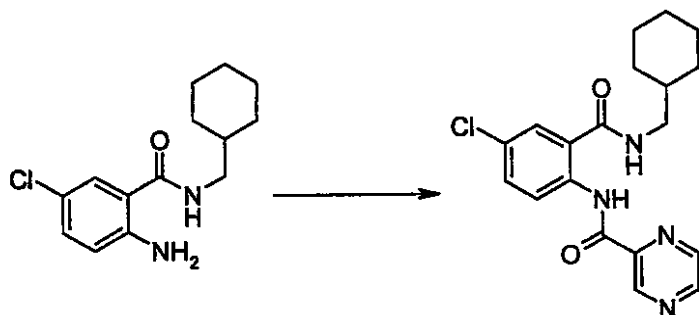
40

【 0 1 8 6】

実施例56

N - [4 - クロロ - 2 - [(シクロヘキシルメチル)アミノ]カルボニル]フェニル] - 2 - ピラジンカルボキサミド

## 【化 1 0 1】



10

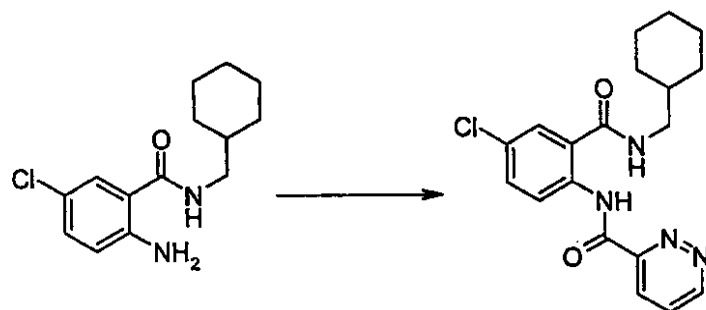
実施例51の工程 A と同様の方法に従って、ジイソプロピルエチルアミン (190 mg, 1.5 mmol)、2 - アミノ - 5 - クロロ - N - (シクロヘキシルメチル) - ベンズアミド (134 mg, 0.5 mmol)、2 - ピラジンカルボン酸 (186 mg, 1.5 mmol) および HATU (570 mg, 1.5 mmol) を用い、表題化合物を得た (103 mg, 55 %).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 1.04 (m, 2H), 1.24 (m, 3H), 1.57 (m, 1H), 1.74 (m, 5H), 3.34 (t,  $J = 6.4$  Hz, 2H), 6.22 (brs, 1H), 7.49 (m, 2H), 8.73 (s, 1H), 8.79 (m, 2H), 9.47 (s, 1H), 12.65 (brs, 1H); MS (ESI)  $(\text{M}+\text{H})^+$  373.1.

## 【 0 1 8 7】

## 実施例 57

N - [4 - クロロ - 2 - [(シクロヘキシルメチル)アミノ]カルボニル]フェニル] - 3 - ピリジンカルボキサミド 20

## 【化 1 0 2】



30

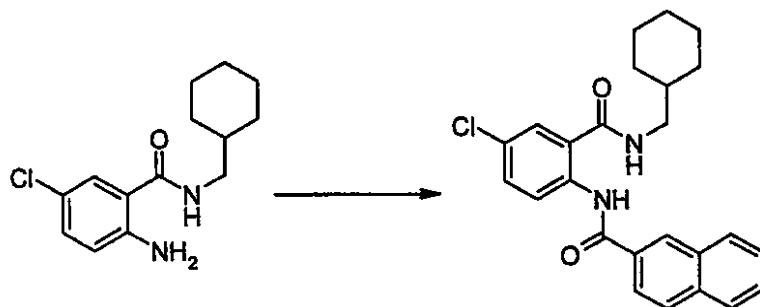
実施例51の工程 A と同様の方法に従って、ジイソプロピルエチルアミン (190 mg, 1.5 mmol)、2 - アミノ - 5 - クロロ - N - (シクロヘキシルメチル) - ベンズアミド (134 mg, 0.5 mmol)、3 - ピリジンカルボン酸 (186 mg, 1.5 mmol) および HATU (570 mg, 1.5 mmol) を用い、表題化合物を得た (105 mg, 56 %).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 1.02 (m, 2H), 1.24 (m, 3H), 1.74 (m, 6H), 3.35 (t,  $J = 6.4$  Hz, 2H), 6.20 (brs, 1H), 7.51 (m, 2H), 7.69 (m, 1H), 8.36 (d,  $J = 10.0$  Hz, 1H), 8.81 (d,  $J = 10.0$  Hz, 1H), 9.34 (s, 1H), 13.06 (brs, 1H); MS (ESI)  $(\text{M}+\text{H})^+$  373.1.

## 【 0 1 8 8】

## 実施例 58

N - [4 - クロロ - 2 - [(シクロヘキシルメチル)アミノ]カルボニル]フェニル] - 2 - ナフタレンカルボキサミド 40

## 【化 1 0 3】



10

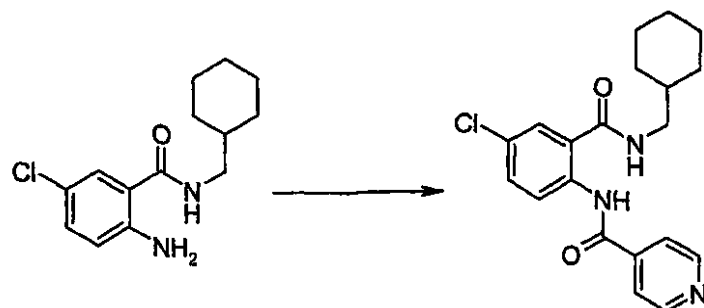
実施例53と同様の方法に従って、ジイソプロピルエチルアミン(190 mg, 1.5 mmol)、2 - アミノ - 5 - クロロ - N - (シクロヘキシルメチル) - ベンズアミド(134 mg, 0.5 mmol)、および2 - ナフトイルクロライド (148 mg, 0.75 mmol)を用い、表題化合物を得た(109 mg, 52 %).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz、 $\text{CDCl}_3$ ) 1.04 (m, 2H), 1.23 (m, 3H), 1.79 (m, 6H), 3.34 (t,  $J = 6.4$  Hz, 2H), 6.32 (brs, 1H), 7.49 (m, 2H), 7.58 (m, 2H), 8.04 (m, 4H), 8.55 (s, 1H), 8.84 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 12.15 (brs, 1H); MS (ESI) ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$  421.1

## 【 0 1 8 9】

## 実施例 59

N - [4 - クロロ - 2 - [[[(シクロヘキシルメチル)アミノ]カルボニル]フェニル] - 4 - ピリジンカルボキサミド 20

## 【化 1 0 4】



30

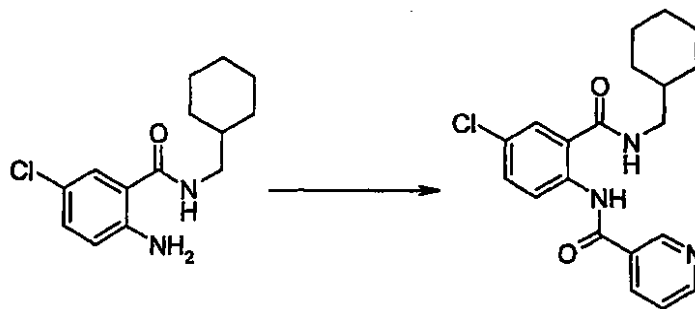
実施例53と同様の方法に従って、ジイソプロピルエチルアミン(190 mg, 1.5 mmol)、2 - アミノ - 5 - クロロ - N - (シクロヘキシルメチル) - ベンズアミド(134 mg, 0.5 mmol)、およびイソニコチノイルクロライド塩酸塩(135 mg, 0.75 mmol)を用い、表題化合物を得た(27 mg, 14 %).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz、 $\text{CDCl}_3$ ) 1.02 (m, 2H), 1.24 (m, 3H), 1.74 (m, 6H), 3.29 (t,  $J = 6.4$  Hz, 2H), 6.28 (brs, 1H), 7.45 (m, 1H), 7.47 (m, 1H), 7.81 (dd,  $J = 4.4, 1.6$  Hz, 2H), 8.79 (m, 3H), 12.30 (brs, 1H); MS (ESI) ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$  372.1

## 【 0 1 9 0】

## 実施例 60

N - [4 - クロロ - 2 - [[[(シクロヘキシルメチル)アミノ]カルボニル]フェニル] - 3 - ピリジンカルボキサミド 40

## 【化 1 0 5】



10

実施例53と同様の方法に従って、ジイソプロピルエチルアミン(190 mg, 1.5 mmol)、2 - アミノ - 5 - クロロ - N - (シクロヘキシルメチル) - ベンズアミド(134 mg, 0.5 mmol)、およびニコチノイルクロライド塩酸塩(135 mg, 0.75 mmol)を用い、表題化合物を得た(24 mg, 13 %).  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz、 $\text{CDCl}_3$ ) 1.04 (m, 2H), 1.23 (m, 3H), 1.79 (m, 6H), 3.32 (t,  $J = 6.4$  Hz, 2H), 6.29 (brs, 1H), 7.48 (m, 3H), 8.28 (m, 1H), 8.79 (m, 2H), 9.27 (s, 1H), 12.25 (brs, 1H); MS (ESI)  $(\text{M}+\text{H})^+$  372.1.

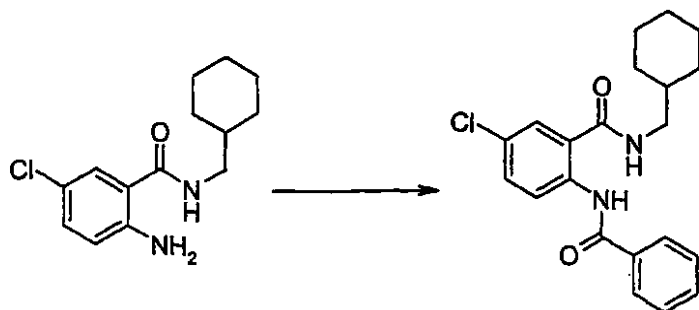
## 【 0 1 9 1】

## 実施例61

2 - (ベンゾイルアミノ) - 5 - クロロ - N - (シクロヘキシルメチル) - ベンズアミド

## 【化 1 0 6】

20



実施例53と同様の方法に従って、ジイソプロピルエチルアミン(190 mg, 1.5 mmol)、2 - アミノ - 5 - クロロ - N - (シクロヘキシルメチル) - ベンズアミド(134 mg, 0.5 mmol)、およびベンゾイルクロライド (105 mg, 0.75 mmol)を用い、表題化合物を得た(75 mg, 41 %).  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz、 $\text{CDCl}_3$ ) 1.04 (m, 2H), 1.25 (m, 3H), 1.59 (m, 1H), 1.78 (m, 5H), 3.32 (d,  $J = 6.4$  Hz, 2H), 6.25 (brs, 1H), 7.50 (m, 5H), 8.02 (dd,  $J = 6.8, 1.2$  Hz, 2H), 8.81 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 11.96 (brs, 1H); MS (ESI)  $(\text{M}+\text{H})^+$  371.1.

30

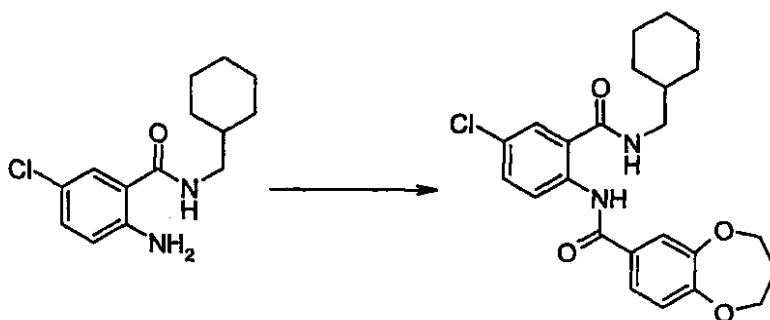
## 【 0 1 9 2】

## 実施例62

N - [4 - クロロ - 2 - [[(シクロヘキシルメチル)アミノ]カルボニル]フェニル] - 3,4 - ジヒドロ - 2H - 1,5 - ベンゾジオキセピン - 7 - カルボキサミド

## 【化 1 0 7】

40



50

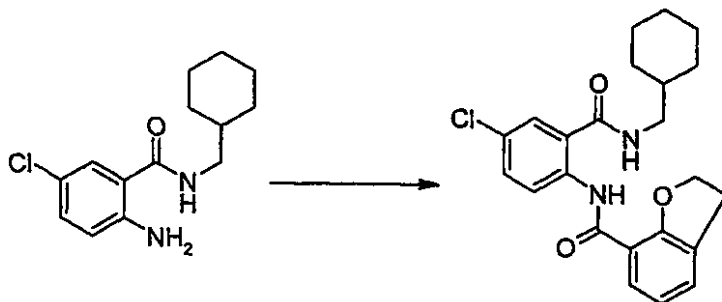
実施例53と同様の方法に従って、ジイソプロピルエチルアミン(190 mg, 1.5 mmol)、2 - アミノ - 5 - クロロ - N - (シクロヘキシルメチル) - ベンズアミド(134 mg, 0.5 mmol)、および3,4 - ジヒドロ - 2H - 1,5 - ベンゾジオキセピン - 7 - カルボニルクロライド(160 mg, 0.75 mmol)を用い、表題化合物を得た(36 mg, 16 %).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz、 $\text{CDCl}_3$ ) 0.98 (m, 2H), 1.17 (m, 3H), 1.59 (m, 1H), 1.73 (m, 5H), 2.19 (m, 2H), 3.25 (d,  $J = 6.4$  Hz, 2H), 4.25 (m, 4H), 6.55 (m, 1H), 7.00 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.39 (m, 1H), 7.49 (dd,  $J = 8.4, 2.4$  Hz, 1H), 7.57 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 8.61 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 11.74 (brs, 1H); MS (ESI) ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$  443.1.

【0193】

実施例63

N - [4 - クロロ - 2 - [[(シクロヘキシルメチル)アミノ]カルボニル]フェニル] - 2,3 - ジヒドロ - 7 - ベンゾフランカルボキサミド

【化108】



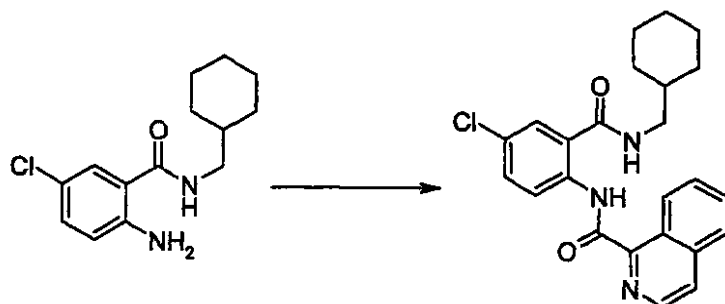
実施例51の工程Aと同様の方法に従って、ジイソプロピルエチルアミン(127 mg, 1.0 mmol)、2 - アミノ - 5 - クロロ - N - (シクロヘキシルメチル) - ベンズアミド(134 mg, 0.5 mmol)、2,3 - ジヒドロベンゾフラン - 7 - カルボン酸(99 mg, 0.6 mmol)およびHATU (380 mg, 1.0 mmol)を用い、逆相HPLCによる精製後、表題化合物を得た(15 mg, 7 %).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz、 $\text{CDCl}_3$ ) 0.96 (m, 2H), 1.17 (m, 3H), 1.56 (m, 1H), 1.71 (m, 5H), 3.22 (m, 4H), 4.78 (t,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 6.13 (brs, 1H), 6.93 (t,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 7.31 (dd,  $J = 7.2, 1.2$  Hz, 1H), 7.37 (m, 1H), 7.84 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 8.45 (d,  $J = 9.2$  Hz, 1H), 11.01 (brs, 1H); MS (ESI) ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$  413.1.

【0194】

実施例64

N - [4 - クロロ - 2 - [[(シクロヘキシルメチル)アミノ]カルボニル]フェニル] - 1 - イソキノリンカルボキサミド

【化109】



実施例51の工程Aと同様の方法に従って、ジイソプロピルエチルアミン(127 mg, 1.0 mmol)、2 - アミノ - 5 - クロロ - N - (シクロヘキシルメチル) - ベンズアミド(134 mg, 0.5 mmol)、1 - イソキノリンカルボン酸(173 mg, 1.0 mmol)およびHATU (380 mg, 1.0 mmol)を用い、逆相HPLCによる精製後、表題化合物を得た(28 mg, 13 %).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz、 $\text{CDCl}_3$ ) 0.99 (m, 2H), 1.17 (m, 3H), 1.56 (m, 1H), 1.72 (m, 5H), 3.30 (t,  $J = 6.4$  Hz, 2H), 6.14 (brs, 1H), 7.46 (m, 2H), 7.67 (m, 2H), 7.84 (m, 2H), 8.63 (d,  $J =$

10

20

30

40

50



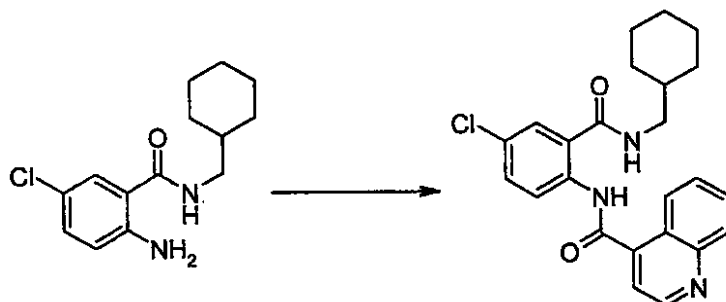
5.6 Hz, 1H), 8.81 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 9.49 (d,  $J = 9.2$  Hz, 1H), 12.60 (brs, 1H); MS (ESI) ( $M+H$ )<sup>+</sup> 422.1.

【0195】

#### 実施例65

N-[4-クロロ-2-[[[(シクロヘキシルメチル)アミノ]カルボニル]フェニル]-4-キノリンカルボキサミド

【化110】



10

実施例51の工程Aと同様の方法に従って、ジイソプロピルエチルアミン(127 mg, 1.0 mmol)、2-アミノ-5-クロロ-N-(シクロヘキシルメチル)-ベンズアミド(134 mg, 0.5 mmol)、4-キノリンカルボン酸(173 mg, 1.0 mmol)およびHATU(380 mg, 1.0 mmol)を用い、逆相HPLCによる精製後、表題化合物を得た(20 mg, 10 %). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) 0.91 (m, 2H), 1.17 (m, 3H), 1.68 (m, 6H), 3.10 (d,  $J = 6.8$  Hz, 2H), 7.56 (dd,  $J = 8.8, 2.4$  Hz, 1H), 7.74 (m, 1H), 7.84 (m, 1H), 8.01 (m, 2H), 8.18 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 8.48 (m, 2H), 9.16 (d,  $J = 4.8$  Hz, 1H); MS (ESI) ( $M+H$ )<sup>+</sup> 422.1.

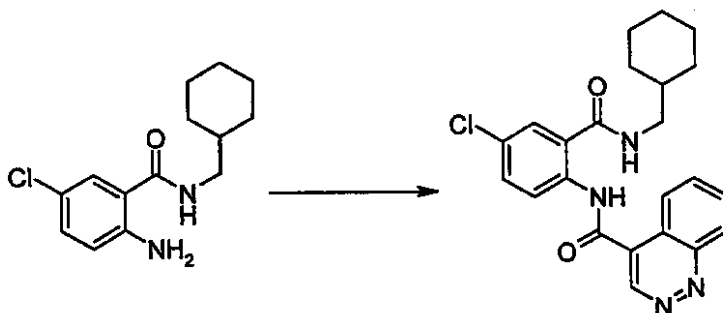
20

【0196】

#### 実施例66

N-[4-クロロ-2-[[[(シクロヘキシルメチル)アミノ]カルボニル]フェニル]-4-シンノリンカルボキサミド

【化111】



30

実施例51の工程Aと同様の方法に従って、ジイソプロピルエチルアミン(127 mg, 1.0 mmol)、2-アミノ-5-クロロ-N-(シクロヘキシルメチル)-ベンズアミド(134 mg, 0.5 mmol)、シンノリン-4-カルボン酸(174 mg, 1.0 mmol)およびHATU(380 mg, 1.0 mmol)を用い、逆相HPLCによる精製後、表題化合物を得た(25 mg, 12 %). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) 0.94 (m, 2H), 1.17 (m, 3H), 1.66 (m, 6H), 3.14 (d,  $J = 6.8$  Hz, 2H), 7.58 (dd,  $J = 8.8, 2.4$  Hz, 1H), 7.75 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 7.96 (m, 1H), 8.03 (m, 1H), 8.51 (m, 3H), 9.52 (s, 1H); MS (ESI) ( $M+H$ )<sup>+</sup> 423.1.

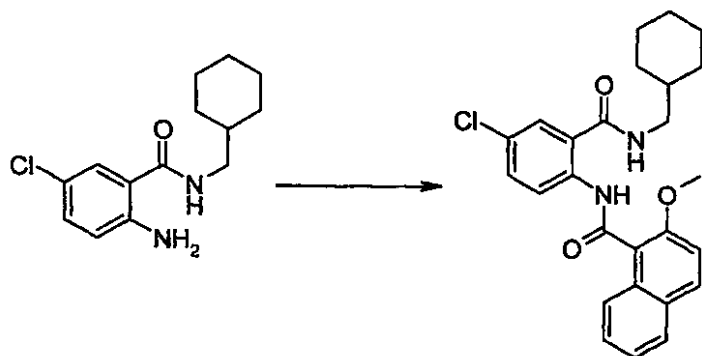
40

【0197】

#### 実施例67

N-[4-クロロ-2-[[[(シクロヘキシルメチル)アミノ]カルボニル]フェニル]-2-メトキシ-1-ナフタレンカルボキサミド

## 【化 1 1 2】



10

実施例51の工程 A と同様の方法に従って、ジイソプロピルエチルアミン (127 mg, 1.0 mmol)、2 - アミノ - 5 - クロロ - N - (シクロヘキシルメチル) - ベンズアミド (134 mg, 0.5 mmol)、2 - メトキシ - 1 - ナフトエ酸 (203 mg, 1.0 mmol) および HATU (380 mg, 1.0 mmol) を用い、逆相 HPLC による精製後、表題化合物を得た (12 mg, 5 % )。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz、CD<sub>3</sub>OD) 0.89 (m, 2H), 1.17 (m, 3H), 1.56 (m, 1H), 1.69 (m, 5H), 3.06 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 3.96 (s, 3H), 7.36 (m, 1H), 7.47 (m, 2H), 7.55 (dd, J = 9.2, 2.4 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.84 (m, 2H), 7.98 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 8.65 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.69 (m, 1H); MS (ESI) (M+H)<sup>+</sup> 451.1.

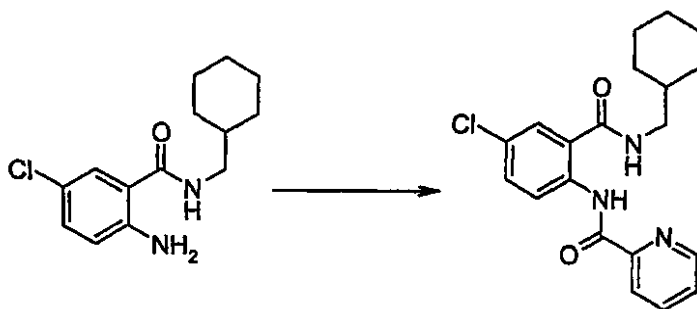
20

## 【 0 1 9 8】

## 実施例 68

N - [4 - クロロ - 2 - [[(シクロヘキシルメチル)アミノ]カルボニル]フェニル] - 2 - ピリジンカルボキサミド

## 【化 1 1 3】



30

実施例53と同様の方法に従って、ジイソプロピルエチルアミン (190 mg, 1.5 mmol)、2 - アミノ - 5 - クロロ - N - (シクロヘキシルメチル) - ベンズアミド (134 mg, 0.5 mmol)、および 2 - ピリジンカルボニルクロライド塩酸塩 (135 mg, 0.75 mmol) を用い、表題化合物を得た (78 mg, 42 % )。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz、CDCl<sub>3</sub>) 1.00 (m, 2H), 1.21 (m, 3H), 1.56 (m, 1H), 1.74 (m, 5H), 3.30 (m, 2H), 6.13 (brs, 1H), 7.44 (m, 3H), 7.86 (m, 1H), 8.22 (dd, J = 8.0, 1.2 Hz, 1H), 8.73 (m, 1H), 8.78 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 12.57 (brs, 1H); MS (ESI) (M+H)<sup>+</sup> 372.1.

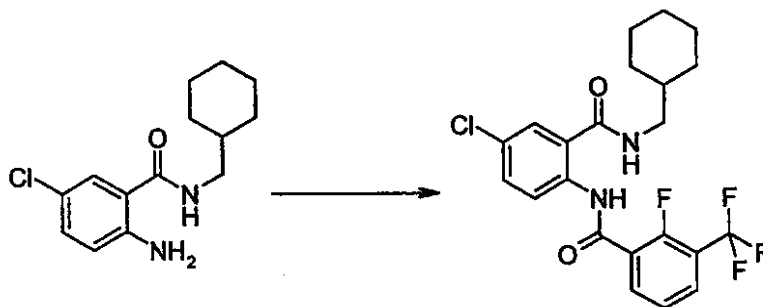
40

## 【 0 1 9 9】

## 実施例 69

N - [4 - クロロ - 2 - [[(シクロヘキシルメチル)アミノ]カルボニル]フェニル] - 2 - フルオロ - 3 - (トリフルオロメチル) - ベンズアミド

## 【化 1 1 4】



10

実施例53と同様の方法に従って、ジイソプロピルエチルアミン(190 mg, 1.5 mmol)、2-アミノ-5-クロロ-N-(シクロヘキシルメチル)-ベンズアミド(134 mg, 0.5 mmol)、および2-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)ベンゾイルクロライド(177 mg, 0.75 mmol)を用い、表題化合物を得た(84 mg, 37 %).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz、 $\text{CDCl}_3$ ) 1.02 (m, 2H), 1.22 (m, 3H), 1.58 (m, 1H), 1.77 (m, 5H), 3.30 (m, 2H), 6.19 (brs, 1H), 7.39 (t,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.49 (d,  $J = 9.2$  Hz, 1H), 7.78 (m, 1H), 8.18 (m, 1H), 8.69 (d,  $J = 9.2$  Hz, 1H), 11.64 (brs, 1H); MS (ESI)  $(\text{M}+\text{H})^+$  457.0.

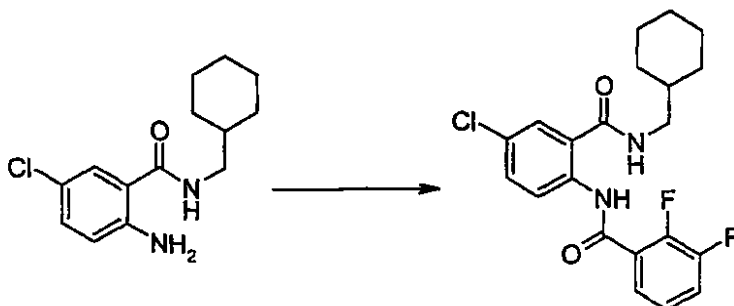
## 【0 2 0 0】

## 実施例70

N-[4-クロロ-2-[[[(シクロヘキシルメチル)アミノ]カルボニル]フェニル]-2,3-ジフルオロ-ベンズアミド

20

## 【化 1 1 5】



30

実施例53と同様の方法に従って、ジイソプロピルエチルアミン(190 mg, 1.5 mmol)、2-アミノ-5-クロロ-N-(シクロヘキシルメチル)-ベンズアミド(134 mg, 0.5 mmol)、および2,3-ジフルオロ-ベンゾイルクロライド(132 mg, 0.75 mmol)を用い、表題化合物を得た(17 mg, 8 %).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz、 $\text{CDCl}_3$ ) 1.02 (m, 2H), 1.22 (m, 3H), 1.58 (m, 1H), 1.78 (m, 5H), 3.30 (m, 2H), 6.19 (brs, 1H), 7.21 (m, 1H), 7.34 (m, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.48 (m, 1H), 7.74 (m, 1H), 8.71 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 11.64 (brs, 1H); MS (ESI)  $(\text{M}+\text{H})^+$  407.0.

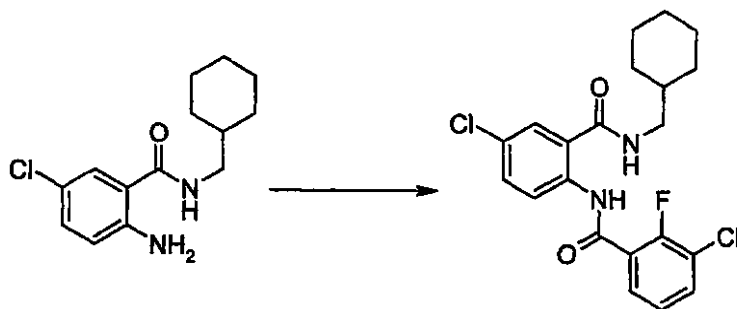
## 【0 2 0 1】

## 実施例71

3-クロロ-N-[4-クロロ-2-[[[(シクロヘキシルメチル)アミノ]カルボニル]フェニル]-2-フルオロ-ベンズアミド

40

## 【化 1 1 6】



10

実施例53と同様の方法に従って、ジイソプロピルエチルアミン(127 mg, 1.0 mmol)、2-アミノ-5-クロロ-N-(シクロヘキシルメチル)-ベンズアミド(50 mg, 0.19 mmol)、および2-フルオロ-3-クロロ-ベンゾイルクロライド(58 mg, 0.3 mmol)を用い、表題化合物を得た(14 mg, 18%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz、CDCl<sub>3</sub>) 1.02 (m, 2H), 1.23 (m, 3H), 1.56 (m, 1H), 1.75 (m, 5H), 3.30 (m, 2H), 6.19 (brs, 1H), 7.22 (m, 2H), 7.46 (s, 2H), 7.87 (m, 1H), 8.69 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 11.59 (brs, 1H); MS (ESI) (M+H)<sup>+</sup> 423.0.

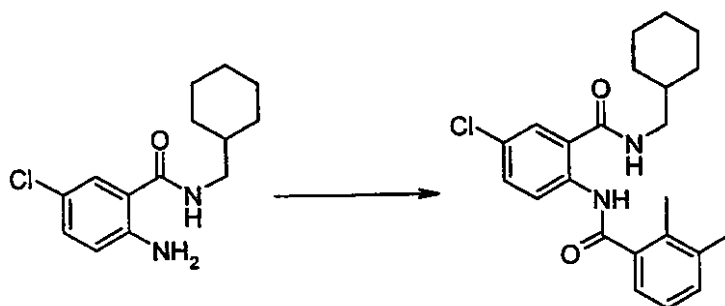
## 【0 2 0 2】

## 実施例72

N-[4-クロロ-2-[[[(シクロヘキシルメチル)アミノ]カルボニル]フェニル]-2,3-ジメチル-ベンズアミド

20

## 【化 1 1 7】



30

実施例53と同様の方法に従って、ジイソプロピルエチルアミン(127 mg, 1.0 mmol)、2-アミノ-5-クロロ-N-(シクロヘキシルメチル)-ベンズアミド(50 mg, 0.19 mmol)、および2,3-ジメチルベンゾイルクロライド(51 mg, 0.3 mmol)を用い、表題化合物を得た(22 mg, 30%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz、CDCl<sub>3</sub>) 0.96 (m, 2H), 1.21 (m, 3H), 1.56 (m, 1H), 1.75 (m, 5H), 2.32 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 3.24 (m, 2H), 6.20 (brs, 1H), 7.16 (m, 1H), 7.24 (m, 1H), 7.36 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.48 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.78 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 11.14 (brs, 1H); MS (ESI) (M+H)<sup>+</sup> 399.0.

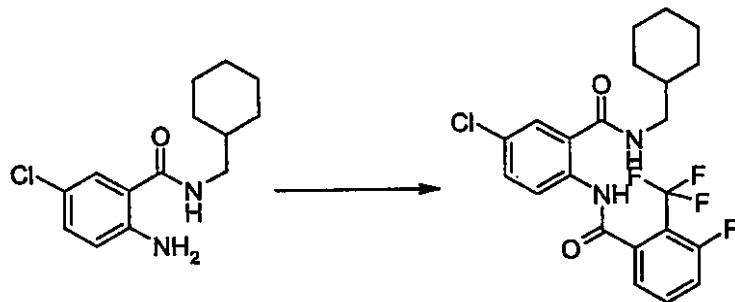
## 【0 2 0 3】

## 実施例73

N-[4-クロロ-2-[[[(シクロヘキシルメチル)アミノ]カルボニル]フェニル]-3-フルオロ-2-(トリフルオロメチル)-ベンズアミド

40

## 【化 1 1 8】



10

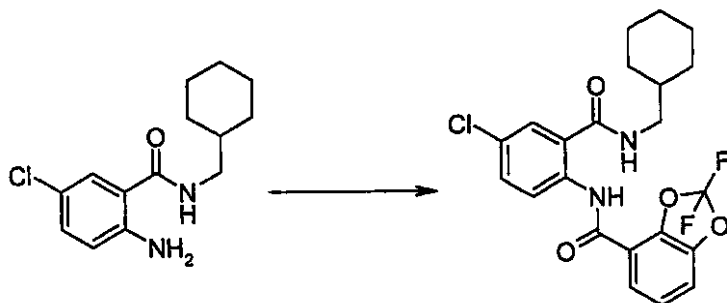
実施例53と同様の方法に従って、ジイソプロピルエチルアミン(127 mg, 1.0 mmol)、2 - アミノ - 5 - クロロ - N - (シクロヘキシルメチル) - ベンズアミド(50 mg, 0.19 mmol)、および3 - フルオロ - 2 - (トリフルオロメチル)ベンゾイルクロライド (68 mg, 0.3 mmol) を用い、表題化合物を得た(20 mg, 15 %).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz、 $\text{CDCl}_3$ ) 0.99 (m, 2H), 1.24 (m, 3H), 1.56 (m, 1H), 1.75 (m, 5H), 3.24 (m, 2H), 6.22 (brs, 1H), 7.30 (m, 1H), 7.36 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.50 (dd,  $J = 9.2, 2.4$  Hz, 1H), 7.60 (m, 1H), 8.67 (d,  $J = 9.2$  Hz, 1H), 11.31 (brs, 1H); MS (ESI) ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$  457.0.

## 【 0 2 0 4】

## 実施例74

N - [4 - クロロ - 2 - [[(シクロヘキシルメチル)アミノ]カルボニル]フェニル] - 2,2 - ジフルオロ - 1,3 - ベンゾジオキソール - 4 - カルボキサミド 20

## 【化 1 1 9】



30

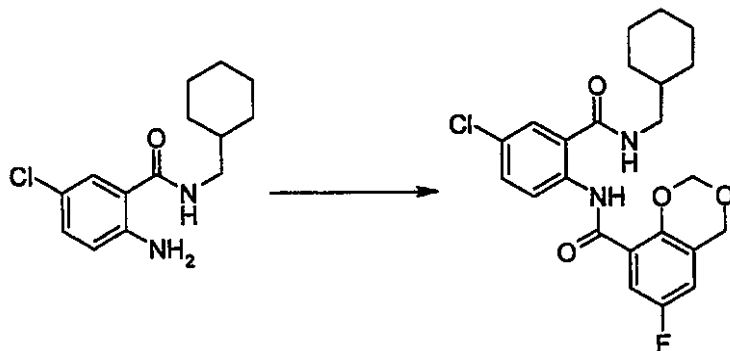
実施例53と同様の方法に従って、ジイソプロピルエチルアミン(127 mg, 1.0 mmol)、2 - アミノ - 5 - クロロ - N - (シクロヘキシルメチル) - ベンズアミド(50 mg, 0.19 mmol)、および2,2 - ジフルオロ - 1,3 - ベンゾジオキソール - 4 - カルボニルクロライド(66 mg, 0.3 mmol)を用い、表題化合物を得た(13 mg, 10 %).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz、 $\text{CDCl}_3$ ) 1.02 (m, 2H), 1.23 (m, 3H), 1.56 (m, 1H), 1.75 (m, 5H), 3.30 (m, 2H), 6.18 (brs, 1H), 7.22 (m, 2H), 7.47 (s, 2H), 7.68 (dd,  $J = 6.8, 2.4$  Hz, 1H), 8.71 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 11.66 (brs, 1H); MS (ESI) ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$  451.0.

## 【 0 2 0 5】

## 実施例75

N - [4 - クロロ - 2 - [[(シクロヘキシルメチル)アミノ]カルボニル]フェニル] - 6 - フルオロ - 4H - 1,3 - ベンゾジオキシン - 8 - カルボキサミド 40

## 【化 1 2 0】



10

実施例51の工程 A と同様の方法に従って、ジイソプロピルエチルアミン (51 mg, 0.4 mmol)、2 - アミノ - 5 - クロロ - N - (シクロヘキシルメチル) - ベンズアミド (50 mg, 0.19 mmol)、6 - フルオロ - 4H - 1,3 - ベンゾジオキシン - 8 - カルボン酸 (60 mg, 0.3 mmol) および HATU (152 mg, 0.4 mmol) を用い、逆相 HPLC による精製後、表題化合物を得た (39 mg, 47 % )。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz、CDCl<sub>3</sub>) 1.01 (m, 2H), 1.23 (m, 3H), 1.56 (m, 1H), 1.76 (m, 5H), 3.26 (m, 2H), 4.97 (s, 2H), 5.50 (s, 2H), 6.06 (brs, 1H), 6.86 (m, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.44 (dd, J = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 7.78 (dd, J = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 8.66 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 11.61 (brs, 1H); MS (ESI) (M+H)<sup>+</sup> 447.0.

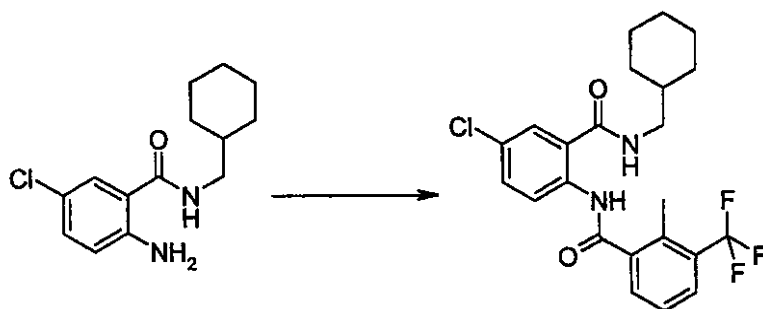
## 【 0 2 0 6】

20

## 実施例 76

N - [4 - クロロ - 2 - [[(シクロヘキシルメチル)アミノ]カルボニル]フェニル] - 2 - メチル - 3 - (トリフルオロメチル) - ベンズアミド

## 【化 1 2 1】



30

実施例51の工程 A と同様の方法に従って、ジイソプロピルエチルアミン (51 mg, 0.4 mmol)、2 - アミノ - 5 - クロロ - N - (シクロヘキシルメチル) - ベンズアミド (50 mg, 0.19 mmol)、2 - メチル - 3 - (トリフルオロメチル) - 安息香酸 (61 mg, 0.3 mmol) および HATU (152 mg, 0.4 mmol) を用い、逆相 HPLC による精製後、表題化合物を得た (20 mg, 23 % )。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz、CDCl<sub>3</sub>) 0.99 (m, 2H), 1.22 (m, 3H), 1.56 (m, 1H), 1.74 (m, 5H), 2.59 (s, 3H), 3.25 (m, 2H), 6.25 (brs, 1H), 7.40 (m, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.51 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.77 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 11.36 (brs, 1H); MS (ESI) (M+H)<sup>+</sup> 453.0.

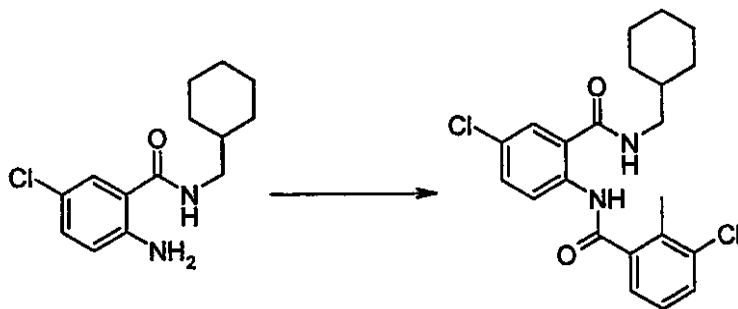
40

## 【 0 2 0 7】

## 実施例 77

3 - クロロ - N - [4 - クロロ - 2 - [[(シクロヘキシルメチル)アミノ]カルボニル]フェニル] - 2 - メチル - ベンズアミド

## 【化 1 2 2】



10

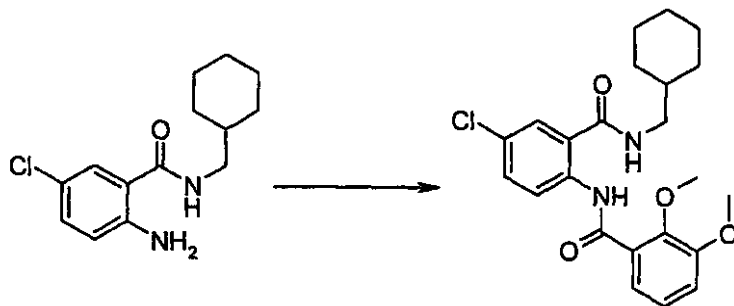
実施例51の工程 A と同様の方法に従って、ジイソプロピルエチルアミン (51 mg, 0.4 mmol)、2 - アミノ - 5 - クロロ - N - (シクロヘキシルメチル) - ベンズアミド (50 mg, 0.19 mmol)、2 - メチル - 3 - クロロ - 安息香酸 (51 mg, 0.3 mmol) および HATU (152 mg, 0.4 mmol) を用い、逆相 HPLC による精製後、表題化合物を得た (10 mg, 13 %).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 0.97 (m, 2H), 1.21 (m, 3H), 1.56 (m, 1H), 1.72 (m, 5H), 2.50 (s, 3H), 3.22 (m, 2H), 6.22 (brs, 1H), 7.20 (m, 2H), 7.42 (m, 3H), 8.73 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 11.29 (brs, 1H); MS (ESI) ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$  419.0.

## 【 0 2 0 8】

## 実施例 78

N - [4 - クロロ - 2 - [(シクロヘキシルメチル)アミノ]カルボニル]フェニル] - 2,3 - ジメトキシ - ベンズアミド 20

## 【化 1 2 3】



30

実施例51の工程 A と同様の方法に従って、ジイソプロピルエチルアミン (51 mg, 0.4 mmol)、2 - アミノ - 5 - クロロ - N - (シクロヘキシルメチル) - ベンズアミド (50 mg, 0.19 mmol)、2,3 - ジメトキシ - 安息香酸 (55 mg, 0.3 mmol) および HATU (152 mg, 0.4 mmol) を用い、逆相 HPLC による精製後、表題化合物を得た (20 mg, 25 %).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 0.99 (m, 2H), 1.22 (m, 3H), 1.56 (m, 1H), 1.74 (m, 5H), 3.27 (m, 2H), 3.91 (s, 3H), 4.02 (s, 3H), 6.12 (brs, 1H), 7.06 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.13 (m, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.44 (dd,  $J = 9.2, 2.4$  Hz, 1H), 7.65 (dd,  $J = 8.0, 1.6$  Hz, 1H), 8.61 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 11.54 (brs, 1H); MS (ESI) ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$  431.0.

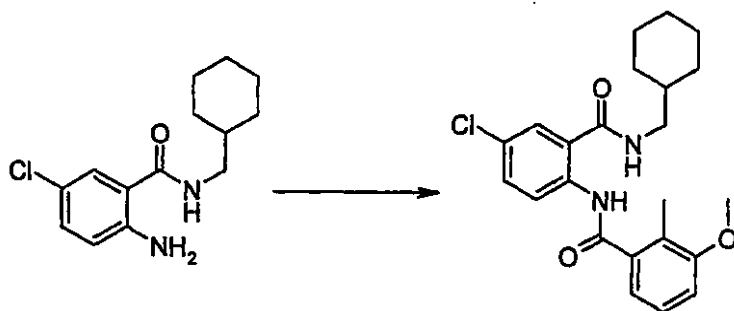
## 【 0 2 0 9】

40

## 実施例 79

N - [4 - クロロ - 2 - [(シクロヘキシルメチル)アミノ]カルボニル]フェニル] - 3 - メトキシ - 2 - メチル - ベンズアミド

## 【化 1 2 4】



10

実施例51の工程 A と同様の方法に従って、ジイソプロピルエチルアミン (51 mg, 0.4 mmol)、2 - アミノ - 5 - クロロ - N - (シクロヘキシルメチル) - ベンズアミド (50 mg, 0.19 mmol)、2 - メチル - 3 - メトキシル - 安息香酸 (50 mg, 0.3 mmol) および HATU (152 mg, 0.4 mmol) を用い、逆相 HPLC による精製後、表題化合物を得た (15 mg, 19 % )。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz、CDCl<sub>3</sub>) 0.99 (m, 2H), 1.24 (m, 3H), 1.56 (m, 1H), 1.77 (m, 5H), 2.36 (s, 3H), 3.24 (m, 2H), 3.86 (s, 3H), 6.22 (brs, 1H), 6.93 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.48 (dd, J = 9.2, 2.4 Hz, 1H), 8.77 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 11.16 (brs, 1H); MS (ESI) (M+H)<sup>+</sup> 415.0.

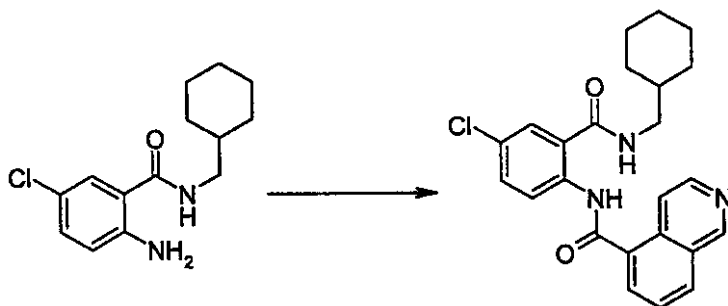
## 【 0 2 1 0】

## 実施例 80

20

N - [4 - クロロ - 2 - [(シクロヘキシルメチル)アミノ]カルボニル]フェニル] - 5 - イソキノリンカルボキサミド

## 【化 1 2 5】



30

実施例51の工程 A と同様の方法に従って、ジイソプロピルエチルアミン (51 mg, 0.4 mmol)、2 - アミノ - 5 - クロロ - N - (シクロヘキシルメチル) - ベンズアミド (50 mg, 0.19 mmol)、イソキノリン - 5 - カルボン酸 (52 mg, 0.3 mmol) および HATU (152 mg, 0.4 mmol) を用い、逆相 HPLC による精製後、表題化合物を得た (18 mg, 23 % )。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz、CDCl<sub>3</sub>) 0.99 (m, 2H), 1.22 (m, 3H), 1.56 (m, 1H), 1.74 (m, 5H), 3.25 (m, 2H), 6.25 (brs, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.54 (m, 1H), 7.68 (m, 1H), 8.12 (m, 2H), 8.40 (m, 1H), 8.62 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.86 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 9.32 (s, 1H), 11.76 (brs, 1H); MS (ESI) (M+H)<sup>+</sup> 422.0.

40

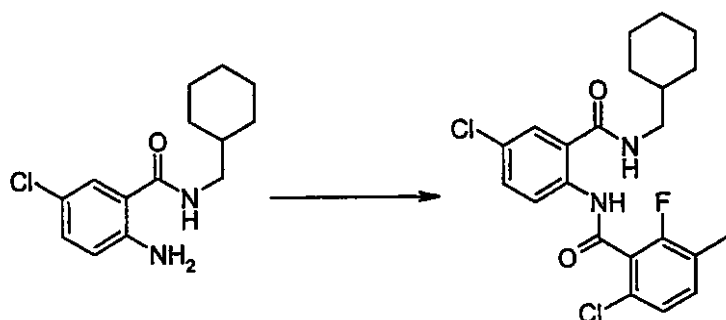
## 【 0 2 1 1】

## 実施例 81

6 - クロロ - N - [4 - クロロ - 2 - [(シクロヘキシルメチル)アミノ]カルボニル]フェニル] - 2 - フルオロ - 3 - メチル - ベンズアミド



## 【化 1 2 6】



10

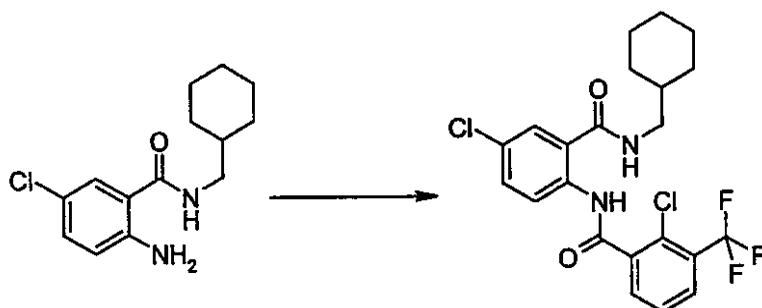
実施例53と同様の方法に従って、ジイソプロピルエチルアミン(127 mg, 1.0 mmol)、2 - アミノ - 5 - クロロ - N - (シクロヘキシルメチル) - ベンズアミド(50 mg, 0.19 mmol)、および2 - フルオロ - 6 - クロロ - 3 - メチル - ベンゾイルクロライド (62 mg, 0.3 mmol) を用い、表題化合物を得た(43 mg, 53 %).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz、 $\text{CDCl}_3$ ) 0.99 (m, 2H), 1.21 (m, 3H), 1.56 (m, 1H), 1.76 (m, 5H), 2.27 (s, 3H), 3.24 (m, 2H), 6.22 (brs, 1H), 7.15 (m, 2H), 7.44 (s, 1H), 7.50 (dd,  $J = 8.8, 2.0$  Hz, 1H), 8.75 (d,  $J = 9.2$  Hz, 1H), 11.20 (brs, 1H); MS (ESI) ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$  437.0.

## 【 0 2 1 2】

## 実施例82

2 - クロロ - N - [4 - クロロ - 2 - [[(シクロヘキシルメチル)アミノ]カルボニル]フェニル] - 3 - (トリフルオロメチル) - ベンズアミド 20

## 【化 1 2 7】



30

実施例51の工程 A と同様の方法に従って、ジイソプロピルエチルアミン(51 mg, 0.4 mmol)、2 - アミノ - 5 - クロロ - N - (シクロヘキシルメチル) - ベンズアミド(50 mg, 0.19 mmol)、2 - クロロ - 3 - (トリフルオロメチル) - 安息香酸(69 mg, 0.3 mmol)およびHATU (152 mg, 0.4 mmol)を用い、逆相HPLCによる精製後、表題化合物を得た(12 mg, 14 %).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz、 $\text{CDCl}_3$ ) 0.99 (m, 2H), 1.22 (m, 3H), 1.56 (m, 1H), 1.74 (m, 5H), 3.25 (m, 2H), 6.25 (brs, 1H), 7.53 (m, 3H), 7.74 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 7.80 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 8.75 (d,  $J = 9.2$  Hz, 1H), 11.42 (brs, 1H); MS (ESI) ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$  473.0.

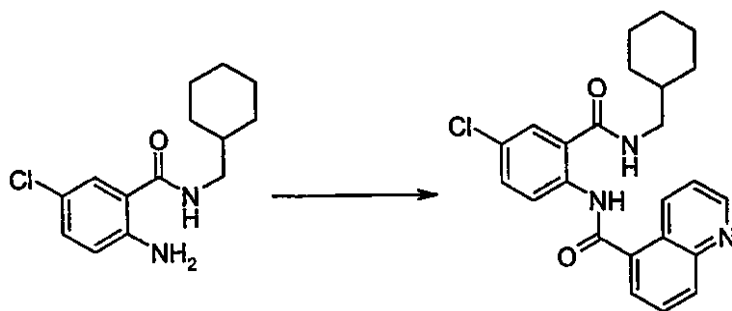
## 【 0 2 1 3】

40

## 実施例83

N - [4 - クロロ - 2 - [[(シクロヘキシルメチル)アミノ]カルボニル]フェニル] - 5 - キノリンカルボキサミド

## 【化 1 2 8】



10

実施例51の工程 A と同様の方法に従って、ジイソプロピルエチルアミン (51 mg, 0.4 mmol)、2 - アミノ - 5 - クロロ - N - (シクロヘキシルメチル) - ベンズアミド (50 mg, 0.19 mmol)、キノリン - 5 - カルボン酸 (52 mg, 0.3 mmol) および HATU (152 mg, 0.4 mmol) を用い、逆相 HPLC による精製後、表題化合物を得た (23 mg, 29 %).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  1.98 (m, 2H), 1.22 (m, 3H), 1.74 (m, 6H), 3.17 (d,  $J = 6.8$  Hz, 2H), 7.60 (d,  $J = 6.8$  Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.90 (m, 1H), 8.10 (m, 1H), 8.19 (d,  $J = 6.80$  Hz, 1H), 8.31 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 8.60 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 9.11 (s, 1H), 9.37 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H); MS (ESI)  $(\text{M}+\text{H})^+$  422.0.

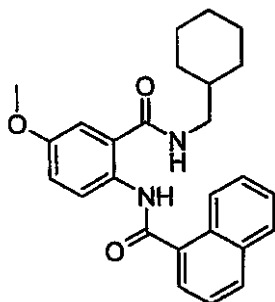
## 【 0 2 1 4】

## 実施例 84

20

N - [2 - [[[(シクロヘキシルメチル)アミノ]カルボニル] - 4 - メトキシフェニル] - 1 - ナフトレンカルボキサミド

## 【化 1 2 9】

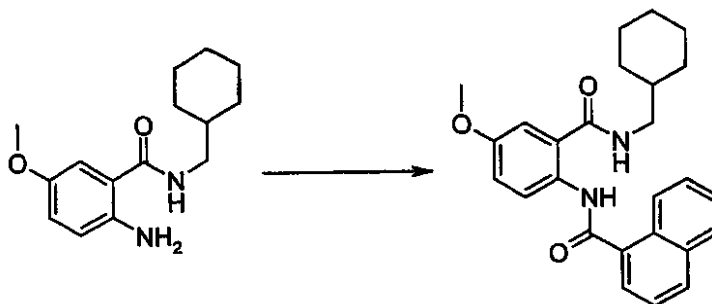


30

## 【 0 2 1 5】

工程 A. N - [2 - [[[(シクロヘキシルメチル)アミノ]カルボニル] - 4 - メトキシフェニル] - 1 - ナフトレンカルボキサミド

## 【化 1 3 0】



40

実施例53と同様の方法に従って、ジイソプロピルエチルアミン (1 mL)、2 - アミノ - 5 - メトキシ - N - (シクロヘキシルメチル) - ベンズアミド (5.17 mmol, その製造は工程 B を参照されたい)、および 1 - ナフトイルクロライド (1.14 mL, 5.68 mmol) を用い、表題化合物を得た (72 mg, 4 %).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  0.81 (d,  $J = 11.72$  Hz, 2H), 1.06 (m, 3H), 1.58 (m, 6H), 3.00 (t,  $J = 6.35$  Hz, 2H), 3.78 (s, 3H), 7.15 (dd,  $J = 8$

50

.98, 2.93 Hz, 1 H) 7.29 (d, J=2.93 Hz, 1 H) 7.56 (m, 3 H) 7.75 (dd, J=7.03, 0.98 Hz, 1 H) 7.97 (dd, J=6.15, 3.42 Hz, 1 H) 8.05 (d, J=8.20 Hz, 1 H) 8.30 (dd, J=6.35, 3.61 Hz, 1 H) 8.46 (d, J=8.98 Hz, 1 H) 8.73 (s, 1 H) 11.64 (s, 1 H). MS (ESI) (M+H)<sup>+</sup> 417.1.

【0216】

工程 B. 2 - アミノ - 5 - メトキシ - N - (シクロヘキシルメチル) - ベンズアミド

【化131】



10

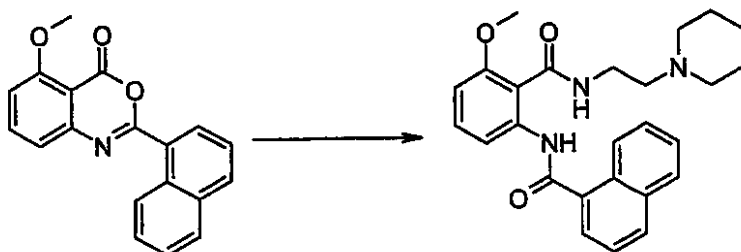
実施例51の工程 B と同様の方法に従って、ジイソプロピルエチルアミン (1 mL)、5 - メトキシ - イソチアザン酸無水物 (1.0 g, 5.17 mmol)、シクロヘキシルメチルアミン (673  $\mu$ L, 5.17 mmol) を用い、表題化合物を得て、これを工程 A に直接用いた。

【0217】

実施例 85

N - (3 - メトキシ - 2 - { [(2 - ピペリジン - 1 - イルエチル) アミノ ] カルボニル } フェニル) - 1 - ナフトアミド 20

【化132】



30

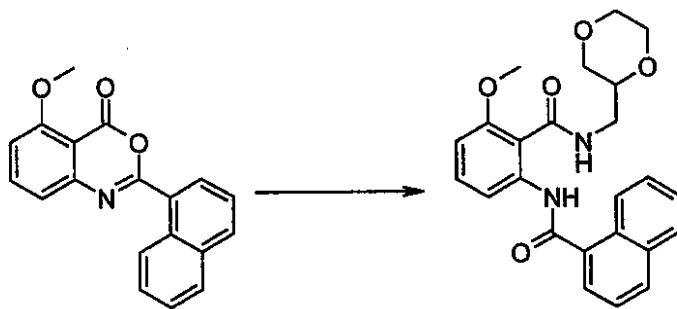
実施例14の工程 A と同様の方法に従って、5 - メトキシ - 2 - (1 - ナフタレニル) - 4H - 3,1 - ベンゾオキサジン - 4 - オン (100 mg, 0.33 mmol)、および (2 - ピペリジン - 1 - イルエチル) アミン (128 mg, 1.0 mmol) を用い、表題化合物を得た (79 mg, 56 %). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 1.47 (m, 2H), 1.58 (m, 4H), 2.41 (m, 4H), 2.48 (m, 2H), 3.44 (m, 2H), 3.98 (s, 3H), 6.77 (dd, J= 8.4, 1.2 Hz, 1H), 7.53 (m, 4H), 7.87 (dd, J= 7.2, 1.2 Hz, 2H), 7.94 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.50 (brs, 1H), 8.54 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.61 (dd, J= 8.4, 1.2 Hz, 1H), 12.79 (brs, 1H); MS (ESI) (M+H)<sup>+</sup> 432.0.

【0218】

実施例 86

N - (2 - { [(1,4 - ジオキサン - 2 - イルメチル) アミノ ] カルボニル } - 3 - メトキシフェニル) - 1 - ナフトアミド 40

## 【化 1 3 3】



10

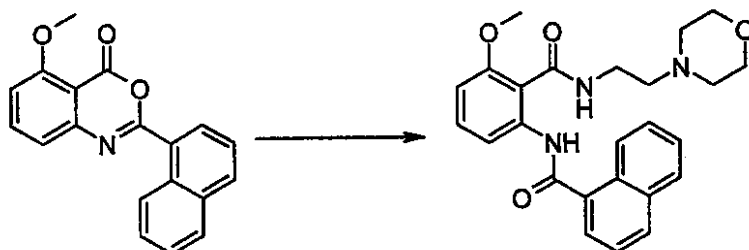
実施例14の工程 A と同様の方法に従って、5 - メトキシ - 2 - (1 - ナフタレニル) - 4H - 3 , 1 - ベンゾオキサジン - 4 - オン (100 mg, 0.33 mmol)、および (1,4 - ジオキサ n - 2 - イルメチル)アミン (117 mg, 1.0 mmol)を用い、表題化合物を得た (94 mg, 68 % )。  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz、 $\text{CDCl}_3$ ) 3.37 (m, 2H), 3.59 (m, 2H), 3.78 (m, 5H), 3.97 (s, 3H), 6.79 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.53 (m, 4H), 7.86 (m, 2H), 7.95 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 8.20 (br s, 1H), 8.53 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 8.61 (dd,  $J = 8.4, 0.8$  Hz, 1H), 12.56 (brs, 1H); MS (ESI) ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$  421.0.

## 【 0 2 1 9 】

## 実施例 87

N - (3 - メトキシ - 2 - { [(2 - モルホリン - 4 - イルエチル)アミノ]カルボニル}フェニル) - 1 - ナフトアミド 20

## 【化 1 3 4】



30

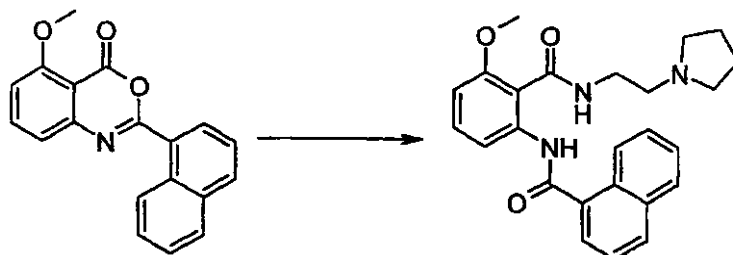
実施例14の工程 A と同様の方法に従って、5 - メトキシ - 2 - (1 - ナフタレニル) - 4H - 3 , 1 - ベンゾオキサジン - 4 - オン (100 mg, 0.33 mmol)、および (2 - モルホリン - 4 - イルエチル)アミン (130 mg, 1.0 mmol)を用い、表題化合物を得た (112 mg, 78 % )。  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz、 $\text{CDCl}_3$ ) 2.50 (m, 4H), 2.56 (m, 2H), 3.49 (m, 2H), 3.72 (m, 4H), 3.99 (s, 3H), 6.78 (dd,  $J = 8.4, 1.2$  Hz, 1H), 7.53 (m, 4H), 7.87 (m, 2H), 7.95 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 8.41 (brs, 1H), 8.53 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 8.61 (dd,  $J = 8.4, 0.8$  Hz, 1H), 12.72 (brs, 1H); MS (ESI) ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$  434.0.

## 【 0 2 2 0 】

## 実施例 88

N - (3 - メトキシ - 2 - { [(2 - ピロリジン - 1 - イルエチル)アミノ]カルボニル}フェニル) - 1 - ナフトアミド 40

## 【化 1 3 5】



50

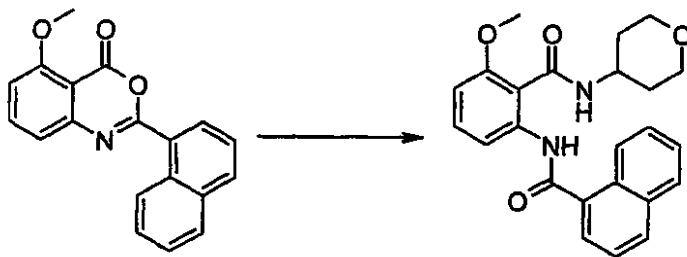
実施例14の工程 A と同様の方法に従って、5 - メトキシ - 2 - (1 - ナフタレニル) - 4H - 3 , 1 - ベンゾオキサジン - 4 - オン(100 mg, 0.33 mmol)、および(2 - ピロリジン - 1 - イルエチル)アミン(114 mg, 1.0 mmol)を用い、表題化合物を得た(108 mg, 78 % )。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz、CDCl<sub>3</sub>) 1.80 (m, 4H), 2.54 (m, 4H), 2.65 (m, 2H), 3.47 (m, 2H), 3.92 (s, 3H), 6.76 (d, J= 8.0 Hz, 1H), 7.52 (m, 4H), 7.87 (d, J= 8.0 Hz, 2H), 7.94 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.46 (brs, 1H), 8.54 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.60 (d, J= 8.0 Hz, 1H), 12.71 (brs, 1H); MS (ESI) (M+H)<sup>+</sup> 418.0.

【 0 2 2 1 】

実施例 89

N - { 3 - メトキシ - 2 - [(テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イルアミノ)カルボニル]フェニル } - 1 - ナフトアミド 10

【 化 1 3 6 】



20

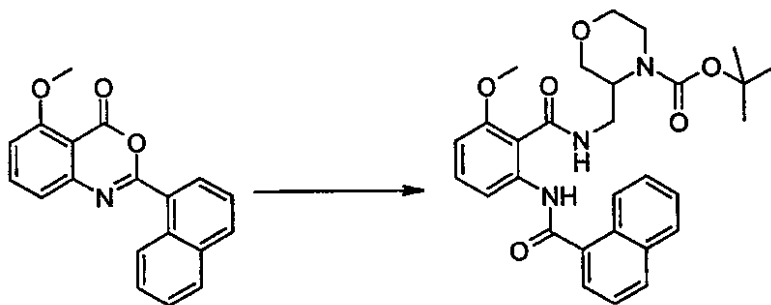
実施例14の工程 A と同様の方法に従って、5 - メトキシ - 2 - (1 - ナフタレニル) - 4H - 3 , 1 - ベンゾオキサジン - 4 - オン(100 mg, 0.33 mmol)、およびテトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - アミン(101 mg, 1.0 mmol)を用い、表題化合物を得た(98 mg, 74 % )。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz、CDCl<sub>3</sub>) 1.56 (m, 2H), 1.95 (m, 2H), 3.50 (m, 2H), 3.92 (m, 2H), 3.96 (s, 3H), 4.16 (m, 1H), 6.78 (d, J= 7.6 Hz, 1H), 7.53 (m, 4H), 7.78 (m, 1H), 7.87 (m, 2H), 7.95 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.53 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.60 (d, J= 8.0 Hz, 1H), 12.50 (brs, 1H); MS (ESI) (M+H)<sup>+</sup> 405.0.

【 0 2 2 2 】

実施例 90

tert - ブチル 3 - ( { [2 - メトキシ - 6 - (1 - ナフトイルアミノ)ベンゾイル]アミノ } メチル)モルホリン - 4 - カルボキシレート 30

【 化 1 3 7 】



40

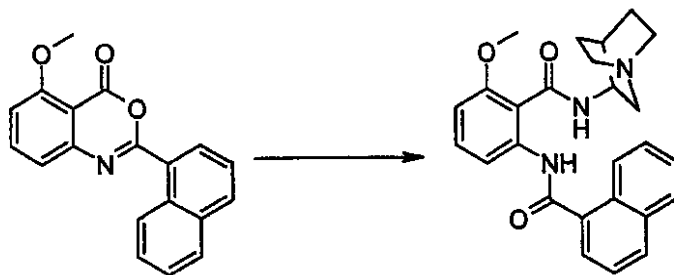
実施例14の工程 A と同様の方法に従って、5 - メトキシ - 2 - (1 - ナフタレニル) - 4H - 3 , 1 - ベンゾオキサジン - 4 - オン(100 mg, 0.33 mmol)、およびtert - ブチル 3 - (アミノメチル)モルホリン - 4 - カルボキシレート (216 mg, 1.0 mmol)を用い、表題化合物を得た(120 mg, 70 % )。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz、CDCl<sub>3</sub>) 1.30 (s, 9H), 3.19 (m, 1H), 3.44 (m, 1H), 3.59 (m, 1H), 3.80 (m, 5H), 3.95 (s, 3H), 4.22 (m, 1H), 6.75 (d, J= 8.0 Hz, 1H), 7.50 (m, 4H), 7.88 (m, 2H), 7.95 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.18 (brs, 1H), 8.54 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.64 (d, J= 8.4 Hz, 1H), 12.80 (brs, 1H); MS (ESI) (M+H)<sup>+</sup> 520.0.

【 0 2 2 3 】

50

## 実施例 91

N - { 2 - [(1 - アザビシクロ [2.2.2] オクタ - 3 - イルアミノ) カルボニル] - 3 - メトキシフェニル } - 1 - ナフトアミド  
【化 1 3 8】



10

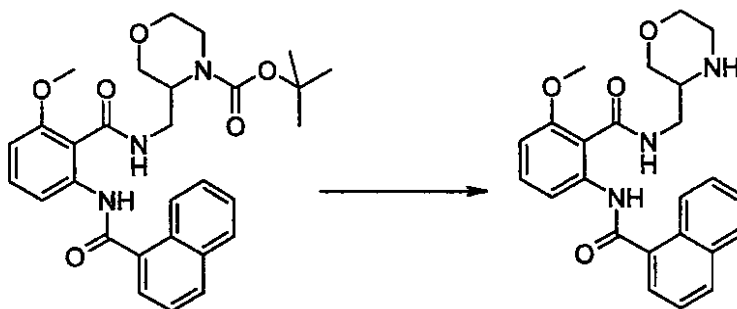
実施例 14 の工程 A と同様の方法に従って、5 - メトキシ - 2 - (1 - ナフトレニル) - 4H - 3 , 1 - ベンゾオキサジン - 4 - オン (100 mg, 0.33 mmol)、およびキヌクリジン - 3 - アミン (126 mg, 1.0 mmol) を用い、表題化合物を得た (55 mg, 39 %)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz、CD<sub>3</sub>OD) 1.86 (m, 1H), 2.01 (m, 2H), 2.24 (m, 1H), 2.30 (m, 1H), 3.18 (m, 1H), 3.31 (m, 4H), 3.72 (m, 1H), 3.94 (s, 3H), 4.40 (m, 1H), 7.04 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.53 (m, 1H), 7.56 (m, 4H), 7.79 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.95 (m, 1H), 8.04 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.34 (m, 1H); MS (ESI) (M+H)<sup>+</sup> 430.2.

20

【 0 2 2 4 】

## 実施例 92

N - (3 - メトキシ - 2 - { [(モルホリン - 3 - イルメチル) アミノ] カルボニル } フェニル) - 1 - ナフトアミド  
【化 1 3 9】



30

tert - ブチル 3 - ( { [2 - メトキシ - 6 - (1 - ナフトイルアミノ) ベンゾイル] アミノ } メチル) モルホリン - 4 - カルボキシレート (100 mg) をジオキサン中の 4 N HCl で 2 時間、室温で処理した。溶媒の除去により、定量的収率で、その HCl 塩として表題化合物を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz、CD<sub>3</sub>OD) 2.85 (m, 2H), 3.42 (m, 1H), 3.60 (m, 4H), 3.75 (m, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.98 (m, 1H), 7.04 (dd, J = 8.0, 1.2 Hz, 1H), 7.58 (m, 5H), 7.87 (dd, J = 7.2, 1.2 Hz, 1H), 7.97 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.06 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.38 (d, J = 8.0 Hz, 1H); MS (ESI) (M+H)<sup>+</sup> 420.2.

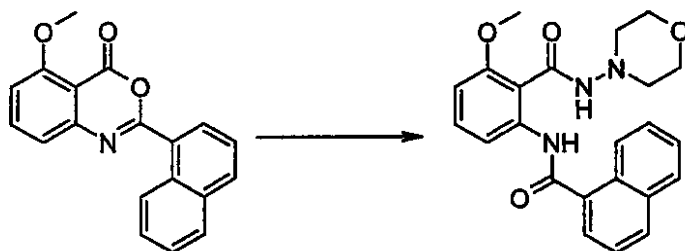
40

【 0 2 2 5 】

## 実施例 93

N - { 3 - メトキシ - 2 - [(モルホリン - 4 - イルアミノ) カルボニル] フェニル } - 1 - ナフトアミド

## 【化 1 4 0】



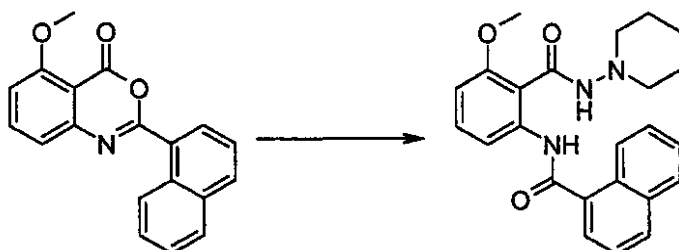
実施例14の工程 A と同様の方法に従って、5 - メトキシ - 2 - (1 - ナフタレニル) - 4H - 3,1 - ベンゾオキサジン - 4 - オン (100 mg, 0.33 mmol)、およびモルホリン - 4 - アミン (102 mg, 1.0 mmol) を用い、その TFA 塩として表題化合物を得た (35 mg, 20 % )。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz、CD<sub>3</sub>OD) 2.87 (m, 4H), 3.73 (m, 4H), 3.90 (s, 3H), 6.99 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.57 (m, 4H), 7.72 (m, 1H), 7.78 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.94 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.02 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.33 (d, J = 8.0 Hz, 1H); MS (ESI) (M+H)<sup>+</sup> 406.2.

## 【 0 2 2 6】

## 実施例 94

N - { 3 - メトキシ - 2 - [(ピペリジン - 1 - イルアミノ)カルボニル]フェニル } - 1 - ナフトアミド

## 【化 1 4 1】



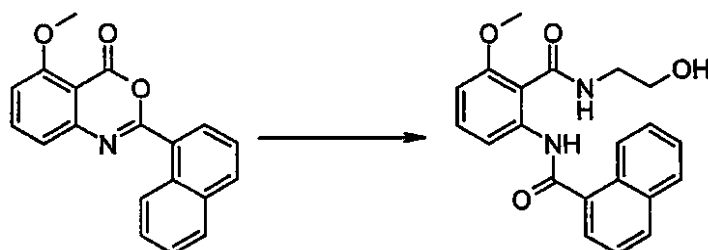
実施例14の工程 A と同様の方法に従って、5 - メトキシ - 2 - (1 - ナフタレニル) - 4H - 3,1 - ベンゾオキサジン - 4 - オン (100 mg, 0.33 mmol)、およびピペリジン - 1 - アミン (100 mg, 1.0 mmol) を用い、その TFA 塩として表題化合物を得た (24 mg, 14 % )。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz、CD<sub>3</sub>OD) 1.56 (m, 2H), 1.83 (m, 4H), 3.30 (m, 4H), 3.92 (s, 3H), 7.04 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.56 (m, 5H), 7.79 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.03 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.33 (d, J = 9.2 Hz, 1H); MS (ESI) (M+H)<sup>+</sup> 404.2.

## 【 0 2 2 7】

## 実施例 95

N - ( 2 - { [(2 - ヒドロキシエチル)アミノ]カルボニル } - 3 - メトキシフェニル ) - 1 - ナフトアミド

## 【化 1 4 2】



実施例14の工程 A と同様の方法に従って、5 - メトキシ - 2 - (1 - ナフタレニル) - 4H - 3,1 - ベンゾオキサジン - 4 - オン (100 mg, 0.33 mmol)、および 2 - アミノエタノール (61 mg, 1.0 mmol) を用い、表題化合物を得た (72 mg, 60 % )。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz、CDCl<sub>3</sub>) 2. 50

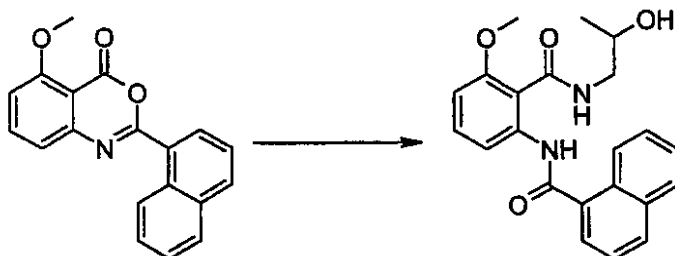
30 (m, 1H), 3.57 (m, 2H), 3.78 (m, 2H), 3.97 (s, 3H), 6.78 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.54 (m, 4H), 7.85 (m, 2H), ), 7.95 (d, J= 8.2 Hz, 1H), 8.27 (s, 1H), ), 8.53 (d, J=8.0 Hz, 1H), 8.61 (d, J=8.4 Hz, 1H), 12.55 (s, 1H); MS (ESI) (M+H)<sup>+</sup> 365.2.

【 0 2 2 8 】

#### 実施例 96

N - (2 - { [(2 - ヒドロキシプロピル)アミノ]カルボニル} - 3 - メトキシフェニル) - 1 - ナフトアミド

【 化 1 4 3 】



10

実施例14の工程 A と同様の方法に従って、5 - メトキシ - 2 - (1 - ナフタレニル) - 4H - 3 ,1 - ベンゾオキサジン - 4 - オン(100 mg, 0.33 mmol)、および1 - アミノプロパン - 2 - オール(75 mg, 1.0 mmol)を用い、表題化合物を得た(65 mg, 52 %). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz、CD Cl<sub>3</sub>) 1.21 (d, J=6.4 Hz, 3H), 2.34 (m, 1H), 3.27 (m, 1H), 3.55 (m, 1H), 3.96 (s, 3H), 4.00 (m, 1H), 6.78 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.54 (m, 4H), 7.86 (m, 2H), ), 7.95 (d, J= 8.2 Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), ), 8.53 (d, J=8.0 Hz, 1H), 8.60 (d, J=8.4 Hz, 1H), 12.49 (s, 1H); MS (ESI) (M+H)<sup>+</sup> 379.2.

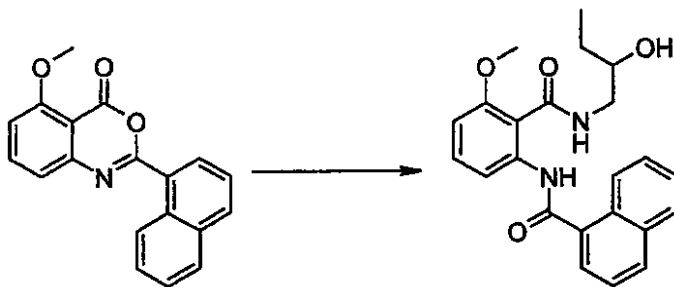
20

【 0 2 2 9 】

#### 実施例 97

N - (2 - { [(2 - ヒドロキシブチル)アミノ]カルボニル} - 3 - メトキシフェニル) - 1 - ナフトアミド

【 化 1 4 4 】



30

実施例14の工程 A と同様の方法に従って、5 - メトキシ - 2 - (1 - ナフタレニル) - 4H - 3 ,1 - ベンゾオキサジン - 4 - オン(100 mg, 0.33 mmol)、および1 - アミノブタン - 2 - オール(89 mg, 1.0 mmol)を用い、表題化合物を得た。MS (ESI) (M+H)<sup>+</sup> 393.2.

40



## 【 国際調査報告 】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.  
PCT/SE 2005/000754

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC7: C07C 237/28, C07D 207/06, C07D 215/16, C07D 217/22, C07D 295/04,  
C07D 295/16, A61K 31/166, A61K 31/40

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC7: C07C, C07D, A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

SE,DK,FI,NO classes as above

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

EPO-INTERNAL, WPI DATA, PAJ, CHEM. ABS DATA

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 03084997 A1 (TRANSTECH PHARMA, INC.), 16 October 2003 (16.10.2003), pages 220-224, compounds B1, B2, B15-B17, B19-B22, B24, B26-B28, B31 --	1-4
X	WO 0210154 A2 (ELI LILLY AND COMPANY), 7 February 2002 (07.02.2002), the intermediates A1-A8, B1-B5, C1-C3, D1-D6 and E1-E3, pages 57-76 --	1-2
X	WO 0170671 A2 (E.I. DU PONT DE NEMOURS AND COMPANY), 27 Sept 2001 (27.09.2001), see index tables A-N, pages 167-193 --	1-4,8

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

\* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"I" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

8 Sept 2005

Date of mailing of the international search report

13-09-2005

Name and mailing address of the ISA/

Swedish Patent Office

Box 5055, S-102 42 STOCKHOLM

Facsimile No. +46 8 666 02 86

Authorized officer:

Solveig Gustafsson/EO

Telephone No. +46 8 782 25 00

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.  
PCT/SE 2005/000754

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 9823581 A1 (BASF AKTIENGESELLSCHAFT), 4 June 1998 (04.06.1998), the examples, see 2a, 4b, 5a, 14b and 23b  --	1-3,18
X	WO 9105549 A1 (OTSUKA PHARMACEUTICAL COMPANY, LIMITED), 2 May 1991 (02.05.1991), examples 96-101 and 440-442  --	1,8,10,15
X	CHOU, YUO-LING ET AL, "Structure-Activity Relationships of Substituted Benzothiophene-anthranilamide Factor Xa Inhibitors", Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 2003, vol. 13, page 507 - page 511, the compounds of tables 1, 2, 3 and 4  --	1,10,15
X	SHRADER, WILLIAM D. ET AL, "Neural Inhibitors of the Serine Protease Factor Xa", Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 2001, vol. 11, page 1801 - page 1804, the compounds of tables 2 and 3  --	1,5,10,15
X	VARNAVAS, ANTONIO ET AL, "Anthranilic Acid Derivatives: A New Class of Non-Peptide CCK1 Receptor Antagonists", Bioorganic & Medicinal Chemistry, 2003, vol. 11, page 741 - page 751, compounds 16, 17, 18 and 21  --	1,8
X	VARNAVAS, ANTONIO ET AL, "Anthranilic acid based CCK, antagonists: the 2-indole moiety may represent a "needle" according to the recent homonymous concept", European Journal of Medicinal Chemistry, 2004, vol. 39, page 85 - page 97, compounds 1a-6a, 10a-21a, pages 90-92  --	1,8

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/SE 2005/000754

## C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	STN International, File CAPLUS, CAPLUS accession no. 1999:656115, Document no. 125:329453, Varnavas, A. et al: "Anthranoyl-anthranilic acid. A template for the development of a new class of cholecystokinin receptor ligands", & Pharmazie (1996), 51(10), 697-700, RN 183206-30-6  --	1
X	STN INTERNATIONAL, FILE CAPLUS, CAPLUS accession no. 1995:612182, Document no. 123:198652, Kerdaway, M. M. El et al: "Synthesis of certain benzoxazine and quinazoline derivatives as potential antiinflammatory agents", Egyptian Journal of Pharmaceutical Sciences (1994), 35(1-6), 1-20, RN 167995-01-9, 167995-02-0 and 167995-08-6  --	1-3,5
X	STN International, File CAPLUS, CAPLUS accession no. 1987:102210, Document no. 106:102210, Mohamed, M. M. et al: "Synthesis and some reactions of 2-(alpha/beta-naphthyl)-3,1-benzoxazin-4(H)-ones and 3- amino-2-(beta-naphthyl)quinazolin-4 (3H)-one", & Indian Journal of Chemistry, Section B: Organic Chemistry Including Medicinal Chemistry (1986), 25B(2), 207-11, RN 106696-37-1, 106696-38-2 and 106721-64-6  --	1-4,8
X	STN INTERNATIONAL, FILE REGISTRY, RN 681006-61-1, 680593-10-6, 667890-71-3, 667890-68-8, 667890-64-4, 667890-63-3, 667890-62-2, 667890-06-4, 667890-05-3, 667890-04-2, 667890-03-1, 667890-02-0, 667889-84-1, 667889-83-0, 667889-82-9, 667889-81-8, 667889-80-7, 667889-73-8, 667889-72-7, 667889-71-6, 667889-70-5, 667889-69-2, 667889-68-1, 667889-67-0, 667889-58-9, 667889-57-8, 603093-68-1, 543694-78-6, 499198-86-6, 499198-82-2, 499198-81-1, 499198-78-6, 499198-77-5, 447429-45-0 and 440088-37-9  --	1-8
A	WO 2004029026 A1 (GLAXO GROUP LIMITED), 8 April 2004 (08.04.2004)  -----	1-18

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.  
PCT/SE2005/000754

**Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)**

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

1. ☒ Claims Nos.: 16-17  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:  
Claims 16-17 relate to a method of treatment of the human or animal body by surgery or by therapy /Rule 39.1(iv). Nevertheless, a search has been carried out for these claims, based on the alleged effects of the compounds.
2. ☒ Claims Nos.: 1-8  
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:  
The initial phase of the search revealed a very large number of compounds relevant to the issue of novelty. So many
3. ☐ Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

**Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)**

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

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 and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.  
PCT/SE2005/000754

## Box II.2

compounds were retrieved that it is impossible to determine which parts of the claims may be said to define subject-matter for which protection might legitimately be sought (Article 6 PCT). For these reasons, a meaningful search over the whole breadth of the claims is impossible. Consequently, the search has been restricted to:

The compounds of formula I, where R2 is restricted to the groups according to claim 7. In the case when R2 is phenyl R4 has been restricted to groups used in the compounds of claim 9.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/SE 2005/000754

WO	03084997	A1	16/10/2003	AU	2002258794	A	00/00/0000
				CA	2442654	A	10/10/2002
				CN	1533400	A	29/09/2004
				EP	1383799	A	28/01/2004
				JP	2005520171	T	07/07/2005
				US	20030125315	A	03/07/2003

WO	0210154	A2	07/02/2002	AU	8043801	A	13/02/2002
				EP	1307444	A	07/05/2003
				US	20040097491	A	20/05/2004

WO	0170671	A2	27/09/2001	AU	5094601	A	03/10/2001
				BR	0109757	A	04/02/2003
				CA	2400167	A	27/09/2001
				CN	1419537	A,T	21/05/2003
				EP	1265850	A	18/12/2002
				HU	0300263	A	28/06/2003
				IL	151267	D	00/00/0000
				JP	2003528070	T	24/09/2003
				MX	PA02009207	A	23/05/2003
				NZ	520728	A	26/09/2003
				PL	358592	A	09/08/2004
				US	6747047	B	08/06/2004
				US	20030229050	A	11/12/2003
				US	20040142984	A	22/07/2004
				ZA	200206148	A	05/11/2003

WO	9823581	A1	04/06/1998	AU	742262	B	20/12/2001
				AU	5481498	A	22/06/1998
				BG	103433	A	29/02/2000
				BR	9713147	A	08/02/2000
				CA	2272388	A	04/06/1998
				CN	1238761	A	15/12/1999
				CZ	9901833	A	11/08/1999
				DE	19648793	A	28/05/1998
				EP	0944584	A	29/09/1999
				HR	970637	A	31/10/1998
				HU	0000427	A	28/05/2000
				ID	21781	A	00/00/0000
				IL	129603	D	00/00/0000
				JP	2001506596	T	22/05/2001
				KR	2000057227	A	15/09/2000
				NO	992492	A	25/05/1999
				NZ	335542	A	28/07/2000
				PL	333505	A	20/12/1999
				RU	2189973	C	27/09/2002
				SK	56599	A	08/11/1999
				TR	9901191	T	00/00/0000
				US	6251917	B	26/06/2001
				ZA	9710569	A	25/05/1999

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.  
PCT/SE 2005/000754

WO	9105549	A1	02/05/1991	AU	630284 B	22/10/1992
				AU	7291791 A	19/12/1991
				CN	1027505 B,C	25/01/1995
				CN	1048484 B,C	19/01/2000
				CN	1051038 A	01/05/1991
				CN	1107146 A	23/08/1995
				DE	69026708 D,T	03/04/1997
				DK	450097 T	20/05/1996
				EP	0450097 A,B	09/10/1991
				SE	0450097 T3	
				ES	2089033 T	01/10/1996
				HK	1003107 A	00/00/0000
				JP	2052993 C	10/05/1996
				JP	4027747 U	05/03/1992
				JP	4154765 A	27/05/1992
				JP	6013096 Y	06/04/1994
				JP	7076214 B	16/08/1995
				KR	167349 B	18/02/1999
				MX	9203571 A	01/07/1992
				US	5258510 A	02/11/1993
				US	5559230 A	24/09/1996
				US	5985869 A	16/11/1999
				JP	4063012 U	29/05/1992
				BR	1100245 A	22/02/2000
<hr/>						
WO	2004029026	A1	08/04/2004	AU	2003268907 A	00/00/0000
				BR	0314635 A	02/08/2005
				CA	2500231 A	08/04/2004
				EP	1565442 A	24/08/2005
				GB	0222493 D	00/00/0000

(51) Int.Cl.

テーマコード（参考）

C 0 7 D 295/22	(2006.01)	C 0 7 D 295/22	Z	4 C 0 5 5
C 0 7 D 295/18	(2006.01)	C 0 7 D 295/18	A	4 C 0 5 6
C 0 7 D 211/26	(2006.01)	C 0 7 D 211/26		4 C 0 6 2
C 0 7 D 309/04	(2006.01)	C 0 7 D 295/12	A	4 C 0 6 3
C 0 7 D 211/42	(2006.01)	C 0 7 D 309/04		4 C 0 6 4
C 0 7 D 211/22	(2006.01)	C 0 7 D 211/42		4 C 0 6 9
C 0 7 D 317/28	(2006.01)	C 0 7 D 211/22		4 C 0 8 6
C 0 7 D 207/12	(2006.01)	C 0 7 D 295/18	Z	4 C 2 0 6
C 0 7 D 207/08	(2006.01)	C 0 7 D 317/28		4 H 0 0 6
C 0 7 D 309/14	(2006.01)	C 0 7 D 207/12		
C 0 7 D 401/04	(2006.01)	C 0 7 D 207/08		
C 0 7 D 215/48	(2006.01)	C 0 7 D 309/14		
C 0 7 D 241/44	(2006.01)	C 0 7 D 401/04		
C 0 7 D 241/24	(2006.01)	C 0 7 D 215/48		
C 0 7 D 237/24	(2006.01)	C 0 7 D 241/44		
C 0 7 D 213/81	(2006.01)	C 0 7 D 241/24		
C 0 7 D 213/82	(2006.01)	C 0 7 D 237/24		
C 0 7 D 321/10	(2006.01)	C 0 7 D 213/81		
C 0 7 D 307/79	(2006.01)	C 0 7 D 213/82		
C 0 7 D 217/26	(2006.01)	C 0 7 D 321/10		
C 0 7 D 215/50	(2006.01)	C 0 7 D 307/79		
C 0 7 D 237/28	(2006.01)	C 0 7 D 217/26		
C 0 7 D 317/46	(2006.01)	C 0 7 D 215/50		
C 0 7 D 319/08	(2006.01)	C 0 7 D 237/28		
C 0 7 D 319/12	(2006.01)	C 0 7 D 317/46		
C 0 7 D 265/30	(2006.01)	C 0 7 D 319/08		
C 0 7 D 453/02	(2006.01)	C 0 7 D 319/12		
A 6 1 P 29/00	(2006.01)	C 0 7 D 265/30		
A 6 1 P 1/00	(2006.01)	C 0 7 D 453/02		
A 6 1 P 25/22	(2006.01)	A 6 1 P 29/00		
A 6 1 P 35/00	(2006.01)	A 6 1 P 1/00		
A 6 1 P 25/16	(2006.01)	A 6 1 P 25/22		
A 6 1 P 25/14	(2006.01)	A 6 1 P 35/00		
A 6 1 P 25/28	(2006.01)	A 6 1 P 25/16		
A 6 1 P 9/00	(2006.01)	A 6 1 P 25/14		
A 6 1 K 31/40	(2006.01)	A 6 1 P 25/28		
A 6 1 K 31/5375	(2006.01)	A 6 1 P 9/00		
A 6 1 K 31/5377	(2006.01)	A 6 1 K 31/40		
A 6 1 K 31/196	(2006.01)	A 6 1 K 31/5375		
A 6 1 K 31/495	(2006.01)	A 6 1 K 31/5377		
A 6 1 K 31/4465	(2006.01)	A 6 1 K 31/196		
A 6 1 K 31/445	(2006.01)	A 6 1 K 31/495		
A 6 1 K 31/351	(2006.01)	A 6 1 K 31/4465		
A 6 1 K 31/55	(2006.01)	A 6 1 K 31/445		
A 6 1 K 31/357	(2006.01)	A 6 1 K 31/351		
A 6 1 K 31/4439	(2006.01)	A 6 1 K 31/55		
A 6 1 K 31/4545	(2006.01)	A 6 1 K 31/357		



<b>A 6 1 K 31/47 (2006.01)</b>	A 6 1 K 31/4439
<b>A 6 1 K 31/498 (2006.01)</b>	A 6 1 K 31/4545
<b>A 6 1 K 31/4965 (2006.01)</b>	A 6 1 K 31/47
<b>A 6 1 K 31/50 (2006.01)</b>	A 6 1 K 31/498
<b>A 6 1 K 31/4409 (2006.01)</b>	A 6 1 K 31/4965
<b>A 6 1 K 31/455 (2006.01)</b>	A 6 1 K 31/50
<b>A 6 1 K 31/343 (2006.01)</b>	A 6 1 K 31/4409
<b>A 6 1 K 31/472 (2006.01)</b>	A 6 1 K 31/455
<b>A 6 1 K 31/502 (2006.01)</b>	A 6 1 K 31/343
<b>A 6 1 K 31/4402 (2006.01)</b>	A 6 1 K 31/472
<b>A 6 1 K 31/439 (2006.01)</b>	A 6 1 K 31/502
<b>A 6 1 P 25/00 (2006.01)</b>	A 6 1 K 31/4402
	A 6 1 K 31/439
	A 6 1 P 25/00

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

(72)発明者 シュージュアン・ジン

カナダ国ケベックH 4 S 1 Z 9 . モントリオール . サンローラン . フレデリック - バンティング  
7 1 7 1 . アストラゼネカ・アール・アンド・ディー・モントリオール

(72)発明者 ジーピン・リウー

カナダ国ケベックH 4 S 1 Z 9 . モントリオール . サンローラン . フレデリック - バンティング  
7 1 7 1 . アストラゼネカ・アール・アンド・ディー・モントリオール

(72)発明者 クレア・ミルバーン

アメリカ合衆国カリフォルニア州9 1 3 6 2 . サウザンドオークス . ディーアフィールドストリート  
1 9 2 2

(72)発明者 ミロスラウ・トーマシェウスキ

カナダ国ケベックH 4 S 1 Z 9 . モントリオール . サンローラン . フレデリック - バンティング  
7 1 7 1 . アストラゼネカ・アール・アンド・ディー・モントリオール

(72)発明者 クリストファー・ウォールポール

カナダ国ケベックH 4 S 1 Z 9 . モントリオール . サンローラン . フレデリック - バンティング  
7 1 7 1 . アストラゼネカ・アール・アンド・ディー・モントリオール

(72)発明者 チョン・ヨン・ウェイ

カナダ国ケベックH 4 S 1 Z 9 . モントリオール . サンローラン . フレデリック - バンティング  
7 1 7 1 . アストラゼネカ・アール・アンド・ディー・モントリオール

(72)発明者 ホワ・ヤン

カナダ国ケベックH 4 S 1 Z 9 . モントリオール . サンローラン . フレデリック - バンティング  
7 1 7 1 . アストラゼネカ・アール・アンド・ディー・モントリオール

F ターム(参考) 4C022 AA05 HA02 JA02

4C031 MA02 MA10

4C034 AN10

4C037 PA01

4C054 AA02 CC01 CC04 CC06 DD01 EE01 EE12 EE24 FF01 FF16

4C055 AA01 BA01 CA01 CA02 CA58 CB11 DA58 DB11

4C056 AA02 AB01 AC03 AD01 AE01 EA06 EC18

4C062	AA10	AA15								
4C063	AA01	BB01	CC12	DD03	EE01					
4C064	AA06	CC01	DD01	EE07	FF01	GG03				
4C069	AA05	AA12	BB08	BB12	BB16	BB38	BC04			
4C086	AA01	AA03	AA04	BA06	BA07	BA12	BA13	BA14	BA15	BA16
	BC07	BC17	BC21	BC28	BC30	BC31	BC41	BC48	BC50	BC51
	BC73	CB17	GA07	GA08	MA01	MA04	NA14	ZA02	ZA05	ZA08
	ZA16	ZA36	ZA66	ZB11	ZB26					
4C206	AA01	AA03	AA04	GA07	GA33	MA01	MA04	MA12	MA14	MA17
	NA14	ZA02	ZA05	ZA08	ZA16	ZA36	ZA66	ZB11	ZB26	
4H006	AA01	AA02	AA03	AB20	AB21	AB23	AB26	AB28	AC53	BA51
	BA69	BB10	BB12	BB20	BJ20	BJ50	BM10	BM30	BM71	BM72
	BN10	BN20	BN30	BP30	BU32	BU46	BV25	BV72	BV73	BV74