

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第4424983号
(P4424983)

(45) 発行日 平成22年3月3日 (2010.3.3)

(24) 登録日 平成21年12月18日 (2009.12.18)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 D 213/38 (2006.01)

C O 7 D 213/38

C O 7 D 213/40 (2006.01)

C O 7 D 213/40

C O 7 D 239/47 (2006.01)

C O 7 D 239/47

Z

C O 7 D 251/26 (2006.01)

C O 7 D 251/26

C O 7 D 295/08 (2006.01)

C O 7 D 295/08

請求項の数 6 (全 46 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2003-501992 (P2003-501992)
 (86) (22) 出願日 平成14年5月24日 (2002.5.24)
 (65) 公表番号 特表2004-534787 (P2004-534787A)
 (43) 公表日 平成16年11月18日 (2004.11.18)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2002/016720
 (87) 国際公開番号 W02002/098869
 (87) 国際公開日 平成14年12月12日 (2002.12.12)
 審査請求日 平成17年5月24日 (2005.5.24)
 (31) 優先権主張番号 60/295,909
 (32) 優先日 平成13年6月5日 (2001.6.5)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(73) 特許権者 500091335
 ベーリンガー インゲルハイム ファーマ
 シューティカルズ インコーポレイテッド
 アメリカ合衆国 コネチカット州 068
 77 リッジフィールド リッジバリー
 ロード 900
 (74) 代理人 100082005
 弁理士 熊倉 禎男
 (74) 代理人 100084009
 弁理士 小川 信夫
 (74) 代理人 100084663
 弁理士 箱田 篤
 (74) 代理人 100093300
 弁理士 浅井 賢治

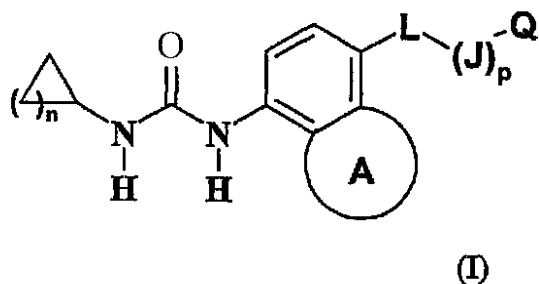
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 1, 4-ジ置換ベンゾ-縮合シクロアルキルウレア化合物

(57) 【特許請求の範囲】

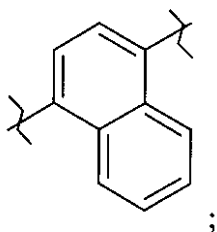
【請求項 1】

以下の一般式(I)で表される化合物又はその製薬上許容される塩。



(式中、nが、該シクロアルキル基が、場合により夫々独立に、1～2個のR₁またはR₂で置換されていてもよいものとなるように、1であり；pは0または1であり；mは0、1または2であり；

リングAは以下の式で示されるものであり：



Lは、各々場合により夫々独立に、1～3個の C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、オキソ、ヒドロキシ、ニトリル、アミノ、モノ-またはジ- (C_{1-3} アルキル)アミノ、モノ-またはジ- (C_{1-3} アルキルアミノ)カルボニル、 $NH_2C(O)$ 、 C_{1-6} アルキル- $S(O)_m$ またはハロゲンで置換されていてもよいアリール、フラニル、チエニル、ピロリル、ピラゾリル、イミダゾリル、ピリジニル、ピリミジニル、ピリジノニル、ジヒドロピリジノニル、ピペリジニル、ベンズイミダゾール、ピペラジニル、ピリダジニルまたはピラジニル基であり；

Jは- CH_2 -または- CH_2CH_2 -基であり；

Qは、場合により1～3個の C_{1-4} アルキル、フェニル、 C_{1-4} アルコキシまたはヒドロキシで置換されていてもよいフェニル、ピリジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、チオモルホリニルスルホキシド、チオモルホリニルスルホンまたはテトラヒドロピラニル基であり；

R_1 はフェニル、ベンジル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、モルホリノ、ピリジニル、ピペリジニル、ピロリジニルまたはチエニル基、これら基の各々は、場合により1～3個のフェニル、ナフチル、このパラグラフに記載したようなヘテロ環式基またはヘテロアリール、場合により部分的にまたは完全にハロゲン化されていてもよい分岐または直鎖 C_{1-6} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル C_{0-2} アルキル、ビスシクロペンタニル、ビスシクロヘキサニル、ビスシクロヘプタニル、フェニル C_{1-5} アルキル、 C_{1-5} アシル、 C_{1-5} アルコキシカルボニル、 C_{1-5} アルキル- $S(O)_m$ -、ナフチル C_{1-5} アルキル、ハロゲン原子、ヒドロキシル、オキソ、ニトリル、場合により部分的にまたは完全にハロゲン化されていてもよい C_{1-3} アルコキシ、フェニルオキシ、ナフチルオキシ、ヘテロ環式またはヘテロアリール部分が、このパラグラフにおいて上記したようなものである、ヘテロアリールオキシまたはヘテロ環式オキシ、ニトロ、アミノ、モノ-またはジ- (C_{1-3} アルキル)-アミノ、フェニルアミノ、ナフチルアミノ、ヘテロ環式またはヘテロアリール部分が、このパラグラフにおいて上記したようなものである、ヘテロアリールまたはヘテロ環式アミノ、 $NH_2C(O)$ 、モノ-またはジ- (C_{1-3} アルキル)-アミノカルボニル、 C_{1-5} アルキル- $C(O)$ - C_{1-4} アルキル、アミノ- C_{1-5} アルキル、モノ-またはジ- (C_{1-5} アルキル)-アミノ、モノ-またはジ- (C_{1-3} アルキル)-アミノ- C_{1-5} アルキル、アミノ- $S(O)_2$ またはジ- (C_{1-3} アルキル)-アミノ- $S(O)_2$ 基で置換されていてもよく；

各々場合により部分的にまたは完全にハロゲン化されていてもよく、また場合により1～3個の C_{1-3} アルキル基で置換されていてもよい C_{3-7} シクロアルキル C_{0-2} アルキル、ビスシクロペンタニル、ビスシクロヘキサニルまたはビスシクロヘプタニル基；または

場合により部分的にまたは完全にハロゲン化されていてもよい C_{1-6} 分岐または直鎖アルキル基であり；

R_2 は、場合により部分的にまたは完全にハロゲン化されていてもよい C_{1-6} 分岐または直鎖アルキル、各々場合により部分的にまたは完全にハロゲン化されていてもよい C_{1-5} 分岐または直鎖アルコキシ、カルボキシ、ニトリル、ニトロ、アミノまたはハロゲンである。

【請求項2】

Lが場合により夫々独立に、1～3個の C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、オキソ、ヒドロキシ、ニトリル、アミノ、モノ-またはジ- (C_{1-3} アルキル)-アミノ、モノ-またはジ- (C_{1-3} アルキルアミノ)-カルボニル、 $NH_2C(O)$ 、 C_{1-6} アルキル- $S(O)_m$ またはハロゲンで置換されていてもよいアリール、ピリジニル、ピリミジニルまたはピペリジニル基であり；

Qが、各々場合により 1 ~ 3 個のC₁₋₄アルキルで置換されていてもよいモルホリニル、チオモルホリニル、チオモルホリニルスルホキシド、チオモルホリニルスルホンおよびテトラヒドロピラニル基であり；

R₁はフェニル、ベンジル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、ピロリジニル、ピペリジニルまたはチエニル基、これら基の各々は、場合により 1 ~ 3 個の、場合により部分的にまたは完全にハロゲン化されていてもよい分岐または直鎖C₁₋₆アルキル、C₃₋₇シクロアルキルC₀₋₂アルキル、C₁₋₅アシル、C₁₋₅アルコキシカルボニル、C₁₋₅アルキル-S(O)_m-、ハロゲン原子、C₁₋₃アルコキシ、ニトロ、アミノ、モノ-またはジ-(C₁₋₃アルキル)-アミノ、NH₂C(O)またはモノ-またはジ-(C₁₋₃アルキル)-アミノカルボニル基で置換されていてもよく；

10

各々場合により部分的にまたは完全にハロゲン化されていてもよく、また場合により 1 ~ 3 個のC₁₋₃アルキル基で置換されていてもよいC₃₋₇シクロアルキルC₀₋₂アルキル基；または

場合により部分的にまたは完全にハロゲン化されていてもよいC₁₋₆分岐または直鎖アルキル基であり；

R₂は、場合により部分的にまたは完全にハロゲン化されていてもよいC₁₋₆分岐または直鎖アルキル、各々場合により部分的にまたは完全にハロゲン化されていてもよいC₁₋₅分岐または直鎖アルコキシ、ハロゲンまたはアミノである、請求項 1 記載の化合物。

【請求項 3】

nが、該シクロアルキル基が 1 ~ 2 個のR₁またはR₂によって置換されたシクロプロピル基となるように、1 であり；Lがピペリジニルまたは2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジニル基であり；Qが場合により 1 ~ 3 個のC₁₋₄アルキル基で置換されていてもよいテトラヒドロピラニルまたはモルホリニル基であり；R₁がC₁₋₅アルキル、フェニル、ベンジル、シクロヘキシルC₀₋₂アルキル、シクロペンチルC₀₋₂アルキル、テトラヒドロフラニル、チエニルであるか、あるいはR₁は場合によりC₁₋₄アシル、C₁₋₅アルコキシカルボニルまたはC₁₋₃アルキルスルホニル基で置換されていてもよいピロリジニルまたはピペリジニル基であり；かつR₂はC₁₋₅アルキル、C₁₋₅アルコキシ、ハロゲンまたはアミノ基である、請求項 2 記載の化合物。

20

【請求項 4】

Qが、場合により 1 ~ 3 個のC₁₋₄アルキル基で置換されていてもよいテトラヒドロピラン-4-イルまたはモルホリン-4-イル基であり；Jが-CH₂-であり；R₁がネオペンチル、t-ブチル、sec-ブチル、1,2-ジメチルプロピル、イソブチル、フェニル、ベンジル、シクロヘキシルC₀₋₁アルキル、シクロペンチルC₀₋₁アルキル、テトラヒドロフラニル、チエニルであるか、あるいはR₁は場合によりC₁₋₄アシル、t-ブトキシカルボニルまたはC₁₋₂アルキルスルホニル基で置換されていてもよいピロリジニルまたはピペリジニル基であり；R₂はメチル、メトキシ、塩素、臭素またはアミノ基であり；かつLはピペリジン-3-イルまたは2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-4-イル基である、請求項 3 記載の化合物。

30

【請求項 5】

1-[4-(6-モルホリン-4-イルメチル-ピリジン-3-イル)-ナフタレン-1-イル]-3-(2-フェニル-シクロプロピル)-ウレア；1-[2-(4-ブromo-フェニル)-シクロプロピル]-3-[4-(6-モルホリン-4-イルメチル-ピリジン-3-イル)-ナフタレン-1-イル]-ウレア；1-[2-(4-メトキシ-フェニル)-シクロプロピル]-3-[4-(6-モルホリン-4-イルメチル-ピリジン-3-イル)-ナフタレン-1-イル]-ウレア；1-[2-(3-クロロ-フェニル)-シクロプロピル]-3-[4-(6-モルホリン-4-イルメチル-ピリジン-3-イル)-ナフタレン-1-イル]-ウレア；1-[2-(2-クロロ-フェニル)-シクロプロピル]-3-[4-(6-モルホリン-4-イルメチル-ピリジン-3-イル)-ナフタレン-1-イル]-ウレア；1-[2-(2-アミノ-フェニル)-シクロプロピル]-3-[4-(6-モルホリン-4-イルメチル-ピリジン-3-イル)-ナフタレン-1-イル]-ウレア；1-(1-メチル-2-フェニル-シクロプロピル)-3-[4-(6-モルホリン-4-イルメチル-ピリジン-3-イル)-ナフタレン-1-イル]-ウレア；1-(2-t-ブチル-シクロプロピル)-3-[4-(6-モルホリン-4-イルメチル-ピリジン-3-イル)-ナフタレン-1-イル]-ウレア；1-[2-(2,2-ジメチル-プロピル)-シクロプロ

40

50

ピル]-3-[4-(6-モルホリン-4-イルメチル-ピリジン-3-イル)-ナフタレン-1-イル]-ウレア
 ; 1-[2-(1,2-ジメチル-プロピル)-シクロプロピル]-3-[4-(6-モルホリン-4-イルメチル-
 ピリジン-3-イル)-ナフタレン-1-イル]-ウレア ; 1-(2-シクロヘキシル-シクロプロピル)-
 3-[4-(6-モルホリン-4-イルメチル-ピリジン-3-イル)-ナフタレン-1-イル]-ウレア ; 1-(2-
 -sec-ブチル-シクロプロピル)-3-[4-(6-モルホリン-4-イルメチル-ピリジン-3-イル)-ナ
 フタレン-1-イル]-ウレア ; 1-(2-シクロペンチル-シクロプロピル)-3-[4-(6-モルホリン-
 4-イルメチル-ピリジン-3-イル)-ナフタレン-1-イル]-ウレア ; 1-[2-(1-アセチル-ピロリ
 ジン-2-イル)-シクロプロピル]-3-[4-(6-モルホリン-4-イルメチル-ピリジン-3-イル)-ナ
 フタレン-1-イル]-ウレア ; 2-(2-{3-[4-(6-モルホリン-4-イルメチル-ピリジン-3-イル)
 -ナフタレン-1-イル]-ウレイド}-シクロプロピル)-ピロリジン-1-カルボン酸t-ブチルエ
 ステル ; 1-[2-(1-ベンジル-ピペリジン-2-イル)-シクロプロピル]-3-[4-(6-モルホリン-4
 -イルメチル-ピリジン-3-イル)-ナフタレン-1-イル]-ウレア ; 1-[4-(6-モルホリン-4-イ
 ルメチル-ピリジン-3-イル)-ナフタレン-1-イル]-3-[2-(1-プロピオニル-ピペリジン-2-
 イル)-シクロプロピル]-ウレア ; 1-(2-シクロヘキシルメチル-シクロプロピル)-3-[4-(6-
 モルホリン-4-イルメチル-ピリジン-3-イル)-ナフタレン-1-イル]-ウレア ; 1-(2-シクロ
 ペンチルメチル-シクロプロピル)-3-[4-(6-モルホリン-4-イルメチル-ピリジン-3-イル)-
 ナフタレン-1-イル]-ウレア ; 1-(2-イソブチル-シクロプロピル)-3-[4-(6-モルホリン-4-
 イルメチル-ピリジン-3-イル)-ナフタレン-1-イル]-ウレア ; 1-[4-(6-モルホリン-4-イル
 メチル-ピリジン-3-イル)-ナフタレン-1-イル]-3-[2-(テトラヒドロフラン-2-イル)-シク
 ロプロピル]-ウレア ; 1-(2-ベンジル-シクロプロピル)-3-[4-(6-モルホリン-4-イルメチ
 ル-ピリジン-3-イル)-ナフタレン-1-イル]-ウレア ; 1-[4-(6-モルホリン-4-イルメチル-
 ピリジン-3-イル)-ナフタレン-1-イル]-3-(2-チオフエン-2-イル-シクロプロピル)-ウレ
 ア ; 1-[2-(1-アセチル-1H-ピロール-2-イル)-シクロプロピル]-3-[4-(6-モルホリン-4-イ
 ルメチル-ピリジン-3-イル)-ナフタレン-1-イル]-ウレア ; 1-[2-(1-イソブチリル-1H-ピ
 ロール-2-イル)-シクロプロピル]-3-[4-(6-モルホリン-4-イルメチル-ピリジン-3-イル)-
 ナフタレン-1-イル]-ウレア ; 1-[2-(1-メタンスルホニル-ピロリジン-2-イル)-シクロブ
 ロピル]-3-[4-(6-モルホリン-4-イルメチル-ピリジン-3-イル)-ナフタレン-1-イル]-ウレ
 ア ; 1-[2-(1-エタンスルホニル-ピロリジン-2-イル)-シクロプロピル]-3-[4-(6-モルホリ
 ン-4-イルメチル-ピリジン-3-イル)-ナフタレン-1-イル]-ウレア ; 1-{4-[2-オキソ-1-(
 テトラヒドロピラン-4-イルメチル)-1,2-ジヒドロピリジン-4-イル]-ナフタレン-1-イル
 }-3-(2-フェニル-シクロプロピル)-ウレアおよび1-(2-シクロヘキシル-シクロプロピル)
 -3-{4-[2-オキソ-1-(テトラヒドロピラン-4-イルメチル)-1,2-ジヒドロ-ピリジン-4-イ
 ル]-ナフタレン-1-イル}-ウレアから選択される請求項1記載の化合物、またはその製薬
 上許容される塩。

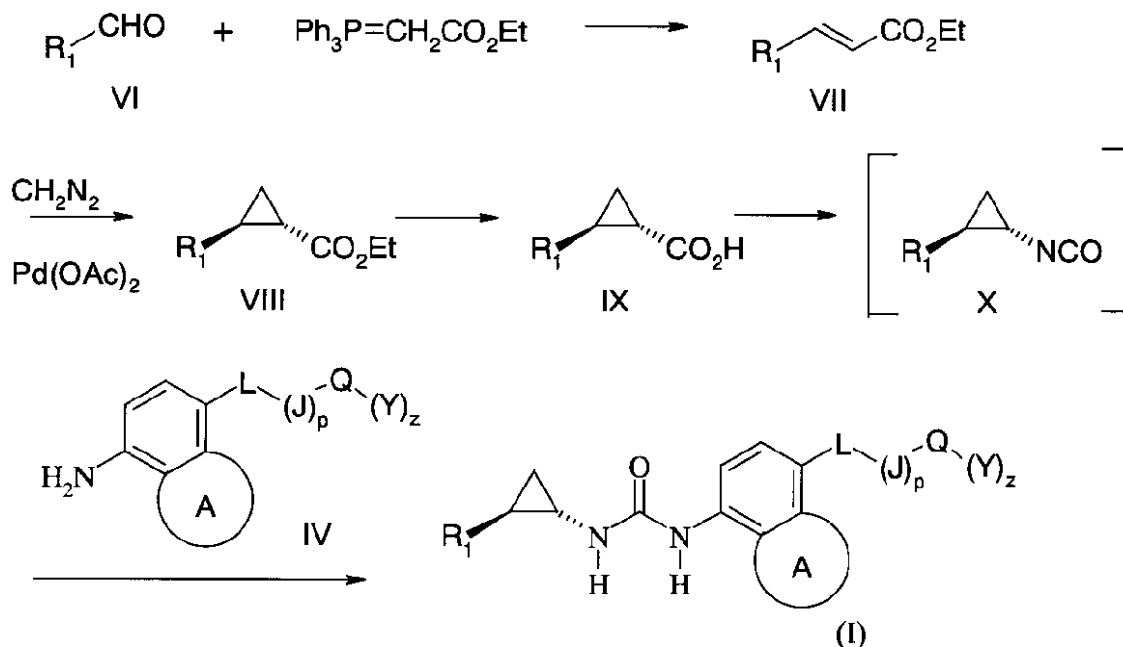
【請求項6】

請求項1記載の式(I)で示される化合物の製法であって、

10

20

30



10

ここで、該シクロプロピル基は、上記反応式において示されたような立体化学を有し；該方法は、 R_1 または R_2 を持つアルデヒド(VI)と、カルボエトキシメチレントリフェニルホス

20

ホランとを、適当な溶媒中で反応させて、上記 α,β -不飽和エステル(VII)を製造し；
該化合物(VII)とジアゾメタンとを、約0 ~ 室温なる範囲内の温度にて、適当な溶媒中

で、パラジウム(II)アセテートの存在下で反応させて、上記シクロプロパンカルボン酸エステル(VIII)を製造し；
該エステル(VIII)を、適当な条件下で加水分解して、該カルボン酸化合物(IX)を製造し

；
該カルボン酸化合物(IX)を、クルチウス転位によって転化するのに適した条件下で反応させて、イソシアネート(X)を製造し；

該イソシアネート(X)と該中間体(IV)とを反応させて、上記式(I)に示したような立体化学を持つ式(I)の化合物を得、引続き該生成化合物を単離することを特徴とする、上記方法。

30

【発明の詳細な説明】

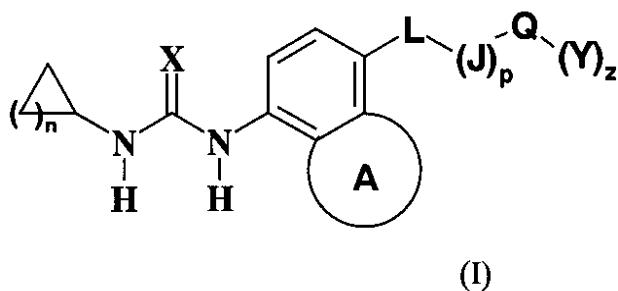
【技術分野】

【0001】

本件出願は、2001年6月5日付けの、US仮出願第60/295,909号に関する利益を請求する。

本発明は、以下の式(I)で示される、新規な1,4-ジ-置換ベンゾ-縮合シクロアルキルウレア化合物に関するものである：

【化1】



40

ここで式(I)におけるX、A、L、J、QおよびYは、以下において定義する。本発明の化合物は、炎症過程に關与するサイトカインの生産を阻害し、またその結果として、炎症を含む

50

疾患および病理的な状態、例えば慢性炎症性疾患を治療する上で有用である。本発明は、またこれら化合物の製造方法およびこれら化合物を含有する薬剤組成物にも関連する。

【背景技術】

【0002】

腫瘍壊死因子(TNF)およびインターロイキン-1(IL-1)は、包括的に前炎症性(pro- inflammatory)サイトカインと呼ばれる、重要な生物学的実在物である。これらは、幾つかの他の関連する分子と共に、感染性薬物の免疫学的認識と関連して、該炎症性の応答を媒介する。この炎症性応答は、病原性感染の制限および抑制において重要な役割を演じる。

高濃度の前炎症性サイトカインは、多くの自己免疫性疾患、例えば毒物性ショック症候群、慢性関節リウマチ、骨関節炎、糖尿病および炎症性腸疾患とも関連している (Dinarello, C.A.等, 1984, Rev. Infect. Disease, 6:51)。これらの疾患において、慢性的な炎症の増加を重篤化し、あるいは観察される多くの病態生理学的現象の原因となる。例えば、リウマチ様髄液組織(rheumatoid synovial tissue)は、炎症性細胞に侵食されて、軟骨および骨の崩壊をもたらす (Koch, A.E.等, 1995, J. Invest. Med. 43:28-38)。研究は、サイトカインにより媒介される炎症性の変化が、経皮内腔性冠状血管形成(percutaneous transluminal coronary angioplasty) (PTCA) 後の再発狭窄症の発生病理に関連している可能性のあることを示唆している(Tashiro, H.等, 2001, Mar, Coron. Artery Dis. 12 (2): 107-13)。これら疾患に対して有力な薬物を介入させるために、重要かつ許容される治療法は、例えばTNF (分泌細胞を含まない形で、TNF と呼ばれる) およびIL-1 等の、前炎症性サイトカインを低下させることである。多くの抗 サイトカイン療法が、一般的に臨床的試みに付されている。その効能は、多くの自己免疫疾患における、TNF に対するモノクローナル抗体により明らかにされている (Health, P. 「CDP571: 操作されたヒトIgG4抗-TNF 抗体(An Engineered Human IgG4 Anti-TNF Antibody)」IBC Meeting on Cytokine Antagonists, Philadelphia, PA, April 24-5, 1997)。これらは、慢性関節リウマチ、クローン病および潰瘍性大腸炎の治療を含む (Rankin, E.C.C.等, 1997, British J. Rheum. 35: 334-342およびStack, W.A.等, 1997, Lancet 349: 521-524)。このモノクローナル抗体は、可溶性TNF および膜結合性TNF両者と結合することにより機能することが教示されている。

【0003】

可溶性TNF レセプタは、TNF と相互作用するように操作されている。その方法は、TNF に対するモノクローナル抗体について上記したものと類似しており、これら両薬物は可溶性TNF と結合し、結果的にその濃度を減じる。エンブレル(Enbrel; WAシアトルのImmunex社)と呼ばれる、この構造の一変形は、段階IIIの臨床的試みにおいて、慢性関節リウマチの治療に対する有効性が、最近明らかにされた (Brower等, 1997, Nature Biotechnology, 15: 1240)。該TNF レセプタのもう一つの変形、Ro 45-2081 (NJナットレイのHoffman-LaRoche社)が、アレルギー性肺炎症および急性肺疾患の、多くの動物モデルにおいて有効であることが立証されている。Ro 45-2081は、重鎖IgG1遺伝子のヒンジ領域に融合された、可溶性55 kDaのヒトTNFレセプタから構築され、真核細胞中で発現される、組換えキメラ分子である (Renzetti等, 1997, Inflamm. Res. 46: S143)。

【0004】

IL-1は、多数の疾病過程において、免疫的エフェクタ分子として関与している。IL-1レセプタアンタゴニスト(IL-1ra)は、ヒトにおける臨床的な試みにおいて検討されている。その効能は、慢性関節リウマチの治療に対して明らかにされている (アントリル(Antril)、アムゲン(Amgen))。段階IIIのヒトにおける臨床的試みにおいて、IL-1raは、敗血性ショック症候群に罹った患者における死亡率を減じた (Dinarello, 1995, Nutrition, 11: 492)。骨関節炎は、関節性軟骨の崩壊により特徴付けられる、進行の緩慢な疾患である。IL-1は、髄液および骨関節炎の関節部の軟骨基質中に検出される。

IL-1のアンタゴニストは、関節炎の様々な実験的モデルにおいて、軟骨基質成分の分解を低減することが示された (Chevalier, 1997, Biomed. Pharmacother. 51: 58)。酸化窒素(NO)は、心臓血管のホメオスターシス、神経伝達および免疫機能の媒介物であり、最

近これが、骨再生の変調において重要な作用を持つことが明らかにされた。IL-1 およびTNF等のサイトカインは、NO生産の有力な刺激剤である。NOは、骨において、骨芽細胞および破骨細胞系統の細胞に作用を及ぼす、重要な調節分子である (Evans等, 1996, J. Bone Miner Res. 11: 300)。インシュリン-依存性糖尿病メリタス(mellitus)に導く、 β -細胞崩壊の促進は、IL-1依存性を示す。この損傷の幾分かは、他のエフェクタ、例えばプロスタグランジンおよびトロンボキサンによって媒介される可能性がある。IL-1は、シクロオキシゲナーゼIIおよび誘導性の酸化窒素シンテターゼ発現両者のレベルを調節することにより、この過程に影響を及ぼす可能性がある (McDaniel等, 1996, Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 211: 24)。

【 0 0 0 5 】

サイトカイン生産の阻害剤は、誘導性のシクロオキシゲナーゼ(COX-2)発現を阻止することが予想される。COX-2発現は、サイトカインによって高められることが示されており、またこれが、炎症の原因となるシクロオキシゲナーゼのイソ型であると考えられている (O'Banion等, 1992, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 89: 4888)。従って、IL-1等のサイトカインに対する阻害剤は、一般にCOX阻害剤、例えば一群のNSAIDによって治療されているこれら諸疾患に対して、有効性を示すことが予想される。これらの諸疾患は、急性および慢性の疼痛並びに炎症の症状および心臓血管の疾患を包含する。

幾つかのサイトカインレベルの増大が、活発な炎症性腸疾患(IBD)の際に見られることが明らかにされている。腸管のIL-1およびIL-1raの粘膜における平衡異常が、IBDに罹った患者に存在する。内因性IL-1raの不十分な生産が、IBDの発生病理に寄与している可能性がある (Cominelli等, 1996, Aliment. Pharmacol. Ther. 10: 49)。アルツハイマー病は、海馬領域全体に渡る、 β -アミロイドタンパクの堆積、神経原線維の絡み合いおよびコリン作用性機能不全の存在により特徴付けられる。アルツハイマー病において見出された構造上および代謝上の損傷は、恐らく持続的なIL-1の増大による (Holden等, 1995, Med. Hypotheses, 45: 559)。ヒト免疫不全ウイルス(HIV)の発生病理におけるIL-1の役割は、同定されている。IL-1raは、急性炎症性事象並びにHIV感染の病態生理における種々の疾病段階との明確な関連性を示した (Kreuzer等, 1997, Clin. Exp. Immunol. 109: 54)。IL-1およびTNFは両者共に、歯周病と関連している。歯周病と関連する崩壊的な過程は、IL-1およびTNF両者の非調節性によるものであり得る (Howells, 1995, Oral Dis. 1: 266)。

【 0 0 0 6 】

前炎症性サイトカイン、例えばTNF およびIL-1 も、敗血性ショック、関連する心肺機能不全、急性呼吸困難症候群(ARDS)および多発性器官不全症の重要な媒介物である。病院での、敗血症に罹った患者の研究において、TNF およびIL-6の濃度と、敗血性合併症との間に相関が見出された (Terregino等, 2000, Ann. Emerg. Med. 35: 26)。また、TNF

は、HIV感染と関連して、カヘキシーおよび筋肉の劣化とも関連している (Lahdiverta等, 1988, Amer. J. Med. 85: 289)。肥満症は、感染、糖尿病および心臓血管疾患の感染率の増加と関連している。TNF 発現の異常性が、上記状態各々に対して認められた (Lofreda等, 1998, FASEB J. 12: 57)。高濃度のTNF が、他の食事に関連する疾患、例えば神経性の食欲不振および大食 (anorexia and bulimia nervosa)と関連していることも報告されている。病理生態学的な平行性が、神経性の食欲不振および癌カヘキシーとの間に導かれた (Holden等, 1996, Med. Hypotheses, 47: 423)。TNF 生産、HU-211の阻害は、実験モデルにおいて、閉塞性脳障害の結果を改善することが示された (Shohami等, 1997, J. Neuroimmunol. 72: 169)。アテローム性硬化症は、炎症性成分およびサイトカイン、例えばIL-1を含むことが知られており、またTNFはこの疾患を促進することが示唆されている。動物モデルにおいて、IL-1レセプタアンタゴニストは、脂肪線条形成の阻害を示した (Elhage等, 1998, Circulation, 97: 242)。

【 0 0 0 7 】

TNF レベルは、慢性閉塞性肺疾患に罹った患者の気道において上昇し、またこれがこの疾患の発生病理に寄与する可能性がある (M.A. Higham等, 2000, Eur. Respiratory J.

10

20

30

40

50

15: 281)。循環TNF も、この疾患に関連する体重損失に寄与する可能性がある(N. Takabatake等, 2000, Amer. J. Resp. & Crit. Care Med. 161 (4Pt 1): 1179)。高いTNF レベルは、また充血性心不全と関連していることが分かっており、またその濃度は、この疾患の重篤度と相関している(A.M. Feldman等, 2000, J. Amer. College of Cardiology, 35: 537)。更に、TNF は、肺における再灌流障害(Borjesson等, 2000, Amer. J. Physiol. 278: L3-12)、腎臓 (Lemay等, 2000, Transplantation, 69: 959)および神経系 (Mitsui等, 1999, Brain Res. 844: 192) にも関連している。

TNF は、また有力な骨破壊剤でもあり、骨の再吸収および骨の再吸収に關与する疾患とも関連している (Abu-Amer等, 2000, J. Biol. Chem. 275: 27307)。また、外傷性関節炎に罹った患者の軟骨細胞において高度に発現されることが分かっている (Melchiorri等, 2000, Arthritis and Rheumatism, 41: 2165)。TNF は、また糸球体腎炎の発現において重要な役割を演じていることが示された (Le Hir等, 1998, Laboratory Investigation, 78: 1625)。

誘導性酸化窒素シンターゼ (iNOS)の発現異常は、自然の高血圧ラットにおける高血圧症と関連している (Chou等, 1998, Hypertension, 31: 643)。IL-1は、iNOSの発現においてある役割を演じ、従って高血圧の発生病理において役割を演じている可能性がある (Singh等, 1996, Amer. J. Hypertension, 9: 867)。

【 0 0 0 8 】

IL-1は、またIL-1ブロッカーにより阻害できた、ラットにおけるぶどう膜炎を誘発することが知られている (Xuan等, 1998, J. Ocular Pharmacol. & Ther. 14: 31)。IL-1、TNF およびGM-CSFを含むサイトカインは、急性髄膜性白血病芽細胞の増殖を刺激することが示された (Bruserud, 1996, Leukemia Res. 20: 65)。IL-1は刺激発生およびアレルギー性接触皮膚炎両者の発症にとって本質的なものであることが示された。表皮過敏は、アレルギーの表皮への適用前に、抗 IL-1モノクローナル抗体を適用することによって防止できる (Muller等, 1996, Am. J. Contact Dermat. 7: 177)。IL-1ノックアウトマウスから得たデータは、このサイトカインの熱病における重大な関与を示している (Kluger等, 1998, Clin. Exp. Pharmacol. Physiol. 25: 141)。TNF、IL-1、IL-6およびIL-8を含む種々のサイトカインは、熱病、倦怠感、筋肉痛、頭痛、細胞性代謝亢進および多発性内分泌および酵素応答において常同性の急性-相(acute-phase)反応を開始する (Beisel, 1995, Am. J. Clin. Nutr. 62: 813)。これら炎症性サイトカインの生産は、迅速な外傷生成または病原性生物の侵入を伴う。

【 0 0 0 9 】

他の前炎症性サイトカインは、種々の疾患状態と相関している。IL-8は、好中球の炎症または傷害部分への流入と相関関係を持つ。IL-8の遮断抗体は、急性炎症における組織傷害と関連する好中球における、IL-8の役割を明らかにした (Harada等, 1996, Molecular Medicine Today, 2: 482)。従って、IL-8生産の阻害剤は、支配的に好中球によって媒介される諸疾患、例えば単独であるいは血栓溶解治療後に、発作および心筋梗塞の治療、熱傷害、成人呼吸困難症候群(ARDS)、外傷に伴う多発性器官障害、急性糸球体腎炎、急性炎症性成分を伴う皮膚炎、急性化膿性髄膜炎、または他の中枢神経系疾患、血液透析、白血球除去血の輸血、顆粒球輸注関連症候群、および壊死性の全腸炎において有用であり得る。

ライノウイルスは、主としてIL-8からなる様々な前炎症性サイトカインの生産を開始させ、これは病的な諸症状、例えば急性鼻炎をもたらす (Winther等, 1998, Am. J. Rhinol. 12: 17)。

IL-8によって影響される他の疾患は、心筋虚血および再灌流、炎症性腸疾患および多くの他の疾患を包含する。

【 0 0 1 0 】

該前炎症性サイトカインIL-6は、急性段階の応答に関連している。IL-6は、多くの腫瘍学的な疾患、例えば多発性骨髄腫および関連するプラズマ細胞疾患における成長因子である (Treon等, 1998, Current Opinion in Hematology, 5: 42)。これは、また中枢神経系

10

20

30

40

50

における炎症の重大な媒介物であることも明らかにされている。高濃度のIL-6は、AIDS痴呆症候群、アルツハイマー病、多発性硬化症、全身性エリテマトーデス(systemic lupus erythematosus)、CNS外傷およびウイルス性並びに細菌性髄膜炎を含む、幾つかの神経学的疾患において見出されている (Gruol等, 1997, Molecular Neurobiology, 15: 307)。IL-6は、また骨粗しょう症において重要な役割を演じている。ネズミモデルにおいて、これが骨の再吸収を行い、また骨破壊活性を持つことが示された (Ershler等, 1997, Development and Comparative Immunol. 21: 487)。顕著なサイトカインの差異、例えばIL-6濃度の違いが、インビボにて、正常な骨の破壊と、ページェット病に罹った患者の骨の破壊との間に存在する (Mills等, 1997, Calcif. Tissue Int. 61: 16)。多くのサイトカインが、癌カヘキシーに関与していることが示された。カヘキシーのキーパラメータの重大性は、抗 IL-6抗体またはIL-6レセプタアンタゴニストで治療することによって、減じることができる (Strassmann等, 1995, Cytokines Mol. Ther. 1: 107)。幾つかの感染性疾患、例えばインフルエンザは、IL-6およびIFN が、症状の発生および宿主の防御両者における、キー因子であることを示す (Hayden等, 1998, J. Clin. Invest. 101: 643)。IL-6の発現過多は、多くの疾患、例えば多発性骨髄腫、慢性関節リウマチ、カッスルマン病(Castleman's disease)、乾癬および閉経後の骨粗しょう症の、病理に関連している (Simpson等, 1997, Protein Sci. 6: 929)。IL-6およびTNFを含むサイトカインの生産を阻害する化合物は、マウスにおける受動的皮膚アナフィラキシーを阻止する上で有効である (Scholz等, 1998, J. Med. Chem. 41:1050)。

【 0 0 1 1 】

GM-CSFは、多くの治療を要する疾患と関連する、もう一つの前炎症性サイトカインである。これは、幹細胞の増殖および分化に影響を及ぼすのみならず、急性および慢性炎症に関与する他の幾つかの細胞を調節する。GM-CSFによる治療が、火傷-創傷治療、皮膚移植の溶解並びに細胞増殖抑制剤および放射線治療により誘発された粘膜炎を含む、多くの疾患状態に対して試みられた (Masucci, 1996, Medical Oncology, 13: 149)。GM-CSFは、またAIDS治療と関連した、マクロファージ系細胞における、ヒト免疫不全ウイルス(HIV)の複製において重要な役割を演じているものと考えられる (Crowe等, 1997, Journal of Leukocyte Biology, 62: 41)。気管支喘息は、肺における炎症過程によって特徴付けられる。関連するサイトカインは、特にGM-CSFを含む (Lee, 1998, J.R. Coll. Physicians, Lond. 32: 56)。

インターフェロン (IFN)は、多くの疾患に関与している。これは高いコラーゲンの堆積と関連しており、該堆積は、移植片 対 宿主疾患の中心的な組織病理学的な特徴である (Parkman, 1998, Curr. Opin. Hematol. 5: 22)。腎移植後、ある患者を、急性髄膜性白血病につき診断した。抹消血のサイトカインの遡及的分析は、高濃度のGM-CSFおよびINF の存在を示した。これらの高い濃度は、抹消血の白血球数における上昇と一致した (Burke等, 1995, Leuk. Lymphoma. 19: 173)。インシュリン-依存性糖尿病 (タイプ1) の発症は、T-細胞産生IFN の脾島細胞内での蓄積と相関していると考えられる (Ablumunitis等, 1998, J. Autoimmun. 11: 73)。TNF、IL-2およびIL-6と共にIFN は、多発性硬化症 (MS) およびAIDS痴呆コンプレックス等の疾患に対する、中枢神経系の病巣の発現に先立って、最も末梢的なT-細胞の活性化に導く (Martino等, 1998, Ann. Neurol. 43: 340)。アテローム性動脈硬化症の病巣は、心臓および脳の機能不全に導く可能性のある、動脈疾患をもたらす。多くの活性化された免疫細胞が、これら病巣、主としてT-細胞およびマクロファージに存在する。これら細胞は、大量の前炎症性サイトカイン、例えばTNF、IL-1およびIFN を生産する。これらサイトカインは、該アテローム性動脈硬化症の病巣をもたらす、周辺の血管平滑筋細胞のアポトーシスおよびプログラムされた細胞死の促進に関与しているものと考えられている (Geng, 1997, Heart Vessels Suppl. 12: 76)。アレルギー性の対象は、スズメバチ毒素で攻撃した後に、IFN に対して特異的なmRNAを生成する (Bonay等, 1997, Clin. Exp. Immunol. 109: 342)。

【 0 0 1 2 】

IFN を含む多くのサイトカインの発現は、遅延型の過敏反応に伴って増大することが示

され、従ってこのことは、アトピー性皮膚炎におけるIFN に関するある役割を示唆する (Szepietowski等, 1997, Br. J. Dermatol. 137: 195)。胎児の脳性マラリアの場合について、組織病理的および免疫組織学的な研究が行われた。サイトカインの中で、特にINF の高い濃度に関する証拠が示され、これはこの疾患において該サイトカインが、ある役割を持つことを示す (Udomsangpetetch等, 1997, Am. J. Trop. Med. Hyg. 57: 501)。様々な感染性疾患の発生病理における遊離基種の重要性は、確立されている。酸化窒素合成経路は、あるウイルスによる感染に反応して、前炎症性サイトカイン、例えばIFN の誘発を介して、活性化される (Akaike等, 1998, Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 217: 64)。B-型肝炎ウイルス(HBV)により慢性的に感染した患者は、肝硬変および肝細胞癌を発症する可能性がある。HBV形質転換マウスにおけるウイルス遺伝子の発現および複製は、IFN 、TNFおよびIL-2により媒介される転写後のメカニズムによって抑制される可能性がある (Chisari等, 1995, Springer. Semin. Immunopathol. 17: 261)。IFN は、サイトカインによって誘発された骨の再吸収を、選択的に阻害できる。これは、骨の再生における重要な調節分子である、酸化窒素(NO)の中間体を通して、上記阻害を行うものと思われる。NOはこのような疾患、例えば慢性関節リウマチ、腫瘍関連骨溶解および閉経後の骨粗しょう症に関する、骨疾患の媒介物として関与している可能性がある (Evans等, 1996, J. Bone Miner. Res. 11: 300)。

【 0 0 1 3 】

遺伝子欠損マウスを用いた研究は、IFN のIL-12依存性生産が、初期の寄生的な成長を調節する上で重要であることを示している。この過程は酸化窒素とは無関係であるが、慢性的感染の制御は、NO依存性であると思われる (Alexander等, 1997, Philos. Trans. R. Soc. Lond. B. Biol. Sci. 352: 1355)。NOは、重要な血管拡張薬であり、心血管性ショックにおいて重大な役割を持つことを示す、十分証拠がある (Kilbourn等, 1997, Dis. Mon. 43: 277)。IFN は、クローン病および炎症性腸疾患(IBD)等の疾患における、慢性的腸管炎症の進行のために必要であり、これは多分、恐らくTH1表現型のCD4+リンパ細胞の仲介を通して関与するものと考えられる (Sartor, 1996, Aliment. Pharmacol. Ther. 10 (Suppl. 2): 43)。血清IgEの高い濃度は、様々なアトピー性疾患、例えば気管支喘息およびアトピー性皮膚炎と関連している。IFN の濃度は、血清IgE濃度と負の相関関係を持ち、このことは、アトピー患者におけるIFN の役割を示唆している (Teramoto等, 1998, Clin. Exp. Allergy, 28: 74)。

WO 01/01986は、TNF- を阻害する能力を持つとされる特定の化合物を記載している。記載された特定の阻害剤は、ここに記載される本特許出願に係る新規な化合物とは、構造的に異なっている。WO 01/01986に記載された幾つかの化合物は、以下の諸疾患の治療において有効である言われている：HIV感染に関連する痴呆症、緑内障、視神経疾患、視神経炎、網膜虚血、レーザーにより誘発された視覚損傷、外科または外傷により誘発された増殖性硝子体網膜症、脳性虚血、低酸素 虚血、低血糖症、ドモイック(domoic)酸中毒、無酸素症、一酸化炭素、マンガンまたはシアン化物中毒、ハンチントン病、アルツハイマー病、パーキンソン病、髄膜炎、多発性硬化症および他の脱髄疾患、筋萎縮性側索硬化症、頭部および脊髄外傷、発作、痙攣、オリーブ橋小脳皮質萎縮、神経障害性の疼痛症候群、糖尿病性神経障害、HIV-関連神経障害、MERRFおよびMELAS症候群、レーベル疾患、ウェルニッケ脳障害、レット症候群、ホモシスチン尿症、高プロリン血症、高ホモシスチン尿症、非 ケトーシス性(non-ketotic)高グリシン血症、ヒドロキシ酪酸アミノ酸尿症、スルフィットオキシダーゼ欠乏症、結合系(combined systems)疾患、鉛脳症、トゥレット症候群、肝性脳症、薬物中毒、薬物耐性、薬物依存症、うつ病、不安および精神分裂症。WO 02/32862は、TNF を含む前炎症性サイトカインの阻害剤が、その主張によれば、タバコの煙等の煙を吸入したことにより引起される、肺における急性および慢性炎症の治療において有用であることを記載している。

【 0 0 1 4 】

一種以上の上記炎症性サイトカインの放出を調節する化合物は、これらサイトカインの放出と関連する疾患を治療するのに有用であり得る。例えば、WO 98/52558は、サイトカ

10

20

30

40

50

イン媒介疾患の治療において有用であることが示されている、ヘテロアリールウレア化合物を開示している。WO 99/23091は、抗炎症剤として有用な、別の群のウレア化合物を開示している。WO 99/32463は、アリールウレアおよびサイトカイン疾患およびタンパク分解酵素媒介疾患の治療におけるその利用に関連する。WO 00/41698は、p38MAPキナーゼ疾患の治療において有用であると言われている、アリールウレアを開示している。

米国特許第5,162,360号は、N-置換アリール-N'-ヘテロ環式置換ウレア化合物を開示しており、該化合物は、高コレステロール血症およびアテローム性動脈硬化症の治療において有用であるとされている。

上で引用した研究は、サイトカイン生産の阻害が、様々な疾患状態の治療において有益であろう、原理を支持している。幾つかのタンパク系治療薬が、最近開発され、あるいは特定の疾患におけるその使用が承認されている。タンパク系の治療薬は、製造コストが高く、また生体適合性および安定性に関する問題を含む。従って、最適化された効能、薬物動態学的および安全性プロファイルを有する、サイトカイン生産を阻害する新規な小分子に対する需要がある。

【0015】

〔発明の開示〕

上で引用した研究は、サイトカイン生産の阻害が、様々な疾患状態の治療において有益であろう、原理を支持している。

従って、本発明の目的の一つは、インターロイキン-1および腫瘍壊死因子等の炎症性サイトカインの遊離を阻害する、新規な化合物を提供することにある。

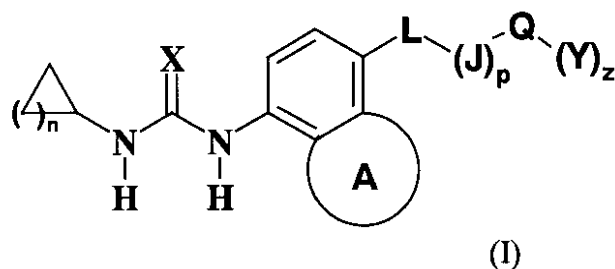
本発明の更なる目的は、炎症を含む疾患および病理的な状態、例えば慢性炎症性疾患の、本発明の該新規な化合物を用いた治療法を提供することにある。

本発明の更なる目的は、上記新規化合物の製造方法を提供することにある。

【0016】

本発明の最も広い一般的な局面においては、以下の一般式(I)の化合物および製薬上許容されるその誘導体を提供する：

【化2】



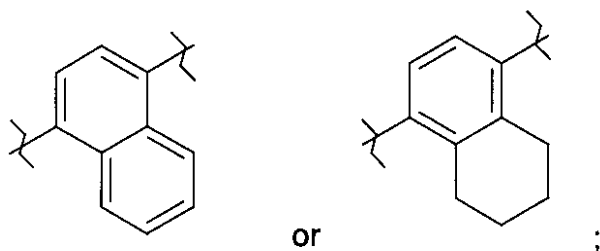
(式中、該シクロアルキル基が、各々場合により独立に1～2個のR₁またはR₂で置換されていてもよいシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルおよびシクロヘプチル基から選択されるように、nは1、2、3、4または5であり；XはOであり；pは0または1であり；zは0または1であり；mは0、1または2であり；

リングAは3～5個の炭素原子を含む縮合飽和または不飽和リングであり、但し該リングAまたはこのリングと縮合した該フェニルリングは、場合により1またはそれ以上の、場合により部分的にまたは完全にハロゲン化されていてもよい、C₁₋₆分岐または直鎖アルキル基、アセチル基、アロイル基、場合により部分的にまたは完全にハロゲン化されていてもよいC₁₋₆分岐または直鎖アルコキシ基、ハロゲン原子、メトキシカルボニル基、フェニルスルホニル基、ヒドロキシ基、アミノ基、モノ-またはジ-(C₁₋₄アルキル)-アミノ基、モノ-またはジ-(C₁₋₄アルキル)-アミノ-S(O)₂基、シアノ、ニトロまたはH₂NSO₂で置換されていてもよく；

好ましい式(I)の化合物は、該リングAおよびこのリングと縮合した該フェニルリングは、以下の式で示される基を形成し：

【0017】

【化 3】



Lは(i) 単結合または-O- ; -NH- ; >C(O) ; >C(S) ; C_{1-10} 飽和または不飽和の分岐または直鎖炭素鎖から選択される非-環式基、ここで1またはそれ以上の炭素原子は、場合により、夫々独立にO、NおよびS(O)_mから選択されるヘテロ原子により置換されていてもよく、また該非-環式基は、場合により0-2個のオキシ基、1またはそれ以上の、場合により1またはそれ以上のハロゲン原子により置換されていてもよい C_{1-4} 分岐または直鎖アルキル基、ヒドロキシ、アミノまたはイミノ基で置換されていてもよく、あるいはLは

(ii) 場合により、1または2個のオキシ基または各々分岐または直鎖であり得る、1乃至3個の C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシまたは C_{1-4} アルキルアミノ鎖により置換されていてもよい、 C_{5-8} シクロアルキルまたはシクロアルケニル基；または各々場合により夫々独立に、1乃至3個の C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、オキシ、ヒドロキシ、ニトリル、アミノ、モノ-またはジ-(C_{1-3} アルキル)-アミノ基、モノ-またはジ-(C_{1-3} アルキルアミノ)カルボニル、 $NH_2C(O)$ 、 C_{1-6} アルキル-S(O)_mまたはハロゲン原子で置換されていてもよい、アリール、フラニル、チエニル、ピロリル、ピラゾリル、イミダゾリル、ピリジニル、ピリミジニル、ピリジノニル、ジヒドロピリジノニル、ピペリジニル、ベンズイミダゾール、ピペラジニル、ピリダジニルまたはピラジニルを表すが、Lが(i)である場合には、pは0であり、またLが(ii)である場合には、zが0であることを条件とし；

Jは-CH₂-、-CH₂CH₂-、-CH₂CH(CH₃)-、-CH₂CH(OH)-、-CH(OH)-および>C(O)から選択される基であり；

【0018】

Qは、各々場合により1~3個のオキシ、 C_{1-6} アルキル、フェニル、 C_{1-6} アルコキシまたはヒドロキシ基で置換されていてもよい、フェニル、ナフチル、ピリジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、イミダゾリル、ベンズイミダゾリル、フラニル、チエニル、ピラニル、チアゾリル、オキサゾリル、ナフチリジニル、ピラジニル、ピラゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、ピラゾロ[3,4-b]ピリミジニル、プリニル、ピロロ[2,3-b]ピリジニル、ピラゾロ[3,4-b]ピリジニル、ツベルシジニル、オキサゾ[4,5-b]ピリジニル、2-オキサ-5-アザ-ピシクロ[2.2.1]ヘプタニル、2-チア-5-アザ-ピシクロ[2.2.1]ヘプタニル、イミダゾ[4,5-b]ピリジニル、1-オキシ-4-チオモルホリニルまたは13-オキサ-11-アザ-トリシクロ[7.3.1.0-2,7]トリデカ-2,4,6-トリエンテトラヒドロピラニル、2-オキシ-2H-ピラニル、テトラヒドロフラニル、1,3-ジオキサノン、1,3-ジオキサノン、1,4-ジオキサニル、モルホリニル、チオモルホリニル、8-オキサ-3-アザ-ピシクロ[3.2.1]オクタニル、チオモルホリニルスルホキシド、チオモルホリニルスルホン、ピペラジニル、ピペリジニル、ピペリジノニル、テトラヒドロピリミドニル、シクロヘキサノン、シクロヘキサノール、ペンタメチレンスルフィド、ペンタメチレンスルホキシド、ペンタメチレンスルホン、テトラメチレンスルフィド、テトラメチレンスルホキシドまたはテトラメチレンスルホンであり；あるいは

【0019】

Qは C_{1-6} アルコキシ、アミノ窒素原子が、 C_{1-3} アルキルまたは C_{1-5} アルコキシアルキルと共有結合的に結合している、第二または第三アミン、フェニルリングが、場合により1~2個のハロゲン原子、 C_{1-6} アルコキシ、ヒドロキシまたはモノ-またはジ-(C_{1-3} アルキル)-アミノによって置換されていてもよい、フェニルアミノ基、 C_{1-6} アルキル-S(O)_mまたはフェニルリングが、場合により1~2個のハロゲン原子、 C_{1-6} アルコキシ、ヒドロキシ

またはモノ-またはジ-(C_{1-3} アルキル)-アミノによって置換されていてもよい、フェニル- $S(O)_m$ であり；

R_1 はフェニル、ベンジル、ナフチル、モルホリノ、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、ピロリル、ピロリジニル、ピペリジニル、イミダゾリル、ピラゾリル、チアゾリル、オキサゾリル、[1,3,4]オキサジアゾール、トリアゾリル、テトラゾリル、チエニル、フラニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、キノリニル、イソキノリニル、インドリル、ベンズイミダゾリル、ベンゾフラニル、ベンゾキサゾリル、ベンズイソキサゾリル、ベンズピラゾリル、ベンゾチオフラニル、シンノリニル、プテリジニル、フタラジニル、ナフチピリジニル、キノキサリニル、キナゾリニル、ブリニルまたはインダゾリル基、これら基の各々は、場合により1～3個のフェニル、ナフチル、このパラグラフで記載したようなヘテロ環式基またはヘテロアリール、場合により部分的にまたは完全にハロゲン化されていてもよい分岐または直鎖 C_{1-6} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル C_{0-2} アルキル、ビシクロペンタニル、ビシクロヘキサニル、ビシクロヘプタニル、フェニル C_{1-5} アルキル、ナフチル C_{1-5} アルキル、ハロゲン原子、ヒドロキシル、オキソ、ニトリル、場合により部分的にまたは完全にハロゲン化されていてもよい C_{1-3} アルコキシ、フェニルオキシ、ナフチルオキシ、ヘテロ環式またはヘテロアリール部分が、このパラグラフにおいて上記したようなものである、ヘテロアリールオキシまたはヘテロ環式オキシ、ニトロ、アミノ、モノ-またはジ-(C_{1-3} アルキル)-アミノ、フェニルアミノ、ナフチルアミノ、ヘテロ環式またはヘテロアリール部分が、このパラグラフにおいて上記したようなものである、ヘテロアリールまたはヘテロ環式アミノ、 $NH_2C(O)$ 、モノ-またはジ-(C_{1-3} アルキル)-アミノカルボニル、 C_{1-5} アルキル- $C(O)$ - C_{1-4} アルキル、アミノ- C_{1-5} アルキル、モノ-またはジ-(C_{1-5} アルキル)-アミノ、モノ-またはジ-(C_{1-3} アルキル)-アミノ- C_{1-5} アルキル、 C_{1-5} アルキル- $S(O)_m$ 、アミノ- $S(O)_m$ 、ジ-(C_{1-3} アルキル)-アミノ- $S(O)_m$ 、 R_3 - C_{1-5} アルキル、 R_3 - C_{1-5} アルコキシ、 R_3 - $C(O)$ - C_{1-5} アルキル、 R_3 - C_{1-5} アルキル-(R_4)N、 C_{1-6} アシル、 C_{1-6} アルコキシ C_{1-3} アシル、カルボキシ-モノ-またはジ-(C_{1-5} アルキル)-アミノによって置換されていてもよい；

【0020】

各々場合により部分的にまたは完全にハロゲン化されていてもよく、また場合により1～3個の C_{1-3} アルキル基で置換されていてもよい C_{3-7} シクロアルキル C_{0-5} アルキル、ビシクロペンタニル、ビシクロヘキサニルまたはビシクロヘプタニル；

各々場合により1～3個の C_{1-3} アルキル基で置換されていてもよいシクロペンテニル、シクロヘキセニル、シクロヘプテニル、シクロヘキサジエニル、シクロヘプタジエニル、ビシクロヘキセニルまたはビシクロヘプテニル；

C_{1-4} アルキル-フェニル- $C(O)$ - C_{1-4} アルキル-、 C_{1-4} アルキル- $C(O)$ - C_{1-4} アルキル-または C_{1-4} アルキル-フェニル- $S(O)_m$ - C_{1-4} アルキル-；

分岐または直鎖の、場合により部分的にまたは完全にハロゲン化されていてもよく、あるいは場合により R_3 により置換されていてもよい C_{1-6} アルキルまたは C_{1-6} アルコキシ；を表し、

R_2 は、場合により部分的にまたは完全にハロゲン化されていてもよい C_{1-6} 分岐または直鎖アルキル、 C_{1-6} アシル、アロイル、各々場合により部分的にまたは完全にハロゲン化されていてもよい C_{1-4} 分岐または直鎖アルコキシ、カルボキシ、ニトリル、ニトロ、ハロゲン、場合により部分的にまたは完全にハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルコキシカルボニル、 C_{1-6} アルキル- $S(O)_m$ 、フェニル- $S(O)_m$ 、N原子が場合により C_{1-6} 分岐または直鎖アルキル、 C_{1-6} アシル、フェニルまたはベンジルによって、モノ-またはジ-置換されたアミノまたはアミノカルボニル基であり；

【0021】

各 R_3 は、夫々独立に、ニトリル、 C_{3-7} シクロアルキル、フェニルまたは NR_5R_6 であり；

各 R_4 は、夫々独立に、水素原子または場合により部分的にまたは完全にハロゲン化されていてもよい C_{1-4} アルキル基であり；

Yは、存在する場合には、Qに共有結合により結合されており、単結合、-O-、 $>C(O)$ 、-N

10

20

30

40

50

H-、-C(O)-NH-、-S-、分岐または直鎖の C_{1-5} アルキル、 C_{1-3} アルキル(OH)、 C_{2-5} アルケニル、 C_{1-3} アシル、モルホリニル、ピペラジニル、ピペリジニル、ピロリジニルまたはテトラヒドロフリルから選択されるヘテロ環式基、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、チエニル、フリル、イソキサゾリル、チアゾリル、オキサゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、イソチアゾリル、キノリニル、イソキノリニル、インドリル、ベンズイミダゾリル、ベンゾフラニル、ベンゾキサゾリル、ベンズイソキサゾリル、ベンゾピラゾリル、ベンゾチオフラニル、キノキサリニル、キナゾリニルまたはインダゾリルから選択されるヘテロアリールまたはアリールであり、各アルキル、アルケニル、アシル、ヘテロ環式、ヘテロアリールおよびアリールは、場合により1～3個のヒドロキシ、オキソ、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-3} アルコキシ、 C_{1-4} アシル、 C_{1-5} アルコキシカルボニル、 NR_5R_6 または $NR_5R_6-C(O)-$ で置換されており、

【0022】

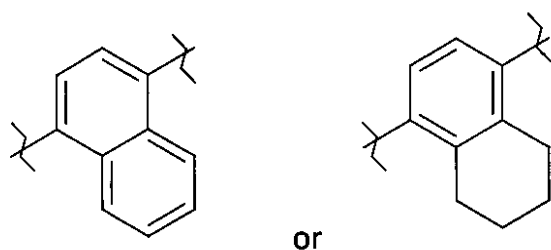
ここで、各Yは、場合により更に共有結合によって、 NR_5R_6 、 C_{1-4} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル C_{0-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、アリールオキシ、ヒドロキシ、アリール C_{0-4} アルキル、ヘテロアリール C_{0-4} アルキルまたはヘテロ環式 C_{0-4} アルキル基と結合していてもよく、該ヘテロアリールおよびヘテロ環式部分は、Yについて上記したようなものであり、また該ヘテロアリール、ヘテロ環式およびアリール部分は、場合により1～3個のヒドロキシ、オキソ、 C_{1-3} アルキル、 C_{1-3} アルコキシ、 C_{1-5} アルコキシカルボニル、 NR_5R_6 または $NR_5R_6-C(O)-$ で置換されていてもよい；

各 R_5 および R_6 は、夫々独立に、水素原子、 C_{3-7} シクロアルキル C_{0-4} アルキル、場合によりハロゲンで置換されていてもよいアリール C_{0-3} アルキル、 C_{1-3} アルキルまたはジ- C_{1-5} アルキルアミノであるか、あるいは R_5 および R_6 は、 C_{1-3} アシル、アロイルまたは C_{1-6} 分岐または直鎖アルキル基であり、場合により C_{1-5} アルコキシ、ヒドロキシ、モノ-またはジ- C_{1-3} アルキルアミノカルボニルまたはモノ-またはジ- C_{1-3} アルキルアミノで置換されていてもよく、ここで該 C_{1-6} アルキル基は、場合により部分的にまたは完全にハロゲン化されていてもよく、あるいは場合により R_5 および R_6 と一緒に、モルホリニル、モルホリノ、チオモルホリノ、ピペリジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、イミダゾリル、ピリジニル、テトラゾリル、チアゾリル、オキサゾリル、ピラゾリル、ピロリルおよびピロリジニルから選択されるヘテロリングを形成してもよい。

本発明の第一の準上位概念的な局面では、上記の最も広い一般的な局面において記載したような、式(1)で示される化合物を提供するが、該一般式(1)においてLは(i)であり；zは0または1であり；nは、該シクロアルキル基が、各々独立に1～2個の R_1 または R_2 により置換されていてもよいシクロプロピル、シクロブチルおよびシクロペンチルから選択されるように、1、2または3であり；リングAが以下に列挙する基の何れかであり：

【0023】

【化4】



Qはフェニル、ピリジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、イミダゾリル、ベンズイミダゾリル、チアゾリル、オキサゾリル、ナフチリジニル、ピラジニル、ピラゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、モルホリニル、チオモルホリニル、チオモルホリニルスルホキシド、チオモルホリニルスルホン、ピペラジニル、ピペリジニル、ピペリジノニル、ジヒドロピリミドニルまたはテトラヒドロピリミドニル基であり、これら基は場合により1～3個の C_{1-6} アルキル、フェニル、 C_{1-6} アルコキシまたはヒドロキシ基で置換されていても

よい；

R_1 はフェニル、モルホリノ、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、ピロリル、ピロリジニル、イミダゾリル、ピラゾリル、チアゾリル、オキサゾリル、[1,3,4]オキサジアゾール、トリアゾリル、テトラゾリル、イソオキサゾリル、イソチアゾリルまたはインダゾリル基、これら基の各々は、場合により1～3個のフェニル、ナフチル、このパラグラフで記載したようなヘテロ環式基またはヘテロアリール、場合により部分的にまたは完全にハロゲン化されていてもよい分岐または直鎖 C_{1-6} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、ビシクロペンタニル、ビシクロヘキサニル、ビシクロヘプタニル、フェニル C_{1-5} アルキル、ナフチル C_{1-5} アルキル、ハロゲン原子、ヒドロキシ、オキソ、ニトリル、場合により部分的にまたは完全にハロゲン化されていてもよい C_{1-3} アルコキシ、フェニルオキシ、ナフチルオキシ、ヘテロ環式またはヘテロアリール部分が、このパラグラフにおいて上記したようなものである、ヘテロアリールオキシまたはヘテロ環式オキシ、ニトロ、アミノ、モノ-またはジ- $(C_{1-3}$ アルキル)-アミノ、フェニルアミノ、ナフチルアミノ、ヘテロ環式またはヘテロアリール部分が、このパラグラフにおいて上記したようなものである、ヘテロアリールまたはヘテロ環式アミノ、 $NH_2C(O)$ 、モノ-またはジ- $(C_{1-3}$ アルキル)-アミノカルボニル、 C_{1-5} アルキル- $C(O)$ - C_{1-4} アルキル、アミノ- C_{1-5} アルキル、モノ-またはジ- $(C_{1-5}$ アルキル)-アミノ、モノ-またはジ- $(C_{1-3}$ アルキル)-アミノ- C_{1-5} アルキル、アミノ- $S(O)_m$ またはジ- $(C_{1-3}$ アルキル)-アミノ- $S(O)_m$ によって置換されててもよく；

【0024】

各々場合により部分的にまたは完全にハロゲン化されていてもよく、また場合により1～3個の C_{1-3} アルキル基で置換されていてもよい C_{3-7} シクロアルキル、ビシクロペンタニル、ビシクロヘキサニルまたはビシクロヘプタニル；

各々場合により1～3個の C_{1-3} アルキル基で置換されていてもよいシクロペンテニル、シクロヘキセニル、シクロヘプテニル、シクロヘキサジエニル、シクロヘプタジエニル、ビシクロヘキセニルまたはビシクロヘプテニル；

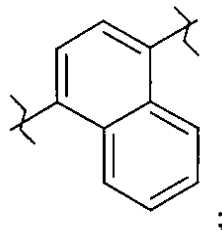
分岐または直鎖の、場合により部分的にまたは完全にハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル基を表し、

R_2 は、場合により部分的にまたは完全にハロゲン化されていてもよい C_{1-6} 分岐または直鎖アルキル、 C_{1-6} アシル、アロイル、各々場合により部分的にまたは完全にハロゲン化されていてもよい C_{1-4} 分岐または直鎖アルコキシ、カルボキシ、ニトリル、ニトロまたはハロゲン原子である。

本発明のもう一つの態様では、直ぐ上に記載したような、式(1)で示される化合物であって、式(1)における各置換基が以下のようなものである化合物を提供する： n は、該シクロアルキル基が、各々独立に1～2個の R_1 または R_2 により置換されていてもよいシクロプロピル基であるように、1であり；リングAが以下の基であり；

【0025】

【化5】



【0026】

L は- O -、- S -、 $>C(O)$ 、 $>C(S)$ 、- OCH_2 -、- CH_2 -、- CH_2CH_2 -、- $CH_2CH_2CH_2$ -、- $C(CH_3)_2$ -、- $CH(OH)$ -、- $CH_2CH(OH)$ -、- $CH(OH)CH_2$ -、- OCH_2CH_2 -、- $OCH_2CH_2CH_2$ -、- $OCH_2CH_2(CH_3)$ -、- $OCH_2(CH_3)CH_2$ -、- $OCH_2C(O)$ -、- $CH=CH-CH_2$ -、- $CH=CH-CH_2CH_2$ -、- NH -、- $NHCH_2$ -、- $NHCH_2CH_2$ -、- $S(O)_m$ -、- $S(O)_mCH_2$ -、- $S(O)_mCH_2CH_2$ -および- $S(O)_mCH_2CH_2CH_2$ -であり；

Q はフェニル、ピリジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、ピラジニル、ピラゾリル、

モルホリニル、チオモルホリニル、チオモルホリニルスルホキシド、チオモルホリニルスルホン、ピペラジニル、ピペリジニル、ピペリジノニル、ジヒドロピリミドニルまたはテトラヒドロピリミドニル基であり、これら基は場合により 1 ~ 3 個の C_{1-4} アルキル、フェニル、 C_{1-4} アルコキシまたはヒドロキシ基で置換されていてもよい；

【0027】

R_1 は、場合により 1 ~ 3 個の、場合により部分的にまたは完全にハロゲン化されていてもよい、分岐または直鎖 C_{1-6} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、ビスクロペンタニル、ビスクロヘキサニル、ビスクロヘプタニル、ハロゲン原子、ヒドロキシ、オキソ、ニトリル、場合により部分的にまたは完全にハロゲン化されていてもよい C_{1-3} アルコキシ、ニトロ、アミノまたはモノ-またはジ- (C_{1-3} アルキル)-アミノによって置換されていてもよいフェニル基；各々場合により部分的にまたは完全にハロゲン化されていてもよく、また場合により 1 ~ 3 個の C_{1-3} アルキル基で置換されていてもよい C_{3-7} シクロアルキル、ビスクロペンタニル、ビスクロヘキサニルまたはビスクロヘプタニル基；各々場合により 1 ~ 3 個の C_{1-3} アルキル基で置換されていてもよいシクロペンテニル、シクロヘキセニル、シクロヘプテニル、シクロヘキサジエニル、シクロヘプタジエニル、ビスクロヘキセニルまたはビスクロヘプテニル基；または分岐または直鎖の、場合により部分的にまたは完全にハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル基を表し、および

R_2 は、場合により部分的にまたは完全にハロゲン化されていてもよい C_{1-6} 分岐または直鎖アルキル、各々場合により部分的にまたは完全にハロゲン化されていてもよい C_{1-4} 分岐または直鎖アルコキシ、カルボキシ、ニトリル、ニトロまたはハロゲン原子である。

【0028】

更に別の本発明の態様では、直ぐ上に記載したような、式(1)で示される化合物であって、式(1)における各置換基が以下のようなものである化合物を提供する：Lは-O-、-S-、>C(O)、-OCH₂-、-CH₂-、-CH₂CH₂-、-CH₂CH₂CH₂-、-CH(OH)-、-CH₂CH(OH)-、-CH(OH)CH₂-、-OCH₂CH₂-、-OCH₂CH₂CH₂-、-OCH₂CH₂(CH₃)-、-OCH₂(CH₃)CH₂-、-S(O)_m-、-S(O)_mCH₂-、-S(O)_mCH₂CH₂-および-S(O)_mCH₂CH₂CH₂-であり；

Qはピリジニル、ピリミジニル、ジヒドロピリミドニル、モルホリニル、チオモルホリニル、チオモルホリニルスルホキシドまたはチオモルホリニルスルホン基であり、これら基は場合により 1 ~ 2 個の C_{1-4} アルキルまたは C_{1-4} アルコキシで置換されていてもよい；

R_1 は、場合により部分的にまたは完全にハロゲン化されていてもよく、また場合により 1 ~ 3 個の C_{1-3} アルキル基で置換されていてもよいフェニル、 C_{3-7} シクロアルキル、ビスクロペンタニル、ビスクロヘキサニルまたはビスクロヘプタニル基；または分岐または直鎖の、場合により部分的にまたは完全にハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル基を表し、および

R_2 は、場合により部分的にまたは完全にハロゲン化されていてもよい C_{1-6} 分岐または直鎖アルキル、各々場合により部分的にまたは完全にハロゲン化されていてもよい C_{1-4} 分岐または直鎖アルコキシ、カルボキシ、ニトリル、ニトロまたはハロゲン原子である。

【0029】

本発明の更に別の態様では、直ぐ上に記載したような、式(1)で示される化合物であって、式(1)における各置換基が以下のようなものである化合物を提供する：nは、該シクロアルキル基が 1 個の R_1 により置換されたシクロプロピル基であるように、1 であり；zは 0 であり；Lは-O-、-S-、>C(O)および-OCH₂CH₂-であり；Qは場合により 1 ~ 2 個の C_{1-4} アルキルまたは C_{1-4} アルコキシで置換されていてもよいピリジニル、ピリミジニル、ジヒドロピリミドニルまたはモルホリニル基であり； R_1 は、場合により部分的にまたは完全にハロゲン化されていてもよいフェニル、 C_{3-6} シクロアルキルまたはネオペンチル基である。

本発明の更に別の態様では、直ぐ上に記載したような、式(1)で示される化合物であって、式(1)における各置換基が以下のようなものである化合物を提供する：Qは場合により 1 ~ 2 個の C_{1-4} アルキルまたは C_{1-4} アルコキシで置換されていてもよいピリジン-4-イル、ピリミジン-4-イルまたはモルホリン-4-イル基であり；かつ R_1 は、場合により部分的にまたは完全にハロゲン化されていてもよいフェニル、シクロヘキシルまたはネオペンチル

10

20

30

40

50

基である。

【 0 0 3 0 】

更に別の本発明の態様では、式(1)で示される化合物であって、式(1)における各置換基が以下のようなものである化合物を提供する：nは、該シクロアルキル基が、一個のR₁で置換されたシクロプロピルであるように、1であり；zは1であり；Yは単結合、-O-、-S-、-CH₂-、>C(O)であり、ここで各Yは、更に共有結合によって、NR₅R₆、ピペラジニルC₀₋₂アルキル、ピペリジニルC₀₋₂アルキル、ピロリジニルC₀₋₂アルキルと結合しており、該ヘテロ環式基各々は、場合により1～2個のアセチル、メチル、エチル、ハロゲン原子またはヒドロキシ基で置換されていてもよい；各R₅およびR₆は夫々独立に、水素原子、各々場合により塩素、臭素、フッ素原子またはC₁₋₂アルキルで置換されていてもよいベンジル、C₃₋₅シクロアルキルC₁₋₂アルキル、アセチル、ベンゾイルまたはC₁₋₄分岐または直鎖アルキル基であり；Lは-O-、-S-、>C(O)および-OCH₂CH₂-であり；Qは場合により1～2個のC₁₋₄アルキルまたはC₁₋₄アルコキシで置換されていてもよいピリジニル、トリアジニルまたはピリミジニル基であり；R₁は、各々場合により部分的にまたは完全にハロゲン化されていてもよいフェニル、C₃₋₆シクロアルキルまたはネオペンチル基である。

10

【 0 0 3 1 】

本発明の更に別の態様では、直ぐ上に記載したような、式(1)で示される化合物であって、式(1)における各置換基が以下のようなものである化合物を提供する：Lは-O-であり；Qは場合により1～2個のC₁₋₄アルキルまたはC₁₋₄アルコキシで置換されていてもよいピリジン-4-イル、ピリミジン-4-イルまたはトリアジン-2-イル基であり；R₁はシクロヘキシル基であり；Yは単結合、-O-、-CH₂-、>C(O)であり、ここで各Yは、更に共有結合によって、NR₅R₆、ピペラジニル、ピペリジニル、ピロリジニルと結合しており、該ヘテロ環式基各々は、場合によりメチル、エチルまたはヒドロキシ基で置換されていてもよい；各R₅およびR₆は夫々独立に、水素原子、シクロプロピルメチル、ベンジル、ベンゾイルまたはC₁₋₃アルキル基である。

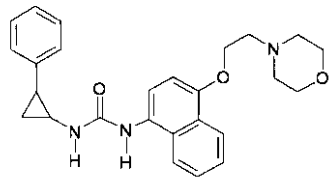
20

以下の表1は、Lが(i)であり、一般的な方法および以下の章における実施例に従って製造できる、代表的な本発明の化合物を含み、また本発明はこれらの製薬上許容される誘導体にも係る。

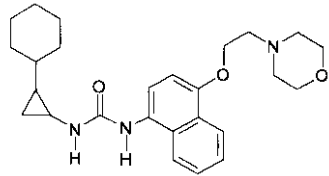
【 0 0 3 2 】

【化 6】

表I

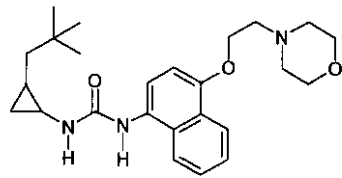


1-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル]-3-(2-フェニル-シクロプロピル)-ウレア;

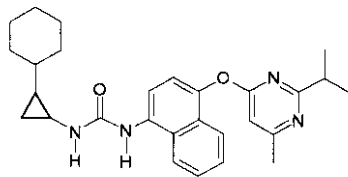


1-(2-シクロヘキシル-シクロプロピル)-3-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル]-ウレア;

10

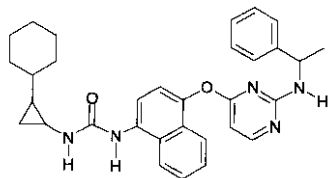


1-[2-(2,2-ジメチル-プロピル)-シクロプロピル]-3-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル]-ウレア;



1-(2-シクロヘキシル-シクロプロピル)-3-[4-(2-イソプロピル-6-メチル-ピリミジン-4-イルオキシ)-ナフタレン-1-イル]-ウレア;

20

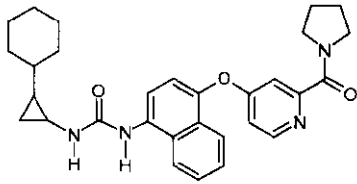


1-(2-シクロヘキシル-シクロプロピル)-3-{4-[2-(1-フェニル-エチルアミノ)-ピリミジン-4-イルオキシ]-ナフタレン-1-イル}-ウレア;

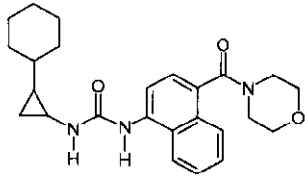
30

40

【化 7】

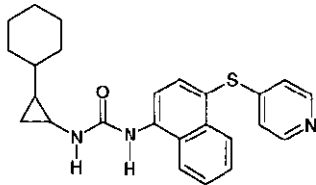


1-(2-シクロヘキシル-シクロプロピル)-3-{4-[2-(ピロリジン-1-カルボニル)-ピリジン-4-イルオキシ]-ナフタレン-1-イル}-ウレア;

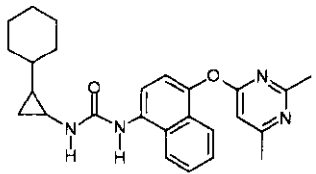


1-(2-シクロヘキシル-シクロプロピル)-3-[4-(モルホリン-4-カルボニル)-ナフタレン-1-イル]-ウレア;

10

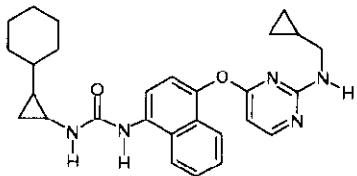


1-(2-シクロヘキシル-シクロプロピル)-3-[4-(ピリジン-4-イルスルファニル)-ナフタレン-1-イル]-ウレア;



1-(2-シクロヘキシル-シクロプロピル)-3-[4-(2,6-ジメチル-ピリミジン-4-イルオキシ)-ナフタレン-1-イル]-ウレア;

20

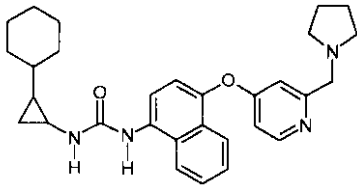


1-(2-シクロヘキシル-シクロプロピル)-3-{4-[2-(シクロプロピルメチル-アミノ)-ピリミジン-4-イルオキシ]-ナフタレン-1-イル}-ウレア;

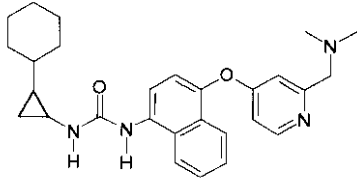
30

40

【化 8】

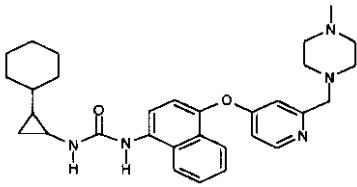


1-(2-シクロヘキシル-シクロプロピル)-3-[4-(2-ピロリジン-1-イルメチル-ピリジン-4-イルオキシ)-ナフタレン-1-イル]-ウレア;

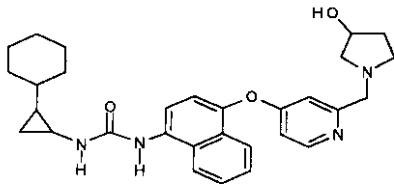


1-(2-シクロヘキシル-シクロプロピル)-3-[4-(2-ジメチルアミノメチル-ピリジン-4-イルオキシ)-ナフタレン-1-イル]-ウレア;

10

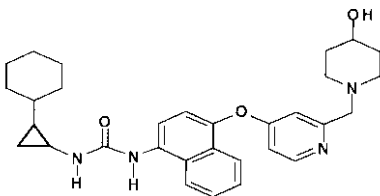


1-(2-シクロヘキシル-シクロプロピル)-3-[4-{2-(4-メチル-ピペラジン-1-イルメチル)-ピリジン-4-イルオキシ}-ナフタレン-1-イル}-ウレア;



1-(2-シクロヘキシル-シクロプロピル)-3-[4-{2-(3-ヒドロキシ-ピロリジン-1-イルメチル)-ピリジン-4-イルオキシ}-ナフタレン-1-イル}-ウレア;

20

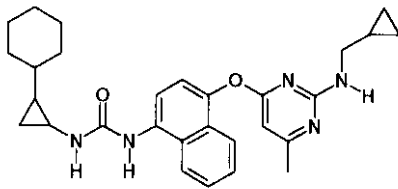


1-(2-シクロヘキシル-シクロプロピル)-3-[4-{2-(4-ヒドロキシ-ピペリジン-1-イルメチル)-ピリジン-4-イルオキシ}-ナフタレン-1-イル}-ウレア;

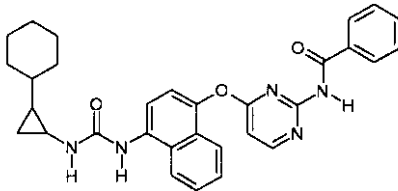
30

40

【化 9】

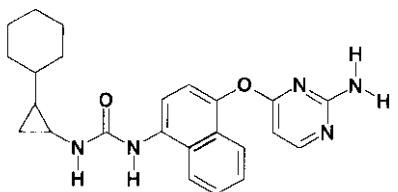


1-(2-シクロヘキシル-シクロプロピル)-3-{4-[2-(シクロプロピルメチル-アミノ)-6-メチル-ピリミジン-4-イルオキシ]-ナフタレン-1-イル}-ウレア;



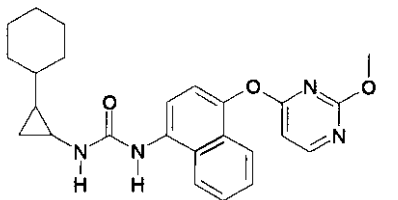
N-(4-{4-[3-(2-シクロヘキシル-シクロプロピル)-ウレイド]-ナフタレン-1-イルオキシ}-ピリミジン-2-イル)-ベンズアミド;

10

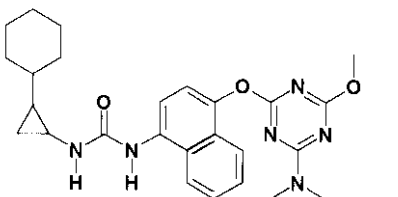


1-[4-(2-アミノ-ピリミジン-4-イルオキシ)-ナフタレン-1-イル]-3-(2-シクロヘキシル-シクロプロピル)-ウレア;

20



1-(2-シクロヘキシル-シクロプロピル)-3-[4-(2-メトキシ-ピリミジン-4-イルオキシ)-ナフタレン-1-イル]-ウレア;

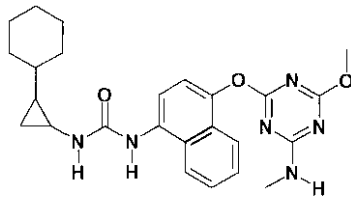


1-(2-シクロヘキシル-シクロプロピル)-3-[4-(4-ジメチルアミノ-6-メトキシ-[1,3,5]トリアジン-2-イルオキシ)-ナフタレン-1-イル]-ウレア;

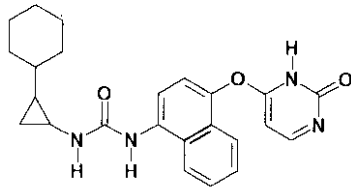
30

40

【化 1 0】

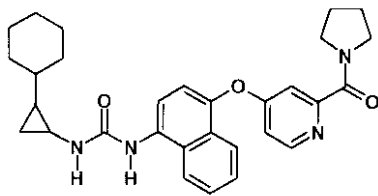


1-(2-シクロヘキシル-シクロプロピル)-3-[4-(4-メトキシ-6-メチルアミノ-[1,3,5]トリアジン-2-イルオキシ)-ナフタレン-1-イル]-ウレア;

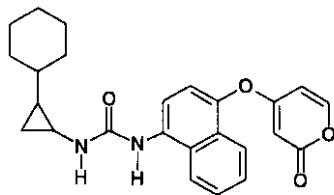


1-(2-シクロヘキシル-シクロプロピル)-3-[4-(2-オキソ-2,3-ジヒドロ-ピリミジン-4-イルオキシ)-ナフタレン-1-イル]-ウレア;

10

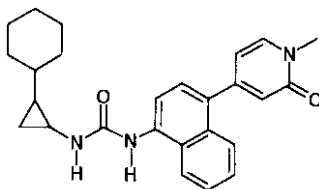


1-(2-シクロヘキシル-シクロプロピル)-3-{4-[2-(ピロリジン-1-カルボニル)-ピリジン-4-イルオキシ]-ナフタレン-1-イル}-ウレア;



1-(2-シクロヘキシル-シクロプロピル)-3-[4-(2-オキソ-2H-ピラン-4-イルオキシ)-ナフタレン-1-イル]-ウレア;

20



1-(2-シクロヘキシル-シクロプロピル)-3-[4-(1-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-ピリジン-4-イル)-ナフタレン-1-イル]-ウレア

30

【 0 0 3 7】

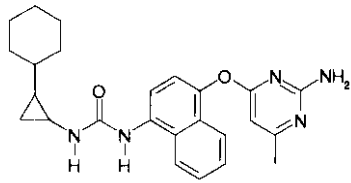
以下の表IIは、Lが(i)であり、一般的な方法および以下の章における実施例に従って製造できる、更なる代表的な本発明の化合物を含み、また本発明はこれらの製薬上許容される誘導体にも係る。

40

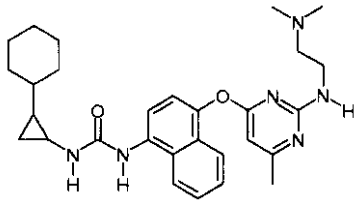
【 0 0 3 8】

【化 1 1】

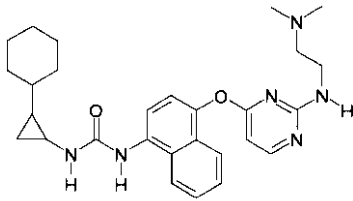
表 II



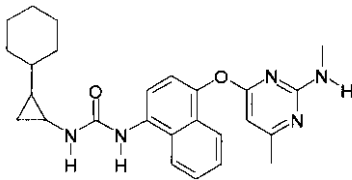
1-[4-(2-アミノ-6-メチル-ピリミジン-4-イルオキシ)-ナフタレン-1-イル]-3-(2-シクロヘキシル-シクロプロピル)-ウレア



1-(2-シクロヘキシル-シクロプロピル)-3-{4-[2-(2-ジメチルアミノ-エチルアミノ)-6-メチル-ピリミジン-4-イルオキシ]-ナフタレン-1-イル}-ウレア



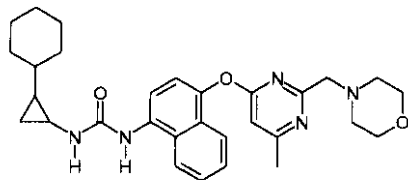
1-(2-シクロヘキシル-シクロプロピル)-3-{4-[2-(2-ジメチルアミノ-エチルアミノ)-ピリミジン-4-イルオキシ]-ナフタレン-1-イル}-ウレア



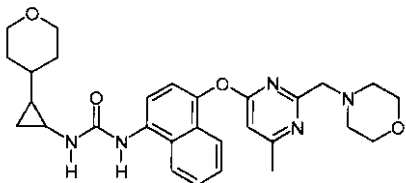
1-(2-シクロヘキシル-シクロプロピル)-3-[4-(6-メチル-2-メチルアミノ-ピリミジン-4-イルオキシ)-ナフタレン-1-イル]-ウレア

【 0 0 3 9 】

【化 1 2】

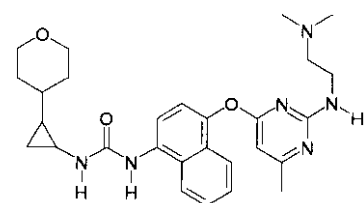


1-(2-シクロヘキシル-シクロプロピル)-3-[4-(6-メチル-2-モルホリン-4-イルメチル-ピリミジン-4-イルオキシ)-ナフタレン-1-イル]-ウレア



1-[4-(6-メチル-2-モルホリン-4-イルメチル-ピリミジン-4-イルオキシ)-ナフタレン-1-イル]-3-[2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イル)-シクロプロピル]-ウレア

10



1-[4-[2-(2-ジメチルアミノ-エチルアミノ)-6-メチル-ピリミジン-4-イルオキシ]-ナフタレン-1-イル]-3-[2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イル)-シクロプロピル]-ウレア

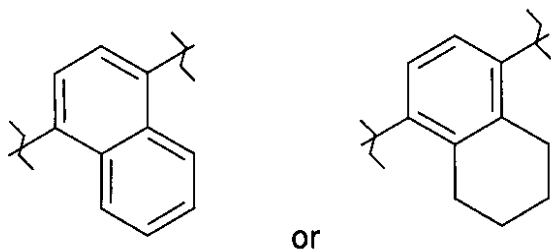
20

【0040】

本発明の第二の準上位概念的な局面では、上記の最も広い一般的な局面において記載したような、式(1)で示される化合物を提供するが、該一般式(1)において、Lは(ii)であり；該シクロアルキル基が、各々場合により1または2個の R_1 または R_2 で置換された、シクロプロピル、シクロブチルおよびシクロペンチル基から選択されるように、nは1、2または3であり；pは0または1であり；リングAは以下に列挙するものの何れかであり：

【0041】

【化 1 3】



30

【0042】

Qは場合により1～3個の C_{1-6} アルキル、フェニル、 C_{1-6} アルコキシまたはヒドロキシで置換されていてもよい、フェニル、ピリジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、イミダゾリル、ベンズイミダゾリル、チアゾリル、オキサゾリル、ナフチリジニル、ピラジニル、ピラゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、モルホリニル、チオモルホリニル、チオモルホリニルスルホキシド、チオモルホリニルスルホン、ピペラジニル、ピペリジニルまたはテトラヒドロピラニル基であり；Jは $-CH_2-$ または $-CH_2CH_2-$ 基であり；

40

【0043】

R_1 はフェニル、ベンジル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、モルホリノ、ピリジニル、ピリミジニル、ピペリジニル、ピラジニル、ピリダジニル、ピロリル、ピロリジニル、イミダゾリル、ピラゾリル、チエニル、チアゾリル、オキサゾリル、[1,3,4]オキサジアゾール、トリアゾリル、テトラゾリル、イソオキサゾリル、イソチアゾリルまたはインダゾリル基、これら基の各々は、場合により1～3個のフェニル、ナフチル、

50

このパラグラフで記載したようなヘテロ環式基またはヘテロアリール、場合により部分的にまたは完全にハロゲン化されていてもよい分岐または直鎖 C_{1-6} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル C_{0-2} アルキル、ビシクロペンタニル、ビシクロヘキサニル、ビシクロヘプタニル、フェニル C_{1-5} アルキル、 C_{1-5} アシル、 C_{1-5} アルコキシカルボニル、 C_{1-5} アルキル-S(O)_m-、ナフチル C_{1-5} アルキル、ハロゲン原子、ヒドロキシル、オキソ、ニトリル、場合により部分的にまたは完全にハロゲン化されていてもよい C_{1-3} アルコキシ、フェニルオキシ、ナフチルオキシ、ヘテロ環式またはヘテロアリール部分が、このパラグラフにおいて上記したようなものである、ヘテロアリールオキシまたはヘテロ環式オキシ、ニトロ、アミノ、モノ-またはジ-(C_{1-3} アルキル)-アミノ、フェニルアミノ、ナフチルアミノ、ヘテロ環式またはヘテロアリール部分が、このパラグラフにおいて上記したようなものである、ヘテロアリールまたはヘテロ環式アミノ、 $NH_2C(O)$ 、モノ-またはジ-(C_{1-3} アルキル)-アミノカルボニル、 C_{1-5} アルキル-C(O)- C_{1-4} アルキル、アミノ- C_{1-5} アルキル、モノ-またはジ-(C_{1-5} アルキル)-アミノ、モノ-またはジ-(C_{1-3} アルキル)-アミノ- C_{1-5} アルキル、アミノ-S(O)₂またはジ-(C_{1-3} アルキル)-アミノ-S(O)₂によって置換されていてもよい；

【0044】

各々場合により部分的にまたは完全にハロゲン化されていてもよく、また場合により1～3個の C_{1-3} アルキル基で置換されていてもよい C_{3-7} シクロアルキル C_{0-2} アルキル、ビシクロペンタニル、ビシクロヘキサニルまたはビシクロヘプタニル基；

各々場合により1～3個の C_{1-3} アルキル基で置換されていてもよいシクロペンテニル、シクロヘキセニル、シクロヘプテニル、シクロヘキサジエニル、シクロヘプタジエニル、ビシクロヘキセニルまたはビシクロヘプテニル；または

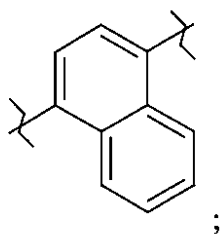
場合により部分的にまたは完全にハロゲン化されていてもよい C_{1-6} 分岐または直鎖アルキル基であり；

R_2 は、場合により部分的にまたは完全にハロゲン化されていてもよい C_{1-6} 分岐または直鎖アルキル、 C_{1-6} アシル、アロイル、各々場合により部分的にまたは完全にハロゲン化されていてもよい C_{1-5} 分岐または直鎖アルコキシ、カルボキシ、ニトリル、ニトロ、アミノまたはハロゲンである。

本発明の更に別の態様では、直ぐ上に記載したような、式(I)で示される化合物であって、式(I)における各置換基が以下のようなものである化合物を提供する：nは、該シクロアルキル基が、場合により夫々独立に、1～2個の R_1 または R_2 で置換されていてもよいものとなるように、1であり；リングAは以下の式で示されるものであり；

【0045】

【化14】



【0046】

Lは、各々場合により夫々独立に、1～3個の C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、オキソ、ヒドロキシ、ニトリル、アミノ、モノ-またはジ-(C_{1-3} アルキル)アミノ、モノ-またはジ-(C_{1-3} アルキルアミノ)カルボニル、 $NH_2C(O)$ 、 C_{1-6} アルキル-S(O)_mまたはハロゲンで置換されていてもよいアリール、フラニル、チエニル、ピロリル、ピラゾリル、イミダゾリル、ピリジニル、ピリミジニル、ピリジノニル、ジヒドロピリジノニル、ピペリジニル、ベンズイミダゾール、ピペラジニル、ピリダジニルまたはピラジニル基であり；

Qは、場合により1～3個の C_{1-4} アルキル、フェニル、 C_{1-4} アルコキシまたはヒドロキシで置換されていてもよいフェニル、ピリジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、チ

10

20

30

40

50

オモルホリニルスルホキシド、チオモルホリニルスルホンまたはテトラヒドロピラニル基であり；

【 0 0 4 7 】

R_1 はフェニル、ベンジル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、モルホリノ、ピリジニル、ピペリジニル、ピロリジニルまたはチエニル基、これら基の各々は、場合により1～3個のフェニル、ナフチル、このパラグラフで記載したようなヘテロ環式基またはヘテロアリール、場合により部分的にまたは完全にハロゲン化されていてもよい分岐または直鎖 C_{1-6} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル C_{0-2} アルキル、ビシクロペンタニル、ビシクロヘキサニル、ビシクロヘプタニル、フェニル C_{1-5} アルキル、 C_{1-5} アシル、 C_{1-5} アルコキシカルボニル、 C_{1-5} アルキル-S(O)_m-、ナフチル C_{1-5} アルキル、ハロゲン原子、ヒドロキシル、オキソ、ニトリル、場合により部分的にまたは完全にハロゲン化された C_{1-3} アルコキシ、フェニルオキシ、ナフチルオキシ、ヘテロ環式またはヘテロアリール部分が、このパラグラフにおいて上記したようなものである、ヘテロアリールオキシまたはヘテロ環式オキシ、ニトロ、アミノ、モノ-またはジ-(C_{1-3} アルキル)-アミノ、フェニルアミノ、ナフチルアミノ、ヘテロ環式またはヘテロアリール部分が、このパラグラフにおいて上記したようなものである、ヘテロアリールまたはヘテロ環式アミノ、 $NH_2C(O)$ 、モノ-またはジ-(C_{1-3} アルキル)-アミノカルボニル、 C_{1-5} アルキル-C(O)- C_{1-4} アルキル、アミノ- C_{1-5} アルキル、モノ-またはジ-(C_{1-5} アルキル)-アミノ、モノ-またはジ-(C_{1-3} アルキル)-アミノ- C_{1-5} アルキル、アミノ-S(O)₂またはジ-(C_{1-3} アルキル)-アミノ-S(O)₂基で置換されていてもよく；

【 0 0 4 8 】

各々場合により部分的にまたは完全にハロゲン化されていてもよく、また場合により1～3個の C_{1-3} アルキル基で置換されていてもよい C_{3-7} シクロアルキル C_{0-2} アルキル、ビシクロペンタニル、ビシクロヘキサニルまたはビシクロヘプタニル基；または

場合により部分的にまたは完全にハロゲン化されていてもよい C_{1-6} 分岐または直鎖アルキル基であり；

R_2 は、場合により部分的にまたは完全にハロゲン化されていてもよい C_{1-6} 分岐または直鎖アルキル、各々場合により部分的にまたは完全にハロゲン化されていてもよい C_{1-5} 分岐または直鎖アルコキシ、カルボキシ、ニトリル、ニトロ、アミノまたはハロゲンである。

更に別の本発明の態様では、直ぐ上に記載したような、式(I)で示される化合物であって、式(I)における各置換基が以下のようなものである化合物を提供する：Lは場合により夫々独立に、1～3個の C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、オキソ、ヒドロキシ、ニトリル、アミノ、モノ-またはジ-(C_{1-3} アルキル)-アミノ、モノ-またはジ-(C_{1-3} アルキルアミノ)-カルボニル、 $NH_2C(O)$ 、 C_{1-6} アルキル-S(O)_mまたはハロゲンで置換されていてもよいアリール、ピリジニル、ピリミジニルまたはピペリジニル基であり；

【 0 0 4 9 】

Qは、各々場合により1～3個の C_{1-4} アルキルで置換されていてもよいモルホリニル、チオモルホリニル、チオモルホリニルスルホキシド、チオモルホリニルスルホンおよびテトラヒドロピラニル基であり；

R_1 はフェニル、ベンジル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、ピロリジニル、ピペリジニルまたはチエニル基、これら基の各々は、場合により1～3個の、場合により部分的にまたは完全にハロゲン化されていてもよい分岐または直鎖 C_{1-6} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル C_{0-2} アルキル、 C_{1-5} アシル、 C_{1-5} アルコキシカルボニル、 C_{1-5} アルキル-S(O)_m-、ハロゲン原子、 C_{1-3} アルコキシ、ニトロ、アミノ、モノ-またはジ-(C_{1-3} アルキル)-アミノ、 $NH_2C(O)$ またはモノ-またはジ-(C_{1-3} アルキル)-アミノカルボニル基で置換されていてもよい；

各々場合により部分的にまたは完全にハロゲン化されていてもよく、また場合により1～3個の C_{1-3} アルキル基で置換されていてもよい C_{3-7} シクロアルキル C_{0-2} アルキル基；または

場合により部分的にまたは完全にハロゲン化されていてもよい C_{1-6} 分岐または直鎖アル

10

20

30

40

50

キル基であり；

R_2 は、場合により部分的にまたは完全にハロゲン化されていてもよい C_{1-6} 分岐または直鎖アルキル、各々場合により部分的にまたは完全にハロゲン化されていてもよい C_{1-5} 分岐または直鎖アルコキシ、ハロゲンまたはアミノである。

【0050】

更に別の本発明の態様では、直ぐ上に記載したような、式(I)で示される化合物であって、式(I)における各置換基が以下のようなものである化合物を提供する： n は、該シクロアルキル基が1～2個の R_1 または R_2 によって置換されたシクロプロピル基となるように、1であり； L はピペリジニルまたは2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジニル基であり； Q は場合により1～3個の C_{1-4} アルキル基で置換されていてもよいテトラヒドロピランまたはモルホリン基であり； R_1 は C_{1-5} アルキル、フェニル、ベンジル、シクロヘキシル C_{0-2} アルキル、シクロペンチル C_{0-2} アルキル、テトラヒドロフラニル、チエニルであるか、あるいは R_1 は場合により C_{1-4} アシル、 C_{1-5} アルコキシカルボニルまたは C_{1-3} アルキルスルホニル基で置換されていてもよいピロリジニルまたはピペリジニル基であり；かつ R_2 は C_{1-5} アルキル、 C_{1-5} アルコキシ、ハロゲンまたはアミノ基である。

【0051】

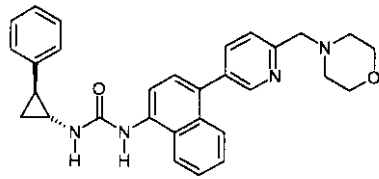
本発明の更に別の態様では、直ぐ上に記載したような、式(I)で示される化合物であって、式(I)における各置換基が以下のようなものである化合物を提供する： Q は、場合により1～3個の C_{1-4} アルキル基で置換されているテトラヒドロピラン-4-イルまたはモルホリン-4-イル基であり； J は $-CH_2-$ であり； R_1 はネオペンチル、 t -ブチル、 sec -ブチル、1,2-ジメチルプロピル、イソブチル、フェニル、ベンジル、シクロヘキシル C_{0-1} アルキル、シクロペンチル C_{0-1} アルキル、テトラヒドロフラニル、チエニルであるか、あるいは R_1 は場合により C_{1-4} アシル、 t -ブトキシカルボニルまたは C_{1-2} アルキルスルホニル基で置換されていてもよいピロリジニルまたはピペリジニル基であり； R_2 はメチル、メトキシ、塩素、臭素またはアミノ基であり；かつ L はピペリジン-3-イルまたは2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-4-イル基である。

以下の表IIIは、 L が(ii)であり、一般的な方法および以下の章における実施例に従って製造できる、代表的な本発明の化合物を含み、また本発明はこれらの製薬上許容される誘導体にも係る。

【0052】

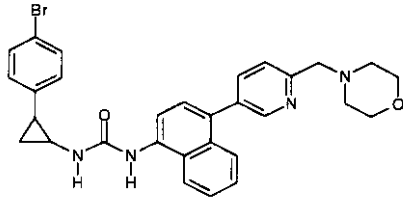
【化 1 5】

表 III

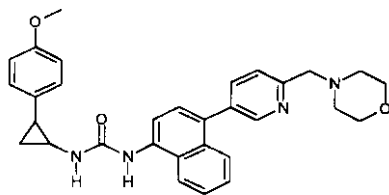


1-[4-(6-モルホリン-4-イルメチル-ピリジン-3-イル)-ナ
フタレン-1-イル]-3-(2-フェニル-シクロプロピル)-ウ
レア;

10

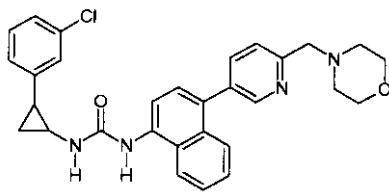


1-[2-(4-ブロモ-フェニル)-シクロプロピル]-3-[4-(6-モ
ルホリン-4-イルメチル-ピリジン-3-イル)-ナフタレン-
1-イル]-ウレア;

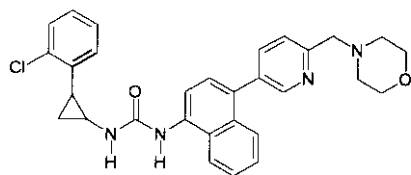


1-[2-(4-メトキシ-フェニル)-シクロプロピル]-3-[4-(6-モ
ルホリン-4-イルメチル-ピリジン-3-イル)-ナフタレン-
1-イル]-ウレア;

20



1-[2-(3-クロロ-フェニル)-シクロプロピル]-3-[4-(6-モ
ルホリン-4-イルメチル-ピリジン-3-イル)-ナフタレン-
1-イル]-ウレア;



1-[2-(2-クロロ-フェニル)-シクロプロピル]-3-[4-(6-モ
ルホリン-4-イルメチル-ピリジン-3-イル)-ナフタレン-
1-イル]-ウレア;

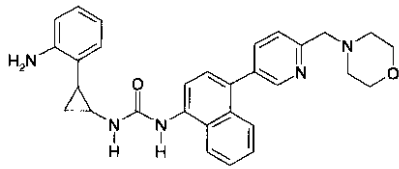
30

40

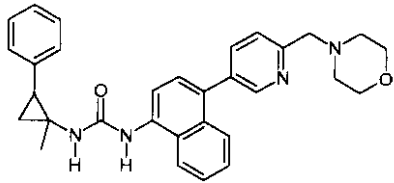
【 0 0 5 3】

50

【化 1 6】

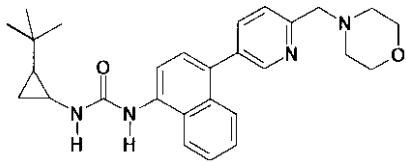


1-[2-(2-アミノ-フェニル)-シクロプロピル]-3-[4-(6-モルホリン-4-イルメチル-ピリジン-3-イル)-ナフタレン-1-イル]-ウレア;

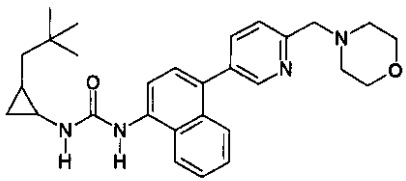


1-(1-メチル-2-フェニル-シクロプロピル)-3-[4-(6-モルホリン-4-イルメチル-ピリジン-3-イル)-ナフタレン-1-イル]-ウレア;

10

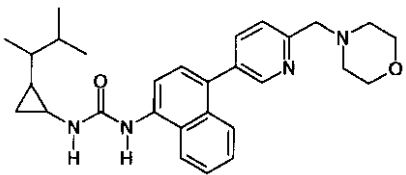


1-(2-tert-ブチル-シクロプロピル)-3-[4-(6-モルホリン-4-イルメチル-ピリジン-3-イル)-ナフタレン-1-イル]-ウレア;



1-[2-(2,2-ジメチル-プロピル)-シクロプロピル]-3-[4-(6-モルホリン-4-イルメチル-ピリジン-3-イル)-ナフタレン-1-イル]-ウレア;

20

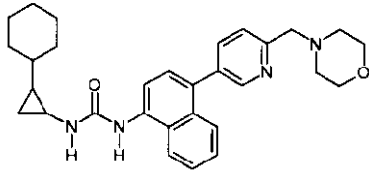


1-[2-(1,2-ジメチル-プロピル)-シクロプロピル]-3-[4-(6-モルホリン-4-イルメチル-ピリジン-3-イル)-ナフタレン-1-イル]-ウレア;

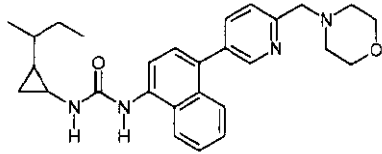
30

40

【化 17】

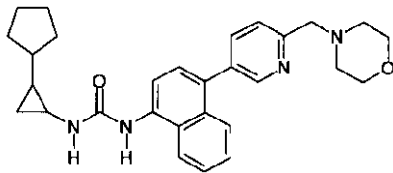


1-(2-シクロヘキシル-シクロプロピル)-3-[4-(6-モルホリン-4-イルメチル-ピリジン-3-イル)-ナフタレン-1-イル]-ウレア;

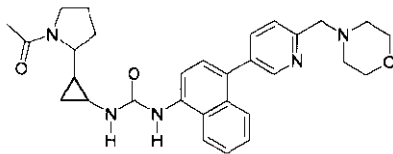


1-(2-sec-ブチル-シクロプロピル)-3-[4-(6-モルホリン-4-イルメチル-ピリジン-3-イル)-ナフタレン-1-イル]-ウレア;

10

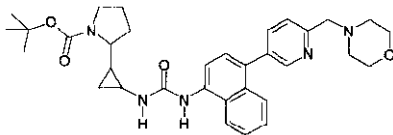


1-(2-シクロペンチル-シクロプロピル)-3-[4-(6-モルホリン-4-イルメチル-ピリジン-3-イル)-ナフタレン-1-イル]-ウレア;



1-[2-(1-アセチル-ピロリジン-2-イル)-シクロプロピル]-3-[4-(6-モルホリン-4-イルメチル-ピリジン-3-イル)-ナフタレン-1-イル]-ウレア;

20

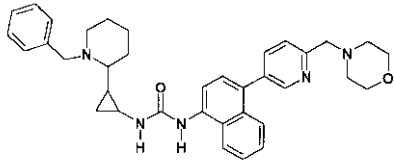


2-(2-{3-[4-(6-モルホリン-4-イルメチル-ピリジン-3-イル)-ナフタレン-1-イル]-ウレイド}-シクロプロピル)-ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル;

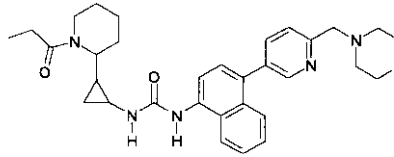
30

40

【化 18】

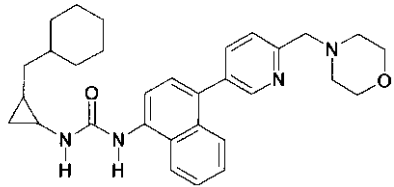


1-[2-(1-ベンジル-ピペリジン-2-イル)-シクロプロピル]-3-[4-(6-モルホリン-4-イルメチル-ピリジン-3-イル)-ナフタレン-1-イル]-ウレア;

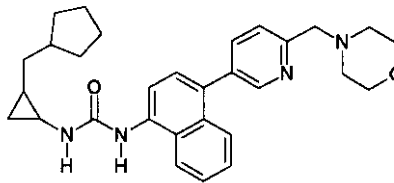


1-[4-(6-モルホリン-4-イルメチル-ピリジン-3-イル)-ナフタレン-1-イル]-3-[2-(1-プロピオニル-ピペリジン-2-イル)-シクロプロピル]-ウレア;

10

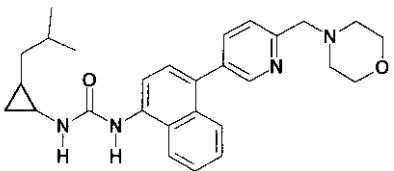


1-(2-シクロヘキシルメチル-シクロプロピル)-3-[4-(6-モルホリン-4-イルメチル-ピリジン-3-イル)-ナフタレン-1-イル]-ウレア;



1-(2-シクロペンチルメチル-シクロプロピル)-3-[4-(6-モルホリン-4-イルメチル-ピリジン-3-イル)-ナフタレン-1-イル]-ウレア;

20

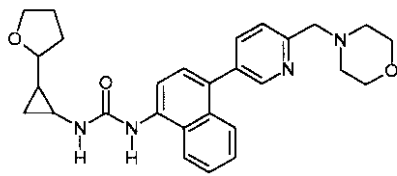


1-(2-イソブチル-シクロプロピル)-3-[4-(6-モルホリン-4-イルメチル-ピリジン-3-イル)-ナフタレン-1-イル]-ウレア;

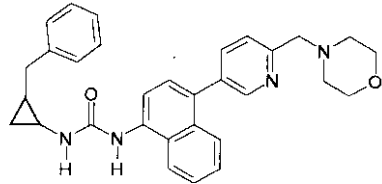
30

40

【化 19】

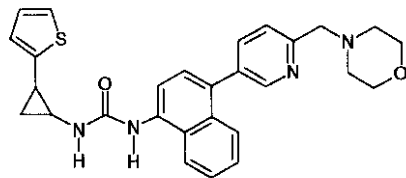


1-[4-(6-モルホリン-4-イルメチル-ピリジン-3-イル)-ナ
フタレン-1-イル]-3-[2-(テトラヒドロ-フラン-2-イル)-
シクロプロピル]-ウレア;

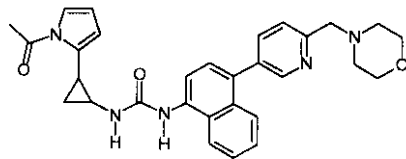


1-(2-ベンジル-シクロプロピル)-3-[4-(6-モルホリン-4-
イルメチル-ピリジン-3-イル)-ナフタレン-1-イル]-ウ
レア;

10

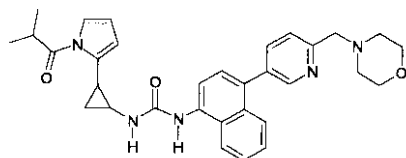


1-[4-(6-モルホリン-4-イルメチル-ピリジン-3-イル)-ナ
フタレン-1-イル]-3-(2-チオフエン-2-イル-シクロプロ
ピル)-ウレア;



1-[2-(1-アセチル-1H-ピロール-2-イル)-シクロプロピ
ル]-3-[4-(6-モルホリン-4-イルメチル-ピリジン-3-イ
ル)-ナフタレン-1-イル]-ウレア;

20

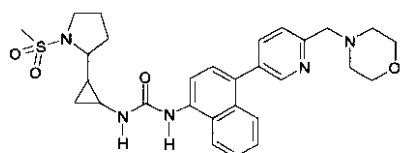


1-[2-(1-イソブチリル-1H-ピロール-2-イル)-シクロプ
ロピル]-3-[4-(6-モルホリン-4-イルメチル-ピリジン-3-
イル)-ナフタレン-1-イル]-ウレア;

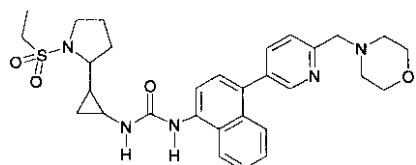
30

40

【化 20】

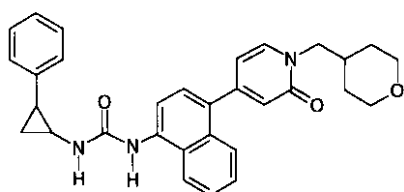


1-[2-(1-メタンスルホニル-ピロリジン-2-イル)-シクロプロピル]-3-[4-(6-モルホリン-4-イルメチル-ピリジン-3-イル)-ナフタレン-1-イル]-ウレア;

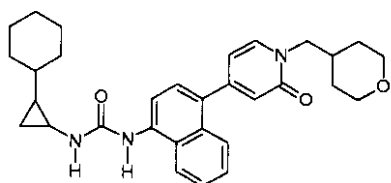


1-[2-(1-エタンスルホニル-ピロリジン-2-イル)-シクロプロピル]-3-[4-(6-モルホリン-4-イルメチル-ピリジン-3-イル)-ナフタレン-1-イル]-ウレア;

10



1-{4-[2-オキソ-1-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルメチル)-1,2-ジヒドロ-ピリジン-4-イル]-ナフタレン-1-イル}-3-(2-フェニル-シクロプロピル)-ウレア;



1-(2-シクロヘキシル-シクロプロピル)-3-{4-[2-オキソ-1-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルメチル)-1,2-ジヒドロ-ピリジン-4-イル]-ナフタレン-1-イル}-ウレア

20

【0058】

本特許出願において上記した化合物全てにおいて、命名法が、該化合物の構造と矛盾する場合には、該化合物は該構造によって規定されるものと理解すべきである。

一以上の不斉炭素原子を含む、本発明の任意の化合物は、ラセミ体またはラセミ混合物、単一の鏡像体、ジアステレオマー混合物および個々のジアステレオマーとして存在し得る。これら化合物のこのような異性体形状全てが、明らかに本発明の範囲内に含まれる。各ステレオジェン炭素は、RまたはS配置あるいはこれら配置の組合せであり得る。

30

式(1)で示される本発明の幾つかの化合物は、一以上の互変異性体形状で存在し得る。本発明は、このような互変異性体全てを包含する。

本明細書において使用されている用語全ては、特に断らない限り、当分野において知られているその通常の意味をもつものと理解すべきである。例えば、「C₁₋₄アルコキシ」とは、末端に酸素を持つC₁₋₄アルキル基、例えばメトキシ、エトキシ、プロポキシおよびブトキシである。全てのアルキル、アルケニルおよびアルキニル基は、特に述べない限りにおいて、構造上可能な分岐または直鎖状にあるものと理解すべきである。その他のより具体的な定義は、以下の通りである：

40

【0059】

本明細書において使用する「アロイル」なる用語は、「ベンゾイル」または「ナフトイル」を意味するものと理解すべきである。

用語「カルボサイクル(炭素環式基)」とは、3~12個の炭素原子を含む脂肪族炭化水素基を意味するものと理解すべきである。これらカルボサイクルは、3~10個の炭素原子を含む炭化水素リングを包含する。これらカルボサイクルは、芳香族または非芳香族リング系の何れであっても良い。該非芳香族リング系は、モノ-または多重不飽和であり得る。特に断らない限り、好ましいカルボサイクルは、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロペンテニル、シクロヘキシル、シクロヘキセニル、シクロヘプタニル、シクロヘプテニル、フェニル、インダニル、インデニル、ベンゾシクロブタニル、

50

ジヒドロナフチル、テトラヒドロナフチル、ナフチル、デカヒドロナフチル、ベンゾシクロヘプタニルおよびベンゾシクロヘプテニルを含むが、これらに限定されない。

【0060】

用語「ヘテロ環式(基)」とは、安定な非芳香族系の、4-8員(しかし、好ましくは5-または6-員)の単環式または非芳香族系の8-11員の、ビシクロヘテロ環式基を意味し、該基は飽和または不飽和の何れであってもよい。各ヘテロ環式基は、炭素原子と、1以上の、好ましくは1~4個の、窒素、酸素および硫黄から選択されるヘテロ原子からなる。このヘテロ環式基は、安定な構造の生成をもたらす、該環の任意の原子と結合できる。特に断らない限り、好ましいヘテロ環式基は、例えばオキセタニル、ピロリジニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロチオフエニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、テトラヒドロピラニル、ジオキサニル、テトラメチレンスルホニル、テトラメチレンスルホキシジニル、オキサゾリニル、チアゾリニル、イミダゾリニル、テトラヒドロピリジニル、ホモピペリジニル、ピロリニル、テトラヒドロピリミジニル、デカヒドロキノリニル、デカヒドロイソキノリニル、チオモルホリニル、チアゾリジニル、ジヒドロオキサジニル、ジヒドロピラニル、オキソカニル(oxocanyl)、ヘプタカニル(heptacanyl)、チオキサニルおよびジチアニル基を含むが、これらに限定されない。

10

【0061】

用語「ヘテロアリール」とは、芳香族5-8員の、単環式または8-11員の、N、OおよびSから選択される1-4個のヘテロ原子を含む二環式リングを意味するものと理解すべきである。これらの部分的または完全に飽和の誘導体も含まれる。特に述べない限り、このようなヘテロアリール基は、ピリジニル、ピリドニル、キノリニル、ジヒドロキノリニル、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、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ベンズイミダゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾキサゾリル、ベンゾフラニル、ベンゾチオフエニル、ベンゾピラゾリル、ジヒドロベンゾフラニル、ジヒドロベンゾチオフエニル、ベンゾオキサゾロニル、ベンズ[1,4]オキサジン-3-オニル、ベンゾジオキサソリル、ベンズ[1,3]ジオキソール-2-オニル、テトラヒドロベンゾピラニル、インドリル、インドリニル、インドロニル、インドリノニルおよびフタルイミジニル基を包含する。

20

【0062】

ここで使用する用語「ヘテロ原子」とは、炭素以外の原子、例えばO、N、SおよびPを意味するものとする。

30

ここで使用する用語「アリール」とは、特に述べない限り、ここに定義したような芳香族炭素環式またはヘテロアリール基を意味するものとする。

上記環式部分に類似する、例えばアリールオキシ、ヘテロ環式オキシまたはヘテロアリールアミン等の用語は、その各基に結合した、上で定義したようなアリール、ヘテロアリール、ヘテロ環式基を意味するものと理解すべきである。

ここで使用する「窒素」および「硫黄」とは、窒素および硫黄のあらゆる酸化された形状のものを含み、また任意の塩基性窒素の四級化された形状をも含む。例えば、特に述べない限り、Yが-S-C₁₋₆アルキルである場合、これは-S(O)-C₁₋₆アルキルおよび-S(O)₂-C₁₋₆アルキルをも含むものと理解すべきである。

40

【0063】

本明細書で使用する用語「ハロゲン(原子)」とは、臭素、塩素、フッ素またはヨウ素を意味するものと理解すべきである。「部分的にまたは完全にハロゲン化された」、「1以上のハロゲン原子により置換された」等の定義は、例えば1以上の炭素原子上での、モノ、ジまたはトリハロ誘導体を含む。アルキルに関する非限定的な例は、-CH₂CHF₂、-CF₃等であろう。

1以上の炭素原子が、場合によりヘテロ原子:O、SまたはNによって置換されている、あらゆるアルキル基または炭素鎖において、Nが置換されておらず、従ってNHである場合、該ヘテロ原子は、分岐または直鎖状炭素鎖内の、末端炭素原子または内部炭素原子の何れと置換されても良いことを理解すべきである。上で述べたように、このような基は、オ

50

キソ等の基で置換して、アルコキシカルボニル、アシル、アミドおよびチオキソ等（これらに制限されない）の定義を与えることができる。

【0064】

本発明の化合物は、当業者には理解されるであろうように、「化学的に安定」であるような化合物のみを含む。例えば、「懸垂原子価(dangling valency)」または「カルバニオン」は、本発明で意図する化合物ではない。

本発明は、上記式(1)の化合物の薬理的に（製薬上）許容される誘導体をも包含する。

「薬理的に許容される誘導体」とは、本発明の化合物の製薬上許容される任意の塩またはエステル、あるいは患者に投与した場合に、（直接または間接的に）本発明の化合物、薬理的に活性なその代謝産物または薬理的に活性なその残渣を与えることのできる、他の任意の化合物を意味するものとする。薬理的に活性な代謝産物とは、酵素的にまたは化学的に代謝され得る、上記式(1)で示される任意の化合物を意味するものと理解すべきである。これは、例えば上記式(1)の化合物のヒドロキシル化または酸化誘導体を含む。

【0065】

本発明の化合物の薬理的に許容される塩は、製薬上許容される無機および有機酸および塩基から誘導される塩を包含する。適当な酸の例は、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、過塩素酸、フマル酸、マレイン酸、リン酸、グリコール酸、乳酸、サリチル酸、琥珀酸、トルエン-p-硫酸、酒石酸、酢酸、クエン酸、メタンスルホン酸、蟻酸、安息香酸、マロン酸、ナフタレン-2-硫酸およびベンゼンスルホン酸を包含する。疹酸等の、それ自体は製薬上許容されない他の酸を、本発明の化合物およびその製薬上許容される酸付加塩を得る際の、中間体として有用な塩の調製において、使用することができる。適当な塩基から誘導される塩は、アルカリ金属（例えば、ナトリウム）、アルカリ土類金属（例えば、マグネシウム）、アンモニウムおよびN-(C₁-C₄アルキル)₄⁺塩を包含する。

更に、本発明の化合物は、上記式(1)の化合物のプロドラッグをも含む。プロドラッグは、簡単な化学的転位を行った際に、変性されて、本発明の化合物を与える化合物を含む。簡単な化学的転位とは、加水分解、酸化および還元を含む。具体的には、本発明のプロドラッグを患者に投与した場合に、該プロドラッグは上記式(1)の化合物に変換され、結果的に所定の薬理的作用をもたらすことができる。

【0066】

使用方法

本発明によれば、上記式(1)の化合物の使用方法が提供される。本発明の化合物は、細胞の炎症性サイトカイン産生を効果的に遮断する。サイトカイン産生の阻害は、様々なサイトカインにより媒介される疾患および過剰なサイトカイン産生と関連する状態、例えば炎症を含む疾患および病理的な状態を予防し、また治療するための魅力的な手段である。従って、本発明の化合物は、このような状態の治療にとって有用である。これら状態は、疾患を包含し、該疾患は以下に列挙するものを含むが、これらに限定されない：慢性関節リウマチ、骨関節炎、外傷性関節炎、多発性硬化症、ギラン-バレー症候群、クローン病、潰瘍性大腸炎、乾癬、移植片対宿主疾患、全身性エリテマトーデス、糸球体腎炎、再灌流性外傷、敗血症、骨粗しょう症を含む骨吸収疾患、慢性閉塞性肺疾患、充血性心不全、アルツハイマー病、アテローム性動脈硬化症、毒物性ショック症候群、喘息、接触性皮膚炎、経皮内腔性冠状血管形成(PTCA)、およびインシュリン-依存性糖尿病。

【0067】

更に、サイトカイン産生の阻害剤である本発明の化合物は、誘発性のシクロオキシゲナーゼ(COX-2)の発現を遮断することが期待される。COX-2の発現は、サイトカインにより高められることが明らかになっており、またこれは炎症の原因となるシクロオキシゲナーゼのイソ型であると考えられている (M.K. O'Banion等, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1992, 89: 4888)。従って、本発明の新規な化合物は、NSAID群等のCOX阻害剤により一般的に治療されている、諸疾患に対して効能を示すことが期待されるであろう。これらの疾患は、急性および慢性の疼痛並びに炎症の症状および心臓血管の疾患を包含する。

発明の背景において議論したように、IL-8は炎症または傷害サイトへの、好中球の流入

10

20

30

40

50

においてある役割を演じている。従って、更に別の本発明の局面では、本発明の化合物は、主として好中球により媒介される疾患、例えば（単独のまたは血栓溶解治療に伴う）発作および心筋梗塞、熱傷害、成人の呼吸困難症候群(ARDS)、外傷に伴う多発性器官傷害、急性糸球体腎炎、急性炎症性成分を伴う皮膚炎、急性化膿性髄膜炎、または他の中枢神経系疾患、血液透析、白血球除去血輸注、顆粒球輸注関連症候群、および壊死性全腸炎の治療において有用であり得る。

治療上の使用に関連して、本発明の化合物は、任意の公知の剤形で、任意の公知の方法で投与できる。投与経路は血管内、筋肉内、皮下、髄液嚢内投与、注入、舌下、経皮、経口、局所または吸入による投与を包含するが、これらに制限されない。好ましい投与経路は、経口および静脈内投与である。

10

【0068】

本発明の化合物は、単独でまたは該阻害剤の安定性を高め、幾つかの態様で、該阻害剤を含む薬理組成物の投与を簡略化し、高い溶解性または分散性を与え、阻害活性を高め、補助的な治療を与える等の効果をもつ添加剤との組み合わせで投与でき、他の活性成分を含むこともできる。有利には、このような組合せの治療薬は、低用量で従来の治療薬を利用し、結果として、これら薬物を単独治療として利用した場合に被る、可能な毒性および有害な副作用を回避する。本発明の化合物は、これら従来の治療薬または他の添加剤とを、物理的に組み合わせる単一の薬理組成物とすることができる。有利には、これら化合物は、単一の剤形で一緒に投与することができる。幾つかの態様では、このような化合物の組合せを含む該薬理組成物は、少なくとも約5%、より好ましくは少なくとも約20%の上記式(1)の化合物またはその組合せ(w/w)を含む。本発明の化合物の最適の割合(w/w)は変えることができ、当業者の権限内にある。あるいはまた、これら化合物は、別々に（順次または平行して）投与することも可能である。別々の投与は、投薬養生に大きな寛容性をもたらす。

20

【0069】

上記のように、本発明の化合物の剤形は、製薬上許容される担体および当業者には公知の添加剤を含む。これら担体および添加剤は、例えばイオン交換体、アルミナ、ステアリン酸アルミニウム、レシチン、血清タンパク質、緩衝性物質、水、塩および電解質並びにセルロースを主成分とする物質を包含する。好ましい剤形は、錠剤、カプセル、カプレット(caplet)、液剤、懸濁剤、エマルション、ロゼンジ、シロップ、再生型粉剤、顆粒剤、坐剤、および経皮投与用パッチを含む。このような剤形の製造方法は、公知である（例えば、H.C. Ansel & N.G. Popovich, Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, 第5版、Lea and Febiger (1990)を参照のこと）。投与レベルおよび要件は、当分野において周知であり、また特定の患者にとって適した、利用可能な方法並びに技術から、当業者が適宜選択することができる。幾つかの態様において、投与レベルは、体重70kgの患者に対して、約1-1000mg/服用量なる範囲にある。1日当たり一回の投与で十分であるが、1日当たり5回まで投与できる。経口投与では、2000mg/日までが必要とされる。当業者は理解するであろうように、より低いまたはより高い用量が、特定の因子に依存して必要となる可能性がある。例えば、特定の用量および治療養生は、様々なファクタ、例えば該患者の一般的な健康上の側面、該患者疾患の重篤度および経過、またはその素質、および治療に携わる医師の判断等に依存するであろう。

30

40

【実施例】

【0070】

本発明をより一層理解するために、以下に実施例を示す。これら実施例は、本発明の好ましい態様を例示するためのものであり、決して本発明の範囲を限定するためのものではない。

当業者には理解されるであろうように、以下の実施例は例示的なものであり、特定の試薬または条件は、法外な実験を行うこと無しに、個々の化合物に対して必要な変更を行うことができる。以下の反応式において使用する、出発物質は、市販品として入手できるか、あるいは当業者によって、市販品として入手できる物質から、容易に製造できるもので

50

ある。

【 0 0 7 1 】

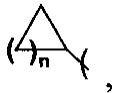
一般的な合成法

本発明は、また上記式(1)の化合物の製法をも提供する。本発明の化合物は、一般的な方法および以下に示す実施例に従って製造でき、また当業者にとって公知の方法で調製できる。この点に関しては、更に米国特許第6,319,921号、同第6,358,945号、米国特許出願第09/714,539号、同第09/611,109号、同第09/698,442号、同第09/834,797号および同第09/902,085号およびUS仮出願第60/283,642号を参照することができる。上記特許各々の内容全体を、本発明の参考とする。全ての反応式において、以下に示す式における「G」は、上記式(1)に示したようなシクロアルキル基：

10

【 0 0 7 2 】

【化 2 1】



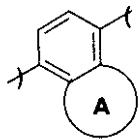
【 0 0 7 3 】

を意味し、また以下の式の定義「G」におけるArは、上記本発明の式(1)に示された炭素環式基：

【 0 0 7 4 】

20

【化 2 2】



【 0 0 7 5 】

を意味するものとする。

本発明の化合物は、反応式Iに示した方法A、B、CまたはDによって製造できる：

30

反応式I：

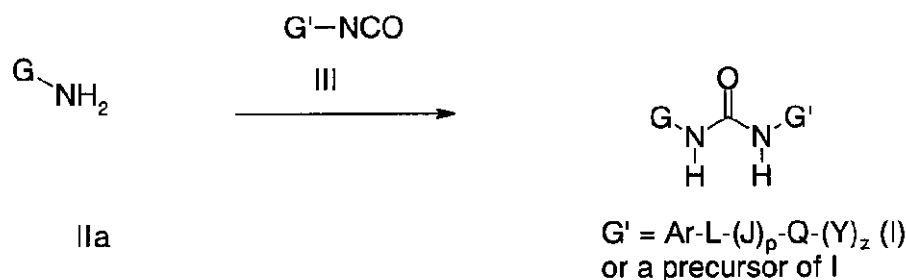
40

50

【 0 0 7 6 】

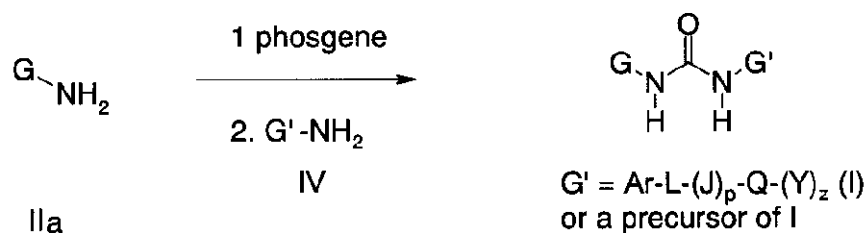
【 化 2 3 】

Method A



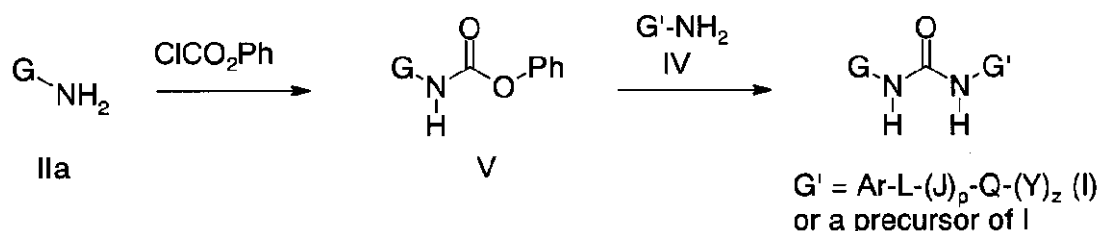
10

Method B



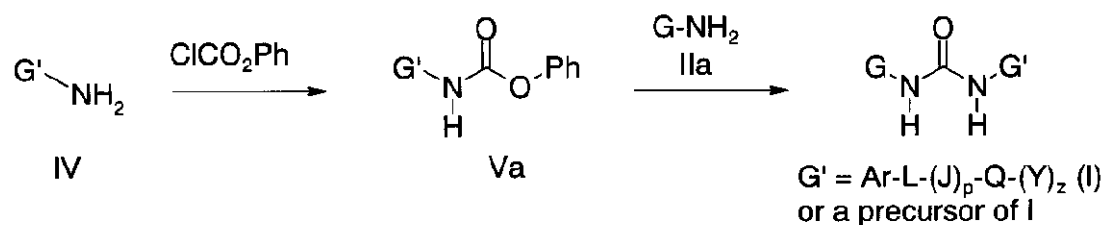
20

Method C



30

Method D



40

【 0 0 7 7 】

方法Aにおいては、式(IIa)のアミンと、式(III)のアリールイソシアネートとの混合物を、非プロトン系無水溶媒、例えばTHF、エーテル、トルエン、ジオキサンまたは酢酸エチルに溶解する。好ましい溶媒はTHFである。この混合物を、0～45℃、好ましくは25℃にて、2～24時間攪拌して、揮発性成分を除去する。残渣の精製は、適当な溶媒、例えば酢酸エチル/ヘキサン、酢酸エチル/メタノール、THF/石油エーテルまたはエタノール/水からの再結晶、または例えば溶離液としてヘキサンと酢酸エチルを用いたシリカゲルクロマトグラフィーで行うことができ、かくして、上記式(I)の化合物またはそのプリカーサを得ることができる。

50

【0078】

方法Bでは、式(IIa)のアミンを、ハロゲン化溶媒、例えば塩化メチレン、クロロホルムまたはジクロロエタンに溶解する。好ましい溶媒は塩化メチレンである。この混合物を、水性アルカリ溶液、例えば重炭酸ナトリウムまたは炭酸カリウム水性溶液で希釈し、氷浴中で冷却し、ホスゲンを添加する。この混合物を、5～30分間、好ましくは10分間激しく攪拌する。その有機相を、例えば MgSO_4 または Na_2SO_4 で乾燥し、揮発性物質を除去して、対応するイソシアネートを得る。このイソシアネートおよびアリアルアミンIVを、非プロトン系無水溶媒、例えばTHF、エーテル、トルエン、ジオキサン、塩化メチレンまたは酢酸エチル中で混合する。好ましい溶媒はTHFである。この混合物を、0～45℃、好ましくは25℃にて、2～24時間攪拌して、揮発性成分を除去する。上記と同様な再結晶またはシリカゲルクロマトグラフィーによる、該残渣の精製は、上記式(I)の化合物またはそのプリカーサを与える。

10

【0079】

必要とされる該イソシアネートは、トリエチルアミン等の適当な塩基の存在下で、THF等の適当な溶媒中で、約0℃にて、エチルクロロホルメート等のクロロホルメートと反応させることによって、カルボン酸： $\text{G}-\text{CO}_2\text{H}$ から製造することもできる。この得られる混合無水物を、ナトリウムアジドの水性溶液で処理する。ほぼ還流温度にて、トルエン等の適当な溶媒中で、得られるアシルアジドの溶液を加熱することにより、クルチウス転位を生ぜしめ、結果としてその場で該イソシアネート $\text{G}-\text{N}=\text{C}=\text{O}$ を製造する。好ましくは、このイソシアネートは、 $\text{G}-\text{CO}_2\text{H}$ を、DME等の適当な溶媒中で、ジフェニルホスホラジレートおよびトリエチルアミン等の適当な塩基で処理して、該アシルアジドを形成し、次いで加熱して該クルチウス転位を行うことにより、製造することも可能である。

20

【0080】

方法Cにおいては、式(IIa)のアミンを、塩化メチレン、クロロホルムまたはジクロロエタン等を含むハロゲン化溶媒等の適当な溶媒に溶解する。好ましい溶媒は塩化メチレンである。トリエチルアミン等の適当な塩基、次いでアルキルまたはアリアルクロロホルメート、例えばt-ブチルクロロホルメートまたはフェニルクロロホルメート(図示された)を添加する。この混合物を、0-85℃、好ましくは還流温度にて、2-24時間攪拌して、揮発性成分を除去し、カルバメート(V)を得る。該カルバメートおよびアリアルアミンIVを、THF、エーテル、トルエン、ジオキサン、塩化メチレンまたは酢酸エチル等の非プロトン系無水溶媒中で混合する。好ましい溶媒はTHFである。この混合物を、0-110℃、好ましくは還流温度にて、2-24時間攪拌して、揮発性成分を除去する。上記のように残渣を精製して、式(I)の生成物またはその先駆体を得る。この方法は、また方法Dによって示されるものとは、逆の方向で行うこともできる。

30

【0081】

方法Dでは、式(IV)のアリアルアミンをTHF等の適当な溶媒に溶解する。適当なアルキルまたはアリアルクロロホルメート、例えばt-ブチルクロロホルメートまたはフェニルクロロホルメート(図示された)を添加する。この混合物を、0-85℃、好ましくは0℃にて、2-24時間掻き混ぜ、この時点で該反応系を、水性飽和重炭酸ナトリウム溶液で停止させる。酢酸エチル等の適当な溶媒で抽出を行い、濃縮して、カルバメートVaを得る。このカルバメートおよびアミンIIaを、THF、エーテル、トルエン、ジオキサン、塩化メチレンまたは酢酸エチル等の非プロトン系無水溶媒中で混合する。好ましい溶媒はTHFである。この混合物を、封止したチューブ内で、0-110℃、好ましくは0℃にて、2-48時間攪拌する。PS-トリスアミンおよびPS-イソシアネート樹脂を添加し、この反応混合物を3日間振とうする。濾過および濃縮により、式(I)の生成物またはその先駆体を得る。

40

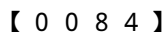
【0082】

式(IIa)のアミン中間体は、市販品として入手できるか、あるいは当業者には公知の方法で製造できる。 $n=1$ である式(I)の化合物は、反応式IIに示したようにイソシアネートから、方法Bに従って調製できる。 R_1 (または R_2)を持つアルデヒド(VI)を、THF等の適当な溶媒中でカルボエトキシメチレントリフェニルホスホランで処理して、 α,β -不飽和エ

50

反応式II

【化 2 4】

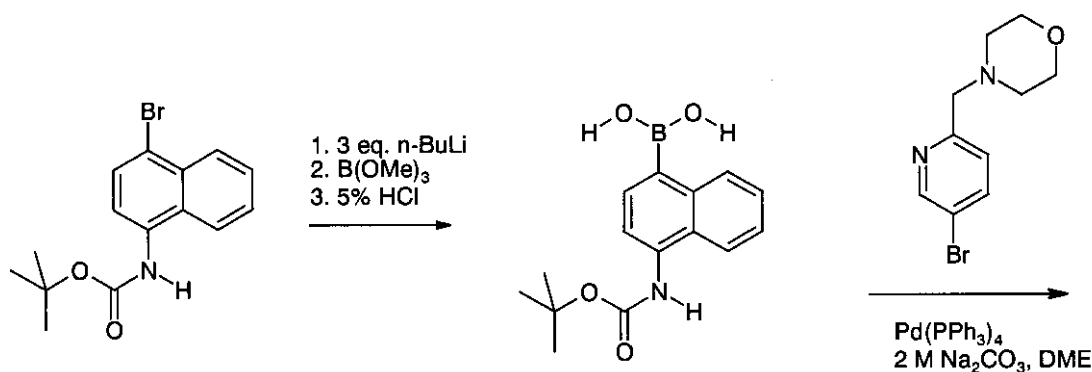


合成例

実施例 1 : 4-[5-(4-アミノナフチル)-ピリジン-2-イルメチル]-モルホリン

【 0 0 8 5 】

【 化 2 5 】



10

20

【 0 0 8 6 】

攪拌された、N-Boc-1-アミノ-4-ブロモナフタレン (15.5mM) のTHF (40mL) 溶液に、-78にて、n-BuLi (47mM) を添加した。得られた黄緑色の溶液を-78 にて2時間掻き混ぜ、次いで-42 にて、トリメチルボレート (5.64g、54.2mM) のTHF (25mL) 溶液に移した。この反応系を、一夜に渡り、該浴の加温に応じて室温まで加温させた。16時間攪拌した後、5%の水性HCl溶液 (25mL) を添加し、得られる混合物を15分間攪拌した。水性相をNaClで飽和させ、相を分離した。該水性相部分を、ジエチルエーテル (3x60mL) で抽出し、併合した有機相を、0.5M NaOH (6x30mL) で抽出した。併合した塩基性の抽出液を、3MのHCl (約30mL) でpH約2の酸性にし、得られた懸濁液をジエチルエーテル (3x100mL) で抽出した。併合したエーテル性の抽出液を、乾燥 (MgSO₄) し、濾過し、溶媒を除去して、ボロン酸 (boronic acid) をベージュ色の固体 (2.3 g) として得、これを更に精製することなしに以下で使用した。

30

【 0 0 8 7 】

このボロン酸 (0.70mM) および5-ブロモ-2-(モルホリン-4-イルメチル)-ピリジン (0.70mM) を、ジメトキシエタン (2mL) と2Mの水性Na₂CO₃ (1mL) との2相混合物に溶解した。この反応系を、窒素ガス流で15分間パージし、Pd触媒を添加し、得られた混合物を85 にて16時間加熱した。この反応系を室温まで冷却し、水 (10mL) とEtOAc (75mL) との間で分配させた。これら相を分離し、その有機相部分を、塩水 (20mL) で洗浄し、乾燥 (MgSO₄) し、該溶媒を除去して、褐色の固体を得た。カラムクロマトグラフィーによって、生成物をベージュ色の固体として得た。

40

この物質 (0.50mM) を、2mLの無水ジオキサンに溶解し、HCl (2.5mL) を添加した。この溶液を室温にて16時間攪拌した。得られた懸濁液に、ジエチルエーテル (5mL) を添加し、この混合物を0 に冷却した。水性NaOHで中和し、濾過することにより、表記化合物を淡褐色固体 (100mg) として得た。

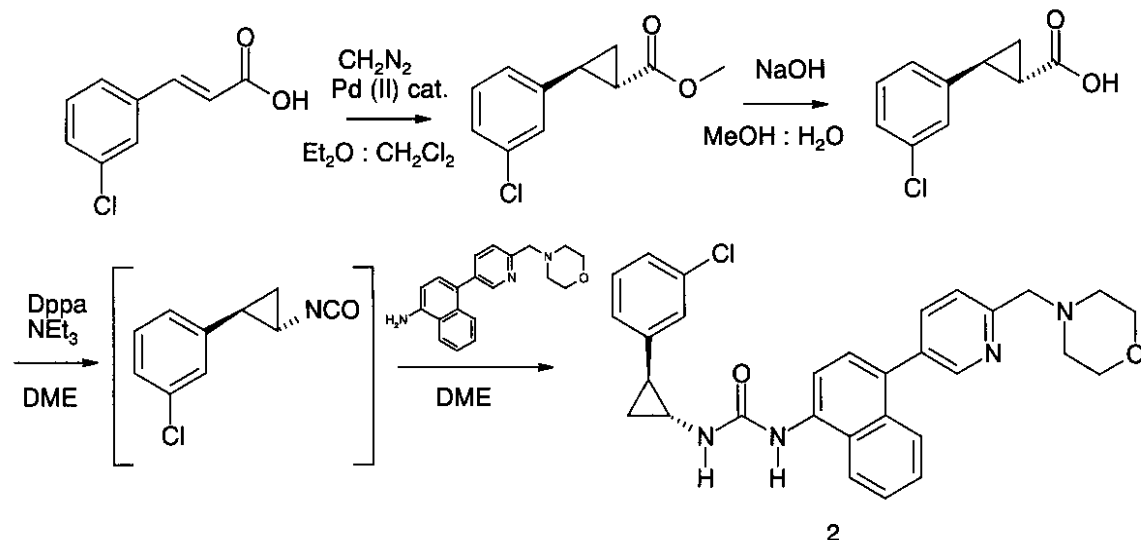
50

【 0 0 8 8 】

実施例 2 : 1-[2-(3-クロロ-フェニル)-シクロプロピル]-3-[4-(6-モルホリン-4-イルメチル-ピリジン-3-イル)-ナフタレン-1-イル]-ウレア

【 0 0 8 9 】

【 化 2 6 】



【 0 0 9 0 】

ジアゾメタンのエーテル溶液を、N-ニトロソ-N-メチルウレアを、少量づつエーテル(100mL)および2.5MのKOH水溶液(150mL)の2相混合物に添加することによって生成した。このエーテル層を、ピペットによって、0℃にて、ジクロロメタン：エーテル(1：2、150mL)に、3-クロロ桂皮酸(1.00g、5.48mM、1当量)および酢酸パラジウム(II)(6mg、0.028mM、0.005当量)を溶解した溶液に移した。この添加は、該溶液に持続性のある黄色が維持されるまで続けた。攪拌を、0℃にて2.5時間続け、次いで約3mLの酢酸を添加し、得られた混合物を室温にて一夜放置した。得られたこの混合物を、飽和水性重炭酸ナトリウム溶液で二度、および塩水で一度洗浄した。次に、乾燥(MgSO₄)し、濾過し、該溶媒を減圧下で除去した。粗製トランス-2-(3-クロロフェニル)-シクロプロパンカルボン酸メチルエステル(1.09g、5.17mM、94%)を、黄色油状物として得た。

【 0 0 9 1 】

上で得た粗製シクロプロパン化エステル(1.09g、5.17mM)を、30mLのMeOHの溶解し、15mLの2M水性NaOH溶液で処理した。この混合物を室温にて2時間攪拌した。次いで、この混合物を、ロータリーエバポレータに入れ、該MeOHを除去した。残留する溶液を水(30mL)で希釈し、エーテル(15mL)で洗浄し、次に5Mの水性HCl溶液で酸性にした。この生成物を、エーテルで抽出(3x40mL)し、併合した有機相を塩水で洗浄し、乾燥(MgSO₄)した。濾過した後、該溶媒を減圧下で除去して、792mgの2-(3-クロロ-フェニル)-シクロプロパンカルボン酸を、白色固体として得た(4.03mM、収率78%)。

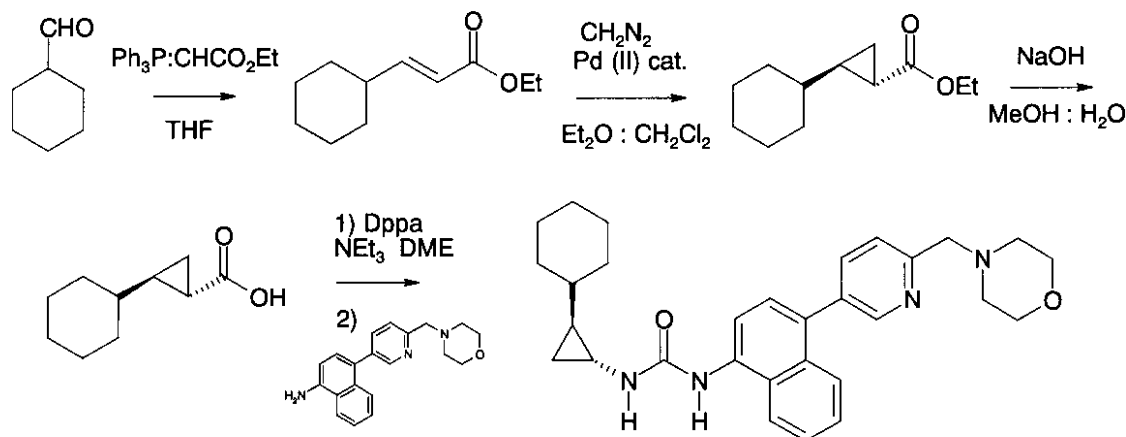
【 0 0 9 2 】

ジフェニルホスホルアジデート(0.21mL、0.98mM、1.1当量)およびトリエチルアミン(0.18mL、1.26mM、1.4当量)を、上記のシクロプロピル酸(176mg、0.90mM、1当量)の無水DME(2.0mL)溶液に添加した。得られた混合物を、90℃にて2.5時間攪拌した。次いで、得られたイソシアネート溶液を冷却し、室温にて、1.5mLの無水DME中の4-(6-モルホリン-4-イルメチル-ピリジン-3-イル)-ナフタレン-1-イルアミン(実施例1)で処理した。この混合物を一夜攪拌し続け、次いで数mLのMeOHを添加し、該溶媒を減圧下で除去した。得られた残渣を、溶離液として0-10%MeOHのジクロロメタン溶液を用いた、SiO₂上でのクロマトグラフィーにより精製した。この物質を淡黄色泡状物(233mg、0.45mM、収率68%)として単離し、熱アセトニトリル/MeOH混合物中で圧潰することにより、表記化合物を淡黄色粉末(HPLCによる純度>98%)として得た。

実施例 3 : 1-(2-シクロヘキシル-シクロプロピル)-3-[4-(6-ホルリン-4-イルメチル-ピリジン-3-イル)-ナフタレン-1-イル]-ウレア

【 0 0 9 3 】

【 化 2 7 】



10

【 0 0 9 4 】

シクロヘキサノカルボキシアリド(1.0mL、8.26mM、1 当量)を、30mLの無水THFに溶解し、室温にて、カルボエトキシ-メチレントリフェニルホスホラン(3.16g、9.08mM、1.1 当量)で処理した。この混合物を一夜攪拌状態におき、次いで水性飽和塩化アンモニウムで反応停止させ、エーテルで3回抽出し、併合した有機相を塩水で洗浄した。この溶液を乾燥(Na_2SO_4)し、濾過し、該溶媒の一部を減圧下で除去した。トリフェニルホスフィンオキシドが、一夜放置した際に、該溶液から析出した。この残渣を、 SiO_2 上でのカラムクロマトグラフィーで精製して、1.51gの、-不飽和エステル(定量的収率)を得た。

20

【 0 0 9 5 】

ジアゾメタンのエーテル溶液を、N-ニトロソ-N-メチルウレアを、少量づつエーテル(100mL)および2.5MのKOH水溶液(150mL)の2相混合物に添加することによって生成した。この黄色のエーテル層を、ピペットによって、0 にて、ジクロロメタン：エーテル(1：2、100mL)に、上記の、-不飽和エステル(675mg、3.70mM、1 当量)および酢酸パラジウム(II)(4mg、0.019mM、0.005当量)を溶解した溶液に移した。この添加は、該溶液に持続性のある黄色が維持されるまで続けた。攪拌を、0 にて2時間続け、次いで約1.5mLの酢酸を添加し、得られた混合物を室温にて一夜放置した。得られたこの混合物を、飽和水性重炭酸ナトリウム溶液で二度、および塩水で一度洗浄した。次に、乾燥(MgSO_4)し、濾過し、該溶媒を減圧下で除去した。粗製トランス-2-シクロヘキシル-シクロプロパンカルボン酸エチルエステル(726mg、定量的収率)を、黄色油状物として得た。このものをそのまま次の工程で用いた。

30

【 0 0 9 6 】

上で得た粗製エステル(726mg、3.70mM、1 当量)を、20mLのMeOHに溶解し、2.0Mの水性NaOH溶液(10mL)で処理した。この反応混合物を室温にて3時間攪拌して、次にロータリーエバポレータでMeOHを除去した。水を添加し、得られる混合物をエーテルで一回洗浄した。次いで、得られる水性相を6N HCl溶液で酸性にし、得られる生成物をエーテルで三回抽出した。併合した有機相を塩水で一回洗浄し、次いで乾燥(MgSO_4)した。この溶液を、 SiO_2 製の小さな充填物を介して濾過し、該溶媒を減圧下で除去して、458mg (2.72mM、74%)のトランス-2-シクロヘキシル-シクロプロパンカルボン酸を得た。

40

【 0 0 9 7 】

ジフェニルホスホリルアジド(0.18mL、0.83mM、1.1当量)およびトリエチルアミン(0.15mL、1.05mM、1.4当量)を、上記酸(127mg、0.75mM、1 当量)の無水DME(2mL)溶液に添加した。この溶液を90 にて2.5時間攪拌した。得られる黄色のイソシアネート溶液を、室温にて、1.5mLの無水THF中の4-(6-ホルリン-4-イルメチル-ピリジン-3-イル)-ナフタレン

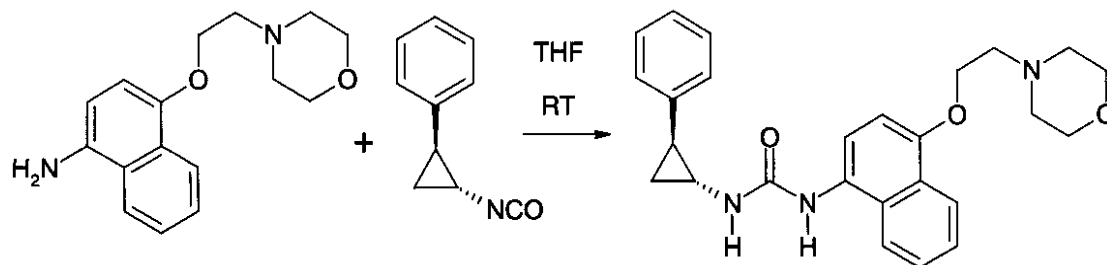
50

-1-イルアミン(実施例1)で処理し、18時間攪拌状態に維持した。次いで、MeOH(2mL)を添加し、該溶媒を減圧下で除去した。得られた粗生成物(黄色の油状物)を、溶離液として0-10%MeOHのジクロロメタン溶液を用いて、SiO₂上でのカラムクロマトグラフィーによって精製した。かくして、表記化合物を、淡黄色泡状物として得た(75mg、0.15mM、21%)。

実施例4：1-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル]-3-(2-フェニル-シクロプロピル)-ウレア

【0098】

【化28】



10

【0099】

2.5mLの無水THFに溶解した4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イルアミン(165mg、0.61mM、1当量)に、注射器によりトランス-2-フェニル-シクロプロピル-イソシアネート(90μL、0.60mM、1当量)を添加した。この混合物を、室温にて18時間不活性
20
雰囲気下で攪拌した。次いで、該溶媒を、減圧下で除去した。得られた生成物を、溶離液として2-4%MeOHのEtOAc溶液を用いた、SiO₂上でのカラムクロマトグラフィーによって精製した。暗灰色の泡状物を単離し、これを熱アセトニトリルから再結晶化させて、表記化合物を、白色固体(60mg)として得た。融点(mp)：156-157。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.

F I

C 0 7 D 309/36	(2006.01)	C 0 7 D 309/36	
C 0 7 D 401/06	(2006.01)	C 0 7 D 401/06	
C 0 7 D 405/12	(2006.01)	C 0 7 D 405/12	
A 6 1 K 31/5375	(2006.01)	A 6 1 K 31/5375	
A 6 1 K 31/5377	(2006.01)	A 6 1 K 31/5377	
A 6 1 P 1/00	(2006.01)	A 6 1 P 1/00	
A 6 1 P 1/04	(2006.01)	A 6 1 P 1/04	
A 6 1 P 3/10	(2006.01)	A 6 1 P 3/10	
A 6 1 P 7/08	(2006.01)	A 6 1 P 7/08	
A 6 1 P 9/00	(2006.01)	A 6 1 P 9/00	
A 6 1 P 9/04	(2006.01)	A 6 1 P 9/04	
A 6 1 P 9/10	(2006.01)	A 6 1 P 9/10	
A 6 1 P 11/00	(2006.01)	A 6 1 P 11/00	
A 6 1 P 11/06	(2006.01)	A 6 1 P 11/06	
A 6 1 P 13/12	(2006.01)	A 6 1 P 13/12	
A 6 1 P 17/00	(2006.01)	A 6 1 P 17/00	
A 6 1 P 17/06	(2006.01)	A 6 1 P 17/06	
A 6 1 P 19/00	(2006.01)	A 6 1 P 19/00	
A 6 1 P 19/02	(2006.01)	A 6 1 P 19/02	
A 6 1 P 19/10	(2006.01)	A 6 1 P 19/10	
A 6 1 P 25/28	(2006.01)	A 6 1 P 25/28	
A 6 1 P 29/00	(2006.01)	A 6 1 P 29/00	1 0 1
A 6 1 P 37/06	(2006.01)	A 6 1 P 37/06	
A 6 1 P 43/00	(2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 1 1
C 0 7 B 61/00	(2006.01)	C 0 7 B 61/00	3 0 0

(74)代理人 100114007

弁理士 平山 孝二

(72)発明者 シリロ ピアー エフ

アメリカ合衆国 コネチカット州 0 6 8 7 7 リッジフィールド リッジバリー ロード 9 0
0 ピーオーボックス 3 6 8 ベーリンガー インゲルハイム ファーマシューティカルズ イ
ンコーポレイテッド内

(72)発明者 ヒッキー ユージーン アール

アメリカ合衆国 コネチカット州 0 6 8 7 7 リッジフィールド リッジバリー ロード 9 0
0 ピーオーボックス 3 6 8 ベーリンガー インゲルハイム ファーマシューティカルズ イ
ンコーポレイテッド内

審査官 瀬下 浩一

(56)参考文献 国際公開第 0 1 / 0 3 6 4 0 3 (WO, A 1)

CHADWICK, C. C., BIOCHIMICA ET BIOPHYSICA ACTA, 1 9 8 3 年, Vol.730, No.2, P201-206

(58)調査した分野(Int.Cl., D B 名)

C07D 213/38

C07D 213/40

C07D 239/47

C07D 251/26

C07D 295/08
C07D 309/36
C07D 401/06
C07D 405/12
A61K 31/5375
A61K 31/5377
A61P 1/00
A61P 1/04
A61P 3/10
A61P 7/08
A61P 9/00
A61P 9/04
A61P 9/10
A61P 11/00
A61P 11/06
A61P 13/12
A61P 17/00
A61P 17/06
A61P 19/00
A61P 19/02
A61P 19/10
A61P 25/28
A61P 29/00
A61P 37/06
A61P 43/00
C07B 61/00
CA/REGISTRY(STN)