

(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2011-504485

(P2011-504485A)

(43) 公表日 平成23年2月10日 (2011.2.10)

| (51) Int. Cl. | F I | テーマコード (参考) |
|--------------------------------------|----------------------|-------------|
| C 0 7 C 217/46 (2006.01) | C 0 7 C 217/46 C S P | 4 B 0 5 0 |
| A 6 1 P 43/00 (2006.01) | A 6 1 P 43/00 1 1 1 | 4 C 0 2 2 |
| A 6 1 P 29/00 (2006.01) | A 6 1 P 29/00 | 4 C 0 3 3 |
| A 6 1 P 1/16 (2006.01) | A 6 1 P 1/16 | 4 C 0 5 5 |
| A 6 1 P 11/00 (2006.01) | A 6 1 P 11/00 | 4 C 0 5 6 |
| 審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 111 頁) 最終頁に続く | | |

(21) 出願番号 特願2010-534558 (P2010-534558)
 (86) (22) 出願日 平成20年11月19日 (2008.11.19)
 (85) 翻訳文提出日 平成22年7月20日 (2010.7.20)
 (86) 国際出願番号 PCT/IB2008/003124
 (87) 国際公開番号 W02009/066152
 (87) 国際公開日 平成21年5月28日 (2009.5.28)
 (31) 優先権主張番号 60/989,634
 (32) 優先日 平成19年11月21日 (2007.11.21)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(71) 出願人 510139450
 ファーマクシス リミテッド
 オーストラリア連邦 2085 ニューサ
 ウスウェールズ州 フレンチズ フォレス
 ト, ロッドボロー ロード 10, ユニッ
 ト 2
 (74) 代理人 230104019
 弁護士 大野 聖二
 (74) 代理人 100106840
 弁理士 森田 耕司
 (74) 代理人 100105991
 弁理士 田中 玲子
 (74) 代理人 100119183
 弁理士 松任谷 優子

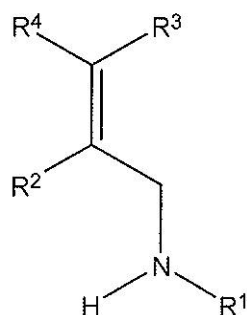
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 S S A O / V A P - 1 のハロアリルアミン阻害剤およびその用途

(57) 【要約】

本発明は、本明細書において定義される式 I :

【化 1 5 7】



Formula I

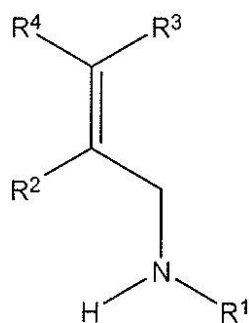
の構造を有する新規ハロアリルアミン誘導体の製造、および S S A O / V A P - 1 阻害剤としての医薬用途に関する。本発明はまた、本発明の化合物、またはその薬学的に許容しうる塩または誘導体を、種々の適応症、例えば炎症性疾患の治療に用いる方法に関する。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 1 :

【化 1 5 1】



Formula I

10

[式中 ,

R¹は、水素または低級アルキルであり；R²は、水素、置換されているかまたは置換されていない低級アルキル、臭素、塩素またはフッ素であり；

R³およびR⁴は、独立して、水素、臭素、塩素、フッ素、置換されているかまたは置換されていない - アルキル - B - R⁵ - R⁶、置換されているかまたは置換されていない - アルケニル - B - R⁵ - R⁶、置換されているかまたは置換されていない - アルキニル - B - R⁵ - R⁶、置換されているかまたは置換されていない - シクロアルキル - B - R⁵ - R⁶、置換されているかまたは置換されていない - シクロアルケニル - B - R⁵ - R⁶、または置換されているかまたは置換されていない - ヘテロシクリル - B - R⁵ - R⁶であり；

ただし、R³およびR⁴の一方は、臭素、塩素またはフッ素であるが、R³およびR⁴の両方が同時に臭素、塩素またはフッ素であることはなく；

Bは、酸素、イオウ、- S (O) - , - S (O₂) - ; - S (O) NH - , - S (O₂) NH - または - NH C (O) NH - から選択され；

R⁵は、置換されているかまたは置換されていないアリール、置換されているかまたは置換されていないヘテロアリール、置換されているかまたは置換されていないシクロアルキル、置換されているかまたは置換されていないシクロアルケニル、置換されているかまたは置換されていないヘテロシクリル、置換されているかまたは置換されていないアルキルアリール、置換されているかまたは置換されていないアルキルヘテロアリール、置換されているかまたは置換されていないアルケニルアリール、置換されているかまたは置換されていないアルケニルヘテロアリール、置換されているかまたは置換されていないアルキニルアリール、または置換されているかまたは置換されていないアルキニルヘテロアリールであり；および

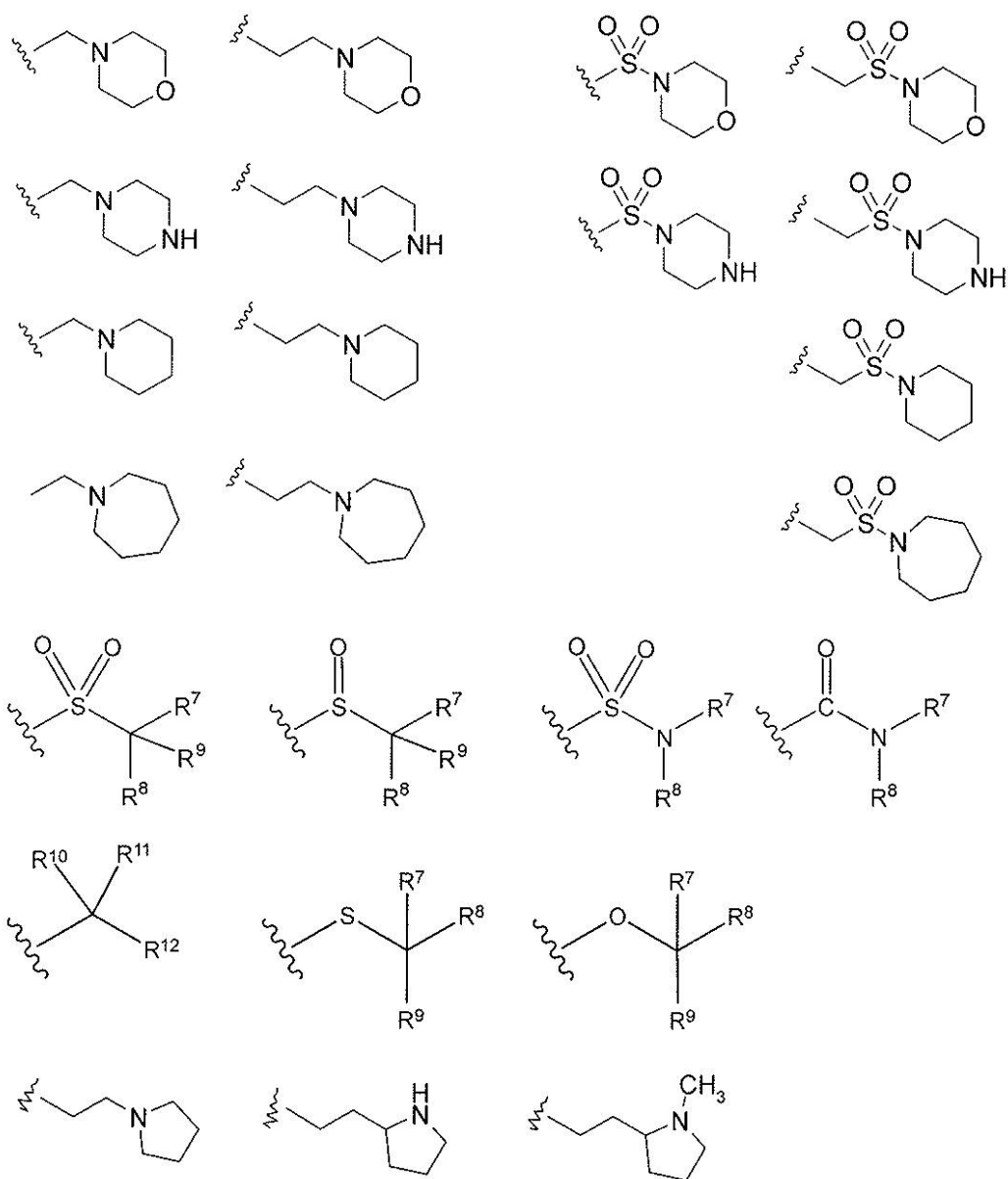
R⁶は、水素、または得られる化合物の性能特性、例えば、効力、M A O B に対する選択性、ならびに前記化合物の溶解性および / または医薬様の特性を改善する官能基である] の化合物、またはその立体異性体、エナンチオマー、ジアステレオマー、多型、または薬学的に許容しうる誘導体。

【請求項 2】

R⁶は以下：

40

【化 1 5 2】



10

20

30

40

50

〔式中、

各 R^7 および R^8 は、独立して、水素、置換されているかまたは置換されていないアリール、置換されているかまたは置換されていないヘテロアリール、置換されているかまたは置換されていないヘテロシクリル、置換されているかまたは置換されていないアルキル、置換されているかまたは置換されていないシクロアルキル、置換されているかまたは置換されていないアルケニル、置換されているかまたは置換されていないシクロアルケニル、置換されているかまたは置換されていないアルキニル、置換されているかまたは置換されていないアルキルアリール、または置換されているかまたは置換されていないアルキルヘテロアリールであり；または

R^7 および R^8 は、一緒になって、置換されているかまたは置換されていないシクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロシクロアルキル、またはヘテロシクロアルケニル環系を形成してもよく；

R^9 は、水素、アミド、カルボキシイミド、低級アルキルアミド、シクロアルキルアミド、低級アルキルカルボキシイミド、またはシクロアルキルカルボキシイミドであり；

各 R^{10} および R^{11} は、独立して、水素、置換されているかまたは置換されていないアルキ

ル，置換されているかまたは置換されていないアルケニル，または置換されているかまたは置換されていないアルキニルであり；および

R¹²は，置換されているかまたは置換されていないアルキル，置換されているかまたは置換されていないアルケニル，置換されているかまたは置換されていないアルキニル，置換されているかまたは置換されていないアルキルアリール，置換されているかまたは置換されていないアルキルヘテロアリール，アミド，カルボキシミド，低級アルキルアミド，シクロアルキルアミド，低級アルキルカルボキシミド，またはシクロアルキルカルボキシミドから選択される]

からなる群より選択される，請求項 1 記載の化合物。

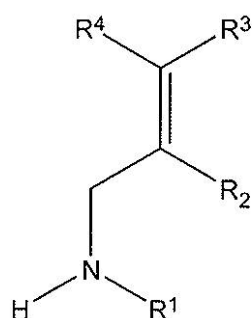
【請求項 3】

B は酸素またはイオウである，請求項 1 記載の化合物。

【請求項 4】

化合物は，式 I a：

【化 1 5 3】



Formula Ia

[式中，

R¹は，水素であり；

R²は，水素，置換されているかまたは置換されていない低級アルキル，臭素，塩素またはフッ素であり；

R³は，臭素，塩素またはフッ素であり；

R⁴は，置換されているかまたは置換されていない - アルキル - B - R⁵ - R⁶，置換されているかまたは置換されていない - アルケニル - B - R⁵ - R⁶，置換されているかまたは置換されていない - アルキニル - B - R⁵ - R⁶，置換されているかまたは置換されていない - シクロアルキル - B - R⁵ - R⁶，置換されているかまたは置換されていない - シクロアルケニル - B - R⁵ - R⁶，または置換されているかまたは置換されていない - ヘテロシクリル - B - R⁵ - R⁶であり；

B は，酸素，イオウ，- S (O₂) - ， - S (O) NH - ， - S (O₂) NH - または - N H C (O) NH - であり；

R⁵は，置換されているかまたは置換されていないアリール，置換されているかまたは置換されていないヘテロアリール，置換されているかまたは置換されていないシクロアルキル，置換されているかまたは置換されていないシクロアルケニル，置換されているかまたは置換されていないヘテロシクリル，置換されているかまたは置換されていないアルキルアリール，置換されているかまたは置換されていないアルキルヘテロアリール，置換されているかまたは置換されていないアルケニルアリール，置換されているかまたは置換されていないアルケニルヘテロアリール，置換されているかまたは置換されていないアルキニルアリール，または置換されているかまたは置換されていないアルキニルヘテロアリールであり；および

【請求項5】

【化 1 5 4】



各 R⁷および R⁸は、独立して、水素、置換されているかまたは置換されていないアリール、置換されているかまたは置換されていないヘテロアリール、置換されているかまたは置換されていないヘテロシクリル、置換されているかまたは置換されていないアルキル、置換されているかまたは置換されていないシクロアルキル、置換されているかまたは置換されていないアルケニル、置換されているかまたは置換されていないシクロアルケニル、置換されているかまたは置換されていないアルキニル、置換されているかまたは置換されていないアルキルアリール、または置換されているかまたは置換されていないアルキルヘテロアリールであり；または

R^7 および R^8 は、一緒になって、置換されているかまたは置換されていないシクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロシクロアルキル、またはヘテロシクロアルケニル環系を形成してもよく；

R^9 は、水素、アミド、カルボキシイミド、低級アルキルアミド、シクロアルキルアミド、低級アルキルカルボキシイミド、またはシクロアルキルカルボキシイミドであり、各 R^{10} および R^{11} は、独立して、水素、置換されているかまたは置換されていないアルキル、置換されているかまたは置換されていないアルケニル、または置換されているかまたは置換されていないアルキニルであり；および

R^{12} は、置換されているかまたは置換されていないアルキル、置換されているかまたは置換されていないアルケニル、置換されているかまたは置換されていないアルキニル、置換されているかまたは置換されていないアルキルアリール、置換されているかまたは置換されていないアルキルヘテロアリール、アミド、カルボキシイミド、低級アルキルアミド、シクロアルキルアミド、低級アルキルカルボキシイミド、またはシクロアルキルカルボキシイミドである]

からなる群より選択される、請求項4記載の化合物。

【請求項6】

R^3 はフッ素であり、Bは酸素である、請求項4記載の化合物。

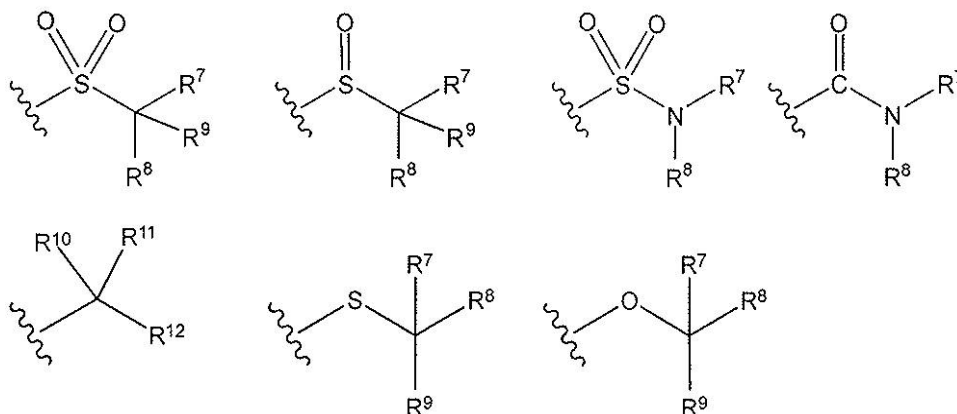
【請求項7】

R^3 は塩素であり、Bは酸素である、請求項4記載の化合物。

【請求項8】

R^4 はメチレンであり、 R^5 は置換アリールであり、および R^6 は以下：

【化155】



[式中、

各 R^7 および R^8 は、独立して、水素、置換されているかまたは置換されていないアリール、置換されているかまたは置換されていないヘテロアリール、置換されているかまたは置換されていないヘテロシクリル、置換されているかまたは置換されていないアルキル、置換されているかまたは置換されていないシクロアルキル、置換されているかまたは置換されていないアルケニル、置換されているかまたは置換されていないシクロアルケニル、置換されているかまたは置換されていないアルキニル、置換されているかまたは置換されていないアルキルアリール、または置換されているかまたは置換されていないアルキルヘテロアリールであり；または

R^7 および R^8 は、一緒になって、置換されているかまたは置換されていないシクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロシクロアルキル、またはヘテロシクロアルケニル環系を形成してもよく；

R^9 は、水素、アミド、カルボキシイミド、低級アルキルアミド、シクロアルキルアミド、低級アルキルカルボキシイミド、またはシクロアルキルカルボキシイミドであり；

各 R^{10} および R^{11} は、独立して、水素、置換されているかまたは置換されていないアルキル、置換されているかまたは置換されていないアルケニル、または置換されているかまたは置換されていないアルキニルであり；および

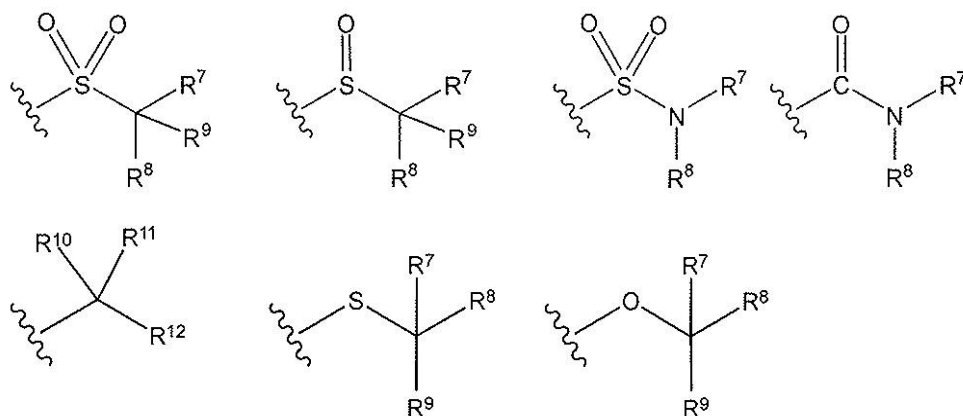
R^{12} は、置換されているかまたは置換されていないアルキル、置換されているかまたは置換されていないアルケニル、置換されているかまたは置換されていないアルキニル、置換されているかまたは置換されていないアルキルアリール、または置換されているかまたは置換されていないアルキルヘテロアリール、アミド、カルボキシイミド、低級アルキルアミド、シクロアルキルアミド、低級アルキルカルボキシイミド、またはシクロアルキルカルボキシイミドから選択される]

からなる群より選択される、請求項 5 記載の化合物。

【請求項 9】

R^4 はメチレンであり、 R^5 は置換ベンゾチアゾールであり、および R^6 は次式：

【化 156】



[式中，

各 R^7 および R^8 は、独立して、水素、置換されているかまたは置換されていないアリール、置換されているかまたは置換されていないヘテロアリール、置換されているかまたは置換されていないヘテロシクリル、置換されているかまたは置換されていないアルキル、置換されているかまたは置換されていないシクロアルキル、置換されているかまたは置換されていないアルケニル、置換されているかまたは置換されていないシクロアルケニル、置換されているかまたは置換されていないアルキニル、置換されているかまたは置換されていないアルキルアリール、または置換されているかまたは置換されていないアルキルヘテロアリールであり；または

R^7 および R^8 は、一緒になって、置換されているかまたは置換されていないシクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロシクロアルキル、またはヘテロシクロアルケニル環系を形成してもよく；

R^9 は、水素、アミド、カルボキシイミド、低級アルキルアミド、シクロアルキルアミド、低級アルキルカルボキシイミド、またはシクロアルキルカルボキシイミドであり；

各 R^{10} および R^{11} は、独立して、水素、置換されているかまたは置換されていないアルキル、置換されているかまたは置換されていないアルケニル、または置換されているかまたは置換されていないアルキニルであり；および

R^{12} は、置換されているかまたは置換されていないアルキル、置換されているかまたは置換されていないアルケニル、置換されているかまたは置換されていないアルキニル、置換されているかまたは置換されていないアルキルアリール、または置換されているかまたは置換されていないアルキルヘテロアリール、アミド、カルボキシイミド、低級アルキルアミド、シクロアルキルアミド、低級アルキルカルボキシイミド、またはシクロアルキルカルボキシイミドから選択される]

からなる群より選択される，請求項 5 記載の化合物。

【請求項 10】

前記化合物は，

- (E) - 3 - フルオロ - 4 - フェノキシブト - 2 - エン - 1 - アミン，
 (E) - 3 - フルオロ - 4 - (4 - (トリフルオロメチル)フェノキシ)ブト - 2 - エン - 1 - アミン，
 (E) - 4 - (2, 4 - ジクロロフェノキシ) - 3 - フルオロブト - 2 - エン - 1 - アミン，
 (E) - 3 - フルオロ - 4 - (4 - メトキシフェノキシ)ブト - 2 - エン - 1 - アミン，
 (E) - 4 - (4 - アミノ - 2 - フルオロブト - 2 - エニルオキシ)ベンズアミド， 10
 (E) - 4 - (3, 4 - ジフルオロフェノキシ) - 3 - フルオロブト - 2 - エン - 1 - アミン，
 (E) - 3 - フルオロ - 4 - (4 - ニトロフェノキシ)ブト - 2 - エン - 1 - アミン，
 (E) - 4 - (4 - tert - ブチルフェノキシ) - 3 - フルオロブト - 2 - エン - 1 - アミン，
 (Z) - 3 - フルオロ - 4 - (4 - (トリフルオロメチル)フェノキシ)ブト - 2 - エン - 1 - アミン，
 (E) - 3 - フルオロ - 4 - (3 - (トリフルオロメチル)フェノキシ)ブト - 2 - エン - 1 - アミン，
 (E) - 3 - フルオロ - 4 - (4 - フルオロフェノキシ)ブト - 2 - エン - 1 - アミン， 20
 (E) - 3 - フルオロ - 4 - (4 - (メチルスルホニル)フェノキシ)ブト - 2 - エン - 1 - アミン，
 (E) - 3 - フルオロ - 4 - (4 - (モルホリノスルホニル)フェノキシ)ブト - 2 - エン - 1 - アミン，
 (E) - 4 - (4 - アミノ - 2 - フルオロブト - 2 - エニルオキシ) - N, N - ジイソプロピルベンズアミド，
 (E) - 4 - (4 - アミノ - 2 - フルオロブト - 2 - エニルオキシ) - N - ベンジルベンズアミド，
 (Z) - 3 - フルオロ - 4 - フェノキシブト - 2 - エン - 1 - アミン，
 (Z) - 4 - (2, 4 - ジクロロフェノキシ) - 3 - フルオロブト - 2 - エン - 1 - アミン 30
 ，
 (E) - 4 - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェノキシ) - 3 - フルオロブト - 2 - エン - 1 - アミン，
 (E) - 3 - フルオロ - 4 - (4 - フェノキシフェノキシ)ブト - 2 - エン - 1 - アミン，
 (E) - 4 - (4 - アミノ - 2 - フルオロブト - 2 - エニルオキシ)ベンゾニトリル，
 (E) - 4 - (4 - アミノ - 2 - フルオロブト - 2 - エニルオキシ) - 2 - フルオロベンゾニトリル，
 (E) - 4 - (ベンゾ[d][1, 3]ジオキサール - 5 - イルオキシ) - 3 - フルオロブト - 2 - エン - 1 - アミン， 40
 (E) - 3 - フルオロ - 4 - (ナフタレン - 2 - イルオキシ)ブト - 2 - エン - 1 - アミン，
 (E) - (4 - (4 - アミノ - 2 - フルオロブト - 2 - エニルオキシ)フェニル)(フェニル)メタノン，
 (E) - 4 - (2 - クロロ - 4 - ニトロフェノキシ) - 3 - フルオロブト - 2 - エン - 1 - アミン，
 (E) - 4 - (6 - クロロベンゾ[d][1, 3]ジオキサール - 5 - イルオキシ) - 3 - フルオロブト - 2 - エン - 1 - アミン，
 (E) - 4 - (4 - アミノ - 2 - フルオロブト - 2 - エニルオキシ) - N - (3 - フルオロ - 5 - (トリフルオロメチル)ベンジル)ベンズアミド， 50

(E) - 3 - フルオロ - 4 - (4 - (モルホリノスルホニル) フェノキシ) ブト - 2 - エン - 1 - アミン ,
 (E) - 4 - (4 - (4 , 4 - ジメチル - 4 , 5 - ジヒドロオキサゾール - 2 - イル) フェノキシ) - 3 - フルオロブト - 2 - エン - 1 - アミン ,
 (E) - 3 - フルオロ - 4 - (4 - (メチルスルホニル) フェノキシ) ブト - 2 - エン - 1 - アミン ,
 (Z) - 3 - クロロ - 4 - (2 - クロロ - 4 - ニトロフェノキシ) ブト - 2 - エン - 1 - アミン ,
 (E) - 3 - クロロ - 4 - (2 - クロロ - 4 - ニトロフェノキシ) ブト - 2 - エン - 1 - アミン ,
 (E) - 3 - フルオロ - 4 - (4 - (メチルチオ) フェノキシ) ブト - 2 - エン - 1 - アミン ,
 (E) - 4 - (4 - t e r t - ブチル - 2 - クロロフェノキシ) - 3 - フルオロブト - 2 - エン - 1 - アミン ,
 (E) - 3 - フルオロ - 4 - (2 - クロロ - 4 - (メチルスルホニル) フェノキシ) ブト - 2 - エン - 1 - アミン ,
 (E) - 4 - (4 - アミノ - 2 - フルオロブト - 2 - エニルオキシ) - N - シクロペンチルベンズアミド ,
 (E) - 4 - (4 - アミノ - 2 - フルオロブト - 2 - エニルオキシ) - N , N - ジメチルベンゼンスルホンアミド ,
 (E) - 4 - (4 - アミノ - 2 - フルオロブト - 2 - エニルオキシ) - N - ベンジル - N - メチルベンズアミド ,
 (E) - 3 - フルオロ - 4 - (4 - (トリフルオロメチルスルホニル) フェノキシ) ブト - 2 - エン - 1 - アミン ,
 (E) - 4 - (4 - アミノ - 2 - フルオロブト - 2 - エニルオキシ) - N , N - ジメチルベンズアミド ,
 (E) - 4 - (4 - アミノ - 2 - フルオロブト - 2 - エニルオキシ) - N , N - ジエチルベンゼンスルホンアミド ,
 (E) - 3 - フルオロ - 4 - (4 - (メチルスルフィニル) フェノキシ) ブト - 2 - エン - 1 - アミン ,
 (E) - 3 - フルオロ - 4 - (3 - メチル - 4 - (メチルスルホニル) フェノキシ) ブト - 2 - エン - 1 - アミン ,
 (E) - (4 - (4 - アミノ - 2 - フルオロブト - 2 - エニルオキシ) フェニル) (ピロリジン - 1 - イル) メタノン ,
 (E) - 4 - (2 - クロロフェノキシ) - 3 - フルオロブト - 2 - エン - 1 - アミン ,
 (E) - 4 - (3 , 5 - ジクロロフェノキシ) - 3 - フルオロブト - 2 - エン - 1 - アミン ,
 (E) - 4 - (4 - ブロモフェノキシ) - 3 - フルオロブト - 2 - エン - 1 - アミン ,
 (E) - 3 - フルオロ - 4 - (4 - ヨードフェノキシ) ブト - 2 - エン - 1 - アミン ,
 (E) - 3 - フルオロ - 4 - (4 - (イソプロピルスルホニル) フェノキシ) ブト - 2 - エン - 1 - アミン ,
 (E) - 3 - フルオロ - 4 - (4 - (ピロリジン - 1 - イルスルホニル) フェノキシ) ブト - 2 - エン - 1 - アミン ,
 (E) - 4 - (4 - (エチルスルホニル) フェノキシ) - 3 - フルオロブト - 2 - エン - 1 - アミン ,
 R / S - (E) - 4 - (4 - アミノ - 2 - フルオロブト - 2 - エニルオキシ) - N - (1 - フェニルエチル) ベンズアミド ,
 (E) - 4 - (4 - (ベンジルスルホニル) フェノキシ) - 3 - フルオロブト - 2 - エン - 1 - アミン ,
 (E) - 4 - (ビフェニル - 4 - イルオキシ) - 3 - フルオロブト - 2 - エン - 1 - アミ

10

20

30

40

50

ン,

(E) - 4 - (4 - アミノ - 2 - フルオロブト - 2 - エニルオキシ) - N - シクロヘキシルベンズアミド,

S - (E) - 4 - (4 - アミノ - 2 - フルオロブト - 2 - エニルオキシ) - N - (1 - フェニルエチル)ベンズアミド,

R - (E) - 4 - (4 - アミノ - 2 - フルオロブト - 2 - エニルオキシ) - N - (1 - フェニルエチル)ベンズアミド,

(E) - 3 - フルオロ - 4 - (フェニルチオ)ブト - 2 - エン - 1 - アミン,

(E) - 3 - フルオロ - 4 - (4 - イソプロポキシフェノキシ)ブト - 2 - エン - 1 - アミン,

(E) - 4 - (4 - アミノ - 2 - フルオロブト - 2 - エニルオキシ) - N - tert - ブチルベンズアミド,

(E) - 4 - (4 - (シクロペンチルスルホニル)フェノキシ) - 3 - フルオロブト - 2 - エン - 1 - アミン,

(E) - 3 - フルオロ - 4 - (4 - (イソブチルスルホニル)フェノキシ)ブト - 2 - エン - 1 - アミン,

(E) - 3 - フルオロ - 4 - (4 - (ネオペンチルスルホニル)フェノキシ)ブト - 2 - エン - 1 - アミン,

(E) - 3 - フルオロ - 4 - (4 - (フェネチルスルホニル)フェノキシ)ブト - 2 - エン - 1 - アミン,

(E) - 4 - (4 - (sec - ブチルスルホニル)フェノキシ) - 3 - フルオロブト - 2 - エン - 1 - アミン,

(E) - 3 - フルオロ - 4 - (4 - (1 - フェニルエチルスルホニル)フェノキシ)ブト - 2 - エン - 1 - アミン,

(E) - 3 - フルオロ - 4 - (4 - (4 - フルオロベンジルスルホニル)フェノキシ)ブト - 2 - エン - 1 - アミン,

(E) - 4 - (9H - カルバゾール - 2 - イルオキシ) - 3 - フルオロブト - 2 - エン - 1 - アミン,

(E) - 4 - (4 - (1H - イミダゾール - 1 - イル)フェノキシ) - 3 - フルオロブト - 2 - エン - 1 - アミン,

(E) - 4 - (4 - アミノ - 2 - フルオロブト - 2 - エニルオキシ) - N - イソプロピルベンズアミド,

(E) - 4 - (4 - アミノ - 2 - フルオロブト - 2 - エニルオキシ) - N - フェニルベンズアミド,

(E) - 3 - フルオロ - 4 - (2 - メチルベンゾ[d]チアゾール - 5 - イルオキシ)ブト - 2 - エン - 1 - アミン,

(E) - 4 - (ベンゾ[d]チアゾール - 2 - イルオキシ) - 3 - フルオロブト - 2 - エン - 1 - アミン,

(E) - N - (4 - (4 - アミノ - 2 - フルオロブト - 2 - エニルオキシ)フェニル)アセトアミド,

(E) - 7 - (4 - アミノ - 2 - フルオロブト - 2 - エニルオキシ) - 3 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 4H - クロメン - 4 - オン,

(E) - 3 - フルオロ - 4 - (ピリジン - 3 - イルオキシ)ブト - 2 - エン - 1 - アミン,

(E) - 3 - フルオロ - 4 - (2 - p - トリルベンゾ[d]チアゾール - 6 - イルオキシ)ブト - 2 - エン - 1 - アミン,

(E) - 2 - (4 - (4 - アミノ - 2 - フルオロブト - 2 - エニルオキシ)フェニルスルホニル)エタノール,

(E) - 3 - フルオロ - 4 - (4 - (2 - モルホリノエチルスルホニル)フェノキシ)ブト - 2 - エン - 1 - アミン,

10

20

30

40

50

(E) - 3 - フルオロ - 4 - (4 - (2 - (ピロリジン - 1 - イル) エチルスルホニル)
 フェノキシ) ブト - 2 - エン - 1 - アミン ,
 (E) - 3 - フルオロ - 4 - (4 - (2 - (ピペリジン - 1 - イル) エチルスルホニル)
 フェノキシ) ブト - 2 - エン - 1 - アミン ,
 (E) - 3 - フルオロ - 4 - (2 - メチルピリジン - 3 - イルオキシ) ブト - 2 - エン -
 1 - アミン ,
 (E) - 3 - フルオロ - 4 - (6 - メチルピリジン - 3 - イルオキシ) ブト - 2 - エン -
 1 - アミン ,
 (E) - 3 - フルオロ - 4 - (2 - メチルベンゾ [d] チアゾール - 6 - イルオキシ) ブ
 ト - 2 - エン - 1 - アミン ,
 (E) - 4 - (4 - アミノ - 2 - フルオロブト - 2 - エニルオキシ) - N - イソプロピル
 ベンゼンスルホンアミド ,
 (E) - 4 - (4 - アミノ - 2 - フルオロブト - 2 - エニルオキシ) - N - シクロヘキシ
 ルベンゼンスルホンアミド ,
 (E) - 4 - (4 - アミノ - 2 - フルオロブト - 2 - エニルオキシ) - N - (1 - フェニ
 ルエチル) ベンゼンスルホンアミド ,
 (E) - 3 - フルオロ - 4 - (4 - (4 - (4 - メトキシフェニル) チアゾール - 2 - イ
 ル) フェノキシ) ブト - 2 - エン - 1 - アミン ,
 (E) - 3 - フルオロ - 4 - (フェニルスルホニル) ブト - 2 - エン - 1 - アミン ,
 S - (E) - 4 - (4 - アミノ - 2 - フルオロブト - 2 - エニルオキシ) - N - (1 - フェ
 ニルエチル) ベンゼンスルホンアミド ,
 (E) - 4 - (2 - t e r t - ブチルベンゾ [d] チアゾール - 5 - イルオキシ) - 3 -
 フルオロブト - 2 - エン - 1 - アミン ,
 (E) - 3 - フルオロ - 4 - (2 - p - トリルベンゾ [d] チアゾール - 5 - イルオキシ
) ブト - 2 - エン - 1 - アミン ,
 (E) - 4 - (2 - シクロヘキシルベンゾ [d] チアゾール - 5 - イルオキシ) - 3 - フ
 ルオロブト - 2 - エン - 1 - アミン ,
 (E) - 3 - フルオロ - 4 - メトキシブト - 2 - エン - 1 - アミン ,
 (Z) - 4 - (4 - アミノ - 2 - フルオロブト - 2 - エニルオキシ) - N - シクロヘキシ
 ルベンズアミド ,
 (E) - 3 - フルオロ - 4 - (4 - (トリフルオロメトキシ) フェノキシ) ブト - 2 - エ
 ン - 1 - アミン ,
 S - (E) - 4 - (4 - アミノ - 2 - フルオロブト - 2 - エニルオキシ) - 3 - クロロ -
 N - (1 - フェニルエチル) ベンズアミド ,
 (E) - 4 - (4 - アミノ - 2 - フルオロブト - 2 - エニルオキシ) - N - (アダマンチ
 ル) ベンズアミド ,
 (E) - 4 - (4 - アミノ - 2 - フルオロブト - 2 - エニルオキシ) - N - (4 - (トリ
 フルオロメチル) フェニル) ベンズアミド ,
 (E) - 4 - (4 - アミノ - 2 - フルオロブト - 2 - エニルオキシ) - 3 , 5 - ジクロロ
 - N - シクロヘキシルベンズアミド ,
 (E) - 4 - (4 - アミノ - 2 - フルオロブト - 2 - エニルオキシ) - 3 - クロロ - N -
 シクロヘキシルベンズアミド ,
 (E) - 4 - (4 - アミノ - 2 - フルオロブト - 2 - エニルオキシ) - N - シクロヘキシ
 ル - 3 - フルオロベンズアミド ,
 (E) - 4 - (4 - アミノ - 2 - フルオロ - 3 - メチルブト - 2 - エニルオキシ) - N -
 シクロヘキシルベンズアミド , および
 (Z) - 4 - (4 - アミノ - 2 - フルオロ - 3 - メチルブト - 2 - エニルオキシ) - N -
 シクロヘキシルベンズアミド

からなる群より選択される請求項 1 記載の化合物。

【請求項 11】

10

20

30

40

50

請求項 1 記載の化合物および少なくとも 1 つの薬学的に許容しうる賦形剤，担体または希釈剤を含む組成物。

【請求項 1 2】

これを必要とする被験者においてアミノキシダーゼ酵素を阻害する方法であって，前記被験者に有効量の請求項 1 記載の化合物を投与して，陽性の治療応答を得ることを含む方法。

【請求項 1 3】

アミノキシダーゼ酵素に関連する疾病または状態を治療する方法であって，これを必要とする被験者に治療上有効量の請求項 1 記載の化合物を投与することを含む方法。

【請求項 1 4】

疾病は炎症である，請求項 1 3 記載の方法。

【請求項 1 5】

前記炎症は肝疾患に伴うものである，請求項 1 4 記載の方法。

【請求項 1 6】

前記炎症は呼吸器疾患に伴うものである，請求項 1 4 記載の方法。

【請求項 1 7】

前記呼吸器疾患は喘息である，請求項 1 6 記載の方法。

【請求項 1 8】

前記呼吸器疾患は，急性肺傷害および急性呼吸窮迫症候群からなる群より選択される，請求項 1 6 記載の方法。

【請求項 1 9】

前記呼吸器疾患は気管支炎である，請求項 1 6 記載の方法。

【請求項 2 0】

前記呼吸器疾患は慢性閉塞性肺疾患である，請求項 1 6 記載の方法。

【請求項 2 1】

前記炎症は眼科疾患に伴うものである，請求項 1 4 記載の方法。

【請求項 2 2】

前記眼科疾患はブドウ膜炎である，請求項 2 1 記載の方法。

【請求項 2 3】

疾病は糖尿病である，請求項 1 3 記載の方法。

【請求項 2 4】

前記糖尿病は I 型糖尿病である，請求項 2 3 記載の方法。

【請求項 2 5】

前記糖尿病は II 型糖尿病である，請求項 2 3 記載の方法。

【請求項 2 6】

疾病は神経炎症性疾病である，請求項 1 3 記載の方法。

【請求項 2 7】

疾病は精神科疾患である，請求項 1 3 記載の方法。

【請求項 2 8】

前記状態はメタボリック・シンドロームである，請求項 1 3 記載の方法。

【請求項 2 9】

前記状態は，臓器および / または組織移植拒絶である，請求項 1 3 記載の方法。

【請求項 3 0】

前記状態は皮膚疾患である，請求項 1 3 記載の方法。

【請求項 3 1】

前記皮膚疾患は湿疹である，請求項 3 0 記載の方法。

【請求項 3 2】

前記皮膚疾患は乾癬である，請求項 3 0 記載の方法。

【請求項 3 3】

前記状態は脳卒中である，請求項 1 3 記載の方法。

10

20

30

40

50

【請求項 34】

SSAO/VAP-1 および/または MAO により調節される疾病または状態を治療する方法であって、これを必要とする被験者に、治療上有効量の請求項 1 記載の化合物を投与することを含む方法。

【発明の詳細な説明】

【背景技術】

【0001】

発明の分野

本発明は、ある種のアミノキシダーゼ酵素を阻害することができる新規化合物に関する。本発明の化合物は、種々の適応症、例えば、ヒト被験者、ならびにペットおよび家畜における炎症の症状の治療、および精神疾患、神経変性性疾患等の治療に有用である。さらに、本発明は、これらの化合物を含む医薬組成物およびその種々の用途に関する。

【技術分野】

【0002】

発明の背景

セミカルバジド感受性アミノキシダーゼ (SSAO) は、血漿アミノキシダーゼおよびベンジルアミノキシダーゼとしても知られており、血管接着蛋白質-1 (VAP-1) と同一の構造を有する。以下の説明では、SSAO/VAP-1 を用いてこの蛋白質を記述する。炎症性疾患におけるこの蛋白質の役割については概説されている (例えば、Smith D. J. and Vainio P. J., Targeting Vascular Adhesion Protein-1 to Treat Autoimmune and Inflammatory Diseases. Ann. N.Y. Acad. Sci. 2007, Vol 1110, pages 382-388; および McDonald I. A. et al., Semicarbazide Sensitive Amine Oxidase and Vascular Adhesion Protein-1: One Protein Being Validated as a Therapeutic Target for Inflammatory Diseases. Annual Reports in Medicinal Chemistry, 2008, Vol 43 を参照)。

【0003】

ヒトをはじめとするほとんどの生物においては、2つのファミリーの哺乳動物アミノキシダーゼが、内因的に産生されたかまたは外因性起源から吸収された種々のモノ-、ジ-、およびポリアミンを代謝する。これには、モノアミノキシダーゼ (MAO-A および MAO-B) が含まれ、これはほとんどの細胞タイプのミトコンドリアに存在し、共有結合したフラビンアデニンジヌクレオチド (FAD) を補因子として利用する。ポリアミノキシダーゼは別の FAD 依存性アミノキシダーゼであり、スベルミンおよびスベルミジンから酸化的にアミノ基を除く。SSAO/VAP-1 は第2のファミリーに属し、これは銅に依存し、FAD ではない他の補因子、例えば酸化型チロシン残基 (略号 TPQ) を利用する。MAO および SSAO/VAP-1 は、モノアミンを含むある種の一般的な基質、例えば、ドーパミン、チラミンおよびベンジルアミンを酸化的に脱アミノ化する。

【0004】

これらの酵素のいくつかは、元々、ある種の化合物がその酵素活性を阻害する能力により定義された。例えば、MAO-A はクロルギリンにより、MAO-B は L-デプレニルにより選択的に阻害されるが、クロルギリンも L-デプレニルも SSAO/VAP-1 のアミノキシダーゼ活性を阻害することができない。SSAO/VAP-1 はセミカルバジドにより阻害されることができ、したがって、セミカルバジド感受性アミノキシダーゼと称される。

【0005】

SSAO/VAP-1 は、非常に短い細胞質テール、1つの貫膜ドメイン、およびアミ

10

20

30

40

50

ンオキシダーゼ活性の活性中心を含み、高度にグリコシル化されている大きな細胞外ドメインを含む外酵素である。ある動物では、SSAO/VAP-1はまた、可溶型として血漿中を循環している。この形は膜結合型SSAO/VAP-1の切断産物であることが示されている。膜型と可溶型SSAO/VAP-1とが異なる機能を有するか否かは現在のところ不明である。

【0006】

SSAO/VAP-1は2つの生理学的機能を有するようである。第1は上述したアミノキシダーゼ活性であり、第2は細胞接着活性である。これらの活性はいずれも炎症プロセスと関連している。SSAO/VAP-1は、炎症性細胞の循環から炎症の部位への溢出に重要な役割を果たすことが示されている (Salmi M. and Jalkanen S., VAP-1: an adhesin and an enzyme. Trends Immunol 2001, 22, 211-216)。VAP-1抗体は、SSAO/VAP-1蛋白質の接着部位をブロックすることにより炎症性プロセスを弱めることが示されており、インビトロおよびインビボノックアウトの多くの証拠と合わせると、SSAO/VAP-1は炎症の重要な細胞性メディエータであることが明らかである。SSAO/VAP-1を欠失したトランスジェニックマウスは、白血球の内皮細胞への接着が低下し、リンパ球のリンパ節へのホーミングが低下し、同時に腹膜炎モデルにおいて炎症性応答が弱まっていた。これらの動物は、それ以外には健康であり、正常に成長し、繁殖可能であり、種々の臓器および組織の試験は正常な表現型を示した。さらに、SSAO/VAP-1のアミノキシダーゼ活性の阻害剤は、白血球のローリング、接着および溢出を妨害し、SSAO/VAP-1抗体と同様に抗炎症性を示すことが見いだされた。

【0007】

炎症は、感染または刺激に対する免疫系の最初の応答である。この過程には白血球の循環から組織内への移動が重要である。不適切な炎症性応答により、さもなくば健康な組織において局所の炎症が生ずる場合があり、これは慢性関節リウマチ、炎症性腸疾患、多発性硬化症および呼吸器疾患等の疾患につながりうる。白血球はまず接着分子への結合を介して内皮に接着し、その後血管の壁を通過する過程を開始することができる。膜結合SSAO/VAP-1は、血管内皮細胞、例えばリンパ器官の高静脈内皮細胞(HVE)で大量に発現されており、肝類洞内皮細胞(HSEC)、平滑筋細胞および脂肪細胞においても発現されている。内皮細胞の細胞表面におけるSSAO/VAP-1の発現は厳密に制御されており、炎症の間には増加する。インビトロでは、SSAO/VAP-1の基質(ベンジルアミン)の存在下において、HSECでNF- κ Bが活性化され、これとともに他の接着分子、E-セレクトリンおよびケモカインCXCL8(IL-8)がアップレギュレーションされる。この結果は、変異体を用いて、E-セレクトリンおよびP-セレクトリンの転写および翻訳がSSAO/VAP-1の酵素活性により誘導されることを示した最近の研究により確認された。これらの結果は、SSAO/VAP-1のアミノキシダーゼ活性が炎症性応答において重要な役割を果たすことを示唆する。SSAO/VAP-1のオキシダーゼ活性は内皮E-およびP-セレクトリンおよび白血球結合を誘導することが報告されている

(Jalkanen S, et al., The oxidase activity of vascular adhesion protein-1 (VAP-1) induces endothelial E- and P-selectins and leukocyte binding. Blood 2007, 110, 1864-1870)。

【0008】

過剰でありかつ慢性の炎症性応答は、多くの慢性疾患、例えば、慢性関節リウマチ、多発性硬化症、喘息、気管支炎および慢性閉塞性肺疾患(COPD)の症状と関連づけられている。アトピー性湿疹または乾癬(いずれも慢性炎症性皮膚疾患である)のいずれかに罹患している患者は、その皮膚に健康な対照からの皮膚と比較して高いレベルのSSAO/VAP-1陽性細胞を有している。

【0009】

SSAO/VAP-1は、脂肪細胞においても高度に発現されており、ここでは、インスリンの存在に関係なく、グルコース輸送において役割を果たしている。糖尿病に罹患している患者では血漿SSAO/VAP-1のレベルが上昇していることが認められている。血漿SSAO/VAP-1レベルの上昇は、他の病気、例えば、うつ血性心不全および肝硬変に罹患した患者において見いだされた。SSAO/VAP-1は、炎症が免疫応答に応答したものであっても、続く他の事象、例えば血管の閉塞および再灌流後のものであっても、すべてではないとしてもほとんどの炎症性疾病に関連していると考えられる。

【0010】

血管接着蛋白質-1(VAP-1)の阻害は、エンドトキシン誘発性ブドウ膜炎(EIU)を抑制することが報告されている。網膜においては、SSAO/VAP-1はもっぱら血管系において発現しており、EIUの間にその発現レベルが上昇することが見いだされている。EIUの動物モデルにおけるSSAO/VAP-1の阻害は、白血球の前眼房、硝子体、および網膜へのリクルートを顕著に抑制した。このデータは、SSAO/VAP-1が急性炎症の間の白血球の免疫学的に寛容な眼の組織へのリクルートにおいて重要な役割を有することを示唆する(例えば、Noda K. et al., *Inhibition of vascular adhesion protein-1 suppresses endotoxin-induced uveitis*. *FASEB J* 22, 1094-1103 (2008))およびNoda K. et al., *A Vascular adhesion protein-1 blockade suppresses choroïdal neovascularization*. *FASEB J* (2008)を参照)。

10

20

【0011】

ヒトSSAO/VAP-1を過剰発現するマウスにおいては、SSAO阻害剤であるモフェジリンは、LPS誘発性のTNF- α の増加を有意に弱める。この阻害剤はまた、BAL細胞数を有意に低下させる。これらの結果は、SSAO/VAP-1がLPS誘発性肺炎に関与していることを示す(例えば、P. Yu et al. *American Journal of Pathology*, 168, 718-726 (2006)を参照)。急性肺傷害(ALI)および急性呼吸窮迫症候群(ARDS)は、肺の重症の炎症性疾患である。これらの疾患は、肺または全身の炎症がサイトカインおよび他のプロ炎症性分子の全身放出につながったときに発症すると考えられており、これらは好中球を肺にリクルートし、次にこれはロイコトリエン、酸化体、血小板活性化因子、およびプロテアーゼを放出する(例えば、the Merck Manuals Online Medical Library on the World Wide Web: merck.com/mmpe/sec06/ch066/ch066a.htmlを参照)。

30

【0012】

SSAO/VAP-1は、炎症性肝疾患を有する患者の肝臓および血清においてアップレギュレーションされている。SSAO/VAP-1活性を阻害すると、正常なリンパ球が肝臓洞様毛細血管内皮細胞を超える移動が減少し、末梢血リンパ球の移動に顕著な影響を有する。炎症性肝疾患におけるSSAO/VAP-1の発現の制限および分泌されたSSAO/VAP-1の産生の増加は、この蛋白質が肝臓炎症に伴う疾病の治療標的として有用であることを示すことが示唆されている(例えば、P. Lalor et al., *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1110: 485-496 (2007)を参照)。

40

【0013】

SSAO/VAP-1アミノキシダーゼの触媒サイクルの間、共有結合している補因子であるTPQが最初に還元され、次に銅の存在下で酸素により再び酸化され、このとき副生成物として過酸化水素を生成する。過剰な過酸化水素濃度は有害でありうると推定されており、種々の炎症性および神経変性性プロセスの病因に寄与しているかもしれない(Gotz M. E., et al., *Oxidative stress: free radical production in neural degeneration*

50

. Pharmacol Ther 1994; 63: 37 - 122)。

【0014】

モノアミンオキシダーゼ阻害剤は、長年治療薬として用いられている (Tipton, K. F. et al., Monoamine Oxidase and Disease, Academic Press, 1984を参照)。モノアミンオキシダーゼ - B (MAO - B) は、ミトコンドリア外膜に存在する酵素である。ヒトにおいては、MAO - B は、ドーパミン、N - メチルヒスタミンおよびいくつかの微量アミンを酸化的に脱アミノ化する。モノアミンオキシダーゼ阻害剤は、長年知られており、そのいくつかはパーキンソン病の治療に、そして最近では、双極性うつおよび注意欠陥多動性障害 (ADHD) 等の、おそらくはドーパミンが病態生理学において重要な役割を果たしている CNS 疾患の治療に、臨床的に処方される医薬品である。最もよく知られる MAO - B 阻害剤はセレジリン (Selegiline) (L - デプレニル, Eldepryl (登録商標) または獣医用途には Anipryl (登録商標)) であり、これはパーキンソン病および老年性痴呆の治療に用いられている。Selegiline の経皮パッチ製剤 (Emsam パッチ) は、大うつの有効な治療であることが示されており (Bodkin, J. A. and Amsterdam, J. D., Transdermal Selegiline in Major Depression: A Double - Blind, Placebo - Controlled, Parallel - Group Study in Outpatients. Am J Psychiatry 2002; 159: 1869 - 1875), 現在, ADHD 患者において評価されている。この薬剤は、ヒトが喫煙およびマリファナをやめることを助けることについても評価されている。

10

20

【0015】

炎症は、神経変性性疾患、例えばパーキンソン病、アルツハイマー病および多発性硬化症の重要な特徴であると考えられており、同様に、脳閉塞 / 再灌流事象の後に生ずる病態生理学の特徴である (Aktas, O. et al., Neuronal damage in brain inflammation. Arch Neurol 2007, 64: 185 - 9)。MAO - B および SSAO / VAP - 1 の過剰な活性がこれらのプロセスに関与することが独立して示唆されている (Xu, H - L. et al., Vascular Adhesion Protein - 1 plays an important role in post ischemic inflammation and neuropathology in diabetic, estrogen - treated ovariectomized female rats subjected to transient forebrain ischemia. Journal Pharmacology and Experimental Therapeutics, 2006, 317: 19 - 26 および Youdim, M. B., Buccafusco, J. J., Multi - functional drugs for various CNS targets in the treatment of neurodegenerative disorders. Trends Pharmacol Sci, 2005 26: 27 - 35)。

30

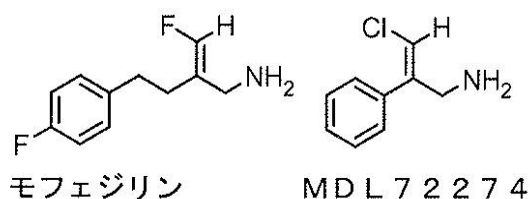
【0016】

いくつかの既知の MAO 阻害剤は、SSAO / VAP - 1 も阻害する (例えば、下記に例示される MAO - B 阻害剤モフェジリン)。モフェジリンが実験的自己免疫性脳脊髄炎 (US 2006 / 0025438 A1) を阻害することが報告されている。この阻害剤は、ハロアリルアミンファミリーの MAO 阻害剤のメンバーであり、モフェジリンではハロゲンがフッ素である。フルオルアリルアミン阻害剤が Bey P., 米国特許 4, 454, 158 (アリルアミン MAO 阻害剤) に記載されている。クロロアリルアミンである MDL 72274 (下記に例示) が MAO - A および MAO - B と比較してラット SSAO / VAP - 1 を選択的に阻害することが報告されている。

40

【0017】

【化 1】



【0018】

10

モフェジリンに構造的に関連する他の例は，L J P C W O 2 0 0 7 / 1 2 0 5 2 8 A 2に見いだすことができる。

【0019】

下記の S S A O / V A P - 1 阻害剤の例，および疾病の種々の動物モデルにおけるそのような阻害剤の効果については，McDonald I. A.らの概説 (Semicarbazide Sensitive Amine Oxidase and Vascular Adhesion Protein-1: One Protein Being Validated as a Therapeutic Target for Inflammatory Diseases. Annual Reports in Medicinal Chemistry, 2008, Vol 43)に見いだすことができる。

20

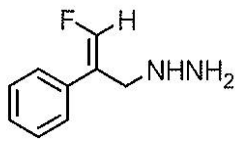
【0020】

中程度に強力なプロパルギルアミン化合物のファミリーが，多くの異なる種の S S A O / V A P - 1 をマイクロモルの範囲の活性で阻害することが報告されている (O'Connell, K. M. et al., Differential inhibition of six copper amine oxidases by a family of 4-(aryloxy)-2-butyneamines: Evidence for a new mode of inactivation. Biochemistry 2004, 43, 10965-10978 および W O 2 0 0 7 / 0 0 5 7 3 7)。他の S S A O / V A P - 1 阻害剤が最近の特許文献に見いだされる。これらの化合物の多くは，セミカルバジドと同様に，ヒドラジン官能基に依存して T P Q 補因子と共有結合性イミン結合を形成する。2つの例を下記に示す。これらは，特許出願，すなわち L a J o l l a P h a r m a c e u t i c a l C o m p a n y (L J P C, W O 2 0 0 6 / 0 9 4 2 0 1) および B i o t i e T h e r a p i e s C o r p o r a t i o n (米国特許 6,624,202)において見いだすことができる。これらの一連の阻害剤の中には，多くのインビボ炎症モデル，例えば，マウス潰瘍性大腸炎，マウス L P S 誘発性敗血症性ショック，ラットカラゲナン足モデル，ヒト多発性硬化症に類似したマウスモデル，多くの関節炎の齧歯類モデル，およびエストロゲン処置卵巢摘出雌ラットの過渡的前脳虚血モデルにおいて有効であることが示されたものがある。これらのヒドラジン系の阻害剤のいくつかは，M A O と比較して S S A O / V A P - 1 に対して選択的阻害を示すと報告されている。しかし，ヒドラジン官能基にはしばしば望ましくない副作用が伴うため，これらの化合物は必ずしも望ましい治療化合物ではない。

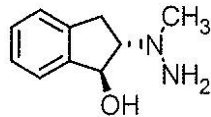
30

40

【化2】



L J P Cの例



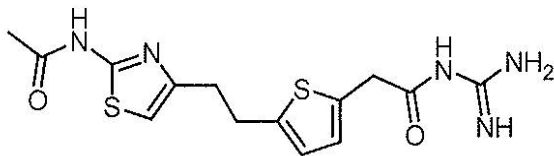
B i o T i eの例

【0021】

10

最近，SSAO/VAP-1阻害剤の別のファミリーが，科学文献および特許文献に現れ，これらは上述の総説にも記載されている（McDonald I. A. et al.）。これらの化合物のいくつか，例えば，Astellas社のチアゾール複素環シリーズは，ラットおよびヒトの酵素に対して非常に強力であると報告されている。1つの例を下記に示す。これらはMAOを阻害しないと報告されている。別の化合物は，ストレプトゾチン誘発性糖尿病ラットの眼における血管透過性の障害を阻害するといわれている。

【化3】



アステラスの例

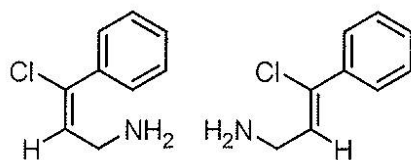
20

【0022】

モフェジリンとはコア構造が異なるハロアリルアミン化合物が合成され，多くの種の銅依存性アミノオキシダーゼからアミノオキシダーゼ活性を阻害することが示されている（Kim J. et al., Inactivation of bovine plasma amine oxidase by haloallyl amines. Bioorg Med Chem 2006, 14, 1444-1453を参照）。これらの化合物は特許出願（Sayre, L. WO2007/005737）に含まれている。

30

【化4】



新規ハロアリルアミン

40

【0023】

多くの文献がこれらのおよび他のアミノオキシダーゼ阻害剤について議論しているが，これらの阻害剤のいずれもヒトSSAO/VAP-1の阻害剤としては試験されていない（Lee Y et al., 3-Pyrrolines are mechanism-based inactivators of the quinone-dependent amine oxidases but only substrates of the flavin-dependent amine oxidases. J Am Chem Soc 2002, 124, 12135-12143; Zhang Y. et al., Highly potent 3-pyrroline mechani

50

sm-based inhibitors of bovine plasma aminooxidase and mass spectrometric confirmation of cofactor derivatization. Bioorg Med Chem 2007, 15, 1868-1877を参照)。

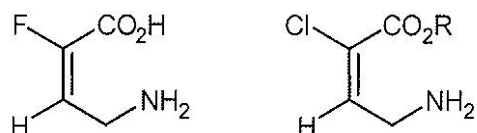
【0024】

2 - ハロ - 置換 - 4 - アミノ - 2 - プテン酸およびそのエステル誘導体は文献から知られている(例えば, Chebib M., et al., Analogs of γ -aminobutyric acid (GABA) and trans-4-aminocrotonic acid (TACA) substituted in the 2 position as GABAC receptor antagonists. Brit J Pharmacol, 1997, 122, 1551-1560; Silverman R.B. and George C., Inactivation of γ -aminobutyric acid aminotransaminase by (Z)-4-amino-2-fluorobut-2-enoic acid. Biochemistry, 1988, 27, 3285-3289を参照)。これらの化合物は, 特許出願WO2007/005737(アミノオキシダーゼ阻害剤)に記載されており, ここでは, これが銅依存性アミノオキシダーゼを阻害すること, およびそのような阻害剤を治療用途に用いる方法が記載されている。しかし, これらの化合物のヒトSSAO/VAP-1に対する阻害的効果は認識されていない。

10

20

【化5】



【0025】

3 - アダマンチル - 置換 3 - クロロアリルアミンは文献に報告されているが, この化合物がSSAO/VAP-1または他のいずれかのアミノオキシダーゼ酵素を阻害するか否かについては何も示されていない(Vashkevich E.V. et al., Synthesis of trichloro nitro dien amino adamantine derivatives. Russian J Applied Chem, 1999, 35, 1773-1776; Vashkevich E.V. et al., Synthesis of surfactants derived from adamantane. Russian J Applied Chem, 2001, 74, 1892-1989)。

30

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

40

【0026】

発明の概要

1つの観点においては, 本発明は, SSAO/VAP-1を阻害する置換ハロアリルアミン化合物を提供する。驚くべきことに, 従来技術に記載される3 - 置換 - 3 - ハロアリルアミン構造を改変することにより, ヒトSSAO/VAP-1酵素の強力な阻害剤である新規化合物が発見された。さらに, これらの新規化合物のあるものは, MAO-Bの阻害剤でもある。

【0027】

本発明の化合物は, 種々の用途に, 例えば, ヒト被験者ならびにペットおよび家畜における炎症の症状の治療に有用である。ヒト炎症性疾患としては, 関節炎, クロウン病, 過

50

敏性大腸疾患，乾癬，喘息，慢性閉塞性肺疾患，気管支拡張症，アテローム性動脈硬化症，糖尿病に起因する炎症，および脳卒中後の炎症性の細胞媒介性組織破壊が挙げられる。本発明の別の観点においては，SSAO/VAP-1とMAO-Bとを同様の効力で阻害する置換ハロアシルアミン化合物が提供される。これらのSSAO/VAP-1/MAO-B阻害剤のあるものは，精神疾患（例えば，大うつ，双極性うつ，および注意欠陥多動性障害），神経変性性疾患（例えば，パーキンソン病およびアルツハイマー病）等の治療に有用である。

【0028】

別の観点においては，本発明は，SSAO/VAP-1のアミノキシダーゼ活性を阻害する化合物の合成および使用を開示し，そのような阻害剤を炎症性疾患に罹患した患者に使用することを記載する。

10

【0029】

別の観点においては，本発明は，MAO-BとSSAO/VAP-1との両方を同時に阻害する化合物の合成および使用を開示し，そのような阻害剤を用いて神経変性性プロセスに罹患した患者を治療することを記載する。

【発明を実施するための形態】

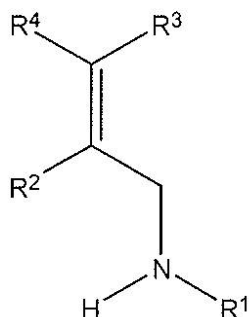
【0030】

発明の詳細な説明

本発明にしたがえば，構造（式I）：

【化6】

20



Formula I

30

[式中，

R¹は，水素または低級アルキルであり；

R²は，水素，置換されているかまたは置換されていない低級アルキル，酸素，塩素またはフッ素であり；

R³およびR⁴は，独立して，水素，酸素，塩素，フッ素，置換されているかまたは置換されていない - アルキル - B - R⁵ - R⁶，置換されているかまたは置換されていない - アルケニル - B - R⁵ - R⁶，置換されているかまたは置換されていない - アルキニル - B - R⁵ - R⁶，置換されているかまたは置換されていない - シクロアルキル - B - R⁵ - R⁶，置換されているかまたは置換されていない - シクロアルケニル - B - R⁵ - R⁶，または置換されているかまたは置換されていない - ヘテロシクリル - B - R⁵ - R⁶であり；

ただし，R³およびR⁴の一方は，酸素，塩素またはフッ素であるが，R³およびR⁴の両方が同時に酸素，塩素またはフッ素であることはなく；

Bは，酸素，イオウ，-S(O)₂-，-S(O)NH-，-S(O)₂NH-または-NHC(O)NH-から選択され；

R⁵は，置換されているかまたは置換されていないアルキル，置換されているかまたは置換されていないアリール，置換されているかまたは置換されていないヘテロアリール，置換されているかまたは置換されていないシクロアルキル，置換されているかまたは置換されていないシクロアルケニル，置換されているかまたは置換されていないヘテロシクリル

40

50

、置換されているかまたは置換されていないアルキルアリール、置換されているかまたは置換されていないアルキルヘテロアリール、置換されているかまたは置換されていないアルケニルアリール、置換されているかまたは置換されていないアルケニルヘテロアリール、置換されているかまたは置換されていないアルキニルアリール、または置換されているかまたは置換されていないアルキニルヘテロアリールであり；および

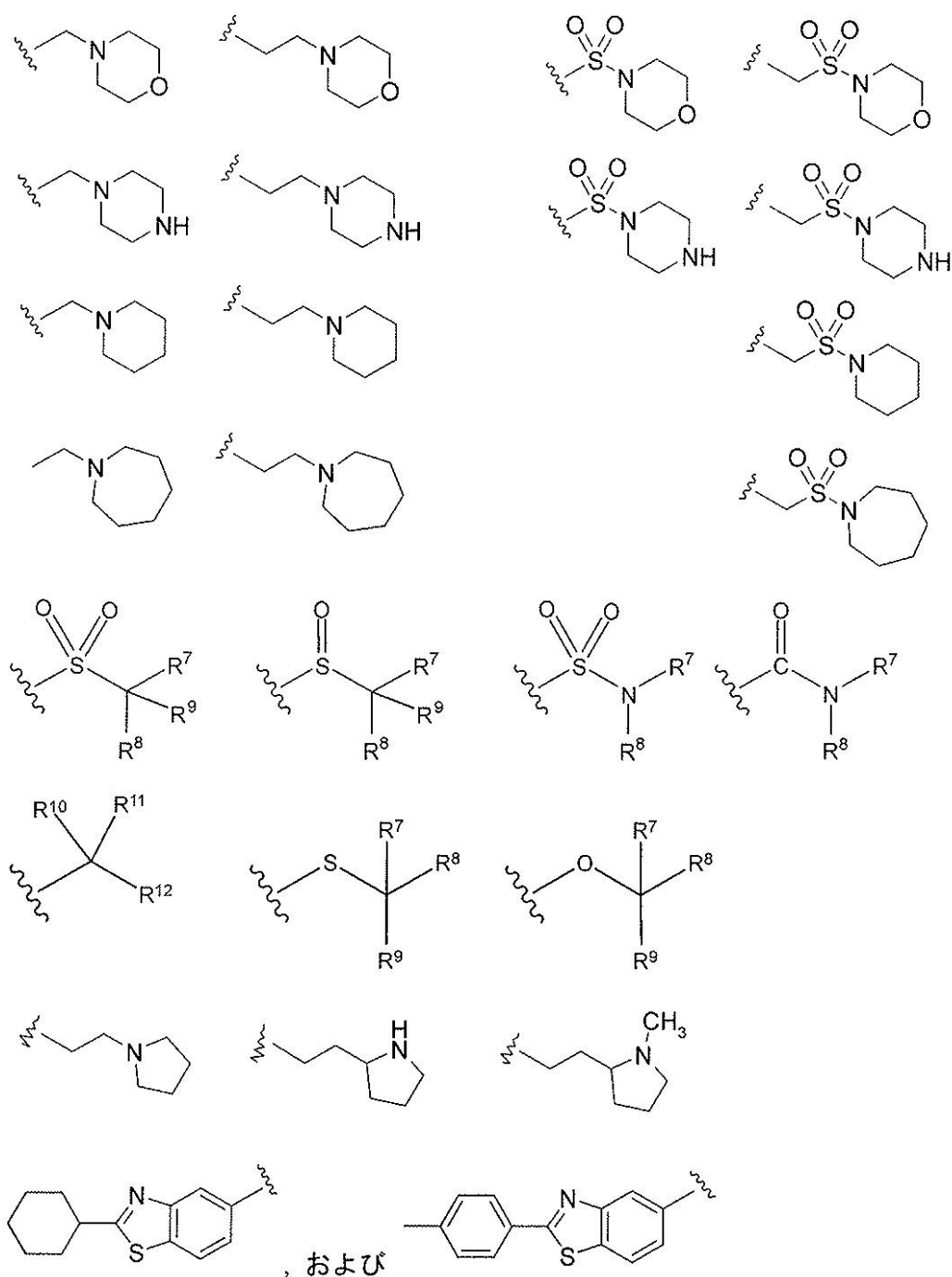
R⁶は、水素、または得られる化合物の性能特性、例えば、効力、M A O B に対する選択性、ならびに前記化合物の溶解性および／または医薬様の特性を改善する官能基である]を有する化合物、またはその立体異性体、エナンチオマー、ジアステレオマー、多型、または薬学的に許容しうる誘導体が提供される。

【 0 0 3 1 】

10

得られる化合物の性能特性、例えば、効力、M A O B に対する選択性、ならびに本発明の化合物の溶解性および／または医薬様の特性を改善する官能基としては、モルホリン、ピペリジン、スルホン、スルホンアミド、カルボキサミド等の置換基を有する基が挙げられる。R⁶の例としては：

【化 7】



10

20

30

40

50

「式中，

各 R⁷および R⁸は、独立して、水素、置換されているかまたは置換されていないアリール、置換されているかまたは置換されていないヘテロアリール、置換されているかまたは置換されていないヘテロシクリル、置換されているかまたは置換されていないアルキル、置換されているかまたは置換されていないシクロアルキル、置換されているかまたは置換されていないアルケニル、置換されているかまたは置換されていないシクロアルケニル、置換されているかまたは置換されていないアルキニル、置換されているかまたは置換されていないアルキルアリール、または置換されているかまたは置換されていないアルキルヘテロアリールであり；または

R⁷およびR⁸は、一緒になって、置換されているかまたは置換されていないシクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロシクロアルキル、またはヘテロシクロアルケニル環系を形

成してもよく；

R^9 は、水素、アミド、カルボキシイミド、低級アルキルアミド、シクロアルキルアミド、低級アルキルカルボキシイミド、またはシクロアルキルカルボキシイミドであり；各 R^{10} および R^{11} は、独立して、水素、置換されているかまたは置換されていないアルキル、置換されているかまたは置換されていないアルケニル、または置換されているかまたは置換されていないアルキニルであり；および

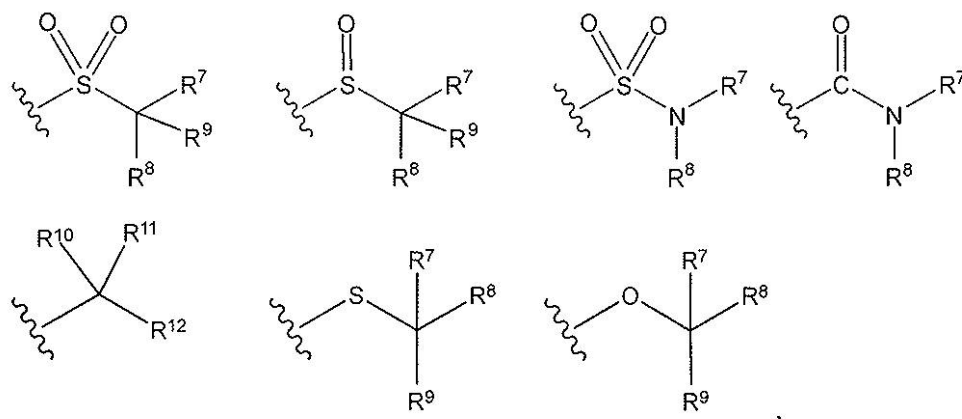
R^{12} は、置換されているかまたは置換されていないアルキル、置換されているかまたは置換されていないアルケニル、置換されているかまたは置換されていないアルキニル、置換されているかまたは置換されていないアルキルアリール、アルキルヘテロアリール、置換されているかまたは置換されていないアルキルヘテロアリール、アミド、カルボキシイミド、低級アルキルアミド、シクロアルキルアミド、低級アルキルカルボキシイミド、またはシクロアルキルカルボキシイミドから選択される]

が挙げられる。

【0032】

R^6 の現在のところ好ましい例としては

【化8】



[式中、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} および R^{12} は上で定義したとおりである]

が挙げられる。

【0033】

上述の構造式および本明細書の全体を通して、以下の用語は次の意味を有する。

"低級アルキル"とは、単独で、または組み合わせて、1から6個の炭素原子（特に記載しないかぎり）を含む、アルカンから誘導されるラジカルを意味し、直鎖アルキルまたは分枝鎖アルキルが含まれる。直鎖または分枝鎖のアルキル基は、任意の利用可能な点で結合して安定な化合物を生ずる。多くの態様においては、低級アルキルは1-6個、1-4個、または1-2個の炭素原子を含む直鎖または分子酸のアルキル基であり、例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、t-ブチル等が挙げられる。"任意に置換されていてよい低級アルキル"とは、独立して、任意の利用可能な原子に結合して安定な化合物を生ずる1またはそれ以上の、好ましくは1、2、3、4または5個の、あるいは1、2、または3個の置換基で置換されている低級アルキルを表す。例えば、"フルオロ置換低級アルキル"とは、1またはそれ以上のフルオロ原子で置換されている低級アルキル基、例えばパーフルオロアルキルを表し、ここで、好ましくは、低級アルキルは、1、2、3、4または5個のフルオロ原子、あるいは1、2、または3個のフルオロ原子で置換されている。置換基は任意の利用可能な原子に結合して安定な化合物を生ずるものであるが、任意に置換されていてよいアルキルが-O R、-N H R、-C(O) N H R等の成分のR基である場合、アルキルR基の置換はその成分の任意の-O-、-S-、または-N-（-N-がヘテロアリール環原子である場合を除く）に結合しているアルキル炭素の置換が、置換基の任意の-O-、-S-、または-N-（-N-がヘテロアリー

ル環原子である場合を除く)がその成分の任意の - O - , - S - , または - N - に結合しているアルキル炭素に結合することとなる置換基を含まないようなものであることが理解される。

【0034】

一般に, "置換された"とは, 本明細書において定義される有機基(例えばアルキル基)が, その基に含まれる水素原子への1またはそれ以上の結合が水素以外のまたは炭素以外の原子への結合で置き換えられていることを表す。置換された基には, 炭素(単数または複数)または水素(単数または複数)原子への1またはそれ以上の結合が複素原子への1またはそれ以上の結合(二重結合または三重結合を含む)で置き換えられている基も含まれる。すなわち, 置換された基は, 特に記載しないかぎり, 1またはそれ以上の置換基で置換されている。ある態様においては, 置換された基は, 1, 2, 3, 4, 5, または6個の置換基で置換されている。置換基の例としては, ハロゲン(すなわち, F, Cl, Br, および I); ヒドロキシル; アルコキシ, アルケンオキシ, アルキノキシ, アリールオキシ, アラルキルオキシ, ヘテロシクリルオキシ, およびヘテロシクリルアルコキシ基; カルボニル(オキシ); カルボキシル; エステル; ウレタン; オキシム; ヒドロキシルアミン; アルコキシアミン; アラルコキシアミン; チオール; スルフィド; スルホキシド; スルホン; スルホニル; スルホンアミド; アミン; N - オキシド; ヒドラジン; ヒドラジド; ヒドラゾン; アジド; アミド; ウレア; アミジン; グアニジン; エナミン; イミド; イソシアネート; イソチオシアネート; シアネート; チオシアネート; イミン; ニトリル(すなわちCN)等が挙げられる。

10

20

【0035】

置換された環基, 例えば, 置換シクロアルキル, アリール, ヘテロシクリルおよびヘテロアリール基には, 水素原子への結合が炭素原子への結合で置き換えられている環および縮合環系も含まれる。したがって, 置換シクロアルキル, アリール, ヘテロシクリルおよびヘテロアリールはまた, 本明細書で定義される置換されているかまたは置換されていないアルキル, アルケニル, およびアルキニル基で置換されていてもよい。

【0036】

"アルキル"との語句は, 1 ~ 20 個の炭素原子を含むヒドロカルビル鎖を表す。"アルキル"との語句には, 直鎖アルキル基, 例えば, メチル, エチル, プロピル, ブチル, ペンチル, ヘキシル, ヘプチル, オクチル, ノニル, デシル, ウンデシル, ドデシル等が含まれる。この用語はまた, 直鎖アルキル基の分枝鎖の異性体を含み, 例としては, 限定されないが, 下記のもものが挙げられる: $-CH(CH_3)_2$, $-CH(CH_3)(CH_2CH_3)$, $-CH(CH_2CH_3)_2$, $-C(CH_3)_3$, $-C(CH_2CH_3)_3$, $-CH_2CH(CH_3)_2$, $-CH_2CH(CH_3)(CH_2CH_3)$, $-CH_2CH(CH_2CH_3)_2$, $-CH_2C(CH_3)_3$, $-CH_2C(CH_2CH_3)_3$, $-CH(CH_3)CH(CH_3)(CH_2CH_3)$, $-CH_2CH_2CH(CH_3)_2$, $-CH_2CH_2CH(CH_3)(CH_2CH_3)$, $-CH_2CH_2CH(CH_2CH_3)_2$, $-CH_2CH_2C(CH_3)_3$, $-CH_2CH_2C(CH_2CH_3)_3$, $-CH(CH_3)CH_2CH(CH_3)_2$, $-CH(CH_3)CH(CH_3)CH(CH_3)_2$, および $-CH(CH_2CH_3)CH(CH_3)CH(CH_3)(CH_2CH_3)$ 。すなわち, アルキル基には, 1 級アルキル基, 2 級アルキル基, および 3 級アルキル基が含まれる。好ましいアルキル基としては, 1 から 16 個の炭素原子, あるいは 1 から 3 個の炭素原子を有するアルキル基, 例えば, メチル, エチル, プロピル, および $-CH(CH_3)_2$ が挙げられる。

30

40

【0037】

"アルケニル"との語句は, 2 から 20 個の炭素原子を含み, 少なくとも1つの炭素 - 炭素二重結合($-C=C-$)を含むヒドロカルビル鎖を表す。"アルケニル"との語句には, 直鎖アルケニル基, ならびに直鎖アルケニル基の分枝鎖の異性体が含まれる。好ましくは, アルケニル基は, 1 から 8 個の二重結合を含む。"置換アルケニル"との語句は, 上述の定義にしたがって置換されているアルケニル基を表す。

【0038】

50

"アルキニル"との語句は、2 から 20 個の炭素原子を含み、少なくとも 1 つの炭素 - 炭素三重結合 (- C ≡ C -) を含むヒドロカルビル鎖を表す。"アルキニル"との語句には、直鎖アルキニル基、ならびに直鎖アルキニル基の分枝鎖の異性体が含まれる。好ましくは、アルキニル基は 1 から 8 個の三重結合を含む。"置換アルキニル"との語句は、上述の定義にしたがって置換されているアルキニル基を表す。

【0039】

"アリール"とは、単独で、または組み合わせて、芳香族性炭化水素を含む単環または二環系、例えば、フェニルまたはナフチルを表し、これは、任意に、好ましくは 5 - 7 員環、より好ましくは 5 - 6 員環のシクロアルキルと縮合していてもよい。"置換アリール"とは、独立して、任意の利用可能な原子に結合して安定な化合物を生ずる 1 またはそれ以上の、好ましくは 1, 2, 3, 4 または 5 個の、あるいは 1, 2, または 3 個の置換基で置換されているアリールである。

10

【0040】

"ヘテロアリール"とは、単独で、または組み合わせて、5 または 6 個の環原子を含む単環の芳香族環構造、または 8 から 10 個の原子を有する二環芳香族基、または 13 - 15 個の原子を有する三環芳香族基を表し、ここで、ヘテロアリールは、O, S, および N からなる群より独立して選択される 1 またはそれ以上の、好ましくは 1 - 4 個、より好ましくは 1 - 3 個、さらにより好ましくは 1 - 2 個の複素原子を含む。ヘテロアリールはまた、酸化された S または N を含むことが意図され、例えば、スルフィニル、スルホニルおよび三級環窒素の N - オキシドが含まれる。炭素または窒素原子は、安定な化合物が生成するようなヘテロアリール環構造の結合点である。ヘテロアリールの例としては、限定されないが、ピリジニル、ピリダジニル、ピラジニル、キナオキサリル、インドリジニル、ベンゾ [b] チエニル、ベンゾチアゾール、キナゾリニル、プリニル、インドリル、キノリニル、ピリミジニル、ピロリル、オキサゾリル、チアゾリル、チエニル、イソオキサゾリル、オキサチアジアゾリル、イソチアゾリル、テトラゾリル、イミダゾリル、トリアジニル、フラニル、ベンゾフリルおよびインドリルが挙げられる。"窒素含有ヘテロアリール"とは、任意の複素原子が N であるヘテロアリールを表す。"置換ヘテロアリール"とは、独立して、任意の利用可能な原子に結合して安定な化合物を生ずる 1 またはそれ以上の、好ましくは 1, 2, 3, 4 または 5 個の、あるいは 1, 2, または 3 個の置換基で置換されているヘテロアリールである。

20

30

【0041】

"アルキルアリール"とは、単独でまたは組み合わせて、アリール置換基 (本明細書において定義されるとおりである) が結合しているアルキル成分 (本明細書において定義されるとおりである) を表し、"置換アルキルアリール"とは、独立して、任意の利用可能な原子に結合して安定な化合物を生ずる 1 またはそれ以上の、好ましくは 1, 2, 3, 4 または 5 個の、あるいは 1, 2, または 3 個の置換基で置換されているアルキルアリールである。

【0042】

"アルキルヘテロアリール"とは、単独でまたは組み合わせて、ヘテロアリール置換基 (本明細書において定義されるとおりである) が結合しているアルキル成分 (本明細書において定義されるとおりである) を表し、"置換アルキルヘテロアリール"とは、独立して、任意の利用可能な原子に結合して安定な化合物を生ずる 1 またはそれ以上の、好ましくは 1, 2, 3, 4 または 5 個の、あるいは 1, 2, または 3 個の置換基で置換されているアルキルヘテロアリールである。

40

【0043】

"アルケニルアリール"とは、単独でまたは組み合わせて、アリール置換基 (本明細書において定義されるとおりである) が結合しているアルケニル成分 (本明細書において定義されるとおりである) を表し、"置換アルケニルアリール"とは、独立して、任意の利用可能な原子に結合して安定な化合物を生ずる 1 またはそれ以上の、好ましくは 1, 2, 3, 4 または 5 個の、あるいは 1, 2, または 3 個の置換基で置換されているアルケニルアリ

50

ールである。

【0044】

"アルケニルヘテロアリール"とは、単独でまたは組み合わせて、ヘテロアリール置換基（本明細書において定義されるとおりである）が結合しているアルケニル成分（本明細書において定義されるとおりである）を表し、"置換アルケニルヘテロアリール"とは、独立して、任意の利用可能な原子に結合して安定な化合物を生ずる1またはそれ以上の、好ましくは1, 2, 3, 4または5個の、あるいは1, 2, または3個の置換基で置換されているアルケニルヘテロアリールである。

【0045】

"アルキニルアリール"とは、単独でまたは組み合わせて、アリール置換基（本明細書において定義されるとおりである）が結合しているアルキニル成分（本明細書において定義されるとおりである）を表し、"置換アルキニルアリール"とは、独立して、任意の利用可能な原子に結合して安定な化合物を生ずる1またはそれ以上の、好ましくは1, 2, 3, 4または5個の、あるいは1, 2, または3個の置換基で置換されているアルキニルアリールである。

10

【0046】

"アルキニルヘテロアリール"とは、単独でまたは組み合わせて、ヘテロアリール置換基（本明細書において定義されるとおりである）が結合しているアルキニル成分（本明細書において定義されるとおりである）を表し、"置換アルキニルヘテロアリール"とは、独立して、任意の利用可能な原子に結合して安定な化合物を生ずる1またはそれ以上の、好ましくは1, 2, 3, 4または5個の、あるいは1, 2, または3個の置換基で置換されているアルキニルヘテロアリールである。

20

【0047】

"シクロアルキル"とは、1つの環につき3 - 10個、または3 - 8個、より好ましくは3 - 6個の環メンバーを有する飽和した非芳香族の単環、二環または三環の炭素環系を表し、例えば、シクロプロピル、シクロペンチル、シクロヘキシル、アダマンチル等が挙げられる。"置換シクロアルキル"とは、独立して、任意の利用可能な原子に結合して安定な化合物を生ずる1またはそれ以上の、好ましくは1, 2, 3, 4または5個の、あるいは1, 2, または3個の置換基で置換されているシクロアルキルである。

【0048】

"シクロアルケニル"とは、1つの環につき3 - 10個、あるいは3 - 8個、より好ましくは3 - 6個の環メンバーを有し、少なくとも1つの炭素 - 炭素二重結合（ $-C=C-$ ）を含む、不飽和の、非芳香族性の、単環、二環または三環の炭素環系を表す。シクロアルケニル基の例としては、シクロプロペニル、シクロペンテニル、シクロヘキセニル、アダマンチル等が挙げられる。"置換シクロアルケニル"とは、独立して、任意の利用可能な原子に結合して安定な化合物を生ずる1またはそれ以上の、好ましくは1, 2, 3, 4または5個の、あるいは1, 2, または3個の置換基で置換されているシクロアルケニルである。

30

【0049】

"ヘテロシクリル"とは、1つの環につき3 - 10個、あるいは3 - 8個、より好ましくは3 - 6個の環メンバーを有する、飽和または不飽和の、ただし芳香族性ではない単環、二環または三環の炭素環系を表し、ここで、環メンバーの1またはそれ以上、好ましくは1 - 4個、より好ましくは1 - 3個、さらにより好ましくは1 - 2個は、O, S, およびNからなる群より独立して選択される複素原子である。環系が飽和である場合、"ヘテロシクリル"は、"シクロヘテロアルキル"とも称され、環系が不飽和である場合、"ヘテロシクリル"は"シクロヘテロアルケニル"または"シクロヘテロアルカジエニル"とも称され、これは環中の1またはそれ以上の不飽和の部位の存在により異なる。

40

【0050】

"置換ヘテロシクリル"とは、独立して、任意の利用可能な原子に結合して安定な化合物を生ずる1またはそれ以上の、好ましくは1, 2, 3, 4または5個の、あるいは1, 2

50

、または3個の置換基で置換されているヘテロシクリルである。

【0051】

"アルキルヘテロシクリル"とは、ヘテロシクリル置換基（本明細書において定義されたとおりである）が結合しているアルキル成分（本明細書において定義されたとおりである）を表し、"置換アルキルヘテロシクリル"とは、独立して、任意の利用可能な原子に結合して安定な化合物を生ずる1またはそれ以上の、好ましくは1、2、3、4または5個の、あるいは1、2、または3個の置換基で置換されているアルキルヘテロシクリルである。

【0052】

"アルケニルヘテロシクリル"とは、ヘテロシクリル置換基（本明細書において定義されたとおりである）が結合している本明細書で定義されるアルケニル成分を表し、"置換アルケニルヘテロシクリル"とは、独立して、任意の利用可能な原子に結合して安定な化合物を生ずる1またはそれ以上の、好ましくは1、2、3、4または5個の、あるいは1、2、または3個の置換基で置換されているアルケニルヘテロシクリルである。

10

【0053】

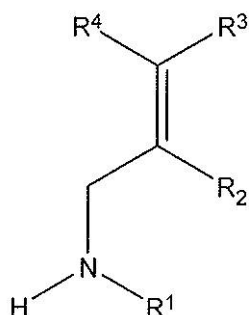
"アルキニルヘテロシクリル"とは、ヘテロシクリル置換基（本明細書において定義されたとおりである）が結合しているアルキニル成分（本明細書において定義されたとおりである）を表し、"置換アルキニルヘテロシクリル"とは、独立して、任意の利用可能な原子に結合して安定な化合物を生ずる1またはそれ以上の、好ましくは1、2、3、4または5個の、あるいは1、2、または3個の置換基で置換されているアルキニルヘテロシクリルである。

20

【0054】

本発明の特定の態様においては、式（Ia）：

【化9】



30

Formula Ia

[式中、

R¹は水素であり、

R²は、水素、置換されているかまたは置換されていない低級アルキル、臭素、塩素またはフッ素であり；

40

R³は、臭素、塩素またはフッ素であり；

R⁴は、置換されているかまたは置換されていない - アルキル - B - R⁵ - R⁶、置換されているかまたは置換されていない - アルケニル - B - R⁵ - R⁶、置換されているかまたは置換されていない - アルキニル - B - R⁵ - R⁶、置換されているかまたは置換されていない - シクロアルキル - B - R⁵ - R⁶、置換されているかまたは置換されていない - シクロアルケニル - B - R⁵ - R⁶、または置換されているかまたは置換されていない - ヘテロシクリル - B - R⁵ - R⁶であり；

Bは、酸素、イオウ、- S (O₂) -、- S (O) NH -、- S (O₂) NH - or - NH C (O) NH - であり；

50

R⁵は、置換されているかまたは置換されていないアリール、置換されているかまたは置換されていないヘテロアリール、置換されているかまたは置換されていないシクロアルキル、置換されているかまたは置換されていないシクロアルケニル、置換されているかまたは置換されていないヘテロシクリル、置換されているかまたは置換されていないアルキルアリール、置換されているかまたは置換されていないアルキルヘテロアリール、置換されているかまたは置換されていないアルケニルアリール、置換されているかまたは置換されていないアルケニルヘテロアリール、置換されているかまたは置換されていないアルキニルヘテロアリールであり；そして

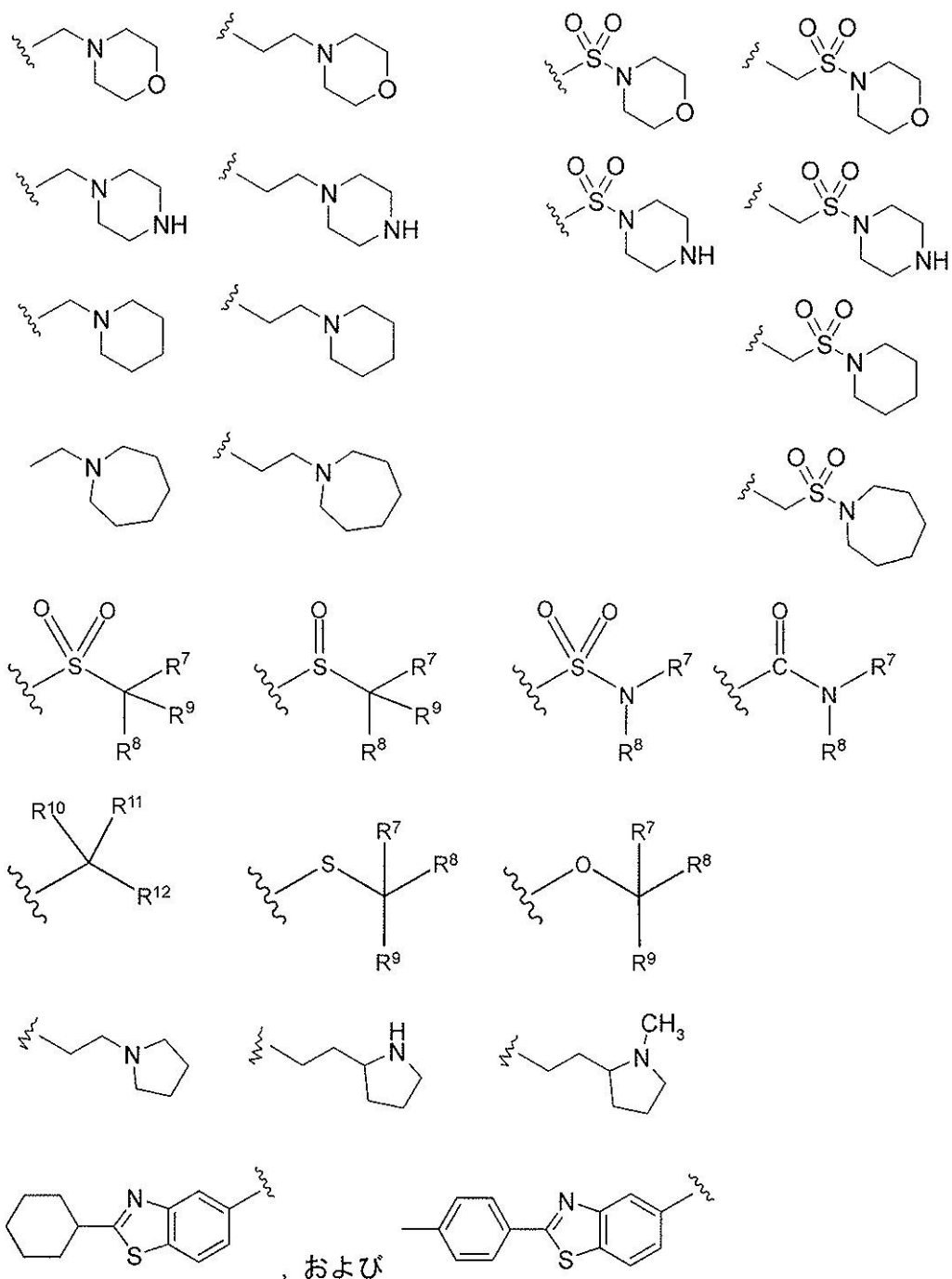
R⁶は、水素、または得られる化合物の性能特性、例えば、前記化合物の効力、M A O B に対する選択性、ならびに溶解性および／または医薬様の特性を改善する官能基である] の化合物、またはその薬学的に許容しうる誘導体が提供される。

10

【 0 0 5 5 】

得られる化合物の性能特性、例えば、式 I の化合物の効力、M A O B に対する選択性、ならびに溶解性および／または医薬様の特性を改善する官能基としては、モルホリン、ピペリジン、スルホン、スルホンアミド、カルボキサミド等の官能基を有する基が挙げられる。R⁶の例としては

【化 10】



10

20

30

40

50

[式中 ,

各 R⁷ および R⁸ は、独立して、水素、置換されているかまたは置換されていないアリール、置換されているかまたは置換されていないヘテロアリール、置換されているかまたは置換されていないヘテロシクリル、置換されているかまたは置換されていないアルキル、置換されているかまたは置換されていないシクロアルキル、置換されているかまたは置換されていないアルケニル、置換されているかまたは置換されていないシクロアルケニル、置換されているかまたは置換されていないアルキニル、置換されているかまたは置換されていないアルキルアリール、または置換されているかまたは置換されていないアルキルヘテロアリールであり；または

R⁷ および R⁸ は、一緒になって、置換されているかまたは置換されていないシクロアルキル、シクロアルケニル、またはヘテロシクリル環系を形成してもよく；

R^9 は、水素、アミド、カルボキシイミド、低級アルキルアミド、シクロアルキルアミド、低級アルキルカルボキシイミド、またはシクロアルキルカルボキシイミドであり；各 R^{10} および R^{11} は、独立して、水素、置換されているかまたは置換されていないアルキル、置換されているかまたは置換されていないアルケニル、または置換されているかまたは置換されていないアルキニルであり；そして

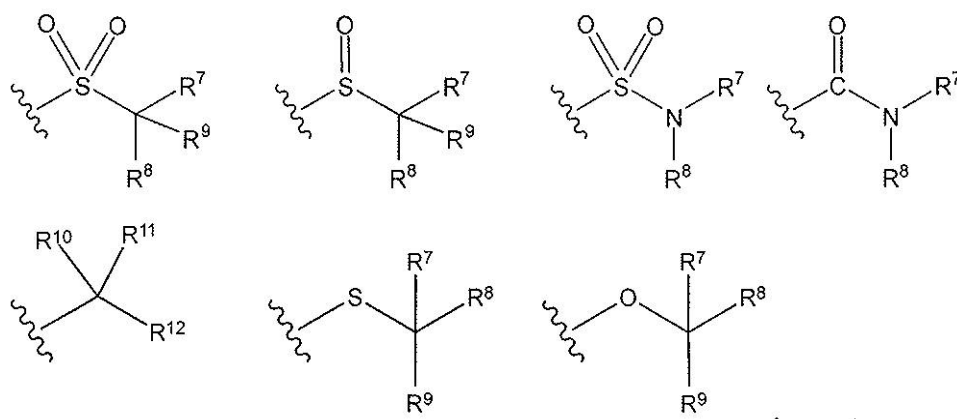
R^{12} は、置換されているかまたは置換されていないアルキル、置換されているかまたは置換されていないアルケニル、置換されているかまたは置換されていないアルキニル、置換されているかまたは置換されていないアルキルアリール、置換されているかまたは置換されていないアルキルヘテロアリール、アミド、カルボキシイミド、低級アルキルアミド、シクロアルキルアミド、低級アルキルカルボキシイミド、またはシクロアルキルカルボキシイミドから選択される]

が挙げられる。

【0056】

R^6 の現在のところ好ましい例としては、

【化11】



[式中、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} および R^{12} は上で定義したとおりである]

が挙げられる。

【0057】

本発明の1つの態様にしたがえば、現在のところ好ましい化合物には、 R^3 がフッ素でありBが酸素である式Iの化合物が含まれる。

【0058】

本発明の別の態様に従えば、現在のところ好ましい化合物には、 R^3 が塩素でありBが酸素である式Iの化合物が含まれる。

【0059】

本発明のさらに別の態様にしたがえば、現在のところ好ましい化合物には、 R^4 がメチレンであり、 R^5 が置換アリールであり、 R^6 が以下：

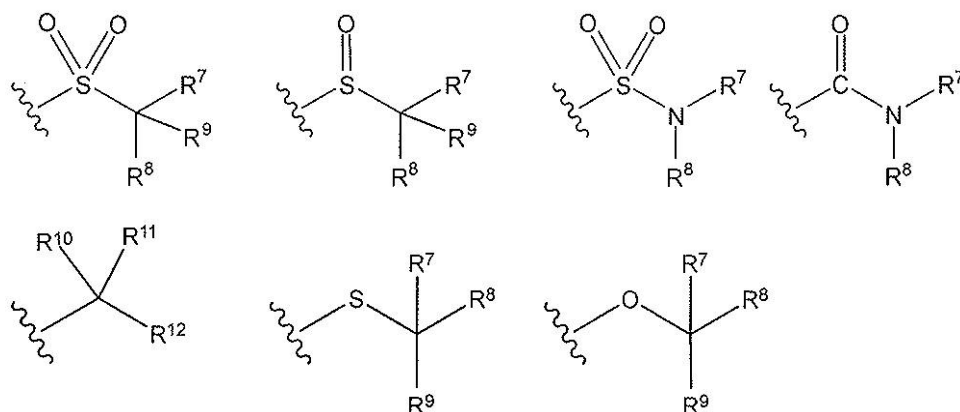
10

20

30

40

【化 1 2】



10

20

30

40

50

〔式中、

各 R^7 および R^8 は、独立して、水素、置換されているかまたは置換されていないアリール、置換されているかまたは置換されていないヘテロアリール、置換されているかまたは置換されていないヘテロシクリル、置換されているかまたは置換されていないアルキル、置換されているかまたは置換されていないシクロアルキル、置換されているかまたは置換されていないアルケニル、置換されているかまたは置換されていないシクロアルケニル、置換されているかまたは置換されていないアルキニル、置換されているかまたは置換されていないアルキルアリール、または置換されているかまたは置換されていないアルキルヘテロアリールであり；または

R^7 および R^8 は、一緒になって、置換されているかまたは置換されていないシクロアルキル、シクロアルケニル、またはヘテロシクリル環系を形成してもよく；

R^9 は、水素、アミド、カルボキシイミド、低級アルキルアミド、シクロアルキルアミド、低級アルキルカルボキシイミド、またはシクロアルキルカルボキシイミドであり；

各 R^{10} および R^{11} は、独立して、水素、置換されているかまたは置換されていないアルキル、置換されているかまたは置換されていないアルケニル、または未置換アルキニルであり；そして

R^{12} は、置換されているかまたは置換されていないアルキル、置換されているかまたは置換されていないアルケニル、置換されているかまたは置換されていないアルキニル、置換されているかまたは置換されていないアルキルアリール、置換されているかまたは置換されていないアルキルヘテロアリール、アミド、カルボキシイミド、低級アルキルアミド、シクロアルキルアミド、低級アルキルカルボキシイミド、またはシクロアルキルカルボキシイミドから選択される〕

からなる群より選択される式 I の化合物が含まれる。

【0060】

本発明のさらに別の態様にしたがえば、現在のところ好ましい化合物には、 R^4 がメチレンであり、 R^5 が置換アリールまたはベンゾチアゾールであり、残りの R 基は上で定義したとおりである式 I の化合物が含まれる。本発明のこの態様の 1 つの好ましい観点にしたがえば、化合物には、 R^3 がフッ素であり B が酸素である上述の式 I の化合物が含まれる。本発明のこの態様の別の好ましい観点にしたがえば、化合物には、 R^3 が塩素であり B が酸素である上述の式 I の化合物が含まれる。

【0061】

式 I により表される化合物はプロドラッグの形で投与することができることが理解され、この場合、置換基 R^1 は - C (O) アルキル、- C (O) アリール、- C (O) - アリールアルキル、C (O) ヘテロアリール、- C (O) - ヘテロアリールアルキル等の官能基から選択することができる。

【0062】

"プロドラッグ"との語句は、インビボで投与されたときに、1またはそれ以上の工程またはプロセスにより代謝されるかまたは他の方法によって、生物学的、薬学的または治療上活性な形の化合物に変換される化合物を表す。プロドラッグは、日常的な取り扱いにおいて、またはインビボで修飾が切断されて本明細書に記載される化合物となるような様式で、化合物に存在する官能基を修飾することにより、製造することができる。例えば、プロドラッグには、ヒドロキシ、アミノ、またはスルフヒドリル基が、哺乳動物被験者に投与されたときに切断されて、それぞれ遊離ヒドロキシル、遊離アミノ、または遊離スルフヒドリル基を形成することができる任意の基に結合している本発明の化合物が含まれる。代表的なプロドラッグとしては、例えば、本発明の化合物のアルコールおよびアミン官能基のアミド、エステル、エノールエーテル、エノールエステル、酢酸エステル、ギ酸エステル、ベンゾエート誘導体等が挙げられる。当業者は、薬学的に活性な化合物が知られていれば、インビボでの薬力学プロセスおよび薬剤代謝の知識に基づいてその化合物のプロドラッグを設計することができる（例えば、Nogrady (1985) Medicinal Chemistry A Biochemical Approach, Oxford University Press, New York, p388 - 392を参照）。

10

【0063】

また、式Iにより表される本発明の化合物は、EおよびZ異性体（シスおよびトランス異性体としても知られる）として存在することができることが理解される。本発明の化合物は、不斉中心を有していてもよく、特に記載しないかぎり、立体異性体の混合物として、または個々のジアステレオマーまたはエナンチオマーとして存在することができ、すべての異性体形は本発明に含有される。本発明の化合物は、すべての立体配座異性体を包含する。本発明の化合物はまた、1またはそれ以上の互変異性形で存在してもよく、これには単一の互変異性体および互変異性体の混合物が含まれる。

20

【0064】

式Iで表される本発明の化合物は、塩基性アミノ基が存在する場合には酸付加塩として、または酸性基が存在する場合には金属塩として、存在することができる。

【0065】

"薬学的に許容しうる塩"との語句は、医薬用途において用いるのに適当な任意の塩調製物を表す。薬学的に許容しうる塩としては、無機酸のアミン塩（例えば、塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩等）；および有機酸のアミン塩（例えば、ギ酸塩、酢酸塩、乳酸塩、リンゴ酸塩、酒石酸塩、クエン酸塩、アスコルビン酸塩、コハク酸塩、マレイン酸塩、酪酸塩、吉草酸塩、フマル酸塩、アルキルスルホン酸塩、アリースルホン酸塩等）が挙げられる。

30

【0066】

"薬学的に許容しうる溶媒和物"との語句は、分子と溶媒の1またはそれ以上の分子との凝集を表す。ある化合物は、固体状態で固定されたモル比の溶媒分子と会合する傾向を有する。溶媒分子は、双極子-双極子相互作用、イオン-双極子相互作用、配位結合等により非溶媒分子と相互作用することができる。溶媒が水である場合、溶媒和物は水和物と称される。多くの有機溶媒、例えば、ジエチルエーテルおよびテトラヒドロフラン等のエーテル、メタノールおよびエタノール等のアルコール、アセトン等のケトン、DMF、DMSOおよび他のものも溶媒和物を形成することができる。溶媒和物は当該技術分野において知られる種々の技術により同定することができる。例えば、溶媒分子が水素を含む溶媒和物は、¹H-NMRにより観察することができる。溶媒和物を同定するのに有用な別の方法としては、熱重量分析、示差走査熱量測定、X線分析および元素分析が挙げられる。溶媒和物は、化合物を単に溶媒に溶解し、適当な手法、例えば、蒸発、凍結乾燥または結晶化手法により会合していない溶媒を除去することにより、容易に形成することができる。したがって、そのような溶媒和物の製造は当業者の技術の範囲内である。実際には、溶媒和物の一部である残留溶媒を除去するためには化合物を注意深く乾燥することが必要であることが多い。本明細書に開示される化合物は、溶媒和物を形成することができる場合

40

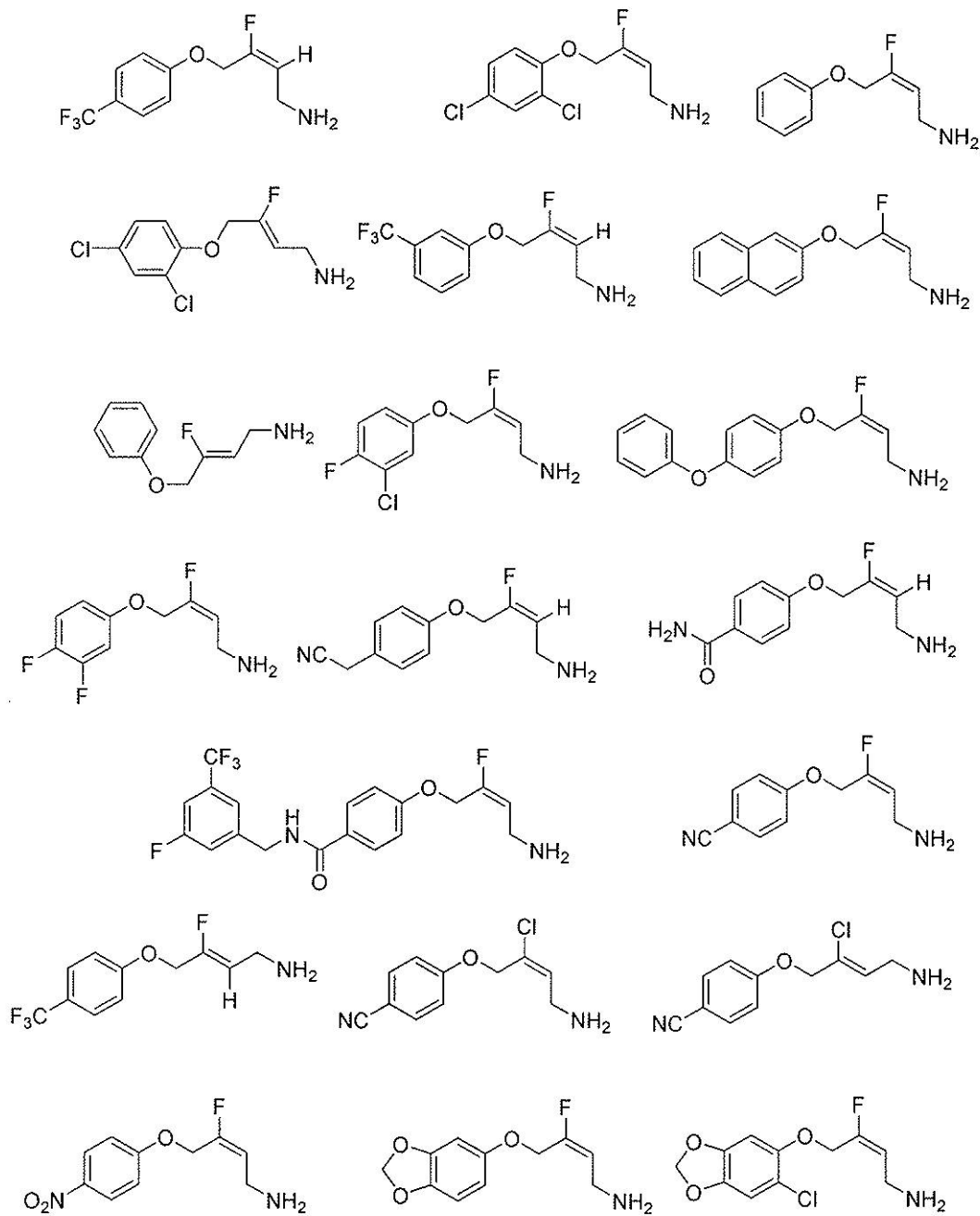
50

があり，そのようなすべての溶媒和物も本発明の範囲内である。

【 0 0 6 7 】

本発明にしたがう例示的化合物としては，下記の構造を有する化合物が挙げられる：

【 化 1 3 】



10

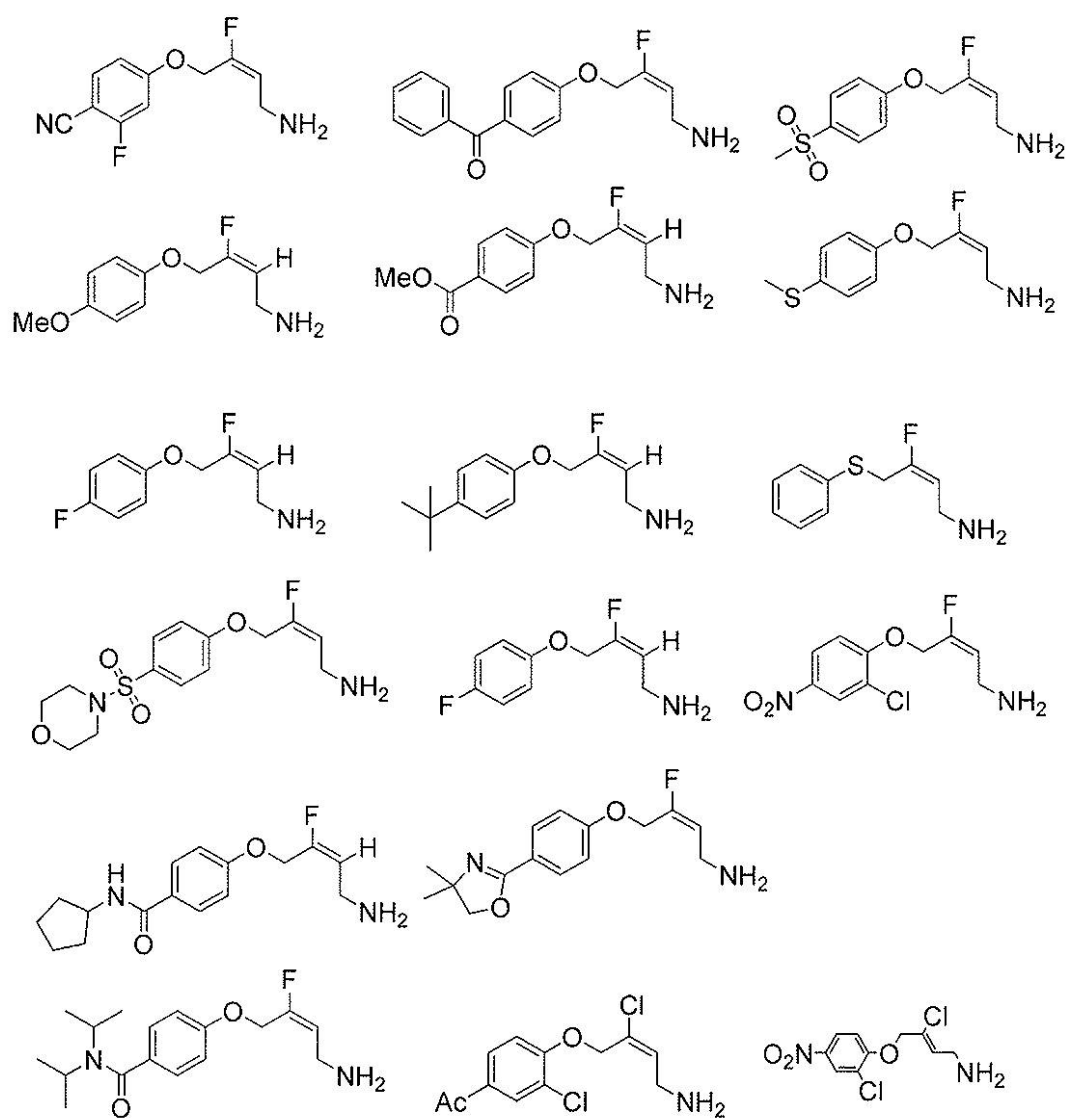
20

30

40

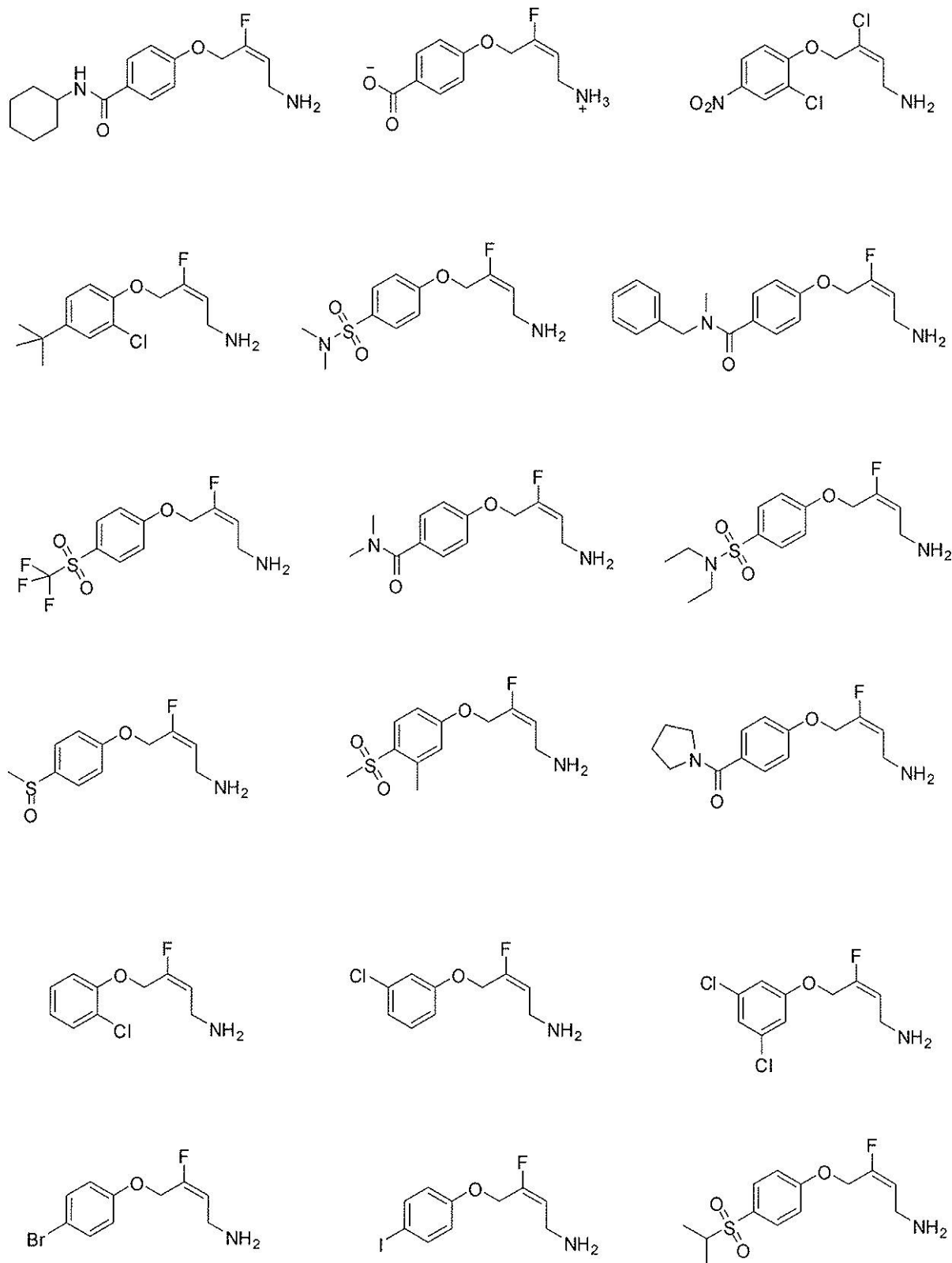
【 0 0 6 8 】

【化 1 4】



【 0 0 6 9 】

【化 1 5】



10

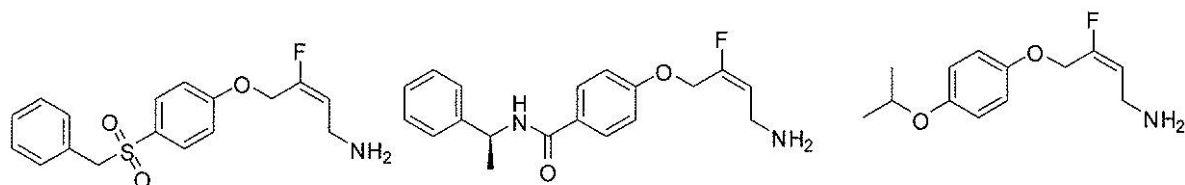
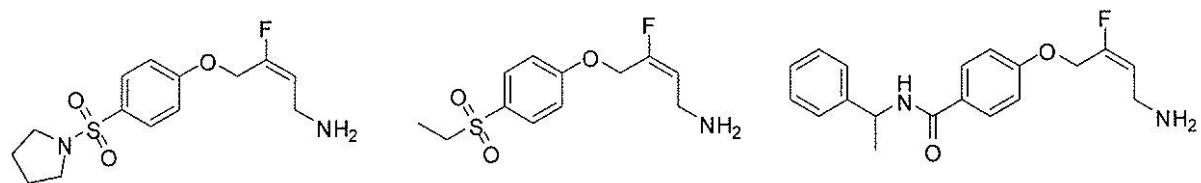
20

30

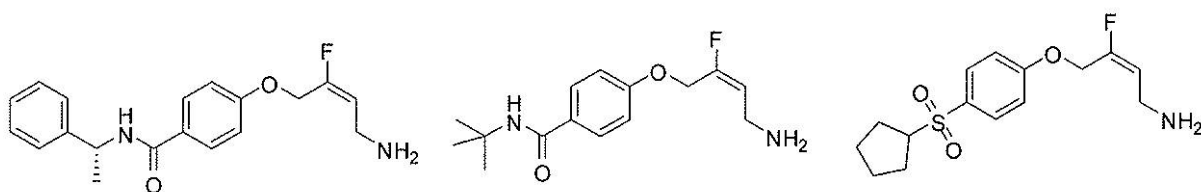
40

【 0 0 7 0 】

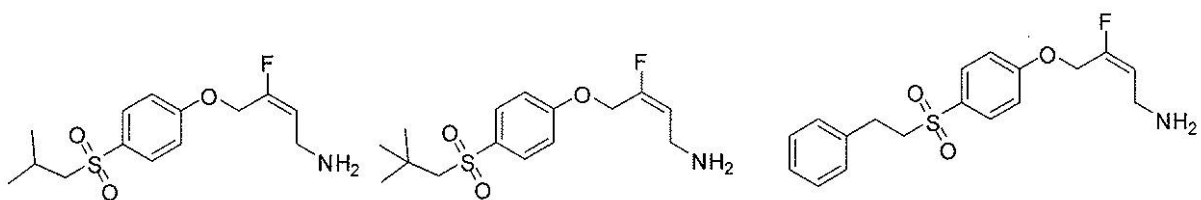
【化 16】



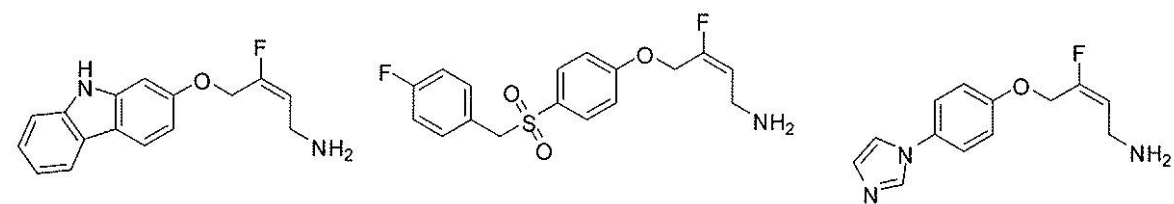
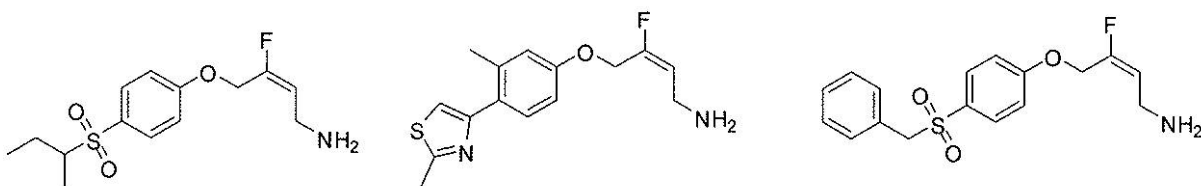
10



20



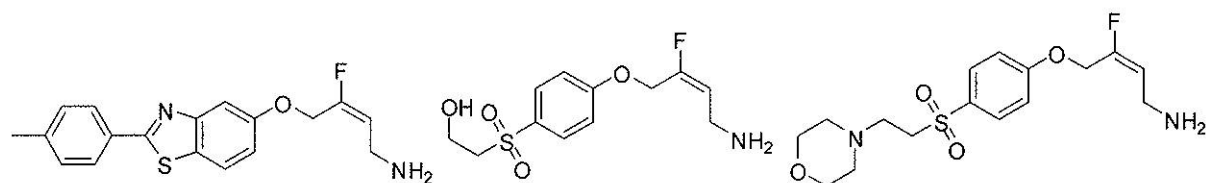
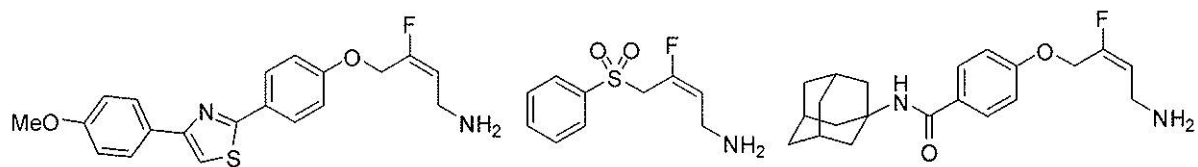
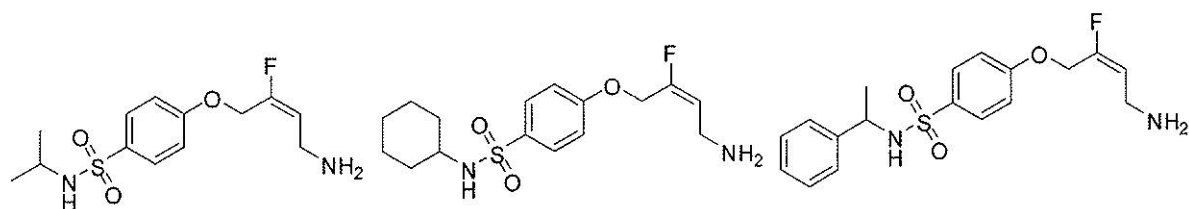
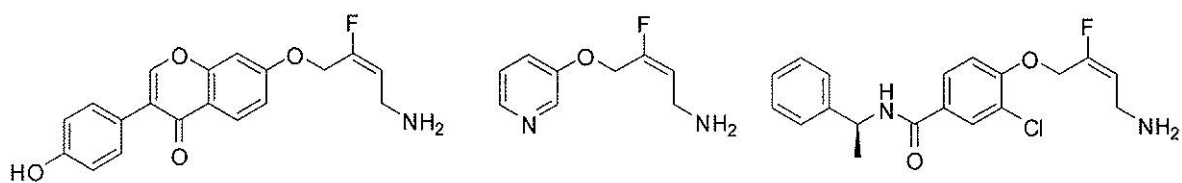
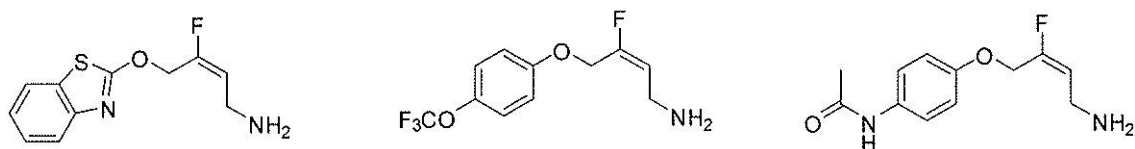
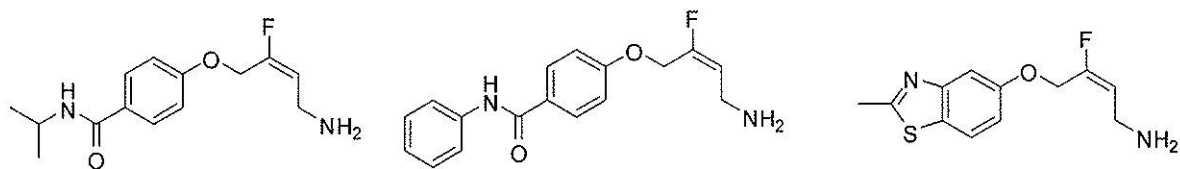
30



40

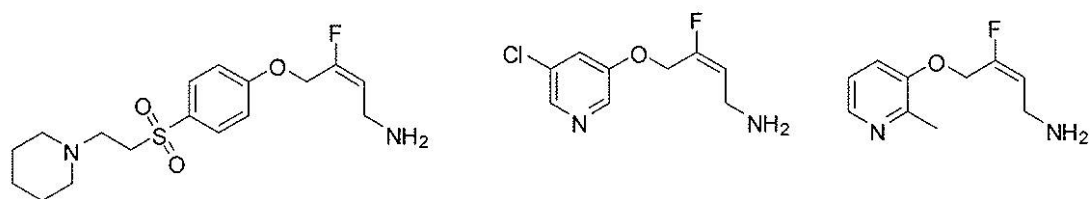
【0071】

【化 17】

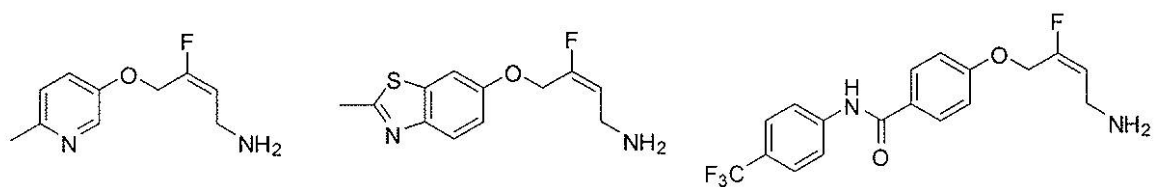


【 0 0 7 2 】

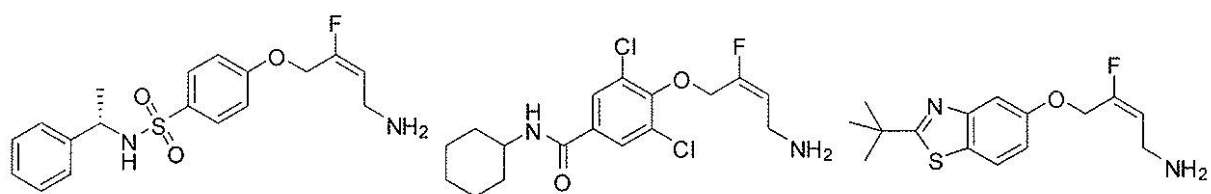
【化 18】



10



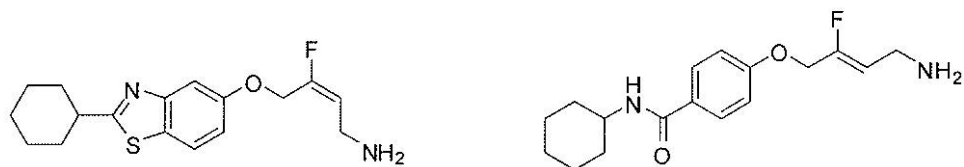
20



30

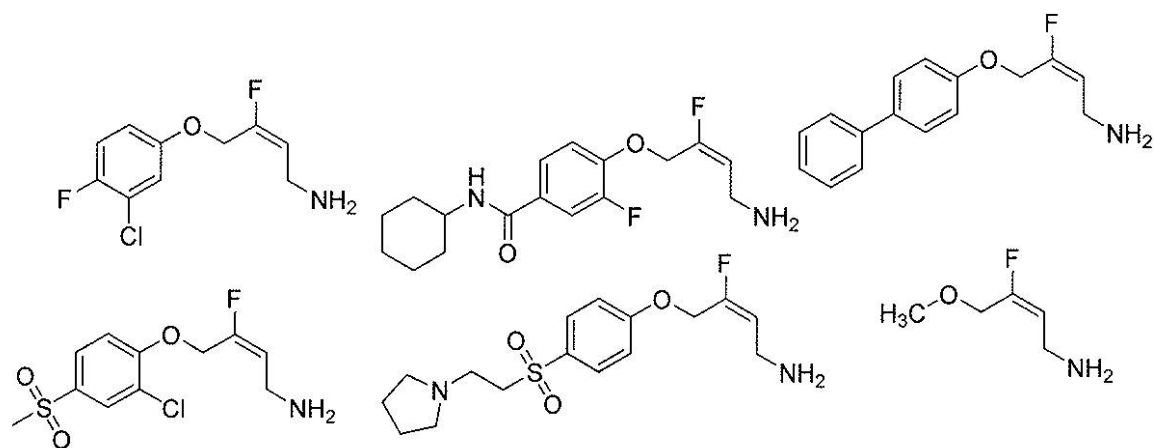


40



【0073】

【化 19】



10

【0074】

本発明にしたがう化合物の例としては、

- (E) - 3 - フルオロ - 4 - フェノキシブト - 2 - エン - 1 - アミン、
- (E) - 3 - フルオロ - 4 - (4 - (トリフルオロメチル)フェノキシ)ブト - 2 - エン - 1 - アミン、
- (E) - 4 - (2, 4 - ジクロロフェノキシ) - 3 - フルオロブト - 2 - エン - 1 - アミン、
- (E) - 3 - フルオロ - 4 - (4 - メトキシフェノキシ)ブト - 2 - エン - 1 - アミン、
- (E) - 4 - (4 - アミノ - 2 - フルオロブト - 2 - エニルオキシ)ベンズアミド、
- (E) - 4 - (3, 4 - ジフルオロフェノキシ) - 3 - フルオロブト - 2 - エン - 1 - アミン、
- (E) - 3 - フルオロ - 4 - (4 - ニトロフェノキシ)ブト - 2 - エン - 1 - アミン、
- (E) - 4 - (4 - tert - ブチルフェノキシ) - 3 - フルオロブト - 2 - エン - 1 - アミン、
- (Z) - 3 - フルオロ - 4 - (4 - (トリフルオロメチル)フェノキシ)ブト - 2 - エン - 1 - アミン、
- (E) - 3 - フルオロ - 4 - (3 - (トリフルオロメチル)フェノキシ)ブト - 2 - エン - 1 - アミン、
- (E) - 3 - フルオロ - 4 - (4 - フルオロフェノキシ)ブト - 2 - エン - 1 - アミン、
- (E) - 3 - フルオロ - 4 - (4 - (メチルスルホニル)フェノキシ)ブト - 2 - エン - 1 - アミン、
- (E) - 3 - フルオロ - 4 - (4 - (モルホリノスルホニル)フェノキシ)ブト - 2 - エン - 1 - アミン、
- (E) - 4 - (4 - アミノ - 2 - フルオロブト - 2 - エニルオキシ) - N, N - ジイソプロピルベンズアミド、
- (E) - 4 - (4 - アミノ - 2 - フルオロブト - 2 - エニルオキシ) - N - ベンジルベンズアミド、
- (Z) - 3 - フルオロ - 4 - フェノキシブト - 2 - エン - 1 - アミン、
- (Z) - 4 - (2, 4 - ジクロロフェノキシ) - 3 - フルオロブト - 2 - エン - 1 - アミン、
- (E) - 4 - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェノキシ) - 3 - フルオロブト - 2 - エン - 1 - アミン、
- (E) - 3 - フルオロ - 4 - (4 - フェノキシフェノキシ)ブト - 2 - エン - 1 - アミン、
- (E) - 4 - (4 - アミノ - 2 - フルオロブト - 2 - エニルオキシ)ベンゾニトリル、

20

30

40

50

(E) - 4 - (4 - アミノ - 2 - フルオロプト - 2 - エニルオキシ) - 2 - フルオロベン
 ゴニトリル ,
 (E) - 4 - (ベンゾ [d] [1 , 3] ジオキソール - 5 - イルオキシ) - 3 - フルオロ
 プト - 2 - エン - 1 - アミン ,
 (E) - 3 - フルオロ - 4 - (ナフタレン - 2 - イルオキシ) プト - 2 - エン - 1 - アミ
 ン ,
 (E) - (4 - (4 - アミノ - 2 - フルオロプト - 2 - エニルオキシ) フェニル) (フェ
 ニル) メタノン ,
 (E) - 4 - (2 - クロロ - 4 - ニトロフェノキシ) - 3 - フルオロプト - 2 - エン - 1
 - アミン ,
 (E) - 4 - (6 - クロロベンゾ [d] [1 , 3] ジオキソール - 5 - イルオキシ) - 3
 - フルオロプト - 2 - エン - 1 - アミン ,
 (E) - 4 - (4 - アミノ - 2 - フルオロプト - 2 - エニルオキシ) - N - (3 - フルオ
 ロ - 5 - (トリフルオロメチル) ベンジル) ベンズアミド ,
 (E) - 3 - フルオロ - 4 - (4 - (モルホリノスルホニル) フェノキシ) プト - 2 - エ
 ン - 1 - アミン ,
 (E) - 4 - (4 - (4 , 4 - ジメチル - 4 , 5 - ジヒドロオキサゾール - 2 - イル) フ
 ェノキシ) - 3 - フルオロプト - 2 - エン - 1 - アミン ,
 (E) - 3 - フルオロ - 4 - (4 - (メチルスルホニル) フェノキシ) プト - 2 - エン -
 1 - アミン ,
 (Z) - 3 - クロロ - 4 - (2 - クロロ - 4 - ニトロフェノキシ) プト - 2 - エン - 1 -
 アミン ,
 (E) - 3 - クロロ - 4 - (2 - クロロ - 4 - ニトロフェノキシ) プト - 2 - エン - 1 -
 アミン ,
 (E) - 3 - フルオロ - 4 - (4 - (メチルチオ) フェノキシ) プト - 2 - エン - 1 - ア
 ミン ,
 (E) - 4 - (4 - t e r t - ブチル - 2 - クロロフェノキシ) - 3 - フルオロプト - 2
 - エン - 1 - アミン ,
 (E) - 3 - フルオロ - 4 - (2 - クロロ - 4 - (メチルスルホニル) フェノキシ) プト
 - 2 - エン - 1 - アミン ,
 (E) - 4 - (4 - アミノ - 2 - フルオロプト - 2 - エニルオキシ) - N - シクロペンチ
 ルベンズアミド ,
 (E) - 4 - (4 - アミノ - 2 - フルオロプト - 2 - エニルオキシ) - N , N - ジメチル
 ベンゼンスルホンアミド ,
 (E) - 4 - (4 - アミノ - 2 - フルオロプト - 2 - エニルオキシ) - N - ベンジル - N
 - メチルベンズアミド ,
 (E) - 3 - フルオロ - 4 - (4 - (トリフルオロメチルスルホニル) フェノキシ) プト
 - 2 - エン - 1 - アミン ,
 (E) - 4 - (4 - アミノ - 2 - フルオロプト - 2 - エニルオキシ) - N , N - ジメチル
 ベンズアミド ,
 (E) - 4 - (4 - アミノ - 2 - フルオロプト - 2 - エニルオキシ) - N , N - ジエチル
 ベンゼンスルホンアミド ,
 (E) - 3 - フルオロ - 4 - (4 - (メチルスルフィニル) フェノキシ) プト - 2 - エン
 - 1 - アミン ,
 (E) - 3 - フルオロ - 4 - (3 - メチル - 4 - (メチルスルホニル) フェノキシ) プト
 - 2 - エン - 1 - アミン ,
 (E) - (4 - (4 - アミノ - 2 - フルオロプト - 2 - エニルオキシ) フェニル) (ピロ
 リジン - 1 - イル) メタノン ,
 (E) - 4 - (2 - クロロフェノキシ) - 3 - フルオロプト - 2 - エン - 1 - アミン ,
 (E) - 4 - (3 , 5 - ジクロロフェノキシ) - 3 - フルオロプト - 2 - エン - 1 - アミ

10

20

30

40

50

ン,

(E) - 4 - (4 - プロモフェノキシ) - 3 - フルオロブト - 2 - エン - 1 - アミン,

(E) - 3 - フルオロ - 4 - (4 - ヨードフェノキシ) ブト - 2 - エン - 1 - アミン,

(E) - 3 - フルオロ - 4 - (4 - (イソプロピルスルホニル) フェノキシ) ブト - 2 - エン - 1 - アミン,

(E) - 3 - フルオロ - 4 - (4 - (ピロリジン - 1 - イルスルホニル) フェノキシ) ブト - 2 - エン - 1 - アミン,

(E) - 4 - (4 - (エチルスルホニル) フェノキシ) - 3 - フルオロブト - 2 - エン - 1 - アミン,

R / S - (E) - 4 - (4 - アミノ - 2 - フルオロブト - 2 - エニルオキシ) - N - (1 - フェニルエチル) ベンズアミド,

(E) - 4 - (4 - (ベンジルスルホニル) フェノキシ) - 3 - フルオロブト - 2 - エン - 1 - アミン,

(E) - 4 - (ビフェニル - 4 - イルオキシ) - 3 - フルオロブト - 2 - エン - 1 - アミン,

(E) - 4 - (4 - アミノ - 2 - フルオロブト - 2 - エニルオキシ) - N - シクロヘキシルベンズアミド,

S - (E) - 4 - (4 - アミノ - 2 - フルオロブト - 2 - エニルオキシ) - N - (1 - フェニルエチル) ベンズアミド,

R - (E) - 4 - (4 - アミノ - 2 - フルオロブト - 2 - エニルオキシ) - N - (1 - フェニルエチル) ベンズアミド,

(E) - 3 - フルオロ - 4 - (フェニルチオ) ブト - 2 - エン - 1 - アミン,

(E) - 3 - フルオロ - 4 - (4 - イソプロポキシフェノキシ) ブト - 2 - エン - 1 - アミン,

(E) - 4 - (4 - アミノ - 2 - フルオロブト - 2 - エニルオキシ) - N - tert - ブチルベンズアミド,

(E) - 4 - (4 - (シクロペンチルスルホニル) フェノキシ) - 3 - フルオロブト - 2 - エン - 1 - アミン,

(E) - 3 - フルオロ - 4 - (4 - (イソブチルスルホニル) フェノキシ) ブト - 2 - エン - 1 - アミン,

(E) - 3 - フルオロ - 4 - (4 - (ネオペンチルスルホニル) フェノキシ) ブト - 2 - エン - 1 - アミン,

(E) - 3 - フルオロ - 4 - (4 - (フェネチルスルホニル) フェノキシ) ブト - 2 - エン - 1 - アミン,

(E) - 4 - (4 - (sec - ブチルスルホニル) フェノキシ) - 3 - フルオロブト - 2 - エン - 1 - アミン,

(E) - 3 - フルオロ - 4 - (4 - (1 - フェニルエチルスルホニル) フェノキシ) ブト - 2 - エン - 1 - アミン,

(E) - 3 - フルオロ - 4 - (4 - (4 - フルオロベンジルスルホニル) フェノキシ) ブト - 2 - エン - 1 - アミン,

(E) - 4 - (9H - カルバゾール - 2 - イルオキシ) - 3 - フルオロブト - 2 - エン - 1 - アミン,

(E) - 4 - (4 - (1H - イミダゾール - 1 - イル) フェノキシ) - 3 - フルオロブト - 2 - エン - 1 - アミン,

(E) - 4 - (4 - アミノ - 2 - フルオロブト - 2 - エニルオキシ) - N - イソプロピルベンズアミド,

(E) - 4 - (4 - アミノ - 2 - フルオロブト - 2 - エニルオキシ) - N - フェニルベンズアミド,

(E) - 3 - フルオロ - 4 - (2 - メチルベンゾ[d]チアゾール - 5 - イルオキシ) ブト - 2 - エン - 1 - アミン,

10

20

30

40

50

(E) - 4 - (ベンゾ [d] チアゾール - 2 - イルオキシ) - 3 - フルオロプト - 2 - エン - 1 - アミン ,
 (E) - N - (4 - (4 - アミノ - 2 - フルオロプト - 2 - エニルオキシ) フェニル) アセトアミド ,
 (E) - 7 - (4 - アミノ - 2 - フルオロプト - 2 - エニルオキシ) - 3 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 4 H - クロメン - 4 - オン ,
 (E) - 3 - フルオロ - 4 - (ピリジン - 3 - イルオキシ) ブト - 2 - エン - 1 - アミン ,
 (E) - 3 - フルオロ - 4 - (2 - p - トリルベンゾ [d] チアゾール - 6 - イルオキシ) ブト - 2 - エン - 1 - アミン ,
 (E) - 2 - (4 - (4 - アミノ - 2 - フルオロプト - 2 - エニルオキシ) フェニルスルホニル) エタノール ,
 (E) - 3 - フルオロ - 4 - (4 - (2 - モルホリノエチルスルホニル) フェノキシ) ブト - 2 - エン - 1 - アミン ,
 (E) - 3 - フルオロ - 4 - (4 - (2 - (ピロリジン - 1 - イル) エチルスルホニル) フェノキシ) ブト - 2 - エン - 1 - アミン ,
 (E) - 3 - フルオロ - 4 - (4 - (2 - (ピペリジン - 1 - イル) エチルスルホニル) フェノキシ) ブト - 2 - エン - 1 - アミン ,
 (E) - 3 - フルオロ - 4 - (2 - メチルピリジン - 3 - イルオキシ) ブト - 2 - エン - 1 - アミン ,
 (E) - 3 - フルオロ - 4 - (6 - メチルピリジン - 3 - イルオキシ) ブト - 2 - エン - 1 - アミン ,
 (E) - 3 - フルオロ - 4 - (2 - メチルベンゾ [d] チアゾール - 6 - イルオキシ) ブト - 2 - エン - 1 - アミン ,
 (E) - 4 - (4 - アミノ - 2 - フルオロプト - 2 - エニルオキシ) - N - イソプロピルベンゼンスルホンアミド ,
 (E) - 4 - (4 - アミノ - 2 - フルオロプト - 2 - エニルオキシ) - N - シクロヘキシルベンゼンスルホンアミド ,
 (E) - 4 - (4 - アミノ - 2 - フルオロプト - 2 - エニルオキシ) - N - (1 - フェニルエチル) ベンゼンスルホンアミド ,
 (E) - 3 - フルオロ - 4 - (4 - (4 - (4 - メトキシフェニル) チアゾール - 2 - イル) フェノキシ) ブト - 2 - エン - 1 - アミン ,
 (E) - 3 - フルオロ - 4 - (フェニルスルホニル) ブト - 2 - エン - 1 - アミン ,
 S - (E) - 4 - (4 - アミノ - 2 - フルオロプト - 2 - エニルオキシ) - N - (1 - フェニルエチル) ベンゼンスルホンアミド ,
 (E) - 4 - (2 - t e r t - ブチルベンゾ [d] チアゾール - 5 - イルオキシ) - 3 - フルオロプト - 2 - エン - 1 - アミン ,
 (E) - 3 - フルオロ - 4 - (2 - p - トリルベンゾ [d] チアゾール - 5 - イルオキシ) ブト - 2 - エン - 1 - アミン ,
 (E) - 4 - (2 - シクロヘキシルベンゾ [d] チアゾール - 5 - イルオキシ) - 3 - フルオロプト - 2 - エン - 1 - アミン ,
 (E) - 3 - フルオロ - 4 - メトキシブト - 2 - エン - 1 - アミン ,
 (Z) - 4 - (4 - アミノ - 2 - フルオロプト - 2 - エニルオキシ) - N - シクロヘキシルベンズアミド ,
 (E) - 3 - フルオロ - 4 - (4 - (トリフルオロメトキシ) フェノキシ) ブト - 2 - エン - 1 - アミン ,
 S - (E) - 4 - (4 - アミノ - 2 - フルオロプト - 2 - エニルオキシ) - 3 - クロロ - N - (1 - フェニルエチル) ベンズアミド ,
 (E) - 4 - (4 - アミノ - 2 - フルオロプト - 2 - エニルオキシ) - N - (アダマンチル) ベンズアミド ,

10

20

30

40

50

(E) - 4 - (4 - アミノ - 2 - フルオロプト - 2 - エニルオキシ) - N - (4 - (トリフルオロメチル)フェニル)ベンズアミド，
 (E) - 4 - (4 - アミノ - 2 - フルオロプト - 2 - エニルオキシ) - 3, 5 - ジクロロ - N - シクロヘキシルベンズアミド，
 (E) - 4 - (4 - アミノ - 2 - フルオロプト - 2 - エニルオキシ) - 3 - クロロ - N - シクロヘキシルベンズアミド，
 (E) - 4 - (4 - アミノ - 2 - フルオロプト - 2 - エニルオキシ) - N - シクロヘキシル - 3 - フルオロベンズアミド，
 (E) - 4 - (4 - アミノ - 2 - フルオロ - 3 - メチルプト - 2 - エニルオキシ) - N - シクロヘキシルベンズアミド，および
 (Z) - 4 - (4 - アミノ - 2 - フルオロ - 3 - メチルプト - 2 - エニルオキシ) - N - シクロヘキシルベンズアミド，
 が挙げられる。

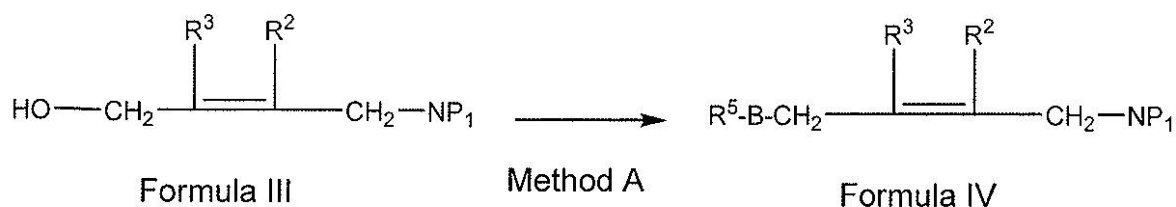
10

【0075】

本発明の化合物は，種々の方法により，例えば，下記のスキーム 1 で示される合成プロトコルを用いて，製造することができる。

スキーム 1

【化 20】



20

[式中， R^2 ， R^3 ，B および R^5 は本明細書で定義したとおりであり， P_1 は窒素官能基を保護するために用いられる官能基である]

P_1 の例は，tert - ブチルオキシカルボニル基 (BOC) およびフタルイミド基である。

30

【0076】

式 III で表される化合物は文献から知られている。特定の化合物が記述されていない場合には，有機合成の分野の当業者は標準的な方法によりこれらを製造することができる。

【0077】

式 III で表される化合物は，置換反応，例えばミツノブ反応において直接用いて，式 IV で表される化合物を得てもよく，または最初に当該技術分野においてよく知られる方法により臭化物，塩化物またはヨウ化物に変換し，次に求核試薬で処理して，式 IV で表される化合物を得てもよい (方法 A)。

40

【0078】

ミツノブ反応の条件は，化学文献および特許文献に十分に記載されており (例えば，the World Wide Web: en.wikipedia.org/wiki/Mitsunobu_reaction，および Mitsunobu, O., The use of diethyl azodicarboxylate and triphenyl phosphine in synthesis and transformation of natural products. Synthesis 1981, 1-28 を参照)，アルコールを，テトラヒドロフラン (THF) または CH_2Cl_2 (CH_2Cl_2) 等の有機溶媒中で，適切に置換されたフェノール性またはチオフェノール性の基と接触させるか，またはジアルキルアゾジカルボキシレートおよびトリフェニルホス

50

フィンの存在下で置換フタルイミドと接触させることにより，進行させる。

【0079】

式ⅠⅠⅠ中のアルコール基の，対応する臭化物，塩化物またはヨウ化物への変換は，多くの一般に用いられる手順の任意のものにより行うことができる（例えば，March J. Advanced Organic Synthesis, John Wiley & Sons, Third Edition 1985を参照）。例えば，トルエン中でPBr₃で処理するか，CH₂Cl₂等の有機溶媒中でCBr₄およびトリフェニルホスフィンで処理する。得られるハロゲン化物を置換アルコール，フェノール，アミンまたはチオール等の求核試薬で処理して，式ⅠⅤで表される化合物を得ることができる。1つのよく知られる方法はGabriel反応であり，これはフタルイミドの位置に保護されたアミノ基を導入する（March J. Advanced Organic Synthesis, John Wiley & Sons, Third Edition 1985を参照）。

10

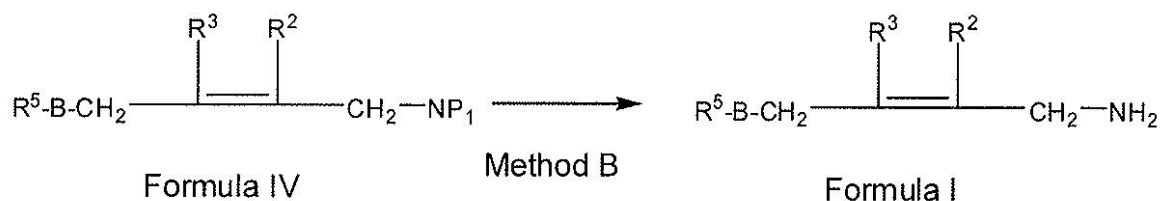
【0080】

式ⅠⅤで表される化合物を脱保護して，式Ⅰで表される本発明の化合物を得るためには，多くのよく確立された化学的方法がある（方法B；スキーム2を参照）。例えば，P₁がBOC保護基である場合，式ⅠⅤで表される化合物を，ジエチルエーテル等の溶媒中で乾燥塩化水素等の酸性物質で処理して，式Ⅰで表される化合物を塩酸塩として得る。P₁がフタルイミド保護基である場合，これは式ⅠⅤで表される化合物を，エタノール等の暖かい溶媒中でヒドラジン等の試薬と接触させ，次に標準的な手順で遊離アミンを抽出して，式Ⅰの化合物を遊離アミノ化合物として得ることにより，2工程プロセスで除去することができる。一般に，遊離アミノ化合物は，取り扱いの容易さおよび化学的安定性の向上のため，酸付加塩に変換する。酸付加塩の例としては，限定されないが，塩酸塩，臭化水素酸塩およびメタンスルホン酸塩が挙げられる。

20

スキーム2

【化21】



30

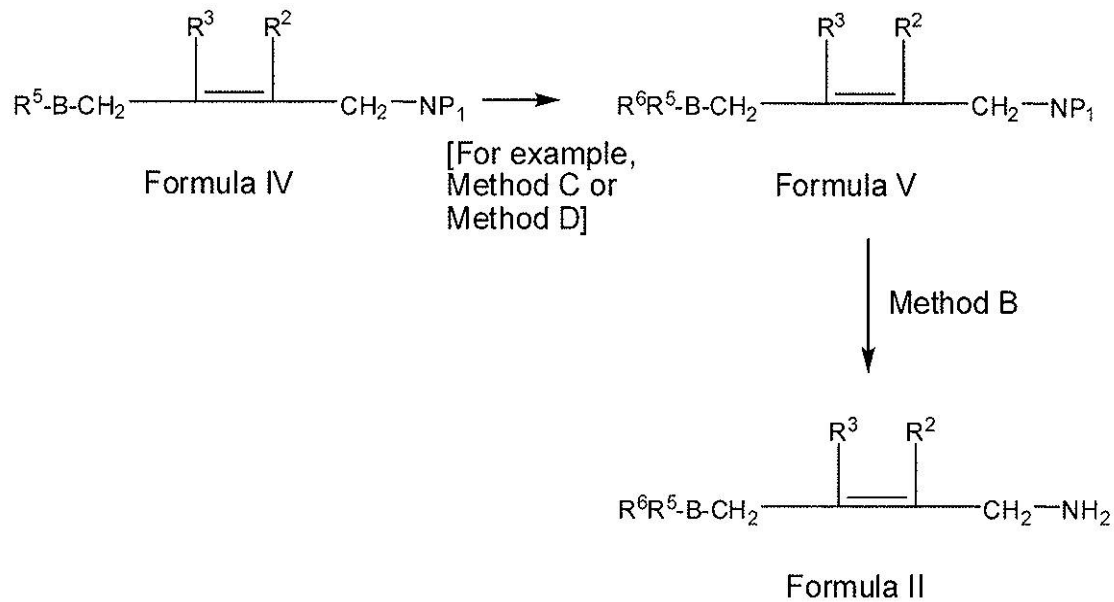
【0081】

当業者には容易に理解されるように，有機合成の当業者は本発明の化合物を製造するための多くの追加の方法を利用することができる（例えば，スキーム3を参照）。本明細書ではさらに2つの別の例示的方法を記載する。第1の方法においては，式ⅠⅤで表される化合物から，R⁵がアリール，ヘテロアリール，置換アリール，置換ヘテロアリール，シクロアルキル，シクロアルケニル，ヘテロシクリル（例えば，シクロヘテロアルキルまたはシクロヘテロアルケニル），アリール-R⁶，ヘテロアリール-R⁶，置換アリール-R⁶，置換ヘテロアリール-R⁶，アルキルアリール，アルキルヘテロアリール，置換アルキルアリール，置換アルキルヘテロアリール，アルキルアリール-R⁶，アルキルヘテロアリール-R⁶，置換アルキルアリール-R⁶，置換アルキルヘテロアリール-R⁶，アルケニルアリール，アルケニルヘテロアリール，置換アルケニルアリール，置換アルケニルヘテロアリール，アルケニルアリール-R⁶，アルケニルヘテロアリール-R⁶，置換アルケニルアリール-R⁶，置換アルケニルヘテロアリール-R⁶，アルキニルアリール，アルキニルヘテロアリール，置換アルキニルアリール，置換アルキニルヘテロアリール，アルキニルアリール-R⁶，アルキニルヘテロアリール-R⁶，置換アルキニルアリール-R⁶，または置換アルキニルヘテロアリール-R⁶である式ⅠⅤの化合物を得ることができる。

40

50

スキーム 3
【化 2 2】



10

20

【0082】

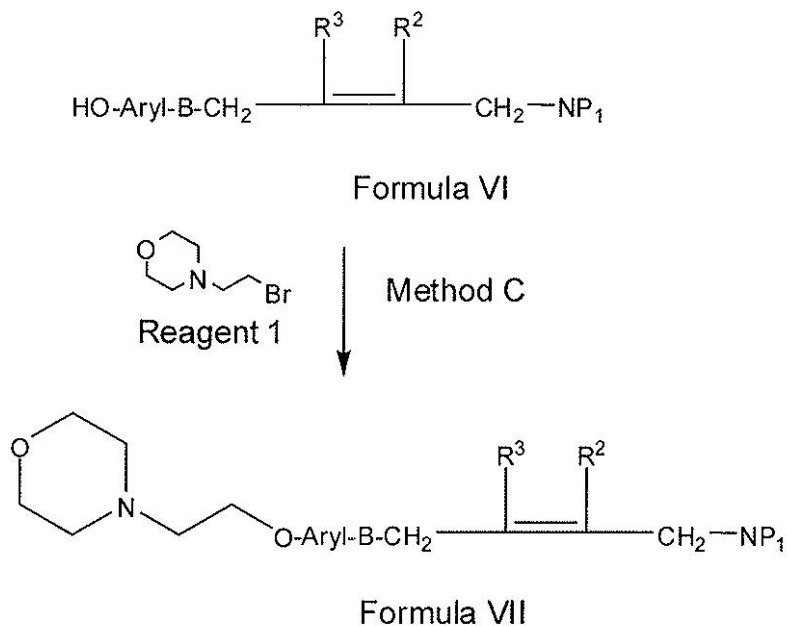
例えば、式 V により表されるフェノール性化合物、例えば式 V I（スキーム 4 を参照）は、アルキル化反応により変換して、式 V I I で表される化合物とすることができる。

【0083】

式 V I のフェノール性化合物を、THF 等の溶媒中で試薬 1 および塩基、例えばトリエチルアミンで、4 から還流温度までの温度で 30 分から 24 時間処理すると、式 V I I で表される、窒素が保護された化合物が得られる（方法 C；スキーム 4 を参照）。1 級アミンの脱保護は、上述の方法（方法 B）の 1 つにより行うことができる。

スキーム 4

【化 2 3】



30

40

【0084】

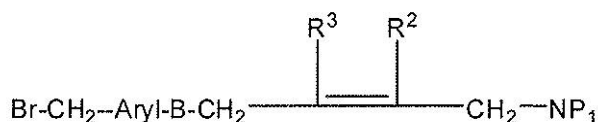
別の手順においては、よく知られる化学合成法を適用して、アリール臭化物から式 I X で表される化合物を得ることができる（方法 D；スキーム 5 を参照）。式 V I I I で表さ

50

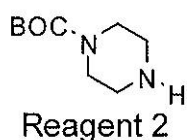
れる臭化ベンジルを，THF等の溶媒中で，トリエチルアミン等の塩基の存在下で4 から還流温度までの範囲の温度でアミノ試薬2と接触させる。30分から24時間反応を進行させた後，標準的な方法により後処理して，式IXで表される窒素が保護された化合物を得る。1級アミンの脱保護は，上述の方法の1つ（方法B）を用いて行うことができる。

スキーム 5

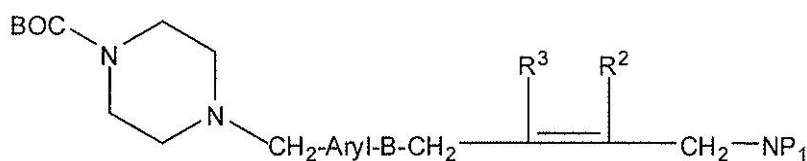
【化24】



Formula VIII



Method D



Formula IX

【0085】

式Vで表される化合物はまた，式IIIの化合物から，R⁶R⁵を予め形成された官能基として導入する方法により，製造することができる。スキーム6および方法Aを参照。これらの化合物は，上述の方法Bにより脱保護して1級アミンとして，式1で表される化合物を得ることができる。Bが酸素である場合，予め形成された官能基は，一般にフェノール誘導体である。多くのそのようなフェノール性化合物が化学の文献から知られており，あるいは合成化学の分野でよく知られる方法によりその他のものを容易に合成することができる。

スキーム 6

【化25】



Formula III

Method A

Formula VII

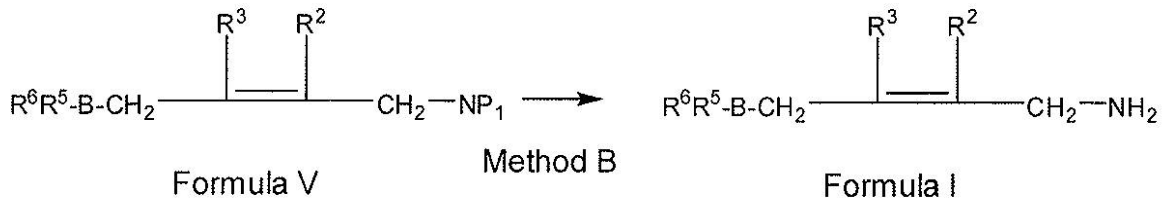
10

20

30

40

【化 2 6】

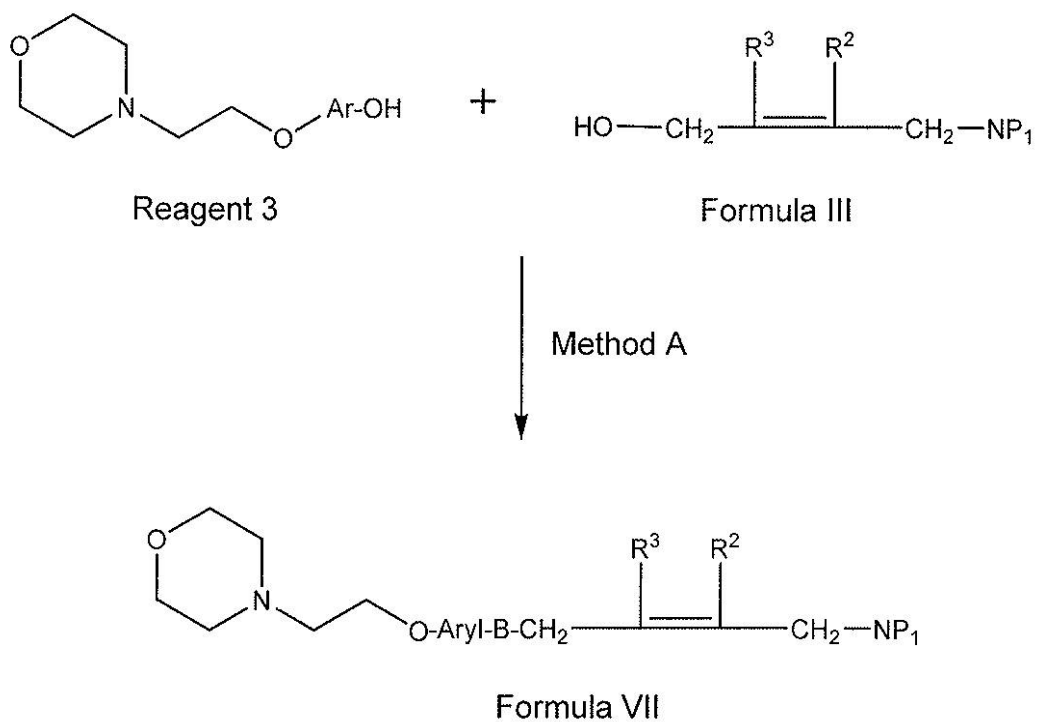


【 0 0 8 6 】

これを行う方法の一例は、試薬 3 と式 I I I で表される化合物とを反応させて、式 V I I で表される保護されたアミノ化合物を得ることである（スキーム 7 を参照）。 10

スキーム 7

【化 2 7】

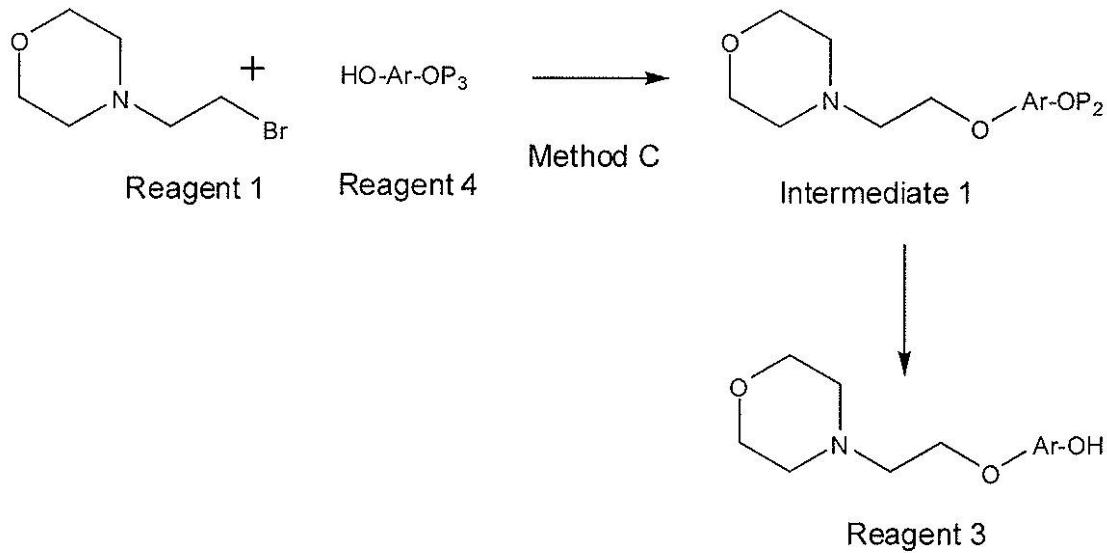


【 0 0 8 7 】

試薬 3 は、有機合成の分野で知られる方法により容易に製造することができる。例えば、スキーム 8 を参照。ここでは、上述の方法 C にしたがって、臭化物試薬 1 を試薬 4 により示されるモノ保護ジヒドロキシフェニル化合物と縮合させ、次に中間体 1 を脱保護して試薬 3 を得る。脱保護法はフェノール性保護基 P₂ の性質によって選択する。 40

スキーム 8

【化 2 8】



10

【0088】

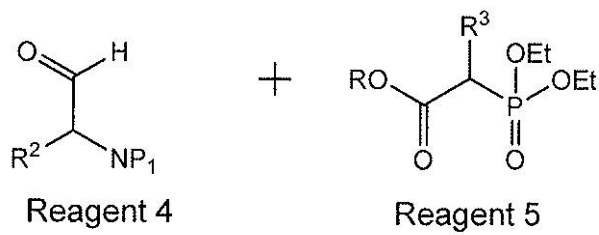
式 I I I で表される出発物質の合成は、ウィッティヒ・エモンズ・ホルナーのオレフィン化反応により試薬 4 と試薬 5 (スキーム 9 を参照) との反応から製造することができる。方法 E にしたがって、ウィッティヒ・エモンズ・ホルナー試薬 5 を T H F 等の溶媒に溶解し、 -40°C から 0°C に冷却した後、ヘキサン中 n -ブチルリチウム等の強塩基でゆっくり処理する。試薬 5 に由来するアニオンが形成されれば、T H F 等の溶媒中のアルデヒド試薬 4 の溶液を速やかに加えた後、周囲温度で 4 から 24 時間反応を進行させる。次に、反応混合物を水でクエンチし、生成物である中間体 2 を通常の方法により単離する。中間体 1 中のエステルを方法 F により還元して、式 I I I 中のアルコールとすることができる。この方法は、そのような変換を行うのに適した有機合成の分野で知られる多くの既知の方法の一例である。例えば、 CH_2Cl_2 等の溶媒中の水素化ジイソブチルアルミニウムを、中間体 1 の冷却 (-40°C から 0°C) 溶液に加えた後、反応混合物を 1 から 24 時間

20

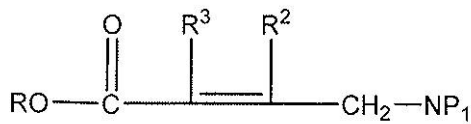
30

スキーム 9

【化 2 9】

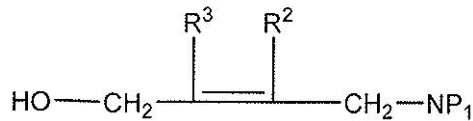


↓
Method E



Intermediate 2

↓
Method F



Formula III

【 0 0 8 9 】

本発明は、式 I で表される化合物を使用して膜結合性 S S A O / V A P - 1 および可溶性 S S A O / V A P - 1 を阻害する方法を記載する。化合物の相対的阻害効力は、種々の方法で、例えば、組換えヒト蛋白質または組換え非ヒト酵素を用いるインビトロアッセイにおいて、正常な齧歯類酵素を発現する細胞のアッセイにおいて、ヒト蛋白質でトランスフェクションした細胞のアッセイにおいて、齧歯類および他のほ乳動物種でのインビボ試験において、S S A O / V A P - 1 のアミノオキシダーゼ活性を阻害するのに必要な量により判定することができる。式 I で表される例示的化合物の相対的効力は表 1 に示される。

【 0 0 9 0 】

10

20

30

40

【表 1】

表1: 本発明の化合物の例および比較化合物のSSAO/VAP-1およびMAO-B阻害活性

| 名称 (CambridgeSoft 所有の命名アルゴリズム を用いる) | マウス SSAO/VAP-1 活性 IC ₅₀ (μmol) | ヒト SSAO/VAP-1 活性 IC ₅₀ (μmol) | ヒト MAO-B 活性 IC ₅₀ (μmol) |
|---|---|--|---|
| (Z)-3-クロロ-4-(3,5-ジフルオロフェニル)ブ ト-2-エン-1-アミン 塩酸塩 | < 1 | < 10 | NT |
| (Z)-3-クロロ-5-フェニルペン-2-エン-1-アミ ン 塩酸塩 | < 10 | < 10 | NT |
| (E)-3-フルオロ-4-フェノキシブ-2-エン-1-ア ミン 塩酸塩 | < 10 | < 1 | < 1 |
| (E)-4-(2,4-ジクロロフェノキシ)-3-フルオロブ ト-2-エン-1-アミン 塩酸塩 | < 10 | < 1 | < 1 |
| (E)-3-フルオロ-4-(4-ニトロフェノキシ)ブ-2- エン-1-アミン 塩酸塩 | < 10 | < 1 | < 1 |
| (E)-3-フルオロ-4-(3-(トリフルオロメチル) フ ェノキシ)ブ-2-エン-1-アミン 塩酸塩 | < 100 | < 1 | < 1 |
| (E)-3-フルオロ-4-(4-(メチルスルホニル) フ ェノキシ)ブ-2-エン-1-アミン 塩酸塩 | < 1 | < 1 | < 100 |
| (E)-3-フルオロ-4-(4-(モルホリノスルホニル) フェノキシ)ブ-2-エン-1-アミン 塩酸塩 | < 10 | < 1 | < 10 |
| (E)-4-(4-アミノ-2-フルオロブ-2-エニルオキシ)-N,N-ジイソプロピルベンズアミド 塩酸塩 | < 100 | < 1 | < 100 |
| (E)-4-(4-アミノ-2-フルオロブ-2-エニルオキシ)-N-ベンジルベンズアミド 塩酸塩 | < 1 | < 1 | < 1 |
| (E)-4-(4-アミノ-2-フルオロブ-2-エニルオキシ)-N-シクロヘキシルベンズアミド 塩酸塩 | < 1 | < 1 | < 1 |
| (E)-3-フルオロ-4-(2-メチルベンゾ[d]チアゾ ール-5-イルオキシ)ブ-2-エン-1-アミン 塩 酸塩 | < 1 | < 1 | < 100 |
| (S,E)-4-(4-アミノ-2-フルオロブ-2-エニルオ キシ)-N-(1-フェニルエチル)ベンゼンスルホ ンアミド 塩酸塩 | < 1 | < 1 | < 1 |
| | | | |
| モフェジリン | 1 nM | 21 nM | 4 nM |

10

20

30

40

【0091】

本発明の別の態様においては、式 I を有する化合物および少なくとも 1 つの薬学的に許容しうる賦形剤、担体または希釈剤を含む組成物が提供される。

【0092】

"薬学的に許容しうる担体"との語句は、特定の投与モードに適していると当業者に知ら

50

れる任意の担体を表す。さらに、化合物は、組成物中の唯一の薬学的に活性な成分として製剤してもよく、他の活性成分と組み合わせてもよい。

【0093】

これらの組成物は、本発明により提供される1またはそれ以上の化合物を含む。化合物は、1つの態様においては、適当な医薬製剤、例えば、経口投与用に溶液、懸濁液、錠剤、分散性錠剤、丸薬、カプセル、粉体、持続放出製剤またはエリキシルとして、非経口投与用に無菌溶液または懸濁液中で、ならびに経皮パッチ製剤および乾燥粉体吸入剤として製剤される。1つの態様においては、上述の化合物は、当該技術分野においてよく知られる手法および手順を用いて製剤して医薬組成物とすることができる（例えば、Ansel Introduction to Pharmaceutical Dosage Forms, Fourth Edition 1985, 126を参照）。

10

【0094】

組成物中では、有効濃度の1またはそれ以上の化合物またはその薬学的に許容しうる誘導体が、適当な薬学的担体と混合されている。化合物は、製剤する前に、上述のように、対応する塩、エステル、エノールエーテルまたはエステル、アセタール、ケタール、オルトエステル、ヘミアセタール、ヘミケタール、酸、塩基、溶媒和物、水和物またはプロドラッグとして誘導化することができる。組成物中の化合物の濃度は、投与されたときに、治療すべき疾病または疾患を治療し、予防し、または症状の1またはそれ以上の軽減する量をデリバリーするのに有効なものである。

【0095】

20

1つの態様においては、組成物は単回投与用に製剤される。組成物を製剤するためには、重量分率の化合物を、治療している状態が軽減、防止されるか、1またはそれ以上の症状が緩和するような有効濃度で、選択された担体中に溶解、懸濁、分散または他の方法により混合する。

【0096】

活性化合物は、薬学的に許容しうる担体中に、治療している患者における望ましくない副作用なしに治療上有効な効果を発揮するのに十分な量で含まれる。治療上有効な濃度は、本明細書およびPCT国際公開WO 04/018997に記載されるように、化合物をインビトロおよびインビボ系で試験し、ここから推定してヒトへの投与量を決定することにより、経験的に決定することができる。

30

【0097】

医薬組成物中の活性化合物の濃度は、活性化合物の吸収、不活性化および排泄速度、化合物の物理化学的特性、投与スケジュール、および投与される量、ならびに当業者に知られる他の因子によって異なる。

【0098】

1つの態様においては、治療上有効投与量は、約0.1 ng/mLから約50 - 100 μg/mLの活性成分の血清濃度を生ずるべきである。別の態様においては、医薬組成物は、体重1 kgあたり1日約0.001 mgから約2000 mgの化合物の投与量を与えるべきである。単位投与量形の医薬品は、単位投与量形あたり、約0.01 mg, 0.1 mgまたは1 mgから約500 mg, 1000 mgまたは2000 mg、および1つの態様においては、約10 mgから約500 mgの活性成分または必須成分の組み合わせを与えるべきである。

40

【0099】

活性成分は一度に投与してもよく、多数のより少ない用量を時間間隔をおいて投与するために分割してもよい。正確な投与量および治療期間は、治療している疾病により異なり、既知の試験プロトコルを用いて、またはインビボまたはインビトロの試験データから外挿することにより、経験的に決定することができる。濃度および投与量の値はまた、軽減すべき状態の重篤度により様々でありうることに注意すべきである。さらに、任意の特定の被験者について、特定の投与計画は個々のニーズおよび投与するかまたは組成物の投与を管理する人の専門的な判断にしたがって経時的に調節すべきであること、および本明細

50

書に記載される濃度範囲は例示のみのためであって、本発明の組成物の範囲または実施を制限することを意図するものではないことを理解すべきである。

【0100】

化合物が不十分な溶解性を示す場合には、化合物を溶解させる方法を用いることができる。そのような方法は当業者に知られており、例えば、限定されないが、ジメチルスルホキシド(DMSO)等の共溶媒の使用、TWEEN(登録商標)等の界面活性剤の使用、水性炭酸水素ナトリウムへの溶解、目的とする化合物をナノ粒子として製剤すること等が挙げられる。有効な医薬組成物の製剤においては、化合物の誘導体、例えば、本発明の化合物の塩、溶媒和物、プロドラッグ等を用いることもできる。

【0101】

化合物を混合するかまたは加えたときに得られる混合物は、溶液、懸濁液、乳濁液等であることができる。得られる混合物の形態は、多くの因子、例えば、意図される投与のモードおよび選択された担体またはベヒクルへの化合物の溶解性により異なる。有効濃度は、治療している疾病、疾患または状態の症状を軽減するのに十分なものであり、経験的に決定することができる。

【0102】

医薬組成物は、適切な量の化合物またはその薬学的に許容しうる誘導体を含む単位投与用製剤、錠剤、カプセル、丸薬、粉体、顆粒、滅菌非経口溶液または懸濁液、および経口溶液または懸濁液、および油-水乳濁液で、ヒトおよび動物への投与用に提供される。治療上活性な化合物およびその誘導体(例えば、塩、溶媒和物、またはこれらのプロドラッグ等)は、1つの態様においては、単位投与用製剤または多数回投与用製剤として製剤され投与される。本明細書において用いる場合、単位投与用製剤とは、当該技術分野において知られるように、ヒトおよび動物被験者に適するように物理学的に分離されている単位であって、個別に包装されているものを表す。各単位投与用製剤は、所望の治療効果を生ずるのに十分な予め決定された量の治療上活性な化合物を、必要な薬学的担体、ベヒクルまたは希釈剤とともに含む。単位投与用製剤の例としては、アンプルおよびシリンジおよび個別包装された錠剤またはカプセルが挙げられる。単位投与用製剤は、分割して投与してもよく、複数を投与してもよい。多数回投与用製剤は、1つの容器中に包装された、分離された単位投与用製剤として投与すべき、複数の同一の単位投与用製剤である。多数回投与用製剤の例としては、バイアル、錠剤またはカプセルの瓶、またはポイント瓶またはガロン瓶が挙げられる。したがって、多数回投与用製剤は、パッケージ中で分離されていない、複数の単位投与量である。

【0103】

薬学的に投与しうる液体組成物は、例えば、上で定義した活性化合物と任意に薬学的助剤とを、溶解、分散、または他の方法により、担体、例えば水、食塩水、水性デキストロース、グリセロール、グリコール、エタノール中で混合して、溶液または懸濁液を形成することにより製造することができる。所望の場合には、投与すべき医薬組成物は、少量の無毒性の助剤、例えば、湿潤剤、乳化剤、溶解剤、pH緩衝剤等、例えば、酢酸塩、クエン酸ナトリウム、シクロデキストリン誘導体、ソルビタンモノラウレート、トリエタノールアミン酢酸ナトリウム、オレイン酸トリエタノールアミン、および他のそのような試薬を含んでいてもよい。

【0104】

そのような投与用製剤を製造する実際の方法は当該技術分野において知られているかまたは明らかである。例えば、Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Easton, Pa., 15th Edition, 1975を参照。

【0105】

活性成分を0.005%から100%(wt%)の範囲で含み、残余は無毒性担体から構成される投与用製剤または組成物を製造することができる。これらの組成物を製造する方法は当業者に知られている。企図される組成物は、0.001%-100%(wt%)

10

20

30

40

50

、1つの態様においては0.1 - 95% (wt%)、別の態様においては75 - 85% (wt%)の活性成分を含むことができる。

【0106】

A. 経口投与用組成物

経口医薬投与用製剤は、固体、ゲルまたは液体のいずれかである。固体投与形は、錠剤、カプセル、顆粒、およびバルク粉体である。経口錠剤の種類としては、圧縮された噛み砕けるトローチ剤および錠剤が挙げられ、これらは腸溶コーティング、糖コーティングまたはフィルムコーティングを有していてもよい。カプセルはハードまたはソフトゼラチンカプセルであってもよく、顆粒および粉体は、当業者に知られる他の成分と組み合わせて非発泡性または発泡性の形で提供することができる。

10

【0107】

1. 経口投与用固体組成物

ある態様においては、製剤は固体投与用製剤であり、1つの態様においては、カプセルまたは錠剤である。錠剤、丸薬、カプセル、トローチ等は、下記の成分または同様の性質の化合物の1またはそれ以上を含むことができる：結合剤；潤滑剤；希釈剤；流動促進剤；崩壊剤；着色剤；甘味料；香味剤；湿潤剤；催吐コーティング；およびフィルムコーティング。結合剤の例としては、微晶質セルロース、トラガカントガム、グルコース溶液、アラビアゴム粘液、ゼラチン溶液、糖蜜、ポリビニルピロリジン、ポビドン、クロスポビドン、ショ糖およびスターチペーストが挙げられる。潤滑剤としては、タルク、スターチ、ステアリン酸マグネシウムまたはカルシウム、石松子およびステアリン酸が挙げられる。希釈剤としては、例えば、ラクトース、ショ糖、スターチ、カオリン、塩、マンニトールおよびリン酸ジカルシウムが挙げられる。流動促進剤としては、例えば、限定されないが、コロイド状二酸化ケイ素が挙げられる。崩壊剤としては、クロスカルメロースナトリウム、ナトリウムスターチグリコレート、アルギン酸、コーンスターチ、ジャガイモデンプン、ベントナイト、メチルセルロース、寒天およびカルボキシメチルセルロースが挙げられる。着色剤としては、例えば、認可・認定された水溶性FDおよびC染料の任意のもの、およびそれらの混合物、およびアルミナ水和物に懸濁した水不溶性FDおよびC染料が挙げられる。香味料としては、果実などの植物から抽出された天然の香味料、および心地よい味覚を生ずる合成の化合物のブレンド、例えば、限定されないがペパーミントおよびサリチル酸メチルが挙げられる。甘味料としては、ショ糖、ラクトース、マンニトール、およびサッカリン等の人工甘味料、および任意の数の噴霧乾燥した香料が挙げられる。湿潤剤としては、プロピレングリコールモノステアレート、ソルビタンモノオレエート、ジエチレングリコールモノラウレートおよびポリオキシエチレンラウリルエーテルが挙げられる。催吐コーティングとしては、脂肪酸、油脂、ワックス、セラック、アンモニア処理セラックおよび酢酸フタル酸セルロースが挙げられる。フィルムコーティングとしては、ヒドロキシエチルセルロース、ナトリウムカルボキシメチルセルロース、ポリエチレングリコール4000および酢酸フタル酸セルロースが挙げられる。

20

30

【0108】

化合物またはその薬学的に許容しうる誘導体は、胃の酸性の環境からこれを保護する組成物中で提供することができる。例えば、組成物は、胃の中ではその一体性を維持し、腸で活性化化合物を放出する腸溶コーティングの形で製剤することができる。組成物はまた、制酸剤または他のそのような成分と組み合わせて製剤してもよい。

40

【0109】

単位投与用製剤がカプセルである場合、これは、上述のタイプの物質に加えて、脂肪油等の液体担体を含んでもよい。さらに、単位投与用製剤は、単位投与用製剤の物理学的形態を改変する種々の他の物質、例えば、糖コーティングおよび他の腸溶剤を含んでもよい。化合物は、エリキシル、懸濁液、シロップ、ウエハー、ふりかけ、チューインガム等の成分として投与してもよい。シロップは、活性化化合物に加えて、甘味料としてショ糖およびある種の保存剤、色素および着色料および甘味料を含んでもよい。

【0110】

50

活性物質は、所望の作用を妨害しないかまたは所望の作用を補充する他の活性物質、例えば、制酸剤、H₂ブロッカー、および利尿剤と混合してもよい。活性成分は本明細書に記載される化合物またはその薬学的に許容しうる誘導体である。約98重量%の活性成分までのより高い濃度も含まれる。

【0111】

すべての態様において、活性成分の溶解を調節または持続させるために、錠剤およびカプセル製剤を当業者に知られるようにコーティングすることができる。すなわち、例えば、これらを慣用の腸分解性コーティング、例えばサリチル酸フェニル、ワックスおよびフタル酸酢酸セルロースでコーティングすることができる。

【0112】

2. 経口投与用の液体組成物

液体経口投与形としては、水性溶液、乳濁液、懸濁液、非発泡性顆粒から再構成した溶液および/または懸濁液、および発泡性顆粒から再構成した発泡性製剤が挙げられる。水性溶液としては、例えば、エリキシルおよびシロップが挙げられる。乳濁液は水中油でも油中水でもよい。

【0113】

エリキシルは、透明な、甘味をつけた含水アルコール調製物である。エリキシルにおいて用いられる薬学的に許容しうる担体には溶媒が含まれる。シロップはショ糖等の糖が濃縮された水性溶液であり、保存剤を含んでもよい。乳濁液は、一方の液体が小球の形で他方の液体の全体に分散している二相系である。乳濁液において用いられる薬学的に許容しうる担体は、非水性液体、乳化剤および保存剤である。懸濁液は、薬学的に許容しうる懸濁剤および保存剤を使用する。再構成して液体経口投与用製剤とするための非発泡性顆粒において用いられる薬学的に許容しうる物質には、希釈剤、甘味料および湿潤剤が含まれる。再構成して液体経口投与用製剤とするための発泡性顆粒において用いられる薬学的に許容しうる物質には、有機酸および二酸化炭素源が含まれる。上述の投与用製剤のすべてに、着色剤および香味剤が用いられる。

【0114】

溶媒としては、グリセリン、ソルビトール、エチルアルコールおよびシロップが挙げられる。保存剤の例としては、グリセリン、メチルおよびプロピルパラベン、安息香酸、ナトリウムベンゾエートおよびアルコールが挙げられる。乳濁液において用いられる非水性液体の例としては、鉱物油および綿実油が挙げられる。乳化剤の例としては、ゼラチン、アラビアゴム、トラガカント、ベントナイトおよび、ポリオキシエチレンソルビタンモノオレエート等の界面活性剤が挙げられる。懸濁剤としては、ナトリウムカルボキシメチルセルロース、ペクチン、トラガカント、ビーガム(Veegum)およびアラビアゴムが挙げられる。甘味料としては、ショ糖、シロップ、グリセリンおよびサッカリン等の人工甘味料が挙げられる。湿潤剤としては、プロピレングリコールモノステアレート、ソルビタンモノオレエート、ジエチレングリコールモノラウレートおよびポリオキシエチレンラウリルエーテルが挙げられる。有機酸としては、クエン酸および酒石酸が挙げられる。二酸化炭素の起源としては、炭酸水素ナトリウムおよび炭酸ナトリウムが挙げられる。着色剤としては、認可・認定された水溶性FDおよびC染料の任意のもの、およびそれらの混合物が挙げられる。香味料としては、果実などの植物から抽出された天然の香味料、および心地よい味覚を生ずる合成の化合物のブレンドが挙げられる。

【0115】

固体投与用製剤のためには、例えば、プロピレンカーボネート、植物油またはトリグリセリド中の溶液または懸濁液を、1つの態様においては、ゼラチンカプセル中に封入する。そのような溶液、およびその製造および封入は、米国特許4,328,245; 4,409,239; および4,410,545に開示されている。液体投与用製剤については、溶液、例えばポリエチレングリコール中の溶液を、投与用に容易に計量できるように、十分な量の薬学的に許容しうる液体担体、例えば水で希釈してもよい。

【0116】

あるいは、液体または半固体の経口製剤は、活性化合物または塩を、植物油、グリコール、トリグリセリド、プロピレングリコールエステル（例えばプロピレンカーボネート）および他のそのような担体に溶解または分散させ、これらの溶液または懸濁液をハードまたはソフトゼラチンカプセルのシェルに封入することにより製造することができる。他の有用な製剤には、米国特許 R E 2 8 , 8 1 9 および 4 , 3 5 8 , 6 0 3 に記載されるものが含まれる。簡単には、そのような製剤としては、限定されないが、本発明により提供される化合物、ジアルキル化モノ - またはポリ - アルキレングリコール、例えば、限定されないが、1, 2 - ジメトキシメタン、ジグリム、トリグリム、テトラグリム、ポリエチレングリコール - 3 5 0 - ジメチルエーテル、ポリエチレングリコール - 5 5 0 - ジメチルエーテル、ポリエチレングリコール - 7 5 0 - ジメチルエーテル（ここで、3 5 0 , 5 5 0 および 7 5 0 は、ポリエチレングリコールのおよその平均分子量を表す）、および 1 またはそれ以上の抗酸化剤、例えば、ブチル化ヒドロキシトルエン（B H T）、ブチル化ヒドロキシアニソール（B H A）、没食子酸プロピル、ビタミン E、ヒドロキノン、ヒドロキシクマリン、エタノールアミン、レシチン、セファリン、アスコルビン酸、リンゴ酸、ソルビトール、リン酸、チオジプロピオン酸およびそのエステル、およびジチオカルバメートを含むものが挙げられる。

10

20

30

40

50

【0117】

別の製剤は、限定されないが、薬学的に許容しうるアセタール等の水性アルコール性溶液を含む。これらの製剤中で用いられるアルコールは、1 またはそれ以上のヒドロキシル基を有する任意の薬学的に許容しうる水混和性溶媒であり、例えば、限定されないが、プロピレングリコールおよびエタノールが挙げられる。アセタールとしては、限定されないが、低級アルキルアルデヒドのジ（低級アルキル）アセタール、例えば、アセトアルデヒドジエチルアセタールが挙げられる。

【0118】

B. 注射溶液、溶液および乳濁液

1 つの態様においては、皮下に、筋肉内にまたは静脈内に注射することにより特徴づけられる非経口投与も本発明において企図される。注射溶液は、液体溶液または懸濁液として、または注射前に液体中に溶解または懸濁するのに適した固体形として、または乳濁液として、慣用にしたがって製造することができる。注射用水、溶液および乳濁液はまた、1 またはそれ以上の賦形剤を含む。適当な賦形剤は、例えば、水、食塩水、デキストロース、グリセロールまたはエタノールである。さらに、所望の場合には、投与すべき医薬組成物はまた、少量の非毒性助剤、例えば湿潤剤または乳化剤、p H 緩衝剤、安定化剤、溶解促進剤、および他のそのような試薬、例えば、酢酸ナトリウム、ソルビタンモノラウレート、トリエタノールアミンオレエートおよびシクロデキストリンを含んでいてもよい。

【0119】

一定レベルの用量が維持されるような徐放ないし持続放出システムの移植（例えば、米国特許 3 , 7 1 0 , 7 9 5 を参照）も本発明において企図される。簡単には、本発明で提供される化合物を、固体内部マトリクス、例えば、ポリメチルメタクリレート、ポリブチルメタクリレート、可塑化されているかまたはされていないポリ塩化ビニル、可塑化ナイロン、可塑化ポリエチレンテレフタレート、天然ゴム、ポリイソブレン、ポリイソブチレン、ポリブタジエン、ポリエチレン、エチレン - 酢酸ビニルコポリマー、シリコーンゴム、ポリジメチルシロキサン、炭酸シリコーンコポリマー、アクリル酸およびメタクリル酸のエステルのハイドロゲル等の親水性ポリマー、コラーゲン、架橋ポリビニルアルコールおよび架橋部分加水分解ポリ酢酸ビニル中に分散させ、これを体液中で不溶性の高分子外膜、例えば、ポリエチレン、ポリプロピレン、エチレン / プロピレンコポリマー、アクリル酸エチレン / エチルコポリマー、エチレン / 酢酸ビニルコポリマー、シリコーンゴム、ポリジメチルシロキサン、ネオプレンゴム、塩素化ポリエチレン、ポリ塩化ビニル、塩化ビニルと酢酸ビニルとのコポリマー、塩化ビニリデン、エチレンおよびプロピレン、イオノマーポリエチレンテレフタレート、ブチルゴムエピクロロヒドリンゴム、エチレン / ビニルアルコールコポリマー、エチレン / 酢酸ビニル / ビニルアルコールターポリマー、およ

びエチレン/ビニルオキシエタノールコポリマーで覆う。化合物は、放出速度が制御された様式で、外側高分子膜を通して拡散する。そのような非経口組成物中に含まれる活性化合物のパーセンテージは、活性化合物の特定の性質、ならびに化合物の活性および被験者のニーズによって全く異なる。

【0120】

組成物の非経口投与には、静脈内、皮下および筋肉内投与が含まれる。非経口投与用の製剤としては、注射用滅菌溶液、凍結乾燥粉体等の使用直前に溶媒と混合できる状態の滅菌乾燥可溶性製品、例えば皮下注射用錠剤、注射できる状態の滅菌懸濁液、使用直前にベヒクルと混合できる状態の滅菌乾燥不溶性製品、および滅菌乳濁液が挙げられる。溶液は水性であっても非水性であってもよい。

10

【0121】

静脈内投与する場合には、適当な担体としては、生理学的食塩水またはリン酸緩衝化食塩水（PBS）、および増粘剤および可溶化剤、例えばグルコース、ポリエチレングリコール、およびポリプロピレングリコールおよびこれらの混合物を含む溶液が挙げられる。

【0122】

非経口製剤に用いられる薬学的に許容しうる担体としては、水性ベヒクル、非水性ベヒクル、抗微生物剤、等張剤、緩衝液、抗酸化剤、局所麻酔薬、懸濁および分散剤、乳化剤、封鎖剤またはキレート剤、および他の薬学的に許容しうる物質等が挙げられる。

【0123】

水性ベヒクルの例としては、塩化ナトリウム注射液、リンゲル注射液、等張デキストロース注射液、滅菌水注射液、デキストロースおよび乳酸加リンゲル注射液が挙げられる。非水性非経口ベヒクルとしては、植物由来の固定油、綿実油、コーン油、ゴマ油およびピーナッツ油が挙げられる。

20

【0124】

多数回投与用容器中に包装される非経口製剤には、静菌性または静真菌性の濃度の抗微生物剤を加えなければならず、その例としては、フェノールまたはクレゾール、水銀剤、ベンジルアルコール、クロロブタノール、p-ヒドロキシ安息香酸のメチルおよびプロピルエステル、チメロサル、塩化ベンズアルコニウムおよび塩化ベンゼトニウムが挙げられる。等張剤としては、塩化ナトリウムおよびデキストロースが挙げられる。緩衝液としては、リン酸およびクエン酸が挙げられる。抗酸化剤としては、硫酸水素ナトリウムが挙げられる。局所麻酔としては、プロカイン塩酸塩が挙げられる。懸濁および分散剤としては、ナトリウムカルボキシメチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースおよびポリビニルピロリドンが挙げられる。乳化剤としては、ポリソルベート80（TWEEN（登録商標）80）が挙げられる。金属イオンの封鎖剤またはキレート剤としては、EDTAが挙げられる。薬学的担体には、水混和性ベヒクル用のエチルアルコール、ポリエチレングリコールおよびプロピレングリコール、およびpH調節用の水酸化ナトリウム、塩酸、クエン酸または乳酸も含まれる。

30

【0125】

薬学的に活性な化合物の濃度は、注射が所望の薬学的効果を生ずるのに有効な量を提供するよう調節する。正確な投与量は、当該技術分野において知られるように、患者または動物の年齢、体重および病状により異なる。

40

【0126】

単位投与量の非経口製剤は、アンプル、バイアルまたは針付きシリンジ中に包装される。非経口投与用のすべての製剤は、当該技術分野において知られかつ実施されているように、滅菌されていなければならない。

【0127】

例として、活性化合物を含む滅菌水性溶液の静脈内または動脈内注入は、有効な投与モードである。別の態様は、所望の薬理学的効果を生ずるのに必要なように注入される、活性成分を含む滅菌した水性または油性溶液または懸濁液である。

【0128】

50

注射剤は、局所投与および全身投与用に設計する。1つの態様においては、治療上有効投与量を、少なくとも約0.1% w/wから約90% w/wまたはそれ以上濃度、ある態様においては1% w/wより多い濃度の、治療組織に対する活性化合物を含むよう製剤する。

【0129】

化合物は、微粉化または他の適当な形態で懸濁してもよく、またはより可溶性の活性な生成物が生ずるよう誘導化してもよく、またはプロドラッグを生成してもよい。得られる混合物の形態は、多くの因子、例えば意図される投与のモードおよび選択された担体またはベヒクル中での化合物の溶解性によって異なる。有効濃度は、その状態の症状を軽減するのに十分であり、経験的に決定することができる。

10

【0130】

C. 凍結乾燥粉体

本発明においては凍結乾燥粉体も興味深く、これは投与用に溶液、乳濁液および他の混合物として再構成することができる。これらは再構成して固体またはゲルとして製剤してもよい。

【0131】

滅菌凍結乾燥粉体は、本明細書に提供される化合物またはその薬学的に許容しうる誘導体を適当な溶媒に溶解することにより製造する。溶媒は、安定性を改善する賦形剤、または粉体、または粉体から製造される再構成された溶液の他の薬学成分を含んでいてもよい。用いることができる賦形剤としては、限定されないが、デキストロース、ソルビタール、フルクトース、コーンシロップ、キシリトール、グリセリン、グルコース、ショ糖または他の適当な薬剤が挙げられる。溶媒はまた、バッファー、例えば、クエン酸、リン酸ナトリウムまたはカリウム、または当業者に知られる他のそのようなバッファーを、1つの態様においてはほぼ中性のpHで含むことができる。続いて、溶液を滅菌濾過して、当業者に知られる標準的な条件下で凍結乾燥すると、所望の製剤が得られる。1つの態様においては、得られる溶液は凍結乾燥用にバイアルに分注する。各バイアルは、1回投与量または複数回投与量の化合物を含む。凍結乾燥した粉体は、適当な条件下で、例えば、約4から室温で保存することができる。

20

【0132】

この凍結乾燥した粉体を注射用水を用いて再構成することにより、非経口投与において用いるための製剤が得られる。再構成のためには、凍結乾燥した粉体を滅菌水または他の適当な担体に加える。正確な量は選択された化合物により異なる。そのような量は経験的に決定することができる。

30

【0133】

D. 局所投与

局所投与用混合物は、局部または全身投与用に記載されたようにして製造する。得られる混合物は、溶液、懸濁液、乳濁液等であってもよく、クリーム、ゲル、軟膏、乳濁液、溶液、エリキシル、ローション、懸濁液、チンキ剤、ペースト、泡状物、エアロゾル、灌注、スプレー、座剤、包袋、皮膚パッチ、または局所投与に適した他の任意の製剤として製剤する。化合物またはその薬学的に許容しうる誘導体は、局所適用、例えば吸入用のエアロゾルとして製剤することができる（例えば、米国特許4,044,126, 4,414,209, および4,364,923を参照。これらは炎症性疾病、特に喘息の治療に有用なステロイドのデリバリー用のエアロゾルを記載する）。呼吸管への投与用のこれらの製剤は、単独で、またはラクトース等の不活性担体と組み合わせて、エアロゾルまたはネブライザー用溶液の形で、または通気用の超微細粉体の形であることができる。この場合、製剤の粒子の直径は、1つの態様においては50ミクロンより小さく、1つの態様においては10ミクロンより小さい。

40

【0134】

化合物は、ゲル、クリームおよびローションの形で、局部または局所に適用するように、例えば、皮膚および眼内等の粘膜への局所適用用に、および眼への適用または嚢内また

50

は髄腔内適用用に、製剤することができる。局所投与は、経皮デリバリーについても、あるいは眼または粘膜への投与、または吸入療法についても企図される。活性化合物の経鼻溶液は、単独で、または他の薬学的に許容しうる賦形剤と組み合わせて投与してもよい。

【0135】

これらの溶液、特に眼科用途が意図される溶液は、適当な塩を用いて0.01% - 10% (v/v) 等張溶液、pH 約5 - 7として製剤することができる。

【0136】

E. 他の投与経路用の組成物

他の投与経路、例えば、イオン導入および電気泳動デバイス等の経皮パッチ、および直腸投与も本発明において企図される。

【0137】

経皮パッチ、例えば、イオン導入および電気泳動デバイスは、当業者によく知られている。例えば、そのようなパッチは、米国特許6,267,983, 6,261,595, 6,256,533, 6,167,301, 6,024,975, 6,010,715, 5,985,317, 5,983,134, 5,948,433, および5,860,957に開示されている。

【0138】

例えば、全身効果を与えるための直腸投与用の医薬製剤は、直腸座剤、カプセルおよび錠剤である。本明細書において用いる場合、直腸座剤は直腸中に挿入するための固形物を意味し、これは体温で溶融または軟化して1またはそれ以上の薬理的または治療上の活性成分を放出する。直腸座剤において用いられる薬学的に許容しうる物質は、基剤またはベヒクルおよび融点を上昇させる試薬である。基剤の例としては、ココアバター（カカオ脂）、グリセリン・ゼラチン、カルボワックス（ポリオキシエチレングリコール）、および脂肪酸のモノ-、ジ-およびトリ-グリセリドの適当な混合物が挙げられる。種々の基剤の組み合わせを用いることができる。座剤の融点を上昇させる試薬としては、鯨ろうおよびワックスが挙げられる。直腸座剤は、圧縮法により、または鋳型成形により製造することができる。1つの態様においては、直腸座剤の重量は約2から3 g mである。

【0139】

直腸投与用の錠剤およびカプセルは、経口投与用の製剤と同じ薬学的に許容しうる物質を用いて、同じ方法で製造することができる。

【0140】

F. ターゲティング製剤

本発明により提供される化合物またはその薬学的に許容しうる誘導体はまた、特定の組織、レセプター、または治療すべき被験者の身体の他の領域を標的とするよう製剤することができる。多くのそのようなターゲティング法が当業者によく知られている。このようなターゲティング法はすべて、本発明の組成物において用いるために本発明において企図される。ターゲティング法の非限定的例については、例えば、米国特許6,316,652, 6,274,552, 6,271,359, 6,253,872, 6,139,865, 6,131,570, 6,120,751, 6,071,495, 6,060,082, 6,048,736, 6,039,975, 6,004,534, 5,985,307, 5,972,366, 5,900,252, 5,840,674, 5,759,542および5,709,874を参照。

【0141】

1つの態様においては、組織ターゲティングリボソーム、例えば、腫瘍ターゲティングリボソーム等を含むリボソーム懸濁液も、薬学的に許容しうる担体として適している。これは当業者に知られる方法にしたがって製造することができる。例えば、リボソーム製剤は、米国特許4,522,811に記載されるようにして製造することができる。簡単には、多重膜ベシクル（MLV）等のリボソームは、卵ホスファチジルコリンおよび脳ホスファチジルセリン（7:3のモル比）を乾燥してフラスコの内側に付着させることにより形成することができる。二価カチオンを含まないリン酸緩衝食塩水（PBS）中の本明

10

20

30

40

50

細書に記載される化合物の溶液を加え、脂質フィルムが分散するまでフラスコを振盪する。得られるベシクルを洗浄して、封入されていない化合物を除去し、遠心分離により沈殿させ、次にPBSに再懸濁する。

【0142】

本発明はまた、炎症性疾患に罹患した患者において、式Iで表される化合物を使用してSSAO/VAP-1を阻害する方法、および炎症性疾患を治療する方法を開示する。ヒトの炎症性疾患としては、疾患に伴う炎症、関節炎、クローン病、過敏性腸疾患、乾癬、呼吸器疾患に伴う炎症（例えば、喘息、気管支炎、慢性肺閉塞性疾患、気管支拡張症等）、アテローム性動脈硬化症、糖尿病による炎症、眼科疾患に伴う炎症、および脳卒中後の炎症性細胞による組織破壊が挙げられる。

10

【0143】

すなわち、1つの観点においては、本発明は、これを必要とする被験者においてアミノオキシダーゼ酵素を阻害する方法に関し、この方法は、該被験者に有効量の式Iの化合物を投与して陽性の治療応答を得ることを含む。

【0144】

別の観点においては、本発明は、アミノオキシダーゼ酵素に関連する疾患を治療する方法に関し、この方法は、治療を必要とする被験者に治療上有効量の式Iの化合物を投与することを含む。

【0145】

さらに別の観点においては、本発明は、SSAO/VAP-1および/またはMAOにより調節される疾患を治療する方法に関し、この方法は、治療を必要とする被験者に治療上有効量の式Iの化合物を投与することを含む。

20

【0146】

上述の方法は、疾病が炎症である場合に適用しうる。本明細書において用いる場合、"炎症"には広範な種類の適応症が包含され、例えば、関節炎（若年性慢性関節リウマチを含む）、クローン病、潰瘍性大腸炎、炎症性腸疾患（例えば過敏性大腸疾患）、乾癬、呼吸器疾患に伴う炎症（例えば、喘息、肺炎、慢性肺閉塞性疾患、気管支炎、気管支拡張症等）、皮膚炎症、眼科疾患（例えば、ブドウ膜炎）、接触性皮膚炎、肝臓炎症、肝臓自己免疫疾患、自己免疫肝炎、原発性胆汁性肝硬変、硬化性胆管炎、自己免疫胆管炎、アルコール性肝疾患、アテローム性動脈硬化症、慢性心不全、鬱血性心不全、虚血性疾患、脳卒中およびその合併症、心筋梗塞およびその合併症、脳卒中後の炎症性細胞による組織破壊、滑膜炎、全身性炎症性応答症候群、敗血症等が挙げられる。

30

【0147】

本発明の化合物を用いて有益に治療することができる炎症の特定の形は、眼科疾患、特に眼の炎症、例えば、ブドウ膜炎、虹彩炎、網膜炎、自己免疫性眼科炎症、炎症により生ずる血管新生およびリンパ球新生、黄斑変性等である。

【0148】

上述の方法は、疾病がI型糖尿病およびその合併症、II型糖尿病およびその合併症、メタボリック・シンドローム、臓器および/または組織移植拒絶等である場合にも適用しうる。

40

【0149】

上述の方法は、疾病が神経炎症性疾患である場合にも適用しうる。本明細書において用いる場合、"神経炎症性疾患"には、種々の適応症が含まれ、例えば、脳卒中、パーキンソン病、アルツハイマー病、血管性痴呆、多発性硬化症、慢性多発性硬化症等が挙げられる。

【0150】

上述の方法は、疾病が精神科疾患である場合にも適用しうる。本明細書において用いる場合、"精神科疾患"とは、広範な種類の適応症が含まれ、例えば、大うつ病、双極性うつ病、注意欠陥過活動性障害等が挙げられる。

【実施例】

50

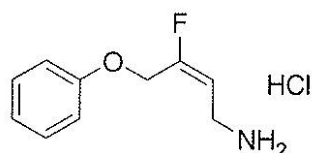
【 0 1 5 1 】

以下に、非限定的実施例を参照して本発明を説明する。

【 0 1 5 2 】

実施例 1(E) - 3 - フルオロ - 4 - フェノキシブト - 2 - エン - 1 - アミン塩酸塩の製造

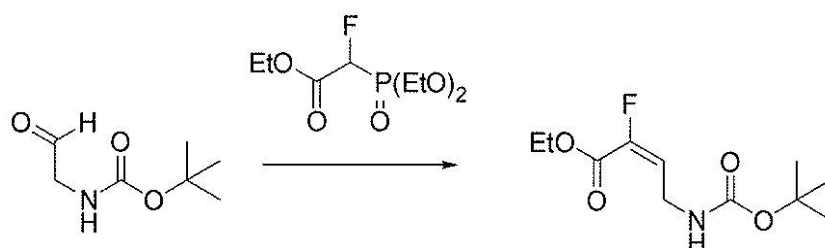
【 化 3 0 】



10

(E) - エチル 4 - (t e r t - ブトキシカルボニルアミノ) - 2 - フルオロブト - 2 - エノエートの製造

【 化 3 1 】



20

乾燥 THF (4 0 m L) 中のトリエチル 2 - フルオロ - 2 - ホスホノアセテート (0 . 6 1 m L , 3 m m o l) の攪拌溶液に、 - 1 0 で窒素下で、 n - ブチルリチウム (2 . 5 M 溶液、ヘキサン中； 1 . 1 6 m L , 2 . 9 m m o l) を滴加した。容器の内容物を - 1 0 で 5 分間攪拌した後、 N - B o c - アミノアセトアルデヒド (0 . 3 7 8 g , 2 . 5 m m o l , 5 m L T H F 中) を加えた。次に反応混合物を室温まで暖め、 1 6 時間攪拌した。水 (5 0 m L) を混合物に加え、有機層をジエチルエーテル (5 0 m L) で抽出し、ブライン (2 0 m L) で洗浄し、 M g S O ₄ で乾燥し、濾過し、溶媒を減圧下で除去して、粗生成物を透明油状物 (0 . 8 5 0 g) として得た。フラッシュクロマトグラフィー (シリカ、約 4 g) で精製し、 n - ヘキサン中、 5 - 1 5 % E t O A c で溶出して、 (E) - エチル 4 - (t e r t - ブトキシカルボニルアミノ) - 2 - フルオロブト - 2 - エノエート (0 . 5 2 5 g , 8 5 %) を透明油状物および 1 0 : 1 E : Z ; E (主要) - 異性体の混合物として得た。¹H - N M R (2 0 0 M H z , C D C l ₃) : p p m : 1 . 3 6 (3 H , t , J 7 . 0 H z) , 1 . 4 5 (9 H , s) , 4 . 1 7 (2 H , m) , 4 . 3 2 (2 H , q , J 7 . 0 H z) , 4 . 8 8 (1 H , b r s) , 6 . 0 1 (1 H , d t , J 1 9 . 5 , 7 . 2)

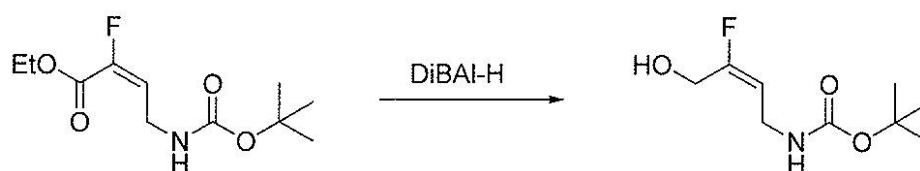
30

40

【 0 1 5 3 】

(E) - t e r t - ブチル - 3 - フルオロ - 4 - ヒドロキシブト - 2 - エニルカルバメートの製造

【化 3 2】

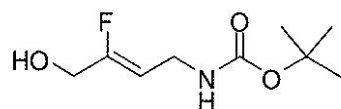


CH₂Cl₂ (200 mL) 中のエチル 4 - (t e r t - ブトキシカルボニルアミノ) - 2 - フルオロブト - 2 - エノエート (E / Z 異性体の 10 : 1 混合物 ; 6 . 33 g , 25 . 6 mmol) の冷却 (- 10) 攪拌溶液に , A r 下で , 水素化ジイソブチルアルミニウム溶液 (1 M 溶液 , ヘキサン中 , 70 . 5 mL , 70 . 49 mmol) を滴加した。添加が完了した後 , 反応液をこの温度でさらに 2 時間攪拌した。次に冷水を滴加することにより注意深く反応をクエンチした。得られたスラリーを酒石酸ナトリウムカリウムの飽和水性溶液 (400 mL) を含むフラスコに注加し , 二相混合物を 2 時間激しく攪拌した。混合物を分液漏斗に移した後 , 水性相を CH₂Cl₂ (3 x 100 mL) で抽出した。合わせた有機物をブライン (100 mL) で洗浄し , 無水 Mg SO₄ で乾燥し真空下で濃縮して , t e r t - ブチル - 3 - フルオロ - 4 - ヒドロキシブト - 2 - エニルカルバメートを E / Z 異性体の 10 : 1 混合物として得た。所望の E 異性体の精製および分離は , シリカゲルクロマトグラフィーを用いて行い , ヘキサン中 30 % 酢酸エチルで溶出して , (E) - t e r t - ブチル - 3 - フルオロ - 4 - ヒドロキシブト - 2 - エニルカルバメート (4 . 25 g , 20 . 7 mmol , 81 %) を無色油状物として得た。これは冷却すると固化した。¹H - NMR (200 MHz , CDCl₃) : ppm : 1 . 43 (9 H , s) , 3 . 72 (2 H , dd , J 7 . 5 , 5 . 4 Hz) , 4 . 25 (2 H , d , J 21 . 5 Hz) , 4 . 85 (1 H , b r s) , 5 . 18 (1 H , dt , 19 . 2 , 8 . 5 Hz)

【 0 1 5 4 】

(Z) - t e r t - ブチル - 3 - フルオロ - 4 - ヒドロキシブト - 2 - エニルカルバメートの製造

【化 3 3】

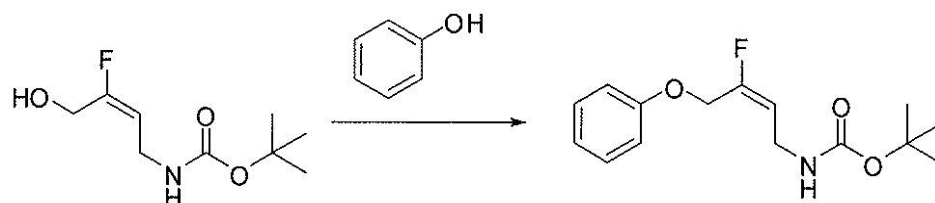


この化合物は , E - 異性体を精製するときに少量単離された。透明油状物。¹H - NMR (200 MHz , CDCl₃) : ppm : 1 . 45 (9 H , s) , 3 . 83 (2 H , t , J 6 . 1 Hz) , 4 . 12 (2 H , d , J 13 . 7 Hz) , 4 . 67 (1 H , b r s) , 5 . 03 (1 H , dt , J 35 . 6 , 7 . 0 Hz)

【 0 1 5 5 】

方法 A : (E) - t e r t - ブチル - 3 - フルオロ - 4 - フェノキシブト - 2 - エニルカルバメートの製造

【化 3 4】



乾燥 THF (2 mL) 中の (E) - tert - ブチル - 3 - フルオロ - 4 - ヒドロキシ
 ブト - 2 - エニルカルバメート (0.044 g, 0.21 mmol), トリフェニルホス
 フィン (0.079 g, 0.3 mmol) およびフェノール (0.028 g, 0.3 mm
 ol) の攪拌溶液に, 0 で窒素下で, ジイソプロピルアゾジカルボキシレート (59 L
 , 0.3 mmol) を滴加した。反応混合物を室温まで暖め, 16 時間攪拌した。次にシリ
 カ (約 1 g) を反応混合物に加え, 溶媒を減圧下で除去した。得られた固体をフラッシ
 ュクロマトグラフィーにより精製し, n - ヘキサン中 15 % EtOAc で溶出して, 表題
 化合物: フェノール (0.036 g) の 1 : 1 混合物を得た。この混合物を取りだしてジ
 エチルエーテル (10 mL) に加え, 2 M NaOH 溶液 (5 mL) およびブライン (5 m
 L) で洗浄し, MgSO₄ で乾燥し, 濾過し, 溶媒を減圧下で除去して, (E) - tert
 - ブチル - 3 - フルオロ - 4 - フェノキシブト - 2 - エニルカルバメート (0.026
 g, 43 %) を透明油状物として得た。¹H - NMR (200 MHz, CDCl₃): p
 pm: 1.43 (9H, s), 3.78 (2H, t, J 7.2 Hz), 4.53 (1H,
 br s), 4.68 (2H, d, J 19.0 Hz), 5.43 (1H, dt, J 18.8
 , 8.3 Hz), 6.61 - 6.79 (3H, m), 7.17 - 7.31 (2H, m)

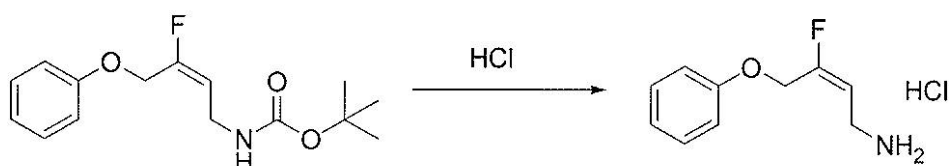
10

20

【0156】

方法 B: (E) - 3 - フルオロ - 4 - フェノキシブト - 2 - エン - 1 - アミン塩酸塩の製
 造

【化 3 5】



30

ジエチルエーテル (3 mL) 中の (E) - tert - ブチル - 3 - フルオロ - 4 - フェ
 ノキシブト - 2 - エニルカルバメート (0.026 g, 0.09 mmol) の溶液に, H
 Cl (2 M 溶液, ジエチルエーテル中; 0.23 mL) を滴加した。次に反応混合物を密
 封し, 68 時間放置した。溶媒を減圧下で除去し, メタノール (2 mL) に溶解し, 濾過
 し, メタノールを除去した。得られたガムを 60 で乾燥して, (E) - 3 - フルオロ -
 4 - フェノキシブト - 2 - エン - 1 - アミン塩酸塩 (0.009 g, 46 %) を灰白色固
 体として得た。m.p. = 113 - 116 ; ¹H - NMR (200 MHz, CD₃OD)
 : ppm: 3.69 (2H, d, J 8.2 Hz), 4.75 (2H, d, J 17.8 H
 z), 5.51 (1H, dt, J 18.2, 8.6 Hz), 6.91 - 7.03 (3H,
 m), 7.22 - 7.35 (2H, m)

40

【0157】

実施例 2

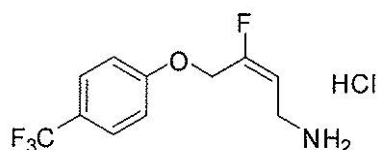
上述の方法 A および B にしたがって以下の化合物を製造した。

(E) - 3 - フルオロ - 4 - (4 - (トリフルオロメチル)フェノキシ)ブト - 2 - エ

50

ン - 1 - アミン塩酸塩は，(E) - tert - ブチル - 3 - フルオロ - 4 - ヒドロキシブ
ト - 2 - エニルカルバメートおよび 4 - トリフルオロメチルフェノールから合成した。

【化 3 6】



10

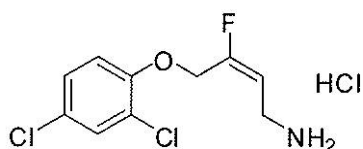
生成物は，灰白色固体として得た。m . p . = 58 - 62 ; ^1H - NMR (200 MHz, CD_3OD) : ppm : 3 . 71 (2 H , d , J 7 . 7 Hz) , 4 . 85 (2 H , d , J 18 . 1 Hz) , 5 . 54 (1 H , dt , J 18 . 4 , 8 . 3) , 7 . 13 (2 H , d , J 9 . 0 Hz) , 7 . 61 (2 H , d , J 8 . 7 Hz)

【0158】

(E) - 4 - (2 , 4 - ジクロロフェノキシ) - 3 - フルオロブト - 2 - エン - 1 - ア
ミン塩酸塩は，(E) - tert - ブチル - 3 - フルオロ - 4 - ヒドロキシブト - 2 - エ
ニルカルバメートおよび 2 , 4 - ジクロロフェノールから合成した。

【化 3 7】

20



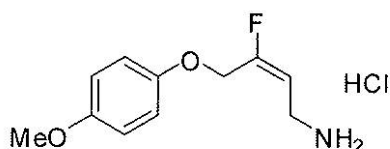
生成物は，淡褐色固体として得た。m . p . = 134 - 137 ; ^1H - NMR (200 MHz, CD_3OD) : ppm : 3 . 77 (2 H , d , J 8 . 6 Hz) , 4 . 86 (2 H , d , J 16 . 1 Hz) , 5 . 55 (1 H , dt , J 18 . 4 , 8 . 6 Hz) , 7 . 13 (1 H , d , J 8 . 9 Hz) , 7 . 26 - 7 . 34 (1 H , m) , 7 . 45 (1 H , m)

30

【0159】

(E) - 3 - フルオロ - 4 - (4 - メトキシフェノキシ)ブト - 2 - エン - 1 - アミン塩
酸塩は，(E) - tert - ブチル - 3 - フルオロ - 4 - ヒドロキシブト - 2 - エニルカ
ルバメートおよび 4 - メトキシフェノールから合成した。

【化 3 8】



40

生成物は，暗色固体として得た。m . p . = 89 - 92 ; ^1H - NMR (200 MHz, CD_3OD) : ppm : 3 . 67 (2 H , d , J 7 . 9 Hz) , 3 . 71 (3 H , s) , 4 . 69 (2 H , d , J 17 . 5 Hz) , 5 . 47 (1 H , dt , J 18 . 4 , 8 . 3 Hz) , 6 . 78 - 6 . 85 (4 H , m)

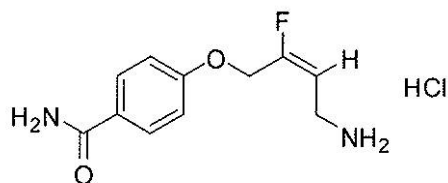
【0160】

(E) - 4 - (4 - アミノ - 2 - フルオロブト - 2 - エニルオキシ)ベンズアミド塩酸
塩は，(E) - tert - ブチル - 3 - フルオロ - 4 - ヒドロキシブト - 2 - エニルカル

50

バメートおよび 4 - ヒドロキシベンズアミドから合成した。

【化 3 9】



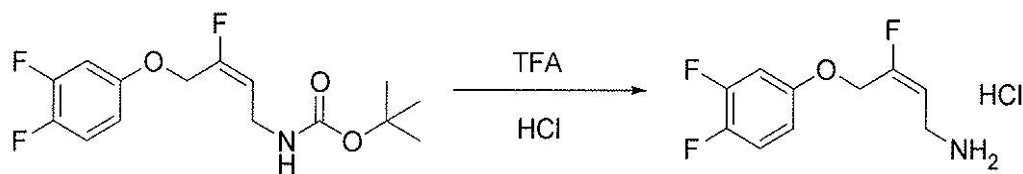
生成物は、約 10 % のフェノール前駆体を含む灰色固体として得た。m . p . (純度 < 90 %) = 138 - 145 ; ^1H - NMR (200 MHz , D_2O) : ppm : 3 . 76 (2 H , d , J 8 . 3 Hz) , 4 . 88 (2 H , d , J 19 . 1 Hz) , 5 . 64 (1 H , dt , J 18 . 8 , 7 . 8 Hz) , 7 . 09 (2 H , d , J 8 . 6 Hz) , 7 . 81 (2 H , d , J 8 . 7 Hz)

【 0 1 6 1】

実施例 3

方法 C : (E) - 4 - (3 , 4 - ジフルオロフェノキシ) - 3 - フルオロブト - 2 - エン - 1 - アミン塩酸塩の製造

【化 4 0】



CH_2Cl_2 (4 . 5 mL) 中の (E) - tert - ブチル - 4 - (3 , 4 - ジフルオロフェノキシ) - 3 - フルオロブト - 2 - エニルカルバメート (0 . 061 g , 0 . 19 mmol [(E) - tert - ブチル - 3 - フルオロ - 4 - ヒドロキシブト - 2 - エニルカルバメートおよび 3 , 4 - ジフルオロフェノールから , F の方法にしたがって製造]) の攪拌溶液に , 室温でトリフルオロ酢酸 (0 . 5 mL) を加えた。反応混合物を薄層クロマトグラフィー分析により出発物質が認められなくなるまで 2 時間攪拌した。次に溶媒を減圧下で除去し , 残渣を取りだしてジエチルエーテル (20 mL) および水 (30 mL) に加え , 0 . 1 M HCl (水性) を加えて pH を約 pH 1 に調節した。水性相をさらにジエチルエーテル (10 mL) で抽出した後 , 2 M NaOH 溶液を加えて pH を約 pH 12 にした。アルカリ層をジエチルエーテル (2 x 20 mL) で抽出し , 有機層を合わせてブライン (10 mL) で洗浄し , MgSO_4 で乾燥し , 濾過し , 溶媒を減圧下で除去して , アミンを透明油状物 (0 . 061 g) として得た。この生成物をジエチルエーテルに溶解し , HCl (2 M 溶液 , ジエチルエーテル中 ; 0 . 4 mL) を滴加して処理すると , 無色沈殿物が形成された。20 分間放置した後 , 沈殿物を濾過し , ジエチルエーテル (2 x 2 mL) で洗浄し , 真空下で乾燥して , (E) - 4 - (3 , 4 - ジフルオロフェノキシ) - 3 - フルオロブト - 2 - エン - 1 - アミン塩酸塩 (0 . 030 g , 62 %) を細かい無色粉体として得た。m . p . = 139 - 140 ; ^1H - NMR (200 MHz , CD_3OD) : ppm : 3 . 70 (2 H , d , J 7 . 4 Hz) , 4 . 76 (2 H , d , J 18 . 2 Hz) , 5 . 54 (1 H , dt , J 18 . 1 , 8 . 3 Hz) , 6 . 74 - 6 . 83 (1 H , m) , 6 . 90 - 7 . 01 (1 H , m) , 7 . 20 (1 H , q , J 19 . 2)

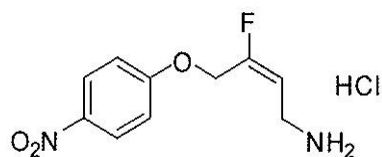
【 0 1 6 2】

実施例 4

上述の方法 A および C にしたがって以下の化合物を製造した。

(E) - 3 - フルオロ - 4 - (4 - ニトロフェノキシ) ブト - 2 - エン - 1 - アミン塩酸塩は、(E) - tert - ブチル - 3 - フルオロ - 4 - ヒドロキシブト - 2 - エニルカルバメートおよび 4 - ニトロフェノールから合成した。

【化 4 1】



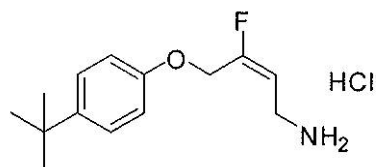
10

生成物は、無色粉体として得た。m . p . = 226 - 227 ; ^1H - NMR (200 MHz , CD_3OD) : ppm : 3 . 74 (2 H , d , J 8 . 6 Hz) , 4 . 93 (2 H , d , J 18 . 8 Hz) , 5 . 58 (1 H , dt , J 18 . 1 , 8 . 2 Hz) , 7 . 15 (2 H , d , J 9 . 2 Hz) , 8 . 25 (2 H , d , J 9 . 3 Hz)

【 0 1 6 3 】

(E) - 4 - (4 - tert - ブチルフェノキシ) - 3 - フルオロブト - 2 - エン - 1 - アミン塩酸塩は、(E) - tert - ブチル - 3 - フルオロ - 4 - ヒドロキシブト - 2 - エニルカルバメートおよび 4 - tert - ブチルフェノールから合成した。

【化 4 2】



20

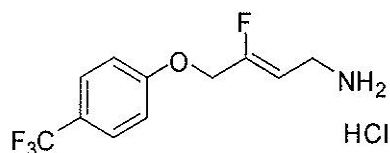
生成物は、無色薄片として得た。m . p . = 128 - 130 ; ^1H - NMR (200 MHz , CD_3OD) : ppm : 1 . 28 (9 H , s) , 3 . 70 (2 H , d , J 8 . 4 Hz) , 4 . 75 (2 H , d , J 17 . 5 Hz) , 5 . 54 (1 H , dt , J 18 . 5 , 8 . 4 Hz) , 6 . 90 (2 H , d , J 8 . 5 Hz) , 7 . 33 (2 H , d , J 8 . 7 Hz)

【 0 1 6 4 】

30

(Z) - 3 - フルオロ - 4 - (4 - (トリフルオロメチル)フェノキシ) ブト - 2 - エン - 1 - アミン塩酸塩は、(Z) - tert - ブチル - 3 - フルオロ - 4 - ヒドロキシブト - 2 - エニルカルバメートおよび 4 - トリフルオロメチルフェノールから合成した。

【化 4 3】



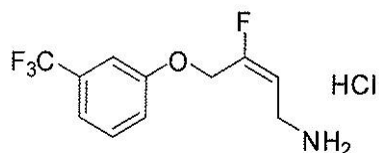
40

生成物は、細かい無色粉体として得た。m . p . = 135 - 138 ; ^1H - NMR (200 MHz , CD_3OD) : ppm : 3 . 69 (2 H , d , J 6 . 9 Hz) , 4 . 77 (2 H , d , J 12 . 5 Hz) , 5 . 37 (1 H , dt , J 33 . 5 , 6 . 3 Hz) , 7 . 13 (2 H , d , J 7 . 0 Hz) , 7 . 61 (2 H , d , J 6 . 5 Hz)

【 0 1 6 5 】

(E) - 3 - フルオロ - 4 - (3 - (トリフルオロメチル)フェノキシ) ブト - 2 - エン - 1 - アミン塩酸塩は、(E) - tert - ブチル - 3 - フルオロ - 4 - ヒドロキシブト - 2 - エニルカルバメートおよび 3 - トリフルオロメチルフェノールから合成した。

【化 4 4】



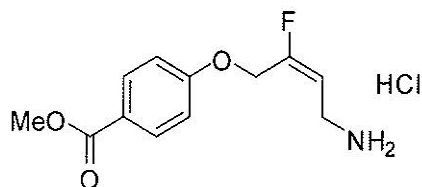
生成物は、ふわふわした無色針状物として得た。m . p . = 104 - 106 ; ^1H - NMR (200 MHz , CD_3OD) : ppm : 3 . 72 (2 H , d , J 8 . 3 Hz) , 4 . 85 (2 H , d , J 18 . 4 Hz) , 5 . 55 (1 H , dt , J 18 . 2 , 8 . 2 Hz) , 7 . 20 - 7 . 35 (3 H , m) , 7 . 43 - 7 . 59 (1 H , m)

10

【 0 1 6 6 】

(E) - メチル 4 - (4 - アミノ - 2 - フルオロブト - 2 - エニルオキシ) ベンゾエート塩酸塩は、(E) - tert - ブチル - 3 - フルオロ - 4 - ヒドロキシブト - 2 - エニルカルバメートおよびメチル 4 - ヒドロキシベンゾエートから合成した。

【化 4 5】



20

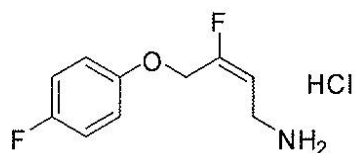
生成物は、細かい無色粉体として得た。m . p . = 139 - 140 ; ^1H - NMR (200 MHz , CD_3OD) : ppm : 3 . 73 (2 H , d , J 8 . 1 Hz) , 3 . 86 (3 H , s) , 4 . 85 (2 H , d , J 18 . 1 Hz) , 5 . 55 (1 H , dt , J 18 . 2 , 8 . 3 Hz) , 7 . 05 (2 H , d , J 9 . 0 Hz) , 7 . 98 (2 H , d , J 9 . 0 Hz)

【 0 1 6 7 】

(E) - 3 - フルオロ - 4 - (4 - フルオロフェノキシ) ブト - 2 - エン - 1 - アミン塩酸塩は、(E) - tert - ブチル - 3 - フルオロ - 4 - ヒドロキシブト - 2 - エニルカルバメートおよび 4 - フルオロフェノールから合成した。

30

【化 4 6】



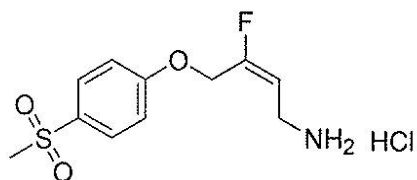
生成物は、細かい無色粉体として得た。m . p . = 133 - 134 ; ^1H - NMR (200 MHz , CD_3OD) : ppm : 3 . 69 (2 H , d , J 8 . 3 Hz) , 4 . 74 (2 H , d , J 17 . 7 Hz) , 5 . 50 (1 H , dt , J 18 . 3 , 8 . 3 Hz) , 6 . 92 - 7 . 09 (4 H , m)

40

【 0 1 6 8 】

(E) - 3 - フルオロ - 4 - (4 - (メチルスルホニル) フェノキシ) ブト - 2 - エン - 1 - アミン塩酸塩は、(E) - tert - ブチル - 3 - フルオロ - 4 - ヒドロキシブト - 2 - エニルカルバメートおよび 4 - メチルスルホニルフェノールから合成した。

【化 4 7】



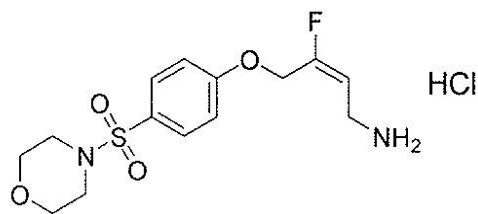
生成物は、灰白色固体として得た。m . p . = 196 - 198 ; ^1H - NMR (400 MHz, CD_3OD) : ppm : 3 . 11 (3 H , s) , 3 . 76 (2 H , d , J 8 . 2 Hz) , 4 . 93 (2 H , d , J 18 . 2 Hz) , 5 . 55 (1 H , dt , J 18 . 2 , 8 . 2 Hz) , 7 . 23 (2 H , d , J 9 . 2 Hz) , 7 . 94 (2 H , d , J 9 . 2 Hz)

10

【0169】

(E) - 3 - フルオロ - 4 - (4 - (モルホリノスルホニル)フェノキシ)ブト - 2 - エン - 1 - アミン塩酸塩は、(E) - tert - ブチル - 3 - フルオロ - 4 - ヒドロキシブト - 2 - エニルカルバメートおよび4 - (モルホリノスルホニル)フェノールから合成した。

【化 4 8】



20

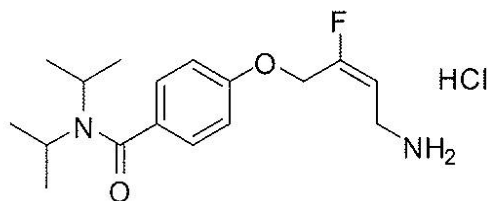
生成物は、白色固体として得た。m . p . = 83 - 85 ; ^1H - NMR (200 MHz, CDCl_3) : ppm : 2 . 98 (4 H , t , J 5 . 0 Hz) , 3 . 40 (2 H , d , J 7 . 8 Hz) , 3 . 74 (4 H , t , J 5 . 0 Hz) , 4 . 72 (2 H , d , J 19 . 4 Hz) , 5 . 58 (1 H , dt , J 19 . 4 , 7 . 8 Hz) , 7 . 06 (2 H , d , J 8 . 8 Hz) , 7 . 71 (2 H , d , J 8 . 8 Hz)

30

【0170】

(E) - 4 - (4 - アミノ - 2 - フルオロブト - 2 - エニルオキシ) - N , N - ジイソプロピルベンズアミド塩酸塩は、(E) - tert - ブチル - 3 - フルオロ - 4 - ヒドロキシブト - 2 - エニルカルバメートおよび4 - ヒドロキシ - N , N - ジイソプロピルベンズアミドから合成した。

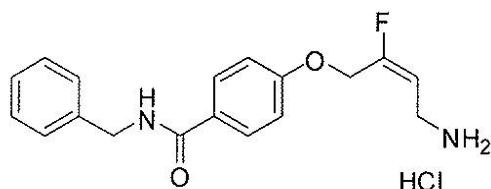
【化 4 9】



40

生成物は、黄色ガムとして得た。 ^1H - NMR (400 MHz, CD_3OD) : ppm : 1 . 09 - 1 . 72 (6 H , br . s) , 3 . 70 - 3 . 80 (2 H , br . s) , 3 . 72 (2 H , d , J 8 . 4 Hz) , 4 . 85 (2 H , d , H_2O ピークにより隠れている) , 5 . 55 (1 H , dt , J 18 . 4 , 8 . 4 Hz) , 7 . 09 (2 H , d , J 8 . 9 Hz) , 7 . 33 (2 H , d , J 8 . 8 Hz)

【化 5 0】



(E) - 4 - (4 - アミノ - 2 - フルオロブト - 2 - エニルオキシ) - N - ベンジルベンズアミド塩酸塩は、(E) - tert - ブチル - 3 - フルオロ - 4 - ヒドロキシブト - 2 - エニルカルバメートおよびN - ベンジル - 4 - ヒドロキシベンズアミドから合成した。

10

【 0 1 7 1】

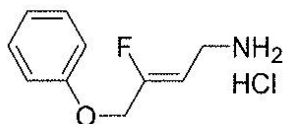
生成物は、白色固体として得た。m . p . = 1 8 9 - 1 9 1 ; ^1H - NMR (4 0 0 MHz , CD_3OD) : ppm : 3 . 7 4 (2 H , d , J 8 . 2 Hz) , 4 . 5 6 (2 H , s) , 4 . 8 6 (2 H , d , H_2O ピークにより隠れている) , 5 . 5 6 (1 H , d t , J 1 8 . 2 , 8 . 3 Hz) , 7 . 0 8 (2 H , d , J 8 . 8 Hz) , 7 . 1 9 - 3 8 (5 H , m) , 7 . 8 2 (2 H , d , J 8 . 8 Hz)

【 0 1 7 2】

(Z) - 3 - フルオロ - 4 - フェノキシブト - 2 - エン - 1 - アミン塩酸塩は、(Z) - tert - ブチル - 3 - フルオロ - 4 - ヒドロキシブト - 2 - エニルカルバメートおよびフェノールから合成した。

20

【化 5 1】



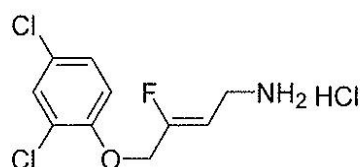
生成物は、白色粉体として得た。m . p . = 1 5 5 - 1 5 7 ; ^1H - NMR (2 0 0 MHz , CD_3OD) : ppm : 3 . 6 7 (2 H , d , J 8 . 4 Hz) , 4 . 6 5 (2 H , d , J 1 2 . 0 Hz) , 5 . 3 2 (1 H , d t , J 3 4 . 0 , 7 . 0 Hz) , 6 . 9 7 (3 H , m) , 7 . 2 8 (2 H , m)

30

【 0 1 7 3】

(Z) - 4 - (2 , 4 - ジクロロフェノキシ) - 3 - フルオロブト - 2 - エン - 1 - アミン塩酸塩は、(Z) - tert - ブチル - 3 - フルオロ - 4 - ヒドロキシブト - 2 - エニルカルバメートおよび2 , 4 - ジクロロフェノールから合成した。

【化 5 2】



40

生成物は、白色粉体として得た。m . p . = 1 6 4 - 1 6 6 ; ^1H - NMR (2 0 0 MHz , CD_3OD) : ppm : 3 . 6 8 (2 H , d , J 7 . 4 Hz) , 4 . 7 3 (2 H , d , J 1 2 . 0 Hz) , 5 . 3 9 (1 H , d t , J 3 3 . 6 , 7 . 0 Hz) , 7 . 1 1 (1 H , d , J 9 . 0 Hz) , 7 . 2 7 (1 H , d d , J 2 . 8 , 9 . 0 Hz) , 7 . 4 2 (1 H , d , J 2 . 8 Hz)

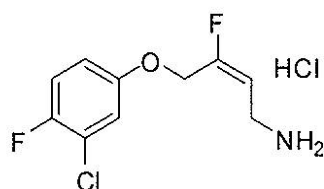
【 0 1 7 4】

(E) - 4 - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェノキシ) - 3 - フルオロブト - 2 - エン - 1 - アミン塩酸塩は、(E) - tert - ブチル - 3 - フルオロ - 4 - ヒドロキシブト

50

- 2 - エニルカルバメートおよび 3 - クロロ - 4 - フルオロフェノールから合成した。

【化 5 3】



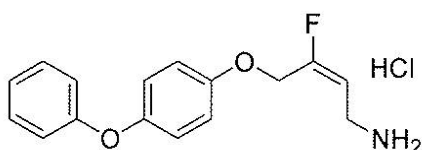
生成物は、白色粉体として得た。m . p . = 1 4 4 - 1 4 5 ; ^1H - NMR (2 0 0 MHz , CD_3OD) : ppm : 3 . 7 0 (2 H , d , J 8 . 3 Hz) , 4 . 7 7 (2 H , d , J 1 8 . 5 Hz) , 5 . 5 3 (1 H , dt , J 1 8 . 2 , 8 . 3 Hz) , 6 . 9 5 (1 H , dt , J 9 . 3 , 3 . 2 Hz) , 7 . 1 4 (1 H , d , J 8 . 1 Hz) , 7 . 1 5 (1 H , q , J 2 8 . 3 Hz)

10

【 0 1 7 5 】

(E) - 3 - フルオロ - 4 - (4 - フェノキシフェノキシ) ブト - 2 - エン - 1 - アミン塩酸塩は、(E) - tert - ブチル - 3 - フルオロ - 4 - ヒドロキシブト - 2 - エニルカルバメートおよび 4 - フェノキシフェノールから合成した。

【化 5 4】



20

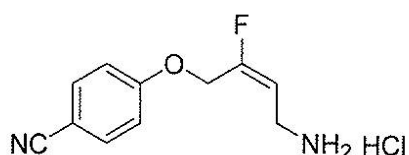
生成物は、白色粉体として得た。m . p . = 1 1 8 - 1 2 0 ; ^1H - NMR (2 0 0 MHz , CD_3OD) : ppm : 3 . 7 1 (2 H , d , J 7 . 2 Hz) , 4 . 7 6 (2 H , d , J 1 7 . 8 Hz) , 5 . 5 1 (1 H , dt , J 1 8 . 4 , 8 . 2 Hz) , 6 . 9 8 - 7 . 3 4 (9 H , m)

【 0 1 7 6 】

(E) - 4 - (4 - アミノ - 2 - フルオロブト - 2 - エニルオキシ) ベンゾニトリル塩酸塩は、(E) - tert - ブチル - 3 - フルオロ - 4 - ヒドロキシブト - 2 - エニルカルバメートおよび 4 - シアノフェノールから合成した。

30

【化 5 5】



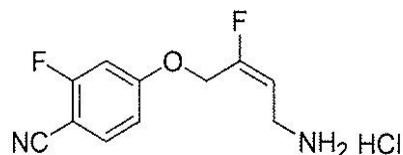
生成物は、灰白色粉体として得た。m . p . = 2 4 0 - 2 4 3 ; ^1H - NMR (2 0 0 MHz , CD_3OD) : ppm : 3 . 7 3 (2 H , d , J 7 . 6 Hz) , 4 . 8 8 (2 H , d , J 1 8 . 4 Hz) , 5 . 5 6 (1 H , dt , J 1 7 . 6 , 8 . 8 Hz) , 7 . 1 3 (2 H , d , J 8 . 8 Hz) , 7 . 7 0 (2 H , d , J 8 . 8 Hz)

40

【 0 1 7 7 】

(E) - 4 - (4 - アミノ - 2 - フルオロブト - 2 - エニルオキシ) - 2 - フルオロベンゾニトリル塩酸塩は、(E) - tert - ブチル - 3 - フルオロ - 4 - ヒドロキシブト - 2 - エニルカルバメートおよび 3 - フルオロ - 4 - シアノフェノールから合成した。

【化 5 6】



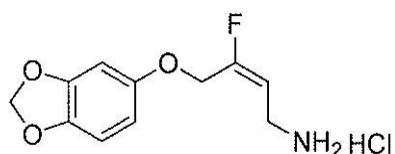
生成物は、灰白色粉体として得た。m . p . = 2 2 8 - 2 3 0 ; ^1H - NMR (2 0 0 MHz , CD_3OD) : p p m : 3 . 7 2 (2 H , d , J 8 . 4 Hz) , 4 . 8 9 (2 H , d , J 1 8 . 8 Hz) , 5 . 5 8 (1 H , d t , J 1 8 . 0 , 8 . 2 Hz) , 6 . 9 9 (2 H , m) , 7 . 7 0 (1 H , m)

10

【 0 1 7 8 】

(E) - 4 - (ベンゾ [d] [1 , 3] ジオキソール - 5 - イルオキシ) - 3 - フルオロプト - 2 - エン - 1 - アミン塩酸塩は、(E) - tert - ブチル - 3 - フルオロ - 4 - ヒドロキシプト - 2 - エニルカルバメートおよびセサモールから合成した。

【化 5 7】



20

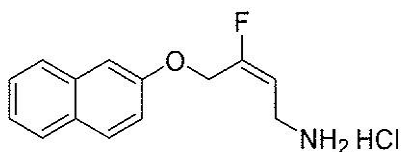
生成物は、灰白色粉体として得た。m . p . = . 9 8 - 1 0 0 ; ^1H - NMR (2 0 0 MHz , CD_3OD) : p p m : 3 . 6 8 (2 H , d , J 8 . 2 Hz) , 4 . 6 9 (2 H , d , J 1 7 . 8 Hz) , 5 . 4 9 (1 H , d t , J 1 8 . 4 , 8 . 4 Hz) , 5 . 9 0 (2 H , s) , 6 . 4 2 (1 H , d d , J 2 . 6 , 8 . 8 Hz) , 6 . 5 7 (1 H , d , J 2 . 6 Hz) , 6 . 7 2 (1 H , d , J 8 . 8 Hz)

【 0 1 7 9 】

(E) - 3 - フルオロ - 4 - (ナフタレン - 2 - イルオキシ) プト - 2 - エン - 1 - アミン塩酸塩は、(E) - tert - ブチル - 3 - フルオロ - 4 - ヒドロキシプト - 2 - エニルカルバメートおよび 2 - ナフトールから合成した。

30

【化 5 8】



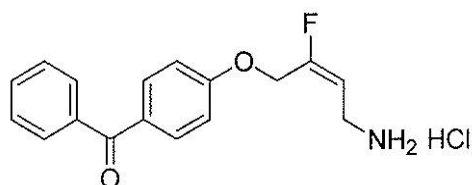
生成物は、灰白色粉体として得た。m . p . = 1 9 1 - 1 9 3 ; ^1H - NMR (2 0 0 MHz , CD_3OD) : p p m : 3 . 7 5 (2 H , d , J 8 . 2 Hz) , 4 . 9 0 (2 H , d , J 1 7 . 4 Hz) , 5 . 5 5 (1 H , d t , J 1 8 . 4 , 8 . 2 Hz) , 7 . 1 7 (1 H , d d , J 2 . 6 , 9 . 4 Hz) , 7 . 3 9 (3 H , m) , 7 . 7 7 (3 H , m)

40

【 0 1 8 0 】

(E) - (4 - (4 - アミノ - 2 - フルオロプト - 2 - エニルオキシ) フェニル) (フェニル) メタノン塩酸塩は、(E) - tert - ブチル - 3 - フルオロ - 4 - ヒドロキシプト - 2 - エニルカルバメートおよび 4 - ベンゾイルフェノールから合成した。

【化 5 9】



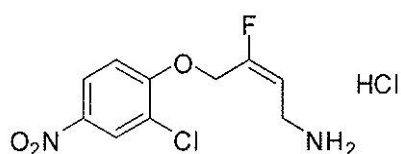
生成物は、灰白色粉体として得た。m . p . = 1 6 5 - 1 6 7 ; ^1H - NMR (2 0 0 MHz , CD_3OD) : p p m : 3 . 7 1 (2 H , d , J 8 . 2 Hz) , 4 . 5 6 (2 H , d , J 1 8 . 2 Hz) , 5 . 5 7 (1 H , dt , J 1 8 . 2 , 8 . 2 Hz) , 7 . 0 9 (2 H , d , J 9 . 0 Hz) , 7 . 5 9 (5 H , m) , 7 . 7 9 (2 H , d , J 9 . 0 Hz)

10

【 0 1 8 1】

(E) - 4 - (2 - クロロ - 4 - ニトロフェノキシ) - 3 - フルオロブト - 2 - エン - 1 - アミン塩酸塩は、(E) - tert - ブチル - 3 - フルオロ - 4 - ヒドロキシブト - 2 - エニルカルバメートおよび 2 - クロロ - 4 - ニトロフェノールから合成した。

【化 6 0】



20

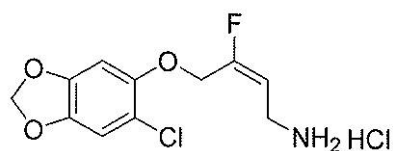
生成物は、細かい白色粉体として得た。m . p . = 2 0 4 - 2 0 5 ; ^1H - NMR (2 0 0 MHz , CD_3OD) : p p m : 3 . 8 1 (2 H , d , J 7 . 9 Hz) , 5 . 0 4 (2 H , d , J 1 6 . 8 Hz) , 5 . 6 2 (1 H , dt , J 1 9 . 2 , 7 . 2 Hz) , 7 . 3 5 (1 H , d , J 9 . 8 Hz) , 8 . 2 4 (1 H , d , J 1 1 . 2 Hz) , 8 . 3 5 (1 H , s)

【 0 1 8 2】

(E) - 4 - (6 - クロロベンゾ [d] [1 , 3] ジオキソール - 5 - イルオキシ) - 3 - フルオロブト - 2 - エン - 1 - アミン塩酸塩は、(E) - tert - ブチル - 3 - フルオロ - 4 - ヒドロキシブト - 2 - エニルカルバメートおよび 6 - クロロ - 1 , 3 - ベンゾジオキソール - 5 - オールから合成した。

30

【化 6 1】



40

生成物は、淡黄色粉体として得た。m . p . = 1 8 3 - 1 8 5 ; ^1H - NMR (2 0 0 MHz , CD_3OD) : p p m : 3 . 7 5 (2 H , d , J 8 . 2 Hz) , 4 . 7 5 (2 H , d , J 1 6 . 8 Hz) , 5 . 5 1 (1 H , dt , J 9 . 0 , 8 . 4 Hz) , 5 . 9 6 (2 H , s) , 6 . 8 2 (1 H , s) , 6 . 9 0 (1 H , s)

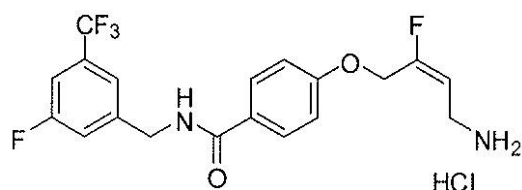
【 0 1 8 3】

(E) - 4 - (4 - アミノ - 2 - フルオロブト - 2 - エニルオキシ) - N - (3 - フルオロ - 5 - (トリフルオロメチル)ベンジル)ベンズアミド塩酸塩は、(E) - tert - ブチル - 3 - フルオロ - 4 - ヒドロキシブト - 2 - エニルカルバメートおよび 4 - ヒドロキシ - N - (3 - フルオロ - 5 - (トリフルオロメチル)ベンジル)ベンズアミドから

50

合成した。

【化 6 2】



生成物は、灰白色薄片として得た。m . p . = 172 - 175 ; ^1H - NMR (200 MHz, CD_3OD) : ppm : 3.73 (2H, d, J 8.0 Hz), 4.61 (2H, s), 4.86 (2H, d, H_2O ピークにより隠れている), 5.56 (1H, dt, J 16.2, 9.6 Hz), 7.08 (2H, d, J 8.5 Hz), 7.34 (2H, m), 7.49 (1H, s), 7.88 (2H, d, J 8.6 Hz)

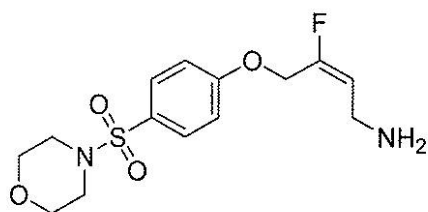
10

【0184】

(E) - 3 - フルオロ - 4 - (4 - (モルホリノスルホニル)フェノキシ)プロト - 2 - エン - 1 - アミンは、(E) - tert - ブチル - 3 - フルオロ - 4 - ヒドロキシプロト - 2 - エニルカルバメートおよび4 - (モルホリン - 4 - イルスルホニル)フェノールから合成した。

20

【化 6 3】



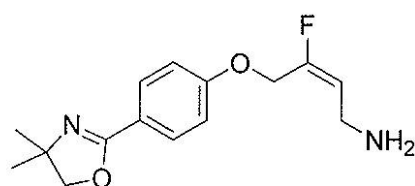
生成物は、白色粉体として得た。m . p . = 83 - 85 ; ^1H - NMR (200 MHz, CDCl_3) : ppm : 2.98 (2H, m), 3.40 (2H, d, 8.2 Hz), 3.74 (2H, m), 4.72 (2H, d, J 19.4 Hz), 5.58 (1H, dt, J 19.4, 7.8 Hz), 7.06 (2H, d, J 8.8 Hz), 7.71 (2H, d, J 8.8 Hz)

30

【0185】

(E) - 4 - (4 - (4,4 - ジメチル - 4,5 - ジヒドロオキサゾール - 2 - イル)フェノキシ) - 3 - フルオロプロト - 2 - エン - 1 - アミン塩酸塩は、(E) - tert - ブチル - 3 - フルオロ - 4 - ヒドロキシプロト - 2 - エニルカルバメートおよび4 - (4,4 - ジメチル - 4,5 - ジヒドロオキサゾール - 2 - イル)フェノールから合成した。

【化 6 4】



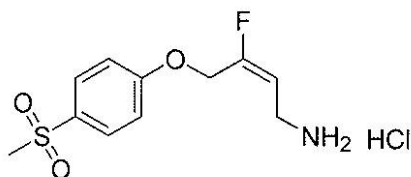
40

生成物は、粘着性の固体として得た。 ^1H - NMR (200 MHz, CDCl_3) : ppm : 1.37 (6H, s), 3.38 (2H, mbr), 4.08 (2H, s), 4.67 (2H, d, J 19.4 Hz), 5.53 (1H, dt, J 19.6, 8.0 Hz), 6.94 (2H, d, J 8.8 Hz), 7.89 (2H, d, J 9.0 Hz)

50

【0186】

(E) - 3 - フルオロ - 4 - (4 - (メチルスルホニル) フェノキシ) ブト - 2 - エン - 1 - アミン塩酸塩は , (E) - tert - ブチル - 3 - フルオロ - 4 - ヒドロキシブト - 2 - エニルカルバメートおよび 4 - (メチルスルホニル) フェノールから合成した。
【化 6 5】



10

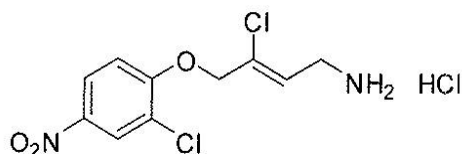
生成物は , 灰白色粉体として得た。m . p . = 197 - 199 ; ^1H - NMR (400 MHz , CD_3OD) : ppm : 3 . 09 (3 H , s) , 3 . 75 (2 H , d , J 8 . 3 Hz) , 4 . 92 (2 H , d , J 18 . 3 Hz) , 5 . 58 (1 H , dt , J 18 . 2 , 8 . 2 Hz) , 7 . 20 (2 H , d , J 8 . 8 . 0 Hz) , 7 . 92 (2 H , d , J 8 . 8 Hz)

【 0 1 8 7 】

(Z) - 3 - クロロ - 4 - (2 - クロロ - 4 - ニトロフェノキシ) ブト - 2 - エン - 1 - アミン塩酸塩は , (Z) - tert - ブチル - 3 - クロロ - 4 - ヒドロキシブト - 2 - エニルカルバメートおよび 2 - クロロ - 4 - ニトロフェノールから合成した。

20

【化 6 6】



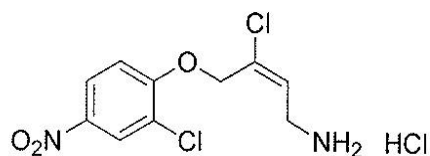
生成物は , 白色固体として得た。m . p . = 203 (分解) ; ^1H - NMR (400 MHz , CD_3OD) : ppm : 3 . 83 (2 H , d , J 7 . 6 Hz) , 4 . 84 (2 H , s) , 6 . 28 (1 H , t , J 8 . 0 Hz) , 7 . 31 (1 H , d , J 8 . 1 Hz) , 8 . 22 (1 H , dd , J 8 . 0 , 2 . 1 Hz) , 8 . 34 (1 H , d , J 1 . 8 Hz)

30

【 0 1 8 8 】

(E) - 3 - クロロ - 4 - (2 - クロロ - 4 - ニトロフェノキシ) ブト - 2 - エン - 1 - アミン塩酸塩は , (E) - tert - ブチル - 3 - クロロ - 4 - ヒドロキシブト - 2 - エニルカルバメートおよび 2 - クロロ - 4 - ニトロフェノールから合成した。

【化 6 7】



40

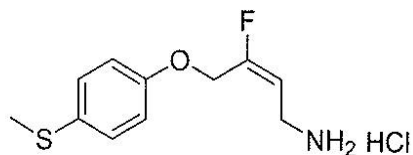
生成物は , 白色固体として得た。m . p . = 180 (分解) ; ^1H - NMR (400 MHz , CD_3OD) : ppm : 3 . 89 (2 H , d , J 8 . 0 Hz) , 5 . 07 (2 H , s) , 6 . 11 (1 H , t , J 7 . 9 Hz) , 7 . 32 (1 H , d , J 8 . 0 Hz) , 8 . 24 (1 H , dd , J 8 . 0 , 2 . 2 Hz) , 8 . 35 (1 H , d , J 2 . 0 Hz)

【 0 1 8 9 】

(E) - 3 - フルオロ - 4 - (4 - (メチルチオ) フェノキシ) ブト - 2 - エン - 1 - アミン塩酸塩は , (E) - tert - ブチル - 3 - フルオロ - 4 - ヒドロキシブト - 2 - エニルカルバメートおよび 4 - (メチルチオ) フェノールから合成した。

50

【化 6 8】



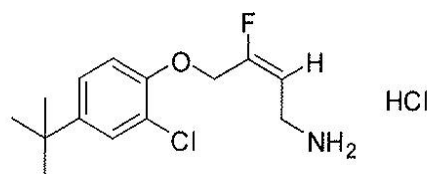
生成物は、白色粉体として得た。m . p . = 132 - 134 ; ^1H - NMR (400 MHz, CD_3OD) : ppm : 2.42 (3H, s), 3.71 (2H, d, J 7.5 Hz), 4.76 (2H, d, J 17.6 Hz), 5.49 (1H, dt, J 17.6, 7.5 Hz), 6.95 (2H, d, J 8.8 Hz), 7.27 (2H, d, J 8.8 Hz)

10

【0190】

(E) - 4 - (4 - tert - ブチル - 2 - クロロフェノキシ) - 3 - フルオロブト - 2 - エン - 1 - アミン塩酸塩は、(E) - tert - ブチル - 3 - フルオロ - 4 - ヒドロキシブト - 2 - エニルカルバメートおよび 4 - tert - ブチル - 2 - クロロフェノールから合成した。

【化 6 9】



20

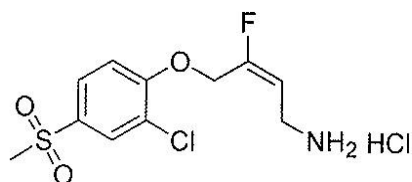
生成物は、透明油状物として得た。 ^1H - NMR (400 MHz, CD_3OD) : ppm : 3.83 (2H, d, J 7.8 Hz), 4.88 (2H, d, H_2O ピークにより隠れている), 5.59 (1H, dt, J 18.6, 7.0 Hz), 7.08 (1H, d, J 8.0 Hz), 7.32 (1H, d, J 7.9 Hz), 7.44 (1H, s)

【0191】

(E) - 3 - フルオロ - 4 - (2 - クロロ - 4 - (メチルスルホニル)フェノキシ)ブト - 2 - エン - 1 - アミン塩酸塩は、(E) - tert - ブチル - 3 - フルオロ - 4 - ヒドロキシブト - 2 - エニルカルバメートおよび 2 - クロロ - 4 - (メチルスルホニル)フェノールから合成した。

30

【化 7 0】



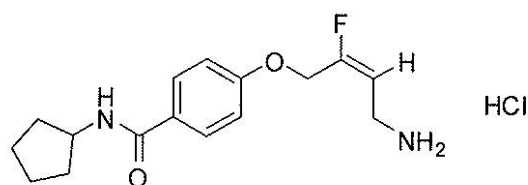
生成物は、白色粉体として得た。m . p . = 177 - 179 ; ^1H NMR (400 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) : ppm : (3.22 (3H, s), 3.64 (2H, d, J 8.5 Hz) 5.07 (2H, d, J 19.0 Hz), 5.59 (1H, dt, J 19.0, 8.2 Hz), 7.42 (1H, d, J 8.8 Hz), 7.89 (1H, dd, J 8.8, 2.3 Hz), 7.98 (1H, d, J 2.3 Hz), 8.14 (3H, br s)

40

【0192】

(E) - 4 - (4 - アミノ - 2 - フルオロブト - 2 - エニルオキシ) - N - シクロペンチルベンズアミド塩酸塩は、(E) - tert - ブチル - 3 - フルオロ - 4 - ヒドロキシブト - 2 - エニルカルバメートおよび 4 - ヒドロキシ - N - シクロペンチルベンズアミドから合成した。

【化 7 1】



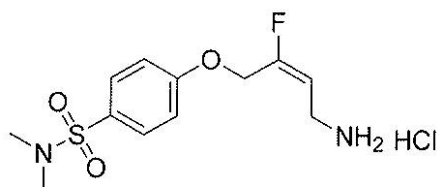
生成物は、灰白色固体として得た。m.p. = 210 - 213 ; ^1H -NMR (400 MHz, CD_3OD): ppm: 1.52 - 1.68 (4H, m), 1.75 - 1.82 (2H, m), 1.95 - 2.08 (2H, m), 3.74 (2H, d, J 8.1 Hz), 4.30 (1H, br t, J 6.5 Hz), 4.61 (2H, s), 4.86 (2H, d, H_2O ピークにより隠れている), 5.55 (1H, dt, J 18.3, 8.3 Hz), 7.04 (2H, d, J 8.3 Hz), 7.81 (2H, d, J 8.4 Hz)

10

【0193】

(E)-4-(4-(4-アミノ-2-フルオロブト-2-エニルオキシ)-N,N-ジメチルベンゼンスルホンアミド塩酸塩は、(E)-tert-ブチル-3-フルオロ-4-ヒドロキシブト-2-エニルカルバメートおよび4-ヒドロキシ-N,N-ジメチルベンゼンスルホンアミドから合成した。

【化 7 2】



20

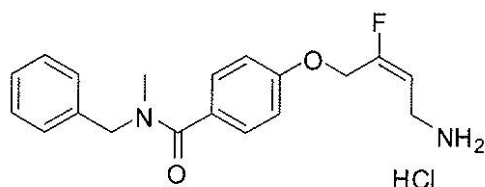
生成物は、白色粉体として得た。m.p. = 153 - 154 ; ^1H -NMR (400 MHz, CD_3OD): ppm: 2.69 (6H, s), 3.76 (2H, d, J 8.3 Hz), 4.92 (2H, d, J 18.5 Hz), 5.60 (1H, dt, J 18.5, 8.3 Hz), 7.22 (2H, d, J 9.0 Hz), 7.78 (2H, d, J 9.0 Hz)

30

【0194】

(E)-4-(4-(4-アミノ-2-フルオロブト-2-エニルオキシ)-N-ベンジル-N-メチルベンズアミド塩酸塩は、(E)-tert-ブチル-3-フルオロ-4-ヒドロキシブト-2-エニルカルバメートおよび4-ヒドロキシ-N-ベンジル-N-メチルベンズアミドから合成した。

【化 7 3】



40

生成物は、無色油状物として、アミド結合についてE/Z異性体の混合物として得た。 ^1H -NMR (400 MHz, CD_3OD): ppm: 2.90 - 3.03 (3H, m), 3.75 (2H, d, J 7.9 Hz), 4.59 - 4.80 (2H, m), 4.88 (2H, d, H_2O ピークにより隠れている), 5.56 (1H, dt, J 18.8, 9.8 Hz), 7.03 (7H, m), 7.49 (2H, d, J 8.4 Hz)

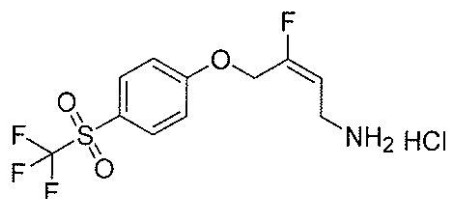
【0195】

(E)-3-フルオロ-4-(4-(トリフルオロメチルスルホニル)フェノキシ)ブト-2-エン-1-アミン塩酸塩は、(E)-tert-ブチル-3-フルオロ-4-ヒ

50

ドロキシブト - 2 - エニルカルバメートおよび 4 - トリフルオロメチルスルホニル) フェノールから合成した。

【化 7 4】



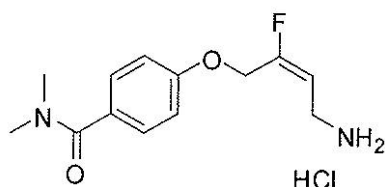
生成物は、灰白色粉体として得た。m . p . = 1 5 1 - 1 5 3 ; ^1H - NMR (4 0 0 MHz , CD_3OD) : p p m : 3 . 7 4 (2 H , d , J 8 . 2 H z) , 4 . 9 7 (2 H , d , J 1 8 . 7 H z) , 5 . 6 0 (1 H , d t , J 1 8 . 7 , 8 . 2 H z) , 7 . 3 3 (2 H , d , J 9 . 0 H z) , 8 . 0 4 (2 H , d , J 9 . 0 H z)

10

【 0 1 9 6 】

(E) - 4 - (4 - アミノ - 2 - フルオロブト - 2 - エニルオキシ) - N , N - ジメチルベンズアミド塩酸塩は、(E) - tert - ブチル - 3 - フルオロ - 4 - ヒドロキシブト - 2 - エニルカルバメートおよび 4 - ヒドロキシ - N , N - ジメチルベンズアミドから合成した。

【化 7 5】



20

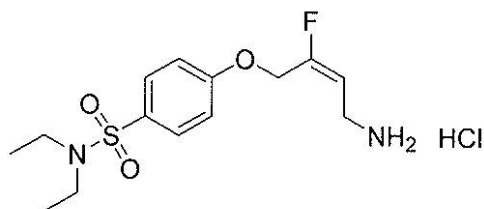
生成物は、無色油状物として得た。 ^1H - NMR (4 0 0 MHz , CD_3OD) : p p m : 3 . 0 5 (3 H , b r s) , 3 . 1 0 (3 H , b r s) , 3 . 7 4 (2 H , d , J 8 . 1 H z) , 4 . 8 6 (2 H , d , H_2O ピークにより隠れている) , 5 . 5 6 (1 H , m) , 7 . 0 8 (2 H , d , J 8 . 4 H z) , 7 . 4 5 (2 H , d , J 8 . 4 H z)

30

【 0 1 9 7 】

(E) - 4 - (4 - アミノ - 2 - フルオロブト - 2 - エニルオキシ) - N , N - ジエチルベンゼンスルホンアミド塩酸塩は、(E) - tert - ブチル - 3 - フルオロ - 4 - ヒドロキシブト - 2 - エニルカルバメートおよび N , N - ジエチル - 4 - ヒドロキシベンゼンスルホンアミドから合成した。

【化 7 6】



40

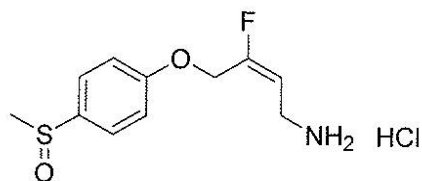
生成物は、無色油状物として得た。 ^1H - NMR (4 0 0 MHz , CD_3OD) : p p m : 1 . 1 1 (6 H , t , J 7 . 2 H z) , 3 . 2 1 (4 H , q , J 6 . 8 H z) , 3 . 7 4 (2 H , d , 8 . 0 H z) , 4 . 8 9 (2 H , d , J 2 0 . 2 H z) , 5 . 5 8 (1 H , d t , J 1 8 . 4 , 8 . 0 H z) , 7 . 1 5 (2 H , d , J 8 . 8 H z) , 7 . 7 7 (2 H , d , J 8 . 8 H z)

【 0 1 9 8 】

(E) - 3 - フルオロ - 4 - (4 - (メチルスルフィニル) フェノキシ) ブト - 2 - エン - 1 - アミン塩酸塩は、(E) - tert - ブチル - 3 - フルオロ - 4 - ヒドロキシブ

50

ト - 2 - エニルカルバメートおよび 4 - (メチルスルフィニル)フェノールから合成した。
【化 7 7】



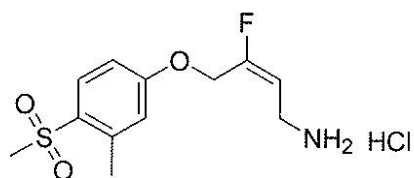
10

生成物は、無色油状物として得た。 ^1H -NMR (400 MHz, CD_3OD): ppm: 2.81 (3H, s), 3.77 (2H, d, J 8.0 Hz), 4.90 (2H, d, J 18.4 Hz), 5.60 (1H, dt, J 18.0, 8.4 Hz), 7.24 (2H, dd, J 8.1, 1.6 Hz), 7.73 (2H, dd, J 7.6, 1.6 Hz)
【0199】

(E)-3-フルオロ-4-(3-メチル-4-(メチルスルホニル)フェノキシ)ブト-2-エン-1-アミン塩酸塩は、(E)-tert-ブチル-3-フルオロ-4-ヒドロキシブト-2-エニルカルバメートおよび 3-メチル-4-(メチルスルホニル)フェノールから合成した。

20

【化 7 8】

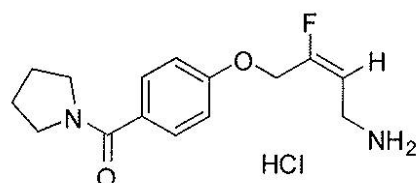


生成物は、灰白色粉体として得た。 $m.p. = 178 - 180$; ^1H -NMR (400 MHz, CD_3OD): ppm: 2.66 (3H, s), 3.09 (3H, s), 3.72 (2H, d, J 8.2 Hz), 4.88 (2H, d, J 18.2 Hz), 5.56 (1H, dt, J 18.2, 8.2 Hz), 7.01 (2H, m), 7.94 (1H, d, J 8.2 Hz)
【0200】

30

(E)-(4-(4-アミノ-2-フルオロブト-2-エニルオキシ)フェニル)(ピロリジン-1-イル)メタノン塩酸塩は、(E)-tert-ブチル-3-フルオロ-4-ヒドロキシブト-2-エニルカルバメートおよび (4-ヒドロキシフェニル)(ピロリジン-1-イル)メタノンから合成した。

【化 7 9】



40

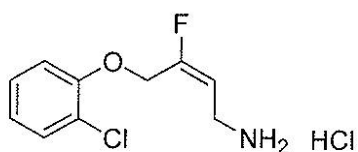
生成物は、無色油状物として得た。 ^1H -NMR (400 MHz, CD_3OD): ppm: 1.93 - 2.01 (4H, m), 3.53 (2H, t, J 6.4 Hz), 3.61 (2H, t, J 6.9 Hz), 3.77 (2H, d, J 8.3 Hz), 4.86 (2H, d, H_2O のピークにより隠れている), 5.57 (1H, dt, J 18.2, 9.9 Hz), 7.09 (2H, d, J 6.8 Hz), 7.57 (2H, d, J 7.4 Hz)

50

【 0 2 0 1 】

(E) - 4 - (2 - クロロフェノキシ) - 3 - フルオロブト - 2 - エン - 1 - アミン塩酸塩は、(E) - tert - ブチル - 3 - フルオロ - 4 - ヒドロキシブト - 2 - エニルカルバメートおよび 2 - クロロフェノールから合成した。

【 化 8 0 】



10

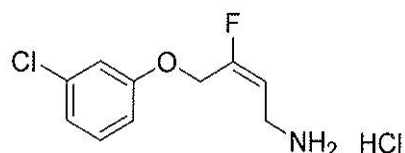
生成物は、灰白色固体として得た。m . p . 98 - 101 ; ^1H - NMR (400 MHz , CD_3OD) : ppm : 3 . 82 (2 H , d , J 8 . 2 Hz) , 4 . 86 (2 H , d , H_2O により隠れている) , 5 . 57 (1 H , dt , J 18 . 8 , 8 . 3 Hz) , 7 . 01 (1 H , dd , J 7 . 4 , 7 . 6 Hz) , 7 . 16 (1 H , d , 8 . 2 Hz) , 7 . 31 (1 H , dd , J 8 . 0 , 7 . 6 Hz) , 7 . 41 (1 H , d , 8 . 0 Hz)

【 0 2 0 2 】

(E) - 4 - (3 - クロロフェノキシ) - 3 - フルオロブト - 2 - エン - 1 - アミン塩酸塩は、(E) - tert - ブチル - 3 - フルオロ - 4 - ヒドロキシブト - 2 - エニルカルバメートおよび 3 - クロロフェノールから合成した。

20

【 化 8 1 】



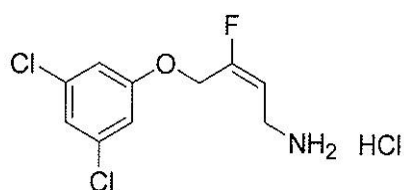
生成物は、白色固体として得た。m . p . = 101 - 104 ; ^1H - NMR (400 MHz , CD_3OD) : ppm : 3 . 72 (2 H , d , J 8 . 1 Hz) , 4 . 80 (2 H , d , J 18 . 0 Hz) , 5 . 55 (1 H , dt , J 17 . 7 , 8 . 4 Hz) , 6 . 94 (1 H , ddd , J 8 . 0 , 1 . 6 , 1 . 6 Hz) , 7 . 01 - 7 . 05 (2 H , m) , 7 . 30 (1 H , dd , J 8 . 3 , 8 . 3 Hz)

30

【 0 2 0 3 】

(E) - 4 - (3 , 5 - ジクロロフェノキシ) - 3 - フルオロブト - 2 - エン - 1 - アミン塩酸塩は、(E) - tert - ブチル - 3 - フルオロ - 4 - ヒドロキシブト - 2 - エニルカルバメートおよび 3 , 5 - ジクロロフェノールから合成した。

【 化 8 2 】



40

生成物は、白色固体として得た。m . p . = 93 - 95 ; ^1H - NMR (400 MHz , CD_3OD) : ppm : 3 . 72 (2 H , d , J 8 . 0 Hz) , 4 . 82 (2 H , d , H_2O により隠れている) , 5 . 57 (1 H , dt , 18 . 1 , 8 . 4 Hz) , 7 . 02 (2 H , s) , 7 . 08 (1 H , s)

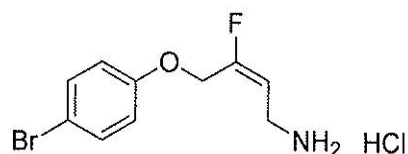
【 0 2 0 4 】

(E) - 4 - (4 - ブロモフェノキシ) - 3 - フルオロブト - 2 - エン - 1 - アミン塩

50

酸塩は、(E) - tert - ブチル - 3 - フルオロ - 4 - ヒドロキシブト - 2 - エニルカルバメートおよび 4 - ブロモフェノールから合成した。

【化 8 3】



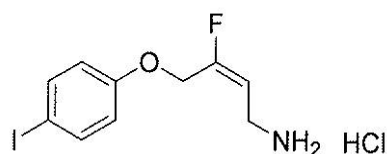
生成物は、白色固体として得た。m . p . = 102 - 105 ; ^1H - NMR (400 MHz, CD_3OD) : ppm : 3.72 (2H, d, J 8.0 Hz), 4.78 (2H, d, J 18.0 Hz), 5.54 (1H, dt, J 16.4, 8.4 Hz), 6.94 (2H, d, J 8.8 Hz), 7.44 (2H, d, J 8.8 Hz)

10

【0205】

(E) - 3 - フルオロ - 4 - (4 - ヨードフェノキシ)ブト - 2 - エン - 1 - アミン塩酸塩は、(E) - tert - ブチル - 3 - フルオロ - 4 - ヒドロキシブト - 2 - エニルカルバメートおよび 4 - ヨードフェノールから合成した。

【化 8 4】



20

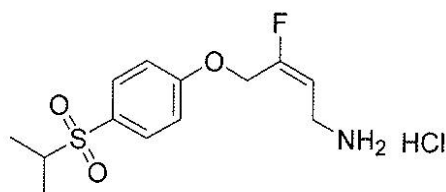
生成物は、白色固体として得た。m . p . = 125 - 127 ; ^1H - NMR (400 MHz, CD_3OD) : ppm : 3.71 (2H, d, J 8.4 Hz), 4.76 (2H, d, J 18.0 Hz), 5.53 (1H, dt, J 18.4, 8.0 Hz), 6.82 (2H, d, J 8.8 Hz), 7.61 (2H, d, J 8.8 Hz)

【0206】

(E) - 3 - フルオロ - 4 - (4 - (イソプロピルスルホニル)フェノキシ)ブト - 2 - エン - 1 - アミン塩酸塩は、(E) - tert - ブチル - 3 - フルオロ - 4 - ヒドロキシブト - 2 - エニルカルバメートおよび 4 - (イソプロピルスルホニル)フェノールから合成した。

30

【化 8 5】



40

生成物は、灰白色粉体として得た。m . p . = 127 - 129 ; ^1H - NMR (400 MHz, CD_3OD) : ppm : 1.24 (6H, d, J 6.9 Hz), 3.28 (1H, hept, J 6.8 Hz), 3.75 (2H, d, J 8.2 Hz), 4.92 (2H, d, J 18.3 Hz), 5.58 (1H, dt, J 18.1, 8.3 Hz), 7.22 (2H, d, J 9.0 Hz), 7.84 (2H, d, J 9.0 Hz)

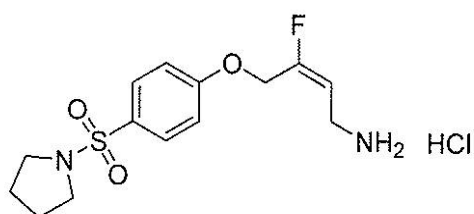
【0207】

(E) - 3 - フルオロ - 4 - (4 - (ピロリジン - 1 - イルスルホニル)フェノキシ)ブト - 2 - エン - 1 - アミン塩酸塩は、(E) - tert - ブチル - 3 - フルオロ - 4 - ヒドロキシブト - 2 - エニルカルバメートおよび 4 - (ピロリジン - 1 - イルスルホニル

50

フェノールから合成した。

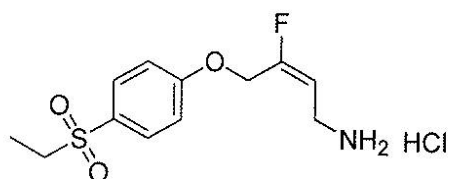
【化 8 6】



生成物は、無色油状物として得た。 ^1H -NMR (400 MHz, CD_3OD): ppm: 1.74 (4H, m), 3.21 (4H, m), 3.76 (2H, d, J 8.1 Hz), 4.91 (2H, d, J 18.4 Hz), 5.59 (1H, dt, J 18.0, 8.5 Hz), 7.20 (2H, d, J 8.7 Hz), 7.81 (2H, d, J 8.4 Hz) 【0208】 10

(E)-4-(4-(4-(エチルスルホニル)フェノキシ)-3-フルオロブト-2-エン-1-アミン塩酸塩は、(E)-tert-ブチル-3-フルオロ-4-ヒドロキシブト-2-エニルカルバメートおよび4-(エチルスルホニル)フェノールから合成した。

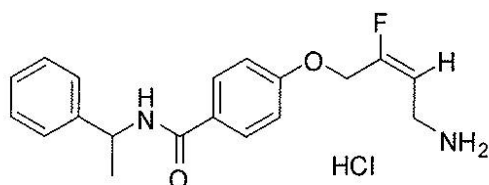
【化 8 7】



生成物は、灰白色粉体として得た。m.p. = 175 - 177 ; ^1H -NMR (400 MHz, CD_3OD): ppm: 1.21 (3H, t, J 7.4 Hz), 3.18 (2H, d, J 7.4 Hz), 3.74 (2H, d, J 8.3 Hz), 4.92 (2H, d, J 18.3 Hz), 5.58 (1H, dt, J 18.1, 8.3 Hz), 7.21 (2H, d, J 9.0 Hz), 7.87 (2H, d, J 9.0 Hz) 【0209】 20 30

R/S-(E)-4-(4-(4-アミノ-2-フルオロブト-2-エニルオキシ)-N-(1-フェニルエチル)ベンズアミド塩酸塩は、(E)-tert-ブチル-3-フルオロ-4-ヒドロキシブト-2-エニルカルバメートおよび4-ヒドロキシ-N-(1-フェニルエチル)ベンズアミドから合成した。

【化 8 8】

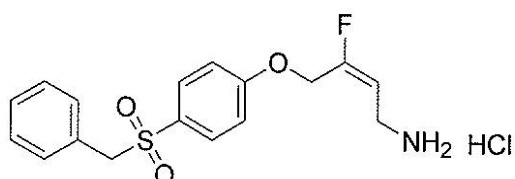


生成物は、灰白色固体として得た。m.p. = 175 - 176 ; ^1H -NMR (400 MHz, CD_3OD): ppm: 1.56 (3H, d, J 7.0 Hz), 3.74 (2H, d, J 8.2 Hz), 4.87 (2H, d, J 18.1 Hz), 5.23 (1H, q, J 7.0 Hz), 5.56 (1H, dt, J 18.2, 8.4 Hz), 7.07 (2H, d, J 8.7 Hz), 7.23 (1H, t, J 7.3 Hz), 7.32 (2H, t, J 7.8 Hz), 7.39 (2H, d, J 7.6 Hz), 7.85 (2H, d, J 8.6 Hz) 40 50

【0210】

(E) - 4 - (4 - (ベンジルスルホニル) フェノキシ) - 3 - フルオロプト - 2 - エン - 1 - アミン塩酸塩は、(E) - tert - ブチル - 3 - フルオロ - 4 - ヒドロキシプト - 2 - エニルカルバメートおよび 4 - (ベンジルスルホニル) フェノールから合成した。

【化89】



10

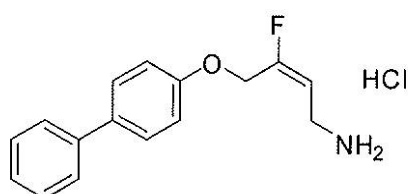
生成物は、灰白色粉体として得た。m . p . = 208 - 210 ; ^1H - NMR (400 MHz , CD_3OD) : ppm : 3 . 74 (2 H , d , J 7 . 8 Hz) , 4 . 47 (2 H , s) , 4 . 88 (2 H , d , J 18 . 3 Hz) , 5 . 58 (1 H , dt , J 18 . 3 , 7 . 8 Hz) , 7 . 11 (4 H , m) , 7 . 26 (3 H , m) , 7 . 60 (2 H , d , J 8 . 7 Hz)

【0211】

(E) - 4 - (ビフェニル - 4 - イルオキシ) - 3 - フルオロプト - 2 - エン - 1 - アミン塩酸塩は、(E) - tert - ブチル - 3 - フルオロ - 4 - プロモプト - 2 - エニルカルバメートおよび 4 - フェニル - フェノールから合成した。

20

【化90】



30

生成物は、細かい白色粉体として得た。m . p . 208 - 213 ; ^1H - NMR (400 MHz , CDCl_3) ppm : 3 . 62 (2 H , d , J 7 . 6 Hz) , 4 . 901 (2 H , d , J 20 . 0 Hz) , 5 . 56 (1 H , rdt , J 18 . 8 , 8 . 4 Hz) , 7 . 88 (2 H , d , J 4 . 4 , 2 . 0 Hz) , 7 . 31 (1 H , t , J 4 . 4 , 2 . 0 , 1 . 2 Hz) , 7 . 42 (2 H , t , J 6 . 4 , 2 . 0 , 1 . 6 Hz) , 7 . 61 (4 H , m) , 8 . 24 (2 H , s)

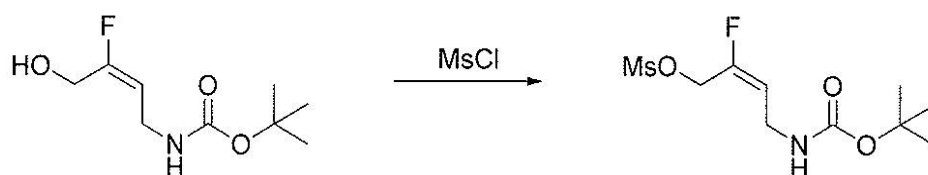
【0212】

実施例 5

方法 D : (E) - 4 - (tert - ブトキシカルボニルアミノ) - 2 - フルオロプト - 2 - エニルメタン - スルホネートの製造

40

【化91】



CH_2Cl_2 (30 mL) 中の (E) - tert - ブチル - N - (3 - フルオロ - 4 - ヒドロキシプト - 2 - エニル) カルバメート (1 . 65 g , 8 mmol) の攪拌溶液に、0

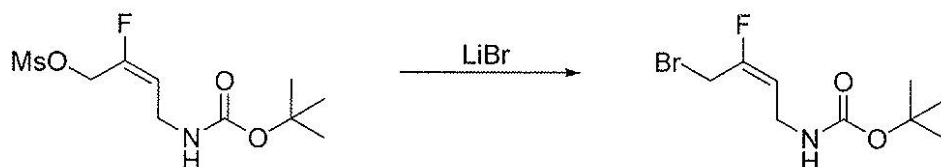
50

で窒素下で、トリエチルアミン(1.67 mL, 12 mmol)を加え、次に塩化メタンスルホニル(0.74 mL, 9.6 mmol)を加えた。反応液を0℃で1時間撹拌した。すべての揮発成分を減圧下で除去し、黄色の粗残渣を取りだしてアセトン(30 mL)中に加えた。不溶性白色沈殿物(トリエチル塩化アンモニウム)を濾別し、アセトン(10 mL)で洗浄した。粗メシレートを含む濾液を方法Eで直接用いた。

【0213】

方法E：(E)-tert-ブチル-N-(3-フルオロ-4-プロモプト-2-エニル)カルバメートの製造

【化92】

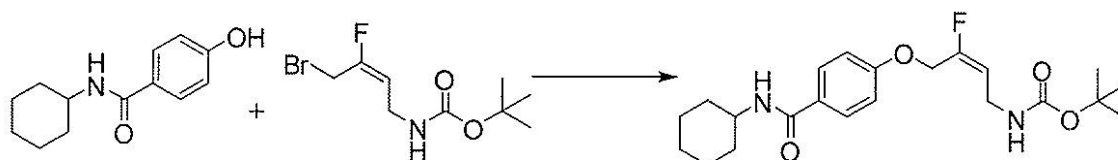


撹拌した濾液(先の工程で取得)に、窒素下で0℃で無水臭化リチウム(3.48 g, 40 mmol)を5つに分けて10分間かけて加えた。0℃で15分間撹拌した後、反応容器を室温に暖め、さらに30分間撹拌を続けた。水(50 mL)を混合物に加え、有機層をCH₂Cl₂(3×20 mL)で抽出し、合わせてMgSO₄で乾燥し、濾過し、溶媒を減圧下で除去して、粗生成物を透明淡黄色油状物として得た。短いシリカプラグでヘキサン中20% EtOAcで精製して、(E)-tert-ブチル-N-(3-フルオロ-4-プロモプト-2-エニル)カルバメートを白色固体(1.53 g, 71%)として得た。¹H-NMR(200 MHz, CDCl₃): ppm: 1.45(9H, s), 3.75(2H, t, J 6.8 Hz), 4.12(2H, d, J 22.3 Hz), 4.64(1H, brs), 5.32(1H, dt, J 17.4, 8.1 Hz)

【0214】

方法F：(E)-tert-ブチル-4-(4-(シクロヘキシルカルバモイル)フェノキシ)-3-フルオロプロト-2-エニルカルバメートの製造

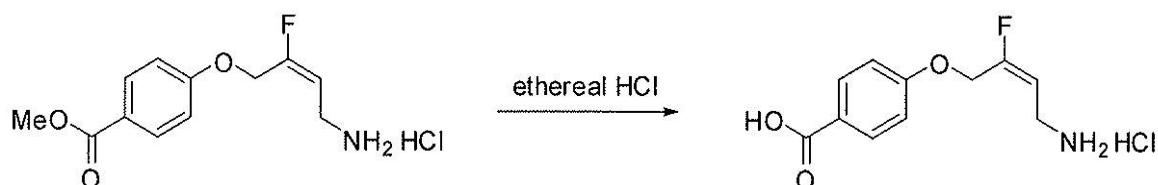
【化93】



DMF(10 mL)中の(E)-tert-ブチル-N-(3-フルオロ-4-プロモプト-2-エニル)カルバメート(3.48 g, 13 mmol)、N-シクロヘキシル-4-ヒドロキシベンズアミド(3.55 g, 16.2 mmol)および炭酸カリウム(2.76 g, 20 mmol)の撹拌溶液を、窒素下で60℃で3時間加熱し、このとき、TLC分析は臭化アリルが残っていないことを示した。反応混合物を冷却した後、水(50 mL)を加え、白色沈殿を形成させた。30分間撹拌した後、濾過し、水で洗浄してフィルターケーキから残留DMFを除去した。次に沈殿物を取りだしてジクロロメタン(150 mL)に加え、濾過して不溶性成分を除去した後、NaOH溶液(2 M; 20 mL)およびブライン(20 mL)で洗浄した。MgSO₄で乾燥し、濾過し、溶媒を減圧下で除去して、表題化合物を白色固体(4.23 g, 80%)として得た。¹H-NMR(400 MHz, CDCl₃): ppm: 1.21-1.25(3H, m), 1.40-1.46(2H, m), 1.44(9H, s), 1.61-1.69(1H, m), 1.73-1.77(2H, m), 2.01-2.05(2H, m), 3.80(2H, t, J 6

. 7 H z) , 3 . 9 6 (1 H , m) , 4 . 6 4 (1 H , b r s) , 4 . 7 3 (2 H , d , J 1 9 . 0 H z) , 5 . 4 6 (1 H , d t J 1 8 . 9 , 8 . 1 H z) , 5 . 8 1 (1 H , b r s) , 6 . 9 6 (2 H , d , J 8 . 3 H z) , 7 . 7 3 (2 H , d , J 8 . 3 H z)
【 0 2 1 5 】

方法 G : (E) - 4 - (4 - アンモニオ - 2 - フルオロプト - 2 - エニルオキシ) ベンゾ
エート塩酸塩の製造
【 化 9 4 】



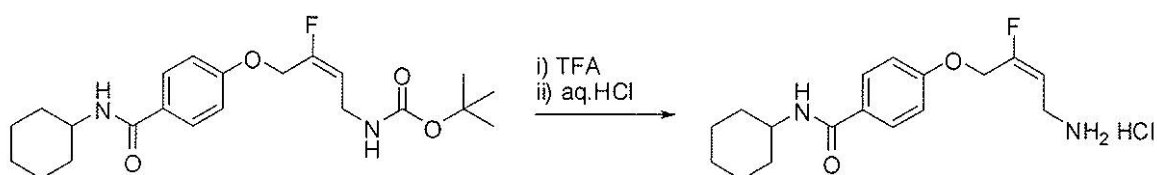
10

エーテル性 H C l 溶液 (1 M ; 3 m L) 中の (E) - メチル 4 - (4 - アミノ - 2 - フ
ルオロプト - 2 - エニルオキシ) ベンゾエート塩酸塩 (0 . 0 5 0 g , 0 . 1 8 m m o l)
の攪拌溶液を , 2 0 時間還流した。反応混合物を室温まで冷却させ , 揮発成分を減圧下
で除去して , 表題化合物 (0 . 0 4 0 g , 9 8 %) を細かい白色粉体として得た。m . p
= 2 5 6 - 2 5 7 ; ¹H - N M R (2 0 0 M H z , D₂O) : p p m : 3 . 7 7 (2
H , d , J 8 . 4 H z) , 4 . 9 1 (2 H , d , J 1 8 . 8 H z) , 5 . 6 5 (1 H , d
t , J 1 8 . 6 , 8 . 0 H z) , 7 . 0 8 (2 H , d , J 8 . 4 H z) , 8 . 0 0 (2 H
 , d , J 8 . 4 H z)

20

【 0 2 1 6 】

方法 H : (E) - 4 - (4 - アミノ - 2 - フルオロプト - 2 - エニルオキシ) - N - シク
ロヘキシルベンズアミド塩酸塩
【 化 9 5 】



30

ジクロロメタン (5 4 m L) 中の (E) - t e r t - ブチル - 4 - (4 - (シクロヘキ
シル - カルバモイル) フェノキシ) - 3 - フルオロプト - 2 - エニルカルバメート (1 .
2 5 g , 3 . 1 m m o l) の攪拌溶液に , トリフルオロ酢酸 (6 m L) を加えた。次に反
応液を室温で 3 時間攪拌し , このとき , T L C 分析は出発物質が残っていないことを示し
た。溶媒を蒸発させ , 残留した酸を褐色ガムとして得た。次に , 水性 H C l (2 M ; 5 m
L) を加え , 反応液を 4 0 分間攪拌し , この時点で , 灰白色固体が溶液から析出した。濾
過し , 氷冷水性 H C l (1 M ; 3 m L) で洗浄し , 6 0 のオープンで乾燥して , 表題化
合物を灰白色粉体 (0 . 8 9 g , 8 5 %) として得た。m . p . = 2 1 0 - 2 1 2 ; ¹
H - N M R (4 0 0 M H z , (C D₃)₂S O) : p p m : 1 . 1 1 (1 H , m) , 1 .
1 5 - 1 . 3 3 (4 H , m) , 1 . 5 9 (1 H , m) , 1 . 7 0 - 1 . 7 7 (4 H , m)
 , 3 . 5 9 (2 H , d , J 8 . 1 H z) , 3 . 7 1 (1 H , m) , 4 . 8 7 (2 H , d ,
J 1 9 . 8 H z) , 5 . 5 2 (1 H , d t , J 1 8 . 9 , 7 . 8 H z) , 7 . 0 1 (2 H
 , d , J 7 . 9 H z) , 7 . 8 3 (2 H , d , J 7 . 9 H z) , 7 . 9 7 - 8 . 1 0 (3
H , b r s , N H s)

40

【 0 2 1 7 】

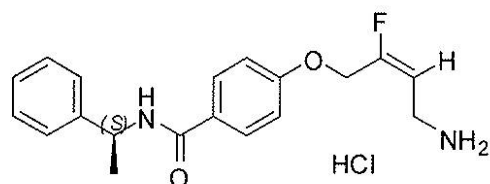
実施例 6

上述の方法 A および H にしたがって以下の化合物を製造した。

50

S - (E) - 4 - (4 - アミノ - 2 - フルオロブト - 2 - エニルオキシ) - N - (1 - フェニルエチル) ベンズアミド塩酸塩は, (E) - tert - ブチル - 3 - フルオロ - 4 - ヒドロキシブト - 2 - エニルカルバメートおよび S - 4 - ヒドロキシ - N - (1 - フェニルエチル) ベンズアミドから合成した。

【化 9 6】



10

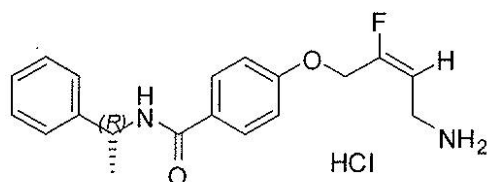
生成物は, 灰白色固体として得た。m . p . = 197 - 198 ; $^1\text{H} - \text{NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) : ppm : 1.55 (3H, d, J 7.0 Hz), 3.73 (2H, d, J 8.2 Hz), 4.86 (2H, d, H_2O ピークにより隠れている), 5.21 (1H, q, J 7.0 Hz), 5.55 (1H, dt, J 18.2, 8.4 Hz), 7.05 (2H, d, J 8.7 Hz), 7.22 (1H, t, J 7.3 Hz), 7.31 (2H, t, J 7.8 Hz), 7.38 (2H, d, J 7.6 Hz), 7.85 (2H, d, J 8.6 Hz)

【0218】

R - (E) - 4 - (4 - アミノ - 2 - フルオロブト - 2 - エニルオキシ) - N - (1 - フェニルエチル) ベンズアミド塩酸塩は, (E) - tert - ブチル - 3 - フルオロ - 4 - ヒドロキシブト - 2 - エニルカルバメートおよび R - 4 - ヒドロキシ - N - (1 - フェニルエチル) ベンズアミドから合成した。

20

【化 9 7】



30

生成物は, 灰白色固体として得た。m . p . = 197 - 198 ; $^1\text{H} - \text{NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) : ppm : 1.55 (3H, d, J 7.0 Hz), 3.73 (2H, d, J 8.2 Hz), 4.86 (2H, d, H_2O ピークにより隠れている), 5.21 (1H, q, J 7.0 Hz), 5.55 (1H, dt, J 18.2, 8.4 Hz), 7.05 (2H, d, J 8.7 Hz), 7.22 (1H, t, J 7.3 Hz), 7.31 (2H, t, J 7.8 Hz), 7.38 (2H, d, J 7.6 Hz), 7.85 (2H, d, J 8.6 Hz)

【0219】

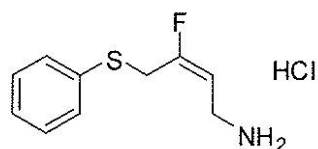
実施例 7

上述の方法 F および C にしたがって以下の化合物を製造した。

40

(E) - 3 - フルオロ - 4 - (フェニルチオ)ブト - 2 - エン - 1 - アミン塩酸塩は, (E) - tert - ブチル - 3 - フルオロ - 4 - プロモブト - 2 - エニルカルバメートおよびチオフェノールから合成した。

【化 9 8】



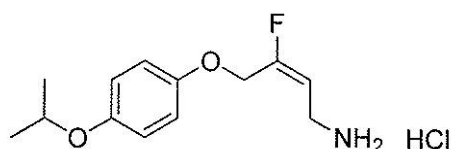
50

生成物は、白色薄片として得た。m . p . = 143 - 145 ; ^1H - NMR (400 MHz, CD_3OD) : ppm : 3.12 (2H, d, J 8.2 Hz), 3.78 (2H, d, J 22.3 Hz), 5.24 (1H, dt, J 18.6, 7.3 Hz), 7.38 (3H, m), 7.52 (2H, m)

【0220】

(E) - 3 - フルオロ - 4 - (4 - イソプロポキシフェノキシ) ブト - 2 - エン - 1 - アミン塩酸塩は、(E) - tert - ブチル - 3 - フルオロ - 4 - プロモブト - 2 - エニルカルバメートおよび4 - イソプロポキシフェノールから合成した。

【化99】



10

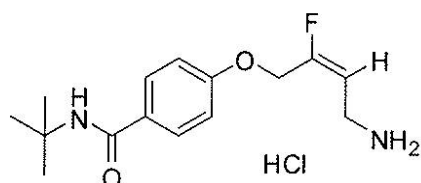
生成物は、油状白色固体として得た。 ^1H - NMR (400 MHz, CD_3OD) : ppm : 1.28 (6H, d, J 6.0 Hz), 3.70 (2H, d, J 8.4 Hz), 4.48 (1H, m), 4.72 (2H, d, J 17.6 Hz), 5.50 (1H, dt, J 17.2, 8.0 Hz), 6.86 (2H, d, J 8.8 Hz), 6.92 (2H, d, J 8.8 Hz)

20

【0221】

(E) - 4 - (4 - アミノ - 2 - フルオロブト - 2 - エニルオキシ) - N - tert - ブチルベンズアミド塩酸塩は、(E) - tert - ブチル - 3 - フルオロ - 4 - プロモブト - 2 - エニルカルバメートおよび4 - ヒドロキシ - N - tert - ブチルベンズアミドから合成した。

【化100】



30

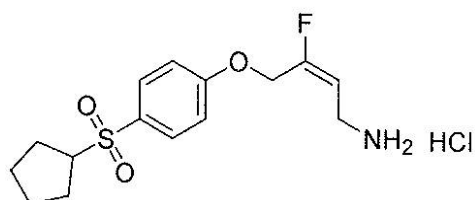
生成物は、灰白色固体として得た。m . p . = 189 - 191 ; ^1H - NMR (400 MHz, CD_3OD) : ppm : 1.46 (9H, s), 3.75 (2H, d, J 8.3 Hz), 4.86 (2H, d, H_2O ピークにより隠れている), 5.56 (1H, dt, J 18.2, 8.2 Hz), 7.04 (2H, d, J 8.9 Hz), 7.76 (2H, d, J 8.8 Hz)

【0222】

(E) - 4 - (4 - (シクロペンチルスルホニル)フェノキシ) - 3 - フルオロブト - 2 - エン - 1 - アミン塩酸塩は、(E) - tert - ブチル - 3 - フルオロ - 4 - プロモブト - 2 - エニルカルバメートおよび4 - (シクロペンチルスルホニル)フェノールから合成した。

40

【化101】



生成物は、灰白色粉体として得た。m . p . = 136 - 138 ; ^1H - NMR (400

50

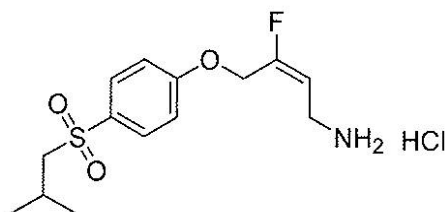
0 MHz, CD₃OD) : ppm : 1.63 - 2.02 (4H, m), 2.11 (1H, m), 3.65 (1H, m), 3.75 (2H, d, J 8.3 Hz), 4.92 (2H, d, J 18.3 Hz), 5.58 (1H, dt, J 18.3, 8.3 Hz), 7.21 (2H, d, J 8.7 Hz), 7.87 (2H, d, J 8.7 Hz)

【0223】

(E)-3-フルオロ-4-(4-(イソブチルスルホニル)フェノキシ)ブト-2-エン-1-アミン塩酸塩は、(E)-tert-ブチル-3-フルオロ-4-プロモブト-2-エニルカルバメートおよび4-(イソブチルスルホニル)フェノールから合成した。

【化102】

10



生成物は、灰白色粉体として得た。m.p. = 114 - 116 ; ¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) : ppm : 1.03 (6H, d, J 6.7 Hz), 2.11 (1H, m), 3.08 (2H, d, J 6.4 Hz), 3.75 (2H, d, J 8.2 Hz), 4.92 (2H, d, J 21.8 Hz), 5.58 (1H, dt, J 18.0, 8.2 Hz), 7.21 (2H, d, J 8.9 Hz), 7.89 (2H, d, J 8.9 Hz)

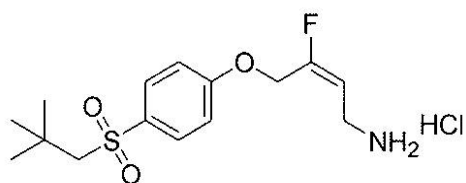
20

【0224】

(E)-3-フルオロ-4-(4-(ネオペンチルスルホニル)フェノキシ)ブト-2-エン-1-アミン塩酸塩は、(E)-tert-ブチル-3-フルオロ-4-プロモブト-2-エニルカルバメートおよび4-(ネオペンチルスルホニル)フェノールから合成した。

【化103】

30



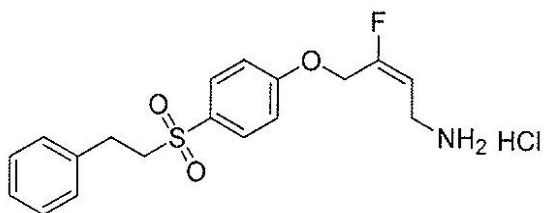
生成物は、灰白色粉体として得た。m.p. = 132 - 134 ; ¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) : ppm : 1.14 (9H, s), 3.16 (2H, s), 3.75 (2H, d, J 7.6 Hz), 4.91 (2H, d, J 21.6 Hz), 5.58 (1H, dt, J 17.6, 7.6 Hz), 7.20 (2H, d, J 8.2 Hz), 7.89 (2H, d, J 8.2 Hz)

40

【0225】

(E)-3-フルオロ-4-(4-(フェネチルスルホニル)フェノキシ)ブト-2-エン-1-アミン塩酸塩は、(E)-tert-ブチル-3-フルオロ-4-プロモブト-2-エニルカルバメートおよび4-(フェネチルスルホニル)フェノールから合成した。

【化 1 0 4】

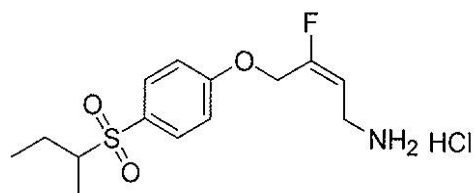


生成物は、灰白色粉体として得た。m . p . = 1 3 2 - 1 3 4 ; ^1H - NMR (4 0 0 MHz , CD_3OD) : p p m : 2 . 9 6 (2 H , m) , 3 . 4 7 (2 H , m) , 3 . 7 5 (2 H , d , J 8 . 2 Hz) , 4 . 9 2 (2 H , d , J 1 8 . 3 Hz) , 5 . 5 8 (1 H , dt , J 1 8 . 1 , 8 . 5 Hz) , 7 . 1 9 (7 H , m) , 7 . 9 0 (2 H , d , J 8 . 9 Hz)

【 0 2 2 6】

(E) - 4 - (4 - (s e c - ブチルスルホニル) フェノキシ) - 3 - フルオロブト - 2 - エン - 1 - アミン塩酸塩は、(E) - t e r t - ブチル - 3 - フルオロ - 4 - プロモブト - 2 - エニルカルバメートおよび 4 - (s e c - ブチルスルホニル) フェノールから合成した。

【化 1 0 5】

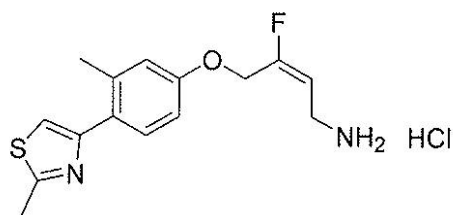


生成物は、白色粉体として得た。m . p . = 1 0 3 - 1 0 5 ; ^1H - NMR (4 0 0 MHz , CD_3OD) : p p m : 1 . 0 1 (3 H , t , J 7 . 5 Hz) , 1 . 2 6 (3 H , d , J 6 . 9 Hz) , 1 . 4 3 (1 H , m) , 1 . 9 5 (1 H , m) , 3 . 0 9 (1 H , m) , 3 . 7 8 (2 H , d , J 8 . 2 Hz) , 4 . 9 5 (2 H , d , J 1 8 . 4 Hz) , 5 . 6 1 (1 H , dt , J 1 8 . 1 , 8 . 3 Hz) , 7 . 2 4 (2 H , d , J 6 . 9 Hz) , 7 . 8 6 (2 H , d , J 6 . 9 Hz)

【 0 2 2 7】

(E) - 3 - フルオロ - 4 - (3 - メチル - 4 - (2 - メチルチアゾール - 4 - イル) フェノキシ) ブト - 2 - エン - 1 - アミン塩酸塩は、(E) - t e r t - ブチル - 3 - フルオロ - 4 - プロモブト - 2 - エニルカルバメートおよび 3 - メチル - 4 - (2 - メチルチアゾール - 4 - イル) フェノールから合成した。

【化 1 0 6】



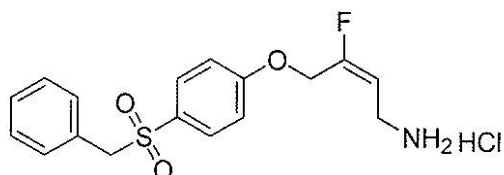
生成物は、淡黄色固体として得た。 ^1H - NMR (4 0 0 MHz , d_6 - DMSO) : p p m : 2 . 3 8 (3 H , s) , 2 . 7 0 (3 H , s) , 3 . 6 1 (2 H , dt , J 1 3 . 6 , 6 . 0 Hz) , 4 . 8 5 (2 H , d , J 2 0 . 0 Hz) , 5 . 5 6 (1 H , dt ,

H₂Oにより隠れている), 6.87 - 6.92 (2H, m), 7.49 (1H, s), 7.53 (1H, d, J 8.4 Hz), 8.22 (2H, brs)

【0228】

(E)-3-フルオロ-4-(4-(1-フェニルエチルスルホニル)フェノキシ)ブト-2-エン-1-アミン塩酸塩は, (E)-tert-ブチル-3-フルオロ-4-プロモブト-2-エニルカルバメートおよび4-(1-フェニルエチルスルホニル)フェノールから合成した。

【化107】



10

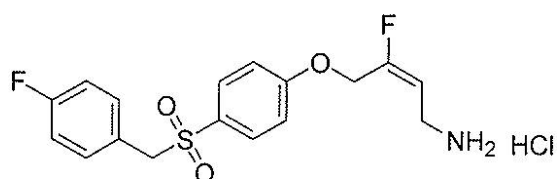
生成物は, 白色粉体として得た。m.p. = 126 - 130 ; ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): ppm: 1.55 (3H, d, J 7.1 Hz), 3.60 (2H, d, J 8.1 Hz), 4.62 (1H, q, J 7.1 Hz), 4.91 (2H, d, J 20.0 Hz), 5.53 (1H, dt, J 18.9, 8.1 Hz), 7.09 (2H, d, J 8.8 Hz), 7.25 (5H, m), 7.53 (2H, d, J 8.7 Hz), 8.05 (3H, brs)

20

【0229】

(E)-3-フルオロ-4-(4-(4-フルオロベンジルスルホニル)フェノキシ)ブト-2-エン-1-アミン塩酸塩は, (E)-tert-ブチル-3-フルオロ-4-プロモブト-2-エニルカルバメートおよび4-(4-フルオロベンジルスルホニル)フェノールから合成した。

【化108】



30

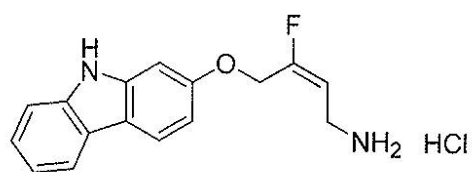
生成物は, 灰白色粉体として得た。m.p. = 223 - 225 ; ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): ppm: 3.60 (2H, d, J 8.1 Hz), 4.62 (2H, s), 4.93 (2H, d, J 19.9 Hz), 5.53 (1H, dt, J 19.0, 8.1 Hz), 7.13 (6H, m), 7.61 (2H, d, J 8.8 Hz), 8.01 (3H, m)

40

【0230】

(E)-4-(9H-カルバゾール-2-イルオキシ)-3-フルオロブト-2-エン-1-アミン塩酸塩は, (E)-tert-ブチル-3-フルオロ-4-プロモブト-2-エニルカルバメートおよび9H-カルバゾール-2-オールから合成した。

【化 1 0 9】



生成物は、灰色固体として得た。m.p. = 243 - 245 ; ^1H -NMR (400 MHz, CD_3OD): ppm: 3.75 (2H, d, J 8.1 Hz), 4.87 (2H, d, H_2O により隠れている), 5.54 (1H, dt, J 18.4, 8.2 Hz), 6.85 (1H, dd, J 8.6, 2.2 Hz), 7.05 (1H, d, J 2.2 Hz), 7.12 (1H, ddd, 7.8, 7.6, 0.9 Hz), 7.30 (1H, ddd, J 7.9, 7.8, 1.0 Hz), 7.40 (1H, dd, J 8.4, 0.8 Hz), 7.95 (2H, d, 8.5 Hz)

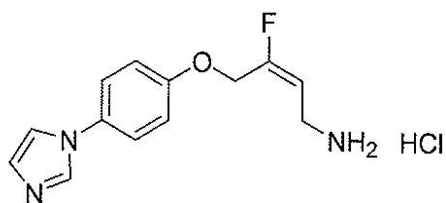
10

【0231】

(E)-4-(4-(1H-イミダゾール-1-イル)フェノキシ)-3-フルオロブト-2-エン-1-アミン塩酸塩は、(E)-tert-ブチル-3-フルオロ-4-プロモブト-2-エニルカルバメートおよび4-(1H-イミダゾール-1-イル)フェノールから合成した。

20

【化 1 1 0】



生成物は、灰白色固体として得た。m.p. = 223 - 225 ; ^1H -NMR (400 MHz, CD_3OD): ppm: 3.81 (2H, d, J 8.2 Hz), 4.95 (2H, d, J 18.4 Hz), 5.63 (1H, dt, J 18.0, 8.3 Hz), 7.30 (2H, d, J 8.9 Hz), 7.74 (2H, d, J 9.0 Hz), 7.80 (1H, s), 8.05 (1H, s), 9.42 (1H, s)

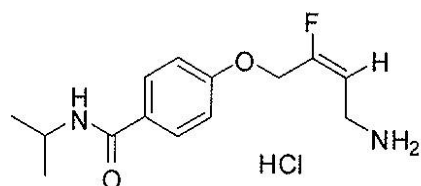
30

【0232】

(E)-4-(4-アミノ-2-フルオロブト-2-エニルオキシ)-N-イソプロピルベンズアミド塩酸塩は、(E)-tert-ブチル-3-フルオロ-4-プロモブト-2-エニルカルバメートおよび4-ヒドロキシ-N-イソプロピルベンズアミドから合成した。

40

【化 1 1 1】



生成物は、灰白色固体として得た。m.p. = 206 - 208 ; ^1H -NMR (400 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$): ppm: 1.14 (6H, d, J 6.6 Hz), 3.60 (2H, d, J 7.9 Hz), 4.06 (1H, セブテット, J 7.6 Hz), 4.8

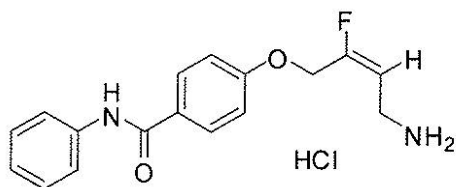
50

7 (2 H , d , J 2 0 . 0 H z) , 5 . 5 3 (1 H , d t , J 1 9 . 1 , 8 . 1 H z) ,
7 . 0 2 (2 H , d , J 8 . 9 H z) , 7 . 8 3 (2 H , d , J 8 . 9 H z) , 8 . 0 2
- 8 . 1 4 (3 H , b r s , N H s)

【 0 2 3 3 】

(E) - 4 - (4 - アミノ - 2 - フルオロプト - 2 - エニルオキシ) - N - フェニルベンズアミド塩酸塩は , (E) - t e r t - ブチル - 3 - フルオロ - 4 - プロモプト - 2 - エニルカルバメートおよび 4 - ヒドロキシ - N - フェニルベンズアミドから合成した。

【 化 1 1 2 】



10

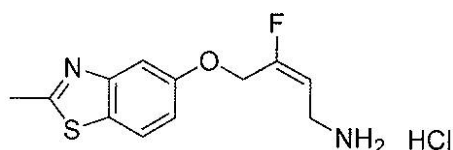
生成物は , 白色薄片として得た。 ^1H - NMR (4 0 0 M H z , CD_3OD) : p p m
: 3 . 7 3 (2 H , d , J 8 . 3 H z) , 4 . 8 8 (2 H , d , J 1 8 . 1 H z) , 5 .
5 6 (1 H , d t , J 1 8 . 3 , 8 . 2 H z) , 7 . 1 2 (3 H , m) , 7 . 3 6 (2 H
, t , J 7 . 5 H z) , 7 . 6 6 (2 H , d , J 8 . 6 H z) , 7 . 9 6 (2 H , d , J
8 . 9 H z)

20

【 0 2 3 4 】

(E) - 3 - フルオロ - 4 - (2 - メチルベンゾ [d] チアゾール - 5 - イルオキシ)
プト - 2 - エン - 1 - アミン塩酸塩は , (E) - t e r t - ブチル - 3 - フルオロ - 4 -
プロモプト - 2 - エニルカルバメートおよび 2 - メチルベンゾ [d] チアゾール - 5 - オールから合成した。

【 化 1 1 3 】



30

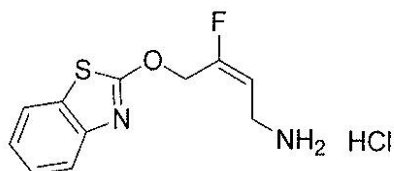
生成物は , 灰白色固体として得た。 m . p . = 2 1 5 - 2 1 7 ° C ; ^1H - NMR (4 0
0 M H z , CD_3OD) : p p m : 3 . 0 0 (3 H , s) , 3 . 7 8 (2 H , d , J 8
. 4 H z) , 4 . 9 5 (2 H , d , J 1 8 . 0 H z) , 5 . 6 0 (1 H , d t , J 1 8 .
0 , 8 . 4 H z) , 7 . 2 8 (1 H , d d , J 9 . 2 , 1 . 2 H z) , 7 . 5 7 (1 H ,
d , J 1 . 4 H z) , 8 . 0 0 (1 H , d , J 8 . 8 H z)

【 0 2 3 5 】

(E) - 4 - (ベンゾ [d] チアゾール - 2 - イルオキシ) - 3 - フルオロプト - 2 -
エン - 1 - アミン塩酸塩は , (E) - t e r t - ブチル - 3 - フルオロ - 4 - プロモプト
- 2 - エニルカルバメートおよびベンゾ [d] チアゾール - 2 - オールから合成した。

40

【 化 1 1 4 】



50

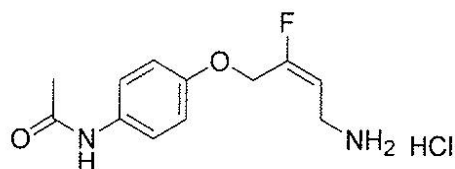
生成物は、白色固体として得た。m.p. = 197 - 199 °C ; ^1H -NMR (400 MHz, CD_3OD) : ppm : 3.91 (2H, d, J 8.7 Hz), 4.95 (2H, d, J 20.8 Hz), 5.54 (1H, dt, J 18.4, 8.2 Hz), 7.25 (1H, dd, J 7.0, 7.2 Hz), 7.39 - 7.45 (2H, m), 7.59 (1H, d, J 7.4 Hz)

【0236】

(E)-N-(4-(4-アミノ-2-フルオロブト-2-エニルオキシ)フェニル)アセトアミド塩酸塩は、(E)-tert-ブチル-3-フルオロ-4-プロモブト-2-エニルカルバメートおよびN-(4-ヒドロキシフェニル)アセトアミドから合成した。

10

【化115】



生成物は、灰白色粉体として得た。m.p. = 218 - 220 ; ^1H -NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) : ppm : 2.0 (3H, s), 3.58 (2H, m), 4.76 (2H, d, J 20.0 Hz), 5.49 (1H, dt, J 19.1, 8.1 Hz), 6.92 (2H, d, J 9.0 Hz), 7.51 (2H, d, J 9.0 Hz), 8.04 (3H, brs), 9.86 (1H, s)

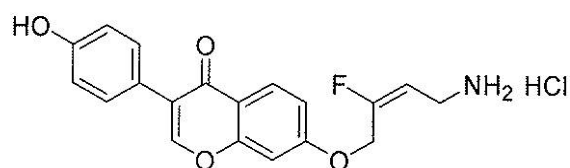
20

【0237】

(E)-7-(4-アミノ-2-フルオロブト-2-エニルオキシ)-3-(4-ヒドロキシフェニル)-4H-クロメン-4-オン塩酸塩は、(E)-tert-ブチル-3-フルオロ-4-プロモブト-2-エニルカルバメートおよび7-ヒドロキシ-3-(4-ヒドロキシフェニル)-4H-クロメン-4-オンから合成した。

【化116】

30



生成物は、灰白色粉体として得た。m.p. = 274 - 276 ; ^1H -NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) : ppm : 3.65 (2H, d, J 8.0 Hz), 5.03 (2H, d, J 20.1 Hz), 5.58 (1H, dt, J 18.9, 8.0 Hz), 6.82 (2H, d, J 8.8 Hz), 7.13 (1H, dd, J 8.8, 2.4 Hz), 7.24 (1H, d, J 2.4 Hz), 7.40 (1H, d, J 8.9 Hz), 8.07 (2H, d, J 8.9 Hz), 8.07 (3H, brs), 8.40 (1H, s), 9.57 (1H, s)

40

【0238】

(E)-3-フルオロ-4-(ピリジン-3-イルオキシ)ブト-2-エン-1-アミン塩酸塩は、(E)-tert-ブチル-3-フルオロ-4-プロモブト-2-エニルカルバメートおよびピリジン-3-オールから合成した。

【化 1 1 7】



生成物は、褐色固体として得た。m . p . = 1 9 3 - 1 9 6 ; ^1H - NMR (4 0 0 MHz , CD_3OD) : ppm : 3 . 7 9 (2 H , d , J 8 . 2 Hz) , 5 . 1 4 (2 H , d , J 1 9 . 2 Hz) , 5 . 6 8 (1 H , dt , J 1 8 . 0 , 8 . 3 Hz) , 8 . 0 8 (1 H , dd , J 8 . 8 , 5 . 6 Hz) , 8 . 3 5 (1 H , dd , J 8 . 8 , 2 . 8 Hz) , 8 . 5 5 (1 H , d , J 5 . 2 Hz) , 8 . 7 3 (1 H , d , J 2 . 4 Hz)

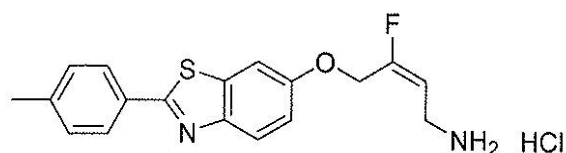
10

【 0 2 3 9】

(E) - 3 - フルオロ - 4 - (2 - p - トリルベンゾ [d] チアゾール - 6 - イルオキシ) ブト - 2 - エン - 1 - アミン塩酸塩は、(E) - tert - ブチル - 3 - フルオロ - 4 - プロモブト - 2 - エニルカルバメートおよび 2 - p - トリルベンゾ [d] チアゾール - 6 - オールから合成した。

【化 1 1 8】

20



生成物は、黄褐色固体として得た。m . p . = 1 5 5 - 1 5 7 ; ^1H - NMR (4 0 0 MHz , d_6 - DMSO) : ppm : 2 . 3 7 (3 H , s) , 3 . 6 1 (2 H , dt , J 1 1 . 2 , 5 . 2 Hz) , 4 . 9 3 (2 H , d , J 2 0 . 1 Hz) , 5 . 5 7 (1 H , dt , J 1 8 . 8 , 8 . 0 Hz) , 7 . 1 8 (1 H , dd , J 8 . 8 , 2 . 4 Hz) , 7 . 3 5 (2 H , dd , J 7 . 6 , 1 . 6 Hz) , 7 . 7 7 (1 H , d , J 1 . 2 Hz) , 7 . 9 1 - 7 . 9 5 (3 H , m) , 8 . 2 9 (2 H , brs)

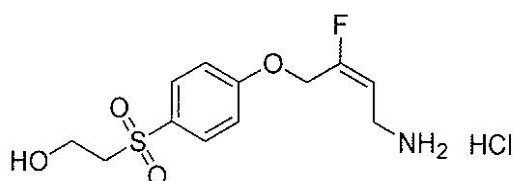
30

【 0 2 4 0】

(E) - 2 - (4 - (4 - アミノ - 2 - フルオロブト - 2 - エニルオキシ) フェニルスルホニル) エタノール塩酸塩は、(E) - tert - ブチル - 3 - フルオロ - 4 - プロモブト - 2 - エニルカルバメートおよび 4 - (2 - ヒドロキシエチルスルホニル) フェノールから合成した。

【化 1 1 9】

40



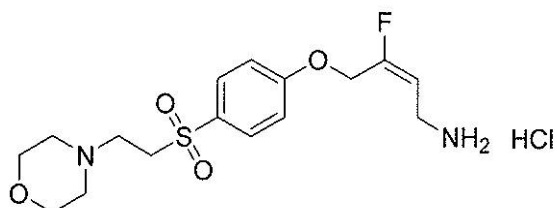
生成物は、灰白色固体として得た。m . p . = 1 6 6 - 1 6 8 ; ^1H - NMR (4 0 0 MHz , CD_3OD) : ppm : 3 . 3 9 (2 H , t , J 3 . 2 Hz) , 3 . 7 5 (2 H , d , J 8 . 2 Hz) , 3 . 8 6 (2 H , t , J 3 . 2 Hz) , 4 . 9 2 (2 H , d , J 1 8 . 3 Hz) , 5 . 5 9 (1 H , dt , J 1 5 . 4 , 8 . 3 Hz) , 7 . 2 1 (2 H , d , J 9 . 0 Hz) , 7 . 9 0 (2 H , dd , J 9 . 0 , 2 . 1 Hz)

50

【 0 2 4 1 】

(E) - 3 - フルオロ - 4 - (4 - (2 - モルホリノエチルスルホニル) フェノキシ)
 ブト - 2 - エン - 1 - アミン塩酸塩は , (E) - t e r t - ブチル - 3 - フルオロ - 4 -
 プロモブト - 2 - エニルカルバメートおよび 4 - (2 - モルホリノエチルスルホニル) フェ
 ノールから合成した。

【 化 1 2 0 】



10

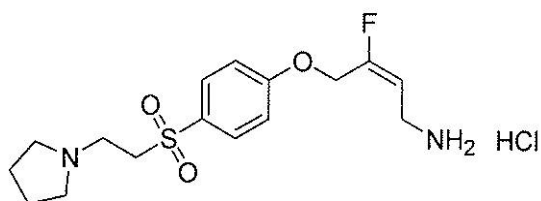
生成物は , 白色固体として得た。 m . p . = 2 0 0 - 2 0 2 ; ^1H - NMR (4 0 0
 MHz , CD_3OD) : p p m : 3 . 3 0 (2 H , t , J 9 . 4 H z) , 3 . 5 9 - 3
 . 7 1 (5 H , m) , 3 . 8 4 - 3 . 9 5 (5 H , m) , 4 . 1 3 (2 H , d , J 1 2 .
 4 H z) , 5 . 0 5 (2 H , d , J 1 8 . 2 H z) , 5 . 7 0 (1 H , d t , J 1 8 . 1
 , 8 . 4 H z) , 7 . 3 6 (2 H , d , J 8 . 8 H z) , 8 . 0 5 (2 H , d , 8 . 8 H
 z)

【 0 2 4 2 】

20

(E) - 3 - フルオロ - 4 - (4 - (2 - (ピロリジン - 1 - イル) エチルスルホニル)
 フェノキシ) ブト - 2 - エン - 1 - アミン塩酸塩は , (E) - t e r t - ブチル - 3 -
 フルオロ - 4 - プロモブト - 2 - エニルカルバメートおよび 4 - (2 - (ピロリジン - 1
 - イル) エチルスルホニル) フェノールから合成した。

【 化 1 2 1 】



30

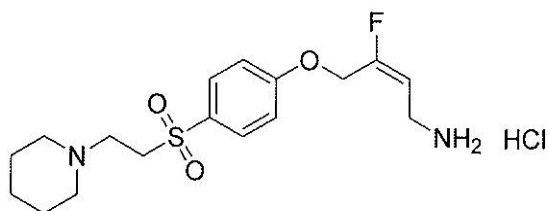
生成物は , 灰白色固体として得た。 m . p . = 1 9 4 - 1 9 7 ; ^1H - NMR (4 0
 0 MHz , CD_3OD) : p p m : 1 . 9 9 - 2 . 1 6 (4 H , m) , 3 . 1 0 - 3 .
 1 5 (2 H , b r s) , 3 . 6 0 (2 H , t , J 6 . 8 H z) , 3 . 7 0 - 3 . 7 7 (6
 H , m) , 4 . 9 6 (2 H , d , J 1 8 . 4 H z) , 5 . 6 1 (1 H , d t , J 1 8 . 0
 , 8 . 3 H z) , 7 . 2 7 (2 H , d , J 9 . 0 H z) , 7 . 9 6 (2 H , d , J 8 . 9
 H z)

【 0 2 4 3 】

40

(E) - 3 - フルオロ - 4 - (4 - (2 - (ピペリジン - 1 - イル) エチルスルホニル)
 フェノキシ) ブト - 2 - エン - 1 - アミン塩酸塩は , (E) - t e r t - ブチル - 3 -
 フルオロ - 4 - プロモブト - 2 - エニルカルバメートおよび 4 - (2 - (ピペリジン - 1
 - イル) エチルスルホニル) フェノールから合成した。

【化 1 2 2】



生成物は、灰白色固体として得た。m . p . = 2 1 5 (分解) ; ^1H - NMR (4 0 0 MHz , CD_3OD) : ppm : 1 . 4 6 - 1 . 5 5 (1 H , m) , 1 . 8 1 - 1 . 9 5 (5 H , m) , 3 . 0 0 (2 H , t , J 1 0 . 8 \text{ Hz}) , 3 . 4 5 - 3 . 5 7 (4 H , m) , 3 . 7 7 - 3 . 8 5 (4 H , m) , 4 . 9 7 (2 H , d , J 1 8 . 4 \text{ Hz}) , 5 . 6 2 (1 H , dt , J 1 8 . 2 , 9 . 4 \text{ Hz}) , 7 . 2 8 (2 H , d , J 8 . 4 \text{ Hz}) , 7 . 9 7 (2 H , d , J 8 . 4 \text{ Hz})

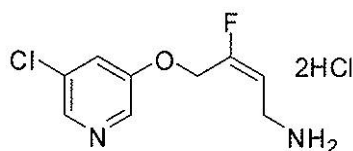
10

【 0 2 4 4】

(E) - 4 - (5 - クロロピリジン - 3 - イルオキシ) - 3 - フルオロブト - 2 - エン - 1 - アミン二塩酸は、(E) - tert - ブチル - 3 - フルオロ - 4 - プロモブト - 2 - エニルカルバメートおよび 5 - クロロ - 3 - ヒドロキシピリジンから合成した。

【化 1 2 3】

20



生成物は、灰白色粉体として得た。m . p . = 1 4 7 - 1 5 0 ; ^1H - NMR (4 0 0 MHz , $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) : ppm : 3 . 6 1 (2 H , m) , 4 . 9 8 (2 H , d , J 2 0 . 3 \text{ Hz}) , 5 . 5 9 (1 H , dt , J 1 9 . 0 , 8 . 1 \text{ Hz}) , 7 . 7 1 (1 H , s) , 8 . 2 5 - 8 . 3 4 (5 H , m , \text{Py H \& NH s})

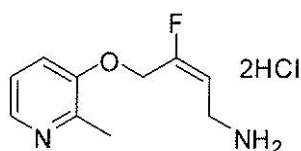
30

【 0 2 4 5】

(E) - 3 - フルオロ - 4 - (2 - メチルピリジン - 3 - イルオキシ) ブト - 2 - エン - 1 - アミン二塩酸は、(E) - tert - ブチル - 3 - フルオロ - 4 - プロモブト - 2 - エニルカルバメートおよび 3 - ヒドロキシ - 2 - メチルピリジンから合成した。

【化 1 2 4】

40



生成物は、灰白色粉体として得た。m . p . = 1 9 5 - 1 9 6 ; ^1H - NMR (4 0 0 MHz , $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) : ppm : 2 . 5 8 (3 H , s) , 3 . 6 3 (2 H , m) , 5 . 0 9 (2 H , d , J 1 9 . 8 \text{ Hz}) , 5 . 6 3 (1 H , dt , J 1 8 . 9 , 8 . 1 \text{ Hz}) , 7 . 7 9 (1 H , dd , J 8 . 5 , 5 . 6 \text{ Hz}) , 8 . 0 4 (1 H , d , J 8 . 5 \text{ Hz}) , 8 . 3 3 (1 H , d , J 5 . 5 \text{ Hz})

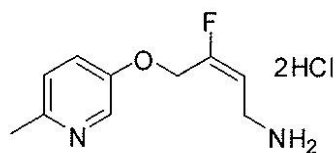
【 0 2 4 6】

(E) - 3 - フルオロ - 4 - (6 - メチルピリジン - 3 - イルオキシ) ブト - 2 - エン - 1 - アミン二塩酸は、(E) - tert - ブチル - 3 - フルオロ - 4 - プロモブト - 2

50

- エニルカルバメートおよび 5 - ヒドロキシ - 2 - メチルピリジンから合成した。

【化 1 2 5】



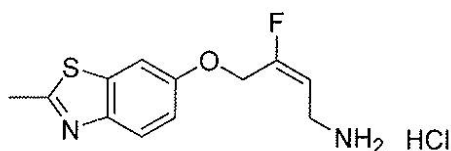
生成物は、灰白色粉体として得た。m . p . = 1 8 9 - 1 9 1 ; ^1H - NMR (4 0 0 MHz , (CD_3) $_2$ SO) : ppm : 2 . 6 3 (3 H , s) , 3 . 6 2 (2 H , m) , 5 . 0 7 (2 H , d , J 2 0 . 1 Hz) , 5 . 6 1 (1 H , dt , J 1 9 . 1 , 8 . 1 Hz) , 7 . 7 3 (1 H , d , J 8 . 9 Hz) , 8 . 0 1 (1 H , dd , J 8 . 8 , 2 . 5 Hz) , 8 . 2 7 (3 H , brs , NHs) , 8 . 4 9 (1 H , d , J 2 . 8 Hz)

10

【 0 2 4 7】

(E) - 3 - フルオロ - 4 - (2 - メチルベンゾ [d] チアゾール - 6 - イルオキシ) ブト - 2 - エン - 1 - アミン塩酸塩は、(E) - tert - ブチル - 3 - フルオロ - 4 - プロモブト - 2 - エニルカルバメートおよび 2 - メチルベンゾ [d] チアゾール - 6 - オールから合成した。

【化 1 2 6】



20

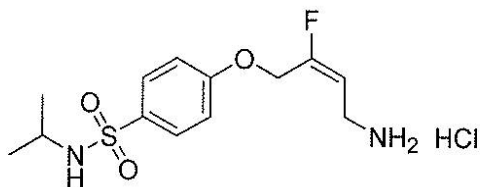
生成物は、灰白色固体として得た。m . p . = 2 0 5 - 2 1 3 ; ^1H - NMR (4 0 0 MHz , d_6 - DMSO) : ppm : 2 . 7 4 (3 H , s) , 3 . 6 0 (2 H , dt , J 1 2 . 0 , 6 . 0 Hz) , 4 . 8 9 (2 H , d , J 2 0 . 0 Hz) , 5 . 5 6 (1 H , dt , J 1 9 . 2 , 8 . 0 Hz) , 7 . 1 2 (1 H , dd , J 8 . 8 , 2 . 4 Hz) , 7 . 6 7 (1 H , d , J 2 . 4 Hz) , 7 . 8 1 (1 H , d , J 8 . 8 Hz) , 8 . 2 5 (2 H , brs)

30

【 0 2 4 8】

(E) - 4 - (4 - アミノ - 2 - フルオロブト - 2 - エニルオキシ) - N - イソプロピルベンゼンスルホンアミド塩酸塩は、(E) - tert - ブチル - 3 - フルオロ - 4 - プロモブト - 2 - エニルカルバメートおよび 4 - ヒドロキシ - N - (プロパン - 2 - イル) ベンゼンスルホンアミドから合成した。

【化 1 2 7】



40

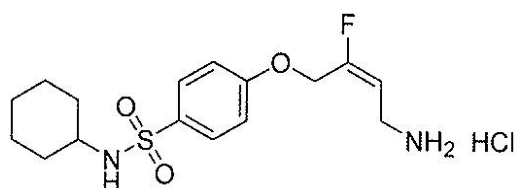
生成物は、灰白色粉体として得た。m . p . = 9 2 - 9 5 ; ^1H - NMR (4 0 0 MHz , DMSO - d_6) : ppm : 0 . 9 3 (6 H , d , J 6 . 5 Hz) , 3 . 1 9 (1 H , m) , 3 . 6 2 (2 H , d , J 8 . 1 Hz) , 4 . 9 2 (2 H , d , J 2 0 . 0 Hz) , 5 . 5 3 (1 H , dt , J 1 8 . 9 , 8 . 1 Hz) , 7 . 1 4 (2 H , d , J 8 . 9 Hz) , 7 . 4 4 (1 H , d , J 7 . 1 Hz) , 7 . 7 7 (2 H , d , J 9 . 0 Hz) , 8 . 0 0 (3 H , brs)

【 0 2 4 9】

50

(E)-4-(4-アミノ-2-フルオロブト-2-エニルオキシ)-N-シクロヘキシルベンゼン-スルホンアミド塩酸塩は、(E)-tert-ブチル-3-フルオロ-4-プロモブト-2-エニルカルバメートおよびN-シクロヘキシル-4-ヒドロキシベンゼンスルホンアミドから合成した。

【化128】



10

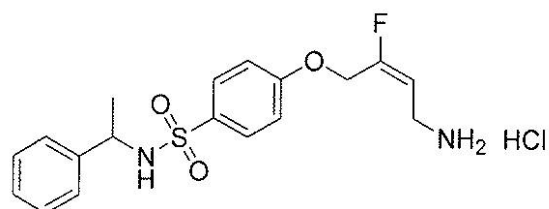
生成物は、灰白色粉体として得た。m.p. = 198 - 200 ; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): ppm: 1.07 (5H, m), 1.50 (5H, m), 2.86 (1H, m), 3.62 (2H, d, J 8.1 Hz), 4.92 (2H, d, J 20.1 Hz), 5.54 (1H, dt, J 19.0, 8.1 Hz), 7.13 (2H, d, J 9.0 Hz), 7.50 (1H, d, J 7.3 Hz), 7.75 (2H, d, J 9.0 Hz), 8.05 (3H, brs)

【0250】

(E)-4-(4-アミノ-2-フルオロブト-2-エニルオキシ)-N-(1-フェニルエチル)ベンゼン-スルホンアミド塩酸塩は、(E)-tert-ブチル-3-フルオロ-4-プロモブト-2-エニルカルバメートおよび4-ヒドロキシ-N-(1-フェニルエチル)ベンゼンスルホンアミドから合成した。

20

【化129】



30

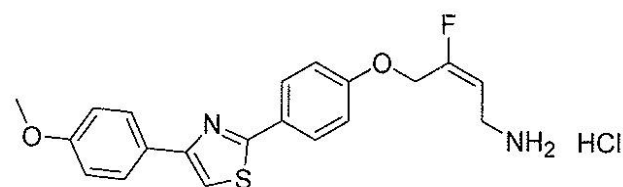
生成物は、白色粉体として得た。m.p. = 198 - 200 ; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): ppm: 1.17 (3H, d, J 7.2 Hz), 3.61 (2H, d, J 8.0 Hz), 4.29 (1H, q, J 7.2 Hz), 4.88 (2H, d, J 19.6 Hz), 5.54 (1H, dt, J 19.6, 8.0 Hz), 7.03 (2H, d, J 8.8 Hz), 7.18 (5H, m), 7.62 (2H, d, J 8.8 Hz), 8.06 (3H, brs), 8.07 (1H, d, J 8.0 Hz)

【0251】

(E)-3-フルオロ-4-(4-(4-(4-メトキシフェニル)チアゾール-2-イル)フェノキシ)ブト-2-エン-1-アミン塩酸塩は、(E)-tert-ブチル-3-フルオロ-4-プロモブト-2-エニルカルバメートおよび4-(4-(4-メトキシフェニル)チアゾール-2-イル)フェノールから合成した。

40

【化130】



生成物は、黄色固体として得た。m.p. = 230 - 232 ; $^1\text{H-NMR}$ (400

50

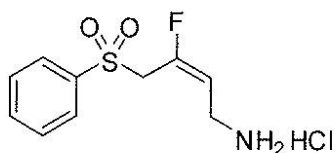
MHz, d_6 -DMSO): ppm: 3.62 (2H, dt, J 12.2, 6.4 Hz), 3.79 (3H, s), 4.92 (2H, d, J 20.2 Hz), 5.55 (1H, dt, J 18.0, 8.4 Hz), 7.02 (2H, dd, J 7.6, 1.8 Hz), 7.12 (2H, dd, J 7.8, 1.6 Hz), 7.92 - 7.98 (5H, m), 8.13 (2H, brs)

【0252】

(E)-3-フルオロ-4-(フェニルスルホニル)ブト-2-エン-1-アミン塩酸塩は、(E)-tert-ブチル-3-フルオロ-4-プロモブト-2-エニルカルバメートおよびベンゼンスルフィン酸ナトリウムから合成した。

【化131】

10



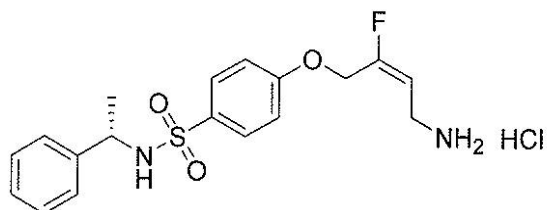
生成物は、白色粉体として得た。m.p. = 159 - 161 ; ^1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6): ppm: 3.09 (2H, d, J 8.0 Hz), 4.70 (2H, d, J 21.3 Hz), 5.51 (1H, dt, J 18.0, 7.9 Hz), 7.77 (5H, m), 7.91 (3H, brs)

20

【0253】

(S,E)-4-(4-アミノ-2-フルオロブト-2-エニルオキシ)-N-(1-フェニルエチル)ベンゼンスルホンアミドは、(E)-tert-ブチル-3-フルオロ-4-プロモブト-2-エニルカルバメートおよび(S)-4-ヒドロキシ-N-(1-フェニルエチル)ベンゼンスルホンアミドから合成した。

【化132】



30

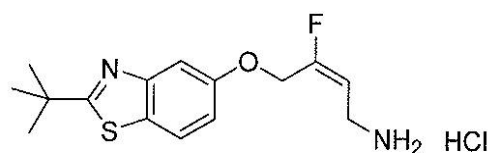
生成物は、白色固体として得た。 ^1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6): ppm: 1.16 (3H, d, J 7.2 Hz), 3.60 (2H, d, J 8.0 Hz), 4.27 (1H, q, J 7.2 Hz), 4.88 (2H, d, J 19.6 Hz), 5.53 (1H, dt, J 19.2, 8.0 Hz), 7.02 (2H, d, J 8.8 Hz), 7.18 (5H, m), 7.62 (2H, d, J 8.8 Hz), 8.06 (1H, d, J 8.0 Hz), 8.11 (3H, brs)

40

【0254】

(E)-4-(2-tert-ブチルベンゾ[d]チアゾール-5-イルオキシ)-3-フルオロブト-2-エン-1-アミン塩酸塩は、(E)-tert-ブチル-3-フルオロ-4-プロモブト-2-エニルカルバメートおよび2-tert-ブチルベンゾ[d]チアゾール-5-オールから合成した。

【化 1 3 3】



生成物は、黄褐色固体として得た。m.p. = 132 - 135 ; ^1H -NMR (400 MHz, d_6 -DMSO) : ppm : 1.42 (9H, s), 3.61 (2H, dt, H_2O により隠れている), 4.90 (2H, d, J 20.1 Hz), 5.50 (1H, dt, J 18.6, 8.6 Hz), 7.06 (1H, dd, J 8.8, 2.4 Hz), 7.60 (1H, d, J 2.8 Hz), 7.92 (1H, dd, J 8.8, 2.8 Hz), 8.21 (2H, brs)

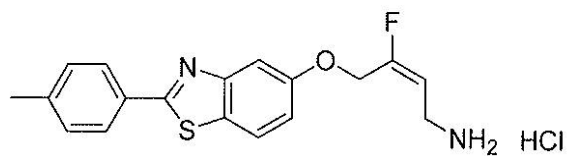
10

【0255】

(E)-3-フルオロ-4-(2-p-トリルベンゾ[d]チアゾール-5-イルオキシ)プト-2-エン-1-アミン塩酸塩は、(E)-tert-ブチル-3-フルオロ-4-プロモプト-2-エニルカルバメートおよび2-p-トリルベンゾ[d]チアゾール-5-オールから合成した。

20

【化 1 3 4】



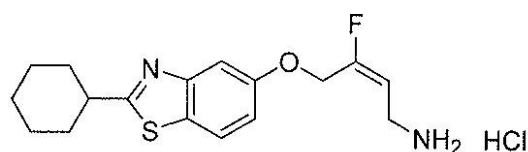
生成物は、淡黄色固体として得た。 ^1H -NMR (400 MHz, d_6 -DMSO) : ppm : 2.34 (3H, s), 4.92 (2H, d, J 20.0 Hz), 5.54 (1H, dt, J 18.8, 8.0 Hz), 7.09 (1H, d, J 8.4 Hz), 7.33 (2H, d, J 8.0 Hz), 7.64 (1H, s), 7.91 (2H, d, J 7.6 Hz), 7.98 (1H, d, J 8.8 Hz), 8.22 (2H, brs)

30

【0256】

(E)-4-(2-シクロヘキシルベンゾ[d]チアゾール-5-イルオキシ)-3-フルオロプト-2-エン-1-アミン塩酸塩は、(E)-tert-ブチル-3-フルオロ-4-プロモプト-2-エニルカルバメートおよび2-シクロヘキシルベンゾ[d]チアゾール-5-オールから合成した。

【化 1 3 5】



40

生成物は、灰白色固体として得た。m.p. = 123 - 127 ; ^1H -NMR (400 MHz, d_6 -DMSO) : ppm : 1.15 - 1.28 (1H, m), 1.32 - 1.43 (2H, m), 1.48 - 1.55 (2H, m), 1.62 - 1.67 (1H, m), 1.73 - 1.78 (2H, m), 2.05 - 2.08 (2H, m), 3.02 - 3.10 (1H, m), 4.88 (2H, d, J 20.0 Hz), 5.52 (1H, dt, J 19.2, 8.7 Hz), 7.04 (1H, dd, J 8.8, 2.4 Hz), 7.5

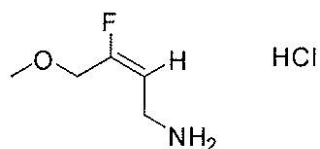
50

5 (1 H , d , J 2 . 4 H z) , 7 . 9 0 (1 H , d , J 8 . 8 H z) , 8 . 1 6 (2 H , b r s)

【 0 2 5 7 】

(E) - 3 - フルオロ - 4 - メトキシブト - 2 - エン - 1 - アミン塩酸塩は , (E) - t e r t - ブチル - 3 - フルオロ - 4 - プロモブト - 2 - エニルカルバメートおよびメタノール (共溶媒) から合成した。

【 化 1 3 6 】



10

生成物は , 白色薄片として得た。 m . p . = 8 9 - 9 1 ; ^1H - N M R (4 0 0 M H z , (C D ₃) ₂ S O) : p p m : 3 . 2 4 (3 H , s) , 3 . 4 9 (2 H , d , J 8 . 0 H z) , 4 . 0 7 (2 H , d , J 2 1 . 6 H z) , 5 . 4 0 (1 H , d t , J 1 9 . 6 , 8 . 0 H z)

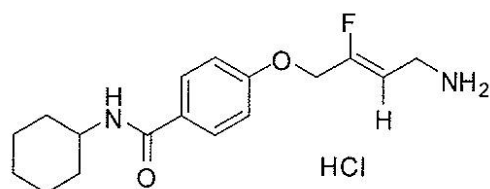
【 0 2 5 8 】

実施例 8

(Z) - 4 - (4 - アミノ - 2 - フルオロブト - 2 - エニルオキシ) - N - シクロヘキシルベンズアミド塩酸塩は , (Z) - t e r t - ブチル - 3 - フルオロ - 4 - ヒドロキシブト - 2 - エニルカルバメートおよび 4 - ヒドロキシ - N - シクロヘキシルベンズアミドから , D , E , F および H の方法にしたがって合成した。

20

【 化 1 3 7 】



30

生成物は , 白色粉体として得た。 m . p . = 2 5 0 - 2 5 2 ; ^1H - N M R (4 0 0 M H z , (C D ₃) ₂ S O) : p p m : 1 . 0 9 (1 H , m) , 1 . 1 8 - 1 . 3 0 (4 H , m) , 1 . 5 8 (1 H , m) , 1 . 6 7 - 1 . 7 7 (4 H , m) , 3 . 5 0 (2 H , d , J 6 . 0 H z) , 3 . 6 9 (1 H , m) , 4 . 7 5 (2 H , d , J 1 6 . 0 H z) , 5 . 3 5 (1 H , d t , J 3 5 . 6 , 7 . 2 H z) , 7 . 0 0 (2 H , d , J 6 . 8 H z) , 7 . 7 9 (2 H , d , J 6 . 8 H z) , 7 . 9 9 - 8 . 1 5 (3 H , b r s , N H s)

【 0 2 5 9 】

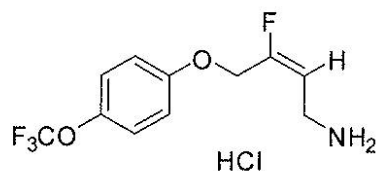
実施例 9

以下の化合物は , 上述の F および H の方法にしたがって製造した。

40

(E) - 3 - フルオロ - 4 - (4 - (トリフルオロメトキシ) フェノキシ) ブト - 2 - エン - 1 - アミン塩酸塩は , (E) - t e r t - ブチル - 3 - フルオロ - 4 - プロモブト - 2 - エニルカルバメートおよび 4 - (トリフルオロメトキシ) フェノールから合成した。

【化 1 3 8】



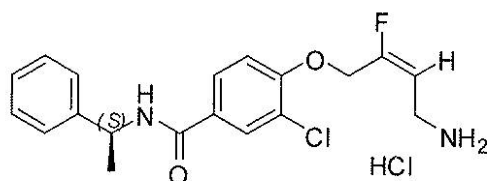
生成物は、灰白色固体として得た。m . p . = 2 2 5 - 2 2 7 ; ^1H - NMR (4 0 0 MHz , (CD_3) $_2$ SO) : ppm : 3 . 6 0 (2 H , d , J 8 . 0 Hz) , 4 . 8 5 (2 H , d , J 2 0 . 0 Hz) , 5 . 5 3 (1 H , dt , J 1 9 . 1 , 8 . 1 Hz) , 7 . 0 8 (2 H , d , J 9 . 2 Hz) , 7 . 3 2 (2 H , d , J 9 . 2 Hz) , 8 . 0 6 - 8 . 1 6 (3 H , brs , NHs)

10

【 0 2 6 0 】

S - (E) - 4 - (4 - アミノ - 2 - フルオロブト - 2 - エニルオキシ) - 3 - クロロ - N - (1 - フェニルエチル) ベンズアミド塩酸塩は、(E) - tert - ブチル - 3 - フルオロ - 4 - プロモブト - 2 - エニルカルバメートおよび S - 3 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - N - (1 - フェニルエチル) ベンズアミドから合成した。

【化 1 3 9】



20

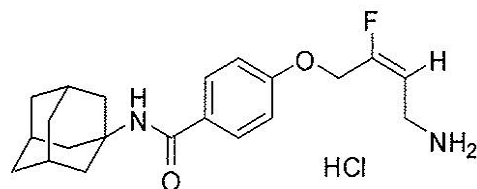
生成物は、淡桃色固体として得た。m . p . = 1 1 6 - 1 1 8 ; ^1H - NMR (4 0 0 MHz , (CD_3) $_2$ SO) : ppm : 1 . 4 7 (3 H , d , J 7 . 1 Hz) , 3 . 6 5 (2 H , m) , 5 . 0 1 (2 H , d , J 1 9 . 2 Hz) , 5 . 1 4 (1 H , クインテット , J 7 . 4 Hz) , 5 . 5 8 (1 H , dt , J 1 9 . 1 , 8 . 2 Hz) , 7 . 2 2 (1 H , t , J 7 . 2 Hz) , 7 . 2 8 - 7 . 3 9 (5 H , m) , 7 . 9 1 (1 H , dd , J 8 . 7 , 2 . 1 Hz) , 8 . 0 4 (1 H , d , J 2 . 1 Hz) , 8 . 0 7 - 8 . 1 5 (3 H , brs , NHs) , 8 . 8 1 (1 H , d , 7 . 9 Hz)

30

【 0 2 6 1 】

(E) - 4 - (4 - アミノ - 2 - フルオロブト - 2 - エニルオキシ) - N - (アダマンチル) ベンズアミド塩酸塩は、(E) - tert - ブチル - 3 - フルオロ - 4 - プロモブト - 2 - エニルカルバメートおよび 4 - ヒドロキシ - N - (アダマンチル) ベンズアミドから合成した。

【化 1 4 0】



40

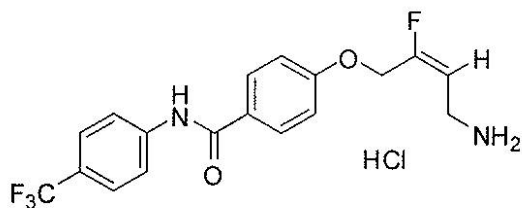
生成物は、白色薄片として得た。m . p . = 2 2 6 - 2 2 8 ; ^1H - NMR (4 0 0 MHz , (CD_3) $_2$ SO) : ppm : 1 . 6 3 (6 H , s) , 2 . 0 4 (9 H , s) , 3 . 6 0 (2 H , d , J 8 . 1 Hz) , 4 . 8 6 (2 H , d , J 1 9 . 9 Hz) , 5 . 5 2 (1 H , dt , J 1 9 . 1 , 8 . 1 Hz) , 6 . 9 8 (2 H , d , J 9 . 8 Hz) , 7 . 4 3 (1 H , s , NH) , 7 . 7 7 (2 H , d , J 9 . 8 Hz) , 8 . 0 6 (2 H , brs , NHs)

【 0 2 6 2 】

50

(E)-4-(4-アミノ-2-フルオロブト-2-エニルオキシ)-N-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)ベンズアミド塩酸塩は、(E)-tert-ブチル-3-フルオロ-4-プロモブト-2-エニルカルバメートおよび4-ヒドロキシ-N-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)ベンズアミドから合成した。

【化141】



10

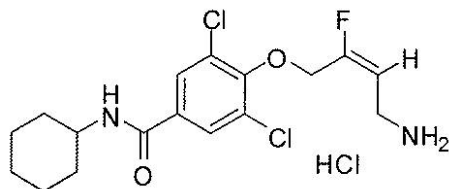
生成物は、白色粉体として得た。m.p. = 227 - 229 ; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$): ppm: 3.61 (2H, d, J 8.0 Hz), 4.94 (2H, d, J 19.9 Hz), 5.56 (1H, dt, J 19.1, 8.1 Hz), 7.14 (2H, d, J 8.8 Hz), 7.70 (2H, d, J 8.8 Hz), 7.98 (4H, m), 10.48 (1H, s, NH)

【0263】

(E)-4-(4-アミノ-2-フルオロブト-2-エニルオキシ)-3,5-ジクロロ-N-シクロヘキシルベンズアミド塩酸塩は、(E)-tert-ブチル-3-フルオロ-4-プロモブト-2-エニルカルバメートおよび4-ヒドロキシ-3,5-ジクロロ-N-シクロヘキシルベンズアミドから合成した。

20

【化142】



30

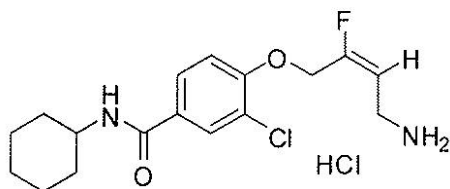
生成物は、灰白色固体として得た。m.p. = 205 - 206 ; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$): ppm: 1.09 (1H, m), 1.18 - 1.30 (4H, m), 1.56 (1H, m), 1.65 - 1.79 (4H, m), 3.48 (2H, d, J 7.6 Hz), 3.67 (1H, m), 4.80 (2H, d, J 22.8 Hz), 5.53 (1H, dt, J 18.0, 7.8 Hz), 7.95 (2H, s), 7.88 - 8.10 (3H, brs, NHs), 8.38 (1H, d, J 8.0 Hz, NH)

【0264】

(E)-4-(4-アミノ-2-フルオロブト-2-エニルオキシ)-3-クロロ-N-シクロヘキシルベンズアミド塩酸塩は、(E)-tert-ブチル-3-フルオロ-4-プロモブト-2-エニルカルバメートおよび4-ヒドロキシ-3-クロロ-N-シクロヘキシルベンズアミドから合成した。

40

【化143】



生成物は、白色固体として得た。 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$):

50

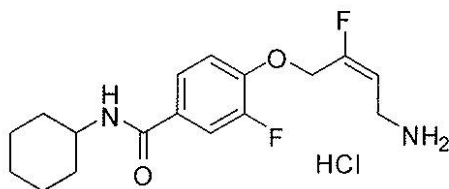
ppm: 1.10 (1H, m), 1.19 - 1.35 (4H, m), 1.58 (1H, m), 1.70 - 1.79 (4H, m), 3.62 (2H, d, J 7.6 Hz), 3.71 (1H, m), 4.98 (2H, d, J 19.2 Hz), 5.56 (1H, dt, J 19.2, 8.0 Hz), 7.25 (1H, d, J 8.8 Hz), 7.84 (1H, d, J 8.8 Hz), 7.96 (1H, s), 8.20 (1H, d, J 7.6 Hz, NH)

【0265】

(E)-4-(4-アミノ-2-フルオロブト-2-エニルオキシ)-N-シクロヘキシル-3-フルオロベンズアミド塩酸塩は、(E)-tert-ブチル-3-フルオロ-4-プロモブト-2-エニルカルバメートおよび4-ヒドロキシ-N-シクロヘキシル-3-フルオロベンズアミドから合成した。

10

【化144】



生成物は、白色固体として得た。m.p. = 203 - 206 ; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$): ppm: 1.10 (1H, m), 1.12 - 1.34 (4H, m), 1.58 (1H, m), 1.71 - 1.80 (4H, m), 3.61 (2H, d, J 8.0 Hz), 3.72 (1H, m), 4.98 (2H, d, J 20.0 Hz), 5.57 (1H, dt, J 18.8, 8.4 Hz), 7.28 (1H, t, J 9.2 Hz), 7.74 (2H, m), 8.17 (4H, brs, NHs)

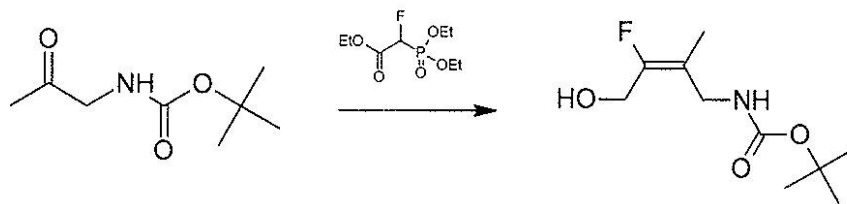
20

【0266】

実施例 10

tert-ブチル[(2E)-3-フルオロ-4-ヒドロキシ-2-メチルブト-2-エン-1-イル]カルバメートの製造

【化145】



30

THF (15 mL) 中のトリエチル 2-フルオロ-2-ホスホノアセテート (1.07 mL, 5.2 mmol), tert-ブチル (2-オキソプロピル) カルバメート (0.865 g, 5.0 mmol) および水酸化リチウム (0.21 g, 5.0 mmol) の混合物を室温で 16 時間攪拌した。混合物を 0 に冷却し、水素化ホウ素リチウム (0.22 g, 10.0 mmol) を少しずつ加えた。0 で 1 時間および室温で 2 時間攪拌を続けた。飽和塩化アンモニウム溶液 (25 mL) を混合物に加え、有機層を酢酸エチル (50 mL) で抽出し、ブライン (20 mL) で洗浄し、 MgSO_4 で乾燥し、濾過し、溶媒を減圧下で除去して、粗生成物を透明油状物 (0.90 g) として得た。フラッシュクロマトグラフィーにより精製し、n-ヘキサン中 20% EtOAc で溶出して、tert-ブチル[(2E)-3-フルオロ-4-ヒドロキシ-2-メチルブト-2-エン-1-イル]カルバメート (0.33 g, 30%) を白色固体として得た。 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): ppm: 1.42 (9H, s), 1.68 (3H, d, J 3.2 Hz), 3.67 (2H, dd, J 6.4, 1.2 Hz), 3.80 (1H, t, J 6

40

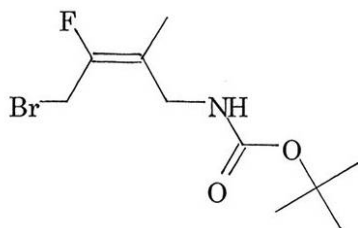
50

. 4 Hz), 4.26 (2H, dd, J 24.8, 6.4 Hz), 4.98 (1H, brs)

【0267】

tert - ブチル [(2E) - 4 - ブロモ - 3 - フルオロ - 2 - メチルブト - 2 - エン - 1 - イル] カルバメート の製造

【化146】



10

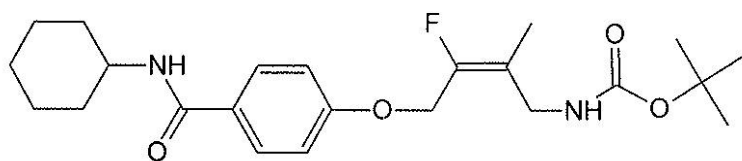
この化合物は, tert - ブチル [(2E) - 3 - フルオロ - 4 - ヒドロキシ - 2 - メチルブト - 2 - エン - 1 - イル] カルバメートから, DおよびEの方法にしたがって合成した。白色固体, ^1H - NMR (400 MHz, CDCl_3): ppm: 1.44 (9H, s), 1.72 (3H, d, J 4.0 Hz), 3.74 (2H, d, J 4.0 Hz), 4.18 (2H, dd, J 24.0, Hz), 4.66 (1H, brs)

【0268】

20

(E) - tert - ブチル - 4 - (4 - (シクロヘキシルカルバモイル)フェノキシ) - 3 - フルオロ - 2 - メチルブト - 2 - エニルカルバメートの製造

【化147】



この化合物は, tert - ブチル [(2E) - 4 - ブロモ - 3 - フルオロ - 2 - メチルブト - 2 - エン - 1 - イル] カルバメートおよびN - シクロヘキシル - 4 - ヒドロキシベンズアミドからFの方法にしたがって合成し, 無色固体として得た。 ^1H - NMR (400 MHz, CDCl_3): ppm: 1.15 - 1.27 (3H, m), 1.37 - 1.48 (2H, m), 1.43 (9H, s), 1.62 - 1.67 (1H, m), 1.72 - 1.77 (2H, m), 1.76 (3H, d, J 4.0 Hz), 2.00 - 2.04 (2H, m), 3.77 (2H, d, J 5.7 Hz), 3.95 (1H, m), 4.61 (1H, brs), 4.75 (2H, d, J 21.4 Hz), 5.85 (1H, brs), 6.95 (2H, d, J 9.0 Hz), 7.72 (2H, d, J 9.0 Hz)

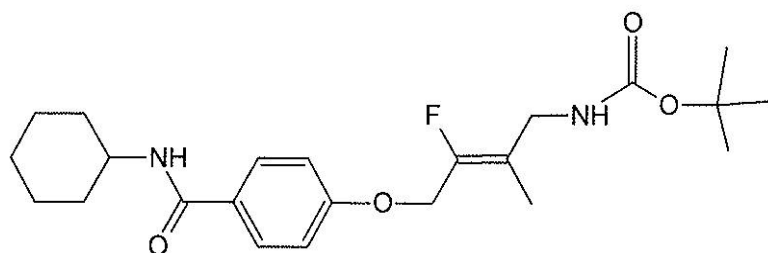
30

【0269】

(Z) - tert - ブチル - 4 - (4 - (シクロヘキシルカルバモイル)フェノキシ) - 3 - フルオロ - 2 - メチルブト - 2 - エニルカルバメートの製造

40

【化148】

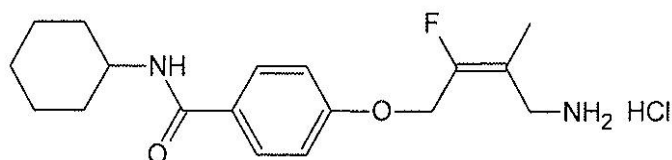


50

この化合物は、tert - ブチル [(2 Z) - 4 - ブロモ - 3 - フルオロ - 2 - メチル
 プト - 2 - エン - 1 - イル] カルバメートおよび N - シクロヘキシル - 4 - ヒドロキシベ
 ンズアミドから F の方法にしたがって合成し、無色固体として得た。¹H - NMR (4 0
 0 MHz , C D C l ₃) : ppm : 1 . 1 4 - 1 . 3 0 (3 H , m) , 1 . 3 5 - 1 .
 4 9 (2 H , m) , 1 . 4 4 (9 H , s) , 1 . 6 0 - 1 . 7 0 (1 H , m) , 1 . 7 0
 - 1 . 7 9 (2 H , m) , 1 . 7 6 (3 H , d , J 3 . 2 H z) , 1 . 9 8 - 2 . 0 4 (2
 H , m) , 3 . 9 0 (2 H , d , J 5 . 3 H z) , 3 . 9 6 (1 H , m) , 4 . 5 9 (1
 H , b r s) , 4 . 6 3 (2 H , d , J 2 1 . 2 H z) , 5 . 8 6 (1 H , d , J 7 .
 9 H z) , 6 . 9 3 (2 H , d , J 8 . 7 H z) , 7 . 7 1 (2 H , d , J 8 . 7 H z)
 【 0 2 7 0 】

(E) - 4 - (4 - アミノ - 2 - フルオロ - 3 - メチルプト - 2 - エニルオキシ) - N -
 シクロヘキシルベンズアミド塩酸塩

【 化 1 4 9 】

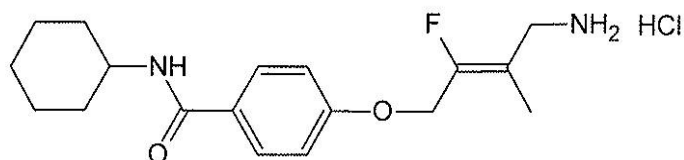


この化合物は、(E) - tert - ブチル - 4 - (4 - (シクロヘキシル - カルバモイ
 ル) フェノキシ) - 3 - フルオロ - 2 - メチルプト - 2 - エニルカルバメートから H の方
 法にしたがって合成し、灰白色粉体として得た。m . p . = 2 1 6 - 2 1 8 ; ¹H - N
 MR (4 0 0 MHz , (C D ₃) ₂ S O) : ppm : 1 . 1 0 (1 H , m) , 1 . 2 1 -
 1 . 3 5 (4 H , m) , 1 . 5 8 (1 H , m) , 1 . 6 9 - 1 . 7 9 (4 H , m) , 1 .
 7 8 (3 H , d , J 4 . 3 H z) , 3 . 5 8 (2 H , s) , 3 . 7 1 (1 H , m) , 4 .
 8 5 (2 H , d , J 2 2 . 0 H z) , 7 . 0 0 (2 H , d , J 9 . 0 H z) , 7 . 8 2 (2
 H , d , J 9 . 0 H z) , 8 . 0 5 (1 H , d , J = 8 . 1 H z) , 8 . 2 1 (3 H ,
 b r s)

【 0 2 7 1 】

(Z) - 4 - (4 - アミノ - 2 - フルオロ - 3 - メチルプト - 2 - エニルオキシ) - N -
 シクロヘキシルベンズアミド塩酸塩

【 化 1 5 0 】



この化合物は、(Z) - tert - ブチル - 4 - (4 - (シクロヘキシル - カルバモイ
 ル) フェノキシ) - 3 - フルオロ - 2 - メチルプト - 2 - エニルカルバメートから H の方
 法にしたがって合成し、灰白色粉体として得た。m . p . = 2 3 6 - 2 3 8 ; ¹H - N
 MR (4 0 0 MHz , (C D ₃) ₂ S O) : ppm : 1 . 1 0 (1 H , m) , 1 . 2 0 -
 1 . 3 1 (4 H , m) , 1 . 5 9 (1 H , m) , 1 . 6 6 - 1 . 8 0 (4 H , m) , 1 .
 8 2 (3 H , d , J 3 . 0 H z) , 3 . 5 2 (2 H , d , J 2 . 2 H z) , 3 . 7 1 (1
 H , m) , 4 . 8 3 (2 H , d , J 2 2 . 0 H z) , 7 . 0 1 (2 H , d , J 8 . 8 H z) ,
 7 . 8 1 (2 H , d , J 8 . 8 H z) , 8 . 0 4 (1 H , d , J = 8 . 1 H z) , 8
 . 1 4 (3 H , b r s)

【 0 2 7 2 】

実施例 1 1

本発明の化合物が S S A O / V A P - 1 のアミノオキシダーゼ活性を阻害する能力を測定

10

20

30

40

50

する方法

3T3-L1ネズミ線維芽細胞は、American Type Culture Collection (ATCC, Rockville, MD) から購入した。ダルベッコ改変イーグル培地 (DMEM) およびウシ胎児血清 (FCS), 抗生物質およびAmplex (登録商標) RedはInvitrogen (Carlsbad, CA) から購入した。組織培養プラスチック類および黒色透明底96ウエルプレートはBD Falcon (Bedford, MA) から購入した。ピシンコニン酸 (BCA) 試薬はPierce (Rockford, IL) から入手した。他のすべての材料はSigma (St. Louis, MO) から入手した。

【0273】

3T3-L1線維芽細胞は、10%の熱不活性化FCS, 2mMのL-グルタミン, 100U/Lのペニシリンおよび100μg/Lのストレプトマイシンを補充したDMEMで37℃で5%CO₂中で培養した。脂肪細胞への分化のためには、線維芽細胞をFCSを含むDMEMでコンフルエントになる前に1または2日間培養し、その後、10%のFCS, 350nMのインスリン, 0.5mMの3-イソブチル-1-メチルキサンチン, 250nMのデキサメタゾン, および400nMのビオチンを含むDMEMで3日間, および10%のFCSおよび350nMのインスリンを含むDMEMで3日間培養した。分化後、脂肪細胞は10%FCSを補充したDMEMで維持した。脂肪細胞は、分化の開始から8から11日後に実験に用い、それぞれの実験まで、培地は2または3日ごとに交換した。黒色透明底96ウエルプレートでの培養のためには、細胞を1:1の細胞表面比で播種し、播種の4日後に分化を開始した。細胞は、分化後6-12日で、7から20代の継代で用いた。脂肪細胞は、接着細胞またはホモジネートのいずれかとして、SSAOの起源として用いた。

【0274】

ホモジネートの調製のためには、10cm皿の脂肪細胞をHESバッファー (20mM HEPES, 1mM EDTA, 250mMショ糖, pH7.4) で洗浄し、はがして10μg/mLのロイペプチン, 10μMおペプスタチンおよび1mMのPMSFを含むHESバッファーに加えた。細胞は、23Gの針を通し、次に27Gの針を通すことにより溶解させた。溶解物を500gで5分間遠心分離して、脂肪を除去した。上清の蛋白質濃度は、BCAアッセイを用いて製造元の指針にしたがって測定した。ホモジネートは必要となるまで-80℃で保存した。

【0275】

SSAO活性の測定のためには、0.5mMのバルギリンを含む脂肪細胞ホモジネート (0.5mg/mL) または脂肪細胞 (接着細胞), または精製したヒトSSAOを、0.1Mリン酸ナトリウムバッファー (pH7.4) 中で、種々の濃度の試験化合物とともに37℃で30分間インキュベーションした。次にホモジネートを60μMのAmplex (登録商標) Red, 0.75U/mLのHRPおよび40μMのベンジルアミン (マウスSSAO) または300μMのベンジルアミン (ヒトSSAO) とともに37℃でインキュベーションして、10分間ごとにTecan Infinite 200またはBMGプレートリーダーでレソルフィン (resorufin) の形成を測定した (励起範囲530-560nm, 放出波長590nm)。IC₅₀の値は、Graphpad Prismソフトウェアを用いて求めた。IC₅₀は、SSAO/VAP-1のアミノオキシダーゼ活性を50%阻害する試験化合物の濃度の概算である。本発明のいくつかの化合物のIC₅₀値を表1に示す。

【0276】

実施例12

本発明の化合物が動物においてSSAO/VAP-1のアミノオキシダーゼ活性を阻害する能力を測定する方法

SSAO/VAP-1発現の高い組織であるマウス生殖器脂肪においてインビボ阻害を評価した。10匹のBALB/Cマウス (雄5匹および雌5匹) に、0mg/kg, 10

10

20

30

40

50

mg/kg, 30 mg/kg または 100 mg/kg の SSAO/VAP-1 阻害剤を腹腔内注射により投与した。投与の 2 時間後, マウスを犠牲死させ, 生殖器脂肪を摘出して凍結した。組織を 0.01 M リン酸ナトリウムバッファー pH 7.4 (10 mL/g) 中でホモジナイズし, これを用いて, Amp lex (登録商標) Red により SSAO 活性を測定した。ED₅₀ は Graph pad Prism ソフトウェアを用いて求めた。

【0277】

本発明にしたがう例示的化合物を用いた結果を表 2 に示す。

【0278】

【表 2】

表 2: 本発明の例示的化合物および比較化合物のインビボ SSAO/VAP-1 阻害特性

| 化合物名 (the CambridgeSoft 所有の命名アルゴリズムを用いた) | 雄マウス ED ₅₀ (mg/kg) [ip] | 雌マウス ED ₅₀ (mg/kg) [ip] |
|---|---------------------------------------|---------------------------------------|
| (E)-3-フルオロ-4-(4-(メチルスルホニル)フェノキシ)ブト-2-エン-1-アミン 塩酸塩 | <100 | <300 |
| (E)-4-(4-アミノ-2-フルオロブト-2-エニルオキシ)-N-シクロペンチル-ベンズアミド 塩酸塩 | <50 | <50 |
| (E)-3-フルオロ-4-(4-(イソプロピルスルホニル)フェノキシ)ブト-2-エン-1-アミン 塩酸塩 | <150 | <150 |
| (E)-4-(4-(ベンジルスルホニル)フェノキシ)-3-フルオロブト-2-エン-1-アミン 塩酸塩 | <50 | <300 |
| S-(E)-4-(4-アミノ-2-フルオロブト-2-エニルオキシ)-N-(1-フェニル-エチル)ベンズアミド 塩酸塩 | <50 | <50 |
| R-(E)-4-(4-アミノ-2-フルオロブト-2-エニルオキシ)-N-(1-フェニル-エチル)ベンズアミド 塩酸塩 | <50 | <150 |
| (E)-4-(4-アミノ-2-フルオロブト-2-エニルオキシ)-N-シクロヘキシル-ベンズアミド 塩酸塩 | <50 | <50 |
| (E)-3-フルオロ-4-(2-メチルベンゾ[d]チアゾール-5-イルオキシ)ブト-2-エン-1-アミン 塩酸塩 | <50 | <100 |
| S-(E)-4-(4-アミノ-2-フルオロブト-2-エニルオキシ)-N-(1-フェニル-エチル)ベンゼンスルホンアミド 塩酸塩 | <50 | <50 |
| | | |
| モフェジリン (モフェジリン) | <1 | <1 |

【0279】

実施例 13

本発明の化合物が動物モデルにおいて炎症性応答を阻害する能力を測定する方法

マウスにおける SSAO/VAP-1 阻害剤によるオキサゾロン誘発性耳浮腫の阻害

ネズミオキサゾロン誘発性耳浮腫モデルは, 遅延型過敏症 (DTH) のモデルとして広く用いられており, その典型的な例は湿疹等のアレルギー性接触皮膚炎である。4 群の 8

10

20

30

40

50

BALB/cマウスを、第7日に、剃った腹部に100mLのアセトン中5%オキサゾロンを局所投与することにより感作した。オキサゾロンによるチャレンジの3時間前にSSAO/VAP-1阻害剤を腹腔内注射(0mg/kg, 10mg/kg, 30mg/kgおよび100mg/kg)した。5μLの3%オキサゾロン溶液を左耳の背側および腹側表面に適用し、5mLのアセトンを右耳の背側および腹側表面に適用した。オキサゾロンチャレンジの24時間後、マウスを安楽死させ、耳を切除した。化学天秤で耳の重量を測定した。各群のオキサゾロン誘発性浮腫のパーセント阻害は次のようにして求めた： $\% \text{阻害} = 1 - (W_{(\text{irritant} + \text{化合物})} - W_{(\text{ヘパリックル})} \times 100) / (W_{(\text{irritant})} - W_{(\text{ヘパリックル})})$ (W = 耳の重量, Irritant = 刺激物(炎症性薬剤, 例えばオキサゾロン))

【0280】

マウスにおける肺LPS誘発性リンパ球減少症の阻害

LPSによる肺好中球活性化をアレルギー性喘息、気管支炎および/または慢性閉塞性肺疾患(COPD)のインビボモデルとして用いた。LPSは、好中球の活性化およびプロ炎症性サイトカイン、例えばTNF-αおよびIL-6の放出を開始させ、次に、ケモカイン、例えばIL-8およびCXCL5により媒介される好中球の気管支肺胞中への浸潤が生ずる。続いて局所的な肺傷害および炎症はp38キナーゼ/JNKキナーゼ経路、メタロプロテアーゼ、ロイコトリエンおよびiNOSの活性化によりさらに悪化し、その結果肺鬱血となる。体重20から22gの雌BALB/cマウスを一晩絶食させてから使用した。約80μg/kgのE. Coliリボ多糖類(LPS, 滅菌食塩水中, マウス1匹あたり2μg/20μL, 気管内)でチャレンジする少なくとも3時間前に、5匹の動物の群に試験物質およびベヒクルを腹腔内に投与した(100mg/kg)。LPSチャレンジの24時間後、マウスをプロポフォル(10mg/mL, 50μL/マウス, i.v.)により麻酔し、気管カニューレを通して0.25mLのリン酸緩衝化食塩水(PBS)を2回投与した後、約0.3mLの気管支肺胞洗浄液(BALF)を採取した。次に、BALF中の合計細胞数/mLおよび%好中球を測定し、一元ANOVA、続いてダネット検定を用いて、 $P < 0.05$ で可能有意差を決定した。

【0281】

実施例14

本発明の化合物がMAO-AおよびMAO-Bを阻害する能力を判定する方法

組換えMAO-Bを、0.1Mリン酸ナトリウムバッファー(pH7.4)中で、種々の濃度の試験化合物とともに、37℃で30分間インキュベーションした。次に、ホモジネート/蛋白質を、60mMのAmplex(登録商標)Red, 0.75U/mLHRPおよび40μMベンジルアミン(マウスSSAO), 300μMベンジルアミン(ヒトSSAO), 100μMチラミン(MAO-A)または50μMベンジルアミン(MAO-B)とともに37℃でインキュベーションし、Tecan Infinite 200またはBMG Fluorostar Optimaプレートリーダーを用いて5分間ごとにレソルフィンの形成を測定した(励起範囲530-560nm, 放出範囲590nm)。IC₅₀はGraphpad Prism softwareを用いて算出した。本発明にしたがう例示的化合物の典型的な結果を表1に示す。

【0282】

本明細書に引用される全ての特許および他の参考文献は、本発明の属する技術分野の当業者の能力のレベルを示すものであり、各参考文献の全体が個々に本明細書に参照として組み込まれるのと同じ程度に、表および図面を含め、その全体が本明細書に参照として組み込まれる。

【0283】

当業者は、本発明は、記載される結果および利点、ならびに本明細書に固有のものを得るのによく適合していることを容易に理解するであろう。本明細書に好ましい態様の代表的なものとして記載される方法、変種および組成物は、例示的なものであって、本発明の範囲を限定することを意図するものではない。当業者は、その改変および他の用途をなすであろう。これらの改変は本発明の精神の中に包含され、特許請求の範囲により定義され

10

20

30

40

50

る。

【 0 2 8 4 】

当業者には、本発明の範囲よび精神から逸脱することなく、本明細書に記載される本発明に対して、置換および改変をなしうることが明らかであろう。例えば、式 I の追加の化合物を提供するよう改変することができ、および / または種々の投与方法を用いることができる。すなわち、そのような追加の態様も本発明および特許請求の範囲の範囲内である。

【 0 2 8 5 】

本明細書に例示的に記載されている発明は、本明細書に特定の開示されていない任意の要素または限定なしでも適切に実施することができる。本明細書において用いた用語および表現は、説明の用語として用いるものであり、限定ではなく、そのような用語および表現の使用においては、示されかつ記載されている特徴またはその一部の同等物を排除することを意図するものではなく、特許請求の範囲に記載される本発明の範囲中で種々の変更が可能であることが理解される。すなわち、好ましい態様および任意の特徴により本発明を特定の開示してきたが、当業者には本明細書に記載される概念の変更および変種が可能であり、そのような変更および変種も特許請求の範囲に定義される本発明の範囲内であると考えられることが理解されるべきである。

10

【 0 2 8 6 】

さらに、発明の特徴および局面がマーカッシュグループの用語または他の代替物のグループの用語で記載されている場合、当業者は、本発明が、マーカッシュグループまたは他のグループのすべての個々のメンバーまたはメンバーのサブグループに関してもまた記載されていることを認識するであろう。

20

【 0 2 8 7 】

また、特に断らない限り、ある態様について種々の数値が与えられている場合、追加の態様は、任意の 2 つの異なる数値を範囲の終点としてとることにより記述される。そのような範囲もまた本明細書に記載される発明の範囲内である。

【 0 2 8 8 】

すなわち、追加の態様も本発明の範囲内であり、下記の特許請求の範囲内である。

【国際調査報告】

| INTERNATIONAL SEARCH REPORT | | International application No. PCT/IB 08/03124 |
|--|---|--|
| A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC(8) - A01N 33/02 (2009.01) USPC - 514/671 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) USPC- 514/671 Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched USPC- 514/612; 514/649; 514/655 (see keywords below) Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) WEST: DB=PGPB,USPT,USOC,EPAB,JPAB : Google: Scholar/patents: SSAO VAP-1 inhibitors | | |
| C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT | | |
| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
| Y | US 2007/0093646 A1 (SALMINEN et al.) 26 April 2007 (26.04.2007) para [0041]-[0047], [0051]-[0053], [0128] | 1-34 |
| Y | US 2007/0078157 A1 (SALTER-CID et al.) 05 April 2007 (05.04.2007) para [0016]-[0017], [0022], [0117], [0119], [0214]-[0215], [0219], [0222], [0224], [0340], [0348] | 1-34 |
| Y | KAMAL et al. Synthesis of C-8 Alkylamino Substituted Pyrrolo[2,1-c][1,4]-benzodiazepines as Potential Anti-Cancer Agents. Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters, August 2002, Vol 12, Issue 15, pp 1917-1919, esp. pg 1917, col 1, para 2; col 2, para 1 | 1-34 |
| Y | US 2006/0229346 A1 (UENO et al.) 12 October 2006 (12.10.2006) para [0043] | 19, 21-22 |
| <input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> | | |
| * 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 "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "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 19 March 2009 (19.03.2009) | | Date of mailing of the international search report 26 MAR 2009 |
| Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. 571-273-3201 | | Authorized officer: Lee W. Young PCT Helpdesk: 571-272-4300 PCT OSP: 571-272-7774 |

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2007)

フロントページの続き

| (51)Int.Cl. | | | F I | テーマコード (参考) | |
|-------------|---------|-----------|-----------------|-------------|--|
| A 6 1 P | 11/06 | (2006.01) | A 6 1 P 11/06 | 4 C 0 6 2 | |
| A 6 1 P | 27/02 | (2006.01) | A 6 1 P 27/02 | 4 C 0 8 6 | |
| A 6 1 P | 3/10 | (2006.01) | A 6 1 P 3/10 | 4 C 2 0 4 | |
| A 6 1 P | 25/00 | (2006.01) | A 6 1 P 25/00 | 4 C 2 0 6 | |
| A 6 1 P | 3/04 | (2006.01) | A 6 1 P 3/04 | 4 H 0 0 6 | |
| A 6 1 P | 3/06 | (2006.01) | A 6 1 P 3/06 | | |
| A 6 1 P | 37/06 | (2006.01) | A 6 1 P 37/06 | | |
| 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 | 9/10 | (2006.01) | A 6 1 P 9/10 | | |
| A 6 1 P | 9/04 | (2006.01) | A 6 1 P 9/04 | | |
| A 6 1 P | 25/16 | (2006.01) | A 6 1 P 25/16 | | |
| A 6 1 P | 25/28 | (2006.01) | A 6 1 P 25/28 | | |
| A 6 1 P | 25/24 | (2006.01) | A 6 1 P 25/24 | | |
| A 6 1 K | 31/138 | (2006.01) | A 6 1 K 31/138 | | |
| A 6 1 K | 31/24 | (2006.01) | A 6 1 K 31/24 | | |
| A 6 1 K | 31/5375 | (2006.01) | A 6 1 K 31/5375 | | |
| A 6 1 K | 31/166 | (2006.01) | A 6 1 K 31/166 | | |
| C 0 7 D | 295/22 | (2006.01) | C 0 7 D 295/22 | Z | |
| C 0 7 D | 317/64 | (2006.01) | C 0 7 D 317/64 | | |
| A 6 1 K | 31/36 | (2006.01) | A 6 1 K 31/36 | | |
| C 0 7 D | 263/14 | (2006.01) | C 0 7 D 263/14 | | |
| A 6 1 K | 31/421 | (2006.01) | A 6 1 K 31/421 | | |
| C 0 7 D | 295/16 | (2006.01) | C 0 7 D 295/16 | Z | |
| A 6 1 K | 31/40 | (2006.01) | A 6 1 K 31/40 | | |
| C 0 7 D | 277/24 | (2006.01) | C 0 7 D 277/24 | | |
| A 6 1 K | 31/426 | (2006.01) | A 6 1 K 31/426 | | |
| C 0 7 D | 209/88 | (2006.01) | C 0 7 D 209/88 | | |
| A 6 1 K | 31/403 | (2006.01) | A 6 1 K 31/403 | | |
| C 0 7 D | 233/64 | (2006.01) | C 0 7 D 233/64 | 1 0 1 | |
| A 6 1 K | 31/4164 | (2006.01) | A 6 1 K 31/4164 | | |
| C 0 7 D | 277/64 | (2006.01) | C 0 7 D 277/64 | | |
| A 6 1 K | 31/428 | (2006.01) | A 6 1 K 31/428 | | |
| C 0 7 D | 277/68 | (2006.01) | C 0 7 D 277/68 | | |
| A 6 1 K | 31/167 | (2006.01) | A 6 1 K 31/167 | | |
| C 0 7 D | 311/36 | (2006.01) | C 0 7 D 311/36 | | |
| A 6 1 K | 31/352 | (2006.01) | A 6 1 K 31/352 | | |
| C 0 7 D | 213/65 | (2006.01) | C 0 7 D 213/65 | | |
| A 6 1 K | 31/4406 | (2006.01) | A 6 1 K 31/4406 | | |
| C 0 7 D | 295/08 | (2006.01) | C 0 7 D 295/08 | Z | |
| A 6 1 K | 31/4453 | (2006.01) | A 6 1 K 31/4453 | | |
| A 6 1 K | 31/44 | (2006.01) | A 6 1 K 31/44 | | |
| A 6 1 K | 31/18 | (2006.01) | A 6 1 K 31/18 | | |
| C 0 7 C | 255/54 | (2006.01) | C 0 7 C 255/54 | | |
| C 0 7 C | 235/46 | (2006.01) | C 0 7 C 235/46 | | |
| C 0 7 C | 317/22 | (2006.01) | C 0 7 C 317/22 | | |
| C 0 7 C | 323/20 | (2006.01) | C 0 7 C 323/20 | | |

| | | | |
|----------------|-----------|----------------|---|
| C 0 7 C 323/27 | (2006.01) | C 0 7 C 323/27 | |
| C 0 7 C 311/17 | (2006.01) | C 0 7 C 311/17 | |
| C 0 7 C 235/54 | (2006.01) | C 0 7 C 235/54 | |
| C 0 7 C 271/10 | (2006.01) | C 0 7 C 271/10 | |
| C 0 7 C 235/56 | (2006.01) | C 0 7 C 235/56 | |
| C 0 7 C 233/25 | (2006.01) | C 0 7 C 233/25 | |
| C 0 7 C 271/16 | (2006.01) | C 0 7 C 271/16 | |
| C 0 7 C 271/14 | (2006.01) | C 0 7 C 271/14 | |
| C 1 2 N 9/99 | (2006.01) | C 1 2 N 9/99 | |
| C 1 2 N 9/06 | (2006.01) | C 1 2 N 9/06 | B |

(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, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, NO, 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, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW

(74)代理人 100114465

弁理士 北野 健

(74)代理人 100156915

弁理士 伊藤 奈月

(72)発明者 マクドナルド, イアン, アレクサンダー

オーストラリア連邦 2 0 8 7 ニューサウスウェールズ州 キラニー ハイッ, ロスコモン ク
レセント 4 9

(72)発明者 ターナー, クレイグ, イヴァン

オーストラリア連邦 2 0 4 8 ニューサウスウェールズ州 スタンモア, トラファルガー スト
リート 1 6 / 1 7 7

(72)発明者 デオダール, マンダー

オーストラリア連邦 2 0 8 5 ニューサウスウェールズ州 アッシュフィールド, セシルストリ
ート, ユニット 9 / 9

(72)発明者 フット, ジョナサン, スチュアート

オーストラリア連邦 2 0 9 6 ニューサウスウェールズ州 シドニー, フレッシュウォーター,
ソルジャーズ アヴェニュー 1 / 1 1

F ターム(参考) 4B050 DD11 GG02 LL01

4C022 EA02

4C033 AD09 AD17 AD20 AE08 AE17 AE20

4C055 AA01 BA01 BA02 BA06 CA02 CA42 CB10 DA01

4C056 AA01 AB01 AC02 AD01 AE02 BA08 BB01 BC01

4C062 EE44

4C086 AA01 AA02 AA03 BA08 BA13 BC07 BC12 BC17 BC21 BC38

BC69 BC73 BC82 BC84 MA01 MA04 NA14 ZA01 ZA02 ZA12

ZA16 ZA33 ZA36 ZA59 ZA70 ZA75 ZA89 ZB08 ZB11 ZC35

ZC42

4C204 BB01 BB09 CB25 DB01 EB01 FB01 GB25

4C206 AA01 AA02 AA03 FA21 MA01 MA04 NA14 ZA01 ZA02 ZA12

ZA16 ZA33 ZA36 ZA59 ZA70 ZA75 ZA89 ZB08 ZB11 ZC35

ZC42

4H006 AA01 AB20 BU36 BV71 BV72 QN30 TA01 TA02 TA04 TB02

TB03 TC37