

(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 1	テーマコード (参考)
C07C 217/46 (2006.01)	C07C 217/46	4B050
A61P 43/00 (2006.01)	A61P 43/00	4C022
A61P 29/00 (2006.01)	A61P 29/00	4C033
A61P 1/16 (2006.01)	A61P 1/16	4C055
A61P 11/00 (2006.01)	A61P 11/00	4C056

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)	(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
(86) (22) 出願日	平成20年11月19日 (2008.11.19)	(74) 代理人	230104019 弁護士 大野 聖二
(85) 翻訳文提出日	平成22年7月20日 (2010.7.20)	(74) 代理人	100106840 弁理士 森田 耕司
(86) 國際出願番号	PCT/IB2008/003124	(74) 代理人	100105991 弁理士 田中 玲子
(87) 國際公開番号	W02009/066152	(74) 代理人	100119183 弁理士 松任谷 優子
(87) 國際公開日	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)		

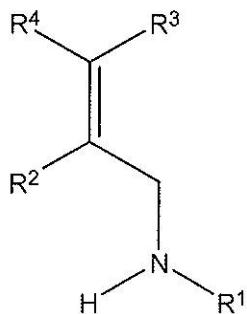
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】SSAO/VAP-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157】



Formula I

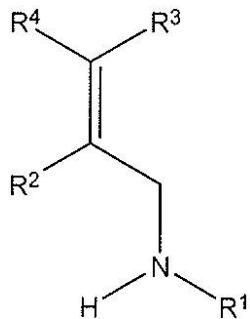
の構造を有する新規ハロアリルアミン誘導体の製造、およびSSAO/VAP-1阻害剤としての医薬用途に関する。本発明はまた、本発明の化合物、またはその薬学的に許容しうる塩または誘導体を、種々の適応症、例えば炎症性疾病の治療に用いる方法に関する。

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項1】

式1：

## 【化151】



Formula I

10

[式中，

R<sup>1</sup>は，水素または低級アルキルであり；R<sup>2</sup>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；R<sup>3</sup>およびR<sup>4</sup>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 - R<sup>5</sup> - R<sup>6</sup>，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 - R<sup>5</sup> - R<sup>6</sup>，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 - R<sup>5</sup> - R<sup>6</sup>，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 - R<sup>5</sup> - R<sup>6</sup>，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 - R<sup>5</sup> - R<sup>6</sup>，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 - R<sup>5</sup> - R<sup>6</sup>であり；ただし，R<sup>3</sup>およびR<sup>4</sup>の一方は，臭素，塩素またはフッ素であるが，R<sup>3</sup>およびR<sup>4</sup>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(O<sub>2</sub>)-；-S(O)NH-，-S(O<sub>2</sub>)NH-または-NHC(O)NH-から選択され；R<sup>5</sup>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，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R<sup>6</sup>は，水素，または得られる化合物の性能特性，例えば，効力，MAOB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。

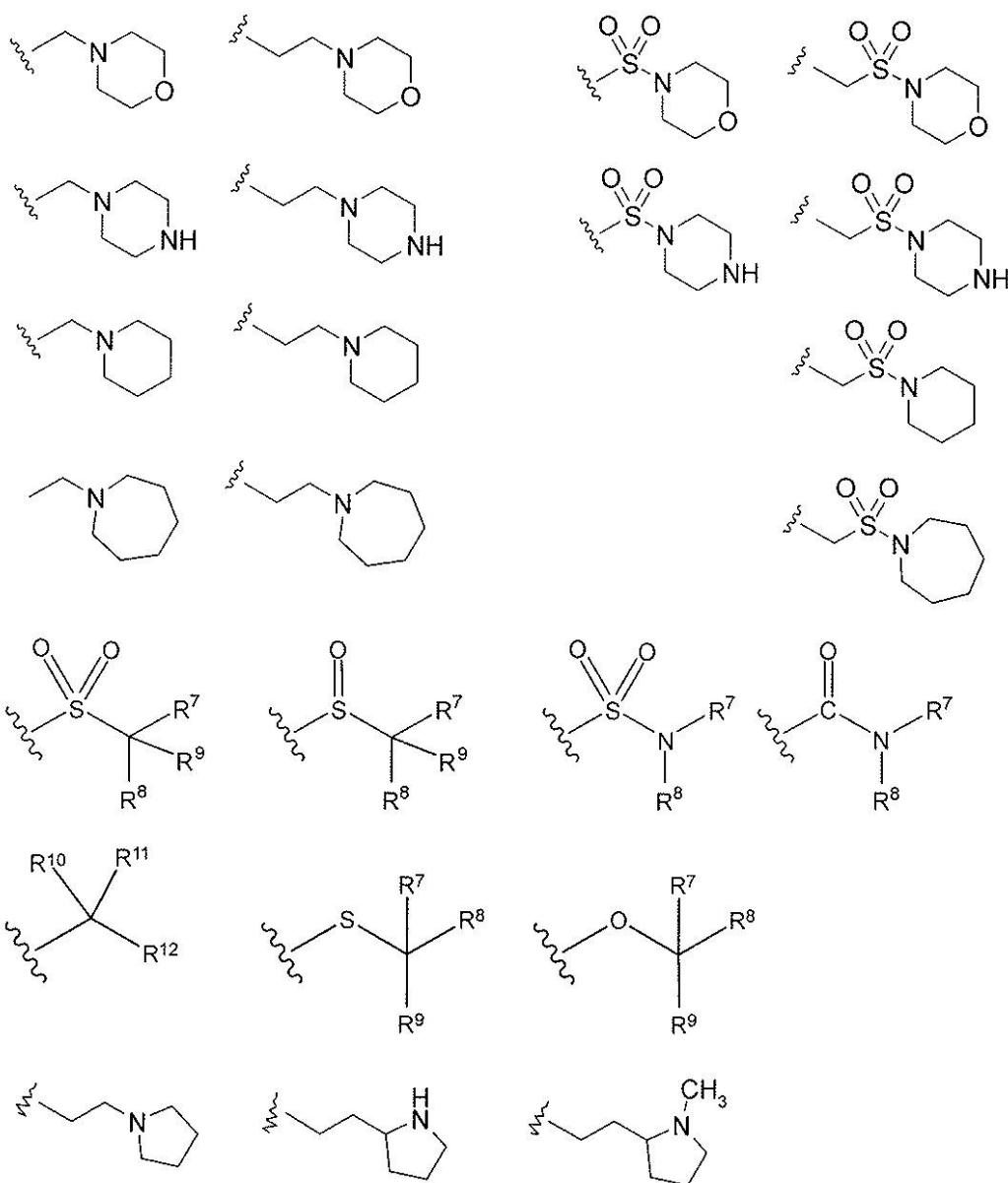
20

## 【請求項2】

40

R<sup>6</sup>は以下：

【化 1 5 2】



[ 式中 ,

各 R<sup>7</sup>およびR<sup>8</sup>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<sup>9</sup>は、水素、アミド、カルボキシimid、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imid、またはシクロアルキルカルボキシimidであり：

各 R<sup>10</sup> および R<sup>11</sup> 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<sup>12</sup>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，請求項1記載の化合物。

【請求項3】

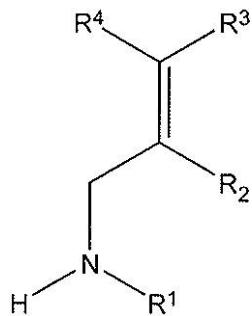
10

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Ia：

【化153】



20

Formula Ia

[式中，

R<sup>1</sup>は，水素であり；

30

R<sup>2</sup>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；

R<sup>3</sup>は，臭素，塩素またはフッ素であり；

R<sup>4</sup>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-R<sup>5</sup>-R<sup>6</sup>，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-R<sup>5</sup>-R<sup>6</sup>，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-R<sup>5</sup>-R<sup>6</sup>，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-R<sup>5</sup>-R<sup>6</sup>，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-R<sup>5</sup>-R<sup>6</sup>，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-R<sup>5</sup>-R<sup>6</sup>であり；

Bは，酸素，イオウ，-S(O<sub>2</sub>)-，-S(O)NH-，-S(O<sub>2</sub>)NH-または-NHC(O)NH-であり；

40

R<sup>5</sup>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ルヘテロアリールであり；および

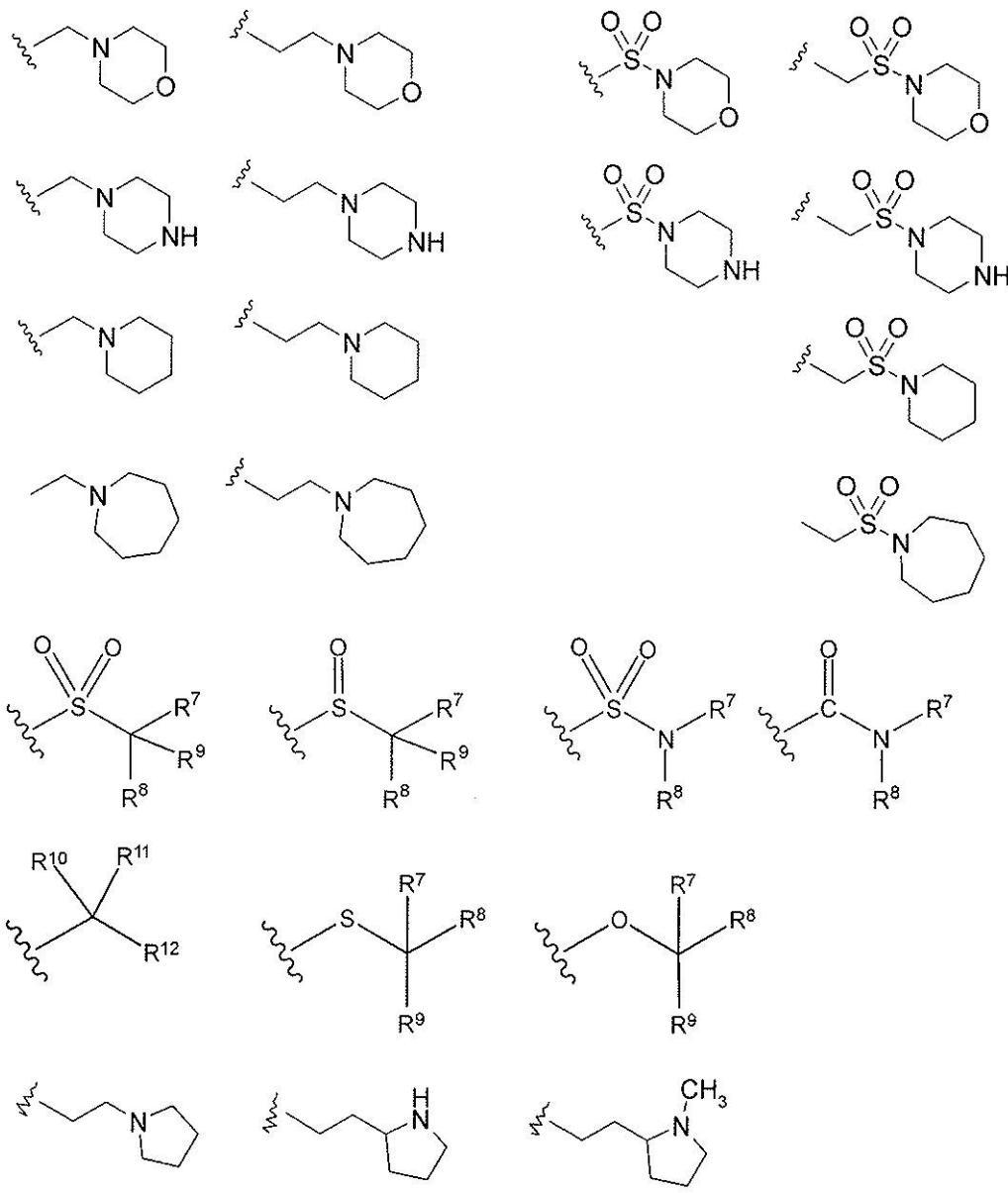
50

R<sup>6</sup>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]で示される立体異性体、またはその薬学的に許容しうる塩または誘導体から選択される、請求項1記載の化合物。

## 【請求項5】

R<sup>6</sup>は以下：

## 【化154】



## [式中、

各R<sup>7</sup>およびR<sup>8</sup>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<sup>7</sup>およびR<sup>8</sup>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<sup>9</sup>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<sup>10</sup>およびR<sup>11</sup>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<sup>12</sup>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<sup>3</sup>はフッ素であり、Bは酸素である、請求項4記載の化合物。

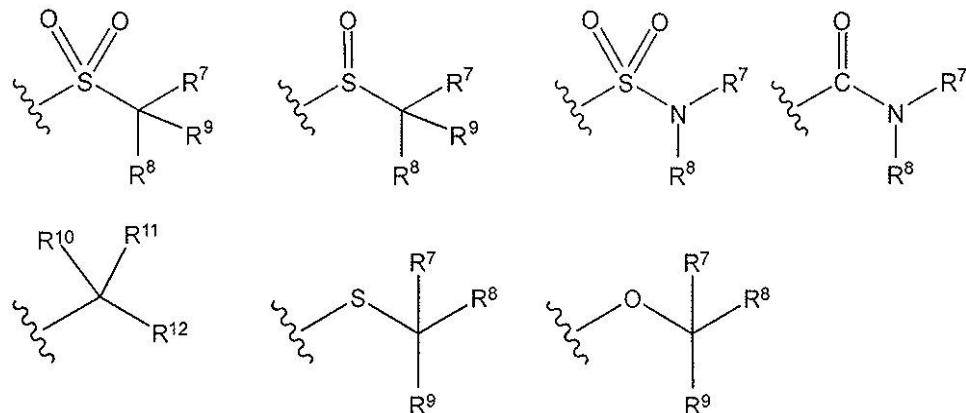
【請求項7】

R<sup>3</sup>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<sup>4</sup>はメチレンであり、R<sup>5</sup>は置換アリールであり、およびR<sup>6</sup>は以下：

【化155】



[式中、

各R<sup>7</sup>およびR<sup>8</sup>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アルキニル、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<sup>7</sup>およびR<sup>8</sup>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<sup>9</sup>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；

10

20

30

40

50

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]

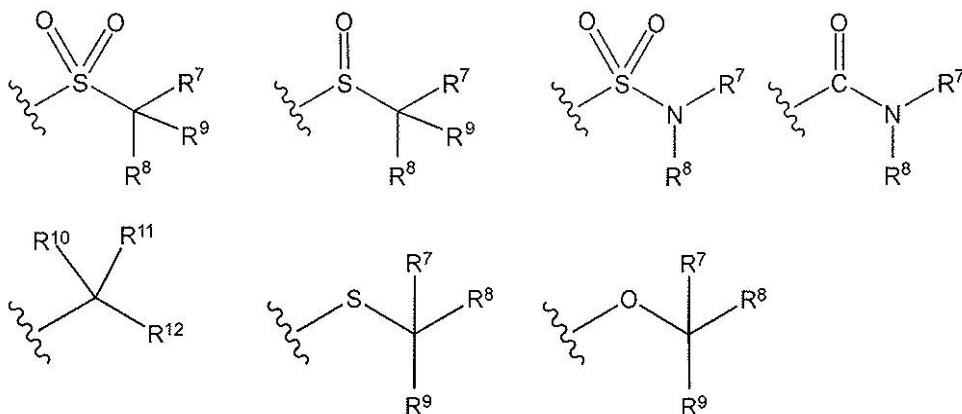
からなる群より選択される、請求項 5 記載の化合物。

10

## 【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】



20

## [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

30

$R^7$  および  $R^8$  は、一緒にになって、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；

40

$R^9$  は、水素、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]

50

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，  
 (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 - t e r t - プチルフェノキシ) - 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，  
 (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] ジオキソール - 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 - (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] ジオキソール - 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，

10

20

30

40

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  
 ベンゼンスルホニアミド ,  
 ( 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  
 ベンゼンスルホニアミド ,  
 ( 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 - 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 - ( ピフェニル - 4 - イルオキシ ) - 3 - フルオロブト - 2 - エン - 1 - アミ  
 ン ,  
 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 - シクロヘキシリベンズアミド，

S - ( E ) - 4 - ( 4 - アミノ - 2 - フルオロブト - 2 - エニルオキシ ) - N - ( 1 - フエニルエチル ) 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 - フエニルエチル ) 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 - t e r t - 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 - ( 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，

( 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 - ( 9 H - 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 - ( 1 H - 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 ) - 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 - シクロヘキシリ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 - 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 - シクロヘキシリベンゾ [ 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 - シクロヘキシリベンズアミド ,  
 ( 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 - シクロヘキシリベンズアミド ,  
 ( 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 - シクロヘキシリベンズアミド ,  
 ( E ) - 4 - ( 4 - アミノ - 2 - フルオロブト - 2 - エニルオキシ ) - N - シクロヘキシリ - 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 - シクロヘキシリベンズアミド , 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 - シクロヘキシリベンズアミド  
 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 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ンオ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】

アミンオ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 3 4】**

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、ある種のアミンオ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。

10

**【技術分野】****【0002】****発明の背景**

セミカルバジド感受性アミンオキシダーゼ (SSAO) は、血漿アミンオキシダーゼおよびベンジルアミンオ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。炎症性疾病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 Vaino 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）。

20

**【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ンオキシダーゼが、内因的に產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 - , デ - , およびポリアミンを代謝する。これには、モノアミンオキシダーゼ (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。ポリアミンオキシダーゼは別の FAD 依存性アミンオキシダーゼであり、スペルミンおよびスペ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。

30

**【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 のアミンオ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ンオキシダーゼと称される。

40

**【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

50

ンオキシダーゼ活性の活性中心を含み、高度にグリコシリ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ことろ不明である。

#### 【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は上述したアミンオ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 Jalakannen 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のアミンオ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。  
10  
20

#### 【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-Bが活性化され、これとともに他の接着分子、E-セレクチ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-セレクチンおよびP-セレクチ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のアミンオ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-セレクチンおよび白血球結合を誘導することが報告されている。  
30  
40

(Jalakannen 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 (いずれも慢性的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。  
50

## 【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、うっ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 choroidal neovascularization. *Faseb J* (2008)を参照)。

## 【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/mmppe/sec06/ch066/ch066a.htmlを参照)。

## 【0012】

SSAO/VAP-1は、炎症性肝疾患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。炎症性肝疾患有における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的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)。

## 【0013】

SSAO/VAP-1アミンオ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*

10

20

30

40

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(Emksam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

30

40

【0015】

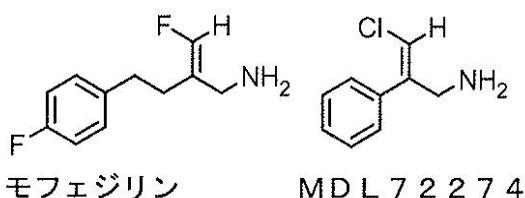
炎症は、神経変性性疾病、例えばパーキンソン病、アルツハイマー病および多発性硬化症の重要な特徴であると考えられており、同様に、脳閉塞/再灌流事象の後に生ずる病態生理学の特徴である(Aktas, O. et al., Neuronal damage in brain inflammation. Arch Neurol 2007, 64: 185 - 9)。MAO-BおよびSSAO/VAP-1の過剰な活性がこれらのプロセスに関与することが独立して示唆されている(Xu, H-L. et al., Vascular Adhesion Protein-1 plays an important role in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

【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(US2006/0025438A1)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はフッ素である。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MDL72274(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。

【0017】

## 【化1】



## 【0018】

10

モフェジリンに構造的に関連する他の例は、LJPC WO2007/120528 A 2に見いだすことができる。

## 【0019】

20

下記のSSAO/VAP-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。

## 【0020】

30

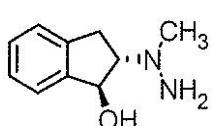
中程度に強力なプロパルギルアミン化合物のファミリーが、多くの異なる種のSSAO/VAP-1をマイクロモルの範囲の活性で阻害することが報告されている (O'Connell, K.M. et al., Differential inhibition of six copper amine oxidases by a family of 4-(aryloxy)-2-butynamines: Evidence for a new mode of inactivation. Biochemistry 2004, 43, 10965-10978 およびWO2007/005737)。他のSSAO/VAP-1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TPQ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La Jolla Pharmaceutical Company (LJPC, WO2006/094201) およびBiotie Therapies Corporation (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LPS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マodel、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巣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、MAOと比較してSSAO/VAP-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。

40

## 【化2】



L J P Cの例



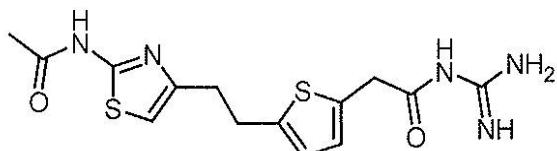
Bi o T i eの例

## 【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，ストレプトゾトシ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

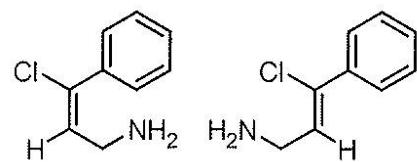
20

## 【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ンオキシダーゼからアミン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. WO 2007/005737) 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ン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-pyrrolidine mechani

50

s m - b a s e d i n h i b i t o r s o f b o v i n e p l a s m a a m i n o x i d a s e a n d m a s s s p e c t r o m e t r i c c o n f i r m a t i o n o f c o f a c t o r d e r i v a t i z a t i o n . B i o o r g M e d C h e m 2 0 0 7 , 1 5 , 1 8 6 8 - 1 8 7 7 を参照)。

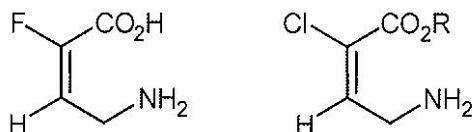
## 【0024】

2 - ハロ - 置換 - 4 - アミノ - 2 - ブ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 - aminobutyric acid (GABA) and trans - 4 - amino crotonic 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 - 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WO 2007 / 005737(アミン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ン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。

## 【化5】

10

20



## 【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ン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 nitrodiene amino adamantane 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】

## 【0026】

40

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。ヒト炎症性疾病としては、関節炎、クローン病、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リ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のアミンオ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病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。

20

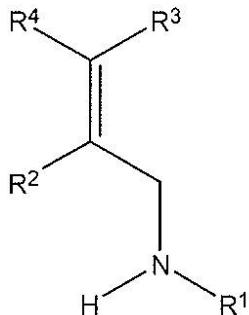
## 【発明を実施するための形態】

## 【0030】

発明の詳細な説明

本発明にしたがえば，構造（式I）：

## 【化6】



30

Formula I

## [式中，

R<sup>1</sup>は，水素または低級アルキルであり；

R<sup>2</sup>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；

R<sup>3</sup>およびR<sup>4</sup>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 - R<sup>5</sup> - R<sup>6</sup>，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 - R<sup>5</sup> - R<sup>6</sup>，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 - R<sup>5</sup> - R<sup>6</sup>，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 - R<sup>5</sup> - R<sup>6</sup>，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 - R<sup>5</sup> - R<sup>6</sup>，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 - R<sup>5</sup> - R<sup>6</sup>であり；

ただし，R<sup>3</sup>およびR<sup>4</sup>の一方は，臭素，塩素またはフッ素であるが，R<sup>3</sup>およびR<sup>4</sup>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)<sub>2</sub>-，-S(O)NH-，-S(O)<sub>2</sub>NH-または-NHC(O)NH-から選択され；

R<sup>5</sup>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

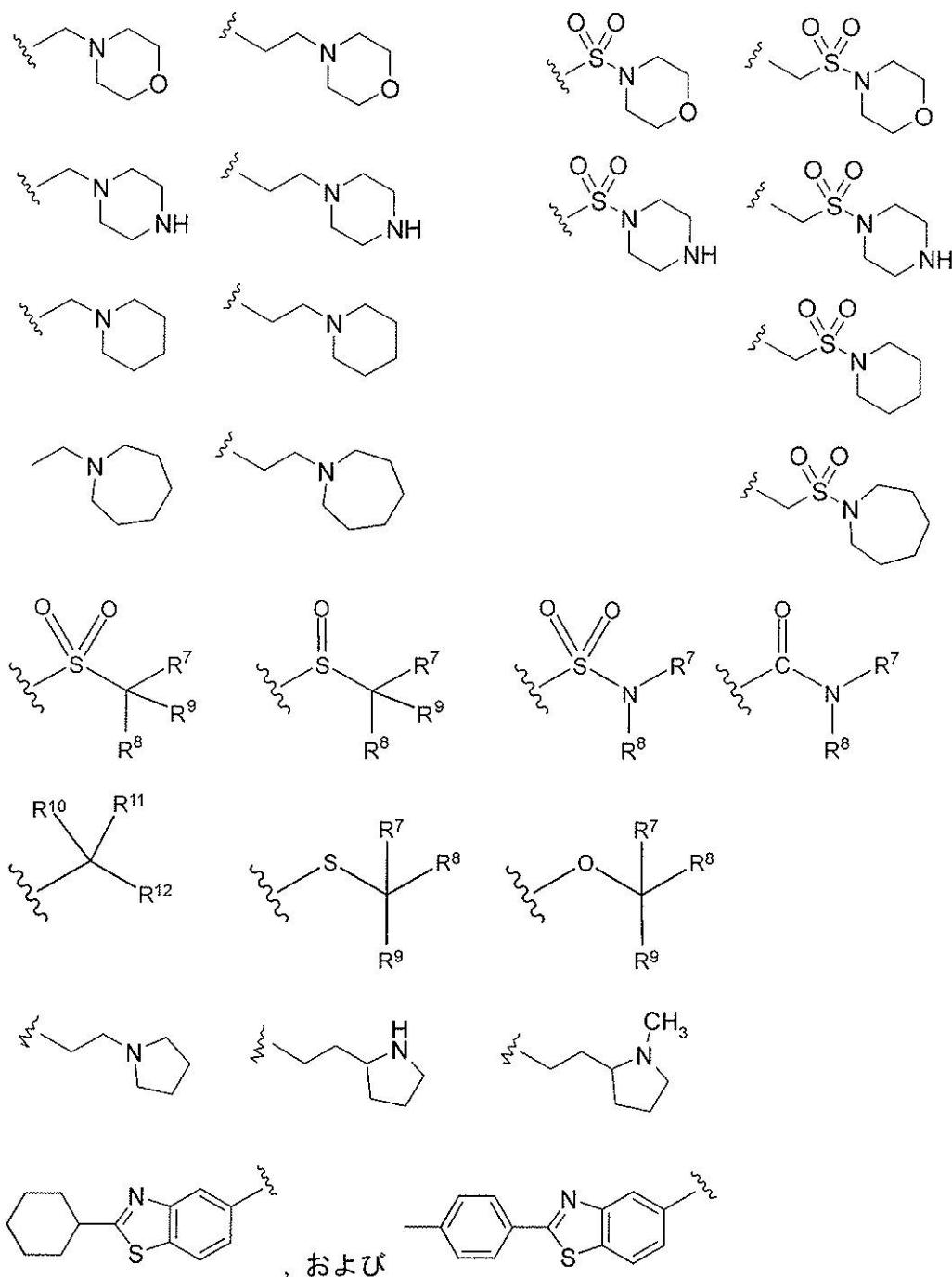
R<sup>6</sup>は，水素，または得られる化合物の性能特性，例えば，効力，M A O Bに対する選択性，ならびに前記化合物の溶解性および／または医薬様の特性を改善する官能基である]を有する化合物，またはその立体異性体，エナンチオマー，ジアステレオマー，多型，または薬学的に許容しうる誘導体が提供される。

【0031】

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。R<sup>6</sup>の例としては：

【化7】



[式中]

各 R<sup>7</sup> および R<sup>8</sup> 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<sup>7</sup> および R<sup>8</sup> は、一緒にになって、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

40

50

成してもよく；

$R^9$ は，水素，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

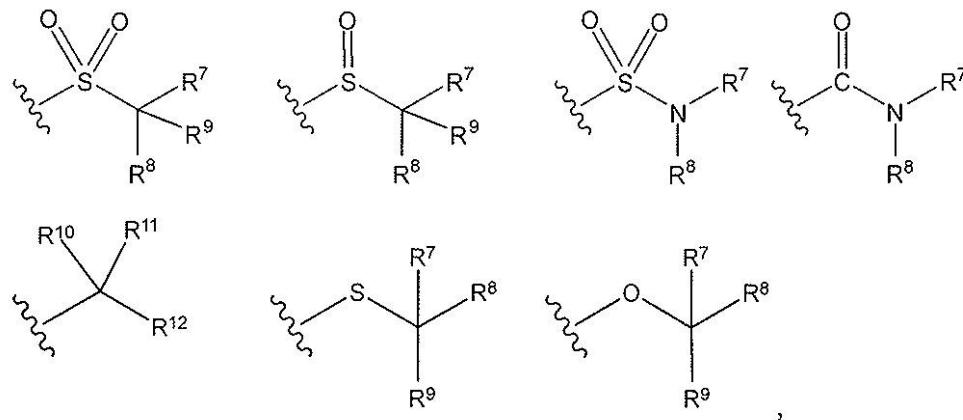
$R^{12}$ は，置換されているかまたは置換されていないアルキル，置換されているかまたは置換されていないアルケニル，置換されているかまたは置換されていないアルキニル，置換されているかまたは置換されていないアルキルアリール，アルキルヘテロアリール，置換されているかまたは置換されていないアルキルヘテロアリール，アミド，カルボキシミド，低級アルキルアミド，シクロアルキルアミド，低級アルキルカルボキシミド，またはシクロアルキルカルボキシミドから選択される】

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。"任意に置換されてもよい低級アルキル"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，任意に置換されてもよいアルキルが-OR，-NHR，-C(O)NH<sub>R</sub>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

10

20

30

40

50

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(单数または複数)または水素(单数または複数)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(オキソ); 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

30

40

#### 【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、下記のものが挙げられる: -CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), -CH(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, -C(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>C(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, および -CH(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)CH(CH<sub>3</sub>)(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>。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<sub>3</sub>)<sub>2</sub>が挙げられる。

#### 【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、ブリニル、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

#### 【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。

30

#### 【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。

30

**【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るとおりである）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】

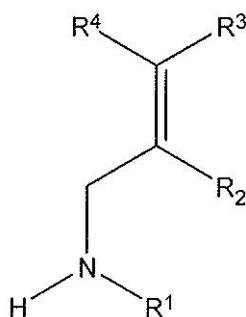
"アルキニルヘテロシクリル"とは、ヘテロシクリル置換基（本明細書において定義されるとおりである）が結合しているアルキニル成分（本明細書において定義されるとおりである）を表し、"置換アルキニルヘテロシクリル"とは、独立して、任意の利用可能な原子に結合して安定な化合物を生ずる1またはそれ以上の、好ましくは1，2，3，4または5個の、あるいは1，2，または3個の置換基で置換されているアルキニルヘテロシクリルである。

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、

R<sup>1</sup>は水素であり、

R<sup>2</sup>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；

R<sup>3</sup>は、臭素、塩素またはフッ素であり；

R<sup>4</sup>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-R<sup>5</sup>-R<sup>6</sup>、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-R<sup>5</sup>-R<sup>6</sup>、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-R<sup>5</sup>-R<sup>6</sup>、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-R<sup>5</sup>-R<sup>6</sup>、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-R<sup>5</sup>-R<sup>6</sup>、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-R<sup>5</sup>-R<sup>6</sup>であり；

40

Bは、酸素、イオウ、-S(O<sub>2</sub>)-、-S(O)NH-、-S(O<sub>2</sub>)NH- or -NH-C(O)NH-であり；

50

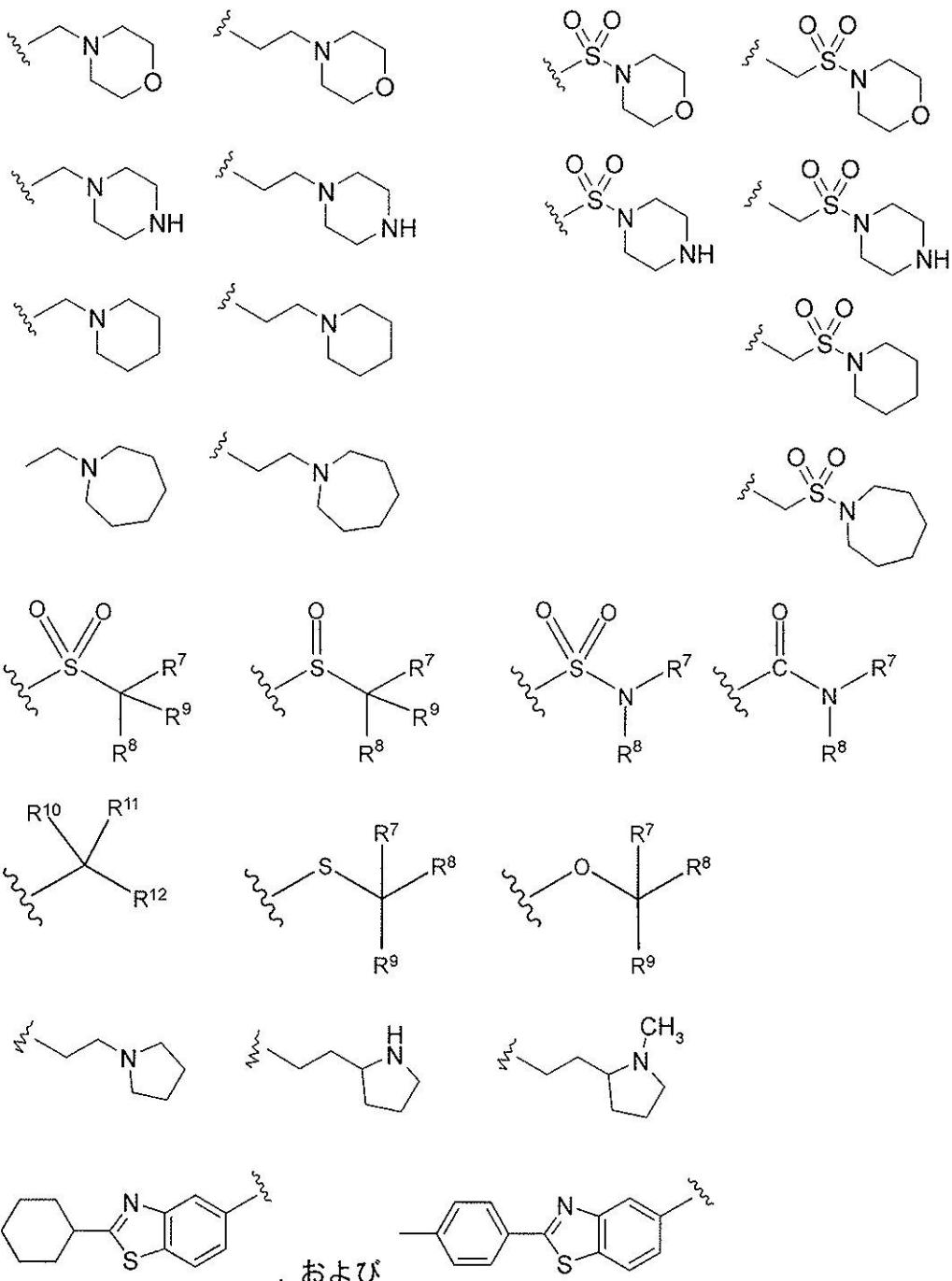
R<sup>5</sup>は、置換されているかまたは置換されていないアリール、置換されているかまたは置換されていないヘテロアリール、置換されているかまたは置換されていないシクロアルキル、置換されているかまたは置換されていないシクロアルケニル、置換されているかまたは置換されていないヘテロシクリル、置換されているかまたは置換されていないアルキルアリール、置換されているかまたは置換されていないアルキルヘテロアリール、置換されているかまたは置換されていないアルケニルアリール、置換されているかまたは置換されていないアルキニルアリール、または置換されているかまたは置換されていないアルキニルヘテロアリールであり；そして

R<sup>6</sup>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

#### 【0055】

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。 R<sup>6</sup>の例としては

【化10】



[式中，

各 R<sup>7</sup> および R<sup>8</sup> 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アルキニル、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<sup>7</sup> および R<sup>8</sup> は、一緒にになって、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；

10

20

30

40

50

$R^9$ は、水素、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

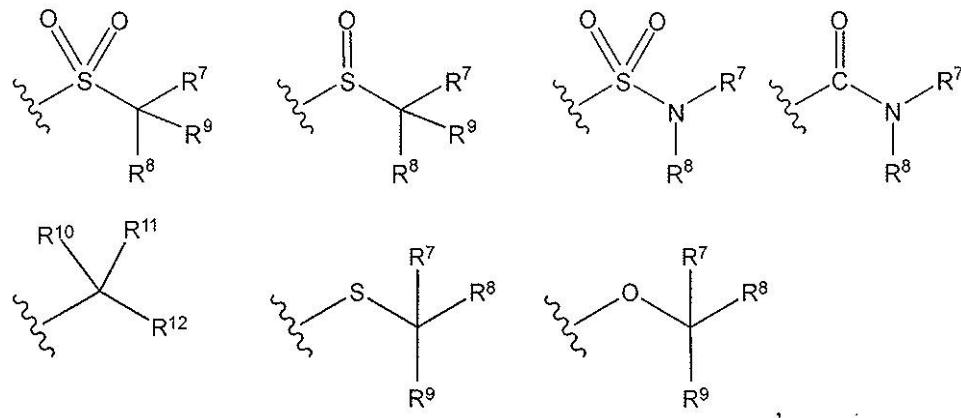
$R^{12}$ は、置換されているかまたは置換されていないアルキル、置換されているかまたは置換されていないアルケニル、置換されているかまたは置換されていないアルキニル、置換されているかまたは置換されていないアルキルアリール、置換されているかまたは置換されていないアルキルヘテロアリール、アミド、カルボキシミド、低級アルキルアミド、シクロアルキルアミド、低級アルキルカルボキシミド、またはシクロアルキルカルボキシミドから選択される】

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：

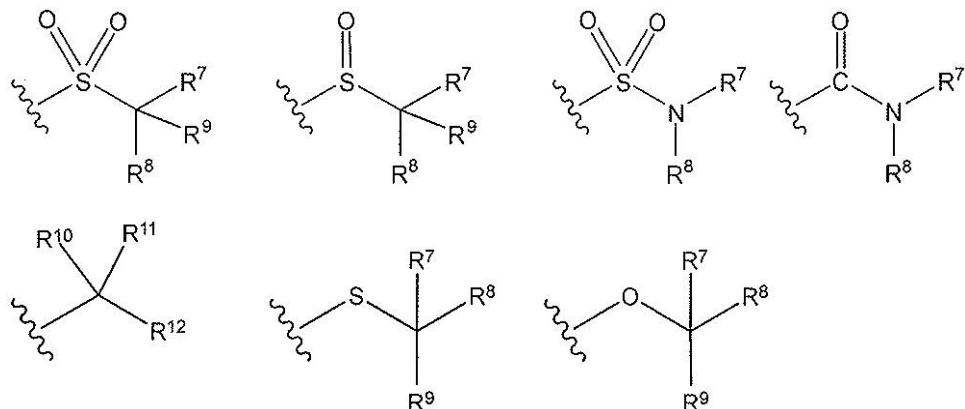
10

20

30

40

## 【化12】



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、インビポ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、またはインビポ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、インビポ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, p 388 - 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、アリールスルホン酸塩等）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、<sup>1</sup>H-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

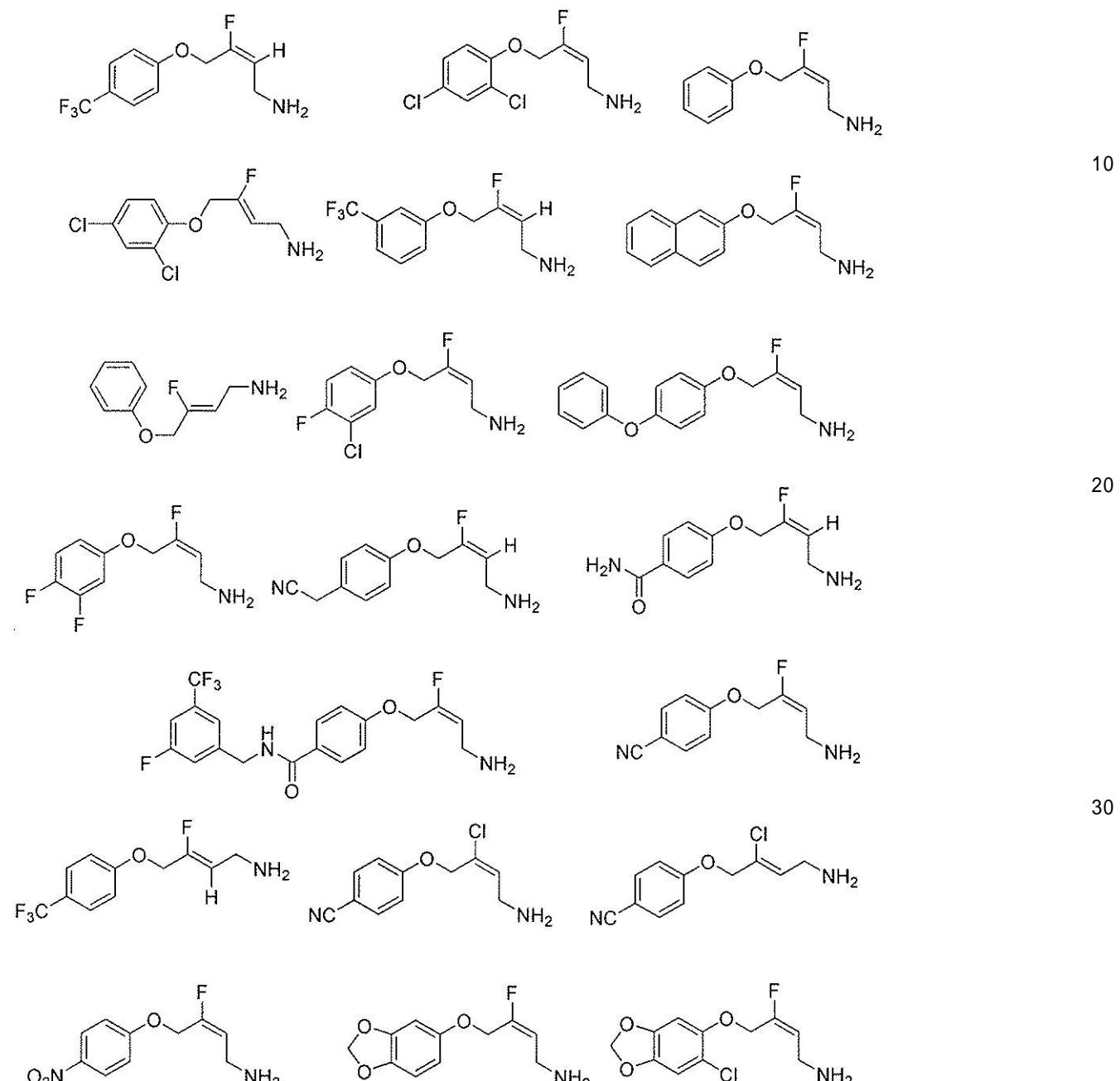
50

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。

【0067】

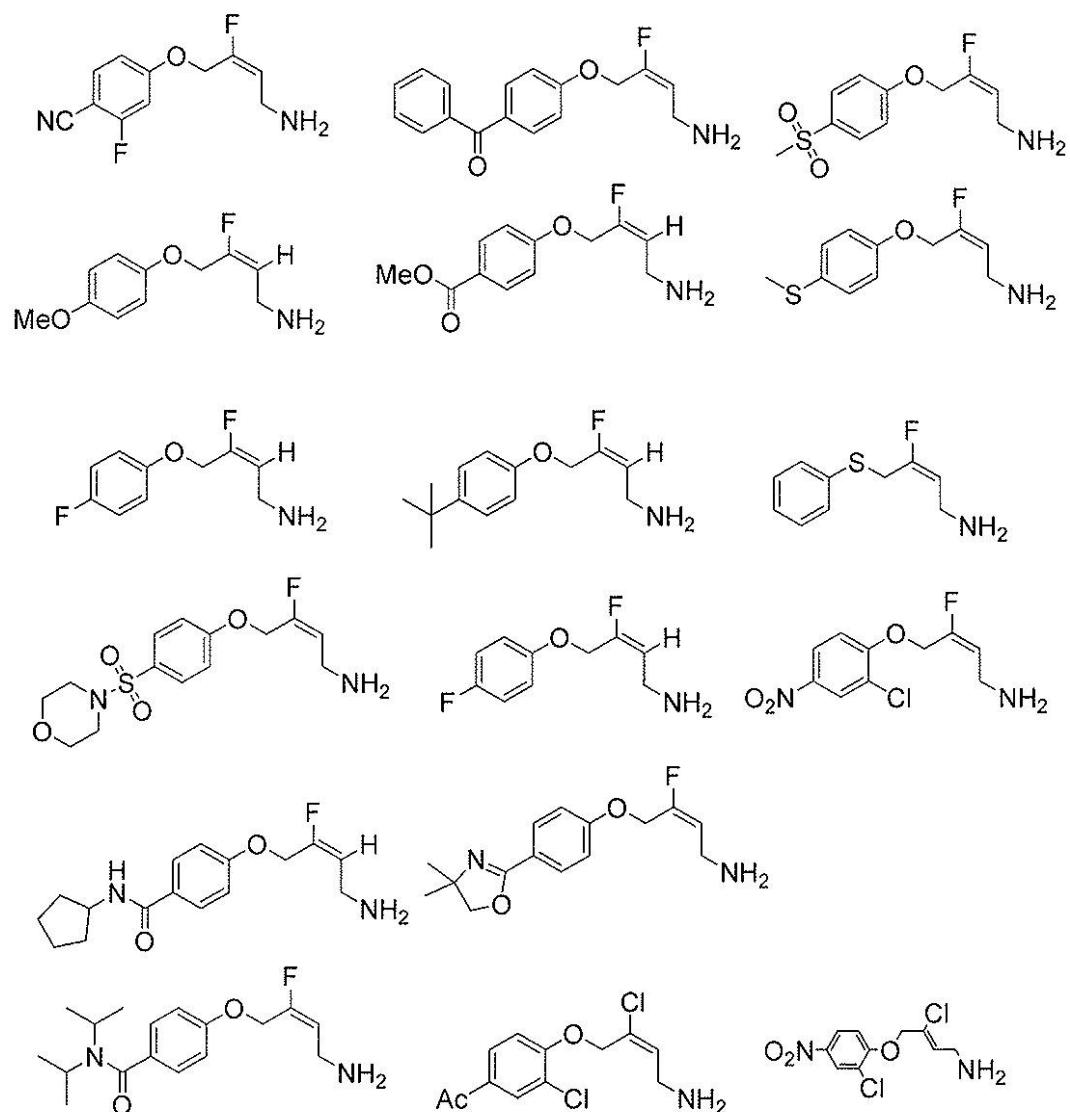
本発明にしたがう例示的化合物としては、下記の構造を有する化合物が挙げられる：

【化13】



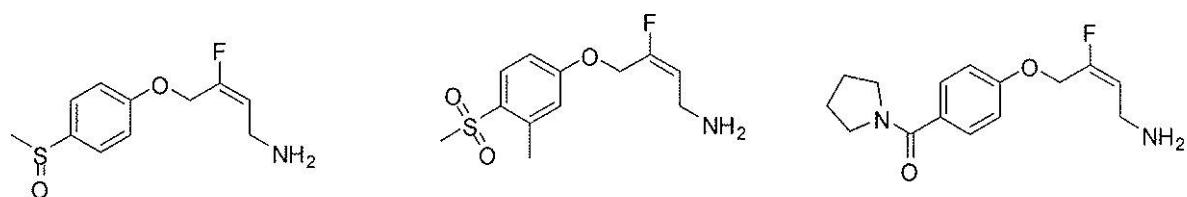
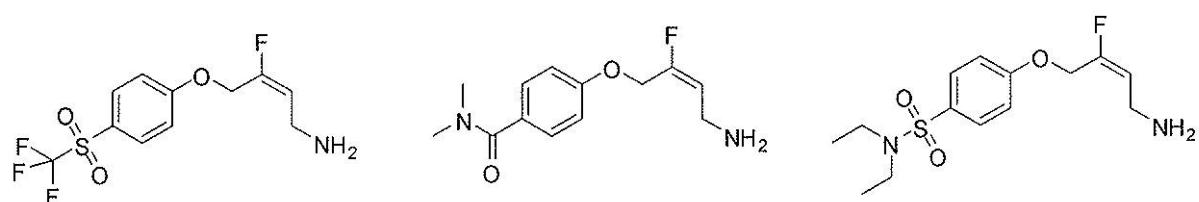
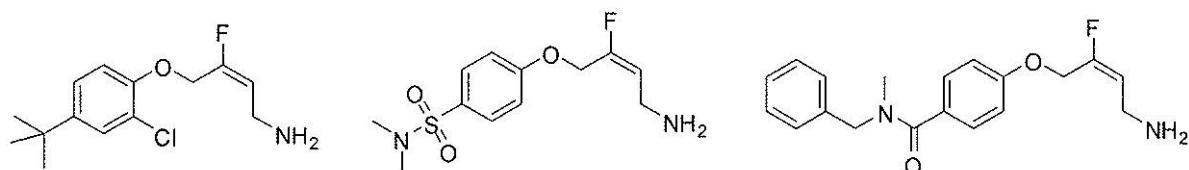
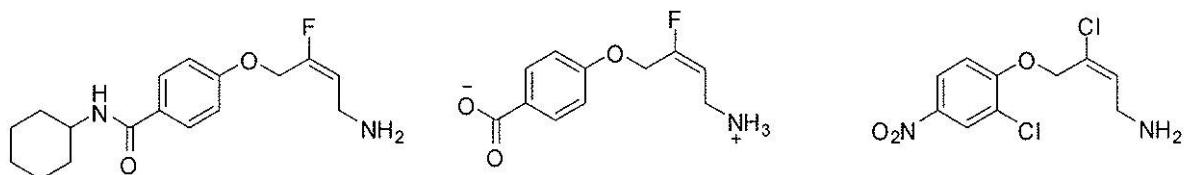
【0068】

【化 1 4】

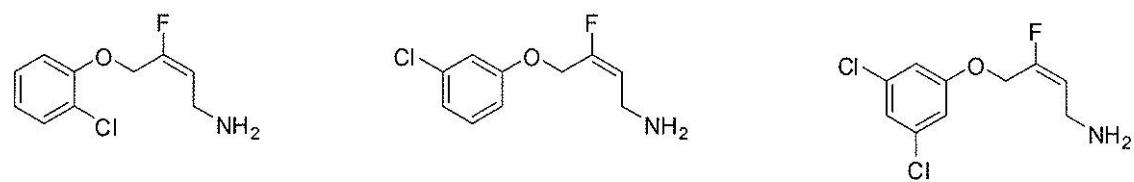


【0 0 6 9】

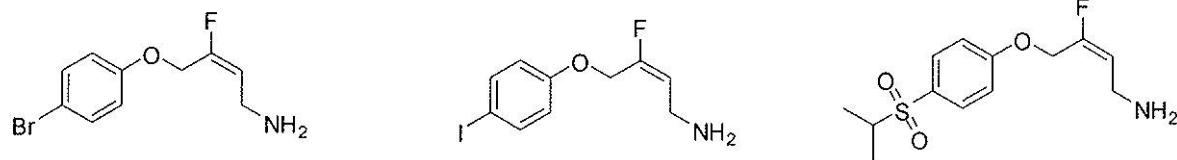
【化 15】



30

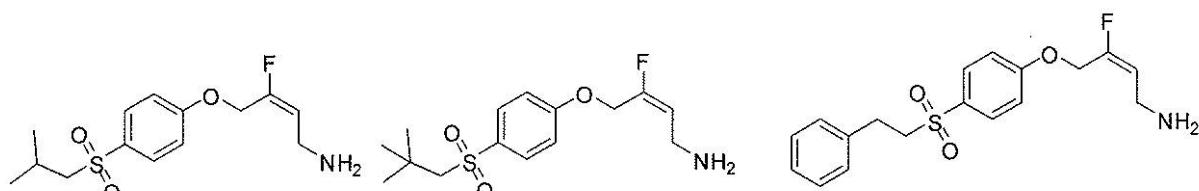
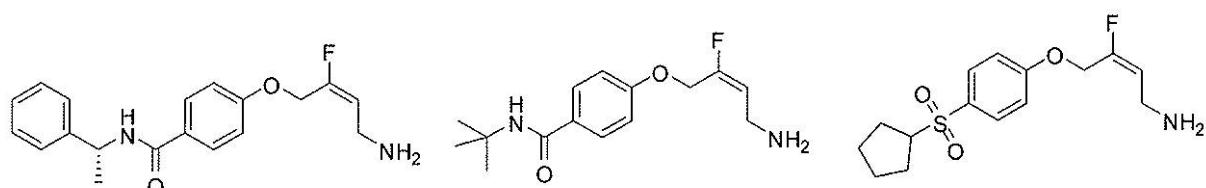
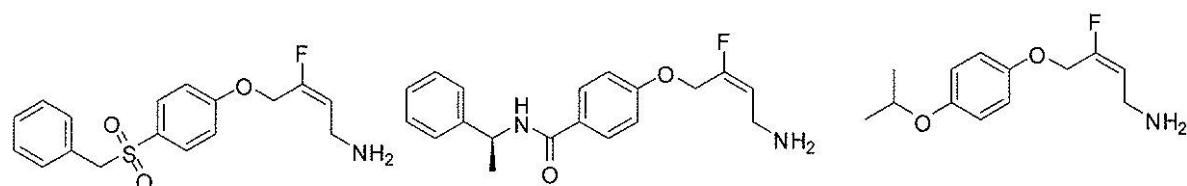
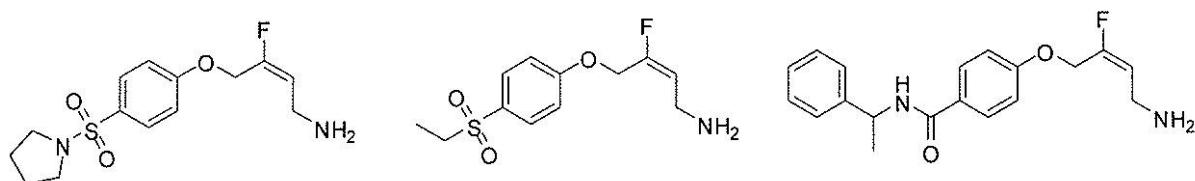


40

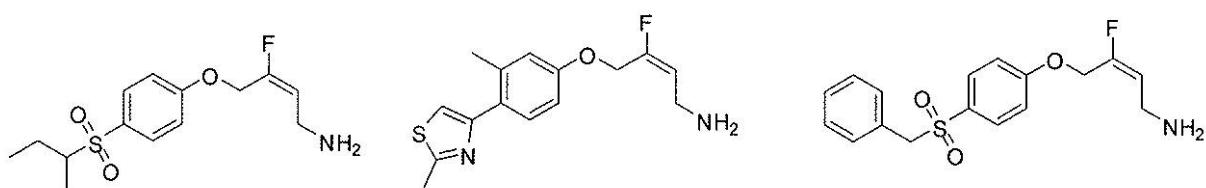


【 0 0 7 0 】

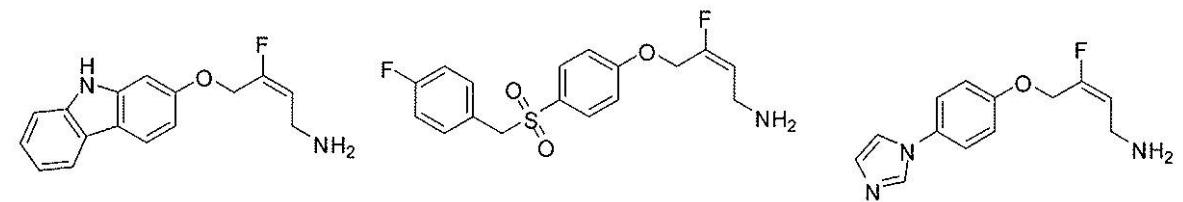
【化16】



30

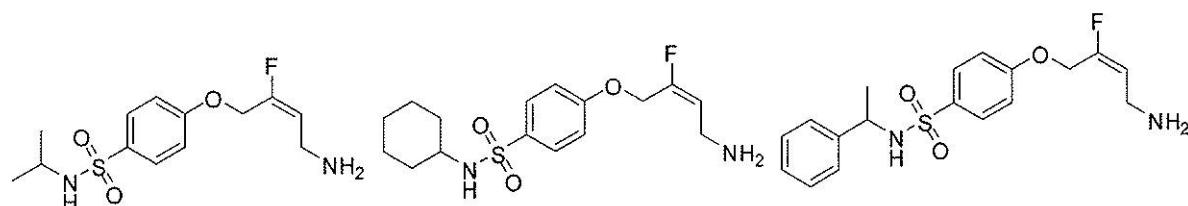
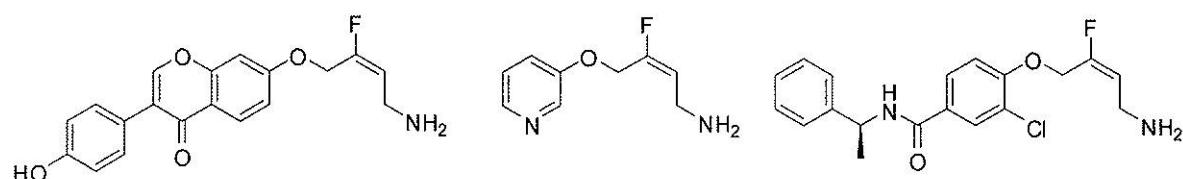
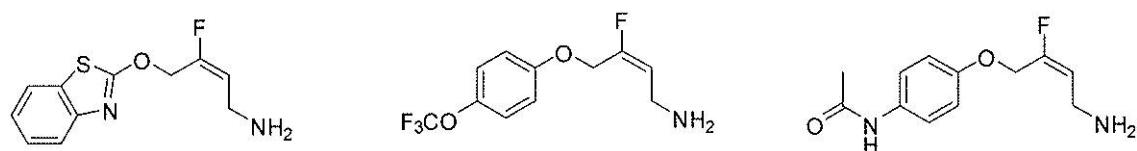
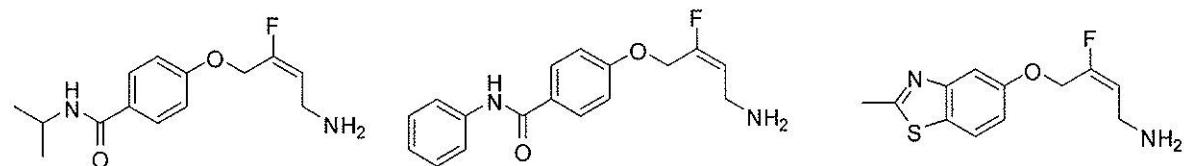


40

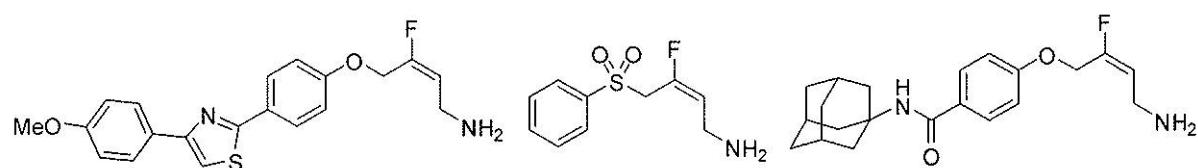


【0071】

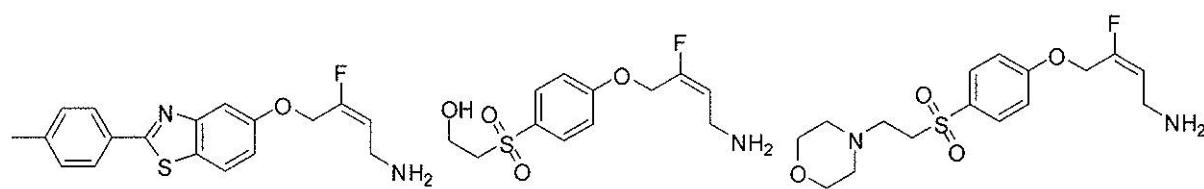
【化17】



30

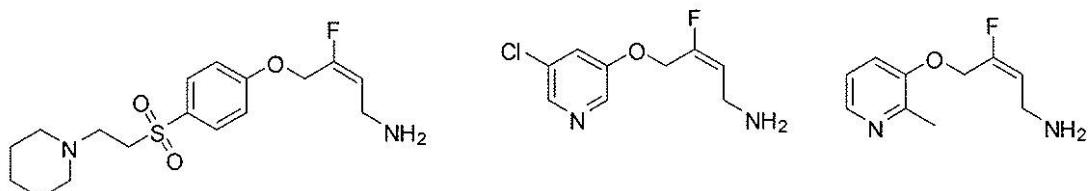


40

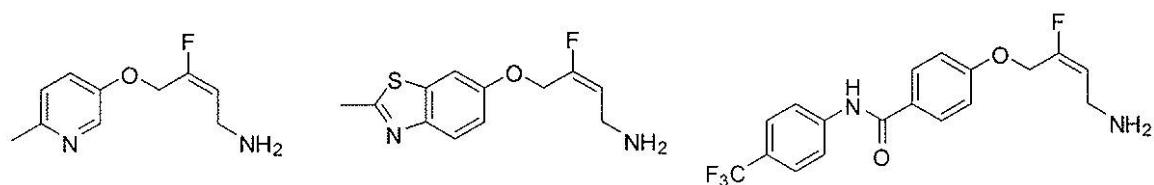


【0072】

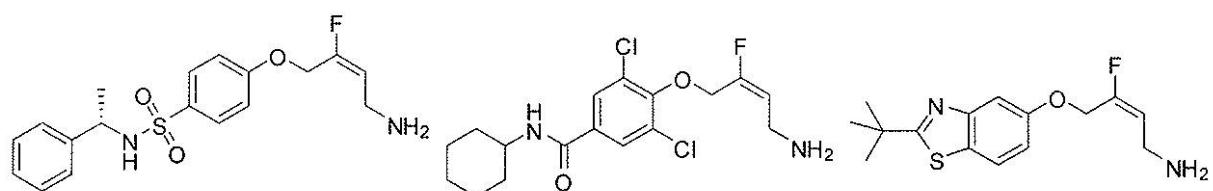
【化18】



10



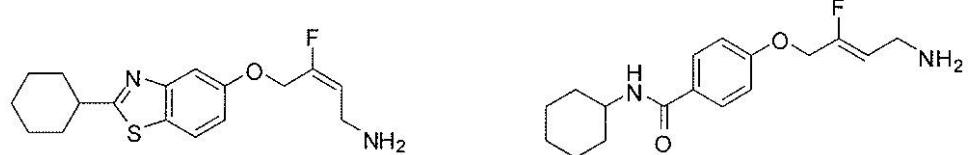
20



30

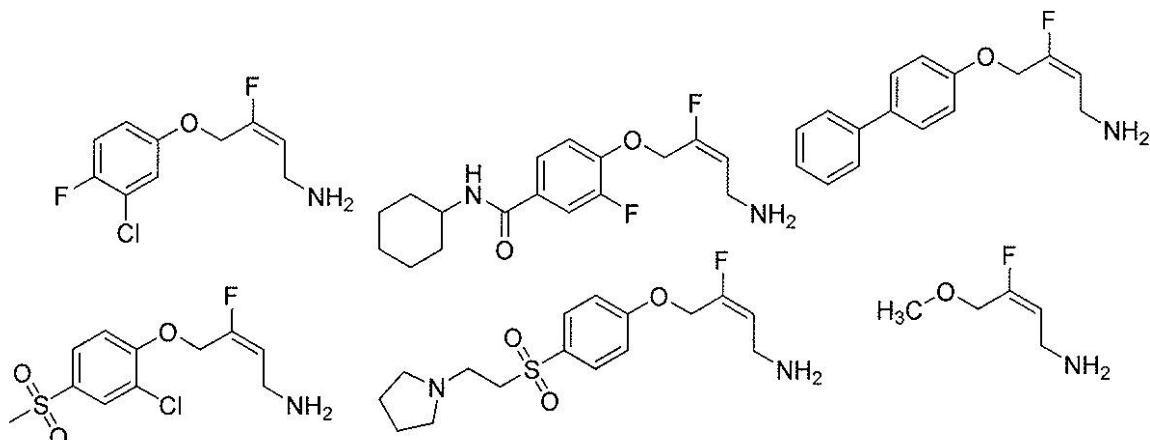


40



【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、

20

(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、

30

(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、

40

(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、

50

( 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 ] ジオキソール - 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 - ( 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 ) ( フエ  
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 ] ジオキソール - 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 ,  
 ( 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  
エノキシ ) - 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 - シクロベンチ  
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 ,

10

20

30

40

50

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，  
10

( 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 - ( ピフェニル - 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 - シクロヘキシリベンズアミド，

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，  
20

( 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 - t e r t - プチルベンズアミド，

( 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，  
30

( 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 - ( s e c - プチルスルホニル ) 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，  
40

( E ) - 4 - ( 9 H - 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 - ( 1 H - 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，  
50

( 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 ) - 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 ,  
 ( 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 - シクロヘキシリ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 - 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 - シクロヘキシリベンゾ [ 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 - シクロヘキシリベンズアミド ,  
 ( 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 ,

10

20

30

40

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、  
 (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-シクロヘキシリベンズアミド、  
 (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-シクロヘキシリベンズアミド、  
 (E)-4-(4-アミノ-2-フルオロブト-2-エニルオキシ)-N-シクロヘキシリ-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-シクロヘキシリベンズアミド、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-シクロヘキシリベンズアミド、  
 が挙げられる。

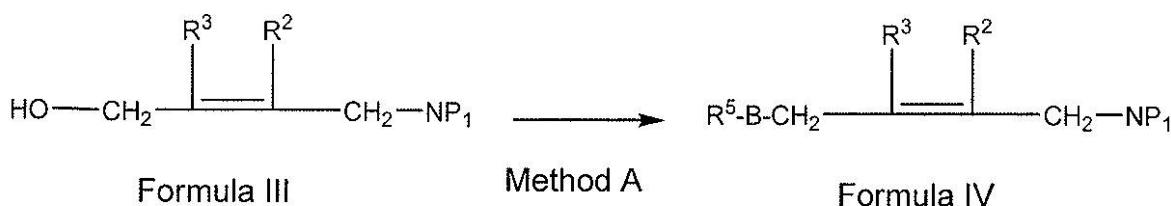
10

## 【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<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、BおよびR<sup>5</sup>は本明細書で定義したとおりであり、P<sub>1</sub>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<sub>1</sub>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 diethylazodicarboxylate and triphenylphosphine 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<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>C<sub>l</sub><sub>2</sub>)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

フイ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 I I I 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  $PBr_3$  で処理するか、 $CH_2Cl_2$  等の有機溶媒中で  $CBr_4$  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 I V 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ガブリエル反応であり、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

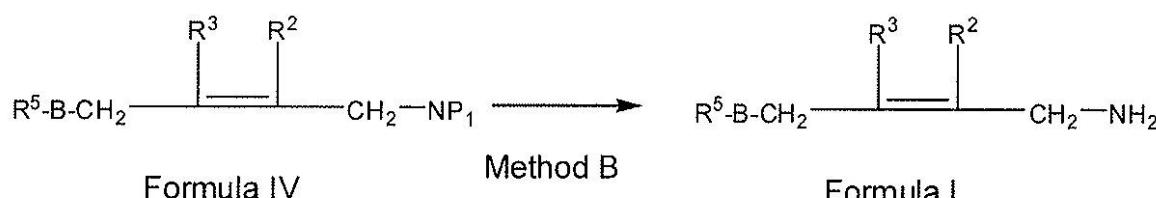
【0080】

式 I V 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、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、 $P_1$  が BOC 保護基である場合、式 I V 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。 $P_1$  がフタルイミド保護基である場合、これは式 I V 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 2 1】



30

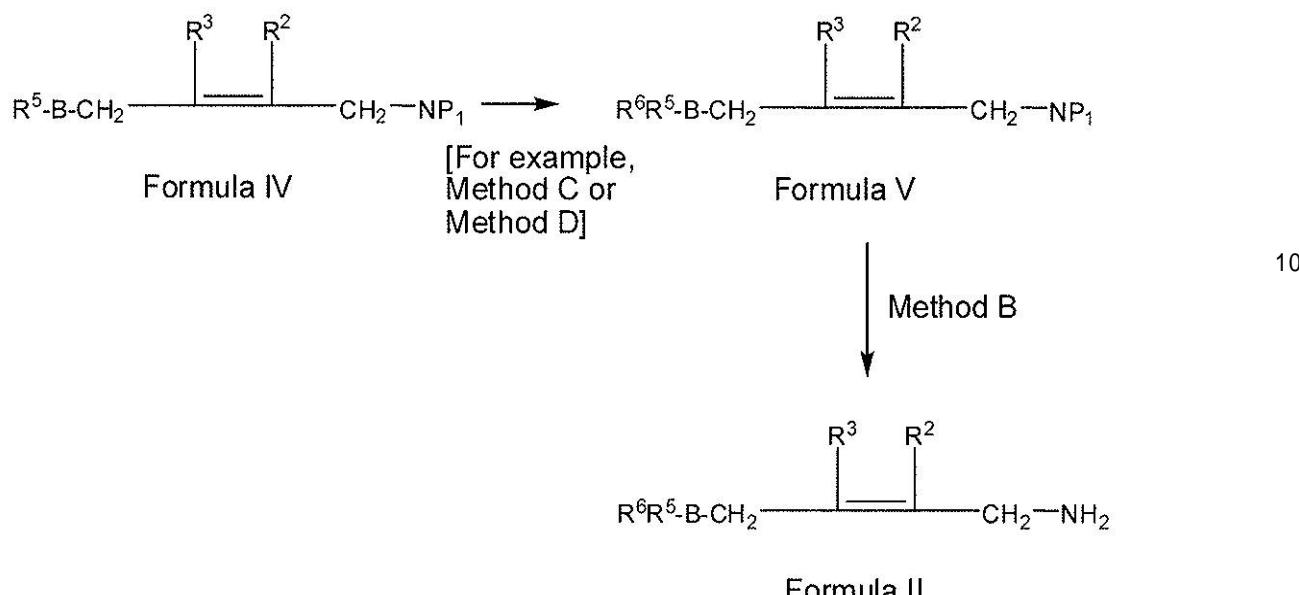
【0081】

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ます（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 I V で表される化合物から、 $R^5$  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- $R^6$ 、ヘテロアリール- $R^6$ 、置換アリール- $R^6$ 、置換ヘテロアリール- $R^6$ 、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- $R^6$ 、置換アルキルアリール- $R^6$ 、置換アルキルヘテロアリール- $R^6$ 、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- $R^6$ 、アルケニルヘテロアリール- $R^6$ 、置換アルケニルヘテロアリール- $R^6$ 、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- $R^6$ 、アルキニルヘテロアリール- $R^6$ 、置換アルキニルアリール- $R^6$ 、または置換アルキニルヘテロアリール- $R^6$  である式 V の化合物を得ることができます。

40

50

スキーム 3  
【化 2 2】



## 【0082】

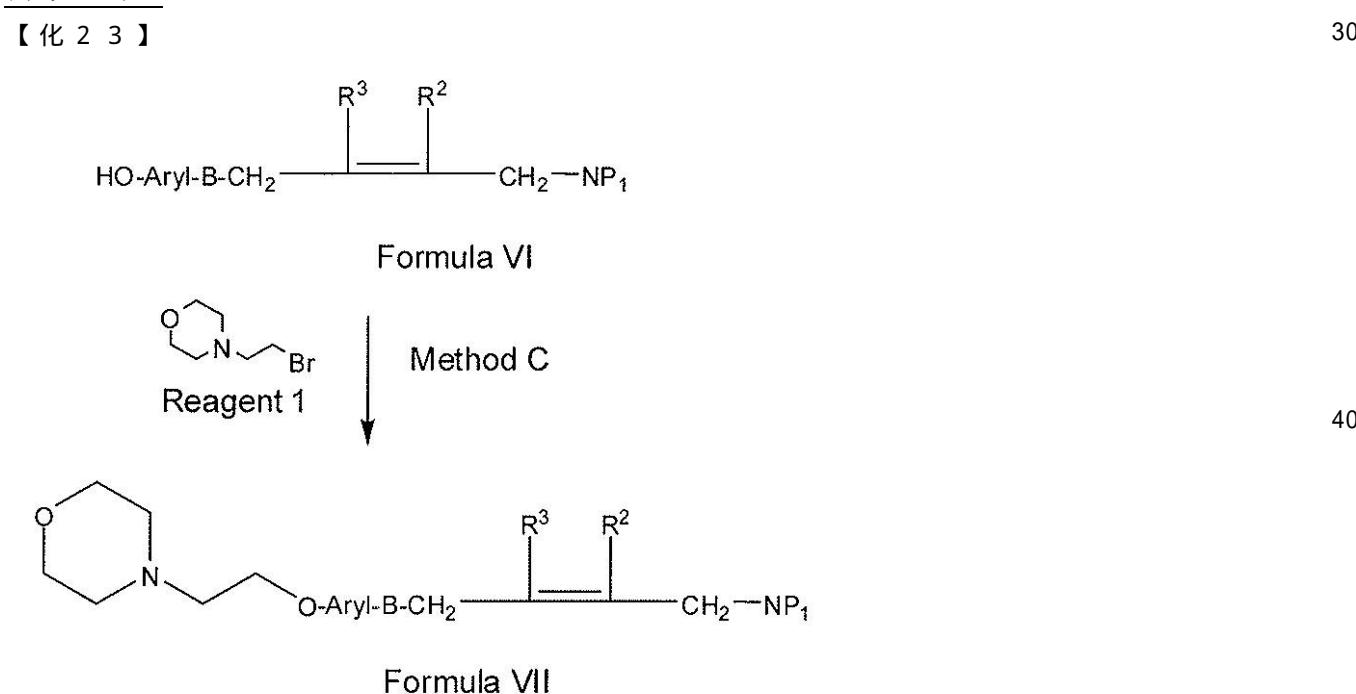
例えば、式Vにより表されるフェノール性化合物、例えば式VI（スキーム4を参照）は、アルキル化反応により変換して、式VIIで表される化合物とすることができます。

## 【0083】

式VI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分間から24時間処理すると、式VII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】

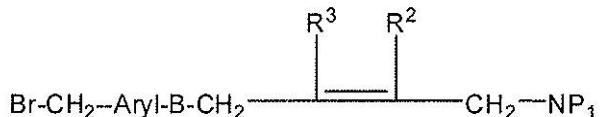


## 【0084】

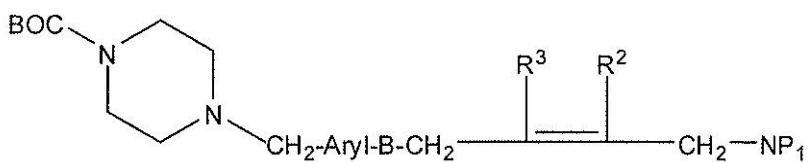
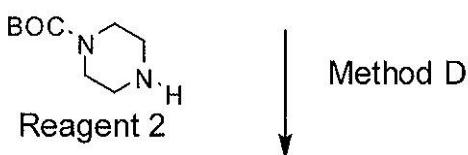
別の手順においては、よく知られる化学合成法を適用して、アリール臭化物から式IXで表される化合物を得ることができる（方法D；スキーム5を参照）。式VIIIで表さ

れる臭化ベンジルを、T H F 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分間から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



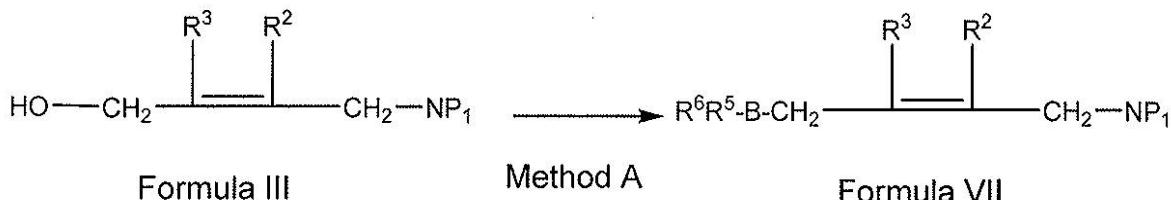
Formula IX

## 【0085】

式Vで表される化合物はまた、式IIの化合物から、R<sup>6</sup>R<sup>5</sup>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I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】



10

20

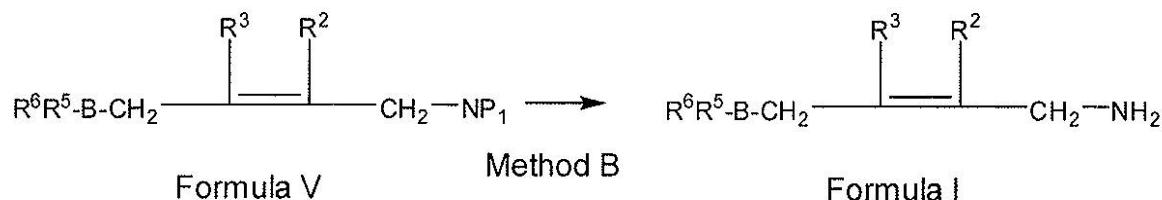
30

40

Method A

Formula VII

## 【化26】

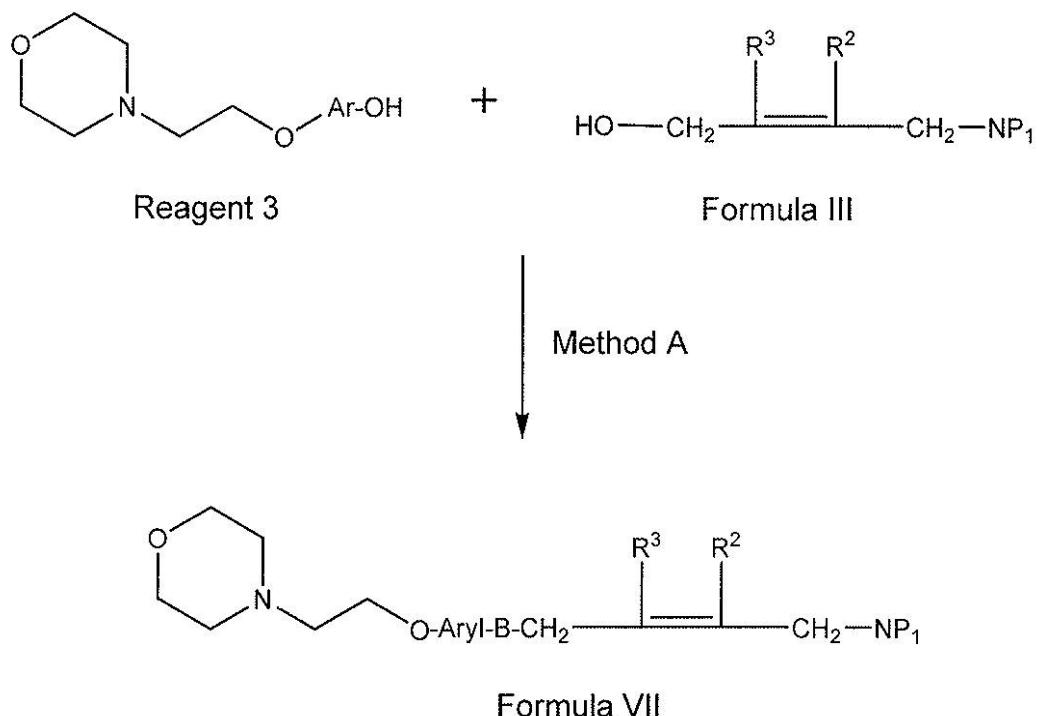


## 【0086】

これを行う方法の一例は、試薬3と式IIIで表される化合物とを反応させて、式VI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27】



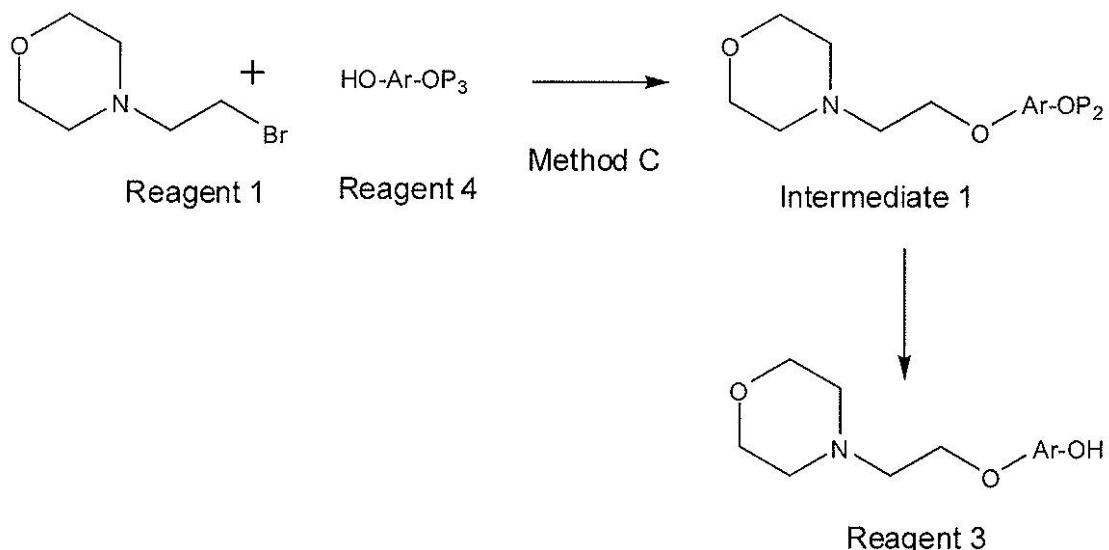
## 【0087】

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P<sub>2</sub>の性質によって選択する。 30

スキーム8

40

## 【化28】



## 【0088】

式I I Iで表される出発物質の合成は、ウィッティヒ・エモンス・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・エモンス・ホルナー試薬5をTHF等の溶媒に溶解し、-40から0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、THF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<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>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から0）溶液に加えた後、反応混合物を1から24時間攪拌し、生成物（式I I Iで表される）を通常の方法により抽出して精製する。

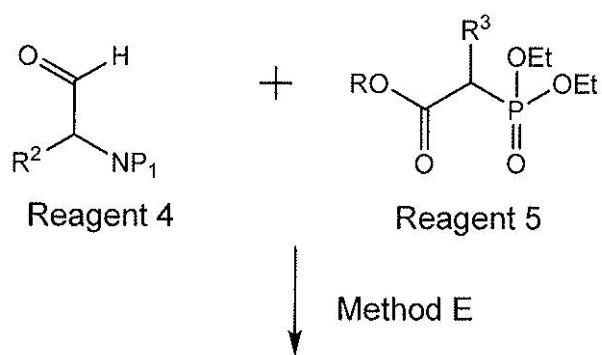
スキーム9

10

20

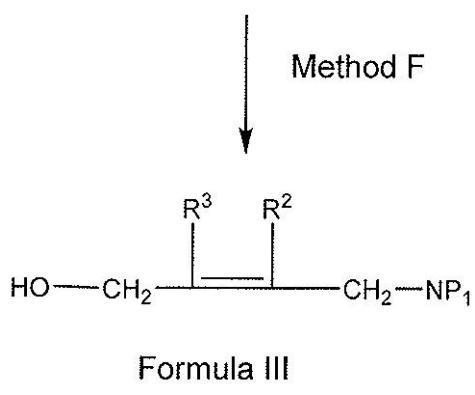
30

## 【化 2 9】



Intermediate 2

20



30

## 【0089】

本発明は、式Iで表される化合物を使用して膜結合性SSAO/VAP-1および可溶性SSAO/VAP-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オ試験において、SSAO/VAP-1のアミン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。

40

## 【0090】

## 【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 <sub>50</sub> (μmol)	ヒト SSAO/VAP-1 活性 IC <sub>50</sub> (μmol)	ヒト MAO-B 活性 IC <sub>50</sub> (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-フェニルペント-2-エン-1-アミン 塩酸塩	< 10	< 10	NT
(E)-3-フルオロ-4-フェノキシブト-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)ブト-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)ブト-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)ブト-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)ブト-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	< 100	< 1	< 100
(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	< 1	< 1	< 1
(E)-4-(4-アミノ-2-フルオロブト-2-エニルオキシ)-N-シクロヘキシリベンズアミド 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)ブト-2-エン-1-アミン 塩酸塩	< 1	< 1	< 100
(S,E)-4-(4-アミノ-2-フルオロブト-2-エニルオキシ)-N-(1-フェニルエチル)ベンゼンスルホニアミド 塩酸塩	< 1	< 1	< 1
モフェジリン	1 nM	21 nM	4 nM

## 【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

10

20

30

40

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。

20

【0095】

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用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WO04/018997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0.1ng/mLから約50-100 $\mu$ g/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1kgあたり1日約0.001mgから約2000mg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0.01mg, 0.1mgまたは1mgから約500mg, 1000mgまたは2000mg、および1つの態様においては、約10mgから約500mg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置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、治療している疾患により異なり、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。

10

#### 【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グ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、またはパインツ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。

20

#### 【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。

30

#### 【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。

40

#### 【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%)

50

、1つの態様においては0.1-95% (w t %) ,別の態様においては75-85% (w t %) 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、圧縮された噛み碎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。香味剤としては、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

### 【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。

30

### 【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いてもよい。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いてもよい。化合物は、エリキシル、懸濁液、シロップ、ウエハー、ふりかけ、チューア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いてもよい。

40

### 【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、H<sub>2</sub>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、保存剤を含んでいてもよい。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ット、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】

10

20

30

40

50

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

## 【0 1 1 7】

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。

20

## 【0 1 1 8】

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。

30

## 【0 1 1 9】

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

40

50

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（P B S）、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、リングル注射液、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グ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、チメロサール、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 (T W E E N (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p H 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效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。別の様様は、所望の薬理学的效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的成分を含んでいてよい。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プ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囊内また

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/o 1%) 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。

10

#### 【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, 6,010715, 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学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3gである。

20

#### 【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。

30

#### 【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。

40

#### 【0141】

1つの態様においては、組織ターゲティングリポソーム、例えば、腫瘍ターゲティングリポソーム等を含むリポソーム懸濁液も、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、リポソーム製剤は、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）等のリポソームは、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化食塩水（PBS）中の本明

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P B S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、および炎症性疾病を治療する方法を開示する。ヒトの炎症性疾病としては、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ン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、アミンオキシダーゼ酵素に関連する疾病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病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含まれ、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、"神経炎症性疾病"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】

10

20

30

40

50

## 【0151】

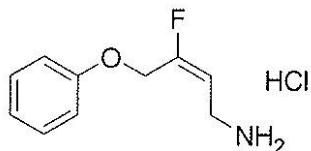
以下に、非限定的実施例を参照して本発明を説明する。

## 【0152】

## 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

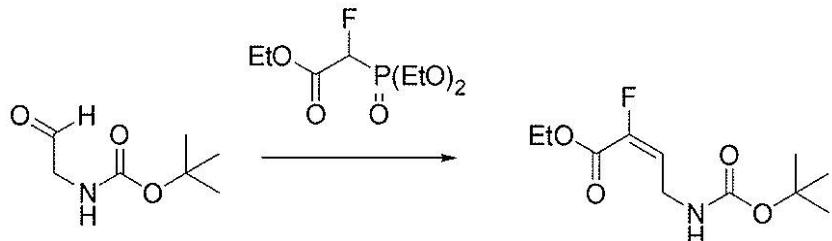
## 【化30】



10

(E)-エチル4-(tert-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31】



20

乾燥 THF (40 mL) 中のトリエチル 2 - フルオロ - 2 - ホスホノアセテート (0.61 mL, 3 mmol) の攪拌溶液に, -10°C で窒素下で, n - ブチルリチウム (2.5 M 溶液, ヘキサン中; 1.16 mL, 2.9 mmol) を滴加した。容器の内容物を -10°C で 5 分間攪拌した後, N - Boc - アミノアセトアルデヒド (0.378 g, 2.5 mmol, 5 mL THF 中) を加えた。次に反応混合物を室温まで暖め, 16 時間攪拌した。水 (50 mL) を混合物に加え, 有機層をジエチルエーテル (50 mL) で抽出し, ブライン (20 mL) で洗浄し, MgSO<sub>4</sub> 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 (0.850 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 - 15% EtOAc で溶出して, (E)-エチル 4 - (tert-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 (0.525 g, 85%) を透明油状物および 10 : 1 E : Z ; E (主要) - 异性体の混合物として得た。<sup>1</sup>H - NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : ppm: 1.36 (3H, t, J 7.0 Hz), 1.45 (9H, s), 4.17 (2H, m), 4.32 (2H, q, J 7.0 Hz), 4.88 (1H, brs), 6.01 (1H, dt, J 1.5, 7.2)

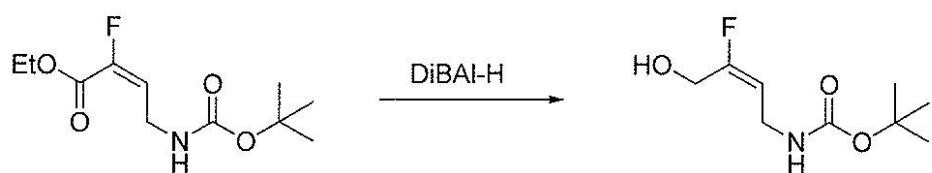
30

## 【0153】

(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の製造

40

## 【化32】

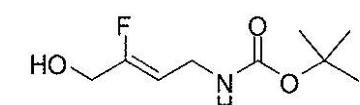


CCl2 (200 mL) 中のエチル 4 - ( t e r t - プトキシカルボニルアミノ ) - 2 - フルオロブト - 2 - エノエート ( E / Z 異性体の 10 : 1 混合物 ; 6 . 33 g , 25 . 6 mmol ) の冷却 ( -10 ) 搅拌溶液に , Ar 下で , 水素化ジイソブチルアルミニウム溶液 ( 1 M 溶液 , ヘキサン中 , 70 . 5 mL , 70 . 49 mmol ) を滴加した。添加が完了した後 , 反応液をこの温度でさらに 2 時間搅拌した。次に冷水を滴加することにより注意深く反応をクエンチした。得られたスラリーを酒石酸ナト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 時間激しく搅拌した。混合物を分液漏斗に移した後 , 水性相を CCl2 ( 3 × 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 MgSO<sub>4</sub> 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。<sup>1</sup>H - NMR ( 200 MHz , CDCl<sub>3</sub> ) : 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 , brs ) , 5 . 18 ( 1 H , dt , 19 . 2 , 8 . 5 Hz )

## 【0154】

( 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33】



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。<sup>1</sup>H - NMR ( 200 MHz , CDCl<sub>3</sub> ) : 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 , brs ) , 5 . 03 ( 1 H , dt , J 35 . 6 , 7 . 0 Hz )

## 【0155】

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

10

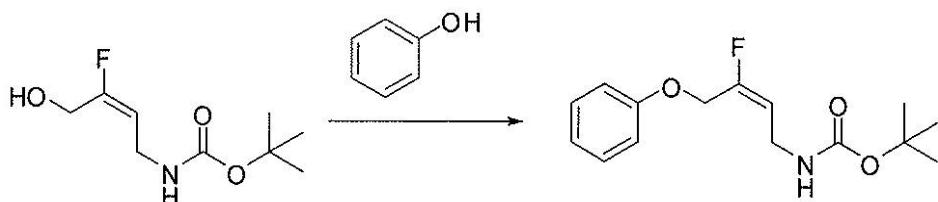
20

20

30

40

## 【化34】

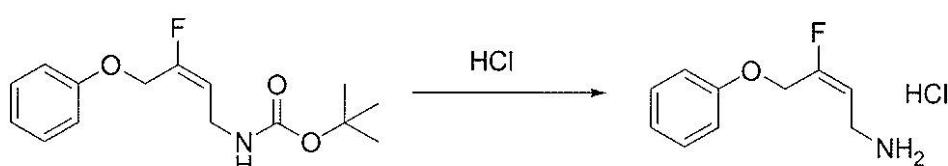


乾燥 T H F ( 2 m L ) 中の ( E ) - t e r t - プチル - 3 - フルオロ - 4 - ヒドロキシブト - 2 - エニルカルバメート ( 0 . 0 4 4 g , 0 . 2 1 m m o l ) , トリフェニルホスフイン ( 0 . 0 7 9 g , 0 . 3 m m o l ) およびフェノール ( 0 . 0 2 8 g , 0 . 3 m m o l ) の攪拌溶液に , 0 °C で窒素下で , ジイソプロピルアゾジカルボキシレート ( 5 9 L , 0 . 3 m m o l ) を滴加した。反応混合物を室温まで暖め , 1 6 時間攪拌した。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 1 5 % E t O A c で溶出して , 表題化合物 : フェノール ( 0 . 0 3 6 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 ( 1 0 m L ) に加え , 2 M N a O H 溶液 ( 5 m L ) およびブライン ( 5 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 , ( E ) - t e r t - プチル - 3 - フルオロ - 4 - フェノキシブト - 2 - エニルカルバメート ( 0 . 0 2 6 g , 4 3 % ) を透明油状物として得た。<sup>1</sup>H - N M R ( 2 0 0 M H z , C D C l 3 ) : p p m : 1 . 4 3 ( 9 H , s ) , 3 . 7 8 ( 2 H , t , J 7 . 2 H z ) , 4 . 5 3 ( 1 H , b r s ) , 4 . 6 8 ( 2 H , d , J 1 9 . 0 H z ) , 5 . 4 3 ( 1 H , d t , J 1 8 . 8 , 8 . 3 H z ) , 6 . 6 1 - 6 . 7 9 ( 3 H , m ) , 7 . 1 7 - 7 . 3 1 ( 2 H , m )

## 【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35】



ジエチルエーテル ( 3 m L ) 中の ( E ) - t e r t - プチル - 3 - フルオロ - 4 - フェノキシブト - 2 - エニルカルバメート ( 0 . 0 2 6 g , 0 . 0 9 m m o l ) の溶液に , H C l ( 2 M 溶液 , ジエチルエーテル中 ; 0 . 2 3 m L ) を滴加した。次に反応混合物を密封し , 6 8 時間放置した。溶媒を減圧下で除去し , メタノール ( 2 m L ) に溶解し , 濾過し , メタノールを除去した。得られたガムを 6 0 °C 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 . 0 0 9 g , 4 6 % ) を灰白色固体として得た。m . p . = 1 1 3 - 1 1 6 °C ; <sup>1</sup>H - N M R ( 2 0 0 M H z , C D 3 O D ) : p p m : 3 . 6 9 ( 2 H , d , J 8 . 2 H z ) , 4 . 7 5 ( 2 H , d , J 1 7 . 8 H z ) , 5 . 5 1 ( 1 H , d t , J 1 8 . 2 , 8 . 6 H z ) , 6 . 9 1 - 7 . 0 3 ( 3 H , m ) , 7 . 2 2 - 7 . 3 5 ( 2 H , m )

## 【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

10

20

30

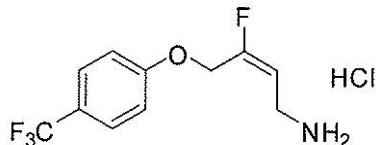
30

40

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36】



10

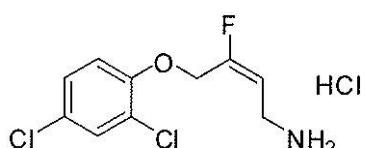
生成物は、灰白色固体として得た。m.p. = 58 - 62 ; <sup>1</sup>H-NMR (200MHz, CD<sub>3</sub>OD) : ppm: 3.71 (2H, d, J 7.7Hz), 4.85 (2H, d, J 18.1Hz), 5.54 (1H, dt, J 18.4, 8.3), 7.13 (2H, d, J 9.0Hz), 7.61 (2H, d, J 8.7Hz)

## 【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37】

20



生成物は、淡褐色固体として得た。m.p. = 134 - 137 ; <sup>1</sup>H-NMR (200MHz, CD<sub>3</sub>OD) : ppm: 3.77 (2H, d, J 8.6Hz), 4.86 (2H, d, J 16.1Hz), 5.55 (1H, dt, J 18.4, 8.6Hz), 7.13 (1H, d, J 8.9Hz), 7.26 - 7.34 (1H, m), 7.45 (1H, m)

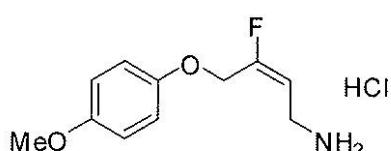
30

## 【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38】

40



生成物は、暗色固体として得た。m.p. = 89 - 92 ; <sup>1</sup>H-NMR (200MHz, CD<sub>3</sub>OD) : ppm: 3.67 (2H, d, J 7.9Hz), 3.71 (3H, s), 4.69 (2H, d, J 17.5Hz), 5.47 (1H, dt, J 18.4, 8.3Hz), 6.78 - 6.85 (4H, m)

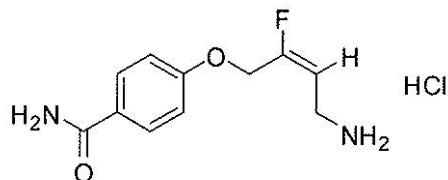
## 【0160】

(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39】



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; <sup>1</sup>H-NMR(200MHz,D<sub>2</sub>O):ppm:3.76(2H,d,J8.3Hz),4.88(2H,d,J19.1Hz),5.64(1H,dt,J18.8,7.8Hz),7.09(2H,d,J8.6Hz),7.81(2H,d,J8.7Hz)

【0161】

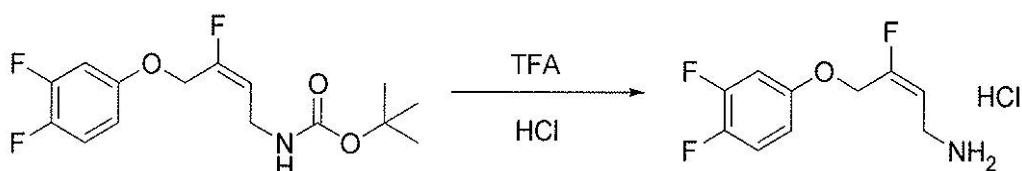
実施例3

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40】

10

20



C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>Cl<sub>2</sub>(4.5mL)中の(E)-tert-butyl-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(0.061g,0.19mmol)[(E)-tert-butyl-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(0.5mL)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(20mL)および水(30mL)に加え,0.1M HCl(水性)を加えてpHを約pH1に調節した。水性相をさらにジエチルエーテル(10mL)で抽出した後,2M NaOH溶液を加えてpHを約pH12にした。アルカリ層をジエチルエーテル(2×20mL)で抽出し,有機層を合わせてブライン(10mL)で洗浄し,MgSO<sub>4</sub>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(0.061g)として得た。この生成物をジエチルエーテルに溶解し,HCl(2M溶液,ジエチルエーテル中;0.4mL)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(2×2mL)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(0.030g,62%)を細かい無色粉体として得た。m.p.=139-140; <sup>1</sup>H-NMR(200MHz,CD<sub>3</sub>OD):ppm:3.70(2H,d,J7.4Hz),4.76(2H,d,J18.2Hz),5.54(1H,dt,J18.1,8.3Hz),6.74-6.83(1H,m),6.90-7.01(1H,m),7.20(1H,q,J19.2)

30

40

【0162】

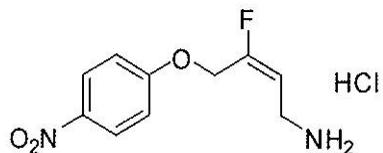
実施例4

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。

50

(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41】



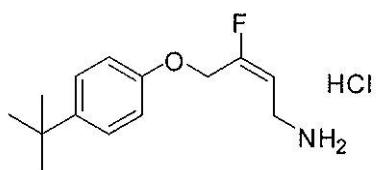
10

生成物は、無色粉体として得た。m.p.=226-227;  $^1\text{H-NMR}$  (200 MHz, CD<sub>3</sub>OD): ppm: 3.74 (2H, d, J 8.6 Hz), 4.93 (2H, d, J 18.8 Hz), 5.58 (1H, dt, J 18.1, 8.2 Hz), 7.15 (2H, d, J 9.2 Hz), 8.25 (2H, d, J 9.3 Hz)

## 【0163】

(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42】



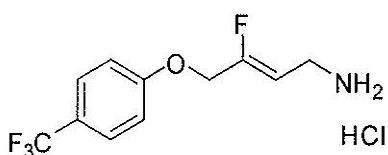
20

生成物は、無色薄片として得た。m.p.=128-130;  $^1\text{H-NMR}$  (200 MHz, CD<sub>3</sub>OD): ppm: 1.28 (9H, s), 3.70 (2H, d, J 8.4 Hz), 4.75 (2H, d, J 17.5 Hz), 5.54 (1H, dt, J 18.5, 8.4 Hz), 6.90 (2H, d, J 8.5 Hz), 7.33 (2H, d, J 8.7 Hz)

## 【0164】

(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43】



30

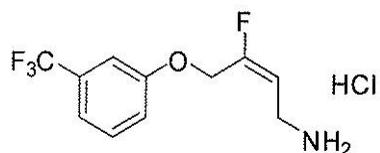
生成物は、細かい無色粉体として得た。m.p.=135-138;  $^1\text{H-NMR}$  (200 MHz, CD<sub>3</sub>OD): ppm: 3.69 (2H, d, J 6.9 Hz), 4.77 (2H, d, J 12.5 Hz), 5.37 (1H, dt, J 33.5, 6.3 Hz), 7.13 (2H, d, J 7.0 Hz), 7.61 (2H, d, J 6.5 Hz)

## 【0165】

(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。

40

## 【化44】

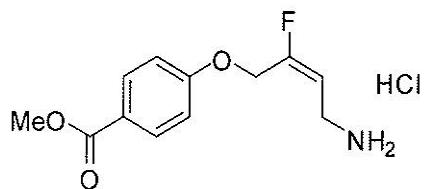


生成物は、ふわふわした無色針状物として得た。m.p.=104-106；<sup>1</sup>H-NMR(200MHz, CD<sub>3</sub>OD)：ppm：3.72(2H, d, J8.3Hz), 4.85(2H, d, J18.4Hz), 5.55(1H, dt, J18.2, 8.2Hz), 7.20-7.35(3H, m), 7.43-7.59(1H, m)

## 【0166】

(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45】

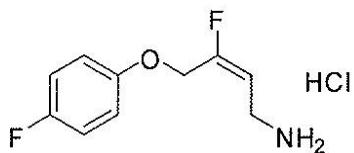


生成物は、細かい無色粉体として得た。m.p.=139-140；<sup>1</sup>H-NMR(200MHz, CD<sub>3</sub>OD)：ppm：3.73(2H, d, J8.1Hz), 3.86(3H, s), 4.85(2H, d, J18.1Hz), 5.55(1H, dt, J18.2, 8.3Hz), 7.05(2H, d, J9.0Hz), 7.98(2H, d, J9.0Hz)

## 【0167】

(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。

## 【化46】



生成物は、細かい無色粉体として得た。m.p.=133-134；<sup>1</sup>H-NMR(200MHz, CD<sub>3</sub>OD)：ppm：3.69(2H, d, J8.3Hz), 4.74(2H, d, J17.7Hz), 5.50(1H, dt, J18.3, 8.3Hz), 6.92-7.09(4H, m)

## 【0168】

(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。

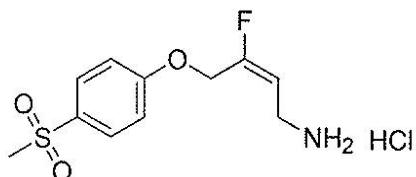
10

20

30

40

## 【化47】



生成物は、灰白色固体として得た。m.p.=196-198；<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, CD<sub>3</sub>OD)：ppm：3.11(3H, s), 3.76(2H, d, J 8.2Hz), 4.93(2H, d, J 18.2Hz), 5.55(1H, dt, J 18.2, 8.2Hz), 7.23(2H, d, J 9.2Hz), 7.94(2H, d, J 9.2Hz)

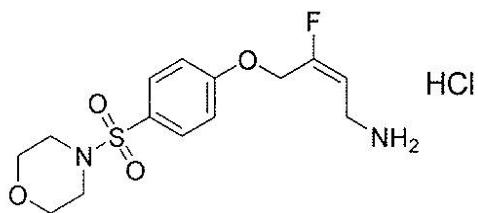
10

## 【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48】

20



生成物は、白色固体として得た。m.p.=83-85；<sup>1</sup>H-NMR(200MHz, CDCl<sub>3</sub>)：ppm：2.98(4H, t, J 5.0Hz), 3.40(2H, d, J 7.8Hz), 3.74(4H, t, J 5.0Hz), 4.72(2H, d, J 19.4Hz), 5.58(1H, dt, J 19.4, 7.8Hz), 7.06(2H, d, J 8.8Hz), 7.71(2H, d, J 8.8Hz)

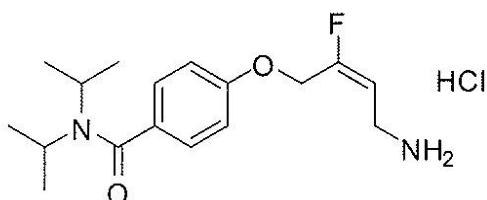
30

## 【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。

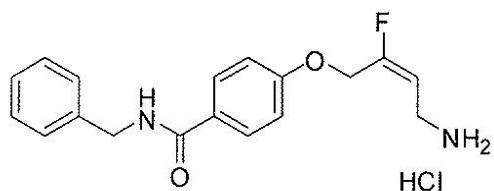
## 【化49】

40



生成物は、黄色ガムとして得た。<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, CD<sub>3</sub>OD)：ppm：1.09-1.72(6H, br. s), 3.70-3.80(2H, br. s), 3.72(2H, d, J 8.4Hz), 4.85(2H, d, H<sub>2</sub>O peak by), 5.55(1H, dt, J 18.4, 8.4Hz), 7.09(2H, d, J 8.9Hz), 7.33(2H, d, J 8.8Hz)

## 【化50】



(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

## 【0171】

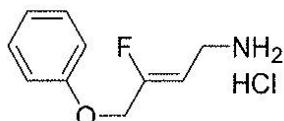
生成物は、白色固体として得た。m.p.=189-191;  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): ppm: 3.74 (2H, d, J 8.2 Hz), 4.56 (2H, s), 4.86 (2H, d, H<sub>2</sub>Oピークにより隠れている), 5.56 (1H, dt, J 18.2, 8.3 Hz), 7.08 (2H, d, J 8.8 Hz), 7.19-3.8 (5H, m), 7.82 (2H, d, J 8.8 Hz)

## 【0172】

(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51】



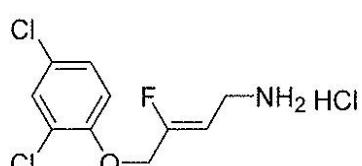
生成物は、白色粉体として得た。m.p.=155-157;  $^1\text{H-NMR}$  (200 MHz, CD<sub>3</sub>OD): ppm: 3.67 (2H, d, J 8.4 Hz), 4.65 (2H, d, J 12.0 Hz), 5.32 (1H, dt, J 34.0, 7.0 Hz), 6.97 (3H, m), 7.28 (2H, m)

30

## 【0173】

(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52】



40

生成物は、白色粉体として得た。m.p.=164-166;  $^1\text{H-NMR}$  (200 MHz, CD<sub>3</sub>OD): ppm: 3.68 (2H, d, J 7.4 Hz), 4.73 (2H, d, J 12.0 Hz), 5.39 (1H, dt, J 33.6, 7.0 Hz), 7.11 (1H, d, J 9.0 Hz), 7.27 (1H, dd, J 2.8, 9.0 Hz), 7.42 (1H, d, J 2.8 Hz)

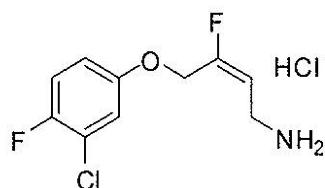
## 【0174】

(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】

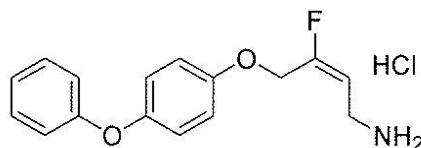


生成物は、白色粉体として得た。m.p. = 144 - 145 ; <sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, CD<sub>3</sub>OD) : ppm: 3.70 (2H, d, J 8.3 Hz), 4.77 (2H, d, J 18.5 Hz), 5.53 (1H, dt, J 18.2, 8.3 Hz), 6.95 (1H, dt, J 9.3, 3.2 Hz), 7.14 (1H, d, J 8.1 Hz), 7.15 (1H, q, J 28.3 Hz)

【0175】

(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】

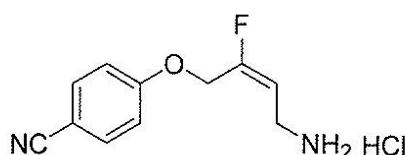


生成物は、白色粉体として得た。m.p. = 118 - 120 ; <sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, CD<sub>3</sub>OD) : ppm: 3.71 (2H, d, J 7.2 Hz), 4.76 (2H, d, J 17.8 Hz), 5.51 (1H, dt, J 18.4, 8.2 Hz), 6.98 - 7.34 (9H, m)

【0176】

(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。

【化 5 5】

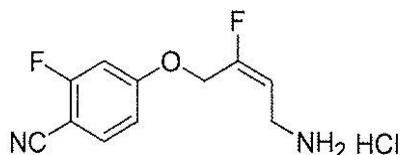


生成物は、灰白色粉体として得た。m.p. = 240 - 243 ; <sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, CD<sub>3</sub>OD) : ppm: 3.73 (2H, d, J 7.6 Hz), 4.88 (2H, d, J 18.4 Hz), 5.56 (1H, dt, J 17.6, 8.8 Hz), 7.13 (2H, d, J 8.8 Hz), 7.70 (2H, d, J 8.8 Hz)

【0177】

(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56】

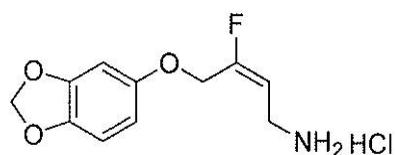


生成物は、灰白色粉体として得た。m.p. = 228 - 230 ;  $^1\text{H}$ -NMR (200 MHz, CD<sub>3</sub>OD) : ppm: 3.72 (2H, d, J 8.4 Hz), 4.89 (2H, d, J 18.8 Hz), 5.58 (1H, dt, J 18.0, 8.2 Hz), 6.99 (2H, m), 7.70 (1H, m)

## 【0178】

(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セサモールから合成した。

## 【化57】



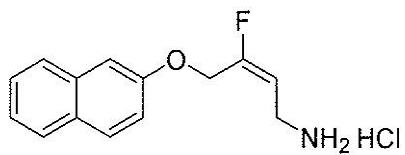
20

生成物は、灰白色粉体として得た。m.p. = 98 - 100 ;  $^1\text{H}$ -NMR (200 MHz, CD<sub>3</sub>OD) : ppm: 3.68 (2H, d, J 8.2 Hz), 4.69 (2H, d, J 17.8 Hz), 5.49 (1H, dt, J 18.4, 8.4 Hz), 5.90 (2H, s), 6.42 (1H, dd, J 2.6, 8.8 Hz), 6.57 (1H, d, J 2.6 Hz), 6.72 (1H, d, J 8.8 Hz)

## 【0179】

(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-ナフトールから合成した。

## 【化58】



30

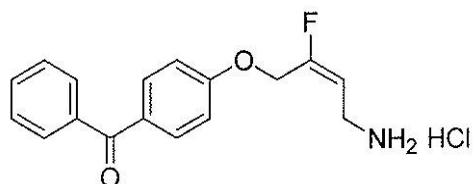
生成物は、灰白色粉体として得た。m.p. = 191 - 193 ;  $^1\text{H}$ -NMR (200 MHz, CD<sub>3</sub>OD) : ppm: 3.75 (2H, d, J 8.2 Hz), 4.90 (2H, d, J 17.4 Hz), 5.55 (1H, dt, J 18.4, 8.2 Hz), 7.17 (1H, dd, J 2.6, 9.4 Hz), 7.39 (3H, m), 7.77 (3H, m)

## 【0180】

(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-ベンゾイルフェノールから合成した。

40

## 【化59】

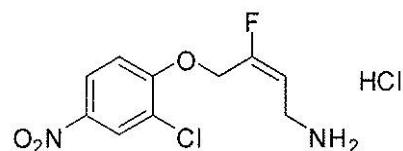


生成物は、灰白色粉体として得た。m.p.=165-167;  $^1\text{H-NMR}$  (200 MHz, CD<sub>3</sub>OD): ppm: 3.71 (2H, d, J 8.2 Hz), 4.56 (2H, d, J 18.2 Hz), 5.57 (1H, dt, J 18.2, 8.2 Hz), 7.09 (2H, d, J 9.0 Hz), 7.59 (5H, m), 7.79 (2H, d, J 9.0 Hz) 10

## 【0181】

(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60】



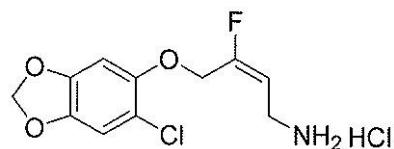
20

生成物は、細かい白色粉体として得た。m.p.=204-205;  $^1\text{H-NMR}$  (200 MHz, CD<sub>3</sub>OD): ppm: 3.81 (2H, d, J 7.9 Hz), 5.04 (2H, d, J 16.8 Hz), 5.62 (1H, dt, J 19.2, 7.2 Hz), 7.35 (1H, d, J 9.8 Hz), 8.24 (1H, d, J 11.2 Hz), 8.35 (1H, s) 30

## 【0182】

(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。

## 【化61】



40

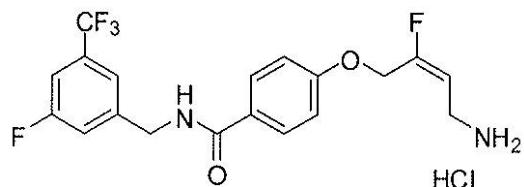
生成物は、淡黄色粉体として得た。m.p.=183-185;  $^1\text{H-NMR}$  (200 MHz, CD<sub>3</sub>OD): ppm: 3.75 (2H, d, J 8.2 Hz), 4.75 (2H, d, J 16.8 Hz), 5.51 (1H, dt, J 9.0, 8.4 Hz), 5.96 (2H, s), 6.82 (1H, s), 6.90 (1H, s) 30

## 【0183】

(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】

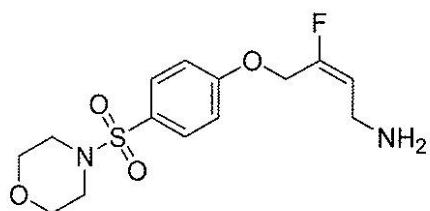


生成物は、灰白色薄片として得た。m.p.=172-175;  $^1\text{H-NMR}$  (200 MHz, CD<sub>3</sub>OD): ppm: 3.73 (2H, d, J 8.0 Hz), 4.61 (2H, s), 4.86 (2H, d, H<sub>2</sub>Oピークにより隠れている), 5.56 (1H, dt, J 16.2, 9.6 Hz), 7.08 (2H, d, J 8.5 Hz), 7.34 (2H, m), 7.49 (1H, s), 7.88 (2H, d, J 8.6 Hz)

[ 0 1 8 4 ]

(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-(モルホリン-4-イルスルホニル)フェノールから合成した。

【化 6 3】

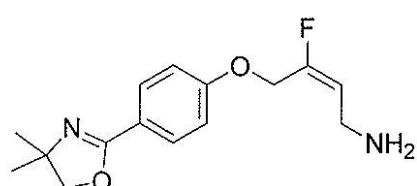


生成物は、白色粉体として得た。m.p.=83-85;  $^1\text{H-NMR}$  (200MHz, CDCl<sub>3</sub>): ppm: 2.98 (2H, m), 3.40 (2H, d, 8.2Hz), 3.74 (2H, m), 4.72 (2H, d, J 19.4Hz), 5.58 (1H, dt, J 19.4, 7.8Hz), 7.06 (2H, d, J 8.8Hz), 7.71 (2H, d, J 8.8Hz)

[ 0 1 8 5 ]

(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-(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】

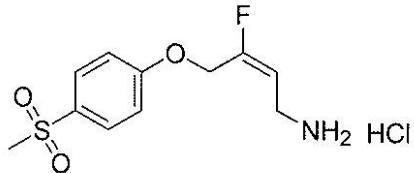


生成物は、粘着性の固体として得た。<sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : ppm : 1.37 (6H, s), 3.38 (2H, mbr), 4.08 (2H, s), 4.67 (2H, d, J 19.4 Hz), 5.53 (1H, dt, J 19.6, 8.0 Hz), 6.94 (2H, d, J 8.8 Hz), 7.89 (2H, d, J 9.0 Hz)

[ 0 1 8 6 ]

(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65】



10

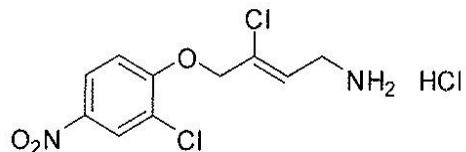
生成物は、灰白色粉体として得た。m.p.=197-199; <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): ppm: 3.09 (3H, s), 3.75 (2H, d, J 8.3 Hz), 4.92 (2H, d, J 18.3 Hz), 5.58 (1H, dt, J 18.2, 8.2 Hz), 7.20 (2H, d, J 8.8.0 Hz), 7.92 (2H, d, J 8.8 Hz)

## 【0187】

(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66】



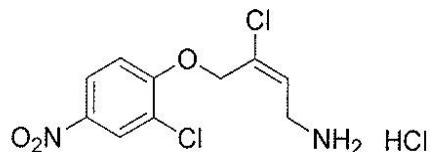
生成物は、白色固体として得た。m.p.=203 (分解); <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): ppm: 3.83 (2H, d, J 7.6 Hz), 4.84 (2H, s), 6.28 (1H, t, J 8.0 Hz), 7.31 (1H, d, J 8.1 Hz), 8.22 (1H, dd, J 8.0, 2.1 Hz), 8.34 (1H, d, J 1.8 Hz)

30

## 【0188】

(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67】



40

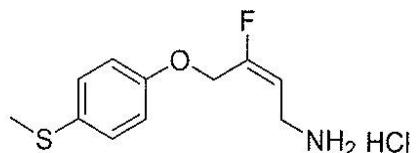
生成物は、白色固体として得た。m.p.=180 (分解); <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): ppm: 3.89 (2H, d, J 8.0 Hz), 5.07 (2H, s), 6.11 (1H, t, J 7.9 Hz), 7.32 (1H, d, J 8.0 Hz), 8.24 (1H, dd, J 8.0, 2.2 Hz), 8.35 (1H, d, J 2.0 Hz)

## 【0189】

(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68】

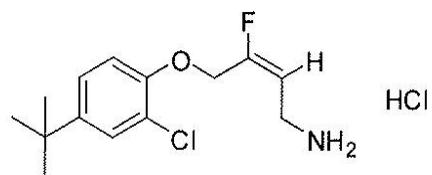


生成物は、白色粉体として得た。m.p.=132-134;  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) : ppm: 2.42 (3H, s), 3.71 (2H, d,  $J$  7.5 Hz), 4.76 (2H, d,  $J$  17.6 Hz), 5.49 (1H, dt,  $J$  17.6, 7.5 Hz), 6.95 (2H, d,  $J$  8.8 Hz), 7.27 (2H, d,  $J$  8.8 Hz)

## 【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69】

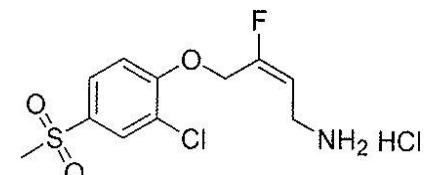


生成物は、透明油状物として得た。 $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) : ppm: 3.83 (2H, d,  $J$  7.8 Hz), 4.88 (2H, d,  $H_2\text{O}$  ピークにより隠れている), 5.59 (1H, dt,  $J$  18.6, 7.0 Hz), 7.08 (1H, d,  $J$  8.0 Hz), 7.32 (1H, d,  $J$  7.9 Hz), 7.44 (1H, s)

## 【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。

## 【化70】

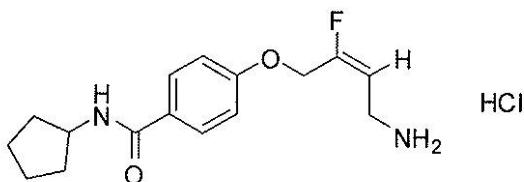


生成物は、白色粉体として得た。m.p.=177-179;  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ) : ppm: (3.22 (3H, s), 3.64 (2H, d,  $J$  8.5 Hz) 5.07 (2H, d,  $J$  19.0 Hz), 5.59 (1H, dt,  $J$  19.0, 8.2 Hz), 7.42 (1H, d,  $J$  8.8 Hz), 7.89 (1H, dd,  $J$  8.8, 2.3 Hz), 7.98 (1H, d,  $J$  2.3 Hz), 8.14 (3H,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

## 【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71】

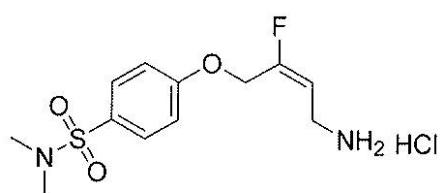


生成物は、灰白色固体として得た。m.p. = 210 - 213 ;  $^1\text{H}$ -NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) : ppm: 1.52 - 1.68 (4H, m), 1.75 - 1.82 (2H, m), 1.95 - 2.08 (2H, m), 3.74 (2H, d, J 8.1 Hz), 4.30 (1H, br t, J 6.5 Hz), 4.61 (2H, s), 4.86 (2H, d, H<sub>2</sub>Oピーカーにより隠れている), 5.55 (1H, dt, J 18.3, 8.3 Hz), 7.04 (2H, d, J 8.3 Hz), 7.81 (2H, d, J 8.4 Hz)

## 【0193】

(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72】

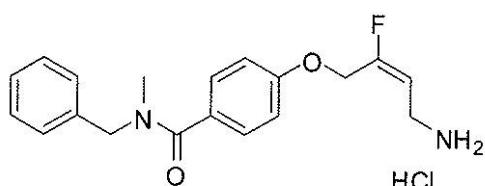


生成物は、白色粉体として得た。m.p. = 153 - 154 ;  $^1\text{H}$ -NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) : ppm: 2.69 (6H, s), 3.76 (2H, d, J 8.3 Hz), 4.92 (2H, d, J 18.5 Hz), 5.60 (1H, dt, J 18.5, 8.3 Hz), 7.22 (2H, d, J 9.0 Hz), 7.78 (2H, d, J 9.0 Hz)

## 【0194】

(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73】



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。 $^1\text{H}$ -NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) : 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<sub>2</sub>Oピーカーにより隠れている), 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

10

20

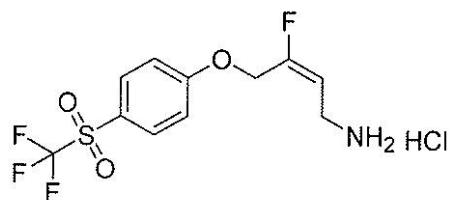
30

40

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】

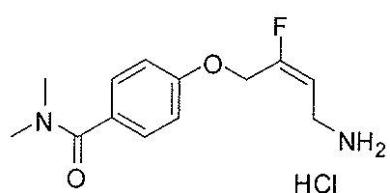


生成物は、灰白色粉体として得た。m.p. = 151 - 153 ; <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) : ppm: 3.74 (2H, d, J 8.2 Hz), 4.97 (2H, d, J 18.7 Hz), 5.60 (1H, dt, J 18.7, 8.2 Hz), 7.33 (2H, d, J 9.0 Hz), 8.04 (2H, d, J 9.0 Hz) 10

## 【0196】

(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】

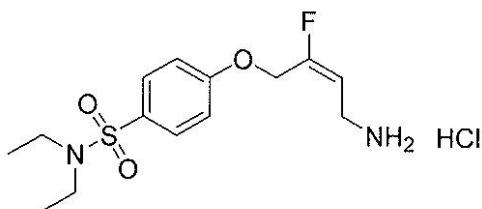


生成物は、無色油状物として得た。<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) : ppm: 3.05 (3H, br s), 3.10 (3H, br s), 3.74 (2H, d, J 8.1 Hz), 4.86 (2H, d, H<sub>2</sub>Oピークにより隠れている), 5.56 (1H, m), 7.08 (2H, d, J 8.4 Hz), 7.45 (2H, d, J 8.4 Hz) 20

## 【0197】

(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】



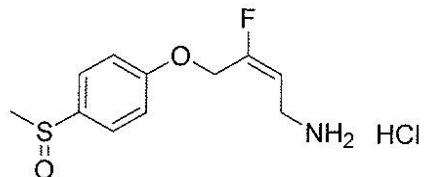
生成物は、無色油状物として得た。<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) : ppm: 1.11 (6H, t, J 7.2 Hz), 3.21 (4H, q, J 6.8 Hz), 3.74 (2H, d, 8.0 Hz), 4.89 (2H, d, J 20.2 Hz), 5.58 (1H, dt, J 18.4, 8.0 Hz), 7.15 (2H, d, J 8.8 Hz), 7.77 (2H, d, J 8.8 Hz) 40

## 【0198】

(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-ヒドロキシブト-2-

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】



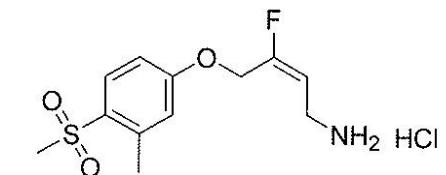
10

生成物は、無色油状物として得た。<sup>1</sup>H - NMR ( 400 MHz, CD<sub>3</sub>OD ) : p.p.m : 2.81 ( 3 H, s ), 3.77 ( 2 H, d, J 8.0 Hz ), 4.90 ( 2 H, d, J 18.4 Hz ), 5.60 ( 1 H, dt, J 18.0, 8.4 Hz ), 7.24 ( 2 H, dd, J 8.1, 1.6 Hz ), 7.73 ( 2 H, 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 ) 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 - 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。

## 【化 7 8】



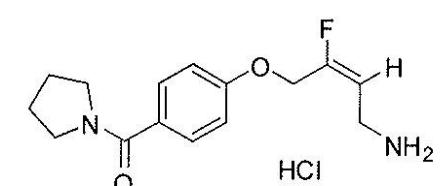
20

生成物は、灰白色粉体として得た。m.p. = 178 - 180 ; <sup>1</sup>H - NMR ( 400 MHz, CD<sub>3</sub>OD ) : p.p.m : 2.66 ( 3 H, s ), 3.09 ( 3 H, s ), 3.72 ( 2 H, d, J 8.2 Hz ), 4.88 ( 2 H, d, J 18.2 Hz ), 5.56 ( 1 H, dt, J 18.2, 8.2 Hz ), 7.01 ( 2 H, m ), 7.94 ( 1 H, d, J 8.2 Hz )

## 【0200】

( 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 ) - 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

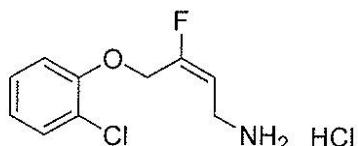
生成物は、無色油状物として得た。<sup>1</sup>H - NMR ( 400 MHz, CD<sub>3</sub>OD ) : p.p.m : 1.93 - 2.01 ( 4 H, m ), 3.53 ( 2 H, t, J 6.4 Hz ), 3.61 ( 2 H, t, J 6.9 Hz ), 3.77 ( 2 H, d, J 8.3 Hz ), 4.86 ( 2 H, d, H<sub>2</sub>Oのピークにより隠れている ), 5.57 ( 1 H, dt, J 18.2, 9.9 Hz ), 7.09 ( 2 H, d, J 6.8 Hz ), 7.57 ( 2 H, d, J 7.4 Hz )

50

## 【0201】

(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80】



10

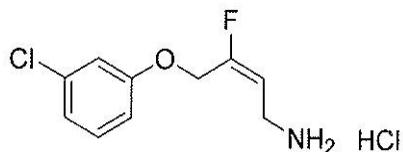
生成物は、灰白色固体として得た。m.p. 98-101; <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) : ppm: 3.82 (2H, d, J 8.2 Hz), 4.86 (2H, d, H<sub>2</sub>Oにより隠れている), 5.57 (1H, dt, J 18.8, 8.3 Hz), 7.01 (1H, dd, J 7.4, 7.6 Hz), 7.16 (1H, d, 8.2 Hz), 7.31 (1H, dd, J 8.0, 7.6 Hz), 7.41 (1H, d, 8.0 Hz)

## 【0202】

(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81】



30

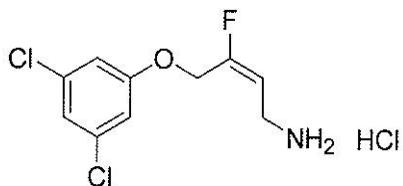
生成物は、白色固体として得た。m.p. = 101-104; <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) : ppm: 3.72 (2H, d, J 8.1 Hz), 4.80 (2H, d, J 18.0 Hz), 5.55 (1H, dt, J 17.7, 8.4 Hz), 6.94 (1H,ddd, J 8.0, 1.6, 1.6 Hz), 7.01-7.05 (2H, m), 7.30 (1H, dd, J 8.3, 8.3 Hz)

## 【0203】

(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。

40

## 【化82】



生成物は、白色固体として得た。m.p. = 93-95; <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) : ppm: 3.72 (2H, d, J 8.0 Hz), 4.82 (2H, d, H<sub>2</sub>Oにより隠れている), 5.57 (1H, dt, 18.1, 8.4 Hz), 7.02 (2H, s), 7.08 (1H, s)

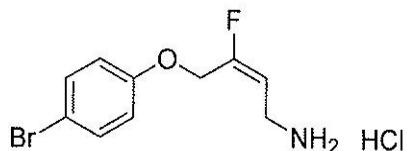
## 【0204】

(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83】

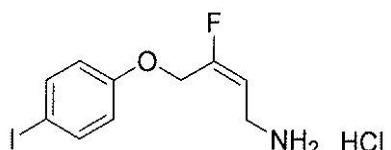


生成物は、白色固体として得た。m.p.=102-105; <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) : ppm: 3.72 (2H, d, J 8.0 Hz), 4.78 (2H, d, J 18.0 Hz), 5.54 (1H, dt, J 16.4, 8.4 Hz), 6.94 (2H, d, J 8.8 Hz), 7.44 (2H, d, J 8.8 Hz) 10

## 【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84】

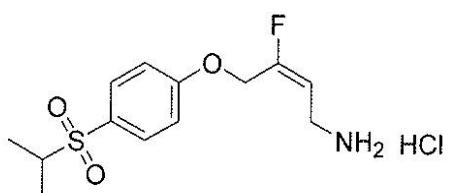


生成物は、白色固体として得た。m.p.=125-127; <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) : ppm: 3.71 (2H, d, J 8.4 Hz), 4.76 (2H, d, J 18.0 Hz), 5.53 (1H, dt, J 18.4, 8.0 Hz), 6.82 (2H, d, J 8.8 Hz), 7.61 (2H, d, J 8.8 Hz) 20

## 【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85】



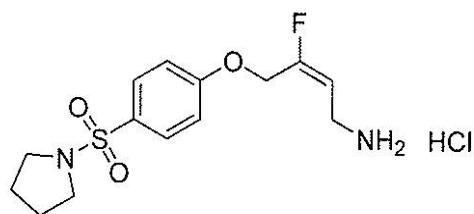
生成物は、灰白色粉体として得た。m.p.=127-129; <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) : ppm: 1.24 (6H, d, J 6.9 Hz), 3.28 (1H, hept, J 6.8 Hz), 3.75 (2H, d, J 8.2 Hz), 4.92 (2H, d, J 18.3 Hz), 5.58 (1H, dt, J 18.1, 8.3 Hz), 7.22 (2H, d, J 9.0 Hz), 7.84 (2H, d, J 9.0 Hz) 40

## 【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)

) フェノールから合成した。

【化 8 6】

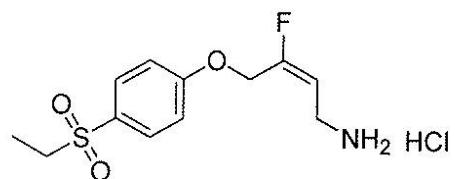


生成物は、無色油状物として得た。<sup>1</sup>H - NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) : ppm 10  
m : 1.74 (4 H, m), 3.21 (4 H, m), 3.76 (2 H, d, J 8.1 Hz), 4.91 (2 H, d, J 18.4 Hz), 5.59 (1 H, dt, J 18.0, 8.5 Hz), 7.20 (2 H, d, J 8.7 Hz), 7.81 (2 H, d, J 8.4 Hz)

【0208】

(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】

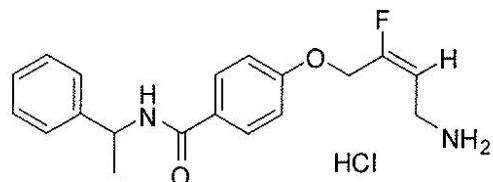


生成物は、灰白色粉体として得た。m.p. = 175 - 177 ; <sup>1</sup>H - NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) : ppm 1.21 (3 H, t, J 7.4 Hz), 3.18 (2 H, d, J 7.4 Hz), 3.74 (2 H, d, J 8.3 Hz), 4.92 (2 H, d, J 18.3 Hz), 5.58 (1 H, dt, J 18.1, 8.3 Hz), 7.21 (2 H, d, J 9.0 Hz), 7.87 (2 H, d, J 9.0 Hz)

【0209】

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 ; <sup>1</sup>H - NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) : ppm 1.56 (3 H, d, J 7.0 Hz), 3.74 (2 H, d, J 8.2 Hz), 4.87 (2 H, d, J 18.1 Hz), 5.23 (1 H, q, J 7.0 Hz), 5.56 (1 H, dt, J 18.2, 8.4 Hz), 7.07 (2 H, d, J 8.7 Hz), 7.23 (1 H, t, J 7.3 Hz), 7.32 (2 H, t, J 7.8 Hz), 7.39 (2 H, d, J 7.6 Hz), 7.85 (2 H, d, J 8.6 Hz)

10

20

30

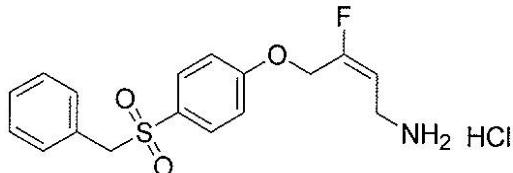
40

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-(ベンジルスルホニル)フェノールから合成した。

## 【化89】



10

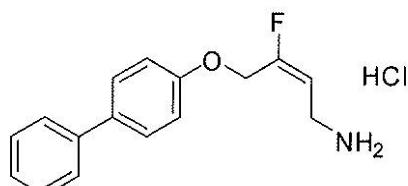
生成物は、灰白色粉体として得た。m.p.=208-210;  $^1\text{H}$ -NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): ppm: 3.74 (2H, d, J 7.8 Hz), 4.47 (2H, s), 4.88 (2H, d, J 18.3 Hz), 5.58 (1H, dt, J 18.3, 7.8 Hz), 7.11 (4H, m), 7.26 (3H, m), 7.60 (2H, d, J 8.7 Hz)

## 【0211】

(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;  $^1\text{H}$ -NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): ppm: 3.62 (2H, d, J 7.6 Hz), 4.901 (2H, d, J 20.0 Hz), 5.56 (1H, rdt, J 18.8, 8.4 Hz), 7.88 (2H, d, J 4.4, 2.0 Hz), 7.31 (1H, t, J 4.4, 2.0, 1.2 Hz), 7.42 (2H, t, J 6.4, 2.0, 1.6 Hz), 7.61 (4H, m), 8.24 (2H, s)

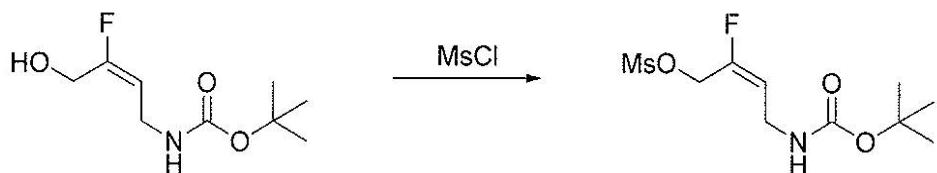
## 【0212】

実施例5

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

40

## 【化91】



CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (30 mL) 中の (E)-tert-ブチル-N-(3-フルオロ-4-ヒドロキシブト-2-エニル)カルバメート (1.65 g, 8 mmol) の攪拌溶液に, 0

50

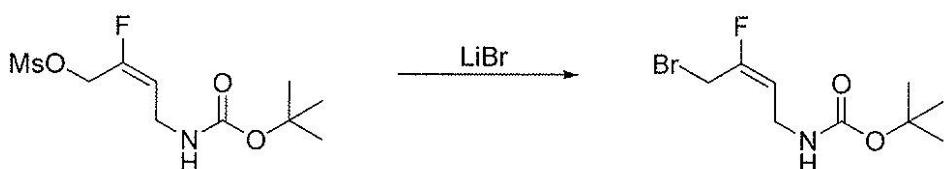
で窒素下で、トリエチルアミン（1.67 mL, 12 mmol）を加え、次に塩化メタノスルホニル（0.74 mL, 9.6 mmol）を加えた。反応液を0℃で1時間攪拌した。すべての揮発成分を減圧下で除去し、黄色の粗残渣を取りだしてアセトン（30 mL）中に加えた。不溶性白色沈殿物（トリエチル塩化アンモニウム）を濾別し、アセトン（10 mL）で洗浄した。粗メシレートを含む濾液を方法Eで直接用いた。

## 【0213】

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

## 【化92】

10



攪拌した濾液（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, 4.0 mmol）を5つに分けて10分間かけて加えた。0℃で15分間攪拌した後、反応容器を室温に暖め、さらに30分間攪拌を続けた。水（50 mL）を混合物に加え、有機層をCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>（3×20 mL）で抽出し、合わせてMgSO<sub>4</sub>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。短いシリカグラフでヘキサン中20%EtOAcで精製して、(E)-tert-ブチル-N-(3-フルオロ-4-プロモブト-2-エニル)カルバメートを白色固体（1.53 g, 71%）として得た。<sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : ppm: 1.45 (9H, s), 3.75 (2H, t, J 6.8 Hz), 4.12 (2H, d, J 22.3 Hz), 4.64 (1H, br s), 5.32 (1H, dt, J 17.4, 8.1 Hz)

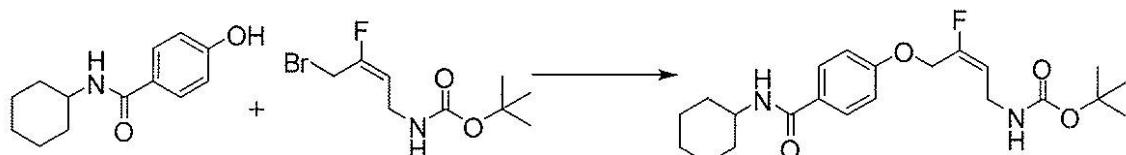
20

## 【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-フルオロブト-2-エニルカルバメートの製造

## 【化93】

30



DMF（10 mL）中の(E)-tert-ブチル-N-(3-フルオロ-4-プロモブト-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）の攪拌溶液を、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分間攪拌した後、濾過し、水で洗浄してフィルタークリークから残留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。MgSO<sub>4</sub>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。<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 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

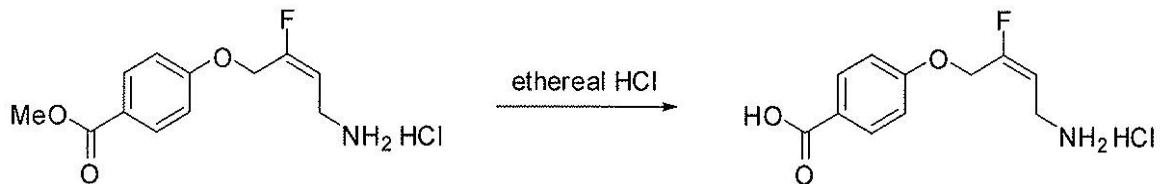
40

50

.7 Hz), 3.96 (1H, m), 4.64 (1H, br s), 4.73 (2H, d, J 19.0 Hz), 5.46 (1H, dt, J 18.9, 8.1 Hz), 5.81 (1H, br s), 6.96 (2H, d, J 8.3 Hz), 7.73 (2H, d, J 8.3 Hz)

【0215】

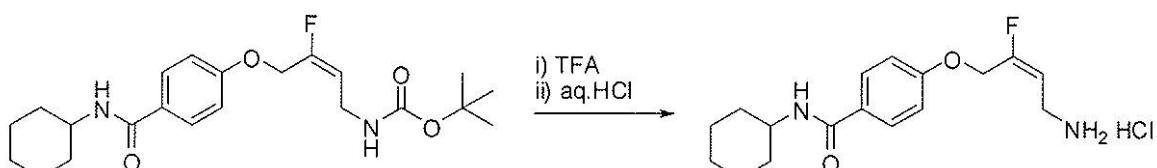
方法G：(E)-4-(4-アンモニオ-2-フルオロブト-2-エニルオキシ)ベンゾエート塩酸塩の製造  
【化94】



エーテル性 HCl 溶液 (1M; 3mL) 中の (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 (0.050g, 0.18mmol) の攪拌溶液を、20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 (0.040g, 98%) を細かい白色粉体として得た。m.p. = 256 - 257 ; <sup>1</sup>H-NMR (200MHz, D<sub>2</sub>O) : ppm: 3.77 (2H, d, J 8.4 Hz), 4.91 (2H, d, J 18.8 Hz), 5.65 (1H, dt, J 18.6, 8.0 Hz), 7.08 (2H, d, J 8.4 Hz), 8.00 (2H, d, J 8.4 Hz)

【0216】

方法H：(E)-4-(4-アミノ-2-フルオロブト-2-エニルオキシ)-N-シクロヘキシリルベンズアミド塩酸塩  
【化95】



ジクロロメタン (54mL) 中の (E)-tert-ブチル-4-(4-(シクロヘキシリル-カルバモイル)フェノキシ)-3-フルオロブト-2-エニルカルバメート (1.25g, 3.1mmol) の攪拌溶液に、トリフルオロ酢酸 (6mL) を加えた。次に反応液を室温で3時間攪拌し、このとき、TLC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 HCl (2M; 5mL) を加え、反応液を40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 HCl (1M; 3mL) で洗浄し、60°のオーブンで乾燥して、表題化合物を灰白色粉体 (0.89g, 85%) として得た。m.p. = 210 - 212 ; <sup>1</sup>H-NMR (400MHz, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>S O) : ppm: 1.11 (1H, m), 1.15 - 1.33 (4H, m), 1.59 (1H, m), 1.70 - 1.77 (4H, m), 3.59 (2H, d, J 8.1 Hz), 3.71 (1H, m), 4.87 (2H, d, J 19.8 Hz), 5.52 (1H, dt, J 18.9, 7.8 Hz), 7.01 (2H, d, J 7.9 Hz), 7.83 (2H, d, J 7.9 Hz), 7.97 - 8.10 (3H, br s, NHs)

【0217】

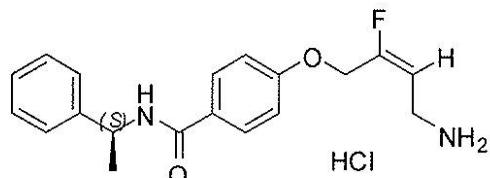
実施例6

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 ) - 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 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

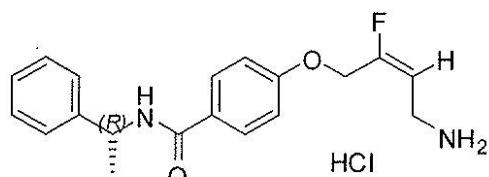
生成物は、灰白色固体として得た。m.p. = 197 - 198 ; <sup>1</sup>H - NMR ( 400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) : ppm: 1.55 ( 3 H, d, J 7.0 Hz ), 3.73 ( 2 H, d, J 8.2 Hz ), 4.86 ( 2 H, d, H<sub>2</sub>O ピークにより隠れている ), 5.21 ( 1 H, q, J 7.0 Hz ), 5.55 ( 1 H, dt, J 18.2, 8.4 Hz ), 7.05 ( 2 H, d J 8.7 Hz ), 7.22 ( 1 H, t, J 7.3 Hz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

## 【0219】

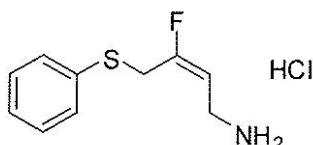
実施例 7

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 ) - 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

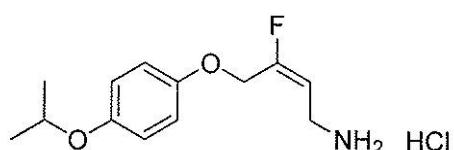
生成物は、白色薄片として得た。m.p.=143-145;  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): ppm: 3.12 (2H, d, J 8.2 Hz), 3.78 (2H, d, J 22.3 Hz), 5.24 (1H, dt, J 18.6, 7.3 Hz), 7.38 (3H, m), 7.52 (2H, m)

## 【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-ブロモブト-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。 $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): 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, 8.8 Hz)

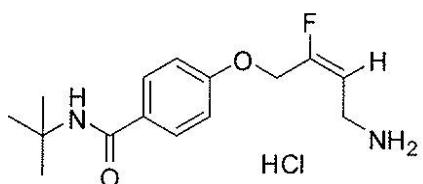
20

## 【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-ブロモブト-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;  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): ppm: 1.46 (9H, s), 3.75 (2H, d, J 8.3 Hz), 4.86 (2H, d, H<sub>2</sub>O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)

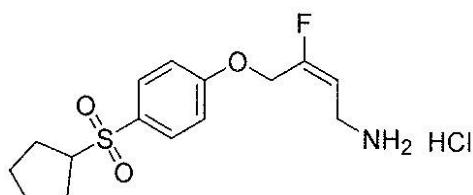
30

## 【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-ブロモブト-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。

## 【化101】

40



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

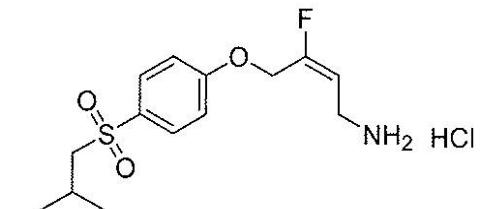
50

0 MHz, CD<sub>3</sub>OD) : 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-ブロモブト-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; <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) : 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)

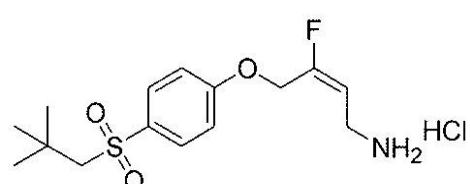
20

## 【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-ブロモブト-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



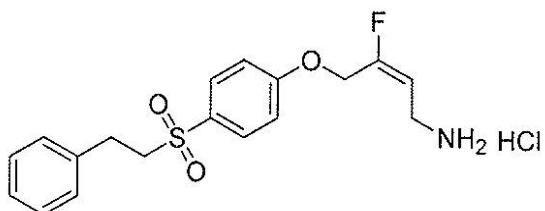
生成物は、灰白色粉体として得た。m.p. = 132 - 134; <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) : ppm: 1.14 (9H, s), 3.16 (2H, s), 3.75 (2H, d, J 7.6 Hz), 4.91 (2H, d, J 21.6 Hz), 5.58 (1H, dt, J 17.6, 7.6 Hz), 7.20 (2H, d, J 8.2 Hz), 7.89 (2H, d, J 8.2 Hz)

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-ブロモブト-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104】

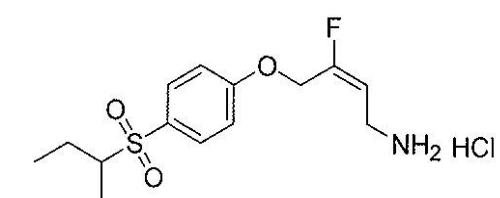


生成物は、灰白色粉体として得た。m.p. = 132 - 134 ; <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) : ppm: 2.96 (2H, m), 3.47 (2H, m), 3.75 (2H, d, J 8.2 Hz), 4.92 (2H, d, J 18.3 Hz), 5.58 (1H, dt, J 18.1, 8.5 Hz), 7.19 (7H, m), 7.90 (2H, d, J 8.9 Hz)

## 【0226】

(E)-4-(4-(sec-butylsulfonyl)phenyl)-3-(4-fluorobut-1-enyl)azetidine-2-carboxylic acid hydrochlorideは、(E)-tert-butyl-3-(4-fluorobut-1-enyl)azetidine-2-carboxylic acid hydrochlorideおよび(E)-4-(4-(sec-butylsulfonyl)phenyl)-3-(4-fluorobut-1-enyl)azetidine-2-carboxylic acid hydrochlorideから合成した。

## 【化105】

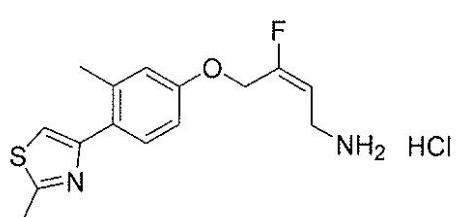


生成物は、白色粉体として得た。m.p. = 103 - 105 ; <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) : ppm: 1.01 (3H, t, J 7.5 Hz), 1.26 (3H, d, J 6.9 Hz), 1.43 (1H, m), 1.95 (1H, m), 3.09 (1H, m), 3.78 (2H, d, J 8.2 Hz), 4.95 (2H, d, J 18.4 Hz), 5.61 (1H, dt, J 18.1, 8.3 Hz), 7.24 (2H, d, J 6.9 Hz), 7.86 (2H, d, J 6.9 Hz)

## 【0227】

(E)-3-(4-(4-(2-methyl-4-(2-methylazol-4-yl)butyl)phenyl)-3-(4-fluorobut-1-enyl)azetidine-2-carboxylic acid hydrochlorideは、(E)-tert-butyl-3-(4-(4-(2-methyl-4-(2-methylazol-4-yl)butyl)phenyl)-3-(4-fluorobut-1-enyl)azetidine-2-carboxylic acid hydrochlorideおよび(E)-4-(4-(2-methyl-4-(2-methylazol-4-yl)butyl)phenyl)-3-(4-fluorobut-1-enyl)azetidine-2-carboxylic acid hydrochlorideから合成した。

## 【化106】



生成物は、淡黄色固体として得た。<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) : ppm: 2.38 (3H, s), 2.70 (3H, s), 3.61 (2H, dt, J 13.6, 6.0 Hz), 4.85 (2H, d, J 20.0 Hz), 5.56 (1H, dt,

10

20

30

40

50

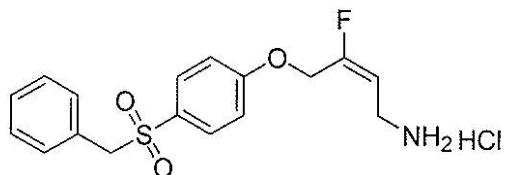
$\text{H}_2\text{O}$  により隠れている), 6.87 - 6.92 (2H, m), 7.49 (1H, s), 7.53 (1H, d,  $J$  8.4 Hz), 8.22 (2H, brs)

【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-ブロモブト-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;  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ): 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)

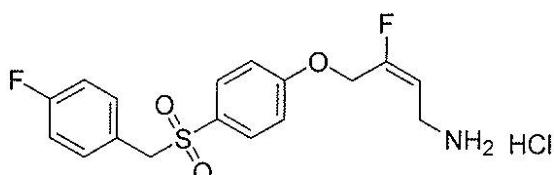
20

【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-ブロモブト-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



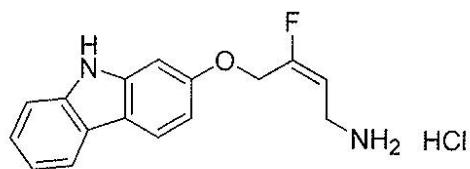
生成物は、灰白色粉体として得た。m.p.=223-225;  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ): ppm: 3.60 (2H, d,  $J$  8.1 Hz), 4.62 (2H, s), 4.93 (2H, d,  $J$  19.9 Hz), 5.53 (1H, dt,  $J$  19.0, 8.1 Hz), 7.13 (6H, m), 7.61 (2H, d,  $J$  8.8 Hz), 8.01 (3H, m)

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-ブロモブト-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109】

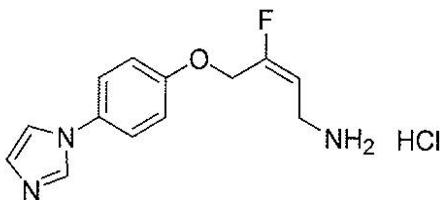


生成物は、灰色固体として得た。m.p.=243-245;  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ): ppm: 3.75 (2H, d,  $J$  8.1 Hz), 4.87 (2H, d,  $H_2\text{O}$ により隠れている), 5.54 (1H, dt,  $J$  18.4, 8.2 Hz), 6.85 (1H, dd,  $J$  8.6, 2.2 Hz), 7.05 (1H, d,  $J$  2.2 Hz), 7.12 (1H,ddd,  $J$  7.8, 7.6, 0.9 Hz), 7.30 (1H,ddd,  $J$  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-ブロモブト-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110】

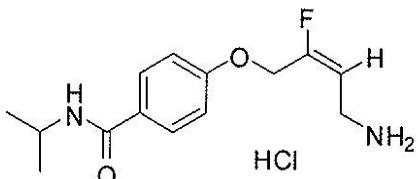


生成物は、灰白色固体として得た。m.p.=223-225;  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ): ppm: 3.81 (2H, d,  $J$  8.2 Hz), 4.95 (2H, d,  $J$  18.4 Hz), 5.63 (1H, dt,  $J$  18.0, 8.3 Hz), 7.30 (2H, d,  $J$  8.9 Hz), 7.74 (2H, d,  $J$  9.0 Hz), 7.80 (1H, s), 8.05 (1H, s), 9.42 (1H, s) 30

## 【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-ブロモブト-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。

## 【化111】 40



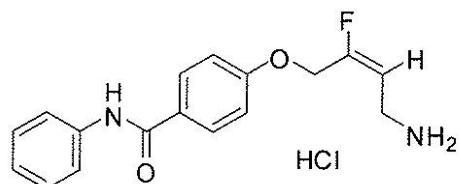
生成物は、灰白色固体として得た。m.p.=206-208;  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ): ppm: 1.14 (6H, d,  $J$  6.6 Hz), 3.60 (2H, d,  $J$  7.9 Hz), 4.06 (1H, セプテット,  $J$  7.6 Hz), 4.8 50

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 )

## 【0233】

( 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 - ヒドロキシ - N - フェニルベンズアミドから合成した。

## 【化112】



10

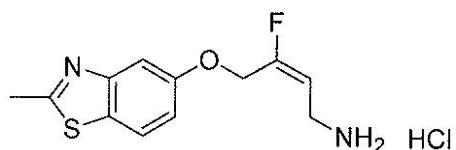
生成物は、白色薄片として得た。<sup>1</sup>H - N M R ( 4 0 0 M H z , C D <sub>3</sub> O D ) : p p m  
: 3 . 7 3 ( 2 H , d , J 8 . 3 H z ) , 4 . 8 8 ( 2 H , d , J 1 8 . 1 H z ) , 5 .  
5 6 ( 1 H , d t , J 1 8 . 3 , 8 . 2 H z ) , 7 . 1 2 ( 3 H , m ) , 7 . 3 6 ( 2 H  
, t , J 7 . 5 H z ) , 7 . 6 6 ( 2 H , d , J 8 . 6 H z ) , 7 . 9 6 ( 2 H , d , J  
8 . 9 H z )

20

## 【0234】

( 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2 - メチルベンゾ [ d ] チアゾール - 5 - オ  
ールから合成した。

## 【化113】



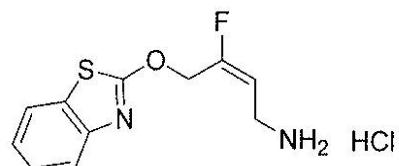
30

生成物は、灰白色固体として得た。m . p . = 2 1 5 - 2 1 7 ° C ; <sup>1</sup>H - N M R ( 4 0  
0 M H z , C D <sub>3</sub> O D ) : 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 )

## 【0235】

( 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ベンゾ [ d ] チアゾール - 2 - オールから合成した。

## 【化114】



50

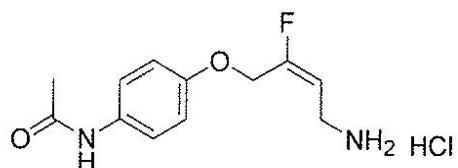
生成物は、白色固体として得た。m.p.=197-199°C; <sup>1</sup>H-NMR(400MHz, CD<sub>3</sub>OD): ppm: 3.91(2H, d, J 8.7Hz), 4.95(2H, d, J 20.8Hz), 5.54(1H, dt, J 18.4, 8.2Hz), 7.25(1H, dd, J 7.0, 7.2Hz), 7.39-7.45(2H, m), 7.59(1H, d, J 7.4Hz)

## 【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; <sup>1</sup>H-NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): ppm: 2.0(3H, s), 3.58(2H, m), 4.76(2H, d, J 20.0Hz), 5.49(1H, dt, J 19.1, 8.1Hz), 6.92(2H, d, J 9.0Hz), 7.51(2H, d, J 9.0Hz), 8.04(3H, brs), 9.86(1H, s)

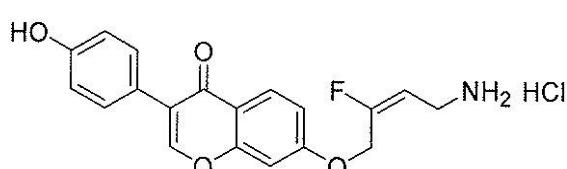
20

## 【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; <sup>1</sup>H-NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): ppm: 3.65(2H, d, J 8.0Hz), 5.03(2H, d, J 20.1Hz), 5.58(1H, dt, J 18.9, 8.0Hz), 6.82(2H, d, J 8.8Hz), 7.13(1H, dd, J 8.8, 2.4Hz), 7.24(1H, d, J 2.4Hz), 7.40(1H, d, J 8.9Hz), 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117】



生成物は、褐色固体として得た。m.p. = 193 - 196 ;  $^1\text{H}$ -NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) : ppm: 3.79 (2H, d, J 8.2 Hz), 5.14 (2H, d, J 19.2 Hz), 5.68 (1H, dt, J 18.0, 8.3 Hz), 8.08 (1H, dd, J 8.8, 5.6 Hz), 8.35 (1H, dd, J 8.8, 2.8 Hz), 8.55 (1H, d, J 5.2 Hz), 8.73 (1H, d, J 2.4 Hz)

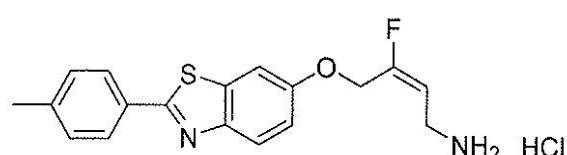
10

## 【0239】

(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-ブロモブト-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118】

20



生成物は、黄褐色固体として得た。m.p. = 155 - 157 ;  $^1\text{H}$ -NMR (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) : ppm: 2.37 (3H, s), 3.61 (2H, dt, J 11.2, 5.2 Hz), 4.93 (2H, d, J 20.1 Hz), 5.57 (1H, dt, J 18.8, 8.0 Hz), 7.18 (1H, dd, J 8.8, 2.4 Hz), 7.35 (2H, dd, J 7.6, 1.6 Hz), 7.77 (1H, d, J 1.2 Hz), 7.91 - 7.95 (3H, m), 8.29 (2H, brs)

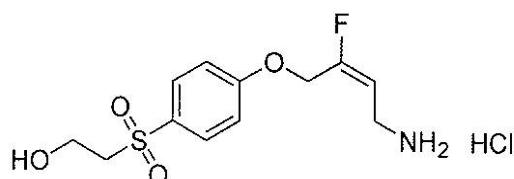
30

## 【0240】

(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-ブロモブト-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119】

40



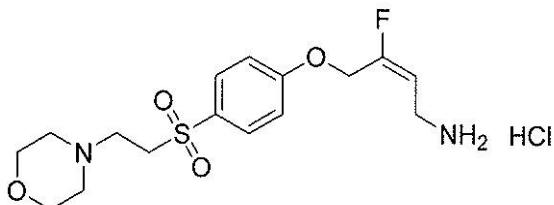
生成物は、灰白色固体として得た。m.p. = 166 - 168 ;  $^1\text{H}$ -NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) : ppm: 3.39 (2H, t, J 3.2 Hz), 3.75 (2H, d, J 8.2 Hz), 3.86 (2H, t, J 3.2 Hz), 4.92 (2H, d, J 18.3 Hz), 5.59 (1H, dt, J 15.4, 8.3 Hz), 7.21 (2H, d, J 9.0 Hz), 7.90 (2H, dd, J 9.0, 2.1 Hz)

50

## 【0241】

(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)-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-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120】



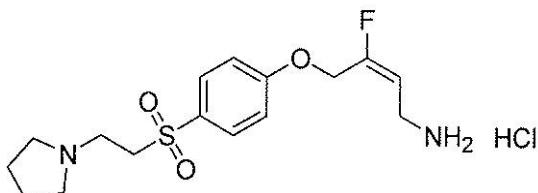
10

生成物は、白色固体として得た。m.p.=200-202;  $^1\text{H}$ -NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): ppm: 3.30 (2H, t, J 9.4 Hz), 3.59-3.71 (5H, m), 3.84-3.95 (5H, m), 4.13 (2H, d, J 12.4 Hz), 5.05 (2H, d, J 18.2 Hz), 5.70 (1H, dt, J 18.1, 8.4 Hz), 7.36 (2H, d, J 8.8 Hz), 8.05 (2H, d, J 8.8 Hz)

## 【0242】

(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)-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-(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121】



20

生成物は、灰白色固体として得た。m.p.=194-197;  $^1\text{H}$ -NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): ppm: 1.99-2.16 (4H, m), 3.10-3.15 (2H, brs), 3.60 (2H, t, J 6.8 Hz), 3.70-3.77 (6H, m), 4.96 (2H, d, J 18.4 Hz), 5.61 (1H, dt, J 18.0, 8.3 Hz), 7.27 (2H, d, J 9.0 Hz), 7.96 (2H, d, J 8.9 Hz)

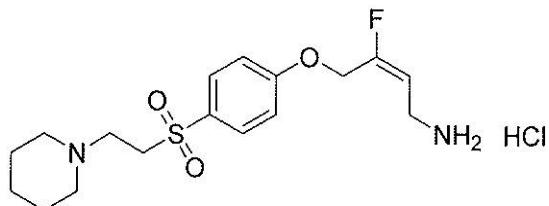
## 【0243】

(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)-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-(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。

30

40

## 【化122】



生成物は、灰白色固体として得た。m.p.=215 (分解);  $^1\text{H}$ -NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): ppm: 1.46-1.55 (1H, m), 1.81-1.95 (5H, m), 3.00 (2H, t, J 10.8 Hz), 3.45-3.57 (4H, m), 3.77-3.85 (4H, m), 4.97 (2H, d, J 18.4 Hz), 5.62 (1H, dt, J 18.2, 9.4 Hz), 7.28 (2H, d, J 8.4 Hz), 7.97 (2H, d, J 8.4 Hz)

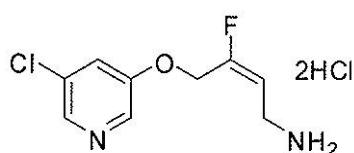
10

## 【0244】

(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123】

20



生成物は、灰白色粉体として得た。m.p.=147-150;  $^1\text{H}$ -NMR (400 MHz, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO): ppm: 3.61 (2H, m), 4.98 (2H, d, J 20.3 Hz), 5.59 (1H, dt, J 19.0, 8.1 Hz), 7.71 (1H, s), 8.25-8.34 (5H, m, Py H & NHs)

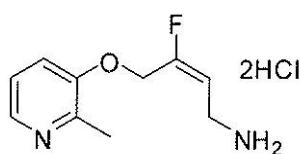
30

## 【0245】

(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124】

40



生成物は、灰白色粉体として得た。m.p.=195-196;  $^1\text{H}$ -NMR (400 MHz, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO): ppm: 2.58 (3H, s), 3.63 (2H, m), 5.09 (2H, d, J 19.8 Hz), 5.63 (1H, dt, J 18.9, 8.1 Hz), 7.79 (1H, dd, J 8.5, 5.6 Hz), 8.04 (1H, d, J 8.5 Hz), 8.33 (1H, d, J 5.5 Hz)

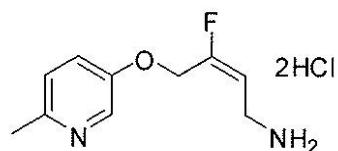
## 【0246】

(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 125】

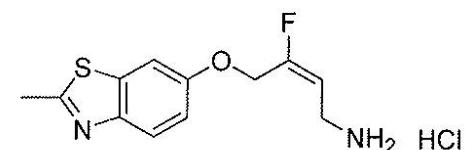


生成物は、灰白色粉体として得た。m.p. = 189 - 191 ; <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO) : ppm: 2.63 (3H, s), 3.62 (2H, m), 5.07 (2H, d, J 20.1 Hz), 5.61 (1H, dt, J 19.1, 8.1 Hz), 7.73 (1H, d, J 8.9 Hz), 8.01 (1H, dd, J 8.8, 2.5 Hz), 8.27 (3H, brs, NHs), 8.49 (1H, d, J 2.8 Hz)

【0247】

(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) プト - 2 - エン - 1 - アミン塩酸塩は、(E) - tert - ブチル - 3 - フルオロ - 4 - ブロモブト - 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 126】

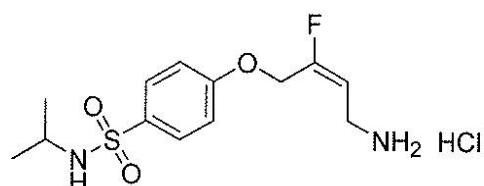


生成物は、灰白色固体として得た。m.p. = 205 - 213 ; <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) : ppm: 2.74 (3H, s), 3.60 (2H, dt, J 12.0, 6.0 Hz), 4.89 (2H, d, J 20.0 Hz), 5.56 (1H, dt, J 19.2, 8.0 Hz), 7.12 (1H, dd, J 8.8, 2.4 Hz), 7.67 (1H, d, J 2.4 Hz), 7.81 (1H, d, J 8.8 Hz), 8.25 (2H, brs)

【0248】

(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ニアミド塩酸塩は、(E) - tert - ブチル - 3 - フルオロ - 4 - ブロモブト - 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) ベンゼンスルホニアミドから合成した。

【化 127】



生成物は、灰白色粉体として得た。m.p. = 92 - 95 ; <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : ppm: 0.93 (6H, d, J 6.5 Hz), 3.19 (1H, m), 3.62 (2H, d, J 8.1 Hz), 4.92 (2H, d, J 20.0 Hz), 5.53 (1H, dt, J 18.9, 8.1 Hz), 7.14 (2H, d, J 8.9 Hz), 7.44 (1H, d, J 7.1 Hz), 7.77 (2H, d, J 9.0 Hz), 8.00 (3H, brs)

【0249】

10

20

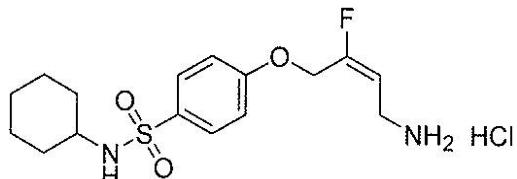
30

40

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-ブロモブト-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

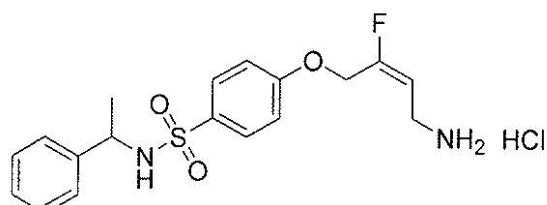
生成物は、灰白色粉体として得た。m.p.=198-200;  $^1\text{H}$ -NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): ppm: 1.07 (5H, m), 1.50 (5H, m), 2.86 (1H, m), 3.62 (2H, d, J 8.1 Hz), 4.92 (2H, d, J 20.1 Hz), 5.54 (1H, dt, J 19.0, 8.1 Hz), 7.13 (2H, d, J 9.0 Hz), 7.50 (1H, d, J 7.3 Hz), 7.75 (2H, d, J 9.0 Hz), 8.05 (3H, brs)

## 【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-ブロモブト-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

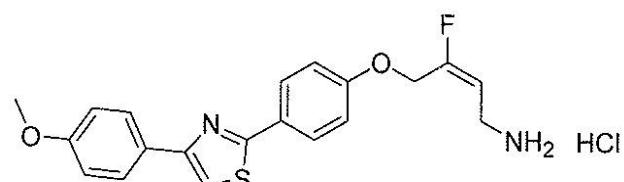
生成物は、白色粉体として得た。m.p.=198-200;  $^1\text{H}$ -NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): ppm: 1.17 (3H, d, J 7.2 Hz), 3.61 (2H, d, J 8.0 Hz), 4.29 (1H, q, J 7.2 Hz), 4.88 (2H, d, J 19.6 Hz), 5.54 (1H, dt, J 19.6, 8.0 Hz), 7.03 (2H, d, J 8.8 Hz), 7.18 (5H, m), 7.62 (2H, d, J 8.8 Hz), 8.06 (3H, brs), 8.07 (1H, d, 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-ブロモブト-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】



50

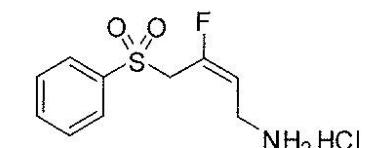
生成物は、黄色固体として得た。m.p.=230-232;  $^1\text{H}$ -NMR (400

M H z , d<sub>6</sub> - D M S O ) : p p m : 3 . 6 2 ( 2 H , d t , J 1 2 . 2 , 6 . 4 H z ) , 3 . 7 9 ( 3 H , s ) , 4 . 9 2 ( 2 H , d , J 2 0 . 2 H z ) , 5 . 5 5 ( 1 H , d t , J 1 8 . 0 , 8 . 4 H z ) , 7 . 0 2 ( 2 H , d d , J 7 . 6 , 1 . 8 H z ) , 7 . 1 2 ( 2 H , d d , J 7 . 8 , 1 . 6 H z ) , 7 . 9 2 - 7 . 9 8 ( 5 H , m ) , 8 . 1 3 ( 2 H , b r s )

## 【0252】

( E ) - 3 - フルオロ - 4 - ( フェニルスルホニル ) 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】

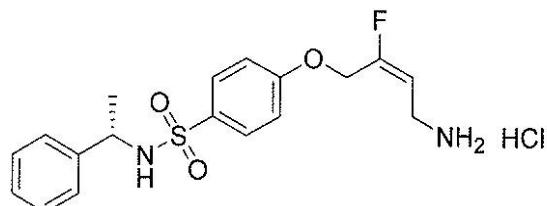


生成物は, 白色粉体として得た。m . p . = 1 5 9 - 1 6 1 ; <sup>1</sup>H - N M R ( 4 0 0 M H z , D M S O - d<sub>6</sub> ) : p p m : 3 . 0 9 ( 2 H , d , J 8 . 0 H z ) , 4 . 7 0 ( 2 H , d , J 2 1 . 3 H z ) , 5 . 5 1 ( 1 H , d t , J 1 8 . 0 , 7 . 9 H z ) , 7 . 7 7 ( 5 H , m ) , 7 . 9 1 ( 3 H , b r s )

## 【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 ) - 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( 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】

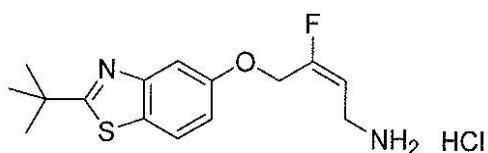


生成物は, 白色固体として得た。<sup>1</sup>H - N M R ( 4 0 0 M H z , D M S O - d<sub>6</sub> ) : p p m : 1 . 1 6 ( 3 H , d , J 7 . 2 H z ) , 3 . 6 0 ( 2 H , d , J 8 . 0 H z ) , 4 . 2 7 ( 1 H , q , J 7 . 2 H z ) , 4 . 8 8 ( 2 H , d , J 1 9 . 6 H z ) , 5 . 5 3 ( 1 H , d t , J 1 9 . 2 , 8 . 0 H z ) , 7 . 0 2 ( 2 H , d , J 8 . 8 H z ) , 7 . 1 8 ( 5 H , m ) , 7 . 6 2 ( 2 H , d , J 8 . 8 H z ) , 8 . 0 6 ( 1 H , d , J 8 . 0 H z ) , 8 . 1 1 ( 3 H , b r s )

## 【0254】

( 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2 - t e r t - ブチルベンゾ [ d ] チアゾール - 5 - オールから合成した。

## 【化133】

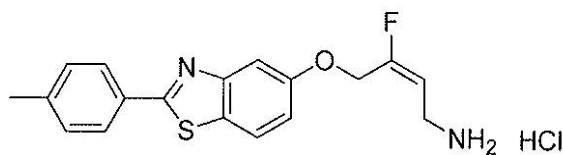


生成物は、黄褐色固体として得た。m.p.=132-135;  $^1\text{H}$ -NMR(400MHz,  $\text{d}_6$ -DMSO): ppm: 1.42(9H, s), 3.61(2H, dt,  $\text{H}_2\text{O}$ により隠れている), 4.90(2H, d,  $J$ 20.1Hz), 5.50(1H, dt,  $J$ 18.6, 8.6Hz), 7.06(1H, dd,  $J$ 8.8, 2.4Hz), 7.60(1H, d,  $J$ 2.8Hz), 7.92(1H, dd,  $J$ 8.8, 2.8Hz), 8.21(2H, brs)

## 【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)ブト-2-エン-1-アミン塩酸塩は、(E)-tert-ブチル-3-フルオロ-4-ブロモブト-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-5-オールから合成した。

## 【化134】

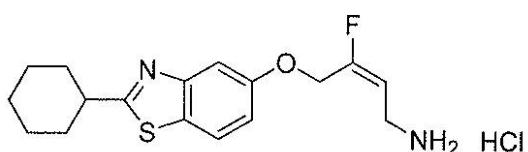


生成物は、淡黄色固体として得た。 $^1\text{H}$ -NMR(400MHz,  $\text{d}_6$ -DMSO): ppm: 2.34(3H, s), 4.92(2H, d,  $J$ 20.0Hz), 5.54(1H, dt,  $J$ 18.8, 8.0Hz), 7.09(1H, d,  $J$ 8.4Hz), 7.33(2H, d,  $J$ 8.0Hz), 7.64(1H, s), 7.91(2H, d,  $J$ 7.6Hz), 7.98(1H, d,  $J$ 8.8Hz), 8.22(2H, brs)

## 【0256】

(E)-4-(2-シクロヘキシリルベンゾ[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-ブロモブト-2-エニルカルバメートおよび2-シクロヘキシリルベンゾ[d]チアゾール-5-オールから合成した。

## 【化135】



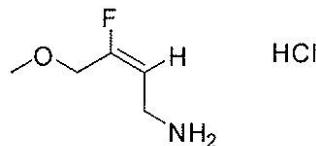
生成物は、灰白色固体として得た。m.p.=123-127;  $^1\text{H}$ -NMR(400MHz,  $\text{d}_6$ -DMSO): ppm: 1.15-1.28(1H, m), 1.32-1.43(2H, m), 1.48-1.55(2H, m), 1.62-1.67(1H, m), 1.73-1.78(2H, m), 2.05-2.08(2H, m), 3.02-3.10(1H, m), 4.88(2H, d,  $J$ 20.0Hz), 5.52(1H, dt,  $J$ 19.2, 8.7Hz), 7.04(1H, dd,  $J$ 8.8, 2.4Hz), 7.50

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

**【0257】**

( 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136】**



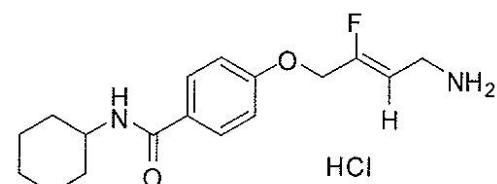
生成物は、白色薄片として得た。m . p . = 8 9 - 9 1 ; <sup>1</sup>H - N M R ( 4 0 0 M H z , ( C D <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> S O ) : p p m : 3 . 2 4 ( 3 H , s ) , 3 . 4 9 ( 2 H , d , J 8 . 0 H z ) , 4 . 0 7 ( 2 H , d , J 2 1 . 6 H z ) , 5 . 4 0 ( 1 H , d t , J 1 9 . 6 , 8 . 0 H z )

**【0258】**

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 - シクロヘキシリ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 - シクロヘキシリ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。

**【化137】**



20

30

生成物は、白色粉体として得た。m . p . = 2 5 0 - 2 5 2 ; <sup>1</sup>H - N M R ( 4 0 0 M H z , ( C D <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> 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 )

**【0259】**

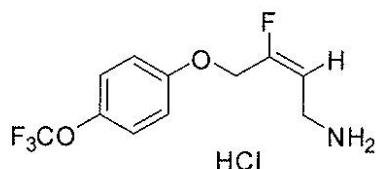
実施例9

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。

( 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。

40

## 【化138】



生成物は、灰白色固体として得た。m.p. = 225 - 227 ;  $^1\text{H}$ -NMR (400 MHz, ( $\text{CD}_3\text{D}_2\text{SO}$ ) : ppm : 3.60 (2H, d, J 8.0 Hz), 4.85 (2H, d, J 20.0 Hz), 5.53 (1H, dt, J 19.1, 8.1 Hz), 7.08 (2H, d, J 9.2 Hz), 7.32 (2H, d, J 9.2 Hz), 8.06 - 8.16 (3H, brs, NHs) 10

## 【0260】

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

## 【化139】



生成物は、淡桃色固体として得た。m.p. = 116 - 118 ;  $^1\text{H}$ -NMR (400 MHz, ( $\text{CD}_3\text{D}_2\text{SO}$ ) : ppm : 1.47 (3H, d, J 7.1 Hz), 3.65 (2H, m), 5.01 (2H, d, J 19.2 Hz), 5.14 (1H, クインテット, J 7.4 Hz), 5.58 (1H, dt, J 19.1, 8.2 Hz), 7.22 (1H, t, J 7.2 Hz), 7.28 - 7.39 (5H, m), 7.91 (1H, dd, J 8.7, 2.1 Hz), 8.04 (1H, d, J 2.1 Hz), 8.07 - 8.15 (3H, brs, NHs), 8.81 (1H, d, J 7.9 Hz) 30

## 【0261】

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

## 【化140】

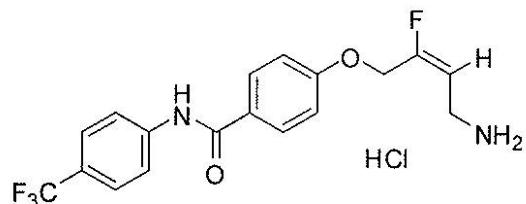


生成物は、白色薄片として得た。m.p. = 226 - 228 ;  $^1\text{H}$ -NMR (400 MHz, ( $\text{CD}_3\text{D}_2\text{SO}$ ) : ppm : 1.63 (6H, s), 2.04 (9H, s), 3.60 (2H, d, J 8.1 Hz), 4.86 (2H, d, J 19.9 Hz), 5.52 (1H, dt, J 19.1, 8.1 Hz), 6.98 (2H, d, J 9.8 Hz), 7.43 (1H, s, NH), 7.77 (2H, d, J 9.8 Hz), 8.06 (2H, brs, NHs) 40

## 【0262】

(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

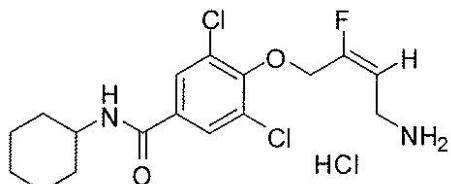
生成物は、白色粉体として得た。m.p.=227-229;  $^1\text{H}$ -NMR (400 MHz, ( $\text{CD}_3\right)_2\text{SO}$ ): ppm: 3.61 (2H, d,  $J$  8.0 Hz), 4.94 (2H, d,  $J$  19.9 Hz), 5.56 (1H, dt,  $J$  19.1, 8.1 Hz), 7.14 (2H, d,  $J$  8.8 Hz), 7.70 (2H, d,  $J$  8.8 Hz), 7.98 (4H, m), 10.48 (1H, s, NH)

## 【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-シクロヘキシリ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-シクロヘキシリベンズアミドから合成した。

20

## 【化142】



30

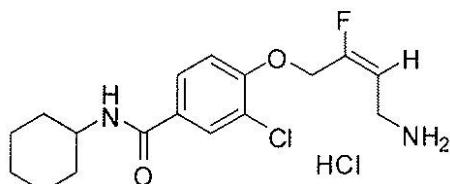
生成物は、灰白色固体として得た。m.p.=205-206;  $^1\text{H}$ -NMR (400 MHz, ( $\text{CD}_3\right)_2\text{SO}$ ): ppm: 1.09 (1H, m), 1.18-1.30 (4H, m), 1.56 (1H, m), 1.65-1.79 (4H, m), 3.48 (2H, d,  $J$  7.6 Hz), 3.67 (1H, m), 4.80 (2H, d,  $J$  22.8 Hz), 5.53 (1H, dt,  $J$  18.0, 7.8 Hz), 7.95 (2H, s), 7.88-8.10 (3H,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

50

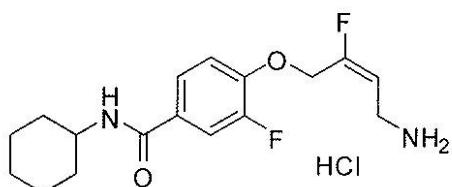
p p m : 1 . 1 0 ( 1 H , m ) , 1 . 1 9 - 1 . 3 5 ( 4 H , m ) , 1 . 5 8 ( 1 H , m ) , 1 . 7 0 - 1 . 7 9 ( 4 H , m ) , 3 . 6 2 ( 2 H , d , J 7 . 6 H z ) , 3 . 7 1 ( 1 H , m ) , 4 . 9 8 ( 2 H , d , J 1 9 . 2 H z ) , 5 . 5 6 ( 1 H , d t , J 1 9 . 2 , 8 . 0 H z ) , 7 . 2 5 ( 1 H , d , J 8 . 8 H z ) , 7 . 8 4 ( 1 H , d , J 8 . 8 H z ) , 7 . 9 6 ( 1 H , s ) , 8 . 2 0 ( 1 H , d , J 7 . 6 H z , N H )

## 【0265】

( E ) - 4 - ( 4 - アミノ - 2 - フルオロブト - 2 - エニルオキシ ) - N - シクロヘキシリル - 3 - フルオロベンズアミド塩酸塩は、( E ) - t e r t - ブチル - 3 - フルオロ - 4 - ブロモブト - 2 - エニルカルバメートおよび 4 - ヒドロキシ - N - シクロヘキシリル - 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 . = 2 0 3 - 2 0 6 ; <sup>1</sup>H - N M R ( 4 0 0 M H z , ( C D <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> S O ) : p p m : 1 . 1 0 ( 1 H , m ) , 1 . 1 2 - 1 . 3 4 ( 4 H , m ) , 1 . 5 8 ( 1 H , m ) , 1 . 7 1 - 1 . 8 0 ( 4 H , m ) , 3 . 6 1 ( 2 H , d , J 8 . 0 H z ) , 3 . 7 2 ( 1 H , m ) , 4 . 9 8 ( 2 H , d , J 2 0 . 0 H z ) , 5 . 5 7 ( 1 H , d t , J 1 8 . 8 , 8 . 4 H z ) , 7 . 2 8 ( 1 H , t , J 9 . 2 H z ) , 7 . 7 4 ( 2 H , m ) , 8 . 1 7 ( 4 H , b r s , N H s )

20

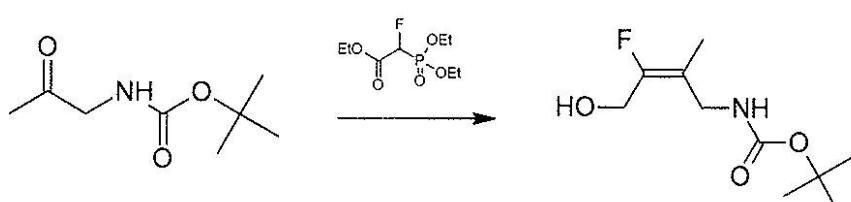
## 【0266】

実施例 1 0

t e r t - ブチル [ ( 2 E ) - 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



T H F ( 1 5 m L ) 中のトリエチル 2 - フルオロ - 2 - ホスホノアセテート ( 1 . 0 7 m L , 5 . 2 m m o l ) , t e r t - ブチル ( 2 - オキソプロピル ) カルバメート ( 0 . 8 6 5 g , 5 . 0 m m o l ) および水酸化リチウム ( 0 . 2 1 g , 5 . 0 m m o l ) の混合物を室温で 1 6 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 . 2 2 g , 1 0 . 0 m m o l ) を少しづつ加えた。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 ( 2 5 m L ) を混合物に加え、有機層を酢酸エチル ( 5 0 m L ) で抽出し、ブライン ( 2 0 m L ) で洗浄し、M g S O <sub>4</sub> 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 . 9 0 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 2 0 % E t O A c で溶出して、t e r t - ブチル [ ( 2 E ) - 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 . 3 3 g , 3 0 % ) を白色固体として得た。<sup>1</sup>H - N M R ( 4 0 0 M H z , C D C l <sub>3</sub> ) : p p m : 1 . 4 2 ( 9 H , s ) , 1 . 6 8 ( 3 H , d , J 3 . 2 H z ) , 3 . 6 7 ( 2 H , d d , J 6 . 4 , 1 . 2 H z ) , 3 . 8 0 ( 1 H , t , J 6

40

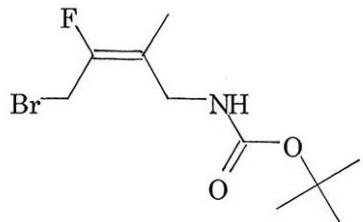
50

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

**【0267】**

t e r t - ブチル [ ( 2 E ) - 4 - プロモ - 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

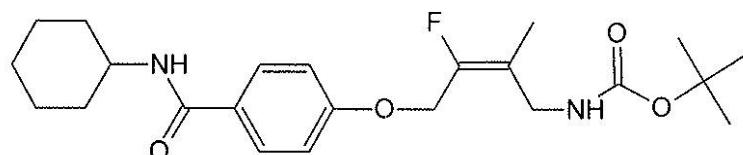
この化合物は、t e r t - ブチル [ ( 2 E ) - 3 - フルオロ - 4 - ヒドロキシ - 2 - メチルブト - 2 - エン - 1 - イル ] カルバメートから、DおよびEの方法にしたがって合成した。白色固体、<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : ppm: 1.44 (9 H, s), 1.72 (3 H, d, J 4.0 Hz), 3.74 (2 H, d, J 4.0 Hz), 4.18 (2 H, dd, J 24.0, Hz), 4.66 (1 H, br s)

20

**【0268】**

( E ) - t e r t - ブチル - 4 - ( 4 - ( シクロヘキシリカルバモイル ) 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】**



30

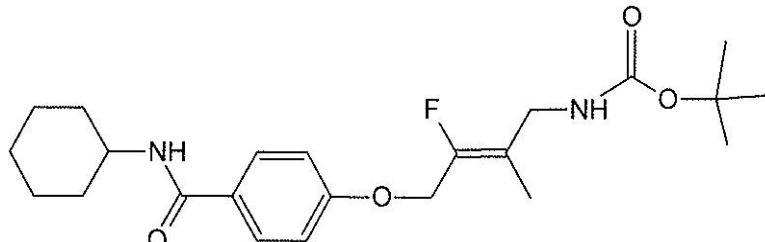
この化合物は、t e r t - ブチル [ ( 2 E ) - 4 - プロモ - 3 - フルオロ - 2 - メチルブト - 2 - エン - 1 - イル ] カルバメートおよびN - シクロヘキシリ - 4 - ヒドロキシベニズアミドからFの方法にしたがって合成し、無色固体として得た。<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : ppm: 1.15 - 1.27 (3 H, m), 1.37 - 1.48 (2 H, m), 1.43 (9 H, s), 1.62 - 1.67 (1 H, m), 1.72 - 1.77 (2 H, m),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

30

**【0269】**

( Z ) - t e r t - ブチル - 4 - ( 4 - ( シクロヘキシリカルバモイル ) 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148】**



40

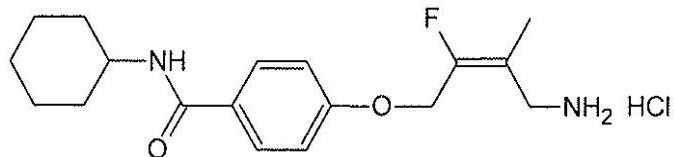
50

この化合物は、tert-ブチル[(2Z)-4-フルオロ-3-メチルブト-2-エン-1-イル]カルバメートおよびN-シクロヘキシリ-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。<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) : ppm: 1.14-1.30(3H, m), 1.35-1.49(2H, m), 1.44(9H, s), 1.60-1.70(1H, m), 1.70-1.79(2H, m), 1.76(3H, d, J 3.2Hz), 1.98-2.04(2H, m), 3.90(2H, d, J 5.3Hz), 3.96(1H, m), 4.59(1H, brs), 4.63(2H, d, J 21.2Hz), 5.86(1H, d, J 7.9Hz), 6.93(2H, d, J 8.7Hz), 7.71(2H, d, J 8.7Hz)

【0270】

(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-シクロヘキシリ-4-ヒドロキシベンズアミド塩酸塩

【化149】

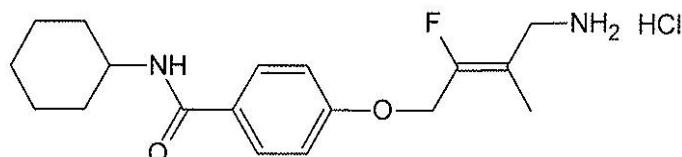


この化合物は、(E)-tert-ブチル-4-(4-(シクロヘキシリ-カルバモイル)フェノキシ)-3-フルオロ-2-メチルブト-2-エニルカルバメートからHの方法にしたがって合成し、灰白色粉体として得た。m.p.=216-218; <sup>1</sup>H-NMR(400MHz, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO) : ppm: 1.10(1H, m), 1.21-1.35(4H, m), 1.58(1H, m), 1.69-1.79(4H, m), 1.78(3H, d, J 4.3Hz), 3.58(2H, s), 3.71(1H, m), 4.85(2H, d, J 22.0Hz), 7.00(2H, d, J 9.0Hz), 7.82(2H, d, J 9.0Hz), 8.05(1H, d, J = 8.1Hz), 8.21(3H, brs)

【0271】

(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-シクロヘキシリ-4-ヒドロキシベンズアミド塩酸塩

【化150】



この化合物は、(Z)-tert-ブチル-4-(4-(シクロヘキシリ-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.=236-238; <sup>1</sup>H-NMR(400MHz, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO) : ppm: 1.10(1H, m), 1.20-1.31(4H, m), 1.59(1H, m), 1.66-1.80(4H, m), 1.82(3H, d, J 3.0Hz), 3.52(2H, d, J 2.2Hz), 3.71(1H, m), 4.83(2H, d, J 22.0Hz), 7.01(2H, d, J 8.8Hz), 7.81(2H, d, J 8.8Hz), 8.04(1H, d, J = 8.1Hz), 8.14(3H, brs)

【0272】

実施例11

本発明の化合物がSSAO/VAP-1のアミン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

3 T 3 - L 1 ネズミ線維芽細胞は、American Type Culture Collection (ATCC, Rockville, MD) から購入した。ダルベック改変イーグル培地 (D MEM) およびウシ胎児血清 (FCS), 抗生物質およびAmpl e x (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。ビシンコニン酸 (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】

3 T 3 - L 1 線維芽細胞は、10% の熱不活性化 FCS, 2 mM の L - グルタミン, 100 U / mL のペニシリンおよび 100 µg / mL のストレプトマイシンを補充した D MEM で 37 度 5% CO<sub>2</sub> 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 D MEM 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, 350 nM のインスリン, 0.5 mM の 3 - イソブチル - 1 - メチルキサンチン, 250 nM のデキサメタゾン、および 400 nM のビオチンを含む D MEM で 3 日間、および 10% の FCS および 350 nM のインスリンを含む D MEM で 3 日間培養した。分化後、脂肪細胞は 10% FCS を補充した D MEM 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、10 cm皿の脂肪細胞を HEPES バッファー (20 mM HEPES, 1 mM EDTA, 250 mM ショ糖, pH 7.4) で洗浄し、はがして 10 µg / mL のロイペプチド、10 µM のペプスタチンおよび 1 mM の PMSF を含む HEPES バッファーに加えた。細胞は、23 G の針を通し、次に 27 G の針を通り溶解させた。溶解物を 500 g 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 度で保存した。

## 【0275】

SSAO 活性の測定のためには、0.5 mM のパルギリンを含む脂肪細胞ホモジネート (0.5 mg / mL) または脂肪細胞 (接着細胞)、または精製したヒト SSAO を、0.1 M リン酸ナトリウムバッファー (pH 7.4) 中で、種々の濃度の試験化合物とともに 37 度 30 分間インキュベーションした。次にホモジネートを 60 µM の Ampl e x (登録商標) Red, 0.75 U / mL の HRP および 40 µM のベンジルアミン (マウス SSAO) または 300 µM のベンジルアミン (ヒト SSAO) とともに 37 度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スルフイン (resorufin) の形成を測定した (励起範囲 530 - 560 nm, 放出波長 590 nm)。IC<sub>50</sub> の値は、Graphpad Prism ソフトウェアを用いて求めた。IC<sub>50</sub> は、SSAO / VAP - 1 のアミン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 IC<sub>50</sub> 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 のアミン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、0 mg / kg, 10

10

20

30

40

50

$\text{mg} / \text{kg}$ ,  $30 \text{ mg} / \text{kg}$  または  $100 \text{ mg} / \text{kg}$  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  $0.01 \text{ M}$  リン酸ナトリウムバッファー pH 7.4 ( $10 \text{ mL/g}$ ) 中でホモジナイズし、これを用いて、Amp1eX (登録商標) Red により SSAO 活性を測定した。ED<sub>50</sub> は Graphpad 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 <sub>50</sub> (mg/kg) [ip]	雌マウス ED <sub>50</sub> (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-シクロヘキシリベンズアミド 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

10

20

30

40

## 【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

50

B A L B / 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、マウスを安樂死させ、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：%阻害 =  $1 - (W_{(\text{irr+化合物})} - W_{(\text{ベヒクル})}) \times 100 / (W_{(\text{irr})} - W_{(\text{ベヒクル})})$  ( $W$  = 耳の重量, Irr = 刺激物(炎症性薬剤, 例えばオキサゾロン))

【0280】

10

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)のインビオモデルとして用いた。LPSは、好中球の活性化およびブ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/cJun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リポ多糖類(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ール(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。

20

【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 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)。IC<sub>50</sub>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。

30

【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。

40

【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ため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

50

る。

【0284】

当業者には、本発明の範囲より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。

【0285】

本明細書に例示的に記載されている発明は、本明細書に特定的に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内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的に開示してきたが、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

【0286】

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

【0287】

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。

【0288】

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
<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> IPC(8) - A01N 33/02 (2009.01) USPC - 514/671 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b> <small>Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)</small> USPC- 514/671		
<small>Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched</small> USPC- 514/612; 514/649; 514/655 (see keywords below)		
<small>Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)</small> WEST: DB=PGPB,USPT,USOC,EPAB,JPAB : Google: Scholar/patents: SSAO VAP-1 inhibitors		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
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 <b>26 MAR 2009</b>	
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: <b>Lee W. Young</b> <small>PCT Helpdesk: 571-272-4300 PCT OSP: 571-272-7774</small>	

## 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 2087 ニューサウスウェールズ州 キラニー ハイツ, ロスコモン クレセント 49

(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 2048 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 16 / 177

(72)発明者 デオダール, マンダー

オーストラリア連邦 2085 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 2096 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 / 11

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