

(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2007-538085

(P2007-538085A)

(43) 公表日 平成19年12月27日(2007. 12. 27)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
C O 7 D 207/08 (2006.01)	C O 7 D 207/08 C S P	4 C O 3 1
C O 7 D 207/12 (2006.01)	C O 7 D 207/12	4 C O 3 4
A 6 1 K 31/402 (2006.01)	A 6 1 K 31/402	4 C O 5 0
A 6 1 K 31/40 (2006.01)	A 6 1 K 31/40	4 C O 5 4
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 O 1	4 C O 5 6
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 117 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号 特願2007-527347 (P2007-527347)
 (86) (22) 出願日 平成17年5月16日 (2005. 5. 16)
 (85) 翻訳文提出日 平成19年1月16日 (2007. 1. 16)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2005/017143
 (87) 国際公開番号 W02005/115361
 (87) 国際公開日 平成17年12月8日 (2005. 12. 8)
 (31) 優先権主張番号 60/571, 961
 (32) 優先日 平成16年5月17日 (2004. 5. 17)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(71) 出願人 506154373
 アカディア ファーマシューティカルズ
 インコーポレイティド
 アメリカ合衆国, カリフォルニア 921
 21, サンディエゴ, ソレント パレー
 ロード 3911
 (74) 代理人 100090033
 弁理士 荒船 博司
 (74) 代理人 100093045
 弁理士 荒船 良男
 (72) 発明者 シュリンガー, ナサリー
 デンマーク, ディケー-2000 フレ
 デリクスベルク, ファルスターズベ
 イ 2, 1. t v.

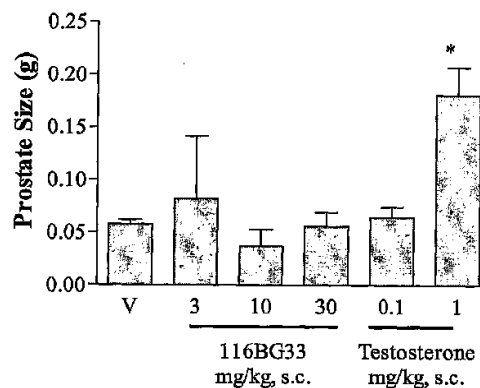
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 アンドロゲン受容体モジュレーターおよびそれを用いて疾患を治療する方法

(57) 【要約】

本明細書では、核受容体、好ましくはアンドロゲン受容体を選択的に調節する式 (I) のビスクロアリール化合物、またはその医薬上許容される塩、エステル、アミド、もしくはプロドラッグ、ならびにそれを必要とする患者に式 (I) の化合物を投与する工程を含む、疾患を治療する方法が開示される。

Castrated Rats
Daily Admin. for Two Weeks

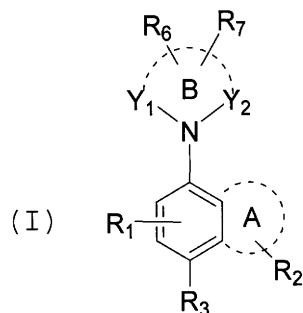


【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I) によって表される化合物、

【化 1】



10

(式中、

R₁ および R₂ は、各々独立して、水素、低級アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロ、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、アミノ、低級アミノアルキル、低級アルコキシ、アリール、ヘテロアリール、COOR₄、CONR₄R₅、NHCO₂R₄、NH₂SO₂R₄、OCOR₄、COR₄、SR₄、S(O)_nR₈、SO₂NR₈R₉ からなる群から選択される；

R₃ は、シアノ、ニトロ、S(O)_nR₈、SO₂NR₈R₉、OSO₂R₄、P(O)(OR₄)(OR₅)、P(O)(OH)(NR₄R₅)、PO(NR₄R₅)₂、COOR₄ からなる群から選択される；

環 A は、NR₆R₇、O、SO₂、S、C=O および C=S からなる群から選択される 2 個までのヘテロ原子を含有する、5 もしくは 6 員の、任意で芳香族の、部分飽和もしくは完全飽和炭素環もしくは複素環である；

環 B は、NR₆R₇、O、SO₂、S、C=O および C=S からなる群から選択される 3 個までのヘテロ原子を含有する、任意に置換された単環式もしくは二環式複素環である；

Y₁ および Y₂ は、CR₆R₇ である；

R₄ および R₅ は、各々独立して、水素、シアノ、任意に置換されたアルキル、任意に置換されたアルケニル、任意に置換されたアルキニル、任意に置換されたシクロアルキル、任意に置換されたヘテロシクリルアルキル、任意に置換されたアリールアルキル、任意に置換されたアリール、任意に置換されたヘテロアリールアルキル、任意に置換されたヘテロアリールからなる群から選択される；

R₆ および R₇ は、各々独立して、水素、ハロ、シアノ、ヒドロキシ、任意に置換されたアルキル、任意に置換されたアルケニル、任意に置換されたアルキニル、任意に置換されたシクロアルキル、任意に置換されたヘテロシクリルアルキル、任意に置換されたアリールアルキル、任意に置換されたアリール、任意に置換されたヘテロアリールアルキル、任意に置換されたヘテロアリール、OR₄、NR₄R₅、SR₄、COR₄、COOR₄、CONR₄R₅、NHCO₂R₄、OCOR₄、CSR₄、CSOR₄、CSNR₄R₅、NHCSR₄、OCSR₄、S(O)_nR₄、SO₂NR₄R₅、OSO₂R₄、NH₂SO₂R₄ からなる群から選択される；

R₈ および R₉ は、各々独立して、水素、任意に置換されたアルキル、任意に置換されたアルケニル、任意に置換されたアルキニル、任意に置換されたシクロアルキル、任意に置換されたヘテロシクリルアルキル、任意に置換されたアリールアルキル、任意に置換されたヘテロアリールアルキルからなる群から選択される；および

n は、1 ~ 3 の整数である）またはその医薬上許容される塩、エステル、アミド、プロドラッグ、もしくは立体異性体。

【請求項 2】

環 A は、ベンゼン、シクロヘキシルまたはピリジンである、請求項 1 に記載の化合物。

50

【請求項 3】

環 B は、二環式複素環である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 4】

環 B は、トロパンまたは任意に置換されたトロパンである、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 5】

R_3 は、シアノ、ニトロ、 $S(O)_n R_8$ または $SO_2 NR_8 R_9$ である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 6】

R_3 は、シアノまたはニトロである、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 7】

環 B は、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、任意に置換されたアルコキシ、任意に置換されたアルキル、任意に置換されたアルケニル、任意に置換されたアルキニル、任意に置換されたアミノアルキル、および $NHCO R_4$ からなる群から選択される 1 つまたは複数の基で任意に置換されている、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 8】

環 B は、1 つまたは複数のヒドロキシ基と任意に置換されている、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 9】

R_6 もしくは R_7 は、ヒドロキシまたはアルキルである、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 10】

請求項 7 に記載の化合物のプロドラッグエステル、炭酸塩、カルバミン酸塩、硫酸塩、リン酸塩もしくはホスホルアミデート。

【請求項 11】

3, 5 - ジメチル - 4 - (4 - ニトロナフタレン - 1 - イル) ピペリジン、
2, 6 - ジメチル - 4 - (4 - ニトロナフタレン - 1 - イル) モルホリン、
1 - (4 - ニトロナフタレン - 1 - イル) - 4 - ピロリジン - 1 - イル - ピペリジン、
4 - メチル - 4 - (4 - ニトロナフタレン - 1 - イル) ピペリジン、
2, 5 - ジメチル - 4 - (4 - ニトロナフタレン - 1 - イル) ピロリジン、
4 - [4 - (2 - ヒドロキシエチル) ピペリジン - 1 - イル] ナフタレン - 1 - カルボ
ニトリル、

4 - (4 - ヒドロキシメチルピペリジン - 1 - イル) ナフタレン - 1 - カルボニトリル

、
4 - (3 - ヒドロキシピペリジン - 1 - イル) ナフタレン - 1 - カルボニトリル、

4 - (3 - ヒドロキシピロリジン - 1 - イル) ナフタレン - 1 - カルボニトリル、

4 - ピロリジン - 1 - イルナフタレン - 1 - カルボニトリル、

4 - (3 - エンド - ヒドロキシ - 8 - アザビシクロ [3.2.1] オクト - 8 - イル)
ナフタレン - 1 - カルボニトリル、

4 - (3 - オキソ - 8 - アザビシクロ [3.2.1] オクト - 8 - イル) ナフタレン -
1 - カルボニトリル、

4 - {3 - [2 - (1H - イミダゾール - 4 - イル) エチルアミノ] - 8 - アザビシク
ロ [3.2.1] オクト - 8 - イル} ナフタレン - 1 - カルボニトリル、二塩酸塩、

4 - [3 - (シクロヘキシルメチルアミノ) - 8 - アザビシクロ [3.2.1] オクト
- 8 - イル] ナフタレン - 1 - カルボニトリル、塩酸塩、

4 - [3 - (2 - モルホリン - 4 - イルエチルアミノ) - 8 - アザビシクロ [3.2.
1] オクト - 8 - イル] ナフタレン - 1 - カルボニトリル、二塩酸塩、

メトキシ酢酸エンド - 8 - (4 - シアノナフタレン - 1 - イル) - 8 - アザビシクロ [3.
2.1] オクト - 3 - イルエステル、

3 - モルホリン - 4 - イルプロピオン酸エンド - 8 - (4 - シアノナフタレン - 1 - イ
ル) - 8 - アザビシクロ [3.2.1] オクト - 3 - イルエステル、塩酸塩、

3 - (4 - エチルピペラジン - 1 - イル) プロピオン酸エンド - 8 - (4 - シアノナフ

10

20

30

40

50

タレン - 1 - イル) - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクト - 3 - イルエステル、塩酸塩、

3 - ジエチルアミノプロピオン酸エンド - 8 - (4 - シアノナフタレン - 1 - イル) - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクト - 3 - イルエステル、塩酸塩、

クロロ酢酸エンド - 8 - (4 - シアノナフタレン - 1 - イル) - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクト - 3 - イルエステル、

モルホリン - 4 - イル酢酸エンド - 8 - (4 - シアノナフタレン - 1 - イル) - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクト - 3 - イルエステル、塩酸塩、

イミダゾール - 1 - イル酢酸エンド - 8 - (4 - シアノナフタレン - 1 - イル) - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクト - 3 - イルエステル、塩酸塩、

(4 - エチルピペラジン - 1 - イル) 酢酸エンド - 8 - (4 - シアノナフタレン - 1 - イル) - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクト - 3 - イルエステル、二塩酸塩、

ジエチルアミノ酢酸エンド - 8 - (4 - シアノナフタレン - 1 - イル) - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクト - 3 - イルエステル、塩酸塩、

コハク酸モノエンド - [8 - (4 - シアノナフタレン - 1 - イル) - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクト - 3 - イル] エステル、

トリフルオロ酢酸エンド - 8 - (4 - シアノナフタレン - 1 - イル) - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクト - 3 - イルエステル、

4 - (エンド - 3 - メトキシ - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクト - 8 - イル) ナフタレン - 1 - カルボニトリル、

N - [8 - (4 - シアノナフタレン - 1 - イル) - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクト - 3 - イル] - 2 - (4 - エチルピペラジン - 1 - イル) アセトアミド、二塩酸塩、

4 - アゼパン - 1 - イルナフタレン - 1 - カルボニトリル、

4 - (2 , 5 - ジメチル - 2 , 5 - ジヒドロピロール - 1 - イル) ナフタレン - 1 - カルボニトリル、

4 - ((R) - 2 - フェニルアミノメチルピロリジン - 1 - イル) ナフタレン - 1 - カルボニトリル、

4 - (3 - エンド - ヒドロキシ - 3 - エキソ - メチル - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクト - 8 - イル) ナフタレン - 1 - カルボニトリル、

4 - (3 - エンド - ヒドロキシ - 3 - エキソ - プロピル - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクト - 8 - イル) ナフタレン - 1 - カルボニトリル、

4 - (エンド - スピロ [8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 3 , 2 ' - オキシラン] - 8 - イル) ナフタレン - 1 - カルボニトリル、

4 - (3 - エキソ - シアノメチル - 3 - エンド - ヒドロキシ - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクト - 8 - イル) ナフタレン - 1 - カルボニトリル、

4 - ニトロ安息香酸エキソ - 8 - (4 - シアノナフタレン - 1 - イル) - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクト - 3 - イルエステル、

4 - (3 - エキソ - ヒドロキシ - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクト - 8 - イル) ナフタレン - 1 - カルボニトリル、

4 - (3 - エキソ - メトキシ - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクト - 8 - イル) ナフタレン - 1 - カルボニトリル、

(S) - 1 - (4 - シアノナフタレン - 1 - イル) ピロリジン - 2 - カルボン酸メチルエステル、

4 - (8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクト - 2 - エン - 8 - イル) ナフタレン - 1 - カルボニトリル、

4 - (8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクト - 8 - イル) ナフタレン - 1 - カルボニトリル、

3 - ピロリジン - 1 - イル - プロピオン酸エンド - 8 - (4 - シアノナフタレン - 1 - イル) - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクト - 3 - イルエステル、フマル酸塩、

3 - イミダゾール - 1 - イル - プロピオン酸エンド - 8 - (4 - シアノナフタレン - 1

10

20

30

40

50

- イル) - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクト - 3 - イルエステル、フマル酸塩、
 3 - ピラゾール - 1 - イル - プロピオン酸エンド - 8 - (4 - シアノ - ナフタレン - 1
 - イル) - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクト - 3 - イルエステル、フマル酸塩、
 4 - (2 - メチル - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクト - 8 - イル) ナフタレン -
 1 - カルボニトリル、
 エンド - 8 - (4 - シアノナフタレン - 1 - イル) - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1]
 オクト - 3 - イル二水素リン酸塩、
 4 - (2 - メチルピペリジン - 1 - イル) ナフタレン - 1 - カルボニトリル、
 1 - (4 - シアノナフタレン - 1 - イル) ピペリジン - 3 - カルボニトリル、
 4 - (3 - フルオロピペリジン - 1 - イル) ナフタレン - 1 - カルボニトリル、
 4 - (7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプト - 7 - イル) ナフタレン - 1 - カルボニ
 トリル、塩酸塩、
 2 - エキソ - [8 - (4 - シアノナフタレン - 1 - イル) - 3 - エンド - ヒドロキシ -
 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクト - 3 - イル] - N , N - ジメチルエタンスルホン
 アミド、
 4 - (3 - エンド - ヒドロキシ - 3 - エキソ - メチル - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1
] オクト - 8 - イル) ナフタレン - 1 - カルボニトリル、塩酸塩、
 4 - (3 - メチル - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクト - 2 - エン - 8 - イル) ナ
 フタレン - 1 - カルボニトリル、
 5 - ニトロ - 8 - ピロリジン - 1 - イル - キノリン、塩酸塩、
 1 - (4 - ニトロ - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロナフタレン - 1 - イル) ピロリジン
 、
 8 - ニトロ - 5 - ピロリジン - 1 - イル - イソキノリン、
 5 - ピロリジン - 1 - イル - キノリン - 8 - カルボニトリル、
 3 - ピペラジン - 1 - イルプロピオン酸エンド - 8 - (4 - シアノナフタレン - 1 - イ
 ル) - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクト - 3 - イルエステル、二塩酸塩、
 3 - [ビス (2 - ヒドロキシエチル) アミノ] プロピオン酸エンド - 8 - (4 - シアノ
 ナフタレン - 1 - イル) - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクト - 3 - イルエステル、
 フマル酸塩、
 3 - (3 - ジメチルアミノピロリジン - 1 - イル) プロピオン酸エンド - 8 - (4 - シ
 アノナフタレン - 1 - イル) - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクト - 3 - イルエステ
 ル、二フマル酸塩、
 3 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) プロピオン酸エンド - 8 - (4 - シアノナフ
 タレン - 1 - イル) - 8 - アザ - ビシクロ [3 . 2 . 1] オクト - 3 - イルエステル、二
 フマル酸塩、および
 4 - (3 - ジエチルアミノメチル - 3 - ヒドロキシ - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1]
 オクト - 8 - イル) ナフタレン - 1 - カルボニトリル、塩酸塩、からなる群から選択され
 る化合物。
 【請求項 12】
 4 - メチル - 4 - (4 - ニトロナフタレン - 1 - イル) ピペリジン、
 2 , 5 - ジメチル - 4 - (4 - ニトロナフタレン - 1 - イル) ピロリジン、
 4 - ピペリジン - 1 - イルナフタレン - 1 - カルボニトリル、
 4 - (3 - エンド - ヒドロキシ - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクト - 8 - イル)
 ナフタレン - 1 - カルボニトリル、
 3 - (4 - エチルピペラジン - 1 - イル) プロピオン酸エンド - 8 - (4 - シアノナフ
 タレン - 1 - イル) - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクト - 3 - イルエステル、塩酸
 塩、
 3 - ジエチルアミノプロピオン酸エンド - 8 - (4 - シアノナフタレン - 1 - イル) -
 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクト - 3 - イルエステル、塩酸塩、
 4 - (2 , 5 - ジメチル - 2 , 5 - ジヒドロピロール - 1 - イル) ナフタレン - 1 - カ

10

20

30

40

50

ルボニトリル、

4 - (3 - エンド - ヒドロキシ - 3 - エキソ - メチル - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクト - 8 - イル) ナフタレン - 1 - カルボニトリル、

4 - (3 - エンド - ヒドロキシ - 3 - エキソ - プロピル - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクト - 8 - イル) ナフタレン - 1 - カルボニトリル、

4 - (エンド - スピロ [8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 3 , 2 ' - オキシラン] - 8 - イル) ナフタレン - 1 - カルボニトリル、

4 - (8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクト - 2 - エン - 8 - イル) ナフタレン - 1 - カルボニトリル、

4 - (8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクト - 8 - イル) ナフタレン - 1 - カルボニトリル、 10

4 - (2 - メチル - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクト - 8 - イル) ナフタレン - 1 - カルボニトリル、

4 - (2 - メチルピペリジン - 1 - イル) ナフタレン - 1 - カルボニトリル、

4 - (7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプト - 7 - イル) ナフタレン - 1 - カルボニトリル、塩酸塩、

4 - (3 - エンド - ヒドロキシ - 3 - エキソ - メチル - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクト - 8 - イル) ナフタレン - 1 - カルボニトリル、塩酸塩、および

4 - (3 - メチル - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクト - 2 - エン - 8 - イル) ナフタレン - 1 - カルボニトリル、からなる群から選択される化合物。 20

【請求項 13】

1 - (4 - シアノナフタレン - 1 - イル) ピペリジン - 3 - カルボン酸ジエチルアミン

、

1 - (4 - ニトロナフタレン - 1 - イル) ピペリジン - 4 - カルボン酸エチルエステル

、

4 - (4 - ニトロナフタレン - 1 - イル) モルホリン、

4 - (3 - ヒドロキシメチルピペリジン - 1 - イル) ナフタレン - 1 - カルボニトリル

、

4 - (4 - メチルピペリジン - 1 - イル) ナフタレン - 1 - カルボニトリル、

4 - (4 - ヒドロキシピペリジン - 1 - イル) ナフタレン - 1 - カルボニトリル、 30

1 - (4 - シアノナフタレン - 1 - イル) ピペリジン - 4 - カルボン酸アミド、

N - [1 - (4 - シアノナフタレン - 1 - イル) ピロリジン - 3 - イル] - N - メチルアセトアミド、

4 - (3 - ジメチルアミノピロリジン - 1 - イル) ナフタレン - 1 - カルボニトリル、

4 - (2 , 6 - ジメチルモルホリン - 4 - イル) ナフタレン - 1 - カルボニトリル、

4 - ((S) - 2 - ヒドロキシメチルピロリジン - 1 - イル) ナフタレン - 1 - カルボニトリル、

4 - ピロリジン - 1 - イルナフタレン - 1 - カルボン酸エチルエステル、

4 - ピロリジン - 1 - イルナフタレン - 1 - カルボン酸、

4 - (3 - プロピルアミノ - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクト - 8 - イル) ナフタレン - 1 - カルボニトリル、塩酸塩、 40

4 - (3 - ジメチルアミノ - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクト - 8 - イル) ナフタレン - 1 - カルボニトリル、塩酸塩、

4 - [3 - (3 - ヒドロキシプロピルアミノ) - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクト - 8 - イル] ナフタレン - 1 - カルボニトリル、塩酸塩、

4 - [3 - (2 - エトキシエチルアミノ) - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクト - 8 - イル] ナフタレン - 1 - カルボニトリル、塩酸塩、

4 - (3 - シクロプロピルアミノ - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクト - 8 - イル) ナフタレン - 1 - カルボニトリル、塩酸塩、

4 - [3 - (2 - ジメチルアミノエチルアミノ) - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オ 50

- クト - 8 - イル] ナフタレン - 1 - カルボニトリル、二塩酸塩、
 4 - { 3 - [(フラン - 2 - イルメチル) アミノ] - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1]
 オクト - 8 - イル } ナフタレン - 1 - カルボニトリル、塩酸塩、
 4 - { 3 - [(ピリジン - 2 - イルメチル) アミノ] - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1
] オクト - 8 - イル } ナフタレン - 1 - カルボニトリル、二塩酸塩、
 4 - [3 - (2 - イソプロポキシエチルアミノ) - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オ
 クト - 8 - イル] ナフタレン - 1 - カルボニトリル、塩酸塩、
 4 - (1 , 4 - ジオキサ - 8 - アザスピロ [4 . 5] デカ - 8 - イル) ナフタレン - 1
 - カルボニトリル、
 4 - (3 - ヒドロキシイミノ - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクト - 8 - イル) ナ 10
 フタレン - 1 - カルボニトリル、
 3 - クロロプロピオン酸エンド - 8 - (4 - シアノナフタレン - 1 - イル) - 8 - アザ
 ビシクロ [3 . 2 . 1] オクト - 3 - イルエステル、
 4 - (3 , 4 - ジヒドロキシピロリジン - 1 - イル) ナフタレン - 1 - カルボニトリル
 、
 4 - (3 - エキソ - エチニル - 3 - エンド - ヒドロキシ - 8 - アザビシクロ [3 . 2 .
 1] オクト - 8 - イル) ナフタレン - 1 - カルボニトリル、
 4 - [3 - (2 - [1 , 3] ジオキサン - 2 - イルエチル) - 3 - ヒドロキシ - 8 - ア
 ザビシクロ [3 . 2 . 1] オクト - 8 - イル] ナフタレン - 1 - カルボニトリル、
 (1 S , 4 S) - 5 - (4 - シアノナフタレン - 1 - イル) - 2 , 5 - ジアザビシクロ 20
 [2 . 2 . 1] ヘプタン - 2 - カルボン酸 t e r t - ブチルエステル、
 4 - ((1 S , 4 S) - 2 , 5 - ジアザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプト - 2 - イル) ナ
 フタレン - 1 - カルボニトリル、塩酸塩、
 4 - [(1 S , 4 S) - 5 - (メトキシアセチル) - 2 , 5 - ジアザビシクロ [2 . 2
 . 1] ヘプト - 2 - イル] ナフタレン - 1 - カルボニトリル、
 4 - ((1 S , 4 S) - 5 - アセチル - 2 , 5 - ジアザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプト
 - 2 - イル) ナフタレン - 1 - カルボニトリル、
 4 - [(1 S , 4 S) - 5 - (2 - ヒドロキシエチル) - 2 , 5 - ジアザビシクロ [2
 . 2 . 1] ヘプト - 2 - イル] ナフタレン - 1 - カルボニトリル、
 4 - ((1 S , 4 S) - 5 - メチル - 2 , 5 - ジアザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプト - 30
 2 - イル) ナフタレン - 1 - カルボニトリル、塩酸塩、
 4 - (3 - アミノ - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクト - 8 - イル) ナフタレン -
 1 - カルボニトリル、塩酸塩、
 2 - クロロ - N - [8 - (4 - シアノナフタレン - 1 - イル) - 8 - アザビシクロ [3
 . 2 . 1] オクト - 3 - イル] アセトアミド、塩酸塩、
 N - [8 - (4 - シアノナフタレン - 1 - イル) - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オ
 クト - 3 - イル] - 2 - ジエチルアミノアセトアミド、塩酸塩、
 2 - シアノエチルエンド - 8 - (4 - シアノナフタレン - 1 - イル) - 8 - アザビシク
 ロ [3 . 2 . 1] オクト - 3 - イル N , N - ジイソプロピルアミドリン酸塩、
 エンド - 8 - (4 - シアノナフタレン - 1 - イル) - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] 40
 オクト - 3 - イル水素 N , N - ジイソプロピルアミドリン酸塩、
 1 - (3 , 4 - ジニトロナフタレン - 1 - イル) ピロリジン、塩酸塩、
 1 - (4 , 5 , 7 - トリニトロナフタレン - 1 - イル) ピロリジン、塩酸塩、
 2 - プロモ - 4 - ピロリジン - 1 - イルナフタレン - 1 - カルボニトリル、塩酸塩、
 4 - ピロリジン - 1 - イルナフタレン - 1 , 3 - ジカルボニトリル、塩酸塩、
 1 - (4 , 8 - ジニトロナフタレン - 1 - イル) ピロリジン、塩酸塩<、
 4 - ピロリジン - 1 - イルナフタレン - 1 - スルホン酸、
 [4 - (ピロリジン - 1 - イル) ナフタレン - 1 - イル] ホスホン酸ジエチルエステル
 、
 [4 - (ピロリジン - 1 - イル) ナフタレン - 1 - イル] ホスホン酸モノエチルエステ 50

ル、

1 - (4 - メタンスルホニルナフタレン - 1 - イル) ピロリジン、
[4 - (ピロリジン - 1 - イル) ナフタレン - 1 - イル] スルホン酸アミド、
[8 - (4 - シアノナフタレン - 1 - イル) - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクト
- 3 - イル] ウレア、

ジメチルカルバミン酸エンド - 8 - (4 - シアノナフタレン - 1 - イル) - 8 - アザビ
シクロ [3 . 2 . 1] オクト - 3 - イルエステル、

4 - (4 - ヒドロキシ - 4 - フェニルピペリジン - 1 - イル) ナフタレン - 1 - カルボ
ニトリル、

4 - (3 , 6 - ジヒドロ - 2 H - ピリジン - 1 - イル) ナフタレン - 1 - カルボニトリ
ル、 10

4 - (8 - オキソ - 1 , 5 , 6 , 8 - テトラヒドロ - 2 H , 4 H - 1 , 5 - メタノピリ
ド [1 , 2 -] [1 , 5] ジアゾシン - 3 - イル) ナフタレン - 1 - カルボニトリル、

4 - チオモルホリン - 4 - イルナフタレン - 1 - カルボニトリル、

4 - (4 - ベンジル - 4 - ヒドロキシピペリジン - 1 - イル) ナフタレン - 1 - カルボ
ニトリル、

4 - (4 - オキソ - 1 - フェニル - 1 , 3 , 8 - トリアザ - スピロ [4 . 5] デカ - 8
- イル) ナフタレン - 1 - カルボニトリル、

4 - (4 - ベンゾイルピペリジン - 1 - イル) ナフタレン - 1 - カルボニトリル、

1 - (4 - シアノナフタレン - 1 - イル) 4 - フェニルピペリジン - 4 - カルボニトリ
ル、 20

4 - ((S) - 4 a - ヒドロキシオクタヒドロイソキノリン - 2 - イル) ナフタレン -
1 - カルボニトリル、

4 - (6 - メトキシ - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - イソキノリン - 2 - イル) ナフタレン
- 1 - カルボニトリル、

4 - (9 - ヒドロキシ - 1 , 5 , 7 - トリメチル - 3 , 7 - ジアザビシクロ [3 . 3 .
1] ノン - 3 - イル) ナフタレン - 1 - カルボニトリル、

4 - [3 - エキソ - (4 - エチルピペラジン - 1 - イルメチル) - 3 - エンド - ヒドロ
キシ - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクト - 8 - イル] ナフタレン - 1 - カルボニト
リル、 30

4 - (3 - エンド - ヒドロキシ - 3 - エキソ - ヒドロキシメチル - 8 - アザビシクロ [3
- 2 . 1] オクト - 8 - イル) ナフタレン - 1 - カルボニトリル、

4 - (3 - エンド - ヒドロキシ - 3 - エキソ - { [2 - (1 H - イミダゾール - 4 イル)
エチルアミノ] メチル } - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクト - 8 - イル) ナフタ
レン - 1 - カルボニトリル、

4 - (3 - エンド - ヒドロキシ - 3 - エキソ - メトキシメチル - 8 - アザビシクロ [3
- 2 . 1] オクト - 8 - イル) ナフタレン - 1 - カルボニトリル、

7 - ブロモ - 4 - ピロリジン - 1 - イルナフタレン - 1 - カルボニトリル、塩酸塩、お
よび 6 - ブロモ - 4 - ピロリジン - 1 - イルナフタレン - 1 - カルボニトリル、塩酸塩、

4 - (8 - アザスピロ [4 . 5] デカ - 8 - イル) ナフタレン - 1 - カルボニトリル、 40
アクリル酸エンド - 8 - (4 - シアノナフタレン - 1 - イル) - 8 - アザビシクロ [3
- 2 . 1] オクト - 3 - イルエステル、

4 - (2 - メチル - 3 - オキソ - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクト - 8 - イル)
ナフタレン - 1 - カルボニトリル、

4 - (3 - エキソ - ベンジル - 3 - エンド - ヒドロキシ - 8 - アザビシクロ [3 . 2 .
1] オクト - 8 - イル) ナフタレン - 1 - カルボニトリル、

8 - (4 - シアノナフタレン - 1 - イル) - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクト -
2 - エン - 2 - カルボン酸メチルエステル、

8 - (4 - シアノナフタレン - 1 - イル) - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン
- 2 - カルボン酸メチルエステル、 50

- 4 - (2 - ヒドロキシメチル - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクト - 2 - エン - 8 - イル) ナフタレン - 1 - カルボニトリル、
 (1 R , 2 R , 3 S , 5 S) - 3 - ベンゾイルオキシ - 8 - (4 - シアノナフタレン - 1 - イル) - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 2 - カルボン酸メチルエステル、
 (1 R , 2 R , 3 S , 5 S) - 4 - (3 - ヒドロキシ - 2 - ヒドロキシメチル - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクト - 8 - イル) ナフタレン - 1 - カルボニトリル、
 2 - シアノエチルエンド - 8 - (4 - シアノナフタレン - 1 - イル) - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクト - 3 - イル N , N - ジイソプロピルアミド亜リン酸塩、
 2 - シアノエチルエンド - 8 - (4 - シアノナフタレン - 1 - イル) - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクト - 3 - イルジイソプロピルアミドリリン酸塩、
 2 - シアノエチルエチルエンド - 8 - (4 - シアノナフタレン - 1 - イル) - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクト - 3 - イルリン酸塩、
 エチルエンド - 8 - (4 - シアノナフタレン - 1 - イル) - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクト - 3 - イル水素リン酸塩、
 ビス (2 - シアノエチル) エンド - 8 - (4 - シアノナフタレン - 1 - イル) - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクト - 3 - イルリン酸塩、
 2 - シアノエチルエンド - 8 - (4 - シアノナフタレン - 1 - イル) - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクト - 3 - イルフェニルリン酸塩、
 エンド - 8 - (4 - シアノナフタレン - 1 - イル) - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクト - 3 - イルフェニル水素リン酸塩、
 N - [8 - (4 - シアノナフタレン - 1 - イル) - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクト - 3 - イル] アセトアミド、
 3 - クロロ - N - [8 - (4 - シアノナフタレン - 1 - イル) - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクト - 3 - イル] プロパンアミド、
 N - [8 - (4 - シアノナフタレン - 1 - イル) - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクト - 3 - イル] - 3 - (4 - エチルピペラジン - 1 - イル) プロパンアミド、二塩酸塩、
 N - [8 - (4 - シアノナフタレン - 1 - イル) - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクト - 3 - イル] - 3 - ジエチルアミノプロピオンアミド、塩酸塩、
 N - [8 - (4 - シアノナフタレン - 1 - イル) - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクト - 3 - イル] - 3 - (1 H - イミダゾール - 1 - イル) プロパンアミド、塩酸塩、
 N - [8 - (4 - シアノナフタレン - 1 - イル) - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクト - 3 - イル] - 2 - (エトキシエトキシ) アセトアミド、
 1 - (4 - シアノナフタレン - 1 - イル) ピペリジン - 3 - カルボン酸エチルエステル、
 1 - (4 - シアノナフタレン - 1 - イル) ピペリジン - 3 - カルボン酸、
 [1 - (4 - シアノナフタレン - 1 - イル) ピペリジン - 3 - イルメチル] カルバミン酸 t e r t - ブチルエステル、
 4 - (3 - アミノメチルピペリジン - 1 - イル) ナフタレン - 1 - カルボニトリル、
 N - [1 - (4 - シアノナフタレン - 1 - イル) ピペリジン - 3 - イルメチル] アセトアミド、
 4 - (3 - エチルアミノメチルピペリジン - 1 - イル) ナフタレン - 1 - カルボニトリル、塩酸塩、
 4 - (3 - ジエチルアミノメチルピペリジン - 1 - イル) ナフタレン - 1 - カルボニトリル、塩酸塩、
 1 - (4 - シアノナフタレン - 1 - イル) ピペリジン - 3 - カルボキサミド、
 トランス - 4 - (4 - ヒドロキシシクロヘキシルアミノ) ナフタレン - 1 - カルボニトリル、
 メタンスルホン酸トランス - 4 - (4 - シアノナフタレン - 1 - イルアミノ) シクロヘ

10

20

30

40

50

キシルエステル、

N' - [8 - (4 - シアノナフタレン - 1 - イル) - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1]
オクト - 3 - イル] - 4 - メチルベンゼンスルホニルヒドラゾン、

4 - [2 - (ヒドロキシメチル) ピペリジン - 1 - イル] ナフタレン - 1 - カルボニトリル、

3 - エキソ - [8 - (4 - シアノナフタレン - 1 - イル) - 3 - エンド - ヒドロキシ -
8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクト - 3 - イル] - N , N - ジメチルプロパンアミド

、
4 - ピロリジン - 1 - イル - フタラジン - 1 - カルボニトリル、塩酸塩、

7 - ピロリジン - 1 - イル - ベンゾ [1 , 2 , 5] チアジアゾール - 4 - カルボニトリル、塩酸塩、

1 - ピロリジン - 1 - イル - イソキノリン - 4 - カルボニトリル、塩酸塩、

8 - ピロリジン - 1 - イル - キノキサリン - 5 - カルボニトリル、塩酸塩、

5 - ピロリジン - 1 - イル - イソキノリン - 8 - カルボニトリル、塩酸塩、

8 - ピロリジン - 1 - イル - イソキノリン - 5 - カルボニトリル、塩酸塩、

8 - ニトロ - 5 - ピロリジン - 1 - イル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン

、
5 - ニトロ - 8 - ピロリジン - 1 - イル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン、および

1 - (8 - ニトロ - 5 - ピロリジン - 1 - イル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - イソキノリン - 2 - イル) エタノン、からなる群から選択される化合物。 20

【請求項 1 4】

アンドロゲン受容体を活性化させる方法であって、前記受容体を請求項 1 に記載の化合物と接触させる工程を含む方法。

【請求項 1 5】

性機能不全症の症状を緩和する方法であって、それを必要とする患者を同定する工程と、前記患者に請求項 1 に記載の化合物を投与する工程とを含む方法。

【請求項 1 6】

疾患を治療する、またはその症状を緩和する方法であって、それを必要とする患者を同定する工程と、前記患者に請求項 1 に記載の化合物を投与する工程とを含み、 30

前記疾患が、正常より低い血漿テストステロンレベル、男性における不妊症、男性における勃起障害、男性における男性休止、女性における子宮内膜症、女性における性交疼痛症、女性における膣瘻、女性における性的覚醒障害、女性における性的オルガスム障害、男性における性欲障害、悪液質、H I V 衰弱、筋消耗が明白な臨界的疾患、筋肉減少症；虚弱；低い身長；矮小発育症；骨密度低下；幸福感の欠如、活気の欠如、怒り、過敏性、悲嘆、疲労、および神経質を含む気分障害；抑うつ；言語の流暢さおよび空間的記憶を含む認知機能障害；アルツハイマー病、軽度の認知症 (M C I)、ルイス体認知症 (L e w i s b o d y d e m e n t i a)、および前頭側頭型認知症を含む神経変性障害；眼球乾燥症；脂質代謝異常、アテローム硬化症および非インスリン依存性糖尿病 (N I D D M) を含む代謝障害；高血圧、冠動脈疾患、および心筋灌流を含むがそれらに限定されない心血管障害；肥満；貧血；前立腺癌；ならびに統合失調症からなる群から選択される方法。 40

【請求項 1 7】

ホルモン補充療法の方法であって、それを必要とする患者を同定する工程と、前記患者に請求項 1 に記載の化合物を投与する工程とを含む方法。

【請求項 1 8】

ホルモン補充療法の必要が、外科的もしくは化学的手段による精巣摘除術によって引き起こされる、請求項 1 7 に記載の方法。

【請求項 1 9】

筋ジストロフィー、筋緊張性ジストロフィー、グルココルチコイド療法下の喘息を含む 50

状態における筋力を改善する方法であって、それを必要とする患者を同定する工程と、前記患者に請求項 1 に記載の化合物を投与する工程とを含む方法。

【請求項 20】

骨密度低下；眼球乾燥症；脂質代謝異常、アテローム硬化症および非インスリン依存性糖尿病（NIDDM）を含む代謝障害；高血圧、冠動脈疾患、および心筋灌流を含む心血管障害；肥満；ならびに前立腺癌からなる群から選択される状態を予防する方法であって、前記患者に請求項 1 に記載の化合物を投与する工程を含む方法。

【請求項 21】

生存、障害、機能的状態、健康の認識、および機会からなる群から選択される健康関連のクオリティ・オブ・ライフのパラメーターを改善する方法であって、前記患者に請求項 1 に記載の化合物を投与する工程を含む方法。

10

【請求項 22】

前立腺癌の進行を遅延させる方法であって、前記患者に請求項 1 に記載の化合物を投与する工程を含む方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願

本出願は、その開示が図面を含めて本明細書に全体として本明細書に参照して組み込まれる 2005 年 5 月 17 日に提出された Schlienger et al., による「ANDROGEN RECEPTOR MODULATORS AND METHOD OF TREATING DISEASE USING THE SAME」と題する米国仮特許出願第 60/571,961 号の本出願であり、前記仮特許出願に対する優先権を主張する。

20

【0002】

発明の背景

本発明は、医療用途のためおよび／またはアンドロゲン受容体を調節するための新規な化合物およびその使用方法に関する。

【背景技術】

【0003】

アンドロゲン受容体（AR）は、核ホルモン受容体ファミリーに属する。核ホルモン受容体は、リガンド活性化転写因子の 1 スーパーファミリーを規定する。このファミリーのメンバーは、多数のモジュラードメイン：DNA 部位でこの受容体と特異的応答エレメントとの相互作用を誘発するジンクフィンガー DNA 結合ドメイン（DBD）、DBD に隣接するリガンド結合ドメイン（LBD）、ならびに各々リガンド非依存性およびリガンド依存性である 2 つの転写活性化ドメイン AF-1 および AF-2 を特徴とする。リガンドがこの受容体に結合すると、LBD 内で構造変化が発生して AF-2 ドメインをより近位に近付け、コアクチベーターの補充を可能にする。コアクチベーターは、核ホルモン受容体と転写活性化機構の構成成分との物理的相互作用を作り出し、標的遺伝子の転写調節を確立する。

30

40

【0004】

ステロイド系性ホルモンであるテストステロンおよびより強力なジヒドロキシテストステロン（DHT）は、AR 内因性リガンドを代表している。受容体の活性化を通して、これらの「男性ホルモン」は、多数の生理学的プロセス、最も顕著には男性の第一次および第二次性徴を調節する。

【0005】

血漿テストステロンのレベルが低下している、性機能不全症としても知られる臨床状態は、広汎に研究されてきた。例えば、そのような状態に罹患している小児は、思春期発達の完全な欠如を示す。思春期の遅延は、低い身長および／または第二次性徴の獲得の遅延および骨量の減少に続発する生理学的問題を引き起こす。さらに、数件の疫学的研究は、

50

血漿テストステロンのレベルが加齢に伴って徐々に減少することを確認している。平均すると、60代の男性の4分の1は臨床的性機能不全症を示す。この状態は80代の男性ではよりいっそう優勢であり、この年齢群の男性の50～80%は臨床的に性機能不全症である。血漿テストステロンの減少したレベルは、高齢女性においても見られる。年齢関連性機能不全症には、身体的発現（筋肉、骨密度低下）から生理学的問題（気分障害、認知、性欲の低下）までのクオリティ・オブ・ライフにおける明白な障害が結び付いている。この状態は、「男性更年期障害」または「男性休止」と呼ばれている。

【0006】

現代の治療法は、テストステロンおよびテストステロンアナログの使用に頼っている。それらは、遅延性男性思春期、男性不妊症ならびに子宮内膜症における最適な治療法である。このクラスのステロイドホルモンには強力なタンパク同化作用があるために、それらのホルモンは熱傷を負っている患者において骨格筋量を回復させるための治療用として承認されている。多数のプラセボ対照比較臨床試験は、高齢男性におけるアンドロゲン拮抗作用に対する治療有益性を報告している。詳細には、骨密度、同化作用、性欲、気分障害（活気、幸福感の欠如）および認知などの年齢関連性機能不全症の多数の様相を改善することに、そしてドライアイなどの障害における眼科の分野におけるテストステロン補充療法の有益性を証明する報告書が出現してきた。より最近の試験は、テストステロンレベルの減少とアルツハイマー病の発生率増加との相関関係に焦点を当てている。

10

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

20

【0007】

テストステロンおよびテストステロンアナログの経口製剤は初回通過代謝の増強および肝毒性のために有効ではないので、持効性エステル筋肉内注射形がテストステロン補充療法の基礎を構成してきた。しかし、これらの製剤によって惹起される血清テストステロンレベルの大きな変動は、一部の男性では気分および性的機能の満足できない変化を引き起こす；頻回な注射と結び付いて、この送達様式は理想からはほど遠い。これとは対照的に、テストステロン経皮パッチは、より好都合な薬物動態特性を示し、有効な送達様式であることが証明されている。それでも、テストステロンパッチシステム（特に陰嚢パッチ）は、高い比率の皮膚刺激によって妨げられる。最近、テストステロンゲルが承認を得た。ゲルは、正常なホルモン値を回復し、性機能不全性の徴候および症状を治療するために十分な量のテストステロンを送達するために十分な量で皮膚上に1日1回塗布される。しかし極めて有効ではあるが、この投与様式は適正かつ一貫性の送達に関する問題を提起する。

30

【0008】

最後に、このようなステロイド補充療法の使用は、前立腺のサイズ増加を引き起こすと広く考えられている。このテストステロンおよびテストステロンアナログのアンドロゲン特性は、前立腺癌にとって追加の重大なリスクを構成する。

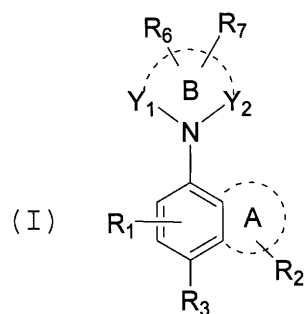
【課題を解決するための手段】

【0009】

本発明の1つの態様は、核受容体、好ましくはアンドロゲン受容体を選択的に調節する一般式（I）：

40

【化 1】



10

(式中、

R_1 および R_2 は、各々独立して、水素、低級アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロ、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、アミノ、低級アミノアルキル、低級アルコキシ、アリール、ヘテロアリール、 $COOR_4$ 、 $CONR_4R_5$ 、 $NHCOR_4$ 、 $NHSO_2R_4$ 、 $OCOR_4$ 、 COR_4 、 SR_4 、 $S(O)_nR_8$ 、 $SO_2NR_8R_9$ からなる群から選択される；

R_3 は、シアノ、ニトロ、 $S(O)_nR_8$ 、 $SO_2NR_8R_9$ 、 OSO_2R_4 、 $P(O)(OR_4)(OR_5)$ 、 $P(O)(OH)(NR_4R_5)$ 、 $PO(NR_4R_5)_2$ 、 $COOR_4$ からなる群から選択される；

環 A は、 NR_6R_7 、O、 SO_2 、S、 $C=O$ および $C=S$ からなる群から選択される 2 個までのヘテロ原子もしくはヘテロ基を含有する、5 もしくは 6 員の、任意で芳香族の、部分飽和もしくは完全飽和炭素環もしくは複素環である；

環 B は、 NR_6R_7 、O、 SO_2 、S、 $C=O$ および $C=S$ からなる群から選択される 3 個までのヘテロ原子もしくはヘテロ基を含有する、任意に置換された単環式もしくは二環式複素環である；

Y_1 および Y_2 は、 CR_6R_7 である；

R_4 および R_5 は、各々独立して、水素、シアノ、任意に置換されたアルキル、任意に置換されたアルケニル、任意に置換されたアルキニル、任意に置換されたシクロアルキル、任意に置換されたヘテロシクリルアルキル、任意に置換されたアリールアルキル、任意に置換されたアリール、任意に置換されたヘテロアリールアルキル、任意に置換されたヘテロアリールからなる群から選択される；

R_6 および R_7 は、各々独立して、水素、ハロ、シアノ、ヒドロキシ、任意に置換されたアルキル、任意に置換されたアルケニル、任意に置換されたアルキニル、任意に置換されたシクロアルキル、任意に置換されたヘテロシクリルアルキル、任意に置換されたアリールアルキル、任意に置換されたアリール、任意に置換されたヘテロアリールアルキル、任意に置換されたヘテロアリール、 OR_4 、 NR_4R_5 、 SR_4 、 COR_4 、 $COOR_4$ 、 $CONR_4R_5$ 、 $NHCOR_4$ 、 $OCOR_4$ 、 CSR_4 、 $CSOR_4$ 、 $CSNR_4R_5$ 、 $NHCSR_4$ 、 $OCSR_4$ 、 $S(O)_nR_4$ 、 $SO_2NR_4R_5$ 、 OSO_2R_4 、 $NHSO_2R_4$ からなる群から選択される；

R_8 および R_9 は、各々独立して、水素、任意に置換されたアルキル、任意に置換されたアルケニル、任意に置換されたアルキニル、任意に置換されたシクロアルキル、任意に置換されたヘテロシクリルアルキル、任意に置換されたアリールアルキル、任意に置換されたヘテロアリールアルキルからなる群から選択される；および

n は、1 ~ 3 の整数である) の化合物、またはその医薬上許容される塩、エステル、アミド、もしくはプロドラッグを提供する。

【0010】

また別の態様では、本発明は、患者における状態を治療するためのその患者への式 (I) の化合物の投与に関する。様々な実施形態では、治療される状態には、性機能不全症、正常より低い血漿テストステロンレベル、不妊症、性的覚醒障害、性的オルガスム障害、性欲障害、悪液質に起因する筋衰弱、HIV 衰弱、または臨界的疾患、筋肉減少症、虚弱

50

、低い身長、矮小発育症、骨密度低下、幸福感の欠如、活気の欠如、怒り、過敏性、悲嘆、疲労、神経質、抑うつを含む気分障害、言語の流暢さおよび空間的記憶を含む認知機能障害、アルツハイマー病、軽度の認知症（MCI）、ルイス体認知症（Lewis body dementia）、および前頭側頭型認知症を含む神経変性障害、眼球乾燥症、脂質代謝異常、アテローム硬化症および非インスリン依存性糖尿病（NIDDM）を含む代謝障害、高血圧、冠動脈疾患、および心筋灌流を含むがそれらに限定されない心血管障害、肥満、貧血、前立腺癌、ならびに統合失調症が含まれる。他の実施形態では、式（I）の化合物は、患者における状態を予防するために患者に投与することができる。様々な実施形態では、予防される状態には、骨密度低下；眼球乾燥症；脂質代謝異常、アテローム硬化症および非インスリン依存性糖尿病（NIDDM）を含む代謝障害；高血圧、冠動脈疾患、および心筋灌流を含む心血管障害；肥満；ならびに前立腺癌が含まれる。

10

【発明を実施するための最良の形態】

【0011】

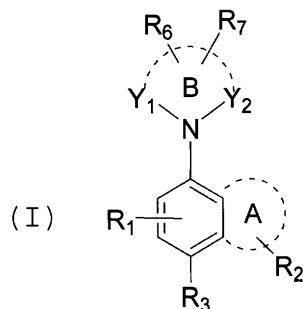
ステロイド性ARリガンドには望ましくない有害な作用があるために、選択的アンドロゲン受容体モジュレーターもしくはSARMに対する探索が開始されてきた。このクラスのリガンドは、現在のステロイド療法に比較して優れた薬物動態および特異性プロファイルを示す。特に、非ステロイド性SARMは、明白な治療有益性を示すが、アンドロゲン特性が欠如している。これらの有害なアンドロゲン作用には、前立腺肥大、座瘡、多毛症、男性化および雄性化などの発現が含まれる。第二世代SARMは、陽性同化特性およびアンドロゲン成分に対する拮抗作用を示すことによって追加の治療有益性に寄与する。SARMのまた別の望ましい特徴は、大きなバイオアベイラビリティである。一部の実施形態では、SARMは、「1日1回」投与するピル剤で提供される。

20

【0012】

そこで、第1態様では、本発明は、核受容体、好ましくはアンドロゲン受容体を選択的に調節する一般式（I）

【化2】



30

（式中、

R_1 および R_2 は、各々独立して、水素、低級アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロ、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、アミノ、低級アミノアルキル、低級アルコキシ、アリール、ヘテロアリール、 $COOR_4$ 、 $CONR_4R_5$ 、 $NHCOR_4$ 、 $NHSO_2R_4$ 、 $OCOR_4$ 、 COR_4 、 SR_4 、 $S(O)_nR_8$ 、 $SO_2NR_8R_9$ からなる群から選択される；

40

R_3 は、シアノ、ニトロ、 $S(O)_nR_8$ 、 $SO_2NR_8R_9$ 、 OSO_2R_4 、 $P(O)(OR_4)(OR_5)$ 、 $P(O)(OH)(NR_4R_5)$ 、 $PO(NR_4R_5)_2$ 、 $COOR_4$ からなる群から選択される；

環Aは、 NR_6R_7 、O、 SO_2 、S、 $C=O$ および $C=S$ からなる群から選択される2個までのヘテロ原子を含有する、5もしくは6員の、任意で芳香族の、部分飽和もしくは完全飽和炭素環もしくは複素環である；

環Bは、 NR_6R_7 、O、 SO_2 、S、 $C=O$ および $C=S$ からなる群から選択される3個までのヘテロ原子もしくはヘテロ基を含有する、任意に置換された単環式もしくは二環式複素環である；

50

Y_1 および Y_2 は、 CR_6R_7 である；

R_4 および R_5 は、各々独立して、水素、シアノ、任意に置換されたアルキル、任意に置換されたアルケニル、任意に置換されたアルキニル、任意に置換されたシクロアルキル、任意に置換されたヘテロシクリルアルキル、任意に置換されたアリールアルキル、任意に置換されたアリール、任意に置換されたヘテロアリールアルキル、任意に置換されたヘテロアリールからなる群から選択される；

R_6 および R_7 は、各々独立して、水素、ハロ、シアノ、ヒドロキシ、任意に置換されたアルキル、任意に置換されたアルケニル、任意に置換されたアルキニル、任意に置換されたシクロアルキル、任意に置換されたヘテロシクリルアルキル、任意に置換されたアリールアルキル、任意に置換されたアリール、任意に置換されたヘテロアリールアルキル、任意に置換されたヘテロアリール、 OR_4 、 NR_4R_5 、 SR_4 、 COR_4 、 $COOR_4$ 、 $CONR_4R_5$ 、 $NHCOR_4$ 、 $OCOR_4$ 、 CSR_4 、 $CSOR_4$ 、 $CSNR_4R_5$ 、 $NHCSR_4$ 、 $OCSR_4$ 、 $S(O)_nR_4$ 、 $SO_2NR_4R_5$ 、 OSO_2R_4 、 $NHSO_2R_4$ からなる群から選択される；

R_8 および R_9 は、各々独立して、水素、任意に置換されたアルキル、任意に置換されたアルケニル、任意に置換されたアルキニル、任意に置換されたシクロアルキル、任意に置換されたヘテロシクリルアルキル、任意に置換されたアリールアルキル、任意に置換されたヘテロアリールアルキルからなる群から選択される；および

n は、1 ~ 3 の整数である）の化合物を提供する。

【0013】

一部の実施形態では、式 (I) の化合物は、4 - ピペリジン - 1 - イルナフタレン - 1 - カルボニトリルではない。他の実施形態では、式 (I) の化合物は、4 - ピペリジン - 1 - イルナフタレン - 1 - カルボニトリルではない。さらにまた別の実施形態では、式 (I) の化合物は、4 - ピペリジン - 1 - イルナフタレン - 1 - カルボニトリルではない。

【0014】

本明細書で使用する「ヘテロ基」は、そのうちの少なくとも1個が炭素または水素ではない、2個以上の原子の基を意味する。そこで、環内のカルボニル基 ($C=O$) またはチオカルボニル基 ($C=S$)、または置換窒素原子 (NR_1R_2) が、ヘテロ基の例である。

【0015】

本発明の化合物は、単独で、本発明の他の化合物と組み合わせて、または本明細書に記載した治療領域において有効な1つまたは複数の他の作用因子と組み合わせて使用できる。

【0016】

一部の実施形態には、そのプロドラッグ、立体異性体および医薬上許容される塩が含まれる。1つの実施形態では、環Aは、芳香族、複素環式芳香族、または脂肪族環である。一部の実施形態では、環Aは、ベンゼン、シクロヘキシルまたはピリジンである。1つの実施形態では、環Bは、二環式複素環である。1つの実施形態では、環Bはトロパンまたは任意に置換されたトロパンである。1つの実施形態では、 R_3 はシアノまたはニトロである。1つの実施形態では、環Bは、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、任意に置換されたアルコキシ、任意に置換されたアルキル、任意に置換されたアルケニル、任意に置換されたアルキニル、任意に置換されたアミノアルキル、および $NHCOR_4$ からなる群から選択される1つまたは複数の基と任意に置換されている。1つの実施形態では、環Bは、1つまたは複数のヒドロキシ基と任意に置換されている。1つの実施形態では、 R_6 または R_7 は、ヒドロキシまたはアルキルである。一部の実施形態には、プロドラッグエステル、炭酸塩、カルバミン酸塩、硫酸塩、アミド、リン酸塩またはホスホルアミデート誘導体が含まれる。

【0017】

1つの実施形態では、環Bには、上述したように二環式または三環式非芳香族複素環が含まれない。1つの実施形態では、環Bにはピペラジンまたは1,4 - ジアゼピンは含まれない。

10

20

30

40

50

【0018】

一部の実施形態では、式(I)の化合物のプロドラッグ、代謝産物、立体異性体、および医薬上許容される塩が提供される。

【0019】

「プロドラッグ」は、インビボでは親薬剤に変換される作用因子を意味する。プロドラッグは、一部の状況では、親薬剤より容易に投与できるので、有用であることが多い。それらは、親薬剤は利用可能ではないのに、例えば経口投与によって生体内で利用可能である。プロドラッグは、さらに医薬組成物中での親薬剤より向上した溶解度を有することがある。適切なプロドラッグ誘導体を選択および調製するための従来型方法は、本明細書に全体として本明細書に参照して組み込まれる例えば *Design of Prodrugs*, (ed. H. Bundgaard, Elsevier, 1985) の中に記載されている。本明細書で使用するためのプロドラッグの非限定的な例には、どちらも本明細書に全体として本明細書に参照して組み込まれる、Mahfous, N. H. et al., *J. Pharm. Pharmacol.*, 53, 841-848 (2001) and Bundgaard, H. et al., *J. Med. Chem.*, 32, 2503-2507 (1989) に記載されている方法によるような、アルコールの溶解度を促進するプロドラッグが含まれる。

10

【0020】

用語「プロドラッグエステル」は、生理学的条件下で加水分解される任意の数種のエステル形成基の添加によって形成される、本明細書に開示した化合物の誘導体を意味する。プロドラッグエステル基の例には、ピボイルオキシメチル、アセトキシメチル、フタリジル、インダニルおよびメトキシメチル、ならびに(5-R-2-オキソ-1,3-ジオキソレン-4-イル)メチル基を含む当分野において知られている他のそのような基などが含まれる。プロドラッグエステル基のその他の例は、例えば、T. Higuchi and V. Stella, in *Prodrugs as Novel Delivery Systems*, Vol. 14, A.C.S. Symposium Series, American Chemical Society (1975); and *Bioresversible Carriers in Drug Design: Theory and Application*, edited by E. B. Roche, Pergamon Press: New York, 14-21 (1987) (カルボキシル基を含有する化合物のためのプロドラッグとして有用なエステルの例を提供している) の中に見いだすことができる。上述した参考文献は各々、本明細書に全体として本明細書に参照して組み込まれる。

20

30

【0021】

式(I)の化合物の代謝産物には、生物学的環境にその化合物を導入すると生成される活性種が含まれる。

【0022】

式(I)の化合物が少なくとも1つのキラル中心を有する場合は、それらはラセミ化合物として、またはエナンチオマーとして存在することがある。そのような異性体およびそれらの混合物は全部が本発明の範囲内に含まれることに留意されたい。さらに、式(I)の化合物のための一部の結晶形は同質異像体として存在することがある。そのような同質異像体は本発明の1つの実施形態に含まれる。さらに、本発明の一部の化合物は水(すなわち、水和物)または一般有機溶媒との溶媒和物を形成することができる。そのような溶媒和物は、本発明の1つの実施形態に含まれる。

40

【0023】

用語「医薬上許容される塩」は、それが投与される生物に有意な刺激を惹起しない、そしてその化合物の生物学的活性および特性を阻害しない化合物の塩を意味する。一部の実施形態では、塩は、化合物の酸付加塩である。医薬用の塩は、化合物をハロゲン化水素酸(例、塩酸または臭化水素酸)、硫酸、硝酸、リン酸などの無機酸と反応させることによって入手できる。医薬用の塩は、さらにまた化合物を脂肪族もしくは芳香族カルボン酸も

50

しくはスルホン酸などの有機酸、例えば酢酸、コハク酸、乳酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、アスコルビン酸、ニコチン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、サリチル酸またはナフタレンスルホン酸と反応させることによって入手することもできる。医薬用の塩は、さらにまたアンモニウム塩、ナトリウムもしくはカリウム塩などのアルカリ金属塩、カルシウムもしくはマグネシウム塩などのアルカリ土類金属塩、ジシクロヘキシルアミン、N-メチル-D-グルカミン、トリス(ヒドロキシメチル)メチルアミン、C₁ - C₇ アルキルアミン、シクロヘキシルアミン、トリエタノールアミン、エチレンジアミンなどの有機塩基の塩、およびアルギニン、リシンなどのアミノ酸との塩などの塩を形成するために、化合物を塩基と反応させることによって入手できる。

【0024】

医薬調製物の製造が医薬賦形剤とその塩形にある有効成分との密接な混合を含む場合は、非塩基性である、すなわち酸性または中性の賦形剤である医薬賦形剤を使用するのが望ましいことがある。

【0025】

様々な実施形態では、式(I)の化合物は、単独で、式(I)による他の化合物と組み合わせ、または本明細書に記載した治療領域において有効な1つまたは複数の他の作用因子と組み合わせ使用できる。

【0026】

本明細書で使用する用語「ハロゲン原子」は、周期表第7族の放射安定性原子、例えばフッ素、塩素、臭素またはヨウ素のいずれか一つを意味するが、フッ素および塩素が好ましい。

【0027】

用語「エステル」は式-(R)_n-COOR'を備える化学部分を意味しており、式中、RおよびR'は独立して、アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール(環状炭素を通して結合)、ヘテロシクリルアルキル、アリールアルキルもしくはヘテロアリールアルキル、シクロアルキルアルキル(環はアルキルリンカーを通して結合)、および複素脂環式(環状炭素を通して結合)からなる群から選択され、nは0または1である。

【0028】

「アミド」は式-(R)_n-C(O)NHR'または-(R)_n-NHC(O)R'を備える化学部分であり、式中、RおよびR'は独立して、アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール(環状炭素を通して結合)、ヘテロシクリルアルキル、アリールアルキルもしくはヘテロアリールアルキル、シクロアルキルアルキル(環はアルキルリンカーを通して結合)、および複素脂環式(環状炭素を通して結合)からなる群から選択され、nは0または1である。アミドは、それによりプロドラッグを形成する、本発明の分子に結合したアミノ酸またはペプチド分子であってよい。

【0029】

本発明の化合物上の任意のアミン、ヒドロキシ、またはカルボキシル側鎖はエステル化またはアミド化することができる。これを達成するために使用できる方法および特定の基は、当業者には知られており、本明細書に全体として本明細書に参照して組み込まれる、Greene and Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd Ed., John Wiley & Sons, New York, NY, 1999などの参考文献の中に容易に見いだすことができる。

【0030】

用語「芳香族」は、コンジュゲートしたpi電子系を有する少なくとも1つの環を有する芳香族基を意味しており、炭素環式アリール基(例、フェニル)および複素環式アリール基(例、ピリジン)の両方が含まれる。この用語には、単環式または縮合環多環式(すなわち、隣接する炭素原子対を共有する環)基が含まれる。用語「炭素環式」は、1つまたは複数の共有的に閉鎖した環構造を含有し、その環の骨格を形成する原子がすべて炭素原子である化合物を意味する。そこでこの用語は、環骨格が炭素ではない少なくとも1つ

10

20

30

40

50

の原子を含有する点で複素環から炭素環式形を区別する。用語「複素環式芳香族」は、少なくとも1つの複素環を含有する芳香族基を意味する。

【0031】

本明細書で使用する用語「アルキル」は、任意の非分枝状もしくは分枝状の、置換もしくは未置換飽和炭化水素を意味する。アルキル部分は、分枝状、直鎖状、または環状であってよい。アルキル基は1～20個の炭素原子を有してよい（本明細書でアルキル基が登場する場合は必ず、「1～20」などの数値範囲は、所与範囲内の各整数を意味する；例えば「1～20個の炭素原子」は、アルキル基が1個の炭素原子、2個の炭素原子、3個の炭素原子、などの20個までの炭素原子からなることを意味するが、本発明はさらに、数値範囲が指定されていない場合の用語「アルキル」の発生も含んでいる）。アルキル基は、1～10個の炭素原子を有する中サイズアルキルであってもよい。アルキル基は、1～5個の炭素原子を有するもっと小さなアルキルであってもよい。アルキル基は、「C₁ - C₄ アルキル」または類似の名称で表記することができる。例示するためだけであるが、「C₁ - C₄ アルキル」は、アルキル鎖内に1～4個の炭素原子が存在することを示している。すなわち、アルキル鎖は、メチル、エチル、プロピル、i s o - プロピル、n - ブチル、i s o - ブチル、s e c - ブチル、および t - ブチルからなる群から選択される。

10

【0032】

アルキル基は、置換であっても未置換であってもよい。置換されている場合は、置換基は、置換もしくは未置換シクロアルキル、置換もしくは未置換シクロアルケニル、置換もしくは未置換アリール、置換もしくは未置換ヘテロアリール、置換もしくは未置換ヘテロアリールオキシ、ヘテロシクリル、ヘテロシクロオキシ、ヘテロアリシクリル、ヒドロキシ、置換もしくは未置換アルコキシ、置換もしくは未置換アリールオキシ、アシル、チオール、置換もしくは未置換チオアルコキシ、アルキルチオ、アリールチオ、シアノ、ハロ、カルボニル、チオカルボニル、アシルアルキル、アシルアミノ、アシルオキシ、アミノアシル、アミノアシルオキシ、オキシアシルアミノ、ケト、チオケト、O - カルバミル、N - カルバミル、O - チオカルバミル、N - チオカルバミル、C - アミド、N - アミド、S - スルホアミド、N - スルホンアミド、C - カルボキシ、O - カルボキシ、イソシアナト、チオシアナト、イソチオシアナト、ニトロ、シリル、トリハロメタンスルホニル、ならびに一置換および二置換アミノ基を含む置換もしくは未置換アミノ、それらの保護誘導体、ヒドロキシアミノ、アルコキシアミノ、ニトロ、- S O - アルキル、- S O - 置換アルキル、- S O - アリール、- S O - ヘテロアリール、- S O₂ - アルキル、- S O₂ - 置換アルキル、- S O₂ - アリールおよび- S O₂ - ヘテロアリールから個別かつ独立して選択される1つまたは複数の基である。典型的なアルキル基には、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、t - ブチル、ペンチル、ヘキシル、エテニル、プロペニル、ブテニル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルなどが含まれるが、決してそれらに限定されない。置換基が「任意に置換された」と記載される場合は、置換基は上記の置換基の1つと置換されてよい。

20

30

【0033】

本発明の状況では、用語「シクロアルキル」は、炭素原子だけを含む3、4、5、6、7、および8員以上の環を含むことが意図されている。シクロアルキルは、そのような方法で置かれた、しかし芳香族 p i 電子系が発生しない1つまたは複数の不飽和結合を任意で含有することができる。「シクロアルキル」の一部の例は、炭素環のシクロプロパン、シクロブタン、シクロペンタン、シクロペンテン、シクロペンタジエン、シクロヘキサン、シクロヘキセン、1, 3 - シクロヘキサジエン、1, 4 - シクロヘキサジエン、シクロヘプタン、またはシクロヘプテンである。

40

【0034】

「アルケニル」部分は、少なくとも2つの炭素原子および少なくとも1つの炭素 - 炭素二重結合からなる基を意味する。アルケニルは、非分枝状もしくは分枝状の、置換もしくは未置換の、多価不飽和炭化水素を含む不飽和炭化水素であってよい。一部の実施形態で

50

は、アルケニルは $C_1 - C_6$ 非分枝状の、一価不飽和もしくは二価不飽和の未置換炭化水素である。用語「シクロアルケニル」は、好ましくは環を含む 5 ~ 12 個の原子を有する、任意の非芳香族炭化水素環を意味する。

【0035】

「アルキン」部分は、少なくとも 2 つの炭素原子および少なくとも 1 つの炭素 - 炭素三重結合からなる基を意味する。

【0036】

単独で記載されて数指示を伴わない置換基「R」は、アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール（環状炭素を通して結合）およびヘテロアリシクリル（環状炭素を通して結合）からなる群から選択される置換基を意味する。

10

【0037】

用語「アルコキシ」は、任意の非分枝状もしくは分枝状の、置換もしくは未置換、飽和もしくは不飽和エーテルを意味しており、 $C_1 - C_6$ 非分枝状の、飽和、非置換エーテルが好ましく、メトキシが好ましく、そしてジメチル、ジエチル、メチル - イソブチル、さらにメチル - tert - ブチルエーテルもまた好ましい。用語「シクロアルコキシ」は、好ましくは環を含む 5 ~ 12 個の原子を有する、任意の非芳香族炭化水素環を意味する。

【0038】

「O - カルボキシ」基は、 $RC(=O)O$ - 基を意味しており、式中 R は本明細書に規定されたとおりである。

【0039】

「C - カルボキシ」基は、 $-C(=O)OR$ 基を意味しており、式中 R は本明細書に規定されたとおりである。

20

【0040】

「アセチル」基は、 $-C(=O)CH_3$ 基を意味する。

【0041】

「トリハロメタンスルホニル」基は、 $X_3CS(=O)_2$ - 基を意味しており、式中 X はハロゲンである。

【0042】

「シアノ」基は、 $-CN$ 基を意味する。

【0043】

「イソシアナト」基は、 $-NCO$ 基を意味する。

30

【0044】

「チオシアナト」基は、 $-CNS$ 基を意味する。

【0045】

「イソチオシアナト」基は、 $-NCS$ 基を意味する。

【0046】

「スルフィニル」基は、 $-S(=O)-R$ 基を意味しており、式中 R は本明細書に規定されたとおりである。

【0047】

「S - スルホンアミド」基は、 $-S(=O)_2NR$ 基を意味しており、式中 R は本明細書に規定されたとおりである。

40

【0048】

「N - スルホンアミド」基は、 $RS(=O)_2NH$ - 基を意味しており、式中 R は本明細書に規定されたとおりである。

【0049】

「トリハロメタンスルホンアミド」基は、 $X_3CS(=O)_2NR$ - 基を意味しており、式中 X および R は本明細書に規定されたとおりである。

【0050】

「O - カルバミル」基は、 $-OC(=O)-NR$ 基を意味しており、式中 R は本明細書に規定されたとおりである。

50

【 0 0 5 1 】

「N - カルバミル」基は、 $\text{ROC}(=\text{O})\text{NH}$ - 基を意味しており、式中 R は本明細書に規定されたとおりである。

【 0 0 5 2 】

「O - チオカルバミル」基は、 $-\text{OC}(=\text{S})-\text{NR}$ 基を意味しており、式中 R は本明細書に規定されたとおりである。

【 0 0 5 3 】

「N - チオカルバミル」基は、 $\text{ROC}(=\text{S})\text{NH}$ - 基を意味しており、式中 R は本明細書に規定されたとおりである。

【 0 0 5 4 】

「C - アミド」基は、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}_2$ 基を意味しており、式中 R は本明細書に規定されたとおりである。

【 0 0 5 5 】

「N - アミド」基は、 $\text{RC}(=\text{O})\text{NH}$ - 基を意味しており、式中 R は本明細書に規定されたとおりである。

【 0 0 5 6 】

用語「パーハロアルキル」は、水素原子の全部がハロゲン原子と置換されているアルキル基を意味する。

【 0 0 5 7 】

用語「アシルアルキル」は、 $\text{RC}(=\text{O})\text{R}'$ - 基を意味しており、式中 R は本明細書に規定されたとおりであり、 R' はジラジカルアルキレン基である。アシルアルキルの例には、制限なく、 $\text{CH}_3\text{C}(=\text{O})\text{CH}_2-$ 、 $\text{CH}_3\text{C}(=\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $\text{CH}_3\text{C}(=\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ などを含むことができる。

【 0 0 5 8 】

用語「アミノアルキル」は、 $-\text{RNR}'\text{R}''$ 、 $-\text{RNHR}'$ 、および $-\text{RNH}_2$ からなる群から選択される置換基を意味しており式中 R、 R' 、および R'' は独立して R が本明細書に規定されたとおりである。

【 0 0 5 9 】

他に規定しない限り、置換基が「任意に置換されている」と思われる場合は、その置換基が個別かつ独立してモルホリノアルカノエート、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、複素脂環式、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシ、メルカプト、アルキルチオ、アリールチオ、シアノ、ハロ、カルボニル、チオカルボニル、O - カルバミル、N - カルバミル、O - チオカルバミル、N - チオカルバミル、C - アミド、N - アミド、S - スルホンアミド、N - スルホンアミド、C - カルボキシ、O - カルボキシ、イソシアナト、チオシアナト、イソチオシアナト、ニトロ、シリル、トリハロメタンスルホニル、一置換および二置換アミノ基を含むアミノ、ならびにそれらの保護誘導体から選択された1つまたは複数の基と置換されてよい基であることを意味する。上記の置換基の保護誘導体を形成できる保護基は当業者には知られており、上記の Greene and Wuts などの参考文献の中に見いだすことができる。

【 0 0 6 0 】

用語「ヘテロシクリル」は、3、4、5、6、7、および8員以上の環を意味することが意図されているが、炭素原子は1～3個のヘテロ原子と一緒に前記環を形成する。ヘテロシクリルは、そのような方法で置かれた、しかし芳香族 π 電子系が発生しない1つまたは複数の不飽和結合を任意で含有することができる。ヘテロ原子は、酸素、硫黄、および窒素から独立して選択される。

【 0 0 6 1 】

ヘテロシクリルは、その定義にラクタム、ラクトン、環状イミド、環状チオイミド、環状カルバミン酸塩などのオキソ系およびチオ系を含むことができるように、1つまたは複数のカルボニルもしくはチオカルボニル官能基をさらに含有することができる。

10

20

30

40

50

【0062】

ヘテロシクリル環は、任意で、その定義が二環式構造を含むように、アリール環に縮合させることもできる。典型的には、そのような縮合ヘテロシクリル基は、任意に置換されたベンゼン環と1つの結合を共有する。ベンゾ縮合ヘテロシクリル基の例には、ベンズイミダゾリジノン、テトラヒドロキノリン、およびメチレンジオキシベンゼン環構造が含まれるが、それらに限定されない。

【0063】

「ヘテロシクリル」の一部の例には、テトラヒドロチオピラン、4H-ピラン、テトラヒドロピラン、ピペリジン、1,3-ジオキシン、1,3-ジオキサン、1,4-ジオキシン、1,4-ジオキサン、ピペラジン、1,3-オキサチアン、1,4-オキサチン、1,4-オキサチアン、テトラヒドロ-1,4-チアジン、2H-1,2-オキサジン、マレイミド、スクシンイミド、バルビツール酸、チオバルビツール酸、ジオキソピペラジン、ヒダントイン、ジヒドロウラシル、モルホリン、チオキサン、ヘキサヒドロ-1,3,5-トリアジン、テトラヒドロチオフエン、テトラヒドロフラン、ピロリン、ピロリジン、ピロリドン、ピロリジオン、ピラゾリン、ピラゾリジン、イミダゾリン、イミダゾリジン、1,3-ジオキソール、1,3-ジオキソラン、1,3-ジチオール、1,3-ジチオラン、イソキサゾリン、イソキサゾリジン、オキサゾリン、オキサゾリジン、オキサゾリジノン、チアゾリン、チアゾリジン、および1,3-オキサチオランが含まれるが、それらに限定されない。複素環への結合は、ヘテロ原子の位置で、もしくは複素環の炭素原子を介して、またはベンゾ縮合誘導体についてはベンゼノイド環の炭素を介してであ

10

20

【0064】

本発明の状況では、用語「アリール」は、炭素環式芳香族環または環系を意味することが意図されている。さらに、用語「アリール」には縮合環系が含まれるが、少なくとも2つのアリール環、または少なくとも1つのアリールおよび少なくとも1つのC₃₋₈シクロアルキルが少なくとも1つの化学結合を共有している。「アリール」環の一部の例には、任意に置換されたフェニル、ナフタレニル、フェナントレニル、アントラセニル、テトラリニル、フルオレニル、インデニル、およびインダニルが含まれる。用語「アリール」は、例えば環形成炭素原子の1つを介して結合され、そして任意でヘテロシクリル、ヘテロアリール、ハロ、ヒドロキシ、アミノ、シアノ、ニトロ、アルキルアミド、アシル、C₁₋₆アルコキシ、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆ヒドロキシアルキル、C₁₋₆アミノアルキル、C₁₋₆アルキルアミノ、アルキルスルフェニル、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、スルファモイル、またはトリフルオロメチルから選択された1つまたは複数の置換基を有するベンゼノイド基を含む芳香族基に関する。アリール基は、パラおよび/またはメタ位置で置換されてよい。他の実施形態では、アリール基はオルト位置で置換されてよい。アリール基の代表的な例には、フェニル、3-ハロフェニル、4-ハロフェニル、3-ヒドロキシフェニル、4-ヒドロキシフェニル、3-アミノフェニル、4-アミノフェニル、3-メチルフェニル、4-メチルフェニル、3-メトキシフェニル、4-メトキシフェニル、4-トリフルオロメトキシフェニル、3-シアノフェニル、4-シアノフェニル、ジメチルフェニル、ナフチル、ヒドロキシナフチル、ヒドロキシメチルフェニル、トリフルオロメチルフェニル、アルコキシフェニル、4-モルホリン-4-イルフェニル、4-ピロリジン-1-イルフェニル、4-ピラゾリルフェニル、4-トリアゾリルフェニル、および4-(2-オキソピロリジン-1-イル)フェニルが含まれるが、それらに限定されない。

30

40

【0065】

本発明の状況では、用語「ヘテロアリール」は、芳香族環中の1つまたは複数の炭素原子が、窒素、硫黄、リン、および酸素を含む基から選択された1つまたは複数のヘテロ原子と置換されている複素環式芳香族基を意味することが意図されている。

【0066】

さらに、本発明の状況では、用語「ヘテロアリール」は、少なくとも1つのアリール環

50

および少なくとも1つのヘテロアリール環、少なくとも2つのヘテロアリール環、少なくとも1つのヘテロアリール環および少なくとも1つのヘテロシクリル環、または少なくとも1つのヘテロアリール環および少なくとも1つのシクロアルキル環が少なくとも1つの化学結合を共有する縮合環系を含んでいる。

【0067】

用語「ヘテロアリール」は、芳香族基に関する理解されており、 $C_3 - 8$ 環式基はさらに1つの酸素もしくは硫黄原子または4個までの窒素原子、または1つの酸素もしくは硫黄原子と2個までの窒素原子との組み合わせをさらに含有しており、そしてそれらは例えば環形成炭素原子の1つを介して結合された置換ならびにベンゾ-およびピリド縮合誘導体である。ヘテロアリール基は、ハロ、ヒドロキシ、アミノ、シアノ、ニトロ、アルキルアミド、アシル、 $C_1 - 6$ - アルコキシ、 $C_1 - 6$ - アルキル、 $C_1 - 6$ - ヒドロキシアルキル、 $C_1 - 6$ - アミノアルキル、 $C_1 - 6$ - アルキルアミノ、アルキルスルフェニル、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、スルファモイル、またはトリフルオロメチルから選択された1つまたは複数の置換基を有することができる。一部の実施形態では、ヘテロアリール基は、相互に同一であっても相違していてもよく、上記のリストから選択することのできる、0、1、もしくは2つの置換基を有する5および6員芳香族複素環系であってよい。ヘテロアリール基の代表的な例には、フラン、ベンゾフラン、チオフェン、ベンゾチオフェン、ピロール、ピリジン、インドール、オキサゾール、ベンズオキサゾール、イソキサゾール、ベンズイソキサゾール、チアゾール、ベンゾチアゾール、イソチアゾール、イミダゾール、ベンズイミダゾール、ピラゾール、インダゾール、テトラゾール、キノリン、イソキノリン、ピリダジン、ピリミジン、プリンおよびピラジン、フラザン、1, 2, 3 - オキサジアゾール、1, 2, 3 - チアジアゾール、1, 2, 4 - チアジアゾール、トリアゾール、ベンゾトリアゾール、プテリジン、フェノキサゾール、オキサジアゾール、ベンゾピラゾール、キノリジン、シノリン、フタラジン、キナゾリン、およびキノキサリンの未置換および一置換もしくは二置換誘導体が含まれるが、それらに限定されない。一部の実施形態では、置換基は、ハロ、ヒドロキシ、シアノ、 $O - C_1 - 6$ - アルキル、 $C_1 - 6$ - アルキル、ヒドロキシ - $C_1 - 6$ - アルキル、およびアミノ - $C_1 - 6$ - アルキルである。

【0068】

本明細書で使用する用語「精製された」、「実質的に精製された」および「単離された」は、本発明の化合物がそれらの自然な状態では本発明の化合物が通常は結び付いている他の異質な化合物を含んでいないことを意味しており、その結果、本発明の化合物は、所与のサンプルを質量/重量で少なくとも0.5%、1%、5%、10%、もしくは20%、および最も好ましくは少なくとも50%もしくは75%を含んでいる。

【0069】

所定の実施形態では、式(I)の化合物は、

- 1 - (4 - ニトロナフタレン - 1 - イル) ピロリジン (116 BG 33)、
- 3, 5 - ジメチル - 4 - (4 - ニトロナフタレン - 1 - イル) ピペリジン (116 BG 35 - 5)、
- 1 - (4 - シアノナフタレン - 1 - イル) ピペリジン - 3 - カルボン酸ジエチルアミド (136 BG 73 - 4)、
- 2, 6 - ジメチル - 4 - (4 - ニトロナフタレン - 1 - イル) モルホリン (116 BG 35 - 23)、
- 1 - (4 - ニトロナフタレン - 1 - イル) - 4 - ピロリジン - 1 - イル - ピペリジン (116 BG 35 - 2)、
- 1 - (4 - ニトロナフタレン - 1 - イル) ピペリジン (116 BG 35 - 6)、
- 4 - メチル - 4 - (4 - ニトロナフタレン - 1 - イル) ピペリジン (116 BG 35 - 7)、
- 1 - (4 - ニトロナフタレン - 1 - イル) ピペリジン - 4 - カルボン酸エチルエステル (116 BG 35 - 1)、

10

20

30

40

50

- 4 - (4 - ニトロナフタレン - 1 - イル) モルホリン (1 1 6 B G 3 5 - 1 0) 、
 2 , 5 - ジメチル - 4 - (4 - ニトロナフタレン - 1 - イル) ピロリジン (1 1 6 B G
 3 5 - 2 4) 、
 4 - (3 - ヒドロキシメチルピペリジン - 1 - イル) ナフタレン - 1 - カルボニトリル
 (1 3 6 B G 7 3 - 1) 、
 4 - [4 - (2 - ヒドロキシエチル) ピペリジン - 1 - イル] ナフタレン - 1 - カルボ
 ニトリル (1 3 6 B G 7 3 - 9) 、
 4 - ピペリジン - 1 - イルナフタレン - 1 - カルボニトリル (1 3 6 B G 7 3 - 1 0)
 、
 4 - (4 - メチルピペリジン - 1 - イル) ナフタレン - 1 - カルボニトリル (1 3 6 B 10
 G 7 3 - 1 1) 、
 4 - (4 - ヒドロキシピペリジン - 1 - イル) ナフタレン - 1 - カルボニトリル (1 3
 6 B G 7 3 - 1 2) 、
 4 - (4 - ヒドロキシメチルピペリジン - 1 - イル) ナフタレン - 1 - カルボニトリル
 (1 3 6 B G 7 3 - 1 3) 、
 1 - (4 - シアノナフタレン - 1 - イル) ピペリジン - 4 - カルボン酸アミド (1 3 6
 B G 7 3 - 1 7) 、
 N - [1 - (4 - シアノナフタレン - 1 - イル) ピロリジン - 3 - イル] - N - メチル
 アセトアミド (1 3 6 B G 7 3 - 1 8) 、
 4 - (3 - ジメチルアミノピロリジン - 1 - イル) ナフタレン - 1 - カルボニトリル (20
 1 3 6 B G 7 3 - 1 9) 、
 4 - (3 - ヒドロキシピペリジン - 1 - イル) ナフタレン - 1 - カルボニトリル (1 3
 6 B G 7 3 - 2 5) 、
 4 - (2 , 6 - ジメチルモルホリン - 4 - イル) ナフタレン - 1 - カルボニトリル (1
 3 6 B G 7 3 - 2 6) 、
 4 - (3 - ヒドロキシピロリジン - 1 - イル) ナフタレン - 1 - カルボニトリル (1 3
 6 B G 8 5 - 2) 、
 4 - ((S) - 2 - ヒドロキシメチルピロリジン - 1 - イル) ナフタレン - 1 - カルボ
 ニトリル (1 3 6 B G 8 5 - 3 - 3) 、
 4 - ピロリジン - 1 - イルナフタレン - 1 - カルボニトリル (1 3 6 B G 6 5 - 3) 、 30
 4 - ピロリジン - 1 - イルナフタレン - 1 - カルボン酸エチルエステル (1 5 4 B G 1
 9) 、
 4 - ピロリジン - 1 - イルナフタレン - 1 - カルボン酸 (1 5 4 B G 2 3) 、
 4 - (3 - エンド - ヒドロキシ - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクト - 8 - イル)
 ナフタレン - 1 - カルボニトリル (1 5 4 B G 3 1) 、
 4 - (3 - オキソ - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクト - 8 - イル) ナフタレン -
 1 - カルボニトリル (1 5 6 A F 0 3 - 2 1 7) 、
 4 - (3 - プロピルアミノ - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクト - 8 - イル) ナフ
 タレン - 1 - カルボニトリル、塩酸塩 (1 5 6 A F 0 1 - 2 2 2 および 1 5 6 A F 0 1 -
 2 2 3) 、 40
 4 - (3 - ジメチルアミノ - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクト - 8 - イル) ナフ
 タレン - 1 - カルボニトリル、塩酸塩 (1 5 6 A F 0 5 - 2 2 4) 、
 4 - [3 - (3 - ヒドロキシプロピルアミノ) - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オク
 ト - 8 - イル] ナフタレン - 1 - カルボニトリル、塩酸塩 (1 5 6 A F 0 7 - 2 2 5) 、
 4 - [3 - (2 - エトキシエチルアミノ) - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクト -
 8 - イル] ナフタレン - 1 - カルボニトリル、塩酸塩 (1 5 6 A F 0 9 - 2 2 6 および 1
 5 6 A F 0 9 - 2 2 7) 、
 4 - { 3 - [2 - (1 H - イミダゾール - 4 - イル) エチルアミノ] - 8 - アザビシク
 ロ [3 . 2 . 1] オクト - 8 - イル } ナフタレン - 1 - カルボニトリル、二塩酸塩 (1 5
 6 A F 1 1 - 2 2 9) 、 50

4 - (3 - シクロプロピルアミノ - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクト - 8 - イル) ナフタレン - 1 - カルボニトリル、塩酸塩 (1 5 6 A F 1 1 - 2 3 0)、

4 - [3 - (2 - ジメチルアミノエチルアミノ) - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクト - 8 - イル] ナフタレン - 1 - カルボニトリル、二塩酸塩 (1 5 6 A F 1 1 - 2 3 1)、

4 - [3 - (シクロヘキシルメチルアミノ) - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクト - 8 - イル] ナフタレン - 1 - カルボニトリル、塩酸塩 (1 5 6 A F 1 1 - 2 3 2)、

4 - { 3 - [(フラン - 2 - イルメチル) アミノ] - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクト - 8 - イル } ナフタレン - 1 - カルボニトリル、塩酸塩 (1 5 6 A F 1 1 - 2 3 3)、

4 - [3 - (2 - モルホリン - 4 - イルエチルアミノ) - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクト - 8 - イル] ナフタレン - 1 - カルボニトリル、二塩酸塩 (1 5 6 A F 1 1 - 2 3 4)、

4 - { 3 - [(ピリジン - 2 - イルメチル) アミノ] - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクト - 8 - イル } ナフタレン - 1 - カルボニトリル、二塩酸塩 (1 5 6 A F 1 1 - 2 3 5)、

4 - [3 - (2 - イソプロポキシエチルアミノ) - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクト - 8 - イル] ナフタレン - 1 - カルボニトリル、塩酸塩 (1 5 6 A F 1 1 - 2 3 7)

4 - (1 , 4 - ジオキサ - 8 - アザスピロ [4 . 5] デカ - 8 - イル) ナフタレン - 1 - カルボニトリル (1 5 6 A F 1 4 - 2 3 9)、

4 - (3 - ヒドロキシイミノ - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクト - 8 - イル) ナフタレン - 1 - カルボニトリル (1 5 6 A F 1 7 - 2 4 0)、

3 - クロロプロピオン酸エンド - 8 - (4 - シアノナフタレン - 1 - イル) - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクト - 3 - イルエステル (1 5 6 A F 3 1 - 2 4 5)、

メトキシ酢酸エンド - 8 - (4 - シアノナフタレン - 1 - イル) - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクト - 3 - イルエステル (8 8 P S 3 9)、

3 - モルホリン - 4 - イルプロピオン酸エンド - 8 - (4 - シアノナフタレン - 1 - イル) - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクト - 3 - イルエステル、塩酸塩 (1 5 6 A F 3 2 - 2 4 6)、

3 - (4 - エチルピペラジン - 1 - イル) プロピオン酸エンド - 8 - (4 - シアノナフタレン - 1 - イル) - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクト - 3 - イルエステル、塩酸塩 (1 5 6 A F 3 5 - 2 4 7)、

3 - ジエチルアミノプロピオン酸エンド - 8 - (4 - シアノナフタレン - 1 - イル) - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクト - 3 - イルエステル、塩酸塩 (8 8 P S 3 7)、

クロロ酢酸エンド - 8 - (4 - シアノナフタレン - 1 - イル) - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクト - 3 - イルエステル (1 5 6 A F 3 6 - 2 4 8)、

モルホリン - 4 - イル酢酸エンド - 8 - (4 - シアノナフタレン - 1 - イル) - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクト - 3 - イルエステル、塩酸塩 (1 5 6 A F 3 7 - 2 4 9)、

イミダゾール - 1 - イル酢酸エンド - 8 - (4 - シアノナフタレン - 1 - イル) - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクト - 3 - イルエステル、塩酸塩 (1 5 6 A F 4 0 - 2 5 1)、

(4 - エチルピペラジン - 1 - イル) 酢酸エンド - 8 - (4 - シアノナフタレン - 1 - イル) - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクト - 3 - イルエステル、二塩酸塩 (1 5 6 A F 4 2 - 2 5 2)、

ジエチルアミノ酢酸エンド - 8 - (4 - シアノナフタレン - 1 - イル) - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクト - 3 - イルエステル、塩酸塩 (1 5 6 A F 4 3 - 2 5 3)、

コハク酸モノエンド - [8 - (4 - シアノナフタレン - 1 - イル) - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクト - 3 - イル] エステル (1 5 6 A F 4 8 - 2 5 4)、

10

20

30

40

50

- トリフルオロ酢酸エンド - 8 - (4 - シアノナフタレン - 1 - イル) - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクト - 3 - イルエステル (1 5 6 A F 5 4 - 2 5 9) 、
- 4 - (3 , 4 - ジヒドロキシピロリジン - 1 - イル) ナフタレン - 1 - カルボニトリル (1 5 6 A F 5 9 - 2 5 8) 、
- 4 - (3 - エキソ - エチニル - 3 - エンド - ヒドロキシ - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクト - 8 - イル) ナフタレン - 1 - カルボニトリル (8 8 P S 4 1) 、
- 4 - [3 - (2 - [1 , 3] ジオキサン - 2 - イルエチル) - 3 - ヒドロキシ - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクト - 8 - イル] ナフタレン - 1 - カルボニトリル (1 5 6 A F 5 3 - 2 6 0) 、
- 4 - (エンド - 3 - メトキシ - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクト - 8 - イル) ナフタレン - 1 - カルボニトリル (8 8 P S 4 4) 、
- (1 S , 4 S) - 5 - (4 - シアノナフタレン - 1 - イル) - 2 , 5 - ジアザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 2 - カルボン酸 t e r t - ブチルエステル (1 6 5 R L 0 3) 、
- 4 - ((1 S , 4 S) - 2 , 5 - ジアザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプト - 2 - イル) ナフタレン - 1 - カルボニトリル、塩酸塩 (1 6 5 R L 0 9) 、
- 4 - [(1 S , 4 S) - 5 - (メトキシアセチル) - 2 , 5 - ジアザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプト - 2 - イル] ナフタレン - 1 - カルボニトリル (1 6 5 R L 1 0) 、
- 4 - ((1 S , 4 S) - 5 - アセチル - 2 , 5 - ジアザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプト - 2 - イル) ナフタレン - 1 - カルボニトリル (1 6 5 R L 1 1) 、
- 4 - [(1 S , 4 S) - 5 - (2 - ヒドロキシエチル) - 2 , 5 - ジアザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプト - 2 - イル] ナフタレン - 1 - カルボニトリル (1 6 5 R L 1 2) 、
- 4 - ((1 S , 4 S) - 5 - メチル - 2 , 5 - ジアザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプト - 2 - イル) ナフタレン - 1 - カルボニトリル塩酸塩 (1 6 5 R L 1 5) 、
- 4 - (3 - アミノ - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクト - 8 - イル) ナフタレン - 1 - カルボニトリル、塩酸塩 (1 6 5 R L 2 1) 、
- 2 - クロロ - N - [8 - (4 - シアノナフタレン - 1 - イル) - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクト - 3 - イル] アセトアミド、塩酸塩 (1 6 5 R L 2 3) 、
- N - [8 - (4 - シアノナフタレン - 1 - イル) - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクト - 3 - イル] - 2 - (4 - エチルピペラジン - 1 - イル) アセトアミド、二塩酸塩 (1 6 5 R L 2 7) 、
- N - [8 - (4 - シアノナフタレン - 1 - イル) - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクト - 3 - イル] - 2 - ジエチルアミノアセトアミド、塩酸塩 (1 6 5 R L 2 8) 、
- 2 - シアノエチルエンド - 8 - (4 - シアノナフタレン - 1 - イル) - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクト - 3 - イル N , N - ジイソプロピルアミドリン酸塩 (1 6 5 R L 2 2) 、
- エンド - 8 - (4 - シアノナフタレン - 1 - イル) - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクト - 3 - イル水素 N , N - ジイソプロピルアミドリン酸塩 (1 6 5 R L 2 9) 、
- 1 - (3 , 4 - ジニトロナフタレン - 1 - イル) ピロリジン、塩酸塩 (1 5 9 J P 0 6) 、
- 1 - (4 , 5 , 7 - トリニトロナフタレン - 1 - イル) ピロリジン、塩酸塩 (1 5 9 J P 0 9) 、
- 2 - ブロモ - 4 - ピロリジン - 1 - イルナフタレン - 1 - カルボニトリル、塩酸塩 (1 5 9 J P 0 7) 、
- 4 - ピロリジン - 1 - イルナフタレン - 1 , 3 - ジカルボニトリル、塩酸塩 (1 5 9 J P 2 6) 、
- 1 - (4 , 8 - ジニトロナフタレン - 1 - イル) ピロリジン、塩酸塩 (1 5 9 J P 2 9) 、
- 4 - ピロリジン - 1 - イルナフタレン - 1 - スルホン酸 (1 3 9 M B T 5 8 - C) 、
- [4 - (ピロリジン - 1 - イル) ナフタレン - 1 - イル] ホスホン酸ジエチルエステル

- (1 3 9 M B T 6 4 - B) 、
 [4 - (ピロリジン - 1 - イル) ナフタレン - 1 - イル] ホスホン酸モノエチルエステル (1 3 9 M B T 6 4 - 2 C) 、
 1 - (4 - メタンスルホニルナフタレン - 1 - イル) ピロリジン (1 3 9 M B T 7 0 - B) 、
 [4 - (ピロリジン - 1 - イル) ナフタレン - 1 - イル] スルホン酸アミド (1 3 9 M B T 7 6 - C) 、
 [8 - (4 - シアノナフタレン - 1 - イル) - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクト - 3 - イル] ウレア (1 3 9 M B T 9 4 - C) 、
 ジメチルカルバミン酸エンド - 8 - (4 - シアノナフタレン - 1 - イル) - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクト - 3 - イルエステル (1 3 9 M B T 8 4 - 1 E) 、
 4 - (4 - ヒドロキシ - 4 - フェニルピペリジン - 1 - イル) ナフタレン - 1 - カルボニトリル (1 9 6 M B T 2 - 4) 、
 4 - アゼバン - 1 - イルナフタレン - 1 - カルボニトリル (1 9 6 M B T 2 - 6) 、
 4 - (2 , 5 - ジメチル - 2 , 5 - ジヒドロピロール - 1 - イル) ナフタレン - 1 - カルボニトリル (1 9 6 M B T 2 - 7) 、
 4 - (3 , 6 - ジヒドロ - 2 H - ピリジン - 1 - イル) ナフタレン - 1 - カルボニトリル (1 9 6 M B T 2 - 9) 、
 4 - (8 - オキソ - 1 , 5 , 6 , 8 - テトラヒドロ - 2 H , 4 H - 1 , 5 - メタノピリド [1 , 2 -] [1 , 5] ジアゾシン - 3 - イル) ナフタレン - 1 - カルボニトリル (1 9 6 M B T 2 - 1 0) 、
 4 - チオモルホリン - 4 - イルナフタレン - 1 - カルボニトリル (1 9 6 M B T 2 - 1 1) 、
 4 - (4 - ベンジル - 4 - ヒドロキシピペリジン - 1 - イル) ナフタレン - 1 - カルボニトリル (1 9 6 M B T 2 - 1 6) 、
 4 - (4 - オキソ - 1 - フェニル - 1 , 3 , 8 - トリアザ - スピロ [4 . 5] デカ - 8 - イル) ナフタレン - 1 - カルボニトリル (1 9 6 M B T 2 - 1 7) 、
 4 - (4 - ベンゾイルピペリジン - 1 - イル) ナフタレン - 1 - カルボニトリル (1 9 6 M B T 2 - 1 9) 、
 1 - (4 - シアノナフタレン - 1 - イル) 4 - フェニルピペリジン - 4 - カルボニトリル (1 9 6 M B T 2 - 2 0) 、
 4 - ((S) - 4 a - ヒドロキシオクタヒドロイソキノリン - 2 - イル) ナフタレン - 1 - カルボニトリル (1 9 6 M B T 2 - 2 4) 、
 4 - (6 - メトキシ - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - イソキノリン - 2 - イル) ナフタレン - 1 - カルボニトリル (1 9 6 M B T 2 - 2 6) 、
 4 - ((R) - 2 - フェニルアミノメチルピロリジン - 1 - イル) ナフタレン - 1 - カルボニトリル (1 9 6 M B T 2 - 2) 、
 4 - (9 - ヒドロキシ - 1 , 5 , 7 - トリメチル - 3 , 7 - ジアザビシクロ [3 . 3 . 1] ノン - 3 - イル) ナフタレン - 1 - カルボニトリル (1 9 6 M B T 2 - 1 3) 、
 4 - (3 - エンド - ヒドロキシ - 3 - エキソ - メチル - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクト - 8 - イル) ナフタレン - 1 - カルボニトリル (1 5 6 A F 7 0 - 2 6 7) 、
 4 - (3 - エンド - ヒドロキシ - 3 - エキソ - プロピル - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクト - 8 - イル) ナフタレン - 1 - カルボニトリル (1 5 6 A F 9 6 - 2 8 4) 、
 4 - (エンド - スピロ [8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 3 , 2 ' - オキシラン] - 8 - イル) ナフタレン - 1 - カルボニトリル (1 8 3 A F 1 6 - 2 9 4) 、
 4 - [3 - エキソ - (4 - エチルピペラジン - 1 - イルメチル) - 3 - エンド - ヒドロキシ - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクト - 8 - イル] ナフタレン - 1 - カルボニトリル (1 8 3 A F 1 8 - 2 9 5) 、
 4 - (3 - エンド - ヒドロキシ - 3 - エキソ - ヒドロキシメチル - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクト - 8 - イル) ナフタレン - 1 - カルボニトリル (1 8 3 A F 1 9 - 2

10

20

30

40

50

96)、

4 - (3 - エキソシアノメチル - 3 - エンド - ヒドロキシ - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクト - 8 - イル) ナフタレン - 1 - カルボニトリル (183AF21 - 297)

、

4 - (3 - エンド - ヒドロキシ - 3 - エキソ - { [2 - (1H - イミダゾール - 4 イル) エチルアミノ] メチル } - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクト - 8 - イル) ナフタレン - 1 - カルボニトリル (183AF23 - 298)、

4 - (3 - エンド - ヒドロキシ - 3 - エキソ - メトキシメチル - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクト - 8 - イル) ナフタレン - 1 - カルボニトリル (183AF24 - 299)

7 - ブロモ - 4 - ピロリジン - 1 - イルナフタレン - 1 - カルボニトリル、塩酸塩、および 6 - ブロモ - 4 - ピロリジン - 1 - イルナフタレン - 1 - カルボニトリル、塩酸塩 (159JP02 - X3)、

4 - (8 - アザスピロ [4 . 5] デカ - 8 - イル) ナフタレン - 1 - カルボニトリル (159JP61AA)、

4 - ニトロ安息香酸エキソ - 8 - (4 - シアノナフタレン - 1 - イル) - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクト - 3 - イルエステル (159JP66C)、

4 - (3 - エキソ - ヒドロキシ - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクト - 8 - イル) ナフタレン - 1 - カルボニトリル (159JP68F6)、

4 - (3 - エキソ - メトキシ - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクト - 8 - イル) ナフタレン - 1 - カルボニトリル (159JP72A)、

(S) - 1 - (4 - シアノナフタレン - 1 - イル) ピロリジン - 2 - カルボン酸メチルエステル (159JP74A)、

4 - (8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクト - 2 - エン - 8 - イル) ナフタレン - 1 - カルボニトリル (159JP80XX)、

4 - (8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクト - 8 - イル) ナフタレン - 1 - カルボニトリル (173FBA64b)、

アクリル酸エンド - 8 - (4 - シアノナフタレン - 1 - イル) - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクト - 3 - イルエステル (159JP79)、

3 - ピロリジン - 1 - イル - プロピオン酸エンド - 8 - (4 - シアノナフタレン - 1 - イル) - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクト - 3 - イルエステル、フマル酸塩 (159JP82F6)、

3 - イミダゾール - 1 - イル - プロピオン酸エンド - 8 - (4 - シアノナフタレン - 1 - イル) - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクト - 3 - イルエステル、フマル酸塩 (159JP83A)、

3 - ピラゾール - 1 - イル - プロピオン酸エンド - 8 - (4 - シアノ - ナフタレン - 1 - イル) - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクト - 3 - イルエステル、フマル酸塩 (159JP85A)、

4 - (2 - メチル - 3 - オキソ - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクト - 8 - イル) ナフタレン - 1 - カルボニトリル (159JP84)、

4 - (2 - メチル - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクト - 8 - イル) ナフタレン - 1 - カルボニトリル (159JP87A)、

4 - (3 - エキソ - ベンジル - 3 - エンド - ヒドロキシ - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクト - 8 - イル) ナフタレン - 1 - カルボニトリル (159JP92A)、

8 - (4 - シアノナフタレン - 1 - イル) - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクト - 2 - エン - 2 - カルボン酸メチルエステル (159JP95C)、

8 - (4 - シアノナフタレン - 1 - イル) - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 2 - カルボン酸メチルエステル (159JP97A)、

4 - (2 - ヒドロキシメチル - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクト - 2 - エン - 8 - イル) ナフタレン - 1 - カルボニトリル (159JP98C)、

10

20

30

40

50

- (1 R , 2 R , 3 S , 5 S) - 3 - ベンジルオキシ - 8 - (4 - シアノナフタレン - 1 - イル) - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 2 - カルボン酸メチルエステル (1 9 5 J P 0 2 A) 、
- (1 R , 2 R , 3 S , 5 S) - 4 - (3 - ヒドロキシ - 2 - ヒドロキシメチル - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクト - 8 - イル) ナフタレン - 1 - カルボニトリル (1 9 5 J P 0 5 B X) 、
- 2 - シアノエチルエンド - 8 - (4 - シアノナフタレン - 1 - イル) - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクト - 3 - イル N , N - ジイソプロピルアミド亜リン酸塩 (1 6 5 R L 3 1) 、
- 2 - シアノエチルエンド - 8 - (4 - シアノナフタレン - 1 - イル) - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクト - 3 - イルジイソプロピルアミドリリン酸塩 (1 6 5 R L 3 7) 、
- 2 - シアノエチルエチルエンド - 8 - (4 - シアノナフタレン - 1 - イル) - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクト - 3 - イルリン酸塩 (1 6 5 R L 3 8) 、
- エチルエンド - 8 - (4 - シアノナフタレン - 1 - イル) - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクト - 3 - イル水素リン酸塩 (1 6 5 R L 4 1) 、
- ビス (2 - シアノエチル) エンド - 8 - (4 - シアノナフタレン - 1 - イル) - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクト - 3 - イルリン酸塩 (1 6 5 R L 4 2) 、
- エンド - 8 - (4 - シアノナフタレン - 1 - イル) - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクト - 3 - イル二水素リン酸塩 (1 6 5 R L 4 3) 、
- 2 - シアノエチルエンド - 8 - (4 - シアノナフタレン - 1 - イル) - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクト - 3 - イルフェニルリン酸塩 (1 6 5 R L 4 4) 、
- エンド - 8 - (4 - シアノナフタレン - 1 - イル) - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクト - 3 - イルフェニル水素リン酸塩 (1 6 5 R L 4 5) 、
- N - [8 - (4 - シアノナフタレン - 1 - イル) - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクト - 3 - イル] アセトアミド (1 6 5 R L 5 1) 、
- 3 - クロロ - N - [8 - (4 - シアノナフタレン - 1 - イル) - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクト - 3 - イル] プロパンアミド (1 6 5 R L 5 0) 、
- N - [8 - (4 - シアノナフタレン - 1 - イル) - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクト - 3 - イル] - 3 - (4 - エチルピペラジン - 1 - イル) プロパンアミド、二塩酸塩 (1 6 5 R L 5 2) 、
- N - [8 - (4 - シアノナフタレン - 1 - イル) - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクト - 3 - イル] - 3 - ジエチルアミノプロピオンアミド、塩酸塩 (1 6 5 R L 5 3) 、
- N - [8 - (4 - シアノナフタレン - 1 - イル) - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクト - 3 - イル] - 3 - (1 H - イミダゾール - 1 - イル) プロパンアミド、塩酸塩 (1 6 5 R L 5 5) 、
- N - [8 - (4 - シアノナフタレン - 1 - イル) - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクト - 3 - イル] - 2 - (エトキシエトキシ) アセトアミド (1 6 5 R L 5 7) 、
- 1 - (4 - シアノナフタレン - 1 - イル) ピペリジン - 3 - カルボン酸エチルエステル (1 6 5 R L 6 0) 、
- 4 - (2 - メチルピペリジン - 1 - イル) ナフタレン - 1 - カルボニトリル (1 6 5 R L 6 2) 、
- 1 - (4 - シアノナフタレン - 1 - イル) ピペリジン - 3 - カルボン酸 (1 6 5 R L 6 3) 、
- [1 - (4 - シアノナフタレン - 1 - イル) ピペリジン - 3 - イルメチル] カルバミン酸 t e r t - ブチルエステル (1 6 5 R L 6 5) 、
- 4 - (3 - アミノメチルピペリジン - 1 - イル) ナフタレン - 1 - カルボニトリル (1 6 5 R L 6 6) 、
- N - [1 - (4 - シアノナフタレン - 1 - イル) ピペリジン - 3 - イルメチル] アセトアミド (1 6 5 R L 7 0) 、
- 4 - (3 - エチルアミノメチルピペリジン - 1 - イル) ナフタレン - 1 - カルボニトリ

ル、塩酸塩 (1 6 5 R L 7 2 s e c)、

4 - (3 - ジエチルアミノメチルピペリジン - 1 - イル) ナフタレン - 1 - カルボニトリル、塩酸塩 (1 6 5 R L 7 2 t e r t)、

1 - (4 - シアノナフタレン - 1 - イル) ピペリジン - 3 - カルボニトリル (1 6 5 R L 7 3 - 3)、

1 - (4 - シアノナフタレン - 1 - イル) ピペリジン - 3 - カルボキサミド (1 6 5 R L 7 3 - 5)、

4 - (3 - フルオロピペリジン - 1 - イル) ナフタレン - 1 - カルボニトリル (1 6 5 R L 7 4)、

トランス - 4 - (4 - ヒドロキシシクロヘキシルアミノ) ナフタレン - 1 - カルボニトリル (1 6 5 R L 9 6)、 10

メタンスルホン酸トランス - 4 - (4 - シアノナフタレン - 1 - イルアミノ) シクロヘキシルエステル (1 6 5 R L 9 7)、

4 - (7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプト - 7 - イル) ナフタレン - 1 - カルボニトリル、塩酸塩 (1 9 8 R L 0 1)、

N' - [8 - (4 - シアノナフタレン - 1 - イル) - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクト - 3 - イル] - 4 - メチルベンゼンスルホニルヒドラゾン (1 7 3 F B A 6 0 a)

、
4 - [2 - (ヒドロキシメチル) ピペリジン - 1 - イル] ナフタレン - 1 - カルボニトリル (1 7 3 F B A 7 0 e)、 20

3 - エキソ - [8 - (4 - シアノナフタレン - 1 - イル) - 3 - エンド - ヒドロキシ - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクト - 3 - イル] - N , N - ジメチルプロパンアミド (1 7 3 F B A 5 1 b H)、

2 - エキソ - [8 - (4 - シアノナフタレン - 1 - イル) - 3 - エンド - ヒドロキシ - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクト - 3 - イル] - N , N - ジメチルエタンスルホンアミド (1 7 3 F B A 5 6 b 3)、

4 - (3 - エンド - ヒドロキシ - 3 - エキソ - メチル - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクト - 8 - イル) ナフタレン - 1 - カルボニトリル、塩酸塩 (1 9 7 F B A 2 3 a)

、
4 - (3 - メチル - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクト - 2 - エン - 8 - イル) ナフタレン - 1 - カルボニトリル (1 9 7 F B A 2 4 c)、 30

4 - ピロリジン - 1 - イル - フタラジン - 1 - カルボニトリル、塩酸塩 (1 4 1 J P 5 6 P 2 A)、

7 - ピロリジン - 1 - イル - ベンゾ [1 , 2 , 5] チアジアゾール - 4 - カルボニトリル、塩酸塩 (1 4 1 J P 5 7 P 1)、

1 - ピロリジン - 1 - イル - イソキノリン - 4 - カルボニトリル、塩酸塩 (1 4 1 J P 7 1 F)、

8 - ピロリジン - 1 - イル - イソキノリン - 5 - カルボニトリル、塩酸塩 (1 4 1 J P 7 6 P Y)、

5 - ピロリジン - 1 - イル - イソキノリン - 8 - カルボニトリル、塩酸塩 (1 4 1 J P 7 9 P 1)、 40

8 - ピロリジン - 1 - イル - イソキノリン - 5 - カルボニトリル、塩酸塩 (1 4 1 J P 7 9 P 2 A)、

5 - ニトロ - 8 - ピロリジン - 1 - イル - キノリン、塩酸塩 (1 4 4 A F 6 0 - 2 1 4 B)、

1 - (4 - ニトロ - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロナフタレン - 1 - イル) ピロリジン (1 7 3 F B A 2 2 a)、

8 - ニトロ - 5 - ピロリジン - 1 - イル - イソキノリン (1 7 3 F B A 2 6 b)、

8 - ニトロ - 5 - ピロリジン - 1 - イル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン (1 7 3 F B A 2 9 b 3)、 50

5 - ニトロ - 8 - ピロリジン - 1 - イル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン (1 7 3 F B A 3 3 b) 、

1 - (8 - ニトロ - 5 - ピロリジン - 1 - イル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - イソキノリン - 2 - イル) エタノン (1 7 3 F B A 3 5 b) 、

5 - ピロリジン - 1 - イル - キノリン - 8 - カルボニトリル (8 8 P S 1 8) 、

3 - ピペラジン - 1 - イルプロピオン酸エンド - 8 - (4 - シアノナフタレン - 1 - イル) - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクト - 3 - イルエステル、二塩酸塩 (8 8 P S 6 4) 、

3 - [ビス (2 - ヒドロキシエチル) アミノ] プロピオン酸エンド - 8 - (4 - シアノナフタレン - 1 - イル) - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクト - 3 - イルエステル、
フマル酸塩 (8 8 P S 6 5) 、

3 - (3 - ジメチルアミノピロリジン - 1 - イル) プロピオン酸エンド - 8 - (4 - シアノナフタレン - 1 - イル) - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクト - 3 - イルエステル、
ニフマル酸塩 (8 8 P S 6 7) 、

3 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) プロピオン酸エンド - 8 - (4 - シアノナフタレン - 1 - イル) - 8 - アザ - ビシクロ [3 . 2 . 1] オクト - 3 - イルエステル、
ニフマル酸塩 (8 8 P S 6 9) 、 および

4 - (3 - ジエチルアミノメチル - 3 - ヒドロキシ - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクト - 8 - イル) ナフタレン - 1 - カルボニトリル、塩酸塩 (1 8 3 A F 0 3 - 2 8 8) 、 から選択される。

【 0 0 7 0 】

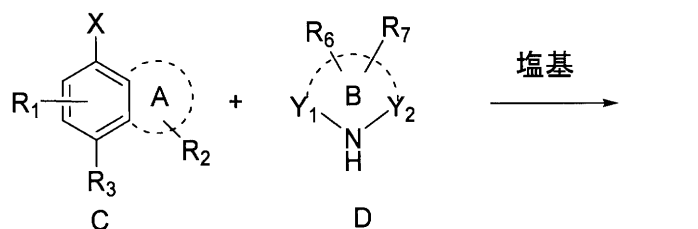
調製方法

式 (I) の化合物は、以下に記載する方法によって、またはこれらの方法の変法によって合成できる。方法を変更する方法には、特に、温度、溶媒、試薬などが含まれ、当業者には明白であろう。一般に、式 (I) の化合物を調製するための任意のプロセス中には、関係する任意の分子上の感受性もしくは反応性基を保護することが必要である、および/または望ましいことがある。これは、例えばどちらも本明細書に全体として本明細書に参照して組み込まれる *Protective Groups in Organic Chemistry* (ed . J . F . W . McOmie , Plenum Press , 1973) ; and *Greene & Wuts , Protective Groups in Organic Synthesis* , John Wiley & Sons , 1991 に記載された従来型保護基によって達成することができる。保護基は、当分野から知られている方法を用いて便宜的なその後の段階で除去することができる。適切な化合物を合成する際に有用な合成化学の変換は当分野において知られており、例えばどちらも本明細書に全体として本明細書に参照して組み込まれる *R . Larock , Comprehensive Organic Transformations* , VCH Publishers , 1989 , or *L . Paquette , ed . , Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis* , John Wiley and Sons , 1995 の中に記載されている方法が含まれる。

【 0 0 7 1 】

1 つの実施形態では、本明細書に開示した化合物は、一般式 (I) の化合物を入手するためにハロゲンと適切なアミド D との塩基触媒芳香族求核置換によって C (スキーム 1) などのハロ置換芳香族環から出発して調製することができる。このプロセスは、適切な溶媒中、例えばトルエン、アセトニトリル、ベンゼン、ジオキサン、THF、DMSO もしくは DMF などの非プロトン性溶媒中で、ピリジン、DBU、もしくは炭酸カリウムなどの適切な塩基を用いて、そして過剰な第 2 級アミン (これは塩基として機能することもある) を使用して実施することができる。この反応は、+ 20 ~ + 150 の温度で実施できる。または、反応は 300 までの温度のマイクロ波照射下で実施することができる。

【化 3】



スキーム 1

スキーム 1 内の R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_6 、 R_7 は、上記で式 (I) において規定したとおりである、またはそれらの適切な前駆物質であり、 X はハロゲン化物を表している。

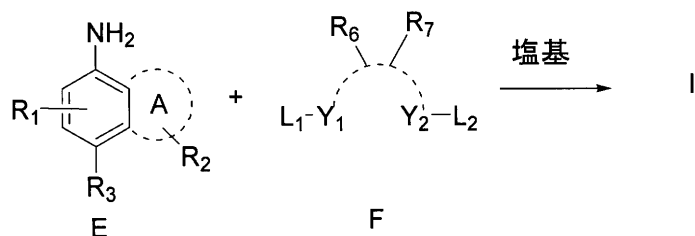
【0072】

また別の実施形態では、本明細書に開示した式 (I) の化合物は、適切に置換されたハロもしくは擬ハロ二環式 (例、Br、I、Cl、トリフレート、ノナフレート、トシレート - 置換アリール誘導体) 上での金属触媒 (例、パラジウムもしくはニッケル) (Hartwig, Angew. Chem. Int. Ed., 1998, 37, 2046 - 2067; Yang & Buchwald, J. Organometallic Chem., 1999, 576, 125 - 146; Hartwig in Modern Amination Methods; Ricci, Ed.; Wiley-VCH: Weinheim, Germany, 2000) もしくは Cu 触媒 (Buchwald et al., Org. Lett., 2002, 4, 581 - 584; Kwong & Buchwald, Org. Lett., 2003, 5, 793 - 796) 求核置換を通してアミド D を導入する工程によって調製できる。金属触媒アミン化反応は、さらにまたマイクロ波照射下で実施することもできる (T. Wang et al., Org. Lett., 2003, 5, 897 - 900); それらの全部がこれにより全体として本明細書に参照して組み込まれる。

【0073】

さらにまた別の実施形態では、本明細書に開示した式 (I) の化合物は、スキーム 2 に示したような適切な二官能アルキルリンカーを用いて適切に置換されたアニリンを基剤とする誘導体から調製することができる。離脱基 L_1 および L_2 は、適切にはハロゲン原子、例えば塩素、臭素もしくはヨウ素、またはスルホン酸塩、例えばトシレートもしくはメシレート、またはこの反応に好都合の他の離脱基である。この反応は、便宜的には不活性溶媒中の塩基性条件下で試薬を、例えばアセトニトリル中のジイソプロピルエチルアミンを、または N, N - ジメチルホルムアミド中の K_2CO_3 を攪拌する工程によって実施される。この反応は、典型的には室温 ~ 120 の温度で実施される。

【化 4】



スキーム 2

スキーム 2 内の R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_6 、 R_7 は、上記で式 (I) において規定したとおりである、またはそれらの適切な前駆物質であり、 L_1 および L_2 は適切な離脱基を表している。

【0074】

適切な出発物質は市販で入手することができる、または文献の中に開示された方法によって調製することができる。置換基 R_1 、 R_2 および R_3 ならびに任意の R_6 および R_7

は各々個別に化合物の任意の適切な調製段階で、文献の中で知られている以下の方法にしたがって導入することができる（例、W. Adcock et al., J. Am. Chem. Soc., 1967, 89, 386-390; G. Schiemann et al., Ann., 1931, 487, 270-287; Dewar et al., J. Am. Chem. Soc., 1962, 84, 3541-3546; S. Sekiguchi et al., J. Org. Chem., 1979, 44, 3921-3925、それらは全部が全体として本明細書に参照して組み込まれる）。

【0075】

R₃ がニトロである本発明の化合物は、HNO₃ / H₂SO₄ を用いる文献の中に記載された伝統的なニトロ化方法によって、または当業者に知られている他の方法によって調製することができる。

10

【0076】

R₁、R₂ もしくは R₃ がハロゲンである本発明の化合物は、Br₂ を用いて文献の中に記載された伝統的なハロゲン化方法によって、または当業者に知られている他の方法によって調製することができる。または、適切に置換されたアニリンを基剤とする前駆物質は酢酸もしくはトリフルオロ酢酸中の亜硝酸ナトリウムを用いる Sandmeyer 法によってジアゾ化を介してハロ誘導体に変換し、次に酸と、例えばヘキサフルオロリン酸と反応させ、生じた塩を分解させてフルオロ誘導体入手することができる（W. Adcock et al., J. Am. Chem. Soc., 1967, 89, 386-390、本明細書に全体として本明細書に参照して組み込まれる）。

20

【0077】

R₁、R₂ もしくは R₃ がシアノ、CONR₄R₅、COOR₄である本発明の化合物は、対応するヨウ化物、臭化物（Alterman & Hallberg, J. Org. Chem., 2000, 65, 7984-7989）および塩化物（Sundermeier et al., Angew. Chem. Int. ed., 2003, 42, 1661-1664）からの Pd 触媒シアン化によって、ならびに臭化アリールおよび塩化アリールの Ni 媒介シアン化（Arvela & Leadbeater, J. Org. Chem., 2003, 68, 9122-9125）によって入手できる；これらの参考文献は全部が全体として本明細書に参照して組み込まれる。ニトリルは、さらにまたハロ誘導体もしくは Sandmeyer ジアゾ中間体とシアン化第一銅との反応によって入手することもできる。このようにして入手したアリールニトリルは、マイクロ波誘導付加環化化学によって対応するテトラゾールへ変換する（Alterman & Hallberg, J. Org. Chem., 2000, 65, 7984-7989、これにより本明細書に全体として本明細書に参照して組み込まれる）、または対応するカルボン酸へ加水分解するいずれかによって入手することができる。さらに、カルボン酸残基を有する化合物は、Pd 触媒ヒドロキシカルボニル化化学によって対応するヨウ化アリール、臭化アリールおよびアリールトリフレートから入手できる（Cacchi et al., Org. Lett., 2003, 5, 4269-4293；これにより本明細書に全体として本明細書に参照して組み込まれる）、アリールアミド残基を有する化合物は、Pd 触媒アミノカルボニル化化学によって対応する臭化アリールから入手できる（Wan et al., J. Org. Chem., 2002, 67, 6232-6235、これにより本明細書に全体として本明細書に参照して組み込まれる）。カルボン酸は、当分野において記載されている伝統的アシル化反応またはカップリング剤方法によってアミドへさらに誘導体化することができる。

30

40

【0078】

R₁、R₂ もしくは R₃ が S(O)R₈、S(O)₂R₈、S(O)(OR₈)、S(O)₂(OR₈)、もしくは SO₂NR₈R₉である本発明の化合物は、以下の方法を用いて調製できる：スルホン酸塩は、濃硫酸、SO₃ もしくはクロロスルホン酸を使用する直接アリールスルホン化または塩化スルホニルの加水分解によって調製できる。塩化スルホニルは、塩化第二銅の存在下でジアゾニウム塩への SO₂ の添加によって入手できる。

50

または、塩化スルホニルは、アリール金属複合体、例えばアリールリチウムもしくはアリール Grignard 試薬への SO_2 の添加（硫酸塩を形成する）、その後の塩化スルフリルとの反応によって調製できる。スルホン酸エステルおよびスルホンアミドは、便宜的には塩化スルホニルとアルコールおよびアミンとの反応によって調製される。スルホンは、芳香族化合物とハロゲン化スルホニルとの Friedel-Crafts 型反応、ハロゲン化アルキルもしくはスルホン酸塩とスルフィン酸塩との反応、塩化スルホニルへの Grignard 試薬の添加、または硫化アリールの酸化によって調製できる。スルホキシドは、硫化アリールの酸化によって調製されてよい。

【0079】

R_3 が $\text{P}(\text{O})(\text{OR}_4)(\text{OR}_5)$ 、 $\text{P}(\text{O})(\text{OH})(\text{NR}_4\text{R}_5)$ 、 $\text{PO}(\text{NR}_4\text{R}_5)_2$ である本発明の化合物は、以下の方法を用いて調製できる：ホスホン酸塩は、アリール金属複合体、例えばアリールリチウムもしくはアリール Grignard 試薬へのジアルキルクロリン酸塩の添加、その後のエステル基の一方もしくは両方の加水分解によって調製できる。または、ホスホン酸塩は、塩化第一銅の存在下でジアゾニウム塩への PCl_3 の添加、その後の加水分解によって調製できる。類似の方法で、適切なハロゲン化合物誘導体を使用すると、ホスホノアミデートまたはホスホノジアミデートを調製できる。

【0080】

R_1 、 R_2 もしくは R_3 がアルコキシ、 OCOR_4 である本発明の化合物は、典型的には Williamson エーテル合成法によってアルコキシ誘導体に対応するヒドロキシアリール誘導体から、または以下に記載する方法を用いるアシル化によって調製できる。

【0081】

R_1 、 R_2 もしくは R_3 が COR_4 である本発明の化合物は、対応するヨウ化アリールから Pd 触媒アシル化化学によって調製できる (Cacchi et al, Org. Lett, 2003, 5, 289-293、これにより本明細書に全体として本明細書に参照して組み込まれる)。または、それらは対応するアリールから Friedel-Crafts 化学によって (Read, J. Am. Chem. Soc., 1922, 44, 1746-1755、これにより本明細書に全体として本明細書に参照して組み込まれる)、ニトリル (Whitmore et al, J. Am. Chem. Soc., 1947, 69, 235-237、これにより本明細書に全体として本明細書に参照して組み込まれる) もしくは塩化アリール (Whitmore & Lester, J. Am. Chem. Soc., 1942, 64, 1247、これにより本明細書に全体として本明細書に参照して組み込まれる) へのアリール-Grignard 試薬の添加によって、あるいはアリールボロン酸の Pd 触媒アシル化 (Goossen and Ghosh, Angew. Chem. Int. Ed. Engl., 2001, 40, 3458-3460) もしくは Rh 触媒アシル化 (Frost & Wadsworth, Chem. Commun., 2001, 22, 2316-2317、どちらもこれにより本明細書に全体として本明細書に参照して組み込まれる) によって入手することができる。

【0082】

R_1 、 R_2 もしくは R_3 がアミノ、低級アミノアルキル、 NHCO_4 、 $\text{NH}_2\text{SO}_2\text{R}_4$ である本発明の化合物は、例えば Raney ニッケルおよびヒドラジンまたは Pd もしくは Pt 触媒および水素を使用して、市販で入手できる、または上述したように調製されたニトロ誘導体からの還元によって入手できるアニリンを基剤とする前駆物質から入手できる。または、アミノアルキル基は、上述した方法と同一方法（スキーム 1）にしたがって、または還元アミン化 (Emerson & Walters, J. Am. Chem. Soc., 1938, 60, 2023; Milovic et al, Synthesis, 1991, 11, 1043-1045、どちらもこれにより本明細書に全体として本明細書に参照して組み込まれる) によって、または脱水アルキル化 (Rice & Kohn, J. Am. Chem. Soc., 1955, 77, 4052; Brown & Reid, J. Am. Chem. Soc., 1924, 46, 1838、どちらもこれによ

10

20

30

40

50

り本明細書に全体として本明細書に参照して組み込まれる)によって導入することができる。さらに、このタイプの化合物は、Cu触媒カップリングによって対応するボロン酸から合成することもできる(Antilla & Buchwald, Org. Lett., 2001, 3, 2077-2079、これにより本明細書に全体として本明細書に参照して組み込まれる)。アミノ基は、アルキル化、アシル化(Wolf, Liebig's Ann. Chem., 1952, 576, 35; Yasukawa et al, J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1, 2000, 17, 2901-2902; Nigam & Weedon, J. Chem. Soc., 1957, 2000、それらは全部がこれにより本明細書に全体として本明細書に参照して組み込まれる)、ホルミル化(Hirst & Cohen, J. Chem. Soc., 1895, 67, 830; Olah & Kuhn, Chem. Ber. 1956, 89, 2211; Guthrie et al, Can. J. Chem., 1993, 71, 2109-2122、それらは全部がこれにより本明細書に全体として本明細書に参照して組み込まれる)またはスルホニル化によってさらに誘導体化することができる。または、アミド置換基を有する化合物は、適切なハロもしくは擬ハロ前駆物質からPd触媒(Yin & Buchwald, J. Am. Chem. Soc., 2002, 124, 6043-6048、これにより本明細書に全体として本明細書に参照して組み込まれる)もしくはCu触媒(Buchwald et al, J. Am. Chem. Soc., 2002, 124, 7421-7428、これにより本明細書に全体として本明細書に参照して組み込まれる)アミド

10

20

【0083】

R₁もしくはR₂がSR₄である本発明の化合物は、適切なハロもしくは擬ハロ前駆物質からPd触媒(Li, J. Org. Chem., 2002, 67, 3643-3650、これにより本明細書に全体として本明細書に参照して組み込まれる)もしくはCu触媒チオエーテル化化学(Kwong & Buchwald, Org. Lett., 2002, 4, 3517-3520、これにより本明細書に全体として本明細書に参照して組み込まれる)によって入手できる。または、これらの化合物は対応するアリール-チオール前駆物質のアルキル化によって調製できる(Vogel, J. Chem. Soc., 1948, 1809; Landini & Rocca, Synthesis, 1974, 565-566; Bun-Hoi et al, J. Org. Chem., 1951, 16, 988、それらの全部がこれにより本明細書に全体として本明細書に参照して組み込まれる)。または、アルキルアリールスルファニルは、ベンゼンチオールおよびアルケンの照射によって入手できる(Screttas and Micha-Screttas, J. Org. Chem., 1978, 43, 1064-1071、これにより本明細書に全体として本明細書に参照して組み込まれる)。

30

【0084】

さらに、臭化アリールおよびヨウ化アリールから出発して、アルキルリチウムおよびアルキルGrignard試薬を使用して、ハロゲン金属置換化学を利用すると、アルキル、-Si(R)₃、-CHO、-COOH、-CN、-SO₂N(R)₂、-SR、-B(OR)₂、-Sn(R)₃、-ZnX(X=Br, Cl)などの広範囲の求電子基を導入することができる。

40

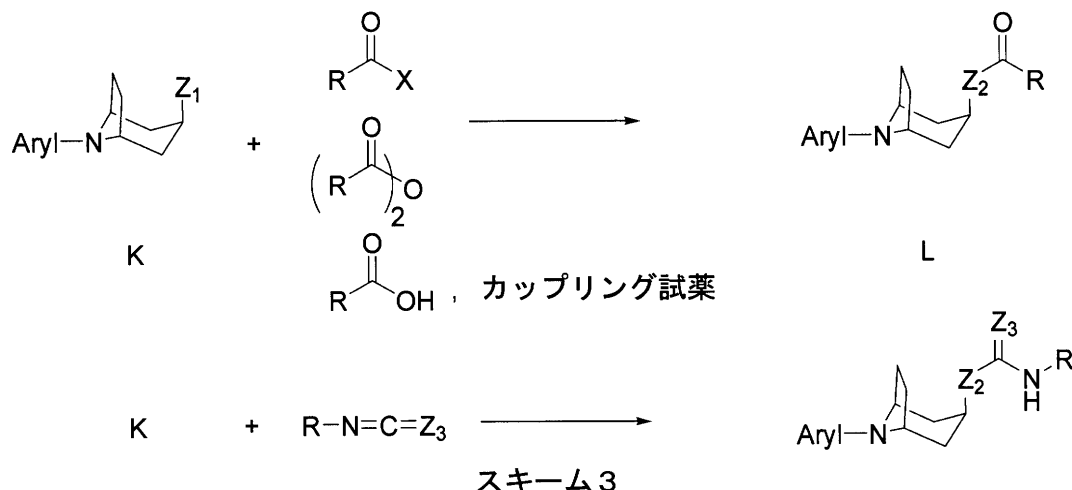
【0085】

一般に、アミンもしくはアルコール官能基は、さらにまたスキーム3に例示されているようにアミンもしくはアルコールKによって、誘導体化して、例えば任意のカルボン酸ハロゲン化物、例えば塩化物、またはカルボン酸無水物を用いてアシル化してアミドを得ることができる。この反応は、不活性溶媒、例えばジクロロメタン中で、0～室温の間の温度の乾燥条件下で、典型的には過剰なアシル化剤および適切な塩基、例えばトリエチルアミンもしくはジイソプロピルエチルアミンを用いて実施することができる。カルボン酸ハロゲン化物およびカルボン酸無水物の代わりとして、カルボン酸および適切なカップリング剤試薬、例えばPyBroP、DCCもしくはEDCIを用いてアミド/アルコール

50

をアシル化することができる。この反応は、典型的には不活性溶媒、例えばジクロロメタン中で、0 ~ 100 の温度の乾燥条件下で、過剰なアシル化剤およびカップリング試薬を用いて実施される。

【化5】



10

式中、Rおよびアリールは式(I)と一致して規定されており、Z₁はOH、NH₂、NHR^{*}もしくはSHであり、Z₂はO、NH、NR^{*}もしくはSであり、Z₃はOもしくはSであり、そしてXはハロゲン化物を表し、R^{*}はアルキルもしくは置換アルキルである。

20

【0086】

または、アミンもしくはアルコール官能基は、T-L₁などの適切なアルキル化剤を用いてアルキル化することができる。離脱基L₁は、適切にはハロゲン原子、例えば塩素、臭素もしくはヨウ素、またはスルホン酸塩、例えばトシレートもしくはメシレート、またはこの反応に好都合の他の離脱基である。反応は、便宜的には不活性溶媒中の塩基性条件下で試薬を、例えばアセトニトリル中のジイソプロピルエチルアミンを、またはN,N-ジメチルホルムアミド中のK₂CO₃を攪拌する工程によって実施される。この反応は、典型的には室温~80の温度で実施される。

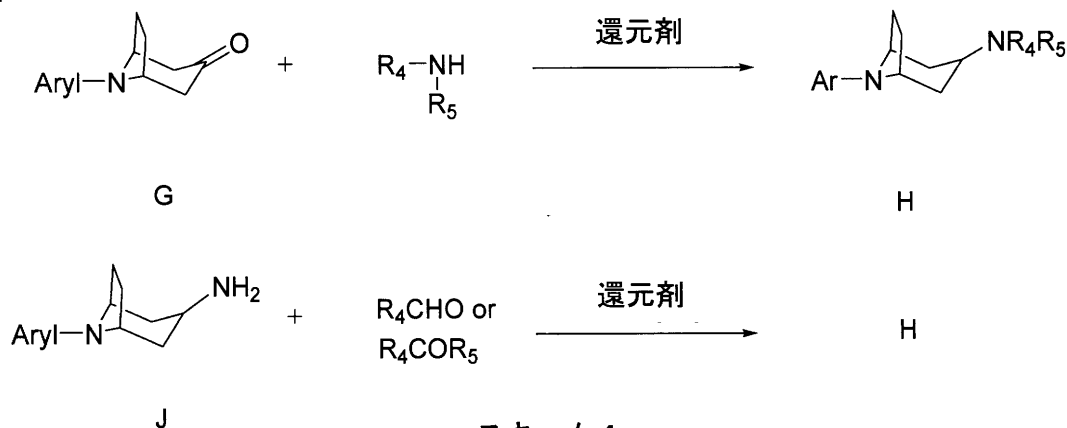
30

【0087】

さらに、スキーム4でトロパノン誘導体Gによって例示されているケトンは、任意の第1級もしくは第2級アミンHNRR^{*}を用いる還元アミン化によって修飾することができる。または、同一方法を使用して、アミンJ(スキーム4)によって例示される、第1級もしくは第2級アミンを修飾することができる。この反応は、便宜的にはメタノールもしくはエタノールなどの不活性溶媒中で反応物質を攪拌することによって実施される。還元剤として、固体支持体試薬を含む、固体で支持されたホウ化水素、NaBH₄、NaCNBH₃、BH₃-ピリジン、H₂/Pd-Cまたは任意の関連試薬を使用できる。この反応は、典型的には室温で実施されるが、しかし低反応性カルボニル化合物は、還元剤を添加する前に水の除去下でより高温および/または対応するイミンの事前形成を必要とされる。

40

【化 6】



10

スキーム 4

(式中、 R_4 、 R_5 およびアリールは、式 (I) に一致して規定されている。)

【0088】

さらに、トロパノン誘導体 G によってスキーム 5 に例示されたケトン、K などの誘導体を生成するために、Grignard もしくはリチウム試薬などの様々な有機金属試薬と反応させることができるが、 R_6 およびアリールは、式 (I) に一致して規定されている。Grignard 反応は、典型的には THF などの溶媒中で実施され、一部の場合には、無水三塩化セリウムの添加が反応収率を向上させることができる。

20

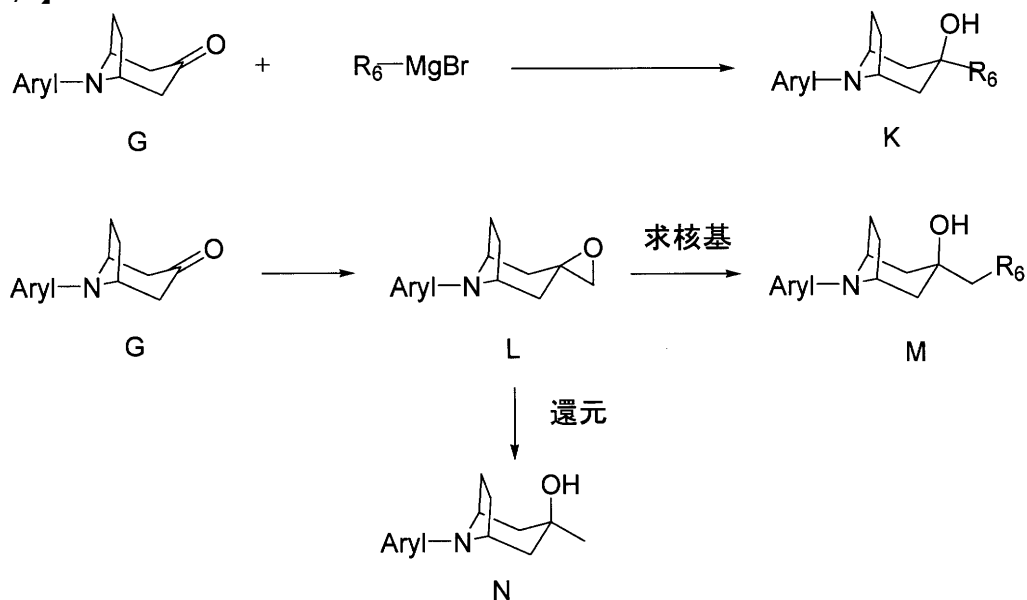
【0089】

または、トロパノン G によって例示されるケトン (スキーム 5) は、 $0 \sim 40$ の温度でジメチルスルホキシドなどの不活性溶媒中で、ヨウ化トリメチルスルホキシニウムもしくはヨウ化トリメチルスルホニウムから水素化ナトリウムなどの塩基の添加によって生成されるジメチルスルホキシニウムメチライドおよびジメチルスルホニウムメチライドなどの硫黄イリドとの反応後にエポキシド L に転換させることができる。または、ケトン G は、Wittig もしくは Wadsworth-Horner-Emmons 反応、または Tebbe オレフィン化によってオレフィンに転換させることができる。このようにして入手したアルケン、次にヒドロペルオキシドもしくは MCPBA などの酸化試薬を用いた処理によって対応するエポキシドに転換させることができる。誘導体 L などのエポキシドは、誘導体 M1 ~ M6 によって例示される第 3 級アルコールを生成するために、シアン化物、アルコキシド、アミン、有機金属試薬、または塩基を用いた処理後にアミドもしくはスルホンアミド誘導体から引き出されるカルバニオンなどの広範囲の求核基との反応によってさらに誘導体化することができ、 R_4 、 R_5 、 R_6 、およびアリールは式 (I) と一致して規定されている。所定の反応は、イッテルビウムトリフレートもしくは三フッ化ホウ素エーテルなどの Lewis 酸触媒の添加によって促進することができる。さらに、エポキシドは、 LiAlH_4 、 $\text{NaBH}_4 / \text{LiCl}$ 、Superhydride、ボラン、接触水素化などの還元剤を用いて第 3 級アルコールへ還元させることができる、または固体支持試薬を含む任意の関連試薬を使用できる。反応は、典型的には $0 \sim 100$ の

30

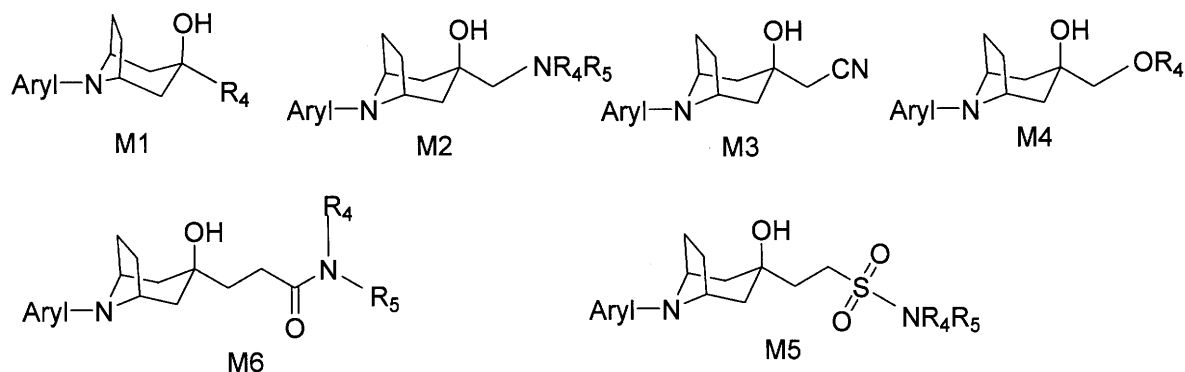
40

【化 7】



10

Mについての例



20

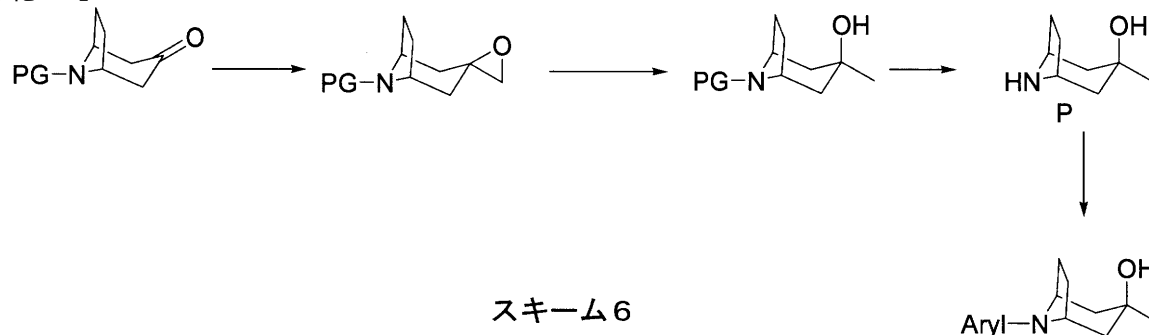
スキーム 5

30

【0090】

さらに、環 A もしくはフェニル部分上の置換基の導入は、合成経路の任意の段階で発生することができるので、このため環 A を最初に調製し、その後にスキーム 6 に示した後の合成工程でそのアミン官能基を適切なフェニル前駆物質と反応させることができるが、トロパン誘導体 P は式 (I) に規定した環 A を例示している。アミン官能基は、Boc、Cbz、benzyl、p-メトキシベンジルなどの一過性保護基 (PG) を必要とすることがある。

【化 8】



40

スキーム 6

【0091】

本発明による化合物を調製するためのプロセスが立体異性体の混合物を発生させる場合

50

は、そのような異性体は、分取キラルクロマトグラフィーなどの従来型技術によって分離することができる。これらの化合物はラセミ形で調製できる、または個別エナンチオマーは立体選択的合成または分解によって調製できる。化合物は、例えば(-) - ジ - p - トルオイル - d - 酒石酸および/または(+) - ジ - p - トルオイル - 1 - 酒石酸などの光学的に活性な酸を用いた酸形成、その後の分別晶出および遊離塩基の再生によるジアステレオマー対の形成などの標準技術によってそれらの成分エナンチオマーに分解できる。これらの化合物は、キラル補助基を用いるエステル、アミドもしくはケタールなどのジアステレオマー誘導体の形成、その後のクロマトグラフィーによる分離およびキラル補助基の除去によって分解することもできる。

【0092】

10

使用方法

一部の実施形態では、本明細書に開示かつ記載した式(I)の化合物は、アンドロゲン受容体の活性を調節することができる。

【0093】

用語「調節する」は、本明細書に開示した化合物がアンドロゲン受容体の機能を変化させる能力を意味する。モジュレーターは、アンドロゲン受容体の活性を活性化することができる、そのアンドロゲン受容体に曝露させた化合物の濃度に依存するアンドロゲン受容体の活性を活性化もしくは阻害することができる、またはアンドロゲン受容体の活性を阻害することができる。用語「調節する」は、さらにまたアンドロゲン受容体と天然結合パートナーとの複合体を形成する確率を増加または減少させることによってアンドロゲン受容体の機能を変化させることを意味する。モジュレーターは、アンドロゲン受容体と天然結合パートナーとの間でそのような複合体が形成される確率を増加させることができる、アンドロゲン受容体と天然結合パートナーとの複合体を形成する確率をアンドロゲン受容体に曝露させられる化合物の濃度に依存して増加または減少させることができる、およびまたはアンドロゲン受容体と天然結合パートナーとの複合体を形成する確率を減少させることができる。一部の実施形態では、アンドロゲン受容体の調節は、その開示が本明細書に全体として本明細書に参照して組み込まれる米国特許第5,707,798号に記載されているように、受容体選択および増幅技術(R - S A T)を用いて評価することができる。

20

【0094】

30

用語「活性化する」は、アンドロゲン受容体の細胞機能を増加させることを意味する。用語「阻害する」は、アンドロゲン受容体の細胞機能を減少させることを意味する。アンドロゲン受容体機能は、天然結合パートナーもしくは触媒活性との相互作用であってよい。

【0095】

本明細書で使用する用語「接触させる工程」は、本明細書に開示した化合物と標的アンドロゲン受容体とを、化合物がアンドロゲン受容体の活性に、直接的に、すなわちアンドロゲン受容体自体と相互作用することによって、または間接的に、すなわちアンドロゲン受容体の活性がそれに依存する他の分子と相互作用することによってのどちらかで、影響を及ぼせるような方法で接触させることを意味する。そのような「接触させる工程」は、試験管、ペトリ皿などの中で遂行できる。試験管では、接触させる工程は、化合物と当該アンドロゲン受容体とだけを含んでいてよい、または全細胞を含んでいてもよい。細胞は、細胞培養皿中で維持もしくは増殖させ、その環境内の化合物と接触させられてよい。この状況では、特定化合物がアンドロゲン受容体関連障害に影響を及ぼす能力、すなわち該化合物のIC₅₀は、より複雑な生体とともにインビボでの該化合物の使用が試みられる前に決定することができる。生体の外側の細胞については、アンドロゲン受容体を化合物と接触させるための、直接細胞マイクロインジェクションおよび多数の膜貫通担体技術を含むがそれらに限定されない多数の方法が存在しており、当業者には周知である。用語「接触させる工程」は、さらにまた本明細書に開示した化合物をインビボの標的アンドロゲン受容体と接触させることも意味することがある。そこで、本明細書に開示した化合物、

40

50

またはそのプロドラッグが生体に投与され、該化合物が生体内のアンドロゲン受容体と接触させられる場合は、そのような接触させる工程は本開示の範囲内に含まれる。

【0096】

一部の実施形態では、式(I)の化合物はアンドロゲン受容体のアゴニストであってよいが、他の実施形態では、該化合物はアンドロゲン受容体のアンタゴニストであってよい。さらにまた別の実施形態では、該化合物はアンドロゲン受容体の部分アゴニストであってよい。部分アゴニストである化合物は、一部の場合には受容体の部分アクチベーターであってよいが、他の場合には受容体の部分リプレッサーであってよい。さらにまた別の状況では、該化合物は組織特異的モジュレーターであってよいが、他の状況では、該化合物は遺伝子特異的モジュレーターであってよい。

10

【0097】

1つの実施形態では、アンドロゲン受容体は、それを式(I)の化合物と接触させる工程によって活性化される。アンドロゲン受容体の接触させる工程は、インビボまたはインビトロであってよい。受容体がインビボで接触させられる場合は、接触させる工程は、該受容体を含む生きている被験者に該化合物を投与する工程によって遂行できる。一部の実施形態では、生きている被験者は患者である。所定の実施形態では、患者は哺乳動物であってよい。哺乳動物は、マウス、ラット、ウサギ、モルモット、イヌ、ネコ、ヒツジ、ヤギ、ウシ、例えばサル、チンパンジー、および類人猿などの霊長類、ならびにヒトからなる群から選択することができる。一部の実施形態では、患者はヒトである。

【0098】

本発明のまた別の態様は、アンドロゲン受容体を活性化する方法であって、該受容体を式(I)の化合物と接触させる工程を含む方法に向けられる。

20

【0099】

本発明のまた別の態様は、性機能不全症を治療する方法であって、性機能不全症に苦しんでいる患者を同定する工程と、該患者に式(I)の化合物を投与する工程とを含む方法に向けられる。

【0100】

本発明のまた別の態様は、正常値より低い血漿中テストステロンレベルを備える患者を治療する方法であって、正常値より低い血漿中テストステロンを有する患者を同定する工程と、該患者に式(I)の化合物を投与する工程とを含む方法に向けられる。

30

【0101】

本発明のまた別の態様は、男性における不妊症を治療する方法であって、不妊症に苦しんでいる男性患者を同定する工程と、該患者に式(I)の化合物を投与する工程とを含む方法に向けられる。

【0102】

本発明のまた別の態様は、男性患者に式(I)の化合物を投与する工程によって、男性における精子形成を調節する方法に向けられる。

【0103】

本発明のまた別の態様は、男性における勃起障害を治療する方法であって、勃起障害に苦しんでいる男性患者を同定する工程と、該患者に式(I)の化合物を投与する工程とを含む方法に向けられる。

40

【0104】

本発明のまた別の態様は、男性における男性休止を治療する方法であって、男性休止状態にある男性患者を同定する工程と、該患者に式(I)の化合物を投与する工程とを含む方法に向けられる。

【0105】

本発明のまた別の態様は、女性における子宮内膜症を治療する方法であって、子宮内膜症に苦しんでいる女性患者を同定する工程と、該患者に式(I)の化合物を投与する工程とを含む方法に向けられる。

【0106】

50

本発明のまた別の態様は、女性における性交疼痛症を治療する方法であって、性交疼痛症に苦しんでいる女性患者を同定する工程と、該患者に式(Ⅰ)の化合物を投与する工程とを含む方法に向けられる。

【0107】

本発明のまた別の態様は、女性における膣瘻を治療する方法であって、膣瘻に苦しんでいる女性患者を同定する工程と、該患者に式(Ⅰ)の化合物を投与する工程とを含む方法に向けられる。

【0108】

本発明のまた別の態様は、女性における性的刺激障害を治療する方法であって、性的刺激障害に苦しんでいる女性患者を同定する工程と、該患者に式(Ⅰ)の化合物を投与する工程とを含む方法に向けられる。

10

【0109】

本発明のまた別の態様は、女性における性的オルガスム障害を治療する方法であって、性的オルガスム障害に苦しんでいる女性患者を同定する工程と、該患者に式(Ⅰ)の化合物を投与する工程とを含む方法に向けられる。

【0110】

本発明のまた別の態様は、男性における性欲障害を治療する方法であって、性欲障害に苦しんでいる男性患者を同定する工程と、該患者に式(Ⅰ)の化合物を投与する工程とを含む方法に向けられる。

【0111】

本発明のまた別の態様は、ホルモン補充療法の方法であって、ホルモン補充療法を必要とする患者を同定する工程と、該患者に式(Ⅰ)の化合物を投与する工程とを含む方法に向けられる。1つの実施形態では、ホルモン補充療法の必要は、外科的もしくは化学的手段による精巣摘除術によって引き起こされる。

20

【0112】

本発明のまた別の態様は、悪液質、HIV消耗症、および筋肉消耗が明白である臨界的疾患を治療する方法であって、筋肉消耗に苦しんでいる患者を同定する工程と、該患者に式(Ⅰ)の化合物を投与する工程とを含む方法に向けられる。

【0113】

本発明のまた別の態様は、筋ジストロフィー、筋緊張性ジストロフィー、グルココルチコイド療法下の喘息を含む状態における筋力を改善する方法であって、筋力の改善を必要とする患者を同定する工程と、該患者に式(Ⅰ)の化合物を投与する工程とを含む方法に向けられる。

30

【0114】

本発明のまた別の態様は、筋肉減少症；弱さ；低い身長；矮小発育症；骨密度低下；幸福感の欠如、活気の欠如、怒り、過敏性、悲嘆、疲労、および神経質を含む気分障害；抑うつ；言語の流暢さおよび空間的記憶を含む認知機能障害；アルツハイマー病、軽度の認知症(MCI)、ルイス体認知症、および前頭側頭型認知症を含む神経変性障害；眼球乾燥症；脂質代謝異常、アテローム硬化症および非インスリン依存性糖尿病(NIDDM)を含む代謝障害；高血圧、冠動脈疾患、および心筋灌流を含むがそれらに限定されない心血管障害；肥満；貧血；前立腺癌；ならびに統合失調症からなる群から選択される状態を治療する方法であって、これらの状態のうちの少なくとも1つに苦しんでいる患者を同定する工程と、該患者に式(Ⅰ)の化合物を投与する工程とを含む方法に向けられる。

40

【0115】

本発明のまた別の態様は、骨密度低下；眼球乾燥症；脂質代謝異常、アテローム硬化症、および非インスリン依存性糖尿病(NIDDM)を含む代謝障害；高血圧、冠動脈疾患、および心筋灌流を含む心血管障害；肥満症；ならびに前立腺癌からなる群から選択される状態を予防する方法であって、これらの状態のうちの少なくとも1つに感受性である患者を同定する工程と、該患者に式(Ⅰ)の化合物を投与する工程とを含む方法に向けられる。

50

【0116】

本発明のまた別の態様は、生存、機能的障害、機能的状態、健康の認識、および機会からなる群から選択される健康関連のクオリティ・オブ・ライフのパラメーターを改善する方法であって、前記パラメーターのうちの少なくとも1つにおける改善を望む患者を同定する工程と、該患者に式(I)の化合物を投与する工程とを含む方法に向けられる。

【0117】

本発明のさらにまた別の態様は、前立腺癌の進行を遅延させる方法であって、前立腺癌に苦しんでいる患者を同定する工程と、該患者に式(I)の化合物を投与する工程とを含む方法に向けられる。

【0118】

一部の実施形態では、式(I)の化合物は、男性患者における所定の状態を治療することに特に有効である。そこで、該化合物は、これらの状態のうちの1つまたは複数を治療するために男性患者に投与することができる。様々な実施形態では、男性において治療される状態には、不妊症、勃起障害、男性休止、および性欲障害が含まれる。一部の実施形態では、式(I)の化合物は、男性患者における精子形成を調節させるために男性患者に投与することができる。

10

【0119】

他の実施形態では、式(I)の化合物は、女性患者における所定の状態を治療することに特に有効である。そこで、本化合物は、これらの状態のうちの1つまたは複数を治療するために女性患者へ投与することができる。様々な実施形態では、女性において治療される状態には、子宮内膜症、性交疼痛症、膣瘻、性的刺激障害、および性的オルガスム障害が含まれる。

20

【0120】

1つの実施形態では、式(I)の化合物は、ホルモン補充療法を実施するために患者に投与することができる。

【0121】

1つの実施形態では、式(I)の化合物は、筋力を改善するために患者に投与することができる。例えば、本化合物は、筋ジストロフィー、筋緊張性ジストロフィー、またはグルココルチコイド療法下の喘息のために筋力の改善を必要とする患者に投与することができる。

30

【0122】

1つの実施形態では、式(I)の化合物は、生存、機能障害、機能的状態、健康の認識、および機会などの健康関連のクオリティ・オブ・ライフのパラメーターを改善するために患者に投与することができる。

【0123】

1つの実施形態では、式(I)の化合物は、前立腺癌の進行を遅延させるために前立腺癌に苦しんでいる男性患者に投与することができる。

【0124】

医薬組成物

また別の態様では、本開示は、生理学的に許容される界面活性剤、担体、希釈剤、賦形剤、潤滑剤、懸濁剤、フィルム形成物質、およびコーティング補助剤、またはそれらの組み合わせ；ならびに本明細書に開示した化合物を含む医薬組成物に関する。治療使用のための許容される担体もしくは希釈剤は、医薬分野において周知であり、例えば、本明細書に全体として本明細書に参照して組み込まれる Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Ed., Mack Publishing Co., Easton, PA (1990) の中に記載されている。本医薬組成物中には、保存剤、安定剤、色素、甘味剤、香料、フレーバー剤などを提供することができる。例えば、安息香酸ナトリウム、アスコルビン酸およびp-ヒドロキシ安息香酸のエステルを保存剤として添加することができる。さらに、抗酸化物質および懸濁剤を使用できる。様々な実施形態では、アルコール、エステル、硫化脂肪族アルコールなどを界面活性剤と

40

50

して使用できる；スクロース、グルコース、ラクトース、デンプン、結晶状セルロース、マンニトール、軽無水ケイ酸塩、アルミン酸マグネシウム、アルミン酸メタケイ酸マグネシウム、合成ケイ酸アルミニウム、炭酸カルシウム、炭酸水素ナトリウム、リン酸水素カルシウム、カルボキシメチルセルロースカルシウムなどは賦形剤として使用できる；ステアリン酸マグネシウム、タルク、硬化油などは平滑化剤として使用できる；ヤシ油、オリーブ油、ゴマ油、ピーナツ油、大豆は、懸濁剤もしくは潤滑剤として使用できる；セルロースもしくは糖などの炭水化物の誘導体としての酢酸フタル酸セルロース、またはポリビニルの誘導体としての酢酸メチル・メタクリレートコポリマーの誘導体は懸濁剤として使用できる；ならびにフタル酸エステルなどの可塑剤は懸濁剤として使用できる。

【0125】

10

用語「医薬組成物」は、本明細書に開示した化合物と希釈剤もしくは担体などの他の化学成分との混合物を意味する。本医薬組成物は、本化合物の生体への投与を促進する。当分野においては、経口、注射、エーロゾル、非経口、および局所投与を含むがそれらに限定されない多数の化合物投与技術が存在する。医薬組成物は、さらにまた化合物と塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、サリチル酸などの無機酸もしくは有機酸とを反応させる工程によって入手することもできる。

【0126】

用語「担体」は、細胞もしくは組織内への化合物の組み込みを促進する化学的化合物を規定する。例えば、ジメチルスルホキシド(DMSO)は、生体の細胞もしくは組織内への多数の有機化合物の取り込みを促進するので、一般に利用される担体である。

20

【0127】

用語「希釈剤」は、当該の化合物を溶解する、ならびに該化合物の生物学的活性形を安定させる、水で希釈された化学的化合物を規定する。緩衝液中に溶解された塩は、当分野における希釈剤として利用される。一般に使用される緩衝液は、それがヒト血液の塩状態を模倣するので、リン酸緩衝食塩液である。緩衝塩は低濃度にある溶液のpHを制御できるので、緩衝希釈液が化合物の生物学的活性を修飾することはめったにない。

【0128】

用語「生理学的に許容される」は、本化合物の生物学的活性および特性を廃棄しない担体もしくは希釈剤を規定している。

30

【0129】

本明細書に記載した医薬組成物は、それ自体で、またはそれらが併用療法におけるように他の有効成分、または適切な担体もしくは賦形剤と混合されると医薬組成物中でヒト患者へ投与することができる。本出願の化合物を調製および投与するための技術は、「Remington's Pharmaceutical Sciences,」 Mack Publishing Co., Easton, PA, 18th edition, 1990の中に見いだすことができる。

【0130】

適切な投与経路には、例えば、経口、経直腸、経粘膜、局所、もしくは経腸投与；筋肉内、皮下、静脈内、髄内注射、ならびにクモ膜下、直接脳室内、腹腔内、鼻腔内、または眼内注射を含む非経口送達が含まれることがある。本化合物は、規定速度での長期間および/または定期的パルス投与で、デポー注射、浸透圧ポンプ、ピル剤、経皮(電気輸送を含む)パッチなどを含む持続性もしくは徐放性製剤で投与することもできる。

40

【0131】

本発明の医薬組成物は、それ自体は知られている、例えば従来型の混合、溶解、顆粒化、糖衣錠形成、研和、乳化、カプセル化、エントラップもしくは錠剤形成プロセスによる方法で製造することができる。

【0132】

本発明によって使用するための医薬組成物は、従来型方法で、活性化合物の医薬上使用できる調製物への加工を促進する賦形剤および補助剤を含む1つまたは複数の生理学的に

50

許容される担体を用いて調製することができる。適正な調製物は、選択された投与経路に依存する。周知の任意の技術、担体、および賦形剤は、例えば上記の Remington's Pharmaceutical Sciences に記載されているように適切に、かつ理解されているように使用できる。

【0133】

注射剤は、溶液もしくは懸濁液、注射前に液体中に溶解もしくは懸濁させるために適切な固体形として、またはエマルジョンとしてのいずれかの従来型形状で調製することができる。適切な賦形剤は、例えば、水、食塩液、デキストロース、マンニトール、ラクトース、レシチン、アルブミン、グルタミン酸ナトリウム、塩酸システインなどである。さらに、所望であれば、注射用医薬組成物は、湿潤剤、pH緩衝剤などの少量の非毒性補助物質を含有してよい。生理学的に適合する緩衝剤には、ハanks液、リンガー液、または生理学的緩衝食塩液が含まれるが、それらに限定されない。所望であれば、吸収強化製剤（例えば、リポソーム）を利用できる。

10

【0134】

経粘膜投与のためには、浸透させる障壁にとって適切な浸透剤を調製物中に使用できる。

【0135】

例えばボーラス注射もしくは持続的注射による非経口投与のための医薬調製物には、水溶形での有効化合物の水溶液が含まれる。さらに、活性化合物の懸濁液は、適切な油性注射懸濁剤として調製することができる。適切な脂肪親和性溶媒もしくはビヒクルには、ゴマ油などの脂肪油、または大豆、グレープフルーツもしくはアーモンド油などの他の有機油、またはオレイン酸エチルもしくはトリグリセライドなどの合成脂肪酸エステル、またはリポソームが含まれる。注射用水性懸濁液は、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ソルビトール、もしくはデキストランなどの懸濁液の粘度を増加させる物質を含有することができる。任意で、懸濁液は、さらに適切な安定剤または高度に濃縮した溶液を調製できるように化合物の溶解度を増加させる作用因子を含有してよい。注射用調製物は、例えばアンプル剤のような単位製剤で、または添加された保存剤を含む複数回投与容器に入れて提供することができる。本組成物は、油性もしくは水性ビヒクル中の懸濁剤、液剤もしくはエマルジョンのような形状を取ることができ、そして懸濁剤、安定剤および/または分散剤などの処方用因子を含有することができる。または、有効成分は、使用前に適切なビヒクル、例えば無菌発熱物質無含有水を用いて再建するための粉末形であってよい。

20

30

【0136】

経口投与のために、本化合物は、活性化合物と当分野において周知の医薬上許容される担体とを結合する工程によって容易に調製することができる。そのような担体は、本発明の化合物が、錠剤、ピル剤、糖衣錠、カプセル剤、液剤、ゲル剤、シロップ剤、スラリー剤、懸濁剤などとして、治療される患者による経口摂取のために調製されることを可能にする。経口使用するための医薬調製物は、活性化合物を固体賦形剤と結合する工程と、生じた混合物を任意で粉砕する工程と、および所望であれば、錠剤もしくは糖衣錠コアを入手するために適切な補助剤を添加する工程の後に、顆粒の混合物を加工処理する工程とによって入手できる。適切な賦形剤は、特に、ラクトース、スクロース、マンニトール、もしくはソルビトールを含む糖；例えばコーンスターチ、コムギデンプン、コメデンプン、ジャガイモデンプン、ゼラチン、トラガカントゴム、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、カルボキシメチルセルロースナトリウム、および/またはポリビニルピロリドン（PVP）などのセルロース調製物などの充填剤である。所望であれば、架橋ポリビニルピロリドン、寒天、またはアルギン酸もしくはアルギン酸ナトリウムなどのその酸などの崩壊剤を添加することができる。糖衣錠コアには、適切なコーティングを提供することができる。このために、任意でアラビアゴム、タルク、ポリビニルピロリドン、カルボボルゲル、ポリエチレングリコール、および/または二酸化チタン、ラッカー液、および適切な有機溶媒もしくは溶媒混合液を含有することのできる濃縮糖溶液を使用

40

50

できる。識別のため、または様々な活性化合物用量の組み合わせを特性付けるために、色素もしくは顔料を錠剤または糖衣錠コーティングに添加することができる。このために、任意でアラビアゴム、タルク、ポリビニルピロリドン、カルボポリゲル、ポリエチレングリコール、および/または二酸化チタン、ラッカー液、および適切な有機溶媒もしくは溶媒混合液を含有することのできる濃縮糖溶液を使用できる。識別のため、または様々な活性化合物用量の組み合わせを特性付けるために、色素もしくは顔料を錠剤または糖衣錠コーティングに添加することができる。

【0137】

経口使用できる医薬調製物には、ゼラチンから作製された押しばめカプセル、ならびにゼラチンおよびグリセロールもしくはソルビトールなどの可塑剤から作製された軟質の密封カプセルを含むことができる。押しばめカプセルは、ラクトースなどの充填剤、デンプンなどの結合剤、および/またはタルクもしくはステアリン酸マグネシウム、および任意で安定剤を含有することができる。軟質カプセルでは、活性化合物は、脂肪油、液状パラフィン、または液体ポリエチレングリコールなどの適切な液体中に溶解もしくは懸濁させることができる。さらに安定剤を添加することができる。経口投与するためのすべての調製物は、そのような投与のために適切な用量でなければならない。

10

【0138】

経口腔投与のためには、組成物は、従来型方法で調製された錠剤またはトローチ剤の形状を取ることができる。

【0139】

吸入による投与のためには、本発明により使用するための化合物は、適切な噴射剤、例えばジクロロジフルオロメタン、トリクロロフルオロメタン、ジクロロテトラフルオロエタン、二酸化炭素または他の適切なガスを使用して、便宜的には加圧パックもしくはネブライザーからのエアロゾルスプレーの形状で送達することができる。加圧式エアロゾルの場合には、用量単位は、定量を送達するための弁を提供することによって決定できる。インヘラーもしくは吸入器において使用するための、本化合物とラクトースもしくはデンプンなどの適切な粉末基剤との粉末混合物を含有する、例えばゼラチン製のカプセル剤およびカートリッジを調製できる。

20

【0140】

さらに本明細書では、眼内、鼻腔内、および耳内送達を含む使用のために、医薬分野において周知の様々な医薬組成物が開示されている。これらの使用のために適切な浸透剤は、当分野において一般に知られている。眼内送達のための医薬組成物には、点眼薬、もしくはジェランガム (Shedden et al., Clin. Ther., 23(3): 440-50 (2001)) もしくはヒドロゲル (Mayer et al., Ophthalmologica, 210(2): 101-3 (1996)) などの水溶形にある活性化合物の眼用水溶液; 眼用軟膏; 微粒子、薬物含有小ポリマー粒子などが液体担体溶剤中に懸濁させられた眼用懸濁液 (Joshi, A., J. Ocul. Pharmacol., 10(1): 29-45 (1994))、脂質可溶性調製物 (Almet al., Prog. Clin. Biol. Res., 312: 447-58 (1989))、およびミクロスフェア (Mordenti, Toxicol. Sci., 52(1): 101-6 (1999)); ならびに眼用挿入物が含まれる。上述した参考文献は、すべてが本明細書に全体として本明細書に参照して組み込まれる。そのような適切な医薬調製物は、最も頻回かつ好ましくは無菌の等張性に調製され、安定性かつ快適さのために緩衝される。鼻腔内送達のための医薬組成物は、さらにまた通常の纖毛作用の維持を保証するために多くの点で鼻汁を刺激するように調製された滴剤およびスプレー剤もまた含まれる。本明細書に全体として本明細書に参照して組み込まれる Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Ed., Mack Publishing Co., Easton, PA (1990) に開示されており、当業者には周知のように、適切な調製物は最も頻回かつ好ましくは 5.5 ~ 6.5 の pH を維持するように等張性でわずかに緩衝されており、そして最も頻回かつ好ましくは抗菌性保存剤お

30

40

50

よび適切な薬剤安定剤を含んでいる。耳内送達のための医薬調製物には、耳へ局所投与するための懸濁剤および軟膏が含まれる。そのような耳用調製物のための一般的溶媒には、グリセリンおよび水が含まれる。

【0141】

本化合物は、さらにまた例えばカカオ脂もしくは他のグリセリドなどの従来型坐剤用基剤を含有する、坐剤もしくは停留浣腸剤などの直腸用組成物に調製することもできる。

【0142】

以前に記載した調製物に加えて、本化合物はデポー製剤として調製することもできる。そのような持続性調製物は、埋植（例えば、皮下もしくは筋肉内）または筋肉注射によって投与することができる。そこで、例えば、本化合物は適切なポリマーもしくは疎水性物質（例えば、許容される油中のエマルジョンとして）もしくはイオン交換樹脂を用いて、またはやや溶けにくい誘導体として、例えばやや溶けにくい塩として調製することができる。

10

【0143】

疎水性化合物については、適切な医薬担体は、ベンジルアルコール、非極性界面活性剤、水混和性有機ポリマー、および水相を含む共溶媒系であってよい。使用される一般的共溶媒系は、無水エタノール中の容積を構成する3%（w/v）のベンジルアルコール、8%（w/v）の非極性界面活性剤であるPolysorbate 80（商標）、および65%（w/v）のポリエチレングリコール300の溶液であるVPD共溶媒系である。当然ながら、共溶媒系の比率は、その溶解度および毒性特性を破壊せずに相当大きく変動してよい。さらに、共溶媒成分の同一性は変動してよい：例えば、POLYSORBATE 80（商標）の代わりに他の低毒性非極性界面活性剤を使用できる；ポリエチレングリコールの分画サイズは変動してよい；ポリエチレングリコールに代えて他の生体適合性ポリマー、例えばポリビニルピロリドンが置換されてもよい；ならびにデキストロースに代えて他の糖もしくは多糖が置換されてもよい。

20

【0144】

または、疎水性医薬化合物のための他の送達系が使用されてもよい。リポソームおよびエマルジョンは、疎水性薬剤のための送達用ビヒクルもしくは担体の周知の例である。ジメチルスルホキシドなどの所定の有機溶媒は、通常はより大きな毒性という代償を払って使用できる。さらに、化合物は治療薬を含有する固体疎水性ポリマーの半透性マトリックスなどの持続放出系を用いて送達することができる。様々な持続放出性物質は確立されており、当業者には周知である。持続放出性カプセルは、それらの化学的性質に依存して、100日間以上までの数週間にもわたり化合物を放出する。治療用試薬の化学的性質および生物学的安定性に依存して、タンパク質安定化のための追加の戦略を使用できる。

30

【0145】

細胞内投与することが意図されている作用因子は、当業者に周知の技術を用いて投与することができる。例えば、そのような作用因子はリポソーム内にカプセル封入することができる。リポソーム形成時点に水溶液中に存在する全分子が水性内部に組み込まれる。リポソーム含量は、外部ミクロ環境から保護され、そしてリポソームが細胞膜と融合するので、細胞質内へ効率的に送達される。リポソームは、組織特異的抗体で被覆することができる。リポソームは所望の器官を標的とし、所望の器官によって選択的に取り込まれるであろう。または、小疎水性有機分子は細胞内へ直接的に投与することができる。

40

【0146】

本医薬組成物中には追加の治療用もしくは診断用作用因子を組み込むことができる。または、もしくは追加して、医薬組成物は、他の治療用もしくは診断用作用因子を含有する他の組成物と結合されてもよい。

【0147】

投与方法

本化合物もしくは医薬組成物は、任意の適切な手段によって患者に投与することができる。非限定的な投与方法の例には、特に、（a）投与がカプセル剤、錠剤、顆粒剤、スプ

50

レー剤、シロップ剤、もしくは他のそのような形状での投与を含む、経口経路を通しての投与；(b)その投与が水性懸濁液、油性調製物など、もしくはドリップ剤、スプレー剤、坐剤、膏薬、軟膏などとしての投与を含む、直腸、経膣、経尿道、眼内、鼻内、もしくは耳内などの非経口経路を通しての投与；(c)注入ポンプ送達を含む、注射、皮下、腹腔内、静脈内、筋肉内、皮内、眼窩内、嚢内、髄腔内、胸骨内などを介しての投与；(d)例えばデポー埋植によるような、腎臓もしくは心臓領域内への直接的注射によるなどの局所投与；ならびに(e)本発明の化合物を生きている組織と接触させるための当業者が適切であると見なすような限局性投与が含まれる。

【0148】

投与するために適切な医薬組成物には、有効成分が所定の目的を達成するために有効量で含有されている組成物が含まれる。1回量として必要とされる本明細書に開示された化合物の治療有効量は、投与経路、治療されるヒトを含む動物のタイプ、ならびに考察下の特定の動物の身体的特性に依存するであろう。用量は、所望の作用を達成するために適応させることができるが、体重、食事、併用薬および医療分野の当業者であれば認識するであろう他の因子などの因子に依存するであろう。より詳細には、治療有効量は、治療される被験者の疾患の症状を予防する、緩和する、もしくは改善する、または生存を延長させるために有効な化合物の量を意味する。治療有効量の決定は、特に本明細書に提供された詳細な開示に照らして、当業者の能力の範囲内に明確に含まれる。

10

【0149】

当業者には容易に明白になるように、投与すべき有用なインビボ用量および特定の投与様式は、治療される哺乳動物の年齢、体重および種、使用される特定化合物、ならびにこれらの化合物が使用される特定の使用に依存して変動するであろう。所望の結果を達成するために必要な用量レベルである有効用量レベルの決定は、ルーチンの薬理学的方法を用いて当業者が遂行することができる。典型的には、生成物のヒトへの臨床的適用は、低用量で開始され、所望の作用が達成するまで用量レベルが増加させられる。または、許容されるインビトロ試験を使用すると、確立された薬理学的方法を用いて本方法によって同定された組成物の有用な用量および投与経路を確定することができる。

20

【0150】

非ヒト動物試験では、潜在的製剤の適用は、高用量で開始され、所望の作用がもはや達成されなくなるまで、または有害な副作用が消失するまで減量させられる。用量は、所望の作用および治療適応に依存して、広範囲に及ぶ可能性がある。典型的には、用量は約 $10 \mu\text{g} / \text{kg} \sim 100 \text{mg} / \text{kg}$ (体重)、好ましくは約 $100 \mu\text{g} / \text{kg} \sim 10 \text{mg} / \text{kg}$ (体重)であってよい。または、用量は、当業者には理解されるように、患者の体表面積に基づいて計算することができる。

30

【0151】

本発明の医薬組成物のための正確な調製物、投与経路および用量は、患者の状態に照らして個々の医者によって選択することができる。(例えば、これにより本明細書に全体として本明細書に参照して組み込まれる Finglet al. 1975, in 「The Pharmacological Basis of Therapeutics」、特に Ch. 1, p. 1を参照されたい)。典型的には、患者に投与される組成物の用量範囲は、約 $0.5 \sim 1,000 \text{mg} / \text{kg}$ (患者の体重)であってよい。用量は単回用量、または患者の必要に応じて1日または複数の日数の経過において与えられる一連の2回以上の用量であってよい。化合物のためのヒト用量が少なくとも一部の状態のために確立されている場合には、本発明は、同一用量、または確立されたヒト用量の約 $0.1\% \sim 500\%$ 、より好ましくは約 $25\% \sim 250\%$ の間の用量を使用するであろう。新規に発見された医薬化合物の場合のようにヒト用量が確立されていない場合は、適切なヒト用量は、 ED_{50} もしくは ID_{50} 値から、または動物における毒性試験および有効性試験によって適格とされたインビトロもしくはインビボ試験から引き出された他の適切な数値から推測できる。

40

【0152】

50

主治医は、毒性もしくは器官機能不全を原因として投与を終了する、中断する、または調製する方法および時機を知っているであろうことを留意されたい。これとは逆に、主治医は、さらにまた臨床的応答が適切ではない場合（毒性を除外する）により高レベルへ治療を調整する方法を知っているであろう。当該の障害の管理における投与される用量の大きさは、治療すべき状態の重症度および投与経路に伴って変動するであろう。状態の重症度は、例えば、一部には、標準的予後評価方法によって評価できる。さらに、用量およびおそらく投与頻度は、さらにまた個々の患者の年齢、体重および応答によって変動するであろう。上記で考察したプログラムに匹敵するプログラムは、獣医学において使用できる。

【 0 1 5 3 】

正確な用量はその折々の薬剤に基づいて決定されるが、大多数の場合には、用量に関してある程度の一般化を行うことができる。成人ヒト患者のための1日量レジメンは、例えば、各有効成分約 0.1 mg ~ 2,000 mg、好ましくは 1 mg ~ 500 mg、例えば 5 ~ 200 mg の経口用量であってよい。他の実施形態では、0.01 mg ~ 100 mg、好ましくは 0.1 mg ~ 60 mg、例えば 1 ~ 40 mg の各有効成分の静脈内、皮下、もしくは筋肉内用量が使用される。医薬上許容される塩が投与される場合は、用量は遊離塩基として計算することができる。一部の実施形態では、本組成物は1日1 ~ 4回投与される。または、本発明の組成物は、静脈内持続注入によって、好ましくは1日1,000 mgまでの各有効成分の用量で投与することができる。当業者には理解されるように、所定の状態では、特に攻撃的疾患もしくは感染症を効果的かつ攻撃的に治療するために上述した好ましい用量範囲を超える、またははるかに超える量で本明細書に開示した化合物を投与することが必要になることがある。一部の実施形態では、化合物は例えば1週間以上、または数ヶ月もしくは数年間にわたる、ある期間の持続療法のために投与されるであろう。

【 0 1 5 4 】

投与量および間隔は、調節作用、または最小有効濃度（MEC）を維持するために十分である活性部分の血漿中濃度を提供するために個別に調整することができる。MECは、各化合物について変動するであろうが、インビトロ試験データから推定できる。MECを達成するために必要な用量は、個々の特性および投与経路に依存するであろう。しかし、HPLCアッセイもしくはバイオアッセイを使用すると、血漿中濃度を決定できる。

【 0 1 5 5 】

投与間隔は、さらにまたMEC値を用いて決定することができる。組成物は、10 ~ 90%、好ましくは30 ~ 90%および最も好ましくは50 ~ 90%の時間についてMECを超える血漿レベルを維持するレジメンを用いて投与しなければならない。

【 0 1 5 6 】

局所投与もしくは選択的取り込みの場合には、薬剤の有効局所濃度は血漿中濃度と関連しないことがある。

【 0 1 5 7 】

投与される組成物の量は、当然ながら、治療される被験者、被験者の体重、苦痛の重症度、投与方法および処方する医師の判断に依存するであろう。

【 0 1 5 8 】

本明細書に開示した化合物は、知られている方法を用いて有効性および毒性について評価することができる。例えば、特定化合物、または所定の化学部分を共有するサブセットの化合物の毒物学は、哺乳動物の細胞系、および好ましくはヒトの細胞系に向かうインビトロ毒性を決定する工程によって確立することができる。そのような試験の結果は、哺乳動物、またはより特別にはヒトなどの動物における毒性の前兆であることが多い。または、マウス、ラット、ウサギ、またはサルなどの動物モデル内での特定の化合物の毒性は、知られている方法を用いて決定することができる。特定の化合物の有効性は、インビトロ法などの数種の認識された方法、動物モデル、またはヒト臨床試験を用いて確立することができる。適切なインビトロ動物モデルの非限定的例には、去勢された雄性ラットまたは

10

20

30

40

50

高齢の雄性精巣摘除ラットが含まれる。有効性を決定するためのモデルを選択する場合は、当業者は、適切なモデル、用量、および投与経路、ならびにレジメンを選択するために最新技術によって誘導されることが可能である。当然ながら、ヒト臨床試験を使用すると、さらにまたヒトにおける化合物の有効性を決定することができる。

【0159】

本組成物は、所望であれば、有効成分を含有する1つまたは複数の単位製剤を含有していてもよいバックもしくはディスペンサードバイスに入れて提供することができる。このバックは、例えばプリスターバックなどの金属製もしくはプラスチック製ホイルを含むことができる。バックもしくはディスペンサードバイスは、投与についての説明書が添付されてよい。バックもしくはディスペンサーには、さらに医薬品の製造、使用、または販売を規制する当該官庁によって規定された形状にある容器と結び付けられた通知が添付されてよく、その通知は、ヒトまたは獣医学的投与のための薬物の形状の当局による承認を反映している。そのような通知は、処方箋薬について米国食品医薬品局によって承認されたラベリング、または承認された製品添付文書であってよい。適合する医薬担体中で調製された本発明の化合物を含む組成物は、さらにまた指示した状態を治療するために調製し、適切な容器に入れ、ラベル表示することもできる。

10

【実施例】

【0160】

化学合成

一般的方法。 ^1H NMRスペクトルは、Varian Mercury-VX 400 MHz分光計またはBruker Ultrashield 300 MHz分光計上で400 MHzで記録し、化学シフトは7.26 ppmのクロロホルム(CDCl_3)および3.31 ppmのメタノール(CD_3OD)の残留溶媒ピークを参照して値[ppm]で表示した。結合定数Jは、ヘルツ単位で報告した。他に規定しない限り、化合物のNMRスペクトルはそれらの遊離アミン形について記載されている。酸性イオン交換固相抽出(SPE)カートリッジは、Varian製のMEGA BE-SCXであった。材料および溶媒は、市販の供給源から入手できる最高級の製品であり、それ以上精製せずに使用した。

20

【0161】

HPLC/LCMS法

30

LCMS分析の第I法

分析は、エレクトロスプレーイオン化インターフェースを装備したZMDシングル四重極質量分析計からなる結合分取/分析用Waters/Micromassシステム上で実施した。HPLCシステムは、オンライン脱ガスチューブを装備したWaters 600型グラジェントポンプ、2700型サンプルマネージャーおよび996型PDA検出器から構成した。分離は、X-Terra MS C18 ($5\mu\text{m}$, $4.6 \times 50\text{mm}$) カラム上で実施した。バッファーA: 10 mM酢酸アンモニウム水溶液、バッファーB: アセトニトリル/水(95/5)中の10 mM酢酸アンモニウム溶液。勾配は、7分間の間に30% Bから100% Bへランさせ、1分間にわたり100% Bで保持し、5.5分間にわたり再平衡化させた。本システムは1 mL/分で作動させた。

40

【0162】

LC/MS分析の第II法

分析は、エレクトロスプレーイオン化インターフェースを装備したZQシングル四重極質量分析計からなるWaters/Micromass LC/MSシステム上で実施した。HPLCは、996型PDA検出器を装備したWaters 2795 Alliance HTシステムであった。分離は、X-Terra MS C18 ($3.5\mu\text{m}$, $4.6 \times 30\text{mm}$) カラム上で実施した。バッファーA: 10 mM酢酸アンモニウム水溶液、バッファーB: アセトニトリル/水(95/5)中の10 mM酢酸アンモニウム溶液。勾配は、5.5分間の間に30% Bから100% Bへランさせ、0.5分間にわたり100% Bで保持し、2.5分間にわたり再平衡化させた。本システムは1 mL/分

50

で作動させた。

【0163】

LC / MS 分析の第 I I I 法

分析は、エレクトロスプレーイオン化インターフェースを装備した Z M D シングル四重極質量分析計からなる結合分取 / 分析用 W a t e r s / M i c r o m a s s システム上で実施した。H P L C システムは、オンライン脱ガスチューブを装備した W a t e r s 600 型グラジェントポンプ、2700 型サンプルマネージャーおよび 996 型 P D A 検出器から構成した。

【0164】

分離は、Y M C C 18 J ' s p h e r e O D S H 80 (5 μ m 、 4 . 6 × 100 mm) カラム上で実施した。バッファー A : 0 . 15 % T F A 水溶液、バッファー B : アセトニトリル / 水 (95 / 5) 中の 0 . 15 % T F A 溶液。勾配は、10 分間の間に 30 % B から 100 % B へランさせ、2 分間にわたり 100 % B で保持し、5 分間にわたり再平衡化させた。本システムは 1 m L / 分で作動させた。

【0165】

分取 H P L C 精製方法

分取精製は、W a t e r s 自動精製システム (600 型ポンプ、2700 型サンプルマネージャー、996 型 P D A 検出器、Z M D 質量分析計) 上で実施した。使用したカラムは、Y M C C 18 J ' s p h e r e O D S H 80 であった。バッファー A は 0 . 15 % T F A 水溶液、バッファー B はアセトニトリル / 水 (95 / 5) 中の 0 . 15 % T F A 溶液であった。本カラムは 17 m L / 分で作動させた。30 % バッファー B で 2 . 5 分間にわたり最初に保持した後、化合物は、8 . 5 分間にわたりバッファー B の 30 ~ 100 % の勾配を用いて分離した。

【0166】

塩酸塩の調製。典型的には、化合物はジクロロメタン中に溶解させ、ジエチルエーテル中の過剰の 1 M H C l を用いて処理し、n - ヘプタンから沈降させた。真空中で溶媒を除去して乾燥させた後に塩酸塩が固体として得られた。

【0167】

方法 A

3 , 5 - ジメチル - 4 - (4 - ニトロナフタレン - 1 - イル) ピペリジン (116 B G 35 - 5)

P y r e x 管に、1 - クロロ - 4 - ニトロナフタレン (52 m g 、 0 . 25 m m o l) および 3 , 5 - ジメチルピペリジン (133 μ L 、 1 . 0 m m o l) 、次にアセトニトリル (2 m L) を装填した。試験管にキャップをはめ、反応試験管をマイクロ波照射 (180 、 5 分間) に曝露させた。反応混合液を濾過し、低温エタノールを用いて固体を洗浄した。必要であれば、精製法 C によって化合物を精製した。収量 : 58 m g (82 %) 。

【0168】

主要異性体 : L C M S m / z 285 [M + H] ⁺ . H P L C t_R = 16 . 9 分間 (方法 I I I) . ¹ H - N M R (C D₃ O D , 400 M H z) d 8 . 58 - 8 . 55 (m , 1 H) , 8 . 16 (d , J = 8 . 4 , 1 H) , 8 . 07 (m , 1 H) , 7 . 59 - 7 . 54 (m , 1 H) , 7 . 49 - 7 . 44 (m , 1 H) , 6 . 89 (d , J = 8 . 4 , 1 H) , 3 . 35 - 3 . 31 (m , 2 H) , 2 . 24 (t , J = 11 . 6 , 2 H) , 2 . 0 - 1 . 85 (m , 2 H) , 1 . 85 - 1 . 79 (m , 1 H) , 0 . 85 (d , J = 6 . 6 , 6 H) , 0 . 68 (q , J = 11 . 6 , 1 H) .

【0169】

小さい異性体 : L C M S m / z 285 [M + H] ⁺ . H P L C t_R = 16 . 8 分間 (方法 I I I) . ¹ H - N M R (C D₃ O D , 400 M H z) d 8 . 58 - 8 . 55 (m , 1 H) , 8 . 19 - 8 . 18 (m , 1 H) , 8 . 07 (m , 1 H) , 7 . 59 - 7 . 54 (m , 1 H) , 7 . 49 - 7 . 44 (m , 1 H) , 6 . 90 (d , J = 8 . 4 , 1 H) , 3 . 10 - 3 . 03 (m , 2 H) , 2 . 75 - 2 . 63 (m , 2 H) , 2 . 18

(m, 2H), 1.43 (t, J = 5.7, 2H), 1.03 (d, J = 6.6, 1H).

【0170】

方法 B

1 - (4 - シアノナフタレン - 1 - イル) ピペリジン - 3 - カルボン酸ジエチルアミド (136BG73-4).

ピリジン中の 1 - シアノ - 4 - フルオロナフタレン (0.6 M、1 mL) の溶液を Pyrex 管へ移し、N, N - ジエチルニペコトアミド (447 mg、2.4 mmol) を加えた。試験管にキャップをはめ、反応試験管をマイクロ波照射 (220、10 分間) に曝露させた。この反応混合液を濃縮し、精製法 A にしたがって精製した。

10

【0171】

LCMS m/z 336 [M+H]⁺. HPLC t_R = 9.0 分間 (方法 I). ¹H-NMR (CD₃OD, 400 MHz) δ 8.15 (d, J = 8.2, 1H), 8.00 (d, J = 8.2, 1H), 7.77 (d, J = 7.8, 1H), 7.60 - 7.52 (m, 2H), 7.05 (d, J = 7.8, 1H), 3.60 - 3.36 (m, 4H), 3.36 - 3.21 (m, 1H), 3.21 - 3.10 (m, 1H), 3.03 - 2.92 (m, 1H), 2.78 - 2.65 (m, 1H), 2.08 - 1.83 (m, 4H), 1.78 - 1.60 (m, 1H), 1.30 - 1.16 (m, 3H), 1.07 (t, J = 7.04, 3H). ¹³C-NMR (CD₃OD, 100 MHz) 173.9, 155.1, 133.7, 133.6, 128.4, 128.1, 126.6, 125.1, 124.5, 118.1, 114.1, 103.6, 56.1, 53.7, 42.3, 40.4, 39.9, 27.8, 25.0, 14.2, 12.2.

20

【0172】

精製法 A

濃縮した粗物質を酢酸エチル中に取り出し、2 M HCl を用いて抽出した。次に有機相を Na₂SO₄ の上方に通して乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。

【0173】

精製法 B

濃縮した粗物質を酢酸エチル中に取り出し、2 M HCl を用いて抽出した。次に有機相を Na₂SO₄ の上方に通して乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮し、分取 HPLC によって精製した (40% A; 80% B、NH₄OAc)。

30

【0174】

精製法 C

濃縮した粗物質は分取 HPLC によって精製した。

2, 6 - ジメチル - 4 - (4 - ニトロナフタレン - 1 - イル) モルホリン (116BG35-23).

【0175】

方法 A によって調製した。主要異性体: LCMS m/z 287 [M+H]⁺. HPLC t_R = 11.1 分間 (方法 I). 小さい異性体: LCMS m/z 287 [M+H]⁺. HPLC t_R = 10.7 分間 (方法 I).

40

1 - (4 - ニトロナフタレン - 1 - イル) - 4 - ピロリジン - 1 - イル - ピペリジン (116BG35-2).

【0176】

方法 A によって調製した。LCMS m/z 326 [M+H]⁺. HPLC t_R = 1.7 分間 (方法 III). 収率: 51%.

1 - (4 - ニトロナフタレン - 1 - イル) ピペリジン (116BG35-6).

【0177】

方法 A によって調製した。LCMS m/z 257 [M+H]⁺. HPLC t_R = 13.5 分間 (方法 III). 収率: 79%.

4 - メチル - 4 - (4 - ニトロナフタレン - 1 - イル) ピペリジン (116BG35-7

50

).

【0178】

方法Aによって調製した。LCMS m/z 271 $[M+H]^+$. HPLC t_R = 14.8分間(方法I). 収率: 66%。

1-(4-ニトロナフタレン-1-イル)ピペリジン-4-カルボン酸エチルエステル(116BG35-1)。

【0179】

方法Aによって調製した。精製法Cにしたがって精製した。LCMS, m/z 329 $[M+H]^+$. HPLC t_R = 12.1分間(方法III). 収率: 16%。

4-(4-ニトロナフタレン-1-イル)モルホリン(116BG35-10)。

10

【0180】

方法Aによって調製した。精製法Cにしたがって精製した。LCMS m/z 259 $[M+H]^+$. HPLC t_R = 8.0分間(方法III). 収率: 8%。

2,5-ジメチル-4-(4-ニトロナフタレン-1-イル)ピロリジン(116BG35-24)。

【0181】

方法Aによって調製した。精製法Cにしたがって精製した。LCMS m/z 271 $[M+H]^+$. HPLC t_R = 10.4分間(方法III). 収率: 7%。

4-(3-ヒドロキシメチルピペリジン-1-イル)ナフタレン-1-カルボニトリル(136BG73-1)。

20

【0182】

方法Bによって調製した。精製法Aにしたがって精製した。LCMS m/z 267 $[M+H]^+$. HPLC t_R = 7.9分間(方法I)。

4-[4-(2-ヒドロキシエチル)ピペリジン-1-イル]ナフタレン-1-カルボニトリル(136BG73-9)。

【0183】

方法Bによって調製した。精製法Aにしたがって精製した。LCMS m/z 281 $[M+H]^+$. HPLC t_R = 8.3分間(方法III)。

4-ピペリジン-1-イルナフタレン-1-カルボニトリル(136BG73-10)。

【0184】

30

方法Bによって調製した。精製法Bにしたがって精製した。LCMS m/z 237 $[M+H]^+$. HPLC t_R = 10.5分間(方法I)。

4-(4-メチルピペリジン-1-イル)ナフタレン-1-カルボニトリル(136BG73-11)。

【0185】

方法Bによって調製した。精製法Cにしたがって精製した。LCMS m/z 251 $[M+H]^+$. HPLC t_R = 15.9分間(方法III)。

4-(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)ナフタレン-1-カルボニトリル(136BG73-12)。

【0186】

40

方法Bによって調製した。精製法Cにしたがって精製した。LCMS m/z 253 $[M+H]^+$. HPLC t_R = 9.3分間(方法III)。

4-(4-ヒドロキシメチルピペリジン-1-イル)ナフタレン-1-カルボニトリル(136BG73-13)。

【0187】

方法Bによって調製した。精製法Bにしたがって精製した。LCMS m/z 267 $[M+H]^+$. HPLC t_R = 7.6分間(方法I)。

1-(4-シアロナフタレン-1-イル)ピペリジン-4-カルボン酸アミド(136BG73-17)。

【0188】

50

方法 B によって調製した。精製法 C にしたがって精製した。LCMS m/z 280
 $[M+H]^+$. HPLC $t_R = 8.4$ 分間 (方法 III) .
 N - [1 - (4 - シアノナフタレン - 1 - イル) ピロリジン - 3 - イル] - N - メチルア
 セトアミド (136BG73 - 18) .

【 0189 】

方法 B によって調製した。精製法 C にしたがって精製した。LCMS m/z 294
 $[M+H]^+$. HPLC $t_R = 9.5$ 分間 (方法 III) .
 4 - (3 - ジメチルアミノピロリジン - 1 - イル) ナフタレン - 1 - カルボニトリル (1
 36BG73 - 19) .

【 0190 】

方法 B によって調製した。精製法 C にしたがって精製した。LCMS m/z 266
 $[M+H]^+$. HPLC $t_R = 3.8$ 分間 (方法 I) . 1H - NMR (CD_3OD , 4
 00 MHz) d 8.26 - 8.22 (m , 1 H) , 8.02 - 7.99 (m , 1 H)
 , 7.70 (d , J = 8.4 , 1 H) , 7.61 - 7.56 (m , 1 H) , 7.49 - 7
 .45 (m , 1 H) , 6.75 (d , J = 8.2 , 1 H) , 3.72 - 3.65 (m , 1
 H) , 3.58 - 3.47 (m , 3 H) , 2.93 - 2.82 (m , 1 H) , 2.33 (s , 6 H) , 2.28 - 2.20 (m , 1 H) , 1.94 - 1.83 (m , 1 H) . ^{13}C - NMR (CD_3OD , 100 MHz) d 151.7 , 134.6 , 133.7 ,
 128.0 , 125.9 , 125.5 , 124.8 , 124.8 , 119.1 , 108.4 , 98.4 , 65.4 , 56.6 , 51.6 , 43.2 , 29.8 . 4 - (3 - ヒドロ
 キシピペリジン - 1 - イル) ナフタレン - 1 - カルボニトリル (136BG73 - 25)

10

20

【 0191 】

方法 B によって調製した。精製法 C にしたがって精製した。LCMS m/z 253
 $[M+H]^+$. HPLC $t_R = 7.2$ 分間 (方法 I) .
 4 - (2 , 6 - ジメチルモルホリン - 4 - イル) ナフタレン - 1 - カルボニトリル (13
 6BG73 - 26) .

【 0192 】

方法 B によって調製した。精製法 C にしたがって精製した。LCMS m/z 267
 $[M+H]^+$. HPLC $t_R = 9.3$ 分間 (方法 III) .
 4 - (3 - ヒドロキシピロリジン - 1 - イル) ナフタレン - 1 - カルボニトリル (136
 BG85 - 2) .

30

【 0193 】

1 - シアノ - 4 - フルオロナフタレン (86 mg 、 0.5 mmol) を Pyrex 管に
 移し、3 - ピロリジノール (162 μL 、 2.0 mmol) 、および次にトルエン (0 .
 5 mL) を加えた。試験管にキャップをはめ、反応試験管をマイクロ波照射 (180
 、 5 分間) に曝露させた。この反応混合液を濃縮し、EtOH を用いた再結晶化によって精
 製した。収量 : 51 mg (43 %) .

【 0194 】

LCMS m/z 239 $[M+H]^+$. HPLC $t_R = 6.0$ 分間 (方法 I) . 1H - NMR (CD_3OD , 400 MHz) d 8.36 - 8.33 (m , 1 H) , 7.97 - 7.95 (m , 1 H) , 7.83 (d , J = 8.4 , 1 H) , 7.70 - 7.65 (m , 1 H) , 7.53 - 7.48 (m , 1 H) , 6.74 (d , J = 8.4 , 1 H) , 5.05 (d , J = 3.2 , 1 H) , 4.10 (s , 1 H) , 3.93 - 3.89 (m , 1 H) , 3.85 - 3.78 (m , 1 H) , 3.55 - 3.49 (m , 1 H) , 2.10 - 2.02 (m , 1 H) , 2.02 - 1.90 (m , 1 H) . ^{13}C - NMR (CD_3OD , 100 MHz) d 152.4 , 135.1 , 135.0 , 129.3 , 127.3 , 125.4 , 125.4 , 125.1 , 120.4 , 108.3 , 96.5 , 70.1 , 62.0 , 51.0 , 34.5 .

40

4 - ((S) - 2 - ヒドロキシメチルピロリジン - 1 - イル) ナフタレン - 1 - カルボニ

50

トリル (1 3 6 B G 8 5 - 3 - 3) .

【 0 1 9 5 】

1 - シアノ - 4 - フルオロナフタレン (8 6 m g 、 0 . 5 m m o l) を P y r e x 管に移し、L - プロリノール (1 9 7 μ L 、 2 . 0 m m o l) 、および次にトルエン (0 . 5 m L) を加えた。試験管にキャップをはめ、反応試験管をマイクロ波照射 (1 8 0 、 5 分間) に曝露させた。この反応混合液を濃縮し、シリカゲル・フラッシュクロマトグラフィー (溶離液 : ジクロロメタン中の 0 ~ 3 % のメタノール) によって精製した。収量 : 2 3 m g (1 8 %) 。

【 0 1 9 6 】

L C M S m / z 2 5 3 [M + H] ⁺ . H P L C t_R = 7 . 3 分間 (方法 I) . ¹ H - N M R (C D₃ O D , 4 0 0 M H z) d 8 . 3 0 (d , J = 8 . 6 , 1 H) , 8 . 0 8 - 8 . 0 5 (m , 1 H) , 7 . 8 0 (d , J = 8 . 2 , 1 H) , 7 . 6 7 - 7 . 6 3 (m , 1 H) , 7 . 5 6 - 7 . 5 1 (m , 1 H) , 7 . 0 7 (d , J = 8 . 2 , 1 H) , 4 . 2 1 - 4 . 1 5 (m , 1 H) , 4 . 1 0 - 4 . 0 0 (m , 1 H) , 3 . 6 8 - 3 . 6 4 (m , 1 H) , 3 . 5 5 - 3 . 5 0 (m , 1 H) , 3 . 3 6 - 3 . 3 0 (m , 1 H) , 2 . 4 0 - 2 . 2 9 (m , 1 H) , 2 . 1 0 - 1 . 9 8 (m , 2 H) , 1 . 9 0 - 1 . 7 1 (m , 1 H) . ¹³ C - N M R (C D₃ O D , 1 0 0 M H z) d 1 5 3 . 5 , 1 3 5 . 7 , 1 3 4 , 6 , 1 2 9 . 3 , 1 2 8 . 6 , 1 2 7 . 4 , 1 2 6 . 1 , 1 2 5 . 9 , 1 2 0 . 1 , 1 1 1 . 5 , 1 0 0 . 4 , 6 3 . 8 , 6 2 . 4 , 5 7 . 6 , 3 0 . 2 , 2 6 . 1 .

4 - ピロリジン - 1 - イルナフタレン - 1 - カルボニトリル (1 3 6 B G 6 5 - 3) .

【 0 1 9 7 】

1 - シアノ - 4 - フルオロナフタレン (2 . 0 g 、 1 1 . 7 m m o l) を 2 5 m L のフラスコに移し、ピロリジン (4 . 0 m L) を加えた。この反応混合液を 1 5 分間攪拌すると、その後に生成物が析出した。この反応混合液を真空中で濃縮した。固体を次に M e O H で再結晶化させ、結晶を E t O H で洗浄した。収量 : 1 . 6 g (6 2 %) 。

【 0 1 9 8 】

L C M S m / z 2 2 3 [M + H] ⁺ . H P L C t_R = 9 . 7 分間 (方法 I) . ¹ H - N M R (C D₃ O D , 4 0 0 M H z) d 8 . 3 8 - 8 . 3 5 (m , 1 H) , 8 . 0 5 - 8 . 0 2 (m , 1 H) , 7 . 7 5 (d , J = 8 . 2 , 1 H) , 7 . 6 4 - 7 . 6 0 (m , 1 H) , 7 . 5 1 - 7 . 4 5 (m , 1 H) , 6 . 8 0 (d , J = 8 . 2 , 1 H) , 3 . 6 5 - 3 . 6 1 (m , 4 H) , 2 . 0 7 - 2 . 0 3 (m , 4 H) . ¹³ C - N M R (C D₃ O D , 1 0 0 M H z) d 1 5 2 . 6 , 1 3 5 . 2 , 1 3 4 . 1 , 1 2 8 . 2 , 1 2 6 . 6 , 1 2 5 . 8 , 1 2 5 . 0 , 1 2 4 . 6 , 1 1 9 . 6 , 1 0 8 . 0 , 9 7 . 4 , 5 3 . 0 , 2 5 . 9 .

4 - ピロリジン - 1 - イルナフタレン - 1 - カルボン酸エチルエステル (1 5 4 B G 1 9) .

【 0 1 9 9 】

4 - フルオロ - 1 - ナフトエ酸 (1 9 0 m g 、 1 . 0 m m o l) を P y r e x 管に移し、エタノール (0 . 6 m L) 、次に濃硫酸 (0 . 1 m L) を加えた。試験管にキャップをはめ、反応試験管をマイクロ波照射に 2 回曝露させた (2 x 1 2 0 、 5 分間) 。酢酸エチルを含む分離漏斗へこの反応混合液を移し、2 M N a O H で洗浄した。水相を 2 M H C l で酸性化し、酢酸エチルを用いて抽出した。有機相を収集し、N a₂ S O₄ の上方に通して乾燥させ、濾過し、濃縮すると 4 - フルオロナフタレン - 1 - カルボン酸エチルエステル (1 5 4 B G 8 5 - 1 1 、 1 5 6 m g 、 7 2 %) が得られた。

【 0 2 0 0 】

¹ H - N M R (C D₃ O D , 4 0 0 M H z) d 8 . 8 9 - 8 . 8 5 (m , 1 H) , 8 . 0 6 (d d , J = 5 . 7 , 8 . 2 , 1 H) , 7 . 5 9 - 7 . 5 4 (m , 1 H) , 7 . 5 3 - 7 . 4 8 (m , 1 H) , 7 . 0 9 (d d , J = 8 . 2 , 1 0 . 2 , 1 H) , 4 . 3 6 (q , J = 6 . 8 , 2 H) , 1 . 3 8 (t , J = 6 . 8 , 3 H) .

【0201】

154BG85-11 (156 mg、0.7 mmol) を Pyrex 管に移し、ピロリジン (1 mL) を加えた。試験管にキャップをはめ、反応試験管をマイクロ波照射 (100、3 分間) に曝露させた。マイクロ波曝露を 130 で 5 分間にわたり繰り返した。ピロリドンを蒸発させ、酢酸エチルを含む分離漏斗へこの反応混合液を移し、2 M NaOH で洗浄した。水相を 2 M HCl で酸性化し、酢酸エチルを用いて抽出した。有機相を収集し、Na₂SO₄ の上方に通して乾燥させ、濾過し、濃縮すると 135 mg (70%) の標題化合物が得られた。

【0202】

LCMS m/z 270 [M+H]⁺. HPLC t_R = 7.3 分間 (方法 I). ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 9.11 - 9.09 (m, 1H), 8.25 - 8.22 (m, 1H), 8.17 (d, J = 8.4, 1H), 7.58 - 7.54 (m, 1H), 7.44 - 7.40 (m, 1H), 6.81 (d, J = 8.4, 1H), 4.43 (q, J = 7.0, 2H), 3.57 - 3.53 (m, 4H), 2.05 - 2.01 (m, 4H), 1.44 (t, J = 7.0, 3H). ¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 167.8, 134.1, 132.1, 127.5, 126.7, 126.3, 125.5, 123.9, 108.3, 60.5, 53.2, 25.7, 14.7.
4 - ピロリジン - 1 - イルナフタレン - 1 - カルボン酸 (154BG23).

【0203】

154BG19 (30 mg、0.11 mmol) を Pyrex 管へ移し、LiOH × H₂O (14 mg、0.33 mmol)、次に H₂O (0.18 mL) および THF (0.37 mL) を加えた。試験管にキャップをはめ、反応試験管をマイクロ波照射 (160、5 分間) に曝露させた。酢酸エチルを含む分離漏斗へこの反応混合液を移し、2 M NaOH で洗浄した。水相を 2 M HCl で酸性化し、酢酸エチルを用いて抽出した。有機相を収集し、Na₂SO₄ の上方に通して乾燥させ、濾過し、濃縮すると 18 mg (68%) の標題化合物が得られた。

【0204】

LCMS m/z 240 [M-H]⁻. LCMS m/z 242 [M+H]⁺. HPLC t_R = 3.2 分間 (方法 I). ¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 9.09 - 9.07 (m, 1H), 8.26 - 8.23 (m, 1H), 8.09 (d, J = 8.4, 1H), 7.73 - 7.68 (m, 1H), 7.66 - 7.62 (m, 1H), 6.83 (d, J = 8.4, 1H), 3.53 - 3.49 (m, 4H), 1.99 - 1.95 (m, 4H). ¹³C-NMR (DMSO-d₆, 100 MHz) δ 169.1, 152.4, 134.3, 132.8, 127.7, 126.4, 126.4, 126.1, 124.1, 108.3, 53.1, 25.8.
4 - (3 - エンド - ヒドロキシ - 8 - アザビシクロ [3.2.1] オクト - 8 - イル) ナフタレン - 1 - カルボニトリル (154BG31).

【0205】

1 - シアノ - 4 - フルオロナフタレン (104 mg、0.6 mmol)、ノルトロパノール (305 mg、2.4 mmol) およびピリジン (93 μL、0.6 mmol) を Pyrex 管へ移した。試験管にキャップをはめ、反応試験管をマイクロ波照射 (220、5 分間) に曝露させた。酢酸エチルおよび 2 M HCl を含む分離漏斗へこの混合物を移し、次に有機相を食塩液で洗浄した。有機相を収集し、Na₂SO₄ の上方に通して乾燥させ、濾過し、濃縮すると 157 mg (92%) の標題化合物が得られた。

【0206】

LCMS m/z 279 [M+H]⁺. HPLC t_R = 6.8 分間 (方法 I). ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8.21 - 8.16 (m, 2H), 7.75 (d, J = 8.0, 1H), 7.66 - 7.62 (m, 1H), 7.56 - 7.52 (m, 1H), 6.90 (d, J = 8.0, 1H), 4.32 (t, J = 5.1, 1H)

, 4.14 - 4.11 (m, 2H), 2.51 - 2.45 (m, 2H), 2.34 - 2.28 (m, 2H), 2.02 - 1.96 (m, 4H). ^{13}C -NMR (CDCl₃, 100 MHz) d 153.1, 134.5, 133.7, 128.4, 127.9, 126.0, 125.9, 125.4, 119.1, 111.0, 102.0, 65.2, 60.1, 40.7, 27.4.

【0207】

または、154BG31は、以下の方法によって調製した：1-シアノ-4-フルオロナフタレン(20.0g、117mmol)をピリジン(100mL)中に溶解させた。ピリジン(100mL)中のノルトロピン(59.4g、467mmol)の溶液を加え、この反応混合液を還流させながら20時間にわたり加熱した。生じた黒色溶液を濃縮し、水(800mL)を加えた。2M HClの添加によってpHを1へ調整した。生成物をジクロロメタン(2×800mL)中に抽出し、結合有機相を0.5M NaOH(400mL)で洗浄し、硫酸ナトリウムの上方に通して乾燥させ、濾過して蒸発させた。粗生成物を高温酢酸エチル(200mL)中に溶解させ、室温へ冷却させると結晶化が発生した。結晶化を5で20時間にわたり持続した。濾過により、白色固体として標題化合物の第1収穫物(21.2g、収率65%)が得られた。母液はより多くの生成物を含有していたが(LC-MSによって証明された)、母液の再結晶化はそれ以上続かなかった。

10

4-(3-オキソ-8-アザビシクロ[3.2.1]オクト-8-イル)ナフタレン-1-カルボニトリル(156AF03-217)。

20

【0208】

-60のアルゴン雰囲気下でジクロロメタン(5mL)中の無水ジメチルスルホキシド(726μL、10.22mmol)の低温溶液に無水ジクロロメタン(3mL)中の塩化オキサリル(440μL、5.11mmol)の溶液を滴下した。この低温反応混合液に無水ジクロロメタン(7mL)中の154BG31(647mg、2.32mmol)の溶液を滴下した。この混合液を50分間かけて-40まで加温するに任せた。その後、混合液を-60へ冷却し、トリエチルアミン(1.90mL、13.92mmol)を滴下した。この混合液を室温まで緩徐に加温するのに任せ、室温で一晩攪拌し続けた。この混合液をジクロロメタンと水との間に分配させた。有機相を硫酸ナトリウムの上方に通して乾燥させ、濾過し、乾燥するまで蒸発させた。酢酸エチルおよびn-ヘプタンの混合液(50:50)を用いて溶出させるシリカゲル・カラムクロマトグラフィーにより残留物を精製すると、所望の化合物(0.55g、86%)が得られた。

30

【0209】

$R_f = 0.51$ (酢酸エチル/n-ヘプタン 50:50)。LCMS m/z 277 [M+H]⁺。HPLC $t_R = 10.9$ (方法III)。 ^1H -NMR (CDCl₃, 400 MHz) d 8.27 - 8.21 (m, 2H, Ar-H), 7.79 (d, 1H, J = 8.0, Ar-H), 7.68 (m, 1H, Ar-H), 7.61 (m, 1H, Ar-H), 6.93 (d, 1H, J = 8.0, Ar-H), 4.39 (m, 2H, Tr-H), 3.03 (m, 2H, Tr-H), 2.53 (m, 2H, Tr-H), 2.20 (m, 2H, Tr-H), 1.85 (m, 2H, Tr-H)。

40

4-(3-プロピルアミノ-8-アザビシクロ[3.2.1]オクト-8-イル)ナフタレン-1-カルボニトリル、塩酸塩(156AF01-222および156AF01-223)。

【0210】

n-プロピルアミン(54μL、0.65mmol)および酢酸(50μL、0.87μmol)をTHF(1mL)中の156AF03-217(64mg、0.23mmol)の溶液に加えた。室温で1時間攪拌した後、メタノール(2mL)中のシアノ水素化ホウ素ナトリウム(33mg、0.52mmol)の溶液を加えた。この反応混合液を110で20分間、密封したフラスコ内で攪拌した。蒸発により溶媒を除去し、残留物をジクロロメタンと水との間に分配させた。有機相を乾燥するまで蒸発させ、残留物は酸性

50

イオン交換カートリッジの上方を通過させて精製した。ジアステレオマー（エンド／エキソ（４１：５９））の分離は、ジクロロメタン中の５～１０％のメタノールの段階的勾配を用いて溶出するシリカゲル・カラムクロマトグラフィーによって精製した。２つのジアステレオマーは、上述した対応する塩酸塩へ変換させられた。

【０２１１】

エンド - ジアステレオマー １５６ＡＦ０１ - ２２２ : $R_f = 0.34$ (MeOH / CH₂Cl₂ 10 : 90) . LCMS m/z 320 [M + H]⁺ . HPLC t_R = 2.8 分間 (方法 II) . ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8.21 (d, 1H, J = 8.0, Ar - H), 8.15 (d, 1H, J = 8.0, Ar - H), 7.72 (d, 1H, J = 8.0, Ar - H), 7.62 (m, 1H, Ar - H), 7.53 (m, 1H, Ar - H), 6.86 (d, 1H, J = 8.0, Ar - H), 4.09 (m, 2H, Tr - H), 3.13 (m, 1H, Tr - H), 2.61 (t, 2H, J = 7.2, NCH₂CH₂CH₃), 2.45 - 2.38 (m, 2H, Tr - H), 2.18 (m, 2H, Tr - H), 1.98 - 1.92 (m, 2H, Tr - H), 1.78 (m, 2H, Tr - H), 1.52 (h, 2H, J = 7.2, NCH₂CH₂CH₃), 0.96 (t, 3H, J = 7.2, NCH₂CH₂CH₃) . 10

【０２１２】

エキソ - ジアステレオマー １５６ＡＦ０１ - ２２３ : $R_f = 0.19$ (MeOH / CH₂Cl₂ 10 : 90) . LCMS m/z 320 [M + H]⁺ . HPLC t_R = 4.1 分間 (方法 II) . ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8.21 (d, 1H, J = 8.0, Ar - H), 8.15 (d, 1H, J = 8.0, Ar - H), 7.72 (d, 1H, J = 8.0, Ar - H), 7.62 (m, 1H, Ar - H), 7.53 (m, 1H, Ar - H), 6.86 (d, 1H, J = 8.0, Ar - H), 4.17 (m, 2H, Tr - H), 3.04 (m, 1H, Tr - H), 2.64 (t, 2H, J = 7.2, NCH₂CH₂CH₃), 2.11 - 2.00 (m, 4H, Tr - H), 1.85 - 1.75 (m, 4H, Tr - H), 1.54 (h, 2H, J = 7.2, NCH₂CH₂CH₃), 0.96 (t, 3H, J = 7.2, NCH₂CH₂CH₃) . 20
4 - (3 - ジメチルアミノ - 8 - アザビシクロ [3.2.1] オクト - 8 - イル) ナフタレン - 1 - カルボニトリル、塩酸塩 (156AF05 - 224) .

【０２１３】

T F およびメタノールの混合液 (1 : 1、2 mL) 中の 156AF03 - 217 (56 mg、0.20 mmol) の溶液に、ジメチルアミン (200 μL、0.40 mmol) および酢酸 (50 μL、0.87 μmol) を加えた。この混合液を 110 のマイクロ波照射下で 10 分間、密封したフラスコ内で攪拌した。反応混合液にメタノール (300 μL) 中のシアノ水素化ホウ素ナトリウムの溶液を室温で加えた。この混合液を 110 のマイクロ波照射下で 18 分間、密封したフラスコ内で攪拌した。溶媒を除去し、残留物をジクロロメタンと水との間に分配させた。有機相を乾燥するまで蒸発させた。ジクロロメタン中の５～１０％のメタノールの段階的勾配を用いて溶出するシリカゲル・カラムクロマトグラフィーによって残留物を精製すると、所望の生成物が比率 80 : 20 のジアステレオマー混合物として得られた (27 mg、44%) . 生成物は、上述した対応する塩酸塩へ変換させた。 30 40

【０２１４】

$R_f = 0.18$ (MeOH / CH₂Cl₂ 10 : 90) . LCMS m/z 306 [M + H]⁺ . HPLC t_R = 2.5 分間 (方法 II) .
4 - [3 - (3 - ヒドロキシプロピルアミノ) - 8 - アザビシクロ [3.2.1] オクト - 8 - イル] ナフタレン - 1 - カルボニトリル、塩酸塩 (156AF07 - 225) .

【０２１５】

生成物は、156AF05 - 224 の調製方法と同一の方法を用いて、3 - アミノ - 1 - プロパノール (31 mg、0.41 mmol) および 156AF03 - 217 (57 mg、0.21 mmol) から合成した。この生成物をジアステレオマー混合物として単離 50

した (1 1 m g 、 1 6 %) 。生成物は、上述した対応する塩酸塩へ変換させた。

【 0 2 1 6 】

$R_f = 0.22$ (MeOH / CH₂Cl₂ 10 : 90) . LCMS m/z 336 [M + H]⁺ . HPLC $t_R = 2.6$ 分間 (方法 I I) .

4 - [3 - (2 - エトキシエチルアミノ) - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクト - 8 - イル] ナフタレン - 1 - カルボニトリル、塩酸塩 (1 5 6 A F 0 9 - 2 2 6 および 1 5 6 A F 0 9 - 2 2 7) .

【 0 2 1 7 】

標題化合物は、1 5 6 A F 0 5 - 2 2 4 の調製方法と同一の方法を用いて、2 - エトキシエチルアミン (3 5 m g 、 0 . 4 0 m m o l) および 1 5 6 A F 0 3 - 2 1 7 (5 4 m g 、 0 . 1 9 m m o l) から合成した。ジアステレオマー (エンド / エキソ (4 1 : 5 9)) の分離は、ジクロロメタン中の 5 ~ 1 0 % のメタノールの段階的勾配を用いて溶出するシリカゲル・カラムクロマトグラフィーによって精製した。生成物は、上述した対応する塩酸塩へ変換させた。

【 0 2 1 8 】

エンド - ジアステレオマー 1 5 6 A F 0 9 - 2 2 6 : $R_f = 0.46$ (MeOH / CH₂Cl₂ 10 : 90) . LCMS m/z 350 [M + H]⁺ . HPLC $t_R = 4.9$ 分間 (方法 I I) . ¹H NMR (CDCl₃ , 400 MHz) δ 8.21 (d , 1 H , J = 8.0 , Ar - H) , 8.16 (d , 1 H , J = 8.0 , Ar - H) , 7.72 (d , 1 H , J = 8.0 , Ar - H) , 7.63 (m , 1 H , Ar - H) , 7.54 (m , 1 H , Ar - H) , 6.87 (d , 1 H , J = 8.0 , Ar - H) , 4.10 (m , 2 H , Tr - H) , 3.59 - 3.49 (m , 4 H , CH₂O) , 3.16 (m , 1 H , Tr - H) , 2.83 (m , 2 H , NCH₂) , 2.46 - 2.40 (m , 2 H , Tr - H) , 2.22 - 2.15 (m , 2 H , Tr - H) , 1.96 (m , 2 H , Tr - H) , 1.82 (m , 2 H , Tr - H) , 1.24 (t , 3 H , J = 7.2 , OCH₂CH₃) .

【 0 2 1 9 】

エキソ - ジアステレオマー 1 5 6 A F 0 9 - 2 2 7 : $R_f = 0.25$ (MeOH / CH₂Cl₂ 10 : 90) . LCMS m/z 350 [M + H]⁺ . HPLC $t_R = 5.9$ 分間 (方法 I I) . ¹H NMR (CDCl₃ , 400 MHz) δ 8.16 (d , 1 H , J = 8.0 , Ar - H) , 8.08 (d , 1 H , J = 8.0 , Ar - H) , 7.65 (d , 1 H , J = 8.0 , Ar - H) , 7.55 (m , 1 H , Ar - H) , 7.45 (m , 1 H , Ar - H) , 6.80 (d , 1 H , J = 8.0 , Ar - H) , 4.11 (m , 2 H , Tr - H) , 3.56 - 3.44 (m , 4 H , CH₂O) , 3.10 (m , 1 H , Tr - H) , 2.84 (m , 2 H , NCH₂) , 2.09 - 1.69 (m , 8 H , Tr - H) , 1.15 (t , 3 H , J = 7.2 , OCH₂CH₃) .

4 - { 3 - [2 - (1 - イミダゾール - 4 - イル) エチルアミノ] - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクト - 8 - イル } ナフタレン - 1 - カルボニトリル、二塩酸塩 (1 5 6 A F 1 1 - 2 2 9) .

【 0 2 2 0 】

メタノール (1 m L) 中のヒスタミン (1 6 m g 、 0 . 1 4 m m o l) の溶液を THF (0 . 5 m L) 中の 1 5 6 A F 0 3 - 2 1 7 (2 0 m g 、 7 2 . 4 μ m m o l) の溶液へ滴下し、次に酢酸 (2 5 μ L 、 0 . 4 3 m m o l) を加えた。室温で 2 時間攪拌した後、メタノール (0 . 1 0 m L) 中のシアノ水素化ホウ素ナトリウム (1 0 m g 、 0 . 1 6 m m o l) の溶液を加えた。この反応混合液を 4 8 ° で一晩攪拌した。溶媒を除去し、残留物をジクロロメタンと 1 M 水酸化ナトリウム水溶液との間に分配させた。有機相を乾燥するまで蒸発させると、所望の生成物が比率 6 0 : 4 0 のジアステレオマー混合物として得られた。生成物は、上述した対応する塩酸塩へ変換させた。

【 0 2 2 1 】

LCMS m/z 372 [M + H]⁺ . HPLC $t_R = 3.1$ & 3.9 分間 (

方法 I) .

4 - (3 - シクロプロピルアミノ - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクト - 8 - イル)
ナフタレン - 1 - カルボニトリル、塩酸塩 (1 5 6 A F 1 1 - 2 3 0) .

【 0 2 2 2 】

標題化合物 (ジアステレオマー、比率 2 8 : 7 2) は、1 5 6 A F 1 1 - 2 2 9 の調製
方法と同一の方法を用いて、シクロプロピルアミン (8 . 3 m g、0 . 1 4 m m o l) お
よび 1 5 6 A F 0 3 - 2 1 7 (2 0 m g、7 2 . 4 μ m o l) から合成した。生成物は、
上述した対応する塩酸塩へ変換させた。

【 0 2 2 3 】

L C M S m / z 3 1 8 [M + H] ⁺ . H P L C t_R = 6 . 4 & 8 . 9 分間 (10
方法 I) .

4 - [3 - (2 - ジメチルアミノエチルアミノ) - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オク
ト - 8 - イル] ナフタレン - 1 - カルボニトリル、二塩酸塩 (1 5 6 A F 1 1 - 2 3 1)

【 0 2 2 4 】

標題化合物 (ジアステレオマー、比率 4 5 : 5 5) は、1 5 6 A F 1 1 - 2 2 9 の調製
方法と同一の方法を用いて、N , N - ジメチルエチレンジアミン (1 3 m g、0 . 1 5 m
m o l) および 1 5 6 A F 0 3 - 2 1 7 (2 0 m g、7 2 . 4 μ m o l) から合成した。
生成物は、上述した対応する塩酸塩へ変換させた。

【 0 2 2 5 】

L C M S m / z 3 4 9 [M + H] ⁺ . H P L C t_R = 4 . 7 & 6 . 0 分間 (20
方法 I) .

4 - [3 - (シクロヘキシルメチルアミノ) - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクト -
8 - イル] ナフタレン - 1 - カルボニトリル、塩酸塩 (1 5 6 A F 1 1 - 2 3 2) .

【 0 2 2 6 】

標題化合物 (ジアステレオマー、比率 4 7 : 5 3) は、1 5 6 A F 1 1 - 2 2 9 の調製
方法と同一の方法を用いて、アミノメチルシクロヘキサン (1 6 m g、0 . 1 5 m m o l
) および 1 5 6 A F 0 3 - 2 1 7 (2 0 m g、7 2 . 4 μ m o l) から合成した。生成物
は、上述した対応する塩酸塩へ変換させた。

【 0 2 2 7 】

L C M S m / z 3 7 4 [M + H] ⁺ . H P L C t_R = 7 . 7 & 9 . 1 分間 (30
方法 I) .

4 - { 3 - [(フラン - 2 - イルメチル) アミノ] - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オ
クト - 8 - イル } ナフタレン - 1 - カルボニトリル、塩酸塩 (1 5 6 A F 1 1 - 2 3 3)

【 0 2 2 8 】

標題化合物 (ジアステレオマー、比率 6 5 : 3 5) は、1 5 6 A F 1 1 - 2 2 9 の調製
方法と同一の方法を用いて、フルフリルアミン (1 4 m g、0 . 1 5 m m o l) および 1
5 6 A F 0 3 - 2 1 7 (2 0 m g、7 2 . 4 μ m o l) から合成した。生成物は、上述し
た対応する塩酸塩へ変換させた。

【 0 2 2 9 】

L C M S m / z 3 5 8 [M + H] ⁺ . H P L C t_R = 7 . 5 & 9 . 8 分間 (40
方法 I) .

4 - [3 - (2 - モルホリン - 4 - イルエチルアミノ) - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1
] オクト - 8 - イル] ナフタレン - 1 - カルボニトリル、二塩酸塩 (1 5 6 A F 1 1 - 2
3 4) .

【 0 2 3 0 】

標題化合物 (ジアステレオマー、比率 3 8 : 6 2) は、1 5 6 A F 1 1 - 2 2 9 の調製
方法と同一の方法を用いて、4 - (2 - アミノエチル) モルホリン (1 9 m g、0 . 1 5
m m o l) および 1 5 6 A F 0 3 - 2 1 7 (2 0 m g、7 2 . 4 μ m o l) から合成した 50

。生成物は、上述した対応する塩酸塩へ変換させた。

【0231】

LCMS m/z 391 $[M+H]^+$. HPLC t_R = 4.2 & 5.5 分間 (方法 I) .

4 - { 3 - [(ピリジン - 2 - イルメチル) アミノ] - 8 - アザピシクロ [3 . 2 . 1] オクト - 8 - イル } ナフタレン - 1 - カルボニトリル、二塩酸塩 (156AF11 - 235) .

【0232】

標題化合物 (ジアステレオマー、比率 49 : 51) は、156AF11 - 229 の調製方法と同一の方法を用いて、2 - (アミノメチル) ピリジン (16 mg、0.15 mmol) および 156AF03 - 217 (20 mg、72.4 μ mol) から合成した。生成物は、上述した対応する塩酸塩へ変換させた。

10

【0233】

LCMS m/z 369 $[M+H]^+$. HPLC t_R = 6.7 & 8.6 分間 (方法 I) .

4 - [3 - (2 - イソプロポキシエチルアミノ) - 8 - アザピシクロ [3 . 2 . 1] オクト - 8 - イル] ナフタレン - 1 - カルボニトリル、塩酸塩 (156AF11 - 237) .

【0234】

標題化合物 (ジアステレオマー、比率 42 : 58) は、156AF11 - 229 の調製方法と同一の方法を用いて、2 - アミノエチルイソプロピルエーテル (15 mg、0.15 mmol) および 156AF03 - 217 (20 mg、72.4 μ mol) から合成した。生成物は、上述した対応する塩酸塩へ変換させた。

20

【0235】

LCMS m/z 364 $[M+H]^+$. HPLC t_R = 6.7 & 7.7 分間 (方法 I) .

4 - (1 , 4 - ジオキサ - 8 - アザスピロ [4 , 5] デカ - 8 - イル) ナフタレン - 1 - カルボニトリル (156AF14 - 239) .

【0236】

1. 4 - ジオキサ - 8 - アザスピロ [4 . 5] デカン (332 mg、2.32 mmol) を無水 THF (1 mL) 中の 1 - シアノ - 1 - フルオロナフタレン (120 mg、0.70 mmol) の溶液に加えた。室温で 48 時間攪拌した後、混合液を酢酸エチルと水との間に分配させた。有機相を硫酸ナトリウムの上方に通して乾燥させ、濾過し、乾燥するまで蒸発させた。残留物を酢酸エチルおよび *n* - ヘプタンの混合液 (50 : 50) で洗浄した。ジクロロメタン中の 5 % メタノールで溶出させるシリカゲル・カラムクロマトグラフィーによって精製すると、所望の化合物が得られた (126 mg、43 %)。この化合物は、上述した対応する塩酸塩へ変換させた。

30

【0237】

R_f = 0.45 (酢酸エチル / *n* - ヘプタン 50 : 50) . LCMS m/z 295 $[M+H]^+$. HPLC t_R = 12.3 分間 (方法 I) . 1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 8.21 - 8.15 (m , 2 H , Ar - H) , 7.82 (d , 1 H , J = 8.0 , Ar - H) , 7.65 (m , 1 H , Ar - H) , 7.58 (m , 1 H , Ar - H) , 7.04 (d , 1 H , J = 8.0 , Ar - H) , 4.03 (m , 4 H , ジオキソラン - H) , 3.27 (m , 4 H , pip - H) , 2.01 (m , 4 H , pip - H) .

40

4 - (3 - ヒドロキシイミノ - 8 - アザピシクロ [3 . 2 . 1] オクト - 8 - イル) ナフタレン - 1 - カルボニトリル (156AF17 - 240) .

【0238】

水 (1 mL) に溶解した酢酸ナトリウム溶液を THF (2 mL) 中の 156AF03 - 217 (61 mg、0.22 mmol) および塩酸ヒドロキシルアミン (31 mg、0.44 mmol) の溶液に加えた。この反応混合液を 120 のマイクロ波照射下で、密封

50

したフラスコ内で10分間ずつ2回攪拌した。生じた黄色有機相を分離し、乾燥するまで蒸発させた。所望の生成物は、酢酸エチルおよびn-ヘプタンの混合液(50:50)から結晶化させた。

【0239】

$R_f = 0.25$ (酢酸エチル/n-ヘプタン 50:50). LCMS m/z 292 $[M+H]^+$. HPLC $t_R = 10.2$ 分間 (方法III). 1H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8.26-8.19 (m, 2H, Ar-H), 7.76 (d, 1H, J = 8.0, Ar-H), 7.67 (m, 1H, Ar-H), 7.59 (m, 1H, Ar-H), 6.93 (d, 1H, J = 8.0, Ar-H), 4.32-4.23 (m, 2H, Tr-H), 3.32 (m, 1H, Tr-H), 2.94 (m, 1H, Tr-H), 2.62-2.49 (m, 2H, Tr-H), 2.13-2.03 (m, 2H, Tr-H), 1.86-1.69 (m, 2H, Tr-H).

10

3-クロロプロピオン酸エンド-8-(4-シアノナフタレン-1-イル)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクト-3-イルエステル(156AF31-245)。

【0240】

-30 のアルゴン雰囲気下で無水ジクロロメタン(8mL)中の154BG31(712mg、2.56mmol)およびトリエチルアミン(714 μ L、5.12mmol)の低温溶液に無水ジクロロメタン(2mL)中の3-クロロプロピオニルクロリド(370 μ L、3.84mmol)の溶液を滴下した。この混合液を室温へ加温するに任せた。室温で4時間攪拌した後、溶媒を除去し、残留物を酢酸エチルと水との間に分配させた。有機相を硫酸ナトリウムの上方を通して乾燥させ、濾過し、乾燥するまで蒸発させた(801mg、85%)。この化合物をそれ以上精製せずに使用した。

20

【0241】

$R_f = 0.58$ (酢酸エチル/n-ヘプタン 50:50). LCMS m/z 369 $[M+H]^+$. HPLC $t_R = 13.6$ 分間 (方法III)。

メトキシ酢酸エンド-8-(4-シアノナフタレン-1-イル)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクト-3-イルエステル(88PS39)。

【0242】

化合物は、156AF31-245の調製方法と同一の方法を用いて、塩化メトキシアセチル(50 μ L、0.54mmol)および154BG31(100mg、0.36mmol)から合成した。反応時間を20時間に延長した。n-ヘプタン中の50~80%の酢酸エチルの段階的勾配を用いて溶出させるシリカゲル・カラムクロマトグラフィーにより精製すると、所望の化合物が得られた。

30

【0243】

LCMS m/z 351 $[M+H]^+$. HPLC $t_R = 12.2$ 分間 (方法III). 1H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 8.19 (m, 2H, Ar-H), 7.76 (d, 1H, J = 8.0, Ar-H), 7.66 (m, 1H, Ar-H), 7.57 (m, 1H, Ar-H), 6.91 (d, 1H, J = 8.0, Ar-H), 5.39 (m, 1H, Tr-H), 4.18-4.07 (m, 4H, Tr-H, COCH₂O), 3.51 (s, 3H, OCH₃), 2.61-2.51 (m, 2H, Tr-H), 2.18-2.01 (m, 6H, Tr-H)。

40

3-モルホリン-4-イルプロピオン酸エンド-8-(4-シアノナフタレン-1-イル)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクト-3-イルエステル、塩酸塩(156AF32-246)。

【0244】

ヨウ化ナトリウム(129mg、0.86mmol)をジクロロメタン中の156AF31-245(318mg、0.86mmol)の溶液に加えた。この混合物にモルホリン(500 μ L、5.73mmol)を室温で滴下した。室温で一晩攪拌し続けた。この混合液をシリカゲル上に懸濁させ、ジクロロメタン中の5%メタノールを用いて溶出するシリカゲル・カラムクロマトグラフィーによって精製した。生成物(236mg、65%)

50

）は、上述した対応する塩酸塩へ変換させた。

【0245】

$R_f = 0.26$ (MeOH/CH₂Cl₂ 5:95). LCMS m/z 420 [M+H]⁺. HPLC $t_R = 4.1$ 分間 (方法II). ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8.16 (m, 2H, Ar-H), 7.73 (d, 1H, J = 8.0, Ar-H), 7.63 (m, 1H, Ar-H), 7.54 (m, 1H, Ar-H), 6.88 (d, 1H, J = 8.0, Ar-H), 5.27 (m, 1H, Tr-H), 4.11 (m, 2H, Tr-H), 3.70 - 3.60 (m, 7H, モルホリン-H, COCH₂CH₂N), 3.46 (m, 1H, COCH₂CH₂N), 2.72 (m, 2H, Tr-H), 2.55 - 2.48 (m, 6H, Tr-H, モルホリン-H), 2.18 - 1.98 (m, 6H, Tr-H).
3 - (4 - エチルピペラジン - 1 - イル) プロピオン酸エンド - 8 - (4 - シアノナフタレン - 1 - イル) - 8 - アザビシクロ [3.2.1] オクト - 3 - イルエステル、塩酸塩 (156AF35 - 247).

【0246】

所望の化合物は、156AF32 - 246の調製方法と同一の方法を用いて、156AF31 - 245 (480mg、1.30mmol) および 1 - エチルピペラジン (742mg、6.50mmol) から合成した。生成物 (584mg、100%) は、上述した対応する塩酸塩へ変換させた。

【0247】

$R_f = 0.36$ (MeOH/CH₂Cl₂ 10:90). LCMS m/z 447 [M+H]⁺. HPLC $t_R = 3.3$ 分間 (方法II). ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8.16 (m, 2H, Ar-H), 7.73 (d, 1H, J = 8.0, Ar-H), 7.63 (m, 1H, Ar-H), 7.54 (m, 1H, Ar-H), 6.88 (d, 1H, J = 8.0, Ar-H), 5.27 (m, 1H, Tr-H), 4.11 (m, 2H, Tr-H), 2.74 (m, 2H, COCH₂CH₂N), 2.55 - 2.40 (m, 12H, CH₂Et, COCH₂CH₂N, ピペラジン-H), 2.18 - 1.98 (m, 6H, Tr-H), 1.10 (t, 3H, J = 7.2, CH₃Et).
3 - ジエチルアミノプロピオン酸エンド - 8 - (4 - シアノナフタレン - 1 - イル) - 8 - アザビシクロ [3.2.1] オクト - 3 - イルエステル、塩酸塩 (88PS37).

【0248】

所望の化合物は、156AF32 - 246の調製方法と同一の方法を用いて、156AF31 - 245 (272mg、0.74mmol) およびジエチルアミン (270mg、3.67mmol) から合成した。生成物 (139mg、46%) は、上述した対応する塩酸塩へ変換させた。

【0249】

LCMS m/z 406 [M+H]⁺. HPLC $t_R = 3.2$ 分間 (方法II). ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 8.19 (m, 2H, Ar-H), 7.76 (d, 1H, J = 8.0, Ar-H), 7.66 (m, 1H, Ar-H), 7.56 (m, 1H, Ar-H), 6.91 (d, 1H, J = 8.0, Ar-H), 5.29 (m, 1H, Tr-H), 4.13 (m, 2H, Tr-H), 2.93 (m, 2H, COCH₂CH₂N), 2.68 - 2.48 (m, 6H, CH₂Et, Tr-H), 2.16 - 2.00 (m, 6H, Tr-H), 1.11 (t, 6H, J = 7.2, CH₃Et).
クロロ酢酸エンド - 8 - (4 - シアノナフタレン - 1 - イル) - 8 - アザビシクロ [3.2.1] オクト - 3 - イルエステル (156AF36 - 248).

【0250】

化合物は、156AF31 - 245の調製方法と同一の方法を用いて、154BG31 (235mg、0.84mmol) および塩化クロロアセチル (100μL、1.26mmol) から合成した。反応時間を20時間に延長した。酢酸エチルおよびn - ヘプタンの混合液 (50:50) を用いて溶出させるシリカゲル・カラムクロマトグラフィーによ

り精製すると、所望の化合物 (189 mg、64%) が得られた。

【0251】

$R_f = 0.59$ (酢酸エチル / *n*-ヘプタン 50 : 50) . LCMS m/z 355 [$M + H$]⁺ . HPLC $t_R = 5.1$ 分間 (方法 II) . ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8.17 (m, 2H, Ar-H), 7.74 (d, 1H, $J = 8.0$, Ar-H), 7.64 (m, 1H, Ar-H), 7.55 (m, 1H, Ar-H), 6.90 (d, 1H, $J = 8.0$, Ar-H), 5.35 (m, 1H, Tr-H), 4.13 (m, 4H, Tr-H, COCH₂Cl), 2.60 - 2.51 (m, 2H, Tr-H), 2.18 (m, 2H, Tr-H), 2.05 (m, 4H, Tr-H) .

モルホリン - 4 - イル酢酸エンド - 8 - (4 - シアノナフタレン - 1 - イル) - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクト - 3 - イルエステル、塩酸塩 (156 AF 37 - 249)

【0252】

所望の化合物は、156 AF 32 - 246 の調製方法と同一の方法を用いて、156 AF 36 - 248 (175 mg、0.49 mmol) およびモルホリン (430 μ L、4.93 mmol) から合成した。生成物 (175 mg、88%) は、上述した対応する塩酸塩へ変換させた。

【0253】

$R_f = 0.24$ (MeOH / CH₂Cl₂ 4 : 96) . LCMS m/z 406 [$M + H$]⁺ . HPLC $t_R = 4.2$ 分間 (方法 II) . ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8.16 (m, 2H, Ar-H), 7.73 (d, 1H, $J = 8.0$, Ar-H), 7.63 (m, 1H, Ar-H), 7.54 (m, 1H, Ar-H), 6.88 (d, 1H, $J = 8.0$, Ar-H), 5.32 (m, 1H, Tr-H), 4.12 (m, 2H, Tr-H), 3.78 (m, 4H, モルホリン - H), 3.25 (s, 2H, COCH₂N), 2.65 (m, 4H, モルホリン - H), 2.55 - 2.49 (m, 2H, Tr-H), 2.15 - 1.99 (m, 6H, Tr-H) .

イミダゾール - 1 - イル酢酸エンド - 8 - (4 - シアノナフタレン - 1 - イル) - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクト - 3 - イルエステル、塩酸塩 (156 AF 40 - 251)

【0254】

所望の化合物は、156 AF 32 - 246 の調製方法と同一の方法を用いて、156 AF 36 - 248 (177 mg、0.50 mmol) およびイミダゾール (170 mg、2.49 mmol) から合成した。反応時間を3日間に延長した。生成物 (153 mg、81%) は、上述した対応する塩酸塩へ変換させた。

【0255】

$R_f = 0.42$ (MeOH / CH₂Cl₂ 10 : 90) . LCMS m/z 387 [$M + H$]⁺ . HPLC $t_R = 3.6$ 分間 (方法 II) . ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8.16 (d, 1H, $J = 8.0$, Ar-H), 8.11 (d, 1H, $J = 8.0$, Ar-H), 7.73 (d, 1H, $J = 8.0$, Ar-H), 7.63 (m, 1H, Ar-H), 7.54 (m, 2H, Ar-H, イミダゾール - H), 7.12 (m, 1H, イミダゾール - H), 6.98 (m, 1H, イミダゾール - H), 6.85 (d, 1H, $J = 8.0$, Ar-H), 5.35 (m, 1H, Tr-H), 4.06 (m, 2H, Tr-H), 3.48 (s, 2H, COCH₂N), 2.55 - 2.49 (m, 2H, Tr-H), 1.96 (m, 4H, Tr-H), 1.79 (m, 2H, Tr-H) .

(4 - エチルピペラジン - 1 - イル) 酢酸エンド - 8 - (4 - シアノナフタレン - 1 - イル) - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクト - 3 - イルエステル、二塩酸塩 (156 AF 42 - 252) .

【0256】

所望の化合物は、156 AF 32 - 246 の調製方法と同一の方法を用いて、156 A

10

20

30

40

50

F 3 6 - 2 4 8 (2 2 2 m g、0 . 6 3 m m o l) およびエチルピペラジン (3 5 7 m g、3 . 1 3 m m o l) から合成した。生成物 (1 8 1 m g、6 7 %) は、上述した対応する塩酸塩へ変換させた。

【 0 2 5 7 】

$R_f = 0.15$ (MeOH / CH₂Cl₂ 7 : 9 3) . LCMS m/z 433 [M + H]⁺ . HPLC $t_R = 6.4$ 分間 (方法 I I) . ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) d 8 . 1 6 (m , 2 H , Ar - H) , 7 . 7 3 (d , 1 H , J = 8 . 0 , Ar - H) , 7 . 6 3 (m , 1 H , Ar - H) , 7 . 5 4 (m , 1 H , Ar - H) , 6 . 8 8 (d , 1 H , J = 8 . 0 , Ar - H) , 5 . 3 0 (m , 1 H , Tr - H) , 4 . 1 1 (m , 2 H , Tr - H) , 3 . 2 2 (s , 2 H , COCH₂N) , 2 . 7 1 - 2 . 4 0 (m , 1 2 H , ピペラジン - H , Tr - H , CH₂Et) , 2 . 1 6 - 1 . 9 8 (m , 6 H , Tr - H) , 1 . 0 8 (t , 3 H , J = 7 . 2 , CH₃Et) .

10

ジエチルアミノ酢酸エンド - 8 - (4 - シアノナフタレン - 1 - イル) - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクト - 3 - イルエステル、塩酸塩 (1 5 6 A F 4 3 - 2 5 3) .

【 0 2 5 8 】

所望の化合物は、1 5 6 A F 3 2 - 2 4 6 の調製方法と同一の方法を用いて、1 5 6 A F 3 6 - 2 4 8 (1 5 1 m g、0 . 4 3 m m o l) およびジエチルアミン (1 5 5 m g、2 . 1 2 m m o l) から合成した。生成物 (1 3 6 m g、8 1 %) は、上述した対応する塩酸塩へ変換させた。

【 0 2 5 9 】

20

$R_f = 0.47$ (MeOH / CH₂Cl₂ 7 : 9 3) . LCMS m/z 392 [M + H]⁺ . HPLC $t_R = 7.9$ 分間 (方法 I I) . ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) d 8 . 1 6 (m , 2 H , Ar - H) , 7 . 7 3 (d , 1 H , J = 8 . 0 , Ar - H) , 7 . 6 3 (m , 1 H , Ar - H) , 7 . 5 4 (m , 1 H , Ar - H) , 6 . 8 8 (d , 1 H , J = 8 . 0 , Ar - H) , 5 . 3 0 (m , 1 H , Tr - H) , 4 . 1 1 (m , 2 H , Tr - H) , 3 . 3 3 (s , 2 H , COCH₂N) , 2 . 6 9 (q , 4 H , J = 7 . 2 , CH₂Et) , 2 . 5 4 - 2 . 4 8 (m , 2 H , Tr - H) , 2 . 1 5 (m , 2 H , Tr - H) , 2 . 0 2 (m , 4 H , Tr - H) , 1 . 0 8 (t , 6 H , J = 7 . 2 , CH₃Et) .

コハク酸モノエンド - [8 - (4 - シアノナフタレン - 1 - イル) - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクト - 3 - イル] エステル (1 5 6 A F 4 8 - 2 5 4) .

30

【 0 2 6 0 】

コハク酸無水物 (3 6 8 m g、3 . 6 8 m m o l) を室温で酢酸エチル (1 0 m L) 中の 1 5 4 B G 3 1 (1 2 9 m g、0 . 4 6 m m o l) およびトリエチルアミン (1 6 0 μ L、1 . 1 5 m m o l) の溶液に加えた。この混合液を 5 0 で 1 週間攪拌した。酢酸エチルおよび n - ヘプタンの混合液 (5 5 : 4 5) を用いて溶出させるシリカゲル・カラムクロマトグラフィーにより反応混合液を精製すると、所望の生成物 (6 9 m g、4 0 %) が得られた。

【 0 2 6 1 】

40

$R_f = 0.17$ (酢酸エチル) . LCMS m/z 379 [M + H]⁺ . HPLC $t_R = 2.6$ 分間 (方法 I I) . ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) d 8 . 1 0 (m , 2 H , Ar - H) , 7 . 6 8 (d , 1 H , J = 8 . 0 , Ar - H) , 7 . 5 7 (m , 1 H , Ar - H) , 7 . 4 8 (m , 1 H , Ar - H) , 6 . 8 3 (d , 1 H , J = 8 . 0 , Ar - H) , 5 . 2 0 (m , 1 H , Tr - H) , 4 . 0 5 (m , 2 H , Tr - H) , 2 . 7 0 - 2 . 5 6 (m , 4 H , COCH₂CH₂COOH) , 2 . 4 8 - 2 . 4 0 (m , 2 H , Tr - H) , 2 . 1 2 - 2 . 0 0 (m , 6 H , Tr - H) .

トリフルオロ酢酸エンド - 8 - (4 - シアノナフタレン - 1 - イル) - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクト - 3 - イルエステル (1 5 6 A F 5 4 - 2 5 9) .

【 0 2 6 2 】

トリフルオロ酢酸無水物 (1 9 8 μ L、1 . 4 0 m m o l) を室温で酢酸エチル中の 1

50

54 BG31 (77 mg、0.28 mmol) の溶液に加えた。この混合液を60 で一晩攪拌した。この混合液を酢酸エチルと水との間に分配させた。有機相を硫酸ナトリウムの上方に通して乾燥させ、濾過し、乾燥するまで蒸発させた。酢酸エチルおよび n - ヘプタンの混合液 (55 : 45) を用いて溶出させるシリカゲル・カラムクロマトグラフィーにより残留物を精製すると、所望の生成物 (20 mg、19%) が得られた。

【0263】

$R_f = 0.71$ (酢酸エチル / n - ヘプタン 55 : 45) . LCMS m/z 375 $[M+H]^+$. HPLC $t_R = 5.8$ 分間 (方法 II) . 1H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 8.17 (m, 2H, Ar - H), 7.79 (d, 1H, J = 8.0, Ar - H), 7.71 (m, 1H, Ar - H), 7.59 (m, 1H, Ar - H), 6.93 (d, 1H, J = 8.0, Ar - H), 5.49 (m, 1H, Tr - H), 4.18 (m, 2H, Tr - H), 2.68 - 2.60 (m, 2H, Tr - H), 2.27 - 2.03 (m, 6H, Tr - H) .
4 - (3, 4 - ジヒドロキシピロリジン - 1 - イル) ナフタレン - 1 - カルボニトリル (156 AF59 - 258) .

【0264】

1 - Boc - 3, 4 - ピロリジンジオール (178 mg、0.88 mmol) をジエチルエーテル (3 mL) 中の塩酸の 2 M 溶液中で攪拌した。室温で2時間攪拌した後、3, 4 - ピロリジンジオールの塩酸塩形を濾過によって混合物から単離した。生成物をメタノール中に溶解させ、PS - トリスアミン樹脂 (3.38 mmol / g、0.5 g) とともに一晩放置した。この樹脂は濾過によって取り除き、溶液を真空中で濃縮すると、無色油として3, 4 - ピロリジンジオールが得られた。この物質をDMF (3 mL) 中に溶解させ、この溶液に1 - シアノ - 4 - フルオロナフタレン (66 mg、0.39 mmol) を加えた。室温で48時間攪拌した後、反応混合液を酢酸エチルと水との間に分配させた。有機相を食塩液で洗浄し、硫酸ナトリウムの上方に通して乾燥させ、濾過し、乾燥するまで蒸発させた。ジクロロメタン中の5 ~ 10%のメタノールの段階的勾配を用いて溶出するシリカゲル・カラムクロマトグラフィーによって残留物を精製すると、所望の化合物が得られた (14 mg、14%) .

【0265】

$R_f = 0.38$ (MeOH / CH₂Cl₂ 10 : 90) . LCMS m/z 255 $[M+H]^+$. HPLC $t_R = 2.13$ 分間 (方法 III) . 1H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 8.21 - 8.12 (m, 2H, Ar - H), 7.69 (d, 1H, J = 8.0, Ar - H), 7.60 (m, 1H, Ar - H), 7.49 (m, 1H, Ar - H), 6.68 (d, 1H, J = 8.0, Ar - H), 4.50 - 4.41 (m, 2H, ピロリジン - H), 3.94 - 3.80 (m, 2H, ピロリジン - H), 3.72 - 3.51 (m, 2H, ピロリジン - H), 2.88 (broad s, 2H, OH) .
4 - (3 - エキソ - エチニル - 3 - エンド - ヒドロキシ - 8 - アザビシクロ [3.2.1] オクト - 8 - イル) ナフタレン - 1 - カルボニトリル (88 PS41) .

【0266】

臭化エチニルマグネシウム試薬 (無水THF中の0.5 M溶液、877 μ L、0.44 mmol) を無水THF (2 mL) 中の156 AF03 - 217 (100 mg、0.36 mmol) の低温溶液へ0 で滴下した。この混合液を室温へ加温するに任せた。室温で20時間攪拌した後、反応液は水でクエンチした。この混合液を水と酢酸エチルとの間に分配させた。有機相を硫酸ナトリウムの上方に通して乾燥させ、濾過し、乾燥するまで蒸発させた。n - ヘプタン中の40 ~ 100%の酢酸エチルの段階的勾配を用いて溶出するシリカゲル・カラムクロマトグラフィーによって残留物を精製すると、所望の化合物が得られた (6.4 mg、6%) .

【0267】

LCMS m/z 303 $[M+H]^+$. HPLC $t_R = 11.5$ 分間 (方法 III) 50

) . ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) d 8 . 13 - 8 . 08 (m , 2 H , Ar - H) , 7 . 68 (d , 1 H , J = 8 . 0 , Ar - H) , 7 . 58 (m , 1 H , Ar - H) , 7 . 48 (m , 1 H , Ar - H) , 6 . 83 (d , 1 H , J = 8 . 0 , Ar - H) , 4 . 11 - 4 . 03 (m , 2 H , Tr - H) , 2 . 67 - 2 . 57 (m , 2 H , Tr - H) , 2 . 48 (s , 1 H , CC - H) , 2 . 26 - 2 . 13 (m , 4 H , Tr - H) , 1 . 92 - 1 . 78 (m , 3 H , Tr - H , OH) .

4 - [3 - (2 - [1 , 3] ジオキサン - 2 - イルエチル) - 3 - ヒドロキシ - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクト - 8 - イル] ナフタレン - 1 - カルボニトリル (156 AF 53 - 260) .

【 0268 】

1 , 3 - ジオキサン - 2 - 臭化イルエチルマグネシウム試薬 (無水 THF 中の 0 . 5 M 溶液、860 μL 、0 . 43 mmol) を無水 THF (2 mL) 中の 156 AF 03 - 217 (80 mg、0 . 29 mmol) の溶液へ室温で滴下した。室温で 48 時間攪拌した後、反応液を飽和塩化アンモニウムでクエンチした。この混合液を塩化アンモニウムと酢酸エチルとの間に分配させた。有機相を硫酸ナトリウムの上方に通して乾燥させ、濾過し、乾燥するまで蒸発させた。n - ヘプタン中の 40 ~ 100 % の酢酸エチルの段階的勾配を用いて溶出するシリカゲル・カラムクロマトグラフィーによって残留物を精製すると、所望の化合物が比率 85 : 15 のジアステレオマー混合物として得られた (37 mg、45 %) .

【 0269 】

LCMS m/z 393 [M + H]⁺ . HPLC t_R = 4 . 3 & 4 . 8 分間 (方法 II) . 主要ジアステレオマー : ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) d 8 . 10 - 8 . 05 (m , 2 H , Ar - H) , 7 . 66 (d , 1 H , J = 8 . 0 , Ar - H) , 7 . 56 (m , 1 H , Ar - H) , 7 . 45 (m , 1 H , Ar - H) , 6 . 82 (d , 1 H , J = 8 . 0 , Ar - H) , 4 . 54 (m , 1 H , ジオキサン - H) , 4 . 11 - 4 . 02 (m , 4 H , Tr - H , ジオキサン - H) , 3 . 78 - 3 . 67 (m , 2 H , ジオキサン - H) , 2 . 29 - 1 . 56 (m , 13 H , Tr - H , $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COH}$, ジオキサン - H) , 1 . 34 - 1 . 24 (m , 1 H , ジオキサン - H) .

4 - (エンド - 3 - メトキシ - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクト - 8 - イル) ナフタレン - 1 - カルボニトリル (88 PS 44) .

【 0270 】

水素化ナトリウム (鉱油中の 50 % 懸濁液、10 mg、0 . 21 mmol) を室温で 154 BG 31 (50 mg、0 . 18 mmol) の溶液に加えた。室温で 15 分間攪拌した後、この混合液にヨウ化メチル (22 μL 、0 . 36 mmol) を加え、60 で一晩攪拌し続けた。この混合液を室温へ冷却させ、酢酸エチルと水との間に分配させた。有機相を硫酸ナトリウムの上方に通して乾燥させ、濾過し、乾燥するまで蒸発させた。酢酸エチルおよび n - ヘプタンの混合液 (50 : 50) を用いて溶出させるシリカゲル・カラムクロマトグラフィーにより精製すると、所望の化合物 (4 . 4 mg、8 %) が得られた。

【 0271 】

LCMS m/z 293 [M + H]⁺ . HPLC t_R = 5 . 6 分間 (方法 II) . (1 S , 4 S) - 5 - (4 - シアノナフタレン - 1 - イル) - 2 , 5 - ジアザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 2 - カルボン酸 tert - ブチルエステル (165 RL 03) .

【 0272 】

1 - シアノ - 4 - フルオロナフタレン (50 mg、0 . 29 mmol) および t - ブチル (1 S , 4 S) - (-) - 2 , 5 - ジアゾビシクロ - [2 . 2 . 1] ヘプタン - 2 - カルボキシレート (86 mg、0 . 44 mmol) をピリジン (1 mL) 中に溶解させた。DBU (18 μL 、0 . 12 mmol) を加え、混合液を 60 で 40 時間にわたりバイアル中で攪拌した。室温へ冷却させた後、塩酸 (1 M、10 mL) を加え、ジクロロメタン (3 \times 5 mL) を用いて混合液を抽出した。結合有機相を炭酸水素ナトリウムで洗浄し、硫酸ナトリウムの上方に通して乾燥させ、乾燥するまで蒸発させた。酢酸エチル / n -

10

20

30

40

50

ヘプタン (1 : 1) を用いるシリカゲル・カラムクロマトグラフィーによって固体を精製すると白色固体が得られた (42 mg、41%)。

【0273】

$R_f = 0.40$ (EtOAc / n-ヘプタン 1 : 1) . LCMS m/z 350 [M + H]⁺ . HPLC $t_R = 12.4$ 分間 (方法 III) . ¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) 8.09 (d, 1H, J = 7.9 Hz, Ar-H), 8.01 (d, 1H, J = 7.9 Hz, Ar-H), 7.65 (d, 1H, J = 7.9 Hz, Ar-H), 7.54 (m, 1H, Ar-H), 7.39 (m, 1H, Ar-H), 6.65 (d, 1H, J = 7.9 Hz, Ar-H), 4.60 - 4.48 (m, 2H, pip-H), 3.92 - 3.39 (m, 4H, pip-H), 2.01 - 1.82 (m, 2H, pip-H), 1.36 (s, 9H, CH₃-t-ブチル) .
4 - ((1S, 4S) - 2, 5 - ジアザビシクロ [2.2.1] ヘプト - 2 - イル) ナフタレン - 1 - カルボニトリル、塩酸塩 (165 RL09) .

【0274】

165 RL03 (207 mg、0.59 mmol) をジクロロメタン (2 mL) 中に溶解させた。トリフルオロ酢酸 (2 mL) を加え、混合液を室温で3時間にわたりバイアル中で攪拌した。TLCはもはや出発物質を示さなかった。塩酸 (1 M、5 mL) を加え、酢酸エチル (2 × 10 mL) を用いて混合液を洗浄した。水酸化ナトリウム (2 M) を用いて水相をアルカリ性にし、酢酸エチル (3 × 20 mL) を用いて抽出した。結合有機相を硫酸ナトリウムの上方に通して乾燥させ、乾燥するまで蒸発させるとオフホワイトの固体が得られた (146 mg、99%)。生成物は、上述した対応する塩酸塩へ変換させた。

【0275】

LCMS m/z 250 [M + H]⁺ . HPLC $t_R = 1.2$ 分間 (方法 II) . ¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) 8.13 (m, 2H, Ar-H), 7.72 (d, 1H, J = 8.3, Ar-H), 7.60 (m, 1H, Ar-H), 7.45 (m, 1H, Ar-H), 6.70 (d, 1H, J = 8.3, Ar-H), 4.48 (s, 1H, pip-H), 4.04 (dd, 1H, J = 2.3, 9.4, pip-H), 3.86 (s, 1H, pip-H), 3.45 - 3.37 (m, 2H, pip-H), 3.17 (dd, 1H, J = 2.1, 10.2, pip-H), 2.06 - 1.89 (m, 2H, pip-H), 2.01 (br, 1H, NH) .
4 - [(1S, 4S) - 5 - (メトキシアセチル) - 2, 5 - ジアザビシクロ [2.2.1] ヘプト - 2 - イル] ナフタレン - 1 - カルボニトリル (165 RL10) .

【0276】

165 RL09 (16.5 mg、0.066 mmol) をジクロロメタン (1 mL) 中に溶解させた。N, N - ジイソプロピルエチルアミン (DIPEA) (9.4 mg、0.073 mmol)、次に塩化メトキシアセチル (7.9 mg、0.073 mmol) を加えた。この混合液を室温で18時間にわたりバイアル中で攪拌した。水 (3 mL) を加え、相を分離させた。酢酸エチル (2 × 5 mL) を用いて水相を抽出し、結合有機相を蒸発させた。酢酸エチル/メタノール (1 : 1) を用いるシリカゲル・カラムクロマトグラフィーによってこの化合物をさらに精製すると標題化合物が得られた (21 mg、97%)。

【0277】

$R_f = 0.66$ (EtOAc / MeOH 1 : 1) . LCMS m/z 322 [M + H]⁺ . HPLC $t_R = 2.5$ 分間 (方法 II) . ¹H-NMR (CD₃OD, 300 MHz, 回転異性体 0.5 : 0.5) 8.17 (d, 1H, J = 8.4, Ar-H), 8.03 (dd, 1H, J = 0.8 および 8.4, Ar-H), 7.76 (m, 1H, Ar-H), 7.63 (m, 1H, Ar-H), 7.51 (m, 1H, Ar-H), 6.90 (d, 1H, J = 8.3, Ar-H), 4.96 - 4.66 (m, 2H, pip-H), 4.15 および 4.01 (2s, 2H, COCH₂O), 4.14 - 4.04

(m, 1H, pip-H), 3.91 - 3.80 (m, 1H, pip-H), 3.71 - 3.48 (m, 2H, pip-H), 3.38 および 3.36 (2s, 2H, OCH₃), 2.23 - 1.97 (m, 2H, pip-H)
 4 - ((1S, 4S) - 5 - アセチル - 2, 5 - ジアザピシクロ[2.2.1]ヘプト - 2 - イル)ナフタレン - 1 - カルボニトリル (165RL11) .

【0278】

165RL09 (16.3mg、0.065mmol) をジクロロメタン (1mL) 中に溶解させた。DIPEA (9.3mg、0.072mmol)、次に塩化アセチル (5.6mg、0.072mmol) を加えた。これを室温で18時間にわたりバイアル中で攪拌した。水 (3mL) を加え、相を分離させた。酢酸エチル (2 × 5mL) を用いて水相を抽出し、結合有機相を蒸発させた。酢酸エチル/メタノール (9/1) を用いるシリカゲル・カラムクロマトグラフィーによってこの化合物をさらに精製した。収量: 10.0mg (53%) .

10

【0279】

R_f = 0.23 (EtOAc / MeOH 9:1) . LCMS m/z 292 [M + H]⁺ . HPLC t_R = 2.5 分間 (方法 I) . ¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz, 回転異性体 0.5:0.5) 8.17 (d, 1H, J = 8.3, Ar-H), 8.06 (t, 1H, J = 8.0, Ar-H), 7.73 (m, 1H, Ar-H), 7.63 (m, 1H, Ar-H), 7.48 (m, 1H, Ar-H), 6.75 (m, 1H, Ar-H), 5.04 - 4.53 (m, 2H, pip-H), 4.06 - 3.81 (m, 2H, pip-H), 3.65 - 3.53 (m, 2H, pip-H), 2.21 - 1.96 (m, 2H, pip-H), 2.12 および 1.98 (2s, 3H, CH₃) .
 4 - [(1S, 4S) - 5 - (2 - ヒドロキシエチル) - 2, 5 - ジアザピシクロ[2.2.1]ヘプト - 2 - イル]ナフタレン - 1 - カルボニトリル (165RL12) .

20

【0280】

165RL09 (16.2mg、0.065mmol) をTHF (1mL) 中に溶解させた。炭酸ナトリウム (9.3mg、0.130mmol)、次に2 - ヨードエタノール (5.6mg、0.072mmol) を加えた。この混合液を50 で18時間にわたりバイアル中で攪拌した。水 (3mL) を加え、相を分離させた。酢酸エチル (2 × 5mL) を用いて水相を抽出し、結合有機相を蒸発させた。トリエチルアミン/メタノール (1:24) を用いるシリカゲル・カラムクロマトグラフィー、次に分取HPLCによってこの化合物を精製すると、5.0mg (26%) の純粋化合物が得られた。

30

【0281】

R_f = 0.30 (Et₃N / MeOH 1:24) . LCMS m/z 292 [M + H]⁺ . HPLC t_R = 1.5 分間 (方法 II) . ¹H-NMR (CD₃OD, 300 MHz) 8.23 (d, 1H, J = 8.5, Ar-H), 8.06 (dd, 1H, J = 0.8 および 8.4, Ar-H), 7.78 (d, 1H, J = 8.3 Hz, Ar-H), 7.65 (m, 1H, Ar-H), 7.52 (m, 1H, Ar-H), 6.88 (d, 1H, J = 8.3, Ar-H), 4.52 (s, 1H, pip-H), 3.89 - 3.72 (m, 3H, pip-H), 3.67 (t, 2H, J = 5.8, CH₂), 3.25 - 2.14 (m, 2H, pip-H), 2.84 (m, 2H, CH₂), 1.29 (m, 2H, pip-H) .

40

4 - ((1S, 4S) - 5 - メチル - 2, 5 - ジアザピシクロ[2.2.1]ヘプト - 2 - イル)ナフタレン - 1 - カルボニトリル、塩酸塩 (165RL15) .

【0282】

165RL09 (26.4mg、0.106mmol) をメタノール (5mL) 中に溶解させ、ホルムアルデヒド (水中で37%、16μL、0.21mmol) を加えた。酢酸 (10μL) を加えることによってこの混合液を酸性化した。5分間攪拌した後、シアノ水素化ホウ素ナトリウム (46.6mg、0.741mmol) を加え、混合液を2時間反応させた。5滴の水酸化ナトリウム (2M)、次に水 (10mL) を加えることによ

50

ってこの混合液を加水分解し、ジクロロメタン (3 × 10 mL) を用いてこの混合液を抽出した。結合有機相を硫酸ナトリウムの上方に通して乾燥させ、濾過し、乾燥するまで蒸発させた。生成物 (23 mg、83%) はそれ以上の精製を必要としなかったの、上述した対応する塩酸塩へ変換させた。

【0283】

LCMS m/z 263 $[M + H]^+$. HPLC $t_R = 1.5$ 分間 (方法 I) .
 1H -NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) 8.13 (m, 2H, Ar-H), 7.70 (d, 1H, $J = 8.3$, Ar-H), 7.59 (m, 1H, Ar-H), 7.44 (m, 1H, Ar-H), 6.66 (d, 1H, $J = 8.3$, Ar-H), 4.36 (s, 1H, pip-H), 3.80 - 3.67 (m, 2H, pip-H), 3.51 (s, 1H, pip-H), 3.06 - 2.79 (m, 2H, pip-H), 2.41 (s, 3H, NCH_3), 2.05 - 1.92 (m, 2H, pip-H).
 4 - (3 - アミノ - 8 - アザビシクロ [3.2.1] オクト - 8 - イル) ナフタレン - 1 - カルボニトリル、塩酸塩 (165 RL 21) .

10

【0284】

156 AF 03 - 217 (252 mg、0.912 mmol) をメタノール (25 mL) 中に溶解させた。酢酸アンモニウム (702 mg、9.12 mmol) およびシアノ水素化ホウ素ナトリウム (57.3 mg、0.912 mmol) をいくつかのモレキュラーシーブ (3) と一緒に加えた。この混合物を室温で60時間にわたり反応させた。pH が2未満になるまで塩酸 (2 M) を加え、酢酸エチル (2 × 25 mL) を用いて混合液を洗浄した。水酸化ナトリウムを用いて水相をアルカリ性にし、酢酸エチル (3 × 30 mL) を用いて抽出した。結合有機相を乾燥するまで蒸発させ、イオン交換 (SCX) によって精製すると、90 mg (36%) の標題化合物が得られた。

20

【0285】

LCMS m/z 278 $[M + H]^+$. HPLC $t_R = 2.1$ 分間 (方法 II) .
 1H -NMR (CD_3OD , 300 MHz, ジアステレオマー エンド:エキソ 3:2) 8.17 (m, 2H, Ar-H), 7.71 (d, 1H, $J = 8.1$, Ar-H), 7.61 (m, 1H, Ar-H), 7.52 (m, 1H, Ar-H), 6.86 (d, 1H, $J = 8.1$, Ar-H), 4.10 (br, 2H, NH_2), 3.53 (m, 0.6H, endo-CH), 3.24 (m, 0.4H, exo-CH), 2.53 - 2.44 (m, 1H, Tr-H), 2.21 (m, 1H, Tr-H), 2.10 - 1.62 (m, 8H, Tr-H).
 2 - クロロ - N - [8 - (4 - シアノナフタレン - 1 - イル) - 8 - アザビシクロ [3.2.1] オクト - 3 - イル] アセトアミド、塩酸塩 (165 RL 23) .

30

【0286】

DMF (1.5 mL) を -30 °C へ冷却し、塩化クロロアセチル (20 μ L、0.251 mmol) を加えた。この混合液に、DMF (3.5 mL) 中の165 RL 21 (63 mg、0.225 mmol) およびDIPEA (44 μ L、0.249 mmol) の溶液を5分間かけて加えた。1時間攪拌した後、混合液は室温で一晩反応させた。次に水 (15 mL) を加え、酢酸エチル (2 × 15 mL) を用いて混合液を抽出した。結合有機相を蒸発させ、n - ヘプタン / 酢酸エチル (1:4) を用いて溶出するシリカゲル・カラムクロマトグラフィーによって精製した。生成物 (36 mg、45%) は、上述した対応する塩酸塩へ変換させた。

40

【0287】

$R_f = 0.42$ (EtOAc / n - ヘプタン 4:1) . LCMS m/z 432 $[M + H]^+$. 1H -NMR ($CDCl_3$, 300 MHz, ジアステレオマー エンド:エキソ 3:2) 8.18 (m, 2H, Ar-H), 7.73 (d, 1H, $J = 8.0$, Ar-H), 7.64 (m, 1H, Ar-H), 7.55 (m, 1H, Ar-H), 7.17 (d, 0.6H, $J = 7.3$, CONH), 6.87 (m, 1H, Ar-H), 6.53 (d, 0.4H, $J = 8.2$, CONH), 4.39 (m, 1H, Tr-H)

50

, 4.17 (m, 1H, Tr-H), 4.09 (s, 1.2H, CH₂-Cl), 4.07 (s, 0.6H, CH₂-Cl), 2.66-2.58 (m, 1H, Tr-H), 2.17-1.18 (m, 7H, Tr-H).

N-[8-(4-シアノナフタレン-1-イル)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクト-3-イル]-2-(4-エチルピペラジン-1-イル)アセトアミド、二塩酸塩(165RL27)。

【0288】

165RL23(18mg、0.051mmol)、1-エチルピペラジン(13μL、0.10mmol)および炭酸カリウム(14.1mg、0.10mmol)をアセトニトリル(2mL)へ加えた。この混合液を50℃で3時間、次に室温で3日間にわたりバイアル中で攪拌した。この混合液を濾過し、蒸発させ、溶離液としてメタノール/酢酸エチル(9:1)を用いるシリカゲル・カラムクロマトグラフィーによって精製した。純粹生成物を蒸発させ、ジクロロメタン(1mL)中に溶解させた。生成物は、上述した対応する二塩酸塩(21mg、83%)へ変換させた。

10

【0289】

R_f = 0.21 (EtOAc/MeOH 1:9)。LCMS m/z 432 [M+H]⁺。HPLC t_R = 2.8および3.0分間(方法II)。¹H-NMR(CDCCl₃, 300 MHz, ジアステレオマー エンド:エキソ 3:2) 8.19 (m, 2H, Ar-H), 7.94 (d, 0.6H, J = 8.2, CONH), 7.73 (m, 1H, Ar-H), 7.65 (m, 1H, Ar-H), 7.56 (m, 1H, Ar-H), 7.08 (d, 0.4H, J = 8.7, CONH), 6.88 (m, 1H, AR), 4.39 (m, 1H, Tr-H), 4.17 (m, 2H, Tr-H), 3.03 (s, 1.2H, COCH₂), 3.02 (s, 0.8H, COCH₂), 2.68-2.39 (m, 11H), 2.19-1.82 (m, 7H), 1.08 (m, 3H, CH₃)。

20

N-[8-(4-シアノナフタレン-1-イル)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクト-3-イル]-2-ジエチルアミノアセトアミド、塩酸塩(165RL28)。

【0290】

165RL27と同一の方法により合成した。

【0291】

R_f = 0.28 (EtOAc/MeOH 9:1)。LCMS m/z 391 [M+H]⁺。HPLC t_R = 4.2および4.6分間(方法II)。¹H-NMR(CDCCl₃, 300 MHz, ジアステレオマー エンド:エキソ 3:2) 8.19 (m, 2H, Ar-H), 8.13 (br, 0.6H, CONH), 7.74 (m, 1H, Ar-H), 7.65 (m, 1H, Ar-H), 7.56 (m, 1H, Ar-H), 7.40 (br, 0.4H, CONH), 6.88 (m, 1H, AR), 4.37 (m, 1H, Tr-H), 4.17 (m, 2H, Tr-H), 3.06 (s, 2H, COCH₂), 2.64-2.56 (m, 5H), 2.16-1.87 (m, 7H, Tr-H), 1.07 (m, 6H, CH₃)。

30

2-シアノエチルエンド-8-(4-シアノナフタレン-1-イル)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクト-3-イルN,N-ジイソプロピルアミドリン酸塩(165RL22)。

40

【0292】

2-シアノエチルテトライソプロピルホスホロアミダイト(98.5mg、0.327mmol)をジクロロメタン(10mL)中に溶解させ、アルゴン雰囲気下で154BG31(45.5mg、0.163mmol)に加え、次に1H-テトラゾール(アセトニトリル中で3%、1.5mL、0.49mmol)を加えた。この混合液を室温で75分間攪拌した。0℃へ冷却した後、m-クロロ過安息香酸(110mg、0.490mmol)を加え、さらに40分間0℃で攪拌し続けた。この反応混合液を10%チオ硫酸ナトリウム溶液(15mL)、次に飽和炭酸水素ナトリウム溶液(15mL)で洗浄した。有機相を硫酸ナトリウムの上方に通して乾燥させ、蒸発させた。溶離液としてn-ヘプタン

50

／酢酸エチル（１：４）を用いるシリカゲル・カラムクロマトグラフィー、次に分取ＨＰＬＣ精製によってこの化合物をさらに精製すると標題化合物が得られた（１１．３ｍｇ）。

【０２９３】

$R_f = 0.21$ （*n*-ヘプタン／酢酸エチル １：４）．ＬＣＭＳ m/z 495 [M+H]⁺．ＨＰＬＣ $t_R = 5.6$ 分間（方法ⅠⅠ）．

エンド - 8 - （４ - シアノナフタレン - 1 - イル） - 8 - アザピシクロ [3 . 2 . 1] オクト - 3 - イル水素 N , N - ジイソプロピルアミドリン酸塩（１６５ＲＬ２９）．

【０２９４】

１６５ＲＬ２２（１１．３ｍｇ、０．０２３ｍｍｏｌ）をアセトニトリル（２ｍＬ）中に溶解させ、２Ｍ水酸化ナトリウム（２ｍＬ）を加えた。室温で２時間攪拌した後、ＴＬＣは完全な変換を証明した。４Ｍ塩酸を用いて混合液を酸性にし、ジクロロメタン（３×５ｍＬ）を用いて抽出した。結合有機相を硫酸ナトリウムの上方に通して乾燥させ、濾過し、蒸発させると９．６ｍｇ（９５％）の純粋生成物が得られた。

【０２９５】

ＬＣＭＳ m/z 442 [M+H]⁺．ＨＰＬＣ $t_R = 3.2$ 分間（方法ⅠⅠ）．

¹H - NMR (CDCl₃, 300 MHz) 9.33 (br, 1H, P-OH), 8.16 (m, 2H, Ar-H), 7.74 (d, 1H, J = 8.1, Ar-H), 7.63 (m, 1H, Ar-H), 7.57 (m, 1H, Ar-H), 6.88 (d, 1H, J = 8.1, Ar-H), 4.76 (m, 1H, Tr-H), 4.12 (m, 2H, Tr-H), 3.63 - 3.47 (m, 2H, N-CH-(CH₃)₂), 2.46 (m, 2H), 2.32 - 2.22 (m, 4H), 2.03 - 1.96 (m, 2H), 1.26 (d, 12H, J = 6.8, CH-(CH₃)₂) .

1 - (3 , 4 - ジニトロナフタレン - 1 - イル) ピロリジン、塩酸塩（１５９ＪＰ０６）。

【０２９６】

ピロリジン（２．０ｍＬ）を２，４ - ジニトロ - 1 - ナフチルトリフルオロメタンスルホネート（２１９ｍｇ、０．５７ｍｍｏｌ、Yang and Denny, J. Org. Chem., 2002, 67, 8958 - 8961）に加えると、高度の発熱反応が直ちに生じた。揮発性物質を真空中で除去し、分取ＴＬＣ（ジクロロメタン、１０回の溶出）によって黄色固体として２．８ｍｇ（２．０％）の１５９ＪＰ０６が得られた。生成物は、上述した対応する塩酸塩へ変換させた。

【０２９７】

$R_f = 0.52$ (CH₂Cl₂) . LCM S m/z 288 [M+H]⁺ . ¹H - NMR (CDCl₃, 400 MHz) d 9.09 (s, 1H), 8.79 (m, 1H), 8.17 (m, 1H), 7.74 (m, 1H), 7.52 (m, 1H), 3.74 (m, 4H), 2.15 (m, 4H) . HPLC $t_R = 11.3$ 分間（方法ⅠⅠⅠ）．

1 - (4 , 5 , 7 - トリニトロナフタレン - 1 - イル) ピロリジン、塩酸塩（１５９ＪＰ０９）．

【０２９８】

ピロリジン（２．５ｍＬ）を１ - クロロ - 4 , 5 , 7 - トリニトロナフタレン（１００ｍｇ、０．３３ｍｍｏｌ、Bassilios et al, Recueil, 1962, 81, 209 - 214）に加えると、高度の発熱反応が直ちに生じた。１５９ＪＰ０６におけると同様に揮発性物質を真空中で除去して精製すると、赤色固体として２３ｍｇ（２２％）の１５９ＪＰ０９が得られた。生成物は、上述した対応する塩酸塩へ変換させた。

【０２９９】

$R_f = 0.60$ (CH₂Cl₂) . LCM S 非イオン化。 ¹H - NMR (CDCl₃, 400 MHz) d 9.09 (d, 1H, J = 2.4), 8.81 (d, 1H, J = 2.4), 8.32 (d, 1H, J = 9.3), 7.21 (d, 1H, J = 9.3), 3.8

10

20

30

40

50

5 (m, 4H), 2.19 (m, 4H). HPLC t_R = 11.3 分間 (方法 III)

2 - ブロモ - 4 - ピロリジン - 1 - イルナフタレン - 1 - カルボニトリル、塩酸塩 (159JP07)。

【0300】

4 - ピロリジン - 1 - イルナフタレン - 1 - カルボニトリル (136BG65-3、320mg、1.44mmol) をブロミン (2mL) に加え、生じた溶液を室温で一晩攪拌した。4M NaOH (50mL) を用いた反応のクエンチング、ジクロロメタン (3 × 50mL) を用いた抽出、Na₂SO₄ の上方に通しての乾燥、濾過および乾燥するまでの蒸発によって粗生成物が得られた。159JP06 におけると同様の精製 (溶離液としてジクロロメタン) およびその後の再結晶化 (酢酸エチル / n - ヘプタン) によりオフホワイトの固体として 3.5mg (0.8%) の 159JP07 が得られた。生成物は、上述した対応する塩酸塩へ変換させた。

10

【0301】

R_f = 0.64 (CH₂Cl₂). LCMS m/z 302 [M+H]⁺. ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8.23 (m, 1H), 8.12 (m, 1H), 7.59 (m, 1H), 7.43 (m, 1H), 6.85 (s, 1H), 3.62 (m, 4H), 2.05 (m, 4H). HPLC t_R = 5.2 分間 (方法 II). 1 - (2, 4 - ジブロモナフタレン - 1 - イル) ピロリジン (159JP19)。

【0302】

2, 4 - ジブロモ - 1 - ナフチルアミン (3.77g、12.5mmol、Consden & Kenyon, J. Chem. Soc, 1935, 1591-1596)、1, 4 - ジブロモブタン (2.70g、12.5mmol)、N, N - ジイソプロピルエチルアミン (3.88g、30mmol) およびトルエン (15mL) を 120 ° で 3 日間 にわたり加熱した。この反応液を室温へ冷却し、濾過し、乾燥するまで蒸発させ、真空フラッシュクロマトグラフィー (ジクロロメタン / n - ヘプタン (1:5)) によって精製すると、黄色がかった粘性油として 159JP19 (2.50g、56%) が得られ、これを放置して固化させるとオフホワイトの固体が得られた。

20

【0303】

R_f = 0.83 (CH₂Cl₂). LCMS m/z 354 [M+H]⁺. ¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 8.22 - 8.03 (m, 2H), 7.85 (s, 1H), 7.62 - 7.40 (m, 2H), 3.55 - 3.20 (m, 4H), 2.25 - 1.96 (m, 4H). HPLC t_R = 5.4 分間 (方法 II). 4 - ピロリジン - 1 - イルナフタレン - 1, 3 - ジカルボニトリル、塩酸塩 (159JP26)。

30

【0304】

Alterman and Hallberg によるプロトコール (J. Org. Chem., 2000, 65, 7984-7989) を採用して、159JP19 (249mg、0.70mmol)、Zn(CN)₂ (42mg、0.35mmol) および Pd(PPh₃)₄ (24mg、21μmol) をアルゴン雰囲気下の乾燥させた厚肉 Pyrex 管の中へ量り入れた。DMF (3mL) を加え、反応容器を密封し、生じた混合液を 7 分間にわたりマイクロ波照射 (60W) に曝露させた。この反応液を室温へ冷却し、酢酸エチルと水との間に分配し、Na₂SO₄ の上方に通して有機相を乾燥させ、濾過し、乾燥するまで蒸発させた。159JP06 におけると同様の溶離液としてジクロロメタン / n - ヘプタン (3:1) を用いる精製によってオフホワイトの固体として 15mg (9%) の 159JP26 が得られた。生成物は、上述した対応する塩酸塩へ変換させた。

40

【0305】

R_f = 0.59 (CH₂Cl₂). LCMS m/z 248 [M+H]⁺. ¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 8.18 - 8.02 (m, 2H), 7.73 (s, 1H), 7.68 - 7.60 (m, 1H), 7.50 - 7.42 (m, 1H), 3.

50

9.8 - 3.88 (m, 4H), 2.09 - 1.98 (m, 4H). HPLC t_R = 4.4 分間 (方法 II).

1 - (4, 8 - ジニトロナフタレン - 1 - イル) ピロリジン、塩酸塩 (159JP29).

【0306】

ピロリジン (5.0 mL) を 1 - クロロ - 4, 8 - ジニトロナフタレン (50 mg、0.20 mmol、Bassilio et al, Recueil, 1962, 81, 209 - 214) に加えると、高度の発熱反応が直ちに生じた。ヒートガンを用いて加熱しながら、この反応液をさらに 5 分間攪拌した。揮発性物質を真空中で除去し、159JP06 におけると同様に精製すると (ジクロロメタン / n - ヘプタン (4 : 1)、5 回の溶出)、オレンジ色の固体として 12 mg (21%) の 159JP29 が得られた。生成物は、上述した対応する塩酸塩へ変換させた。

【0307】

R_f = 0.58 (CH₂Cl₂). LCMS m/z 288 [M + H]⁺. ¹H - NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 9.05 (dd, 1H, J = 8.9, 1.0), 8.40 (d, 1H, J = 9.2), 7.95 (dd, 1H, J = 7.5, 1.0), 7.59 (t, 1H, J = 8.8), 6.78 (d, 1H, J = 9.2), 3.30 (m, 4H), 1.95 (m, 4H). HPLC t_R = 4.8 分間 (方法 II).

4 - ピロリジン - 1 - イルナフタレン - 1 - スルホン酸 (139MBT58 - C).

【0308】

1 - ナフチルアミン - 4 - スルホン酸 (200 mg、0.90 mmol)、1, 4 - ジブプロモブタン (193 mg、0.90 mmol)、N, N - ジイソプロピルエチルアミン (383 μ L、2.24 mmol) および DMF (10 mL) を 120 で 24 時間加熱した。この混合液を次に室温へ冷却し、乾燥するまで蒸発させた。ジクロロメタン中の 8% メタノールを用いて溶出する分取 TLC、次にカチオン性イオン交換によって精製すると緑色の固体として 139MBT58 - C (15 mg、6%) が得られた。

【0309】

R_f = 0.05 (CH₂Cl₂ / メタノール 9 : 1). LCMS m/z 277 [M + H]⁺. HPLC t_R = 1.2 分間 (方法 II). ¹H - NMR (DMSO - d₆, 300 MHz) δ 8.96 - 8.88 (m, 1H), 8.24 - 8.15 (m, 1H), 7.98 - 7.89 (m, 1H), 7.67 - 7.52 (m, 2H), 7.42 - 7.30 (m, 1H), 3.76 - 3.45 (m, 4H), 2.18 - 2.00 (m, 4H).

[4 - (ピロリジン - 1 - イル) ナフタレン - 1 - イル] ホスホン酸ジエチルエステル (139MBT64 - B).

【0310】

テトラヒドロフラン (5 mL) 中の 1 - ブロモ - 4 - フルオロナフタレン (500 mg、2.22 mmol) の溶液をテトラヒドロフラン (5 mL) 中の t - BuLi (ペンタン中の 1.4 M、3.17 mL、4.44 mmol) の攪拌溶液へ - 78 で滴下した。この反応混合液を - 78 で 1 時間攪拌し、その後ジエチルクロロリン酸塩 (0.96 mL、6.66 mmol) を滴下した。この反応混合液を室温へ加温するに任せ、濃縮させた。残留物は 2 M NaOH (50 mL) 中に懸濁させ、ジクロロメタン (2 x 50 mL) を用いて抽出した。結合有機相を硫酸ナトリウムの上方に通して乾燥させ、濾過し、蒸発させると黄色油として粗 (4 - フルオロナフタレン - 1 - イル) ホスホン酸ジエチルエステル (139MBT60 - 8C、512 mg、NMR によると純度 60%) が得られた。139MBT60 - 8C (200 mg、0.425 mmol) をピロリジン (0.5 mL) 中に溶解させ、室温で 2 時間攪拌した。反応混合液を濃縮し、ジクロロメタン (20 mL) 中に再溶解させた。有機相を 2 M NaOH (20 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムの上方に通して乾燥させ、濾過し、さらに蒸発させた。残留物を分取 TLC (ジクロロメタン中で 0 ~ 5% のメタノール) によって精製すると、白色固体として標題化合物が得

10

20

30

40

50

られた (89 mg、30%)。

【0311】

LCMS m/z 334 $[M+H]^+$. 1H -NMR (CDCl₃) δ 8.47 - 8.42 (m, 1H), 8.28 - 8.24 (m, 1H), 8.17 - 8.07 (m, 1H), 8.08 - 7.52 (m, 1H), 7.47 - 7.40 (m, 1H), 6.86 - 6.80 (m, 1H), 4.26 - 4.12 (m, 2H), 4.12 - 3.97 (m, 2H), 3.60 - 3.53 (m, 4H), 2.08 - 2.02 (m, 4H), 1.35 - 1.27 (m, 6H) .

[4 - (ピロリジン - 1 - イル)ナフタレン - 1 - イル]ホスホン酸モノエチルエステル (139MBT64 - 2C) .

(4 - ピロリジン - 1 - イル)ナフタレン - 1 - イル)ホスホン酸ジエチルエステル 139MBT64 - B (40 mg、0.11 mmol) をピロリジン (0.5 mL) 中に溶解させ、混合液を 80 へ 20 時間加熱した。混合液を濃縮させ、粗生成物を分取 TLC (ジクロロメタン中で 0 ~ 10% のメタノール) によって精製すると、白色固体として標題化合物が得られた (20 mg、55%)。

【0312】

LCMS m/z 306 $[M+H]^+$. 1H -NMR (CDCl₃) δ 10.6 - 10.3 (bs, 1H), 8.35 - 8.29 (m, 1H), 8.05 - 8.00 (m, 1H), 7.95 - 7.82 (m, 1H), 7.53 - 7.40 (m, 2H), 7.19 - 7.12 (m, 1H), 4.01 - 3.82 (m, 6H), 2.34 - 2.22 (m, 4H), 1.25 - 1.15 (m, 3H) .

1 - (4 - メタンスルホニルナフタレン - 1 - イル)ピロリジン (139MBT70 - B) .

【0313】

テトラヒドロフラン (1.5 mL) 中の 1 - ブロモ - 4 - フルオロナフタレン (500 mg、2.22 mmol) の溶液をテトラヒドロフラン (10 mL) 中の t - BuLi (ペンタン中の 1.4 M、3.17 mL、4.44 mmol) の攪拌溶液へ - 78 で滴下した。この反応混合液を - 78 で 20 分間攪拌し、その後温度を - 40 へ上昇させ、5 分間かけてこの混合液に二酸化硫黄を泡立たせた。生じた透明な溶液を室温へ加温するに任せ、濃縮させた。無水エーテル (20 mL) を加え、生じた白色固体を濾過によって収集すると、白色固体として粗スルフィン酸塩 (139MBT66 - A、280 mg) が得られた。139MBT66 - A (100 mg) を DMF (3 mL) 中に懸濁させ、炭酸カリウム (192 mg、1.39 mmol)、次にヨウ化メチル (0.09 mL、1.39 mmol) を加えた。反応混合液を室温で 20 時間攪拌し、次に濃縮し、ジクロロメタン (20 mL) 中に再溶解させた。有機相を 2 M NaOH (20 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムの上方に通して乾燥させ、濾過し、さらに蒸発させると、粗 1 - フルオロ - 4 - メタンスルホニルナフタレンが得られた (139MBT66 - B、89 mg、収率 86%)。139MBT66 - B (89 mg、0.397 mmol) をピロリジン (0.5 mL) 中に溶解させ、室温で 20 時間攪拌した。反応混合液を濃縮し、残留物をジクロロメタン (20 mL) 中に再溶解させた。有機相を 2 M NaOH (20 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムの上方に通して乾燥させ、濾過し、さらに蒸発させた。残留物を分取 TLC (ジクロロメタン中で 0 ~ 5% のメタノール) によって精製すると、白色固体として標題化合物が得られた (34 mg、収率 31%)。

【0314】

LCMS m/z 276 $[M+H]^+$. 1H -NMR (CDCl₃) δ 8.69 - 8.63 (m, 1H), 8.34 - 8.28 (m, 1H), 8.18 - 8.13 (m, 1H), 7.68 - 7.60 (m, 1H), 7.51 - 7.44 (m, 1H), 6.80 - 6.74 (m, 1H), 3.66 - 3.59 (m, 4H), 3.18 (s, 3H), 2.10 - 2.03 (m, 4H) .

[4 - (ピロリジン - 1 - イル)ナフタレン - 1 - イル]スルホン酸アミド (139MB

10

20

30

40

50

T 7 6 - C) .

【 0 3 1 5 】

スルフィン酸塩 1 3 9 M B T 6 6 - A (1 0 0 m g 、 0 . 4 6 m m o l) をテトラヒドロフラン (3 m L) 中に溶解させた。塩化スルフリル (6 2 m g 、 0 . 4 6 m m o l) を 0 へ加え、混合液を室温へ加温するに任せた。混合液を再び 0 へ冷却し、25% アンモニア水溶液 (1 m L) を加えた。この混合液を室温へ加温するに任せた。水 (5 0 m L) を加え、ジクロロメタン (2 × 5 0 m L) を用いて生成物を抽出した。結合有機相を硫酸ナトリウムの上方に通して乾燥させ、濾過し、蒸発させると粗 [4 - フルオロナフタレン - 1 - イル] スルホン酸アミド (1 3 9 M B T 6 8 - B 、 6 0 m g) が得られた。1 3 9 M B T 6 8 - B (6 0 m g 、 0 . 2 7 m m o l) をピロリジン (0 . 5 m L) 中に溶解させ、室温で 2 0 時間攪拌した。反応混合液を濃縮し、残留物をジクロロメタン (4 0 m L) 中に再溶解させた。有機相を 2 M NaOH (4 0 m L) で洗浄し、硫酸ナトリウムの上方に通して乾燥させ、濾過し、さらに蒸発させた。残留物を分取 TLC (ジクロロメタン中で 0 ~ 5 % のメタノール) によって精製すると、白色固体として標題化合物が得られた (1 3 9 M B T 6 6 - A から 8 m g 、収率 6 %) 。

10

【 0 3 1 6 】

LCMS m/z 277 [M + H] ⁺ . ¹ H - NMR (C D C l ₃) d 8 . 5 8 - 8 . 5 3 (m , 1 H) , 8 . 3 1 - 8 . 2 6 (m , 1 H) , 8 . 1 6 - 8 . 1 1 (m , 1 H) , 7 . 6 5 - 7 . 5 8 (m , 1 H) , 7 . 5 0 - 7 . 4 2 (m , 1 H) , 6 . 7 5 - 6 . 7 0 (m , 1 H) , 3 . 6 1 - 3 . 5 4 (m , 4 H) , 2 . 0 7 - 2 . 0 1 (m , 4 H) .

20

[8 - (4 - シアノナフタレン - 1 - イル) - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクト - 3 - イル] ウレア (1 3 9 M B T 9 4 - C) .

【 0 3 1 7 】

アミン 1 6 5 R L 2 1 (4 0 m g 、 0 . 1 4 4 m m o l) をテトラヒドロフラン (1 m L) 中に溶解させ、0 へ冷却した。トリクロロアセチルイソシアネート (0 . 0 1 9 m L) を加え、この溶液を室温へ加温するに任せ、30 分間攪拌し続けた。混合液を濃縮し、残留物をメタノール (1 m L) 中に溶解させた。2 M NaOH (1 m L) を加え、混合液を 1 時間にわたり 7 0 へ加熱した。次に、水 (2 0 m L) を加え、真空中での蒸発によってメタノールを除去した。ジクロロメタン (2 × 2 0 m L) を用いて水相を抽出し、結合有機相を硫酸ナトリウムの上方に通して乾燥させ、濾過し、さらに蒸発させた。残留物を分取 TLC (ジクロロメタン中で 0 ~ 5 % のメタノール) によって精製すると、白色固体として標題化合物が得られた (2 4 m g 、収率 5 2 %) 。

30

【 0 3 1 8 】

LCMS m/z 321 [M + H] ⁺ . ¹ H - NMR (C D C l ₃ , エキソ / エンド : 0 . 5 : 0 . 5) d 8 . 2 0 - 8 . 1 5 (m , 2 H) , 7 . 7 6 - 7 . 7 2 (m , 1 H) , 7 . 6 7 - 7 . 6 1 (m , 1 H) , 7 . 5 8 - 7 . 5 1 (m , 1 H) , 6 . 9 0 - 6 . 8 4 (m , 1 H) , 4 . 8 6 - 4 . 8 2 (m , 0 . 5 H) , 4 . 3 7 - 4 . 1 1 (m , 5 . 5 H) , 2 . 6 6 - 2 . 5 8 (m , 1 H) , 2 . 2 0 - 1 . 8 0 (m , 8 H) . ジメチルカルバミン酸エンド - 8 - (4 - シアノナフタレン - 1 - イル) - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクト - 3 - イルエステル (1 3 9 M B T 8 4 - 1 E) .

40

【 0 3 1 9 】

アルコール 1 5 4 B G 3 1 (1 5 0 m g 、 0 . 5 4 m m o l) をトルエン (1 m L) 中に溶解させた。トリエチルアミン (0 . 1 5 0 m L 、 1 . 0 8 m m o l) 、次に塩化ジメチルカルバモイル (0 . 0 7 4 m L 、 0 . 8 1 m m o l) を加えた。反応混合液を 9 0 で 3 日間攪拌し、次に濃縮させた。粗生成物を分取 TLC (ジクロロメタン中で 0 ~ 5 % のメタノール) によって精製すると、白色固体として標題化合物が得られた (3 2 m g 、収率 1 7 %) 。

【 0 3 2 0 】

LCMS m/z 350 [M + H] ⁺ . ¹ H - NMR (C D C l ₃) d 8 . 2 1 -

50

8.15 (m, 2H), 7.77 - 7.73 (m, 1H), 7.68 - 7.61 (m, 1H), 7.59 - 7.52 (m, 1H), 6.92 - 6.88 (m, 1H), 5.20 - 5.15 (m, 1H), 4.16 - 4.10 (m, 2H), 2.97 (s, 6H), 2.57 - 2.46 (m, 2H), 2.20 - 2.00 (m, 6H).

4 - (4 - ヒドロキシ - 4 - フェニルピペリジン - 1 - イル)ナフタレン - 1 - カルボニトリル (196 MBT 2 - 4).

【0321】

1 - シアノ - 4 - フルオロナフタレン (20 mg、0.117 mmol) をピリジン (1 mL) 中に溶解させた。4 - ヒドロキシ - 4 - フェニルピペリジン (83 mg、0.467 mmol) を加え、反応混合液を 110 で 3 日間にわたり密封バイアル中で攪拌した。反応混合液を濃縮し、2 M HCl (1 mL) 中に再懸濁させた。酢酸エチル (2 × 1 mL) を用いて生成物混合液を抽出し、結合有機相を濃縮させた。残留物を分取逆相 HPLC によって精製すると、白色固体として標題化合物が得られた (14 mg、収率 36%)。

【0322】

LCMS m/z 329 [M + H]⁺.

4 - アゼパン - 1 - イルナフタレン - 1 - カルボニトリル (196 MBT 2 - 6).

【0323】

標題化合物 (7 mg、収率 24%) を 196 MBT 2 - 4 について記載したように、1 - シアノ - 4 - フルオロナフタレン (20 mg、0.117 mmol) およびヘキサメチレンイミン (46 mg、0.468 mmol) から調製した。

【0324】

LCMS m/z 251 [M + H]⁺.

4 - (2, 5 - ジメチル - 2, 5 - ジヒドロピロール - 1 - イル)ナフタレン - 1 - カルボニトリル (196 MBT 2 - 7).

【0325】

標題化合物 (1 mg、収率 3%) を 196 MBT 2 - 4 について記載したように、1 - シアノ - 4 - フルオロナフタレン (20 mg、0.117 mmol) および 2, 5 - ジメチル - 2, 5 - ジヒドロ - 1H - ピロール (45 mg、0.468 mmol) から調製した。

【0326】

LCMS m/z 249 [M + H]⁺.

4 - (3, 6 - ジヒドロ - 2H - ピリジン - 1 - イル)ナフタレン - 1 - カルボニトリル (196 MBT 2 - 9).

【0327】

標題化合物 (7 mg、収率 26%) を 196 MBT 2 - 4 について記載したように、1 - シアノ - 4 - フルオロナフタレン (20 mg、0.117 mmol) および 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロピリジン (39 mg、0.468 mmol) から調製した。

【0328】

LCMS m/z 235 [M + H]⁺.

4 - (8 - オキソ - 1, 5, 6, 8 - テトラヒドロ - 2H, 4H - 1, 5 - メタノピリド [1, 2 - a] [1, 5] ジアゾシン - 3 - イル)ナフタレン - 1 - カルボニトリル (196 MBT 2 - 10).

【0329】

標題化合物 (3 mg、収率 8%) を 196 MBT 2 - 4 について記載したように、1 - シアノ - 4 - フルオロナフタレン (20 mg、0.117 mmol) および 8 - オキソ - 1, 5, 6, 8 - テトラヒドロ - 2H, 4H - 1, 5 - メタノピリド [1, 2 -] [1, 5] ジアゾシン (89 mg、0.468 mmol) から調製した。

【0330】

LCMS m/z 342 [M + H]⁺.

4 - チオモルホリン - 4 - イルナフタレン - 1 - カルボニトリル (1 9 6 M B T 2 - 1 1) .

【 0 3 3 1 】

標題化合物 (6 m g 、 収率 2 0 %) を 1 9 6 M B T 2 - 4 について記載したように、 1 - シアノ - 4 - フルオロナフタレン (2 0 m g 、 0 . 1 1 7 m m o l) およびチオモルホリン (4 8 m g 、 0 . 4 6 8 m m o l) から調製した。

【 0 3 3 2 】

L C M S m / z 2 5 5 [M + H] ⁺ .

4 - (4 - ベンジル - 4 - ヒドロキシピペリジン - 1 - イル) ナフタレン - 1 - カルボニトリル (1 9 6 M B T 2 - 1 6) .

10

【 0 3 3 3 】

標題化合物 (1 2 m g 、 収率 3 0 %) を 1 9 6 M B T 2 - 4 について記載したように、 1 - シアノ - 4 - フルオロナフタレン (2 0 m g 、 0 . 1 1 7 m m o l) および 4 - ベンジル - 4 - ヒドロキシピペリジン (8 9 m g 、 0 . 4 6 8 m m o l) から調製した。

【 0 3 3 4 】

L C M S m / z 3 4 3 [M + H] ⁺ .

4 - (4 - オキソ - 1 - フェニル - 1 , 3 , 8 - トリアザ - スピロ [4 , 5] デカ - 8 - イル) ナフタレン - 1 - カルボニトリル (1 9 6 M B T 2 - 1 7) .

【 0 3 3 5 】

標題化合物 (7 m g 、 収率 1 6 %) を 1 9 6 M B T 2 - 4 について記載したように、 1 - シアノ - 4 - フルオロナフタレン (2 0 m g 、 0 . 1 1 7 m m o l) および 1 - フェニル - 1 , 3 , 8 - トリアザスピロ - [4 , 5] デカン - 4 - オン (1 0 8 m g 、 0 . 4 6 8 m m o l) から調製した。

20

【 0 3 3 6 】

L C M S m / z 3 8 3 [M + H] ⁺ .

4 - (4 - ベンゾイルピペリジン - 1 - イル) ナフタレン - 1 - カルボニトリル (1 9 6 M B T 2 - 1 9) .

【 0 3 3 7 】

標題化合物 (3 m g 、 収率 8 %) を 1 9 6 M B T 2 - 4 について記載したように、 1 - シアノ - 4 - フルオロナフタレン (2 0 m g 、 0 . 1 1 7 m m o l) および 4 - ベンゾイルピペリジン (8 9 m g 、 0 . 4 6 8 m m o l) から調製した。

30

【 0 3 3 8 】

L C M S m / z 3 4 1 [M + H] ⁺ .

1 - (4 - シアノナフタレン - 1 - イル) 4 - フェニルピペリジン - 4 - カルボニトリル (1 9 6 M B T 2 - 2 0) .

【 0 3 3 9 】

標題化合物 (1 m g 、 収率 3 %) を 1 9 6 M B T 2 - 4 について記載したように、 1 - シアノ - 4 - フルオロナフタレン (2 0 m g 、 0 . 1 1 7 m m o l) および 4 - シアノ - 4 - フェニルピペリジン (8 7 m g 、 0 . 4 6 8 m m o l) から調製した。

【 0 3 4 0 】

L C M S m / z 3 3 8 [M + H] ⁺ .

4 - ((S) - 4 a - ヒドロキシオクタヒドロイソキノリン - 2 - イル) ナフタレン - 1 - カルボニトリル (1 9 6 M B T 2 - 2 4) .

40

【 0 3 4 1 】

標題化合物 (8 m g 、 収率 2 2 %) を 1 9 6 M B T 2 - 4 について記載したように、 1 - シアノ - 4 - フルオロナフタレン (2 0 m g 、 0 . 1 1 7 m m o l) および (S) - 4 a - ヒドロキシオクタヒドロイソキノリン (7 3 m g 、 0 . 4 6 8 m m o l) から調製した。

【 0 3 4 2 】

L C M S m / z 3 0 7 [M + H] ⁺ .

50

4 - (6 - メトキシ - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - イソキノリン - 2 - イル) ナフタレン - 1 - カルボニトリル (1 9 6 M B T 2 - 2 6) .

【 0 3 4 3 】

標題化合物 (7 m g 、 収率 1 9 %) を 1 9 6 M B T 2 - 4 について記載したように、1 - シアノ - 4 - フルオロナフタレン (2 0 m g 、 0 . 1 1 7 m m o l) および 6 - メトキシ - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - イソキノリン (7 6 m g 、 0 . 4 6 8 m m o l) から調製した。

【 0 3 4 4 】

L C M S m / z 3 1 5 [M + H] ⁺ .

4 - ((R) - 2 - フェニルアミノメチルピロリジン - 1 - イル) ナフタレン - 1 - カルボニトリル (1 9 6 M B T 2 - 2) . 10

【 0 3 4 5 】

標題化合物 (7 m g 、 収率 1 8 %) を 1 9 6 M B T 2 - 4 について記載したように、1 - シアノ - 4 - フルオロナフタレン (2 0 m g 、 0 . 1 1 7 m m o l) および (R) - (-) - 2 - フェニルアミノメチルピロリジン (8 2 m g 、 0 . 4 6 8 m m o l) から調製した。

【 0 3 4 6 】

L C M S m / z 3 2 8 [M + H] ⁺ .

4 - (9 - ヒドロキシ - 1 , 5 , 7 - トリメチル - 3 , 7 - ジアザビシクロ [3 . 3 . 1] ノン - 3 - イル) ナフタレン - 1 - カルボニトリル (1 9 6 M B T 2 - 1 3) . 20

【 0 3 4 7 】

標題化合物 (3 m g 、 収率 8 %) を 1 9 6 M B T 2 - 4 について記載したように、1 - シアノ - 4 - フルオロナフタレン (2 0 m g 、 0 . 1 1 7 m m o l) および 9 - ヒドロキシ - 1 , 5 , 7 - トリメチル - 3 , 7 - ジアザビシクロ [3 . 3 . 1] ノナン (8 6 m g 、 0 . 4 6 8 m m o l) から調製した。

【 0 3 4 8 】

L C M S m / z 3 3 6 [M + H] ⁺ .

4 - (3 - エンド - ヒドロキシ - 3 - エキソ - メチル - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクト - 8 - イル) ナフタレン - 1 - カルボニトリル (1 5 6 A F 7 0 - 2 6 7) .

【 0 3 4 9 】 30

ジエチルエーテル中の臭化メチルマグネシウム (3 M 、 3 . 7 m L 、 1 1 . 0 9 m m o l) の溶液を無水 T H F (5 m L) で希釈した。この溶液に臭化リチウム (1 . 9 3 g 、 2 2 . 1 m m o l) を室温で緩徐に加え、次に無水 T H F (5 m L) 中の B o c - ノルトロピノン (5 0 0 m g 、 2 . 2 1 m m o l) の溶液を加えた。この反応混合液を 5 0 で 2 時間攪拌し、室温で一晩攪拌し続けた。水を用いて反応液をクエンチし、混合液を酢酸エチルと水との間に分配した。有機相を硫酸ナトリウムの上方に通して乾燥させ、濾過し、乾燥するまで蒸発させた。酢酸エチルおよび n - ヘプタンの混合液 (5 0 : 5 0) を用いて溶出させるシリカゲル・カラムクロマトグラフィーにより残留物を精製すると、3 - ヒドロキシ - 3 - メチル - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - カルボン酸 t e r t - ブチルエステル (1 6 8 m g 、 3 1 %) が得られた。得られた生成物を、ジエチルエーテル (5 m L) 中の 2 M H C l に溶解させた。室温で 4 時間攪拌した後、混合液を一晩放置した。形成された沈降物である 3 - メチル - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 3 - オール、塩酸塩を濾過によって単離し、ジクロロメタンおよびメタノールの混合液 (9 0 : 1 0) 中に溶解させた。この溶液に P S - トリスアミンを加え、これを一晩放置した。濾過によって樹脂を取り除き、ジクロロメタンを用いて洗浄した。濾液を乾燥するまで蒸発させると、純粋の 3 - メチル - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 3 - オールが得られた。D M F (1 m L) 中の 3 - メチル - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 3 - オール (9 1 m g 、 0 . 6 4 m m o l) の溶液に 1 - シアノ - 4 - フルオロナフタレン (3 7 . 1 m g 、 0 . 2 2 m m o l) を加え、次にピロリジン (1 m L) を加えた。この反応混合液を 1 0 0 で一晩攪拌し、室温へ冷却させ、酢酸エチルと 40 50

水との間に分配させた。有機相を硫酸ナトリウムの上方に通して乾燥させ、濾過し、乾燥するまで蒸発させた。酢酸エチルおよび *n*-ヘプタンの混合液 (50 : 50) を用いて溶出させるシリカゲル・カラムクロマトグラフィー、および逆相分取 HPLC により残留物を精製すると、標題化合物 (58 mg、90%) が得られた。

【0350】

$R_f = 0.31$ (酢酸エチル / *n*-ヘプタン 50 : 50). ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8.26 - 8.15 (m, 2H, Ar-H), 7.78 (d, 1H, $J = 8.0$, Ar-H), 7.71 - 7.51 (m, 2H, Ar-H), 6.91 (d, 1H, $J = 8.0$, Ar-H), 4.21 - 4.10 (m, 2H, Tr-H), 2.39 - 2.28 (m, 4H, Tr-H), 2.02 - 1.89 (m, 4H, Tr-H), 1.39 (m, 3H, CH_3). LCMS m/z 293 $[\text{M} + \text{H}]^+$. HPLC $t_R = 4.1$ (方法 A).

【0351】

または、標題化合物は、以下の方法を用いて得られた：DMSO (35 mL) 中の 197 FBA20a (2.375 g、13.42 mmol) の溶液に 1-シアノ-4-フルオロナフタレン (1.767 g、10.32 mmol) および炭酸カリウム (4.636 g、33.54 mmol) を加え、この反応液を 100 で 18 時間攪拌し続けた。混合液を冷却し、酢酸エチル (200 mL) を用いて希釈し、水 (3 × 35 mL) で洗浄した。有機相を硫酸ナトリウムの上方に通して乾燥させ、濾過し、蒸発させると粗生成物が得られたので、これをシリカゲルに通す濾過によって精製した。ヘプタン中の酢酸エチルの 30 ~ 50% の段階的勾配を用いた溶出によって、白色固体として標題化合物が得られた (2.539 g、84%)。

【0352】

LCMS m/z 293 $[\text{M} + \text{H}]^+$. ^1H -NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8.19 (d, $J = 8.5$, 2H), 7.76 (d, $J = 8.1$, 1H), 7.70 - 7.60 (m, 1H), 7.60 - 7.50 (m, 1H), 6.92 (d, $J = 8.1$, 1H), 4.27 - 4.08 (m, 2H), 2.43 - 2.26 (m, 4H), 2.06 - 1.86 (m, 4H), 1.37 (s, 3H). ^{13}C -NMR (CDCl_3 , 75 MHz) 153.0, 134.6, 133.8, 128.5, 128.0, 126.2, 126.1, 125.6, 119.3, 111.2, 102.2, 69.9, 60.6, 46.2, 34.7, 26.9.

【0353】

または、標題化合物は、以下の方法を用いて得られた：ジグライム (0.5 mL) 中の塩化リチウム (26 mg、0.621 mmol) および水素化ホウ素ナトリウム (23 mg、0.621 mmol) の懸濁液にジグライム (0.5 mL) 中の 183 AF16-294 (120 mg、0.414 mmol) の溶液を加え、この反応混合液を 90 で攪拌した。13 時間後、混合液をジエチルエーテルで希釈し、水で洗浄した。有機相を硫酸ナトリウムの上方に通して乾燥させ、濾過し、蒸発させた。粗生成物 (98 mg、76%) は酢酸エチルからの再結晶化または上述したようにシリカゲルに通しての濾過によって精製すると、純粋の標題化合物が得られた。

4-(3-エンド-ヒドロキシ-3-エキソ-プロピル-8-アザビシクロ[3.2.1]オクト-8-イル)ナフタレン-1-カルボニトリル (156 AF96-284)。

【0354】

標題化合物は、156 AF70-267 の調製方法と同一の方法を用いて 3-プロピル-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-オールおよび 1-シアノ-4-フルオロナフタレンから調製した。

$R_f = 0.43$ (酢酸エチル / *n*-ヘプタン 50 : 50). ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8.20 (m, 2H, Ar-H), 7.77 (d, 1H, $J = 8.0$, Ar-H), 7.70 - 7.51 (m, 2H, Ar-H), 6.91 (d, 1H, $J = 8.0$, Ar-H), 4.21 - 4.10 (m, 2H, Tr-H), 2.39 - 2.

2.2 (m, 4H, Tr-H), 2.01-1.84 (m, 4H, Tr-H), 1.63-1.40 (m, 4H, CH₂Pr), 1.00 (m, 3H, CH₃Pr). LCMS m/z 321 [M+H]⁺. HPLC t_R = 5.1 分間 (方法A).

4-(エンド-スピロ[8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3, 2'-オキシラン]-8-イル)ナフタレン-1-カルボニトリル(183AF16-294).

【0355】

ヨウ化トリメチルスルホキソニウム(359mg、1.63mmol)を室温のアルゴン雰囲気下で無水DMSO(1.5mL)中の水素化ナトリウム(55%、71mg、1.63mmol)の懸濁液に加えた。室温で1時間攪拌した後、DMSO(2.0mL)中の4-(3-オキソ-8-アザビシクロ[3.2.1]オクト-8-イル)ナフタレン-1-カルボニトリル(156AF03-217)の溶液を室温で反応混合液に加えた。室温で一晩攪拌し続けた。この反応混合液を酢酸エチルと水との間に分配させた。有機相を4%(w/v)硫酸マグネシウム水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムの上方に通して乾燥させ、濾過し、乾燥するまで蒸発させた。n-ヘプタン中の酢酸エチルの30~45%の段階的勾配を用いて溶出するシリカゲル・カラムクロマトグラフィーによって残留物を精製すると、標題化合物が得られた(194mg、61%)。

10

【0356】

R_f = 0.26 (酢酸エチル/n-ヘプタン 45:55). LCMS m/z 291 [M+H]⁺. ¹H-NMR(CDCl₃, 300 MHz) δ 8.24 (d, J = 8.4, 1H), 8.20 (d, J = 8.3, 1H), 7.77 (d, J = 8.0, 1H), 7.71-7.62 (m, 1H), 7.61-7.52 (m, 1H), 6.94 (d, J = 8.0, 1H), 4.33-4.16 (m, 2H), 2.85-2.71 (m, 2H), 2.58 (s, 2H), 2.36-2.17 (m, 2H), 2.15-1.97 (m, 2H), 1.55-1.41 (m, 2H). ¹³C-NMR(CDCl₃, 75 MHz) 152.9, 134.6, 133.8, 128.6, 128.1, 126.5, 126.1, 125.5, 119.2, 111.6, 102.7, 61.0, 55.1, 48.7, 40.9, 27.3.

20

4-[3-エキソ-(4-エチルピペラジン-1-イルメチル)-3-エンド-ヒドロキシ-8-アザビシクロ[3.2.1]オクト-8-イル]ナフタレン-1-カルボニトリル(183AF18-295).

30

【0357】

N-エチルピペラジン(2.0mL、15.8mmol)を室温でメタノール(0.5mL)中の183AF16-294(74mg、0.25mmol)の溶液に加えた。この反応混合液を70℃で一晩攪拌し、室温へ冷却させ、酢酸エチルと水との間に分配させた。有機相を食塩液で洗浄し、硫酸ナトリウムの上方に通して乾燥させ、濾過し、乾燥するまで蒸発させた。ジクロロメタン中の10%メタノールで溶出させるシリカゲル・カラムクロマトグラフィーによって残留物を精製すると、標題化合物が得られた(85mg、84%)。

【0358】

R_f = 0.22 (MeOH/CH₂Cl₂ 15:85). LCMS m/z 405 [M+H]⁺. HPLC t_R = 2.6 分間 (方法A). ¹H-NMR(CDCl₃, 300 MHz) δ 8.22-8.11 (m, 2H), 7.76 (d, 1H, J = 8.0), 7.69-7.50 (m, 2H), 6.90 (d, 1H, J = 8.0), 4.21-4.10 (m, 2H), 2.84-2.30 (m, 14H), 2.19-2.09 (m, 2H), 2.01-1.84 (m, 4H), 1.18-1.08 (m, 3H).

40

4-(3-エンド-ヒドロキシ-3-エキソ-ヒドロキシメチル-8-アザビシクロ[3.2.1]オクト-8-イル)ナフタレン-1-カルボニトリル(183AF19-296).

【0359】

硫酸水溶液(0.2M、2.5mL)を室温でTHF(2.5mL)中の183AF1

50

6 - 294 (60 mg、0.21 mmol) の溶液へ滴下した。室温で3時間攪拌した後、反応混合液は飽和重炭酸ナトリウムで中和した。THFを取り除き、残留物は酸性イオン交換SPEカートリッジを通過させた。得られた生成物は、溶出液として酢酸エチルを用いるシリカゲル・カラムクロマトグラフィーによって精製した。収量：20 mg、31%。

【0360】

$R_f = 0.13$ (MeOH/CH₂Cl₂ 05:95)。LCMS m/z 309 [M+H]⁺。HPLC $t_R = 2.5$ 分間 (方法A)。¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 8.31 (d, 1H, J = 8.0, Ar-H), 8.21 (d, 1H, J = 8.0, Ar-H), 7.79 (d, 1H, J = 8.0, Ar-H), 7.73 - 7.60 (m, 2H, Ar-H), 6.94 (d, 1H, J = 8.0, Ar-H), 4.31 - 4.20 (m, 2H, Tr-H), 3.61 (s, 2H, CH₂OH), 2.59 - 2.48 (m, 2H, Tr-H), 2.20 - 1.69 (m, 6H, Tr-H)。4 - (3 - エキソ - シアノメチル - 3 - エンド - ヒドロキシ - 8 - アザビシクロ [3.2.1] オクト - 8 - イル) ナフタレン - 1 - カルボニトリル (183 AF 21 - 297)。

10

【0361】

シアン化カリウム (45 mg、0.69 mmol) および過塩素酸リチウム (12 mg、0.11 mmol) を室温でアセトニトリル (2 mL) 中の183 AF 16 - 294 (29 mg、0.10 mmol) の溶液に加えた。反応混合液を70℃で3日間攪拌した。この反応混合液を室温へ冷却するに任せ、酢酸エチルと水との間に分配させた。有機相を硫酸ナトリウムの上方に通して乾燥させ、濾過し、乾燥するまで蒸発させた。酢酸エチルおよびn - ヘプタンの混合液 (45:55) を用いて溶出させるシリカゲル・カラムクロマトグラフィーにより残留物を精製すると、標題化合物 (13 mg、41%) が得られた。

20

【0362】

$R_f = 0.11$ (酢酸エチル/n - ヘプタン 45:55)。LCMS m/z 318 [M+H]⁺。HPLC $t_R = 3.6$ 分間 (方法A)。¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 8.21 (d, 1H, J = 8.0, Ar-H), 8.14 (d, 1H, J = 8.0, Ar-H), 7.78 (d, 1H, J = 8.0, Ar-H), 7.70 - 7.55 (m, 2H, Ar-H), 6.92 (d, 1H, J = 8.0, Ar-H), 4.28 - 4.16 (m, 2H, Tr-H), 2.62 (s, 2H, CH₂CN), 2.48 - 2.01 (m, 8H, Tr-H)。4 - (3 - エンド - ヒドロキシ - 3 - エキソ - { [2 - (1H - イミダゾール - 4イル) エチルアミノ] メチル} - 8 - アザビシクロ [3.2.1] オクト - 8 - イル) ナフタレン - 1 - カルボニトリル (183 AF 23 - 298)。

30

【0363】

メタノール (1 mL) 中のヒスタミン (192 mg、1.72 mmol) の溶液をTHF (1 mL) 中の183 AF 16 - 294 (50 mg、0.17 mmol) の溶液に加えた。60℃で20時間にわたり攪拌した後、この反応混合液を室温へ冷却するに任せ、酢酸エチルと水との間に分配させた。有機相を硫酸ナトリウムの上方に通して乾燥させ、濾過し、乾燥するまで蒸発させた。ジクロロメタン中の15~50%のメタノールの段階的勾配を用いて溶出するシリカゲル・カラムクロマトグラフィーによって残留物を精製すると、標題化合物が得られた (32 mg、47%)。

40

【0364】

$R_f = 0.11$ (MeOH/CH₂Cl₂ 50:50)。LCMS m/z 402 [M+H]⁺。HPLC $t_R = 1.9$ 分間 (方法A)。4 - (3 - エンド - ヒドロキシ - 8 - エキソ - メトキシメチル - 8 - アザビシクロ [3.2.1] オクト - 8 - イル) ナフタレン - 1 - カルボニトリル (183 AF 24 - 299)。

50

【0365】

メタノール (1 mL) 中の濃硫酸溶液 (14 μ L) を室温で THF (1 mL) 中の 183 AF16-294 (53 mg、0.18 mmol) の溶液へ滴下した。室温で1時間攪拌した後、反応混合液は飽和重炭酸ナトリウムで中和し、真空中で濃縮させた。残留物を酢酸エチルと水との間に分配させた。有機相を食塩液で洗浄し、硫酸ナトリウムの上方に通して乾燥させ、濾過し、乾燥するまで蒸発させた。n-ヘプタン中の45~80%の酢酸エチルの段階的勾配を用いて溶出するシリカゲル・カラムクロマトグラフィーによって残留物を精製すると、標題化合物が得られた (17 mg、29%)。

【0366】

$R_f = 0.28$ (酢酸エチル / n-ヘプタン 80:20)。LCMS m/z 323 $[M+H]^+$ 。HPLC $t_R = 3.2$ 分間 (方法 A)。 1H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 8.18 (d, 1H, J = 8.0, Ar-H), 8.12 (d, 1H, J = 8.0, Ar-H), 7.67 (d, 1H, J = 8.0, Ar-H), 7.61-7.53 (m, 2H, Ar-H), 6.81 (d, 1H, J = 8.0, Ar-H), 4.21-4.10 (m, 2H, Tr-H), 3.62 (s, 2H, CH₂OCH₃), 3.20 (s, 3H, CH₂OCH₃), 2.36-2.23 (m, 2H, Tr-H), 2.03-1.96 (m, 4H, Tr-H), 1.71-1.63 (m, 2H, Tr-H)。

7-ブロモ-4-ピロリジン-1-イルナフタレン-1-カルボニトリル、塩酸塩および
6-ブロモ-4-ピロリジン-1-イルナフタレン-1-カルボニトリル、塩酸塩 (159 JP02-X3)。

【0367】

1-シアノ-4-フルオロナフタレン (360 mg、2.1 mmol) および臭素 (1.5 mL) を密封バイアル中で1時間にわたり60℃で加熱した。室温へ冷却した後、反応混合液を4M NaOH (50 mL) でクエンチし、ジクロロメタン (3 x 50 mL) で抽出し、硫酸ナトリウムの上方に通して乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残留物にシリカパッド (n-ヘプタン / ジクロロメタン (1:1)) を通過させ、収集した分画を真空中で濃縮した。このようにして得られたオフホワイトの残留物 (90 mg) をピロリジン (1.5 mL) を加え、生じた混合液を100℃で10分間、マイクロ波照射下で加熱し、この反応混合液を真空中で濃縮した。分取 TLC (n-ヘプタン / ジクロロメタン (1:1)、5回溶出) によって精製すると、オフホワイトの固体として標題化合物 (8.0 mg、1.1%) が得られた。生成物は、上述した対応する塩酸塩へ変換させた。

【0368】

$R_f = 0.71$ (CH₂Cl₂)。LCMS m/z 302 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (CDCl₃, 300 MHz, 2種の位置異性体の3:1混合物) δ 8.42 (d, 0.75H, J = 3.2), 8.29 (d, 0.25H, J = 3.2), 8.10 (d, 0.25H, J = 10.0), 8.01 (d, 0.75H, J = 10.0), 7.72 (d, 0.75H, J = 10.0), 7.69 (d, 0.25H, J = 10.0), 7.65 (dd, 0.75H, J = 10.5, 2.0), 7.48 (dd, 0.25H, J = 10.5, 2.0), 6.72 (d, 0.75H, J = 8.8), 6.67 (d, 0.25H, J = 8.8), 3.61 (m, 4H), 2.04 (m, 4H)。HPLC $t_R = 5.5$ 分間 (方法 III)。

4-(8-アザスピロ[4.5]デカ-8-イル)ナフタレン-1-カルボニトリル (159 JP61AA)。

【0369】

4-アミノ-1-ナフタレンカルボニトリル (168.20 mg)、3,3-テトラメチレン-1,5-ジプロモペンタン (284 mg、1.0 mmol、Klitgaard, N. et al., Acta Chem. Scand. 1970, 24, 33-42)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン (323 mg、2.5 mmol) およびトルエン (15 mL) を120℃で16時間にわたり加熱した。粗生成物を水 (100 mL) の中

に注ぎ入れ、酢酸エチル (3 × 100 mL) で抽出し、結合有機相を硫酸ナトリウムの上
方に通して乾燥し、濾過し、真空中で濃縮した。分取 TLC (ジクロロメタン、3 回溶出
) によって精製すると、オフホワイトの固体として標題化合物 (14 mg、5.0 %) が
得られた。

【0370】

$R_f = 0.57$ (CH₂Cl₂) . LCMS m/z 291 [M + H]⁺ . ¹H - N
MR (CDCl₃, 300 MHz) δ 8.11 (d, 2H, J = 11.0), 7.7
2 (d, 1H, J = 11.0), 7.61 - 7.43 (m, 2H), 6.92 (d, 1H
, J = 11.0), 3.05 (m, 4H), 1.75 - 1.22 (m, 12H) . HPLC
C t_R = 7.0 分間 (方法 III) .

10

4 - ニトロ安息香酸エキソ - 8 - (4 - シアノナフタレン - 1 - イル) - 8 - アザピシク
ロ [3.2.1] オクト - 3 - イルエステル (159 JP 66 C) .

【0371】

ジイソプロピルアゾジカルボキシレート (1.62 g、8.0 mmol) を 10 分間か
けて、0 のアルゴン雰囲気下で THF (15 mL) 中の 154 BG 31 (556.7 m
g、2.0 mmol)、トリフェニルホスフィン (2.098 g、8.0 mmol) およ
び 4 - ニトロ安息香酸 (1.34 g、8.0 mmol) の溶液へ加えた。この反応液を室
温で一晩、さらに 40 で 3 時間攪拌し、ジエチルエーテル (150 mL) と飽和 NaH
CO₃ 水溶液 (150 mL) との間の混合液に分配させた。水相を追加のジエチルエー
テル (100 mL) で抽出し、結合エーテル抽出液に n - ヘプタン (300 mL) を加え、
生じた溶液はシリカパッドを通過させた。放置すると長い黄色針状で標題化合物が結晶化
したので、これを濾過により収集し、次に真空中で乾燥させると、所望の生成物が得られ
た (425 mg、50%) .

20

【0372】

$R_f = 0.42$ (CH₂Cl₂) . LCMS m/z 428 [M + H]⁺ . ¹H - N
MR (CDCl₃, 300 MHz) δ 8.35 - 8.25 (m, 6H), 7.78 (
d, 1H, J = 7.5), 7.70 - 7.55 (m, 2H), 6.82 (d, 1H, J =
7.5), 5.53 (m, 1H), 4.12 (br s, 2H), 2.41 - 1.88 (
m, 8H) . HPLC C t_R = 6.0 分間 (方法 III) .

4 - (3 - エキソ - ヒドロキシ - 8 - アザピシクロ [3.2.1] オクト - 8 - イル) ナ
フタレン - 1 - カルボニトリル (159 JP 68 F 6) .

30

【0373】

159 JP 66 C (280 mg、0.65 mmol)、2 M LiOH (30 mL) お
よびテトラヒドロフラン (30 mL) を室温で一晩攪拌し、ジクロロメタン (3 × 100
mL) を用いて抽出し、Na₂SO₄ の上方に通して乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮し
た。残留物は n - ヘプタン中の酢酸エチルの 0 ~ 50 % の勾配を用いて溶出する真空フラ
ッシュクロマトグラフィーによって精製すると、オフホワイトの固体として標題化合物が
得られた (162 mg、89%) .

【0374】

$R_f = 0.21$ (酢酸エチル / n - ヘプタン 1 : 1) . LCMS m/z 279 [40
M + H]⁺ . ¹H - NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 8.28 - 8.16 (m
, 2H), 7.77 (d, 1H, J = 8.1), 7.71 - 7.53 (m, 2H), 6.
82 (d, 1H, J = 8.1), 4.21 (m, 3H), 2.22 - 1.79 (m, 6H
) , 1.38 - 0.89 (m, 2H) . HPLC C t_R = 3.2 分間 (方法 III) .

4 - (3 - エキソ - メトキシ - 8 - アザピシクロ [3.2.1] オクト - 8 - イル) ナフ
タレン - 1 - カルボニトリル (159 JP 72 A) .

【0375】

テトラヒドロフラン (5 mL) 中の 159 JP 68 F 6 (34 mg、0.12 mmol)
)、水素化ナトリウム (50%、9 mg、0.18 mmol) およびヨードメタン (35
mg、0.24 mmol) を 50 のアルゴン雰囲気下で 24 時間にわたり攪拌した。粗 50

生成物はメタノール（10 mL）によりクエンチし、真空中で濃縮した。分取TLC（（酢酸エチル／n-ヘプタン、1：4、3回溶出）によって精製すると、オフホワイトの固体として標題化合物（26 mg、73%）が得られた。

【0376】

$R_f = 0.34$ （酢酸エチル／n-ヘプタン 1：1）。LCMS m/z 293 $[M+H]^+$ 。 1H -NMR（ $CDCl_3$ ，300 MHz） δ 8.28-8.09（m，2H），7.66（d，1H， $J = 8.8$ ），7.61-7.42（m，2H），6.82（d，1H， $J = 8.8$ ），4.12（m，2H），3.63（m，1H），3.32（s，3H），2.17-1.64（m，8H）。HPLC $t_R = 4.6$ 分間（方法III）。

（S）-1-（4-シアロナフタレン-1-イル）ピロリジン-2-カルボン酸メチルエステル（159JP74A）。

【0377】

1-シアノ-4-フルオロナフタレン（109 mg、0.64 mmol）およびL-プロリンメチルエステル（380 mg、2.95 mmol）を密封バイアル中で2日間にわたり60℃へ加熱した。粗生成物を真空中で濃縮し、分取TLC（（酢酸エチル／n-ヘプタン（1：3）、3回溶出）によって精製すると、オフホワイトの固体として標題化合物（2.9 mg、1.7%）が得られた。

【0378】

$R_f = 0.42$ （酢酸エチル／n-ヘプタン 1：1）。LCMS m/z 281 $[M+H]^+$ 。 1H -NMR（ $CDCl_3$ ，300 MHz） δ 8.18-8.08（m，2H），7.68（d，1H， $J = 8.2$ ），7.60-7.41（m，2H），6.78（d，1H， $J = 8.2$ ），4.58（t，1H， $J = 5.8$ ），4.05（m，1H），3.55（s，3H），3.22（m，1H），2.42-1.88（m，4H）。HPLC $t_R = 4.0$ 分間（方法III）。

4-（8-アザビシクロ[3.2.1]オクト-2-エン-8-イル）ナフタレン-1-カルボニトリル（159JP80XX）。

【0379】

ジクロロメタン（300 mL）中の塩化オキサリル（6.84 mL、79.4 mmol）を-60℃のアルゴン下でジクロロメタン（100 mL）中のジメチルスルホキシド（11.28 mL）へ加えた。生じた溶液に、温度が-60℃を超えないような速度でジクロロメタン（100 mL）中の154BG31（10.02 g、36 mmol）を加えた。この反応液を次に1時間にわたり-50℃で維持し、その後-60℃へ冷却し、緩徐にトリエチルアミン（29.53 mL、216.3 mmol）を加え、反応液を一晩室温へ加温するに任せた。揮発性物質を真空中で除去し、残留物は酢酸エチル（3×300 mL）で抽出し、結合酢酸エチル相を水（500 mL）で洗浄し、有機相を硫酸ナトリウムの上方に通して乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。酢酸エチルからの結晶化でオフホワイトの固体が得られたので、これを濾過して除去し、母液を真空中で濃縮し、分取TLC（酢酸エチル／n-ヘプタン（1：4）、5回溶出）によってオフホワイトの固体として標題化合物（3.6 mg、0.04%）が得られた。

【0380】

$R_f = 0.57$ （ジクロロメタン）。LCMS m/z 261 $[M+H]^+$ 。 1H -NMR（ $CDCl_3$ ，300 MHz） δ 8.15（d，1H， $J = 7.0$ ），7.70-7.42（m，4H），6.92（d，1H， $J = 7.0$ ），6.05（m，1H），5.52（m，1H），4.43（m，1H），4.02（m，1H），2.40-1.90（m，6H）。HPLC $t_R = 5.4$ 分間（方法III）。

4-（8-アザビシクロ[3.2.1]オクト-8-イル）ナフタレン-1-カルボニトリル（173FBA64b）。

【0381】

DMF／スルホラン（1：1）（5 mL）およびシクロヘキサン（5 mL）中の173

10

20

30

40

50

F B A 6 0 a (4 0 0 m g 、 0 . 9 m m o l) の溶液にシアノ水素化ホウ素ナトリウム (2 2 6 m g 、 3 . 6 m m o l) および p - トルエンスルホン酸一水和物 (4 5 m g) を加え、この反応液を 1 1 0 で 7 時間攪拌した。この反応液を次に水で希釈し、シクロヘキサンを用いて 3 回抽出した。シクロヘキサン溶液を水で 2 回洗浄し、硫酸ナトリウムの上方に通して乾燥させ、濾過し、蒸発させると粗生成物が得られたので、これを溶離液としてヘプタン / 酢酸エチル (8 : 2) を用いるシリカゲル・カラムクロマトグラフィーによって精製すると、白色固体として 1 7 3 F B A 6 4 b が得られた (9 4 m g 、 4 0 %) 。

【 0 3 8 2 】

L C M S m / z 2 6 3 [M + H] ⁺ . ¹ H - N M R (C D C l ₃ , 3 0 0 M H z) d 8 . 2 8 (d , J = 8 . 3 , 1 H) , 8 . 1 8 (d , J = 8 . 9 , 1 H) , 7 . 7 5 (d , J = 8 . 1 , 1 H) , 7 . 7 1 - 7 . 6 1 (m , 1 H) , 7 . 6 1 - 7 . 5 1 (m , 1 H) , 6 . 9 0 (d , J = 8 . 1 , 1 H) , 4 . 2 8 - 4 . 0 2 (m , 2 H) , 2 . 2 8 - 1 . 9 2 (m , 4 H) , 1 . 9 2 - 1 . 5 8 (m , 6 H) . ¹³ C - N M R (C D C l ₃ , 7 5 M H z) 1 5 3 . 6 , 1 3 4 . 7 , 1 3 3 . 9 , 1 2 8 . 5 , 1 2 8 . 0 , 1 2 6 . 1 , 1 2 6 . 0 , 1 2 5 . 9 , 1 1 9 . 4 , 1 1 1 . 0 , 1 0 1 . 9 , 6 1 . 6 , 3 2 . 6 , 2 7 . 5 , 1 7 . 5 . 10

【 0 3 8 3 】

または、標題化合物は、さらにまた以下の方法を用いて得られた： 8 - アザビシクロ [3 , 2 , 1] オクタン (2 0 m g 、 0 . 1 8 m m o l) 、 1 - シアノ - 4 - フルオロナフタレン (4 6 m g 、 0 . 2 7 m m o l) およびピリジン (0 . 5 m L) を 1 0 0 で一晩加熱し、真空中で濃縮し、残留物を分取 T L C (ジクロロメタン、 3 回溶出) によって精製すると、黄色油として標題化合物が得られた (1 . 8 m g 、 4 . 0 %) 。 20
 アクリル酸エンド - 8 - (4 - シアノナフタレン - 1 - イル) - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクト - 3 - イルエステル (1 5 9 J P 7 9) 。

【 0 3 8 4 】

ジクロロメタン (4 0 m L) 中の 1 5 4 B G 3 1 (2 . 0 g 、 7 . 2 m m o l) およびトリエチルアミン (1 . 4 5 g 、 1 4 . 4 m m o l) を - 2 0 へ冷却し、 1 5 分間かけてジクロロメタン (5 m L) 中の 3 - クロロプロピオニルクロリド (1 . 3 7 g 、 1 0 . 8 m m o l) を加え、この反応液を一晩室温へ加温するに任せた。酢酸エチル (3 × 3 0 0 m L) と水 (3 0 0 m L) との間の反応混合液に分配させ、結合有機相を N a ₂ S O ₄ の上方に通して乾燥させ、濾過し、真空中で揮発性物質を除去すると、黄色固体として標題化合物 (9 2 0 m g 、 4 0 %) が得られた。 30

【 0 3 8 5 】

¹ H - N M R (C D C l ₃ , 3 0 0 M H z) d 8 . 2 0 (d , 2 H , J = 9 . 4) , 7 . 8 1 (d , 1 H , 9 . 4) , 7 . 7 2 - 7 . 5 5 (m , 2 H) , 6 . 9 2 (d , 1 H , J = 9 . 4) , 6 . 4 5 (m , 1 H) , 6 . 1 8 (m , 1 H) , 5 . 8 1 (m , 1 H) , 5 . 3 8 (m , 1 H) , 4 . 1 8 (b r s , 2 H) , 2 . 6 2 - 2 . 0 7 (m , 8 H) .
 3 - ピロリジン - 1 - イル - プロピオン酸エンド - 8 - (4 - シアノナフタレン - 1 - イル) - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクト - 3 - イルエステル、フマル酸塩 (1 5 9 J P 8 2 F 6) 。 40

【 0 3 8 6 】

1 5 9 J P 7 9 (6 5 m g 、 0 . 2 m m o l) およびピロリジン (2 m L) を 1 0 0 へ一晩加熱した。揮発性物質を真空中で濃縮し、ジクロロメタン中のメタノールの 0 ~ 1 0 0 % の勾配を用いて溶出する真空フラッシュクロマトグラフィーにより残留物を精製すると、白色固体として標題化合物が得られた (2 4 m g 、 3 0 %) 。生成物は、上述した対応するフマル酸塩へ変換させた。

【 0 3 8 7 】

R_f = 0 . 4 2 (ジクロロメタン / M e O H , 1 0 : 1) . L C M S m / z 4 0 4 [M + H] ⁺ . ¹ H - N M R (C D C l ₃ , 3 0 0 M H z) d 8 . 1 2 (d , 2 H , 50

$J = 8.8$), 7.65 (d, 1H, $J = 8.1$), $7.60 - 7.47$ (m, 2H), 6.81 (d, 1H, $J = 8.1$), 5.20 (t, 1H, $J = 5.2$), 4.05 (br s, 2H), 3.38 (m, 1H), 2.80 (m, 1H), $2.65 - 2.40$ (m, 8H), $2.20 - 1.82$ (m, 9H). HPLC $t_R = 3.2$ 分間 (方法 I I I).

3 - イミダゾール - 1 - イル - プロピオン酸エンド - 8 - (4 - シアノナフタレン - 1 - イル) - 8 - アザビシクロ [3.2.1] オクト - 3 - イルエステル、フマル酸塩 (159JP83A).

【0388】

159JP79 (70mg、0.22mmol)、イミダゾール (200mg、2.94mmol) および 1 - メチル - 2 - ピロリジノン (0.5mL) を密封 Pyrex 製バイアル中に入れ、180 で 15 分間にわたりマイクロ波照射下で加熱した。この反応混合液を酢酸エチル (2 × 100mL) と水との間に分配させ、結合有機相を Na_2SO_4 の上方に通して乾燥させ、濾過し、真空中で溶媒を除去した。残留物を分取 TLC (MeOH / ジクロロメタン (1:4)、5 回溶出) によって精製すると、粘性油として標題化合物が得られた (48mg、55%)。生成物は、上述した対応するフマル酸塩へ変換させた。

【0389】

$R_f = 0.32$ (ジクロロメタン / MeOH 10:1). LCMS m/z 401 [M+H]⁺. ¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 8.18 (t, 2H, $J = 8.4$), 7.67 (d, 1H, $J = 8.0$), $7.60 - 7.42$ (m, 2H), $7.02 - 6.88$ (m, 2H), 6.79 (d, 1H, $J = 8.0$), 5.22 (t, 1H, $J = 5.2$), 4.22 (t, 2H, $J = 6.4$), 4.00 (br s, 2H), 3.31 (t, 1H, $J = 7.0$), $2.78 - 2.70$ (m, 3H), $2.45 - 2.38$ (m, 2H), 2.29 (t, 1H, $J = 8.0$), $1.95 - 1.80$ (m, 3H). HPLC $t_R = 3.8$ 分間 (方法 I I I).

3 - ピラゾール - 1 - イル - プロピオン酸エンド - 8 - (4 - シアノ - ナフタレン - 1 - イル) - 8 - アザビシクロ [3.2.1] オクト - 3 - イルエステル、フマル酸塩 (159JP85A).

【0390】

この反応は、159JP83 におけると同様に、159JP79 (184mg、0.57mmol) から出発し、イミダゾールの代わりにピラゾールを用いて実施すると、無色油として標題化合物 (88mg、39%) が得られた。生成物は、上述した対応するフマル酸塩へ変換させた。

【0391】

$R_f = 0.41$ (ジクロロメタン / MeOH, 10:1). LCMS m/z 401 [M+H]⁺. ¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 8.20 (m, 2H), 7.72 (d, 1H, $J = 8.1$), $7.69 - 7.45$ (m, 4H), 6.88 (d, 1H, $J = 8.0$), 6.21 (t, 1H, $J = 2.1$), 5.31 (t, 1H, $J = 5.0$), 4.49 (t, 2H, $J = 6.6$), 4.09 (br s, 2H), 2.95 (t, 1H, $J = 6.6$), 2.48 (m, 2H), $2.11 - 1.90$ (m, 6H). HPLC $t_R = 4.6$ 分間 (方法 I I I).

4 - (2 - メチル - 3 - オキソ - 8 - アザビシクロ [3.2.1] オクト - 8 - イル) ナフタレン - 1 - カルボニトリル (159JP84).

【0392】

THF (20mL) 中の 156AF03 - 217 (552mg、2mmol) に - 78 のアルゴン雰囲気下でリチウムビス (トリメチルシリル) アミド (2.6mL、2.6mmol、THF 中で 1M) を滴下した。- 78 で 30 分後、ヨードメタン (2.0mL) を 1 分かけて加え、この反応液を一晩、室温へ加温するに任せた。酢酸エチル (2 × 500mL) と水 (500mL) との間の反応混合液に分配させ、結合有機相を Na_2S

10

20

30

40

50

O₄ の上方に通して乾燥させ、濾過し、真空中で揮発性物質を除去し、分取TLC（酢酸エチル／n-ヘプタン（1：4）、5回溶出）によって精製すると、粘性油として標題化合物（115mg、20%）が得られた。

【0393】

R_f = 0.55（酢酸エチル／n-ヘプタン 1：1）. LCMS m/z 291 [M + H]⁺. ¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 8.25 - 8.10 (m, 2H), 7.71 (d, 1H, J = 8.0), 7.65 - 7.50 (m, 2H), 6.92 (d, 1H, J = 8), 4.32 (m, 1H), 4.12 (m, 1H), 2.98 (m, 2H), 2.43 & 2.37 (2d, 1H, J = 2.2), 2.11 - 1.65 (m, 4H), 1.05 (d, 3H, J = 6.8). HPLC t_R = 4.3分間（方法III）.

4 - (2 - メチル - 8 - アザビシクロ [3.2.1] オクト - 8 - イル) ナフタレン - 1 - カルボニトリル (159JP87A).

【0394】

無水エタノール（1.0mL）中の159JP84（115mg、0.40mmol）およびp-トルエンスルホンヒドラジド（90mg、0.48mmol）を一晩還流させ、生じた白色沈降物を濾過して取り除き、真空中で乾燥させ、シアノ水素化ホウ素ナトリウム（101mg、1.60mmol）、N,N-ジメチルホルムアミド（2.0mL）、スルホラン（2.0mL）、p-トルエンスルホン酸（25mg）およびシクロヘキサン（2.0mL）を含有するバイアルへ加えた。生じた溶液を110℃で2日間加熱し、水（200mL）に注ぎ入れ、酢酸エチル（2×200mL）を用いて抽出し、Na₂SO₄の上方に通して乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮し、分取TLC（酢酸エチル／n-ヘプタン（1：5）、5回溶出）によって精製すると、粘性油として標題化合物が得られた（25.3mg、22%）。

【0395】

R_f = 0.70（酢酸エチル／n-ヘプタン, 1：1）. LCMS m/z 277 [M + H]⁺. ¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 8.16 (d, 1H, J = 8.0), 8.09 (d, 1H, J = 8.2), 7.67 (d, 1H, J = 8.0), 7.62 - 7.45 (m, 2H), 6.82 (d, 1H, J = 8.1), 4.02 (m, 1H), 3.88 (m, 1H), 2.12 (m, 1H), 2.05 - 1.92 (m, 2H), 1.89 - 1.60 (m, 5H), 1.21 (m, 1H), 0.83 (d, 1H, J = 6.8). HPLC t_R = 6.2分間（方法III）.

4 - (3 - エキソ - ベンジル - 3 - エンド - ヒドロキシ - 8 - アザビシクロ [3.2.1] オクト - 8 - イル) ナフタレン - 1 - カルボニトリル (159JP92A).

【0396】

THF（10mL）中の183AF16-294（188mg、0.65mmol）に-78℃のアルゴン雰囲気下でフェニルリチウム（0.56mL、0.85mmol、ヘキサン中で1.5M）を滴下し、この反応液を一晩室温へ加温するに任せた。反応液を飽和NH₄Cl水溶液（100mL）でクエンチし、ジクロロメタン（3×200mL）で抽出し、Na₂SO₄の上方に通して乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。分取TLC（酢酸エチル／n-ヘプタン（1：4）、4回溶出）によって精製すると、黄色固体として標題化合物（132mg、56%）が得られた。

【0397】

R_f = 0.48（酢酸エチル／n-ヘプタン 1：1）. LCMS m/z 369 [M + H]⁺. ¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 8.32 (d, 1H, J = 8.6), 7.81 (m, 3H), 7.52 - 7.28 (m, 6H), 6.97 (d, 1H, J = 7.8), 4.21 (m, 2H), 2.81 (m, 2H), 2.64 (br s, 2H), 2.30 - 2.11 (m, 4H), 1.52 (d, 2H, J = 9.7). HPLC t_R = 4.4分間（方法III）.

8 - (4 - シアノナフタレン - 1 - イル) - 8 - アザビシクロ [3.2.1] オクト - 2

- エン - 2 - カルボン酸メチルエステル (1 5 9 J P 9 5 C) .

【 0 3 9 8 】

8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクト - 2 - エン - 2 - カルボン酸メチルエステル (2 2 5 m g 、 1 . 3 5 m m o l 、 D a v i e s H . M . L . e t a l . , J . O r g . C h e m . 1 9 9 1 , 5 6 , 5 6 9 6 - 5 7 0 0) 、 1 - シアノ - 4 - フルオロナフタレン (2 3 0 m g 、 1 . 3 5 m m o l) およびピリジン (1 . 0 m L) を 2 日間にわたり 1 1 0 ° C に加熱し、真空中で濃縮した。残留物を分取 T L C (酢酸エチル / n - ヘプタン (1 : 4)) 、 5 回溶出) によって精製すると、無色油として標題化合物 (2 5 m g 、 6 %) が得られた。

【 0 3 9 9 】

$R_f = 0.49$ (酢酸エチル / n - ヘプタン , 1 : 1) . L C M S m/z 319 [$M + H$] $^+$. 1H - N M R ($CDCl_3$, 300 MHz) 8 . 1 3 - 8 . 0 5 (m , 2 H) , 7 . 6 6 (d , 1 H , $J = 8.0$) , 7 . 6 1 - 7 . 4 8 (m , 2 H) , 6 . 7 8 (d , 1 H , $J = 8.0$) , 4 . 5 8 (d , 1 H , $J = 5.8$) , 4 . 4 3 (t , 1 H , $J = 6.0$) , 3 . 7 8 (s , 3 H) , 2 . 3 9 (m , 2 H) , 2 . 2 2 (m , 1 H) , 2 . 0 5 - 1 . 9 1 (m , 2 H) , 1 . 7 2 (m , 1 H) , 1 . 5 1 (m , 1 H) . H P L C $t_R = 4.8$ 分間 (方法 I I I) .

10

8 - (4 - シアノナフタレン - 1 - イル) - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 2 - カルボン酸メチルエステル (1 5 9 J P 9 7 A) .

【 0 4 0 0 】

メタノール (1 0 m L) 中の 1 5 9 J P 9 5 C (1 2 m g 、 0 . 0 3 8 m m o l) およびパラジウム (1 0 m g 、 活性炭素上で 1 0 重量 %) を室温の水素大気 (バルーン) 下で 3 日間にわたり攪拌した。懸濁液をセライトパッドに通して濾過し、真空中で濃縮し、分取 T L C (酢酸エチル / n - ヘプタン (1 : 4) 、 2 回溶出) によって精製すると、無色油として標題化合物が得られた (5 . 0 m g 、 4 2 %) .

20

【 0 4 0 1 】

$R_f = 0.57$ (酢酸エチル / n - ヘプタン 1 : 1) . L C M S m/z 321 [$M + H$] $^+$. 1H - N M R ($CDCl_3$, 300 MHz) d 8 . 1 2 (m , 2 H) , 7 . 6 9 (d , 1 H , $J = 8.0$) , 7 . 6 2 - 7 . 4 5 (m , 2 H) , 6 . 8 8 (d , 1 H , $J = 8.1$) , 4 . 3 2 (m , 1 H) , 4 . 0 5 (m , 1 H) , 3 . 6 7 (s , 3 H) , 3 . 0 9 (m , 1 H) , 2 . 1 1 - 1 . 6 5 (m , 7 H) . H P L C $t_R = 5.2$ 分間 (方法 I I I) .

30

4 - (2 - ヒドロキシメチル - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクト - 2 - エン - 8 - イル) ナフタレン - 1 - カルボニトリル (1 5 9 J P 9 8 C) .

【 0 4 0 2 】

ジエチルエーテル (1 . 0 m L) 中の水素化アルミニウムリチウム (1 . 3 m g 、 0 . 0 3 4 m m o l) へ 0 ° C のアルゴン雰囲気下でジエチルエーテル (1 . 0 m L) 中の 1 5 9 J P 9 5 C (7 . 2 m g 、 0 . 0 2 3 m m o l) を滴下した。0 ° C で 0 . 5 時間攪拌した後、反応混合液を 2 M N a O H 水溶液 (1 0 m L) でクエンチし、2 M 塩酸を加えて pH 5 へ酸性化し、酢酸エチル (2 × 1 0 0 m L) を用いて抽出し、 Na_2SO_4 の上方に通して乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。分取 T L C ((酢酸エチル / n - ヘプタン (1 : 3) 、 3 回溶出) によって精製すると、粘性油として標題化合物 (2 . 8 m g 、 4 3 %) が得られた。

40

【 0 4 0 3 】

$R_f = 0.38$ (酢酸エチル / n - ヘプタン , 1 : 1) . L C M S m/z 291 [$M + H$] $^+$. 1H - N M R ($CDCl_3$, 300 MHz) d 8 . 1 1 (m , 2 H) , 7 . 6 4 (d , 1 H , $J = 7.9$) , 7 . 6 0 - 7 . 4 4 (m , 2 H) , 6 . 9 3 (d , 1 H , $J = 8.0$) , 5 . 2 2 (b r s , 1 H) , 4 . 2 1 (m , 1 H) , 4 . 1 0 (b r s , 2 H) , 4 . 0 4 (d , 1 H , $J = 6.2$) , 3 . 2 1 (s , 1 H) , 2 . 2 0 - 1 . 7 8 (m , 5 H) . H P L C $t_R = 3.8$ 分間 (方法 I I I) .

50

(1R, 2R, 3S, 5S) - 3 - ベンゾイルオキシ - 8 - (4 - シアノナフタレン - 1 - イル) - 8 - アザビシクロ[3.2.1]オクタン - 2 - カルボン酸メチルエステル(195JP02A) .

【0404】

Wolfe and Buchwaldのプロトコル(Tetrahedron Lett., 1997, 37, 6359-6362)を採用して、1 - ブロモ - 4 - シアノナフタレン(124mg、0.53mmol、Cakmak O. et al., Collect. Czech. Chem. Commun. 2000, 65, 1791-1804)、ノルコカイン(185mg、0.64mmol)、Pd₂(dba)₃(23.8mg、0.026mmol)、rac-BINAP(24.7mg、0.040mmol)および炭酸セシウム(242mg、0.74mmol)をアルゴンでフラッシュしたバイアル中に入れ、トルエン(1.0mL)を加え、生じた混合液を110 のアルゴン雰囲気下で一晩攪拌した。粗生成物を真空中で濃縮し、分取TLC((酢酸エチル/n-ヘプタン(1:4)、4回溶出)によって精製すると、油として標題化合物(68mg、29%)が得られた。

10

【0405】

R_f = 0.21 (酢酸エチル/n-ヘプタン 1:1) . LCMS m/z 441 [M+H]⁺ . ¹H-NMR(CDCl₃, 300 MHz) δ 8.32(d, 1H, J = 8.2), 8.19(d, 1H, J = 7.7), 8.11(m, 2H), 7.77(d, 1H, J = 7.9), 7.72-7.45(m, 5H), 6.91(d, 1H, J = 8.0), 5.58(m, 1H), 4.64(d, 1H, J = 6.8), 4.20(br s, 1H), 3.61(s, 3H), 3.39(m, 1H), 3.15(dt, 1H, J = 11.8, 2.0), 2.42(m, 1H), 2.24-1.89(m, 4H) . HPLC t_R = 5.5分間(方法III) .

20

(1R, 2R, 3S, 5S) - 4 - (3 - ヒドロキシ - 2 - ヒドロキシメチル - 8 - アザビシクロ[3.2.1]オクト - 8 - イル)ナフタレン - 1 - カルボニトリル(195JP05BX) .

【0406】

無水ジエチルエーテル(1.0mL)中の195JP02A(10mg、0.023mmol)を無水ジエチルエーテル(5.0mL)中の水素化アルミニウムリチウム(1.8mg、0.046mmol)へ0 のアルゴン雰囲気下に加えた。0 で10分間攪拌した後、反応液を2M NaOH(5.0mL)でクエンチし、2M HClを加えてpH7へ調整し、ジクロロメタン(3×100mL)を用いて抽出し、Na₂SO₄の上方に通して乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。分取TLC(ジクロロメタン/MeOH、10:1、3回溶出)によって精製すると、粘性油として標題化合物(3.4mg、48%)が得られた。

30

【0407】

R_f = 0.31 (ジクロロメタン/MeOH 10:1) . LCMS m/z 309 [M+H]⁺ . ¹H-NMR(CDCl₃, 300 MHz) δ 8.12(m, 2H), 7.69(d, 1H, J = 8.0), 7.65-7.48(m, 2H), 6.83(d, 1H, J = 8.0), 4.32(m, 1H), 4.25(m, 1H), 4.13(d, 1H, J = 6.4), 3.98(br s, 1H), 3.87(dd, 1H, J = 11.4, 3.9), 2.45-2.07(m, 5H), 1.90-1.69(m, 2H) . HPLC t_R = 2.5分間(方法III) .

40

2 - シアノエチルエンド - 8 - (4 - シアノナフタレン - 1 - イル) - 8 - アザビシクロ[3.2.1]オクト - 3 - イルN, N - ジイソプロピルアミドホスファイト(165RL31) .

【0408】

トルエン(5mL)を用いて88PS33(34.0mg、0.122mmol)を3回共蒸発させ、乾燥するまで蒸発させ、アルゴン雰囲気下でジクロロメタン(2mL)中

50

に溶解させた。2 - シアノエチルテトライソプロピルホスホロアミダイト (55 . 2 mg、0 . 183 mmol) をジクロロメタン (2 mL) 中に溶解させ、この溶液に加えた。N , N - ジイソプロピルアミン (34 μ L、0 . 24 mmol) を加え、この混合液を 0 $^{\circ}$ C へ冷却した。1 H - テトラゾール (アセトニトリル中で 3 %、550 μ L、0 . 24 mmol) を加え、冷却を取り除いた。反応混合液を室温で 2 . 5 時間攪拌し、酢酸エチル (10 mL) で希釈した。この溶液を飽和炭酸水素ナトリウム溶液 (10 mL) で洗浄し、この混合物を確実にアルカリ性で維持できるように 2 滴のトリエチルアミンを加えた。溶液を Na_2SO_4 の上方に通して乾燥させ、濾過し、乾燥するまで蒸発させた。n - ヘプタン / 酢酸エチル / トリエチルアミンの混合液 (59 / 39 / 2) を用いて溶出させるシリカゲル・カラムクロマトグラフィーによって残留物を精製すると、透明な油として標題化合物が得られた (24 . 9 mg、46 %)。

10

【 0 4 0 9 】

$R_f = 0.61$ (n - ヘプタン / 酢酸エチル / TEA 59 : 39 : 2) . $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8 . 16 (m , 2 H , Ar - H) , 7 . 74 (d , 1 H , J = 8 . 1 , Ar - H) , 7 . 63 (m , 1 H , Ar - H) , 7 . 57 (m , 1 H , Ar - H) , 6 . 88 (d , 1 H , J = 8 . 1 , Ar - H) , 4 . 34 (m , 1 H , Tr - H) , 4 . 12 (m , 2 H , Tr - H) , 3 . 94 - 3 . 55 (m , 4 H) , 2 . 65 (t , 2 H , J = 6 . 2 , CH_2) , 2 . 48 - 1 . 93 (m , 8 H) , 1 . 21 (dd , 12 H , J = 6 . 8 および 4 . 4 , $\text{CH} - (\text{CH}_3)_2$) .

2 - シアノエチルエンド - 8 - (4 - シアノナフタレン - 1 - イル) - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクト - 3 - イルジイソプロピルアミドリン酸塩 (165 RL37) .

20

【 0 4 1 0 】

165 RL31 (59 mg、0 . 12 mmol) をジクロロメタン (5 mL) 中に溶解させ、この溶液を - 25 $^{\circ}$ C へ冷却し、tert - ブチルヒドロペルオキシド (水中で 70 %、88 μ L、0 . 62 mmol) を加えた。反応混合液を 5 分間攪拌し続け、次に冷却浴を取り除いた。1 時間攪拌した後、混合液をジクロロメタン (15 mL) で希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム (10 mL) を用いて洗浄し、硫酸ナトリウムの上方に通して乾燥させ、濾過し、蒸発させた。酢酸エチルを用いて溶出するシリカゲル・カラムクロマトグラフィーによって粗生成物を精製すると、所望の生成物が得られた (41 . 6 mg、68 %)。

30

【 0 4 1 1 】

$R_f = 0.64$ (酢酸エチル) . LCMS m/z 495 [$\text{M} + \text{H}$] $^+$. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8 . 16 (m , 2 H) , 7 . 74 (d , 1 H , J = 8 . 1) , 7 . 64 (m , 1 H) , 7 . 54 (m , 1 H) , 6 . 88 (d , 1 H , J = 8 . 1) , 4 . 83 (m , 1 H) , 4 . 26 - 4 . 00 (m , 4 H) , 3 . 59 - 3 . 35 (m , 2 H) , 2 . 90 - 2 . 64 (m , 2 H) , 2 . 56 - 2 . 40 (m , 2 H) , 2 . 33 - 2 . 12 (m , 4 H) , 2 . 02 (m , 2 H) , 1 . 27 (dd , 12 H , J = 6 . 8 および 4 . 4) .

2 - シアノエチルエチルエンド - 8 - (4 - シアノナフタレン - 1 - イル) - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクト - 3 - イルリン酸塩 (165 RL38) .

40

【 0 4 1 2 】

トルエン (5 mL) を用いて 165 RL31 (101 mg、0 . 211 mmol) を 3 回共蒸発させ、乾燥するまで蒸発させ、アルゴン雰囲気下でジクロロメタン (5 mL) 中に溶解させた。無水エタノール (11 μ L、0 . 19 mmol) を加え、反応混合液を - 45 $^{\circ}$ C へ冷却させ、1 H - テトラゾール (アセトニトリル中で 3 %、1 . 7 mL、0 . 77 mmol) を加えた。5 分後、この混合液を室温へ加温し、1 時間攪拌した。これを次に - 25 $^{\circ}$ C へ冷却し、tert - ブチルヒドロペルオキシド (水中で 70 %、0 . 14 mL、0 . 96 mmol) を加えた。5 分後、この混合液を室温へ加温し、さらに 1 時間攪拌し続けた。混合液をジクロロメタン (15 mL) で希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム (10 mL) を用いて洗浄し、硫酸ナトリウムの上方に通して乾燥させ、濾過し、蒸発させ

50

た。メタノール/酢酸エチル(1:9)を用いるシリカゲル・カラムクロマトグラフィー、次に分取HPLCによってこの粗生成物をさらに精製した。これにより34.8mg(38%)の純粋生成物が得られた。

【0413】

$R_f = 0.48$ (MeOH/酢酸エチル 1:9). LCMS m/z 440 $[M+H]^+$. 1H -NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 8.16 (m, 2H), 7.74 (d, 1H, $J = 8.1$), 7.64 (m, 1H), 7.54 (m, 1H), 6.88 (d, 1H, $J = 8.1$), 4.94 (m, 1H), 4.35 - 4.16 (m, 4H), 4.12 (m, 2H), 2.79 (t, 2H, $J = 6.0$), 2.56 - 2.44 (m, 2H), 2.28 - 2.14 (m, 4H), 2.07 - 1.93 (m, 2H), 1.39 (t, 3H, $J = 7.0$).

エチルエンド-8-(4-シアロナフタレン-1-イル)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクト-3-イル水素リン酸塩(165RL41).

【0414】

THF (2 mL) 中の 165RL38 (34.8 mg、0.103 mmol) および DBU (18.5 μ L、0.123 mmol) を室温で5時間攪拌した。ジクロロメタン(10 mL)を用いて反応混合液を希釈し、水(10 mL)で洗浄した。希塩酸を用いて水相のpHを3~4に調整し、酢酸エチル(5×10 mL)を用いて抽出した。結合有機相を乾燥させ、蒸発させた。生成物を分取HPLCによってさらに精製すると、白色固体として標題化合物が得られた(20 mg、50%).

【0415】

LCMS m/z 387 $[M+H]^+$. 1H -NMR (CD_3OD , 300 MHz) δ 8.23 (d, 1H, $J = 8.2$), 8.05 (d, 1H, $J = 8.8$), 7.79 (d, 1H, $J = 8.1$), 7.66 (m, 1H), 7.57 (m, 1H), 7.03 (d, 1H, $J = 8.1$), 4.63 (m, 1H), 4.12 (m, 2H), 3.69 (m, 2H), 2.48 - 2.34 (m, 4H), 2.25 (m, 1H), 2.20 (m, 1H), 2.02 - 1.90 (m, 2H), 1.28 (t, 3H, $J = 7.0$).

ビス(2-シアノエチル)エンド-8-(4-シアロナフタレン-1-イル)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクト-3-イルリン酸塩(165RL42).

【0416】

トルエン(5 mL)を用いて165RL31(92 mg、0.19 mmol)を3回共蒸発させ、乾燥するまで蒸発させ、アルゴン雰囲気下でジクロロメタン(5 mL)中に溶解させた。3-ヒドロキシプロピオンニトリル(12 μ L、0.18 mmol)を加え、反応混合液を-45℃へ冷却させ、1H-テトラゾール(アセトニトリル中で3%、2.1 mL、0.70 mmol)を加えた。5分後にこの混合液を室温にさせ、1時間攪拌し、-25℃へ冷却し、tert-ブチルヒドロペルオキシド(水中で70%、0.13 mL、0.88 mmol)を加えた。5分後、この混合液を室温へ加温し、さらに1時間攪拌し続けた。混合液をジクロロメタン(15 mL)で希釈し、炭酸水素ナトリウム(10 mL)を用いて洗浄し、硫酸ナトリウムの上方に通して乾燥させ、濾過し、蒸発させた。粗生成物を分取HPLCによって精製すると、標題化合物が得られた(44.3 mg、50%).

【0417】

LCMS m/z 465 $[M+H]^+$.
エンド-8-(4-シアロナフタレン-1-イル)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクト-3-イル二水素リン酸塩(165RL43).

【0418】

165RL42(44 mg、0.095 mmol)をTHF(2 mL)中に溶解させた。水酸化ナトリウム(0.5 M、2 mL)を加え、反応混合液を室温で3時間攪拌した。この混合液を乾燥するまで蒸発させ、残留物をバッファー無含有条件下の分取HPLCによって精製すると、所望の化合物が得られた(16.2 mg、48%).

10

20

30

40

50

【0419】

LCMS m/z 359 $[M+H]^+$. 1H -NMR (CD_3OD , 300 MHz) δ 8.26 (d, 1H, $J=8.2$), 8.05 (d, 1H, $J=8.8$), 7.79 (d, 1H, $J=8.1$), 7.66 (m, 1H), 7.57 (m, 1H), 7.04 (d, 1H, $J=8.1$), 4.61 (m, 1H), 4.12 (m, 2H), 2.58 - 2.48 (m, 2H), 2.43 - 2.25 (m, 4H), 1.98 - 1.86 (m, 2H).

2 - シアノエチルエンド - 8 - (4 - シアノナフタレン - 1 - イル) - 8 - アザビシクロ [3.2.1] オクト - 3 - イルフェニルリン酸塩 (165RL44).

【0420】

トルエン (4 mL) を用いて 165RL31 (94 mg、0.20 mmol) を 3 回共蒸発させ、乾燥するまで蒸発させ、アルゴン雰囲気下でジクロロメタン (5 mL) 中に溶解させた。トルエン (1 mL) 中のフェノール (17 mg、0.18 mmol) の溶液を加え、反応混合液を -45 °C へ冷却させ、1H - テトラゾール (アセトニトリル中で 3%、2.1 mL、0.70 mmol) を加えた。5 分後、この混合液を室温へ加温し、1 時間攪拌した。これを次に -25 °C へ冷却し、tert - ブチルヒドロペルオキシド (水中で 70%、0.13 mL、0.89 mmol) を加えた。5 分後、この混合液を室温へ加温し、さらに 1 時間攪拌し続けた。混合液をジクロロメタン (15 mL) で希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム (10 mL) を用いて洗浄し、硫酸ナトリウムの上方に通して乾燥させ、濾過し、蒸発させた。n - ヘプタン / 酢酸エチル (1:9) を用いて溶出するシリカゲル・カラムクロマトグラフィーによって粗生成物を精製すると、所望の生成物が得られた (55.1 mg、57%)。

【0421】

$R_f = 0.41$ (n - ヘプタン / 酢酸エチル 1:9). LCMS m/z 488 $[M+H]^+$. 1H -NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 8.19 (m, 2H), 7.74 (d, 1H, $J=8.1$), 7.64 (m, 1H), 7.54 (m, 1H), 7.39 (m, 2H), 7.28 (m, 3H) 6.88 (d, 1H, $J=8.1$), 5.07 (m, 1H), 4.47 - 4.29 (m, 2H), 4.12 (m, 2H), 2.88 - 2.69 (m, 2H), 2.61 - 2.44 (m, 2H), 2.32 - 1.92 (m, 6H).

エンド - 8 - (4 - シアノナフタレン - 1 - イル) - 8 - アザビシクロ [3.2.1] オクト - 3 - イルフェニル水素リン酸塩 (165RL45).

【0422】

THF (2 mL) 中の 165RL44 (55.1 mg、0.11 mmol) および DBU (20 μ L、0.13 mmol) を 50 °C で 3 時間攪拌した。酢酸エチル (10 mL) を用いて反応混合液を希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム溶液 (5 mL) で洗浄した。有機相を硫酸ナトリウムの上方に通して乾燥させ、濾過し、蒸発させ、分取 HPLC によって残留物を精製すると標題化合物が得られた (47 mg、98%)。

【0423】

LCMS m/z 435 $[M+H]^+$. 1H -NMR (CD_3OD , 300 MHz) δ 8.19 (d, 1H, $J=8.3$), 8.03 (d, 1H, $J=8.2$), 7.75 (d, 1H, $J=8.1$), 7.63 (m, 1H), 7.54 (m, 1H), 7.33 - 7.25 (m, 4H), 7.04 (m, 1H), 6.97 (d, 1H, $J=8.1$), 4.74 (m, 1H), 4.06 (m, 2H), 2.46 - 2.30 (m, 4H), 2.18 - 2.13 (m, 2H), 1.93 - 1.86 (m, 2H).

N - [8 - (4 - シアノナフタレン - 1 - イル) - 8 - アザビシクロ [3.2.1] オクト - 3 - イル] アセトアミド (165RL51).

【0424】

DMF (1.5 mL) 中の塩化アセチル (15 μ L、0.21 mmol) の -30 °C 溶液に DMF (3.5 mL) 中の 165RL21 (54 mg、0.20 mmol) および D

10

20

30

40

50

IPEA (37 μ L、0.21 mmol) の溶液を滴下した。1時間攪拌した後、反応混合液を室温に戻し、一晚反応するに任せた。次に水 (20 mL) を加え、酢酸エチル (3 \times 20 mL) を用いて混合液を抽出した。結合有機相を硫酸ナトリウムの上方に通して乾燥させ、濾過し、蒸発させた。酢酸エチル / MeOH (9 : 1) を用いるシリカゲル・カラムクロマトグラフィーによってこの粗生成物をさらに精製すると所望の化合物が得られた (35 mg、56%)。

【0425】

$R_f = 0.32$ (酢酸エチル / MeOH 9 : 1)。LCMS m/z 320 $[M + H]^+$ 。 1H -NMR (CDCl₃, 300 MHz, ジアステレオマー エンド：エキソ 3 : 2) δ 8.19 (m, 2H, Ar-H), 7.72 (d, 1H, $J = 8.0$, Ar-H), 7.63 (m, 1H, Ar-H), 7.54 (m, 1H, Ar-H), 6.86 (m, 1H, Ar-H), 5.95 (m, 0.6H, CONH), 5.53 (m, 0.4H, CONH), 4.47 - 4.30 (m, 1H, Tr-H), 4.15 (m, 2H, Tr-H), 2.66 - 2.53 (m, 1H, Tr-H), 2.20 - 1.79 (m, 7H, Tr-H), 2.02 および 2.00 (2s, 3H, COCH₃)。3-クロロ-N-[8-(4-シアノナフタレン-1-イル)-8-アザピシクロ[3.2.1]オクト-3-イル]プロパンアミド (165RL50)。

【0426】

この化合物は、165RL23 と同一の方法で、165RL21 (320 mg、1.15 mmol)、3-クロロプロピオニルクロリド (120 μ L、1.27 mmol)、DIPEA (220 μ L、1.27 mmol) および DMF (10 mL) を用いて合成した。酢酸エチル / MeOH (95 : 5) を用いるカラムクロマトグラフィーによってこの粗生成物を精製すると標題化合物が得られた (318 mg、75%)。

【0427】

$R_f = 0.54$ (酢酸エチル / MeOH 95 : 5)。LCMS m/z 368 $[M + H]^+$ 。 1H -NMR (CDCl₃, 300 MHz, ジアステレオマー エンド：エキソ 3 : 2) δ 8.17 (m, 2H, Ar-H), 7.73 (d, 1H, $J = 8.0$, Ar-H), 7.65 (m, 1H, Ar-H), 7.56 (m, 1H, Ar-H), 6.87 (m, 1H, Ar-H), 6.09 (m, 0.6H, CONH), 5.57 (m, 0.4H, CONH), 4.52 - 4.34 (m, 1H, Tr-H), 4.17 (m, 2H, Tr-H), 3.86 - 3.83 (m, 2H), 2.64 (m, 2H), 2.65 - 2.58 (m, 1H, Tr-H), 2.22 - 1.85 (m, 7H, Tr-H)。N-[8-(4-シアノナフタレン-1-イル)-8-アザピシクロ[3.2.1]オクト-3-イル]-3-(4-エチルピペラジン-1-イル)プロパンアミド、二塩酸塩 (165RL52)。

【0428】

アセトニトリル (6 mL) 中の 165RL50 (65 mg、0.18 mmol)、1-エチルピペラジン (45 μ L、0.35 mmol) および炭酸カリウム (49 mg、0.35 mmol) を 50 で2日間攪拌した。酢酸エチル (15 mL) を用いて反応混合液を希釈し、水 (2 \times 10 mL) で洗浄した。有機溶液を硫酸ナトリウムの上方に通して乾燥させ、濾過し、蒸発させた。酢酸エチル / MeOH (9 : 1) を用いるカラムクロマトグラフィーによってこの生成物を精製すると純粋な生成物として標題化合物が得られた (37 mg、46%)。

【0429】

$R_f = 0.13$ (酢酸エチル / MeOH 9 : 1)。LCMS m/z 446 $[M + H]^+$ 。 1H -NMR (CDCl₃, 300 MHz, ジアステレオマー エンド：エキソ 3 : 2) δ 8.78 (m, 0.6H), 8.57 (m, 0.4H), 8.17 (m, 2H), 7.72 (d, 1H, $J = 8.0$), 7.64 (m, 1H), 7.54 (m, 1H), 6.88 (m, 1H), 4.52 - 4.34 (m, 1H), 4.15 (m, 2H), 2.78 - 2.32 (m, 14H), 2.20 - 1.75 (m, 8H), 1.08

および 1.07 (2 t, 3 H, J = 7.2) .

N - [8 - (4 - シアノナフタレン - 1 - イル) - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクト - 3 - イル] - 3 - ジエチルアミノプロピオン酸アミド、塩酸塩 (165 RL 53) .
【 0430 】

標題化合物 (16 mg、19%) は、165 RL 52 と同一の方法で、165 RL 50 (80 mg、0.21 mmol)、ジエチルアミン (45 μ L、0.44 mmol)、炭酸カリウム (60 mg、0.44 mmol) およびアセトニトリル (6 mL) を用いて合成した。

【 0431 】

R_f = 0.15 (酢酸エチル / MeOH 9 : 1) . LCMS m/z 405 [M + H]⁺ . ¹H - NMR (CDCl₃ , 300 MHz , ジアステレオマー エンド : エキソ 3 : 2) d 9.07 (m , 0.6 H) , 8.76 (m , 0.4 H) , 8.17 (m , 2 H) , 7.72 (d , 1 H , J = 8.0) , 7.64 (m , 1 H) , 7.54 (m , 1 H) , 6.88 (m , 1 H) , 4.52 - 4.34 (m , 1 H) , 4.15 (m , 2 H) , 2.92 - 2.48 (m , 7 H) , 2.46 - 2.33 (m , 2 H) , 1.98 - 1.76 (m , 7 H) , 1.08 および 1.06 (2 t , 6 H , J = 7.2) .

N - [8 - (4 - シアノナフタレン - 1 - イル) - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクト - 3 - イル] - 3 - (1 H - イミダゾール - 1 - イル) プロパンアミド、塩酸塩 (165 RL 55) .

【 0432 】

バイアル中の 165 RL 50 (61 mg、0.17 mmol)、イミダゾール (53 mg、0.83 mmol)、ヨウ化ナトリウム (10 mg、0.07 mmol) およびジクロロメタン (6 mL) を 80 で 2 日間 にわたり攪拌した。酢酸エチル (15 mL) を用いて反応混合液を希釈し、水 (2 \times 10 mL) で洗浄した。有機溶液を硫酸ナトリウムの上方に通して乾燥させ、濾過し、蒸発させた。酢酸エチル中のメタノールの 10 ~ 100 % の段階的勾配を用いるカラムクロマトグラフィーによって残留物を精製すると、標題化合物が得られた (32 mg、47%) 。

【 0433 】

R_f = 0.08 (酢酸エチル / MeOH 9 : 1) . LCMS m/z 400 [M + H]⁺ . ¹H - NMR (CDCl₃ , 300 MHz , ジアステレオマー エンド : エキソ 3 : 2) d 8.12 (m , 2 H) , 7.72 (d , 1 H , J = 8.0) , 7.63 (m , 1 H) , 7.53 (m , 1 H) , 7.45 (s , 1 H) , 7.02 (s , 1 H) , 6.94 (s , 1 H) , 6.82 (m , 1 H) , 6.34 (m , 0.6 H) , 6.24 (m , 0.4 H) , 4.41 - 4.22 (m , 3 H) , 4.08 (m , 2 H) , 2.68 - 2.48 (m , 3 H) , 2.11 - 1.69 (m , 7 H) .

(2 - エトキシエトキシ) 酢酸 (165 RL 54) 。

【 0434 】

DMF (20 mL) 中の 2 - エトキシエタノール (0.88 mL、11 mmol) および水素化ナトリウム (油中で 60%、1.08 g、27 mmol) を 5 分間攪拌した。ヨード酢酸 (2.02 g、10.9 mmol) を DMF (2 mL) 中に溶解させ、この懸濁液に滴下した。この粘性オレンジ色懸濁液を室温で 3 時間攪拌した。水 (10 mL)、次に塩酸 (4 M、5 mL) を緩徐に加えることでこの反応液をクエンチした。ジクロロメタン (3 \times 50 mL) を用いて反応混合液を抽出し、結合有機相を硫酸ナトリウムの上方に通して乾燥させ、濾過し、さらに蒸発させ、透明な油を得た。減圧下での蒸留によって残留物を精製すると、油として生成物が得られた (1.1 g、68%) 。

【 0435 】

¹H - NMR (CDCl₃ , 300 MHz) d 10.61 (br , 1 H) , 4.16 (s , 2 H) , 3.74 (m , 2 H) , 3.56 (m , 4 H) , 1.21 (t , 3 H , J = 7.0) .

N - [8 - (4 - シアノナフタレン - 1 - イル) - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オク 50

ト - 3 - イル] - 2 - (エトキシエトキシ)アセトアミド(165RL57)。

【0436】

165RL54(19mg、0.13mmol)、O-ベンゾトリアゾール-1-イル-N,N,N,N-テトラメチルウロニウムテトラフルオロリン酸塩(HBTU、49mg、0.13mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(18mg、0.13mmol)およびトリエチルアミン(37μL、0.26mmol)をDMF(4mL)中に溶解させた。165RL21(36mg、0.13mmol)を加え、混合液を室温で30分間攪拌した。溶媒を真空中で除去し、溶離液として酢酸エチル/メタノール(9:1)を用いるシリカゲル・フラッシュクロマトグラフィーによって生成物を精製すると、所望の化合物が得られた(38.1mg、72%)。

10

【0437】

$R_f = 0.46$ (酢酸エチル/MeOH 9:1)。LCMS m/z 408 $[M+H]^+$ 。 1H -NMR(CDCl₃, 300 MHz, ジアステレオマー エンド:エキソ 3:2) δ 8.17(m, 2H), 7.72(d, 1H, $J = 8.0$), 7.63(m, 1H), 7.54(m, 1H), 7.29(m, 0.6H), 7.05(m, 0.4H), 6.88(m, 1H), 4.52-4.33(m, 1H), 4.16(m, 2H), 4.00および4.01(2s, 2H), 3.76-3.51(m, 6H), 2.63-2.52(m, 1H), 2.18-1.85(m, 7H), 1.26および1.20(2t, 3H, $J = 7.0$)。

1-(4-シアロナフタレン-1-イル)ピペリジン-3-カルボン酸エチルエステル(165RL60)。

20

【0438】

1-シアノ-4-フルオロナフタレン(1.0g、5.84mmol)およびエチルニペコテート(3.63mL、23.4mmol)をピリジン(5mL)中に溶解させ、115で20時間攪拌した。室温へ冷却させた後、酢酸エチル(50mL)を加え、HCl(0.4M、2×30mL)を用いて溶液を洗浄した。酢酸エチル(30mL)を用いて結合水相を抽出した。結合有機相を飽和炭酸水素ナトリウム溶液(30mL)、食塩液(30mL)で洗浄し、乾燥させ、蒸発させた。n-ヘプタン中の0~70%の酢酸エチルの段階的勾配を用いて溶出するシリカゲル・カラムクロマトグラフィーによって粗生成物を精製すると、黄色油として標題化合物が得られた(1.23g、68%)。

30

【0439】

LCMS m/z 309 $[M+H]^+$ 。 1H -NMR(CDCl₃, 300 MHz) δ 8.20(m, 2H), 7.83(d, 1H, $J = 7.9$), 7.63(m, 2H), 7.06(d, 1H, $J = 7.9$), 4.18(q, 2H, $J = 7.1$), 3.59(m, 1H), 3.38(m, 1H), 3.07(m, 1H), 2.89(m, 2H), 2.17(m, 1H), 2.02(m, 2H), 1.71(m, 1H), 1.25(t, 3H, $J = 7.1$)。

4-(2-メチルピペリジン-1-イル)ナフタレン-1-カルボニトリル(165RL62)。

【0440】

40

1-シアノ-4-フルオロナフタレン(100mg、0.58mmol)、2-メチルピペリジン(0.28mL、2.3mmol)およびDBU(0.01mL、59μmol)をピリジン(2mL)中に溶解させ、60で3日間攪拌した。温度を110へ上昇させ、10日間にわたり攪拌し続けた。この反応は、198RL60と同一の方法で作業した。粗化合物を分取TLC、次に分取HPLCによって精製すると、無色油として標題化合物が得られた(27.4mg、19%)ので、これをアルゴン雰囲気下で保管した。

【0441】

LCMS m/z 251 $[M+H]^+$ 。 1H -NMR(CDCl₃, 300 MHz) δ 8.33(d, 1H, $J = 8.2$), 8.19(d, 1H, $J = 8.2$), 7.8

50

4 (d, 1H, J = 7.8), 7.59 (m, 2H), 7.10 (d, 1H, J = 7.8), 3.53 (m, 1H), 3.28 (m, 1H), 2.75 (m, 1H), 2.01 (m, 1H), 1.88 - 1.53 (m, 5H), 0.92 (d, 3H, J = 6.3).
1 - (4 - シアノナフタレン - 1 - イル) ピペリジン - 3 - カルボン酸 (165RL63)

【0442】

198RL60 (862mg、2.80mmol) を THF (5.6mL) および水酸化ナトリウム (1M、5.6mL) 中に溶解させた。この反応混合液は均質ではなかったので、エタノール (1mL) を加えると透明な溶液が得られ、これを室温で一晩攪拌した。4M HCl を加え、次に酢酸エチル (3 × 50mL) を用いて抽出することで、この溶液を酸性にした。結合有機相を硫酸ナトリウムの上方に通して乾燥させ、濾過し、蒸発させると純粋な白色固体として標題化合物が得られた (746mg、95%)。

10

【0443】

LCMS m/z 281 [M+H]⁺. ¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) d 8.18 (m, 2H), 7.83 (d, 1H, J = 7.9), 7.63 (m, 2H), 7.08 (d, 1H, J = 7.9), 3.60 (m, 1H), 3.36 (m, 1H), 3.12 (m, 1H), 3.03 - 2.83 (m, 2H), 2.19 (m, 1H), 2.13 (m, 2H), 1.70 (m, 1H).

[1 - (4 - シアノナフタレン - 1 - イル) ピペリジン - 3 - イルメチル] カルバミン酸 tert - ブチルエステル (165RL65).

20

【0444】

1 - シアノ - 4 - フルオロナフタレン (273mg、1.60mmol)、tert - ブチル (ピペリジン - 3 - イルメチル) カルバメート (411mg、1.92mmol) および DBU (25μl、0.16mmol) をピリジン (4mL) 中に溶解させ、60℃で4日間にわたり攪拌した。この反応は198RL60と同一の方法で作業し、次にn - ヘプタン中の酢酸エチルの0 ~ 70%の段階的勾配を用いて溶出するシリカゲル・カラムクロマトグラフィーを用いて精製すると、白色固体として所望の化合物が得られた (416mg、71%)。

【0445】

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) d 8.18 (m, 2H, Ar-H), 7.81 (d, 1H, J = 7.9, Ar-H), 7.61 (m, 2H, Ar-H), 7.00 (d, 1H, J = 7.9, Ar-H), 4.62 (m, 1H), 3.45 (m, 2H), 3.14 (m, 2H), 2.81 (m, 1H), 2.59 (m, 1H), 2.14 (m, 1H), 1.93 (m, 3H), 1.42 (s, 9H), 1.24 (m, 1H).
4 - (3 - アミノメチルピペリジン - 1 - イル) ナフタレン - 1 - カルボニトリル (165RL66).

30

【0446】

165RL65 (416mg、1.14μmol) をジクロロメタン (20mL) 中に溶解させ、次にTFA (5mL) を加えた。この混合液を室温で3時間攪拌し、真空中で溶媒を除去した。水酸化ナトリウム (0.2M、10mL) を加え、酢酸エチル (3 × 10mL) を用いて混合液を抽出した。結合有機相を硫酸ナトリウムの上方に通して乾燥させ、濾過し、蒸発させると黄色油として標題化合物が得られた (292mg、97%)。

40

【0447】

LCMS m/z 266 [M+H]⁺. ¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) d 8.15 (m, 2H), 7.79 (d, 1H, J = 7.9), 7.59 (m, 2H), 7.00 (d, 1H, J = 7.9), 3.51 (m, 1H), 3.40 (m, 1H), 2.85 - 2.61 (m, 3H), 2.53 (m, 1H), 2.03 - 1.74 (m, 6H), 1.18 (m, 1H).

N - [1 - (4 - シアノナフタレン - 1 - イル) ピペリジン - 3 - イルメチル] アセトアミド (165RL70).

50

【0448】

ジクロロメタン (1 mL) 中の 165RL66 (40 mg、151 μmol) およびトリエチルアミン (23 μL 、17 μmol) の溶液に塩化アセチル (12 μL 、17 μmol) を加えた。混合液を室温で一晩攪拌し、酢酸エチル (10 mL) を用いて希釈し、HCl (0.5 M、10 mL) で洗浄した。酢酸エチル (2 \times 20 mL) を用いて水相を再抽出した。結合有機相を飽和炭酸水素ナトリウム溶液 (10 mL) および食塩液 (10 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムの上方に通して乾燥させ、濾過し、蒸発させた。n-ヘプタン中の 0 ~ 70 % の酢酸エチルの段階的勾配を用いて溶出するシリカゲル・カラムクロマトグラフィーによって残留している固体を精製すると、固体として標題化合物が得られた (26 mg、56 %)。

10

【0449】

$R_f = 0.65$ (酢酸エチル / MeOH 9 : 1)。LCMS m/z 308 $[M+H]^+$ 。 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃, 300 MHz) δ 8.15 (m, 2H), 7.76 (d, 1H, $J = 7.9$), 7.58 (m, 2H), 7.00 (d, 1H, $J = 7.9$), 5.74 (m, 1H), 3.42 (m, 2H), 3.27 (m, 2H), 2.78 (m, 1H), 2.59 (m, 1H), 2.14 (m, 1H), 2.01 - 1.86 (m, 3H), 1.97 (s, 3H), 1.25 (m, 1H)。4 - (3 - エチルアミノメチルピペリジン - 1 - イル) ナフタレン - 1 - カルボニトリル塩酸塩 (165RL72sec) および 4 - (3 - ジエチルアミノメチルピペリジン - 1 - イル) ナフタレン - 1 - カルボニトリル塩酸塩 (165RL72tert)。

20

【0450】

165RL6 (106 mg、0.40 mmol) をメタノール (20 mL) 中に溶解させた。酢酸 (約 0.5 mL) の添加によって pH を約 5 へ調整した。アセトアルデヒド (45 μL 、0.80 mmol) を加え、反応混合液を 5 分間攪拌し、その後シアノ水素化ホウ素ナトリウム (175 mg、2.80 mmol) を加えた。この混合液を室温で 3 時間攪拌し、水酸化ナトリウム (2 M、1 mL)、次に水 (10 mL) を加え、5 分間攪拌し続けた。水酸化ナトリウム (1 M、25 mL) を加え、酢酸エチル (3 \times 40 mL) を用いて混合液を抽出した。結合有機相を硫酸ナトリウムの上方に通して乾燥させ、濾過し、蒸発させると固体が得られた。n-ヘプタン中の酢酸エチル中のメタノール (1 : 9) の 0 ~ 60 % の段階的勾配を用いて溶出するシリカゲル・カラムクロマトグラフィーによって精製し、適切な分画をプールすると、モノエチル化化合物 165RL72sec およびジエチル化化合物 165RL72tert が得られた。どちらの生成物も分取 HPLC によってさらに精製すると、22.3 mg (19 %) の 165RL72sec および 9.8 mg (8 %) の 165RL72tert が得られた。

30

【0451】

165RL72sec : LCMS m/z 294 $[M+H]^+$ 。 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃, 300 MHz) δ 8.17 (m, 2H), 7.50 (d, 1H, $J = 7.9$), 7.59 (m, 2H), 7.01 (d, 1H, $J = 7.9$), 3.52 (m, 1H), 3.41 (m, 1H), 2.81 (m, 1H), 2.75 - 2.51 (m, 4H), 2.13 (m, 1H), 2.06 - 1.70 (m, 5H), 1.25 (m, 1H), 1.11 (t, 3H, $J = 7.1$)。

40

【0452】

165RL72tert : LCMS m/z 322 $[M+H]^+$ 。 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃, 300 MHz) δ 8.17 (m, 2H), 7.80 (d, 1H, $J = 7.9$), 7.64 (m, 1H), 7.56 (m, 1H), 7.11 (d, 1H, $J = 7.9$), 3.63 (m, 1H), 3.42 (m, 1H), 2.81 (m, 1H), 2.64 - 2.42 (m, 5H), 2.33 (m, 2H), 2.13 (m, 1H), 1.90 (m, 3H), 1.18 (m, 1H), 1.00 (t, 6H, $J = 7.1$)。1 - (4 - シアノナフタレン - 1 - イル) ピペリジン - 3 - カルボニトリル (165RL73-3) および 1 - (4 - シアノナフタレン - 1 - イル) ピペリジン - 3 - カルボキサ

50

ミド (1 6 5 R L 7 3 - 5) .

【 0 4 5 3 】

1 6 5 R L 6 3 (3 1 4 m g 、 1 . 1 2 m m o l) 、 D M F (3 滴) およびジクロロメタン (4 m L) をアルゴン雰囲気下のフラスコ内に入れ、この溶液を氷浴中で 0 ℃ へ冷却した。塩化オキサリル (1 4 7 μ L 、 1 . 6 8 m m o l) を緩徐に加えた。氷浴を取り除き、混合液を 4 時間攪拌した。次に溶媒および過剰な塩化オキサリルを真空中で除去した。残っている酸塩化物をアルゴン雰囲気下でジクロロメタン (1 0 m L) 中に取り出した。水酸化アンモニウム溶液 (水中で 2 8 %) (0 . 1 6 m L 、 2 . 2 4 m m o l) を緩徐に加え、混合液を室温で一晩攪拌した。酢酸エチル (5 0 m L) を用いて反応混合液を希釈し、水酸化ナトリウム (1 M 、 3 0 m L) で洗浄した。有機相を硫酸ナトリウムの上方に通して乾燥させ、濾過し、蒸発させた。n - ヘプタン中の 0 ~ 8 0 % の酢酸エチルの段階的勾配を用いて溶出するシリカゲル・カラムクロマトグラフィーによって固体を精製すると、ニトリルである 1 6 5 R L 7 3 - 3 (9 . 5 m g 、 3 %) およびアミドである 1 6 5 R L 7 3 - 5 (6 6 m g 、 2 1 %) が得られた。

【 0 4 5 4 】

1 6 5 R L 7 3 - 3 : L C M S m/z 2 6 2 [M + H] ⁺ . ¹ H - N M R (C D C l ₃ , 3 0 0 M H z) d 8 . 3 0 (m , 1 H) , 8 . 2 1 (m , 1 H) , 7 . 8 4 (d , 1 H , J = 7 . 9) , 7 . 6 6 (m , 2 H) , 7 . 0 5 (d , 1 H , J = 7 . 9 , A r - H) , 3 . 4 8 - 3 . 0 6 (m , 5 H) , 2 . 2 6 - 1 . 8 8 (m , 4 H) .

【 0 4 5 5 】

1 6 5 R L 7 3 - 5 : L C M S m/z 2 8 0 [M + H] ⁺ . ¹ H - N M R (C D C l ₃ , 3 0 0 M H z) d 8 . 1 9 (m , 1 H) , 8 . 1 1 (m , 1 H) , 7 . 8 2 (d , 1 H , J = 7 . 9) , 7 . 6 1 (m , 2 H) , 7 . 0 6 (d , 1 H , J = 7 . 9) , 6 . 1 0 および 5 . 8 6 (2 s , 2 H , C O - N H ₂) , 3 . 5 3 (1 H , m) , 3 . 2 8 (m , 1 H) , 3 . 1 5 (m , 1 H) , 2 . 9 6 (m , 1 H) , 2 . 8 0 (m , 1 H) , 2 . 1 4 - 1 . 8 2 (m , 4 H) .

4 - (3 - フルオロピペリジン - 1 - イル) ナフタレン - 1 - カルボニトリル (1 6 5 R L 7 4) .

【 0 4 5 6 】

3 - フルオロピペリジン塩酸塩 (1 0 6 m g 、 0 . 7 6 m o l) を水酸化ナトリウム (1 M 、 1 0 m L) に溶解させ、ジクロロメタン (4 × 1 0 m L) を用いて抽出し、結合抽出液を硫酸ナトリウムの上方に通して乾燥させ、濾過し、蒸発させた。ピリジン (2 m L) 、次に 1 - シアノ - 4 - フルオロナフタレン (1 0 8 m g 、 0 . 6 3 m m o l) を加え、バイアルを 1 1 0 ℃ で一晩攪拌した。G C - M S および T L C は極めてわずかな変換しか示さなかった。D B U (1 0 μ L) を加え、1 1 0 ℃ で 2 週間にわたり攪拌し続けたところ、その後の G C - M S は約 5 0 % の変換を示した。この反応は 1 6 5 R L 6 0 と同一の方法で作業し、次に n - ヘプタン中の酢酸エチルの 0 ~ 6 0 % の段階的勾配を用いて溶出するシリカゲル・カラムクロマトグラフィーによって精製すると、固体として標的化合物が得られた (2 9 . 3 m g 、 1 2 %) 。

【 0 4 5 7 】

L C M S m/z 2 5 5 [M + H] ⁺ . ¹ H - N M R (C D C l ₃ , 3 0 0 M H z) d 8 . 2 2 (m , 2 H) , 7 . 8 3 (d , 1 H , J = 7 . 9) , 7 . 6 3 (m , 2 H) , 7 . 0 3 (d , 1 H , J = 7 . 9) , 4 . 9 2 (d m , 1 H , J _{H - F} = 4 8) , 3 . 4 5 - 3 . 0 4 (m , 4 H) , 2 . 2 3 - 1 . 7 9 (m , 4 H) .

トランス - 4 - (4 - ヒドロキシシクロヘキシルアミノ) ナフタレン - 1 - カルボニトリル (1 6 5 R L 9 6) .

【 0 4 5 8 】

D M S O (2 0 m L) 中の 1 - シアノ - 4 - フルオロナフタレン (1 . 0 0 g 、 5 . 8 4 m m o l) 、トランス - 4 - アミノシクロヘキサノール塩酸塩 (1 . 3 3 g 、 8 . 7 6 m m o l) および炭酸カリウム (4 . 0 g 、 2 9 m m o l) を 1 2 0 ℃ で一晩攪拌した。

ジクロロメタン (100 mL) を用いて反応混合液を希釈し、水 (3 × 50 mL) で洗浄した。溶液を硫酸ナトリウムの上方に通して乾燥させ、濾過し、蒸発させた。n - ヘプタン中の 0 ~ 70 % の酢酸エチルの段階的勾配を用いて溶出するシリカゲル・カラムクロマトグラフィーによって残留物を精製すると、無色固体として標題化合物が得られた (1.187 g、92 %)。

【0459】

$R_f = 0.74$ (酢酸エチル) . LCMS m/z 267 $[M+H]^+$. 1H -NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 8.16 (m, 1H), 7.75 (m, 2H), 7.64 (m, 1H), 7.52 (m, 1H), 6.58 (m, 1H), 3.76 (m, 1H), 3.54 (m, 1H), 2.27 (m, 2H), 2.10 (m, 2H), 1.70 - 1.30 (m, 5H), 2.26 (m, 1H).

メタンスルホン酸トランス - 4 - (4 - シアノナフタレン - 1 - イルアミノ) シクロヘキシルエステル (165RL97) .

【0460】

165RL096 (300 mg、1.13 mmol) およびトリエチルアミン (188 μ L、1.35 mmol) をジクロロメタン (10 mL) 中に溶解させた。この溶液を 0 $^{\circ}$ C に冷却し、メタンスルホニルクロリド (105 μ L、1.35 mmol) を加えた。10 分間氷浴を取り除いた後、混合液は室温で一晩反応させた。ジクロロメタン (20 mL) を用いて反応混合液を希釈し、水 (20 mL)、次に飽和 NaHCO₃ (20 mL) で洗浄した。有機相を硫酸ナトリウムの上方に通して乾燥させ、濾過し、蒸発させるとメシル化生成物 (353 mg) が得られたので、これをそれ以上精製せずに使用した。

4 - (7 - アザビシクロ [2.2.1] ヘプト - 7 - イル) ナフタレン - 1 - カルボニトリル、塩酸塩 (198RL01) .

【0461】

DMF / トルエン (1 : 1、20 mL) 中の 165RL97 (129 mg、374 μ mol) を -40 $^{\circ}$ C で攪拌し、カリウム tert - ブトキシド (42 mg、374 μ mol) を加えた。30 分間攪拌し続け、その後反応混合液を室温にさせた。2 時間後、さらにカリウム tert - ブトキシド (20 mg、0.18 mmol) を加え、反応液を一晩攪拌し続けた。ジクロロメタン (50 mL) を用いて混合液を希釈し、水 (3 × 30 mL) で洗浄した。有機相を硫酸ナトリウムの上方に通して乾燥させ、濾過し、蒸発させ、残留物を溶離液としてジクロロメタンを使用するシリカゲル・カラムクロマトグラフィーによって精製すると所望の化合物が得られた (67.8 mg、73 %)。

【0462】

$R_f = 0.75$ (ジクロロメタン) . LCMS m/z 249 $[M+H]^+$. 1H -NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 8.19 (m, 2H, Ar - H), 7.72 (d, 1H, J = 8.0, Ar - H), 7.63 (m, 1H, Ar - H), 7.53 (m, 1H, Ar - H), 6.88 (d, 1H, J = 8.0, Ar - H), 4.31 (m, 2H), 1.98 (m, 4H), 1.54 (m, 4H).

N' - [8 - (4 - シアノナフタレン - 1 - イル) - 8 - アザビシクロ [3.2.1] オクト - 3 - イル] - 4 - メチルベンゼンスルホニルヒドラゾン (173FBA60a) .

【0463】

無水エタノール (6 mL) 中のケトンである 156AF03 - 217 (500 mg、1.811 mmol) に p - トルエンスルホニルヒドラジン (405 mg、2.173 mmol) を加え、この反応液を攪拌して 1 時間還流させた。混合液を次に冷却し、沈降した白色固体を濾過し無水エタノールで洗浄すると 173FBA60a (738 mg、92 %) が得られた。

【0464】

LCMS m/z 445 $[M+H]^+$. 1H -NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 8.25 - 8.15 (m, 2H), 7.88 (d, J = 8.3, 2H), 7.77 (d, J = 8.0, 1H), 7.73 - 7.63 (m, 1H), 7.63 - 7.53 (m

, 1 H), 7.35 (d, J = 8.0, 2 H), 6.91 (d, J = 8.0, 1 H), 4.32 - 4.19 (m, 2 H), 3.01 - 2.88 (m, 1 H), 2.82 - 2.69 (m, 1 H), 2.69 - 2.49 (m, 2 H), 2.46 (s, 3 H), 2.11 - 1.96 (m, 2 H), 1.79 - 1.66 (m, 1 H), 1.62 - 1.48 (m, 1 H).

4 - [2 - (ヒドロキシメチル) ピペリジン - 1 - イル] ナフタレン - 1 - カルボニトリル、トリ (173 FBA70e).

【0465】

ピリジン (0.5 mL) 中の 1 - シアノ - 4 - フルオロナフタレン (200 mg、1.168 mmol) の溶液を Pyrex 管へ移し、2 - ピペリジンメタノール (538 mg、4.67 mmol) を加えた。試験管にキャップをはめ、マイクロ波照射 (200、60 分間) に曝露させた。反応混合液を酢酸エチルで希釈し、0.4 N HCl および飽和 NaHCO₃ 水溶液で洗浄した。有機相を乾燥かつ蒸発させると粗生成物が得られたので、これを分取 TLC (n - ヘプタン / 酢酸エチル (65 : 35)) によって精製し、次に分取 HPLC によってさらに精製すると 173 FBA70e が得られた (15 mg、5%)。

【0466】

LCMS m/z 267 [M+H]⁺. ¹H - NMR (CDCl₃, 300 MHz) d 8.30 (d, J = 8.1, 1 H), 8.20 (d, J = 7.8, 1 H), 7.83 (d, J = 7.8, 1 H), 7.72 - 7.53 (m, 2 H), 7.22 (d, J = 8.0, 1 H), 3.67 - 3.48 (m, 3 H), 3.41 - 3.26 (m, 1 H), 3.00 - 2.82 (m, 1 H), 2.10 - 1.55 (m, 6 H).

3 - エキソ - [8 - (4 - シアノナフタレン - 1 - イル) - 3 - エンド - ヒドロキシ - 8 - アザビシクロ [3.2.1] オクト - 3 - イル] - N, N - ジメチルプロパンアミド (173 FBA51bH).

【0467】

無水 THF (0.5 mL) 中の N, N - ジイソプロピルアミン (69.6 mg、0.688 mmol) の溶液に 0 で n - ブチルリチウム (n - ヘキサン中で 1.6 M、0.688 mmol、0.43 mL) を滴下し、混合液を 10 分間攪拌した。次に無水 THF (0.5 mL) 中の N, N - ジメチルアセトアミド (30 mg、0.344 mmol) の溶液を加え、この混合液を室温で攪拌した。10 分後、THF (0.5 mL) 中のエポキシド 183 AF16 - 294 (50 mg、0.172 mmol) の溶液を室温に加え、この溶液を環流させながら 4 時間攪拌した。この反応液は飽和 NH₄Cl 水溶液および水によってクエンチし、ジエチルエーテルを用いて抽出した。有機相を硫酸ナトリウムの上方に通して乾燥させ、濾過し蒸発させると粗生成物が得られたので、これを溶離液としてジクロロメタン / アセトン (8 : 2) を使用する分取 TLC、および溶離液として酢酸エチル / ヘプタン / MeOH (8 : 1.5 : 0.5) を使用する第 2 回分取 TLC によって精製すると、白色固体として 173 FBA51bH が得られた (4.0 mg、6%)。

【0468】

LCMS m/z 378 [M+H]⁺. ¹H - NMR (CDCl₃, 300 MHz) d 8.18 (d, J = 8.8, 2 H), 7.76 (d, J = 8.1, 1 H), 7.69 - 7.60 (m, 1 H), 7.60 - 7.48 (m, 1 H), 6.92 (d, J = 8.1, 1 H), 4.22 - 4.10 (m, 2 H), 3.08 (s, 3 H), 3.00 (s, 3 H), 2.55 (t, J = 6.3, 2 H), 2.42 - 2.32 (m, 2 H), 2.23 - 2.15 (m, 2 H), 2.07 - 1.85 (m, 6 H).

2 - エキソ - [8 - (4 - シアノナフタレン - 1 - イル) - 3 - エンド - ヒドロキシ - 8 - アザビシクロ [3.2.1] オクト - 3 - イル] - N, N - ジメチルエタンスルホンアミド (173 FBA56b3).

【0469】

無水 THF (0.5 mL) 中の N, N - ジイソプロピルアミン (64.3 mg、0.6

10

20

30

40

50

36 mmol) の溶液に 0 で n - ブチルリチウム (ヘキサン中で 1.6 M、0.636 mmol、0.4 mL) を滴下し、この混合液を 10 分間攪拌した。無水 THF (0.5 mL) 中の N, N - ジメチルメタンスルホンアミド (39 mg、0.318 mmol) の溶液を加え、この混合液を室温で攪拌した。10 分後、THF (0.5 mL) 中のエポキシド 183AF16 - 294 (46 mg、0.159 mmol) の溶液を室温に加え、この溶液を 3 時間攪拌した。この反応混合液は飽和 NH₄Cl 水溶液および水によってクエンチし、ジエチルエーテルを用いて抽出した。有機相は硫酸ナトリウムの上方に通して乾燥させ、濾過し、蒸発させると粗生成物が得られたので、これを溶離液として酢酸エチル / ヘプタンの混合液 (1 : 1) を用いる分取 TLC によって精製すると白色固体として純粋の 173FBA56b3 が得られた (6.2 mg、9%)。

10

【0470】

LCMS m/z 414 [M+H]⁺. ¹H - NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 8.25 - 8.17 (m, 1H), 8.16 - 8.08 (m, 1H), 7.52 - 7.40 (m, 2H), 7.33 (d, J = 7.8, 1H), 6.85 (d, J = 7.8, 1H), 4.12 - 3.96 (m, 2H), 2.77 (s, 6H), 2.76 - 2.63 (m, 2H), 2.49 (s, 2H), 2.20 - 2.10 (m, 2H), 2.06 - 1.94 (m, 2H), 1.55 - 1.42 (m, 2H), 1.42 - 1.32 (m, 2H)。

3 - エンド - ヒドロキシ - 3 - エキソ - メチル - 8 - アザピシクロ [3.2.1] オクタン - 8 - カルボン酸 tert - ブチルエステル (197FBA17d)。

20

【0471】

DMSO (20 mL) 中の NaH (鉱油中の 55 ~ 65 % 分散液、1.45 g、33.3 mmol) の懸濁液にヨウ化トリメチルスルホキシニウム (7.33 g、33.3 mmol) を緩徐に加え、反応混合液を 1 時間にわたり攪拌し続けた。Boc - トロピノン (5.0 g、22.2 mmol) の溶液を加え、この混合液を室温で 20 時間にわたり攪拌した。酢酸エチルと水との間での分配、硫酸ナトリウムの上方に通しての有機相の乾燥、濾過および蒸発によって粗エポキシドであるスピロ [8 - アザピシクロ [3.2.1] オクタン - 3, 2' - オキシラン] - 8 - カルボン酸 tert - ブチルエステル (197FBA10a) が得られたので、これをそれ以上精製せずに次の工程で使用した。水浴を用いて冷却した無水 THF (10 mL) 中の 197FBA10a (5.3 g、22.2 mmol) の溶液に、Super - Hydride (登録商標) (1.0 M THF 溶液、29.0 mmol、29.0 mL) を加え、反応混合液を室温で攪拌した。1 時間後、混合液を再び冷却し (氷浴)、水 (10 mL) を用いて緩徐にクエンチし、K₂CO₃ を用いて水相を飽和させ、ジエチルエーテルを用いてこの反応混合液を抽出した。有機相を硫酸ナトリウムの上方に通して乾燥させ、濾過して蒸発させると粗生成物が得られたので、これを酢酸エチル (200 mL) 中に取り出し、シリカパッドに通して濾過すると、無色油として 197FBA17d が得られた (4.11 g、77%)。

30

【0472】

¹H - NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 4.19 (m, 2H), 2.18 - 2.12 (m, 2H), 1.95 - 1.89 (m, 4H), 1.66 (d, J = 14.3, 2H), 1.46 (s, 9H), 1.17 (s, 3H)。

40

エンド - 3 - エキソ - メチル - 8 - アザピシクロ [3.2.1] オクタン - 3 - オール、塩酸塩 (197FBA20a)。

【0473】

ジエチルエーテル (40 mL) 中の 197FBA17d (3.81 g、15.8 mmol) の溶液に、ジオキサン (4 M、40 mL) 中の HCl の溶液を加えた。この反応混合液を 2 時間にわたり攪拌し、次に蒸発させると白色固体が得られたので、これを濾過し、ヘプタン (70 mL) を用いて洗浄し、真空中で乾燥させると、白色固体として 197FBA20a が得られた (2.17 g、77%)。

【0474】

50

^1H -NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 3.87 (br s, 2H), 2.27 (d, $J = 7.3$, 2H), 2.00 (dd, $J = 14.9$, 3.2, 2H), 1.87 - 1.83 (m, 2H), 1.74 (d, $J = 14.6$, 2H), 1.07 (s, 3H).

4 - (3 - エンド - ヒドロキシ - 3 - エキソ - メチル - 8 - アザビシクロ [3.2.1] オクト - 8 - イル) ナフタレン - 1 - カルボニトリル、塩酸塩 (197 FBA 23 a).

【0475】

ジクロロメタン (0.5 mL) 中の 156 AF 70 - 267 (35 mg、0.120 mmol) の溶液にジオキサン (4 M、0.15 mL) 中の HCl の溶液を加え、この混合液を 30 分間攪拌し、次に蒸発させると白色固体として標題化合物が得られた (38 mg、100%).

10

【0476】

LCMS m/z 293 $[M+H]^+$. ^1H -NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 8.18 (d, $J = 8.0$, 1H), 8.00 (d, $J = 8.3$, 1H), 7.90 (d, $J = 8.1$, 1H), 7.76 - 7.68 (m, 1H), 7.68 - 7.58 (m, 1H), 7.05 (d, $J = 8.2$, 1H), 4.18 - 4.03 (m, 2H), 2.34 - 2.19 (m, 2H), 2.17 - 2.04 (m, 2H), 1.91 - 1.72 (m, 4H), 1.18 (s, 3H). ^{13}C -NMR (DMSO- d_6 , 75 MHz) 153.0, 134.3, 133.8, 128.9, 127.1, 126.4, 125.9, 125.0, 119.0, 111.4, 100.0, 67.7, 60.2, 45.3, 34.2, 26.4.

20

4 - (3 - メチル - 8 - アザビシクロ [3.2.1] オクト - 2 - エン - 8 - イル) ナフタレン - 1 - カルボニトリル (197 FBA 24 c).

【0477】

ジクロロメタン (0.5 mL) 中の 156 AF 70 - 267 (43 mg、0.147 mmol) の溶液に硫酸水溶液 (2 M、0.15 mL) を加え、この反応混合液を 30 分間攪拌した。溶媒を除去すると固体が得られたので、これをヘプタンおよびジクロロメタンで数回洗浄し、乾燥させた。粗生成物を飽和 NaHCO₃ 水溶液中に取り出し、酢酸エチルを用いて水相を 2 回抽出した。結合有機相を硫酸ナトリウムの上方に通して乾燥させ、濾過し、蒸発させると粗生成物が得られたので、これを溶離液としてヘプタン / 酢酸エチル (8:2) を用いるシリカゲル・カラムクロマトグラフィーによって精製すると、197 FBA 24 c が得られた (11 mg、37%).

30

【0478】

LCMS m/z 275 $[M+H]^+$. ^1H -NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 8.14 - 8.05 (m, 2H), 7.65 (d, $J = 8.0$, 1H), 7.58 - 7.51 (m, 1H), 7.49 - 7.40 (m, 1H), 6.91 (d, $J = 8.0$, 1H), 5.80 - 5.70 (m, 1H), 4.43 - 4.33 (m, 1H), 3.97 (t, $J = 5.2$, 1H), 2.39 - 2.14 (m, 2H), 2.11 - 1.87 (m, 2H), 1.78 - 1.56 (m, 2H), 1.53 (s, 3H). ^{13}C -NMR (CDCl₃, 75 MHz) 162.7, 150.7, 134.4, 133.7, 131.9, 128.4, 127.6, 126.1, 125.5, 125.1, 119.4, 113.6, 102.2, 59.2, 58.5, 39.8, 34.7, 29.9, 22.7.

40

【0479】

受容体活性のインビトロ決定

受容体の選択および増幅 (R - SAT) アッセイ。機能的受容体アッセイである Receptor Selection and Amplification Technology (R - SAT (商標)) に以前に報告された方法 (Brann, M. R., 米国特許第 5,707,798 号、1998 年) の小さな変更を加えて使用して、アンドロゲン受容体 (AR) での有効性について化合物をスクリーニングした。手短には、NIH 3

50

T3細胞を70～80%のコンフルエンスまでローラーボトル内で増殖させた。細胞は次にPolyfect (Qiagen Inc. 製) を製造業者のプロトコールにしたがって使用してプラスミドDNAを用いて12～16時間にわたりトランスフェクトさせた。R-SATアッセイは、典型的には30 µg / ボトルの受容体および50 µg / ボトルの - ガラクトシダーゼプラスミドDNAをトランスフェクトすることによって実施した。使用した全受容体およびヘルパー構築物は、哺乳動物発現ベクター内に含まれた。ヘルパーは、AR受容体、典型的にはコアクチベーターのリガンド依存性および / またはリガンド非依存性機能の両方を調節させるシグナル分子であると規定されている。NIH3T3細胞は12～16時間にわたりトランスフェクトさせ、次にDMSO中でトリプシン化かつ冷凍した。後に冷凍細胞を解凍し、薬剤を含有する96ウエルプレートの1ウエル当たり10,000～40,000 cellsでプレATINGした。細胞を次に、5%周囲CO₂を含む加湿雰囲気中で増殖させた。次にプレートから培地を除去し、 - ガラクトシダーゼ基質o-ニトロフェニル - D - ガラクトピラノシド (ONPG、5% NP-40を含むPBS中) の添加によってマーカー遺伝子活性を測定した。生じた比色反応を420 nmの分光光度計プレートリーダー (Titertek Inc. 製) 内で測定した。全データは、コンピュータプログラムXLFit (IDBSm製) を用いて分析した。

10

アンドロゲン受容体アゴニスト活性

【表1】

化合物	有効性 (%)	pEC50
196MBT2-7	85	8.1
116BG35-24	94	8.1
136BG73-10	66	8.1
136BG85-2	41	7.1
156AF70-267	88	8.7
156AF11-229	44	6.8
156AF32-246	57	7.4

20

30

【0480】

アンドロゲン受容体アゴニストとしての試験化合物のインビボ活性の決定

116BG33の結果

アンドロゲン受容体アゴニスト116BG33を去勢した雄性Sprague Dawley系ラット (n = 3) へ2週間にわたり1日1回皮下投与した。116BG33 (3、10、30 mg / kg) の作用をプロピオン酸テストステロン (0.1および1 mg / kg ; 陽性対照) およびビヒクル (10% Tween 80 ; 陰性対照) と比較した。最終投与から24時間後に致死させ、前立腺および精囊の血液および湿潤重量を測定した。最終投与から24時間後に致死させた後、血液をヘパリン加採血試験管に血液を採取した。血液を遠心分離して血漿を収集し、血漿サンプルを冷凍した。

40

【0481】

ラット血漿中黄体化ホルモン (LH) レベルは、Amersham製の酵素結合免疫吸着検定法 (ELISA) を製造業者の取扱説明書にしたがって使用して決定した。固相ア

50

ッセイは、限定量の r L H 特異的抗体について未標識 r L H と固定量のビオチン標識 r L H との間の競合に基づいている。ストレプトアビジン / ペルオキシダーゼのコンジュゲートは、基質の存在下での単独増幅および検出を可能にする。

【0482】

結果

2 週間にわたる 1 日 1 回の 3、10 または 30 mg / kg の 116 BG 33 もしくは 0.1 mg / kg のプロピオン酸テストステロン (TP) の皮下投与は、ビヒクルに比較して致死後の前立腺 (図 1) または精囊 (図 2) の湿潤重量に何の影響も及ぼさなかった。これとは対照的に、2 週間にわたる 1 日 1 回の 1 mg / kg のプロピオン酸テストステロン (TP) の皮下投与はビヒクルに比較して前立腺 (図 1) および精囊 (図 2) の湿潤重量における有意な増加を生じさせた。これらの結果は、116 BG 33 がテストステロンによる処置後に一般的である精囊および前立腺のサイズ上昇という潜在的副作用を示さないことを示唆している。

10

【0483】

図 3 に示したように、去勢後には、黄体化ホルモンの血漿中レベルは約 4 ~ 5 倍に増加する。プロピオン酸テストステロンアナログなどの AR アゴニストの長期外因性投与 (14 日間) は、自然 (非去勢動物) に類似するレベルへの LH レベルの用量依存性復帰を生じさせる。強力かつ選択的 AR アゴニストである 116 BG 33 の皮下投与は、同様に LH レベルを生理学的基準値まで減少させる。30 mg / kg では完全な復帰が明らかである。

20

【0484】

154 BG 31 の結果

2 週間にわたる用量 1 mg / kg でのプロピオン酸テストステロン (TP) の 1 日 1 回の皮下投与は、ビヒクル処置と比較して、前立腺 (図 4)、精囊 (図 5)、および肛門挙筋 (図 6) の湿潤組織重量における有意な増加を生じさせた。これとは対照的に 2 週間にわたる 1 日 1 回の 3 mg / kg の 154 BG 31 の皮下投与は湿潤組織重量を有意に変化させないと思われた。高用量 (3 および 10 mg / kg) の 154 BG 31 の 1 日 1 回の投与は、湿潤組織重量を有意に増加させると思われたが、TP 程ではなかった。これらのデータは、TP と比較して、154 BG 31 を用いた場合のマイナスの副作用についての可能性 (すなわち精囊および前立腺サイズの増加) は、TP の少なくとも 100 倍の用量に達するまでは明白にならないことを示唆している。去勢後には、黄体化ホルモン (LH) の血漿中レベルは約 3 ~ 4 倍上昇する。(図 7) AR アゴニストである TP の長期投与 (1 mg / kg、皮下、14 日間) は、実験未使用ラット (非去勢動物) において得られるレベルまで LH レベルを回復させた。強力かつ選択的 AR アゴニストである 154 BG 31 (種々の用量、皮下、14 日間) の 1 日 1 回の投与は、10 mg / kg の用量では完全な復帰が明白であったように、血漿中 LH レベルの用量依存性抑制を生じさせた。

30

【図面の簡単な説明】

【0485】

【図 1】2 週間にわたる 3、10 もしくは 30 mg / kg の 116 BG 33 または 0.1 mg / kg のプロピオン酸テストステロン (TP) の 1 日 1 回の皮下投与が前立腺の湿潤重量に及ぼす作用を示す。

40

【図 2】2 週間にわたる 3、10 もしくは 30 mg / kg の 116 BG 33 または 0.1 mg / kg のプロピオン酸テストステロン (TP) の 1 日 1 回の皮下投与が精囊の湿潤重量に及ぼす作用を示す。

【図 3】黄体化ホルモンの血漿中レベルが去勢後に約 4 ~ 5 倍に増加することを示す。

【図 4】2 週間にわたる用量 1 mg / kg でのプロピオン酸テストステロン (TP) の 1 日 1 回の皮下投与が、ビヒクルと比較して前立腺の湿潤組織重量に及ぼす作用を示す。

【図 5】2 週間にわたる用量 1 mg / kg でのプロピオン酸テストステロン (TP) の 1 日 1 回の皮下投与が、ビヒクルと比較して精囊の湿潤組織重量に及ぼす作用を示す。

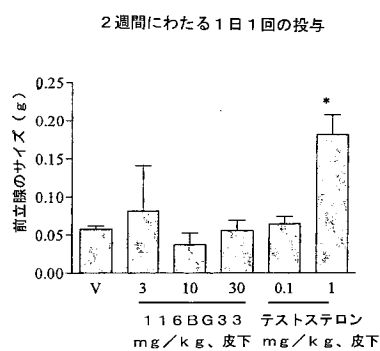
【図 6】2 週間にわたる用量 1 mg / kg でのプロピオン酸テストステロン (TP) の 1

50

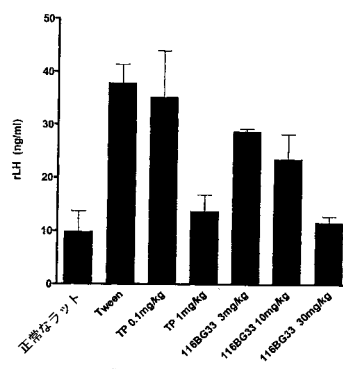
日1回の皮下投与が、ビヒクルと比較して肛門挙筋の湿潤組織重量に及ぼす作用を示す。

【図7】黄体化ホルモン（LH）の血漿中レベルが去勢後に約3～4倍上昇することを示す。

【図1】

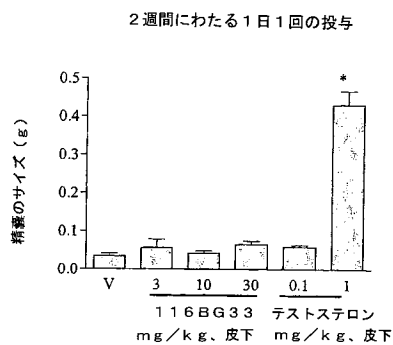


【図3】

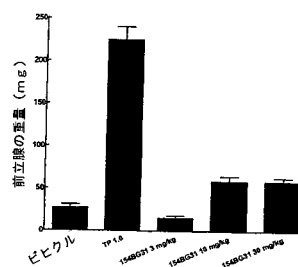


1日1回（2週間の投与）で処置された、
去勢したラット

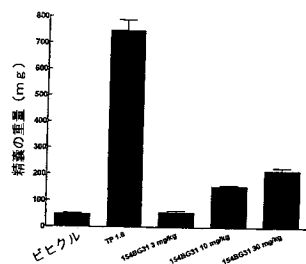
【図2】



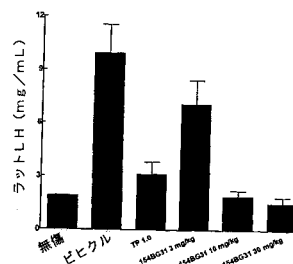
【図4】



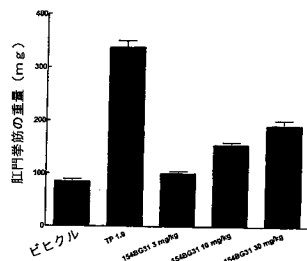
【図 5】



【図 7】



【図 6】



【手続補正書】

【提出日】平成18年3月16日(2006.3.16)

【手続補正 1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

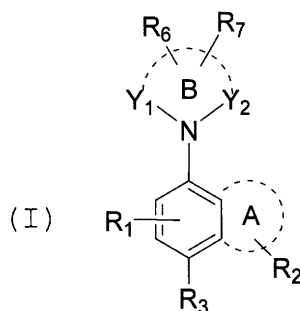
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式(I)によって表される化合物、

【化 1】



(式中、

R_1 および R_2 は、各々独立して、水素、低級アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロ、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、アミノ、低級アミノアルキル、低級アルコキシ、アリール、ヘテロアリール、 $COOR_4$ 、 $CONR_4R_5$ 、 $NHCOOR_4$ 、 $NHSO_2R_4$ 、 $OCOR_4$ 、 COR_4 、 SR_4 、 $S(O)_nR_8$ 、 $SO_2NR_8R_9$ からなる群から選択

される；

R_3 は、シアノ、ニトロ、 $S(O)_n R_8$ 、 $SO_2 NR_8 R_9$ 、 $OSO_2 R_4$ 、 $P(O)(OR_4)(OR_5)$ 、 $P(O)(OH)(NR_4 R_5)$ 、 $PO(NR_4 R_5)_2$ 、 $COOR_4$ からなる群から選択される；

環 A は、 $NR_6 R_7$ 、O、 SO_2 、S、C=O および C=S からなる群から選択される 2 個までのヘテロ原子を含有する、5 もしくは 6 員の、任意で芳香族の、部分飽和もしくは完全飽和炭素環もしくは複素環である；

環 B は、 $NR_6 R_7$ 、O、 SO_2 、S、C=O および C=S からなる群から選択される 3 個までのヘテロ原子を含有する、トロパンまたは任意に置換されたトロパンである；

Y_1 および Y_2 は、 $CR_6 R_7$ である；

R_4 および R_5 は、各々独立して、水素、シアノ、任意に置換されたアルキル、任意に置換されたアルケニル、任意に置換されたアルキニル、任意に置換されたシクロアルキル、任意に置換されたヘテロシクリルアルキル、任意に置換されたアリールアルキル、任意に置換されたアリール、任意に置換されたヘテロアリールアルキル、任意に置換されたヘテロアリールからなる群から選択される；

R_6 および R_7 は、各々独立して、水素、ハロ、シアノ、ヒドロキシ、任意に置換されたアルキル、任意に置換されたアルケニル、任意に置換されたアルキニル、任意に置換されたシクロアルキル、任意に置換されたヘテロシクリルアルキル、任意に置換されたアリールアルキル、任意に置換されたアリール、任意に置換されたヘテロアリールアルキル、任意に置換されたヘテロアリール、 OR_4 、 $NR_4 R_5$ 、 SR_4 、 COR_4 、 $COOR_4$ 、 $CONR_4 R_5$ 、 $NHCOR_4$ 、 $OCOR_4$ 、 CSR_4 、 $CSOR_4$ 、 $CSNR_4 R_5$ 、 $NHCSR_4$ 、 $OCSR_4$ 、 $S(O)_n R_4$ 、 $SO_2 NR_4 R_5$ 、 $OSO_2 R_4$ 、 $NHSO_2 R_4$ からなる群から選択される；

R_8 および R_9 は、各々独立して、水素、任意に置換されたアルキル、任意に置換されたアルケニル、任意に置換されたアルキニル、任意に置換されたシクロアルキル、任意に置換されたヘテロシクリルアルキル、任意に置換されたアリールアルキル、任意に置換されたヘテロアリールアルキルからなる群から選択される；および

n は、1 ~ 3 の整数である）またはその医薬上許容される塩、エステル、アミド、プロドラッグ、もしくは立体異性体。

【請求項 2】

環 A は、ベンゼン、シクロヘキシルまたはピリジンである、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 3】

R_3 は、シアノ、ニトロ、 $S(O)_n R_8$ または $SO_2 NR_8 R_9$ である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 4】

R_3 は、シアノまたはニトロである、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 5】

環 B は、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、任意に置換されたアルコキシ、任意に置換されたアルキル、任意に置換されたアルケニル、任意に置換されたアルキニル、任意に置換されたアミノアルキル、および $NHCOR_4$ からなる群から選択される 1 つまたは複数の基で任意に置換されている、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 6】

環 B は、1 つまたは複数のヒドロキシ基と任意に置換されている、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 7】

R_6 もしくは R_7 は、ヒドロキシまたはアルキルである、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 8】

請求項 5 に記載の化合物のプロドラッグエステル、炭酸塩、カルバミン酸塩、硫酸塩、リン酸塩もしくはホスホルアミデート。

【請求項 9】

4 - (3 - オキソ - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクト - 8 - イル) ナフタレン - 1 - カルボニトリル、

4 - { 3 - [2 - (1 H - イミダゾール - 4 - イル) エチルアミノ] - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクト - 8 - イル } ナフタレン - 1 - カルボニトリル、二塩酸塩、

4 - [3 - (シクロヘキシルメチルアミノ) - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクト - 8 - イル] ナフタレン - 1 - カルボニトリル、塩酸塩、

4 - [3 - (2 - モルホリン - 4 - イルエチルアミノ) - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクト - 8 - イル] ナフタレン - 1 - カルボニトリル、二塩酸塩、

メトキシ酢酸エンド - 8 - (4 - シアノナフタレン - 1 - イル) - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクト - 3 - イルエステル、

3 - モルホリン - 4 - イルプロピオン酸エンド - 8 - (4 - シアノナフタレン - 1 - イル) - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクト - 3 - イルエステル、塩酸塩、

3 - (4 - エチルピペラジン - 1 - イル) プロピオン酸エンド - 8 - (4 - シアノナフタレン - 1 - イル) - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクト - 3 - イルエステル、塩酸塩、

3 - ジエチルアミノプロピオン酸エンド - 8 - (4 - シアノナフタレン - 1 - イル) - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクト - 3 - イルエステル、塩酸塩、

クロロ酢酸エンド - 8 - (4 - シアノナフタレン - 1 - イル) - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクト - 3 - イルエステル、

モルホリン - 4 - イル酢酸エンド - 8 - (4 - シアノナフタレン - 1 - イル) - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクト - 3 - イルエステル、塩酸塩、

イミダゾール - 1 - イル酢酸エンド - 8 - (4 - シアノナフタレン - 1 - イル) - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクト - 3 - イルエステル、塩酸塩、

(4 - エチルピペラジン - 1 - イル) 酢酸エンド - 8 - (4 - シアノナフタレン - 1 - イル) - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクト - 3 - イルエステル、二塩酸塩、

ジエチルアミノ酢酸エンド - 8 - (4 - シアノナフタレン - 1 - イル) - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクト - 3 - イルエステル、塩酸塩、

コハク酸モノエンド - [8 - (4 - シアノナフタレン - 1 - イル) - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクト - 3 - イル] エステル、

トリフルオロ酢酸エンド - 8 - (4 - シアノナフタレン - 1 - イル) - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクト - 3 - イルエステル、

4 - (エンド - 3 - メトキシ - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクト - 8 - イル) ナフタレン - 1 - カルボニトリル、

N - [8 - (4 - シアノナフタレン - 1 - イル) - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクト - 3 - イル] - 2 - (4 - エチルピペラジン - 1 - イル) アセトアミド、二塩酸塩、

4 - (3 - エンド - ヒドロキシ - 3 - エキソ - メチル - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクト - 8 - イル) ナフタレン - 1 - カルボニトリル、

4 - (3 - エンド - ヒドロキシ - 3 - エキソ - プロピル - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクト - 8 - イル) ナフタレン - 1 - カルボニトリル、

4 - (エンド - スピロ [8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 3 , 2 ' - オキシラン] - 8 - イル) ナフタレン - 1 - カルボニトリル、

4 - (3 - エキソ - シアノメチル - 3 - エンド - ヒドロキシ - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクト - 8 - イル) ナフタレン - 1 - カルボニトリル、

4 - ニトロ安息香酸エキソ - 8 - (4 - シアノナフタレン - 1 - イル) - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクト - 3 - イルエステル、

4 - (3 - エキソ - ヒドロキシ - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクト - 8 - イル) ナフタレン - 1 - カルボニトリル、

4 - (3 - エキソ - メトキシ - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクト - 8 - イル) ナフタレン - 1 - カルボニトリル、

4 - (8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクト - 2 - エン - 8 - イル) ナフタレン - 1

- カルボニトリル、

4 - (8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクト - 8 - イル) ナフタレン - 1 - カルボニトリル、

3 - ピロリジン - 1 - イル - プロピオン酸エンド - 8 - (4 - シアノナフタレン - 1 - イル) - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクト - 3 - イルエステル、フマル酸塩、

3 - イミダゾール - 1 - イル - プロピオン酸エンド - 8 - (4 - シアノナフタレン - 1 - イル) - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクト - 3 - イルエステル、フマル酸塩、

3 - ピラゾール - 1 - イル - プロピオン酸エンド - 8 - (4 - シアノ - ナフタレン - 1 - イル) - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクト - 3 - イルエステル、フマル酸塩、

4 - (2 - メチル - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクト - 8 - イル) ナフタレン - 1 - カルボニトリル、

エンド - 8 - (4 - シアノナフタレン - 1 - イル) - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクト - 3 - イル二水素リン酸塩、

2 - エキソ - [8 - (4 - シアノナフタレン - 1 - イル) - 3 - エンド - ヒドロキシ - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクト - 3 - イル] - N , N - ジメチルエタンスルホンアミド、

4 - (3 - エンド - ヒドロキシ - 3 - エキソ - メチル - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクト - 8 - イル) ナフタレン - 1 - カルボニトリル、塩酸塩、

4 - (3 - メチル - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクト - 2 - エン - 8 - イル) ナフタレン - 1 - カルボニトリル、

3 - ピペラジン - 1 - イルプロピオン酸エンド - 8 - (4 - シアノナフタレン - 1 - イル) - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクト - 3 - イルエステル、二塩酸塩、

3 - [ビス (2 - ヒドロキシエチル) アミノ] プロピオン酸エンド - 8 - (4 - シアノナフタレン - 1 - イル) - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクト - 3 - イルエステル、フマル酸塩、

3 - (3 - ジメチルアミノピロリジン - 1 - イル) プロピオン酸エンド - 8 - (4 - シアノナフタレン - 1 - イル) - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクト - 3 - イルエステル、二フマル酸塩、

3 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) プロピオン酸エンド - 8 - (4 - シアノナフタレン - 1 - イル) - 8 - アザ - ビシクロ [3 . 2 . 1] オクト - 3 - イルエステル、二フマル酸塩、および

4 - (3 - ジエチルアミノメチル - 3 - ヒドロキシ - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクト - 8 - イル) ナフタレン - 1 - カルボニトリル、塩酸塩、からなる群から選択される化合物。

【請求項 10】

4 - ピペリジン - 1 - イルナフタレン - 1 - カルボニトリル、

4 - (3 - エンド - ヒドロキシ - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクト - 8 - イル) ナフタレン - 1 - カルボニトリル、

3 - (4 - エチルピペラジン - 1 - イル) プロピオン酸エンド - 8 - (4 - シアノナフタレン - 1 - イル) - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクト - 3 - イルエステル、塩酸塩、

3 - ジエチルアミノプロピオン酸エンド - 8 - (4 - シアノナフタレン - 1 - イル) - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクト - 3 - イルエステル、塩酸塩、

4 - (3 - エンド - ヒドロキシ - 3 - エキソ - メチル - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクト - 8 - イル) ナフタレン - 1 - カルボニトリル、

4 - (3 - エンド - ヒドロキシ - 3 - エキソ - プロピル - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクト - 8 - イル) ナフタレン - 1 - カルボニトリル、

4 - (エンド - スピロ [8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 3 , 2 ' - オキシラン] - 8 - イル) ナフタレン - 1 - カルボニトリル、

4 - (8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクト - 2 - エン - 8 - イル) ナフタレン - 1

- カルボニトリル、

4 - (8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクト - 8 - イル) ナフタレン - 1 - カルボニトリル、

4 - (2 - メチル - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクト - 8 - イル) ナフタレン - 1 - カルボニトリル、

4 - (3 - エンド - ヒドロキシ - 3 - エキソ - メチル - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクト - 8 - イル) ナフタレン - 1 - カルボニトリル、塩酸塩、および

4 - (3 - メチル - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクト - 2 - エン - 8 - イル) ナフタレン - 1 - カルボニトリル、からなる群から選択される化合物。

【請求項 11】

4 - (3 - プロピルアミノ - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクト - 8 - イル) ナフタレン - 1 - カルボニトリル、塩酸塩、

4 - (3 - ジメチルアミノ - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクト - 8 - イル) ナフタレン - 1 - カルボニトリル、塩酸塩、

4 - [3 - (3 - ヒドロキシプロピルアミノ) - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクト - 8 - イル] ナフタレン - 1 - カルボニトリル、塩酸塩、

4 - [3 - (2 - エトキシエチルアミノ) - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクト - 8 - イル] ナフタレン - 1 - カルボニトリル、塩酸塩、

4 - (3 - シクロプロピルアミノ - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクト - 8 - イル) ナフタレン - 1 - カルボニトリル、塩酸塩、

4 - [3 - (2 - ジメチルアミノエチルアミノ) - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクト - 8 - イル] ナフタレン - 1 - カルボニトリル、二塩酸塩、

4 - { 3 - [(フラン - 2 - イルメチル) アミノ] - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクト - 8 - イル } ナフタレン - 1 - カルボニトリル、塩酸塩、

4 - { 3 - [(ピリジン - 2 - イルメチル) アミノ] - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクト - 8 - イル } ナフタレン - 1 - カルボニトリル、二塩酸塩、

4 - [3 - (2 - イソプロポキシエチルアミノ) - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクト - 8 - イル] ナフタレン - 1 - カルボニトリル、塩酸塩、

4 - (3 - ヒドロキシイミノ - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクト - 8 - イル) ナフタレン - 1 - カルボニトリル、

3 - クロロプロピオン酸エンド - 8 - (4 - シアノナフタレン - 1 - イル) - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクト - 3 - イルエステル、

4 - (3 - エキソ - エチル - 3 - エンド - ヒドロキシ - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクト - 8 - イル) ナフタレン - 1 - カルボニトリル、

4 - [3 - (2 - [1 , 3] ジオキサン - 2 - イルエチル) - 3 - ヒドロキシ - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクト - 8 - イル] ナフタレン - 1 - カルボニトリル、

(1 S , 4 S) - 5 - (4 - シアノナフタレン - 1 - イル) - 2 , 5 - ジアザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 2 - カルボン酸 tert - ブチルエステル、

4 - (3 - アミノ - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクト - 8 - イル) ナフタレン - 1 - カルボニトリル、塩酸塩、

2 - クロロ - N - [8 - (4 - シアノナフタレン - 1 - イル) - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクト - 3 - イル] アセトアミド、塩酸塩、

N - [8 - (4 - シアノナフタレン - 1 - イル) - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクト - 3 - イル] - 2 - ジエチルアミノアセトアミド、塩酸塩、

2 - シアノエチルエンド - 8 - (4 - シアノナフタレン - 1 - イル) - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクト - 3 - イル N , N - ジイソプロピルアミドリン酸塩、

エンド - 8 - (4 - シアノナフタレン - 1 - イル) - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクト - 3 - イル水素 N , N - ジイソプロピルアミドリン酸塩、

[8 - (4 - シアノナフタレン - 1 - イル) - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクト - 3 - イル] ウレア、

ジメチルカルバミン酸エンド - 8 - (4 - シアノナフタレン - 1 - イル) - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクト - 3 - イルエステル、

4 - [3 - エキソ - (4 - エチルピペラジン - 1 - イルメチル) - 3 - エンド - ヒドロキシ - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクト - 8 - イル] ナフタレン - 1 - カルボニトリル、

4 - (3 - エンド - ヒドロキシ - 3 - エキソ - ヒドロキシメチル - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクト - 8 - イル) ナフタレン - 1 - カルボニトリル、

4 - (3 - エンド - ヒドロキシ - 3 - エキソ - { [2 - (1 H - イミダゾール - 4 イル) エチルアミノ] メチル } - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクト - 8 - イル) ナフタレン - 1 - カルボニトリル、

4 - (3 - エンド - ヒドロキシ - 3 - エキソ - メトキシメチル - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクト - 8 - イル) ナフタレン - 1 - カルボニトリル、

アクリル酸エンド - 8 - (4 - シアノナフタレン - 1 - イル) - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクト - 3 - イルエステル、

4 - (2 - メチル - 3 - オキソ - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクト - 8 - イル) ナフタレン - 1 - カルボニトリル、

4 - (3 - エキソ - ベンジル - 3 - エンド - ヒドロキシ - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクト - 8 - イル) ナフタレン - 1 - カルボニトリル、

8 - (4 - シアノナフタレン - 1 - イル) - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクト - 2 - エン - 2 - カルボン酸メチルエステル、

8 - (4 - シアノナフタレン - 1 - イル) - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 2 - カルボン酸メチルエステル、

4 - (2 - ヒドロキシメチル - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクト - 2 - エン - 8 - イル) ナフタレン - 1 - カルボニトリル、

(1 R , 2 R , 3 S , 5 S) - 3 - ベンゾイルオキシ - 8 - (4 - シアノナフタレン - 1 - イル) - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 2 - カルボン酸メチルエステル、

(1 R , 2 R , 3 S , 5 S) - 4 - (3 - ヒドロキシ - 2 - ヒドロキシメチル - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクト - 8 - イル) ナフタレン - 1 - カルボニトリル、

2 - シアノエチルエンド - 8 - (4 - シアノナフタレン - 1 - イル) - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクト - 3 - イル N , N - ジイソプロピルアミド垂リン酸塩、

2 - シアノエチルエンド - 8 - (4 - シアノナフタレン - 1 - イル) - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクト - 3 - イルジイソプロピルアミドリリン酸塩、

2 - シアノエチルエチルエンド - 8 - (4 - シアノナフタレン - 1 - イル) - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクト - 3 - イルリン酸塩、

エチルエンド - 8 - (4 - シアノナフタレン - 1 - イル) - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクト - 3 - イル水素リン酸塩、

ビス (2 - シアノエチル) エンド - 8 - (4 - シアノナフタレン - 1 - イル) - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクト - 3 - イルリン酸塩、

2 - シアノエチルエンド - 8 - (4 - シアノナフタレン - 1 - イル) - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクト - 3 - イルフェニルリン酸塩、

エンド - 8 - (4 - シアノナフタレン - 1 - イル) - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクト - 3 - イルフェニル水素リン酸塩、

N - [8 - (4 - シアノナフタレン - 1 - イル) - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクト - 3 - イル] アセトアミド、

3 - クロロ - N - [8 - (4 - シアノナフタレン - 1 - イル) - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクト - 3 - イル] プロパンアミド、

N - [8 - (4 - シアノナフタレン - 1 - イル) - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクト - 3 - イル] - 3 - (4 - エチルピペラジン - 1 - イル) プロパンアミド、二塩酸塩、

N - [8 - (4 - シアノナフタレン - 1 - イル) - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクト - 3 - イル] - 3 - ジエチルアミノプロピオンアミド、塩酸塩、

N - [8 - (4 - シアノナフタレン - 1 - イル) - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクト - 3 - イル] - 3 - (1 H - イミダゾール - 1 - イル) プロパンアミド、塩酸塩、

N - [8 - (4 - シアノナフタレン - 1 - イル) - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクト - 3 - イル] - 2 - (エトキシエトキシ) アセトアミド、

N - [8 - (4 - シアノナフタレン - 1 - イル) - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクト - 3 - イル] - 4 - メチルベンゼンスルホニルヒドラゾン、

3 - エキソ - [8 - (4 - シアノナフタレン - 1 - イル) - 3 - エンド - ヒドロキシ - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクト - 3 - イル] - N , N - ジメチルプロパンアミド、からなる群から選択される化合物。

【請求項 1 2】

アンドロゲン受容体を活性化させる方法であって、前記受容体を請求項 1 に記載の化合物と接触させる工程を含む方法。

【請求項 1 3】

性機能不全症の症状を緩和する方法であって、それを必要とする患者を同定する工程と、前記患者に請求項 1 に記載の化合物を投与する工程とを含む方法。

【請求項 1 4】

疾患を治療する、またはその症状を緩和する方法であって、それを必要とする患者を同定する工程と、前記患者に請求項 1 に記載の化合物を投与する工程とを含み、

前記疾患が、正常より低い血漿テストステロンレベル、男性における不妊症、男性における勃起障害、男性における男性休止、女性における子宮内膜症、女性における性交疼痛症、女性における膣瘻、女性における性的覚醒障害、女性における性的オルガスム障害、男性における性欲障害、悪液質、H I V 衰弱、筋消耗が明白な臨界的疾患、筋肉減少症；虚弱；低い身長；矮小発育症；骨密度低下；幸福感の欠如、活気の欠如、怒り、過敏性、悲嘆、疲労、および神経質を含む気分障害；抑うつ；言語の流暢さおよび空間的記憶を含む認知機能障害；アルツハイマー病、軽度の認知症（M C I）、ルイス体認知症（L e w i s b o d y d e m e n t i a）、および前頭側頭型認知症を含む神経変性障害；眼球乾燥症；脂質代謝異常、アテローム硬化症および非インスリン依存性糖尿病（N I D D M）を含む代謝障害；高血圧、冠動脈疾患、および心筋灌流を含むがそれらに限定されない心血管障害；肥満；貧血；前立腺癌；ならびに統合失調症からなる群から選択される方法。

【請求項 1 5】

ホルモン補充療法の方法であって、それを必要とする患者を同定する工程と、前記患者に請求項 1 に記載の化合物を投与する工程とを含む方法。

【請求項 1 6】

ホルモン補充療法の必要が、外科的もしくは化学的手段による精巣摘除術によって引き起こされる、請求項 1 5 に記載の方法。

【請求項 1 7】

筋ジストロフィー、筋緊張性ジストロフィー、グルココルチコイド療法下の喘息を含む状態における筋力を改善する方法であって、それを必要とする患者を同定する工程と、前記患者に請求項 1 に記載の化合物を投与する工程とを含む方法。

【請求項 1 8】

骨密度低下；眼球乾燥症；脂質代謝異常、アテローム硬化症および非インスリン依存性糖尿病（N I D D M）を含む代謝障害；高血圧、冠動脈疾患、および心筋灌流を含む心血管障害；肥満；ならびに前立腺癌からなる群から選択される状態を予防する方法であって、前記患者に請求項 1 に記載の化合物を投与する工程を含む方法。

【請求項 1 9】

生存、障害、機能的状態、健康の認識、および機会からなる群から選択される健康関連のクオリティ・オブ・ライフのパラメーターを改善する方法であって、前記患者に請求項

1 に記載の化合物を投与する工程を含む方法。

【請求項 20】

前立腺癌の進行を遅延させる方法であって、前記患者に請求項 1 に記載の化合物を投与する工程を含む方法。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT					Intern. Application No PCT/US2005/017143
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER					
C07D451/02	C07D295/06	C07D211/22	C07D211/26	C07D211/42	
C07D211/48	C07D211/52	C07D211/56	C07D211/58	C07D211/64	
C07D211/62	C07D295/14	C07D207/09	C07D207/12	C07D207/14	
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC					
B. FIELDS SEARCHED					
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07D C07F					
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched					
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, WPI Data, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data, EMBASE, BIOSIS					
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT					
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages				Relevant to claim No.
X	WO 2004/016576 A (TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES, LTD; SHIRAIISHI, MITSURU; HARA, TAKAHITO; K) 26 February 2004 (2004-02-26) claim 1; examples				1-22
E	- & EP 1 553 074 A (TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED) 13 July 2005 (2005-07-13)				1-22
X,Y	WO 03/011824 A (BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY; SUN, CHONGQING; ROBL, JEFFREY, A; SALVAT) 13 February 2003 (2003-02-13) pages 4-5				1-22
X,Y	WO 03/096980 A (BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY; SUN, CHONGQING; HAMANN, LAWRENCE; AUGERI) 27 November 2003 (2003-11-27) pages 10-13				1-22
----- -/-					
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C. <input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.					
* Special categories of cited documents : "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document 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 "I" 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 18 November 2005			Date of mailing of the international search report 30/11/2005		
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentplan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016			Authorized officer Steendijk, M		

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Intern	Application No
	PCT/US2005/017143

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP 0 308 897 A (SS PHARMACEUTICAL CO., LTD) 29 March 1989 (1989-03-29) page 10; example 7 -----	1-9, 11

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
 Information on patent family members

 Intern: Application No
 PCT/US2005/017143

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2004016576	A	26-02-2004	AU 2003254993 A1 BR 0313405 A CA 2495383 A1 EP 1553074 A1	03-03-2004 12-07-2005 26-02-2004 13-07-2005
EP 1553074	A	13-07-2005	AU 2003254993 A1 BR 0313405 A CA 2495383 A1 WO 2004016576 A1	03-03-2004 12-07-2005 26-02-2004 26-02-2004
WO 03011824	A	13-02-2003	EP 1414795 A1	06-05-2004
WO 03096980	A	27-11-2003	AU 2003234609 A1 EP 1506178 A2	02-12-2003 16-02-2005
EP 0308897	A	29-03-1989	US 4933447 A	12-06-1990

フロントページの続き

(51)Int.Cl.

A 6 1 P 21/04 (2006.01)
A 6 1 P 5/26 (2006.01)
A 6 1 P 5/30 (2006.01)
A 6 1 P 5/24 (2006.01)
A 6 1 P 15/10 (2006.01)
A 6 1 P 15/08 (2006.01)
A 6 1 P 15/12 (2006.01)
A 6 1 P 3/02 (2006.01)
A 6 1 P 19/04 (2006.01)
A 6 1 P 25/24 (2006.01)
A 6 1 P 25/22 (2006.01)
A 6 1 P 25/18 (2006.01)
A 6 1 P 25/28 (2006.01)
A 6 1 P 9/10 (2006.01)
A 6 1 P 9/00 (2006.01)
A 6 1 P 9/12 (2006.01)
A 6 1 P 35/00 (2006.01)
A 6 1 P 3/00 (2006.01)
A 6 1 P 3/10 (2006.01)
A 6 1 P 3/06 (2006.01)
A 6 1 P 3/04 (2006.01)
A 6 1 P 31/18 (2006.01)
C 0 7 D 211/18 (2006.01)
A 6 1 K 31/451 (2006.01)
A 6 1 K 31/4468 (2006.01)
C 0 7 D 211/58 (2006.01)
C 0 7 D 265/30 (2006.01)
A 6 1 K 31/5375 (2006.01)
C 0 7 D 211/22 (2006.01)
C 0 7 D 451/06 (2006.01)
A 6 1 K 31/46 (2006.01)
C 0 7 D 451/04 (2006.01)
A 6 1 K 31/5377 (2006.01)
A 6 1 K 31/496 (2006.01)
C 0 7 D 207/20 (2006.01)
C 0 7 D 295/04 (2006.01)
A 6 1 K 31/55 (2006.01)
C 0 7 D 491/20 (2006.01)
C 0 7 D 487/08 (2006.01)
A 6 1 K 31/407 (2006.01)
C 0 7 D 215/38 (2006.01)
A 6 1 K 31/47 (2006.01)
C 0 7 D 217/22 (2006.01)
A 6 1 K 31/472 (2006.01)

F I

A 6 1 P 21/04
A 6 1 P 5/26
A 6 1 P 5/30
A 6 1 P 5/24
A 6 1 P 15/10
A 6 1 P 15/08
A 6 1 P 15/12
A 6 1 P 3/02
A 6 1 P 19/04
A 6 1 P 25/24
A 6 1 P 25/22
A 6 1 P 25/18
A 6 1 P 25/28
A 6 1 P 9/10
A 6 1 P 9/00
A 6 1 P 9/12
A 6 1 P 9/10 1 0 3
A 6 1 P 9/10 1 0 1
A 6 1 P 35/00
A 6 1 P 3/00
A 6 1 P 3/10
A 6 1 P 3/06
A 6 1 P 3/04
A 6 1 P 31/18
C 0 7 D 211/18
A 6 1 K 31/451
A 6 1 K 31/4468
C 0 7 D 211/58
C 0 7 D 265/30
A 6 1 K 31/5375
C 0 7 D 211/22
C 0 7 D 451/06
A 6 1 K 31/46
C 0 7 D 451/04
A 6 1 K 31/5377
A 6 1 K 31/496
C 0 7 D 207/20
C 0 7 D 295/04
C 0 7 D 215/38
A 6 1 K 31/47
C 0 7 D 217/22
A 6 1 K 31/472

テーマコード(参考)

4 C 0 6 4
4 C 0 6 9
4 C 0 8 6

Z

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

(特許庁注：以下のものは登録商標)

1 . P Y R E X

- (72)発明者 ポーラス , ヤン
デンマーク , ディケー - 2 0 0 0 フレデリクスベルク , フォルコナー アレ 4 4 , 4 t . h .
- (72)発明者 フェイツィグ , アルマ
デンマーク , ディケー - 2 0 0 0 フレデリクスベルク , ベイ 5 ツェー , レイル . 1 ,
ボルグメスター フィッシャーズ
- (72)発明者 オルソン , ロゲール
スウェーデン , エス - 2 3 0 4 4 プンケフロシュトランド , クラークスハムスファージェン
9 9 A
- (72)発明者 ルン , ビルギッテ ウィンサー
デンマーク , ディケー - 2 8 8 0 バグスバエルド , レガッタベイ 2 , 1 .
- (72)発明者 バダラッシー , ファブリツィオ
デンマーク , ディケー - 1 3 3 0 ケベンハウン ケー , ボルガーガーデ 3 2 , 6
- (72)発明者 レビンスキー , ラスムス
デンマーク , ディケー - 2 7 3 0 ヘルレフ , コレガルドスベイ 6 1
- (72)発明者 シゲーセン , ミッケル ボアス
デンマーク , ディケー - 2 1 0 0 ケベンハウン O , シルケボルガデ 2 0 , s t . t h .

F ターム(参考) 4C031 JA01

4C034 AL10

4C050 AA03 AA04 BB04 CC04 CC07 DD05 EE01 FF01 GG01 HH01

4C054 AA02 BB01 BB03 CC01 DD01 DD04 DD12 EE04 FF05 FF17

FF28

4C056 AA02 AB01 AC03 AD01 AE01 EA03 EA06 EB01 EC01

4C064 AA02 CC01 DD01 EE04 EE05 FF04 GG03 GG09

4C069 AA05 AB03 BA08 BB13 BC04

4C086 AA01 AA02 AA03 BC07 BC21 BC28 BC30 BC31 BC73 CB03

CB15 CB22 MA01 MA04 NA14 ZA02 ZA12 ZA15 ZA16 ZA18

ZA36 ZA38 ZA40 ZA42 ZA45 ZA70 ZA81 ZA94 ZB26 ZC10

ZC11 ZC17 ZC33 ZC35 ZC41 ZC55