

(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2009-536657

(P2009-536657A)

(43) 公表日 平成21年10月15日(2009.10.15)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
C07C 311/08 (2006.01)	C07C 311/08 CSP	4C031
A61K 31/18 (2006.01)	A61K 31/18	4C034
C07D 213/76 (2006.01)	C07D 213/76	4C055
A61K 31/47 (2006.01)	A61K 31/47	4C063
C07D 215/48 (2006.01)	C07D 215/48	4C065
審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 202 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号 特願2009-509858 (P2009-509858)
 (86) (22) 出願日 平成19年5月10日 (2007.5.10)
 (85) 翻訳文提出日 平成21年1月9日 (2009.1.9)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2007/011310
 (87) 国際公開番号 W02007/133637
 (87) 国際公開日 平成19年11月22日 (2007.11.22)
 (31) 優先権主張番号 60/799, 156
 (32) 優先日 平成18年5月10日 (2006.5.10)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)
 (31) 優先権主張番号 60/845, 997
 (32) 優先日 平成18年9月20日 (2006.9.20)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

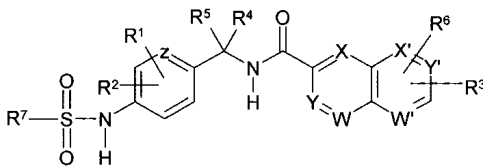
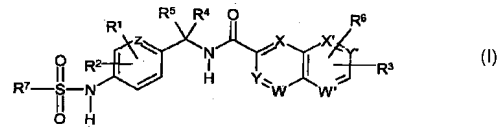
(71) 出願人 505140384
 レノビス, インコーポレイテッド
 アメリカ合衆国 カリフォルニア 94080,
 サウス サン フランシスコ,
 コーポレート ドライブ, 2
 (71) 出願人 593141953
 ファイザー・インク
 アメリカ合衆国 10017 ニューヨーク州
 ニューヨーク市 イースト・フォーティーセ
 カンド・ストリート 235
 (74) 代理人 100140109
 弁理士 小野 新次郎
 (74) 代理人 100089705
 弁理士 社本 一夫

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 イオンチャンネルリガンドとしてのアミド誘導体およびそれを用いる医薬組成物および方法

(57) 【要約】

下記により表わされる式を有する化合物を開示する。本発明化合物は医薬組成物として調製でき、ヒトを含む哺乳類において、限定ではない例としてたとえば痛み、炎症、外傷損傷などを含む様々な状態を予防および治療するために使用できる。



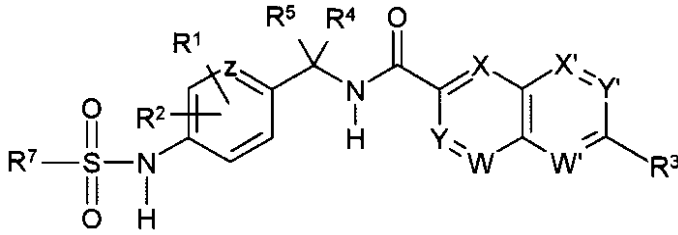
【選択図】 なし

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

次式の化合物：

【化 1】



(I)

10

またはその医薬的に許容できる塩、ならびにその同位体バリエント、その立体異性体および互変異性体

[式中：

W、W'、X、X'、Y、Y' および Z は、それぞれ独立して CR⁸ または N を表わし；

R¹ および R² は、それぞれ独立して水素、ハロゲン、ヒドロキシ、(C₁-C₆)アルキル、(C₁-C₆)アルコキシ、ヒドロキシ(C₁-C₆)アルコキシ、(C₁-C₆)アルコキシ-(C₁-C₆)アルキル、(C₁-C₆)アルコキシ-(C₁-C₆)アルコキシ、ハロ(C₁-C₆)アルキル、(C₁-C₆)アルキルチオ、(C₁-C₆)アルキルスルフィニルまたは(C₁-C₆)アルキルスルホニルを表わし；

20

R³ は、下記のもの表わし：

水素、ハロゲン、ヒドロキシ、(C₁-C₆)アルキル、ハロ(C₁-C₆)アルキル、ヒドロキシ(C₁-C₆)アルキル、ハロヒドロキシ(C₁-C₆)アルキル、(C₁-C₆)アルコキシ、ヒドロキシ(C₁-C₆)アルコキシ、(C₁-C₆)アルコキシ-(C₁-C₆)アルキル、(C₁-C₆)アシル、(C₁-C₆)アルコキシ-(C₁-C₆)アルコキシ、[(C₁-C₆)アルキル]NH-、[(C₁-C₆)アルキル]₂N-、[ヒドロキシ(C₁-C₆)アルキル]NH-、3~6員シクロアルキル、[3~6員シクロアルキル]オキシ、もしくは[3~6員ヘテロシクロアルキル]オキシ、

または

非置換3~6員ヘテロシクロアルキル、もしくはハロ、(C₁-C₆)アルキル、ハロ(C₁-C₆)アルキル、ヒドロキシ(C₁-C₆)アルキル、(C₁-C₆)アルコキシ、[(C₁-C₆)アルキル]₂N-、もしくはヒドロキシで置換された3~6員ヘテロシクロアルキル、

30

または

3~6員ヘテロアリアル、3~6員シクロアルキル(C₁-C₆)アルキル、もしくは3~6員シクロアルキルヒドロキシ(C₁-C₆)アルキル；

R⁴ および R⁵ は、それぞれ独立して水素、(C₁-C₆)アルキル、ハロゲン、ハロ(C₁-C₆)アルキル、またはヒドロキシ(C₁-C₆)アルキルを表わし；

各R⁸ は、独立して下記のもの表わし：

水素、ハロゲン、ヒドロキシ、(C₁-C₆)アルキル、(C₁-C₆)アルコキシ、ヒドロキシ(C₁-C₆)アルコキシ、(C₁-C₆)アルコキシ-(C₁-C₆)アルキル、(C₁-C₆)アルコキシ-(C₁-C₆)アルコキシ、ハロ(C₁-C₆)アルキル、ハロヒドロキシ(C₁-C₆)アルキル、(C₁-C₆)アルキルチオ、(C₁-C₆)アルキルスルフィニル、[(C₁-C₆)アルキル]NH-、[(C₁-C₆)シクロアルキル]NH-、[(C₁-C₆)アルキル]₂N-、[ヒドロキシ(C₁-C₆)アルキル]NH-、[3~6員シクロアルキル]オキシ、[3~6員ヘテロシクロアルキル]オキシ、

40

または

非置換3~6員ヘテロシクロアルキル、もしくはハロ、(C₁-C₆)アルキル、(C₁-C₆)アルコキシ、ハロ(C₁-C₆)アルキル、ヒドロキシ(C₁-C₆)アルキル、アリアル(C₁-C₆)アルキル、[(C₁-C₆)アルキル]₂N-、(C₁-C₆)カルボアルコキシ、ヒドロキシ、アリアル、(C₁-C₆)アルキルアリアル、ハロ(C₁-C₆)アルキルアリアル、ハロアリアル、(C₁-C₆)アルコキシアリアルで置換された3~6員ヘテロシクロアルキル、

または

50

3~10員ヘテロアリール、3~6員シクロアルキル(C₁-C₆)アルキル、もしくは3~6員シクロアルキルヒドロキシ(C₁-C₆)アルキルもしくは(C₁-C₆)アルキルスルホニル；

R⁷は、(C₁-C₆)アルキルを表わす]。

【請求項2】

W、W'、X、X'、Y、Y'およびZは、それぞれ独立してCR⁸を表わす、請求項1に記載の化合物。

【請求項3】

W、W'、X、X'、Y、Y'およびZのうち1つはNを表わし、残りはそれぞれ独立してCR⁸を表わす、請求項1に記載の化合物。

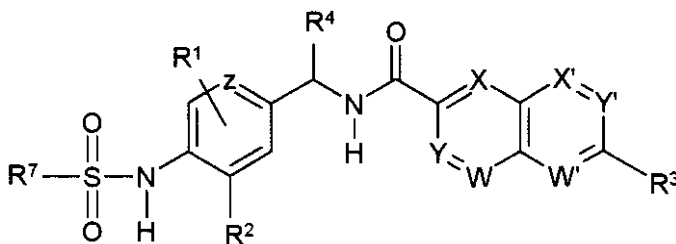
【請求項4】

W、W'、X、X'、Y、Y'およびZのうち2つはNを表わし、残りはそれぞれ独立してCR⁸を表わす、請求項1に記載の化合物。

【請求項5】

次式の化合物：

【化2】



(II)

またはその医薬的に許容できる塩、ならびにその同位体バリエーション、その立体異性体および互変異性体 [式中：W、W'、X、X'、Y、Y'、Z、R¹、R²、R³、R⁴、R⁷およびR⁸は、請求項1におけるものである] 。

【請求項6】

R⁴は(C₁-C₆)アルキルである、請求項5に記載の化合物。

【請求項7】

R⁴はメチルである、請求項5に記載の化合物。

【請求項8】

R⁷はMe、Et、Pr、i-Prまたはt-ブチルである、請求項5に記載の化合物。

【請求項9】

R⁷はMeである、請求項5に記載の化合物。

【請求項10】

R¹は水素、ハロゲンまたは(C₁-C₆)アルキルを表わす、請求項5に記載の化合物。

【請求項11】

R¹はHまたはFを表わす、請求項5に記載の化合物。

【請求項12】

R²はハロゲン、(C₁-C₆)アルキル、ハロ(C₁-C₆)アルキルまたはヒドロキシ(C₁-C₆)アルキルを表わす、請求項5に記載の化合物。

【請求項13】

R²はFまたはメチルを表わす、請求項5に記載の化合物。

【請求項14】

R¹およびR²はそれぞれFを表わす、請求項5に記載の化合物。

【請求項15】

ZはCH、CFまたはCCIを表わす、請求項5に記載の化合物。

【請求項16】

ZはNを表わす、請求項5に記載の化合物。

【請求項17】

10

20

30

40

50

R¹はHを表わし；R²はMeを表わし；ZはCFを表わす、請求項5に記載の化合物。

【請求項18】

W、W'、X、X'、YおよびY'は、それぞれ独立してCR⁸を表わす、請求項5に記載の化合物。

【請求項19】

W、W'、X、X'、YおよびY'は、それぞれ独立してCHを表わす、請求項5に記載の化合物。

【請求項20】

W、W'、X、X'、YおよびY'のうち1つはNを表わし、残りはそれぞれ独立してCR⁸を表わす、請求項5に記載の化合物。

10

【請求項21】

WはNであり、W'、X、X'、YおよびY'はそれぞれ独立してCR⁸である、請求項5に記載の化合物。

【請求項22】

WはNであり、W'、X、X'、YおよびY'はそれぞれ独立してCHである、請求項5に記載の化合物。

【請求項23】

XはNであり、W、W'、X'、YおよびY'はそれぞれ独立してCR⁸である、請求項5に記載の化合物。

【請求項24】

XはNであり、W、W'、X'、YおよびY'はそれぞれ独立してCHである、請求項5に記載の化合物。

20

【請求項25】

W'はNであり、W、X、X'、YおよびY'はそれぞれ独立してCR⁸である、請求項5に記載の化合物。

【請求項26】

W'はNであり、W、X、X'、YおよびY'はそれぞれ独立してCHである、請求項5に記載の化合物。

【請求項27】

W'はNであり；W、X、YおよびY'はそれぞれ独立してCHであり；X'はCR⁸である、請求項5に記載の化合物。

30

【請求項28】

W'はNであり；W、X、YおよびY'はそれぞれ独立してCHであり；X'はCR⁸であり、R⁸は3~6員ヘテロシクロアルキルである、請求項5に記載の化合物。

【請求項29】

W'はNであり；W、X、YおよびY'はそれぞれ独立してCHであり；X'はCR⁸であり、R⁸はピペリジニル、モルホリニル、ピロリジニル、ピペラジニルおよびアゼチジニルである、請求項5に記載の化合物。

【請求項30】

W'はNであり；W、X、YおよびY'はそれぞれ独立してCHであり；X'はCR⁸であり、R⁸はハロ、(C₁-C₆)アルキル、(C₁-C₆)アルコキシ、ハロ(C₁-C₆)アルキル、ヒドロキシ(C₁-C₆)アルキル、アリール(C₁-C₆)アルキル、[(C₁-C₆)アルキル]₂N⁻、(C₁-C₆)カルボアルコキシ、ヒドロキシ、アリール、(C₁-C₆)アルキルアリール、ハロ(C₁-C₆)アルキルアリール、ハロアリール、(C₁-C₆)アルコキシアリールで置換された3~6員ヘテロシクロアルキルである、請求項5に記載の化合物。

40

【請求項31】

W'はNであり；W、X、YおよびY'はそれぞれ独立してCHであり；X'はCR⁸であり、R⁸はハロ、(C₁-C₆)アルキル、(C₁-C₆)アルコキシ、ハロ(C₁-C₆)アルキル、ヒドロキシ(C₁-C₆)アルキル、アリール(C₁-C₆)アルキル、[(C₁-C₆)アルキル]₂N⁻、(C₁-C₆)カルボアルコキシ、ヒドロキシ、アリール、(C₁-C₆)アルキルアリール、ハロ(C₁-C₆)アルキルアリール、ハ

50

ロアリアル、(C₁-C₆)アルコキシアリアルで置換されたピペリジニル、モルホリニル、ピロリジニル、ピペラジニルおよびアゼチジニルIである、請求項5に記載の化合物。

【請求項32】

W' はNであり；W、X、YおよびY' はそれぞれ独立してCHであり；X' はCR⁸であり、R⁸はフルオロ、メチル、ジフルオロ、トリフルオロメチル、ジメチル、ヒドロキシル、ヒドロキシメチル、カルボエトキシ、ベンジル、フェニル、メトキシフェニル、クロロフェニルおよびフルオロフェニルで置換されたピペリジニル、モルホリニル、ピロリジニル、ピペラジニルおよびアゼチジニルである、請求項5に記載の化合物。

【請求項33】

W' およびY' はそれぞれNであり；W、XおよびYはそれぞれ独立してCHであり；X' はCR⁸である、請求項5に記載の化合物。

10

【請求項34】

W' およびY' はそれぞれNであり；W、XおよびYはそれぞれ独立してCHであり；X' はCR⁸であり、R⁸は3~6員ヘテロシクロアルキルである、請求項5に記載の化合物。

【請求項35】

W' およびY' はそれぞれNであり；W、XおよびYはそれぞれ独立してCHであり；X' はCR⁸であり、R⁸はピペリジニル、モルホリニル、ピロリジニル、ピペラジニルおよびアゼチジニルである、請求項5に記載の化合物。

【請求項36】

W' およびY' はそれぞれNであり；W、XおよびYはそれぞれ独立してCHであり；X' はCR⁸であり、R⁸はハロ、(C₁-C₆)アルキル、(C₁-C₆)アルコキシ、ハロ(C₁-C₆)アルキル、ヒドロキシ(C₁-C₆)アルキル、アリアル(C₁-C₆)アルキル、[(C₁-C₆)アルキル]₂N-、(C₁-C₆)カルポアルコキシ、ヒドロキシ、アリアル、(C₁-C₆)アルキルアリアル、ハロ(C₁-C₆)アルキルアリアル、ハロアリアル、(C₁-C₆)アルコキシアリアルで置換された3~6員ヘテロシクロアルキルである、請求項5に記載の化合物。

20

【請求項37】

W' およびY' はそれぞれNであり；W、XおよびYはそれぞれ独立してCHであり；X' はCR⁸であり、R⁸はハロ、(C₁-C₆)アルキル、(C₁-C₆)アルコキシ、ハロ(C₁-C₆)アルキル、ヒドロキシ(C₁-C₆)アルキル、アリアル(C₁-C₆)アルキル、[(C₁-C₆)アルキル]₂N-、(C₁-C₆)カルポアルコキシ、ヒドロキシ、アリアル、(C₁-C₆)アルキルアリアル、ハロ(C₁-C₆)アルキルアリアル、ハロアリアル、(C₁-C₆)アルコキシアリアルで置換されたピペリジニル、モルホリニル、ピロリジニル、ピペラジニルおよびアゼチジニルである、請求項5に記載の化合物。

30

【請求項38】

W' およびY' はそれぞれNであり；W、XおよびYはそれぞれ独立してCHであり；X' はCR⁸であり、R⁸はフルオロ、メチル、ジフルオロ、トリフルオロメチル、ジメチル、ヒドロキシル、ヒドロキシメチル、カルボエトキシ、ベンジル、フェニル、メトキシフェニル、クロロフェニル、およびフルオロフェニルで置換されたピペリジニル、モルホリニル、ピロリジニル、ピペラジニルおよびアゼチジニルである、請求項5に記載の化合物。

【請求項39】

XはCR⁸であり、R⁸はMe、OH、OMe、ClまたはFである、請求項5に記載の化合物。

40

【請求項40】

W、W'、X、X'、YおよびY' はそれぞれ独立してCHを表わし、R³はハロゲン、(C₁-C₆)アルキル、ハロ(C₁-C₆)アルキル、ヒドロキシ(C₁-C₆)アルキル、(C₁-C₆)アルコキシ、ヒドロキシ(C₁-C₆)アルコキシ、(C₁-C₆)アルコキシ-(C₁-C₆)アルキル、(C₁-C₆)アシル、(C₁-C₆)アルコキシ-(C₁-C₆)アルコキシ、[(C₁-C₆)アルキル]NH-、[(C₁-C₆)アルキル]₂N-、3~6員シクロアルキル、3~6員ヘテロシクロアルキル、3~6員シクロアルキル(C₁-C₆)アルキル、または3~6員シクロアルキルヒドロキシ(C₁-C₆)アルキルを表わす、請求項5に記載の化合物。

【請求項41】

50

R³はハロゲン、(C₁-C₆)アルキル、ハロ(C₁-C₆)アルキル、(C₁-C₆)アルコキシ、3~6員シクロアルキル、または3~6員ヘテロシクロアルキルである、請求項5に記載の化合物。

【請求項42】

W、W'、X、X'、YおよびY'はそれぞれ独立してCHを表わし、R³はOMe、OEt、COMe、NMe₂またはNEt₂を表わす、請求項5に記載の化合物。

【請求項43】

R³はF、BrまたはClである、請求項5に記載の化合物。

【請求項44】

R³はMe、i-Pr、t-Bu、1-メチル-1-トリフルオロメチルエチル、または1-メチル-1-ヒドロキシエチルである、請求項5に記載の化合物。

10

【請求項45】

R³はCF₃である、請求項5に記載の化合物。

【請求項46】

R³は3~6員シクロアルキルである、請求項5に記載の化合物。

【請求項47】

R³はシクロプロピル、1-メチルシクロプロピル、1-ヒドロキシシクロプロピル、1-トリフルオロメチルシクロプロピル、シクロブチルまたはシクロペンチルである、請求項5に記載の化合物。

【請求項48】

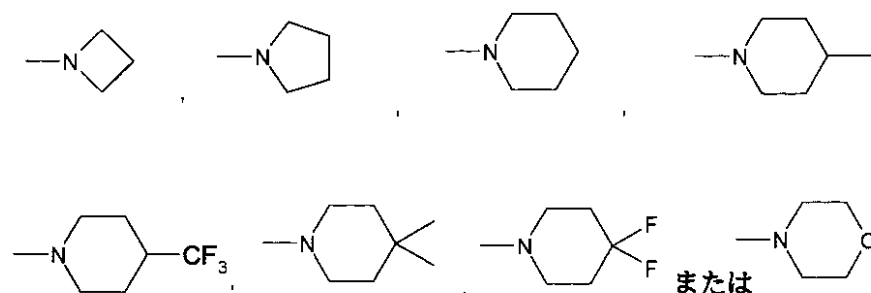
R³は3~6員ヘテロシクロアルキルである、請求項5に記載の化合物。

20

【請求項49】

R³は

【化3】



30

である、請求項5に記載の化合物。

【請求項50】

R³はC(OMe)(Me)CF₃、-C(OH)(Me)CF₃、-C(Me)₂OHまたは-C(Me)(OH)-シクロプロピルである、請求項5に記載の化合物。

【請求項51】

R³はヘテロアリアルである、請求項5に記載の化合物。

【請求項52】

下記のものから選択される、請求項1に記載の化合物：

6-tert-ブチル-ナフタレン-2-カルボン酸[(R)-1-(4-メタンスルホニルアミノ-3-メチル-フェニル)-エチル]-アミド；

40

6-tert-ブチル-ナフタレン-2-カルボン酸[(R)-1-(5-メタンスルホニルアミノ-6-メチル-ピリジン-2-イル)-エチル]-アミド；

6-トリフルオロメチル-キノリン-2-カルボン酸[(R)-1-(3,5-ジフルオロ-4-メタンスルホニルアミノ-フェニル)-エチル]-アミド；

7-トリフルオロメチル-キノリン-3-カルボン酸[(R)-1-(4-メタンスルホニルアミノ-3-メチル-フェニル)-エチル]-アミド；

6-トリフルオロメチル-キノリン-2-カルボン酸[(R)-1-(4-メタンスルホニルアミノ-3-メチル-フェニル)-エチル]-アミド；

6-tert-ブチル-キノリン-2-カルボン酸[(R)-1-(4-メタンスルホニルアミノ-3-メチル-

50

- フェニル)-エチル]-アミド ;
- 6-tert-ブチル-キノリン-2-カルボン酸[(R)-1-(3,5-ジフルオロ-4-メタンスルホニルアミノ-フェニル)-エチル]-アミド ;
- 2-tert-ブチル-キノリン-6-カルボン酸[(R)-1-(4-メタンスルホニルアミノ-3-メチル-フェニル)-エチル]-アミド ;
- 6-イソプロピル-キノリン-2-カルボン酸[(R)-1-(4-メタンスルホニルアミノ-3-メチル-フェニル)-エチル]-アミド ;
- 2-トリフルオロメチル-キノリン-6-カルボン酸[(R)-1-(4-メタンスルホニルアミノ-3-メチル-フェニル)-エチル]-アミド ;
- 4-メチル-7-トリフルオロメチル-キノリン-3-カルボン酸[(R)-1-(4-メタンスルホニルアミノ-3-メチル-フェニル)-エチル]-アミド ;
- 6-ブromo-キノリン-2-カルボン酸[(R)-1-(4-メタンスルホニルアミノ-3-メチル-フェニル)-エチル]-アミド ;
- 6-tert-ブチル-ナフタレン-2-カルボン酸[(R)-1-(2-フルオロ-4-メタンスルホニルアミノ-5-メチル-フェニル)-エチル]-アミド ;
- 6-tert-ブチル-キノリン-2-カルボン酸[(R)-1-(2-フルオロ-4-メタンスルホニルアミノ-5-メチル-フェニル)-エチル]-アミド ;
- 2-tert-ブチル-キノリン-6-カルボン酸[(R)-1-(3,5-ジフルオロ-4-メタンスルホニルアミノ-フェニル)-エチル]-アミド ;
- 6-(1-ヒドロキシ-1-メチル-エチル)-キノリン-2-カルボン酸[(R)-1-(4-メタンスルホニルアミノ-3-メチル-フェニル)-エチル]-アミド ;
- 6-ブromo-ナフタレン-2-カルボン酸[(R)-1-(4-メタンスルホニルアミノ-3-メチル-フェニル)-エチル]-アミド ;
- 6-フルオロ-ナフタレン-2-カルボン酸[(R)-1-(4-メタンスルホニルアミノ-3-メチル-フェニル)-エチル]-アミド ;
- ナフタレン-2-カルボン酸[(R)-1-(4-メタンスルホニルアミノ-3-メチル-フェニル)-エチル]-アミド ;
- 6-メトキシ-ナフタレン-2-カルボン酸[(R)-1-(4-メタンスルホニルアミノ-3-メチル-フェニル)-エチル]-アミド ;
- 6-ピロリジン-1-イル-ナフタレン-2-カルボン酸[(R)-1-(4-メタンスルホニルアミノ-3-メチル-フェニル)-エチル]-アミド ;
- 6-シクロプロピル-ナフタレン-2-カルボン酸[(R)-1-(4-メタンスルホニルアミノ-3-メチル-フェニル)-エチル]-アミド ;
- 7-クロロ-2-メチル-キノリン-3-カルボン酸[(R)-1-(4-メタンスルホニルアミノ-3-メチル-フェニル)-エチル]-アミド ;
- 6-(1-メチル-シクロプロピル)-ナフタレン-2-カルボン酸[(R)-1-(5-メタンスルホニルアミノ-4-メチル-ピリジン-2-イル)-エチル]-アミド ;
- 7-トリフルオロメチル-キノリン-3-カルボン酸[(R)-1-(3,5-ジフルオロ-4-メタンスルホニルアミノ-フェニル)-エチル]-アミド ;
- 6-アセチル-キノリン-2-カルボン酸[(R)-1-(4-メタンスルホニルアミノ-3-メチル-フェニル)-エチル]-アミド ;
- 6-tert-ブチル-キノリン-3-カルボン酸[(R)-1-(4-メタンスルホニルアミノ-3-メチル-フェニル)-エチル]-アミド ;
- 6-(1-シクロプロピル-1-ヒドロキシ-エチル)-キノリン-2-カルボン酸[(R)-1-(4-メタンスルホニルアミノ-3-メチル-フェニル)-エチル]-アミド ;
- 2-イソプロピル-キノリン-6-カルボン酸[(R)-1-(3,5-ジフルオロ-4-メタンスルホニルアミノ-フェニル)-エチル]-アミド ;
- 2-トリフルオロメチル-キノリン-6-カルボン酸[(R)-1-(2-フルオロ-4-メタンスルホニルアミノ-5-メチル-フェニル)-エチル]-アミド ;
- 7-tert-ブチル-キノリン-3-カルボン酸[(R)-1-(4-メタンスルホニルアミノ-3-メチル-

フェニル)-エチル]-アミド ;

7-トリフルオロメチル-キノリン-3-カルボン酸[(R)-1-(3-フルオロ-4-メタンスルホニルアミノ-フェニル)-エチル]-アミド ;

2-イソプロピル-キノリン-6-カルボン酸[(R)-1-(4-メタンスルホニルアミノ-3-メチル-フェニル)-エチル]-アミド ;

7-tert-ブチル-キノリン-3-カルボン酸[(R)-1-(3,5-ジフルオロ-4-メタンスルホニルアミノ-フェニル)-エチル]-アミド ;

2-イソプロピル-キノリン-6-カルボン酸[(R)-1-(2-フルオロ-4-メタンスルホニルアミノ-5-メチル-フェニル)-エチル]-アミド ;

7-イソプロピル-キノリン-3-カルボン酸[(R)-1-(4-メタンスルホニルアミノ-3-メチル-フェニル)-エチル]-アミド ;

7-イソプロピル-キノリン-3-カルボン酸[(R)-1-(3,5-ジフルオロ-4-メタンスルホニルアミノ-フェニル)-エチル]-アミド ;

6-tert-ブチル-ナフタレン-2-カルボン酸[(R)-1-(5-メタンスルホニルアミノ-4-メチル-ピリジン-2-イル)-エチル]-アミド ;

7-tert-ブチル-キノリン-3-カルボン酸[(R)-1-(4-メタンスルホニルアミノ-フェニル)-エチル]-アミド ;

7-tert-ブチル-4-メチル-キノリン-3-カルボン酸[(R)-1-(4-メタンスルホニルアミノ-3-メチル-フェニル)-エチル]-アミド ;

7-トリフルオロメチル-キノリン-3-カルボン酸[(R)-1-(2-フルオロ-4-メタンスルホニルアミノ-5-メチル-フェニル)-エチル]-アミド ;

2-エトキシ-キノリン-6-カルボン酸[(R)-1-(4-メタンスルホニルアミノ-3-メチル-フェニル)-エチル]-アミド ;

6-シクロプロピル-ナフタレン-2-カルボン酸[(R)-1-(2-フルオロ-4-メタンスルホニルアミノ-5-メチル-フェニル)-エチル]-アミド ;

2-シクロプロピル-キノリン-6-カルボン酸[(R)-1-(3,5-ジフルオロ-4-メタンスルホニルアミノ-フェニル)-エチル]-アミド ;

6-トリフルオロメチル-ナフタレン-2-カルボン酸[(R)-1-(2-フルオロ-4-メタンスルホニルアミノ-5-メチル-フェニル)-エチル]-アミド ;

2-(1-メチル-シクロプロピル)-キノリン-6-カルボン酸[(R)-1-(3,5-ジフルオロ-4-メタンスルホニルアミノ-フェニル)-エチル]-アミド ;

2-(2,2,2-トリフルオロ-1,1-ジメチル-エチル)-キノリン-6-カルボン酸[(R)-1-(4-メタンスルホニルアミノ-3-メチル-フェニル)-エチル]-アミド ;

6-(1-メチル-シクロプロピル)-ナフタレン-2-カルボン酸[(R)-1-(2-フルオロ-4-メタンスルホニルアミノ-5-メチル-フェニル)-エチル]-アミド ;

6-トリフルオロメチル-ナフタレン-2-カルボン酸[(R)-1-(4-メタンスルホニルアミノ-3-メチル-フェニル)-エチル]-アミド ;

6-シクロプロピル-ナフタレン-2-カルボン酸[(R)-1-(2-クロロ-4-メタンスルホニルアミノ-5-メチル-フェニル)-エチル]-アミド ;

7-トリフルオロメチル-キノリン-3-カルボン酸[(R)-1-(2-クロロ-4-メタンスルホニルアミノ-5-メチル-フェニル)-エチル]-アミド ;

6-トリフルオロメチル-ナフタレン-2-カルボン酸[(R)-1-(5-メタンスルホニルアミノ-4-メチル-ピリジン-2-イル)-エチル]-アミド ;

2-(2,2,2-トリフルオロ-1,1-ジメチル-エチル)-キノリン-6-カルボン酸[(R)-1-(2-フルオロ-4-メタンスルホニルアミノ-5-メチル-フェニル)-エチル]-アミド ;

6-トリフルオロメチル-キノリン-2-カルボン酸[(R)-1-(2-フルオロ-4-メタンスルホニルアミノ-5-メチル-フェニル)-エチル]-アミド ;

6-トリフルオロメチル-キノリン-2-カルボン酸[(R)-1-(2-クロロ-4-メタンスルホニルアミノ-5-メチル-フェニル)-エチル]-アミド ;

4-ヒドロキシ-7-トリフルオロメチル-キノリン-3-カルボン酸[(R)-1-(4-メタンスルホ

10

20

30

40

50

ニルアミノ-3-メチル-フェニル)-エチル]-アミド；

7-トリフルオロメチル-キノリン-2-カルボン酸[(R)-1-(4-メタンスルホニルアミノ-3-メチル-フェニル)-エチル]-アミド；

キノリン-3-カルボン酸[(R)-1-(4-メタンスルホニルアミノ-3-メチル-フェニル)-エチル]-アミド；

4-モルホリン-4-イル-2-トリフルオロメチル-キノリン-6-カルボン酸[(R)-1-(2-フルオロ-4-メタンスルホニルアミノ-5-メチル-フェニル)-エチル]-アミド；

6-フルオロ-7-トリフルオロメチル-キノリン-3-カルボン酸[(R)-1-(2-フルオロ-4-メタンスルホニルアミノ-5-メチル-フェニル)-エチル]-アミド；

6-クロロ-7-トリフルオロメチル-キノリン-3-カルボン酸[(R)-1-(2-フルオロ-4-メタンスルホニルアミノ-5-メチル-フェニル)-エチル]-アミド；

2-ピロリジン-1-イル-キノリン-6-カルボン酸[(R)-1-(2-フルオロ-4-メタンスルホニルアミノ-5-メチル-フェニル)-エチル]-アミド；

2-ジメチルアミノ-キノリン-6-カルボン酸[(R)-1-(2-フルオロ-4-メタンスルホニルアミノ-5-メチル-フェニル)-エチル]-アミド；

4-ピペリジン-1-イル-2-トリフルオロメチル-キノリン-6-カルボン酸[(R)-1-(2-フルオロ-4-メタンスルホニルアミノ-5-メチル-フェニル)-エチル]-アミド；

4-ピロリジン-1-イル-2-トリフルオロメチル-キノリン-6-カルボン酸[(R)-1-(2-フルオロ-4-メタンスルホニルアミノ-5-メチル-フェニル)-エチル]-アミド；

4-(4,4-ジフルオロ-ピペリジン-1-イル)-2-トリフルオロメチル-キノリン-6-カルボン酸[(R)-1-(2-フルオロ-4-メタンスルホニルアミノ-5-メチル-フェニル)-エチル]-アミド；

6-トリフルオロメチル-ナフタレン-2-カルボン酸[(R)-1-(3-ヒドロキシメチル-4-メタンスルホニルアミノ-フェニル)-エチル]-アミド；

2-ピペリジン-1-イル-キノリン-6-カルボン酸[(R)-1-(2-フルオロ-4-メタンスルホニルアミノ-5-メチル-フェニル)-エチル]-アミド；

2-トリフルオロメチル-4-(4-トリフルオロメチル-ピペリジン-1-イル)-キノリン-6-カルボン酸[(R)-1-(2-フルオロ-4-メタンスルホニルアミノ-5-メチル-フェニル)-エチル]-アミド；

7-トリフルオロメチル-ナフタレン-2-カルボン酸[(R)-1-(4-メタンスルホニルアミノ-3-メチル-フェニル)-エチル]-アミド；

4-[4-(2-ヒドロキシ-エチル)-ピペラジン-1-イル]-2-トリフルオロメチル-キノリン-6-カルボン酸[(R)-1-(2-フルオロ-4-メタンスルホニルアミノ-5-メチル-フェニル)-エチル]-アミド；

2-モルホリン-4-イル-キノリン-6-カルボン酸[(R)-1-(2-フルオロ-4-メタンスルホニルアミノ-5-メチル-フェニル)-エチル]-アミド；

4-ピペリジン-1-イル-2-トリフルオロメチル-キナゾリン-6-カルボン酸[(R)-1-(2-フルオロ-4-メタンスルホニルアミノ-5-メチル-フェニル)-エチル]-アミド；

4-[4-(3-クロロ-フェニル)-ピペラジン-1-イル]-2-トリフルオロメチル-キナゾリン-6-カルボン酸[(R)-1-(2-フルオロ-4-メタンスルホニルアミノ-5-メチル-フェニル)-エチル]-アミド；

4-(2,6-ジメチル-モルホリン-4-イル)-2-トリフルオロメチル-キナゾリン-6-カルボン酸[(R)-1-(2-フルオロ-4-メタンスルホニルアミノ-5-メチル-フェニル)-エチル]-アミド；

7-シクロプロピル-[1,5]ナフチリジン-3-カルボン酸[(R)-1-(2-フルオロ-4-メタンスルホニルアミノ-5-メチル-フェニル)-エチル]-アミド；

4-[4-(2-メトキシ-フェニル)-ピペラジン-1-イル]-2-トリフルオロメチル-キナゾリン-6-カルボン酸[(R)-1-(2-フルオロ-4-メタンスルホニルアミノ-5-メチル-フェニル)-エチル]-アミド；

4-((R)-3-ヒドロキシ-ピロリジン-1-イル)-2-トリフルオロメチル-キノリン-6-カルボ

10

20

30

40

50

ン酸[(R)-1-(2-フルオロ-4-メタンスルホニルアミノ-5-メチル-フェニル)-エチル]-アミド；

4-((S)-3-ヒドロキシ-ピロリジン-1-イル)-2-トリフルオロメチル-キノリン-6-カルボン酸[(R)-1-(2-フルオロ-4-メタンスルホニルアミノ-5-メチル-フェニル)-エチル]-アミド；

4-(3,3-ジフルオロ-アゼチジン-1-イル)-2-トリフルオロメチル-キノリン-6-カルボン酸[(R)-1-(2-フルオロ-4-メタンスルホニルアミノ-5-メチル-フェニル)-エチル]-アミド；

4-((R)-2-ヒドロキシメチル-ピロリジン-1-イル)-2-トリフルオロメチル-キノリン-6-カルボン酸[(R)-1-(2-フルオロ-4-メタンスルホニルアミノ-5-メチル-フェニル)-エチル]-アミド；

4-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルオキシ)-2-トリフルオロメチル-キノリン-6-カルボン酸[(R)-1-(2-フルオロ-4-メタンスルホニルアミノ-5-メチル-フェニル)-エチル]-アミド；

4-(4-ヒドロキシ-ピペリジン-1-イル)-2-トリフルオロメチル-キノリン-6-カルボン酸[(R)-1-(2-フルオロ-4-メタンスルホニルアミノ-5-メチル-フェニル)-エチル]-アミド；

4-{6-[(R)-1-(2-フルオロ-4-メタンスルホニルアミノ-5-メチル-フェニル)-エチルカルバモイル]-2-トリフルオロメチル-キナゾリン-4-イル}-ピペラジン-1-カルボン酸エチルエステル；

4-シクロヘキシルアミノ-2-トリフルオロメチル-キノリン-6-カルボン酸[(R)-1-(2-フルオロ-4-メタンスルホニルアミノ-5-メチル-フェニル)-エチル]-アミド；

7-ピロリジン-1-イル-[1,5]ナフチリジン-3-カルボン酸[(R)-1-(2-フルオロ-4-メタンスルホニルアミノ-5-メチル-フェニル)-エチル]-アミド；

4-(4-ヒドロキシメチル-ピペリジン-1-イル)-2-トリフルオロメチル-キノリン-6-カルボン酸[(R)-1-(2-フルオロ-4-メタンスルホニルアミノ-5-メチル-フェニル)-エチル]-アミド；

6-(2,2,2-トリフルオロ-1-ヒドロキシ-1-メチル-エチル)-ナフタレン-2-カルボン酸[(R)-1-(2-フルオロ-4-メタンスルホニルアミノ-5-メチル-フェニル)-エチル]-アミド；

6-ピラゾール-1-イル-ナフタレン-2-カルボン酸[(R)-1-(2-フルオロ-4-メタンスルホニルアミノ-5-メチル-フェニル)-エチル]-アミド；

4-(4-ベンジル-ピペリジン-1-イル)-2-トリフルオロメチル-キナゾリン-6-カルボン酸[(R)-1-(2-フルオロ-4-メタンスルホニルアミノ-5-メチル-フェニル)-エチル]-アミド；

2-(4-メトキシ-ピペリジン-1-イル)-キノリン-6-カルボン酸[(R)-1-(2-フルオロ-4-メタンスルホニルアミノ-5-メチル-フェニル)-エチル]-アミド；

2-(1-メチル-シクロプロピル)-キノリン-6-カルボン酸[(R)-1-(2-フルオロ-4-メタンスルホニルアミノ-5-メチル-フェニル)-エチル]-アミド；

2-(4,4-ジフルオロ-ピペリジン-1-イル)-キノリン-6-カルボン酸[(R)-1-(2-フルオロ-4-メタンスルホニルアミノ-5-メチル-フェニル)-エチル]-アミド；

4-モルホリン-4-イル-2-トリフルオロメチル-キナゾリン-6-カルボン酸[(R)-1-(2-フルオロ-4-メタンスルホニルアミノ-5-メチル-フェニル)-エチル]-アミド；

2-(4,4-ジメチル-ピペリジン-1-イル)-キノリン-6-カルボン酸[(R)-1-(2-フルオロ-4-メタンスルホニルアミノ-5-メチル-フェニル)-エチル]-アミド；

2-ジエチルアミノ-キノリン-6-カルボン酸[(R)-1-(2-フルオロ-4-メタンスルホニルアミノ-5-メチル-フェニル)-エチル]-アミド；

2-(4-トリフルオロメチル-ピペリジン-1-イル)-キノリン-6-カルボン酸[(R)-1-(2-フルオロ-4-メタンスルホニルアミノ-5-メチル-フェニル)-エチル]-アミド；および

6-(2,2,2-トリフルオロ-1-メトキシ-1-メチル-エチル)-ナフタレン-2-カルボン酸[(R)-1-(2-フルオロ-4-メタンスルホニルアミノ-5-メチル-フェニル)-エチル]-アミド；

またはその医薬的に許容できる塩、ならびにその同位体バリエーション、その立体異性体および互変異性体。

10

20

30

40

50

【請求項 5 3】

医薬的に許容できるキャリアーおよび医薬として有効な量の請求項 1 ~ 5 2 のいずれかの化合物を含む医薬組成物。

【請求項 5 4】

キャリアーが非経口用キャリアー、経口用キャリアーまたは局所用キャリアーである、請求項 5 3 の医薬組成物。

【請求項 5 5】

必要とする患者に療法有効量の請求項 1 ~ 5 2 のいずれかの化合物またはその医薬的に許容できる塩を投与することを含む、疾患または状態の処置方法。

【請求項 5 6】

疾患または状態が疼痛状態である、請求項 5 5 に記載の方法。

【請求項 5 7】

疾患または状態が自己免疫疾患である、請求項 5 5 に記載の方法。

【請求項 5 8】

疾患または状態が炎症性の疾患または状態である、請求項 5 5 に記載の方法。

【請求項 5 9】

疾患または状態が神経性または神経変性性の疾患または状態である、請求項 5 5 に記載の方法。

【請求項 6 0】

必要とする患者に療法有効量の請求項 1 ~ 5 2 のいずれかの化合物または請求項 5 3 もしくは 5 4 の医薬組成物を投与することを含む疾患または状態の処置方法であって、疾患が下記のものである方法：急性、炎症性および神経障害性の疼痛を含む疼痛；慢性疼痛；歯痛；片頭痛、群発性頭痛および緊張性頭痛を含む頭痛；パーキンソン病；アルツハイマー病；多発性硬化症；神経炎症、外傷性脳傷害、卒中もしくは脳炎により仲介されるかもしくはそれらを生じる疾患および障害；下記を含む中枢仲介性-神経精神性の疾患および障害：うつ病、躁病、双極性疾患、不安、統合失調症、摂食障害、睡眠障害および認知障害；てんかんおよび発作障害；前立腺、膀胱および腸の機能不全、尿失禁、排尿ちゅうちよ、直腸過敏症、大便失禁、良性前立腺肥大および炎症性腸疾患；下記を含む呼吸器および気道の疾患および障害：アレルギー性の鼻炎、喘息および反応性気道疾患、ならびに慢性閉塞性肺疾患；炎症により仲介されるかもしくは炎症を生じる、下記を含む疾患および障害：関節炎、リウマチ性関節炎および骨関節炎；心筋梗塞；自己免疫性の疾患および障害；ブドウ膜炎およびアテローム性硬化症；痒み/そう痒症、乾癬；禿髪症（脱毛症）；肥満症；脂質障害；癌；高血圧症；脊髄損傷；過敏性腸症候群；過活動膀胱；または腎障害。

【請求項 6 1】

疾患または状態が尿失禁である、請求項 6 0 の方法。

【請求項 6 2】

疾患または状態が慢性閉塞性肺疾患である、請求項 6 2 の方法。

【請求項 6 3】

疾患または状態が過敏性腸症候群である、請求項 6 0 の方法。

【請求項 6 4】

疾患または状態が過活動膀胱である、請求項 6 0 の方法。

【請求項 6 5】

疾患または状態が疼痛である、請求項 6 0 の方法。

【請求項 6 6】

疾患または状態が神経障害性疼痛である、請求項 6 0 の方法。

【請求項 6 7】

式 A の酸塩化物と式 B のアミンを

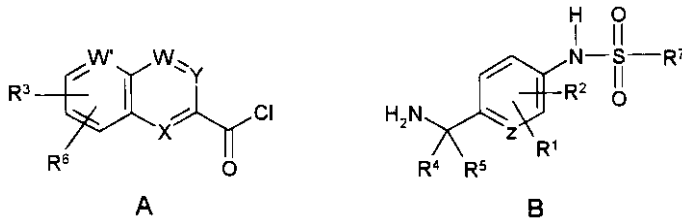
10

20

30

40

【化 4】



請求項 1 ~ 40 のいずれかに記載の化合物の形成に十分な条件下で接触させることを含む、請求項 1 ~ 52 のいずれかの化合物を製造するための方法。

【請求項 68】

カプサイシン被曝症状、熱被曝による熱傷または刺激の症状、光被曝による熱傷または刺激の症状、催涙ガス被曝による熱傷、気管支収縮または刺激の症状、および酸被曝による熱傷または被曝刺激の症状よりなる群から選択される少なくとも 1 つの症状を伴う哺乳動物の処置方法であって、哺乳動物に疾患の処置または状態の処置に有効な量の請求項 1 ~ 52 のいずれかの化合物または請求項 53 もしくは 54 の医薬組成物を投与することを含む方法。

10

【請求項 69】

疼痛が下記のものよりなる群から選択される状態に関連する、請求項 68 の方法：乳房摘出後疼痛症候群、断端痛、幻想肢痛、口腔神経障害性疼痛、シャルコー疼痛、歯痛、毒ヘビ咬傷、クモ咬傷、昆虫刺傷、ヘルペス後神経痛、糖尿病性神経障害、反射交感神経ジストロフィー、三叉神経痛、骨関節炎、リウマチ性関節炎、線維筋痛、ギラン-バレー症候群、知覚異常性大腿痛、焼熱口症候群、両側性末梢神経障害、灼熱痛、坐骨神経炎、末梢神経炎、多発性神経炎、分節性神経炎、ゴンボー神経炎、ニューロン炎、頸上腕神経痛、脳神経痛、顔面神経痛、舌咽頭神経痛、片頭痛性神経痛、特発性神経痛、肋間神経痛、乳房神経痛、顎関節神経痛、モートン神経痛、鼻毛様神経痛、後頭神経痛、紅神経痛、スルダール神経痛、蝶口蓋神経痛、眼窩上神経痛、ヴィディアン神経痛、副鼻洞性頭痛、緊張性頭痛、労働、出産、腸内ガス、月経、癌、および外傷。

20

【請求項 70】

請求項 55 ~ 66、68 または 69 のいずれかに示す状態の処置のための医薬組成物の調製における、請求項 1 ~ 52 の化合物の使用。

30

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

発明の分野

[0001] 本発明は、新規化合物およびそれらの化合物を含有する医薬組成物に関する。本発明はまた、本発明の化合物および医薬組成物を用いて哺乳動物において痛みおよび炎症関連状態、たとえば（これらに限定されない）関節炎、パーキンソン病、アルツハイマー病、卒中、ブドウ膜炎、喘息、心筋梗塞などの状態を予防および/または治療し、疼痛症候群（急性および慢性または神経障害性）、外傷性脳傷害、急性脊髄損傷、神経変性性障害、禿髪症（脱毛症）、炎症性腸疾患、尿失禁、慢性閉塞性肺疾患、過敏性腸疾患、骨関節炎および自己免疫障害を治療および予防するための方法に関する。

40

【0002】

発明の背景

[0002] 身体のスIGNAL伝達経路の研究によりイオンチャンネルの存在が明らかになり、それらの役割を説明することが試みられた。イオンチャンネルは 2 つの異なる特性をもつ膜内在性タンパク質である：それらは特定のシグナル、たとえば膜電圧または化学的リガンドの直接結合によりゲーティング（開閉）し、それらはいったん開くと細胞膜を経てきわめて高速でイオンを伝達する。

【0003】

[0003] 多数のタイプのイオンチャンネルがある。それらのイオン選択性に基づいて、

50

それらをカルシウムチャンネル、カリウムチャンネル、ナトリウムチャンネルなどに分けることができる。カルシウムチャンネルは他のタイプのイオンよりカルシウムイオンに対してより透過性であり、カリウムチャンネルは他のイオンよりカリウムイオンを選択する、などである。イオンチャンネルはそれらのゲーティング機序に従って分類することもできる。電圧ゲート型イオンチャンネルの場合は開放確率は膜電圧に依存し、これに対しリガンドゲート型イオンチャンネルの場合は開放確率は低分子(リガンド)の結合により調節される。リガンドゲート型イオンチャンネルはリガンドからシグナルを受容するので、それらはリガンドに対する"受容体"とみなすこともできる。

【0004】

[0004] リガンドゲート型イオンチャンネルの例には、nAChR(ニコチン性アセチルコリン受容体)チャンネル、GluR(グルタミン酸受容体)チャンネル、ATP感受性カリウムチャンネル、Gタンパク質活性化チャンネル、サイクリックヌクレオチドゲート型チャンネルなどが含まれる。

10

【0005】

[0005] transient receptor potential(過渡的受容体電位(TRP))チャンネルタンパク質は、多くの組織および細胞タイプで発現する大きな多様なタンパク質ファミリーを構成する。このファミリーのチャンネルは神経成長因子、フェロモン、嗅覚、血管の緊張および代謝ストレスなどに対する応答を仲介し、これらのチャンネルは、非興奮性平滑筋および神経細胞を含む多様な生物、組織および細胞タイプにみられる。さらに、TRP関連のチャンネルタンパク質は、いくつかの腫瘍および神経変性障害など、いくつかの疾患に関係することが示唆されている。たとえばMinke, et al., APSTRACTS 9:0006P (2002)を参照。

20

【0006】

[0006] 侵害受容器は特殊な一次求心性ニューロンであり、痛覚を生じる一連のニューロンの最初の細胞である。これらの細胞における受容体は、各種の有害な化学的または物理的刺激によって活性化される可能性がある。侵害受容器の本質的な機能には、有害刺激を脱分極に変換してこれにより活動電位を誘発すること、活動電位を一次感覚部位から中枢神経系のシナプスへ伝導すること、および活動電位をシナプス前終末における神経伝達物質放出に変換することが含まれ、これらはすべてイオンチャンネルに依存する。

【0007】

[0007] 特に関心のあるTRPチャンネルタンパク質のひとつは、パニロイド受容体である。VR1としても知られるこのパニロイド受容体は非選択性カチオンチャンネルであり、カプサイシン、熱および酸刺激、ならびに脂質二重層代謝産物(アナンダミド)およびリポキシゲナーゼ代謝産物を含めた一連のさまざまな刺激により活性化または増感される。たとえばSmith, et al., Nature, 418:186-190 (2002)を参照。VR1は一価カチオンを識別しないが、二価カチオンに対しては顕著な優先性を示す:透過性の順で $Ca^{2+} > Mg^{2+} > Na^{+} = K^{+} = Cs^{+}$ 。細胞外 Ca^{2+} は脱感作を仲介するので、 Ca^{2+} はVR1機能にとって特に重要である;脱感作は、ニューロンが個々の化学的または物理的シグナルに対する全般的な応答を低下させることにより特定の刺激に適応できるようになるプロセスである。VR1はラット、マウスおよびヒトの一次感覚ニューロンに高度に発現し、真皮、骨、膀胱、消化管および肺を含めた多くの内臓を神経支配している。これは、中枢神経系、核、腎臓、胃およびT細胞を含めた他の神経組織および神経以外の組織にも発現する。VR1チャンネルは7つの膜貫通ドメインをもつイオンチャンネルのスーパーファミリーのメンバーであり、TRPファミリーのイオンチャンネルに対する相同性が最も高い。

30

40

【0008】

[0008] VR1遺伝子ノックアウトマウスは熱および酸刺激に対する感覚感受性が低下していることが示された。たとえばCaterina, et al. Science, 14:306-313 (2000)を参照。これは、VR1が疼痛応答の発生だけでなく感覚神経の基礎活性の維持にも関与するという概念を支持する。VR1アゴニストおよびアンタゴニストは、多様な発生源または病因の痛み、たとえば急性、炎症性および神経障害性の痛み、歯痛ならびに頭痛(たとえば片頭

50

痛、群発性頭痛および緊張性頭痛)を処置するために鎮痛薬として有用である。それらは、抗炎症薬として関節炎の処置に、パーキンソン病、アルツハイマー病、卒中、ブドウ膜炎、喘息、心筋梗塞の処置に、疼痛症候群(急性および慢性[神経障害性])、外傷性脳傷害、脊髄損傷、神経変性性障害、禿髪症(脱毛症)、炎症性腸疾患、過敏性腸疾患および自己免疫障害、腎障害、肥満症、摂食障害、癌、統合失調症、てんかん、睡眠障害、認知、うつ病、不安、血圧、脂質障害、骨関節炎ならびにアテローム性硬化症の治療および予防にも有用である。

【0009】

[0009] したがって、パニロイド受容体と相互作用する化合物、たとえば本発明化合物は、これらの状態の治療または予防または改善に役割を果たすことができる。

[0010] 異なる構造の多様なパニロイド化合物が当技術分野で知られている：たとえば欧州特許出願No. EP 0 347 000およびEP 0 401 903、英国特許出願No. GB 2226313、ならびに国際特許出願公開No. WO 92/09285。パニロイド化合物、すなわちパニロイド受容体調節物質の特に注目すべき例は、コショウ属植物から単離されたカプサイシン、すなわちトランス8-メチル-N-パニリル-6-ノネンアミド、カプサゼピン(capsazepine)(Tetrahedron, 53, 1997, 4791)およびオルパニル(olvanil)、すなわちN-(4-ヒドロキシ-3-メトキシベンジル)オレアミド(J. Med. Chem., 36, 1993, 2595)である。

【0010】

[0011] 国際特許出願公開No. WO 02/08221には、パニロイド受容体、特にI型パニロイド受容体(カプサイシン受容体またはVR1受容体としても知られる)に高い選択性および高い親和性で結合する、ジアリールピペラジンおよび関連化合物が開示されている。これらの化合物は慢性および急性の疼痛状態、痒みならびに尿失禁の処置に有用であると述べられている。

【0011】

[0012] 国際特許出願公開No. WO 02/16317、WO 02/16318およびWO 02/16319には、パニロイド受容体に対して高い親和性をもつ化合物は胃-十二指腸潰瘍の治療に有用であると示唆されている。

【0012】

[0013] 国際特許出願公開No. WO 2005/046683(2005年5月26日公開、共有)には、VR-1アンタゴニストとして証明された活性をもつ一連の化合物が開示され、それらはVR-1活性に関連する状態の治療に有用であると示唆されている。

【0013】

[0014] U.S. Pat. No. US 3,424,760およびUS 3,424,761の両方に、鎮痛活性、中枢神経系活性および精神薬理活性を示すとされる一連の3-ウレイドピロリジンが記載されている。これらの特許は、それぞれ具体的に化合物1-(1-フェニル-3-ピロリジニル)-3-フェニル尿素および1-(1-フェニル-3-ピロリジニル)-3-(4-メトキシフェニル)尿素を開示している。国際特許出願公開No. WO 01/62737およびWO 00/69849には、NPY受容体サブタイプY5に関連する障害および疾患、たとえば肥満症の治療に有用であるとされる一連のピラゾール誘導体が開示されている。WO 01/62737は、具体的に化合物5-アミノ-N-イソキノリン-5-イル-1-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-1H-ピラゾール-3-カルボキサミドを開示している。WO 00/69849は、具体的に下記の化合物を開示している：5-メチル-N-キノリン-8-イル-1-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド、5-メチル-N-キノリン-7-イル-1-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド、5-メチル-N-キノリン-3-イル-1-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド、N-イソキノリン-5-イル-5-メチル-1-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド、5-メチル-N-キノリン-5-イル-1-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド、1-(3-クロロフェニル)-N-イソキノリン-5-イル-5-メチル-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド、N-イソキノリン-5-イル-1-(3-メトキシフェニル)-5-メチル-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド、1-(3-フオロフェニル)-N-イソキノリン-5-イル-5-メチル-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド、1-(2-クロ

10

20

30

40

50

ロ-5-トリフルオロメチルフェニル)-N-イソキノリン-5-イル-5-メチル-1N-ピラゾール-3-カルボキサミド、5-メチル-N-(3-メチルイソキノリン-5-イル)-1-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-1N-ピラゾール-3-カルボキサミド、5-メチル-N-(1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-5-イル)-1-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド。

【0014】

[0015] ドイツ特許出願No. 2502588には、一連のピペラジン誘導体が記載されている。この出願は、具体的に化合物N-[3-[2-(ジエチルアミノ)エチル]-1,2-ジヒドロ-4-メチル-2-オキソ-7-キノリニル]-4-フェニル-1-ピペラジンカルボキサミドを開示している。

【0015】

[0016] 国際特許出願公開No. WO 05/003084には、パニロイドアンタゴニストとしての4-(メチルスルホニルアミノ)フェニル類似体および鎮痛薬としてのそれらの使用が開示されている；国際特許出願公開No. WO02/16318には、パニロイド受容体の調節物質としてのチオ尿素誘導体および鎮痛薬としてのそれらの使用が開示されている。

【0016】

[0017] 本発明者らは、特定の化合物がVR-1アンタゴニストとして予想外の力価および選択性をもつことを今回見いだした。特定の化合物は改善された水溶性および代謝安定性を示すので、本発明化合物はVR-1アンタゴニストとして特に有益であると考えられる。

【0017】

発明の概要

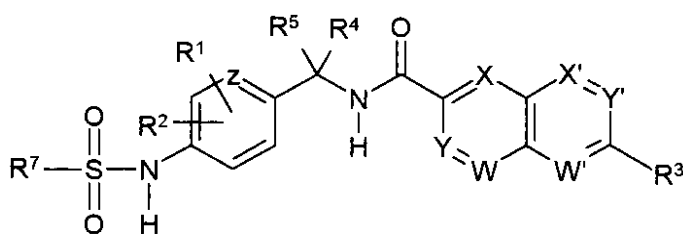
[0018] 本明細書に示す化合物は哺乳動物のイオンチャンネル、たとえばVR1カチオンチャンネルを調節しうることが今回見いだされた。したがって本発明化合物は、全身投与による鎮痛活性をもつ有効なVR1アンタゴニストである。本発明化合物はより低い毒性、良好な吸収、良好な半減期、良好な溶解性、低いタンパク質結合親和性、より少ない薬物-薬物相互作用、HERGチャンネルにおける阻害活性の低下、QT延長の低下、および良好な代謝安定性を示すことができる。この所見により、療法価値のある新規化合物が得られる。この所見により、本発明化合物を有効成分として含む医薬組成物、ならびに哺乳動物において多様な発生源または病因の痛み、たとえば急性、慢性、炎症性および神経障害性の痛み、歯痛ならびに頭痛（たとえば片頭痛、群発性頭痛および緊張性頭痛）など広範な状態（これらに限定されない）を治療、予防または改善するためのそれらの使用も得られる。

【0018】

[0019] したがって本発明の第1観点においては、イオンチャンネルをインピボで調節しうる式Iの化合物：

【0019】

【化1】



(I)

【0020】

またはその医薬的に許容できる塩、ならびにその同位体バリエーション、その立体異性体および互変異性体が提供される：

式中：

W、W'、X、X'、Y、Y' およびZは、それぞれ独立してCR⁸またはNを表わし；

R¹およびR²は、それぞれ独立して水素、ハロゲン、ヒドロキシ、(C₁-C₆)アルキル、(C₁

10

20

30

40

50

(C_1-C_6) アルコキシ、ヒドロキシ(C_1-C_6)アルコキシ、(C_1-C_6)アルコキシ- (C_1-C_6) アルキル、 (C_1-C_6) アルコキシ- (C_1-C_6) アルコキシ、ハロ(C_1-C_6)アルキル、(C_1-C_6)アルキルチオ、(C_1-C_6)アルキルスルフィニルまたは(C_1-C_6)アルキルスルホニルを表わし；

R^3 は、下記のもの表わし；

水素、ハロゲン、ヒドロキシ、(C_1-C_6)アルキル、ハロ(C_1-C_6)アルキル、ヒドロキシ(C_1-C_6)アルキル、ハロヒドロキシ(C_1-C_6)アルキル、(C_1-C_6)アルコキシ、ヒドロキシ(C_1-C_6)アルコキシ、(C_1-C_6)アルコキシ- (C_1-C_6) アルキル、(C_1-C_6)アシル、(C_1-C_6)アルコキシ- (C_1-C_6) アルコキシ、[(C_1-C_6)アルキル]NH-、[(C_1-C_6)アルキル] $_2$ N-、[ヒドロキシ(C_1-C_6)アルキル]NH-、3~6員シクロアルキル、[3~6員シクロアルキル]オキシ、もしくは[3~6員ヘテロシクロアルキル]オキシ、

10

または

非置換3~6員ヘテロシクロアルキル、もしくはハロ、(C_1-C_6)アルキル、ハロ(C_1-C_6)アルキル、ヒドロキシ(C_1-C_6)アルキル、(C_1-C_6)アルコキシ、[(C_1-C_6)アルキル] $_2$ N-、もしくはヒドロキシで置換された3~6員ヘテロシクロアルキル、

または

3~6員ヘテロアリール、3~6員シクロアルキル(C_1-C_6)アルキル、もしくは3~6員シクロアルキルヒドロキシ(C_1-C_6)アルキル；

R^4 および R^5 は、それぞれ独立して水素、(C_1-C_6)アルキル、ハロゲン、ハロ(C_1-C_6)アルキル、またはヒドロキシ(C_1-C_6)アルキルを表わし；

各 R^8 は、独立して下記のもの表わし；

20

水素、ハロゲン、ヒドロキシ、(C_1-C_6)アルキル、(C_1-C_6)アルコキシ、ヒドロキシ(C_1-C_6)アルコキシ、(C_1-C_6)アルコキシ- (C_1-C_6) アルキル、(C_1-C_6)アルコキシ- (C_1-C_6) アルコキシ、ハロ(C_1-C_6)アルキル、ハロヒドロキシ(C_1-C_6)アルキル、(C_1-C_6)アルキルチオ、(C_1-C_6)アルキルスルフィニル、[(C_1-C_6)アルキル]NH-、[(C_1-C_6)シクロアルキル]NH-、[(C_1-C_6)アルキル] $_2$ N-、[ヒドロキシ(C_1-C_6)アルキル]NH-、[3~6員シクロアルキル]オキシ、[3~6員ヘテロシクロアルキル]オキシ、

または

非置換3~6員ヘテロシクロアルキル、もしくはハロ、(C_1-C_6)アルキル、(C_1-C_6)アルコキシ、ハロ(C_1-C_6)アルキル、ヒドロキシ(C_1-C_6)アルキル、アリール(C_1-C_6)アルキル、[(C_1-C_6)アルキル] $_2$ N-、(C_1-C_6)カルボアルコキシ、ヒドロキシ、アリール、(C_1-C_6)アルキルアリール、ハロ(C_1-C_6)アルキルアリール、ハロアリール、(C_1-C_6)アルコキシアリールで置換された3~6員ヘテロシクロアルキル、

30

または

3~10員ヘテロアリール、3~6員シクロアルキル(C_1-C_6)アルキル、もしくは3~6員シクロアルキルヒドロキシ(C_1-C_6)アルキルもしくは(C_1-C_6)アルキルスルホニル；

R^7 は、(C_1-C_6)アルキルを表わす。

【0021】

[0020] 本発明の他の態様においては、前記式Iの化合物においてW、W'、X、X'、Y、Y'およびZがそれぞれ独立して CR^8 を表わすものを開示する。特定の態様において、W、W'、X、X'、Y、Y'およびZのうち1つはNを表わし、残りはそれぞれ独立して CR^8 を表わし、他の特定の態様において、W、W'、X、X'、Y、Y'およびZのうち2つはNを表わし、残りはそれぞれ独立して CR^8 を表わす。

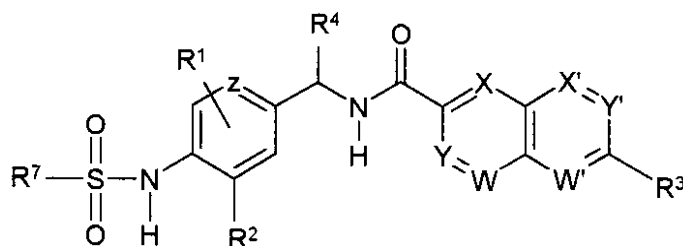
40

【0022】

[0021] 本発明の他の観点においては、式IIの化合物：

【0023】

【化2】



(II)

【0024】

10

またはその医薬的に許容できる塩、ならびにその同位体バリエーション、その立体異性体および互変異性体を開示する；式中：W、W'、X、X'、Y、Y'、Z、R¹、R²、R³、R⁴、R⁷およびR⁸は、式Iに関して記載したものである。

【0025】

[0022] 本発明の特定の態様において、下記のものである前記式IIの化合物を開示する：

Zは、独立してCR⁸およびNから選択され；

R¹およびR²は、それぞれ独立して水素、ハロゲン、ヒドロキシ、(C₁-C₆)アルキル、(C₁-C₆)アルコキシ、ヒドロキシ(C₁-C₆)アルコキシ、(C₁-C₆)アルコキシ-(C₁-C₆)アルキル、(C₁-C₆)アルコキシ-(C₁-C₆)アルコキシ、ハロ(C₁-C₆)アルキル、(C₁-C₆)アルキルチオ、(C₁-C₆)アルキルスルフィニルまたは(C₁-C₆)アルキルスルホニルを表わし；

20

R³は、水素、ハロゲン、(C₁-C₆)アルキル、ハロ(C₁-C₆)アルキル、ヒドロキシ(C₁-C₆)アルキル、(C₁-C₆)アルコキシ、ヒドロキシ(C₁-C₆)アルコキシ、(C₁-C₆)アルコキシ-(C₁-C₆)アルキル、(C₁-C₆)アシル、(C₁-C₆)アルコキシ-(C₁-C₆)アルコキシ、[(C₁-C₆)アルキル]NH-、[(C₁-C₆)アルキル]₂N-、3~6員シクロアルキル、3~6員ヘテロシクロアルキル、3~6員シクロアルキル(C₁-C₆)アルキル、または3~6員シクロアルキルヒドロキシ(C₁-C₆)アルキルを表わし；

R⁴およびR⁵は、それぞれ独立して水素、(C₁-C₆)アルキル、ハロゲン、ハロ(C₁-C₆)アルキル、またはヒドロキシ(C₁-C₆)アルキルを表わし；

R⁶およびR⁸は、それぞれ独立して水素、ハロゲン、ヒドロキシ、(C₁-C₆)アルキル、(C₁-C₆)アルコキシ、ヒドロキシ(C₁-C₆)アルコキシ、(C₁-C₆)アルコキシ-(C₁-C₆)アルキル、(C₁-C₆)アルコキシ-(C₁-C₆)アルコキシ、ハロ(C₁-C₆)アルキル、(C₁-C₆)アルキルチオ、(C₁-C₆)アルキルスルフィニルまたは(C₁-C₆)アルキルスルホニルを表わし；

30

R⁷は、(C₁-C₆)アルキルを表わす。

【0026】

[0023] 式IIの化合物による他の態様において、R¹は水素、ハロゲン、ヒドロキシ、(C₁-C₆)アルキル、(C₁-C₆)アルコキシ、ヒドロキシ(C₁-C₆)アルコキシ、(C₁-C₆)アルコキシ-(C₁-C₆)アルキル、(C₁-C₆)アルコキシ-(C₁-C₆)アルコキシ、ハロ(C₁-C₆)アルキル、(C₁-C₆)アルキルチオ、(C₁-C₆)アルキルスルフィニルまたは(C₁-C₆)アルキルスルホニルを表わす。特にR¹は水素、ハロゲンまたは(C₁-C₆)アルキルを表わし、さらに特にR¹はHまたはFを表わす。

40

【0027】

[0024] 式IIの化合物による他の特定の態様において、R²はハロゲン、ヒドロキシ、(C₁-C₆)アルキル、ハロ(C₁-C₆)アルキル、ヒドロキシ(C₁-C₆)アルキル、(C₁-C₆)アルコキシ、ヒドロキシ(C₁-C₆)アルコキシ、(C₁-C₆)アルコキシ-(C₁-C₆)アルキル、(C₁-C₆)アルコキシ-(C₁-C₆)アルコキシ、ハロ(C₁-C₆)アルキル、(C₁-C₆)アルキルチオ、(C₁-C₆)アルキルスルフィニルまたは(C₁-C₆)アルキルスルホニルを表わす。特にR²はハロゲン、(C₁-C₆)アルキル、ハロ(C₁-C₆)アルキルまたはヒドロキシ(C₁-C₆)アルキルを表わし、さらに特にR²はFまたはメチルを表わす。さらに特定の態様において、R¹およびR²はそれぞれFを表わす。

50

【 0 0 2 8 】

[0025] 式IIの化合物による他の特定の態様において、 R^4 は(C_1-C_6)アルキルであり、特定の態様において R^4 はメチルである。

[0026] 式IIの化合物による他の特定の態様において、 R^5 は水素である。

【 0 0 2 9 】

[0027] 式IIの化合物による特定の態様において、 R^7 はMe、Et、Pr、i-Prまたはt-ブチルである。さらに特に R^7 はMeである。

[0028] 式IIの化合物によるさらに他の態様において、ZはCHを表わす。他の態様において、ZはNを表わす。

【 0 0 3 0 】

[0029] 式Iの化合物による他の態様において、 R^8 は水素、ハロゲン、ヒドロキシ、(C_1-C_6)アルキル、(C_1-C_6)アルコキシ、ヒドロキシ(C_1-C_6)アルコキシ、(C_1-C_6)アルコキシ-(C_1-C_6)アルキル、(C_1-C_6)アルコキシ-(C_1-C_6)アルコキシ、ハロ(C_1-C_6)アルキル、(C_1-C_6)アルキルチオ、(C_1-C_6)アルキルスルフィニルまたは(C_1-C_6)アルキルスルホニルを表わす。特定の態様において、 R^8 はHである。そのさらに他の別態様において、W、W'、XおよびYはそれぞれ独立してCHを表わし、 R^3 はハロゲン、(C_1-C_6)アルキル、ハロ(C_1-C_6)アルキル、ヒドロキシ(C_1-C_6)アルキル、(C_1-C_6)アルコキシ、ヒドロキシ(C_1-C_6)アルコキシ、(C_1-C_6)アルコキシ-(C_1-C_6)アルキル、(C_1-C_6)アシル、(C_1-C_6)アルコキシ-(C_1-C_6)アルコキシ、[(C_1-C_6)アルキル]NH-、[(C_1-C_6)アルキル] $_2$ N-、3~6員シクロアルキル、3~6員ヘテロシクロアルキル、3~6員シクロアルキル(C_1-C_6)アルキル、または3~6員シクロアルキルヒドロキシ(C_1-C_6)アルキルを表わす。

【 0 0 3 1 】

[0030] 式Iの化合物による他の別態様において、WはNであり、W'、XおよびYは独立して CR^8 であり、その特定の態様において、 R^8 はHである。さらに他の別態様において、WはNであり、XはC-OHまたはC-OMeであり、W'およびYはそれぞれ独立してCHである。式IIの化合物の他の態様において、WはNであり；YはC-Meであり；W'およびXはそれぞれ独立してCHである。さらに他の態様において、XはNであり、W'、WおよびYはそれぞれ独立して CR^8 である。さらに特に、XはNであり、W'、WおよびYはそれぞれ独立してCHである。さらにまた、W'はNであり、W、XおよびYはそれぞれ独立して CR^8 であり、この態様の別形態において、 R^8 はHである。

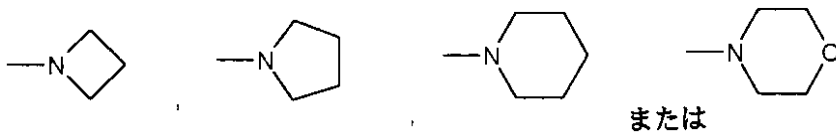
【 0 0 3 2 】

[0031] 式IまたはIIの化合物によるさらに他の別態様において、 R^6 はHである。

[0032] 式IIの化合物によるさらに他の別態様において、 R^3 はハロゲン、(C_1-C_6)アルキル、ハロ(C_1-C_6)アルキル、ヒドロキシ(C_1-C_6)アルキル、(C_1-C_6)アルコキシ、ヒドロキシ(C_1-C_6)アルコキシ、(C_1-C_6)アルコキシ-(C_1-C_6)アルキル、(C_1-C_6)アシル、(C_1-C_6)アルコキシ-(C_1-C_6)アルコキシ、[(C_1-C_6)アルキル]NH-、[(C_1-C_6)アルキル] $_2$ N-、3~6員シクロアルキル、3~6員ヘテロシクロアルキル、3~6員シクロアルキル(C_1-C_6)アルキル、または3~6員シクロアルキルヒドロキシ(C_1-C_6)アルキルである。さらに特に、 R^3 はハロゲン、(C_1-C_6)アルキル、ハロ(C_1-C_6)アルキル、(C_1-C_6)アルコキシ、3~6員シクロアルキル、または3~6員ヘテロシクロアルキルであってもよく、さらにまた R^3 はF、BrまたはClである。 R^3 の他の別形態には、Me、i-Pr、t-Bu、COMeまたは CF_3 ；3~6員シクロアルキル(シクロプロピル、シクロブチルおよびシクロペンチルを含む)；下記のものを含む3~6員ヘテロシクロアルキル：

【 0 0 3 3 】

【化3】



【 0 0 3 4 】

10

20

30

40

50

が含まれ、さらにまたR³は-C(Me)₂OHまたは-C(Me)(OH)-シクロプロピルであってもよい。

【0033】 他の特定の態様において、本発明化合物は後記に表1に示す化合物の広範なりすとに示され、これらから選択できる。この表は118種類以上の化合物を含み、これらは合成されたものまたは合成できるものであり、グループとしてインピボでイオンチャンネルを調節するそれらの能力が証明され、これにより本明細書に示す療法用途においてカプサイシンおよびパニロイド受容体に関連して機能する。

【0035】

【0034】 本発明化合物は、炎症性疼痛ならびに関連の痛覚過敏および異痛症の処置に有用である。それらは神経障害性疼痛ならびに関連の痛覚過敏および異痛症（たとえば三叉神経痛またはヘルペス性神経痛、糖尿病性神経障害、灼熱痛、交感神経性持続性疼痛、および求心路遮断症候群、たとえば腕神経叢剥離）の処置にも有用である。本発明化合物は、関節炎のための抗炎症薬として、またパーキンソン病、アルツハイマー病、卒中、ブドウ膜炎、喘息、心筋梗塞、外傷性脳傷害、脊髄損傷、神経変性性障害、禿髪症（脱毛症）、炎症性腸疾患および自己免疫障害、腎障害、肥満症、摂食障害、癌、統合失調症、てんかん、睡眠障害、認知、うつ病、不安、血圧、脂質障害、ならびにアテローム性硬化症を処置するための薬剤としても有用である。

10

【0036】

【0035】 1観点において、本発明はインピボでイオンチャンネルを調節しうる化合物を提供する。こうして調節される代表的なイオンチャンネルには、電圧ゲート型チャンネル、およびパニロイドチャンネルなどのカチオンチャンネルを含めたりガンドゲート型チャンネルが含まれる。

20

【0037】

【0036】 他の観点において本発明は、本発明化合物および医薬用キャリアー、賦形剤または希釈剤を含む医薬組成物を提供する。この観点の本発明において、医薬組成物は本明細書に記載する化合物を1種類以上含むことができる。

【0038】

【0037】 本発明の他の観点においては、本明細書に挙げたものに含まれる状態、特にたとえば関節炎、ブドウ膜炎、喘息、心筋梗塞、外傷性脳傷害、急性脊髄損傷、禿髪症（脱毛症）、炎症性腸疾患および自己免疫障害に関連する可能性のある状態に罹患しやすいかまたは罹患している哺乳動物（ヒトおよびより下等の哺乳動物種を含む）を処置するための方法であって、有効量の前記医薬組成物1種類以上を投与することを含む方法を開示する。

30

【0039】

【0038】 処置方法のさらに他の観点において、本発明は、疼痛応答を発生する状態または感覚神経の基礎活性の維持における平衡異常に関係する状態に罹患しやすいかまたは罹患している哺乳動物の処置方法を提供する。本発明化合物は、たとえば下記の多様な発生源または病因の痛みを処置するための鎮痛薬として有用である：急性炎症性疼痛（たとえば骨関節炎およびリウマチ性関節炎に関連する痛み）；多様な神経障害性疼痛症候群（たとえばヘルペス後神経痛、三叉神経痛、反射交感神経ジストロフィー、糖尿病性神経障害、ギラン-バレー症候群、線維筋痛、知覚異常性大腿痛、乳房摘出後疼痛、末梢神経障害、HIV神経障害、ならびに化学療法誘発性および他の医原性神経障害）；内臓痛（たとえば胃食道反射疾患、過敏性腸症候群、炎症性腸疾患、膵炎、ならびに多様な婦人科障害および泌尿器障害）；歯痛；および頭痛（たとえば片頭痛、群発性頭痛および緊張性頭痛）。

40

【0040】

【0039】 処置方法の他の観点において、本発明は、下記に罹患しやすいかまたは罹患している哺乳動物の処置方法であって、状態の治療または状態の予防に有効な量の前記医薬組成物1種類以上を投与することを含む方法を提供する：神経変性性の疾患および障害、たとえばパーキンソン病、アルツハイマー病および多発性硬化症；神経炎症により仲介されるかまたは神経炎症を生じる疾患および障害、たとえば外傷性脳傷害、卒中および脳炎

50

；中枢神経性-神経精神性の疾患および障害、たとえばうつ病、躁病、双極性疾患、不安、統合失調症、摂食障害、睡眠障害および認知障害；てんかんおよび発作障害；前立腺、膀胱および腸の機能不全、たとえば尿失禁、排尿ちゅうちょ、直腸過敏症、大便失禁、良性前立腺肥大および炎症性腸疾患；過敏性腸症候群、過活動膀胱；呼吸器および気道の疾患および障害、たとえばアレルギー性の鼻炎、喘息および反応性気道疾患、ならびに慢性閉塞性肺疾患；炎症により仲介されるかまたは炎症を生じる疾患および障害、たとえばリウマチ性関節炎および骨関節炎；心筋梗塞；多様な自己免疫性の疾患および障害；ブドウ膜炎およびアテローム性硬化症；痒み/そう痒症、たとえば乾癬；禿髪症（脱毛症）；肥満症；脂質障害；癌；血圧；脊髄損傷；ならびに腎障害。

【0041】

[0040] 他の観点において、本発明は後記に開示する代表的な合成プロトコルおよび経路で本発明化合物を合成するための方法を提供する。

[0041] 他の目的および利点は詳細な記述を考慮することにより当業者に明らかになるであろう。

【0042】

発明の詳細な記述

定義

[0042] 本発明の化合物、それらの化合物を含有する医薬組成物、ならびにそれらの化合物および組成物を使用する方法を記載する際に、別途記載しない限り下記の用語は下記の意味をもつ。以下に述べる部分はいずれも多様な置換基で置換されていてもよいこと、および各定義はそれらの範囲にそのような置換された部分を含むものであることも理解すべきである。限定ではない例として、そのような置換基には、たとえばハロ（たとえばフルオロ、クロロ、プロモ）、-CN、-CF₃、-OH、-OCF₃、C₂-C₆アルケニル、C₃-C₆アルキニル、C₁-C₆アルコキシ、アリールおよびジ-C₁-C₆アルキルアミノを含めることができる。

【0043】

[0043] 本明細書中で用いる用語“ハロゲン”は、フルオロ、クロロ、プロモまたはヨード、好ましくはフルオロまたはクロロを意味する。

[0044] 本明細書中で用いる用語“(C₁-C₆)アルキル”、“(C₁-C₄)アルキル”および“(C₁-C₃)アルキル”は、要求される個数の炭素原子をもつ直鎖基または分枝鎖基を意味する：これにはメチル、エチル、n-プロピル、イソ-プロピル、n-ブチル、イソ-ブチル、sec-ブチル、tert-ブチルおよび2-メチルブチル基が含まれるが、これらに限定されない。好ましい基はメチル、エチル、n-プロピル、n-ブチル、tert-ブチルおよび2-メチルブチル基である。

【0044】

[0045] 本明細書中で用いる用語“(C₁-C₆)アルコキシ”は、(C₁-C₆)アルキル-O-を意味し、ここで(C₁-C₆)アルキル基は前記に定義したものである；これにはメトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、イソ-プロポキシ、n-ブトキシ、イソ-ブトキシ、sec-ブトキシおよびtert-ブトキシが含まれるが、これらに限定されない。好ましい基はメトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、n-ブトキシおよびtert-ブトキシである。

【0045】

[0046] 本明細書中で用いる用語“ヒドロキシ(C₁-C₆)アルキル”は、前記に定義した(C₁-C₆)アルキル基が少なくとも1個のヒドロキシ基で置換されたものを意味し、これにはヒドロキシメチル、ヒドロキシエチル、ヒドロキシn-プロピル、ヒドロキシイソ-プロピル(たとえば2-ヒドロキシ-1,1-ジメチルエチル)、ヒドロキシn-ブチル、ヒドロキシイソ-ブチル、ヒドロキシsec-ブチルおよびヒドロキシtert-ブチルが含まれるが、これらに限定されない。好ましい基はヒドロキシメチル、ヒドロキシエチル、ヒドロキシn-プロピル、ヒドロキシイソ-プロピル(たとえば2-ヒドロキシ-1,1-ジメチルエチル)およびヒドロキシn-ブチルである。

【0046】

[0047] 本明細書中で用いる用語“(C₁-C₆)アルコキシ-(C₁-C₆)アルキル”は、前記に

10

20

30

40

50

定義した(C₁-C₆)アルキル基が前記に定義した(C₁-C₆)アルコキシ基で置換されたものを意味する。

【0047】

[0048] 本明細書中で用いる用語“(C₁-C₆)アルコキシ-(C₁-C₆)アルコキシ”は、前記に定義した(C₁-C₆)アルコキシ基が前記に定義した(C₁-C₆)アルコキシ基で置換されたものである。好ましい基はメトキシメトキシ、メトキシエトキシまたはエトキシエトキシ基である。

【0048】

[0049] 本明細書中で用いる用語“ハロ(C₁-C₆)アルキル”および“ハロ(C₁-C₄)アルキル”は、(C₁-C₆)アルキルまたは(C₁-C₃)アルキル基が1個以上の前記に定義したハロゲン原子で置換されたものを意味し、これにはフルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、2-フルオロエチル、2,2-ジフルオロエチル、2,2,2-トリフルオロエチル、2,2,2-トリフルオロ-1,1-ジメチルエチル、2,2,2-トリクロロエチル、3-フルオロプロピル、4-フルオロブチル、クロロメチル、トリクロロメチル、ヨードメチル、プロモメチルおよび4,4,4-トリフルオロ-3-メチルブチル基が含まれるが、これらに限定されない。好ましい基はフルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、2-フルオロエチル、2,2-ジフルオロエチル、2,2,2-トリフルオロエチルおよび2,2,2-トリフルオロ-1,1-ジメチルエチル基である。

10

【0049】

[0050] 本明細書中で用いる用語“(C₁-C₆)アルキルチオ”は、(C₁-C₆)アルキル-S-を意味し、ここで(C₁-C₆)アルキル基は前記に定義したものである；これにはメチルチオ、エチルチオ、プロピルチオおよびブチルチオが含まれるが、これらに限定されない。好ましい基はメチルチオおよびメチルチオ基である。

20

【0050】

[0051] 本明細書中で用いる用語“(C₁-C₆)アルキルスルフィニル”は、(C₁-C₆)アルキル-SO-を意味し、ここで(C₁-C₆)アルキル基は前記に定義したものである；これにはメチルスルフィニル、エチルスルフィニル、プロピルスルフィニルおよびブチルスルフィニルが含まれるが、これらに限定されない。好ましい基はメチルスルフィニルおよびメチルスルフィニル基である。

【0051】

[0052] 本明細書中で用いる用語“(C₁-C₆)アルキルスルホニル”は、(C₁-C₆)アルキル-SO₂-を意味し、ここで(C₁-C₆)アルキル基は前記に定義したものである；これにはメチルスルホニル、エチルスルホニル、プロピルスルホニルおよびブチルスルホニルが含まれるが、これらに限定されない。好ましい基はメチルスルホニルおよびメチルスルホニル基である。

30

【0052】

[0053] 本明細書中で用いる用語“[(C₁-C₆)アルキル]NH-”は、アルキル-NH-を意味し、ここでアルキルは前記に定義したものである；これにはメチルアミノ、エチルアミノ、n-プロピルアミノ、イソ-プロピルアミノ、n-ブチルアミノ、イソ-ブチルアミノ、sec-ブチルアミノ、tert-ブチルアミノが含まれるが、これらに限定されない。好ましいアルキルアミノ基はメチルアミノ、エチルアミノ、n-プロピルアミノおよびn-ブチルアミノである。

40

【0053】

[0054] 本明細書中で用いる用語“[(C₁-C₆)アルキル]₂N-”は、ジアルキル-N-を意味し、ここでアルキルは前記に定義したものである；これにはジメチルアミノ、ジエチルアミノ、メチルエチルアミノ、ジn-プロピルアミノ、メチルn-プロピルアミノ、エチルn-プロピルアミノ、ジイソ-プロピルアミノ、ジn-ブチルアミノ、メチルn-ブチルアミノ、ジイソ-ブチルアミノ、ジsec-ブチルアミノ、ジtert-ブチルアミノが含まれるが、これらに限定されない。好ましいジアルキルアミノ基はジメチルアミノ、ジエチルアミノ、ジn-プロピルアミノ、ジn-ブチルアミノである。

50

【 0 0 5 4 】

【0055】 本明細書中で用いる用語 "3~6員シクロアルキル" は、3~6個の炭素原子をもつ非芳香族の飽和または不飽和炭化水素環を意味する。一般にカルボサイクリルは飽和されており、たとえば(C₃-C₆)シクロアルキルである。例にはシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチルおよびシクロヘキシルが含まれる。

【 0 0 5 5 】

【0056】 本明細書中で用いる用語 "3~6員ヘテロシクロアルキル" は、非芳香族の飽和または不飽和(C₃-C₆)炭素環式環において、1個以上の、たとえば1、2または3個の炭素原子がN、OまたはSから選択されるヘテロ原子で交換されたものを意味する。例には、ピロリジニル、イミダゾリジニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロチオフェニル、ジオキサニル、ジチオラニル、オキサゾリジニル、チアゾリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロチオピラニル、ジオキサニル、ジチアニル、モルホリニルおよびチオモルホリニルが含まれる。

10

【 0 0 5 6 】

【0057】 "シクロアルコキシ" は、基-ORを表わし、ここでRはシクロアルキルである。そのようなシクロアルコキシ基には、たとえばシクロペントキシ、シクロヘキソキシなどが含まれる。

【 0 0 5 7 】

【0058】 "シクロアルケニル" は、3~10個の炭素原子をもち、かつ1つの環または複数の縮合環(融合または架橋した環系を含む)をもち、かつ少なくとも1つ、特に1または2つのオレフィン性不飽和部位をもつ環式炭化水素基を表わす。そのようなシクロアルケニル基には、たとえばシクロヘキセニル、シクロペンテニル、シクロプロペニルなどの単環構造が含まれる。

20

【 0 0 5 8 】

【0059】 "シアナト" は基-OCNを表わす。

【0060】 "シアノ" は基-CNを表わす。

【0061】 "ヒドロキシ" は基-OHを表わす。

【 0 0 5 9 】

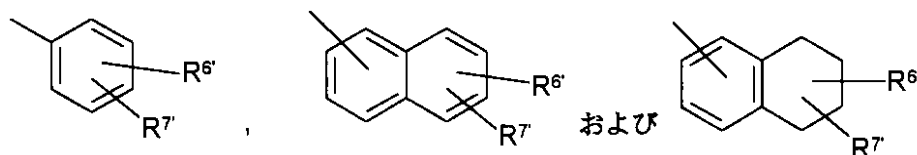
【0062】 "ニトロ" は基-NO₂を表わす。

【0063】 置換アリーの代表例には下記のものが含まれる。

30

【 0 0 6 0 】

【化4】



【 0 0 6 1 】

【0064】 化合物または化合物上に存在する基を記載するために用いる "ヘテロ" は、化合物または基中の1個以上の炭素原子が窒素、酸素または硫黄ヘテロ原子で交換されていることを意味する。これは、1~5個、特に1~3個のヘテロ原子をもつ前記のいずれの炭化水素基についても適用できる：アルキルについてはたとえばヘテロアルキル、シクロアルキルについてはたとえばシクロヘテロアルキル、アリールについてはたとえばヘテロアリール、シクロアルケニルについてはシクロヘテロアルケニル。

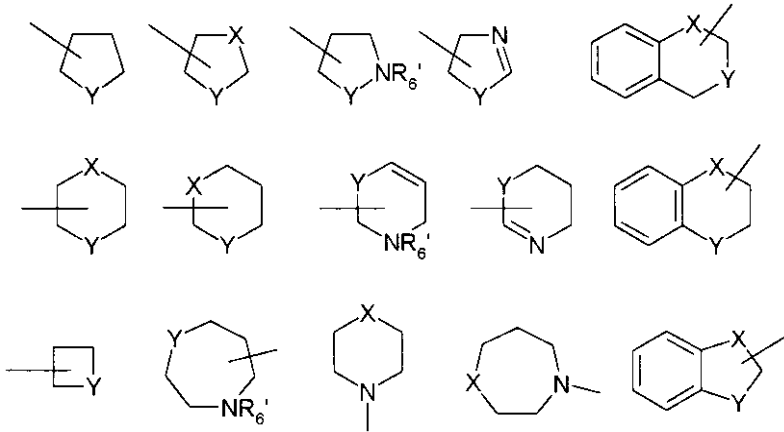
40

【 0 0 6 2 】

【0065】 シクロヘテロアルキルの代表例には下記のものが含まれる：

【 0 0 6 3 】

【化5】



10

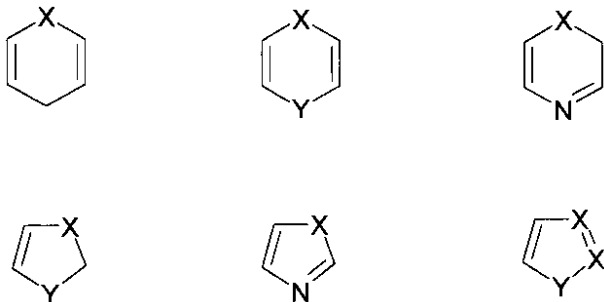
【0064】

式中：Xはそれぞれ CR^4_2 、 NR^4 、OおよびSから選択され；Yはそれぞれ NR^4 、OおよびSから選択され； $R^{6'}$ は R^2 である。

[0066] シクロヘテロアルケニルの代表例には下記のものが含まれる：

【0065】

【化6】



20

【0066】

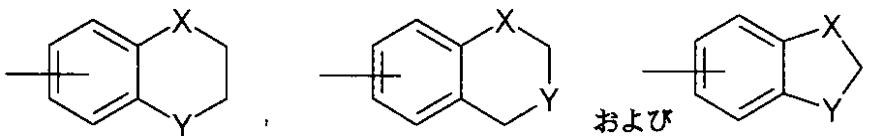
式中：Xはそれぞれ CR^4_2 、 NR^4 、OおよびSから選択され；Yはそれぞれカルボニル、N、 NR^4 、OおよびSから選択される。

30

[0067] ヘテロ原子を含む置換をもつアリーの代表例には下記のものが含まれる：

【0067】

【化7】



【0068】

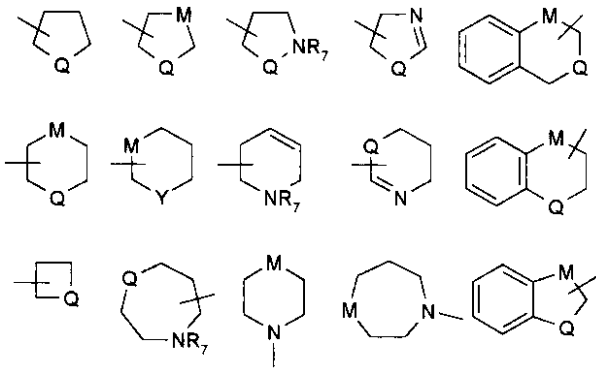
式中：Xはそれぞれ $C-R^4$ 、 CR^4_2 、 NR^4 、OおよびSから選択され；Yはそれぞれカルボニル、 NR^4 、OおよびSから選択される。

40

[0068] 本明細書中で用いる用語「シクロヘテロアルキル」は、独立してN、OおよびSから選択される1個以上のヘテロ原子を含む、安定な複素環式非芳香族環および縮合環を表わす。縮合複素環式環系は炭素環式環を含むことができ、1つの複素環式環を含みさえすればよい。複素環式環の例にはピペラジニル、ホモピペラジニル、ピペリジニルおよびモルホリニルが含まれるが、これらに限定されない；それらを下記の具体例に示す：

【0069】

【化 8】



10

【0070】

場合により、これらはアシル、アシルアミノ、アシルオキシ、アルコキシ、置換アルコキシ、アルコキシカルボニル、アルコキシカルボニルアミノ、アミノ、置換アミノ、アミノカルボニル、アミノカルボニルアミノ、アミノカルボニルオキシ、アリール、アリールオキシ、アジド、カルボキシ、シアノ、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ハロゲン、ヒドロキシル、ケト、ニトロ、チオアルコキシ、置換チオアルコキシ、チオアリールオキシ、チオケト、チオール、アルキル-S(O)-、アリール-S(O)-、アルキル-S(O)₂-およびアリール-S(O)₂-よりなる群から選択される1個以上の基で置換されていてもよい。置換基にはカルボニルまたはチオカルボニルが含まれ、これらによりたとえラクタムおよび尿素誘導体が得られる。これらの例においてMはCR⁷、NR²、OまたはSであり；QはO、NR²またはSである。R⁷およびR⁸は、独立してアシル、アシルアミノ、アシルオキシ、アルコキシ、置換アルコキシ、アルコキシカルボニル、アルコキシカルボニルアミノ、アミノ、置換アミノ、アミノカルボニル、アミノカルボニルアミノ、アミノカルボニルオキシ、アリール、アリールオキシ、アジド、カルボキシ、シアノ、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ハロゲン、ヒドロキシル、ケト、ニトロ、チオアルコキシ、置換チオアルコキシ、チオアリールオキシ、チオケト、チオール、アルキル-S(O)-、アリール-S(O)-、アルキル-S(O)₂-およびアリール-S(O)₂-よりなる群から選択される。

20

【0071】

[0069] "ジヒドロキシホスホリル" は基-PO(OH)₂を表わす。

30

[0070] "アミノヒドロキシホスホリル" は基-PO(OH)NH₂を表わす。

[0071] "チオアルコキシ" は基-SRを表わし、ここでRはアルキルである。

【0072】

[0072] "スルファニル" は基HS-を表わす。"置換スルファニル" はRS-などの基を表わし、ここでRは本明細書に記載するいずれかの置換基である。

[0073] "スルホニル" は二価の基-S(O₂)-を表わす。"置換スルホニル" はR-(O₂)S-などの基を表わし、ここでRは本明細書に記載するいずれかの置換基である。"アミノスルホニル" または "スルホンアミド" は基H₂N(O₂)S-を表わし、"置換アミノスルホニル"、"置換スルホンアミド" はR₂N(O₂)S-などの基を表わし、ここでRはそれぞれ本明細書に記載するいずれかの置換基である。

40

【0073】

[0074] "スルホン" は基-SO₂Rを表わす。特定の態様において、RはH、低級アルキル、アルキル、アリールおよびヘテロアリールから選択される。

[0075] "チオアリールオキシ" は基-SRを表わし、ここでRはアリールである。

【0074】

[0076] "チオケト" は基=Sを表わす。

[0077] "チオール" は基-SHを表わす。

[0078] 芳香族または非芳香族のいずれであっても、安定で化学的に実現可能な複素環式環中の最大数のヘテロ原子が環のサイズ、不飽和度、およびヘテロ原子の原子価により決まることは、有機合成の当業者には認識されるであろう。一般に、複素環式環はその複

50

素環式環が化学的に実現可能かつ安定である限り、1~4個のヘテロ原子をもつことができる。

【0075】

[0079] "医薬的に許容できる"は、連邦もしくは州政府の規制当局が承認していること、または米国薬局方その他の一般的に認められている薬局方に動物、特にヒトに使用するものとして収録されていることを意味する。

【0076】

[0080] "医薬的に許容できる塩"は、医薬的に許容でき、親化合物の目的とする薬理活性をもつ、本発明化合物の塩を表わす。そのような塩類には下記のものが含まれる：(1)酸付加塩：無機酸、たとえば塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸などと形成されるもの；もしくはたとえば下記の有機酸と形成されるもの：酢酸、プロピオン酸、ヘキサ酸、シクロペンタンプロピオン酸、グリコール酸、ピルビン酸、乳酸、マロン酸、コハク酸、リンゴ酸、マレイン酸、フマル酸、酒石酸、クエン酸、安息香酸、3-(4-ヒドロキシベンゾイル)安息香酸、ケイ皮酸、マンデル酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、1,2-エタン-ジスルホン酸、2-ヒドロキシエタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、4-クロロベンゼンスルホン酸、2-ナフタレンスルホン酸、4-トルエンスルホン酸、ショウノウスルホン酸、4-メチルピシクロ[2.2.2]-オクタ-2-エン-1-カルボン酸、グルコヘプトン酸、3-フェニルプロピオン酸、トリメチル酢酸、tert-ブチル酢酸、ラウリル硫酸、グルコン酸、グルタミン酸、ヒドロキシナフトエ酸、サリチル酸、ステアリン酸、ムコン酸など；または(2)親化合物中に存在する酸性プロトンが金属イオン、たとえばアルカリ金属イオン、アルカリ土類金属イオンもしくはアルミニウムイオンで置換された場合に形成される塩類；もしくは有機塩基、たとえばエタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、N-メチルグルカミンなどの配位化合物。例示にすぎないが、塩類にはさらにナトリウム、カリウム、カルシウム、マグネシウム、アンモニウム、テトラアルキルアンモニウムなどの塩が含まれる；本発明化合物が塩基性官能基を含む場合、無毒性の有機酸または無機酸、たとえば塩酸、臭化水素酸、酒石酸、メシル酸、酢酸、マレイン酸、シュウ酸などの塩類が含まれる。用語"医薬的に許容できるカチオン"は、酸性官能基の許容できる無毒性カチオン性対イオンを表わす。そのようなカチオンは、たとえばナトリウム、カリウム、カルシウム、マグネシウム、アンモニウム、テトラアルキルアンモニウムのカチオンなどである。

10

20

30

【0077】

[0081] "医薬的に許容できるビヒクル"は、本発明化合物をそれらと共に投与できる希釈剤、佐剤、賦形剤またはキャリアーを表わす。

[0082] "予防する"または"予防"は、疾患または障害に罹患するリスクを減らす(すなわち、ある疾患に対する被曝の可能性がある対象またはその素因をもつけれどもまだその疾患の症状を体験もしくは呈示していない対象において、その疾患の臨床症状のうち少なくとも1つが発現しないようにする)ことを表わす。

【0078】

[0083] "プロドラッグ"は、開裂しうる基をもち、加溶媒分解により、または生理的条件下で、インビボにおいて医薬活性をもつ本発明化合物になる化合物(本発明化合物の誘導体を含む)を表わす。そのような例にはコリンエステル誘導体など、N-アルキルモルホリンエステルなどが含まれるが、これらに限定されない。

40

【0079】

[0084] "溶媒和物"は、通常は加溶媒分解反応により溶媒と会合した化合物形態を表わす。一般的な溶媒には、水、エタノール、酢酸などが含まれる。本発明化合物は、たとえば結晶形で製造される可能性があり、溶媒和または水和することができる。適切な溶媒和物には、医薬的に許容できる溶媒和物、たとえば水和物が含まれ、さらに化学量論的溶媒和物および非-化学量論的溶媒和物の両方が含まれる。

【0080】

[0085] "対象"にはヒトが含まれる。用語"ヒト"、"患者"および"対象"は本明

50

細書中で互換性をもって用いられる。

[0086] "療法有効量"は、疾患を処置するために対象に投与した際にその疾患に対するそのような処置を行なうのに十分である化合物量を意味する。"療法有効量"は、その化合物、疾患およびその重症度、ならびに処置される対象の年齢、体重などに応じて変更できる。

【0081】

[0087] いずれかの疾患または障害を"治療する"または"治療"は、1態様においてその疾患または障害を改善する(すなわち、疾患またはその臨床症状の少なくとも1つの進展を停止させ、または軽減する)ことを表わす。他の態様において、"治療する"または"治療"は、少なくとも1つの身体パラメーターを改善することを表わし、これは対象により認識できないものであってもよい。さらに他の態様において、"治療する"または"治療"は、身体的に(たとえば認識できる症状の安定化)、生理的に(たとえば身体パラメーターの安定化)、または両方により、疾患または障害を調節することを表わす。さらに他の態様において、"治療する"または"治療"は、疾患または障害の発症を遅延させることを表わす。

10

【0082】

[0088] 本発明化合物の他の誘導体はそれらの酸および酸誘導体の両方の形で活性をもつが、酸感受性形は哺乳動物においてしばしば溶解性、組織適合性または遅延放出の利点をもたらす(参照: Bundgard, H., Design of Prodrugs, pp. 7-9, 21-24, Elsevier, Amsterdam 1985)。プロドラッグには、当業者に周知の酸誘導体、たとえば親酸と適切なアルコール類の反応により製造されるエステル、または親酸化合物と置換もしくは非置換アミンの反応により製造されるアミド、または酸無水物もしくは混合酸無水物が含まれる。本発明化合物のペンダント基である酸性基から誘導される簡単な脂肪族または芳香族のエステル、アミドおよび酸無水物が好ましいプロドラッグである。場合により、二重エステルタイプのプロドラッグ、たとえば(アシルオキシ)アルキルエステルまたは((アルコキシカルボニル)オキシ)アルキルエステルを製造することが好ましい。好ましいものは、本発明化合物のC₁-C₈アルキル、C₂-C₈アルケニル、アリール、C₇-C₁₂置換アリール、およびC₇-C₁₂アリールアルキルエステルである。

20

【0083】

[0089] 本明細書中で用いる用語"同位体バリエーション"は、その化合物を構成する1以上の原子において天然ではない割合の同位体を含有する化合物を表わす。たとえばある化合物の"同位体バリエーション"は、1以上の非放射性同位体、たとえばジユウテリウム(²HまたはD)、炭素-13(¹³C)、窒素-15(¹⁵N)などを含むことができる。そのような同位体置換を行なう化合物において、下記の原子が存在する場合にそれらの原子をたとえば水素が²H/D、炭素が¹³C、窒素が¹⁵Nとなるように変更できること、またそのような原子の存在および配置は当業者が容易に決定できることは理解されるであろう。また、たとえば得られる化合物を薬物および/または基質の組織分布研究に使用できる場合、本発明は放射性同位体を含む同位体バリエーションの製造をも含むことができる。放射性同位体トリチウム、すなわち³H、および炭素-14、すなわち¹⁴Cは、それらの取込みやすさおよび検出手段の容易さからみてこの目的に特に有用である。さらに、陽電子放射同位体、たとえば¹¹C、¹⁸F、¹⁵Oおよび¹³Nで置換した化合物を製造することができ、これらは基質の受容体占有率を調べるための陽電子放射断層撮影(PET)研究に有用であろう。

30

40

【0084】

[0090] 本明細書に記載するすべての同位体バリエーションは、放射性であるか否かにかかわらず、本発明の範囲に含まれるものとする。

[0091] 同一分子式をもつけれどもそれらの原子の結合の性質もしくは順序または空間におけるそれらの原子の配置が異なる化合物を"異性体"と呼ぶことも理解すべきである。空間におけるそれらの原子の配置が異なる異性体を"立体異性体"と呼ぶ。

【0085】

[0092] 互いに鏡像異性体ではない立体異性体を"ジアステレオマー"と呼び、互いに

50

重ね合わせることができない鏡像体であるものを「鏡像異性体」と呼ぶ。ある化合物が不斉中心をもつ場合、たとえばそれが4つの異なる基に結合している場合、一对の鏡像異性体の可能性がある。鏡像異性体は、その不斉中心の絶対立体配置により特徴づけることができ、カーンおよびプレログ (Cahn and Prelog) のR-およびS-配列決定則により、または分子が偏光面を回転させる様式により記述され、右旋性または左旋性(すなわち、それぞれ(+)または(-)異性体)と表示される。キラル化合物は個々の鏡像異性体として、またはその混合物として存在することができる。等割合の鏡像異性体を含有する混合物を「ラセミ混合物」と呼ぶ。

【0086】

【0093】 「互変異性体」は、特定の化合物構造の互換形態であって、水素原子および電子の置換に際して変動する化合物を表わす。したがって、2つの構造は電子および原子(通常はH)の移動によって平衡状態になることができる。たとえばエノール類とケトン類は酸または塩基で処理することによって速やかに相互変換するので、それらは互変異性体である。互変異性体の他の例はアシ(ac)形とニトロ形のフェニルニトロメタンであり、それらも酸または塩基で処理することにより生成する。

10

【0087】

【0094】 互変異性形は、その化合物の最適な化学反応性および生物活性の達成に関する可能性がある。

【0095】 本発明化合物は1以上の不斉中心をもつ場合がある;したがって、それらの化合物を個々の(R)-または(S)-立体異性体として、またはその混合物として製造することができる。別途指示しない限り、本明細書および特許請求の範囲における特定化合物の記載または命名は、個々の鏡像異性体およびその混合物(ラセミその他)の両方を含むものとする。立体化学構造の決定法および立体異性体の分離法は当技術分野で周知である。

20

【0088】

化合物

【0096】 前記のように本発明化合物は、哺乳動物において広範な状態、特に関節炎、パーキンソン病、アルツハイマー病、卒中、ブドウ膜炎、喘息、心筋梗塞の予防および/または治療、疼痛症候群(急性および慢性または神経障害性)、外傷性脳傷害、急性脊髄損傷、神経変性性障害、禿髪症(脱毛症)、炎症性腸疾患、過敏性腸疾患および自己免疫障害の治療および予防に有用である。

30

【0089】

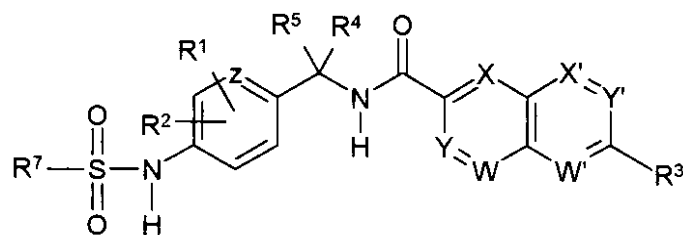
【0097】 本明細書に記載する発明をより十分に理解するために、本発明の典型的な化合物を表わす下記の構造を示す。これらの例は説明のためのものにすぎず、決して本発明を限定するものと解釈すべきではないことを理解すべきである。

【0090】

【0098】 したがって、本発明の第1観点においては、イオンチャンネルをインピボで調節しうる式Iの化合物:

【0091】

【化9】



40

(I)

【0092】

またはその医薬的に許容できる塩、ならびにその同位体バリエーション、その立体異性体および互変異性体が提供される:

50

式中：

W、W'、X、X'、Y、Y' およびZは、それぞれ独立してCR⁸またはNを表わし；

R¹およびR²は、それぞれ独立して水素、ハロゲン、ヒドロキシ、(C₁-C₆)アルキル、(C₁-C₆)アルコキシ、ヒドロキシ(C₁-C₆)アルコキシ、(C₁-C₆)アルコキシ-(C₁-C₆)アルキル、(C₁-C₆)アルコキシ-(C₁-C₆)アルコキシ、ハロ(C₁-C₆)アルキル、(C₁-C₆)アルキルチオ、(C₁-C₆)アルキルスルフィニルまたは(C₁-C₆)アルキルスルホニルを表わし；

R³は、下記のもの表わし：

水素、ハロゲン、ヒドロキシ、(C₁-C₆)アルキル、ハロ(C₁-C₆)アルキル、ヒドロキシ(C₁-C₆)アルキル、ハロヒドロキシ(C₁-C₆)アルキル、(C₁-C₆)アルコキシ、ヒドロキシ(C₁-C₆)アルコキシ、(C₁-C₆)アルコキシ-(C₁-C₆)アルキル、(C₁-C₆)アシル、(C₁-C₆)アルコキシ-(C₁-C₆)アルコキシ、[(C₁-C₆)アルキル]NH-、[(C₁-C₆)アルキル]₂N-、[ヒドロキシ(C₁-C₆)アルキル]NH-、3~6員シクロアルキル、[3~6員シクロアルキル]オキシ、もしくは[3~6員ヘテロシクロアルキル]オキシ、

または

非置換3~6員ヘテロシクロアルキル、もしくはハロ、(C₁-C₆)アルキル、ハロ(C₁-C₆)アルキル、ヒドロキシ(C₁-C₆)アルキル、(C₁-C₆)アルコキシ、[(C₁-C₆)アルキル]₂N-、もしくはヒドロキシで置換された3~6員ヘテロシクロアルキル、

または

3~6員ヘテロアリアル、3~6員シクロアルキル(C₁-C₆)アルキル、もしくは3~6員シクロアルキルヒドロキシ(C₁-C₆)アルキル；

R⁴およびR⁵は、それぞれ独立して水素、(C₁-C₆)アルキル、ハロゲン、ハロ(C₁-C₆)アルキル、またはヒドロキシ(C₁-C₆)アルキルを表わし；

各R⁸は、独立して下記のもの表わし：

水素、ハロゲン、ヒドロキシ、(C₁-C₆)アルキル、(C₁-C₆)アルコキシ、ヒドロキシ(C₁-C₆)アルコキシ、(C₁-C₆)アルコキシ-(C₁-C₆)アルキル、(C₁-C₆)アルコキシ-(C₁-C₆)アルコキシ、ハロ(C₁-C₆)アルキル、ハロヒドロキシ(C₁-C₆)アルキル、(C₁-C₆)アルキルチオ、(C₁-C₆)アルキルスルフィニル、[(C₁-C₆)アルキル]NH-、[(C₁-C₆)シクロアルキル]NH-、[(C₁-C₆)アルキル]₂N-、[ヒドロキシ(C₁-C₆)アルキル]NH-、[3~6員シクロアルキル]オキシ、[3~6員ヘテロシクロアルキル]オキシ、

または

非置換3~6員ヘテロシクロアルキル、もしくはハロ、(C₁-C₆)アルキル、(C₁-C₆)アルコキシ、ハロ(C₁-C₆)アルキル、ヒドロキシ(C₁-C₆)アルキル、アリアル(C₁-C₆)アルキル、[(C₁-C₆)アルキル]₂N-、(C₁-C₆)カルボアルコキシ、ヒドロキシ、アリアル、(C₁-C₆)アルキルアリアル、ハロ(C₁-C₆)アルキルアリアル、ハロアリアル、(C₁-C₆)アルコキシアリアルで置換された3~6員ヘテロシクロアルキル、

または

3~10員ヘテロアリアル、3~6員シクロアルキル(C₁-C₆)アルキル、もしくは3~6員シクロアルキルヒドロキシ(C₁-C₆)アルキルもしくは(C₁-C₆)アルキルスルホニル；

R⁷は、(C₁-C₆)アルキルを表わす。

【0093】

[0099] 本発明の他の態様においては、前記式Iの化合物においてW、W'、X、X'、Y、Y' およびZがそれぞれ独立してCR⁸を表わすものを開示する。特定の態様において、W、W'、X、X'、Y、Y' およびZのうち1つはNを表わし、残りはそれぞれ独立してCR⁸を表わし、他の特定の態様において、W、W'、X、X'、Y、Y' およびZのうち2つはNを表わし、残りはそれぞれ独立してCR⁸を表わす。

【0094】

[00100] 本発明の他の観点においては、式IIの化合物：

【0095】

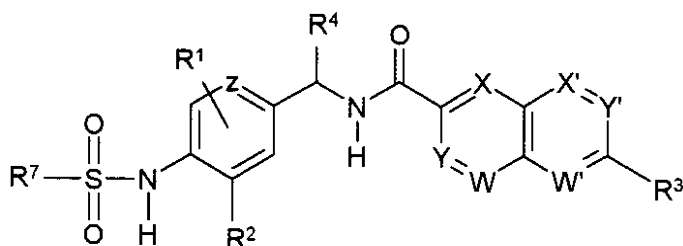
10

20

30

40

【化10】



(II)

【0096】

10

またはその医薬的に許容できる塩、ならびにその同位体バリエーション、その立体異性体および互変異性体を開示する；式中：W、W'、X、X'、Y、Y'、Z、R¹、R²、R³、R⁴、R⁷およびR⁸は、式Iに関して記載したものである。

【0097】

[00101] 式IIの化合物の特定の態様において、R⁴は(C₁-C₆)アルキルであり、特定の態様においてR⁴はメチルである。

[00102] 式IIの化合物の特定の態様において、R⁷はMe、Et、Pr、i-Prまたはt-ブチルであり、特定の態様においてR⁷はMeである。

【0098】

[00103] 式IIの化合物の特定の態様において、R¹は水素、ハロゲンまたは(C₁-C₆)アルキルを表わし、その特定の態様においてR¹はHまたはFを表わす。

20

[00104] 式IIの化合物の他の特定の態様において、R²はハロゲン、(C₁-C₆)アルキル、ハロ(C₁-C₆)アルキルまたはヒドロキシ(C₁-C₆)アルキルを表わし、その特定の態様においてR²はFまたはメチルを表わす。

【0099】

[00105] 式IIの化合物のさらに他の特定の態様において、R¹およびR²はそれぞれFを表わす。

[00106] 式IIの化合物の他の特定の態様において、ZはC-CH、CFまたはCCIを表わし、他の特定の態様においてZはNを表わす。

【0100】

30

[00107] 式IIの化合物の特定の態様において、R¹はHを表わし；R²はMeを表わし、ZはCFを表わす。

[00108] 式IIの化合物の特定の態様において、W、W'、X、X'、YおよびY'はそれぞれ独立してCR⁸を表わす。式IIの化合物の他の特定の態様において、W、W'、X、X'、YおよびY'はそれぞれ独立してCHを表わす。式IIの化合物の特定の態様において、W、W'、X、X'、YおよびY'はNを表わし、残りはそれぞれ独立してCR⁸を表わす。

【0101】

40

[00109] 式IIの化合物の特定の態様において、WはNであり、W'、X、X'、YおよびY'はそれぞれ独立してCR⁸である。式IIの化合物の他の特定の態様において、WはNであり、W'、X、X'、YおよびY'はそれぞれ独立してCHである。

【0102】

[00110] 式IIの化合物の特定の態様において、XはNであり、W、W'、X'、YおよびY'はそれぞれ独立してCR⁸である。式IIの化合物の他の特定の態様において、XはNであり、W、W'、X'、YおよびY'はそれぞれ独立してCHである。

【0103】

[00111] 式IIの化合物の特定の態様において、W'はNであり、W、X、X'、YおよびY'はそれぞれ独立してCR⁸である。式IIの化合物の他の特定の態様において、W'はNであり、W、X、X'、YおよびY'はそれぞれ独立してCHである。式IIの化合物の他の特定の態様において、W'はNであり、W、X、YおよびY'はそれぞれ独立してCHであり、X'はCR⁸である。

50

【 0 1 0 4 】

【00112】 式IIの化合物の特定の態様において、W' はNであり；W、X、YおよびY' はそれぞれ独立してCHであり；X' はCR⁸であり、R⁸は3~6員ヘテロシクロアルキルである。式IIの化合物の他の特定の態様において、W' はNであり；W、X、YおよびY' はそれぞれ独立してCHであり；X' はCR⁸であり、R⁸はピペリジニル、モルホリニル、ピロリジニル、ピペラジニルおよびアゼチジニルである。

【 0 1 0 5 】

【00113】 式IIの化合物の他の特定の態様において、W' はNであり；W、X、YおよびY' はそれぞれ独立してCHであり；X' はCR⁸であり、R⁸はハロ、(C₁-C₆)アルキル、(C₁-C₆)アルコキシ、ハロ(C₁-C₆)アルキル、ヒドロキシ(C₁-C₆)アルキル、アリール(C₁-C₆)アルキル、[(C₁-C₆)アルキル]₂N⁻、(C₁-C₆)カルボアルコキシ、ヒドロキシ、アリール、(C₁-C₆)アルキルアリール、ハロ(C₁-C₆)アルキルアリール、ハロアリール、(C₁-C₆)アルコキシアリールで置換された3~6員ヘテロシクロアルキルである。

10

【 0 1 0 6 】

【00114】 式IIの化合物の特定の態様において、W' はNであり；W、X、YおよびY' はそれぞれ独立してCHであり；X' はCR⁸であり、R⁸はハロ、(C₁-C₆)アルキル、(C₁-C₆)アルコキシ、ハロ(C₁-C₆)アルキル、ヒドロキシ(C₁-C₆)アルキル、アリール(C₁-C₆)アルキル、[(C₁-C₆)アルキル]₂N⁻、(C₁-C₆)カルボアルコキシ、ヒドロキシ、アリール、(C₁-C₆)アルキルアリール、ハロ(C₁-C₆)アルキルアリール、ハロアリール、(C₁-C₆)アルコキシアリールで置換されたピペリジニル、モルホリニル、ピロリジニル、ピペラジニルおよびアゼチジニルである。式IIの化合物の他の特定の態様において、W' はNであり；W、X、YおよびY' はそれぞれ独立してCHであり；X' はCR⁸であり、R⁸はフルオロ、メチル、ジフルオロ、トリフルオロメチル、ジメチル、ヒドロキシル、ヒドロキシメチル、カルボエトキシ、ベンジル、フェニル、メトキシフェニル、クロロフェニルおよびフルオロフェニルで置換されたピペリジニル、モルホリニル、ピロリジニル、ピペラジニルおよびアゼチジニルである。

20

【00115】 式IIの化合物の特定の態様において、W' およびY' はそれぞれNであり；W、XおよびYはそれぞれ独立してCHであり；X' はCR⁸である。式IIの化合物の他の特定の態様において、W' およびY' はそれぞれNであり；W、XおよびYはそれぞれ独立してCHであり；X' はCR⁸であり、R⁸は3~6員ヘテロシクロアルキルである。式IIの化合物の他の特定の態様において、W' およびY' はそれぞれNであり；W、XおよびYはそれぞれ独立してCHであり；X' はCR⁸であり、R⁸はピペリジニル、モルホリニル、ピロリジニル、ピペラジニルおよびアゼチジニルである。

30

【 0 1 0 7 】

【00116】 式IIの化合物の特定の態様において、W' およびY' はそれぞれNであり；W、XおよびYはそれぞれ独立してCHであり；X' はCR⁸であり、R⁸はハロ、(C₁-C₆)アルキル、(C₁-C₆)アルコキシ、ハロ(C₁-C₆)アルキル、ヒドロキシ(C₁-C₆)アルキル、アリール(C₁-C₆)アルキル、[(C₁-C₆)アルキル]₂N⁻、(C₁-C₆)カルボアルコキシ、ヒドロキシ、アリール、(C₁-C₆)アルキルアリール、ハロ(C₁-C₆)アルキルアリール、ハロアリール、(C₁-C₆)アルコキシアリールで置換された3~6員ヘテロシクロアルキルである。式IIの化合物の他の特定の態様において、W' およびY' はそれぞれNであり；W、XおよびYはそれぞれ独立してCHであり；X' はCR⁸であり、R⁸はハロ、(C₁-C₆)アルキル、(C₁-C₆)アルコキシ、ハロ(C₁-C₆)アルキル、ヒドロキシ(C₁-C₆)アルキル、アリール(C₁-C₆)アルキル、[(C₁-C₆)アルキル]₂N⁻、(C₁-C₆)カルボアルコキシ、ヒドロキシ、アリール、(C₁-C₆)アルキルアリール、ハロ(C₁-C₆)アルキルアリール、ハロアリール、(C₁-C₆)アルコキシアリールで置換されたピペリジニル、モルホリニル、ピロリジニル、ピペラジニルおよびアゼチジニルである。

40

【 0 1 0 8 】

【00117】 式IIの化合物の特定の態様において、X' はCR⁸であり、R⁸はMe、OH、OMe、ClまたはCF₃である。

【00118】 式IIの化合物の特定の態様において、W、W'、X、X'、YおよびY' はそれぞれ

50

れ独立してCHを表わし、 R^3 はハロゲン、 (C_1-C_6) アルキル、ハロ (C_1-C_6) アルキル、ヒドロキシ (C_1-C_6) アルキル、 (C_1-C_6) アルコキシ、ヒドロキシ (C_1-C_6) アルコキシ、 (C_1-C_6) アルコキシ- (C_1-C_6) アルキル、 (C_1-C_6) アシル、 (C_1-C_6) アルコキシ- (C_1-C_6) アルコキシ、 $[(C_1-C_6)$ アルキル] $NH-$ 、 $[(C_1-C_6)$ アルキル] $_2N-$ 、3~6員シクロアルキル、3~6員ヘテロシクロアルキル、3~6員シクロアルキル (C_1-C_6) アルキル、または3~6員シクロアルキルヒドロキシ (C_1-C_6) アルキルを表わす。

【0109】

[00119] 式IIの化合物の特定の態様において、 R^3 はハロゲン、 (C_1-C_6) アルキル、ハロ (C_1-C_6) アルキル、 (C_1-C_6) アルコキシ、3~6員シクロアルキル、または3~6員ヘテロシクロアルキルである。式IIの化合物の他の特定の態様において、 R^3 はF、BrまたはClである。

10

【0110】

[00120] 式IIの化合物の特定の態様において、W、W'、X、X'、YおよびY'はそれぞれ独立してCHを表わし、 R^3 はOMe、OEt、COMe、NMe₂またはNEt₂を表わす。

[00121] 式IIの化合物の特定の態様において、 R^3 はMe、i-Pr、t-Bu、1-メチル-1-トリフルオロメチルエチルまたは1-メチル-1-ヒドロキシエチルである。式IIの化合物の他の特定の態様において、 R^3 はCF₃である。

【0111】

[00122] 式IIの化合物の特定の態様において、 R^3 は3~6員シクロアルキルである。式Iの化合物の他の特定の態様において、 R^3 はシクロプロピル、1-メチルシクロプロピル、1-ヒドロキシシクロプロピル、1-トリフルオロメチルシクロプロピル、シクロブチルまたはシクロペンチルである。

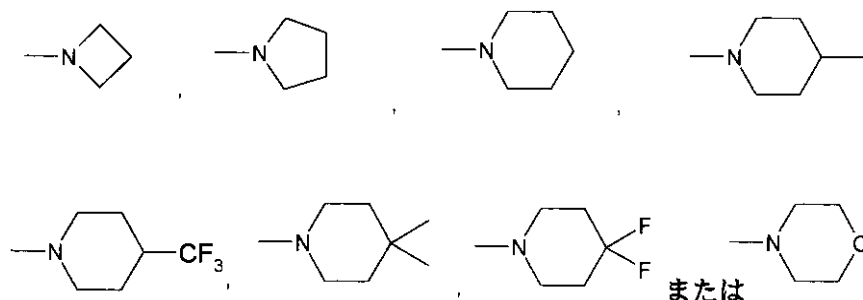
20

【0112】

[00123] 式IIの化合物の特定の態様において、 R^3 は3~6員ヘテロシクロアルキルである。式IIの化合物の他の特定の態様において、 R^3 は下記のものである。

【0113】

【化11】



30

【0114】

[00124] 式IIの化合物の特定の態様において、 R^3 は-C(OMe)(Me)CF₃、-C(OH)(Me)CF₃、-C(Me)₂OHまたは-C(Me)(OH)-シクロプロピルである。

[00125] 式IIの化合物の特定の態様において、 R^3 はヘテロアリアルである。

40

【0115】

[00126] 式IIの化合物の特定の態様において、化合物は下記のものから選択される：

6-tert-ブチル-ナフタレン-2-カルボン酸[(R)-1-(4-メタンスルホニルアミノ-3-メチル-フェニル)-エチル]-アミド；

6-tert-ブチル-ナフタレン-2-カルボン酸[(R)-1-(5-メタンスルホニルアミノ-6-メチル-ピリジン-2-イル)-エチル]-アミド；

6-トリフルオロメチル-キノリン-2-カルボン酸[(R)-1-(3,5-ジフルオロ-4-メタンスルホニルアミノ-フェニル)-エチル]-アミド；

7-トリフルオロメチル-キノリン-3-カルボン酸[(R)-1-(4-メタンスルホニルアミノ-3-メチル-フェニル)-エチル]-アミド；

50

6-トリフルオロメチル-キノリン-2-カルボン酸[(R)-1-(4-メタンスルホニルアミノ-3-メチル-フェニル)-エチル]-アミド；

6-tert-ブチル-キノリン-2-カルボン酸[(R)-1-(4-メタンスルホニルアミノ-3-メチル-フェニル)-エチル]-アミド；

6-tert-ブチル-キノリン-2-カルボン酸[(R)-1-(3,5-ジフルオロ-4-メタンスルホニルアミノ-フェニル)-エチル]-アミド；

2-tert-ブチル-キノリン-6-カルボン酸[(R)-1-(4-メタンスルホニルアミノ-3-メチル-フェニル)-エチル]-アミド；

6-イソプロピル-キノリン-2-カルボン酸[(R)-1-(4-メタンスルホニルアミノ-3-メチル-フェニル)-エチル]-アミド；

2-トリフルオロメチル-キノリン-6-カルボン酸[(R)-1-(4-メタンスルホニルアミノ-3-メチル-フェニル)-エチル]-アミド；

4-メチル-7-トリフルオロメチル-キノリン-3-カルボン酸[(R)-1-(4-メタンスルホニルアミノ-3-メチル-フェニル)-エチル]-アミド；

6-ブromo-キノリン-2-カルボン酸[(R)-1-(4-メタンスルホニルアミノ-3-メチル-フェニル)-エチル]-アミド；

6-tert-ブチル-ナフタレン-2-カルボン酸[(R)-1-(2-フルオロ-4-メタンスルホニルアミノ-5-メチル-フェニル)-エチル]-アミド；

6-tert-ブチル-キノリン-2-カルボン酸[(R)-1-(2-フルオロ-4-メタンスルホニルアミノ-5-メチル-フェニル)-エチル]-アミド；

2-tert-ブチル-キノリン-6-カルボン酸[(R)-1-(3,5-ジフルオロ-4-メタンスルホニルアミノ-フェニル)-エチル]-アミド；

6-(1-ヒドロキシ-1-メチル-エチル)-キノリン-2-カルボン酸[(R)-1-(4-メタンスルホニルアミノ-3-メチル-フェニル)-エチル]-アミド；

6-ブromo-ナフタレン-2-カルボン酸[(R)-1-(4-メタンスルホニルアミノ-3-メチル-フェニル)-エチル]-アミド；

6-フルオロ-ナフタレン-2-カルボン酸[(R)-1-(4-メタンスルホニルアミノ-3-メチル-フェニル)-エチル]-アミド；

ナフタレン-2-カルボン酸[(R)-1-(4-メタンスルホニルアミノ-3-メチル-フェニル)-エチル]-アミド；

6-メトキシ-ナフタレン-2-カルボン酸[(R)-1-(4-メタンスルホニルアミノ-3-メチル-フェニル)-エチル]-アミド；

6-ピロリジン-1-イル-ナフタレン-2-カルボン酸[(R)-1-(4-メタンスルホニルアミノ-3-メチル-フェニル)-エチル]-アミド；

6-シクロプロピル-ナフタレン-2-カルボン酸[(R)-1-(4-メタンスルホニルアミノ-3-メチル-フェニル)-エチル]-アミド；

7-クロロ-2-メチル-キノリン-3-カルボン酸[(R)-1-(4-メタンスルホニルアミノ-3-メチル-フェニル)-エチル]-アミド；

6-(1-メチル-シクロプロピル)-ナフタレン-2-カルボン酸[(R)-1-(5-メタンスルホニルアミノ-4-メチル-ピリジン-2-イル)-エチル]-アミド；

7-トリフルオロメチル-キノリン-3-カルボン酸[(R)-1-(3,5-ジフルオロ-4-メタンスルホニルアミノ-フェニル)-エチル]-アミド；

6-アセチル-キノリン-2-カルボン酸[(R)-1-(4-メタンスルホニルアミノ-3-メチル-フェニル)-エチル]-アミド；

6-tert-ブチル-キノリン-3-カルボン酸[(R)-1-(4-メタンスルホニルアミノ-3-メチル-フェニル)-エチル]-アミド；

6-(1-シクロプロピル-1-ヒドロキシ-エチル)-キノリン-2-カルボン酸[(R)-1-(4-メタンスルホニルアミノ-3-メチル-フェニル)-エチル]-アミド；

2-イソプロピル-キノリン-6-カルボン酸[(R)-1-(3,5-ジフルオロ-4-メタンスルホニルアミノ-フェニル)-エチル]-アミド；

10

20

30

40

50

2-トリフルオロメチル-キノリン-6-カルボン酸[(R)-1-(2-フルオロ-4-メタンスルホニルアミノ-5-メチル-フェニル)-エチル]-アミド；

7-tert-ブチル-キノリン-3-カルボン酸[(R)-1-(4-メタンスルホニルアミノ-3-メチル-フェニル)-エチル]-アミド；

7-トリフルオロメチル-キノリン-3-カルボン酸[(R)-1-(3-フルオロ-4-メタンスルホニルアミノ-フェニル)-エチル]-アミド；

2-イソプロピル-キノリン-6-カルボン酸[(R)-1-(4-メタンスルホニルアミノ-3-メチル-フェニル)-エチル]-アミド；

7-tert-ブチル-キノリン-3-カルボン酸[(R)-1-(3,5-ジフルオロ-4-メタンスルホニルアミノ-フェニル)-エチル]-アミド；

2-イソプロピル-キノリン-6-カルボン酸[(R)-1-(2-フルオロ-4-メタンスルホニルアミノ-5-メチル-フェニル)-エチル]-アミド；

7-イソプロピル-キノリン-3-カルボン酸[(R)-1-(4-メタンスルホニルアミノ-3-メチル-フェニル)-エチル]-アミド；

7-イソプロピル-キノリン-3-カルボン酸[(R)-1-(3,5-ジフルオロ-4-メタンスルホニルアミノ-フェニル)-エチル]-アミド；

6-tert-ブチル-ナフタレン-2-カルボン酸[(R)-1-(5-メタンスルホニルアミノ-4-メチル-ピリジン-2-イル)-エチル]-アミド；

7-tert-ブチル-キノリン-3-カルボン酸[(R)-1-(4-メタンスルホニルアミノ-フェニル)-エチル]-アミド；

7-tert-ブチル-4-メチル-キノリン-3-カルボン酸[(R)-1-(4-メタンスルホニルアミノ-3-メチル-フェニル)-エチル]-アミド；

7-トリフルオロメチル-キノリン-3-カルボン酸[(R)-1-(2-フルオロ-4-メタンスルホニルアミノ-5-メチル-フェニル)-エチル]-アミド；

2-エトキシ-キノリン-6-カルボン酸[(R)-1-(4-メタンスルホニルアミノ-3-メチル-フェニル)-エチル]-アミド；

6-シクロプロピル-ナフタレン-2-カルボン酸[(R)-1-(2-フルオロ-4-メタンスルホニルアミノ-5-メチル-フェニル)-エチル]-アミド；

2-シクロプロピル-キノリン-6-カルボン酸[(R)-1-(3,5-ジフルオロ-4-メタンスルホニルアミノ-フェニル)-エチル]-アミド；

6-トリフルオロメチル-ナフタレン-2-カルボン酸[(R)-1-(2-フルオロ-4-メタンスルホニルアミノ-5-メチル-フェニル)-エチル]-アミド；

2-(1-メチル-シクロプロピル)-キノリン-6-カルボン酸[(R)-1-(3,5-ジフルオロ-4-メタンスルホニルアミノ-フェニル)-エチル]-アミド；

2-(2,2,2-トリフルオロ-1,1-ジメチル-エチル)-キノリン-6-カルボン酸[(R)-1-(4-メタンスルホニルアミノ-3-メチル-フェニル)-エチル]-アミド；

6-(1-メチル-シクロプロピル)-ナフタレン-2-カルボン酸[(R)-1-(2-フルオロ-4-メタンスルホニルアミノ-5-メチル-フェニル)-エチル]-アミド；

6-トリフルオロメチル-ナフタレン-2-カルボン酸[(R)-1-(4-メタンスルホニルアミノ-3-メチル-フェニル)-エチル]-アミド；

6-シクロプロピル-ナフタレン-2-カルボン酸[(R)-1-(2-クロロ-4-メタンスルホニルアミノ-5-メチル-フェニル)-エチル]-アミド；

7-トリフルオロメチル-キノリン-3-カルボン酸[(R)-1-(2-クロロ-4-メタンスルホニルアミノ-5-メチル-フェニル)-エチル]-アミド；

6-トリフルオロメチル-ナフタレン-2-カルボン酸[(R)-1-(5-メタンスルホニルアミノ-4-メチル-ピリジン-2-イル)-エチル]-アミド；

2-(2,2,2-トリフルオロ-1,1-ジメチル-エチル)-キノリン-6-カルボン酸[(R)-1-(2-フルオロ-4-メタンスルホニルアミノ-5-メチル-フェニル)-エチル]-アミド；

6-トリフルオロメチル-キノリン-2-カルボン酸[(R)-1-(2-フルオロ-4-メタンスルホニルアミノ-5-メチル-フェニル)-エチル]-アミド；

10

20

30

40

50

- 6-トリフルオロメチル-キノリン-2-カルボン酸[(R)-1-(2-クロロ-4-メタンスルホニルアミノ-5-メチル-フェニル)-エチル]-アミド；
- 4-ヒドロキシ-7-トリフルオロメチル-キノリン-3-カルボン酸[(R)-1-(4-メタンスルホニルアミノ-3-メチル-フェニル)-エチル]-アミド；
- 7-トリフルオロメチル-キノリン-2-カルボン酸[(R)-1-(4-メタンスルホニルアミノ-3-メチル-フェニル)-エチル]-アミド；
- キノリン-3-カルボン酸[(R)-1-(4-メタンスルホニルアミノ-3-メチル-フェニル)-エチル]-アミド；
- 4-モルホリン-4-イル-2-トリフルオロメチル-キノリン-6-カルボン酸[(R)-1-(2-フルオロ-4-メタンスルホニルアミノ-5-メチル-フェニル)-エチル]-アミド； 10
- 6-フルオロ-7-トリフルオロメチル-キノリン-3-カルボン酸[(R)-1-(2-フルオロ-4-メタンスルホニルアミノ-5-メチル-フェニル)-エチル]-アミド；
- 6-クロロ-7-トリフルオロメチル-キノリン-3-カルボン酸[(R)-1-(2-フルオロ-4-メタンスルホニルアミノ-5-メチル-フェニル)-エチル]-アミド；
- 2-ピロリジン-1-イル-キノリン-6-カルボン酸[(R)-1-(2-フルオロ-4-メタンスルホニルアミノ-5-メチル-フェニル)-エチル]-アミド；
- 2-ジメチルアミノ-キノリン-6-カルボン酸[(R)-1-(2-フルオロ-4-メタンスルホニルアミノ-5-メチル-フェニル)-エチル]-アミド；
- 4-ピペリジン-1-イル-2-トリフルオロメチル-キノリン-6-カルボン酸[(R)-1-(2-フルオロ-4-メタンスルホニルアミノ-5-メチル-フェニル)-エチル]-アミド； 20
- 4-ピロリジン-1-イル-2-トリフルオロメチル-キノリン-6-カルボン酸[(R)-1-(2-フルオロ-4-メタンスルホニルアミノ-5-メチル-フェニル)-エチル]-アミド；
- 4-(4,4-ジフルオロ-ピペリジン-1-イル)-2-トリフルオロメチル-キノリン-6-カルボン酸[(R)-1-(2-フルオロ-4-メタンスルホニルアミノ-5-メチル-フェニル)-エチル]-アミド；
- ；
- 6-トリフルオロメチル-ナフタレン-2-カルボン酸[(R)-1-(3-ヒドロキシメチル-4-メタンスルホニルアミノ-フェニル)-エチル]-アミド；
- 2-ピペリジン-1-イル-キノリン-6-カルボン酸[(R)-1-(2-フルオロ-4-メタンスルホニルアミノ-5-メチル-フェニル)-エチル]-アミド；
- 2-トリフルオロメチル-4-(4-トリフルオロメチル-ピペリジン-1-イル)-キノリン-6-カルボン酸[(R)-1-(2-フルオロ-4-メタンスルホニルアミノ-5-メチル-フェニル)-エチル]-アミド； 30
- 7-トリフルオロメチル-ナフタレン-2-カルボン酸[(R)-1-(4-メタンスルホニルアミノ-3-メチル-フェニル)-エチル]-アミド；
- 4-[4-(2-ヒドロキシ-エチル)-ピペラジン-1-イル]-2-トリフルオロメチル-キノリン-6-カルボン酸[(R)-1-(2-フルオロ-4-メタンスルホニルアミノ-5-メチル-フェニル)-エチル]-アミド；
- 2-モルホリン-4-イル-キノリン-6-カルボン酸[(R)-1-(2-フルオロ-4-メタンスルホニルアミノ-5-メチル-フェニル)-エチル]-アミド；
- 4-ピペリジン-1-イル-2-トリフルオロメチル-キナゾリン-6-カルボン酸[(R)-1-(2-フルオロ-4-メタンスルホニルアミノ-5-メチル-フェニル)-エチル]-アミド； 40
- 4-[4-(3-クロロ-フェニル)-ピペラジン-1-イル]-2-トリフルオロメチル-キナゾリン-6-カルボン酸[(R)-1-(2-フルオロ-4-メタンスルホニルアミノ-5-メチル-フェニル)-エチル]-アミド；
- 4-(2,6-ジメチル-モルホリン-4-イル)-2-トリフルオロメチル-キナゾリン-6-カルボン酸[(R)-1-(2-フルオロ-4-メタンスルホニルアミノ-5-メチル-フェニル)-エチル]-アミド；
- ；
- 7-シクロプロピル-[1,5]ナフチリジン-3-カルボン酸[(R)-1-(2-フルオロ-4-メタンスルホニルアミノ-5-メチル-フェニル)-エチル]-アミド；
- 4-[4-(2-メトキシ-フェニル)-ピペラジン-1-イル]-2-トリフルオロメチル-キナゾリン- 50

- 6-カルボン酸[(R)-1-(2-フルオロ-4-メタンスルホニルアミノ-5-メチル-フェニル)-エチル]-アミド；
- 4-((R)-3-ヒドロキシ-ピロリジン-1-イル)-2-トリフルオロメチル-キノリン-6-カルボン酸[(R)-1-(2-フルオロ-4-メタンスルホニルアミノ-5-メチル-フェニル)-エチル]-アミド；
- 4-((S)-3-ヒドロキシ-ピロリジン-1-イル)-2-トリフルオロメチル-キノリン-6-カルボン酸[(R)-1-(2-フルオロ-4-メタンスルホニルアミノ-5-メチル-フェニル)-エチル]-アミド；
- 4-(3,3-ジフルオロ-アゼチジン-1-イル)-2-トリフルオロメチル-キノリン-6-カルボン酸[(R)-1-(2-フルオロ-4-メタンスルホニルアミノ-5-メチル-フェニル)-エチル]-アミド；
- 4-((R)-2-ヒドロキシメチル-ピロリジン-1-イル)-2-トリフルオロメチル-キノリン-6-カルボン酸[(R)-1-(2-フルオロ-4-メタンスルホニルアミノ-5-メチル-フェニル)-エチル]-アミド；
- 4-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルオキシ)-2-トリフルオロメチル-キノリン-6-カルボン酸[(R)-1-(2-フルオロ-4-メタンスルホニルアミノ-5-メチル-フェニル)-エチル]-アミド；
- 4-(4-ヒドロキシ-ピペリジン-1-イル)-2-トリフルオロメチル-キノリン-6-カルボン酸[(R)-1-(2-フルオロ-4-メタンスルホニルアミノ-5-メチル-フェニル)-エチル]-アミド；
- 4-{6-[(R)-1-(2-フルオロ-4-メタンスルホニルアミノ-5-メチル-フェニル)-エチルカルバモイル]-2-トリフルオロメチル-キナゾリン-4-イル}-ピペラジン-1-カルボン酸エチルエステル；
- 4-シクロヘキシルアミノ-2-トリフルオロメチル-キノリン-6-カルボン酸[(R)-1-(2-フルオロ-4-メタンスルホニルアミノ-5-メチル-フェニル)-エチル]-アミド；
- 7-ピロリジン-1-イル-[1,5]ナフチリジン-3-カルボン酸[(R)-1-(2-フルオロ-4-メタンスルホニルアミノ-5-メチル-フェニル)-エチル]-アミド；
- 4-(4-ヒドロキシメチル-ピペリジン-1-イル)-2-トリフルオロメチル-キノリン-6-カルボン酸[(R)-1-(2-フルオロ-4-メタンスルホニルアミノ-5-メチル-フェニル)-エチル]-アミド；
- 6-(2,2,2-トリフルオロ-1-ヒドロキシ-1-メチル-エチル)-ナフタレン-2-カルボン酸[(R)-1-(2-フルオロ-4-メタンスルホニルアミノ-5-メチル-フェニル)-エチル]-アミド；
- 6-ピラゾール-1-イル-ナフタレン-2-カルボン酸[(R)-1-(2-フルオロ-4-メタンスルホニルアミノ-5-メチル-フェニル)-エチル]-アミド；
- 4-(4-ベンジル-ピペリジン-1-イル)-2-トリフルオロメチル-キナゾリン-6-カルボン酸[(R)-1-(2-フルオロ-4-メタンスルホニルアミノ-5-メチル-フェニル)-エチル]-アミド；
- 2-(4-メトキシ-ピペリジン-1-イル)-キノリン-6-カルボン酸[(R)-1-(2-フルオロ-4-メタンスルホニルアミノ-5-メチル-フェニル)-エチル]-アミド；
- 2-(1-メチル-シクロプロピル)-キノリン-6-カルボン酸[(R)-1-(2-フルオロ-4-メタンスルホニルアミノ-5-メチル-フェニル)-エチル]-アミド；
- 2-(4,4-ジフルオロ-ピペリジン-1-イル)-キノリン-6-カルボン酸[(R)-1-(2-フルオロ-4-メタンスルホニルアミノ-5-メチル-フェニル)-エチル]-アミド；
- 4-モルホリン-4-イル-2-トリフルオロメチル-キナゾリン-6-カルボン酸[(R)-1-(2-フルオロ-4-メタンスルホニルアミノ-5-メチル-フェニル)-エチル]-アミド；
- 2-(4,4-ジメチル-ピペリジン-1-イル)-キノリン-6-カルボン酸[(R)-1-(2-フルオロ-4-メタンスルホニルアミノ-5-メチル-フェニル)-エチル]-アミド；
- 2-ジエチルアミノ-キノリン-6-カルボン酸[(R)-1-(2-フルオロ-4-メタンスルホニルアミノ-5-メチル-フェニル)-エチル]-アミド；
- 2-(4-トリフルオロメチル-ピペリジン-1-イル)-キノリン-6-カルボン酸[(R)-1-(2-フルオロ-4-メタンスルホニルアミノ-5-メチル-フェニル)-エチル]-アミド；
- 6-(2,2,2-トリフルオロ-1-メトキシ-1-メチル-エチル)-ナフタレン-2-カルボン酸[(R)-

1-(2-フルオロ-4-メタンスルホニルアミノ-5-メチル-フェニル)-エチル]-アミド；
 またはその医薬的に許容できる塩、ならびにその同位体バリエーション、その立体異性体および互変異性体。

【0116】

[00127] したがって、さらに特定の化合物グループが提供される。たとえば、前記に述べたように、インビボでイオンチャンネルを調節しうる適切な化合物は後記の表1に挙げたものから選択でき、提示したものとして、またはその医薬的に許容できる塩、溶媒和物またはプロドラッグの形；ならびにその立体異性体および互変異性体の形で製造することができる。そのようなバリエーションはすべて本発明において考慮され、本発明の範囲に含まれる。

【0117】

[00128] ある観点において、本発明は前記式による化合物のプロドラッグおよび誘導体を提供する。プロドラッグは本発明化合物の誘導体であり、開裂性の基を含み、加溶媒分解により、または生理的条件下で、インビボにおいて医薬活性をもつ本発明化合物になる。そのような例にはコリンエステル誘導体など、N-アルキルモルホリンエステルなどが含まれるが、これらに限定されない。

【0118】

[00129] 本発明化合物の他の誘導体はそれらの酸および酸誘導体の両方の形で活性をもつが、酸感受性形は哺乳動物においてしばしば溶解性、組織適合性または遅延放出の利点をもたらす(参照：Bundgard, H., Design of Prodrugs, pp. 7-9, 21-24, Elsevier, Amsterdam 1985)。プロドラッグには、当業者に周知の酸誘導体、たとえば親酸と適切なアルコール類の反応により製造されるエステル、または親酸化合物と置換もしくは非置換アミンの反応により製造されるアミド、または酸無水物もしくは混合酸無水物が含まれる。本発明化合物のペンダント基である酸性基から誘導される簡単な脂肪族または芳香族のエステル、アミドおよび酸無水物が好ましいプロドラッグである。場合により、二重エステルタイプのプロドラッグ、たとえば(アシルオキシ)アルキルエステルまたは((アルコキシカルボニル)オキシ)アルキルエステルを製造することが好ましい。好ましいものは、本発明化合物のC₁-C₈アルキル、C₂-C₈アルケニル、アリール、C₇-C₁₂置換アリール、およびC₇-C₁₂アリールアルキルエステルである。

【0119】

アッセイ法

ヒトVR1アンタゴニストアッセイ

[00130] VR1アンタゴニスト活性は、ヒトVR1を高度に発現する細胞を用いるCa²⁺画像化アッセイにより測定できる。ヒトVR1受容体を高度に発現する細胞はいくつかの異なる一般法で得ることができる。標準法のひとつは、たとえば雑誌論文Nature, 389, pp 816-824, 1997に記載される方法に従ったヒト脊髄後根神経節(DRG)または腎臓からのクローン化である。あるいは、VR1受容体を高度に発現するヒト表皮細胞も既知であり、雑誌論文に発表されている(Biochemical and Biophysical Research Communications, 291, pp124-129, 2002)。この論文では、ヒト表皮細胞がカプサイシンの添加によりVR1仲介による細胞内Ca²⁺増加を示した。さらに、通常はサイレント遺伝子であるかまたは検出可能なレベルのVR1受容体を産生しないヒトVR1遺伝子をアップレギュレートする方法も、適切な細胞を得るために利用できる。そのような遺伝子修飾法はNat. Biotechnol., 19, pp 440-445, 2001に詳細に記載されている。

【0120】

[00131] ヒトVR1受容体を発現する細胞を、分析に用いるまで培養フラスコ内に37℃で5% CO₂を含有する雰囲気中に維持した。VR1アンタゴニスト活性を測定するための細胞内Ca²⁺画像化アッセイを下記の手順で行なった。

【0121】

[00132] 培地をフラスコから分離し、fura-2/AM蛍光性カルシウム指示薬を培地中5 μMの濃度でフラスコに添加した。フラスコをCO₂インキュベーターに入れて1時間保温した

10

20

30

40

50

。次いで、ヒトVR1を発現している細胞をフラスコから離脱させ、続いてリン酸緩衝化生理食塩水PBS(-)で洗浄し、アッセイ緩衝液に再懸濁した。細胞懸濁液(3.75×10^5 個/ml)の一部80 μ lをアッセイプレートに添加し、細胞を遠心分離(950 rpm、20、3分間)により遠心沈殿させた。

【0122】

カプサイシン刺激アッセイ

[00133] カプサイシンで誘導される細胞内カルシウム濃度変化を、蛍光画像化装置であるFDSS 6000 (Hamamatsu Photonics, 日本)を用いて観察した。クレブス - リンガー (Krebs-Ringer) HEPES (KRH) 緩衝液(115 mM NaCl, 5.4 mM KCl, 1 mM MgSO₄, 1.8 mM CaCl₂, 11 mM D-グルコース, 25 mM HEPES, 0.96 mM Na₂HPO₄, pH 7.3)中の細胞懸濁液を、異なる濃度の試験化合物またはKRH緩衝液(緩衝液対照)と共に、室温、暗条件下で15分間、予備保温した。次いでFDSS 6000によりカプサイシン溶液(アッセイ混合物中300 nMとなる)をアッセイプレートに自動的に添加した。

10

【0123】

酸刺激アッセイ

[00134] 酸で誘導される細胞内カルシウム濃度変化を、蛍光画像化装置であるFDSS 6000 (Hamamatsu Photonics, 日本)を用いて観察した。休眠緩衝液(10mM HEPESを補ったHBSS、pH 7.4)中の細胞懸濁液を、異なる濃度の試験化合物または休眠緩衝液(緩衝液対照)と共に、室温、暗条件下で15分間、予備保温した。次いで細胞にFDSS 6000により刺激溶液(MESを補ったHBSS、最終アッセイ緩衝液、pH5.8)を自動的に添加した。VR1アンタゴニストのIC₅₀値は、酸性刺激の後の緩衝液対照試料により示される増加の二分の一から決定された。

20

【0124】

アンタゴニスト活性の測定

[00135] 蛍光信号($\lambda_{ex} = 340 \text{ nm} / 380 \text{ nm}$, $\lambda_{em} = 510 - 520 \text{ nm}$)の変化の観察を、カプサイシン溶液または酸性緩衝液の添加の1分前に開始し、5分間継続した。VR1アンタゴニストのIC₅₀値は、アゴニスト刺激の後の緩衝液対照試料により示される増加の二分の一から決定された。

【0125】

慢性絞縮傷モデル(CCIモデル) :

[00136] オスSprague-Dawleyラット(270~300 g; B.W., Charles River, 日本、筑波)を用いる。BennettおよびXie (Bennett, G.J. and Xie, Y.K. Pain, 33:87-107, 1988)により記載された方法に従って慢性絞縮傷(CCI)手術を実施する。要約すると、動物をペントバルビタールナトリウム(64.8 mg/kg, 腹腔内)で麻酔し、大腿二頭筋の鈍切開により大腿中間位置で左総坐骨神経を露出させる。坐骨神経の三分岐に近い部分から付着組織を除去し、その周囲に約1mm間隔で4本の結紮系(4-0絹)をゆるく結ぶ。坐骨神経結紮以外はCCI手術と同じ方法で擬似手術を行なう。手術の2週間後、フォン・フレイ毛(von Frey hair (VFH))を後脚の足底に触れることにより機械的異痛症を評価する。応答を誘発するのに要した最低量のVFHの力を脚引込み閾値(paw withdrawal threshold (PWT))として記録する。投薬後、0.5、1および2時間目に、VFH試験を実施する。クルスカール - ワリス検定(Kruskal-Wallis test)、続いて多重比較のためのダン検定(Dunn's test)または対比較のためのマン - ホイットニーのU-検定(Mann-Whitney U-test)により、実験データを分析する。

30

40

【0126】

Caco-2透過性

[00137] Caco-2透過性をShiyin Yee, Pharmaceutical Research, 763 (1997)に記載された方法に従って測定する。

【0127】

[00138] Caco-2細胞をフィルター支持体(Falcon HTSマルチウェルインサートシステム)上で14日間生育させる。頂端側(apical)および側底側(basolateral)コンパートメン

50

トの両方から培地を分離し、予熱した0.3 mlの頂端側緩衝液および1.0 mlの側底側緩衝液と共に37℃、シェーカー水浴内、50サイクル/分で0.75時間、単層を予備保温する。頂端側緩衝液はハングスの平衡塩類溶液、25 mMのD-グルコース 1水和物、20 mMのMES生物用緩衝液、1.25 mMのCaCl₂および0.5 mMのMgCl₂(pH 6.5)からなる。側底側緩衝液はハングスの平衡塩類溶液、25 mMのD-グルコース 1水和物、20 mMのHEPES生物用緩衝液、1.25 mMのCaCl₂および0.5 mMのMgCl₂(pH 7.4)からなる。予備保温の終了時に培地を分離し、緩衝液中の試験化合物溶液(10 μM)を頂端側コンパートメントに添加する。新しい側底側緩衝液を入れたウェルにインサートを移動させ、1時間保温する。緩衝液中の薬物濃度をLC/MS分析により測定する。

【0128】

10

[00139] 流速(F、質量/時間)をレシーバー側の累積基質出現量の傾きから計算し、下記の等式から見掛け透過係数(Papp)を計算する：

$$Papp \text{ (cm/秒)} = (F * VD) / (SA * MD)$$

式中、SAは輸送に関する表面積(0.3 cm²)であり、VDはドナー体積(0.3ml)であり、MDはt = 0におけるドナー側の全薬物量である。すべてのデータが2つのインサートの平均である。単層の統合性をルシファアーイエロー輸送により判定する。

【0129】

ヒト-ドフェチリド(dofetilide)結合

[00140] HERG産物を発現するHEK-293細胞の細胞ペーストを10倍体積の50 mMトリス緩衝液(2 M HClでpH 7.5に調整、25 mM MgCl₂、1 mM MgCl₂、10 mM KClを含有)に懸濁することができる。細胞をPolytronホモジナイザーによりホモジナイズし(最大力で20秒間)、48,000 g、4℃で20分間遠心分離する。ペレットを同じ方法でもう一度、再懸濁、ホモジナイズおよび遠心分離する。得られた上清を廃棄し、最終ペレットを再懸濁し(10倍体積の50 mMトリス緩衝液)、最大力で20秒間ホモジナイズする。この膜ホモジェネートを一部ずつに分け、使用するまで-80℃に保存する。Protein Assay Rapid KitおよびARVO SXプレートリーダー(Wallac)を用いるタンパク質濃度測定に一部を使用する。すべての操作、原液および装置を常に氷上に保持する。飽和アッセイのために、200 μlの全体積で実験を行なう。20 μlの[3H]-ドフェチリドおよび160 μlの膜ホモジェネート(ウェル当たり20~30 μgのタンパク質)を室温で60分間、それぞれ全結合または非特異的結合について最終濃度10 μMのドフェチリド(20 μl)の非存在下または存在下で保温することにより、飽和を測定する。Skatron細胞ハーベスターを用いてポリエーテルイミド(PEI)浸漬ガラス繊維濾紙で急速真空濾過することによりすべての保温を終結し、続いて50 mMトリス緩衝液(pH 7.5、25 mM MgCl₂)で2回洗浄する。Packard LSカウンターを用いる液体シンチレーション計数により、受容体結合した放射能を定量する。

20

30

【0130】

[00141] 競合アッセイのために、化合物を96穴ポリプロピレンプレートに4点希釈として半対数方式で希釈する。すべての希釈をまずDMSO中に行ない、次いで最終DMSO濃度が1%になるように50 mMトリス緩衝液(pH 7.5、25 mM MgCl₂、1 mM MgCl₂、10 mM KClを含有)中に移す。化合物を三重試験法でアッセイプレートに分配する(4 μl)。全結合ウェルおよび非特異的結合ウェルを6つのウェルに、それぞれビヒクルおよび最終濃度10 μMのドフェチリドとして設定する。放射性リガンドを最終濃度の5.6倍で調製し、この溶液を各ウェルに添加する(36 μl)。YSi ポリ-L-リシン シンチレーション近接アッセイ(SPA)ビーズ(50 μl, 1 mg/ウェル)および膜(110 μl, 20 μg/ウェル)の添加によりアッセイを開始する。室温で60分間、保温を続ける。ビーズを沈降させるために、プレートを室温でさらに3時間保温する。Wallac MicroBetaプレートリーダーで計数することにより、受容体結合した放射能を定量する。

40

【0131】

HERGアッセイ

[00142] HERGカリウムチャンネルを安定して発現するHEK 293細胞を電気生理学的試験に用いる。このチャンネルをHEK細胞内で安定して形質転換するための方法は他のいずれ

50

かにみられる(Z. Zhou et al., 1998, Biophysical Journal, 74, pp230-241)。実験の前日に細胞を培養フラスコから収集し、10%ウシ胎仔血清(FCS)を含む標準最小必須培地(MEM)中でカバーガラス上に生着させる。生着した細胞を95% O₂/5% CO₂の雰囲気内に保持した37℃のインキュベーター内に保存する。収集後15~28時間の間に細胞を試験する。

【0132】

[00143] 標準パッチクランプ法を用いて全細胞様式でHERG電流を調べる。実験期間中、細胞に下記組成の標準外部溶液を灌流する(mM)； NaCl, 130； KCl, 4； CaCl₂, 2； MgCl₂, 1； グルコース, 10； HEPES, 5； pH 7.4, NaOHによる。パッチクランプ増幅器、および下記組成の標準内部溶液を充填した際に1~3 MOhmの抵抗をもつパッチピペットを用いて、全細胞記録を行なう(mM)； KCl, 130； MgATP, 5； MgCl₂, 1.0； HEPES, 10； EGTA 5, pH 7.2, KOHによる。15MΩ未満のアクセス抵抗および>1GΩのシール抵抗を示す細胞のみを以後の実験に受理できるものとする。最高80%の直列抵抗補償(series resistance compensation)を適用する。漏れ減算を行なわない。ただし、受理できるアクセス抵抗は記録した電流の大きさおよび安全に使用できる直列抵抗補償のレベルに依存する。全細胞コンフィギュレーションが達成され、ピペット溶液による細胞透析に十分な時間(>5分間)が得られた後、標準電圧プロトコルを細胞に適用して膜電流を誘発する。電圧プロトコルは以下のとおりである。膜を-80mVの保持電位から+40mVに1000ミリ秒間、脱分極させる。続いて保持電位に戻るまで電圧を傾斜降下させる(速度0.5mV msec⁻¹)。実験期間全体を通してこの電圧プロトコルを4秒毎に細胞に連続適用する(0.25Hz)。傾斜中に-40mV付近で誘発されるピーク電流の振幅を測定する。外部溶液中に安定して誘発される電流応答が得られた時点で、ビヒクル(標準外部溶液中の0.5% DMSO)を10~20分間、蠕動ポンプにより付与する。ビヒクル対照条件で誘発電流応答の振幅の変化が最小であれば、0.3、1、3、10mMのいずれかの試験化合物を10分間付与する。この10分間には、供給溶液がポンプにより溶液溜めから記録チャンパーまでチューブを通過する時間が含まれる。化合物溶液への細胞の曝露時間は、チャンパーウェル内の薬物濃度が目的濃度に達した後、5分間以上である。次いで10~20分間の洗浄期間をとって、可逆性を評価する。最後に、細胞を高濃度のドフェチリド(5mM)(特異的なIKr遮断薬)に曝露して、非感受性の内因性電流を評価する。

【0133】

[00144] すべての実験を室温(23±1℃)で実施する。パッチクランプ増幅器および特定のデータ分析ソフトウェアを用いて、誘発された膜電流をコンピューターでオンライン記録し、500-1KHz (Bessel -3dB)でフィルター処理し、1-2KHzでサンプリングする。一般に-40mV付近で起きるピーク電流振幅をコンピューターでオフライン測定する。

【0134】

[00145] ビヒクル対照条件下および薬物存在下で10個の振幅値の算術平均を計算する。正規化した電流値により次式を用いて各実験でのINの低下率%を求める： $IN = (1 - ID/IC) \times 100$ ；ここでIDは薬物存在下での平均電流値であり、ICは対照条件下での平均電流値である。それぞれの薬物濃度または時間整合対照について個別の実験を実施し、各実験の算術平均をその試験の結果と定義する。

【0135】

ヒト肝臓ミクロソーム(HLM)中での半減期

[00146] 試験化合物(1 μM)を3.3 mM MgCl₂および0.78 mg/mL HLM (HL101)と共に、100 mMリン酸カリウム緩衝液(pH 7.4)中、37℃で96穴深底プレート上で保温する。反応混合物を、非P450およびP450グループという二つのグループに分ける。NADPHを、P450グループの反応混合物にのみ添加する。P450グループの試料の一部を、0、10、30、60分の時点で集める；ここで、0分の時点はP450グループの反応混合物にNADPHを添加した時点を示す。非P450グループの試料の一部を、-10および65分の時点で集める。集めた一部を、内部標準を含むアセトニトリル溶液で抽出する。沈殿したタンパク質を遠心分離機で遠心沈殿させる(2000 rpm, 15分)。上清中の化合物の濃度を、LC/MS/MS装置により測定する。

【0136】

[00147] 化合物/内部標準のピーク面積比の自然対数を時間に対してプロットすることにより、半減期の値を求める。最も適切に点を通る線の傾きから、代謝速度(k)が得られる。これを、次の等式を用いて半減期の値に変換する。

【0137】

$$\text{半減期} = \ln 2/k$$

モノ-ヨードアセテート(MIA)誘導OAモデル

[00148] オスの6週令Sprague-Dawley (SD, Japan SLCまたはCharles River Japan)ラットをペントバルビタールで麻酔する。MIAの注射部位(膝)を剃毛し、70%エタノールで清浄にする。25mlのMIA溶液または生理食塩水を右膝関節に29G注射針で注射する。関節損傷が右膝(損傷)および左膝(無処置)全体への重量分布に与える影響を、インキャパシタンス試験機(incapacitance tester)(Linton Instrumentation, 英国ノーフォーク)により評価する。後脚それぞれにより発生する力をグラムで測定する。それぞれの脚に負荷された重量の差により荷重(weight-bearing)(WB)欠損を判定する。MIA注射後20日目まで週1回、WBを測定するように、ラットをトレーニングする。MIA注射後21日に化合物の鎮痛効果を測定する。化合物投与の前にWB欠損の"前値(pre value)"を測定する。化合物の投与後、WB欠損の減弱を鎮痛効果と判定する。

10

【0138】

ラットにおける完全フロイントアジュバント(CFA)誘導による熱的および機械的痛覚過敏

熱的痛覚過敏

20

[00149] オスの6週令SDラットを用いる。完全フロイントアジュバント(CFA、300 mgの結核菌(Mycobacterium Tuberculosis) H37RA (Difco、ミシガン州); 100 μ Lの流動パラフィン(Wako、日本、大阪)中)を、ラットの後脚の足底に注射する。CFA注射の2日後、先に記載された方法(Hargreaves et al., 1988)により足底試験装置(Ugo-Basil, Varese, イタリア)を用いて、熱的痛覚過敏を測定する。ラットを刺激する前に、少なくとも15分間、試験環境に順応させる。後脚の足底に放射熱を付与し、脚引込みの遅れ(paw withdrawal latencies)(PWL、秒)を測定する。10~15秒の安定したPWLが得られるように、放射熱の強度を調整する。試験化合物を体重100gにつき0.5 mLの体積で投与する。薬物投与後、1、3または5時間目にPWLを測定する。

【0139】

30

機械的痛覚過敏

[00150] オスの4週令SDラットを用いる。CFA(300 mgの結核菌H37RA (Difco, ミシガン州); 100 μ Lの流動パラフィン(Wako、日本、大阪)中)を、ラットの後脚の足底に注射する。CFA注射の2日後、無痛メーター(Ugo-Basil, Varese, イタリア)を用いて圧力に対する脚引込み閾値(PWT、グラム)を測定することにより、機械的痛覚過敏を試験する。動物を軽く拘束し、後脚背面にプラスチックチップで定常的に漸増する圧力を付与する。脚引込みを誘発するのに要した圧力を測定する。試験化合物を体重100gにつき0.5 mLの体積で投与する。薬物投与後、1、3または5時間目にPWTを測定する。

【0140】

40

医薬組成物

[00151] 医薬組成物として使用する場合、本発明のアミド化合物は一般に医薬組成物の形で投与される。そのような組成物は医薬技術分野で周知の方法により調製でき、少なくとも1種類の有効化合物を含む。

【0141】

[00152] 一般に、本発明化合物を医薬有効量で投与する。実際に投与する化合物の量は一般に医師が、処置すべき状態、選択する投与経路、投与する実際の化合物、個々の患者の年齢、体重および応答、患者の症状の重症度などを含めた関連状況を考慮して決定するであろう。

【0142】

[00153] 本発明の医薬組成物は、限定ではないが、たとえば経口、直腸、経皮、皮下

50

、静脈内、筋肉内および鼻腔内を含めた多様な経路で投与できる。意図する送達経路に応じて、本発明化合物は好ましくは注射用もしくは経口用組成物として、または軟膏剤、ローション剤もしくはパッチ剤として（すべて経皮投与用）配合される。

【0143】

【00154】 経口投与用組成物は、バルク状の液剤もしくは懸濁液剤、またはバルク散剤の形をとることができる。しかし、より一般的には、厳密な投薬を容易にするために本発明組成物は単位剤形で存在する。用語“単位剤形”は、ヒト対象および他の動物のための単位用量として適切な、物理的に分離した単位を表わす；各単位は、目的とする療法効果を生じるように計算した予め定められた量の有効物質を、適切な医薬賦形剤と共に含有する。一般的な単位剤形には、液体組成物を予め充填した予め秤量したアンプルもしくは注射器、または固体組成物の場合は丸剤、錠剤、カプセル剤などが含まれる。そのような組成物において、フラスルホン酸化合物は通常は副成分であり（約0.1～約50重量%、または好ましくは約1～約40重量%）、残りは目的とする剤形を形成するのに有用な各種のビヒクルまたはキャリアーおよび加工助剤である。

10

【0144】

【00155】 経口投与に適切な液体剤形は、緩衝剤、懸濁化剤および分散剤、着色剤、着香剤などを含む適切な水性または非水性ビヒクルを含有することができる。固体剤形は、たとえば下記のいずれかの成分または同様な性質の化合物を含有することができる：結合剤、たとえば微結晶性セルロース、トラガントガムもしくはゼラチン；賦形剤、たとえばデンプンもしくは乳糖、崩壊剤、たとえばアルギン酸、Primogelもしくはトウモロコシデンプン；滑沢剤、たとえばステアリン酸マグネシウム；流動促進剤、たとえばコロイド状二酸化ケイ素；甘味剤、たとえばショ糖もしくはサッカリン；または着香剤、たとえばペパーミント、サリチル酸メチルもしくはオレンジフレーバー。

20

【0145】

【00156】 注射用組成物は、一般に注射用の無菌生理食塩水もしくはリン酸緩衝化生理食塩水、または当技術分野で既知である他の注射用キャリアーを基剤とする。前記のように、そのような組成物中において有効化合物は一般に副成分であってしばしば約0.05～10重量%であり、残りは注射用キャリアーなどである。

【0146】

【00157】 経皮組成物は一般に、約0.01～約20重量%、好ましくは約0.1～約20重量%、好ましくは約0.1～約10重量%、より好ましくは約0.5～約15重量%の有効成分を含有する局所用の軟膏剤またはクリーム剤として配合される。軟膏剤として配合する場合、有効成分を一般にパラフィン系または水混和性の軟膏基剤と組み合わせる。あるいは、有効成分をたとえば水中油型クリーム基剤と共にクリーム剤として配合してもよい。そのような経皮配合物は当技術分野で周知であり、一般に有効成分または配合物の皮膚透過または安定性を増強するための追加成分を含有する。そのような既知の経皮配合物または成分はすべて本発明の範囲に含まれる。

30

【0147】

【00158】 本発明化合物は経皮用具により投与することもできる。したがって、経皮投与は溜めもしくは多孔膜タイプまたは固体マトリックス形のパッチを用いて達成することができる。

40

【0148】

【00159】 経口投与用、注射用または局所投与用の組成物のための前記成分は、代表例にすぎない。他の材料および加工技術などは下記に記載されている：Remington's Pharmaceutical Sciences, 第17版, Part 8, 1985, Mack Publishing Company, ペンシルベニア州イーストン；これを本明細書に援用する。

【0149】

【00160】 本発明化合物は持続放出剤形で、または持続放出薬物送達システムから、投与することもできる。代表的な持続放出材料はRemington's Pharmaceutical Sciences中にみられる。

50

【 0 1 5 0 】

[00161] 下記の配合例は本発明の代表的な医薬組成物を示す。ただし、本発明は下記の医薬組成物に限定されない。

配合物 1 - 錠剤

[00162] 式 I の化合物を乾燥粉末として乾燥ゼラチン結合剤と約1:2の重量比で混合する。少量のステアリン酸マグネシウムを滑沢剤として添加する。この混合物を錠剤プレスで240~270 mgの錠剤に成形する(錠剤当たり80~90 mgの有効化合物)。

【 0 1 5 1 】

配合物 2 - カプセル剤

[00163] 式 I の化合物を乾燥粉末としてデンプン希釈剤と約1:1の重量比で混合する。この混合物を充填して250 mgのカプセル剤にする(カプセル剤当たり125 mgの有効化合物)。

10

【 0 1 5 2 】

配合物 3 - 液剤

[00164] 式 I の化合物(125 mg)、ショ糖(1.75 g)およびキサンタンガム(4 mg)をブレンドし、No. 10メッシュU.S.のふるいを通し、次いで予め調製した微結晶性セルロースおよびカルホキシメチルセルロースナトリウム(11:89, 50 mg)の水溶液と混合する。安息香酸ナトリウム(10 mg)、着香剤および着色剤を水で希釈し、攪拌しながら添加する。次いで全体積5 mLになるのに十分な水を添加する。

20

【 0 1 5 3 】

配合物 4 - 錠剤

[00165] 式 I の化合物を乾燥粉末として乾燥ゼラチン結合剤と約1:2の重量比で混合する。少量のステアリン酸マグネシウムを滑沢剤として添加する。この混合物を錠剤プレスで450~900 mgの錠剤に成形する(錠剤当たり150~300 mgの有効化合物)。

【 0 1 5 4 】

配合物 5 - 注射液

[00166] 式 I の化合物を注射用水性媒質である無菌の緩衝化生理食塩水に溶解または懸濁して、約5 mg/mlの濃度にする。

【 0 1 5 5 】

配合物 6 - 局所製剤

[00167] ステアリルアルコール(250 g)および白色ワセリン(250 g)を約75 で融解し、次いで式 I の化合物(50 g)、メチルパラベン(0.25 g)、プロピルパラベン(0.15 g)、ラウリル硫酸ナトリウム(10 g)およびプロピレングリコール(120 g)を水(約370 g)に溶解して添加し、得られた混合物を凝固するまで攪拌する。

30

【 0 1 5 6 】

処置方法

[00168] 本発明化合物は、哺乳動物における状態を処置するための療法薬として用いられる。したがって、本発明の化合物および医薬組成物は、ヒトを含めた哺乳動物の神経変性性、自己免疫性および炎症性状態を予防および/または治療するための療法薬として有用である。

40

【 0 1 5 7 】

[00169] 処置観点の方法において本発明は、関節炎、ブドウ膜炎、喘息、心筋梗塞、外傷性脳傷害、急性脊髄損傷、禿髪症(脱毛症)、炎症性腸疾患および自己免疫障害に関連する可能性のある状態に罹患しやすいかまたは罹患している哺乳動物を処置するための方法であって、有効量の前記医薬組成物1種類以上を投与することを含む方法を提供する。

【 0 1 5 8 】

[00170] 処置観点のさらに他の方法において本発明は、疼痛応答を発生する状態または感覚神経の基礎活性の維持における平衡異常に関係する状態に罹患しやすいかまたは罹患している哺乳動物を処置するための方法を提供する。本発明化合物は、たとえば下記の

50

多様な発生源または病因の痛みを処置するための鎮痛薬として有用である：急性炎症性疼痛（たとえば骨関節炎およびリウマチ性関節炎に関連する痛み）；多様な神経障害性疼痛症候群（たとえばヘルペス後神経痛、三叉神経痛、反射交感神経ジストロフィー、糖尿病性神経障害、ギラン-バレー症候群、線維筋痛、知覚異常性大腿痛、乳房摘出後疼痛症候群、末梢神経障害、HIV神経障害、ならびに化学療法誘発性および他の医原性神経障害）；内臓痛（たとえば胃食道反射疾患、過敏性腸症候群、炎症性腸疾患、膵炎、ならびに多様な婦人科障害および泌尿器障害）；歯痛；および頭痛（たとえば片頭痛、群発性頭痛および緊張性頭痛）。

【0159】

[00171] 処置観点の他の方法において、本発明は、下記に罹患しやすいかまたは罹患している哺乳動物の処置方法であって、状態の治療または状態の予防に有効な量の前記医薬組成物1種類以上を投与することを含む方法を提供する：神経変性性の疾患および障害、たとえばパーキンソン病、アルツハイマー病および多発性硬化症；神経炎症により仲介されるかまたは神経炎症を生じる疾患および障害、たとえば外傷性脳傷害、卒中および脳炎；中枢仲介性-神経精神性の疾患および障害、たとえばうつ病、躁病、双極性疾患、不安、統合失調症、摂食障害、睡眠障害および認知障害；てんかんおよび発作障害；前立腺、膀胱および腸の機能不全、たとえば尿失禁、排尿ちゅうちょ、直腸過敏症、大便失禁、良性前立腺肥大および炎症性腸疾患；呼吸器および気道の疾患および障害、たとえばアレルギー性の鼻炎、喘息および反応性気道疾患、ならびに慢性閉塞性肺疾患；炎症により仲介されるかまたは炎症を生じる疾患および障害、たとえばリウマチ性関節炎および骨関節炎；心筋梗塞；多様な自己免疫性の疾患および障害；ブドウ膜炎およびアテローム性硬化症；痒み/そう痒症、たとえば乾癬；禿髪症（脱毛症）；肥満症；脂質障害；癌；血圧；脊髄損傷；ならびに腎障害。

10

20

【0160】

[00172] 注射投与量は約0.1 mg/kg/時から少なくとも10 mg/kg/時までである；すべて約1～約120時間、特に24～96時間。適切な定常状態レベルを達成するために、約0.1～約10 mg/kgまたはそれ以上を前負荷ボース投与することもできる。最大全量は、40～80 kgのヒト患者について約2 g/日を超えないと予想される。

【0161】

[00173] 長期状態、たとえば神経変性性および自己免疫性状態などの予防および/または治療のためには処置計画は通常は多数月または多数年にわたるので、患者にとっての簡便さおよび耐容性のために経口投与が好ましい。経口投与する場合、1日1～5回、特に2～4回、一般に3回の経口投与が代表的な処置計画である。これらの投与パターンを用いて、それぞれの投与により約0.01～約20 mg/kgの本発明化合物またはその誘導体が供給される；好ましい投与量はそれぞれ約0.1～約10 mg/kg、特に約1～約5 mg/kgを供給する。

30

【0162】

[00174] 経皮投与量は一般に注射投与により達成されるものと同様な、またはより低い血中濃度が得られるように選択される。

[00175] 神経変性性、自己免疫性または炎症性状態の発症を予防するために用いる場合、本発明化合物またはそれらの誘導体を、その状態を発現するリスクのある患者に、一般に医師の指導および監視のもとに前記投与量で投与する。特定の状態を発現するリスクのある患者には、その状態の家族歴をもつ者、または遺伝子検査もしくはスクリーニングによりその状態を特に発現しやすいと確認された者が含まれる。

40

【0163】

[00176] 本発明化合物を唯一の有効薬剤として投与することができ、あるいはそれらを他の活性誘導体を含めた他の薬剤と組み合わせて投与することができる。VR1アンタゴニストは、特に痛みの処置に際して、他の薬理活性化合物または2種類以上の他の薬理活性化合物と有益に組み合わせることができる。たとえばVR1アンタゴニスト、特に前記に定めた式(1)の化合物またはその医薬的に許容できる塩もしくは溶媒和物を、下記のも

50

のから選択される1種類以上の薬剤との組み合わせで、同時、逐次または個別に投与することができる：

- ・オピオイド系鎮痛薬、たとえばモルフィン、ヘロイン、ヒドロモルフィン、オキシモルフィン、レボルファノール (levorphanol)、レパロルファン (levallorphan)、メタドン (methadone)、メペリジン (meperidine)、フェンタニル (fentanyl)、コカイン、コデイン、ジヒドロコデイン、オキシコドン (oxycodone)、ヒドロコドン (hydrocodone)、プロボキシフェン (propoxyphene)、ナルメフェン (nalmefene)、ナロルフィン (nalorphine)、ナロキソン (naloxone)、ナルトレキソン (naltrexone)、ブプレノルフィン (buprenorphine)、ブトルファノール (butorphanol)、ナルブフィン (nalbuphine) またはペンタゾシン (pentazocine)；

10

- ・非ステロイド系抗炎症薬 (NSAID)、たとえばアスピリン、ジクロフェナク (diclofenac)、ジフルシナル (diflusalinal)、エトドラク (etodolac)、フェンブフェン (fenbufen)、フェノプロフェン (fenopropfen)、フルフェニサル (flufenisal)、フルルビプロフェン (flurbiprofen)、イブプロフェン (ibuprofen)、インドメタシン (indomethacin)、ケトプロフェン (ketoprofen)、ケトロラク (ketorolac)、メクロフェナム酸 (meclofenamic acid)、メフェナム酸 (mefenamic acid)、メロキシカム (meloxicam)、ナブメトン (nabumetone)、ナプロキセン (naproxen)、ニメスリド (nimesulide)、ニトロフルビプロフェン (nitroflurbiprofen)、オルサラジン (olsalazine)、オキサプロジン (oxaprozin)、フェニルブタゾン (phenylbutazone)、ピロキシカム (piroxicam)、スルファサラジン (sulfasalazine)、スリンダク (sulindac)、トルメチン (tolmetin) またはゾメピラク (zomepirac)；

20

- ・バルビツール酸系鎮静薬、たとえばアモバルビタール (amobarbital)、アプロバルビタール (aprobarbital)、ブタバルビタール (butobarbital)、ブタビタール (butabital)、メフォバルビタール (mephobarbital)、メタルビタール (metharbital)、メトヘキシタール (methohexital)、ペントバルビタール (pentobarbital)、フェノバルビタール (phenobarbital)、セコバルビタール (secobarbital)、タルブタール (talbutal)、テアミラール (theamylal) またはチオペンタール (thiopental)；

- ・鎮静作用をもつベンゾジアゼピン、たとえばクロルジアゼポキシド (chlordiazepoxide)、クロラゼパート (clorazepate)、ジアゼパム (diazepam)、フルラゼパム (flurazepam)、ロラゼパム (lorazepam)、オキサゼパム (oxazepam)、テマゼパム (temazepam) またはトリアゾラム (triazolam)；

30

- ・鎮静作用をもつH1アンタゴニスト、たとえばジフェンヒドラミン (diphenhydramine)、ピリラミン (pyrilamine)、プロメタジン (promethazine)、クロルフェニラミン (chlorpheniramine) またはクロルシクリジン (chlorcyclizine)；

- ・鎮静薬、たとえばグルテチミド (glutethimide)、メプロバメート (meprobamate)、メタカロン (methaqualone) またはジクロルアルフェナゾン (dichloralphenazone)；

- ・骨格筋弛緩薬、たとえばバクロフェン (baclofen)、カリソプロドール (carisoprodol)、クロルゾキサゾン (chlorzoxazone)、シクロベンザプリン (cyclobenzaprine)、メトカルバモール (methocarbamol) またはオルフェナジン (orphrenadine)；

- ・NMDA受容体アンタゴニスト、たとえばデキストロメトルファン (dextromethorphan) ((+)-3-ヒドロキシ-N-メチルモルフィナン) またはその代謝産物デキストロルファン (dextrorphan) ((+)-3-ヒドロキシ-N-メチルモルフィナン)、ケタミン (ketamine)、メマンチン (memantine)、ピロロキノリンキニン (pyrroloquinoline quinine)、cis-4-(ホスホノメチル)-2-ピペリジンカルボン酸、ブディピン (budipine)、EN-3231 (MorphiDex (登録商標)、モルフィンとデキストロメトルファンの組み合わせ製剤)、トピラメート (topiramate)、ネラメキサン (neramexane) またはペルジンフォテル (perzinfotel)：NR2Bアンタゴニストを含む、たとえばイフェンプロジル (ifenprodil)、トラキソプロジル (traxoprodil) または(-)-(R)-6-{2-[4-(3-フルオロフェニル)-4-ヒドロキシ-1-ピペリジン]-1-ヒドロキシエチル}-3,4-ジヒドロ-2(1H)-キノリノン；

40

- ・アルファ-アドレナリン作動薬、たとえばドキサゾシン (doxazosin)、タムスロシ

50

ン (tamsulosin)、クロニジン (clonidine)、グアンファシン (guanfacine)、デクス
メタトミジン (dexmetatomidine)、モダフィニル (modafinil)、または4-アミノ-6,7-
ジメトキシ-2-(5-メタン-スルホンアミド-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノール-2-イル)-5
-(2-ピリジル)キナゾリン) ;

- ・三環系抗うつ薬、たとえばドシプラミン (desipramine)、イミプラミン (imipramine)、アミトリプチリン (amitriptyline) またはノルトリプチリン (nortriptyline) ;

- ・抗痙攣薬、たとえばカルバマゼピン (carbamazepine)、ラモトリジン (lamotrigine)、トピラトメート (topiramate) またはバルプロエート (valproate) ;

- ・タキキニン(NK)アンタゴニスト、特にNK-3、NK-2またはNK-1アンタゴニスト、たとえば(aR,9R)-7-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-8,9,10,11-テトラヒドロ-9-メチル-5-(4-メチルフェニル)-7H-[1,4]ジアゾシノ[2,1-g][1,7]-ナフチリジン-6-13-ジオン(TAK-637)、5-[[2R,3S)-2-[(1R)-1-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]エトキシ-3-(4-フルオロフェニル)-4-ホルホリニル]-メチル]-1,2-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン(MK-869)、アプレピタント (aprepitant)、ラネピタント (lanepitant)、ダピタント (dapitant) または3-[[2-メトキシ-5-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-メチルアミノ]-2-フェニルピペリジン(2S,3S) ;

10

- ・ムスカリン様アンタゴニスト、たとえばオキシブチニン (oxybutynin)、トルテロジン (tolterodine)、プロピペリン (propiverine)、トロプシウムクロリド (tropium chloride)、ダリフェナシン (darifenacin)、ソリフェナシン (solifenacin)、テミベリン (temiverine) およびイプラトロピウム (ipratropium) ;

20

- ・COX-2選択的阻害薬、たとえばセレコキシブ (celecoxib)、ロフェコキシブ (rofecoxib)、パレコキシブ (parecoxib)、バルデコキシブ (valdecoxib)、デラコキシブ (dexracoxib)、エトリコキシブ (etoricoxib) またはルミラコキシブ (lumiracoxib) ;

- ・コールタール系鎮痛薬、特にパラセタモール (paracetamol) ;

- ・神経弛緩薬、たとえばドロペリドール (droperidol)、クロルプロマジン (chlorpromazine)、ハロペリドール (haloperidol)、ペルフェナジン (perphenazine)、チオリダゾン (thioridazine)、メソリダゾン (mesoridazine)、トリフルオペラジン (trifluoperazine)、フルフェナジン (fluphenazine)、クロザピン (clozapine)、オランザピン (olanzapine)、リスペリドン (risperidone)、ジブラジドン (ziprasidone)、ケチアピン (quetiapine)、セルチンドール (sertindole)、アリピプラゾール (aripiprazole)、ソネピプラゾール (sonepiprazole)、ブロナンセリン (blonanserin)、イロペリドン (iloperidone)、ペロスピロン (perospirone)、ラクロプリド (raclopride)、ゾテピン (zotepine)、ピフェブルノックス (bifeprunox)、アセナピン (asenapine)、ルラシドン (lurasidone)、アミスルプリド (amisulpride)、バラペリドン (balaperidone)、パリンドール (palindore)、エプリバンセリン (eplivanserin)、オサネタント (osanetant)、リモナバント (rimonabant)、メクリネルタント (meclinetant)、Miraxion(登録商標)またはサリゾタン (sarizotan) ;

30

- ・ベータ-アドレナリン作動薬、たとえばプロプラノロール (propranolol) ;

- ・局所麻酔薬、たとえばメキシレチン (mexiletine) ;

- ・コルチコステロイド、たとえばデキサメタゾン (dexamethasone) ;

40

- ・5-HT受容体アゴニストまたはアンタゴニスト、特に5-HT1B/1Dアゴニスト、たとえばエレクトリプタン (eletriptan)、スマトリプタン (sumatriptan)、ナラトリプタン (naratriptan)、ゾルミトリプタン (zolmitriptan) またはリザトリプタン (rizatriptan) ;

- ・5-HT2A受容体アンタゴニスト、たとえばR(+)-アルファ-(2,3-ジメトキシ-フェニル)-1-[2-(4-フルオロフェニルエチル)]-4-ピペリジンメタノール(MDL-100907) ;

- ・コリン作動性(ニコチン性)鎮痛薬、たとえばイスプロニクリン (ispronicline) (TC-1734)、(E)-N-メチル-4-(3-ピリジニル)-3-プテン-1-アミン(RJR-2403)、(R)-5-(2-アゼチジニルメトキシ)-2-クロロピリジン(ABT-594)またはニコチン ;

- ・Tramadol(登録商標) ;

50

・PDEV阻害薬、たとえば5-[2-エトキシ-5-(4-メチル-1-ピペラジニル-スルホニル)フェニル]-1-メチル-3-n-プロピル-1,6-ジヒドロ-7H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-7-オン(シルденаフィル(sildenafil))、(6R,12aR)-2,3,6,7,12,12a-ヘキサヒドロ-2-メチル-6-(3,4-メチレンジオキシフェニル)-ピラジノ[2',1':6,1]-ピリド[3,4-b]インドール-1,4-ジオン(IC-351またはタダラフィル(tadalafil))、2-[2-エトキシ-5-(4-エチル-ピペラジン-1-イル-1-スルホニル)-フェニル]-5-メチル-7-プロピル-3H-イミダゾ[5,1-f][1,2,4]トリアジン-4-オン(バルденаフィル(vardenafil))、5-(5-アセチル-2-プトキシ-3-ピリジニル)-3-エチル-2-(1-エチル-3-アゼチジニル)-2,6-ジヒドロ-7H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-7-オン、5-(5-アセチル-2-プロポキシ-3-ピリジニル)-3-エチル-2-(1-イソプロピル-3-アゼチジニル)-2,6-ジヒドロ-7H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-7-オン、5-[2-エトキシ-5-(4-エチルピペラジン-1-イルスルホニル)ピリジン-3-イル]-3-エチル-2-[2-メトキシエチル]-2,6-ジヒドロ-7H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-7-オン、4-[(3-クロロ-4-メトキシベンジル)アミノ]-2-[(2S)-2-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-1-イル]-N-(ピリミジン-2-イルメチル)ピリミジン-5-カルボキサミド、3-(1-メチル-7-オキソ-3-プロピル-6,7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-5-イル)-N-[2-(1-メチルピロリジン-2-イル)エチル]-4-プロポキシベンゼンスルホンアミド；

・アルファ-2-デルタリガンド、たとえばガバペンチン(gabapentin)、プレガバリン(pregabalin)、3-メチルガバペンチン、(1a,3a,5a)(3-アミノ-メチル-ピシクロ[3.2.0]ヘプタ-3-イル)-酢酸、(3S,5R)-3-アミノメチル-5-メチル-ヘプタン酸、(3S,5R)-3-アミノ-5-メチル-ヘプタン酸、(3S,5R)-3-アミノ-5-メチル-オクタン酸、(2S,4S)-4-(3-クロロフェノキシ)プロリン、(2S,4S)-4-(3-フルオロベンジル)-プロリン、[(1R,5R,6S)-6-(アミノメチル)ピシクロ[3.2.0]ヘプタ-6-イル]酢酸、3-(1-アミノメチル-シクロヘキシルメチル)-4H-[1,2,4]オキサジアゾール-5-オン、C-[1-(1H-テトラゾール-5-イルメチル)-シクロヘプチル]-メチルアミン、(3S,4S)-(1-アミノメチル-3,4-ジメチル-シクロペンチル)-酢酸、(3S,5R)-3-アミノメチル-5-メチル-オクタン酸、(3S,5R)-3-アミノ-5-メチル-ノナン酸、(3S,5R)-3-アミノ-5-メチル-オクタン酸、(3R,4R,5R)-3-アミノ-4,5-ジメチル-ヘプタン酸、および(3R,4R,5R)-3-アミノ-4,5-ジメチル-オクタン酸；

・カンナビノイド；

・セロトニン再取込み阻害薬、たとえばセルトラレン(sertraline)、セルトラレン代謝産物デメチルセルトラレン、フルオキセチン(flouxetine)、ノルフルオキセチン(norflouxetine)(フルオキセチン脱メチル代謝産物)、フルボキサミン(flvoxamine)、パロキセチン(paroxetine)、シタロプラム(citalopram)、シタロプラム代謝産物デスメチルシタロプラム、エスシタロプラム(escitalopram)、d,l-フェンフルラミン(d,l-fenfluramine)、フェモキセチン(femoxetine)、イホキセチン(ifooxetine)、シアノドチエピン(cyanodothiepin)、リトキセチン(litoxetine)、ダボキセチン(dapoxetine)、ネファゾドン(nefazodone)、セリクラミン(cericlamine)およびトラゾドン(trazodone)；

・ノルアドレナリン(ノルエピネフリン)再取込み阻害薬、たとえばマプロチリン(maprotiline)、ロフェプラミン(lofepramine)、ミルタゼピン(mirtazepine)、オキサプロチリン(oxaprotiline)、フェゾラミン(fezolamine)、トモキセチン(tomoxetine)、ミアンセリン(mianserin)、ブプロプリオン(bupropion)、ブプロプリオン代謝産物ヒドロキシブプロプリオン、ノミフェンシン(nomifensine)およびビロキサジン(viloxazine)(Vivalan(登録商標))、特に選択的ノルアドレナリン再取込み阻害薬、たとえばレボキセチン(reboxetine)、特に(S,S)-レボキセチン；

・二重セロトニン-ノルアドレナリン再取込み阻害薬、たとえばベンラファキシン(venlafaxine)、ベンラファキシン代謝産物O-デスメチルベンラファキシン、クロミプラミン(clomipramine)、クロミプラミン代謝産物デスメチルクロミプラミン、デュロキセチン(duloxetine)、ミルナシبران(milnacipran)およびイミプラミン(imipramine)；

・誘導性一酸化窒素シンターゼ(iNOS)阻害薬、たとえばS-[2-[(1-イミノエチル)アミノ

]エチル]-L-ホモシステイン、S-[2-[(1-イミノエチル)-アミノ]エチル]-4,4-ジオキソ-L-システイン、S-[2-[(1-イミノエチル)アミノ]エチル]-2-メチル-L-システイン、(2S,5Z)-2-アミノ-2-メチル-7-[(1-イミノエチル)アミノ]-5-ヘプテン酸、2-[[[(1R,3S)-3-アミノ-4-ヒドロキシ-1-(5-チアゾリル)-ブチル]チオ]-5-クロロ-3-ピリジンカルボニトリル；2-[[[(1R,3S)-3-アミノ-4-ヒドロキシ-1-(5-チアゾリル)ブチル]チオ]-4-クロロベンゾニトリル、(2S,4R)-2-アミノ-4-[[2-クロロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル]チオ]-5-チアゾールブタノール、2-[[[(1R,3S)-3-アミノ-4-ヒドロキシ-1-(5-チアゾリル)ブチル]チオ]-6-(トリフルオロメチル)-3-ピリジンカルボニトリル、2-[[[(1R,3S)-3-アミノ-4-ヒドロキシ-1-(5-チアゾリル)ブチル]チオ]-5-クロロベンゾニトリル、N-[4-[2-(3-クロロベンジルアミノ)エチル]フェニル]チオフェン-2-カルボキサミジン、またはグアニジノエチルジスルフィド；

10

・アセチルコリンエステラーゼ阻害薬、たとえばドネペジル (donepezil)；

・プロスタグランジンE2サブタイプ4 (EP4)アンタゴニスト、たとえばN-[(2-[4-(2-エチル-4,6-ジメチル-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-1-イル)フェニル]エチル)アミノ)-カルボニル]-4-メチルベンゼンスルホンアミドまたは4-[(1S)-1-([5-クロロ-2-(3-フルオロフェノキシ)ピリジン-3-イル)カルボニル]アミノ)エチル]安息香酸；

・ロイコトリエンB4アンタゴニスト、たとえば1-(3-ピフェニル-4-イルメチル-4-ヒドロキシ-クロマン-7-イル)-シクロペンタンカルボン酸(CP-105696)、5-[2-(2-カルボキシエチル)-3-[6-(4-メトキシフェニル)-5E-ヘキセニル]オキシフェノキシ]-吉草酸(ONO-4057)またはDPC-11870；

20

・5-リポキシゲナーゼ阻害薬、たとえばジロイトン (zileuton)、6-[(3-フルオロ-5-[4-メトキシ-3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル])フェノキシ-メチル]-1-メチル-2-キノロン(ZD-2138)、または2,3,5-トリメチル-6-(3-ピリジルメチル),1,4-ベンゾキノロン(CV-6504)；

・ナトリウムチャンネル遮断薬、たとえばリドカイン (lidocaine)；

・5-HT3アンタゴニスト、たとえばオンダンセトロン (ondansetron)；

ならびにその医薬的に許容できる塩類および溶媒和物。

【0164】

[00177] たとえば特定の疾患または状態の処置のために有効化合物の組合わせを投与することが望ましい場合、2種類以上の医薬組成物(それらのうち少なくとも1種類は本発明化合物を含有する)をそれらの組成物の共投与に適切なキットの形で好都合に組み合わせることは本発明の範囲に含まれる。

30

【0165】

化合物の製造

[00178] 本発明の化合物は、下記の一般的な方法および手順を用いて、容易に入手できる出発物質から製造することができる。典型的または好まれる製造条件(例えば、反応温度、時間、反応物のモル比、溶媒、圧力、など)が与えられている場合、別途記載しない限り他の製造条件を使用することもできるということが理解されるであろう。最適の反応条件は、用いられる個別の反応物または溶媒によって変化してもよいが、そのような条件は当業者によって型通りの最適化手順により決定することができる。

40

【0166】

[00179] さらに、当業者には明らかであろうが、ある官能基が望ましくない反応を起こすのを防ぐために、一般的に用いられる保護基が必要である可能性がある。保護および脱保護に適した条件と同様に個別の官能基に適した保護基の選択も、当該技術分野において周知である。例えば、多くの保護基、およびそれらの導入と除去が、T. W. GreeneおよびP. G. M. Wutsによる、Protecting Groups in Organic Synthesis、Second Edition、Wiley、New York、1991、およびその中で引用されている参考文献に記載されている。

【0167】

[00180] 目的の化合物は、下記のスキームに概説されている既知の反応により合成される。生成物は既知の標準的な手順により単離され、精製される。そのような手順には再

50

結晶、カラムクロマトグラフィーまたはHPLCが含まれる(が、それらに限定されない)。

【0168】

[00181] この明細書、特に「一般的な合成」および「実施例」において、下記の略語が用いられている可能性があり、用いられていてもよい:

- BEP 2-ブromo-1-エチルピリジニウム テトラフルオロボレート
- BOP ベンゾトリアゾール-1-イルオキシ-トリス(ジメチルアミノ)ホスホニウム ヘキサフルオロホスフェート
- CDI 2-クロロ-1,3-ジメチルイミダゾリニウム クロライド
- Co(TPP) 5,10,15,20 テトラフェニル-21H,23H ポルフィンCo(II)
- DCC ジシクロヘキシルカルボジイミド
- DCM ジクロロメタン
- DME 1,2-ジメトキシエタン、ジメトキシエタン
- DMF N,N-ジメチルホルムアミド
- DMSO ジメチルスルホキシド
- EDC 1-エチル-3-(3'-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩)
- EtOAc 酢酸エチル
- EtOH エタノール
- HBTU O-ベンゾトリアゾール-N,N,N',N'-テトラメチル-ウロニウム-ヘキサフルオロホスフェート
- HOBt 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール
- MeOH メタノール
- NMP N-メチル-2-ピロリドン
- PdCl₂(pddf) · CH₂Cl₂ パラジウムジクロロ-1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン-ジクロロメタン錯体
- THF テトラヒドロフラン
- TFA トリフルオロ酢酸。

【0169】

一般的な合成

[00182] 本発明の化合物は、例えば下記の反応スキームに示されているような、この型の化合物の製造に関して周知の様々な製法により製造されてもよい。以下で用いられている「保護基」という語は、T. W. Greeneらにより編集されたProtective Groups in Organic Synthesis(John Wiley & Sons、1999)に記載されている典型的な水酸基またはアミノ基の保護基から選択される水酸基またはアミノ基の保護基を意味する。下記の一般的な方法において、X、Y、W、W'、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、およびR⁸は、別途記載しない限り式(I)の化合物について前記に定義された通りである。

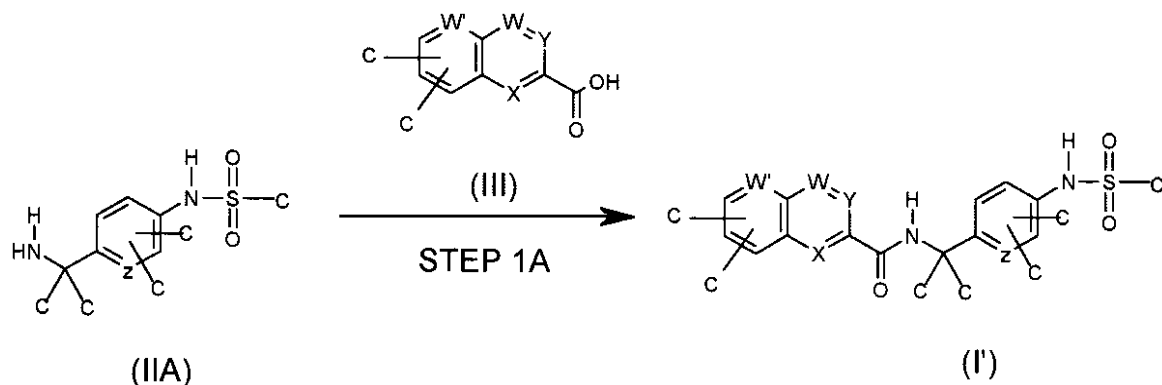
【0170】

[00183] 下記の反応スキームは式(I)の化合物の製造を示す。

スキーム 1

【0171】

【化12】



(IIA)

(I)

10

20

30

40

50

【 0 1 7 2 】

[00184] 上のスキーム 1、およびスキーム 2 (後記)の目的に関して、「C」という記号を、式Iに関して定義した対応するR¹-R⁷の基とみなす。

[00185] この工程において、式(I')のアミド化合物は、カップリング試薬の存在下または非存在下で、不活性の溶媒中において式(IIA)のアミン化合物と式(III)の酸化合物をカップリング反応させることにより製造することができる。この反応は、活性化されたカルボキシル誘導体を経て実施することもできる。適切なカップリング試薬は、ペプチド合成に典型的に用いられるものであり、例えば以下のものを含む;ジイミド(例えばDCC、EDC)、2-エトキシ-N-エトキシカルボニル-1,2-ジヒドロキノリン、BEP、CDI、BOP、ジエチルアゾカルボキシレート-トリフェニルホスフィン、ジエチルシアノホスフェート、ジエチルホスホリルアジド、2-クロロ-1-メチルピリジニウムヨージド、N,N'-カルボニルジイミダゾール、ベンゾトリアゾール-1-イルジエチルホスフェート、エチルクロロホルメートおよびイソプロチルクロロホルメート。

10

【 0 1 7 3 】

[00186] 反応は、HOBt、N,N-ジイソプロピルエチルアミン、N-メチルモルホリンまたはトリエチルアミンのような塩基の存在下で実施することができる。

[00187] 反応は溶媒の存在下でなされるのが通常であり、好ましい。使用する溶媒の性質には、それが関わっている反応または試薬に不都合な影響を与えず、それが少なくともある程度まで試薬を溶解することができるならば、特に制約は無い。適切な溶媒の例には以下のものが含まれる;アセトン;ニトロメタン;DMF;NMP;スルホラン;DMSO;2-ブタノン;アセトニトリル;ハロゲン化炭化水素、例えばDCM、ジクロロエタン、クロロホルム;ならびにエーテル類、例えばTHFおよび1,4-ジオキサン。

20

【 0 1 7 4 】

[00188] 反応は広い範囲の温度で起こる可能性があり、厳密な反応温度は本発明にとって重要ではない。好まれる反応温度は、使用する溶媒、および出発物質または試薬の性質のような要素に依存するであろう。しかし、通常、我々は-20 から100 まで、より好ましくは約0 から60 までの温度において反応を実施するのが都合がよいことを見出す。反応に必要な時間もまた、多くの要素、特に反応温度ならびに使用する試薬および溶媒の性質に依存して広く異なりうる。しかし、反応が上記で概説した好まれる条件の下でなされるならば、5分間から1週間まで、より好ましくは30分間から24時間までの期間で通常十分であろう。

30

【 0 1 7 5 】

[00189] あるいは、式(III)の化合物は、塩化オキサリル、オキシ塩化リンおよび塩化チオニルのようなハロゲン化試薬との反応により、最初にアシルハライド誘導体に変換することができる。次いで、得られたアシルハライド誘導体を、式(I')の化合物を提供するために上で記載したようにして、式(IIA)の化合物と反応させることができる。

【 0 1 7 6 】

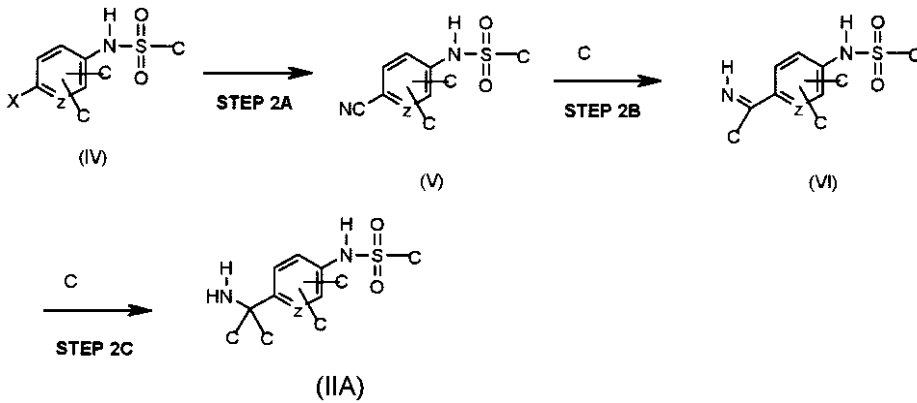
スキーム 2

[00190] これは式(IIA)の化合物の製造を示す。

【 0 1 7 7 】

40

【化 1 3】



10

【 0 1 7 8】

ここでXはスルホキシまたはハロゲン、例えばクロロのような適切な脱離基である;ZはCR⁸およびNから独立に選択される;

M¹はリチウム、またはMgYのような金属であり、ここでYは水素またはフッ素、塩素、臭素もしくはヨウ素のようなハロゲンを表す;および

M²はリチウム、またはMgYのような金属であり、ここでYは水素またはフッ素、塩素、臭素もしくはヨウ素のようなハロゲンを表す。

【 0 1 7 9】

工程 2 A

[00191] この工程において、式(V)の化合物は、式(IV)の化合物を、遷移金属触媒の存在下において不活性溶媒中で、金属シアン化物試薬を用いてシアン化することにより製造することができる。

【 0 1 8 0】

[00192] 適切な溶媒の例には以下のものが含まれる: THF; 1,4-ジオキサン; DMF; アセトニトリル; アルコール類、例えばMeOHまたはエタノール; ハロゲン化炭化水素、例えばDCM、1,2-ジクロロエタン、クロロホルムまたは四塩化炭素; およびDME。適切な金属シアン化物試薬の例には、アルカリ金属シアン化物、例えばシアン化リチウム、シアン化ナトリウムまたはシアン化カリウム; 遷移金属シアン化物、例えばシアン化鉄(II)、シアン化コバルト(II)、シアン化銅(I)、シアン化銅(II)またはシアン化亜鉛(II); シアン化ナトリウムホウ素化水素シアン化物; およびトリメチルシリルシアニドが含まれる。

30

【 0 1 8 1】

[00193] 反応は適切な遷移金属触媒の存在下で実施することができる。使用される触媒の性質には同様に特に制約は無く、この型の反応に一般的に用いられる触媒ならばどのようなものでも、等しくここで用いることができる。そのような触媒の例には以下のものが含まれる: テトラキス(トリフェニルホスフィン)-パラジウム、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)クロライド、銅(0)、酢酸銅(I)、臭化銅(I)、塩化銅(I)、ヨウ化銅(I)、酸化銅(I)、トリフルオロメタンスルホン酸銅(II)、酢酸銅(II)、臭化銅(II)、塩化銅(II)、ヨウ化銅(II)、酸化銅(II)、トリフルオロメタンスルホン酸銅(II)、酢酸パラジウム(II)、塩化パラジウム(II)、ビスアセトニトリルジクロロパラジウム(0)、ビス(ジベンジリデンアセトン)パラジウム(0)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)および[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]パラジウム(II)ジクロライド。好まれる触媒は以下のものである; テトラキス(トリフェニルホスフィン)-パラジウム、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)クロライド、酢酸パラジウム(II)、塩化パラジウム(II)、ビスアセトニトリルジクロロパラジウム(0)、ビス(ジベンジリデンアセトン)パラジウム(0)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)および[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]パラジウム(II)ジクロライド。

40

【 0 1 8 2】

[00194] この反応は、適切な添加剤の存在下で実施することができる。そのような添

50

加剤の例には以下のものが含まれる：トリフェニルホスフィン、トリ-tert-ブチルホスフィン、1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン、トリ-2-フリルホスフィン、トリ-o-トリルホスフィン、2-(ジクロロヘキシルホスフィノ)ビフェニルおよびトリフェニルアルシン。

【0183】

[00195] 反応は0 から200 まで、より好ましくは20 から120 までの温度において実施することができる。反応時間は通常、5分間から48時間まで、より好ましくは30分間から24時間までである。

【0184】

工程 2 B

[00196] この工程において、式(VI)のイミン化合物は、式(V)のシアノ化合物の式 R^3M^1 の有機金属化合物による求核付加により製造することができる。反応は溶媒の存在下で実施してもよい。適切な溶媒の例には以下のものがふくまれる；炭化水素、例えばヘキサン；エーテル類、例えばジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、DME、THFおよび1,4-ジオキサン；またはそれらの混合物。反応温度は通常-100から50 までの範囲内、好ましくは-100 から室温までの範囲内である。反応時間は通常1分間から1日間まで、好ましくは1時間から10時間までである。

【0185】

[00197] 式 R^3M^1 の有機金属化合物は、 R^3 のハロゲン化合物の反応により製造することができる。この反応は有機金属試薬または金属の存在下で実施されてもよい。適切な有機金属試薬の例には以下のものが含まれる；アルキルリチウム、例えばn-ブチルリチウム、sec-ブチルリチウムおよびtert-ブチルリチウム；ならびにアリアルリチウム、例えばフェニルリチウムおよびリチウムナフチリド。適切な金属の例にはマグネシウムが含まれる。好まれる不活性溶媒の例には、炭化水素、例えばヘキサン；エーテル類、例えばジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、DME、THFおよび1,4-ジオキサン；またはそれらの混合物が含まれる。反応温度は通常-100 から50 までの範囲内、好ましくは-100 から室温までの範囲内である。反応時間は、通常1分間から1日間まで、好ましくは1時間から10時間までである。

【0186】

工程 2 C

[00198] この工程において、式(IIA)の化合物のアミンは、式(VI)のイミン化合物の式 R^4M^2 の有機金属化合物による求核付加により製造することができる。反応は溶媒の存在下で実施してもよい。適切な溶媒の例には、炭化水素、例えばヘキサン；エーテル類、例えばジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、DME、THFおよび1,4-ジオキサン；またはそれらの混合物が含まれる。反応温度は通常-100から50 までの範囲内、好ましくは-100 から室温までの範囲内である。反応時間は通常1分間から1日間まで、好ましくは1時間から10時間までである。

【0187】

[00199] 式 R^4M^2 の有機金属化合物は、 R^4 のハライド化合物の反応により製造することができる。この反応は有機金属試薬または金属の存在下で実施してもよい。適切な有機金属試薬の例には以下のものが含まれる；アルキルリチウム、例えばn-ブチルリチウム、sec-ブチルリチウムおよびtert-ブチルリチウム；ならびにアリアルリチウム、例えばフェニルリチウムおよびリチウムナフチリド。適切な金属の例にはマグネシウムが含まれる。好まれる不活性溶媒の例には以下のものが含まれる；炭化水素、例えばヘキサン；エーテル類、例えばジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、DME、THFおよび1,4-ジオキサン；またはそれらの混合物。反応温度は通常-100 ~ 50 までの範囲内、好ましくは-100 から室温までの範囲内である。反応時間は、通常1分間から1日間まで、好ましくは1時間から10時間までである。

【0188】

[00200] R^3 および R^4 が両方水素である場合、式(IIA)の化合物はスキーム 3 に示すよう

10

20

30

40

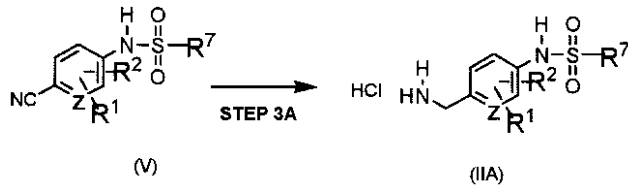
50

に式(V)の化合物から製造されてもよい。

スキーム 3

【0189】

【化14】



【0190】

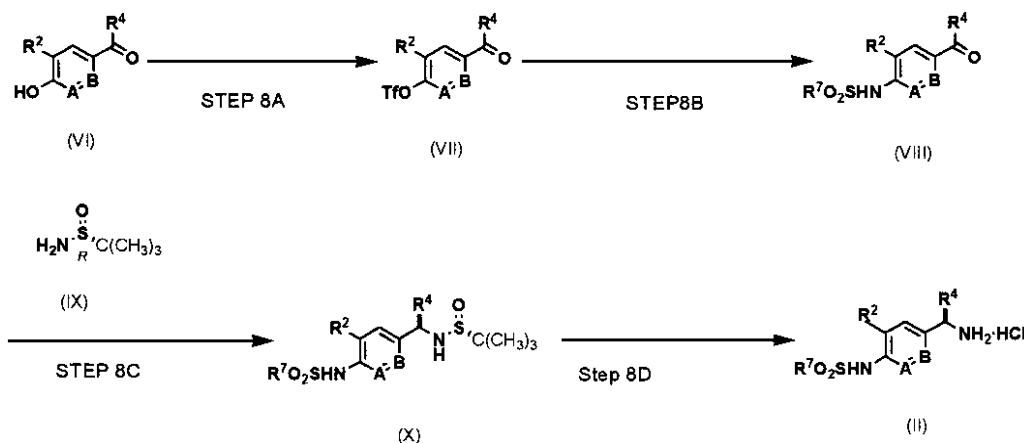
工程 3 A

[00201] この工程において、式(IIA)の化合物は、式(V)の化合物を、例えば既知の水素化分解条件下で水素化することにより製造することができる；金属触媒の存在下に水素雰囲気下で、またはギ酸もしくはギ酸アンモニウムのような水素源の存在下に不活性溶媒中において。もし望まれるなら、反応は酸性条件下、例えば塩酸または酢酸の存在下で実施してもよい。好まれる金属触媒の例には以下のものが含まれる；ニッケル触媒、例えばラネーニッケル；Pd-C；水酸化パラジウム-炭素；酸化白金；白金-炭素；ルテニウム-炭素；ロジウム-酸化アルミニウム；およびトリス[トリフェニルホスフィン]ロジウムクロライド。適切な不活性の水性または非水性有機溶媒の例には以下のものが含まれる；アルコール類、例えばメタノールおよびエタノール；エーテル類、例えばTHFもしくは1,4-ジオキサン；アセトン；ジメチルホルムアミド；ハロゲン化炭化水素、例えばDCM、ジクロロエタンもしくはクロロホルム；ならびに酢酸；またはそれらの混合物。反応は20 から100 までの範囲、好ましくは20 から60 までの範囲の温度において実施することができる。反応時間は、通常10分間から4日間まで、好ましくは30分間から24時間までである。この反応は、水素雰囲気下で1から100気圧まで、好ましくは1から10気圧までの圧力において実施することができる。

スキーム 4

【0191】

【化15】



【0192】

工程 4 A

[00202] スキーム 4 の目的に関して、記号「A」および「B」は対応するZおよびCR⁸の基とみなす。

【0193】

[00203] この工程において、式(VII)の化合物は、塩基性条件下で、不活性溶媒中におけるトリフリック酸無水物を用いる式(VI)の化合物のトリフリック反応により製造することができる。

【0194】

10

20

30

40

50

[00204] 好まれる塩基の例には以下のものが含まれる;アルカリもしくはアルカリ土類金属の水酸化物、アルコキシド、炭酸塩、ハロゲン化物もしくは水素化物、例えば水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウムtert-ブトキシド、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、フッ化カリウム、水素化ナトリウムもしくは水素化カリウム;またはアミン、例えばトリエチルアミン、トリブチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、2,6-ルチジン、ピリジンもしくはジメチルアミノピリジン。適切な溶媒の例には以下のものが含まれる;THF;1,4-ジオキサン;DMF;アセトニトリル;アルコール類、例えばメタノールまたはエタノール;ハロゲン化炭化水素、例えばDCM、1,2-ジクロロエタン、クロロホルムまたは四塩化炭素;および酢酸。反応温度は通常-78 から200 までの範囲、好ましくは0 から室温までの範囲である。反応時間は通常1分から1日間まで、好ましくは1時間から20時間までである。

10

【0195】

工程4B

[00205] この工程において、式(VIII)の化合物は、式(VII)の化合物を、Buchwald, S. L. Journal of American chemical society、2002、124、6043-6048に記載されているように、触媒および4,5-ビス(ジフェニルホスフィノ)-9,9-デメチルキサンテン(Xantphos)の存在下で、塩基性条件下で、不活性溶媒中においてアルキルスルホンアミドとカップリングさせることにより製造することができる。適切な触媒の例には以下のものが含まれる;トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)ならびにパラジウム試薬、例えば酢酸パラジウムおよびパラジウムジベンジルアセトン。好まれる塩基の例には以下のものが含まれる;アルカリもしくはアルカリ土類金属の水酸化物、アルコキシド、炭酸塩、ハロゲン化物もしくは水素化物、例えば水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウムtert-ブトキシド、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、フッ化カリウム、水素化ナトリウムもしくは水素化カリウム;またはアミン、例えばトリエチルアミン、トリブチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、2,6-ルチジン、ピリジンもしくはジメチルアミノピリジン。適切な溶媒の例には以下のものが含まれる;THF;1,4-ジオキサン;DMF;アセトニトリル;アルコール類、例えばメタノールまたはエタノール;ハロゲン化炭化水素、例えばDCM、1,2-ジクロロエタン、クロロホルムまたは四塩化炭素;および酢酸。反応温度は通常0 から200 までの範囲、好ましくは100 から140 までの範囲である。反応時間は通常1分から1日間まで、好ましくは5分から1時間までである。

20

30

【0196】

工程4C

[00206] この工程において、式(X)の化合物は、触媒および還元剤の存在下において、不活性溶媒中で、式(VIII)の化合物および式(IX)のスルフィンアミドを脱水および還元することにより製造することができる。脱水は脱水剤の存在下で行われる。適切な脱水剤の例には以下のものが含まれる;ハロゲン化水素、例えば塩化水素および臭化水素;スルホン酸類、例えばp-トルエンスルホン酸およびベンゼンスルホン酸;スルホニルクロライド類、例えばメタンスルホニルクロライドおよびp-トルエンスルホニルクロライド;メトキシカルボニルスルファモイルトリエチルアンモニウムヒドロキシド;p-トルエンスルホニルイソシアネート;ならびにチタン(IV)エトキシド。反応温度は通常0 から200 までの範囲、好ましくは50 から100 までの範囲である。反応時間は通常1分から48時間まで、好ましくは12時間から24時間までである。還元は、不活性溶媒中において、または溶媒無しで、適切な還元剤の存在下で実施してもよい。好まれる還元剤の例には、NaBH₄、LiAlH₄、LiBH₄、Fe、SnまたはZnが含まれる。反応温度は通常-78 から室温までの範囲、好ましくは-70 から0 までの範囲である。反応時間は通常1分から1日間まで、好ましくは3時間から6時間までである。適切な溶媒の例には以下のものが含まれる;THF;1,4-ジオキサン;DMF;アセトニトリル;アルコール類、例えばメタノールまたはエタノール;ハロゲン化炭化水素、例えばDCM、1,2-ジクロロエタン、クロロホルムまたは四塩化炭素;および酢酸。

40

50

【 0 1 9 7 】

工程 4 D

【00207】 この工程において、式(IIA)の化合物は、D. Cogan et. al., Journal of American Chemical Society, 1999, 121, 268-269の方法を用いて、酸性条件下において不活性溶媒中で、式(X)の化合物の脱保護および塩の形成により製造することができる。反応温度は通常0 から200 までの範囲、好ましくは室温である。反応時間は通常1分から24時間まで、好ましくは5分から1時間までである。適切な溶媒の例には以下のものが含まれる; THF; 1,4-ジオキサン; DMF; アセトニトリル; アルコール類、例えばメタノールまたはエタノール; ハロゲン化炭化水素、例えばDCM、1,2-ジクロロエタン、クロロホルムまたは四塩化炭素; および酢酸。

10

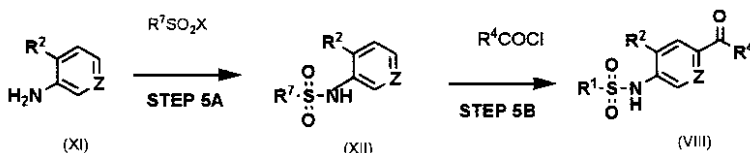
【 0 1 9 8 】

スキーム 5

【00208】 これは式(VIII)の化合物の別の製造法を示す。

【 0 1 9 9 】

【 化 1 6 】



X is halogen, such as bromine or chlorine

20

【 0 2 0 0 】

Xは臭素や塩素のようなハロゲンである

【 0 2 0 1 】

工程 5 A

【00209】 この工程において、式(XII)の化合物は、式(XI)の化合物を例えば不活性溶媒中、塩基の存在下のような既知のスルホニル化条件下において、 R^7SO_2X でスルホニル化することにより製造することができる。好まれる塩基の例には以下のものが含まれる; アルカリもしくはアルカリ土類金属の水酸化物、アルコキシド、炭酸塩、ハロゲン化物もしくは水素化物、例えば水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウムtert-ブトキシド、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、フッ化カリウム、水素化ナトリウムもしくは水素化カリウム; またはアミン、例えばトリエチルアミン、トリブチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、2,6-ルチジン、ピリジンもしくはジメチルアミノピリジン。適切な不活性の水性溶媒または非水性有機溶媒の例には以下のものが含まれる; アルコール類、例えばメタノールもしくはエタノール; エーテル類、例えばTHFもしくは1,4-ジオキサン; アセトン; ジメチルホルムアミド; ハロゲン化炭化水素、例えばDCM、ジクロロエタンもしくはクロロホルム; および酢酸; またはそれらの混合物。反応は20 から100 までの範囲、好ましくは20 から60 までの範囲の温度において実施することができる。反応時間は通常10分から4日間まで、好ましくは30分から24時間までである。

30

【 0 2 0 2 】

工程 5 B

【00210】 この工程において、式(VIII)の化合物は、式(XII)の化合物を、例えば金属およびハロゲン化アシルの存在下において、既知のフリーデル-クラフツアシル化条件下で R^4COCl を用いてフリーデル-クラフツアシル化することにより製造することができる。この反応は不活性溶媒中で実施してもよい。適切な溶媒の例には以下のものが含まれる; ハロゲン化炭化水素、例えばDCM、ジクロロエタンまたはクロロホルム; ならびに芳香族炭化水素、例えばニトロベンゼンおよびクロロベンゼン。適切な触媒の例にはハロゲン化アルミニウム、例えば塩化アルミニウムおよび臭化アルミニウムが含まれる。この反応は、-50 から200 まで、好ましくは-10 から150 までの温度において、5分から48時間まで、好ましくは30分から24時間まで実施することができる。

40

50

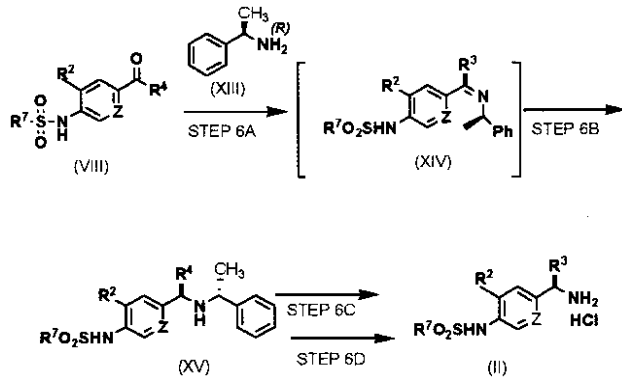
【 0 2 0 3 】

[00211] R^1 が水素である場合、式(IIA)の化合物はスキーム6に示すように式(VIII)の化合物から製造してもよい。

スキーム6

【 0 2 0 4 】

【 化 1 7 】



10

【 0 2 0 5 】

工程 6 A

[00212] この工程において、式(XIV)の化合物は、式(VIII)の化合物を、塩基性条件下において不活性溶媒中で、ルイス酸を用いて脱水することにより製造することができる。好まれるルイス酸の例には、四塩化チタン、四塩化アルミニウムまたは四塩化ジルコニウムが含まれる。好まれる塩基の例には以下のものが含まれる；アルカリもしくはアルカリ土類金属の水酸化物、アルコキシド、炭酸塩、ハロゲン化物もしくは水素化物、例えば水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウムtert-ブトキシド、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、フッ化カリウム、水素化ナトリウムもしくは水素化カリウム；またはアミン、例えばトリエチルアミン、トリブチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、2,6-ルチジン、ピリジンもしくはジメチルアミノピリジン。適切な溶媒の例には以下のものが含まれる；THF；1,4-ジオキサン；DMF；アセトニトリル；アルコール類、例えばメタノールまたはエタノール；ハロゲン化炭化水素、例えばDCM、1,2-ジクロロエタン、クロロホルムまたは四塩化炭素；および酢酸。反応温度は通常-78から200までの範囲、好ましくは0から室温までの範囲である。反応時間は通常1分から1日間まで、好ましくは1時間から20時間までである。

20

30

【 0 2 0 6 】

工程 6 B

[00213] この工程において、式(XV)の化合物は、式(XIV)の化合物を適切な還元剤の存在下において、不活性溶媒中で、または溶媒無しで還元することにより製造することができる。好まれる還元剤の例には、 NaBH_4 、 LiAlH_4 、 LiBH_4 、Fe、SnまたはZnが含まれる。反応温度は通常-78から室温までの範囲、好ましくは-70から0までの範囲である。反応時間は通常1分から1日間まで、好ましくは3時間から6時間までである。適切な溶媒の例には以下のものが含まれる；THF；1,4-ジオキサン；DMF；アセトニトリル；アルコール類、例えばメタノールまたはエタノール；ハロゲン化炭化水素、例えばDCM、1,2-ジクロロエタン、クロロホルムまたは四塩化炭素；および酢酸。

40

【 0 2 0 7 】

[00214] 還元は水素雰囲気下において不活性溶媒中で、適切な金属触媒の存在下において実施してもよい。好まれる金属触媒の例には以下のものが含まれる；ニッケル触媒、例えばラネーニッケル；Pd-C；水酸化パラジウム-炭素；酸化白金；白金-炭素；ルテニウム-炭素；ロジウム-酸化アルミニウム；およびトリス[トリフェニルホスフィン]ロジウムクロライド。適切な不活性の水性または非水性有機溶媒の例には以下のものが含まれる；アルコール類、例えばメタノールもしくはエタノール；エーテル類、例えばTHFもしくは1,4-ジオキサン；アセトン；ジメチルホルムアミド；ハロゲン化炭化水素、例えばDCM、ジクロロエタ

50

ンもしくはクロロホルム;ならびに酢酸;またはそれらの混合物。反応は20 から100 までの範囲、好ましくは20 から60 までの範囲の温度において実施することができる。反応時間は、通常10分間から4日間まで、好ましくは30分間から24時間までである。この反応は、水素雰囲気下で1から100気圧まで、好ましくは1から10気圧までの圧力において実施することができる。

【0208】

工程 6 C

【00215】 この工程において、式(IIA)の化合物は、式(XV)の化合物を、例えば既知の水素化分解条件下で水素化することにより製造することができる;金属触媒の存在下に水素雰囲気下で、またはギ酸もしくはギ酸アンモニウムのような水素源の存在下で不活性溶媒中において。もし望まれるなら、反応は酸性条件下、例えば塩酸または酢酸の存在下で実施される。好まれる金属触媒の例には以下のものが含まれる;ニッケル触媒、例えばラネーニッケル;Pd-C;水酸化パラジウム-炭素;酸化白金;白金-炭素;ルテニウム-炭素;ロジウム-酸化アルミニウム;およびトリス[トリフェニルホスフィン]ロジウムクロライド。適切な不活性の水性または非水性有機溶媒の例には以下のものが含まれる;アルコール類、例えばメタノールもしくはエタノール;エーテル類、例えばTHFもしくは1,4-ジオキサン;アセトン;ジメチルホルムアミド;ハロゲン化炭化水素、例えばDCM、ジクロロエタンもしくはクロロホルム;および酢酸;またはそれらの混合物。反応は20 から100 までの範囲、好ましくは20 から60 までの範囲の温度において実施することができる。反応時間は、通常10分間から4日間まで、好ましくは30分間から24時間までである。この反応は、水素雰囲気下で1から100気圧まで、好ましくは1から10気圧までの圧力において実施することができる。

10

20

【0209】

工程 6 D

【00216】 この工程において、式(IIA)の化合物は、式(XV)の化合物を、例えば塩化水素のメタノール溶液、1,4-ジオキサン溶液および水溶液で塩形成することにより製造することができる。反応は20 から100 までの範囲、好ましくは20 から60 までの範囲の温度において実施することができる。反応時間は、通常10分間から4日間まで、好ましくは30分間から24時間までである。

30

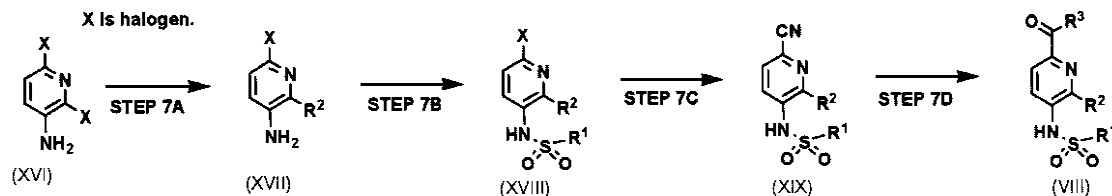
【0210】

スキーム 7

【00217】 ZがNである場合、式(VIII)の化合物はスキーム 7 で示すように式(XVI)の化合物から製造することができる。

【0211】

【化18】



40

【0212】

Xはハロゲンである。

【0213】

工程 7 A

【00218】 この工程において、式(XVII)の化合物は、式(XVI)の化合物を、適切な金属触媒の存在下において不活性溶媒中で、アルキル化剤でアルキル化することにより製造することができる。好まれるアルキル化剤は下記のものから選択されるが、それらに限定されない: トリアルキル金属、例えばトリメチルアルミニウムまたはトリエチルアルミニウム;およびアルキルマグネシウムハライド、例えばメチルマグネシウムプロマイド。反応は

50

以下のような追加化合物の存在下で実施することができる；臭化リチウムまたはジアルキル亜鉛ハライド、例えば、ジメチル亜鉛および塩化チタンにより製造されるジメチル亜鉛ジクロライド、好ましくはトリメチルアルミニウム。適切な金属触媒の例には以下のものが含まれる；テトラキス(トリフェニルホスフィン)-パラジウム、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)クロライド、銅(0)、酢酸銅(I)、臭化銅(I)、塩化銅(I)、ヨウ化銅(I)、酸化銅(I)、トリフルオロメタンスルホン酸銅(II)、酢酸銅(II)、臭化銅(II)、塩化銅(II)、ヨウ化銅(II)、酸化銅(II)、トリフルオロメタンスルホン酸銅(II)、酢酸パラジウム(II)、塩化パラジウム(II)、ビスアセトニトリルジクロロパラジウム(0)、ビス(ジベンジリデンアセトン)パラジウム(0)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)および[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]パラジウム(II)ジクロライド。好まれる触媒は以下のものである；テトラキス(トリフェニルホスフィン)-パラジウム、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)クロライド、酢酸パラジウム(II)、塩化パラジウム(II)、ビスアセトニトリルジクロロパラジウム(0)、ビス(ジベンジリデンアセトン)パラジウム(0)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)および[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]パラジウム(II)ジクロライド。好まれる反応不活性溶媒には以下のものが含まれる；ハロゲン化炭化水素、例えばDCM、1,2-ジクロロエタン、クロロホルムまたは四塩化炭素；酢酸；1,4-ジオキサン；THF；DMF；ジメチルスルホキシド；およびジグリム。

10

【0214】

[00219] この反応は適切な添加剤の存在下で実行することができる。そのような添加剤の例には以下のものが含まれる；トリフェニルホスフィン、トリ-tert-ブチルホスフィン、1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン、トリ-2-フリルホスフィン、トリ-o-トリルホスフィン、2-(ジクロロヘキシルホスフィノ)ピフェニル、トリフェニルアルシン、テトラブチルアンモニウムクロライド、テトラブチルアンモニウムフルオリド、酢酸リチウム、塩化リチウム、トリエチルアミン、カリウムナトリウムメトキシド、水酸化ナトリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウムおよび/またはヨウ化ナトリウム。

20

【0215】

[00220] 反応温度は通常-100 から200 までの範囲、好ましくは-40 から100 までの範囲である。反応時間は通常1分間から1日間まで、好ましくは1時間から10時間までである。

30

【0216】

工程7B

[00221] この工程において、上記の工程5Aに記載した方法により、式(XVII)の化合物から式(XVIII)の化合物を製造することができる。

【0217】

工程7C

[00222] この工程において、上記の工程2Aに記載した方法により、式(XVIII)の化合物から式(XIX)の化合物を製造することができる。

【0218】

工程7D

[00223] この工程において、式(VIII)の化合物は、式(XIX)の化合物を不活性溶媒中でアルキル化剤を用いてアルキル化することにより、製造することができる。好まれるアルキル化剤および不活性溶媒は、工程14Aのものと同じである。反応は0 から200 、より好ましくは20 から120 の温度において実施することができる。反応時間は通常5分間から96時間まで、より好ましくは30分間から24時間までである。

40

【0219】

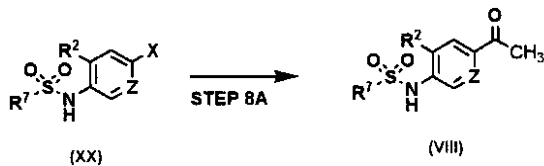
スキーム8

[00224] 式(VIII)の化合物は、下記のスキーム8に示されているようにして式(XX)の化合物から製造してもよい。

【0220】

50

【化19】



【0221】

Xはヨウ素、臭素、塩素またはフッ素のようなハロゲンを表す。

【0222】

工程 8 A

[00225] この工程において、式(VIII)の化合物は、式(XX)の化合物を、アシル化条件下でn-ブチルビニルエーテルを試薬として用いて、水-有機共溶媒混合物中において適切な遷移金属触媒の存在下および塩基の存在下または非存在下でアシル化し、続いて酸性条件下で加水分解することにより、製造することができる。

【0223】

[00226] 適切な有機溶媒の例には、水性KOH、NaOH、LiOHもしくは K_2CO_3 のような水性塩基の存在下または非存在下における以下のものが含まれる；THF；1,4-ジオキサン；DMF；アセトニトリル；アルコール類、例えばメタノールまたはエタノール；ハロゲン化炭化水素、例えばDCM, 1,2-ジクロロエタン、クロロホルムまたは四塩化炭素；およびジエチルエーテル。適切な触媒の例には以下のものが含まれる：テトラキス(トリフェニルホスフィン)-パラジウム、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)クロライド、銅(0)、酢酸銅(I)、臭化銅(I)、塩化銅(I)、ヨウ化銅(I)、酸化銅(I)、トリフルオロメタンスルホン酸銅(II)、酢酸銅(II)、臭化銅(II)、塩化銅(II)、ヨウ化銅(II)、酸化銅(II)、トリフルオロメタンスルホン酸銅(II)、酢酸パラジウム(II)、塩化パラジウム(II)、ビスアセトニトリルジクロロパラジウム(0)、ビス(ジベンジリデンアセトン)パラジウム(0)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)および[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]パラジウム(II)ジクロライド。好まれる触媒は以下のものである；テトラキス(トリフェニルホスフィン)-パラジウム、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)クロライド、酢酸パラジウム(II)、塩化パラジウム(II)、ビスアセトニトリルジクロロパラジウム(0)、ビス(ジベンジリデンアセトン)パラジウム(0)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)および[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]パラジウム(II)ジクロライド。

【0224】

[00227] この反応は適切な添加剤の存在下で実施することができる。そのような添加剤の例には以下のものが含まれる；トリフェニルホスフィン、トリ-tert-ブチルホスフィン、1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン、トリ-2-フリルホスフィン、トリ-o-トリルホスフィン、2-(ジクロロヘキシルホスフィノ)ビフェニル、トリフェニルアルシン、テトラブチルアンモニウムクロライド、テトラブチルアンモニウムフルオライド、酢酸リチウム、塩化リチウム、トリエチルアミン、カリウムナトリウムメトキシド、水酸化ナトリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウムおよび/またはヨウ化ナトリウム。

【0225】

[00228] この反応は適切な酸で酸性化することができる。そのような酸試薬の例には、濃縮塩化水素水溶液、水存在下でのスルホン酸が含まれる。

[00229] 反応は0 から200 まで、より好ましくは20 から120 までの温度において実施することができる。反応時間は通常、5分間から96時間まで、より好ましくは30分間から24時間までである。

【0226】

スキーム 9

[00230] Zが CR^8 ； R^2 が水素、ハロゲン、 (C_1-C_6) アルキル、 (C_1-C_6) アルコキシまたは (C_1-C_6) アルコキシ- (C_1-C_6) アルキル；および R^8 が水素または (C_1-C_6) アルキルである場合、

10

20

30

40

50

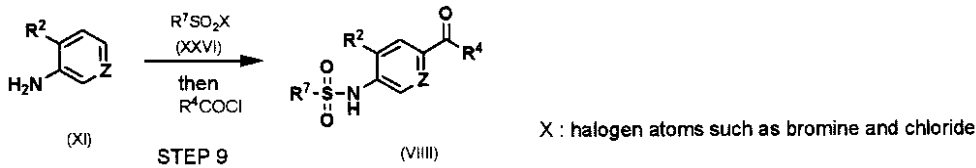
式(VIII)の化合物はスキーム9に示すように式(XI)の化合物から製造してもよい。

【0227】

[00231] これは、式(XI)の化合物から式(VIII)の化合物を製造するための、スキーム5を改良した方法を示す。

【0228】

【化20】



10

Z : CH, CR⁸, N

R²: hydrogen, (C₁-C₆) alkyl, halo (C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆) alkoxy group or (C₁-C₆) alkoxy-(C₁-C₆) alkyl

R⁸: hydrogen or (C₁-C₆) alkyl

【0229】

X: 臭素や塩素のようなハロゲン原子

Z: CH、CR⁸、N

R²: 水素、(C₁-C₆)アルキル、ハロ(C₁-C₆)アルキル、(C₁-C₆)アルコキシ基または(C₁-C₆)アルコキシ-(C₁-C₆)アルキル

R⁸: 水素または(C₁-C₆)アルキル

【0230】

20

工程9

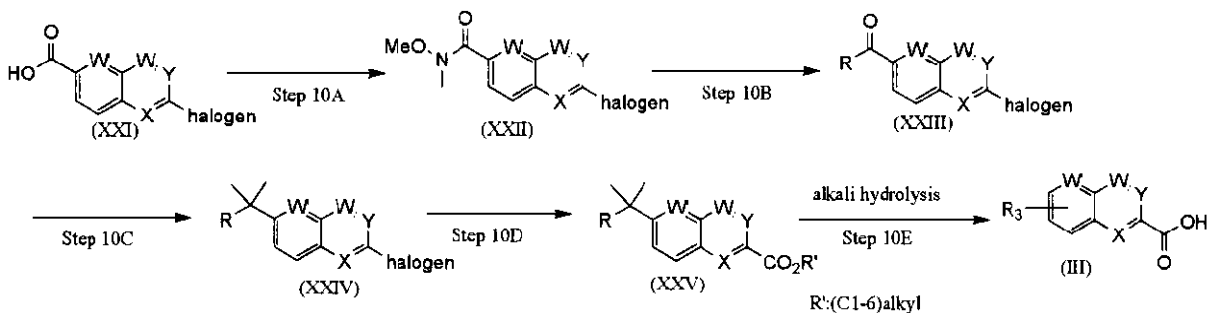
[00232] この工程において、式(VIII)の化合物は、式(XI)の化合物のR⁷SO₂Xを用いたスルホニル化反応のワンポット過程および、それに続くR⁴COClとのフリーデル-クラフツアシル化反応により、製造することができる。望ましくないN-アシル化生成物の形成は、ワンポット法によりかなり抑えられる。スルホニル化反応は、例えば、不活性溶媒中において塩基の存在下で、既知のスルホニル化条件下で実施することができる。反応は溶媒を使用せずに実施してもよい。好まれる塩基および適切な不活性有機溶媒の例は、工程5Aと同じである。反応は20 から100 までの範囲、好ましくは-20 から40 までの範囲の温度において実施することができる。反応時間は通常、5分間から4日間まで、好ましくは10分間から3時間までである。スルホニル化が完了した後、前の反応物を仕上げ処理せずに、R³Clとのフリーデル-クラフツアシル化反応が続くべきである。R³Clとのフリーデル-クラフツアシル化反応は、例えば金属およびハロゲン化アシルの存在下で、既知のフリーデル-クラフツアシル化の下で実施される。この反応は不活性溶媒中で実施されてもよい。適切な溶媒および適切な触媒の例は、工程5Bと同じである。この反応は-50 から200 まで、好ましくは約-10 から150 までの温度において、5分間から48時間まで、好ましくは10分間から24時間まで実施することができる。

30

スキーム10

【0231】

【化21】



40

【0232】

halogen : ハロゲン

50

alkali hydrolysis : アルカリ加水分解

R¹:(C1-6)alkyl : R¹:(C1-60)アルキル

【00233】 この工程において、式(XXII)のアミド化合物は、カップリング試薬の存在下において不活性溶媒中で、N,O-ジメチルヒドロキシルアミンと式(XXI)の酸化合物のカップリング反応により製造することができる。この反応は、活性化されたカルボキシル誘導体を経て実施することもできる。適切なカップリング試薬は、ペプチド合成に典型的に用いられるものであり、例えば以下のものを含む;ジイミド(例えばDCC、EDC)、2-エトキシ-N-エトキシカルボニル-1,2-ジヒドロキノリン、BEP、CDI、BOP、HBTU、ジエチルアゾジカルボキシレート-トリフェニルホスフィン、ジエチルシアノホスフェート、ジエチルホスホリルアジド、2-クロロ-1-メチルピリジニウムヨージド、N,N'-カルボニルジイミダゾール、ベンゾトリアゾール-1-イルジエチルホスフェート、エチルクロロホルメートおよびイソブチルクロロホルメート。

10

【0233】

【00234】 反応は、HOBt、N,N-ジイソプロピルエチルアミン、N-メチルモルホリンまたはトリエチルアミンのような塩基の存在下で実施することができる。反応は溶媒の存在下でなされるのが通常であり、好ましい。使用する溶媒の性質には、それが関わっている反応または試薬に不都合な影響を与えず、それが少なくともある程度まで試薬を溶解することができるならば、特に制約は無い。適切な溶媒の例には以下のものが含まれる;アセトン;ニトロメタン;DMF;NMP;スルホラン;DMSO;2-ブタノン;アセトニトリル;ハロゲン化炭化水素、例えばDCM、ジクロロエタン、クロロホルム;ならびにエーテル類、例えばTHFおよび1,4-ジオキサン。

20

【0234】

【00235】 反応は広い範囲の温度で起こる可能性があり、厳密な反応温度は本発明にとって重要ではない。好まれる反応温度は、使用する溶媒、および出発物質または試薬の性質のような要素に依存するであろう。しかし、通常、我々は-20 から100 まで、より好ましくは約0 から60 までの温度において反応を実施するのが都合がよいことを見出す。反応に必要な時間もまた、多くの要素、特に反応温度ならびに使用する試薬および溶媒の性質に依存して広く異なりうる。しかし、反応が上記で概説した好まれる条件の下でなされるならば、5分間から1週間まで、より好ましくは30分間から24時間までの期間で通常十分であろう。

30

【0235】

工程 10B

【00236】 この工程において、式(XXIII)のケトン化合物は、式(XXII)の化合物を不活性溶媒中で有機金属試薬を用いてアシル化することによっても製造することができる。式R-MXの有機金属化合物は、Rのハロゲン化合物の反応により製造することができ、ここでRはアルキルである。Mはリチウムのような金属、またはMgXを表す;ここでXは水素原子、フッ素、塩素、臭素、もしくはヨウ素のようなハロゲン原子を表す。適切な有機金属試薬の例には以下のものが含まれる;アルキルリチウム、例えばメチルリチウム、n-ブチルリチウム、sec-ブチルリチウムおよびtert-ブチルリチウム;アリアルリチウム、例えばフェニルリチウムおよびリチウムナフチリド;アルキルマグネシウムハライド、例えばメチルマグネシウムハライド、イソプロピルマグネシウムハライド、およびt-ブチルマグネシウムハライド;アリアルマグネシウムハライド、例えばフェニルマグネシウムハライド。反応は溶媒の存在下でなされるのが通常であり、好ましい。適切な溶媒の例には以下のものが含まれる;エーテル類、例えばテトラヒドロフラン(THF)、1,2-ジメトキシエタン(DME)、および1,4-ジオキサン。この反応は-78 から100 までの範囲、通常は0 から周囲温度までの範囲の温度において、30分間から24時間まで、好ましくは60分間から6時間まで実施することができる。

40

【0236】

工程 10C

【00237】 この工程において、式(XXIV)の化合物は、不活性溶媒中における式(XXIII)の

50

化合物のジェミナルアルキル化試薬によるアルキル化反応により製造することができる。好ましいアルキル化剤の例には下記のものが含まれる：トリアルキル金属、例えばトリメチルアルミニウム、トリエチルアルミニウム；臭化リチウムのような追加化合物の存在下におけるアルキルマグネシウムハライド、例えばメチルマグネシウムプロマイド；ジアルキルチタンハライド、例えばジメチル亜鉛および塩化チタンにより製造されるジメチルチタンジクロライド；最も好ましいのはジメチルチタンジクロライドである。反応にとって好ましい不活性溶媒の例には以下のものが含まれる；ハロゲン化炭化水素、例えばDCM、1,2-ジクロロエタン、クロロホルムもしくは四塩化炭素；エーテル類、例えばジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、DME、THFおよび1,4-ジオキサン；炭化水素、例えばn-ヘキサン、シクロヘキサン、ベンゼンおよびトルエン；またはそれらの混合物。反応温度は通常-100から200 までの範囲内、好ましくは-40 から100 までの範囲内である。反応時間は通常1分から1日間まで、好ましくは1時間から10時間までである。

10

【0237】

工程10D

[00238] この工程において、式(XXV)の化合物は、式(XXIV)の化合物に、一酸化炭素およびアルコール類(例えばメタノールまたはエタノール)を用いて触媒および/または塩基の存在下において不活性溶媒中でアルコキシカルボニルを挿入することによっても製造することができる。適切な触媒の例には、酢酸パラジウムおよびジベンジルアセトンパラジウムのようなパラジウム試薬が含まれる。適切な塩基の例には以下のものが含まれる；N,N-ジイソプロピルエチルアミン、N-メチルモルホリンおよびトリエチルアミン。望まれるならば、この反応は1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン、トリフェニルホスフィン または1,3-ビス-(ジフェニルホスフィノ)プロパン(DPPP)のような添加剤の存在下または非存在下で実施してもよい。

20

【0238】

[00239] 反応は溶媒の存在下でなされるのが通常であり、好ましい。使用する溶媒の性質には、それが関わっている反応または試薬に不都合な影響を与えず、それが少なくともある程度まで試薬を溶解することができるならば、特に制約は無い。適切な溶媒の例には以下のものが含まれる；アセトン；ニトロメタン；DMF；スルホラン；DMSO；NMP；2-ブタノン；アセトニトリル；ハロゲン化炭化水素、例えばジクロロメタン、ジクロロエタン、クロロホルム；ならびにエーテル類、例えばテトラヒドロフランおよびジオキサン。

30

【0239】

[00240] 反応は広い範囲の温度で起こる可能性があり、厳密な反応温度は本発明にとって重要ではない。好まれる反応温度は、使用する溶媒、および出発物質または試薬の性質のような要素に依存するであろう。しかし、通常、-20 から150 まで、より好ましくは約50 から80 までの温度において反応を実施するのが都合がよいことが分かる。反応に必要な時間もまた、多くの要素、特に反応温度ならびに使用する試薬および溶媒の性質に依存して広く異なる可能性がある。しかし、反応が上記で概説した好まれる条件の下でなされるならば、30分間から24時間まで、より好ましくは1時間から10時間までの期間で通常十分であろう。

【0240】

工程10E

[00241] この工程において、式(III)の酸化合物は、溶媒中で式(XXV)のエステル化合物を加水分解することにより製造することができる。

40

【0241】

[00242] 加水分解は一般的に行われている手順により実施することができる。典型的な手順では、加水分解は例えば水酸化ナトリウム、水酸化カリウムまたは水酸化リチウムの存在下のような塩基性条件下で実施される。適切な溶媒の例には以下のものが含まれる；アルコール類、例えばメタノール、エタノール、プロパノール、ブタノール、2-メトキシエタノール、およびエチレングリコール；エーテル類、例えばテトラヒドロフラン(THF)、1,2-ジメトキシエタン(DME)、および1,4-ジオキサン；アミド類、例えばN,N-ジメチルホ

50

ルムアミド(DMF)およびヘキサメチルホスホリクトリアミド;ならびにスルホキシド類、例えばジメチルスルホキシド(DMSO)。好ましい溶媒はメタノール、エタノール、プロパノール、テトラヒドロフラン(THF)、ジメトキシエタン(DME)、1,4-ジオキサン、N,N-ジメチルホルムアミド(DMF)、およびジメチルスルホキシド(DMSO)。この反応は-20 から100 まで、通常は20 から65 までの範囲の温度において、30分間から24時間まで、通常は60分間から10時間まで実施することができる。

【0242】

[00243] 加水分解は酸性条件下、例えば塩化水素および臭化水素のようなハロゲン化水素;p-トルエンスルホン酸およびベンゼンスルホン酸のようなスルホン酸;p-トルエンスルホン酸ピリジウム;ならびに酢酸およびトリフルオロ酢酸のようなカルボン酸の存在下でも実施することができる。適切な溶媒の例には以下のものが含まれる;アルコール類、例えばメタノール、エタノール、プロパノール、ブタノール、2-メトキシエタノール、およびエチレングリコール;エーテル類、例えばテトラヒドロフラン(THF)、1,2-ジメトキシエタン(DME)、および1,4-ジオキサン;アミド類、例えばN,N-ジメチルホルムアミド(DMF)およびヘキサメチルホスホリクトリアミド;ならびにスルホキシド類、例えばジメチルスルホキシド(DMSO)。好ましい溶媒はメタノール、エタノール、プロパノール、テトラヒドロフラン(THF)、ジメトキシエタン(DME)、1,4-ジオキサン、N,N-ジメチルホルムアミド(DMF)、およびジメチルスルホキシド(DMSO)である。この反応は-20 から100 まで、通常は20 から65 までの範囲の温度において、30分間から24時間まで、通常は60分間から10時間まで実施することができる。

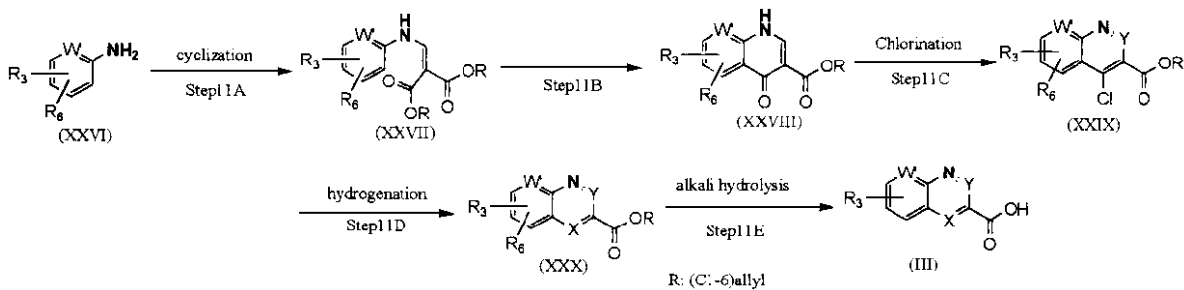
10

20

スキーム 1 1

【0243】

【化22】



30

【0244】

Cyclization : 環化

Chlorination : 塩素化

alkali hydrolysis : アルカリ加水分解

hydrogenation : 水素化

R: (C1-6)allyl : R: (C1-6)アリル

[00244] この工程において、式(XXVII)の化合物は、式(XXVI)の化合物を、反応不活性溶媒中でまたは溶媒無しで、ジアルキルアルコキシメチレンマロネートを用いてN-置換アクリル化することにより製造することができる。適切な溶媒の例には以下のものが含まれる;アルコール類、例えばメタノール、エタノール、プロパノール、ブタノール、2-メトキシエタノール、およびエチレングリコール;エーテル類、例えばテトラヒドロフラン(THF)、1,2-ジメトキシエタン(DME)、および1,4-ジオキサン。言及したように、この反応は同様に溶媒無しで実施してもよい。反応は50 から150 までの範囲の温度において、30分間から24時間まで、通常は60分間から3時間まで実施することができる。

40

【0245】

工程 1 1 B

[00245] この工程において、式(XXVIII)の化合物は、式(XXVII)の化合物を反応不活性溶媒中で熱環化することにより製造することができる。適切な溶媒の例にはフェニルエーテルのようなエーテル類が含まれる。この反応は200 から300 の範囲の温度で30分間か

50

ら24時間まで、通常は250 で30分から5時間まで実施することができる。(参考文献: Journal of Medicinal chemistry, 1998, Vol 41, No25.)

【0246】

工程 1 1 C

[00246] この工程において、式(XXIX)の化合物は式(XXVII)の化合物のハロゲン化により製造することができる。反応は、ハロゲン化条件下においてハロゲン化試薬を用いて、反応不活性溶媒中でまたは溶媒無しで実施される。

【0247】

[00247] 適切な溶媒の例には以下のものが含まれる;テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、N,N-ジメチルホルムアミド、アセトニトリル;ハロゲン化炭化水素、例えばジクロロメタン、1,2-ジクロロエタン、クロロホルムまたは四塩化炭素および酢酸。安定なハロゲン化試薬の例にはオキシ塩化リンおよびオキシ臭化リンのようなオキシハロゲン化リンが含まれる。反応は0 から200 まで、より好ましくは周囲温度から150 までの温度において実施することができる。反応時間は通常、5分から48時間まで、より好ましくは、30分から6時間までで通常は十分であろう。

【0248】

工程 1 1 D

[00248] この工程において、式(XXX)の脱ハロゲン化された化合物は、溶媒中で式(XXIX)の化合物を水素化することにより製造することができる。水素化反応は、例えば既知の水素化分解条件下で実施できる;金属触媒の存在下に水素雰囲気下で、またはギ酸もしくはギ酸アンモニウムのような水素源の存在下で反応不活性溶媒中において。もし望まれるなら、反応は塩基性条件下、例えばトリエチルアミンの存在下で実施してもよい。好まれる試薬は、例えば以下のものから選択される;ニッケル触媒、例えばラネーニッケル、パラジウム-炭素、水酸化パラジウム-炭素、酸化白金、白金-炭素、ルテニウム-炭素、ロジウム-酸化アルミニウム、およびトリス[トリフェニルホスフィン]ロジウムクロライド。適切な反応不活性の水性または非水性有機溶媒の例には以下のものが含まれる;アルコール類、例えばメタノール、エタノール;エーテル類、例えばテトラヒドロフランもしくはジオキサン;アセトン;ジメチルホルムアミド;ハロゲン化炭化水素、例えばジクロロメタン、ジクロロエタンもしくはクロロホルム;および酢酸またはそれらの混合物。反応は20 から100 までの範囲、好ましくは20 から60 までの範囲の温度において実施することができる。反応時間は、通常10分から48時間まで、好ましくは30分から24時間までである。この反応は、水素雰囲気下で1から100気圧まで、好ましくは1から10気圧までの圧力において実施することができる。好ましい条件は、周囲温度において1から24時間、バルーンを用いる水素雰囲気下で、5または10%パラジウム-炭素の使用である。

【0249】

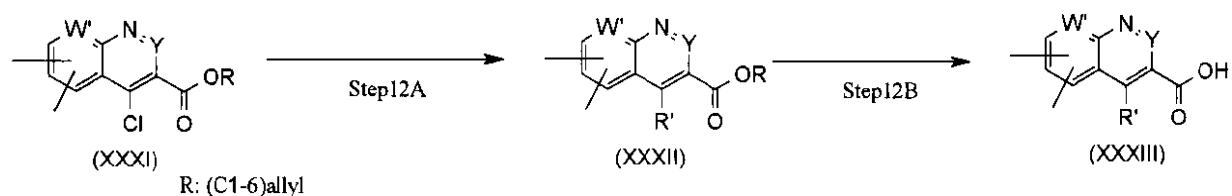
工程 1 1 E

[00249] この工程において、式(III)の酸化合物は、工程 1 0 Eに記載したような方法により、溶媒中で式(XXX)の化合物を加水分解することにより製造することが可能である。

スキーム 1 2

【0250】

【化 2 3】



【0251】

R: (C1-6)アリル

【00250】 この工程において、式(XXXII)の化合物は、溶媒中で式(XXXI)の化合物と $R'-B(OH)_2$ をカップリング反応させることにより製造することができる。カップリング反応は、塩基の非存在下または存在下において、反応不活性溶媒中でまたは溶媒無しで実施してもよい。好まれる塩基の例には以下のものが含まれる；アルカリもしくはアルカリ土類金属の水酸化物、アルコキシド、炭酸塩、もしくは水素化物、例えば水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウムtert-ブトキシド、炭酸ナトリウム、炭酸セシウムもしくは炭酸カリウム、2-tert-ブチルイミノ-2-ジエチルアミノ-1,3-ジメチル-ペルヒドロ-1,3,2-ジアザホスホリン(BEMP)、tert-ブチルイミノ-トリ(ピロリジノ)ホスホラン(BTPP)、フッ化セシウム(CsF)、フッ化カリウム、水素化ナトリウムもしくは水素化カリウム、またはアミン、例えばトリエチルアミン、トリブチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、2,6-ルチジン、ピリジンもしくはジメチルアミノピリジン。好まれる反応不活性溶媒の例には以下のものが含まれる；芳香族炭化水素、例えばベンゼン、トルエン、キシレン、ニトロベンゼンおよびピリジン；ハロゲン化炭化水素、例えばメチレンクロライド、クロロホルム、四塩化炭素およびジクロロエタン；エーテル類、例えばジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、1,2-ジメトキシエタン(DME)テトラヒドロフランおよびジオキサン；酢酸エチル、アセトニトリル、N,N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシドおよび水またはそれらの混合物。反応温度は通常-100から250 までの範囲内、より好ましくは0 から還流温度までの範囲内である。反応時間は通常1分間から10日間まで、より好ましくは20分間から24時間までである。この反応は適切な触媒の存在下で実施してもよい。使用される触媒の性質には同様に特に制約は無く、この型の反応に一般的に用いられる触媒ならばどのようなものでも、等しくここで用いてよい。そのような触媒の例には以下のものが含まれる：テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)クロライド、銅(0)、酢酸銅(I)、臭化銅(I)、塩化銅(I)、ヨウ化銅(I)、酸化銅(I)、トリフルオロメタンスルホン酸銅(II)、酢酸銅(II)、臭化銅(II)、塩化銅(II)、ヨウ化銅(II)、酸化銅(II)、トリフルオロメタンスルホン酸銅(II) 酢酸パラジウム(II)、塩化パラジウム(II)、ビスアセトニトリルジクロロパラジウム(0)、ビス(ジベンジリデンアセトン)パラジウム(0)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)または[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]パラジウム(II)ジクロライド。

10

20

30

【0252】

【00251】 この反応は、適切な添加剤の存在下で実施してもよい。そのような添加剤の例には以下のものが含まれる；トリフェニルホスフィン、トリ-tert-ブチルホスフィン、1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン、トリ-2-フリルホスフィン、トリ-o-トリルホスフィン、2-(ジクロロヘキシルホスフィノ)ピフェニルまたはトリフェニルアルシン。

【0253】

工程 1 2 B

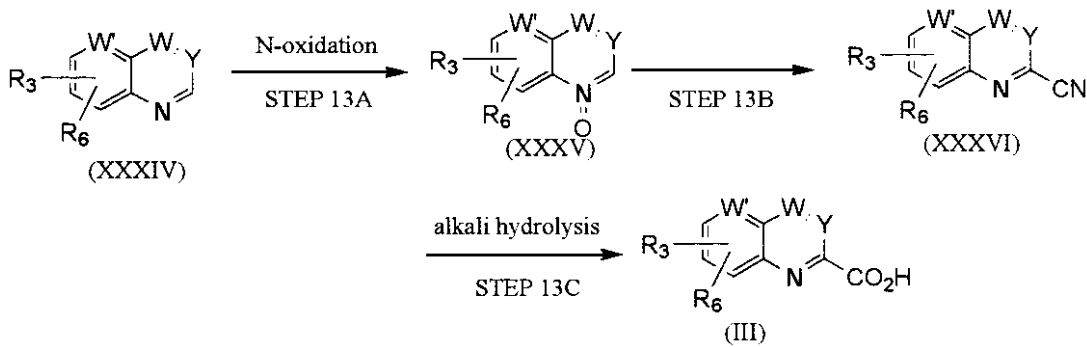
【00252】 この工程において、式(III)の一部である式(XXXIII)の酸化合物は、工程 1 0 E に記載したような方法により、溶媒中で式(XXXII)の化合物を加水分解することにより製造することができる。

40

スキーム 1 3

【0254】

【化24】



10

【0255】

N-oxidation: N-酸化

alkali hydrolysis: アルカリ加水分解

【0256】

工程13A

[00253] この工程において、式(XXXV)のN-オキド化合物は、反応不活性溶媒中で式(XXXIV)の化合物を酸化することにより調製することができる。酸化反応は、添加剤の非存在下または存在下において、反応不活性溶媒中で実施してもよい。好まれる酸化剤の例には、メタ-クロロ過安息香酸(mCPBA)、過酸化水素、過酢酸が含まれる。好まれる反応不活性溶媒の例には以下のものが含まれる；ハロゲン化炭化水素、例えばメチレンクロライド、クロロホルム、四塩化炭素およびジクロロエタン；エーテル類、例えばジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、1,2-ジメトキシエタン(DME) テトラヒドロフランおよびジオキサン；アセトニトリル、酢酸および水またはそれらの混合物。反応温度は通常0 から250 までの範囲内、より好ましくは0 から100 までの範囲内である。反応時間は通常1分間から10日間まで、より好ましくは20分間から6時間までである。この反応は適切な触媒の存在下で実施してもよい。使用される触媒の性質には同様に特に制約は無く、この型の反応に一般的に用いられる触媒ならばどのようなものでも、等しくここで用いてよい。そのような触媒の例には、メチルトリオキシソレニウム(VII)、タングステン酸およびタングステン酸ナトリウム二水和物が含まれる。

20

【0257】

工程13B

[00254] この工程において、式(XXXVI)のシアノ化合物は、式(XXXV)の化合物を不活性溶媒中でシアン化することにより製造することができる。好まれるシアン化試薬の例には以下のものが含まれる；トリメチルシランカルボニトリル(TMSCN)、トリメチルクロロシランおよびシアン化ナトリウムの組み合わせ、N,N-ジメチルカルバモイルクロライドのようなアシル化剤とトリメチルシランカルボニトリル(TMSCN)の組み合わせ。好まれるシアン化試薬は、トリエチルアミンのような塩基の存在下における、反応不活性溶媒中でのトリメチルシランカルボニトリル(TMSCN)である。好まれる反応不活性溶媒の例には以下のものが含まれる；ハロゲン化炭化水素、例えばメチレンクロライド、クロロホルム、四塩化炭素およびジクロロエタン；エーテル類、例えばジエチルエーテル、1,2-ジメトキシエタン(DME)、テトラヒドロフラン(THF)およびジオキサン；アセトニトリル、N,N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシドまたはそれらの混合物。反応温度は通常0から250 までの範囲内、より好ましくは0 から100 までの範囲内である。反応時間は通常1分間から10日間まで、より好ましくは20分間から24時間までである。

40

【0258】

工程13C

[00255] この工程において、式(III)の酸化合物は、式(XXXVI)のシアノ化合物を溶媒中で加水分解することにより製造することができる。

【0259】

[00256] 加水分解は一般的に行われている手順により実施することができる。典型的

50

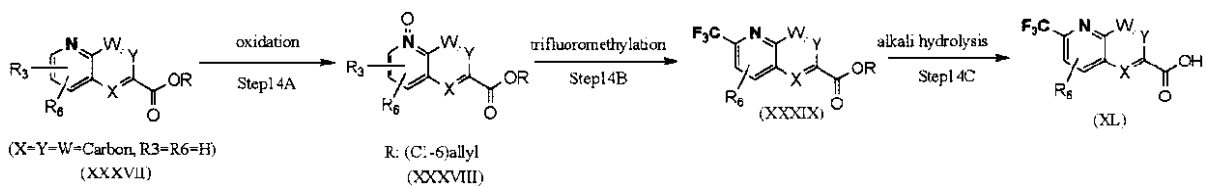
な手順では、加水分解は、例えば水酸化ナトリウム、水酸化カリウムまたは水酸化リチウムの存在下のような塩基性条件下で実施してもよい。適切な溶媒の例には以下のものが含まれる；アルコール類、例えばメタノール、エタノール、プロパノール、ブタノール、2-メトキシエタノール、およびエチレングリコール；エーテル類、例えばテトラヒドロフラン(THF)、1,2-ジメトキシエタン(DME)、および1,4-ジオキサン；アミド類、例えばN,N-ジメチルホルムアミド(DMF)およびヘキサメチルホスホリクトリアミド；ならびにスルホキシド類、例えばジメチルスルホキシド(DMSO)。好ましい溶媒はメタノール、エタノール、プロパノール、テトラヒドロフラン(THF)、ジメトキシエタン(DME)、1,4-ジオキサン、N,N-ジメチルホルムアミド(DMF)、およびジメチルスルホキシド(DMSO)。この反応は-20 から150 まで、通常は20 から100 までの範囲の温度において、30分間から24時間まで、通常は60分間から10時間まで実施することができる。

10

スキーム 1 4

【 0 2 6 0 】

【 化 2 5 】



【 0 2 6 1 】

X=Y=W=Carbon, R3=R6=H : X=Y=W=炭素、R3=R6=H

oxidation : 酸化

R: (C1-6)allyl : R: (C1-6)アリル

trifluoromethylation : トリフルオロメチル化

alkali hydrolysis : アルカリ加水分解

[00257] この工程において、式(XXXVIII)のN-オキシド化合物は、式(XXXVII)の化合物を、工程13Aに記載したような方法により溶媒中で酸化することにより製造することができる。

【 0 2 6 2 】

工程 1 4 B

[00258] この工程において、式(XXXIX)の化合物は、式(XXXVIII)の化合物を、反応不活性溶媒中でトリフルオロメチル化することにより製造することができる。好まれるトリフルオロメチル化試薬には、トリフルオロメチルトリメチルシラン(TMSCF₃)および開始試薬の組み合わせが含まれる。好まれる触媒的開始試薬の例には以下のものが含まれる；テトラブチルアンモニウムフルオリド、フッ化セシウム、酢酸リチウム、酢酸ナトリウム、酢酸カリウム、テトラブチルアンモニウムアセテート、ピバル酸リチウム、安息香酸リチウム、カリウムt-ブトキシド、ナトリウムt-ブトキシド。好まれる反応不活性溶媒の例には以下のものが含まれる；炭化水素、例えばヘキサン、ベンゼン、トルエン；ハロゲン化炭化水素、例えばメチレンクロライド、クロロホルム、四塩化炭素およびジクロロエタン；エーテル類、例えばジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、1,2-ジメトキシエタン(DME)、テトラヒドロフランおよびジオキサン；アセトニトリル、酢酸エチル、N,N-ジメチルホルムアミド(DMF)、ジメチルスルホキシド(DMSO)またはそれらの混合物。反応温度は通常-78から200 までの範囲内、より好ましくは-78 から100 までの範囲内である。反応時間は通常1分間から10日間まで、より好ましくは20分間から24時間までである。

【 0 2 6 3 】

工程 1 4 C

[00259] この工程において、式(III)の一部である式(XL)の酸化合物は、式(XXXIX)の化合物を、工程10Eに記載したような方法により溶媒中で加水分解することにより製造することができる。

スキーム 1 5

20

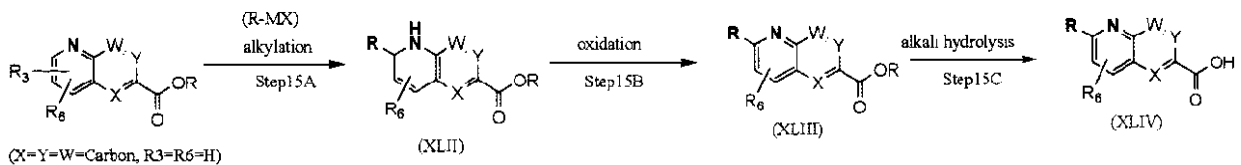
30

40

50

【 0 2 6 4 】

【 化 2 6 】

(X=Y=W=Carbon, R₃=R₆=H)R = (C1-6)alkyl, benzyl
(XLI)

【 0 2 6 5 】

X=Y=W=Carbon, R₃=R₆=H : X=Y=W=炭素、R₃=R₆=H

oxidation : 酸化

R: (C1-6)alkyl, benzyl : R: (C1-6)アルキル、ベンジル

alkylation: アルキル化

alkali hydrolysis : アルカリ加水分解

【 0 2 6 6 】

工程 1 5 A

【00260】 この工程において、式(XLII)の1,2-ジヒドロキノリン化合物は、式(XLI)の化合物を反応不活性溶媒中でアルキル化することにより製造することができる。式R-MXの有機金属化合物は、Rのハロゲン化合物の反応により製造することができ、ここでRはアルキルである。Mはリチウムのような金属、またはMgXを表す；ここでXは水素原子、フッ素、塩素、臭素、またはヨウ素のようなハロゲン原子を表す。適切な有機金属試薬の例には以下のものが含まれる；アルキルリチウム、例えばメチルリチウム、n-ブチルリチウム、sec-ブチルリチウムおよびtert-ブチルリチウム；アールリチウム、例えばフェニルリチウムおよびリチウムナフチリド；アルキルマグネシウムハライド、例えばメチルマグネシウムハライド、イソプロピルマグネシウムハライド、およびt-ブチルマグネシウムハライド；アールマグネシウムハライド、例えばフェニルマグネシウムハライド。好まれる反応不活性溶媒の例には以下のものが含まれる；炭化水素、例えばヘキサン；エーテル類、例えばジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、ジメトキシエタン(DME)、テトラヒドロフラン(THF)およびジオキサン；またはそれらの混合物。反応温度は通常-100から100までの範囲内、好ましくは-100から室温までの範囲内である。反応時間は通常1分から1日間まで、好ましくは1時間から24時間までである。

【 0 2 6 7 】

工程 1 5 B

【00261】 この工程において、式(XLIII)の化合物は、溶媒中で式(XLII)の化合物を酸化することにより製造することができる。適切な酸化剤の例には以下のものが含まれる；Cr-試薬、例えば三酸化クロム(CrO₃)、クロム酸カリウム(K₂CrO₄)、重クロム酸カリウム(K₂Cr₂O₇)；Mn-試薬、例えば二酸化マンガン(MnO₂)、過マンガン酸カリウム(KMnO₄)、キニーネ試薬、例えば2,3,5,6,-テトラクロロ-1,4-ベンゾキノン(p-クロラニル)、2,3-ジクロロ-5,6-ジシアノ-1,4-ベンゾキノン(DDQ)、および空気酸化。適切な溶媒の例には以下のものが含まれる；テトラヒドロフラン、ジオキサン、アセトン、N,N-ジメチルホルムアミド、アセトニトリル、ハロゲン化炭化水素(例えば、ジクロロメタン、ジクロロエタン、クロロホルム)、水；またはそれらの混合物。反応は広い範囲の温度で起こる可能性があり、厳密な反応温度は本発明にとって重要ではない。好まれる反応温度は、使用する溶媒、および出発物質または試薬の性質のような要素に依存するであろう。しかし、通常、-78から100まで、より好ましくは約-60から60までの温度において反応を実施するのが都合がよい。反応に必要な時間もまた、多くの要素、特に反応温度および使用する試薬および溶媒の性質に依存して広く異なる可能性がある。しかし、反応が上記で概説した好まれる条件の下でなされるならば、1分から24時間まで、より好ましくは30分から12時間までの期間で通常十分であろう。

【 0 2 6 8 】

10

20

30

40

50

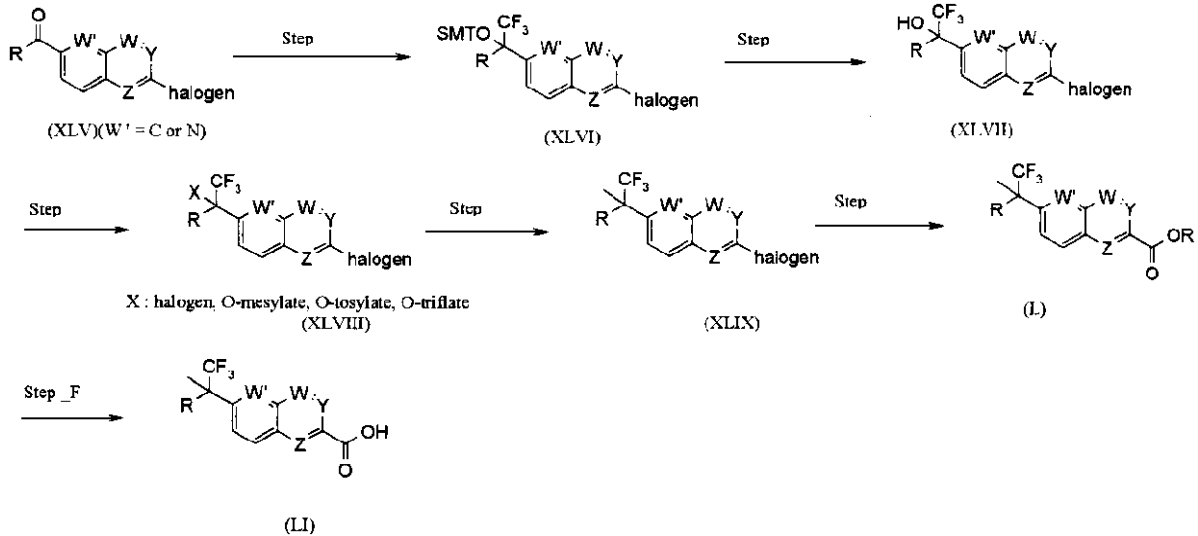
工程 1 5 C

[00262] この工程において、式(XLV)の酸化合物は、式(XLV)の化合物を、工程 1 0 Eに記載したような方法により溶媒中で加水分解することにより製造することができる。

スキーム 1 6

【 0 2 6 9 】

【 化 2 7 】



10

20

【 0 2 7 0 】

halogen : ハロゲン

W' = C or N : W' = CまたはN

X: halogen, O-mesylate, O-tosylate, O-triflate : X: ハロゲン、O-メシレート、O-トシレート、O-トリフレート

【 0 2 7 1 】

工程 1 6 A

[00263] この工程において、式(XLVI)の化合物は、反応不活性溶媒中における式(XLV)の求核的トリフルオロメチル化により製造することができる。好まれるトリフルオロメチル化試薬の例には、トリフルオロメチルトリメチルシラン(TMSCF₃)および開始試薬の組み合わせが含まれる。好まれる触媒的開始試薬の例には以下のものが含まれる;テトラブチルアンモニウムフルオライド(TBAF)、フッ化セシウム(CsF)、酢酸リチウム(AcOLi)、酢酸ナトリウム(AcONa)、酢酸カリウム(AcOK)、テトラブチルアンモニウムアセテート(AcO-nBu₄)、ピバル酸リチウム(t-BuCO₂Li)、安息香酸リチウム(PhCO₂Li)、カリウムt-ブトキシド(KO-tBu)、およびナトリウムt-ブトキシド(NaO-tBu)。好まれる反応不活性溶媒の例には以下のものが含まれる;炭化水素、例えばヘキサン、ベンゼン、トルエン;ハロゲン化炭化水素、例えばメチレンクロライド、クロロホルム、四塩化炭素およびジクロロエタン;エーテル類;例えばジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、1,2-ジメトキシエタン(DME)、テトラヒドロフランおよびジオキサン;アセトニトリル、酢酸エチル、N,N-ジメチルホルムアミド(DMF)、ジメチルスルホキシド(DMSO)またはそれらの混合物。反応温度は通常-78から200 までの範囲内、より好ましくは-78 から100 までの範囲内である。反応時間は通常1分間から10日間まで、より好ましくは10分間から24時間までである。

30

40

【 0 2 7 2 】

工程 1 6 B

[00264] この工程において、式(XLVII)の水酸化化合物は、式(XLVI)のO-トリメチルシリル化合物を、工程 1 0 Eに記載したような方法により、溶媒中において酸性条件下で加水分解することにより製造することができる。

【 0 2 7 3 】

工程 1 6 C

[00265] この工程において、式(XLVIII)の化合物は、式(XLVII)の化合物を、反応不活

50

性溶媒中でまたは溶媒無しで、ハロゲン化、O-メシル化、O-トシル化およびO-トリレート化することにより製造することができる。

【0274】

[00266] ハロゲン化反応は、ハロゲン化試薬の存在下において、不活性溶媒中でまたは溶媒無しで実施することができる。適切な溶媒の例には以下のものが含まれる；テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、N,N-ジメチルホルムアミド、アセトニトリル；ハロゲン化炭化水素、例えばジクロロメタン、1,2-ジクロロエタン、クロロホルムまたは四塩化炭素および酢酸。適切なハロゲン化試薬の例には以下のものが含まれる；塩化チオニル、塩化オキサリル、五塩化リン、三臭化リン；オキシハロゲン化リン、例えばオキシ塩化リンおよびオキシ臭化リン；ルイス酸、例えば塩化チタン、塩化スズおよび塩化アルミニウム。

10

【0275】

[00267] 反応は-78 から200 まで、より好ましくは-20 から150 までの温度で実施することができる。反応時間は通常5分間から10日間まで、より好ましくは30分間から24時間までである。

【0276】

[00268] O-メシル化、O-トシル化およびO-トリレート反応は、塩基の存在下において不活性溶媒中でまたは溶媒無しで、O-活性化試薬と式(XLVII)の化合物の反応により実施することができる。適切なO-活性化試薬の例には以下のものが含まれる；メタンスルホンクロライド、p-トルエンスルホンクロライド、トリフルオロメタンスルホンクロライドおよびトリフルオロメタンスルホン酸無水物。適切な塩基の例には以下のものが含まれる；アルキルリチウム、例えばn-ブチルリチウム、sec-ブチルリチウムおよびtert-ブチルリチウム；カリウムt-ブトキシドおよびナトリウムt-ブトキシド(NaO-tBu)；トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、4-ジメチルアミノピリジンおよびピリジン。好まれる反応不活性溶媒の例には以下のものが含まれる；炭化水素、例えばヘキサン、ベンゼン、トルエン；ハロゲン化炭化水素、例えばメチレンクロライド、クロロホルム、四塩化炭素およびジクロロエタン；エーテル類；例えばジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、1,2-ジメトキシエタン(DME)、テトラヒドロフランおよびジオキサン；アセトニトリル、N,N-ジメチルホルムアミド(DMF)、ジメチルスルホキシド(DMSO)またはそれらの混合物。反応は-78から150 まで、より好ましくは-78 から100 までの温度で実施することができる。反応時間は通常5分間から48日間まで、より好ましくは30分間から24時間までである。

20

30

【0277】

工程16D

[00269] この工程において、式(XLIX)の化合物は、不活性溶媒中におけるアルキル化試薬による式(XLVIII)の化合物のアルキル化反応により製造することができる。好まれるアルキル化剤の例には以下のものが含まれる；トリアルキル金属、例えばトリメチルアルミニウム、トリエチルアルミニウム；臭化リチウムのような追加化合物の存在下におけるアルキルマグネシウムハライド、例えばメチルマグネシウムプロマイド；ジアルキルチタンハライド、例えばジメチル亜鉛および塩化チタンにより製造されるジメチルチタンジクロライド；最も好ましいのはトリメチルアルミニウムである。反応にとって好ましい不活性溶媒の例には以下のものが含まれる；ハロゲン化炭化水素、例えばジクロロメタン(DCM)、1,2-ジクロロエタン、クロロホルムもしくは四塩化炭素；エーテル類、例えばジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、1,2-ジメトキシエタン(DME)、テトラヒドロフラン(THF)および1,4-ジオキサン；炭化水素、例えばn-ヘキサン、シクロヘキサン、ベンゼンおよびトルエン；またはそれらの混合物。反応温度は通常-100から200 までの範囲内、好ましくは-40 から100 までの範囲内である。反応時間は通常1分間から10日間まで、好ましくは1時間から24時間までである。

40

【0278】

工程16E

50

【00270】 この工程において、式(L)の化合物は、式(XLIX)の化合物の、工程10Dに記載したような方法による、溶媒中におけるアルコキシカルボニル挿入反応により製造することができる。

【0279】

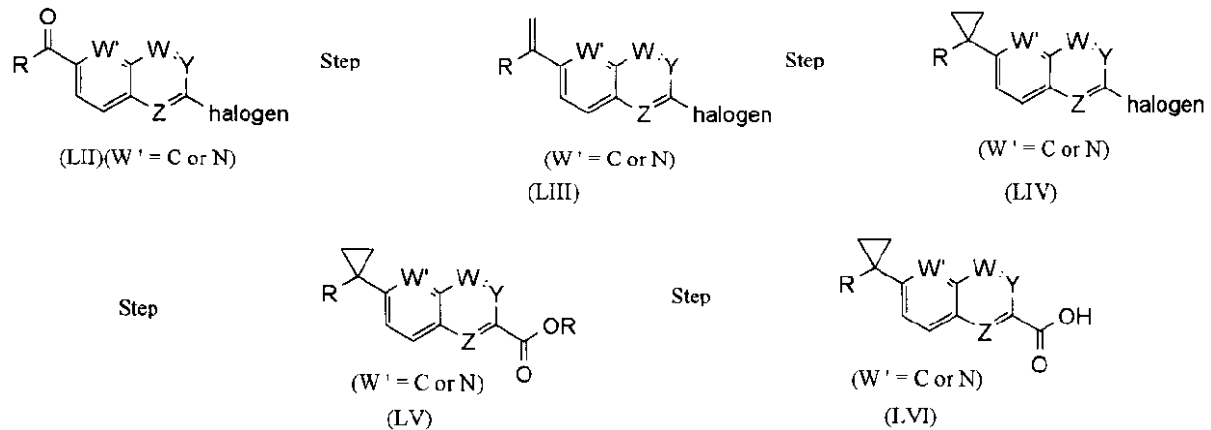
工程16F

【00271】 この工程において、式(LI)の酸化合物は、工程10Eに記載したような方法により、溶媒中で式(L)の化合物を加水分解することにより製造することが可能である。

スキーム17

【0280】

【化28】



10

20

20

【0281】

halogen: ハロゲン

W' = C or N : W' = CまたはN

【0282】

工程17A

【00272】 この工程において、式(LIII)の化合物は、式(LII)の化合物を、オレフィン化条件下または塩基性条件下において、不活性溶媒中で、チタン-アルミニウムメチリデン錯体(Tebbe試薬)または、適切なホスフィン試薬およびメチレンハライド試薬またはホスホランからその場で製造したホスフィンイリド(Wittig試薬)を用いてオレフィン化することにより製造することができる。

30

【0283】

【00273】 適切な溶媒の例には以下のものが含まれる:トルエン;ベンゼン;キシレン;ジグリム;ジメチルスルホキシド(DMSO);1,2-ジメトキシエタン(DME);テトラヒドロフラン(THF);ジエチルエーテル;1,4-ジオキサン;N,N-ジメチルホルムアミド(DMF) アセトニトリル;アルコール類、例えばメタノールまたはエタノール;ハロゲン化炭化水素、例えばジクロロメタン(DCM)、1,2-ジクロロエタン、クロロホルムまたは四塩化炭素;および酢酸。適切なホスフィン試薬には、例えばトリフェニルホスフィンおよびトリブチルホスフィンが含まれる。適切なメチレンハライド試薬には、例えば以下のものが含まれる;臭化メチル、臭化エチル、ヨウ化メチル、ヨウ化エチル、塩化メチル、塩化エチル、メチルプロモアセテート、プロモアセトニトリル、1-プロモアセトン、エチリデン(トリフェニル)ホスホラン、(トリフェニルホスホラニリデン)アセトニトリルおよびメチル(トリフェニルホスホラニリデン)アセテート。

40

【0284】

【00274】 好まれる塩基は、例えば以下のものから選択されるが、それらに限定されない;アルカリもしくはアルカリ土類金属の水酸化物、アルコキシド、炭酸塩、ハロゲン化物もしくは水素化物、例えば水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウムtert-ブトキシド、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、フッ化カリウム、水素化ナトリウムもしくは水素化カリウム;またはアミン、例えばトリ

50

エチルアミン、トリブチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、2,6-ルチジン、ピリジンもしくはジメチルアミノピリジン。反応は0 から300 まで、より好ましくは20 から200 までの温度で実施することができる。反応時間は通常5分から96時間まで、より好ましくは30分間から24時間までである。

【0285】

工程 17B

[00275] この工程において、式(LIV)の化合物は、シクロプロパン化条件下において不活性溶媒中で、その場で製造したカルベンまたはメチリドを用いる式(LIII)の化合物のシクロプロパン化反応により製造することができる。適した溶媒の例には以下のものが含まれる;ジグリム;ジメチルスルホキシド(DMSO);1,2-ジメトキシエタン(DME);THF;ジエチルエーテル;1,4-ジオキサソ;N,N-ジメチルホルムアミド(DMF);アセトニトリル;アルコール類、例えばメタノールまたはエタノール;ハロゲン化炭化水素、例えばジクロロメタン(DCM)、1,2-ジクロロエタン、クロロホルムまたは四塩化炭素;および酢酸。適切な試薬には、例えば以下のものが含まれる;CH₂I₂-亜鉛/銅錯体またはジアルキル亜鉛、例えばジメチル亜鉛およびジエチル亜鉛(Simmons-Smith試薬)、トリメチルスルホキソニウムヨージドおよびジアゾメタン。

10

【0286】

[00276] この反応は適切な触媒の存在下または非存在下で実施することができる。使用される触媒の性質には同様に特に制約は無く、この型の反応に一般的に用いられる触媒ならばどのようなものでも、等しくここで用いることができる。そのような触媒の例には以下のものが含まれる:ジルコニウム(0)、銅(0)、銅(アセチルアセトン)₂、Co(TPP)およびPd(OAc)₂。

20

【0287】

[00277] この反応は適切な添加剤の存在下で実施することができる。そのような添加剤の例には以下のものが含まれる;リン酸ジフェニル、アセチルクロライド、安息香酸メチル、フッ化ナトリウム、トリフェニルホスフィン、トリ-tert-ブチルホスフィン、1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン、トリ-2-フリルホスフィン、トリ-o-トリルホスフィン、2-(ジクロロヘキシルホスフィノ)ピフェニル、トリフェニルアルシン、水素化ナトリウム、水素化カリウム、ナトリウムメトキシド、カリウムt-ブトキシドおよびリチウムジイソプロピルアミド。反応は-78 から250 まで、より好ましくは-40 から150 までの温度で実施することができる。反応時間は通常5分から96時間まで、より好ましくは30分間から24時間までである。

30

【0288】

工程 17C

[00278] この工程において、式(LVI)の化合物は、式(LV)の化合物の、工程10Dに記載したような方法による、溶媒中におけるアルコキシカルボニル挿入反応により製造することができる。

【0289】

工程 17D

[00279] この工程において、式(LVI)の酸化合物は、工程10Eに記載したような方法により、溶媒中で式(LV)の化合物を加水分解することにより製造することが可能である。

40

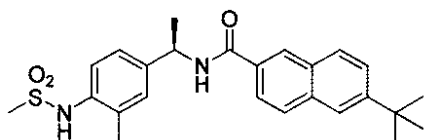
【0290】

実施例 1

6-tert-ブチル-N-((1R)-1-{3-メチル-4-[(メチルスルホニル)アミノ]フェニル}エチル)-2-ナフトアミド

【0291】

【化29】

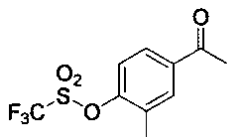


【0292】

1A) 4-アセチル-2-メチルフェニル トリフルオロメタンスルホネート

【0293】

【化30】



10

【0294】

[00280] 1-(4-ヒドロキシ-3メチルフェニル)エタノン(6.0 g, 40 mmol)のDCM (100 ml)中における攪拌溶液に、無水トリフリン酸(8.7 ml, 52 mmol)およびトリエチルアミン(10 ml)を順に添加した。混合物を室温で16時間攪拌し、水で反応停止し、DCMで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空濃縮した。粗製物質をシリカゲルクロマトグラフィーによりDCM/EtOAc (5:1)で溶離して精製し、9.6 g (85%の収率)の表題化合物を黄色の油として得た；

20

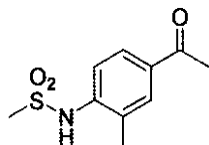
$^1\text{H NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) ppm 2.45 (3H, s), 2.62 (3H, s), 7.35 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.86 (1H, dd, $J = 8.6, 2.5$ Hz), 7.92 (1H, s)。

【0295】

1B) N-(4-アセチル-2-メチルフェニル)メタンスルホンアミド

【0296】

【化31】



30

【0297】

[00281] マイクロ波の使用に適した試験管にトリス(ジベンジリデンアセトン)ニパラジウム(0)クロロホルム付加物(205 mg, 0.20 mmol)、実施例1Aの化合物(1.41 g, 5.0 mmol)、メタンスルホンアミド(570 mg, 6.0 mmol)、および炭酸セシウム(1.63 g, 7.0 mmol)を入れた。この混合物を120 °Cで攪拌しながら10分間マイクロ波を照射した。反応混合物を濾過し、濾液を真空濃縮した。粗製物質をシリカゲルカラムクロマトグラフにより、ヘキサン/酢酸エチル(2:1)で溶離して精製し、390mg (34%の収率)の表題化合物を黄色の固体として得た；

40

$^1\text{H NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) 2.34 (3H, s), 2.59 (3H, s), 3.11 (3H, s), 6.47 (1H, br.s), 7.58 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.84 (2H, m)。

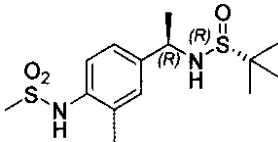
MS (ESI) : m/z 228 ($\text{M} + \text{H}$)⁺, 226 ($\text{M} - \text{H}$)⁻。

【0298】

1C) N-[4-((1R)-1-{[(R)-tert-ブチルスルフィニル]アミノ}エチル)-2-メチルフェニル]-メタンスルホンアミド

【0299】

【化32】



【0300】

[00282] チタン(IV)エトキシド(1.32 g, 5.8 mmol)および実施例1Bの化合物(800 mg, 3.5 mmol)のTHF (20 ml)中における溶液に、(R)-(+)-tert-ブタンスルフィンアミドを窒素雰囲気下で添加し、混合物を70 °Cで16時間加熱した。反応を水で停止し、生じた白色沈殿を濾過して除いた。濾液をEtOAcと水の間で分配し、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空濃縮した。粗製物質をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより、ヘキサン/EtOAc(4:1)で溶離して精製した。得られた黄色の油をTHF (10 ml)に溶解し、この溶液を水素化ホウ素ナトリウム(242 mg, 6.4 mmol)のTHF (10 ml)中における溶液に-70 °Cで添加した。混合物を-70 °Cで5時間撹拌し、次いでMeOHで停止し、室温で1時間撹拌し、真空濃縮して530 mg (45%の収率)の表題化合物をかすかに黄色い固体として得た；

10

MS (ESI) : m/z 333 ($M + H$)⁺, 331 ($M - H$)⁻。

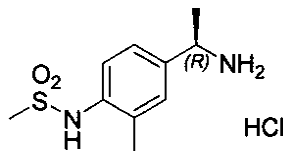
【0301】

1D) N-{4-[(1R)-1-アミノエチル]-2-メチルフェニル}メタンスルホンアミド塩酸塩

【0302】

【化33】

20



【0303】

[00283] 実施例1Cの化合物(530 mg, 1.60 mmol)に、塩化水素-MeOH (2.0 M, 5.0 ml)および1,4-ジオキサン(5.0 ml)を添加した。溶液を室温で30分間撹拌し、次いで真空濃縮した。ジオキサンを添加してアミン塩酸塩を沈殿させた。次いで沈殿を濾過し、ジオキサンで洗浄し、450 mg (定量)の表題化合物を白色固体として得た。鏡像異性体純度をDaicel Chiralcel OD-H (4.6 x 250 mm)により、ヘキサン/エチルアルコール(体積比80:20)中の0.1%ジオキサンで下記の条件で溶離して決定した:カラムの温度は40 °C、保持時間は10.2分(R形)、12.8分(S形)；

30

¹H NMR (270 MHz, DMSO-d₆) 1.45 (3H, m), 2.31 (3H, s), 2.98 (3H, s), 4.27 (1H, m), 7.31-7.38 (3H, m). MS (ESI) : m/z 227 ($M - H$)⁻。

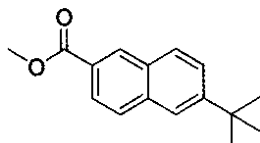
【0304】

1E) メチル 6-tert-ブチル-2-ナフトエート

【0305】

【化34】

40



【0306】

[00284] 2-ブロモ-6-tert-ブチルナフタレン(980 mg, 3.72 mmol)、酢酸パラジウム(84 mg, 0.37 mmol)、1,3-ビス(ジフェニルホスフィノ)プロパン(153 mg, 0.37 mmol)およびトリエチルアミン(1.56 ml, 11.2 mmol)のメタノール(6 ml)およびDMF (10 ml)中における混合物を、80 °Cで一酸化炭素ガス存在下(バルーン圧)で15時間加熱した。周囲温度まで冷却した後、混合物を酢酸エチル-トルエン(8:1) (160 ml)で希釈し、セライトのパッドを通して濾過した。濾液と洗液を水、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、

50

真空中で蒸発させると粗生成物が得られ、これをシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより、ヘキサン/EtOAc(10:1)で溶離して精製し、表題化合物を無色の油として得た(843 mg, 94%) ;

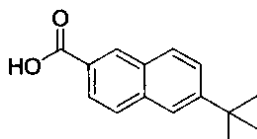
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) 1.43 (9H, s), 3.97 (3H, s), 7.61-7.67 (1H, m), 7.79-7.93 (3H, m), 8.01-8.07 (1H, m), 8.57 (1H, br, s)。

【0307】

1F) 6-tert-ブチル-2-ナフトエ酸

【0308】

【化35】



10

【0309】

[00285] メチル 6-tert-ブチル-2-ナフトエート(843 mg, 3.48 mmol)および2M水酸化ナトリウム溶液(6.96 mmol, 3.48 mmol)のメタノール(30 ml)中における混合物を、60で3時間加熱した。周囲温度まで冷却した後、溶媒を真空中で蒸発させ、残留物を2M塩化水素水溶液でpH 2に酸性化した。水層を酢酸エチルで抽出し、溶液を合わせてブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空中で蒸発させて粗生成物を得、これを酢酸エチルおよびヘキサンから再結晶して表題化合物を白色固体として得た(614 mg, 77%) ;

20

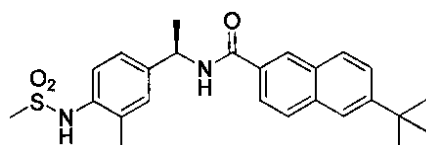
$^1\text{H NMR}$ (DMSO-d_6) 1.39 (9H, s), 7.70-7.76 (1H, m), 7.90-8.08 (4H, m), 8.55 (1H, br, s), 13.00 (1H, br, s)。

【0310】

1G) 6-tert-ブチル-N-((1R)-1-{3-メチル-4-[(メチルスルホニル)アミノ]フェニル}エチル)-2-ナフトアミド

【0311】

【化36】



30

【0312】

[00286] 実施例 1 D のアミン化合物(174 mg, 0.657 mmol)、実施例 1 F の酸(150 mg, 0.657 mmol)およびHBTU (300 mg, 0.788 mmol)のDMF (15 ml)溶液に、トリエチルアミン(0.275 ml, 1.97 mmol)を添加し、混合物を室温で2時間攪拌した。次いで反応物を酢酸エチル-トルエン(8:1) (150 ml)で希釈し、1M塩化水素水溶液、水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空濃縮して粗生成物を得た。この粗生成物をアミノ基担持シリカゲルおよびジクロロメタン-メタノール(100:1)を用いたカラムクロマトグラフィーにより精製して白色固体を得、これを酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して表題化合物を白色固体として得た(235 mg, 82%) ;

40

$^1\text{H NMR}$ (DMSO-d_6) 1.36 (9H, s), 1.51 (3H, d, $J = 6.5$ Hz), 2.30 (3H, s), 2.96 (3H, s), 5.12-5.26 (1H, m), 7.20-7.33 (3H, m), 7.68-7.74 (1H, m), 7.87-8.00 (4H, m), 8.45 (1H, br, s), 8.89-8.95 (1H, m), 9.01 (1H, br, s). MS (ESI) m/z 437 ($\text{M} - \text{H}$) $^-$, 439 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$ 。

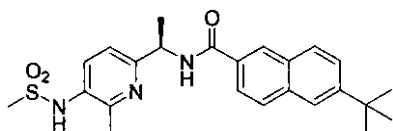
【0313】

実施例 2

6-tert-ブチル-N-((1R)-1-{6-メチル-5-[(メチルスルホニル)アミノ]ピリジン-2-イル}エチル)-2-ナフトアミド

【0314】

【化37】

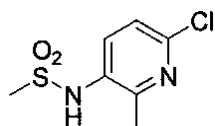


【0315】

2A) N-(6-クロロ-2-メチルピリジン-3-イル)メタンスルホンアミド

【0316】

【化38】



10

【0317】

[00287] 3-アミノ-6-クロロ-2-ピコリン(2.0 g, 14.0 mmol)およびメタンスルホニルクロライド(1.92 g, 16.8 mmol)のピリジン(40 ml)中における混合物を、室温で1時間攪拌した。溶媒を除去した後、得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより、ヘキサン/EtOAc(3:2)で溶離して精製し、1.70 g (55%の収率)の表題化合物を淡黄色固体として得た；

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) 2.47 (3H, s), 3.05 (3H, s), 7.37 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.71 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 9.47 (1H, s). MS (ESI) : m/z 221 ($M + H$) $^+$.

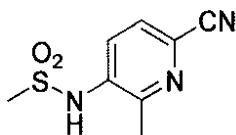
20

【0318】

2B) N-(6-シアノ-2-メチルピリジン-3-イル)メタンスルホンアミド

【0319】

【化39】



【0320】

[00288] マイクロ波の使用に適した試験管に、DMF (14.1 ml)中の実施例2Aの化合物(1.66 g, 7.52 mmol)、シアン化亜鉛(1.11 g, 9.45 mmol)およびテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) (872 mg, 0.754 mmol)を入れた。混合物を100 で攪拌しながら30分間マイクロ波を照射した。次いで、混合物をトルエン/EtOAc(1:10)で希釈し、沈殿物を濾過して除いた。有機層を水、次いでブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させた。濾過した後、有機層を真空中で蒸発させて粗生成物を得、これをシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより、ヘキサン/EtOAc(3:2)で溶離して精製し、表題化合物(835 mg, 53%)を淡黄色固体として得た；

30

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) 2.50 (3H, s), 3.15 (3H, s), 7.85 (2H, s), 9.81 (1H, s).

MS (ESI) : m/z 212 ($M + H$) $^+$.

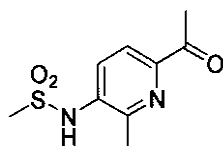
40

【0321】

2C) N-(6-アセチル-2-メチルピリジン-3-イル)メタンスルホンアミド

【0322】

【化40】



【0323】

[00289] 実施例2Bの化合物(423 mg, 2.0 mmol)のTHF (9.9 ml)中における溶液に、

50

臭化メチルマグネシウム(6.7 ml, 6.0 mmol)のジエチルエーテル溶液を0 で攪拌しながら滴加した。同じ温度で2時間攪拌した後、反応混合物を氷冷した水(10 ml)に注入し、EtOAcで抽出した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥させ、濃縮して暗赤色固体を得、これをEtOAc-ヘキサンから単離して表題化合物246 mg (54%の収率)を赤色固体として得た；¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 2.56 (3H, s), 2.59 (3H, s), 3.13 (3H, s), 7.80 - 7.89 (2H, m), 9.68 (1H, s). MS (ESI) : m/z 229 (M + H)⁺。

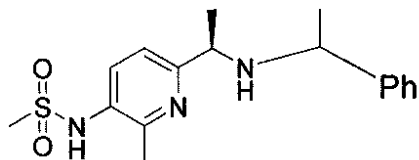
【0324】

2D) N-[2-メチル-6-((1R)-1-[(1R)-1-フェニルエチル]アミノ)エチル]ピリジン-3-イル]-メタンスルホンアミド

【0325】

10

【化41】



【0326】

[00290] 実施例2Cの化合物(959 mg, 4.20 mmol)、(1R)-1-フェニルエタンアミン(611 mg, 5.04 mmol)およびトリエチルアミン(2.34 ml, 16.8 mmol)のDCM(30 ml)中における溶液に、塩化チタン(IV)(495 mg, 2.61 mmol)のDCM(5 ml)中における溶液を、室温、N₂ 20 下で添加した。同じ温度で17時間攪拌した後、蒸発により反応体積を半分程度(約20 ml)まで減らした。混合物をEtOH(40 ml)で希釈し、次いでこれをH₂加圧下(4.3 kg/cm₂)、室温で、Raney-Niで水素化した。5時間攪拌した後、反応混合物をDCMでセライトのパッドを通して濾過した。濾液を濃縮し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより、アセトン/ヘキサン(1:1)で溶離して精製し、表題化合物0.67 g (48%の収率)を黄色の粘着性の油として得た；

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 1.09 - 1.25 (6H, m), 2.45 (3H, s), 3.02 (3H, s), 3.26 - 3.48 (2H, m), 7.13 - 7.37 (6H, m), 7.61 (1H, d, J = 8.1 Hz).

MS (ESI) : m/z 334 (M+H)⁺。

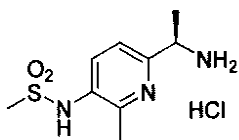
【0327】

30

2E) N-{6-[(1R)-1-アミノエチル]-2-メチルピリジン-3-イル}メタンスルホンアミド塩酸塩

【0328】

【化42】



【0329】

[00291] 実施例2Dの化合物(0.82 g, 2.46 mmol)のEtOH(25 ml)中における溶液に、10% Pd-C(0.32 g)およびギ酸アンモニウム(6.20 g, 98 mmol)を、室温、N₂下で添加した。得られた混合物を65 で2時間攪拌した。反応混合物を室温に冷却し、セライトのパッドを通して濾過した。濾液を10% HCl-MeOHで処理し、次いで濃縮し、生成物をMeOH-エーテルから単離して表題化合物0.54 g (83%の収率)を白色固体として得た；

40

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 1.48 (3H, d, J = 6.6 Hz), 2.56 (3H, s), 3.06 (3H, s), 4.38 - 4.54 (1H, m), 7.40 (2H, d, J = 9.0 Hz), 7.76 (1H, d, J = 9.0 Hz), 8.40 (2H, br.s.), 9.50 (1H, s).

MS (ESI) : m/z 230 (M+H)⁺。

【0330】

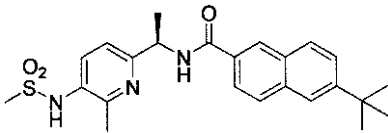
2F) 6-tert-ブチル-N-((1R)-1-{6-メチル-5-[(メチルスルホニル)アミノ]ピリジン-2-

50

イル}エチル)-2-ナフトアミド

【 0 3 3 1 】

【 化 4 3 】



【 0 3 3 2 】

[00292] 実施例 2 E (100 mg, 0.434 mmol)、実施例 1 F (99 mg, 0.434 mmol)の化合物、およびHBTU (198 mg, 0.521 mmol)のDMF (4.3 ml)溶液に、トリエチルアミン(0.183 ml, 1.30 mmol)を添加し、混合物を室温で3時間攪拌した。実施例 1 Gに記載したのと同じ方法を実施して、表題化合物(138 mg, 72%の収率)を白色固体として得た；

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) 1.44 (9 H, s), 1.61 (3 H, d, $J=6.6$ Hz), 2.62 (3 H, s), 3.06 (3 H, s), 5.31 - 5.44 (1 H, m), 6.17 - 6.45 (1 H, m), 7.23 (1 H, d, $J=8.8$ Hz), 7.65 (1 H, dd, $J=8.8, 2.2$ Hz), 7.74 (1 H, d, $J=7.3$ Hz), 7.76 - 7.94 (5 H, m), 8.34 (1 H, s).

MS (ESI) m/z 440 ($\text{M} - \text{H}$) $^-$, 438 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$.

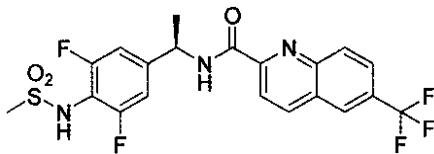
【 0 3 3 3 】

実施例 3

((1R)-1-{3,5-ジフルオロ-4-[(メチルスルホニル)アミノ]フェニル}エチル)-6-(トリフルオロ-メチル)キノリン-2-カルボキサミド

【 0 3 3 4 】

【 化 4 4 】

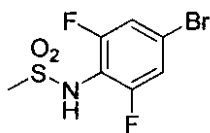


【 0 3 3 5 】

3A) N-(4-ブromo-2,6-ジフルオロフェニル)メタンスルホンアミド

【 0 3 3 6 】

【 化 4 5 】



【 0 3 3 7 】

[00293] 4-ブromo-2,6-ジフルオロアニリン(3.0 g, 14.4 mmol)のピリジン(20 ml)中における溶液に、メタンスルホニルクロライド(2.23 ml, 28.8 mmol)を室温で添加した。次いで混合物を50 で6時間攪拌した。室温に冷却した後、混合物を真空濃縮した。得られた残留物をTHF (40 ml)に溶解した。この溶液に2M水酸化ナトリウム水溶液(40 ml)を添加し、反応物を室温で4時間攪拌した。混合物を2M HCl水溶液で酸性化し、EtOAcで抽出した。有機層を2M HCl水溶液およびブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空濃縮し、表題化合物(4.05 g, 98%)を橙色固体として得た；

$^1\text{H NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) 3.22 (3H, s), 6.08 (1H, br s), 7.17-7.24 (2H, m).

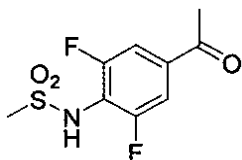
MS (ESI) m/z 286 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$, 284 ($\text{M} - \text{H}$) $^-$.

【 0 3 3 8 】

3B) N-(4-アセチル-2,6-ジフルオロフェニル)メタンスルホンアミド

【 0 3 3 9 】

【化46】



【0340】

[00294] マイクロ波の使用に適した試験管に、DMF (4.8 ml)-水(1.2 ml)中の酢酸パラジウム(II) (12 mg, 0.05 mmol)、1,3-ビス(ジフェニルホスフィノ)プロパン(43 mg, 0.1 mmol)、実施例3Aの化合物(500 mg, 1.75 mmol)、*n*-ブチルビニルエーテル(1.1 ml, 8.75 mmol)、および炭酸カリウム(290 mg, 2.10 mmol)を入れた。混合物を100 で攪拌しながら30分間マイクロ波を照射した。混合物をTHFで希釈し、濃塩酸で酸性化し、室温で14時間攪拌した。混合物をEtOAcと水の間で分配した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空濃縮した。粗製物質をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより、ヘキサン/EtOAc (2:1)からヘキサン/EtOAc (1:1)まで徐々に溶離して精製し、表題化合物(214 mg, 49%の収率)を白色固体として得た；

10

$^1\text{H NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) 2.59 (3H, s), 3.32 (3H, s), 7.55-7.63 (2H, m). NHに由来するシグナルは検出されなかった。MS (ESI) m/z 248 ($\text{M} - \text{H}$) $^-$ 。

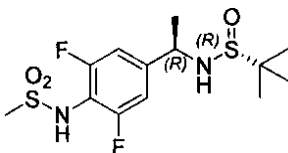
【0341】

3C) N-[4-((1R)-1-{(R)-tert-ブチルスルフィホニル}アミノ)エチル]-2,6-ジフルオロフェニル]メタンスルホンアミド

20

【0342】

【化47】



【0343】

[00295] 実施例3Bの化合物(270 mg, 1.1 mmol)およびチタン(IV)エトキシド(2 ml)のTHF(2 ml)中における溶液に、(R)-(+)-2-メチル-2-プロパンスルフィンアミド(131mg, 1.1 mmol)を窒素雰囲気下で添加し、混合物を70 で18時間攪拌した。-20 に冷却した後、水素化ホウ素ナトリウム(123 mg, 3.2 mmol)を混合物に添加した。混合物を室温まで暖め、16時間攪拌し、次いでMeOHと水で停止し、生じた白色沈殿を濾過して除いた。濾液を真空濃縮し、表題化合物(423 mg, 100%)を黄色固体として得た；

30

$^1\text{H NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) 1.18 (9H, s), 1.40 (3H, d, $J = 6.6$ Hz), 2.92 (3H, s), 3.84-3.85 (1H, m), 4.30-4.38 (1H, m), 6.87 (2H, d, $J = 8.6$ Hz). NHに由来するシグナルは観察されなかった。

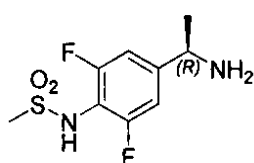
【0344】

3D) N-{4-[(1R)-1-アミノエチル]-2,6-ジフルオロフェニル}メタンスルホンアミド塩酸塩

40

【0345】

【化48】



【0346】

[00296] 実施例3Cの化合物(423 mg, 1.1 mmol)およびHCl-MeOH (10%, 10 ml)の混合

50

物を室温で24時間攪拌し、次いで真空濃縮した。ジエチルエーテルおよびMeOHを添加してアミン塩酸塩を沈殿させた。次いで沈殿を濾過し、ジエチルエーテルで洗浄し、表題化合物(290 mg, 94%)を黄色固体として得た；

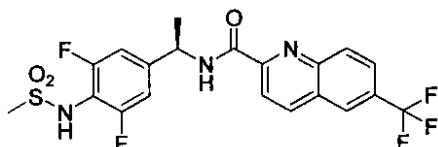
$^1\text{H NMR}$ (270 MHz, DMSO-d_6) 1.51 (3H, d, $J = 6.6$ Hz), 3.08 (3H, s), 4.44 (1H, br s), 7.44-7.47 (2H, m), 8.67 (2H, br s), 9.67 (1H, s). MS (ESI) m/z 249 ($\text{M} - \text{H}$) $^-$.

【0347】

3E) ((1R)-1-{3,5-ジフルオロ-4-[(メチルスルホニル)アミノ]フェニル}エチル)-6-(トリフルオロメチル)キノリン-2-カルボキサミド

【0348】

【化49】



【0349】

[00297] 実施例3Dの化合物(178 mg, 0.622 mmol)、6-(トリフルオロメチル)キノリン-2-カルボン酸(150 mg, 0.622 mmol)およびHBTU(283 mg, 0.746 mmol)のDMF(10 ml)溶液にトリエチルアミン(0.26 ml, 1.86 mmol)を添加し、混合物を室温で3時間攪拌した。実施例1Gに記載したものと同一方法を実施して、表題化合物(196 mg, 67%の収率)を白色固体として得た；

$^1\text{H NMR}$ (DMSO-d_6) 1.59 (3H, d, $J = 6.5$ Hz), 3.05 (3H, s), 5.18-5.32 (1H, m), 7.29-7.38 (2H, m), 8.11-8.18 (1H, m), 8.23-8.28 (1H, m), 8.38-8.44 (1H, m), 8.66 (1H, br, s), 8.77-8.82 (m, 1H), 9.42-9.52 (2H, m). MS (ESI) m/z 472.11 ($\text{M} - \text{H}$) $^-$, 474.14 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$.

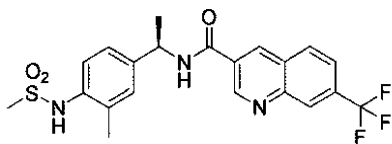
【0350】

実施例4

(1R)-1-{3-メチル-4-[(メチルスルホニル)アミノ]フェニル}エチル)-7-(トリフルオロメチル)キノリン-3-カルボキサミド

【0351】

【化50】



【0352】

[00298] 実施例1Dの化合物(265 mg, 1.0 mmol)、7-(トリフルオロメチル)キノリン-3-カルボン酸(241 mg, 1.0 mmol)およびHBTU(455 mg, 1.2 mmol)のDMF(10 ml)溶液に、トリエチルアミン(0.7 ml, 5.0 mmol)を添加し、混合物を室温で3時間攪拌した。実施例1Gに記載したものと同一方法を実施して、表題化合物(374 mg, 83%の収率)を白色固体として得た；

$^1\text{H NMR}$ (DMSO-d_6) 1.53 (3H, d, $J = 7.3$ Hz), 2.32 (3H, s), 2.97 (3H, s), 5.13-5.28 (1H, m), 7.22-7.35 (3H, m), 7.96-8.01 (1H, m), 8.35-8.47 (2H, m), 8.99-9.05 (2H, m), 9.25-8.31 (1H, m), 9.41-9.44 (1H, m). MS (ESI) m/z 450.03 ($\text{M} - \text{H}$) $^-$, 452.10 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$.

【0353】

実施例5

N-((1R)-1-{3-メチル-4-[(メチルスルホニル)アミノ]フェニル}エチル)-6-(トリフルオロメチル)キノリン-2-カルボキサミド

10

20

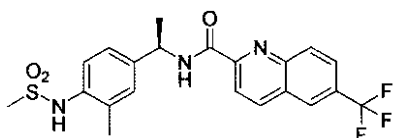
30

40

50

【 0 3 5 4 】

【 化 5 1 】



【 0 3 5 5 】

[00299] 実施例 1 D の化合物 (165 mg, 0.622 mmol)、6-(トリフルオロメチル)キノリン-2-カルボン酸 (150 mg, 0.622 mmol) および HBTU (283 mg, 0.746 mmol) の DMF (10 ml) 溶液に、トリエチルアミン (0.26 ml, 1.86 mmol) を添加し、混合物を室温で 3 時間撹拌した。実施例 1 G に記載したものと同一方法を実施して、表題化合物 (258 mg, 92% の収率) を白色固体として得た；

10

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) 1.58 (3H, d, $J = 6.6$ Hz), 2.31 (3H, s), 2.97 (3H, s), 5.15-5.28 (1H, m), 7.21-7.38 (3H, m), 8.10-8.16 (1H, m), 8.24-8.28 (1H, m), 8.37-8.42 (1H, m), 8.65 (1H, br, s), 8.76-8.81 (m, 1H), 9.03 (1H, s), 9.25-9.30 (1H, m).
MS (ESI) m/z 450.14 ($M - H$) $^-$, 452.20 ($M + H$) $^+$.

【 0 3 5 6 】

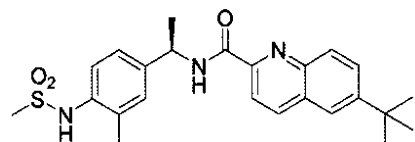
実施例 6

6-tert-ブチル-N-((1R)-1-{3-メチル-4-[(メチルスルホニル)アミノ]フェニル}エチル)-キノリン-2-カルボキサミド

20

【 0 3 5 7 】

【 化 5 2 】

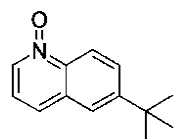


【 0 3 5 8 】

6A) 6-tert-ブチルキノリン1-オキシド

【 0 3 5 9 】

【 化 5 3 】



30

【 0 3 6 0 】

[00300] 6-tert-ブチルキノリン (400 mg, 2.16 mmol, Journal of the Indian Chemical Society 1998, 823) および mCPBA (639 mg, 2.59 mmol) のクロロホルム (10 ml) 中における混合物を、室温で 2 時間撹拌した。混合物を濃縮し、粗残留物をシリカゲル (NH シリカ) カラムクロマトグラフィーで処理し、ジクロロメタン/メタノール (20:1) で溶離し、表題化合物 (433 mg, 定量) を淡橙色の油として得た；

40

$^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3) 1.43 (9H, s) 7.26-7.30 (1H, m), 7.73 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.78 (1H, s), 7.85 (1H, dd, $J = 1.5, 8.8$ Hz), 8.49 (1H, d, $J = 5.9$ Hz), 8.67 (1H, d, $J = 8.8$ Hz)

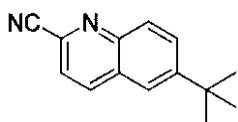
MS (ESI) : m/z 202 ($M + H$) $^+$.

【 0 3 6 1 】

6B) 6-tert-ブチルキノリン-2-カルボニトリル

【 0 3 6 2 】

【化 5 4】



【 0 3 6 3】

【00301】 実施例 6 A の化合物 (310 mg, 1.54 mmol)、トリメチルシリルシアニド (458 mg, 4.62 mmol)、トリメチルアミン (312 mg, 3.08 mmol) のアセトニトリル (3 ml) 中における混合物を、120 °C、マイクロ波照射の下で 15 分間撹拌した。混合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで処理し、ヘキサン/酢酸エチル (20:1) で溶離し、表題化合物 (295 mg, 91% の収率) を白色固体として得た；

10

$^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3) 1.44 (9H, s), 7.68 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.79 (1H, d, $J = 2.2$ Hz), 7.94 (1H, d, $J = 2.2, 8.8$ Hz), 8.11 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 8.26 (1H, d, $J = 8.8$ Hz)

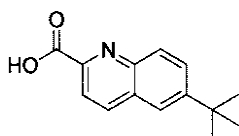
MS (ESI) : m/z 211 (M + H)⁺.

【 0 3 6 4】

6C) 6-tert-ブチルキノリン-2-カルボン酸

【 0 3 6 5】

【化 5 5】



20

【 0 3 6 6】

【00302】 実施例 6 B の化合物 (295 mg, 1.40 mmol) および 2M 水酸化ナトリウム水溶液 (3 ml) のエタノール (4.5 ml) 中における溶液を、還流しながら 4 時間撹拌した。混合物を水 (10 ml) で希釈し、2M 塩化水素水溶液により中和し、酢酸エチル (30 ml) で抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空濃縮して表題化合物 (313 mg, 定量) を白色固体として得た；

$^1\text{H NMR}$ (300MHz, $\text{DMSO}-d_6$) 1.40 (9H, s), 7.93-7.97 (2H, m), 8.01-8.11 (2H, m), 8.41 (1H, d, $J = 8.1$ Hz)

30

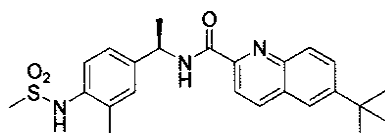
MS (ESI) : m/z 230 (M + H)⁺.

【 0 3 6 7】

6D) 6-tert-ブチル-N-((1R)-1-{3-メチル-4-[(メチルスルホニル)アミノ]フェニル}-エチル)キノリン-2-カルボキサミド

【 0 3 6 8】

【化 5 6】



40

【 0 3 6 9】

【00303】 実施例 6 C の化合物 (48 mg, 0.21 mmol)、トリエチルアミン (0.088 ml, 0.63 mmol) および実施例 1 D の化合物 (55 mg, 0.21 mmol) の DMF (2 ml) 溶液に、HBTU (100 mg, 0.25 mmol) を添加し、混合物を室温で 2 時間撹拌した。次いで、炭酸水素ナトリウムの飽和水溶液で反応を停止し、生成物を酢酸エチルで抽出し、これを硫酸ナトリウムで乾燥させた。次いで、濾過し、蒸発させ、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより、ヘキサン/酢酸エチル (1:1) で溶離して精製し、表題化合物 (32 mg, 35% の収率) を白色固体として得た；

$^1\text{H NMR}$ (300MHz, $\text{DMSO}-d_6$) 1.41 (9H, s), 1.57 (3H, d, $J = 6.6$ Hz), 2.29 (3H,

50

s), 2.95 (3H, s), 5.16-5.21 (1H, m), 7.21-7.35 (3H, m), 7.97-8.16 (4H, m), 8.51 (1H, d, J = 8.6 Hz), 9.01 (1H, brs), 9.07 (1H, d, J = 8.6 Hz)

MS (ESI) : m/z 440 (M + H)+.

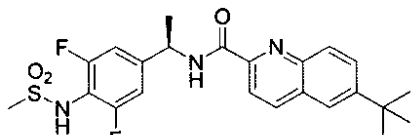
【 0 3 7 0 】

実施例 7

6-tert-ブチル-N-((1R)-1-{3,5-ジフルオロ-4-[(メチルスルホニル)アミノ]フェニル}-エチル)キノリン-2-カルボキサミド

【 0 3 7 1 】

【化 5 7】



【 0 3 7 2 】

[00304] 実施例 6 C の化合物 (115 mg, 0.5 mmol)、トリエチルアミン (0.20 ml, 0.15 mmol)、実施例 3 D の化合物 (143 mg, 0.5 mmol) および HBTU (228 mg, 0.6 mmol) の DMF (2 ml) 溶液を、実施例 1 G に記載したものと同一方法で処理した。粗残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで処理し、ヘキサン/酢酸エチル (2:1 ~ 1:1) で溶離し、表題化合物 (131 mg, 57% の収率) を白色固体として得た ;

¹H NMR (300MHz, CDCl₃) 1.45 (9H, s), 1.67 (3H, d, J = 7.3 Hz), 3.20 (3H, s), 5.25-5.35 (1H, m), 6.04 (1H, s), 7.09 (2H, d, J = 7.9 Hz), 7.80 (1H, s), 7.85-7.93 (1H, m), 8.07 (1H, d, J = 9.2 Hz), 8.22-8.33 (2H, m), 8.52 (1H, d, J = 7.9 Hz)

MS (ESI) : m/z 440 (M + H)+.

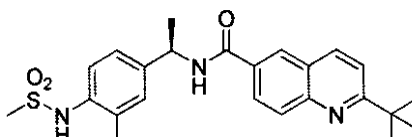
【 0 3 7 3 】

実施例 8

2-tert-ブチル-N-((1R)-1-{3-メチル-4-[(メチルスルホニル)アミノ]フェニル}エチル)-キノリン-6-カルボキサミド

【 0 3 7 4 】

【化 5 8】

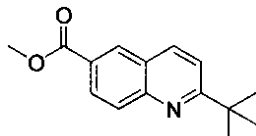


【 0 3 7 5 】

8A) メチル 2-tert-ブチルキノリン-6-カルボキシレート

【 0 3 7 6 】

【化 5 9】



【 0 3 7 7 】

[00305] メチル キノリン-6-カルボキシレート (984 mg, 5.26 mmol, J. Org. Chem. 2002, 67, 7890) の THF (20 ml) 溶液に、THF 中の t-ブチルマグネシウムクロライド (15.8 ml, 1M 溶液) を、-78 で 30 分間かけて滴加した。混合物を -78 で 30 分間および -40 で 30 分間、次いで室温で 1 時間攪拌した。塩化アンモニウムの飽和水溶液 (100 ml) で反応を停止し、酢酸エチル (100ml x 2) で抽出し、これを硫酸ナトリウムで乾燥させた。次いで、濾過し、蒸発させて黄色の油を得、これを THF (50 ml) に溶解し、二酸化マンガン (1.83 g 15.8 mmol) を添加した。混合物を室温で 2.5 時間攪拌した後、セライトのパッドを通して

10

20

30

40

50

沈殿を除去し、酢酸エチルで洗浄した。濾液を濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより、ヘキサン/酢酸エチル(20:1)で溶離して精製し、表題化合物(348 mg, 27%の収率)を白色固体として得た；

$^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3) 1.48 (9H, s), 3.99 (3H, s), 7.59 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 8.08 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 8.17 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 8.26 (1H, dd, $J = 2.2, 8.8$ Hz), 8.55 (1H, d, $J = 2.2$ Hz)

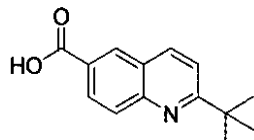
MS (ESI): m/z 244 (M + H)+.

【0378】

8B) 2-tert-ブチルキノリン-6-カルボン酸

【0379】

【化60】



【0380】

[00306] 実施例 8 A の化合物(347 mg, 1.43 mmol)のメタノール(4 ml)およびTHF (4 ml)中における溶液に、2N水酸化ナトリウム水溶液(2 ml)を室温で添加した。混合物を室温で1.5時間攪拌した。次いで蒸発させ、水(5 ml)で希釈し、2M塩化水素水溶液によりpH 5~6になるまで中和した。形成された沈殿を集め、水で洗浄し、表題化合物(282 mg, 86%の収率)を白色固体として得た；

$^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3) 1.49 (9H, s), 7.62 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 8.13 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 8.20 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 8.31-8.34 (1H, m), 8.64-8.66 (1H, m)

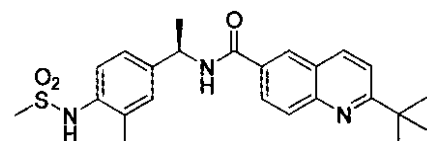
MS (ESI) : m/z 230 (M + H)+.

【0381】

8C) 2-tert-ブチル-N-((1R)-1-{3-メチル-4-[(メチルスルホニル)アミノ]フェニル}エチル)-キノリン-6-カルボキサミド

【0382】

【化61】



【0383】

[00307] 実施例 8 B の化合物(8.0 mg, 0.035 mmol)、トリエチルアミン(0.015 ml, 0.11 mmol)、実施例 1 D の化合物(18 mg, 0.07 mmol)およびHBTU (20 mg, 0.053 mmol)のDMF (0.5 ml)溶液を、実施例 1 G に記載したものと同一方法に従って処理した。粗残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで処理し、ヘキサン/酢酸エチル(1:2)で溶離し、表題化合物(3.6 mg, 23%の収率)を白色固体として得た；

$^1\text{H NMR}$ (300MHz, CD_3OD) 1.47 (9H, s), 1.61 (3H, d, $J = 7.3$ Hz), 2.37 (3H, s), 2.96 (3H, s), 5.22-5.29 (1H, m), 7.28-7.39 (3H, m), 7.71 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 8.06-8.13 (2H, m), 8.30 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 8.36-8.38 (1H, m)

MS (ESI) : m/z 440 (M + H)+.

【0384】

実施例 9

6-イソプロピル-N-((1R)-1-{3-メチル-4-[(メチルスルホニル)アミノ]フェニル}エチル)-キノリン-2-カルボキサミド

【0385】

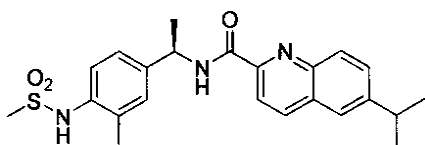
10

20

30

40

【化62】

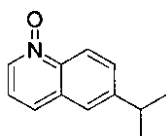


【0386】

9A) 6-イソプロピルキノリン1-オキシド

【0387】

【化63】



10

【0388】

[00308] 6-イソプロピルキノリン(1.2 g, 7.0 mmol)およびmCPBA (2.6 g, 10.5 mmol)のクロロホルム(0.5 ml)溶液を、実施例6Aに記載したものと同一方法で処理した。粗残留物をシリカゲル(NH シリカ)カラムクロマトグラフィーで処理し、ヘキサン/酢酸エチル(1:2~1:4)で溶離し、表題化合物(1.23 g, 94%の収率)を淡黄色の油として得た；

¹NMR (300MHz, CDCl₃) 1.35 (6H, d, J = 7.3 Hz), 3.05-3.20 (1H, m), 7.25-7.30 (1H, m), 7.66-7.72 (3H, m), 8.48 (1H, d, J = 5.9 Hz), 8.67 (1H, d, J = 9.6 Hz)

MS (ESI) : m/z 188 (M + H)⁺。

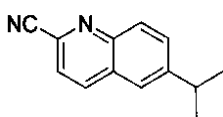
20

【0389】

9B) 6-イソプロピルキノリン-2-カルボニトリル

【0390】

【化64】



【0391】

[00309] 実施例9Aの化合物(1.23 g, 6.62 mmol)、トリメチルシリルシアニド(1.97 g, 20.0 mmol)およびトリエチルアミン(1.85 ml, 13.2 mmol)のアセトニトリル(12 ml)溶液を、実施例6Bに記載したものと同一方法で処理した。粗残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで処理し、ヘキサン/酢酸エチル(10:1)で溶離し、表題化合物(1.27 g, 98%の収率)を黄色固体として得た；

¹H NMR (300MHz, CDCl₃) 1.37 (6H, d, J = 6.6 Hz), 3.10-3.20 (1H, m), 7.63-7.85 (3H, m), 8.30 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.25 (1H, d, J = 8.1 Hz)

MS (ESI) : m/z 197 (M + H)⁺。

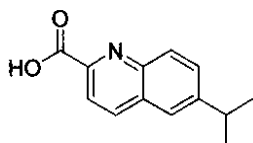
30

【0392】

9C) 6-イソプロピルキノリン-2-カルボン酸

【0393】

【化65】



【0394】

[00310] 実施例9Bの化合物(1.27 g, 6.47 mmol)、2M水酸化ナトリウム水溶液(12 ml)のエタノール(30 ml)中における溶液を、実施例6Cに記載したものと同一方法で処理した。次いで蒸発させ、水(10 ml)で希釈し、2M塩化水素水溶液でpH 5~6に中和した。形成

40

50

された沈殿を集め、水で洗浄し、表題化合物(1207 mg, 87%の収率)を白色固体として得た；

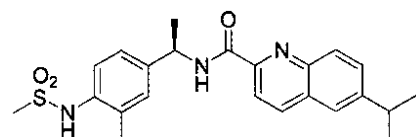
$^1\text{H NMR}$ (270MHz, DMSO-d_6) 1.32 (6H, d, $J = 6.6$ Hz), 3.05-3.15 (1H, m), 7.73 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.80 (1H, s), 8.04-8.13 (2H, m), 8.35 (1H, d, $J = 7.9$ Hz)
 MS (ESI) : m/z 216 (M + H)⁺.

【0395】

9D) 6-イソプロピル-N-((1R)-1-{3-メチル-4-[(メチルスルホニル)アミノ]フェニル}エチル)-キノリン-2-カルボキサミド

【0396】

【化66】



【0397】

[00311] 実施例9Cの化合物(91.5 mg, 0.425 mmol)、トリエチルアミン(0.178 ml, 1.28 mmol)、実施例1Dの化合物(113 mg, 0.425 mmol)およびHBTU(193 mg, 0.510 mmol)のDMF(4 ml)溶液を、実施例1Gに記載したものと同一方法で処理した。粗残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで処理し、ヘキサン/酢酸エチル(1:1)で溶離し、表題化合物(111 mg, 61%の収率)を白色固体として得た；

$^1\text{H NMR}$ (300MHz, DMSO-d_6) 1.32 (6H, d, $J = 6.6$ Hz), 1.56 (3H, d, $J = 6.6$ Hz), 2.29 (3H, s), 2.95 (3H, s), 3.09-3.18 (1H, m), 5.14-5.23 (1H, m), 7.21-7.35 (3H, m), 7.76-7.85 (1H, m), 7.88 (1H, s), 8.07-8.14 (2H, m), 8.48 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 9.02 (1H, s), 9.09 (1H, d, $J = 8.8$ Hz)

MS (ESI) : m/z 426 (M + H)⁺.

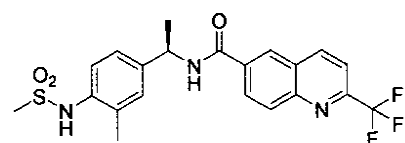
【0398】

実施例10

N-((1R)-1-{3-メチル-4-[(メチルスルホニル)アミノ]フェニル}エチル)-2-(トリフルオロメチル)キノリン-6-カルボキサミド

【0399】

【化67】

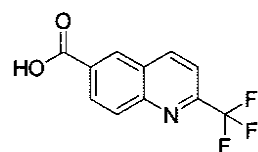


【0400】

10A) 2-(トリフルオロメチル)キノリン-6-カルボン酸

【0401】

【化68】



【0402】

[00312] メチルキノリン-6-カルボン酸 1-オキシド(40 mg, 0.2 mmol, WO2006016548A1)、トリフルオロメチルトリメチルシラン(84 mg, 0.6 mmol)のTHF(2 ml)中における懸濁液に、カリウム t-ブトキシド(73 mg, 0.6 mmol)を、一部ずつ室温で添加した。混合物を室温で16時間攪拌し、次いで1N塩化水素水溶液(10 ml)で停止し、酢酸エチル(20 ml)で抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空濃縮して粗表題化合物(31.5 mg)を橙色固体として得た；

10

20

30

40

50

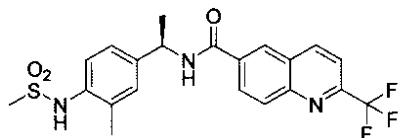
MS (ESI) : m/z 242 (M + H)+.

【 0 4 0 3 】

10B) N-((1R)-1-{3-メチル-4-[(メチルスルホニル)アミノ]フェニル}エチル)-2-(トリフルオロメチル)キノリン-6-カルボキサミド

【 0 4 0 4 】

【化 6 9】



10

【 0 4 0 5 】

[00313] 実施例 10 A の化合物 (31.5 mg, 0.13 mmol)、トリエチルアミン (0.054 ml, 0.39 mmol)、実施例 1 D の化合物 (34 mg, 0.13 mmol) および HBTU (59 mg, 0.15 mmol) の DMF (1 ml) 溶液を、実施例 1 G に記載したものと同一方法で処理した。粗残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで処理し、ヘキサン/酢酸エチル (1:1) で溶離し、表題化合物 (11 mg, 二段階における収率は 12%) を白色固体として得た ;

¹H NMR (300MHz, CD₃OD) 1.61 (3H, d, J = 7.3 Hz), 2.38 (3H, s), 2.96 (3H, s), 5.23-5.30 (1H, m), 7.28-7.38 (3H, m), 7.93 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.22-8.30 (2H, m), 8.55 (1H, s), 8.70 (1H, d, J = 8.1 Hz)

MS (ESI) : m/z 452 (M + H)+.

20

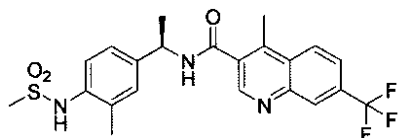
【 0 4 0 6 】

実施例 11

4-メチル-N-((1R)-1-{3-メチル-4-[(メチルスルホニル)アミノ]フェニル}エチル)-7-(トリフルオロメチル)キノリン-3-カルボキサミド

【 0 4 0 7 】

【化 7 0】



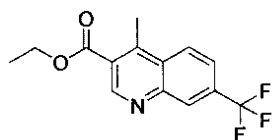
30

【 0 4 0 8 】

11A) エチル 4-メチル-7-(トリフルオロメチル)キノリン-3-カルボキシレート

【 0 4 0 9 】

【化 7 1】



【 0 4 1 0 】

[00314] エチル 4-クロロ-7-(トリフルオロメチル)キノリン-3-カルボンキシレート (304 mg, 1.0 mmol, Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 2004, 14, 1577)、メチルボロン酸 (59.9 mg, 1.0 mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (58 mg, 0.05 mmol) および炭酸カリウム (415 mg, 3 mmol) のジオキサン (10 ml) 中における混合物を、還流しながら 16 時間攪拌した。混合物を炭酸水素ナトリウムの飽和水溶液で停止し、生成物を酢酸エチルで抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥させた。次いで、濾過し、蒸発させ、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより、ヘキサン/酢酸エチル (2:1) で溶離して精製し、表題化合物 (90 mg, 32% の収率) を白色固体として得た ;

40

¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) 1.39 (3H, t, J = 7.3 Hz), 2.95 (3H, s), 4.42 (2H, q, J = 7.3 Hz), 7.99 (1H, d, J = 8.9 Hz), 8.41 (1H, s), 8.56 (1H, d, J = 8.9 Hz), 9.22 (1H, s).

50

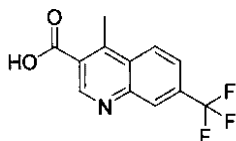
MS (ESI) : m/z 284 (M + H)+.

【 0 4 1 1 】

11B) 4-メチル-7-(トリフルオロメチル)キノリン-3-カルボン酸

【 0 4 1 2 】

【化72】



【 0 4 1 3 】

[00315] 実施例 1 1 A の化合物 (90 mg, 0.32 mmol) のメタノール (4 ml) および THF (4 ml) 中における溶液に、2M 水酸化ナトリウム水溶液 (1 ml) を、室温で添加した。混合物を 50 で 1 時間攪拌した。次いで蒸発させ、水 (5 ml) で希釈し、2M 塩化水素水溶液により pH 5 ~ 6 になるまで中和した。形成された沈殿を集め、水で洗浄し、表題化合物 (50 mg, 62% の収率) を白色固体として得た ;

¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) 2.79 (3H, s), 7.97 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.40 (1H, s), 8.54 (1H, d, J = 8.8 Hz), 9.22 (1H, s),

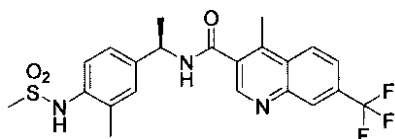
MS (ESI) : m/z 256 (M + H)+.

【 0 4 1 4 】

11C) 4-メチル-N-((1R)-1-{3-メチル-4-[(メチルスルホニル)アミノ]フェニル}エチル)-7-(トリフルオロメチル)キノリン-3-カルボキサミド

【 0 4 1 5 】

【化73】



【 0 4 1 6 】

[00316] 実施例 1 1 B の化合物 (50 mg, 0.20 mmol)、トリエチルアミン (0.082 ml, 0.59 mmol)、実施例 1 D の化合物 (52 mg, 0.20 mmol) および HBTU (89 mg, 0.24 mmol) の DMF (1 ml) 溶液を、実施例 1 G に記載したものと同一方法で処理した。粗残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで処理し、ジクロロメタン/メタノール (20:1) で溶離し、表題化合物 (52 mg, 57% の収率) を白色固体として得た ;

¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) 1.47 (3H, d, J = 6.6 Hz), 2.33 (3H, s), 2.71 (3H, s), 2.99 (3H, s), 5.13-5.23 (1H, m), 7.27-7.32 (3H, m), 7.96 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.40 (1H, s), 8.45 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.92 (1H, s), 9.04 (1H, s), 9.14 (1H, d, J = 8.1 Hz)

MS (ESI) : m/z 466 (M + H)+.

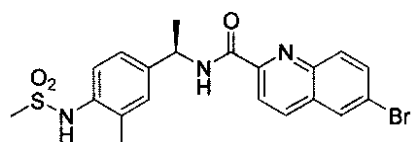
【 0 4 1 7 】

実施例 1 2

6-ブromo-N-((1R)-1-{3-メチル-4-[(メチルスルホニル)アミノ]フェニル}エチル)-キノリン-2-カルボキサミド

【 0 4 1 8 】

【化74】



【 0 4 1 9 】

[00317] 6-ブromoキノリン-2-カルボン酸 (1000 mg, 4.0 mmol, Yakugaku Zasshi 1977

10

20

30

40

50

, 97, 1022)、トリエチルアミン(1.66 ml, 12.0 mmol)、実施例 1 D の化合物(1050 mg, 4.0 mmol)およびHBTU (1810 mg, 4.8 mmol)のDMF (10 ml)溶液を、実施例 1 G に記載したものと同一方法で処理した。混合物を炭酸水素ナトリウムの飽和水溶液(200 ml)で停止し、次いで酢酸エチル/ヘキサン(6:1) (350 ml)で溶離した。沈殿を集め、酢酸エチル(30 ml)で洗浄し、表題化合物(1268 mg, 69%の収率)を白色固体として得た；

$^1\text{H NMR}$ (300MHz, DMSO-d_6) 1.56 (3H, d, $J = 6.6$ Hz), 2.28 (3H, s), 2.92 (3H, s), 5.13-5.22 (1H, m), 7.20-7.32 (3H, m), 7.95-8.05 (1H, m), 8.11-8.17 (2H, m), 8.41 (1H, s), 8.53 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 9.01 (1H, brs), 9.13 (1H, d, $J = 8.1$ Hz)
MS (ESI) : m/z 463 ($M + H$) $^+$.

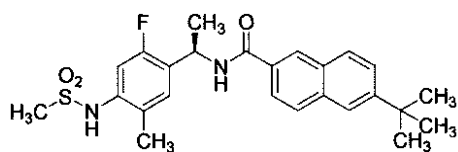
【 0 4 2 0 】

実施例 1 3

6-tert-ブチル-N-((1R)-1-{2-フルオロ-5-メチル-4-[(メチルスルホニル)アミノ]フェニル}-エチル)-2-ナフトアミド

【 0 4 2 1 】

【 化 7 5 】

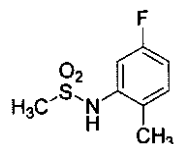


【 0 4 2 2 】

13A) N-(5-フルオロ-2-メチルフェニル)メタンスルホンアミド

【 0 4 2 3 】

【 化 7 6 】



【 0 4 2 4 】

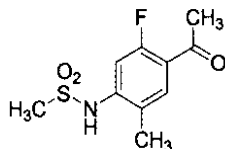
[00318] 5-フルオロ-2-メチルアニリン(3.5 g, 28 mmol)のピリジン(20 ml)およびDCM (40 ml)溶液に、メタンスルホニルクロライド(4.3 ml, 56 mmol)を、室温で添加し、混合物を20時間攪拌した。2M水酸化ナトリウム水溶液で反応を停止し、水層を分離し、DCMで洗浄した。この層を0 まで冷却し、2M HCl水溶液でpH 2.0に酸性化した。沈殿を集め、溶媒を真空中で蒸発させ、表題化合物(5.1 g, 90%)を得た。MS (ESI) m/z 202 ($M - H$) $^-$ 。

【 0 4 2 5 】

13B) N-(4-アセチル-5-フルオロ-2-メチルフェニル)メタンスルホンアミド

【 0 4 2 6 】

【 化 7 7 】



【 0 4 2 7 】

[00319] 三塩化アルミニウム(4.9 g, 36.9 mmol)のDCM (45 ml)懸濁液に、塩化アセチル(1.9 g, 24.6 mmol)を、室温で徐々に添加し、混合物を20分間攪拌し、次いで実施例 1 3 A の化合物(2.5 g, 12.3 mmol)のジクロロメタン(15 ml)溶液を混合物に添加し、反応物を室温で2.5時間攪拌した。反応混合物を氷水に注入し、全体をDCMで抽出した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥させ、溶媒を蒸発させ、表題化合物(1.4 g, 46%の収率)を得た；

$^1\text{H NMR}$ (270 MHz, DMSO-d_6) 2.24-2.31 (3H, m), 2.54 (3H, d, $J = 4.6$ Hz), 3.15

10

20

30

40

50

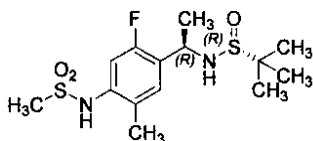
(3H, s), 7.27 (1H, d, J = 13.2 Hz), 7.28 (1H, d, J = 7.9 Hz), 9.54 (1H, brs)。

【0428】

13C) N-[4-((1R)-1-[(R)-tert-ブチルスルフィニル]アミノ)エチル]-5-フルオロ-2-メチル-フェニル]メタンスルホンアミド

【0429】

【化78】



10

【0430】

[00320] 実施例13Bの化合物(1.4 g, 5.5 mmol)および(R)-(+)-2-メチル-2-プロパンスルフィニルアミド(1.0 g, 8.26 mmol)のTHF (5 ml)溶液に、チタン(IV)エトキシド(5.0 ml, 21.9 mmol)を窒素雰囲気下で添加し、混合物を70 °Cで攪拌しながら2.5時間マイクロ波を照射した。LC-MS (MS (ESI) m/z 347 (M - H)⁻, 349 (M + H)⁺)でイミンの形成が確認された後、混合物を0 °Cに冷却し、水素化ホウ素ナトリウム(707 mg, 18.7 mmol)を添加し、反応混合物を0 °Cで2時間攪拌した。反応混合物を水とエタノールで分配し、次いで混合物を室温で1時間攪拌した。混合物をセライトのパッドを通して濾過し、濾液を蒸発させ、真空濃縮して表題化合物(1.9 g, 99%)を得た；

MS (ESI) m/z 349 (M - H)⁻, 351 (M + H)⁺。

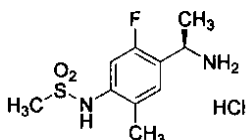
20

【0431】

13D) N-{4-[(1R)-1-アミノエチル]-5-フルオロ-2-メチルフェニル}メタンスルホンアミド塩酸塩

【0432】

【化79】



30

【0433】

[00321] 実施例13Cの化合物(1.9 g, 5.5 mmol)に、HCl-MeOH (2.0 M, 15.0 ml)および1,4-ジオキサン(15.0 ml)を添加した。実施例2Dに記載したものと同一方法を実施し、表題化合物(1.2 g, 74%)を白色固体として得た；

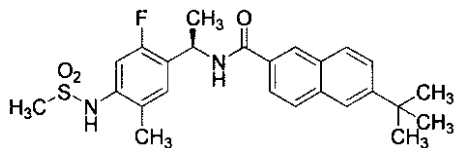
MS (ESI) m/z 245 (M - H)⁻。

【0434】

13E) 6-tert-ブチル-N-((1R)-1-{2-フルオロ-5-メチル-4-[(メチルスルホニル)アミノ]フェニル}エチル)-2-ナフトアミド

【0435】

【化80】



40

【0436】

[00322] 実施例1Fの化合物(100 mg, 0.44 mmol)のCH₂Cl₂(5.0 ml)溶液に、塩化チオニル(1.0 ml)およびDMAP (5.0 mg)を添加し、混合物を室温で1時間攪拌した。次いで、溶媒および塩化チオニルを減圧下で除去して白色固体を得、これを精製せずに次の反応に用いた。実施例13Dの化合物(124 mg, 0.44 mmol)のCH₂Cl₂(20 ml)溶液に、製造した酸塩化物のCH₂Cl₂(10 ml)溶液を添加し、混合物を室温で1時間攪拌した。次いで、溶媒を減圧下で除去すると白色固体が得られ、これを酢酸エチル-ヘキサンから結晶化し、白色固体

50

の生成物を58%の収率で得た；

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) 1.39 (9H, s), 1.51 (3H, s), 2.24 (3H, s), 3.01 (3H, s), 5.37 - 5.42 (1H, m), 7.09 (1H, d, $J = 11.74$ Hz), 7.35 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 7.72 (1H, d, $J = 7.3$ Hz), 7.89-7.99 (3H, m), 8.46 (1H, m), 8.96 (1H, d, $J = 7.34$ Hz), 9.25 (1H, s).

MS (ESI) : m/z 457 (M+H) $^+$.

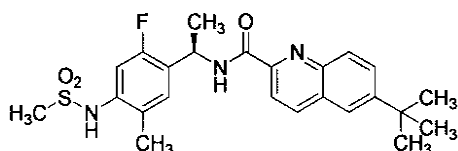
【 0 4 3 7 】

実施例 1 4

6-tert-ブチル-N-((1R)-1-{2-フルオロ-5-メチル-4-[(メチルスルホニル)アミノ]フェニル}-エチル)キノリン-2-カルボキサミド

【 0 4 3 8 】

【化 8 1】



【 0 4 3 9 】

[00323] 6-(t-ブチル)キノリン-2-カルボン酸(100 mg, 0.44 mmol)の CH_2Cl_2 (5.0 ml)溶液に、塩化チオニル(1.0 ml)およびDMAP (5.0 mg)を添加し、混合物を室温で1時間撹拌した。次いで、溶媒および塩化チオニルを減圧下で除去し、白色固体を得、これを精製せずに次の反応に用いた。実施例 1 3 Dの化合物(124 mg, 0.44 mmol)の CH_2Cl_2 (20 ml)溶液に、製造した酸塩化物の CH_2Cl_2 (10 ml)溶液を添加し、混合物を室温で1時間撹拌した。次いで、溶媒を減圧下で除去し、白色固体の生成物を33%の収率で得た；

$^1\text{H NMR}$ (270 MHz, DMSO- d_6) 1.41 (9H, s), 1.57 (3H, d, $J = 7.25$ Hz), 2.23 (3H, s), 3.01 (3H, s), 5.38 - 5.43 (1H, m), 7.10 (1H, d, $J = 11.87$ Hz), 7.42 (1H, d, $J = 9.2$ Hz), 7.99-8.13 (3H, m), 7.89-7.99 (3H, m), 8.53 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 9.12 (1H, s), 9.15 (1H, s).

MS (ESI) : m/z 458 (M+H) $^+$.

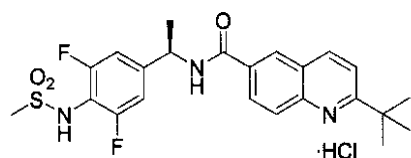
【 0 4 4 0 】

実施例 1 5

2-tert-ブチル-N-((1R)-1-{3,5-ジフルオロ-4-[(メチルスルホニル)アミノ]フェニル}エチル)-キノリン-6-カルボキサミド塩酸塩

【 0 4 4 1 】

【化 8 2】



【 0 4 4 2 】

[00324] 実施例 8 Bの化合物(80 mg, 0.35 mmol)、トリエチルアミン(0.15 ml, 1.1 mmol)、実施例 3 Dの化合物(100 mg, 0.35 mmol)およびHBTU (159 mg, 0.42 mmol)のDMF (1.5 ml)溶液を、実施例 1 Gに記載したのと同じ方法で処理した。粗残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで処理し、ヘキサン/酢酸エチル(1:1)で溶離した。得られた生成物をメタノール(5 ml)中の10%塩化水素に溶解し、1時間撹拌した。溶媒を真空中で除去し、残留物をメタノールおよび酢酸エチルから結晶化し、表題化合物(69 mg, 40%の収率)を白色固体として得た；

$^1\text{H NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6) 1.51-1.55 (12H, m), 3.06 (3H, s), 5.18-5.27 (1H, m), 7.29 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.94 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 8.30-8.39 (2H, m), 8.68-8.75 (2H, m), 9.23 (1H, d, $J = 7.3$ Hz), 9.52 (1H, s).

10

20

30

40

50

MS (ESI) : m/z 462 (M + H)+.

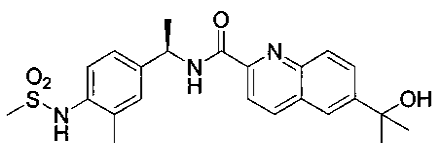
【 0 4 4 3 】

実施例 1 6

6-(1-ヒドロキシ-1-メチルエチル)-N-((1R)-1-{3-メチル-4-[(メチルスルホニル)アミノ]-フェニル}エチル)キノリン-2-カルボキサミド

【 0 4 4 4 】

【 化 8 3 】



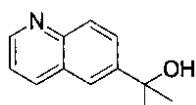
10

【 0 4 4 5 】

16A) 2-キノリン-6-イルプロパン-2-オール

【 0 4 4 6 】

【 化 8 4 】



【 0 4 4 7 】

[00325] 6-プロモキノリン(500 mg, 2.4 mmol)のTHF (10 ml)溶液に、ヘキサン中の1.6 M n-BuLi(1.65 ml, 2.64 mmol)を-78 で滴加し、混合物を1時間攪拌し、次いでアセトン(0.2 ml, 2.72 mmol)をここに-78 で添加した。1時間後、混合物を少量のメタノールで停止し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより、ヘキサン/酢酸エチル(1:1)で溶離して精製し、表題化合物(190 mg, 42%の収率)を無色の油として得た；

20

¹H NMR (300MHz, CDCl₃) 1.69 (6H, s), 2.04 (1H, s), 7.38-7.42 (1H, m), 7.83-7.86 (1H, m), 7.94 (1H, s), 8.08 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.16 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.88-8.90 (1H, m).

MS (ESI) : m/z 188 (M + H)+.

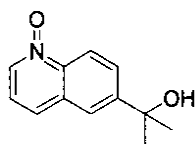
【 0 4 4 8 】

16B) 2-(1-オキシドキノリン-6-イル)プロパン-2-オール

30

【 0 4 4 9 】

【 化 8 5 】



【 0 4 5 0 】

[00326] 実施例 1 6 A の化合物(190 mg, 1.0 mmol)、mCPBA (350 mg, 1.5 mmol)のクロロホルム(5 ml)中における混合物を、実施例 6 A に記載したものと同一方法で処理した。粗残留物をシリカゲル(NH シリカ)カラムクロマトグラフィーで処理し、ジクロロメタン/メタノール(20:1)で溶離し、表題化合物(145 mg, 70%の収率)を白色固体として得た；

40

¹H NMR (300MHz, CDCl₃) 1.67 (6H, s), 2.88 (1H, s), 7.24-7.29 (1H, m), 7.64 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.78-7.81 (1H, m), 7.87 (1H, s), 8.45-8.52 (2H, m).

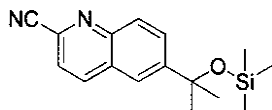
MS (ESI) : m/z 204 (M + H)+.

【 0 4 5 1 】

16C) 6-{1-メチル-1-[(トリメチルシリル)オキシ]エチル}キノリン-2-カルボニトリル

【 0 4 5 2 】

【化 8 6】



【 0 4 5 3】

[00327] 実施例 1 6 B の化合物 (145 mg, 0.71 mmol)、トリメチルシリルシアニド (211 mg, 2.13 mmol)、トリメチルアミン (0.2 ml, 1.42 mmol) のアセトニトリル (1.4 ml) 中における混合物を、120 でマイクロ波照射の下で 15 分間攪拌した。次いで混合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで処理し、ヘキサン/酢酸エチル (2:1) で溶離し、表題化合物と 6-(1-ヒドロキシ-1-メチルエチル)キノリン-2-カルボニトリルの 3:2 の混合物 (194 mg) を無色の油として得、これをそれ以上精製せずに次の反応に用いた；

10

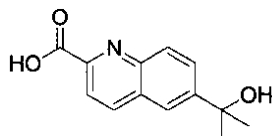
MS (ESI) : m/z 213, 285 (M + H)⁺.

【 0 4 5 4】

16D) 6-(1-ヒドロキシ-1-メチルエチル)キノリン-2-カルボン酸

【 0 4 5 5】

【化 8 7】



20

【 0 4 5 6】

[00328] 実施例 1 6 C の化合物 (194 mg) および 2M 水酸化ナトリウム水溶液 (1 ml) のエタノール (3 ml) 中における溶液を、実施例 6 C に記載したものと同一方法で処理し、表題化合物 (97 mg, 二段階で 59% の収率) を白色固体として得た；

¹H NMR (300MHz, CDCl₃) 1.71 (6H, s), 7.96-8.45 (5H, m).

MS (ESI) : m/z 232 (M + H)⁺.

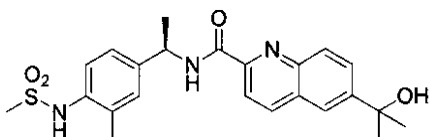
【 0 4 5 7】

16E) 6-(1-ヒドロキシ-1-メチルエチル)-N-((1R)-1-{3-メチル-4-[(メチルスルホニル)-アミノ]フェニル}エチル)キノリン-2-カルボキサミド

【 0 4 5 8】

30

【化 8 8】



【 0 4 5 9】

[00329] 実施例 1 6 D の化合物 (89 mg, 0.386 mmol)、実施例 1 D の化合物 (102 mg, 0.386 mmol) および HBTU (176 mg, 0.463 mmol) の DMF (2 ml) 溶液に、トリエチルアミン (0.16 ml, 1.16 mmol) を添加し、混合物を室温で、2 時間攪拌した。実施例 1 G に記載したものと同一方法を実施して、表題化合物 (156 mg, 91% の収率) を白色固体として得た；

40

¹H NMR (DMSO-d₆) 1.54 (6H, s), 1.56 (3H, d, J = 7.3 Hz), 2.29 (3H, s), 2.96 (3H, s), 5.14-5.23 (1H, m), 5.32-5.33 (1H, m), 7.22-7.35 (3H, m), 7.95-8.14 (4H, m), 8.53 (1H, d, J = 8.8 Hz), 9.01 (1H, s), 9.09 (1H, d, J = 8.8 Hz).

MS (ESI) m/z 440 (M - H)⁻, 442 (M + H)⁺.

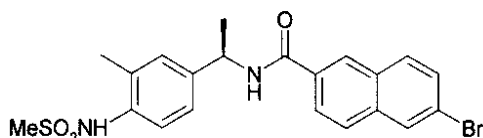
【 0 4 6 0】

実施例 1 7

6-プロモナフタレン-2-カルボン酸 [(R)-1-(4-メタンサルホニルアミノ-3-メチルフェニル)エチル]アミド

【 0 4 6 1】

【化 8 9】

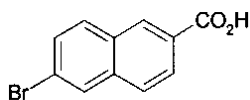


【 0 4 6 2】

17A) 6-プロモナフタレン-2-カルボン酸

【 0 4 6 3】

【化 9 0】



10

【 0 4 6 4】

[00330] 6-プロモナフタレン-2-カルボン酸メチルエステル(2g, 8mmol)のテトラヒドロフラン(66mL)およびエタノール(22mL)中における攪拌溶液に、水酸化リチウム(542mg, 22mmol)の水(22 mL)中における溶液を添加した。反応物を50 で16時間攪拌した。冷却した後、有機溶媒を蒸発により除去し、水性残留物を水(100 mL)で希釈し、次いでEtOAc (2 x 50mL)で洗浄した。水層を1N HClを用いて酸性化し、生成物をEtOAc (3 x 50mL)で抽出した。有機層を合わせてブライン(100mL)で洗浄し、乾燥させ(MgSO₄)、濾過し、濃縮した。DCMで摩砕処理し、表題化合物(1.594 g, 80%)を灰白色固体として得た；

20

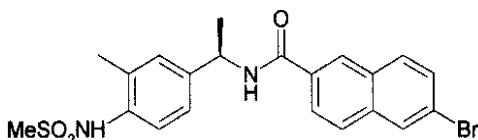
¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) 7.74 (dd, 1H, J = 8.7 Hz, 1.9 Hz), 7.99 - 8.04 (m, 2H), 8.10 (d, 1H, J = 8.8Hz), 8.32 (s, 1H), 8.64 (s, 1H)。

【 0 4 6 5】

17B) 6-プロモナフタレン-2-カルボン酸[(R)-1-(4-メタンスルホニルアミノ-3-メチルフェニル)エチル]アミド

【 0 4 6 6】

【化 9 1】



30

【 0 4 6 7】

[00331] N-[4-((R)-1-アミノエチル)2-メチルフェニル]メタンスルホンアミド (40mg, 0.2mmol)の無水DMF (2mL)中における攪拌溶液に、6-プロモナフタレン-2-カルボン酸(53 mg, 0.21mmol)、N-(3-ジメチルアミノプロピル)-N'-エチルカルボジイミド塩酸塩(40mg, 0.21mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物(32mg, 0.21mmol)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(122 μL, 0.71mmol)および4-ジメチルアミノピリジン(1.1mg, 0.008mmol)の無水DMF (2mL)中における溶液を添加した。反応物を室温で16時間攪拌し、次いでNaHCO₃の飽和溶液(50mL)に注入し、EtOAc(3 x 50mL)で抽出した。有機層を合わせてブライン(3 x 50mL)で洗浄し、乾燥させ(MgSO₄)、濾過し、濃縮した。フラッシュクロマトグラフ

40

ィー(DCM中の0~4% MeOH)により表題化合物(22 mg, 30%)を白色固体として得た；
¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) 1.49 (d, 3H, J = 7.0 Hz), 2.30 (s, 3H), 2.95 (s, 3H), 5.14 - 5.21 (m, 1H), 7.21 - 7.31 (m, 3H), 7.71 (dd, 1H, J = 8.7 Hz, 2.0 Hz), 7.95 - 8.03 (m, 3H), 8.28 (d, 1H, J = 2.0 Hz), 8.50 (s, 1H), 8.97 - 9.01 (m, 2H)。

LC/MS : m/z 463 (M + H)⁺; r.t. = 4.39 分。

【 0 4 6 8】

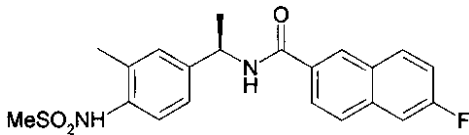
実施例 1 8

18A) 6-フルオロナフタレン-2-カルボン酸[(R)-1-(4-メタンスルホニル-アミノ-3-メチルフェニル)エチル]アミド

50

【 0 4 6 9 】

【 化 9 2 】



【 0 4 7 0 】

[00332] N-[4-((R)-1-アミノエチル)2-メチルフェニル]メタンスルホンアミド (40mg, 0.2mmol)の無水DMF (2mL)中における攪拌溶液に、6-フルオロナフタレン-2-カルボン酸 (40mg, 0.21mmol)、N-(3-ジメチルアミノプロピル)-N'-エチルカルボジイミド塩酸塩 (40mg, 0.21mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 (32mg, 0.21mmol)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン (122 μ L, 7.1mmol)および4-ジメチルアミノピリジン (1.1mg, 0.008mmol)の無水DMF (2mL)中における溶液を添加した。反応物を室温で16時間攪拌し、次いでNaHCO₃の飽和溶液 (50mL)に注入し、EtOAc (3 x 50mL)で抽出した。有機層を合わせてブライン (3 x 50mL)で洗浄し、乾燥させ (MgSO₄)、濾過し、濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー (DCM中の0~4% MeOH)により表題化合物 (31 mg, 40%)を白色固体として得た；

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) 1.50 (d, 3H, J = 7.1 Hz), 2.30 (s, 3H), 2.96 (s, 3H), 5.14 - 5.21 (m, 1H), 7.21 - 7.29 (m, 3H), 7.48 - 7.54 (m, 1H), 7.77 - 7.80 (m, 1H), 7.95 - 8.05 (m, 2H), 8.07 - 8.16 (m, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.97 (d, 1H, J = 7.9 Hz), 9.01 (s, 1H).

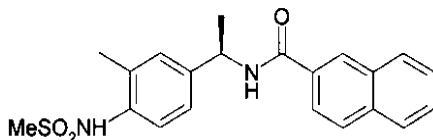
LC/MS : 401m/z (M + H)⁺; r.t. = 3.03分。

【 0 4 7 1 】

実施例 1 919A) ナフタレン-2-カルボン酸 [(R)-1-(4-メタンスルホニルアミノ-3-メチルフェニル)エチル]アミド

【 0 4 7 2 】

【 化 9 3 】



【 0 4 7 3 】

[00333] N-[4-((R)-1-アミノエチル)2-メチルフェニル]メタンスルホンアミド (40mg, 0.2mmol)の無水DMF (2mL)中における攪拌溶液に、ナフタレン-2-カルボン酸 (36mg, 0.21mmol)、N-(3-ジメチルアミノプロピル)-N'-エチルカルボジイミド塩酸塩 (40mg, 0.21mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 (32mg, 0.21mmol)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン (122 μ L, 7.1mmol)および4-ジメチルアミノピリジン (1.1mg, 0.008mmol)の無水DMF (2mL)中における溶液を添加した。反応物を室温で16時間攪拌し、次いでNaHCO₃の飽和溶液 (50mL)に注入し、EtOAc (3 x 50mL)で抽出した。有機層を合わせてブライン (3 x 50mL)で洗浄し、乾燥させ (MgSO₄)、濾過し、濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー (DCM中の0~4% MeOH)により表題化合物 (13 mg, 20%)を白色固体として得た；

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) 1.51 (d, 3H, J = 7.1Hz), 2.30 (s, 3H), 2.96 (s, 3H), 5.14 - 5.22 (m, 1H), 7.22 - 7.30 (m, 3H), 7.57 - 7.64 (m, 2H), 7.94 - 8.05 (m, 4H), 8.50 (s, 1H), 8.96 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 9.01 (s, 1H).

LC/MS : m/z 383 (M + H)⁺; r.t. = 2.97分。

【 0 4 7 4 】

実施例 2 020A) 6-メトキシナフタレン-2-カルボン酸 [(R)-1-(4-メタンスルホニル-アミノ-3-メチルフェニル)エチル]アミド

【 0 4 7 5 】

10

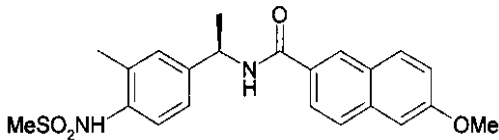
20

30

40

50

【化94】



【0476】

[00334] N-[4-((R)-1-アミノエチル)2-メチルフェニル]メタンスルホンアミド(40mg, 0.2mmol)の無水DMF (2mL)中における攪拌溶液に、6-メトキシナフタレン-2-カルボン酸(43mg, 0.21mmol)、N-(3-ジメチルアミノプロピル)-N'-エチルカルボジイミド塩酸塩(40mg, 0.21mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物(32mg, 0.21mmol)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(122 mL, 7.1mmol)および4-ジメチルアミノピリジン(1.1mg, 0.008mmol)の無水DMF (2mL)中における溶液を添加した。反応物を室温で16時間攪拌し、次いでNaHCO₃の飽和溶液(50mL)に注入し、EtOAc(3 x 50mL)で抽出した。有機層を合わせてブライン(3 x 50mL)で洗浄し、乾燥させ(MgSO₄)、濾過し、濃縮した。フラッシュクロマトグラフィ(DCM中の0~4% MeOH)により表題化合物(45 mg, 60%)を白色固体として得た；

10

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) 1.51 (d, 3H, J = 7.1 Hz), 2.30 (s, 3H), 2.96 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 5.14 - 5.21 (m, 1H), 7.21 - 7.26 (m, 3H), 7.29 (s, 1H), 7.38 (1H, d, J = 2.5 Hz), 7.86 - 7.95 (m, 3H), 8.42 (s, 1H), 8.85 (d, 1H, J = 7.9 Hz), 9.00 (s, 1H).

LC/MS : m/z 413 (M + H)⁺; r.t. = 2.99 分。

20

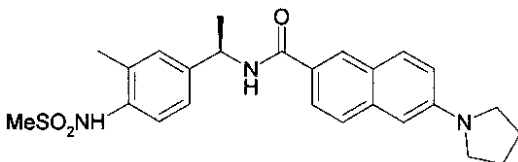
【0477】

実施例 2 1

6-ピロリジン-1-イル-ナフタレン-2-カルボン酸[(R)-1-(4-メタンスルホニル-アミノ-3-メチルフェニル)エチル]アミド

【0478】

【化95】



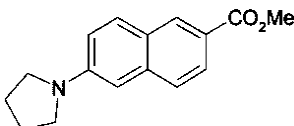
30

【0479】

21A) 6-ピロリジン-1-イル-ナフタレン-2-カルボン酸メチルエステル

【0480】

【化96】



【0481】

40

[00335] 無水トルエン(8mL)中の6-プロモナフタレン-2-カルボン酸メチルエステル(1g, 4mmol)、酢酸パラジウム(8.5mg, 0.04mmol)、ラセミBINAP (35mg, 0.06mmol)および炭酸セシウム(1.721g, 5.2mmol)を含むフラスコを、N₂で10分間脱気した。ピロリジン(0.38 mL, 4.5mmol)を添加し、反応物を100 °Cで16時間加熱した。冷却した後、反応混合物をNaHCO₃の飽和溶液(100ml)に注入し、EtOAc(3 x 50mL)で抽出した。有機層を合わせてブライン(3 x 50mL)で洗浄し、乾燥させ(MgSO₄)、濾過し、濃縮した。フラッシュクロマトグラフィ(ヘキサン中の0~20% EtOAc)により表題化合物(220 mg, 20%)を黄色の結晶として得た；

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) 2.07 (m, 4H), 3.52 (m, 4H), 3.95 (s, 3H), 6.72 (d, 1H, J = 2.2Hz), 7.01 (dd, 1H, J = 9.0Hz, 2.4Hz), 7.59 (d, 1H, J = 8.7Hz), 7.77 (d

50

, 1H, J = 9.0 Hz), 7.91 (dd, 1H, J = 8.7Hz, 1.8Hz), 8.43 (d, 1H, J = 1.3Hz).

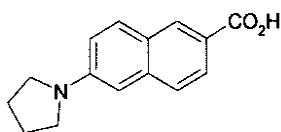
LC/MS : m/z 256 (M + H)⁺; r.t. = 3.92分。

【0482】

21B) 6-ピロリジン-1-イル-ナフタレン-2-カルボン酸

【0483】

【化97】



10

【0484】

[00336] 水酸化リチウム(56mg, 2.35mmol)の水(2.5mL)中における溶液を、テトラヒドロフラン(7.5mL)およびエタノール(2.5mL)中の6-ピロリジン-1-イルナフタレン-2-カルボン酸メチルエステル(200mg, 0.8mmol)の攪拌溶液に添加した。反応物を50℃で72時間攪拌した。冷却した後、有機溶媒を蒸発させ、得られた水溶液を2N HClで酸性化した。濾過した後、濾液をEtOAc(3 x 50mL)で抽出した。有機層を合わせてブライン(2 x 50ml)で洗浄し、乾燥させ(MgSO₄)、濾過し、濃縮した。DCM/ヘキサンを用いて摩砕処理し、表題化合物(80 mg, 40%)を黄色の結晶として得た；

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) 2.00 (t, 4H, J = 6.4 Hz), 3.38 (t, 4H, J = 6.4 Hz), 6.78 (d, 1H, J = 1.6Hz), 7.09 (dd, 1H, J = 9.0Hz, 2.2Hz), 7.63 (d, 1H, J = 8.6 Hz), 7.77 (dd, 1H, J = 8.6 Hz, 1.6Hz), 7.87 (d, 1H, J = 9.0Hz), 8.35 (s, 1H)。

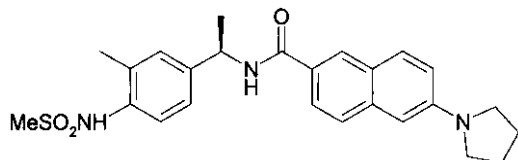
20

【0485】

21C) 6-ピロリジン-1-イル-ナフタレン-2-カルボン酸[(R)-1-(4-メタンスルホニルアミノ-3-メチルフェニル)エチル]アミド

【0486】

【化98】



30

【0487】

[00337] N-[4-((R)-1-アミノエチル)-2-メチルフェニル]メタンスルホンアミド(40mg, 0.2mmol)の無水DMF(2mL)中における攪拌溶液に、6-ピロリジン-1-イル-ナフタレン-2-カルボン酸(50mg, 0.21mmol)、N-(3-ジメチルアミノプロピル)-N'-エチルカルボジイミド塩酸塩(40mg, 0.21mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物(32mg, 0.21mmol)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(122 μL, 7.1mmol)および4-ジメチルアミノピリジン(1.1mg, 0.008mmol)の無水DMF(2mL)中における溶液を添加した。反応物を室温で16時間攪拌し、次いでNaHCO₃の飽和溶液(50mL)に注入し、EtOAc(3 x 50mL)で抽出した。有機層を合わせてブライン(3 x 50mL)で洗浄し、乾燥させ(MgSO₄)、濾過し、濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー(DCM中の0~5% MeOH)により表題化合物(34 mg, 40%)を灰白色の粉末として得た；

40

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) 1.48 (d, 3H, J = 7.1Hz), 2.01 (t, 4H, J = 6.5Hz), 2.30 (s, 3H), 2.95 (s, 3H), 3.37 (t, 4H, J = 6.5Hz), 5.14 - 5.18 (m, 1H), 6.77 (d, 1H, J = 1.8Hz), 7.08 (dd, 1H, J = 9.0Hz, 2.3Hz), 7.20 - 7.28 (m, 3H), 7.63 (d, 1H, J = 8.7Hz), 7.76 - 7.82 (m, 2H), 8.28 (s, 1H), 8.70 (d, 1H, J = 8.0Hz), 9.00 (s, 1H)。

LC/MS : m/z 452 (M + H)⁺; r.t. = 3.37分。

【0488】

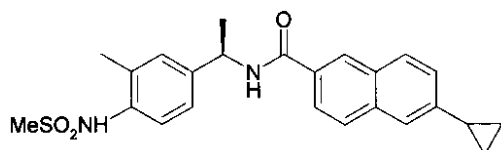
実施例 2 2

50

6-シクロプロピルナフタレン-2-カルボン酸[(R)-1-(4-メタンスルホニル-アミノ-3-メチルフェニル)エチル]アミド

【0489】

【化99】

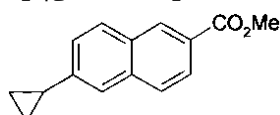


【0490】

22A) 6-シクロプロピルナフタレン-2-カルボン酸メチルエステル

【0491】

【化100】



【0492】

[00338] トルエン(15mL)および水(0.75mL)中の6-ブロモナフタレン-2-カルボン酸メチルエステル(1.0g, 3.7mmol)、シクロプロピルボロン酸(421mg, 4.9mmol)、酢酸パラジウム(42mg, 0.02mmol)、トリシクロヘキシルホスフィン(106mg, 0.04mmol)およびリン酸カリウム(2.802g, 13.2mmol)を含むフラスコを、N₂で10分間脱気した。反応物を100 で1時間加熱した。冷却した後、反応混合物をNaHCO₃の飽和溶液(100ml)に注入し、EtOAc(3 x 50mL)で抽出した。有機層を合わせてブライン(3 x 50mL)で洗浄し、乾燥させ(MgSO₄)、濾過し、濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー(ヘキサン中の0~10% EtOAc)により表題化合物(270 mg, 30%)を灰白色の固体として得た；

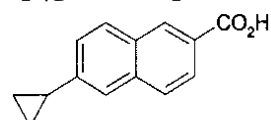
¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) 0.83 - 0.87 (m, 2H), 1.05 - 1.11 (m, 2H), 2.09 - 2.16 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 7.33 (dd, 1H, J = 8.6Hz, 1.8Hz), 7.70 (s, 1H), 7.89 - 7.95 (m, 2H), 8.02 (d, 1H, J = 8.6Hz), 8.56 (s, 1H)。

【0493】

22B) 6-シクロプロピルナフタレン-2-カルボン酸

【0494】

【化101】



【0495】

[00339] 6-シクロプロピルナフタレン-2-カルボン酸メチルエステル(226mg, 1mmol)のテトラヒドロフラン(9mL)およびエタノール(3mL)中における溶液に、水酸化リチウム(72mg, 3mmol)の水(3mL)中における溶液を添加した。反応物を50 で2時間攪拌し、次いで2N HClに注入し、EtOAc(3 x 50mL)で抽出した。有機層を合わせてブライン(2 x 100mL)で洗浄し、乾燥させ(MgSO₄)、濾過し、濃縮した。DCM/ヘキサンを用いて摩砕処理し、表題化合物(150mg, 67%)を白色固体として得た；

¹H NMR (400MHz, MeOH-d₄) 0.85 - 0.89 (m, 2H), 1.09 - 1.16 (m, 2H), 2.11 - 2.16 (m, 1H), 7.30 (dd, 1H, J = 8.6Hz, 1.7Hz), 7.64 (s, 1H), 7.84 (d, 1H, J = 8.6Hz), 7.89 (d, 1H, J = 8.6Hz), 8.00 (dd, 1H, J = 8.6Hz, 1.7Hz), 8.55 (s, 1H)。

【0496】

22C) 6-シクロプロピルナフタレン-2-カルボン酸[(R)-1-(4-メタンスルホニル-アミノ-3-メチルフェニル)エチル]アミド

【0497】

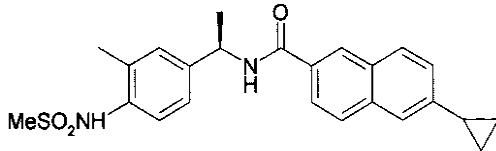
10

20

30

40

【化 1 0 2】



【 0 4 9 8】

[00340] N-[4-((R)-1-アミノエチル)2-メチルフェニル]メタンスルホンアミド(40mg, 0.2mmol)の無水DMF (2mL)中における攪拌溶液に、6-シクロプロピルナフタレン-2-カルボン酸(45mg, 0.21mmol)、N-(3-ジメチルアミノプロピル)-N'-エチルカルボジイミド塩酸塩(40mg, 0.21mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物(32mg, 0.21mmol)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(122 μ L, 7.1mmol)および4-ジメチルアミノピリジン(1.1mg, 0.008mmol)の無水DMF (2mL)中における溶液を添加した。反応物を室温で16時間攪拌し、次いでNaHCO₃の飽和溶液(50mL)に注入し、EtOAc(3 x 50mL)で抽出した。有機層を合わせてブライン(3 x 50mL)で洗浄し、乾燥させ(MgSO₄)、濾過し、濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー(DCM中の0~5% MeOH)により表題化合物(8mg, 10%)を白色固体として得た；

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) 0.82 - 0.85 (m, 2H), 1.04 - 1.06 (dd, 2H, J = 6.2Hz, 2.1Hz), 1.49 (d, 3H, J = 7.0Hz), 2.09 - 2.13 (m, 1H), 2.30 (s, 3H), 2.96 (s, 3H), 5.14 - 5.18 (m, 1H), 7.21 - 7.34 (m, 4H), 7.66 (s, 1H), 7.85 - 7.92 (m, 3H), 8.42 (s, 1H), 8.89 (d, 1H, J = 8.1Hz), 9.0 (s, 1H).

LC/MS : m/z 423 (M + H)⁺; r.t. = 3.30分。

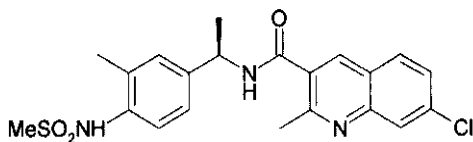
【 0 4 9 9】

実施例 2 3

7-クロロ-2-メチルキノリン-3-カルボン酸[(R)-1-(4-メスルタンホニル-アミノ-3-メチルフェニル)エチル]アミド

【 0 5 0 0】

【化 1 0 3】

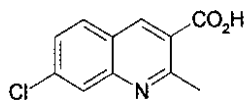


【 0 5 0 1】

23A) 7-クロロ-2-メチルキノリン-3-カルボン酸

【 0 5 0 2】

【化 1 0 4】



【 0 5 0 3】

[00341] 7-クロロ-2-メチルキノリン-3-カルボン酸エチルエステル(1.0g, 4mmol)のテトラヒドロフラン(36mL)およびエタノール(12mL)中における溶液に、水酸化リチウム(287mg)の水(12mL)中における溶液を添加した。反応物を50℃で一晩攪拌した。冷却した後、有機溶媒を蒸発させ、水溶液を2N HClでpH 7.0に酸性化した。次いで生成物をEtOAc(2 x 100mL)の中に抽出し、有機層を合わせてブライン(100mL)で洗浄し、乾燥させ(MgSO₄)、濾過し、濃縮した。DCM/ヘキサンで摩砕処理し、表題化合物(100mg, 10%)を灰白色固体として得た；

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) 2.86 (s, 3H), 7.64 (d, 1H, J = 7.4Hz), 8.01 (s, 1H), 8.13 (d, 1H, J = 8.7 Hz), 8.82 (s, 1H).

LC/MS : 220 m/z (M - H)⁻; r.t. = 2.10分。

【 0 5 0 4】

10

20

30

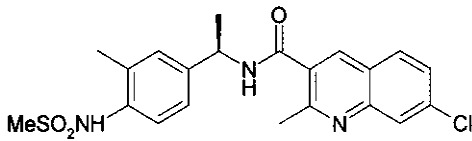
40

50

23B) 7-クロロ-2-メチル-キノリン-3-カルボン酸[(R)-1-(4-メタンシルホニル-アミノ-3-メチルフェニル)エチル]アミド

【0505】

【化105】



【0506】

[00342] N-[4-((R)-1-アミノエチル)2-メチルフェニル]メタンシルホンアミド(40mg, 0.2mmol)の無水DMF(2mL)中における攪拌溶液に、7-クロロ-2-メチル-キノリンカルボン酸(46mg, 0.21mmol)、N-(3-ジメチルアミノプロピル)-N'-エチルカルボジイミド塩酸塩(40mg, 0.21mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物(32mg, 0.21mmol)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(122 μ L, 7.1mmol)および4-ジメチルアミノピリジン(1.1mg, 0.08mmol)の無水DMF(2mL)中における溶液を添加した。反応物を室温で16時間攪拌し、次いでNaHCO₃の飽和溶液(50mL)に注入し、EtOAc(3 x 50mL)で抽出した。有機層を合わせてブライン(3 x 50mL)で洗浄し、乾燥させ(MgSO₄)、濾過し、濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー(DCM中の0~5% MeOH)により表題化合物(13mg, 20%)を白色固体として得た；

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) 1.45 (d, 3H, J = 7.0Hz), 2.32 (s, 3H), 2.64 (s, 3H), 2.98 (s, 3H), 5.14 - 5.18 (m, 1H), 7.26 - 7.35 (m, 3H), 7.64 (dd, 1H, J = 8.7 Hz, 2.1Hz), 8.02 (d, 1H, J = 2.1Hz), 8.04 - 8.11 (m, 1H), 8.39 (s, 1H), 9.03 - 9.09 (m, 2H).

LC/MS : m/z 432 (M + H)⁺; r.t. = 2.67分。

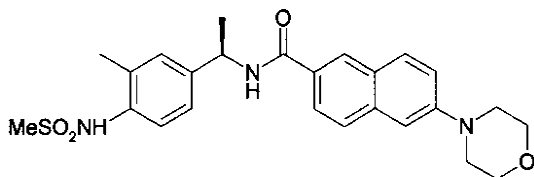
【0507】

実施例 2 4

6-モルホリン-1-イル-ナフタレン-2-カルボン酸[(R)-1-(4-メタンシルホニル-アミノ-3-メチルフェニル)エチル]アミド

【0508】

【化106】

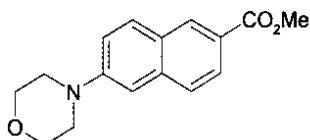


【0509】

24A) 6-モルホリン-1-イル-ナフタレン-2-カルボン酸メチルエステル

【0510】

【化107】



【0511】

[00343] 無水トルエン(8mL)中の6-プロモナフタレン-2-カルボン酸メチルエステル(1g, 4mmol)、酢酸パラジウム(8.5mg, 0.04mmol)、ラセミBINAP(35mg, 0.06mmol)および炭酸セシウム(1.721g, 5.2mmol)を含むフラスコを、N₂で10分間脱気した。モルホリン(0.66 mL, 7.5mmol)を添加し、反応物を100 $^{\circ}$ Cで16時間加熱した。冷却した後、反応混合物をNaHCO₃の飽和溶液(100ml)に注入し、EtOAc(3 x 50mL)で抽出した。有機層を合わせてブライン(3 x 50mL)で洗浄し、乾燥させ(MgSO₄)、濾過し、濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー(ヘキサン中の0~20% EtOAc)により表題化合物(506 mg, 50%)を黄色の結晶として

得た；

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) 3.31 (t, 4H, J = 4.7Hz), 3.79 (t, 4H, J = 4.7Hz), 3.88 (s, 3H), 7.23 (d, 1H, J = 1.8Hz), 7.48 (dd, 1H, J = 9.1Hz, 2.2Hz), 7.78 (d, 1H, J = 8.6Hz), 7.86 (dd, 1H, J = 8.6Hz, 1.6Hz), 7.97 (d, 1H, J = 9.1Hz), 8.46 (s, 1H).

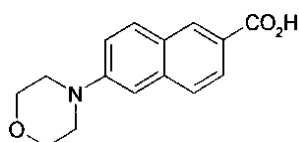
LC/MS : m/z 272 (M + H)⁺; r.t. = 3.23分。

【 0 5 1 2 】

24B) 6-モルホリン-1-イル-ナフタレン-2-カルボン酸

【 0 5 1 3 】

【 化 1 0 8 】



【 0 5 1 4 】

[00344] 6-モルホリン-1-イル-ナフタレン-2-カルボン酸メチルエステル(271mg, 1mmol)のテトラヒドロフラン(15mL)およびエタノール(5mL)中における攪拌溶液に、水酸化リチウム(119mg, 5mmol)の水(5mL)中における溶液を添加した。反応物を50℃で16時間攪拌した。冷却した後、反応混合物を水(100mL)で希釈し、次いで2N HClでpH 7.0に酸性化した。混合物をEtOAc(3 x 50mL)で抽出した。有機層を合わせて乾燥させ(MgSO₄)、濾過し、濃縮し、表題化合物(177mg, 69%)を黄色固体として得た；

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) 3.30 (t, 4H, J = 4.8Hz), 3.79 (t, 4H, J = 4.7Hz), 7.23 (d, 1H, J = 2.0Hz), 7.46 (dd, 1H, J = 9.1Hz, 2.3Hz), 7.76 (d, 1H, J = 8.6Hz), 7.84 (dd, 1H, J = 8.6Hz, 1.6Hz), 7.94 (d, 1H, J = 9.1Hz), 8.43 (s, 1H).

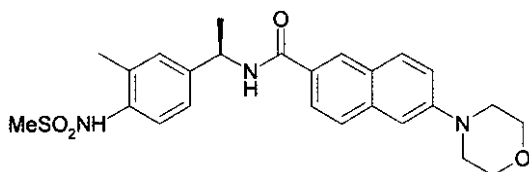
LC/MS : m/z 258 (M + H)⁺; r.t. = 2.58 分。

【 0 5 1 5 】

24C) 6-モルホリン-1-イル-ナフタレン-2-カルボン酸[(R)-1-(4-メタンスルホニルアミノ-3-メチルフェニル)エチル]アミド

【 0 5 1 6 】

【 化 1 0 9 】



【 0 5 1 7 】

[00345] N-[4-((R)-1-アミノエチル)-2-メチルフェニル]メタンスルホンアミド(40mg, 0.2mmol)の無水DMF (2mL)中における攪拌溶液に、6-モルホリン-1-イル-ナフタレン-2-カルボン酸(54mg, 0.21mmol)、N-(3-ジメチルアミノプロピル)-N'-エチルカルボジイミド塩酸塩(40mg, 0.21mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物(32mg, 0.21mmol)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(122 μL, 7.1mmol)および4-ジメチルアミノピリジン(1.1mg, 0.008mmol)の無水DMF (2mL)中における溶液を添加した。反応物を室温で16時間攪拌し、次いでNaHCO₃の飽和水溶液(50mL)に注入し、EtOAc(3 x 50mL)で抽出した。有機層を合わせてブライン(3 x 50mL)で洗浄し、乾燥させ(MgSO₄)、濾過し、濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー(DCM中の0~4% MeOH)により表題化合物(15mg, 20%)を白色固体として得た；

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) 1.49 (d, 3H, J = 7.0Hz), 2.30 (s, 3H), 2.96 (s, 3H), 3.28 (t, 4H, J = 4.8Hz), 3.79 (t, 4H, J = 4.8Hz), 5.13 - 5.20 (m, 1H), 7.21 - 7.26 (m, 3H), 7.29 (s, 1H), 7.45 (dd, 1H, J = 9.1Hz, 2.4Hz), 7.75 (d, 1H, J = 8.7Hz), 7.84 - 7.88 (m, 2H), 8.34 (s, 1H), 8.80 (d, 1H, J = 8.0Hz), 9.00 (s, 1H).

10

20

30

40

50

LC/MS : m/z 468 (M + H)⁺; r.t. = 2.56分。

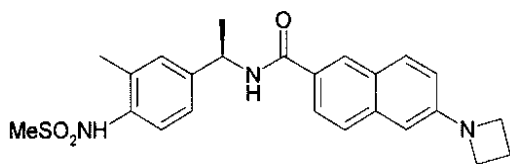
【 0 5 1 8 】

実施例 2 5

6-アゼチジン-1-イル-ナフタレン-2-カルボン酸 [(R)-1-(4-メタン-スルホニルアミノ-3-メチルフェニル)エチル]アミド

【 0 5 1 9 】

【 化 1 1 0 】



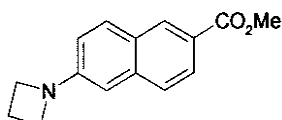
10

【 0 5 2 0 】

25A) 6-アゼチジン-1-イル-ナフタレン-2-カルボン酸メチルエステル

【 0 5 2 1 】

【 化 1 1 1 】



20

【 0 5 2 2 】

[00346] 無水トルエン(8mL)中の6-プロモナフタレン-2-カルボン酸メチルエステル(1g, 4mmol)、酢酸パラジウム(8.5mg, 0.04mmol)、ラセミBINAP (35mg, 0.06mmol)および炭酸セシウム(1.721g, 5.2mmol)を含むフラスコを、N₂で10分間脱気した。アゼチジン(1g, 20mmol)を添加し、反応物を100 で16時間加熱した。冷却した後、反応混合物をNaHCO₃の飽和溶液(100ml)に注入し、EtOAc(3 x 50mL)で抽出した。有機層を合わせてブライン(3 x 50mL)で洗浄し、乾燥させ(MgSO₄)、濾過し、濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー(ヘキサン中の0~10% EtOAc)により表題化合物(280 mg, 30%)を黄色の結晶として得た；

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) 2.34 - 2.41 (m, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.98 (t, 4H, J = 7.2Hz), 6.67 (d, 1H, H = 2.1Hz), 6.88 (dd, 1H, J = 8.8Hz, 2.3Hz), 7.68 (d, 1H, J = 8.7Hz), 7.81 (dd, 1H, J = 8.7Hz, 1.7Hz), 7.91 (d, 1H, J = 8.9Hz), 8.42 (s, 1H).

30

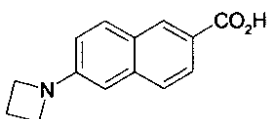
LC/MS : m/z 242 (M + H)⁺; r.t. = 3.63分。

【 0 5 2 3 】

25B) 6-アゼチジン-1-イル-ナフタレン-2-カルボン酸

【 0 5 2 4 】

【 化 1 1 2 】



40

【 0 5 2 5 】

[00347] 6-アゼチジン-1-イル-ナフタレン-2-カルボン酸メチルエステル(241mg, 1mmol)のテトラヒドロフラン(15mL)およびエタノール(5mL)中における攪拌溶液に、水酸化リチウム(119mg, 5mmol)の水(5mL)中における溶液を添加した。反応物を50 で16時間攪拌した。冷却した後、反応混合物を水(100mL)で希釈し、次いで2N HClでpH 7.0に酸性化した。混合物をEtOAc(3 x 50mL)で抽出した。有機層を合わせて乾燥させ(MgSO₄)、濾過し、濃縮し、表題化合物(172mg, 76%)を黄色固体として得た；

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) 2.34 - 2.41 (m, 2H), 3.97 (t, 4H, J = 7.2Hz), 6.67 (s, 1H), 6.87 (d, 1H, J = 7.1Hz), 7.66 (d, 1H, J = 8.6Hz), 7.80 (d, 1H, J = 8.7

50

Hz), 7.89 (d, 1H, J = 8.8Hz), 8.38 (s, 1H).

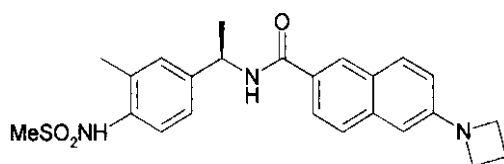
LC/MS : m/z 228 (M + H)⁺; r.t. = 2.92分。

【0526】

25C) 6-アゼチジン-1-イル-ナフタレン-2-カルボン酸[(R)-1-(4-メタンスルホニルアミノ-3-メチルフェニル)エチル]アミド

【0527】

【化113】



10

【0528】

[00348] N-[4-((R)-1-アミノエチル)2-メチルフェニル]メタンスルホンアミド(40mg, 0.2mmol)の無水DMF (2mL)中における攪拌溶液に、6-アゼチジン-1-イル-ナフタレン-2-カルボン酸(48mg, 0.21mmol)、N-(3-ジメチルアミノプロピル)-N'-エチルカルボジイミド塩酸塩(40mg, 0.21mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物(32mg, 0.21mmol)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(122 μL, 7.1mmol)および4-ジメチルアミノピリジン(1.1g, 0.008mmol)の無水DMF (2mL)中における溶液を添加した。反応物を室温で16時間攪拌し、次いでNaHCO₃の飽和溶液(50mL)に注入し、EtOAc(3 x 50mL)で抽出した。有機層を合わせてブライン(3 x 50mL)で洗浄し、乾燥させ(MgSO₄)、濾過し、濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー(DCM中の0~5% MeOH)により表題化合物(26mg, 30%)を白色固体として得た；

20

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) 1.48 (d, 3H, J = 7.1Hz), 2.30 (s, 3H), 2.32 - 2.38 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 3.95 (t, 4H, J = 7.3Hz), 5.14 - 5.20 (m, 1H), 6.67 (d, 1H, J = 2.1Hz), 6.87 (dd, 1H, J = 8.8Hz, 2.2Hz), 7.20 - 7.27 (m, 3H), 7.65 (d, 1H, J = 8.7Hz), 7.80 - 7.83 (m, 2H), 8.31 (s, 1H), 8.74 (d, 1H, J = 8.0Hz), 9.00 (s, 1H).

LC/MS : m/z 438.1 (M + H)⁺; r.t. = 3.09 分。

【0529】

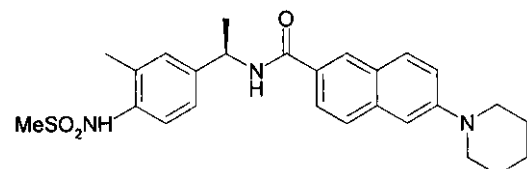
30

実施例 2 6

6-ピペリジン-1-イル-ナフタレン-2-カルボン酸[(R)-1-(4-メタン-スルホニルアミノ-3-メチルフェニル)エチル]アミド

【0530】

【化114】



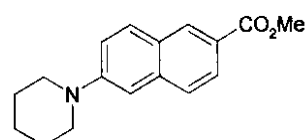
40

【0531】

26A) 6-ピペリジン-1-イル-ナフタレン-2-カルボン酸メチルエステル

【0532】

【化115】



【0533】

[00349] 無水トルエン(8mL)中の6-プロモナフタレン-2-カルボン酸メチルエステル(1g

50

, 4mmol)、酢酸パラジウム(8.5mg, 0.04mmol)、ラセミBINAP (35mg, 0.06mmol)および炭酸セシウム(1.721g, 5.2mmol)を含むフラスコを、N₂で10分間脱気した。ピペリジン(0.52 mL, 4.5mmol)を添加し、反応物を100 で16時間加熱した。冷却した後、反応混合物をNaHCO₃の飽和溶液(100ml)に注入し、EtOAc(3 x 50mL)で抽出した。有機層を合わせてブライン(3 x 50mL)で洗浄し、乾燥させ(MgSO₄)、濾過し、濃縮した。フラッシュクロマトグラフィ(ヘキサン中の0~10% EtOAc)により表題化合物(395 mg, 40%)をクリーム色の固体として得た；

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) 1.60 - 1.65 (m, 6H), 3.33 - 3.37 (m, 4H), 3.87 (s, 3H), 7.19 (d, 1H, J = 2.2Hz), 7.44 (dd, 1H, J = 9.1Hz, 2.5Hz), 7.76 (d, 1H, J = 8.7Hz), 7.83 (dd, 1H, J = 8.6Hz, 1.7Hz), 7.91 (d, 1H, J = 9.2Hz), 8.42 (s, 1H).
LC/MS : m/z 270 (M + H)⁺; r. t. = 3.46分。

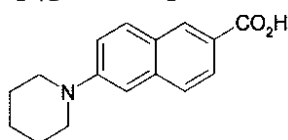
10

【0534】

26B) 6-ピペリジン-1-イル-ナフタレン-2-カルボン酸

【0535】

【化116】



【0536】

[00350] 水(5mL)中の水酸化リチウム(119mg, 5mmol)の溶液を、テトラヒドロフラン(15mL)およびエタノール(5mL)中の6-ピペリジン-1-イル-ナフタレン-2-カルボン酸メチルエステル(269mg, 1mmol)の攪拌溶液に添加した。反応物を50 で16時間攪拌した。冷却した後、反応混合物を水(100mL)で希釈し、次いで2N HClでpH 7.0に酸性化した。混合物をEtOAc(3 x 50mL)で抽出した。有機層を合わせて乾燥させ(MgSO₄)、濾過し、濃縮し、表題化合物(187mg, 72%)を黄色固体として得た；

20

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) 1.60 - 1.65 (m, 6H), 3.34 (t, 4H, J = 5.1Hz), 7.18 (d, 1H, J = 2.1Hz), 7.42 (dd, 1H, J = 9.2Hz, 2.4Hz), 7.72 (d, 1H, J = 8.7Hz), 7.82 (dd, 1H, 8.6Hz, 1.6Hz), 7.88 (d, 1H, 9.2Hz), 8.39 (1H, s).

LC/MS : m/z 256 (M + H)⁺; r. t. = 2.43分。

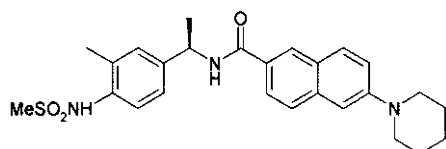
30

【0537】

26C) 6-ピペリジン-1-イル-ナフタレン-2-カルボン酸[(R)-1-(4-メタン-スルホニルアミノ-3-メチルフェニル)エチル]アミド

【0538】

【化117】



【0539】

[00351] N-[4-((R)-1-アミノエチル)-2-メチルフェニル]メタンスルホンアミド(40mg, 0.2mmol)の無水DMF (2mL)における攪拌溶液に、6-ピペリジン-1-イル-ナフタレン-2-カルボン酸(54mg, 0.21mmol)、N-(3-ジメチルアミノプロピル)-N'-エチルカルボジ-ジイソプロピルエチルアミン(122 μL, 7.1mmol)および4-ジメチルアミノピリジン(1.1mg, 0.008 mmol)の無水DMF (2mL)中における溶液を添加した。反応物を室温で16時間攪拌し、次いでNaHCO₃の飽和水溶液(50mL)に注入し、EtOAc(3 x 50mL)で抽出した。有機層を合わせてブライン(3 x 50mL)で洗浄し、乾燥させ(MgSO₄)、濾過し、濃縮した。フラッシュクロマトグラフィ(DCM中の0~4% MeOH)により表題化合物(4mg, 5%)を白色固体として得た；

40

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) 1.48 (d, 3H, J = 7.0), 1.59 - 1.66 (m, 6H), 2.29 (s, 3H), 2.95 (s, 3H), 3.30 (s, 4H), 5.12 - 5.20 (m, 1H), 7.20 - 7.31 (m, 4H), 7.

50

41 (dd, 1H, J = 9.2Hz, 2.4Hz), 7.71 (d, 1H, J = 8.7Hz), 7.81 - 7.84 (m, 2H), 8.31 (s, 1H), 8.77 (d, 1H, J = 8.0Hz), 8.99 (s, 1H).

LC/MS : m/z 466 (M + H)⁺; r.t. = 2.82分。

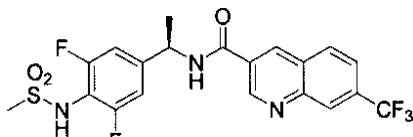
【0540】

実施例 27

27A) N-((1R)-1-{3,5-ジフルオロ-4-[(メチルスルホニル)アミノ]フェニル}エチル)-7-(トリフルオロメチル)キノリン-3-カルボキサミド

【0541】

【化118】



【0542】

[00352] 7-(トリフルオロメチル)キノリン-3-カルボン酸(240 mg, 1.00 mmol)、実施例 3 D の化合物(287 mg, 1.00 mmol)およびHBTU (455 mg, 1.20 mmol)のDMF (20 ml)溶液に、トリエチルアミン(0.42 ml, 3.00 mmol)を添加し、混合物を室温で2時間攪拌した。実施例 1 G に記載したものと同一方法を実施し、表題化合物(144 mg, 30%の収率)を白色固体として得た；

¹H NMR (270 MHz, DMSO-d₆) 1.53 (3H, d, J = 7.3 Hz), 3.06 (3H, s), 5.17-5.31 (1H, s), 7.25 - 7.35 (2H, m), 7.96-8.03 (1H, m), 8.37-8.44 (1H, m), 8.46 (1H, s), 9.02-9.05 (1H, m), 9.30-9.37 (1H, m), 9.42-9.45 (1H, m), 9.51 (1H, br.s).

MS (ESI) m/z 472 (M -H)⁻, 474 (M + H)⁺.

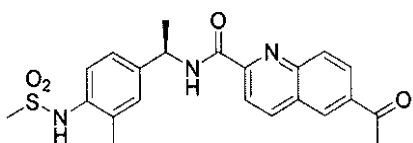
【0543】

実施例 28

28A) 6-アセチル-N-((1R)-1-{3-メチル-4-[(メチルスルホニル)アミノ]フェニル}エチル)-キノリン-2-カルボキサミド

【0544】

【化119】



【0545】

[00353] 実施例 12 の化合物(80 mg, 0.35 mmol)、酢酸パラジウム(17 mg, 0.076 mmol)、dppp (69 mg, 0.17 mmol)、炭酸カリウム(251 mg, 1.82 mmol)およびブチルビニルエーテル(758 mg, 7.6 mmol)のDMF (9 ml)および水(0.9 ml)中における懸濁液を、130、マイクロ波照射の条件下で30分間攪拌した。次いで、混合物を2N 塩化水素水溶液(5 ml)で停止し、室温で1時間攪拌した。混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出し、有機層を分離して硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより、酢酸エチル/ヘキサン(1:1)で溶離して精製し、表題化合物(256 mg, 40%の収率)を白色固体として得た；

¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) 1.58 (3H, d, J = 6.6 Hz), (2.30 (3H, s), 2.75 (3H, s), 2.96 (3H, s), 5.16-5.25 (1H, m), 7.22-7.38 (3H, m), 8.20-8.35 (3H, m), 8.76 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.84 (1H, s), 9.03 (1H, s), 9.23 (1H, d, J = 8.1 Hz).

MS (ESI): m/z 426 (M + H)⁺.

【0546】

実施例 29

6-tert-ブチル-N-((1R)-1-{3-メチル-4-[(メチルスルホニル)アミノ]フェニル}エチル)-キノリン-3-カルボキサミド

10

20

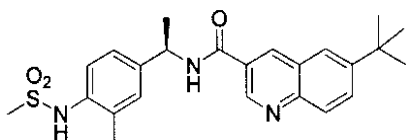
30

40

50

【 0 5 4 7 】

【 化 1 2 0 】

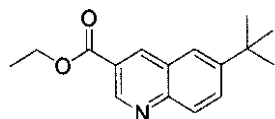


【 0 5 4 8 】

29A) エチル 6-tert-ブチルキノリン-3-カルボキシレート

【 0 5 4 9 】

【 化 1 2 1 】



10

【 0 5 5 0 】

[00354] エチル 6-tert-ブチル-4-クロロキノリン-3-カルボキシレート(2.57 g, 8.8 mmol)およびトリエチルアミン(2.46 ml, 17.6 mmol)のエタノール(100 ml)中における混合物を、5%パラジウム-炭素(250 mg)で、バルーン圧の下で10時間水素化した。セライトのパッドを通して触媒を濾過した後、濾過ケーキをメタノールで洗浄した。濾液と洗液を真空中で蒸発させ、残留物をシリカゲルのカラムクロマトグラフィーにより、ヘキサン/酢酸エチル(5:1)で溶離して精製し、表題化合物(2.02 g, 42%の収率)をわずかに黄色い油として得た；

20

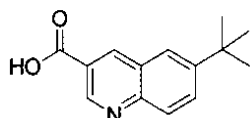
¹H NMR (270 MHz, DMSO-d₆) 1.35-1.44 (12H, m), 4.36-4.47 (2H, m), 8.04-8.07 (2H, m), 8.15-8.18 (1H, m), 8.98 - 9.01 (1H, m), 9.25-9.28 (1H, m)。

【 0 5 5 1 】

29B) 6-tert-ブチルキノリン-3-カルボン酸

【 0 5 5 2 】

【 化 1 2 2 】



30

【 0 5 5 3 】

[00355] 実施例 29 A の化合物(2.02 g, 7.85 mmol)のエタノール(70 ml)中における溶液に、2M水酸化ナトリウム水溶液(15.7 ml)を、室温で添加した。混合物を60 °Cで5時間攪拌した。次いで混合物を真空中で蒸発させ、水(40 ml)で希釈し、2M塩化水素水溶液(8 ml)によりpH 5~6になるまで中和した。沈殿した固体を酢酸エチルで抽出し、有機溶液をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空濃縮すると粗生成物が得られ、これを酢酸エチルおよびヘキサンから再結晶させ、表題化合物(1.62 g, 90%の収率)を白色固体として得た；

40

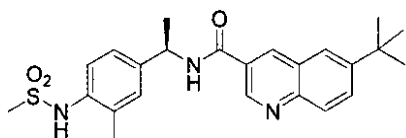
¹H NMR (270 MHz, DMSO-d₆) 1.41 (9H, s), 8.04 (2H, s), 8.12 (1H, s), 8.95 (1H, d, J = 1.9 Hz), 9.26 (1H, d, J = 1.9 Hz), 13.5 (1H, br.s)。

【 0 5 5 4 】

29C) 6-tert-ブチル-N-((1R)-1-{3-メチル-4-[(メチルスルホニル)アミノ]フェニル}エチル)-キノリン-3-カルボキサミド

【 0 5 5 5 】

【化123】



【0556】

[00356] 実施例29Bの化合物(229mg, 1.00 mmol)、実施例1Dの化合物(265 mg, 1.00 mmol)およびHBTU (455 mg, 1.20 mmol)のDMF (10 ml)溶液に、トリエチルアミン(0.42 ml, 3.00 mmol)を添加し、混合物を室温で5時間攪拌した。実施例1Gに記載したものと

10

同じ方法を実施し、表題化合物(327 mg, 74%の収率)を白色固体として得た；
 $^1\text{H NMR}$ (270 MHz, DMSO-d_6) 1.41 (9H, s), 1.51 (3H, d, $J = 6.8$ Hz), 2.31 (3H, s), 2.97 (3H, s), 5.12-5.25 (1H, m), 7.20-7.35 (3H, m), 7.95-8.07 (3H, m), 8.85 (1H, d, $J = 1.9$ Hz), 9.01 (1H, s), 9.09 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 9.22 (1H, d, $J = 1.9$ Hz).

MS (ESI) m/z 438 (M^-), 440 (M^+).

【0557】

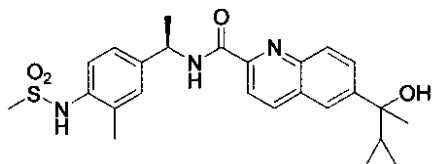
実施例30

6-(1-シクロプロピル-1-ヒドロキシエチル)-N-((1R)-1-{3-メチル-4-[(メチル-スルホニル)-アミノ]フェニル}エチル)キノリン-2-カルボキサミド

20

【0558】

【化124】



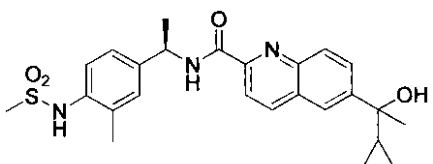
【0559】

30A) 6-(1-シクロプロピル-1-ヒドロキシエチル)-N-((1R)-1-{3-メチル-4-[(メチルスルホニル)-アミノ]フェニル}エチル)キノリン-2-カルボキサミド

30

【0560】

【化125】



【0561】

[00357] 実施例28Aの化合物(52 mg, 0.12 mmol)のTHF (10 ml)懸濁液に、シクロプロピルマグネシウムプロマイドの0.5M THF溶液(1.22 ml, 0.611 mmol)を、0 で15分間かけて滴加し、次いで混合物を室温で3時間攪拌した。塩化アンモニウムの飽和水溶液(30 ml)で反応を停止し、酢酸エチルで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮し、酢酸エチル/ヘキサン(1:1~2:1)で溶離するシリカゲルカラムクロマトグラフィー、およびアセトニトリル/0.01%アンモニウム水溶液(32:68~68:32)で溶離するHPLC(使用したカラムはXTerra MS C18, 5 μm , 30 x 50 mm)により精製し、表題化合物(6.0 mg, 11%の収率)を白色固体として得た；

40

$^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3) 0.45-0.68 (4H, m), 1.24-1.43 (1H, m), 1.59 (3H, s), 1.66 (3H, d, $J = 6.6$ Hz), 1.82 (1H, s), 2.32 (3H, s), 3.01 (3H, s), 5.27-5.36 (1H, m), 6.25 (1H, s), 7.31-7.35 (2H, m), 7.43 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.88-8.15 (3H, m), 8.26-8.35 (2H, m), 8.51 (1H, d, $J = 8.1$ Hz).

MS (ESI) : m/z 468 (M^+).

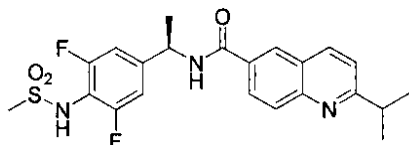
50

【 0 5 6 2 】

実施例 3 1N-((1R)-1-{3,5-ジフルオロ-4-[(メチルスルホニル)アミノ]フェニル}エチル)-2-イソ
プロピルキノリン-6-カルボキサミド

【 0 5 6 3 】

【 化 1 2 6 】



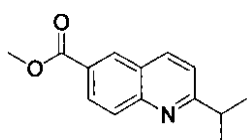
10

【 0 5 6 4 】

31A) メチル 2-イソプロピルキノリン-6-カルボキシレート

【 0 5 6 5 】

【 化 1 2 7 】



【 0 5 6 6 】

[00358] メチル キノリン-6-カルボキシレート(562 mg, 3 mmol, J. Org Chem. 2002, 67, 7890)、イソ酪酸(396mg, 4.5 mmol)、硝酸銀(102 mg, 0.6 mmol)の1M硫酸(3 ml)における懸濁液に、ペルオキソ二硫酸アンモニウム(1370mg, 6 mmol)の水(3 ml)中における溶液を、70 で15分間かけて滴加した。混合物を70 で1時間攪拌した後、炭酸水素ナトリウムの飽和水溶液(30ml)で反応を停止し、酢酸エチル(30ml x 2)で抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより、酢酸エチル/ヘキサン(1:50 ~ 1:20)で溶離して精製し、表題化合物(139 mg, 20%の収率)を白色固体として得た；

20

¹H NMR (300MHz, CDCl₃) 1.41 (6H, d, J = 7.3 Hz), 3.23-3.35 (1H, m), 3.99 (3H, s), 7.41 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.07 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.18 (1H, d, J = 8.1 Hz), 8.27 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.56 (1H, s).

30

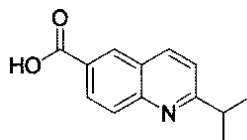
MS (ESI) : m/z 230 (M + H)⁺.

【 0 5 6 7 】

31B) 2-イソプロピルキノリン-6-カルボン酸

【 0 5 6 8 】

【 化 1 2 8 】



【 0 5 6 9 】

[00359] 実施例 3 1 A の化合物(139 mg, 0.61 mmol)のメタノール(3 ml)溶液および2M水酸化ナトリウム水溶液(1 ml, 2 mmol)を実施例 8 B に記載したものと同一方法で処理し、表題化合物(97 mg, 75%の収率)を白色固体として得た；

40

¹H NMR (300MHz, CDCl₃) 1.42 (6H, d, J = 7.3 Hz), 3.29-3.39 (1H, m), 7.44 (1H, d, J = 8.6 Hz), 8.15 (1H, d, J = 9.2 Hz), 8.23 (1H, d, J = 8.6 Hz), 8.35 (1H, d, J = 9.2 Hz), 8.66 (1H, s).

MS (ESI) : m/z 216 (M + H)⁺.

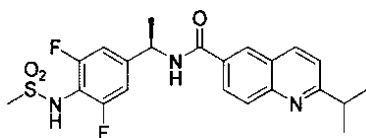
【 0 5 7 0 】

31C) N-((1R)-1-{3,5-ジフルオロ-4-[(メチルスルホニル)アミノ]フェニル}エチル)-2-
イソプロピルキノリン-6-カルボキサミド

50

【 0 5 7 1 】

【 化 1 2 9 】



【 0 5 7 2 】

[00360] 実施例 3 1 B の化合物 (97 mg, 0.45 mmol)、トリエチルアミン (0.19 ml, 1.35 mmol)、実施例 3 D の化合物 (129 mg, 0.45 mmol) および HBTU (205 mg, 0.54 mmol) のアセトニトリル (3 ml) 溶液を、実施例 1 G に記載したものと同一方法で処理した。粗残留物をヘキサン/酢酸エチル (1:1) で溶離するシリカゲルカラムクロマトグラフィー、およびアセトニトリル/0.01%アンモニウム水溶液 (4:96 ~ 96:4) で溶離する HPLC (使用したカラムは X Terra MS C18, 5 μm, 30 x 50 mm) で処理し、表題化合物 (43 mg, 22% の収率) を白色固体として得た；

10

¹H NMR (300MHz, CD₃OD) 1.40 (6H, d, J = 7.3 Hz), 1.60 (3H, d, J = 6.6 Hz), 3.08 (3H, s), 3.23-3.35 (1H, m), 5.25 (1H, q, J = 6.6 Hz), 7.16 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.57 (1H, d, J = 8.1 Hz), 8.06 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.13-8.20 (1H, m), 8.38 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.41-8.43 (1H, m).

MS (ESI) : m/z 448 (M + H)⁺.

【 0 5 7 3 】

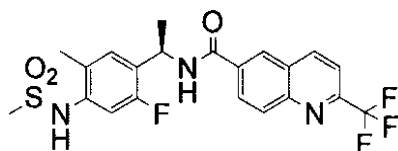
20

実施例 3 2

N-((1R)-1-{2-フルオロ-5-メチル-4-[(メチルスルホニル)アミノ]フェニル}エチル)-2-(トリフルオロメチル)キノリン-6-カルボキサミド

【 0 5 7 4 】

【 化 1 3 0 】



【 0 5 7 5 】

30

[00361] カルボン酸 (70 mg, 0.29 mmol) の CH₂Cl₂ (20.0 ml) 溶液に、塩化チオニル (1.0 ml) および DMAP (~5.0 mg) を添加し、混合物を室温で 1 時間攪拌した。次いで、溶媒および塩化チオニルを減圧下で除去すると、白色固体が得られ、これを精製せずに次の反応に用いた。次いで、アミン (71 mg, 0.429 mmol) のピリジン (5 ml) 溶液に、酸塩化物の CH₂Cl₂ (20.0 ml) 溶液を添加し、混合物を室温で 1 時間攪拌した。次いで、溶媒を減圧下で除去し、得られた残留物を酢酸エチル-ヘキサンから結晶化して表題化合物を 20% の収率で白色固体として得た；

¹H NMR (300MHz, CDCl₃) 1.67 (3H, d, J = 7.3Hz), 2.26 (3H, s), 3.05 (3H, s), 5.41 (1H, t, J = 7.8 Hz), 6.24 (1H, s), 6.78 (1H, d, J = 7.3 Hz), 7.23-7.33 (2H, m), 7.76-7.83 (1H, m), 8.15 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.28-8.48 (3H, m).

40

MS (ESI) : m/z 470 (M + H)⁺.

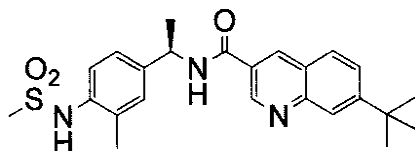
【 0 5 7 6 】

実施例 3 3

7-tert-ブチル-N-((1R)-1-{3-メチル-4-[(メチルスルホニル)アミノ]フェニル}エチル)-キノリン-3-カルボキサミド

【 0 5 7 7 】

【化 1 3 1】

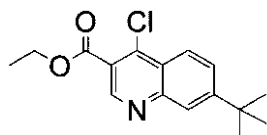


【0 5 7 8】

33A) エチル 7-tert-ブチル-4-クロロキノリン-3-カルボキシレート

【0 5 7 9】

【化 1 3 2】



10

【0 5 8 0】

[00362] エチル 7-tert-ブチル-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボキシレート (4.54 g, 16.61 mmol) のオキシ塩化リン (60ml) 中における混合物を、120 で3時間加熱した。溶媒を真空中で蒸発させた後、残留物をジクロロメタンで希釈した。有機溶液を27%アンモニア水-水に注意深く注入し、15分間撹拌した。水層をジクロロメタン(x 3)で抽出し、有機層を水、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空中で濃縮して粗生成物とした。粗生成物をシリカゲル(350 g)のカラムクロマトグラフィーにより、ヘキサン/酢酸エチル(8:1-6:1)で溶離して精製し、表題化合物(4.82 g, 99%の収率)を無色の油として得た；

20

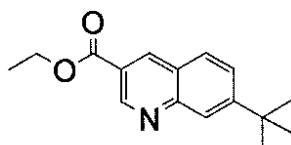
$^1\text{H NMR}$ (270 MHz, DMSO-d_6) 1.35-1.44 (3H, m), 1.42 (9H, s), 4.38-4.49 (2H, m), 7.97-8.06 (2H, m), 8.30-8.36 (1H, m), 9.15 (1H, s)。

【0 5 8 1】

33B) エチル 7-tert-ブチルキノリン-3-カルボキシレート

【0 5 8 2】

【化 1 3 3】



30

【0 5 8 3】

[00363] 実施例 3 3 A の化合物 (2.06 g, 7.06 mmol) およびトリエチルアミン (1.97 ml, 21.2 mmol) のエタノール (70 ml) 中における混合物を、5%パラジウム-炭素 (300 mg) で、バルーン圧の下で1.5時間水素化した。セライトのパッドを通して触媒を濾過した後、濾過ケーキをメタノールで洗浄した。濾液と洗液を真空中で蒸発させ、残留物をシリカゲルのカラムクロマトグラフィーにより、ヘキサン/酢酸エチル(8:1)で溶離して精製し、表題化合物 (1.68 g, 92.5%の収率) を黄色い油として得た；

40

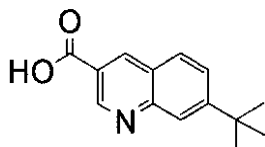
$^1\text{H NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) 1.43 -1.51 (3H, m), 1.45 (9H, s), 4.48 (2H, q, $J = 7.0$ Hz), 6.69-7.75 (1H, m), 7.85-7.91 (1H, m), 8.13 (1H, s), 8.79-8.82 (1H, m), 9.41-9.44 (1H, m)。

【0 5 8 4】

33C) 7-tert-ブチルキノリン-3-カルボン酸

【0 5 8 5】

【化 1 3 4】



【 0 5 8 6】

[00364] 実施例 3 3 B の化合物 (1.63 g, 6.33 mmol) の 2M 水酸化ナトリウム溶液 (12.67 mmol, 6.33 ml) およびエタノール (50 ml) 中における混合物を、75 °C で 2 時間加熱した。実施例 1 F に記載したものと同一方法を実施して、表題化合物 (1.27 g, 87.7% の収率) を白色固体として得た；

LM-MS 保持時間：2.76 分 (Neutral full range)

MS (ESI) m/z 228.2 ($M - H$)⁻, 230.2 ($M + H$)⁺。

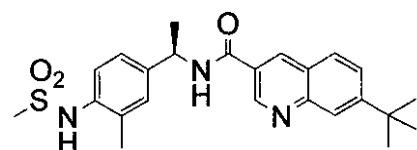
10

【 0 5 8 7】

33D) 7-tert-ブチル-N-((1R)-1-{3-メチル-4-[(メチルスルホニル)アミノ]フェニル}-エチル)キノリン-3-カルボキサミド

【 0 5 8 8】

【化 1 3 5】



20

【 0 5 8 9】

[00365] 実施例 1 D の化合物 (265 mg, 1.00 mmol)、実施例 3 3 C の化合物 (230 mg, 1.00 mmol) および HBTU (455 mg, 1.20 mmol) の DMF (10 ml) 溶液に、トリエチルアミン (0.418 ml, 3.00 mmol) を添加し、混合物を室温で 4 時間撹拌した。実施例 1 G に記載したものと同一方法を実施し、表題化合物 (322 mg, 73.3% の収率) を白色固体として得た；

¹H NMR (270 MHz, DMSO-d₆) 1.42 (9H, s), 1.52 (3H, d, J = 7.3 Hz), 2.31 (3H, s), 2.97 (3H, s), 5.13-5.26 (1H, m), 7.21-7.34 (3H, m), 7.79-7.86 (1H, m), 7.98 (1H, s), 8.01-8.07 (1H, m), 8.80-8.84 (1H, m), 9.01 (1H, s), 9.09-9.15 (1H, m), 9.26-9.30 (1H, m).

30

MS (ESI) m/z 438.25 ($M - H$)⁻, 440.23 ($M + H$)⁺。

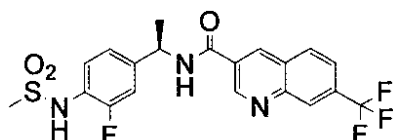
【 0 5 9 0】

実施例 3 4

N-((1R)-1-{3-フルオロ-4-[(メチルスルホニル)アミノ]フェニル}エチル)-7-(トリフルオロメチル)キノリン-3-カルボキサミド

【 0 5 9 1】

【化 1 3 6】



40

【 0 5 9 2】

[00366] 化合物 N-{4-[(1R)-1-アミノエチル]-2-フルオロフェニル}メタンスルホンアミド塩酸塩 (269 mg, 1.00 mmol)、7-(トリフルオロメチル)キノリン-3-カルボン酸 (241 mg, 1.00 mmol) および HBTU (455 mg, 1.20 mmol) の DMF (10 ml) 溶液に、トリエチルアミン (0.7 ml, 5.00 mmol) を添加し、混合物を室温で 5 時間撹拌した。実施例 1 G に記載したものと同一方法を実施し、表題化合物 (319 mg, 70.0% の収率) を白色固体として得た；

¹H NMR (270 MHz, DMSO-d₆) 1.53 (3H, d, J = 6.8 Hz), 3.02 (3H, s), 5.17-5.31 (1H, m), 7.23-7.45 (3H, m), 7.94-8.02 (1H, m), 8.35-8.49 (2H, m), 9.01 (1H, s), 9.27-9.35 (1H, m), 9.42 (1H, s), 9.55 (1H, s).

50

MS (ESI) m/z 454.19 ($M - H$)⁻, 456.20 ($M + H$)⁺.

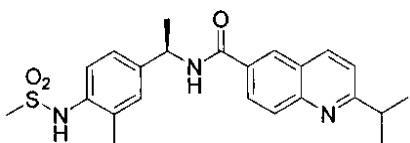
【 0 5 9 3 】

実施例 3 5

2-イソプロピル-N-((1R)-1-{3-メチル-4-[(メチルスルホニル)アミノ]フェニル}エチル)-キノリン-6-カルボキサミド

【 0 5 9 4 】

【 化 1 3 7 】



10

【 0 5 9 5 】

[00367] 実施例 1 D の化合物 (92 mg, 0.35 mmol)、トリエチルアミン (0.15 ml, 1.1 mmol)、実施例 3 1 B の化合物 (75 mg, 0.35 mmol) および HBTU (159 mg, 0.42 mmol) の DMF (4 ml) 溶液を、実施例 1 G に記載したものと同一方法で処理した。粗残留物を酢酸エチル-ヘキサンから結晶化して表題化合物 (100 mg, 67% の収率) を白色固体として得た；

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 1.31 (6H, d, J = 8.8 Hz), 1.50 (3H, d, J = 6.6 Hz), 2.30 (3H, s), 2.96 (3H, s), 3.19-3.30 (1H, m), 5.15-5.24 (1H, m), 7.21-7.32 (3H, m), 7.56 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.99 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.16 (1H, d, J = 6.6 Hz), 8.39 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.49 (1H, s), 8.98-9.00 (2H, m).

20

MS (ESI) : m/z 426 ($M + H$)⁺.

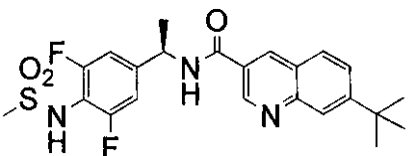
【 0 5 9 6 】

実施例 3 6

7-tert-ブチル-N-((1R)-1-{3,5-ジフルオロ-4-[(メチルスルホニル)アミノ]フェニル}エチル)-キノリン-3-カルボキサミド

【 0 5 9 7 】

【 化 1 3 8 】



30

【 0 5 9 8 】

[00368] 実施例 3 D の化合物 (287 mg, 1.00 mmol)、実施例 3 3 C の化合物 (229 mg, 1.00 mmol) および HBTU (455 mg, 1.20 mmol) の DMF (10 ml) 溶液に、トリエチルアミン (0.42 ml, 3.00 mmol) を添加し、混合物を室温で 4 時間攪拌した。実施例 1 G に記載したものと同一方法を実施し、表題化合物 (362 mg, 78.4% の収率) を白色固体として得た；

¹H NMR (270 MHz, DMSO-d₆) 1.42 (9H, s), 1.53 (3H, d, J = 6.5 Hz), 3.06 (3H, s), 5.15-5.30 (1H, m), 7.24-7.33 (2H, m), 7.80-7.87 (1H, m), 7.97-8.01 (1H, m), 8.03-8.09 (1H, m), 8.82-8.87 (1H, m), 9.15-9.22 (1H, m), 9.27-9.30 (1H, m), 9.49 (1H, br. s).

40

MS (ESI) m/z 460.06 ($M - H$)⁻, 462.05 ($M + H$)⁺.

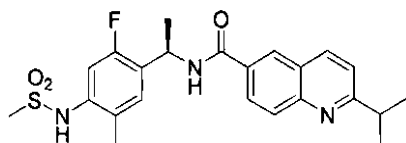
【 0 5 9 9 】

実施例 3 7

N-((1R)-1-{2-フルオロ-5-メチル-4-[(メチルスルホニル)アミノ]フェニル}エチル)-2-イソプロピルキノリン-6-カルボキサミド

【 0 6 0 0 】

【化139】



【0601】

[00369] 実施例13Dの化合物(100 mg, 0.35 mmol)、トリエチルアミン(0.15 ml, 1.06 mmol)、実施例31Bの化合物(76 mg, 0.35 mmol)、HOBt・H₂O (60 mg, 0.39 mmol)およびWSC (102 mg, 0.53 mmol)のDMF (3 ml)溶液を、実施例17Bに記載したものと同一方法で処理した。粗残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで処理し、ヘキサン/酢酸エチル(2:3)で溶離し、表題化合物(48 mg, 30%の収率)を白色固体として得た；

10

¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) 1.40 (6H, d, J = 7.3 Hz), 1.65 (3H, d, J = 7.3 Hz), 2.25 (3H, s), 3.05 (3H, s), 3.23-3.30 (1H, m), 5.38-5.45 (1H, m), 6.22 (1H, brs), 6.72 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.22-7.35 (2H, m), 7.41 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.98-8.03 (1H, m), 8.09 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.17 (1H, d, J = 8.1 Hz), 8.25-8.27 (1H, m).

MS (ESI) : m/z 444 (M + H)⁺.

【0602】

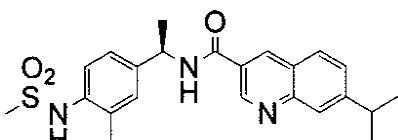
実施例38

7-イソプロピル-N-((1R)-1-{3-メチル-4-[(メチルスルホニル)アミノ]フェニル}エチル)-キノリン-3-カルボキサミド

20

【0603】

【化140】



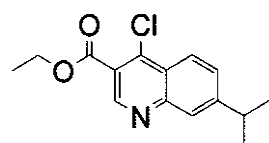
【0604】

38A) エチル 4-クロロ-7-イソプロピルキノリン-3-カルボキシレート

【0605】

30

【化141】



【0606】

[00370] エチル 7-イソプロピル-4-オキシ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボキシレート(5.00 g, 19.3 mmol)のオキシ塩化リン(100 ml)中における混合物を、120 で3時間加熱した。実施例33Aに記載したものと同一方法を実施し、表題化合物(5.27 g, 98%の収率)をわずかに黄色い油として得た；

40

¹H NMR (270 MHz, CDCl₃) 1.38 (6H, d, J = 7.3 Hz), 1.47 (3H, t, J = 7.3 Hz), 3.10-3.23 (1H, m), 4.50 (2H, q, J = 7.3 Hz), 7.58-7.65 (1H, m), 7.95-7.99 (1H, m), 8.34 (1H, d, J = 8.4 Hz), 9.19 (1H, s), .

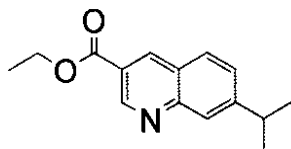
MS (ESI) m/z 278.02(M + H)⁺.

【0607】

38B) エチル 7-イソプロピルキノリン-3-カルボキシレート

【0608】

【化 1 4 2】



【0 6 0 9】

[00371] 実施例 3 8 A の化合物 (5.20 g, 19 mmol) およびトリエチルアミン (7.83 ml, 56.2 mmol) のエタノール (150 ml) 中における混合物を、5%パラジウム-炭素 (600 mg) で、室温でバルーン圧の下で合わせて3時間水素化した。実施例 3 3 B に記載したのと同じ方法を実施し、表題化合物 (3.97 g, 86%の収率) をわずかに黄色い油として得た；

10

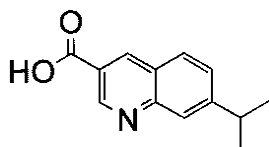
$^1\text{H NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) 1.38 (6H, d, $J = 6.6$ Hz), 1.47 (3H, t, $J = 7.0$ Hz), 3.10-3.22 (1H, m), 4.48 (2H, q, $J = 7.0$ Hz), 7.51-7.57 (1H, m), 7.88 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.98-8.01 (1H, m), 8.79-8.83 (1H, m), 9.41-9.44 (1H, m)。

【0 6 1 0】

38C) 7-イソプロピルキノリン-3-カルボン酸

【0 6 1 1】

【化 1 4 3】



20

【0 6 1 2】

実施例 3 8 B の化合物 (3.96 g, 16.3 mmol) のエタノール (100 ml) 中における溶液および2M水酸化ナトリウム水溶液 (16.3 ml, 32.6 mmol) を、80 で3時間加熱した。実施例 1 F に記載したのと同じ方法を実施し、表題化合物 (3.25 g, 93%の収率) を白色固体として得た；

$^1\text{H NMR}$ (270 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) 1.33 (6H, d, $J = 6.5$ Hz), 3.10-3.24 (1H, m), 7.62-7.70 (1H, m), 7.92 (1H, br. s), 8.12 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 8.90-8.95 (1H, m), 9.26-9.33 (1H, m)。

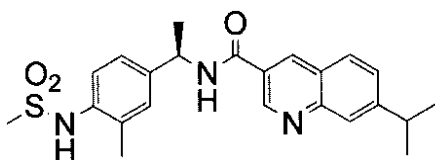
30

【0 6 1 3】

38D) 7-イソプロピル-N-((1R)-1-{3-メチル-4-[(メチルスルホニル)アミノ]フェニル}エチル)-キノリン-3-カルボキサミド

【0 6 1 4】

【化 1 4 4】



40

【0 6 1 5】

[00372] 実施例 1 D の化合物 (265 mg, 1.00 mmol)、実施例 3 8 C の化合物 (215 mg, 1.00 mmol) およびHBTU (455 mg, 1.20 mmol) のDMF (10 ml) 溶液に、トリエチルアミン (0.4 18 ml, 3.00 mmol) を添加し、混合物を室温で4時間撹拌した。実施例 1 G に記載したのと同じ方法を実施し、表題化合物 (310 mg, 72.7%の収率) を白色固体として得た；

$^1\text{H NMR}$ (270 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) 1.33 (6H, d, $J = 6.5$ Hz), 1.52 (3H, d, $J = 7.3$ Hz), 2.31 (3H, s), 2.97 (3H, s), 3.08-3.23 (1H, m), 5.13-5.27 (1H, m), 7.21-7.34 (3H, m), 7.61-7.68 (1H, m), 7.90 (1H, s), 8.00-8.07 (1H, m), 8.80-8.84 (1H, m), 9.01 (1H, s), 9.08-9.15 (1H, m), 9.25-9.29 (1H, m)。

MS (ESI) m/z 424.24 ($\text{M} - \text{H}$)⁻, 426.19 ($\text{M} + \text{H}$)⁺。

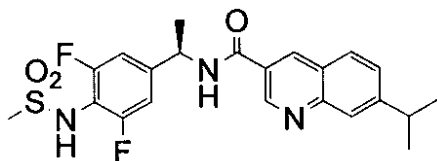
【0 6 1 6】

50

実施例 3 9N-((1R)-1-(3,5-ジフルオロ-4-[(メチルスルホニル)アミノ]フェニル)エチル)-7-イソ
プロピル-キノリン-3-カルボキサミド

【 0 6 1 7 】

【 化 1 4 5 】



10

【 0 6 1 8 】

[00373] 実施例 3 D の化合物 (286 mg, 1.00 mmol)、実施例 3 8 C の化合物 (215 mg, 1.00 mmol) および HBTU (378 mg, 1.00 mmol) の DMF (10 ml) 溶液に、トリエチルアミン (0.42 ml, 3.00 mmol) を添加し、混合物を室温で 4 時間攪拌した。実施例 1 G に記載したものと同一方法を実施し、表題化合物 (351 mg, 78.6% の収率) を白色固体として得た；

¹H NMR (270 MHz, DMSO-d₆) 1.33 (6H, d, J = 7.3 Hz), 1.52 (3H, d, J = 7.3 Hz), 3.06 (3H, s), 3.09-3.23 (1H, m), 5.15-5.30 (1H, m), 7.24-7.33 (2H, m), 7.62-7.69 (1H, m), 7.91 (1H, s), 8.02-8.09 (1H, m), 8.82-8.87 (1H, m), 9.14-9.21 (1H, m), 9.26-9.30 (1H, m), 9.50 (1H, s)

MS (ESI) m/z 446.22 (M - H)⁻, 448.13 (M + H)⁺.

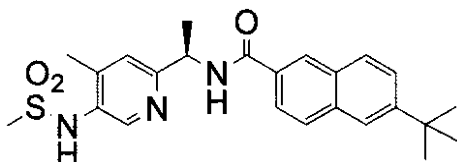
20

【 0 6 1 9 】

実施例 4 06-tert-ブチル-N-((1R)-1-(4-メチル-5-[(メチルスルホニル)アミノ]ピリジン-2-イル)
エチル)-2-ナフトアミド

【 0 6 2 0 】

【 化 1 4 6 】



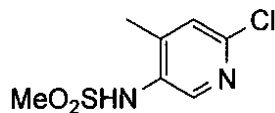
30

【 0 6 2 1 】

40A) N-(6-クロロ-4-メチルピリジン-3-イル)メタンサルホンアミド

【 0 6 2 2 】

【 化 1 4 7 】



【 0 6 2 3 】

[00374] 3-アミノ-6-クロロ-4-ピコリン (2.0 g, 14.0 mmol) およびメタンサルホニルクロライド (1.93 g, 16.8 mmol) のピリジン (140 ml) 中における混合物を、室温で 2 時間攪拌した。得られた混合物を 2M HCl 水溶液で停止し、EtOAc で希釈した。有機相を分離し、2M HCl 水溶液で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濃縮して粗製物質を得た。これを EtOAc で希釈し、2M 水酸化ナトリウム水溶液で抽出した。分離した塩基性の相を 2M HCl 水溶液で酸性化すると沈殿が生じ、これを集めて水ですすぎ、真空乾燥し、表題化合物 (2.42 g, 78%) を固体として得た；

40

¹H NMR (DMSO-d₆) 2.33 (3H, s), 3.05 (3H, s), 7.47 (1H, s), 8.24 (1H, s), 9.44 (1H, brs).

MS (ESI) : m/z 221 (M + H)⁺, 219 (M - H)⁻.

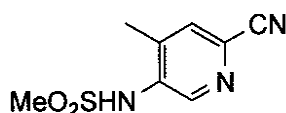
【 0 6 2 4 】

50

40B) N-(6-シアノ-4-メチルピリジン-3-イル)メタンスルホンアミド

【0625】

【化148】



【0626】

[00375] マイクロ波の使用に適した試験管に、DMF (10.9 ml)中の実施例40Aの化合物(2.42 g, 10.9 mmol)、シアン化亜鉛(1.61 g, 13.7 mmol)およびテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) (1.27 g, 1.09 mmol)を入れた。混合物を100 で攪拌しながら30分間マイクロ波を照射した。次いで、混合物をトルエン/EtOAc(1:10)で希釈し、沈殿物を濾過して除いた。濾液を2M水酸化ナトリウム水溶液で塩基性化した。次いで、分離した水層を2M HCl水溶液で酸性化し、EtOAc (x2)で抽出し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濃縮した。残留物をEtOAc/ヘキサンから再結晶し、結晶を得た。得られた結晶およびシアン化亜鉛(1.28 g, 10.9 mmol)ならびにテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) (0.64 g, 0.55 mmol)のDMF (10.9 ml)中における混合物を、100 で攪拌しながら30分間マイクロ波を照射した。これを110 で攪拌しながらさらに20分間マイクロ波を照射した。得られた混合物を上記と同じ方法で処理し、表題化合物(792 mg, 34%の収率)を淡赤色の固体として得た；

10

¹H NMR (DMSO-d₆) 2.37 (3H, s), 3.17 (3H, s), 7.99 (1H, s), 8.61 (1H, s), 9.82 (1H, s).

20

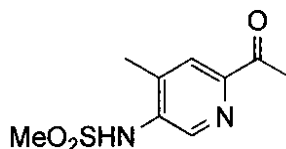
MS (ESI) : m/z 212 (M + H)⁺, 210 (M - H)⁻.

【0627】

40C) N-(6-アセチル-4-メチルピリジン-3-イル)メタンスルホンアミド

【0628】

【化149】



【0629】

[00376] 実施例40Bの化合物(1.57 g, 7.43 mmol)のTHF (37.2 ml)中における溶液に、メチルマグネシウムプロマイド(27.2 ml, 22.3 mmol)のTHF溶液を、0 で攪拌しながら滴加した。0 で0.5時間攪拌した後、混合物を室温で1.5時間攪拌した。反応混合物をブライン(5 ml)で停止し、次いでEtOAcとMeOHで希釈した。この溶液にNaClを添加し、1時間攪拌した。得られた黄色い透明の溶液をEtOAcおよびMeOHと共にセライトのパッドを通して濾過した。濾液を濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィーにより、EtOAc/ヘキサン(3:2)で溶離して精製し、表題化合物(1.27 g, 75%)を橙褐色固体として得た；

30

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 2.38 (3H, s), 2.59 (3H, s), 3.12 (3H, s), 7.86 (1H, s), 8.56 (1H, s), 9.65 (1H, brs).

40

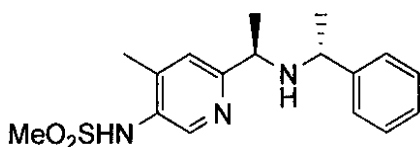
MS (ESI) : m/z 229 (M + H)⁺, 227 (M - H)⁻.

【0630】

40D) N-[4-メチル-6-((1R)-1-{[(1R)-1-フェニルエチル]アミノ}エチル)ピリジン-3-イル]メタンスルホンアミド

【0631】

【化150】



50

【 0 6 3 2 】

[00377] 実施例 4 0 C の化合物 (1.27 g, 5.56 mmol)、(R)-1-フェニルエタンアミン (0.81 g, 6.68 mmol)、塩化チタン(IV) (30 ml) およびテトラヒドロフラン (30 ml) を、室温で4時間攪拌した。得られたイミン溶液を、-8 °C で MeOH (63 ml) 中の水素化ホウ素ナトリウム (630 mg, 16.7 mmol) の溶液に添加した。3時間後、還元が完了していなかったため、さらに水素化ホウ素ナトリウム (630 mg, 16.7 mmol) を添加し、室温で7.5時間攪拌した。得られた混合物を水 (100 ml) で停止し、1時間攪拌し、EtOAc と共にセライトのパッドを通して濾過し、分離した水相を EtOAc で抽出した。有機相を合わせて硫酸マグネシウムで乾燥させ、濃縮し、黄色の非晶質 (1.89 g, 85 % d.e. HPLC-UV による) を得た。これをシリカゲルクロマトグラフィーにより、アセトン/ヘキサン (1:1) で溶離して精製し、次いで分取薄層クロマトグラフィー (Merck, silica gel 60 F254, 1 mm) により、アセトン/ヘキサン (1:1) で溶離して精製し、表題化合物 (747 mg, 40% の収率, 98 % d.e. HPLC-UV による) を黄色の油として得た；

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) 1.12 - 1.22 (6H, m), 2.33 (3H, s), 3.03 (3H, s), 3.28 - 3.52 (2H, m), 7.09 - 7.43 (6H, m), 8.30 (1H, s), 9.25 (1H, s)

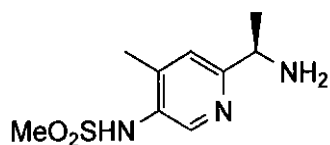
MS (ESI) : m/z 334 (M + H) $^+$, 332 (M - H)。

【 0 6 3 3 】

40E) N-{6-[(1R)-1-アミノエチル]-4-メチルピリジン-3-イル}メタンスルホンアミド

【 0 6 3 4 】

【化 1 5 1】



【 0 6 3 5 】

[00378] 実施例 4 0 D の化合物 (747 mg, 2.24 mmol) の EtOH (22 ml) 中における混合物に、10 % Pd-C (187 mg) およびギ酸アンモニウム (4.24 g, 67 mmol) を、室温、 N_2 下で添加した。得られた混合物を 65 °C で2時間攪拌した。さらに10 % Pd-C (63 mg) およびギ酸アンモニウム (1.30 g, 21 mmol) を添加し、65 °C で0.5時間攪拌した。反応混合物を室温に冷却し、セライトのパッドを通して濾過した。濾液を濃縮し、アミノ基担持シリカゲルクロマトグラフィーにより、MeOH/DCM (1:10) で溶離して精製し、次いで MeOH/EtOAc/ヘキサンから再結晶し、表題化合物 (225 mg, 44% の収率) を白色固体として得た；

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) 1.31 (3H, d, J = 6.6 Hz), 2.23 (3H, s), 2.86 (3H, s), 3.99-4.10 (1H, m), 5.61 (2H, brs), 7.24 (1H, s), 8.30 (1H, s)。

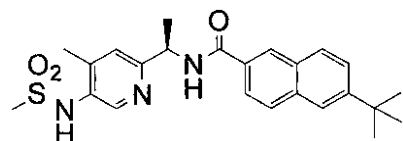
MS (ESI) : m/z 230 (M+H) $^+$, 228 (M-H) $^-$ 。

【 0 6 3 6 】

40F) 6-tert-ブチル-N-((1R)-1-{4-メチル-5-[(メチルスルホニル)アミノ]ピリジン-2-イル}エチル)-2-ナフトアミド

【 0 6 3 7 】

【化 1 5 2】



【 0 6 3 8 】

[00379] 実施例 4 0 E の化合物 (100 mg, 0.436 mmol)、実施例 1 F の化合物 (99.6 mg, 0.436 mmol) および HBTU (198 mg, 0.523 mmol) の DMF (5.0 ml) 溶液に、トリエチルアミン (0.18 ml, 1.31 mmol) を添加し、混合物を室温で5時間攪拌した。実施例 1 G に記載したものと同一方法を実施し、表題化合物 (158 mg, 82.4% の収率) を白色固体として得た；

$^1\text{H NMR}$ (270 MHz, DMSO- d_6) 1.40 (9H, s), 1.54 (3H, d, J = 7.3 Hz), 2.33 (3H,

10

20

30

40

50

s), 3.04 (3H, s), 5.15-5.30 (1H, m), 7.36 (1H, s), 7.69-7.75 (1H, m), 7.88-8.01 (4H, m), 8.37 (1H, s), 8.50 (1H, s), 8.91-8.97 (1H, m), 9.31 (1H, s).

MS (ESI) m/z 438.27 (M - H)⁻, 440.20 (M + H)⁺.

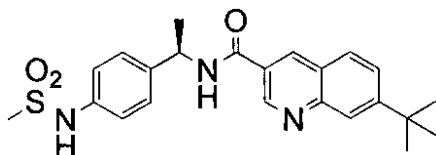
【0639】

実施例 4 1

7-tert-ブチル-N-((1R)-1-{4-[(メチルスルホニル)アミノ]フェニル}エチル)キノリン-3-カルボキサミド

【0640】

【化153】



10

【0641】

[00380] N-{4-[(1R)-1-アミノエチル]フェニル}メタンスルホンアミド塩酸塩(200 mg, 0.798 mmol)、実施例 3 3 C の化合物(183 mg, 0.798 mmol)およびHBTU (363 mg, 0.957 mmol)のDMF (3.0 ml)溶液に、トリエチルアミン(0.33 ml, 2.39 mmol)を添加し、混合物を室温で5時間攪拌した。実施例 1 G に記載したものと同一方法を実施し、表題化合物(178 mg, 52.4%の収率)を白色固体として得た；

20

¹H NMR (270 MHz, DMSO-d₆) 1.42 (9H, s), 1.52 (3H, d, J = 7.3 Hz), 2.97 (3H, s), 5.15-5.30 (1H, m), 7.16-7.23 (2H, m), 7.39-7.45 (2H, m), 7.79-7.86 (1H, m), 7.96-8.08 (2H, m), 8.82 (1H, s), 9.09-9.16 (1H, m), 9.27 (1H, s), 9.68 (1H, s),

MS (ESI) m/z 423.92 (M - H)⁻, 425.94 (M + H)⁺.

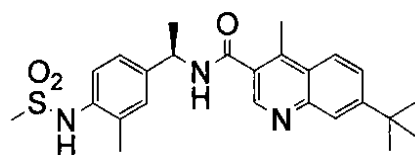
【0642】

実施例 4 2

7-tert-ブチル-4-メチル-N-((1R)-1-{3-メチル-4-[(メチルスルホニル)アミノ]フェニル}-エチル)キノリン-3-カルボキサミド

【0643】

【化154】



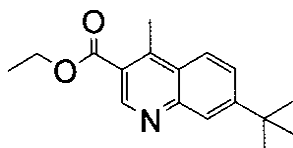
30

【0644】

42A) エチル 7-tert-ブチル-4-メチルキノリン-3-カルボキシレート

【0645】

【化155】



40

【0646】

[00381] 実施例 3 3 A の化合物(500 mg, 1.71 mmol)、50%w/wメチルボロン酸(0.719 ml, 2.57 mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(198 mg, 0.17 mmol)および炭酸カリウム(710 mg, 5.14 mmol)の無水DMF (15 ml)中における混合物を、140 °Cで6時間加熱した。実施例 1 1 A に記載したものと同一方法を実施し、表題化合物(425 mg, 91.4%の収率)を白色固体として得た；

50

$^1\text{H NMR}$ (270 MHz, DMSO-d_6) 1.34-1.43 (3H, m), 1.40 (9H, s), 2.90 (3H, s), 4.33-4.45 (2H, m), 7.80-7.98 (2H, m), 8.22 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 9.08 (1H, s)

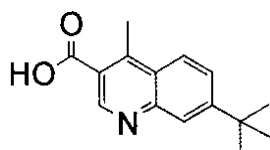
MS (ESI) m/z 272.27 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$.

【0647】

42B) 7-tert-ブチル-4-メチルキノリン-3-カルボン酸

【0648】

【化156】



10

【0649】

[00382] 実施例42Aの化合物(420 mg, 1.55 mmol)のエタノール(10 ml)および2M水酸化ナトリウム水溶液(1.55 ml, 3.10 mmol)中における溶液を、80 で3時間加熱した。溶媒を真空中で蒸発させた後、残留物を水に溶解し、水層を氷冷しながら2M塩化水素酸水溶液で中和した。水層を酢酸エチル(x 3)で抽出し、溶液を合わせてブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空濃縮すると粗生成物が得られ、これを酢酸エチル-ヘキサンから再結晶し、表題化合物(280 mg, 74.4%の収率)を白色固体として得た；

$^1\text{H NMR}$ (270 MHz, DMSO-d_6) 1.41 (9H, s), 2.94 (3H, s), 7.79-7.86 (1H, m), 7.93-7.96 (1H, m), 8.23 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 9.11 (1H, s), 13.4 (1H, br.s).

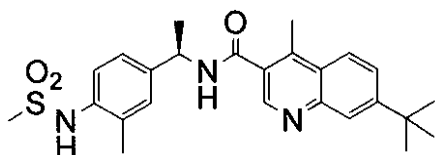
20

【0650】

42C) 7-tert-ブチル-4-メチル-N-((1R)-1-{3-メチル-4-[(メチルスルホニル)-アミノ]フェニル}エチル)キノリン-3-カルボキサミド

【0651】

【化157】



30

【0652】

[00383] 実施例1Dの化合物(200 mg, 0.755 mmol)、実施例42Bの化合物(184 mg, 0.755 mmol)およびHBTU(344 mg, 0.906 mmol)のDMF(10 ml)溶液に、トリエチルアミン(0.316 ml, 2.27 mmol)を添加し、混合物を室温で5時間攪拌した。実施例1Gに記載したものと同一方法を実施し、表題化合物(283 mg, 82.6%の収率)を白色固体として得た；

$^1\text{H NMR}$ (270 MHz, DMSO-d_6) 1.41 (9H, s), 1.47 (3H, d, $J = 7.3$ Hz), 2.33 (3H, s), 2.65 (3H, s), 2.98 (3H, s), 5.10-5.24 (1H, m), 7.25-7.33 (3H, m), 7.77-7.83 (1H, m), 7.91-7.94 (1H, m), 8.09-8.15 (1H, m), 8.74 (1H, s), 8.97-9.05 (2H, m)

MS (ESI) m/z 452.16 ($\text{M} - \text{H}$) $^-$, 454.11 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$.

40

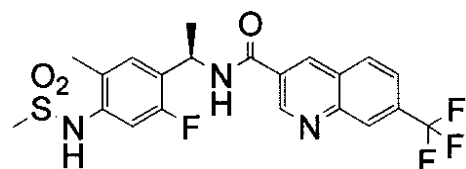
【0653】

実施例43

N-((1R)-1-{2-フルオロ-5-メチル-4-[(メチルスルホニル)アミノ]フェニル}エチル)-7-(トリフルオロメチル)キノリン-3-カルボキサミド

【0654】

【化158】



50

【 0 6 5 5 】

[00384] 7-(トリフルオロメチル)キノリン-3-カルボン酸(300 mg, 1.24 mmol)のCH₂Cl₂(20.0 ml)溶液に、塩化チオニル(1.0 ml)およびDMAP (15.2mg, 0.124 mmol)を添加し、混合物を室温で1時間攪拌した。次いで、溶媒および塩化チオニルを減圧下で除去すると白色固体が得られ、これを精製せずに次の反応に用いた。次いで、アミン(実施例 1 3 D)(352 mg, 1.24 mmol)のピリジン(5 ml)溶液に、酸塩化物のCH₂Cl₂(20.0 ml)溶液を添加し、混合物を室温で1時間攪拌した。実施例 3 2 に記載したものと同一方法を実施し、表題化合物(152 mg, 26%の収率)を白色固体として得た；

¹H NMR (300MHz, CDCl₃) 2.09 (3H, s), 2.26 (3H, s), 3.03 (3H, s), 5.41 (1H, t, J = 7.4 Hz), 7.12 (1H, d, J = 11.0 Hz), 7.39 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.13 (1H, d, J = 11.0 Hz), 8.31 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.66 (1H, s), 9.06 (1H, s), 9.21-9.44 (3H, m).

MS (ESI) : m/z 470 (M + H)⁺.

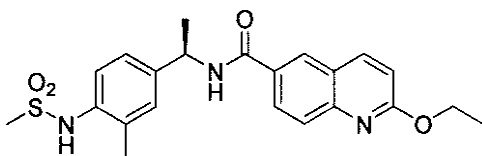
【 0 6 5 6 】

実施例 4 4

2-エトキシ-N-((1R)-1-{3-メチル-4-[(メチルスルホニル)アミノ]フェニル}エチル)-キノリン-6-カルボキサミド

【 0 6 5 7 】

【 化 1 5 9 】

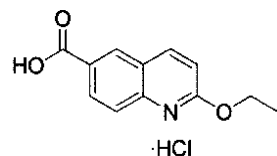


【 0 6 5 8 】

44B) 2-エトキシキノリン-6-カルボン酸塩酸塩

【 0 6 5 9 】

【 化 1 6 0 】



【 0 6 6 0 】

[00385] tert-ブチル 2-エトキシキノリン-6-カルボキシレート(86 mg, 0.315 mmol)のTHF (2 ml)中における懸濁液に、濃塩酸(0.5 ml)を添加し、混合物を室温で16時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、トルエンと共に共蒸発させ、表題化合物(102 mg、定量)を白色固体として得た；

¹H NMR (270MHz, DMSO-d₆) 1.38 (3H, t, J = 7.3 Hz), 4.48 (2H, q, J = 7.3 Hz), 7.06 (1H, d, J = 9.2 Hz), 7.79 (1H, d, J = 8.6 Hz), 8.12 (1H, d, J = 9.3 Hz), 8.39 (1H, d, J = 8.6 Hz), 8.54 (1H, s).

MS (ESI) : m/z 218 (M + H)⁺.

【 0 6 6 1 】

44C) 2-エトキシ-N-((1R)-1-{3-メチル-4-[(メチルスルホニル)アミノ]フェニル}エチル)-キノリン-6-カルボキサミド

【 0 6 6 2 】

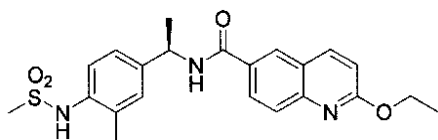
10

20

30

40

【化161】



【0663】

[00386] 実施例1Dの化合物(104 mg, 0.32 mmol)、トリエチルアミン(0.13 ml, 0.95 mmol)、実施例44Bの化合物(80 mg, 0.32 mmol)およびHBTU (143 mg, 0.38 mmol)のDMF (3 ml)溶液を、実施例1Gに記載したものと同一方法で処理した。粗残留物をシリカゲルクロマトグラフィーで処理し、ヘキサン/酢酸エチル(2:1)で溶離し、表題化合物(33 mg, 25%の収率)を白色固体として得た；

¹H NMR (270MHz, DMSO-d₆) 1.39 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.50 (3H, d, J = 7.3 Hz), 2.31 (3H, s), 2.96 (3H, s) 4.49 (2H, q, J = 7.3 Hz), 5.13-5.23 (1H, m), 7.06 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.21-7.30 (3H, m), 7.80 (1H, d, J = 8.6 Hz), 8.11-8.16 (1H, m), 8.32 (1H, d, J = 9.2 Hz), 8.44 (1H, s), 8.92 (1H, d, J = 7.9 Hz), 9.00 (1H, s).

MS (ESI) : m/z 428 (M + H)⁺.

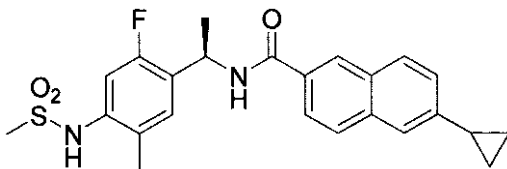
【0664】

実施例45

(R)-N-(1-(2-フルオロ-5-メチル-4-(メチルスルホンアミド)フェニル)エチル)-6-シクロプロピル-2-ナフトアミド

【0665】

【化162】



【0666】

[00387] 実施例13Dの化合物(66.6 mg, 0.236 mmol)、実施例22Bの化合物(50 mg, 0.24 mmol)、N-エチル-N-(3-ジメチルアミノプロピル)-カルボジイミド塩酸塩(67.7 mg, 0.353 mmol)、およびHOBt水和物(10.8 mg, 0.071 mmol)のDMF (3 ml)溶液に、トリエチルアミン(0.0985 ml, 0.707 mmol)を添加し、混合物を室温で24時間攪拌した。次いで、反応物を酢酸エチル-トルエン(1:1, 50ml)で希釈し、2M塩化水素水溶液、水、炭酸水素ナトリウムの飽和水溶液、水およびブラインで洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空濃縮して粗生成物を得た。粗生成物をシリカゲルのカラムクロマトグラフィーおよび酢酸エチル-ヘキサン(1:1)により精製し、表題化合物(24.9 mg, 24%の収率)を白色固体として得た；

¹H NMR (270 MHz, DMSO-d₆) 0.71-0.93 (2H, m), 0.98-1.17 (2H, m), 1.49 (3H, d, J = 7.3 Hz), 2.04-2.19 (1H, m), 2.24 (3H, s), 3.00 (3H, s), 5.26-5.54 (1H, m), 7.08 (1H, d, J = 11.9 Hz), 7.22-7.43 (2H, m), 7.67 (1H, s), 7.80-8.00 (3H, m), 8.43 (1H, s), 8.92 (1H, br.d, J = 7.3 Hz), 9.18 (1H, br.s).

MS (ESI) m/z 439 (M - H)⁻, 441 (M + H)⁺.

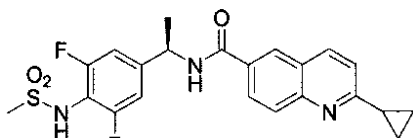
【0667】

実施例46

2-シクロプロピル-N-((1R)-1-{3,5-ジフルオロ-4-[(メチルスルホニル)アミノ]フェニル}-エチル)キノリン-6-カルボキサミド

【0668】

【化163】

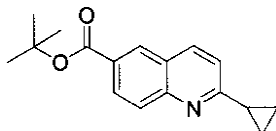


【0669】

46A) tert-ブチル 2-シクロプロピルキノリン-6-カルボキシレート

【0670】

【化164】



【0671】

[00388] tert-ブチル キノリン-6-カルボキシレート(1.91 g, 8.33 mmol, WO20050803 73A1)のTHF (2 ml)中における溶液に、シクロプロピルマグネシウムブロマイド(45 ml, 22 mmol, THF溶液中で0.5M)を0 で滴加した。混合物を室温で16時間攪拌し、次いでシクロプロピルマグネシウムブロマイド(20 ml, 10 mmol, THF溶液中で0.5M)を追加で添加し、混合物を室温で24時間攪拌した。次いで、混合物に硝酸セリウムアンモニウム(6.85 g, 12.5 mmol)を室温で添加した。30分間攪拌した後、反応物を濾過し、濾液を炭酸水素ナトリウムの飽和水溶液で希釈し、生成物を酢酸エチルで抽出し、これを硫酸ナトリウムで乾燥させた。次いで、濾過し、蒸発させ、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより、ヘキサン/酢酸エチル(100:1~20:1)で溶離して精製し、表題化合物(263 mg, 12%の収率)を無色の油として得た；

$^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3) 1.12-1.29 (4H, m), 1.65 (9H, s), 2.20-2.30 (1H, m), 7.24 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.95 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 8.08 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 8.17-8.21 (1H, m), 8.44-8.46 (1H, m).

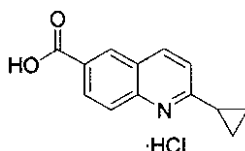
MS (ESI) : m/z 270 ($M + H$) $^+$.

【0672】

46B) 2-シクロプロピルキノリン-6-カルボン酸塩酸塩

【0673】

【化165】



【0674】

[00389] 実施例46Aの化合物(261 mg, 0.97 mmol)および4N-塩化水素のジオキサン(4 ml)中における混合物を、室温で16時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、表題化合物(254 mg, 定量)を白色固体として得た；

$^1\text{H NMR}$ (270MHz, $\text{DMSO}-d_6$) 1.10-1.50 (4H, m), 2.30-2.75 (1H, m), 7.62 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 8.26-8.38 (2H, m), 8.78 (1H, s), 8.84-8.88 (1H, m).

MS (ESI) : m/z 214 ($M + H$) $^+$.

【0675】

46C) 2-シクロプロピル-N-((1R)-1-{3,5-ジフルオロ-4-[(メチルスルホニル)アミノ]フェニル}エチル)キノリン-6-カルボキサミド

【0676】

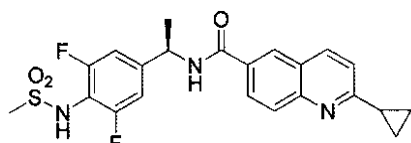
10

20

30

40

【化166】



【0677】

【00390】 実施例3Dの化合物(57 mg, 0.20 mmol)、トリエチルアミン(0.08 ml, 0.60 mmol)、実施例46Bの化合物(50 mg, 0.20 mmol)およびHBTU(91 mg, 0.24 mmol)のDMF(1 ml)溶液を、実施例1Gに記載したものと同一方法で処理した。粗残留物をシリカゲルクロマトグラフィーで処理し、ヘキサン/酢酸エチル(1:1)で溶離し、表題化合物(26 mg, 29%の収率)を白色固体として得た；

$^1\text{H NMR}$ (300MHz, DMSO-d_6) 1.08-1.15 (4H, m), 1.49 (3H, d, $J = 6.6$ Hz), 2.29-2.36 (1H, m), 3.04 (3H, s), 5.16-5.24 (1H, m), 7.25 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.50 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.89 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 8.12 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 8.32 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 8.47 (1H, s), 9.03 (1H, d, $J = 7.3$ Hz), 9.49 (1H, s).

MS (ESI) : m/z 446 ($M + H$) $^+$.

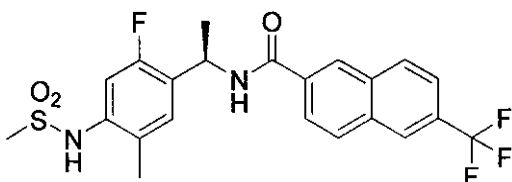
【0678】

実施例47

(R)-N-(1-(2-フルオロ-5-メチル-4-(メチルスルホンアミド)フェニル)エチル)-6-(トリフルオロメチル)-2-ナフトアミド

【0679】

【化167】



【0680】

【00391】 実施例13Dの化合物(51.3 mg, 0.208 mmol)、6-(トリフルオロメチル)-2-ナフトエ酸(Synthesis 2005, 791-797に従って製造した；50 mg, 0.210 mmol)、WSC(59.9 mg, 0.312 mmol)、およびHOBt水和物(9.6 mg, 0.0625 mmol)のDMF(3 ml)溶液に、トリエチルアミン(0.087 ml, 0.625 mmol)を添加し、混合物を室温で24時間攪拌した。次いで、反応物を酢酸エチル-トルエン(1:1, 50ml)で希釈し、2M塩化水素水溶液、水、炭酸水素ナトリウムの飽和水溶液、水、およびブラインで洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空濃縮して粗生成物を得た。粗生成物をシリカゲルのカラムクロマトグラフィーにより酢酸エチル-ヘキサン(1:1)を用いて精製し、表題化合物(23.2 mg, 24%の収率)を白色固体として得た；

$^1\text{H NMR}$ (270 MHz, DMSO-d_6) 1.51 (3H, d, $J = 6.6$ Hz), 2.26 (3H, s), 3.03 (3H, s), 5.30-5.50 (1H, m), 7.10 (1H, d, $J = 11.2$ Hz), 7.37 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.84 (1H, d, $J = 9.9$ Hz), 8.09 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 8.24 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 8.30 (1H, d, $J = 9.2$ Hz), 8.50 (1H, s), 8.62 (1H, s), 9.11 (1H, d, $J = 7.3$ Hz), 9.19 (1H, br. s).

MS (ESI) m/z 467 ($M - H$) $^-$, 469 ($M + H$) $^+$.

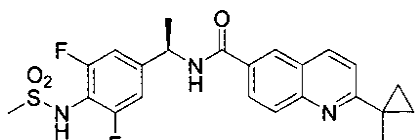
【0681】

実施例48

N-((1R)-1-(3,5-ジフルオロ-4-[(メチルスルホニル)アミノ]フェニル)エチル)-2-(1-メチル-シクロプロピル)キノリン-6-カルボキサミド

【0682】

【化168】

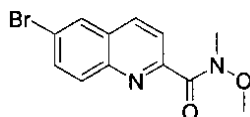


【0683】

48A) 6-ブロモ-N-メトキシ-N-メチルキノリン-2-カルボキサミド

【0684】

【化169】



10

【0685】

[00392] 6-ブロモキノリン-2-カルボン酸(4000 mg, 15.9 mmol, US2005165049A1)、トリエチルアミン(6.64 ml, 47.6 mmol)、N,O-ジメチルヒドロキシアミン塩酸塩(1860 mg, 19.0 mmol)およびHBTU(6620 mg, 17.5 mmol)のDMF(1 ml)溶液を、実施例1Gに記載したものと同一方法で処理した。粗残留物をシリカゲルクロマトグラフィーで処理し、ヘキサン/酢酸エチル(4:1)で溶離し、表題化合物(4.29 g, 92%の収率)を橙色固体として得た；

20

$^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3) 3.47 (3H, s), 3.80 (3H, s), 7.68-7.80 (1H, brs), 7.81-7.85 (1H, m), 8.00-8.06 (2H, m), 8.17 (1H, d, $J = 8.1$ Hz).

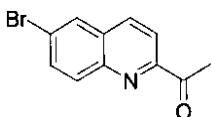
MS (ESI) : m/z 295, 297 ($M + H$) $^+$.

【0686】

48B) 1-(6-ブロモキノリン-2-イル)エタノン

【0687】

【化170】



30

【0688】

[00393] 実施例48Aの化合物(4.29 g, 14.5 mmol)のTHF(100 ml)における溶液に、メチルマグネシウムブロマイド(18.2 ml, 17.4 mmol, THF溶液中で0.96M)を0 で滴加し、混合物を0 で1時間撹拌した。次いで、混合物を塩化アンモニウムの飽和水溶液(50ml)および水(200ml)で停止した。30分間撹拌した後、生成物を酢酸エチルで抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥させた。次いで、濾過し、蒸発させ、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより、ヘキサン/酢酸エチル(4:1)で溶離して精製し、表題化合物(3.47 g, 96%の収率)を橙色固体として得た；

$^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3) 2.66 (3H, s), 7.83-7.88 (1H, m), 8.02-8.20 (4H, m).

40

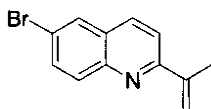
MS (ESI) : m/z 250, 252 ($M + H$) $^+$.

【0689】

48C) 6-ブロモ-2-イソプロペニルキノリン

【0690】

【化171】



【0691】

[00394] (メチル)トリフェニルホスホニウムブロマイド(2.86 g, 8.0 mmol)のTHF(20

50

ml)中における懸濁液に、THF (20ml)中のカリウムブトキシド(897 mg, 8.0 mmol)を、0で滴加した。実施例 4 8 Bの化合物のTHF (5 ml)中における溶液を室温でそれに添加し、混合物を2時間攪拌した。次いで反応を水で停止し、生成物を酢酸エチルで抽出し、これを硫酸ナトリウムで乾燥させた。次いで、濾過し、蒸発させ、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより、ヘキサン/酢酸エチル(100:1)で溶離して精製し、表題化合物(791 mg, 79%の収率)を淡黄色固体として得た；

$^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3) 2.34 (3H, s), 5.51 (1H, s), 5.93 (1H, s), 7.69-7.77 (2H, m), 7.94-8.02 (3H, m).

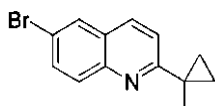
MS (ESI) : m/z 248, 250 (M + H)⁺.

【 0 6 9 2 】

48D) 6-ブromo-2-(1-メチルシクロプロピル)キノリン

【 0 6 9 3 】

【 化 1 7 2 】



【 0 6 9 4 】

[00395] トリメチルスルホキソニウムアイオダイド(945 mg, 4.3 mmol)のDMSO (10 ml)中における懸濁液に、カリウムブトキシド(482 mg, 4.3 mmol)を室温で添加した。1時間後、実施例 4 8 Cの化合物(710 mg, 2.9 mmol)のTHF (2 ml)中における溶液をそれに添加した。混合物を室温で5時間攪拌した。次いで、混合物を炭酸水素ナトリウムの飽和水溶液で停止し、生成物を酢酸エチルで抽出し、これを硫酸ナトリウムで乾燥させた。次いで、濾過し、蒸発させ、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより、ヘキサン/酢酸エチル(100:1)で溶離して精製すると表題化合物(338 mg, 23%の収率)が無色の油として得られ、これは実施例 4 8 Cの化合物を約20%含んでいた；

$^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3) 0.85-1.40 (4H, m), 1.62 (3H, s), 7.40 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.70-8.03 (4H, m).

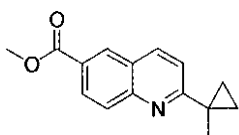
MS (ESI) : m/z 262, 264 (M + H)⁺.

【 0 6 9 5 】

48E) メチル 2-(1-メチルシクロプロピル)キノリン-6-カルボキシレート

【 0 6 9 6 】

【 化 1 7 3 】



【 0 6 9 7 】

[00396] 実施例 4 8 Dの化合物(338 mg, 1.29 mmol)、トリエチルアミン(0.27 ml, 1.93 mmol)、1,3-ビス(ジフェニルホスフィノ)プロパン(40 mg, 0.1 mmol)、酢酸パラジウム(14.5 mg, 0.065 mmol)およびメタノール(2 ml)のDMF (4 ml)中における混合物を、一酸化炭素(1気圧)下で還流しながら16時間攪拌した。次いで、反応を炭酸水素ナトリウムの飽和水溶液で停止し、生成物を酢酸エチルで抽出し、これを硫酸ナトリウムで乾燥させた。次いで、濾過し、蒸発させ、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより、ヘキサン/酢酸エチル(20:1)で溶離して精製すると、表題化合物(126 mg, 21%の収率)が白色固体として得られ、これは実施例 4 8 Cからの化合物を約25%含んでいた；

$^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3) 0.90-0.98 (2H, m), 1.38-1.45 (2H, m), 1.63 (3H, s), 3.98 (3H, s), 7.43 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.99 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.10-8.54 (3H, m).

MS (ESI) : m/z 242 (M + H)⁺.

【 0 6 9 8 】

10

20

30

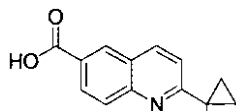
40

50

48F) 2-(1-メチルシクロプロピル)キノリン-6-カルボン酸

【0699】

【化174】



【0700】

[00397] 実施例 48 E の化合物 (127 mg, 0.53 mmol) および 2M 水酸化ナトリウム水溶液 (0.53 ml, 1.1 mmol) のメタノール (1 ml) および THF (1 ml) 溶液を、実施例 8 B に記載したものと同一方法で処理し、表題化合物 (125 mg、定量) を白色固体として得た；

$^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3) 0.94-0.98 (2H, m), 1.41-1.45 (2H, m), 1.65 (3H, s), 7.47 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 8.04 (1H, d, $J = 9.2$ Hz), 8.15-8.35 (2H, m), 8.61-8.64 (1H, m).

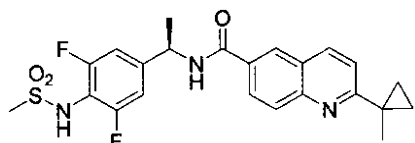
MS (ESI) : m/z 228 ($M + H$) $^+$.

【0701】

48G) N-((1R)-1-{3,5-ジフルオロ-4-[(メチルスルホニル)アミノ]フェニル}エチル)-2-(1-メチルシクロプロピル)キノリン-6-カルボキサミド

【0702】

【化175】



【0703】

[00398] 実施例 3 D の化合物 (38 mg, 0.13 mmol)、トリエチルアミン (0.056 ml, 0.40 mmol)、実施例 48 F の化合物 (30 mg, 0.13 mmol) および HBTU (60 mg, 0.16 mmol) の DMF (1 ml) 溶液を、実施例 1 G に記載したものと同一方法で処理した。粗残留物をヘキサン/酢酸エチル (3:2) で溶離するシリカゲルカラムクロマトグラフィー、およびアセトニトリル/0.01%アンモニウム水溶液 (32:68 ~ 68:32) で溶離する HPLC (使用したカラムは XTerra MS C18, 5 μm , 30 x 50 mm) で処理し、表題化合物 (19 mg, 31% の収率) を白色固体として得た；

$^1\text{H NMR}$ (300MHz, $\text{DMSO}-d_6$) 0.94-0.96 (2H, m), 1.31-1.33 (2H, m), 1.50 (3H, d, $J = 6.6$ Hz), 1.60 (3H, s), 3.04 (3H, s), 5.15-5.25 (1H, m), 7.26 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.54 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.92 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 8.11-8.16 (1H, m), 8.37 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 8.48 (1H, s), 9.04 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 9.48 (1H, brs).

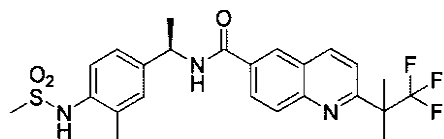
MS (ESI) : m/z 460 ($M + H$) $^+$.

【0704】

実施例 49N-((1R)-1-{3-メチル-4-[(メチルスルホニル)アミノ]フェニル}エチル)-2-(2,2,2-トリフルオロ-1,1-ジメチルエチル)キノリン-6-カルボキサミド

【0705】

【化176】



【0706】

49A) 2-(6-ブロモキノリン-2-イル)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-オール

【0707】

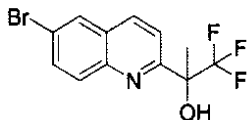
10

20

30

40

【化177】



【0708】

[00399] 実施例48Bの化合物(129 mg, 0.52 mmol)、(トリフルオロメチル)トリメチルシラン(220 mg, 1.55 mmol)およびテトラブチルアンモニウムフルオリド(13.5 mg, 0.052 mmol)のDMF(5 ml)溶液を、100℃で2時間撹拌した。次いで、混合物を室温に冷却し、1N塩化水素水溶液(2 ml)を添加した。4時間後、混合物を炭酸水素ナトリウムの飽和水溶液で停止し、生成物を酢酸エチルで抽出し、これを硫酸ナトリウムで乾燥させた。次いで、濾過し、蒸発させ、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより、ヘキサン/酢酸エチル(4:1)で溶離して精製し、表題化合物(175 mg、定量)を白色固体として得た；

10

$^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3) 1.81 (3H, s), 6.51 (1H, s), 7.64 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.66-7.89 (1H, m), 8.00-8.12 (2H, m), 8.21 (1H, d, $J = 8.8$ Hz).

MS (ESI) : m/z 320, 322 ($M + H$) $^+$.

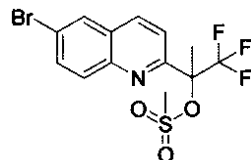
【0709】

49B) 1-(6-プロモキノリン-2-イル)-2,2,2-トリフルオロ-1-メチルエチルメタン-スルホネート

【0710】

20

【化178】



【0711】

[00400] THF(20 ml)中における実施例49Aの化合物(1.93 g, 6.03 mmol)の溶液に、水素化ナトリウム(241 mg, 7.23 mmol)を0℃で一部ずつ添加し、混合物を室温で1時間撹拌した。メタンスルホニルクロライド(829 mg, 7.23 mmol)のTHF(2ml)中における溶液を、それに0℃で添加した。次いで、反応混合物を室温で16時間撹拌した。混合物を炭酸水素ナトリウムの飽和水溶液で停止し、生成物を酢酸エチルで抽出し、これを硫酸ナトリウムで乾燥させた。次いで、濾過し、蒸発させ、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより、ヘキサン/酢酸エチル(15:1~5:1)で溶離して精製し、表題化合物(1.11 g, 46%の収率)を白色固体として得た；

30

$^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3) 2.45 (3H, s), 3.24 (3H, s), 7.81-7.86 (2H, m), 7.96-8.05 (2H, m), 8.17 (1H, d, $J = 8.8$ Hz)..

MS (ESI) : m/z 397, 399 ($M + H$) $^+$.

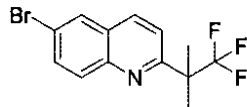
【0712】

49C) 6-プロモ-2-(2,2,2-トリフルオロ-1,1-ジメチルエチル)キノリン

40

【0713】

【化179】



【0714】

[00401] 実施例49Bの化合物(1.40 g, 3.52 mmol)のシクロヘキサン(14 ml)中における懸濁液に、トリメチルアルミニウム(14 ml, 14 mmol, ヘキサン溶液中で1.03M)を室温で添加し、混合物を室温で16時間撹拌した。炭酸水素ナトリウムの飽和水溶液(10 ml)、ブライン(10 ml)で反応を注意深く停止し、酢酸エチル(100 ml)で希釈した。混合物を3

50

0分間攪拌した後、形成された沈殿をセライトにより除去し、酢酸エチルにより洗浄した。濾液を濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより、ヘキサンのみで溶離して精製し、表題化合物(951 mg, 85%の収率)を無色の油として得た；

$^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3) 1.72 (6H, s), 7.66 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.75-7.80 (1H, m), 7.96-8.00 (2H, m), 8.06 (1H, d, $J = 8.8$ Hz).

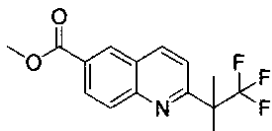
MS (ESI) : m/z 318, 320 ($M + H$) $^+$.

【0715】

49D) メチル 2-(2,2,2-トリフルオロ-1,1-ジメチルエチル)キノリン-6-カルボキシレ-
ト

【0716】

【化180】



【0717】

[00402] 実施例49Cの化合物(950 mg, 3.0 mmol)、トリエチルアミン(1.25 ml, 9.0 mmol)、1,3-ビス(ジフェニルホスフィノ)プロパン(123 mg, 0.3 mmol)、酢酸パラジウム(67 mg, 0.3 mmol)およびメタノール(4.8 ml)のDMF (10 ml)中における混合物を、一酸化炭素(1気圧)存在下で還流しながら16時間攪拌した。次いで、反応を炭酸水素ナトリウムの飽和水溶液で停止し、生成物を酢酸エチルで抽出し、これを硫酸ナトリウムで乾燥させた。次いで、濾過し、蒸発させ、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより、ヘキサン/酢酸エチル(25:1)で溶離して精製し、表題化合物(777 mg, 88%の収率)を白色固体として得た；

$^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3) 1.74 (6H, s), 4.00 (3H, s), 7.71 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 8.14 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 8.25 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 8.28-8.32 (1H, m), 8.58-8.59 (1H, m)..

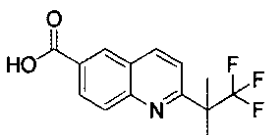
MS (ESI) : m/z 298 ($M + H$) $^+$.

【0718】

49E) 2-(2,2,2-トリフルオロ-1,1-ジメチルエチル)キノリン-6-カルボン酸

【0719】

【化181】



【0720】

[00403] 実施例49Dの化合物(777 mg, 2.6 mmol)および2M水酸化ナトリウム水溶液(2.6 ml, 5.2 mmol)のメタノール(6 ml)およびTHF (6 ml)溶液を、実施例8Bに記載したものと同一方法で処理し、表題化合物(735 mg, 99%の収率)を白色固体として得た；

$^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3) 1.75 (6H, s), 7.74 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 8.19 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 8.29 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 8.35-8.40 (1H, m), 8.69-8.70 (1H, m).

MS (ESI) : m/z 284 ($M + H$) $^+$.

【0721】

49F) N-((1R)-1-{3-メチル-4-[(メチルスルホニル)アミノ]フェニル}エチル)-2-(2,2,2-トリフルオロ-1,1-ジメチルエチル)キノリン-6-カルボキサミド

【0722】

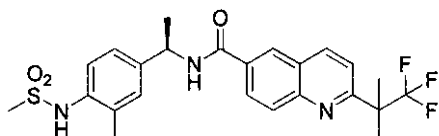
10

20

30

40

【化182】



【0723】

[00404] 実施例1Dの化合物(47 mg, 0.18 mmol)、トリエチルアミン(0.074 ml, 0.53 mmol)、実施例49Eの化合物(50 mg, 0.18 mmol)およびHBTU(80 mg, 0.21 mmol)のDMF(2 ml)溶液を、実施例1Gに記載したものと同一方法で処理した。粗残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで処理し、ヘキサン/酢酸エチル(2:1)で溶離し、表題化合物

10

(59 mg, 68%の収率)を白色固体として得た；
 $^1\text{H NMR}$ (300MHz, DMSO-d_6) 1.50 (3H, d, $J = 6.6$ Hz), 1.71 (6H, s), 2.30 (3H, s), 2.95 (3H, s), 5.15-5.23 (1H, m), 7.21-7.31 (3H, m), 7.87 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 8.08 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 8.23 (1H, d, $J = 9.5$ Hz), 8.53-8.57 (2H, m), 9.00-9.09 (2H, m).

MS (ESI) : m/z 494 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$.

【0724】

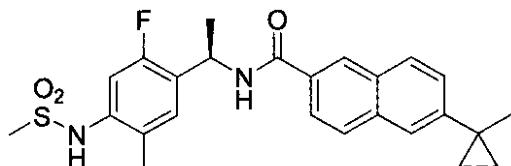
実施例50

(R)-N-(1-(2-フルオロ-5-メチル-4-(メチルスルホンアミド)フェニル)エチル)-6-(1-メチル-シクロプロピル)-2-ナフトアミド

20

【0725】

【化183】



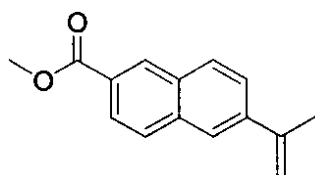
【0726】

50A) メチル 6-(プロパ-1-エン-2-イル)-2-ナフトエート

【0727】

30

【化184】



【0728】

[00405] メチルトリフェニルホスホニウムプロマイド(2.41 g, 6.74 mmol)のTHF(20 ml)中における懸濁液に、THF(20ml)中のカリウムtert-ブトキシド(756 mg, 6.74 mmol)を0 で滴加し、混合物を室温で1.5時間撹拌した。次いで、THF(5 ml)中のメチル 6-アセチル-2-ナフトエート(J. Org. Chem, 1990, 55, 319-324, 769 mg, 3.37 mmol)をそれに室温で添加し、得られた混合物を室温で2時間撹拌した。反応を水(100ml)で停止し、酢酸エチル-ヘキサン(1:2)で抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空濃縮した。粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより、酢酸エチル-ヘキサン(0:100 ~ 1:20)で溶離して精製し、0.67 g(88%の収率)の表題化合物を白色固体として得た；

40

$^1\text{H NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) 2.28 (3H, s), 3.99 (3H, s), 5.26 (1H, s), 5.58 (1H, s), 7.74 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.82-7.97 (3H, m), 8.05 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 8.58 (1H, s).

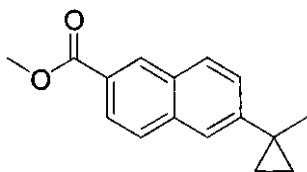
【0729】

50B) メチル 6-(1-メチルシクロプロピル)-2-ナフトエート

50

【 0 7 3 0 】

【 化 1 8 5 】



【 0 7 3 1 】

[00406] 実施例 5 0 A の化合物(0.57 g, 2.5 mmol)の1,2-ジクロロエタン(25 ml)中における溶液に、ジエチル亜鉛(ヘキサン中で1.0 M, 6.30 ml, 6.30 mmol)を0 で添加した。次いで、溶液にジヨードメタン(1.01 ml, 12.6 mmol)を滴加し、得られた混合物を60 で20時間攪拌した。反応混合物を室温に冷却し、塩化アンモニウムの飽和水溶液(30 ml)で希釈し、混合物をジクロロメタン(30 ml x 3回)で抽出した。有機層を合わせて炭酸水素ナトリウムの飽和水溶液(50 mL)およびブライン(50 mL)で洗浄し、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させた。溶媒を除去すると残留物が得られ、これをシリカゲルのカラムでクロマトグラフィー処理し、酢酸エチル-ヘキサン(1:20)で溶離し、0.91 gの表題化合物を白色固体として得た。この粗生成物をそれ以上精製せずに次の段階に用いた；

10

$^1\text{H NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) 0.75-0.95 (2H, m), 0.95-1.13 (2H, m), 1.52 (3H, s), 3.97 (3H, s), 7.41 (1H, d, $J = 9.9$ Hz), 7.74 (1H, s), 7.82 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.86 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 8.04 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 8.56 (1H, s)。

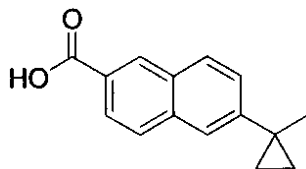
20

【 0 7 3 2 】

50C) 6-(1-メチルシクロプロピル)-2-ナフトエ酸

【 0 7 3 3 】

【 化 1 8 6 】



【 0 7 3 4 】

[00407] 実施例 5 0 B の化合物(粗製物質0.91 g, 2.5 mmol)および2M水酸化ナトリウム溶液(3.8 ml)のメタノール(7.6 ml)中における混合物を、60 で2時間加熱した。室温に冷却した後、混合物をジエチルエーテル(100 ml)で洗浄した。水層を2M塩酸水溶液でpH < 3に酸性化し、混合物をジクロロメタン-メタノール(10:1, 150 ml x 3回)で抽出した。有機層を合わせて硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空濃縮して0.444 g(二段階で78%の収率)の表題化合物を白色固体として得た；

30

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) 0.77-0.92 (2H, m), 0.95-1.11 (2H, m), 1.49 (3H, s), 7.42 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.84 (1H, s), 7.90-7.97 (2H, m), 8.01 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 8.54 (1H, s)。

MS (ESI) : m/z 225 ($\text{M} - \text{H}$) $^-$ 。

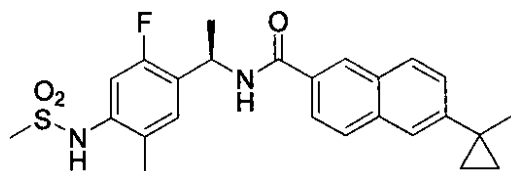
40

【 0 7 3 5 】

50D) (R)-N-(1-(2-フルオロ-5-メチル-4-(メチルスルホンアミド)フェニル)エチル)-6-(1-メチルシクロプロピル)-2-ナフトアミド

【 0 7 3 6 】

【 化 1 8 7 】



50

【 0 7 3 7 】

[00408] 実施例 1 3 D の化合物 (62.5 mg, 0.221 mmol)、実施例 5 0 C の化合物 (50 mg, 0.22 mmol)、WSC (63.5 mg, 0.331 mmol)、および HOBt 水和物 (10.2 mg, 0.0663 mmol) の DMF (3 ml) 溶液に、トリエチルアミン (0.092 ml, 0.663 mmol) を添加し、混合物を室温で 24 時間撹拌した。次いで反応物を酢酸エチル-トルエン (1:1, 50ml) で希釈し、2M 塩化水素水溶液、水、炭酸水素ナトリウムの飽和水溶液、水およびブラインで洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空濃縮して粗生成物を得た。粗生成物をシリカゲルのカラムクロマトグラフィーおよび酢酸エチル-ヘキサン (1:1) により精製し、表題化合物 (16.4 mg, 16% の収率) を白色固体として得た；

$^1\text{H NMR}$ (270 MHz, DMSO- d_6) 0.81-0.92 (2H, m), 0.96-1.05 (2H, m), 1.42-1.58 (6H, m), 2.24 (3H, s), 3.01 (3H, s), 5.26-5.52 (1H, m), 7.09 (1H, d, $J = 11.9$ Hz), 7.35 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.41 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.82 (1H, s), 7.88-8.01 (3H, m), 8.44 (1H, s), 8.94 (1H, d, $J = 7.3$ Hz), 9.20 (1H, br.s).

MS (ESI) m/z 453 (M - H) $^-$, 455 (M + H) $^+$.

10

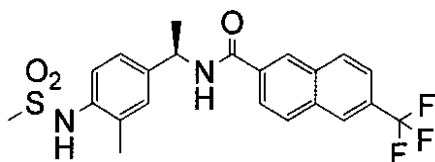
【 0 7 3 8 】

実施例 5 1

N-((1R)-1-{3-メチル-4-[(メチルスルホニル)アミノ]フェニル}エチル)-6-(トリフルオロメチル)-2-ナフトアミド

【 0 7 3 9 】

【 化 1 8 8 】



20

【 0 7 4 0 】

[00409] 実施例 1 D の化合物 (55.1 mg, 0.208 mmol)、6-(トリフルオロメチル)-2-ナフトエ酸 (Synthesis 2005, 791-797 に従って製造; 50 mg, 0.208 mmol) および HBTU (94.7 mg, 0.252 mmol) の DMF (3.0 ml) 溶液に、トリエチルアミン (0.0871 ml, 0.625 mmol) を添加し、混合物を室温で 10 時間撹拌した。実施例 1 G に記載したものと同一方法を実施して、表題化合物 (59.6 mg, 63.5% の収率) を白色固体として得た；

$^1\text{H NMR}$ (270 MHz, DMSO- d_6) 1.52 (3H, d, $J = 6.5$ Hz), 2.31 (3H, s), 2.97 (3H, s), 5.13-5.26 (1H, m), 7.20-7.35 (3H, m), 7.81-7.87 (1H, m), 8.06-8.13 (1H, m), 8.20-8.32 (2H, m), 8.50 (1H, s), 8.61 (1H, s), 8.99-9.10 (2H, m).

MS (ESI) m/z 449.11 (M - H) $^-$, 451.03 (M + H) $^+$.

30

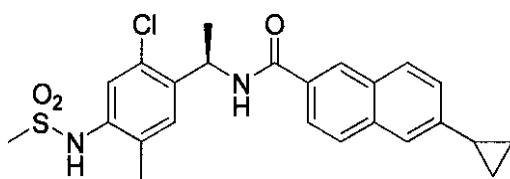
【 0 7 4 1 】

実施例 5 2

(R)-N-(1-(2-クロロ-5-メチル-4-(メチルスルホンアミド)フェニル)エチル)-6-シクロプロピル-2-ナフトアミド

【 0 7 4 2 】

【 化 1 8 9 】



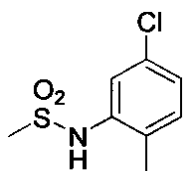
40

【 0 7 4 3 】

52A) N-(5-クロロ-2-メチルフェニル)メタンサルホンアミド

【 0 7 4 4 】

【化190】



【0745】

[00410] 2-クロロ-5-メチルアニリン(5.00 g, 35.3 mmol)のピリジン(3.0 ml, 37.1 mmol)およびジクロロメタン(40 ml)溶液に、メタンスルホニルクロライド(2.73 ml, 35.3 mmol)を室温で添加し、混合物を20時間撹拌した。反応物を酢酸エチル(250 ml)で希釈し、2M塩化水素水溶液(100 ml)、炭酸水素ナトリウムの飽和水溶液(100 ml)、ブライン(100 ml)で洗浄し、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させた。溶媒を除去し、粗生成物(白色固体)を得た。白色固体をジクロロメタン(50 ml)で希釈し、濾過し、ジクロロメタン(50 ml x 3回)で洗浄し、真空乾燥して表題化合物(7.56 g, 98%)を白色固体として得た；

$^1\text{H NMR}$ (270 MHz, DMSO- d_6) 2.28 (3H, s), 3.02 (3H, s), 7.21 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.29 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.33 (1H, s), 9.25 (1H, br.s).

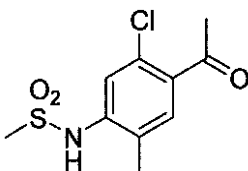
MS (ESI) m/z 218 ($M - H$) $^-$.

【0746】

52B) N-(4-アセチル-5-クロロ-2-メチルフェニル)メタンスルホンアミド

【0747】

【化191】



【0748】

[00411] 実施例52Aの化合物(5.35 g, 24.4 mmol)のジクロロメタン(50 ml)溶液に三塩化アルミニウム(8.12 g, 60.9 mmol)を添加し、塩化アセチル(2.60 ml, 36.5 mmol)を0 で徐々に添加し、混合物を室温で24時間撹拌した。反応混合物を2M塩酸水溶液(150 ml)で停止し、全体を酢酸エチル(300 ml)で抽出した。有機層を炭酸水素ナトリウムの飽和水溶液(150 ml)およびブライン(150 ml)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、蒸発させた。粗生成物をシリカゲルのカラムでクロマトグラフィーにより、酢酸エチル-ヘキサン(1:2~1:1)で溶離して処理し、表題化合物(5.85 g, 92%)を白色固体として得た；

$^1\text{H NMR}$ (270 MHz, DMSO- d_6) 2.30 (3H, s), 2.56 (3H, s), 3.10 (3H, s), 7.43 (1H, s), 7.65 (1H, s), 9.47 (1H, brs).

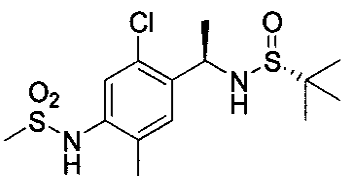
MS (ESI) m/z 260 ($M - H$) $^-$.

【0749】

52C) N-[4-((1R)-1-{(R)-tert-ブチルスルフィニル}アミノ)エチル)-5-クロロ-2-メチル-フェニル]メタンスルホンアミド

【0750】

【化192】



【0751】

[00412] 実施例52Bの化合物(6.77 g, 25.9 mmol)および(R)-(+)-2-メチル-2-プロ

10

20

30

40

50

パンスルフィニルアミド(3.45 g, 28.5 mmol)のTHF (54.2 ml)溶液に、チタン(IV)エトキシド(54.2 ml, 0.259 mol)を、窒素雰囲気下で添加し、混合物を攪拌しながら16時間還流した。LC-MS でイミンの形成を確認した後、混合物を室温に冷却し、イミン溶液を水素化ホウ素ナトリウム(2.94 g, 77.6 mmol)のTHF (50 mL)中における懸濁液に、0、窒素雰囲気下で滴加した。室温で5時間攪拌した後、反応混合物を水とエタノールで分配し、次いで、混合物を室温で1時間攪拌した。混合物をセライトのパッドを通して濾過し、濾液を真空中で蒸発および濃縮した。粗生成物をシリカゲルのカラムでクロマトグラフィー処理し、酢酸エチル-ヘキサン(2:1)で溶離し、表題化合物をジアステレオマーの混合物(4.08 g)として得た。混合物を酢酸エチル(150 ml)から再結晶し、表題化合物(1.95 g, 20%)を白色固体として得た；

$^1\text{H NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) 1.24 (9H, s), 1.50 (3H, d, $J = 6.6$ Hz), 2.29 (3H, s), 3.06 (3H, s), 3.59 (1H, d, $J = 5.3$ Hz), 4.73-5.03 (1H, m), 6.27 (1H, br.s), 7.28 (1H, s), 7.48 (1H, s).

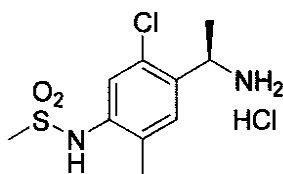
MS (ESI) m/z 365 ($M - H$) $^-$, 367 ($M + H$) $^+$.

【0752】

52D) N-{4-[(1R)-1-アミノエチル]-5-クロロ-2-メチルフェニル}メタンスルホンアミド塩酸塩

【0753】

【化193】



【0754】

[00413] 実施例 5 2 C の化合物(1.30 g, 3.54 mmol)に、塩酸メタノール溶液(10 %, 15 ml)を添加した。反応混合物を蒸発させ、真空乾燥して表題化合物(1.06 g, 100%)を白色固体として得た；

$^1\text{H NMR}$ (270 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) 1.49 (3H, d, $J = 7.2$ Hz), 2.31 (3H, s), 3.05 (3H, s), 4.62 (1H, m), 7.61 (1H, s), 7.68 (1H, s), 8.66 (3H, br.s).

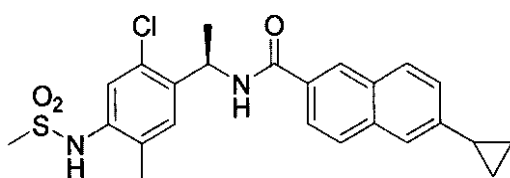
MS (ESI) m/z 261 ($M - H$) $^-$.

【0755】

52E) (R)-N-(1-(2-クロロ-5-メチル-4-(メチルスルホンアミド)フェニル)エチル)-6-シクロプロピル-2-ナフトアミド

【0756】

【化194】



【0757】

[00414] 実施例 5 2 D の化合物(50 mg, 0.17 mmol)、実施例 2 2 B の化合物(35.5 mg, 0.167 mmol)、WSC (48 mg, 0.251 mmol)、およびHOBt水和物(7.7 mg, 0.050 mmol)のDMF (3 ml)溶液に、トリエチルアミン(0.070 ml, 0.501 mmol)を添加し、混合物を室温で20時間攪拌した。次いで、反応物を酢酸エチル-トルエン(1:1, 50ml)により希釈し、2M塩化水素水溶液、水、炭酸水素ナトリウムの飽和水溶液、水、およびブラインで洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空濃縮し、粗生成物を得た。粗生成物をシリカゲルのカラムクロマトグラフィーおよび酢酸エチル-ヘキサン(1:1)により精製し、表題化合物(38.9 mg, 51%の収率)を白色固体として得た；

10

20

30

40

50

^1H NMR (270 MHz, DMSO- d_6) 0.76-0.91 (2H, m), 0.99-1.13 (2H, m), 1.47 (3H, d, $J = 7.3$ Hz), 2.04-2.19 (1H, m), 2.29 (3H, s), 3.02 (3H, s), 5.32-5.54 (1H, m), 7.25-7.37 (2H, m), 7.45 (1H, s), 7.68 (1H, s), 7.81-8.01 (3H, m), 8.44 (1H, s), 8.99 (1H, d, $J = 7.3$ Hz), 9.21 (1H, br.s).

MS (ESI) m/z 455 ($M - H$), 457 ($M + H$) $^+$.

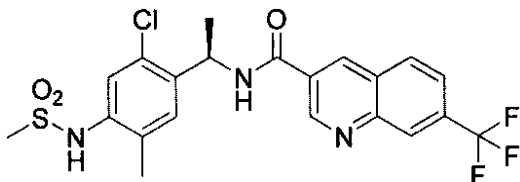
【0758】

実施例 5 3

(R)-N-(1-(2-クロロ-5-メチル-4-(メチルスルホンアミド)フェニル)エチル)-7-(トリフルオロメチル)キノリン-3-カルボキサミド

【0759】

【化195】



【0760】

[00415] 実施例 5 2 D の化合物 (50 mg, 0.17 mmol)、7-トリフルオロメチル-キノリン-3-カルボン酸 (40.3 mg, 0.167 mmol)、WSC (48 mg, 0.251 mmol)、および HOBt 水和物 (7.7 mg, 0.050 mmol) の DMF (3 ml) 溶液に、トリエチルアミン (0.070 ml, 0.501 mmol) を添加し、混合物を室温で 20 時間攪拌した。次いで、反応物を酢酸エチル-トルエン (1:1, 50 ml) で希釈し、炭酸水素ナトリウムの飽和水溶液、水、ブラインで洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空濃縮して粗生成物を得た。粗生成物をシリカゲルのカラムクロマトグラフィーおよび酢酸エチル-ヘキサン (2:1) により精製し、表題化合物 (39.1 mg, 48% の収率) を白色固体として得た；

^1H NMR (270 MHz, DMSO- d_6) 1.50 (3H, d, $J = 7.2$ Hz), 2.29 (3H, s), 3.03 (3H, s), 5.35-5.62 (1H, m), 7.34 (1H, s), 7.47 (1H, s), 8.13 (1H, d, $J = 9.2$ Hz), 8.31 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 8.66 (1H, s), 9.07 (1H, s), 9.23 (1H, s), 9.33 (1H, d, $J = 7.2$ Hz), 9.46 (1H, d, $J = 2.6$ Hz).

MS (ESI) m/z 484 ($M - H$), 486 ($M + H$) $^+$.

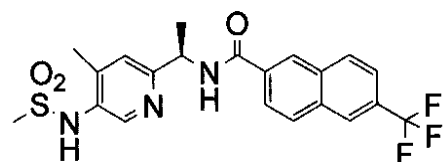
【0761】

実施例 5 4

N-((1R)-1-(4-メチル-5-[(メチルスルホニル)アミノ]ピリジン-2-イル)エチル)-6-(トリフルオロメチル)-2-ナフトアミド

【0762】

【化196】



【0763】

[00416] N-[6-[(1R)-1-アミノエチル]-4-メチルピリジン-3-イル]メタンスルホンアミド (化合物 2 E に関して記述したものと類似した方法により製造) (50 mg, 0.22 mmol)、6-(トリフルオロメチル)-2-ナフトエ酸 (52.4 mg, 0.22 mmol) および HBTU (99.2 mg, 0.262 mmol) の DMF (3.0 ml) 溶液に、トリエチルアミン (0.091 ml, 0.654 mmol) を添加し、混合物を室温で 6 時間攪拌した。実施例 1 G に記載したものと同一方法を実施して、表題化合物 (68.1 mg, 70% の収率) を白色固体として得た；

^1H NMR (270 MHz, DMSO- d_6) 1.55 (3H, d, $J = 7.0$ Hz), 2.33 (3H, s), 3.04 (3H, s), 5.17-5.30 (1H, m), 7.37 (1H, s), 7.80-7.88 (1H, m), 8.08-8.15 (1H, m), 8.21

10

20

30

40

50

-8.33 (2H, m), 8.38 (1H, s), 8.50 (1H, s), 8.65 (1H, s), 9.05-9.12 (1H, m), 9.31 (1H, s).

MS (ESI) m/z 450.20 (M - H)⁻, 452.12 (M + H)⁺.

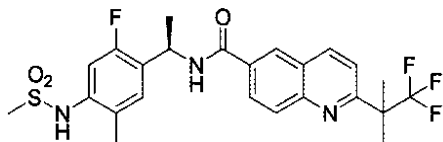
【0764】

実施例 5 5

N-((1R)-1-{2-フルオロ-5-メチル-4-[(メチルスルホニル)アミノ]フェニル}エチル)-2-(2,2,2-トリフルオロ-1,1-ジメチルエチル)キノリン-6-カルボキサミド

【0765】

【化197】



【0766】

[00417] 実施例 1 3 D の化合物 (87 mg, 0.35 mmol)、トリエチルアミン (0.15 ml, 1.1 mmol)、実施例 4 9 E の化合物 (100 mg, 0.35 mmol)、HOBt 水和物 (5.4 mg, 0.035 mmol) および N,N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド (80 mg, 0.39 mmol) の DMF (3.5 ml) 溶液を、室温で 16 時間および 120 °C で 5 時間攪拌した。混合物を炭酸水素ナトリウムの飽和水溶液で停止し、生成物を酢酸エチルで抽出し、これを硫酸ナトリウムで乾燥させた。次いで、濾過し、蒸発させ、ヘキサン/酢酸エチル (1:1) で溶離するシリカゲルカラムクロマトグラフィ、およびアセトニトリル/0.01%アンモニウム水溶液 (4:96 ~ 96:4) で溶離する HPLC (使用したカラムは XTerra MS C18, 5 μm, 30 x 50 mm) により精製し、表題化合物 (17.3 mg, 10% の収率) を白色固体として得た；

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 1.50 (3H, d, J = 7.3 Hz), 1.72 (6H, s), 2.24 (3H, s), 3.01 (3H, s), 5.36-5.44 (1H, m), 7.09 (1H, d, J = 11.1 Hz), 7.36 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.88 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.09 (1H, d, J = 8.1 Hz), 8.23 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.54-8.59 (2H, m), 9.10 (1H, d, J = 7.3 Hz), 9.20 (1H, brs).

MS (ESI) : m/z 512 (M + H)⁺.

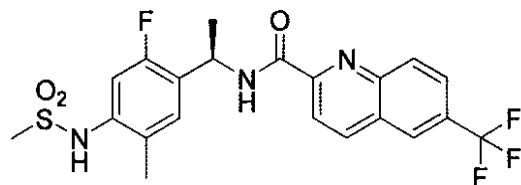
【0767】

実施例 5 6

(R)-N-(1-(2-フルオロ-5-メチル-4-(メチルスルホンアミド)フェニル)エチル)-6-(トリフルオロメチル)キノリン-2-カルボキサミド

【0768】

【化198】



【0769】

[00418] 実施例 1 3 D の化合物 (35.2 mg, 0.12 mmol)、6-(トリフルオロメチル)キノリン-2-カルボン酸 (WO2005/033082, 30 mg, 0.12 mmol)、WSC (35.8 mg, 0.187 mmol)、および HOBt 水和物 (5.7 mg, 0.037 mmol) の DMF (2 ml) 溶液に、トリエチルアミン (0.052 ml, 0.373 mmol) を添加し、混合物を室温で 20 時間攪拌した。次いで、反応物を酢酸エチル-トルエン (1:1, 100 ml) で希釈し、2M 塩化水素水溶液、水、炭酸水素ナトリウムの飽和水溶液、水、ブラインで洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空濃縮して粗生成物を得た。粗生成物をシリカゲルのカラムクロマトグラフィおよび酢酸エチル-ヘキサン (1:2) により精製し、表題化合物を白色固体 (9.2 mg, 16% の収率) として得た；

¹H NMR (270 MHz, DMSO-d₆) 1.58 (3H, d, J = 7.2 Hz), 2.25 (3H, s), 3.02 (3H, s), 5.31-5.58 (1H, m), 7.11 (1H, d, J = 11.9 Hz), 7.45 (1H, d, J = 7.9 Hz), 8.14

10

20

30

40

50

(1H, d, J = 8.6 Hz), 8.25 (1H, d, J = 8.6 Hz), 8.41 (1H, d, J = 9.3 Hz), 8.66 (1H, s), 8.79 (1H, d, J = 8.6 Hz), 9.20 (1H, br.s), 9.29 (1H, br.d, J = 8.0 Hz).. MS (ESI) m/z 468 (M -H)⁻, 470 (M + H)⁺.

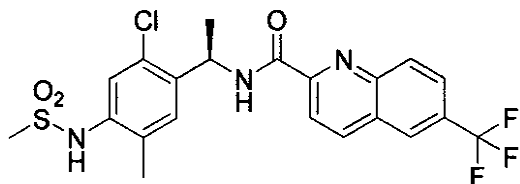
【0770】

実施例 5 7

(R)-N-(1-(2-クロロ-5-メチル-4-(メチルスルホンアミド)フェニル)エチル)-6-(トリフルオロメチル)キノリン-2-カルボキサミド

【0771】

【化199】



10

【0772】

[00419] 実施例 5 2 D の化合物 (50 mg, 0.17 mmol)、6-(トリフルオロメチル)キノリン-2-カルボン酸 (WO2005/033082, 40.3 mg, 0.167 mmol)、WSC (48 mg, 0.251 mmol)、および HOBt 水和物 (7.7 mg, 0.050 mmol) の DMF (3 ml) 溶液に、トリエチルアミン (0.070 ml, 0.501 mmol) を添加し、混合物を室温で 20 時間攪拌した。次いで、反応物を酢酸エチル-トルエン (1:1, 50 ml) で希釈し、2M 塩化水素水溶液、水、炭酸水素ナトリウムの飽和水溶液、水、ブラインで洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空濃縮して粗生成物を得た。粗生成物をシリカゲルのカラムクロマトグラフィーおよび酢酸エチル-ヘキサン (1:2) により精製し、表題化合物を白色固体 (65.6 mg, 81% の収率) として得た；

20

¹H NMR (270 MHz, DMSO-d₆) ppm. 1.56 (3H, d, J = 6.6 Hz), 2.26 (3H, s), 3.02 (3H, s), 5.30-5.63 (1H, m), 7.33 (1H, s), 7.53 (1H, s), 8.15 (1H, d, J = 9.3 Hz), 8.24 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.43 (1H, d, J = 8.6 Hz), 8.66 (1H, s), 8.79 (1H, d, J = 8.6 Hz), 9.23 (1H, s), 9.40 (1H, br.d, J = 8.6 Hz).

MS (ESI) m/z 484 (M -H)⁻.

【0773】

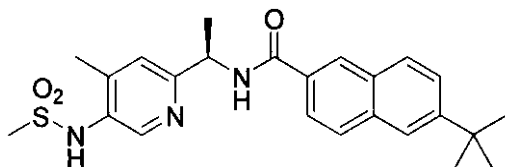
実施例 5 8

(R)-N-(1-(4-メチル-5-(メチルスルホンアミド)ピリジン-2-イル)エチル)-6-(1-メチル-シクロプロピル)-2-ナフトアミド

30

【0774】

【化200】



40

【0775】

[00420] 実施例 4 0 E の化合物 (60 mg, 0.26 mmol)、トリエチルアミン (0.109 ml, 0.785 mmol)、実施例 5 0 C の化合物 (59.2 mg, 0.262 mmol)、および HBTU (109 mg, 0.288 mmol) の DMF (3 ml) 溶液を、実施例 2 G に記載したものと同一方法で処理した。粗残留物を、ヘキサン/酢酸エチル (1:2 ~ 1:4) で溶離するシリカゲルカラムクロマトグラフィー、およびアセトニトリル/0.01%アンモニウム水溶液 (ベーシック 4-40, 4:96 ~ 40:60) で溶離する HPLC (使用したカラムは XTerra MS C18, 5 μm, 30 x 50 mm) で処理し、表題化合物 (59 mg, 52% の収率) を白色固体として得た；

¹H NMR (270 MHz, DMSO-d₆) ppm 0.82-0.92 (2H, m), 0.95-1.07 (2H, m), 1.50 (3H, s), 1.54 (3H, d, J = 6.6 Hz), 2.32 (3H, s), 3.03 (3H, s), 5.22 (1H, m), 7.35 (1H, s), 7.41 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.82 (1H, s), 7.88-8.01 (3H, m), 8.37 (1H, s),

50

8.48 (1H, s), 8.92 (1H, d, J = 7.9 Hz), 9.29 (1H, br s).

MS (ESI) : m/z 438 (M + H)⁺, 436 (M - H)⁺.

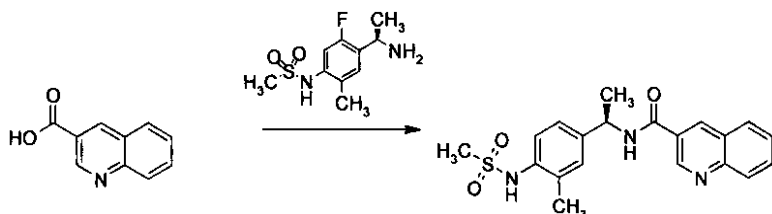
【 0 7 7 6 】

実施例 6 2

キノリン-3-カルボン酸 [(R)-1-(4-メタンシルホニルアミノ-3-メチル-フェニル)-エチル]-アミド

【 0 7 7 7 】

【 化 2 0 1 】



10

【 0 7 7 8 】

[00421] 実施例 6 3 C と同様な方法で、酸 (100 mg, 0.065 mmol) を適切なアミン (131 mg, 0.057 mmol) と縮合することにより化合物を製造し、表題化合物 (14 mg, 6%) を得た ; m/z = 384.2 (M + 1), r. t. 2.39 分。

¹H NMR (400 MHz; d₆-DMSO) 9.29 (1H, d), 9.15 (1H, d), 9.01 (1H, s), 8.87 (1H, d), 8.09 (2H, t), 7.85 (1H, ddd), 7.69 (1H, ddd), 7.31 (1H, s), 7.28-7.22 (2H, m), 5.12-5.08 (1H, m), 2.98 (3H, s), 2.35 (3H, s), 1.51 (3H, d).

20

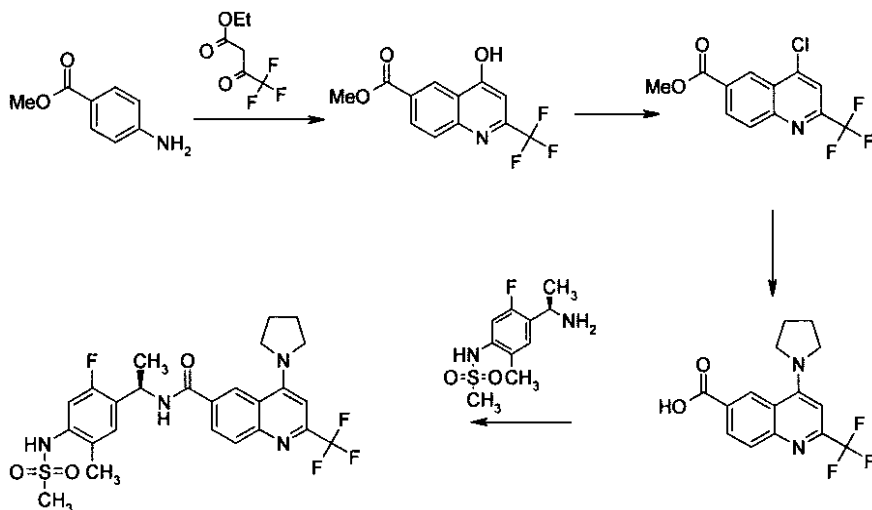
【 0 7 7 9 】

実施例 6 3

4-ピロリジン-1-イル-2-トリフルオロメチル-キノリン-6-カルボン酸 [(R)-1-(2-フルオロ-4-メタンシルホニルアミノ-5-メチル-フェニル)-エチル]-アミド

【 0 7 8 0 】

【 化 2 0 2 】



30

40

【 0 7 8 1 】

63A) メチル 4-クロロ-2-(トリフルオロメチル)キノリン-6-カルボキシレート

[00422] 4-アミノ安息香酸メチルエステル (1000 mg, 7 mmol) および 4,4,4-トリフルオロ-3-オキソ-酪酸エチルエステル (1.1 mL, 7.5 mmol) のポリリン酸 (10 mL) 中における混合物を、125 °C で一夜加熱した。反応物を冷却し、水を添加した。形成された沈殿を濾過して除くとキノリン誘導体を得られ、これをそれ以上精製せずに次の段階に用いた ; m/z = 271.9 (M + 1), r. t. 2.48 分。

【 0 7 8 2 】

[00423] 上記で得られたキノリンを、生 POCl₃ (20 mL) 中で 110 °C で 20 時間加熱した。

50

反応混合物を冷却し、NH₄OHと氷水の混合物の中に注意深く注入した。1N HClを添加することにより水層のpHをpH 5に酸性化し、EtOAcで抽出した。有機層を合わせて乾燥させ(MgSO₄)、真空濃縮し、残留物をMeOH/Et₂O/ヘキサンで摩砕処理し、表題生成物をベージュ色の固体として得た(2800 mg, 32%) ;

m/z = 290.0 (M + 1), r.t. 3.77分.

¹H NMR (400 MHz; CD₃OD) 8.91 (1H, d), 8.38 (1H, d), 8.19 (1H, d), 8.04 (1H, s), 3.93 (3H, s)。

【0783】

63B) 4-(ピロリジン-1-イル)-2-(トリフルオロメチル)キノリン-6-カルボン酸

[00424] メチル 4-クロロ-2-(トリフルオロメチル)キノリン-6-カルボキシレート(200 mg, 0.70 mmol)、フッ化セシウム(105 mg, 0.69 mmol)、トリエチルアミン(193 μL, 1.38 mmol)およびピロリジン(57 μL, 0.68 mmol)のDMSO 4 mL中における溶液を、マイクロ波中で150 °Cで16時間加熱した。反応混合物をEtOAcに溶解し、有機層をラインで洗浄した。有機層を合わせて乾燥させ(MgSO₄)、濾過し、真空濃縮すると目的のエステルおよび対応する酸の混合物が得られ、これをそれ以上精製せずに次の段階に用いた。m/z = 325.0 (M + 1), r.t. 2.74 分。

10

【0784】

[00425] 上記の混合物を15 mL MeOHおよび5 mLの水に溶解し、水酸化リチウム(100 mg, 4 mmol)を添加した。反応混合物を30分間加熱還流した。溶媒を真空中で除去し、得られた固体を水に懸濁した。pH 4まで1N HClを添加し、形成された沈殿を濾過して除き、表題化合物(120 mg, 57%)を得た。m/z = 311.0 (M + 1), r.t. 2.44分。 ¹H NMR (400 MHz; d₆-DMSO) 9.07 (1H, d), 8.14 (1H, dd), 7.90 (1H, d), 6.84 (1H, s), 3.81-3.77 (4H, m), 2.10-2.02 (4H, m)。

20

【0785】

63C) (R)-N-(1-(2-フルオロ-5-メチル-4-(メチルスルホンアミド)フェニル)エチル)-4-ピロリジン-2-(トリフルオロメチル)キノリン-6-カルボキサミド

[00426] 4-ピロリジノ-2-(トリフルオロメチル)キノリン-6-カルボン酸(50 mg, 0.20 mmol)の40 mL CH₂Cl₂中における溶液に、塩化オキサリル(28 μL, 0.33 mmol)を添加し、続いてN,N-ジメチルホルムアミドを一滴添加した。反応混合物を室温で1.5時間撹拌した。揮発性の物質を真空中で除去し、残留物を10 mL CH₂Cl₂に溶解した。この混合物に、N-[4-((R)-1-アミノエチル)-5-フルオロ-2-メチルフェニル]メタン-スルホンアミド塩酸塩(46 mg, 0.16 mmol)およびトリエチルアミン(70 μL, 0.5 mmol)の10 mL CH₂Cl₂中における溶液を添加し、続いてさらにトリエチルアミン(70 μL, 0.5 mmol)を添加した。室温で3時間撹拌した後、反応混合物を水で洗浄し、CH₂Cl₂で抽出した。有機層を合わせて乾燥させ(MgSO₄)、濾過し、真空濃縮した。溶離剤としてEtOAcを使用したPTLCにより、表題生成物(26 mg, 26%)を得た。m/z = 539.9 (M + 1), r.t. 2.86 分。 ¹H NMR (400 MHz; d₆-DMSO) 9.22 (1H, bs), 9.12 (1H, d), 8.92 (1H, d), 8.17 (1H, dd), 7.92 (1H, d), 7.36 (1H, d), 7.12 (1H, d), 6.79 (1H, s), 5.42-5.33 (1H, m), 3.84 (4H, bs), 3.02 (3H, s), 2.25 (3H, s), 2.08 (4H, bs), 1.50 (3H, d)。

30

40

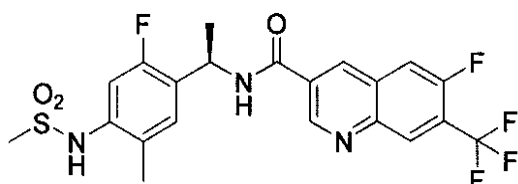
【0786】

実施例 6 4

(R)-6-フルオロ-N-(1-(2-フルオロ-5-メチル-4-(メチルスルホンアミド)フェニル)エチル)-7-(トリフルオロメチル)キノリン-3-カルボキサミド

【0787】

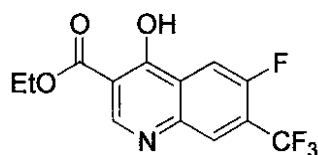
【化203】



50

【 0 7 8 8 】

64A) エチル6-フルオロ-4-ヒドロキシ-7-(トリフルオロメチル)キノリン-3-カルボキシレート

【 0 7 8 9 】
【 化 2 0 4 】

10

【 0 7 9 0 】

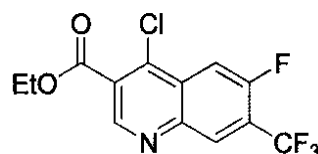
[00427] 3-トリフルオロメチル-4-フルオロアニリン(15 g, 84 mmol, Wakoから購入)およびジエチルエトキシメチレンマロネート(22.8 mL, 113 mmol)の混合物を、以下のよう
に徐々に加熱した; 60 で10分間、90 で15分間、140 で90分間。エタノールを真
空中で除去した後、残留物を放置すると凝固した。この固体を250 で沸騰しているジフェ
ニルエーテル(278 mL)に一部ずつ添加し、得られた暗黄色の溶液をこの温度で90分間攪拌
した。室温に冷却した後、白色固体が沈殿し始めた。この固体物質を濾過し、酢酸エチル
-ヘキサン2:1 (約500 mL)で洗浄し、粗表題化合物を白色固体(3.38 g, 13%の収率)として
得た。この粗生成物を、それ以上精製せずに次の段階に用いた;

20

¹H NMR (270 MHz, DMSO-d₆) 1.30 (3H, t, J= 7.3 Hz), 4.25 (2H, q, J= 7.3 Hz),
7.98-8.16 (1H, m), 8.73 (1H, s), 12.59 (1H, br s).

MS (ESI) m/z 302 (M -H)⁻, 304 (M + H)⁺.

【 0 7 9 1 】

64b) エチル 4-クロロ-6-フルオロ-7-(トリフルオロメチル)キノリン-3-カルボキシレ
ート【 0 7 9 2 】
【 化 2 0 5 】

30

【 0 7 9 3 】

[00428] 実施例 6 4 A (3.38 g, 11.1 mmol)およびオキシ塩化リン(20.8 mL, 223 mmol
)の混合物を、120分間加熱還流した。オキシ塩化リンを真空中で除去した後、残留物をジ
クロロメタン中に希釈し、破碎した氷-25%アンモニア水の混合物に一部ずつ注入した。水
層をジクロロメタンで三回抽出した。有機抽出物を合わせてブラインで洗浄し、硫酸ナト
リウムで乾燥させ、濃縮した。残留物をシリカゲルのカラムでクロマトグラフィー処理し
、酢酸エチル-ヘキサン(1:5)で溶離し、表題化合物(3.38 g, 94%)を白色固体として得た
;

40

¹H NMR (270 MHz, CDCl₃) 1.48 (3H, t, J= 7.3 Hz), 4.54 (2H, q, J= 7.3 Hz), 8
.19 (1H, d, J= 11.2 Hz), 8.49 (1H, d, J= 6.6 Hz), 8.25 (1H, s).

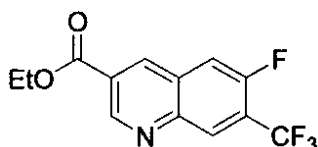
MS (ESI) m/z 322 (M + H)⁺.

【 0 7 9 4 】

64C) エチル 6-フルオロ-7-(トリフルオロメチル)キノリン-3-カルボキシレート

【 0 7 9 5 】

【化206】



【0796】

[00429] 実施例64B (3.38 g, 10.5 mmol)、活性炭上の5%パラジウム(338 mg)、トリエチルアミン(2.93 mL, 21.0 mmol)およびエタノール(50 mL)の混合物を、室温で90分間水素化した(1気圧、バルーン)。反応混合物をセライトのパッドで濾過し、濾液を蒸発させた。残留物をシリカゲルのカラムでクロマトグラフィー処理し、酢酸エチル-ヘキサン(1:10~1:5)で溶離し、表題化合物(2.94 g, 97%)を黄色固体として得た；

$^1\text{H NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) 1.48 (3H, t, $J = 7.3$ Hz), 4.51 (2H, q, $J = 7.3$ Hz), 7.72 (1H, d, $J = 9.9$ Hz), 8.51 (1H, d, $J = 7.3$ Hz), 8.84 (1H, br s), 9.51 (1H, br s)。

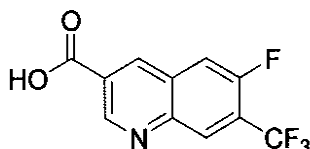
MS (ESI) m/z 288 ($M + H$) $^+$ 。

【0797】

64D) 6-フルオロ-7-(トリフルオロメチル)キノリン-3-カルボン酸

【0798】

【化207】



【0799】

[00430] 実施例64C (2.94 g, 10.2 mmol)のエタノール(4 mL)中における溶液に、2N水酸化ナトリウム水溶液(10.2 mL, 20.5 mmol)を室温で添加した。混合物を60°Cで2時間撹拌した。次いで、反応混合物を2N塩化水素水溶液によりpH 5~6に中和した。形成された沈殿を集め、水で洗浄し、表題化合物(2.52 g, 95%)を白色固体として得た；

$^1\text{H NMR}$ (270MHz, $\text{DMSO}-d_6$) 8.32 (1H, d, $J = 11.2$ Hz), 8.51 (1H, d, $J = 7.3$ Hz), 9.01 (1H, s), 9.42 (1H, s)

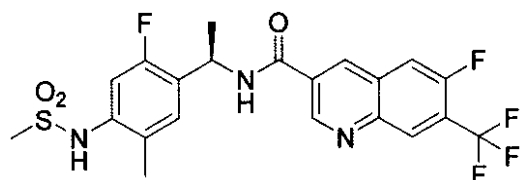
MS (ESI) : m/z 260 ($M + H$) $^+$ 258 ($M - H$) $^+$ 。

【0800】

64E) (R)-6-フルオロ-N-(1-(2-フルオロ-5-メチル-4-(メチルスルホンアミド)フェニル)-エチル)-7-(トリフルオロメチル)キノリン-3-カルボキサミド

【0801】

【化208】



【0802】

[00431] 実施例13Dの化合物(49 mg, 0.172 mmol)、トリエチルアミン(0.072 mL, 0.518 mmol)、実施例64Dの化合物(45 mg, 0.173 mmol)、およびHBTU (72 mg, 0.190 mmol)のDMF (2 mL)溶液を、実施例1Gに記載したものと同一方法で処理した。粗残留物をヘキサン/酢酸エチル(1:1)で溶離するシリカゲルカラムクロマトグラフィー、およびアセトニトリル/0.01%アンモニウム水溶液(ベーシック32-68, 32:68~68:32)で溶離するHPLC (使用したカラムはXTerra MS C18, 5 μm , 30 x 50 mm)で処理し、表題化合物(24 mg, 29%の収率)を白色固体として得た；

$^1\text{H NMR}$ (270 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) 1.52 (3H, d, $J = 7.3$ Hz), 2.26 (3H, s), 3.02 (3H,

10

20

30

40

50

s), 5.40 (1H, m), 7.11 (1H, d, J= 11.9 Hz), 7.37 (1H, d, J= 8.6 Hz), 8.29 (1H, d, J= 8.2 Hz), 8.55 (1H, d, J= 8.6 Hz), 8.94 (1H, s), 9.24 (1H, br s), 9.35 (1H, d, J= 7.3 Hz), 9.39 (1H, s).

MS (ESI) : m/z 488 (M + H)⁺, 486 (M - H)⁺.

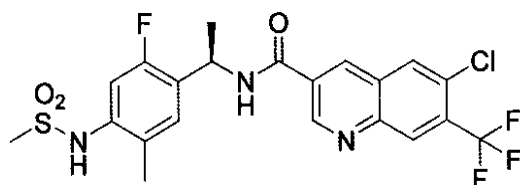
【 0 8 0 3 】

実施例 6 5

(R)-6-クロロ-N-(1-(2-フルオロ-5-メチル-4-(メチルスルホンアミド)フェニル)エチル)-7-(トリフルオロメチル)キノリン-3-カルボキサミド

【 0 8 0 4 】

【 化 2 0 9 】

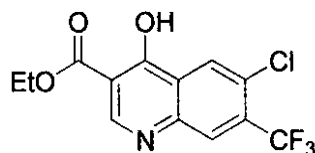


【 0 8 0 5 】

65A) エチル 6-クロロ-4-ヒドロキシ-7-(トリフルオロメチル)キノリン-3-カルボキシレート

【 0 8 0 6 】

【 化 2 1 0 】



【 0 8 0 7 】

[00432] 表題化合物を、実施例 6 4 A と同じ方法で、3-トリフルオロメチル-4-フルオロアニリンの代わりに3-トリフルオロメチル-4-クロロアニリンを用いて製造した；

¹H NMR (270 MHz, DMSO-d₆) 1.30 (3H, t, J= 7.3 Hz), 4.25 (2H, q, J= 7.3 Hz), 8.16 (1H, s), 8.73 (1H, s), 12.60 (1H, br s).

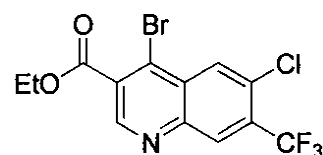
MS (ESI) m/z 318 (M - H)⁻, 320 (M + H)⁺.

【 0 8 0 8 】

65B) エチル 4-ブromo-6-クロロ-7-(トリフルオロメチル)キノリン-3-カルボキシレート

【 0 8 0 9 】

【 化 2 1 1 】



【 0 8 1 0 】

[00433] 実施例 6 5 A (2.00 g, 6.26 mmol)、オキシ臭化リン(5.38 g, 18.8 mmol)およびN,N-ジメチルホルムアミド(40 mL)の混合物を、70 °Cで2時間攪拌した。オキシ塩化リンを真空中で除去した後、残留物をジクロロメタン中で希釈し、破碎した氷の上に注意深く注いだ。混合物を炭酸水素ナトリウムの飽和水溶液(300 mL)で希釈し、ジクロロメタンで三回(合計で150 mL)抽出した。有機抽出物を合わせて硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した。残留物をシリカゲルのカラムでクロマトグラフィー処理し、酢酸エチル-ヘキサン(1:5)で溶離し、表題化合物(2.15 g, 90%)を白色固体として得た；

¹H NMR (270 MHz, CDCl₃) 1.48 (3H, t, J= 7.3 Hz), 4.54 (2H, q, J= 7.3 Hz), 8

10

20

30

40

50

.53 (1H, s), 8.56(1H, s), 9.14 (1H, s).

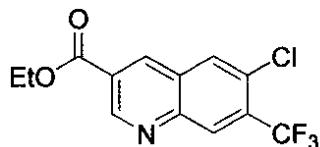
MS (ESI) m/z 384, 382 (M + H)⁺.

【 0 8 1 1 】

65C) エチル 6-クロロ-7-(トリフルオロメチル)キノリン-3-カルボキシレート

【 0 8 1 2 】

【 化 2 1 2 】



10

【 0 8 1 3 】

[00434] 実施例 6 5 B (2.15 g, 5.63 mmol)、活性炭上の 5 %パラジウム (215 mg)、トリエチルアミン (1.57 mL, 11.30 mmol) およびエタノール (56 mL) の混合物を、室温で 55 分間水素化した (1 気圧、パルーン)。反応混合物をセライトのパッドで濾過し、濾液を蒸発させた。残留物をシリカゲルのカラムでクロマトグラフィー処理し、酢酸エチル-ヘキサン (1:10 ~ 1:5) で溶離し、表題化合物および des-diCl 誘導体 (エチル 7-(トリフルオロメチル)キノリン-3-カルボキシレート) の混合物を得た。混合物をヘキサン (50 mL) から再結晶し、表題化合物 (0.61 g, 35%) を白色固体として得た ;

¹H NMR (270 MHz, CDCl₃) 1.48 (3H, t, J = 7.3 Hz), 4.52 (2H, q, J = 7.3 Hz), 8.10 (1H, s), 8.57 (1H, s), 8.81 (1H, d, J = 2.0 Hz), 9.53 (1H, d, J = 2.0 Hz).

20

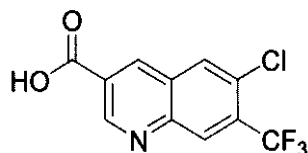
MS (ESI) m/z 304 (M + H)⁺.

【 0 8 1 4 】

65D) 6-クロロ-7-(トリフルオロメチル)キノリン-3-カルボン酸

【 0 8 1 5 】

【 化 2 1 3 】



30

【 0 8 1 6 】

[00435] 表題のカルボン酸を、実施例 6 4 D と同様な方法により製造し、表題化合物 (595 mg, 定量) を白色固体として得た ;

¹H NMR (270MHz, DMSO-d₆) 8.57 (1H, s), 8.67 (1H, s), 9.09 (1H, d, J = 2.0 Hz), 9.44 (1H, d, J = 2.0 Hz)

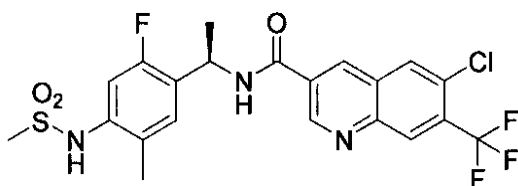
MS (ESI) : m/z 276 (M + H)⁺ 274 (M - H)⁺.

【 0 8 1 7 】

65E) (R)-6-クロロ-N-(1-(2-フルオロ-5-メチル-4-(メチルスルホンアミド)フェニル)エチル)-7-(トリフルオロメチル)キノリン-3-カルボキサミド

【 0 8 1 8 】

【 化 2 1 4 】



40

【 0 8 1 9 】

[00436] 実施例 1 3 D の化合物 (60 mg, 0.201 mmol)、トリエチルアミン (0.084 mL, 0.604 mmol)、実施例 6 5 D の化合物 (56 mg, 0.201 mmol)、および HBTU (84 mg, 0.221 mmol) の DMF (2 mL) 溶液を、実施例 1 G に記載したものと同一方法で処理した。粗残留物を

50

シリカゲルカラムクロマトグラフィーで処理し、ヘキサン/酢酸エチル(1:1)で溶離し、表題化合物(20 mg, 20%の収率)を白色固体として得た;

$^1\text{H NMR}$ (270 MHz, DMSO-d_6) 1.52 (3H, d, $J=6.6$ Hz), 2.26 (3H, s), 3.02 (3H, s), 5.40 (1H, m), 7.11 (1H, d, $J=11.9$ Hz), 7.37 (1H, d, $J=7.9$ Hz), 8.58 (2H, s), 8.92 (1H, s), 9.36 (1H, d, $J=7.3$ Hz), 9.44 (1H, d, $J=2.0$ Hz). アミドN-Hのピークは観察されなかった;

MS (ESI) : m/z 504 ($M + H$)⁺, 502 ($M - H$)⁺.

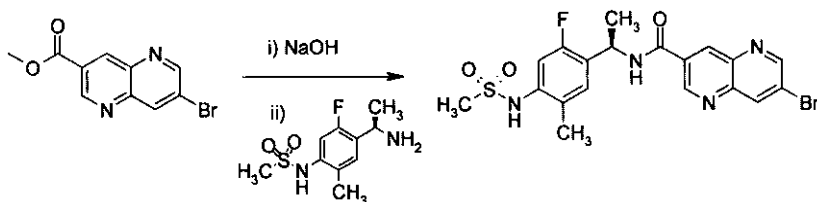
【0820】

実施例 6 6

7-プロモ-[1,5]ナフチリジン-3-カルボン酸[(R)-1-(2-フルオロ-4-メタン-スルホニルアミノ-5-メチル-フェニル)-エチル]-アミド

【0821】

【化215】



【0822】

[00437] 66A) メチル 7-プロモ-1,5-ナフチリジン-3-カルボキシレート(200 mg, 0.70 mmol)のメタノール(3 mL, 70 mmol)中における溶液に、水中の1N水酸化ナトリウム(3 mL, 3 mmol)を添加し、反応物を室温で2時間撹拌した。反応混合物を1N HClで中和し、乾燥させ(MgSO_4)、濾過し、蒸発させた。粗残留物を、それ以上精製せずに次の段階に用いた。 $m/z = 255.11$ ($M + 1$), r.t. 2.56分。

【0823】

[00438] 66B) 粗精製の酸、N-[4-((R)-1-アミノエチル)-5-フルオロ-2-メチルフェニル]メタンスルホンアミド塩酸塩(35 mg, 0.14 mmol)、N,N,N',N'-テトラメチル-O-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)ウロニウム ヘキサフルオロホスフェート(100 mg, 0.30 mmol)およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.084 mL, 0.48 mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(1.1 mL, 15 mmol)中における溶液を、室温で16時間撹拌した。反応混合物を1N HClで停止し、トリエチルアミンで中和し、真空濃縮した。残留物を分取用HPLC(方法25-65)により精製し、表題生成物(7.4 mg, 10%)を褐色の固体として得た。 $m/z = 483.1$ ($M + 1$), r.t. 2.70分。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz; d_6 - DMSO-d_6) 9.39 (1H, d), 9.35 (1H, d), 9.19 (1H, d), 9.02-8.95 (2H, m), 8.90-8.84 (1H, m), 7.34 (1H, d), 7.08 (1H, d), 5.42-5.35 (1H, m), 2.97 (3H, s), 2.22 (3H, s), 1.51 (3H, d)。

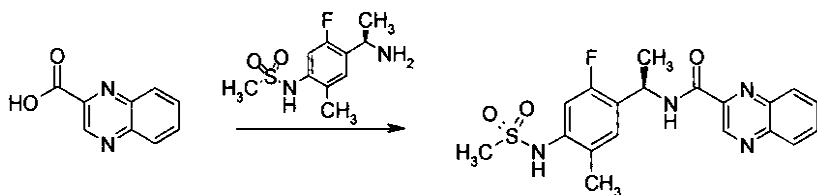
【0824】

実施例 6 7

キノキサリン-2-カルボン酸[(R)-1-(2-フルオロ-4-メタンスルホニルアミノ-5-メチルフェニル)エチル]アミド

【0825】

【化216】



【0826】

[00439] キノキサリン-2-カルボン酸(26 mg, 0.15 mmol)、N-[4-((R)-1-アミノエチル

10

20

30

40

50

-5-フルオロ-2-メチルフェニル]メタンスルホンアミド塩酸塩(35 mg, 0.12 mmol)、およびN,N,N',N'-テトラメチル-0-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)ウロニウムヘキサフルオロホスフェート(56 mg, 0.15 mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(0.5 mL)中における攪拌溶液に、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(80 mg, 0.6 mmol)を添加した。触媒量のDMAPを添加し、反応物を室温で16時間攪拌した。反応混合物を固体になるまで濃縮した。粗生成物をMeOHに懸濁して濾過し、濾液をHPLCにより精製して表題化合物(25.0 mg, 49%)を灰白色固体として得た。m/z = 403.1 (M + 1), r.t. 2.83 分。¹H NMR (400 MHz; d₆-DMSO) 9.43 (1H, s), 9.39 (1H, d), 8.30-8.26 (1H, m), 8.22-8.18 (1H, m), 8.03-7.97 (2H, m), 7.45 (1H, d), 7.11 (1H, d), 5.49-5.39 (1H, m), 3.02 (3H, s), 2.24 (3H, s), 1.57 (3H, d)。

10

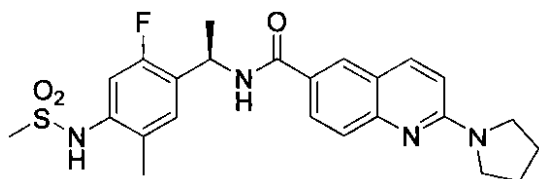
【0827】

実施例 68

(R)-N-(1-(2-フルオロ-5-メチル-4-(メチルスルホンアミド)フェニル)エチル)-2-(ピロリジン-1-イル)キノリン-6-カルボキサミド

【0828】

【化217】



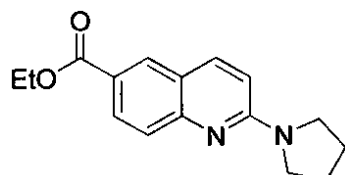
20

【0829】

68A) エチル 2-(ピロリジン-1-イル)キノリン-6-カルボキシレート

【0830】

【化218】



30

【0831】

[00440] 実施例 69A の化合物(200 mg, 0.714 mmol)およびピロリジン(254 mg, 3.56 mmol)のエタノール(7 ml)中における混合物を、50 で2時間攪拌した。反応混合物を蒸発させて溶媒を除去し、残留物をシリカゲルのカラムで(酢酸エチル-ヘキサン=1:10~1:3)を溶離剤としてクロマトグラフィー処理し、表題化合物(119 mg, 62%)を白色固体として得た；

¹H NMR (270 MHz, CDCl₃) 1.42 (3H, t, J = 6.6 Hz), 1.97-2.17 (4H, m), 3.50-3.78 (4H, m), 4.40 (2H, q, J = 6.6 Hz), 6.73 (1H, d, J = 9.2 Hz), 7.67 (1H, d, J = 9.2 Hz), 7.88 (1H, d, J = 9.2 Hz), 8.12 (1H, dd, J = 2.0 Hz, 9.2 Hz), 8.33 (1H, d, J = 2.0 Hz)。

40

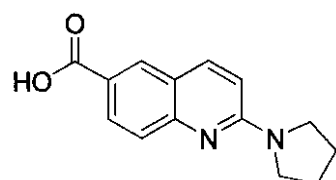
MS (ESI) : m/z 271 (M + H)⁺。

【0832】

68B) 2-(ピロリジン-1-イル)キノリン-6-カルボン酸

【0833】

【化219】



50

【 0 8 3 4 】

[00441] 実施例 6 8 A の化合物 (119 mg, 0.425 mmol) および 2M 水酸化ナトリウム溶液 (0.43 ml, 0.85 mmol) のエタノール (2 ml) 中における混合物を、実施例 8 B に記載したものと同一方法で処理した。水性混合物を濃縮し、真空乾燥して表題化合物を白色固体 (塩化ナトリウムを含む) として得た。この粗生成物を精製せずに次の段階に用いた；

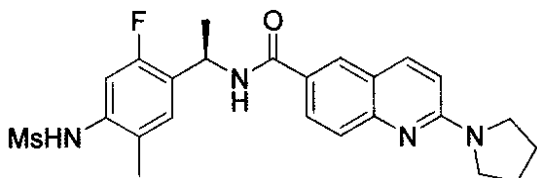
MS (ESI) : m/z 243 (M + H)⁺, 241 (M - H)⁺。

【 0 8 3 5 】

68C) (R)-N-(1-(2-フルオロ-5-メチル-4-(メチルスルホンアミド)フェニル)エチル)-2-(ピロリジン-1-イル)キノリン-6-カルボキサミド

【 0 8 3 6 】

【 化 2 2 0 】



【 0 8 3 7 】

[00442] 実施例 1 3 D の化合物 (60 mg, 0.212 mmol)、トリエチルアミン (64.5 mg, 0.638 mmol)、実施例 6 8 B の化合物 (粗製物質 0.212 mmol)、および HBTU (97 mg, 0.255 mmol) の DMF (2 ml) 溶液を、実施例 1 G に記載したものと同一方法で処理した。粗残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで処理し、ヘキサン/酢酸エチル (3:1 ~ 5:1) で溶離し、表題化合物 (70 mg, 二段階で 70 % の収率) を白色固体として得た；

¹H NMR (270 MHz, DMSO-d₆) 1.48 (3H, d, J = 7.25 Hz), 1.90-2.08 (4H, m), 2.25 (3H, s), 3.02 (3H, s), 3.50-3.65 (4H, m), 5.37 (1H, m), 6.94 (1H, d, J = 9.2 Hz), 7.09 (1H, d, J = 11.9 Hz), 7.36 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.55 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.98 (1H, dd, J = 2.0 Hz, 8.6 Hz), 8.07 (1H, d, J = 9.2 Hz), 8.27 (1H, d, J = 2.0 Hz), 8.79 (1H, d, J = 7.3 Hz), 9.17 (1H, br s).

MS (ESI) m/z 471 (M + H)⁺, 469 (M - H)⁺。

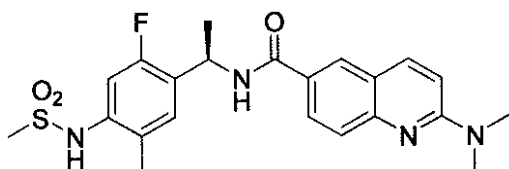
【 0 8 3 8 】

実施例 6 9

(R)-2-(ジメチルアミノ)-N-(1-(2-フルオロ-5-メチル-4-(メチルスルホンアミド)-フェニル)エチル)キノリン-6-カルボキサミド

【 0 8 3 9 】

【 化 2 2 1 】

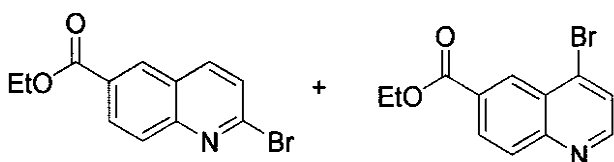


【 0 8 4 0 】

69A) エチル 2-(または 4-) ブロモキノリン-6-カルボキシレート

【 0 8 4 1 】

【 化 2 2 2 】



【 0 8 4 2 】

[00443] エチル キノリン-6-カルボキシレート 1-オキシド (4.00 g, 18.0 mmol, Bi 50

oorg. Med. Chem. 2005, 1487-1496)、DCM (36 ml)およびオキシ臭化リン(10.6 g, 36.8 mmol)の混合物を、50 で1時間攪拌した。反応混合物を0 に冷却し、破碎した氷および2.5%アンモニア溶液(50 ml)に注ぎ、さらに3時間攪拌した。この混合物をDCM (150 ml x 3回)で抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空濃縮した。粗製物質をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより、酢酸エチル-ヘキサン(1:2)で溶離して精製し、2.41g(47%の収率)の表題化合物(2:1の混合物)を白色固体として得た。これらの化合物をそれ以上精製せずに次の段階に用いた；

$^1\text{H NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) 1.45 (3H, t, $J=7.3$ Hz), 4.47 (2H, q, $J=7.3$ Hz), 7.60 (0.6H, d, $J=9.2$ Hz), 8.03-8.18 (1.6H, m), 8.30-8.34 (0.6H, m), 8.34-8.38 (0.3H, m), 8.43 (0.3H, d, $J=2.6$ Hz), 8.52 (0.3H, d, $J=2.0$ Hz), 8.58 (0.6H, d, $J=2.0$ Hz), 9.00 (0.3H, d, $J=2.6$ Hz).

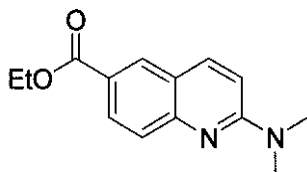
MS (ESI) : m/z 282 ($M + H$) $^+$.

【0843】

69B) エチル 2-(ジメチルアミノ)キノリン-6-カルボキシレート

【0844】

【化223】



【0845】

[00444] ジメチルアミン塩酸塩(116 mg, 1.42 mmol)およびトリエチルアミン(0.199 ml, 1.42 mmol)のDMF (2.5 ml)中における混合物を、室温で0.5時間攪拌した。次いで、DMF (2.5 ml)中の実施例69Aの化合物(133 mg, 0.475 mmol)を添加し、得られた混合物を室温でさらに20時間攪拌した。反応混合物をトルエン-酢酸エチル(1:1, 150 ml)で希釈し、炭酸水素ナトリウムの飽和水溶液(50 ml)、水(50 ml)およびブライン(50 ml)で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させた。溶媒を除去すると残留物が得られ、これをシリカゲルのカラムで(酢酸エチル-ヘキサン=1:5~1:3)を溶離剤としてクロマトグラフィー処理し、表題化合物(51 mg, 44%の収率)を白色固体として得た；

$^1\text{H NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) 1.42 (3H, t, $J=7.3$ Hz), 3.27 (6H, s), 4.40 (2H, q, $J=7.3$ Hz), 6.93 (1H, d, $J=9.5$ Hz), 7.67 (1H, d, $J=8.80$ Hz), 7.93, (1H, d, $J=8.8$ Hz), 8.13 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 8.35 (1H, s).

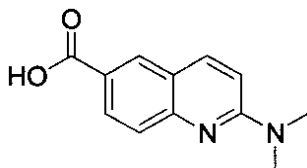
MS (ESI) : m/z 245 ($M + H$) $^+$.

【0846】

69C) 2-(ジメチルアミノ)キノリン-6-カルボン酸

【0847】

【化224】



【0848】

[00445] 実施例69Bの化合物(51 mg, 0.208 mmol)および2M水酸化ナトリウム溶液(0.208 ml, 0.417 mmol)のエタノール(3 ml)中における混合物を、60 で2時間加熱した。室温に冷却した後、混合物を2M塩化水素水溶液で中和した。水性混合物を濃縮し、真空乾燥して143 mgの表題化合物を白色固体(塩化ナトリウムを含む)として得た。粗生成物を精製せずに次の段階に用いた；

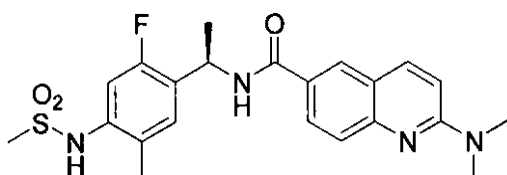
MS (ESI) : m/z 217 ($M + H$) $^+$, 215 ($M - H$) $^+$.

【 0 8 4 9 】

69D) (R)-2-(ジメチルアミノ)-N-(1-(2-フルオロ-5-メチル-4-(メチルスルホンアミド)-フェニル)エチル)キノリン-6-カルボキサミド

【 0 8 5 0 】

【 化 2 2 5 】



10

【 0 8 5 1 】

[00446] 実施例 1 3 D の化合物 (45 mg, 0.208 mmol)、トリエチルアミン (0.087 ml, 0.624 mmol)、実施例 6 9 C の化合物 (粗製物質 143 mg, 0.208 mmol)、および HBTU (87 mg, 0.229 mmol) の DMF (2 ml) 溶液を、実施例 1 G に記載したものと同一方法で処理した。粗残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで処理し、ヘキサン/酢酸エチル (1:2 ~ 1:3) で溶離し、表題化合物 (74 mg, 80% の収率) を白色固体として得た；

¹H NMR (270 MHz, DMSO-d₆) 1.47 (3H, d, J = 6.6 Hz), 2.24 (3H, s), 3.01 (3H, s), 3.19 (6H, s), 5.37 (1H, m), 7.08 (1H, d, J = 11.2 Hz), 7.14 (1H, d, J = 9.2 Hz), 7.35 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.55 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.99 (1H, d, J = 9.2 Hz), 8.09 (1H, d, J = 9.2 Hz), 8.27 (1H, br s), 8.79 (1H, d, J = 7.9 Hz), 9.17 (1H, br s)

20

MS (ESI) m/z 445 (M + H)⁺, 443 (M - H)⁻。

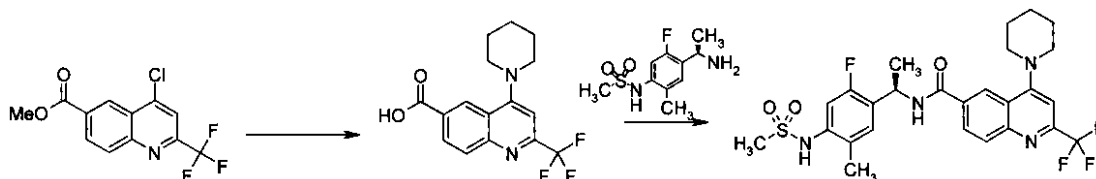
【 0 8 5 2 】

実施例 7 0

4-ピペリジン-1-イル-2-トリフルオロメチル-キノリン-6-カルボン酸 [(R)-1-(2-フルオロ-4-メタンスルホニルアミノ-5-メチル-フェニル)-エチル]-アミド

【 0 8 5 3 】

【 化 2 2 6 】



30

【 0 8 5 4 】

70A) 4-(ピペリジン-1-イル)-2-(トリフルオロメチル)キノリン-6-カルボン酸

[00447] エチル 4-(ピペリジン-1-イル)-2-(トリフルオロメチル)キナゾリン-6-カルボキシレート (50 mg, 0.14 mmol) および水酸化リチウム (100 mg, 0.40 mmol) の 15 mL MeOH および水 5 mL 中における溶液を、1 時間加熱還流した。反応混合物を冷却し、1N HCl で pH 1 に酸性化し、溶媒を真空中で除去した。フラッシュクロマトグラフィー (EtOAc 中の 0 ~ 50% MeOH) により表題化合物 (42 mg, 95%) を得た。m/z = 325.1 (M + 1), r. t. 3.33 分。¹H NMR (400 MHz; d₆-DMSO) 13.41 (1H, bs), 8.67 (1H, d), 8.22 (1H, dd), 8.07 (1H, d), 7.27 (1H, s), 3.40-3.35 (4H, m), 1.85 (4H, bs), 1.70-1.63 (2H, m)。

40

【 0 8 5 5 】

70B) 4-ピペリジン-1-イル-2-トリフルオロメチル-キノリン-6-カルボン酸 [(R)-1-(2-フルオロ-4-メタンスルホニルアミノ-5-メチル-フェニル)-エチル]-アミド

[00448] 実施例 6 3 C と同様な方法で、酸 (100 mg, 0.03 mmol) を適切なアミン (104 mg, 0.368 mmol) と縮合することにより化合物を製造し、表題化合物 (130 mg, 70%) を得た。m/z = 552.7 (M + 1), r. t. 3.55 分。¹H NMR (400 MHz; d₆-DMSO) 9.22-9.20 (2H, m), 8.50 (1H, d), 8.24 (1H, dd), 8.10 (1H, d), 7.37 (1H, d), 7.25 (1H, s), 7.12 (1H, d), 5.44-5.37 (1H, m), 3.35-3.27 (4H, m), 3.02 (3H, s), 2.25 (3H, s), 1.89-

50

1.78 (4H, m), 1.72-1.61 (2H, m), 1.48 (3H, d)。

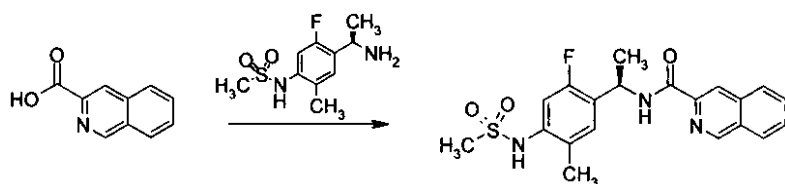
【 0 8 5 6 】

実施例 7 1

イソキノリン-3-カルボン酸[(R)-1-(2-フルオロ-4-メタンスルホニルアミノ-5-メチルフェニル)エチル]アミド

【 0 8 5 7 】

【 化 2 2 7 】



10

【 0 8 5 8 】

[00449] イソキノリン-3-カルボン酸(26 mg, 0.15 mmol)、N-[4-((R)-1-アミノエチル)-5-フルオロ-2-メチルフェニル]メタンスルホンアミド塩酸塩(35 mg, 0.12 mmol)、およびN,N,N',N'-テトラメチル-O-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)ウロニウムヘキサフルオロホスフェート(56 mg, 0.15 mmol)のジメチルホルムアミド(0.5 g)中における懸濁溶液に、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(80 mg, 0.62 mmol)を添加した。触媒量のDMAPを添加し、反応物を室温で16時間撹拌した。反応混合物を濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー(CH₂Cl₂中の0~5% MeOH)により精製した。得られた生成物を水と共に振とうし、EtOAc (3x)で抽出した。有機層を合わせて乾燥させ(MgSO₄)、濾過し、濃縮して表題化合物(36.8 mg, 74%)を白色固体として得た。m/z = 402.0 (M + 1), r.t. 3.01分。¹H NMR (400 MHz; d₆-DMSO) 9.42 (1H, s), 9.21 (1H, s), 9.16 (1H, s), 8.53 (1H, s), 8.27 (1H, d), 8.19 (1H, d), 7.87 (1H, t), 7.84 (1H, t), 7.43 (1H, d), 7.10 (1H, d), 5.49-5.40 (1H, m), 3.19 (3H, s), 2.23 (3H, s), 1.54 (3H, d)。

20

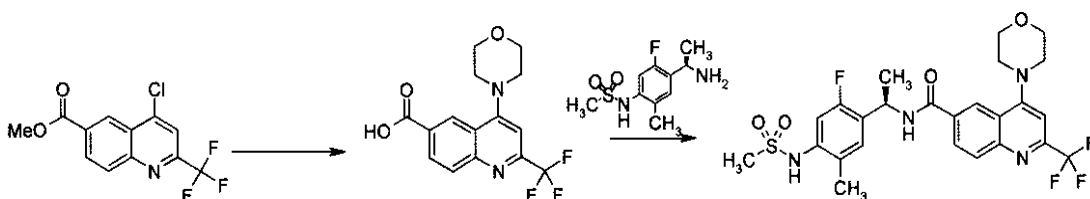
【 0 8 5 9 】

実施例 7 2

4-モルホリン-4-イル-2-トリフルオロメチル-キノリン-6-カルボン酸[(R)-1-(2-フルオロ-4-メタンスルホニルアミノ-5-メチル-フェニル)-エチル]-アミド

【 0 8 6 0 】

【 化 2 2 8 】



30

【 0 8 6 1 】

72A) 4-(モルホリン-1-イル)-2-(トリフルオロメチル)キノリン-6-カルボン酸

[00450] 実施例 7 0 A と同様な方法で、塩基性媒質中におけるエステル(200 mg, 0.60 mmol)の加水分解により化合物を製造し、表題化合物(180 mg, 80%)を得た。m/z = 326.6 (M + 1), r.t. 2.75分。¹H NMR (400 MHz; d₆-DMSO) 13.5 (1H, bs), 8.69 (1H, d), 8.25 (1H, dd), 8.14 (1H, d), 7.35 (1H, s), 3.56-3.60 (4H, m), 2.43-2.52 (4H, m)。

40

【 0 8 6 2 】

72B) 4-モルホリン-1-イル-2-トリフルオロメチル-キノリン-6-カルボン酸[(R)-1-(2-フルオロ-4-メタンスルホニルアミノ-5-メチル-フェニル)-エチル]-アミド

[00451] 実施例 6 3 C と同様な方法で、酸(23 mg, 0.070 mmol)を適切なアミン(20 mg, 0.070 mmol)と縮合することにより化合物を製造し、表題化合物(17 mg, 47%)を得た。m/z = 555.4 (M + 1), r.t. 3.06分。¹H NMR (400 MHz; d₆-アセトン) 8.55 (1H, d),

50

8.28 (1H, d), 8.14 (1H, dd), 7.98 (1H, d), 7.93 (1H, s), 7.32 (1H, d), 7.22 (1H, s), 7.11 (1H, d), 5.45-5.38 (1H, m), 3.89-3.82 (4H, m), 3.31-3.26 (4H, m), 2.92 (3H, s), 2.23 (3H, s), 1.48 (3H, d)。

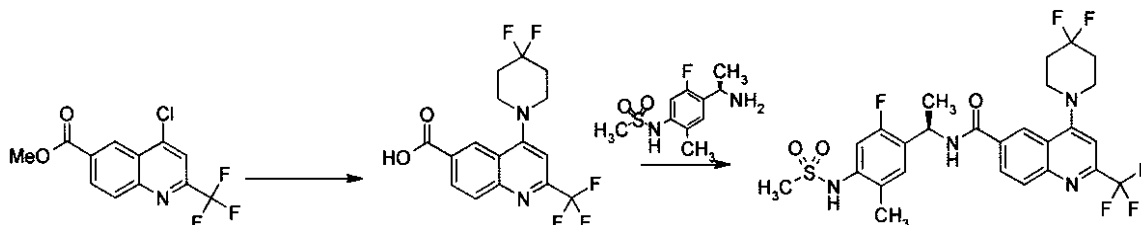
【 0 8 6 3 】

実施例 7 3

4-(4,4-ジフルオロ-ピペリジン-1-イル)-2-トリフルオロメチル-キノリン-6-カルボン酸 [(R)-1-(2-フルオロ-4-メタンスルホニルアミノ-5-メチル-フェニル)-エチル]-アミド

【 0 8 6 4 】

【 化 2 2 9 】



10

【 0 8 6 5 】

73A) 4-(4,4-ジフルオロ-ピペリジン-1-イル)-2-(トリフルオロメチル)キノリン-6-カルボン酸

[00452] 実施例 6 3 B と同様な方法で、クロロキノリンエステル(200 mg, 0.70 mmol) と適切なアミン(109 mg, 0.70 mmol)の反応、およびそれに続く塩基性媒質中での加水分解により化合物を製造し、表題化合物(230 mg, 92%)を得た。m/z = 360.5 (M + 1), r.t. 2.88分。¹H NMR (400 MHz; d₆-DMSO) 8.69 (1H, d), 8.25 (1H, dd), 8.14 (1H, d), 7.41 (1H, s), 3.56-3.40 (4H, m), 2.33-2.26 (4H, m)。

20

【 0 8 6 6 】

73B) 4-(4,4-ジフルオロ-ピペリジン-1-イル)-2-トリフルオロメチル-キノリン-6-カルボン酸 [(R)-1-(2-フルオロ-4-メタンスルホニルアミノ-5-メチル-フェニル)-エチル]-アミド

[00453] 実施例 6 3 C と同様な方法で、酸(50 mg, 0.10 mmol)を適切なアミン(40 mg, 0.10 mmol)と縮合することにより化合物を製造し、表題化合物(5 mg, 5%)を得た。m/z = 589.2 (M + 1), r.t. 3.41分。¹H NMR (400 MHz; d₆-DMSO) 9.22-9.20 (2H, m), 8.54 (1H, d), 8.27 (1H, dd), 8.12 (1H, d), 7.41 (1H, s), 7.37 (1H, d), 7.10 (1H, d), 5.42-5.35 (1H, m), 3.55-3.43 (4H, m), 3.05 (3H, s), 2.25-2.39 (4H, m), 2.21 (3H, s), 1.48 (3H, d)。

30

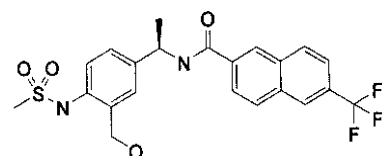
【 0 8 6 7 】

実施例 7 4

N-((1R)-1-{3-(ヒドロキシメチル)-4-[(メチルスルホニル)アミノ]フェニル}エチル)-6-(トリフルオロメチル)-2-ナフトアミド

【 0 8 6 8 】

【 化 2 3 0 】



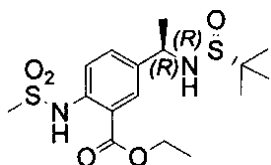
40

【 0 8 6 9 】

74A) エチル5-((1R)-1-[(R)-tert-ブチルスルフィニル]アミノ}エチル)-2-[(メチルスルホニル)アミノ]ベンゾエート

【 0 8 7 0 】

【化231】



【0871】

[00454] メチル 5-アセチル-2-[(メチルスルホニル)アミノ]ベンゾエート(13.2 g, 49 mmol, PCT Int. Appl. WO2005003084)、チタン(IV)エトキシド(100 ml)およびTHF (100 ml)の混合物に、(R)-(+)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド(5.9 g, 49 mmol)を添加し、混合物を80度で16時間撹拌した。混合物を水素化ホウ素ナトリウム(7.4 g, 195 mmol)の0 の溶液の中に滴加する前に、これを室温に、次いで0度に冷却した。混合物を0 で3時間撹拌し、次いで室温まで暖めた。反応物をメタノールで停止し、30分間撹拌した。次いで、混合物に水を添加した。10分間撹拌した後、得られた懸濁液をセライトのパッドを通して濾過し、濾過ケーキを酢酸エチルで洗浄した。濾液を減圧下で濃縮すると残留物が得られ、これをシリカゲルクロマトグラフィーカラムで処理し、ジクロロメタンおよび酢酸エチルの(1/1)容積混合物で溶離し、4.3 g (収率23%)の表題化合物を淡黄色固体として得た；

10

20

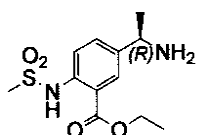
¹H NMR (270 MHz, CDCl₃) 1.24 (9H, s), 1.43 (3H, t, J = 6.8 Hz), 1.53 (3H, d, J = 6.6 Hz), 3.07 (3H, s), 3.39 (1H, br.s), 4.41 (2H, q, J = 6.8 Hz), 4.55 (1H, m), 7.56 (1H, dd, J = 8.6, 2.0 Hz), 7.74 (1H, d, J = 9.2 Hz), 8.06 (1H, d, J = 2.0 Hz), 10.49 (1H, br.s). MS (ESI) : m/z 391 [M + H]⁺, 389 [M - H]⁻.

【0872】

74B) エチル 5-[(1R)-1-アミノエチル]-2-[(メチルスルホニル)アミノ]ベンゾエート

【0873】

【化232】



30

【0874】

[00455] 実施例74Aの化合物(4.3 g, 11 mmol)のMeOH (30 ml)中における溶液に、10%塩酸-メタノール溶液(30 ml)を添加した。次いで混合物を実施例13Dに記載した方法に従って処理し、3.1 g (収率87%)の表題化合物を白色固体として得た；

¹H NMR (270 MHz, DMSO-d₆) 1.34 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.49 (3H, d, J = 7.3 Hz), 3.19 (3H, s), 4.36 (2H, q, J = 7.3 Hz), 4.45 (1H, m), 7.61 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.75 (1H, dd, J = 8.6, 2.0 Hz), 8.09 (1H, d, J = 2.0 Hz), 8.35 (2H, br.s), 10.14 (1H, br.s).

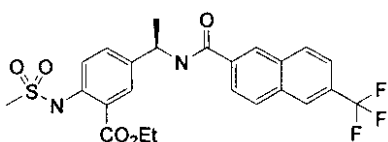
【0875】

74C) エチル 2-[(メチルスルホニル)アミノ]-5-((1R)-1-[[6-(トリフルオロメチル)-2-ナフトイル]アミノ]エチル)ベンゾエート

40

【0876】

【化233】



【0877】

[00456] 実施例74B(アミン)(202 mg, 0.625 mmol)、6-(トリフルオロメチル)-2-ナフトエ酸(150 mg, 0.625 mmol)、HBTU (284 mg, 0.749 mmol)およびトリエチルアミン(19

50

0 mg, 0.26 ml, 1.87 mmol)の無水N, N-ジメチルホルムアミド(5 mL)中における懸濁溶液を、実施例 1 Gに記載したものと同一方法で処理し、表題化合物(221 mg, 70%)を白色固体として得た；

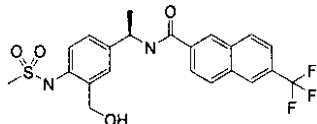
MS (ESI) : m/z 509.14 [M + H]⁺, 507.22 [M - H]⁻.

【 0 8 7 8 】

74D) N-((1R)-1-{3-(ヒドロキシメチル)-4-[(メチルスルホニル)アミノ]フェニル}エチル)-6-(トリフルオロメチル)-2-ナフトアミド

【 0 8 7 9 】

【 化 2 3 4 】



10

【 0 8 8 0 】

[00457] 実施例 7 4 C (220 mg, 0.433 mmol)の乾燥THF(10 ml)中における攪拌溶液に、水素化アルミニウムリチウム(33 mg)を一度に室温で添加した。40 で3時間後、混合物を2M塩酸溶液(約20 ml)で停止し、セライトのパッドを通して沈殿を濾過した。濾過ケーキをメタノールで洗浄し、濾液と洗液を真空中で蒸発させた。水溶液をジクロロメタン(x 3)で抽出し、有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空濃縮して粗生成物を得た。粗生成物をアミン-シリカゲル(150 g)のカラムクロマトグラフィーおよびにより、ジクロロメタン-メタノール(25:1)を用いて精製すると00110141-0051-000(白色固体)が得られ、これを酢酸エチル-ヘキサンで再結晶し、表題化合物(120 mg, 60%)を白色固体として得た；

20

¹H NMR (270 MHz, CDCl₃) 1.53 (3H, d, J = 6.6 Hz), 2.99 (3H, s), 4.62 (2H, s), 5.16-5.30 (1H, m), 7.24-7.38 (2H, m), 7.55 (1H, s), 7.80-7.87 (1H, m), 8.05-8.32 (3H, m), 8.50 (1H, s), 8.61 (1H, s), 9.09-9.16 (1H, m).

MS (ESI) : m/z 465.15 [M - H]⁻.

【 0 8 8 1 】

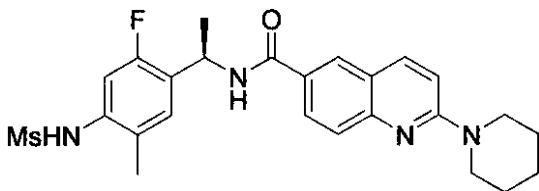
実施例 7 5

(R)-N-(1-(2-フルオロ-5-メチル-4-(メチルスルホンアミド)フェニル)エチル)-2-(ピペリジン-1-イル)キノリン-6-カルボキサミド

30

【 0 8 8 2 】

【 化 2 3 5 】



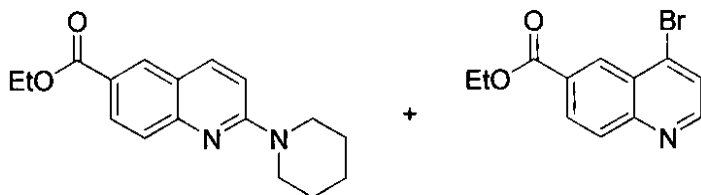
【 0 8 8 3 】

75A) エチル2-(ピペリジン-1-イル)キノリン-6-カルボキシレート

40

【 0 8 8 4 】

【 化 2 3 6 】



【 0 8 8 5 】

[00458] 実施例 6 9 A の化合物(133 mg, 0.475 mmol)およびピペリジン(121 mg, 1.42

50

mmol)のDMF (2 ml)中における混合物を、室温で20時間撹拌した。反応混合物をトルエン-酢酸エチル(1:1, 150 ml)で希釈し、炭酸水素ナトリウムの飽和水溶液(50 mL)、水(50 mL)およびブライン(50 mL)で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、蒸発させた。残留物をシリカゲルのカラムで(酢酸エチル-ヘキサン=1:10~1:5)を溶離剤としてクロマトグラフィー処理し、エチル 2-(ピペリジン-1-イル)キノリン-6-カルボキシレート(エチル 4-プロモキノリン-6-カルボキシレートを含む)を白色固体として得た。この混合物をそれ以上精製せずに次の段階に用いた；

MS (ESI) m/z 285 (M + H)⁺。

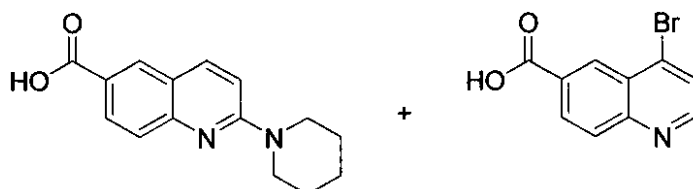
【0886】

75B) 2-(ピペリジン-1-イル)キノリン-6-カルボン酸

10

【0887】

【化237】



【0888】

[00459] 実施例75Aの生成物の化合物(粗製物質120 mg)および2M水酸化ナトリウム溶液(0.42 ml, 0.842 mmol)のエタノール(3 ml)中における混合物を、実施例1Gに記載したものと同一方法で処理した。水性混合物を濃縮し、真空乾燥させ、表題化合物を白色固体(4-プロモキノリン-6-カルボン酸および塩化ナトリウムを含む)として得た。これらの粗生成物を精製せずに次の段階に用いた；

20

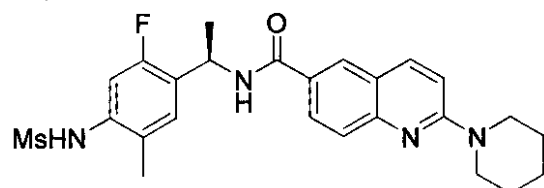
MS (ESI) : m/z 257 (M + H)⁺, 255 (M - H)⁺。

【0889】

75C) (R)-N-(1-(2-フルオロ-5-メチル-4-(メチルスルホンアミド)フェニル)エチル)-2-(ピペリジン-1-イル)キノリン-6-カルボキサミド

【0890】

【化238】



30

【0891】

[00460] 実施例13Dの化合物(59 mg, 0.210 mmol)、トリエチルアミン(0.088 ml, 0.630 mmol)、実施例75Bの化合物(粗製物質0.210 mmol)、およびHBTU (88 mg, 0.231 mmol)のDMF (2 ml)溶液を、実施例1Gに記載したものと同一方法で処理した。粗残留物をヘキサン/酢酸エチル(1:1~1:2)で溶離するシリカゲルカラムクロマトグラフィー、およびアセトニトリル/0.01%アンモニウム水溶液(ベーシック32-68, 32:68~68:32)で溶離するHPLC (使用したカラムはXTerra MS C18, 5 μm, 30 x 50 mm)で処理し、表題化合物(29.6 mg, 30%の収率)を白色固体として得た；

40

¹H NMR (270 MHz, DMSO-d₆) 1.47 (3H, d, J = 7.25 Hz), 1.52-1.75 (6H, m), 2.24 (3H, s), 3.01 (3H, s), 3.68-3.83 (4H, m), 5.37 (1H, m), 7.08 (1H, d, J = 11.9 Hz), 7.28 (1H, d, J = 9.2 Hz), 7.34 (1H, d, J = 8.6 Hz) 7.53 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.99 (1H, dd, J = 2.0 Hz, 8.6 Hz), 8.07 (1H, d, J = 9.2 Hz), 8.25 (1H, d, J = 2.0 Hz), 8.80 (1H, d, J = 7.3 Hz), 9.17 (1H, br s).

MS (ESI) m/z 485 (M + H)⁺, 483 (M - H)⁺。

【0892】

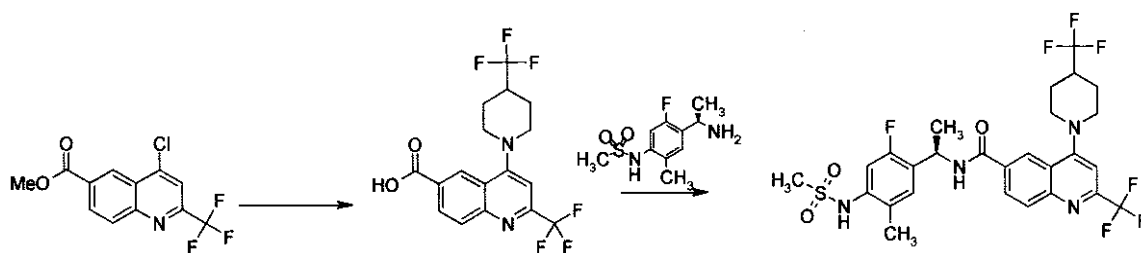
実施例76

50

2-トリフルオロメチル-4-(4-トリフルオロメチル-ピペリジン-1-イル)-キノリン-6-カルボン酸 [(R)-1-(2-フルオロ-4-メタンсульホニルアミノ-5-メチル-フェニル)-エチル]-アミド

【 0 8 9 3 】

【 化 2 3 9 】



10

【 0 8 9 4 】

76A) 2-トリフルオロメチル-4-(4-トリフルオロメチル-ピペリジン-1-イル)-キノリン-6-カルボン酸

[00461] 実施例 6 3 B と同様な方法で、クロロキノリンエステル (200 mg, 0.70 mmol) と適切なアミン (130 mg, 0.68 mmol) の反応、およびそれに続く塩基性媒質中での加水分解により化合物を製造し、表題化合物 (50 mg, 19%) を得た；

$m/z = 392.6 (M + 1)$, r. t. 3.11分。 1H NMR (400 MHz; d_6 -DMSO) 8.60 (1H, bs), 8.23 (s, 2H), 8.03 (1H, d), 7.28 (1H, s), 3.81-3.75 (2H, m), 3.18-3.05 (2H, m), 2.75-2.62 (1H, m), 2.11-1.99 (1H, m), 1.99-1.80 (m, 1H)。

20

【 0 8 9 5 】

76B) 2-トリフルオロメチル-4-(4-トリフルオロメチル-ピペリジン-1-イル)-キノリン-6-カルボン酸 [(R)-1-(2-フルオロ-4-メタンсульホニルアミノ-5-メチル-フェニル)-エチル]-アミド

[00462] 実施例 6 3 C と同様な方法で、酸 (50 mg, 0.10 mmol) を適切なアミン (44 mg, 0.16 mmol) と縮合することにより化合物を製造し、表題化合物 (34 mg, 40%) を得た； $m/z = 621.4 (M + 1)$, r. t. 3.52分。 1H NMR (400 MHz; d_6 -DMSO) 9.25 (1H, d), 9.20 (1H, s), 8.50 (1H, d), 8.26 (1H, dd), 8.13 (1H, d), 7.38 (1H, d), 7.28 (1H, s), 7.11 (1H, d), 5.45-5.38 (1H, m), 3.85-3.73 (2H, m), 3.18-3.05 (2H, m), 3.05 (3H, s), 2.75-2.62 (1H, m), 2.26 (3H, s), 2.11-1.99 (2H, m), 1.99-1.80 (2H, m), 1.47 (3H, d)。

30

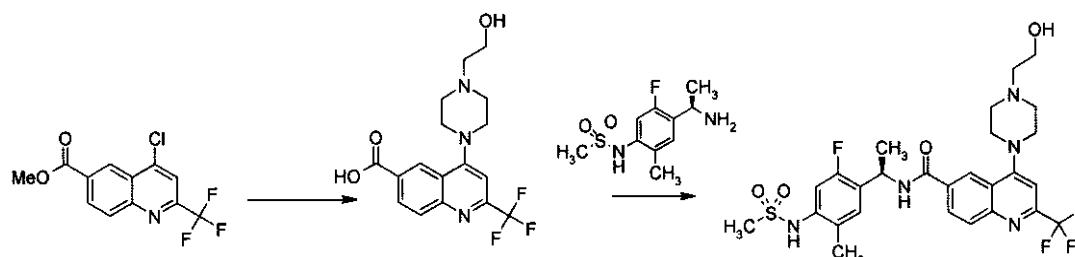
【 0 8 9 6 】

実施例 7 8

4-[4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン-1-イル]-2-トリフルオロメチルキノリン-6-カルボン酸 [(R)-1-(2-フルオロ-4-メタンсульホニルアミノ-5-メチルフェニル)エチル]アミド

【 0 8 9 7 】

【 化 2 4 0 】



40

【 0 8 9 8 】

78A) 4-[4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン-1-イル]-2-トリフルオロメチルキノリン-6-カルボン酸

[00463] メチル 4-クロロ-2-(トリフルオロメチル)キノリン-6-カルボキシレート (10

50

0 mg, 0.3 mmol)、酢酸パラジウム(0.78 mg, 0.0034 mmol)、rac-BINAP (3.2 mg, 0.0052 mmol)、炭酸セシウム(157.5 mg, 0.48 mmol)および1-ピペラジンエタノール(67.4 mg, 0.52 mmol)が入ったマイクロ波バイアルに、無水N,N-ジメチルホルムアミド(1 mL)を添加した。反応物をマイクロ波中で、120 °Cで5分間加熱した。反応混合物をブライン(50 mL)に注入し、EtOAc (3 x 40mL)で抽出した。有機層を合わせてブライン(3 x 20mL)で洗浄し、乾燥させ(MgSO₄)、濾過し、濃縮した。物質をTHF (6 mL)およびEtOH (2 mL)に溶解した。水中の1N水酸化リチウム(2 mL)を添加し、反応物を50 °Cで1時間撹拌した。反応混合物を2N HClで中和し、シリカ上に蒸発させた。フラッシュクロマトグラフィー(CH₂Cl₂中の0~10% MeOH)により表題化合物(50 mg, 40%)を灰白色固体として得た。m/z = 370.3 (M + 1), r.t. 1.95分。¹H NMR (400 MHz; d₆-DMSO) 11.4 (1H, bs), 8.65 (1H, d), 8.28 (1H, dd), 8.18 (1H, dd), 7.45 (1H, s), 5.42 (1H, bs), 3.92-3.30 (12H, m)。

10

【0899】

78B) 4-[4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン-1-イル]-2-トリフルオロメチルキノリン-6-カルボン酸[(R)-1-(2-フルオロ-4-メタンスルホニルアミノ-5-メチルフェニル)エチル]アミド

[00464] 4-[4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン-1-イル]-2-トリフルオロメチルキノリン-6-カルボン酸(28 mg, 0.076 mmol)が入ったバイアルに、無水N,N-ジメチルホルムアミド(1.5 mL)中のN,N,N',N'-テトラメチル-0-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)ウロニウムヘキサフルオロホスフェート(29.1 mg, 0.076 mmol)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(26 mL, 0.15 mmol)および4-ジメチルアミノピリジン(0.93 mg, 0.008 mmol)を含む溶液を添加した。5分間撹拌した後、N-[4-((R)-1-アミノエチル)-5-フルオロ-2-メチルフェニル]メタンスルホンアミド塩酸塩(25.9 mg, 0.092 mmol)およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン(13 μL, 0.076 mmol)の無水N,N-ジメチルホルムアミド(1 mL)中における溶液を添加した。反応物を室温で16時間撹拌した。反応混合物をNaHCO₃の飽和溶液(50 mL)に注入し、EtOAc (3 x 50mL)で抽出した。有機層を合わせてブライン(3 x 50mL)で洗浄し、乾燥させ(MgSO₄)、濾過し、濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー(CH₂Cl₂中の0~4% MeOH)により表題化合物(6 mg, 10%)を灰白色固体として得た。m/z = 598.4 (M + 1), r.t. 2.18分。¹H NMR (400 MHz; d₆-DMSO) 9.22 (2H, d), 8.52 (1H, d), 8.26 (1H, dd), 8.13 (1H, d), 7.38 (1H, d), 7.29 (1H, s), 7.11 (1H, d), 5.44-5.37 (1H, m), 4.49 (1H, t), 3.58 (2H, q), 3.39 (4H, bs), 3.02 (3H, s), 2.74 (4H, bs), 2.55 (2H, m), 2.26 (3H, s), 1.50 (3H, d)。

20

30

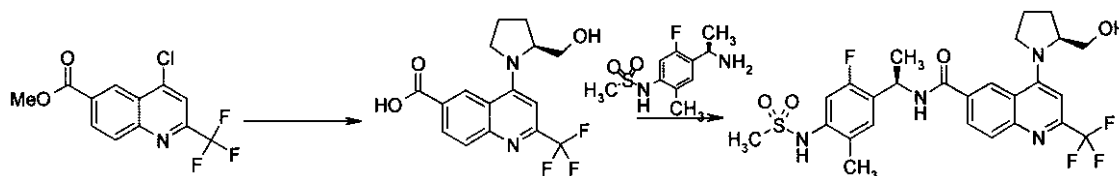
【0900】

実施例79

4-((S)-2-ヒドロキシメチルピロリジン-1-イル)-2-トリフルオロメチルキノリン-6-カルボン酸[(R)-1-(2-フルオロ-4-メタンスルホニルアミノ-5-メチルフェニル)エチル]アミド

【0901】

【化241】



40

【0902】

79A) 4-((S)-2-ヒドロキシメチルピロリジン-1-イル)-2-トリフルオロメチルキノリン-6-カルボン酸

[00465] メチル 4-クロロ-2-(トリフルオロメチル)キノリン-6-カルボキシレート(100 mg, 0.3 mmol)、酢酸パラジウム(0.78 mg, 0.0034 mmol)、rac-BINAP (3.2 mg, 0.0052 mmol)、炭酸セシウム(157.5 mg, 0.48 mmol)およびL-ピロリノール(52.4 mg, 0.52 mmol)が入ったマイクロ波バイアルに、無水N,N-ジメチルホルムアミド(1 mL)を添加した。反

50

応物をマイクロ波中で、120 °Cで5分間加熱した。反応混合物をブライン(50 mL)に注入し、EtOAc (3 x 40mL)で抽出した。有機層を合わせてブライン(3 x 20mL)で洗浄し、乾燥させ(MgSO₄)、濾過し、濃縮した。粗製物質をTHF (6 mL)およびEtOH (2 mL)に溶解した。水中の1N水酸化リチウム(2 mL)を添加し、反応物を50 °Cで1時間撹拌した。反応混合物を2N HClで中和し、シリカ上に蒸発させた。フラッシュクロマトグラフィー(CH₂Cl₂中の0~10% MeOH)により表題化合物(40 mg, 30%)を淡緑色固体として得た。m/z = 341.5 (M + 1), r.t. 2.52分。

【0903】

79B) 4-((S)-2-ヒドロキシメチルピロリジン-1-イル)-2-トリフルオロメチルキノリン-6-カルボン酸[(R)-1-(2-フルオロ-4-メタンスルホニルアミノ-5-メチルフェニル)エチル]アミド

10

[00466] 4-((S)-2-ヒドロキシメチルピロリジン-1-イル)-2-トリフルオロメチルキノリン-6-カルボン酸(30 mg, 0.09 mmol)が入ったバイアルに、無水N,N-ジメチルホルムアミド(1.5 mL)中のN,N,N',N'-テトラメチル-0-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)ウロニウムヘキサフルオロホスフェート(33.52 mg, 0.09 mmol)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(31 μL, 0.18 mmol)および4-ジメチルアミノピリジン(1.1 mg, 0.008 mmol)を含む溶液を添加した。5分間撹拌した後、N-[4-((R)-1-アミノエチル)-5-フルオロ-2-メチルフェニル]メタンスルホンアミド塩酸塩(29.9 mg, 0.11 mol)およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン(16 μL, 0.09 mmol)の無水N,N-ジメチルホルムアミド(1 mL)中における溶液を添加した。反応物を室温で16時間撹拌した。反応混合物をNaHCO₃の飽和溶液(50 mL)に注入し、EtOAc (3 x 50mL)で抽出した。有機層を合わせてブライン(3 x 50mL)で洗浄し、乾燥させ(MgSO₄)、濾過し、濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー(CH₂Cl₂中の0~4% MeOH)により表題化合物(7 mg, 10%)を白色固体として得た。m/z = 569.5 (M + 1), r.t. 3.02分。¹H NMR (400 MHz; d₆-DMSO) 9.19 (1H, s), 9.06 (1H, d), 8.79 (1H, d), 8.21 (1H, dd), 7.96 (1H, d), 7.34 (1H, d), 7.10 (1H, d), 7.03 (1H, s), 5.53-5.35 (1H, m), 4.91 (1H, t), 4.32-4.28 (1H, m), 4.21-4.15 (1H, m), 3.79 (1H, t), 3.61-3.49 (2H, m), 3.03 (3H, s), 2.25 (3H, s), 2.24-2.18 (1H, m), 2.03-1.97 (2H, m), 1.71-1.64 (1H, m), 1.50 (3H, s)。

20

【0904】

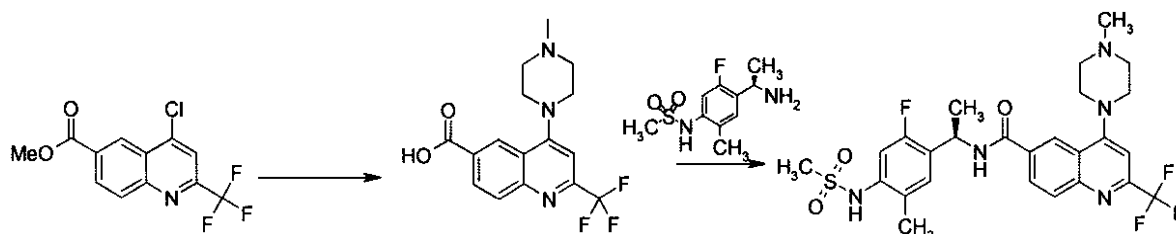
実施例 8 0

30

4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-トリフルオロメチル-キノリン-6-カルボン酸[(R)-1-(2-フルオロ-4-メタンスルホニルアミノ-5-メチル-フェニル)-エチル]-アミド

【0905】

【化242】



40

【0906】

80A) 4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(トリフルオロメチル)キノリン-6-カルボン酸

[00467] 実施例 7 0 A と同様な方法で、塩基性媒質中におけるエステル(200 mg, 0.60 mmol)の加水分解により化合物を製造し、表題化合物(180 mg, 80%)を得た。m/z = 326.6 (M + 1), r.t. 2.75分。¹H NMR (400 MHz; d₆-DMSO) 8.63 (1H, s), 8.29 (1H, d), 8.14 (1H, d), 7.94 (1H, s), 7.22 (1H, s), 3.37 (4H, bs), 2.63 (4H, bs), 2.30 (3H, s)。

【0907】

50

80B) 4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-トリフルオロメチル-キノリン-6-カルボン酸
[(R)-1-(2-フルオロ-4-メタンスルホニルアミノ-5-メチル-フェニル)-エチル]-アミド

[00468] 実施例 63C と同様な方法で、酸 (55 mg, 0.16 mmol) を適切なアミン (55 mg, 0.19 mmol) と縮合することにより化合物を製造し、表題化合物 (8 mg, 8%) を得た。m/z = 567.5 (M + 1), r.t. 1.96分。¹H NMR (400 MHz; d₆-DMSO) 9.22-9.21 (2H, m), 8.51 (1H, d), 8.25 (1H, dd), 8.13 (1H, d), 7.38 (1H, d), 7.25 (1H, s), 7.07 (1H, d), 5.44-5.38 (1H, m), 3.43-3.33 (4H, m), 3.05 (3H, s), 2.65 (4H, bs), 2.35 (3H, s), 2.26 (3H, s), 1.47 (3H, d)。

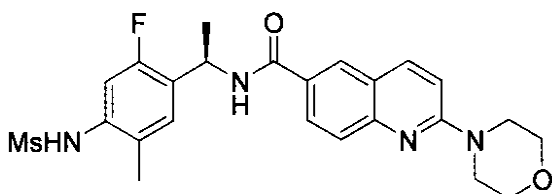
【0908】

実施例 81

((R)-N-(1-(2-フルオロ-5-メチル-4-(メチルスルホンアミド)フェニル)エチル)-2-モル
ホリノキノリン-6-カルボキサミド

【0909】

【化243】



10

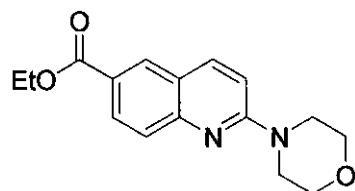
20

【0910】

81A) エチル 2-モルホリノキノリン-6-カルボキシレート

【0911】

【化244】



30

【0912】

[00469] 実施例 69A の化合物 (245 mg, 0.875 mmol) およびモルホリン (114 mg, 1.31 mmol) の DMF (7 ml) 中における混合物を、室温で 20 時間攪拌した。反応混合物を実施例 75A に記載したものと同一方法で処理した。粗生成物をシリカゲルのカラムで (酢酸エチル-ヘキサン=1:5~1:2) を溶離剤としてクロマトグラフィー処理し、表題化合物 (82 mg, 32%) を白色固体として得た；

¹H NMR (270 MHz, CDCl₃) 1.43 (3H, t, J = 6.6 Hz), 3.71-3.98 (8H, m), 4.42 (2H, q, J = 6.6 Hz), 7.00 (1H, d, J = 9.2 Hz), 7.69 (1H, d, J = 9.2 Hz), 7.99 (1H, d, J = 9.2 Hz), , 8.16 (1H, d, J = 8.6 Hz), , 8.38 (1H, s)。

MS (ESI) : m/z 287 (M + H)⁺。

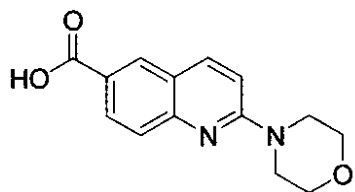
40

【0913】

81B) 2-モルホリノキノリン-6-カルボン酸

【0914】

【化245】



50

【0915】

[00470] 実施例 8 1 A の化合物 (82 mg, 0.425 mmol) および 2M 水酸化ナトリウム溶液 (0.33 ml, 0.67 mmol) のエタノール (3 ml) 中における混合物を、実施例 6 9 C に記載したものと同一方法で処理した。水性混合物を濃縮し、真空乾燥して表題化合物を白色固体 (塩化ナトリウムを含む) として得た。この粗生成物を精製せずに次の段階に用いた；

$^1\text{H NMR}$ (270 MHz, DMSO- d_6) 3.73 (8H, s), 7.31 (1H, d, $J = 9.2$ Hz), 7.58 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 8.01 (1H, dd, $J = 1.3$ Hz, 8.6 Hz), 8.22 (1H, d, $J = 9.2$ Hz), 8.38 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 12.80 (1H, br s).

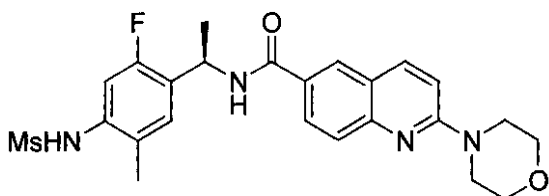
MS (ESI) : m/z 259 ($M + H$) $^+$, 257 ($M - H$) $^+$.

【0916】

81C) ((R)-N-(1-(2-フルオロ-5-メチル-4-(メチルスルホンアミド)フェニル)エチル)-2-モルホリノキノリン-6-カルボキサミド

【0917】

【化246】



10

20

【0918】

[00471] 実施例 1 3 D の化合物 (24 mg, 0.084 mmol)、トリエチルアミン (0.0351 ml, 0.252 mmol)、実施例 8 1 B の化合物 (24 mg, 0.084 mmol)、および HBTU (35 mg, 0.092 mmol) の DMF (2 ml) 溶液を、実施例 1 G に記載したものと同一方法で処理した。粗残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで処理し、ヘキサン/酢酸エチル (1:1 ~ 1:2) で溶離し、表題化合物 (34 mg, 83%) を白色固体として得た；

$^1\text{H NMR}$ (270 MHz, DMSO- d_6) 1.48 (3H, d, $J = 6.6$ Hz), 2.25 (3H, s), 3.02 (3H, s), 3.72 (8H, s), 5.38 (1H, m), 7.09 (1H, d, $J = 11.9$ Hz), 7.30 (1H, d, $J = 9.2$ Hz), 7.36 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.59 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 8.02 (1H, dd, $J = 2.0$ Hz, 9.2 Hz), 8.15 (1H, d, $J = 9.2$ Hz), 8.30 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 8.84 (1H, d, $J = 7.3$ Hz), 9.18 (1H, br s).

MS (ESI) m/z 487 ($M + H$) $^+$, 485 ($M - H$) $^+$.

30

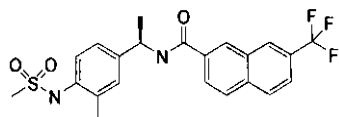
【0919】

実施例 8 2

82A) N-((1R)-1-{3-メチル-4-[(メチルスルホニル)アミノ]フェニル}エチル)-7-(トリフルオロメチル)-2-ナフトアミド

【0920】

【化247】



40

【0921】

[00472] 7-(トリフルオロメチル)-2-ナフトエ酸 (120 mg, 0.5 mmol)、実施例 1 3 D (132 mg, 0.5 mmol)、HBTU (227 mg, 0.6 mmol) および トリエチルアミン (152 mg, 0.21 ml, 1.50 mmol) の無水 N, N-ジメチルホルムアミド (10 ml) 中における溶液を、実施例 1 G に記載したものと同一方法で処理し、表題化合物 (158.8 mg, 70%) を白色固体として得た；

$^1\text{H NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) 1.51 (3H, d, $J = 7.2$ Hz), 2.31 (3H, s), 2.97 (3H, s), 5.13-5.27 (1H, m), 7.21-7.33 (3H, m), 7.82-7.89 (1H, m), 8.10-8.26 (3H, m), 8.52 (1H, s), 8.69 (1H, s), 8.99-9.06 (2H, m).

50

MS (ESI) : m/z 451.12 $[M + H]^+$, 449.17 $[M - H]^-$ 。

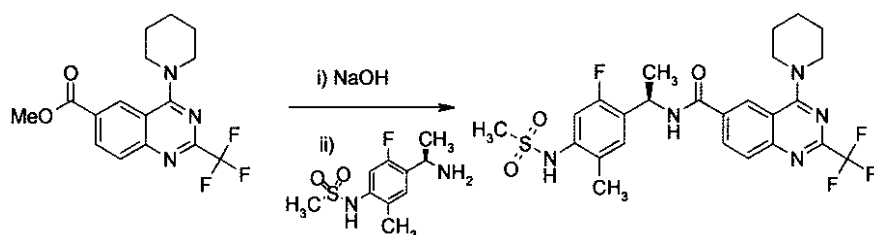
【 0 9 2 2 】

実施例 8 4

4-ピペリジン-1-イル-2-トリフルオロメチル-キナゾリン-6-カルボン酸[(R)-1-(2-フルオロ-4-メタンスルホニルアミノ-5-メチル-フェニル)-エチル]-アミド

【 0 9 2 3 】

【 化 2 4 8 】



10

【 0 9 2 4 】

84A) 4-ピペリジン-1-イル-2-トリフルオロメチル-キナゾリン-6-カルボン酸

[00473] 実施例 7 0 A と同様な方法で、塩基性媒質中におけるエステル(50 mg, 0.10 mmol)の加水分解により化合物を製造し、表題化合物(45 mg, 100%)を得た。 $m/z = 326.4$ ($M + 1$), r.t. 3.22分。 1H NMR (400 MHz; d_6 -DMSO) 8.69 (1H, d), 8.33 (1H, dd), 7.75 (1H, d), 3.83 (4H, s), 1.74 (6H, bs)。

20

【 0 9 2 5 】

84B) 4-ピペリジン-1-イル-2-トリフルオロメチル-キナゾリン-6-カルボン酸[(R)-1-(2-フルオロ-4-メタンスルホニルアミノ-5-メチル-フェニル)-エチル]-アミド

[00474] 実施例 6 3 C と同様な方法で、酸(45 mg, 0.14 mmol)を適切なアミン(51 mg, 0.18 mmol)と縮合することにより化合物を製造し、表題化合物(24 mg, 31%)を得た。 $m/z = 554.5$ ($M + 1$), r.t. 3.42分。 1H NMR (400 MHz; d_6 -DMSO) 9.25 (1H, s), 9.14 (1H, d), 8.49 (1H, d), 8.33 (1H, dd), 7.95 (1H, d), 7.34, (1H, d), 7.09 (1H, d), 5.41-5.33 (1H, m), 3.90 (s, 4H), 3.02 (3H, s), 2.25 (3H, s), 1.78 (6H, s), 1.50 (3H, d)。

30

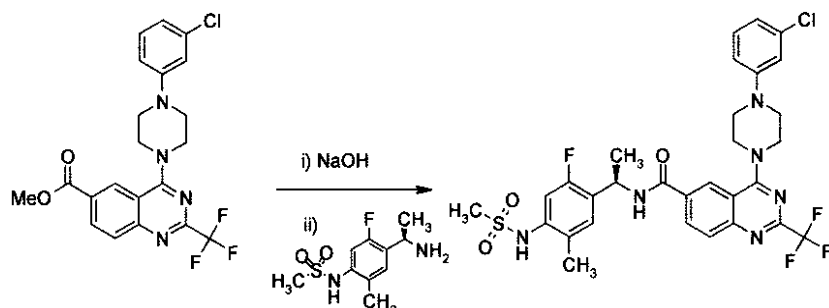
【 0 9 2 6 】

実施例 8 5

4-[4-(3-クロロ-フェニル)-ピペラジン-1-イル]-2-トリフルオロメチル-キナゾリン-6-カルボン酸[(R)-1-(2-フルオロ-4-メタンスルホニルアミノ-5-メチル-フェニル)-エチル]-アミド

【 0 9 2 7 】

【 化 2 4 9 】



40

【 0 9 2 8 】

[00475] 実施例 6 6 と同様な方法で、対応するエステル(25 mg, 0.054 mmol)を加水分解し、得られた酸を適切なアミン(17 mg, 0.060 mmol)と縮合することにより化合物を製造し、表題化合物(17 mg, 47%)を得た。 $m/z = 665.4$ ($M + 1$), r.t. 4.10分。 1H NMR (400 MHz; d_6 -DMSO) 9.20 (1H, s), 9.16 (1H, d), 8.62 (1H, d), 8.39 (1H, dd), 8.01 (1H, d), 7.34, (1H, d), 7.15 (1H, t), 7.02 (1H, d), 6.97 (1H, t), 6.91 (1H, dd)

50

, 6.81 (1H, dd), 5.41-5.33 (1H, m), 4.13 (s, 4H), 3.53-3.48 (4H, m), 3.01 (3H, s), 2.25 (3H, s), 1.50 (3H, d)。

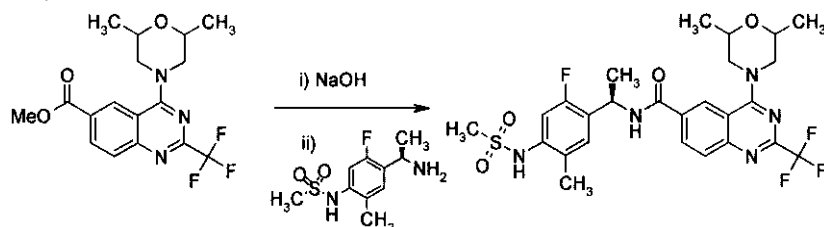
【0929】

実施例 8 6

4-(2,6-ジメチル-モルホリン-4-イル)-2-トリフルオロメチル-キナゾリン-6-カルボン酸 [(R)-1-(2-フルオロ-4-メタンスルホニルアミノ-5-メチル-フェニル)-エチル]-アミド

【0930】

【化250】



10

【0931】

[00476] エチル 4-(2,6-ジメチルモルホリノ)-2-(トリフルオロメチル)キナゾリン-6-カルボキシレート (25 mg, 0.065 mmol) のテトラヒドロフラン (0.5 mL, 6 mmol) 中における溶液に、水中の 1N 水酸化ナトリウム (0.21 mL) を添加し、反応物を室温で 4 時間撹拌した。反応混合物を 1N HCl で中和し、乾燥させ (MgSO₄)、濾過し、蒸発させた。粗残留物をそれ以上精製せずに次の段階に用いた。m/z = 356.0 (M + 1), r. t. 3.40 分。

20

【0932】

[00477] 粗精製の酸、N-[4-((R)-1-アミノエチル)-5-フルオロ-2-メチルフェニル]メタンスルホンアミド塩酸塩 (17 mg, 0.059 mmol)、N,N,N',N'-テトラメチル-O-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)ウロニウム ヘキサフルオロホスフェート (40 mg, 0.1 mmol) および N,N-ジイソプロピルエチルアミン (0.010 mL, 0.059 mmol) の N,N-ジメチルホルムアミド (0.4 mL, 5 mmol) 中における溶液を、室温で 16 時間撹拌した。反応混合物を 1N HCl で停止し、トリエチルアミンで中和し、真空濃縮した。残留物を分取用 HPLC (方法 25-55) により精製し、表題生成物 (10 mg, 30%) を淡褐色固体として得た。m/z = 584.5 (M + 1), r. t. 3.61 分。¹H NMR (400 MHz; d₆-DMSO) 9.20 (1H, bs), 9.14 (1H, d), 8.51 (1H, d), 8.39 (1H, dd), 7.99 (1H, d), 7.33, (1H, d), 7.09 (1H, d), 5.44-5.37 (1H, m), 4.42-4.48 (2H, m), 3.70-3.83 (2H, m), 3.15-3.05 (2H, m), 3.01 (3H, s), 2.25 (3H, s), 1.49 (3H, d), 1.71 (6H, d)。

30

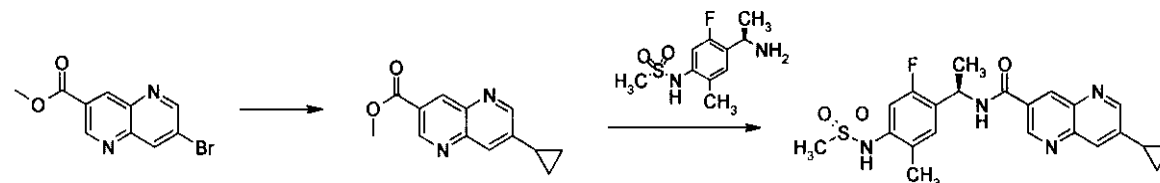
【0933】

実施例 8 7

7-シクロプロピル-[1,5]ナフチリジン-3-カルボン酸 [(R)-1-(2-フルオロ-4-メタンスルホニルアミノ-5-メチル-フェニル)-エチル]-アミド

【0934】

【化251】



40

【0935】

87A) エチル 7-シクロプロピル-1,5-ナフチリジン-3-カルボキシレート

[00478] エチル 7-プロモ-1,5-ナフチリジン-3-カルボキシレート (50 mg, 0.2 mmol)、シクロプロピルボロン酸 (2.0E1 mg, 0.23 mmol)、リン酸カリウム (130 mg, 0.62 mmol) の、トルエン (2 mL, 20 mmol) および水 (0.03 mL, 2 mmol) の混合物中における溶液を、窒素で 10 分間脱気した。次いで、酢酸パラジウム (20 mg, 0.09 mmol) を添加し、反応物を 100 で 1 時間、マイクロ波中で加熱した。冷却した後、反応混合物を飽和 NaHCO₃ に注入し、

50

EtOAcで抽出した。有機層を合わせてブラインで洗浄し、乾燥させ(MgSO₄)、濾過し、濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー(ヘキサン中の10~50% EtOAc)により、表題生成物(28 mg, 60%)を褐色固体として得た；

m/z = 243.5 (M + 1), r.t. 3.35分。¹H NMR (400 MHz; CDCl₃) 9.47 (1H, d), 9.00 (1H, d), 8.90 (1H, d), 7.97 (1H, d), 4.46 (q, 2H), 2.19-2.13 (1H, m), 1.44 (t, 3H), 1.26-1.18 (2H, m), 0.98-0.93 (2H, m)。

【0936】

87B) (R)-7-シクロプロピル-N-(1-(2-フルオロ-5-メチル-4-(メチルスルホンアミド)-フェニル)エチル)-1,5-ナフチリジン-3-カルボキサミド

[00479] 実施例66と同様な方法で、適切なアミン(43 mg, 0.15 mmol)を対応する酸(30 mg, 0.14 mmol)と縮合することにより化合物を製造した。(11 mg, 0.024 mmol, 17%)。m/z = 443.3 (M + 1), r.t. 2.96分。¹H NMR (400 MHz; d₆-DMSO) 9.31 (1H, d), 9.28 (1H, d), 9.19 (1H, bs), 8.95 (1H, dm), 8.85 (1H, bs), 8.07 (1H, d), 7.36 (1H, d), 7.09 (1H, d), 5.42-5.35 (1H, m), 3.01 (3H, s), 2.26 (3H, s), 1.51 (3H, d), 1.20-1.15 (2H, m), 1.04-1.00 (2H, m)。

10

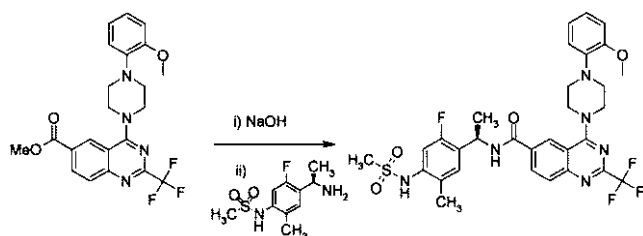
【0937】

実施例88

4-[4-(2-メトキシ-フェニル)-ピペラジン-1-イル]-2-トリフルオロメチル-キナゾリン-6-カルボン酸[(R)-1-(2-フルオロ-4-メタンサルホニルアミノ-5-メチル-フェニル)-エチル]-アミド

20

【0938】
【化252】



【0939】

[00480] 実施例66と同様な方法で、対応するエステル(25 mg, 0.054 mmol)を加水分解し、得られた酸を適切なアミン(17 mg, 0.060 mmol)と縮合することにより化合物を製造し、表題化合物(18 mg, 47%)を得た。m/z = 661.6 (M + 1), r.t. 3.81分。¹H NMR (400 MHz; d₆-DMSO) 9.11 (1H, d), 8.57 (1H, s), 8.35 (dm, 1H), 7.99 (1H, d), 7.25 (1H, bs), 7.04-6.99 (m, 5H), 5.40-5.33 (1H, m), 4.14 (s, 4H), 3.82 (3H, s), 3.21 (s, 4H), 2.87 (3H, s), 2.15 (3H, s), 1.48 (3H, d)。

30

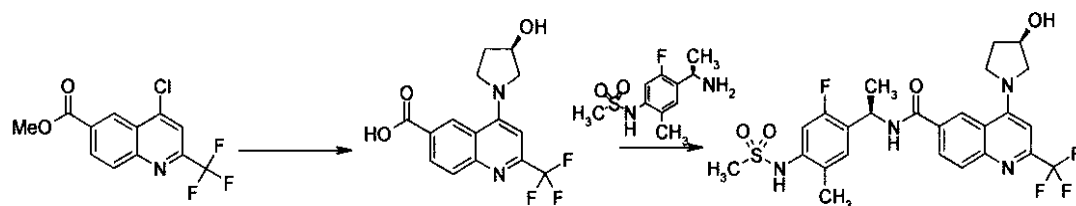
【0940】

実施例90

4-((R)-3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)-2-トリフルオロメチルキノリン-6-カルボン酸[(R)-1-(2-フルオロ-4-メタンサルホニルアミノ-5-メチルフェニル)エチル]アミド

40

【0941】
【化253】



【0942】

90A) 4-((R)-3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)-2-トリフルオロメチルキノリン-6-カル

50

ボン酸

[00481] メチル 4-クロロ-2-(トリフルオロメチル)キノリン-6-カルボキシレート(30 mg, 1 mmol)、酢酸パラジウム(2.3 mg, 0.01 mmol)、rac-BINAP (9.7 mg, 0.016 mmol)、炭酸セシウム(472.5 mg, 1.45 mmol)および(R)-(+)-3-ヒドロキシピロリジン(135 mg, 1.55 mol)が入ったマイクロ波バイアルに、無水N,N-ジメチルホルムアミド(4 mL)を添加した。反応物をマイクロ波中で、120 °Cで15分間加熱した。反応混合物をブライン(50 mL)に注入し、EtOAc (3 x 40mL)で抽出した。有機層を合わせてブライン(3 x 20mL)で洗浄し、乾燥させ(MgSO₄)、濾過し、濃縮した。粗製物質をTHF (6 mL)およびEtOH (2 mL)に溶解した。水中の1N水酸化リチウム(2 mL)を添加し、反応物を50 °Cで1時間撹拌した。反応混合物を2N HClで中和し、シリカ上に蒸発させた。フラッシュクロマトグラフィー(CH₂Cl₂中の0~10% MeOH)により表題化合物(200 mg, 60%)を灰白色固体として得た。m/z = 327.5 (M + 1), r. t. 2.30分。¹H NMR (400 MHz; d₆-DMSO) 9.04 (1H, d), 8.16 (1H, d), 7.96 (1H, d), 6.84 (1H, s), 4.48 (1H, t), 4.24-3.78 (3H, m), 3.62 (1H, d), 2.12-2.01 (2H, m)。

【0943】

90B) 4-((R)-3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)-2-トリフルオロメチルキノリン-6-カルボン酸 [(R)-1-(2-フルオロ-4-メタンスルホニルアミノ-5-メチルフェニル)エチル]アミド

[00482] 4-((R)-3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)-2-トリフルオロメチルキノリン-6-カルボン酸(50 mg, 0.15 mmol)が入ったバイアルに、無水N,N-ジメチルホルムアミド(1.5 mL)中のN,N,N',N'-テトラメチル-O-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)ウロニウムヘキサフルオロホスフェート(58.3 mg, 0.15 mmol)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(50 μL, 0.3 mmol)および4-ジメチルアミノピリジン(1.87 mg, 0.015 mmol)を含む溶液を添加した。5分間撹拌した後、N-[4-((R)-1-アミノエチル)-5-フルオロ-2-メチルフェニル]メタンスルホンアミド塩酸塩(52 mg, 0.18 mmol)およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン(25 μL, 0.15 mmol)の無水N,N-ジメチルホルムアミド(1 mL)中における溶液を添加した。反応物を室温で16時間撹拌した。反応混合物をNaHCO₃の飽和溶液(50 mL)に注入し、EtOAc (3 x 50mL)で抽出した。有機層を合わせてブライン(3 x 50mL)で洗浄し、乾燥させ(MgSO₄)、濾過し、濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー(CH₂Cl₂中の0~5% MeOH)により表題化合物(24 mg, 22%)を白色固体として得た。m/z = 355.2 (M + 1), r. t. 2.82分。¹H NMR (400 MHz; d₆-DMSO) 9.19 (1H, s), 9.10 (1H, d), 8.90 (1H, d), 8.21 (1H, dd), 7.96 (1H, d), 7.33 (1H, d), 7.09 (1H, d), 6.81 (1H, s), 5.41-5.46 (1H, m), 5.15 (1H, d), 4.47 (1H, bs), 4.05-3.96 (3H, m), 3.81-3.75 (1H, m), 3.62 (1H, d), 3.02 (3H, s), 2.25 (3H, s), 2.09-1.98 (2H, m), 1.49 (3H, d)。

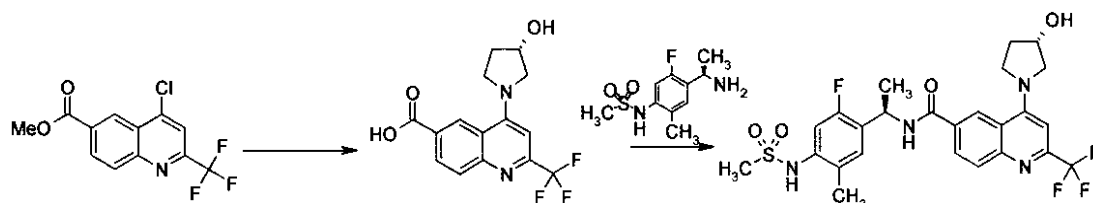
【0944】

実施例 9 1

4-((S)-3-ヒドロキシ-ピロリジン-1-イル)-2-トリフルオロメチルキノリン-6-カルボン酸 [(R)-1-(2-フルオロ-4-メタンスルホニルアミノ-5-メチルフェニル)エチル]アミド

【0945】

【化254】



【0946】

91A) 4-((S)-3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)-2-トリフルオロメチルキノリン-6-カルボン酸

[00483] メチル 4-クロロ-2-(トリフルオロメチル)キノリン-6-カルボキシレート(30 mg, 1 mmol)、酢酸パラジウム(2.3 mg, 0.010 mmol)、rac-BINAP (9.7 mg, 0.016 mmol)

10

20

30

40

50

)、炭酸セシウム(472.5 mg, 1.45 mmol)および(S)-ピロリジン-3-オル(135.4 mg, 1.55 mmol)が入ったマイクロ波バイアルに、無水N,N-ジメチルホルムアミド(4 mL)を添加した。反応物をマイクロ波中で、120 °Cで15分間加熱した。反応混合物をブライン(50 mL)に注入し、EtOAc (3 x 40mL)で抽出した。有機層を合わせてブライン(3 x 20mL)で洗浄し、乾燥させ(MgSO₄)、濾過し、濃縮した。粗製物質をTHF (6 mL)およびEtOH (2 mL)に溶解した。水中の1N水酸化リチウム(2 mL)を添加し、反応物を50 °Cで1時間撹拌した。反応混合物を2 N HClで中和し、シリカ上に蒸発させた。フラッシュクロマトグラフィー(CH₂Cl₂中の0~10% MeOH、60分間かけた)により表題化合物(40 mg, 10%)を白色固体として得た。m/z = 327.4 (M + 1), r. t. 2.31分。¹H NMR (400 MHz; d₆-DMSO) 9.05 (1H, d), 8.17 (1H, d), 7.97 (1H, d), 6.86 (1H, s), 4.48 (1H, bs), 4.08 (1H, dd), 4.00-3.93 (1H, m), 3.85-3.78 (1H, m), 3.64 (1H, d), 2.14-1.99 (2H, m)。

10

【0947】

91A) 4-((S)-3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)-2-トリフルオロメチルキノリン-6-カルボン酸[(R)-1-(2-フルオロ-4-メタンスルホニルアミノ-5-メチルフェニル)エチル]アミド
 [00484] 4-((S)-3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)-2-トリフルオロメチルキノリン-6-カルボン酸(26 mg, 0.08 mmol)が入ったバイアルに、無水N,N-ジメチルホルムアミド(1.5 mL)中のN,N,N',N'-テトラメチル-0-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)ウロニウムヘキサフルオロホスフェート(30.3 mg, 0.08 mmol)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(28 μL, 0.16 mmol)および4-ジメチルアミノピリジン(0.9 mg, 0.008 mmol)を含む溶液を添加した。5分間撹拌した後、N-[4-((R)-1-アミノエチル)-5-フルオロ-2-メチルフェニル]メタンスルホンアミド塩酸塩(27 mg, 0.096 mmol)およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン(14 μL, 0.08 mmol)の無水N,N-ジメチルホルムアミド(1 mL)中における溶液を添加した。反応物を室温で16時間撹拌した。反応混合物をNaHCO₃の飽和溶液(50 mL)に注入し、EtOAc (3 x 50mL)で抽出した。有機層を合わせてブライン(3 x 50mL)で洗浄し、乾燥させ(MgSO₄)、濾過し、濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー(CH₂Cl₂中の0~5% MeOH)により表題化合物(19.1 mg, 71%)を灰白色固体として得た。m/z = 555.3 (M + 1), r. t. 2.74分。¹H NMR (400 MHz; d₆-DMSO) 9.20 (1H, s), 9.12 (1H, d), 8.91 (1H, s), 8.17 (1H, dd), 7.96 (1H, d), 7.37 (1H, d), 7.10 (1H, d), 6.81 (1H, s), 5.43-5.37 (1H, m), 5.17 (1H, d), 4.48 (1H, bs), 4.07-4.03 (2H, m), 3.78 (1H, t), 3.60 (1H, d), 3.02 (3H, s), 2.26 (3H, s), 2.11-1.99 (2H, m), 1.49 (2H, d)。

20

30

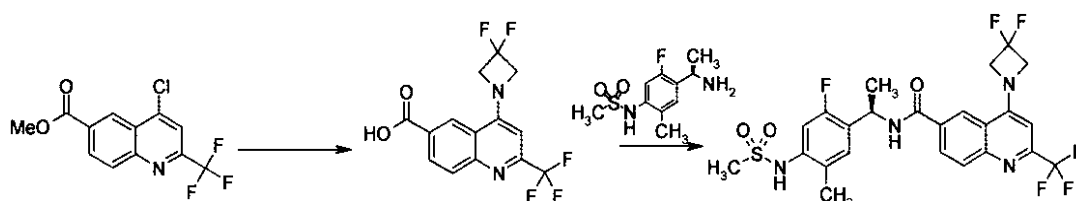
【0948】

実施例 9 2

4-(3,3-ジフルオロアゼチジン-1-イル)-2-トリフルオロメチルキノリン-6-カルボン酸[(R)-1-(2-フルオロ-4-メタンスルホニルアミノ-5-メチルフェニル)-エチル]アミド

【0949】

【化255】



40

【0950】

92A) 4-(3,3-ジフルオロアゼチジン-1-イル)-2-トリフルオロメチルキノリン-6-カルボン酸

[00485] メチル 4-クロロ-2-(トリフルオロメチル)キノリン-6-カルボキシレート(300 mg, 1 mmol)、酢酸パラジウム(2.3 mg, 0.010 mmol)、rac-BINAP (9.7 mg, 0.016 mmol)、炭酸セシウム(472.5 mg, 1.45 mmol)および3,3-ジフルオロアゼチジン塩酸塩(201.2 mg, 1.55 mmol)が入ったマイクロ波バイアルに、無水N,N-ジメチルホルムアミド(4 mL)を添加した。反応物をマイクロ波中で、120 °Cで15分間加熱した。反応混合物をブライン(50

50

mL)に注入し、EtOAc (3 x 40mL)で抽出した。有機層を合わせてブライン(3 x 20mL)で洗浄し、乾燥させ(MgSO₄)、濾過し、濃縮した。粗製物質をTHF (9 mL)およびEtOH (3 mL)に溶解した。水中の1N水酸化リチウム(3 mL)を添加し、反応物を50 で1時間攪拌した。反応混合物を2N HClで中和し、シリカ上に蒸発させた。フラッシュクロマトグラフィー(CH₂Cl₂中の0~10% MeOH、60分間かけた)により表題化合物(40 mg, 10%)を白色固体として得た。m/z = 333.3 (M + 1), r. t. 3.25分。¹H NMR (400 MHz; d₆-DMSO) 8.60 (1H, d), 8.21 (1H, dd), 8.03 (1H, dd), 6.81 (1H, s), 5.03 (4H, s)。

【0951】

92B) 4-(3,3-ジフルオロアゼチジン-1-イル)-2-トリフルオロメチルキノリン-6-カルボン酸 [(R)-1-(2-フルオロ-4-メタンスルホニルアミノ-5-メチルフェニル)エチル]アミド

[00486] 4-(3,3-ジフルオロアゼチジン-1-イル)-2-トリフルオロメチルキノリン-6-カルボン酸(42 mg, 0.13 mmol)が入ったバイアルに、無水N,N-ジメチルホルムアミド(1.5 mL)中のN,N,N',N'-テトラメチル-O-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)ウロニウムヘキサフルオロホスフェート(48 mg, 0.13 mmol)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(45 μL, 0.26 mmol)および4-ジメチルアミノピリジン(1.5 mg, 0.013 mmol)を含む溶液を添加した。5分間攪拌した後、N-[4-((R)-1-アミノエチル)-5-フルオロ-2-メチルフェニル]メタンスルホンアミド塩酸塩(42.9 mg, 0.15 mmol)およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン(23 μL, 0.08 mmol)の無水N,N-ジメチルホルムアミド(1 mL)中における溶液を添加した。反応物を室温で16時間攪拌した。反応混合物をNaHCO₃の飽和溶液(50 mL)に注入し、EtOAc (3 x 50mL)で抽出した。有機層を合わせてブライン(3 x 50mL)で洗浄し、乾燥させ(MgSO₄)、濾過し、濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー(CH₂Cl₂中の0~4% MeOH)により表題化合物(33.1 mg, 44%)を白色固体として得た。m/z = 561.4 (M + 1), r. t. 3.50分。¹H NMR (400 MHz; d₆-DMSO) 9.20 (1H, s), 9.12 (1H, d), 8.46 (1H, d), 8.20 (1H, dd), 8.04 (1H, d), 7.36 (1H, d), 7.10 (1H, d), 6.83 (1H, d), 5.40-5.34 (1H, m), 5.06 (4H, t), 3.02 (1H, s), 2.25 (1H, s), 1.51 (1H, d)。

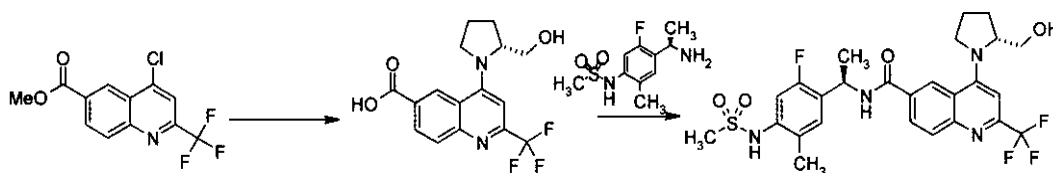
【0952】

実施例 9 3

4-((R)-2-ヒドロキシメチルピロリジン-1-イル)-2-トリフルオロメチルキノリン-6-カルボン酸 [(R)-1-(2-フルオロ-4-メタンスルホニルアミノ-5-メチルフェニル)エチル]アミド

【0953】

【化256】



【0954】

93A) 4-((R)-2-ヒドロキシメチルピロリジン-1-イル)-2-トリフルオロメチルキノリン-6-カルボン酸

[00487] メチル 4-クロロ-2-(トリフルオロメチル)キノリン-6-カルボキシレート(300 mg, 1 mmol)、酢酸パラジウム(2.3 mg, 0.001 mmol)、rac-BINAP (9.7 mg, 0.0016 mmol)、炭酸セシウム(472.5 mg, 1.45 mmol)および(R)-(-)-2-ピロリジンメタノール(157.1 mg, 15.5 mmol)が入ったマイクロ波バイアルに、無水N,N-ジメチルホルムアミド(4 mL)を添加した。反応物をマイクロ波中で、120 で5分間加熱した。反応混合物をブライン(50 mL)に注入し、EtOAc (3 x 40mL)で抽出した。有機層を合わせてブライン(3 x 20mL)で洗浄し、乾燥させ(MgSO₄)、濾過し、濃縮した。物質をTHF (9 mL)およびEtOH (3 mL)に溶解した。水中の1N水酸化リチウム(3 mL)を添加し、反応物を50 で1時間攪拌した。反応混合物を2N HClで中和し、シリカ上に蒸発させた。フラッシュクロマトグラフィー(CH₂Cl₂中の0~10% MeOH)により表題化合物(200 mg, 50%)を灰白色固体として得た。m/z = 341.1

(M + 1), r. t. 2.52分。¹H NMR (400 MHz; d₆-DMSO) 8.90 (1H, d), 8.17 (1H, dd), 8.00 (1H, d), 7.10 (1H, s), 4.40-4.35 (1H, m), 4.13-4.06 (1H, m), 3.88-3.82 (1H, m), 3.57 (2H, m), 2.21-1.96 (3H, m), 1.83-1.74 (1H, m)。

【0955】

93B) 4-((R)-2-ヒドロキシメチルピロリジン-1-イル)-2-トリフルオロメチルキノリン-6-カルボン酸[(R)-1-(2-フルオロ-4-メタンスルホニルアミノ-5-メチルフェニル)エチル]アミド

[00488] 4-((R)-2-ヒドロキシメチルピロリジン-1-イル)-2-トリフルオロメチルキノリン-6-カルボン酸(50 mg, 0.1 mmol)が入ったバイアルに、無水N,N-ジメチルホルムアミド(1.5 mL)中のN,N,N',N'-テトラメチル-O-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)ウロニウムヘキサフルオロホスフェート(55.9 mg, 0.15 mmol)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(52 μL, 0.30 mmol)および4-ジメチルアミノピリジン(1.8 mg, 0.015 mmol)を含む溶液を添加した。5分間攪拌した後、N-[4-((R)-1-アミノエチル)-5-フルオロ-2-メチルフェニル]メタンスルホンアミド塩酸塩(50.0 mg, 0.18 mmol)およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン(26 μL, 0.15 mmol)の無水N,N-ジメチルホルムアミド(1 mL)中における溶液を添加した。反応物を室温で16時間攪拌した。反応混合物をNaHCO₃の飽和溶液(50 mL)に注入し、EtOAc (3 x 50mL)で抽出した。有機層を合わせてブライン(3 x 50mL)で洗浄し、乾燥させ(MgSO₄)、濾過し、濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー(CH₂Cl₂中の0~4% MeOH)により表題化合物(30.5 mg, 30%)をクリーム色の固体として得た。m/z = 569.4 (M + 1), r. t. 3.01分。¹H NMR (400 MHz; d₆-DMSO) 9.19 (1H, s), 9.08 (1H, d), 8.80 (1H, s), 8.18 (1H, dd), 7.97 (1H, d), 7.35 (1H, d), 7.09 (1H, d), 7.04 (1H, s), 5.41-5.36 (1H, m), 4.91 (1H, t), 4.33-4.29 (1H, m), 4.13-4.08 (1H, m), 3.79 (1H, t), 3.63-3.56 (1H, m), 3.53-3.48 (1H, m), 3.02 (3H, s), 2.24 (3H, s), 2.21-2.18 (1H, m), 2.03-1.98 (2H, m), 1.84-1.77 (1H, m), 1.49 (3H, d)。

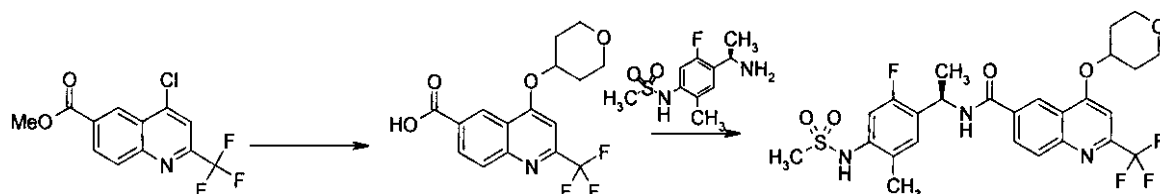
【0956】

実施例 9 4

4-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルオキシ)-2-トリフルオロメチル-キノリン-6-カルボン酸[(R)-1-(2-フルオロ-4-メタンスルホニルアミノ-5-メチル-フェニル)-エチル]-アミド

【0957】

【化257】



【0958】

94A) 4-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルオキシ)-2-(トリフルオロメチル)キノリン-6-カルボン酸

[00489] N,N-ジメチルホルムアミド20 mL中における60%水素化ナトリウム(210 mg, 5.2 mmol)の懸濁液に、テトラヒドロ-2H-ピラン-4-オール(500 μL, 5 mmol)を添加し、反応混合物を室温で10分間攪拌した。この混合物に、メチル 4-クロロ-2-(トリフルオロメチル)キノリン-6-カルボキシレート(500 mg, 2 mmol)を添加した。100 °Cで3時間攪拌した後、反応物を冷却し、EtOAcに溶解してH₂Oで洗浄した。有機層を合わせて乾燥させ(MgSO₄)、濾過し、真空濃縮すると目的のエステルおよび対応する酸の混合物が得られ、これをそれ以上精製せずに次の段階に用いた。

【0959】

[00490] 上記の混合物を15 mL MeOHおよび水5 mLに溶解し、水酸化リチウム(250 mg, 10 mmol)を添加した。反応混合物を30分間加熱還流した。反応混合物にシリカゲルを添加し、溶媒を真空中で除去し、フラッシュクロマトグラフィー(EtOAc中の0~50% MeOH)によ

り表題生成物 (28 mg, 60%) を得た。m/z = 342.3 (M + 1), r.t. 2.86分。¹H NMR (400 MHz; d₆-DMSO) 8.73 (1H, d), 8.37 (1H, dd), 7.99 (1H, d), 7.35 (1H, s), 5.18-5.28 (1H, m), 3.94-3.84 (2H, m), 3.65-3.58 (2H, m), 2.19-2.08 (2H, m), 1.85-1.75 (2H, m)。

【0960】

94B) 4-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルオキシ)-2-トリフルオロメチル-キノリン-6-カルボン酸 [(R)-1-(2-フルオロ-4-メタンスルホニルアミノ-5-メチル-フェニル)-エチル]-アミド

[00491] 実施例 63C と同様な方法で、酸 (100 mg, 0.30 mmol) を適切なアミン (99 mg, 0.35 mmol) と縮合することにより化合物を製造し、表題化合物 (38 mg, 20%) を得た。m/z = 570.2 (M + 1), r.t. 3.11分。¹H NMR (400 MHz; d₆-DMSO) 9.24 (1H, d), 9.15 (1H, s), 8.70 (1H, d), 8.22 (1H, dd), 8.04 (1H, d), 7.49 (1H, s), 7.36 (1H, d), 7.10 (1H, d), 5.44-5.38 (1H, m), 5.21-5.32 (1H, m), 3.96-3.90 (2H, m), 3.70-3.58 (2H, m), 3.05 (3H, s), 2.22 (3H, s), 2.28-2.18 (2H, m), 1.89-1.75 (2H, m) 1.47 (3H, d)。

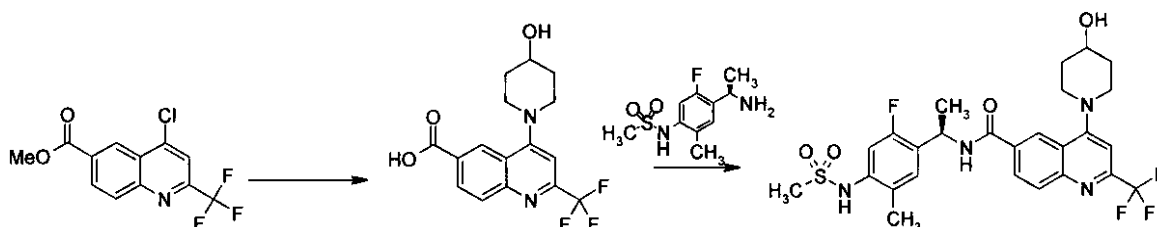
【0961】

実施例 95

4-(4-ヒドロキシ-ピペリジン-1-イル)-2-トリフルオロメチル-キノリン-6-カルボン酸 [(R)-1-(2-フルオロ-4-メタンスルホニルアミノ-5-メチル-フェニル)-エチル]-アミド

【0962】

【化258】



【0963】

95A) 4-(4-ヒドロキシ-ピペリジン-1-イル)-2-(トリフルオロメチル)キノリン-6-カルボン酸

[00492] メチル 4-クロロ-2-(トリフルオロメチル)キノリン-6-カルボキシレート (300 mg, 1.00 mmol)、炭酸セシウム (1010 mg, 3.10 mmol)、酢酸パラジウム (23 mg, 0.10 mmol) および 4-ヒドロキシピペリジン (210 mg, 2.10 mmol) の、N,N-ジメチルホルムアミド 4 mL における溶液を、マイクロ波中、120 °C で 6 分間加熱した。反応混合物を EtOAc に溶解し、有機層をブラインで洗浄した。有機層を合わせて乾燥させ (MgSO₄)、濾過し、真空濃縮すると目的のエステルと対応する酸の混合物が得られ、これをそれ以上精製せずに次の段階に用いた。m/z = 355.1 (M + 1), r.t. 2.94分。

【0964】

[00493] 上記の混合物を 305 mL MeOH および 水 5 mL に溶解し、水酸化リチウム (200 mg, 8 mmol) を添加した。反応混合物を 30 分間加熱還流した。反応混合物にシリカゲルを添加し、溶媒を真空中でフラッシュクロマトグラフィー (EtOAc 中の 0 ~ 50% MeOH) により除去し、表題生成物 (200 mg, 57%) を得た。m/z = 341.7 (M + 1), r.t. 2.55分。¹H NMR (400 MHz; d₆-DMSO) 8.62 (1H, d), 8.24 (1H, dd), 7.92 (1H, d), 7.18 (1H, s), 4.92 (1H, bs), 3.84-3.74 (1H, m), 3.60-3.54 (2H, m), 3.37 (1H, bs), 3.18-3.05 (2H, m), 2.09-1.95 (2H, m), 1.79-1.62 (2H, m)。

【0965】

95B) 4-(4-ヒドロキシ-ピペリジン-1-イル)-2-トリフルオロメチル-キノリン-6-カルボン酸 [(R)-1-(2-フルオロ-4-メタンスルホニルアミノ-5-メチル-フェニル)-エチル]-アミド

[00494] 実施例 63C と同様な方法で、酸 (100 mg, 0.30 mmol) を適切なアミン (99 mg

10

20

30

40

50

, 0.35 mmol)と縮合することにより化合物を製造し、表題化合物(16 mg, 9%)を得た。m/z = 568.5 (M + 1), r.t. 3.24分。¹H NMR (400 MHz; d₆-DMSO) 9.22 (1H, d), 9.06 (1H, bs), 8.51 (1H, d), 8.26 (1H, dd), 8.13 (1H, d), 7.36 (1H, d), 7.23 (1H, s), 7.08 (1H, d), 5.44-5.38 (1H, m), 4.87 (1H, d), 3.82-3.77 (1H, m), 3.69-3.55 (2H, m), 3.23-3.13 (2H, m), 3.05 (3H, s), 2.26 (3H, s), 2.0 (2H, bs), 1.61-1.78 (2H, m), 1.47 (3H, d)。

【0966】

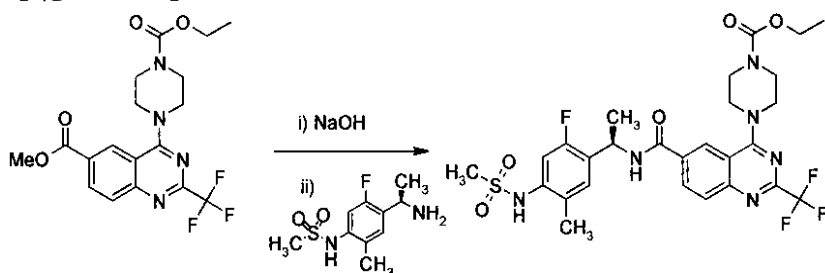
実施例 9 6

4-{6-[(R)-1-(2-フルオロ-4-メタンスルホニルアミノ-5-メチルフェニル)-エチルカルバモイル]-2-トリフルオロメチル-キノリン-4-イル}-ピペラジン-1-カルボン酸エチルエステル

10

【0967】

【化259】



20

【0968】

[00495] 実施例 6 6 と同様な方法で、対応するエステル(25 mg, 0.059 mmol)を加水分解し、得られた酸を適切なアミン(28 mg, 0.10 mmol)と縮合することにより化合物を製造し、表題化合物(10 mg, 30%)を得た。m/z = 627.1 (M + 1), r.t. 3.23分。¹H NMR (400 MHz; d₆-DMSO) 9.20 (1H, bs), 9.15 (1H, d), 8.55 (1H, d), 8.36 (1H, dd), 8.00 (1H, d), 7.35 (1H, d), 7.09 (1H, d), 5.4-5.34 (1H, m), 4.09 (2H, q), 4.00-4.03 (4H, m), 3.64 (4H, bs), 3.02 (3H, s), 2.25 (3H, s), 1.50 (3H, d), 1.20 (3H, t)。

【0969】

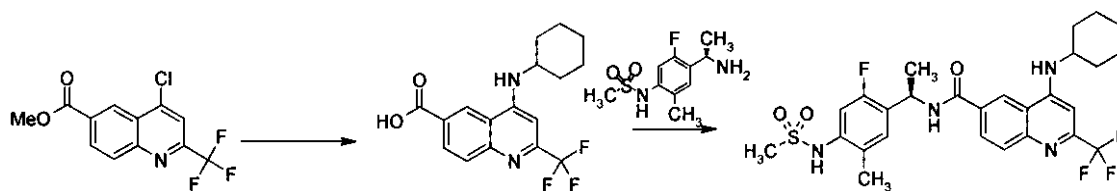
実施例 9 7

4-シクロヘキシルアミノ-2-トリフルオロメチルキノリン-6-カルボン酸[(R)-1-(2-フルオロ-4-メタンスルホニルアミノ-5-メチルフェニル)エチル]アミド

30

【0970】

【化260】



40

【0971】

97A) 4-シクロヘキシルアミノ-2-トリフルオロメチルキノリン-6-カルボン酸

[00496] メチル 4-クロロ-2-(トリフルオロメチル)キノリン-6-カルボキシレート(300 mg, 1 mmol)、酢酸パラジウム(2.3 mg, 0.010 mmol)、rac-BINAP (9.7 mg, 0.016 mmol)、炭酸セシウム(472.5 mg, 1.45 mmol)およびシクロヘキサンアミン(154.1 mg, 1.55 mmol)が入ったマイクロ波バイアルに、無水N,N-ジメチルホルムアミド(4 mL)を添加した。反応物をマイクロ波中で、120 °Cで15分間加熱した。反応混合物をブライン(50 mL)に注入し、EtOAc (3 x 40mL)で抽出した。有機層を合わせてブライン(3 x 20mL)で洗浄し、乾燥させ(MgSO₄)、濾過し、濃縮した。粗製物質をTHF (9 mL)およびEtOH(3 mL)に溶解した。水中の1N水酸化リチウム(3 mL)を添加し、反応物を50 °Cで1時間撹拌した。反応混合物を2N HClで中和し、シリカ上に蒸発させた。フラッシュクロマトグラフィー(CH₂Cl₂中の0~10%

50

MeOH)により表題化合物(50 mg, 10%)を灰白色固体として得た。m/z = 339.2 (M + 1), r. t. 3.58分。¹H NMR (400 MHz; d₆-DMSO) 9.15 (1H, d), 8.17 (1H, dd), 7.93 (1H, d), 6.90 (1H, s), 3.73-3.69 (1H, m), 1.99-1.88 (2H, m), 1.82-1.63 (3H, m), 1.54-1.39 (4H, m), 1.30-1.26 (1H, m)。

【0972】

97B) 4-シクロヘキシルアミノ-2-トリフルオロメチルキノリン-6-カルボン酸[(R)-1-(2-フルオロ-4-メタンスルホニルアミノ-5-メチルフェニル)エチル]アミド

[00497] 4-シクロヘキシルアミノ-2-トリフルオロメチルキノリン-6-カルボン酸(45 mg, 0.13 mmol)が入ったバイアルに、無水N,N-ジメチルホルムアミド(1.5 mL)中のN,N,N',N'-テトラメチル-O-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)ウロニウムヘキサフルオロホスフェート(50.6 mg, 0.13 mmol)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(45 μL, 0.26 mmol)および4-ジメチルアミノピリジン(1.6 mg, 0.013 mmol)を含む溶液を添加した。5分間攪拌した後、N-[4-((R)-1-アミノエチル)-5-フルオロ-2-メチルフェニル]メタンスルホンアミド塩酸塩(45.1 mg, 0.16 mmol)およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン(23 μL, 0.13 mmol)の無水N,N-ジメチルホルムアミド(1 mL)中における溶液を添加した。反応物を室温で16時間攪拌した。反応混合物をNaHCO₃の飽和溶液(50 mL)に注入し、EtOAc (3 x 50mL)で抽出した。有機層を合わせてブライン(3 x 50mL)で洗浄し、乾燥させ(MgSO₄)、濾過し、濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー(CH₂Cl₂中の0~3% MeOH)により表題化合物(17.4 mg, 22%)を白色固体として得た。m/z = 567.4 (M + 1), r. t. 3.74分。¹H NMR (400 MHz; d₆-DMSO) 9.19 (1H, s), 8.98 (1H, d), 8.70 (1H, s), 8.15 (1H, dd), 7.92 (1H, d), 7.66 (1H, d), 7.36 (1H, d), 7.09 (1H, d), 6.82 (1H, s), 5.41-5.35 (1H, m), 3.35-3.32 (1H, m), 3.02 (3H, s), 2.24 (3H, s), 1.96 (2H, bs), 1.80-1.76 (2H, m), 1.68-1.63 (1H, m), 1.50 (3H, s), 1.44-1.39 (4H, m), 1.22-1.16 (1H, m)。

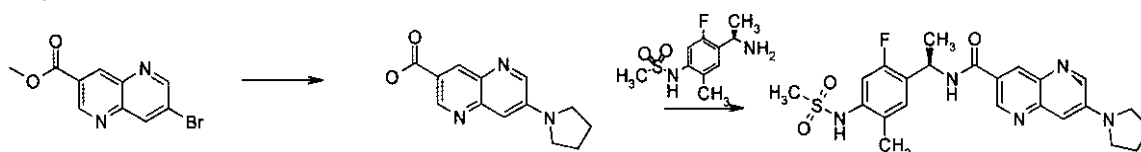
【0973】

実施例 98

7-ピロリジン-1-イル-[1,5]ナフチリジン-3-カルボン酸[(R)-1-(2-フルオロ-4-メタンスルホニルアミノ-5-メチルフェニル)-エチル]-アミド

【0974】

【化261】



【0975】

98A) エチル 7-(ピロリジン-1-イル)-1,5-ナフチリジン-3-カルボキシレート

[00498] エチル 7-ブromo-1,5-ナフチリジン-3-カルボキシレート(100 mg, 0.36 mmol)および2,2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1,1'-ビナフチル(3.5 mg, 0.0056 mmol)および炭酸セシウム(120 mg, 0.36 mmol)のトルエン(4 mL, 40 mmol)中における溶液を、窒素で10分間脱気した。次いで、ピロリジン(0.046 mL, 0.55 mmol)およびジクロロビス(トリ-*o*-トリルホスフィン)パラジウム(II) (1.0 mg, 0.0013 mmol)を添加し、反応物を150度で1時間、マイクロ波中で加熱した。反応混合物を真空濃縮し、カラムクロマトグラフィー(Hex:EtOAc, 20-60%)により精製してピロリジン生成物(75 mg, 78%の収率)を黄色固体として得た。m/z = 272.3 (M + 1), r. t. 2.61分。¹H NMR (400 MHz; CDCl₃) 9.32 (1H, d), 8.85 (1H, s), 8.66 (1H, d), 7.22 (1H, s), 4.46 (q, 2H), 3.55-3.52 (2H, m), 2.17-2.04 (2H, m), 1.44 (t, 3H)。

【0976】

98B) 7-ピロリジン-1-イル-[1,5]ナフチリジン-3-カルボン酸[(R)-1-(2-フルオロ-4-メタンスルホニルアミノ-5-メチルフェニル)-エチル]-アミド

[00499] 実施例 66と同様な方法で、対応するエステル(38 mg, 0.14 mmol)を加水分解し、得られた酸を適切なアミン(43 mg, 0.15 mmol)と縮合することにより化合物を製造

し、表題化合物 (14 mg, 21%) を得た。m/z = 472.4 (M + 1), r.t. 2.25分。¹H NMR (400 MHz; d₆-DMSO) 9.19 (1H, bs), 9.15 (1H, d), 9.06 (1H, d), 8.74 (2H, d), 7.34 (1H, d), 7.12 (1H, d), 7.08 (1H, d), 5.40-5.32 (1H, m), 3.51-3.46 (4H, m), 2.99 (3H, s), 2.24 (3H, s), 2.07-2.01 (4H, m), 1.49 (3H, d)。

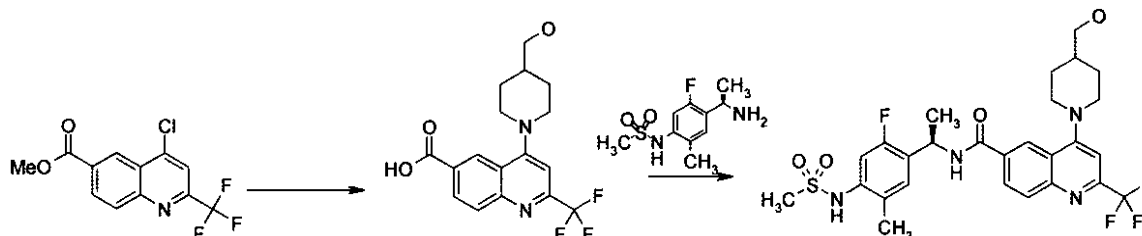
【0977】

実施例 9 9

4-(4-ヒドロキシメチル-ピペリジン-1-イル)-2-トリフルオロメチル-キノリン-6-カルボン酸 [(R)-1-(2-フルオロ-4-メタンシルホニルアミノ-5-メチル-フェニル)-エチル]-アミド

【0978】

【化262】



【0979】

99A) 4-(4-ヒドロキシメチル-ピペリジン-1-イル)-キノリン-6-カルボン酸

[00500] 実施例 9 5 A と同様な方法で、クロロキノリンエステル (300 mg, 1.00 mmol) と適切なアミン (400 mg, 3.00 mmol) の反応、およびそれに続く塩基性媒質中での加水分解により化合物を製造し、表題化合物 (260 mg, 70%) を得た。m/z = 355.3 (M + 1), r.t. 2.67分。¹H NMR (400 MHz; d₆-DMSO) 8.60 (1H, bs), 8.48 (1H, d), 8.25 (1H, dd), 7.92 (1H, d), 7.18 (1H, s), 3.71-3.60 (2H, m), 3.41 (2H, d), 2.93 (2H, t), 3.40 (1H, bs), 1.91-1.83 (m 2H), 1.69-1.60 (1H, m), 1.57-1.43 (2H, m)。

【0980】

99B) 4-(4-ヒドロキシメチル-ピペリジン-1-イル)-2-トリフルオロメチル-キノリン-6-カルボン酸 [(R)-1-(2-フルオロ-4-メタンシルホニルアミノ-5-メチル-フェニル)-エチル]-アミド

[00501] 実施例 6 3 C と同様な方法で、酸 (100 mg, 0.30 mmol) を適切なアミン (92 mg, 0.32 mmol) と縮合することにより化合物を製造し、表題化合物 (17 mg, 10%) を得た。m/z = 583.32 (M + 1), r.t. 2.96分。¹H NMR (400 MHz; d₆-DMSO) 9.21-9.20 (2H, m), 8.50 (1H, d), 8.25 (1H, dd), 8.11 (1H, d), 7.37 (1H, d), 7.29 (1H, s), 7.12 (1H, d), 5.44-5.38 (1H, m), 4.59 (1H, t), 3.75 (2H, d), 3.39 (2H, t), 3.35-3.28 (2H, m), 3.05-2.94 (2H, m), 3.07 (3H, s), 2.22 (3H, s), 1.94-1.83 (2H, m), 1.47 (3H, d)。

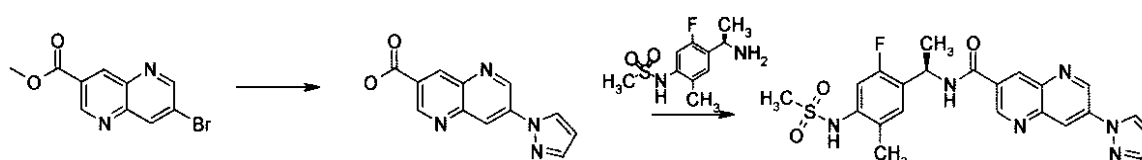
【0981】

実施例 1 0 0

7-ピラゾール-1-イル-[1,5]ナフチリジン-3-カルボン酸 [(R)-1-(2-フルオロ-4-メタンシルホニルアミノ-5-メチル-フェニル)-エチル]-アミド

【0982】

【化263】



【0983】

100A) エチル 7-(1H-ピラゾール-1-イル)-1,5-ナフチリジン-3-カルボキシレート

10

20

30

40

50

[00502] エチル 7-プロモ-1,5-ナフチリジン-3-カルボキシレート(85 mg, 0.30 mmol)、炭酸セシウム(148 mg, 0.454 mmol)、1H-ピラゾール(31.4 mg, 0.461 mmol)およびヨウ化銅(I)(14 mg, 0.076 mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(2 mL, 30 mmol)中における溶液を、150 で1時間、マイクロ波中で加熱した。反応混合物を濾過し、EtOAcに溶解し、1N HClで洗浄した。有機層を乾燥させ(MgSO₄)、真空濃縮し、カラムクロマトグラフィー(Hex:EtOAc, 20-40%)により精製してピラゾール生成物(15 mg, 18%)を白色固体として得た。m/z = 268.9 (M + 1), r.t. 2.75分。¹H NMR (400 MHz; CDCl₃) 9.70 (1H, d), 9.55 (1H, d), 9.08 (1H, d), 8.58 (1H, d), 8.18 (1H, d), 7.88 (1H, d), 6.63 (1H, dd), 4.51 (q, 2H), 1.48 (t, 3H)。

【0984】

100B) 7-ピラゾール-1-イル-[1,5]ナフチリジン-3-カルボン酸[(R)-1-(2-フルオロ-4-メタンスルホニルアミノ-5-メチルフェニル)-エチル]-アミド

[00503] 実施例66と同様な方法で、対応するエステル(17 mg, 0.063 mmol)を加水分解し、得られた酸を適切なアミン(20 mg, 0.070 mmol)と縮合することにより化合物を製造し、表題化合物(4 mg, 10%)を得た。m/z = 469.4 (M + 1), r.t. 2.88分。¹H NMR (400 MHz; d₆-DMSO) 9.76 (1H, d), 9.41 (1H, d), 9.34 (1H, d), 9.20 (1H, bs), 8.98-9.01 (1H, m), 8.94 (2H, d), 8.85 (1H, d), 7.96 (d, 1H,), 7.39 (1H, d), 7.10 (1H, d), 6.73 (1H, dd), 5.45-5.36 (1H, t), 3.02 (3H, s), 2.26 (3H, s), 1.53 (3H, d)。

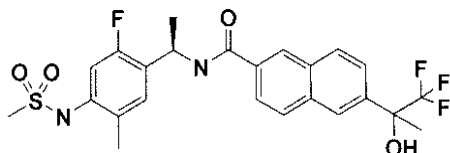
【0985】

実施例101

N-((1R)-1-{2-フルオロ-5-メチル-4-[(メチルスルホニル)アミノ]フェニル}エチル)-6-(2,2,2-トリフルオロ-1-ヒドロキシ-1-メチルエチル)-2-ナフトアミド

【0986】

【化264】



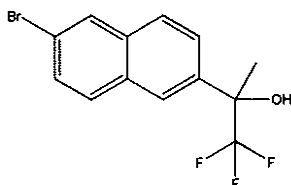
30

【0987】

101A) カルボン酸1: 2-(6-プロモ-2-ナフチル)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-オール

【0988】

【化265】



40

【0989】

[00504] 1-(6-プロモ-2-ナフチル)エタノン(2.5 g, 10.0 mmol, Tetrahedron Letters (2001), 42(2), 265-266)のDMF (25 ml)溶液に、トリフルオロメチルトリメチルシラン(2.14 g, 15.1 mmol)および酢酸リチウム(33.1 mg, 0.5 mmol)を添加し、混合物を室温で12時間攪拌した。次いで、反応物を酢酸ナトリウム水溶液および酢酸エチルで分配した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過した。次いで、蒸発させると粗残留物が得られ、これを5時間攪拌しながら塩化水素およびメタノールで処理した。次いで、蒸発させると粗残留物が得られ、これをシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより、ヘキサン:酢酸エチル(5:1)で溶離して精製し、表題化合物を83%の収率で無色の油として得た；

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 2.50 (1H, s), 7.58 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.71-7.81 (3H, m), 8.04 (2H, d, J = 8.9 Hz)。

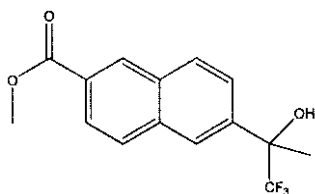
50

【 0 9 9 0 】

101B) メチル 6-(2,2,2-トリフルオロ-1-ヒドロキシ-1-メチルエチル)-2-ナフトエート

【 0 9 9 1 】

【 化 2 6 6 】



10

【 0 9 9 2 】

[00505] 101Aの化合物(1.0 g, 3.1 mmol)、トリフルオロメチルトリメチルシラン(2.14 g, 15.1 mmol)および酢酸リチウム(33.1 mg, 0.5 mmol)のDMA (25 ml)およびメチルアルコール(1 ml)溶液に、酢酸パラジウム(70.0 mg, 0.31 mmol)、ジフェニルホスフィンプロパン(129 mg, 0.31 mmol)およびトリエチルアミン(951 mg, 9.4 mmol)を添加し、混合物を100、COガス条件下(バルーン圧)で12時間撹拌した。次いで、反応物を水および酢酸エチルで分配した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過した。次いで、蒸発させると粗残留物が得られ、これをシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより、ヘキサン:酢酸エチル(5:1)で溶離して精製し、無色の油を50%の収率で得た；

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) 1.81 (3H, s), 3.93 (3H, s), 6.85 (1H, s), 7.81-8.00 (1H, m), 8.11-8.26 (4H, m), 8.66 (1H, s)。

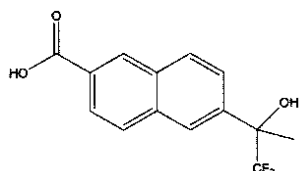
20

【 0 9 9 3 】

101C) 6-(2,2,2-トリフルオロ-1-ヒドロキシ-1-メチルエチル)-2-ナフトエ酸

【 0 9 9 4 】

【 化 2 6 7 】



30

【 0 9 9 5 】

[00506] 101Bの化合物(1.16 g, 3.1 mmol)のエチルアルコール(30 ml)溶液に、水酸化ナトリウム水溶液(2M) (15 ml)を添加し、混合物を室温で5時間撹拌した。次いで、反応物を塩化水素水溶液(20 ml)で酸性化し、生成物を酢酸エチルで抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥させた。次いで濾過し、蒸発させて表題化合物を白色固体として90%の収率で得た；

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) 1.81 (3H, s), 6.85 (1H, s), 7.82 (1H, d, $J = 9.2$ Hz), 7.99-8.25 (4H, m), 8.62 (1H, s), 12.9 (1H, brs)。

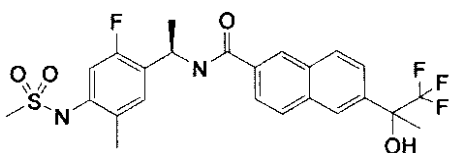
【 0 9 9 6 】

101D) N-((1R)-1-{2-フルオロ-5-メチル-4-[(メチルスルホニル)アミノ]フェニル}エチル)-6-(2,2,2-トリフルオロ-1-ヒドロキシ-1-メチルエチル)-2-ナフトアミド

40

【 0 9 9 7 】

【 化 2 6 8 】



【 0 9 9 8 】

[00507] 101Cの化合物(100 mg, 0.35 mmol)のDMF (100 ml)溶液に、HBTU (133 mg, 0.35 mmol)およびトリエチルアミン(107 mg, 1.06 mmol)を添加し、反応混合物を50

50

で0.2時間攪拌した。次いで、アミン 1 3 D (99.5 mg, 0.35 mmol)をこの反応物に分配し、混合物を50 で12時間攪拌した。次いで、反応物を飽和炭酸水素ナトリウムで停止し、生成物を酢酸エチルで抽出した。通常の前製の後、表題化合物を白色固体として31%の収率で得た；

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) 1.65 (3H, d, $J = 7.3$ Hz), 1.90 (3H, s), 2.25 (3H, s), 2.66 (1H, brs), 3.05 (3H, s), 5.38-5.46 (1H, m), 6.22 (1H, brs), 6.74 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.22 (1H, s), 7.32 (1H, s), 7.72-7.83 (1H, m), 7.86-7.97 (3H, m), 8.11 (1H, s), 8.28 (1H, s)。

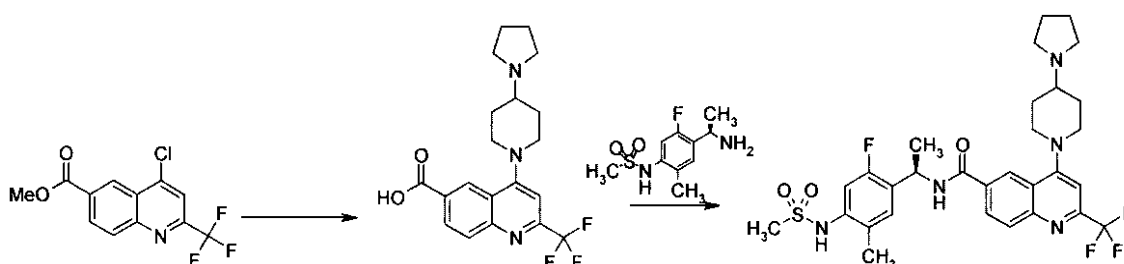
【 0 9 9 9 】

実施例 1 0 2

4-(4-ピロリジン-1-イル-ピペリジン-1-イル)-2-トリフルオロメチル-キノリン-6-カルボン酸 [(R)-1-(2-フルオロ-4-メタンシルホニルアミノ-5-メチル-フェニル)-エチル]-アミド

【 1 0 0 0 】

【 化 2 6 9 】



10

20

【 1 0 0 1 】

102A) 4-(4-ピロリジン-1-イル-ピペリジン-1-イル)-キノリン-6-カルボン酸

[00508] 実施例 9 5 A と同様な方法で、クロロキノリンエステル(300 mg, 1.00 mmol)と適切なアミン(320 mg, 3.00 mmol)の反応、およびそれに続く塩基性媒質中での加水分解により化合物を製造し、表題化合物(260 mg, 70%)を得た。 $m/z = 394.3$ ($M + 1$), r.t. 1.91分。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz; d_6 -DMSO) 8.55 (1H, d), 8.25 (1H, dd), 7.90 (1H, d), 7.16 (1H, s), 3.71-3.60 (2H, m), 3.38 (1H, bs), 3.03 (2H, t), 2.25 (3H, bs), 2.28-2.22 (1H, m), 2.09-2.02 (2H, m), 1.80-1.67 (6H, m)。

30

【 1 0 0 2 】

102B) 4-(4-ピロリジン-1-イル-ピペリジン-1-イル)-2-トリフルオロメチル-キノリン-6-カルボン酸 [(R)-1-(2-フルオロ-4-メタンシルホニルアミノ-5-メチル-フェニル)-エチル]-アミド

[00509] 実施例 6 3 C と同様な方法で、酸(100 mg, 0.20 mmol)を適切なアミン(86 mg, 0.30 mmol)と縮合することにより化合物を製造し、表題化合物(30 mg, 20%)を得た。 $m/z = 622.0$ ($M + 1$), r.t. 2.08分。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz; d_6 -DMSO) 9.23 (1H, d), 8.52 (1H, d), 8.25 (1H, dd), 8.13 (1H, d), 7.37 (1H, d), 7.36 (1H, s), 7.10 (1H, d), 5.44-5.38 (1H, m), 3.80-3.72 (2H, m), 3.13-3.03 (2H, m), 3.05 (3H, s), 2.75 (3H, bs), 2.22 (3H, s), 2.18-2.08 (2H, m), 1.85-1.79 (6H, m) 1.47 (3H, d)。

40

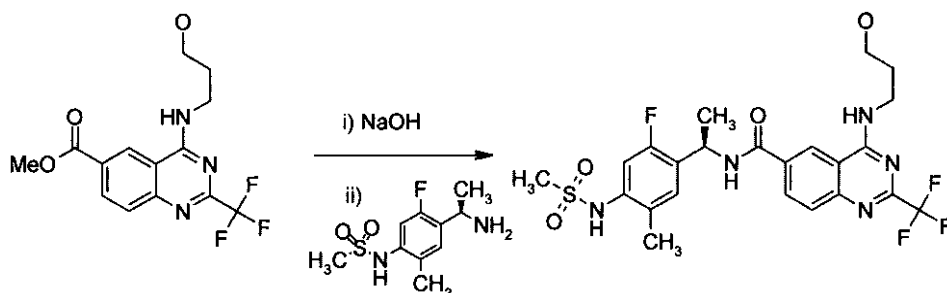
【 1 0 0 3 】

実施例 1 0 3

4-(3-ヒドロキシ-プロピルアミノ)-2-トリフルオロメチル-キノリン-6-カルボン酸 [(R)-1-(2-フルオロ-4-メタンシルホニルアミノ-5-メチル-フェニル)-エチル]-アミド

【 1 0 0 4 】

【化270】



【1005】

[00510] 実施例66と同様な方法で、対応するエステル(25 mg, 0.073 mmol)を加水分解し、得られた酸を適切なアミン(23 mg, 0.080 mmol)と縮合することにより化合物を製造し、表題化合物(9 mg, 20%)を得た。m/z = 544.5 (M + 1), r.t. 3.10分。¹H NMR (400 MHz; d₆-DMSO) 9.10 (1H, t), 9.01 (1H, d), 8.83 (1H, d), 8.30 (1H, dd), 7.89 (1H, d), 7.34 (1H, d), 7.08 (1H, d), 5.41-5.35 (1H, m), 4.53 (1H, t), 3.61 (2H, q), 3.51 (2H, q), 3.00 (3H, s), 2.23 (3H, s), 1.84-1.79 (2H, m), 1.50 (3H, d)。

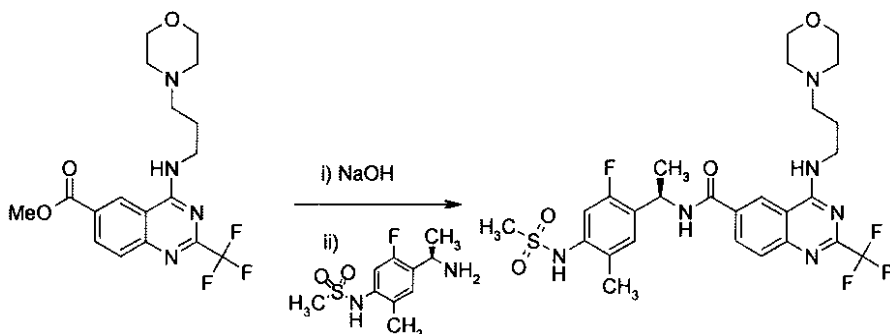
【1006】

実施例104

4-(3-モルホリン-4-イル-プロピルアミノ)-2-トリフルオロメチル-キナゾリン-6-カルボン酸[(R)-1-(2-フルオロ-4-メタンスルホニルアミノ-5-メチル-フェニル)-エチル]-アミド

【1007】

【化271】



【1008】

[00511] 実施例66と同様な方法で、対応するエステル(25 mg, 0.061 mmol)を加水分解し、得られた酸を適切なアミン(19 mg, 0.067 mmol)と縮合することにより化合物を製造し、表題化合物(16 mg, 43%)を得た。m/z = 613.2 (M + 1), r.t. 2.19分。¹H NMR (400 MHz; d₆-DMSO) 9.23 (1H, bs), 9.10 (1H, t), 9.01 (1H, d), 8.83 (1H, d), 8.31 (1H, dd), 7.89 (1H, d), 7.33 (1H, d), 7.08 (1H, d), 5.37 (1H, t), 3.61 (q, 2H), 3.55 (q, 4H), 3.00 (3H, s), 2.35 (6H, bs), 2.23 (3H, s), 1.84-1.79 (2H, m), 1.50 (3H, d)。

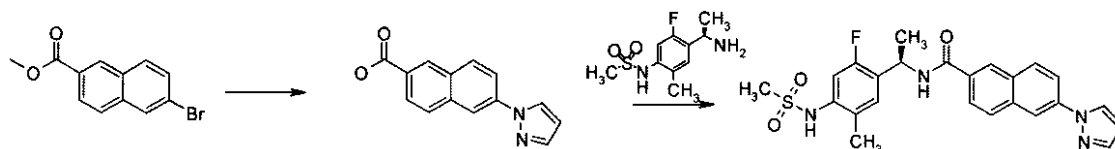
【1009】

実施例105

6-ピラゾール-1-イル-ナフタレン-2-カルボン酸[(R)-1-(2-フルオロ-4-メタンスルホニルアミノ-5-メチル-フェニル)-エチル]-アミド

【1010】

【化272】



10

20

30

40

50

【 1 0 1 1 】

105A) メチル 6-(1H-ピラゾール-1-イル)-2-ナフトエート

[00512] 実施例 66 と同様な方法で、6-プロモナフタレン-2-カルボン酸メチルエステル(3.0E2 mg, 1.1 mmol)および1H-ピラゾール(31.4 mg, 0.46 mmol)の反応により表題化合物(15 mg, 18%)を得た。m/z = 253.5 (M + 1), r.t. 3.59分。¹H NMR (400 MHz; CDCl₃) 8.62 (1H, bs), 8.16 (1H, d), 8.12-8.09 (2H, m), 8.05 (1H, d), 6.55 (1H, t), 3.99 (3H, s)。

【 1 0 1 2 】

105B) 6-ピラゾール-1-イル-ナフタレン-2-カルボン酸[(R)-1-(2-フルオロ-4-メタンシルホニルアミノ-5-メチル-フェニル)-エチル]-アミド

[00513] 実施例 66 と同様な方法で、対応するエステル(35 mg, 0.14 mmol)を加水分解し、得られた酸を適切なアミン(43 mg, 0.15 mmol)と縮合することにより化合物を製造し、表題化合物(3 mg, 4%)を得た。m/z = 467.5 (M + 1), 3.37分。¹H NMR (400 MHz; d₆-DMSO) 8.99 (1H, d), 8.69 (1H, d), 8.53 (1H, bs), 8.42 (1H, bs), 8.20-8.14 (2H, m), 8.06-7.99 (2H, m), 7.84 (1H, d), 7.31 (1H, d), 7.06 (1H, d), 6.63 (1H, dd), 5.42-5.35 (1H, m), 2.94 (3H, s), 2.21 (3H, s), 1.50 (3H, d)。

10

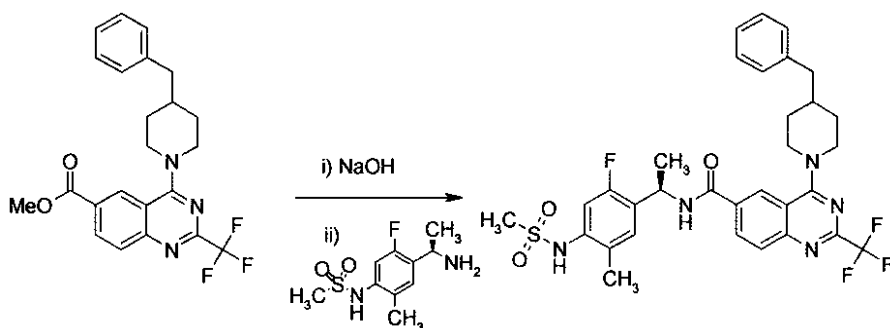
【 1 0 1 3 】

実施例 1064-(4-ベンジル-ピペリジン-1-イル)-2-トリフルオロメチル-キナゾリン-6-カルボン酸[(R)-1-(2-フルオロ-4-メタンシルホニルアミノ-5-メチル-フェニル)-エチル]-アミド

20

【 1 0 1 4 】

【 化 2 7 3 】



30

【 1 0 1 5 】

[00514] 実施例 66 と同様な方法で、対応するエステル(25 mg, 0.056 mmol)を加水分解し、得られた酸を適切なアミン(18 mg, 0.062 mmol)と縮合することにより化合物を製造し、表題化合物(12 mg, 33%)を得た。m/z = 644.6 (M + 1), 4.20分。¹H NMR (400 MHz; d₆-DMSO) 9.18 (1H, bs), 9.13 (1H, d), 8.49 (1H, d), 8.34 (1H, dd), 7.95 (1H, d), 7.34-7.28 (m, 3H), 7.23-7.18 (m, 3H), 7.09 (1H, d), 5.39-5.32 (1H, m), 4.55-4.47 (2H, m), 3.33-3.24 (2H, m), 3.00 (3H, s), 2.60 (2H, d), 2.22 (3H, s), 1.97 (1H, bs), 1.77 (2H, bs), 1.49 (3H, d), 1.40-1.44 (2H, m)。

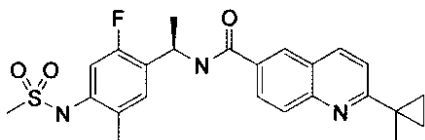
40

【 1 0 1 6 】

実施例 108N-((1R)-1-{2-フルオロ-5-メチル-4-[(メチルスルホニルアミノ]フェニル}エチル)-2-(1-メチルシクロプロピル)キノリン-6-カルボキサミド

【 1 0 1 7 】

【 化 2 7 4 】



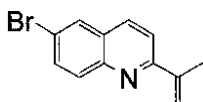
【 1 0 1 8 】

50

108A) 6-ブロモ-2-イソプロペニルキノリン

【1019】

【化275】



【1020】

[00515] (メチル)トリフェニルホスホニウムブロマイド(2000 mg, 5.60 mmol)の乾燥THF (15 ml)中における攪拌懸濁液に、カリウムt-ブトキシド(628 mg, 5.60 mmol)の乾燥THF (10 ml)中における溶液を氷冷しながら添加した。室温で2時間後、これに乾燥THF (15 ml)中の1-(6-ブロモキノリン-2-イル)エタノン(実施例48B) (700 mg, 2.80 mmol)の溶液を氷冷しながら添加した。周囲温度で3時間後、混合物を水で停止し、酢酸エチル(x 2)で抽出した。溶液を合わせてブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空濃縮すると粗生成物が得られ、これをシリカゲル(250 g)のカラムクロマトグラフィーによりヘキサン-酢酸エチル(10:1)を用いて精製し、表題化合物(661 mg, 95%)を淡褐色固体として得た；

10

$^1\text{H NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) 2.34 (3H, s), 5.50 (1H, s), 5.93 (1H, s), 7.65-7.78 (2H, m), 7.88-8.03 (3H, m). MS (ESI) : m/z 248.11, 250.14 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

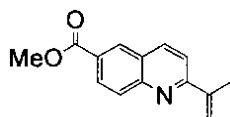
【1021】

108B) メチル 2-イソプロペニルキノリン-6-カルボキシレート

20

【1022】

【化276】



【1023】

[00516] 6-ブロモ-2-イソプロペニルキノリン(200 mg, 1.45 mmol)、酢酸パラジウム(18.1 mg, 0.081 mmol)、1,3-ビス(ジフェニルホスフィノ)プロパン(33 mg, 0.081 mmol)、トリエチルアミン(245 mg, 2.42 mmol ~ 0.337 ml)およびメタノール(1.03 g, 1.31 ml ~ 32.2 mmol)の乾燥DMF (2.5 ml)中における混合物を、80 °Cで一酸化炭素ガス(バルーン)の下、一夜(15時間)加熱した。混合物を酢酸エチル-トルエン(8:1) (159 ml)で希釈し、沈殿をセライトのパッドを通して濾過した。有機層を水(x 2)、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空濃縮して粗生成物を得た。粗生成物をシリカゲル(150 g)のカラムクロマトグラフィーによりヘキサン-酢酸エチル(15:1)を用いて精製し、表題化合物(150 mg, 82%)を暗黄色固体として得た；

30

$^1\text{H NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) 2.36 (3H, s), 3.99 (3H, s), 5.53-5.57 (1H, m), 5.98 (1H, s), 7.73-7.78 (1H, m), 8.08-8.31 (3H, m), 8.54-8.56 (1H, m)

MS (ESI) : m/z 228.21 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

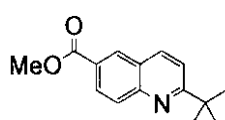
【1024】

40

108C) メチル 2-(1-メチルシクロプロピル)キノリン-6-カルボキシレート

【1025】

【化277】



【1026】

[00517] トリメチルスルホキソニウムヨージド(435 mg, 2.06 mmol)のジメチルスルホキシド-THF (3 ml-2 ml)中における攪拌懸濁液に、カリウムt-ブトキシド(231 mg, 2.06

50

mmol)を周囲温度で一度に添加した。30分後、同じ温度で、これ(無色の溶液)にメチル 2-イソプロペニルキノリン-6-カルボキシレート(312 mg, 1.37 mmol)のTHF (3 ml)中における溶液を室温で添加した。混合物を室温で40分、次いで60 で1時間攪拌した。混合物を水で停止し、酢酸エチル-トルエン(8:1) (90 ml)で希釈した。有機溶液を分離し、水(x 2)、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空濃縮して粗生成物を得た。粗生成物をシリカゲル(250 g)のカラムクロマトグラフィーおよびヘキサン-酢酸エチル(10:1)により精製し、表題化合物(225 mg, 68%)を白色固体として得た；

$^1\text{H NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) 0.91-0.98 (2H, m), 1.38-1.45 (2H, m), 1.64 (3H, s), 3.98 (3H, s), 7.42-7.48 (1H, m), 7.97-8.27 (3H, m), 8.50-8.55 (1H, m)

MS (ESI) : m/z 242.15 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

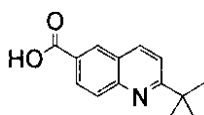
10

【 1 0 2 7 】

108D) 2-(1-メチルシクロプロピル)キノリン-6-カルボン酸

【 1 0 2 8 】

【 化 2 7 8 】



【 1 0 2 9 】

[00518] 1 0 8 C (225 mg, 0.93 mmol)および2M水酸化ナトリウム溶液(2 ml, 4 mmol)の、メタノール(10 ml)中における溶液を、60 で2時間加熱した。溶媒を真空中で蒸発させた後、残留物を水に溶解した。水溶液を2M塩化水素溶液(2 ml)で中和し、沈殿した白色固体を酢酸エチル(x 3)で抽出した。溶液を合わせてブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空濃縮すると粗製物質の白色固体が得られ、これを酢酸エチルおよびヘキサンから再結晶して、表題化合物(177 mg, 84%)を白色固体として得た；

20

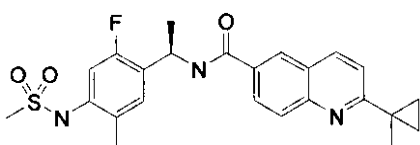
MS (ESI) : m/z 228.15 $[\text{M} + \text{H}]^+$, 226.13 $[\text{M} - \text{H}]^-$.

【 1 0 3 0 】

108E) N-((1R)-1-{2-フルオロ-5-メチル-4-[(メチルスルホニル)アミノ]フェニル}エチル)-2-(1-メチルシクロプロピル)キノリン-6-カルボキサミド

【 1 0 3 1 】

【 化 2 7 9 】



【 1 0 3 2 】

[00519] 2-(1-メチルシクロプロピル)キノリン-6-カルボン酸(187 mg, 0.66 mmol)、実施例 1 3 D (150 mg, 0.66 mmol)、HBTU (227 mg, 0.6 mmol)およびトリエチルアミン(200 mg, 0.28 ml, 1.98 mmol)の無水N,N-ジメチルホルムアミド(10 ml)中における溶液を、実施例 1 Gに記載したものと同一方法で処理し、表題化合物(251 mg, 84%)を白色固体として得た。

40

【 1 0 3 3 】

$^1\text{H NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) 0.92-0.99 (2H, m), 1.30-1.37 (2H, m), 1.50 (3H, d, $J = 7.2$ Hz), 1.60 (3H, s), 2.26 (3H, s), 3.03 (3H, s), 5.33-5.47 (1H, m), 7.06-7.14 (1H, m), 7.34-7.41 (1H, m), 7.51-7.58 (1H, m), 7.89-7.96 (1H, m), 8.11-8.18 (1H, m), 8.33-8.40 (1H, m), 8.49 (1H, s), 8.98-9.05 (1H, m), 9.19 (1H, s).

MS (ESI) : m/z 456.15 $[\text{M} + \text{H}]^+$, 454.21 $[\text{M} - \text{H}]^-$.

【 1 0 3 4 】

実施例 1 1 0

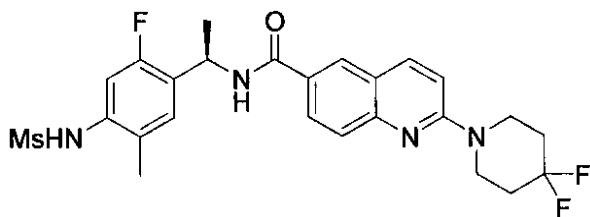
(R)-2-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-イル)-N-(1-(2-フルオロ-5-メチル-4-(メチルス

50

ルホンアミド)フェニル)エチル)キノリン-6-カルボキサミド

【 1 0 3 5 】

【 化 2 8 0 】

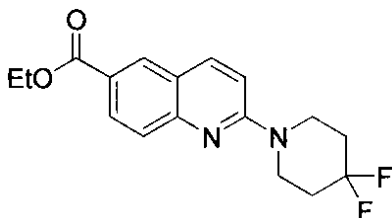


【 1 0 3 6 】

110A) エチル 2-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-イル)キノリン-6-カルボキシレート

【 1 0 3 7 】

【 化 2 8 1 】



【 1 0 3 8 】

[00520] 実施例 6 9 A の化合物 (200 mg, 0.714 mmol) および 4,4-ジフルオロピペリジン (225 mg, 1.43 mmol) の EtOH (7 ml) 中における混合物を、60 °C で 24 時間 攪拌した。反応混合物を蒸発させて溶媒を除去し、残留物をシリカゲルのカラムで (酢酸エチル-ヘキサン = 1:5 ~ 1:1) を溶離剤としてクロマトグラフィー処理し、表題化合物 (65 mg, 28%) を白色固体として得た；

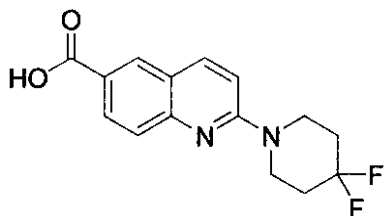
$^1\text{H NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) 1.43 (3H, t, $J = 7.3$ Hz), 1.97-2.24 (4H, m), 3.87-4.05 (4H, m), 4.41 (2H, q, $J = 7.3$ Hz), 7.06 (1H, d, $J = 9.2$ Hz), 7.68 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.99 (1H, d, $J = 9.2$ Hz), 8.16 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 8.37 (1H, s).
MS (ESI) : m/z 321 ($M + H$) $^+$.

【 1 0 3 9 】

110B) 2-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-イル)キノリン-6-カルボン酸

【 1 0 4 0 】

【 化 2 8 2 】



【 1 0 4 1 】

[00521] 実施例の 1 1 0 A の化合物 (65 mg, 0.203 mmol) および 2M 水酸化ナトリウム溶液 (0.203 ml, 0.406 mmol) の、エタノール (2 ml) 中における混合物を、実施例 6 9 C に記載したものと同一方法で処理した。水性混合物を濃縮し、真空乾燥して表題化合物を白色固体 (塩化ナトリウムを含む) として得た。この粗生成物を精製せずに次の段階に用いた。

【 1 0 4 2 】

MS (ESI) : m/z 293 ($M + H$) $^+$, 291 ($M - H$) $^+$.110C) (R)-2-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-イル)-N-(1-(2-フルオロ-5-メチル-4-(メチルスルホンアミド)フェニル)エチル)キノリン-6-カルボキサミド

【 1 0 4 3 】

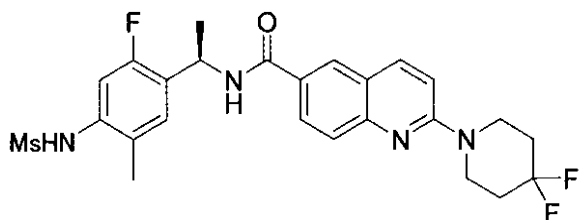
10

20

30

40

【化 2 8 3】



【 1 0 4 4 】

[00522] 実施例 1 3 D の化合物 (57 mg, 0.203 mmol)、トリエチルアミン (0.085 ml, 0.609 mmol)、実施例 1 1 0 B の化合物 (59 mg, 0.203 mmol)、および HBTU (85 mg, 0.223 mmol) の DMF (2 ml) 溶液を、実施例 1 G に記載したものと同一方法で処理した。粗残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより、ヘキサン/酢酸エチル (1:1 ~ 1:2) で溶離して精製し、ジエチルエーテル-ヘキサンから再結晶して表題化合物 (77 mg, 73%) を白色固体として得た；

$^1\text{H NMR}$ (270 MHz, DMSO- d_6) 1.48 (3H, d, $J = 7.3$ Hz), 1.93-2.17 (4H, m), 2.25 (3H, s), 3.02 (3H, s), 3.84-3.99 (4H, m), 5.38 (1H, m), 7.09 (1H, d, $J = 11.9$ Hz), 7.36 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.40 (1H, d, $J = 9.2$ Hz), 7.61 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 8.03 (1H, dd, $J = 2.0$ Hz, 8.6 Hz), 8.17 (1H, d, $J = 9.2$ Hz), 8.30 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 8.85 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 9.18 (1H, s).

MS (ESI) m/z 521 ($M + H$) $^+$, 519 ($M - H$) $^+$.

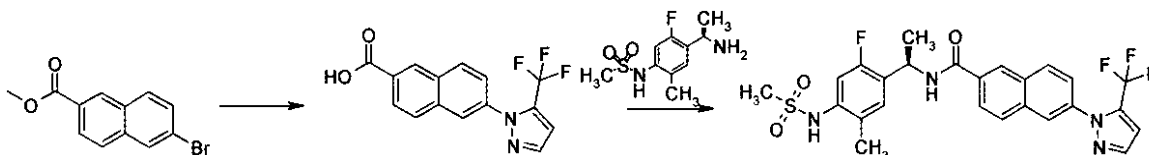
【 1 0 4 5 】

実施例 1 1 1

6-(5-トリフルオロメチル-ピラゾール-1-イル)-ナフタレン-2-カルボン酸 [(R)-1-(2-フルオロ-4-メタンシルホニルアミノ-5-メチル-フェニル)-エチル]-アミド

【 1 0 4 6 】

【化 2 8 4】



【 1 0 4 7 】

111A) メチル 6-(5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル)-2-ナフトエート

[00523] 実施例 1 0 0 A と同様な方法で、6-プロモナフタレン-2-カルボン酸メチルエステル (400 mg, 1.5 mmol) および 3-(トリフルオロメチル)ピラゾール (310 mg, 2.3 mmol) の反応により化合物を製造し、表題化合物 (115 mg, 24%) を得た。 $m/z = 253.5$ ($M + 1$), r.t. 3.44分。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz; CDCl_3) 8.64 (1H, bs), 8.20 (1H, s), 8.14 (1H, d), 8.13 (1H, s), 8.09 (1H, d), 7.96 (1H, s), 7.94 (1H, s), 6.80 (1H, t), 4.00 (3H, s).

【 1 0 4 8 】

111B) 6-(5-トリフルオロメチル-ピラゾール-1-イル)-ナフタレン-2-カルボン酸 [(R)-1-(2-フルオロ-4-メタンシルホニルアミノ-5-メチル-フェニル)-エチル]-アミド

[00524] 実施例 6 6 と同様な方法で、対応するエステル (44 mg, 0.14 mmol) を加水分解し、得られた酸を適切なアミン (43 mg, 0.15 mmol) と縮合することにより化合物を製造し、表題化合物 (7 mg, 9%) を得た。 $m/z = 535.2$ ($M + 1$), r.t. 3.79分。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz; d_6 -DMSO) 9.19 (1H, s), 9.04 (1H, d), 8.93-8.91 (1H, m), 8.57 (1H, bs), 8.51 (1H, d), 8.25 (1H, d), 8.18-8.15 (1H, m), 8.14 (1H, d), 8.03 (1H, dd), 7.37 (1H, d), 7.14 (1H, d), 7.10 (1H, d), 5.44-5.38 (1H, m), 5.32 (1H, t), 3.02 (3H, s), 2.25 (3H, s), 1.46 (3H, d).

【 1 0 4 9 】

10

20

30

40

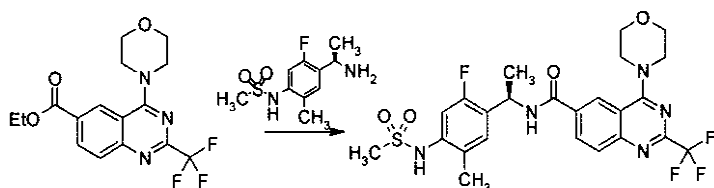
50

実施例 1 1 2

4-モルホリン-4-イル-2-トリフルオロメチル-キノリン-6-カルボン酸[(R)-1-(2-フルオロ-4-メタンスルホニルアミノ-5-メチル-フェニル)-エチル]-アミド

【1050】

【化285】



10

【1051】

[00525] 実施例 66 と同様な方法で、対応するエステル(25 mg, 0.070 mmol)を加水分解し、得られた酸を適切なアミン(22 mg, 0.077 mmol)と縮合することにより化合物を製造し、表題化合物(15 mg, 38%)を得た。m/z = 556.3 (M + 1), 3.41分。¹H NMR (400 MHz; d₆-DMSO) 9.26 (1H, bs), 9.15 (1H, d), 8.53 (1H, d), 8.36 (1H, dd), 8.00 (1H, d), 7.33 (1H, d), 7.09 (1H, d), 5.40-5.32 (1H, m), 4.00-3.98 (4H, m), 3.80-3.77 (4H, m), 3.01 (3H, s), 2.24 (3H, s), 1.49 (3H, d)。

【1052】

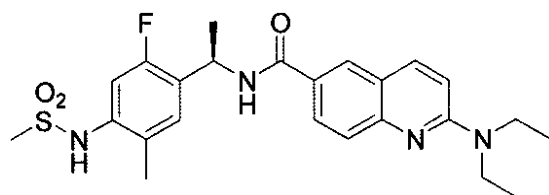
実施例 1 1 4

(R)-2-(ジエチルアミノ)-N-(1-(2-フルオロ-5-メチル-4-(メチルスルホンアミド)フェニル)-エチル)キノリン-6-カルボキサミド

20

【1053】

【化286】



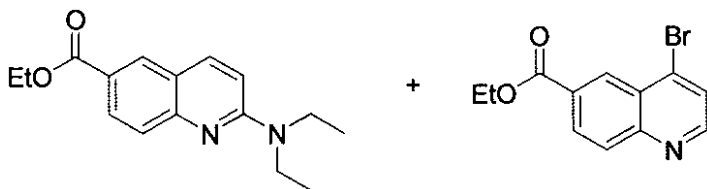
【1054】

30

114A) エチル 2-(ジエチルアミノ)キノリン-6-カルボキシレート

【1055】

【化287】



【1056】

40

[00526] 実施例 69 A の化合物(200 mg, 0.714 mmol)およびジエチルアミン(104 mg, 1.43 mmol)のエタノール(2 ml)中における混合物を、60 °C で2時間攪拌した。反応混合物を蒸発させて溶媒を除去し、残留物をシリカゲルのカラムで(酢酸エチル-ヘキサン=1:5~1:2)を溶離剤としてクロマトグラフィー処理し、エチル 2-(ジエチルアミノ)キノリン-6-カルボキシレート(エチル 4-ブロモキノリン-6-カルボキシレートを含む)196 mgを白色固体として得た。この混合物をそれ以上精製せずに次の段階に用いた；

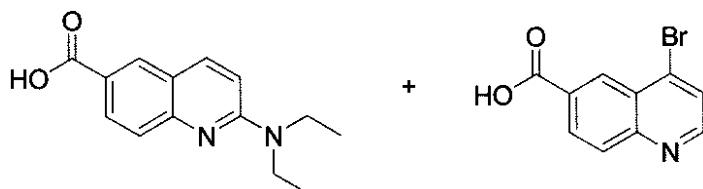
MS (ESI) m/z 273, 281, 283 (M + H)⁺。

【1057】

114B) 2-(ジエチルアミノ)キノリン-6-カルボン酸

【1058】

【化288】



【1059】

[00527] 実施例114Aの生成物の化合物および2M水酸化ナトリウム溶液(1 ml)の、エタノール(2 ml)中における混合物を、実施例75Bに記載したものと同一方法で処理した。水性混合物を濃縮し、真空乾燥させ、表題化合物を白色固体(4-プロモキノリン-6-カルボン酸および塩化ナトリウムを含む)として得た。この粗生成物を精製せずに次の段階に用いた；

10

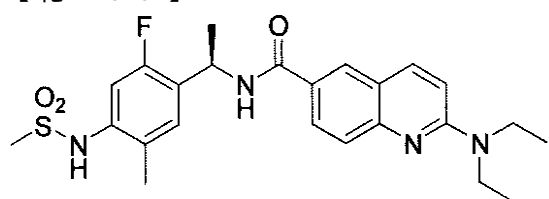
MS (ESI) : m/z 245 ($M + H$)⁺, 250, 252 ($M - H$)⁺。

【1060】

114C) (R)-2-(ジエチルアミノ)-N-(1-(2-フルオロ-5-メチル-4-(メチルスルホンアミド)-フェニル)エチル)キノリン-6-カルボキサミド

【1061】

【化289】



20

【1062】

[00528] 実施例13Dの化合物(102 mg, 0.360 mmol)、トリエチルアミン(0.151 ml, 1.08 mmol)、実施例114Bの化合物(粗製物質0.360 mmol)、およびHBTU (150 mg, 0.396 mmol)のDMF (2 ml)溶液を、実施例1Gに記載したものと同一方法で処理した。粗残留物を、ヘキサン/酢酸エチル(1:1~1:2)で溶離するシリカゲルカラムクロマトグラフィー、およびアセトニトリル/0.01%アンモニウム水溶液(ベーシック32-96 32:68~96:4)で溶離するHPLC(使用したカラムはXTerra MS C18, 5 um, 30 x 50 mm)で処理し、表題化合物(8.0 mg, 三段階で5%の収率)を白色固体として得た；

30

¹H NMR (270 MHz, DMSO-d₆) 1.18 (6H, t, J= 6.6 Hz), 1.48 (3H, d, J= 7.3 Hz), 2.24 (3H, s), 3.01 (3H, s), 3.65 (4H, q, J= 6.6 Hz), 5.38 (1H, m), 7.06 (1H, s), 7.10 (1H, d, J= 2.6 Hz), 7.35 (1H, d, J= 8.6 Hz), 7.52 (1H, d, J= 8.6 Hz), 7.99 (1H, d, J= 8.6 Hz), 8.06 (1H, d, J= 9.2 Hz), 8.26 (1H, br s), 8.79 (1H, d, J= 7.3 Hz). アミドN-Hのピークは観察されなかった。

MS (ESI) m/z 473 ($M + H$)⁺, 471 ($M - H$)⁺。

【1063】

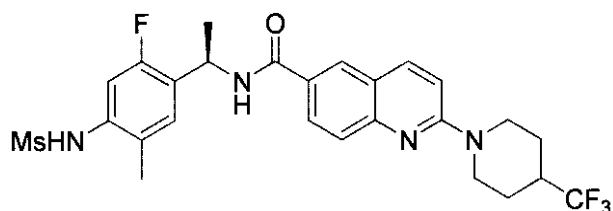
実施例115

(R)-N-(1-(2-フルオロ-5-メチル-4-(メチルスルホンアミド)フェニル)エチル)-2-(4-(トリフルオロメチル)ピペリジン-1-イル)キノリン-6-カルボキサミド

40

【1064】

【化290】



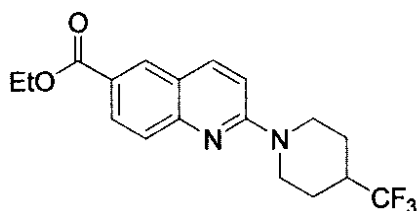
50

【 1 0 6 5 】

115A) エチル 2-(4-(トリフルオロメチル)ピペリジン-1-イル)キノリン-6-カルボキシ
レート

【 1 0 6 6 】

【 化 2 9 1 】



10

【 1 0 6 7 】

[00529] 実施例 6 9 A の化合物 (200 mg, 0.714 mmol) および 4-(トリフルオロメチル)ピペリジン (271 mg, 1.43 mmol) の EtOH (7 ml) 中における混合物を、60 で 24 時間 攪拌した。反応混合物を蒸発させて溶媒を除去し、残留物をシリカゲルのカラムで(酢酸エチル-ヘキサン=1:5~1:2)を溶離剤としてクロマトグラフィー処理し、表題化合物 (30 mg, 12%) を白色固体として得た；

$^1\text{H NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) 1.43 (3H, t, $J = 6.6$ Hz), 1.66 (2H, dq, $J = 4.0$ Hz, 12.5 Hz), 2.02 (2H, br d, $J = 15.3$ Hz), 2.24-2.51 (1H, m), 2.98 (2H, br t, $J = 13.5$ Hz), 4.41 (2H, q, $J = 7.3$ Hz), 4.75 (2H, br d, $J = 12.6$ Hz), 7.03 (1H, d, $J = 9.2$ Hz), 7.67 (1H, d, $J = 9.2$ Hz), 7.96 (1H, d, $J = 9.2$ Hz), 8.15 (1H, dd, $J = 2.0$ Hz, 8.6 Hz), 8.35 (1H, d, $J = 2.0$ Hz).

20

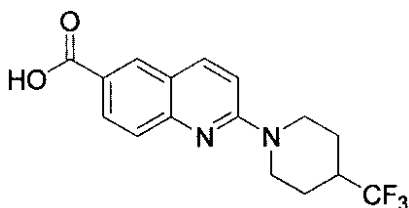
MS (ESI) : m/z 353 ($M + H$) $^+$.

【 1 0 6 8 】

115B) 2-(4-(トリフルオロメチル)ピペリジン-1-イル)キノリン-6-カルボン酸

【 1 0 6 9 】

【 化 2 9 2 】



30

【 1 0 7 0 】

[00530] 実施例 1 1 5 A の化合物 (30 mg, 0.085 mmol) および 2M 水酸化ナトリウム溶液 (1 ml) のエタノール (2 ml) 中における混合物を、実施例 6 9 C に記載したものと同一方法で処理した。水性混合物を濃縮し、真空乾燥して表題化合物を白色固体 (塩化ナトリウムを含む) として得た。この粗生成物を精製せずに次の段階に用いた；

MS (ESI) : m/z 325 ($M + H$) $^+$.

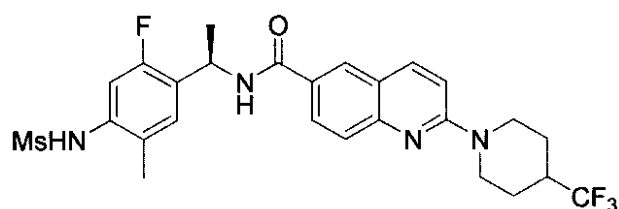
【 1 0 7 1 】

40

115C) (R)-N-(1-(2-フルオロ-5-メチル-4-(メチルスルホンアミド)フェニル)エチル)-2-(4-(トリフルオロメチル)ピペリジン-1-イル)キノリン-6-カルボキサミド

【 1 0 7 2 】

【 化 2 9 3 】



50

【 1 0 7 3 】

[00531] 実施例 1 3 D の化合物 (24 mg, 0.085 mmol)、トリエチルアミン (0.036 ml, 0.255 mmol)、実施例 1 1 5 B の化合物 (28 mg, 0.085 mmol)、および HBTU (36 mg, 0.094 mmol) の DMF (2 ml) 溶液を、実施例 1 G に記載したものと同一方法で処理した。粗残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより、ヘキサン/酢酸エチル (1:1 ~ 1:2) で溶離して精製し、ジエチルエーテル-ヘキサン (10 ml) で洗浄し、表題化合物 (25 mg, 53%) を白色固体として得た；

$^1\text{H NMR}$ (270 MHz, DMSO- d_6) 1.32-1.57 (5H, m, including 3H, d, $J = 6.6$ Hz, 1.48 ppm), 1.94 (2H, br d, $J = 11.2$ Hz), 2.63-2.80 (1H, m), 2.90-3.11 (5H, m, including 3H, s, 3.01 ppm) 4.72 (2H, br d, $J = 13.8$ Hz), 5.38 (1H, m), 7.08 (1H, d, $J = 11.2$ Hz), 7.29-7.40 (2H, m), 7.58 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 8.02 (1H, dd, $J = 1.3$ Hz, 8.6 Hz), 8.13 (1H, d, $J = 9.2$ Hz), 8.29 (1H, br s), 8.84 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 9.17 (1H, br s).

MS (ESI) m/z 553 ($M + H$) $^+$, 551 ($M - H$) $^+$.

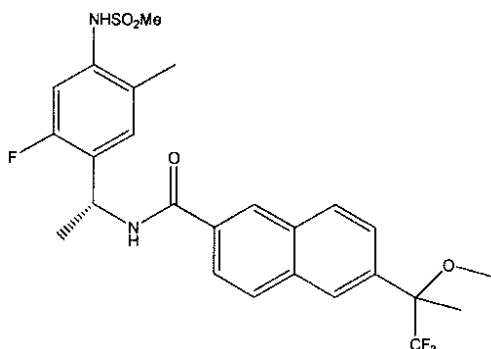
【 1 0 7 4 】

実施例 1 1 6

N-((1R)-1-{2-フルオロ-5-メチル-4-[(メチルスルホニル)アミノ]フェニル}エチル)-6-(2,2,2-トリフルオロ-1-メトキシ-1-メチルエチル)-2-ナフトアミド

【 1 0 7 5 】

【 化 2 9 4 】

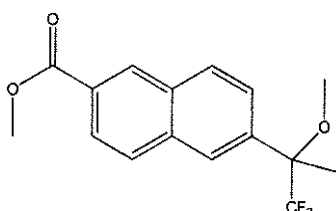


【 1 0 7 6 】

116A) メチル 6-(2,2,2-トリフルオロ-1-メトキシ-1-メチルエチル)-2-ナフトエート

【 1 0 7 7 】

【 化 2 9 5 】



【 1 0 7 8 】

[00532] 1 0 1 B (0.45 g, 1.5 mmol) の THF 溶液に、水素化ナトリウム (80 mg, 2.2 mmol) を添加し、混合物を 0 で 30 分 攪拌 した。次いで、ヨウ化メチル (642 mg, 4.5 mmol) を混合物に添加し、さらに 3 時間 攪拌 した。次いで、生成物を酢酸エチルで抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥させた。次いで濾過し、蒸発させ、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより、ヘキサン:酢酸エチル=4:1 で溶離して精製し、表題化合物を 58% の収率で白色固体として得た；

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) 1.31 (3H, s), 2.02 (3H, s), 5.81-5.84 (1H, m), 6.11-6.14 (1H, m), 6.23-6.33 (3H, m), 6.77 (1H, s).

【 1 0 7 9 】

116B) 6-(2,2,2-トリフルオロ-1-メトキシ-1-メチルエチル)-2-ナフトエ酸

10

20

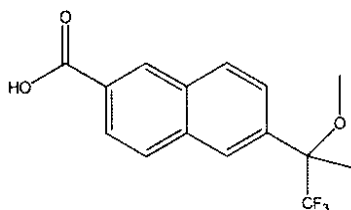
30

40

50

【 1 0 8 0 】

【 化 2 9 6 】



【 1 0 8 1 】

[00533] 段階 1 0 1 C と同じ方法により、1 0 1 B の化合物の代わりに 1 1 6 A の化合物を用いることにより表題化合物を製造し、表題化合物を98%の収率で白色固体として得た；

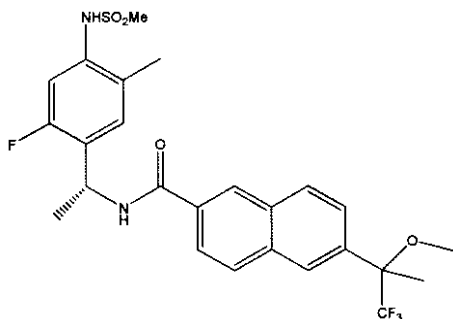
$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) 1.91 (3H, s), 7.71-7.74 (1H, m), 8.01-8.21 (4H, m), 8.64 (1H, s), 13.2 (1H, brs)。

【 1 0 8 2 】

116C) N-((1R)-1-{2-フルオロ-5-メチル-4-[(メチルスルホニル)アミノ]フェニル}エチル)-6-(2,2,2-トリフルオロ-1-メトキシ-1-メチルエチル)-2-ナフトアミド(PF-04530505-00)

【 1 0 8 3 】

【 化 2 9 7 】



【 1 0 8 4 】

[00534] カルボン酸 1 1 6 B (60 mg, 0.21 mmol) の DMF (50 ml) 溶液に、HBTU (133 mg, 0.35 mmol) およびトリエチルアミン (107 mg, 1.06 mmol) を添加し、混合物を50度で0.2時間攪拌した。次いで、アミン 1 3 D (99.5 mg, 0.35 mmol) をこの反応物に分配し、混合物を50度で12時間攪拌した。次いで、飽和炭酸水素ナトリウムで反応を停止し、生成物を酢酸エチルで抽出した。蒸発させた後、粗残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより、ヘキサン/酢酸エチル=4/1で溶離して精製し、表題化合物を32%の収率で白色固体として得た；

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) 1.65 (3H, d, $J = 6.6$ Hz), 1.90 (3H, s), 2.25 (3H, s), 3.05 (3H, s), 3.29 (3H, s), 4.09-4.16 (1H, m), 5.36-5.41 (1H, brs), 6.18 (1H, brs), 6.72-6.74 (1H, m), 7.32-7.99 (6H, m), 8.29 (1H, s)。

【 1 0 8 5 】

自動平行LC-MSによるライブラリーの精製の一般的な方法

[00535] Shimadzu LCポンプに連結されたPerkin Elmer API100質量分析計を用いてライブラリーを精製した。クロマトグラフィーの方法として、毎分6 mlの流速で8分間かけたアセトニトリルから水への10%-100%勾配を用いた。用いたカラムは10X50mm YMC C18で、Gilson 204フラクションコレクターを用いて化合物を集めた。

【 1 0 8 6 】

[00536] 上記の方法および適切な試薬、出発物質および当分野の技術者に知られる精製法に従って、本発明のアミド化合物を製造した、あるいは製造することができる。

[00537] ここで示される合成例および生物学的な例は、本発明を説明するために提供

10

20

30

40

50

されるものであり、決して本発明の範囲を限定するものとして解釈されるべきではない。以下の例において、全ての温度は(特に明記しない限り)摂氏におけるものである。

【1087】

[00538] 本発明に従って製造した化合物を以下の表1に示す。これらの代表的な化合物の合成は、上記の方法に従って実行され、化合物の活性はカルシウム取り込みアッセイにおける阻害率により測定されたものであり、その詳細を以下で説明する。

【1088】

カルシウム取り込みアッセイ：

[00539] VR1受容体に対する化合物の機能活性は、hVR1を発現するHEK293細胞における細胞内カルシウムの変化を測定することにより決定された。化合物はそれらの、アゴニストに誘導されるカルシウムの流入を阻害する能力を検査された。Flex Station(登録商標)、Molecular Devicesを使用し、二波長比率測定式染色試薬(Dual wavelength ratiometric dye)であるFura2を、96穴形式における $[Ca^{2+}]$ の相対的な濃度を示すものとして用いた。

10

【1089】

細胞系列および培養の条件：

[00540] hVR1をInvitrogenから入手したpcDNA5/T0ベクターの中にクローン化し、Invitrogenから入手したT-REx HEK 293細胞系列の中に安定して形質転換した。hVR1を発現するHEK 293細胞を、5% PenStrep、5% Glutamax、200 μ g/mLハイグロマイシン、5 μ g/mLプラストサイジンおよび熱で非働化したFBS 10%を含むDMEM培地の存在下で、PDLで被覆された、プラスチックの96穴黒色壁面プレート上で、コンフルエントになるまで生育させた(24時間培養)。分析の24時間前に、細胞を1 μ g/mLドキシサイクリンを含むDMEM培地に移した。測定の前に細胞に、生理食塩水溶液(130 mM NaCl、3 mM KCl、1 mM $CaCl_2$ 、0.6 mM $MgCl_2$ 、10 mM HEPES、10 mMグルコースおよび50 mMスクロース pH 7.4)中の5 μ g/mL Fura-2 (Molecular Probes)を、37 $^{\circ}C$ で40分間与えた。次いで、Flex Station(登録商標)における分析を開始する前に、染色試薬を吸い出して生理食塩水100 μ Lで置き換えた。

20

【1090】

アゴニストの濃度および化合物の希釈：

[00541] 分析を開始する際にアゴニストの EC_{50} を決定し、その EC_{50} と等しいアゴニスト濃度を刺激として用いて化合物の IC_{50} の実験を行った。使用したアゴニストは、カプサイシン($EC_{50}= 2.5$ nM)およびプロトン(HClでpH 5.7に緩衝した10 mMクエン酸を加えた生理食塩水溶液)であった。10 nMから3.3 μ Mまでの幅の濃度において化合物を試験した。

30

【1091】

[00542] 分析は二段階で構成されている：前処置段階およびそれに続く処置段階である。化合物溶液50 μ Lを細胞に添加した(前処置)。いくつかの場合には、前処置に続き、pH 5.1の生理食塩水溶液中の試験化合物50 μ Lを添加した(処置)。化合物を以下のように試験した：前処置段階では、生理食塩水中において濃度3xの試験化合物50 μ Lを、生理食塩水100 μ Lを含む細胞に添加し、最終濃度xを得る。処置段階では、前処置の後の決められた時点において、50 μ Lの試験化合物およびアゴニストの溶液を、適切な濃度で細胞に添加する。

40

【1092】

[00543] 記録は340 nmおよび380 nmの波長において4秒間隔で作成され、蛍光比率が分析された。応答は、化合物-アゴニストの添加の後の頂点の蛍光比率から、処置の前の基底線の蛍光比率を引いたものとして測定し、Molecular DevicesのSoftMaxProソフトウェアを用いて計算した。阻害率を次のように計算した：

【1093】

【化 2 9 8】

(化合物の応答－標準の応答)

$$\text{阻害率} = 1 - \frac{\text{化合物の応答}}{\text{標準の応答}} \times 100$$

(アゴニストの応答－標準の応答)

【1 0 9 4】

酸刺激アッセイ：

[00544] 酸で誘導される細胞内カルシウム濃度の変化を、蛍光画像化装置であるFDSS 6000 (Hamamatsu Photonics, 日本)を用いて観察した。休眠緩衝液(10mM HEPESを補ったHBSS、pH 7.4)中の細胞懸濁液を、異なる濃度の試験化合物あるいは休眠緩衝液(緩衝液対照)と共に、室温、暗条件下で15分間予備保温した。細胞にFDSS 6000により刺激溶液(MESを補ったHBSS、最終分析緩衝液 pH5.8)を自動的に添加した。VR1アンタゴニストの IC_{50} の値は、酸性刺激の後の緩衝液対照試料により示される増加の二分の一から決定され、ここに記載した方法に従って製造した本発明の代表的な化合物で得られた結果を以下の表1に示す。

【1 0 9 5】

【表 1 - 1】

表 1 : アミド化合物

ID	Structure	MW (Calcd)	MW (Obs)	IC ₅₀ (nM) Low pH
1		438.59		3
2		439.58		4
3		473.42		4
4		451.47		100
5		451.47		
6		439.58		
7		461.53		1
8		439.58		
9		425.55		714
10		451.47		

10

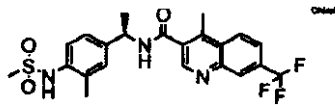
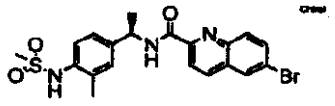
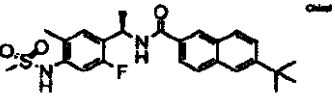
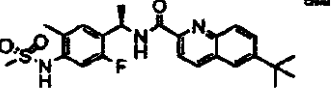
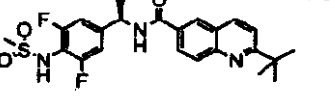
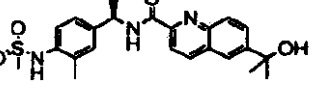
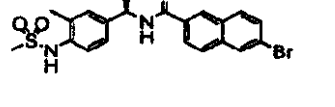
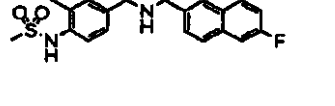
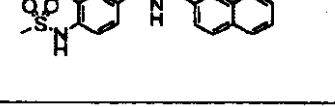
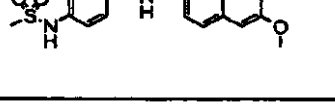
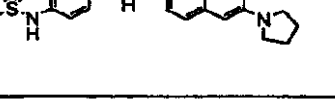
20

30

40

【 1 0 9 6 】

【表 1 - 2】

ID	Structure	MW (Calcd)	MW (Obs)	IC ₅₀ (nM) Low pH
11		465.49		240
12		462.37		444
13		456.58		127
14		457.57		288
15		461.53		24
16		441.55		71
17		461.38		14
18		400.47		83
19		382.48		63
20		412.51		8
21		451.59		44

10

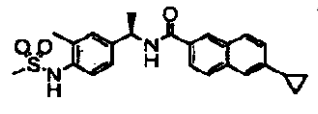
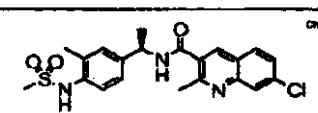
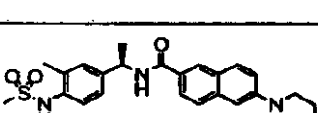
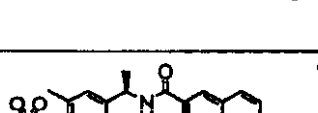
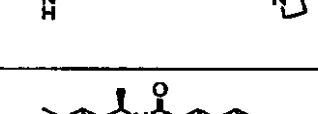
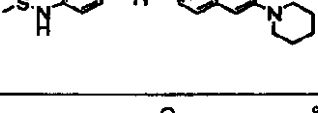
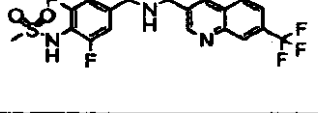
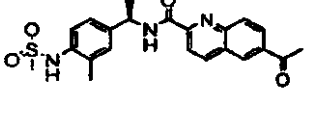
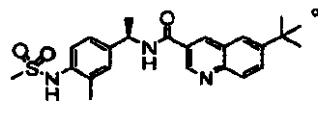
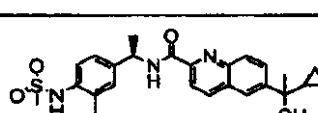
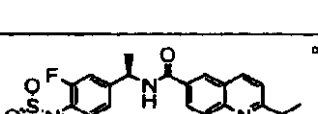
20

30

40

【 1 0 9 7 】

【表 1 - 3】

ID	Structure	MW (Calcd)	MW (Obs)	IC ₅₀ (nM) Low pH
22		422.55		3
23		431.94		379
24		467.59		1000
25		437.56		1000
26		465.61		1000
27		473.42		105
28		425.51		187
29		439.58		231
30		467.59		
31		447.5		47
32		469.46		6

【 1 0 9 8 】

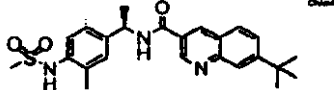
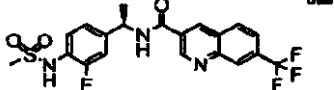
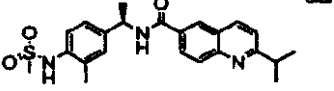
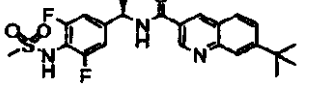
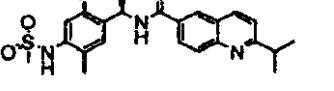
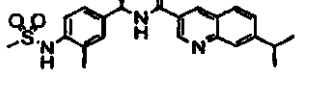
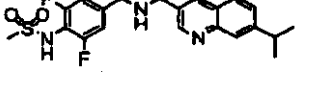
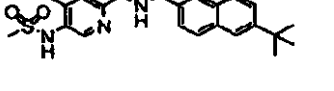
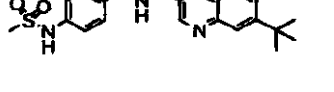
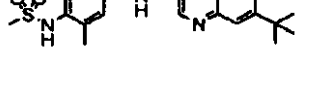
10

20

30

40

【表 1 - 4】

ID	Structure	MW (Calcd)	MW (Obs)	IC ₅₀ (nM) Low pH
33		439.58		56
34		455.43		26
35		425.55		5
36		461.53		
37		443.54		
38		425.55		
39		447.5		13
40		439.58		31
41		425.55		29
42		453.6		532

【 1 0 9 9 】

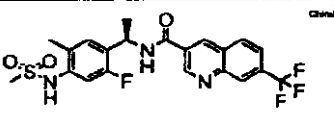
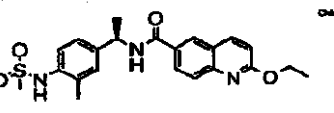
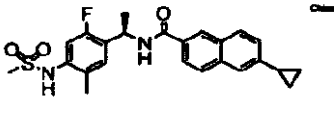
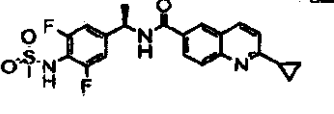
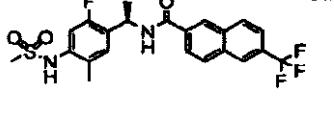
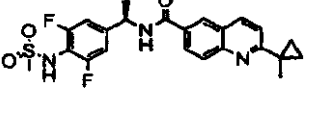
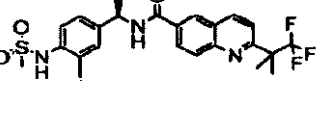
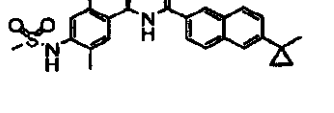
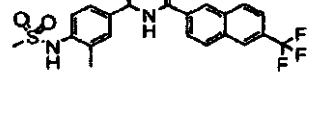
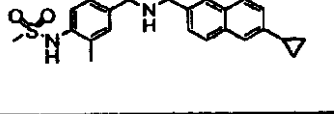
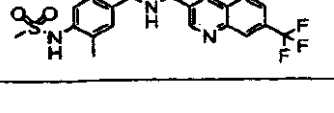
10

20

30

40

【表 1 - 5】

ID	Structure	MW (Calcd)	MW (Obs)	IC ₅₀ (nM) Low pH
43		469.46		30
44		427.52		15
45		440.54		
46		445.49		
47		468.47		
48		459.51		
49		493.55		
50		454.56		
51		450.48		1
52		456.99		22
53		485.91		36

10

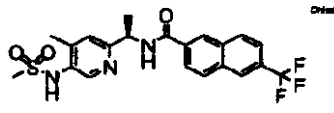
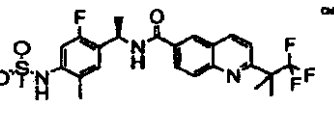
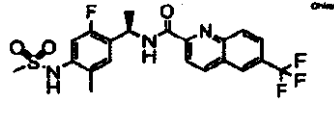
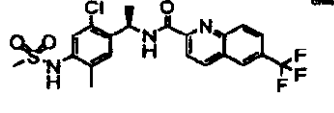
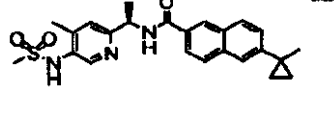
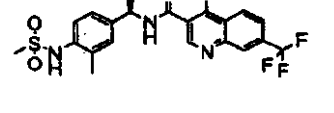
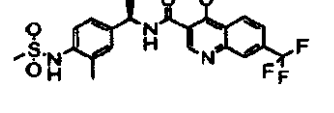
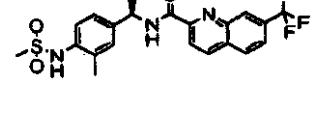
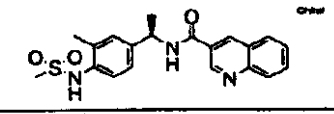
20

30

40

【 1 1 0 0 】

【表 1 - 6】

ID	Structure	MW (Calcd)	MW (Obs)	IC ₅₀ (nM) Low pH
54		451.47		12
55		511.54		
56		469.46		
57		485.91		58
58		437.56		7
59		467.47		
60		481.49		1000
61		451.47		
62		383.47	384.2	

10

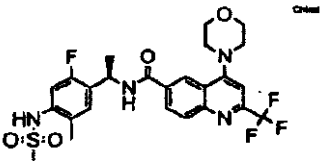
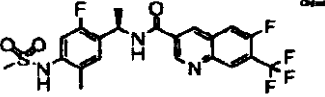
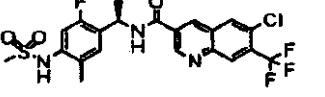
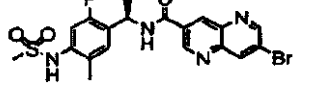
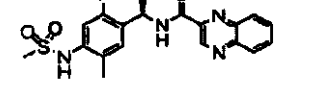
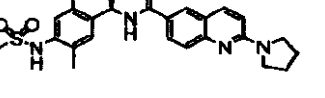
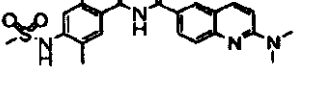
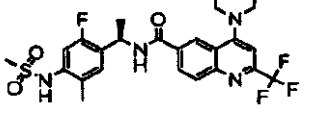
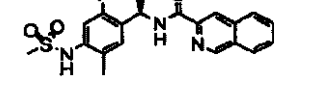
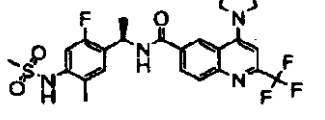
20

30

40

【 1 1 0 1 】

【表 1 - 7】

ID	Structure	MW (Calcd)	MW (Obs)	IC ₅₀ (nM) Low pH
63		554.56	554.7	16
64		487.45		
65		503.9		
66		481.34	483.1	1000
67		402.45	403.1	1000
68		470.57		293
69		444.53		
70		552.59	552.7	26
71		401.46	402.2	1000
72		538.56	539.9	31

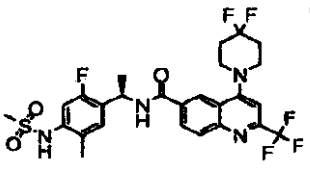
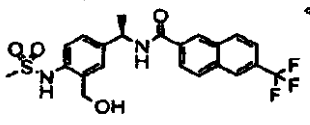
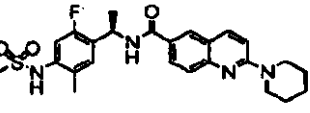
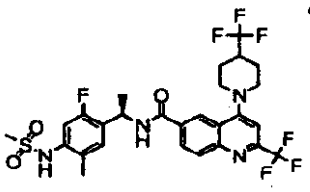
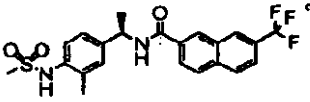
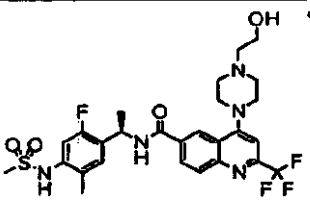
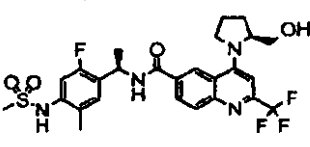
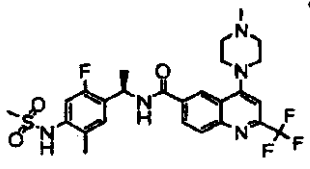
10

20

30

40

【表 1 - 8】

ID	Structure	MW (Calcd)	MW (Obs)	IC ₅₀ (nM) Low pH
73		588.57	589.2	29
74		466.48		13
75		484.59		
76		620.59	621.4	48
77		450.48		4
78		597.63	598.4	1000
79		568.59	569.5	1000
80		567.61	567.3	1000

【 1 1 0 3 】

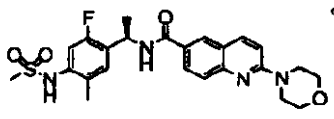
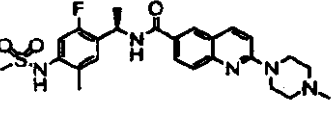
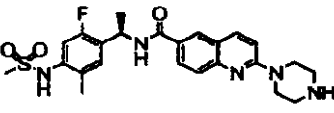
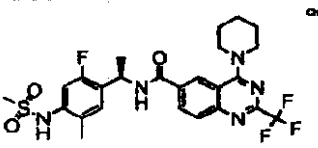
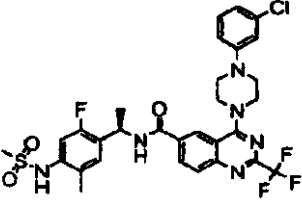
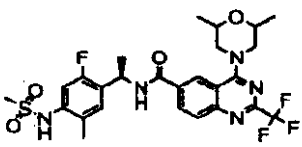
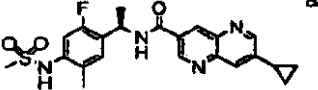
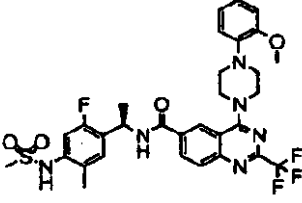
10

20

30

40

【表 1 - 9】

ID	Structure	MW (Calcd)	MW (Obs)	IC ₅₀ (nM) Low pH
81		486.57		748
82		499.61		1000
83		485.58		1000
84		553.58	554.5	51
85		665.11	665.4	60
86		583.6	584.5	7
87		442.51	443.3	111
88		660.69	661.6	50

10

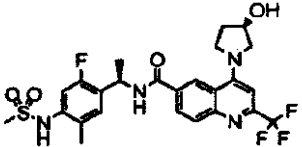
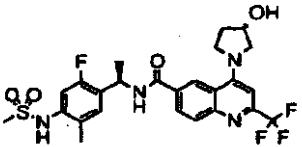
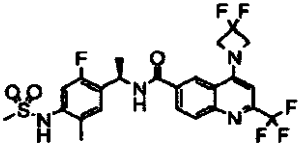
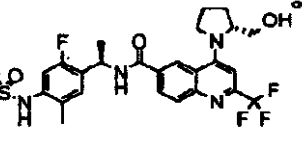
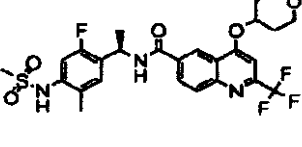
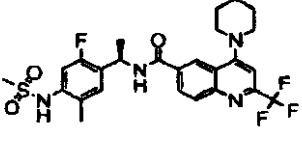
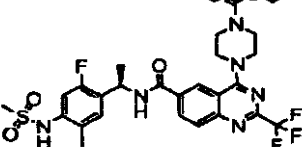
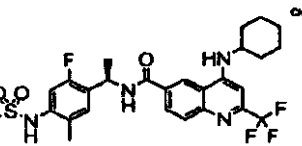
20

30

40

【 1 1 0 4 】

【表 1 - 10】

ID	Structure	MW (Calcd)	MW (Obs)	IC ₅₀ (nM) Low pH
90		554.56	555.2	112
91		554.56	555.3	366
92		560.52	561.4	24
93		568.59	569.4	370
94		569.57	570.2	35
95		568.59	568.5	1000
96		626.63	627.1	41
97		566.62	567.4	41

10

20

30

40

【 1 1 0 5 】

【表 1 - 1 1】

ID	Structure	MW (Calcd)	MW (Obs)	IC ₅₀ (nM) Low-pH
98		471.55	472.4	1000
99		582.62	583.3	630
100		468.51	469.4	1000
101		512.52		41
102		621.7	622	1000
103		543.54	544.5	1000
104		612.65	613.2	1000
105		466.53	467.5	147

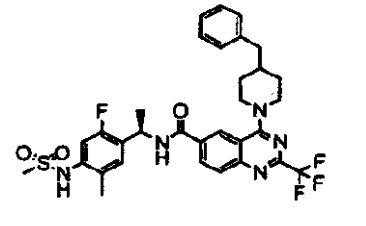
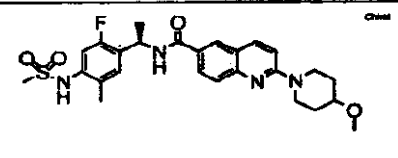
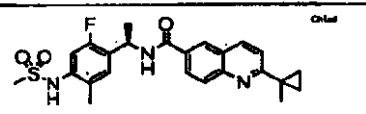
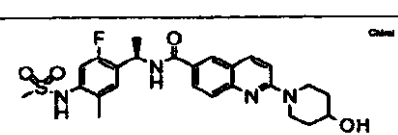
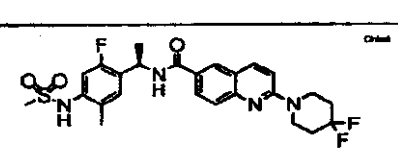
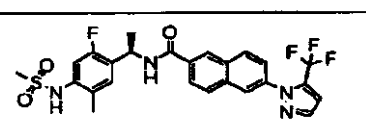
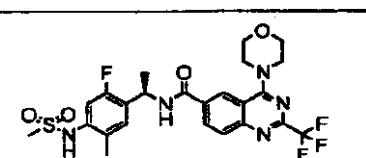
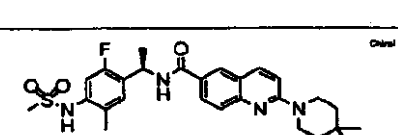
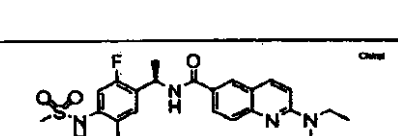
10

20

30

40

【表 1 - 1 2】

ID	Structure	MW (Calcd)	MW (Obs)	IC ₅₀ (nM) Low pH
106		643.7	644.6	6
107		514.62		337
108		455.55		5
109		500.59		1000
110		520.57		94
111		534.53	535.2	1000
112		555.55	556.3	33
113		512.65		149
114		472.58		

【 1 1 0 7 】

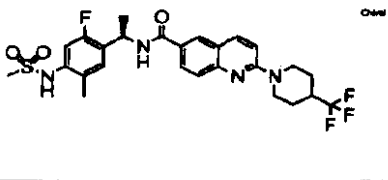
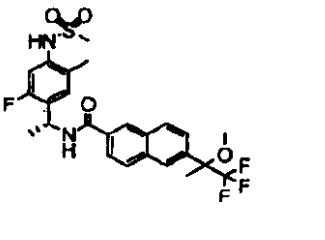
10

20

30

40

【表 1 - 13】

ID	Structure	MW (Calcd)	MW (Obs)	IC ₅₀ (nM) Low pH
115		552.59		
116		526.55		

10

【1108】

ヒト肝臓ミクロソーム(HLM)中での半減期

[00546] 本発明の例示化合物を試験し(1 μM)、3.3 mM MgCl₂および0.78 mg/mL HLM (HL101)と共に、100 mMリン酸カリウム緩衝液(pH 7.4)中で、37 °Cで96穴深底プレート上で保温した。反応混合物を、非P450およびP450グループという二つのグループに分けた。NADPHを、P450グループの反応混合物にのみ添加した。P450グループの試料の一部を、0、10、30、60分の時点で集めた；ここで、0分の時点はP450グループの反応混合物にNADPHを添加した時点を示す。非P450グループの試料の一部を、-10および65分の時点で集めた。集めた一部を、内部標準を含むアセトニトリル溶液で抽出した。沈殿したタンパク質を遠心分離機で遠心沈殿させた(2000 rpm, 15分)。上清中の化合物の濃度を、LC/MS/MS装置により測定した。化合物/内部標準のピーク面積比の自然対数を時間に対してプロットすることにより、半減期の値(T_{1/2})を得た。最も適切に点を通る線の傾きから、代謝速度(k)を得た。これを、次の等式を用いて半減期の値に変換した。

20

【1109】

$$\text{半減期} = \ln 2 / k$$

ラットにおける静脈内および経口投与による化合物の薬物動態学的な評価

[00547] オスのSprague-Dawleyラットを、実験開始の前に、少なくとも24時間順応させた。順応期間の間、全ての動物に餌および水を任意に与えた。しかし、実験開始の少なくとも12時間前に、動物のケージから水を残して餌を除去した。実験の最初の3時間の間、動物は水のみを任意に与えられた。静脈内および経口投薬に関して、それぞれ少なくとも3匹の動物で試験が行われた。静脈内配合物では、化合物を、3%ジメチルスルホキシド、40% PEG 400、および残りのパーセントの水中40% Captisol(w/v)の混合物に溶解した(0.25 ~ 1 mg/mL)。経口配合物では、本発明の化合物を水中10% Tween 80(v/v) 5%および水中0.5%メチルセルロース(w/v) 95%の混合物に溶解した(2 mg/mL)。投薬の前に動物の体重を測定する。測定された体重を、それぞれの動物の投薬体積を計算するのに使用する。

30

40

【1110】

$$\text{投薬体積 (mL/kg)} = 1 \text{ mg/kg} / \text{配合物濃度 (mg/mL)}$$

[00548] 配合物濃度が0.5 mg/mLより低い場合は、投薬体積は約2 mL/kgである。POラットは、5 mg/kgの投薬量を達成するために、2.5 mL/kgで強制経口投与により投与するのが一般的である。IV投与では、投薬の2、5、15、30、60、120、180、300、480、および1440分後に、頸静脈用カテーテルを通して(ヘパリンで前処理した注射針を用いて)血液の試料を集める。PO投与では、投薬前および投薬の5、15、30、60、120、180、300、480、および1440分後に、頸静脈用カテーテルを通して(ヘパリンで前処理した注射器を用いて)血液の試料を集める。それぞれの時点において、動物から約250 uLの血液を得る。脱水症

50

を防ぐため、等しい体積の0.9%通常生理食塩水で入れ替える。全ての血液試料を遠心分離するまで氷上で維持する。次いで、血液試料を14000 rpm、4 で10分間遠心分離し、上の血漿の層を清浄なバイアルに移し、-80 で貯蔵する。次いで、得られた血漿の試料を液体クロマトグラフィー-タンデム質量分析により分析する。血漿の試料および投与した溶液の測定に続き、血漿の濃度-時間曲線をプロットする。血漿暴露は、無限時間に外挿した濃度-時間曲線の下面積(AUC_{inf})として計算される。IVのAUC_{inf}を平均し、個々の動物の経口による生物学的利用率(%F)は次のように計算される：

AUCinf (PO)/AUCinf (IV, 平均)、それらのそれぞれの投与量に標準化される；
%Fを、全ての経口投与した動物の%Fの平均として報告する。

【 1 1 1 1 】

例 1

カルシウム画像化アッセイ

[00549] VR1タンパク質は熱で開く (heart-gated) 陽イオンチャンネルであり、ナトリウムイオン1個とおおよそ10個のカルシウムイオンを交換し、その結果、神経細胞の膜の脱分極および細胞内カルシウム濃度の上昇をもたらす。従って、VR1受容体における化合物の機能活性は、脊髄後根神経節のような神経細胞における細胞内カルシウムの濃度の変化を測定することにより決定できる。

【 1 1 1 2 】

[00550] DRG神経細胞を、5% Penstrep、5% Glutamax、200 μg/mlハイグロマイシン、5 μg/mlプラストサイジンおよび熱で非働化したFBS 10%を含むDMEM培地の存在下で、PDLで被覆した96穴黒色壁面プレート上で生育させる。分析の前に、細胞に37 で40分間、5 μg/ml Fura2の通常生理食塩水中における溶液を与える。次いで、実験開始の前に細胞を通常生理食塩水で洗浄し、染色試薬を除去する。

【 1 1 1 3 】

[00551] 生着した神経細胞を、Nikon eclipse TE300顕微鏡のステージ上のチャンバーの中に移し、その後、実験を開始する前に約10分間、神経細胞が安定な蛍光を達成するようにする。分析は、前処置段階およびそれに続く処置段階という二つの段階で構成されている。始めに、試験化合物の溶液をマルチバルブ灌流装置から細胞に1分間添加する(前処置)。その直後、試験化合物の存在下でカプサイシン(250 nM)を、20~60秒の特定の期間添加する(処置)。

【 1 1 1 4 】

[00552] カルシウムイオンの相対濃度を示すため、Fura2を340および380 nMにおいて励起する。実験過程全体において、波長の測定を変化させる。340 nMで測定された蛍光を380 nMで測定された蛍光で割ることにより、蛍光の比率を計算する。データはIntelligent ImagingのSlidebookソフトウェアを用いて収集する。カプサイシンにより誘導されるカルシウムの流入を75%を越えて阻害する全ての化合物を陽性とみなす。

【 1 1 1 5 】

例 2

カルシウム画像化アッセイを用いたインビトロでの有効性の決定のためのVR1アンタゴニストのハイスループット解析

[00553] 試験化合物の存在下および非存在下におけるカプサイシン応答の阻害を、上記で表1に示したデータに関して記載したカルシウム取り込みアッセイの方法を用いて測定および評価した。試験化合物が存在しない場合、そのような応答の減少は観察されない。

【 1 1 1 6 】

例 3

全細胞パッチクランプ電気生理学

[00554] 脊髄後根神経節(DRG)の神経細胞を、新生児または成熟したラットのいずれかから取り出し、ポリ-D-リシンで被覆したカバーガラスの上に生着させる。生着させた神経細胞をチャンバーの中に移し、コンピューター制御されたソレノイドバルブに基づいた

10

20

30

40

50

灌流装置を用いて薬剤溶液を細胞に添加する。標準的なDIC光学を用いて細胞を画像化する。微細に引き伸ばしたガラス電極を用いて細胞をパッチする。電位固定電気生理学実験は、pCLAMP8ソフトウェアにより制御されるAxon InstrumentsのMulticlamp amplifiedを用いて行う。

【 1 1 1 7 】

[00555] 細胞を全細胞-電位固定の中に配置し、ギャップ-フリー記録モードで膜電流を測定している間、電位を-80mVに固定する。対照として、500nMカプサイシンを30秒間添加する。30秒間のカプサイシンの適用の前に、様々な濃度における試験化合物を細胞に1分間添加する。対照実験と薬剤を加えたカプサイシン実験との差が、それぞれの試験化合物の有効性を決定するのに用いられる。カプサイシンで誘導される電流を50%を越えて阻害する全ての化合物を陽性とみなす。

10

【 1 1 1 8 】

[00556] あたかもそれぞれの個別の刊行物または特許出願を具体的かつ個別に援用したと示したかのように、この明細書において言及されているすべての刊行物、特許および特許出願を本明細書に援用する。

【 1 1 1 9 】

[00557] 上記の発明は理解を明確にする目的のための説明および例として詳細に記述されているが、本発明の教示を考慮すると、添付された特許請求の範囲の精神および範囲から逸脱することなくある変更および修正がそれらになされても良いことは、当業者には自明であろう。添付された特許請求の範囲に含まれる全てのそのような修正は、本発明に含まれるものとする。

20

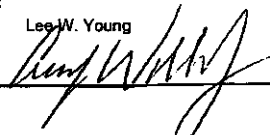
【 1 1 2 0 】

[00558] 本出願に記載されている化合物の化学名は、Open Eye SoftwareのLexichem命名ツール、Symyx Renaissance SoftwareのReaction PlannerまたはMDLのISIS Draw Autom Softwareツールを用いて生成したもので、確認していない。不一致の際には、記載した構造を優先するのが好ましい。

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US 07/11310

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC(8) - A61K 31/497 (2007.01) USPC - 514/253.08 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) USPC: 514/253.08 Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched USPC: 514/187, 234.5, 253.05 (see search terms below) Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) PubWEST(USPT,PGPB,EPAB,JPAB); DialogPRO Search Terms: methane, sulfonyl, amino, quinoline, pain, inflammation		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X ----- Y	WO 2005/003084 A1 (LEE et al.) 13 January 2005 (13.01.2005) entire document, especially page 3, formula (I) and page 4, last paragraph to page 5, first paragraph	1-2, 5-15, 17-19, 39-45 and 52-59 ----- 3-4, 16, 20-38, 46-51 and 67
Y	US 6,903,096 B2 (CHAKRAVARTY et al.) 7 June 2005 (07.06.2005) entire document, especially Abstract; col 6, ln 49-60	3-4, 16, 20-38, 46-51 and 67
A	US 3,971,783 A (BARNISH et al.) 27 July 1976 (27.07.1976) entire document, especially col 1, ln 40-45	1-59 and 67
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/>		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 28 September 2007 (28.09.2007)		Date of mailing of the international search report 16 NOV 2007
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. 571-273-3201		Authorized officer: Lee W. Young  PCT Helpdesk: 571-272-4300 PCT OSP: 571-272-7774

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I		テーマコード(参考)
C 0 7 D 215/54	(2006.01)	C 0 7 D 215/54		4 C 0 8 6
C 0 7 D 295/14	(2006.01)	C 0 7 D 295/14	Z	4 C 2 0 6
A 6 1 K 31/40	(2006.01)	A 6 1 K 31/40		4 H 0 0 6
A 6 1 K 31/5377	(2006.01)	A 6 1 K 31/5377		
A 6 1 K 31/397	(2006.01)	A 6 1 K 31/397		
C 0 7 D 205/04	(2006.01)	C 0 7 D 205/04		
C 0 7 D 471/04	(2006.01)	C 0 7 D 471/04	1 1 3	
A 6 1 K 31/4375	(2006.01)	A 6 1 K 31/4375		
A 6 1 K 31/4709	(2006.01)	A 6 1 K 31/4709		
A 6 1 K 31/472	(2006.01)	A 6 1 K 31/472		
C 0 7 D 217/26	(2006.01)	C 0 7 D 217/26		
C 0 7 D 401/04	(2006.01)	C 0 7 D 401/04		
A 6 1 K 31/496	(2006.01)	A 6 1 K 31/496		
C 0 7 D 239/94	(2006.01)	C 0 7 D 239/94		
C 0 7 D 413/04	(2006.01)	C 0 7 D 413/04		
C 0 7 D 405/12	(2006.01)	C 0 7 D 405/12		
A 6 1 K 31/415	(2006.01)	A 6 1 K 31/415		
C 0 7 D 231/12	(2006.01)	C 0 7 D 231/12	Z	
A 6 1 P 1/00	(2006.01)	A 6 1 P 1/00		
A 6 1 P 1/06	(2006.01)	A 6 1 P 1/06		
A 6 1 P 1/12	(2006.01)	A 6 1 P 1/12		
A 6 1 P 1/16	(2006.01)	A 6 1 P 1/16	1 0 5	
A 6 1 P 3/04	(2006.01)	A 6 1 P 3/04		
A 6 1 P 3/06	(2006.01)	A 6 1 P 3/06		
A 6 1 P 3/10	(2006.01)	A 6 1 P 3/10		
A 6 1 P 7/12	(2006.01)	A 6 1 P 7/12		
A 6 1 P 9/10	(2006.01)	A 6 1 P 9/10		
A 6 1 P 9/12	(2006.01)	A 6 1 P 9/12	1 0 1	
A 6 1 P 11/00	(2006.01)	A 6 1 P 9/10	1 0 3	
A 6 1 P 11/02	(2006.01)	A 6 1 P 9/12		
A 6 1 P 11/06	(2006.01)	A 6 1 P 11/00		
A 6 1 P 11/08	(2006.01)	A 6 1 P 11/02		
A 6 1 P 13/06	(2006.01)	A 6 1 P 11/06		
A 6 1 P 13/08	(2006.01)	A 6 1 P 11/08		
A 6 1 P 13/10	(2006.01)	A 6 1 P 13/06		
A 6 1 P 13/12	(2006.01)	A 6 1 P 13/08		
A 6 1 P 17/00	(2006.01)	A 6 1 P 13/10		
A 6 1 P 17/02	(2006.01)	A 6 1 P 13/12		
A 6 1 P 17/04	(2006.01)	A 6 1 P 17/00		
A 6 1 P 17/06	(2006.01)	A 6 1 P 17/02		
A 6 1 P 17/14	(2006.01)	A 6 1 P 17/04		
A 6 1 P 19/02	(2006.01)	A 6 1 P 17/06		
C 0 7 C 303/40	(2006.01)	A 6 1 P 17/14		
		A 6 1 P 19/02		
		C 0 7 C 303/40		

EP(AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, 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, BH, 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, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW

- (74)代理人 100075270
弁理士 小林 泰
- (74)代理人 100080137
弁理士 千葉 昭男
- (74)代理人 100096013
弁理士 富田 博行
- (74)代理人 100091638
弁理士 江尻 ひろ子
- (72)発明者 穴戸 祐二
愛知県知多郡武豊町字五号地 2
- (72)発明者 中尾 一成
愛知県知多郡武豊町字五号地 2
- (72)発明者 長山 敏
愛知県知多郡武豊町字五号地 2
- (72)発明者 田中 博隆
愛知県知多郡武豊町字五号地 2
- (72)発明者 ダンクトン, マシュー アレキサンダー ジェームス
アメリカ合衆国 カリフォルニア 94080 サンフランシスコ, パイン ストリート 82
1, アパートメント 10ピー
- (72)発明者 コックス, マシュー
アメリカ合衆国 カリフォルニア 94108, サンフランシスコ, サッター ストリート
965, アパートメント 517
- (72)発明者 キンケード, ジョン
アメリカ合衆国 カリフォルニア 94404, サン マテオ, ブリッジポイント パークウ
エイ 2201
- (72)発明者 サハシュラバーデ, キラン
アメリカ合衆国 カリフォルニア 94403, サン マテオ, サウス ノーフォーク スト
リート 2761 ナンバー 301
- (72)発明者 エスティアルテ - マルティネス, マリア デ ロス アンヘレス
アメリカ合衆国 カリフォルニア 94110, サンフランシスコ, サン ノゼ アベニュー
108 ナンバー 2

Fターム(参考) 4C031 MA01 MA10 NA10
4C034 AN01
4C055 AA01 BA03 BA05 BA06 BA28 BB01 BB04 CA02 CA52 CB16
DA01
4C063 AA01 BB02 BB08 CC14 CC54 CC78 DD02 DD03 DD10 DD14
DD31 EE01
4C065 AA04 BB09 CC01 DD01 EE02 HH08 JJ01 KK01 LL04 LL08
PP03 PP09 PP10
4C086 AA01 AA02 AA03 BC02 BC07 BC17 BC21 BC29 BC30 BC46
BC50 BC67 BC73 CB09 GA02 GA07 GA09 GA12 MA01 MA04
MA10 NA05 NA06 NA14 ZA02 ZA05 ZA06 ZA08 ZA12 ZA15
ZA16 ZA18 ZA20 ZA22 ZA24 ZA34 ZA42 ZA45 ZA59 ZA67
ZA70 ZA73 ZA81 ZA84 ZA89 ZA92 ZA96 ZB07 ZB11 ZB13

	ZB15	ZB26	ZC33	ZC35						
4C206	AA01	AA02	AA03	JA11	MA01	MA04	MA14	MA72	MA83	NA14
	ZA02	ZA05	ZA06	ZA08	ZA12	ZA15	ZA16	ZA18	ZA20	ZA22
	ZA24	ZA34	ZA40	ZA42	ZA45	ZA59	ZA61	ZA66	ZA70	ZA75
	ZA81	ZA84	ZA89	ZA91	ZA92	ZA94	ZA96	ZB09	ZB11	ZB15
	ZB26	ZC33	ZC35							
4H006	AA01	AA02	AB21	AB22	AB25	AB26	AB27	AC53	BA92	