

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第5898230号
(P5898230)

(45) 発行日 平成28年4月6日(2016.4.6)

(24) 登録日 平成28年3月11日(2016.3.11)

(51) Int. Cl.	F I
C O 7 C 65/11 (2006.01)	C O 7 C 65/11 C S P
C O 7 C 65/24 (2006.01)	C O 7 C 65/24
C O 7 D 213/79 (2006.01)	C O 7 D 213/79
C O 7 C 229/60 (2006.01)	C O 7 C 229/60
C O 7 C 255/57 (2006.01)	C O 7 C 255/57

請求項の数 32 (全 79 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2013-544827 (P2013-544827)
(86) (22) 出願日	平成23年12月16日(2011.12.16)
(65) 公表番号	特表2014-506875 (P2014-506875A)
(43) 公表日	平成26年3月20日(2014.3.20)
(86) 国際出願番号	PCT/US2011/065502
(87) 国際公開番号	W02012/083171
(87) 国際公開日	平成24年6月21日(2012.6.21)
審査請求日	平成26年11月26日(2014.11.26)
(31) 優先権主張番号	61/423,799
(32) 優先日	平成22年12月16日(2010.12.16)
(33) 優先権主張国	米国 (US)

(73) 特許権者	511038606
	ニヴァリス・セラピューティクス・インコーポレーテッド
	アメリカ合衆国コロラド州80301, ボルダー, スターリング・サークル 3122
(74) 代理人	100140109
	弁理士 小野 新次郎
(74) 代理人	100075270
	弁理士 小林 泰
(74) 代理人	100101373
	弁理士 竹内 茂雄
(74) 代理人	100118902
	弁理士 山本 修

最終頁に続く

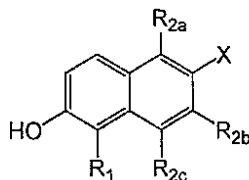
(54) 【発明の名称】 S-ニトロソグルタチオンレダクターゼ阻害薬としての新規な置換二環芳香族化合物

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

式1の化合物

【化1】



式1

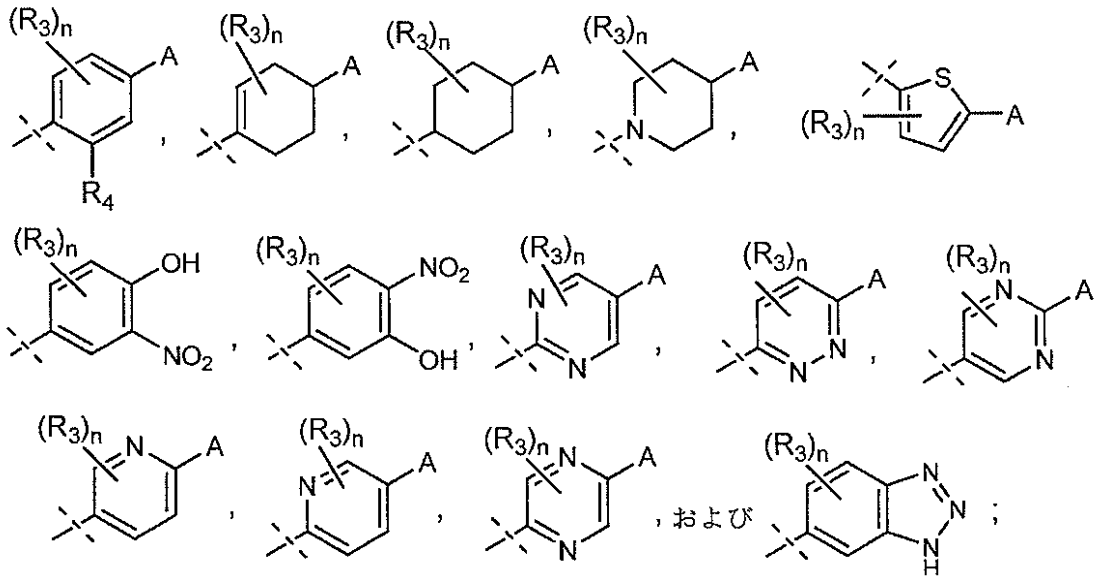
または医薬上許容されるその塩：

式中

R₁ が H、F、および Cl からなる群から選択され；R_{2a} および R_{2b} は、独立して、H、F、Cl、Br、Me、OCH₃、およびシアノからなる群から選択され；R_{2c} が H、F、Cl、Br、Me、および OCH₃ からなる群から選択され；

X は、

【化2】

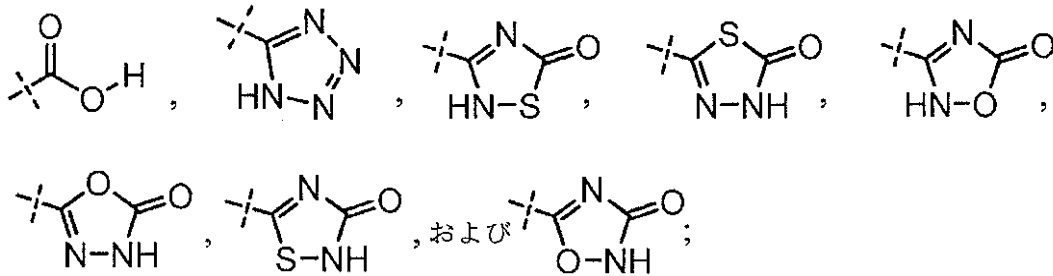


10

からなる群から選択され、

Aは、

【化3】



20

からなる群から選択され、

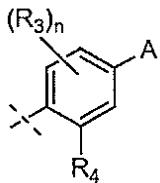
R₃は、F、Cl、Br、CH₃、CF₃、OCH₃、シアノ、N(CH₃)₂、およびモルホリノからなる群から選択され；

30

nは0、1、および2からなる群から選択され；

R₄がH、F、Cl、Br、CH₃、CF₃、OCH₃、シアノ、N(CH₃)₂、およびモルホリノからなる群から選択され、ただしXが

【化4】



40

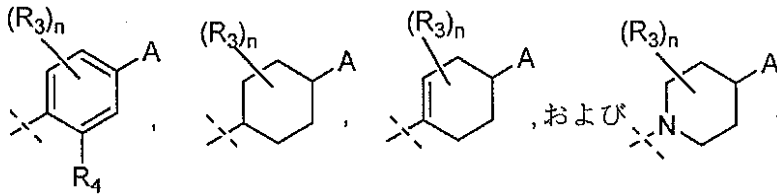
でありAがCOOHである場合、R₁、R_{2a}、R_{2b}、R_{2c}、およびR₄の少なくとも1つは水素ではないかまたはnは>0でなければならず、R₃はナフタレンに対してメタである場合にCH₃であることはできない。

ただし、前記化合物は5-(6-ヒドロキシナフタレン-2-イル)-4-メチルチオフェン-2-カルボン酸ではない。

【請求項2】

Xが、

【化5】



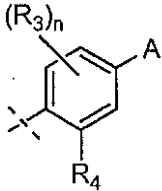
からなる群から選択される、請求項1の化合物または塩。

【請求項3】

Xが、

10

【化6】



である、請求項1の化合物または塩。

【請求項4】

R_{2c} が水素である、請求項3の化合物または塩。

20

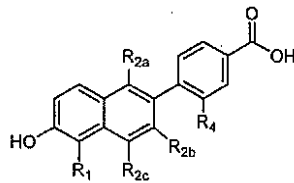
【請求項5】

R_{2b} が水素である、請求項3の化合物または塩。

【請求項6】

化合物が式2の化合物

【化7】



30

式2

である、請求項1の化合物または塩。

【請求項7】

R_1 がHおよびFからなる群から選択され；

R_{2a} がH、F、Cl、Br、およびシアノからなる群から選択され；

R_{2b} がH、F、およびClからなる群から選択され；

R_{2c} がHであり、ならびに

R_4 がH、F、Cl、およびシアノからなる群から選択される、

請求項6の化合物または塩。

40

【請求項8】

R_1 が、FおよびClからなる群から選択される、請求項6の化合物または塩。

【請求項9】

R_{2a} が、F、Cl、Br、Me、OCH₃、およびシアノからなる群から選択される、請求項6の化合物または塩。

【請求項10】

R_{2b} が、F、Cl、Br、Me、OCH₃、およびシアノからなる群から選択される、請求項6の化合物または塩。

【請求項11】

R_{2c} が、F、Cl、Br、Me、およびOCH₃からなる群から選択される、請求項

50

6の化合物または塩。

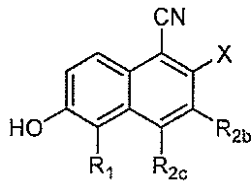
【請求項12】

R_4 が、F、Cl、Br、 CH_3 、 CF_3 、 OCH_3 、シアノ、 $N(CH_3)_2$ 、およびホルノからなる群から選択される、請求項6の化合物または塩。

【請求項13】

化合物が式3の化合物

【化8】



10

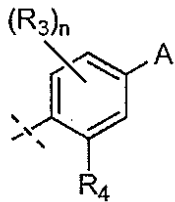
式3

である、請求項1の化合物または塩。

【請求項14】

Xが、

【化9】



20

である、請求項13の化合物または塩。

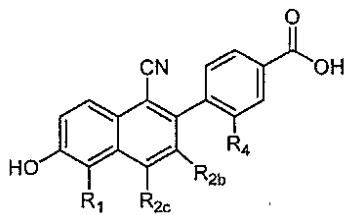
【請求項15】

AがCOOHである、請求項14の化合物または塩。

【請求項16】

化合物が式4の化合物

【化10】



30

式4

である、請求項13の化合物または塩。

【請求項17】

R_{2c} がHである、請求項16の化合物または塩。

40

【請求項18】

R_{2b} がHである、請求項16の化合物または塩。

【請求項19】

R_1 がHおよびFからなる群から選択され；

R_{2b} がH、F、およびClからなる群から選択され；

R_{2c} がHであり、ならびに

R_4 がH、F、Cl、およびシアノからなる群から選択される、

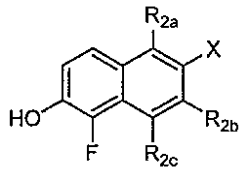
請求項16の化合物または塩。

【請求項20】

化合物が式5の化合物

50

【化 1 1】



式 5

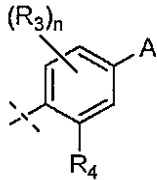
である、請求項 1 の化合物または塩。

【請求項 2 1】

X が、

10

【化 1 2】

である、請求項 2 0 の化合物または塩。

【請求項 2 2】

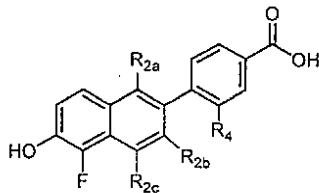
A が C O O H である、請求項 2 1 の化合物または塩。

20

【請求項 2 3】

化合物が式 6 の化合物

【化 1 3】



式 6

30

である、請求項 2 0 の化合物または塩。

【請求項 2 4】

R_{2c} が H である、請求項 2 3 の化合物または塩。

【請求項 2 5】

R_{2b} が H である、請求項 2 3 の化合物または塩。

【請求項 2 6】

R_{2a} が H、F、Cl、Br、およびシアノからなる群から選択され；R_{2b} が H、F、および Cl からなる群から選択され；R_{2c} が H であり、ならびにR₄ が H、F、Cl、およびシアノからなる群から選択される、

40

請求項 2 3 の化合物または塩。

【請求項 2 7】

化合物が、

3 - クロロ - 4 - (6 - ヒドロキシナフタレン - 2 - イル) 安息香酸 ；

3 - フルオロ - 4 - (6 - ヒドロキシナフタレン - 2 - イル) 安息香酸 ；

4 - (6 - ヒドロキシナフタレン - 2 - イル) - 3 - メトキシ安息香酸 ；

3 - (ジメチルアミノ) - 4 - (6 - ヒドロキシナフタレン - 2 - イル) 安息香酸 ；

3 - シアノ - 4 - (6 - ヒドロキシナフタレン - 2 - イル) 安息香酸 ；

4 - (6 - ヒドロキシナフタレン - 2 - イル) - 3 - モルホリノ安息香酸 ；

4 - (1 - プロモ - 6 - ヒドロキシナフタレン - 2 - イル) 安息香酸 ；

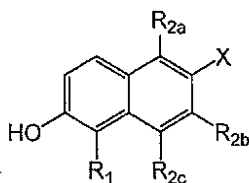
50

- 4 - (6 - ヒドロキシ - 1 - メチルナフタレン - 2 - イル)安息香酸 ;
 4 - (1 - シアノ - 6 - ヒドロキシナフタレン - 2 - イル)安息香酸 ;
 4 - (6 - ヒドロキシ - 3 - メトキシナフタレン - 2 - イル)安息香酸 ;
 4 - (1 - クロロ - 6 - ヒドロキシナフタレン - 2 - イル)安息香酸 ;
 6 - (4 - (1H - テトラゾール - 5 - イル)フェニル)ナフタレン - 2 - オール ;
 5 - (6 - ヒドロキシナフタレン - 2 - イル)ピコリン酸 ;
 6 - (6 - ヒドロキシナフタレン - 2 - イル)ニコチン酸 ;
 5 - (6 - ヒドロキシナフタレン - 2 - イル)ピラジン - 2 - カルボン酸 ;
 2 - (6 - ヒドロキシナフタレン - 2 - イル)ピリミジン - 5 - カルボン酸 ;
 6 - (6 - ヒドロキシナフタレン - 2 - イル)ピリダジン - 3 - カルボン酸 ; 10
 5 - (6 - ヒドロキシナフタレン - 2 - イル)ピリミジン - 2 - カルボン酸 ;
 6 - (1H - ベンゾ [d] [1 , 2 , 3] トリアゾール - 6 - イル)ナフタレン - 2 - オール ;
 4 - (6 - ヒドロキシナフタレン - 2 - イル) - 3 - (トリフルオロメチル)安息香酸 ;
 3 - クロロ - 4 - (3 - フルオロ - 6 - ヒドロキシナフタレン - 2 - イル)安息香酸 ;
 4 - (3 - クロロ - 6 - ヒドロキシナフタレン - 2 - イル)安息香酸 ;
 4 - (3 - フルオロ - 6 - ヒドロキシナフタレン - 2 - イル)安息香酸 ;
 4 - (6 - ヒドロキシ - 1 - メトキシナフタレン - 2 - イル)安息香酸 ;
 4 - (1 - フルオロ - 6 - ヒドロキシナフタレン - 2 - イル)安息香酸 ;
 4 - (6 - ヒドロキシ - 3 - メチルナフタレン - 2 - イル)安息香酸 ; 20
 4 - (1 - シアノ - 5 - フルオロ - 6 - ヒドロキシナフタレン - 2 - イル)安息香酸 ;
 4 - (1 - シアノ - 6 - ヒドロキシナフタレン - 2 - イル) - 3 - フルオロ安息香酸 ;
 3 - クロロ - 4 - (5 - フルオロ - 6 - ヒドロキシナフタレン - 2 - イル)安息香酸 ;
 4 - (5 - フルオロ - 6 - ヒドロキシナフタレン - 2 - イル)安息香酸 ;
 3 - フルオロ - 4 - (5 - フルオロ - 6 - ヒドロキシナフタレン - 2 - イル)安息香酸、
 ならびに
 4 - (5 - フルオロ - 6 - ヒドロキシナフタレン - 2 - イル) - 3 - メチル安息香酸
 からなる群から選択される、請求項 1 の化合物または塩。

【請求項 28】

式 1 の化合物

【化 14】



式 1

またはその医薬上許容される塩 :

式中

R_1 が H、F、および Cl からなる群から選択され ;

R_{2a} および R_{2b} は、独立して、H、F、Cl、Br、Me、 OCH_3 、およびシアノからなる群から選択され ;

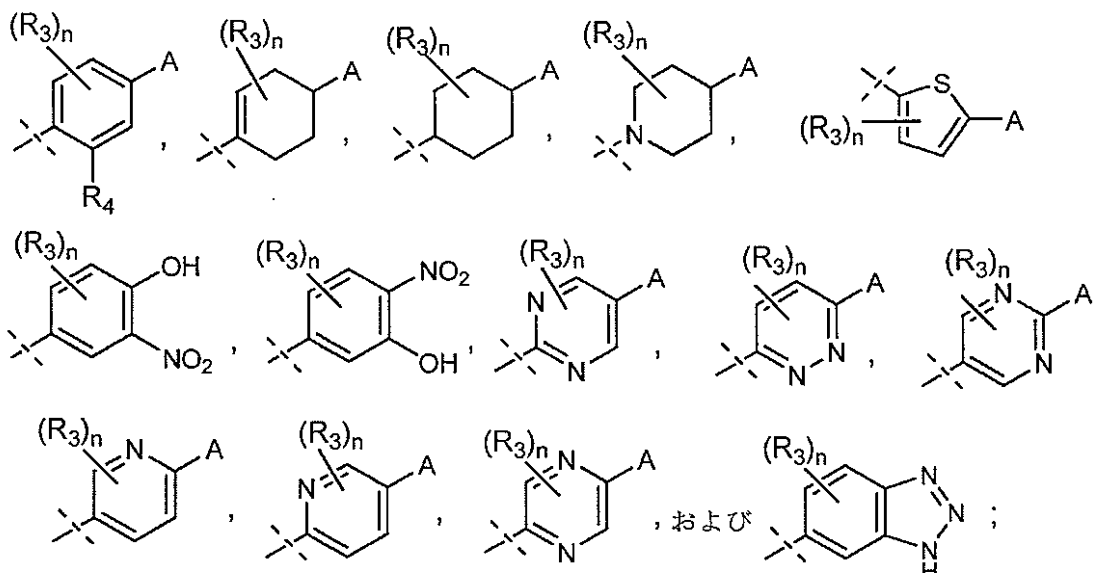
R_{2c} が H、F、Cl、Br、Me、および OCH_3 からなる群から選択され ;

X は、

30

40

【化15】

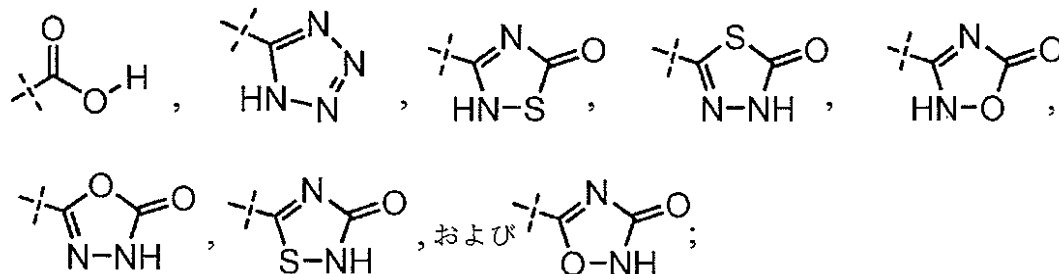


10

からなる群から選択され、

Aは、

【化16】



20

からなる群から選択され、

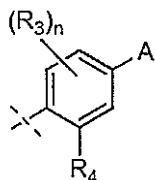
R_3 は、F、Cl、Br、 CH_3 、 CF_3 、 OCH_3 、シアノ、 $N(CH_3)_2$ 、およびモルホリノからなる群から選択され；

30

n は0、1、および2からなる群から選択され；

R_4 がH、F、Cl、Br、 CH_3 、 CF_3 、 OCH_3 、シアノ、 $N(CH_3)_2$ 、およびモルホリノからなる群から選択され、ただしXが

【化17】



40

でありAがCOOHである場合、 R_1 、 R_{2a} 、 R_{2b} 、 R_{2c} 、および R_4 の少なくとも1つは水素ではないかまたは n は > 0 でなければならず、 R_3 はナフタレンに対してメタである場合に CH_3 であることはできない；

のS-ニトロソグルタチオンレダクターゼ(GSNOR)の阻害のための医薬品の製造における使用。

【請求項29】

請求項28の使用であって、医薬品が喘息、慢性閉塞性肺疾患(COPD)、炎症性腸疾患、または嚢胞性線維症の治療のためのものである、前記使用。

【請求項30】

製薬的に許容される担体または賦形剤と共に請求項1~27のいずれか1項による化合

50

物またはその塩の治療有効量を含む、S - ニトロソグルタチオンレダクターゼ (GSNOR) の阻害のための医薬組成物。

【請求項 3 1】

喘息、慢性閉塞性肺疾患 (COPD)、炎症性腸疾患、または囊胞性線維症の治療に使用するための請求項 3 0 の医薬組成物。

【請求項 3 2】

請求項 3 0 または 3 1 の医薬組成物の製造方法であって、請求項 1 ~ 2 7 のいずれか 1 項による化合物を製薬的に許容される担体または賦形剤と混ぜ合わせる工程を含む、前記方法。

【発明の詳細な説明】

10

【技術分野】

【0001】

本発明は、新規な置換二環芳香族化合物、かかる化合物を含む医薬組成物、ならびにそれらの作製および使用法に関する。これらの化合物は S - ニトロソグルタチオンレダクターゼ (GSNOR) 阻害薬として有用である。

【背景技術】

【0002】

一酸化窒素なる化合物は、化学式 NO のガスである。NO は、生体系において知られている幾つかのガス状シグナル伝達分子の 1 つであり、種々の生物学的事象の制御に際して重要な役割を果たす。例えば、内皮は NO を使って細動脈壁の周囲平滑筋に弛緩するシグナルを伝達し、その結果として血管を拡張させ、低酸素組織への血流を増大する。NO は平滑筋増殖、血小板機能、および神経伝達の調節にも関与し、また宿主防御において役割を果たす。NO は反応性が高く、寿命は数秒であるが、膜を通して自由に拡散し、かつ多くの分子標的に結合することができる。これらの属性により、NO は隣接細胞間および細胞内の生物学的事象を制御できる理想的なシグナル伝達分子となる。

20

【0003】

NO はフリーラジカルガスであり、このため反応性で不安定であり、したがって NO はインビボでの寿命が短く、生理的条件下での半減期は 3 ~ 5 秒である。酸素の存在下で、NO はチオール類と結合して S - ニトロソチオール (SNO) 類と呼ばれる生物学的に重要なクラスの安定な NO 付加物を生成することができる。この安定な NO プールは生物活性 NO の供給源として作用すると仮定されており、したがって、細胞恒常性における NO の中心的役割を考慮すると健康および疾患においてきわめて重要であると思われる (Stamler et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 89: 7674 - 7677 (1992))。タンパク質 SNO は、心血管系、呼吸系、代謝系、胃腸系、免疫系および中枢神経系において幅広い役割を果たす (Foster et al., Trends in Molecular Medicine, 9 (4): 160 - 168, (2003))。生体系において最も多く研究されている SNO の 1 つは、S - ニトロソグルタチオン (GSNO) (Gaston et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 90: 10957 - 10961 (1993))、すなわち NO シグナル伝達の鍵となる新たな調節因子である；これは有効なニトロソ転移作用物質であり、細胞内で他の S - ニトロソ化タンパク質との平衡を維持すると思われるからである (Liu et al., Nature, 410: 490 - 494 (2001))。NO - SNO 連続体におけるこの中心的立場を考慮すると、GSNO は NO 調節が薬理的に保証される場合に考慮すべき、療法上有望な標的となる。

30

40

【0004】

NO 恒常性および細胞 SNO レベルの鍵となる調節物質としての GSNO のこの理解を考慮に入れて、GSNO および SNO タンパク質の内在産生を調べることをに重点的に研究されている；これは、一酸化窒素シンセターゼ (NOS) 酵素による NO ラジカルの産生から下流で起こる。より最近になって、利用可能な GSNO 濃度の支配、したがって利

50

用可能なNOおよびSNOの支配において重要な役割を有する、GSNO酵素異化作用が次第に理解されるようになった。

【0005】

このGSNO異化作用の理解にとって重要なものとして、研究者らは高度に保存されたS-ニトロソグルタチオンレダクターゼ(GSNOR)を最近同定した(Jensent al., Biochem J., 331: 659-668 (1998); Liu et al., (2001))。GSNORはグルタチオン依存性ホルムアルデヒドデヒドロゲナーゼ(GSH-FDH)、アルコールデヒドロゲナーゼ3(ADH-3)(Uotila and Koivusalo, Coenzymes and Cofactors., D. Dolphin, ed. pp. 517-551 (New York, John Wiley & Sons, 1989))、およびアルコールデヒドロゲナーゼ5(ADH-5)としても知られている。重要なことに、GSNORはGSNOに対して他の基質に対するより高い活性を示し(Jensen et al., 1998; Liu et al., 2001)、細菌、植物および動物において重要なタンパク質およびペプチドの脱ニトロソ活性に介在すると思われる。GSNORは真核細胞において主要なGSNO代謝酵素であると思われる(Liu et al., 2001)。したがって、GSNOはGSNOR活性が低いかまたは存在しない生体区画(例えば、気道内液)に蓄積する可能性がある(Gaston et al., 1993)。

【0006】

GSNORを欠如する酵母は、この酵素の基質ではないS-ニトロシル化タンパク質を蓄積する;これは、GSNOがSNOタンパク質と平衡状態で存在することを強く示唆する(Liu et al., 2001)。GSNOの、したがってSNOタンパク質の環境レベルに対する厳密な酵素制御は、生理的必要性を超えたNOが産生されるニトロソ化ストレスからの保護を含めた多数の生理的および病理的機能にわたってGSNO/GSNORが役割を果たし得る可能性を高める。実際にGSNOは、具体的に、呼吸の駆動(Lipton et al., Nature, 413: 171-174 (2001))から、嚢胞性線維症貫膜調節因子の調節(Zaman et al., Biochem Biophys Res Commun, 284: 65-70 (2001))、血管緊張、血栓症および血小板機能の調節(de Belder et al., Cardiovasc Res. 1994 May; 28(5): 691-4. (1994); Z. Kaposzta, et al., Circulation; 106(24): 3057-3062, 2002)、ならびに宿主防御(de Jesus-Berrios et al., Curr. Biol., 13: 1963-1968 (2003))にまで及ぶ生理的プロセスに参与することが示唆されている。他の研究により、GSNORは酵母細胞をニトロソ化ストレスに対してインビトロ(Liu et al., 2001)およびインビボ(de Jesus-Berrios et al., 2003)の両方で保護することが見出された。

【0007】

まとめると、データは、生体系においてGSNOを異化し、結果的に利用可能なSNOおよびNOを低減する酵素S-ニトロソグルタチオンレダクターゼ(GSNOR)について、GSNOが主要な生理的リガンドであることを示唆する(Liu et al., 2001)、(Liu et al., Cell, (2004), 116(4), 617-628)、および(Que et al., Science, 2005, 308, (5728): 1618-1621))。したがって、この酵素は局所および全身の生物活性NOの調節において中枢的役割を果たす。NOの生物学的利用能の攪乱は、高血圧症、アテローム性動脈硬化症、血栓症、喘息、胃腸障害、炎症および癌を含めた多数の病態の発病と関連づけられているので、GSNOR活性を調節する薬剤はNO不均衡と関連する疾患を治療するための治療薬候補である。

【0008】

10

20

30

40

50

一酸化窒素 (NO)、S-ニトロソグルタチオン (GSNO)、およびS-ニトロソグルタチオンレダクターゼ (GSNOR) は正常な肺の生理を調節し、また肺の病態生理に関与する。正常な状態では、NOおよびGSNOは正常な肺の生理を維持し、それらの抗炎症作用および気管支拡張作用によって機能する。肺疾患、例えば喘息、慢性閉塞性肺疾患 (COPD) におけるこれらのメディエーターレベルの低下は、GSNOR酵素活性の上方制御により起こる場合がある。これらのNOおよびGSNOレベルの低下、したがって抗炎症能の低下が、肺疾患に関与し、かつGSNOR阻害により逆行させる可能性がある鍵事象である。

【0009】

S-ニトロソグルタチオン (GSNO) は、心臓 (Lima et al. 2010)、血管 (Lima et al. 2010)、皮膚 (Georgi et al. 2010)、眼または眼構造 (Haq et al. 2007) および肝臓 (Prince et al. 2010) 等の哺乳動物臓器の修復および/または再生を促進することが示されている。S-ニトロソグルタチオンレダクターゼ (GSNOR) は、GSNOの主要分解酵素である。GSNOR阻害は、内因性GSNOを増大すると考えられる。

【0010】

クローン病および潰瘍性大腸炎を含めた炎症性腸疾患 (IBD) は、胃腸 (GI) 管の慢性炎症性障害であり、それらにおいてNO、GSNO、およびGSNORが影響を及ぼしている可能性がある。正常な状態では、NOおよびGSNOは抗炎症作用および腸上皮細胞障壁の維持によって正常な腸の生理を維持する機能を有する。IBDではGSNOおよびNOのレベルの低下が顕著であり、これらはGSNOR活性の上方制御により起こっている可能性がある。これらのメディエーターレベルの低下は、上皮密着帯の維持に関するタンパク質の調節異常による上皮障壁の破壊によってIBDの病態生理に関与する。この上皮障壁機能障害、それに伴って起こる管腔からの微生物の進入、ならびにNOおよびGSNOが低下した状態で全体的に低下した抗炎症能は、IBD進行における鍵事象であって、GSNORを標的とすることにより影響を及ぼす可能性がある。

【0011】

細胞死は、薬剤、ウイルスおよびアルコールからの肝毒性の臨床的徴候に至る重大な事象である。グルタチオン (GSH) は、細胞中の最も豊富な酸化還元分子であり、したがって、細胞酸化還元状態の最も重要な決定基である。タンパク質中のチオールは、曝露時間中、広範囲の可逆的酸化還元を、タンパク質活性に影響を及ぼす可能性がある反応酸素および反応窒素種に改変する。肝臓GSHの維持は、GSHおよびGSSG流出のGSH合成率間の均衡、反応酸素種と反応窒素種とのGSH反応およびGSHペルオキシダーゼによる利用によって達する動的プロセスである。GSNOとGSNORは共に、GSHによるタンパク質酸化還元状態の制御における役割を果たす。

【0012】

米国、英国および大半の欧州において、アセトアミノフェン過剰摂取による急性肝不全 (ALF) が惹起されている。毎年米国で米国毒管理センターにかかる電話100,000件超、救急室来室56,000件超、入院2600件超、死亡500件近くがアセトアミノフェンに起因する。大体、患者の60%が肝移植を要せずに回復し、9%は移植し、30%は疾病のために死亡する。アセトアミノフェン関連死亡率は他のすべての特異的薬剤反応合併症による死亡数の少なくとも3倍を超える (Lee, Hepatol Res 2008; 38 (Suppl. 1): S3-S8)。

【0013】

肝移植は、劇症肝不全および末期慢性肝疾患、ならびにある代謝肝疾患患者の主要治療となっている。したがって、現在、移植需要はドナー臓器の利用可能性を大幅に超えている。現在、米国臓器共有ネットワーク (UNOS) に登録されている患者は18000例を超え、さらに患者9000例が毎年肝移植順番待ち名簿に追加されているものと推定されているが、移植に利用可能な死体ドナーは5000体未満である。

10

20

30

40

50

【 0 0 1 4 】

現在、当技術分野には、NO合成の亢進および/またはNO生物活性の亢進に関連する病状のための診断薬、予防薬、改善薬および治療薬に対する大きな要望がある。さらに、他のNO関連障害を予防、改善または逆行させるための新規化合物、組成物および方法に対する著しい要望がある。本発明はこれらの要望を満たす。

【 発明の概要 】

【 0 0 1 5 】

本発明は、新規な置換二環芳香族化合物を提供する。これらの化合物はS - ニトロソグルタチオンレダクターゼ(「GSNOR」)阻害薬として有用である。本発明は、本発明の化合物の医薬上許容される塩、立体異性体、プロドラッグ、代謝産物、およびN - オキシドを包含する。本発明には、少なくとも1種類の本発明の化合物および少なくとも1種類の医薬上許容される担体を含む医薬組成物も包含される。

10

【 0 0 1 6 】

本発明の組成物は、いずれか適切な医薬上許容される剤形で調製することができる。

【 0 0 1 7 】

本発明は、GSNOR阻害を必要とする対象にGSNOR阻害を行う方法を提供する。かかる方法は、少なくとも1種類のGSNOR阻害薬またはその医薬上許容される塩、立体異性体、プロドラッグ、代謝産物、もしくはN - オキシドを少なくとも1種類の医薬上許容される担体と配合する、治療有効量の医薬組成物を投与することを含む。GSNOR阻害薬は本発明による新規化合物であってもよく、GSNORの阻害薬であることがこれまで知られていなかった既知化合物であってもよい。

20

【 0 0 1 8 】

本発明は、NOドナー療法により改善される障害の治療を必要とする対象にNOドナー療法により改善される障害の治療を行う方法も提供する。かかる方法は、少なくとも1種類のGSNOR阻害薬またはその医薬上許容される塩、立体異性体、プロドラッグ、代謝産物、もしくはN - オキシドを少なくとも1種類の医薬上許容される担体と配合する、治療有効量の医薬組成物を投与することを含む。GSNOR阻害薬は本発明による新規化合物であってもよく、GSNORの阻害薬であることがこれまで知られていなかった既知化合物であってもよい。

30

【 0 0 1 9 】

本発明は、細胞増殖性障害の治療を必要とする対象に細胞増殖性障害の治療を行う方法も提供する。かかる方法は、少なくとも1種類のGSNOR阻害薬またはその医薬上許容される塩、立体異性体、プロドラッグ、代謝産物、もしくはN - オキシドを少なくとも1種類の医薬上許容される担体と配合する、治療有効量の医薬組成物を投与することを含む。GSNOR阻害薬は本発明による新規化合物であってもよく、GSNORの阻害薬であることがこれまで知られていなかった既知化合物であってもよい。

【 0 0 2 0 】

本発明の方法は、1種類または複数種類の第2の活性剤と併用投与することを包含する。かかる投与は逐次であってもよく、または組み合わせ組成物であってもよい。

【 0 0 2 1 】

本明細書に記載するものと類似または均等な方法および材料を本発明の実施または試験に際して使用できるが、適切な方法および材料を以下に記載する。本明細書に述べる公に入手可能な刊行物、特許出願、特許および他の参考文献はすべて、それらの全体が参照によって組み込まれる。定義を含めて、矛盾する場合は本明細書に規制される。

40

【 0 0 2 2 】

前述の発明の概要および後述の発明を実施するための形態はいずれも例示および説明であって、特許請求の範囲に記載した組成物および方法の詳細をさらに提供するためのものである。他の目的、利点および新規特徴は後述の発明を実施するための形態から当業者に容易に認識されるであらう。

【 発明を実施するための形態 】

50

【 0 0 2 3 】

A . 本発明の概要

【 0 0 2 4 】

最近まで、S - ニトロソグルタチオンレダクターゼ (GSNOR) がホルムアルデヒドグルタチオン付加物であるS - ヒドロキシメチルグルタチオンを酸化することは知られていた。その後、GSNORは多様な細菌、酵母、植物および動物において同定され、良好に保存されている。大腸菌 (E. coli)、サッカロミセス - セレビシエ (S. cerevisiae) およびマウスマクロファージに由来するタンパク質は、60%を超えるアミノ酸配列同一性を共有する。GSNOR活性 (すなわち、必要な補因子としてNADHが存在する場合にGSNOを分解) が、大腸菌、マウスマクロファージ、マウス内皮細胞、マウス平滑筋細胞、酵母、ならびにヒトのHeLa細胞、上皮細胞および単核細胞において検出された。ヒトGSNORのヌクレオチドおよびアミノ酸の配列情報は、国立生物工学情報センター (National Center for Biotechnology Information (NCBI)) データベースから寄託番号M29872、NM_000671で得ることができる。マウスGSNORのヌクレオチドおよびアミノ酸の配列情報は、NCBIデータベースから寄託番号NM_007410で得ることができる。ヌクレオチド配列の開始部位と終止部位は下線で示す。CDSはコード配列を表す。SNPは一塩基多型を表す。他の種のものを含めて他の関連GSNORのヌクレオチドおよびアミノ酸の配列は、米国特許第2005/0014697号に見ることができる。

10

20

【 0 0 2 5 】

本発明によれば、GSNORはインビボおよびインビトロでS - ニトロソグルタチオン (GSNO) およびタンパク質S - ニトロソチオール (SNO) 類を代謝し、低質量NOドナー化合物の細胞内レベルを制御してタンパク質ニトロシル化が有毒レベルに達するのを予防することにより、NOの生物活性を調節する機能を有することが示された。

【 0 0 2 6 】

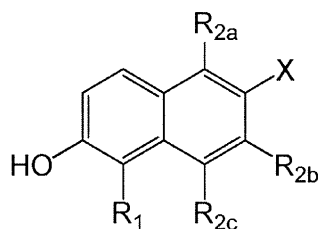
これに基づけば、この酵素の阻害はNOドナー療法が適応される疾患において生物活性を増強し、病的に増殖する細胞の増殖を阻害し、かつNOの生物活性の増強が有益である疾患においてそれを増強することになる。

【 0 0 2 7 】

本発明は、有効なGSNOR阻害薬である医薬を提供する。特に、下記に示す構造 (式I) を有する置換二環芳香族類似体、またはその医薬上許容される塩、立体異性体、プロドラッグ、代謝産物、もしくはN - オキシドを提供する：

30

【 化 1 】



40

式 1

式中

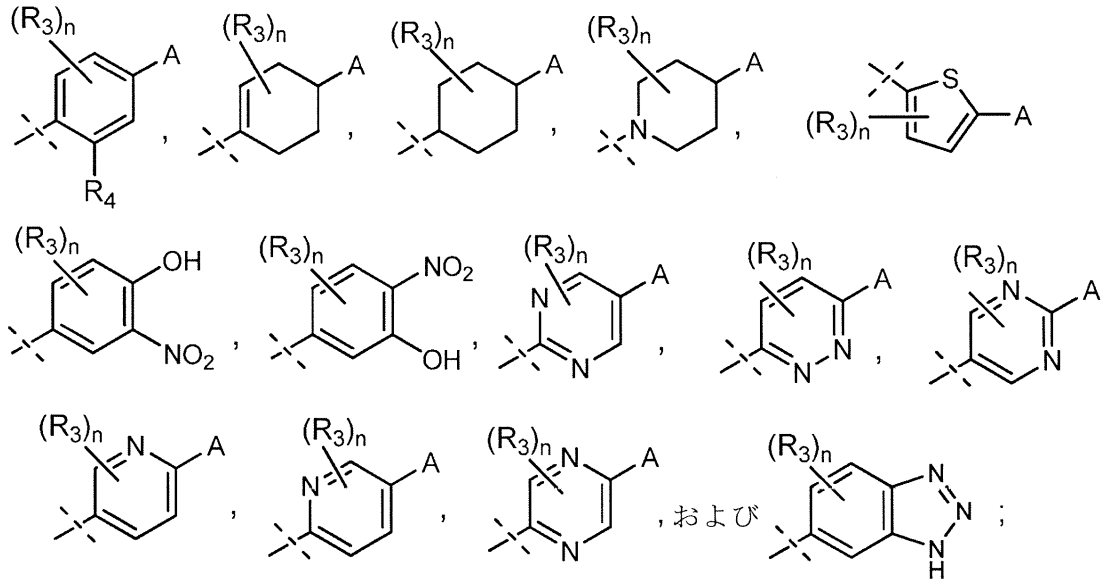
R₁ は、H、F、およびClからなる群から選択され；

R_{2a} および R_{2b} は、独立して、H、F、Cl、Br、Me、OCH₃、およびシアノからなる群から選択され；

R_{2c} は、H、F、Cl、Br、Me、およびOCH₃からなる群から選択され；

X は、

【化2】

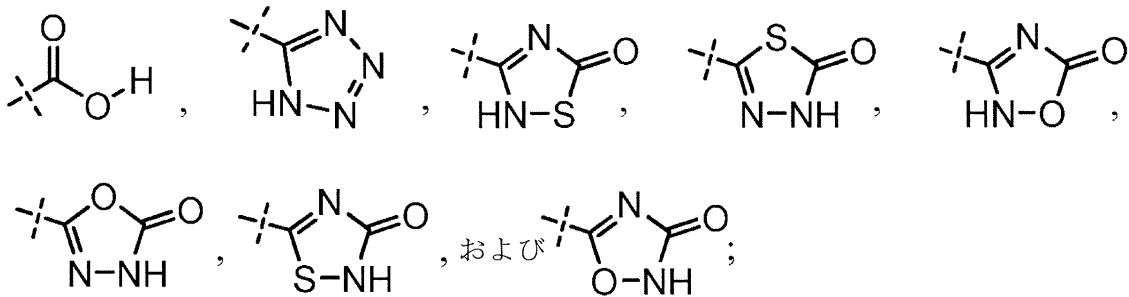


10

からなる群から選択され、

Aは、

【化3】



20

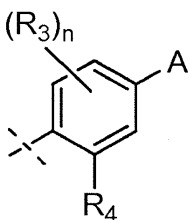
からなる群から選択され、

R_3 は、F、Cl、Br、 CH_3 、 CF_3 、 OCH_3 、シアノ、 $N(CH_3)_2$ 、およびモルホリノからなる群から選択され；

nは0、1、および2からなる群から選択され；

R_4 は、H、F、Cl、Br、 CH_3 、 CF_3 、 OCH_3 、シアノ、 $N(CH_3)_2$ 、およびモルホリノからなる群から選択され、ただしXが

【化4】



40

でありAがCOOHである場合、 R_1 、 R_{2a} 、 R_{2b} 、 R_{2c} 、および R_4 の少なくとも1つは水素ではないかまたはnは >0 でなければならず、 R_3 はナフタレンに対してメタである場合に CH_3 であることはできない。

【0028】

これに関して用いる用語「類似体」は、置換二環芳香族環系を保有する式Iの化合物と類似の化学構造および機能を有する化合物を指す。

【0029】

50

本発明の一部の類似体は、立体異性体、幾何異性体および立体配座異性体を含めた多様な異性体形態で存在する可能性もあり、多様な互変異性体形態、特に水素原子の結合点が異なる形態で存在する可能性もある。本明細書で用いる用語「異性体」は、化合物の互変異性体形態を含めて、化合物のすべての異性体形態を包含するものとする。

【0030】

不斉中心を有する例示化合物は、種々の鏡像異性体およびジアステレオマーの形態で存在する可能性がある。ある化合物は光学異性体で存在する可能性もジアステレオマーの形態で存在する可能性もある。したがって、本発明はそれらの光学異性体、ジアステレオマー、およびラセミ混合物を含めたそれらの混合物の形態を包含する。

【0031】

示した構造とその構造に与えた名称の間に相異がある場合は示した構造に規制されることに留意されたい。さらに、ある構造または構造の一部の立体化学構造を例えば太字、波線、または点線で示していない場合、その構造または構造の一部は記述した化合物のすべての立体異性体を包含するものと解釈すべきである。

【0032】

B . S - ニトロソグルタチオンレダクターゼ阻害薬

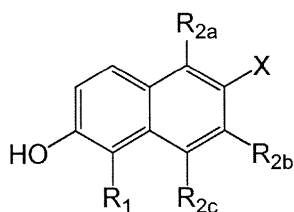
【0033】

1 . 発明の化合物

【0034】

本発明の1つの態様は、式 I に示す構造を有する化合物、またはその医薬上許容される塩、立体異性体、プロドラッグ、代謝産物、もしくは N - オキシドを提供する：

【化5】



式 1

式中

R₁ は、H、F、および Cl からなる群から選択され；

R_{2a} および R_{2b} は、独立して、H、F、Cl、Br、Me、OCH₃、およびシアノからなる群から選択され；

R_{2c} は、H、F、Cl、Br、Me、および OCH₃ からなる群から選択され；

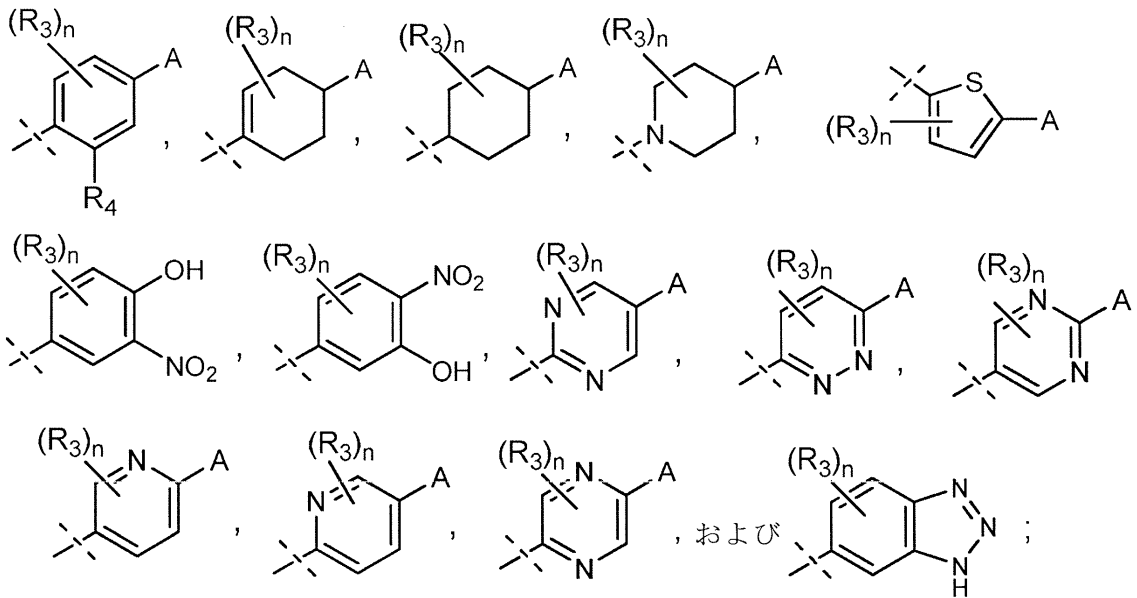
X は、

10

20

30

【化6】

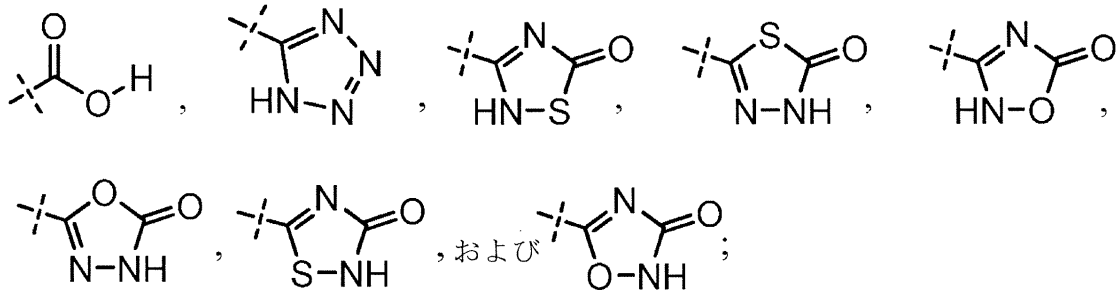


10

からなる群から選択され、

Aは、

【化7】



30

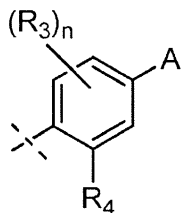
からなる群から選択され、

R_3 は、F、Cl、Br、 CH_3 、 CF_3 、 OCH_3 、シアノ、 $N(CH_3)_2$ 、およびモルホリノからなる群から選択され；

nは0、1、および2からなる群から選択され；

R_4 は、H、F、Cl、Br、 CH_3 、 CF_3 、 OCH_3 、シアノ、 $N(CH_3)_2$ 、およびモルホリノからなる群から選択され、ただしXが

【化8】



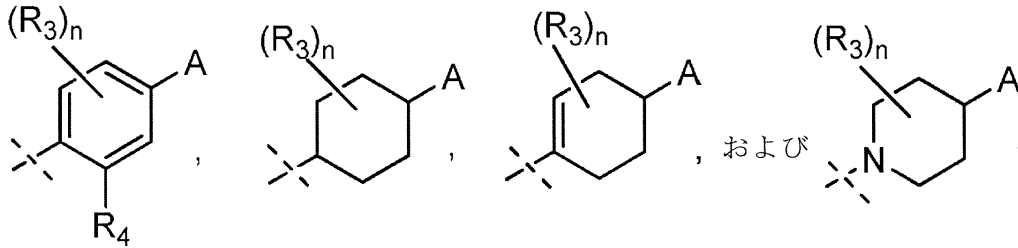
40

でありAがCOOHである場合、 R_1 、 R_{2a} 、 R_{2b} 、 R_{2c} 、および R_4 の少なくとも1つは水素ではないかまたはnは>0でなければならず、 R_3 はナフタレンに対してメタである場合に CH_3 であることはできない。

【0035】

本発明のさらなる態様において、Xは、

【化 9】

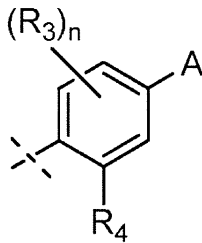


からなる群から選択される。

【0036】

本発明のさらなる態様において、Xは

【化 10】



である。

【0037】

本発明のさらなる態様において、 R_{2c} は水素である。

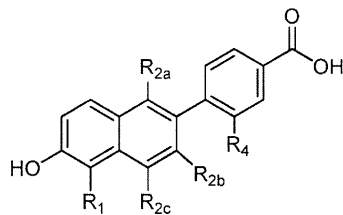
【0038】

本発明のさらなる態様において、 R_{2b} は水素である。

【0039】

本発明のさらなる態様において、式1の化合物は、式2

【化 11】



式 2

に示す構造を有する。

【0040】

本発明のさらなる態様において、式2の R_1 は、HおよびFからなる群から選択される

;

【0041】

本発明のさらなる態様において、式2の R_{2a} は、H、F、Cl、Br、およびシアノからなる群から選択される；

【0042】

本発明のさらなる態様において、式2の R_{2b} は、H、F、およびClからなる群から選択される；

【0043】

本発明のさらなる態様において、式2の R_{2c} はHである；

【0044】

本発明のさらなる態様において、式2の R_4 は、H、F、Cl、およびシアノからなる群から選択される。

【0045】

10

20

30

40

50

本発明のさらなる態様において、式2のR₁は、FおよびClからなる群から選択される。

【0046】

本発明のさらなる態様において、式2のR_{2a}は、F、Cl、Br、Me、OCH₃、およびシアノからなる群から選択される。

【0047】

本発明のさらなる態様において、式2のR_{2b}は、F、Cl、Br、Me、OCH₃、およびシアノからなる群から選択される。

【0048】

本発明のさらなる態様において、式2のR_{2c}は、F、Cl、Br、Me、およびOCH₃からなる群から選択される；

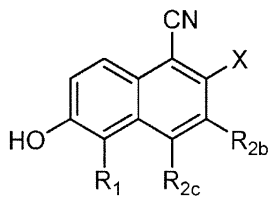
【0049】

本発明のさらなる態様において、式2のR₄は、F、Cl、Br、CH₃、CF₃、OCH₃、シアノ、N(CH₃)₂、およびモルホリノからなる群から選択される；

【0050】

本発明のさらなる態様において、式1の化合物は、式3

【化12】



20

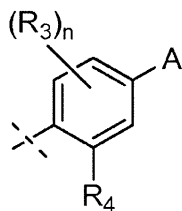
式3

に示す構造を有する。

【0051】

本発明のさらなる態様において、式3のXは、

【化13】



30

である。

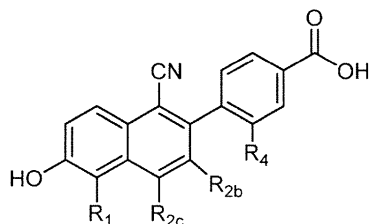
【0052】

本発明のさらなる態様において、式3のAはCOOHである。

【0053】

本発明のさらなる態様において、式3の化合物は、式4

【化14】



40

式4

に示す構造を有する。

【0054】

本発明のさらなる態様において、式4のR_{2c}はHである。

50

【 0 0 5 5 】

本発明のさらなる態様において、式 4 の R_{2b} は H である。

【 0 0 5 6 】

本発明のさらなる態様において、式 4 の R_1 は、H および F からなる群から選択される。

【 0 0 5 7 】

本発明のさらなる態様において、式 4 の R_{2b} は、H、F、および Cl からなる群から選択される。

【 0 0 5 8 】

本発明のさらなる態様において、式 4 の R_{2c} は H である；

10

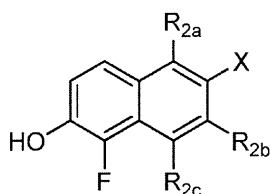
【 0 0 5 9 】

本発明のさらなる態様において、式 4 の R_4 は、H、F、Cl、およびシアノからなる群から選択される。

【 0 0 6 0 】

本発明のさらなる態様において、式 1 の化合物は、式 5

【 化 1 5 】



20

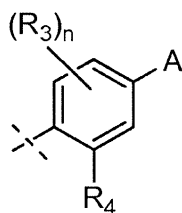
式 5

に示す構造を有する。

【 0 0 6 1 】

本発明のさらなる態様において、式 5 の X は、

【 化 1 6 】



30

である。

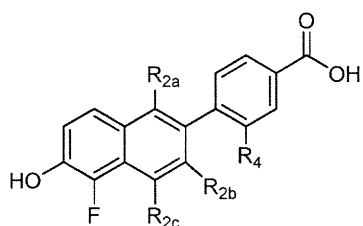
【 0 0 6 2 】

本発明のさらなる態様において、式 5 の A は COOH である。

【 0 0 6 3 】

本発明のさらなる態様において、式 5 の化合物は、式 6

【 化 1 7 】



40

式 6

に示す構造を有する。

【 0 0 6 4 】

本発明のさらなる態様において、式 6 の R_{2c} は H である。

【 0 0 6 5 】

50

本発明のさらなる態様において、式6の R_{2b} はHである。

【0066】

本発明のさらなる態様において、式6の R_{2a} は、H、F、Cl、Br、およびシアノからなる群から選択される。

【0067】

本発明のさらなる態様において、式6の R_{2b} は、H、F、およびClからなる群から選択される。

【0068】

本発明のさらなる態様において、式6の R_{2c} はHである；

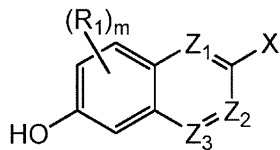
【0069】

本発明のさらなる態様において、式6の R_4 は、H、F、Cl、およびシアノからなる群から選択される。

【0070】

本発明の1つの態様は、式7に示す構造の化合物、またはその医薬上許容される塩、立体異性体、プロドラッグ、代謝産物、もしくはN-オキsidを提供し、

【化18】



式中

Z_1 は、 CR_{2a} およびNからなる群から選択され；

Z_2 は、 CR_{2b} およびNからなる群から選択され；

Z_3 は、 CR_{2c} およびNからなる群から選択され；

ただし Z_1 、 Z_2 、または Z_3 の少なくとも1つはNでなければならず；

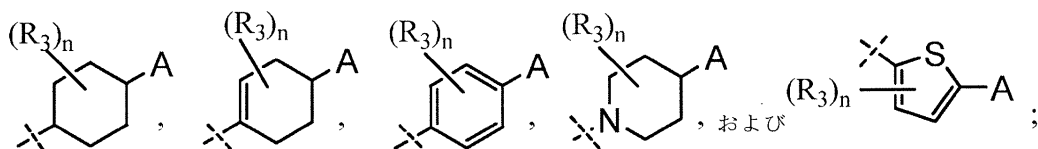
mは、0、1、2、または3からなる群から選択され；

R_1 は、独立して、クロロ、フルオロ、およびプロモからなる群から選択され；

R_{2a} 、 R_{2b} 、および R_{2c} は、独立して、水素、ハロゲン、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、フッ化 $C_1 \sim C_3$ アルキル、シアノ、 $C_1 \sim C_3$ アルコキシ、および $N(CH_3)_2$ からなる群から選択され；

Xは、

【化19】



からなる群から選択され、

nは0、1、および2から選択され；

R_3 は、独立して、ハロゲン、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、フッ化 $C_1 \sim C_3$ アルキル、シアノ、 $C_1 \sim C_3$ アルコキシ、および NR_4R_4' からなる群から選択され、式中、 R_4 および R_4' は、独立して、 $C_1 \sim C_3$ アルキルからなる群から選択され、または R_4 は R_4' と一緒に3~6員環を形成し；

Aは、

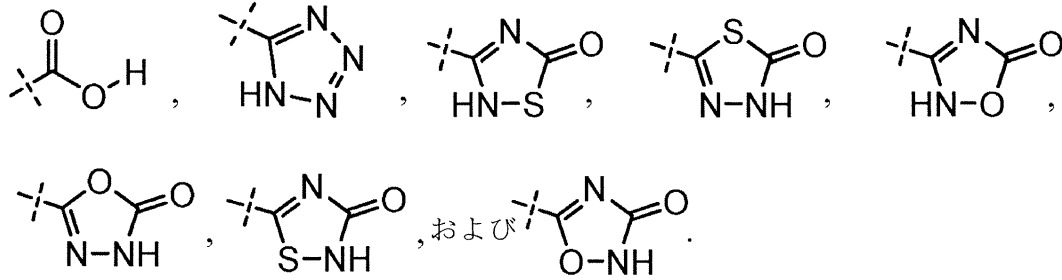
10

20

30

40

【化20】



からなる群から選択される。

10

【0071】

本発明の一態様は式7の化合物を含み、式中、 Z_1 、 Z_2 、および Z_3 は、すべて CR_{2a-c} である。

【0072】

本発明の一態様は式7の化合物を含み、式中、 Z_1 、 Z_2 、および Z_3 は、すべて CR_{2a-c} であり、式中、 X は、6員芳香族環を含む窒素を含む広義定義を有する。

【0073】

本発明のさらなる態様において、式1の化合物としては、

- 3 - クロロ - 4 - (6 - ヒドロキシナフタレン - 2 - イル) 安息香酸 ;
- 3 - フルオロ - 4 - (6 - ヒドロキシナフタレン - 2 - イル) 安息香酸 ;
- 6 - ヒドロキシナフタレン - 2 - イル) - 3 - メトキシ安息香酸 ;
- 3 - (ジメチルアミノ) - 4 - (6 - ヒドロキシナフタレン - 2 - イル) 安息香酸 ;
- 3 - シアノ - 4 - (6 - ヒドロキシナフタレン - 2 - イル) 安息香酸 ;
- 4 - (6 - ヒドロキシナフタレン - 2 - イル) - 3 - モルホリノ安息香酸 ;
- 4 - (1 - プロモ - 6 - ヒドロキシナフタレン - 2 - イル) 安息香酸 ;
- 4 - (6 - ヒドロキシ - 1 - メチルナフタレン - 2 - イル) 安息香酸 ;
- 4 - (1 - シアノ - 6 - ヒドロキシナフタレン - 2 - イル) 安息香酸 ;
- 4 - (6 - ヒドロキシ - 3 - メトキシナフタレン - 2 - イル) 安息香酸 ;
- 4 - (1 - クロロ - 6 - ヒドロキシナフタレン - 2 - イル) 安息香酸 ;
- 6 - (4 - (1H - テトラゾール - 5 - イル) フェニル) ナフタレン - 2 - オール ;
- 5 - (6 - ヒドロキシナフタレン - 2 - イル) ピコリン酸 ;
- 6 - (6 - ヒドロキシナフタレン - 2 - イル) ニコチン酸 ;
- 5 - (6 - ヒドロキシナフタレン - 2 - イル) ピラジン - 2 - カルボン酸 ;
- 2 - (6 - ヒドロキシナフタレン - 2 - イル) ピリミジン - 5 - カルボン酸 ;
- 6 - (6 - ヒドロキシナフタレン - 2 - イル) ピリダジン - 3 - カルボン酸 ;
- 5 - (6 - ヒドロキシナフタレン - 2 - イル) ピリミジン - 2 - カルボン酸 ;
- 6 - (1H - ベンゾ [d] [1 , 2 , 3] トリアゾール - 6 - イル) ナフタレン - 2 - オール
- 4 - (6 - ヒドロキシナフタレン - 2 - イル) - 3 - (トリフルオロメチル) 安息香酸 ;
- 3 - クロロ - 4 - (3 - フルオロ - 6 - ヒドロキシナフタレン - 2 - イル) 安息香酸 ;
- 4 - (3 - クロロ - 6 - ヒドロキシナフタレン - 2 - イル) 安息香酸 ;
- 4 - (3 - フルオロ - 6 - ヒドロキシナフタレン - 2 - イル) 安息香酸 ;
- 4 - (6 - ヒドロキシ - 1 - メトキシナフタレン - 2 - イル) 安息香酸 ;
- 4 - (1 - フルオロ - 6 - ヒドロキシナフタレン - 2 - イル) 安息香酸 ;
- 4 - (6 - ヒドロキシ - 3 - メチルナフタレン - 2 - イル) 安息香酸 ;
- 4 - (1 - シアノ - 5 - フルオロ - 6 - ヒドロキシナフタレン - 2 - イル) 安息香酸 ;
- 4 - (1 - シアノ - 6 - ヒドロキシナフタレン - 2 - イル) - 3 - フルオロ安息香酸 ;
- 3 - クロロ - 4 - (5 - フルオロ - 6 - ヒドロキシナフタレン - 2 - イル) 安息香酸 ;
- 4 - (5 - フルオロ - 6 - ヒドロキシナフタレン - 2 - イル) 安息香酸 ;
- 3 - フルオロ - 4 - (5 - フルオロ - 6 - ヒドロキシナフタレン - 2 - イル) 安息香酸 ;

50

および

4 - (5 - フルオロ - 6 - ヒドロキシナフタレン - 2 - イル) - 3 - メチル安息香酸
が挙げられるが、これらに限定されない。

【 0 0 7 4 】

置換基への結合が2原子を環状に連結する結合を交差するように示された場合、かかる置換基はその環中のいずれの原子に結合していてもよい。置換基を、示した式の化合物の残部にその置換基が結合している原子を指示せずに挙げた場合、かかる置換基はかかる置換基中のいずれの原子により結合していてもよい。置換基および/または可変基の組み合わせは、かかる組み合わせによって安定な化合物が生成する場合のみ許容される。

【 0 0 7 5 】

本明細書に記載する化合物は不斉中心を有し得る。不斉置換された原子を含む本発明の化合物は、光学活性形態で単離してもラセミ形態で単離してもよい。光学活性形態の調製法は、ラセミ形態の分割によるか、または光学活性出発物質からの合成によるもの等、当技術分野で周知である。オレフィン類、C = N二重結合等の多くの幾何異性体が本明細書に記載する化合物中に存在する可能性もあり、かかる安定な異性体はすべて本発明に含まれるものとする。本発明の化合物のシスおよびトランス幾何異性体が記載され、これらは異性体の混合物として単離してもよいし、分離した異性体形態として単離してもよい。特定の立体化学性または異性体形態を具体的に指示しない限り、ある構造のキラル、ジアステレオマー、ラセミおよび幾何異性体形態がすべて考慮される。提示または記載した化合物の互変異性体もすべて本発明の一部であるとみなされる。

【 0 0 7 6 】

別途指示しない限り、かかる不斉性から生じる異性体（例えば、すべての鏡像異性体およびジアステレオマー）が本発明の範囲に含まれると理解すべきである。かかる異性体は、従来の分離技術によって、および立体化学的に制御された合成によって、実質的に純粋な形態で得ることができる。さらに、本明細書にて論じる構造ならびに他の化合物および部分には、そのすべての互変異性体も含まれる。アルケン類は、適切な場合はE - またはZ - 幾何異性体のいずれかを含むことができる。

【 0 0 7 7 】

2 . 代表的な化合物

【 0 0 7 8 】

実施例 1 ~ 3 2 に、代表的な置換二環芳香族化合物類似体を挙げる。各化合物を調製するために使用できる合成法は、実施例 1 ~ 3 2 に詳述される。各化合物について支持する質量分析データおよび/またはプロトンNMRデータも実施例 1 ~ 3 2 に含める。GSNOR阻害活性を実施例 3 4 に記載するアッセイ法により測定し、IC₅₀値を得た。実施例 1 ~ 3 3 におけるGSNOR阻害化合物のIC₅₀は約< 5 μ であった。実施例 1 ~ 3、5、6、12、15、17、18、20 ~ 33 におけるGSNOR阻害化合物のIC₅₀は約< 0 . 1 μ であった。実施例 1、2、6、12、15、17、21 ~ 23、25、27 ~ 32 におけるGSNOR阻害化合物のIC₅₀は約< 0 . 05 μ であった。

【 0 0 7 9 】

C . 定義

【 0 0 8 0 】

本明細書で用いる用語「約」は当業者に理解され、用いる状況においてある程度変わる。用いられる状況を考慮してもこの用語の使用が当業者に明瞭でない場合、「約」は該用語の± 10 %までを意味する。

【 0 0 8 1 】

用語「アシル」には、アセチル基 (CH₃CO -)、またはカルボニル基に直鎖もしくは分枝鎖低級アルキル残基が結合したものを含む、化合物および部分が含まれる。

【 0 0 8 2 】

本明細書で用いる用語「アルキル」は、指示した数の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖の飽和炭化水素を指す。例えば、(C₁ ~ C₆) アルキルとしては、メチル、エチル、

10

20

30

40

50

プロピル、イソプロピル、ブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシル、イソヘキシル、およびネオヘキシルが挙げられるが、これらに限定されないものとする。アルキル基は置換されていなくてもよく、場合により本明細書に記載する1つまたは複数の置換基で置換されていてもよい。

【0083】

本明細書で用いる用語「アルケニル」は、指示した数の炭素原子および少なくとも1つの二重結合を有する、直鎖または分枝鎖の不飽和炭化水素を指す。 $(C_2 \sim C_8)$ アルケニル基の例としては、エチレン、プロピレン、1-ブチレン、2-ブチレン、イソブチレン、*sec*-ブチレン、1-ペンテン、2-ペンテン、イソペンテン、1-ヘキセン、2-ヘキセン、3-ヘキセン、イソヘキセン、1-ヘプテン、2-ヘプテン、3-ヘプテン、イソヘプテン、1-オクテン、2-オクテン、3-オクテン、4-オクテン、およびイソオクテンが挙げられるが、これらに限定されない。アルケニル基は置換されていなくてもよく、あるいは場合により本明細書に記載する1つまたは複数の置換基で置換されていてもよい。

10

【0084】

本明細書で用いる用語「アルキニル」は、指示した数の炭素原子および少なくとも1つの三重結合を有する、直鎖または分枝鎖の不飽和炭化水素を指す。 $(C_2 \sim C_8)$ アルキニル基の例としては、アセチレン、プロピン、1-ブチン、2-ブチン、1-ペンチン、2-ペンチン、1-ヘキシリン、2-ヘキシリン、3-ヘキシリン、1-ヘプチン、2-ヘプチン、3-ヘプチン、1-オクチン、2-オクチン、3-オクチンおよび4-オクチンが挙げられるが、これらに限定されない。アルキニル基は置換されていなくてもよく、あるいは場合により本明細書に記載する1つまたは複数の置換基で置換されていてもよい。

20

【0085】

本明細書で用いる用語「アルコキシ」は、指示した数の炭素原子を有する-O-アルキル基を指す。例えば、 $(C_1 \sim C_6)$ アルコキシ基としては、-O-メチル、-O-エチル、-O-プロピル、-O-イソプロピル、-O-ブチル、-O-*sec*-ブチル、-O-*tert*-ブチル、-O-ペンチル、-O-イソペンチル、-O-ネオペンチル、-O-ヘキシル、-O-イソヘキシル、および-O-ネオヘキシルが挙げられる。

【0086】

本明細書で用いる用語「アミノアルキル」は、アルキル基（一般に1~6個の炭素原子）においてその $C_1 \sim C_6$ アルキル基の1個または複数個の水素原子が式 $-N(R^c)_2$ のアミンで置き換えられたものを指し、 R^c はそれぞれの場合、独立して-Hまたは $(C_1 \sim C_6)$ アルキルである。アミノアルキル基の例としては、 $-CH_2NH_2$ 、 $-CH_2CH_2NH_2$ 、 $-CH_2CH_2CH_2NH_2$ 、 $-CH_2CH_2CH_2CH_2NH_2$ 、 $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2NH_2$ 、 $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2NH_2$ 、 $-CH_2CH_2CH_2N(CH_3)_2$ 、*t*-ブチルアミノメチル、イソプロピルアミノメチル等が挙げられるが、これらに限定されない。

30

【0087】

本明細書で用いる用語「アリール」は、5~14員の単環式、二環式または三環式芳香族環系を指す。アリール基の例としては、フェニルおよびナフチルが挙げられる。アリール基は置換されていなくてもよく、あるいは場合により後述する1つまたは複数の置換基で置換されていてもよい。アリール基の例としては、フェニル、またはアリール複素環、例えば、ピロール、フラン、二環芳香族、チアゾール、イソチアゾール、イミダゾール、トリアゾール、テトラゾール、ピラゾール、オキサゾール、イソオキサゾール、ピリジン、ピラジン、ピリダジン、およびピリミジン等が挙げられる。

40

【0088】

本明細書で用いる用語「生物活性」は、1つまたは複数の細胞プロセスまたは細胞外プロセスに対する作用（例えば、結合、シグナル伝達等によるもの）であって、生理学的または病態生理学的プロセスに影響を及ぼす可能性があるものを示す。

【0089】

50

用語「カルボニル」には、二重結合で酸素原子に結合した炭素を含む化合物および部分が含まれる。カルボニルを含む部分の例としては、アルデヒド類、ケトン類、カルボン酸、アミド、エステル、酸無水物等が挙げられるが、これらに限定されない。

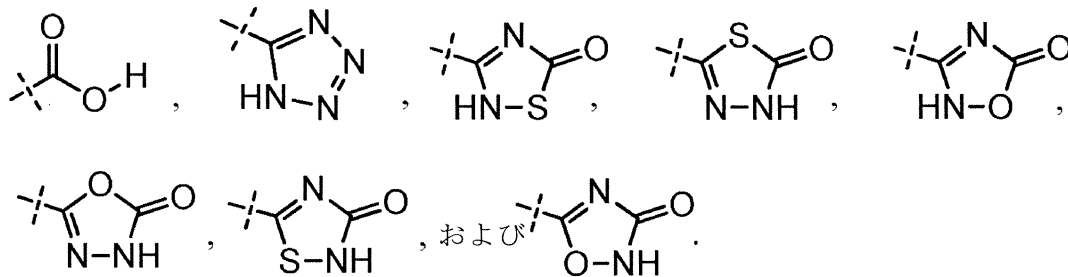
【0090】

用語「カルボキシ」または「カルボキシル」は、 $-COOH$ 基またはカルボン酸を意味する。

【0091】

本明細書で使用する「酸性部分」は、カルボン酸またはカルボン酸バイオ等量式と定義する。バイオ等量式は、化合物に広義で類似した生物学的特性を産生する類似した物理的または化学特性を有する置換基または基である。バイオ等量式の総説については、*J. Med. Chem.*, 2011, 54, 2529-2591を参照されたい。「酸性部分」の例としては、

【化21】



が挙げられるが、これらに限定されない。

【0092】

「活性基」は、「受容体部位で認識し、分子の生物活性に対して責任がある分子中の一連の構造的特性」(Gund, Prog. Mol. Subcell. Biol., 5: pp 117-143 (1977))と定義する。

【0093】

用語「 $C_m \sim C_n$ 」は、「 m 」個の炭素原子～「 n 」個の炭素原子を意味する。例えば、用語「 $C_1 \sim C_6$ 」は、1～6個の炭素原子(C_1 、 C_2 、 C_3 、 C_4 、 C_5 、または C_6)を意味する。用語「 $C_2 \sim C_6$ 」は、2～6個の炭素原子(C_2 、 C_3 、 C_4 、 C_5 、または C_6)を含む。用語「 $C_3 \sim C_6$ 」は、3～6個の炭素原子(C_3 、 C_4 、 C_5 、または C_6)を含む。

【0094】

本明細書で用いる用語「シクロアルキル」は、3～14員、飽和または不飽和、非芳香族の、単環式、二環式または三環式炭化水素環系を指す。このクラスには、ベンゼン環に縮合したシクロアルキル基が含まれる。代表的シクロアルキル基としては、シクロプロピル、シクロブチル、シクロブテニル、シクロペンチル、シクロペンテニル、シクロペンタジエニル、シクロヘキシル、シクロヘキセニル、1,3-シクロヘキサジエニル、シクロヘプチル、シクロヘプテニル、1,3-シクロヘプタジエニル、1,4-シクロヘプタジエニル、-1,3,5-シクロヘプタトリエニル、シクロオクチル、シクロオクテニル、1,3-シクロオクタジエニル、1,4-シクロオクタジエニル、-1,3,5-シクロオクタトリエニル、デカヒドロナフタレン、オクタヒドロナフタレン、ヘキサヒドロナフタレン、オクタヒドロインデン、ヘキサヒドロインデン、テトラヒドロインデン、デカヒドロベンゾシクロヘプテン、オクタヒドロベンゾシクロヘプテン、ヘキサヒドロベンゾシクロヘプテン、テトラヒドロベンゾシクロpヘプテン、ドデカヒドロヘプタレン、デカヒドロヘプタレン、オクタヒドロヘプタレン、ヘキサヒドロヘプタレン、テトラヒドロヘプタレン、(1s, 3s)-ピシクロ[1.1.0]ブタン、ピシクロ[1.1.1]ペンタン、ピシクロ[2.1.1]ヘキサン、ピシクロ[2.2.1]ヘプタン、ピシクロ[2.2.2]オクタン、ピシクロ[3.1.1]ヘプタン、ピシクロ[3.2.1]オクタン、ピシクロ[3.3.1]ノナン、ピシクロ[3.3.2]デカン、ピシクロ[3.

3.] ウンデカン、ビシクロ [4 . 2 . 2] デカン、およびビシクロ [4 . 3 . 1] デカンが挙げられるが、これらに限定されない。シクロアルキル基は置換されていなくてもよく、あるいは場合により後述する1つまたは複数の置換基で置換されていてもよい。

【 0 0 9 5 】

用語「ハロゲン」は、フッ素、臭素、塩素、ヨウ素等を含む。

【 0 0 9 6 】

本明細書で用いる用語「ハロアルキル」は、 $C_1 \sim C_6$ アルキル基においてその $C_1 \sim C_6$ アルキル基の1個または複数個の水素原子が、同一でも異なってもよいハロゲン原子で置き換えられたものを指す。ハロアルキル基の例としては、トリフルオロメチル、2, 2, 2 - トリフルオロエチル、4 - クロロブチル、3 - ブロモプロピル、ペンタクロロエチル、および1, 1, 1 - トリフルオロ - 2 - ブロモ - 2 - クロロエチルが挙げられるが、これらに限定されない。

10

【 0 0 9 7 】

用語「ヘテロアルキル」は、それ自体または別の用語との組み合わせにおいて、別途記載しない限り、安定な直鎖または分枝鎖アルキルまたはその組み合わせであって、炭素原子、ならびにO、NおよびSからなる群から選択される1~3個のヘテロ原子からなるものを意味し、その際、窒素原子および硫黄原子は場合により酸化されていてもよく、窒素ヘテロ原子は場合により四級化していてもよい。ヘテロ原子(1つまたは複数)O、NおよびSは、ヘテロアルキル基のいずれの位置にあることもできる。例としては、 $-CH_2 - CH_2 - O - CH_3$ 、 $-CH_2 - CH_2 - NH - CH_3$ 、 $-CH_2 - CH_2 - N(CH_3) - CH_3$ 、 $-CH_2 - S - CH_2 - CH_3$ 、 $-CH_2 - CH_2 - S(O) - CH_3$ 、 $-CH_2 - CH_2 - S(O)_2 - CH_3$ 、および $-CH_2 - CH = N - OCH_3$ が挙げられる。最大2個のヘテロ原子が連続していることができる(例えば、 $-CH_2 - NH - OCH_3$)。ヘテロアルキル基を表すために($C_2 \sim C_8$)等の接頭辞を用いる場合、その炭素数(この例では2~8)はヘテロ原子も含むものとする。例えば C_2 - ヘテロアルキル基は、例えば $-CH_2OH$ (1個の炭素原子、および炭素原子に置き換わる1個のヘテロ原子)および $-CH_2SH$ を含むものとする。

20

【 0 0 9 8 】

ヘテロアルキル基の定義をさらに説明するために、ヘテロ原子が酸素である場合、ヘテロアルキル基はオキシアルキル基であることができる。例えば、($C_2 \sim C_5$)オキシアルキルは、例えば $-CH_2 - O - CH_3$ (2個の炭素原子、および炭素原子に置き換わる1個の酸素を有する C_3 - オキシアルキル基)、 $-CH_2CH_2CH_2CH_2OH$ 、 $-OCH_2CH_2OCH_2CH_2OH$ 、 $-OCH_2CH(OH)CH_2OH$ 等を含むものとする。

30

【 0 0 9 9 】

本明細書で用いる用語「ヘテロアリール」は、5~14員の芳香族複素環であって、窒素、酸素および硫黄から選択される少なくとも1個のヘテロ原子を有し、かつ少なくとも1個の炭素原子を含むものを表し、これには単環式、二環式および三環式環系が含まれる。代表的ヘテロアリールは、トリアゾリル、テトラゾリル、オキサジアゾリル、ピリジリル、フリル、ベンゾフラニル、チエニル、ベンゾチエニル、キノリニル、ピロリル、インドリル、オキサゾリル、ベンゾオキサゾリル、イミダゾリル、ベンゾイミダゾリル、チアゾリル、ベンゾチアゾリル、イソオキサゾリル、ピラゾリル、イソチアゾリル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、トリアジニル、シンノリニル、フタラジニル、キナゾリニル、ピリミジニル、アゼピニル、オキセピニル、キノキサリニルおよびオキサゾリルである。ヘテロアリール基は置換されていなくてもよく、あるいは場合により後述する1つまたは複数の置換基で置換されていてもよい。

40

【 0 1 0 0 】

本明細書で用いる用語「ヘテロ原子」は、酸素(O)、窒素(N)、および硫黄(S)を含むものとする。

【 0 1 0 1 】

50

本明細書で用いる用語「複素環」は、3～14員の環系であって、飽和、不飽和または芳香族のいずれかであり、独立して窒素、酸素および硫黄から選択される1～4個のヘテロ原子を有するものを指し、その際、窒素および硫黄ヘテロ原子は場合により酸化されていてもよく、窒素ヘテロ原子は場合により四級化していてもよく、これには単環式、二環式および三環式環系が含まれる。二環式および三環式環系は、ベンゼン環に縮合した複素環を包含していてもヘテロアリアルを包含していてもよい。複素環は、化学的に許容される場合、ヘテロ原子または炭素原子のいずれによっても結合できる。複素環としては、前記に定めたものであるヘテロアリアルが挙げられる。複素環の代表例としては、アジリジニル、オキシラニル、チイラニル、トリアゾリル、テトラゾリル、アジリニル、ジアジリジニル、ジアジリニル、オキサジリジニル、アゼチジニル、アゼチジノニル、オキセタニル、チエタニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、ピロリル、オキサジニル、チアジニル、ジアジニル、ジオキサニル、トリアジニル、テトラジニル、イミダゾリル、テトラゾリル、ピロリジニル、イソオキサゾリル、フラニル、フラザニル、ピリジニル、オキサゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾイソオキサゾリル、チアゾリル、ベンゾチアゾリル、チエニル、ピラゾリル、トリアゾリル、ピリミジニル、ベンゾイミダゾリル、イソインドリル、インダゾリル、ベンゾジアゾリル、ベンゾトリアゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾイソオキサゾリル、プリニル、インドリル、イソキノリニル、キノリニルおよびキナゾリニルが挙げられるが、これらに限定されない。複素環基は置換されていなくてもよく、あるいは場合により後記に記載する1つまたは複数の置換基で置換されていてもよい。

10

20

【0102】

用語「ヘテロシクロアルキル」は、それ自体または他の用語との組み合わせにおいて、別途記載しない限り、環状の「ヘテロアルキル」を示す。さらに、ヘテロ原子は複素環が分子の残部に結合している位置を占めることができる。ヘテロシクロアルキルの例としては、1-(1,2,5,6-テトラヒドロピリジル)、1-ピペリジニル、2-ピペリジニル、3-ピペリジニル、4-モルホリニル、3-モルホリニル、テトラヒドロフラン-2-イル、テトラヒドロフラン-3-イル、テトラヒドロチエン-2-イル、テトラヒドロチエン-3-イル、1-ピペラジニル、2-ピペラジニル等が挙げられる。

【0103】

本明細書で用いる用語「ヒドロキシアルキル」は、指示した数の炭素原子を有するアルキル基においてそのアルキル基の1個または複数個の水素原子が-OH基で置き換えられたものを指す。ヒドロキシアルキル基の例としては、-CH₂OH、-CH₂CH₂OH、-CH₂CH₂CH₂OH、-CH₂CH₂CH₂CH₂OH、-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂OH、-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂OH、およびその分枝形が挙げられるが、これらに限定されない。

30

【0104】

用語「ヒドロキシ」または「ヒドロキシル」には、-OHまたは-O⁻を有する基が含まれる。

【0105】

本明細書で用いる用語N-オキシドまたはアミンオキシドは、第三級アミンから1個の酸素原子を窒素原子に結合させることにより誘導される化合物R₃N⁺-O⁻を指す。この用語は拡張して第一級アミンおよび第二級アミンの同様な誘導体を含む。

40

【0106】

本明細書で用いる用語「立体異性体」は、別途指示しない限り、ある化合物の1立体異性体であって、その化合物の他の立体異性体を実質的に含まないものを意味する。例えば、1つの不斉中心を有する立体異性体的に純粋な化合物は、その化合物の反対の鏡像異性体を実質的に含まない。2つの不斉中心を有する立体異性体的に純粋な化合物は、その化合物の他の立体異性体を実質的に含まない。幾つかの実施形態では、立体異性体的に純粋な化合物は、その化合物の1立体異性体を約80重量%超およびその化合物の他の立体異性体を約20重量%未満、例えばその化合物の1立体異性体を約90重量%超およびその

50

化合物の他の立体異性体を約10重量%未満、またはその化合物の1立体異性体を約95重量%超およびその化合物の他の立体異性体を約5重量%未満、またはその化合物の1立体異性体を約97重量%超およびその化合物の他の立体異性体を約3重量%未満含む。

【0107】

本明細書で用いる「タンパク質」は、「ペプチド」、「ポリペプチド」、または「ペプチド断片」と同義に用いられる。「精製」ポリペプチド、タンパク質、ペプチド、またはペプチド断片は、それからアミノ酸配列が得られる細胞、組織または無細胞源に由来する細胞性物質または他の混入タンパク質を実質的に含まないか、あるいは化学合成する場合は前駆化学物質または他の化学物質を実質的に含まない。

【0108】

本明細書で用いる「調節する」は、ペプチドまたはポリペプチドのレベルを上昇または低下させること、あるいはペプチドまたはポリペプチドの安定性または活性を上昇または低下させることを表すものとする。用語「阻害する」は、ペプチドまたはポリペプチドのレベルを低下させること、あるいはペプチドまたはポリペプチドの安定性または活性を低下させることを表すものとする。好ましい実施形態では、調節または阻害されるペプチドは、S-ニトロソグルタチオン(GSNO)またはタンパク質S-ニトロソチオール(SNO)類である。

【0109】

本明細書で用いる用語「一酸化窒素」および「NO」は、荷電していない一酸化窒素種および荷電した一酸化窒素種を包含し、特にニトロソニウムイオン(NO^+)およびニトロキシリオン(NO^-)を含む。反応形態の一酸化窒素は、ガス状一酸化窒素により供給することができる。化合物は構造 $\text{X}-\text{NO}_y$ を有し、式中、Xは一酸化窒素を放出、送達または伝達する部分であり、一酸化窒素をそれらの意図された作用部位へそれらの意図された目的について活性形態で供給するすべての化合物が含まれ、Yは1または2である。

【0110】

「修復」は、構造的全体性および正常な生理的機能の修復を意味する。例として、経口および上気道呼吸上皮は、熱損傷またはウイルス感染による損傷を修復できる。

【0111】

「再生」は、非悪性細胞に入り、血管および間質性増殖して、機能的臓器組織を回復する臓器能を意味する。例として、創傷治癒は、骨折後の骨、ならびに部分的な外科的除去および感染もしくは毒性曝露後の肝臓に行った組織および臓器(例えば、皮膚、胃腸粘膜)の再生に關与する。

【0112】

本明細書で用いる用語「医薬上許容される」は、動物およびより特別にはヒトに使用するものとして、連邦または州政府の規制局に承認されているか、あるいは米国薬局方または他の一般に認められている薬局方に収録されていることを意味する。用語「担体」は、治療薬と併用投与する希釈剤、佐剤、賦形剤、またはビヒクルを指し、水および油等の滅菌液が挙げられるが、これらに限定されない。

【0113】

本発明の化合物の「医薬上許容される塩」または「塩」は、開示した化合物のイオン結合を含む生成物であり、一般に、開示した化合物を酸または塩基のいずれかと反応させることにより調製され、対象に投与するのに適したものである。医薬上許容される塩としては、酸付加塩(塩酸塩、臭化水素酸塩、リン酸塩、硫酸塩、硫酸水素塩、アルキルスルホン酸塩、アリールスルホン酸塩、アリールアルキルスルホン酸塩、酢酸塩、安息香酸塩、クエン酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、コハク酸塩、乳酸塩、および酒石酸塩等)、アルカリ金属カチオン(Li、Na、K等)の塩、アルカリ土類金属(例えばMgもしくはCa等)の塩、または有機アミン塩を挙げることができるが、これらに限定されない。

【0114】

「医薬組成物」は、開示した化合物を対象への投与に適した形態で含む製剤である。本

10

20

30

40

50

発明の医薬組成物は、好ましくはその意図された投与経路と適合するように製法される。投与経路の例としては、経口、ならびに非経口、例えば静脈内、皮内、皮下、吸入、経皮、経粘膜および直腸投与が挙げられるが、これらに限定されない。

【0115】

本明細書で用いる用語「置換された」は、表示した原子が正常価を超えず、置換によって安定な化合物が生成する場合、表示した原子上のいずれか1個または複数個の水素が、指示した群から選択されたもので置き換えられたことを意味する。置換基がケト(すなわち、=O)である場合、その原子上の2個の水素が置き換えられる。本明細書で用いる環二重結合は、2個の隣接する環原子の間で形成される二重結合(例えば、C=C、C=N、またはN=N)である。

10

【0116】

アルキル、ヘテロアルキル、アルキレン、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、シクロアルケニルおよびヘテロシクロアルケニルと呼ばれる基の置換基は、-OR^{d'}、=O、=NR^{d'}、=N-OR^{d'}、-NR^{d'}R^{d''}、-SR^{d'}、-八口、-SiR^{d'}R^{d''}R^{d'''}、-OC(O)R^{d'}、-C(O)R^{d'}、-CO₂R^{d'}、-CONR^{d'}R^{d''}、-OC(O)NR^{d'}R^{d''}、-NR^{d''}C(O)R^{d'}、-NR^{d''}C(O)NR^{d'}R^{d''}、-NR^{d''}SO₂NR^{d'}R^{d''}、-NR^{d''}CO₂R^{d'}、-NHC(NH₂)=NH、-NR^{a'}C(NH₂)=NH、-NHC(NH₂)=NR^{d'}、-S(O)R^{d'}、-SO₂R^{d'}、-SO₂NR^{d'}R^{d''}、-NR^{d''}SO₂R^{d'}、-CNおよび-NO₂を含む多様な基から、0~3

20

の範囲の数で選択でき、0、1または2個の置換基を有する基がその例である。

【0117】

R^{d'}、R^{d''}、およびR^{d'''}は、それぞれ独立して、水素、非置換(C₁~C₈)アルキル、非置換ヘテロ(C₁~C₈)アルキル、非置換アリール、ならびに-八口、非置換アルキル、非置換アルコキシ、非置換チオアルコキシおよび非置換アリール(C₁~C₄)アルキルから選択される1~3個の置換基で置換されたアリールを指す。R^{d'}およびR^{d''}が同一窒素原子に結合している場合、それらは窒素原子と合わせて5-、6-または7-員環を形成することができる。例えば、-NR^{d'}R^{d''}は1-ピロリジニルまたは4-モルホリニルを表すことができる。

30

【0118】

一般に、アルキル基またはヘテロアルキル基は0から3個までの置換基を有し、2個以下の置換基を有する基が本発明の例である。アルキル基またはヘテロアルキル基は置換されていなくてもよく、モノ置換されていてもよい。幾つかの実施形態では、アルキル基またはヘテロアルキル基は置換されていない。

【0119】

アルキル基またはヘテロアルキル基に対する置換基の例としては、-OR^{d'}、=O、=NR^{d'}、=N-OR^{d'}、-NR^{d'}R^{d''}、-SR^{d'}、-八口、-SiR^{d'}R^{d''}R^{d'''}、-OC(O)R^{d'}、-C(O)R^{d'}、-CO₂R^{d'}、-CONR^{d'}R^{d''}、-OC(O)NR^{d'}R^{d''}、-NR^{d''}C(O)R^{d'}、-NR^{d''}C(O)NR^{d'}R^{d''}、-NR^{d''}SO₂NR^{d'}R^{d''}、-NR^{d''}CO₂R^{d'}、-NHC(NH₂)=NH、-NR^{a'}C(NH₂)=NH、-NHC(NH₂)=NR^{d'}、-S(O)R^{d'}、-SO₂R^{d'}、-SO₂NR^{d'}R^{d''}、-NR^{d''}SO₂R^{d'}、-CNおよび-NO₂(式中、R^{d'}、R^{d''}、およびR^{d'''}は前記に定めたものである)が挙げられるが、これらに限定されない。一般的な置換基は、-OR^{d'}、=O、-NR^{d'}R^{d''}、-八口、-OC(O)R^{d'}、-CO₂R^{d'}、-C(O)NR^{d'}R^{d''}、-OC(O)NR^{d'}R^{d''}、-NR^{d''}C(O)R^{d'}、-NR^{d''}CO₂R^{d'}、-NR^{d''}SO₂NR^{d'}R^{d''}、-SO₂R^{d'}、-SO₂NR^{d'}R^{d''}、-NR^{d''}SO₂R^{d'}、-CNおよび-NO₂から選択できる。

40

【0120】

同様に、アリール基およびヘテロアリール基に対する置換基は多様であり、0~その芳

50

香族環系上の結合可能な原子価の総数の範囲の数の - 八口、 $-OR^{e'}$ 、 $-OC(O)R^{e'}$ 、 $-NR^{e'}R^{e''}$ 、 $-SR^{e'}$ 、 $-R^{e'}$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-CO_2R^{e'}$ 、 $-C(O)NR^{e'}R^{e''}$ 、 $-C(O)R^{e'}$ 、 $-OC(O)NR^{e'}R^{e''}$ 、 $-NR^{e''}C(O)R^{e'}$ 、 $-NR^{e''}CO_2R^{e'}$ 、 $-NR^{e''}C(O)NR^{e'}R^{e''}$ 、 $-NR^{e''}SO_2NR^{e'}R^{e''}$ 、 $-NHC(NH_2)=NH$ 、 $-NR^{e'}C(NH_2)=NH$ 、 $-NH-C(NH_2)=NR^{e'}$ 、 $-S(O)R^{e'}$ 、 $-SO_2R^{e'}$ 、 $-SO_2NR^{e'}R^{e''}$ 、 $-NR^{e''}SO_2R^{e'}$ 、 $-N_3$ 、 $-CH(Ph)_2$ 、ペルフルオロアルコキシおよびペルフルオロ($C_1 \sim C_4$)アルキルから選択される。

【0121】

$R^{e'}$ 、 $R^{e''}$ および $R^{e''}$ は、独立して、水素、非置換($C_1 \sim C_8$)アルキル、非置換ヘテロ($C_1 \sim C_8$)アルキル、非置換アリール、非置換ヘテロアリール、非置換アリール($C_1 \sim C_4$)アルキルおよび非置換アリールオキシ($C_1 \sim C_4$)アルキルから選択される。一般に、アリール基またはヘテロアリール基は0から3個までの置換基を有し、2個以下の置換基を有する基が本発明の例である。本発明の1つの実施形態では、アリール基またはヘテロアリール基は置換されていないか、あるいはモノ置換されている。別の実施形態では、アリール基またはヘテロアリール基は置換されていない。

10

【0122】

本明細書に記載するアリール基またはヘテロアリール基中のアリール環またはヘテロアリール環の隣接原子上の2つの置換基は、場合により式 $-T-C(O)-(CH_2)_q-U-$ の置換基で置き換えられていてよく、式中、TおよびUは独立して $-NH-$ 、 $-O-$ 、 $-CH_2-$ または単結合であり、qは0~2の整数である。あるいは、アリール環またはヘテロアリール環の隣接原子上の2つの置換基は、場合により式 $-J-(CH_2)_r-K-$ の置換基で置き換えられていてもよく、式中、JおよびKは独立して $-CH_2-$ 、 $-O-$ 、 $-NH-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-S(O)_2NR^{f'}$ または単結合であり、rは1~3の整数である。こうして形成された新たな環の単結合の1つは、場合により二重結合で置き換えられていてよい。あるいは、アリール環またはヘテロアリール環の隣接原子上の2つの置換基は、場合により式 $-(CH_2)_s-X-(CH_2)_t-$ の置換基で置き換えられていてもよく、式中、sおよびtは独立して0~3の整数であり、Xは $-O-$ 、 $-NR^{f'}$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、または $-S(O)_2NR^{a'}$ である。 $-NR^{f'}$ および $-S(O)_2NR^{f'}$ 中の置換基 $R^{f'}$ は、水素または非置換($C_1 \sim C_6$)アルキルから選択される。

20

30

【0123】

「安定な化合物」および「安定な構造」は、反応混合物から有用な純度にまで単離し、配合して有効な治療薬にするのに耐えるほど、十分に強靱な化合物を示すものとする。

【0124】

本明細書で用いる用語「治療有効量」は、一般に本明細書の記載に従い予防、軽減または治療すべき障害の少なくとも1つの症状を改善するのに必要な量を意味する。本発明のGSNOR阻害薬に関して「治療有効量」という句は、かかる治療を必要とする有意数の対象において、そのためにGSNOR阻害薬を投与する特異的な薬理的応答をもたらす、GSNOR阻害薬量を意味するものとする。特定の対象に特定の場合に投与するGSNOR阻害薬の治療有効量は、かかる用量が治療有効量であると当業者が考えたとしても、本明細書に記載する状態/疾患の治療に際して必ずしも常に有効であるわけではないことを強調する。

40

【0125】

用語「生体試料」には血液(例えば、血清、血漿、または全血)、尿、唾液、汗、母乳、膺分泌物、精液、毛嚢、皮膚、歯、骨、爪、または他の分泌物、体液、組織、もしくは細胞の試料が挙げられるが、これらに限定されない。本発明によれば、生体試料中のGSNORのレベルは、米国特許第2005/0014697号に記載された方法により測定できる。

【0126】

50

D. 医薬組成物

【0127】

本発明は、本明細書に記載する少なくとも1種類の本発明の化合物および少なくとも1種類の医薬上許容される担体を含む医薬組成物を包含する。適切な担体は、「Remington: The Science and Practice, Twentieth Edition」発行: Lippincott Williams & Wilkins (参照によって本明細書に組み込まれる)に記載されている。本発明による医薬組成物は、本発明の化合物ではない有効薬剤も1種類または複数種類含み得る。

【0128】

本発明の医薬組成物は本明細書に記載する新規化合物を含むことができ、医薬組成物はGSNOR阻害活性を有することがこれまで知られていなかった既知化合物を含んでもよいし、あるいはその組み合わせを含んでもよい。

【0129】

本発明の化合物は、いずれかの医薬上許容される剤形で使用でき、注射用剤形、分散液剤、ゲル剤、エアゾール剤、軟膏剤、クリーム剤、凍結乾燥製剤、乾燥粉末、錠剤、カプセル剤、制御放出製剤、即時融解性製剤、遅延放出製剤、持続放出製剤、パルス放出製剤、即時放出と制御放出の混合型製剤等が挙げられるが、これらに限定されない。具体的には、本明細書に記載する化合物は、(a)経口、肺、静脈内、動脈内、くも膜下、関節内、直腸、眼内、結腸内、非経口、耳内、後頭下、腔内、腹腔内、局所(local)、口腔内、経鼻、および局所(topical)投与からなる群から選択される投与用に；(b)分散液剤、ゲル剤、エアゾール剤、軟膏剤、クリーム剤、錠剤、サッシェ剤およびカプセル剤からなる群から選択される剤形に；(c)凍結乾燥製剤、乾燥粉末、即時融解性製剤、制御放出製剤、遅延放出製剤、持続放出製剤、パルス放出製剤、即時放出と制御放出の混合型製剤からなる群から選択される剤形に；または(d)それらのいずれかの組み合わせ用に配合することができる。

【0130】

呼吸器感染症には、高局所濃度を達成するために吸入製剤を使用できる。吸入に適した製剤としては、罹病患者に上下気道細菌感染症を治療するために吸入器またはネブライザーにより気管支内腔または鼻腔内へ分配できる乾燥粉末、またはエアゾール化もしくは気化した溶液、分散液もしくは懸濁液が挙げられる。

【0131】

非経口、皮内または皮下投与に使用する液剤または懸濁液剤は、下記成分(1)滅菌希釈剤、例えば注射用水、塩類溶液、固定油、ポリエチレングリコール、グリセリン、プロピレングリコールまたは他の合成溶剤；(2)抗菌剤、例えばベンジルアルコールまたはメチルパラベン類；(3)抗酸化剤、例えばアスコルビン酸または亜硫酸水素ナトリウム；(4)キレート化剤、例えばエチレンジアミン四酢酸；(5)緩衝剤、例えば酢酸塩、クエン酸塩またはリン酸塩；(5)張性を調整するための作用剤、例えば塩化ナトリウムまたはデキストロースのうち1種類または複数種類を含むことができる。pHは酸または塩基、例えば塩酸または水酸化ナトリウムで調整できる。非経口製剤はガラス製またはプラスチック製のアンプル、使い捨て注射器または複数回用バイアルに収容することができる。

【0132】

注射に適した医薬組成物は、滅菌の液剤(水溶性である場合)または分散液剤、および滅菌の液剤または分散液剤を即時調合するための滅菌散剤を含み得る。静脈内投与について、適切な担体には生理食塩水、殺菌水、Cremophor EL (BASF, Parsippany, N.J.)、またはリン酸緩衝化生理食塩水(PBS)が含まれる。すべての場合、組成物は滅菌でなければならず、かつ易注射性があるほど流体であるべきである。医薬組成物は、製造および貯蔵の条件下で安定であるべきであり、かつ細菌および真菌等の微生物の汚染作用に対して保存処理されるべきである。

【0133】

担体は溶剤または分散媒であってもよく、これには例えば水、エタノール、ポリオール（例えば、グリセロール、プロピレングリコール、および液状ポリエチレングリコール等）、およびそれらの適切な混合物が含まれる。適切な流動性は、例えばレシチン等のコーティングの使用により、分散液剤の場合は必要な粒度の維持により、また界面活性剤の使用により維持できる。微生物の作用の予防は、種々の抗菌剤および抗真菌剤、例えばパラベン類、クロロブタノール、フェノール、アスコルビン酸、チメロサル等により達成できる。多くの場合、等張化剤、例えば糖類、ポリアルコール類（マニトールまたはソルビトール等）、および無機塩類（塩化ナトリウム等）を組成物に含有させることが好ましい。注射用組成物の持続吸収は、遅延吸収剤、例えばモノステアリン酸アルミニウムおよびゼラチンを組成物に含有させることによりもたすことができる。

10

【0134】

滅菌注射液剤は、必要量の有効薬剤を1種類または前記に挙げた成分と組み合わせて適切な溶剤中に含有させ、必要に応じて濾過殺菌することにより調製することができる。一般に、分散液剤は少なくとも1種類の本発明の化合物を、基本的分散媒および他のいずれかの必要成分を含有する滅菌ビヒクルに含有させることにより調製することができる。滅菌注射液剤を調製するための滅菌散剤の場合、調製法の例としては、真空乾燥および凍結乾燥が挙げられ、これらはいずれも、本発明の化合物と所望のいずれかの追加成分を合わせた粉末を、予め滅菌濾過したその溶液から生成する。

【0135】

経口組成物は一般に不活性希釈剤または食用担体を含有する。それらは例えばゼラチンカプセルに封入されていてもよく、圧縮して錠剤になっていてもよい。経口による治療投与の目的で、本発明の化合物に賦形剤を含有させ、錠剤、トローチ剤、またはカプセル剤の形態で用いることができる。経口組成物は口内洗浄液として用いるために流体担体を用いて調製することもでき、その場合、流体担体中の化合物を経口適用し、すばやく動かし、吐き出すかまたは飲み込む。医薬的に適合性である結合剤および/または佐剤を組成物の一部として含有させることができる。

20

【0136】

吸入による投与の場合、化合物は、適切な噴射剤、例えば二酸化炭素等のガスを収容した加圧容器もしくはディスペンサーからのエアゾールスプレー、噴霧化液体、または適切な器具からの乾燥粉末の形態で送達される。経粘膜または経皮投与の場合、透過すべき障壁に適した浸透剤を製剤中に用いる。かかる浸透剤は当技術分野で一般に知られており、例えば経粘膜投与の場合、界面活性剤、胆汁酸塩、およびフシジン酸誘導体が挙げられる。経粘膜投与は、経鼻スプレーまたは坐剤の使用により達成できる。経皮投与の場合、当技術分野で一般に知られるように、有効薬剤を軟膏剤、膏薬、ゲル剤またはクリーム剤中に製法する。薬剤を直腸送達のための坐剤（例えば、一般的な坐剤基剤、例えばカカオ脂および他のグリセリド等）または停留浣腸剤の形態で調製することもできる。

30

【0137】

1つの実施形態では、本発明の化合物は体内からの急速排泄から保護する担体を用いて調製される。例えば、制御放出製剤を使用でき、これには埋込み剤およびマイクロカプセル封入した送達システムが含まれる。生分解性、生体適合性ポリマー、例えばエチレン酢酸ビニル、ポリアンヒドリド、ポリグリコール酸、コラーゲン、ポリオルトエステル、およびポリ乳酸を使用できる。かかる製剤の調製法は当業者に自明であろう。

40

【0138】

リポソーム懸濁液（罹患細胞を標的とするリポソームをウイルス抗原に対するモノクローナル抗体と共に含有）も医薬上許容される担体として使用できる。これらは、当業者に既知の方法、例えば米国特許第4,522,811号に記載される方法に従い調製することができる。

【0139】

さらに、本発明の化合物の懸濁液剤は、適宜な油性の注射用懸濁液剤として調製し得る。適切な親油性の溶剤またはビヒクルとしては、脂肪油、例えばゴマ油、または合成脂肪

50

酸エステル、例えばオレイン酸エチル、トリグリセリド、またはリポソームが挙げられる。脂質ではないポリカチオン性アミノポリマーも送達に使用できる。場合により懸濁液剤は、適切な安定剤、または化合物の溶解度を高めて高濃度液剤の調製を可能にする作用剤を含有し得る。

【0140】

投与の容易性および用量の均一性のために、単位形態の経口または非経口組成物を配合することが特に有利である。本明細書で用いる単位形態とは、治療する対象に対する単位量として適した物理的に別個の単位を指す；各単位は、所望の治療効果を生じるように計算された前決定量の本発明の化合物を、必要な医薬用担体と共に含有する。本発明の単位形態についての詳細は、本発明の化合物の独自の特徴、および達成すべき特定の治療効果、および個体の治療のためにその有効薬剤を配合する技術に固有の制限により支配され、それらに直接依存する。

【0141】

少なくとも1種類の本発明の化合物を含む本発明による医薬組成物は、1種類または複数種類の医薬賦形剤を含むことができる。かかる賦形剤の例としては、結合剤、増量剤、滑沢剤、懸濁化剤、甘味剤、着香剤、保存剤、緩衝剤、湿潤剤、崩壊剤、発泡剤、および他の賦形剤が挙げられるが、これらに限定されない。かかる賦形剤は当技術分野において知られている。賦形剤の例としては、(1) 結合剤(種々のセルロース、および架橋ポリビニルピロリドン、微結晶性セルロース、例えば、Avicel(登録商標)PH101およびAvicel(登録商標)PH102、ケイ化微結晶性セルロース(ProSolv SMC(商標))、トラガントゴムおよびゼラチン；(2) 増量剤、例えば種々のデンプン、乳糖、乳糖・1水和物、および乳糖無水物；(3) 崩壊剤、例えばアルギン酸、プリモゲル(Primogel)、コーンスターチ、軽度架橋ポリビニルピロリドン、パレイショデンプン、トウモロコシデンプン、および加工デンプン、クロスカルメロースナトリウム、クロスポビドン、グリコール酸デンプンナトリウム、およびそれらの混合物；(4) 滑沢剤(圧縮される粉末の流動性に作用する：ステアリン酸マグネシウム、コロイド状二酸化ケイ素、例えばAerosil(登録商標)200、タルク、ステアリン酸、ステアリン酸カルシウム、およびシリカゲル等の物質が含まれる)；(5) 流動促進剤、例えばコロイド状二酸化ケイ素；(6) 保存剤、例えばソルビン酸カリウム、メチルパラベン、プロピルパラベン、安息香酸およびその塩、パラヒドロキシ安息香酸の他のエステル、例えばブチルパラベン、アルコール類、例えばエチルアルコールまたはベンジルアルコール、フェノール系化合物、例えばフェノール、または第四級化合物、例えば塩化ベンザルコニウム；(7) 希釈剤、例えば医薬上許容される不活性増量剤、例えば微結晶性セルロース、乳糖、二塩基性リン酸カルシウム、糖類、および/または以上のいずれかの混合物；希釈剤の例としては、微結晶性セルロース、例えばAvicel(登録商標)PH101およびAvicel(登録商標)PH102；乳糖、例えば乳糖・1水和物、乳糖無水物、およびPharmatose(登録商標)DCL21；二塩基性リン酸カルシウム、例えばEmcompress(登録商標)；マンニトール；デンプン；ソルビトール；ショ糖；およびブドウ糖が挙げられる；(8) 甘味剤(いずれかの天然または人工甘味剤、例えばショ糖、サッカリンショ糖、キシリトール、サッカリンナトリウム、シクラミン酸塩、アスパルテーム、およびアセスルフェーム)；(9) 着香剤、例えばペパーミント、サリチル酸メチル、オレンジ風味Magnasweet(登録商標)(MAFCO商標)、バブルガム風味、果実風味；ならびに(10) 発泡剤(発泡剤対、例えば有機酸と炭酸塩または炭酸水素塩等)が挙げられる。適切な有機酸としては、例えばクエン酸、酒石酸、リンゴ酸、フマル酸、アジピン酸、コハク酸、およびアルギン酸、ならびに酸無水物および酸塩が挙げられる。適切な炭酸塩および炭酸水素塩としては、例えば炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素カリウム、炭酸マグネシウム、炭酸グリシンナトリウム、炭酸L-リジン、および炭酸アルギニンが挙げられる。あるいは、発泡剤対の炭酸水素ナトリウム成分のみが存在してもよい。

【0142】

E. 本発明の組成物を含むキット

【0143】

本発明は、本発明の組成物を含むキットをも包含する。かかるキットは、例えば(1)少なくとも1種類の本発明の化合物；および(2)少なくとも1種類の医薬上許容される担体、例えば溶剤または溶液を含むことができる。追加のキット構成要素、例えば(1)本明細書に定めるいずれかの医薬上許容される賦形剤、例えば安定剤、緩衝剤；(2)キット構成要素を保持および/または混合するための少なくとも1つの容器、バイアルまたはこれらに類する器具；ならびに(3)送達器具、例えば吸入器、ネブライザー、注射器等を場合により含むことができる。

【0144】

F. 本発明の化合物の調製法

【0145】

本発明の化合物は、既知の合成法を用いて、または既知の合成法の改変によって、容易に合成できる。当業者に容易に認識されるように、下記の方法によって多様な置換基を有する二環芳香族化合物を合成する。合成法の例を後記の実施例項目に記載する。

【0146】

必要であれば、当技術分野において知られている通例の方法によってさらなる精製ならびに鏡像異性体およびジアステレオマーの分離を達成できる。例えば、ある化合物の鏡像異性体の分離は、キラルHPLCおよび関連のクロマトグラフィー法の使用によって達成できる。ジアステレオマーも同様に分離できる。しかしながら、ジアステレオマーは場合によって、例えば制御された沈殿法または結晶化法によって簡単に物理的に分離できる。

【0147】

本発明のプロセスは、本明細書に記載するように実施する場合、当技術分野で日常的に利用しやすい温度で好都合に実施できる。1つの実施形態では、該プロセスは約25 ~ 約110 の範囲の温度で実施される。別の実施形態では、温度は約40 ~ 約100 の範囲である。さらに別の実施形態では、温度は約50 ~ 約95 の範囲である。

【0148】

塩基を必要とする合成工程は、いずれか好都合な有機塩基または無機塩基を用いて実施される。一般に、塩基は求核性ではない。例えば1つの実施形態では、塩基は炭酸、リン酸塩、水酸化物、アルコキシド、ジシラザン塩、および第三級アミンから選択される。

【0149】

本発明のプロセスは、本明細書に記載するように実施する場合、反応物の性質および量ならびに反応温度に応じて数分後~数時間後に実質的に完了させることができる。反応が実質的に完了した時点の判定は、当技術分野において知られている通常の技術、例えばHPLC、LCMS、TLC、および¹H NMRによって好都合に評価できる。

【0150】

G. 治療法

【0151】

本発明は、1種類または複数種類の開示化合物の使用により病状を予防または治療する(例えば、1つまたは複数の症状を軽減する)方法を包含する。本方法は、治療有効量の本発明の化合物を必要とする患者に治療有効量の本発明の化合物を投与することを含む。本発明の組成物は、予防療法にも使用できる。

【0152】

本発明による治療法に使用する本発明の化合物は、(1)本明細書に記載する新規化合物、またはその医薬上許容される塩、その立体異性体、そのプロドラッグ、その代謝産物、もしくはそのN-オキシド；(2)本発明以前に知られていたが、その化合物がGSNO阻害薬であることは知られていなかった化合物、またはその医薬上許容される塩、そのプロドラッグ、その代謝産物、もしくはそのN-オキシド；または(3)本発明以前に知られており、かつその化合物がGSNO阻害薬であることが知られていたが、その化合物が本明細書に記載する方法に有用なことは知られていなかった化合物、またはその医

10

20

30

40

50

薬上許容される塩、立体異性体、プロドラッグ、代謝産物、もしくはN - オキシドであることができる。

【0153】

患者は、ネコ、イヌ、ウマ、ブタおよびウシが挙げられるが、これらに限定されないいづれかの動物、ペット、家畜または野生動物であることができ、好ましくはヒト患者である。本明細書で用いる用語、患者と対象は同義に使用し得る。

【0154】

本明細書で用いる「治療」は、疾患、状態または障害に対処する目的で患者を管理およびケアすることを表し、症状もしくは合併症の発症を予防するために、症状もしくは合併症を軽減するために、または疾患、状態もしくは障害を排除するために、本発明の化合物を投与することを含む。より具体的には、「治療」は、疾患（障害）状態の少なくとも1つの有害な症状もしくは影響、疾患の進行、疾患の原因因子（例えば、細菌またはウイルス）、または他の異常な状態を、逆行、減弱、軽減、最小化、抑制または停止することを含む。症状および/または病態が改善される限り、治療を継続する。

【0155】

一般に、投与量、すなわち治療有効量は、1日当たり、 $1 \mu\text{g} / \text{kg} \sim 10 \text{g} / \text{kg}$ の範囲、しばしば $10 \mu\text{g} / \text{kg} \sim 1 \text{g} / \text{kg}$ 、または $10 \mu\text{g} / \text{kg} \sim 100 \text{mg} / \text{kg}$ （治療する対象の体重）の範囲である。

【0156】

H. GSNOR用途

【0157】

有害なほど高レベルのGSNORまたはGSNOR活性を呈する対象において、例えばGSNOR機能を攪乱もしくは下方制御するか、またはGSNORレベルを低下させる、1種類または複数種類の開示化合物を投与することにより調節し得る。これらの化合物を、他のGSNOR阻害薬、例えば抗GSNOR抗体もしくは抗体断片、GSNORアンチセンス、iRNA、または低分子、または他の阻害薬（単独、または本明細書に詳述する他剤と組み合わせたもの）と併用投与してもよい。

【0158】

本発明は、NOドナー療法により改善される障害に罹患している対象の治療法を提供する。かかる方法は、対象に治療有効量のGSNOR阻害薬を投与することを含む。

【0159】

障害としては、低酸素症に関連する肺障害、および/または肺や気道の平滑筋収縮、および/または肺の感染症、および/または肺の炎症、および/または肺の損傷（例えば、肺高血圧症、ARDS、喘息、肺炎、肺線維症/間質性肺疾患、嚢胞性線維症、COPD）；心血管疾患および心疾患（例えば、高血圧症、虚血性冠動脈症候群、アテローム性動脈硬化症、心不全、緑内障）；血管新生を特徴とする疾患（例えば、冠動脈疾患）；血栓症が起きるリスクのある障害；再狭窄が起きるリスクのある障害；炎症性疾患（例えば、エイズ関連認知症、炎症性腸疾患（IBD）、クローン病、大腸炎、および乾癬）；機能性腸障害（例えば、過敏性腸症候群（IBS））；アポトーシスが起きるリスクのある疾患（例えば、心不全、アテローム性硬化症、変性性神経障害、関節炎および肝損傷（例えば、薬剤誘発、虚血性またはアルコール性））；インポテンス；睡眠無呼吸；糖尿病性創傷の治療；皮膚感染症；乾癬の治療；異常な食欲に応答した摂食により起きる肥満症；発作；再灌流損傷（例えば、心肺の外傷性筋損傷、または挫滅損傷）；ならびに続発する虚血事象からNOを保護するために心脳を前調整することが有益である障害、中枢神経系（CNS）障害（例えば、不安、うつ病、精神病、および統合失調症）；ならびに細菌により起きる感染症（特に、例えば結核、クロストリジウム - ディフィシレ感染症）を挙げることができる。

【0160】

1つの実施形態では、障害は、肝損傷である。肝損傷としては、例えば、急性肝毒性を挙げることができる。急性肝毒性は急性肝不全に至る可能性がある。急性肝不全（ALF

10

20

30

40

50

)は、一般的ではないが、肝移植(LT)または死亡に至ることが多い潜在的に致死性の薬剤関連副作用である。アセトアミノフェンは、急性肝毒性および急性肝不全の最も一般的な原因であるが、急性肝毒性は、他剤(アルコールおよび他剤等)に起因する可能性がある。単回過剰摂取の結果として発現するかまたは反復した治療摂取量過剰後に発現するかどうかに関わらず、アセトアミノフェン毒進行は、4つの病期：前臨床中毒作用(正常血清アラニンアミノトランスフェラーゼ濃度)、肝損傷(上昇したアラニンアミノトランスフェラーゼ濃度)、肝不全(肝脳症を伴う肝損傷)、および回復に分類することができる。十分なグルタチオンが存在する限り、肝臓は損傷から保護されている。アセトアミノフェン過剰摂取(単回大量摂取または反復した治療摂取量過剰のいずれか)によって肝グルタチオン保存が消耗されて肝損傷が発現する可能性がある。本発明の化合物は、肝損傷および/または急性肝毒性の治療および/または予防が可能である。この実施形態では、適量の本発明の化合物は、肝損傷を治療および/または予防する上で十分な量であり、過剰な実験を伴わずに前臨床および/または臨床試験によって決定することができる。1つの実施形態では、治療量は、少なくとも0.001mg/kg、少なくとも0.002mg/kg、少なくとも0.003mg/kg、少なくとも0.004mg/kg、少なくとも0.005mg/kg、少なくとも0.006mg/kg、少なくとも0.007mg/kg、少なくとも0.008mg/kg、少なくとも0.009mg/kg、少なくとも0.01mg/kg、少なくとも0.02mg/kg、少なくとも0.03mg/kg、少なくとも0.04mg/kg、少なくとも0.05mg/kg、少なくとも0.06mg/kg、少なくとも0.07mg/kg、少なくとも0.08mg/kg、少なくとも0.09mg/kg、少なくとも0.1mg/kg、少なくとも0.2mg/kg、少なくとも0.3mg/kg、少なくとも0.4mg/kg、少なくとも0.5mg/kg、少なくとも0.6mg/kg、少なくとも0.7mg/kg、少なくとも0.8mg/kg、少なくとも0.9mg/kg、少なくとも1mg/kg、少なくとも1.5mg/kg、少なくとも2mg/kg、少なくとも2.5mg/kg、少なくとも3mg/kg、少なくとも3.5mg/kg、少なくとも4mg/kg、少なくとも4.5mg/kg、少なくとも5mg/kg、少なくとも6mg/kg、少なくとも7mg/kg、少なくとも8mg/kg、少なくとも9mg/kg、少なくとも10mg/kg、少なくとも15mg/kg、少なくとも20mg/kg、少なくとも30mg/kg、少なくとも40mg/kg、少なくとも50mg/kg、少なくとも60mg/kg、少なくとも70mg/kg、少なくとも80mg/kg、少なくとも90mg/kg、少なくとも100mg/kgである。投与は1時間ごと、4回、2回、もしくは1回1日、または週に4回、2回、もしくは1回、または週1回、または2週に1回、3週に1回、または月1回行うことができる。

【0161】

1つの実施形態では、障害は、再生能を有することが既知である臓器(皮膚、胃粘膜、気道上皮および軟骨性構造、肝臓、ニューロン構造、例えば、脊髄、骨髄および骨等)に対する外傷(外科的および熱性等)、感染、毒性、老化、および虚血性損傷である。我々は、高特異性低分子の使用によるGSNOR阻害は哺乳動物組織を治療、修復、および再生促進することを示してきた。例として、低分子阻害薬は、重度の肺損傷を引き起こすことが既知である化学薬剤(ブタ腓エラスターゼ)の点滴注入によって損傷した哺乳動物肺組織を治療ならびに修復および再生を促進する上で有効である(Blonder et al. ATS 2011要約参照)。この実施形態では、適量の本発明の化合物は、組織/臓器を再生成する上で十分な量であり、過剰な実験を伴わずに前臨床および/または臨床試験によって決定することができる。

【0162】

1つの実施形態では、障害は、再生能を有することが一般的に既知ではない臓器に対する外傷(外科的および熱性等)、感染、毒性、老化、および虚血性損傷である。例としては、心臓、肺、腎臓、中枢神経系、末梢神経系、末梢血管組織、肝臓、膵臓、副腎、甲状腺、精巣、卵巣、網膜、舌、骨、膀胱、食道、喉頭、胸腺、脾臓、頭部軟骨性構造、およ

10

20

30

40

50

び関節の軟骨性構造の再生が挙げられる。この実施形態では、適量の本発明の化合物は、組織/臓器を再生成する上で十分な量であり、過剰な実験を伴わずに前臨床および/または臨床試験によって決定することができる。

【0163】

1つの実施形態では、臓器および構造(幹細胞等)の生体外およびインビボ移植および再生である。この実施形態では、適量の本発明の化合物は、組織/臓器を再生成する上で十分な量であり、過剰な実験を伴わずに前臨床および/または臨床試験によって決定することができる。

【0164】

1つの実施形態では、本発明の化合物、またはその医薬上許容される塩、またはそのプロドラッグ、立体異性体、代謝産物、もしくはN-オキシドを、NOドナーと併用投与することができる。NOドナーは一酸化窒素または関連の酸化還元種を供与し、より一般的には一酸化窒素の生物活性、すなわち一酸化窒素について同定されている活性、例えば血管弛緩、または受容体タンパク質、例えばrasタンパク質、アドレナリン受容体、NFBの刺激もしくは阻害をもたらす。S-ニトロソ、O-ニトロソ、C-ニトロソおよびN-ニトロソ化合物ならびにそのニトロ誘導体および金属NO錯体を含めた本発明に有用なNOドナー(他のNO生物活性産生化合物も除外されない)については、「Methods in Nitric Oxide Research」, Feilisch et al. eds., pages 71-115 (J. S., John Wiley & Sons, New York, 1996)(参照によって本明細書に組み込まれる)に記載されている。本発明に有用なNOドナーであってニトロソが第三級炭素に結合したC-ニトロソ化合物としては、米国特許第6,359,182号およびWO02/34705号に記載されたものが挙げられる。S-ニトロソチオール類を含めて本発明に有用なS-ニトロソ化合物の例としては、例えばS-ニトロソグルタチオン、S-ニトロソ-N-アセチルペニシラミン、S-ニトロソ-システインおよびそのエチルエステル、S-ニトロソシステイニルグリシン、S-ニトロソ-ガンマ-メチル-L-ホモシステイン、S-ニトロソ-L-ホモシステイン、S-ニトロソ-ガンマ-チオ-L-ロイシン、S-ニトロソ-デルタ-チオ-L-ロイシン、およびS-ニトロソアルブミンが含まれる。本発明に有用な他のNOドナーの例としては、ニトロプルシドナトリウム(ニブリド)、亜硝酸エチル、イソソルビド、ニトログリセリン、SIN-1、すなわちモルシドミン、フロキサミン類、N-ヒドロキシ(N-ニトロソアミン)、およびNOで飽和したペルフルオロカーボン類、または疎水性NOドナーである。

【0165】

GSNOR阻害薬と既知のNO放出剤アムロジピンのR(+)鏡像異性体(Zhang et al., J. Cardiovasc. Pharm. 39, 208-214 (2002))との組み合わせも、本発明の実施形態である。

【0166】

本発明は、病的に増殖する細胞に罹患している対象の治療法も提供し、本方法は前記対象に治療有効量のGSNOR阻害薬を投与することを含む。GSNOR阻害薬は、前記に定めた化合物、またはその医薬上許容される塩、またはその立体異性体、プロドラッグ、代謝産物、もしくはN-オキシドを、医薬上許容される担体と組み合わせたものである。症状および/または病態が改善される限り、治療を継続する。

【0167】

別の実施形態では、病的に増殖する細胞は病的に増殖する微生物であることができる。関与する微生物は、微生物をニトロソ化ストレスから保護するGSNORを発現するもの、または微生物に感染した宿主細胞がこの酵素を発現し、これにより微生物をニトロソ化ストレスから保護するものであってもよい。用語「病的に増殖する微生物」は、本明細書中で病的微生物を意味するために用いられ、病的細菌、病的ウイルス、病的クラミジア、病的原虫、病的リケッチア、病的真菌、および病的マイコプラズマを含むが、これらに限定されない。適用できる微生物に関する詳細については、米国特許第6,057,367

10

20

30

40

50

号 1 1 および 1 2 段に述べられている。用語「病的微生物に感染した宿主細胞」には、病的ウイルスに感染した哺乳動物細胞だけでなく、細胞内に細菌または原虫を含む哺乳動物細胞、例えば結核菌、らい菌（らい病）、またはチフス菌（腸チフス熱）を含むマクロファージも含まれる。

【 0 1 6 8 】

別の実施形態では、病的に増殖する細胞は病的寄生虫であることができる。用語「病的寄生虫」は、本明細書で病的線虫、病的吸虫および病的糸虫を表すために用いられる。適用できる寄生虫に関する詳細については、米国特許第 6 , 0 5 7 , 3 6 7 号 1 2 段に述べられている。

【 0 1 6 9 】

別の実施形態では、病的に増殖する細胞は病的に増殖する哺乳動物細胞であることができる。本明細書で用いる用語「病的に増殖する哺乳動物細胞」は、その哺乳動物においてサイズまたは数が増大し、このため哺乳動物またはその臓器に有害な影響を引き起こす哺乳動物細胞を意味する。該用語には、例えば病的に増殖または拡大する細胞であって再狭窄を引き起こすもの、病的に増殖または拡大する細胞であって良性前立腺肥大を引き起こすもの、病的に増殖または拡大する細胞であって心筋肥厚を引き起こすもの、および炎症部位で増殖する細胞、例えば関節炎における滑膜細胞、または細胞増殖性障害に関連する細胞が含まれる。

【 0 1 7 0 】

本明細書で用いる用語「細胞増殖性障害」は、細胞の調節異常および/または異常な増殖が望ましくない状態または疾患（癌性であってもよく、非癌性、例えば乾癬状態であってもよい）の発症を引き起こす可能性のある状態を指す。本明細書で用いる用語「乾癬性状態」は、ケラチノサイト過増殖、炎症細胞浸潤、およびサイトカイン変化を伴う障害を指す。細胞増殖性障害は、前癌状態であってもよく、癌であってもよい。癌は原発癌であってもよく、転移癌であってもよく、または両方であってもよい。

【 0 1 7 1 】

本明細書で用いる用語「癌」には、固形腫瘍、例えば肺癌、乳癌、結腸癌、卵巣癌、膵臓癌、前立腺癌、腺癌、扁平上皮癌、肉腫、悪性神経膠腫、平滑筋肉腫、肝臓癌、頭頸部癌、悪性黒色腫、非黒色腫皮膚癌、ならびに血液学的腫瘍および/もしくは悪性疾患、例えば白血病、小児期白血病およびリンパ腫、多発性骨髄腫、ホジキン病、リンパ球および皮膚に由来するリンパ腫、急性および慢性白血病、例えば急性リンパ芽球性、急性骨髄性または慢性骨髄性白血病、形質細胞新生物、リンパ性新生物、ならびにエイズ関連の癌が含まれる。

【 0 1 7 2 】

乾癬状態の他に、本発明の組成物を用いて治療し得る増殖性疾患のタイプは、表皮嚢腫および類皮嚢腫、脂肪腫、腺腫、毛細管性血管腫および皮膚血管腫、リンパ管腫、母斑病変、奇形腫、腎腫、筋線維腫症、骨形成性腫瘍、ならびに他の異形成腫瘤等である。1 つの実施形態では、増殖性疾患としては、異形成およびこれに類する障害が挙げられる。

【 0 1 7 3 】

1 つの実施形態では、癌の治療は、腫瘍サイズの縮小、腫瘍数の減少、腫瘍増殖の遅延、原発腫瘍部位から離れた他の組織もしくは臓器における転移病変の減少、患者の生存率の改善、または患者の生活の質の改善、あるいは以上のうち少なくとも 2 つを含む。

【 0 1 7 4 】

別の実施形態では、細胞増殖性障害の治療は、細胞増殖速度の低下、増殖性細胞の割合の低下、細胞増殖の領域もしくは区域のサイズの縮小、または異常な外観もしくは形態を有する細胞の数もしくは割合の低下、あるいは以上のうち少なくとも 2 つを含む。

【 0 1 7 5 】

さらに別の実施形態では、本発明の化合物、またはその医薬上許容される塩、その立体異性体、そのプロドラッグ、その代謝産物、もしくはその N - オキシドを、第 2 の化学治療薬と併用投与することができる。さらなる実施形態では、第 2 の化学治療薬は、タモキ

10

20

30

40

50

シフェン、ラロキシフェン、アナストロゾール、エキセメスタン、レトロゾール、シスプラチン、カルボプラチン、パクリタキセル、シクロホスファミド、ロバスタチン、ミノシン、ゲムシタピン、araC、5-フルオロウラシル、メトトレキサート、ドセタキセル、ゴセレリン、ピンクリスチン、ピンブラスチン、ノコダゾール、テニポシド、エトポシド、エポチロン、ナベルピン(Navelbine)、カンプトテシン、ダウノビシン、ダクチノマイシン、ミトキサントロン、アムサクリン、ドキシソルピシン、エピルピシン、イダルピシン、イマチニブ、ゲフィチニブ、エルロチニブ、ソラフェニブ、リンゴ酸スニチニブ、トラスツツマブ、リツキシマブ、セツキシマブ、およびベバシズマブからなる群から選択される。

【0176】

1つの実施形態では、本発明の化合物、またはその医薬上許容される塩、その立体異性体、そのプロドラッグ、その代謝産物、もしくはそのN-オキシドは、ニトロソ化ストレスまたは酸化ストレスを付与する薬剤と併用投与することができる。本明細書のGSNOR阻害薬との併用療法において、選択的にニトロソ化ストレスを付与して病的に増殖する細胞の増殖を阻害するための薬剤、ならびにその投与量および投与経路としては、米国特許第6,057,367号(本明細書に組み込まれる)に開示されるものが挙げられる。本明細書のGSNOR阻害薬との併用療法において、酸化ストレスを付与するための助剤(すなわち、GSH(グルタチオン)に対するGSSG(酸化型グルタチオン)比、またはNAD(P)Hに対するNAD(P)比を高めるか、あるいはチオバルビツール酸誘導体を増加させる薬剤)としては、例えば標準的投与経路による標準的投与量の、L-ブチオン-S-スルホキシミン(BSO)、グルタチオンレダクターゼ阻害薬(例えば、BCNU)、ミトコンドリア呼吸の阻害薬または脱共役剤、ならびに反応酸素種(ROS)を増加させる薬物、例えばアドリアマイシン(Adriamycin)が挙げられる。

【0177】

GSNOR阻害薬は、ホスホジエステラーゼ阻害薬(例えば、ロリプラム、シロミラスト、ロフルミラスト、Viagra(登録商標)(クエン酸シルデナフィル)、Cialis(登録商標)(タダラフィル)、Levitra(登録商標)(バルデナフィル)等)、 α -アゴニスト、ステロイド、抗ムスカリン、またはロイコトリエンアンタゴニスト(LTD-4)とも同時投与し得る。当業者は、改善すべき障害に応じて適切な治療有効量を容易に決定できる。

【0178】

GSNOR阻害薬は、 β -アドレナリンシグナル伝達を改善するための手段として使用し得る。特に、GSNOR阻害薬を単独でまたは β -アゴニストと併用して用いて、心不全、または他の血管障害、例えば高血圧症、および喘息を治療または予防することができる。GSNOR阻害薬は、Gs α -タンパク質を増強して平滑筋を弛緩させることにより(例えば、気道および血管)、またGq α -タンパク質を減弱させることにより平滑筋収縮を予防することにより(例えば、気道および血管内)、Gタンパク質共役型受容体(GPCR)を調節するためにも使用できる。

【0179】

NOドナー療法によって改善される障害に罹患している対象を治療するための治療有効量は、インビボでGSNORを阻害し、これにより、その障害に関連するリスクを治療または予防される障害を改善させる量である。例えば、喘息の場合、治療有効量は気管支の拡張に有効な量であり；嚢胞性線維症の場合、治療有効量は気道閉塞の改善に有効な量であり；ARDSの場合、治療有効量は低酸素症の改善に有効な量であり；心疾患の場合、治療有効量は狭心症の緩和または血管新生の誘発に有効な量であり；高血圧症の場合、治療有効量は血圧の降下に有効な量であり；虚血性冠動脈障害については、治療量は血流の増加に有効な量であり；アテローム性動脈硬化症の場合、治療有効量は内皮機能障害の逆行に有効な量であり；緑内障については、治療量は眼内圧の降下に有効な量であり；血管新生を特徴とする疾患の場合、治療有効量は血管新生の阻害に有効な量であり；血栓症発

10

20

30

40

50

生のリスクがある障害の場合、治療有効量は血栓形成の予防に有効な量であり；再狭窄発生のリスクがある障害の場合、治療有効量は再狭窄の阻害に有効な量であり；慢性炎症性疾患の場合、治療有効量は炎症の軽減に有効な量であり；アポトーシス発生のリスクがある障害の場合、治療有効量はアポトーシスの予防に有効な量であり；インポテンスの場合、治療有効量は勃起の達成または持続に有効な量であり；肥満症の場合、治療有効量は満腹感を引き起こすのに有効な量であり；発作の場合、治療有効量は血流の増加またはT I Aの保護に有効な量であり；再灌流損傷の場合、治療有効量は機能の増強に有効な量であり；心脳の前調整の場合、治療有効量は、例えばトロポニンまたはC P Kにより測定した細胞保護に有効な量である。

【 0 1 8 0 】

病的に増殖する細胞に罹患している対象を治療するための治療有効量とは、インビボでG S N O Rを阻害する量を意味し、これは抗増殖有効量である。本明細書で用いられる抗増殖有効量とは、増殖速度を少なくとも約20%、少なくとも約10%、少なくとも約5%、または少なくとも約1%、低下させる量を意味する。

【 0 1 8 1 】

I . 器具における使用

【 0 1 8 2 】

本発明の化合物またはその医薬上許容される塩、またはその立体異性体、プロドラッグ、代謝産物、またはN - オキシドを、かかる化合物の存在が有益である状況において種々の器具に適用することができる。かかる器具は、いずれかの機器または容器、例えば埋め込み可能な機器であってもよく、その際、本発明の化合物を用いて外科用メッシュまたは心血管ステントを患者に埋め込む前にコートすることができる。本発明の化合物をインビトロアッセイの目的で、または細胞培養のために、種々の器具に適用することもできる。

【 0 1 8 3 】

本発明の化合物またはその医薬上許容される塩、またはその立体異性体、プロドラッグ、代謝産物、またはN - オキシドを、本発明の化合物に対する結合パートナー、例えば抗体、天然リガンド等の開発、単離または精製のための作用剤として用いることもできる。当業者は、本発明の化合物に関連する用途を容易に判断できる。

実施例

【 0 1 8 4 】

後述の実施例は本発明を説明するために示される。しかしながら、本発明はこれらの実施例に記載した特定の条件または詳細事項に限定されるべきではないことを理解すべきである。本明細書全体を通して、米国特許を含めて公に入手可能な文書について述べたあらゆる引例が参照によって具体的に組み込まれる。

【 0 1 8 5 】

実施例1 ~ 32に、G S N O R阻害薬として有用な本発明の式Iの代表的新規ナフタリン類似体を挙げる。各化合物を調製するために使用できる合成法を実施例1 ~ 32に記載する。各化合物について支持する質量分析データおよび/またはプロトンNMRデータも実施例に含める。対応する中間体の合成の詳細を実施例32に詳述する。

【 0 1 8 6 】

実施例1

3 - クロロ - 4 - (6 - ヒドロキシナフタレン - 2 - イル) 安息香酸

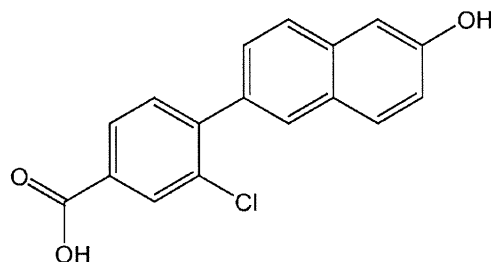
10

20

30

40

【化22】



【0187】

6 - プロモナフタレン - 2 - オール (500 mg、2.20 mmol)、4 - ポロノ - 3 - クロロ安息香酸 (449 mg、2.20 mmol)、 K_3PO_4 (1.40 g、6.60 mmol) および $Pd(PPh_3)_4$ (200 mg、0.170 mmol) の DMF (15 mL) および水溶液 (3 mL) の混合物を N_2 雰囲気下で 80 で 3 時間撹拌した。反応混合物を室温に冷却し、水 (50 mL) で希釈し、酢酸エチル (50 mL) で 3 回抽出した。水相を HCl 水溶液で pH = 2 まで酸性化し、酢酸エチル (50 mL) で 3 回抽出した。併有機層を無水 Na_2SO_4 上で乾燥させ、減圧濃縮した。残渣を分取 HPLC (添加物として 0.1% TFA) によって精製し、実施例 1 の化合物 (59 mg、収率 9%) をオフホワイト固体として得た。 1H NMR (CD_3OD 400 MHz) :

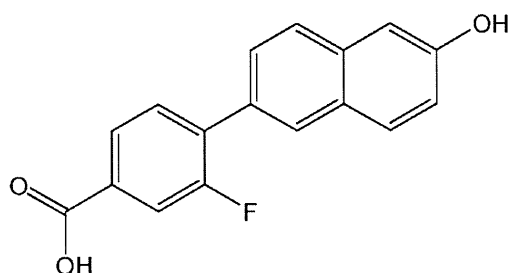
8.15 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H)、8.04 (dd, $J = 8.0, 1.6$ Hz, 1H)、7.85 (s, 1H)、7.80 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H)、7.74 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H)、7.59 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H)、7.51 (dd, $J = 8.4, 1.6$ Hz, 1H)、7.18 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H)、7.14 (dd, $J = 8.8, 2.4$ Hz, 1H)。MS (ESI) : m/z 297.0 [M - 1]⁻。

【0188】

実施例 2

3 - フルオロ - 4 - (6 - ヒドロキシナフタレン - 2 - イル) 安息香酸

【化23】



【0189】

6 - プロモナフタレン - 2 - オール (1 g、4.48 mmol) を 880 mg の 2 - フルオロ - 4 - (メトキシカルボニル) フェニルボロン酸 (4.48 mmol)、1.2 g の K_2CO_3 (9.23 mmol)、120 mg の $Pd(PPh_3)_4$ (2.5 モル%) と混合してから、17 mL の 1,4 - ジオキサンおよび 4 mL の H_2O に懸濁した。混合物をアルゴンで 3 回脱気してから、還流に加熱し、1 時間撹拌した。4N $NaOH$ (5 mL) を次いで添加して、室温で 2 時間撹拌し、EtOAc で逆抽出して、セライトを介して濾過した。塩基性水溶液を次いで、pH = 4.3 に酸性化して、固体を濾過し、約 950 mg のオフホワイト固体を得た。これを 8 mL の DCM および 2 mL の EtOAc 中で粉碎し、濾過し、実施例 2 の約 830 mg のオフホワイトを得た (65.8% 全収率)。 1H - NMR ($DMSO-d_6$ 500 MHz) : 13.31 (bs, 1H)、9.97 (bs, 1H)、8.05 (s, 1H)、7.90 (m, 2H)、7.80 (m, 3H)、7.64 (dt, 1H)、7.19 (m, 2H) ; MS (ESI) : m/z 281

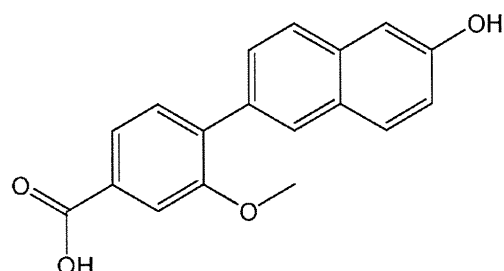
. 53 [M - 1]⁻。

【0190】

実施例3

4 - (6 - ヒドロキシナフタレン - 2 - イル) - 3 - メトキシ安息香酸

【化24】



10

【0191】

6 - プロモナフタレン - 2 - オール (124 mg、0.559 mmol)、4 - (ジヒドロキシボリル) - 3 - メトキシ安息香酸 (100 mg、0.510 mmol) および K_2CO_3 (211 mg、1.53 mmol) の DME / H_2O 溶液 (7 mL / 2 mL) の混合物を N_2 下で 3 回脱気した。次いで、 $PdCl_2(dppf)$ (37 mg、0.0559 mmol) を添加して、混合物を 110 に 3 時間加熱した。実施例 1 に記載のワークアップ / 精製手順に従い、実施例 3 (60 mg、収率 37%) を黄色固体として得た。

1H NMR (DMSO 400 MHz) : 13.00 (brs, 1H)、9.78 (brs, 1H)、7.89 (s, 1H)、7.80 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H) 7.70 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H)、7.65 ~ 7.57 (m, 2H)、7.55 ~ 7.45 (m, 2H)、7.10 ~ 7.02 (m, 2H)、3.85 (s, 3H)。MS (ESI) : m/z 293.0 [M - H]⁻。

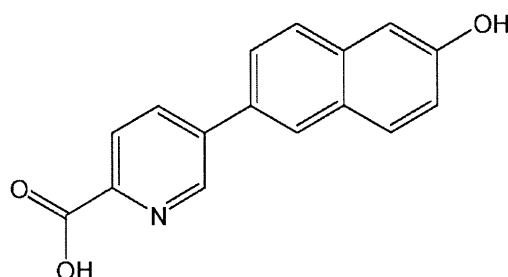
20

【0192】

実施例4

5 - (6 - ヒドロキシナフタレン - 2 - イル) ピコリン酸

【化25】



30

【0193】

工程 1 : メチル 5 - (6 - ヒドロキシナフタレン - 2 - イル) ピコリネートの合成 : 6 - プロモナフタレン - 2 - オール (250 mg、1.13 mmol)、メチル 5 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) ピコリネート (355 mg、1.35 mmol)、 $Pd(dppf)Cl_2$ (82 mg、0.112 mmol) および炭酸ナトリウム (263 mg、2.48 mmol) の DME / 水溶液 (3 mL / 1 mL) の混合物をマイクロ波によって 100 に 1 時間加熱した。次いで、混合物を水 (10 mL) と EA (20 mL) との間で分配した。沈殿物を濾過した。有機相を分離して、ブライン (15 mL) で洗浄して、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、濃縮し、生成物 (180 mg、57%) を褐色固体として得た。

40

【0194】

工程 2 : 実施例 4 の合成 : メチル 5 - (6 - ヒドロキシナフタレン - 2 - イル) ピコリネート (180 mg、0.66 mmol) を THF / 水溶液 (3 mL / 1 mL) に溶解さ

50

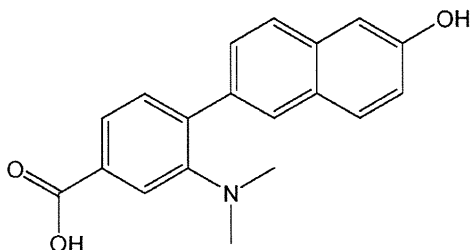
せ、次いで、水酸化ナトリウム (78 mg、1.9 mmol) を添加した。混合物を3時間還流し、濃縮し、分取 - HPLC によって精製し、実施例4 (55 mg、31.4%) を黄色散剤として得た。 $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , 500 MHz, TMS): 9.95 (s, 1H)、9.13 (s, 1H)、8.36 (dd, $J = 2.0$ Hz, $J = 8.0$ Hz, 1H)、8.29 (s, 1H)、8.13 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H)、7.89 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H)、7.85 (s, 2H)、7.18 ~ 7.14 (m, 2H); MS (ESI): m/z 266.1 [M+1] $^+$ 。

【0195】

実施例5

3 - (ジメチルアミノ) - 4 - (6 - ヒドロキシナフタレン - 2 - イル) 安息香酸
【化26】

10



【0196】

工程1: メチル3 - アミノ - 4 - (6 - メトキシナフタレン - 2 - イル) ベンゾエートの合成: 2 - ブロモ - 6 - メトキシナフタレン (10.0 g、51.3 mmol)、2 - アミノ - 4 - (メトキシカルボニル) フェニルボロン酸 (10 g) および K_2CO_3 (18.0 g、133 mmol) の $\text{CH}_3\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OH}/\text{H}_2\text{O}$ 溶液 (140 mL / 40 mL) の混合物を N_2 下で3回脱気した。次いで、 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (3.10 g、4.23 mmol) を迅速に添加し、混合物を60 に1時間加熱した。混合物を H_2O (200 mL) および EtOAc (500 mL) で希釈し、濾過した。濾液を分離して、水層を EtOAc (100 mL) で3回抽出して、併合有機層をブライン (200 mL) で洗浄して、無水 Na_2SO_4 上で乾燥させ、減圧濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィーによってシリカゲル ($\text{PE}/\text{EtOAc} = 10/1$) 上で精製し、生成物 (4.20 g) をオフホワイト固体として得た。

20

30

【0197】

工程2: メチル3 - (ジメチルアミノ) - 4 - (6 - メトキシナフタレン - 2 - イル) ベンゾエートの合成: 上記生成物 (1.00 g、3.30 mmol) の $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 溶液 (10 mL / 20 mL) に HCHO 水溶液 (37% 水性、5 mL)、続いて NaBH_3CN (820 mg、13.0 mmol) および ZnCl_2 (900 mg、6.50 mmol) を0 で添加した。混合物を30 で10時間攪拌した。混合物を氷水 (50 mL) でクエンチして、水層を CH_2Cl_2 (30 mL) で3回抽出し、併合有機層をブライン (50 mL) で洗浄して、無水 Na_2SO_4 上で乾燥させ、減圧濃縮して、生成物 (1.00 g、収率90%) を得た。

40

【0198】

工程3: メチル3 - (ジメチルアミノ) - 4 - (6 - ヒドロキシナフタレン - 2 - イル) ベンゾエートの合成: 上記生成物 (450 mg、1.34 mmol) の無水 CH_2Cl_2 溶液 (10 mL) に BBr_3 (0.6 mL、6.7 mmol) を0 で滴下した。混合物を0 で3時間攪拌してから、氷水 (20 mL) でクエンチした。水層を EtOAc (20 mL) で3回抽出して、併合有機層をブライン (50 mL) で洗浄して、無水 Na_2SO_4 上で乾燥させ、減圧濃縮して、生成物 (340 mg、収率79%) をオフホワイト固体として得た。

【0199】

工程4: 3 - (ジメチルアミノ) - 4 - (6 - ヒドロキシナフタレン - 2 - イル) 安息

50

香酸の合成：上記生成物（340 mg、1.10 mmol）のTHF/MeOH溶液（8 mL/4 mL）にLiOH水溶液（1 M、4 mL）を添加した。混合物を30℃で16時間撹拌した。混合物をHCl（10%）でpH6に酸性化し、EtOAc（30 mL）で3回抽出した。併合有機層をブライン（20 mL）で洗浄して、無水Na₂SO₄上で乾燥させ、減圧濃縮した。残渣を分取 - TLC（PE/EtOAc = 1/1）によって精製し、実施例5（25 mg、収率8%）を黄色固体として得た。¹H NMR（MeOD 400 MHz）： 7.91（s, 1H）、7.80~7.70（m, 2H）、7.70~7.63（m, 3H）、7.15（d, J = 2.4 Hz, 1H）、7.10（dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 2H）、2.65（s, 6H）。MS（ESI）：m/z 308.1 [M+H]⁺。

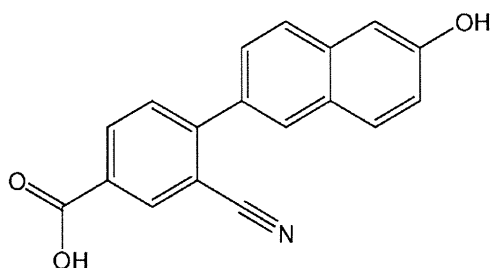
10

【0200】

実施例6

3 - シアノ - 4 - (6 - ヒドロキシナフタレン - 2 - イル) 安息香酸

【化27】



20

【0201】

工程1：メチル3 - シアノ - 4 - (6 - メトキシナフタレン - 2 - イル) ベンゾエートの合成：メチル3 - シアノ - 4 - (トリフルオロメチルスルホニルオキシ) ベンゾエート（中間体1）（550 mg、1.78 mmol）、6 - メトキシ - 2 - ナフタレンボロン酸（720 mg、3.56 mmol）、KOAc（700 mg、7.12 mmol）およびPd(dppf)Cl₂（100 mg、0.122 mmol）のDME（10 mL）、EtOH（10 mL）および水溶液（10 mL）の混合物を90℃でN₂雰囲気下で2時間撹拌した。反応混合物を室温に冷却し、水溶液（50 mL）で懸濁し、酢酸エチル（50 mL）で3回抽出した。併合有機層を無水Na₂SO₄上で乾燥させ、減圧濃縮してから、カラムクロマトグラフィーによってシリカゲル（PE/EtOAc = 20/1）上で精製し、生成物（500 mg、収率：89%）をオフホワイト固体として得た。

30

【0202】

工程2：3 - シアノ - 4 - (6 - ヒドロキシナフタレン - 2 - イル) 安息香酸の合成：上記生成物（200 mg、0.631 mmol）およびBBr₃（2 mL、21.2 mmol）の無水DCM溶液（20 mL）の混合物を25℃で一晩撹拌した。反応混合物を水（50 mL）でクエンチして、酢酸エチル（50 mL）で3回抽出した。併合有機層を無水Na₂SO₄上で乾燥させ、減圧濃縮した。残渣を分取 - HPLC（添加物として0.1% TFA）によって精製し、実施例6（55 mg、収率30%）をオフホワイト固体として得た。¹H NMR（DMSO - d₆ 400 MHz）： 13.54（brs, 1H）、10.00（brs, 1H）、8.37（d, J = 1.6 Hz, 1H）、8.26（dd, J = 8.4, 2.0 Hz, 1H）、8.06（d, J = 1.2 Hz, 1H）、7.92~7.82（m, 3H）、7.63（dd, J = 8.4, 2.0 Hz, 1H）、7.22~7.12（m, 2H）。MS（ESI）：m/z 290.0 [M+H]⁺、312.1 [M+Na]⁺。

40

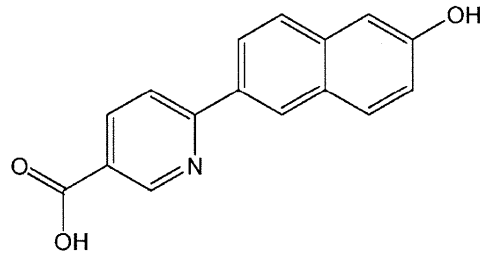
【0203】

実施例7

6 - (6 - ヒドロキシナフタレン - 2 - イル) ニコチン酸

50

【化28】



【0204】

10

工程1：メチル6-(6-ヒドロキシナフタレン-2-イル)ニコチネートの合成：6-ヒドロキシナフタレン-2-イルボロン酸(250mg、1.33mmol)、メチル6-ブロモニコチネート(260mg、1.21mmol)、Pd(dppf)Cl₂(90mg、0.12mmol)および炭酸ナトリウム(205mg、2.41mmol)のDME/水溶液(3mL/1mL)の混合物をマイクロ波によって120℃に1時間加熱した。次いで、混合物を水(10mL)とEA(20mL)との間で分配した。沈殿物を濾過した。有機相を分離して、ブライン(15mL)で洗浄して、Na₂SO₄上で乾燥させ、濃縮し、生成物(粗、380mg)を褐色油として得た。

【0205】

20

工程2：6-(6-ヒドロキシナフタレン-2-イル)ニコチン酸の合成：メチル6-(6-ヒドロキシナフタレン-2-イル)ニコチネート(380mg、1.36mmol)をTHF/水溶液(6mL/2mL)に溶解させ、次いで、水酸化ナトリウム(164mg、4.09mmol)を添加した。混合溶液を還流に3時間加熱し、濃縮し、分取-HPLCによって精製し、実施例7(20mg、5.5%)を散剤として得た。¹H NMR(MeOD-d₄ 500MHz)：9.21(s, 1H)、8.55(dd, J=2.0Hz, J=8.5Hz, 1H)、8.51(s, 1H)、8.19(d, J=8.0Hz, 1H)、8.09(dd, J=2.0Hz, J=9.0Hz, 1H)、7.91(d, J=8.0Hz, 1H)、7.82(d, J=9.0Hz, 1H)、7.19~7.17(m, 2H)；MS(ESI)：m/z 266.1[M+1]⁺。

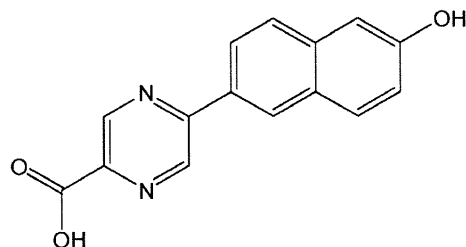
【0206】

30

実施例8

5-(6-ヒドロキシナフタレン-2-イル)ピラジン-2-カルボン酸

【化29】



40

【0207】

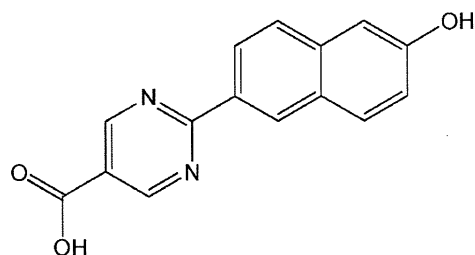
6-ヒドロキシナフタレン-2-イルボロン酸およびメチル5-クロロピラジン-2-カルボキシレートで開始する実施例7に記載の2工程手順に従った。¹H-NMR(MeOD-d₄ 500MHz)：9.31(s, 2H)、8.64(s, 1H)、8.19~8.21(d, J=9.0Hz, 1H)、7.90~7.91(d, J=8.5Hz, 1H)、7.80~7.82(d, J=8.5Hz, 1H)、7.15~7.18(t, J=2.0, 10.0Hz, 2H)。MS(ESI)：m/z = 267.0[M+1]⁺。

【0208】

実施例9

50

2 - (6 - ヒドロキシナフタレン - 2 - イル) ピリミジン - 5 - カルボン酸
【化30】



【0209】

10

6 - ヒドロキシナフタレン - 2 - イルボロン酸および 2 - クロロピリミジン - 5 - カルボン酸 (改変) で開始する実施例 7 工程 1 に記載の手順に従った : 溶媒はジオキサン / 水 (6 / 1) であり、反応物をマイクロ波によって 120 に半時間加熱した。分取 - HPLC によって精製した。¹H - NMR (DMSO - d₆ 500 MHz) : 13.70 (br s , 1H)、10.12 (s , 1H)、9.29 (s , 2H)、8.97 (s , 1H)、8.42 ~ 8.44 (d , J = 9.0 Hz , 1H)、8.00 ~ 8.01 (d , J = 8.5 Hz , 1H)、7.82 ~ 7.84 (d , J = 9.0 Hz , 1H)、7.20 (s , 1H)、7.15 ~ 7.18 (dd , J = 2.0 , 9.0 Hz , 2H)。MS (ESI) : m / z = 267.0 [M + 1]⁺。

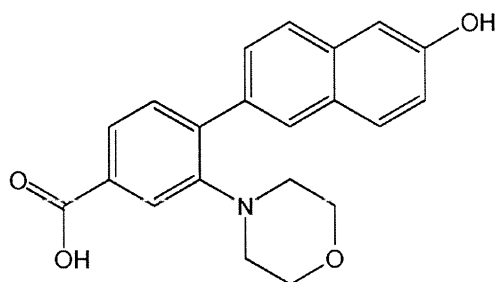
【0210】

20

実施例 10

4 - (6 - ヒドロキシナフタレン - 2 - イル) - 3 - モルホリノ安息香酸

【化31】



30

【0211】

工程 1 : メチル 4 - (6 - メトキシナフタレン - 2 - イル) - 3 - モルホリノベンゾエートの合成 : メチル 3 - アミノ - 4 - (6 - メトキシナフタレン - 2 - イル) ベンゾエート (1.00 g、3.30 mmol) (実施例 5 工程 1 参照) および DIPEA (1.70 g、13.2 mmol) の触媒量 KI (100 mg、0.660 mmol) 含有無水トルエン溶液 (20 mL) に 2, 2' - ジブロモジエチルエーテル (1.50 g、6.60 mmol) を添加した。混合物を 110 に 3 日間加熱した。混合物を減圧濃縮して、残渣をカラムクロマトグラフィーによってシリカゲル (PE / EtOAc = 10 / 1) 上で精製し、生成物 (1.00 g、収率 81%) を得た。

40

【0212】

工程 2 : メチル 4 - (6 - ヒドロキシナフタレン - 2 - イル) - 3 - モルホリノベンゾエートの合成 : 実施例 5 工程 3 に記載の BBr₃ 脱保護手順に従った。

【0213】

工程 3 : 4 - (6 - ヒドロキシナフタレン - 2 - イル) - 3 - モルホリノ安息香酸 : 実施例 5 工程 4 に記載の手順に従い、反応物を 20 時間 25 で実行した。分取 - HPLC (添加物として 0.1% TFA) によって精製し、実施例 10 (54 mg、2 工程収率 5.8%) をオフホワイト固体として得た。¹H NMR (DMSO 400 MHz) : 9.82 (br s , 1H)、8.00 (s , 1H) 7.80 (m , 2H)、7.74 ~ 7

50

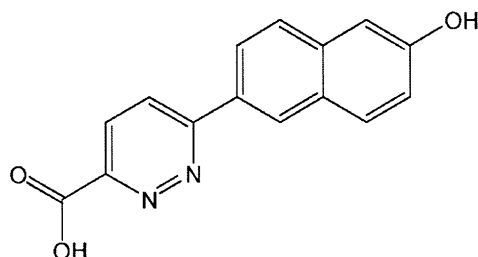
. 60 (m, 3H)、7.39 (d, J = 8.0 Hz, 1H)、7.13 (d, J = 2.0 Hz, 1H)、7.08 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H)、3.52 ~ 3.47 (m, 4H)、2.80 ~ 2.72 (m, 4H)。MS (ESI) : m/z 349.9 [M + H]⁺。

【0214】

実施例 11

6 - (6 - ヒドロキシナフタレン - 2 - イル) ピリダジン - 3 - カルボン酸

【化32】



10

【0215】

6 - ヒドロキシナフタレン - 2 - イルボロン酸およびメチル 6 - クロロピリダジン - 3 - カルボキシレートで開始する実施例 7 に記載の 2 工程手順に従った。¹H - NMR (DMSO - d₆, 500 MHz) : 10.16 (s, 1H)、8.71 (d, J = 5.0 Hz, 1H)、8.51 ~ 8.48 (m, 1H)、8.30 ~ 8.23 (m, 2H)、7.97 ~ 7.86 (m, 2H)、7.23 ~ 7.19 (m, 2H)。MS (ESI) : m/z 267.0 [M + 1]⁺。

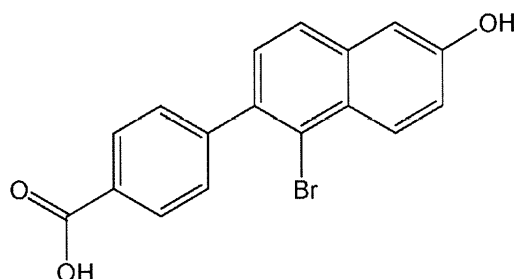
20

【0216】

実施例 12

4 - (1 - ブロモ - 6 - ヒドロキシナフタレン - 2 - イル) 安息香酸

【化33】



30

【0217】

工程 1 : メチル 4 - (1 - ブロモ - 6 - メトキシナフタレン - 2 - イル) ベンゾエートの合成 : 1 - ブロモ - 6 - メトキシナフタレン - 2 - イルトリフルオロメタンスルホネート (中間体 2) および 4 - (メトキシカルボニル) フェニルボロン酸 (改変) で開始する実施例 1 に記載のカップリング手順に従った : 使用した塩基は Na₂CO₃ であり、溶媒はトルエン / EtOH (4 / 1) であり、反応物を 80 に 3 時間加熱した。粗生成物をシリカゲルカラム (PE / EtOAc = 300 / 1 ~ 100 / 1) によって精製し、次いで、EtOAc (10 mL) で 5 回洗浄して、生成物 (980 mg、収率 45%) を白色固体として得た。

40

【0218】

工程 2 : 4 - (1 - ブロモ - 6 - ヒドロキシナフタレン - 2 - イル) 安息香酸の合成 : 上記生成物 (200 mg、0.539 mmol) の無水 DCM 溶液 (10 mL) に BBr₃ (0.26 mL、2.70 mmol、d = 2.64 g/mL) を 0 で滴下した。反応混合物を 25 で 2 時間攪拌した。反応混合物を H₂O (30 mL) でクエンチしてから、DCM (20 mL) で 3 回抽出した。併合有機層をブライン (20 mL) で洗浄して、無水 Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗生成物を分取 - HPLC (添加物

50

として0.1% TFA) によって精製した。大部分の CH_3CN を減圧除去して、残っている溶媒を凍結乾燥によって除去し、実施例12(70mg、収率:39%)を白色固体として得た。 $^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, 400MHz): 13.05(brs, 1H)、10.16(brs, 1H)、8.16(d, $J=9.2\text{Hz}$, 1H)、8.04(d, $J=8.4\text{Hz}$, 2H)、7.82(d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H)、7.57(d, $J=8.4\text{Hz}$, 2H)、7.37(d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H)、7.32~7.21(m, 2H)。MS(ESI): m/z 341.0 $[\text{M}-\text{H}]^-$ 。

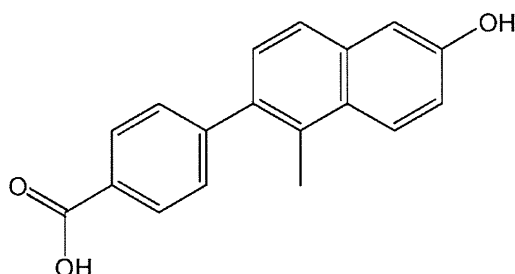
【0219】

実施例13

4-(6-ヒドロキシ-1-メチルナフタレン-2-イル)安息香酸

10

【化34】



【0220】

20

工程1:メチル4-(6-メトキシ-1-メチルナフタレン-2-イル)ベンゾエートの合成:メチル4-(1-ブロモ-6-メトキシナフタレン-2-イル)ベンゾエート(300mg、0.811mmol)(実施例12工程1参照)、 MeZnCl (1.2mL、2.40mmol、2MのTHF溶液)および $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (93.8mg、0.0811mmol)の無水THF溶液(10mL)の混合物を60℃で N_2 雰囲気下で16時間撹拌した。室温に冷却後、混合物を飽和 NH_4Cl 水溶液(20mL)でクエンチして、 EtOAc (20mL)で3回抽出した。併合有機層を H_2O (20mL)およびブライン(20mL)で洗浄して、無水 Na_2SO_4 上で乾燥させ、濾過し、減圧濃縮して粗生成物を得た。粗生成物をシリカゲルカラム($\text{PE}/\text{EtOAc}=300/1\sim 200/1$)によって精製し、生成物(210mg、収率85%)を固体として得た。

30

【0221】

工程2:メチル4-(6-ヒドロキシ-1-メチルナフタレン-2-イル)ベンゾエートの合成:粗生成物を精製せずに進めた以外は実施例12工程2に記載の BBr_3 脱保護手順に従った。

【0222】

工程3:実施例13の合成:上記生成物(粗生成物200mg、上記由来)の MeOH 溶液(8mL)に NaOH 水溶液(8mL、2M)を添加した。混合物を25℃で16時間撹拌した。反応混合物に H_2O (30mL)を添加し、 EtOAc (15mL)で2回抽出して廃棄した;水層を1N HCl で $\text{pH}=1\sim 2$ に酸性化し、 EtOAc (15mL)で3回抽出した。併合有機層をブライン(20mL)で洗浄して、無水 Na_2SO_4 上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。分取-HPLC(添加物として0.1% TFA)によって精製し;次いで、大部分の CH_3CN を減圧除去してから凍結乾燥し、実施例13(25mg、2工程収率13%)をオフホワイト固体として得た。 $^1\text{H NMR}$ (MeOD , 400MHz): 8.09(d, $J=8.0\text{Hz}$, 2H)、7.99(d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H)、7.55(d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H)、7.45(d, $J=8.0\text{Hz}$, 2H)、7.25(d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H)、7.20~7.10(m, 2H)、2.53(s, 3H)。MS(ESI): m/z 300.9 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 。

40

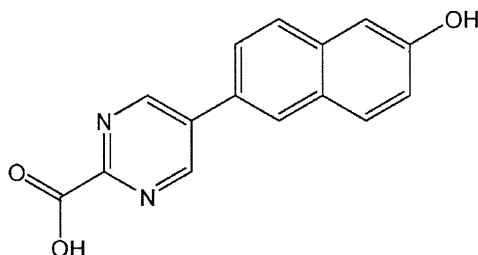
【0223】

実施例14

5-(6-ヒドロキシナフタレン-2-イル)ピリミジン-2-カルボン酸

50

【化35】



【0224】

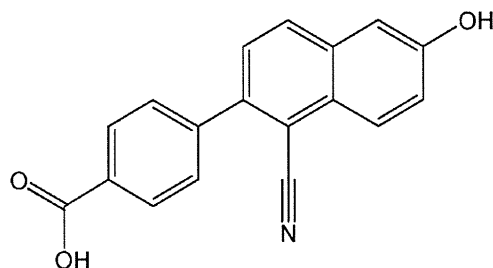
6 - ヒドロキシナフタレン - 2 - イルボロン酸およびメチル 5 - プロモピリミジン - 2 - カルボキシレートで開始する実施例 7 に記載の 2 工程手順に従った。¹H - NMR (DMSO - d₆, 500 MHz) : 9.39 (s, 2H)、8.38 (s, 1H)、7.87 ~ 7.91 (t, J = 8.5, 12.0 Hz, 3H)、7.17 ~ 7.20 (t, J = 5.5, 10.5 Hz, 2H)。MS (ESI) : m/z = 267.0 [M + 1]⁺。

【0225】

実施例 15

4 - (1 - シアノ - 6 - ヒドロキシナフタレン - 2 - イル) 安息香酸

【化36】



【0226】

工程 1 : メチル 4 - (1 - シアノ - 6 - メトキシナフタレン - 2 - イル) ベンゾエートの合成 : メチル 4 - (1 - プロモ - 6 - メトキシナフタレン - 2 - イル) ベンゾエート (300 mg、0.811 mmol) (実施例 12 工程 1 参照) の DMF 溶液 (10 mL) に Zn (CN)₂ (191 mg、1.62 mmol) および Pd (PPh₃)₄ (93.8 mg、0.0811 mmol) を添加した。反応混合物を 120 °C で N₂ 雰囲気下で 16 時間撹拌した。室温に冷却後、混合物を濾過して、濾液を EtOAc (60 mL) で希釈し、H₂O (20 mL、3 回) およびブライン (20 mL) で洗浄して、無水 Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過し、減圧濃縮した。シリカゲルカラム (PE / EtOAc = 200 / 1 ~ 50 / 1) によって精製し、生成物 (210 mg、収率 82%) を固体として得た。

【0227】

工程 2 : メチル 4 - (1 - シアノ - 6 - ヒドロキシナフタレン - 2 - イル) ベンゾエートの合成 : 粗生成物を精製せずに進めた以外は実施例 12 工程 2 に記載の BBr₃ 脱保護手順に従った。

【0228】

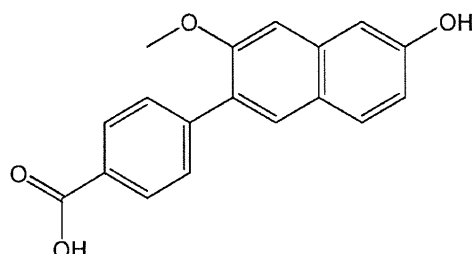
工程 3 : 実施例 15 の合成 : 上記生成物 (粗生成物 160 mg、上記由来) の THF 溶液 (16 mL) に LiOH 水溶液 (4 mL、2 M) を添加した。混合物を 25 °C で 16 時間撹拌した。反応混合物に H₂O (30 mL) を添加し、EtOAc で抽出して廃棄した ; 次いで、水層を 1 N HCl で pH = 5 ~ 6 に酸性化し、EtOAc (15 mL) で 3 回抽出して、ブラインで洗浄し、無水 Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗生成物を EtOAc (10 mL) で洗浄して、実施例 15 (65 mg、2 工程収率 34%) を浅黄色固体として得た。¹H - NMR (DMSO - d₆, 400 MHz) : 8.17 (d, J = 8.8 Hz, 1H)、8.12 ~ 8.05 (m, 3H)、7.79 (d, J

= 8.4 Hz, 2H)、7.65 (d, J = 8.8 Hz, 1H)、7.42 (dd, J = 8.8 Hz, 2.4 Hz, 1H)、7.37 (d, J = 2.4 Hz, 1H)。MS (ESI): m/z 288.0 [M - H]⁻。

【0229】

実施例 16

4 - (6 - ヒドロキシ - 3 - メトキシナフタレン - 2 - イル) 安息香酸
【化37】



10

【0230】

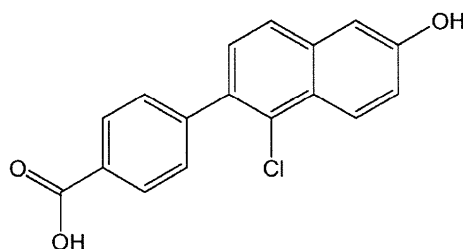
6 - ブロモ - 7 - メトキシナフタレン - 2 - オール (中間体 3) および 4 - ボロノ安息香酸で開始し、分取 - HPLC (添加物として 0.1% TFA) によって精製する実施例 3 に記載のカップリング手順に従い、実施例 16 (93 mg、収率 36%) をオフホワイト固体として得た。¹H NMR (DMSO 400 MHz): 9.72 (brs, 1H)、7.92 (d, J = 8.4 Hz, 2H)、7.68 ~ 7.63 (m, 2H)、7.60 (d, J = 8.4 Hz, 2H)、7.17 (s, 1H)、7.02 (d, J = 2.0 Hz, 1H)、6.87 (dd, J = 8.8, 2.0 Hz, 1H)、3.79 (s, 3H)。MS (ESI): m/z 293.1 [M + H]⁺。

20

【0231】

実施例 17

4 - (1 - クロロ - 6 - ヒドロキシナフタレン - 2 - イル) 安息香酸
【化38】



30

【0232】

工程 1: 4 - (1 - クロロ - 6 - メトキシナフタレン - 2 - イル) 安息香酸の合成: 1 - クロロ - 6 - メトキシナフタレン - 2 - イルトリフルオロメタンスルホネート (中間体 4、1 当量) および 4 - ボロノ安息香酸 (1.2 当量) から開始する実施例 3 に記載のカップリング手順に従い、混合物を 80 で 2 時間攪拌した。ワークアップ後に粗生成物を得て、精製せずに利用した。

40

【0233】

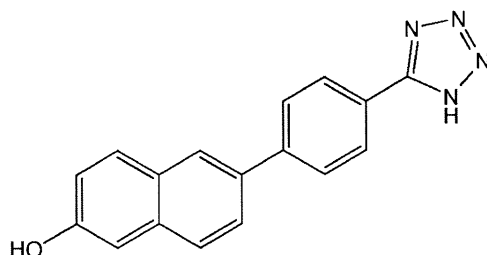
工程 2: 実施例 17 の合成: 実施例 12 工程 2 に記載の脱保護方法に従い、実施例 17 (50 mg、収率 28%) をオフホワイト固体として得た。¹H NMR (MeOD 400 MHz): 8.22 (d, J = 9.2 Hz, 1H)、8.10 (d, J = 8.4 Hz, 2H)、7.68 (d, J = 8.4 Hz, 1H)、7.58 (d, J = 8.4 Hz, 2H)、7.36 (d, J = 8.4 Hz, 1H)、7.23 (dd, J = 9.2 Hz, 2.4 Hz, 1H)、7.18 (d, J = 2.4 Hz, 1H)。MS (ESI): m/z 297.0 [M - H]⁻。

50

【0234】

実施例18

6-(4-(1H-テトラゾール-5-イル)フェニル)ナフタレン-2-オール
【化39】



10

【0235】

6-プロモナフタレン-2-オールおよび4-(1H-テトラゾール-5-イル)フェニルボロン酸で開始する実施例7工程1に記載のカップリング手順(共溶媒としてEtOHおよび塩基として K_2CO_3)に従い、反応物を150℃で1時間半実行した。反応混合物をセライトを介して濾過し、1N NaOHで洗浄した。母液を次いで濃HClでpH約4に酸性化した。得られた固体を濾過して、 H_2O で洗浄して、真空乾燥させ、粗生成物を得た。これを温エタノール中で採取し、活性炭木炭で処理し、EtOHから再結晶化した。濾過によって実施例18(108mg、17%)を単離した。 1H NMR(DMSO- d_6 , 500MHz): 9.90(s, 1H)、8.23(s, 1H)、8.14(d, 2H)、8.05(d, 2H)、7.90(d, 1H)、7.82(s, 2H)、7.17(m, 2H)。MS(ESI): m/z 289.02[M+1]⁺。

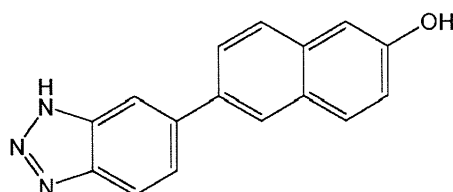
20

【0236】

実施例19

6-(1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-6-イル)ナフタレン-2-オール

【化40】



30

【0237】

6-プロモナフタレン-2-オールおよび1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-6-イルボロン酸で開始する実施例7工程1に記載のカップリング手順に従い、塩基は K_2CO_3 を使用し、反応物をマイクロ波において150℃で2時間実行した。フラッシュクロマトグラフィー(移動相勾配0%~75%EtOAcのヘキサン溶液)によって精製し、実施例19をオフホワイト散剤(7.5mg、6.4%収率)として得た。 1H NMR(DMSO- d_6 , 500MHz): 9.84(s, 1H)、8.20(s, 2H)、8.03(d, 1H)、7.90(m, 4H)、7.17(m, 2H); MS(ESI): m/z 262.06[M+1]⁺。

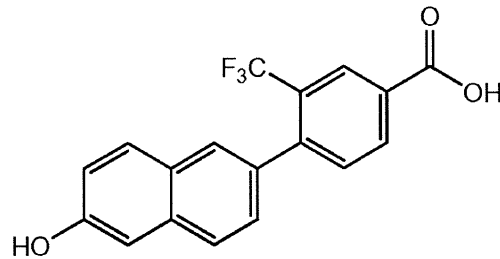
40

【0238】

実施例20

4-(6-ヒドロキシナフタレン-2-イル)-3-(トリフルオロメチル)安息香酸

【化41】



【0239】

10

工程1：4-(6-メトキシナフタレン-2-イル)-3-(トリフルオロメチル)安息香酸の合成：メチル4-ブロモ-3-(トリフルオロメチル)ベンゾエート(中間体5)(5.20g)、2-ブロモ-6-メトキシ-ナフタレン(1.50g、6.33mmol)、および K_2CO_3 (1.75g、12.7mmol)のDEGME/ H_2O 溶液(70mL/10mL)の混合物にPd(dppf) Cl_2 (114mg、0.139mmol)を N_2 雰囲気下で添加した。混合物を120℃に3時間加熱した。 H_2O (150mL)を添加して、EtOAc(50mL)で2回抽出した。水層を1N HCl水溶液でpH=3~4に酸性化して、EtOAc(50mL)で3回抽出して、ブライン(50mL)で洗浄し、無水 Na_2SO_4 上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗生成物をシリカゲルカラム(PE/EtOAc=10/1~1/1)によって精製し、生成物(1.10g)を褐色固体として得た。

20

【0240】

工程2：実施例20の合成：上記生成物(粗生成物1.10g、上記由来)の無水DCM溶液(15mL)に BBr_3 (2.0mL、21.1mmol、 $d=2.64g/mL$)を0℃で滴下した。混合物を25℃で16時間撹拌してから、 H_2O (90mL)でクエンチして、DCM(30mL)で3回抽出した。併合有機層をブライン(30mL)で洗浄し、無水 Na_2SO_4 上で乾燥させ、濾過し、濃縮して粗生成物を得、これを分取-HPLC(添加物として0.1% TFA)によって精製した。大部分の CH_3CN を減圧除去して、残っている溶媒を凍結乾燥によって除去し、実施例20(21mg)をオフホワイト固体として得た。 1H NMR(MeOD 400MHz)：8.40(s, 1H)、8.27(d, $J=8.0Hz$, 1H)、7.74(d, $J=8.8Hz$, 1H)、7.72~7.68(m, 2H)、7.56(d, $J=8.0Hz$, 1H)、7.34(d, $J=8.8Hz$, 1H)、7.19~7.08(m, 2H)。MS(ESI)： m/z 331.0[M-H] $^-$ 。

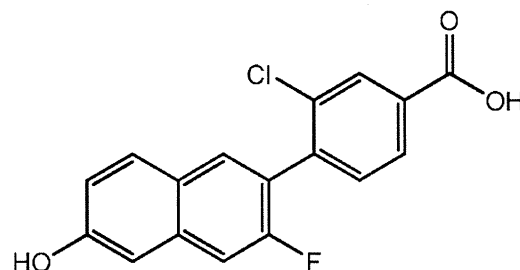
30

【0241】

実施例21

3-クロロ-4-(3-フルオロ-6-ヒドロキシナフタレン-2-イル)安息香酸

【化42】



40

【0242】

工程1：3-クロロ-4-(3-フルオロ-6-メトキシナフタレン-2-イル)安息香酸の合成：実施例20工程1に記載のカップリング手順に従った。出発物質は3-フルオロ-2-ヨード-6-メトキシナフタレン(中間体6)および4-カルボキシ-2-ク

50

ロフェニルボロン酸であり、反応物を 90 に 3 時間加熱した。ワークアップ後に所望の生成物 (380 mg、収率 70%) を固体として単離した。

【0243】

工程 2：実施例 21 の合成：実施例 20 工程 2 に記載の BBr_3 脱保護に従った。実施例 21 (45 mg、収率 12%) をオフホワイト固体として単離した。 1H NMR (DMSO- d_6 400 MHz)：13.41 (brs, 1H)、10.05 (brs, 1H)、8.06 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H)、7.99 (dd, $J = 8.0, 1.6$ Hz, 1H)、7.85 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H)、7.68~7.56 (m, 2H)、7.17 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H)、7.10 (dd, $J = 8.8, 2.4$ Hz, 1H)。MS (ESI)： m/z 315.0 [M-H] $^-$ 。

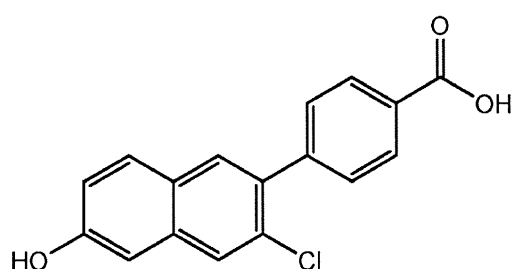
10

【0244】

実施例 22

4-(3-クロロ-6-ヒドロキシナフタレン-2-イル)安息香酸

【化 43】



20

【0245】

工程 1：4-(3-クロロ-6-メトキシナフタレン-2-イル)安息香酸の合成：3-クロロ-2-ヨード-6-メトキシナフタレン (中間体 7) および 4-カルボキシフェニルボロン酸で開始する実施例 20 工程 1 に記載のカップリング手順に従い、反応物を N_2 雰囲気下で 90 で 4 時間撹拌した。ワークアップ後、残渣を DCM (50 mL) で粉碎して、生成物 (220 mg、収率：75%) をオフホワイト固体として得た。

【0246】

工程 2：実施例 22 の合成：上記生成物 (100 mg、0.320 mmol) および BBr_3 (0.4 mL、4.2 mmol) の無水 DCM 溶液 (2.5 mL) の混合物を 15 で 2 日間撹拌した。実施例 20 工程 2 に記載のワークアップ/精製手順に従い、実施例 22 (24 mg、収率 25%) をオフホワイト固体として得た。 1H NMR (DMSO- d_6 400 MHz)：13.02 (brs, 1H)、10.04 (brs, 1H)、8.02 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H)、7.96 (s, 1H)、7.87 (s, 1H)、7.84 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H)、7.61 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H)、7.16~7.08 (m, 2H)。MS (ESI)： m/z 297.0 [M-H] $^-$ 。

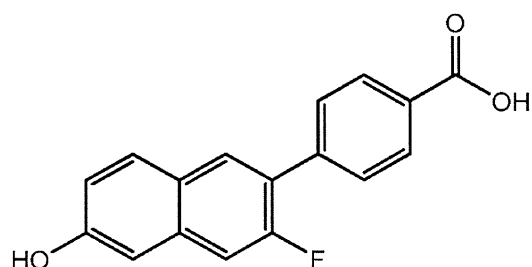
30

【0247】

実施例 23

4-(3-フルオロ-6-ヒドロキシナフタレン-2-イル)安息香酸

【化 44】



40

【0248】

50

工程 1 : 4 - (3 - フルオロ - 6 - メトキシナフタレン - 2 - イル) 安息香酸の合成 : 3 - フルオロ - 2 - ヨード - 6 - メトキシナフタレン (中間体 6) および 4 - カルボキシフェニルボロン酸で開始する実施例 20 工程 1 に記載のカップリング手順に従った。反応物を 90 に 3 時間加熱した。生成物 (80 mg、粗生成物) をワークアップ後に単離した。

【 0 2 4 9 】

工程 2 : 実施例 23 の合成 : 実施例 20 工程 2 に記載の BBr_3 脱保護に従った。実施例 23 (11 mg、2 工程収率 2%) をオフホワイト固体として単離した。 1H NMR (MeOD 400 MHz) : 8.10 (d, $J = 8.4$ Hz, 2 H)、7.89 (d, $J = 8.0$ Hz, 1 H)、7.78 (d, $J = 8.8$ Hz, 1 H)、7.71 (d, $J = 6.8$ Hz, 2 H)、7.40 (d, $J = 12.4$ Hz, 1 H)、7.09 (d, $J = 2.0$ Hz, 1 H)、7.05 (dd, $J = 8.8, 2.0$ Hz, 1 H)。MS (ESI) : m/z 281.0 [M - H]⁻。

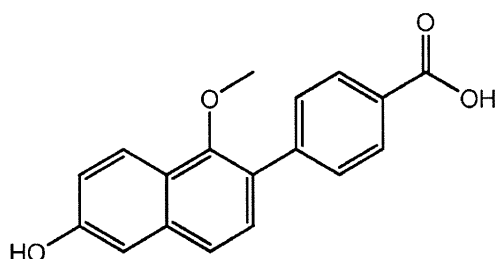
10

【 0 2 5 0 】

実施例 24

4 - (6 - ヒドロキシ - 1 - メトキシナフタレン - 2 - イル) 安息香酸

【 化 4 5 】



20

【 0 2 5 1 】

工程 1 : 4 - (6 - (ベンジルオキシ) - 1 - メトキシナフタレン - 2 - イル) 安息香酸の合成 : 実施例 20 工程 1 に記載のカップリング手順に従った。出発物質は 6 - (ベンジルオキシ) - 2 - ブロモ - 1 - メトキシナフタレン (中間体 9) および 4 - カルボキシフェニルボロン酸であり、反応物を 130 で 5 時間撹拌した。生成物 (96 mg、収率 43%) を黄色固体として単離した。

30

【 0 2 5 2 】

工程 2 : 実施例 24 の合成 : 上記生成物 (96 mg、0.25 mmol) および 10% Pd/C (100 mg、50% 湿潤) の EtOAc 溶液 (10 mL) の混合物を H_2 (15 psi) 下で 30 で 18 時間撹拌した。混合物を濾過して、濾液を真空濃縮した。残渣を分取 - TLC (PE / EtOAc = 2 / 1) によって精製し、実施例 24 (13.5 mg、収率 19%) をオフホワイト固体として得た。 1H NMR (CD_3OD 400 MHz TMS) : 8.18 ~ 8.06 (m, 3 H)、7.78 (d, $J = 8.4$ Hz, 2 H)、7.51 (d, $J = 8.8$ Hz, 1 H)、7.42 (d, $J = 8.4$ Hz, 1 H)、7.14 (s, 1 H)、7.13 (d, $J = 1.6$ Hz, 1 H)、3.55 (s, 3 H)。MS (ESI) : m/z 293.0 [M - H]⁻。

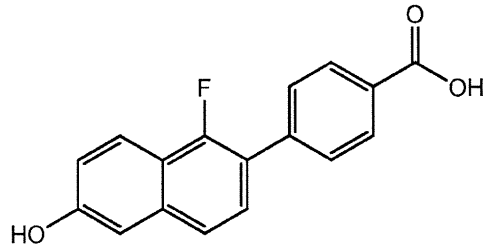
40

【 0 2 5 3 】

実施例 25

4 - (1 - フルオロ - 6 - ヒドロキシナフタレン - 2 - イル) 安息香酸

【化46】



【0254】

10

工程1：メチル4-(1-フルオロ-6-メトキシナフタレン-2-イル)ベンゾエートの合成：1-フルオロ-6-メトキシナフタレン-2-イルトリフルオロメタンスルホネート(中間体10)(80.0mg、0.247mmol)、4-メトキシカルボニルフェニルボロン酸(44.5mg、0.247mmol)および Na_2CO_3 水溶液(2M、0.27mL、0.54mmol)のトルエン/EtOH溶液(4mL/1mL)の混合物を N_2 雰囲気下で3回脱気した。次いで、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (28.6mg、0.0247mmol)を添加して、混合物を80℃で N_2 雰囲気下で5時間攪拌した。水性/EtOAcワークアップ後にシリカゲルカラムクロマトグラフィー(PE/EtOAc=200/1~100/1)を行い、生成物(50mg、収率65%)をオフホワイト固体として得た。

20

【0255】

工程2：メチル4-(1-フルオロ-6-ヒドロキシナフタレン-2-イル)ベンゾエートの合成：上記生成物(50.0mg、0.161mmol)の無水DCM溶液(5mL)に BBr_3 (0.20mL、2.1mmol、 $d=2.64\text{g/mL}$)を0℃で滴下した。反応混合物を25℃で16時間攪拌した。水性/DCMワークアップによって、生成物(50mg、粗生成物)をオフホワイト固体として得、これを直接次工程に使用した。MS(ESI): m/z 295.0 [M-H]⁻。

【0256】

工程3：実施例25の合成：実施例13工程3に記載の加水分解手順に従い、実施例25(5mg、2工程収率：11%)を白色固体として得た。¹H NMR(MeOD 400MHz): 8.12(d, $J=8.4\text{Hz}$, 2H)、8.02(d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H)、7.75(d, $J=1.6\text{Hz}$, 2H)、7.58~7.47(m, 2H)、7.21~7.12(m, 2H)。MS(ESI): m/z 281.0 [M-H]⁻。

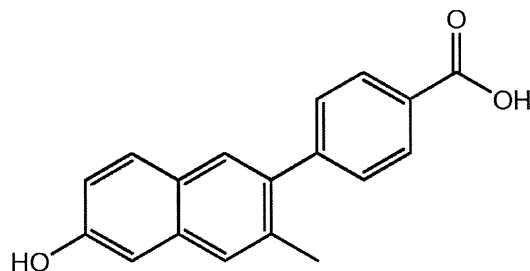
30

【0257】

実施例26

4-(6-ヒドロキシ-3-メチルナフタレン-2-イル)安息香酸

【化47】



40

【0258】

工程1：4-(6-(ベンジルオキシ)-3-(メトキシメトキシ)ナフタレン-2-イル)安息香酸の合成：実施例20工程1に記載のカップリング手順に従った。出発物質は6-(ベンジルオキシ)-2-プロモ-3-(メトキシメトキシ)ナフタレン(中間体11)および4-メトキシカルボニルフェニルボロン酸であり、反応物を90℃で3時間

50

撈拌した。所望の生成物 (1 . 3 0 g、収率 7 2 %) をオフホワイト固体として得た。

【 0 2 5 9 】

工程 2 : メチル 4 - (6 - (ベンジルオキシ) - 3 - (メトキシメトキシ) ナフタレン - 2 - イル) ベンゾエートの合成 : 上記生成物 (1 . 2 0 g、2 . 9 0 m m o l)、 K_2CO_3 (8 0 0 m g、5 . 8 0 m m o l) および CH_3I (8 2 4 m g、5 . 8 0 m m o l) の DMF 溶液 (1 5 m L) の混合物を 1 0 で 4 時間撈拌した。混合物を HCl 水溶液 (0 . 1 M) を用いて pH = 7 まで中性化し、EtOAc (5 0 m L) で 3 回抽出した。併合有機層をブライン (1 0 0 m L) で洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、真空濃縮して、生成物 (1 . 1 0 g、収率 8 9 %) をオフホワイト固体として得た。

【 0 2 6 0 】

工程 3 : メチル 4 - (6 - (ベンジルオキシ) - 3 - ヒドロキシナフタレン - 2 - イル) ベンゾエートの合成 : 上記生成物 (1 . 1 0 g、2 . 5 7 m m o l) の THF / MeOH 溶液 (8 m L / 2 m L) に濃 HCl (0 . 2 m L) を添加した。混合物を 3 時間還流した。混合物を減圧濃縮して粗生成物を得、これを PE (5 0 m L) および EtOAc (3 0 m L) で洗浄して、生成物 (9 0 0 m g、収率 9 1 %) を白色固体として得た。

【 0 2 6 1 】

工程 4 : メチル 4 - (6 - (ベンジルオキシ) - 3 - ((トリフルオロメチル) スルホニル) オキシ) ナフタレン - 2 - イル) ベンゾエートの合成 : 上記生成物 (6 1 5 m g、1 . 6 0 m m o l) および Et_3N (1 . 3 0 g、1 2 . 9 m m o l) の DCM 溶液 (2 0 m L) に Tf_2O (9 0 3 m g、3 . 2 0 m m o l) を滴下してから、混合物を 1 0 で 3 0 分間撈拌した。水性 / EtOAc ワークアップ後、残渣をシリカゲルカラム (PE / EtOAc = 4 0 / 1) によって精製し、生成物 (4 5 0 m g、収率 : 5 4 %) をオフホワイト固体として得た。

【 0 2 6 2 】

工程 5 : メチル 4 - (6 - (ベンジルオキシ) - 3 - メチルナフタレン - 2 - イル) ベンゾエートの合成 : $ZnCl_2$ (1 . 3 2 g、9 . 6 8 m m o l) の無水 THF 溶液 (2 0 m L) に $MeMgCl$ (1 . 6 m L、4 . 8 0 m m o l、3 M の THF 溶液) を添加して、混合物を N_2 雰囲気下で 1 0 で 1 時間撈拌した。次いで、メチル 4 - (6 - (ベンジルオキシ) - 3 - ((トリフルオロメチル) スルホニル) オキシ) ナフタレン - 2 - イル) ベンゾエート (5 0 0 m g、0 . 9 6 8 m m o l) および $Pd(PPh_3)_4$ (1 0 0 m g、0 . 0 8 6 5 m m o l) を添加して、混合物を 6 0 で N_2 雰囲気下で 3 時間撈拌した。水性 / EtOAc ワークアップ後、残渣をシリカゲルカラム (PE / EtOAc = 4 0 / 1) によって精製し、生成物 (2 5 0 m g、収率 6 8 %) をオフホワイト固体として得た。

【 0 2 6 3 】

工程 6 : 4 - (6 - (ベンジルオキシ) - 3 - メチルナフタレン - 2 - イル) 安息香酸の合成 : 上記生成物 (1 5 0 m g、0 . 3 9 2 m m o l) および NaOH 水溶液 (1 0 m L、2 M) の MeOH 溶液 (1 0 m L) の混合物を一晩還流した。混合物を室温に冷却し、HCl 水溶液 (2 M) で pH = 5 まで酸性化し、EtOAc (5 0 m L) で 3 回抽出して、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、真空濃縮して、生成物 (1 0 0 m g、収率 6 9 %) をオフホワイト固体として得た。

【 0 2 6 4 】

工程 7 : 実施例 2 6 の合成 : 上記生成物 (1 0 0 m g、0 . 2 7 1 m m o l) および 1 0 % Pd / C (5 0 m g、5 0 % 湿潤) の EtOAc 溶液 (1 0 m L) の混合物を 2 0 で 2 日間撈拌した。混合物を濾過して、濾液を減圧濃縮した。残渣を分取 - HPLC (添加物として 0 . 1 % TFA) によって精製し、実施例 2 6 (6 0 m g、収率 7 9 %) をオフホワイト固体として得た。 1H NMR (CD_3OD 4 0 0 MHz TMS) : 8 . 0 9 (d、 $J = 8 . 0$ Hz、2 H)、7 . 6 9 (d、 $J = 8 . 8$ Hz、1 H)、7 . 5 8 (s、1 H)、7 . 5 4 (s、1 H)、7 . 4 9 (d、 $J = 8 . 0$ Hz、2 H)、7 . 0 6 (d、 $J = 2 . 4$ Hz、1 H)、7 . 0 2 (dd、 $J = 8 . 4、2 . 4$ Hz、1 H)

10

20

30

40

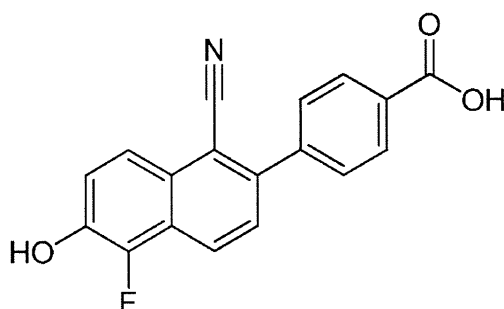
50

、 2.35 (s, 3H)。MS (ESI) : m/z 277.0 [M - H]⁻。

【0265】

実施例 27

4 - (1 - シアノ - 5 - フルオロ - 6 - ヒドロキシナフタレン - 2 - イル) 安息香酸
【化 48】



10

【0266】

工程 1 : メチル 4 - (1 - シアノ - 5 - フルオロ - 6 - メトキシナフタレン - 2 - イル) ベンゾエートの合成 : メチル 4 - (1 - シアノ - 6 - メトキシナフタレン - 2 - イル) ベンゾエート (1.66 g、5.23 mmol) (実施例 15 工程 1 に記載) の CH₃CN 溶液 (30 mL) に Selectfluor (2.04 g、5.75 mmol) を添加した。反応混合物を 60 に 3 時間加熱して、濃縮した。残渣を水 (20 mL) と EtOAc (50 mL) との間で分配した。水相を分離して、EtOAc で抽出した。併合有機層をブラインで洗浄し、MgSO₄ 上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (PE/EA = 4/1) によって精製し、生成物 (1.1 g、粗生成物) を得た。

20

【0267】

工程 2 : 実施例 27 の合成 : 上記の生成物 (1.1 g、3.3 mmol) の氷冷 DCM 溶液 (2 mL) に BBr₃ (3 M の DCM 溶液、10 mL、30 mmol) を添加した。反応混合物を室温で一晩攪拌して、ゆっくりと水でクエンチして、EtOAc で抽出した。併合有機層を MgSO₄ 上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を DMF および CH₃CN の混合物で洗浄した。固体を CH₃CN によって洗浄し、高真空で乾燥させ、実施例 27 (0.31 g、31%) を白色散剤として得た。¹H-NMR (DMSO-d₆、500 MHz, TMS) : 13.19 (s, 1H)、10.75 (s, 1H)、8.31 (d, J = 9.0 Hz, 1H)、8.12 (d, J = 8.0 Hz, 2H)、7.93 (d, J = 9.0 Hz, 1H)、7.83 (d, J = 8.0 Hz, 2H)、7.78 (d, J = 9.0 Hz, 1H)、7.60 (t, J = 8.5 Hz, 1H)。MS (ESI) : m/z = 306.0 [M - 1]⁺。

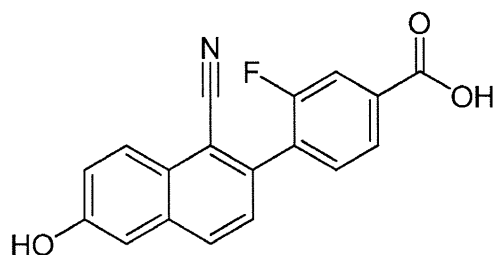
30

【0268】

実施例 28

4 - (1 - シアノ - 6 - ヒドロキシナフタレン - 2 - イル) - 3 - フルオロ安息香酸
【化 49】

40



【0269】

工程 1 : メチル 4 - (1 - シアノ - 6 - メトキシナフタレン - 2 - イル) - 3 - フルオ

50

ロベンゾエートの合成：改変した実施例 6 工程 1 に記載の手順に従った。Pd (P Ph₃)₄ は触媒であり、炭酸ナトリウムは塩基であり、使用した溶媒はトルエン / EtOH / 水 (5 / 2 / 1) であった。シリカゲルクロマトグラフィー (PE / EA = 2 / 1) により精製して、所望の生成物 (430 mg、85%) を白色固体として得た。

【 0 2 7 0 】

工程 2：実施例 28 の合成：上記の生成物 (280 mg、0.83 mmol) の氷冷 DCM 溶液 (2 mL) に BBr₃ (3 M の DCM 溶液、3 mL、9 mmol) を添加した。反応混合物を室温で一晩攪拌して、ゆっくりと水 (40 mL) でクエンチした。沈殿物を濾過によって回収し、分取 - HPLC によって精製し、実施例 28 (132 mg、51%) を黄色固体として得た。¹H - NMR (DMSO - d₆ , 500 MHz , TMS) : 13.48 (s , 1 H)、10.41 (s , 1 H)、8.20 (d , J = 8.5 Hz , 1 H)、8.07 (d , J = 8.5 Hz , 1 H)、7.94 (dd , J = 9.0 Hz , 1 H)、7.87 (dd , J = 11.0 Hz , 1 H)、7.76 (t , J = 7.5 Hz , 1 H)、7.61 (d , J = 8.5 Hz , 1 H)、7.43 (dd , J = 9.5 Hz , 1 H)、7.39 (d , J = 2.0 Hz , 1 H)。MS (ESI) : m / z = 308.1 [M + 1]⁺。

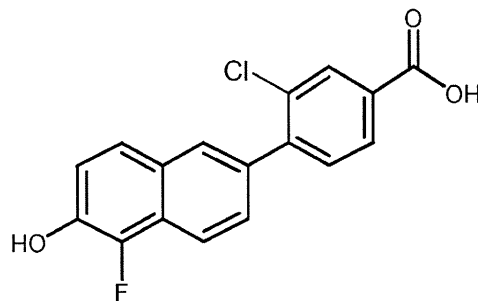
10

【 0 2 7 1 】

実施例 29

3 - クロロ - 4 - (5 - フルオロ - 6 - ヒドロキシナフタレン - 2 - イル) 安息香酸
【化 50】

20



【 0 2 7 2 】

6 - プロモ - 1 - フルオロナフタレン - 2 - オール (中間体 13、1.0 mmol) および 4 - ボロノ - 3 - クロロ安息香酸 (2.0 mmol) を 5% (Ph₃P)₄ Pd および NaHCO₃ (4.0 mmol) の 50% ジオキサン / 水溶液 20 mL と混合した。混合物を排気およびアルゴン装填によって 3 回脱気し、95 に一晩加熱した。反応物を 20 mL 水で希釈し、濾過した。濾液を 1 N HCl で pH = 4 に酸性化した。沈殿物を濾過して、水で洗浄して、乾燥させた。粗生成物を溶媒 B として AcOH / MeOH / EtOAc (1 / 5 / 94) および溶媒 A としてヘキサン (勾配 2 ~ 100% B) を用いたカラムによって精製し、白色固体を得た。固体をジイソプロピルエーテルで粉碎し、実施例 29 (50 mg) を得た。¹H - NMR (DMSO - d₆ , 300 MHz , TMS) : 13.40 (b , 1 H)、10.25 (b , 1 H)、8.06 (s , 1 H)、7.91 ~ 7.97 (m , 3 H)、7.62 ~ 7.71 (m , 3 H)、7.32 (t , 1 H)、MS (ESI) : m / z = 315.3 [M - 1]⁻。

30

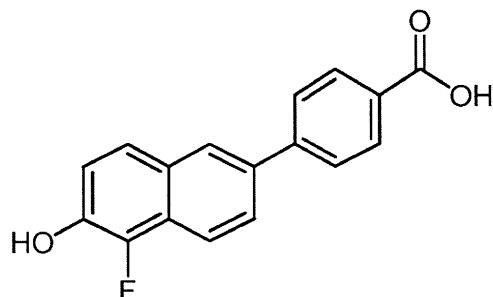
40

【 0 2 7 3 】

実施例 30

4 - (5 - フルオロ - 6 - ヒドロキシナフタレン - 2 - イル) 安息香酸

【化51】



10

【0274】

6 - プロモ - 1 - フルオロナフタレン - 2 - オール (中間体 13) および 4 - ボロノ安息香酸で開始する実施例 29 に記載のカップリング手順に従った。 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 300MHz, TMS): 13.04 (b, 1H)、10.23 (b, 1H)、8.29 (s, 1H)、7.91~8.01 (m, 7H)、7.74 (d, 1H)。MS (ESI): $m/z = 281.26 [M-1]^-$ 。

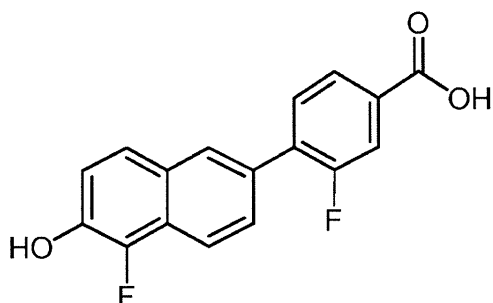
【0275】

実施例 31

3 - フルオロ - 4 - (5 - フルオロ - 6 - ヒドロキシナフタレン - 2 - イル)安息香酸

【化52】

20



【0276】

6 - プロモ - 1 - フルオロナフタレン - 2 - オール (中間体 13) および 4 - ボロノ - 3 - フルオロ安息香酸で開始する実施例 29 に記載のカップリング手順に従った。 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 300MHz, TMS): 13.32 (b, 1H)、10.28 (b, 1H)、8.14 (s, 1H)、7.98 (d, 1H)、7.78 (d, 1H)、7.73~7.76 (m, 4H)、7.32 (t, 1H)、MS (ESI): $m/z = 299.40 [M-1]^-$ 。

30

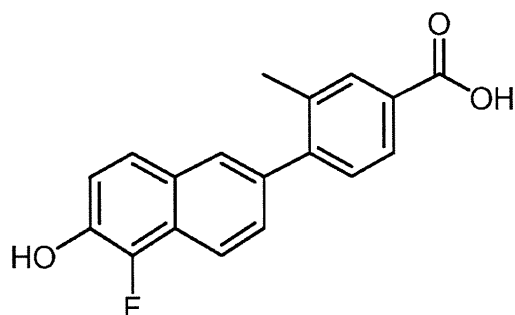
【0277】

実施例 32

4 - (5 - フルオロ - 6 - ヒドロキシナフタレン - 2 - イル) - 3 - メチル安息香酸

【化53】

40



【0278】

6 - プロモ - 1 - フルオロナフタレン - 2 - オール (中間体 13) およびメチル 3 - メ

50

チル - 4 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) ベンゾエートで開始する実施例 29 に記載のカップリング手順に従った。¹H - NMR (DMSO - d₆ , 300 MHz , TMS) : 12.90 (b , 1H)、10.17 (b , 1H)、7.84 ~ 7.97 (m , 4H)、7.70 (d , 1H)、7.54 (d , 1H)、7.41 (d , 1H)、7.30 (t , 1H)、2.33 (s , 3H)。MS (ESI) : m / z = 295.25 [M - 1]⁻。

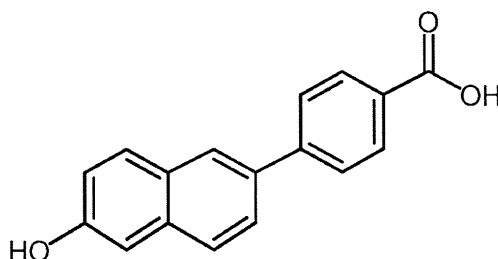
【 0279 】

実施例 33

4 - (6 - ヒドロキシナフタレン - 2 - イル) 安息香酸

【 化 54 】

10



【 0280 】

6 - ブロモナフタレン - 2 - オールおよび 4 - ボロノ安息香酸で開始する実施例 3 に記載のカップリング手順に従い、反応物を 85 で 8 時間加熱した。分取 - HPLC 精製後、シリカゲルカラム (PE : EA = 7 : 1 ~ 4 : 1) によってさらに精製し、黄色固体 (26 mg、7%) として化合物を得た。¹H NMR (DMSO - d₆ 500 MHz TMS) : 12.97 (brs , 1H)、9.91 (brs , 1H)、8.19 (s , 1H)、8.04 (d , J = 8.0 Hz , 2H)、7.87 ~ 7.92 (m , 3H)、7.80 (m , 2H)、7.13 ~ 7.16 (m , 2H) ; MS (ESI) : m / z 265.1 [M + 1]⁺。

20

【 0281 】

実施例 34

中間体の合成

30

【 0282 】

中間体 1 : メチル 3 - シアノ - 4 - (トリフルオロメチルスルホニルオキシ) ベンゾエート

【 0283 】

工程 1 : メチル 3 - シアノ - 4 - ヒドロキシベンゾエートの合成 : メチル 3 - ブロモ - 4 - ヒドロキシベンゾエート (2.50 g、10.8 mmol) および CuCN (1.10 g、12.3 mmol) の NMP 溶液 (10 mL) の混合物を 200 で N₂ 雰囲気下で 3 時間撹拌した。反応混合物を室温に冷却し、濾過した。濾液を酢酸エチル (100 mL) で希釈して、水 (50 mL、3 回) およびブライン (50 mL) で洗浄してから、無水 Na₂SO₄ 上で乾燥させ、真空濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィーによってシリカゲル (PE / EtOAc = 8 / 1) 上で精製した。

40

【 0284 】

工程 2 : 中間体 1 の合成 : 上記由来の粗メチル 3 - シアノ - 4 - ヒドロキシベンゾエート (2.50 g) および Et₃N (1.31 g、13.0 mmol) の無水 DCM 溶液 (20 mL) の混合物に Tf₂O (1.82 g、6.50 mmol) を滴下してから、反応混合物を 30 で 2 時間撹拌した。反応混合物を水 (50 mL) で懸濁し、DCM (50 mL) で 3 回抽出し、無水 Na₂SO₄ 上で乾燥させ、真空濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィーによってシリカゲル (PE / EtOAc = 10 / 1) 上で精製し、中間体 1 (550 mg、2 工程収率 : 28%) を無色油として得た。¹H NMR (CDCl₃ 300 MHz) : 8.43 (d , J = 2.1 Hz , 1H)、8.37 (dd , J = 8

50

. 7, 2.1 Hz, 1 H)、7.59 (d, J = 8.7 Hz, 1 H)、3.98 (s, 3 H)。

【0285】

中間体2：1-ブロモ-6-メトキシナフタレン-2-イルトリフルオロメタンスルホネート

【0286】

工程1：1-ブロモ-6-メトキシナフタレン-2-オール¹⁰の合成：6-メトキシナフタレン-2-オール(2.00 g、11.5 mmol)のDMF溶液(20 mL)にNBS(2.15 g、12.1 mmol)を添加して、反応混合物を25℃で4時間攪拌した。反応混合物をEtOAc(300 mL)で希釈し、H₂O(100 mL、5回)およびブライン(100 mL)で洗浄して、無水Na₂SO₄上で乾燥させ、真空濃縮して粗生成物を得、これをシリカゲルカラム(PE/EtOAc = 20/1)によって精製し、生成物(2.10 g、収率72%)を得た。

【0287】

工程2：1-ブロモ-6-メトキシナフタレン-2-イルトリフルオロメタンスルホネートの合成：上記生成物(2.70 g、10.7 mmol)およびTEA(1.41 g、13.9 mmol)の無水DCM溶液(30 mL)にTf₂O(3.33 g、11.8 mmol)を-50℃で添加し、反応混合物を同温で半時間攪拌した。反応混合物をブライン(150 mL)でクエンチして、DCM(50 mL)で3回抽出した。併合有機層をブライン(50 mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥させ、真空濃縮して、粗中間体2(3.80 g)を固体として得た。¹H NMR(CDCl₃, 400 MHz)：8.17 (d, J = 9.6 Hz, 1 H)、7.74 (d, J = 9.2 Hz, 1 H)、7.36 (d, J = 9.2 Hz, 1 H)、7.31 (dd, J = 9.2, 2.4 Hz, 1 H)、7.14 (d, J = 2.8 Hz, 1 H)、3.93 (s, 3 H)。²⁰

【0288】

中間体3：6-ブロモ-7-メトキシナフタレン-2-オール

【0289】

工程1：3-ブロモナフタレン-2,7-ジオールの合成：ナフタレン-2,7-ジオール(5.00 g、31.3 mmol)のAcOH溶液(25 mL)にBr₂(3.3 mL、62.6 mmol)のAcOH溶液(25 mL)を15分間かけて10~15℃で滴下してから、混合物を10~15℃で1時間攪拌した。Sn散剤(7.75 g、64.6 mmol)およびH₂O(20 mL)を添加して、混合物を80℃に1時間加熱した。混合物を氷水(50 mL)で希釈し、EtOAc(30 mL)で3回抽出して、有機物をブライン(50 mL)で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。カラムクロマトグラフィーのシリカゲル(PE/EtOAc = 15/1)上で、さらに分取-HPLC(添加物として0.1% TFA)によって精製し、生成物(2.0 g、収率27%)を固体として得た。³⁰

【0290】

工程2：6-ブロモ-7-メトキシナフタレン-2-オール⁴⁰の合成：上記生成物(500 mg、2.08 mmol)のDMF溶液(12 mL)にK₂CO₃(579 mg、4.17 mmol)を添加した。混合物を25℃で20分間N₂下で攪拌した。CH₃I(260 mg、1.83 mmol)のDMF溶液(1 mL)に注射器ポンプを介して2時間かけて添加した。混合物を25℃で30分間攪拌した。混合物を2 M HClでpH = 5に酸性化した。混合物をDCM(20 mL)で3回抽出した。併合有機層をブライン(50 mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥させ、真空濃縮してから、カラムクロマトグラフィーによってシリカゲル(PE/EtOAc = 10/1)上で精製し、中間体3(260 mg、収率49%)を白色固体として得た。¹H NMR(CDCl₃, 400 MHz)：7.96 (s, 1 H)、7.59 (d, J = 8.4 Hz, 1 H)、7.05 (d, J = 2.4 Hz, 1 H)、7.00 (s, 1 H)、6.97 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1 H)、5.05 (s, 1 H)、3.91 (s, 3 H)。⁵⁰

【0291】

中間体4：1-クロロ-6-メトキシナフタレン-2-イルトリフルオロメタンスルホネート

【0292】

工程1：1-クロロ-6-メトキシナフタレン-2-オールの合成：6-メトキシナフタレン-2-オール(1.00g、5.74mmol)のDMF溶液(15mL)にNCS(843mg、6.31mmol)を添加した。反応混合物を25℃で16時間撹拌した。反応物をEtOAcで希釈し、H₂Oおよびブラインで洗浄して、無水Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、真空濃縮した。シリカゲルカラム(PE/EtOAc=100/1)によって精製し、生成物(940mg、収率87%)を得た。

10

【0293】

工程2：1-クロロ-6-メトキシナフタレン-2-イルトリフルオロメタンスルホネートの合成：中間体2の工程2に記載の手順に従った。¹H NMR(CDC1₃, 400MHz)：8.21(d, J=9.2Hz, 1H)、7.71(d, J=9.2Hz, 1H)、7.39(d, J=9.2Hz, 1H)、7.34(dd, J=9.2, 2.4Hz, 1H)、7.16(d, J=2.4Hz, 1H)、3.95(s, 3H)。

【0294】

中間体5：メチル4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-3-(トリフルオロメチル)ベンゾエート

【0295】

メチル4-ブromo-3-(トリフルオロメチル)ベンゾエート(2.00g、7.07mmol)、ビス(ピナコレート)ジボロン(3.60g、14.1mmol)、およびKOAc(2.08g、21.2mmol)のDMSO溶液(30mL)の混合物にPd(PPh₃)₄(1.63g、1.41mmol)をN₂雰囲気下で添加した。次いで、混合物を120℃に3時間加熱した。反応混合物をEtOAc(150mL)で希釈した。有機相を分離して、H₂O(50mL、3回)およびブライン(50mL)で洗浄して、無水Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮し、粗生成物(5.2g)を黄色油として得た。

20

【0296】

中間体6：3-フルオロ-2-ヨード-6-メトキシナフタレン

30

【0297】

工程1：tert-ブチル(7-メトキシナフタレン-2-イル)カルバメートの合成：7-メトキシナフタレン-2-アミン(84.0g、485mmol)およびBoc₂O(116g、534mmol)のTHF溶液(500mL)の混合物を65℃で一晩撹拌した。混合物を濃縮した。シリカゲルカラム(PE/EtOAc=50/1)によって精製し、生成物(95.0g、収率71%)をオフホワイト固体として得た。

【0298】

工程2：上記生成物(20.0g、73.2mmol)の無水THF溶液(1000mL)の混合物にt-BuLi(350mL、455mmol、1.3Mペンタン溶液)を-20℃でN₂雰囲気下で滴下した。反応混合物を-10℃で30分間撹拌した。次いで、1,2-ジヨードエタン(51.6g、183mmol)を添加して、混合物を20℃で1時間撹拌した。混合物を水(1000mL)でクエンチして、酢酸エチル(1000mL)で3回抽出した。併合有機層を無水Na₂SO₄上で乾燥させ、濃縮してから、シリカゲルカラム(PE/EtOAc=200/1~5/1)によって精製し、tert-ブチル(6-ヨード-7-メトキシナフタレン-2-イル)カルバメート(8.15g、収率28%)および異性体の混合物(8.55g)をオフホワイト固体として得た。

40

【0299】

工程3：3-ヨード-7-メトキシナフタレン-2-アミンの合成：tert-ブチル(6-ヨード-7-メトキシナフタレン-2-イル)カルバメートと他の異性体(8.00g、上記由来)およびTFA(30mL)のDCM溶液(90mL)の混合物を20

50

で3時間攪拌してから、濃縮した。飽和NaHCO₃水溶液(200 mL)を添加してから、酢酸エチル(200 mL)で3回抽出した。併合有機層を無水Na₂SO₄上で乾燥させて濃縮した。シリカゲルカラム(PE/EtOAc = 5/1)によって精製し、生成物(3.50 g、2工程収率16%)をオフホワイト固体として得た。

【0300】

工程4：中間体6の合成：上記生成物(1.50 g、5.01 mmol)水溶液(20 mL)および濃HCl水溶液(20 mL)にNaNO₂(345 mg、5.01 mmol)水溶液(10 mL)を0 で滴下した。反応物を0 で1時間攪拌した。次いで、HBF₄(10 mL)を添加して、混合物を10分間攪拌した。混合物を濾過して、固体を水(50 mL)で洗浄して、減圧下で乾燥させた。固体をキシレン(20 mL)に溶解させ、1時間還流した。混合物を室温に冷却し、水(50 mL)で希釈し、酢酸エチル(50 mL)で3回抽出した。併合有機層を無水Na₂SO₄上で乾燥させて、真空濃縮した。残渣をシリカゲルカラム(PE/EtOAc = 100/1)によって精製し、生成物(1.20 g、79%)を得た。¹H NMR(CDC1₃, 400 MHz, TMS)： 8.19 (d, J = 6.0 Hz, 1H)、7.63 (d, J = 9.2 Hz, 1H)、7.38 (d, J = 9.2 Hz, 1H)、7.10 (dd, J = 9.2, 2.4 Hz, 1H)、7.03 (d, J = 2.4 Hz, 1H)、3.92 (s, 3H)。

【0301】

中間体7、3-クロロ-2-ヨード-6-メトキシナフタレン

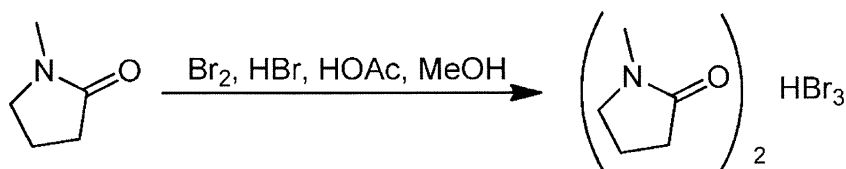
【0302】

3-ヨード-7-メトキシナフタレン-2-アミン(中間体6の工程3の生成物参照)(1.0 g、3.34 mmol)水溶液(20 mL)および濃HCl水溶液(20 mL)にNaNO₂(230 mg、3.34 mmol)水溶液(10 mL)を0 で滴下して、反応物を0 で1時間攪拌した。次いで、CuCl(400 mg、4.04 mmol)を添加して、混合物を20 で2時間攪拌した。水性/EtOAcワークアップ後にシリカゲルカラム(PE/EtOAc = 100/1)によって精製し、3-クロロ-2-ヨード-6-メトキシナフタレン(900 mg、収率85%)をオフホワイト固体として得た。¹H NMR(CDC1₃, 300 MHz, TMS)： 8.29 (s, 1H)、7.84 (s, 1H)、7.60 (d, J = 9.0 Hz, 1H)、7.13 (dd, J = 9.0, 2.7 Hz, 1H)、6.99 (d, J = 2.4 Hz, 1H)、3.91 (s, 3H)。

【0303】

中間体8、MPHT

【化55】



【0304】

NMP

MPHT

【0305】

MeOH(200 mL)にHBr(97.2 g、1.20 mol)のHOAc溶液(120 mL)を滴下してから、Br₂(190 g、1.20 mol)を添加した。混合物を10 で10分間攪拌した。次いで、NMP(257 g、2.60 mol)を滴下した。反応混合物を10 で1時間攪拌した。次いで、混合物を濾過した。固体をMTBE(200 mL)で洗浄して、真空乾燥させ、MPHT(361 g、収率41%)をオレンジ色固体として得た。¹H NMR(CDC1₃, 400 MHz)： 3.72 (t, J = 7.2 Hz, 4H)、3.07 (s, 6H)、2.92 (t, J = 8.0 Hz, 4H)、2

10

20

30

40

50

. 32 ~ 2.18 (m, 4H)。

【0306】

中間体9、6-(ベンジルオキシ)-2-ブロモ-1-メトキシナフタレン

【0307】

工程1：6-(ベンジルオキシ)-3,4-ジヒドロナフタレン-1(2H)-オンの合成：6-ヒドロキシ-1-テトラロン(50.0g、308mmol)、 K_2CO_3 (64.0g、434mmol)およびBnBr(58.0g、340mmol)のDMF溶液(400mL)の混合物を25で16時間攪拌した。混合物を水(1000mL)で希釈し、EtOAc(1000mL)で3回抽出した。併合有機層をブライン(500mL)で3回洗浄し、無水 Na_2SO_4 上で乾燥させ、減圧濃縮して、生成物を褐色固体(54.0g、収率69%)として得た。

10

【0308】

工程2：6-(ベンジルオキシ)-2,2-ジブロモ-3,4-ジヒドロナフタレン-1(2H)-オンの合成：上記生成物(10.1g、40.0mmol)のMeCN溶液(20mL)の混合物にMPHT(中間体8)(35.1g、80.0mmol)のMeCN溶液(130mL)を80で滴下した。次いで、反応混合物を80で1時間半攪拌した。混合物を飽和 $Na_2S_2O_3$ 水溶液(200mL)でクエンチして、EtOAc(300mL)で3回抽出した。併合有機層を5% HCl 水溶液(100mL)で3回洗浄して、無水 Na_2SO_4 上で乾燥させ、真空濃縮した。残渣をシリカゲルカラム(PE/EtOAc=50/1)によって精製し、生成物(7.18g、収率44%)を白色固体として得た。

20

【0309】

工程3：6-(ベンジルオキシ)-2-ブロモナフタレン-1-オールの合成：上記生成物(7.18g、17.5mmol)およびTEA(50mL)の無水 $CHCl_3$ 溶液(30mL)の混合物を25で4時間攪拌した。混合物を飽和 $Na_2S_2O_3$ 水溶液(200mL)でクエンチして、DCM(300mL)で3回抽出した。併合有機層を5% HCl 水溶液(100mL)で3回洗浄して、無水 Na_2SO_4 上で乾燥させ、真空濃縮した。残渣をシリカゲルカラム(PE)によって精製し、生成物(450mg、収率8%)を白色固体として得た。

【0310】

30

工程4：中間体9の合成：上記生成物(500mg、1.51mmol)、 K_2CO_3 (415mg、3.00mmol)および CH_3I (0.75mL、14.8mmol、2.80g/mL)のDMF溶液(10mL)の混合物を N_2 雰囲気下で25で18時間攪拌した。混合物を水(50mL)で希釈して、EtOAc(50mL)で3回抽出して、無水 Na_2SO_4 上で乾燥させ、濃縮した。残渣を分取-TLC(PE/EtOAc=100/1)によって精製し、6-(ベンジルオキシ)-2-ブロモ-1-メトキシナフタレン(321mg、収率59%)をオフホワイト固体として得た。 1H NMR($CDCl_3$, 300MHz, TMS): 8.04(d, $J=9.0$ Hz, 1H)、7.56~7.46(m, 3H)、7.46~7.34(m, 4H)、7.30~7.24(m, 1H)、7.19(d, $J=2.4$ Hz, 1H)、5.17(s, 2H)、3.99(s, 3H)。

40

【0311】

中間体10、1-フルオロ-6-メトキシナフタレン-2-イルトリフルオロメタンスルホネート

【0312】

工程1：1-ブロモ-6-メトキシ-2-(メトキシメトキシ)ナフタレンの合成：1-ブロモ-6-メトキシナフタレン-2-オール(米国特許第61/423,799号に記載)(2.90g、11.5mmol)のMeOH溶液(20mL)およびTHF溶液(20mL)に K_2CO_3 (3.18g、23.0mmol)およびMOMCl(1.10g、13.8mmol)を添加した。反応混合物を20で48時間攪拌して、30~

50

40 で5日間攪拌した。水性/EtOAcワークアップ後にシリカゲルカラムクロマトグラフィー(PE~PE/EtOAc=200/1)によって精製し、生成物(1.90g、収率56%)をオフホワイト固体として得た。

【0313】

工程2: 1-フルオロ-6-メトキシ-2-(メトキシメトキシ)ナフタレンの合成: 上記生成物(1.00g、3.38mmol)の無水THF溶液(20mL)にn-BuLi(1.62mL、4.06mmol、2.50Mのヘキサン溶液)を0で滴下した。混合物を0で30分間攪拌してから、-78に冷却した。N-フルオロベンゼンスルホンイミド(1.28g、4.06mmol)の無水THF溶液(5mL)を反応混合物に加えた。反応混合物を-78で1時間攪拌してから、25で12時間攪拌した。反応混合物をNH₄Cl水溶液(60mL)でクエンチして、EtOAc(20mL)で2回抽出した。併合有機層をH₂O(20mL)およびブライン(20mL)で洗浄して、無水Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、減圧濃縮した。粗生成物をシリカゲルカラム(PE~PE/EtOAc=200/1)によって精製し、生成物(280mg、収率35%)をオフホワイト固体として得た。

10

【0314】

工程3: 1-フルオロ-6-メトキシナフタレン-2-オールの合成: 上記生成物(770mg、3.26mmol)のHCl/ジオキサン溶液(15mL)の混合物を25で2時間攪拌した。反応混合物をNaOH水溶液(2M)を用いてpH=7に中性化し、続いて水性/EtOAcワークアップを行った。粗生成物をシリカゲルカラム(PE/EtOAc=200/1~100/1)によって精製し、生成物(380mg、収率61%)をオフホワイト固体として得た。

20

【0315】

工程4: 中間体10の合成: 上記生成物(50.0mg、0.260mmol)およびTEA(34.2mg、0.338mmol)の無水DCM溶液(10mL)にTf₂O(80.7mg、0.286mmol)を-50で添加した。反応混合物を-50で半時間攪拌した。反応混合物をブライン(30mL)でクエンチして、DCM(20mL)で3回抽出した。併合有機層をH₂O(20mL)およびブライン(20mL)で洗浄して、無水Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、減圧濃縮して、中間体10(80mg、収率95%)をオフホワイト固体として得た。¹H NMR(CDCl₃, 400MHz): 8.04(d, J=9.2Hz, 1H)、7.55(d, J=8.8Hz, 1H)、7.38~7.21(m, 2H)、7.15(s, 1H)、3.94(s, 3H)。

30

【0316】

中間体11、6-(ベンジルオキシ)-2-プロモ-3-(メトキシメトキシ)ナフタレン

【0317】

工程1: 3-プロモナフタレン-2,7-ジオールの合成: 2,7-ジヒドロキシナフタレン(8.00g、50.0mmol)のAcOH溶液(30mL)にBr₂(16.0g、100mmol)のAcOH溶液(30mL)を20分間かけて10~15で滴下した。混合物をこの温度で1時間攪拌した。Sn散剤(12.4g、130mmol)およびH₂O(25mL)を添加して、混合物を80で1時間攪拌した。水性/EtOAcワークアップ後、粗生成物をカラムクロマトグラフィーのシリカゲル(PE/EtOAc=5/1)上で、次いで、分取-HPLC(添加物として0.1%TFM)によって精製し、3-プロモナフタレン-2,7-ジオール(8.2g、収率68%)をオフホワイト固体として得た。

40

【0318】

工程2: 6-プロモ-7-(メトキシメトキシ)ナフタレン-2-オールの合成: 上記生成物(4.00g、16.7mmol)のMeCN溶液(40mL)にK₂CO₃(2.02g、14.5mmol)を添加した。混合物を3回脱気し、MOMCl(1.87g、23.4mmol)を-18で2時間かけて注射器ポンプを介して添加した。混合

50

物を - 18 で2時間攪拌してから、水(50 mL)でクエンチした。混合物をHCl水溶液(2 M)でpH = 6まで酸性化し、EtOAc(50 mL)で3回抽出して、ブライン(100 mL)で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、濃縮し、粗生成物を得、これをカラムクロマトグラフィーによってシリカゲル(PE/EtOAc = 10/1)上で精製し、生成物(1.5 g、収率32%)をオフホワイト固体として得た。

【0319】

工程3：中間体11の合成：上記生成物(1.50 g、5.30 mmol)のDMF溶液(15 mL)にK₂CO₃(1.47 g、10.6 mmol)およびBnBr(1.18 g、6.89 mmol)を添加した。混合物を80 で一晩攪拌した。水(5 mL)を添加して、混合物をHCl水溶液(0.1 M)でpH = 7まで慎重に酸性化し、EtOAc(30 mL)で3回抽出した。併合有機層をブライン(50 mL)で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、真空濃縮して、(1.98 g、収率100%)を黄色固体として得た。

10

【0320】

中間体12、1-シアノ-6-メトキシナフタレン-2-イルトリフルオロメタンスルホネート

【0321】

工程1：1-ブロモ-6-メトキシナフタレン-2-オール(20 g、114.8 mmol)のDMF溶液(250 mL)の混合物にNBS(21.5 g、120 mmol)のDMF溶液(50 mL)を30分間かけて添加した。反応混合物を45分間攪拌して、水中にそそいだ。沈殿物を濾過によって回収し、乾燥させ、所望の生成物(25.5 g、87%)を白色固体として得た。

20

【0322】

工程2：2-ヒドロキシ-6-メトキシ-1-ナフトニトリルの合成：上記生成物(400 mg、1.58 mmol)、Zn(CN)₂(742 mg、6.32 mmol)、Pd(PPh₃)₄(913 mg、0.79 mmol)のDMF溶液(20 mL)の混合物をマイクロ波反応器内で140 で10分間加熱した。反応混合物を冷却して、水(30 mL)で処理し、EtOAcで抽出した。併合有機層をMgSO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(EA/PE = 1/3)によって精製し、生成物(240 mg、76%)を白色固体として得た。

30

【0323】

工程3：中間体12の合成：上記生成物(2.7 g、13.5 mmol)およびDIEA(2.8 g、27.1 mmol)のDCM溶液(15 mL)に-78 でトリフルオロメタンスルホン無水物(7.6 g、27.1 mmol)を滴下した。混合物をゆっくりと0 に加温した。反応混合物を濃縮して、シリカゲルクロマトグラフィー(EtOAc/PE = 1/5)によって精製し、中間体12(4.0 g、90%)を白色固体として得た。MS(ESI)：m/z 332 [M+1]⁺。

【0324】

中間体13：6-ブロモ-1-フルオロナフタレン-2-オール

【0325】

6-プロモナフタレン-2-オール(2.23 g、10.0 mmol)のCH₃CN溶液(50 mL)にSelectfluor(4.20 g、12.0 mmol)を添加した。反応混合物を60 で一晩加熱して、濃縮した。残渣を水(50 mL)とEtOAc(100 mL)との間で分配した。水相を分離して、酢酸エチルで抽出した。併合有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を、酢酸エチルおよびヘキサンを溶媒として用いたシリカゲルクロマトグラフィーによって精製し、6-ブロモ-1-フルオロナフタレン-2-オール(2.0 g、83%収率)を得た。

40

【0326】

実施例35

GSNORアッセイ

50

【0327】

種々の化合物をそれらがGSNOR活性を阻害する能力についてインビトロで試験した。実施例1～33のGSNOR阻害化合物のIC₅₀は約<5 μMであった。実施例1～3、5、6、12、15、17、18、20～33のGSNOR阻害化合物のIC₅₀は約<0.1 μMであった。実施例1、2、6、12、15、17、21～23、25、27～32におけるGSNOR阻害化合物のIC₅₀は約<0.05 μMであった。

【0328】

GSNORの発現および精製については、Biochemistry 2000, 39, 10720-10729に記載されている。

【0329】

GSNOR発酵：GSNORグリセロール原液の穿刺培養物からの前培養物を、100 μg/mlのアンプシリンを含有する2XYT培地中において、37 °Cで一晩インキュベーション後に増殖させた。次いで細胞を新規アンプシリン含有2XYT(4L)に添加し、誘導前に37 °CでOD(A₆₀₀)0.6～0.9まで増殖させた。GSNOR発現を0.1%アラビノースにより20 °Cで一晩インキュベーションによって誘導した。

【0330】

GSNORの精製：大腸菌細胞ペーストを窒素キャビテーションにより溶解し、澄清化した溶解物をAKTA FPLC (Amersham Pharmacia)上でのNiアフィニティークロマトグラフィーにより精製した。カラムを20mM Tris pH 8.0/250mM NaCl中、0～500mMイミダゾール勾配で溶出した。Smt-GSNOR融合体を含有する溶出GSNOR画分をUlp-1により4 °Cで一晩消化してアフィニティータグを除去し、次いで同じ条件下でNiカラムに再び通した。GSNORをフロースルー画分中に回収し、結晶解析のためにQ-セファロース(Q-Sepharose)およびヘパリン フロースルークロマトグラフィーにより20mM Tris pH 8.0、1mM DTT、10 μM ZnSO₄でさらに精製する。

【0331】

GSNORアッセイ：GSNOおよび酵素/NADH溶液を各日に新たに作製する。これらの溶液を濾過し、室温まで加温する。GSNO溶液：100mMのNaPO₄(pH 7.4)、0.480mMのGSNO。396 μLのGSNO溶液をキュベットに添加し、続いてDMSO中の試験化合物(または、完全反応対照についてはDMSOのみ)8 μLを添加し、ピペット先で混合する。試験化合物を100% DMSO中に10mMの原液濃度で作製する。100% DMSO中に2倍系列希釈を実施する。8 μLの各希釈液をアッセイに添加して、アッセイにおける最終DMSO濃度が1%となるようにする。試験化合物の濃度は100～0.003 μMの範囲である。酵素/NADH溶液：100mMのNaPO₄(pH 7.4)、0.600mMのNADH、1.0 μg/mlのGSNOレダクターゼ。396 μLの酵素/NADH溶液をキュベットに添加して反応を開始する。キュベットをCary 3E UV/可視的な分光光度計に装入し、25 °Cで340 nm吸光度/分の変化を3分間記録する。各化合物濃度について三重にアッセイを実施する。SigmaPlotのEnzyme Kinetics Moduleで標準曲線分析を用いて各化合物のIC₅₀を計算する。

【0332】

最終アッセイ条件：100mMのNaPO₄、pH 7.4、0.240mMのGSNO、0.300mMのNADH、0.5 μg/mlのGSNOレダクターゼ、および1%のDMSO。最終容量：800 μL/キュベット。

【0333】

実施例36

実験的喘息におけるGSNOR iの有効性

【0334】

実験的喘息モデル：

【0335】

オボアルブミン (O V A) 誘発喘息マウスモデルを用いて、メタコリン (M C h) 誘発気管支収縮 / 気道過敏性に対する G S N O R 阻害薬の有効性についてスクリーニングした。これは、ヒトの喘息と類似した急性アレルギー性喘息表現型を呈する、広く用いられている十分に特性決定されたモデルである。O V A 感作および気道投与後、かつ M C h 投与前に G S N O R 阻害薬を投与するプロトコルを用いて、G S N O R 阻害薬の有効性を評価した。M C h 漸増投与にตอบสนองした気管支収縮を、全身プレチスモグラフィ (P e n h ; B u x c o) により評価した。肺の炎症の尺度として、気管支肺胞洗浄液 (B A L F) 中への好酸球の浸潤量も測定した。G S N O R 阻害薬の効果を、ピヒクル、および陽性対照としてのコンビセント (吸入 ; 1 H) と比較した。

【 0 3 3 6 】

材料および方法

【 0 3 3 7 】

アレルギー感作および投与プロトコル

【 0 3 3 8 】

O V A (5 0 0 μ g / m l) の P B S 溶液を、等容量の蒸留水中 1 0 % (w / v) 硫酸アルミニウムカリウムと混合し、1 0 N N a O H を用いて p H 6 . 5 に調節後、室温で 6 0 分間インキュベートした。7 5 0 × g で 5 分間遠心後、O V A / ミヨウバンペレットを元の容量にまで蒸留水に再懸濁した。0 日目、マウスに、ミヨウバンと錯体形成した 1 0 0 μ g の O V A (生理食塩水中 5 0 0 μ g / m l のもの 0 . 2 m l) を腹腔内 (I P) 注射した。生理食塩水中のケタミンとキシラジン (それぞれ、0 . 4 4 および 6 . 3 m g / m l) の混合物 0 . 2 m l の I P 注射によりマウスを麻酔し、台の上に仰臥位で置いた。2 5 0 μ g (2 . 5 m g / m l のもの 1 0 0 μ l) の O V A (8 日目) および 1 2 5 μ g (2 . 5 m g / m l のもの 5 0 μ l) の O V A (1 5 、 1 8 および 2 1 日目) を各動物の舌の裏側に置いた。

【 0 3 3 9 】

肺機能検査 (P e n h)

【 0 3 4 0 】

メタコリンに対するインビボ気道応答性を、最終 O V A 投与 2 4 時間後に、意識があり、自由に移動し、自然に呼吸するマウスにおいて、B u x c o チャンバー (W i l m i n g t o n , N C) を用いる全身プレチスモグラフィにより測定した。マウスに、超音波ネブライザーにより発生させたエアゾール化した生理食塩水または漸増量のメタコリン (5 、 2 0 および 5 0 m g / m l) を 2 分間投与した。気管支収縮の程度を休止の増強 (P e n h) (無次元計算値) として表す ; これは、同一マウスの気道抵抗、インピーダンス、および胸腔内圧の測定値と相関する。それぞれの噴霧投与後 4 分間、P e n h を読み込み、平均化した。P e n h は、 $P_{e n h} = [(T_e / T_r - 1) \times (P E F / P I F)]$ (式中、 T_e は呼息時間であり、 T_r は弛緩時間であり、P E F はピーク呼息流であり、P I F はピーク吸息流 × 0 . 6 7 係数である) に従い計算される。ボックス圧が最大から最大に対するユーザー規定パーセントまで変化する時間が弛緩時間である。 T_r の測定は最大ボックス圧で開始し、4 0 % で終了する。

【 0 3 4 1 】

B A L F 中の好酸球浸潤物

【 0 3 4 2 】

気道過敏性を測定後、マウスを心臓穿刺により採血し、次いで両肺から、または左肺を主気管支で結紮後に右肺から、B A L F を採集した。総 B A L F 細胞を 0 . 0 5 m l アリコートから計数し、残りの液を 2 0 0 × g、4 で 1 0 分間遠心した。1 0 % B S A を含有する生理食塩水に細胞ペレットを再懸濁し、スライドガラスに塗抹した。好酸球を蒸留水中の 0 . 0 5 % 水性エオシンおよび 5 % アセトンで 5 分間染色し、蒸留水ですすぎ、0 . 0 7 % メチレンブルーで対比染色した。あるいは好酸球および他の白血球を D i f f Q u i k で染色した。

【 0 3 4 3 】

10

20

30

40

50

G S N O R 阻害薬および対照

【 0 3 4 4 】

G S N O R 阻害薬を、リン酸緩衝化生理食塩水 (P B S)、p H 7 . 4、または 0 . 5 % w / v カルボキシメチルセルロース中に、0 . 0 0 0 0 5 ~ 3 m g / m L 濃度で再構成した。G S N O R 阻害薬をマウスに静脈内 (I V) または胃管により経口的に、単回または複数回投与した (1 0 m L / k g)。投与は M C h 投与の 3 0 分前から 7 2 時間前までに実施した。G S N O R 阻害薬の効果を同じ方法で投与したビヒクルと比較した。

【 0 3 4 5 】

コンピレントをすべての試験において陽性対照として用いた。コンピレント (B o e h r i n g e r I n g e l h e i m) は製品と共に供給される吸入器器具 (ただしピペット先を用いてマウスへの投与に適合させたもの) を用いて肺に投与した。コンピレントを M C h 投与の 4 8 時間前、2 4 時間前、および 1 時間前に投与した。各一服 (または用量) のコンピレントが、1 8 μ g の臭化イパトロピウム (I p B r) および 1 0 3 μ g の硫酸アルブテロール、すなわち約 0 . 9 m g / k g の I p B r および 5 m g / k g のアルブテロールの用量を供給する。

10

【 0 3 4 6 】

統計分析

【 0 3 4 7 】

ベースライン、生理食塩水、および漸増量の M C h 投与にわたる P e n h についての曲線下面積値を Graph Pad Prism 5 . 0 (S a n D i e g o , C A) により計算し、それぞれの (I V または経口投与した) ビヒクル対照に対するパーセントとして表す。各試験内における処理群と各ビヒクル対照群間の統計差を、一元配置 A N O V A、ダネット検定またはボンフェローニ後知恵検定もしくは t 検定 (J M P 8 . 0 , S A S I n s t i t u t e , C a r y , N C , または M i c r o s o f t E x e l) により計算した。処理群と各ビヒクル対照群間の p 値 < 0 . 0 5 を有意差とみなした。

20

【 0 3 4 8 】

結果

【 0 3 4 9 】

喘息 O V A モデルにおいて、実施例 1 の化合物は、評価の 4 8 時間、2 4 時間、および 1 時間前に 3 つの経口用量 1 0 m g / k g で投与時、B A L 中の好酸球浸潤をビヒクル対照の 4 4 % 有意に (p < 0 . 0 5) 低減した。

30

【 0 3 5 0 】

実施例 3 7

マウス薬物動態 (P K) 試験

【 0 3 5 1 】

実験モデル

【 0 3 5 2 】

マウスを用いて本発明の化合物の薬物動態を決定した。この種は、試験物質を経口 (P O) か静脈内 (I V) 投与することにより化合物の生物学的利用能を評価するために広く用いられている。雄 B A L B / c マウスにおいて I V または P O 投与のいずれかによる血漿曝露をピーク活性時点で評価することにより、本発明の化合物の有効性を比較した。

40

【 0 3 5 3 】

材料および方法

【 0 3 5 4 】

本発明の化合物の I V 投与

【 0 3 5 5 】

本発明の化合物をリン酸緩衝化生理食塩水 (P B S) / 1 0 % ソルトール (S o l u t o l) (H S 1 5) 透明溶液中に再構成して 0 . 2 m g / m L の濃度にし、マウスに単回 I V 投与した (2 m g / k g)。動物に後尾静脈投与した。イソフルラン麻酔下に、指定

50

した時点で(0.083、0.25、0.5、1、2、4、8、16、24時間目)心臓穿刺により血液試料を採集した(動物当たり最大1mLの血液)。Li-ヘパリン含有試験管内へ血液を採集した。血液試料を採集して約30分以内に遠心するまで氷上に保持した。血漿をラベル付きポリプロピレン管内へ移し、LC/MS/MSにより分析するまで-70で凍結した。

【0356】

本発明の化合物のPO投与

【0357】

本発明の化合物を40%プロピレングリコール/40%炭酸プロピレン/20%5%ショ糖の透明溶液中に再構成して2mg/mLの濃度にし、マウスに胃管により単回経口投与した(10mg/kg)。イソフルラン麻酔下で、投与0.25、0.5、1、2、4、8、12、16、20および24時間後に心臓穿刺により血液試料を採集した。Li-ヘパリン含有試験管内へ血液を採集した。血液試料を採集して約30分以内に遠心するまで氷上に保持した。血漿をラベル付きポリプロピレン管内へ移し、LC/MS/MSにより分析するまで-70で凍結した。

10

【0358】

LC/MS/MS分析

【0359】

各時点の血漿試料をLC-MS/MSにより1ng/mLの定量下限(LLoQ)で分析した。血漿を分析して各試料中の本発明の化合物量を測定し、本発明の化合物それぞれについて関係マトリックスでの回帰曲線を作成した。

20

【0360】

IVおよびPO投与の両方についてPKパラメータを計算するために、WinNonlin分析を用いた:

IV部分のPKパラメータ-AUC_{最終}; AUC_{INF}; T_{1/2}; Cl; V_{ss}; C_{max}; MRT

PO部分のPKパラメータ-AUC_{最終}; AUC_{INF}; T_{1/2}; C_{max}; Cl; MRT。

【0361】

上記のPKパラメータの他に、生物学的利用能(%F)を計算した。

30

【0362】

結果

【0363】

実施例1の化合物および実施例2の化合物を試験し、経口生物学的利用能はいずれも40%を超えるであった。

【0364】

実施例38

実験的炎症性腸疾患(IBD)におけるGSNOR阻害薬の有効性

【0365】

モデルの概説:

40

【0366】

マウスにおけるデキストラン硫酸ナトリウム(DSS)誘発IBDの急性および慢性モデルを用いて、この疾患に対するGSNORiの有効性を探究した。急性および慢性DSS誘発IBDは、ヒト疾患に観察されるものと類似した結腸の病的変化を誘発する、広く用いられている十分に特性決定されたモデルである。これらのモデルおよびヒト疾患では、結腸の陰窩内の上皮細胞が破壊されて、上皮障壁の機能障害を、および続発して組織の炎症、浮腫および潰瘍形成を引き起こす。GSNORi療法は、s-ニトロソグルタチオン(GSNO)レベルを回復させ、したがって上皮障壁機能障害を予防または逆行させることにより、IBDに有益となり得る。

【0367】

50

急性予防モデル：

【0368】

雄C57B1/6マウス(1群当たりN=8~10匹)の飲料水にDSSを連続6日間投与することにより、実験的IBDを誘発した。GSNORiを0.1~10mg/kg/日の用量で、DSS曝露の2日前から始めて曝露後2日目まで連続10日間経口投与した。DSS曝露後2日目、GSNORi効果を、内視鏡検査および組織病理学的検査によりスコア=0(正常組織)~スコア=4(潰瘍性の組織損傷および顕著な病的変化)の5点スケールを用いて盲検法で評価した。炎症経路に關与する循環サイトカインのレベルも評価した。GSNORi効果をビヒクル処理対照と比較した。コルチコステロイドであるプレドニソロンをこの試験における陽性対照として用い、1日1回、3mg/kg/日で経口投与した。正常組織対照として未投与マウス(N=5)も評価した。

10

【0369】

慢性治療モデル：

【0370】

雄C57B1/6マウス(1群当たりN=10~12匹)の飲料水にDSSを連続6日間投与することにより、実験的IBDを誘発した。GSNORiを10mg/kg/日の用量で、DSS曝露停止後1日目から始めて14日間経口投与した。GSNORi投与の7日後および14日後、GSNORiの有効性を、内視鏡検査により、またGSNORi投与の14日後に組織病理学的検査により、スコア=0(正常組織)~スコア=4(潰瘍性の組織損傷および顕著な病的変化)の5点スケールを用いて盲検法で評価した。炎症経路に關与する循環サイトカインのレベルも評価した。GSNORi効果をビヒクル処理対照と比較した。コルチコステロイドであるプレドニソロンをこの試験における陽性対照として用い、1日1回、3mg/kg/日で経口投与した。正常組織対照として未投与マウス(N=5)も評価した。

20

【0371】

結果：

【0372】

実施例1の化合物は、急性および慢性DSS誘発IBDマウスモデルにおいて結腸損傷を軽減した。急性モデルの場合、内視鏡検査または組織病理評価を介した重度の結腸損傷スコアを示すマウス%は、予防投与レジメンを用いた実施例1の化合物1mg/kg/日連続10日間の経口治療後、ビヒクル対照よりそれぞれ17%または21%低下した。10mg/kg/日で10日間経口投与した実施例1の化合物は、重度の内視鏡検査スコアを示すマウス%をビヒクル対照より72%、有意に(p<0.05)低減した。慢性モデルの場合、内視鏡検査または組織病理評価を介した重度の結腸損傷スコアを示すマウス%は、治療投与レジメンを用いた実施例1の化合物10mg/kg/日で最大連続14日間の経口治療後、ビヒクル対照よりそれぞれ50%または17%低下した。

30

【0373】

実施例2の化合物は、急性DSS誘発IBDマウスモデルにおいて結腸損傷を軽減した。内視鏡検査または組織病理評価を介した重度の結腸損傷スコアを示すマウス%は、予防投与レジメンを用いた実施例2の化合物10mg/kg/日で連続10日間の経口治療後、ビヒクル対照よりそれぞれ58%(p<0.05)または26%低下した。

40

【0374】

実施例3

実験的慢性閉塞性肺疾患(COPD)におけるGSNOR阻害薬の有効性

【0375】

短期間喫煙COPDモデル

【0376】

短期間(4日間または11日間)のタバコの煙曝露により誘発した慢性閉塞性肺疾患(COPD)マウスモデルにおいて、GSNOR阻害薬の有効性を探究した。気管支肺胞洗浄液(BALF)中への炎症細胞の浸潤、および炎症に關与するケモカインのBALFレ

50

ベル、および組織代謝回転/修復を測定して、G S N O R 阻害薬がC O P Dの開始および進行に関連する初期事象の幾つかに及ぼす影響を評価した。

【0377】

モデルの概説：

【0378】

タバコの煙により誘発したC O P Dの急性(4日)および亜慢性(11日)マウスモデルを用いて、C O P Dに対するG S N O R 阻害薬の有効性を探究した。動物をタバコの煙に曝露することにより、ヒト疾患の場合と同じ原因因子により損傷が誘発され、かつ気道閉塞、気室拡張、およびこれらの病態における炎症反応の関与を含めて損傷がヒト疾患に対する類似性を示す、C O P Dモデルが得られる。動物モデルでは、肺病理変化はタバコの煙に長期間(数ヶ月間)曝露後に初めて顕性になるので、慢性モデルの作製は有効なスクリーニング手段としての妨げとなる。より最近では、マウスにおいて短期間(2週間以内)の煙曝露後の炎症反応を探究するモデルが、C O P Dに対する新規治療薬の有効性および作用機序をスクリーニングするための手段として用いられている。C O P Dの開始および進行における炎症の重要な役割のため、これらの短期間モデルは新規治療薬の有効性の初期試験に適切となる。

10

【0379】

急性(4日)煙曝露モデル：雌C 5 7 B 1 / 6マウス(1群当たりN = 8)を全身曝露チャンバーによりタバコの煙に曝露した。マウスを、連続6本のタバコ(K e n t u c k y 3 R 4 F、フィルターなし)からの煙の4サイクルに、サイクル間に30分の無煙期間において、1日1回、連続4日間曝露した。G S N O R 阻害薬を10mg / kg / 日の用量で1日1回、煙曝露の2日前から始めて曝露後1日目まで連続7日間経口投与した。最終の煙曝露後約24時間目、G S N O R 阻害薬の効果を、光学顕微鏡によるB A L F中の総細胞数、白血球数の定量、および白血球分別、ならびにE L I S AによるB A L Fケモカインのレベルの定量により評価した。G S N O R 阻害薬の効果をビヒクル処理対照と比較した。P D E 4 阻害薬ロフルミラストをこの試験における陽性対照として用いた。未投与マウス群(N = 8)を空気に曝露し、この試験における陰性対照として用いた。

20

【0380】

亜慢性(11日)煙曝露モデル：雌C 5 7 B 1 / 6マウス(1群当たりN = 10)を、フィルターなしM a r l b o r o 100タバコから発生するタバコの煙に曝露した。曝露時間は、試験1日目に25分間、試験2日目に35分間、試験3~11日目に45分間であった。各日の煙曝露の1時間前にG S N O R 阻害薬を投与した。G S N O R 阻害薬を1~10mg / kg / 日で11日間経口投与した。G S N O R 阻害薬の効果を、最終曝露の24時間後に、光学顕微鏡によるB A L F中の総細胞数の定量および白血球分別により評価した。G S N O R 阻害薬の効果をビヒクル処理対照と比較し、タバコの煙により誘発されるB A L F中の細胞数増加の阻害率パーセントとして表した。ロフルミラストをこの試験における陽性対照として用い、5mg / kg / 日で投与した。この試験における陰性対照として未投与マウス群(N = 10)を空気に曝露し、ビヒクルを投与した。

30

【0381】

結果：

40

【0382】

実施例1の化合物は、亜慢性11日モデルに11日間10mg / kg / 日経口投与時、B A L中の総細胞($p < 0.05$)、マクロファージ($p < 0.05$)、好中球($p < 0.05$)、および煙により誘発されるリンパ球増大をそれぞれ40%、40%、49%、および41%阻害した。実施例1の化合物のこれらの効果はロフルミラストの効果に相当した。

【0383】

実施例40

アセトアミノフェン毒性の探究マウス試験

【0384】

50

S - ニトロソグルタチオンレダクターゼ (GSNOR) 阻害は、動物モデルにおける胃腸損傷の負徴候を改善することを我々は既に示した。これらの観察の拡張として、アセトアミノフェン (ACAP) 誘発肝毒性に対する S - ニトロソグルタチオン (GSNO) または GSNOR 阻害薬 (GSNORi) 効果は、肝損傷マウスモデルにおいて評価することができる。血液試料を肝機能アッセイ用に回収し、組織試料を組織病理検査試験の終了時に回収する。

【0385】

材料および方法

【0386】

GSNORi、GSNO、アセトアミノフェン (ACAP、シグマ) ビヒクル (投与用の 1 / 2 cc 注射器)、イソフルラン、採血用 18 1 cc 注射器 w / 26 g 針、臨床的

10

【0387】

一般的試験設計：動物 (5 / 群) を投与前少なくとも 3 日間馴化させる。試験 1 日目、単一時間 = 0、断食させた動物にアセトアミノフェン処理 (300 mg / kg PO) を行った。2 時間後、GSNORi (10 mg / kg / 用量) または GSNO (5 mg / kg / 用量) を処理群に静注投与する。GSNORi または GSNO は、処理群への初回投与後 24 および 48 時間目に投与する。マウスの臨床的毒性徴候を観察する。肝機能検査：アルカリホスファターゼ (ALK) ; アラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT) ; アスパラギン酸塩アミノトランスフェラーゼ (AST) ; ガンマグルタミルトランスフェ

20

【0388】

【表 1】

試験概要

群	処理	用量	薬剤濃度	N
1	ACAP PO	300 mg / kg	10 mL / kg	5
2	食塩水 PO	0 mg / kg	10 mL / kg	5
3	GSNORi IV	10 mg / kg	1 mg / mL	5
4	GSNO IV	5 mg / kg	1 mg / mL	5
5	GSNORi IV + ACAP	10 mg / kg / 300 mg / kg	1 mg / mL	5
6	GSNO IV + ACAP	5 mg / kg / 300 mg / kg	1 mg / mL	5

30

【0389】

試験スケジュール：

- 6 日目 マウスを入手し標準ケージ内に置く

- 1 日目 動物を一晩断食させる

0 日目 加重、PO ACAP 時間 = 0、時間 = 2 IV GSNO または GSNORi、全群を ACAP 6 時間後に出血させる

1 日目 加重、LFT、IV GSNO または GSNORi 24 時間において全群を出血させる

40

2 日目 加重、IV GSNO または GSNORi

3 日目 LFT 72 時間において出血させ、肝重量および組織病理を収集する

【0390】

ビヒクル、GSNO および GSNORi 調製物

【0391】

ビヒクル対照物質は、リン酸緩衝化生理食塩水 (PBS) (カルシウム、カリウム、またはマグネシウム非含有) で pH 7.4 に調節した。容器内に風袋均衡でビヒクル成分を加重し、精製水 (w / v) で容量調整する。10 倍原液を必要に応じて電磁攪拌機を用いて混合する。その後、10 倍原液を脱イオン水で 1 : 9 (v / v) 比で希釈する。GSN

50

Oは、溶液調製前に室温に加温する。使用前、PBS溶液は窒素散布する。1mg/mLのGSNOR溶液を冷却保存（すなわち、氷浴上で保存）して遮光し、調製4時間以内に使用する。GSNOR i調製物（1mg/mL濃度）をリン酸緩衝化生理食塩水（PBS）、pH7.4中で再構成する。GSNOR iは、単回（IV）1日用量としてマウス（10mL/kg）に投与する。投与は、ACAP投与2時間後、次いで、26および50時間後に実施する。GSNORまたはGSNOR i効果を同じ形で投与したACAPおよび食塩水ビヒクルと比較する。

【0392】

計算：ビヒクル対照群と比較したT検定およびANOVA（ $\alpha = 0.05$ ）を用いた平均体重、平均肝重量および臨床的病理学エンドポイント（ \pm SD）。臨床的病理学データは、データが正常に分散する限り平均値として調製し、データが正常に分散しない場合は最小値と最大値の範囲を用いて中央値を表した。

10

【0393】

実施例41

STAMマウスにおけるGSNOR iの抗NASH線維性活性を評価する探究試験

【0394】

S-ニトロソグルタチオンレダクターゼ（GSNOR）阻害は、マウスモデルにおける胃腸損傷およびACAP損傷の負徴候を改善することを我々は既に示した。これらの観察の拡張として、非アルコール性脂肪肝炎（NASH）誘発肝疾患において線維性活性を逆行させることができるGSNOR阻害薬（GSNOR i）効果は、STAM（シグナル伝達アダプター分子）マウスにおいて評価する。ヒトNASH組織病理と非常に類似している、肝脂肪から線維症へのこれらのマウス逐次変化が2週間以内に見られる。

20

【0395】

材料および方法

【0396】

GSNOR i、テルミサルタン、ビヒクル（投与用1/2cc注射器）、イソフルラン、採血用18 1cc注射器w/26g針、臨床的化学における90血清分離管。

【0397】

一般的試験設計：動物（6/群）は、試験開始前に馴化させる。4週齢動物に給餌する。試験期間、1群（正常マウス）に正常食を給餌し、対して2~4群（STAMマウス）に高脂肪食を給餌する。試験7週目、マウスにGSNOR iの1日経口を開始し、試験9週目に安楽死する。マウスの臨床的毒性徴候を観察し、肝臓分析用に血液/組織を回収する：血漿トリグリセリド（TG）；アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）；アスパラギン酸塩アミノトランスフェラーゼ（AST）；遺伝子発現：Timp-1、SMA、コラーゲン3、TNF- α およびMCP-1ならびに（NAFLD）活性スコアおよびシリウス-紅染色（線維症患者部）用のHE染色を用いた組織病理検査。

30

【0398】

【表2】

試験概要

群	処理	餌	用量	薬剤濃度	N
1	正常	ND	0 mg/kg	0 ml/kg	6
2	STAM+ビヒクル	HFD	10 mg/kg	1 mg/mL	6
3	STAM+GSNOR i IV	HFD	10 mg/kg	1 mg/mL	6
4	STAM+テルミサルタン	HFD	10 mg/kg	1 mg/mL	6

ND：正常食， HFD：高脂肪食

40

ND：正常食， HFD：高脂肪食

【0399】

計算：ビヒクル対照群と比較したT検定およびANOVA（ $\alpha = 0.05$ ）を用いた平均体重、平均肝重量および臨床的病理学エンドポイント（ \pm SD）。臨床的病理学データ

50

は、データが正常に分散する限り平均値として調製し、データが正常に分散しない場合は最小値と最大値の範囲を用いて中央値を表した。

* * * *

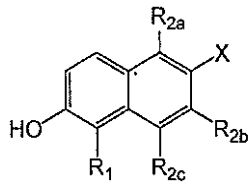
【0400】

本発明の真意または範囲から逸脱することなく本発明の方法および組成物において種々の改変および変更を行うことができることが当業者に自明であろう。

本明細書は以下の発明の開示を包含する：

[1] 式1の化合物：

【化56】



10

式1

式中

R₁がH、F、およびClからなる群から選択され；

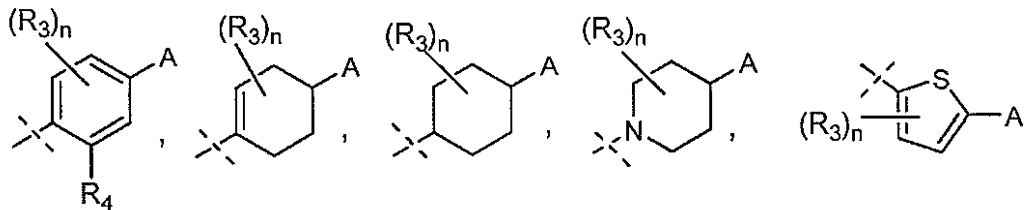
R_{2a}およびR_{2b}は、独立して、H、F、Cl、Br、Me、OCH₃、およびシアノからなる群から選択され；

20

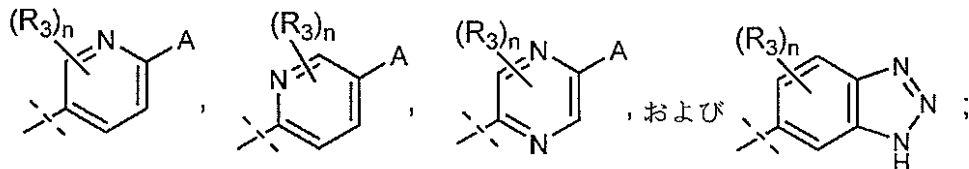
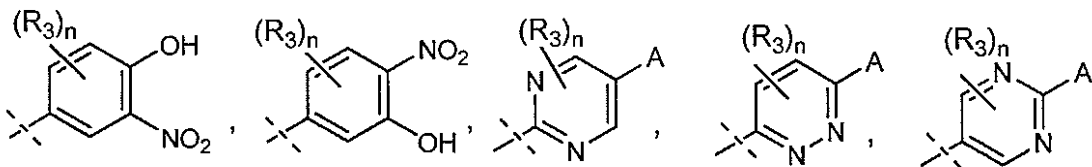
R_{2c}がH、F、Cl、Br、Me、およびOCH₃からなる群から選択され；

Xは、

【化57】



30

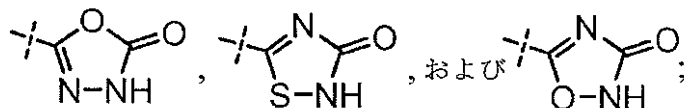
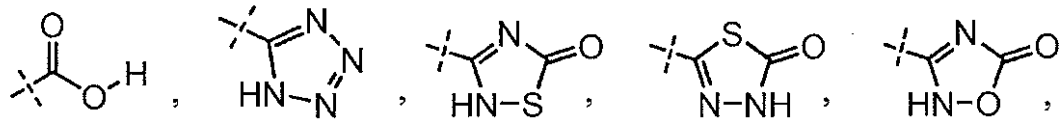


からなる群から選択され、

40

Aは、

【化58】



50

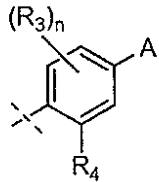
からなる群から選択され、

R_3 は、F、Cl、Br、 CH_3 、 CF_3 、 OCH_3 、シアノ、 $N(CH_3)_2$ 、およびホルノからなる群から選択され；

n は 0、1、および 2 からなる群から選択され；

R_4 が H、F、Cl、Br、 CH_3 、 CF_3 、 OCH_3 、シアノ、 $N(CH_3)_2$ 、およびホルノからなる群から選択され、ただし X が

【化 59】

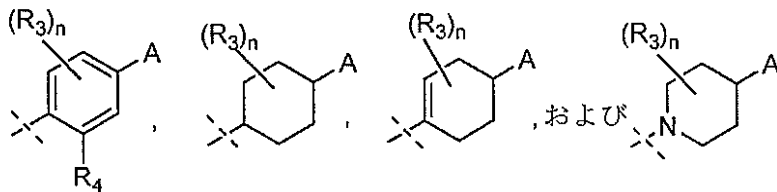


10

であり A が $COOH$ である場合、 R_1 、 R_{2a} 、 R_{2b} 、 R_{2c} 、および R_4 の少なくとも 1 つは水素ではないかまたは n は > 0 でなければならず、 R_3 はナフタレンに対してメタである場合に CH_3 であることはできない。

[2] X が、

【化 60】

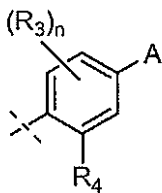


20

からなる群から選択される、[1] の化合物。

[3] X が、

【化 61】



30

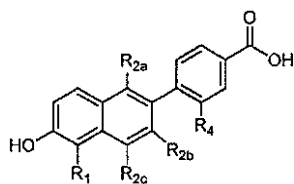
である、[1] の化合物。

[4] R_{2c} が水素である、[3] の化合物。

[5] R_{2b} が水素である、[3] の化合物。

[6] 化合物が式 2 の化合物

【化 62】



40

式 2

である、[1] の化合物。

[7] R_1 が H および F からなる群から選択され；

R_{2a} が H、F、Cl、Br、およびシアノからなる群から選択され；

R_{2b} が H、F、および Cl からなる群から選択され；

R_{2c} が H であり、ならびに

50

R_4 が H、F、Cl、およびシアノからなる群から選択される、
[6] の化合物。

[8] R_1 が、F および Cl からなる群から選択される、[6] の化合物。

[9] R_{2a} が、F、Cl、Br、Me、OCH₃、およびシアノからなる群から選択される、[6] の化合物。

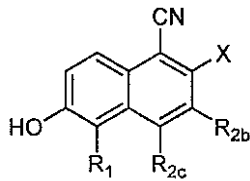
[10] R_{2b} が、F、Cl、Br、Me、OCH₃、およびシアノからなる群から選択される、[6] の化合物。

[11] R_{2c} が、F、Cl、Br、Me、および OCH₃ からなる群から選択され、
[6] の化合物；

[12] R_4 が、F、Cl、Br、CH₃、CF₃、OCH₃、シアノ、N(CH₃)₂、およびホルホリノからなる群から選択される、[6] の化合物。 10

[13] 化合物が式 3 の化合物

【化 6 3】



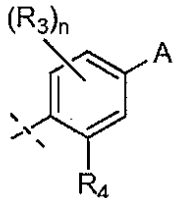
式 3

20

である、[1] の化合物。

[14] X が、

【化 6 4】



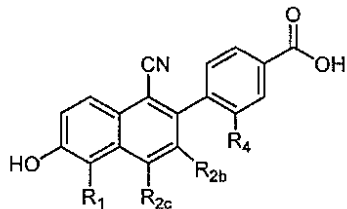
である、[13] の化合物。

30

[15] A が COOH である、[14] の化合物。

[16] 化合物が式 4 の化合物

【化 6 5】



式 4

40

である、[13] の化合物。

[17] R_{2c} が H である、[16] の化合物。

[18] R_{2b} が H である、[16] の化合物。

[19] R_1 が H および F からなる群から選択され；

R_{2b} が H、F、および Cl からなる群から選択され；

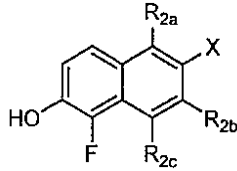
R_{2c} が H であり、ならびに

R_4 が H、F、Cl、およびシアノからなる群から選択される、

[16] の化合物。

[20] 化合物が式 5 の化合物

【化 6 6】

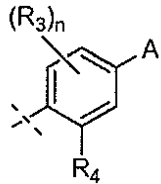


式 5

である、[1] の化合物。

[2 1] X が、

【化 6 7】

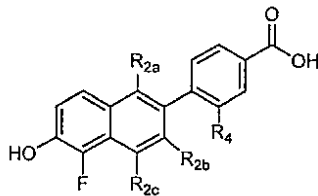


である、[2 0] の化合物。

[2 2] A が COOH である、[2 1] の化合物。

[2 3] 化合物が式 6 の化合物

【化 6 8】



式 6

である、[2 0] の化合物。

[2 4] R_{2c} が H である、[2 3] の化合物。[2 5] R_{2b} が H である、[2 3] の化合物。[2 6] R_{2a} が H、F、Cl、Br、およびシアノからなる群から選択され；R_{2b} が H、F、および Cl からなる群から選択され；R_{2c} が H であり、ならびにR₄ が H、F、Cl、およびシアノからなる群から選択される、

[2 3] の化合物。

[2 7] 化合物が、

3 - クロロ - 4 - (6 - ヒドロキシナフタレン - 2 - イル) 安息香酸；

3 - フルオロ - 4 - (6 - ヒドロキシナフタレン - 2 - イル) 安息香酸；

4 - (6 - ヒドロキシナフタレン - 2 - イル) - 3 - メトキシ安息香酸；

3 - (ジメチルアミノ) - 4 - (6 - ヒドロキシナフタレン - 2 - イル) 安息香酸；

3 - シアノ - 4 - (6 - ヒドロキシナフタレン - 2 - イル) 安息香酸；

4 - (6 - ヒドロキシナフタレン - 2 - イル) - 3 - モルホリノ安息香酸；

4 - (1 - ブロモ - 6 - ヒドロキシナフタレン - 2 - イル) 安息香酸；

4 - (6 - ヒドロキシ - 1 - メチルナフタレン - 2 - イル) 安息香酸；

4 - (1 - シアノ - 6 - ヒドロキシナフタレン - 2 - イル) 安息香酸；

4 - (6 - ヒドロキシ - 3 - メトキシナフタレン - 2 - イル) 安息香酸；

4 - (1 - クロロ - 6 - ヒドロキシナフタレン - 2 - イル) 安息香酸；

6 - (4 - (1 H - テトラゾール - 5 - イル) フェニル) ナフタレン - 2 - オール；

5 - (6 - ヒドロキシナフタレン - 2 - イル) ピコリン酸；

6 - (6 - ヒドロキシナフタレン - 2 - イル) ニコチン酸；

10

20

30

40

50

- 5 - (6 - ヒドロキシナフタレン - 2 - イル)ピラジン - 2 - カルボン酸 ;
 2 - (6 - ヒドロキシナフタレン - 2 - イル)ピリミジン - 5 - カルボン酸 ;
 6 - (6 - ヒドロキシナフタレン - 2 - イル)ピリダジン - 3 - カルボン酸 ;
 5 - (6 - ヒドロキシナフタレン - 2 - イル)ピリミジン - 2 - カルボン酸 ;
 6 - (1H - ベンゾ [d] [1 , 2 , 3] トリアゾール - 6 - イル)ナフタレン - 2 - オール ;
 4 - (6 - ヒドロキシナフタレン - 2 - イル) - 3 - (トリフルオロメチル)安息香酸 ;
 3 - クロロ - 4 - (3 - フルオロ - 6 - ヒドロキシナフタレン - 2 - イル)安息香酸 ;
 4 - (3 - クロロ - 6 - ヒドロキシナフタレン - 2 - イル)安息香酸 ;
 4 - (3 - フルオロ - 6 - ヒドロキシナフタレン - 2 - イル)安息香酸 ; 10
 4 - (6 - ヒドロキシ - 1 - メトキシナフタレン - 2 - イル)安息香酸 ;
 4 - (1 - フルオロ - 6 - ヒドロキシナフタレン - 2 - イル)安息香酸 ;
 4 - (6 - ヒドロキシ - 3 - メチルナフタレン - 2 - イル)安息香酸 ;
 4 - (1 - シアノ - 5 - フルオロ - 6 - ヒドロキシナフタレン - 2 - イル)安息香酸 ;
 4 - (1 - シアノ - 6 - ヒドロキシナフタレン - 2 - イル) - 3 - フルオロ安息香酸 ;
 3 - クロロ - 4 - (5 - フルオロ - 6 - ヒドロキシナフタレン - 2 - イル)安息香酸 ;
 4 - (5 - フルオロ - 6 - ヒドロキシナフタレン - 2 - イル)安息香酸 ;
 3 - フルオロ - 4 - (5 - フルオロ - 6 - ヒドロキシナフタレン - 2 - イル)安息香酸、
 ならびに
 4 - (5 - フルオロ - 6 - ヒドロキシナフタレン - 2 - イル) - 3 - メチル安息香酸 20
 からなる群から選択される、[1]の化合物。
 [28] [1]に定義される式 1 の化合物またはその医薬上許容される塩の G S N O R 阻害薬としての使用。
 [29] [27]の化合物またはその医薬上許容される塩の G S N O R 阻害薬としての使用。
 [30]製薬的に許容される担体または賦形剤と共に [1]による化合物の治療有効量を含む医薬組成物。
 [31] [1]に定義される治療有効量の式 1 の化合物を必要とする患者にそれを投与することを含む、疾患または状態の治療法。
 [32] [1]に定義される式 1 の化合物の作製法。 30

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I	
C 0 7 D 213/80	(2006.01)	C 0 7 D 213/80	
C 0 7 D 241/24	(2006.01)	C 0 7 D 241/24	
C 0 7 D 239/28	(2006.01)	C 0 7 D 239/28	
C 0 7 D 295/155	(2006.01)	C 0 7 D 295/155	
C 0 7 D 237/24	(2006.01)	C 0 7 D 237/24	
C 0 7 D 257/04	(2006.01)	C 0 7 D 257/04	E
C 0 7 D 249/18	(2006.01)	C 0 7 D 249/18	5 0 1
A 6 1 P 43/00	(2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 1 1
A 6 1 P 11/06	(2006.01)	A 6 1 P 11/06	
A 6 1 P 11/00	(2006.01)	A 6 1 P 11/00	
A 6 1 P 1/00	(2006.01)	A 6 1 P 1/00	
A 6 1 K 31/192	(2006.01)	A 6 1 K 31/192	
A 6 1 K 31/4418	(2006.01)	A 6 1 K 31/4418	
A 6 1 K 31/196	(2006.01)	A 6 1 K 31/196	
A 6 1 K 31/277	(2006.01)	A 6 1 K 31/277	
A 6 1 K 31/455	(2006.01)	A 6 1 K 31/455	
A 6 1 K 31/4965	(2006.01)	A 6 1 K 31/4965	
A 6 1 K 31/505	(2006.01)	A 6 1 K 31/505	
A 6 1 K 31/5375	(2006.01)	A 6 1 K 31/5375	
A 6 1 K 31/50	(2006.01)	A 6 1 K 31/50	
A 6 1 K 31/4192	(2006.01)	A 6 1 K 31/4192	
A 6 1 K 31/41	(2006.01)	A 6 1 K 31/41	

(74)代理人 100126985

弁理士 中村 充利

(72)発明者 サン, シーチェン

アメリカ合衆国, コロラド州 8 0 0 2 3, ブルームフィールド, 1 4 0 4 8 カーラー プレイ
ス

(72)発明者 チウ, ジエン

アメリカ合衆国, コロラド州 8 0 5 0 1, ロングモント, 1 2 2 7 マナーク ドライブ

(72)発明者 スタウト, アダム

アメリカ合衆国, コロラド州 8 0 2 3 4, ウェストミンスター 1 1 1 0 9 アルコット スト
リート ユニット エー

審査官 三上 晶子

(56)参考文献 特表2009-508952(JP, A)

特表2010-523484(JP, A)

国際公開第2010/019905(WO, A1)

国際公開第2010/019903(WO, A1)

国際公開第2010/019909(WO, A1)

国際公開第2010/019910(WO, A1)

C.G.WERMUTH編, 『最新 創薬化学 上巻』, 株式会社テクノミック, 1998年 8月15日, 2
35-271頁, 13章 等価置換に基づく分子の変換

野崎正勝ら, 創薬化学, 化学同人, 1995年, p.98-99

Sanghani, Paresh C. et al, Kinetic and Cellular Characterization of Novel Inhibitors of
S-Nitrosoglutathione Reductase, Journal of Biological Chemistry, 2009年, Vol.284,

No.36 , pages 24354-24362

Bateman, Raynard L. et al , Human Carbonyl Reductase 1 Is an S-Nitrosoglutathione Reductase , Journal of Biological Chemistry , 2008年 , Vol.283, No.51 , pages 35756-35762

(58)調査した分野(Int.Cl. , DB名)

C07C 1/00 - 409/44

C07B 31/00 - 61/00

C07D201/00 - 521/00

A61K 31/00 - 33/44

A61P 1/00 - 43/00

CAplus/REGISTRY(STN)