

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第4084410号
(P4084410)

(45) 発行日 平成20年4月30日 (2008. 4. 30)

(24) 登録日 平成20年2月22日 (2008. 2. 22)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 D 471/04	(2006. 01)	C O 7 D 471/04	1 1 3
C O 7 D 519/00	(2006. 01)	C O 7 D 471/04	C S P
A 6 1 K 31/4545	(2006. 01)	C O 7 D 519/00	3 1 1
A 6 1 K 31/4709	(2006. 01)	A 6 1 K 31/4545	
A 6 1 K 31/506	(2006. 01)	A 6 1 K 31/4709	

請求項の数 15 (全 72 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2007-512575 (P2007-512575)
 (86) (22) 出願日 平成17年5月6日 (2005. 5. 6)
 (65) 公表番号 特表2007-536374 (P2007-536374A)
 (43) 公表日 平成19年12月13日 (2007. 12. 13)
 (86) 国際出願番号 PCT/IB2005/001267
 (87) 国際公開番号 W02005/111036
 (87) 国際公開日 平成17年11月24日 (2005. 11. 24)
 審査請求日 平成18年11月10日 (2006. 11. 10)
 (31) 優先権主張番号 04291222. 0
 (32) 優先日 平成16年5月12日 (2004. 5. 12)
 (33) 優先権主張国 欧州特許庁 (EP)

早期審査対象出願

(73) 特許権者 593141953
 ファイザー・インク
 アメリカ合衆国・ニューヨーク州・ニュー
 ヨーク・イースト・42nd・ストリート
 ・235
 (74) 代理人 100096666
 弁理士 室伏 良信
 (72) 発明者 ルン, グラハム
 イギリス国, ケント シーティー13 9
 エヌジェイ, サンドウィッチ, ラムズゲー
 ト ロード, ファイザー グローバル リ
 サーチ アンド ディベロップメント

最終頁に続く

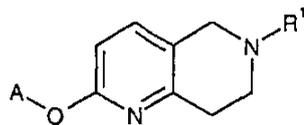
(54) 【発明の名称】 ヒスタミンH3受容体リガンドとして有用なテトラヒドロナフチリデン誘導体

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

式 (I) :

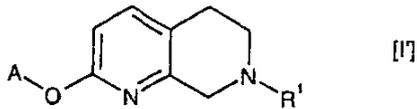
【化1】



III

又は式 (I ') :

【化2】



(式中、 $\cdot R^1$ は：

ハロゲン

ハロゲンにより場合により置換される、 $(C_1 - C_4)$ アルキル

ハロゲンにより場合により置換される、 $(C_1 - C_4)$ アルコキシ

CN

モルフォリノ

- NR^2R^3

- $(CH_2)_n C(O)NR^2R^3$

- $(CH_2)_n C(O)O - R^4$

- $(CH_2)_n - NR^5 - C(O) - R^4$

- $(CH_2)_n - NR^5 - C(O) - NR^2R^3$

- $SO_2 - NR^2R^3$

- $SO_2 - (C_1 - C_4)$ アルキル)

- R^6

- $O - R^6$

から独立に選ばれる1又は2の置換基により場合により置換される、het¹であり、

ここで、それぞれの置換基について独立に

nは0、1、2及び3から選ばれる整数である

R^2 、 R^3 は水素及び $(C_1 - C_4)$ アルキルから互いに独立に選ばれる又は R^2 及び R^3 は

それらが結合されるN原子と一緒になって、4、5、6又は7員飽和ヘテロ環を形成する

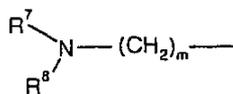
R^4 及び R^5 は水素及び $(C_1 - C_4)$ アルキルから互いに独立に選ばれる

R^6 はハロゲン、 $(C_1 - C_4)$ アルキル又は $(C_1 - C_4)$ アルコキシにより場合により置換されるフェニルである

$\cdot A$ は：

(i)以下の式：

【化3】



{ 式中：

mは2～6の整数である

R^7 及び R^8 は水素、 $(C_1 - C_6)$ アルキル、 $(C_3 - C_7)$ シクロアルキル及びヒドロキシ $(C_1 - C_6)$ アルキル)からそれぞれ独立に選ばれる又は

R^7 及び R^8 はそれらが結合されるN原子と一緒になって、ヘテロ原子としてたった1個のN原子をもつ4 -、5 -、6 - 又は7 - 員飽和ヘテロ環を形成し、及びここで、前記飽和ヘテロ環は $(C_1 - C_4)$ アルキル、 $(C_1 - C_4)$ アルコキシ、 $(C_1 - C_4)$ アルコキシ

10

20

30

40

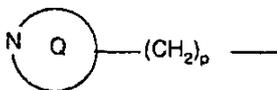
50

(C₁ - C₄)アルキル、ヒドロキシ(C₁ - C₄アルキル)、ヒドロキシ、C(O)O(C₁ - C₄)アルキル、-C(O)-(C₁ - C₄)アルキル-NH₂、-C(O)NH₂、ハロゲン、アミノ、(C₁ - C₄)アルキルアミノ及びジ[(C₁ - C₄)アルキル]アミノから独立に選ばれる1又は2の基により場合により置換される}

の基又は

(ii)以下の式:

【化4】



10

{ 式中

pは0、1及び2から選ばれる整数である

Qは水素、(C₁ - C₆)アルキル、(C₃ - C₇)シクロアルキル、ヒドロキシ(C₁ - C₆)アルキル、-(C₁ - C₆)アルキル-COOH及び-(C₁ - C₄)アルキル-O-(C₁ - C₄)アルキル-COOHにより場合により置換される、ヘテロ原子としてたった1個のN原子をもつ4、5又は6員飽和ヘテロ環を示す

20

の基であり、

ここで、het¹は、窒素、酸素及び硫黄から選ばれる1、2、3又は4のヘテロ原子を含む、5～10環員を有する単環状又は二環状ヘテロ芳香基から選ばれる。)を有する化合物又はそれらの医薬として許容される塩若しくは溶媒和物。

【請求項2】

het¹は1～2の窒素原子又は1の窒素原子及び1の酸素原子を含む5又は6環員を有する単環状ヘテロ芳香基、及び1～4の窒素原子又は1の窒素原子及び1の酸素原子を含む9又は10環員を有する二環状芳香族ヘテロ芳香基から選ばれる、請求項1に記載の式(I)又は(I')の化合物。

【請求項3】

het¹は1～2の窒素原子を含む5又は6員を有する単環状ヘテロ芳香基から選ばれる、請求項2に記載の式(I)又は(I')の化合物。

30

【請求項4】

R¹は:

ハロゲン、

ハロゲンにより場合により置換される、(C₁ - C₄)アルキル、

ハロゲンにより場合により置換される、(C₁ - C₄)アルコキシ、

CN、

モルフォリノ、

-NR²R³、

-C(O)NR²R³

-SO₂-NR²R³

-R⁶

-O-R⁶

40

から選ばれる1又は2の置換基により置換され、ここで、R²、R³及びR⁶は請求項1～3のいずれか1項において定義されるとおりである、請求項1～3のいずれか1項に記載の式(I)又は(I')の化合物。

【請求項5】

R¹は置換されない又は(C₁ - C₄)アルキル、(C₁ - C₄)アルコキシ、C(O)NR²R³又は-SO₂-NR²R³により置換され、ここで、R²及びR³は水素及び(C₁ - C

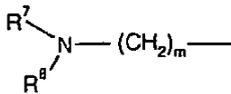
50

4) アルキルから互いに独立に選ばれる、請求項 4 に記載の式 (I) 又は (I ') の化合物。

【請求項 6】

A は以下の式：

【化 5】



10

の基であり、ここで、m は 2 又は 3 であり、及び R⁷ 及び R⁸ はそれらが結合される N 原子と一緒になって、置換されない又は 1 又は 2 の (C₁ - C₄) アルキルにより置換されるヘテロ原子としてたった 1 個の N 原子をもつ 5 又は 6 員飽和ヘテロ環を形成する、請求項 1 ~ 5 のいずれか 1 項に記載の式 (I) 又は (I ') の化合物。

【請求項 7】

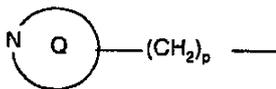
R⁷ 及び R⁸ はそれらが結合される N - 原子と一緒になって、置換されない又は 1 又は 2 のメチルにより置換される、ヘテロ原子としてたった 1 個の N 原子をもつ 5 員飽和ヘテロ環を形成する、請求項 6 に記載の式 (I) 又は式 (I ') の化合物。

20

【請求項 8】

A は以下の式：

【化 6】



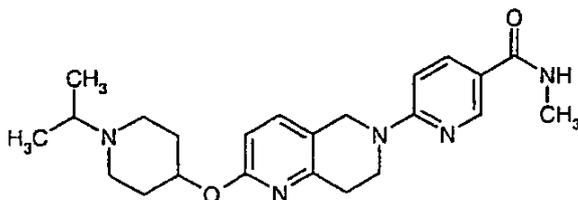
30

の基であり、ここで、p は 0 であり、及び Q は (C₁ - C₄) アルキルにより窒素原子上で場合により置換される、ヘテロ原子としてたった 1 個の N 原子をもつ 6 員飽和ヘテロ環である、請求項 1 ~ 5 のいずれか 1 項に記載の式 (I) 又は (I ') の化合物。

【請求項 9】

以下の式：

【化 7】



40

の 6 - [2 - [(1 - イソプロピルピペリジン - 4 - イル) オキシ] - 7 , 8 - ジヒドロ - 1 , 6 - ナフチリジン - 6 (5 H) - イル] - N - メチルニコチンアミドである、請求

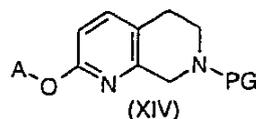
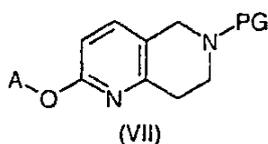
50

項 1 に記載の化合物。

【請求項 1 0】

以下の式 (VII) 又は (XIV) :

【化 8】



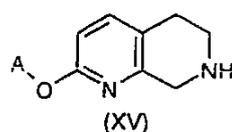
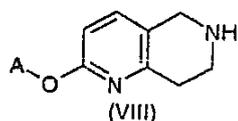
10

{ 式中、A は請求項 1 において定義されたとおりであり、及び PG は保護基である。 }
を有する化合物。

【請求項 1 1】

以下の式 (VIII) 又は (XV) :

【化 9】



20

{ 式中、A は請求項 1 において定義されたとおりである。 }
を有する化合物。

【請求項 1 2】

医薬として許容される賦形剤とともに、請求項 1 ~ 9 のいずれか 1 項に記載の式 (I) 又は (I') の化合物又はそれらの医薬として許容される塩若しくは溶媒和物を含む医薬組成物。

30

【請求項 1 3】

医薬としての使用のための、請求項 1 ~ 9 のいずれか 1 項に記載の式 (I) 又は (I') の化合物又はそれらの医薬として許容される塩若しくは溶媒和物。

【請求項 1 4】

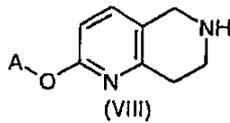
睡眠障害、片頭痛、精神病性障害、癲癇、アルツハイマー病又は軽い認識障害の如き認識欠陥疾患、統合失調症、注意欠陥過活動性障害 (ADHD)、肥満、喘息又はアレルギー性鼻炎の治療用医薬の製造のための、請求項 1 ~ 9 のいずれか 1 項に記載の式 (I) 又は (I') の化合物の使用。

【請求項 1 5】

塩基の存在下で、R¹ は請求項 1 ~ 9 のいずれか 1 中に定義されたとおりであり及び X はハロゲンである式 R¹ - X のハライドを、以下の式 (VIII) :

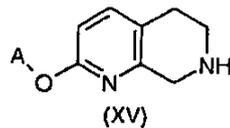
40

【化 1 0】



又は以下の式 (X V) :

【化 1 1】



10

の化合物とそれぞれ反応するステップを含み、ここで、Aは請求項1～9のいずれか1項において定義されるとおりである、請求項1～9のいずれか1項に記載の式(I)又は(I')の化合物の取得方法。

20

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明はテトラヒドロナフチリジン誘導体に及び上記誘導体の製造方法、その製造において使用される中間体、それを含む組成物及びその使用に関する。

【背景技術】

【0002】

本発明に係るテトラヒドロナフチリジン誘導体はヒスタミンH₃受容体リガンドであり、及び特にアレルギー性鼻炎の治療において、いくつかの治療適用を有する。

30

【0003】

ヒスタミンH₃受容体は末梢神経のシナプス前末端上でとりわけ発見され、そこでそれらは自律神経性神経伝達を調節し、及び自律神経系の制御下のさまざまな末端器官応答を調節する。それらはまたヘテロ受容体であり、ドパミン、グルタミン酸、ノルアドレナリン、セロトニン、GABA、アセチルコリン、いくつかのペプチド及び共-伝達物質の如き多くの他の神経伝達物質の放出を調節する。

【0004】

近頃、多くのヒスタミンH₃受容体リガンドが開発されている。H₃リガンド研究及び特許取得における現行の進歩の概略はExpert Opin. Ther. Patents (2003) 13(6)中に与えられる。ヒスタミンH₃受容体リガンドの例はWO 02/76925、WO 00/06254、WO 02/12190、WO 02/12214及びWO 02/06223中に見られうる。

40

【0005】

H₃受容体リガンドは中枢神経系の障害及び炎症性障害の両方を含むさまざまな疾患の治療に好適であると考えられる。H₃リガンドでの治療が有用であると考えられる疾患の例は炎症性腸疾患、クローン病、潰瘍性大腸炎、睡眠障害、片頭痛、ジスキネジー、ストレス誘発不安、精神病性障害、癲癇、アルツハイマー病又は軽い認識障害の如き認識欠陥疾患、うつ病、気分障害、統合失調症、不安障害、注意欠陥過活動性障害(ADHD)、精神病性障害、肥満、めまい感、癲癇、動揺病、めまい、女性の及び男性の性機能障害；

50

成人呼吸促迫症候群、急性呼吸促迫症候群、気管支炎、慢性気管支炎、慢性閉塞性肺疾患、のう胞性線維症、喘息、気腫の如き呼吸疾患；鼻炎、慢性副鼻腔炎、アレルギー、アレルギー誘発気道応答、アレルギー性鼻炎、ウイルス性鼻炎、非アレルギー性鼻炎、四季を通じての及び季節性の鼻炎、鼻のうっ血、アレルギー性うっ血である。

【0006】

H₃リガンドは知られているが、優れた薬物候補である新規H₃リガンドを提供する必要性がまだある。特に、好ましい化合物は他の受容体に対してほとんどアフィニティを示さない一方で、ヒスタミンH₃受容体に強く結合するべきである。それらは胃腸腔から十分に吸収され、代謝的に安定であり、及び好ましい薬物動態特性を有するべきである。それらは非毒性であり、及びほとんど副作用を示さないべきである。

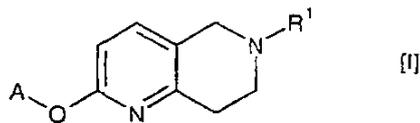
10

【発明の開示】

【0007】

本発明はそれゆえ式(I)：

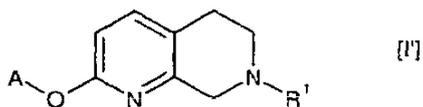
【化1】



20

の又は式(I')：

【化2】



30

の化合物又はそれらの医薬として許容される塩若しくは溶媒和物を提供し、ここで：

・ R¹は：

ハロゲン

ハロゲンにより場合により置換される、(C₁ - C₄)アルキル

ハロゲンにより場合により置換される、(C₁ - C₄)アルコキシ

- CN

モルフォリノ

- NR²R³

- (CH₂)_nC(O)NR²R³

- (CH₂)_nC(O)O-R⁴

- (CH₂)_n-NR⁵-C(O)-R⁴

- (CH₂)_n-NR⁵-C(O)-NR²R³

- SO₂-NR²R³

- SO₂-(C₁-C₄アルキル)

- R⁶

- O-R⁶

から独立に選ばれる1又は2の置換基により場合により置換される、het¹であり、

ここで、それぞれの置換基について独立に：

nは0、1、2及び3から選ばれる整数である

R²、R³は水素及び(C₁-C₄)アルキルから互いに独立に選ばれる又はR²及びR³は

50

それらが結合されるN原子と共に取られ、4、5、6又は7員飽和ヘテロ環を形成する

R⁴及びR⁵は水素及び(C₁-C₄)アルキルから互いに独立に選ばれる

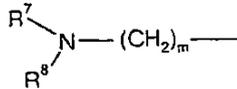
R⁶はハロゲン、(C₁-C₄)アルキル又は(C₁-C₄)アルコキシにより場合により置換されるフェニルである

【0008】

・Aは：

(i)式：

【化3】



10

{式中

mは2～6の整数である

R⁷及びR⁸は水素、(C₁-C₆)アルキル、(C₃-C₇)シクロアルキル及びヒドロキシ(C₁-C₆アルキル)からそれぞれ独立に選ばれる又は

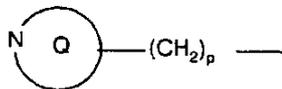
R⁷及びR⁸はそれらが結合されるN原子と共に取られ、4-、5-、6-又は7-員飽和ヘテロ環を形成し、ここで、1のC原子はN、O、S、SO又はSO₂により場合により置換される及びここで、前記飽和ヘテロ環は(C₁-C₄)アルキル、(C₁-C₄)アルコキシ、(C₁-C₄)アルコキシ(C₁-C₄)アルキル、ヒドロキシ(C₁-C₄)アルキル、ヒドロキシ、C(O)O(C₁-C₄)アルキル、-C(O)-(C₁-C₄)アルキル-NH₂、-C(O)NH₂、ハロ、アミノ、(C₁-C₄)アルキルアミノ及びチ[(C₁-C₄)アルキル]アミノから独立に選ばれる1又は2の基により場合により置換される}

20

の基又は

(ii)式：

【化4】



30

{式中

pは0、1及び2から選ばれる整数である

Qは水素、(C₁-C₆)アルキル、(C₃-C₇)シクロアルキル、ヒドロキシ(C₁-C₆)アルキル、-(C₁-C₄)アルキル-COOH及び-(C₁-C₄)アルキル-O-(C₁-C₄)アルキル-COOHにより場合により置換される4、5又は6員飽和ヘテロ環を示す}

40

の基であり、

ここで、het¹は、窒素、酸素及び硫黄から選ばれる1、2、3又は4のヘテロ原子(単数又は複数)を含む、5～10環員を有する単環状又は二環状ヘテロ芳香基から選ばれる。

【0009】

本発明に係る化合物の利点は、それらが増大されたH₃効力と減少された心血管副作用の可能性を連合することである。H₃効力及び心血管副作用を決定するための分析は本明

50

細書中後の実験の節中に与えられる（それぞれ、 H_3 細胞に基づいた機能分析及びhERG生成物へのドフェチリド結合）。

【0010】

本記述において、別段の定めなき限り、以下の定義が使用される：

「ハロ」はフルオロ、クロロ、ブロモ及びヨードから成る群から選ばれるハロゲン原子を示す。

「 $(C_1 - C_x)$ アルキル」は1～xの炭素原子を有する飽和の、直鎖の又は有枝鎖の炭化水素基を示し、及び例えば（ $x = 4$ のとき）メチル、エチル、プロピル、*i*-プロピル、*n*-ブチル、*i*-ブチル、第二-ブチル及び*t*-ブチル及びさらに（ $x = 6$ のとき）ペンチル、1-ペンチル、*n*-ペンチル及びヘキシルを含む。これはまた、それらが置換基を有する又は例えば、 $(C_1 - C_4)$ アルコキシラジカル、ヒドロキシ $(C_1 - C_6)$ アルキルラジカル、 $(C_1 - C_4)$ アルコキシ $(C_1 - C_4)$ アルキルラジカル、 $(C_1 - C_4)$ アルキルアミノラジカル、 $\text{Z}[(C_1 - C_4)$ アルキル]アミノラジカル、 $(C_1 - C_4)$ アルキル-COOHラジカル、 $(C_1 - C_4)$ アルキル-O- $(C_1 - C_4)$ アルキル-COOHラジカル等において、他のラジカルの置換基として起こる場合適用する。好適な $(C_1 - C_4)$ アルコキシラジカルの例はメトキシ、エトキシ、*n*-プロポキシ、イソ-プロポキシ、*n*-ブトキシ、イソ-ブトキシ、第二-ブトキシ及び第三-ブトキシである。ヒドロキシ $(C_1 - C_4)$ アルキルラジカルはヒドロキシにより置換されるアルキルラジカルである。それらは、別段の定めなき限り、1又はいくつかのヒドロキシ置換基を含みうる。好適なヒドロキシ $(C_1 - C_6)$ アルキルラジカルの例はヒドロキシメチル、1-ヒドロキシエチル又は2-ヒドロキシエチルである。

【0011】

$(C_1 - C_x)$ アルキルラジカルがハロにより置換される場合、上記ラジカルは、別段の定めなき限り、1又はいくつかのハロゲン原子を含みうる。前記ハロは好ましくはフルオロ、クロロ、ブロモ又はヨード、特にフルオロ又はクロロである。例えば、フルオロ置換アルキルラジカルにおいて、メチル基はジフルオロメチル又はトリフルオロメチル基として存在しうる。

【0012】

「 $(C_3 - C_7)$ シクロアルキル」は3～7の炭素原子を有する飽和単環状炭素環状基を示し、及び例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル及びシクロヘプチルを含む。

【0013】

「飽和ヘテロ環」は1の窒素原子及び窒素(N)、酸素(O)及び硫黄(S)から選ばれる1の他のヘテロ原子を含む、4～7環員を有する飽和単環状基を示す。好適な飽和ヘテロ環の例はアゼチニル、ピロリジニル、ピペリジニル、モルフォリニル、ピペラジニル及びアゼパニルである。

【0014】

「het¹」は、1、2、3又は4のヘテロ原子（単数又は複数）を含む、5～10環員を有する単環状又は二環状ヘテロ芳香基として本発明において定義される。上記ヘテロ原子は窒素(N)、酸素(O)及び硫黄(S)から選ばれる。特に、上記ヘテロ芳香基は（a）1～4の窒素原子、（b）1の酸素原子又は1の硫黄原子又は（c）1の酸素原子又は1の硫黄原子及び1又は2の窒素原子のいずれかを含む。好ましくは、上記ヘテロ芳香基は1～4の環窒素原子（単数又は複数）又は1又は2の窒素原子及び1の酸素原子のいずれかを含む。上記ヘテロ芳香基は好ましくはC-結合であり、それは、上記基が環炭素原子により近隣の原子に結合されることを意味する。上記ヘテロ芳香基は本発明にしたがう一般式(I)及び(I')についての本明細書中上記のR¹の定義において示されるように、置換されない、モノ置換され又はジ置換されうる。置換は好ましくは環炭素原子上である。ヘテロ芳香基の例は、非限定的に：チオフェニル、フラニル、ピロリル、ピラゾリル、イミダゾリル、オキサゾリル、イソキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、トリアゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、テトラゾリル、ピラニル、ピリジニ

10

20

30

40

50

ル、ピラジニル、ピリミチニル、ピリダジニル、トリアジニル、チアチアジニル、イソベンゾフラニル、ベンゾフラニル、クロメニル、インドリジニル、イソインドリル、インドリル、インダゾリル、プリニル、キノリニル、イソキノリル、フタラジニル、ナフチリチニル、キナゾリニル、キノキサリニル、ベンゾキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンズイミダゾリル、ベンゾフラニル及びベンゾチエニルを含む。

【0015】

本発明の好ましい局面にしたがって、het¹は1~2の窒素原子又は1の窒素原子及び1の酸素原子を含む5又は6環員を有する単環状ヘテロ芳香基、及び1~4の窒素原子又は1の窒素原子及び1の酸素原子を含む9~10環員を有する二環状芳香族ヘテロ芳香基から選ばれる。より好ましくは、het¹は1~2の窒素原子を含む5又は6員を有する単環状ヘテロ芳香基から選ばれる。het¹は好ましくはC-結合である。

10

式(I)又は(I')の化合物において、R⁴及びR⁵は好ましくは水素又はメチルであり、及びR⁶は好ましくはメトキシにより置換されるフェニルである。

【0016】

R¹上の1又は2の置換基は好ましくはハロゲン、

ハロゲンにより場合により置換される、(C₁-C₄)アルキル

ハロゲンにより場合により置換される、(C₁-C₄)アルコキシ

CN

モルフォリノ

-NR²R³

-C(O)NR²R³

-SO₂-NR²R³

-R⁶

-O-R⁶

20

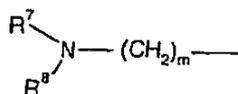
から選ばれ、ここで、R²、R³及びR⁶は上記に定義されるとおりである。

より好ましくは、R¹は置換されない又は(C₁-C₄)アルキル、(C₁-C₄)アルコキシ、C(O)NR²R³又は-SO₂-NR²R³により置換される、ここで、R²及びR³は水素及び(C₁-C₄)アルキル、好ましくはメチルから互いに独立に選ばれる。

【0017】

好ましい局面にしたがって、Aは式：

【化5】



30

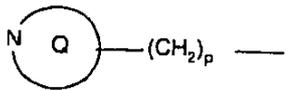
の基であり、ここで、mは2又は3、好ましくは3であり、及びR⁷及びR⁸はそれらが結合されるN原子と共に取られ、置換されない又は1又は2の(C₁-C₄)アルキル、好ましくはメチルにより置換される5又は6員飽和ヘテロ環を形成する。より好ましくは、R⁷及びR⁸はそれらが結合されるN-原子と共に取られ、置換されない又は1又は2のメチルにより置換される5員飽和ヘテロ環を形成する。

40

【0018】

他の好ましい局面にしたがって、Aは式：

【化6】



の基であり、ここで、pは0であり、及びQは、(C₁-C₄)アルキル、好ましくはイソプロピルにより窒素原子上で場合により置換される6員飽和ヘテロ環である。

【0019】

本発明にしたがう特に好ましい化合物は以下の実施例の節中に挙げられるもの及びより詳細には：

- 7 - ピリダジン - 3 - イル - 2 - (3 - ピロリジン - 1 - イルプロボキシ) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 1 , 7 - ナフチリジン、
- 6 - ピラジン - 2 - イル - 2 - (3 - ピロリジン - 1 - イルプロボキシ) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 1 , 6 - ナフチリジン、
- 6 - (6 - メチルピリジン - 3 - イル) - 2 - (3 - ピロリジン - 1 - イルプロボキシ) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 1 , 6 - ナフチリジン、
- 6 - ピリダジン - 3 - イル - 2 - (3 - ピロリジン - 1 - イルプロボキシ) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 1 , 6 - ナフチリジン、
- N - メチル - 6 - [2 - (3 - ピロリジン - 1 - イルプロボキシ) - 7 , 8 - チヒドロ - ナフチリジン - 6 (5 H) - イル] ニコチンアミド、
- 6 - [2 - (3 - ピペリジン - 1 - イルプロボキシ) - 7 , 8 - チヒドロ - 1 , 6 - ナフチリジン - 6 (5 H) - イル] ニコチンアミド、
- 2 - (3 - ピペリジン - 1 - イルプロボキシ) - 6 - ピリダジン - 3 - イル - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 1 , 6 - ナフチリジン、
- N , N - チメチル - 6 - [2 - (3 - ピロリジン - 1 - イルプロボキシ) - 7 , 8 - チヒドロ - 1 , 6 - ナフチリジン - 6 (5 H) - イル] ニコチンアミド、
- 2 - { 3 - [(2 R) - 2 - メチルピロリジン - 1 - イル] プロボキシ } - 6 - ピリダジン - 3 - イル - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 1 , 6 - ナフチリジン、
- 6 - (6 - メチルピリジン - 3 - イル) - 2 - { 3 - [(2 R) - 2 - メチルピロリジン - 1 - イル] プロボキシ } - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 1 , 6 - ナフチリジン、
- 2 - { 3 - [(2 R) - 2 - メチルピロリジン - 1 - イル] プロボキシ } - 6 - ピラジン - 2 - イル - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 1 , 6 - ナフチリジン、
- N - メチル - 5 - [2 - (3 - ピロリジン - 1 - イルプロボキシ) - 7 , 8 - チヒドロ - 1 , 6 - ナフチリジン - 6 (5 H) - イル] ピリジン - 2 - カルボキサミド、
- 2 - { 3 - [(2 S) - 2 - メチルピロリジン - 1 - イル] プロボキシ } - 6 - ピリダジン - 3 - イル - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 1 , 6 - ナフチリジン、
- 2 - { 3 - [(2 S) - 2 - メチルピロリジン - 1 - イル] プロボキシ } - 6 - ピラジン - 2 - イル - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 1 , 6 - ナフチリジン、
- 6 - (6 - メチルピリジン - 3 - イル) - 2 - { 3 - [(2 S) - 2 - メチルピロリジン - 1 - イル] プロボキシ } - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 1 , 6 - ナフチリジン、
- N - メチル - 6 - [2 - { 3 - [(2 R) - 2 - メチルピロリジン - 1 - イル] プロボキシ } - 7 , 8 - チヒドロ - 1 , 6 - ナフチリジン - 6 (5 H) - イル] ニコチンアミド、

【0020】

- 2 - [(1 - イソプロピルピペリジン - 4 - イル) オキシ] - 6 - ピラジン - 2 - イル - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 1 , 6 - ナフチリジン、
- N , N - チメチル - 5 - [2 - (3 - ピロリジン - 1 - イルプロボキシ) - 7 , 8 - チヒドロ - 1 , 6 - ナフチリジン - 6 (5 H) - イル] ピリジン - 2 - カルボキサミド、
- N - メチル - 5 - [2 - { 3 - [(2 R) - 2 - メチルピロリジン - 1 - イル] プロボキシ

10

20

30

40

50

シ} - 7, 8 - ゼヒドロ - 1, 6 - ナフチリジン - 6 (5H) - イル]ピリジン - 2 - カルボキサミド、

N - メチル - 6 - [2 - { 3 - [(2S) - 2 - メチルピロリジン - 1 - イル]プロボキシ

シ} - 7, 8 - ゼヒドロ - 1, 6 - ナフチリジン - 6 (5H) - イル]ニコチンアミド、
2 - [(1 - イソプロピルピペリジン - 4 - イル)オキシ] - 6 - (6 - メチルピリジン

- 3 - イル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 6 - ナフチリジン、
6 - [2 - [(1 - イソプロピルピペリジン - 4 - イル)オキシ] - 7, 8 - ゼヒドロ -

1, 6 - ナフチリジン - 6 (5H) - イル] - N - メチルニコチンアミド、
5 - [2 - [(1 - イソプロピルピペリジン - 4 - イル)オキシ] - 7, 8 - ゼヒドロ -

1, 6 - ナフチリジン - 6 (5H) - イル] - N - メチルピリジン - 2 - カルボキサミド 10

及び
5 - [2 - (3 - ピロリジン - 1 - イルプロボキシ) - 7, 8 - ゼヒドロ - 1, 6 - ナフチリジン - 6 (5H) - イル]ピリジン - 2 - カルボキサミド、及びそれらの医薬として許容される塩及び溶媒和物である。

【 0 0 2 1 】

式 (I) 又は式 (I ') の化合物の医薬として許容される塩はそれらの酸添加及び塩基塩を含む。

好適な酸添加塩は非毒性塩を形成する酸から形成される。例は酢酸塩、アスパラギン酸塩、安息香酸塩、ベシル酸塩、重炭酸塩 / 炭酸塩、重硫酸塩 / 硫酸塩、ホウ酸塩、カムシル酸塩、クエン酸塩、エチシル酸塩、エシル酸塩、蟻酸塩、フマル酸塩、グルセプト酸塩、グルコン酸塩、グルクロン酸塩、ヘキサフルオロリン酸塩、ヒベンズ酸塩、塩酸塩 / 塩化物、臭化水素酸塩 / 臭化物、ヨー化水素酸塩 / ヨー化物、イセチオン酸塩、乳酸塩、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、マロン酸塩、メシル酸塩、メチル硫酸塩、ナフチル酸塩、2 - ナブシル酸塩、ニコチン酸塩、硝酸塩、オロト酸塩、シュウ酸塩、バルミチン酸塩、パモ酸塩、リン酸塩 / リン酸水素 / リン酸二水素、糖酸塩、ステアリン酸塩、琥珀酸塩、酒石酸塩、トシル酸塩及びトリフルオロ酢酸塩を含む。

【 0 0 2 2 】

好適な塩基塩は非毒性塩を形成する塩基から形成される。例はアルミニウム、アルギニン、ベンザチン、カルシウム、コリン、ジエチルアミン、ジオールアミン、グリシン、リジン、マグネシウム、メグルミン、オラミン、カリウム、ナトリウム、トロメタミン及び亜鉛塩を含む。

【 0 0 2 3 】

酸及び塩基のヘミ塩、例えば、ヘミ硫酸及びヘミカルシウム塩もまた形成されうる。好適な塩の概略については、Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use by Stahl and Wermuth (Wiley - VCH, Weinheim, Germany, 2002)を参照のこと。

【 0 0 2 4 】

式 (I) 又は式 (I ') の化合物の医薬として許容される塩は 1 以上の 3 の方法により調製されうる：

- (i) 式 (I) 又は式 (I ') の化合物を所望の酸又は塩基と反応させることにより；
- (i i) 式 (I) 又は式 (I ') の化合物の好適な前駆体から酸 - 又は塩基 - 不安定保護基を除去することにより又は所望の酸又は塩基を用いて、好適な環状前駆体、例えば、ラクトン又はラクタムを環開放することにより；又は
- (i i i) 適切な酸又は塩基との反応により又は好適なイオン交換カラムの方法により式 (I) 又は式 (I ') の化合物の 1 の塩を他のものに変換することにより。

【 0 0 2 5 】

全ての 3 の反応は典型的に溶液中で行われる。生ずる塩は析出し、及びろ過により回収されうる又は溶媒の蒸発により回復されうる。生ずる塩中のイオン化の程度は完全にイオン化されたものからほとんどイオン化されないものまで変化しうる。

10

20

30

40

50

【0026】

本発明に係る化合物は非溶媒和化及び溶媒和化形の両方で存在しうる。上記用語「溶媒和物」は本発明に係る化合物及び化学量論量の1以上の医薬として許容される溶媒分子、例えば、エタノールを含む分子複合体を示すために本明細書中で使用される。上記用語「水和物」は前記溶媒が水であるとき使用される。

【0027】

包接化合物、薬物-ホスト封入複合体の如き複合体は本発明の範囲内に含まれ、ここで、上記に挙げられる溶媒和物と対照的に、上記薬物及びホストは化学量論又は非化学量論量で存在する。化学量論又は非化学量論量で存在しうる2以上の有機及び/又は無機化合物を含む薬物複合体もまた含まれる。生ずる複合体はイオン化され、部分的にイオン化され又は非イオン化されうる。上記複合体の概略については、*J Pharm Sci*, 64(8), 1269-1288, by Haleblan (August 1975)を参照のこと。

10

【0028】

本明細書中後には、式(I)又は式(I')の化合物についての全ての引用はそれらの塩、溶媒和物及び複合体の及びそれらの塩の溶媒和物及び複合体の引用を含む。

本発明に係る化合物は、それらの全ての同質異像及び晶癖、本明細書中後に定義されるそれらのプロドラッグ及び(光学、幾何及び互変異性体を含む)異性体及び式(I)又は式(I')の同位体標識化合物を含む、本明細書中前記に定義される式(I)又は式(I')の化合物を含む。

20

【0029】

示されるように、式(I)又は式(I')の化合物のいわゆる「プロドラッグ」はまた本発明の範囲内である。したがって、それ自体ほとんど又は全く薬理的活性を有しえない式(I)又は式(I')の化合物のいくつかの誘導体は、体内又は体上に投与されるとき、例えば、加水分解切断により、所望の活性を有する式(I)又は式(I')の化合物に変換されうる。上記誘導体は「プロドラッグ」と呼ばれる。プロドラッグの使用についてのさらなる情報は Pro-drugs as Novel Delivery Systems, Vol. 14, ACS Symposium Series (T. Higuchi and W. Stella)及び Bioreversible Carriers in Drug Design, Pergamon Press, 1987 (ed. E. B. Roche, American Pharmaceutical Association)中に見られうる。

30

【0030】

本発明にしたがうプロドラッグは、例えば、式(I)又は式(I')の化合物中に存在する適切な官能基を、例えば、Design of Prodrugs by H. Bundgaard (Elsevier, 1985)中に示される「プロ-基」として当業者に知られるある基で置換することにより作出されうる。

【0031】

本発明にしたがうプロドラッグのいくつかの例は：

(i) 式(I)又は式(I')の化合物がカルボン酸官能基(-COOH)、そのエステルを含む場合、例えば、式(I)又は式(I')の化合物のカルボン酸官能基の水素が(C₁-C₆)アルキルにより置換される化合物；

40

(ii) 式(I)又は式(I')の化合物がアルコール官能基(-OH)、そのエーテルを含む場合、例えば、式(I)又は式(I')の化合物のアルコール官能基の水素が(C₁-C₆)アルカノイルオキシメチルにより置換される化合物；及び

(iii) 式(I)又は式(I')の化合物が第一又は第二アミノ官能基(-NH₂又は-NHR、ここで、R=H)、そのアミドを含む場合、例えば、場合により、式(I)又は式(I')の化合物のアミノ官能基の1又は両方の水素が(C₁-C₁₀)アルカノイルにより置換される化合物

を含む。

50

【0032】

上記例及び他のプロドラッグ型の例にしたがう置換基のさらなる例は上記に挙げられる引用文献中に見られうる。さらに、式(I)又は式(I')のいくつかの化合物はそれ自体、他の式(I)又は式(I')の化合物のプロドラッグとしてはたらきうる。

式(I)又は式(I')の化合物の代謝産物、すなわち、上記薬物の投与に際して in vivo で形成される化合物もまた本発明の範囲内に含まれる。本発明にしたがう代謝産物のいくつかの例は：

(i) 式(I)又は式(I')の化合物がメチル基を含む場合、そのヒドロキシメチル誘導体(-CH₃ - CH₂OH)；

(ii) 式(I)又は式(I')の化合物がアルコキシ基を含む場合、そのヒドロキシ誘導体(-OR - OH)；

(iii) 式(I)又は式(I')の化合物が第三アミノ基を含む場合、その第二アミノ誘導体(-NR^aR^b - NHR^a又は-NHR^b)；

(iv) 式(I)又は式(I')の化合物が第二アミノ基を含む場合、その第一誘導体(-NHR^a - NH₂)；

(v) 式(I)又は式(I')の化合物がフェニル基を含む場合、そのフェノール誘導体(-Ph - PhOH)；及び

(vi) 式(I)又は式(I')の化合物がアミド基を含む場合、そのカルボン酸誘導体(-CONR^cR^d - COOH)

を含む。

【0033】

1以上の不斉炭素原子を含む式(I)又は式(I')の化合物は2以上の立体異性体として存在しうる。構造異性体が低エネルギーバリアを介して相互変換可能である場合、互変異性体異性(「互変異性」)が起こりうる。これは、例えば、イミノ、ケト又はオキシム基を含む式(I)又は式(I')の化合物においてプロトン互変異性又は芳香基を含む化合物においていわゆる原子価互変異性の形態を取りうる。単一の化合物が1超の型の異性を示しうることになる。

【0034】

1超の型の異性を示す化合物、及びそれらの1以上の混合物を含む、式(I)又は式(I')の化合物の全ての立体異性体、幾何異性体及び互変異性形が本発明の範囲内に含まれる。対イオンが光学活性である酸添加又は塩基塩、例えば、d-乳酸塩若しくはl-リジン又はラセミ体、例えば、dl-酒石酸塩又はdl-アルギニンもまた含まれる。

【0035】

個々のエナンチオマーの調製/単離のための慣用の技術は好適な光学的に純粋な前駆体からのキラル合成又は例えば、キラル高圧液体クロマトグラフィー(HPLC)を用いたラセミ体(又は塩若しくは誘導体のラセミ体)の分解を含む。

【0036】

あるいは、上記ラセミ体(又はラセミ前駆体)は好適な光学活性化合物、例えば、アルコール又は式(I)又は式(I')の化合物が酸性又は塩基性基を含む場合、1-フェニルエチルアミン又は酒石酸の如き塩基又は酸と反応されうる。生ずるジアステレオマー混合物はクロマトグラフィー及び/又は画分結晶化により分離され及び上記ジアステレオアイソマーの1又は両方は当業者に周知の方法により対応する純粋なエナンチオマー(単数又は複数)に変換されうる。

【0037】

本発明に係るキラル化合物(及びそのキラル前駆体)は体積で0~50%のイソプロパノール、典型的に2%~20%、及び体積で0~5%のアルキルアミン、典型的に0.1%ジエチルアミンを含む、炭化水素、典型的にヘプタン又はヘキサンから成る移動相を有する不斉樹脂上でのクロマトグラフィー、典型的にHPLCを用いてエナンチオマーが豊富な形態で得られうる。溶離物の濃縮は濃い混合物を与える。

【0038】

10

20

30

40

50

立体異性集合物は当業者に知られる慣用の技術により分離されうる - 例えば、Stereochemistry of Organic Compounds by E. L. Eliel and S. H. Wilen (Wiley, New York, 1994) を参照のこと。

【0039】

本発明は、1以上の原子が同じ原子番号を有するが、天然に優位を占める原子質量又は質量数とは異なる原子質量又は質量数を有する原子により置換される式(I)又は式(I')の全ての医薬として許容される同位体標識化合物を含む。

【0040】

本発明に係る化合物における封入のために好適な同位体の例は²H及び³Hの如き水素、¹¹C、¹³C及び¹⁴Cの如き炭素、³⁶Clの如き塩素、¹⁸Fの如きフッ素、¹²³I及び¹²⁵Iの如きヨウ素、¹³N及び¹⁵Nの如き窒素、¹⁵O、¹⁷O及び¹⁸Oの如き酸素、³²Pの如きリン、及び³⁵Sの如き硫黄の同位体を含む。

10

【0041】

式(I)又は式(I')のある同位体標識化合物、例えば、放射活性同位体を組み込むものは薬物及び/又は基質組織分布研究において有用である。放射活性同位体、トリチウム、すなわち、³H、及び炭素-14、すなわち、¹⁴Cはそれらの組み込みの容易さ及び容易な検出方法の観点からこの目的のために特に有用である。

【0042】

重水素、すなわち、²Hの如きより重い同位体での置換はより大きな代謝安定性から生ずるある治療的利点、例えば、増大した*in vivo*半減期又は減少した投与量必要性を提供しうる、及びそれゆえ、いくつかの状況において好まれうる。¹¹C、¹⁸F、¹⁵O及び¹³Nの如き陽電子放射同位体での置換は基質受容体占有を調べるためのPositron Emission Topography (PET) 研究において有用でありうる。

20

【0043】

式(I)又は式(I')の同位体標識化合物は一般的に以前に使用される非標識試薬の代わりに適切な同位体標識試薬を用いて当業者に知られる慣用の技術により又は付属の実施例及び調製中に示されるものに類似のプロセスにより調製されうる。

本発明にしたがう医薬として許容される溶媒和物は、結晶化の溶媒が同位体置換されうるもの、例えば、D₂O、d₆-アセトン、d₆-DMSOを含む。

30

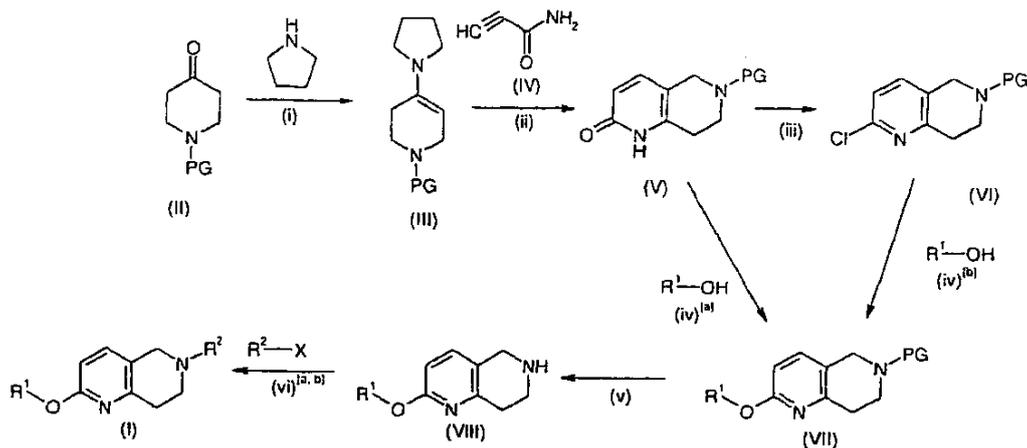
【0044】

本発明にしたがう式(I)及び(I')の化合物は以下に示される一般法中に示される手順により又は実施例の節及び調製の節中に示される特定の方法により又はそれらの通常の変更により調製されうる。本発明はまたその中で使用される新規中間体に加えて、式(I)又は式(I')の化合物を調製するための1以上のこれらのプロセスをも含む。

【0045】

A及びR¹が上記に定義されるとおりである一般式(I)の化合物は反応スキーム1:

【化7】



10

にしたがって調製されうる。

【0046】

一般式 (II) の化合物は商業的に入手可能である又は文献中で知られる。PG はベンジル又はアリの如き保護基であり、及び好ましくはベンジルである。保護基の使用は “Protective Groups in Organic Synthesis”, T. Greene and P. Wuts, 3rd edition, 1999, John Wiley and Sons 中に示される。

20

【0047】

一般式 (III) の化合物はプロセス段階 (i) : 1 ~ 24 時間のトルエン又はキシレンの如き好適な溶媒中での高温 (例えば、111 ~ 145) での Dean and Stark 条件下でのピロリジンとの反応及び同時の水の除去により式 (II) の化合物から調製されうる。

【0048】

あるいは、化合物 (II) は脱水条件下、例えば、テトラヒドロフランの如き好適な溶媒中で分子ふるい又は硫酸マグネシウムの如き脱水剤の存在下で調製されうる。典型的な条件は還流及び Dean and Stark 条件下で 5 時間加熱される、トルエン中の 1 当量の化合物 (II) 及び 1 ~ 1.5 当量 (モラー) のピロリジンから成る。

30

【0049】

一般式 (V) の化合物はプロセス段階 (ii) : 1 ~ 24 時間のトルエン、エタノール、キシレン又はテトラヒドロフランの如き好適な溶媒中での高温 (例えば、111) での過剰の化合物 (IV) [J. Amer. Chem. Soc. 110 (12), 3965 - 9; 1988] との反応により一般式 (III) の化合物から調製されうる。典型的な条件は還流及び Dean and Stark 条件下で 8 時間加熱される、トルエン中での 1 当量の化合物 (III) 及び 1.5 ~ 2 当量の化合物 (IV) から成る。

40

【0050】

あるいは、式 (V) の化合物は還流でジオキサン中でのエトキシメチレンマロン酸ジエチル、還流での NH₄OAc 及び HCl での連続処理 (PG = ベンジル、EP 588500 を参照のこと)、続いてチ (エチレングリコール) の如き好適な溶媒中での高温 (例えば、220 ~ 240) での脱カルボキシル化を含む 2 段階プロセスにより式 (III) の化合物から調製されうる。

【0051】

一般式 (VI) の化合物はプロセス段階 (iii) : 1 ~ 24 時間の高温 (例えば、1

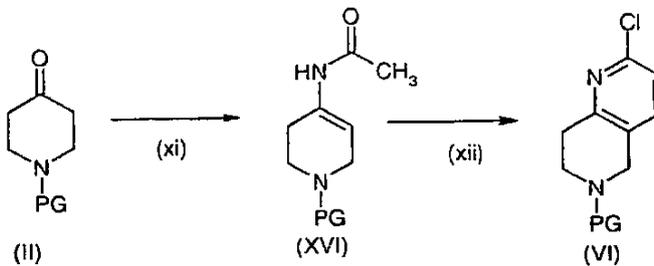
50

45 まで)での、場合によりトリエチルアミンの如き好適な塩基及びチオキサンの如き好適な溶媒の存在下での、垂リン酸オキシクロリド/垂リン酸ペンタクロリドの如き好適な塩素化剤との反応により一般式(V)の化合物から調製されうる。典型的な条件は還流下で3時間加熱される、過剰の垂リン酸オキシクロリド中の1当量の化合物(V)及び1当量の垂リン酸ペンタクロリドから成る。

【0052】

あるいは、一般式(VI)の化合物は以下のように調製されうる：

【化8】



10

一般式(XVI)の化合物はプロセス段階(xi)：1～24時間のキシレン又はトルエンの如き好適な溶媒中での、para-トルエン sulfonic acid又はトリフルオロ酢酸の如き好適な酸の存在下での、高温でのDean and Stark条件下でのアセトアミドとの反応、及び同時の水の除去により式(II)の化合物から調製されうる。典型的な条件は50℃で18時間加熱される、トルエン中の1.0当量の化合物(II)、1.0～3.0当量のアセトアミド及び1.0～1.2当量のpara-トルエン sulfonic acidから成る。

20

【0053】

一般式(VI)の化合物はプロセス段階(xii)：6～72時間の、高温での、場合によりジクロロメタンの如き好適な溶媒の存在下での、N,N-ジメチルホルムアミド又は(クロロメチレン)ジメチルイミニウム塩化物の如き好適なVilsmeier試薬及び酸塩化リンの存在下でのVilsmeier-Haack型反応により式(XVI)の化合物から調製されうる。典型的な条件は75℃で6時間加熱される、1.0当量の化合物(XVI)、1.0～1.2当量のN,N-ジメチルホルムアミド及び過剰の酸塩化リンから成る。

30

【0054】

一般式(VII)の化合物はプロセス段階(iv)^[a]：1～48時間の、高温での、トルエン、テトラヒドロフラン又はN,N-ジメチルホルムアミドの如き好適な溶媒中での、トリ-ブチルフォスフィン又はトリフェニルフォスフィンの如き好適なフォスフィン及びアゾカルボン酸ジエチル又は1,1'-アゾビス(N,N-ジメチルホルムアミド)の如き好適なアゾ化合物の存在下での好適なアルコールA-OHとのMitsunobu反応により化合物(V)から調製されうる。典型的な条件は85℃で18時間加熱される、トルエン中の1当量の化合物(V)、1.0～1.2当量のA-OH、1.0～1.2当量のトリ-ブチルフォスフィン及び1.0～1.2当量の1,1'-アゾビス(N,N-ジメチルホルムアミド)から成る。

40

【0055】

好ましくは、一般式(VII)の化合物はプロセス段階(iv)^[b]：12～24時間の、高温(例えば、67℃)での、テトラヒドロフラン又はN,N-ジメチルホルムアミドの如き好適な溶媒中での、ナトリウムヒドライド又はカリウムブトキシドの如き好適な塩基の存在下でのアルコールA-OHとの反応により一般式(VI)の化合物から調製されうる。典型的な条件は還流下で18時間加熱される、テトラヒドロフラン中の、1.0

50

当量の化合物(VI)、1~2当量のカリウムブトキシド及び1.0~1.5当量のアルコールA-OHから成る。

【0056】

式(VIII)の化合物はプロセス段階(v): T. W. Greene and P. Wutzによる“Protecting Groups in Organic Synthesis”(上記を参照のこと)中に示される標準の方法を用いて化合物(VII)の脱保護により一般式(VII)の化合物から調製されうる。PGがベンジルであるとき、典型的な条件はエタノール中で還流下で1時間加熱される、1.0当量の化合物(VII)、5.0当量の蟻酸アンモニウム及び10%(w/w) Pd/C(触媒)から成る。

10

【0057】

式(I)の化合物はプロセス段階(vi)^[a]: マイクロ波反応ヒーター中で高温(例えば、110)で加熱される、ブタノールの如き好適な溶媒中での、ナトリウムブトキシド又はトリエチルアミンの如き好適な塩基及びBINAPを伴うPd₂(dba)₃の如き好適な触媒系の存在下での、ハライドR¹X(R¹は上記に定義されるとおりであり、及びXはハロ及び好ましくはクロロ又はプロモである)との反応により式(VIII)の化合物から調製されうる。典型的な条件は110で0.5~3.0時間の、ブタノール中の1当量の化合物(VIII)、1~3当量のR¹-X、1.2~3.6当量のナトリウムブトキシド、5~15mol% Pd₂(dba)₃及び10~30mol% BINAPから成る。

20

【0058】

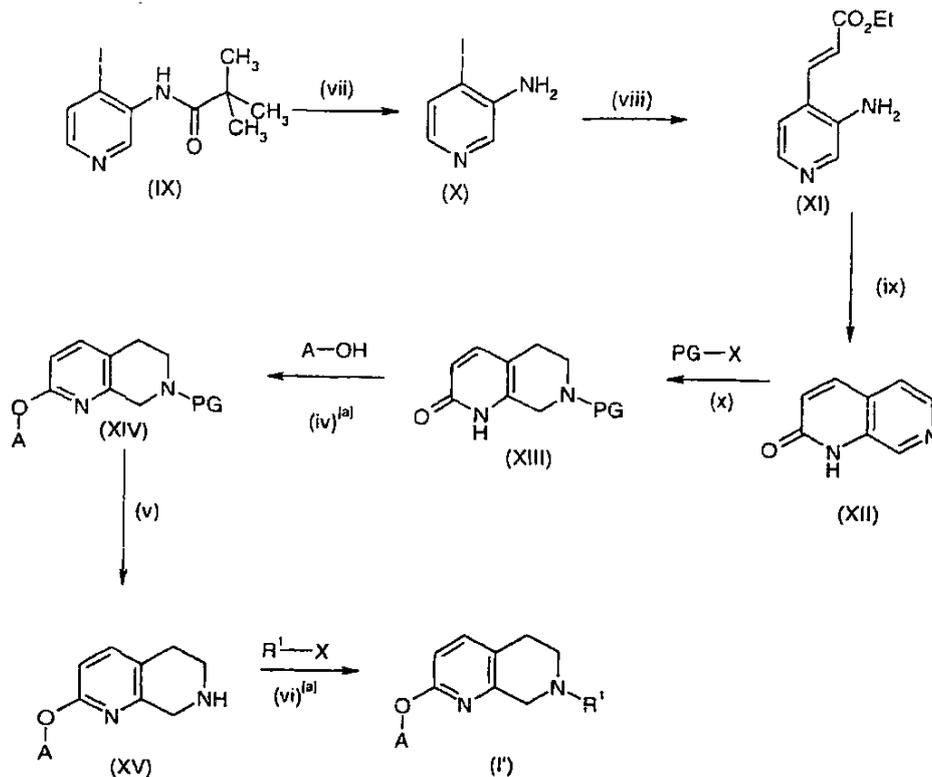
あるいは、式(I)の化合物はプロセス段階(vi)^[b]: 1~48時間の、25~150での、クロロベンゼン、ジメチルスルフォキシド又はブタノール及びNMPの如き好適な溶媒中での、場合により炭酸カリウム、ナトリウムブトキシド又は炭酸ナトリウムの如き好適な塩基の存在下での、ハライドR¹X(R¹は上記に定義されるとおりであり、及びXはハロ及び好ましくはクロロ又はプロモである)との反応により式(VIII)の化合物から調製されうる。典型的な条件は還流下で24~48時間加熱される、クロロベンゼン及びNMP中の1当量の化合物(VIII)、1~1.5当量のR²X及び1~1.5当量の炭酸カリウムから成る。

【0059】

A及びR¹が上記に定義されるとおりである一般式(I')の化合物は反応スキーム2:

30

【化9】



スキーム2

にしたがって調製されうる。

化合物 (IX) は L. Estel et al (J. Org. Chem. 53 (12), 2740-4; 1988) の方法との類似により調製されうる。

化合物 (X) はプロセス段階 (vii): 1~6 時間の高温 (例えば、100) での、水又はメタノールの如き好適な溶媒中での、硫酸又は塩酸の如き好適な酸での加水分解により化合物 (IX) から調製されうる。典型的な条件は還流下で 1 時間加熱される、過剰の希釈硫酸中での 1 当量の化合物 (IX) から成る。

【0060】

化合物 (XI) はプロセス段階 (viii): T. Sakamoto et al (Chem. and Pharm. Bull. 33 (11) 4764-8; 1985) の方法と類似の方法により化合物 (X) から調製されうる。典型的な条件は 80 で 3 時間の N, N - ジメチルフォルムアミド中の、1.0 当量の化合物 (X)、1.2 当量のアクリル酸エチル、10 mol % 酢酸パラジウム、20 mol % tri - (O - t o l y l) フォスフィン、及び 1 - 1.5 当量のトリエチルアミンから成る。

【0061】

化合物 (XII) は Chem. and Pharm. Bull. 33 (11), 4764-8; 1985 中に示されるようにプロセス段階 (ix) により化合物 (XI) から調製されうる。典型的な条件は還流下で 1 時間加熱される、エタノール中の 1 当量の化合物 (XI) 及び 4 当量のナトリウムエトキシドから成る。

【0062】

一般式 (XIII) の化合物はプロセス段階 (x): T. W. Greene and P. Wutz による "Protecting Groups in Organic Synthesis" 中に示される標準の方法を用いた、臭化アリル又は臭化ベンジルの如き好適な保護基での N - 原子の保護、続くナトリウムボロヒドリド、ジソブチル

10

20

30

40

50

アンモニウムヒドリド又はリチウムアルミニウムヒドリドの如き好適な還元剤での還元により化合物(X I I)から調製されうる。典型的な条件は還流下で1~5時間加熱される、エタノール中の、1当量の化合物(X I I)及び1~1.5当量の臭化ベンジル、続く0~4で0~60分間の4.0~6.0当量のナトリウムボロヒドリドの添加から成る。

一般式(X I V)の化合物はスキーム1中に示されるプロセス段階(i v)^[a]により一般式(X I I I)の化合物から調製されうる。

【0063】

一般式(X V)の化合物はスキーム1中に示されるプロセス段階(v)により一般式(X I V)の化合物から調製されうる。

一般式(I)の化合物はスキーム1中に示されるプロセス段階(v i)^[a]により一般式(X V)の化合物から調製されうる。

【0064】

前記方法中で用いる新規出発物質の全ての上記反応及び調製は慣用であり、及びそれらのパフォーマンス又は調製のための適切な試薬及び反応条件並びに所望の生成物を単離する手順は先行文献及び本明細書中の実施例及び調製に関して当業者に周知であろう。

【0065】

医薬的使用のために意図される本発明に係る化合物は結晶又は非晶質製品として投与されうる。それらは沈殿、結晶化、凍結乾燥、スプレイ乾燥又は蒸発乾燥の如き方法により、例えば、固体プラグ、粉末又はフィルムとして得られうる。マイクロ波又は無線周波数乾燥はこの目的のために使用されうる。

【0066】

それらは単独で又は1以上の本発明に係る他の化合物と共に若しくは1以上の他の薬物と共に(又はそれらの組み合わせとして)投与されうる。一般的に、それらは1以上の医薬として許容される賦形剤を伴う調剤として投与されるであろう。上記用語「賦形剤」は本発明に係る化合物(単数又は複数)以外の成分を示すために本明細書中で使用される。賦形剤の選択は大部分、特定の投与様式、溶解性及び安定性に対する上記賦形剤の効果、及び投与形態の性質の如き因子によるであろう。

【0067】

本発明に係る化合物のデリバリーのために好適な医薬組成物及びそれらの調製方法は当業者に容易に明らかであろう。上記組成物及びそれらの調製方法は、例えば、Remington's Pharmaceutical Sciences, 19th Edition (Mack Publishing Company, 1995) 中に見られうる。

【0068】

本発明に係る化合物は経口で投与されうる。経口投与は上記化合物が胃腸腔に入るように飲み込むことを含みうる又は上記化合物が口腔から直接的に血流に入る頬の又は舌下の投与が使用されうる。

【0069】

経口投与のために好適な調剤は錠剤; 粒子、液体又は粉末を含むカプセル; (液体充填を含む)ロゼンジ、チュー、多-及びナノ-粒子の如き固体調剤、ジェル、固体溶液、リポソーム、フィルム、小卵、スプレイ及び液体調剤を含む。

【0070】

液体調剤は懸濁物、溶液、シロップ及びエリキシル剤を含む。上記調剤は軟らかい又は硬いカプセル中の充填剤として使用され、及び典型的に担体、例えば、水、エタノール、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、メチルセルロース又は好適な油、及び1以上の乳化剤及び/又は懸濁剤を含む。液体調剤はまた例えば、サシェからの固体の再構築によっても調製されうる。

【0071】

本発明に係る化合物はまたLiang and Chen (2001)によるExp

10

20

30

40

50

ert Opinion in Therapeutic Patents, 11(6), 981-986中に示されるものの如き即時溶解性、即時崩壊性投与形態中でも使用されうる。

【0072】

錠剤投与形態のために、用量により、上記薬物は投与形態の1重量%~80重量%、より典型的には投与形態の5重量%~60重量%を占めうる。上記薬物に加えて、錠剤は一般的に崩壊剤を含む。崩壊剤の例はグリコール酸ナトリウムデンブン、カルボキシメチルセルロースナトリウム、カルボキシメチルセルロースカルシウム、クロスカルメロースナトリウム、クロスポヴィドン、ポリヴィニルピロリドン、メチルセルロース、微晶質セルロース、低級アルキル置換ヒドロキシプロピルセルロース、デンブン、前ゼラチン化デンブン及びアルギン酸ナトリウムを含む。一般的に、上記崩壊剤は投与形態の1重量%~25重量%、好ましくは5重量%~20重量%を含むであろう。

10

【0073】

結合剤は一般的に錠剤調剤に粘着性の性質を与えるために使用される。好適な結合剤は微晶質セルロース、ゼラチン、糖、ポリエチレングリコール、天然及び合成ガム、ポリヴィニルピロリドン、前ゼラチン化デンブン、ヒドロキシプロピルセルロース及びヒドロキシプロピルメチルセルロースを含む。錠剤はまたラクトース(一水和物、スプレイ乾燥一水和物、無水物等)、マンニトール、キシリトール、デキストロース、スクロース、ソルビトール、微晶質セルロース、デンブン及び二塩基リン酸カルシウム二水和物の如き希釈剤をも含みうる。

20

【0074】

錠剤はまたラウリル硫酸ナトリウム及びポリソルベート80の如き界面活性剤、及び二酸化珪素及びタルクの如き滑走剤をも場合により含みうる。存在するとき、界面活性剤は錠剤の0.2重量%~5重量%を含みうる、及び滑走剤は錠剤の0.2重量%~1重量%を含みうる。

【0075】

錠剤はまた一般的にステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸亜鉛、ステアリン酸フマル酸ナトリウム及びステアリン酸マグネシウムとラウリル硫酸ナトリウムの混合物の如き潤滑剤をも含む。潤滑剤は一般的に錠剤の0.25重量%~10重量%、好ましくは0.5重量%~3重量%を含む。

30

【0076】

他の可能性のある成分は抗酸化剤、着色剤、香味剤、保存剤及び味マスキング剤を含む。

例示的な錠剤は約80%までの薬物、約10重量%~約90重量%の結合剤、約0重量%~約85重量%の希釈剤、約2重量%~約10重量%の崩壊剤、及び約0.25重量%~約10重量%の潤滑剤を含む。

【0077】

錠剤配合物は直接的に又はローラーにより圧縮され、錠剤を形成しうる。錠剤配合物又は配合物の一部はあるいは錠剤化の前に湿性-、乾燥-又は融解-粒状化され、融解凍結され又は押し出し成形されうる。最終調剤は1以上の層を含みうる及びコーティングされうる又はコーティングされない;それはカプセル化されることもありうる。

40

【0078】

錠剤の調合は Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets, Vol. 1. by H. Lieberman and L. Lachman (Marcel Dekker, New York, 1980) 中に議論される。

【0079】

ヒト又は獣医学的使用のための飲むことができる経口フィルムは典型的に即時に溶解し又は粘膜炎着性でありうる、柔軟な水溶性又は水で膨張可能な薄いフィルム投与形態であり、及び典型的に式(I)又は式(I')の化合物、フィルム形成重合体、結合剤、溶媒

50

、湿潤剤、可塑剤、安定化剤又は乳化剤、粘性調節剤及び溶媒を含む。上記調節剤のいくつかの成分は1超の機能を果たしうる。

【0080】

式(I)又は式(I')の化合物は水溶性又は不溶性でありうる。水溶性化合物は典型的に溶質の1重量%~80重量%、より典型的には20重量%~50重量%を含む。あまり可溶性でない化合物は組成物のより大きな割合、典型的に溶質の88重量%までを含みうる。あるいは、式(I)又は式(I')の化合物は多粒子ビーズの形態でありうる。

【0081】

フィルム形成重合体は天然ポリサッカライド、タンパク質又は合成ハイドロコロイドから選ばれうる、及び典型的に0.01~99重量%の範囲内、より典型的には30~80重量%の範囲内で存在する。

10

【0082】

他の可能性のある成分は抗酸化剤、着色剤、香味剤及び香味エンハンサー、保存剤、唾液腺刺激剤、冷却剤、(油を含む)共溶媒、皮膚軟化薬、嵩高剤、抗泡立ち剤、界面活性剤及び味マスキング剤を含む。

【0083】

本発明にしたがうフィルムは典型的にはがすことができる裏打ち支持又は紙上にコーティングされた薄い水性フィルムの蒸発乾燥により調製される。これは乾燥オープン又はトンネル、典型的に混合コーター乾燥器内で又は凍結乾燥若しくは真空化によりなされうる。

20

経口投与のための固体調節剤は即時及び/又は調節放出であるように調合されうる。調節放出調節剤は遅延-、維持-、拍動性-、制御-、標的化及びプログラム化放出を含む。

【0084】

本発明の目的のために好適な調節放出調節剤は米国特許第6,106,864号中に示される。高エネルギー分散物及び浸透性の及びコーティングされた粒子の如き他の好適な放出技術の詳細は Pharmaceutical Technology Online, 25(2), 1-14, by Verma et al (2001) 中に見られる。制御された放出を達成するためのチューイングガムの使用はWO 00/35298中に示される。

30

【0085】

本発明に係る化合物はまた血流中に、筋肉中に又は内部器官内に直接的に投与されうる。非経口投与のための好適な方法は静脈内、動脈内、腹腔内、包膜内、脳質内、尿道内、胸骨内、頭蓋内、筋内及び皮下を含む。非経口投与のための好適な装置は(微小針を含む)針、インジェクター、針なしインジェクター及び注入技術を含む。

【0086】

非経口調節剤は典型的に塩、炭水化物の如き賦形剤及び(好ましくは3~9のpHにするための)緩衝剤を含みうる水溶液であるが、いくつかの適用について、それらは滅菌非水性溶液として又は滅菌ピローゲンフリー水の如き好適な媒体と共に使用されるべき乾燥形態としてより好適に調合されうる。

【0087】

例えば、凍結乾燥による、滅菌条件下での非経口調節剤の調製は当業者に周知の標準の医薬技術を用いて容易に達成されうる。

40

【0088】

非経口溶液の調製において使用される式(I)又は式(I')の化合物の溶解性は溶解性を高める剤の組み込みの如き、適切な調節剤技術の使用により増大されうる。

非経口投与のための調節剤は即時及び/又は調節放出であるように調合されうる。調節放出調節剤は遅延-、維持-、拍動性-、制御-、標的化及びプログラム化放出を含む。したがって、本発明に係る化合物は活性化合物の調節された放出を提供する埋め込まれた貯蔵物としての投与のために固体、半固体又はチキソトロピー性液体として調合されうる。上記調節剤の例は薬物コーティングスメント及びポリ(d,l-乳酸-共グリコール)酸(PG

50

L A) ミクロスフィアを含む。

【 0 0 8 9 】

本発明に係る化合物はまた皮膚又は粘膜に局所的に、すなわち、皮膚に又は経皮で投与されうる。この目的のための典型的な調剤はジェル、ハイドロゲル、ローション、溶液、クリーム、軟膏、散布剤、ドレッシング、フォーム、フィルム、皮膚パッチ、オブラート、インプラント、スポンジ、ファイバー、包帯及びマイクロエマルジョンを含む。リポソームもまた使用されうる。典型的な担体はアルコール、水、鉱油、液体ワセリン、白色ワセリン、グリセリン、ポリエチレングリコール及びプロピレングリコールを含む。浸透エンハンサーは組み込まれうる - 例えば、J . Pharm . Sci . , 88 (10) , 955 - 958 , by Finnin and Morgan (October 1999) を参照のこと。

10

【 0 0 9 0 】

他の局所投与の方法はエレクトロポレーション、イオン導入、フォノフォレシス、ソノフォレシス及び微小針又は針なし (例えば、Powderject (商標)、Bioject (商標) 等) 注入によるデリバリーを含む。

【 0 0 9 1 】

局所投与のための調剤は即時及び/又は調節放出であるように調合されうる。調節放出調剤は遅延 - 、維持 - 、拍動性 - 、制御 - 、標的化及びプログラム化放出を含む。

本発明に係る化合物はまた、典型的に、1, 1, 1, 2 - テトラフルオロエタン又は 1, 1, 1, 2, 3, 3, 3 - ヘプタフルオロプロパンの如き好適な駆出剤の使用を伴って又は伴わずに、乾燥粉末吸入器からの (単独の、混合物として、例えば、ラクトースとの乾燥配合中で又は例えば、フォスファチジルコリンの如きリン脂質と混合された混合成分粒子として) 乾燥粉末の形態で又は加圧容器、ポンプ、スプレー、アトマイザー (好ましくは細かい霧を作出するための電気水力学を用いたアトマイザー) 又は噴霧器からのエロゾルスプレーとして、鼻内に又は吸入により投与されうる。鼻内使用のために、上記粉末は生物粘着剤、例えば、キトサン又はサイクロデキストリンを含みうる。

20

【 0 0 9 2 】

加圧容器、ポンプ、スプレー、アトマイザー又は噴霧器は、例えば、エタノール、水性エタノール又は活性剤の分散、可溶化又は放出延長のための好適な代替の剤、溶媒としての駆出剤 (単数又は複数) 及び場合によるトリオール酸ソルビタン、オレイン酸又はオリゴ乳酸の如き界面活性剤を含む、本発明に係る化合物 (単数又は複数) の溶液又は懸濁物を含む。

30

【 0 0 9 3 】

乾燥粉末又は懸濁調剤における使用の前に、薬物製品は吸入によるデリバリーのために好適な大きさ (典型的に 5 ミクロン未満) まで微小化される。これはスパイラルジェット製粉、流体ベッドジェット製粉、ナノ粒子を形成するための超臨界流体プロセッシング、高圧ホモジェナイゼーション又はスプレー乾燥の如き適切な粉碎法により達成されうる。

【 0 0 9 4 】

吸入器又は注入器における使用のための (例えば、ゼラチン又はヒドロキシプロピルメチルセルロースから作出される) カプセル、プリスター及びカートリッジは本発明に係る化合物、ラクトース又はデンプンの如き好適な粉末基礎及び L - ロイシン、マンニトール又はステアリン酸マグネシウムの如きパフォーマンステータス調節剤の粉末混合物を含むよう調合されうる。ラクトースは無水物又は一水和物の形態でありうる、好ましくは後者である。他の好適な賦形剤はデキストラン、グルコース、マルトース、ソルビトール、キシリトール、フルクトース、スクロース及びトレハロースを含む。

40

【 0 0 9 5 】

細かい霧を作出するために電気水力学を用いたアトマイザーにおける使用のために好適な溶液調剤は 1 作動当たり 1 μ g ~ 20 mg の本発明に係る化合物を含みうる、及び作動体積は 1 μ l ~ 100 μ l まで変化しうる。典型的な調剤は式 (I) 又は式 (I ') の化合物、プロピレングリコール、滅菌水、エタノール及び塩化ナトリウムを含みうる。プロ

50

ピレングリコールの代わりに使用されうる代替の溶媒はグリセロール及びポリエチレングリコールを含む。

【0096】

メントール及びレヴォメントールの如き好適な香味剤又はサッカリン又はサッカリンナトリウムの如き甘味剤は吸入／鼻内投与のために意図される本発明に係る調剤に添加されうる。

【0097】

吸入／鼻内投与のための調剤は、例えば、PGLAを用いて、即時及び／又は調節放出であるように調合されうる。調節放出調剤は遅延 -、維持 -、拍動性 -、制御 -、標的化及びプログラム化放出を含む。

10

【0098】

乾燥粉末吸入器及びエアロゾルの場合、上記投与量単位は計測された量をデリバリーする弁の方法により決定される。本発明にしたがう単位は典型的に $1 \mu\text{g} \sim 4000 \mu\text{g}$ の式 (I) 又は (I') の化合物を含む計測された用量又は「パフ」を投与するよう配置される。1日全体の用量は典型的に単一の用量で又はより通常には1日をとおして分けられた用量として投与されうる $1 \mu\text{g} \sim 20 \text{mg}$ の範囲内である。

【0099】

本発明に係る化合物は、例えば、坐剤、ペッサリー又は浣腸の形態で、直腸で又は膣で投与されうる。ココアバターは伝統的な坐剤基礎であるが、さまざまな代替物は適切に使用されうる。

20

【0100】

直腸／膣投与のための調剤は即時及び／又は調節放出であるように調合されうる。調節放出調剤は遅延 -、維持 -、拍動性 -、制御 -、標的化及びプログラム化放出を含む。

本発明に係る化合物はまた典型的に等張、pH - 調節、滅菌塩水中の微小化懸濁物又は溶液の滴の形態で、眼又は耳にも直接的に投与されうる。眼及び耳の投与のために好適な他の調剤は軟膏、生分解性 (例えば、吸収可能なジェルスポンジ、コラーゲン) 及び非生分解性 (例えば、シリコン) インプラント、オブラート、レンズ及びニオソーム又はリポソームの如き粒子の又は小胞性の系を含む。クロス結合ポリアクリル酸、ポリヴィニルアルコール、ヒアルロン酸、セルロース重合体、例えば、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース又はメチルセルロース又はヘテロポリサッカライド重合体、例えば、ゲランガムの如き重合体は塩化ベンズアルコニウムの如き保存剤と共に組み込まれうる。上記調剤はまたイオン導入によってもデリバリーされうる。

30

【0101】

眼の／耳の投与のための調剤は即時及び／又は調節放出であるように調合されうる。調節放出調剤は遅延 -、維持 -、拍動性 -、制御 -、標的化又はプログラム化放出を含む。本発明に係る化合物は上記に挙げられる投与様式のいずれかにおける使用のためにそれらの溶解性、溶解速度、味マスキング、バイオアベイラビリティ及び／又は安定性を改善するために、サイクロデキストリン及びその好適な誘導体又はポリエチレングリコールを含む重合体の如き可溶性巨大分子体と混合されうる。

【0102】

例えば、薬物 - サイクロデキストリン複合体は一般的にほとんどの投与形態及び投与経路に有用であることがわかっている。封入及び非封入複合体の両方が使用されうる。薬物との直接的な複合体形成の代わりに、サイクロデキストリンは補助添加物として、すなわち、担体、希釈剤又は可溶化剤として使用されうる。これらの目的のために最も通常使用されるものはアルファ -、ベータ - 及びガンマ - サイクロデキストリンであり、その例は国際特許出願番号 WO 91/11172、WO 94/02518 及び WO 98/55148 中に見られうる。

40

【0103】

例えば、特定の疾患又は状態を治療する目的のために、活性化合物の組み合わせを投与することが所望されうるので、そのうちの少なくとも1が本発明にしたがう化合物を含む

50

2以上の医薬組成物が上記組成物の共投与のために好適なキットの形態で便利に合同されうることは本発明の範囲内である。

【0104】

したがって、本発明に係るキットは、そのうちの少なくとも1が本発明にしたがう式(I)又は式(I')の化合物を含む2以上の別々の医薬組成物、及び容器、別々の瓶又は別々のフォイルパケットの如き前記組成物を別々に保持するための手段を含む。上記キットの例は錠剤、カプセル等の包装のために使用されるよく知られるプリスターパックである。

【0105】

本発明に係るキットは異なる投与形態、例えば、経口及び非経口を投与するために、別々の組成物を異なる投与間隔で投与するために又は別々の組成物を互いに対して滴定するために特に好適である。遵守を助けるために、上記キットは典型的に投与のための説明を含み、及びいわゆる記憶補助を伴いうる。

10

【0106】

ヒト患者への投与のために、本発明に係る化合物の1日の総用量は典型的に、もちろん、投与様式により、0.001mg~2000mg内である。例えば、経口投与は1mg~2000mgの1日の総用量を必要としうる一方で、静脈内用量は0.01mg~1000mgしか必要としない場合がある。1日の総用量は単一の又は別々の用量で投与される、及び、医師の指示で、本明細書中に与えられる典型的な範囲からはずれうる。

【0107】

これらの投与量は約60kg~70kgの体重の平均ヒト患者に基づく。医師は幼児及び老人の如き、体重がこの範囲からはずれる患者について用量を容易に決定することができるであろう。

20

疑問を避けるために、「治療」についての本明細書中の引用は治療の、緩和の及び予防の処置についての引用を含む。

【0108】

本発明の他の態様にしたがって、式(I)又は(I')の化合物又はそれらの医薬として許容される塩、誘導形若しくは組成物はまたいくつかの特に所望される治療最終結果を得るために患者に共投与される1以上の追加の治療用剤との組み合わせとして使用される。第二の及びさらなる追加の治療用剤はまた式(I)又は(I')の化合物又はそれらの医薬として許容される塩、誘導形若しくは組成物又は本分野において知られる1以上のヒスタミンH₃受容体リガンドでありうる。より典型的には、第二の及びさらなる治療用剤は異なるクラスの治療用剤から選ばれるであろう。

30

【0109】

本明細書中で使用されるとき、式(I)又は(I')の化合物及び1以上の他の治療用剤についての、用語「共投与」、「共投与される」及び「との組み合わせで」は以下のものを意味することが意図され、及び以下のものについて言及し及び含む：

・治療の必要のある患者への式(I)又は(I')の化合物(単数又は複数)及び治療用剤(単数又は複数)の組み合わせの同時投与であって、上記成分は前記成分を前記患者に実質的に同時に放出する単一の投与形態に共に調合される、

40

・治療の必要のある患者への式(I)又は(I')の化合物(単数又は複数)及び治療用剤(単数又は複数)の組み合わせの実質的に同時の投与であって、上記成分は前記患者により実質的に同時に取られる別々の投与形態に互いに別々に調合され、それに際して前記成分は前記患者に実質的に同時に放出される、

・治療の必要のある患者への式(I)又は(I')の化合物(単数又は複数)及び治療用剤(単数又は複数)の組み合わせの連続投与であって、上記成分はそれぞれの投与の間に顕著な時間間隔をもって前記患者により連続した時間に取りられる別々の投与形態に互いに別々に調合され、それに際して前記成分は前記患者に実質的に異なる時間に放出される；及び

・治療の必要のある患者への式(I)又は式(I')の化合物(単数又は複数)及び治療

50

用剤（単数又は複数）の組み合わせの連続投与であって、上記成分は制御された様式で前記成分を放出する単一の投与形態に共に調合され、それに際してそれらは前記患者により同じ及び/又は異なる時間に同時に、連続して、及び/又は重複して投与される、ここで、それぞれの部分は同じ又は異なる経路により投与されうる。

【0110】

式（I）又は（I'）の化合物（単数又は複数）又はそれらの医薬として許容される塩、誘導形若しくは組成物と共に使用されうる他の治療用剤の好適な例は、非限定的に：

- ・ヒスタミンH₁受容体アンタゴニスト、例えば、ロラチジン、デスロラチジン、フェキソフェナジン及びセチリジン、
- ・ヒスタミンH₄受容体アンタゴニスト、
- ・ヒスタミンH₂受容体アンタゴニスト、
- ・LTB₄、LTC₄、LTD₄、及びLTE₄のアンタゴニストを含む、ロイコトリエンアンタゴニスト、特にモンテルカスト、
- ・PDE4阻害剤又はPDE5阻害剤の如きフォスフォヂエステラーゼ阻害剤、
- ・神経伝達物質再取り込み阻害剤、例えば、フルオキセチン、セトラリン、パロキセチン、ジプラシドン、
- ・5-リボキシゲナーゼ（5-LO）阻害剤又は5-リボキシゲナーゼ活性化タンパク質（FLAP）アンタゴニスト、
- ・うっ血除去の使用のための₁-及び₂-アドレナリン作動性受容体アゴニスト血管収縮薬交感神経作用剤、
- ・ムスカリンM₃受容体アンタゴニスト又は抗コリン作動性剤、
- ・₂-アドレナリン作動性受容体アゴニスト、
- ・テオフィリン、

【0111】

- ・クロモグリク酸ナトリウム、
 - ・COX-1阻害剤（NSAIDs）及びCOX-2選択的阻害剤、
 - ・経口又は吸入グルココルチコステロイド、
 - ・内因性炎症物質に対して活性なモノクローナル抗体、
 - ・抗腫瘍壊死因子（抗TNF- α ）剤、
 - ・VLA-4アンタゴニストを含む粘着性分子阻害剤、
 - ・キニン-B₁-及びB₂-受容体アンタゴニスト、
 - ・免疫抑制剤、
 - ・マトリックスメタロプロテアーゼ（MMPs）の阻害剤、
 - ・タキキニンNK₁、NK₂及びNK₃受容体アンタゴニスト、
 - ・エラスターゼ阻害剤、
 - ・アデノシンA_{2a}受容体アゴニスト、
 - ・ウロキナーゼの阻害剤、
 - ・ドパミン受容体に対してはたらく化合物、例えば、D₂アゴニスト、
 - ・NF κ B経路の調節剤、例えば、IKK阻害剤、
 - ・粘液溶解剤又は鎮咳薬として分類されうる剤、
 - ・抗生物質、
 - ・p38MAPキナーゼ、sykキナーゼ又はJAKキナーゼ阻害剤の如きサイトカイン伝達経路の調節剤、
 - ・HDAC阻害剤、及び
 - ・PI3キナーゼ阻害剤
- を含む。

【0112】

本発明にしたがって、式（I）又は（I'）の化合物とヒスタミンH₁受容体アンタゴニスト（例えば、ロラチジン、デスロラチジン、フェキソフェナジン及びセチリジン）、ヒスタミンH₄受容体アンタゴニスト、ヒスタミンH₂受容体アンタゴニスト、LTB₄、

LTC₄、LTD₄、及びLTE₄のアンタゴニストを含むロイコトリエンアンタゴニスト（特にモンテルカスト）、フォスフォヂエステラーゼPDE4阻害剤及び神経伝達物質再取り込み阻害剤（例えば、フルオキセチン、セトラリン、パロキセチン、ジプラシドン）との組み合わせは好ましい。

【0113】

式(I)又は(I')の化合物はH₃受容体と相互作用する能力を有し、及びそれにより、H₃受容体が全ての哺乳類の生理において果たす重要な役割のために、以下にさらに示されるような、広い範囲の治療適用を有する。本発明にしたがって、H₃リガンドはH₃受容体アンタゴニスト、アゴニスト及び逆アゴニストを含むと意味される。本発明にしたがって治療されるべき好ましい適応症について、H₃アンタゴニストは最も好適であると

10

【0114】

それゆえ、本発明のさらなる局面はH₃受容体が関連する疾患、障害、及び状態の治療における使用のための、式(I)又は(I')の化合物又はそれらの医薬として許容される塩、誘導形若しくは組成物に関する。より詳細には、本発明はまた：

・中枢神経系の疾患：睡眠障害、片頭痛、デスキネジー、ストレス誘発不安、精神病性障害、癲癇、アルツハイマー病又は軽い認識障害の如き認識欠陥疾患、うつ病、気分障害、統合失調症、不安障害、注意欠陥過活動性障害(ADHD)、精神病性障害、肥満、めまい感、めまい、癲癇、動揺病

20

・炎症性疾患

・呼吸疾患（成人呼吸促迫症候群、急性呼吸促迫症候群、気管支炎、慢性気管支炎、慢性閉塞性肺疾患、のう胞性線維症、喘息、気腫、鼻炎、慢性副鼻腔炎）、アレルギー、アレルギー誘発気道応答、アレルギー性鼻炎、ウイルス性鼻炎、非アレルギー性鼻炎、四季を通じての及び季節性の鼻炎、鼻のうっ血、アレルギー性うっ血

・低活性性的欲求障害、性的覚醒障害、オルガズム障害及び性的疼痛障害を含む、女性の性機能障害

・男性欲求障害、男性勃起機能不全、早発射精の如き男性オルガズム障害を含む、男性の性機能障害

・心筋虚血及び不整脈の如き心臓機能障害

・炎症性腸疾患、クローン病及び潰瘍性大腸炎の如き胃腸腔の疾患

30

・癌

・低血圧

・痛み、及び

・過剰活動性膀胱状態

から成る群から選ばれる疾患、障害、及び状態の治療における使用のための、式(I)又は(I')の化合物又はそれらの医薬として許容される塩、誘導形若しくは組成物に関する。

【0115】

本発明に係る式(I)又は(I')の化合物はアレルギー、アレルギー誘発気道応答、アレルギー性鼻炎、ウイルス性鼻炎、非アレルギー性鼻炎、四季を通じての及び季節性の鼻炎、鼻のうっ血及びアレルギー性うっ血の治療に特に好適である。

40

本発明のまたさらなる局面はまたH₃リガンドである薬物の製造のための、式(I)又は(I')の化合物又はそれらの医薬として許容される塩、誘導形若しくは組成物の使用にも関する。詳細には、本発明はH₃-仲介疾患及び/又は状態、特に上記に挙げられる疾患及び/又は状態の治療のための薬物の製造のための、式(I)又は(I')の化合物又はそれらの医薬として許容される塩、誘導形若しくは組成物の使用に関する。

【0116】

その結果、本発明は、有効な量の式(I)又は(I')の化合物又はそれらの医薬として許容される塩、誘導形若しくは組成物で、ヒトを含む哺乳類を治療するための特に興味深い方法を提供する。より正確には、本発明は、前記哺乳類に有効な量の式(I)又は(I')

50

I')の化合物、その医薬として許容される塩及び/又は誘導形を投与することを含む、ヒトを含む哺乳類におけるH3-仲介疾患及び/又は状態、特に上記に挙げられる疾患及び/又は状態の治療のための特に興味深い方法を提供する。

以下の実施例は本発明にしたがう式(I)及び(I')の化合物の調製を例示する。

【実施例】

【0117】

実施例

¹H核磁気共鳴(NMR)スペクトルは全ての場合において提案された構造と一致した。特徴的な化学シフト()は主なピークの命名のために慣用の略語:例えば、s、一重項; d、二重項; t、三重項; q、四重項; m、多重項; br、ブロードを用いてテトラメチルシランからのパーツ-パー-ミリオンダウンフィールドで与えられる。マススペクトル(m/z)はエレクトロスプレイイオン化(ESI)又は気圧化学イオン化(APCI)のいずれかを用いて記録された。以下の略語が使用されている: Pd₂(dba)₃はトリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウムである、BINAPは2,2'-ビス(ジフェニルフォスフィノ)-1,1'-バイナプチルである、TMEDAはN,N,N',N'-テトラメチルエチレンジアミンである、NMPは1-メチル-2-ピロリジンである。「アンモニア」は0.88の特異的比重を有する水中の濃縮アンモニア溶液をいう。薄層クロマトグラフィー(TLC)が使用されている場合、それはシリカゲル60 F₂₅₄プレートをを用いるシリカゲルTLCをいう。R_fはTLCプレート上で溶媒の先端が移動した距離で割った化合物が移動した距離である。マイクロ波装置はPersonal Chemistry Emrys Liberator又はPersonal Chemistry Smith Creatorである。

10

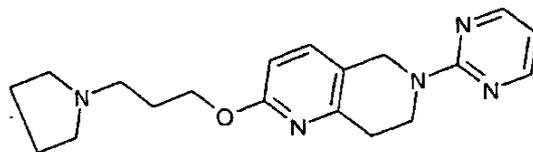
20

【0118】

実施例1

6-ピリミジン-2-イル-2-(3-ピロリジン-1-イルプロポキシ)-5,6,7,8-テトラヒドロ-1,6-ナフチリジン

【化10】



30

調製16の生成物(80mg、0.31mmol)及び2-プロモピリミジン(49mg、0.31mmol)をt-ブタノール(8mL)中で共に混合し、及び25で12時間攪拌した。温度をその後45まで増大させ、及び上記反応混合物を7時間攪拌し、及び追加の2-プロモピリミジン(5mg)を3時間後に添加した。上記溶媒をその後減圧下で蒸発させ、及び上記残留物をシリカゲル上のカラムクロマトグラフィーにより、酢酸エチル:ペンタン:0.88アンモニア、20:80:1~60:40:1、続いてジクロロメタン:メタノール:0.88アンモニア、100:0:1~90:10:1で分離して精製し、白色固体を得た。シクロヘキサンからの上記固体の再結晶化は表題の化合物を24%収率、25mgで白色固体として与えた。

40

【化 1 1】

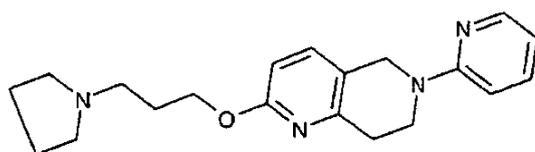
^1H NMR(CDCl_3 , 400MHz) δ : 1.70-1.90(m, 4H), 2.00-2.10(m, 2H), 2.47-2.75(m, 6H), 2.93-3.00(m, 2H), 4.18(m, 2H), 4.35(m, 2H), 4.80(s, 2H), 6.50-6.60(m, 2H), 7.38(m, 1H), 8.39(d, 2H)
MS APCI+ m/z 340 [MH]⁺

【 0 1 1 9 】

実施例 2

6 - ピリジン - 2 - イル - 2 - (3 - ピロリジン - 1 - イルプロポキシ) - 5 , 6 , 7 ,
8 - テトラヒドロ - 1 , 6 - ナフチリジン

【化 1 2】



調製 16 の生成物 (68 mg、0.26 mmol)、2 - ブロモピリジン (62 mg、0.39 mmol)、ナトリウム第三 - ブトキシド (30 mg、0.31 mmol)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (4 mg、4 μmol) 及び BINAP (9 mg、14 μmol) の混合物を第三 - ブタノール (2 mL) 中に懸濁し、及び上記混合物を電子レンジ内で 110 で 30 分間加熱した。上記反応混合物をその後メタノール中に溶解し、ろ過し、及び *in vacuo* で濃縮させた。上記残留物をシリカゲル上のカラムクロマトグラフィーにより、ジクロロメタン : メタノール : 0.88 アンモニア、100 : 0 : 0 ~ 80 : 20 : 1 で溶離して精製し、表題の化合物を 64% 収率、57 mg で得た。

【化 1 3】

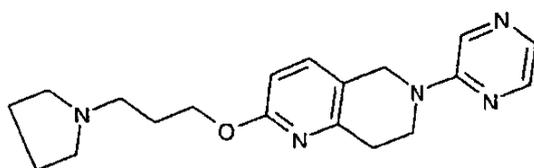
^1H NMR(CDCl_3 , 400MHz) δ : 1.70-1.90(m, 4H), 1.92-2.10(m, 2H), 2.47-2.72(m, 6H), 2.90-3.00(m, 2H), 3.90(m, 2H), 4.30(m, 2H), 4.60(s, 2H), 6.59-6.70(m, 2H), 6.86(d, 1H), 7.45-7.60(m, 2H), 8.10(m, 1H)
MS APCI+ m/z 339 [MH]⁺

【 0 1 2 0 】

実施例 3

6 - ピラジン - 2 - イル - 2 - (3 - ピロリジン - 1 - イルプロポキシ) - 5 , 6 , 7 ,
8 - テトラヒドロ - 1 , 6 - ナフチリジン

【化 1 4】



10

20

30

40

50

調製 16 の生成物 (83 mg、0.32 mmol)、2 - クロロピラジン (36 mg、0.31 mmol)、ナトリウム第三 - ブトキシド (36 mg、0.37 mmol)、 $Pd_2(dba)_3$ (7 mg、8 μ mol) 及び BINAP (22 mg、35 μ mol) を第三 - ブタノール (2 mL) 中に懸濁し、及び上記混合物を電子レンジ内で 110 で 3 時間加熱した。上記混合物を 1 時間の間隔でさらなる量の 2 - クロロピラジン (36 mg、0.31 mmol)、ナトリウム第三 - ブトキシド (36 mg、0.37 mmol)、 $Pd_2(dba)_3$ (7 mg、8 μ mol) 及び BINAP (22 mg、30 μ mol) で補充した。上記反応混合物をその後メタノールで共沸させ、及び in vacuo で濃縮させた。上記残留物をシリカゲル上のカラムクロマトグラフィーにより、酢酸エチル：メタノール：0.88 アンモニア、100：0：0 ~ 90：10：1 で溶離して精製した。これに続いて、Bio tage (商標) アミノシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーにより、ペンタン：酢酸エチル、100：0 ~ 0：100 で溶離してさらに精製し、表題の化合物を 76% 収率、80 mg で無色の油として得た。

【化 15】

1H NMR(CDCl₃, 400MHz) δ : 1.70-1.90(m, 4H), 1.91-2.04(m, 2H), 2.47-2.63(m, 6H), 2.93-3.02(m, 2H), 3.90-3.98(m, 2H) 4.28-4.35(m, 2H), 4.63(s, 2H), 6.60(d, 1H), 7.37(d, 1H), 7.85(m, 1H), 8.10(m, 1H), 8.21(m, 1H)
MS APCI+ m/z 340 [MH]⁺

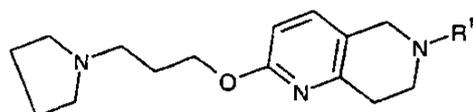
マイクロ分析発見 (%) ; C (67.21) , H (7.46) , N (20.60) ; C₁₉H₂₅N₅O 要求 (%) ; C (67.31) , H (7.42) , N (20.63)

【 0 1 2 1 】

実施例 4 ~ 32

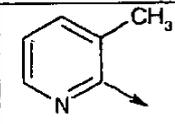
以下に示される以下の一般式の化合物を調製 16、17、18、19、20、21 及び 28 の生成物及び適切なヘテロ環状ハライド：R¹C1 又は R¹Br から調製した。実施例 3 について示される方法と同様の方法を利用し、ここで、反応混合物を電子レンジ内で 110 で 1 ~ 3 時間加熱した。反応の進行を tlc によりモニターし、及び上記反応混合物を全ての出発物質が消費されるまで、規則的な間隔でさらなる量のヘテロ環状ハライド、ナトリウム第三 - ブトキシド、 $Pd_2(dba)_3$ 及び BINAP で処理した。

【化 16】



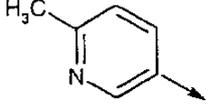
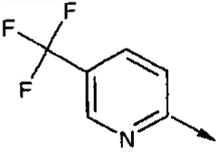
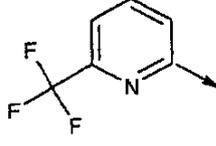
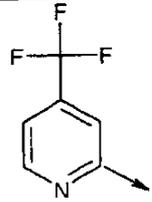
【 0 1 2 2 】

【表 1】

番号	R'	データ	収率
4		6-(3-メチルピリジン-2-イル)-2-(3-ピロリジン-1-イルプロポキシ)- 5,6,7,8-テトラヒドロ-1,6-ナフチリジン	
		¹ HNMR(CDCl ₃ , 400MHz) δ: 1.70- 1.90(brm, 4H), 1.98-2.06(m, 2H), 2.30(s, 3H), 2.50-2.68(brm, 6H), 2.93-3.02(m, 2H), 3.40-3.44(m, 2H) 4.28-4.35(m, 4H), 6.59(d, 1H), 6.85(m, 1H), 7.36(d, 1H), 7.42(m, 1H), 8.19(m, 1H) MS APCI+ m/z 353 [MH] ⁺	28%
5		6-(6-メチルピリジン-3-イル)-2-(3-ピロリジン-1-イルプロポキシ)- 5,6,7,8-テトラヒドロ-1,6-ナフチリジン	

【 0 1 2 3 】

【表 2】

		¹ HNMR(CDCl ₃ , 400MHz) δ: 1.70-1.90(brm, 4H), 1.98-2.06(m, 2H), 2.42-2.68(brm, 9H), 2.93-3.02(m, 2H), 3.60(m, 2H), 4.22-4.35(m, 4H), 6.59(d, 1H), 7.01(d, 1H), 7.20(m, 1H), 7.39(d, 1H), 8.22(m, 1H) MS APCI+ m/z 353 [MH] ⁺	30%
6	2-(3-ピロリジン-1-イルプロポキシ)-6-[5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 6-ナフチリジン		
		¹ HNMR(CDCl ₃ , 400MHz) δ: 1.70-1.90(brm, 4H), 1.85-2.06(m, 2H), 2.45-2.62(brm, 6H), 2.93-3.02(m, 2H), 3.98(m, 2H), 4.30(m, 2H), 4.64(s, 2H), 6.59(d, 1H), 6.70(d, 1H), 7.38(d, 1H), 7.63(m, 1H), 8.41(s, 1H) MS APCI+ m/z 407 [MH] ⁺	71%
7	2-(3-ピロリジン-1-イルプロポキシ)-6-[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 6-ナフチリジン		
		¹ HNMR(CDCl ₃ , 400MHz) δ: 1.70-1.90(brm, 4H), 1.98-2.06(m, 2H), 2.50-2.68(brm, 6H), 2.93-3.02(m, 2H), 3.84-3.95(m, 2H), 4.28-4.35(m, 2H), 4.65(s, 2H), 6.53(d, 1H), 6.83(m, 2H), 6.95(m, 1H), 7.39(d, 1H), 7.60(m, 1H) MS APCI+ m/z 407 [MH] ⁺	31%
8	2-(3-ピロリジン-1-イルプロポキシ)-6-[4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 6-ナフチリジン		
		¹ HNMR(CDCl ₃ , 400MHz) δ: 1.70-1.90(brm, 4H), 1.98-2.02(m, 2H), 2.41-2.61(brm, 6H), 2.96(m, 2H), 3.96(m, 2H), 4.53(m, 2H), 4.62(s, 2H), 6.60(d, 1H), 6.80(m, 2H), 7.38(d, 1H), 8.39(d, 1H) MS APCI+ m/z 407 [MH] ⁺	13%
9	2-(3-ピロリジン-1-イルプロポキシ)-6-[6-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)ピリジン-2-イル]-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 6-ナフチリジン		

10

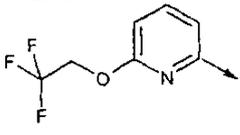
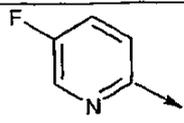
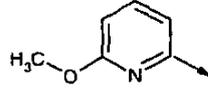
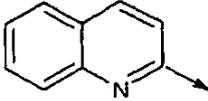
20

30

40

【 0 1 2 4 】

【表3】

		¹ HNMR(CDCl ₃ , 400MHz) δ: 1.65-1.82(brm, 4H), 1.91-2.01(m, 2H), 2.45-2.62(brm, 6H), 2.93-3.00(m, 2H), 3.90(m, 2H), 4.30(m, 2H), 4.59(s, 2H), 4.75(m, 2H), 6.08(d, 1H), 6.20(d, 1H), 6.58(d, 1H), 7.38-7.42(m, 2H) MS APCI+ m/z 437 [MH] ⁺	55%	
10	6-(5-フルオロピリジン-2-イル)-2-(3-ピロリジン-1-イルプロポキシ)-5,6,7,8-テトラヒドロ-1,6-ナフチリジン		¹ HNMR(CDCl ₃ , 400MHz) δ: 1.85-1.90(m, 4H), 1.95-2.06(m, 2H), 2.45-2.70(brm, 6H), 2.93-3.02(m, 2H), 3.98(m, 2H), 4.30(m, 2H), 4.58(s, 2H), 6.59(d, 1H), 6.70(m, 1H), 7.20-7.40(m, 2H), 8.03(m, 1H) MS APCI+ m/z 357 [MH] ⁺	52%
11	6-(6-メトキシピリジン-2-イル)-2-(3-ピロリジン-1-イルプロポキシ)-5,6,7,8-テトラヒドロ-1,6-ナフチリジン		¹ HNMR(CDCl ₃ , 400MHz) δ: 1.70-1.82(m, 4H), 1.91-2.01(m, 2H), 2.45-2.62(brm, 6H), 2.93-3.00(m, 2H), 3.90(m, 5H), 4.30(m, 2H), 4.59(s, 2H), 6.08(d, 1H), 6.20(d, 1H), 6.58(d, 1H), 7.38-7.42(m, 2H) MS APCI+ m/z 369 [MH] ⁺	85%
12	2-(3-ピロリジン-1-イルプロポキシ)-6-キノリン-2-イル-5,6,7,8-テトラヒドロ-1,6-ナフチリジン		¹ HNMR(CDCl ₃ , 400MHz) δ: 2.03-2.20(brm, 4H), 2.30-2.45(m, 2H), 3.00-3.35(brm, 8H), 4.05(m, 2H), 4.40(m, 2H), 4.82(s, 2H), 6.60(d, 1H), 7.05(d, 1H), 7.30(m, 1H), 7.41(m, 1H), 7.50-7.62(m, 2H), 7.79(m, 1H), 7.95(m, 1H) MS APCI+ m/z 389 [MH] ⁺	23%
13	2-[2-(3-ピロリジン-1-イルプロポキシ)-7,8-ジヒドロ-1,6-ナフチリジン-6(5H)-イル]-1,5-ナフチリジン			

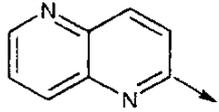
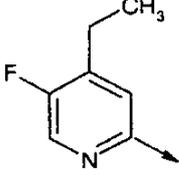
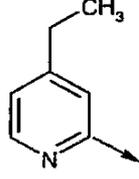
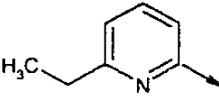
10

20

30

40

【表4】

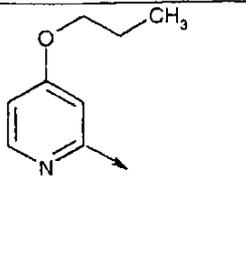
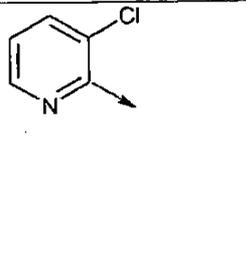
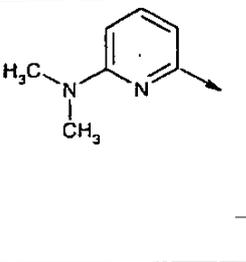
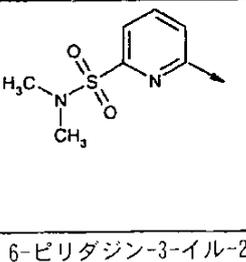
		¹ HNMR(CDCl ₃ , 400MHz) δ: 1.98-2.18(brm, 4H), 2.22-2.40(m, 2H), 2.98-3.24(brm, 8H), 4.05(m, 2H), 4.35(m, 2H), 4.80(s, 2H), 6.60(d, 1H), 7.21(m, 1H), 7.38(m, 2H), 8.00(d, 1H), 8.17(d, 1H), 8.60(m, 1H) MS APCI+ m/z 390 [MH] ⁺	6%	
14	6-(4-エチル-5-フルオロピリジン-2-イル)-2-(3-ピロリジン-1-イルプロポキシ)-5,6,7,8-テトラヒドロ-1,6-ナフチリジン			
		¹ HNMR(CDCl ₃ , 400MHz) δ: 1.22(t, 3H), 1.70-1.90(brm, 4H), 2.06-2.20(m, 2H), 2.50-2.65(brm, 8H), 3.00(m, 2H), 3.80(m, 2H), 4.37(m, 2H), 4.58(s, 2H), 6.57(m, 2H), 7.38(m, 1H), 7.99(s, 1H) MS APCI+ m/z 385 [MH] ⁺	36%	
15	6-(4-エチルピリジン-2-イル)-2-(3-ピロリジン-1-イルプロポキシ)-5,6,7,8-テトラヒドロ-1,6-ナフチリジン			
		¹ HNMR(CDCl ₃ , 400MHz) δ: 1.20(t, 3H), 1.70-1.90(brm, 4H), 1.98-2.02(m, 2H), 2.43-2.63(brm, 8H), 2.96(m, 2H), 3.80-4.00(m, 2H), 4.30(m, 2H), 4.58(s, 2H), 6.24-6.40(m, 3H), 7.38(m, 1H), 8.02(m, 1H) MS APCI+ m/z 367 [MH] ⁺	26%	
16	6-(6-エチルピリジン-2-イル)-2-(3-ピロリジン-1-イルプロポキシ)-5,6,7,8-テトラヒドロ-1,6-ナフチリジン			
		¹ HNMR(CDCl ₃ , 400MHz) δ: 1.22(t, 3H), 1.70-1.82(m, 4H), 1.98-2.03(m, 2H), 2.45-2.70(brm, 8H), 2.93-3.02(m, 2H), 3.90-3.98(m, 2H), 4.28-4.35(m, 2H), 4.61(s, 2H), 6.50-6.60(m, 3H), 7.37-7.42(m, 2H) MS APCI+ m/z 367 [MH] ⁺	67%	
17	6-(4-プロポキシピリジン-2-イル)-2-(3-ピロリジン-1-イルプロポキシ)-5,6,7,8-テトラヒドロ-1,6-ナフチリジン			

10

20

30

【表5】

		¹ HNMR(CDCl ₃ , 400MHz) δ: 1.00(t, 3H), 1.70-1.90(brm, 6H), 1.98-2.02(m, 2H), 2.41-2.61(brm, 6H), 2.96(m, 2H), 3.80-4.00(m, 4H), 4.30(m, 2H), 4.58(s, 2H), 6.19(s, 1H), 6.20(m, 1H), 6.59(d, 1H), 7.38(m, 1H), 8.00(m, 1H) MS APCI+ m/z 397 [MH] ⁺	55%	
18	6-(3-クロロピリジン-2-イル)-2-(3-ピロリジン-1-イルプロポキシ)-5,6,7,8-テトラヒドロ-1,6-ナフチリジン		¹ HNMR(CDCl ₃ , 400MHz) δ: 1.70-1.85(m, 2H), 1.95-2.05(m, 4H), 2.45-2.63(brm, 6H), 3.03(m, 2H), 3.70(m, 2H), 4.28-4.35(m, 2H), 4.42(s, 2H), 6.57(d, 1H), 6.81(m, 1H), 7.39(d, 1H), 7.60(m, 1H), 8.20(m, 1H) MS APCI+ m/z 373 [MH] ⁺	22%
19	N,N-ジメチル-6-[2-(3-ピロリジン-1-イルプロポキシ)-7,8-ジヒドロ-1,6-ナフチリジン-6(5H)-イル]ピリジン-2-アミン		¹ HNMR(CDCl ₃ , 400MHz) δ: 1.70-1.84(m, 4H), 1.91-2.01(m, 2H), 2.45-2.62(brm, 6H), 2.93-3.00(m, 2H), 3.10(s, 6H), 3.90(m, 2H), 4.30(m, 2H), 4.59(s, 2H), 5.92(d, 1H), 6.00(d, 1H), 6.58(d, 1H), 7.38-7.42(m, 2H) MS APCI+ m/z 382 [MH] ⁺	82%
20	N,N-ジメチル-6-[2-(3-ピロリジン-1-イルプロポキシ)-7,8-ジヒドロ-1,6-ナフチリジン-6(5H)-イル]ピリジン-2-スルホンアミド		¹ HNMR(CDCl ₃ , 400MHz) δ: 1.83-2.00(m, 4H), 2.10-2.22(m, 2H), 2.65-3.01(brm, 14H), 3.98(m, 2H), 4.35(m, 2H), 4.61(s, 2H), 5.60(d, 1H), 6.81(m, 1H), 7.21(m, 1H), 7.38(d, 1H), 7.63(m, 1H) MS APCI+ m/z 446 [MH] ⁺	24%
21	6-ピリダジン-3-イル-2-(3-ピロリジン-1-イルプロポキシ)-5,6,7,8-テトラヒドロ-1,6-ナフチリジン			

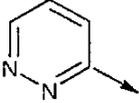
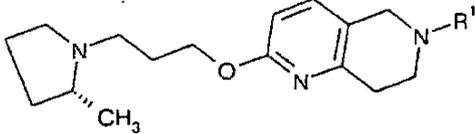
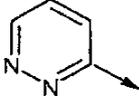
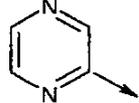
10

20

30

40

【表6】

		¹ HNMR(CDCl ₃ , 400MHz) δ: 1.70-1.82(m, 4H), 1.98-2.03(m, 2H), 2.45-2.70(brm, 6H), 2.97-3.02(m, 2H), 3.95(m, 2H), 4.35(m, 2H), 4.76(s, 2H), 6.60(d, 1H), 6.98(m, 1H), 7.22(m, 1H), 7.39(d, 1H), 8.60(m, 1H) MS APCI+ m/z 340 [MH] ⁺	43%	
				
22	2-[3-[(2R)-2-メチルピロリジン-1-イル]プロポキシ]-6-ピリダジン-3-イル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 6-ナフチリジン			
		¹ HNMR(CD ₃ OD, 400MHz) δ: 1.14(d, 3H), 1.43(m, 1H), 1.78(m, 2H), 1.96-2.04(m, 3H), 2.26(m, 2H), 2.42(m, 1H), 2.96(t, 2H), 3.05(m, 1H), 3.21(m, 1H), 4.00(t, 2H), 4.30(t, 2H), 4.71(s, 2H), 6.64(d, 1H), 7.35(m, 1H), 7.43(m, 1H), 7.55(m, 1H), 8.49(m, 1H) MS ES+ m/z 354 [MH] ⁺ [α] _D = -40 (MeOH中 c=0.185, 95% ee)	62%	
23	2-[3-[(2R)-2-メチルピロリジン-1-イル]プロポキシ]-6-ピリダジン-2-イル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 6-ナフチリジン			
		¹ HNMR(CD ₃ OD, 400MHz) δ: 1.12(d, 3H), 1.44(m, 1H), 1.77(m, 2H), 1.93-2.04(m, 3H), 2.22(m, 2H), 2.42(m, 1H), 2.95(t, 2H), 3.05(m, 1H), 3.21(m, 1H), 3.99(t, 2H), 4.30(t, 2H), 4.67(s, 2H), 6.65(d, 1H), 7.53(d, 1H), 7.79(m, 1H), 8.12(m, 1H), 8.27(d, 1H) MS ES+ m/z 354 [MH] ⁺ [α] _D = -54 (MeOH中 c=0.140, 95% ee)	63%	
24	6-(6-メチルピリジン-3-イル)-2-[3-[(2R)-2-メチルピロリジン-1-イル]プロポキシ]-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 6-ナフチリジン			

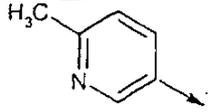
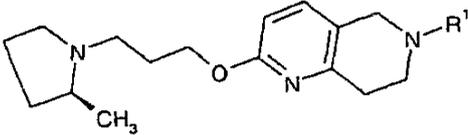
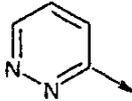
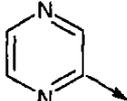
10

20

30

40

【表 7】

		¹ HNMR(CD ₃ OD, 400MHz) δ: 1.11 (d, 3H), 1.43(m, 1H), 1.78(m, 2H), 1.91-2.02(m, 3H), 2.22(m, 2H), 2.40(m, 1H), 2.41(s, 3H), 2.95(t, 2H), 3.03(m, 1H), 3.19(m, 1H), 3.62(t, 2H), 4.28-4.34(m, 4H), 6.63(d, 1H), 7.16(d, 1H), 7.43(m, 1H), 7.50(d, 1H), 8.26(d, 1H) MS ES+ m/z 367 [MH] ⁺ [α] _D = -44 (MeOH中 c=0.160, 95% ee)	46%	
				
25	2-{3-[(2S)-2-メチルピロリジン-1-イル]プロポキシ}-6-ピリダジン-3-イル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 6-ナフチリジン			
25		¹ HNMR(CDCl ₃ , 400MHz) δ: 1.10(d, 3H), 1.45(m, 1H), 1.70(m, 3H), 1.95(m, 3H), 2.25(m, 2H), 2.99(m, 3H), 3.21(m, 1H), 3.96(t, 2H), 4.35(t, 2H), 4.77(s, 2H), 6.60(d, 1H), 6.97(d, 1H), 7.22(m, 1H), 7.38(m, 1H), 8.60(m, 1H) MS APCI+ m/z 354 [MH] ⁺ [α] _D = +46 (MeOH中 c=0.115, 90% ee)	41%	
26	2-{3-[(2S)-2-メチルピロリジン-1-イル]プロポキシ}-6-ピラジン-2-イル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 6-ナフチリジン			
		¹ HNMR(CDCl ₃ , 400MHz) δ: 1.09(d, 3H), 1.41(m, 1H), 1.60-1.80(m, 2H), 1.83-2.30(m, 6H), 2.99(m, 3H), 3.20(m, 1H), 3.96(t, 2H), 4.35(t, 2H), 4.64(s, 2H), 6.61(d, 1H), 7.39(d, 1H), 7.86(m, 1H), 8.10(m, 1H), 8.22(s, 1H) MS APCI+ m/z 354 [MH] ⁺ [α] _D = +43 (MeOH中 c=0.105, 90% ee)	64%	
27	6-(6-メチルピリジン-3-イル)-2-{3-[(2S)-2-メチルピロリジン-1-イル]プロポキシ}-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 6-ナフチリジン			

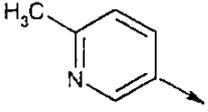
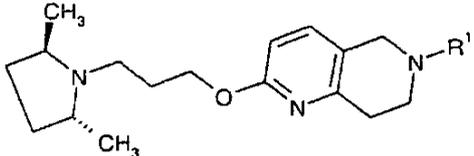
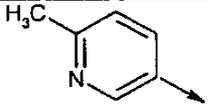
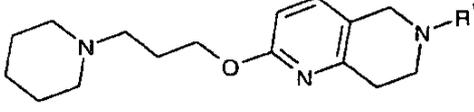
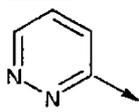
10

20

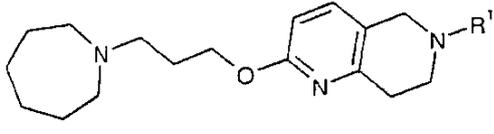
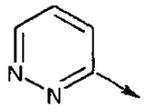
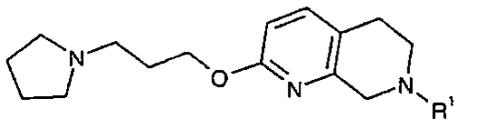
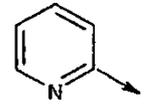
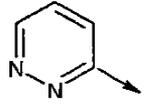
30

40

【表 8】

		¹ HNMR(CDCl ₃ , 400MHz) δ: 1.15(d, 3H), 1.45(m, 1H), 1.78-1.81(m, 2H), 1.88-2.10(m, 3H), 2.20-2.38(m, 2H), 2.42(s, 4H), 2.93-3.00(m, 2H), 3.01-3.10(m, 1H), 3.20-3.39(s, 1H), 3.60-3.65(m, 2H), 4.30-4.38(m, 4H), 6.61(d, 1H), 7.19(d, 1H), 7.42(m, 1H), 7.53(d, 1H), 8.19(d, 1H) MS APCI+ m/z 354 [MH] ⁺ [α] _D = +42 (MeOH中 c=0.145, 90% ee)	35%	
				10
28		2-{3-[(2R, 5R)-2,5-ジメチルピロリジン-1-イル]プロポキシ}-6-(6-メチルピリジン-3-イル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-1,6-ナフチリジン		
		¹ HNMR(CDCl ₃ , 400MHz) δ: 0.96(d, 6H), 1.28-1.42(m, 2H), 1.88-2.03(m, 4H), 2.40-2.58(m, 4H), 2.80(m, 1H), 2.98-3.10(m, 4H), 3.59(m, 2H), 4.20-4.38(m, 4H), 6.59(d, 1H), 7.02(d, 1H), 7.20(m, 1H), 7.33(d, 1H), 8.22(d, 1H) MS APCI+ m/z 381 [MH] ⁺	11%	20
				
29		2-(3-ピペリジン-1-イルプロポキシ)-6-ピリダジン-3-イル-5,6,7,8-テトラヒドロ-1,6-ナフチリジン		30
		¹ HNMR(CDCl ₃ , 400MHz) δ: 1.20-1.30(m, 2H), 1.30-1.70(brm, 4H), 1.90-2.05(m, 2H), 2.30-2.50(brm, 6H), 2.95-3.05(m, 2H), 3.90-4.00(m, 2H), 4.25-4.35(m, 2H), 4.77(s, 2H), 6.60(d, 1H), 6.98(d, 1H), 7.22(m, 1H), 7.39(d, 1H), 8.60(d, 1H) MS APCI+ m/z 354 [MH] ⁺	35%	40

【表 9】

		
30	2-(3-アゼパン-1-イルプロポキシ)-6-ピリダジン-3-イル-5,6,7,8-テトラヒドロ-1,6-ナフチリジン	
	¹ HNMR(CDCl ₃ , 400MHz) δ: 1.40-1.80(m, 8H), 1.85-2.05(m, 2H), 2.50-2.80(m, 6H), 2.95-3.05(m, 2H), 3.90-4.00(m, 2H), 4.25-4.35(m, 2H), 4.77(s, 2H), 6.60(d, 1H), 6.98(d, 1H), 7.22(m, 1H), 7.39(d, 1H), 8.60(d, 1H) MS APCI+ m/z 368 [MH] ⁺	34%
		
31	7-ピリジン-2-イル-2-(3-ピロリジン-1-イルプロポキシ)-5,6,7,8-テトラヒドロ-1,7-ナフチリジン	
	¹ HNMR(CD ₃ OD, 400MHz) δ: 1.83(m, 4H), 1.98-2.06(m, 2H), 2.61(m, 4H), 2.68(m, 2H), 2.85(m, 2H), 3.86(m, 2H), 4.32(m, 2H), 4.55(s, 2H), 6.60(d, 1H), 6.66(m, 1H), 6.88(d, 1H), 7.45(d, 1H), 7.58(m, 1H), 8.10(d, 1H) MS APCI+ m/z 339 [MH] ⁺	77%
32	7-ピリダジン-3-イル-2-(3-ピロリジン-1-イルプロポキシ)-5,6,7,8-テトラヒドロ-1,7-ナフチリジン	
	¹ HNMR(CD ₃ OD, 400MHz) δ: 1.83(m, 4H), 2.02(m, 2H), 2.60(m, 4H), 2.66(m, 2H), 2.89(m, 2H), 3.97(m, 2H), 4.32(m, 2H), 4.69(s, 2H), 6.61(d, 1H), 7.34(m, 1H), 7.42-7.48(m, 2H), 8.48(d, 1H) MS APCI+ m/z 340 [MH] ⁺	74%

【0131】

実施例 9 : 調製 29 の 2 - ブロモ - 6 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ) ピリチン
を用いて。 40

【0132】

実施例 13 : 1 - ブロモ - 2 , 6 - ナフチリジン前駆体は *Eur. J. Org. Chem.* (24) ,
4181 - 4184 ; 2002 中に示されるように調製されうる。

【0133】

実施例 14 : 調製 31 の 2 - クロロ - 4 - エチル - 5 - フルオロピリチンを用いて。

【0134】

実施例 16 : 2 - クロロ - 6 - エチルピリチン前駆体は *Heterocycles* 24
(12) 3337 - 3340 ; 1986 中に示されるように調製されうる。

【0135】

実施例 17 : 調製 32 の 2 - ブロモ - 4 - ポロボキシピリジンを用いて。

【0136】

実施例 19 : 6 - ブロモ - 2 - (ジメチルアミノ)ピリジン前駆体は J. Org. Chem. 53 (4), 786 - 790 ; 1988 中に示されるように調製されうる。

【0137】

実施例 20 : 調製 33 の 6 - ブロモ - N, N - ジメチルピリジン - 2 - スルホンアミドを用いて。

【0138】

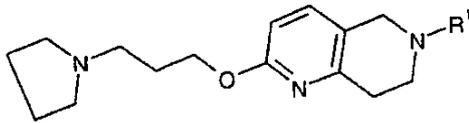
実施例 21 : 3 - クロロピリダジン前駆体は J. Med. Chem. 30 (2), 239 - 49 ; 1987 中に示されるように調製されうる。

【0139】

実施例 33 ~ 41

以下に示される以下の一般式の化合物を調製 16 又は 17 の生成物及び適切なヘテロ環状ハライド: R^1Cl 又は R^1Br から調製した。実施例 3 について示される方法と同様の方法を利用し、ここで、反応混合物を電子レンジ内で 110 で 30 ~ 60 分間加熱した。

【化 17】

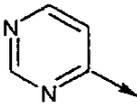
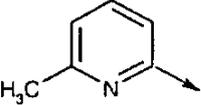


【0140】

10

20

【表 10】

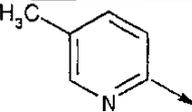
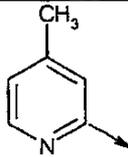
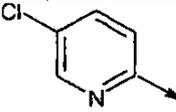
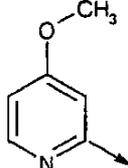
番号	R'	データ	収率
33	6-ピリミジン-4-イル-2-(3-ピロリジン-1-イルプロポキシ)-5,6,7,8-テトラヒドロ-1,6-ナフチリジン		
		¹ HNMR(CDCI ₃ , 400MHz) δ: 1.73-1.90(brm, 4H), 1.98-2.06(m, 2H), 2.48-2.62(brm, 6H), 2.93-3.02(m, 2H), 3.90-3.98(m, 2H) 4.28-4.35(m, 2H), 4.61-4.65(m, 2H), 6.60(m, 2H), 7.39(m, 1H), 8.21(d, 1H), 8.62(s, 1H) MS APCI+ m/z 340 [MH] ⁺	6%
34	6-(6-メチルピリジン-2-イル)-2-(3-ピロリジン-1-イルプロポキシ)-5,6,7,8-テトラヒドロ-1,6-ナフチリジン		
		¹ HNMR(CDCI ₃ , 400MHz) δ: 1.70-1.90(brm, 4H), 1.98-2.06(m, 2H), 2.41(s, 3H) 2.50-2.68(brm, 6H), 2.93-3.02(m, 2H), 3.90-3.98(m, 2H) 4.28-4.35(m, 2H), 4.63(s, 2H), 6.50-6.60(m, 3H), 7.37-7.41(m, 2H) MS APCI+ m/z 353 [MH] ⁺	46%
35	6-(5-メチルピリジン-2-イル)-2-(3-ピロリジン-1-イルプロポキシ)-5,6,7,8-テトラヒドロ-1,6-ナフチリジン		

10

20

【 0 1 4 1 】

【表 1 1】

		¹ HNMR(CDCl ₃ , 400MHz) δ: 1.70-1.90(m, 4H), 1.98-2.06(m, 2H), 2.20(s, 3H) 2.50-2.68(brm, 6H), 2.93-3.02(m, 2H), 3.80-3.85(m, 2H) 4.28-4.35(m, 2H), 4.59(s, 2H), 6.58(d, 1H), 6.70(d, 1H), 7.37(m, 2H), 8.01(m, 1H) MS APCI+ m/z 353 [MH] ⁺	66%
36	6-(4-メチルピリジン-2-イル)-2-(3-ピロリジン-1-イルプロポキシ)-5,6,7,8-テトラヒドロ-1,6-ナフチリジン		
		¹ HNMR(CDCl ₃ , 400MHz) δ: 1.70-1.90(m, 4H), 1.98-2.06(m, 2H), 2.23(s, 3H) 2.50-2.68(brm, 6H), 2.93-3.02(m, 2H), 3.84-3.95(m, 2H) 4.28-4.35(m, 2H), 4.59(s, 2H), 6.43(d, 1H), 6.50-6.60(m, 2H), 7.39(d, 1H), 8.05(m, 1H) MS APCI+ m/z 353 [MH] ⁺	Quantitative
37	6-(5-クロロピリジン-2-イル)-2-(3-ピロリジン-1-イルプロポキシ)-5,6,7,8-テトラヒドロ-1,6-ナフチリジン		
		¹ HNMR(CDCl ₃ , 400MHz) δ: 1.90-2.02(m, 4H), 2.13-2.29(m, 2H), 2.35-3.05(brm, 8H), 3.85-3.90(m, 2H), 4.32-4.37(m, 2H), 4.59(s, 2H), 6.57(d, 1H), 6.66(d, 1H), 7.37(d, 1H), 7.45(d, 1H), 8.13(s, 1H) MS APCI+ m/z 373 [MH] ⁺	24%
38	6-(4-メトキシピリジン-2-イル)-2-(3-ピロリジン-1-イルプロポキシ)-5,6,7,8-テトラヒドロ-1,6-ナフチリジン		
		¹ HNMR(CDCl ₃ , 400MHz) δ: 1.70-1.90(brm, 4H), 1.98-2.06(m, 2H), 2.50-2.68(brm, 6H), 2.93-3.02(m, 2H), 3.84-3.95(m, 5H), 4.28-4.35(m, 2H), 4.59(s, 2H), 6.19(m, 1H), 6.22(m, 1H), 6.58(d, 1H), 7.39(d, 1H), 8.01(m, 1H) MS APCI+ m/z 369 [MH] ⁺	68%
39	6-(3-メトキシピリジン-2-イル)-2-(3-ピロリジン-1-イルプロポキシ)-5,6,7,8-テトラヒドロ-1,6-ナフチリジン		

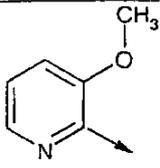
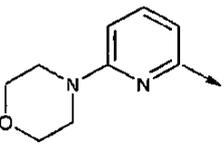
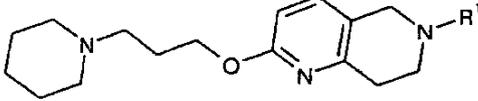
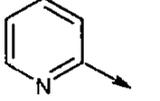
10

20

30

40

【表 1 2】

		¹ HNMR(CDCl ₃ , 400MHz) δ: 1.80-1.90(m, 4H), 2.06-2.20(m, 2H), 2.75-2.90(brm, 6H), 3.00(m, 2H), 3.70(m, 2H), 3.82(s, 3H), 4.28-4.35(m, 2H), 4.42(s, 2H), 6.57(d, 1H), 6.81(m, 1H), 7.03(m, 1H), 7.36(d, 1H), 7.92(m, 1H) MS APCI+ m/z 369 [MH] ⁺	35%
40	6-(6-モルホリン-4-イルピリジン-2-イル)-2-(3-ピロリジン-1-イルプロポキシ)-5,6,7,8-テトラヒドロ-1,6-ナフチリジン		
		¹ HNMR(CDCl ₃ , 400MHz) δ: 1.70-1.90(brm, 4H), 1.98-2.06(m, 2H), 2.50-2.68(brm, 6H), 2.93-3.02(m, 2H), 3.50(m, 4H), 3.84-4.00(m, 6H), 4.28-4.35(m, 2H), 4.58(s, 2H), 6.00(d, 1H), 6.15(d, 1H), 6.58(d, 1H), 7.39(m, 2H) MS APCI+ m/z 424 [MH] ⁺	51%
			
41	2-(3-ピペリジン-1-イルプロポキシ)-6-ピリジン-2-イル-5,6,7,8-テトラヒドロ-1,6-ナフチリジン		
		¹ HNMR(CDCl ₃ , 400MHz) δ: 1.42-1.50(m, 2H), 1.60-1.68(m, 4H), 1.95-2.05(m, 2H), 2.45-2.55(m, 6H), 2.90-2.95(m, 2H), 3.93(t, 2H), 4.28(t, 2H), 4.59(s, 2H), 6.61-6.68(m, 2H), 6.91(m, 1H), 7.51(m, 1H), 7.60(m, 1H), 8.11(m, 1H) MS APCI+ m/z 353 [MH] ⁺	36%

10

20

30

【0143】

実施例 33 : 4-クロロピリミジン前駆体は Bioorg. Chem. : 30(3), 188-198 ; 2002 中に示されるように調製されうる。

【0144】

実施例 39 : 2-クロロ-3-メトキシピリジン前駆体は J. Med. Chem. 31(3), 618-624 ; 1988 中に示されるように調製されうる。

【0145】

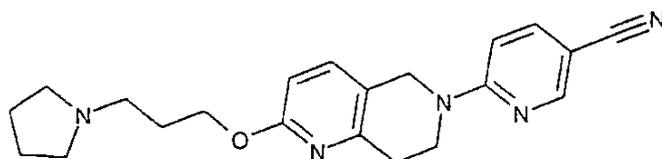
実施例 40 : 2-プロモ-5-モルフォリノピリジン前駆体は Tet. Lett. 4 3(44), 7967-7969 ; 2002 中に示されるように調製されうる。

【0146】

実施例 42

6-[2-(3-ピロリジン-1-イルプロポキシ)-7,8-チヒドロ-1,6-ナフチリジン-6(5H)-イル]ニコチノニトリル

【化18】



炭酸カリウム (26.5 mg、0.19 mmol) をクロロベンゼン (2 mL) 中の調製16の生成物 (50 mg、0.19 mmol) 及び4-クロロベンズニトリル (53 mg、0.38 mmol) の溶液に添加し、及び上記混合物を還流下で5時間加熱した。上記反応混合物をその後酢酸エチル及び水の間で分割した。上記有機層を分離し、硫酸マグネシウム上で乾燥させ、及び i n v a c u o で濃縮させ、橙色の油を得た。上記油をシリカゲル上のカラムクロマトグラフィーにより、酢酸エチル：メタノール：0.88アンモニア、100：0：0～80：20：1で溶離して精製し、表題の化合物を55%収率、38 mgで橙色固体として得た。

10

【化19】

$^1\text{H NMR}$ (CDCl₃, 400 MHz) δ : 1.70-1.82(m, 4H), 1.90-2.06(m, 2H), 2.45-2.70(brm, 6H), 2.93-3.02(m, 2H), 3.98(m, 2H), 4.30(m, 2H), 4.62(s, 2H), 6.59(d, 1H), 6.70(d, 1H), 7.39(d, 1H), 7.63(m, 1H) 8.42(m, 1H)
MS APCI+ m/z 364 [MH]⁺

20

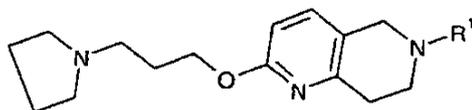
【0147】

実施例43～48

以下に示される以下の一般式の化合物を実施例42について示される方法と同様の方法を用いて、調製16、17及び20の生成物及び適切なヘテロ環状ハライド、R¹C1又はR¹B rから調製した。反応の進行をt1cによりモニターし、及び反応混合物を全ての出発物質が消費されるまで還流下で18～48時間加熱した。

30

【化20】



【0148】

40

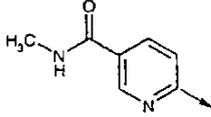
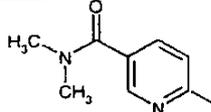
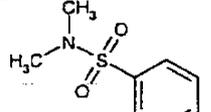
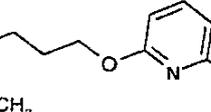
【表 1 3】

番号	R ¹	データ	収率
43	6-[2-(3-ピロリジン-1-イルプロポキシ)-7,8-ジヒドロ-1,6-ナフチリジン-6(5H)-イル]ニコチンアミド	<chem>NC(=O)c1cccnc1</chem>	41%
		¹ HNMR(CDCl ₃ , 400MHz) δ:1.70-1.90(brm, 4H), 1.95-2.01(m, 2H), 2.42-2.61(brm, 6H), 2.95-3.01(m, 2H), 3.93(m, 2H), 4.30(m, 2H), 4.65(s, 2H), 5.60-5.90(brs, 2H), 6.59(d, 1H), 6.70(d, 1H), 7.39(d, 1H), 7.99(m, 1H) 8.62(m, 1H) MS APCI+ m/z 382[MH] ⁺	

10

【 0 1 4 9 】

【表 1 4】

44	N-メチル-6-[2-(3-ピロリジン-1-イルプロポキシ)-7,8-ジヒドロ-1,6-ナフチリジン-6(5H)-イル]ニコチンアミド		¹ HNMR(CDCl ₃ , 400MHz) δ:1.75-1.81(m, 4H), 2.01-2.05(m, 2H), 2.42-2.61(brm, 6H), 2.95-3.03(m, 5H), 3.93(m, 2H), 4.30(m, 2H), 4.65(s, 2H), 5.95(brs, 1H), 6.59(d, 1H), 6.70(d, 1H), 7.39(d, 1H), 7.97(m, 1H) 8.58(m, 1H) MS APCI+ m/z 396 [MH] ⁺	56%	10
45	N,N-ジメチル-6-[2-(3-ピロリジン-1-イルプロポキシ)-7,8-ジヒドロ-1,6-ナフチリジン-6(5H)-イル]ニコチンアミド		¹ HNMR(CDCl ₃ , 400MHz) δ:1.58-1.90(m, 4H), 1.95-2.07(m, 2H), 2.27-2.65(brm, 6H), 2.95-3.03(m, 2H), 3.05-3.15(s, 6H), 3.90-4.00(m, 2H), 4.28-4.37(m, 2H), 4.61-4.70(s, 2H), 6.58(d, 1H), 6.67(d, 1H), 7.37(d, 1H), 7.64-7.70(m, 1H) 8.31-8.38(m, 1H) MS APCI+ m/z 410 [MH] ⁺	39%	20
46	N,N-ジメチル-6-[2-(3-ピロリジン-1-イルプロポキシ)-7,8-ジヒドロ-1,6-ナフチリジン-6(5H)-イル]ピリジン-3-スルホンアミド		¹ HNMR(CDCl ₃ , 400MHz) δ: 1.76-1.84(m, 4H), 1.99-2.08(m, 2H), 2.45-3.75(brm, 12H), 3.00(m, 2H), 4.00(m, 2H), 4.30(m, 2H), 4.70(s, 2H), 6.60(d, 1H), 6.70(d, 1H), 7.40(d, 1H), 7.80(m, 1H), 8.60(m, 1H) MS APCI+ m/z 446 [MH] ⁺	45%	30
47	6-[2-(3-[(2R)-2-メチルピロリジン-1-イル]プロポキシ)-7,8-ジヒドロ-1,6-ナフチリジン-6(5H)-イル]ニコチンアミド		¹ HNMR(CDCl ₃ , 400MHz) δ: 1.11(d, 3H), 1.43(m, 1H), 1.78(m, 2H), 1.91-2.03(m, 3H), 2.16-2.24(m, 2H), 2.38(m, 1H), 2.93(m, 2H), 3.03(m, 1H), 3.19(m, 1H), 4.01(m, 2H), 4.29(m, 2H), 4.69(s, 2H), 6.63(d, 1H), 6.89(d, 1H), 7.51(d, 1H),	40%	40

【 0 1 5 0 】

【表 15】

		8.02(m, 1H), 8.66(d, 1H) MS APCI+ m/z 396 [MH] ⁺	
48	6-[2-(3-ピペリジン-1-イルプロポキシ)-7,8-ジヒドロ-1,6-ナフチリジン-6(5H)-イル]ニコチンアミド		
		¹ HNMR(CDCl ₃ , 400MHz) δ: 1.30-1.80(brm, 6H), 1.91-2.03(m, 2H), 2.30-2.50(m, 6H), 2.95-3.05(m, 2H), 3.95-4.05(m, 2H), 4.27-4.33(m, 2H), 4.72(s, 2H), 6.61(d, 1H), 6.67(d, 1H), 7.39(d, 1H), 7.90-8.20(m, 1H), 8.61(d, 1H) MS APCI+ m/z 396 [MH] ⁺	58%

10

【0151】

実施例 44、45 及び 47 及び 48 : 数滴の NMP もまた溶解性を補助するために添加された。

20

【0152】

実施例 45 : 調製 36 の 6 - プロモ - N, N - チメチル - ニコチンアミドを用いて。

【0153】

実施例 46 : 2 - クロロ - 5 - N, N - チメチルスルホンアミドピリジン前駆体は Helv. Chim. Acta. 22, 912 - 920, 1939 中に示されるように調製される。

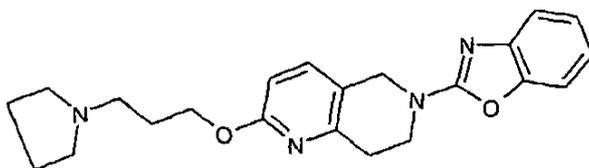
【0154】

実施例 49

6 - (1,3 - ベンゾキサゾール - 2 - イル) - 2 - (3 - ピロリジン - 1 - イルプロポキシ) - 5,6,7,8 - テトラヒドロ - 1,6 - ナフチリジン

30

【化 21】



40

調製 16 の生成物 (50 mg、0.19 mmol)、2 - クロロベンゾキサゾール (29 mg、0.19 mmol)、ナトリウム第三 - ブトキシド (20 mg、0.21 mmol)、トリフロロ酢酸パラチウム (cat.) 及びトリ - ブチルフォスフィン (cat.) をトルエン (1 mL) に添加し、及び上記混合物を密閉した Reactivial (商標) 管中で 80 °C で 16 時間加熱した。上記反応混合物をその後酢酸エチル中に溶解し、及びシリカゲル上のカラムクロマトグラフィーにより、酢酸エチル : メタノール : 0.88 アンモニア、90 : 10 : 1 で溶離して精製し、表題の化合物を 55% 収率、40 mg で黄色固体として得た。

【化22】

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ : 1.59-1.90(brm, 4H), 1.99-2.05(m, 2H), 2.45-2.65(brm, 6H), 3.02(m, 2H), 4.00(m, 2H), 4.30(m, 2H), 4.75(s, 2H), 6.60(d, 1H), 7.01(m, 1H), 7.19(m, 1H), 7.30(d, 1H), 7.35-7.42(m, 2H)
MS APCI+ m/z 379 [MH] $^+$

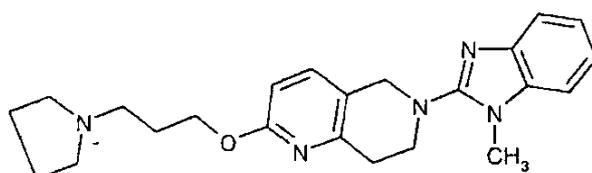
【0155】

10

実施例50

6 - (1 - メチル - 1 H - ベンズイミダゾール - 2 - イル) - 2 - (3 - ピロリジン - 1 - イルプロポキシ) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 1 , 6 - ナフチリジン

【化23】



20

調製16の生成物(50mg、0.19mmol)、2-クロロ-1-メチル-1H-ベンズイミダゾール[(32mg、0.19mmol)、J. Heterocyclic Chem. 34(6) 1781-1788; 1997]、リン酸カリウム(45mg、0.21mmol)、トリフルオロ酢酸パラジウム(cat.)及びトリ-ブチルフォスフィン(cat.)をキシレン(1mL)に添加し、及び上記混合物を密閉した Reactivial(商標)管中で120 で3時間加熱した。追加のトリ-ブチルフォスフィン(1.8mg)を添加し、及び上記混合物をさらなる18時間加熱した。上記反応混合物をその後メタノール中に溶解し、及びシリカゲル上のカラムクロマトグラフィーにより、酢酸エチル：メタノール：0.88アンモニア、100：0：0~80：20：2で溶離して精製した。上記粗生成物を Biotage(商標)アミノシリカゲル上のカラムクロマトグラフィーにより、ペンタン：酢酸エチル、100：0~0：100で溶離してさらに精製し、表題の化合物を9%収率、7mgで無色の油として得た。

30

【化24】

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ : 1.79-1.90(m, 4H), 1.99-2.05(m, 2H), 2.50-2.65(brm, 6H), 3.10(m, 2H), 3.60(m, 2H), 3.64(s, 3H), 4.30(m, 2H), 4.48(s, 2H), 6.60(d, 1H), 7.19(m, 3H), 7.38(d, 1H), 7.60(m, 1H)
MS APCI+ m/z 392 [MH] $^+$

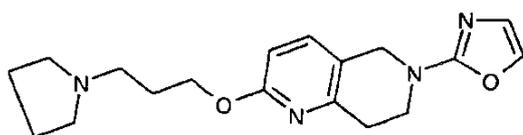
40

【0156】

実施例51

6 - (1 , 3 - オキサゾール - 2 - イル) - 2 - (3 - ピロリジン - 1 - イルプロポキシ) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 1 , 6 - ナフチリジン

【化25】



表題の化合物を、実施例50と同様の方法を用いて、調製16の生成物及び2-プロモキサゾール (Chem. Mater. 6(7), 1023-1032; 1994) から2%収率で調製した。

10

【化26】

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ : 1.25(m, 4H), 1.60(m, 2H), 1.85(m, 4H), 2.10(m, 2H), 2.90(m, 2H), 3.85(t, 2H), 4.32(t, 2H), 4.59(s, 2H), 6.59(d, 1H), 6.85(s, 1H), 7.23(s, 1H), 7.30(d, 1H)
MS APCI+ m/z 329 [MH]⁺

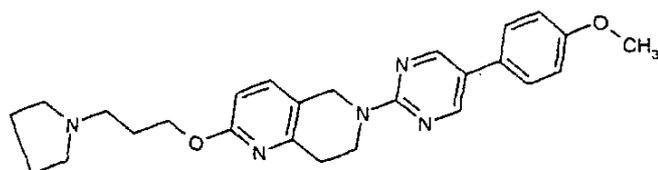
【0157】

20

実施例52

6-[5-(4-メトキシフェニル)ピリミジン-2-イル]-2-(3-ピロリジン-1-イルプロポキシ)-5,6,7,8-テトラヒドロ-1,6-ナフチリジン

【化27】



30

調製16の生成物(8mg、31 μmol)、トリエチルアミン(4.5 μL 、34 μmol)、フッ化セシウム(9mg、0.059mmol)及び2-クロロ-5-(4-メトキシフェニル)ピリミジン[(6.8mg、31 μmol)、Bioorg. and Med. Chem. Lett. 13(4), 761-765; 2003]をジメチルスルフォキシド(300 μL)中で混合し、及び100で24時間加熱した。上記反応混合物をその後冷却し、及びPhenomenex Luna C18システムを用いたHPLCにより、95:5~5:95 アセトニトリル:水/アセトニトリル/酢酸アンモニウム(95:5:0.005)で溶離して精製し、表題の化合物を得た。

40

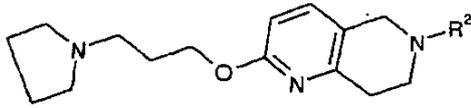
MS ES+ m/z 446 [MH]⁺

【0158】

実施例53~58

以下に示される以下の一般式の化合物を実施例52について示される方法と同様の方法を用いて、調製16の生成物及び適切なヘテロ環状ハライド、 R^2Cl 又は R^2Br から調製した。

【化28】



【0159】

【表16】

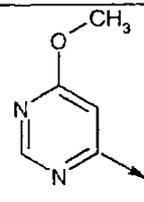
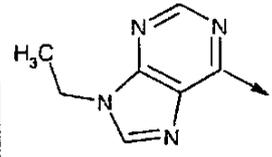
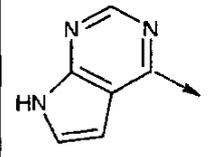
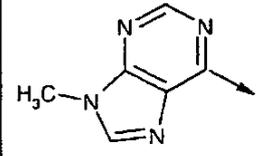
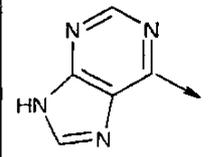
10

番号	R ²	MS ES ⁺ m/z
53	6-[5-(4-メトキシフェノキシ)ピリミジン-2-イル]-2-(3-ピロリジン-1-イルプロポキシ)-5,6,7,8-テトラヒドロ-1,6-ナフチリジン	
		462 [MH] ⁺
54	6-(6-メトキシピリミジン-4-イル)-2-(3-ピロリジン-1-イルプロポキシ)-5,6,7,8-テトラヒドロ-1,6-ナフチリジン	

20

【0160】

【表 17】

		370 [MH] ⁺	
55	6-(9-エチル-9H-プリン-6-イル)-2-(3-ピロリジン-1-イルプロポキシ)-5,6,7,8-テトラヒドロ-1,6-ナフチリジン		10
		408 [MH] ⁺	
56	2-(3-ピロリジン-1-イルプロポキシ)-6-(7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-1,6-ナフチリジン		
		379 [MH] ⁺	20
57	6-(9-メチル-9H-プリン-6-イル)-2-(3-ピロリジン-1-イルプロポキシ)-5,6,7,8-テトラヒドロ-1,6-ナフチリジン		
		394 [MH] ⁺	30
58	6-(9H-プリン-6-イル)-2-(3-ピロリジン-1-イルプロポキシ)-5,6,7,8-テトラヒドロ-1,6-ナフチリジン		
		380 [MH] ⁺	40

【0161】

実施例 54 : 4-クロロ-6-メトキシピリミジン前駆体は *Helv. Chim. Acta.* 42, 1317-1321; 1959 中に示されるように調製されうる。

【0162】

実施例 55 : 6-クロロ-7-エチルプリン前駆体は *J. Amer. Chem. Soc.* 79, 5238-5242; 1957 中に示されるように調製されうる。

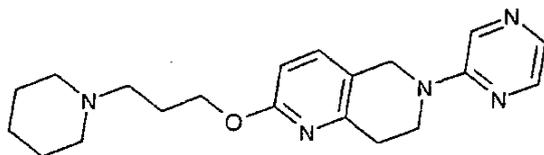
【0163】

実施例 59

2-(3-ピペリジン-1-イルプロポキシ)-6-ピラジン-2-イル-5,6,7, 50

8 - テトラヒドロ - 1 , 6 - ナフチリジン

【化 2 9】



10

表題の化合物を、実施例 3 と同様の方法を用いて、調製 1 7 の生成物及び 2 - クロロピラジンから 3 9 % 収率で調製した。

【化 3 0】

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 400\text{MHz}) \delta$: 1.40-1.50(m, 2H), 1.50-1.70(brm, 4H), 1.90-2.00(m, 2H), 2.30-2.50(brm, 6H), 1.90-2.10(m, 2H), 3.90-4.00(m, 2H), 4.25-4.40(m, 2H), 4.60-4.65(s, 2H), 6.55-6.60(d, 1H), 7.30-7.40(d, 1H), 7.86(m, 1H) 8.05-8.15(m, 1H), 8.20-8.25(m, 1H)
MS APCI+ m/z 354 $[\text{MH}]^+$

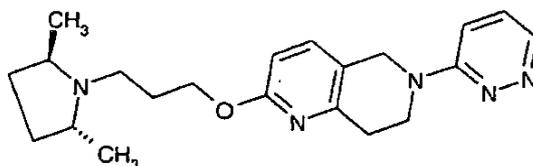
20

【 0 1 6 4】

実施例 6 0

2 - (3 - [(2 R , 5 R) - 2 , 5 - ジメチルピロリジン - 1 - イル] プロポキシ) - 6 - ピリダジン - 3 - イル - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 1 , 6 - ナフチリジン

【化 3 1】



30

表題の化合物を、実施例 3 と同様の方法を用いて、調製 1 9 の生成物及び 2 - クロロピリダジンから 2 3 % 収率で調製した。

【化 3 2】

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 400\text{MHz}) \delta$: 1.08(d, 6H), 1.40(t, 2H), 1.90-2.10(m, 4H), 2.40-2.55(m, 1H), 2.70-2.82(m, 1H), 3.00-3.20(m, 4H), 3.90-4.00(m, 2H), 4.20-4.40(m, 2H), 4.75(d, 2H), 6.59(d, 1H), 6.97(m, 1H), 7.27(m, 1H), 7.37(m, 1H), 8.61 (m, 1H)
MS APCI+ m/z 368 $[\text{MH}]^+$

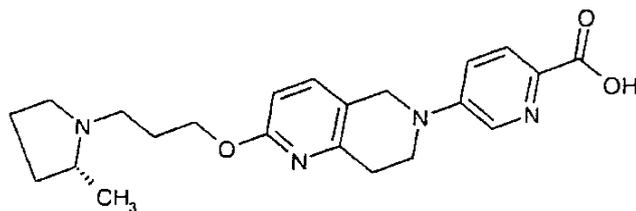
40

【 0 1 6 5】

実施例 6 1

5 - [2 - [3 - [(2 R) - 2 - メチルピロリジン - 1 - イル] プロポキシ] - 7 , 8 - テトラヒドロ - 1 , 6 - ナフチリジン - 6 (5 H) - イル] ピリジン - 2 - カルボン酸

【化33】



10

調製20 (200 mg、0.73 mmol) 及び調製34 (188 mg、0.73 mmol) の生成物、ナトリウム第三-ブトキシド (86 mg、0.89 mmol)、Pd₂(dba)₃ (18 mg、0.02 mmol) 及びBINAP (50 mg、0.08 mmol) を第三-ブタノール (5 mL) 中に懸濁し、及び上記混合物を電子レンジ内で110 で3時間加熱した。上記混合物を1時間の間隔でさらなる量のナトリウム第三-ブトキシド (86 mg、0.89 mmol)、Pd₂(dba)₃ (18 mg、0.02 mmol) 及びBINAP (50 mg、0.08 mmol) で補充した。上記反応混合物をその後メタノール (100 mL) 及び氷酢酸 (4 mL) 中に溶解し、及び *in vacuo* で低体積になるまで濃縮させた。上記残留物をSCX-2イオン交換カートリッジをとおしたメタノール:2Mアンモニア、100:0~80:20での溶離により精製した。関連する画分を *in vacuo* で濃縮させ、及び上記残留物をジエチルエーテルで粉碎し、表題の化合物を84%収率、285 mgで薄い橙色固体として得た。

20

【化34】

¹HNMR(CD₃OD, 400MHz) δ: 1.33(d, 3H), 1.65(m, 1H), 1.94(m, 2H), 2.05-2.24(m, 3H), 2.84(m, 4H), 3.17(m, 1H), 3.26-3.63(m, 4H), 4.29(m, 4H), 6.59(m, 1H), 7.29(m, 1H), 7.40(m, 1H), 7.82(m, 1H), 8.37(m, 1H)
MS APCI+ m/z 397 [MH]⁺

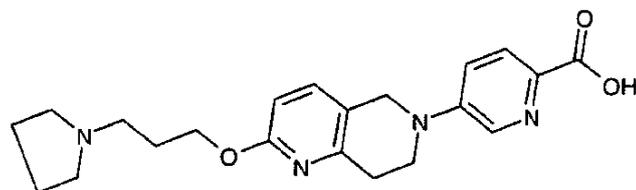
30

【0166】

実施例62

5-[2-(3-ピロリジン-1-イルプロポキシ)-7,8-ジヒドロ-1,6-ナフチリジン-6(5H)-イル]ピリジン-2-カルボン酸

【化35】



40

表題の化合物を実施例61の方法と同様の方法を用いて、調製16及び34の生成物から52%収率で橙色固体として調製した。

【化 3 6】

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD , 400MHz) δ : 1.98-2.10(m, 4H), 2.12-2.24(m, 2H), 2.75-2.83(m, 2H), 3.23-3.42(m, 6H), 3.54-3.63(m, 2H), 4.24(s, 2H), 4.28(m, 2H), 6.55(d, 1H), 7.27-7.35(m, 1H), 7.39(d, 1H), 7.83(d, 1H), 8.15-8.19(m, 1H)

MS APCI+ m/z 383 [MH] $^+$

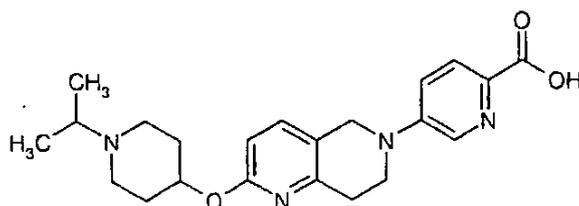
【 0 1 6 7 】

10

実施例 6 3

5 - [2 - [(1 - イソプロピルピペリジン - 4 - イル) オキシ] - 7 , 8 - ギヒドロ - 1 , 6 - ナフチリジン - 6 (5 H) - イル] ピリジン - 2 - カルボン酸

【化 3 7】



20

表題の化合物を、実施例 6 1 の方法と同様の方法を用いて、調製 3 4 及び 3 9 の生成物から 1 0 0 % 収率で橙色固体として調製した。

【化 3 8】

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD , 400MHz) δ : 1.30(m, 6H), 2.05(m, 2H), 2.20(m, 2H), 2.90(m, 2H), 3.10(m, 2H), 3.20-3.45(brm, 3H), 3.70(m, 2H), 4.40(s, 2H), 5.20(m, 1H), 6.60(d, 1H), 7.30-7.50(m, 2H), 7.90(m, 1H), 8.30(m, 1H)

MS ES+ m/z 397 [MH] $^+$

30

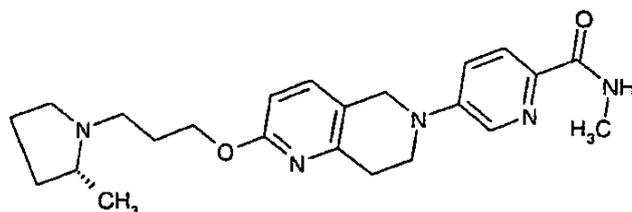
【 0 1 6 8 】

実施例 6 4

N - メチル - 5 - [2 - [3 - [(2 R) - 2 - メチルピロリジン - 1 - イル] プロボキシ] - 7 , 8 - ギヒドロ - 1 , 6 - ナフチリジン - 6 (5 H) - イル] ピリジン - 2 - カルボキサミド

【化 3 9】

40



50

1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 (97 mg、0.72 mmol)、1 - (3 - チメチルアミノプロピル) - 3 - エチルカルボジイミド塩酸塩 (194 mg、1.00 mmol)、塩酸メチルアミン (234 mg、3.85 mmol) 及び N - エチルジイソプロピルアミン (535 μ L、3.85 mmol) を N, N - チメチルアセトアミド (6 mL) 中の実施例 6 1 の生成物 (275 mg、0.69 mmol) の溶液に添加し、及び上記混合物を 7 2 時間攪拌した。上記反応混合物をその後減圧下で蒸発させ、及び上記残留物を飽和炭酸水素ナトリウム溶液中に懸濁した。上記水性混合物を酢酸エチル (2 x 40 mL) で抽出し、及び混合した抽出物を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、及び in vacuo で濃縮させた。上記残留物をシリカゲル上のカラムクロマトグラフィーにより、酢酸エチル : メタノール : 0.88 アンモニア、100 : 0 : 0 ~ 90 : 10 : 1 で溶離して精製し、黄色油を得た。この油を Biotage (商標) アミノシリカゲル上でカラムクロマトグラフィーにより、酢酸エチル : ペンタン、0 : 100 ~ 100 : 0 で溶離してさらに精製し、表題の化合物を 30 % 収率、84 mg で薄黄色固体として得た。

【化 4 0】

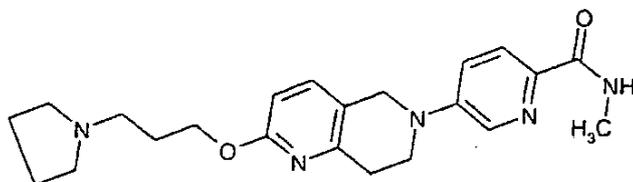
$^1\text{H NMR}(\text{CD}_3\text{OD}, 400\text{MHz}) \delta$: 1.13(d, 3H), 1.42(m, 1H), 1.77(m, 2H), 1.92-2.05 (m, 3H), 2.13-2.24(m, 2H), 2.38(m, 1H), 2.93(s, 3H), 2.99(m, 2H), 3.03(m, 1H), 3.19(m, 1H), 3.89(m, 2H), 4.30(m, 2H), 4.48(s, 2H), 6.65(d, 1H), 7.42(m, 1H), 7.55(d, 1H), 7.92(d, 1H), 8.36(d, 1H)
MS APCI+ m/z 410 [MH]⁺

【 0 1 6 9 】

実施例 6 5

N - メチル - 5 - [2 - (3 - ピロリジン - 1 - イルプロポキシ) - 7 , 8 - ジヒドロ - 1 , 6 - ナフチリジン - 6 (5 H) - イル] ピリジン - 2 - カルボキサミド

【化 4 1】



表題の化合物を実施例 6 4 の方法と同様の方法を用いて、実施例 6 2 の生成物及び塩酸メチルアミンから 35 % 収率で黄色ガムとして調製した。

【化 4 2】

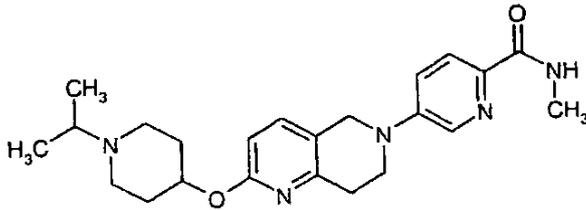
$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 400\text{MHz}) \delta$: 1.75-1.90(m, 4H), 1.99-2.08(m, 2H), 2.52-2.70 (m, 6H), 2.98-3.08(m, 5H), 3.69-3.78(m, 2H), 4.27-4.37(m, 2H), 4.42(s, 2H), 6.60(d, 1H), 7.20-7.28(m, 1H), 7.32-7.38(d, 1H), 7.72-7.82(m, 1H), 8.05-8.10(d, 1H), 8.18-8.23(m, 1H)
MS APCI+ m/z 396 [MH]⁺

【 0 1 7 0 】

実施例 6 6

5 - [2 - [(1 - イソプロピルピペリジン - 4 - イル) オキシ] - 7 , 8 - ジヒドロ -

1,6-ナフチリジン-6(5H)-イル]-N-メチルピリジン-2-カルボキサミド
 【化43】



10

表題の化合物を実施例64の方法と同様の方法を用いて、実施例63の生成物及び塩酸メチルアミンから13%収率で無色の固体として調製した。

【化44】

$^1\text{H NMR}(\text{CD}_3\text{OD}, 400\text{MHz}) \delta$: 1.05-1.18(m, 6H), 1.72-1.85(m, 2H), 2.05(m, 2H), 2.48(m, 2H), 2.70-3.00(brm, 8H), 3.78(m, 2H), 4.45(s, 2H), 5.02(m, 1H), 6.61(d, 1H), 7.42(m, 1H), 7.50(m, 1H), 7.92(m, 1H), 8.36(m, 1H)

MS APCI+ m/z 410 $[\text{MH}]^+$

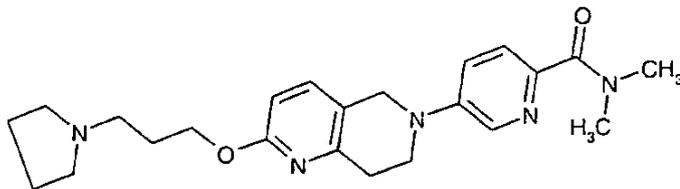
20

【0171】

実施例67

N,N-ジメチル-5-[2-(3-ピロリジン-1-イルプロポキシ)-7,8-チドロ-1,6-ナフチリジン-6(5H)-イル]ピリジン-2-カルボキサミド

【化45】



30

塩酸ジメチルアミン(50mg、0.61mmol)及びO-(1H-ベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロフォスフェート(50mg、0.16mmol)をN,N-ジメチルアセトアミド(2mL)中の実施例62の生成物(45mg、0.12mmol)の溶液に添加し、及び上記混合物を18時間攪拌した。上記反応混合物をその後水で希釈し、及び上記水性混合物を酢酸エチル(2x)で抽出した。混合した抽出物を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、及び*in vacuo*で濃縮させた。上記残留物をシリカゲル上のカラムクロマトグラフィーにより、酢酸エチル:メタノール:0.88アンモニア、100:0:0~90:10:1で溶離して精製し、黄色油を得た。この油をBiotage(商標)アミノシリカゲル上のカラムクロマトグラフィーにより、酢酸エチル:ペンタン、0:100~100:0で溶離してさらに精製し、表題の化合物を27%収率、13mgで薄黄色固体として得た。

40

【化46】

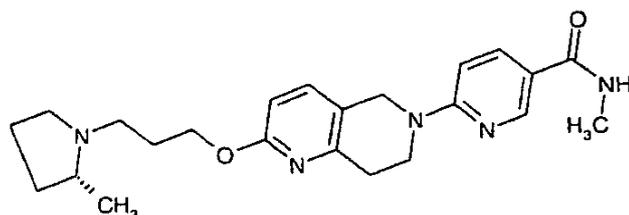
$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 400\text{MHz}) \delta$: 1.73-1.82(m, 2H), 1.87-2.05(m, 4H), 2.45-2.63 (m, 6H), 2.97-3.05(m, 2H), 3.06(s, 3H), 3.22(s, 3H), 3.65-3.72(m, 2H), 4.28-4.36(m, 2H), 4.42(s, 2H), 6.60(d, 1H), 7.21-7.28(m, 1H), 7.32-7.38(m, 1H), 7.61-7.68(d, 1H), 8.22-8.28(m, 1H)
MS APCI+ m/z 410 $[\text{MH}]^+$

【0172】

10

実施例68

N - メチル - 6 - [2 - [3 - [(2 R) - 2 - メチルピロリジン - 1 - イル] プロポキシ] - 7 , 8 - ギヒドロ - 1 , 6 - ナフチリジン - 6 (5 H) - イル] ニコチンアミド
【化47】



20

調製35の生成物(66mg、0.31mmol)、炭酸カリウム(38mg、0.28mmol)及びNMP(10 μ L)をクロロベンゼン(4mL)中の調製20の生成物(76mg、0.28mmol)の溶液に添加し、及び上記混合物を還流下で72時間加熱した。上記反応混合物をその後冷却し、メタノール(30mL)で共沸させ、及び減圧下で蒸発させた。上記残留物を酢酸エチル及び水の間で分割し、及び上記有機層を分離させ、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、及び*in vacuo*で濃縮させた。上記残留物をシリカゲル上のカラムクロマトグラフィーにより、酢酸エチル：メタノール：0.88アンモニア、100：0：0~90：10：1で溶離して精製した。酢酸エチルからの関連する画分の再結晶化は表題の化合物を49%収率、55mgで白色固体として与えた。

30

【化48】

$^1\text{H NMR}(\text{CD}_3\text{OD}, 400\text{MHz}) \delta$: 1.13(d, 3H), 1.45(m, 1H), 1.78(m, 2H), 1.92-2.06 (m, 3H), 2.17-2.28(m, 2H), 2.40(m, 1H), 2.84 (s, 3H), 2.93(m, 2H), 3.03(m, 1H), 3.20(m, 1H), 4.00(m, 2H), 4.30(m, 2H), 4.70(s, 2H), 6.64(d, 1H), 6.89(d, 1H), 7.52(d, 1H), 7.98(m, 1H), 8.60(d, 1H)
MS ES+ m/z 410 $[\text{MH}]^+$

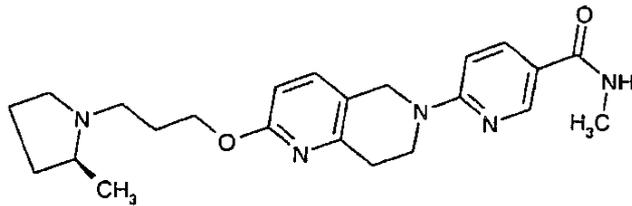
40

【0173】

実施例69

N - メチル - 6 - [2 - { 3 - [(2 S) - 2 - メチルピロリジン - 1 - イル] プロポキシ } - 7 , 8 - ギヒドロ - 1 , 6 - ナフチリジン - 6 (5 H) - イル] ニコチンアミド

【化 4 9】



10

表題の化合物を実施例 6 8 の方法と同様の方法を用いて、調製 2 1 及び 3 5 の生成物から調製した。上記粗生成物の精製をはじめにシリカゲル上のカラムクロマトグラフィーにより酢酸エチル：メタノール：0.88アンモニア、100：0：0～90：10：1で溶離して行った。次に、生ずる油を B i o t a g e (商標) アミノシリカゲル上のカラムクロマトグラフィーにより、酢酸エチル：ペンタン、0：100～100：0で溶離して精製した。酢酸エチルからの関連する画分の再結晶化はその後表題の化合物を 3 6 % 収率で固体として与えた。

【化 5 0】

20

$^1\text{H NMR}(\text{CD}_3\text{OD}, 400\text{MHz}) \delta$: 1.13(d, 3H), 1.45(m, 1H), 1.78(m, 2H), 1.92-2.06 (m, 3H), 2.17-2.28(m, 2H), 2.40(m, 1H), 2.84(s, 3H), 2.93(m, 2H), 3.03(m, 1H), 3.20(m, 1H), 4.00(m, 2H), 4.30(m, 2H), 4.70(s, 2H), 6.64(d, 1H), 6.89(d, 1H), 7.52(d, 1H), 7.98(m, 1H), 8.60(m, 1H)
MS ES+ m/z 410 [MH]⁺

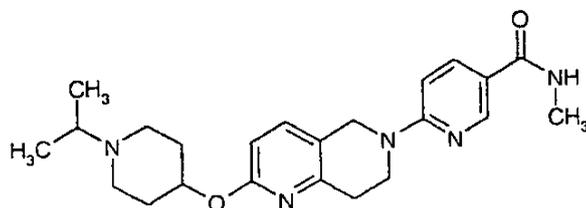
【 0 1 7 4】

実施例 7 0

6 - [2 - [(1 - イソプロピルピペリジン - 4 - イル) オキシ] - 7 , 8 - ギヒドロ - 1 , 6 - ナフチリジン - 6 (5 H) - イル] - N - メチルニコチンアミド

30

【化 5 1】



40

表題の化合物を実施例 6 9 と同様の方法を用いて、調製 3 5 及び 3 9 の生成物から 4 7 % 収率で白色固体として調製した。

【化52】

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD , 400MHz) δ : 1.09(m, 6H), 1.80(m, 2H), 2.05(m, 2H), 2.47(m, 2H) 2.77(m, 1H), 2.85(m, 2H), 2.89(s, 3H), 2.94(m, 2H), 4.00(m, 2H), 4.68(s, 2H), 5.03(m, 1H), 6.61(d, 1H), 6.89(d, 1H) 7.50(d, 1H), 7.98(m, 1H), 8.61(m, 1H)
MS ES+ m/z 410 [MH]⁺

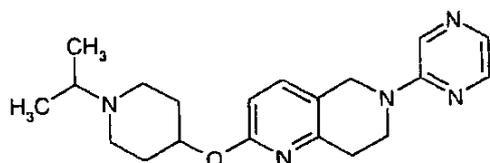
【0175】

10

実施例71

2 - [(1 - イソプロピルピペリジン - 4 - イル) オキシ] - 6 - ピラジン - 2 - イル - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 1 , 6 - ナフチリジン

【化53】



20

表題の化合物を実施例33の方法と同様の方法を用いて、調製39の生成物及び2-クロロピラジンから32%収率で黄色油として調製した。

【化54】

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ : 0.90-1.18(m, 6H), 1.70-1.85(m, 2H), 1.96-2.18(m, 2H), 2.32-2.56(m, 2H), 2.67-2.98(m, 5H), 3.80-3.91(m, 2H), 4.55(s, 2H), 5.00(m, 1H), 6.50(d, 1H), 7.33(d, 1H), 7.73-7.87(m, 1H), 7.99-8.04(m, 1H), 8.20(m, 1H)
MS APCI+ m/z 354 [MH]⁺

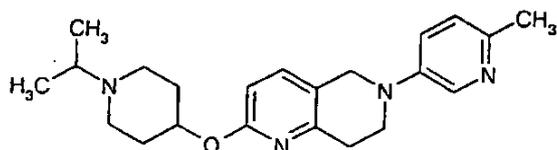
30

【0176】

実施例72

2 - [(1 - イソプロピルピペリジン - 4 - イル) オキシ] - 6 - (6 - メチルピリジン - 3 - イル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 1 , 6 - ナフチリジン

【化55】



40

表題の化合物を実施例33の方法と同様の方法を用いて、調製39の生成物及び5-クロロ-2-メチルピリジンから調製した。酢酸エチル：ペンタン：ジエチルアミン、65：30：5で溶離するシリカゲル上のカラムクロマトグラフィーによる上記粗い化合物のさらなる精製は表題の化合物を16%収率で黄色油として与えた。

【化56】

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 400\text{MHz}) \delta$: 0.94-1.08(m, 6H), 1.63-1.86(m, 2H), 1.89-2.08(m, 2H), 2.30-2.40(m, 5H)
2.64-2.80(s, 3H), 2.83-3.00(m, 2H), 3.35-3.63(m, 2H), 4.18(s, 2H), 4.79-5.12(m, 1H), 6.48(d, 1H), 6.95(d,
1H) 7.14(m, 1H), 7.26(m, 1H), 8.11(m, 1H)

MS APCI+ m/z 367 [MH]⁺

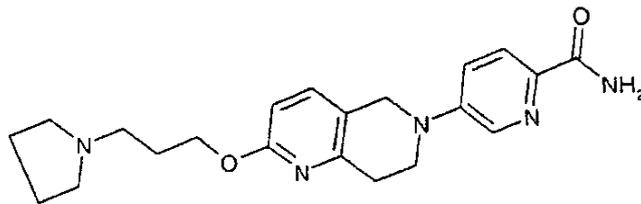
【0177】

10

実施例73

5 - [2 - (3 - ピロリジン - 1 - イルプロボキシ) - 7 , 8 - チヒドロ - 1 , 6 - ナフ
チリジン - 6 (5 H) - イル] ピリジン - 2 - カルボキサミド

【化57】



20

N, N - チメチルフォルムアミド (25 μl) 中の塩化オキサリル (10 mL) をジクロロメタン (20 mL) 中の実施例 62 の生成物 (260 mg、0.34 mmol) の溶液に添加し、及び上記混合物を室温で 2 時間攪拌した。上記反応混合物をその後減圧下で蒸発させ、及び上記残留物をトルエン (10 mL) で共沸させた。上記残留物をその後ジクロロメタン中に再溶解し、及びジクロロメタン (20 mL) 中のアンモニアの飽和溶液を添加した。上記溶液を室温で 2 時間攪拌した。上記反応混合物をその後さらなるジクロロメタン (50 mL) で希釈し、及び水 (20 mL) で洗浄した。上記水相を分離し、及びジクロロメタン (20 mL) 及び酢酸エチル (2 x 20 mL) で再抽出した。混合した有機抽出物を硫酸マグネシウム上で乾燥させ、及び *in vacuo* で濃縮させた。酢酸エチル : メタノール : 0.88 アンモニア 100 : 0 : 0 ~ 90 : 10 : 1 で溶離するシリカゲル上のカラムクロマトグラフィーによる上記残留物の精製は粗生成物を茶色固体として与えた。上記固体を酢酸エチルで粉碎し、及びさらに Biotage (商標) アミノシリカゲル上のカラムクロマトグラフィーによりペンタン : 酢酸エチル、100 : 0 ~ 0 : 100 で溶離して精製し、表題の化合物を 3% 収率、4 mg で無色の固体として得た。

30

【化58】

40

$^1\text{H NMR}(\text{CD}_3\text{OD}, 400\text{MHz}) \delta$: 1.83(m, 4H), 2.02(m, 2H), 2.60-2.72(brm, 6H), 2.99(m, 2H), 3.80(m, 2H),
4.30(m, 2H), 4.48(s, 2H), 6.63(d, 1H), 7.43(m, 1H), 7.55(d, 1H), 7.95(m, 1H), 8.36(m, 1H)
MS APCI+ m/z 382 [MH]⁺

以下の調製は前記実施例の調製において使用されるいくつかの中間体の合成を例示する。

【0178】

調製 1 : プロピオルアミド

50

プロピオル酸メチル (12.6 g、150 mmol) を -78 °C まで冷却した濃縮水酸化アンモニウム溶液 (42 mL) に一滴ずつ添加し、及び上記混合物を1時間攪拌した。上記反応混合物をその後25 °C まで1時間にわたり温め、及び生ずる黄色溶液を減圧下で蒸発させ、表題の化合物を薄黄色固体、10.5 g として得た。

【0179】

調製 2 : 6 - ベンジル - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 1 , 6 - ナフチリジン - 2 (1 H) オン

1 - ベンジル - 4 - ピペリドン (15 g、79.3 mmol) 及びピロリジン (7.5 mL、90 mmol) をトルエン (90 mL) 中に溶解し、及び上記溶液を還流下で、Dean and Stark 条件下で5時間水を除去しながら加熱した。上記溶液をその後室温まで冷却し、及び調製1の生成物 (10.5 g、150 mmol) を添加した。上記混合物をDean and Stark 条件を用いてさらなる8時間還流下で再加熱した。上記反応混合物をその後室温まで冷却し、及びトルエン (150 mL) で粉碎し、橙色固体を得た。上記固体をろ過し、及び上記ろ過物を減圧下で蒸発させ、赤色油性残留物を得た。上記残留物をジクロロメタン (400 mL) 中に溶解し、飽和炭酸水素ナトリウム溶液 (2 × 300 mL) で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥させ、及び *in vacuo* で濃縮させた。ジクロロメタン : メタノール : 0.88 アンモニア、97 : 3 : 0.2 ~ 93 : 7 : 0.7 で溶離するシリカゲル上のカラムクロマトグラフィーによる上記残留物の精製、続くジエチルエーテルでの粉碎は表題の生成物を30%収率、5.57 g で与えた。

【0180】

調製 3 : 6 - ベンジル - 2 - クロロ - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 1 , 6 - ナフチリジン

調製2の生成物 (15.1 g、63 mmol)、亜リン酸オキシクロリド (150 mL) 及び亜リン酸ペンタクロリド (13.2 g、63 mmol) の混合物を還流下で3時間加熱した。上記混合物をその後氷水上に慎重に注いだ。上記水性混合物を飽和炭酸水素ナトリウム溶液で中和し、及び酢酸エチルで抽出した。上記有機相を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、及び *in vacuo* で濃縮させた。上記残留物をシリカゲル上のカラムクロマトグラフィーによりジクロロメタン : メタノール : 0.88 アンモニア、100 : 0 : 0 ~ 95 : 5 : 0.5 で溶離して精製し、表題の生成物を36%収率、6 g で固体として得た。

【0181】

調製 4 : 3 - ピロリジン - 1 - イルプロパン - 1 - オール

3 - プロモプロパン - 1 - オール (27.3 mL、302 mmol) をトルエン (1000 mL) 中のピロリジン (47.2 g、655 mmol) の溶液に添加し、及び上記混合物を室温で48時間攪拌した。上記反応混合物をその後ろ過し、及び上記ろ過物を減圧下で蒸発させた。上記残留物を蒸留し、及び表題の生成物を100 / 7 mmHg で無色の液体として得た (23.1 g、59%)。

【0182】

調製 5 ~ 9

以下に示される以下の一般式の化合物を調製4と同様の方法を用いて、3 - プロモプロパン - 1 - オール及び適切な環状アミンから調製した。

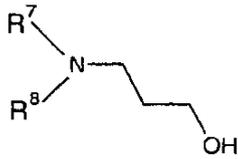
10

20

30

40

【化59】



【0183】

【表18】

番号	NR'R ⁸	収率	番号	NR'R ⁸	収率
5		52%	8		39%
6		10%	9		42%
7		23%			

【0184】

調製8及び9：2-メチルピロリジンの純粋なエナンチオマーは Acta. Pharm. Suecica 15, 255-263; 1978中に示されるように+/-酒石酸での分解により得られうる。

【0185】

調製5~9：化合物をシリカゲル上のカラムクロマトグラフィーによりジクロロメタン：メタノール：0.88アンモニア、100：0：0~90：10：1で溶離して精製した。

【0186】

調製10：6-ベンジル-2-(3-ピロリジン-1-イルプロポキシ)-5,6,7,8-テトラヒドロ-1,6-ナフチリジン

調製4の生成物(1.79g、13.9mmol)をテトラヒドロフラン(100mL)中に溶解し、及び上記溶液を氷浴中で冷却した。テトラヒドロフラン中の1Mカリウム第三-ブトキシド溶液(23.2mL、23.2mmol)を一滴ずつ添加し、及び上記溶液を0で10分間攪拌した。テトラヒドロフラン(50mL)中の調製3の生成物(3g、11.6mmol)の溶液を添加し、及び上記混合物を還流下で18時間加熱した。上記反応混合物をその後室温まで冷却し、及び酢酸エチル(150mL)及び塩水(150mL)の混合物で希釈した。上記層を分離し、及び上記水層を酢酸エチル(2x150mL)で再抽出した。上記有機層を混合し、硫酸マグネシウム上で乾燥させ、及び in

10

20

30

40

50

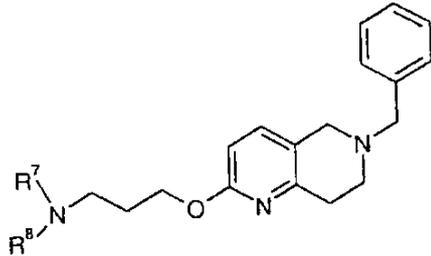
vacuoで濃縮させ、橙色固体を得た。ジクロロメタン：メタノール：0.88アンモニア、100：0：0～95：5：1で溶離するシリカゲル上のカラムクロマトグラフィーによる上記固体の精製は表題の化合物を70%収率、2.67gで無色の固体として与えた。

【0187】

調製11～15

以下に示される以下の一般式の化合物を調製10と同様の方法を用いて、調製3の生成物及び適切なアルコールから調製した。

【化60】



【0188】

【表19】

番号	NR ⁷ R ⁸	収率	番号	NR ⁷ R ⁸	収率
11		98%	14		50%
12		62%	15		21%
13		79%			

【0189】

調製16：2-(3-ピロリジン-1-イルプロポキシ)-5,6,7,8-テトラヒドロ-1,6-ナフチリジン

メタノール(250mL)中の調製10の生成物(4.55g、13.0mmol)の氷冷した溶液に蟻酸アンモニウム(4.08g、64.8mmol)及び10% w/w Pd/C(2.5g)を一滴ずつ添加した。上記混合物を還流下で35分間加熱した。上記反応混合物をその後冷却し、ジクロロメタン(100mL)で希釈し、及びArbocel(商標)をとおしてろ過し、ジクロロメタン(200mL)で洗浄した。上記ろ過物をin vacuoで濃縮させ、及び上記残留物をシリカゲル上のカラムクロマトグラフィーによりジクロロメタン：メタノール：0.88アンモニア、99：1：1～80：

10

20

30

40

50

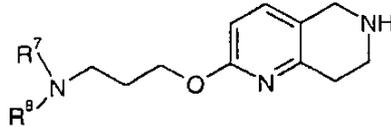
20 : 1で溶離して精製し、表題の生成物を42%収率、1.43gで白色固体として得た。

【0190】

調製17~21

以下に示される以下の一般式の化合物を調製16と同様の方法を用いて、適切なテトラヒドロ-1,6-ナフチリジンの脱ベンジル化により調製した。

【化61】



10

【0191】

【表20】

番号	NR'R ^d	収率	番号	NR'R ^d	収率
17		45%	20		94%
18		68%	21		14%
19		78%			

20

30

【0192】

調製22: N-(4-ヨードピリジン-3-イル)-2,2-ジメチルプロパンアミド

テトラヒドロフラン(10mL)及びジエチルエーテル(30mL)中の2,2-ジメチル-N-ピリジン-3-イルプロパンアミド[(1g, 6.51mmol)、J. Org. Chem. 48(20), 3401; 1998]の溶液を-78℃まで冷却し、及びTMEDA(2.1mL、14mmol)及びブチルリチウム(ヘキサン中の1.6M、8.8mL、14mmol)を一滴ずつ添加した。上記混合物を15分間攪拌し、及びその後-10℃まで温め、及びさらなる2時間攪拌した。上記反応混合物を-78℃

40

まで再び冷却し、及びテトラヒドロフラン(10mL)中のヨウ素(3.56g、14mmol)の溶液を一滴ずつ添加した。生ずるスラリーを-78℃で2時間攪拌した。上記混合物を0℃まで温め、及び飽和水性チオ硫酸ナトリウム溶液(50mL)で停止させた。上記相を分離し、及び上記水相をジクロロメタン(2×30mL)で抽出した。混合した有機相を硫酸マグネシウム上で乾燥させ、及び*in vacuo*で濃縮させた。ペンタン:酢酸エチル、50:50で溶離するシリカゲル上のカラムクロマトグラフィーによる上記残留物の精製は表題の化合物を38%収率、655mgで黄色固体として与えた。

50

【0193】

調製23：4-ヨードピリジン-3-アミン

調製22の生成物(4.69g、15.4mmol)及び希釈硫酸(24%、120mL)を還流下で1時間加熱した。上記混合物をその後冷却し、固体炭酸水素ナトリウムでpH8まで塩基性化し、及びジクロロメタン(3×200mL)で抽出した。混合した有機溶液を硫酸マグネシウム上で乾燥させ、及び*in vacuo*で濃縮させた。ジクロロメタン：メタノール、100：0～90：10で溶離するシリカゲル上のカラムクロマトグラフィーによる上記残留物の精製は表題の化合物を90%収率、3.04gで茶色固体として与えた。

【0194】

調製24：エチル-3-(3-アミノピリジン-4-イル)アクリル酸塩

調製23の生成物(1.1g、5mmol)、アクリル酸エチル(0.65mL、6mmol)、酢酸パラチウム(112mg、0.5mmol)、トリ-(O-トリル)フォスフィン(3.04mg、1mmol)、トリエチルアミン(0.84mL、6mmol)及びN,N-ジメチルフォルムアミド(10mL)を共に混合し、及び80℃で3時間加熱した。上記反応混合物をその後25℃まで冷却し、及び酢酸エチル(20mL)及び水(20mL)の間で分割した。上記相を分離し、及び上記水相を酢酸エチル(20mL)で抽出した。混合した有機溶液を塩水で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥させ、及び*in vacuo*で濃縮させた。上記残留物をシリカゲル上のカラムクロマトグラフィーによりジクロロメタン：メタノール、100：0～95：5で溶離して精製し、表題の生成物を67%収率、648mgで濃い茶色の油として得た。

【0195】

調製25：1,7-ナフチリジン-2(1H)-オン

エタノール(30mL)中の調製24の生成物(1.32g、6.89mmol)及びナトリウムエトキシド(エタノール中21%、10.3mL、27.56mmol)の溶液を90℃で1時間加熱した。上記反応混合物をその後室温まで冷却し、及び*in vacuo*で濃縮させた。上記残留物をシリカゲル上のカラムクロマトグラフィーによりジクロロメタン：メタノール、100：0～90：10で溶離して精製し、表題の化合物を63%収率、635mgで白色固体として得た。

【0196】

調製26：7-ベンジル-5,6,7,8-テトラヒドロ-1,7-ナフチリジン-2(1H)-オン

エタノール(10mL)中の調製25の生成物(423mg、2.89mmol)の懸濁物を70℃で5分間加熱し、臭化ベンジル(0.34mL、2.89mmol)をその後ゆっくりと添加し、及び上記混合物を還流下で3時間加熱した。上記混合物を0℃まで冷却し、及びボロヒドリドナトリウム(0.55g、14.5mmol)を添加した。上記混合物を0℃で10分間攪拌し、及びその後室温まで温めた。6M塩酸(2mL)を慎重に添加し、及び攪拌を室温で90分間続けた。生ずる混合物を2M水酸化ナトリウム(10mL)でpH10まで塩基性化し、及び酢酸エチル(20mL)及び水(10mL)の間で分割した。上記層を分離し、及び上記水層をジクロロメタン/メタノール混合物(95：5、2×20mL)で抽出した。上記有機相を混合し、硫酸マグネシウム上で乾燥させ、及び*in vacuo*で濃縮させ、表題の化合物を90%収率、626mgで白色固体として得た。

【0197】

調製27：7-ベンジル-2-(3-ピロリジン-1-イルプロポキシ)-5,6,7,8-テトラヒドロ-1,7-ナフチリジン

トルエン(30mL)中の調製26の生成物(620mg、2.22mmol)の溶液に調製4の生成物(344mg、2.64mmol)、トリ-n-ブチルフォスフィン(0.66mL、2.64mmol)及び1,1'-アゾビス(N,N-ジメチルフォルムアミド)(458mg、2.24mmol)を添加し、及び上記反応混合物を85℃で1

10

20

30

40

50

8時間攪拌した。上記溶媒をその後減圧下で蒸発させ、及び上記残留物をシリカゲル上のカラムクロマトグラフィーによりジクロロメタン：メタノール：0.88アンモニア、90：10：0.5で溶離して精製した。上記粗生成物をジクロロメタン(20mL)中に溶解し、2M水酸化ナトリウムで洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥させ、及び in vacuo で濃縮させ、表題の化合物を33%収率、255mgで得た。

【0198】

調製28：2-(3-ピロリジン-1-イルプロポキシ)-5,6,7,8-テトラヒドロ-1,7-ナフチリジン

表題の化合物を調製16と同様の方法を用いて、調製27の生成物から70%収率で無色の油として調製した。

【0199】

調製29：2-ブromo-6-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)ピリジン

ナトリウムヒドリド(鉱油中60%分散、0.93g、23mmol)をN,N-ジメチルフォルムアミド(10mL)中の2,6-ジブromoピリジン(5g、21mmol)の溶液に添加し、及び上記混合物を10分間攪拌した。2,2,2-トリフルオロエタノール(2.53g、25.2mmol)をその後添加し、及び上記混合物を60で90分間加熱した。上記反応混合物をその後水及び酢酸エチルの間で分割し、及び上記層を分離した。上記有機層をさらなる体積の水で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥させ、及び in vacuo で濃縮させ、液体残留物を得た。石油エーテル(60-80)：ジクロロメタン、99：1で溶離するシリカゲル上のカラムクロマトグラフィーによる上記液体の精製は表題の化合物を80%収率、4.3gで白色液体として与えた。

【0200】

調製30：4-エチル-3-フルオロピリジン

ブチルリチウム(テトラヒドロフラン中の1.6M、62.4ml、100mmol)を-78まで冷却したテトラヒドロフラン(110mL)中のチソプロピルアミン(10g、100mmol)の溶液に一滴ずつ添加した。3-フルオロピリジン(10g、100mmol)を一滴ずつ添加し、及び上記反応混合物を-60未満に維持された温度で1時間攪拌した。ヨ-化エチル(31.2g、200mmol)をその後一滴ずつ添加し、及び上記混合物を室温で30分間攪拌した。上記反応混合物を水でゆっくりと希釈し、上記溶媒を減圧下で蒸発させ、及び上記残留物を酢酸エチル及び水の間で分割した。上記有機層を分離し、硫酸マグネシウム上で乾燥させ、及び in vacuo で濃縮させ、粗い残留物を得た。上記残留物を蒸留し、及び表題の生成物を152~156の温度範囲で35%収率、4.46gで得た。

【0201】

調製31：2-クロロ-4-エチル-5-フルオロピリジン

調製30の生成物(7.4g、50mmol)、水性過酸化水素(15%、15mL)及び酢酸(25mL)を共に混合し、及び60で24時間加熱した。上記反応混合物をその後 in vacuo で濃縮させ、及び水(2x50mL)で共沸させた。上記残留物をジクロロメタン(50mL)中に溶解し、及び固体炭酸ナトリウムを中和が起こるまで添加した。生ずる混合物を室温で18時間攪拌し、及びその後硫酸マグネシウム上で乾燥させ、ろ過し、及び in vacuo で濃縮させ、黄色油を得た。上記油をシリカゲル上のカラムクロマトグラフィーによりジクロロメタン：メタノール：0.88アンモニア、93：7：1で溶離して精製し、中間体酸化ピリジンを得た。上記中間体をその後酸塩化リン(40mL)と混合し、及び120で30分間加熱した。上記溶媒を減圧下で蒸発させ、及び上記残留物をジクロロメタン中に溶解し、及び氷及び0.88アンモニアの混合物上に注いだ。上記層を分離し、及び上記有機層を硫酸マグネシウム上で乾燥させ、及び in vacuo で濃縮させた。上記残留物をシリカゲル上のカラムクロマトグラフィーによりヘキサン：ジエチルエーテル、95：5で溶離して精製し、表題の化合物を28%収率、2.31gで透明な油として得た。

【0202】

10

20

30

40

50

調製 3 2 : 2 - プロモ - 4 - プロポキシピリジン

1 - プロパノール (4 5 m L) 中に溶解されたナトリウム (4 8 0 m g 、 2 1 m m o l) の溶液に 2 - プロモ - 4 - ニトロピリジン [(3 . 2 g 、 1 9 . 2 m m o l) 、 J . Med . Chem . 4 6 (7) , 1 2 7 3 - 1 2 7 6 ; 2 0 0 3] を添加し、及び上記混合物を 9 5 ° で 2 時間加熱した。上記溶媒をその後減圧下で蒸発させ、及び上記残留物をクロロフォルム中に懸濁し、及びろ過した。上記ろ過物を水で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥させ、及び i n v a c u o で濃縮させ、油性残留物を得た。上記残留物を蒸留し、及び表題の生成物を 1 4 5 ~ 1 5 0 ° の温度範囲で、5 8 % 収率、2 . 6 7 g で固体として得た。

【 0 2 0 3 】

10

調製 3 3 : 6 - プロモ - N , N - ジメチルピリジン - 2 - スルホンアミド

2 , 6 - ジプロモピリジン (1 2 g 、 5 0 m m o l) をジエチルエーテル (1 5 0 m L) 中に溶解し、及び上記溶液を - 7 0 ° まで冷却した。n - ブチルリチウム (ヘキサン中の 1 . 6 M 、 3 5 m L 、 5 5 m m o l) をゆっくりと添加し、及び上記溶液を 1 5 分間攪拌した。二酸化硫黄ガスをその後薄黄色沈殿物が生成されるまで上記混合物にとおした。上記反応混合物をその後室温まで温め、及び上記溶媒を減圧下で蒸発させた。生ずる残留物を石油エーテルで粉碎し、中間体を得た。上記塩をその後デクロロメタン中に懸濁し、- 7 0 ° まで冷却し、及び塩化スルフリル (7 5 m L 、 9 3 m m o l) をゆっくりと添加した。上記反応混合物を 7 5 分間攪拌し、及びジメチルアミンをその後塩基性 pH が達成されるまで添加した。上記混合物を水で洗浄し、及び上記有機溶液を硫酸マグネシウム上で乾燥させ、及び i n v a c u o で濃縮させた。デクロロメタン及び石油エーテルでの上記残留物の粉碎は表題の化合物を 3 8 % 収率、5 . 1 g で白色固体として与えた。

20

【 0 2 0 4 】

調製 3 4 : 5 - プロモ - ピリジン - 2 - カルボン酸第三 - ブチルエステル

パラ - トルエンスルフォニルクロリド (2 6 2 m g 、 1 . 3 8 m m o l) を第三 - ブタノール (1 m L) 中の 5 - プロモ - 2 - カルボキシピリジン (1 1 8 m g 、 0 . 5 8 m m o l) 及びピリジン (0 . 3 m L 、 0 . 3 9 m m o l) の溶液に添加し、及び上記混合物を 4 0 ° で 1 0 分間及び室温で 2 時間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム溶液 (4 m L) をその後添加し、及び上記混合物を 5 分間攪拌した。ジエチルエーテルを次に添加し、及び上記二相混合物をさらなる 1 0 分間攪拌した。上記有機層をその後分離し、塩水で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥させ、及び i n v a c u o で濃縮させた。ペンタン : 酢酸エチル、1 0 0 : 0 ~ 8 0 : 2 0 で溶離するシリカゲル上のカラムクロマトグラフィーによる上記残留物の精製は表題の化合物を 7 3 % 収率、1 1 0 m g で無色の固体として与えた。

30

【 0 2 0 5 】

調製 3 5 : 6 - プロモ - N - メチル - ニコチンアミド

N , N ' - カルボニルジイミダゾール (4 8 0 m g 、 2 . 9 6 m m o l) をジメチルスルフォキシド (2 m L) 中の 6 - プロモニコチン酸 (4 8 0 m g 、 2 . 9 6 m m o l) の溶液に添加し、及び上記混合物を 2 4 時間攪拌した。メチルアミン (T H F 中 2 M 、 6 m L 、 1 2 m m o l) をその後添加し、及び上記混合物をさらなる 1 8 時間攪拌した。上記反応混合物を減圧下で蒸発させ、及び上記残留物を水 (2 5 m L) で希釈し、及びデクロロメタン (3 x 1 0 m L) で抽出した。混合した有機抽出物を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、及び i n v a c u o で濃縮させた。上記残留物をシリカゲル上のカラムクロマトグラフィーにより酢酸エチルで溶離して精製し、表題の化合物を 5 9 % 収率、3 0 0 m g で無色の固体として得た。

40

【 0 2 0 6 】

調製 3 6 : 6 - プロモ - N , N - ジメチル - ニコチンアミド

N , N ' - カルボニルジイミダゾール (1 g 、 6 . 1 7 m m o l) をジメチルスルフォキシド (4 . 1 6 m L) 中の 6 - プロモニコチン酸 (1 g 、 4 . 9 5 m m o l) の溶液に添加し、及び上記混合物を 2 4 時間攪拌した。ジメチルアミン (水中の 4 0 % 、 8 . 3 m

50

L、37 mmol)をその後添加し、及び上記混合物をさらなる18時間攪拌した。上記反応混合物をその後ジクロロメタン(20 mL)で希釈し、及び水(10 mL)で洗浄した。上記有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、及び*in vacuo*で濃縮させた。上記残留物をシリカゲル上のカラムクロマトグラフィーにより酢酸エチルで溶離して精製し、表題の化合物を46%収率、520 mgで得た。

【0207】

調製37: 1-イソプロピル-ピペリジン-4-オール

4-ヒドロキシピペリジン(10 g、0.10 mol)、アセトン(21.8 mL、0.30 mol)、酢酸(5.7 mL、0.10 mol)及びテトラヒドロフラン(150 mL)の混合物を氷浴中で15分間攪拌した。トリアセトキシボロヒドリドナトリウム(31.3 g、0.15 mol)をその後一部ずつ添加し、及び上記混合物をさらなる10分間攪拌した。上記反応混合物をその後温め、及び室温で10分間及び40 で2.5時間攪拌した。上記溶媒を減圧下で蒸発させ、及び上記残留物を水(50 mL)中に溶解した。上記水溶液を0.88アンモニアでpH9まで塩基性化し、及び上記溶液を30分間攪拌した。上記反応混合物をその後ジエチルエーテル(2×200 mL)で抽出し、及び混合した抽出物を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、及び*in vacuo*で濃縮させ、黄色油を得た。上記油をシリカゲル上のカラムクロマトグラフィーによりジクロロメタン:メタノール:0.88アンモニア、96:4:1~90:10:1で溶離して精製し、表題の生成物を計量可能な収率、14.6 gで黄色油として得た。

【0208】

調製38: 6-ベンジル-2-[(1-イソプロピルピペリジン-4-イル)オキシ]-5,6,7,8-テトラヒドロ-1,6-ナフチリジン

カリウム第三-ブトキシド(2.37 g、21 mmol)をテトラヒドロフラン(20 mL)中の調製37の生成物(3 g、21 mmol)の溶液に添加し、及び上記溶液を室温で15分間攪拌した。テトラヒドロフラン(20 mL)中の調製3の生成物(1.8 g、6.9 mmol)の溶液を添加し、及び上記混合物を還流下で18時間加熱した。上記反応混合物をその後室温まで冷却し、及び減圧下で蒸発させた。上記残留物をジクロロメタン(150 mL)及び水(30 mL)の間で分割した。上記層を分離し、及び上記水層をジクロロメタン(150 mL)で再抽出した。上記有機層を混合し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、及び*in vacuo*で濃縮させ、黄色油を得た。ジクロロメタン:メタノール:0.88アンモニア、96:4:1~95:5:1で溶離するシリカゲル上のカラムクロマトグラフィーによる上記固体の精製は表題の化合物を80%収率、2.02 gで与えた。

【0209】

調製39: 2-[(1-イソプロピルピペリジン-4-イル)オキシ]-5,6,7,8-テトラヒドロ-1,6-ナフチリジン

水酸化パラチウム(II)(50 mg)をエタノール(8 mL)中の調製38の生成物(500 mg、1.37 mmol)及び2 M塩酸(1.37 mL)の溶液に添加し、及び上記混合物を50 psiの水素下で50 で2時間攪拌した。上記混合物をその後Arbocel(商標)をとおしてろ過し、エタノールで洗浄し、及び上記ろ過物を減圧下で蒸発させた。上記残留物をジクロロメタン中に溶解し、及び飽和炭酸水素ナトリウム溶液で洗浄した。上記有機相を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、及び*in vacuo*で濃縮させ、表題の生成物を21%収率、1.43 gで無色の油として与えた。

【0210】

HEK-293S細胞中で発現されるhERG生成物への[3H]-ドフェチリド結合についての放射性リガンド結合分析

hERG発現HEK-293S細胞をUniversity of Wisconsinから得、及び膜を標準のプロトコルにしたがって調製した。膜を、Tris-HCl 50 mM; KCl 10 mM; MgCl₂ 1 mM; NaOHでpH7.4から成る分析緩衝液中に希釈し、及び120 mg/ml YSiポリリジンScintillation

10

20

30

40

50

n Proximity Beadsと16 µgタンパク質対1mgビーズの割合で4で2時間事前カップリングした。上記カップリングしたビーズを遠心分離によりカップリングしていないタンパク質から分離し、及び冷分析緩衝液中に再懸濁し、6.25 mg/mlのワーキング溶液を得た。20 µlの試験化合物を96ウェルマイクロタイタープレートに10 µMの最終分析トップ濃度で連続1/2 log希釈(3.162中に1)で添加し、10点IC₅₀曲線を作成した。20 µlの³H-UK068798(Dofetilide, Amersham; 特異的活性78-83 Ci/mmol)を96ウェルプレートのそれぞれのウェルに~5 nMの最終分析濃度になるよう入れた。これに、160 µlのビーズ/膜混合物を添加した。上記分析プレートを室温で1時間振り、及びビーズを沈下させるために室温でさらなる30分間インキュベートした。上記プレートをその後Packard TopCount NXT上で読んだ。³H-UK068798の置換割合をウェル中の1% DMSO媒体により定義される0%及び10 µM UK068798により定義される100%を用いて計算した。用量応答曲線を4パラメータロジスティカルフィットを用いてフィットさせ、及びK_i値をCheng-Prusoff式(Cheng, Y. C. & Prusoff, W. H. (1973), Biochem. Pharmacol., 22, 3099-3108)を用いて得た。

10

【0211】

H3細胞に基づいた機能分析

化合物をβ-ラクタマーゼリポーター遺伝子活性をとおしてcAMPを計測する細胞に基づいた機能分析を用いて評価した。安定な細胞系をCREβ-ラクタマーゼリポーター遺伝子を発現する及びヒトヒスタミンH₃受容体cDNAでトランスフェクトしたHEK-293細胞から作出した。細胞を500,000細胞/mlの密度でまき、及びポリDリジンコーティングされた384ウェルプレート(BD Biosciences)中で1%透析FBS(Sigma)、2 mM グルタミン(Sigma)、1 mM ピルビン酸ナトリウム(Sigma)、0.1 mM 非必須アミノ酸(Invitrogen)及び25 mM HEPES(Sigma)で補充したMEM(Invitrogen)中で一晩生育させた。H₃受容体アゴニストイメチト(Tocris)はCCF4-AM色素(Invitrogen)のβ-ラクタマーゼ切断による4.5時間後に計測されたcAMPの10 µMフォルスコリン(Calbiochem)刺激合成を用量依存的に阻害した。IC₅₀決定のために、試験化合物を0.5%の分析中の最終DMSO濃度で、5 × 10⁻¹⁰ ~ 5 × 10⁻⁵ Mの用量応答でPBS(Sigma)及びDMSO(Sigma)中に調製した。細胞を+/-化合物で15分間インキュベートし、及びそれらの1 nMイメチトの存在下で10 µMフォルスコリン刺激cAMP合成を許容する能力を上記に示されるように計測した。機能的K_i値を、Cheng-Prusoff式[K_i = (IC₅₀) / (1 + ([L] / K_d))]にしたがって、350 pMの実験的に決定されたイメチトEC₅₀(K_dとして式中に示される)及び1 nMのイメチト濃度[L]に基づいて、アンタゴニストとして試験される化合物のIC₅₀から計測した。

20

30

【0212】

実施例の化合物は上記に示されるH₃分析中で試験され、及びH₃細胞に基づいた機能分析において1000 nM未満のK_i値を有することがわかった。最も好ましい実施例はH₃細胞に基づいた機能分析において30 nM未満のK_i値、及びドフェチリド結合分析において4500 nM超のK_i値を有する。前記好ましい化合物のいくつかについてのデータは例として以下に与えられる。

40

【表 2 1】

実施例 番号	K_i (H3細胞ベ- ス・アッセイ- nM)	K_i (ドフェチリド 結合アッセイ- nM)	実施例 番号	K_i (H3細胞ベ- ス・アッセイ- nM)	K_i (ドフェチリド 結合アッセイ- nM)
22	9.16	51750	64	4.67	55492
23	10.28	11500	65	16.28	46057
24	8.21	35650	67	19.65	100000
25	5.56	55900	68	8.28	100000
26	5.24	9885	70	6.32	94353
29	19.79	64400	71	13.73	22885
44	18.14	85800	72	4.86	13700
48	14.54	100000			

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I
A 6 1 K	31/444 (2006.01)	A 6 1 K 31/506
A 6 1 K	31/497 (2006.01)	A 6 1 K 31/444
A 6 1 K	31/501 (2006.01)	A 6 1 K 31/497
A 6 1 K	31/5377 (2006.01)	A 6 1 K 31/501
A 6 1 K	31/52 (2006.01)	A 6 1 K 31/5377
A 6 1 K	31/519 (2006.01)	A 6 1 K 31/52
A 6 1 K	31/55 (2006.01)	A 6 1 K 31/519
A 6 1 K	31/455 (2006.01)	A 6 1 K 31/55
A 6 1 P	25/20 (2006.01)	A 6 1 K 31/455
A 6 1 P	25/06 (2006.01)	A 6 1 P 25/20
A 6 1 P	25/22 (2006.01)	A 6 1 P 25/06
A 6 1 P	25/18 (2006.01)	A 6 1 P 25/22
A 6 1 P	25/08 (2006.01)	A 6 1 P 25/18
A 6 1 P	25/28 (2006.01)	A 6 1 P 25/08
A 6 1 P	25/24 (2006.01)	A 6 1 P 25/28
A 6 1 P	3/04 (2006.01)	A 6 1 P 25/24
A 6 1 P	1/08 (2006.01)	A 6 1 P 3/04
A 6 1 P	15/00 (2006.01)	A 6 1 P 1/08
A 6 1 P	29/00 (2006.01)	A 6 1 P 15/00
A 6 1 P	11/00 (2006.01)	A 6 1 P 29/00
A 6 1 P	11/06 (2006.01)	A 6 1 P 11/00
A 6 1 P	27/16 (2006.01)	A 6 1 P 11/06
A 6 1 P	37/08 (2006.01)	A 6 1 P 27/16
		A 6 1 P 37/08

- (72)発明者 マシアス, ジョン ポール
イギリス国, ケント シーティー 13 9エヌジェイ, サンドウィッチ, ラムズゲート ロード,
ファイザー グローバル リサーチ アンド ディベロップメント
- (72)発明者 ストラング, ロス シンクレア
イギリス国, ケント シーティー 13 9エヌジェイ, サンドウィッチ, ラムズゲート ロード,
ファイザー グローバル リサーチ アンド ディベロップメント

審査官 關 政立

- (56)参考文献 国際公開第02/12214(WO, A2)
欧州特許出願公開第1295883(EP, A1)

(58)調査した分野(Int.Cl., D B名)

C07D 471/04
A61K 31/444
A61K 31/4545
A61K 31/455
A61K 31/4709
A61K 31/497
A61K 31/501
A61K 31/506
A61K 31/519

A61K 31/52
A61K 31/5377
A61K 31/55
CAplus(STN)
REGISTRY(STN)