

(19) 日本国特許庁(JP)

## 再公表特許(A1)

(11) 国際公開番号

W02015/087865

発行日 平成29年3月16日(2017.3.16)

(43) 国際公開日 平成27年6月18日(2015.6.18)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード(参考)
<b>C07D 213/81</b> (2006.01)	C07D 213/81 C S P	4C055
<b>C07D 239/34</b> (2006.01)	C07D 239/34	4C086
<b>A61K 31/44</b> (2006.01)	A61K 31/44	
<b>A61K 31/505</b> (2006.01)	A61K 31/505	
<b>A61P 25/28</b> (2006.01)	A61P 25/28	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 28 頁) 最終頁に続く

出願番号 特願2015-552453 (P2015-552453)	(71) 出願人 503360115 国立研究開発法人科学技術振興機構 埼玉県川口市本町四丁目1番8号
(21) 国際出願番号 PCT/JP2014/082521	
(22) 国際出願日 平成26年12月9日(2014.12.9)	
(31) 優先権主張番号 特願2013-254908 (P2013-254908)	(74) 代理人 110000084 特許業務法人アルガ特許事務所
(32) 優先日 平成25年12月10日(2013.12.10)	
(33) 優先権主張国 日本国(JP)	(72) 発明者 金井 求 東京都文京区目白台3-9-2-203
(31) 優先権主張番号 特願2014-112179 (P2014-112179)	(72) 発明者 相馬 洋平 東京都文京区白山1-33-8-411
(32) 優先日 平成26年5月30日(2014.5.30)	(72) 発明者 新井 唯正 神奈川県藤沢市村岡東1-7-5-301
(33) 優先権主張国 日本国(JP)	(72) 発明者 新谷 卓士 東京都葛飾区西亀有2-45-13-206

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 アミド化合物及びこれを含有する医薬

## (57) 【要約】

優れたA 凝集阻害作用を有し、医薬として有用な新たな化合物の提供。

一般式(1)

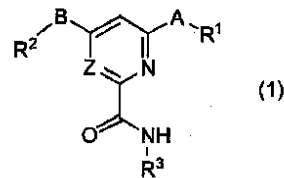
(式中、ZはCH又はNを示し；

A及びBは、同一又は異なって、-CH<sub>2</sub>-、-O-、-S-又は-NH-を示し；

R<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>は、同一又は異なって、分岐鎖アルキル基、分岐鎖アルケニル基、置換基を有していてもよい芳香族炭化水素基、置換基を有していてもよいアラルキル基、置換基を有していてもよいシクロアルキル基、又は置換基を有していてもよい芳香族複素環式基を示し；

R<sup>3</sup>は、分岐鎖アルキル基、分岐鎖アルケニル基、置換基を有していてもよいシクロアルキル基、又は置換基を有していてもよいアラルキル基を示す)

で表されるアミド化合物又はその塩。

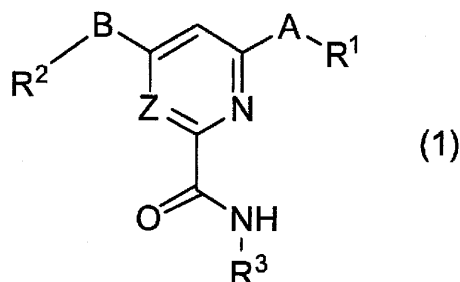


## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

一般式 ( 1 )

## 【化 1】



10

(式中、ZはCH又はNを示し；

A及びBは、同一又は異なって、-CH<sub>2</sub>-、-O-、-S-又は-NH-を示し；

R<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>は、同一又は異なって、分岐鎖アルキル基、分岐鎖アルケニル基、置換基を有していてもよい芳香族炭化水素基、置換基を有していてもよいアラルキル基、置換基を有していてもよいシクロアルキル基、又は置換基を有していてもよい芳香族複素環式基を示し；

R<sup>3</sup>は、分岐鎖アルキル基、分岐鎖アルケニル基、置換基を有していてもよいシクロアルキル基、又は置換基を有していてもよいアラルキル基を示す)

20

で表されるアミド化合物又はその塩。

## 【請求項 2】

A及びBが、同一又は異なって、-CH<sub>2</sub>-又は-O-である請求項1記載のアミド化合物又はその塩。

## 【請求項 3】

Aが、-CH<sub>2</sub>-又は-O-であり、Bが-CH<sub>2</sub>-である請求項1又は2記載のアミド化合物又はその塩。

## 【請求項 4】

Aが、-O-であり、Bが-CH<sub>2</sub>-である請求項1～3のいずれか1項記載のアミド化合物又はその塩。

30

## 【請求項 5】

R<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>が、同一又は異なって、炭素数3～12の分岐鎖アルキル基、炭素数3～12の分岐鎖アルケニル基、置換基を有していてもよい炭素数6～14の芳香族炭化水素基、置換基を有していてもよい炭素数7～18のアラルキル基又は置換基を有していてもよい炭素数3～12のシクロアルキル基であり；R<sup>3</sup>が、炭素数3～12の分岐鎖アルキル基、炭素数3～12の分岐鎖アルケニル基、置換基を有していてもよい炭素数3～12のシクロアルキル基又は置換基を有していてもよい炭素数6～18のアラルキル基である請求項1～4のいずれか1項記載のアミド化合物又はその塩。

## 【請求項 6】

R<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>が、同一又は異なって、置換基を有していてもよい炭素数6～14の芳香族炭化水素基、置換基を有していてもよい炭素数7～18のアラルキル基又は置換基を有していてもよい炭素数3～12のシクロアルキル基であり；R<sup>3</sup>が、炭素数3～12の分岐鎖アルキル基、炭素数3～12の分岐鎖アルケニル基、置換基を有していてもよい炭素数3～12のシクロアルキル基又は置換基を有していてもよい炭素数6～18のアラルキル基である請求項1～5のいずれか1項記載のアミド化合物又はその塩。

40

## 【請求項 7】

R<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>が、同一又は異なって、炭素数3～12の分岐鎖アルキル基、炭素数3～12の分岐鎖アルケニル基、置換基を有していてもよい炭素数6～14の芳香族炭化水素基、置換基を有していてもよい炭素数7～18のアラルキル基又は置換基を有していてもよ

50

い炭素数 3 ~ 12 のシクロアルキル基であり； $R^3$  が、炭素数 3 ~ 12 の分岐鎖アルキル基、炭素数 3 ~ 12 の分岐鎖アルケニル基、置換基を有していてもよい炭素数 3 ~ 12 のシクロアルキル基又は置換基を有していてもよい炭素数 6 ~ 18 のアラルキル基であり；ここで、芳香族炭化水素基、アラルキル基、シクロアルキル基に置換し得る基が、炭素数 1 ~ 4 のアルキル基、炭素数 1 ~ 4 のアルコキシ基、ヒドロキシ基、ハロゲン原子、ニトロ基、アミノ基、モノ $C_{1-4}$ アルキルアミノ基、ジ $C_{1-4}$ アルキルアミノ基及びハロゲノ $C_{1-4}$ アルキル基から選ばれる 1 ~ 5 個である請求項 1 ~ 6 のいずれか 1 項記載のアミド化合物又はその塩。

【請求項 8】

$R^1$  及び  $R^2$  が、同一又は異なって、置換基を有していてもよい炭素数 6 ~ 14 の芳香族炭化水素基、置換基を有していてもよい炭素数 7 ~ 18 のアラルキル基又は置換基を有していてもよい炭素数 3 ~ 12 のシクロアルキル基であり； $R^3$  が、炭素数 3 ~ 12 の分岐鎖アルキル基、炭素数 3 ~ 12 の分岐鎖アルケニル基、置換基を有していてもよい炭素数 3 ~ 12 のシクロアルキル基又は置換基を有していてもよい炭素数 6 ~ 18 のアラルキル基であり；ここで、芳香族炭化水素基、アラルキル基、シクロアルキル基に置換し得る基が、炭素数 1 ~ 4 のアルキル基、炭素数 1 ~ 4 のアルコキシ基、ヒドロキシ基、ハロゲン原子、ニトロ基、アミノ基、モノ $C_{1-4}$ アルキルアミノ基、ジ $C_{1-4}$ アルキルアミノ基及びハロゲノ $C_{1-4}$ アルキル基から選ばれる 1 ~ 5 個である請求項 1 ~ 7 のいずれか 1 項記載のアミド化合物又はその塩。

【請求項 9】

請求項 1 ~ 8 のいずれか 1 項記載のアミド化合物又はその塩を有効成分とする、アミロイド ペプチド凝集阻害剤。

【請求項 10】

請求項 1 ~ 8 のいずれか 1 項記載のアミド化合物又はその塩を含有する医薬。

【請求項 11】

アルツハイマー病予防治療薬である請求項 10 記載の医薬。

【請求項 12】

請求項 1 ~ 8 のいずれか 1 項記載のアミド化合物又はその塩及び薬学的に許容される担体を含有する医薬組成物。

【請求項 13】

アルツハイマー病予防治療用医薬組成物である請求項 12 記載の医薬組成物。

【請求項 14】

アミロイド ペプチド凝集阻害剤製造のための、請求項 1 ~ 8 のいずれか 1 項記載のアミド化合物又はその塩の使用。

【請求項 15】

アルツハイマー病予防治療薬製造のための、請求項 1 ~ 8 のいずれか 1 項記載のアミド化合物又はその塩の使用。

【請求項 16】

アミロイド ペプチド凝集を阻害するための、請求項 1 ~ 8 のいずれか 1 項記載のアミド化合物又はその塩。

【請求項 17】

アルツハイマー病を予防又は治療するための、請求項 1 ~ 8 のいずれか 1 項記載のアミド化合物又はその塩。

【請求項 18】

請求項 1 ~ 8 のいずれか 1 項記載のアミド化合物又はその塩を投与することを特徴とするアミロイド ペプチド凝集阻害方法。

【請求項 19】

1 ~ 8 のいずれか 1 項記載のアミド化合物又はその塩を投与することを特徴とするアルツハイマー病の予防又は治療方法。

【発明の詳細な説明】

## 【技術分野】

## 【0001】

本発明は、アミド化合物及びこれを含有するアルツハイマー病等のアミロイド沈着が関与する疾患の予防又は治療用医薬に関する。

## 【背景技術】

## 【0002】

アルツハイマー病は神経細胞の変性、脱落と共に老人斑の形成と神経原線維変化の病理学的特徴を有する神経変性疾患である。アルツハイマー病は記憶、認識、思考、判断等が進行的に損失する認知症状を引き起こし、最終的に死に至らせる。

脳内に沈着した老人斑を構成する主たる蛋白質はアミロイド ペプチド (A $\beta$ ) であり、39 - 43個のアミノ酸から成る。A $\beta$  は細胞毒性を示し、これによりアルツハイマー病が引き起こされると考えられている (非特許文献1)。細胞から分泌されるA $\beta$  は主に40個或いは42個のアミノ酸から成るポリペプチドであり、特に42個から成るA $\beta$  はより凝集性が強く早期に脳内に沈着すること、及び細胞毒性が強いことが知られている (非特許文献2)。従って、A $\beta$  の凝集を阻害する薬剤は、アルツハイマー病予防治療薬として期待されている。

## 【0003】

A $\beta$  の部分配列であるL-[Lys-Leu-Val-Phe-Phe]は、A $\beta$  に対して凝集阻害活性を有することが知られている (非特許文献3)。

## 【先行技術文献】

## 【非特許文献】

## 【0004】

【非特許文献1】J. Hardy, D. J. Selkoe, Science 2002, 297, p353

【非特許文献2】J. Biol. Chem., 1995, Vol. 270, p7013

【非特許文献3】J. Biol. Chem., 1996, Vol. 271, p8545

## 【発明の概要】

## 【発明が解決しようとする課題】

## 【0005】

しかしながら、前記ペントペプチドのA $\beta$  凝集阻害活性は極めて弱く、さらに天然型アミノ酸からなるため、代謝安定性の低さが懸念される。

従って、本発明の課題は、優れたA $\beta$  凝集阻害作用を有し、医薬として有用な新たな化合物を提供することにある。

## 【課題を解決するための手段】

## 【0006】

そこで本発明者は、前記ペントペプチドをコントロールとし、これよりも優れたA $\beta$  凝集阻害活性を有する低分子化合物を見出すべく種々検討した結果、下記一般式(1)で表されるアミド化合物又はその塩が優れたA $\beta$  凝集阻害活性を有し、アルツハイマー病等のアミロイド沈着に起因する種々の疾患の予防治療薬として有用であることを見出し、本発明を完成した。

## 【0007】

すなわち、本発明は、次の[1]~[17]を提供するものである。

## 【0008】

[1]一般式(1)

## 【0009】

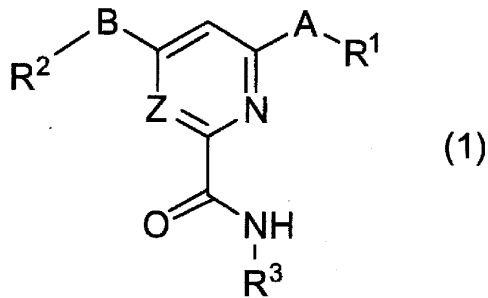
10

20

30

40

【化 1】



10

【 0 0 1 0 】

(式中、ZはCH又はNを示し；

A及びBは、同一又は異なって、 $-CH_2-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 又は $-NH-$ を示し；

$R^1$ 及び $R^2$ は、同一又は異なって、分岐鎖アルキル基、分岐鎖アルケニル基、置換基を有していてもよい芳香族炭化水素基、置換基を有していてもよいアラルキル基、置換基を有していてもよいシクロアルキル基、又は置換基を有していてもよい芳香族複素環式基を示し；

$R^3$ は、分岐鎖アルキル基、分岐鎖アルケニル基、置換基を有していてもよいシクロアルキル基、又は置換基を有していてもよいアラルキル基を示す)

で表されるアミド化合物又はその塩。

20

〔 2 〕 A及びBが、同一又は異なって、 $-CH_2-$ 又は $-O-$ である〔 1 〕記載のアミド化合物又はその塩。〔 3 〕 Aが、 $-CH_2-$ 又は $-O-$ であり、Bが $-CH_2-$ である〔 1 〕又は〔 2 〕記載のアミド化合物又はその塩。〔 4 〕 Aが、 $-O-$ であり、Bが $-CH_2-$ である〔 1 〕～〔 3 〕のいずれかに記載のアミド化合物又はその塩。

〔 5 〕  $R^1$ 及び $R^2$ が、同一又は異なって、炭素数3～12の分岐鎖アルキル基、炭素数3～12の分岐鎖アルケニル基、置換基を有していてもよい炭素数6～14の芳香族炭化水素基、置換基を有していてもよい炭素数7～18のアラルキル基又は置換基を有していてもよい炭素数3～12のシクロアルキル基であり、 $R^3$ が；炭素数3～12の分岐鎖アルキル基、炭素数3～12の分岐鎖アルケニル基、置換基を有していてもよい炭素数3～12のシクロアルキル基又は置換基を有していてもよい炭素数6～18のアラルキル基である〔 1 〕～〔 4 〕のいずれかに記載のアミド化合物又はその塩。

30

〔 6 〕  $R^1$ 及び $R^2$ が、同一又は異なって、置換基を有していてもよい炭素数6～14の芳香族炭化水素基、置換基を有していてもよい炭素数7～18のアラルキル基又は置換基を有していてもよい炭素数3～12のシクロアルキル基であり、 $R^3$ が；炭素数3～12の分岐鎖アルキル基、炭素数3～12の分岐鎖アルケニル基、置換基を有していてもよい炭素数3～12のシクロアルキル基又は置換基を有していてもよい炭素数6～18のアラルキル基である〔 1 〕～〔 5 〕のいずれかに記載のアミド化合物又はその塩。

〔 7 〕  $R^1$ 及び $R^2$ が、同一又は異なって、炭素数3～12の分岐鎖アルキル基、炭素数3～12の分岐鎖アルケニル基、置換基を有していてもよい炭素数6～14の芳香族炭化水素基、置換基を有していてもよい炭素数7～18のアラルキル基又は置換基を有していてもよい炭素数3～12のシクロアルキル基であり； $R^3$ が、炭素数3～12の分岐鎖アルキル基、炭素数3～12の分岐鎖アルケニル基、置換基を有していてもよい炭素数3～12のシクロアルキル基又は置換基を有していてもよい炭素数6～18のアラルキル基であり、ここで、芳香族炭化水素基、アラルキル基、シクロアルキル基に置換し得る基が、炭素数1～4のアルキル基、炭素数1～4のアルコキシ基、ヒドロキシ基、ハロゲン原子、ニトロ基、アミノ基、モノ $C_{1-4}$ アルキルアミノ基、ジ $C_{1-4}$ アルキルアミノ基及びハロゲン $C_{1-4}$ アルキル基から選ばれる1～5個である〔 1 〕～〔 6 〕のいずれかに記載のアミド化合物又はその塩。

40

50

〔 8 〕  $R^1$  及び  $R^2$  が、同一又は異なって、置換基を有していてもよい炭素数 6 ~ 14 の芳香族炭化水素基、置換基を有していてもよい炭素数 7 ~ 18 のアラルキル基又は置換基を有していてもよい炭素数 3 ~ 12 のシクロアルキル基であり；  $R^3$  が、炭素数 3 ~ 12 の分岐鎖アルキル基、炭素数 3 ~ 12 の分岐鎖アルケニル基、置換基を有していてもよい炭素数 3 ~ 12 のシクロアルキル基又は置換基を有していてもよい炭素数 6 ~ 18 のアラルキル基であり、ここで、芳香族炭化水素基、アラルキル基、シクロアルキル基に置換し得る基が、炭素数 1 ~ 4 のアルキル基、炭素数 1 ~ 4 のアルコキシ基、ヒドロキシ基、ハロゲン原子、ニトロ基、アミノ基、モノ  $C_{1-4}$  アルキルアミノ基、ジ  $C_{1-4}$  アルキルアミノ基及びハロゲノ  $C_{1-4}$  アルキル基から選ばれる 1 ~ 5 個である〔 1 〕 ~ 〔 7 〕のいずれかに記載のアミド化合物又はその塩。

10

〔 9 〕〔 1 〕 ~ 〔 8 〕のいずれかに記載のアミド化合物又はその塩を有効成分とする、アミロイド ペプチド凝集阻害剤。

〔 10 〕〔 1 〕 ~ 〔 8 〕のいずれかに記載のアミド化合物又はその塩を含有する医薬。

〔 11 〕アルツハイマー病予防治療薬である〔 10 〕記載の医薬。

〔 12 〕〔 1 〕 ~ 〔 8 〕のいずれかに記載のアミド化合物又はその塩及び薬学的に許容される担体を含有する医薬組成物。

〔 13 〕アルツハイマー病予防治療用医薬組成物である〔 12 〕記載の医薬組成物。

〔 14 〕アミロイド ペプチド凝集阻害剤製造のための、〔 1 〕 ~ 〔 8 〕のいずれかに記載のアミド化合物又はその塩の使用。

20

〔 15 〕アルツハイマー病予防治療薬製造のための、〔 1 〕 ~ 〔 8 〕のいずれかに記載のアミド化合物又はその塩の使用。

〔 16 〕アミロイド ペプチド凝集を阻害するための、〔 1 〕 ~ 〔 8 〕のいずれかに記載のアミド化合物又はその塩。

〔 17 〕アルツハイマー病を予防又は治療するための、〔 1 〕 ~ 〔 8 〕のいずれかに記載のアミド化合物又はその塩。

〔 18 〕〔 1 〕 ~ 〔 8 〕のいずれかに記載のアミド化合物又はその塩を投与することを特徴とするアミロイド ペプチド凝集阻害方法。

〔 19 〕〔 1 〕 ~ 〔 8 〕のいずれかに記載のアミド化合物又はその塩を投与することを特徴とするアルツハイマー病の予防又は治療方法。

30

【発明の効果】

【 0011 】

式 ( 1 ) で表されるアミド化合物又はその塩は、極めて優れた A 凝集阻害活性を有し、アミロイドの沈着に起因する疾患、例えばアルツハイマー病、ダウン症等の予防治療用医薬として有用である。

【発明を実施するための形態】

【 0012 】

式 ( 1 ) 中、Z 又は CH 又は N を示す。Z が CH の場合、式 ( 1 ) の化合物はピコリン酸アミド類となり、Z が N の場合、式 ( 1 ) の化合物はピリミジン - 2 - カルボキサミド類となる。

40

【 0013 】

式 ( 1 ) 中、A 及び B は、同一又は異なって、 $-CH_2-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$  又は  $-NH-$  を示す。これらのうち、A 及び B は同一又は異なって、 $-CH_2-$ 、 $-O-$  又は  $-S-$  であるのが好ましく、 $-CH_2-$  又は  $-O-$  であるのがより好ましい。さらに、A は  $-CH_2-$  又は  $-O-$  であるのが好ましく、B は  $-CH_2-$  であるのが好ましい。さらに、A が  $-O-$  で、B が  $-CH_2-$  であるのが好ましい。

【 0014 】

式 ( 1 ) 中、 $R^1$  及び  $R^2$  は、同一又は異なって、分岐鎖アルキル基、分岐鎖アルケニル基、置換基を有していてもよい芳香族炭化水素基、置換基を有していてもよいアラルキル基、置換基を有していてもよいシクロアルキル基、又は置換基を有していてもよい芳香族複素環式基を示す。また、 $R^3$  は、分岐鎖アルキル基、分岐鎖アルケニル基、置換基を有

50

していてもよいシクロアルキル基、又は置換基を有していてもよいアラルキル基を示す。

【0015】

R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>及びR<sup>3</sup>で示される分岐鎖アルキル基としては、炭素数3～12の分岐鎖アルキル基が好ましく、炭素数3～8の分岐鎖アルキル基がより好ましい。分岐鎖アルキル基の具体例としては、イソプロピル基、イソブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基、イソペンチル基、イソヘキシル基、イソヘプチル基、イソオクチル基、2-エチルヘキシル基等が挙げられる。

【0016】

R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>及びR<sup>3</sup>で示される分岐鎖アルケニル基としては、炭素数3～12の分岐鎖アルケニル基が好ましく、炭素数3～8の分岐鎖アルケニル基がより好ましい。分岐鎖アルケニル基の具体例としては、イソプロペニル基、イソブテニル基、イソペンテニル基、イソヘキセニル基等が挙げられる。

10

【0017】

R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>及びR<sup>3</sup>で示される置換基を有していてもよい芳香族炭化水素基としては、置換基を有していてもよい炭素数6～14の芳香族炭化水素基が好ましい。ここで、炭素数6～14の芳香族炭化水素基としては、フェニル基、インデニル基、ナフチル基、ピフェニル基、フェナントレニル基、アントラセニル基等が挙げられる。このうち、フェニル基、ナフチル基、ピフェニル基がより好ましい。

芳香族炭化水素基に置換し得る基としては、炭素数1～4のアルキル基、炭素数1～4のアルコキシ基、ヒドロキシ基、ハロゲン原子、ニトロ基、アミノ基、モノC<sub>1-4</sub>アルキルアミノ基、ジC<sub>1-4</sub>アルキルアミノ基及びハロゲノC<sub>1-4</sub>アルキル基から選ばれる1～5個が挙げられる。ここで、炭素数1～4のアルキル基としては、メチル基、エチル基、n-プロピル基、イソプロピル基、n-ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基が挙げられる。炭素数1～4のアルコキシ基としては、メトキシ基、エトキシ基、n-プロピルオキシ基、イソプロピルオキシ基、n-ブチルオキシ基が挙げられる。ハロゲン原子としては、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子が挙げられる。モノC<sub>1-4</sub>アルキルアミノ基としては、メチルアミノ基、エチルアミノ基、イソプロピルアミノ基等が挙げられる。ジC<sub>1-4</sub>アルキルアミノ基としては、ジメチルアミノ基、ジエチルアミノ基、ジイソプロピルアミノ基等が挙げられる。ハロゲノC<sub>1-4</sub>アルキル基としては、クロルメチル基、トリクロルメチル基、トリフルオロメチル基等が挙げられる。

20

30

【0018】

R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>及びR<sup>3</sup>で示される置換基を有していてもよいアラルキル基としては、置換基を有していてもよい炭素数7～18のアラルキル基が好ましく、置換基を有していてもよい炭素数6～14のアリール-C<sub>1-4</sub>アルキル基がより好ましい。

アラルキル基としては、フェニル-C<sub>1-4</sub>アルキル基、インデニル-C<sub>1-4</sub>アルキル基、ナフチル-C<sub>1-4</sub>アルキル基、ピフェニル-C<sub>1-4</sub>アルキル基等が挙げられる。アラルキル基の具体例としては、ベンジル基、フェニルエチル基、ナフチルメチル基、ナフチルエチル基、ピフェニルメチル基、ピフェニルエチル基等が挙げられる。

アラルキル基に置換し得る基としては、炭素数1～4のアルキル基、炭素数1～4のアルコキシ基、ヒドロキシ基、ハロゲン原子、ニトロ基、アミノ基、モノC<sub>1-4</sub>アルキルアミノ基、ジC<sub>1-4</sub>アルキルアミノ基及びハロゲノC<sub>1-4</sub>アルキル基から選ばれる1～5個が挙げられる。これらの置換基の具体例は、前記芳香族炭化水素上の置換基の場合と同様である。

40

【0019】

R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>及びR<sup>3</sup>で示される置換基を有していてもよいシクロアルキル基としては、置換基を有していてもよい炭素数3～12のシクロアルキル基が好ましい。

シクロアルキル基としては、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基、シクロオクチル基等の単環式シクロアルキル基、及びピシクロ〔2.2.1〕ヘプタニル基、ピシクロ〔3.2.1〕オクタニル基、ピシクロ〔3.3.1〕ノナニル基、ノルアダマンチル基、アダマンチル基、ホモアダマンチ

50

ル基等の多環式シクロアルキル基が挙げられる。

シクロアルキル基に置換し得る基としては、炭素数 1 ~ 4 のアルキル基、炭素数 1 ~ 4 のアルコキシ基、ヒドロキシ基、ハロゲン原子、ニトロ基、アミノ基、モノ C<sub>1-4</sub>アルキルアミノ基、ジ C<sub>1-4</sub>アルキルアミノ基及びハロゲノ C<sub>1-4</sub>アルキル基から選ばれる 1 ~ 3 個が挙げられる。これらの置換基の具体例は、前記芳香族炭化水素上の置換基の場合と同様である。

【 0 0 2 0 】

R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>及びR<sup>3</sup>で示される置換基を有していてもよい芳香族複素環式基としては、置換基を有していてもよい、窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選ばれるヘテロ原子を 1 ~ 3 個有する芳香族複素環式基が挙げられ、置換基を有していてもよい、窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選ばれるヘテロ原子を 1 ~ 3 個有し総炭素数 2 ~ 9 の芳香族複素環式基が好ましい。芳香族複素環式基の具体例としては、ピロリル基、フラニル基、チエニル基、イミダゾリル基、オキサゾリル基、チアゾリル基、トリアジニル基、ピリジル基、ピリミジニル基、インドリル基、ベンズイミダゾリル基等が挙げられ、ピロリル基、フラニル基、チエニル基、イミダゾリル基、オキサゾリル基、チアゾリル基、ピリジル基、ピリミジニル基、インドリル基が好ましく、イミダゾリル基、ピリジル基がさらに好ましい。

10

芳香族複素環式基に置換し得る基としては、炭素数 1 ~ 4 のアルキル基、炭素数 1 ~ 4 のアルコキシ基、ヒドロキシ基、ハロゲン原子、ニトロ基、アミノ基、モノ C<sub>1-4</sub>アルキルアミノ基、ジ C<sub>1-4</sub>アルキルアミノ基及びハロゲノ C<sub>1-4</sub>アルキル基から選ばれる 1 ~ 5 個が挙げられる。これらの置換基の具体例は、前記芳香族炭化水素上の置換基の場合と同様である。

20

【 0 0 2 1 】

式 ( 1 ) 中、R<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>が、同一又は異なって、炭素数 3 ~ 12 の分岐鎖アルキル基、炭素数 3 ~ 12 の分岐鎖アルケニル基、置換基を有していてもよい炭素数 6 ~ 14 の芳香族炭化水素基、置換基を有していてもよい炭素数 7 ~ 18 のアラルキル基又は置換基を有していてもよい炭素数 3 ~ 12 のシクロアルキル基であり；R<sup>3</sup>が、炭素数 3 ~ 12 の分岐鎖アルキル基、炭素数 3 ~ 12 の分岐鎖アルケニル基、置換基を有していてもよい炭素数 3 ~ 12 のシクロアルキル基又は置換基を有していてもよい炭素数 6 ~ 18 のアラルキル基であるのが好ましい。ここで、芳香族炭化水素基、アラルキル基、シクロアルキル基に置換し得る基は、炭素数 1 ~ 4 のアルキル基、炭素数 1 ~ 4 のアルコキシ基、ヒドロキシ基、ハロゲン原子、ニトロ基、アミノ基、モノ C<sub>1-4</sub>アルキルアミノ基、ジ C<sub>1-4</sub>アルキルアミノ基及びハロゲノ C<sub>1-4</sub>アルキル基から選ばれる 1 ~ 5 個が好ましい。

30

【 0 0 2 2 】

また、R<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>が、同一又は異なって、置換基を有していてもよい炭素数 6 ~ 14 の芳香族炭化水素基、置換基を有していてもよい炭素数 7 ~ 18 のアラルキル基又は置換基を有していてもよい炭素数 3 ~ 12 のシクロアルキル基であり；R<sup>3</sup>が、炭素数 3 ~ 12 の分岐鎖アルキル基、炭素数 3 ~ 12 の分岐鎖アルケニル基、置換基を有していてもよい炭素数 3 ~ 12 のシクロアルキル基又は置換基を有していてもよい炭素数 6 ~ 18 のアラルキル基であるのが好ましい。ここで、芳香族炭化水素基、アラルキル基、シクロアルキル基に置換し得る基は、炭素数 1 ~ 4 のアルキル基、炭素数 1 ~ 4 のアルコキシ基、ヒドロキシ基、ハロゲン原子、ニトロ基、アミノ基、モノ C<sub>1-4</sub>アルキルアミノ基、ジ C<sub>1-4</sub>アルキルアミノ基及びハロゲノ C<sub>1-4</sub>アルキル基から選ばれる 1 ~ 5 個が好ましい。

40

【 0 0 2 3 】

式 ( 1 ) 中、A 及び B が同一又は異なって、-CH<sub>2</sub>- 又は -O- であり；R<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>が、同一又は異なって、置換基を有していてもよい炭素数 6 ~ 14 の芳香族炭化水素基、置換基を有していてもよい炭素数 7 ~ 18 のアラルキル基又は置換基を有していてもよい炭素数 3 ~ 12 のシクロアルキル基であり；R<sup>3</sup>が、炭素数 3 ~ 12 の分岐鎖アルキル基、炭素数 3 ~ 12 の分岐鎖アルケニル基、置換基を有していてもよい炭素数 3 ~ 12 のシクロアルキル基又は置換基を有していてもよい炭素数 6 ~ 18 のアラルキル基であるのが

50



さらに好ましい。ここで、芳香族炭化水素基、アラルキル基、シクロアルキル基に置換し得る基は、炭素数1～4のアルキル基、炭素数1～4のアルコキシ基、ヒドロキシ基、ハロゲン原子、ニトロ基、アミノ基、モノC<sub>1-4</sub>アルキルアミノ基、ジC<sub>1-4</sub>アルキルアミノ基及びハロゲノC<sub>1-4</sub>アルキル基から選ばれる1～5個が好ましい。

## 【0024】

式(1)のアミド化合物の塩としては、薬学的に許容される塩、例えば塩酸塩、硫酸塩、硝酸塩、炭酸塩、リン酸塩等の無機酸塩、酢酸塩、シュウ酸塩、コハク酸塩等の有機酸塩等の酸付加塩が挙げられる。

## 【0025】

式(1)のアミド化合物又はその塩は、不斉炭素原子を有する場合があります、その場合には各光学活性体及びそれらの混合物が含まれる。

10

## 【0026】

本発明のアミド化合物又はその塩の特に好ましい例は、後述の実施例に記載の化合物又はその塩である。

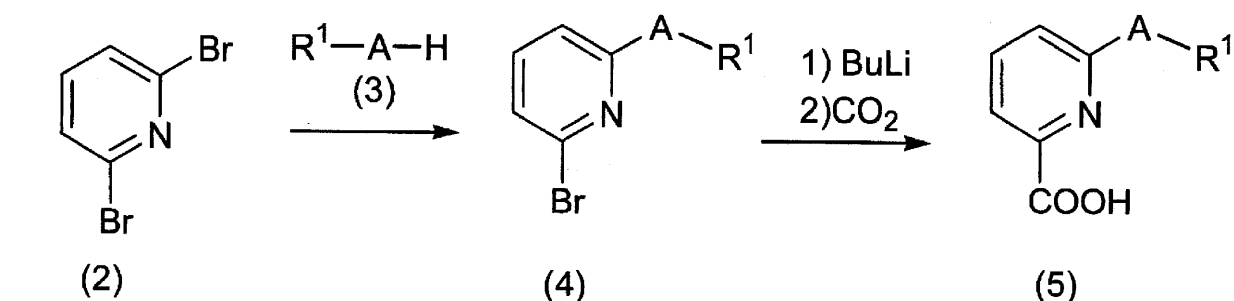
## 【0027】

本発明のアミド化合物又はその塩は、例えば、次の反応式に従って製造することができる。

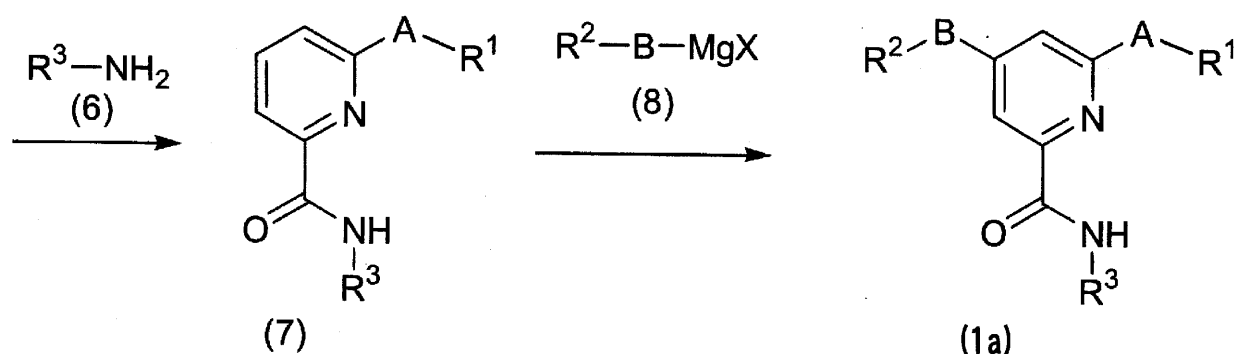
## 【0028】

## 【化2】

20



30



40

## 【0029】

(式中、Xはハロゲン原子を示し、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、A及びBは前記と同じ)

## 【0030】

2,6-ジブロモピリジン(2)にR<sup>1</sup>-A-H(3)を反応させて式(4)の化合物を得(第一工程);当該式(4)の化合物にn-BuLi及び二酸化炭素を反応させて式(5)の化合物を得(第二工程)、式(5)の化合物にR<sup>3</sup>-NH<sub>2</sub>(6)を反応させて式(7)の化合物を得(第三工程)、次に式(7)の化合物にグリニャール試薬(8)を反応させることにより式(1a)の化合物が得られる(第四工程)。

## 【0031】

第一工程は、例えば、R<sup>1</sup>-A-H(3)に塩基を反応させた後に、2,6-ジブロモ

50

ベンゼン(2)と反応させるのが好ましい。塩基としては、水素化ナトリウム等の強塩基が好ましい。この反応は、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド等のアミド系溶媒の存在下、室温～還流温度で1～48時間行えばよい。

【0032】

第二工程は、まず式(4)の化合物にn-BuLiを反応させ、次いで二酸化炭素を反応させる。式(4)の化合物とn-BuLiの反応は、ジエチルエーテル等のエーテル系溶媒中、-80～0で5分～1時間行えばよい。次いで、室温～50の温度で二酸化炭素を吹き込み、30分～5時間反応を行えばよい。

【0033】

第三工程は、式(5)の化合物に $R^2-NH_2$ (6)を反応させてアミド化する工程である。アミド化反応は、通常の手段に従って行えばよく、例えば1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(HOBT)、N-ヒドロキシコハク酸イミド(HOSu)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(HOAt)、HBTU、HATU等のベンゾトリアゾール類や1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド(EDC)、ジシクロヘキシルカルボジイミド等の縮合剤の存在下で行うのが好ましい。

10

【0034】

第四工程は、式(7)の化合物に、 $BF_3$ などのルイス酸存在下、グリニャール試薬( $R^2=B-MgX$ (8))を反応させ、クロラニルなどの酸化剤で処理することにより式(1a)の化合物を得る工程である。反応は、テトラヒドロフラン等のエーテル系溶媒中、-30～100で1～20時間行えばよい。

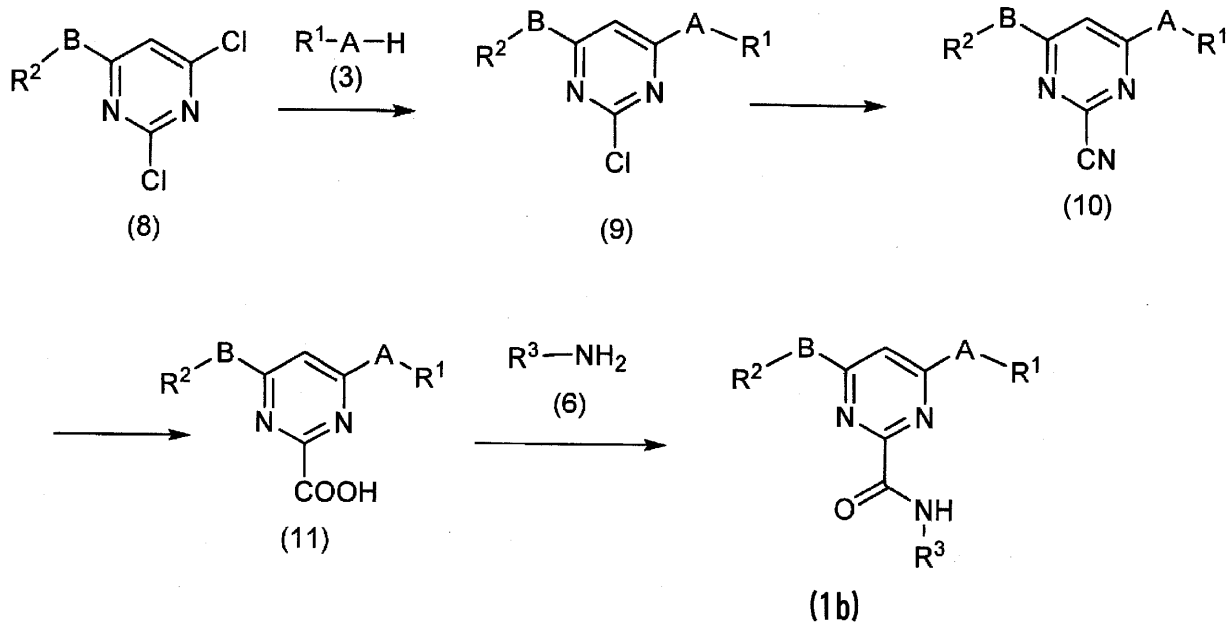
20

【0035】

また、本発明のアミド化合物(1)又はその塩は、次の反応式に従って製造することもできる。

【0036】

【化3】



30

40

【0037】

(式中、A、B、 $R^1$ 、 $R^2$ 及び $R^3$ は前記と同じ)

【0038】

式(8)の化合物に $R^1-A-H$ (3)を反応させて式(9)の化合物を得、これをシアノ化して化合物(10)を得た後、加水分解すれば式(11)の化合物が得られる。式(11)の化合物にアミン( $R^3-NH_2$ )を反応させれば式(1b)の化合物が得られる。

50

## 【0039】

化合物(8)と化合物(3)との反応は、前記第一工程と同様に化合物(8)に塩基を反応させた後に化合物(3)を反応させるのが好ましい。塩基としては、アルカリ金属アルコキシド等が好ましく、反応は、テトラヒドロフラン等のエーテル系溶媒中、室温～還流温度で1～48時間行えばよい。

## 【0040】

化合物(9)のシアノ化反応は、例えば化合物(9)にテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム等の存在下、亜鉛ジシアニド等のシアノ化剤を反応させることにより行なわれる。反応は、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド等のアミド系溶媒中、室温～還流温度で行えばよい。

10

## 【0041】

化合物(10)の加水分解は、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等の塩基の存在下に行うことができる。

## 【0042】

化合物(11)と $R^3-NH_2$ (6)との反応は、前記第三工程と同様に行えばよい。すなわち、例えば1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(HOBT)、N-ヒドロキシコハク酸イミド(HOSu)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(HOAt)、HBTU、HATU等のベンゾトリアゾール類や1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド(EDC)、ジシクロヘキシルカルボジイミド等の縮合剤の存在下で行うのが好ましい。

20

## 【0043】

本発明のアミド化合物又はその塩は、後記実施例に示すように優れたA凝集阻害活性を有し、A凝集阻害剤として、またヒトを含む動物のアミロイド沈着、A凝集が関与する疾患、例えばアルツハイマー病、ダウン症等の予防治療薬として有用である。

## 【0044】

本発明のアミド化合物又はその塩を人体用の医薬として使用する場合、投与量は成人1日当たり1mg～1g、好ましくは10mgから300mgの範囲である。

## 【0045】

本発明のアミド化合物又はその塩を含有する医薬組成物は投与法に応じ適当な製剤を選択し、薬学的に許容される担体を用いて各種製剤の調製法にて調製できる。本発明アミド化合物又はその塩を主剤とする医薬組成物の剤形としては例えば錠剤、散剤、顆粒剤、カプセル剤や、液剤、シロップ剤、エリキシル剤、油性ないし水性の懸濁液等を経口用製剤として例示できる。

30

## 【0046】

注射剤としては製剤中に安定剤、防腐剤、溶解補助剤を使用することもあり、これらの補助剤を含むこともある溶液を容器に収納後、凍結乾燥等によって固形製剤として用時調製の製剤としてもよい。また一回投与量を一の容器に収納してもよく、また多投与量を一の容器に収納してもよい。

## 【0047】

また外用製剤として液剤、懸濁液、乳濁液、軟膏、ゲル、クリーム、ローション、スプレー、貼付剤等を例示できる。

40

## 【0048】

固形製剤としては本発明アミド化合物又はその塩とともに薬学上許容されている添加物を含み、例えば充填剤類や増量剤類、結合剤類、崩壊剤類、溶解促進剤類、湿潤剤類、潤滑剤類等を必要に応じて選択して混合し、製剤化することができる。

液体製剤としては溶液、懸濁液、乳液剤等を挙げることができるが添加剤として懸濁化剤、乳化剤等を含むこともある。

## 【実施例】

## 【0049】

以下、本発明を実施例を挙げて具体的に説明するが、本発明の範囲は下記実施例に限定

50

されることはない。

【 0 0 5 0 】

合成例 1

1) 2-プロモ-6-フェノキシピリジンの合成

ナスフラスコに含有率50%の水素化ナトリウム2.64 g (55 mmol)、ジメチルホルムアミド75 mLを加え撹拌した。反応容器を0 に冷却し、ジメチルホルムアミド25 mLに溶解したフェノール4.7 g (50 mmol) を徐々に滴下した。ここに2,6-ジプロモピリジン11.9 g (50 mmol) を加え、60~65 に昇温し18時間撹拌した。続いて水と酢酸エチルを加えて分液操作を行い、回収した有機層を1 M 水酸化ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水後、綿栓ろ過を行った。ろ液を減圧留去し、ヘキサンを加え析出した結晶をスラリー洗浄した後乾燥させ、白色固体の目的物を得た (9.1 g, 収率72%)。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , rt): 6.68 (1H, d,  $J = 8.6$  Hz), 7.07 (2H, d,  $J = 8.6$  Hz), 7.12 (1H, d,  $J = 8.6$  Hz), 7.14 (1H, t,  $J = 8.6$  Hz), 7.33 (2H, t,  $J = 8.6$  Hz), 7.43 (1H, t,  $J = 8.6$  Hz) ppm

ESI MS (positive):  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  Found  $m/z$  272

【 0 0 5 1 】

2) 6-フェノキシ-N-イソアミルピコリンアミド

ナスフラスコに2-プロモ-6-フェノキシピリジン 9.1 g (36 mmol)、ジエチルエーテル300 mLを加え撹拌した。反応容器を-78 に冷却し、2.6 Mのn-BuLiヘキサン溶液15.2 mL (40 mmol) を加え15分撹拌した。反応容器を室温まで昇温し、二酸化炭素を吹き込みながらさらに1時間撹拌した。続いて水、酢酸エチル、1 M 水酸化ナトリウム水溶液を加えて、pH 14であることを確認した後分液操作を行い水層を回収した。回収した水層に、pH 1になるまで1 M 塩酸を加えた後酢酸エチルを加えて分液操作を行い、有機層を回収し、飽和食塩水で洗浄、硫酸ナトリウムで脱水後、綿栓ろ過を行い、ろ液を減圧留去し2.7 gの液体 (6-フェノキシ-ピコリン酸, 約12.5 mmol) を得た。未精製のままナスフラスコに移し、ジメチルホルムアミド125 mLを加え撹拌し、そこにイソアミルアミン2.9 mL (25 mmol)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン6.5 mL (37.5 mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(HOBT) 3.8 g (25 mmol)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド(EDC)4.8 g (25 mmol) の順に加え、室温のまま一晚撹拌した。続いて水と酢酸エチルを加え分液操作を行い、回収した有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水後、綿栓ろ過した。ろ液を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して無色油状の目的物を得た (2.1 g, 収率20%)。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , rt): 0.78 (6H, d,  $J = 6.8$  Hz), 1.28 (2H, dt,  $J = 6.8$  Hz, 6.8 Hz), 1.42 (1H, m), 3.27 (2H, dt,  $J = 6.8$  Hz, 6.8 Hz), 6.90 (1H, d,  $J = 8.6$  Hz), 7.04 (2H, d,  $J = 8.6$  Hz), 7.13 (1H, t,  $J = 8.6$  Hz), 7.31 (2H, t,  $J = 8.6$  Hz), 7.45 (1H, br), 7.71 (1H, t,  $J = 8.6$  Hz), 7.79 (1H, d,  $J = 8.6$  Hz) ppm

ESI MS (positive):  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  Found  $m/z$  307

【 0 0 5 2 】

3) 4-ベンジル-6-フェノキシ-N-イソアミルピコリンアミド (化合物 1)

試験管に6-フェノキシ-N-イソアミルピコリンアミド 39 mg (137  $\mu\text{mol}$ ) を入れ、テトラヒドロフラン1 mLを加え撹拌した。反応容器を0 に冷却し、1.0 Mのt-BuMgClテトラヒドロフラン溶液137  $\mu\text{L}$  (137  $\mu\text{mol}$ ) を加え30分撹拌した。続いて $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$  36  $\mu\text{L}$  (288  $\mu\text{mol}$ ) を加え15分撹拌した。反応容器を-30 に冷却し、0.5 MのBnMgCl  $\cdot$  LiClテトラヒドロフラン溶液550  $\mu\text{L}$  (274  $\mu\text{mol}$ ) を加え2時間撹拌した。室温まで昇温し、クロラニル67 mg (274  $\mu\text{mol}$ ) を加え6時間撹拌した。飽和アンモニア水溶液1 mLを加えクエンチした後、水と酢酸エチルを加えて分液操作を行い、回収した有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水後、綿栓ろ過を行い、ろ液を減圧留去した。得られた残渣を分取TLCで精製し、回収した目的物を分取HPLCでさらに精製し、無色油状の化合物 1 を得た (9.1 mg, 収率17%)。

$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , rt): 0.81 (6H, d,  $J = 6.8$  Hz), 1.29 (2H, dt,  $J = 6.8$

Hz, 6.8 Hz), 1.43 (1H, m), 3.27 (2H, dt, J = 6.8 Hz, 6.8 Hz), 3.93 (2H, s), 6.75 (1H, s), 7.05 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.12 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.17 (2H, t, J = 8.0 Hz), 7.24 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.33 (2H, t, J = 8.0 Hz), 7.42 (1H, br), 7.70 (1H, s) ppm

$^{13}\text{C}$ -NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , rt): 22.3, 25.5, 37.4, 38.0, 41.4, 113.8, 117.7, 121.3, 124.8, 126.8, 128.8, 129.0, 129.5, 138.2, 153.7, 162.5, 163.6 ppm

ESI MS (positive):  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  Found m/z 397

【 0 0 5 3 】

合成例 2

4 - (ナフタレン - 2 - イル)メチル - 6 - フェノキシ - N - イソアミルピコリンアミド (化合物 2)

10

試験管に6-フェノキシ-N-イソアミルピコリンアミド28 mg (100  $\mu\text{mol}$ ) を入れ、テトラヒドロフラン1 mLを加え撹拌した。反応容器を0 に冷却し、1.0 Mのt-BuMgClテトラヒドロフラン溶液100  $\mu\text{L}$  (100  $\mu\text{mol}$ ) を加え30分撹拌した。続いて $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$  26  $\mu\text{L}$  (210  $\mu\text{mol}$ ) を加え15分撹拌した。反応容器を-30 に冷却し、0.25 Mの(ナフタレン-2-イル)メチルマグネシウムクロリド・リチウムクロリド錯体テトラヒドロフラン溶液800  $\mu\text{L}$  (200  $\mu\text{mol}$ ) を加え1時間撹拌した。室温まで昇温し、クロラニル49 mg (200  $\mu\text{mol}$ ) を加え一晩撹拌した。飽和アンモニア水溶液1 mLを加えクエンチした後、水と酢酸エチルを加えて分液操作を行い、回収した有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水後、綿栓ろ過を行い、ろ液を減圧留去した。得られた残渣を分取TLCで精製し、回収した目的物を分取HPLCでさらに精製し、無色油状の目的物を得た (6.0 mg, 収率14%)。

20

$^1\text{H}$ -NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , rt): 0.79 (6H, d, J = 6.3 Hz), 1.28 (2H, dt, J = 6.3 Hz), 1.43 (1H, m), 3.26 (2H, dt, J = 6.8 Hz, 6.8 Hz), 4.09 (2H, s), 6.79 (1H, s), 7.04 (2H, d, J = 7.4 Hz), 7.14 (1H, t, J = 7.4 Hz), 7.22 (1H, d, J = 7.4 Hz), 7.31 (2H, t, J = 7.4 Hz), 7.39 (3H, m), 7.59 (1H, br), 7.72 (4H, m) ppm

ESI MS (positive):  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  Found m/z 473

【 0 0 5 4 】

合成例 3

1) 6 - フェノキシ - N - ( 4 - メチルペンチル ) ピコリンアミド

ナスフラスコに2-プロモ-6-フェノキシピリジン4.7 g (19 mmol)、ジエチルエーテル50 mLを加え撹拌した。反応容器を-78 に冷却し、1.65 Mのn-BuLiヘキサン溶液22.4 mL (13.6 mmol) を加え15分撹拌した。反応容器を室温まで昇温し、二酸化炭素を吹き込みながらさらに1時間撹拌した。続いて水、酢酸エチル、1 M 水酸化ナトリウム水溶液を加えて、pH 14であることを確認した後分液操作を行い水層を回収した。回収した水層に、pH 1になるまで1 M 塩酸を加えた後酢酸エチルを加えて分液操作を行い、有機層を回収し、飽和食塩水で洗浄、硫酸ナトリウムで脱水後、綿栓ろ過を行い、ろ液を減圧留去し1 gの液体 (6-フェノキシピコリン酸, 約4.7 mmol) を得た。未精製のままナスフラスコに移し、ジメチルホルムアミド30 mLを加え撹拌し、そこに4-メチルペンチルアミン1.2 mL (10 mmol)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン1.6 mL (9.4 mmol)、HATU 2.1 g (5.6 mmol) の順に加え、室温のまま一晩撹拌した。続いて水と酢酸エチルを加え分液操作を行い、回収した有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水後、綿栓ろ過した。ろ液を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して無色油状の目的物を得た (822 mg, 収率15%)。

30

40

$^1\text{H}$ -NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , rt): 0.87 (6H, d, J = 6.8 Hz), 1.15 (2H, dt, J = 6.8 Hz, 6.8 Hz), 1.51 (1H, m), 3.34 (2H, dt, J = 6.8 Hz, 6.8 Hz), 7.02 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.16 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.25 (1H, t, J = 8.0 Hz), 7.43 (2H, t, J = 8.0 Hz), 7.56 (1H, br), 7.83 (1H, t, J = 8.0 Hz), 7.90 (1H, d, J = 8.0 Hz) ppm

ESI MS (positive):  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  Found m/z 321

【 0 0 5 5 】

2) 4 - ベンジル - 6 - フェノキシ - N - ( 4 - メチルペンチル ) ピコリンアミド (化

50

## 合物 3 )

試験管に6-フェノキシ-N-(4-メチルペンチル)ピコリンアミド30 mg (100  $\mu$ mol) を入れ、テトラヒドロフラン1 mLを加え攪拌した。反応容器を0 に冷却し、1.0 Mのt-BuMgClテトラヒドロフラン溶液100  $\mu$ L (100  $\mu$ mol) を加え30分攪拌した。続いてBF<sub>3</sub>·OEt<sub>2</sub> 26  $\mu$ L (210  $\mu$ mol) を加え15分攪拌した。反応容器を-30 に冷却し、0.5 MのBnMgCl·LiClテトラヒドロフラン溶液400  $\mu$ L (200  $\mu$ mol) を加え2時間攪拌した。室温まで昇温し、クロロニル49 mg (200  $\mu$ mol) を加え一晩攪拌した。飽和アンモニア水溶液1 mLを加えクエンチした後、水と酢酸エチルを加えて分液操作を行い、回収した有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水後、綿栓ろ過を行い、ろ液を減圧留去した。得られた残渣を分取TLCで精製し、回収した目的物を分取HPLCでさらに精製し、無色油状の化合物 3 を得た (4.0 mg, 収率10%)。

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>, rt): 0.86 (6H, d, J = 6.3 Hz), 1.13 (2H, m), 1.50 (3H, m), 3.31 (2H, dt, J = 6.8 Hz, 6.8 Hz), 4.02 (2H, s), 6.83 (1H, s), 7.13 (2H, d, J = 7.4 Hz), 7.18-7.28 (4H, m), 7.32 (2H, t, J = 7.4 Hz), 7.41 (2H, t, J = 7.4 Hz), 7.52 (1H, br), 7.79 (1H, s) ppm

<sup>13</sup>C-NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>, rt): 22.5, 27.2, 27.7, 35.9, 39.5, 41.4, 113.8, 117.8, 121.2, 124.9, 126.8, 128.8, 129.0, 129.5, 138.3, 147.8, 153.7, 155.7, 162.5, 163.7 ppm

ESI MS (positive): [M+Na]<sup>+</sup> Found m/z 411

【 0 0 5 6 】

## 合成例 4

## 1) 2-プロモ-6-シクロヘキシルオキシピリジン

ナスフラスコに含有率50%の水素化ナトリウム528 mg (11 mmol)、ジメチルホルムアミド10 mLを加え攪拌した。反応容器を0 に冷却し、ジメチルホルムアミド10 mLに溶解したシクロヘキシルアルコール1.05 mL (1.0 mmol) を徐々に滴下した。ここに2,6-ジプロモピリジン2.37 g (10 mmol) を加え、90 に昇温し18時間攪拌した。続いて水と酢酸エチルを加えて分液操作を行い、回収した有機層を1 M 水酸化ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水後、綿栓ろ過を行った。ろ液を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、白色固体の目的物を得た (1.63 g, 収率64%)。

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>, rt): 1.25-1.63 (6H, m), 1.78 (2H, m), 1.99 (2H, m), 5.02 (1H, m), 6.63 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.00 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.39 (1H, t, J = 8.6 Hz) ppm

ESI MS (positive): [M+Na]<sup>+</sup> Found m/z 278

【 0 0 5 7 】

## 2) 6-シクロヘキシルオキシ-N-イソアミルピコリンアミド

ナスフラスコに2-プロモ-6-シクロヘキシルオキシピリジン1.63 g (6.4 mmol)、ジエチルエーテル64 mLを加え攪拌した。反応容器を-78 に冷却し、1.14 Mのn-BuLiヘキサン溶液6.2 mL (7.0 mmol) を加え15分攪拌した。反応容器を室温まで昇温し、二酸化炭素を吹き込みながらさらに1時間攪拌した。続いて水、酢酸エチル、1 M 水酸化ナトリウム水溶液を加えて、pH 14であることを確認した後分液操作を行い水層を回収した。回収した水層に、pH 1になるまで1 M 塩酸を加えた後酢酸エチルを加えて分液操作を行い、有機層を回収し、飽和食塩水で洗浄、硫酸ナトリウムで脱水後、綿栓ろ過を行い、ろ液を減圧留去し370 mgの液体 (6-シクロヘキシルオキシピコリン酸, 約1.67 mmol) を得た。未精製のままナスフラスコに移し、ジメチルホルムアミド17 mLを加え攪拌し、そこにイソアミルアミン390  $\mu$ L (3.34 mmol)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン870  $\mu$ L (5.01 mmol)、HOBt 511 mg (3.34 mmol)、EDC 640 mg (3.34 mmol) の順に加え、室温のまま一晩攪拌した。続いて水と酢酸エチルを加え分液操作を行い、回収した有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水後、綿栓ろ過した。ろ液を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して無色油状の目的物を得た (265 mg, 収率14%)。

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, rt): 0.98 (6H, d, J = 6.8 Hz), 1.25-1.74 (9H, m), 1.82 (2H, m), 2.04 (2H, m), 3.49 (2H, dt, J = 6.8 Hz, 6.8 Hz), 4.96 (1H, m), 6.83 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.69 (1H, t, J = 8.0 Hz), 7.75 (1H, d, J = 8.0 Hz) ppm

ESI MS (positive): [M+Na]<sup>+</sup> Found m/z 313

【 0 0 5 8 】

3) 4 - ベンジル - 6 - シクロヘキシルオキシ - N - イソアミルピコリンアミド (化合物 4)

試験管に6-シクロヘキシルオキシ-N-イソアミルピコリンアミド29 mg (100 μmol) を入れ、テトラヒドロフラン1 mLを加え撹拌した。反応容器を0 に冷却し、1.0 Mのt-BuMgClテトラヒドロフラン溶液100 μL (100 μmol) を加え30分撹拌した。続いてBF<sub>3</sub> · OEt<sub>2</sub> 26 μL (210 μmol) を加え15分撹拌した。反応容器を-30 に冷却し、0.25 MのBnMgCl · LiClテトラヒドロフラン溶液800 μL (200 μmol) を加え1時間撹拌した。室温まで昇温し、クロラニル49 mg (200 μmol) を加え一晩撹拌した。飽和アンモニア水溶液1 mLを加えクエンチした後、水と酢酸エチルを加えて分液操作を行い、回収した有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水後、綿栓ろ過を行い、ろ液を減圧留去した。得られた残渣を分取TLCで精製し、回収した目的物を分取HPLCでさらに精製し、無色油状の化合物 4 を得た (6.0 mg, 収率14%)。

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>, rt): 0.97 (6H, d, J = 6.8 Hz), 1.25-1.74 (9H, m), 1.82 (2H, m), 2.22 (2H, m), 3.47 (2H, dt, J = 6.8 Hz, 6.8 Hz), 3.95 (2H, s), 4.93 (1H, m) 6.62 (1H, s), 7.19 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.23 (1H, t, J = 8.0 Hz), 7.30 (2 H, t, J = 8.0 Hz), 7.64 (1H, s) 7.74 (1H, br) ppm

ESI MS (positive): [M+Na]<sup>+</sup> Found m/z 403

【 0 0 5 9 】

合成例 5

1) 2 - プロモ - 6 - ベンジルオキシピリジン

ナスフラスコに含有率50%の水素化ナトリウム528 mg (11 mmol)、ジメチルホルムアミド5 mLを加え撹拌した。反応容器を0 に冷却し、ジメチルホルムアミド5 mLに溶解したベンジルアルコール1.73 mL (10.0 mmol) を徐々に滴下した。ここに2,6-ジプロモピリジン2.37 g (10 mmol) を加え、100 に昇温し18時間撹拌した。続いて水と酢酸エチルを加えて分液操作を行い、回収した有機層を1 M 水酸化ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水後、綿栓ろ過を行った。ろ液を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、無色油状の目的物を得た (2.08 g, 収率79%)。

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>, rt): 5.37 (2H, s), 6.75 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.09 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.32-7.49 (6H, m) ppm

ESI MS (positive): [M+Na]<sup>+</sup> Found m/z 286

【 0 0 6 0 】

2) 6 - ベンジルオキシ - N - イソアミルピコリンアミド

ナスフラスコに2-プロモ-6-ベンジルオキシピリジン2.08 g (7.9 mmol)、ジエチルエーテル79 mLを加え撹拌した。反応容器を-78 に冷却し、1.65 Mのn-BuLiヘキサン溶液5.3 mL (8.7 mmol) を加え15分撹拌した。反応容器を室温まで昇温し、二酸化炭素を吹き込みながらさらに1時間撹拌した。続いて水、酢酸エチル、1 M 水酸化ナトリウム水溶液を加えて、pH 14であることを確認した後分液操作を行い水層を回収した。回収した水層に、pH 1になるまで1 M 塩酸を加えた後酢酸エチルを加えて分液操作を行い、有機層を回収し、飽和食塩水で洗浄、硫酸ナトリウムで脱水後、綿栓ろ過を行い、ろ液を減圧留去し547 mgの液体 (6-ベンジルオキシピコリン酸, 約2.39 mmol) を得た。未精製のままナスフラスコに移し、ジメチルホルムアミド24 mLを加え撹拌し、そこにイソアミルアミン560 μL (4.78 mmol)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン830 μL (4.78 mmol)、HOBt 37 mg (239 μmol)、EDC 549 mg (2.87 mmol) の順に加え、室温のまま一晩撹拌した。続いて水と酢酸エチルを加え分液操作を行い、回収した有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水後、綿栓ろ過した。ろ液を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグ

ラフィーで精製して無色油状の目的物を得た (34.4 mg, 収率1.4%)。

$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , rt): 0.88 (6H, d,  $J = 6.8$  Hz), 1.42 (2H, dt,  $J = 6.8$  Hz, 6.8 Hz), 1.59 (1H, m), 3.38 (2H, dt,  $J = 6.8$  Hz, 6.8 Hz), 5.30 (2H, s), 6.86 (1H, d,  $J = 8.0$  Hz), 7.25 (1H, t,  $J = 8.0$  Hz), 7.30 (2H, t,  $J = 8.0$  Hz), 7.36 (2H, d,  $J = 8.0$  Hz), 7.58 (1H, br), 7.64 (1H, t,  $J = 8.0$  Hz), 7.71 (1H, d,  $J = 8.0$  Hz) ppm

ESI MS (positive):  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  Found  $m/z$  321

【0061】

3) 6-ベンジルオキシ-4-ベンジル-N-イソアミルピコリンアミド (化合物5)

試験管に6-ベンジルオキシ-N-イソアミルピコリンアミド30 mg (100  $\mu\text{mol}$ ) を入れ、テトラヒドロフラン1 mLを加え攪拌した。反応容器を0 に冷却し、1.0 Mのt-BuMgClテトラヒドロフラン溶液100  $\mu\text{L}$  (100  $\mu\text{mol}$ ) を加え30分攪拌した。続いて $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$  26  $\mu\text{L}$  (210  $\mu\text{mol}$ ) を加え15分攪拌した。反応容器を-30 に冷却し、0.25 MのBnMgCl・LiClテトラヒドロフラン溶液800  $\mu\text{L}$  (200  $\mu\text{mol}$ ) を加え1時間攪拌した。室温まで昇温し、クロラニル49 mg (200  $\mu\text{mol}$ ) を加え一晩攪拌した。飽和アンモニア水溶液1 mLを加えクエンチした後、水と酢酸エチルを加えて分液操作を行い、回収した有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水後、綿栓ろ過を行い、ろ液を減圧留去した。得られた残渣を分取TLCで精製し、回収した目的物を分取HPLCでさらに精製し、無色油状の化合物5を得た (3.0 mg, 収率7.7%)。

$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , rt): 0.96 (6H, d,  $J = 6.8$  Hz), 1.50 (2H, dt,  $J = 6.8$  Hz, 6.8 Hz), 1.67 (1H, m), 3.45 (2H, dt,  $J = 6.8$  Hz, 6.8 Hz), 3.97 (2H, s), 5.35 (2H, s), 6.73 (1H, s), 7.19 (2H, d,  $J = 8.0$  Hz), 7.23 (1H, t,  $J = 8.0$  Hz), 7.28-7.35 (3H, m), 7.38 (2H, t,  $J = 8.0$  Hz), 7.43 (2H, d,  $J = 8.0$  Hz), 7.65 (1H, br), 7.70 (1H, s) ppm

ESI MS (positive):  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  Found  $m/z$  411

【0062】

合成例6

1) 2-プロモ-6-(3-メチルブトキシ)ピリジン

ナスフラスコに含有率50%の水素化ナトリウム528 mg (11 mmol)、ジメチルホルムアミド5 mLを加え攪拌した。反応容器を0 に冷却し、ジメチルホルムアミド5 mLに溶解した3-メチルブタノール1.08 mL (10.0 mmol) を徐々に滴下した。ここに2,6-ジプロモピリジン2.37 g (10 mmol) を加え、100 に昇温し18時間攪拌した。続いて水と酢酸エチルを加えて分液操作を行い、回収した有機層を1 M 水酸化ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水後、綿栓ろ過を行った。ろ液を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、無色油状の目的物を得た (2.35 g, 収率96%)。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , rt): 0.97 (6H, d,  $J = 6.8$  Hz), 1.65 (2H, m), 1.81 (1H, m), 4.31 (2H, m), 6.67 (1H, d,  $J = 8.0$  Hz), 7.04 (1H, d,  $J = 8.0$  Hz), 7.40 (1H, t,  $J = 8.0$  Hz) ppm

ESI MS (positive):  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  Found  $m/z$  266

【0063】

2) 6-(3-メチルブトキシ)-N-フェニルエチルピコリンアミド

ナスフラスコに2-プロモ-6-(3-メチルブトキシ)ピリジン565 mg (2.3 mmol)、ジエチルエーテル13 mLを加え攪拌した。反応容器を-78 に冷却し、0.8 Mのn-BuLiヘキサン溶液3.17 mL (2.5 mmol) を加え15分攪拌した。反応容器を室温まで昇温し、二酸化炭素を吹き込みながらさらに1時間攪拌した。続いて水、酢酸エチル、1 M 水酸化ナトリウム水溶液を加えて、pH 14であることを確認した後分液操作を行い水層を回収した。回収した水層に、pH 1になるまで1 M 塩酸を加えた後酢酸エチルを加えて分液操作を行い、有機層を回収し、飽和食塩水で洗浄、硫酸ナトリウムで脱水後、綿栓ろ過を行い、ろ液を減圧留去し140 mgの液体 (6-(3-メチルブトキシ)ピコリン酸, 約0.67 mmol) を得た。未精製のままナスフラスコに移し、ジメチルホルムアミド7 mLを加え攪拌し、そこにフェニルエチルア



ミン169  $\mu\text{L}$  (1.34 mmol)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン350  $\mu\text{L}$  (2.01 mmol)、HOBt 205 mg (1.34 mmol)、EDC 257 mg (1.34 mmol) の順に加え、室温のまま一晚攪拌した。続いて水と酢酸エチルを加え分液操作を行い、回収した有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水後、綿栓ろ過した。ろ液を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して無色油状の目的物を得た (63.7 mg, 収率9%)。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , rt): 0.96 (6H, d,  $J = 6.8$  Hz), 1.63 (2H, dt,  $J = 6.8$  Hz, 6.8 Hz), 1.79 (1H, m), 2.93 (2H, t,  $J = 6.8$  Hz), 3.73 (2H, dt,  $J = 6.8$  Hz, 6.8 Hz), 4.17 (2H, t,  $J = 6.8$  Hz), 6.83 (1H, s), 7.21-7.34 (5H, m), 7.67 (1H, t,  $J = 8.0$  Hz), 7.76 (1H, d,  $J = 8.0$  Hz), 7.86 (1H, br) ppm

ESI MS (positive):  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  Found  $m/z$  335

10

【 0 0 6 4 】

3) 4-ベンジル-6-(3-メチルブトキシ)-N-フェニルエチルピコリンアミド (化合物6)

試験管に6-(3-メチルブトキシ)-N-フェニルエチルピコリンアミド31 mg (100  $\mu\text{mol}$ ) を入れ、テトラヒドロフラン1 mLを加え攪拌した。反応容器を0 に冷却し、1.0 Mのt-BuMgClテトラヒドロフラン溶液100  $\mu\text{L}$  (100  $\mu\text{mol}$ ) を加え30分攪拌した。続いて $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$  26  $\mu\text{L}$  (210  $\mu\text{mol}$ ) を加え15分攪拌した。反応容器を-30 に冷却し、0.5 MのBnMgCl・LiClテトラヒドロフラン溶液400  $\mu\text{L}$  (200  $\mu\text{mol}$ ) を加え1時間攪拌した。室温まで昇温し、クロロニル49 mg (200  $\mu\text{mol}$ ) を加え一晚攪拌した。飽和アンモニア水溶液1 mLを加えクエンチした後、水と酢酸エチルを加えて分液操作を行い、回収した有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水後、綿栓ろ過を行い、ろ液を減圧留去した。得られた残渣を分取TLCで精製し、回収した目的物を分取HPLCでさらに精製し、無色油状の化合物6を得た (2.0 mg, 収率5.0%)。

20

$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , rt): 0.95 (6H, d,  $J = 6.8$  Hz), 1.60 (2H, m), 1.77 (1H, m), 2.92 (2H, t,  $J = 6.8$  Hz), 3.73 (2H, dt,  $J = 6.8$  Hz), 3.95 (2H, s), 4.14 (2H, t,  $J = 6.8$  Hz), 6.63 (1H, s), 7.19 (2H, d,  $J = 8.0$  Hz), 7.21-7.35 (8H, m), 7.66 (1H, s), 7.84 (1H, br) ppm

ESI MS (positive):  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  Found  $m/z$  425

【 0 0 6 5 】

合成例7~11

30

合成例1~6と同様にして以下の化合物を合成した。

- ・4-ベンジル-6-(ナフタレン-1-イル)メチルオキシ-N-イソアミルピコリンアミド (化合物7)
- ・4-ベンジル-6-(4-メトキシフェニルオキシ)-N-イソアミルピコリンアミド (化合物8)
- ・4-ベンジル-6-(4-ヒドロキシフェニルオキシ)-N-イソアミルピコリンアミド (化合物9)
- ・4-(4'-ピフェニルメチル)-6-フェノキシ-N-イソアミルピコリンアミド (化合物10)
- ・4-(ナフタレン-1-イル)メチル-6-フェノキシ-N-イソアミルピコリンアミド (化合物11)

40

【 0 0 6 6 】

合成例12

(1) 4-ベンジル-2-クロロ-6-フェノキシピリミジン

カリウムtert-ブトキシド(621 mg, 5.53 mmol)を溶解したテトラヒドロフラン溶液(16 mL)に、フェノール (501 mg, 5.53 mmol)をアルゴン雰囲気下0 で加えた。5分間室温で攪拌した後、4-ベンジル-2,6-ジクロロピリミジン (WO 2004-099192) (1.23 g, 5.27 mmol)を含むテトラヒドロフラン溶液(10 mL)を0 にて徐々に滴下して加えた。3時間室温で攪拌した後、飽和塩化アンモニウム水溶液を加えることで反応を停止し、生成物を酢酸エチルにより抽出した( $\times 3$ )。有機層は食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー(hexane/AcOEt = 99/1 to 90/10)により精製し4-ベンジル-2-クロロ-6-フェノキシピリミジンを

50

得た (収量 : 1.20 g, 79%)。

$^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 4.03 (s, 2H), 6.48 (s, 1H), 7.07 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2H), 7.20-7.43 (m, 8H).

【 0 0 6 7 】

( 2 ) 4-ベンジル-6-フェノキシピリミジン-2-カルボニトリル

4 - ベンジル - 2 - クロロ - 6 - フェノキシピリジン (446 mg, 1.55 mmol) を溶解した DMF 溶液 (7.8 mL) に、亜鉛ジシアニド (273 mg, 2.33 mmol) および テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) (89.6 mg, 0.0775 mmol) をアルゴン雰囲気下室温で加えた。160 にて 1 時間攪拌後、2 M 水酸化ナトリウム水溶液を加えることで反応を停止させ、生成物を酢酸エチルにより抽出した ( $\times 3$ )。有機層は食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー (hexane/AcOEt = 99/1 to 90/10) により精製し 4 - ベンジル - 6 - フェノキシピリミジン - 2 - カルボニトリルを得た (収量 : 316 mg, 71%)。

10

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 4.07 (s, 2H), 6.77 (s, 1H), 7.07 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2H), 7.23-7.46 (m, 8H).

【 0 0 6 8 】

( 3 ) N-(アダマンタン-2-イル)-4-ベンジル-6-フェノキシピリミジン-2-カルボキサミド (化合物 1 2)

4 - ベンジル - 6 - フェノキシピリミジン - 2 - カルボニトリル (32.0 mg, 0.111 mmol) を溶解した tert-ブチルアルコール (1.0 mL) に室温で 1 M 水酸化ナトリウム水溶液 (1.0 mL) を加えた。110 で 1 時間攪拌した後、2 M 塩酸を加えることによって反応を停止し、生成物を酢酸エチルにより抽出した ( $\times 3$ )。有機層は食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮し 4 - ベンジル - 6 - フェノキシピリミジン - 2 - カルボン酸を得た。得られた化合物を DMF (1.1 mL) に溶解し、2-アダマンタナミン塩酸塩 (31.3 mg, 0.167 mmol)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン (77.3  $\mu\text{L}$ , 0.444 mmol)、HATU (O-(7-アザ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 ヘキサフルオロホスフェート) (50.6 mg, 0.133 mmol) をアルゴン雰囲気下室温で加えた。3 時間室温で攪拌した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えることで反応を停止し、生成物を酢酸エチルにより抽出した ( $\times 3$ )。有機層は brine にて洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮した。残渣を精製用 TLC (hexane/AcOEt = 7/3) により精製し N - ( アダマンタン - 2 - イル ) - 4 - ベンジル - 6 - フェノキシピリミジン - 2 - カルボキサミドを得た (収量 : 20.0 mg, 41% from ニトリル)。

20

30

$^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 1.37-1.86 (m, 14H), 4.14 (d,  $J = 9.2$  Hz, 1H), 4.23 (s, 2H), 6.66 (s, 1H), 7.10 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2H), 7.20-7.42 (m, 8H), 8.12 (d,  $J = 9.2$  Hz, 1H); HRMS (ESI):  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{28}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_2$  [M+H] $^+$  462.2157, Found 462.2153; HPLC:  $t_R = 37.2$  min (YMC-Pack ODS-AM); purity: >95% (HPLC analysis at 230 nm).

【 0 0 6 9 】

試験例 1 ( A 凝集阻害試験 )

A の O - アシルイソペプチド ( 10  $\mu\text{M}$  ) を含む 0 . 1 M リン酸緩衝液 ( pH 7 . 4 , 50  $\mu\text{L}$  ) 中に、被験サンプル溶液 ( DMSO 溶液 ) を加え ( サンプル終濃度 30  $\mu\text{M}$  , 1 % DMSO )、37 で任意の時間インキュベート後、反応液の一部 ( 10  $\mu\text{L}$  ) を、チオフラビン T 溶液 ( 50  $\mu\text{M}$  チオフラビン T , 10  $\mu\text{L}$  ) と 50 mM glycine - NaOH バッファー ( pH 8 . 5 , 396  $\mu\text{L}$  ) の混合溶液に加え、直ちに混合しチオフラビン T の蛍光強度を測定した。蛍光強度測定において励起波長として 440 nm、蛍光波長として 480 nm を用いた。

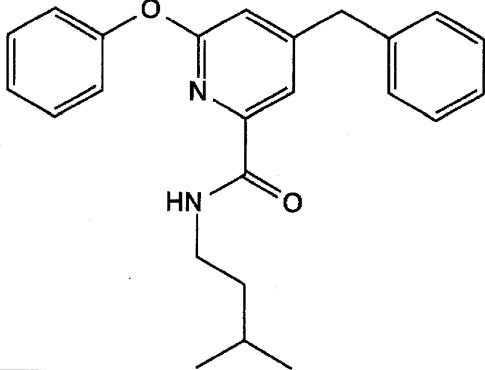
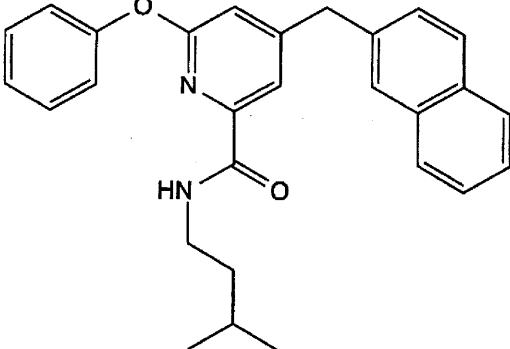
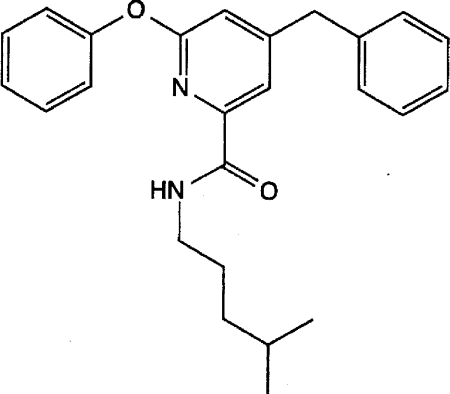
40

【 0 0 7 0 】

得られた結果を、コントロールに用いた DMSO 溶液の活性を 100 としたときの凝集阻害比として表 1 及び表 2 に示した。

【 0 0 7 1 】

【表 1】

化合物	構造	凝集阻害比 (値が低いほど阻害 活性が強い)
コントロール	DMSO (control)	1 0 0
ペプチド (既知)	L-[Lys-Leu-Val-Phe-Phe] (配列番号 1)	1 0 7
1		61
2		52
3		58

10

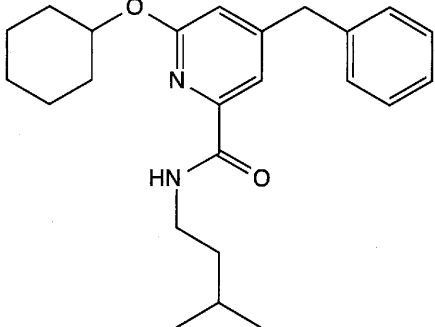
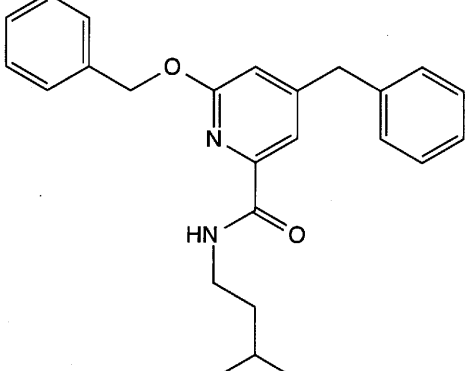
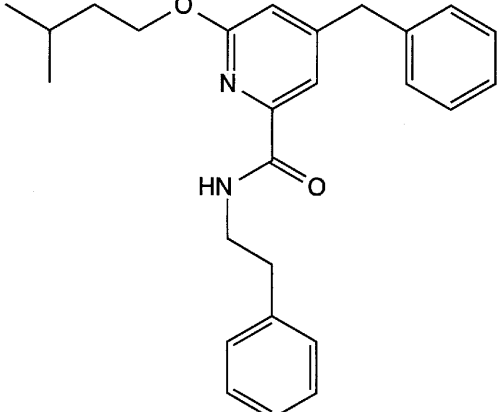
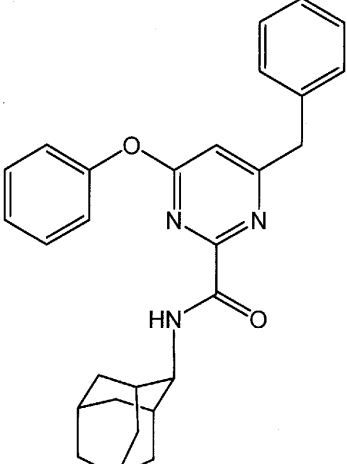
20

30

40

【 0 0 7 2 】

【表 2】

化合物	構造	凝集阻害比 (値が低いほど阻害活性が強い)
4		60
5		75
6		60
12		40

その結果、本発明化合物（１）が既知の鎖状化合物に比べて強いＡ凝集阻害活性を示すことがわかった。

【配列表】

2015087865000001.app

## 【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/JP2014/082521
<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> C07D213/81(2006.01)i, A61K31/44(2006.01)i, A61K31/505(2006.01)i, A61P25/28(2006.01)i, C07D239/30(2006.01)i  According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b> Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07D213/81, A61K31/44, A61K31/505, A61P25/28, C07D239/30  Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Jitsuyo Shinan Koho 1922-1996 Jitsuyo Shinan Toroku Koho 1996-2015 Kokai Jitsuyo Shinan Koho 1971-2015 Toroku Jitsuyo Shinan Koho 1994-2015  Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) CAPLUS/REGISTRY (STN)		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP 2007-515404 A (Merck & Co., Inc.), 14 June 2007 (14.06.2007), & US 2007/0088165 A1 & EP 1689713 A1 & WO 2005/051914 A1 & CA 2546142 A & AU 2004293416 A	1-17
A	JP 2007-533757 A (Merck & Co., Inc.), 22 November 2007 (22.11.2007), & US 2008/0015233 A1 & EP 1740581 A1 & WO 2005/103043 A1 & CA 2563639 A & CN 1942467 A & AU 2005236063 A	1-17
A	JP 2005-520791 A (Elan Pharmaceuticals, Inc.), 14 July 2005 (14.07.2005), & US 2004/0171881 A1 & EP 1453789 A2 & WO 2003/040096 A2 & KR 10-2005-0044407 A & CN 1759095 A	1-17
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 08 January 2015 (08.01.15)		Date of mailing of the international search report 20 January 2015 (20.01.15)
Name and mailing address of the ISA/ Japan Patent Office		Authorized officer
Facsimile No.		Telephone No.

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.

PCT/JP2014/082521

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P, X	ARAI, T. et al, Rational Design and Identification of a Non-Peptidic Aggregation Inhibitor of Amyloid- $\beta$ Based on a Pharmacophore Motif Obtained from cyclo[-Lys-Leu-Val-Phe-Phe-], <i>Angewandte Chemie, International Edition</i> , 2014.06.16, Vol.53, No.31, pp.8236-8239	1-17

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2014/082521

**Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)**

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1.  Claims Nos.: 18-19  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:  
The inventions set forth in claims 18-19 involve "methods for treatment of the human body or animal body by surgery or therapy".
2.  Claims Nos.:  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3.  Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

**Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)**

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1.  As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2.  As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3.  As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4.  No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

**Remark on Protest**

- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- No protest accompanied the payment of additional search fees.



国際調査報告		国際出願番号 PCT/J P 2 0 1 4 / 0 8 2 5 2 1	
A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC)) Int.Cl. C07D213/81(2006.01)i, A61K31/44(2006.01)i, A61K31/505(2006.01)i, A61P25/28(2006.01)i, C07D239/30(2006.01)i			
B. 調査を行った分野 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC)) Int.Cl. C07D213/81, A61K31/44, A61K31/505, A61P25/28, C07D239/30			
最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの 日本国実用新案公報 1922-1996年 日本国公開実用新案公報 1971-2015年 日本国実用新案登録公報 1996-2015年 日本国登録実用新案公報 1994-2015年			
国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語) CAplus/REGISTRY (STN)			
C. 関連すると認められる文献			
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号	
A	JP 2007-515404 A (メルク エンド カムパニー インコーポレーテッド) 2007.06.14, & US 2007/0088165 A1 & EP 1689713 A1 & WO 2005/051914 A1 & CA 2546142 A & AU 2004293416 A	1-17	
A	JP 2007-533757 A (メルク エンド カムパニー インコーポレーテッド) 2007.11.22, & US 2008/0015233 A1 & EP 1740581 A1 & WO 2005/103043 A1 & CA 2563639 A & CN 1942467 A & AU 2005236063 A	1-17	
<input checked="" type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。 <input type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。			
* 引用文献のカテゴリー		の日の後に公表された文献	
「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの		「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの	
「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの		「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの	
「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)		「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの	
「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献		「&」同一パテントファミリー文献	
「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願			
国際調査を完了した日 08.01.2015		国際調査報告の発送日 20.01.2015	
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/J P) 郵便番号100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号		特許庁審査官 (権限のある職員) 春日 淳一	4 P 4866
		電話番号 03-3581-1101 内線 3492	

国際調査報告

国際出願番号 PCT/JP2014/082521

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
A	JP 2005-520791 A (イーラン ファーマスーティカルズ、インコーポレイテッド) 2005.07.14, & US 2004/0171881 A1 & EP 1453789 A2 & WO 2003/040096 A2 & KR 10-2005-0044407 A & CN 1759095 A	1-17
P, X	ARAI, T. et al, Rational Design and Identification of a Non-Peptidic Aggregation Inhibitor of Amyloid- $\beta$ Based on a Pharmacophore Motif Obtained from cyclo[-Lys-Leu-Val-Phe-Phe-], <i>Angewandte Chemie, International Edition</i> , 2014.06.16, Vol.53, No.31, pp.8236-8239	1-17

国際調査報告

国際出願番号 PCT/J P 2 0 1 4 / 0 8 2 5 2 1

## 第II欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見 (第1ページの2の続き)

法第8条第3項 (PCT17条(2)(a))の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1.  請求項 18-19 は、この国際調査機関が調査することを要しない対象に係るものである。つまり、請求項18-19に係る発明は「手術又は治療による人体又は動物の体の処置方法」を包含するものである。
2.  請求項 \_\_\_\_\_ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3.  請求項 \_\_\_\_\_ は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

## 第III欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第1ページの3の続き)

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

1.  出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求項について作成した。
2.  追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求項について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3.  出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求項のみについて作成した。
4.  出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求項について作成した。

## 追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- 追加調査手数料及び、該当する場合には、異議申立手数料の納付と共に、出願人から異議申立てがあった。
- 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあったが、異議申立手数料が納付命令書に示した期間内に支払われなかった。
- 追加調査手数料の納付はあったが、異議申立てはなかった。

様式PCT/ISA/210 (第1ページの続葉(2)) (2009年7月)

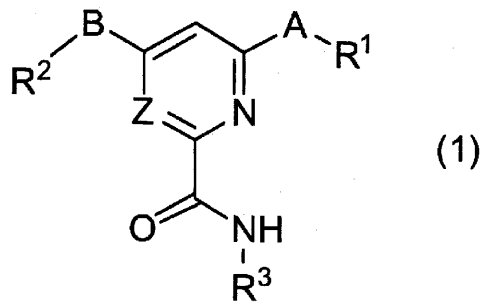
## フロントページの続き

(51) Int. Cl.		F I		テーマコード (参考)
<b>A 6 1 P 43/00</b>	<b>(2006.01)</b>	A 6 1 P	43/00	1 1 1
		A 6 1 P	43/00	Z N A

(81) 指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), EP(AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US

F ターム (参考) 4C055 AA01 BA03 BA42 BA58 BB02 BB03 BB04 CA01 DA06  
4C086 AA01 AA02 AA03 BC17 BC42 MA01 MA04 NA14 ZA16

## 【要約の続き】



(注) この公表は、国際事務局 (W I P O) により国際公開された公報を基に作成したものである。なおこの公表に係る日本語特許出願 (日本語実用新案登録出願) の国際公開の効果は、特許法第 1 8 4 条の 1 0 第 1 項 (実用新案法第 4 8 条の 1 3 第 2 項) により生ずるものであり、本掲載とは関係ありません。