523
522

CAVELIER
ABOGADOS

EDIFICIO SISKI
WEB SITE www cavelier-abogados.com
E MAIL cavelier@colomsat net co
CARRERA 4 No 72 35
BOGOTA D COLOMBIA
TELEFONO (57) (1) 347 3611
(57) (1) 310-4995

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 069/1411 00000001 Folios: 1143
Fecha (AMD): 2000-12-19 16:45:52
Frente : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 329 DUPLICADO
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

Señora Jefe de la
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y
E S

Referencia	Expediente No 00 071 411
Solicitante	TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES LTD
Asunto	Solicitud de patente para "ANTAGONISTA DE LA HORMONA CONCENTRADORA DE LA MELANINA"
Fecha de solicitud	20 de septiembre de 2000

TRAMITE 002 EVENTO 001 ACTUACION 329

1 Yo, Emilio FERRERO, obrando como apoderado de la solicitante en el asunto de la referencia, atentamente, presento con este escrito las copias certificadas de las solicitudes de patente japonesas No 266298/1999 del 20 de septiembre de 1999, No 357889/1999 del 16 de diciembre de 1999 y No 126272/2000 del 20 de abril de 2000 junto con las respectiva traducciones de sus carátulas, descripciones y reivindicaciones de las cuales se reclama prioridad en esta solicitud de patente

2 Ruego a la Señora Jefe se sirva aceptar este escrito con sus anexos, y se continue con el tramite de la solicitud

Bogota, 19 DIC 2000
Señora Jefe,

EMILIO FERRERO
T P A No 31 929

COLO 01763 801 007 8
JJC ID 57

524
523

日 本 国 特 許 庁
PATENT OFFICE
JAPANESE GOVERNMENT

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。
This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office

出 願 年 月 日
Date of Application: １９９９年 ９月２０日

出 願 番 号
Application Number: 平成１１年特許願第２６６２９８号

出 願 人
Applicant(s): 武田薬品工業株式会社

２０００年 ８月 ４日

特 許 庁 長 官
Commissioner,
Patent Office 及 川 耕 造

出証 号 出証特２０００－３０６２１１７

525
524

【　類名】　特許願

【整理番号】　A99180

【提出日】　平成11年 9月20日

【あて先】　特許庁長官　殿

【国際特許分類】　C07C211/03

【発明の名称】　メラニン凝集ホルモン拮抗剤

【請求項の数】　12

【発明者】

【住所又は居所】　兵庫県川西市丸山台２丁目２番地４０

【氏名】　加藤　金芳

【発明者】

【住所又は居所】　大阪府池田市鉢塚３丁目３番５－２０４号

【氏名】　寺内　淳

【発明者】

【住所又は居所】　茨城県つくば市春日１丁目７番地９　武田春日ハイツ７０２号

【氏名】　森　正明

【発明者】

【住所又は居所】　茨城県つくば市大字谷田部１０７７番地５０

【氏名】　鈴木　伸宏

【発明者】

【住所又は居所】　茨城県つくば市松代３丁目１２番地１　武田薬品松代レジデンス６０５号

【氏名】　下村　行生

【発明者】

【住所又は居所】　茨城県つくば市梅園２丁目５番地３　梅園スクエアＢ棟３０５号

【氏名】　竹河　志郎

526.525

【特許出願人】

【識別番号】　000002934

【氏名又は名称】　武田薬品工業株式会社

【代理人】

【識別番号】　100073855

【弁理士】

【氏名又は名称】　朝日奈　忠夫

【選任した代理人】

【識別番号】　100110456

【弁理士】

【氏名又は名称】　内山　務

【手数料の表示】

【予納台帳番号】　005142

【納付金額】　21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】　明細書　1

【物件名】　要約書　1

【包括委任状番号】　9000053

【包括委任状番号】　9721047

【プルーフの要否】　要

527
526

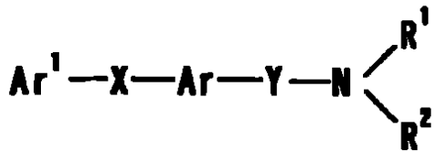
【　類名】明細

【発明の名称】メラニン凝集ホルモン拮抗剤

【特許請求の範囲】

【請求項１】式

【化１】



(I)

[式中、Ar^1は置換基を有していてもよい芳香族基を；
ＸおよびＹは同一または異なって主鎖の原子数１ないし６のスペーサーを；
Arは4ないし8員非芳香環と縮合していてもよく、さらに置換基を有していてもよい単環式芳香環を；
R^1およびR^2は水素原子または置換基を有していてもよいC_{1-6}アルキルを示すか、R^1とR^2とは隣接する窒素原子ともに置換基を有していてもよい含窒素複素環を形成し、R^2はArとともにスピロ環を形成していてもよい]で表される化合物またはその塩を含有してなるメラニン凝集ホルモン拮抗剤。

【請求項２】Ar^1で示される芳香族基が、炭素数６ないし１４の単環式または縮合多環式芳香族炭化水素基である請求項１記載の剤。

【請求項３】Ar^1で示される芳香族基が、炭素数６ないし１４の単環式または縮合多環式芳香族炭化水素が２または３個単結合で直結した芳香環集合体から任意の水素原子1個を除いた基である請求項１記載の剤。

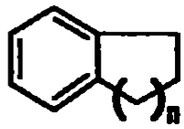
【請求項４】Ar^1が、置換基を有していてもよいC_{7-19}アラルキルオキシ；置換基を有していてもよいC_{6-14}アリールオキシ，置換基を有していてもよいC_{6-14}アリールーカルボニル，置換基を有していてもよいC_{6-14}アリールーカルバモイル；置換基を有していてもよい芳香族複素環カルバモイル，置換基を有していてもよいC_{6-14}アリールーカルボキサミド，置換基を有していてもよいC_{7-19}アラルキルーカルボキサミド；置換基を有していてもよい芳香族複素環ーカルボキサミド；Ｎ－（置換基を有していてもよいC_{6-14}アリールーカルボニル）－Ｎ－C_{1-6}アルキルアミノ，置換基を有していてもよいC_{6-14}アリールアミノカルボニルアミノ

，置換基を有していてもよいC_{6-14}アリールスルホニルアミノ；および置換基を有していてもよいC_{6-14}アリール－カルボニルオキシから選ばれる置換基をそれぞれ１または２個有していてもよいフェニルまたはビフェニリルである請求項１記載の剤。

【請求項５】 XおよびYで示される主鎖の原子数１ないし６のスペーサーが、－O－、－S－、－CO－、－SO－、－SO_2－、－NR^8－（R^8は水素原子、ハロゲン化されていてもよいC_{1-6}アルキル、ハロゲン化されていてもよいC_{1-6}アルキル－カルボニル、ハロゲン化されていてもよいC_{1-6}アルキルスルホニル）およびハロゲン化されていてもよい2価のC_{1-6}非環式炭化水素基から選ばれる1ないし3個からなる2価基である請求項１記載の剤。

【請求項６】 Arが式

【化２】



［式中、ｎは１ないし４の整数を示す］で表される環である請求項１記載の剤。

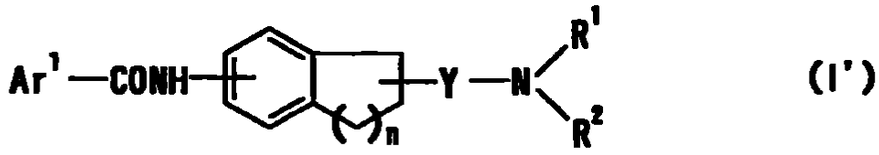
【請求項７】 R^1およびR^2がそれぞれC_{1-6}アルキルである請求項１記載の剤。

【請求項８】 メラニン凝集ホルモンに起因する疾患の予防　治療剤である請求項１記載の剤。

【請求項９】 肥満症の予防　治療剤である請求項１記載の剤。

【請求項１０】 式

【化３】



(I')

［式中、Ar^1は置換基を有していてもよい芳香族基を；

Yは主鎖の原子数１ないし６のスペーサーを，

R^1およびR^2は水素原子または置換基を有していてもよいC_{1-6}アルキルを示すか、

R^1とR^2とは隣接する窒素原子ともに置換基を有していてもよい含窒素複素環を形

成していてもよい］で表される化合物（ただし、Ｎ－［２－（Ｎ，Ｎ－ジメチルアミノ）メチル－６－テトラリニル］－４－ビフェニリルカルボキサミドを除く）またはその塩。

【請求項１１】請求項１０記載の化合物またはその塩を含有してなる医薬組成物。

【請求項１２】請求項１０記載の化合物のプロドラッグ。

【発明の詳細な説明】

【０００１】

【発明の属する技術分野】

本発明は、肥満症の予防　治療剤などとして有用なメラニン凝集ホルモン拮抗剤に関する。

【０００２】

【従来の技術】

摂食行動はヒトを含め、多くの生物にとって、欠くことの出来ない行為である。そのため、摂食行動に異常をきたすと正常な生命活動に狂いが生じ、疾患につながる場合が多い。近年、食事環境の変化に伴い、肥満が社会的な問題になりつつある。肥満はさらに糖尿病、高血圧、動脈硬化症などの生活習慣病の重大なリスクファクターであるだけでなく、体重増加が膝などの関節に過度の負担を与えることにより、関節炎や疼痛をもたらすことも広く知られている。また、ダイエットブームなどにより、減量を望む潜在人口も多い。一方、遺伝的あるいはストレスなどの神経症などが原因で起きる過食症などの摂食障害も多数報告されている。

【０００３】

そのため、肥満の予防・治療剤あるいは摂食抑制剤の開発研究が古くから活発に進められており、中枢性食欲抑制薬としてはマジンドール(mazindol)が市販されている。

一方、レプチンに代表される食欲調節因子が最近数多く見いだされつつあり、これらの食欲調節因子の働きを制御する新たな抗肥満薬あるいは食欲抑制薬の開発が進められている。なかでもメラニン凝集ホルモン（以下、MCHと略記するこ

530
529

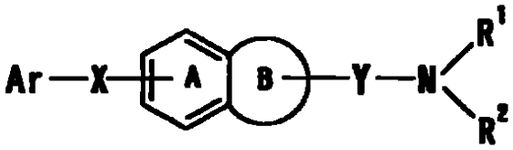
ともある）は、視床下部由来のホルモンで、食欲亢進作用を有することが知られている。さらに、MCHノックアウトマウスは日常行動が正常であるにもかかわらず、正常マウスと比べて、摂食量が有意に減少し、かつ体重も軽いことが報告されている［ネイチャー（Nature）、396巻、670頁、1998年］。これらのことから、MCH拮抗薬ができれば優れた食欲抑制薬あるいは抗肥満薬になると期待されているが、未だMCH拮抗作用を有する化合物、特に非ペプチド型化合物は知られていない。

【０００４】

一方、アミン誘導体として、以下の化合物が知られている。

１）WO98／38156には、βアミロイド蛋白産生　分泌阻害作用を有する式

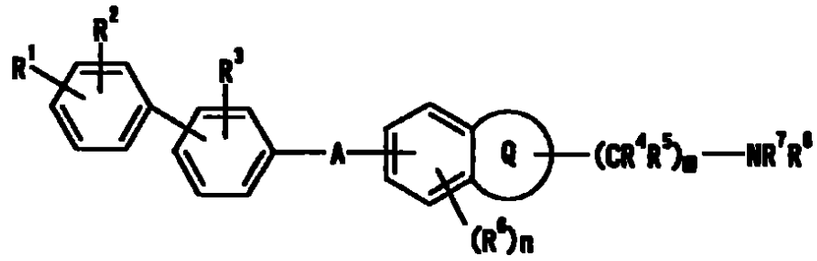
【化４】



［式中、Arは置換基を有していてもよい環集合芳香族基または置換基を有していてもよい縮合芳香族基を示し、
Xは結合手などを示し、
Yは酸素原子または硫黄原子を介していてもよく、かつ置換基を有していてもよい２価のC_{1-6}脂肪族炭化水素基を示し、
R^1およびR^2はそれぞれ水素原子または置換基を有していてもよい低級アルキルを示し、あるいはR^1とR^2は隣接する窒素原子と共に置換基を有していてもよい含窒素複素環を形成し、
Ａ環は式　－Ｘ－Ａｒ（式中、各記号は前記と同意義を示す）で表される基の外に置換基をさらに有していてもよいベンゼン環を示し、
Ｂ環は、式　－Ｙ－NR^1R^2（式中、各記号は前記と同意義を示す）で表される基の外に置換基をさらに有していてもよい４ないし８員環を示す。ただし、Ａ環とＢ環とで形成される縮合環がインドール環のとき、－Ｘ－Ａｒ（式中、各記号は前記と同意義を示す）で表される基は該インドール環の４－、６－または７－位に置換する。］で表される化合物またはその塩が記載されている。

２）WO95／32967には、5HT1Dアンタゴニスト活性を有し、食欲不振などの改善が期待される、式

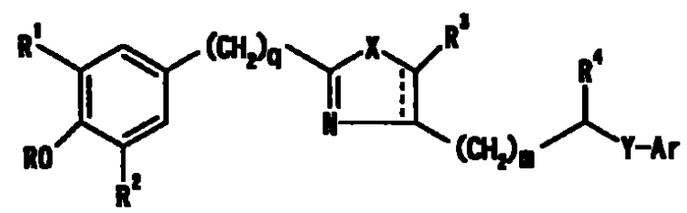
【化５】



[式中、Ａは、Ｒが水素またはC_{1-6}アルキルであるＣＯＮＲ；
Ｑは酸素、窒素または硫黄から選択される１ないし３個のヘテロ原子を含む所望により置換されていてもよい５ないし７員の複素環；
R^1は水素、ハロゲンなど；
R^2およびR^3は独立して水素、ハロゲンなど，
R^4およびR^5は独立して水素またはC_{1-6}アルキル，
R^6はハロゲン、ヒドロキシなど；
R^7およびR^8は独立して水素、C_{1-6}アルキルなど，
ｍは０ないし４；
ｎは０、１または２である]で示される化合物またはその塩が記載されている。

３）WO98／15274には、抗酸化活性を有し、アルツハイマー病などの改善が期待される、式

【化６】

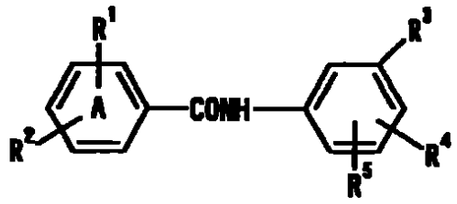


[式中、Arはフェニルなどを，Ｘは－Ｏ－または－Ｓ－を；ＹはCR^{5}R$^{5'}$－（R$^{5'}$はＨを、R^{5}は－Ｈなどを；Ｚは－CH_2－または－Ｎ－を；ＲはＨまたは－（C1－C6）アルキルを；R^1およびR^2は独立して－（C1－C6）アルキルなどを，R^3はＨなどを；R^4は水素などを；ｍは０ないし２の整数を，ｑは０または１を，ｎは０な

いし４の整数を，ｐは１ないし６の整数を；ｔは１ないし４の整数を示す］で表される化合物が記載されている。

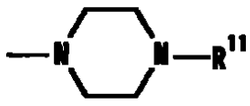
４）EP533266には、5HT1Dアンタゴニスト活性を有し、食欲不振などの改善が期待される、式

【化７】



［式中、R^1はハロゲンなどを，R^2はハロゲンなどから選ばれる１または２個の置換基で置換されていてもよいフェニルを；R^3は

【化８】



を；R^4およびR^5は独立して水素、ハロゲンなどを；R^{11}は水素またはC_{1-6}アルキルを示す］で表される化合物が記載されている。

【０００５】

【発明が解決しようとする課題】

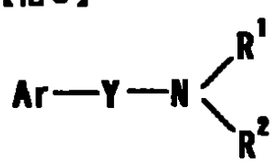
肥満症の予防　治療剤などとして有用であり、経口吸収性に優れ、かつ安全なメラニン凝集ホルモン拮抗剤の開発が切望されている。

【０００６】

【課題を解決するための手段】

本発明者らはMCH拮抗作用を有する化合物について鋭意検討を行なった結果、式

【化９】



（式中の記号は前記と同意義を示す）で表される化合物に、式：Ar^1-X-（式中

533
532

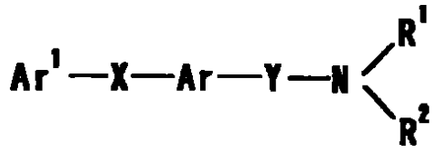
の記号は前記と同意義を示す）で表される基を導入した誘導体が優れたMCH拮抗作用を有することを見いだし、本発明を完成した。

【０００７】

すなわち、本発明は、

１）式

【化１０】



(I)

[式中、Ar^1は置換基を有していてもよい芳香族基を，
XおよびYは同一または異なって主鎖の原子数１ないし６のスペーサーを，
Arは4ないし8員非芳香環と縮合していてもよく、さらに置換基を有していてもよい単環式芳香環を；
R^1およびR^2は水素原子または置換基を有していてもよいC_{1-6}アルキルを示すか、R^1とR^2とは隣接する窒素原子ともに置換基を有していてもよい含窒素複素環を形成し、R^2はArとともにスピロ環を形成していてもよい]で表される化合物またはその塩を含有してなるメラニン凝集ホルモン拮抗剤，
２）Ar^1で示される芳香族基が、炭素数６ないし１４の単環式または縮合多環式芳香族炭化水素基である前記１）記載の剤；
３）Ar^1で示される芳香族基が、炭素数６ないし１４の単環式または縮合多環式芳香族炭化水素が２または３個単結合で直結した芳香環集合体から任意の水素原子1個を除いた基である前記１）記載の剤；
４）Ar^1が、置換基を有していてもよいC_{7-19}アラルキルオキシ；置換基を有していてもよいC_{6-14}アリールオキシ；置換基を有していてもよいC_{6-14}アリール－カルボニル；置換基を有していてもよいC_{6-14}アリール－カルバモイル；置換基を有していてもよい芳香族複素環カルバモイル，置換基を有していてもよいC_{6-14}アリール－カルボキサミド；置換基を有していてもよいC_{7-19}アラルキル－カルボキサミド，置換基を有していてもよい芳香族複素環－カルボキサミド；Ｎ－（置換基を有していてもよいC_{6-14}アリール－カルボニル）－Ｎ－C_{1-6}アルキルア

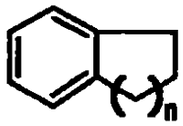
534 533

ミノ；置換基を有していてもよいC_{6-14}アリールアミノカルボニルアミノ，置換基を有していてもよいC_{6-14}アリールスルホニルアミノ；および置換基を有していてもよいC_{6-14}アリール－カルボニルオキシから選ばれる置換基をそれぞれ１または２個有していてもよいフェニルまたはビフェニリルである前記１）記載の剤，

５）XおよびYで示される主鎖の原子数１ないし６のスペーサーが、－O－、－S－、－CO－、－SO－、－SO_2－、－NR^8－（R^8は水素原子、ハロゲン化されていてもよいC_{1-6}アルキル、ハロゲン化されていてもよいC_{1-6}アルキル－カルボニル、ハロゲン化されていてもよいC_{1-6}アルキルスルホニル）およびハロゲン化されていてもよい2価のC_{1-6}非環式炭化水素基から選ばれる1ないし3個からなる2価基である前記１）記載の剤，

６）Arが式

【化１１】



［式中、ｎは１ないし４の整数を示す］で表される環である前記１）記載の剤，

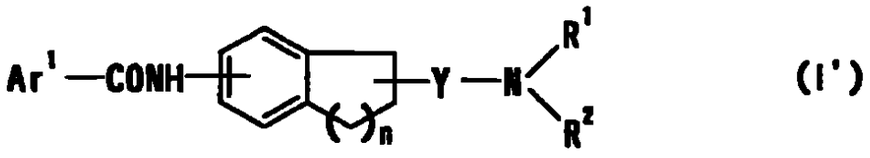
７）R^1およびR^2がそれぞれC_{1-6}アルキルである前記１）記載の剤；

８）メラニン凝集ホルモンに起因する疾患の予防・治療剤である前記１）記載の剤；

９）肥満症の予防・治療剤である前記１）記載の剤；

１０）式

【化１２】



(I')

［式中、Ar^1は置換基を有していてもよい芳香族基を；

Yは主鎖の原子数１ないし６のスペーサーを，

R^1およびR^2は水素原子または置換基を有していてもよいC_{1-6}アルキルを示すか、

R^1とR^2とは隣接する窒素原子ともに置換基を有していてもよい含窒素複素環を形成していてもよい］で表される化合物（ただし、Ｎ－［２－（Ｎ，Ｎ－ジメチルアミノ）メチル－６－テトラリニル］－４－ビフェニリルカルボキサミドを除く）またはその塩；

１１）前記１０）記載の化合物またはその塩を含有してなる医薬組成物，

１２）前記１０）記載の化合物のプロドラッグなどに関する。

【０００８】

Ar^1で示される「置換基を有していてもよい芳香族基」における「芳香族基」としては、例えば、単環式芳香族基、縮合芳香族基、環集合芳香族基などが挙げられる。

該単環式芳香族基としては、単環式芳香環から任意の1個の水素原子を除いてできる1価基が挙げられる。該「単環式芳香環」としては、例えばベンゼン環、5または6員芳香族複素環が挙げられる。

【０００９】

「5または6員芳香族複素環」としては、例えば、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれるヘテロ原子1個以上(例えば、1～3個)を含む5または6員芳香族複素環などが挙げられる。具体的には、チオフェン、フラン、ピロール、イミダゾール、ピラゾール、チアゾール、イソチアゾール、オキサゾール、イソオキサゾール、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、1,2,4－オキサジアゾール、1,3,4－オキサジアゾール、1,2,4－チアジアゾール、1,3,4－チアジアゾール、フラザンなどが挙げられる。

【００１０】

「単環式芳香族基」の具体例としては、フェニル、2－または3－チエニル、2－,3－または4－ピリジル、2－または3－フリル、2－,4－または5－チアゾリル、2－,4－または5－オキサゾリル、1－3－または4－ピラゾリル、2－ピラジニル、2－、4－または5－ピリミジニル、1－,2－または3－ピロリル、1－,2－または4－イミダゾリル、3－または4－ピリダジニル、3－イソチアゾリル、3－イソオキサゾリル、1,2,4－オキサジアゾール－5－イル、1,2,4－オキサジアゾール－3－イルなどが挙げられる。

【００１１】

「縮合芳香族基」としては、縮合多環式(好ましくは2ないし4環式、好ましくは2または3環式)芳香環から任意の1個の水素原子を除いてできる1価基を示す。該「縮合多環式芳香環」としては、縮合多環式芳香族炭化水素、縮合多環式芳香族複素環などが挙げられる。

該「縮合多環式芳香族炭化水素」としては、例えば、炭素数9ないし14個の縮合多環式(2または3環式)芳香族炭化水素(例、ナフタレン、インデン、フルオレン、アントラセンなど)などが挙げられる。

【００１２】

該「縮合多環式芳香族複素環」としては、例えば、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれるヘテロ原子を1個以上(例えば、1～4個)を含む9ないし14員、好ましくは9または10員の縮合多環式芳香族複素環などが挙げられる。該「縮合多環式芳香族複素環」の具体例としては、ベンゾフラン、ベンズイミダゾール、ベンズオキサゾール、ベンゾチアゾール、ベンズイソチアゾール、ナフト[2,3－b]チオフェン、イソキノリン、キノリン、インドール、キノキサリン、フェナントリジン、フェノチアジン、フェノキサジン、フタラジン、ナフチリジン、キナゾリン、シンノリン、カルバゾール、β－カルボリン、アクリジン、フェナジン、フタルイミド、チオキサンテンなどが挙げられる。

【００１３】

「縮合芳香族基」の具体例としては、1－ナフチル；2－ナフチル；2－,3－,4－,5－または8－キノリル，1－,3－,4－,5－,6－,7－または8－イソキノリル，1－,2－,3－,4－,5－,6－または7－インドリル；1－,2－,4－または5－イソインドリル；1－,5－または6－フタラジニル；2－,3－または5－キノキサリニル；2－,3－,4－,5－または6－ベンゾフラニル，2－,4－,5－または6－ベンゾチアゾリル；1－,2－,4－,5－または6－ベンズイミダゾリルなどが挙げられる。

【００１４】

「環集合芳香族基」は、2個以上(好ましくは2または3個)の芳香環が単結合で直結していて、環を直結している結合の数が環系の数より1個少ない芳香環集合体から任意の水素原子1個を除いた基を意味する。

該芳香環集合体としては、例えば、炭素数６ないし１４の単環式または縮合多環式芳香族炭化水素（例、ベンゼン環、ナフタレン環など）および5ないし10員(好ましくは5または6員)芳香族複素環から選ばれる2または3個(好ましくは2個)で形成される芳香環集合体などが挙げられる。

芳香環集合体の好ましい例としては、例えばベンゼン、ナフタレン、ビリジン、ピリミジン、チオフェン、フラン、チアゾール、イソチアゾール、オキサゾール、1,2,4－オキサジアゾール、1,3,4－オキサジアゾール、1,2,4－チアジアゾール、1,3,4－チアジアゾール、キノリン、イソキノリン、インドール、ベンゾチオフェン、ベンズオキサゾール、ベンゾチアゾールおよびベンゾフランから選ばれる2または3個の芳香環からなる芳香環集合体が挙げられる。

【００１５】

「環集合芳香族基」の具体例としては、2－,3－または4－ビフェニリル；3－(1－ナフチル)－1,2,4－オキサジアゾール－5－イル；3－(2－ナフチル)－1,2,4－オキサジアゾール－5－イル，3－(2－ベンゾフラニル)－1,2,4－オキサジアゾール－5－イル；3－フェニル－1,2,4－オキサジアゾール－5－イル，3－(2－ベンズオキサゾリル)－1,2,4－オキサジアゾール－5－イル，3－(3－インドリル)－1,2,4－オキサジアゾール－5－イル；3－(2－インドリル)－1,2,4－オキサジアゾール－5－イル；4－フェニルチアゾール－2－イル；4－(2－ベンゾフラニル)チアゾール－2－イル；4－フェニル－1,3－オキサゾール－5－イル，5－フェニル－イソチアゾール－4－イル，5－フェニルオキサゾール－2－イル；4－(2－チエニル)フェニル；4－(3－チエニル)フェニル；3－(3－ピリジル)フェニル；4－(3－ピリジル)フェニル；6－フェニル－3－ピリジル；5－フェニル－1,3,4－オキサジアゾール－2－イル，4－(2－ナフチル)フェニル；4－(2－ベンゾフラニル)フェニル；4,4'－テルフェニルなどが挙げられる。

【００１６】

前記した「芳香族基」のなかでも、「炭素数６ないし１４の単環式または縮合多環式芳香族炭化水素基（好ましくはフェニルなど）」および「炭素数６ないし１４の単環式または縮合多環式芳香族炭化水素が２または３個単結合で直結した芳香環集合体から任意の水素原子1個を除いた基（好ましくは2－,3－または4－ビ

フェニリルなど）」が好ましい。

【００１７】

Ar^1で示される「置換基を有していてもよい芳香族基」における「置換基」としては、例えばオキソ、ハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)、C_{1-3}アルキレンジオキシ(例、メチレンジオキシ、エチレンジオキシなど)、ニトロ、シアノ、ハロゲン化されていてもよいC_{1-6}アルキル、C_{6-14}アリールオキシ－C_{1-6}アルキル(例、フェノキシメチルなど)、C_{1-6}アルキル－C_{6-14}アリール－C_{2-6}アルケニル(例、メチルフェニルエテニルなど)、ハロゲン化されていてもよいC_{3-6}シクロアルキル、ハロゲン化されていてもよいC_{1-6}アルコキシ、ハロゲン化されていてもよいC_{1-6}アルキルチオ、置換基を有していてもよいC_{7-19}アラルキル、ヒドロキシ、置換基を有していてもよいC_{6-14}アリールオキシ、置換基を有していてもよいC_{7-19}アラルキルオキシ、置換基を有していてもよいC_{6-14}アリール－カルバモイル、アミノ、アミノ－C_{1-6}アルキル(例、アミノメチル、アミノエチル、アミノプロピル、アミノブチルなど)、モノ－C_{1-6}アルキルアミノ(例、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、イソプロピルアミノ、ブチルアミノなど)、ジ－C_{1-6}アルキルアミノ(例、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、ジプロピルアミノ、ジブチルアミノ、エチルメチルアミノなど)、モノ－C_{1-6}アルキルアミノ－C_{1-6}アルキル(例、メチルアミノメチル、エチルアミノメチル、プロピルアミノメチル、イソプロピルアミノエチル、ブチルアミノエチルなど)、ジ－C_{1-6}アルキルアミノ－C_{1-6}アルキル(例、ジメチルアミノメチル、ジエチルアミノメチル、ジプロピルアミノメチル、ジイソプロピルアミノエチル、ジブチルアミノエチルなど)、置換基を有していてもよい5ないし7員飽和環状アミノ、アシル、アシルアミノ、アシルオキシなどが挙げられる。

Ar^1で示される「芳香族基」は、上記置換基を、芳香族基の置換可能な位置に1ないし5個、好ましくは1ないし3個有していてもよい。また、置換基数が2個以上である場合、各置換基は同一であっても異なっていてもよい。

【００１８】

前記「ハロゲン化されていてもよいC_{1-6}アルキル」としては、例えば、1ないし5個、好ましくは1ないし3個のハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素

537
538

など)を有していてもよいC_{1-6}アルキル(例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec－ブチル、tert－ブチル、ペンチル、ヘキシルなど)が挙げられる。具体例としては、メチル、クロロメチル、ジフルオロメチル、トリクロロメチル、トリフルオロメチル、エチル、2－ブロモエチル、2,2,2－トリフルオロエチル、ペンタフルオロエチル、プロピル、3,3,3－トリフルオロプロピル、イソプロピル、ブチル、4,4,4－トリフルオロブチル、イソブチル、sec－ブチル、tert－ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、5,5,5－トリフルオロペンチル、ヘキシル、6,6,6－トリフルオロヘキシルなどが挙げられる。

【００１９】

前記「ハロゲン化されていてもよいC_{3-6}シクロアルキル」としては、例えば、1ないし5個、好ましくは1ないし3個のハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)を有していてもよいC_{3-6}シクロアルキル(例、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルなど)などが挙げられる。具体例としては、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、4,4－ジクロロシクロヘキシル、2,2,3,3－テトラフルオロシクロペンチル、4－クロロシクロヘキシルなどが挙げられる。

【００２０】

前記「ハロゲン化されていてもよいC_{1-6}アルコキシ」としては、例えば、1ないし5個、好ましくは1ないし3個のハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)を有していてもよいC_{1-6}アルコキシ(例、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ、ペンチルオキシなど)などが挙げられる。具体例としては、例えば、メトキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、エトキシ、2,2,2－トリフルオロエトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、4,4,4－トリフルオロブトキシ、イソブトキシ、sec－ブトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシなどが挙げられる。

【００２１】

前記「ハロゲン化されていてもよいC_{1-6}アルキルチオ」としては、例えば、1ないし5個、好ましくは1ないし3個のハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ

素など)を有していてもよいC_{1-6}アルキルチオ(例、メチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、イソプロピルチオ、ブチルチオ、sec－ブチルチオ、tert－ブチルチオなど)などが挙げられる。具体例としては、例えばメチルチオ、ジフルオロメチルチオ、トリフルオロメチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、イソプロピルチオ、ブチルチオ、4,4,4－トリフルオロブチルチオ、ペンチルチオ、ヘキシルチオなどが挙げられる。

【００２２】

前記「置換基を有していてもよいC_{7-19}アラルキル」における「C_{7-19}アラルキル」としては、例えば、ベンジル、フェネチル、ジフェニルメチル、トリフェニルメチル、1－ナフチルメチル、2－ナフチルメチル、2,2－ジフェニルエチル、3－フェニルプロピル、4－フェニルブチル、5－フェニルペンチルなどが挙げられる。なかでもベンジルなどが好ましい。

【００２３】

前記「置換基を有していてもよいC_{7-19}アラルキル」における「置換基」としては、例えば、ハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)、C_{1-3}アルキレンジオキシ(例、メチレンジオキシ、エチレンジオキシなど)、ニトロ、シアノ、ハロゲン化されていてもよいC_{1-6}アルキル、ハロゲン化されていてもよいC_{3-6}シクロアルキル、ハロゲン化されていてもよいC_{1-6}アルコキシ、ハロゲン化されていてもよいC_{1-6}アルキルチオ、ヒドロキシ、アミノ、モノ－C_{1-6}アルキルアミノ(例、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、イソプロピルアミノ、ブチルアミノなど)、ジ－C_{1-6}アルキルアミノ(例、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、ジプロピルアミノ、ジブチルアミノ、エチルメチルアミノなど)、アミノ－C_{1-6}アルキル(例、アミノメチル、アミノエチル、アミノプロピル、アミノブチルなど)、モノ－C_{1-6}アルキルアミノ－C_{1-6}アルキル(例、メチルアミノメチル、エチルアミノメチル、プロピルアミノメチル、イソプロピルアミノエチル、ブチルアミノエチルなど)、ジ－C_{1-6}アルキルアミノ－C_{1-6}アルキル(例、ジメチルアミノメチル、ジエチルアミノメチル、ジプロピルアミノメチル、ジイソプロピルアミノエチル、ジブチルアミノエチルなど)、ホルミル、カルボキシ、カルバモイル、チオカルバモイル、ハロゲン化されていてもよいC_{1-6}アルキル－カル

544
540

ボニル、C_{1-6}アルコキシーカルボニル(例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、tertーブトキシカルボニルなど)、モノーC_{1-6}アルキルーカルバモイル(例、メチルカルバモイル、エチルカルバモイルなど)、ジーC_{1-6}アルキルーカルバモイル(例、ジメチルカルバモイル、ジエチルカルバモイル、エチルメチルカルバモイルなど)、ハロゲン化されていてもよいC_{1-6}アルキルスルホニル、ホルミルアミノ、ハロゲン化されていてもよいC_{1-6}アルキルーカルボキサミド、C_{1-6}アルコキシーカルボキサミド(例、メトキシカルボキサミド、エトキシカルボキサミド、プロポキシカルボキサミド、ブトキシカルボキサミドなど)、C_{1-6}アルキルスルホニルアミノ(例、メチルスルホニルアミノ、エチルスルホニルアミノなど)、C_{1-6}アルキルーカルボニルオキシ(例、アセトキシ、プロパノイルオキシなど)、C_{1-6}アルコキシーカルボニルオキシ(例、メトキシカルボニルオキシ、エトキシカルボニルオキシ、プロポキシカルボニルオキシ、ブトキシカルボニルオキシなど)、モノーC_{1-6}アルキルーカルバモイルオキシ(例、メチルカルバモイルオキシ、エチルカルバモイルオキシなど)、ジーC_{1-6}アルキルーカルバモイルオキシ(例、ジメチルカルバモイルオキシ、ジエチルカルバモイルオキシなど)などが挙げられる。置換基の数は、例えば1ないし5個、好ましくは1ないし3個である。置換基数が2個以上の場合、各置換基は同一であっても異なっていてもよい。

【００２４】

ここで、「ハロゲン化されていてもよいC_{1-6}アルキル」、「ハロゲン化されていてもよいC_{3-6}シクロアルキル」、「ハロゲン化されていてもよいC_{1-6}アルコキシ」、「ハロゲン化されていてもよいC_{1-6}アルキルチオ」としては、それぞれ前記「置換基を有していてもよい芳香族基」における「置換基」として例示したものが用いられる。

【００２５】

前記「ハロゲン化されていてもよいC_{1-6}アルキルーカルボニル」としては、例えば、1ないし5個、好ましくは1ないし3個のハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)を有していてもよいC_{1-6}アルキルーカルボニル(例、アセチル、プロパノイル、ブタノイル、ペンタノイル、ヘキサノイルなど)などが挙げら

542
541

れる。具体例としては、例えば、アセチル、モノクロロアセチル、トリフルオロアセチル、トリクロロアセチル、プロパノイル、ブタノイル、ペンタノイル、ヘキサノイルなどが挙げられる。

【００２６】

前記「ハロゲン化されていてもよいC_{1-6}アルキルスルホニル」としては、例えば、1ないし5個、好ましくは1ないし3個のハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)を有していてもよいC_{1-6}アルキルスルホニル(例、メチルスルホニル、エチルスルホニル、プロピルスルホニル、イソプロピルスルホニル、ブチルスルホニル、sec－ブチルスルホニル、tert－ブチルスルホニルなど)などが挙げられる。具体例としては、例えばメチルスルホニル、ジフルオロメチルスルホニル、トリフルオロメチルスルホニル、エチルスルホニル、プロピルスルホニル、イソプロピルスルホニル、ブチルスルホニル、4,4,4－トリフルオロブチルスルホニル、ペンチルスルホニル、ヘキシルスルホニルなどが挙げられる。

【００２７】

前記「ハロゲン化されていてもよいC_{1-6}アルキル－カルボキサミド」としては、例えば、1ないし5個、好ましくは1ないし3個のハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)を有していてもよいC_{1-6}アルキル－カルボキサミド(例、アセトアミド、プロパンアミド、ブタンアミドなど)などが挙げられる。具体例としては、例えばアセトアミド、トリフルオロアセトアミド、プロパンアミド、ブタンアミドなどが挙げられる。

【００２８】

前記「置換基を有していてもよいC_{6-14}アリールオキシ」における「C_{6-14}アリールオキシ」としては、例えば、フェニルオキシ、1－ナフチルオキシ、2－ナフチルオキシなどが挙げられる。

前記「置換基を有していてもよいC_{7-19}アラルキルオキシ」における「C_{7-19}アラルキルオキシ」としては、例えば、ベンジルオキシ、フェネチルオキシ、ジフェニルメチルオキシ、トリフェニルメチルオキシ、1－ナフチルメチルオキシ、2－ナフチルメチルオキシ、2,2－ジフェニルエチルオキシ、3－フェニルプロピルオキシ、4－フェニルブチルオキシ、5－フェニルペンチルオキシなどが挙げられ

543
542

る。

【００２９】

前記「置換基を有していてもよいC_{6-14}アリール－カルバモイル」における「C_{6-14}アリール－カルバモイル」としては、例えば、フェニルカルバモイル、1－ナフチルカルバモイル、2－ナフチルカルバモイルなどが挙げられる。

該「置換基を有していてもよいC_{6-14}アリールオキシ」、「置換基を有していてもよいC_{7-19}アラルキルオキシ」、「置換基を有していてもよいC_{6-14}アリール－カルバモイル」における「置換基」としては、前記「置換基を有していてもよいC_{7-19}アラルキル」における「置換基」として例示したものが用いられる。置換基の数は、例えば1ないし5個、好ましくは1ないし3個である。また、置換基数が2個以上の場合、各置換基は同一であっても異なっていてもよい。

【００３０】

前記「置換基を有していてもよい5ないし7員飽和環状アミノ」における「5ないし7員飽和環状アミノ」としては、例えば、モルホリノ、チオモルホリノ、ピペラジン－1－イル、ピペリジノ、ピロリジン－1－イルなどが挙げられる。該「5ないし7員飽和環状アミノ」は、ベンゼン環と縮合していてもよい。

該「置換基を有していてもよい5ないし7員飽和環状アミノ」における「置換基」としては、例えば、オキソ、ハロゲン化されていてもよいC_{1-6}アルキル、ハロゲン化されていてもよいC_{1-6}アルキル－カルボニル、ハロゲン化されていてもよいC_{1-6}アルキルスルホニル、置換基を有していてもよいC_{6-14}アリール、置換基を有していてもよいC_{7-19}アラルキル、置換基を有していてもよいC_{6-14}アリール－カルボニル、置換基を有していてもよい5ないし10員芳香族複素環基などが挙げられる。置換基の数は、例えば1ないし5個、好ましくは1ないし3個である。また、置換基数が2個以上の場合、各置換基は同一であっても異なっていてもよい

.

【００３１】

ここで、「ハロゲン化されていてもよいC_{1-6}アルキル」、「置換基を有していてもよいC_{7-19}アラルキル」としては、それぞれ前記「置換基を有していてもよい芳香族基」における「置換基」として例示したものが用いられる。

544
543

「ハロゲン化されていてもよいC_{1-6}アルキルーカルボニル」、「ハロゲン化されていてもよいC_{1-6}アルキルスルホニル」としては、前記「置換基を有していてもよいC_{7-19}アラルキル」における「置換基」として例示したものが用いられる。

【００３２】

「置換基を有していてもよいC_{6-14}アリール」における「C_{6-14}アリール」としては、例えば、フェニル、1ーナフチル、2ーナフチル、2ーインデニル、2ーアンスリルなどが挙げられる。なかでも、フェニルなどが好ましい。

該「置換基を有していてもよいC_{6-14}アリール」における「置換基」としては、前記「置換基を有していてもよいC_{7-19}アラルキル」における「置換基」として例示したものが用いられる。置換基の数は、例えば1ないし5個、好ましくは1ないし3個である。置換基数が2個以上の場合、各置換基は同一であっても異なっていてもよい。

【００３３】

「置換基を有していてもよいC_{6-14}アリールーカルボニル」における「C_{6-14}アリールーカルボニル」としては、例えば、ベンゾイル、1ーナフトイル、2ーナフトイルなどが挙げられる。

該「置換基を有していてもよいC_{6-14}アリールーカルボニル」における「置換基」としては、前記「置換基を有していてもよいC_{7-19}アラルキル」における「置換基」として例示したものが用いられる。置換基の数は、例えば1ないし5個、好ましくは1ないし3個である。置換基数が2個以上の場合、各置換基は同一であっても異なっていてもよい。

【００３４】

「置換基を有していてもよい5ないし10員芳香族複素環基」における「5ないし10員芳香族複素環基」としては、例えば、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる1または2種、好ましくは、1ないし4個のヘテロ原子を含む5ないし10員の(単環式または2環式)芳香族複素環基が挙げられる。具体的には、例えば、2ーまたは3ーチエニル，2ー,3ーまたは4ーピリジル，2ーまたは3ーフリル；2ー,4ーまたは5ーチアゾリル，2ー,4ーまたは5ーオキサゾリル，1ー,3

545
544

－または4－ピラゾリル，2－ピラジニル，2－，4－または5－ピリミジニル；1－，2－または3－ピロリル，1－，2－または4－イミダゾリル；3－または4－ピリダジニル；3－イソチアゾリル，3－イソオキサゾリル，1,2,4－オキサジアゾール－5－イル；1,2,4－オキサジアゾール－3－イル；2－，3－，4－，5－または8－キノリル；1－，3－，4－，5－，6－，7－または8－イソキノリル；1－，2－，3－，4－，5－，6－または7－インドリル；1－，2－，4－または5－イソインドリル；1－，5－または6－フタラジニル，2－，3－または5－キノキサリニル，2－，3－，4－，5－または6－ベンゾフラニル；2－，4－，5－または6－ベンゾチアゾリル；1－，2－，4－，5－または6－ベンズイミダゾリルなどが挙げられる。

【００３５】

該「置換基を有していてもよい5ないし10員芳香族複素環基」における「置換基」としては、例えば、ハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)、C_{1-3}アルキレンジオキシ(例、メチレンジオキシ、エチレンジオキシなど)、ニトロ、シアノ、ハロゲン化されていてもよいC_{1-6}アルキル、C_{6-14}アリールオキシ－C_{1-6}アルキル(例、フェノキシメチルなど)、C_{1-6}アルキル－C_{6-14}アリール－C_{2-6}アルケニル(例、メチルフェニルエテニルなど)、ハロゲン化されていてもよいC_{3-6}シクロアルキル、ハロゲン化されていてもよいC_{1-6}アルコキシ、ハロゲン化されていてもよいC_{1-6}アルキルチオ、置換基を有していてもよいC_{7-19}アラルキル、ヒドロキシ、置換基を有していてもよいC_{6-14}アリールオキシ、置換基を有していてもよいC_{7-19}アラルキルオキシ、アミノ、アミノ－C_{1-6}アルキル(例、アミノメチル、アミノエチル、アミノプロピル、アミノブチルなど)、モノ－C_{1-6}アルキルアミノ(例、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、イソプロピルアミノ、ブチルアミノなど)、ジ－C_{1-6}アルキルアミノ(例、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、ジプロピルアミノ、ジブチルアミノ、エチルメチルアミノなど)、モノ－C_{1-6}アルキルアミノ－C_{1-6}アルキル(例、メチルアミノメチル、エチルアミノメチル、プロピルアミノメチル、イソプロピルアミノエチル、ブチルアミノエチルなど)、ジ－C_{1-6}アルキルアミノ－C_{1-6}アルキル(例、ジメチルアミノメチル、ジエチルアミノメチル、ジプロピルアミノメチル、ジイソプロピルアミノエチル、ジブチルアミノエチルなど)、置換基を有していてもよい5ないし7員飽

546
545

和環状アミノ、アシル、アシルアミノ、アシルオキシなどが挙げられる。置換基の数は、例えば1ないし5個、好ましくは1ないし3個である。置換基数が2個以上の場合、各置換基は同一であっても異なっていてもよい。

【００３６】

ここで、「ハロゲン化されていてもよいC_{1-6}アルキル」、「ハロゲン化されていてもよいC_{3-6}シクロアルキル」、「ハロゲン化されていてもよいC_{1-6}アルコキシ」、「ハロゲン化されていてもよいC_{1-6}アルキルチオ」、「置換基を有していてもよいC_{7-19}アラルキル」、「置換基を有していてもよいC_{6-14}アリールオキシ」、「置換基を有していてもよいC_{7-19}アラルキルオキシ」、「置換基を有していてもよい5ないし7員飽和環状アミノ」としては、それぞれ前記「置換基を有していてもよい芳香族基」における「置換基」として例示したものが用いられる。

【００３７】

前記「アシル」としては、例えば、式・$-CO-R^3$、$-CO-OR^3$、$-CO-NR^3R^4$、$-CS-NR^3R^4$、$-SO_2-R^{3a}$、$-SO-R^{3a}$、$-PO(-OR^3)-OR^4$ または$-PO_2-R^{3a}$〔式中、R^3は(i)水素原子、(ii)置換基を有していてもよい炭化水素基、または(iii) 置換基を有していてもよい複素環基；R^{3a}は(i) 置換基を有していてもよい炭化水素基、または(ii) 置換基を有していてもよい複素環基，R^4は水素原子またはC_{1-6}アルキルを示し；R^3とR^4とは隣接する窒素原子と共に置換基を有していてもよい含窒素複素環を形成していてもよい〕で表されるアシルなどが挙げられる。

【００３８】

R^3またはR^{3a}で示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」における「炭化水素基」としては、例えば、鎖状または環状炭化水素基(例、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、アラルキルなど)などが挙げられる。このうち、以下のような炭素数1ないし19個の鎖状または環状炭化水素基などが好ましい。

a)C_{1-6}アルキル(例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec－ブチル、tert－ブチル、ペンチル、ヘキシルなど)；

b)C_{2-6}アルケニル(例えば、ビニル、アリル、イソプロペニル、2－ブテニルなど

549
546

)；

c)C_{2-6}アルキニル(例えば、エチニル、プロパルギル、2－ブチニルなど)，

d)C_{3-6}シクロアルキル(例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルなど)、該C_{3-6}シクロアルキルは、1個のベンゼン環と縮合していてもよい；

e)C_{6-14}アリール(例えば、フェニル、1－ナフチル、2－ナフチル、2－インデニル、2－アンスリルなど)、好ましくはフェニル；

f)C_{7-19}アラルキル(例えば、ベンジル、フェネチル、ジフェニルメチル、トリフェニルメチル、1－ナフチルメチル、2－ナフチルメチル、2,2－ジフェニルエチル、3－フェニルプロピル、4－フェニルブチル、5－フェニルペンチルなど)、好ましくはベンジル。

「炭化水素基」は、好ましくはC_{1-6}アルキル、C_{6-14}アリール、C_{7-19}アラルキルなどである。

【００３９】

「置換基を有していてもよい炭化水素基」における「置換基」としては、例えば、ハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)、C_{1-3}アルキレンジオキシ(例、メチレンジオキシ、エチレンジオキシなど)、ニトロ、シアノ、ハロゲン化されていてもよいC_{1-6}アルコキシ、ハロゲン化されていてもよいC_{1-6}アルキルチオ、ヒドロキシ、アミノ、モノ－C_{1-6}アルキルアミノ(例、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、イソプロピルアミノ、ブチルアミノなど)、ジ－C_{1-6}アルキルアミノ(例、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、ジプロピルアミノ、ジブチルアミノ、エチルメチルアミノなど)、ホルミル、カルボキシ、カルバモイル、チオカルバモイル、ハロゲン化されていてもよいC_{1-6}アルキル－カルボニル、C_{1-6}アルコキシ－カルボニル(例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、tert－ブトキシカルボニルなど)、置換基を有していてもよい5ないし10員芳香族複素環基、置換基を有していてもよいC_{6-14}アリール－カルボニル、置換基を有していてもよいC_{6-14}アリールオキシ－カルボニル、置換基を有していてもよいC_{7-19}アラルキルオキシ－カルボニル、置換基を有していてもよい5ないし6員複素環カルボニル、モノ－C_{1-6}アルキル－カルバモイ

548
547

ル(例、メチルカルバモイル、エチルカルバモイルなど)、ジ－C_{1-6}アルキル－カルバモイル(例、ジメチルカルバモイル、ジエチルカルバモイル、エチルメチルカルバモイルなど)、置換基を有していてもよいC_{6-14}アリール－カルバモイル、置換基を有していてもよい5ないし6員複素環カルバモイル、ハロゲン化されていてもよいC_{1-6}アルキルスルホニル、置換基を有していてもよいC_{6-14}アリールスルホニル、ホルミルアミノ、C_{1-6}アルキル－カルボニルオキシ(例、アセトキシ、プロパノイルオキシなど)、置換基を有していてもよいC_{6-14}アリール－カルボニルオキシ、C_{1-6}アルコキシ－カルボニルオキシ(例、メトキシカルボニルオキシ、エトキシカルボニルオキシ、プロポキシカルボニルオキシ、ブトキシカルボニルオキシなど)、モノ－C_{1-6}アルキル－カルバモイルオキシ(例、メチルカルバモイルオキシ、エチルカルバモイルオキシなど)、ジ－C_{1-6}アルキル－カルバモイルオキシ(例、ジメチルカルバモイルオキシ、ジエチルカルバモイルオキシなど)、置換基を有していてもよいC_{6-14}アリール－カルバモイルオキシ、ニコチノイルオキシなどが挙げられる。置換基の数は、例えば1ないし5個、好ましくは1ないし3個である。置換基数が2個以上の場合、各置換基は同一であっても異なっていてもよい。

【００４０】

ここで、「ハロゲン化されていてもよいC_{1-6}アルコキシ」、「ハロゲン化されていてもよいC_{1-6}アルキルチオ」、「置換基を有していてもよいC_{6-14}アリール－カルバモイル」としては、それぞれ前記「置換基を有していてもよい芳香族基」における「置換基」として例示したものが用いられる。

「ハロゲン化されていてもよいC_{1-6}アルキル－カルボニル」、「ハロゲン化されていてもよいC_{1-6}アルキルスルホニル」としては、それぞれ前記「置換基を有していてもよいC_{7-19}アラルキル」における「置換基」として例示したものが用いられる。

【００４１】

前記「置換基を有していてもよい5ないし10員芳香族複素環基」、「置換基を有していてもよいC_{6-14}アリール－カルボニル」としては、それぞれ前記「置換基を有していてもよい5ないし7員飽和環状アミノ」における「置換基」として例示

したものが用いられる。

「置換基を有していてもよいC_{6-14}アリールオキシーカルボニル」における「C_{6-14}アリールオキシーカルボニル」としては、例えばフェニルオキシカルボニル、1－ナフチルオキシカルボニル、2－ナフチルオキシカルボニルなどが挙げられる。

【００４２】

「置換基を有していてもよいC_{7-19}アラルキルオキシーカルボニル」における「C_{7-19}アラルキルオキシーカルボニル」としては、例えば、ベンジルオキシカルボニル、フェネチルオキシカルボニル、ジフェニルメチルオキシカルボニル、トリフェニルメチルオキシカルボニル、1－ナフチルメチルオキシカルボニル、2－ナフチルメチルオキシカルボニル、2,2－ジフェニルエチルオキシカルボニル、3－フェニルプロピルオキシカルボニル、4－フェニルブチルオキシカルボニル、5－フェニルペンチルオキシカルボニルなどが挙げられる。

前記「置換基を有していてもよい5ないし6員複素環カルボニル」における「5ないし6員複素環カルボニル」としては、例えば、ニコチノイル、イソニコチノイル、2－テノイル、3－テノイル、2－フロイル、3－フロイル、モルホリノカルボニル、ピペリジノカルボニル、ピロリジン－1－イルカルボニルなどが挙げられる。

【００４３】

前記「置換基を有していてもよい5ないし6員複素環カルバモイル」における「5ないし6員複素環カルバモイル」としては、例えば、モルホリノカルバモニル、ピペリジノカルバモイル、2－ピリジルカルバモイル、3－ピリジルカルバモイル、4－ピリジルカルバモイル、2－チエニルカルバモイル、3－チエニルカルバモイルなどが挙げられる。

前記「置換基を有していてもよいC_{6-14}アリールスルホニル」における「C_{6-14}アリールスルホニル」としては、例えば、フェニルスルホニル、1－ナフチルスルホニル、2－ナフチルスルホニルなどが挙げられる。

【００４４】

前記「置換基を有していてもよいC_{6-14}アリール－カルボニルオキシ」におけ

る「C_{6-14}アリール－カルボニルオキシ」としては、例えば、ベンゾイルオキシ、1－ナフトイルオキシ、2－ナフトイルオキシなどが挙げられる。

前記「置換基を有していてもよいC_{6-14}アリール－カルバモイルオキシ」における「C_{6-14}アリール－カルバモイルオキシ」としては、例えば、フェニルカルバモイルオキシ、ナフチルカルバモイルオキシなどが挙げられる。

【００４５】

前記した「置換基を有していてもよいC_{6-14}アリールオキシ－カルボニル」、「置換基を有していてもよいC_{7-19}アラルキルオキシ－カルボニル」、「置換基を有していてもよい5ないし6員複素環カルボニル」、「置換基を有していてもよい5ないし6員複素環カルバモイル」、「置換基を有していてもよいC_{6-14}アリールスルホニル」、「置換基を有していてもよいC_{6-14}アリール－カルボニルオキシ」、「置換基を有していてもよいC_{6-14}アリール－カルバモイルオキシ」における「置換基」としては、前記「置換基を有していてもよいC_{7-19}アラルキル」における「置換基」として例示したものが挙げられる。置換基の数は、例えば1ないし5個、好ましくは1ないし3個である。置換基数が2個以上の場合、各置換基は同一であっても異なっていてもよい。

【００４６】

R^3またはR^{3a}で示される「置換基を有していてもよい複素環基」における「複素環基」としては、例えば炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる1または2種、1ないし4個のヘテロ原子を含む5ないし14員(単環、2環または3環式)複素環、好ましくは(i) 芳香族複素環、(ii)5ないし10員非芳香族複素環または(iii)7ないし10員複素架橋環から任意の1個の水素原子を除いてできる1価基などが挙げられる。

ここで、「芳香族複素環」としては、例えば、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれるヘテロ原子1個以上(例えば、1ないし4個)を含む5ないし14員、好ましくは5ないし10員の芳香族複素環などが挙げられる。具体的には、チオフェン、フラン、ピロール、イミダゾール、ピラゾール、チアゾール、イソチアゾール、オキサゾール、イソオキサゾール、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、1,2,4－オキサジアゾール、1,3,4－オキサジアゾール

、1,2,4－チアジアゾール、1,3,4－チアジアゾール、フラザン、ベンゾチオフェン、ベンゾフラン、ベンズイミダゾール、ベンズオキサゾール、ベンゾチアゾール、ベンズイソチアゾール、ナフト[2,3－b]チオフェン、フェノキサチイン、インドール、イソインドール、1H－インダゾール、プリン、4H－キノリジン、イソキノリン、キノリン、フタラジン、ナフチリジン、キノキサリン、キナゾリン、シンノリン、カルバゾール、β－カルボリン、フェナントリジン、アクリジン、フェナジンフェノチアジン、フェノキサジン、フタルイミドなどの芳香族複素環、またはこれらの環(好ましくは単環)が1ないし複数個(好ましくは1または2個)の芳香環(例、ベンゼン環等)と縮合して形成された環などが挙げられる。

【００４７】

「5ないし10員非芳香族複素環」としては、例えば、2－または3－ピロリン、ピロリジン、2－または3－イミダゾリン、2－オキサゾリン、オキサゾリジン、2－または3－ピラゾリン、ピラゾリジン、2－チアゾリン、ピペリジン、ピペラジン、ヘキサメチレンイミン、モルホリン、チオモルホリンなどが挙げられる。

「7ないし10員複素架橋環」としては、例えば、キヌクリジン、7－アザビシクロ[2.2.1]ヘプタンなどが挙げられる。

【００４８】

該「複素環基」は、好ましくは、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる1または2種、好ましくは、1ないし4個のヘテロ原子を含む5ないし10員の(単環式または2環式)複素環基である。具体的には、例えば、2－または3－チエニル；2－,3－または4－ピリジル；2－または3－フリル；2－,4－または5－チアゾリル；2－,4－または5－オキサゾリル；1－3－または4－ピラゾリル，2－ピラジニル；2－、4－または5－ピリミジニル；1－,2－または3－ピロリル；1－,2－または4－イミダゾリル；3－または4－ピリダジニル；3－イソチアゾリル；3－イソオキサゾリル，1,2,4－オキサジアゾール－5－イル；1,2,4－オキサジアゾール－3－イル；2－,3－,4－,5－または8－キノリル；1－,3－,4－,5－,6－,7－または8－イソキノリル，1－,2－,3－,4－,5－,6－または7－インドリル；1－,2－,4－または5－イソインドリル；1－,5－まは6－フタラジニル，2－,3－または5－キノキサリニル；2－,3－,4－,5－または6－ベンゾフラニル，2

552
551

－,3－,4－,5－または6－ベンゾチエニル，2－,4－,5－または6－ベンゾチアゾリル；1－,2－,4－,5－または6－ベンズイミダゾリルなどの芳香族複素環基；例えば、1－,2－または3－ピロリジニル，1－,2－4－または5－イミダゾリジニル，2－または4－イミダゾリニル；2－,3－または4－ピラゾリジニル，ピペリジノ，2－,3－または4－ピペリジル；1－または2－ピペラジニル，モルホリノなどの非芳香族複素環基などが挙げられる。

【００４９】

該「置換基を有していてもよい複素環基」における「置換基」としては、前記「置換基を有していてもよい5ないし10員芳香族複素環基」における「置換基」として例示したものが用いられる。置換基の数は、例えば1ないし5個、好ましくは1ないし3個である。置換基数が2個以上の場合、各置換基は同一であっても異なっていてもよい。

【００５０】

R^4で示される「C_{1-6}アルキル」としては、例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec－ブチル、tert－ブチル、ペンチル、ヘキシルなどが挙げられる。

【００５１】

R^3とR^4とが隣接する窒素原子と共に形成する「置換基を有していてもよい含窒素複素環」における「含窒素複素環」としては、例えば、炭素原子以外に少なくとも1個の窒素原子を含み、窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含んでいてもよい5ないし7員含窒素複素環などが挙げられる。該「含窒素複素環」は、好ましくは、ピペリジン、モルホリン、チオモルホリン、ピペラジン、ピロリジンなどである。

該「置換基を有していてもよい含窒素複素環」における「置換基」としては、前記「置換基を有していてもよい5ないし10員芳香族複素環基」における「置換基」として例示したものが用いられる。置換基の数は、例えば1ないし5個、好ましくは1ないし3個である。置換基数が2個以上の場合、各置換基は同一であっても異なっていてもよい。

S83
S52

【００５２】

該「アシル」は、好ましくは、ホルミル、カルボキシ、カルバモイル、ハロゲン化されていてもよいC_{1-6}アルキルーカルボニル（例、アセチルなど）、C_{1-6}アルコキシーカルボニル(例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、tertーブトキシカルボニルなど)、置換基を有していてもよいC_{6-14}アリールーカルボニル（例、ベンゾイル、1ーナフトイル、2ーナフトイルなど）、置換基を有していてもよいC_{6-14}アリールオキシーカルボニル（例、フェニルオキシカルボニル、1ーナフチルオキシカルボニル、2ーナフチルオキシカルボニルなど）、置換基を有していてもよいC_{7-19}アラルキルオキシーカルボニル（例、ベンジルオキシカルボニル、フェネチルオキシカルボニルなど）、置換基を有していてもよい5ないし6員複素環カルボニル（例、ニコチノイルなど）、モノーC_{1-6}アルキルーカルバモイル(例、メチルカルバモイル、エチルカルバモイルなど)、ジーC_{1-6}アルキルーカルバモイル(例、ジメチルカルバモイル、ジエチルカルバモイル、エチルメチルカルバモイルなど)、置換基を有していてもよいC_{6-14}アリールーカルバモイル（例、フェニルカルバモイル、４－メトキシフェニルカルバモイル、3,４－ジメトキシフェニルカルバモイルなど）、置換基を有していてもよい芳香族複素環カルバモイル（例、２－ピリジニルカルバモイル、２－キノリニルカルバモイルなど）、ハロゲン化されていてもよいC_{1-6}アルキルスルホニル（例、メチルスルホニルなど）、置換基を有していてもよいC_{6-14}アリールスルホニル（例、フェニルスルホニルなど）などである。

【００５３】

ここで、「ハロゲン化されていてもよいC_{1-6}アルキルーカルボニル」、「ハロゲン化されていてもよいC_{1-6}アルキルスルホニル」としては、それぞれ前記「置換基を有していてもよいC_{7-19}アラルキル」における「置換基」として例示したものが用いられる。

「置換基を有していてもよいC_{6-14}アリールーカルボニル」としては、前記「置換基を有していてもよい5ないし7員飽和環状アミノ」における「置換基」として例示したものが用いられる。

554
553

【００５４】

「置換基を有していてもよいC_{6-14}アリールオキシーカルボニル」、「置換基を有していてもよいC_{7-19}アラルキルオキシーカルボニル」、「置換基を有していてもよい5ないし6員複素環カルボニル」、「置換基を有していてもよい芳香族複素環カルバモイル」、「置換基を有していてもよいC_{6-14}アリールスルホニル」としては、それぞれ前記「置換基を有していてもよい炭化水素基」における「置換基」として例示したものが用いられる。

「置換基を有していてもよいC_{6-14}アリールーカルバモイル」としては、前記「置換基を有していてもよい芳香族基」における「置換基」として例示したものが用いられる。

【００５５】

前記「アシルアミノ」としては、例えば、前記「アシル」で1ないし2個置換されたアミノが挙げられ、好ましくは、式：$-NR^5-COR^6$、$-NR^5-COOR^{6a}$、$-NR^5-SO_2R^{6a}$、$-NR^5-CONR^{6a}R^{6b}$、$-PO(-OR^5)-OR^6$ または$-PO_2-R^6$〔式中、R^5は水素原子またはC_{1-6}アルキル；R^6は前記R^3と同意義；R^{6a}は前記R^{3a}と同意義；R^{6b}はR^4と同意義を示す〕で表されるアシルアミノなどが挙げられる。

R^5で示される「C_{1-6}アルキル」としては、前記R^4で示される「C_{1-6}アルキル」と同様のものが挙げられる。

【００５６】

該「アシルアミノ」は、好ましくは、ホルミルアミノ、ハロゲン化されていてもよいC_{1-6}アルキルーカルボキサミド（例、メチルカルボキサミドなど）、置換基を有していてもよいC_{6-14}アリールーカルボキサミド（例、フェニルカルボキサミド、２－メトキシフェニルカルボキサミド、４－メトキシフェニルカルボキサミドなど）、Ｎ－（置換基を有していてもよいC_{6-14}アリールーカルボニル）－Ｎ－C_{1-6}アルキルアミノ（例、Ｎ－４－メトキシベンゾイル－Ｎ－メチルアミノなど）、置換基を有していてもよいC_{7-19}アラルキルーカルボキサミド（例、ベンジルカルボキサミドなど）、置換基を有していてもよい芳香族複素環ーカルボキサミド（例、ベンゾチオフェン－２－イルカルボキサミドなど）、ハロゲン化されていてもよいC_{1-6}アルコキシーカルボキサミド(例、メトキシカルボキサミ

555
554

ド、エトキシカルボキサミド、プロポキシカルボキサミド、ブトキシカルボキサミドなど)、置換基を有していてもよいC_{6-14}アリールアミノカルボニルアミノ（例、フェニルアミノカルボニルアミノなど）、ハロゲン化されていてもよいC_{1-6}アルキルスルホニルアミノ(例、メチルスルホニルアミノ、トリフルオロメチルスルホニルアミノ、エチルスルホニルアミノなど)、置換基を有していてもよいC_{6-14}アリールスルホニルアミノ（例、４－メトキシフェニルスルホニルアミノなど）などである。

ここで、「置換基を有していてもよいC_{6-14}アリール－カルボキサミド」、「Ｎ－（置換基を有していてもよいC_{6-14}アリール－カルボニル）－Ｎ－C_{1-6}アルキルアミノ」、「置換基を有していてもよいC_{7-19}アラルキル－カルボキサミド」、「置換基を有していてもよい芳香族複素環－カルボキサミド」、「置換基を有していてもよいC_{6-14}アリールアミノカルボニルアミノ」および「置換基を有していてもよいC_{6-14}アリールスルホニルアミノ」における「置換基」としては、前記「置換基を有していてもよいC_{7-19}アラルキル」における「置換基」として例示したものが挙げられる。置換基の数は、例えば1ないし5個、好ましくは1ないし3個である。置換基数が2個以上の場合、各置換基は同一であっても異なっていてもよい。

【００５７】

前記「アシルオキシ」としては、例えば、前記「アシル」1個で置換されたオキシが挙げられ、好ましくは、式：$-O-COR^7$、$-O-COOR^7$、$-O-CONHR^7$、$-PO(OH)-OR^7$ または$-PO_2-R^7$ 〔式中、R^7は前記R^3と同意義を示す〕で表されるアシルオキシなどが挙げられる。

該「アシルオキシ」は、好ましくは、ハロゲン化されていてもよいC_{1-6}アルキル－カルボニルオキシ(例、アセトキシ、プロパノイルオキシなど)、置換基を有していてもよいC_{6-14}アリール－カルボニルオキシ(例、ベンゾイルオキシ、４－メトキシベンゾイルオキシなど)、ハロゲン化されていてもよいC_{1-6}アルコキシ－カルボニルオキシ(例、メトキシカルボニルオキシ、トリフルオロメトキシカルボニルオキシ、エトキシカルボニルオキシ、プロポキシカルボニルオキシ、ブトキシカルボニルオキシなど)、モノ－C_{1-6}アルキル－カルバモイルオキシ(例、

556
555

メチルカルバモイルオキシ、エチルカルバモイルオキシなど)、ジ－C_{1-6}アルキルーカルバモイルオキシ(例、ジメチルカルバモイルオキシ、ジエチルカルバモイルオキシなど)、置換基を有していてもよいC_{6-14}アリールーカルバモイルオキシ(例、フェニルカルバモイルオキシ、ナフチルカルバモイルオキシなど)、ニコチノイルオキシなどである。

【００５８】

なお、「置換基を有していてもよいC_{6-14}アリールーカルボニルオキシ」、「置換基を有していてもよいC_{6-14}アリールーカルバモイルオキシ」における「置換基」としては、前記「置換基を有していてもよいC_{7-19}アラルキル」における「置換基」として例示したものが挙げられる。置換基の数は、例えば1ないし5個、好ましくは1ないし3個である。置換基数が2個以上の場合、各置換基は同一であっても異なっていてもよい。

【００５９】

Ar^1で示される「置換基を有していてもよい芳香族基」における「置換基」である「アシル」、「アシルオキシ」、「アシルアミノ」としては、それぞれ前記「置換基を有していてもよい5ないし10員芳香族複素環基」における「置換基」として例示したものが用いられる。

【００６０】

Ar^1で示される芳香族基は、好ましくは、「炭素数６ないし１４の単環式または縮合多環式芳香族炭化水素基（好ましくはフェニルなど）」、「炭素数６ないし１４の単環式または縮合多環式芳香族炭化水素基が２または３個単結合で直結した芳香環集合体から任意の水素原子1個を除いた基（好ましくは2－,3－または4－ビフェニリルなど）」などである。

【００６１】

Ar^1で示される「置換基を有していてもよい芳香族基」における「置換基」は、好ましくは、ハロゲン原子（好ましくは塩素など），ニトロ；C_{1-3}アルキレンジオキシ（好ましくはメチレンジオキシなど）；ハロゲン化されていてもよいC_{1-6}アルキル（好ましくは、エチルなど）；ハロゲン化されていてもよいC_{1-6}アルコキシ（好ましくは、メトキシなど）；ハロゲン化されていてもよいC_{1-6}アルキル

557
556

チオ（好ましくは、メチルチオなど），置換基を有していてもよいC_{7-19}アラルキルオキシ（好ましくはベンジルオキシ、４－メトキシベンジルオキシなど），置換基を有していてもよいC_{6-14}アリールオキシ（好ましくはフェニルオキシなど）；アミノ；置換基を有していてもよく、ベンゼン環と縮合していてもよい5ないし7員飽和環状アミノ（好ましくは1,3-ジオキソ-1,3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イルなど）；カルボキシ，置換基を有していてもよいC_{6-14}アリール－カルボニル（好ましくはベンゾイルなど），置換基を有していてもよいC_{6-14}アリール－カルバモイル（好ましくはフェニルカルバモイル、４－メトキシフェニルカルバモイル、３，４－ジメトキシフェニルカルバモイルなど）；置換基を有していてもよい芳香族複素環カルバモイル（例、２－ピリジニルカルバモイル、２－キノリニルカルバモイルなど）；C_{1-6}アルコキシ－カルボニル(好ましくは、メトキシカルボニルなど)，ハロゲン化されていてもよいC_{1-6}アルキル－カルボキサミド（好ましくはメチルカルボキサミドなど），置換基を有していてもよいC_{6-14}アリール－カルボキサミド（好ましくはフェニルカルボキサミド、２－メトキシフェニルカルボキサミド、４－メトキシフェニルカルボキサミドなど）；置換基を有していてもよいC_{7-19}アラルキル－カルボキサミド（好ましくはベンジルカルボキサミドなど）；置換基を有していてもよい芳香族複素環－カルボキサミド（好ましくはベンゾチオフェン－２－イルカルボキサミドなど）；Ｎ－（置換基を有していてもよいC_{6-14}アリール－カルボニル）－Ｎ－C_{1-6}アルキルアミノ（好ましくはＮ－４－メトキシベンゾイル－Ｎ－メチルアミノなど）；置換基を有していてもよいC_{6-14}アリールアミノカルボニルアミノ（好ましくはフェニルアミノカルボニルアミノなど）；置換基を有していてもよいC_{6-14}アリールスルホニルアミノ（好ましくは４－メトキシフェニルスルホニルアミノなど）；置換基を有していてもよいC_{6-14}アリール－カルボニルオキシ（好ましくは４－メトキシベンゾイルオキシなど）などである。

【００６２】

Ar^1は、好ましくは、ハロゲン原子（好ましくは塩素など）；ニトロ；C_{1-3}アルキレンジオキシ（好ましくはメチレンジオキシなど）；ハロゲン化されていてもよいC_{1-6}アルキル（好ましくは、エチルなど），ハロゲン化されていてもよいC_1

$_{-6}$アルコキシ（好ましくは、メトキシなど），ハロゲン化されていてもよいC_{1-6}アルキルチオ（好ましくは、メチルチオなど），置換基を有していてもよいC_{7-19}アラルキルオキシ（好ましくはベンジルオキシ、４－メトキシベンジルオキシなど），置換基を有していてもよいC_{6-14}アリールオキシ（好ましくはフェニルオキシなど），アミノ；置換基を有していてもよく、ベンゼン環と縮合していてもよい5ないし7員飽和環状アミノ（好ましくは1,3-ジオキソ-1,3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イルなど）；カルボキシ；置換基を有していてもよいC_{6-14}アリール－カルボニル（好ましくはベンゾイルなど）；置換基を有していてもよいC_{6-14}アリール－カルバモイル（好ましくはフェニルカルバモイル、４－メトキシフェニルカルバモイル、３，４－ジメトキシフェニルカルバモイルなど）；置換基を有していてもよい芳香族複素環カルバモイル（例、２－ピリジニルカルバモイル、２－キノリニルカルバモイルなど）；C_{1-6}アルコキシ－カルボニル(好ましくは、メトキシカルボニルなど)；ハロゲン化されていてもよいC_{1-6}アルキル－カルボキサミド（好ましくはメチルカルボキサミドなど）；置換基を有していてもよいC_{6-14}アリール－カルボキサミド（好ましくはフェニルカルボキサミド、２－メトキシフェニルカルボキサミド、４－メトキシフェニルカルボキサミドなど）；置換基を有していてもよいC_{7-19}アラルキル－カルボキサミド（好ましくはベンジルカルボキサミドなど），置換基を有していてもよい芳香族複素環－カルボキサミド（好ましくはベンゾチオフェン－２－イルカルボキサミドなど）；Ｎ－（置換基を有していてもよいC_{6-14}アリール－カルボニル）－Ｎ－C_{1-6}アルキルアミノ（好ましくはＮ－４－メトキシベンゾイル－Ｎ－メチルアミノなど）；置換基を有していてもよいC_{6-14}アリールアミノカルボニルアミノ（好ましくはフェニルアミノカルボニルアミノなど）；置換基を有していてもよいC_{6-14}アリールスルホニルアミノ（好ましくは４－メトキシフェニルスルホニルアミノなど）；置換基を有していてもよいC_{6-14}アリール－カルボニルオキシ（好ましくは４－メトキシベンゾイルオキシなど）などから選ばれる置換基をそれぞれ１または２個有していてもよいフェニルまたはビフェニリル（好ましくは４－ビフェニリル）である。

559
558

【００６３】

Ar^1は、さらに好ましくは、置換基を有していてもよいC_{7-19}アラルキルオキシ（好ましくはベンジルオキシ、４－メトキシベンジルオキシなど）；置換基を有していてもよいC_{6-14}アリールオキシ（好ましくはフェニルオキシなど），置換基を有していてもよいC_{6-14}アリール－カルボニル（好ましくはベンゾイルなど）；置換基を有していてもよいC_{6-14}アリール－カルバモイル（好ましくはフェニルカルバモイル、４－メトキシフェニルカルバモイル、３，４－ジメトキシフェニルカルバモイルなど）；置換基を有していてもよい芳香族複素環カルバモイル（例、２－ピリジニルカルバモイル、２－キノリニルカルバモイルなど）；置換基を有していてもよいC_{6-14}アリール－カルボキサミド（好ましくはフェニルカルボキサミド、２－メトキシフェニルカルボキサミド、４－メトキシフェニルカルボキサミドなど），置換基を有していてもよいC_{7-19}アラルキル－カルボキサミド（好ましくはベンジルカルボキサミドなど），芳香族複素環－カルボキサミド（好ましくはベンゾチオフェン－２－イルカルボキサミドなど），Ｎ－（置換基を有していてもよいC_{6-14}アリール－カルボニル）－Ｎ－C_{1-6}アルキルアミノ（好ましくはＮ－４－メトキシベンゾイル－Ｎ－メチルアミノなど）；置換基を有していてもよいC_{6-14}アリールアミノカルボニルアミノ（好ましくはフェニルアミノカルボニルアミノなど），置換基を有していてもよいC_{6-14}アリールスルホニルアミノ（好ましくは４－メトキシフェニルスルホニルアミノなど），および置換基を有していてもよいC_{6-14}アリール－カルボニルオキシ（好ましくは４－メトキシベンゾイルオキシなど）から選ばれる置換基をそれぞれ１または２個有していてもよいフェニルまたはビフェニリル（好ましくは４－ビフェニリル）である。

【００６４】

ＸおよびＹで示される「主鎖の原子数１ないし６のスペーサー」とは、主鎖の原子が１ないし６個連なっている間隔を意味する。ここで、「主鎖の原子数」は、主鎖の原子が最小となるように数えるものとする。例えば１，２－シクロペンチレンの原子数を２個、１，３－シクロペンチレンの原子数を３個として数える。「主鎖の原子数１ないし６のスペーサー」としては、例えば－Ｏ－、－Ｓ－、－ＣＯ

－、－SO－、－SO_2－、－NR^8－（R^8は水素原子、ハロゲン化されていてもよいC_{1-6}アルキル、ハロゲン化されていてもよいC_{1-6}アルキルーカルボニル、ハロゲン化されていてもよいC_{1-6}アルキルスルホニル）、ハロゲン化されていてもよい2価のC_{1-6}非環式炭化水素基、および２価のC_{5-8}単環式非芳香族炭化水素基から選ばれる1ないし3個からなる2価基などが挙げられる。

【００６５】

ここで、「ハロゲン化されていてもよいC_{1-6}アルキル」としては、前記「置換基を有していてもよい芳香族基」における「置換基」として例示したものが用いられる。

「ハロゲン化されていてもよいC_{1-6}アルキルーカルボニル」、「ハロゲン化されていてもよいC_{1-6}アルキルスルホニル」としては、それぞれ前記「置換基を有していてもよいC_{7-19}アラルキル」における「置換基」として例示したものが用いられる。

【００６６】

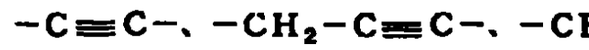
「ハロゲン化されていてもよい2価のC_{1-6}非環式炭化水素基」における「2価のC_{1-6}非環式炭化水素基」としては、例えば、1ないし5個、好ましくは1ないし3個のハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)をそれぞれ有していてもよい

(1)C_{1-6}アルキレン(例えば、－CH_2－、－$(CH_2)_2$－、－$(CH_2)_3$－、－$(CH_2)_4$－、－$(CH_2)_5$－、－$(CH_2)_6$－、－$CH(CH_3)$－、－$C(CH_3)_2$－、－$CH(CF_3)$－、－$(CH(CH_3))_2$－、－$(CF_2)_2$－、－$(CH_2)_2$ $C(CH_3)_2$－、－$(CH_2)_3$ $C(CH_3)_2$－など)；

(2)C_{2-6}アルケニレン(例えば、－CH＝CH－、－CH_2－CH＝CH－、－CH_2－CF＝CH－、－$C(CH_3)_2$－CH＝CH－、－CH_2－CH＝CH－CH_2－、－CH_2－CH_2－CH＝CH－、－CH＝CH－CH＝CH－、－CH＝CH－CH_2－CH_2－CH_2－など)，

(3)C_{2-6}アルキニレン、(例えば、

【化１３】



など）などが挙げられる。

S61 560

【００６７】

該「２価のC_{5-8}単環式非芳香族炭化水素基」としては、例えばC_{5-8}シクロアルカン、C_{5-8}シクロアルケンから任意の２個の水素原子を除いてできる２価基が挙げられる。具体例としては、例えば１，２－シクロペンチレン，１，３－シクロペンチレン；１，２－シクロヘキシレン；１，３－シクロヘキシレン；１，４－シクロヘキシレン，１，２－シクロヘプチレン；１，３－シクロヘプチレン；１，４－シクロヘプチレン，３－シクロヘキセン－１，４－イレン，３－シクロヘキセン－１，２－イレン，２，５－シクロヘキサジエン－１，４－イレンなどが　げられる。なかでも$_{5-8}$シクロアルキレンが好ましい。

【００６８】

XおよびYで示される「主鎖の原子数１ないし６のスペーサー」は、好ましくは－O－、－S－、－CO－、－SO－、－SO_2－、－NR^8－（R^8は前記と同意義）、およびハロゲン化されていてもよい2価のC_{1-6}非環式炭化水素基から選ばれる1ないし3個からなる2価基である。

【００６９】

該「主鎖の原子数１ないし６のスペーサー」の好適な例としては、

(1)C_{1-6}アルキレン(例えば、－CH_2－、－$(CH_2)_2$－、－$(CH_2)_3$－、－$(CH_2)_4$－、－$(CH_2)_5$－、－$(CH_2)_6$－、－$CHCH_3$－、－$C(CH_3)_2$－、－$CH(CF_3)$－、－$(CH(CH_3))_2$－、－$(CF_2)_2$－、－$(CH_2)_2$ $C(CH_3)_2$－、－(CH_2) $_3$ $C(CH_3)_2$－など)；

(2)C_{2-6}アルケニレン(例えば、－CH＝CH－、－CH_2－CH＝CH－、－CH_2－CF＝CH－、－$C(CH_3)_2$－CH＝CH－、－CH_2－CH＝CH－CH_2－、－CH_2－CH_2－CH＝CH－、－CH＝CH－CH＝CH－、－CH＝CH－CH_2－CH_2－CH_2－など)，

(3)C_{2-6}アルキニレン、(例えば、

【化１４】

－C≡C－、－CH_2－C≡C－、－CH_2－C≡C－CH_2－CH_2－

など)；

(4) －$(CH_2)_{w1}O(CH_2)_{w2}$－、－$(CH_2)_{w1}S(CH_2)_{w2}$－、

－$(CH_2)_{w1}CO(CH_2)_{w2}$－、－$(CH_2)_{w1}SO(CH_2)_{w2}$－、

561
562

$-(CH_2)_{w1}SO_2(CH_2)_{w2}-$、$-(CH_2)_{w1}NR^8(CH_2)_{w2}-$，

(5) $-(CH_2)_{w3}CONR^8(CH_2)_{w4}-$、$-(CH_2)_{w3}NR^8CO(CH_2)_{w4}-$、
$-(CH_2)_{w3}SO_2NR^8(CH_2)_{w4}-$、$-(CH_2)_{w3}NR^8SO_2(CH_2)_{w4}-$、
$-(CH_2)_{w3}COO(CH_2)_{w4}-$；

(6) $-(CH_2)_{w5}NR^8CONR^{8b}(CH_2)_{w6}-$；

（R^8は前記と同意義を；R^{8b}はR^8と同意義を，w1およびw2は０ないし５の整数を、かつw1＋w2が０ないし５を，w3およびw4は０ないし４の整数を、かつw3＋w4が０ないし４を；w5およびw6は０ないし３の整数を、かつw5＋w6が０ないし３を示す）などが挙げられる。

【００７０】

Ｘで示される「主鎖の原子数１ないし６のスペーサー」は、さらに好ましくは$-(CH_2)_{w1}O(CH_2)_{w2}-$　（記号は前記と同意義を示す）、－CONH－などである。Ｙで示される「主鎖の原子数１ないし６のスペーサー」は、さらに好ましくはC_{1-3}アルキレン(例えば、$-CH_2-$、$-(CH_2)_2-$、$-(CH_2)_3-$など)、$-(CH_2)_{w3}CONH(CH_2)_{w4}-$、$-(CH_2)_{w3}COO(CH_2)_{w4}-$　（記号は前記と同意義を示す）などである。

【００７１】

Arで示される「4ないし8員非芳香環と縮合していてもよく、さらに置換基を有していてもよい単環式芳香環」における「置換基」および「単環式芳香環」としては、前記Ar^1で示される「置換基を有していてもよい芳香族基」における「置換基」および「芳香族基」としてそれぞれ例示したものが用いられる。置換基の数は、例えば1ないし5個、好ましくは1ないし3個である。置換基数が2個以上の場合、各置換基は同一であっても異なっていてもよい。

【００７２】

該置換基は、好ましくはホルミル、ハロゲン化されていてもよいC_{1-6}アルキル－カルボニルホルミル、ハロゲン化されていてもよいC_{1-6}アルキルスルホニルなどである。

ここで、「ハロゲン化されていてもよいC_{1-6}アルキル－カルボニル」および「ハロゲン化されていてもよいC_{1-6}アルキルスルホニル」としては、それぞれ前記「

置換基を有していてもよいC_{7-19}アラルキル」における「置換基」として例示したものが用いられる。

【００７３】

「4ないし8員非芳香環と縮合していてもよく、さらに置換基を有していてもよい単環式芳香環」における「4ないし8員非芳香環」としては、C_{4-8}単環式非芳香族炭化水素環、4ないし8員単環式非芳香族複素環などが挙げられる。

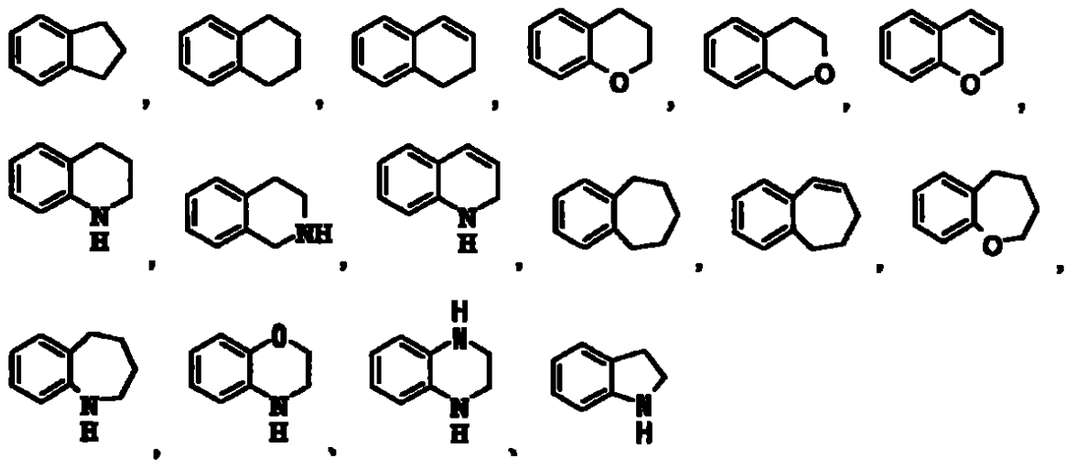
該「C_{4-8}単環式非芳香族炭化水素環」としては、例えばC_{4-8}シクロアルカン、C_{4-8}シクロアルケンなどが挙げられる。具体例としては、例えばシクロブタン、シクロペンタン、シクロヘキサン、シクロヘプタン、シクロオクタン、シクロペンテン、シクロヘキセン、シクロヘプテンなどが挙げられる。なかでも、シクロペンタン、シクロヘキサン、シクロヘプタンなどが好ましい。

該「4ないし8員単環式非芳香族複素環」としては、例えばアゼチジン、ピロリジン、ピロリン、ピラゾリジン、２－または３－ピラゾリン、イミダゾリン、ピペリジン、ピペラジン、アゼピン、アゾカン、オキサン、オキシン、オキセパン、オキサゾリジン、２－オキサゾリン、チアゾリジン、２－チアゾリン、モルホリン、チオモルホリンなどが挙げられる。

【００７４】

Arに関し、「4ないし8員非芳香環と縮合し、さらに置換基を有していてもよい単環式芳香環」の具体例としては、例えば

【化１５】



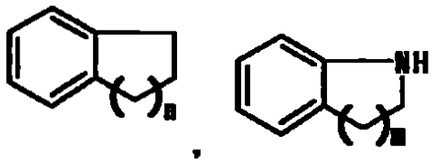
564 563

などが挙げられる。

【００７５】

Arは、好ましくは、ベンゼン、ピリジン、または式

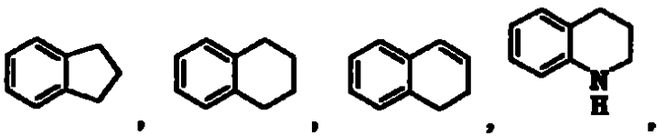
【化１６】



[式中、mおよびnはそれぞれ１ないし４の整数を示す] で表される環である。

Arは、さらに好ましくは、ベンゼン、ピリジン、

【化１７】



などである。

【００７６】

R^1およびR^2で示される「置換基を有していてもよいC_{1-6}アルキル」における「C_{1-6}アルキル」としては、例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec－ブチル、tert－ブチル、ペンチル、ヘキシルなどが挙げられる。なかでもメチル、エチル、プロピルなどが好ましい。

該「置換基を有していてもよいC_{1-6}アルキル」における「置換基」としては、例えば、ハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)、C_{1-3}アルキレンジオキシ(例、メチレンジオキシ、エチレンジオキシなど)、ニトロ、シアノ、ハロゲン化されていてもよいC_{3-6}シクロアルキル、ハロゲン化されていてもよいC_{1-6}アルコキシ、ハロゲン化されていてもよいC_{1-6}アルキルチオ、ヒドロキシ、アミノ、モノ－C_{1-6}アルキルアミノ(例、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、イソプロピルアミノ、ブチルアミノなど)、ジ－C_{1-6}アルキルアミノ(例、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、ジプロピルアミノ、ジブチルアミノ、エチルメチルアミノなど)、ホルミル、カルボキシ、カルバモイル、チオカルバモイル、ハロゲン化されていてもよいC_{1-6}アルキル－カルボニル、C_{1-6}アルコキシ－カ

ルボニル(例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、tert－ブトキシカルボニルなど)、モノ－C_{1-6}アルキル－カルバモイル(例、メチルカルバモイル、エチルカルバモイルなど)、ジ－C_{1-6}アルキル－カルバモイル(例、ジメチルカルバモイル、ジエチルカルバモイル、エチルメチルカルバモイルなど)、ハロゲン化されていてもよいC_{1-6}アルキルスルホニル、ホルミルアミノ、ハロゲン化されていてもよいC_{1-6}アルキル－カルボキサミド、C_{1-6}アルコキシ－カルボキサミド(例、メトキシカルボキサミド、エトキシカルボキサミド、プロポキシカルボキサミド、ブトキシカルボキサミドなど)、C_{1-6}アルキルスルホニルアミノ(例、メチルスルホニルアミノ、エチルスルホニルアミノなど)、C_{1-6}アルキル－カルボニルオキシ(例、アセトキシ、プロパノイルオキシなど)、C_{1-6}アルコキシ－カルボニルオキシ(例、メトキシカルボニルオキシ、エトキシカルボニルオキシ、プロポキシカルボニルオキシ、ブトキシカルボニルオキシなど)、モノ－C_{1-6}アルキル－カルバモイルオキシ(例、メチルカルバモイルオキシ、エチルカルバモイルオキシなど)、ジ－C_{1-6}アルキル－カルバモイルオキシ(例、ジメチルカルバモイルオキシ、ジエチルカルバモイルオキシなど)、置換基を有していてもよい芳香族基などが挙げられる。置換基の数は、例えば1ないし5個、好ましくは1ないし3個である。置換基数が2個以上の場合、各置換基は同一であっても異なっていてもよい。

【００７７】

ここで、「ハロゲン化されていてもよいC_{3-6}シクロアルキル」、「ハロゲン化されていてもよいC_{1-6}アルコキシ」、「ハロゲン化されていてもよいC_{1-6}アルキルチオ」としては、前記「置換基を有していてもよい芳香族基」における「置換基」として例示したものが用いられる。

「ハロゲン化されていてもよいC_{1-6}アルキル－カルボニル」、「ハロゲン化されていてもよいC_{1-6}アルキルスルホニル」、「ハロゲン化されていてもよいC_{1-6}アルキル－カルボキサミド」としては、前記「置換基を有していてもよいC_{7-19}アラルキル」における「置換基」として例示したものが用いられる。

「置換基を有していてもよい芳香族基」としては、前記Ar^1として例示したものが用いられる。

566 565

【００７８】

R^1とR^2とが隣接する窒素原子と共に形成する「置換基を有していてもよい含窒素複素環」における「含窒素複素環」としては、例えば、炭素原子以外に少なくとも1個の窒素原子を含み、窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子をさらに含んでいてもよい3ないし8員含窒素複素環が挙げられる。具体例としては、例えば、アジリジン、アゼチジン、モルホリン、チオモルホリン、ピペリジン、ピペラジン、ピロリジン、ヘキサメチレンイミン、ヘプタメチレンイミン、ヘキサヒドロピリミジン、1,4－ジアゼパン、およびこれらの不飽和環状アミン(例、1,2,5,6－テトラヒドロピリジンなど)などが挙げられる。なかでもモルホリン、ピペリジン、ピペラジン、ピロリジンなどが好ましい。

該「置換基を有していてもよい含窒素複素環」における「置換基」としては、例えば、前記「置換基を有していてもよい5ないし7員飽和環状アミノ」における「置換基」として例示したものが用いられる。置換基の数は、例えば1ないし5個、好ましくは1ないし3個である。置換基数が2個以上の場合、各置換基は同一であっても異なっていてもよい。

【００７９】

R^1およびR^2は、好ましくは、C_{1-6}アルキルであり、さらに好ましくは、メチル、エチル、プロピルなどである。

また、R^1とR^2とが隣接する窒素原子と共にピペリジノ、ピロリジン－1－イルなどを形成する場合も好ましい。

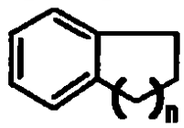
また、R^1およびR^2の少なくとも一方が、置換基を有していてもよいC_{1-6}アルキルを示す場合が好ましく、特に、R^1およびR^2が共に置換基を有していてもよいC_{1-6}アルキルを示す場合が好適である。

【００８０】

R^2は、Arとともにスピロ環を形成していてもよい。例えばArが式

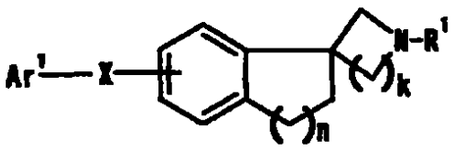
567-566

【化１８】



（式中、ｎは１ないし４の整数を示す）で表される環であり、Ｙがメチレンである場合、R^2はArとともにスピロ環を形成することができ、該スピロ環としては、例えば

【化１９】

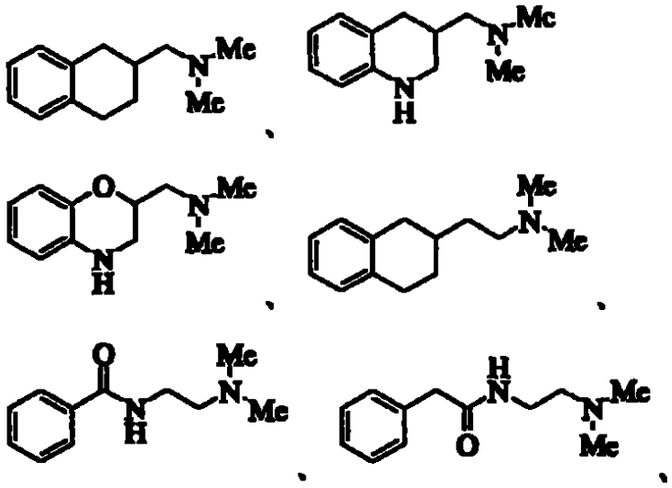


（式中、ｋ（Ar環とＮとを－(CH_2)ｋ－で連結する）は１ないし４の整数を、その他の記号は前記と同意義を示す）などが挙げられる。

【００８１】

式（Ｉ）において、部分構造式：Ar－Ｙ－Ｎ$(R^1)R^2$（式中の記号は前記と同意義を示す）の好適な例としては、例えば

【化２０】

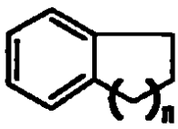


などが挙げられる。

【００８２】

式（Ｉ）で表される化合物のうち、ＸがCONHであり、Arが式

【化２１】



（式中、ｎは１ないし４の整数を示す）で表される環である化合物（ただし、Ｎ－［２－（Ｎ，Ｎ－ジメチルアミノ）メチル－６－テトラリニル］－４－ビフェニリルカルボキサミドを除く）、すなわち、式（Ｉ'）で表される化合物（ただし、Ｎ－［２－（Ｎ，Ｎ－ジメチルアミノ）メチル－６－テトラリニル］－４－ビフェニリルカルボキサミドを除く）は、新規化合物である。

【００８３】

化合物（Ｉ）または（Ｉ'）の塩としては、例えば、無機塩基との塩、アンモニウム塩、有機塩基との塩、無機酸との塩、有機酸との塩、塩基性または酸性アミノ酸との塩などが挙げられる。

無機塩基との塩の好適な例としては、例えば、ナトリウム塩、カリウム塩などのアルカリ金属塩；カルシウム塩、マグネシウム塩、バリウム塩などのアルカリ土類金属塩；アルミニウム塩などが挙げられる。

有機塩基との塩の好適な例としては、例えば、トリメチルアミン、トリエチルアミン、ピリジン、ピコリン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、ジシクロヘキシルアミン、N,N－ジベンジルエチレンジアミンなどとの塩が挙げられる。

無機酸との塩の好適な例としては、例えば、塩酸、臭化水素酸、硝酸、硫酸、リン酸などとの塩が挙げられる。

有機酸との塩の好適な例としては、例えば、ギ酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、フマル酸、シュウ酸、酒石酸、マレイン酸、クエン酸、コハク酸、リンゴ酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p－トルエンスルホン酸などとの塩が挙げられる。

塩基性アミノ酸との塩の好適な例としては、例えば、アルギニン、リジン、オルニチンなどとの塩が　げられ、酸性アミノ酸との塩の好適な例としては、例えば、アスパラギン酸、グルタミン酸などとの塩が挙げられる。

569
568

これらの塩のなかでも、薬学的に許容し得る塩が好ましい。例えば、化合物（Ｉ）または（Ｉ'）は、酸性官能基を有する場合、アルカリ金属塩(例えば、ナトリウム塩、カリウム塩など)、アルカリ土類金属塩(例えば、カルシウム塩、マグネシウム塩、バリウム塩など)などの無機塩、アンモニウム塩などを形成していてもよい。また、化合物（Ｉ）または（Ｉ'）は、塩基性官能基を有する場合、塩酸塩、硫酸塩、リン酸塩、臭化水素酸塩などの無機塩，または酢酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、コハク酸塩、メタンスルホン酸塩、p－トルエンスルホン酸塩、クエン酸塩、酒石酸塩などの有機塩を形成していてもよい。

【００８４】

化合物（Ｉ）および（Ｉ'）（以下、本発明化合物と略記することがある）は、無水物、水和物のいずれであってもよい。水和物の場合、０５ないし3個の水分子を有していてもよい

さらに、本発明化合物は、同位元素（例、^{3}H、^{14}C、^{35}Sなど）で標識されていてもよい。

【００８５】

本発明化合物が、光学異性体、立体異性体、位置異性体、回転異性体を含有する場合には、これらも本発明化合物として含有されるとともに、自体公知の合成手法、分離手法によりそれぞれを単品として得ることができる。例えば、本発明化合物に光学異性体が存在する場合には、該化合物から分割された光学異性体も本発明化合物に包含される。

該光学異性体は、自体公知の方法により製造することができる。具体的には、光学活性な合成中間体を用いる、または、最終物のラセミ体の混合物を常法に従って光学分割することにより光学異性体を得る。

【００８６】

光学分割法としては、自体公知の方法、例えば、以下に詳述する分別再結晶法、キラルカラム法、ジアステレオマー法等が用いられる。

1)分別再結晶法

ラセミ体と光学活性な化合物(例えば、(+)－マンデル酸、(－)－マンデル酸、(+)－酒石酸、(－)－酒石酸、(+)－1－フェネチルアミン、(－)－1－フェネチル

アミン、シンコニン、(－)－シンコニジン、ブルシンなど)と塩を形成させ、これを分別再結晶法によって分離し、所望により、中和工程を経てフリーの光学異性体を得る方法。

2)キラルカラム法

【００８７】

ラセミ体またはその塩を光学異性体分離用カラム(キラルカラム)にかけて分離す　方法。例えば液体クロマトグラフィの場合、ENANTIO－OVM(トーソー社製)あるいは、ダイセル社製 CHIRALシリーズなどのキラルカラムに光学異性体の混合物を添加し、水、種々の緩衝液(例えば、リン酸緩衝液)、有機溶媒(例えば、エタノール、メタノール、イソプロパノール、アセトニトリル、トリフルオロ酢酸、ジエチルアミンなど)を単独あるいは混合した溶液として展開させることにより、光学異性体を分離する。また、例えば、ガスクロマトグラフィーの場合、CP－Chirasil－DeX CB(ジーエルサイエンス社製)などのキラルカラムを使用して分離する。

3)ジアステレオマー法

ラセミ体の混合物を光学活性な試薬と化学反応によってジアステレオマーの混合物とし、これを通常の分離手段(例えば、分別再結晶、クロマトグラフィ法等)などを経て単一物質とした後、加水分解反応などの化学的な処理により光学活性な試薬部位を切り離すことにより光学異性体を得る方法。例えば、本発明化合物が分子内にヒドロキシまたは1,2級アミノを有する場合、該化合物と光学活性な有機酸(例えば、MPTA〔α－メトキシ－α－(トリフルオロメチル)フェニル酢酸〕、(－)－メントキシ酢酸等)などとを縮合反応に付すことにより、それぞれエステル体またはアミド体のジアステレオマーを得ることができる。一方、本発明化合物がカルボン酸基を有する場合、該化合物と光学活性アミンまたはアルコール試薬とを縮合反応に付すことにより、それぞれアミド体またはエステル体のジアステレオマーが得られる。分離されたジアステレオマーは、酸加水分解あるいは塩基性加水分解反応に付すことにより、元の化合物の光学異性体に変換される。

【００８８】

化合物（Ｉ'）のプロドラッグは、生体内における生理条件下で酵素や胃酸等による反応により化合物（Ｉ'）に変換する化合物、すなわち酵素的に酸化、還元、加水分解等を起こして化合物（Ｉ'）に変化する化合物、胃酸等により加水分解などを起こして化合物（Ｉ'）に変化する化合物をいう。化合物（Ｉ'）のプロドラッグとしては、化合物（Ｉ'）のアミノ基がアシル化、アルキル化、りん酸化された化合物［例、化合物（Ｉ'）のアミノ基がエイコサノイル化、アラニル化、ペンチルアミノカルボニル化、（５－メチル－２－オキソ－１，３－ジオキソレン－４－イル）メトキシカルボニル化、テトラヒドロフラニル化、ピロリジルメチル化、ピバロイルオキシメチル化、ｔｅｒｔ－ブチル化された化合物など］；化合物（Ｉ'）の水酸基がアシル化、アルキル化、りん酸化、ほう酸化された化合物（例、化合物（Ｉ'）の水酸基がアセチル化、パルミトイル化、プロパノイル化、ピバロイル化、サクシニル化、フマリル化、アラニル化、ジメチルアミノメチルカルボニル化された化合物など）；化合物（Ｉ'）のカルボキシル基がエステル化、アミド化された化合物［例、化合物（Ｉ'）のカルボキシル基がエチルエステル化、フェニルエステル化、カルボキシメチルエステル化、ジメチルアミノメチルエステル化、ピバロイルオキシメチルエステル化、エトキシカルボニルオキシエチルエステル化、フタリジルエステル化、（５－メチル－２－オキソ－１，３－ジオキソレン－４－イル）メチルエステル化、シクロヘキシルオキシカルボニルエチルエステル化、メチルアミド化された化合物など］などが挙げられる。これらの化合物は自体公知の方法によって化合物（Ｉ'）から製造することができる。

また、化合物（Ｉ'）のプロドラッグは、広川書店１９９０年刊「医薬品の開発」第７巻分子設計１６３頁から１９８頁に記載されているような、生理的条件で化合物（Ｉ'）に変化するものであってもよい。

【００８９】

本発明化合物は、自体公知の方法、例えばWO9838156、WO9532967、EP92202804などに記載の方法、あるいはこれに準する方法にしたがって製造することができる。

例えば、本発明化合物は、以下に詳述する［製造法１］ないし［製造法６］、あるいはこれに準ずる方法によって製造することができる。

なお、原料化合物として用いられる化合物（II）ないし（XI）は、それぞれ塩として用いてもよい。このような塩としては、前記した化合物（Ｉ）または（Ｉ'）の塩として例示したものが用いられる。

【００９０】

下記の［製造法１］ないし［製造法６］において、アルキル化反応、加水分解反応、アミノ化反応、エステル化反応、アミド化反応、エステル化反応、エーテル化反応、酸化反応、還元反応などを行う場合、これらの反応は、自体公知の方法にしたがって行われる。このような方法としては、例えばオーガニック　ファンクショナル　グループ　プレパレーションズ（ＯＲＧＡＮＩＣ　ＦＵＮＣＴＩＯＮＡＬ　ＧＲＯＵＰ　ＰＲＥＰＡＲＡＴＩＯＮＳ）第2版、アカデミックプレス社（ＡＣＡＤＥＭＩＣ　ＰＲＥＳＳ，　ＩＮＣ．）１９８９年刊，コンプリヘンシブ・オーガニック・トランスフォーメーション（Comprehensive Organic Transformations）VCH Publishers Inc，1989年刊等に記載の方法などが挙げられる。

【００９１】

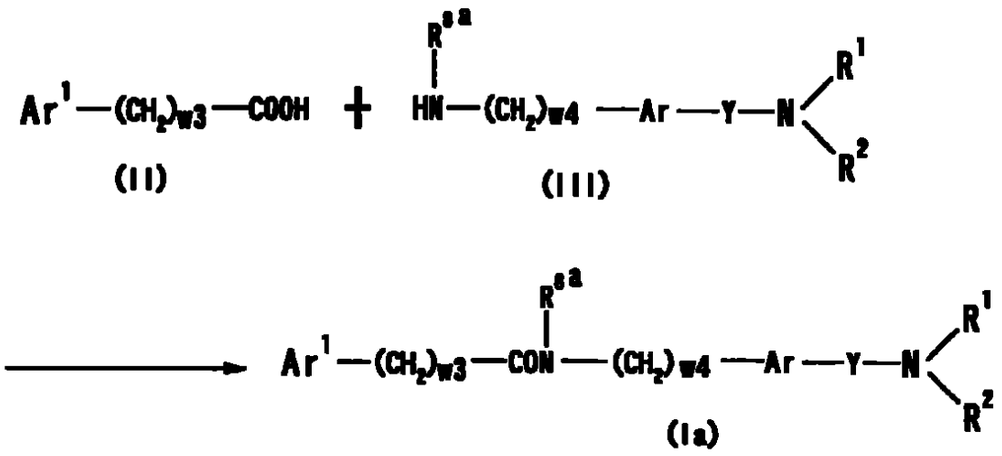
［製造法１］

式（Ｉ）においてＸが$-(CH_2)_{w3}CONR^{8a}(CH_2)_{w4}-$である化合物（Ｉａ）は、例えば下記アミド化反応によって製造される。

（アミド化反応）

573
572

【化２２】



[式中、R^{8a}は水素原子またはハロゲン化されていてもよいC_{1-6}アルキルを，その他の記号は前記と同意義を示す]

該「ハロゲン化されていてもよいC_{1-6}アルキル」としては、前記「置換基を有していてもよい芳香族基」における「置換基」として例示したものが用いられる。

該「アミド化反応」には、下記の「脱水縮合剤を用いる方法」と「カルボキシの反応性誘導体を用いる方法」が含まれる。

【００９２】

1）脱水縮合剤を用いる方法

化合物(III)、1ないし5当量の化合物(II)、および1ないし2当量の脱水縮合剤を、不活性溶媒中で反応させる。必要に応じ、1ないし1.5当量の1－ヒドロキシベンゾトリアゾール(HOBT)および(または)触媒量ないし5当量の塩基の共存下に反応を行ってもよい。

該「脱水縮合剤」としては、例えばジシクロヘキシルカルボジイミド(DCC)、1－エチル－3－(3－ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド 塩酸塩(WSC)などが挙げられる。なかでもWSCが好ましい。

「不活性溶媒」としては、例えば、ニトリル系溶媒(好ましくはアセトニトリル)、アミド系溶媒(好ましくはDMF)、 ハロゲン化炭化水素系溶媒(好ましくはジクロロメタン)、エーテル系溶媒(好ましくはTHF)などが挙げられる。これらは、二種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。

574
573

【００９３】

「塩基」としては、例えば

１）例えばアルカリ金属またはアルカリ土類金属の水素化物（例、水素化リチウム、水素化ナトリウム、水素化カリウム、水素化カルシウムなど）、アルカリ金属またはアルカリ土類金属のアミド類（例、リチウムアミド、ナトリウムアミド、リチウムジイソプロピルアミド、リチウムジシクロヘキシルアミド、リチウムヘキサメチルジシラジド、ナトリウムヘキサメチルジシラジド、カリウムヘキサメチルジシラジドなど）、アルカリ金属またはアルカリ土類金属の低級アルコキシド（例、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウム　ｔｅｒｔ－ブトキシドなど）などの強塩基；

２）例えば、アルカリ金属またはアルカリ土類金属の水酸化物（例、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム、水酸化バリウムなど）、アルカリ金属またはアルカリ土類金属の炭酸塩（例、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウムなど）、アルカリ金属またはアルカリ土類金属の炭酸水素塩（例、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウムなど）などの無機塩基，および

３）例えば、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、Ｎ－メチルモルホリン、ジメチルアミノピリジン、ＤＢＵ（１，８－ジアザビシクロ〔５．４．０〕ウンデス－７－エン）、ＤＢＮ（１，５－ジアザビシクロ〔４．３．０〕ノン－５－エン）などのアミン類；例えばピリジン、イミダゾール、２，６－ルチジンなどの塩基性複素環化合物などの有機塩基などが挙げられる。

上記した塩基のなかでも、トリエチルアミン、4－ジメチルアミノピリジンなどが好ましい。

反応温度は、通常室温（0ないし30℃、以下同様）である。反応時間は、例えば10ないし24時間である。

【００９４】

ii)カルボキシの反応性誘導体を用いる方法

化合物(II)の反応性誘導体と1ないし5当量(好ましくは1ないし3当量)の化合物(III)とを、不活性溶媒中で反応させる。必要に応じ、1ないし10当量、好ましくは1ないし3当量の塩基の共存下に反応を行ってもよい。

575
574

化合物(II)の「反応性誘導体」としては、例えば酸ハライド(例、酸クロリド、酸ブロミドなど)、混合酸無水物(例、C_{1-6}アルキルーカルボン酸、C_{6-10}アリールーカルボン酸またはC_{1-6}アルキル炭酸との酸無水物など)、活性エステル(例、置換基を有していてもよいフェノール、1－ヒドロキシベンゾトリアゾールまたはN－ヒドロキシスクシンイミドとのエステルなど)などが挙げられる。

該「置換基を有していてもよいフェノール」における「置換基」としては、例えばハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など）、ニトロ、ハロゲン化されていてもよいC_{1-6}アルキル、ハロゲン化されていてもよいC_{1-6}アルコキシが挙げられる。置換基の数は、例えば1ないし5個である。

該「ハロゲン化されていてもよいC_{1-6}アルキル」、「ハロゲン化されていてもよいC_{1-6}アルコキシ」としては、前記「置換基を有していてもよい芳香族基」における「置換基」として例示したものが用いられる。

「置換基を有していてもよいフェノール」の具体例としては、例えばフェノール、ペンタクロロフェノール、ペンタフルオロフェノール、p－ニトロフェノールなどが挙げられる。反応性誘導体は、好ましくは酸ハライドである。

【００９５】

「不活性溶媒」としては、例えばエーテル系溶媒、ハロゲン化炭化水素系溶媒、芳香族系溶媒、ニトリル系溶媒、アミド系溶媒、ケトン系溶媒、スルホキシド系溶媒、水などが挙げられる。これらは、二種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。なかでも、アセトニトリル、ＴＨＦ、ジクロロメタン、クロロホルムなどが好ましい。

「塩基」としては、前記と同様のものが用いられる。該塩基は、好ましくは、水素化ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、トリエチルアミン、ピリジンなどである。

反応温度は、通常－20℃ないし50℃、好ましくは室温である。反応時間は、通常5分間ないし40時間、好ましくは1ないし18時間である。

【００９６】

化合物(III)は、自体公知の方法により製造することができる。例えば、6－アミ

ノ－2－(N,N－ジメチルアミノ)メチルテトラリンまたはその塩は、WO9838156に記載の方法にしたがって製造することができる。また、6－アミノ2,3－ジヒドロ－1－(2－ジメチルアミノエチル)－1H－インドール、6－アミノ－3,4－ジヒドロ－4－(2－ジメチルアミノエチル)－2H－1,4－ベンゾオキサジンなどは、WO9532967に記載の方法にしたがって製造することができる。

上記「カルボキシの反応性誘導体を用いる方法」は、式 $Ar^1-(CH_2)_{w3}-SO_2OH$ （式中の基号は前記と同意義を示す）で表されるスルホン酸、または式：$Ar^1-(CH_2)_{w3}-SOOH$ （式中の基号は前記と同意義を示す）で表されるスルフィン酸から、それぞれ対応するスルホンアミド誘導体またはスルフィンアミド誘導体を製造する場合にも適応することができる。

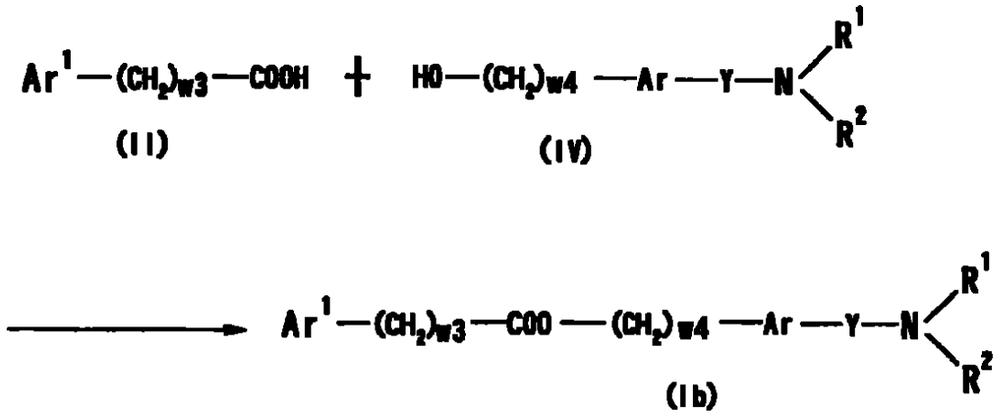
【００９７】

[製造法２]

式（Ｉ）においてＸが$-(CH_2)_{w3}COO(CH_2)_{w4}-$である化合物（Ｉｂ）は、例えば下記エステル化反応によって製造される。

(エステル化反応)

【化２３】



[式中の記号は前記と同意義を示す]

化合物(II)の反応性誘導体と1ないし5当量(好ましくは1ないし3当量)の化合物(IV)とを、不活性溶媒中で反応させる。本反応は、通常、1ないし10当量、好ましくは1ないし3当量の塩基の共存下に行われる。

化合物(II)の「反応性誘導体」としては、前記と同様のものが用いられる。な

かでも、酸ハライドが好ましい。

【００９８】

「不活性溶媒」としては、例えばエーテル系溶媒、ハロゲン化炭化水素系溶媒、芳香族系溶媒、ニトリル系溶媒、アミド系溶媒、ケトン系溶媒、スルホキシド系溶媒などが挙げられる。これらは、二種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。なかでも、アセトニトリル、ジクロロメタン、クロロホルムなどが好ましい。

「塩基」としては、前記と同様のものが用いられる。該塩基は、好ましくは、水素化ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、トリエチルアミン、ピリジンなどである。

反応温度は、通常－20℃ないし50℃、好ましくは室温である。反応時間は、通5分間ないし40時間、好ましくは1ないし18時間である。

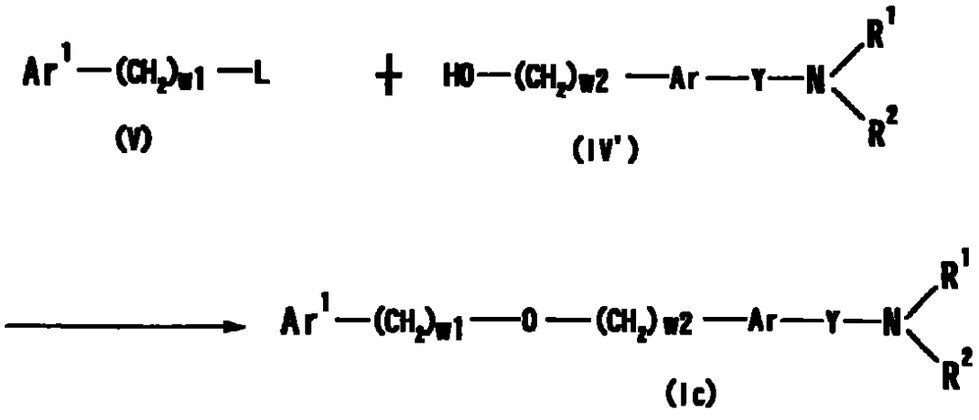
【００９９】

［製造法３］

式（Ｉ）においてＸが$-(CH_2)_{w1}O(CH_2)_{w2}-$である化合物（Ｉｃ）は、例えば下記エーテル化反応によって製造される。

（エーテル化反応）

【化２４】



［式中、Ｌは脱離基を、その他の記号は前記と同意義を示す］

Ｌで示される「脱離基」としては、例えばハロゲン原子（例、塩素、臭素、ヨウ

素など）、ハロゲン化されていてもよいC_{1-6}アルキルスルホニルオキシ（例、メタンスルホニルオキシ、エタンスルホニルオキシ、トリフルオロメタンスルホニルオキシなど）、置換基を有していてもよいC_{6-10}アリールスルホニルオキシ、ヒドロキシなどが挙げられる。

該「置換基を有していてもよいC_{6-10}アリールスルホニルオキシ」における「置換基」としては、例えばハロゲン原子（例、塩素、臭素、ヨウ素など）、ハロゲン化されていてもよいC_{1-6}アルキルまたはC_{1-6}アルコキシなどが挙げられる。置換基の数は、例えば１ないし３個である。「置換基を有していてもよいC_{6-10}アリールスルホニルオキシ」の具体例としては、ベンゼンスルホニルオキシ、ｐ－トルエンスルホニルオキシ、１－ナフタレンスルホニルオキシ、２－ナフタレンスルホニルオキシなどが挙げられる。

該「脱離基」は、好ましくは、ハロゲン原子（例、クロロ、ブロモ、ヨードなど）、メタンスルホニルオキシ、トリフルオロメタンスルホニルオキシ、ｐ－トルエンスルホニルオキシなどである。

【０１００】

化合物（IV）と約１ないし５当量（好ましくは１ないし２当量）の化合物(V)とを、塩基の共存下、不活性溶媒中で反応させる。

「塩基」としては、前記と同様のものが用いられる。該塩基は、好ましくは、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム、トリエチルアミン、Ｎ－メチルモルホリン、ピリジンなどである。

塩基の使用量は、通常化合物（V）に対して約１ないし５当量である。

【０１０１】

「不活性溶媒」としては、例えば、アルコール系溶媒、エーテル系溶媒、ハロゲン化炭化水素系溶媒、芳香族系溶媒、ニトリル系溶媒、アミド系溶媒、ケトン系溶媒、スルホキシド系溶媒、水などが挙げられる。これらは、二種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。なかでも、アセトニトリル、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（ＤＭＦ）、アセトン、エタノール、ピリジンなどが好ましい。

反応温度は約－２０℃ないし１００℃、好ましくは室温ないし８０℃である。反応時間は、例えば約０．５時間ないし１日である。

【０１０２】

上記製造法において、脱離基がヒドロキシである場合は、通常、光延反応を用いることができる。

該光延反応では、化合物(V)と0.5ないし5当量(好ましくは1ないし1.5当量)の化合物(IV)とを、0.5ないし5当量(好ましくは1ないし1 5当量)のアセチルジカルボン酸エチルの共存下に、不活性溶媒中で反応させる。

不活性溶媒としては、例えばエーテル系溶媒、ハロゲン化炭化水素系溶媒、芳香族系溶媒、ニトリル系溶媒、アミド系溶媒、ケトン系溶媒、スルホキシド系溶媒などが挙げられる。これらは、二種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。なかでも、アセトニトリル、ジクロロメタン、クロロホルムなどが好ましい。

反応温度は、通常－20℃ないし50℃、好ましくは室温である。反応時間は、通常5分間ないし40時間、好ましくは1ないし18時間である。

【０１０３】

化合　(IV)は、自体公知の方法により製造することができる。例えば、3－(N,N－ジメチルアミノ)メチル－1,2,3,4－テトラヒドロ－7－キノリノール,2－(N,N－ジメチルアミノ)メチル－6－ヒドロキシテトラリン，6－ヒドロキシ－2－ピペリジノメチルテトラリン，2－[2－(N,N－ジメチルアミノ)エチル]－6－ヒドロキシテトラリン，2－(N,N－ジメチルアミノ)メチル－7－ヒドロキシテトラリン，6－ヒドロキシ－2－(N－メチルアミノ)メチルテトラリンなどは、WO9838156に記載された方法にしたがって製造することができる。

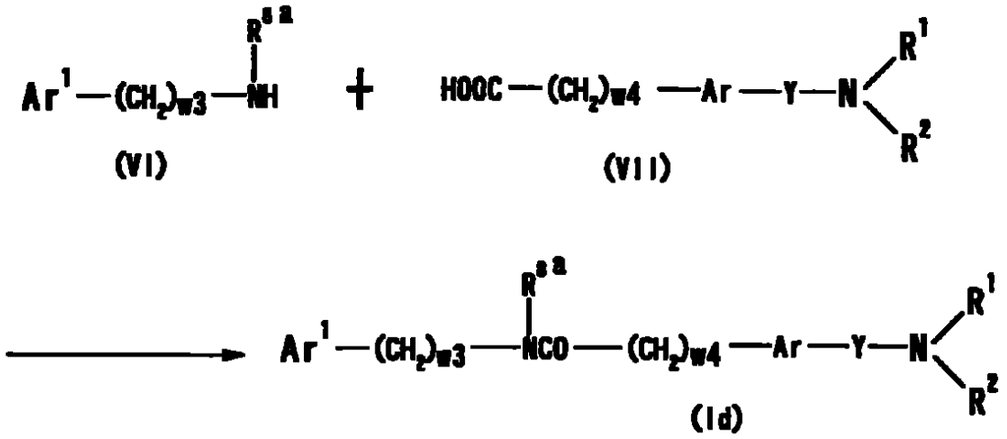
【０１０４】

［製造法４］

式（Ｉ）においてＸが－$(CH_2)_{w3}NR^{8a}CO(CH_2)_{w4}$－である化合物（Ｉｄ）は、例えば下記アミド化反応によって製造される。

（アミド化反応）

【化２５】



[式中の記号は前記と同意義を示す]

本製造法は、前記した製造法1に準じて行われる。

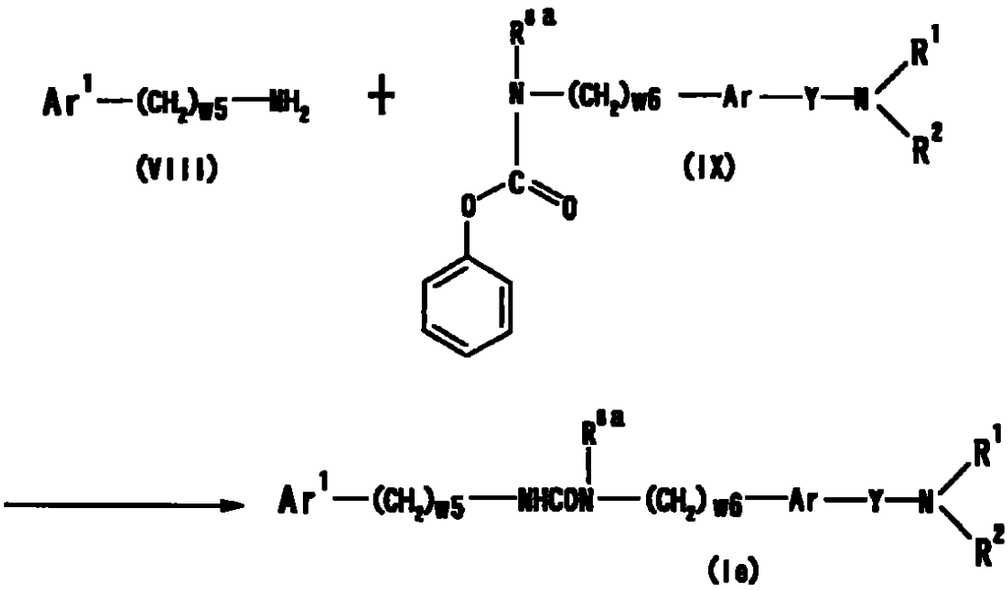
【０１０５】

[製造法５]

式（Ｉ）においてＸが$-(CH_2)_{w5}NHCONR^{8a}(CH_2)_{w6}-$である化合物（Ｉｅ）は、例えば下記ウレア化反応によって製造される。

（ウレア化反応）

【化２６】



[式中の記号は前記と同意義を示す]

504
580

【０１０６】

化合物(IX)と1ないし5当量(好ましくは1ないし1 5当量)化合物（VIII）とを、塩基の共存下、不活性溶媒中で反応させる。

「塩基」としては、前記と同様のものが用いられる。該塩基は、好ましくは、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、トリエチルアミン、ピリジンなどである。

「不活性溶媒」としては、例えば、アルコール系溶媒、エーテル系溶媒、ハロゲン化炭化水素系溶媒、芳香族系溶媒、ニトリル系溶媒、アミド系溶媒、ケトン系溶媒、スルホキシド系溶媒、水などが挙げられる。これらは、二種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。なかでも、アセトニトリル、ＤＭＦ、アセトン、エタノール、ピリジンなどが好ましい。

反応温度は、通常約－２０℃ないし１００℃、好ましくは室温ないし８０℃である。反応時間は、例えば約０．５時間ないし１日である。

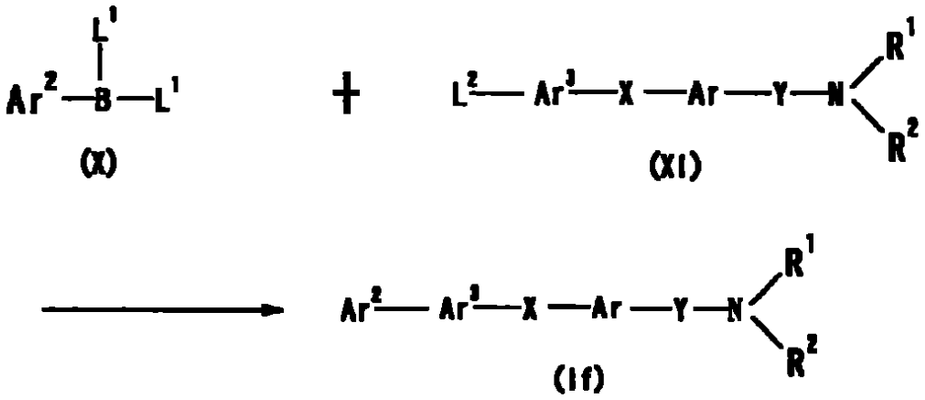
【０１０７】

[製造法６]

式（Ｉ）においてAr^{1}が置換基を有していてもよい環集合芳香族基（Ar^2－Ar^3）である化合物（Ｉｆ）は、例えば下記アリールカップリング反応によって製造することもできる。

（アリールカップリング反応）

【化２７】



[式中、Ar^{2}およびAr^{3}は、それぞれ置換基を有していてもよい単環式芳香族基または縮合芳　族基を；L^{1}はヒドロキシあるいはC$_{1-6}$アルキルを，L^{2}はハロゲン(

S07
581

好ましくは塩素、臭素)あるいはトリフルオロメタンスルホニルオキシを，その他の記号は前記と同意義を示す]

【０１０８】

Ar^2およびAr^3で示される「置換基を有していてもよい単環式芳香族基または縮合芳香族基」において、「置換基」、「単環式芳香族基」、「縮合芳香族基」としては、前記Ar^1として例示したものが用いられる。とりわけ、Ar^2およびAr^3が、ともに置換基を有していてもよいフェニルであり、Ar^2－Ar^3が置換基を有していてもよいビフェニリルである場合が好ましい。

アリールカップリング反応は、自体公知の方法、例えば、アクタ　ケミカ　スカンジナビア（Acta　Chemica Scandinavia），２２１－２３０頁、１９９３年等に記載の方法、あるいはこれに準ずる方法に従って行うことができる。

【０１０９】

化合物（X）と1ないし3当量(好ましくは1ないし1.5当量)の化合物(XI)とを、塩基および遷移金属触媒の存在下、不活性溶媒中で反応させる。

該「塩基」としては、前記と同様のものが用いられる。該塩基は、好ましくは、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウムなどである。

「塩基」の使用量は、例えば化合物（XI）に対して、約１ないし１０当量である。

「遷移金属触媒」としては、例えば、パラジウム触媒、ニッケル触媒などが挙げられる。該「パラジウム触媒」としては、例えば、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（０）、酢酸パラジウム、ビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（ＩＩ）クロリド、パラジウム－炭素などが挙げられる。該「ニッケル触媒」としては、例えば、テトラキス（トリフェニルホスフィン）ニッケル（０）などが挙げられる。

該「遷移金属触媒」の使用量は、化合物（XI）に対して、約０　０１ないし１当量、好ましくは約０．０１ないし０　５当量である。

反応温度は、室温ないし１５０℃、好ましくは約８０℃ないし１５０℃である。反応時間は、例えば約１ないし４８時間である。

該「不活性溶媒」としては、例えば、水、アルコール系溶媒、芳香族系溶媒な

どが挙げられる。これらは、二種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。なかでも、水、エタノール、トルエンなどの単独またはこれら二種以上の混合溶媒が好ましい。

【０１１０】

前記「アルコール系溶媒」としては、例えば、メタノール、エタノール、イソプロパノール、tertーブタノールなどが用いられる。

前記「エーテル系溶媒」としては、例えば、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン(THF)、1,4ージオキサン、1,2ージメトキシエタンなどが用いられる。

前記「ハロゲン化炭化水素系溶媒」としては、例えば、ジクロロメタン、クロロホルム、1,2ージクロロエタン、四塩化炭素などが用いられる。

前記「芳香族系溶媒」としては、例えば、ベンゼン、トルエン、キシレン、ピリジンなどが用いられる。

前記「炭化水素系溶媒」としては、例えば、ヘキサン、ペンタン、シクロヘキサンなどが用いられる。

前記「アミド系溶媒」としては、例えば、N,Nージメチルホルムアミド(DMF)、N,Nージメチルアセトアミド、Nーメチルピロリドンなどが用いられる。

前記「ケトン系溶媒」としては、例えば、アセトン、メチルエチルケトンなどが用いられる。

前記「スルホキシド系溶媒」としては、例えば、ジメチルスルホキシド(DMSO)などが用いられる。

前記「ニトリル系溶媒」としては、例えば、アセトニトリル、プロピオニトリルなどが用いられる。

【０１１１】

かくして得られた本発明化合物において、分子内の官能基は、自体公知の化学反応を組み合わせることにより目的の官能基に変換することもできる。該化学反応の例としては、酸化反応、還元反応、アルキル化反応、加水分解反応、アミノ化反応、エステル化反応、アリールカップリング反応、脱保護反応などが挙げられる。

584
583

【０１１２】

前記の各反応において、原料化合物が置換基としてアミノ、カルボキシ、ヒドロキシ、カルボニルを有する場合、これらの基にペプチド化学などで一般的に用いられるような保護基が導入されていてもよく、反応後に必要に応じて保護基を除去することにより目的化合物を得ることができる。

アミノの保護基としては、例えば、ホルミル、C_{1-6}アルキル－カルボニル(例、アセチル、プロピオニルなど)、C_{1-6}アルコキシ－カルボニル(例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、tert－ブトキシカルボニルなど)、ベンゾイル、C_{7-10}アラルキル－カルボニル(例、ベンジルカルボニルなど)、C_{7-14}アラルキルオキシ－カルボニル(例、ベンジルオキシカルボニル、9－フルオレニルメトキシカルボニルなど)、トリチル、フタロイル、N,N－ジメチルアミノメチレン、シリル(例、トリメチルシリル、トリエチルシリル、ジメチルフェニルシリル、tert－ブチルジメチルシリル、tert－ブチルジエチルシリルなど)、C_{2-6}アルケニル(例、1－アリルなど)などが用いられる。これらの基は、1ないし3個のハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)、C_{1-6}アルコキシ(例、メトキシ、エトキシ、プロポキシなど)またはニトロなどで置換されていてもよい。

【０１１３】

カルボキシの保護基としては、例えば、C_{1-6}アルキル(例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、tert－ブチルなど)、C_{7-11}アラルキル(例、ベンジルなど)、フェニル、トリチル、シリル(例、トリメチルシリル、トリエチルシリル、ジメチルフェニルシリル、tert－ブチルジメチルシリル、tert－ブチルジエチルシリルなど)、C_{2-6}アルケニル(例、1－アリルなど)などが用いられる。これらの基は、1ないし3個のハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)、C_{1-6}アルコキシ(例、メトキシ、エトキシ、プロポキシなど)またはニトロなどで置換されていてもよい。

【０１１４】

ヒドロキシの保護基としては、例えば、C_{1-6}アルキル(例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、tert－ブチルなど)、フェニル、トリチル、C_{7-10}アラルキル(例、ベンジルなど)、ホルミル、C_{1-6}アルキル－カルボニル(例

、アセチル、プロピオニルなど)、ベンゾイル、C_{7-10}アラルキルーカルボニル(例、ベンジルカルボニルなど)、2ーテトラヒドロピラニル、2ーテトラヒドロフラニル、シリル(例、トリメチルシリル、トリエチルシリル、ジメチルフェニルシリル、tertーブチルジメチルシリル、tertーブチルジエチルシリルなど)、C_{2-6}アルケニル(例、1ーアリルなど)などが用いられる。これらの基は、1ないし3個のハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)、C_{1-6}アルキル(例、メチル、エチル、nーブロピルなど)、C_{1-6}アルコキシ(例、メトキシ、エトキシ、プロポキシなど)またはニトロなどで置換されていてもよい。

カルボニルの保護基としては、例えば、環状アセタール(例、1,3ージオキサンなど)、非環状アセタール(例、ジーC_{1-6}アルキルアセタールなど)などが用いられる。

【０１１５】

上記した保護基の除去方法は、自体公知の方法、例えば、プロテクティブ グループス イン オーガニック シンセシス(Protective Groups in Organic Synthesis)、 John Wiley and Sons 刊(1980)に記載の方法などに準じて行うことができる。例えば、酸、塩基、紫外光、ヒドラジン、フェニルヒドラジン、Nーメチルジチオカルバミン酸ナトリウム、テトラブチルアンモニウムフルオリド、酢酸パラジウム、トリアルキルシリルハライド(例えば、トリメチルシリルヨージド、トリメチルシリルブロミドなど)などを使用する方法、還元法などが用いられる。

【０１１６】

本発明化合物は、公知の手段、例えば、溶媒抽出、液性変換、転溶、晶出、再結晶、クロマトグラフィーなどによって単離精製することができる。また、本発明化合物の原料化合物またはその塩は、前記と同様の公知の手段などによって単離精製することができるが、単離することなくそのまま反応混合物として次の工程の原料として供されてもよい。

【０１１７】

本発明化合物は、優れたMCH受容体拮抗作用を有するため、MCHに起因する疾患の予防 治療剤として有用である。 また、本発明化合物は、毒性も低く、経口吸

586
585

収性および脳内_行性に優れている。

したがって、本発明化合物を含有するメラニン凝集ホルモン拮抗剤（以下、MCH拮抗剤と略記することがある）は、哺乳動物(例えば、ラット、マウス、モルモット、ウサギ、ヒツジ、ウマ、ブタ、ウシ、サル、ヒトなど)に対し、MCHに起因する疾患の予防 治療剤などとして安全に投与される。

ここで、MCHに起因する疾患としては、例えば肥満症［例、悪性肥満細胞症(malignant mastocytosis)、外因性肥満（exogenous obesity)、過インシュリン性肥満症(hyperinsulinar obesity)、過血漿性肥満(hyperplasmic obesity)、下垂体性肥満(hypophyseal adiposity)、減血漿性肥満症(hypoplasmic obesity)、甲状腺機能低下肥満症(hypothyroid obesity)、視床下部性肥満(hypothalamic obesity)、症候性肥満症(symptomatic obesity)、小児肥満（infantile obesity)、上半身肥満(upper body obesity)、食事性肥満症（alimentary obesity)、性機能低下性肥満(hypogonadal obesity)、全身性肥満細胞症(systemic mastocytosis)、単純性肥満(simple obesity)、中心性肥満(central obesity)など］、摂食亢進症(hyperphagia)、情動障害、性機能障害などが挙げられる。

【０１１８】

本発明化合物は、糖尿病、糖尿病合併症(例、糖尿病性網膜症、糖尿病性神経症、糖尿病性腎症など)、動脈硬化症、膝関節炎などの生活習慣病の予防・治療薬としても有用である。

さらに、本発明化合物は、摂食抑制薬としても有用である。

本発明のMCH拮抗剤および医薬組成物は、食事療法(例、糖尿病の食事療法など)、運動療法と併用することもできる。

【０１１９】

本発明のMCH拮抗剤および医薬組成物は、それぞれ化合物（Ｉ）または（Ｉ'）を、そのままあるいは薬理学的に許容される担体とともに、自体公知の手段に従って製剤化することによって製造される。

【０１２０】

ここで、薬理学的に許容される担体としては、製剤素材として慣用の各種有機あるいは無機担体物質、例えば、固形製剤における賦形剤、滑沢剤、結合剤、崩

崩剤，液状製剤における溶剤、溶解補助剤、懸濁化剤、等張化剤、緩衝剤、無痛化剤などが挙げられる。また、製剤化の際に、必要に応じて、防腐剤、抗酸化剤、着色剤、甘味剤、吸着剤、湿潤剤などの添加物を用いることもできる。

賦形剤としては、例えば、乳糖、白糖、Ｄ－マンニトール、デンプン、コーンスターチ、結晶セルロース、軽質無水ケイ酸などが挙げられる。

滑沢剤としては、例えば、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、タルク、コロイドシリカなどが挙げられる。

結合剤としては、例えば、結晶セルロース、白糖、Ｄ－マンニトール、デキストリン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルピロリドン、デンプン、ショ糖、ゼラチン、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウムなどが挙げられる。

崩壊剤としては、例えば、デンプン、カルボキシメチルセルロース、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、カルボキシメチルスターチナトリウム、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース（Ｌ－ＨＰＣ）などが挙げられる。

【０１２１】

溶剤としては、例えば、注射用水、アルコール、プロピレングリコール、マクロゴール、ゴマ油、トウモロコシ油などが挙げられる。

溶解補助剤としては、例えば、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、Ｄ－マンニトール、安息香酸ベンジル、エタノール、トリスアミノメタン、コレステロール、トリエタノールアミン、炭酸ナトリウム、クエン酸ナトリウムなどが挙げられる。

懸濁化剤としては、例えば、ステアリルトリエタノールアミン、ラウリル硫酸ナトリウム、ラウリルアミノプロピオン酸、レシチン、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、モノステアリン酸グリセリンなどの界面活性剤；例えばポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、カルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、ヒドロキシメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロースなどの親水性高分子などが挙げられる。

【０１２２】

等張化剤としては、例えば、ブドウ糖、Ｄ－ソルビトール、塩化ナトリウム、グリセリン、Ｄ－マンニトールなどが挙げられる。

緩衝剤としては、例えば、リン酸塩、酢酸塩、炭酸塩、クエン酸塩などの緩衝液などが挙げられる。

無痛化剤としては、例えば、ベンジルアルコールなどが挙げられる。

防腐剤としては、例えば、パラオキシ安息香酸エステル類、クロロブタノール、ベンジルアルコール、フェネチルアルコール、デヒドロ酢酸、ソルビン酸などが挙げられる。

抗酸化剤としては、例えば、亜硫酸塩、アスコルビン酸などが挙げられる。

【０１２３】

本発明のMCH拮抗剤および医薬組成物の剤型としては、例えば、錠剤(糖衣錠、フィルムコーティング錠を含む)、散剤、顆粒剤、カプセル剤(ソフトカプセルを含む)、液剤などの経口剤；注射剤（例、皮下注射剤、静脈内注射剤、筋肉内注射剤、腹腔内注射剤など）、外用剤（例、経鼻投与製剤、経皮製剤、軟膏剤など）、坐剤（例、直腸坐剤、膣坐剤など）、徐放剤（例、徐放性マイクロカプセルなど）、ペレット、点滴剤などの非経口剤などとして、経口的または非経口的(例、局所、直腸、静脈投与等)に安全に投与することができる。

【０１２４】

本発明のMCH拮抗剤中の化合物（Ｉ）の含有量、および本発明の医薬組成物中の化合物（Ｉ'）の含有量は、例えば、それぞれMCH拮抗剤または医薬組成物全体の約0 1ないし100重量％である。

本発明のMCH拮抗剤および医薬組成物の投与量は、投与対象、投与ルート、疾患などにより適宜選択される。

例えば、本発明のMCH拮抗剤または医薬組成物を、肥満症の成人患者(体重約60kg)に経口投与する場合の１日当たりの投与量は、それぞれ有効成分である化合物（Ｉ）または（Ｉ'）として、約0.1ないし約500mg、好ましくは約1ないし約100mg、さらに好ましくは約5ないし約100mgであり、この量を1日1ないし数回に分けて投与することができる。

587
588

【０１２５】

本発明のMCH拮抗剤および医薬組成物は、例えば「肥満症の治療効果の増強」、「MCH拮抗剤の使用量の低減」などを目的として、本発明のMCH拮抗剤および医薬組成物に悪影響を及ぼさない併用用薬剤を用いることができる。このような併用用薬剤としては、例えば「糖尿病治療薬」、「糖尿病合併症治療薬」、「MCH拮抗剤以外の抗肥満薬」、「高血圧治療薬」、「高脂血症治療薬」、「関節炎治療薬」、「抗不安薬」、「抗うつ薬」などが挙げられる。これらの併用用薬剤は、２種以上を適宜の割合で組合わせて用いてもよい。

【０１２６】

上記「糖尿病治療薬」としては、例えばインスリン抵抗性改善薬、インスリン分泌促進薬、ビグアナイド剤、インスリン、α－グルコシダーゼ阻害薬、β３アドレナリン受容体作動薬などが挙げられる。

インスリン抵抗性改善薬としては、例えばピオグリタゾンまたはその塩（好ましくは塩酸塩）、トログリタゾン、ロシグリタゾンまたはその塩（好ましくはマレイン酸塩）、ＪＴＴ－５０１、ＧＩ－２６２５７０、ＭＣＣ－５５５、ＹＭ－４４０、ＤＲＦ－２５９３、ＢＭ－１３－１２５８、ＫＲＰ－２９７、Ｒ－１１９７０２などが挙げられる。

インスリン分泌促進薬としては、例えばスルフォニル尿素剤が挙げられる。該スルフォニル尿素剤の具体例としては、例えばトルブタミド、クロルプロパミド、トラザミド、アセトヘキサミド、 グリクロピラミドおよびそのアンモニウム塩、グリベンクラミド、グリクラジド、グリメピリドなどが挙げられる。

上記以外にも、インスリン分泌促進剤としては、例えばレパグリニド、ナテグリニド、ＫＡＤ－１２２９、ＪＴＴ－６０８などが挙げられる。

【０１２７】

ビグアナイド剤としては、例えばメトホルミン、ブホルミンなどが挙げられる。

インスリンとしては、例えばウシ，ブタの膵臓から抽出された動物インスリン；ブタの膵臓から抽出されたインスリンから酵素的に合成された半合成ヒトインスリン；大腸菌，イーストを用い遺伝子工学的に合成したヒトインスリンなどが

589

挙げられる。インスリンとしては、０．４５から０　９（ｗ／ｗ）％の亜鉛を含むインスリン亜鉛；塩化亜鉛，硫酸プロタミンおよびインスリンから製造されるプロタミンインスリン亜鉛なども用いられる。さらに、インスリンは、そのフラグメントあるいは誘導体（例、INS-1など）であってもよい。

なお、インスリンには、超速効型、速効型、二相型、中間型、持続型など種々のものが含まれるが、これらは患者の病態により適宜選択できる。

α－グルコシダーゼ阻害薬としては、例えばアカルボース、ボグリボース、ミグリトール、エミグリテートなどが挙げられる。

β３アドレナリン受容体作動薬としては、例えばＡＪ－９６７７、ＢＭＳ－１９６０８５、ＳＢ－２２６５５２などが挙げられる。

上記以外にも、「糖尿病治療薬」としては、例えばエルゴセット、プラムリンタイド、レプチン、BAY-27-9955などが挙げられる。

【０１２８】

上記「糖尿病合併症治療薬」としては、例えばアルドース還元酵素阻害薬、グリケーション阻害薬、プロテインキナーゼＣ阻害薬などが挙げられる。

アルドース還元酵素阻害剤としては、例えばトルレスタット；エパルレスタット；イミレスタット，ゼナレスタット；ＳＮＫ－８６０；ゾポルレスタット；ＡＲＩ－５０９；ＡＳ－３２０１などが挙げられる。

グリケーション阻害薬としては、例えばピマゲジンなどが挙げられる。

プロテインキナーゼＣ阻害薬としては、例えばNGF、LY-333531などが挙げられる。

上記以外にも、「糖尿病合併症治療薬」としては、例えばアルプロスタジル、塩酸チアプリド、シロスタゾール、塩酸メキシレチン、イコサペント酸エチル、メマンチン（memantine）、ピマゲドリン（pimagedline，ALT-711）などが挙げられる。

【０１２９】

上記「MCH拮抗剤以外の抗肥満薬」としては、例えばリパーゼ阻害薬、食欲抑制薬などが　げられる。

リパーゼ阻害薬としては、例えばオルリスタットなどが挙げられる。

食欲抑制薬としては、例えばマジンドール、デクスフェンフラミン、フルオキセチン、シブトラミン、バイアミンなどが挙げられる。

上記以外にも、「MCH拮抗剤以外の抗肥満薬」としては、例えばリプスタチンなどが挙げられる。

【０１３０】

上記「高血圧治療薬」としては、例えばアンジオテンシン変換酵素阻害薬、カルシウム拮抗薬、カリウムチャンネル開口薬、アンジオテンシンII拮抗薬などが挙げられる。

アンジオテンシン変換酵素阻害薬としては、例えばカプトプリル、エナラプリル、アラセプリル、（塩酸）デラプリル、リジノプリル、イミダプリル、ベナゼプリル、シラザプリル、テモカプリル、トランドラプリル、（塩酸）マニジピンなどが挙げられる。

カルシウム拮抗薬としては、例えばニフェジピン、アムロジピン、エホニジピン、ニカルジピンなどが挙げられる。

カリウムチャンネル開口薬としては、例えばレブクロマカリム、L-27152、AL 0671、NIP-121などが挙げられる。

アンジオテンシンII拮抗薬としては、例えばロサルタン、カンデサルタンシレキシチル、バルサルタン、イルベサルタン、CS-866、E4177などが挙げられる。

【０１３１】

上記「高脂血症治療薬」としては、例えばＨＭＧ－ＣｏＡ還元酵素阻害薬、フィブラート系化合物などが挙げられる。

ＨＭＧ－ＣｏＡ還元酵素阻害薬としては、例えばプラバスタチンおよびそのナトリウム塩、シンバスタチン、ロバスタチン、アトルバスタチン、フルバスタチン、リバンチルなどが挙げられる。

フィブラート系化合物としては、例えばベザフィブラート、クリノフィブラート、クロフィブラート、シンフィブラートなどが挙げられる。

【０１３２】

上記「関節炎治療薬」としては、例えばイブプロフェンなどが挙げられる。

上記「抗不安薬」としては、例えばクロルジアゼポキシド、ジアゼパム、オキサ

ゾラム、メダゼパム、クロキサゾラム、ブロマゼパム、ロラゼパム、アルプラゾラム、フルジアゼパムなどが挙げられる。
上記「抗うつ薬」としては、例えば、フルオキセチン、フルボキサミン、イミプラミン、パロキセチン、サートラリンなどが挙げられる。

【０１３３】

前記した併用用薬剤の投与時期は限定されず、MCH拮抗剤または医薬組成物と併用用薬剤とを、投与対象に対し、同時に投与してもよいし、時間差をおいて投与してもよい。併用用薬剤の投与量は、臨床上用いられている投与量に準ずればよく、投与対象、投与ルート、疾患、組み合わせ等により適宜選択することができる。

併用用薬剤の投与形態は、特に限定されず、投与時に、MCH拮抗剤または医薬組成物と併用用薬剤とが組み合わされていればよい。このような投与形態としては、例えば、１）MCH拮抗剤または医薬組成物と併用用薬剤とを同時に製剤化して得られる単一の製剤の投与、２）MCH拮抗剤または医薬組成物と併用用薬剤とを別々に製剤化して得られる２種の製剤の同一投与経路での同時投与、３）MCH拮抗剤または医薬組成物と併用用薬剤とを別々に製剤化して得られる２種の製剤の同一投与経路での時間差をおいての投与、４）MCH拮抗剤または医薬組成物と併用用薬剤とを別々に製剤化して得られる２種の製剤の異なる投与経路での同時投与、５）MCH拮抗剤または医薬組成物と併用用薬剤とを別々に製剤化して得られる２種の製剤の異なる投与経路での時間差をおいての投与（例えば、MCH拮抗剤または医薬組成物；併用用薬剤の順序での投与、あるいは逆の順序での投与）などが挙げられる。

MCH拮抗剤または医薬組成物と併用用薬剤との配合比は、投与対象、投与ルート、疾患等により適宜選択することができる。

【０１３４】

【発明の実施の形態】

本発明は、さらに以下の参考例、実施例、製剤例、実験例によって詳しく説明されるが、これらは本発明を限定するものではなく、また本発明の範囲を逸脱しない範囲で変化させてもよい。

592

以下の参考例、実施例中の「室温」は０ないし３０℃を示し、有機層の乾燥には無水硫酸マグネシウムまたは無水硫酸ナトリウムを用いた。「％」は特記しない限り重量パーセントを意味する。

赤外吸収スペクトルは、フーリエ変換形赤外分光光度計を用い、拡散反射法で測定した。

【０１３５】

本文中で用いられているその他の略号は下記の意味を示す。

ｓ　：　シングレット（ｓｉｎｇｌｅｔ）

ｄ　：　ダブレット（ｄｏｕｂｌｅｔ）

ｔ　：　トリプレット（ｔｒｉｐｌｅｔ）

ｑ　：　クァルテット（ｑｕａｒｔｅｔ）

ｍ　：　マルチプレット（ｍｕｌｔｉｐｌｅｔ）

ｂｒ　：　ブロード（ｂｒｏａｄ）

Ｊ　：　カップリング定数（ｃｏｕｐｌｉｎｇ　ｃｏｎｓｔａｎｔ）

Ｈｚ　：　ヘルツ（Ｈｅｒｔｚ）

$CDCl_3$：　重クロロホルム

DMSO－d_6：重ジメチルスルホキシド

ＴＨＦ　：　テトラヒドロフラン

ＤＭＦ　：　Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド

ＤＭＳＯ　：　ジメチルスルホキシド

ＷＳＣＤ　　１－エチル－３－（３－ジメチルアミノプロピル）カルボジイミド

ＷＳＣ　　１－エチル－３－（３－ジメチルアミノプロピル）カルボジイミド　塩酸塩

^{1}Ｈ－ＮＭＲ　プロトン核磁気共鳴

（通常フリー体を$CDCl_3$中で測定した。）

ＩＲ　：　赤外吸収スペクトル

Ｍｅ　：　メチル

Ｅｔ　：　エチル

ＨＯＢｔ：１－ヒドロキシ－１Ｈ－ベンゾトリアゾール

ＩＰＥ：ジイソプロピルエーテル

ＤＭＡＰ　：　4-ジメチルアミノピリジン

【０１３６】

本明細書および図面において、塩基やアミノ酸などを略号で表示する場合、ＩＵＰＡＣ－ＩＵＢ　Ｃｏｍｍｉｓｉｏｎ　ｏｎ　Ｂｉｏｃｈｅｍｉｃａｌ　Ｎｏｍｅｎｃｌａｔｕｒｅによる略号あるいは当該分野における慣用略号に基づくものであり、その例を下記する。またアミノ酸に関し光学異性体があり得る場合は、特に明示しなければＬ体を示すものとする。

ＤＮＡ	：デオキシリボ核酸
ｃＤＮＡ	：相補的デオキシリボ核酸
Ａ	アデニン
Ｔ	チミン
Ｇ	：グアニン
Ｃ	シトシン
ＲＮＡ	リボ核酸
ｍＲＮＡ	：メッセンジャーリボ核酸
ｄＡＴＰ	：デオキシアデノシン三リン酸
ｄＴＴＰ	：デオキシチミジン三リン酸
ｄＧＴＰ	：デオキシグアノシン三リン酸
ｄＣＴＰ	デオキシシチジン三リン酸
ＡＴＰ	アデノシン三リン酸
ＥＤＴＡ	：エチレンジアミン四酢酸
ＳＤＳ	ドデシル硫酸ナトリウム
ＥＩＡ	エンザイムイムノアッセイ
Ｇｌｙ	グリシン
Ａｌａ	：アラニン
Ｖａｌ	：バリン
Ｌｅｕ	：ロイシン

Ｉｌｅ　　イソロイシン
Ｓｅｒ　　：セリン
Ｔｈｒ　　：スレオニン
Ｃｙｓ　　：システイン
Ｍｅｔ　　：メチオニン
Ｇｌｕ　　グルタミン酸
Ａｓｐ　　．アスパラギン酸
Ｌｙｓ　　：リジン
Ａｒｇ　　：アルギニン
Ｈｉｓ　　：ヒスチジン
Ｐｈｅ　　：フェニルアラニン
Ｔｙｒ　　：チロシン
Ｔｒｐ　　・トリプトファン
Ｐｒｏ　　：プロリン
Ａｓｎ　　：アスパラギン
Ｇｌｎ　　：グルタミン
ｐＧｌ　　：ピログルタミン酸
Ｍｅ　　：メチル基
Ｅｔ　　：エチル基
Ｂｕ　　：ブチル基
Ｐｈ　　：フェニル基
ＴＣ　　：チアゾリジン－４（Ｒ）－カルボキサミド基

【０１３７】

また、本明細書中で繁用される置換基、保護基および試薬を下記の記号で表記する。

Ｔ　ｓ　　：ｐ－トルエンスルホニル
ＣＨＯ　　：ホルミル
Ｂｚｌ　　：ベンジル
Cl_2Bzl　　：２，６－ジクロロベンジル

Ｂｍ	ベンジルオキシメチル
Ｚ	ベンジルオキシカルボニル
Ｃｌ－Ｚ	２－クロロベンジルオキシカルボニル
Ｂｒ－Ｚ	．２－ブロモベンジルオキシカルボニル
Ｂｏｃ	：ｔ－ブトキシカルボニル
ＤＮＰ	：ジニトロフェノール
Ｔｒｔ	・トリチル
Ｂｕｍ	ｔ－ブトキシメチル
Ｆｍｏｃ	Ｎ－９－フルオレニルメトキシカルボニル
ＨＯＢｔ	：１－ヒドロキシベンズトリアゾール
ＨＯＯＢｔ	：３，４－ジヒドロ－３－ヒドロキシ－４－オキソ－１，２，３－ベンゾトリアジン
ＨＯＮＢ	：１－ヒドロキシ－５－ノルボルネン－２，３－ジカルボジイミド
ＤＣＣ	：Ｎ，Ｎ’－ジシクロヘキシルカルボジイミド

【０１３８】

本願明細書の配列表の配列番号は、以下の配列を示す。

〔配列番号：１〕

ラットSLC-1をコードするcDNAのスクリーニングに使用した合成DNAを示す。

〔配列番号：２〕

ラットSLC-1をコードするcDNAのスクリーニングに使用した合成DNAを示す。

〔配列番号・３〕

ラットSLC-1の全アミノ酸配列を示す。

〔配列番号：４〕

5’側にSal I認識配列が付加され、また3’側にSpe I認識配列が付加されたラットSLC-1cDNAの全塩基配列を示す。

〔配列番号：５〕

ラットSLC-1発現CHO細胞の各クローンにおけるSLC-1mRNAの発現量を測定するために使用したリボプローブ（riboprobe）を示す。

〔配列番号：６〕

ヒトSLC-1をコードするcDNAを取得するために使用した合成DNAを示す。

〔配列番号　７〕

ヒトSLC-1をコードするcDNAを２本鎖にするために使用したプライマーを示す。

〔配列番号　８〕

ヒトSLC-1をコードするcDNA全塩基配列を示す。

〔配列番号：９〕

ヒトSLC-1の全アミノ酸配列を示す。

〔配列番号・１０〕

ヒトSLC-1(S)をコードするcDNAのスクリーニングに使用した合成DNAを示す。

〔配列番号　１１〕

ヒトSLC-1(S)をコードするcDNAのスクリーニングに使用した合成DNAを示す。

〔配列番号．１２〕

ヒトSLC-1(L)をコードするcDNAのスクリーニングに使用した合成DNAを示す。

〔配列番号：１３〕

ヒトSLC-1(L)をコードするcDNAのスクリーニングに使用した合成DNAを示す。

〔配列番号：１４〕

5’側にSal I認識配列が付加され、また3’側にSpe I認識配列が付加されたヒトSLC-1(S) cDNAの全塩基配列を示す。

〔配列番号　１５〕

5’側にSal I認識配列が付加され、また3’側にSpe I認識配列が付加されたヒトSLC-1(L) cDNAの全塩基配列を示す。

〔配列番号：１６〕

ヒトSLC-1(S) 発現CHO細胞およびヒトSLC-1(L) 発現CHO細胞の各クローンにおけるSLC-1mRNAの発現量を測定するために使用したリボプローブ（riboprobe）を示す。

【０１３９】

参例１－６で得られた配列番号　９で表される塩基配列をコードするDNAを含むプラスミドによる形質転換体 Escherichia coli DH10B/phSLC1L8は、平成１

596
597

１年２月１日から通商産業省工業技術院生命工学工業技術研究所（ＮＩＢＨ）に寄託番号ＦＥＲＭ　ＢＰ－６６３２として、平成１１年１月２１日から財団法人・発酵研究所（ＩＦＯ）に寄託番号ＩＦＯ　１６２５４として寄託されている。

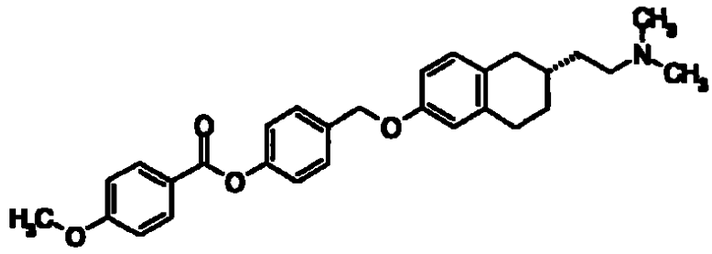
【０１４０】

【実施例】

考例１

2-(R)-[2-(N,N-ジメチルアミノ)エチル]-6-{4-[(4-メトキシフェニル)カルボニルオキシ]ベンジルオキシ}テトラリン

【化２８】



2-(R)-[2-(N,N-ジメチルアミノ)エチル]-6-ヒドロキシテトラリン(300 mg)、4-(ヒドロキシメチル)フェニル　4-メトキシベンゾエート(530 mg)、トリフェニルホスフィン(430 mg)のTHF溶液(6 ml)に、アゾジカルボン酸ジエチル(40%トルエン溶液，0.95 g)を氷冷下滴下した。反応液を室温で2時間撹拌後濃縮した。残さをアルミナカラムクロマトグラフィー(展開溶媒；ヘキサン～ヘキサン・酢酸エチル=10：1)で精製し、再結晶(酢酸エチル-ヘキサン)を経て、標題化合物(320 mg)を得た。

融点：　111-114℃

$[\alpha]_D^{20}$ = +44 4°　(c = 0 502，メタノール)

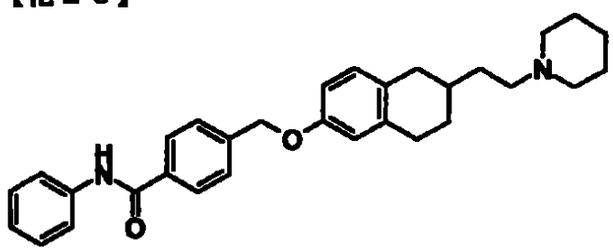
【０１４１】

考例２

N-フェニル-4-{[2-(2-ピペリジノエチル)-6-テトラニリル]オキシメチル}ベンズアミド

597
598

【化２９】



4-{[2-（2-ピペリジノエチル）-6-テトラニリル]オキシメチル}安息香酸(300 mg)のTHF懸濁液(3 ml)にトリエチルアミン(0.11 ml)を加え、塩化トリメチルアセチル(92 mg)のTHF溶液(0.5 ml)を氷冷下滴下し、30分間撹拌した。反応液を室温まで昇温し、1時間撹拌後、氷冷下、アニリン(85 mg)のTHF溶液(0 5 ml)を滴下し、1時間撹拌した。更に、反応液を室温で24時間撹拌後、飽和重曹水を加え、酢酸エチルとTHFの混合液で抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、乾燥後濃縮した。残さをTHF-メタノール-IPEより再結晶し，標題化合物(150 mg)を得た。

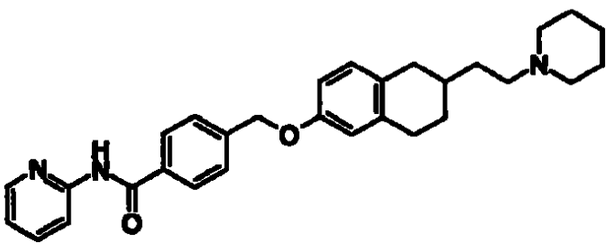
融点: 183－185℃

【０１４２】

考例3

4-{[2-(2-ピペリジノエチル)-6-テトラニリル]オキシメチル}-N-(2-ピリジニル)ベンズアミド

【化３０】



4-{[2-（2-ピペリジノエチル）-6-テトラニリル]オキシメチル}安息香酸(300 mg)のTHF懸濁液(6 ml)にトリエチルアミン(0 11 ml)を加えた。得られる懸濁液に、塩化トリメチルアセチル(0.085 ml)を氷冷下滴下し、30分間撹拌した。反応液を室温まで昇温し、1時間撹拌後、2-アミノピリジン(110 mg)のTHF溶液(1 0 m

599

l)を氷冷下滴下し、1時間撹拌した。さらに、反応液を室温で6時間、60℃で12時間撹拌し、6時間加熱還流した。反応液に飽和重曹水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、乾燥後濃縮した。残さをアルミナカラムクロマトグラフィー(展開溶媒；THF)で精製し、再結晶(酢酸エチル-IPE)を経て、標題化合物(30 mg)を得た。

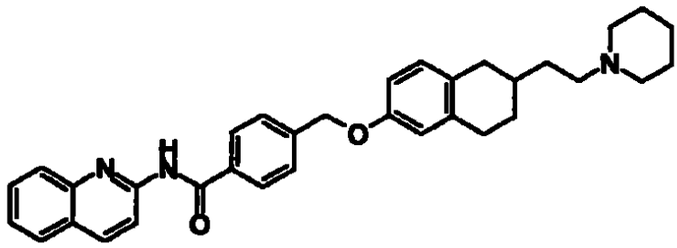
融点： 139-143℃.

【０１４３】

考例４

4-{[2-(2-ピペリジノエチル)-6-テトラニリル]オキシメチル}-N-(2-キノリニル)ベンズアミド

【化３１】



4-{[2-（2-ピペリジノエチル）-6-テトラニリル]オキシメチル}安息香酸(300 mg)のTHF懸濁液(6 ml)にトリエチルアミン(0 22 ml)を加え、塩化トリメチルアセチル(0 095 ml)を氷冷下滴下し、30分間撹拌した。反応液を室温まで昇温し、1時間撹拌後、2-アミノキノリン(170 mg)のTHF溶液(1 0 ml)を氷冷下滴下し、室温で12時間撹拌した。反応液に飽和重曹水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、乾燥後濃縮した。残さをアルミナカラムクロマトグラフィー(展開溶媒；THF)で精製し、再結晶(酢酸エチル-ジイソプロピルエーテル)を経て、標題化合物(45 mg)を得た。

融点： 135-138℃.

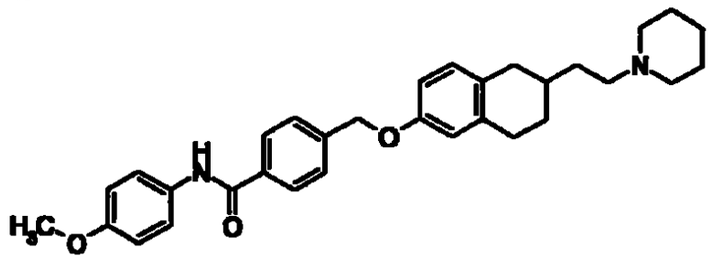
【０１４４】

考例５

N-(4-メトキシフェニル)-4-{[2-(2-ピペリジノエチル)-6-テトラニリル]オキシメチル}ベンズアミド

601
600

【化３２】



4-{[2-（2-ピペリジノエチル）-6-テトラニリル]オキシメチル}安息香酸(170 mg)、4-メトキシアニリン(53 mg)、HOBt(70 mg)およびDMAP(60 mg)のDMF溶液(2 ml)に、WSCD(0 11 ml)を室温で加え、12時間撹拌した。反応液に10%炭酸カリウム水溶液および水を加え、THFと酢酸エチルの混合液で抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、乾燥後濃縮した。残さをアルミナカラムクロマトグラフィー(展開溶媒；THF)で精製後、再結晶(THF-IPE)を経て、標題化合物(140 mg)を得た。

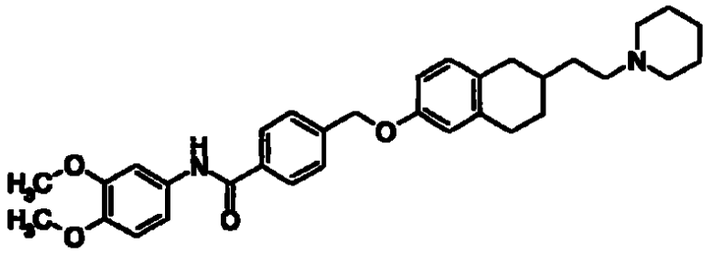
融点：　193-196℃

【０１４５】

考例６

N-(3,4-ジメトキシフェニル)-4-{[2-(2-ピペリジノエチル)-6-テトラニリル]オキシメチル}ベンズアミド

【化３３】



4-{[2-（2-ピペリジノエチル）-6-テトラニリル]オキシメチル}安息香酸(300 mg)、3,4-ジメトキシアニリン(120 mg)、HOBt(120 mg)およびDMAP(100 mg)のDMF溶液(3 ml)のに、WSCD(フリー体、０２ ml)を室温で加え、12時間撹拌した。反応液に10%炭酸カリウム水溶液を加え、生じた結晶をろ取し、結晶を水で洗浄後乾燥した。結晶をアルミナカラムクロマトグラフィー(展開溶媒；THF)で精製後、

601

再結晶(THF-IPE)を経て、標題化合物(330 mg)を得た。

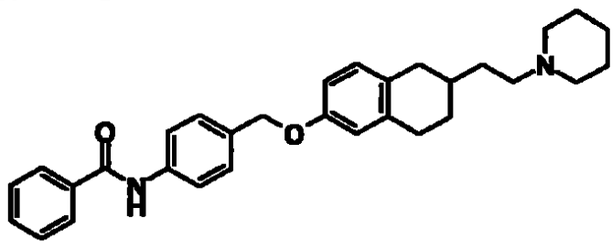
融点　178-180℃

【０１４６】

考例７

6-[4-(ベンゾイルアミノ)ベンジルオキシ]-2-（2-ピペリジノエチル）テトラリン

【化３４】



6-ヒドロキシ-2-(2-ピペリジノエチル)テトラリン(500 mg)のDMF溶液(5 ml)に、水素化ナトリウム(60%油状，85 mg)を室温で加え、1時間撹拌した。反応液にN-[4-(ブロモメチル)フェニル]ベンズアミド(670 mg)を室温で加え、1時間撹拌した。反応液に水を加えて、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、乾燥後濃縮した。残さをアルミナカラムクロマトグラフィー(展開溶媒；THF)で精製後、再結晶(酢酸エチル)を経て、標題化合物(200 mg)を得た。

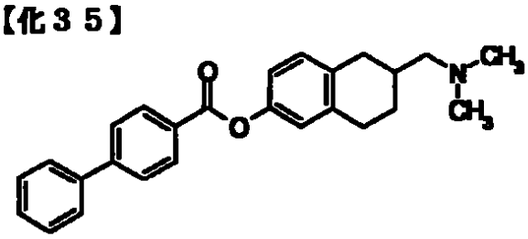
融点：176-179℃

【０１４７】

考例８

2-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]-6-テトラリニル 4-ビフェニリルカルボキシレート

【化３５】



2-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]-6-ヒドロキシテトラリン(300 mg)のピリジ

ン溶液(6 ml)に、4-ビフェニリルカルボン酸(580 mg)およびWSC(560 mg)を加え、室温で36時間撹拌した。反応液に飽和重曹水および水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、乾燥後濃縮した。残さをアルミナカラムクロマトグラフィー(展開溶媒，ヘキサン～ヘキサン：酢酸エチル=10・1)で精製後、再結晶(ヘキサン)を経て、標題化合物(300 mg)を得た。

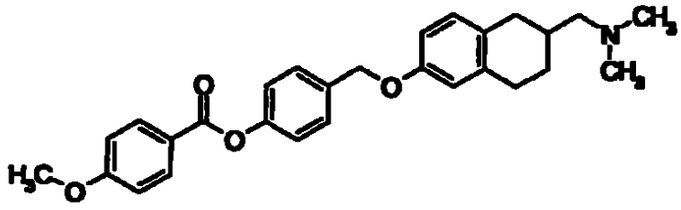
融点　85-86℃

【０１４８】

考例９

2-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]-6-{4-[(4-メトキシフェニル)カルボニルオキシ]ベンジルオキシ}テトラリン

【化３６】



2-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]-6-ヒドロキシテトラリン(150 mg)、4-(ヒドロキシメチル)フェニル　4-メトキシベンゾエート(570 mg)、トリフェニルホスフィン(574 mg)のTHF溶液(3 ml)に、アゾジカルボン酸ジエチル(40%トルエン溶液，950 mg)を室温で滴下し、3時間撹拌した。反応液を濃縮し、残さをアルミナカラムクロマトグラフィー(展開溶媒，ヘキサン～ヘキサン　酢酸エチル=6：1)で精製し、再結晶(酢酸エチル-ヘキサン)を経て、標題化合物(175 mg)を得た。

融点　119-121℃

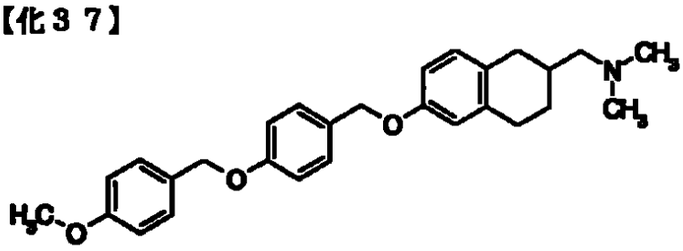
【０１４９】

考例１０

2-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]-6-{4-[(4-メトキシベンジル)オキシ]ベンジルオキシ}テトラリン

604
603

【化３７】



2-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]-6-ヒドロキシテトラリン(300 mg)、4-[(4-メトキシベンジル)オキシ]ベンジルアルコール(1.07 g)、トリフェニルホスフィン(1.15 g)のTHF溶液(6 ml)に、アゾジカルボン酸ジエチル(40%トルエン溶液，1.91 g)を室温下滴下し12時間撹拌した。反応液を濃縮し、残さをアルミナカラムクロマトグラフィー(展開溶媒，ヘキサン～ヘキサン　酢酸エチル=10・1)で精製し、再結晶(酢酸エチル-ヘキサン)を経て、標題化合物(260 mg)を得た。

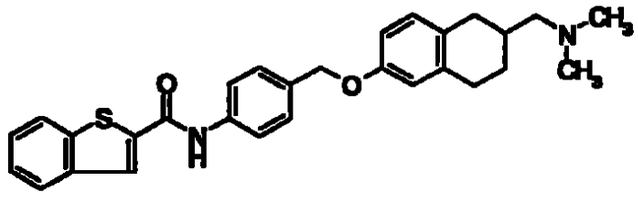
融点　106-111℃

【０１５０】

考例１１

6-{4-[(1-ベンゾチオフェン-2-イル)カルボニルアミノ]ベンジルオキシ}-2-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]テトラリン

【化３８】



1-ベンゾチオフェン-2-カルボン酸(230 mg)のTHF溶液(4 ml)にDMFを1滴加え、オキサリルクロリド(0.23 ml)を氷冷下加え、室温で30分間撹拌した。反応液を濃縮後THF(1 ml)に溶解し、6-(4-アミノベンジルオキシ)-2-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]テトラリン(300 mg)のピリジン溶液(6 ml)に氷冷下滴下し、15分間撹拌した。更に、反応液を室温で15分間撹拌後、10%炭酸カリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、乾燥後濃縮した。残さをアルミナカラムクロマトグラフィー(展開溶媒；酢酸エチル)で精製し、再結晶(THF-IPE)を経て、標題化合　(250 mg)を得た。

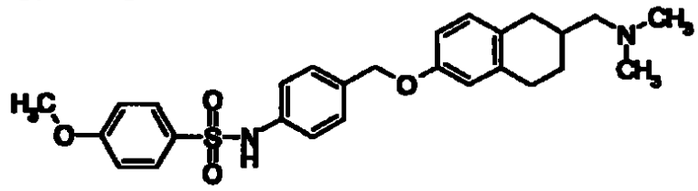
融点　165-169℃

【０１５１】

考例１２

2-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]-6-{4-[(4-メトキシフェニル)スルホニルアミノ]ベンジルオキシ}テトラリン

【化３９】



6-[(4-アミノベンジル)オキシ]-2-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]テトラリン(300 mg)のピリジン溶液(6 ml)に塩化4-メトキシベンゼンスルホニル(270 mg)のTHF溶液(1 ml)を氷冷下滴下し、15分間撹拌した。更に、反応液を室温で、15分間撹拌後、10%炭酸カリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、乾燥後濃縮した。残さをアルミナカラムクロマトグラフィー(展開溶媒；酢酸エチル)で精製し、再結晶(酢酸エチル-IPE)を経て、標題化合物(260 mg)を得た。

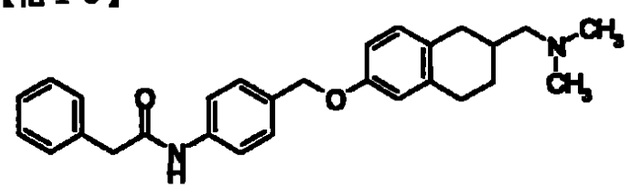
融点　137-140℃

【０１５２】

考例１３

6-[4-(ベンジルカルボニルアミノ)ベンジルオキシ]-2-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]テトラリン

【化４０】



6-[(4-アミノベンジル)オキシ]-2-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]テトラリン(300 mg)のピリジン溶液(6 ml)に塩化フェニルアセチル(200 mg)のTHF溶液(1 ml)を氷冷下滴下し、15分間撹拌した。更に、反応液を室温で、15分間撹拌後、飽和

606
605

重曹水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、乾燥後濃縮した。残さをアルミナカラムクロマトグラフィー(展開溶媒；ヘキサン～ヘキサン：酢酸エチル=2　1)で精製後、再結晶(酢酸エチル-ヘキサン)を経て、標題化合物(175 mg)を得た。

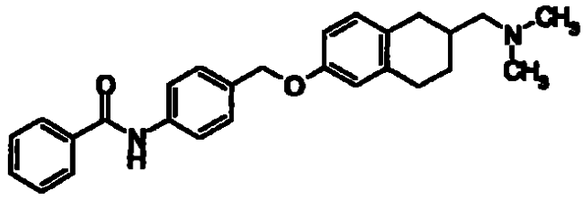
融点：　130-135℃

【０１５３】

考例１４

6-[4-(ベンゾイルアミノ)ベンジルオキシ]-2-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]テトラリン

【化４１】



6-[(4-アミノベンジル)オキシ]-2-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]テトラリン(300 mg)のピリジン溶液(6 ml)に塩化ベンゾイル(0 14 ml)を氷冷下滴下し、室温で30分間撹拌した。反応液に10%炭酸カリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、乾燥後濃縮した。残さをアルミナカラムクロマトグラフィー(展開溶媒，酢酸エチル)で精製後、再結晶(THF-IPE)を経て、標題化合物(240 mg)を得た。

融点：　128-133℃

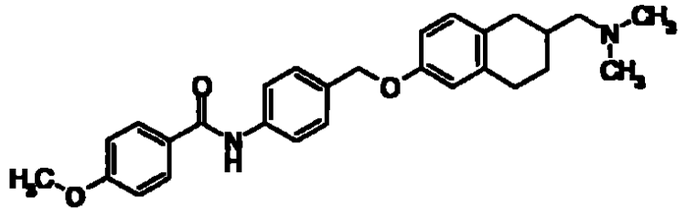
【０１５４】

考例１５

2-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]-6-{4-[(4-メトキシベンゾイル)アミノ]ベンジルオキシ}テトラリン

607
606

【化４２】



6-[(4-アミノベンジル)オキシ]-2-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]テトラリン(300 mg)のピリジン溶液(6 ml)に塩化p-アニソイル(0 20 ml)を氷冷下滴下し、室温で30分間撹拌した。反応液に10%炭酸カリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、乾燥後濃縮した。残さをアルミナカラムクロマトグラフィー(展開溶媒；酢酸エチル)で精製後、再結晶(THF-IPE)を経て、標題化合物(300 mg)を得た。

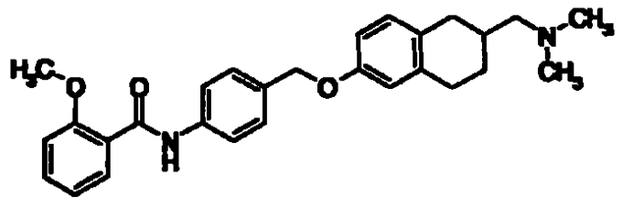
融点・ 155-158℃

【０１５５】

考例１６

2-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]-6-{4-[(2-メトキシベンゾイル)アミノ]ベンジルオキシ}テトラリン

【化４３】



6-[(4-アミノベンジル)オキシ]-2-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]テトラリン(200 mg)のピリジン溶液(4 ml)に、o-アニソイルクロリド(0.15 ml)を氷冷下滴下し、室温で30分間撹拌した。反応液に10%炭酸カリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、乾燥後濃縮した。残さをアルミナカラムクロマトグラフィー(展開溶媒；THF)で精製後、再結晶(酢酸エチル-ヘキサン)を経て、標題化合物(200 mg)を得た。

融点・ 106-108℃

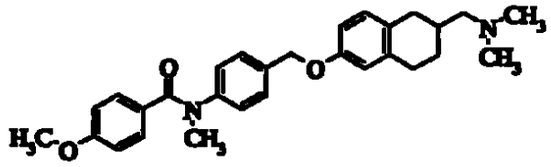
607

【０１５６】

考例１７

6-{4-[N-(4-メトキシベンゾイル)-N-メチルアミノ]ベンジルオキシ}-2-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]テトラリン

【化４４】



2-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]-6-ヒドロキシテトラリン(150 mg)、N-[4-(ヒドロキシメチル)フェニル]-4-メトキシ-N-メチルベンズアミド(600 mg)、トリフェニルホスフィン(570 mg)のTHF溶液(3 ml)に、アゾジカルボン酸ジエチル(40%トルエン溶液，960 mg)を室温下滴下し、12時間撹拌した。反応液を濃縮し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒，ヘキサン～酢酸エチル～酢酸エチル：メタノール=1：2)で精製した後 アルミナカラムクロマトグラフィー(展開溶媒；ヘキサン～ヘキサン　酢酸エチル=2：1)で精製し、標題化合物(185 mg)を得た。

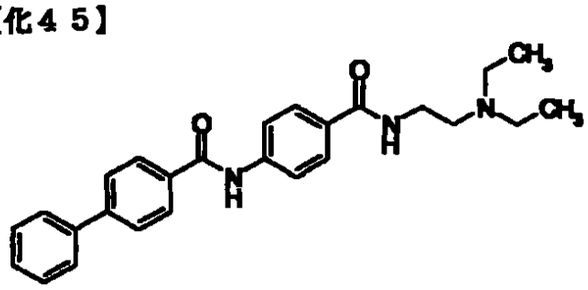
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) d:1.20-1 50(1H, m)，1.80-2 46(5H, m)，2 25(6H, s)，2 68-2 .86(3H, m)，3.47(3H, s)，3 74(3H, s)，4.95(2H, s)，6.52-6 76(4H, m)，6.8 4-7.14(3H, m)，7.22-7.38(4H, m)

【０１５７】

考例１８

N-[4-({[2-(ジエチルアミノ)エチル]アミノ}カルボニル)フェニル] 4-ビフェニリルカルボキサミド

【化４５】



607
608

４-ビフェニリルカルボン酸（0 879g）のTHF（15ml）溶液に氷冷下、オキサリルクロリド（0 46ｍｌ）およびＤＭＦ（１滴）を加えた。反応液を室温で30分間撹拌後濃縮した。残さをTHF（10ml）に溶解し、プロカインアミド塩酸塩（1 078g）とトリエチルアミン（1.4ml）のTHF（20ml）懸濁液に０℃で滴下した。０℃で30分間撹拌後、反応液に10％炭酸カリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、乾燥後、濃縮した。残さをメタノールから再結晶し、標題化合物（1 147g）を得た。

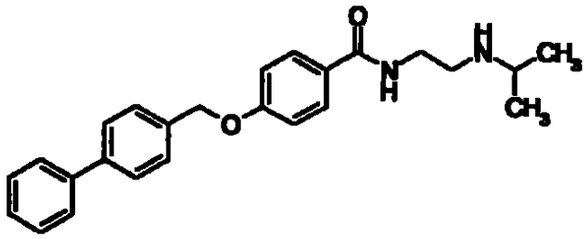
融点　237－240℃（分解）

【０１５８】

考例１９

4-(4-ビフェニリル)メトキシ)-N-[2-(イソプロピルアミノ)エチル]ベンズアミド

【化４６】



4-(4-ビフェニリルメトキシ)安息香酸(1.007g)のTHF(30 ml)およびアセトニトリル（30 ml)の混合溶液にWSC(0.708 g)、HOBt(0.521g)、N-イソプロピルエチレンジアミン(0 353g)およびトリエチルアミン(1 ml)を加えた。室温で18時間撹拌後、反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を10％炭酸カリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄し、乾燥後濃縮した。残さをエタノールから再結晶して、標題化合物(0.806 g)を得た。

融点：150-154℃.

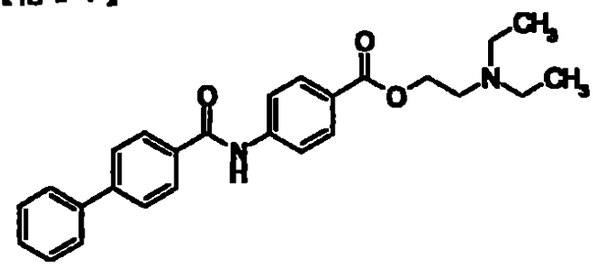
【０１５９】

考例２０

2-(N,Ｎ－ジエチルアミノ)エチル 4-[（4-ビフェニリル）カルボニルアミノ]ベンゾエート

610
609

【化４７】



４-ビフェニリルカルボン酸（1.091g）のTHF（15ml）溶液に氷冷下、オキサリルクロリド（0 39ｍｌ）およびＤＭＦ（１滴）を加えた。反応液を室温で30分間撹拌後濃縮した。残さをTHF（10ml）に溶解し、プロカイン塩酸塩（1.091g）とトリエチルアミン（0 67ml）のTHF（30ml）懸濁液に０℃で滴下した。０℃で30分間撹拌後、反応液に10％炭酸カリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、乾燥後、濃縮した。残さを酢酸エチル/ヘキサンから再結晶し、標題化合物（0.728g）を得た。

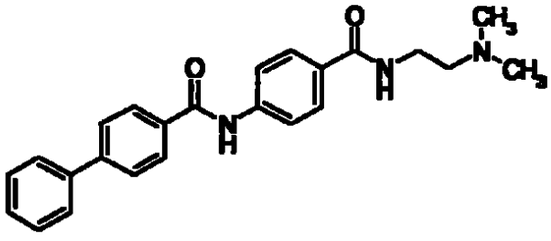
融点：146－149℃.

【０１６０】

考例２１

N-[4-({[2-(ジメチルアミノ)エチル]アミノ}カルボニル)フェニル] 4-ビフェニリルカルボキサミド

【化４８】



4-(4-ビフェニリルカルボニルアミノ)安息香酸(0.323g)のTHF(15 ml)およびアセトニトリル（15 ml)の混合溶液にWSC(0 248 g)、HOBt(0 156g)、N,N-ジメチルエチレンジアミン(0.097g)およびトリエチルアミン(0 21 ml)を加えた。室温で18時間撹拌後、反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を10％炭酸カリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄し、乾燥後濃縮した。残さをメタノール/

Gtt 610

ジエチルエーテルから再結晶して、標題化合物(0.100 g)を得た。

融点：261－264℃（分解）

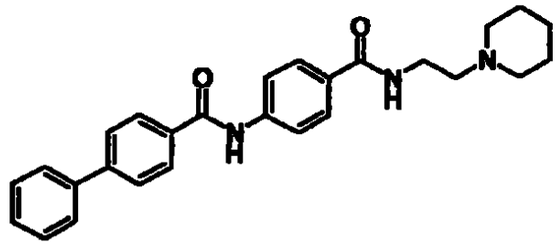
【０１６１】

以下の参考例２２ないし２５に記載の化合物は、参考例２１と同様にして製造した。

考例２２

N-[4-{[2-(ピペリジノエチル)アミノ]カルボニル}フェニル] 4-ビフェニリルカルボキサミド

【化４９】

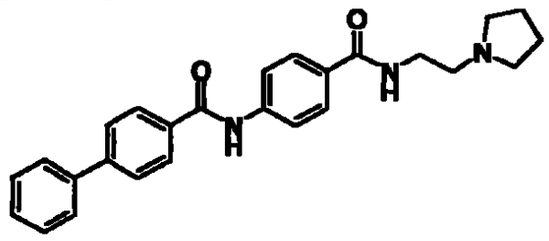


融点；247－252℃（分解）

考例２３

N-[4-{[2-(１－ピロリジニル)エチル]アミノ}カルボニル}フェニル] 4-ビフェニリルカルボキサミド

【化５０】



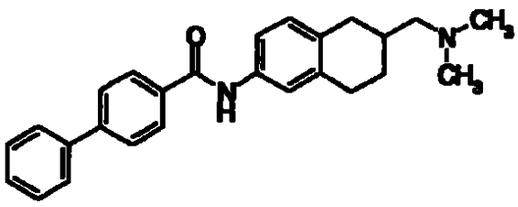
融点：241－245℃（分解）

【０１６２】

考例２４

N－[2－(N,N－ジメチルアミノ)メチル－6－テトラリニル]－4－ビフェニリルカルボキサミド

【化５１】

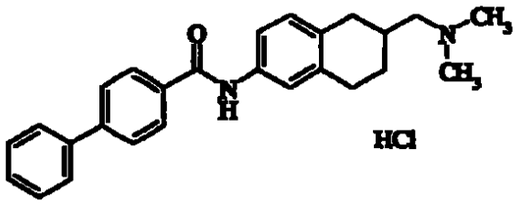


融点　164－166℃．

考例２５

N－[2－(N,N－ジメチルアミノ)メチル－6－テトラリニル]－4－ビフェニリルカルボキサミド　塩酸塩

【化５２】



融点　>250℃

^{1}HNMR.d

1.24-1.54 (1H,m), 1.84-2.10 (2H, m), 2.20-2 50 (3H, m), 2 26 (6H, s), 2. 79-3 01 (3H, m), 7.10 (1H, d, J=8Hz), 7.28-7.54 (5H, m), 7.60-7.82 (5H, m), 7.94 (2H, d, J=8Hz)

IR(KBr)

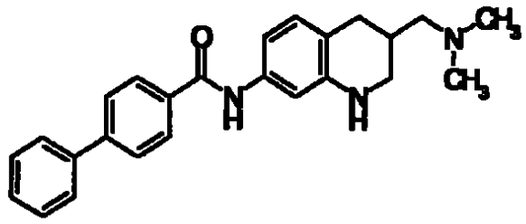
3028, 2910, 2640, 1658, 1538, 1417, 746, 701 cm^{-1}

【０１６３】

考例２６

N-{3-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]-1,2,3,4-テトラヒドロ-7-キノリニル}-4-ビフェニリルカルボキサミド

【化５３】



4-ビフェニリルカルボン酸(145 mg)のTHF溶液(3 ml)にDMFを1滴加え、氷冷下オキサリルクロリド(0 1 ml)を滴下し、室温で30分間撹拌した。反応液を濃縮後THF(1 ml)に溶解し、7-アミノ-3-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン(150 mg)のピリジン溶液(1.5 ml)に氷冷下滴下し、30分間撹拌した。反応液を室温に昇温した後、10%炭酸カリウム水溶液を加え、THFと酢酸エチルの混合液で抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、乾燥後濃縮した。洗浄後乾燥した。溶媒を減圧留去し残さをTHF-IPEより再結晶し、標題化合物(180 mg)を得た。

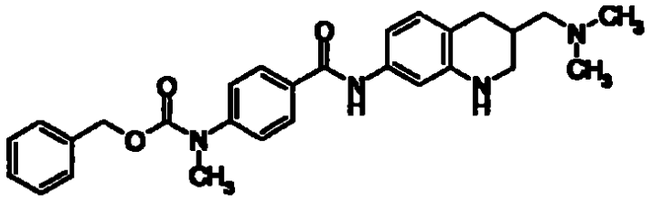
融点　206-211℃

【０１６４】

考例２７

4-{N-[(ベンジルオキシ)カルボニル]-N-メチルアミノ}-N-{3-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]-1,2,3,4-テトラヒドロ-7-キノリニル}ベンズアミド

【化５４】



4-{N-[(ベンジルオキシ)カルボニル]-N-メチルアミノ}安息香酸(210 mg)のTHF溶液(2 ml)にDMFを1滴加え、氷冷下オキサリルクロリド(0 1 ml)を滴下し、室温で30分間撹拌した。反応液を濃縮後THF(1 ml)に溶解し、7-アミノ-3-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン(150 mg)のピリジン溶液(1 5 ml)に氷冷下滴下し、30分間撹拌した。反応液を室温に昇温した後、10%炭酸カリウム水溶液を加え、THFと酢酸エチルの混合液で抽出した。有機層を水、飽和

~~614~~
613

食塩水で洗浄し、乾燥後濃縮した。残さをTHF-IPEより再結晶し、標題化合物(220 mg)を得た。

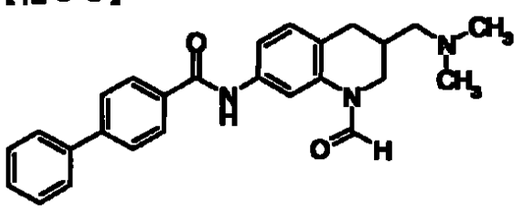
融点: 167-172℃.

【０１６５】

考例２８

N-{3-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]-1-ホルミル-1,2,3,4-テトラヒドロ-7-キノリニル}-4-ビフェニリルカルボキサミド

【化５５】



ギ酸(1 ml)に無水酢酸(0 1 ml)を加え、55℃で2時間撹拌した。反応液に、N-{3-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]-1,2,3,4-テトラヒドロ-7-キノリニル}-4-ビフェニリルカルボキサミド(80 mg)を氷冷下加え、室温で72間撹拌した。反応液に10%炭酸カリウム水溶液を加えてアルカリ性とし、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、乾燥後濃縮した。残さをTHF-IPEより再結晶し、標題化合物(80 mg)を得た。

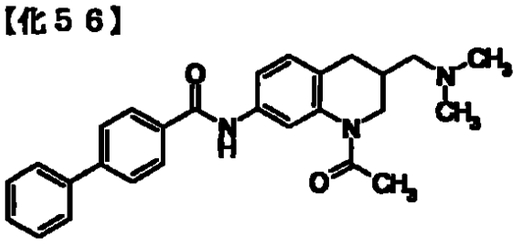
融点: 134-138℃.

【０１６６】

考例２９

N-{1-アセチル-3-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]-1,2,3,4-テトラヒドロ-7-キノリニル}-4-ビフェニリルカルボキサミド

【化５６】



N-{3-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]-1,2,3,4-テトラヒドロ-7-キノリニル}-4

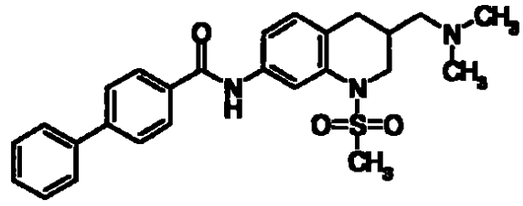
-ビフェニリルカルボキサミド(80 mg)のピリジン溶液(1 ml)に、塩化アセチル(0.02 ml)を氷冷下加え、15分間撹拌後、室温で15分間撹拌した。反応液に10%炭酸カリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、乾燥後濃縮した。残さをTHF-IPEより再結晶し、標題化合物(64 mg)を得た。
融点　167-173℃

【０１６７】

考例３０

N-{3-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]-1-メチルスルホニル-1,2,3,4-テトラヒドロ-7-キノリニル}-4-ビフェニリルカルボキサミド

【化５７】



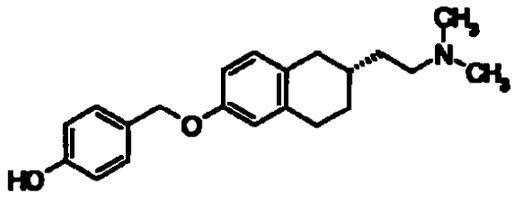
N-{3-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]-1,2,3,4-テトラヒドロ-7-キノリニル}-4-ビフェニリルカルボキサミド(80 mg)のピリジン溶液(1 ml)に、塩化メタンスルホニル(0.02 ml)を氷冷下加え、室温で1時間撹拌した。更に、反応液に塩化メタンスルホニル(0 02 ml)を氷冷下加え、室温で12時間撹拌した。反応液に10%炭酸カリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、乾燥後濃縮した。残さをTHF-IPEより再結晶し、標題化合物(64 mg)を得た。
融点:　184-188℃

【０１６８】

考例３１

2-(R)-[2-(N,N-ジメチルアミノ)エチル]-6-(4-ヒドロキシフェニル)メトキシテトラリン

【化５８】



水素化リチウムアルミニウム(60 mg)のTHF懸濁液(4 ml)に、氷冷下、2-(R)-[2-(N,N-ジメチルアミノ)エチル]-6-[4-(4-メトキシフェニルカルボニルオキシ)フェニルメトキシ]テトラリン(330 mg)のTHF溶液(2 ml)を滴下した。反応液に1N水酸化ナトリウム水溶液を加えて塩基性とし、沈殿物をセライトろ過して除いた。ろ液を濃縮し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒，酢酸エチル～メタノール)で精製し、再結晶(酢酸エチル-ヘキサン)を経て、標題化合物(70 mg)を得た。

融点: 132-135℃.

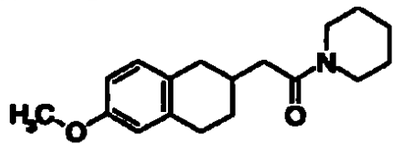
$[\alpha]_D^{20}$ = +56.8° (c = 0.505，メタノール).

【０１６９】

考例３２

2-(6-メトキシ-2-テトラリニル)-1-ピペリジノ-1-エタノン

【化５９】



2-(6-メトキシ-2-テトラリニル)酢酸(8.8 g)をTHF(150 ml)とアセトニトリル(50 ml)の混合液に溶解し、ピペリジン(5.2 g)、WSC(12 g)、HOBt(6 0 g)およびトリエチルアミン(17 ml)を加え、室温で12時間撹拌した。反応液に水を加えて、酢酸エチルで抽出し、有機層を1N塩酸、水、飽和重曹水、水、飽和食塩水で洗浄し、乾燥後濃縮した。洗浄後乾燥した。溶媒を減圧留去し残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒，酢酸エチル)で精製し、標題化合物(10 3 g)を得た。ヘキサンより再結晶した結晶は以下の融点を示した。

融点. 59-61℃

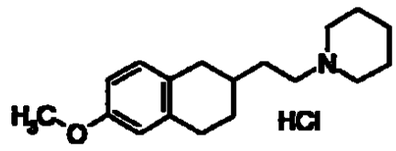
~~617~~
616

【０１７０】

考例３３

6-メトキシ-2-(2-ピペリジノエチル)テトラリン 塩酸塩

【化６０】



水素化リチウムアルミニウム(1 94 g)のTHF懸濁液(100 ml)に、2-(6-メトキシ-2-テトラリニル)-1-ピペリジノ-1-エタノン(9 80 g)のTHF溶液(50 ml)を氷冷下滴下した。反応液を30分間かけて60℃まで昇温し、30分間撹拌した。反応液を室温まで冷却後、1N水酸化ナトリウム水溶液を加えて塩基性とし、沈殿物をセライトろ過して除いた。ろ液を濃縮し、残さを塩酸塩とし、エタノール-IPEより再結晶し、標題化合物(9.80 g)を得た。

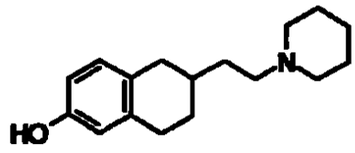
融点: 189-191℃.

【０１７１】

参考例３４

6-ヒドロキシ-2-(2-ピペリジノエチル)テトラリン

【化６１】



48%臭化水素酸(50 ml)に6-メトキシ-2-(2-ピペリジノエチル)テトラリン 塩酸塩(9 3 g)を加え、4時間加熱還流した。反応液を減圧下濃縮後、残さに飽和重曹水を加えて、水層をアルカリ性とし、水層をTHFと酢酸エチルの混合液で抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、乾燥後濃縮した。生じた結晶をIPEで洗浄し、標題化合物(5 8 g)を得た。

融点: 154-157℃

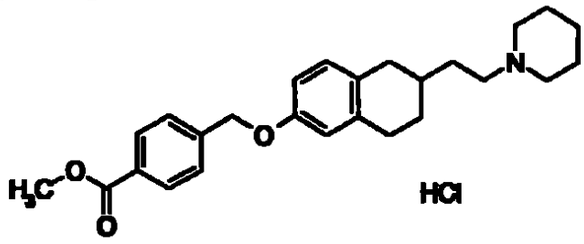
【０１７２】

参考例３５

618-617

4-{[2-（2-ピペリジノエチル）-6-テトラニリル]オキシメチル}安息香酸メチル塩酸塩

【化６２】



6-ヒドロキシ-2-(2-ピペリジノエチル)テトラリン(1 50 g)、4-(ヒドロキシメチル)安息香酸メチル(1.44 g)、トリフェニルホスフィン(2.60 g)のTHF溶液(15 ml)に、アゾジカルボン酸ジエチル(40%トルエン溶液，5.10 g)を室温で滴下し、12時間撹拌後、濃縮した。残さをアルミナカラムクロマトグラフィー(展開溶媒；ヘキサン～ヘキサン．酢酸エチル=15．1)で精製後、塩酸塩とし、再結晶(メタノール-IPE)を経て、標題化合物(1 36 g)を得た。

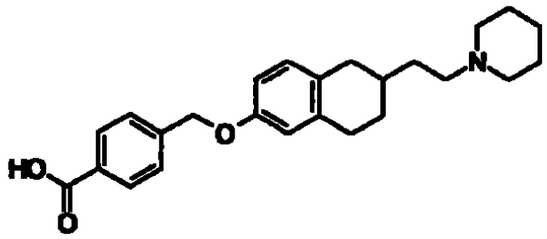
融点． 190-193℃．

【０１７３】

考例３６

4-{[2-(2-ピペリジノエチル)-6-テトラニリル]オキシメチル}安息香酸

【化６３】



4-{[2-（2-ピペリジノエチル）-6-テトラニリル]オキシメチル}安息香酸メチル　塩酸塩(1.06 g)のメタノール溶液(20 ml)に、3N水酸化ナトリウム水溶液(1 8 ml)を加え、6時間加熱還流した。反応液を濃縮後、水を加え、さらに1N塩酸を加え、液性を約pH=7とした。生じた結晶をろ取し、標題化合物(0.93 g)を得た。エタノールより再結晶した結晶は以下の融点を示した。

~~619~~
618

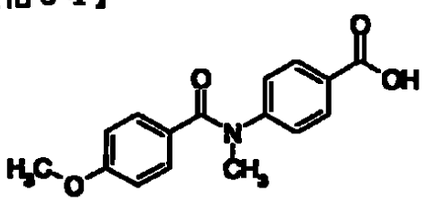
融点　105-108℃

【０１７４】

考例３７

4-[N-(4-メトキシベンゾイル)-N-メチルアミノ]安息香酸

【化６４】



4-(メチルアミノ)安息香酸(5.0 g)のTHF溶液(50 ml)に炭酸ナトリウム(23 g)の水溶液(50 ml)を加え、p-アニソイルクロリド(5 6 g)を氷冷下滴下し、15分間撹拌後、室温で30分間撹拌した。反応液に氷冷下濃塩酸を加えて水層を酸性とし、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、乾燥後濃縮した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒；ヘキサン～ヘキサン．酢酸エチル=1　2)で精製後、再結晶(酢酸エチル-ヘキサン)を経て、標題化合物(4.8 g)を得た。

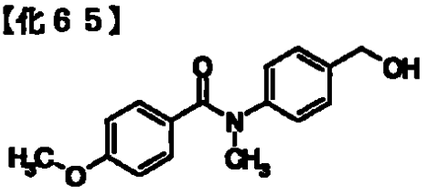
融点：　157-160℃．

【０１７５】

考例３８

N-[4-(ヒドロキシメチル)フェニル]-4-メトキシ-N-メチルベンズアミド

【化６５】



4-[N-(4-メトキシベンゾイル)-N-メチルアミノ]安息香酸(1 14 g)のTHF溶液(10 ml)にボランのTHF溶液(1M，16 ml)を氷冷下滴下し、15分間撹拌後、室温で1時間撹拌した。反応液に水を加えた後、1N塩酸を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和重曹水、飽和食塩水で洗浄し、乾燥後濃縮した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒；ヘキサン～ヘキサン：酢酸エチル=1：2

620
619

)で精製後、再結晶(酢酸エチル-ヘキサン)を経て、標題化合物(770 mg)を得た。

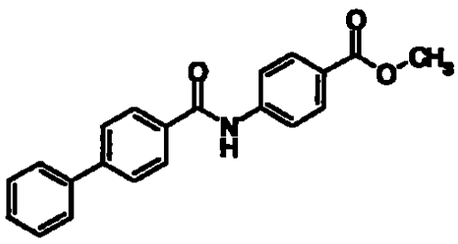
融点： 85-90℃

【０１７６】

考例３９

4-(4-ビフェニリルカルボニルアミノ)安息香酸メチル

【化６６】



４-ビフェニリルカルボン酸（2.184g）のTHF（30ml）溶液に氷冷下、オキサリルクロリド（1.2ｍｌ）およびＤＭＦ（0.04ml）を加えた。反応液を室温で30分間撹拌後濃縮した。残さをTHF（15ml）に溶かし、４-アミノ安息香酸メチル（1512g）とトリエチルアミン（2 1ml）のTHF（30ml）溶液に０℃で滴下した。０℃で30分間撹拌後、反応液に10％クエン酸水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、乾燥後、濃縮した。得られた粗結晶をジエチルエーテルで洗浄し、標題化合物（2.179g）を得た。

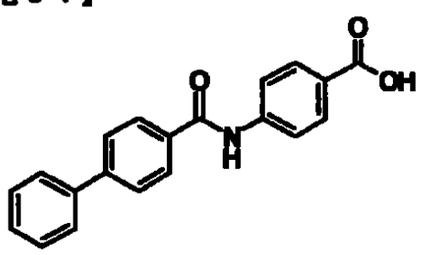
融点　247－251℃

【０１７７】

考例４０

4-(4-ビフェニリルカルボニルアミノ)安息香酸

【化６７】



4-(4-ビフェニリルカルボニルアミノ)安息香酸メチル（1 998g）のTHF（60ml

）およびメタノール（20ml）の混合溶液に1N水酸化ナトリウム水溶液（8ml）を加え、室温で18時間撹拌した。反応液に1N塩酸（10ml）を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、乾燥後、濃縮した。得られた粗結晶をジエチルエーテルで洗浄し、標題化合物（1 760g）を得た。

融点：＞３２０℃.

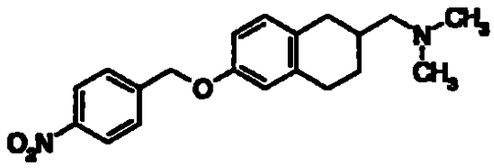
^{1}HNMR(ＤＭＳＯ－d_6),d 7 37-7.57 (3H,m), 7 77 (2H,d), 7.85 (2H,d), 7 95 (4H,s), 8 08 (2H,d), 10.56 (1H,s)

【０１７８】

考例４１

2-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]-6-(4-ニトロベンジルオキシ)テトラリン

【化６８】



2-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]-6-ヒドロキシテトラリン(1 5 g)、4-ニトロベンジルアルコール(3 35 g)、トリフェニルホスフィン(5.74 g)のTHF溶液(15 ml)に、アゾジカルボン酸ジエチル(40%トルエン溶液，9 53 g)を室温で滴下し、24時間撹拌した。反応液を濃縮し、残さをアルミナカラムクロマトグラフィー(展開溶媒；ヘキサン～ヘキサン：酢酸エチル=8：1)で精製し、再結晶(酢酸エチル-ヘキサン)を経て、標題化合物(1.29 g)を得た。

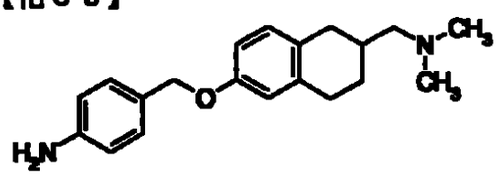
融点: 83-89℃.

【０１７９】

考例４２

6-(4-アミノベンジルオキシ)-2-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]テトラリン

【化６９】



2-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]-6-(4-ニトロベンジルオキシ)テトラリン(1

621

91 g)のTHF溶液(12 ml)に、氷冷下酢酸(6 ml)を加えた後、亜鉛粉末(3 67 g)を加え、6時間撹拌した。反応液をろ過し、ろ液を濃縮した。残さに10%炭酸カリウム水溶液および酢酸エチルを加え、析出物をセライトろ過して除き、ろ液を酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、乾燥濃縮した。残さをアルミナカラムクロマトグラフィー(展開溶媒；ヘキサン～ヘキサン　酢酸エチル=4・1)で精製し、標題化合物(1.05 g)を得た。

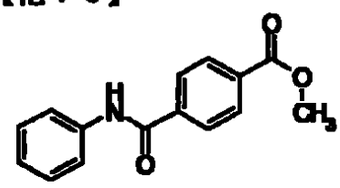
非晶状粉末・ ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) d:1 18-1.50(1H, m), 1 70-2.50(5H, m), 2.24(6H, s), 2.72-2 86(3H, m), 3.68(2H, brs), 4 88(2H, s), 6.58-6 82(4H, m), 6.99(1H, s), 7.14-7.30(2H, m)

【０１８０】

考例４３

4－アニリノカルボニル安息香酸メチル

【化７０】



4－メトキシカルボニル安息香酸(540 mg)、アニリン(0 27 ml)、WSC(863 mg)、およびトリエチルアミン(0.84 ml)をTHF(20 ml)に加えた。反応液を室温で20時間撹拌後、水にあけ、酢酸エチルーTHF(1:1)で抽出した。有機層を水、飽和重曹水および飽和食塩水で洗浄し、乾燥後、濃縮した。得られた粗結晶を酢酸エチルーヘキサンで再結晶し、標題化合物(659 mg)を得た。

融点　189－190 ℃.

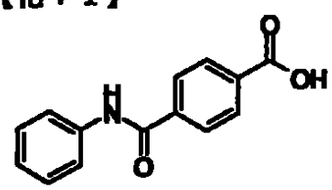
【０１８１】

考例４４

4－アニリノカルボニル安息香酸

623
622

【化７１】



4－アニリノカルボニル安息香酸メチル(511 mg)のメタノール(16 ml)－THF(6 ml)溶液に、8 mol 水酸化ナトリウム水溶液(8 ml)を加え、室温で1時間撹拌した。反応溶液に1 mol 塩酸を加え、pH=5にした後、酢酸エチル－THF(1:1)で抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、乾燥後、濃縮して得られた残さをヘキサンで洗浄し、標題化合物(480 mg)を得た。

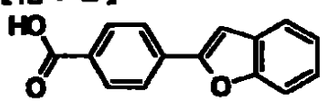
融点：305－307 ℃

【０１８２】

考例４５

4－(2－ベンゾ[b]フラニル)安息香酸

【化７２】



4－ブロモ安息香酸エチル(2.3 g)のトルエン(40 ml)－エタノール(10 ml)溶液に、ベンゾフラニル－2－ボロン酸(２１ g)、テトラトリフェニルホスフィンパラジウム(200 mg)、および2M 炭酸ナトリウム水溶液を加え、アルゴン雰囲気下、８０ ℃で5時間還流させた。反応液を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、乾燥後、濃縮した。得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製した（展開溶媒，酢酸エチル：ヘキサン＝1：4）。精製物を濃縮後、メタノール(10 ml)－THF(10 ml)に溶解した。得られる溶液に、室温で、8 mol 水酸化ナトリウム水溶液(8 ml)を加え、2時間撹拌した。反応溶液に1 mol 塩酸を加えて酸性にした後、酢酸エチル－THF(1:1)で抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、乾燥後、濃縮した。得られた残さをヘキサンで洗浄し、標題化合物(2.272 g)を得た。

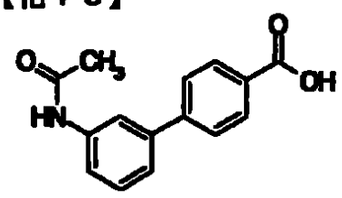
融点：292－294 ℃

【０１８３】

考例４６

3'－アセチルアミノ－４－ビフェニリルカルボン酸

【化７３】



考例４５と同様にして標題化合物を製造した。

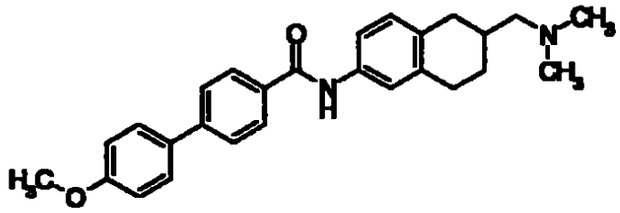
融点：300－301 ℃.

【０１８４】

実施例１

N－[2－(N,N-ジメチルアミノ)メチル-6-テトラリニル]-（4'-メトキシビフェニル-4-イル）カルボキサミド

【化７４】



6-アミノ-2－(N,N-ジメチルアミノ)メチルテトラリン(0 139g)および4-(4-メトキシフェニル)安息香酸(0 118g)のDMF溶液（3ml）に、2M HOBtのDMF溶液（0.25ml）、2M WSCDのDMF溶液（0 30ml）、トリエチルアミン（0 14ml）およびDMAP（0.132g）を加えた。反応液を室温で12時間撹拌した後、10%炭酸カリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、乾燥後、濃縮した。得られた粗結晶をジエチルエーテルで洗浄後、酢酸エチル-ヘキサンより再結晶して、標題化合物(0.124 g）を得た。

融点：170－175℃

【０１８５】

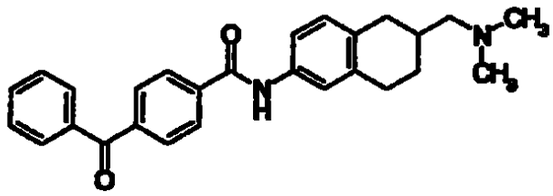
以下の実施例２および３に記載の化合物は、実施例１と同様にして製造した。

625
624

実施例２

4-ベンゾイル-N-[2-(N,N-ジメチルアミノ)メチル-６-テトラリニル]ベンズアミド

【化７５】

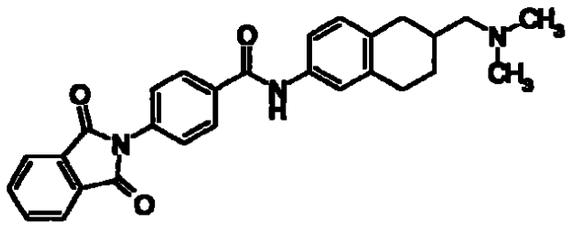


融点：193－196℃（再結晶溶媒：酢酸エチル-ヘキサン）

実施例３

N-[2-(N,N-ジメチルアミノ)メチル-6-テトラリニル]-4-(1,3-ジオキソ-1,3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル)ベンズアミド

【化７６】



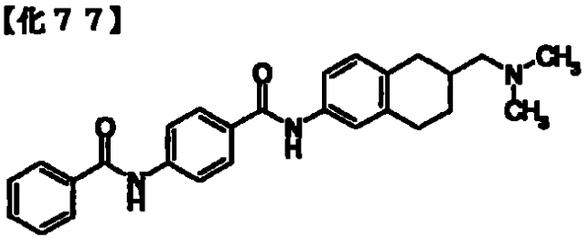
融点：235－240℃（ジエチルエーテルで洗浄）

【０１８６】

実施例４

４－（ベンゾイルアミノ）－Ｎ－［２－（Ｎ，Ｎ－ジメチルアミノ）メチル－６－テトラリニル］ベンズアミド

【化７７】



6－アミノ－2－(N,N－ジメチルアミノ)メチルテトラリン塩酸塩(139 mg)、4－ベンゾイルアミノ安息香酸(121 mg)，WSCD(0.13 ml)、HOBt(92 mg)、トリエチル

626
625

アミン(0 14 ml)、およびDMAP(61 mg)をDMF(4 ml)に加えた。反応液を室温で振とう機を用いて20時間振とう後、水にあけ、酢酸エチルーTHF(1:1)で抽出した。有機層を水、飽和重曹水および飽和食塩水で洗浄し、乾燥後、濃縮した。得られた粗結晶をヘキサンで洗浄し、標題化合物(181 mg)を得た。

融点　241－242 ℃

洗浄溶媒．ヘキサン．

【０１８７】

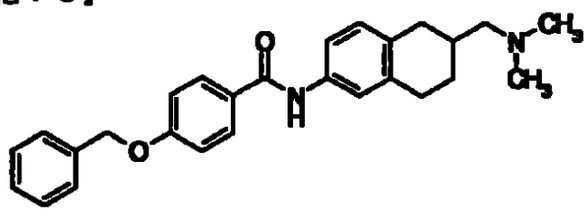
以下の実施例５ないし１４に記載の化合物は、実施例４と同様にして製造した

．

実施例５

４－（ベンジルオキシ）－Ｎ－［２－（Ｎ，Ｎ－ジメチルアミノ）メチル－６－テトラリニル］ベンズアミド

【化７８】



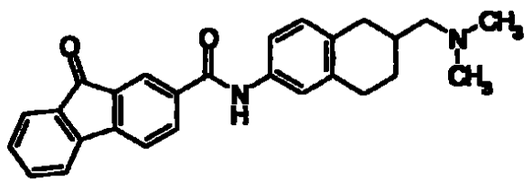
融点：135－136 ℃

洗浄溶媒：ヘキサン．

実施例６

Ｎ－［２－（Ｎ，Ｎ－ジメチルアミノ）メチル－６－テトラリニル］－9－オキソ－9Ｈ－フルオレン－2－カルボキサミド

【化７９】



融点：224－226 ℃．

洗浄溶媒：ヘキサン．

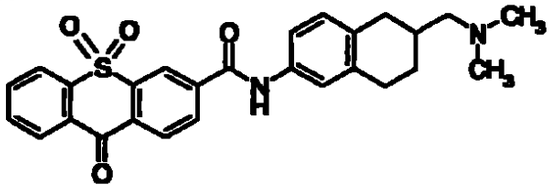
626

【０１８８】

実施例７

Ｎ－［２－（Ｎ，Ｎ－ジメチルアミノ）メチル－６－テトラリニル］－9,10,10－トリオキソ－9,10－ジヒドロ－10l^6－チオキサンテン－3－カルボキサミド

【化８０】



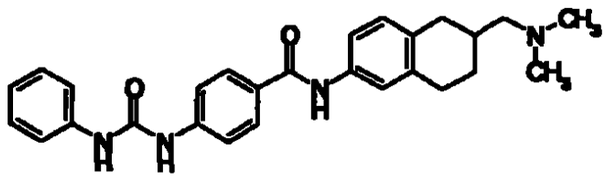
融点　222－223 ℃(分解).

洗浄溶媒：ヘキサン.

実施例８

（4－アニリノカルボニル）アミノ－Ｎ－［２－（Ｎ，Ｎ－ジメチルアミノ）メチル－６－テトラリニル］ベンズアミド

【化８１】



融点：216－217 ℃(分解).

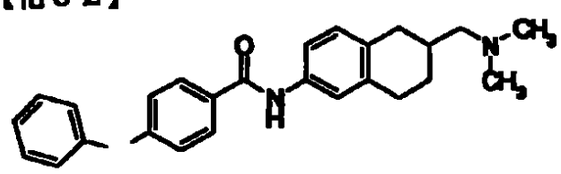
洗浄溶媒：ヘキサン

【０１８９】

実施例９

Ｎ－［２－（Ｎ，Ｎ－ジメチルアミノ）メチル－６－テトラリニル］－４－フェノキシベンズアミド

【化８２】



~~628~~
627

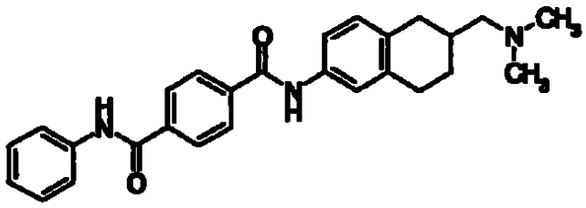
融点：137－139 ℃．

洗浄溶媒：ヘキサン

実施例１０

N^1－［２－（Ｎ，Ｎ－ジメチルアミノ）メチル－６－テトラリニル］－N^4－フェニルテレフタルアミド

【化８３】



融点：238－240 ℃(分解)

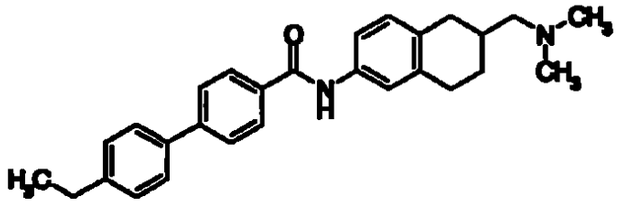
洗浄溶媒：ヘキサン

【０１９０】

実施例１１

（4'-エチルビフェニル-4-イル）－N-[2-(N,N-ジメチルアミノ)メチル-6-テトラリニル]カルボキサミド

【化８４】



融点．137－138 ℃

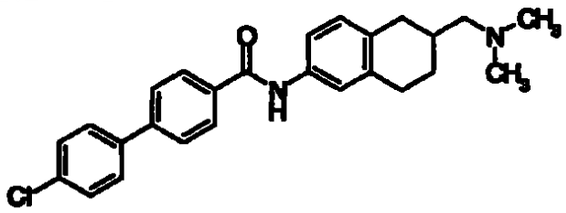
洗浄溶媒：ヘキサン．

実施例１２

（4'-クロロビフェニル-4-イル）－N－[2－(N,N-ジメチルアミノ)メチル-6-テトラリニル]カルボキサミド

628

【化８５】



融点：187－189 ℃

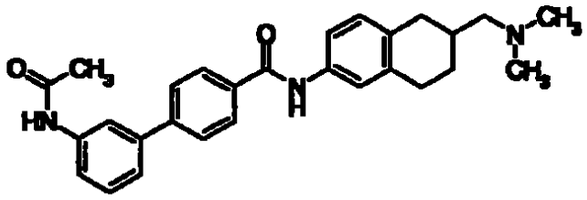
洗浄溶媒：ヘキサン．

【０１９１】

実施例１３

（4'-アセチルアミノビフェニル-4-イル）－N－[2－(N,N-ジメチルアミノ)メチル-6-テトラリニル]カルボキサミド

【化８６】



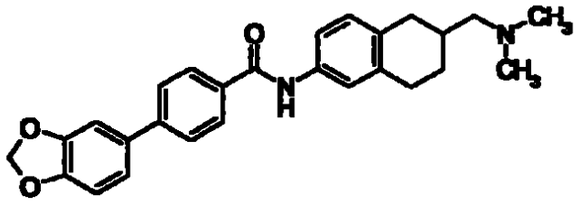
融点：183－186 ℃

洗浄溶媒：ヘキサン

実施例１４

4－（1,3－ベンゾジオキソール－5－イル）－N-[2-(N,N-ジメチルアミノ)メチル-6-テトラリニル]ベンズアミド

【化８７】



融点：174－176 ℃．

洗浄溶媒　ヘキサン

630'
629

【０１９２】

製剤例１

(1) 参考例２５で得られた化合物	５０mg
(2) ラクトース	３４mg
(3) トウモロコシ澱粉	１０６mg
(4) トウモロコシ澱粉（のり状）	５mg
(5) ステアリン酸マグネシウム	０.４mg
(6) カルボキシメチルセルロースカルシウム	２０mg
計	１２０mg

常法に従い上記（1）～（6）を混合し、錠剤機を用いて打錠することにより、錠剤が得られる。

【０１９３】

製剤例２

(1) 実施例１で得られた化合物	５０mg
(2) ラクトース	３４mg
(3) トウモロコシ澱粉	１０６mg
(4) トウモロコシ澱粉（のり状）	５mg
(5) ステアリン酸マグネシウム	０４mg
(6) カルボキシメチルセルロースカルシウム	２０mg
計	１２０mg

常法に従い上記（1）～（6）を混合し、錠剤機を用いて打錠することにより、錠剤が得られる。

【０１９４】

考例１－１　ラット脳由来cDNAを用いたPCR法によるラットSLC-1 受容体cDNAの増幅

ラット脳由来poly（A）$^{+}$RNA（クローンテック社）を鋳型とし、ランダムプライマーを用いて逆転写反応を行なった。逆転写反応は、タカラRNA PCR ver．2キットの試薬を使用した。次にこの逆転写生成物を鋳型として用い、配列番号：１および２の合成DNAプライマーを用いてPCR法による増幅を行なった。合成DNAプ

ライマーは受容体蛋白に翻訳される領域の遺伝子が増幅されるように構築したが、その際に遺伝子の5’側に制限酵素Sal Iの認識する塩基配列が付加され、また3’側に制限酵素Spe Iの認識する塩基配列が付加されるように、5’側および3’側にそれぞれの制限酵素の認識配列を付加した。反応液の組成は、cDNA鋳型5 μl、合成DNAプライマー各0 4μM、0 25 mM dNTPs、pfu（ストラタジーン社）DNAポリメラーゼ0.5 μlおよび酵素に付属のバッファーで、総反応量は50 μlとした。増幅のためのサイクルはサーマルサイクラー（パーキンエルマー社）を用い、94℃・60秒の加熱の後、94℃・60秒、60℃・30秒、72℃・150秒のサイクルを35回繰り返し、最後に72℃で10分間反応させた。増幅産物の確認は、0.8%アガロースゲル電気泳動の後、エチジウムブロマイド染色によって行なった。

【０１９５】

考例１－２　PCR産物のプラスミドベクターへのサブクローニングおよび挿入cDNA部分の塩基配列の解読による増幅cDNA配列の確認

考例１－１で行なったPCR後の反応産物は0.8 %の低融点アガロースゲルを用いて分離し、バンドの部分をカミソリで切り出した後、細片化、フェノール抽出、フェノール・クロロホルム抽出、エタノール沈殿を行なってDNAを回収した。PCR-Script^{TM} Amp SK(+)クローニングキット（ストラタジーン社）の処方に従い、回収したDNAをプラスミドベクターpCR-Script Amp SK($^{+}$)へサブクローニングした。これをエシェリヒア　コリ（Escherichia coli）XL-1 Blue（ストラタジーン）に導入して形質転換した後、cDNA挿入断片を持つクローンをアンピシリンおよびX-galを含むLB寒天培地中で選択し、白色を呈するクローンのみを滅菌したつま楊枝を用いて分離し、形質転換体E. coli XL-1 Blue/ラットSLC-1を得た。個々のクローンをアンピシリンを含むLB培地で一晩培養し、QIA prep8 mini prep（キアゲン社）を用いてプラスミドDNAを調製した。調製したDNAの一部を用いて制限酵素Sal IおよびSpe Iによる切断を行ない、挿入されている受容体cDNA断片の大きさを確認した。塩基配列の決定のための反応はDyeDeoxy Terminator Cycle Sequence Kit（パーキンエルマー社）を用いて行ない、蛍光式自動シーケンサーを用いて解読した。得られた3クローンの配列を解析し全ての配列が報告されているラットSLC-1タンパク質（配列番号・３）をコードするcDNA配列（L

akaye, B et al Biochim. Biophys Acta, Vol 1401, pp. 216-220 (1998), accession No. AF08650) の5' 側にSal I認識配列が付加し、3' 側にSpe I認識配列が付加した遺伝子配列と一致することを確認した（配列番号：４）。

【０１９６】

考例１－３　ラットSLC-1発現CHO細胞の作製

考例１－２で配列が確認されたラット脳由来のSLC-1の全長アミノ酸配列をコードし、5' 側にSal I認識配列が付加し、また3' 側にSpe I認識配列を付加した遺伝子が導入されたプラスミドによって形質転換されたE coliのクローンよりPlasmid Midi Kit（キアゲン社）を用いてプラスミドを調製し、制限酵素Sal IおよびSpe Iで切断してインサート部分を切り出した。インサートDNAは電気泳動後、アガロースゲルからカミソリで切り出し、次に細片化、フェノール抽出、フェノール・クロロホルム抽出、エタノール沈殿を行なって回収した。このインサートDNAをSal IおよびSpe Iで切断した動物細胞発現用ベクタープラスミドpAKKO-111H (Hinuma, S et al. Biochim Biophys Acta, Vol 1219, pp. 251-259 (1994)記載のpAKKO1 11Hと同一のベクタープラスミド）に加え、T4ライゲース（宝酒造）を用いてライゲーションを行ない、蛋白発現用プラスミドpAKKO- SLC-1を構築した。

pAKKO- SLC-1で形質転換したE coli DH5（トーヨーボー）を培養後、Plasmid Midi Kit（キアゲン社）を用いてpAKKO- SLC-1のプラスミドDNAを調製した。これをCellPhect Transfection Kit（アマシャムファルマシアバイオテク社）を用い添付のプロトコルに従ってCHO dhfr$^-$細胞に導入した。10 μgのDNAをリン酸カルシウムとの共沈懸濁液とし、24時間前に5 x 10^5または1 x 10^6個のCHO dhfr$^-$細胞を播種した10 cmシャーレに添加した。10%ウシ胎児血清を含むMEMα培地で1日間培養した後、継代し、選択培地である10%透析ウシ胎児血清を含む核酸不含MEMα培地で培養した。選択培地中で増殖してくるSLC-1発現CHO細胞である形質転換細胞のコロニー56クローンを選択した。

【０１９７】

考例１－４　全長ラットSLC-1レセプター蛋白質mRNAの発現量の高いCHO/ SLC-1細胞株の選択

考例１－３で樹立されたCHO/ SLC-1株56クローンの全長ラットSLC-1レセプター蛋白質mRNAの発現量をCytostar T Plate（アマシャムファルマシアバイオテク社）を用い、添付のプロトコルに従って以下のように測定した。CHO/ SLC-1株の各クローンをCytostar T Plateの各wellに2 5 x 10^4個ずつ播種して24時間培養した後、10%ホルマリンによって細胞を固定した。各wellに0 25% Triton X-100を添加して細胞の透過性をあげた後、^{35}Sラベルした配列番号　５のriboprobeを加えてハイブリダイズさせた。20 mg/mlのRNaseAを各wellに加えて遊離のriboprobeを消化し、プレートをよく洗浄した後、ハイブリダイズしたriboprobeの放射活性をTopcounterで測定した。放射活性の高い株がmRNA発現量が高い。mRNA発現量の高い3クローンの中から、特にクローン番号44を主に用いた。

【０１９８】

考例１－５　ヒトSLC-1 cDNAを含むプラスミドの単離

ヒト胎児脳由来cDNA library (SUPERSCRIPT^{TM} cDNA Library;GIBCOBRL社)を、Genetrapper cDNA positive selection system (GIBCOBRL社)のマニュアルに従って 、ファージ F1 エンドヌクレアーゼを用いて、DNAにnickを入れた後、エシェリヒア　コリ　エキソヌクレアーゼ IIIで消化することにより、1本鎖ヒト胎児脳由来cDNA libraryを調製した。

Kolakowski Jr.ら (Kolakowski Jr., et al (1996) FEBS Lett　Vol. 398, pp. 253-258) の報告に基づいて作製した配列番号　６の合成オリゴヌクレオチド（accession No. U71092の1434-1451に相当）の3' 末端にbiotin-14-dCTPをTerminal Deoxynucleotidyl Transferaseを用いて付加し、biotin化オリゴヌクレオチドを調製した。反応液の組成、反応時間はマニュアルに従った。

1本鎖ヒト胎児脳由来cDNA library 4μgを95℃で1分保温した後、氷上で急冷し、biotin化オリゴヌクレオチド20 ngを加え、37℃で1時間、添付ハイブリダイゼーションバッファーでハイブリダイズした。ストレプトアビジンビーズを加え、MAGNA-SEP Magnetic Particle Separator (GIBCOBRL社)を用いて、biotin化オリゴヌクレオチドにハイブリダイズした1本鎖ヒト胎児脳由来cDNAを単離し、Kolakowski Jr.らの報告 (Kolakowski Jr., et al (1996) FEBS Lett. Vol　398, pp　253-258) に基づいて作製した配列番号　７の合成オリゴヌクレオチド（acce

ssion No. U71092の1011-1028に相当）50ngをプライマーにしてマニュアルに従って相補鎖を合成し、2本鎖プラスミドとした。

【０１９９】

考例１－６　単離したヒトSLC-1 cDNAを含むプラスミドの塩基配列の決定

考例１－５で得られたプラスミドをELECTROMAX^{TM}DH10B^{TM}Cellsにエレクトロポレーション法で導入して形質転換した後、cDNA挿入断片を持つクローンをアンピシリン及びX-galを含むLB寒天培地中で選択し、白色を呈するクローンのみを滅菌したつま楊枝でつついて分離し、形質転換体E coli DH10B/hSLC-1を得た。個々のクローンをアンピシリンを含むLB培地で一晩培養し、QIA prep8 mini prep （キアゲン社)を用いてプラスミドDNAを精製した。塩基配列決定のための反応は、DyeDeoxy Terminator Cycle Sequence Kit （パーキンエルマー社）を用いて行ない、蛍光式自動シーケンサーを用いて解読した。その結果、配列番号．８に示す配列が得られた。ここに得られた塩基配列がコードするアミノ酸配列（配列番号・９）は、Lakayeらの報告（Lakaye, B. et al. (1998) Biochem Biophys. Acta, vol 1401, pp. 216-220）において、ヒトSLC-1の配列を含むヒト染色体DNA配列（accession number:Z86090）をもとにしてラットSLC-1から類推された配列として推定されていたヒトSLC-1アミノ酸配列とは異なっており、推定配列のさらに69及び64アミノ酸上流に開始コドンであるATGがmRNA上で存在することを示している。この配列をコードするDNAを含むプラスミドによる形質転換体Escherichia coli DH10B/phSLC1L8をＩＦＯおよびＮＩＢＨに寄託した。

【０２００】

考例１－７　ヒト胎児脳由来cDNAを用いたPCR法によるヒトSLC-1cDNAの増幅

ジーントラップ法によりクローニングされたヒトSLC-1ＤＮＡ配列を含むプラスミドを鋳型とし、配列番号：１０および１１の合成DNAプライマーと配列番号：１２および１３の合成DNAプライマーを用いてPCR法による増幅をそれぞれ行なった。前者の増幅ＤＮＡをヒトSLC-1(S)と、後者の増幅ＤＮＡをヒトSLC-1(L)と命名した。合成DNAプライマーは受容体蛋白に翻訳される領域の遺伝子が増幅されるように構築したが、その際に遺伝子の5’側に制限酵素Sal Iの認識する塩基配列が付加され、また3’側に制限酵素Spe Iの認識する塩基配列が付加されるよ

635
634

うに、5'側および3'側にそれぞれの制限酵素の認識配列を付加した。ヒトSLC-1(S)増幅の反応液の組成は、ヒトSLC-1ＤＮＡ配列を含むプラスミド鋳型5 μl、合成DNAプライマー各0.4μM、０２ mM dNTPs、pfuDNAポリメラーゼ0.5 μlおよび酵素に付属のバッファーで、総反応量は50 μlとした。増幅のためのサイクルはサーマルサイクラー（パーキンエルマー社）を用い、94℃・60秒の加熱の後、94℃・60秒、57℃・60秒、72℃・150秒のサイクルを25回繰り返し、最後に72℃ 10分保温した。また、ヒトSLC-1(L)増幅の反応液の組成は、ヒトSLC-1ＤＮＡ配列を含むプラスミド鋳型5 μl、合成DNAプライマー各0.4μM、０２ mM dNTPs、pfuDNAポリメラーゼ0.5 μlおよび酵素に付属のバッファーで、総反応量は50 μlとした。増幅のためのサイクルはサーマルサイクラー（パーキンエルマー社）を用い、94℃・60秒の加熱の後、94℃ 60秒、60℃・60秒、72℃・３分のサイクルを25回繰り返し、最後に72℃・10分保温した。増幅産物の確認は、０８%アガロースゲル電気泳動の後、エチジウムブロマイド染色によって行なった。

【０２０１】

考例１－８ PCR産物のプラスミドベクターへのサブクローニングおよび挿入cDNA部分の塩基配列の解読による増幅cDNA配列の確認

考例１－７で行なったPCR後の反応産物は０８％の低融点アガロースゲルを用いて分離し、バンドの部分をカミソリで切り出した後、細片化、フェノール抽出、フェノール クロロホルム抽出、エタノール沈殿を行なってDNAを回収した。PCR-Script^{TM} Amp SK(+)クローニングキット（ストラタジーン社）の処方に従い、回収したDNAをプラスミドベクターpCR-Script Amp SK(+)へサブクローニングした。これをエシェリヒア コリ（Escherichia coli）DH5αcompetent cell（トーヨーボー）に導入して形質転換した後、cDNA挿入断片を持つクローンをアンピシリンおよびX-galを含むLB寒天培地中で選択し、白色を呈するクローンのみを滅菌したつま楊枝を用いて分離し、ヒトSLC-1 (S)の形質転換体E coli DH5α/hSLC-1(S)とヒトSLC-1 (L)の形質転換体E coli DH5α/hSLC-1(L)を得た。個々のクローンをアンピシリンを含むLB培地で一晩培養し、QIA prep8 mini prep（キアゲン社）を用いてプラスミドDNAを調製した。調製したDNAの一部を用いて制限酵素Sal IおよびSpe Iによる切断を行ない、挿入されている受容体cDNA断片

の大きさを確認した。塩基配列の決定のための反応はDyeDeoxy Terminator Cycle Sequence Kit（パーキンエルマー社）を用いて行ない、蛍光式自動シーケンサーを用いて解読した。得られたクローンの配列は、ヒトSLC-1遺伝子を鋳型として配列番号：１０および１１の合成DNAプライマーで増幅されるべきＤＮＡ配列（配列番号：１４）およびヒトSLC-1遺伝子を鋳型として配列番号　１２および１３の合成DNAプライマーで増幅されるべきＤＮＡ配列（配列番号：１５）にそれぞれ一致した。

【０２０２】

考例１－９　ヒトSLC-1(S)発現CHO細胞およびヒトSLC-1(L)発現CHO細胞の作製

考例１－８で配列が確認されたヒトSLC-1(S)と、ヒトSLC-1(L)が導入されたプラスミドによって形質転換されたE. coliのクローンよりPlasmid Midi Kit（キアゲン社）を用いてプラスミドを調製し、制限酵素Sal IおよびSpe Iで切断してインサート部分を切り出した。インサートDNAは電気泳動後、アガロースゲルからカミソリで切り出し、次に細片化、フェノール抽出、フェノール・クロロホルム抽出、エタノール沈殿を行なって回収した。このインサートDNAをSal IおよびSpe Iで切断した動物細胞発現用ベクタープラスミドpAKKO-111H（Hinuma, S et al. Biochim. Biophys Acta, Vol. 1219, pp 251-259 (1994)記載のpAKKO1.11Hと同一のベクタープラスミド）に加え、T4ライゲース（宝酒造）を用いてライゲーションを行ない、蛋白発現用プラスミドpAKKO-hSLC-1(S)とpAKKO-hSLC-1(L)を構築した。

pAKKO-hSLC-1(S)およびpAKKO-hSLC-1(L)で形質転換したE. coli DH5α（トーヨーボー）を培養後、Plasmid Midi Kit（キアゲン社）を用いてpAKKO-hSLC-1(S)とpAKKO-hSLC-1(L)のプラスミドDNAを調製した。これをCellPhect Transfection Kit（アマシャムファルマシアバイオテク社）を用い添付のプロトコルに従ってCHO dhfr$^-$細胞に導入した。10 μgのDNAをリン酸カルシウムとの共沈懸濁液とし、24時間前に5 x 10^5または1 x 10^6個のCHO dhfr$^-$細胞を播種した10 cmシャーレに添加した。10%ウシ胎児血清を含むMEMα培地で1日間培養した後、継代し、選択培地である10%透析ウシ胎児血清を含む核酸不含MEMα培地で培養した。選択培地中で増殖してくるヒトSLC-1(S) 遺伝子導入CHO細胞である形質転換細胞の

637
636

コロニー56クローンおよび、ヒトSLC-1(L) 遺伝子導入CHO細胞である形質転換細胞のコロニー61クローンを選択した。

【０２０３】

参例１－１０　ヒトSLC-1(S)およびヒトSLC-1(L) mRNAの発現量の高い遺伝子導入細胞株の選択

参例１－９で樹立されたCHO/hSLC-1(S)株56クローンおよびCHO/hSLC-1(L)株61クローンのmRNAの発現量をCytostar T Plate（アマシャムファルマシアバイオテク社）を用い、添付のプロトコルに従って以下のように測定した。CHO/hSLC-1(S)株およびCHO/hSLC-1(L) 株の各クローンをCytostar T Plateの各wellに2 5 x 10^4個ずつ播種して24時間培養した後、10%ホルマリンによって細胞を固定した。各wellに0 25% Triton X-100を添加して細胞の透過性をあげた後、^{35}Sラベルした配列番号　１６のriboprobeを加えてハイブリダイズさせた。20 mg/mlのRNaseAを各wellに加えて遊離のriboprobeを消化し、プレートをよく洗浄した後、ハイブリダイズしたriboprobeの放射活性をTopcounterで測定した。放射活性の高い株がmRNA発現量が高い。 mRNA発現量の高い７クローンの中から、特にクローン番号57を主に用いた。

【０２０４】

実験例１　被験化合物のGTPgSバインディングアッセイを用いたアンタゴニスト活性の測定

参例１－１０で得られたヒトSLC-1発現CHO細胞クローン57および参考例１－４で得られたラットSLC-1発現CHO細胞クローン44を用いて、以下の方法により膜画分を調製した。5 mM EDTA(エチレンジアミン四酢酸)を添加したリン酸緩衝生理食塩水（pH 7.4）にヒト、およびラットSLC-1発現CHO細胞(1x10^8個)を浮遊させ、遠心した。細胞のペレットにホモジネートバッファー(10 mM NaHCO3 、5 mM EDTA、pH 7.5)を10 ml加え、ポリトロンホモジナイザーを用いてホモジネートした。400×gで15分間遠心して得られた上清をさらに100,000×gで1時間遠心し、膜画分の沈澱物を得た。この沈澱物を2 mlのアッセイバッファー[50 mM Tris-HCl(pH 7.5)、1 mM EDTA、0 1% BSA(ウシ血清アルブミン)、10 mM MgCl2、100 mM NaCl、1mM GDP（グアノシン5' -二リン酸）、0.25 mM PMSF(フェニルメチル

638
637

スルホニルフルオライド)、1mg/ml ペプスタチン、20 mg/ml ロイペプチン、10 mg/ml フォスフォラミドン]に懸濁し、100,000×gで1時間遠心した。沈澱物として回収された膜画分を再び20 mlのアッセイ バッファーに懸濁し、分注後 -80°Cで保存し、使用の都度解凍して用いた。

被験化合物のアンタゴニスト活性の測定は以下の通り実施した。ポリプロピレン製の96穴プレートに、アッセイバッファーで希釈したSLC-1発現CHO細胞膜画分171μlを分注した後、DMSO溶液で希釈した$3x10^{-10}$M MCH 2 ml、種々の濃度に希釈した被験化合物溶液 2 ml、および[^{35}S]-Guanosine5' -(g-thio) triphosphate(第一化学薬品 社製) 25 mlを、それぞれ添加した(細胞膜終濃度 20mg/ml、[^{35}S]-Guanosine5' -(g-thio)triphosphate終濃度 0.33nM)。この反応液を25℃で1時間、撹拌しながら反応させた後、グラスフィルター(GF-C)を用いて吸引ろ過し、さらに洗浄液 (50mM Tris-HCl緩衝液 pH7.5) 300 mlで3回洗浄した。グラスフィルターに液体シンチレーターを50 ml添加し、残った放射活性を液体シンチレーションカウンターで測定した。

結合阻害率 (%) =(化合物と MCHを添加したときの放射活性－DMSO溶液を添加したときの放射活性)／(MCHを添加したときの放射活性－DMSO溶液を添加したときの放射活性) x100として、 結合阻害率 (%) から化合物のIC_{50}値を算出した。

【０２０５】

結果を以下に示す。

化合物番号	阻害活性 (IC_{50}値：nM)
考例２５	９０
実施例１	４０

【０２０６】

【発明の効果】

化合物 (I)、(I') およびそれらの塩は、優れたＭＣＨ受容体拮抗作用を有しており、肥満症などの予防・治療剤として有用である。

638

【０２０７】

【配列表】

[SEQUENCE LISTING]

<110> Takeda Chemical Industries, Ltd

<120> Melanin Concentrating Hormone Antagonist

<130> A99180

<160> 16

<210> 1

<211> 32

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223>

<400> 1

GTCGACATGG ATCTGCAAAC CTCGTTGCTG TG　32

<210> 2

<211> 32

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223>

<400> 2

ACTAGTTCAG GTGCCTTTGC TTTCTGTCCT CT　32

<210> 3

<211> 353

<212> PRT

<213> Rat

<400> 3

Met Asp Leu Gln Thr Ser Leu Leu Ser Thr Gly Pro Asn Ala Ser Asn

640.
639

```
1               5                  10                  15
Ile Ser Asp Gly Gln Asp Asn Leu Thr Leu Pro Gly Ser Pro Pro Arg
            20                  25                  30
Thr Gly Ser Val Ser Tyr Ile Asn Ile Ile Met Pro Ser Val Phe Gly
        35                  40                  45
Thr Ile Cys Leu Leu Gly Ile Val Gly Asn Ser Thr Val Ile Phe Ala
    50                  55                  60
Val Val Lys Lys Ser Lys Leu His Trp Cys Ser Asn Val Pro Asp Ile
65                  70                  75                  80
Phe Ile Ile Asn Leu Ser Val Val Asp Leu Leu Phe Leu Leu Gly Met
                85                  90                  95
Pro Phe Met Ile His Gln Leu Met Gly Asn Gly Val Trp His Phe Gly
            100                 105                 110
Glu Thr Met Cys Thr Leu Ile Thr Ala Met Asp Ala Asn Ser Gln Phe
        115                 120                 125
Thr Ser Thr Tyr Ile Leu Thr Ala Met Thr Ile Asp Arg Tyr Leu Ala
    130                 135                 140
Thr Val His Pro Ile Ser Ser Thr Lys Phe Arg Lys Pro Ser Met Ala
145                 150                 155                 160
Thr Leu Val Ile Cys Leu Leu Trp Ala Leu Ser Phe Ile Ser Ile Thr
                165                 170                 175
Pro Val Trp Leu Tyr Ala Arg Leu Ile Pro Phe Pro Gly Gly Ala Val
            180                 185                 190
Gly Cys Gly Ile Arg Leu Pro Asn Pro Asp Thr Asp Leu Tyr Trp Phe
        195                 200                 205
Thr Leu Tyr Gln Phe Phe Leu Ala Phe Ala Leu Pro Phe Val Val Ile
    210                 215                 220
Thr Ala Ala Tyr Val Lys Ile Leu Gln Arg Met Thr Ser Ser Val Ala
225                 230                 235                 240
```

Pro Ala Ser Gln Arg Ser Ile Arg Leu Arg Thr Lys Arg Val Thr Arg
245 250 255
Thr Ala Ile Ala Ile Cys Leu Val Phe Phe Val Cys Trp Ala Pro Tyr
260 265 270
Tyr Val Leu Gln Leu Thr Gln Leu Ser Ile Ser Arg Pro Thr Leu Thr
275 280 285
Phe Val Tyr Leu Tyr Asn Ala Ala Ile Ser Leu Gly Tyr Ala Asn Ser
290 295 300
Cys Leu Asn Pro Phe Val Tyr Ile Val Leu Cys Glu Thr Phe Arg Lys
305 310 315 320
Arg Leu Val Leu Ser Val Lys Pro Ala Ala Gln Gly Gln Leu Arg Thr
325 330 335
Val Ser Asn Ala Gln Thr Ala Asp Glu Glu Arg Thr Glu Ser Lys Gly
340 345 350
Thr

<210> 4

<211> 1074

<212> DNA

<213> Rat

<400> 4

GTCGACATGG ATCTGCAAAC CTCGTTGCTG TCCACTGGCC CCAATGCCAG CAACATCTCC 60
GATGGCCAGG ATAATCTCAC ATTGCCGGGG TCACCTCCTC GCACAGGGAG TGTCTCCTAC 120
ATCAACATCA TTATGCCTTC CGTGTTTGGT ACCATCTGTC TCCTGGGCAT CGTGGGAAAC 180
TCCACGGTCA TCTTTGCTGT GGTGAAGAAG TCCAAGCTAC ACTGGTGCAG CAACGTCCCC 240
GACATCTTCA TCATCAACCT CTCTGTGGTG GATCTGCTCT TCCTGCTGGG CATGCCTTTC 300
ATGATCCACC AGCTCATGGG GAACGGCGTC TGGCACTTTG GGGAAACCAT GTGCACCCTC 360
ATCACAGCCA TGGACGCCAA CAGTCAGTTC ACTAGCACCT ACATCCTGAC TGCCATGACC 420
ATTGACCGCT ACTTGGCCAC CGTCCACCCC ATCTCCTCCA CCAAGTTCCG GAAGCCCTCC 480
ATGGCCACCC TGGTGATCTG CCTCCTGTGG GCGCTCTCCT TCATCAGTAT CACCCCTGTG 540

642
641

TGGCTCTACG CCAGGCTCAT TCCCTTCCCA GGGGGTGCTG TGGGCTGTGG CATCCGCCTG 600
CCAAACCCGG ACACTGACCT CTACTGGTTC ACTCTGTACC AGTTTTTCCT GGCCTTTGCC 660
CTTCCGTTTG TGGTCATTAC CGCCGCATAC GTGAAAATAC TACAGCGCAT GACGTCTTCG 720
GTGGCCCCAG CCTCCCAACG CAGCATCCGG CTTCGGACAA AGAGGGTGAC CCGCACGGCC 780
ATTGCCATCT GTCTGGTCTT CTTTGTGTGC TGGGCACCCT ACTATGTGCT GCAGCTGACC 840
CAGCTGTCCA TCAGCCGCCC GACCCTCACG TTTGTCTACT TGTACAACGC GGCCATCAGC 900
TTGGGCTATG CTAACAGCTG CCTGAACCCC TTTGTGTACA TAGTGCTCTG TGAGACCTTT 960
CGAAAACGCT TGGTGTTGTC AGTGAAGCCT GCAGCCCAGG GGCAGCTCCG CACGGTCAGC 1020
AACGCTCAGA CAGCTGATGA GGAGAGGACA GAAAGCAAAG GCACCTGAAC TAGT 1074

<210> 5
<211> 262
<212> RNA
<213> Rat
<400> 5
GCGAAUUGGG UACCGGGCCC CCCCUCGAGG UCGACGGUAU CGAUAAGCUU GAUAUCGAAU 60
UCCUGCAGCC CGGGGGAUCC GCCCACUAGU UCAGGUGCCU UUGCUUUCUG UCCUCUCCUC 120
AUCAGCUGUC UGAGCGUUGC UGACCGUGCG GAGCUGCCCC UGGGCUGCAG GCUUCACUGA 180
CAACACCAAG CGUUUUCGAA AGGUCUCACA GAGCACUAUG UACACAAAGG GGUUCAGGCA 240
GCUGUUAGCA UAGCCCAAGC UG 262

<210> 6
<211> 18
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223>
<400> 6
CAACAGCTGC CTCAACCC 18

<210> 7
<211> 18

643
642

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223>

<400> 7

CCTGGTGATC TGCCTCCT 18

<210> 8

<211> 1275

<212> DNA

<213> Human

<400> 8

TAGGTGATGT CAGTGGGAGC CATGAAGAAG GGAGTGGGGA GGGCAGTTGG GCTTGGAGGC 60

GGCAGCGGCT GCCAGGCTAC GGAGGAAGAC CCCCTTCCCA ACTGCGGGGC TTGCGCTCCG 120

GGACAAGGTG GCAGGCGCTG GAGGCTGCCG CAGCCTGCGT GGGTGGAGGG GAGCTCAGCT 180

CGGTTGTGGG AGCAGGCGAC CGGCACTGGC TGGATGGACC TGGAAGCCTC GCTGCTGCCC 240

ACTGGTCCCA ACGCCAGCAA CACCTCTGAT GGCCCCGATA ACCTCACTTC GGCAGGATCA 300

CCTCCTCGCA CGGGGAGCAT CTCCTACATC AACATCATCA TGCCTTCGGT GTTCGGCACC 360

ATCTGCCTCC TGGGCATCAT CGGGAACTCC ACGGTCATCT TCGCGGTCGT GAAGAAGTCC 420

AAGCTGCACT GGTGCAACAA CGTCCCCGAC ATCTTCATCA TCAACCTCTC GGTAGTAGAT 480

CTCCTCTTTC TCCTGGGCAT GCCCTTCATG ATCCACCAGC TCATGGGCAA TGGGGTGTGG 540

CACTTTGGGG AGACCATGTG CACCCTCATC ACGGCCATGG ATGCCAATAG TCAGTTCACC 600

AGCACCTACA TCCTGACCGC CATGGCCATT GACCGCTACC TGGCCACTGT CCACCCCATC 660

TCTTCCACGA AGTTCCGGAA GCCCTCTGTG GCCACCCTGG TGATCTGCCT CCTGTGGGCC 720

CTCTCCTTCA TCAGCATCAC CCCTGTGTGG CTGTATGCCA GACTCATCCC CTTCCCAGGA 780

GGTGCAGTGG GCTGCGGCAT ACGCCTGCCC AACCCAGACA CTGACCTCTA CTGGTTCACC 840

CTGTACCAGT TTTTCCTGGC CTTTGCCCTG CCTTTTGTGG TCATCACAGC CGCATACGTG 900

AGGATCCTGC AGCGCATGAC GTCCTCAGTG GCCCCCGCCT CCCAGCGCAG CATCCGGCTG 960

CGGACAAAGA GGGTGACCCG CACAGCCATC GCCATCTGTC TGGTCTTCTT TGTGTGCTGG 1020

GCACCCTACT ATGTGCTACA GCTGACCCAG TTGTCCATCA GCCGCCCGAC CCTCACCTTT 1080

643

GTCTACTTAT ACAATGCGGC CATCAGCTTG GGCTATGCCA ACAGCTGCCT CAACCCCTTT 1140

GTGTACATCG TGCTCTGTGA GACGTTCCGC AAACGCTTGG TCCTGTCGGT GAAGCCTGCA 1200

GCCCAGGGGC AGCTTCGCGC TGTCAGCAAC GCTCAGACGG CTGACGAGGA GAGGACAGAA 1260

AGCAAAGGCA CCTGA 1275

<210> 9

<211> 422

<212> PRT

<213> Human

<400> 9

MeT Ser Val Gly Ala MeT Lys Lys Gly Val Gly Arg Ala Val Gly Leu

1 5 10 15

Gly Gly Gly Ser Gly Cys Gln Ala Thr Glu Glu Asp Pro Leu Pro Asn

20 25 30

Cys Gly Ala Cys Ala Pro Gly Gln Gly Gly Arg Arg Trp Arg Leu Pro

35 40 45

Gln Pro Ala Trp Val Glu Gly Ser Ser Ala Arg Leu Trp Glu Gln Ala

50 55 60

Thr Gly Thr Gly Trp MeT Asp Leu Glu Ala Ser Leu Leu Pro Thr Gly

65 70 75 80

Pro Asn Ala Ser Asn Thr Ser Asp Gly Pro Asp Asn Leu Thr Ser Ala

85 90 95

Gly Ser Pro Pro Arg Thr Gly Ser Ile Ser Tyr Ile Asn Ile Ile MeT

100 105 110

Pro Ser Val Phe Gly Thr Ile Cys Leu Leu Gly Ile Ile Gly Asn Ser

115 120 125

Thr Val Ile Phe Ala Val Val Lys Lys Ser Lys Leu His Trp Cys Asn

130 135 140

Asn Val Pro Asp Ile Phe Ile Ile Asn Leu Ser Val Val Asp Leu Leu

145 150 155 160

644

Phe Leu Leu Gly MeT Pro Phe MeT Ile His Gln Leu MeT Gly Asn Gly
165 170 175
Val Trp His Phe Gly Glu Thr MeT Cys Thr Leu Ile Thr Ala MeT Asp
180 185 190
Ala Asn Ser Gln Phe Thr Ser Thr Tyr Ile Leu Thr Ala MeT Ala Ile
195 200 205
Asp Arg Tyr Leu Ala Thr Val His Pro Ile Ser Ser Thr Lys Phe Arg
210 215 220
Lys Pro Ser Val Ala Thr Leu Val Ile Cys Leu Leu Trp Ala Leu Ser
225 230 235 240
Phe Ile Ser Ile Thr Pro Val Trp Leu Tyr Ala Arg Leu Ile Pro Phe
245 250 255
Pro Gly Gly Ala Val Gly Cys Gly Ile Arg Leu Pro Asn Pro Asp Thr
260 265 270
Asp Leu Tyr Trp Phe Thr Leu Tyr Gln Phe Phe Leu Ala Phe Ala Leu
275 280 285
Pro Phe Val Val Ile Thr Ala Ala Tyr Val Arg Ile Leu Gln Arg MeT
290 295 300
Thr Ser Ser Val Ala Pro Ala Ser Gln Arg Ser Ile Arg Leu Arg Thr
305 310 315 320
Lys Arg Val Thr Arg Thr Ala Ile Ala Ile Cys Leu Val Phe Phe Val
325 330 335
Cys Trp Ala Pro Tyr Tyr Val Leu Gln Leu Thr Gln Leu Ser Ile Ser
340 345 350
Arg Pro Thr Leu Thr Phe Val Tyr Leu Tyr Asn Ala Ala Ile Ser Leu
355 360 365
Gly Tyr Ala Asn Ser Cys Leu Asn Pro Phe Val Tyr Ile Val Leu Cys
370 375 380
Glu Thr Phe Arg Lys Arg Leu Val Leu Ser Val Lys Pro Ala Ala Gln

385 390 395 400

Gly Gln Leu Arg Ala Val Ser Asn Ala Gln Thr Ala Asp Glu Glu Arg

405 410 415

Thr Glu Ser Lys Gly Thr

420

<210> 10

<211> 31

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223>

<400> 10

GTCGACaTGG aCCTGGaaGC CTCGCTGCTG C 31

<210> 11

<211> 31

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223>

<400> 11

ACTAGTTCAG GTGCCTTTGC TTTCTGTCCT C 31

<210> 12

<211> 33

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223>

<400> 12

AGTCGACATG TCAGTGGGAG CCATGAAGAA GGG 33

<210> 13

<211> 33

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223>

<400> 13

AACTAGTTCA GGTGCCTTTG CTTTCTGTCC TCT 33

<210> 14

<211> 1074

<212> DNA

<213> Human

<400> 14

GTCGACATGG ACCTGGAAGC CTCGCTGCTG CCCACTGGTC CCAACGCCAG CAACACCTCT 60

GATGGCCCCG ATAACCTCAC TTCGGCAGGA TCACCTCCTC GCACGGGGAG CATCTCCTAC 120

ATCAACATCA TCATGCCTTC GGTGTTCGGC ACCATCTGCC TCCTGGGCAT CATCGGGAAC 180

TCCACGGTCA TCTTCGCGGT CGTGAAGAAG TCCAAGCTGC ACTGGTGCAA CAACGTCCCC 240

GACATCTTCA TCATCAACCT CTCGGTAGTA GATCTCCTCT TTCTCCTGGG CATGCCCTTC 300

ATGATCCACC AGCTCATGGG CAATGGGGTG TGGCACTTTG GGGAGACCAT GTGCACCCTC 360

ATCACGGCCA TGGATGCCAA TAGTCAGTTC ACCAGCACCT ACATCCTGAC CGCCATGGCC 420

ATTGACCGCT ACCTGGCCAC TGTCCACCCC ATCTCTTCCA CGAAGTTCCG GAAGCCCTCT 480

GTGGCCACCC TGGTGATCTG CCTCCTGTGG GCCCTCTCCT TCATCAGCAT CACCCCTGTG 540

TGGCTGTATG CCAGACTCAT CCCCTTCCCA GGAGGTGCAG TGGGCTGCGG CATACGCCTG 600

CCCAACCCAG ACACTGACCT CTACTGGTTC ACCCTGTACC AGTTTTTCCT GGCCTTTGCC 660

CTGCCTTTTG TGGTCATCAC AGCCGCATAC GTGAGGATCC TGCAGCGCAT GACGTCCTCA 720

GTGGCCCCCG CCTCCCAGCG CAGCATCCGG CTGCGGACAA AGAGGGTGAC CCGCACAGCC 780

ATCGCCATCT GTCTGGTCTT CTTTGTGTGC TGGGCACCCT ACTATGTGCT ACAGCTGACC 840

CAGTTGTCCA TCAGCCGCCC GACCCTCACC TTTGTCTACT TATACAATGC GGCCATCAGC 900

TTGGGCTATG CCAACAGCTG CCTCAACCCC TTTGTGTACA TCGTGCTCTG TGAGACGTTC 960

~~648~~
647

CGCAAACGCT TGGTCCTGTC GGTGAAGCCT GCAGCCCAGG GGCAGCTTCG CGCTGTCAGC 1020

AACGCTCAGA CGGCTGACGA GGAGAGGACA GAAAGCAAAG GCACCTGAAC TAGT 1074

<210> 15

<211> 1283

<212> DNA

<213> Human

<400> 15

AGTCGACATG TCAGTGGGAG CCATGAAGAA GGGAGTGGGG AGGGCAGTTG GGCTTGGAGG 60

CGGCAGCGGC TGCCAGGCTA CGGAGGAAGA CCCCCTTCCC AACTGCGGGG CTTGCGCTCC 120

GGGACAAGGT GGCAGGCGCT GGAGGCTGCC GCAGCCTGCG TGGGTGGAGG GGAGCTCAGC 180

TCGGTTGTGG GAGCAGGCGA CCGGCACTGG CTGGATGGAC CTGGAAGCCT CGCTGCTGCC 240

CACTGGTCCC AACGCCAGCA ACACCTCTGA TGGCCCCGAT AACCTCACTT CGGCAGGATC 300

ACCTCCTCGC ACGGGGAGCA TCTCCTACAT CAACATCATC ATGCCTTCGG TGTTCGGCAC 360

CATCTGCCTC CTGGGCATCA TCGGGAACTC CACGGTCATC TTCGCGGTCG TGAAGAAGTC 420

CAAGCTGCAC TGGTGCAACA ACGTCCCCGA CATCTTCATC ATCAACCTCT CGGTAGTAGA 480

TCTCCTCTTT CTCCTGGGCA TGCCCTTCAT GATCCACCAG CTCATGGGCA ATGGGGTGTG 540

GCACTTTGGG GAGACCATGT GCACCCTCAT CACGGCCATG GATGCCAATA GTCAGTTCAC 600

CAGCACCTAC ATCCTGACCG CCATGGCCAT TGACCGCTAC CTGGCCACTG TCCACCCCAT 660

CTCTTCCACG AAGTTCCGGA AGCCCTCTGT GGCCACCCTG GTGATCTGCC TCCTGTGGGC 720

CCTCTCCTTC ATCAGCATCA CCCCTGTGTG GCTGTATGCC AGACTCATCC CCTTCCCAGG 780

AGGTGCAGTG GGCTGCGGCA TACGCCTGCC CAACCCAGAC ACTGACCTCT ACTGGTTCAC 840

CCTGTACCAG TTTTTCCTGG CCTTTGCCCT GCCTTTTGTG GTCATCACAG CCGCATACGT 900

GAGGATCCTG CAGCGCATGA CGTCCTCAGT GGCCCCCGCC TCCCAGCGCA GCATCCGGCT 960

GCGGACAAAG AGGGTGACCC GCACAGCCAT CGCCATCTGT CTGGTCTTCT TTGTGTGCTG 1020

GGCACCCTAC TATGTGCTAC AGCTGACCCA GTTGTCCATC AGCCGCCCGA CCCTCACCTT 1080

TGTCTACTTA TACAATGCGG CCATCAGCTT GGGCTATGCC AACAGCTGCC TCAACCCCTT 1140

TGTGTACATC GTGCTCTGTG AGACGTTCCG CAAACGCTTG GTCCTGTCGG TGAAGCCTGC 1200

AGCCCAGGGG CAGCTTCGCG CTGTCAGCAA CGCTCAGACG GCTGACGAGG AGAGGACAGA 1260

AAGCAAAGGC ACCTGAACTA GTT 1283

<210> 16

<211> 420

<212> RNA

<213> Human

<400> 16

CAAAAGCUGG AGCUCCACCG CGGUGGCGGC CGCUCUAGCC CACUAGUUCA GGUGCCUUUG 60

CUUUCUGUCC UCUCCUCGUC AGCCGUCUGA GCGUUGCUGA CAGCGCGAAG CUGCCCCUGG 120

GCUGCAGGCU UCACCGACAG GACCAAGCGU UUGCGGAACG UCUCACAGAG CACGAUGUAC 180

ACAAAGGGGU UGAGGCAGCU GUUGGCAUAG CCCAAGCUGA UGGCCGCAUU GUAUAAGUAG 240

ACAAAGGUGA GGGUCGGGCG GCUGAUGGAC AACUGGGUCA GCUGUAGCAC AUAGUAGGGU 300

GCCCAGCACA CAAAGAAGAC CAGACAGAUG GCGAUGGCUG UGCGGGUCAC CCUCUUUGUC 360

CGCAGCCGGA UGCUGCGCUG GGAGGCGGGG GCCACUGAGG ACGUCAUGCG CUGCAGGAUC 420

650-649

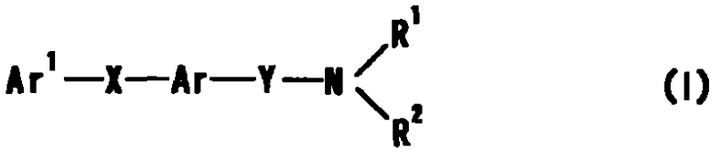
【書類名】要約

【要約】

【課題】肥満症の予防・治療剤などとして有用なメラニン凝集ホルモン拮抗剤を提供する。

【解決手段】式

【化１】



(I)

[式中、Ar^1は置換基を有していてもよい芳香族基を，
ＸおよびＹは同一または異なって主鎖の原子数１ないし６のスペーサーを；
Arは4ないし8員非芳香環と縮合していてもよく、さらに置換基を有していてもよい単環式芳香環を；
R^1およびR^2は水素原子または置換基を有していてもよいC_{1-6}アルキルを示すか、R^1とR^2とは隣接する窒素原子ともに置換基を有していてもよい含窒素複素環を形成し、R^2はArとともにスピロ環を形成していてもよい]で表される化合物またはその塩を含有してなるメラニン凝集ホルモン拮抗剤。

【選択図】なし

654
650

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号　〔０００００２９３４〕

１　変更年月日　１９９２年　１月２２日
　［変更理由］　住所変更
　　住　所　大阪府大阪市中央区道修町四丁目１番１号
　　氏　名　武田薬品工業株式会社

出証特２０００－３０６２１１７

652, 651

105605-b

OFICINA DE PATENTES
GOBIERNO JAPONES

El presente tiene por finalidad certificar que el documento que se anexa es copia fiel de la siguiente solicitud tal como se inscribe en esta oficina

Fecha de la solicitud 20 de septiembre de 1999

Numero de solicitud Heisei11-266298

Solicitante(s) Takeda Chemical Industries, Ltd

4 de agosto de 2000

Comisario de la Oficina de Patentes Kouzou Oikawa

Certificado numero 2000-3062113

653
652

[Nombre del documento] Solicitud de Patente

[Numero de registro por el solicitante] A99180

[Fecha de registro] 20 de septiembre de 1999 (11° año de Heisei)

[Destinatario] El Comisario de la OPJ

[CIP] C07C211/03

[Titulo de la invención] Antagonista de la hormona concentradora de la melanina

[Numero de reivindicaciones] 12

[Inventor]

[Direccion] 2-40, Maruyamadai 2-chome, Kawanishi, HYOGO

[Nombre] Kaneyoshi KATO

[Inventor]

[Direccion] 3-5-204, Hachizuka 3-chome, Ikeda, OSAKA

[Nombre] Jun TERAUCHI

654
693

[Inventor]

[Direccion] 7-9-702, Kasuga 1-chome, Tsukuba, IBARAKI

[Nombre] Masaaki MORI

[Inventor]

[Direccion] 1077-50, Oaza-yatabe, Tsukuba, IBARAKI

[Nombre] Nobuhiro SUZUKI

[Inventor]

[Direccion] 12-1-605, Matsushiro 3-chome, Tsukuba, IBARAKI

[Nombre] Yukio SHIMOMURA

[Inventor]

[Direccion] 5-3-B305, Umezono 2-chome, Tsukuba, IBARAKI

[Nombre] Shiro TAKEKAWA

[Solicitante]

[Numero de identificacion] 000002934

[Nombre] Takeda Chemical Industries, Ltd

[Abogado]

[Numero de identificacion] 100073955

[Abogado de patentes]

[Nombre] Tadao ASAHINA

[Abogado elegido]

[Numero de identificacion] 100110456

[Abogado de patentes]

[Nombre] Tsutomu UCHIYAMA

[Indicacion de la tasa]

[Numero de la cuenta de deposito] 005142

[Tasa (yen)] 21000

656
655

[Lista del documento adjunto]

[Documento] Especificacion 1

[Documento] Resumen 1

[Numero del poder general] 9000053

[Numero del poder general] 9721047

[Requerimiento de recibo y prueba] sí

6557
656

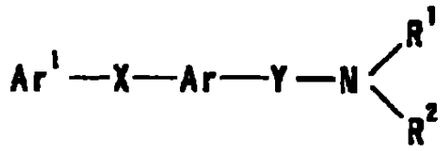
[Nombre del documento] Especificación

[Título de la invención] Antagonista de la hormona concentradora de la melanina

[Reivindicaciones]

[Reivindicación 1]

Un antagonista de la hormona concentradora de la melanina, el cual comprende un compuesto de la fórmula



(I)

en la cual Ar^1 es un grupo aromático, el cual puede tener sustituyentes,

X e Y son independientemente entre sí un espaciador que tiene una cadena principal de 1 a 6 átomos,

Ar es un anillo aromático monocíclico que puede estar condensado con un anillo no aromático de 4 a 8 miembros, y que puede tener otros sustituyentes,

658
657

R^1 y R^2 son, en forma independiente, un átomo de hidrogeno o un alquilo C_{1-6}, que pueden tener sustituyentes, R^1 y R^2, junto con el atomo de nitrogeno adyacente, puede formar un anillo hetero con contenido de nitrogeno, que puede tener sustituyentes, R^2 puede formar un anillo espiro junto con Ar, o una sal del mismo

[Reivindicacion 2]

Un antagonista de acuerdo con la reivindicacion 1, caracterizado porque el grupo aromatico para Ar^1 es un grupo de hidrocarburos aromaticos monociclico o condensado policiclico C_{6-14}

[Reivindicación 3]

Un antagonista de acuerdo con la reivindicacion 1, caracterizado porque el grupo aromatico para Ar^1 es un grupo formado al eliminar un atomo de hidrogeno opcional de un ensamble de anillo aromatico, en el cual 2 o 3 grupos de hidrocarburos aromaticos monociclico o condensado policiclico C_{6-14} estan enlazados directamente mediante enlaces simples

[Reivindicacion 4]

Un antagonista de acuerdo con la reivindicacion 1, caracterizado porque Ar^1 es fenilo o bifenililo, cada uno de los cuales puede tener entre 1 o 2 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en aralquiloxi C_{7-19}, que puede tener sustituyentes, ariloxi C_{6-14}, que puede tener

sustituyentes, aril C_{6-14}-carbonilo que puede tener sustituyentes, arilo C_{6-14}-carbamoilo que puede tener sustituyentes, anillo heteroaromatico-carbamoilo, que puede tener sustituyentes, aril C_{6-14}-carboxamida que puede tener sustituyentes, aralquil C_{7-19}-carboxamida que puede tener sustituyentes, anillo heteroaromatico-carboxamida que puede tener sustituyentes, N-(aril C_{6-14}-carbonilo que puede tener sustituyentes)-N-alquilamino C_{1-6}, arilamino C_{6-14}-carbonilamino que puede tener sustituyentes, arilsulfonilamino C_{6-14} que puede tener sustituyentes, aril-carboniloxi C_{6-14} que puede tener sustituyentes

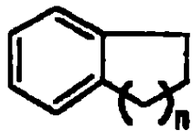
[Reivindicacion 5]

Un antagonista de acuerdo con la reivindicacion 1, caracterizado porque el "espaciador que tiene una cadena principal de 1 a 6 atomos" para X e Y es un grupo bivalente, que consiste en 1 a 3 especies seleccionadas entre -O-, -S-, -CO-, -SO-, $-SO_2-$, $-NR^8-$ (R^8 es un atomo de hidrogeno, alquilo C_{1-6} opcionalmente halogenado, alquilo C_{1-6} –carbonilo opcionalmente halogenado, alquilo C_{1-6} –sulfonilo opcionalmente halogenado), y un grupo de hidrocarburos no ciclico C_{1-6} bivalente opcionalmente halogenado

[Reivindicación 6]

Un antagonista de acuerdo con la reivindicacion 1, caracterizado porque el Ar es un anillo de la fórmula

660
659



en la cual n es un numero entero comprendido entre 1 y 4

[Reivindicacion 7]

Un antagonista de acuerdo con la reivindicacion 1, caracterizado porque R^1 y R^2 son respectivamente alquilo C_{1-6}

[Reivindicación 8]

Un antagonista de acuerdo con la reivindicacion 1, el cual es un agente para la prevencion o el tratamiento de las enfermedades producidas por una hormona concentradora de la melanina

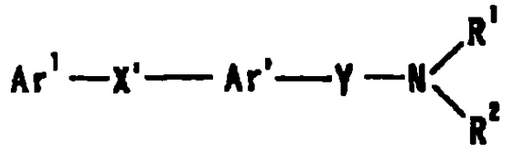
[Reivindicacion 9]

Un antagonista de acuerdo con la reivindicacion 1, el cual es un agente para la prevencion o el tratamiento de la obesidad

[Reivindicacion 10]

Un compuesto de la formula

664
660



(I')

en la cual Ar^1 es un grupo aromatico que puede tener sustituyentes,
Y es un espaciador que tiene una cadena principal constituida por 1 a 6 átomos,
R^1 y R^2 constituyen, en forma independiente, un átomo de hidrogeno o un alquilo C_{1-6}, que puede tener un sustituyente, R^1 y R^2 junto con el atomo de nitrógeno adyacente, pueden formar un anillo hetero con contenido de nitrógeno, que puede tener sustituyentes,
(con la condición de que la N-[2-(N,N-dimetilamino)metil-6-tetralinil]-4-bifenil-il-carboxamida quede excluida), o una sal del mismo

[Reivindicación 11]

Una composicion farmaceutica que comprende un compuesto o una sal del mismo tal como se definio en la reivindicacion 10

[Reivindicacion 12]

Un profarmaco de un compuesto tal como se definió en la reivindicación 10

[Descripcion detallada de la invención]

[Campo tecnico al que pertenece la invencion]

La presente invención se relaciona con un antagonista de la hormona concentradora de la melanina, el cual resulta de utilidad como un agente destinado a la prevencion o al tratamiento de la obesidad, etc

[Arte previo]

La conducta en la alimentación constituye una accion esencial para muchos seres vivientes, entre los que se incluyen los seres humanos Por lo tanto, si se producen irregularidades en la conducta en la alimentacion, es frecuente que se susciten trastornos, a menudo relacionados con enfermedades, en las actividades normales que mantienen la vida Junto con los cambios recientes operados en nuestro entorno de la dieta, la obesidad se está convirtiendo actualmente en un problema social Por otro lado, la obesidad no solo constituye un serio factor de riesgo para las enfermedades que se relacionan con el estilo de vida, como por ejemplo, la diabetes, la hipertensión y la arteriosclerosis, tambien resulta ampliamente conocido que el mayor peso corporal redunda en cargas excesivas sobre las articulaciones, como por ejemplo, las articulaciones de las rodillas, lo cual causa artritis y dolor

El 'boom" de la dieta, etc demuestra que existe un porcentaje potencialmente elevado de la población que desea reducir el peso de su

cuerpo, por otra parte, se ha dado cuenta de muchos casos de problemas en la alimentacion, tales como los excesos en las comidas, que se producen por motivos tales como la neurosis hereditaria o la neurosis causada por el estres

Por lo tanto, se han llevado a cabo una investigacion y un desarrollo exhaustivo de los agentes destinados a la prevención o al tratamiento de la obesidad o de los agentes para inhibir el apetito, durante largo tiempo

El farmaco anorexigeno que actua a nivel central, mazindol, hoy en dia se comercializa en plaza

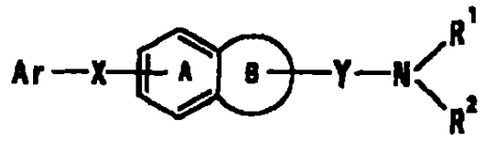
En los ultimos tiempos se han descubierto muchos de los factores para controlar el apetito, tales como la leptina, y el desarrollo de agentes de anti-obesidad o agentes anorexigenos que regularan las funciones de estos factores para el control del apetito está avanzando

En particular, es sabido que la hormona concentradora de la melanina (en adelante, también abreviada como "MCH", del ingles *Melanine-Control Hormone*) se origina en el hipotalamo y tiene una accion orexigenica Por otro lado, se ha informado que a pesar de que el comportamiento de los ratones *knock-out* de la MCH fue normal, la cantidad de ingestas alimentarias por parte de estos ratones *knock-out* de la MCH fue significativamente menor y que tenian menos peso que los ratones normales [Nature, Vol 396, p 670, 1998] Esto indica que si se produjera un antagonista de la MCH, seria de esperar que fuera un

excelente agente anorexigeno o agente anti-obesidad, pero en la actualidad no existe un compuesto conocido, en especial compuestos del tipo peptidico, que posean acciones antagonicas del MCH

Por otro lado, los siguientes compuestos se conocen como derivados de amina

1) la WO 98/38156 describe un compuesto de la formula

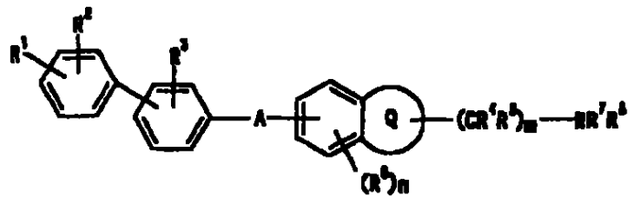


en la cual Ar es un grupo aromatico de un ensamble de anillo opcionalmente sustituido o un grupo aromático condensado, opcionalmente sustituido, X es un enlace, etc , Y es un grupo de hidrocarburos alifatico C_{1-6}, bivalente opcionalmente sustituido, que puede tener un átomo de azufre o de oxigeno interviniente, R^1 y R^2 son, en forma independiente, un atomo de hidrógeno o un alquilo inferior opcionalmente sustituido, o R^1 y R^2, junto con el atomo de nitrógeno adyacente, forman un anillo hétero que contiene nitrogeno, opcionalmente sustituido, el Anillo A es un anillo de benceno que puede tener otros sustituyentes, además de los grupos de la formula -X-Ar, en la cual cada símbolo tiene el mismo significado que se definiera con anterioridad, el Anillo B es un anillo de 4 a 8 miembros que puede tener otros sustituyentes, ademas del grupo de la formula $-Y-NR^1R^2$ en la cual, simbolo tiene el mismo significado que se definiera con anterioridad,

665
664

con la condición de que el anillo condensado formado por el anillo A y el anillo B sea un anillo de indol, el grupo de la formula -X-Ar, en la que cada simbolo tiene el mismo significado que se definiera con anterioridad se sustituye en la posición 4-, 6-, ó 7- del anillo de indol, o su sal, que tiene una accion de inhibición de la produccion y secreción de la proteina β-amiloide

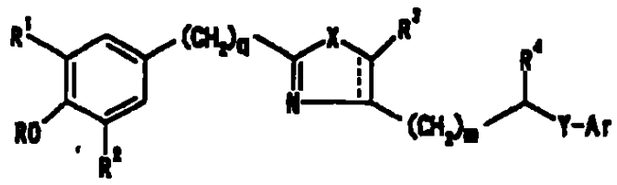
2) La WO 95/32967 describe un compuesto de la formula



en la cual A es CONR, donde R es hidrogeno o alquilo C_{1-6}, Q es un anillo hétero de 5 a 7 miembros, opcionalmente sustituido, el cual contiene de 1 a 3 heteroatomos seleccionados entre oxigeno, nitrógeno o azufre, R^1 es hidrógeno, halogeno, etc , R^1 y R^2 son, en forma independiente, hidrógeno, halogeno, etc , R_4 y R_5 son, en forma independiente, hidrogeno o alquilo C_{1-6}, R^6 es halógeno, hidroxi, etc , R_7 y R_8 son, en forma independiente, hidrogeno, alquilos C_{1-6}, etc , m es de 0 a 4, n es 1 o 2, o su sal, que tiene una actividad antagonista de la 5HT1D y puede esperarse que mejore la anorexia

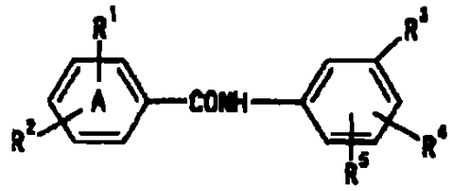
3) La WO 98/15274 describe un compuesto de la fórmula

666 665



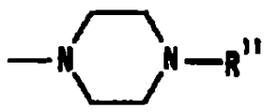
en la cual Ar es fenilo, etc , X es -O- o -S-, Y es CR^5R^5 - donde R^5 es H y R^5 es -H, etc , Z es $-CH_2-$ o -N-, R es H o –alquilo (C_1-C_6), R^1 y R^2 son, en forma independiente, -alquilo (C_1-C_6), etc , R^3 es H etc , R^4 es hidrógeno, eta , m es un numero entero comprendido entre 0 y 2 q es 0 ó 1 n es un numero entero comprendido entre 0 y 4, p es un numero entero comprendido entre 1 y 6, t es un numero entero comprendido entre 1 y 4, el cual tiene una actividad anti-oxidante y puede esperarse que mejore el mal de Alzheimer

4) EP 533 266



en la cual R^1 es halógeno, etc R^2 es fenilo opcionalmente sustituido por 1 o 2 sustituyentes seleccionados entre halogeno, etc R^3 es

667
666



R^4 y R^5 son, en forma independiente, hidrogeno, halogeno, etc , R^{11} es hidrógeno o alquilo C_{1-6}, que tiene una actividad antagonista de 5HT1D y que puede esperarse que mejore la anorexia

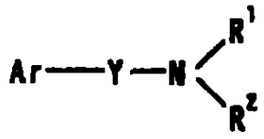
[Problemas a resolver por medio de la invencion]

Se ha buscado intensamente el desarrollar un antagonista de la hormona concentradora de la melanina que resulte de utilidad como un agente destinado a la prevencion o al tratamiento de la obesidad, que sea excelente en la absorbencia oral y seguro

[Formas de resolver los problemas]

Como resultado de los estudios intensivos sobre los compuestos con una accion antagonica de la MCH, los presentes inventores hallaron un derivado que se obtiene mediante la introduccion de un grupo de la fórmula Ar^1-X- donde cada simbolo tiene el significado que se define en la presente con posterioridad, en un compuesto de la formula

668
667



en la cual Ar^1 es un grupo aromatico, el cual puede tener sustituyentes,

X e Y son independientemente entre si un espaciador que tiene una cadena principal de 1 a 6 atomos,

Ar es un anillo aromatico monociclico que puede estar condensado con un anillo no aromatico de 4 a 8 miembros, y que puede tener otros sustituyentes,

R^1 y R^2 son, en forma independiente, un atomo de hidrogeno o un alquilo C_{1-6}, que pueden tener sustituyentes, R^1 y R^2, junto con el atomo de nitrógeno adyacente, pueden formar un anillo hetero con contenido de nitrogeno, que puede tener sustituyentes, R^2 puede formar un anillo espiro junto con Ar, o una sal del mismo

2) Un antagonista de acuerdo con el punto 1 anterior, caracterizado porque el grupo aromatico para Ar^1 es un grupo de hidrocarburos aromaticos monociclico o condensado policiclico C_{6-14}

3) Un antagonista de acuerdo con el punto 1 anterior, caracterizado porque el grupo aromático para Ar^1 es un grupo formado al eliminar un atomo de hidrogeno opcional de un ensamble de anillo aromatico, en el

669
668

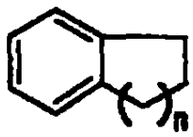
cual 2 o 3 grupos de hidrocarburos aromaticos monociclico o condensado policiclico C_{6-14} estan enlazados directamente mediante enlaces simples

4) Un antagonista de acuerdo con el punto 1 anterior, caracterizado porque Ar^1 es fenilo o bifenililo, cada uno de los cuales puede tener entre 1 o 2 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en aralquil xi C_{7-19}, que puede tener sustituyentes, ariloxi C_{6-14}, que puede tener sustituyentes, aril C_{6-14}-carbonilo que puede tener sustituyentes, arilo C_{6-14}-carbamoilo que puede tener sustituyentes, anillo heteroaromático-carbamoilo, que puede tener sustituyentes, aril C_{6-14}-carboxamida que puede tener sustituyentes, aralquil C_{7-19}-carboxamida que puede tener sustituyentes, anillo heteroaromatico-carboxamida que puede tener sustituyentes, N-(aril C_{6-14}-carbonilo que puede tener sustituyentes)-N-alquilamino C_{1-6}, arilamino C_{6-14}-carbonilamino que puede tener sustituyentes, arilsulfonilamino C_{6-14} que puede tener sustituyentes, aril-carboniloxi C_{6-14} que puede tener sustituyentes

5) Un antagonista de acuerdo con el punto 1 anterior, caracterizado porque el "espaciador que tiene una cadena principal de 1 a 6 atomos" para X e Y es un grupo bivalente, que consiste en 1 a 3 especies seleccionadas entre -O-, -S-, -CO-, -SO-, $-SO_2-$, $-NR^8-$ (R^8 es un atomo de hidrogeno, alquilo C_{1-6} opcionalmente halogenado, alquilo C_{1-6} – carbonilo opcionalmente halogenado, alquilo C_{1-6}–sulfonilo opcionalmente halogenado), y un grupo de hidrocarburos no ciclico C_{1-6} bivalente opcionalmente halogenado

~~670~~ 669

6) Un antagonista de acuerdo con el punto 1 anterior, caracterizado porque el Ar es un anillo de la formula



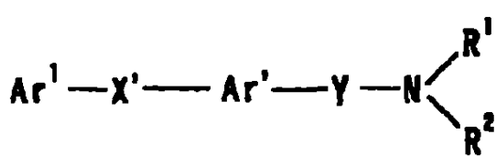
en la cual n es un numero entero comprendido entre 1 y 4

7) Un antagonista de acuerdo con el punto 1 anterior, caracterizado porque R^1 y R^2 son respectivamente alquilo C_{1-6}

8) Un antagonista de acuerdo con el punto 1 anterior, el cual es un agente para la prevencion o el tratamiento de las enfermedades producidas por una hormona concentradora de la melanina

9) Un antagonista de acuerdo con el punto 1 anterior, el cual es un agente para la prevención o el tratamiento de la obesidad

10) Un compuesto de la formula



(I')

671
670

en la cual Ar^1 es un grupo aromatico que puede tener sustituyentes,
Y es un espaciador que tiene una cadena principal constituida por 1 a 6 atomos,
R^1 y R^2 constituyen, en forma independiente, un atomo de hidrogeno o un alquilo C_{1-6}, que puede tener sustituyentes, R^1 y R^2 junto con el atomo de nitrógeno adyacente, pueden formar un anillo hetero con contenido de nitrogeno, que puede tener sustituyentes,
(con la condicion de que la N-[2-(N,N-dimetilamino)metil-6-tetralinil]-4-bifenil-il-carboxamida quede excluida), o una sal del mismo

11) Una composición farmacéutica que comprende un compuesto o una sal del mismo tal como se definio en el punto 10 anterior

12) Un profarmaco de un compuesto tal como se definio en el punto 10 anterior

Los ejemplos del "grupo aromatico" en el "grupo aromatico que puede tener sustituyentes" para Ar^1 incluyen los grupos aromáticos monociclicos, los grupos aromaticos condensados y grupos aromaticos de con ensamble de anillos

Los ejemplos de los grupos aromaticos monociclicos de interés incluyen los grupos univalentes que pueden formarse eliminando un atomo de hidrogeno opcional de un anillo aromatico monociclico Los ejemplos de los "anillos aromaticos monociclicos" incluyen un anillo de benceno y un anillo heteroaromatico de 5 o 6 miembros

Los ejemplos del "anillo heteroaromatico de 5 o 6 miembros" incluyen un anillo heteroaromático de 5 o 6 miembros que contiene uno o mas (por ejemplo, entre 1 y 3) heteroatomos detectados de entre los siguientes atomos nitrógeno, azufre y oxigeno, ademas de un atomo de carbono Concretamente pueden mencionarse tiofeno, furano, pirrol, imidazol, pirazol, tiazol, isotiazol, oxazol, isoxazol, piridina, pirazina, pirimidina, piridazina, 1,2,4- oxadiazol, 1,3,4-oxadiazol, 1,2,4-tiadiazol, 1,3,4-tiadiazol, furazano, etc

Los ejemplos concretos de los "grupos aromáticos monociclicos" incluyen fenilo, 2- o 3-tienilo, 2-, 3-, o 4-piridilo, 2- o 3-furilo, 2-, 4- o 5-tiazonilo, 2- 4- ó 5-oxazolilo, 1-, 3- o 4-pirazolilo, 2-pirazinilo, 2-, 4- o 5-pirimidinilo, 1-, 2- o 3-pirrolilo, 1-, 2- o 4-imidazolilo, 3- o 4-piridazinilo, 3-isotiazolilo, 3-isooxazolilo, 1, 2,4-oxadiazol-5-ilo, 1,2 4-oxadiazol-3-ilo

Los "grupos aromaticos condensados" se refieren a un grupo univalente que puede formarse mediante la eliminacion de un átomo de hidrogeno opcional de los anillos aromaticos policiclicos condensados (con preferencia biciclicos a tetraciclicos, con mayor preferencia, biciclicos o triciclicos) Los ejemplos de los "grupos aromaticos condensados" incluyen los hidrocarburos aromaticos policiclicos condensados, los anillos hetero aromaticos policiclicos condensados

Los ejemplos de los "hidrocarburos aromaticos policiclicos condensados" incluyen los hidrocarburos aromáticos policiclicos

673
672

(biciclicos o triciclicos) condensados C_{9-14} (por ejemplo, naftaleno, indeno, fluoreno, antraceno, etc)

Los ejemplos de los "anillos heteroaromaticos policiclicos condensados" incluyen los anillos heteroaromaticos policiclicos condensados, de 9 a 14 miembros, con preferencia, con 9 o 10 miembros, que contienen uno o mas heteroatomos (por ejemplo, de 1 a 4 atomos) seleccionados entre atomos de nitrógeno, azufre y oxigeno, además de los átomos de carbono Los ejemplos concretos de los "anillos heteroaromaticos policiclicos condensados" incluyen benzofurano, benzimidazol, benzoxazol, benzotiazol, benzisotiazol, nafto[2,3-b]tiofeno, isoquinolina, quinolina, indol, quinoxalina, fenantridina, fenotiadina, fenoxazina, ftaladina, naftilidina, quinazolina, cinolina, carbazol, ß-carbolina, acridina, fenazina, ftalimida, tioxanteno

Los ejemplos concretos de los "grupos aromaticos condensados" incluyen 1-naftilo, 2-naftilo, 2-, 3-, 4-, 5- u 8-quinolilo, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- u 8-isoquinolilo, 1-, 2-, 3 - , 4 - , 5 - , 6 - o 7 - indolilo 1- , 2 -, 4 - o 5 - isoindolilo, 1-, 5- o 6-ftalazinilo, 2-, 3- o 5-quinoxalinilo, 2-, 3-, 4-, 5- o 6-benzofuranilo, 2-, 4-, 5- o 6-benzotiazolilo, 1-, 2-, 4-, 5- o 6-benzimidazolilo

El "grupo aromatico con ensamble de anillos" se refiere a un grupo que se forma al eliminar un atomo de hidrógeno opcional de un ensamble de anillos aromaticos, donde 2 o mas (con preferencia 2 o 3) anillos aromaticos estan enlazados directamente mediante enlaces simples, y

donde la cantidad de enlaces que unen directamente a los anillos es igual al numero de sistemas de anillos menos uno

Los ejemplos de los ensambles de anillos aromaticos incluyen un ensamble de anillos aromaticos formado por 2 o 3 (con preferencia 2) especies seleccionadas entre hidrocarburos aromaticos policiclicos condensados o monociclicos C_{6-14} (por ejemplo benceno y naftaleno) y anillos heteroaromaticos de 5 a 10 miembros (con preferencia, de 5 ó 6 miembros)

Los ejemplos preferidos del ensamble de anillos aromaticos incluyen el ensamble de anillos aromáticos que comprende 2 o 3 anillos aromáticos seleccionados entre benceno, naftaleno, piridina, pirimidina, tiofeno, furano, tiazol, isotiazol, oxazol, 1,2,4-oxadiazol, 1,3,4-oxadiazol, 1,2,4-tiadiazol, 1,3,4-tiadiazol, quinolina, isoquinolina, indol, benzotiofeno, benzoxazol, benzotiazol y benzofurano

Los ejemplos concretos de los "grupos aromáticos de ensambles de anillos" incluyen 2-, 3- o 4-bifenilo, 3-(1-naftil)-1,2,4-oxadiazol-5-ilo, 3-(2-naftil)-1,2,4-oxadiazol-5-ilo, 3-(2-benzofuranil)-1,2,4-oxadiazol-5-ilo, 3-fenil-1,2,4-oxadiazol-5-ilo, 3-(2-benzoxazolil)-1,2,4-oxadiazol-5-ilo, 3-(3-indolil)-1,2,4-oxadlazol-5-ilo, 3-(2-indolil)-1,2,4-oxadiazol-5-il 4-feniltiazol-2-ilo, 4-(2-benzofuranil)tiazol-2-ilo, 4-fenil-1,3-oxazol-5-ilo, 5-fenil-lsotiazol-4-ilo, 5-feniloxazol-2-ilo, 4-(2-tienil)fenilo, 4-(3-tienil)fenilo, 3-(3-piridil)fenilo, 4-(3-piridil)fenilo, 6-fenil-3-piridilo, 5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-ilo, 4-(2-naftil)fenilo, 4-(2-benzofuranil)fenilo,

4,4'-terfenilo

Los grupos que se prefieren entre los "grupos aromaticos" antes citados son los grupos aromaticos policíclicos condensados o monocíclicos C_{6-14} (con preferencia, fenilo, etc)", un grupo formado mediante la eliminacion de un átomo de hidrogeno opcional de un ensamble de anillos aromaticos donde 2 o 3 grupos de hidrocarburos aromaticos policiclicos condensados o monocíclicos C_{6-14} estan enlazados directamente mediante enlaces simples (con preferencia, 2-, 3- ó 4-bifenililo, 4,4-terfenilo, etc)"

Los ejemplos de los "sustituyentes" en el "grupo aromatico que puede tener sustituyentes" para Ar^1 incluyen oxo, átomos de halogeno, por ejemplo, fluor, cloro, bromo, yodo, etc), alquilendioxi C_{1-3} (por ejemplo, metilendioxi, etilendioxi, etc), nitro, ciano, alquilo C_{1-6} opcionalmente hidrogenado, hidroxi-alquilo C_{1-6}, ariloxi C_{6-14}-alquilo C_{1-6} (por ejemplo, fenoximetilo, etc), alquilo C_{1-6}-arilo C_{6-14}-alquenilo C_{2-6} (por ejemplo, metilfeniletenilo, etc), cicloalquilo C_{3-6} opcionalmente halogenado, alcoxi C_{1-6} opcionalmente halogenado, alquiltio C_{1-6} opcionalmente halogenado, aralquilo C_{7-19} que puede tener sustituyentes, hidroxi, ariloxi C_{6-14} que puede tener sustituyentes, aralquiloxi $C_{7\,19}$ que puede tener sustituyentes, arilo C_{6-14}-carbamoilo, que puede tener sustituyentes, amino, amino-alquilo C_{1-6} (por ejemplo, aminometilo, aminoetilo, aminopropilo, aminobutilo, etc), mono-alquilamino C_{1-6} (por ejemplo, metilamino, etilamino, propilamino, isopropilamino, butilamino, etc), di-alquilamino C_{1-6} (por ejemplo, dimetilamino, dietilamino, dipropilamino, dibutilamino,

etilmetilamino, etc), mono-alquilamino C_{1-6}-alquilo C_{1-6} (por ejemplo, metilaminometilo, etilaminometilo, propilaminometilo, isopropilaminoetilo, butilaminoetilo, etc), di-alquilamino C_{1-6} –alquilo C_{1-6} (por ejemplo, dimetilaminometilo, dietilaminometilo, dipropilaminometilo, diisopropilaminoetilo, dibutilaminoetilo, etc), amino cíclico saturado, con 5 a 7 miembros, que puede tener sustituyentes, acilo, acilamino, aciloxi

El "grupo aromático" para Ar^1 puede tener 1 a 5, con preferencia, 1 a 3, de los sustituyentes mencionados con anterioridad, en una posición sustituible en el grupo aromatico Cuando la cantidad de sustituyentes es 2 o mas, cada uno de los sustituyentes puede ser igual o diferente

Los ejemplos del "alquilo C_{1-6} opcionalmente halogenado" incluyen alquilo C_{1-6} (por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, tert-butilo, pentilo, hexilo, etc) que puede tener de 1 a 5, con preferencia entre 1 y 3, átomos de halogeno (por ejemplo, fluor, cloro, bromo, yodo, etc) Los ejemplos concretos incluyen metilo, clorometilo, difluorometilo, triclorometilo, trifluorometilo, etilo, 2-bromoetilo, 2,2,2-trifluoetilo, pentafluoetilo, propilo, 3,3,3-trifluopropilo, isopropilo, butilo, 4,4,4-trifluobutilo, isobutilo, sec-butilo, tert-butilo, pentilo, isopentilo, neopentilo, 5,5,5-trifluopentilo, hexilo, 6,6,6-trifluohexilo

Los ejemplos del antes referido "cicloalquilo C_{1-6} opcionalmente halogenado" incluyen cicloalquilo C_{3-6} (por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, etc) que pueden tener entre 1 y 5, con preferencia, de 1 a 3, atomos de halogeno (por ejemplo, fluor, cloro,

bromo, yodo, etc) Los ejemplos concretos incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, 4,4-diclorociclohexilo, 2,2,3,3-tetrafluociclopentilo, 4-clorociclohexilo

Los ejemplos del antes citado "alcoxi C_{1-6} opcionalmente halogenado' incluyen alcoxi C_{1-6} (por ejemplo metoxi, etoxi, propoxi, butoxi, pentiloxi, etc) que puede tener de 1 a 5, con preferencia, entre 1 y 3, atomos de halógeno (por ejemplo, fluor, cloro, bromo, yodo, etc) Los ejemplos concretos incluyen metoxi, difluometoxi, trifluometoxi, etoxi, 2,2,2-trifluoetoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, 4,4,4-trifluobutoxi, isobutoxi, sec-butoxi, pentiloxi, hexiloxi

Los ejemplos del antes mencionado "alquiltio C_{1-6} opcionalmente halogenado" incluyen alquiltio C_{1-6} (por ejemplo, metiltio, etiltio, propiltio, isopropiltio, butiltio, sec-butiltio, tert-butiltio, etc) que puede tener entre 1 y 5, con preferencia, de 1 a 3, atomos de halógeno (por ejemplo, fluor, cloro, bromo, yodo, etc) Los ejemplos concretos incluyen metiltio, difluorometiltio, trifluorometiltio, etiltio, propiltio, isopropiltio, butiltio, 4,4,4-trifluobutiltio, pentiltio, hexiltio

Los ejemplos del "aralquilo $C_{7\ 19}$" en los antes citados "aralquilo C_{7-19} que puede tener sustituyentes" incluyen bencilo, fenetilo, difenilmetilo, trifenilmetilo, 1-naftilmetilo, 2-naftilmetilo, 2,2-difeniletilo, 3-fenilpropilo, 4-fenilbutilo, 5-fenilpentilo El bencilo se prefiere particularmente

Los ejemplos de los "sustituyentes" en el antes citado "aralquilo C_{7-19}

678
677

que puede tener sustituyentes" incluyen átomos de halógeno (por ejemplo, fluor, cloro, bromo, yodo, etc), alquilen C_{1-3}-dioxi (por ejemplo, metilendioxi, etilendioxi, etc), nitro, ciano, alquilo C_{1-6}, opcionalmente halogenado, cicloalquilo C_{3-6} opcionalmente halogenado, alcoxi C_{1-6} opcionalmente halogenado, alquiltio C_{3-6} opcionalmente halogenado, hidroxi, amino, mono- alquilamino C_{1-6} (por ejemplo, metilamin , etilamino, propilamino, isopropilamino, butilamino, etc), di-alquilamino C_{1-6} (por ejemplo, dimetilamino, dietilamino, dipropilamino, dibutilamino, etilmetilamino, etc), amino-alquilo C_{1-6} (por ejemplo, aminometilo, aminoetilo, aminopropilo, aminobutilo, etc), mono- alquilamino C_{1-6} alilo C_{1-6} (por ejemplo, metilaminometilo, etilaminometilo, propilaminometilo, isopropilaminoetilo, butilaminoetilo, etc), di-alquilamino C_{1-6}- alquilo C_{1-6} (por ejemplo, dimetilaminometilo, dietilaminometilo, dipropilaminometilo, diisopropilaminoetilo, dibutilaminoetilo, etc), formilo, carboxi, carbamoilo, tiocarbamoilo, alquilo C_{1-6} opcionalmente halogenado-carbonilo, alcoxi C_{1-6}-carbonilo (por ejemplo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, propoxicarbonilo, tert-butoxicarbonilo, etc), mono-alquilo C_{1-6}-carbamoilo (por ejemplo, metilcarbamoilo, etilcarbamoilo, etc), di-alquilo C_{1-6}-carbamoilo (por ejemplo, dimetilcarbamoilo, dietilcarbamoilo, etilmetilcarbamoilo, etc), alquilsulfonilo C_{1-6} opcionalmente halogenado, formilamino, alquilo C_{1-6}-carboxamida opcionalmente halogenado, alcoxi C_{1-6}-carboxamida (por ejemplo, metoxicarboxamida, etoxicarboxamida, propoxicarboxamida, butoxicarboxamida, etc), alquilsulfonilamino C_{1-6} (por ejemplo, metilsulfonilamino, etilsulfonilomino, etc), alquilo C_{1-6}-carboniloxi (por ejemplo, acetoxi, propanoiloxi, etc), alcoxi C_{1-6}-carboniloxi (por ejemplo, metoxicarboniloxi, etoxicarboniloxi,

propoxicarboniloxi, butoxicarboniloxi, etc) mono-alquilo C_{1-6}-carbamoiloxi (por ejemplo, metilcarbamoiloxi, etilcarbamoiloxi, etc), di-alquilo C_{1-6}-carbamoiloxi (por ejemplo, dimetilcarbamoil xi, dietilcarbamoiloxi, etc) La cantidad de sustituyentes es, por ejemplo, de 1 a 5, con preferencia, de 1 a 3 Cuando el numero de sustituyentes es 2 o mas, cada uno de los sustituyentes puede ser igual o diferente

Como "alquilo C_{1-6} opcionalmente halogenado", "cicloalquilo C_{3-6} opcionalmente halogenado", "alcoxi C_{1-6} opcionalmente halogenado" y "alquiltio C_{1-6} opcionalmente halogenado", pueden usarse, respectivamente, aquellos ejemplificados como "sustituyentes" en "el grupo aromático que puede tener sustituyentes" antes mencionado

Los ejemplos del antes referido "alquilcarbonilo C_{1-6} opcionalmente halogenado" incluyen alquilo C_{1-6}-carbonilo (por ejemplo, acetilo, propanoilo, butanoilo, pentanoilo, hexanoilo, etc) que pueden tener entre 1 y 5, con preferencia de 1 a 3 atomos de halógeno (por ejemplo, fluor, cloro, bromo, yodo, etc) Los ejemplos concretos incluyen acetilo, monocloroacetilo, trifluoacetilo, tricloroacetilo, propanoilo, butanoilo, pentanoilo, hexanoilo

Los ejemplos del antes referido "alquilsulfonilo C_{1-6} opcionalmente halogenado" incluyen alquilsulfonilo C_{1-6} (por ejemplo, metilsulfonilo, etilsulfonilo, propilsulfonilo, isopropilsulfonilo, butilsulfonilo, sec-butilsulfonilo, tert-butilsulfonilo, etc) que puede tener entre 1 y 5, con preferencia, de 1 a 3, atomos de halógeno (por ejemplo, fluor, cloro,

680
679

bromo, yodo, etc) Los ejemplos concretos incluyen metilsulfonilo, difluometilsulfonilo, trifluometilsulfonilo, etilsulfonilo, propilsulfonilo, isopropilsulfonilo, butilsulfonilo, 4,4,4-trifluobutilsulfonilo, pentilsulfonilo, hexilsulfonilo

Los ejemplos de la antes referida "alquilo C_{1-6}-carboxamida opcionalmente halogenado" incluyen alquilo C_{1-6}-carboxamida (por ejemplo, acetamida, propanamida, butanamida, etc) que puede tener 1 a 5, con preferencia 1 a 3, atomos de halogeno (por ejemplo, fluor, cloro, bromo, yodo, etc) Los ejemplos concretos incluyen acetamida, trifluoacetamida, propanamida, butanamida

Los ejemplos de "ariloxi C_{6-14}" en el "ariloxi C_{6-14} que puede tener sustituyentes" anterior incluyen feniloxi, 1-naftiloxi, 2-naftiloxi

Los ejemplos de "aralquiloxi C_{7-19}" en el "aralquiloxi $C_{7\ 19}$ que puede tener sustituyentes" anterior incluyen benciloxi, fenetiloxi, difenilmetiloxi, trifenilmetiloxi, 1-naftilmetiloxi, 2-naftilmetiloxi, 2,2-difenoiletiloxi, 3-fenilpropiloxi, 4-fenilbutiloxi, 5-fenilpentiloxi

Los ejemplos de "arilcarbamoilo C_{6-14}" en el "arilcarbamoilo C_{6-14} puede tener sustituyentes" anterior incluyen fenilcarbamoilo, 1-naftilcarbamoilo, 2-naftilcarbamoilo

Como los "sustituyentes" en el "ariloxi C_{6-14} que puede tener sustituyentes" anterior, "aralquiloxi C_{7-19} que puede tener sustituyentes"

anterior y en el 'aril-carbamoilo C_{6-14} que puede tener sustituyentes" anterior, aquellos ejemplificados como "sustituyentes" en el "aralquilo C_{7-19} que puede tener sustituyentes" anterior pueden emplearse

La cantidad de sustituyentes es, por ejemplo, de 1 a 5, con preferencia, de 1 a 3 Cuando la cantidad de sustituyentes es 2 o mas, cada uno de los sustituyentes puede ser igual o diferente

Los ejemplos del "amino ciclico saturado de 5 a 7 miembros" en el amino ciclico saturado de 5 a 7 miembros que puede tener sustituyentes" anterior, incluyen morfolino, tiomorfolino, piperazin-1-ilo, piperidino, pirrolidin-1-ilo El "amino ciclico saturado de 5 a 7 miembros" puede estar condensado con un anillo de benceno

Los ejemplos de "sustituyentes" en el "amino ciclico saturado de 5 a 7 miembros que puede tener sustituyentes" incluyen oxo, alquilo C_{1-6} opcionalmente halogenado, alquilo C_{1-6} –carbonilo opcionalmente halogenado, alquilsulfonilo C_{1-6} opcionalmente halogenado, arilo C_{6-14} que puede tener sustituyentes, aralquilo C_{7-19} que puede tener sustituyentes arilo C_{6-14}-carbonilo que puede tener sustituyentes, un grupo heterociclico aromatico con 5 a 10 miembros que puede tener sustituyentes La cantidad de sustituyentes varia, por ejemplo de 1 a 5, con preferencia de 1 a 3 Cuando la cantidad de sustituyentes es 2 o mas, cada uno de los sustituyentes puede ser el mismo u otro diferente

Aqui, como "alquilo C_{1-6} opcionalmente halogenado" y "aralquilo

C_{1-7} que puede tener sustituyentes", es posible emplear aquellos ejemplificados como "sustituyentes" en el antes referido "grupo cíclico que puede tener sustituyentes"

Como "alquilo C_{1-6} – carbonilo opcionalmente halogenado" y 'alquilsulfonilo C_{1-6} opcionalmente halogenado", es posible emplear aquellos ejemplificados como "sustituyentes" en el antes referido "aralquilo C_{7-19} que puede tener sustituyentes"

Los ejemplos del "arilo C_{1-14}" en el "arilo $C_{1\ 14}$ que puede tener sustituyentes" incluyen fenilo, 1-naftilo, 2-naftilo, 2-indenilo, 2-antrilo El fenilo se prefiere especialmente

Como los sustituyentes en el "arilo C_{1-14} que puede tener sustituyentes" es posible emplear aquellos ejemplificados como ' sustituyentes" en el antes citado "aralquilo $C_{7\ 19}$ que puede tener sustituyentes"

La cantidad de sustituyentes varía, por ejemplo, de 1 a 5, con preferencia de 1 a 3 Cuando la cantidad de sustituyentes es 2 o mas, cada uno de los sustituyentes puede ser el mismo u otro diferente

Los ejemplos del "arilo C_{6-14}-carbonilo" en el "arilo C_{6-14}-carbonilo que puede tener sustituyentes" incluyen benzoilo, 1-naftoilo, 2-naftoilo

Como los "sustituyentes" en el "arilo C_{6-14}-carbonilo que puede tener

sustituyentes" se pueden usar aquellos ejemplificados como "sustituyentes" en el antes citado "aralquilo C_{7-19} que puede tener sustituyentes" La cantidad de sustituyentes fluctua, por ejemplo, de 1 a 5, con preferencia de 1 a 3 Cuando la cantidad de sustituyentes es 2 o mas, cada un de los sustituyentes puede ser igual o diferente

Los ejemplos de "grupos heterociclicos aromaticos de 5 a 10 miembros" en los "grupos heterociclicos aromáticos de 5 a 10 miembros que pueden tener sustituyentes" incluyen los grupos heterociclicos aromáticos (monocíclicos o biciclicos) de 5 a 10 miembros, que contienen 1 o 2 clases, con preferencia de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre los atomos de nitrógeno, azufre y oxigeno, ademas de los atomos de carbono Los ejemplos concretos incluyen 2- o 3-tienilo 2-, 3- o 4-piridilo, 2- o 3-furilo, 2-, 4- o 5-tiazolilo, 2-, 4- o 5-oxazolilo, 1-, 3- o 4-pirazolilo, 2-pirazinilo, 2-, 4- o 5-pirimidinilo, 1-, 2- o 3-pirrolilo, 1-, 2- o 4-imidazolilo, 3- o 4-piridazinilo, 3-isotiazolilo, 3-isoxazolilo, 1,2,4-oxadiazol-5-ilo, 1,2,4-oxadiazol-3-ilo, 2-, 3-, 4-, 5- o 8-quinolilo, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- o 8-isoquinolilo, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- o 7-indolilo, 1-, 2-, 4- o 5-isoindolilo, 1-, 5- o 6-ftalazinilo, 2-, 3- o 5-quinoxalinilo, 2-, 3-, 4-, 5- o 6-benzofuranilo, 2-, 4-, 5- o 6-benzotiazolilo, 1-, 2-, 4-, 5- o 6-benzimidazolilo

Los ejemplos de los "sustituyentes" en los "grupos heterociclicos aromaticos de 5 a 10 miembros que pueden tener sustituyentes" incluyen un atomo de halogeno (por ejemplo, fluor, cloro, bromo y yodo, etc), alquilendioxi C_{1-3} (por ejemplo, metilendioxi, etilendioxi, etc), nitro, ciano, alquilo C_{1-6} opcionalmente halogenado, ariloxi C_{6-14} alquilo C_{1-6}, (por

ejemplo, fenoximetilo, etc) , alquilo C_{1-6}- arilo C_{6-14}- alquenilo C_{2-6} (por ejemplo, metilfeniletenilo, etc), cicloalquilo C_{3-6} opcionalmente halogenado, alcoxi C_{1-6} opcionalmente halogenado, alquiltio C_{1-6} opcionalmente halogenado, aralquilo C_{7-19} que puede tener sustituyentes, hidroxi, ariloxi C_{6-14} que puede tener sustituyentes, aralquiloxi $C_{7\ 19}$ que puede tener sustituyentes, amino, amino-alquilo C_{1-6} (por ejemplo, aminometilo, aminoetilo, aminopropilo, aminobutilo, etc), mono-alquilamino C_{1-6} (por ejemplo, metilamino, etilamino, propilamino, isopropilamino, butilamino, etc), di-alquilamino C_{1-6} (por ejemplo, dimetilamino, dietilamino, dipropilamino, dibutilamino, etilmetilamino, etc), mono-alquilamino C_{1-6}- alquilo C_{1-6}, (por ejemplo, metilaminometilo, etilaminometilo, propilaminometilo, isopropilaminoetilo, butilaminoetilo, etc), di-alquilamino C_{1-6}- alquilo C_{1-6} (por ejemplo, dimetilaminometilo, dietilaminometilo, dipropilaminometilo, diisopropilaminoetilo, dibutilaminoetilo, etc), amino cíclico saturado de 5 a 7 miembros, acilo, acilamino, aciloxi La cantidad de sustituyentes es, por ejemplo, de 1 a 5, con preferencia de 1 a 3

Cuando la cantidad de sustituyentes es 2 o mas, cada uno de los sustituyentes puede ser igual o diferente

Aqui, como "alquilo C_{1-6} opcionalmente halogenado" y "cicloalquilo C_{3-6} opcionalmente halogenado", "alcoxi C_{1-6} opcionalmente halogenado", "alquiltio C_{1-6} opcionalmente halogenado", "aralquilo $C_{7\ 19}$ que puede tener sustituyentes", "ariloxi C_{6-14} que puede tener sustituyentes", "aralquiloxi $C_{7\ 19}$ que puede tener sustituyentes", es posible emplear respectivamente,

685
684

aquéllos ejemplificados como "sustituyentes" en el antes referido "grupo aromatico que puede tener sustituyentes"

Los ejemplos del antes referido "acilo" incluyen acilo de las formulas $-CO-R^3$, $-CO-OR^3$, $-CO-NR^3R^4$, $-CS-NR^3R^4$, $-SO_2-R^{3a}$, $-SO-R^{3a}$, $-PO(-OR^3)-OR^4$ ó $-PO_2-R^{3a}$ donde R^3 es (i) un atomo de hidrogeno, (ii) un grupo de hidrocarburos que puede tener sustituyentes, o (iii) un grupo heterocíclico que puede tener sustituyentes, R^{3a} es (i) un grupo de hidrocarburos que puede tener sustituyentes, o (ii) un grupo heterocíclico que puede tener sustituyentes, R^4 es un atomo de hidrógeno o alquilo C_{1-6}, R^3 y R^4, junto con el atomo de nitrogeno adyacente, pueden formar un anillo hetero con contenido de nitrógeno, que puede tener sustituyentes

Los ejemplos del "grupo de hidrocarburos" en el "grupo de hidrocarburos que puede tener sustituyentes" para R^3 o R^4 incluyen grupos de hidrocarburos cíclicos o de cadena recta (por ejemplo, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, arilo, aralquilo, etc) Entre éstos, los grupos de hidrocarburos cíclicos o de cadena recta C_{1-19} que se muestran a continuación son los que se prefieren

a) C_{1-6} alquilo (por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, tert-butilo, pentilo, hexilo, etc)

b) alquenilo C_{2-6} (por ejemplo, vinilo, alilo, isopropenilo, 2-butenilo, etc),

c) alquinilo C_{2-6} (por ejemplo, etinilo , propargilo , 2-butinilo, etc),

d) cicloalquilo C_{3-6} (por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutil , ciclopentilo, ciclohexilo, etc), el cicloalquilo C_{1-6} puede estar condensado con un anillo de benceno,

e) arilo C_{6-14} (por ejemplo, fenilo, 1-naftilo, 2-naftilo, 2-indenilo, 2-antrilo, etc), con preferencia fenilo,

f) aralquilo C_{7-19} (por ejemplo, bencilo, fenetilo, difenilmetilo, trifenilmetilo, 1-naftilmetilo, 2-naftilmetilo, 2,3-difeniletilo, 3-fenilpropilo, 4-fenilbutilo, 5-fenilpentilo, etc), con preferencia bencilo

Los "grupos de hidrocarburos" con preferencia son alquilo C_{1-6}, arilo C_{6-14}, aralquilo C_{7-19}, etc

Los ejemplos de los "sustituyentes" en los "grupos de hidrocarburos que puede tener sustituyentes" incluyen un atomo de halogeno (por ejemplo, fluor, cloro, bromo, yodo, etc), alquilendioxi C_{1-3} (por ejemplo, metilendioxi, etilendioxi, etc), nitro, ciano, alcoxi C_{1-6} opcionalmente halogenado, alquiltio C_{1-6} opcionalmente halogenado, hidroxi, amino, mono-alquilamino C_{1-6} (por ejemplo, metilamino, etilamino, propilamino, isopropilamino, butilamino, etc), di-alquilamino C_{1-6} (por ejemplo, dimetilamino, dietilamino, dipropilamino, dibutilamino, etilmetilamino, etc), formilo, carboxi, carbamoilo, tiocarbamoilo, alquilo C_{1-6} –carbonilo opcionalmente halogenado, alcoxi C_{1-6} -carbonilo (por ejemplo,

metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, propoxicarbonilo, tert-butoxicarbonilo, etc), grupos heterocíclicos aromáticos de 5 a 10 miembros que pueden tener sustituyentes, arilo C_{6-14} -carbonilo que puede tener sustituyentes, ariloxi C_{6-14} -carbonilo que puede tener sustituyentes, aralquiloxi C_{7-19} -carbonilo que puede tener sustituyentes, anillo hetero de 5 a 6 miembros-carbonilo que puede tener sustituyentes, mono-alquilo C_{1-6}-carbamoilo (por ejemplo, metilcarbamoilo, etilcarbamoilo, etc), di-alquilo C_{1-6}-carbamoil (por ejemplo, dimetilcarbamoilo, dietilcarbamoilo, etilmetilcarbamoilo, etc), arilo C_{6-14}-carbamoilo que puede tener sustituyentes, anillo hetero de 5 a 6 miembro-carbamoilo que puede tener sustituyentes, alquilsulfonilo C_{1-6} opcionalmente halogenado, arilsulfonilo C_{6-14} que puede tener sustituyentes, formilamino, alquilo C_{1-6}-carboniloxi (por ejemplo, acetoxi, propanoiloxi, etc), arilo C_{6-14}-carboniloxi que puede tener sustituyentes, alcoxi C_{1-6}-carboniloxi (por ejemplo, metoxicarboniloxi, etoxicarboniloxi, propoxicarboniloxi, butoxicarboniloxi, etc), mono-alquilo C_{1-6}-carbamoiloxi (por ejemplo, metilcarbamoiloxi, etilcarbamoiloxi, etc), di-alquilo C_{1-6}-carbamoiloxi (por ejemplo, dimetilcarbamoiloxi, dietilcarbamoiloxi, etc), arilo C_{6-14}-carbamoiloxi que puede tener sustituyentes, nicotinoiloxi La cantidad de sustituyentes es, por ejemplo, de 1 a 5, con preferencia, de 1 a 3 Cuando la cantidad de sustituyentes es 2 o mas, cada uno de los sustituyentes puede ser igual o diferente

Aqui, como "alcoxi C_{1-6} opcionalmente halogenado", ' alquiltio C_{1-6} opcionalmente halogenado" y "arilo C_{6-14} -carbamoilo que puede tener sustituyentes", es posible emplear aquellos ejemplificados como un 'sustituyente" en el antes referido "grupo cíclico que puede tener

sustituyentes '

Como "alquilo C_{1-6}-carbonilo opcionalmente halogenado" y "alquilsulfonilo C_{1-6} opcionalmente halogenado", pueden usarse aquellos ejemplificados como "sustituyente" en el antes mencionado "aralquilo C_{7-19} que puede tener sustituyentes"

Como los antes citados "grupos heterocíclicos aromaticos de 5 a 10 miembros que pueden tener sustituyentes" y "arilo C_{6-14}-carbonilo que puede tener sustituyentes', se pueden usar los ejemplificados como ' sustituyente" en el antes citado "amino cíclico saturado de 5 a 7 miembros que puede tener sustituyentes"

Los ejemplos de "ariloxi C_{6-14}-carbonilo" en el "ariloxi C_{6-14}-carbonilo que puede tener sustituyentes" incluyen feniloxicarbonilo, 1-naftiloxicarbonilo, 2-naftiloxicarbonilo

Los ejemplos de "aralquiloxi C_{7-19}-carbonilo" en el "aralquiloxi C_{7-19}-carbonilo que puede tener sustituyentes" incluyen benciloxicarbonilo, feneti1oxicarbonilo, difenilmetiloxicarbonilo, trifenilmetiloxicarbonilo, 1-naftilmetiloxicarbonilo, 2-naftilmethiloxicarbonilo, 2,'2-difenil-etiloxicarbonilo, 3-fenilpropiloxicarbonilo, 4-fenilbutiloxicarbonil, 5-fenilpentiloxicarbonilo

Los ejemplos de "anillo hetero de 5 a 6 miembros-carbonilo" en el antes referido "anillo hetero de 5 a 6 miembros-carbonilo que pude tener

sustituyentes" incluyen nicotinoilo, isonicotinoilo, 2-tenoilo, 3-tenoilo, 2-furoilo, 3-furoilo, morfolinocarbonilo, pepiridinocarbonilo, pirrolidin-1-ilcarbonilo

Los ejemplos de "anillo hetero de 5 a 6 miembros-carbamoilo" en el antes referido "anillo hetero de 5 a 6 miembros-carbamoilo que pude tener sustituyentes" incluyen morfolinocarbamoilo, pepiridinocarbamoilo, 2-piridilcarbamoilo, 3-piridilcarbamoilo, 4-piridilcarbamoilo, 2-tienilcarbamoilo, 3-tienilcarbamoilo

Los ejemplos "arilsulfonilo C_{6-14}" en el antes referido "arilsulfonilo C_{6-14} que puede tener sustituyentes" incluyen fenilsulfonilo, 1-naftilsulfonilo, 2-naftilsulfonilo

Los ejemplos de ' arilo C_{6-14}-carboniloxi" en el antes citado ' arilo C_{6-14}-carboniloxi que puede tener sustituyentes" incluyen benzoiloxi, 1-naftoiloxi, 2-naftoiloxi

Los ejemplos de "arilo C_{6-14}-carbamoiloxi" en el antes mencionado "arilo C_{6-14}-carbamoiloxi que puede tener sustituyentes" incluyen fenilcarbamoiloxi, naftilcarbamoiloxi

Como los "sustituyentes" en el antes mencionado "arililoxi C_{6-14}-carbonilo que puede tener sustituyentes", "aralquiloxi C_{7-19}-carbonilo que puede tener sustituyentes", "anillo hetero de 5 a 6 miembros-carbonilo que puede tener sustituyentes", "anillo hetero de 5 a 6 miembros-carbamoilo

6TO
689

que puede tener sustituyentes", "arilsulfonilo C_{6-14} que puede tener sustituyentes", "arilo C_{6-14}-carboniloxi que puede tener sustituyentes" y 'arilo C_{6-14}-carbamoiloxi que puede tener sustituyentes", pueden mencionarse aquellos ejemplificados como "sustituyentes" en el antes citado "aralquilo C_{7-19} que puede tener sustituyentes" La cantidad de sustituyentes es, por ejemplo, de 1 a 5, con preferencia 1 a 3 Cuando la cantidad de sustituyentes es 2 o mas, cada uno de los sustituyentes puede ser igual o diferente

Los ejemplos de los "grupos heterociclicos' en los "grupos heterociclicos que puede tener sustituyentes" para R^3 o R^{3a} incluyen un anillo hetero de 5 a 14 miembros (monocíclico, biciclico o triciclico) que contenga 1 o 2 clases de, 1 a 4 heteroatomos seleccionados entre atomos de nitrogeno azufre y oxigeno, además de los atomos de carbono Con preferencia, pueden citarse los grupos univalentes formados mediante la eliminacion de un atomo de hidrogeno opcional de (i) un anillo heteroaromatico, (ii) un anillo hetero no aromatico de 5 a 10 miembros, o (iii) un anillo puente-hetero de 7 a 10 miembros

Aqui, los ejemplos del "anillo heteroaromatico" incluyen un anillo heteroaromatico de 5 a 14 miembros, con preferencia, de 5 a 10 miembros, un anillo heteroaromatico que contenga uno o más heteroátomos (por ejemplo, de 1 a 4) seleccionados entre atomos de nitrogeno, azufre y oxigeno, ademas de los atomos de carbono

Los ejemplos concretos incluyen anillo heteroaromaticos tales como

607
690

tiofeno, furano, pirrol, imidazol, pirazol, tiazol, isotiazol, oxazol, isoxazol, piridina, pirazina, pirimidina, piridazino, 1,2,4-oxadiazol, 1,3,4-oxadiazol, 1,2,4-tiadiazol, 1,3,4-tiadiazol, furazano, benzotiofeno, benzofurano, benzimidazol, benzoxazol, benzotiazol, benzisotiazol, nafto[2,3-b]tiofeno, fenoxatiina, indol, isoindol, 1H-indazol, purina, 4H-quinolidina, isoquinolina, quinolina, ftalazina, naftilidina, quinoxalina, quinazolina, cinnolina, carbazol, β-carbolina, fenantridina, acridina, fenazinfenotiadina, fenoxazina, ftalimida, etc , o un anillo formado mediante la condensacion de estos (con preferencia, anillos monociclicos) con uno a multiples (con preferencia entre 1 y 2) anillos aromaticos (por ejemplo, un anillo de benceno, etc)

Los ejemplos de "los anillos hetero no aromaticos de 5 a 10 miembros" incluyen 2- o 3-pirrolina, pirrolidina, 2- o 3- imidazolina, 2-oxazolina, oxazolidina, 2- o 3-pirazolina, pirazolidina, 2-tiazolina, piperidina, piperazina, hexametilenimina, morfolina, tiomorfolina

Los ejemplos de "anillos hetero-puente de 7 a 10 miembros" incluyen quinuclidina, 7-azabiciclo[2,2,1]heptano

Los 'grupos heterociclicos", con preferencia, son grupos heterociclicos (monociclicos o biciclicos) de 5 10 miembros, que contienen 1 o 2 clases de, con preferencia de 1 a 4, heteroatomos seleccionados entre atomos de nitrogeno, azufre y oxigeno, además de los atomos de carbono Concretamente, los ejemplos incluyen los grupos heterociclicos aromaticos tales como 2- o 3-tienilo, 2-, 3- o 4-piridilo, 2- o 3-furilo, 2-, 4- o 5-

tiazolilo, 2-, 4- o 5-oxazolilo, 1-, 3- o 4-pirazolilo, 2-pirazinilo, 2-, 4- o 5-pirilaidinilo, 1-, 2- o 3-pirrolilo, 1-, 2- o 4-imidazolilo, 3- o 4-piridazinilo, 3-isotiazolilo, 3-isoxazolilo, 1,2,4-oxadiazol-5-ilo, 1,2,4-oxadiazol-3-ilo, 2-, 3-, 4-, 5- o 8-quinolilo, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- o 8-isoquinolilo, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- o 7-indolilo, 1-, 2-, 4- o 5-isoindolilo, 1-, 5- o 6-ftalazinilo, 2-, 3- o 5-quinoxalinilo, 2-, 3-, 4-, 5- o 6-benzofuranilo, 2-, 3-, 4-, 5- o 6-benzothienil 2-, 4-, 5- o 6-benzotiazolilo, 1-, 2-, 4-, 5- o 6-benzimidazolilo, y grupos heterocíclicos no aromaticos, tales como 1-, 2- o 3-pirrolidinilo, 1-, 2-, 4- o 5-imidazolidinilo, 2- o 4-imidazolinilo, 2-, 3- o 4-pirazolidinilo, piperidino, 2-, 3- o 4-piperidilo, 1- o 2-piperazinilo, morfolino

Como los "sustituyentes" en los "grupos heterocíclicos que pueden tener sustituyentes", se pueden usar aquellos ejemplificados como 'sustituyentes" en los antes mencionados "grupos heterocíclicos aromaticos de 5 a 10 miembros que pueden tener sustituyentes" La cantidad de sustituyentes es, por ejemplo, de 1 a 5, con preferencia de 1 a 3 Cuando la cantidad de sustituyentes es 2 o mas, cada uno de los sustituyentes puede ser el mismo u otro diferente

Los ejemplos de "alquilo C_{1-6}" para R^4 incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, tert-butilo, pentilo, hexilo

Los ejemplos de "anillo hetero con contenido de nitrogeno" en el "anillo hetero con contenido de nitrogeno que puede tener sustituyentes" formado por R^3 y R^4 junto con los atomos de nitrogeno adyacentes,

693
692

incluyen un anillo hetero con contenido de nitrogeno de 5 a 7 miembros, el cual contiene por lo menos un atomo de nitrógeno además de los atomos de carbono y puede contener de 1 a 3 heteroatomos seleccionado entre atom s de nitrogeno, azufre y oxigeno Los anillos hetero con contenido de nitrogeno", con preferencia son pipendina, morfolina, tiomorfolina, piperazina, pirrolidina, etc

Como los "sustituyentes" en los "anillos hetero con contenido de nitrogeno que pueden tener sustituyentes", pueden usarse aquellos ejemplificados como "sustituyentes" en los antes mencionados "grupos heterocíclicos aromaticos de 5 a 10 miembros que puede tener sustituyentes" La cantidad de sustituyentes oscila, por ejemplo, entre 1 y 5, con preferencia, de 1 a 3 Cuando la cantidad de sustituyentes es 2 o mas, cada uno de los sustituyentes puede ser el mismo u otro diferente

El "acilo", con preferencia, formilo, carboxi, carbamoilo, alquilo C_{1-6} opcionalmente halogenado, alquilo C_{1-6} -carbonilo (por ejemplo, acetilo, etc), alcoxi C_{1-6} -carbonilo (por ejemplo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo propoxicarbonilo, tert-butoxicarbonilo, etc), arilo C_{6-14} -carbonilo que puede tener sustituyentes (por ejemplo, benzoilo, 1-naftoilo, 2-naftoilo, etc), ariloxi C_{6-14} - carbonilo que puede tener sustituyentes (por ejemplo, feniloxicarbonilo, 1-naftiloxicarbonilo, 2-naftiloxicarbonilo, etc), aralquiloxi C_{7-19} -carbonilo que puede tener sustituyentes (por ejemplo, benciloxicarbonilo, fenetiloxicarbonilo, etc), un anillo hétero de 5 a 6 miembros-carbonilo que puede tener sustituyentes (por ejemplo, nicotinoilo, etc), mono-alquilo C_{1-6} -carbamoilo (por ejemplo,

694
693

metilcarbamoilo, etilcarbamoilo, etc), di- alquilo C_{1-6} -carbamoilo (por ejemplo, dimetilcarbamoilo, dietilcarbamoilo, etilmetilcarbamoilo, etc), arilo C_{6-14} -carbamoilo que puede tener sustituyentes (por ejempl , fenilcarbamoilo, 4-metoxifenilcarbamoilo, 3,4-dimetoxifenilcarbamoilo, etc), anillo heteroaromático-carbamoilo que puede tener sustituyentes (por ejemplo, 2-piridinilcarbamoilo, 2-quinolinilcarbamoilo etc), alquilsulfonilo C_{1-6} opcionalmente halogenado (por ejemplo, metilsulfonilo, etc), arilsulfonilo C_{6-14} que puede tener sustituyentes (por ejemplo, fenilsulfonilo etc), etc

Aquí, como "alquilo C_{1-6}-carbonilo opcionalmente halogenado" y "aralquil-sulfonilo $C_{7\,19}$ opcionalmente halogenado" pueden usarse aquellos ejemplificados como "sustituyentes" en el antes mencionado "aralquilo C_{7-19} que puede tener sustituyentes"

Como "arilo C_{6-14}-carbonilo que puede tener sustituyentes", es posible usar los "sustituyentes" en el antes mencionado "amino cíclico saturado, de 5 a 7 miembros que puede tener sustituyentes"

Como "ariloxi C_{6-14}-carbonilo que puede tener sustituyentes", "aralquiloxi $C_{7\,19}$-carbonilo que puede tener sustituyentes", "anillo hetero de 5 a 6 miembros-carbonilo que puede tener sustituyentes", "anillo heteroaromatico-carbomoilo que puede tener sustituyentes" y "arilsulfonilo C_{6-14} que puede tener sustituyentes", aquéllos ejemplificados como "sustituyentes" en los antes mencionados "grupos de hidrocarburos que pueden tener sustituyentes" pueden ser empleados

695
694

Como "arilo C_{6-14}-carbamoilo que puede tener sustituyentes", pueden emplearse aquéllos ejemplificados como "sustituyentes" en el antes mencionado "grupo aromático que puede tener sustituyentes"

Los ejemplos del antes referido "acilamino" incluyen amino que esta sustituido por 1 o 2 del antes referido "acilo" Con preferencia, es posible mencionar acilamino de las formulas , $-NR^5-COR^6$, $-NR^5-COOR^{6a}$, $-NR^5-SO_2R^{6a}$, $-NR^5$ $-CONR^{6a}R^{6b}$, -PO ($-OR^5$) $-OR^6$, o $-PO_2-R^6$ donde R^5 es un atomo de hidrógeno o alquilo C_{1-6}, R^6 tiene el mismo significado que se confiriera al R^3 antes mencionado, R^{6a} tiene el mismo significado que se confiriera al R^{3a} antes mencionado, y R^{6b} tiene el mismo significado que se confiriera al R^4

Como "alquilo C_{1-6}" para R^5, se pueden mencionar los mismos que para "alquilo C_{1-6}" anterior con referencia a R^4

El "acilamino" es, con preferencia formilamino, alquilo C_{1-6} opcionalmente halogenado carboxamida (por ejemplo, metilcarboxamida, etc), arilo C_{6-14}-carboxamida, que puede tener sustituyentes (por ejemplo, fenilcarboxamida, 2-metoxifenilcarboxamida, 4-metoxifenilcarboxamida, etc), N-(arilo C_{6-14}-carbonilo que puede tener sustituyentes)-N-alquilamino C_{1-6} (por ejemplo, N-4-metoxibenzoil-N-metilamino, etc), aralquilo C_{7-19}- carboxamida que puede tener sustituyentes (por ejemplo, bencilcarboxamida, etc), anillo heteroaromático-carboxamida que puede tener sustituyentes (por ejemplo, benzotiofen-2-il-carboxamida, etc),

696
695

alcoxi C_{1-6} opcionalmente halogenado-carboxamida (por ejempl , metoxicarboxamida, etoxicarboxamida, propoxicarboxamida, butoxicarboxamida, etc), arilamino C_{6-14}-carbonilamino que puede tener sustituyentes (por ejemplo, fenilaminocarbonilamino, etc), alquilsulfonilamino C_{1-6} opcionalmente halogenado (por ejemplo, metilsulfonilamino, trifluorometilsulfonilamino, etilsulfonilamino, etc), arilsulfonilamino C_{6-14} que puede tener sustituyentes (por ejemplo, 4-metoxifenil-sulfonilamino, etc)

Aqui, como "sustituyentes" "arilo C_{6-14}-carboxamida que puede tener sustituyentes", "N-(arilo C_{6-14}-carbonilo que puede tener sustituyentes)-N-arilquilamino C_{1-6}", "aralquilo C_{7-19}-carboxomida que puede tener sustituyentes", "anillo heteroaromatico-carboxamida que puede tener sustituyentes", "arilamino C_{6-14}-carbonilamino que puede tener sustituyentes" y "arilsulfonilamino C_{6-14} que puede tener sustituyentes", pueden mencionarse aquéllos ejemplificados como "sustituyentes" en el antes mencionado "aralquilo $C_{7\,19}$ que puede tener sustituyentes" La cantidad de sustituyentes oscila, por ejemplo, de 1 a 5, con preferencia de 1 a 3 Cuando la cantidad de sustituyentes es 2 o mas, cada uno de los sustituyentes pueden ser iguales o diferentes

Los ejemplos del antes referido "aciloxi" incluyen oxi sustituido por uno del antes referido "acilo" Con preferencia, pueden mencionarse los aciloxi de las formulas -O-COR^7, -o-COOR^7, -o-CONHR^7, -PO(OH)-OR^7 o $-PO_2$-R^7 donde R^7 tiene el mismo significado que se confiriera al R^3 anterior

El "aciloxi" es, con preferencia, alquilo C_{1-6} opcionalmente halogenado-carboniloxi (por ejemplo, acetoxi, propanoiloxi, etc), arilo C_{6-14} -carboniloxi que puede tener sustituyentes (por ejemplo, benzoiloxi, 4-metoxibenzoiloxi, etc), alcoxi C_{1-6} opcionalmente halogenado-carboniloxi (por ejemplo, metoxicarboniloxi, trifluometoxicarboniloxi, etoxicarboniloxi, propoxicarboniloxi, butoxicarboniloxi, etc), mono-alquilo C_{1-6}-carbamoiloxi (por ejemplo, metilcarbamoiloxi, etilcarbamoiloxi, etc), di-alquilo C_{1-6}-carbamoiloxi (por ejemplo, dimetilcarbamoiloxi, dietilcarbamoiloxi, etc), arilo C_{6-14}-carbamoiloxi que puede tener sustituyentes (por ejemplo, fenilcarbamoiloxi, naftilcarbamoiloxi, etc), nicotiniloxi, etc

Como "sustituyentes" en "arilo C_{6-14}-carboniloxi que puede tener sustituyentes" y "arilo C_{6-14}-carbamoiloxi que puede tener sustituyentes", pueden emplearse aquellos ejemplificados como "sustituyentes" en el antes referido "aralquilo C_{7-19} que puede tener sustituyentes" La cantidad de sustituyentes es, por ejemplo, de 1 a 5, con preferencia de 1 a 3 Cuando la cantidad de sustituyentes es 2 o más, cada uno de los sustituyentes puede ser igual o diferente

Como "acilo", "aciloxi" y "acilamino", que son "sustituyentes" en el 'grupo cíclico que puede tener sustituyentes" para Ar^1, pueden emplearse aquellos ejemplificados como "sustituyentes" en los antes mencionados "grupos heterocíclicos aromáticos de 5 a 10 miembros que pueden tener sustituyentes"

698-
697

El grupo aromático para Ar^1 "grupo de hidrocarburos C_{6-14} aromaticos monociclico o policiclico condensado (preferentemente fenilo, etc), "un grupo formado por remocion de un atomo de hidrógeno opcional de un ensamble de anillo aromático donde 2 ó 3 grupos de hidrocarburos C_{6-14} aromaticos monocilico o policiclico condensado están enlazados directamente por enlaces simples (preferentemente, 2-, 3- o 4-bifenililo, etc)"

Los "sustituyentes" en el "grupo aromatico que puede tener sustituyentes" para Ar^1 son, con preferencia atomos de halógeno (con preferencia cloro, etc), nitro, alquilendioxi C_{1-3} (con preferencia metilendioxi, etc), alquilo C_{1-6} opcionalmente halogenado (con preferencia, etilo, etc), alcoxi C_{1-6} opcionalmente halogenado (con preferencia metoxi, etc), alquiltio C_{1-6} opcionalmente halogenado (con preferencia metiltio, etc), amino cíclico de 5 a 7 miembros saturado, que puede tener sustituyentes y que puede estar condensado con un anillo de benceno (con preferencia 1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-ilo, etc), carboxi, arilo C_{6-14}-carbonilo que puede tener sustituyentes (con preferencia benzoilo, etc), arilo C_{6-14}-carbamoilo que puede tener sustituyentes (con preferencia, fenilcarbamoilo, 4-metoxifenilcarbamoilo, 3,4-dimetoxifenilcarbamoilo, etc), anillo heteroaromatico-carbamoilo que puede tener sustituyentes (con preferencia 2-piridinilcarbamoilo, 2-quinolinilcarbamoilo, etc), alcoxi C_{1-6}-carbonilo (con preferencia

699
698

metoxicarbonilo, etc), alquilo C_{1-6} opcionalmente halogenado - carboxamida (con preferencia metilcarboxamida, etc), arilo C_{6-14}-carboxamida que puede tener sustituyentes (con preferencia fenilcarboxamida, 2-metoxifenilcarboxamida, 4-metoxifenilcarboxamida, etc), aralquilo $C_{7\ 19}$-carboxamida que puede tener sustituyentes (con preferencia bencilcarboxamida, etc), anillo heteroaromatico-carboxamida que puede tener sustituyentes (con preferencia, benzotiofen-2-il-carboxamida, eta), N-(arilo C_{6-14}- carbonilo que puede tener sustituyentes)-N-alquilamino C_{1-6} (con preferencia N-4-metoxibenzoil-N-metilamino, etc), arilamino C_{6-14}-carbonilamino que puede tener sustituyentes con preferencia fenilaminocarbonilamino, etc), arilsulfonilamino C_{6-14} que puede tener sustituyentes (con preferencia 4-metoxifenilsulfonilamino, etc), arilo C_{6-14} - carboniloxi que puede tener sustituyentes (con preferencia 4-metoxibenzoiloxi, etc), oxo, etc

Ar^1 es, con preferencia, fenilo o bifenililo (con preferencia, 4-bifenililo), pudiendo tener cada uno de los cuales de 1 o 2 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en atomos de halogeno (con preferencia, cloro, etc), nitro, alquilendioxi $C_{1\ 3}$ (con preferencia metilendioxi, etc), alquilo C_{1-6} opcionalmente halogenado (con preferencia etilo, etc), alcoxi C_{1-6} opcionalmente halogenado (con preferencia metoxi, etc), alquiltio C_{1-6} opcionalmente halogenado (con preferencia metiltio, etc) hidroxi, aralquiloxi C_{7-19} que puede tener sustituyentes (con preferencia benciloxi, 4-metoxibenciloxi, etc), ariloxi C_{6-14} que puede tener sustituyentes (con preferencia feniloxi, etc), amino, amino ciclico, saturado, de 5 a 7 miembros que puede tener sustituyentes y que puede

estar condensado con un anillo de benceno (con preferencia 1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-ilo, etc), carboxi, arilo C_{6-14} -carbonilo que puede tener sustituyentes (con preferencia benzoilo, etc), arilo C_{6-14}- carbamoilo que puede tener sustituyentes (con preferencia, fenilcarbamoilo, 4-metoxifenilcarbamoilo, 3,4-dimetoxifenilcarbamoilo, etc), anill heteroaromatico-carbamoilo que puede tener sustituyentes (por ejemplo, 2-pridinilcarbamoilo, 2-quinolinilcarbomoilo, etc), alcoxi C_{1-6}-carbonilo (con preferencia metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, etc), alquilo C_{1-6} opcionalmente halogenado-carboxamida (con preferencia, metilcarboxamida, etc), arilo C_{6-14}-carboxamida que puede tener sustituyentes (con preferencia, fenilcarboxamida, 2-metoxifenilcarboxamida, 4-metoxifenilcarboxamida, etc), aralquilo $C_{7\ 19}$-carboxamida que puede tener sustituyentes (con preferencia bencilcarboxamida, etc), anillo heteroromático-carboxamida que puede tener sustituyentes (con preferencia, benzotiofen-2-il-carboxamida etc), N-(arilo C_{6-14}- carbonilo que puede tener sustituyentes)-N-alquilamino C_{1-6} (con preferencia, N-4-metoxibenzoil-N-metilamino, etc), arilamino C_{6-14}-carbonilamino que puede tener sustituyentes (con preferencia fenilaminocarbonilamino, etc), arilsulfonilamino C_{6-14} que puede tener sustituyentes (con preferencia, 4-metoxifenilsulfonilamino, etc), y arilo C_{6-14}-carboniloxi que puede tener sustituyentes (con preferencia 4-metoxibenzoiloxi, etc)

Ar^1 es, con mayor preferencia, fenilo, bifenililo (con preferencia, 4-bifenililo), pudiendo tener cada uno de los cuales 1 o 2 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en aralquiloxi $C_{7\ 19}$ que puede tener

701700

sustituyentes (con preferencia benciloxi, 4-metoxibenciloxi, etc), ariloxi C_{6-14} que puede tener sustituyentes (con preferencia feniloxi, etc), arilo C_{6-14} -carbonilo que puede tener sustituyentes (con preferencia, benzoilo, etc), arilo C_{6-14} -carbomoilo que puede tener sustituyentes (con preferencia fenilcarbamoilo, 4- metoxifenilcarbamoilo, 3,4-dimetoxifenilcarbamoilo, etc), anillo heteroaromático-carbamoilo que puede tener sustituyentes (por ejemplo, 2-piridinilcarbamoilo, 2-quinolinilcarbamoilo, etc), arilo C_{6-14} -carboxamida que puede tener sustituyentes (con preferencia fenilcarboxamida, 2-metoxifenilcarboxamida, 4-metoxifenilcarboxamida, etc), aralquilo C_{7-19} -carboxamida que puede tener sustituyentes (con preferencia bencilcarboxamida, etc), anillo heteroaromatico-carboxamida (con preferencia, benzotiofen-2-il-carboxamida, etc), N-(arilo C_{6-14} -carbonilo que puede tener sustituyentes)-N- alquilamino C_{1-6} (con preferencia N-4- metoxibenzoil-N-metilamino, etc), arilamino C_{6-14} -carbonilamino que puede tener sustituyentes (con preferencia, fenilaminocarbonilamino, etc), arilsulfonilamino C_{6-14} que puede tener sustituyentes (con preferencia 4-metoxifenilsulfonilamino, etc), y arilcarboniloxi C_{6-14} que puede tener sustituyentes (con preferencia, 4-metoxibenzoiloxi, etc)

El 'espaciador que tiene una cadena principal de 1 a 6 atomos" para X e Y se refiere a un espacio en el que están enlazados de 1 a 6 atomos Aqui, la "cantidad de atomos en la cadena principal" se cuenta de manera tal que los atomos de la cadena principal se mantengan en un minimo Por ejemplo, el numero de atomos del 1,2-ciclopentileno se cuenta como 2, y la cantidad de atomos de 1,3-ciclopentileno se cuenta como 3

Los ejemplos del "espaciador que tiene una cadena principal de 1 a 6 atomos" incluyen un grupo bivalente que consiste en 1 a 3 especies seleccionadas entre -O-, -S-, -CO-, -SO-, $-SO_2-$, $-NR^8-$ (R^8 es un átomo de hidrógeno, alquilo C_{1-6} opcionalmente halogenado, alquilo C_{1-6} –carbonilo opcionalmente halogenado, alquilsulfonilo C_{1-6} opcionalmente halogenado), grupos de hidrocarburos no cíclicos, bivalentes C_{1-6} que pueden tener sustituyentes, y grupos de hidrocarburos no aromaticos monocíclicos, bivalentes C_{5-8}

Aqui, como "alquilo C_{1-6} opcionalmente halogenado", pueden emplearse aquellos ejemplificados como "sustituyentes" en el antes mencionado "grupo aromático que puede tener sustituyentes"

Como "alquilo C_{1-6} opcionalmente halogenado-carbonilo" y 'alquilsulfonilo C_{1-6} opcionalmente halogenado", es posible emplear aquéllos ejemplificados como "sustituyentes" en el antes mencionado "aralquilo C_{7-19} que puede tener sustituyentes"

Los ejemplos de los "grupos de hidrocarburos no cíclicos, bivalentes C_{1-6}" en los "grupos de hidrocarburos no cíclicos, bivalentes C_{1-6} que pueden tener sustituyentes" incluyen

(1) alquileno C_{1-6} (por ejemplo $-CH_2-$, $-(CH_2)_2-$, $-(CH_2)_3-$, $-(CH_2)_4-$ $-(CH_2)_5-$, $-(CH_2)_6-$, $-CH(CH_3)-$,$-C(CH_3)_2-$, $-(CH(CH_3))_2-$ $-(CH_2)_2C(CH_3)_2-$, $-(CH_2)_3C(CH_3)_2-$, etc),

703
702

(2) alquenileno C_{2-6} (por ejemplo, - CH=CH- , - CH_2- CH=CH- , - $C(CH_2)_2$-CH=CH-, -CH_2-CH=CH-CH_2-, -CH_2-CH_2-CH=CH-, -CH=CH-CH=CH- , -CH=CH-CH_2- CH_2-CH_2- , etc) ,

(3) alquinileno C_{2-6} (por ejemplo, - C°C- , - CH_2 – C°C - , -CH_2 – C°C-CH_2-CH_2- , etc)

cada uno de los cuales puede tener de 1 a 5, con preferencia de 1 a 3, atomos de halogeno (por ejemplo, fluor, cloro, bromo, yodo, etc)

Como los "grupos de hidrocarburos no aromaticos mono-ciclicos, bivalentes C_{5-8}", por ejemplo pueden mencionarse los grupos bivalentes formados mediante la eliminacion de dos atomos de hidrogeno opcionales del cicloalcano C_{5-8} o del cicloalqueno C_{5-8} Los ejemplos concretos incluyen 1,2-ciclopentileno, 1,3-ciclopentileno, 1,2-ciclohexileno, 1,3-ciclohexileno, 1,4-ciclohexileno, 1,2-cicloheptileno, 1,3-cicloheptileno, 1,4-cicloheptileno, 3-ciclohexen-1,4-ileno, 3-ciclohexen-1,2-ileno, 2,5-ciclohexadien-1,4-ilano Se prefiere en especial el cicloalquileno C_{5-8}

El "espaciador que tiene una cadena principal de 1 a 6 atomos", con preferencia, es un grupo bivalente que consiste en 1 a 3 especies seleccionadas entre -O-, -S-, -CO-, -SO-, -SO_2-, -NR^8- (R^8 tiene el mismo significado que se describiera con anterioridad) y grupos de hidrocarburos no ciclicos C_{1-6} bivalentes, opcionalmente halogenados

704
703

Los ejemplos preferidos del "espaciador que tiene una cadena principal de 1 a 6 atomos" incluyen

(1) alquileno C_{1-6} (por ejemplo, $-CH_2-$, $-(CH_2)_2-$, $-(CH_2)_3-$, $-(CH_2)_4-$, $-(CH_2)_5-$, $-(CH_2)_6-$, $-CHCH_3-$, $-C(CH_3)_2-$, $-CH(CF_3)-$, $-(CH(CH_3))_2-$, $-(CF_2)_2-$, $-(CH_2)_2C(CH_3)_2-$, $-(CH_2)_3C(CH_3)_2-$, etc),

(2) alquenileno C_{2-6} (por ejemplo, $-CH=CH-$, $-CH_2-CH=CH-$, $-CH_2-CF=CH-$, $-C(CH_3)_2-CH=CH-$, $-CH_2-CH=CH-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-CH=CH-$, $-CH=CH-CH-CH-$, $-CH=CH-CH_2-CH_2-CH_2-$, etc),

(3) alquinileno C_{2-6} (por ejemplo, $-C^{\circ}C-$, $-CH_2-C^{\circ}C-$, $-CH_2-C^{\circ}C-CH_2-CH_2-$, etc),

(4) $-(CH_2)_{w1}O(CH_2)_{w2}-$, $-(CH_2)_{w1}S(CH_2)_{w2}-$,
$-(CH_2)_{w1}CO(CH_2)_{w2}-$, $-(CH_2)_{w1}SO(CH_2)_{w2}-$,
$-(CH_2)_{w1}SO_2(CH_2)_{w2}-$, $-(CH_2)_{w1}NR^8(CH_2)_{w2}-$,

(5) $-(CH_2)_{w3}CONR^8(CH_2)_{w4}-$, $-(CH_2)_{w3}NR^8CO(CH_2)_{w4}-$,
$-(CH_2)_{w3}SO_2NR^8(CH_2)_{w4}-$, $-(CH_2)_{w3}NR^8SO_2(CH_2)_{w4}-$,
$-(CH_2)_{w3}COO(CH_2)_{w4}$,

(6) $-(CH_2)_{w5}NR^8CONR^8(CH_2)_{w6}-$,

donde R^8 tiene el mismo significado que se definiera con anterioridad, R^{8b} tiene el mismo significado que R^8, w_1 y w_2 es un numero

705
704

entero comprendido entre 0 y 5, y $w_1 + w_2$ es 0 a 5, w_3 y w_4 es un numero entero comprendido entre 0 y 4, y $w_3 + w_4$ es 0 a 4, w_5 y w_6 es un numero entero comprendido entre 0 y 3, y $w_5 + w_6$ es 0 a 3

El "espaciador que tiene una cadena principal de 1 a 6 atomos" para X, es con preferencia $-(CH_2)_{w1}O(CH_2)w_2-$ (simbolos que tienen el mismo significado anterior), $-CONR^{8c}-$, $-NR^{8c}CO-$, $-CH-CH-CONR^{8c}-$, $-SO_2NR^{8c}-$ (R^8 es un átomo de hidrogeno o alquilo C_{1-6}), con mayor preferencia $-CONR^{8c}-$, $-NR^{8c}CO-$, $-CH-CH-CONR^{8c}-$, $-SO_2NR^{8c}-$ (R^8 tiene el mismo significado brindado anteriormente)

El "espaciador que tiene una cadena principal de 1 a 6 atomos" para Y esta representado, con preferencia, por grupos de hidrocarburos no ciclicos bivalentes C_{1-6} opcionalmente halogenados, $-(CH_2)_{w3}CONH(CH_2)_{w4}-$, $-(CH_2)_{w3}COO(CH_2)_{w4}-$ (simbolos que tienen el mismo significado antes explicado), con mayor preferencia alquileno $C_{1\,3}$ (por ejemplo, $-CH_2-$, $-(CH_2)_2-$, $-(CH_2)_3-$, etc) $-(CH_2)_{w3}CONH(CH_2)_3-$, $-(CH_2)_{w3}COO(CH_2)_{w4}-$ (simbolos que tienen el mismo significado antes explicado), con especial preferencia alquileno C_{1-3} (por ejemplo, $-CH_2-$, $-(CH_2)_2-$, $-(CH_2)_3-$, etc), etc

Como "sustituyentes" y "anillos aromaticos monociclicos" en los "anillos aromaticos monociclicos que pueden estar condensados con anillos no aromaticos de 4 a 8 miembros y que pueden tener otros sustituyentes" para Ar, pueden emplearse aquéllos ejemplificados como "sustituyentes" y "grupo ciclico" en el "grupo ciclico que puede tener sustituyentes" para el

706
705

grupo Ar^1 La cantidad de sustituyentes es, por ejemplo, de 1 a 5, con preferencia, de 1 a 3 Cuando la cantidad de sustituyentes es 2 o más, cada uno de los sustituyentes puede ser el mismo o diferente

Los sustituyentes, con preferencia, son formilo, alquil C_{1-6} opcionalmente halogenado-carbonilo, alquilsulfonilo C_{1-6} opcionalmente halogenado, etc

Aqui, como "alquilo C_{1-6} opcionalmente halogenado-carbonilo" y "alquilsulfonilo C_{1-6} opcionalmente halogenado" pueden usarse aquellos ejemplificados como "sustituyentes" en "aralquilo C_{7-19} que puede tener sustituyentes", respectivamente

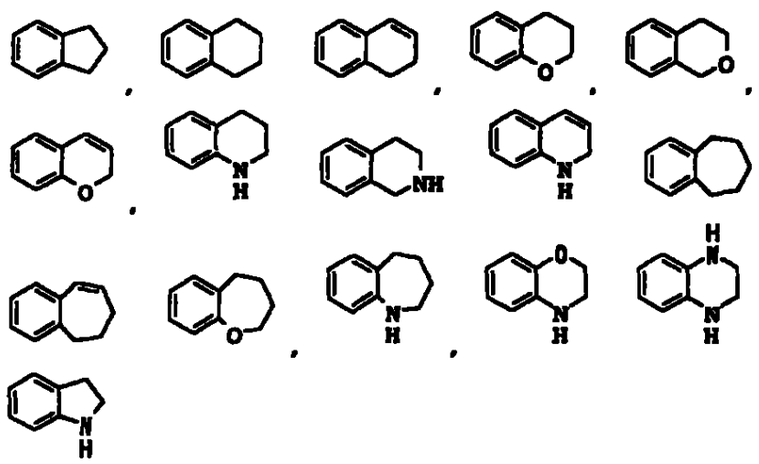
Los ejemplos de "los anillos no aromáticos de 4 a 8 miembros" en los ' anillos aromaticos monociclicos que pueden estar condensados con los anillos no aromaticos de 4 a 8 miembros y que pueden tener otros sustituyentes" incluyen anillos de hidrocarburos no aromaticos monociclicos C_{4-8}, anillos hetero no aromaticos monociclicos de 4 a 8 miembros

Los Ejemplos de los "anillos de hidrocarburos no aromaticos monociclicos C_{4-8}" incluyen cicloalcano C_{4-8} y cicloalqueno C_{4-8} Los ejemplos concretos incluyen ciclobutano, ciclopentano, ciclohexano, cicloheptano, ciclooctano, ciclopenteno, ciclohexeno, ciclohepteno En especial se prefieren, ciclopentano, ciclohexano, ciclobutano, etc

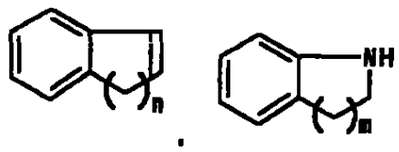
7077
706

Los ejemplos de los "anillos hetero no aromaticos monociclicos de 4 a 8 miembros" incluyen azetidina, pirrolidina, pirrolina, pirazolidina, 2- o 3-pirazolina, imidazolina, piperidina, piperazina, azepina, azocano, oxano, oxina, oxepano, oxazolidina, 2-oxazolina, tiazolidina, 2-tioazolina, morfolina, tiomorfolina

Con respecto a Ar, los ejemplos concretos de "anillos aromaticos monociclicos que pueden estar condensados con anillos no aromaticos de 4 a 8 miembros y que pueden tener otros sustituyentes" incluyen



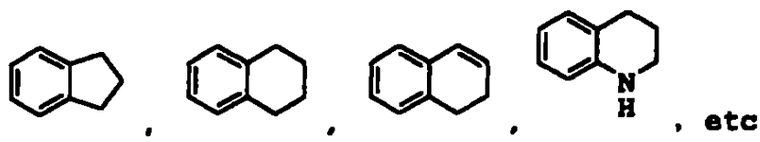
Ar es con preferencia benceno, piridina, o anillos de las fórmulas



708
707

en la cual ------ es un enlace simple o enlace doble, m y n, cada uno de ellos es un numero entero comprendido entre 1 a 4

Ar es, con mayor preferencia, benceno, pirıdina, anillos de las formulas



, etc

Los ejemplos de "alquilo C_{1-6}" en el "alquilo C_{1-6} que puede tener sustituyentes" incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, tert-butilo, pentilo, hexilo Se prefieren en especial, metilo, etilo, propilo, etc

Los ejemplos de los "sustituyentes' en el "alquilo C_{1-6} que pueden tener sustituyentes" incluyen un atomo de halogeno (por ejemplo, fluor, cloro, bromo, yodo, etc), alquilendioxi C_{1-3} (por ejemplo, metilendioxi, etilendioxi etc), nitro, ciano, cicloalquilo C_{3-6} opcionalmente halogenado alcoxi C_{1-6} opcionalmente halogenado, alquiltio C_{1-6} opcionalmente halogenado, hidroxi, amino, mono-alquilamino C_{1-6} (por ejemplo, metilamino, etilamino, propilamino, isopropilamino, butilamino, etc), di-alquilamino C_{1-6} (por ejemplo, dimetilamino, dietilamino, dipropilamino, dibutilamino, etilmetilamino, etc), formilo, carboxi, carbamoilo, tiocarbamoilo, alquilo C_{1-6} opcionalmente halogenado-carbonilo, alcoxi C_{1-}

$_6$ opcionalmente halogenado -carbonilo (por ejemplo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, propoxicarbonilo, tert-butoxicarbonilo, etc), mono-alquilo C_{1-6} -carbamoilo (por ejemplo, metilcarbamoilo, etilcarbamoilo, etc), di-alquilo C_{1-6} - carbamoilo (por ejemplo, dimetilcarbamoilo, dietilcarbamoilo, etilmetilcarbamoilo etc), alquilsulfonilo C_{1-6} opcionalmente halogenado, formilamino, alquilo C_{1-6} opcionalmente halogenado -carboxamida, alcoxi C_{1-6} -carboxamida (por ejemplo, metoxicarboxamida, etoxicarboxamida, propoxicarboxamida, butoxicarboxamida, etc), alquilsulfonilamino C_{1-6} (por ejemplo, metilsulfonilamino, etilsulfonilamino, etc), alquilo C_{1-6}-carboniloxi (por ejemplo, acetoxi, propanoiloxi, etc), alcoxi C_{1-6} -carboniloxi (por ejemplo, metoxicarboniloxi, etoxicarboniloxi, propoxicarboniloxi, butoxicarboniloxi, etc), mono-alquilo C_{1-6}-carbamoiloxi (por ejemplo, metilcarbamoiloxi, etilcarbamoiloxi, etc), di-alquilo C_{1-6} -carbamoiloxi (por ejemplo, dimetilcarbamoiloxi, dietilcarbamoiloxi, etc), y grupos aromaticos que pueden tener sustituyentes La cantidad de sustituyentes oscila, por ejemplo, de 1 a 5, con preferencia de 1 a 3 Cuando la cantidad de sustituyentes es 2 o más, cada uno de los sustituyentes puede ser igual o diferente

Aqui como "cicloalquilo C_{3-6} opcionalmente halogenado", "alcoxi C_{1-6} opcionalmente halogenado" y "alquiltio C_{1-6} opcionalmente halogenado", pueden emplearse aquellos ejemplificados como "sustituyentes" en el antes mencionado "grupo cíclico que puede tener sustituyentes"

Como "alquilo C_{1-6} opcionalmente halogenado-carbonilo" alquilsulfonilo C_{1-6} opcionalmente halogenado" y "alquilo C_{1-6} opcionalmente halogenado-carboxamida", pueden emplearse aquéllos ejemplificados como "sustituyentes" en el antes mencionado "aralquilo C_{7-19} que puede tener sustituyentes"

Como "grupos aromáticos que pueden tener sustituyentes", pueden emplearse aquellos ejemplificados en el antes referido Ar^1

Los ejemplos de "anillos hétero con contenido de nitrogeno" en los "anillos hétero con contenido de nitrogeno que pueden tener sustituyentes" formados por R^1 y R^2 junto con el átomo de nitrogeno adyacente, incluyen anillos hetero con contenido de nitrógeno, de 3 a 8 miembros, los cuales contienen por lo menos un atomo de nitrogeno además de los atomos de carbono y que contienen, además 1a 3 heteroatomos seleccionados entre los átomos de nitrogeno, azufre y oxigeno Los ejemplos concretos que pueden mencionarse incluyen azinidina, azetidina, morfolina, tiomorfolina, piperidina, piperazina, pirrolidina, hexametilen-imina, heptametilen-imina, hexahidropirimidina, 1,4-diazepan, 4,5-dihidro-imidazol, y sus aminas cíclicas insaturadas (por ejemplo, 1,2,5,6-tetrahidropiridina, etc) Se prefieren en especial, morfolina, piperidina, piperazina, pirrolidina

Como "sustituyentes" en los "anillos hetero con contenido de nitrogeno que puede tener sustituyentes", por ejemplo, pueden utilizarse aquellos ejemplificados como "sustituyentes" en el antes mencionado "amino cíclico saturado, de 5 a 7 miembros que puede tener sustituyentes"

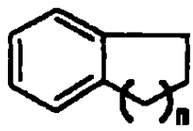
La cantidad de sustituyentes oscila, por ejemplo, de 1 a 5, con preferencia de 1 a 3 Cuando la cantidad de sustituyentes es 2 o mas, cada uno de los sustituyentes puede ser el mismo o diferente

R^1 y R^2 con preferencia, son alquilo C_{1-6}, con mayor preferencia, metilo, etilo, propilo, etc

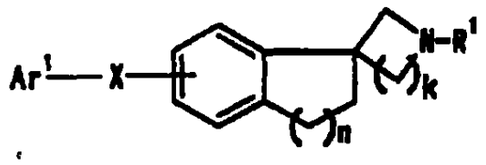
Tambien resulta preferible que R^1 y R^2, junto con el atomo de nitrogeno adyacente, formen piperidino, pirrolidin-1-ilo, piperazin-1-il etc

Y, resulta preferible que por lo menos uno de los siguientes, —R^1 o R^2— sea alquilo C_{1-6} que puede tener sustituyentes Se prefiere en especial que R^1 y R^2 —ambos— sean alquilo C_{1-6} que puede tener sustituyentes

R^2 puede formar un anillo espiro junto con Ar Por ejemplo, Ar es un anillo de la formula

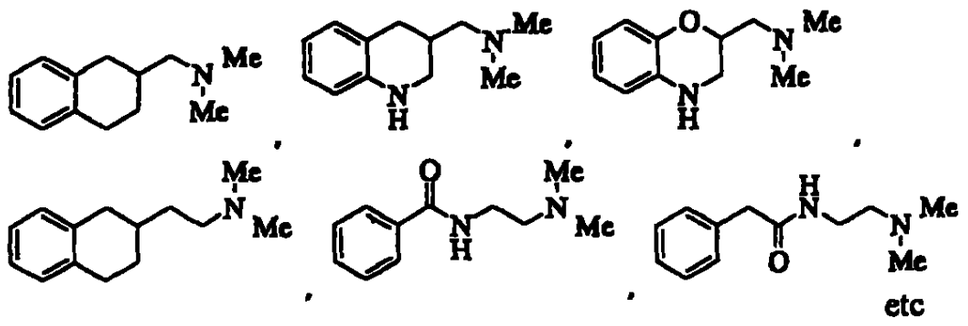


en la cual n es un numero entero comprendido entre 1 y 4, e Y es metileno, R^2 puede formar un anillo espiro junto con Ar Los ejemplos del anillo espiro incluyen

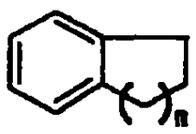


donde k (Ar y N del anillo están unidos mediante $-(CH_2)_k-$) es un numero entero comprendido entre de 1 a 4, y los otros simbolos tienen el mismo significado que se definiera con anterioridad

En la formula (I), los ejemplos preferidos de la fórmula estructural parcial $Ar-Y-N(R^1)R^2$ (los simbolos tienen los mismos significados que se definieran anteriormente) incluyen



Entre los compuestos de la formula (I), un compuesto en el cual Ar es un grupo de la formula



713
712

en la cual ----- es un enlace simple o enlace doble, n es un numero entero de 1 a 4,
(excluyendo N-[2-(N,N-dimetilamino)metil-6-tetralinil]-4-bifenililcarboxamida), o sea un compuesto de la formula (I') (excluyendo N-[2-(N,N-dimetilamino)metil-6-tetralinil]-4-bifenililcarboxamida), es un compuesto nuevo

Los ejemplos de las sales del compuesto (I) o (I') incluyen las sales con bases inorgánicas, sales de amonio, sales con bases orgánicas, sales con acidos inorgánicos, sales con acidos organicos y las sales con aminoacidos basicos o acidos

Los ejemplos preferidos de las sales con bases inorgánicas incluyen las sales de metales alcalinos, tales como las sales de sodio y las sales de potasio, las sales de metales alcalinoterreos, tales como las sales de calcio, las sales de magnesio, las sales de bario, y las sales de aluminio

Los ejemplos preferidos de sales con bases organicas incluyen las sales con trimetilamina, trietilamina, piridina, picolina, etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, diciclohexilamina, N,N-dibenciletilendiamina

Los ejemplos preferidos de las sales con acidos inorgánicos incluyen sales con acido clorhidrico, acido bromhidrico, acido nitrico, acido sulfurico, acido fosfórico

Los ejemplos preferidos de las sales con acidos orgánicos incluyen las sales con acido fórmico, acido acético, acido trifluoacetico, acido fumarico, acido oxálico, acido tartarico, ácido maleico, acido cítrico, ácid succinico, acido málico, acido metansulfonico, acido bencensulfónico, y acido p-toluensulfonico

Los ejemplos preferidos de las sales con aminoacidos básicos incluyen las sales con arginina, lisina, ornitina Los ejemplos preferidos de las sales como aminoacidos ácidos incluyen las sales con los ácidos aspártico y glutámico

Entre estas sales, las sales farmacéuticamente aceptables son las que se prefieren Por ejemplo, cuando el compuesto (I) o (I') posee un grupo funcional acido, puede formar una sal inorganica, como por ejemplo, una sal de metal alcalino (por ejemplo, una sal sodica, sal de potasio etc), una sal de metal alcalinoterreo (por ejemplo, sal de calcio, sal de magnesio, sal de bario, etc), y una sal de amonio Cuando el compuesto (I) o (I') posee un grupo funcional basico, puede formar una sal inorganica, tal como clorhidrato, sulfato, fosfato, hidrobromato, etc , o una sal organica, tal como acetato, maleato, fumarato, succinato, metansulfonato, p-toluensulfonato, citrato y tartrato

Los compuestos (I) y (I') (en adelante también abreviados como compuesto de la invencion) pueden ser anhidridos o hidratos Un hidrato puede tener entre 0,5 y 3 moleculas de agua

715
714

Por otra parte, un compuesto de la invención puede marcarse usando isotopos (por ejemplo, ^{3}H, ^{14}C, y ^{35}S, etc)

Cuando un compuesto de la invención contiene isomeros opticos, estereoisómeros, regioisómeros, isomeros rotacionales, estos se incluyen como un compuesto de la invencion, y cada uno de los mismos puede obtenerse como una sola sustancia por métodos de sintesis y métodos de separacion conocidos per se Por ejemplo, cuando los isomeros ópticos estan presentes en un compuesto de la invencion, los isomeros ópticos separados del compuesto se incluyen en un compuesto de la invención

Los isomeros ópticos pueden producirse utilizando metodos que se conocen per se Concretamente, el isómero óptico puede obtenerse mediante el uso de un intermediario sintético opticamente activo, sometiendo la mezcla racemica del producto final a resolucion óptica de acuerdo con el método comun

Los ejemplos de los métodos de resolucion optica incluyen los metodos conocidos per se, tales como el metodo de la recristalización fraccional, el metodo de la columna quiral, el metodo de diastereomeros, etc , los cuales se describen de un modo detallado a continuación

1) Método de la recristalizacion fraccional

Se trata del metodo que comprende el permitir que un racemato forme una sal con un compuesto opticamente activo (por ejemplo, ácido

716
715

(−)-mandelico, acido (-)-mandelico, ácido(+)-tartarico, acido(-)-tartarico, (−)-1-fenetilamina, (-)-1-fenetilamina, cinconina, (-)-cinconidina, brucina, etc), separar la sal usando un metodo de la recristalizacion fraccional, seguido por, si se desea, un proceso de neutralizacion para obtener un isomero optico libre

2) Método de la columna quiral

Este metodo comprende someter a un racemato o a su sal a una columna para separar un isomero optico (columna quiral) para la separacion Por ejemplo, en el caso de la cromatografía liquida, se agrega una mezcla de isómeros opticos a la columna quiral, tal como la ENANTIO-OVM [producida por Toso] o la serie CHIRAL [producida por Daicel], que se desarrolla usando agua, varias soluciones de buffer (por ejemplo, buffer fosfato), solventes organicos (por ejemplo, etanol, metanol, isopropanol, acetonitrilo, ácido trifluoacético, dietilamina, etc) como una solucion sola o como una mezcla de soluciones, y se separan los isómeros opticos Tambien en el caso de la cromatografía con gas, por ejemplo, la separacion se realiza usando una columna quiral tal como CP-Chirasil-DeX (producida por G L Science Co)

3) Metodo de los diastereómeros

En este metodo, una mezcla racemica se somete a una reaccion quimica con un reactivo opticamente activo para obtener una mezcla de diastereomeros, la cual se separa en una sola sustancia a través de los

medios comunes de separacion (por ejemplo, los metodos de recristalizacion fraccional, cromatografia, etc) Esta unica sustancia se somete a la eliminación de la parte del reactivo opticamente activo usando un procesamiento quimico como la reacción de hidrólisis Por ejempl , cuando un compuesto de la invencion posee hidroxi o amino primario o secundario en su molécula, este compuesto se somete a una reaccion de condensacion con un acido orgánico opticamente activo (por ejemplo, MTPA [acido α-metoxi-α-(trifluometil)fenilacetico], ácido (-)-mentoxiacético, etc), para obtener el diastereomero en una forma de ester o una forma de amida, respectivamente Por otro lado, cuando un compuesto de la invención posee un grupo de ácido carboxilico, este compuesto se somete a una reaccion de condensacion con un reactivo de amina o alcohol opticamente activo, para obtener el diastereómero en una forma de amida o en una forma de ester, respectivamente El diastereómero separado se puede convertir en un isomero óptico del compuesto original, mediante la aplicacion de hidrolisis ácida o de hidrolisis basica

Un profarmaco del compuesto (I') es un compuesto que se convierte en el compuesto (I') mediante reacciones que involucran a las enzimas y al acido gastrico, etc en condiciones fisiológicas en el organismo, en otras palabras, un compuesto que se convierte en un compuesto (I') por oxidacion enzimática, reduccion e hidrolisis y un compuesto que se transforma en el compuesto (I') por hidrolisis causada por el acido gastrico

Los ejemplos de los profarmacos del compuesto (I') incluyen los compuestos en los que los grupos amino del compuesto (I') se han acilado,

alquilado, o fosforilado [por ejemplo, compuestos en los que los grupos amino del compuesto (I') se han eicosanoilado, aranilad , pentilaminocarbonilado, (5-metil-2-oxo-1,3-dioxolen-4-il) metoxi-carbonilado, tetrahidrofuranilado, pirrolidilmetilado, pivaloiloximetilado, tert-butilado, etc], los compuestos en los que los grupos hidroxilo del compuesto (I') se han acilado, alquilado, fosforilado, boricado (por ejemplo, los compuestos en los que los grupos hidroxilo del compuesto (I') se han acetilado, palmitoilado, propanoilado, pivaloilado, succinilado, fumarilado, alanilado, dimetilaminometilcarbonilado, etc), los compuestos en los que los grupos carboxilo del compuesto (I') se han esterificado o amidado [por ejemplo, compuestos en los cuales los grupos carboxilo del compuesto (I') se han etilesterificado, fenilesterificado, carboxilmetilesterificado, dimetilaminometilesterificado, pivaloiloxi-metilesterificado, etoxicarboniloxietilesterificado, ftalidilesterificado, (5-metil-2-oxo-1,3-dioxolen-4-il)metilesterificado, ciclohexiloxicarbonil-etilesterificado, o metilamidado, etc] Estos compuestos se pueden producir a partir del compuesto (I') mediante el uso de metodos conocidos per se

Tambien, un profármaco del compuesto (I') puede ser un compuesto que se convierte en el compuesto (I') por condiciones fisiológicas, segun se describe en las paginas 163 a 198 de *Molecular Design*, Volumen 7, "*Development of Drugs*", publicado en 1990 por Hirokawa Shoten

Un compuesto de la invención puede producirse se acuerdo con metodos conocidos per se, tales como los metodos que se describen en la

WO 9838156, WO 9532967 y en la EP-A533266, etc , o metodos análogos a los mismos

Por ejemplo, un compuesto de la invencion puede producirse de acuerdo con [el Metodo de produccion 1] al [Metodo de produccion 6] los cuales se describen en detalle a continuación, o de acuerdo con metodos analogos a los mismos

Los compuestos (II) a (XI) usados como materias primas, pueden emplearse en forma de sales Como dichas sales, pueden usarse aquellas ejemplificadas como las sales del antes referido compuesto (I) o (I')

En los siguientes [Metodo de produccion 1] a [Método de Producción 6], cuando una reacción de alquilación, una reaccion de hidrolisis, un reaccion de aminación, o una reaccion de esterificacion, una reacción de amidación, una reaccion de esterificacion, una reaccion de eterificacion, una reaccion de oxidación, una reaccion de reduccion, etc se llevan a cabo, estas reacciones se efectuan de acuerdo con metodos conocidos per se Los ejemplos de dichos metodos incluyen los metodos descriptos *Organic Functional Group Preparations*, Segunda Edición, Academic Press, Inc , publicado en 1989, *Comprehensive Organic Transformations* VCH Publishers Inc , publicado en 1989, etc

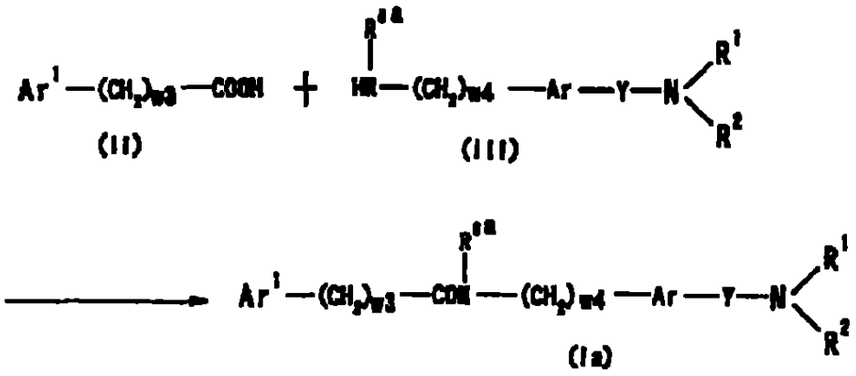
[Metodo de producción 1]

El compuesto (Ia) que tiene- $(CH_2)_{w3}$, $CONR^{8a}$ $(CH_2)_{w4}$ - para X en la

720
719

formula (I), se produce, por ejemplo, mediante la siguiente reaccion de amidación

(Reaccion de amidacion)



en la cual R^{8a} es un átomo de hidrogeno o un alquilo C_{1-6} opcionalmente halogenado, los otros simbolos tienen el mismo significado que se definiera anteriormente

Como "alquilo C_{1-6} opcionalmente halogenado", pueden emplearse aquéllos ejemplificados como "sustituyentes" en el antes mencionado 'grupo aromatico que puede tener sustituyentes"

La "reaccion de amidación" incluye el siguiente "metodo que emplea un agente de deshidratacion y condensacion" y un "metodo que emplea un derivado reactivo del acido carboxilico"

I) Método que emplea un agente de deshidratación y condensación

El compuesto (III), de 1 a 5 equivalentes del compuesto (II), y de 1 a 2 equivalentes de un agente de deshidratación y condensacion se hacen reaccionar en un solvente inerte Si es necesario, la reaccion puede llevarse a cabo con la coexistencia de 1 a 1,5 equivalentes de 1-hidroxibenzotriazol (HOBT) y (o) una cantidad catalítica a 5 equivalentes de una base

Los ejemplos del "agente de deshidratacion y condensacion" incluyen diciclohexilcarbodiimida (DCC), clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (WSC) Se prefiere en particular la WSC

Los ejemplos del "solvente inerte" incluyen los solventes de nitrilo (con preferencia, acetonitrilo), los solventes de amida (con preferencia, DMF), los solventes de hidrocarburos halogenados (con preferencia, diclorometano), los solventes de eter (con preferencia THF) Dos o mas clases de los mismos pueden mezclarse para obtener una relación apropiada para el uso

Los ejemplos de la "base" incluyen

1) por ejemplo, las bases fuertes, tales como hidruros de metales alcalinos o metales alcalinoterreos (por ejemplo, hidruro de litio, hidruro de sodio, hidruro de potasio, hidruro de calcio, etc), las amidas de metales alcalinos o de metales alcalinoterreos (por ejemplo, amida de litio, amida de sodio, diisopropilamida de litio, diciclohexilamida de litio, hexametildisilazida de litio, hexametildisilazida de sodio, hexametildisilazida de potasio, etc), alcoxidos inferiores de metales

alcalinos o metales alcalinoterreos (por ejemplo, metoxido de sodio, etoxido de sodio, tert-butóxido de potasio, etc),

2) por ejemplo, bases inorgánicas tales como hidróxidos de metales alcalinos o metales alcalinotérreos (por ejemplo, hidróxido de sodio, hidroxido de potasio, hidroxido de litio, hidroxido de bario, etc), carbonatos de metales alcalinos o metales alcalinotérreos (por ejemplo, carbonato de sodio , carbonato de potasio, carbonato de cesio, etc) y carbonatos de hidrogeno de metales alcalinos o metales alcalinoterreos (por ejemplo, carbonato de hidrógeno sodico, carbonato de hidrógeno potasico, etc), y

3) por ejemplo, las aminas tales como trietilamina, diisopropiletilamina, N-metilmorfolina, dimetilaminopiridina, DBU (1,8-diazabiciclo[5 4 0]undec-7-eno), DBN (1,5-diazabiciclo[4 3 0]non-5-eno), por ejemplo, bases organicas tales como los compuestos heterociclicos basicos de piridina , imidazol, 2,6-lutidina, etc

Entre las bases anteriores, se prefieren trietilamina, 4-dimetilaminopiridina, etc

La temperatura de reaccion normalmente es la temperatura ambiente (0° C a 30° C, en adelante, la misma) El tiempo de reaccion es, por ejemplo, de 10 a 24 horas

ii) Método que emplea un derivado reactivo de ácido carboxílico

723
722

Un derivado reactivo del compuesto (II) y de 1 a 5 equivalentes (con preferencia de 1 a 3 equivalentes) del compuesto (III) se hacen reaccionar en un solvente inerte De ser necesario, la reaccion se puede llevar a cabo con la coexistencia de 1 a 10 equivalentes, con preferencia de 1 a 3 equivalentes de una base

Los ejemplos del "derivado reactivo" del compuesto (II) incluyen los haluros acidos (por ejemplo, cloruro ácido, bromuro acido, etc), mezclados con anhidridos acidos (por ejemplo, anhídrido acido con alquilo C_{1-6}-acido carboxilico, arilo C_{6-10}-acido carboxilico o alquilcarbonato C_{1-6}), esteres activos (por ejemplo, esteres con fenol que pueden tener sustituyentes, 1-hidroxibenzotriazol o N-hidroxisuccinimida, etc)

Los ejemplos de los "sustituyentes' en el "fenol que puede tener sustituyentes" incluyen un atomo de halógeno (por ejemplo, fluor, cloro, bromo, yodo, etc), nitro, alquilo C_{1-6} opcionalmente halogenado, alcoxi C_{1-6} opcionalmente halogenado La cantidad de sustituyentes oscila, por ejemplo, de 1 a 5

Como el "alquilo C_{1-6} opcionalmente halogenado" y el "alcoxi C_{1-6} opcionalmente halogenado", pueden emplearse aquellos ejemplificados como "sustituyentes" en el antes mencionado "grupo ciclico que puede tener sustituyentes"

Los ejemplos concretos de "fenol que puede tener sustituyentes"

incluyen fenol, pentaclorofenol, pentafluofenol, p-nitrofenol El derivado reactivo es, con preferencia, un haluro acido

Los ejemplos del "solvente inerte" incluyen solventes de eter, solventes de hidrocarburos halogenados, solventes aromaticos, solventes de nitrito, solventes de amida, solventes de cetona, solventes de sulfoxido y agua Es posible mezclar dos o mas clases de los mismos en una relación apropiada para el uso Se prefieren en especial el acetonitrilo, THF, diclorometano, cloroformo, etc

Como la "base", se emplean las mismas que antes La base preferida es el hidruro de sodio, carbonato de potasio, carbonato de sodio, hidroxido de sodio, hidroxido de potasio, carbonato de hidrogeno sodico, carbonato de hidrogeno potasico, trietilamina, piridina, etc

La temperatura de reaccion normalmente es de –20°C a 50°C, con preferencia, la temperatura ambiente El tiempo de reaccion normalmente es de 5 minutos a 40 horas, con preferencia, de 1 a 18 horas

El compuesto (III) puede producirse a traves de metodos conocidos per se Por ejemplo, es posible preparar 6-amino-2-(N,N-dimetilamino)metiltetralina o su sal de acuerdo con los metodos que se describen en la WO 9838156 Tambien, la 6-amino-2,3-dihidro-1-(2-dimetilaminoetil)-1H-indol, 6-amino-3,4-dihidro-4-(2-dimetilaminoetil)-2H-1,4-benzoxazina, etc , puede elaborarse de acuerdo con los metodos descriptos en la WO 9532967

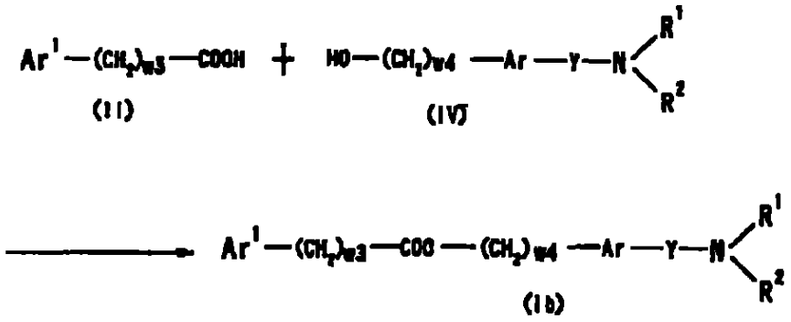
725
724

El antes referido "metodo que emplea un derivado reactivo de carboxi" tambien puede adoptarse cuando se produce un derivado de sulfonamida correspondiente o derivado de sulfinamida, a partir del ácido sulfonico de la formula Ar^1-$(CH_2)_{w3}$-SO_2OH (los simbolos tienen el mism significado que se definiera anteriormente), o el acido sulfinico de la formula Ar^1-$(CH_2)_{w3}$-SOOH (los simbolos tienen el mismo significado que se definiera anteriormente)

[Método de producción 2]

El compuesto (Ib) que tiene -$(CH_2)_{w3}$-$COO(CH_2)_{w4,}$- para X en la formula (I), puede prepararse mediante la siguiente reaccion de esterificación

(Reacción de esterificacion)



en la cual los simbolos tienen el mismo significado que se definiera anteriormente

726
725

Un derivado reactivo del compuesto (II) y de 1 a 5 equivalentes (con preferencia de 1 a 3 equivalentes) del compuesto (IV) se hace reaccionar en un solvente inerte Normalmente, esta reaccion se lleva a cabo con la coexistencia de 1 a 10 equivalentes, con preferencia, de 1 a 3 equivalentes de una base

Como derivado reactivo del compuesto (II), se usa el mismo que antes Se prefiere en especial, un haluro acido

Los ejemplos del "solvente inerte" incluyen los solventes de éter, los solventes de hidrocarburos halogenados, solventes aromaticos, solventes de nitrito, solventes de amida, solventes de cetona, solventes de sulfoxido Dos o más clases de los mismos pueden mezclarse en una relacion apropiada para su uso En especial se prefieren, acetonitrilo, diclorometano, cloroformo, etc

Como la "base", puede emplearse la misma que se usó anteriormente La base es, con preferencia, hidruro de sodio, carbonato de potasio, carbonato de sodio, hidroxido de sodio, hidroxido de potasio, carbonato de hidrógeno sodico, carbonato de hidrogeno potasico, trietilamina, piridina, etc

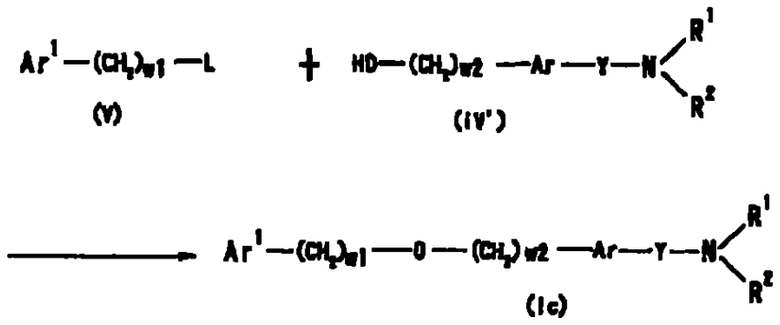
La temperatura de reaccion normalmente varia entre –20°C y 50°C, con preferencia, es la temperatura ambiente El tiempo de reaccion normalmente es de 5 minutos a 40 horas, con preferencia, de 1 a 18 horas

726

[Metodo de producción 3]

El compuesto (Ic) que tiene $-(CH_2)_{w1}O(CH_2)_{w2}-$ para Y en la formula (I), puede producirse, por ejemplo, mediante la siguiente reaccion de eterificacion

(Reacción de eterificacion)



en la cual L es un grupo de salida, y los otros simbolos tienen el mismo significado que se definiera anteriormente

Los ejemplos del "grupo de salida" para L incluyen un atomo de halogeno (por ejemplo, cloro, bromo, yodo, etc), alquilsulfoniloxi C_{1-6} opcionalmente halogenado (por ejemplo, metansulfoniloxi, etansulfoniloxi, trifluometansulfoniloxi, etc), arilsulfoniloxi C_{6-10} que puede tener sustituyentes, hidroxi

Los ejemplos de los "sustituyentes" en el "arilsulfoniloxi C_{6-10} que

puede tener sustituyentes" incluyen un atomo de halógeno (por ejemplo, cloro, bromo, yodo, etc), alquilo C_{1-6} opcionalmente halogenado, alcoxi C_{1-6}. La cantidad de sustituyentes es, por ejemplo, de 1 a 3 Los ejemplos concretos del "arilsulfoniloxi C_{6-10} que puede tener sustituyentes" incluyen bencensulfoniloxi, p-toluensulfoniloxi, 1-naftalensulfoniloxi, 2-naftalensulfoniloxi

El "grupo de salida", con preferencia, es un atomo de halogeno (por ejemplo, cloro, bromo, yodo, etc), metansulfoniloxi, trifluometansulfoniloxi, p-toluensulfoniloxi

El compuesto (IV) y alrededor de 1 a 5 equivalentes (con preferencia 1 a 2 equivalentes) del compuesto (V) se hacen reaccionar en solvente inerte, con la coexistencia de una base

Como la "base", puede emplearse la misma que se uso anteriormente La base es, con preferencia, carbonato de potasio, carbonato de hidrogeno de sodio, trietilamina, N-metilmorfolina, piridina, etc La cantidad de la base usada es normalmente, alrededor de 1 a 5 equivalentes con relacion al compuesto (V)

Los ejemplos del "solvente inerte" incluyen solventes de alcohol, solventes de eter, solventes de hidrocarburos halogenados, solventes aromaticos, solventes de nitrilo, solventes de amida, solventes de cetona, solventes de sulfoxido, agua Dos o mas clases de los mismos pueden mezclarse en una relacion apropiada para su uso Se prefieren en especial,

729
728

acetonitrilo, N,N-dimetilformamida (DMF), acetona, etanol, piridina, etc

La temperatura de reaccion es de alrededor de –20°C a 100°C, con preferencia la temperatura ambiente hasta 80°C El tiempo de reaccion varia, por ejemplo de 5 horas a 1 dia

En el antes mencionado método de produccion, cuando el grupo de salida es hidroxi, por lo general puede emplearse la reaccion de Mitsunobu En la reaccion de Mitsunobu, el compuesto (V) y 0,5 a 5 equivalentes (con preferencia entre 1 y 1,5 equivalentes) del compuesto (IV) se hacen reaccionar en solvente inerte con la coexistencia de 0,5 a 5 equivalentes (con preferencia de 1 a 1,5 equivalentes) de acetil-dicarboxilato etilico

Los ejemplos del solvente inerte incluyen solventes de eter, solventes de hidrocarburos halogenados, solventes aromáticos, solventes de nitrito, solventes de amida, solventes de cetona, solventes de sulfoxido Dos o mas clases de los mismos se pueden mezclar en una relación apropiada para su uso Se prefieren en especial acetonitrilo, diclorometano, cloroformo, etc

La temperatura de reaccion normalmente varia entre –20°C y 50°C, con preferencia es la temperatura ambiente El tiempo de reaccion es por lo general de 5 minutos a 40 horas, con preferencia de 1 a 18 horas

El compuesto (IV) puede producirse mediante metodos que son conocidos per se Por ejemplo, se pueden preparar 3-(N,N-dimetilamino)metil-1,2,3,4-tetrahidro-7-quinolinol, 2-(N,N-dimetilamino)

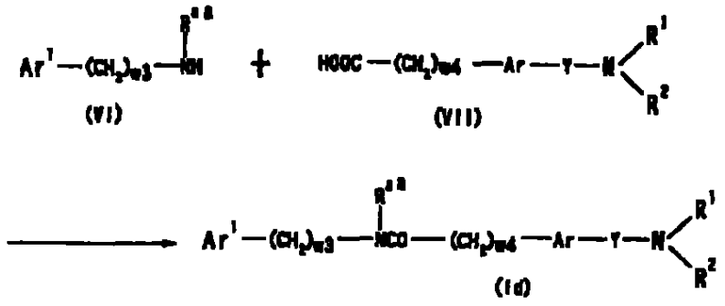
730
729

metil-6-hidroxitetralina, 6-hidroxi-2-piperidinometiltetralina, 2-[2-(N,N-dimetilamino)etil]-6-hidroxitetralina, 2-(N,N-dimetilamino)metil-7-hidroxitetralina, 6-hidroxi- 2-(N-metilamino)metiltetralina, etc , de acuerdo con los metodos que se describen en la WO9838156

[Método de producción 4]

El compuesto (Id) que tiene $-(CH_2)_{w3}NR^{8a}CO(CN_2)_{w4}-$ para X en la formula (I), puede producirse, por ejemplo, mediante la siguiente reaccion de amidacion

(Reaccion de amidación)



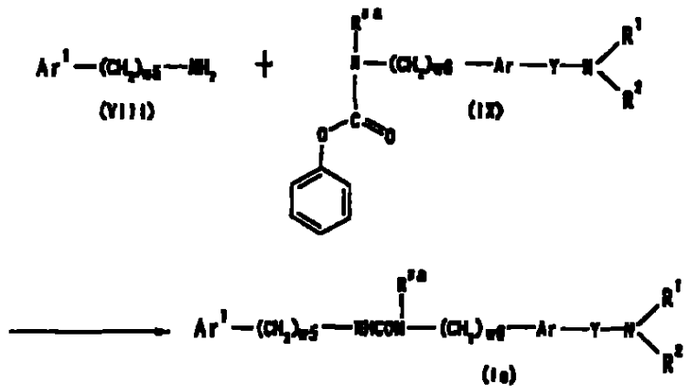
en la cual los simbolos tienen el mismo significado que se definiera anteriormente

Este metodo de produccion se lleva a cabo de acuerdo con el Metodo de produccion 1 antes detallado

[Método de produccion 5]

El compuesto (Ie) que tiene -$(CH_2)_{w5}NHCONR^{8a}(CN_2)_{w6}$- para X en la fórmula (I), puede obtenerse, por ejemplo, mediante la siguiente reaccion con urea

(Reaccion con urea)



en la cual los simbolos tienen el mismo significado que se definiera anteriormente

El compuesto (IX) y de 1 a 5 equivalentes (con preferencia entre 1 y 1,5 equivalentes) del compuesto (VIII) se hacen reaccionar en un solvente inerte con la coexistencia de una base

Como la "base", puede emplearse la misma que se uso anteriormente Con preferencia, la base es carbonato de potasio, carbonato

de sodio, hidroxido de sodio, hidróxido de potasio, carbonato de hidrogen sodico, carbonato de hidrógeno potasico, trietilamina, piridina, etc

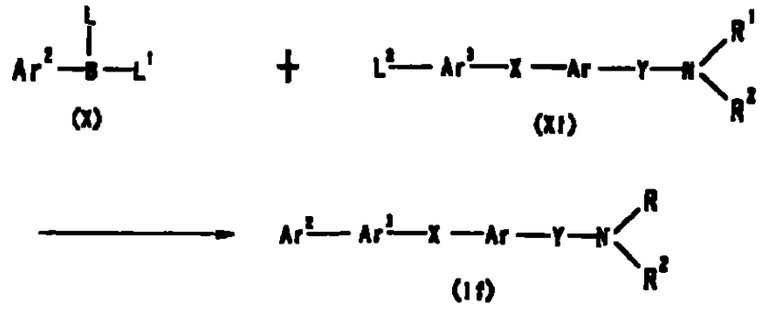
Los ejemplos del "solvente inerte" incluyen los solventes de alcohol, los solventes de éter, los solventes de hidrocarburos halogenados, los solventes aromaticos, los solventes de nitrilo, los solventes de amida, los solventes de cetona, los solventes de sulfoxido, agua Dos o más de estas clases pueden mezclarse en una proporción adecuada para su uso Se prefieren en especial, acetonitrilo, DMF, acetona, etanol, piridina, etc

La temperatura de reacción por lo general varia entre –20°C y 100°C, con preferencia, es la temperatura ambiente hasta los 80°C El tiempo de reaccion, por ejemplo, fluctua desde 0,5 horas hasta un dia

[Método de producción 6]

El compuesto (If) que tiene, para Ar^1, un grupo aromatico con ensamble de anillos (Ar^2-Ar^3) que puede tener sustituyentes en la formula (I), puede obtenerse, por ejemplo, mediante la siguiente reaccion de acoplamiento de arilo

(Reaccion de acoplamiento de arilo)



en la cual Ar^2 y Ar^3 son grupos aromáticos monocíclicos o grupos aromaticos condensados, cada uno de los cuales puede tener sustituyentes, L^1 es hidroxi o alquilo C_{1-6}, L^2 es halogeno (con preferencia cloro, bromo) o trifluometansulfoniloxi, los otros simbolos tienen el mismo significado que se definiera anteriormente

Como "sustituyentes", "grupos aromaticos monocíclicos" y "grupos aromaticos condensados" en los "grupos aromaticos monocíclicos o grupos aromaticos condensados cada uno de los cuales puede tener sustituyentes" para Ar^2 y Ar^3, pueden emplearse aquellos ejemplificados como el grupo antes referido Ar^1 En especial, resulta preferible que tanto Ar^2 como Ar^3 sean grupos fenilo que puedan tener sustituyentes, y que Ar^2-Ar^3 sea bifenililo que pueda tener sustituyentes

La reaccion de acoplamiento de arilo puede realizarse de acuerdo con metodos conocidos per se, tales como el metodo que se describe en *Acta Chemica Scandinavia*, paginas 221-230, 1993, o los metodos analogos a los mismos

734
733

El compuesto (X) y 1 a 3 equivalentes (con preferencia 1 a 1,5 equivalentes) del compuesto (XI) se hacen reaccionar en un solvente inerte en presencia de una base y un catalizador de metal de transicion

Como la base, puede emplearse la misma que se uso anteriormente Con preferencia, la base es carbonato de sodio, carbonato de hidrogeno de sodio, etc

La cantidad de la "base" usada varia, por ejemplo, entre alrededor de 1 a 10 equivalentes en relacion al compuesto (XI)

Los ejemplos del "catalizador de metal de transición" incluyen catalizador de paladio, catalizador de niquel Los ejemplos del "catalizador de paladio" incluyen tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0), acetato de paladio, cloruro de bis (trifenilfosfina) paladio (II), carbono paladio Los ejemplos del "catalizador de niquel" incluyen tetrakis(trifenilfosfina) niquel (0)

La cantidad del "catalizador de metal de transicion" usado es de alrededor de 0,01 a 1 equivalente, con preferencia de alrededor de 0,01 a 0,5 equivalente, con relacion al compuesto (XI)

La temperatura de reaccion es la temperatura ambiente hasta los 150°C, con preferencia entre aproximadamente 80°C y 150°C El tiempo de reacción es, por ejemplo, de aproximadamente 1 a 48 horas

Los ejemplos del "solvente inerte" incluyen agua, solventes de

alcohol, solventes aromaticos Dos o mas clases de estos pueden emplearse en una relación apropiada para su uso Especialmente se prefiere un solo de estos solventes, tales como agua, etanol y tolueno, o resulta preferido un solvente en mezcla de dos o mas clases de los mismos

Los ejemplos de los antes referidos 'solventes de alcohol" incluyen metanol, etanol, isopropanol, tert-butanol

Los ejemplos de los antes referidos "solventes de eter" incluyen éter dietilico, tetrahidrofurano (THF), 1,4-dioxano, 1,2- dimetoxietano

Los ejemplos de los antes referidos "solventes de hidrocarburos halogenados" incluyen diclorometano, cloroformo, 1,2-dicloroetano, tetracloruro de carbono

Los ejemplos de los antes referidos "solventes aromaticos" incluyen benceno, tolueno, xileno, piridina

Los ejemplos de los antes referidos "solventes de hidrocarburos" incluyen hexano, pentano, ciclohexano

Los ejemplos de los antes referidos "solventes de amida" incluyen N,N-dimetilformamida (DMF), N,N-dimetilacetamida, N-metilpirrolidona

Los ejemplos de los antes referidos "solventes de cetona" incluyen acetona, metiletilcetona

Los ejemplos de los antes referidos "solventes de sulfoxido" incluyen sulfoxido de dimetilo (DMSO)

Los ejemplos de los antes citados "solventes de nitrito" incluyen acetonitrilo, propionitrilo

En un compuesto de la invencion obtenido de esta manera, el grupo funcional intramolecular puede convertirse en un grupo funcional deseado mediante la combinacion de reacciones quimicas conocidas per se Los ejemplos de las reacciones quimicas incluyen la reaccion de oxidacion, la reaccion de reduccion, la reaccion de alquilacion, la reacción de hidrólisis, la reacción de aminacion, la reaccion de esterificacion, la reaccion de acoplamiento de arilo, la reacción de desproteccion

En cada una de las reacciones anteriores, cuando los compuestos de materia prima posee amino, carboxi, hidroxi y/o carbonilo como sustituyentes, los grupos protectores que se usan generalmente en los productos quimicos peptidicos, etc pueden introducirse en estos grupos y el compuesto deseado puede obtenerse mediante la eliminacion del grupo protector despues de la reaccion si es necesario

Los ejemplos del grupo protector para el amino incluyen formilo, alquilo C_{1-6}-carbonilo (por ejemplo, acetilo, propionilo, etc), alcoxi C_{1-6}-, carbonilo (por ejemplo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, tert-butoxicarbonilo, etc), benzoilo, aralquilo C_{7-10}-carbonilo (por ejemplo,

bencilcarbonilo, etc), aralquiloxi C_{7-14}-carbonilo (por ejemplo, benciloxicarbonilo, 9-fluorenilmetoxicarbonilo, etc), tritilo, ftaloilo, N,N-dimetilaminometileno, sililo (por ejemplo, trimetilsililo, trietilsililo, dimetilfenilsililo, tert-butildimetilsililo, tert-butildietilsililo, etc), alquenilo C_{2-6} (por ejemplo, 1-alilo, etc) Aquellos grupos se pueden sustituir por 1 a 3 de entre los siguientes un atomo de halogeno (por ejemplo, fluor, cloro, bromo, yodo, etc), alcoxi C_{1-6} (por ejemplo, metoxi, etoxi, propoxi, etc) o nitro, etc

Los ejemplos del grupo protector para el carboxi incluyen alquilo C_{1-6} (por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, tert-butilo, etc), aralquilo C_{7-11} (por ejemplo, bencilo, etc), fenilo, tritilo, sililo (por ejemplo, trimetilsililo, trietilsililo, dimetilfenilsililo, tert-butilsimetilsililo, tert-butildimentil-sililo, etc), alquenilo C_{2-6} (por ejemplo, 1-alilo, etc) Estos grupos se pueden sustituir por 1 a 3 de entre los siguientes un atomo de halogeno (por ejemplo, fluor, cloro, bromo, yodo, etc), alcoxi C_{1-6} (por ejemplo, metoxi, etoxi, propoxi, etc) o nitro

Los ejemplos del grupo protector para el hidroxi incluyen alquilo C_{1-6} (por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, tert-butilo, etc) fenilo, tritilo, aralquilo C_{7-10} (por ejemplo, bencilo, etc), formilo, alquilo C_{1-6}-carbonilo (por ejemplo, acetilo, propionilo, etc), benzoilo, aralquilo C_{7-10}-carbonilo (por ejemplo, bencilcarbonilo, etc), 2-tetrahidropiranilo, 2-tetrahidrofuranilo, sililo (por ejemplo, trimetilsililo, trietilsililo, dimetilfenilsililo, tert-butildimetilsililo, tert-butildietilsililo, etc), alquenilo C_{2-6} (por ejemplo, 1-alilo, etc) Estos grupos se pueden sustituir por 1 a 3

730
737

de entre los siguientes un atomo de halogeno (por ejemplo, fluor, cloro, bromo, yodo, etc), alquilo C_{1-6} (por ejemplo metilo, etilo, n-propilo, etc), alcoxi C_{1-6} (por ejemplo, metoxi, etoxi, propoxi, etc) o nitro, etc

Los ejemplos del grupo protector para el carbonilo incluyen acetal cíclico (por ejemplo, 1,3-dioxano, etc) y acetal no cíclico (por ejemplo, di-alquil C_{1-6}-acetal, etc)

La eliminacion del los grupos protectores antes mencionados puede llevarse a cabo de acuerdo con metodos conocidos per se, tales como los que se describen en *Protective Groups in Organic Synthesis*, publicado por John Wiley e hijos (1980) Por ejemplo, se pueden usar los metodos que emplean acido, base, luz ultravioleta, hidrazina, fenilhidrazina, N-metilditiocarbamato de sodio, fluoruro de tetrabutilamonio, acetato de paladio, haluro de trialquilsililo (por ejemplo, yoduro de trimetil-sililo, bromuro de trimetil-sililo, etc), y un metodo de reduccion, etc

Un compuesto de la invencion puede aislarse y purificarse mediante metodos conocidos per se, tales como extraccion de solventes, cambio de propiedades liquidas, transdisolucion, cristalizacion, recristalizacion, cromatografía, etc

Tambien es posible aislar y purificar los compuestos de un compuesto de la invencion, o sus sales mediante el uso de los mismos metodos conocidos antes citados, aunque tambien pueden usarse como materias primas en el siguiente proceso, como una mezcla de reaccion sin

ser aislados

Un compuesto de la invencion posee una excelente accion antagonica del receptor de la MCH, y por lo tanto resulta de utilidad como un agente destinado a la prevención o al tratamiento de las enfermedades causadas por la MCH Por otro lado, un compuesto de la invención presenta una baja toxicidad y tiene una excelente absorbencia oral y transitividad intracerebral

Por consiguiente, es posible administrar en forma segura un antagonista de la hormona concentradora de la melanina (en adelante, también abreviado como "antagonista de la MCH"), el cual comprende un compuesto de la invencion, a los mamíferos (por ejemplo, ratas, ratones, conejillos de Indias, conejos, ovejas, caballos, cerdos, ganado vacuno, monos, humanos, etc) como un agente destinado a la prevención o al tratamiento de las enfermedades causadas por la MCH

Aquí, los ejemplos de las enfermedades causadas por la MCH incluyen la obesidad (por ejemplo, mastocitosis maligna, obesidad exógena, obesidad hiperinsulinar, obesidad hiperplasmica, adiposidad hipofiseal, obesidad hipoplasmica, obesidad por hipotiroidismo, obesidad hipotalámica, obesidad sintomatica, obesidad infantil, obesidad de la parte superior del cuerpo, obesidad alimentaria, obesidad hipogonadica, mastocitosis sistemica, obesidad simple, obesidad central, etc], hiperfagia, trastornos emocionales, trastornos de las funciones reproductivas, trastornos de la memoria, demencia, trastornos hormonales

740
739

Un compuesto de la invencion es tambien es util como un agente destinado a la prevencion o al tratamiento de enfermedades relacionadas con el estilo de vida, tales como la diabetes, complicaciones diabéticas (por ejemplo, retinopatia diabetica, neuropatia diabetica, nefropatia diabetica, etc), arteriosclerosis y gonitis

Asimismo, un compuesto de la invencion resulta de utilidad como un agente anorexigeno

Un antagonista de la MCH y una composicion farmaceutica de la invencion pueden emplearse en combinacion con una terapia alimentaria (por ejemplo, terapia alimentaria para la diabetes) y ejercicio

Un antagonista de la MCH y una composicion farmaceutica de la invención pueden producirse sometiendo el compuesto (I) o el compuesto (I') respectivamente, tal como está, o junto con un portador farmacologicamente aceptable, a un proceso de fabricación farmaceutico de acuerdo con un metodo conocido per se

Aqui, los ejemplos de los portadores farmacologicamente aceptables incluyen varias sustancias portadoras, tanto organicas como inorganicas, que se usan comunmente como materiales para las preparaciones farmaceuticas, tales como excipientes, lubricantes, aglutinantes y desintegrantes, en preparaciones sólidas, solventes agentes solubilizantes, agentes de suspension, agentes isotonificantes, agentes amortiguadores

(buffer), agentes suavizantes, en preparaciones liquidas Tambien, en el proceso de fabricacion farmaceutica, es posible el empleo de aditivos tales como antisepticos, antioxidantes, agentes colorantes, edulcorantes, absorbentes, agentes humectantes, de ser necesario

Los ejemplos de excipientes incluyen lactosa, sacarosa, manitol, almidón, almidon de maiz, celulosa cristalina, acido silicico anhidro ligero

Los ejemplos de los lubricantes incluyen estearato de magnesio, estearato de calcio, talco, silice coloidal

Los ejemplos de los aglutinantes incluyen celulosa cristalina, sacarosa, D-manitol, dextrina, hidroxipropil-celulosa, hidroxipropilmetil-celulosa, polivinilpirrolidona, almidon, sacarosa, gelatina, metilcelulosa, carboximetil-celulosa de sodio

Los ejemplos de los desintegradores incluyen almidon, carboximetilcelulosa, carboximetilcelulosa de calcio, croscaramelosa de sodio, carboximetil-almidon de sodio, hidroxipropil-celulosa con bajo nivel de sustitucion (L-HPC)

Los ejemplos de los solventes incluyen el agua destilada para inyeccion, alcohol, propilenglicol, macrogol, aceite de sesamo, aceite de maiz

Los ejemplos de los agentes solubilizantes incluyen polietilenglicol,

742
741

propilenglicol, D-manitol, benzoato de bencilo, etanol, tris-aminometano, colesterol, trietanolamina, carbonato de sodio, citrato de sodio

Los ejemplos de los agentes de suspension incluyen los tensioactivos tales como estearil-trietanolamina, sulfato laurílico de sodio, acido laurilamino-propiónico, lecitina, cloruro de benzalconio, cloruro de bencetonio, monoestearato de glicerilo, o polimeros hidrofilicos, tales como alcohol polivinilico, polivinilpirrolidona, carboximetilcelulosa de sodio, metilcelulosa hidroximetilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa

Los ejemplos de los agentes isotonificantes incluyen glucosa, D-sorbitol, cloruro de sodio, glicerina, D-manitol

Los ejemplos de los agentes amortiguadores (buffer) incluyen soluciones amortiguadoras de fosfato, acetato, carbonato y citrato

Los ejemplos de los agentes suavizantes incluyen alcohol bencilico

Los ejemplos de los antisépticos incluyen paraoxibenzoatos, clorobutanol, alcohol bencilico, fenetil-alcohol, acido dehidroacetico y acido sorbico

Los ejemplos de los antioxidantes incluyen sulfito y acido ascorbico

Como formas posologicas de un antagonista de la MCH y una

743
742

composición farmaceutica de la invencion pueden administrarse en forma segura por la via oral o parenteral (por ejemplo, por administracion local, rectal o endovenosa) en diversas formas de dosificacion, por ejemplo, como farmacos orales, tales como tabletas (incluyendo las tabletas recubiertas con azucar y las tabletas recubiertas con peliculas), polvos, gránulos, cápsulas (incluyendo las cápsulas blandas), soluciones, y preparaciones parenterales, tales como inyecciones (por ejemplo, inyecciones subcutáneas, inyecciones endovenosas, inyecciones intramusculares, inyecciones intraperitoneales, etc), preparaciones externas (por ejemplo, preparaciones nasales, preparaciones percutáneas, pomadas, etc), supositorios (por ejemplo, supositorios rectales, supositorios vaginales, etc), preparaciones de liberación sostenida (por ejemplo, microcapsulas de liberacion sostenida, etc), pellets, infusiones para suero, etc

El contenido del compuesto (I) en un antagonista de la MCH de la invencion y el contenido del compuesto (I') en la composicion farmaceutica de la invencion, por ejemplo, varian entre aproximadamente 0,1 a 100 por ciento en peso del antagonista de la MCH o de la composicion farmacéutica completa, respectivamente

La dosis de un antagonista de la MCH y de una composicion farmaceutica de la invencion puede seleccionarse en forma apropiada, segun el individuo al que vaya a practicársele la administracion, la vía de administración, la enfermedad, etc

743

Por ejemplo, la dosis diaria cuando el antagonista de la MCH o una composicion farmaceutica de la invencion se administran por la via oral a un paciente adulto que padece de obesidad (peso corporal aproximadamente 60 kg), es de alrededor de 0,1 a aproximadamente 500 mg, con preferencia, de aproximadamente 1 a aproximadamente 100 mg, con mayor preferencia, de aproximadamente 3 a aproximadamente 100 mg, en términos del compuesto (I) o del compuesto (I'), cada uno de los cuales es un ingrediente activo Esta cantidad puede dividirse de una a varias dosis por dia para la administración

El antagonista de la MCH y la composición farmacéutica de la invencion pueden emplearse en combinacion con otras drogas concomitantes que no interfieren con el antagonista de la MCH y la composicion farmaceutica de la invención, con el objeto de "fortalecer el efecto terapeutico contra la obesidad", "reducir la dosis de antagonista de la MCH", etc Los ejemplos de los farmacos concomitantes incluyen los "agentes para el tratamiento de la diabetes", "agentes para el tratamiento de las complicaciones diabeticas", "agentes para el tratamiento de la obesidad distintos de los antagonistas del MCH", "agentes para el tratamiento de la hipertension", 'agentes para el tratamiento de la hiperlipidemia (agentes para el tratamiento de la arteriosclerosis)", "agentes para el tratamiento de artritis", "agentes anti-ansiedad", "antidepresivos" Dos o mas de estos fármacos concomitantes se pueden combinar en una relacion apropiada para su uso

Los ejemplos de los antes citados "agentes para el tratamiento de

diabetes" incluyen los sensibilizados de la insulina, potenciados de la secrecion de insulina, biguanidas, insulinas, inhibidores de la α-glucosidasa, antagonistas del receptor de adrenalina ß3

Los ejemplos de los sensibilizantes de la insulina incluyen pioglitazona o su sal (con preferencia, clorhidrato), troglitazona, rosiglitazona o su sal (con preferencia, maleato), JTT-501, GI-262570, MCC-555, YM-440, DRF-2593, BM-13-1258, KRP-297, R-119702

Los ejemplos de los potenciadores de la secreción de insulina incluyen las sulfonilureas Los ejemplos concretos de las sulfonilureas incluyen tobutamida, clorpropamida, trazamida, acetohexamida, gliclopiramida y su sal de amonio

Ademas de los antes mencionados, los ejemplos de los potenciadores de la secrecion de la insulina incluyen repaglinida, nateglinida, mitiglinida (KAD-1229), JTT-608

Los ejemplos de las biguanidas incluyen metformina, buformina, fenformina

Los ejemplos de las insulinas incluyen las insulinas animales extraidas del pancreas bovino o porcino, la insulina humana semisintetica, la cual se sintetiza enzimaticamente a partir de la insulina extraida del pancreas porcino, insulina humana sintetizada por ingenieria genetica, usando el *Escherichia coli* y levadura Como insulina, también se emplea

746
745

insulina-zinc, con un contenido de 0,45 a 0,9 (p/p)% de zinc, protomina-insulina-zinc producidos a partir del cloruro de zinc, sulfato de protamina y insulina Por otra parte, la insulina puede ser su fragmento o un derivado (por ejemplo, INS-1, etc)

La insulina tambien puede incluir varios tipos, tales como el tipo de insulina de acción ultra-inmediata, del tipo de accion inmediata, del tipo en dos fases, del tipo intermedio, del tipo de acción prolongada, etc , y éstos pueden seleccionarse segun la condicion patologica del paciente

Los ejemplos de los inhibidores de la α-glucosidasa incluyen acarbosa, voglibosa, miglitol, emiglitato

Los ejemplos de los antagonistas del receptor de la adrenalina B3 incluyen AJ-9677, BMS-196085, SB-226352

Ademas de los anteriores, los ejemplos de los "agentes destinados al tratamiento de la diabetes" incluyen ergoset, pramlintida, leptina, BAY-27-9955

Los ejemplos de los antes referidos "agentes destinados al tratamiento de las complicaciones diabéticas" incluyen los inhibidores de la reductasa de la aldosa, inhibidores de la glicacion, inhibidores dc la cinasa C de las proteinas

Los ejemplos de los inhibidores de la reductasa de la aldosa

incluyen torulestato, eparlestato, imirestato, zenarestato, SNK-860, zopolrestato, ARI-509, AS-3201

Los ejemplos de los inhibidores de la glicacion incluyen pimagedina

Los ejemplos de los inhibidores de la cinasa C de las proteinas incluyen NGF, LY-333531

Ademas de los que se citaran anteriormente, los ejemplos de los "agentes para el tratamiento de las complicaciones diabeticas" incluyen alprostadil, clorhidrato de tiaprida, cilostazol, clorhidrato de mexiletina, eicosapentato de etilo, memantina, pimagedina (ALT-711)

Los ejemplos de los "agentes para el tratamiento de la obesidad, distintos de los antagonistas de la MCH" a los que se hiciera referencia anteriormente, incluyen los inhibidores de la lipasa y los anorexigenos

Los ejemplos de los inhibidores de la lipasa incluyen orlistato

Los ejemplos de los anorexigenos incluyen mazindol, dexfenfluramina, fluoxetina, sibutramina, baiamina

Ademas de los antes mencionados, los ejemplos de los "agentes para el tratamiento de la obesidad distintos de los antagonistas de la MCH" incluyen lipstatina

Los ejemplos de los antes citados 'agentes para el tratamiento de la hipertension" incluyen los inhibidores de la enzima conversora de la angiotensina, los antagonistas de calcio, los abridores de canales de potasio, los antagonistas de la angiotensina II

Los ejemplos de los inhibidores de la enzima conversora de la angiotensina incluyen captopril, enarapril, alacepril, delapril (clorhidrato), lisinopril, imidapril, benazepril, cilazapril, temocapril, trandolapril, manidipina (clorhidrato)

Los ejemplos de los antagonistas de calcio incluyen nifedipina, amlodipina, efonidipina, nicardipina

Los ejemplos de abridores de los canales de potasio incluyen levoromokalim, L-27152, AL0671, NIP-121

Los ejemplos de los antagonistas de la angiotensina II incluyen losartan, candesartan cilexetil, valsartan, irbesartan, CS-866, E4177

Los ejemplos de los antes citados "agentes para el tratamiento de la hiperlipidemia" incluyen los inhibidores de la reductasa de la HMG-CoA, los compuestos de fibrato

Los ejemplos de los inhibidores de la reductasa de la HMG-CoA incluyen pravastatina o su sal sodica, simvastatina, lovastatina, atorvastatina, fluvastatina, lipantil

Los ejemplos de los compuestos de fibrato incluyen benzafibrato, clinofibrato, clofibrato, simfibrato

Los ejemplos de los antes citados "agentes para el tratamiento de artritis" incluyen ibuprofeno

Los ejemplos de los antes citados "agentes anti-ansiedad" incluyen clordiazepoxido, diazepam, oxozolam, medazepam, cloxazolam, bromazepam, lorazepam, alprazolam, fludizepam

Los ejemplos de los "antidepresivos" antes referidos incluyen fluoxetina, fluvoxamina, imipramina, paroxetina, sertralina.

El tiempo de administracion de las antes citadas drogas concomitantes no tiene limitaciones El antagonista de la MCH o la composicion farmaceutica y las drogas concomitantes se pueden administrar al paciente en forma simultanea o en distintos momentos

Las dosificaciones de las drogas concomitantes pueden determinarse de acuerdo con las dosificaciones clinicamente utilizadas y pueden seleccionarse de un modo apropiado segun el paciente, la via de administracion y las enfermedades y combinaciones de farmacos

Las formas de administracion para las drogas concomitantes no tienen ninguna limitacion particular siempre que se emplee un antagonista

750
749

de la MCH o una composicion farmaceutica en combinacion con las drogas concomitantes en el momento de la administracion Los ejemplos de dichas formas de administración incluyen 1) la administración de una sola preparación obtenida mediante la preparacion simultanea del antagonista de la MCH o la composicion farmacéutica junto con las drogas concomitantes, 2) la administracion simultánea de dos clases de preparaciones obtenidas mediante la preparacion por separado del antagonista de la MCH o la composicion farmaceutica, y las drogas concomitantes a traves de la misma via de administración, 3) una administracion escalonada de dos clases de preparaciones obtenidas mediante la preparación por separado del antagonista de la MCH o la composicion farmaceutica, y las drogas concomitantes, a traves de la misma vía de administración, 4) la administracion simultánea de dos clases de preparaciones obtenidas mediante la preparacion por separado del antagonista de la MCH o la composicion farmacéutica, y las drogas concomitantes, a traves de diferentes vias de administración, 5) la administracion escalonada de dos clases de preparaciones obtenidas mediante la preparacion por separado del antagonista de la MCH o la composicion farmacéutica, y las drogas concomitantes, a través de diferentes vias de administración (por ejemplo, la administración del antagonista de la MCH o la composicion farmaceutica, y las drogas concomitantes en este orden, o la administracion en el orden inverso)

La relacion de combinacion del antagonista de la MCH o la composición farmaceutica con las drogas concomitantes puede seleccionarse de un modo apropiado, de acuerdo con el paciente que se

somete a dicha administracion, a la via de administracion y a las enfermedades, etc

[Modo de trabajar la invencion]

La presente invencion se explicará más detalladamente por medi de los siguientes Ejemplos de referencia, Ejemplos, Ejempl s de preparacion y Ejemplos experimentales Sin embargo, ellos no limitan esta invencion y pueden ser modificados en de su alcance que no se desvia del de la presente invención

En los siguientes Ejemplos de referencias y Ejemplos, "temperatura ambiente" significa de 0 a 30° C Se utilizo sulfato de magnesio anhidro o sulfato de sodio anhidro para secar la capa organica "%" significa porcentaje en peso, salvo que se especifique otra cosa

Los espectros de absorcion infrarroja se determinaron por medio del metodo de reflectancia difusa, utilizando un espectrofotometro infrarrojo del tipo transformado de Fourier

FABMS (pos) es el espectro de masa determinado por el metodo (+), en la *Fast Atom Bombardment Mass Spectrometry* espectrometria de masa de bombardeo rapido de atomos

Otros simbolos utilizados en la descripción tienen los siguientes significados

752
751

s	singulete
d	doblete
t	triplete
q	cuarteto
m	multiplete
br	amplio
J	constante de acoplamiento
Hz	Hertz
$CDCl_3$	cloroformo pesado
DMSO-d_6	dimetilsulfóxido pesado
THF	tetrahidrofurano
DMF	N,N - dimetilformamida
DMSO	dimetilsulfoxido
WSCD	1 - etil - 3 - (3 - dimetilaminopropil) carbodiimida
WSC	clorhidrato de 1 - etil - 3 - (3 - dimetilaminopropil) carbodiimida
^{1}H-NMR	resonancia nuclear de protones (las sustancias libres se miden usualmente en $CDCl_3$)
IR	espectro de absorción infrarroja
Me	metilo
Et	etilo
HOBt	1 - hidroxi - 1H - benzotriazol
IPE	eter diisopropilico
DMAP	4 - dimetilaminopiridina

753
752

En la presente especificacion y graficos, cuando las bases y los bases y aminoacidos se indican por codigos, estos códigos se basan en aquellos de la Nomenclatura bioquimica de la Comision IUPAC - IUB o los codigos comunes en las areas pertinenentes Los ejemplos de estos codigos se indican mas abajo Es decir que, cuando pueden existir algunos isomeros ópticos, la forma L se indica siempre y cuando no se especifique otra cosa

DNA	acido desoxirribonucleico
cDNA	acido desoxirribonucleico complementario
A	adenina
T	timina
G	guanina
C	citosina
RNA	acido ribonucleico
mRNA	acido ribonucleico mensajero
dATP	trifosfato de desoxiadenosina
dTTP	trifosfato de desoxitimidina
dGTP	trifosfato de desoxiguanosina
dCTP	trifosfato de desoxicitidina
ATP	trifosfato de adenosina
EDTA	acido etilendiamin - tetraacetico
SDS	dodecilsulfato sodico
EIA	inmunoensayo enzimatico
Gly	glicina
Ala	alanina

754
753

Val	valina
Leu	leucina
Ile	isoleucina
Ser	serina
Thr	treonina
Cys	cisteina
met	metionina
Glu	ácido glutamico
Asp	acido aspártico
Lys	lisina
Arg	arginina
His	histidina
Phe	fenilalanina
Tyr	tirosina
Tro	triptofan
Pro	prolina
Asn	asparagina
Gln	glutamina
pGl	piroglutamina
Me	grupo metilo
Et	grupo etilo
Bu	grupo butilo
Ph	grupo fenilo
TC	grupo tiazolidin - 4 (R) - carboxamida

785
754

Los sustituyentes, los grupos de proteccion y los reactivos frecuentemente usados en esta especificacion se indican por medio de los siguientes simbolos

Tos	p - toluensulfonilo
CHO	formilo
Bzl	bencilo
Cl_2Bzl	2,6 - diclorobencilo
Bom	benciloximetilo
Z	benciloxicarbonilo
Cl - Z	2 - clorobenciloxicarbonilo
Br - Z	2 - bromobenciloxicarbonilo
Boc	t - butoxicarbonilo
DNP	dinitrofenol
Trt	tritilo
Bum	t - butoximetilo
Fmoc	N - 9 - fluorenilmetoxicarbonilo
HOBt	1 - hidroxibenzotriazol
HOOBt	3,4 - dihidro - 3 - hidroxi - 4 - oxo - 1,2,3 - benzotriazina
HONB	1 - hidroxi - 5 - norbornen - 2,3 - dicarbodiimida
DCC	N,N' - diciclohexilcarbodiimida

La IDENTIDAD DE SECUENCIA NO en el LISTADO DE SECUENCIAS en la especificacion de la presente invencion muestra las siguientes secuencias

[ID DE SECUENCIA No 1] muestra un ADN sintetico usado para la seleccion de una rata SLC-1 que codifica cDNA.

[ID DE SECUENCIA No 2] muestra un ADN sintetico usado para la seleccion de una rata SLC-1 que codifica cDNA.

[ID DE SECUENCIA No 3] muestra una secuencia completa de aminoacidos de SLC-1 de rata

[ID DE SECUENCIA No 4] muestra una secuencia de bases completa de cDNA de SLC-1 de rata, en la cual la secuencia de reconocimiento Sal I se agrego al lado 5', y la secuencia de reconocimiento Spe I se agregó al lado 3'

[ID DE SECUENCIA No 5] muestra una ribosonda usada para determinar la cantidad de mRNA de SLC-1 expresado en cada clon de las celulas CHO de expresion de SLC-1 de rata

[ID DE SECUENCIA No 6] muestra un ADN sintetico usado para obtener cDNA para codificar SLC-1 humano

[ID DE SECUENCIA No 7] muestra un cebador usado para preparar cDNA de filamento doble para codificar SLC-1 humano

[ID DE SECUENCIA No 8] muestra una secuencia de base

757-
756

completa de cDNA para codificar SLC-1 human

[ID DE SECUENCIA No 9] muestra una secuencia de aminoacidos completa de SLC-1 humano

[ID DE SECUENCIA No 10] muestra un ADN sintetico usado para seleccionar cDNA para codificar SLC-1 (S) humano

[ID DE SECUENCIA No 11] muestra un ADN sintetico usado para seleccionar cDNA para codificar SLC-1 (S) humano

[ID DE SECUENCIA No 12] muestra un ADN sintético usado para seleccionar cDNA para codificar SLC-1 (L) humano

[ID DE SECUENCIA No 13] muestra un ADN sintetico usado para seleccionar cDNA para codificar SLC-1 (L) humano

[ID DE SECUENCIA No 14] muestra una secuencia de bases completa de cDNA de SLC-1(S) humano, en la cual la secuencia de reconocimiento Sal I se agregó al lado 5', y la secuencia de reconocimiento Spe I se agregó al lado 3'

[ID DE SECUENCIA No 15] muestra una secuencia de bases completa de cDNA de SLC-1(L) humano, en la cual la secuencia de reconocimiento Sal I se agrego al lado 5', y la secuencia de reconocimiento Spe I se agrego al lado 3'

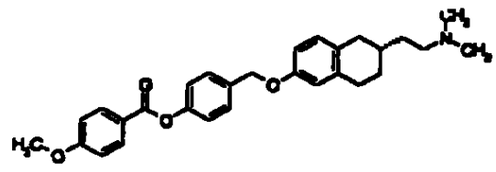
[ID DE SECUENCIA No 16] muestra una ribosonda usada para determinar la cantidad de mRNA de SLC-1 expresado en cada clon de celulas CHO de expresión de SLC-1(S) humano y celulas CHO de expresión de SLC-1(L)

El DH10B/phSLC1L8 del *Escherichia coli* transformante, transformado por un ADN que contiene plásmidos, que codifica la secuencia de bases que se muestra en la ID DE SECUENCIA NO 9, obtenido en el Ejemplo de Referencia 1-6, se encuentra en depósito en el Instituto Nacional de Biociencia y Tecnologia Humana (NIBH, del inglés *National Institute of Bioscience and Human-Technology*), Agencia de la Ciencia Industrial y Tecnologia, Ministerio de Industria y Comercio Internacional, con el numero de depósito FERM BP-6632, desde el 1° de febrero de 1999, y en el Instituto para la Fermentacion, Osaka, Japón (IFO), con el numero de deposito IFO 16254, desde el 1° de enero de 1999

[Ejemplos]

Ejemplo de referencia 1

2 - (R) - [2 - (N,N - dimetilamino)etil - 6 - (4 - [(4 - metoxifenil)carboniloxi] benciloxi)tetralina



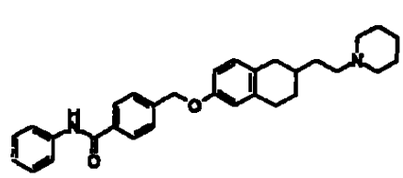
Azodicarboxilato de dietilo (solucion de tolueno al 40%, 0,95 g) se agrego por goteo a una solucion de THF (6 ml) de 2 - (R) - [2 - (N,N - dimetilamino)etil] - 6 - hidroxitetralina (300 mg), 4 - metoxibenzoato de 4 - (hidroximetil)fenilo (530 mg), y trifenilfosfina (430 mg) bajo enfriamiento con hielo Luego de agitar durante 2 horas a temperatura ambiente, la mezcla de reaccion se concentró El residuo se purifico utilizando cromatografia en columna de alumina (solvente de desarrollo, hexano - hexano acetato de etilo = 10 1), y el compuesto que figura en el titulo (320 mg) se obtuvo luego de la recristalizacion (acetato de etilo - hexano)

Punto de fusion 111 - 146° C

$[\alpha]\frac{20}{D}$ = +44,4° (c=0,502, metanol)

Ejemplo de referencia 2

N - fenil - 4 - [[2 - (2 - piperidinoetil) - 6 - tetralinil]oximetil]benzamida



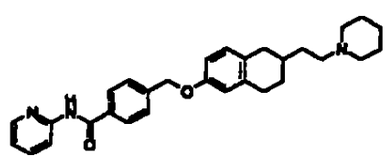
760
759

Trietilamina (0,11 ml) se agrego a una suspension de THF (3 ml) de 4- - [[2 - (2 - piperidinoetil) - 6 - tetralinil] oximetil]benzoato (300 mg) Ademas, se agregó por goteo una solución de THF (0,5 ml) de cloruro de trimetilacetilo (92 mg) bajo enfriamiento con hielo, la cual se agito durante 30 minutos La temperatura de la mezcla de reaccion se elevo a la temperatura ambiente, la cual se agitó durante 1 hora Se agrego por goteo una solucion de THF (0,5 ml) de anilina (85 mg) a la mezcla de reacción bajo enfriamiento con hielo, la cual se agito durante 1 hora Luego de agitar la mezcla de reaccion durante 24 horas a temperatura ambiente, se agrego una solucion saturada de bicarbonato de sodio y la extracción se llevo a cabo utilizando una solucion mixta de acetato de etilo y THF La capa organica se lavo con agua y una solución saturada acuosa de cloruro de sodio, se seco, y luego se concentró El residuo se recristalizo a partir de THF - metanol - IPE para obtener el compuesto que figura en el titulo (150 mg)

Punto de fusion 183 - 185° C

Ejemplo de referencia 3

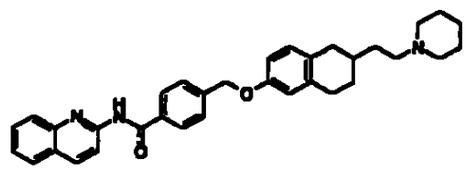
4 - [[2 - (2 - piperidinoetil) - 6 - tetralinil]oximetil] - N - (2 - piridinil)benzamida



Trietilamina (0, 11 ml) se agregó a una suspension de THF (6 ml) de 4 - [[2 - (2 - piperidinoetil) - 6 - tetralinil]oximetil]benzoato (300 mg) Se agrego por goteo cloruro de trimetilacetilo (0,095 ml) a la suspension obtenida bajo enfriamiento con hielo, la cual se agito durante 30 minutos La temperatura de la mezcla de reacción se elevó a la temperatura ambiente, la cual se agito durante 1 hora Se agregó por gote una solucion de THF (1,0 ml) de 2 - aminopiridina (110 mg) a la mezcla de reaccion bajo enfriamiento con hielo, que se agitó durante 1 hora Luego la mezcla de reaccion se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas, y a 60° C durante 12 horas, la cual se mantuvo a reflujo con calentamiento durante 6 horas A la mezcla de reacción se agregó una solucion saturada de bicarbonato de sodio y la extraccion se llevo a cabo utilizando acetato de etilo La capa orgánica se lavo con agua y una solucion saturada acuosa de cloruro de sodio, se seco, y luego se concentró El residuo se purificó utilizando cromatografía en columna de alumina (solvente de desarrollo THF), y se recristalizo (acetato de etilo - IPE) para obtener el compuesto que figura en el titulo (30 mg)
Punto de fusion 139 - 143° C

Ejemplo de referencia 4

4 - [[2 - (2 - piperidinoetil) - 6 - tetralinil]oximetil] - N - (2 - quinolinil)benzamida



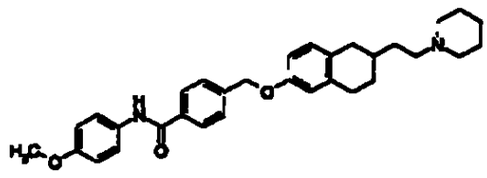
Trietilamina (0,22 ml) se agregó a una suspension de THP (6 ml) de 4 - [[2 - (2 - piperidinoetil) - 6 - tetralinil]oximetil]benzoato (300 mg) Ademas, se agregó por goteo cloruro de trimetilacetilo (0,095 ml) bajo enfriamiento con hielo, que se agitó durante 30 minutos La temperatura de la mezcla de reacción se elevo a la temperatura ambiente, la cual se agitó durante 1 hora Una solución de THF (1,0 ml) de 2 - aminoquinolina (170 mg) se agregó por goteo a la mezcla de reacción bajo enfriamiento con hielo, que se agito a temperatura ambiente durante 12 horas Una solución saturada de bicarbonato de sodio se agrego a la mezcla de reaccion, y la extraccion se llevó a cabo utilizando acetato de etilo La capa organica se lavo con agua y una solución saturada acuosa de cloruro de sodio, se seco y luego se concentró El residuo se purificó utilizando cromatografía en columna de alumina (solvente de desarrollo THP), y se recristalizó (acetato de etilo - eter diisopropilico) para obtener el compuesto que figura en el titulo (41 mg)

Punto de fusion 135 - 138°

Ejemplo de referencia 5

N - (4 - metoxifenil) - 4 - [[2 - (2 - piperidinoetil) - 6 - tetralinil]oximetil]benzamida

763
762

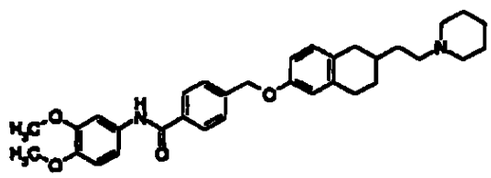


WSCD (0,11 ml) se agrego a una solucion DMP (2 ml) de 4 - [[2 - (2 - piperidinoetil) - 6 - tetralinil]oximetil]benzoato (170 mg), 4 - metoxianilina (53 mg), HOBt (70 mg) y DMAP (60 mg) a temperatura ambiente, la cual se agito durante 12 horas Una solucion acuosa de carbonato de potasio acuosa al 10 y agua se agregaron a la mezcla de reaccion, y la extracción se llevó a cabo utilizando una solución mixta de THF y acetato de etilo La capa organica se lavó con agua y una solución saturada acuosa de cloruro de sodio, se seco, y luego se concentro El residuo se purificó cromatografia en columna de alumina (solvente de desarrollo THF) y se recristalizo (THF - IPE) para obtener el compuesto que figura en el titulo (140 mg)

Punto de fusion 193 - 196° C

Ejemplo de referencia 6

N - (3,4 - dimetoxifenil) - 4 - [[2 - (2 - piperidinoetil) - 6 - tetralinil]oximetil]benzamida

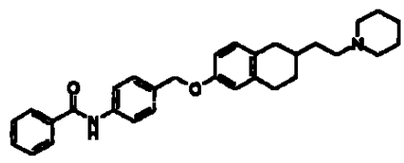


WSCD (forma libre, 0,2 ml) se agregó a una solucion de DMF (3 ml) de 4 - [[2 - (2 - piperidinoetil) - 6 - tetralinil]oximetil]benzoato (300 mg), 3,4 - dimetoxianilina (120 mg), HOBt (120 mg) y DMAP (100 mg) a temperatura ambiente, la cual se agito durante 12 horas Una solución acuosa de carbonato de potasio al 10 % se agrego a la mezcla de reaccion, y los cristales resultantes se recogieron por filtracion Los cristales se lavaron con agua, luego se secaron Los cristales se purificaron utilizando cromatografia en columna de alumina (solvente de desarrollo THF), y se recristalizaron (THF - IPE) para obtener el compuesto que figura en el titulo (330 mg)

Punto de fusion 178 - 180° C

Ejemplo de referencia 7

6 - [4 - (benzoilamino)benciloxi] - 2 - (2 - piperidinoetil)tetralina



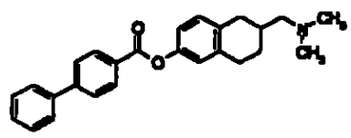
Hidruro de sodio (oleoso al 60 %, 85 mg) se agrego a una solución de DMF de 6 - nidroxi - 2 - (2 - piperidinoetil)tetralina (500 mg) a temperatura ambiente que se agito durante 1 hora N - [4 - (bromometil)fenil]benzamida (670 mg) se agrego a la mezcla de reaccion a temperatura ambiente, la cual se agito durante 1 hora Se agregó agua a

765
764

la mezcla de reaccion, y la extraccion se llevo a cabo utilizando acetato de etilo La capa orgánica se lavo con agua y una solucion saturada acuosa de cloruro de sodio, se secó, y luego se concentro El residuo se purificó utilizando cromatografía en columna de alumina (solvente de desarrollo THF), y se recristalizó (acetato de etilo) para obtener el compuesto que figura en el titulo (200 mg)
Punto de fusión 176 - 179° C

Ejemplo de referencia 8

4 - bifenililcarboxilato de 2 - [(N,N - dimetilamino)metil] - 6 - tetralinilo



Acido 4 - bifenililcarboxilico (580 mg) y WSC (560 mg) se agregaron a una solucion de piridina (6 ml) de 2 - [(N,N - dimetilamino)metil] - 6 - hidroxitetralina (300 mg), la cual se agito a temperatura ambiente durante 36 horas Se agregaron una solucion saturada de bicarbonato de sodio y agua a la mezcla de reacción, y la extraccion se llevo a cabo utilizando acetato de etilo La capa organica se lavo con agua y una solucion saturada acuosa de cloruro de sodio, se seco, y luego se concentro El residuo se purificó utilizando cromatografía en columna de alumina (solvente de desarrollo hexano - hexano acetato de

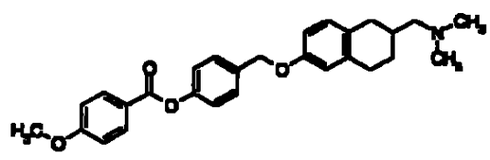
766
765

etilo = 10 1), y se recristalizo (hexano) para obtener el compuesto que figura en el titulo (300 mg)

Punto de fusion 85 - 86° C

Ejemplo de referencia 9

2 - [(N,N - dimetilamino)metil] - 6 - [4 - [(4 - metoxifenil)carboniloxi]benciloxi]tetralina

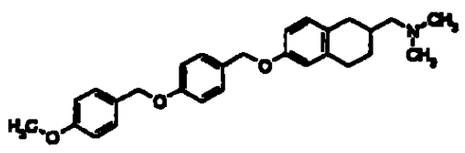


Azodicarboxilato de dietilo (solucion de tolueno al 40%, 950 mg) se agrego por goteo a una solucion de THF (3 ml) de 2 [(N,N - dimetilamino)metil] - 6 - hidroxitetralina (150 mg), 4 - metoxibenzoato de 4 - (hidroximetil)fenilo (570 mg) y trifenilfosfina (574 mg) a temperatura ambiente, la cual se agito durante 3 horas La mezcla de reaccion se concentro, y el residuo se purificó utilizando cromatografía en columna de alumina (solvente de desarrollo hexano - hexano acetato de etilo = 6 1), y se recristalizo (acetato de etilo - hexano) para obtener el compuesto que figura en el titulo (175 mg)

Punto de fusion 119 - 121° C

Ejemplo de referencia 10

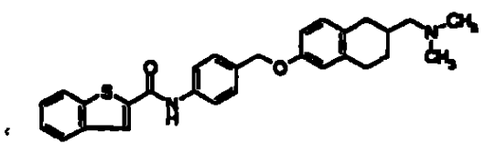
2 - [(N N - dimetilamino)metil] - 6 - [4 - [(4 - metoxibencil)oxi]benciloxi]tetralina



Azodicarboxilato de dietilo (solución de tolueno al 40%, 1,91 g) se agrego por goteo a una solucion de THF (6 ml) de 2 - [(N,N - dimetilamino)metil] - 6 - hidroxitetralina (300 mg), alcohol 4 - [(4 - metoxibencil)oxi]bencilico (1,07 g) y trifenilfosfina (1,15 g) a temperatura ambiente, la cual se agito durante 12 horas La mezcla de reaccion se concentro, y el residuo se purifico utilizando cromatografia en columna de alumina (solvente de desarrollo hexano - hexano acetato de etilo = 10 1), y se recristalizo (acetato de etilo - hexano) para obtener el compuesto que figura en el titulo (260 mg)
Punto de fusion 106 - 111° C

Ejemplo de referencia 11

6 - [4 - [(1 - benzotiofen - 2 - il)carbonilamino]benciloxi] - 2 - [(N,N - dimetilamino)metil]tetralina

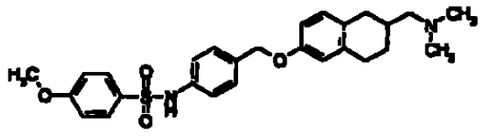


Una gota de DMF se agregó a una solución de THF (4 ml) de acido 1 - benzotiofen - 2 - carboxilico (230 mg), y tambien se agrego cloruro de oxalilo (0,23 ml) bajo enfriamiento con hielo, y se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente La mezcla de reacción se concentro, la cual se disolvio en THF (1 ml) La solucion obtenida se agrego por goteo a una solucion de piridina (6 ml) de 6 - (4 - aminobenciloxi) - 2 [(N,N - dimetilamino)metil]tetralina (300 mg), que se agito durante 15 minutos Tras agitar a temperatura ambiente durante otros 15 minutos, a la mezcla de reaccion se agrego una solucion acuosa de carbonato de potasio al 10 %, y la extraccion se llevo a cabo utilizando acetato de etilo La capa organica se lavó con agua y una solucion saturada acuosa de cloruro de sodio, se seco, y luego se concentró El residuo se purificó utilizando cromatografia en columna de alumina (solvente de desarrollo acetato de etilo), y se recristalizo (THF - IPE) para obtener el compuesto que figura en el titulo (250 mg)

Punto de fusión 165 - 169° C

Ejemplo de referencia 12

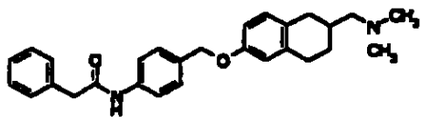
2 - [(N,N - dimetilamino)metil] - 6 - [4 - [(4 - metoxifenil) sulfonilamino]benciloxi]tetralina



Una solucion de THF (1 ml) de cloruro de 4 - metoxibencensulfonilo (270 mg) se agrego por goteo a una solución de piridina (6 ml) de 6 - [(4 - aminobencil)oxi] - 2 - [(N,N dimetilamino) metil]tetralina (300 mg) bajo enfriamiento con hielo, la cual se agito durante 15 minutos Luego de agitar a temperatura ambiente durante otros 15 minutos, a la mezcla de reaccion se agregó una solucion acuosa de carbonato de potasio al 10 % y la extraccion se llevo a cabo utilizando acetato de etilo La capa organica se lavo con agua y una solucion saturada acuosa de cloruro de sodio, se seco, y luego se concentro El residuo se purifico utilizando cromatografía en columna de alumina (solvente de desarrollo acetato de etilo), y se recristalizo (acetato de etilo - IPE) para obtener el compuesto que figura en el titulo (260 mg)
Punto de fusion 137 - 140° C

Ejemplo de referencia 13

6 - [4 - (bencilcarbonilamino)benciloxi] - 2 - [(N,N - dimetilamino)metil]tetralina

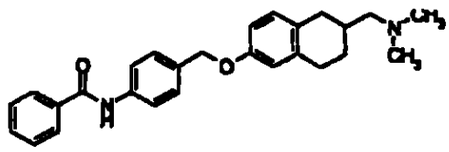


Una solucion de THF (1 ml) de cloruro de fenilacetilo (200 mg) se agregó por goteo a una solución de piridina (6 ml) de 6 - [(4 - aminobencil) oxi] - 2 - [(N,N - dimetilamino) metil] tetralina (300 mg) bajo enfriamiento con hielo, la cual se agito durante 15 minutos Luego de agitar a temperatura ambiente por otros 15 minutos más, se agregó una solución saturada de bicarbonato de sodio a la mezcla de reaccion, y la extraccion se llevo a cabo utilizando acetato de etilo La capa organica se lavo con agua y una solucion saturada acuosa de cloruro de sodio, se secó, y luego se concentro El residuo se purifico utilizando cromatografía en columna de alumina (solvente de desarrollo hexano - hexano acetato de etilo = 2 1), y se recristalizó para obtener el compuesto que figura en el titulo (175 mg)

Punto de fusion 130 - 135° C

Ejemplo de referencia 14

6 - [4 - (benzoilamino)benciloxi] - 2 - [(N,N - dimetilamino)metil] tetralina

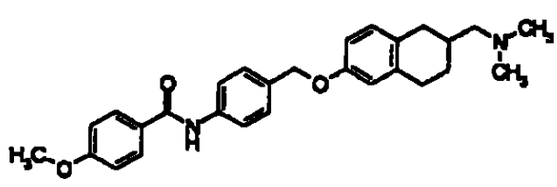


Cloruro de benzoilo (0,14 ml) se agrego por goteo a una solución de pirıdina (6 ml) de 6 - [(4 - aminobencil)oxi] - 2 - [(N,N - dimetilamino)metil]tetralina (300 mg) bajo enfriamiento con hielo, la cual se agito a temperatura ambiente durante 30 minutos A la mezcla de reaccion se agregó una solucion acuosa de carbonato de potasio al 10 %, y la extracción se llevó a cabo utilizando acetato de etilo La capa organica se lavó con agua y una solución saturada acuosa de cloruro de sodio, se seco y luego se concentró El residuo se purifico utilizando cromatografia en columna de alumina (solvente de desarrollo acetato de etilo), y se recristalizó (THP - IPE) para obtener el compuesto que figura en el titulo (240 mg)

Punto de fusion 128 - 133° C

Ejemplo de referencia 15

2 - [(N,N - dimetilamino)metil] - 6 - [4 - [(4 - metoxibenzoil)amino]benciloxi]tetralina



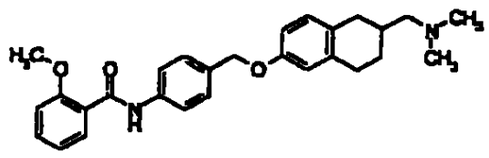
Cloruro de p - anisoilo (0,20 ml) se agregó por goteo a una solucion de pirıdina (6 ml) de 6 - [(4 - aminobencil) - oxi] - 2 - [(N,N -

dimetilamino)metil]tetralina (300 mg) bajo enfriamiento con hielo, la cual se agito a temperatura ambiente durante 30 minutos A la mezcla de reaccion se agrego una solucion acuosa de carbonato de potasio al 10 %, y la extraccion se llevo a cabo utilizando acetato de etilo La capa orgánica se lavo con agua y una solucion saturada acuosa de cloruro de sodio, se seco, y luego se concentro El residuo se purificó utilizando cromatografia en columna de alumina (solvente de desarrollo acetato de etilo), y se recristalizó (THP - IPE) para obtener el compuesto que figura en el titulo (300 mg)

Punto de fusion 155 - 159° C

Ejemplo de referencia 16

2 - [(N,N - dimetilamino)metil] - 6 - [4 - [(2 - metoxibenzoil)amino]benciloxi]tetralina



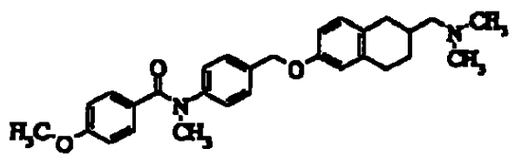
Cloruro de o - anisoilo (0,15 ml) se agrego por goteo a una solucion de piridina (4 ml) de 6 - [(4 - aminobencil)oxi] - 2 - [(N,N - dimetilamino)metil]tetralina (200 mg) bajo enfriamiento con hielo, la cual se agito a temperatura ambiente durante 30 minutos A la mezcla de reaccion se agregó una solucion acuosa de carbonato de potasio al 10 %, y

la extraccion se llevo a cabo utilizando acetato de etilo La capa organica se lavó con agua y una solucion saturada acuosa de cloruro de sodio, se seco y luego se concentro El residuo se purifico utilizando cromatografia en columna de alumina (solvente de desarrollo THP), y se recristalizo (acetato de etilo - hexano) para obtener el compuesto que figura en el titulo (200 mg)

Punto de fusion 106 - 108° C

Ejemplo de referencia 17

6 - [4 - [N - (4 - metoxibenzoil) - N - metilamino)benciloxi] - 2 - [(N,N - dimetilamino)metil]tetralina



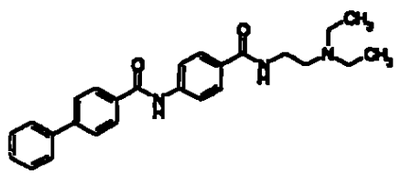
Azodicarboxilato de dietilo (solucion de tolueno al 40 %, 960 mg) se agrego por goteo a una solucion de THF (3 ml) de 2 - [(N,N - dimetilamino)metil] - 6 - hidroxitetralina (150 mg), N - [4 - (hidroximetilfenil] - 4 - metoxi - N - metilbenzamida (600 mg) y trifenilfosfina (570 mg) a temperatura ambiente, la cual se agitó durante 12 horas Luego de concentrar la mezcla de reaccion, el residuo se purifico utilizando cromatografia en columna en gel de silice (solvente de desarrollo hexano - acetato de etilo - acetato de etilo metanol = 1 2), y luego se purifico utilizando cromatografia en columna de alumina

(solvente de desarrollo hexano - hexano acetato de etilo=2 1) para obtener el compuesto que figura en el titulo (185 mg)

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 1,20 - 1,50 (1H, m), 1,80 - 2,46 (5H, m), 2,25 (6H, s), 2,68 - 2,86 (3H, m), 3,47 (3H, s), 3,74 (3H, s), 4,95 (2H, s), 6,52 - 6,76 (4H, m), 6,84 - 7,14 (3H, m), 7,22 - 7,38 (4H, m)

Ejemplo de referencia 18

4 - bifenililcarboxamida de N - [4 - [[[2 - (dietilamino)etil]amino]carbonil]fenilo]



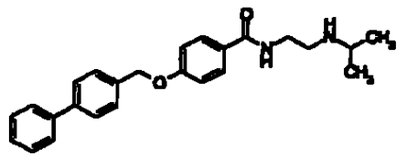
Cloruro de oxalilo (0,46 ml) y DMF (1 gota) se agregaron a una solucion de THF (15 ml) de acido 4 - bifenililcarboxilico (0,879 g) bajo enfriamiento con hielo La mezcla de reaccion se agito a temperatura ambiente durante 30 minutos, y se concentro El residuo se disolvio en THF (10 ml), el cual se agrego por goteo a una suspensión de THF (20 ml) de clorhidrato procainamida (1,078 g) y trietilamina (1,4 ml) a 0° C Tras agitar a 0° C durante 30 minutos, se agrego a la mezcla de reaccion una solucion acuosa de carbonato de potasio al 10 %, y la extracción se llevó a cabo utilizando acetato de etilo La capa organica se lavo con agua y una solucion saturada acuosa de cloruro de sodio, se seco y luego se

concentró El residuo se recristalizo utilizando metanol para obtener el compuesto que figura en el titulo (1,147 g)

Punto de fusion 237 - 240° C (descomposición)

Ejemplo de referencia 19

4 - (4 - bifenililmetoxi) - N - [2 - (isopropilamino)etil]benzamida



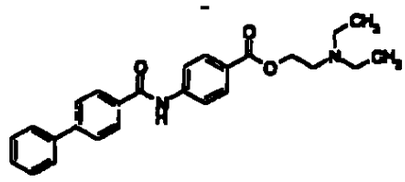
WSC (0,708 g), HOBt (0,521 g), N - isopropil - etilendiamina (0,353 g) y trietilamina (1 ml) se agregaron a una solucion mixta de benzoato de 4 - (4 - bifenililmetoxi) (1,007 g) en THF (30 ml) y acetonitrilo (30 ml) Luego de agitar a temperatura ambiente durante 18 horas, se agrego agua a la mezcla de reaccion, y la extracción se llevo a cabo utilizando acetato de etilo La capa organica se lavo con una solucion acuosa de carbonato de potasio al 10 % y una solucion saturada acuosa de cloruro de sodio, se seco y luego se concentro El residuo se recristalizo utilizando etanol para obtener el compuesto que figura en el titulo (0,806 g)

Punto de fusion 150 - 154° C

776
775

Ejemplo de referencia 20

4 - (4 - bifenililcarbonilamino)benzoato de 2 - (N,N - dietilamino)etilo



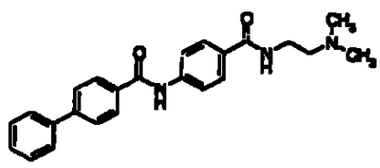
Cloruro de oxalilo (0, 39 ml) y DMF (1 gota) se agregaron a una solucion de THF (15 ml) de acido 4 - bifenililcarboxilico (1,091 g) bajo enfriamiento con hielo, la cual se agito a temperatura ambiente durante 30 minutos, y se concentro El residuo se disolvio en THF (10 ml), y se agrego por goteo a una suspensión de THF (30 ml) de clorhidrato de procaina (1,091 g) y trietilamina (0,67 ml) a 0° C Luego de agitar a 0° C durante 30 minutos, se agrego a la mezcla de reaccion una solucion acuosa de carbonato de potasio al 10 %, y la extraccion se llevó a cabo utilizando acetato de etilo La capa orgánica se lavo con una solucion saturada acuosa de cloruro de sodio, se seco, y luego se concentro El residuo se recristalizo utilizando acetato de etilo / hexano para obtener el compuesto que figura en el titulo (0,728 g)

Punto de fusion 146 - 149° C

Ejemplo de referencia 21

777
776

4 - bifenililcarboxamida de N - [4 - [[[2 - (dimetilamino)etil]amino]carbonil]fenilo]



WSC (0,248 g), HOBt (0,156 g), N,N - dimetiletilendiamina (0,097 g) y trietilamina (0, 21 ml) se agregaron a una solución mixta de benzoato de 4 - (4 - bifenililcarbonilamino) (0,323 g) en THF (15 ml) y acetonitrilo (15 ml) Luego de agitar a temperatura ambiente durante 18 horas, se agrego agua a la mezcla de reaccion, y la extracción se llevo a cabo utilizando acetato de etilo La capa organica se lavo con una solucion acuosa de carbonato de potasio al 10 % y una solucion saturada acuosa de cloruro de sodio, se seco, y luego se concentro El residuo se recristalizo utilizando metanol / eter dietilico para obtener el compuesto que figura en el titulo (0,100 g)

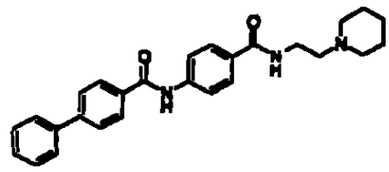
Punto de fusion 261 - 264° C (descomposicion)

Los compuestos descriptos en los Ejemplos de referencia 22 a 25 que figuran a continuacion se prepararon de la misma manera que en el Ejemplo de referencia 21,

Ejemplo de referencia 22

770
777

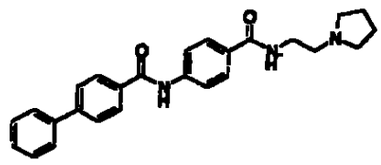
4 - bifenililcarboxamida de N - [4 - [[2 - (piperidinoetil)amino]carbonil]fenilo]



Punto de fusion 247 - 252° C (descomposicion)

Ejemplo de referencia 23

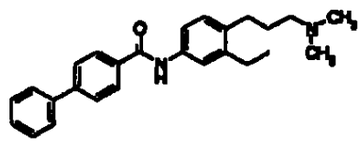
4 - bifenililcarboxamida de N - [4 - [[2 - (1 - pirrolidinil)etil]amino]carbonil]fenilo]



Punto de fusion 241 - 245° C (descomposicion)

Ejemplo de referencia 24

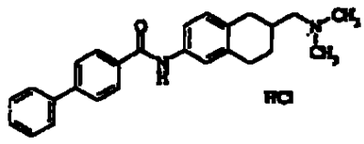
4 - bifenililcarboxamida de N - [2 - (N, N - dimetilamino) metil - 6 - tetralinilo]



Punto de fusion 164 - 166° C

Ejemplo de referencia 25

Clorhidrato de N - [2 - (N,N - dimetilamino)metil - 6 - tetralinil] - 4 - bifenililcarboxamida



Punto de fusion >250° C

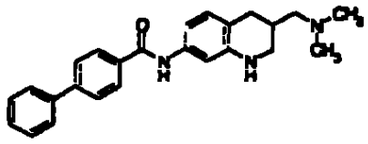
^{1}H-NMR δ 1,24 - 1,54 (1H, m), 1,84 - 2,10 (2H, m), 2,20 - 2,50 (3H, m), 2,26 (6H, s), 2,79 - 3,01 (3H, m), 7,10 (1H, d, J=8 Hz), 7,28 - 7,54 (5H, m), 7,60 - 7,82 (5H, m), 7,94 (2H, d, 5 J=8 Hz)

IR (KBr) 3028, 2910, 2640, 1658, 1538, 1417, 746, 701 cm^{-1}

Ejemplo de referencia 26

780
779

N - [3 - [(N,N - dimetilamino)metil] - 1,2,3,4 - tetrahidro - 7 - quinolinil] - 4 - bifenililcarboxamida



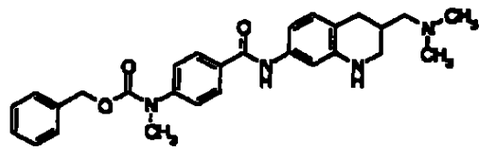
Una gota de DNF se agrego a una solucion de THF de 4 - acido bifenililcarboxilico (145 mg), y cloruro de oxalilo (0,1 ml) se agrego por goteo a la solucion bajo enfriamiento con hielo, la cual se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos Luego de concentrar la mezcla de reaccion, el residuo se disolvió en THP (1 ml), que se agregó por goteo a una solución de piridina (1,5 ml) de 7 - amino - 3 - [(N,N - dimetilamino)metil] - 1,2,3,4 - tetrahidroquinolina (150 mg) bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla de reaccion se agitó durante 30 minutos Luego de elevar la temperatura de la mezcla de reaccion a temperatura ambiente, a la mezcla de reaccion se agrego una solucion acuosa de carbonato de potasio al 10 %, y la extracción se llevo a cabo utilizando una solucion mixta de THF y acetato de etilo La capa organica se lavo con agua y una solucion saturada acuosa de cloruro de sodio, se seco, y luego se concentro El residuo se recristalizo utilizando THF - IPE para obtener el compuesto que figura en el titulo (180 mg)

Punto de fusion 206 - 211° C

Ejemplo de referencia 27

780

4 - [N - [(benciloxi)carbonil] - N - metilamino] - N - [3 - [(N,N - dimetilamino)metil] - 1,2,3,4 - tetrahidro - 7 - quinolinil]benzamida



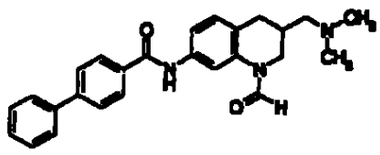
Una gota de DMF se agrego por goteo a una solucion de THF (2 ml) de acido 4 - [N - [(benciloxi)carbonil] - N - metilaminobenzoico (210 mg), y luego se agregó por goteo bajo enfriamiento con hielo cloruro de oxalilo (0,1 ml), y se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos Luego de concentrar la mezcla de reaccion, el residuo se disolvio en THF (1 ml), el cual se agregó por goteo a una solucion de piridina (1,5 ml) de 7 - amino - 3 - [(N,N - dimetilamino)metil] - 1,2,3,4 - tetrahidroquinolina (150 mg) bajo enfriamiento con hielo La mezcla de reacción se agito luego durante 30 minutos Luego de elevar la temperatura de la mezcla de reaccion a temperatura ambiente, se agrego una solución acuosa de carbonato de potasio al 10 %, y la extraccion se llevo a cabo utilizando una solución mixta de THF y acetato de etilo La capa organica se lavo con agua y una solucion saturada acuosa de cloruro de sodio, se seco, y luego se concentro El residuo se recristalizo utilizando THF - IPE para obtener el compuesto que figura en el titulo (220 mg)

Punto de fusion 167 - 172° C

782
781

Ejemplo de referencia 28

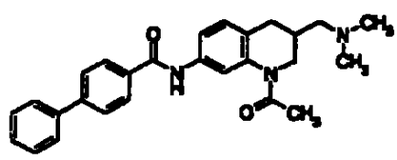
N' - [3 - [(N,N - dimetilamino)metil] - 1 - formil - 1,2,3,4 - tetrahidro - 7 - quinolinil] - 4 - bifenililcarboxamida



Acido acetico anhidro (0,1 ml) se agregó al acido formico (1 ml), y se agito a 55° C durante 2 horas A la mezcla de reaccion se agrego N - (3 - [(N,N - dimetilamino)metil] - 1,2,3,4 - tetrahidro - 7 - quinolinil] - 4 - bifenililcarboxamida (80 mg) bajo enfriamiento con hielo, y se agito a temperatura ambiente durante 72 horas A la mezcla de reaccion se agregó una solucion acuosa de carbonato de potasio al 10 % para alcalinizar la mezcla, y la extracción se llevo a cabo utilizando acetato de etilo La capa orgánica se lavó con agua y una solucion saturada acuosa de cloruro de sodio, se seco, y luego se concentro El residuo se recristalizó utilizando THF - IPE para obtener el compuesto que figura en el titulo (80 mg)
Punto de fusion 134 - 138° C

Ejemplo de referencia 29

N - [1 - acetil - 3 - [(N,N - dimetilamino)metil) - 1,2,3,4 - tetrahidro - 7 - quinolil] - 4 - bifenililcarboxamida

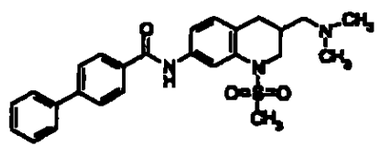


Cloruro de acetilo (0,02 ml) se agregó a una solución de piridina (1 ml) de N - [3 - [(N,N - dimetilamino)metil[- 1,2,3,4 - tetrahidro - 7 - quinolinil] - 4 - bifenililcarboxamida (80 mg) bajo enfriamiento con hiel , y se agitó durante 15 minutos, y luego se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos A la mezcla de reaccion se agrego una solución acuosa de carbonato de potasio al 10 %, y la extracción se llevó a cabo utilizando acetato de etilo La capa orgánica se lavó con agua y una solucion saturada acuosa de cloruro de sodio, se secó, y luego se concentro El residuo se recristalizó utilizando THP - IPE para obtener el compuesto que figura en el titulo (64 mg)

Punto de fusion 167 - 173° C

Ejemplo de referencia 30

N - [3 - [(N,N - dimetilamino)metil] - 1 - metilsulfonil - 1,2,3,4 - tetrahidro - 7 - quinolinil] - 4 - bifenililcarboxamida

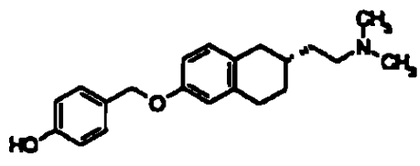


Cloruro de metansulfonilo (0,02 ml) se agregó a una solucion de pirıdina (1 ml) de N - [3 - [(N,N - dimetilamino)metil] - 1,2,3,4 - tetrahidro - 7 - quinolinil] - 4 - bifenilcarboxamida (80 mg) bajo enfriamiento con hielo, la cual se agito a temperatura ambiente durante 1 hora Ademas, a la mezcla de reaccion se agrego cloruro de metansulfonilo (0,02 ml) bajo enfriamiento con hielo, y se agito a temperatura ambiente durante 12 horas A la mezcla de reaccion se agrego una solución acuosa de carbonato de potasio al 10 %, y la extraccion se llevo a cabo utilizando acetato de etilo La capa orgánica se lavo con agua y una solucion saturada acuosa de cloruro de sodio, se seco, y luego se concentro El residuo se recristalizo utilizando THP - IPE para obtener el compuesto que figura en el titulo (64 mg)

Punto de fusion 184 - 188° C

Ejemplo de referencia 31

2 - (R) - [2 - (N,N - dimetilamino)etil] - 6 - (4 - hidroxifenil) metoxitetralina



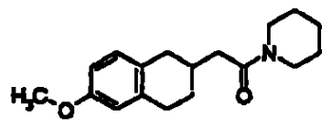
Una solucion de THF (2 ml) de 2 - (R) - [2 - (N,N - dimetilamino)etil] - 6 - [4 - (4 - metoxifenilcarboniloxi) fenilmetoxi]tetralina (330 mg) se agrego por goteo a una suspensión de THF (4 ml) de hidruro aluminico de litio (60 mg) bajo enfriamiento con hielo A la mezcla de reaccion se agrego una solucion acuosa de hidroxido de sodio para basificar la mezcla, y el precipitado se elimino por filtración con celita Luego de concentrar el filtrado, el residuo se purifico utilizando cromatografia en gel de silice (solvente de desarrollo acetato de etilo - metanol), y se recristalizo (acetato de etilo - hexano) para obtener el compuesto que figura en el titulo (70 mg)

Punto de fusion 132 - 135° C

$[\alpha]\frac{20}{D}$ = +56,9° (c=0,505, metanol)

Ejemplo de referencia 32

2 - (6 - metoxi - 2 - tetralinil) - 1 - piperidino - 1 - etanona



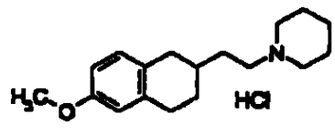
Acido 2 - (6 - metoxi - 2 - tetralinil)acetico (8,8 g) se disolvio en una solucion mixta de THP (150 ml) y acetonitrilo (50 ml), luego se agregaron a la solucion piperidina (5,2 g), WSC (12 g), HOBt (6,0 g) y trietilamina (17 ml), la cual se agito a temperatura ambiente durante 12 horas Se agrego agua a la mezcla de reacción, y la extracción se llevó a

786
785

cabo utilizando acetato de etilo La capa organica se lavo con acido clorhidrico 1 N, agua, una solucion saturada de bicarbonato de sodio, agua, y una solucion saturada acuosa de cloruro de sodio, se secó, y luego se concentro El residuo se purifico utilizando cromatografia en gel de silice (solvente de desarrollo acetato de etilo) para obtener el compuesto que figura en el titulo (10,3 g) La recristalización a partir de hexano di como resultado cristales de los siguientes puntos de fusión
Punto de fusión 59 - 61° C

Ejemplo de referencia 33

Clorhidrato de 6 - metoxi - 2 - (2 - piperidinoetil)tetralina

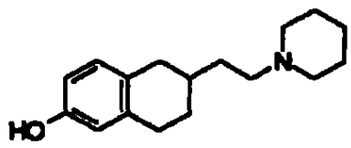


Una solucion de THF (50 ml) de 2 - (6 - metoxi - 2 - tetralinil) - 1 - piperidino - 1 - etanona (9,80 g) se agregó por goteo a una suspension de THF (100 ml) de hidruro aluminico de litio (1,94 g) bajo enfriamiento con hielo La temperatura de la mezcla de reaccion se elevo a 60° C durante 30 minutos, y se agito durante 30 minutos Luego de enfriar la mezcla de reaccion a temperatura ambiente, se agregó una solucion acuosa de hidroxido de sodio 1 N para basificar la mezcla de reaccion, y el precipitado se eliminó por filtracion con celita El filtrado se concentro y

el residuo se convirtio en un clorhidrato, que luego se recristaliz a partir de etanol - IPE para obtener el compuesto que figura en el titulo (9,80 g)
Punto de fusión 189 - 191° C

Ejemplo de referencia 34

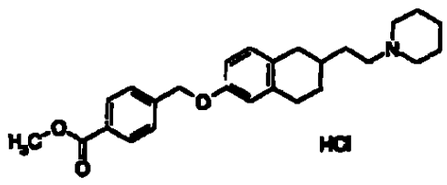
6 - hidroxi - 2 - (2 - piperidinoetil)tetralina



Clorhidrato de 6 - metoxi - 2 - (2 - piperidinoetil)tetralina (9,3 g) se agregó al acido bromhidrico al 48% (50 ml), y se mantuvo a reflujo con calentamiento durante 4 horas Luego de concentrar la mezcla de reaccion a presion reducida, se agregó una solucion saturada de bicarbonato de sodio al residuo para alcalinizar la capa acuosa, y la capa acuosa se extrajo utilizando una solución mixta de THF y acetato de etilo La capa organica se lavo con agua y una solucion saturada acuosa de cloruro de sodio, se seco, y luego se concentro El cristal resultante se lavó con IPE para obtener el compuesto que figura en el titulo (5,8 g)
Punto de fusion 154 - 157° C

Ejemplo de referencia 35

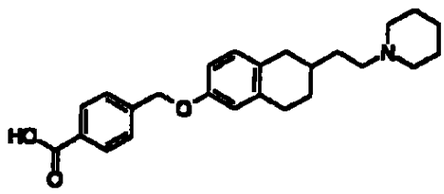
Clorhidrato de metil 4 - [[2 - (2 - piperidinoetil) - 6 - tetralinil]oximetil]benzoato



Azodicarboxilato de dietilo (solución de tolueno al 40 %, 5,10 g) se agrego por goteo a una solución de THP (15 ml) de 6 - hidroxi - 2 - (2 - piperidinoetil)tetralina (1,50 g), 4 - (hidroximetil)benzoato de metilo (1,44 g), y trifenilfosfina (2,60 g) a temperatura ambiente, y se agitó durante 12 horas, y luego se concentró El residuo se purifico utilizando cromatografía en columna de alumina (solvente de desarrollo hexano - hexano acetato de etilo - 15 1), que se convirtio en clorhidrato El clorhidrato se recristalizo (metanol - IPE) para obtener el compuesto que figura en el título (1,36 g)
Punto de fusion 190 - 193° C

Ejemplo de referencia 36

Acido 4 - ([2 - (2 - piperidinoetil) - 6 - tetralinil]oximetil] benzoico

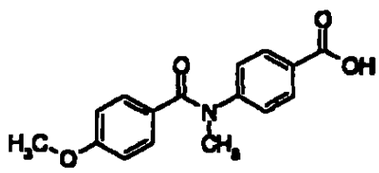


Una solución acuosa de hidroxido de sodio (1,8 ml) se agrego a una solucion de metanol (20 ml) de clorhidrato de 4 - [[2 - (2 - piperidinoetil) - 6 - tetralinil]oximetil]benzoato de metilo (1,06 g), que se mantuvo a reflujo con calentamiento durante 6 horas Luego de concentrar la mezcla de reaccion, se agrego agua a la mezcla de reacción Ademas, se agregó acido clorhidrico 1 N para ajustar al valor 7 el pH de la mezcla Los cristales resultantes se filtraron para obtener el compuesto que figura en el titulo (0,93 g) La recristalizacion a partir de etanol dio como resultado cristales de los siguientes puntos de fusión

Punto de fusion 105 - 108° C

Ejemplo de referencia 37

Acido 4 - [N - (4 - metoxibenzoil) - N - metilamino]benzoico



Una solucion acuosa (50 ml) de carbonato de sodio (23 g) se agrego a una solucion de THP (50 ml) de acido 4 - (metilamino) benzoico (5,0 g),

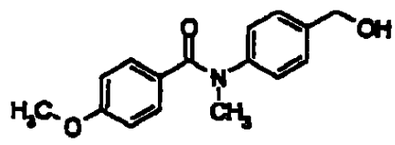
790
789

y cloruro de p - anisoilo (5,6 g) se agrego por goteo a la solucion bajo enfriamiento con hielo, se agito durante 15 minutos, y luego se agito a temperatura ambiente durante 30 minutos A la mezcla de reaccion se agrego acido clorhídrico concentrado bajo enfriamiento con hielo para acidificar la capa acuosa, y la extraccion se llevo a cabo utilizando acetato de etilo La capa organica se lavo con agua y una solución saturada acuosa de cloruro de sodio, se seco, y luego se concentró El residuo se purificó utilizando cromatografia en columna en gel de silice (solvente de desarrollo hexano hexano acetato de etilo = 1 2), y se recristalizó (acetato de etilo - hexano) para obtener el compuesto que figura en el titulo (4,8 g)

Punto de fusion 157 - 160° C

Ejemplo de referencia 38

N - [4 - (hidroximetil)fenil] - 4 - metoxi - N - metilbenzamida



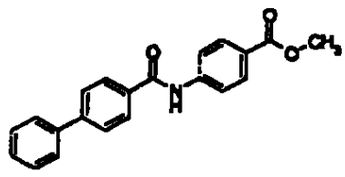
Una solución de THF (1 M, 16 ml) de borano se agrego por goteo a una solucion de THF (10 ml) de acido 4 - [N - (4 - metoxibenzoil) - N - metilamino]benzoico (1,14 g) bajo enfriamiento con hielo, la cual se agito durante 15 minutos, y luego se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora tras agregar agua a la mezcla de reaccion, se agrego tambien acido

791
790

clorhidrico 1 N, y la extraccion se llevo a cabo utilizando acetato de etilo La capa organica se lavo con agua y bicarbonato de sodio saturad , una solucion saturada acuosa de cloruro de sodio, se seco, y luego se concentro El residuo se purificó utilizando cromatografía en gel de silice (solvente de desarrollo hexano - hexano acetato de etilo - 1 2), y se recristalizo (acetato de etilo - hexano) para obtener el compuesto que figura en el titulo (770 mg)
Punto de fusion 85 - 90° C

Ejemplo de referencia 39

4 - (4 - bifenililcarbonilamino)benzoato de metilo



Cloruro de oxalilo (1,2 ml) y DMF (0,04 ml) se agregaron a una solucion de THF (30 ml) de acido 4 - bifenililcarboxílico (2,184 g) bajo enfriamiento con hielo La mezcla de reaccion se agito a temperatura ambiente durante 30 minutos, y se concentro El residuo se disolvio en THP (15 ml), que se agregó por goteo a una solucion de THF (30 ml) de 4 - aminobenzoato de metilo (1,512 g) y trietilamina (2,1 ml) a 0° C Luego de agitar la mezcla de reacción a 0° C durante 30 minutos, se agregó una solucion de acido citrico al 10% a la mezcla de reacción y la extraccion se

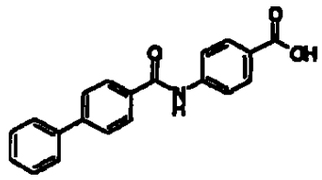
792
791

llevo a cabo utilizando acetato de etilo La capa organica se lavó con agua y una solucion saturada acuosa de cloruro de sodio, se seco, y luego se concentró El cristal crudo resultante se lavo con eter dietilico para obtener el compuesto que figura en el titulo (2,179 g)

Punto de fusion 247 - 251° C

Ejemplo de referencia 40

Acido 4 - (4 - bifenililcarbonilamino)benzoico



Una solución acuosa de hidroxido de sodio (8 ml) se agrego a una solucion mixta de 4 - (4 - bifenililcarbonilamino)benzoato de metilo (1,998 g) en THP (60 ml) y metanol (20 ml), y se agito a temperatura ambiente durante 18 horas A la mezcla de reaccion se agrego acido clorhidrico 1 N (10 ml), y la extraccion se llevo a cabo utilizando acetato de etilo La capa organica se lavo con agua y una solución saturada acuosa de cloruro de sodio, se seco, y luego se concentro Los cristales crudos resultantes se secaron con eter dietilico para obtener el compuesto que figura en el titulo (1,760 g)

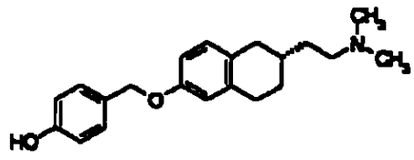
Punto de fusion >320° C

^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ 7,37 - 7,57 (3H, m), 7,77 (2H, d), 7,85 (2H, d), 7,95 (4H, s), 8,08 (2H, d), 10,56 (1H, s)

743
792

Ejemplo de referencia 41

2 - [(N,N - dimetilamino)metil] - 6 - (4 - nitrobenciloxi)tetralina

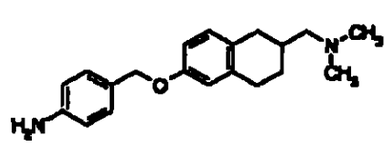


Azodicarboxilato de dietilo (solucion de tolueno al 40 %, 9,53 g) se agrego por goteo a una solucion de THF (15 ml) de 2 - [(N,N - dimetilamino)metil] - 6 - hidroxitetralina (1,5 g), alcohol 4 - nitrobencilico (3,35 g), y trifenilfosfina (5,74 9) a temperatura ambiente, y se agito durante 24 horas La mezcla de reaccion se concentro, y el residuo se purifico utilizando cromatografia en columna de alumina (solvente de desarrollo hexano - hexano acetato de etilo - 8 1) y se recristalizo (acetato de etilo - hexano) para obtener el compuesto que figura en el titulo (1,29 g)

Punto de fusion 83 - 89° C

Ejemplo de referencia 42

6 - (4 - aminobenciloxi) - 2 - [(N,N - dimetilamino)metil]tetralina



794
793

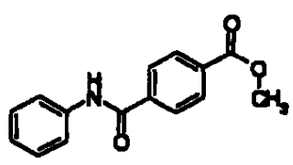
Luego de agregar acido acetico (6 ml) a una solucion de THF (12 ml) de 2 - [(N,N - dimetilamino)metil] - 6 - (4 - nitrobenciloxi) tetralina (1,91 g) bajo enfriamiento con hielo, se agrego además zinc en polvo (3,67 g), y se agito durante 6 horas La mezcla de reacción se filtro, y el filtrado se concentro Al residuo se agregaron una solución acuosa de carbonato de potasio al 10 % y acetato de etilo, el precipitado se elimino por filtración con celita, y el filtrado se extrajo utilizando acetato de etilo La capa orgánica se lavo con agua y una solucion saturada acuosa de cloruro de sodio, se secó, y luego se concentró El residuo se purifico utilizando cromatografía en columna de alumina (solvente de desarrollo hexano - hexano acetato de etilo - 4 1) para obtener el compuesto que figura en el titulo (1,05 g)

Polvo amorfo

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 1,18 - 1,50 (1H, m), 1,70 - 2,50 (5H, m), 2,24 (6H, s), 2,72 - 2,86 (3H, m), 3,68 (2H, brs), 4,88 (2H, s), 6,58 - 6,82 (4H, m), 6,99 (1H, s), 7,14 - 7,30 (2H, m)

Ejemplo de referencia 43

4 - anilinocarbonilbenzoato de metilo

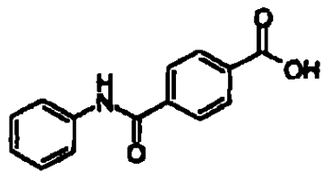


795
794

Acido 4 - metoxicarbonilbenzoico (540 mg), anilina (0,27 ml), WSC (863 mg) y trietilamina (0,84 ml) se agregaron a THF (20 ml) Luego de agitar la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 20 horas, la mezcla de reacción se coloco en agua, y la extracción se llevo a cabo utilizando acetato de etilo - THF (1 1) La capa orgánica se lavo con agua, una solucion saturada de bicarbonato de sodio y una solucion saturada acuosa de cloruro de sodio, se seco, y luego se concentro Los cristales crudos resultantes se recristalizaron a partir de acetato de etilo - hexano para obtener el compuesto que figura en el titulo (659 mg)
Punto de fusion 189 - 190° C

Ejemplo de referencia 44

Acido 4 - anilinocarbonilbenzoico

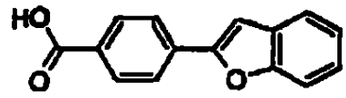


8 moles de una solucion acuosa de hidróxido de sodio (8 ml) se agrego a metanol (16 ml) - solucion de THF (6 ml) de 4 - metil - anilinocarbonilbenzoato (511 mg), la cual se agito a temperatura ambiente durante 1 hora A la mezcla de reaccion se agregó 1 mol de acido clorhidrico para ajustar el pH de la mezcla al valor de 5, la extraccion se

llevó a cabo utilizando acetato de etilo - THF (1 1) La capa organica se lavo con agua y una solucion saturada acuosa de cloruro de sodio, se seco, y luego se concentro El residuo resultante se lavo con hexano para obtener el compuesto que figura en el titulo (480 mg)
Punto de fusion 305 - 307° C

Ejemplo de referencia 45

Acido 4 - (2 - benzo[b]furanil)benzoico



Acido benzofuranil - 2 - borico (2,1 g), tetratrifenilfosfina de paladio (200 mg) y una solución acuosa 2 M de carbonato de sodio se agregaron a una solucion de tolueno (40 ml) - etanol (10 ml) de 4 - bromobenzoato de etilo (2,3 g), que se mantuvo a reflujo a 80° C durante 5 horas bajo una atmosfera de argon La mezcla de reaccion se diluyo con agua, y la extraccion se llevó a cabo utilizando acetato de etilo La capa organica se lavo con agua y una solucion saturada acuosa de cloruro de sodio, se seco, y luego se concentro El residuo resultante se purifico utilizando cromatografia en gel de silice (solvente de desarrollo acetato de etilo hexano = 1 4), y se concentro, el cual se disolvió en metanol (10 ml) - THF (10 ml), 8 moles de una solucion acuosa de hidroxido de sodio (8 ml) se agrego a la solucion resultante a temperatura ambiente, la cual se

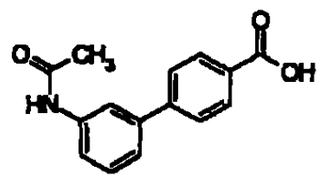
797
796

agito durante 2 horas Tras agregar 1 mol de ácido clorhídrico a la mezcla de reaccion para acidificar la mezcla, la extracción se llevó a cabo utilizando acetato de etilo - THF (1 1) La capa organica se lavó con agua y una solucion saturada acuosa de cloruro de sodio, se seco, y luego se concentro El residuo resultante se lavo con hexano para obtener el compuesto que figura en el titulo (2,272 g)

Punto de fusion 292 - 294° C

Ejemplo de referencia 46

Acido 3' - acetilamino - 4 - bifenililcarboxilico

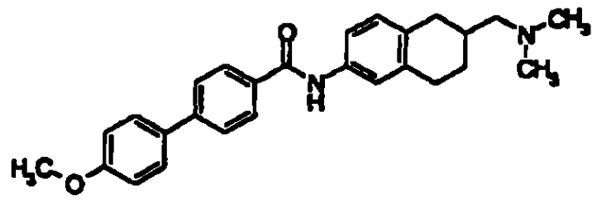


El compuesto que figura en el titulo se preparo de la misma manera que en el Ejemplo de referencia 45

Punto de fusion 300 - 301° C

Ejemplo 1

N - [2 - (N,N - dimetilamino)metil - 6 - tetralinil] - (4' - metoxibifenil - 4 - il)carboxamida

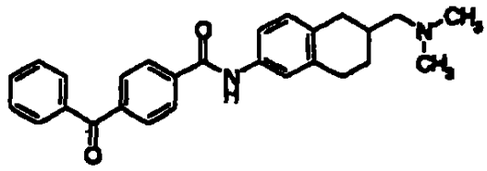


Una solucion de DMF (0,25 ml) de HOBt 2 M, una solución de DMF (0,30 ml) de WSCD 2 M, trietilamina (0,14 ml) y DKAF (0,132 g) se agregaron a una solucion de DMF (3 ml) de 6 - amino - 2 - (N,N - dimetilamino)metiltetralina (0,139 g) y acido 4 - (4 - metoxifenil) benzoico (0,118 g) Luego de agitar la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 12 horas, se agregó una solución de carbonato de potasio al 10 %, y la extraccion se llevó a cabo utilizando acetato de etilo La capa organica se lavó con agua y una solución saturada acuosa de cloruro de sodio, se seco, y luego se concentro El cristal crudo resultante se lavo con eter dietilico, que se recristalizó utilizando acetato de etilo - hexano para obtener el compuesto que figura en el titulo (0,124 g)
Punto de fusión 170 - 175° C

Los compuestos descriptos en los siguientes Ejemplos 2 y 3 se prepararon de la misma manera que en el Ejemplo 1,

Ejemplo 2

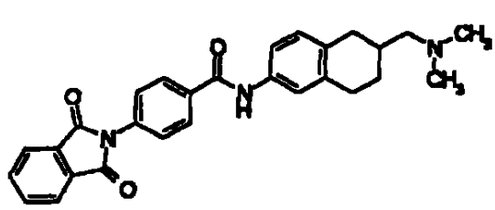
4 - benzoil - N - [2 - (N,N - dimetilamino)metil - 6 - tetralinil] benzamida



Punto de fusión 193 - 196° C (solvente de recristalizacion acetato de etilo - hexano)

Ejemplo 3

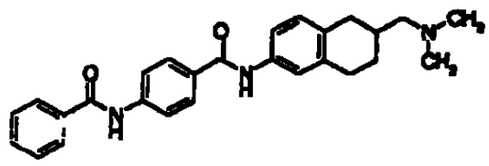
N - [2 - (N,N - dimetilamino)metil - 6 - tetralinil] - 4 - (1,3 - dioxo - 1,3 - dihidro - 2H - isoindol - 2 - il) benzamida



Punto de fusion 235 240° C (se lavo con eter dietilico)

Ejemplo 4

4 - (benzoilamino) - N - [2 - (N,N - dimetilamino)metil - 6 - tetralinil]benzamida

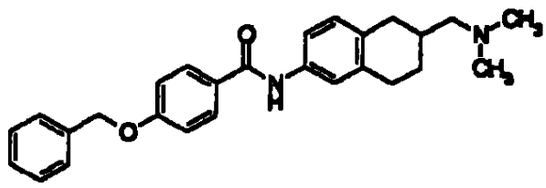


Clorhidrato de 6 - amino - 2 - (N,N - dimetilamino)metiltetralina (139 mg), acido 4 - benzoilaminobenzoico (121 mg), WSCD (0,13 ml), HOBt (92 mg), trietilamina (0,14 ml) y DMAP (61 mg) se agregaron a la DMF (4 ml) Luego de agitar la mezcla de reaccion a temperatura ambiente durante 20 horas utilizando un agitador, la mezcla de reacción se vertió en agua, y la extracción se llevó a cabo utilizando acetato de etil - THF (1 l) La capa orgánica se lavo con agua, una solución saturada de bicarbonato de sodio y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se seco, y luego se concentró El cristal crudo resultante se lavo con hexano para obtener el compuesto que figura en el titulo (181 mg)
Punto de fusión 241 - 242° C
Solvente de lavado hexano

Los compuestos descriptos en los siguientes Ejemplos 5 a 14 se prepararon de la misma manera que en el Ejemplo 4,

Ejemplo 5

4 - (benciloxi) - N - [2 - (N,N - dimetilamino)metil - 6 - tetralinil]benzamida

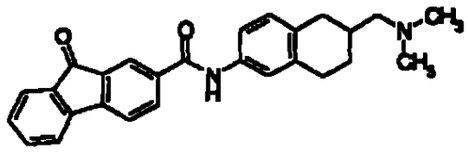


Punto de fusion 135 - 136° C

Solvente de lavado hexano

Ejemplo 6

N - [2 - (N,N - dimetilamino)metil - 6 - tetralinil] - 9 - oxo - 9H - fluoren - 2 - carboxamida

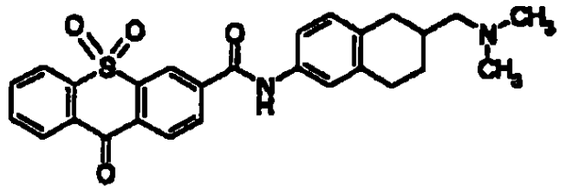


Punto de fusión 224 - 226° C

Solvente de lavado hexano

Ejemplo 7

N - [2 - (N,N - dimetilamino)metil - 6 - tetralinil] - 9,10,10 - trioxo - 9, 10 - dihidro - 10^1^{6} - tioxanten - 3 - carboxamida

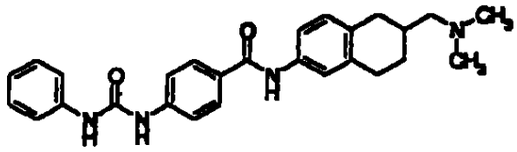


Punto de fusion 222 - 223° C (descomposicion)

Solvente de lavado hexano

Ejemplo 8

(4 - anilinocarbonil)amino - N - [2 - (N,N - dimetilamino)metil - 6 - tetralinil]benzamida



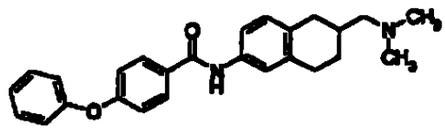
Punto de fusión 216 - 217° C (descomposición)

Solvente de lavado hexano

Ejemplo 9

N - [2 - (N,N - dimetilamino)metil - 6 - tetralinil] - 4 - fenoxi - benzamida

803
802

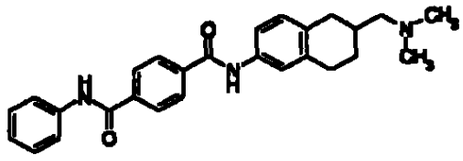


Punto de fusion 137 - 139° C

Solvente de lavado hexano

Ejemplo 10

N^1 - [2 - (N, N - dimetilamino)metil - 6 - tetralinil] - N^4 - fenil tereftalamida



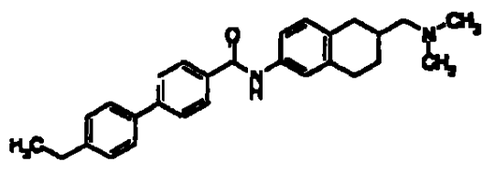
Punto de fusion 238 - 240° C (descomposicion)

Solvente de lavado hexano

Ejemplo 11

(4' - etilbifenil - 4 - il) - N - [2 - (N,N - dimetilamino)metil - 6 - tetralinil]carboxamida

804
803

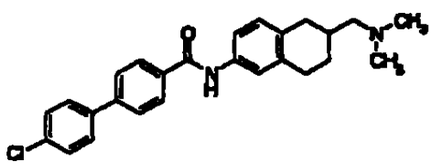


Punto de fusión 137 - 138° C

Solvente de lavado hexano

Ejemplo 12

(4' - clorobifenil - 4 - il) - N - [2 - (N,N - dimetilamino)metil - 6 - tetralinil]carboxamida



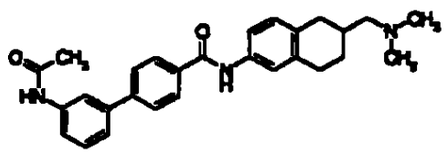
Punto de fusion 187 - 189° C

Solvente de lavado hexano

Ejemplo 13

(4' - acetilaminobifenil - 4 - il) - N - [2 - (N,N - dimetilamino) metil - 6 - tetralinil]carboxamida

805
804

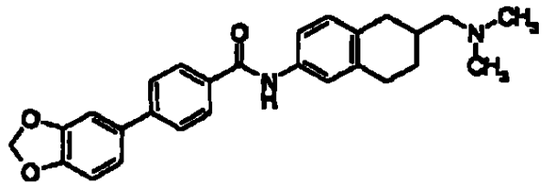


Punto de fusion 183 - 186° C

Solvente de lavado hexano

Ejemplo 14

4 - (1,3 - benzodioxol - 5 - il) - N - [2 - N,N - dimetilamino)metil - 6 - tetralinil]benzamida



Punto de fusion 174 - 176° C

Solvente de lavado hexano

Ejemplo de preparacion 1

(1) Compuesto obtenido en el Ejemplo de referencia 25	50 mg
(2) Lactosa	34 mg
(3) Almidon de maiz	10,6 mg

806
805

(4) Almidón de maiz (pasta)	5 mg
(5) Estearato de magnesio	0,4 mg
(6) Carboximetilcelulosa de calcio	20 mg
TOTAL	120 mg

De acuerdo con una forma convencional, los puntos (1) a (6) antes referidos se mezclan y se tabletan mediante el empleo de una máquina tabletadora a los efectos de obtener las tabletas

Ejemplo de preparación 2

(1) Compuesto obtenido en el Ejemplo 1	50 mg
(2) Lactosa	34 mg
(3) Almidon de maiz	10,6 mg
(4) Almidón de maiz (pasta)	5 mg
(5) Estearato de magnesio	0,4 mg
(6) Carboximetilcelulosa de calcio	20 mg
TOTAL	120 mg

De acuerdo con una forma convencional, los puntos (1) a (6) antes referidos se mezclan y se tabletan mediante el empleo de una máquina tabletadora a los efectos de obtener las tabletas

Ejemplo de referencia 1-1

Amplificacion de cDNA del receptor de SLC-1 de rata por el metodo PCR

807
806

usando cDNA originado en el cerebro de las ratas

Se llevo a cabo una reacción de transcripción inversa usando un cebador aleatorio, donde se usó como patron el poli $(A)^{+}$RNA originado en el cerebro de las ratas (Clone Tech Co) Se empleó el reactivo del kit de PCR para RNA de TaKaRa, version 2 para la reaccion de transcripción inversa Luego, usando este producto de transcripcion inversa com patrón se efectuó la amplificación mediante un método de PCR usando cebadores de ADN sintéticos con los numeros de secuencia 1 y 2 El cebador sintético de ADN se construyo para amplificar los genes en el dominio en que los genes son trasladados por la proteína receptora En ese momento, las secuencias de reconocimiento de las enzimas de restricción individuales tambien se agregaron en el lado 5' y en el lado 3' del gen, para agregar una secuencia de nucleotidos en el lado 5' del gen que reconoció la enzima de restriccion Sal I, y para agregar una secuencia de nucleótidos del lado 3' del gen que reconoció la enzima de restricción Spe I El reactivo estaba constituido por 5 µl del patrón de cDNA, 0,4 µM de cebador de ADN sintético, 0,25 mM de dNTPs, 0,5 µl de polimerasa de ADN Pfu (StrataGene Co), y buffers unidos a las enzimas, con una cantidad de reaccion total establecida en 50 µl

Se empleo un termociclador (Parkin Elmer Co) para producir los ciclos para la amplificación Luego de calentar a 94° C durante 60 segundos, el ciclo que consistia en 94° C durante 60 segundos, 60° C durante 30 segundos, y 72° C durante 150 segundos, se repitio 35 veces y finalmente se llevó a cabo la reacción a 72° C durante 10 minutos Luego

808
807

de una electroforesis con gel de agarosa al 0,8 %, los productos amplificados se confirmaron por tincion con bromuro de etidio

Ejemplo de referencia 1-2

Subclonacion de los productos de la PCR en un vector de plasmidos, y confirmacion de una secuencia de cDNA amplificada mediante la decodificación de una secuencia de nucleotidos en una porción de cDNA insertada

El producto de reacción luego de la PCR que se llevara a cabo en el Ejemplo de Referencia 1-1 se separo mediante el uso de un gel de agarosa al 0,8% con bajo punto de fusión Una vez que la sección de la banda se cortó con una navaja, el ADN se recuperó llevado a cabo la fragmentacion, extracción con fenol, extraccion con fenol-cloroformo y precipitacion con etanol El ADN recuperado se subclono en el vector del plasmido PCR-Script Amp SK(+) de acuerdo con las instrucciones que vienen con el kit de clonación de PCR-Script™ Amp SK(+) (Stratagene Co) Luego de la introducción del mismo en Azul XL-1 del Escherichia coli (Stratagene Co) por transformación, los clones con los fragmentos del cDNA insertado se seleccionaron en un medio de cultivo de agar LB que contenia ampicilina y X-gal Sólo aquellos clones que mostraban un color blanco se separaron usando una escarbadientes esterilizado y se obtuvo el transformante Azul XL-1 de *E coli*/SLC-1 de rata

Cada clon se cultivó durante toda la noche en un medio de cultivo

LB que contenia ampicilina, y se preparó el ADN de los plásmidos usando QIA prep8 mini prep (Qiagen) Una porcion del ADN preparado se digirió con Sal I y Spe I, y el tamaño del fragmento de cDNA del receptor insertado se confirmo Se efectuaron reacciones a fin de determinar las secuencias de nucleotidos, usando un Kit de Secuencias de Ciclos Terminadores DyeDeoxi (Parkin Elmer Co), y se procedió a la decodificacion, a través del uso de un secuenciador automático con luz fluorescente

Se analizaron las secuencias de los 3 clones obtenidos y se confirmó que todos ellas correspondian a la secuencia informada (Numero de secuencia 4) en la que la secuencia de reconocimiento Sal I se agrega en el lado 5' y la secuencia de reconocimiento Spe I se agrega del lado 3' de la secuencia de cDNA (Lakaye, B , y colaboradores, Biochim Biophys Acta, Vol 1401, paginas 216-220 (1998), No de Acceso AF08650) que codifica la proteina de SLC-1 de rata

(Numero de secuencia 3)

Ejemplo de referencia 1-3

Preparacion de celulas CHO para la expresión de SLC-1 de rata

La secuencia de aminoacidos de extension completa de SLC-1 con origen en el cerebro de las ratas, que se confirmó en el Ejemplo de Referencia 1-2 se codifico y se procedio a la preparación de un plasmido

810
809

mediante el uso de un Midi Kit para plasmidos (Qiagen) del *E coli* transformado por el plásmido, al que se habia introducido el gen con la secuencia de reconocimiento Sal I del lado 5' y la secuencia de reconocimiento de la Spe I al lado 3' Luego se corto la sección de inserción mediante la digestion con Sal I y Spe I El ADN insertado se extrajo por corte con una navaja, del gel de agarosa despues de la electroforesis

Con posterioridad se llevaron a cabo los siguientes pasos fragmentación, extracción con fenol, extraccion con fenol-cloroformo, y precipitacion con etanol, y se recuperó el ADN Este ADN insertado se agrego al plasmido del vector pAKXO-111H (el mismo plásmido del vector pAKKO1 11H que se describe en Hinuma, S , y colaboradores, Biochim Biophys Acta, Vol 1219, paginas 251-259 (1994)) para la expresión de celulas animales que se digirio con Sal 1 y Spe I, y la ligazón se condujo usando ligasa T4 (TaKaRa Shuzo), a fin de construir el plásmido pAKKO-SLC-1 para la expresion de las proteinas

Despues de cultivar el DHS del *E coli* transformado por el pAKKO-SLC-1, el ADN de pAKKO-SLC-I de los plásmidos se preparó usando un Midi Kit para Plásmido (Qiagen) Este se introdujo en las celulas dhfr CHO de acuerdo con el protocolo adjunto, usando un Kit de Transfeccion CellPhect (Amersham Pharmacia Biotech Co) Se preparó una suspensión coprecipitante de 10 µg de ADN y fosfato de calcio y esta suspension se agregó a unas cajas de Petri de 10 cm en las cuales se habian sembrado 5 x 10^5 o 1 x 10^6 de celulas dhfr- CHO, 24 horas antes Luego del cultivo de

811
810

estas celula durante un día en un medio de cultivo MEMα, que contenía 10% de suero bovino fetal, se realizó un subcultivo y el cultivo se efectuo en un medio de cultivo seleccionado, medio de cultivo MEMα que no contenia ácido nucleico pero que contenia 10% de suero bovino fetal dializado Se seleccionaron 56 clones de las colonias de las celulas CHO transformadas que expresaban la SLC-1, que proliferaron en el medio de cultivo selectivo

Ejemplo de referencia 1-4

Seleccion de la cepa celular CHO/SLC-1 que expresa una gran cantidad de mRNA de la proteina del receptor SLC-1 de rata de extensión completa

La cantidad de mRNA de la proteina del receptor SLC-1 de rata de extension completa expresado, perteneciente a 56 clones de las cepas CHO/SLC-1 establecida en el Ejemplo de Referencia 1-3, se midio usando una Placa Cytostar T (Amersham Pharmacia Biotech Co) tal como se indica a continuacion, de acuerdo con el protocolo adjunto Cada cavidad de la Placa T Cytostar se sembro con cada clon de la cepa CHO/SLC-1, a razon de $2,5 \times 10^4$, y se cultivo durante 24 horas, después las celulas se fijaron usando formalina al 10% Luego de incorporar Tritón C-100 al 0,25% a cada cavidad, para aumentar la permeabilidad celular, se agregaron unas ribosondas marcadas con ^{35}S, con el numero de secuencia 5 y se hibridizaron Se agregaron 20 mg/ml de RNaseA a cada cavidad, para digerir las ribosondas libres Una vez que se lavo a fondo la placa, se determino la radioactividad de las ribosondas hibridizadas usando un

811

Topcounter Aquellas cepas que denotaban una alta radioactividad exhibieron una gran cantidad de expresion de mRNA En particular, se uso principalmente el Clone numero 44 entre los 3 clones que exhibieron una gran expresion de mRNA

Ejemplo de Referencia 1-5

Aislamiento del plásmido que contiene cDNA de SLC-1 humano

Despues de insertar unas muescas en el ADN de la biblioteca de cDNA originada en el cerebro fetal humano (biblioteca de cDNA SUPERSCRIPT™, GIBCOBRL Co) de acuerdo con el manual del sistema de seleccion positiva de cDNA de Genetrapper (GIBCOBRL Co), usando la endonucelasa F1 de los fagos, se preparo una biblioteca de cDNA originada en el cerebro fetal humano de un solo filamento, mediante la digestion de la biblioteca antes citada con la exonucleasa III del *Escherichia coli*

Se agregó Biotina-14-dCTP al extremo 3' del oligonucleótido sintético (equivalente a 1434-1451 del No de acceso U71092), numero de secuencia 6, el cual se preparó segun el informe de Kolakowski Jr , y colaboradores (Kolakowski Jr , y colaboradores (1996) FEBS Lett Vol 398, paginas 253-258) usando la Transferasa de Desoxinucleotidilo Terminal y se preparo el oligonucleotido biotinado Se siguio el manual antes referido con relacion a la composición de una mezcla de reacción y un tiempo de reaccion

4 µg de la biblioteca de cDNA originada en el cerebro fetal humano con un solo filamento se mantuvieron a 95°C durante 1 minuto, y despues la biblioteca se enfrió rapidamente sobre hielo Se agregaron 20 µg de oligonucleótido biotinado, que se hibridizaron usando el buffer de hibridizacion adjunto a 37°C durante 1 hora Se incorporaron a la mezcla unas perlas de Streptoavidina y luego el cDNA originado en el cerebro fetal humano de un solo filamento, hibridizado por el oligonucleótido biotinado, se aisló mediante el uso de un Separador de Partículas Magnético MAGNA-SEP (GIBCOBRL Co) El filamento complementario se sintetizó de acuerdo con el manual, usando como cebador 50 µg de oligonucleotido sintético (equivalente a 1011 - 1028 del No de acceso U71092) del numero de secuencia 7, preparado sobre la base del informe de Kolakowski Jr, y colaboradores (Kolakowski Jr, y colaboradores (1996) FEBS Lett Vol 398, paginas 253-258), para obtener el plasmido con doble filamento

Ejemplo de Referencia 1-6

Determinacion de la secuencia de nucleótidos del plasmido que contiene cDNA de SLC-1 humana aislado

Luego de que el plasmido obtenido en los Ejemplos de Referencia 1-5 se introdujera en las Celulas DH10B™ de ELECTROMAX™ mediante el metodo de electroporacion, los clones con los fragmentos de cDNA insertados se seleccionaron en un medio de cultivo de agar LB, que

814
813

contenia ampicilina y X-gal Con el uso de un escarbadientes esterilizado, se separaron aquellos clones que exhibian un color blanco, para obtener el transformante DH10B/hSLC-1 del *E Coli*

Se cultivaron clones individuales durante toda la noche en un medio de cultivo LB, que contenia ampicilina, y el ADN de los plasmidos se refino con el empleo de QIA prep8 mini prep (Qiagen) Se llevaron a cabo las reacciones para determinar la secuencia de nucleótidos usando un Kit de Secuencia de Ciclos Terminadores DyeDeoxi (Parkin Elmer Co), y se decodifico la secuencia de nucleótidos usando un secuenciador automático con luz fluorescente

Como resultado, se obtuvo la secuencia que se muestra en el Numero de secuencia 8 La secuencia de aminoacidos (Numero de secuencia 9) codificada por la secuencia de nucleotidos aqui obtenida, difiere de la secuencia de aminoácidos de SLC-1 humana que se vaticina como la secuencia obtenida por analogia de SLC-1 de rata sobre la base de la secuencia de ADN del cromosoma humano (numero de acceso Z86090) que contiene la secuencia de SLC-1 humana, en el informe realizado por Lakaye, y colaboradores (Lakaye, B , y colaboradores (1998) Biochim Biophys Acta Vol 1401, páginas 216-220) Esto muestra la presencia de ATG, el codon de iniciacion , en el mRNA, en los aminoacidos 69 y 64 en la direccion opuesta (*upstream*) con respecto a la secuencia estimada El DH10B/phSLCIL8 del *Escherichia coli*, el transformante producido por el plasmido que contiene ADN que codifica esta secuencia, se deposito en IFO y NIBH

Ejemplo de Referencia 1-7

Amplificacion del cDNA de SLC-1 humano por el metodo PCR usando cDNA originado en el cerebro fetal humano

La amplificación por el método PCR se llevó a cabo usando como patron el plásmido que contiene la secuencia de ADN del SLC-1 humano clonada por el metodo de trampa de genes y usando los cebadores de ADN sinteticos con el numero de secuencia 10 y el numero de secuencia. 11, y los cebadores de ADN sinteticos con el numero de secuencia. 12 y el numero de secuencia. 13, respectivamente El primer ADN amplificado y el segundo ADN amplificado recibieron la denominacion de "SLC-1(S) humano" y "SLC-I(L) humano", respectivamente El cebador de ADN sintético se construyo de manera tal que se amplificaran los genes en el dominio trasladados a la proteina del receptor En ese momento, la secuencia de reconocimiento para cada enzima de restriccion se agrego del lado 5' y del lado 3', a fin de que la secuencia de nucleótidos reconocida por la enzima de restriccion Sal I se agregara en el lado 5' del gene, y la secuencia de nucleotidos reconocida por la enzima de restriccion Spe I se agregara del lado 3' La composición de la mezcla de reaccion para la amplificacion del SLC-1(S) humano fue 5 µl de molde de plasmido que contenia la secuencia de ADN del SLC-1 humano, 0,4 µM de los respectivos cebadores de ADN sinteticos, 0,2 mM de dNTPs y 0,5 µl de polimerasa de ADN Pfu y buffers unidos a la enzima, con una cantidad total para la reacción establecida en 50 µl Se empleó un termociclador

(Parkin Elmer Co) para producir los ciclos para la amplificación Luego de calentar a 94°C durante 60 segundos, el ciclo que consistia en 94°C durante 60 segundos, 57°C durante 60 segundos, y 72°C durante 150 segundos, se repitió 25 veces y finalmente la temperatura de reaccion se mantuvo a 72°C durante 10 minutos La composición de la mezcla de reaccion para la amplificacion del SLC-1(L) humano fue de 5 µl de molde de plasmido que contenia la secuencia de ADN del SLC-1 humano, 0,4 µM de los respectivos cebadores de ADN sinteticos, 0,2 mM de dNTPs y 0,5 µl de polimerasa de ADN Pfu y buffers unidos a la enzima, con una cantidad total para la reacción establecida en 50 µl Se empleó un termociclador (Parkin Elmer Co) para producir los ciclos para la amplificacion Luego de calentar a 94°C durante 60 segundos, el ciclo que consistia en 94°C durante 60 segundos, 60°C durante 60 segundos, y 72°C durante 150 segundos, se repitio 25 veces y finalmente la temperatura de reaccion se mantuvo a 72°C durante 10 minutos Despues de la electroforesis con gel de agarosa al 0,8%, la confirmacion de los productos amplificados se llevo a cabo mediante una tinción con bromuro de etidio

Ejemplo de Referencia 1-8

Subclonacion del producto de la PCR en un vector de plasmidos y confirmacion de la secuencia de cDNA amplificada mediante la decodificacion de la secuencia de nucleotidos de la seccion de cDNA insertada

El producto de reaccion obtenido luego de la PCR en el Ejemplo de

Referencia 1-7 se separo usando un gel de agarosa al 0,8% con bajo punto de fusion y la seccion de la banda se corto con una navaja Luego de esto se llevo a cabo la fragmentacion, extracción con fenol, extraccion con fenol-cloroformo y precipitación con etanol y el ADN se recupero El ADN recuperado se subclonó en el vector del plasmido PCR-Script Amp SK(+) de acuerdo con las instrucciones que vienen con el kit de clonación de PCR-Script™ Amp SK(+) (Stratagene Co) Luego de que esto se introdujera en las células competentes DH5α del Escherichia coli (TOYOBO) y que se transformara, los clones con los fragmentos del cDNA insertado se seleccionaron en un medio de cultivo de agar LB que contenia ampicilina y X-gal Sólo aquellos clones que mostraban un color blanco se separaron usando una mondadientes esterilizado, para obtener DH5α/hSLC-1(S) de *E coli* que es un transformante del SLC-1 (S) humano y DH5α/hSLC-1(L) de *E coli* que es un transformante del SLC-1 (L) humano Cada clon se cultivo durante toda la noche en un medio de cultivo LB que contenia ampicilina, y se preparo el ADN de los plasmidos usando QIA prep8 mini prep (Qiagen) Algunos de los ADN preparados se digirieron con las enzimas de restriccion Sal I y Spe I, y se confirmó el tamaño de los fragmentos de cDNA del receptor insertados Se efectuaron reacciones a fin de determinar las secuencias de nucleotidos, usando un Kit de Secuencias de Ciclos Terminadores DyeDeoxi (Parkin Elmer Co), y se procedio a la decodificacion de las secuencias de nucleotidos, a traves del uso de un secuenciador automatico con luz fluorescente La secuencia de los clones obtenidos correspondio respectivamente a la secuencia de ADN (Numero de secuencia 14) que debe amplificarse por cebadores de ADN sinteticos que lleven el numero de secuencia 10 y el numero de secuencia

818
817

11, usando el gen SLC-1 humano como molde, y la secuencia de ADN (Numero de secuencia 15) que debe amplificarse por cebadores de ADN sinteticos que lleven el numero de secuencia 12 y el numero de secuencia 13, usando el gen SLC-1 humano como molde

Ejemplo de Referencia 1-9

Preparacion de celulas CHO para la expresion del SLC-1(S) humano y células CHO para la expresión del SLC-1(L) humano

El plasmido se preparó a partir de los clones del *E coli* transformados por el plásmido donde se insertaron el SLC-1(S) humano y el SLC-1(L) humano, cuyas secuencias se confirmaron en el Ejemplo de Referencia 1-8, mediante el uso de un Midi Kit para plasmidos (Qiagen) y la seccion del inserto se extrajo por corte usando las enzimas de restriccion la Spe I y Spe I Después de realizar la electroforesis, el ADN insertado se extrajo por corte con una navaja, del gel de agarosa

Con posterioridad se llevaron a cabo los siguientes pasos fragmentación, extraccion con fenol, extraccion con fenol-cloroformo, y precipitacion con etanol, y se recupero el ADN insertado

Este ADN insertado se agrego al plasmido del vector pAKXO-111H para la expresion de celulas animales, se digirio con Sal I y Spe I (el mismo plasmido que el pAKKO1 11H que se describe en Hinuma, S, y colaboradores, Biochim Biophys Acta, Vol 1219, paginas 251-259

(1994)), y la ligazón se condujo agregando ligasa T4 (TaKaRa Shuzo), a fin de construir los plasmido pAKKO-hSLC-1 (S) y pAKKO-hSLC-1 (L) para la expresion de las proteinas

Despues de cultivar DHfα del *E. coli* (TOYOBO) transformado por el pAKKO-SLC-1 (S) y pAKKO-SLC-1 (L), los ADN de los plasmidos pAKKO-SLC-1 (S) y pAKKO-SLC-1 (L) se prepararon usando un Midi Kit para Plasmidos (Qiagen) Estos se introdujeron en las celulas dhfr CHO de acuerdo con el protocolo adjunto, usando un Kit de Transfección CellPhect (Amersham Pharmacia Biotech Co) Se preparó una suspension coprecipitante de 10 µg de ADN y fosfato de calcio y esta suspensión se agrego a unas cajas de Petri de 10 cm en las cuales se habian sembrado 5 x 10^5 o 1 x 10^6 de celulas dhfr- CHO, 24 horas antes Luego del cultivo de estas celula durante un dia en un medio de cultivo MEMα, que contenia 10% de suero bovino fetal, se realizo un subcultivo y el cultivo se efectuo en un medio de cultivo seleccionado, medio de cultivo MEMα que no contenia acido nucleico pero que contenia 10% de suero bovino fetal dializado, que es un medio de cultivo selectivo Se seleccionaron 56 clones de las colonias de las células transformadas que eran el gen SLC-1 (S) humano, las cuales se introdujeron en las celulas CHO, y 61 clones de las colonias de las celulas transformadas que eran el gen SLC-1 (L) humano, las cuales se introdujeron en las celulas CHO, proliferando ambas en el medio de cultivo selectivo

Ejemplo de Referencia 1-10

820
819

Seleccion de colonias de celulas en las cuales se han introducido los genes con grandes cantidades de expresion de mRNA de SLC-1 (S) humano y SLC-1 (L) humano

Las cantidades de mRNA expresado de los 56 clones de las colonias CHO/hSLC-1 (S) y de los 61 clones de las colonias CHO/hSLC-1 (L), ambos establecidos en los Ejemplos de Referencia 1-9, se midieron de acuerdo con el protocolo adjunto, usando una Placa Cytostar T (Amersham Pharmacia Biotech Co) tal como se indica a continuacion

Cada cavidad de la Placa T Cytostar se sembró con cada clon de las colonias CHO/hSLC-1 (S) y de las colonias CHO/hSLC-1 (L) , a razón de $2,5 \times 10^4$, y se cultivó durante 24 horas, despues las celulas se fijaron usando formalina al 10%

Luego de incorporar Tritón C-100 al 0,25% a cada cavidad, para aumentar la permeabilidad celular, se agrego una ribosonda marcada con ^{35}S, con el numero de secuencia 16 y se llevo a cabo la hibridizacion

Se agregaron 20 mg/ml de RNaseA a cada cavidad, para digerir las ribosondas libres Una vez que se lavo a fondo la placa, se determino la radioactividad de la ribosonda hibridizada Aquellas colonias que denotaban una alta radioactividad exhibieron una gran cantidad de expresión de mRNA De los 7 clones que expresaban grandes cantidades de mRNA, se uso principalmente el Clon numero 57

824
820

Ejemplo experimental 1

Determinación de la actividad antagonica usando el ensayo de enlace GTPγS del compuesto de prueba

Se preparo una fraccion de la membrana, segun el siguiente método, usando el clon 57 de las celulas CHO que expresaban SLC-1 humano, obtenido en los Ejemplos de Referencia 1-10, y el clon 44 de las celulas CHO que expresaban SLC-1 de rata, obtenido en los Ejemplos de Referencia 1-4

Las celulas CHO que expresaban SLC-1, tanto humano como de rata (1×10^8) se rasparon y se introdujeron solución salina con buffer fosfato (pH 7,4) a la cual se habia agregado EDTA 5 mM (ácido etilenediamin-tetraacético) y se centrifugaron 10 ml del buffer homogeneizado ($NaHCO_3$ 10 mM, EDTA 5 nM, pH 7,5) se agregaron a los pellets celulares y se homogeneizaron usando un homogeneizador Politron El sobrenadante obtenido por centrifugación a 400 x g durante 15 minutos se centrifugo nuevamente, a 100 000 x g durante 1 hora, para obtener el precipitado de la fraccion de la membrana Este precipitado se suspendio en 2 ml del buffer del ensayo [Tris-HCl 50 mM (pH 7,5) EDTA 1 mM, BSA al 0,1% (albumina de suero bovino), $MgCl_2$ 10 mM, NaCl 100 mM, 1 µM de GDP (5'-difosfato de guanosina), PMSF 0,25 mM (fluoruro de fenilmetilsulfonilo), 1 µg/ml de pepstatina, 20 µg/ml leupeptina, 10 µg/ml fosforamidona], que se centrifugaron a 100 000 x g durante una hora La fraccion de la membrana recuperada como precipitado se suspendió

nuevamente en 2 ml del buffer del ensayo y despues la suspension se dividio, se conservaron porciones individuales a -80°C que se descongelaron antes de usar

Se efectuó la determinacion de la actividad antagonica del compuesto de prueba, tal como se indica a continuacion Luego de verter 171 µl de las fracciones de membrana de las celulas CHO que expresaban el SLC-1 diluidas con el buffer del ensayo, en cada placa de polipropileno de 96 cavidades, se incorporaron respectivamente 2 µl de $3x10^{-10}$M de MCH diluidos con solución de DMSO, 2 µl de la solución del compuesto solucion, diluida a diversas concentraciones, y 25 µl de [^{35}Sl-Guanosina 5'-(γ-tio)-trifosfato (producido por Daiichi Kagaku Yakuhin) (Concentracion Final de la membrana celular 20 µg/ml, concentracion final de [^{35}S]-Guanosina 5'-(γ-tio) trifosfato 0,33 nM)

Se permitió que esta mezcla de reacción reaccionara durante 1 hora bajo agitacion, se filtro al vacio usando un filtro de vidrio (GF-C), luego el filtro se lavo 3 veces con 300 µl de la Solucion de lavado (solucion de buffer Tris-HCl 50 mM , pH 7,5) 50 µl de escintilador liquido se agregaron al filtro de vidrio y se determinó la radioactividad residual usando un contador de escintilacion liquida

El valor IC_{50} del compuesto se calculo a partir de la tasa de inhibicion de enlace (%), sobre la base de la definición que la tasa de inhibicion de enlace (%) = (radioactividad cuando se incorporaron el compuesto y la MCH - radioactividad cuando se incorporó la solucion de

823
822

DMSO)/(radioactividad cuando se agrego la MCH – radioactividad cuando se agregó la solucion de DMSO) x 100

Los resultados se indican a continuacion

Numero de compuesto	Actividad de Inhibición (Valor IC_{50} nM)
Ejemplo de referencia 25	90
Ejemplo 1	40

[Efecto de la invencion]

Los compuestos (I), (I') y las sales de los mismos poseen excelentes actividades antagonicas del receptor de la MCH y resultan de utilidad como un agente destinado a la prevención o al tratamiento de la obesidad, etc

824
823

[LISTADO DE SECUENCIAS]

<110> Takeda Chemical Industries Ltd

<120> Antagonista de la hormona concentradora de la melanina

<130> A99180

<160> 16

<210> 1

<211> 32

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223>

<400> 1

GTCGACATGG ATCTGCAAAC CTCGTTGCTG TG 32

<210> 2

<211> 32

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223>

<400> 2

ACTAGTTCAG GTGCCTTTGC TTTCTGTCCT CT 32

<210> 3

<211> 353

<212> PRT

<213> Rata

<400> 3

Met Asp Leu Gln Thr Ser Leu Leu Ser Thr Gly Pro Asn Ala Ser Asn
1 5 10 15

Ile Ser Asp Gly Gln Asp Asn Leu Thr Leu Pro Gly Ser Pro Pro Arg
20 25 30

Thr Gly Ser Val Ser Tyr Ile Asn Ile Ile Met Pro Ser Val Phe Gly
35 40 45

Thr Ile Cys Leu Leu Gly Ile Val Gly Asn Ser Thr Val Ile Phe Ala
50 55 60

Val Val Lys Lys Ser Lys Leu His Trp Cys Ser Asn Val Pro Asp Ile
65 70 75 80

Phe Ile Ile Asn Leu Ser Val Val Asp Leu Leu Phe Leu Leu Gly Met
85 90 95

Pro Phe Met Ile His Gln Leu Met Gly Asn Gly Val Trp His Phe Gly
100 105 110

Glu Thr Met Cys Thr Leu Ile Thr Ala Met Asp Ala Asn Ser Gln Phe
115 120 125

Thr Ser Thr Tyr Ile Leu Thr Ala Met Thr Ile Asp Arg Tyr Leu Ala
130 135 140

Thr Val His Pro Ile Ser Ser Thr Lys Phe Arg Lys Pro Ser Met Ala
145 150 155 160

Thr Leu Val Ile Cys Leu Leu Trp Ala Leu Ser Phe Ile Ser Ile Thr
165 170 175

Pro Val Trp Leu Tyr Ala Arg Leu Ile Pro Phe Pro Gly Gly Ala Val
180 185 190

Gly Cys Gly Ile Arg Leu Pro Asn Pro Asp Thr Asp Leu Tyr Trp Phe
195 200 205

Thr Leu Tyr Gln Phe Phe Leu Ala Phe Ala Leu Pro Phe Val Val Ile
210 215 220

Thr Ala Ala Tyr Val Lys Ile Leu Gln Arg Met Thr Ser Ser Val Ala
225 230 235 240

Pro Ala Ser Gln Arg Ser Ile Arg Leu Arg Thr Lys Arg Val Thr Arg
245 250 255

Thr Ala Ile Ala Ile Cys Leu Val Phe Phe Val Cys Trp Ala Pro Tyr
260 265 270

Tyr Val Leu Gln Leu Thr Gln Leu Ser Ile Ser Arg Pro Thr Leu Thr
275 280 285

Phe Val Tyr Leu Tyr Asn Ala Ala Ile Ser Leu Gly Tyr Ala Asn Ser
290 295 300

Cys Leu Asn Pro Phe Val Tyr Ile Val Leu Cys Glu Thr Phe Arg Lys
305 310 315 320

Arg Leu Val Leu Ser Val Lys Pro Ala Ala Gln Gly Gln Leu Arg Thr
325 330 335

Val Ser Asn Ala Gln Thr Ala Asp Glu Glu Arg Thr Glu Ser Lys Gly
340 345 350

Thr

<210> 4

<211> 1074

<212> ADN

<213> Rata

<400> 4

GTCGACATGG ATCTGCAAAC CTCGTTGCTG TCCACTGGCC CCAATGCCAG CAACATCTCC 60

GATGGCCAGG ATAATCTCAC ATTGCCGGGG TCACCTCCTC GCACAGGGAG TGTCTCCTAC 120

ATCAACATCA TTATGCCTTC CGTGTTTGGT ACCATCTGTC TCCTGGGCAT CGTGGGAAAC 180

TCCACGGTCA TCTTTGCTGT GGTGAAGAAG TCCAAGCTAC ACTGGTGCAG CAACGTCCCC 240

GACATCTTCA TCATCAACCT CTCTGTGGTG GATCTGCTCT TCCTGCTGGG CATGCCTTTC 300

ATGATCCACC AGCTCATGGG GAACGGCGTC TGGCACTTTG GGGAAACCAT GTGCACCCTC 360

ATCACAGCCA TGGACGCCAA CAGTCAGTTC ACTAGCACCT ACATCCTGAC TGCCATGACC 420

ATTGACCGCT ACTTGGCCAC CGTCCACCCC ATCTCCTCCA CCAAGTTCCG GAAGCCCTCC 480

ATGGCCACCC TGGTGATCTG CCTCCTGTGG GCGCTCTCCT TCATCAGTAT CACCCCTGTG 540

TGGCTCTACG CCAGGCTCAT TCCCTTCCCA GGGGGTGCTG TGGGCTGTGG CATCCGCCTG 600

CCAAACCCGG ACACTGACCT CTACTGGTTC ACTCTGTACC AGTTTTTCCT GGCCTTTGCC 660

CTTCCGTTTG TGGTCATTAC GGCCGCATAC GTGAAAATAC TACAGCGCAT GACGTCTTCG 720

GTGGCCCCAG CCTCCCAACG CAGCATCCGG CTTCGGACAA AGMGGGTGAC CCGCACGGCC 780

ATTGCCATCT GTCTGGTCTT CTTTGTGTGC TGGGCACCCT ACTATGTGCT GCAGCTGACC 840

CAGCTGTCCA TCAGCCGCCC GACCCTCACG TTTGTCTACT TGTACAACGC GGCCATCAGC 900

TTGGGCTATG CTAACAGCTG CCTGAACCCC TTTGTGTACA TAGTGCTCTG TGAGACCTTT 960

CGAAAACGCT TGGTGTTGTC AGTGAAGCCT GCAGCCCAGG GGCAGCTCCG CACGGTCAGC 1020

AACGCTCAGA CAGCTGATGA GGAGAGGACA GAAAGCAAAG GCACCTGAAC TAGT 1074

<210> 5

<211> 262

<212> ARN

<213> Rata

<400> 5

GCGAAUUGGG UACCGGGCCC CCCCUCGAGG UCGACGGUAU CGAUAAGCUU GAUAUCGAAU 60

UCCUGCAGCC CGGGGGAUCC GCCCACUAGU UCAGGUGCCU UUGCUUUCUG UCCUCUCCUC 120

AUCAGCUGUC UGAGCGUUGC UGACCGUGCG GAGCUGCCCC UGGGCUGCAG GCUUCACUGA 180

CAACACCAAG CGUUUUCGAA AGGUCUCACA GAGCACUAUG UACACAAAGG GGUUCAGGCA 240

GCUGUUAGCA UAGCCCAAGC UG 262

<210> 6

<211> 18

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223>

827
826

<400> 6
CAACAGCTGC CTCAACCC 18
<210> 7
<211> 18
<212> ADN
<213> Secuencia artificial
<220>
<223>
<400> 7
CCTGGTGATC TGCCTCCT 18
<210> 8
<211> 1275
<212> ADN
<213> Humano
<400> 8
TAGGTGATGT CAGTGGGAGC CATGAAGAAG GGAGTGGGGA GGGCAGGTGG GCTTGGAGGC 60
GGCAGCGGCT GCCAGGCTAC GGAGGAAGAC CCCCTTCCCA ACTGCGGGGC TTGCGCTCCG 120
GGACAAGGTG GCAGGCGCTG GAGGCTGCCG CAGCCTGCGT GGGTGGAGGG GAGCTCAGCT 180
CGGTTGTGGG AGCAGGCGAC CGGCACTGGC TGGATGGACC TGGAAGCCTC GCTGCTGCCC 240
ACTGGTCCCA ACGCCAGCAA CACCTCTGAT GGCCCCGATA ACCTCACTTC GGCAGGATCA 300
CCTCCTCGCA CGGGGAGCAT CTCCTACATC AACATCATCA TGCCTTCGGT GTTCGGCACC 360
ATCTGCCTCC TGGGCATCAT CGGGAACTCC ACGGTCATCT TCGCGGTCGT GAAGAAGTCC 420
AAGCTGCACT GGTGCAACAA CGTCCCCGAC ATCTTCATCA TCAACCTCTC GGTAGTAGAT 480
CTCCTCTTTC TCCTGGGCAT GCCCTTCATG ATCCACCAGC TCATGGGCAA TGGGGTGTGG 540
CACTTTGGGG ACACCATGTG CACCCTCATC ACGGCCATGG ATGCCAATAG TCAGTTCACC 600
AGCACCTACA TCCTGACCGC CATGGCCATT GACCGCTACC TGGCCACTGT CCACCCCATC 660
TCTTCCACGA AGTTCCGGAA GCCCTCTGTG GCCACCCTGG TGATCTGCCT CCTGTGGGCC 720
CTCTCCTTCA TCAGCATCAC CCCTGTGTGG CTGTATGCCA GACTCATCCC CTTCCCAGGA 780
GGTGCAGTGG GCTGCGGCAT ACGCCTGCCC AACCCAGACA CTGACCTCTA CTGGTTCACC 840
CTGTACCAGT TTTTCCTGGC CTTTGCCCTG CCTTTTGTGG TCATCACAGC CGCATACGTG 900
ACGATCCTGC AGCGCATGAC GTCCTCAGTG GCCCCCGCCT CCCAGCGCAG CATCCGGCTG 960
CGGACAAAGA GGGTGACCCG CACAGCCATC GCCATCTGTC TGGTCTTCTT TGTGTGCTGG 1020
GCACCCTACT ATGTGCTACA GCTGACCCAG TTGTCCATCA GCCGCCCGAC CCTCACGTTT 1080
GTCTACTTAT ACAATGCGGC CATCAGCTTG GGCTATGCCA ACAGCTGCCT CAACCCCTTT 140
GTGTACATCG TGTCTGTGA GACGTTCCGC AAACGCTTGG TCTGTCGGT GAAGCCTGCA 1200
GCCCAGGGGC AGCTTCGCGC TGTCAGCAAC GCTCAGACGG CTGACGAGGA GAGGACAGAA 1260
AGCAAAGGCA CCTGA 1275

<210> 9

<211> 422

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 9

Met Ser Val Gly Ala Met Lys Lys Gly Val Gly Arg Ala Val Gly Leu
1 5 10 15

Gly Gly Gly Ser Gly Cys Gln Ala Thr Glu Glu Asp Pro Leu Pro Asn
20 25 30

Cys Gly Ala Cys Ala Pro Gly Gln Gly Gly Arg Arg Trp Arg Leu Pro
35 40 45

Gln Pro Ala Trp Val Glu Gly Ser Ser Ala Arg Leu Trp Glu Gln Ala
50 55 60

Thr Gly Thr Gly Trp Met Asp Leu Glu Ala Ser Leu Leu Pro Thr Gly
65 70 75 80

Pro Asn Ala Ser Asn Thr Ser Asp Gly Pro Asp Asn Leu Thr Ser Ala
85 90 95

Gly Ser Pro Pro Arg Thr Gly Ser Ile Ser Tyr Ile Asn Ile Ile Met
100 105 110

Pro Ser Val Phe Gly Thr Ile Cys Leu Leu Gly Ile Ile Gly Asn Ser
115 120 125

Thr Val Ile Phe Ala Val Val Lys Lys Ser Lys Leu His Trp Cys Asn
130 135 140

Asn Val Pro Asp Ile Phe Ile Ile Asn Leu Ser Val Val Asp Leu Leu
145 150 155 160

Phe Leu Leu Gly Met Pro Phe Met Ile His Gln Leu Met Gly Asn Gly
165 170 175

Val Trp His Phe Gly Glu Thr Met Cys Thr Leu Ile Thr Ala Met Asp
180 185 190

Ala Asn Ser Gln Phe Thr Ser Thr Tyr Ile Leu Thr Ala Met Ala Ile
195 200 205

Asp Arg Tyr Leu Ala Thr Val His Pro Ile Ser Ser Thr Lys Phe Arg
210 215 220

Lys Pro Ser Val Ala Thr Leu Val Ile Cys Leu Leu Trp Ala Leu Ser
225 230 235 240

Phe Ile Ser Ile Thr Pro Val Trp Leu Tyr Ala Arg Leu Ile Pro Phe
245 250 255

Pro Gly Gly Ala Val Gly Cys Gly Ile Arg Leu Pro Asn Pro Asp Thr
260 265 270
Asp Leu Tyr Trp Phe Thr Leu Tyr Gln Phe Phe Leu Ala Phe Ala Leu
275 280 285
Pro Phe Val Val Ile Thr Ala Ala Tyr Val Arg Ile Leu Gln Arg Met
290 295 300
Thr Ser Ser Val Ala Pro Ala Ser Gln Arg Ser Ile Arg Leu Arg Thr
305 310 315 320
Lys Arg Val Thr Arg Thr Ala Ile Ala Ile Cys Leu Val Phe Phe Val
325 330 335
Cys Trp Ala Pro Tyr Tyr Val Leu Gln Leu Thr Gln Leu Ser Ile Ser
340 345 350
Arg Pro Thr Leu Thr Phe Val Tyr Leu Tyr Asn Ala Ala Ile Ser Leu
355 360 365
Gly Tyr Ala Asn Ser Cys Leu Asn Pro Phe Val Tyr Ile Val Leu Cys
370 375 380
Glu Thr Phe Arg Lys Arg Leu Val Leu Ser Val Lys Pro Ala Ala Gln
385 390 395 400
Gly Gln Leu Arg Ala Val Ser Asn Ala Gln Thr Ala Asp Glu Glu Arg
405 410 415
Thr Glu Ser Lys Gly Thr
420

<210> 10
<211> 31
<212> ADN
<213> Secuencia artificial
<220>
<223>
<400> 10
GTCGACATGG ACCTGGAAGC CTCGCTGCTG C 31
<210> 11
<211> 31
<212> ADN
<213> Secuencia artificial
<220>
<223>
<400> 11

ACTAGTTCAG GTGCCTTTGC TTTCTGTCCT C 31

<210> 12

<211> 33

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223>

<400> 12

AGTCGACATG TCAGTGGGAG CCATGAAGAA GGG 33

<210> 13

<211> 33

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223>

<400> 13

AACTAGTTCA GGTGCCTTTG CTTTCTGTCC TCT 33

<210> 14

<211> 1074

<212> ADN

<213> Humano

<400> 14

GTCGACATGG ACCTGGAAGC CTGGCTGCTG CCCACTGGTC CCAACGCCAG CAACAGCTCT 60

GATGGCCCCG ATAACCTCAC TTCGGCAGGA TCACCTCCTC GCACGGGGAG CATCTCCTAC 120

ATCAACATCA TCATGCCTTC GGTGTTCGGC ACCATCTGCC TCCTGGGCAT CATCGGGAAC 180

TCCACGGTCA TCTTCGTGGT CGTGAAGAAG TCCAAGCTGC ACTGGTGCAA CAACGTCCCC 240

GACATCTTCA TCATCAACCT CTCGGTAGTA GATCTCCTCT TTCTCCTGGG CATGCCCTTC 300

ATGATCCACC AGCTCATGGG CAATGGGGTG TGGCACTTTG GGGAGACCAT GTGCACCCTC 360

ATCACGGCCA TGGATGCCAA TAGTCAGTTC ACCAGCACCT ACATCCTGAC CGCCATGGCC 420

ATTGACGGCT ACCTGGCCAC TGTCCACCCC ATCTCTTCCA CGAAGTTCCG GAAGCCCTCT 480

GTGGCCACCC TGGTGATCTG CCTCCTGTGG GCCCTCTCCT TCATCAGCAT CACCCCTGTG 540

TGGCTGTATG CCAGACTCAT CCCCTTCCCA GGAGGTGCAG TGGGCTGCGG CATACGCCTG 600

CCCAACCCAG ACACTGACCT CTACTGGTTC ACCCTGTACC AGTTTTCCT GGCCTTGCC 660

CTGCCTTTTG TGGTCATCAC AGCCGCATAC GTGAGGATCC TGCAGCGCAT GACGTCCTCA 720

GTGGCCCCCG CCTCCCAGCG CAGCATCCGG CTGCGGACAA AGAGGGTGAC CCGCACAGCC 780

ATCGCCATCT GTCTGGTCTT CTTTGTGTGC TGGGCACCCT ACTATGTGCT ACAGCTGACC 840

CAGTTGTCCA TCAGCCGCCC GACCCTCACC TTTGTCTACT TATACAATGC GGCCATCAGC 900

TTGGGCTATG CCAACAGCTG CCTCAACCCC TTTGTGTACA TCGTGCTCTG TGAGACGTTC 960

CGCAAACGCT TGGTCCTGTC GGTGAAGCCT GCAGCCCAGG GGCAGCTTCG CGCTGTCAGC 1020

AACGCTCAGA CGGCTGACGA GGAGAGGACA GAAAGCAAAG GCACCTGAAC TAGT 1074

<210> 15

<211> 1283

<212> ADN

<213> Humano

<400> 15

AGTCGACATG TCAGTGGGAG CCATGAAGAA GGGAGTGGGG AGGGCAGTTG GGCTTGGAGG 60

CGGCAGCGGC TGCCAGGCTA CGGAGGAAGA CCCCCTTCCC AACTGCGGGG CTTGCGCTCC 120

GGGACAAGGT GGCAGGCGCT GEAGGCTGCC GCAGCCTGGG TGGGTGGAGG GGAGCTCAGC 180

TCGGTTGTGG GAGCAGGCGA CCGGCACTGG CTGGATGGAC CTGGAAGCCT CGCTGCTGCC 240

CACTGGTCCC AACGCCAGCA ACACCTCTGA TGGCGCCGAT AACCTCACTT CGGCAGGATC 300

ACCTCCTCGC ACGGGGAGCA TCTCCTACAT CAACATCATC ATGCCTTCGG TGTTCGGCAC 360

CATCTGCCTC CTGGGCATCA TCGGGAACTC CACGGTCATC TTCGCGGTGG TGAAGAAGTC 420

CAAGCTGCAC TGGTGCAACA ACGTCCCCGA CATCTTCATC ATCAACCTCT CGGTAGTAGA 480

TCTCCTCTTT CTCCTGGGCA TGCCCTTCAT GATCCAGCAG CTCATGGGCA ATGGGGTGTG 540

GCACTTTGGG GAGACCATGT GCACCCTCAT CACGGCCATG GATGCCAATA GTCAGTTCAC 600

CAGCACCTAC ATCCTGACCC CCATGGCCAT TGACCGCTAC CTGGCCATCT GTCACCCCAT 660

CTCTTCCACG AAGTTCCGGA AGCCCTCTGT GGCCACCCTG GTGATCTGCC TCCTGTGGGC 720

CCTCTCCTTC ATCAGCATCA CCCCTGTGTG GCTGTATGCC AGACTCATCC CCTTCCCAGG 780

AGGTGCAGTG GGCTGCGECA ZAGGCCTGCC CAACCCAGAC ACTGACCTCT ACTGGTTCAC 840

CCTGTACCAG TTTTTCCTGG CCTTTGCCCT GCCTTTTGTG GTCATCACAG CGGCATACGT 900

GAGGATCCTG CAGCGCATGA CGTCCTCAGT GGCCCCGCGC TCCCAGCGCA GCATCCGGCT 960

GCGGACAAAG AGGGTGACCC GCACAGCCAT CGCCATCTGT CTGGTCTTCT TTGTGTGCTG 1020

GGCACCCTAC TATGTGCTAC AGCTGACCCA GTTGTCCATC AGCGGCCGGA CCCTCACCTT 1080

TGTCTACTTA TACAATGCGG CCATCAGCTT GGGCTATGCC AACAGCTGCC TCAACCCCTT 1140

TGTGTACATC GTGCTCTGTG AGACGTTCCG CAAACGCTTG GTCCTGTCGG TGAAGCCTGC 1200

AGCCCAGGGG CAGCTTCGCG CTGTCAGCAA CGCTCAGACG GCTGACGAGG AGAGGACAGA 1260

AAGCAAAGGC ACCTGAACTA GTT 1283

<210> 16

<211> 420

<212> ARN

<213> Humano

<400> 16

CAAAAGCUGG AGCUCCACCG CGGUGGCGGC CGCUCUAGCC CACUAGUGCA GGUGCCUUUG 60

CUUUCUGUCC UCUCCUCGUC AGCCGUCUGA GCGUUGCUGA CAGCGCGAAG CUGCCCCUGG 120

```
GCUGCAGGCU UCACCGACAG GACCAAGCGU UUGCGGAACG UCUCACAGAG CACGAUGUAC  180
ACAAAGGGGU UGAGGCAGCU GUUGGCAUAG CCCAAGCUGA UGGCCGCAUU GUAUAAGUAG  240
ACAAAGGUGA GGGUCGGGCG GCUGAUGGAC AACUGGGUCA GCUGUAGCAC AUAGUAGGGU  300
GCCCAGCACA CAAAGAAGAC CAGACAGAUU GCGAUGGCUG UGCGGGUCAC CCUCUUUGUC  360
CGCAGCCGGA UGCUGCGCUG GGAGGCGGGG GCCACUGAGG ACGUCAUGCG CUGCAGGAUC  420
```

B33
B32

[Nombre del documento] Resumen

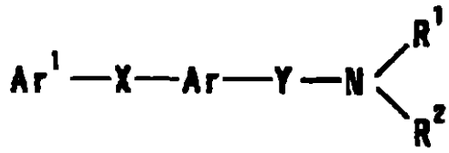
[Resumen]

[Problema]

Proveer un antagonista de la hormona concentradora de la melanina el cual resulta de utilidad como agente para la prevención o el tratamiento de la obesidad, etc

[Formas de resolver los problemas]

Un antagonista de la hormona concentradora de la melanina, el cual comprende un compuesto de la fórmula



(I)

en la cual Ar^1 es un grupo aromatico, el cual puede tener sustituyentes,

X e Y son independientemente entre si un espaciador que tiene una cadena principal de 1 a 6 atomos,

834
833

Ar es un anillo aromatico monocíclico que puede estar condensado con un anillo no aromatico de 4 a 8 miembros, y que puede tener otros sustituyentes,

R^1 y R^2 son, en forma independiente, un atomo de hidrogeno o un alquilo C_{1-6}, que pueden tener sustituyentes, R^1 y R^2, junto con el atomo de nitrogeno adyacente, puede formar un anillo hetero con contenid de nitrogeno, que puede tener sustituyentes, R^2 puede formar un anillo espiro junto con Ar, o una sal del mismo

[Figura seleccionada] Ninguna

835
834

日 本 国 特 許 庁
PATENT OFFICE
JAPANESE GOVERNMENT

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。
This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出 願 年 月 日
Date of Application　　１９９９年１２月１６日

出 願 番 号
Application Number　　平成１１年特許願第３５７８８９号

出 願 人
Applicant(s)　　武田薬品工業株式会社

２０００年　８月　４日

特許庁長官
Commissioner,
Patent Office　及川耕造

出証番号　出証特２０００－３０６２１２６

834
835

【　類名】　特許願

【整理番号】　A99284

【提出日】　平成11年12月16日

【あて先】　特許庁長官　殿

【国際特許分類】　C07C211/03

【発明の名称】　メラニン凝集ホルモン拮抗剤

【請求項の数】　14

【発明者】

【住所又は居所】　兵庫県川西市丸山台２丁目２番地４０

【氏名】　加藤　金芳

【発明者】

【住所又は居所】　大阪府池田市鉢塚３丁目３番５－２０４号

【氏名】　寺内　　淳

【発明者】

【住所又は居所】　茨城県つくば市春日１丁目７番地９　武田春日ハイツ７０２号

【氏名】　森　　正明

【発明者】

【住所又は居所】　茨城県つくば市大字谷田部１０７７番地５０

【氏名】　鈴木　伸宏

【発明者】

【住所又は居所】　茨城県つくば市松代３丁目１２番地１　武田薬品松代レジデンス６０５号

【氏名】　下村　行生

【発明者】

【住所又は居所】　茨城県つくば市梅園２丁目５番地３　梅園スクエアＢ棟３０５号

【氏名】　竹河　志郎

827
836

【特許出願人】

【識別番号】　000002934

【氏名又は名称】　武田薬品工業株式会社

【代理人】

【識別番号】　100114041

【弁理士】

【氏名又は名称】　高橋　秀一

【選任した代理人】

【識別番号】　100110456

【弁理士】

【氏名又は名称】　内山　務

【先の出願に基づく優先権主張】

【出願番号】　平成11年特許願第266298号

【出願日】　平成11年 9月20日

【整理番号】　A99180

【手数料の表示】

【予納台帳番号】　005142

【納付金額】　21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】　明細書　1

【物件名】　要約書　1

【包括委任状番号】　9809276

【包括委任状番号】　9721047

【プルーフの要否】　要

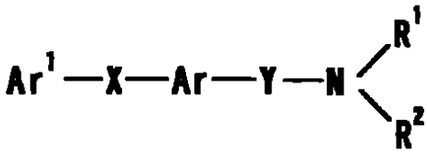
【　類名】明細書

【発明の名称】メラニン凝集ホルモン拮抗剤

【特許請求の範囲】

【請求項１】式

【化１】



(I)

[式中、Ar^1は置換基を有していてもよい芳香族基を；
ＸおよびＹは同一または異なって主鎖の原子数１ないし６のスペーサーを，
Arは4ないし8員非芳香環と縮合していてもよく、さらに置換基を有していてもよい単環式芳香環を，
R^1およびR^2は水素原子または置換基を有していてもよいC_{1-6}アルキルを示すか、R^1とR^2とは隣接する窒素原子ともに置換基を有していてもよい含窒素複素環を形成し、R^2はArとともにスピロ環を形成していてもよい]で表される化合物またはその塩を含有してなるメラニン凝集ホルモン拮抗剤。

【請求項２】Ar^1で示される芳香族基が、炭素数６ないし１４の単環式または縮合多環式芳香族炭化水素基である請求項１記載の剤。

【請求項３】Ar^1で示される芳香族基が、炭素数６ないし１４の単環式または縮合多環式芳香族炭化水素が２または３個単結合で直結した芳香環集合体から任意の水素原子1個を除いた基である請求項１記載の剤。

【請求項４】Ar^1が、置換基を有していてもよいC_{7-19}アラルキルオキシ，置換基を有していてもよいC_{6-14}アリールオキシ，置換基を有していてもよいC_{6-14}アリールーカルボニル；置換基を有していてもよいC_{6-14}アリールーカルバモイル，置換基を有していてもよい芳香族複素環カルバモイル，置換基を有していてもよいC_{6-14}アリールーカルボキサミド，置換基を有していてもよいC_{7-19}アラルキルーカルボキサミド；置換基を有していてもよい芳香族複素環ーカルボキサミド，Ｎ－（置換基を有していてもよいC_{6-14}アリールーカルボニル）－Ｎ－C_{1-6}アルキルアミノ；置換基を有していてもよいC_{6-14}アリールアミノカルボニルアミノ

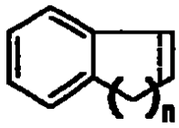
8357
838

；置換基を有していてもよいC_{6-14}アリールスルホニルアミノ；および置換基を有していてもよいC_{6-14}アリール－カルボニルオキシから選ばれる置換基をそれぞれ１または２個有していてもよいフェニルまたはビフェニリルである請求項１記載の剤。

【請求項５】ＸおよびＹで示される主鎖の原子数１ないし６のスペーサーが、－Ｏ－、－Ｓ－、－ＣＯ－、－ＳＯ－、－SO_2－、－NR^8－（R^8は水素原子、ハロゲン化されていてもよいC_{1-6}アルキル、ハロゲン化されていてもよいC_{1-6}アルキル－カルボニル、ハロゲン化されていてもよいC_{1-6}アルキルスルホニル）およびハロゲン化されていてもよい2個のC_{1-6}非環式炭化水素基から選ばれる1ないし3個からなる2価基である請求項１記載の剤。

【請求項６】Arが式

【化２】



［式中、－－－－－－は単結合または二重結合を、ｎは１ないし４の整数を示す］で表される環である請求項１記載の剤。

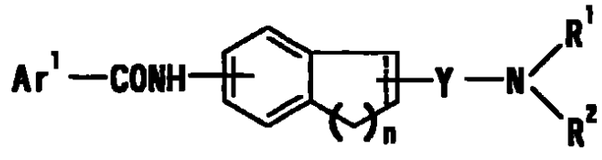
【請求項７】R^1およびR^2がそれぞれC_{1-6}アルキルである請求項１記載の剤。

【請求項８】メラニン凝集ホルモンに起因する疾患の予防・治療剤である請求項１記載の剤。

【請求項９】肥満症の予防・治療剤である請求項１記載の剤。

【請求項１０】式

【化３】



(I')

［式中、Ar^1は置換基を有していてもよい芳香族基を，

－－－－－－は単結合または二重結合を，

ｎは１ないし４の整数を，

839 840

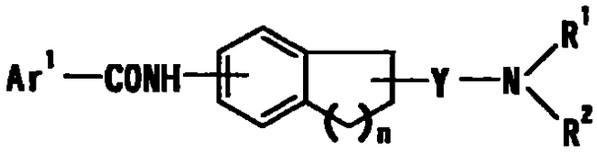
Ｙは主鎖の原子数１ないし６のスペーサーを，

R^1およびR^2は水素原子または置換基を有していてもよいC_{1-6}アルキルを示すか、

R^1とR^2とは隣接する窒素原子ともに置換基を有していてもよい含窒素複素環を形成していてもよい］で表される化合物（ただし、Ｎ－［２－（Ｎ，Ｎ－ジメチルアミノ）メチル－６－テトラリニル］－４－ビフェニリルカルボキサミドを除く）またはその塩。

【請求項１１】式

【化４】



(I'')

［式中、Ar^1は置換基を有していてもよい芳香族基を；

ｎは１ないし４の整数を；

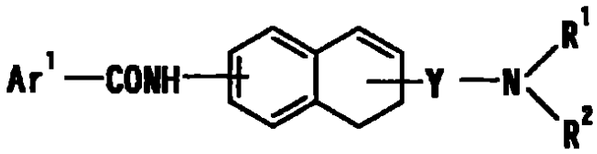
Ｙは主鎖の原子数１ないし６のスペーサーを；

R^1およびR^2は水素原子または置換基を有していてもよいC_{1-6}アルキルを示すか、

R^1とR^2とは隣接する窒素原子ともに置換基を有していてもよい含窒素複素環を形成していてもよい］で表される化合物（ただし、Ｎ－［２－（Ｎ，Ｎ－ジメチルアミノ）メチル－６－テトラリニル］－４－ビフェニリルカルボキサミドを除く）またはその塩。

【請求項１２】式

【化５】



(I''')

［式中、Ar^1は置換基を有していてもよい芳香族基を；

Ｙは主鎖の原子数１ないし６のスペーサーを；

R^1およびR^2は水素原子または置換基を有していてもよいC_{1-6}アルキルを示すか、

R^1とR^2とは隣接する窒素原子ともに置換基を有していてもよい含窒素複素環を形成していてもよい］で表される化合物またはその塩。

844
840

【請求項１３】請求項１０記載の化合物またはその塩を含有してなる医薬組成物。

【請求項１４】請求項１０記載の化合物のプロドラッグ。

【発明の詳細な説明】

【０００１】

【発明の属する技術分野】

本発明は、肥満症の予防　治療剤などとして有用なメラニン凝集ホルモン拮抗剤に関する。

【０００２】

【従来の技術】

摂食行動はヒトを含め、多くの生物にとって、欠くことの出来ない行為である。そのため、摂食行動に異常をきたすと正常な生命活動に狂いが生じ、疾患につながる場合が多い。近年、食事環境の変化に伴い、肥満が社会的な問題になりつつある。肥満はさらに糖尿病、高血圧、動脈硬化症などの生活習慣病の重大なリスクファクターであるだけでなく、体重増加が膝などの関節に過度の負担を与えることにより、関節炎や疼痛をもたらすことも広く知られている。また、ダイエットブームなどにより、減量を望む潜在人口も多い。一方、遺伝的あるいはストレスなどの神経症などが原因で起きる過食症などの摂食障害も多数報告されている。

【０００３】

そのため、肥満の予防　治療剤あるいは摂食抑制剤の開発研究が古くから活発に進められており、中枢性食欲抑制薬としてはマジンドール(mazindol)が市販されている。

一方、レプチンに代表される食欲調節因子が最近数多く見いだされつつあり、これらの食欲調節因子の働きを制御する新たな抗肥満薬あるいは食欲抑制薬の開発が進められている。なかでもメラニン凝集ホルモン（以下、MCHと略記することもある）は、視床下部由来のホルモンで、食欲亢進作用を有することが知られている。さらに、MCHノックアウトマウスは日常行動が正常であるにもかかわらず、正常マウスと比べて、摂食量が有意に減少し、かつ体重も軽いことが報告さ

847/841

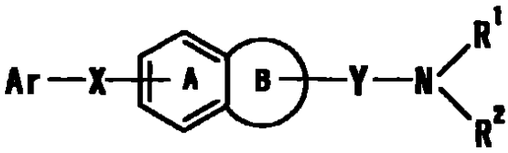
れている［ネイチャー（Nature）、396巻、670頁、1998年］。これらのことから、MCH拮抗薬ができれば優れた食欲抑制薬あるいは抗肥満薬になると期待されているが、未だMCH拮抗作用を有する化合物、特に非ペプチド型化合物は知られていない。

【０００４】

一方、アミン誘導体として、以下の化合物が知られている。

１）WO98／38156には、βアミロイド蛋白産生・分泌阻害作用を有する式

【化６】



［式中、Arは置換基を有していてもよい環集合芳香族基または置換基を有していてもよい縮合芳香族基を示し、

Xは結合手などを示し、

Yは酸素原子または硫黄原子を介していてもよく、かつ置換基を有していてもよい２価のC_{1-6}脂肪族炭化水素基を示し、

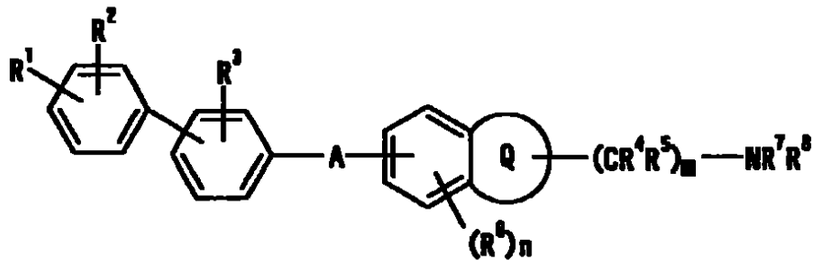
R^1およびR^2はそれぞれ水素原子または置換基を有していてもよい低級アルキルを示し、あるいはR^1とR^2は隣接する窒素原子と共に置換基を有していてもよい含窒素複素環を形成し、

A環は式 －X－Ar（式中、各記号は前記と同意義を示す）で表される基の外に置換基をさらに有していてもよいベンゼン環を示し、

B環は、式 －Y－NR^1R^2（式中、各記号は前記と同意義を示す）で表される基の外に置換基をさらに有していてもよい４ないし８員環を示す。ただし、A環とB環とで形成される縮合環がインドール環のとき、－X－Ar（式中、各記号は前記と同意義を示す）で表される基は該インドール環の４－、６－または７－位に置換する。］で表される化合物またはその塩が記載されている。

２）WO95／32967には、5HT1Dアンタゴニスト活性を有し、食欲不振などの改善が期待される、式

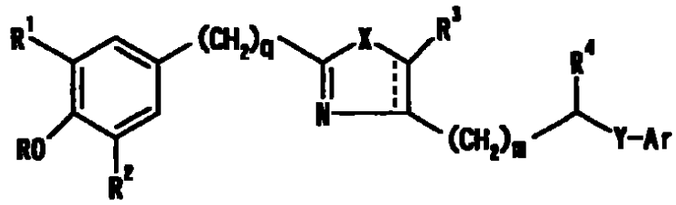
【化７】



［式中、Ａは、Ｒが水素またはC_{1-6}アルキルであるＣＯＮＲ；
Ｑは酸素、窒素または硫黄から選択される１ないし３個のヘテロ原子を含む所望により置換されていてもよい５ないし７員の複素環；
R^1は水素、ハロゲンなど，
R^2およびR^3は独立して水素、ハロゲンなど；
R^4およびR^5は独立して水素またはC_{1-6}アルキル；
R^6はハロゲン、ヒドロキシなど，
R^7およびR^8は独立して水素、C_{1-6}アルキルなど；
ｍは０ないし４；
ｎは０、１または２である］で示される化合物またはその塩が記載されている。

３）WO98／15274には、抗酸化活性を有し、アルツハイマー病などの改善が期待される、式

【化８】

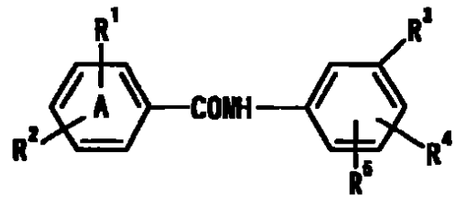


［式中、Arはフェニルなどを；Ｘは－Ｏ－または－Ｓ－を；ＹはCR^{5}R$^{5'}$－（R$^{5'}$はＨを、R^{5}は－Ｈなどを；Ｚは－CH_2－または－Ｎ－を，ＲはＨまたは－（C1－C6）アルキルを，R^1およびR^2は独立して－（C1－C6）アルキルなどを；R^3はＨなどを，R^4は水素などを；ｍは０ないし２の整数を；ｑは０または１を，ｎは０ないし４の整数を；ｐは１ないし６の整数を，ｔは１ないし４の整数を示す］で表される化合物が記載されている。

844
843

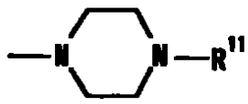
４）EP533266には、5HT1Dアンタゴニスト活性を有し、食欲不振などの改善が期待される、式

【化９】



[式中、R^1はハロゲンなどを；R^2はハロゲンなどから選ばれる１または２個の置換基で置換されていてもよいフェニルを；R^3は

【化１０】



を，R^4およびR^5は独立して水素、ハロゲンなどを，R^{11}は水素またはC_{1-6}アルキルを示す]で表される化合物が記載されている。

【０００５】

【発明が解決しようとする課題】

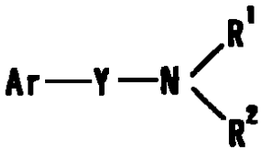
肥満症の予防・治療剤などとして有用であり、経口吸収性に優れ、かつ安全なメラニン凝集ホルモン拮抗剤の開発が切望されている。

【０００６】

【課題を解決するための手段】

本発明者らはMCH拮抗作用を有する化合物について鋭意検討を行なった結果、式

【化１１】



(式中の記号は前記と同意義を示す)で表される化合物に、式 Ar^1-X-（式中の記号は前記と同意義を示す）で表される基を導入した誘導体が優れたMCH拮抗作用を有することを見いだし、本発明を完成した。

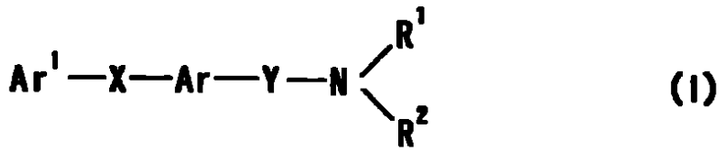
845
844

【０００７】

すなわち、本発明は、

１）式

【化１２】



(I)

[式中、Ar^1は置換基を有していてもよい芳香族基を；

XおよびYは同一または異なって主鎖の原子数１ないし６のスペーサーを，

Arは4ないし8員非芳香環と縮合していてもよく、さらに置換基を有していてもよい単環式芳香環を，

R^1およびR^2は水素原子または置換基を有していてもよいC_{1-6}アルキルを示すか、R^1とR^2とは隣接する窒素原子ともに置換基を有していてもよい含窒素複素環を形成し、R^2はArとともにスピロ環を形成していてもよい] で表される化合物またはその塩を含有してなるメラニン凝集ホルモン拮抗剤，

２）Ar^1で示される芳香族基が、炭素数６ないし１４の単環式または縮合多環式芳　族炭化水素基である前記１）記載の剤；

３）Ar^1で示される芳香族基が、炭素数６ないし１４の単環式または縮合多環式芳香族炭化水素が２または３個単結合で直結した芳香環集合体から任意の水素原子1個を除いた基である前記１）記載の剤；

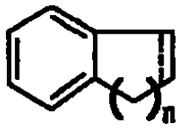
４）Ar^1が、置換基を有していてもよいC_{7-19}アラルキルオキシ，置換基を有していてもよいC_{6-14}アリールオキシ；置換基を有していてもよいC_{6-14}アリール－カルボニル；置換基を有していてもよいC_{6-14}アリール－カルバモイル；置換基を有していてもよい芳香族複素環カルバモイル，置換基を有していてもよいC_{6-14}アリール－カルボキサミド，置換基を有していてもよいC_{7-19}アラルキル－カルボキサミド；置換基を有していてもよい芳香族複素環－カルボキサミド；Ｎ－（置換基を有していてもよいC_{6-14}アリール－カルボニル）－Ｎ－C_{1-6}アルキルアミノ，置換基を有していてもよいC_{6-14}アリールアミノカルボニルアミノ，置換基を有していてもよいC_{6-14}アリールスルホニルアミノ，および置換基を有して

いてもよいC_{6-14}アリール－カルボニルオキシから選ばれる置換基をそれぞれ１または２個有していてもよいフェニルまたはビフェニリルである前記１）記載の剤，

５）ＸおよびＹで示される主鎖の原子数１ないし６のスペーサーが、－Ｏ－、－Ｓ－、－ＣＯ－、－ＳＯ－、－SO_2－、－NR^8－（R^8は水素原子、ハロゲン化されていてもよいC_{1-6}アルキル、ハロゲン化されていてもよいC_{1-6}アルキル－カルボニル、ハロゲン化されていてもよいC_{1-6}アルキルスルホニル）およびハロゲン化されていてもよい2価のC_{1-6}非環式炭化水素基から選ばれる1ないし3個からなる2価基である前記１）記載の剤；

６）Arが式

【化１３】



［式中、－－－－－－は単結合または二重結合を、ｎは１ないし４の整数を示す］で表される環である前記１）記載の剤；

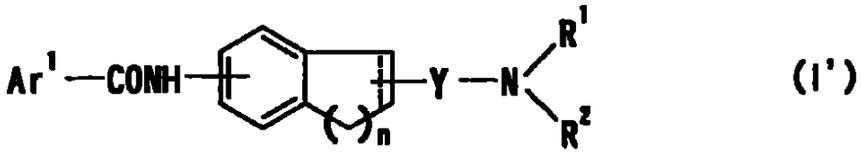
７）R^1およびR^2がそれぞれC_{1-6}アルキルである前記１）記載の剤；

８）メラニン凝集ホルモンに起因する疾患の予防　治療剤である前記１）記載の剤；

９）肥満症の予防　治療剤である前記１）記載の剤．

１０）式

【化１４】



（I'）

［式中、Ar^1は置換基を有していてもよい芳香族基を；

－－－－－－は単結合または二重結合を；

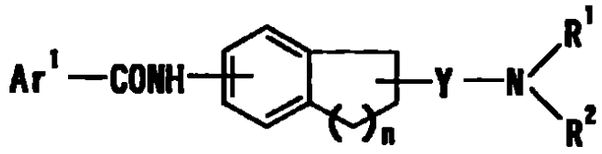
ｎは１ないし４の整数を，

Ｙは主鎖の原子数１ないし６のスペーサーを，

R^1およびR^2は水素原子または置換基を有していてもよいC_{1-6}アルキルを示すか、R^1とR^2とは隣接する窒素原子ともに置換基を有していてもよい含窒素複素環を形成していてもよい］で表される化合物（ただし、Ｎ－［２－（Ｎ，Ｎ－ジメチルアミノ）メチル－６－テトラリニル］－４－ビフェニリルカルボキサミドを除く）またはその塩，

１１）式

【化１５】



(I'')

［式中、Ar^1は置換基を有していてもよい芳香族基を；

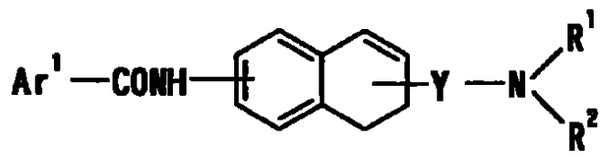
ｎは１ないし４の整数を，

Ｙは主鎖の原子数１ないし６のスペーサーを，

R^1およびR^2は水素原子または置換基を有していてもよいC_{1-6}アルキルを示すか、R^1とR^2とは隣接する窒素原子ともに置換基を有していてもよい含窒素複素環を形成していてもよい］で表される化合物（ただし、Ｎ－［２－（Ｎ，Ｎ－ジメチルアミノ）メチル－６－テトラリニル］－４－ビフェニリルカルボキサミドを除く）またはその塩；

１２）式

【化１６】



(I''')

［式中、Ar^1は置換基を有していてもよい芳香族基を，

Ｙは主鎖の原子数１ないし６のスペーサーを，

R^1およびR^2は水素原子または置換基を有していてもよいC_{1-6}アルキルを示すか、R^1とR^2とは隣接する窒素原子ともに置換基を有していてもよい含窒素複素環を形成していてもよい］で表される化合物またはその塩，

１３）前記１０）記載の化合物またはその塩を含有してなる医薬組成物；

848
847

１４）前記１０）記載の化合物のプロドラッグなどに関する。

【０００８】

Ar^1で示される「置換基を有していてもよい芳香族基」における「芳香族基」としては、例えば、単環式芳香族基、縮合芳香族基、環集合芳香族基などが挙げられる。

該単環式芳香族基としては、単環式芳香環から任意の1個の水素原子を除いてできる1価基が挙げられる。該「単環式芳香環」としては、例えばベンゼン環、5または6員芳香族複素環が挙げられる。

【０００９】

「5または6員芳香族複素環」としては、例えば、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれるヘテロ原子1個以上(例えば、1～3個)を含む5または6員芳香族複素環などが挙げられる。具体的には、チオフェン、フラン、ピロール、イミダゾール、ピラゾール、チアゾール、イソチアゾール、オキサゾール、イソオキサゾール、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、1,2,4－オキサジアゾール、1,3,4－オキサジアゾール、1,2,4－チアジアゾール、1,3,4－チアジアゾール、フラザンなどが挙げられる。

【００１０】

「単環式芳香族基」の具体例としては、フェニル、2－または3－チエニル、2－,3－または4－ピリジル、2－または3－フリル、2－,4－または5－チアゾリル、2－,4－または5－オキサゾリル、1－3－または4－ピラゾリル、2－ピラジニル、2－、4－または5－ピリミジニル、1－,2－または3－ピロリル、1－,2－または4－イミダゾリル、3－または4－ピリダジニル、3－イソチアゾリル、3－イソオキサゾリル、1,2,4－オキサジアゾール－5－イル、1,2,4－オキサジアゾール－3－イルなどが挙げられる。

【００１１】

「縮合芳香族基」としては、縮合多環式(好ましくは2ないし4環式、好ましくは2または3環式)芳香環から任意の1個の水素原子を除いてできる1価基を示す。該「縮合多環式芳香環」としては、縮合多環式芳香族炭化水素、縮合多環式芳香族複素環などが　げられる。

該「縮合多環式芳香族炭化水素」としては、例えば、炭素数9ないし14個の縮合多環式(2または3環式)芳香族炭化水素(例、ナフタレン、インデン、フルオレン、アントラセンなど)などが挙げられる。

【００１２】

該「縮合多環式芳香族複素環」としては、例えば、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれるヘテロ原子を1個以上(例えば、1～4個)を含む9ないし14員、好ましくは9または10員の縮合多環式芳香族複素環などが挙げられる。該「縮合多環式芳香族複素環」の具体例としては、ベンゾフラン、ベンズイミダゾール、ベンズオキサゾール、ベンゾチアゾール、ベンズイソチアゾール、ナフト[2,3－b]チオフェン、イソキノリン、キノリン、インドール、キノキサリン、フェナントリジン、フェノチアジン、フェノキサジン、フタラジン、ナフチリジン、キナゾリン、シンノリン、カルバゾール、β－カルボリン、アクリジン、フェナジン、フタルイミド、チオキサンテンなどが挙げられる。

【００１３】

「縮合芳香族基」の具体例としては、1－ナフチル，2－ナフチル，2－,3－,4－,5－または8－キノリル；1－,3－,4－,5－,6－,7－または8－イソキノリル；1－,2－,3－,4－,5－,6－または7－インドリル，1－,2－,4－または5－イソインドリル，1－,5－または6－フタラジニル；2－,3－または5－キノキサリニル；2－,3－,4－,5－または6－ベンゾフラニル；2－,4－,5－または6－ベンゾチアゾリル；1－,2－,4－,5－または6－ベンズイミダゾリルなどが挙げられる。

【００１４】

「環集合芳香族基」は、2個以上(好ましくは2または3個)の芳香環が単結合で直結していて、環を直結している結合の数が環系の数より1個少ない芳香環集合体から任意の水素原子1個を除いた基を意味する。

該芳香環集合体としては、例えば、炭素数６ないし１４の単環式または縮合多環式芳香族炭化水素（例、ベンゼン環、ナフタレン環など）および5ないし10員(好ましくは5または6員)芳香族複素環から選ばれる2または3個(好ましくは2個)で形成される芳香環集合体などが　げられる。

芳香環集合体の好ましい例としては、例えばベンゼン、ナフタレン、ピリジン

、ピリミジン、チオフェン、フラン、チアゾール、イソチアゾール、オキサゾール、1,2,4－オキサジアゾール、1,3,4－オキサジアゾール、1,2,4－チアジアゾール、1,3,4－チアジアゾール、キノリン、イソキノリン、インドール、ベンゾチオフェン、ベンズオキサゾール、ベンゾチアゾールおよびベンゾフランから選ばれる2または3個の芳香環からなる芳香環集合体が挙げられる。

【００１５】

「環集合芳香族基」の具体例としては、2－,3－または4－ビフェニリル；3－(1－ナフチル)－1,2,4－オキサジアゾール－5－イル，3－(2－ナフチル)－1,2,4－オキサジアゾール－5－イル，3－(2－ベンゾフラニル)－1,2,4－オキサジアゾール－5－イル，3－フェニル－1,2,4－オキサジアゾール－5－イル，3－(2－ベンズオキサゾリル)－1,2,4－オキサジアゾール－5－イル，3－(3－インドリル)－1,2,4－オキサジアゾール－5－イル；3－(2－インドリル)－1,2,4－オキサジアゾール－5－イル；4－フェニルチアゾール－2－イル；4－(2－ベンゾフラニル)チアゾール－2－イル；4－フェニル－1,3－オキサゾール－5－イル；5－フェニル－イソチアゾール－4－イル，5－フェニルオキサゾール－2－イル；4－(2－チエニル)フェニル，4－(3－チエニル)フェニル，3－(3－ピリジル)フェニル；4－(3－ピリジル)フェニル；6－フェニル－3－ピリジル，5－フェニル－1,3,4－オキサジアゾール－2－イル；4－(2－ナフチル)フェニル；4－(2－ベンゾフラニル)フェニル；4,4'－テルフェニルなどが挙げられる。

【００１６】

前記した「芳香族基」のなかでも、「炭素数６ないし１４の単環式または縮合多環式芳香族炭化水素基（好ましくはフェニルなど）」および「炭素数６ないし１４の単環式または縮合多環式芳香族炭化水素が２または３個単結合で直結した芳香環集合体から任意の水素原子1個を除いた基（好ましくは2－,3－または4－ビフェニリル；4,4'－テルフェニルなど）」が好ましい。

【００１７】

Ar^1で示される「置換基を有していてもよい芳香族基」における「置換基」としては、例えばオキソ、ハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)、C_{1-3}アルキレンジオキシ(例、メチレンジオキシ、エチレンジオキシなど)、ニト

ロ、シアノ、ハロゲン化されていてもよいC_{1-6}アルキル、ヒドロキシ－C_{1-6}アルキル、C_{6-14}アリールオキシ－C_{1-6}アルキル(例、フェノキシメチルなど)、C_{1-6}アルキル－C_{6-14}アリール－C_{2-6}アルケニル(例、メチルフェニルエテニルなど)、ハロゲン化されていてもよいC_{3-6}シクロアルキル、ハロゲン化されていてもよいC_{1-6}アルコキシ、ハロゲン化されていてもよいC_{1-6}アルキルチオ、置換基を有していてもよいC_{7-19}アラルキル、ヒドロキシ、置換基を有していてもよいC_{6-14}アリールオキシ、置換基を有していてもよいC_{7-19}アラルキルオキシ、置換基を有していてもよいC_{6-14}アリール－カルバモイル、アミノ、アミノ－C_{1-6}アルキル(例、アミノメチル、アミノエチル、アミノプロピル、アミノブチルなど)、モノ－C_{1-6}アルキルアミノ(例、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、イソプロピルアミノ、ブチルアミノなど)、ジ－C_{1-6}アルキルアミノ(例、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、ジプロピルアミノ、ジブチルアミノ、エチルメチルアミノなど)、モノ－C_{1-6}アルキルアミノ－C_{1-6}アルキル(例、メチルアミノメチル、エチルアミノメチル、プロピルアミノメチル、イソプロピルアミノエチル、ブチルアミノエチルなど)、ジ－C_{1-6}アルキルアミノ－C_{1-6}アルキル(例、ジメチルアミノメチル、ジエチルアミノメチル、ジプロピルアミノメチル、ジイソプロピルアミノエチル、ジブチルアミノエチルなど)、置換基を有していてもよい5ないし7員飽和環状アミノ、置換基を有していてもよい5ないし7員非芳香族複素環基、アシル、アシルアミノ、アシルオキシなどが挙げられる。

Ar^1で示される「芳香族基」は、上記置換基を、芳香族基の置換可能な位置に1ないし5個、好ましくは1ないし3個有していてもよい。また、置換基数が2個以上である場合、各置換基は同一であっても異なっていてもよい。

【００１８】

前記「ハロゲン化されていてもよいC_{1-6}アルキル」としては、例えば、1ないし5個、好ましくは1ないし3個のハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)を有していてもよいC_{1-6}アルキル(例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec－ブチル、tert－ブチル、ペンチル、ヘキシルなど)が挙げられる。具体例としては、メチル、クロロメチル、ジフルオロメチル、トリクロロメチル、トリフルオロメチル、エチル、2－ブロモエチル、2,2

,2－トリフルオロエチル、ペンタフルオロエチル、プロピル、3,3,3－トリフルオロプロピル、イソプロピル、ブチル、4,4,4－トリフルオロブチル、イソブチル、sec－ブチル、tert－ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、5,5,5－トリフルオロペンチル、ヘキシル、6,6,6－トリフルオロヘキシルなどが挙げられる。

前記「ヒドロキシ－C_{1-6}アルキル」において、C_{1-6}アルキルとしては、前記「ハロゲン化されていてもよいC_{1-6}アルキル」におけるC_{1-6}アルキルが挙げられる。

【００１９】

前記「ハロゲン化されていてもよいC_{3-6}シクロアルキル」としては、例えば、1ないし5個、好ましくは1ないし3個のハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)を有していてもよいC_{3-6}シクロアルキル(例、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルなど)などが挙げられる。具体例としては、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、4,4－ジクロロシクロヘキシル、2,2,3,3－テトラフルオロシクロペンチル、4－クロロシクロヘキシルなどが挙げられる。

【００２０】

前記「ハロゲン化されていてもよいC_{1-6}アルコキシ」としては、例えば、1ないし5個、好ましくは1ないし3個のハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)を有していてもよいC_{1-6}アルコキシ(例、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ、ペンチルオキシなど)などが挙げられる。具体例としては、例えば、メトキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、エトキシ、2,2,2－トリフルオロエトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、4,4,4－トリフルオロブトキシ、イソブトキシ、sec－ブトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシなどが挙げられる。

【００２１】

前記「ハロゲン化されていてもよいC_{1-6}アルキルチオ」としては、例えば、1ないし5個、好ましくは1ないし3個のハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)を有していてもよいC_{1-6}アルキルチオ(例、メチルチオ、エチルチオ、

852
853

プロピルチオ、イソプロピルチオ、ブチルチオ、sec－ブチルチオ、tert－ブチルチオなど)などが挙げられる。具体例としては、例えばメチルチオ、ジフルオロメチルチオ、トリフルオロメチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、イソプロピルチオ、ブチルチオ、4,4,4－トリフルオロブチルチオ、ペンチルチオ、ヘキシルチオなどが挙げられる。

【００２２】

前記「置換基を有していてもよいC_{7-19}アラルキル」における「C_{7-19}アラルキル」としては、例えば、ベンジル、フェネチル、ジフェニルメチル、トリフェニルメチル、1－ナフチルメチル、2－ナフチルメチル、2,2－ジフェニルエチル、3－フェニルプロピル、4－フェニルブチル、5－フェニルペンチルなどが挙げられる。なかでもベンジルなどが好ましい。

【００２３】

前記「置換基を有していてもよいC_{7-19}アラルキル」における「置換基」としては、例えば、ハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)、C_{1-3}アルキレンジオキシ(例、メチレンジオキシ、エチレンジオキシなど)、ニトロ、シアノ、ハロゲン化されていてもよいC_{1-6}アルキル、ハロゲン化されていてもよいC_{3-6}シクロアルキル、ハロゲン化されていてもよいC_{1-6}アルコキシ、ハロゲン化されていてもよいC_{1-6}アルキルチオ、ヒドロキシ、アミノ、モノ－C_{1-6}アルキルアミノ(例、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、イソプロピルアミノ、ブチルアミノなど)、ジ－C_{1-6}アルキルアミノ(例、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、ジプロピルアミノ、ジブチルアミノ、エチルメチルアミノなど)、アミノ－C_{1-6}アルキル(例、アミノメチル、アミノエチル、アミノプロピル、アミノブチルなど)、モノ－C_{1-6}アルキルアミノ－C_{1-6}アルキル(例、メチルアミノメチル、エチルアミノメチル、プロピルアミノメチル、イソプロピルアミノエチル、ブチルアミノエチルなど)、ジ－C_{1-6}アルキルアミノ－C_{1-6}アルキル(例、ジメチルアミノメチル、ジエチルアミノメチル、ジプロピルアミノメチル、ジイソプロピルアミノエチル、ジブチルアミノエチルなど)、ホルミル、カルボキシ、カルバモイル、チオカルバモイル、ハロゲン化されていてもよいC_{1-6}アルキル－カルボニル、C_{1-6}アルコキシ－カルボニル(例、メトキシカルボニル、エトキシカル

ボニル、プロポキシカルボニル、tertーブトキシカルボニルなど)、モノーC_{1-6}アルキルーカルバモイル(例、メチルカルバモイル、エチルカルバモイルなど)、ジーC_{1-6}アルキルーカルバモイル(例、ジメチルカルバモイル、ジエチルカルバモイル、エチルメチルカルバモイルなど)、ハロゲン化されていてもよいC_{1-6}アルキルスルホニル、ホルミルアミノ、ハロゲン化されていてもよいC_{1-6}アルキルーカルボキサミド、C_{1-6}アルコキシーカルボキサミド(例、メトキシカルボキサミド、エトキシカルボキサミド、プロポキシカルボキサミド、ブトキシカルボキサミドなど)、C_{1-6}アルキルスルホニルアミノ(例、メチルスルホニルアミノ、エチルスルホニルアミノなど)、C_{1-6}アルキルーカルボニルオキシ(例、アセトキシ、プロパノイルオキシなど)、C_{1-6}アルコキシーカルボニルオキシ(例、メトキシカルボニルオキシ、エトキシカルボニルオキシ、プロポキシカルボニルオキシ、ブトキシカルボニルオキシなど)、モノーC_{1-6}アルキルーカルバモイルオキシ(例、メチルカルバモイルオキシ、エチルカルバモイルオキシなど)、ジーC_{1-6}アルキルーカルバモイルオキシ(例、ジメチルカルバモイルオキシ、ジエチルカルバモイルオキシなど)などが挙げられる。置換基の数は、例えば1ないし5個、好ましくは1ないし3個である。置換基数が2個以上の場合、各置換基は同一であっても異なっていてもよい。

【００２４】

ここで、「ハロゲン化されていてもよいC_{1-6}アルキル」、「ハロゲン化されていてもよいC_{3-6}シクロアルキル」、「ハロゲン化されていてもよいC_{1-6}アルコキシ」、「ハロゲン化されていてもよいC_{1-6}アルキルチオ」としては、それぞれ前記「置換基を有していてもよい芳香族基」における「置換基」として例示したものが用いられる。

【００２５】

前記「ハロゲン化されていてもよいC_{1-6}アルキルーカルボニル」としては、例えば、1ないし5個、好ましくは1ないし3個のハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)を有していてもよいC_{1-6}アルキルーカルボニル(例、アセチル、プロパノイル、ブタノイル、ペンタノイル、ヘキサノイルなど)などが挙げられる。具体例としては、例えば、アセチル、モノクロロアセチル、トリフルオロ

アセチル、トリクロロアセチル、プロパノイル、ブタノイル、ペンタノイル、ヘキサノイルなどが挙げられる。

【００２６】

前記「ハロゲン化されていてもよいC_{1-6}アルキルスルホニル」としては、例えば、1ないし5個、好ましくは1ないし3個のハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)を有していてもよいC_{1-6}アルキルスルホニル(例、メチルスルホニル、エチルスルホニル、プロピルスルホニル、イソプロピルスルホニル、ブチルスルホニル、sec－ブチルスルホニル、tert－ブチルスルホニルなど)などが挙げられる。具体例としては、例えばメチルスルホニル、ジフルオロメチルスルホニル、トリフルオロメチルスルホニル、エチルスルホニル、プロピルスルホニル、イソプロピルスルホニル、ブチルスルホニル、4,4,4－トリフルオロブチルスルホニル、ペンチルスルホニル、ヘキシルスルホニルなどが挙げられる。

【００２７】

前記「ハロゲン化されていてもよいC_{1-6}アルキル－カルボキサミド」としては、例えば、1ないし5個、好ましくは1ないし3個のハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)を有していてもよいC_{1-6}アルキル－カルボキサミド(例、アセトアミド、プロパンアミド、ブタンアミドなど)などが挙げられる。具体例としては、例えばアセトアミド、トリフルオロアセトアミド、プロパンアミド、ブタンアミドなどが挙げられる。

【００２８】

前記「置換基を有していてもよいC_{6-14}アリールオキシ」における「C_{6-14}アリールオキシ」としては、例えば、フェニルオキシ、1－ナフチルオキシ、2－ナフチルオキシなどが挙げられる。

前記「置換基を有していてもよいC_{7-19}アラルキルオキシ」における「C_{7-19}アラルキルオキシ」としては、例えば、ベンジルオキシ、フェネチルオキシ、ジフェニルメチルオキシ、トリフェニルメチルオキシ、1－ナフチルメチルオキシ、2－ナフチルメチルオキシ、2,2－ジフェニルエチルオキシ、3－フェニルプロピルオキシ、4－フェニルブチルオキシ、5－フェニルペンチルオキシなどが挙げられる。

【００２９】

前記「置換基を有していてもよいC_{6-14}アリールーカルバモイル」における「C_{6-14}アリールーカルバモイル」としては、例えば、フェニルカルバモイル、1－ナフチルカルバモイル、2－ナフチルカルバモイルなどが挙げられる。

該「置換基を有していてもよいC_{6-14}アリールオキシ」、「置換基を有していてもよいC_{7-19}アラルキルオキシ」、「置換基を有していてもよいC_{6-14}アリールーカルバモイル」における「置換基」としては、前記「置換基を有していてもよいC_{7-19}アラルキル」における「置換基」として例示したものが用いられる。置換基の数は、例えば1ないし5個、好ましくは1ないし3個である。また、置換基数が2個以上の場合、各置換基は同一であっても異なっていてもよい。

【００３０】

前記「置換基を有していてもよい5ないし7員飽和環状アミノ」における「5ないし7員飽和環状アミノ」としては、例えば、モルホリノ、チオモルホリノ、ピペラジン－1－イル、ピペリジノ、ピロリジン－1－イルなどが挙げられる。該「5ないし7員飽和環状アミノ」は、ベンゼン環と縮合していてもよい。

該「置換基を有していてもよい5ないし7員飽和環状アミノ」における「置換基」としては、例えば、オキソ、ハロゲン化されていてもよいC_{1-6}アルキル、ハロゲン化されていてもよいC_{1-6}アルキルーカルボニル、ハロゲン化されていてもよいC_{1-6}アルキルスルホニル、置換基を有していてもよいC_{6-14}アリール、置換基を有していてもよいC_{7-19}アラルキル、置換基を有していてもよいC_{6-14}アリールーカルボニル、置換基を有していてもよい5ないし10員芳香族複素環基などが挙げられる。置換基の数は、例えば1ないし5個、好ましくは1ないし3個である。また、置換基数が2個以上の場合、各置換基は同一であっても異なっていてもよい

.

【００３１】

ここで、「ハロゲン化されていてもよいC_{1-6}アルキル」、「置換基を有していてもよいC_{7-19}アラルキル」としては、それぞれ前記「置換基を有していてもよい芳　族基」における「置換基」として例示したものが用いられる。

「ハロゲン化されていてもよいC_{1-6}アルキルーカルボニル」、「ハロゲン化さ

れていてもよいC_{1-6}アルキルスルホニル」としては、前記「置換基を有していてもよいC_{7-19}アラルキル」における「置換基」として例示したものが用いられる。

【００３２】

「置換基を有していてもよいC_{6-14}アリール」における「C_{6-14}アリール」としては、例えば、フェニル、1－ナフチル、2－ナフチル、2－インデニル、2－アンスリルなどが挙げられる。なかでも、フェニルなどが好ましい。

該「置換基を有していてもよいC_{6-14}アリール」における「置換基」としては、前記「置換基を有していてもよいC_{7-19}アラルキル」における「置換基」として例示したものが用いられる。置換基の数は、例えば1ないし5個、好ましくは1ないし3個である。置換基数が2個以上の場合、各置換基は同一であっても異なっていてもよい。

【００３３】

「置換基を有していてもよいC_{6-14}アリール－カルボニル」における「C_{6-14}アリール－カルボニル」としては、例えば、ベンゾイル、1－ナフトイル、2－ナフトイルなどが挙げられる。

該「置換基を有していてもよいC_{6-14}アリール－カルボニル」における「置換基」としては、前記「置換基を有していてもよいC_{7-19}アラルキル」における「置換基」として例示したものが用いられる。置換基の数は、例えば1ないし5個、好ましくは1ないし3個である。置換基数が2個以上の場合、各置換基は同一であっても異なっていてもよい。

【００３４】

「置換基を有していてもよい5ないし10員芳香族複素環基」における「5ないし10員芳香族複素環基」としては、例えば、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる1または2種、好ましくは、1ないし4個のヘテロ原子を含む5ないし10員の(単環式または2環式)芳香族複素環基が挙げられる。具体的には、例えば、2－または3－チエニル，2－,3－または4－ピリジル，2－または3－フリル，2－,4－または5－チアゾリル，2－,4－または5－オキサゾリル，1－,3－または4－ピラゾリル；2－ピラジニル；2－,4－または5－ピリミジニル，1－，

2－または3－ピロリル，1－,2－または4－イミダゾリル；3－または4－ピリダジニル；3－イソチアゾリル，3－イソオキサゾリル，1,2,4－オキサジアゾール－5－イル；1,2,4－オキサジアゾール－3－イル，2－,3－,4－,5－または8－キノリル；1－,3－,4－,5－,6－,7－または8－イソキノリル，1－,2－,3－,4－,5－,6－または7－インドリル；1－,2－,4－または5－イソインドリル，1－,5－または6－フタラジニル；2－,3－または5－キノキサリニル；2－,3－,4－,5－または6－ベンゾフラニル；2－,4－,5－または6－ベンゾチアゾリル；1－,2－,4－,5－または6－ベンズイミダゾリルなどが挙げられる。

【００３５】

該「置換基を有していてもよい5ないし10員芳香族複素環基」における「置換基」としては、例えば、ハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)、C_{1-3}アルキレンジオキシ(例、メチレンジオキシ、エチレンジオキシなど)、ニトロ、シアノ、ハロゲン化されていてもよいC_{1-6}アルキル、C_{6-14}アリールオキシ－C_{1-6}アルキル(例、フェノキシメチルなど)、C_{1-6}アルキル－C_{6-14}アリール－C_{2-6}アルケニル(例、メチルフェニルエテニルなど)、ハロゲン化されていてもよいC_{3-6}シクロアルキル、ハロゲン化されていてもよいC_{1-6}アルコキシ、ハロゲン化されていてもよいC_{1-6}アルキルチオ、置換基を有していてもよいC_{7-19}アラルキル、ヒドロキシ、置換基を有していてもよいC_{6-14}アリールオキシ、置換基を有していてもよいC_{7-19}アラルキルオキシ、アミノ、アミノ－C_{1-6}アルキル(例、アミノメチル、アミノエチル、アミノプロピル、アミノブチルなど)、モノ－C_{1-6}アルキルアミノ(例、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、イソプロピルアミノ、ブチルアミノなど)、ジ－C_{1-6}アルキルアミノ(例、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、ジプロピルアミノ、ジブチルアミノ、エチルメチルアミノなど)、モノ－C_{1-6}アルキルアミノ－C_{1-6}アルキル(例、メチルアミノメチル、エチルアミノメチル、プロピルアミノメチル、イソプロピルアミノエチル、ブチルアミノエチルなど)、ジ－C_{1-6}アルキルアミノ－C_{1-6}アルキル(例、ジメチルアミノメチル、ジエチルアミノメチル、ジプロピルアミノメチル、ジイソプロピルアミノエチル、ジブチルアミノエチルなど)、置換基を有していてもよい5ないし7員飽和環状アミノ、アシル、アシルアミノ、アシルオキシなどが挙げられる。置換

基の数は、例えば1ないし5個、好ましくは1ないし3個である。置換基数が2個以上の場合、各置換基は同一であっても異なっていてもよい。

【００３６】

ここで、「ハロゲン化されていてもよいC_{1-6}アルキル」、「ハロゲン化されていてもよいC_{3-6}シクロアルキル」、「ハロゲン化されていてもよいC_{1-6}アルコキシ」、「ハロゲン化されていてもよいC_{1-6}アルキルチオ」、「置換基を有していてもよいC_{7-19}アラルキル」、「置換基を有していてもよいC_{6-14}アリールオキシ」、「置換基を有していてもよいC_{7-19}アラルキルオキシ」、「置換基を有していてもよい5ないし7員飽和環状アミノ」としては、それぞれ前記「置換基を有していてもよい芳香族基」における「置換基」として例示したものが用いられる。

【００３７】

前記「アシル」としては、例えば、式．$-CO-R^3$、$-CO-OR^3$、$-CO-NR^3R^4$、$-CS-NR^3R^4$、$-SO_2-R^{3a}$、$-SO-R^{3a}$、$-PO(-OR^3)-OR^4$ または$-PO_2-R^{3a}$〔式中、R^3は(i)水素原子、(ii)置換基を有していてもよい炭化水素基、または(iii) 置換基を有していてもよい複素環基，R^{3a}は(i) 置換基を有していてもよい炭化水素基、または(ii) 置換基を有していてもよい複素環基；R^4は水素原子またはC_{1-6}アルキルを示し，R^3とR^4とは隣接する窒素原子と共に置換基を有していてもよい含窒素複素環を形成していてもよい〕で表されるアシルなどが挙げられる。

【００３８】

R^3またはR^{3a}で示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」における「炭化水素基」としては、例えば、鎖状または環状炭化水素基(例、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、アラルキルなど)などが挙げられる。このうち、以下のような炭素数1ないし19個の鎖状または環状炭化水素基などが好ましい。

a)C_{1-6}アルキル(例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec－ブチル、tert－ブチル、ペンチル、ヘキシルなど)；

b)C_{2-6}アルケニル(例えば、ビニル、アリル、イソプロペニル、2－ブテニルなど)；

c)C_{2-6}アルキニル(例えば、エチニル、プロパルギル、2－ブチニルなど)；
d)C_{3-6}シクロアルキル(例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルなど)、該C_{3-6}シクロアルキルは、1個のベンゼン環と縮合していてもよい，
e)C_{6-14}アリール(例えば、フェニル、1－ナフチル、2－ナフチル、2－インデニル、2－アンスリルなど)、好ましくはフェニル；
f)C_{7-19}アラルキル(例えば、ベンジル、フェネチル、ジフェニルメチル、トリフェニルメチル、1－ナフチルメチル、2－ナフチルメチル、2,2－ジフェニルエチル、3－フェニルプロピル、4－フェニルブチル、5－フェニルペンチルなど)、好ましくはベンジル。

「炭化水素基」は、好ましくはC_{1-6}アルキル、C_{6-14}アリール、C_{7-19}アラルキルなどである。

【００３９】

「置換基を有していてもよい炭化水素基」における「置換基」としては、例えば、ハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)、C_{1-3}アルキレンジオキシ(例、メチレンジオキシ、エチレンジオキシなど)、ニトロ、シアノ、ハロゲン化されていてもよいC_{1-6}アルコキシ、ハロゲン化されていてもよいC_{1-6}アルキルチオ、ヒドロキシ、アミノ、モノ－C_{1-6}アルキルアミノ(例、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、イソプロピルアミノ、ブチルアミノなど)、ジ－C_{1-6}アルキルアミノ(例、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、ジプロピルアミノ、ジブチルアミノ、エチルメチルアミノなど)、ホルミル、カルボキシ、カルバモイル、チオカルバモイル、ハロゲン化されていてもよいC_{1-6}アルキル－カルボニル、C_{1-6}アルコキシ－カルボニル(例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、tert－ブトキシカルボニルなど)、置換基を有していてもよい5ないし10員芳香族複素環基、置換基を有していてもよいC_{6-14}アリール－カルボニル、置換基を有していてもよいC_{6-14}アリールオキシ－カルボニル、置換基を有していてもよいC_{7-19}アラルキルオキシ－カルボニル、置換基を有していてもよい5ないし6員複素環カルボニル、モノ－C_{1-6}アルキル－カルバモイル(例、メチルカルバモイル、エチルカルバモイルなど)、ジ－C_{1-6}アルキル

859
860

ーカルバモイル(例、ジメチルカルバモイル、ジエチルカルバモイル、エチルメチルカルバモイルなど)、置換基を有していてもよいC_{6-14}アリールーカルバモイル、置換基を有していてもよい5ないし6員複素環カルバモイル、ハロゲン化されていてもよいC_{1-6}アルキルスルホニル、置換基を有していてもよいC_{6-14}アリールスルホニル、ホルミルアミノ、C_{1-6}アルキルーカルボニルオキシ(例、アセトキシ、プロパノイルオキシなど)、置換基を有していてもよいC_{6-14}アリールーカルボニルオキシ、C_{1-6}アルコキシーカルボニルオキシ(例、メトキシカルボニルオキシ、エトキシカルボニルオキシ、プロポキシカルボニルオキシ、ブトキシカルボニルオキシなど)、モノーC_{1-6}アルキルーカルバモイルオキシ(例、メチルカルバモイルオキシ、エチルカルバモイルオキシなど)、ジーC_{1-6}アルキルーカルバモイルオキシ(例、ジメチルカルバモイルオキシ、ジエチルカルバモイルオキシなど)、置換基を有していてもよいC_{6-14}アリールーカルバモイルオキシ、ニコチノイルオキシなどが挙げられる。置換基の数は、例えば1ないし5個、好ましくは1ないし3個である。置換基数が2個以上の場合、各置換基は同一であっても異なっていてもよい。

【００４０】

ここで、「ハロゲン化されていてもよいC_{1-6}アルコキシ」、「ハロゲン化されていてもよいC_{1-6}アルキルチオ」、「置換基を有していてもよいC_{6-14}アリールーカルバモイル」としては、それぞれ前記「置換基を有していてもよい芳香族基」における「置換基」として例示したものが用いられる。

「ハロゲン化されていてもよいC_{1-6}アルキルーカルボニル」、「ハロゲン化されていてもよいC_{1-6}アルキルスルホニル」としては、それぞれ前記「置換基を有していてもよいC_{7-19}アラルキル」における「置換基」として例示したものが用いられる。

【００４１】

前記「置換基を有していてもよい5ないし10員芳香族複素環基」、「置換基を有していてもよいC_{6-14}アリールーカルボニル」としては、それぞれ前記「置換基を有していてもよい5ないし7員飽和環状アミノ」における「置換基」として例示したものが用いられる。

「置換基を有していてもよいC_{6-14}アリールオキシーカルボニル」における「C$_{6-14}$アリールオキシーカルボニル」としては、例えばフェニルオキシカルボニル、1－ナフチルオキシカルボニル、2－ナフチルオキシカルボニルなどが挙げられる。

【００４２】

「置換基を有していてもよいC_{7-19}アラルキルオキシーカルボニル」における「C_{7-19}アラルキルオキシーカルボニル」としては、例えば、ベンジルオキシカルボニル、フェネチルオキシカルボニル、ジフェニルメチルオキシカルボニル、トリフェニルメチルオキシカルボニル、1－ナフチルメチルオキシカルボニル、2－ナフチルメチルオキシカルボニル、2,2－ジフェニルエチルオキシカルボニル、3－フェニルプロピルオキシカルボニル、4－フェニルブチルオキシカルボニル、5－フェニルペンチルオキシカルボニルなどが挙げられる。

前記「置換基を有していてもよい5ないし6員複素環カルボニル」における「5ないし6員複素環カルボニル」としては、例えば、ニコチノイル、イソニコチノイル、2－テノイル、3－テノイル、2－フロイル、3－フロイル、モルホリノカルボニル、ピペリジノカルボニル、ピロリジン－1－イルカルボニルなどが挙げられる。

【００４３】

前記「置換基を有していてもよい5ないし6員複素環カルバモイル」における「5ないし6員複素環カルバモイル」としては、例えば、モルホリノカルバモニル、ピペリジノカルバモイル、2－ピリジルカルバモイル、3－ピリジルカルバモイル、4－ピリジルカルバモイル、2－チエニルカルバモイル、3－チエニルカルバモイルなどが挙げられる。

前記「置換基を有していてもよいC_{6-14}アリールスルホニル」における「C_{6-14}アリールスルホニル」としては、例えば、フェニルスルホニル、1－ナフチルスルホニル、2－ナフチルスルホニルなどが挙げられる。

【００４４】

前記「置換基を有していてもよいC_{6-14}アリール－カルボニルオキシ」における「C_{6-14}アリール－カルボニルオキシ」としては、例えば、ベンゾイルオキシ

、1－ナフトイルオキシ、2－ナフトイルオキシなどが挙げられる。

前記「置換基を有していてもよいC_{6-14}アリール－カルバモイルオキシ」における「C_{6-14}アリール－カルバモイルオキシ」としては、例えば、フェニルカルバモイルオキシ、ナフチルカルバモイルオキシなどが挙げられる。

【００４５】

前記した「置換基を有していてもよいC_{6-14}アリールオキシ－カルボニル」、「置換基を有していてもよいC_{7-19}アラルキルオキシ－カルボニル」、「置換基を有していてもよい5ないし6員複素環カルボニル」、「置換基を有していてもよい5ないし6員複素環カルバモイル」、「置換基を有していてもよいC_{6-14}アリールスルホニル」、「置換基を有していてもよいC_{6-14}アリール－カルボニルオキシ」、「置換基を有していてもよいC_{6-14}アリール－カルバモイルオキシ」における「置換基」としては、前記「置換基を有していてもよいC_{7-19}アラルキル」における「置換基」として例示したものが挙げられる。置換基の数は、例えば1ないし5個、好ましくは1ないし3個である。置換基数が2個以上の場合、各置換基は同一であっても異なっていてもよい。

【００４６】

R^3またはR^{3a}で示される「置換基を有していてもよい複素環基」における「複素環基」としては、例えば炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる1または2種、1ないし4個のヘテロ原子を含む5ないし14員(単環、2環または3環式)複素環、好ましくは(i) 芳香族複素環、(ii)5ないし10員非芳香族複素環または(iii)7ないし10員複素架橋環から任意の1個の水素原子を除いてできる1価基などが挙げられる。

ここで、「芳香族複素環」としては、例えば、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれるヘテロ原子1個以上(例えば、1ないし4個)を含む5ないし14員、好ましくは5ないし10員の芳香族複素環などが挙げられる。具体的には、チオフェン、フラン、ピロール、イミダゾール、ピラゾール、チアゾール、イソチアゾール、オキサゾール、イソオキサゾール、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、1,2,4－オキサジアゾール、1,3,4－オキサジアゾール、1,2,4－チアジアゾール、1,3,4－チアジアゾール、フラザン、ベンゾチオフェ

ン、ベンゾフラン、ベンズイミダゾール、ベンズオキサゾール、ベンゾチアゾール、ベンズイソチアゾール、ナフト[2,3－b]チオフェン、フェノキサチイン、インドール、イソインドール、1H－インダゾール、プリン、4H－キノリジン、イソキノリン、キノリン、フタラジン、ナフチリジン、キノキサリン、キナゾリン、シンノリン、カルバゾール、β－カルボリン、フェナントリジン、アクリジン、フェナジンフェノチアジン、フェノキサジン、フタルイミドなどの芳香族複素環、またはこれらの環(好ましくは単環)が1ないし複数個(好ましくは1または2個)の芳香環(例、ベンゼン環等)と縮合して形成された環などが挙げられる。

【００４７】

「5ないし10員非芳香族複素環」としては、例えば、2－または3－ピロリン、ピロリジン、2－または3－イミダゾリン、2－オキサゾリン、オキサゾリジン、2－または3－ピラゾリン、ピラゾリジン、2－チアゾリン、ピペリジン、ピペラジン、ヘキサメチレンイミン、モルホリン、チオモルホリンなどが挙げられる。

「7ないし10員複素架橋環」としては、例えば、キヌクリジン、7－アザビシクロ[2.2 1]ヘプタンなどが挙げられる。

【００４８】

該「複素環基」は、好ましくは、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる1または2種、好ましくは、1ないし4個のヘテロ原子を含む5ないし10員の(単環式または2環式)複素環基である。具体的には、例えば、2－または3－チエニル，2－,3－または4－ピリジル，2－または3－フリル，2－,4－または5－チアゾリル；2－,4－または5－オキサゾリル；1－3－または4－ピラゾリル，2－ピラジニル，2－、4－または5－ピリミジニル；1－,2－または3－ピロリル；1－,2－または4－イミダゾリル；3－または4－ピリダジニル，3－イソチアゾリル，3－イソオキサゾリル；1,2,4－オキサジアゾール－5－イル，1,2,4－オキサジアゾール－3－イル，2－,3－,4－,5－または8－キノリル，1－,3－,4－,5－,6－,7－または8－イソキノリル；1－,2－,3－,4－,5－,6－または7－インドリル；1－,2－,4－または5－イソインドリル，1－,5－まは6－フタラジニル；2－,3－または5－キノキサリニル；2－,3－,4－,5－または6－ベンゾフラニル，2－,3－,4－,5－または6－ベンゾチエニル，2－,4－,5－または6－ベンゾチアゾ

リル，1－,2－,4－,5－または6－ベンズイミダゾリルなどの芳香族複素環基，例えば、1－,2－または3－ピロリジニル，1－,2－4－または5－イミダゾリジニル，2－または4－イミダゾリニル；2－,3－または4－ピラゾリジニル；ピペリジノ；2－,3－または4－ピペリジル；1－または2－ピペラジニル；モルホリノなどの非芳香族複素環基などが挙げられる。

【００４９】

該「置換基を有していてもよい複素環基」における「置換基」としては、前記「置換基を有していてもよい5ないし10員芳香族複素環基」における「置換基」として例示したものが用いられる。置換基の数は、例えば1ないし5個、好ましくは1ないし3個である。置換基数が2個以上の場合、各置換基は同一であっても異なっていてもよい。

【００５０】

R^4で示される「C_{1-6}アルキル」としては、例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec－ブチル、tert－ブチル、ペンチル、ヘキシルなどが挙げられる。

【００５１】

R^3とR^4とが隣接する窒素原子と共に形成する「置換基を有していてもよい含窒素複素環」における「含窒素複素環」としては、例えば、炭素原子以外に少なくとも1個の窒素原子を含み、窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含んでいてもよい5ないし7員含窒素複素環などが挙げられる。該「含窒素複素環」は、好ましくは、ピペリジン、モルホリン、チオモルホリン、ピペラジン、ピロリジンなどである。

該「置換基を有していてもよい含窒素複素環」における「置換基」としては、前記「置換基を有していてもよい5ないし10員芳香族複素環基」における「置換基」として例示したものが用いられる。置換基の数は、例えば1ないし5個、好ましくは1ないし3個である。置換基数が2個以上の場合、各置換基は同一であっても異なっていてもよい。

【００５２】

該「アシル」は、好ましくは、ホルミル、カルボキシ、カルバモイル、ハロゲ

ン化されていてもよいC_{1-6}アルキルーカルボニル（例、アセチルなど）、C_{1-6}アルコキシーカルボニル(例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、tertーブトキシカルボニルなど)、置換基を有していてもよいC_{6-14}アリールーカルボニル（例、ベンゾイル、1ーナフトイル、2ーナフトイルなど）、置換基を有していてもよいC_{6-14}アリールオキシーカルボニル（例、フェニルオキシカルボニル、1ーナフチルオキシカルボニル、2ーナフチルオキシカルボニルなど）、置換基を有していてもよいC_{7-19}アラルキルオキシーカルボニル（例、ベンジルオキシカルボニル、フェネチルオキシカルボニルなど）、置換基を有していてもよい5ないし6員複素環カルボニル（例、ニコチノイルなど）、モノーC_{1-6}アルキルーカルバモイル(例、メチルカルバモイル、エチルカルバモイルなど)、ジーC_{1-6}アルキルーカルバモイル(例、ジメチルカルバモイル、ジエチルカルバモイル、エチルメチルカルバモイルなど)、置換基を有していてもよいC_{6-14}アリールーカルバモイル（例、フェニルカルバモイル、４ーメトキシフェニルカルバモイル、3,4ージメトキシフェニルカルバモイルなど）、置換基を有していてもよい芳香族複素環カルバモイル（例、２ーピリジニルカルバモイル、２ーキノリニルカルバモイルなど）、ハロゲン化されていてもよいC_{1-6}アルキルスルホニル（例、メチルスルホニルなど）、置換基を有していてもよいC_{6-14}アリールスルホニル（例、フェニルスルホニルなど）などである。

【００５３】

ここで、「ハロゲン化されていてもよいC_{1-6}アルキルーカルボニル」、「ハロゲン化されていてもよいC_{1-6}アルキルスルホニル」としては、それぞれ前記「置換基を有していてもよいC_{7-19}アラルキル」における「置換基」として例示したものが用いられる。

「置換基を有していてもよいC_{6-14}アリールーカルボニル」としては、前記「置換基を有していてもよい5ないし7員飽和環状アミノ」における「置換基」として例示したものが用いられる。

【００５４】

「置換基を有していてもよいC_{6-14}アリールオキシーカルボニル」、「置換基を有していてもよいC_{7-19}アラルキルオキシーカルボニル」、「置換基を有して

いてもよい5ないし6員複素環カルボニル」、「置換基を有していてもよい芳香族複素環カルバモイル」、「置換基を有していてもよいC_{6-14}アリールスルホニル」としては、それぞれ前記「置換基を有していてもよい炭化水素基」における「置換基」として例示したものが用いられる。

「置換基を有していてもよいC_{6-14}アリール－カルバモイル」としては、前記「置換基を有していてもよい芳香族基」における「置換基」として例示したものが用いられる。

【００５５】

前記「アシルアミノ」としては、例えば、前記「アシル」で1ないし2個置換されたアミノが挙げられ、好ましくは、式：$-NR^5-COR^6$、$-NR^5-COOR^{6a}$、$-NR^5-SO_2R^{6a}$、$-NR^5-CONR^{6a}R^{6b}$、$-PO(-OR^5)-OR^6$ または$-PO_2-R^6$〔式中、R^5は水素原子またはC_{1-6}アルキル；R^6は前記R^3と同意義；R^{6a}は前記R^{3a}と同意義；R^{6b}はR^4と同意義を示す〕で表されるアシルアミノなどが挙げられる。

R^5で示される「C_{1-6}アルキル」としては、前記R^4で示される「C_{1-6}アルキル」と同様のものが挙げられる。

【００５６】

該「アシルアミノ」は、好ましくは、ホルミルアミノ、ハロゲン化されていてもよいC_{1-6}アルキル－カルボキサミド（例、メチルカルボキサミド、トリフルオロメチルカルボキサミドなど）、置換基を有していてもよいC_{6-14}アリール－カルボキサミド（例、フェニルカルボキサミド、２－メトキシフェニルカルボキサミド、４－メトキシフェニルカルボキサミドなど）、Ｎ－（置換基を有していてもよいC_{6-14}アリール－カルボニル）－Ｎ－C_{1-6}アルキルアミノ（例、Ｎ－４－メトキシベンゾイル－Ｎ－メチルアミノなど）、置換基を有していてもよいC_{7-19}アラルキル－カルボキサミド（例、ベンジルカルボキサミドなど）、置換基を有していてもよい芳香族複素環－カルボキサミド（例、ベンゾチオフェン－２－イルカルボキサミドなど）、ハロゲン化されていてもよいC_{1-6}アルコキシ－カルボキサミド(例、メトキシカルボキサミド、エトキシカルボキサミド、プロポキシカルボキサミド、ブトキシカルボキサミドなど)、置換基を有していてもよいC_{6-14}アリールアミノカルボニルアミノ（例、フェニルアミノカルボニルアミノな

ど）、ハロゲン化されていてもよいC_{1-6}アルキルスルホニルアミノ（例、メチルスルホニルアミノ、トリフルオロメチルスルホニルアミノ、エチルスルホニルアミノなど）、置換基を有していてもよいC_{6-14}アリールスルホニルアミノ（例、４－メトキシフェニルスルホニルアミノなど）などである。

ここで、「置換基を有していてもよいC_{6-14}アリール－カルボキサミド」、「Ｎ－（置換基を有していてもよいC_{6-14}アリール－カルボニル）－Ｎ－C_{1-6}アルキルアミノ」、「置換基を有していてもよいC_{7-19}アラルキル－カルボキサミド」、「置換基を有していてもよい芳香族複素環－カルボキサミド」、「置換基を有していてもよいC_{6-14}アリールアミノカルボニルアミノ」および「置換基を有していてもよいC_{6-14}アリールスルホニルアミノ」における「置換基」としては、前記「置換基を有していてもよいC_{7-19}アラルキル」における「置換基」として例示したものが挙げられる。置換基の数は、例えば1ないし5個、好ましくは1ないし3個である。置換基数が2個以上の場合、各置換基は同一であっても異なっていてもよい。

【００５７】

前記「アシルオキシ」としては、例えば、前記「アシル」1個で置換されたオキシが挙げられ、好ましくは、式・－Ｏ－COR^7、－Ｏ－$COOR^7$、－Ｏ－$CONHR^7$、－$PO(OH)-OR^7$ または－PO_2-R^7 〔式中、R^7は前記R^3と同意義を示す〕で表されるアシルオキシなどが挙げられる。

該「アシルオキシ」は、好ましくは、ハロゲン化されていてもよいC_{1-6}アルキル－カルボニルオキシ（例、アセトキシ、プロパノイルオキシなど）、置換基を有していてもよいC_{6-14}アリール－カルボニルオキシ（例、ベンゾイルオキシ、４－メトキシベンゾイルオキシなど）、ハロゲン化されていてもよいC_{1-6}アルコキシ－カルボニルオキシ（例、メトキシカルボニルオキシ、トリフルオロメトキシカルボニルオキシ、エトキシカルボニルオキシ、プロポキシカルボニルオキシ、ブトキシカルボニルオキシなど）、モノ－C_{1-6}アルキル－カルバモイルオキシ（例、メチルカルバモイルオキシ、エチルカルバモイルオキシなど）、ジ－C_{1-6}アルキル－カルバモイルオキシ（例、ジメチルカルバモイルオキシ、ジエチルカルバモイルオキシなど）、置換基を有していてもよいC_{6-14}アリール－カルバモイルオキ

シ(例、フェニルカルバモイルオキシ、ナフチルカルバモイルオキシなど)、ニコチノイルオキシなどである。

【００５８】

なお、「置換基を有していてもよいC_{6-14}アリール－カルボニルオキシ」、「置換基を有していてもよいC_{6-14}アリール－カルバモイルオキシ」における「置換基」としては、前記「置換基を有していてもよいC_{7-19}アラルキル」における「置換基」として例示したものが挙げられる。置換基の数は、例えば1ないし5個、好ましくは1ないし3個である。置換基数が2個以上の場合、各置換基は同一であっても異なっていてもよい。

【００５９】

Ar^1で示される「置換基を有していてもよい芳香族基」における「置換基」である「置換基を有していてもよい5ないし7員非芳香族複素環基」としては、例えば4,5－ジヒドロ－1,3－オキサゾール－2－イル、4,5－ジヒドロ－1,3－チアゾール－2－イル、4,5－ジヒドロ－1H－2－イミダゾリルなどが挙げられる。該「置換基を有していてもよい5ないし7員非芳香族複素環基」における「置換基」としては、前記「置換基を有していてもよい5ないし7員飽和環状アミノ」における「置換基」として例示したものが用いられる。

Ar^1で示される「置換基を有していてもよい芳香族基」における「置換基」である「アシル」、「アシルオキシ」、「アシルアミノ」としては、ぞれぞれ前記「置換基を有していてもよい5ないし10員芳香族複素環基」における「置換基」として例示したものが用いられる。

【００６０】

Ar^1で示される芳香族基は、好ましくは、「炭素数６ないし１４の単環式または縮合多環式芳香族炭化水素基（好ましくはフェニルなど）」、「炭素数６ないし１４の単環式または縮合多環式芳香族炭化水素基が２または３個単結合で直結した芳香環集合体から任意の水素原子1個を除いた基（好ましくは2－,3－または4－ビフェニリルなど）」などである。

【００６１】

Ar^1で示される「置換基を有していてもよい芳香族基」における「置換基」は

、好ましくは、ハロゲン原子（好ましくはフッ素、塩素、臭素など）；ニトロ；C_{1-3}アルキレンジオキシ（好ましくはメチレンジオキシなど），ハロゲン化されていてもよいC_{1-6}アルキル（好ましくは、メチル、エチル、プロピル、トリフルオロメチルなど）；ヒドロキシ－C_{1-6}アルキル（好ましくは、ヒドロキシメチルなど）；ハロゲン化されていてもよいC_{1-6}アルコキシ（好ましくは、メトキシなど）；ハロゲン化されていてもよいC_{1-6}アルキルチオ（好ましくは、メチルチオなど）；ヒドロキシ；置換基を有していてもよいC_{7-19}アラルキルオキシ（好ましくはベンジルオキシ、４－メトキシベンジルオキシなど）；置換基を有していてもよいC_{6-14}アリールオキシ（好ましくはフェニルオキシなど），アミノ；モノ－C_{1-6}アルキルアミノ（好ましくは、メチルアミノなど），ジ－C_{1-6}アルキルアミノ（好ましくは、ジメチルアミノなど）；置換基を有していてもよく、ベンゼン環と縮合していてもよい5ないし7員飽和環状アミノ（好ましくは1,3-ジオキソ-1,3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イルなど）；置換基を有していてもよい5ないし7員非芳香族複素環基（好ましくは4,5－ジヒドロ－1,3－オキサゾール－2－イルなど）；ホルミル；カルボキシ；置換基を有していてもよいC_{6-14}アリール－カルボニル（好ましくはベンゾイルなど），置換基を有していてもよいC_{6-14}アリール－カルバモイル（好ましくはフェニルカルバモイル、４－メトキシフェニルカルバモイル、３，４－ジメトキシフェニルカルバモイルなど）；置換基を有していてもよい芳香族複素環カルバモイル（例、２－ピリジニルカルバモイル、２－キノリニルカルバモイルなど）；C_{1-6}アルコキシ－カルボニル(好ましくは、メトキシカルボニル、エトキシカルボニルなど)；ハロゲン化されていてもよいC_{1-6}アルキル－カルボキサミド（好ましくはメチルカルボキサミド、トリフルオロメチルカルボキサミドなど）；置換基を有していてもよいC_{6-14}アリール－カルボキサミド（好ましくはフェニルカルボキサミド、２－メトキシフェニルカルボキサミド、４－メトキシフェニルカルボキサミドなど），置換基を有していてもよいC_{7-19}アラルキル－カルボキサミド（好ましくはベンジルカルボキサミドなど）；置換基を有していてもよい芳香族複素環－カルボキサミド（好ましくはベンゾチオフェン－２－イルカルボキサミドなど），Ｎ－（置換基を有していてもよいC_{6-14}アリール－カルボニル）－Ｎ－C_{1-6}アルキルアミノ（好ま

しくはＮ－４－メトキシベンゾイル－Ｎ－メチルアミノなど），置換基を有していてもよいC_{6-14}アリールアミノカルボニルアミノ（好ましくはフェニルアミノカルボニルアミノなど）；置換基を有していてもよいC_{6-14}アリールスルホニルアミノ（好ましくは４－メトキシフェニルスルホニルアミノなど），置換基を有していてもよいC_{6-14}アリール－カルボニルオキシ（好ましくは４－メトキシベンゾイルオキシなど）などである。

【００６２】

Ar^1は、好ましくは、ハロゲン原子（好ましくはフッ素、塩素、臭素など）；ニトロ；C_{1-3}アルキレンジオキシ（好ましくはメチレンジオキシなど），ハロゲン化されていてもよいC_{1-6}アルキル（好ましくは、メチル、エチル、プロピル、トリフルオロメチルなど）；ヒドロキシ－C_{1-6}アルキル（好ましくは、ヒドロキシメチルなど）；ハロゲン化されていてもよいC_{1-6}アルコキシ（好ましくは、メトキシなど）；ハロゲン化されていてもよいC_{1-6}アルキルチオ（好ましくは、メチルチオなど），ヒドロキシ；置換基を有していてもよいC_{7-19}アラルキルオキシ（好ましくはベンジルオキシ、４－メトキシベンジルオキシなど）；置換基を有していてもよいC_{6-14}アリールオキシ（好ましくはフェニルオキシなど），アミノ；モノ－C_{1-6}アルキルアミノ（好ましくは、メチルアミノなど）；ジ－C_{1-6}アルキルアミノ（好ましくは、ジメチルアミノなど），置換基を有していてもよく、ベンゼン環と縮合していてもよい5ないし7員飽和環状アミノ（好ましくは1,3-ジオキソ-1,3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イルなど）；置換基を有していてもよい5ないし7員非芳香族複素環基（好ましくは4,5－ジヒドロ－1,3－オキサゾール－2－イルなど），ホルミル，カルボキシ，置換基を有していてもよいC_{6-14}アリール－カルボニル（好ましくはベンゾイルなど）；置換基を有していてもよいC_{6-14}アリール－カルバモイル（好ましくはフェニルカルバモイル、４－メトキシフェニルカルバモイル、３，４－ジメトキシフェニルカルバモイルなど）；置換基を有していてもよい芳香族複素環カルバモイル（例、２－ピリジニルカルバモイル、２－キノリニルカルバモイルなど）；C_{1-6}アルコキシ－カルボニル(好ましくは、メトキシカルボニル、エトキシカルボニルなど)；ハロゲン化されていてもよいC_{1-6}アルキル－カルボキサミド（好ましくはメチルカルボキサミ

ド、トリフルオロメチルカルボキサミドなど）；置換基を有していてもよいC_{6-14}アリール－カルボキサミド（好ましくはフェニルカルボキサミド、２－メトキシフェニルカルボキサミド、４－メトキシフェニルカルボキサミドなど），置換基を有していてもよいC_{7-19}アラルキル－カルボキサミド（好ましくはベンジルカルボキサミドなど）；置換基を有していてもよい芳香族複素環－カルボキサミド（好ましくはベンゾチオフェン－２－イルカルボキサミドなど），Ｎ－（置換基を有していてもよいC_{6-14}アリール－カルボニル）－Ｎ－C_{1-6}アルキルアミノ（好ましくはＮ－４－メトキシベンゾイル－Ｎ－メチルアミノなど），置換基を有していてもよいC_{6-14}アリールアミノカルボニルアミノ（好ましくはフェニルアミノカルボニルアミノなど）；置換基を有していてもよいC_{6-14}アリールスルホニルアミノ（好ましくは４－メトキシフェニルスルホニルアミノなど）；置換基を有していてもよいC_{6-14}アリール－カルボニルオキシ（好ましくは４－メトキシベンゾイルオキシなど）などから選ばれる置換基をそれぞれ１または２個有していてもよいフェニルまたはビフェニリル（好ましくは４－ビフェニリル）である。

【００６３】

Ar^1は、さらに好ましくは、置換基を有していてもよいC_{7-19}アラルキルオキシ（好ましくはベンジルオキシ、４－メトキシベンジルオキシなど）；置換基を有していてもよいC_{6-14}アリールオキシ（好ましくはフェニルオキシなど）；置換基を有していてもよいC_{6-14}アリール－カルボニル（好ましくはベンゾイルなど）；置換基を有していてもよいC_{6-14}アリール－カルバモイル（好ましくはフェニルカルバモイル、４－メトキシフェニルカルバモイル、３，４－ジメトキシフェニルカルバモイルなど）；置換基を有していてもよい芳香族複素環カルバモイル（例、２－ピリジニルカルバモイル、２－キノリニルカルバモイルなど）；置換基を有していてもよいC_{6-14}アリール－カルボキサミド（好ましくはフェニルカルボキサミド、２－メトキシフェニルカルボキサミド、４－メトキシフェニルカルボキサミドなど），置換基を有していてもよいC_{7-19}アラルキル－カルボキサミド（好ましくはベンジルカルボキサミドなど）；芳香族複素環－カルボキサミド（好ましくはベンゾチオフェン－２－イルカルボキサミドなど）；Ｎ－（置

873
872

換基を有していてもよいC_{6-14}アリール－カルボニル）－Ｎ－C_{1-6}アルキルアミノ（好ましくはＮ－４－メトキシベンゾイル－Ｎ－メチルアミノなど）；置換基を有していてもよいC_{6-14}アリールアミノカルボニルアミノ（好ましくはフェニルアミノカルボニルアミノなど），置換基を有していてもよいC_{6-14}アリールスルホニルアミノ（好ましくは４－メトキシフェニルスルホニルアミノなど）；および置換基を有していてもよいC_{6-14}アリール－カルボニルオキシ（好ましくは４－メトキシベンゾイルオキシなど）から選ばれる置換基をそれぞれ１または２個有していてもよいフェニルまたはビフェニリル（好ましくは４－ビフェニリル）である。

【００６４】

ＸおよびＹで示される「主鎖の原子数１ないし６のスペーサー」とは、主鎖の原子が１ないし６個連なっている間隔を意味する。ここで、「主鎖の原子数」は、主鎖の原子が最小となるように数えるものとする。例えば１，２－シクロペンチレンの原子数を２個、１，３－シクロペンチレンの原子数を３個として数える。

「主鎖の原子数１ないし６のスペーサー」としては、例えば－Ｏ－、－Ｓ－、－ＣＯ－、－ＳＯ－、－SO_2－、－NR^8－（R^8は水素原子、ハロゲン化されていてもよいC_{1-6}アルキル、ハロゲン化されていてもよいC_{1-6}アルキル－カルボニル、ハロゲン化されていてもよいC_{1-6}アルキルスルホニル）、ハロゲン化されていてもよい2価のC_{1-6}非環式炭化水素基、および２価のC_{5-8}単環式非芳香族炭化水素基から選ばれる1ないし3個からなる2価基などが挙げられる。

【００６５】

ここで、「ハロゲン化されていてもよいC_{1-6}アルキル」としては、前記「置換基を有していてもよい芳香族基」における「置換基」として例示したものが用いられる。

「ハロゲン化されていてもよいC_{1-6}アルキル－カルボニル」、「ハロゲン化されていてもよいC_{1-6}アルキルスルホニル」としては、それぞれ前記「置換基を有していてもよいC_{7-19}アラルキル」における「置換基」として例示したものが用いられる。

【００６６】

「ハロゲン化されていてもよい2価のC_{1-6}非環式炭化水素基」における「2価のC_{1-6}非環式炭化水素基」としては、例えば、1ないし5個、好ましくは1ないし3個のハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)をそれぞれ有していてもよい

(1)C_{1-6}アルキレン(例えば、$-CH_2-$、$-(CH_2)_2-$、$-(CH_2)_3-$、$-(CH_2)_4-$、$-(CH_2)_5-$、$-(CH_2)_6-$、$-CH(CH_3)-$、$-C(CH_3)_2-$、$-CH(CF_3)-$、$-(CH(CH_3))_2-$、$-(CF_2)_2-$、$-(CH_2)_2\ C(CH_3)_2-$、$-(CH_2)_3\ C(CH_3)_2-$など)；

(2)C_{2-6}アルケニレン(例えば、$-CH=CH-$、$-CH_2-CH=CH-$、$-CH_2-CF=CH-$、$-C(CH_3)_2-CH=CH-$、$-CH_2-CH=CH-CH_2-$、$-CH_2-CH_2-CH=CH-$、$-CH=CH-CH=CH-$、$-CH=CH-CH_2-CH_2-CH_2-$など)；

(3)C_{2-6}アルキニレン(例えば、$-C\equiv C-$、$-CH_2-C\equiv C-$、$-CH_2-C\equiv C-CH_2-CH_2-$など) などが挙げられる。

【００６７】

該「２価のC_{5-8}単環式非芳香族炭化水素基」としては、例えばC_{5-8}シクロアルカン、C_{5-8}シクロアルケンから任意の２個の水素原子を除いてできる２価基が挙げられる。具体例としては、例えば１，２－シクロペンチレン；１，３－シクロペンチレン，１，２－シクロヘキシレン；１，３－シクロヘキシレン；１，４－シクロヘキシレン，１，２－シクロヘプチレン，１，３－シクロヘプチレン，１，４－シクロヘプチレン，３－シクロヘキセン－１，４－イレン，３－シクロヘキセン－１，２－イレン，２，５－シクロヘキサジエン－１，４－イレンなどが挙げられる。なかでも$_{5-8}$シクロアルキレンが好ましい。

【００６８】

XおよびYで示される「主鎖の原子数１ないし６のスペーサー」は、好ましくは－O－、－S－、－CO－、－SO－、$-SO_2-$、$-NR^8-$（R^8は前記と同意義）、およびハロゲン化されていてもよい2価のC_{1-6}非環式炭化水素基から選ばれる1ないし3個からなる2価基である。

【００６９】

該「主鎖の原子数１ないし６のスペーサー」の好適な例としては、

875
874

(1)C_{1-6}アルキレン(例えば、$-CH_2-$、$-(CH_2)_2-$、$-(CH_2)_3-$、$-(CH_2)_4-$、$-(CH_2)_5-$、$-(CH_2)_6-$、$-CHCH_3-$、$-C(CH_3)_2-$、$-CH(CF_3)-$、$-(CH(CH_3))_2-$、$-(CF_2)_2-$、$-(CH_2)_2\ C(CH_3)_2-$、$-(CH_2)_3\ C(CH_3)_2-$など)；

(2)C_{2-6}アルケニレン(例えば、$-CH=CH-$、$-CH_2-CH=CH-$、$-CH_2-CF=CH-$、$-C(CH_3)_2-CH=CH-$、$-CH_2-CH=CH-CH_2-$、$-CH_2-CH_2-CH=CH-$、$-CH=CH-CH=CH-$、$-CH=CH-CH_2-CH_2-CH_2-$など)，

(3)C_{2-6}アルキニレン(例えば、$-C\equiv C-$、$-CH_2-C\equiv C-$、$-CH_2-C\equiv C-CH_2-CH_2-$など)；

(4) $-(CH_2)_{w1}O(CH_2)_{w2}-$、$-(CH_2)_{w1}S(CH_2)_{w2}-$、
$-(CH_2)_{w1}CO(CH_2)_{w2}-$、$-(CH_2)_{w1}SO(CH_2)_{w2}-$、
$-(CH_2)_{w1}SO_2(CH_2)_{w2}-$、$-(CH_2)_{w1}NR^8(CH_2)_{w2}-$；

(5) $-(CH_2)_{w3}CONR^8(CH_2)_{w4}-$、$-(CH_2)_{w3}NR^8CO(CH_2)_{w4}-$、
$-(CH_2)_{w3}SO_2NR^8(CH_2)_{w4}-$、$-(CH_2)_{w3}NR^8SO_2(CH_2)_{w4}-$、
$-(CH_2)_{w3}COO(CH_2)_{w4}-$；

(6) $-(CH_2)_{w5}NR^8CONR^{8b}(CH_2)_{w6}-$；

(R^8は前記と同意義を；R^{8b}はR^8と同意義を；w1およびw2は０ないし５の整数を、かつw1＋w2が０ないし５を，w3およびw4は０ないし４の整数を、かつw3＋w4が０ないし４を；w5およびw6は０ないし３の整数を、かつw5＋w6が０ないし３を示す）などが挙げられる。

【００７０】

Ｘで示される「主鎖の原子数１ないし６のスペーサー」は、さらに好ましくは$-(CH_2)_{w1}O(CH_2)_{w2}-$　(記号は前記と同意義を示す)、$-CONH-$などである。

Ｙで示される「主鎖の原子数１ないし６のスペーサー」は、さらに好ましくはC_{1-3}アルキレン(例えば、$-CH_2-$、$-(CH_2)_2-$、$-(CH_2)_3-$など)、$-(CH_2)_{w3}CONH(CH_2)_{w4}-$、$-(CH_2)_{w3}COO(CH_2)_{w4}-$　(記号は前記と同意義を示す)などである。

【００７１】

Arで示される「4ないし8員非芳香環と縮合していてもよく、さらに置換基を有していてもよい単環式芳香環」における「置換基」および「単環式芳香環」とし

ては、前記Ar^1で示される「置換基を有していてもよい芳香族基」における「置換基」および「芳香族基」としてそれぞれ例示したものが用いられる。置換基の数は、例えば1ないし5個、好ましくは1ないし3個である。置換基数が2個以上の場合、各置換基は同一であっても異なっていてもよい。

【００７２】

該置換基は、好ましくはホルミル、ハロゲン化されていてもよいC_{1-6}アルキルーカルボニルホルミル、ハロゲン化されていてもよいC_{1-6}アルキルスルホニルなどである。

ここで、「ハロゲン化されていてもよいC_{1-6}アルキルーカルボニル」および「ハロゲン化されていてもよいC_{1-6}アルキルスルホニル」としては、それぞれ前記「置換基を有していてもよいC_{7-19}アラルキル」における「置換基」として例示したものが用いられる。

【００７３】

「4ないし8員非芳香環と縮合していてもよく、さらに置換基を有していてもよい単環式芳香環」における「4ないし8員非芳香環」としては、C_{4-8}単環式非芳香族炭化水素環、4ないし8員単環式非芳香族複素環などが挙げられる。

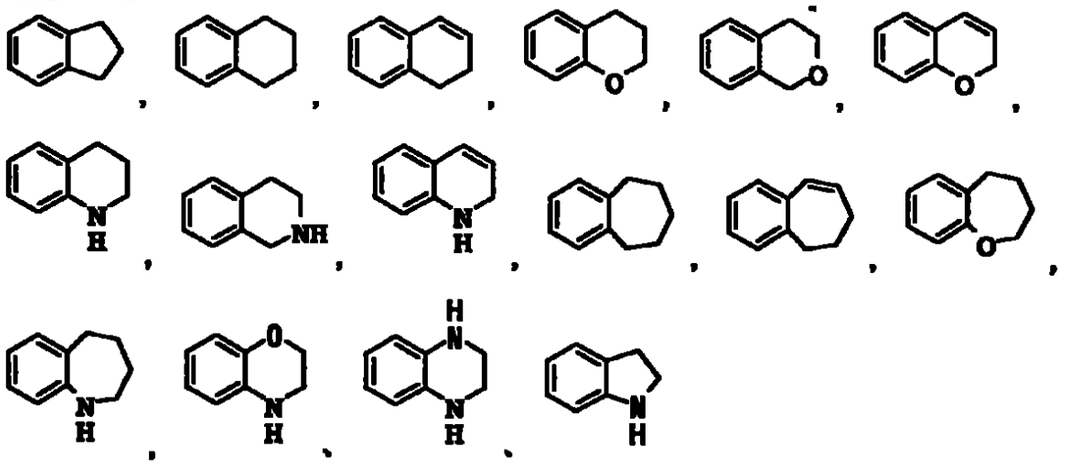
該「C_{4-8}単環式非芳香族炭化水素環」としては、例えばC_{4-8}シクロアルカン、C_{4-8}シクロアルケンなどが挙げられる。具体例としては、例えばシクロブタン、シクロペンタン、シクロヘキサン、シクロヘプタン、シクロオクタン、シクロペンテン、シクロヘキセン、シクロヘプテンなどが挙げられる。なかでも、シクロペンタン、シクロヘキサン、シクロヘプタンなどが好ましい。

該「4ないし8員単環式非芳香族複素環」としては、例えばアゼチジン、ピロリジン、ピロリン、ピラゾリジン、２－または３－ピラゾリン、イミダゾリン、ピペリジン、ピペラジン、アゼピン、アゾカン、オキサン、オキシン、オキセパン、オキサゾリジン、２－オキサゾリン、チアゾリジン、２－チアゾリン、モルホリン、チオモルホリンなどが挙げられる。

【００７４】

Arに関し、「4ないし8員非芳香環と縮合し、さらに置換基を有していてもよい単環式芳香環」の具体例としては、例えば

【化１７】

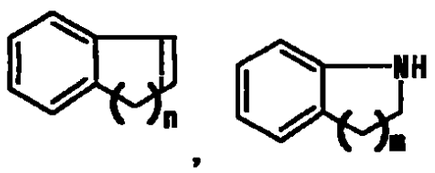


などが挙げられる。

【００７５】

Arは、好ましくは、ベンゼン、ピリジン、または式

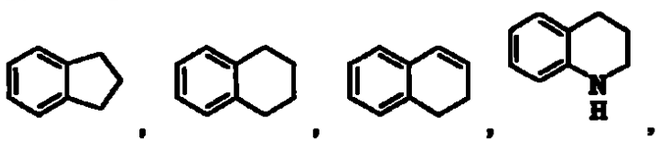
【化１８】



［式中、－－－－－－は単結合または二重結合を；mおよびnはそれぞれ１ないし４の整数を示す］で表される環である。

Arは、さらに好ましくは、ベンゼン、ピリジン、

【化１９】



などである。

【００７６】

R^1およびR^2で示される「置換基を有していてもよいC_{1-6}アルキル」における「C_{1-6}アルキル」としては、例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec－ブチル、tert－ブチル、ペンチル、ヘキシルなどが挙げられる。なかでもメチル、エチル、プロピルなどが好ましい。

878
877

該「置換基を有していてもよいC_{1-6}アルキル」における「置換基」としては、例えば、ハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)、C_{1-3}アルキレンジオキシ(例、メチレンジオキシ、エチレンジオキシなど)、ニトロ、シアノ、ハロゲン化されていてもよいC_{3-6}シクロアルキル、ハロゲン化されていてもよいC_{1-6}アルコキシ、ハロゲン化されていてもよいC_{1-6}アルキルチオ、ヒドロキシ、アミノ、モノ－C_{1-6}アルキルアミノ(例、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、イソプロピルアミノ、ブチルアミノなど)、ジ－C_{1-6}アルキルアミノ(例、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、ジプロピルアミノ、ジブチルアミノ、エチルメチルアミノなど)、ホルミル、カルボキシ、カルバモイル、チオカルバモイル、ハロゲン化されていてもよいC_{1-6}アルキル－カルボニル、C_{1-6}アルコキシ－カルボニル(例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、tert－ブトキシカルボニルなど)、モノ－C_{1-6}アルキル－カルバモイル(例、メチルカルバモイル、エチルカルバモイルなど)、ジ－C_{1-6}アルキル－カルバモイル(例、ジメチルカルバモイル、ジエチルカルバモイル、エチルメチルカルバモイルなど)、ハロゲン化されていてもよいC_{1-6}アルキルスルホニル、ホルミルアミノ、ハロゲン化されていてもよいC_{1-6}アルキル－カルボキサミド、C_{1-6}アルコキシ－カルボキサミド(例、メトキシカルボキサミド、エトキシカルボキサミド、プロポキシカルボキサミド、ブトキシカルボキサミドなど)、C_{1-6}アルキルスルホニルアミノ(例、メチルスルホニルアミノ、エチルスルホニルアミノなど)、C_{1-6}アルキル－カルボニルオキシ(例、アセトキシ、プロパノイルオキシなど)、C_{1-6}アルコキシ－カルボニルオキシ(例、メトキシカルボニルオキシ、エトキシカルボニルオキシ、プロポキシカルボニルオキシ、ブトキシカルボニルオキシなど)、モノ－C_{1-6}アルキル－カルバモイルオキシ(例、メチルカルバモイルオキシ、エチルカルバモイルオキシなど)、ジ－C_{1-6}アルキル－カルバモイルオキシ(例、ジメチルカルバモイルオキシ、ジエチルカルバモイルオキシなど)、置換基を有していてもよい芳香族基などが挙げられる。置換基の数は、例えば1ないし5個、好ましくは1ないし3個である。置換基数が2個以上の場合、各置換基は同一であっても異なっていてもよい。

879
878

【００７７】

ここで、「ハロゲン化されていてもよいC_{3-6}シクロアルキル」、「ハロゲン化されていてもよいC_{1-6}アルコキシ」、「ハロゲン化されていてもよいC_{1-6}アルキルチオ」としては、前記「置換基を有していてもよい芳香族基」における「置換基」として例示したものが用いられる。

「ハロゲン化されていてもよいC_{1-6}アルキルーカルボニル」、「ハロゲン化されていてもよいC_{1-6}アルキルスルホニル」、「ハロゲン化されていてもよいC_{1-6}アルキルーカルボキサミド」としては、前記「置換基を有していてもよいC_{7-19}アラルキル」における「置換基」として例示したものが用いられる。

「置換基を有していてもよい芳香族基」としては、前記Ar^1として例示したものが用いられる。

【００７８】

R^1とR^2とが隣接する窒素原子と共に形成する「置換基を有していてもよい含窒素複素環」における「含窒素複素環」としては、例えば、炭素原子以外に少なくとも1個の窒素原子を含み、窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子をさらに含んでいてもよい3ないし8員含窒素複素環が挙げられる。具体例としては、例えば、アジリジン、アゼチジン、モルホリン、チオモルホリン、ピペリジン、ピペラジン、ピロリジン、ヘキサメチレンイミン、ヘプタメチレンイミン、ヘキサヒドロピリミジン、1,4－ジアゼパン、およびこれらの不飽和環状アミン(例、1,2,5,6－テトラヒドロピリジンなど)などが挙げられる。なかでもモルホリン、ピペリジン、ピペラジン、ピロリジンなどが好ましい。

該「置換基を有していてもよい含窒素複素環」における「置換基」としては、例えば、前記「置換基を有していてもよい5ないし7員飽和環状アミノ」における「置換基」として例示したものが用いられる。置換基の数は、例えば1ないし5個、好ましくは1ないし3個である。置換基数が2個以上の場合、各置換基は同一であっても異なっていてもよい。

【００７９】

R^1およびR^2は、好ましくは、C_{1-6}アルキルであり、さらに好ましくは、メチル

、エチル、プロピルなどである。

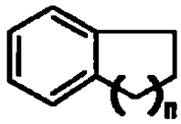
また、R^1とR^2とが隣接する窒素原子と共にピペリジノ、ピロリジン－1－イルなどを形成する場合も好ましい。

また、R^1およびR^2の少なくとも一方が、置換基を有していてもよいC_{1-6}アルキルを示す場合が好ましく、特に、R^1およびR^2が共に置換基を有していてもよいC_{1-6}アルキルを示す場合が好適である。

【００８０】

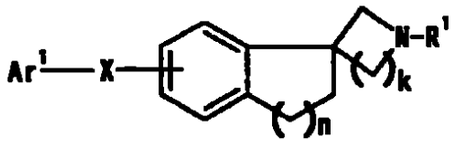
R^2は、Arとともにスピロ環を形成していてもよい。例えばArが式

【化２０】



（式中、ｎは１ないし４の整数を示す）で表される環であり、Ｙがメチレンである場合、R^2はArとともにスピロ環を形成することができ、該スピロ環としては、例えば

【化２１】

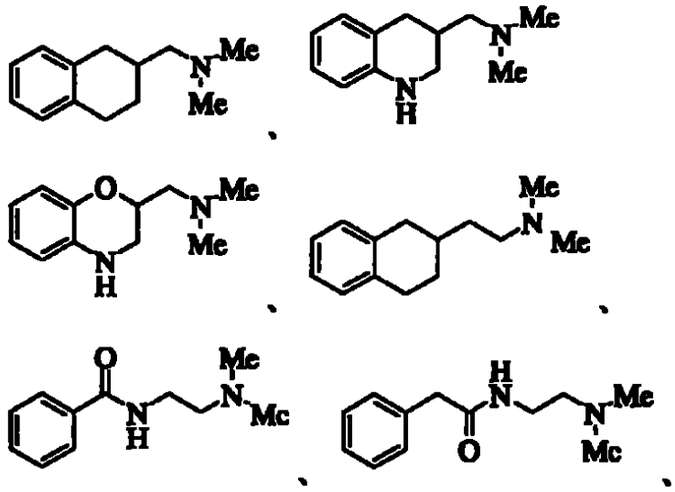


（式中、ｋ（Ar環とＮとを－(CH_2)ｋ－で連結する）は１ないし４の整数を、その他の記号は前記と同意義を示す）などが挙げられる。

【００８１】

式（Ｉ）において、部分構造式：Ar－Ｙ－Ｎ$(R^1)R^2$（式中の記号は前記と同意義を示す）の好適な例としては、例えば

【化２２】

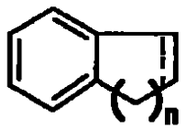


などが挙げられる。

【００８２】

式（Ｉ）で表される化合物のうち、ＸがCONHであり、Arが式

【化２３】



（式中、－－－－－－は単結合または二重結合を，ｎは１ないし４の整数を示す）で表される環である化合物（ただし、Ｎ－［２－（Ｎ，Ｎ－ジメチルアミノ）メチル－６－テトラリニル］－４－ビフェニリルカルボキサミドを除く）、すなわち、式（Ｉ'）で表される化合物（ただし、Ｎ－［２－（Ｎ，Ｎ－ジメチルアミノ）メチル－６－テトラリニル］－４－ビフェニリルカルボキサミドを除く）は、新規化合物である。

また、式（Ｉ'）で表される化合物の好適な例としては、式（Ｉ''）で表される化合物および式（Ｉ'''）で表される化合物が挙げられる。

【００８３】

化合物（Ｉ）または（Ｉ'）の塩としては、例えば、無機塩基との塩、アンモニウム塩、有機塩基との塩、無機酸との塩、有機酸との塩、塩基性または酸性アミノ酸との塩などが挙げられる。

無機塩基との塩の好適な例としては、例えば、ナトリウム塩、カリウム塩などのアルカリ金属塩；カルシウム塩、マグネシウム塩、バリウム塩などのアルカリ土類金属塩；アルミニウム塩などが挙げられる。

有機塩基との塩の好適な例としては、例えば、トリメチルアミン、トリエチルアミン、ピリジン、ピコリン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、ジシクロヘキシルアミン、N,N－ジベンジルエチレンジアミンなどとの塩が挙げられる。

無機酸との塩の好適な例としては、例えば、塩酸、臭化水素酸、硝酸、硫酸、リン酸などとの塩が挙げられる。

有機酸との塩の好適な例としては、例えば、ギ酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、フマル酸、シュウ酸、酒石酸、マレイン酸、クエン酸、コハク酸、リンゴ酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p－トルエンスルホン酸などとの塩が挙げられる。

塩基性アミノ酸との塩の好適な例としては、例えば、アルギニン、リジン、オルニチンなどとの塩が挙げられ、酸性アミノ酸との塩の好適な例としては、例えば、アスパラギン酸、グルタミン酸などとの塩が挙げられる。

これらの塩のなかでも、薬学的に許容し得る塩が好ましい。例えば、化合物（Ｉ）または（Ｉ'）は、酸性官能基を有する場合、アルカリ金属塩(例えば、ナトリウム塩、カリウム塩など)、アルカリ土類金属塩(例えば、カルシウム塩、マグネシウム塩、バリウム塩など)などの無機塩、アンモニウム塩などを形成していてもよい。また、化合物（Ｉ）または（Ｉ'）は、塩基性官能基を有する場合、塩酸塩、硫酸塩、リン酸塩、臭化水素酸塩などの無機塩，または酢酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、コハク酸塩、メタンスルホン酸塩、p－トルエンスルホン酸塩、クエン酸塩、酒石酸塩などの有機塩を形成していてもよい。

【００８４】

化合物（Ｉ）および（Ｉ'）（以下、本発明化合物と略記することがある）は、無水物、水和物のいずれであってもよい。水和物の場合、0.5ないし3個の水分子を有していてもよい

さらに、本発明化合　は、同位元素（例、^{3}H、^{14}C、^{35}Sなど）で標識され

ていてもよい。

【００８５】

本発明化合物が、光学異性体、立体異性体、位置異性体、回転異性体を含有する場合には、これらも本発明化合物として含有されるとともに、自体公知の合成手法、分離手法によりそれぞれを単品として得ることができる。例えば、本発明化合物に光学異性体が存在する場合には、該化合物から分割された光学異性体も本発明化合物に包含される。

該光学異性体は、自体公知の方法により製造することができる。具体的には、光学活性な合成中間体を用いる、または、最終物のラセミ体の混合物を常法に従って光学分割することにより光学異性体を得る。

【００８６】

光学分割法としては、自体公知の方法、例えば、以下に詳述する分別再結晶法、キラルカラム法、ジアステレオマー法等が用いられる。

1)分別再結晶法

ラセミ体と光学活性な化合物(例えば、(+)－マンデル酸、(－)－マンデル酸、(+)－酒石酸、(－)－酒石酸、(+)－1－フェネチルアミン、(－)－1－フェネチルアミン、シンコニン、(－)－シンコニジン、ブルシンなど)と塩を形成させ、これを分別再結晶法によって分離し、所望により、中和工程を経てフリーの光学異性体を得る方法。

2)キラルカラム法

【００８７】

ラセミ体またはその塩を光学異性体分離用カラム(キラルカラム)にかけて分離する方法。例えば液体クロマトグラフィの場合、ENANTIO－OVM(トーソー社製)あるいは、ダイセル社製 CHIRALシリーズなどのキラルカラムに光学異性体の混合物を添加し、水、種々の緩衝液(例えば、リン酸緩衝液)、有機溶媒(例えば、エタノール、メタノール、イソプロパノール、アセトニトリル、トリフルオロ酢酸、ジエチルアミンなど)を単独あるいは混合した溶液として展開させることにより、光学異性体を分離する。また、例えば、ガスクロマトグラフィーの場合、CP－Chirasil－DeX CB(ジーエルサイエンス社製)などのキラルカラムを使用して分

離する。

3)ジアステレオマー法

ラセミ体の混合物を光学活性な試薬と化学反応によってジアステレオマーの混合物とし、これを通常の分離手段(例えば、分別再結晶、クロマトグラフィ法等)などを経て単一物質とした後、加水分解反応などの化学的な処理により光学活性な試薬部位を切り離すことにより光学異性体を得る方法。例えば、本発明化合物が分子内にヒドロキシまたは1,2級アミノを有する場合、該化合物と光学活性な有機酸(例えば、MTPA〔α－メトキシ－α－(トリフルオロメチル)フェニル酢酸〕、(－)－メントキシ酢酸等)などとを縮合反応に付すことにより、それぞれエステル体またはアミド体のジアステレオマーを得ることができる。一方、本発明化合物がカルボン酸基を有する場合、該化合物と光学活性アミンまたはアルコール試薬とを縮合反応に付すことにより、それぞれアミド体またはエステル体のジアステレオマーが得られる。分離されたジアステレオマーは、酸加水分解あるいは塩基性加水分解反応に付すことにより、元の化合物の光学異性体に変換される。

【００８８】

化合物（Ｉ'）のプロドラッグは、生体内における生理条件下で酵素や胃酸等による反応により化合物（Ｉ'）に変換する化合物、すなわち酵素的に酸化、還元、加水分解等を起こして化合物（Ｉ'）に変化する化合物、胃酸等により加水分解などを起こして化合物（Ｉ'）に変化する化合物をいう。化合物（Ｉ'）のプロドラッグとしては、化合物（Ｉ'）のアミノ基がアシル化、アルキル化、りん酸化された化合物［例、化合物（Ｉ'）のアミノ基がエイコサノイル化、アラニル化、ペンチルアミノカルボニル化、（５－メチル－２－オキソ－１，３－ジオキソレン－４－イル）メトキシカルボニル化、テトラヒドロフラニル化、ピロリジルメチル化、ピバロイルオキシメチル化、ｔｅｒｔ－ブチル化された化合物など］；化合物（Ｉ'）の水酸基がアシル化、アルキル化、りん酸化、ほう酸化された化合物（例、化合物（Ｉ'）の水酸基がアセチル化、パルミトイル化、プロパノイル化、ピバロイル化、サクシニル化、フマリル化、アラニル化、ジメチルアミノメチルカルボニル化された化合物など）；化合物（Ｉ'）のカルボキシル

基がエステル化、アミド化された化合物［例、化合物（Ｉ'）のカルボキシル基がエチルエステル化、フェニルエステル化、カルボキシメチルエステル化、ジメチルアミノメチルエステル化、ピバロイルオキシメチルエステル化、エトキシカルボニルオキシエチルエステル化、フタリジルエステル化、（５－メチル－２－オキソ－１，３－ジオキソレン－４－イル）メチルエステル化、シクロヘキシルオキシカルボニルエチルエステル化、メチルアミド化された化合物など］などが挙げられる。これらの化合物は自体公知の方法によって化合物（Ｉ'）から製造することができる。

また、化合物（Ｉ'）のプロドラッグは、広川書店１９９０年刊「医薬品の開発」第７巻分子設計１６３頁から１９８頁に記載されているような、生理的条件で化合物（Ｉ'）に変化するものであってもよい。

【００８９】

本発明化合物は、自体公知の方法、例えばWO9838156、WO9532967、EP-A533266などに記載の方法、あるいはこれに準する方法にしたがって製造することができる。

例えば、本発明化合物は、以下に詳述する［製造法１］ないし［製造法６］、あるいはこれに準ずる方法によって製造することができる。

なお、原料化合物として用いられる化合物（II）ないし（XI）は、それぞれ塩として用いてもよい。このような塩としては、前記した化合物（Ｉ）または（Ｉ'）の塩として例示したものが用いられる。

【００９０】

下記の［製造法１］ないし［製造法６］において、アルキル化反応、加水分解反応、アミノ化反応、エステル化反応、アミド化反応、エステル化反応、エーテル化反応、酸化反応、還元反応などを行う場合、これらの反応は、自体公知の方法にしたがって行われる。このような方法としては、例えばオーガニック　ファンクショナル　グループ　プレパレーションズ（ＯＲＧＡＮＩＣ　ＦＵＮＣＴＩＯＮＡＬ　ＧＲＯＵＰ　ＰＲＥＰＡＲＡＴＩＯＮＳ）第２版、アカデミックプレス社（ＡＣＡＤＥＭＩＣ　ＰＲＥＳＳ，　ＩＮＣ　）１９８９年刊，コンプリヘンシブ・オーガニック・トランスフォーメーション（Comprehensive Organic Tr

ansformations) VCH Publishers Inc，1989年刊等に記載の方法などが挙げられる。

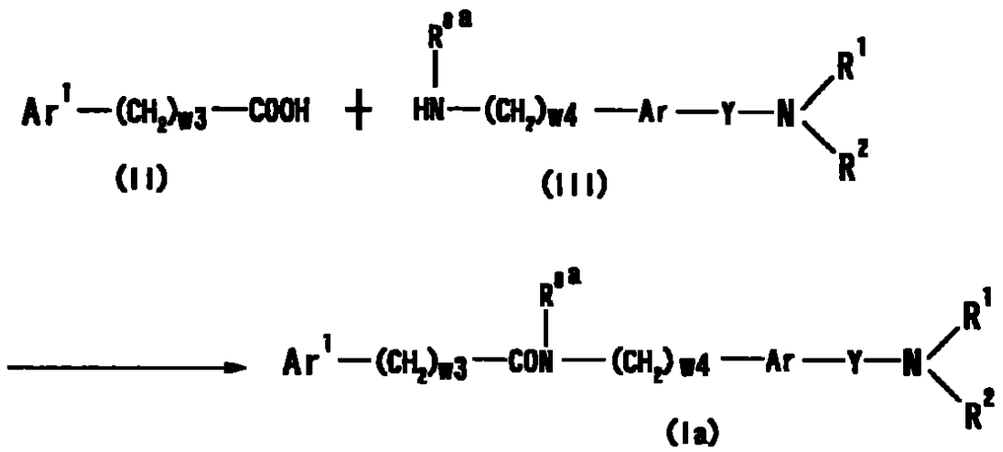
【００９１】

[製造法１]

式（Ｉ）においてＸが－$(CH_2)_{w3}CONR^{8a}(CH_2)_{w4}$－である化合物（Ｉａ）は、例えば下記アミド化反応によって製造される。

（アミド化反応）

【化２４】



[式中、R^{8a}は水素原子またはハロゲン化されていてもよいC_{1-6}アルキルを，その他の記号は前記と同意義を示す]

該「ハロゲン化されていてもよいC_{1-6}アルキル」としては、前記「置換基を有していてもよい芳香族基」における「置換基」として例示したものが用いられる。

該「アミド化反応」には、下記の「脱水縮合剤を用いる方法」と「カルボキシの反応性誘導体を用いる方法」が含まれる。

【００９２】

i）脱水縮合剤を用いる方法

化合物(III)、1ないし5当量の化合物(II)、および1ないし2当量の脱水縮合剤を、不活性溶媒中で反応させる。必要に応じ、1ないし1 5当量の1－ヒドロキシベンゾトリアゾール(HOBT)および(または)触媒量ないし5当量の塩基の共存下に反応を行ってもよい。

該「脱水縮合剤」としては、例えばジシクロヘキシルカルボジイミド(DCC)、１－エチル－3－(3－ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド 塩酸塩(WSC)などがげられる。なかでもWSCが好ましい。

「不活性溶媒」としては、例えば、ニトリル系溶媒(好ましくはアセトニトリル)、アミド系溶媒(好ましくはDMF)、 ハロゲン化炭化水素系溶媒(好ましくはジクロロメタン)、エーテル系溶媒(好ましくはTHF)などが挙げられる。これらは、二種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。

【００９３】

「塩基」としては、例えば

１）例えばアルカリ金属またはアルカリ土類金属の水素化物（例、水素化リチウム、水素化ナトリウム、水素化カリウム、水素化カルシウムなど）、アルカリ金属またはアルカリ土類金属のアミド類（例、リチウムアミド、ナトリウムアミド、リチウムジイソプロピルアミド、リチウムジシクロヘキシルアミド、リチウムヘキサメチルジシラジド、ナトリウムヘキサメチルジシラジド、カリウムヘキサメチルジシラジドなど）、アルカリ金属またはアルカリ土類金属の低級アルコキシド（例、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウム ｔｅｒｔ－ブトキシドなど）などの強塩基；

２）例えば、アルカリ金属またはアルカリ土類金属の水酸化物（例、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム、水酸化バリウムなど）、アルカリ金属またはアルカリ土類金属の炭酸塩（例、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウムなど）、アルカリ金属またはアルカリ土類金属の炭酸水素塩（例、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウムなど）などの無機塩基；および

３）例えば、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、Ｎ－メチルモルホリン、ジメチルアミノピリジン、ＤＢＵ（１，８－ジアザビシクロ［５．４．０］ウンデス－７－エン）、ＤＢＮ（１，５－ジアザビシクロ［４．３．０］ノン－５－エン）などのアミン類，例えばピリジン、イミダゾール、２，６－ルチジンなどの塩基性複素環化合物などの有機塩基などが挙げられる。

上記した塩基のなかでも、トリエチルアミン、4－ジメチルアミノピリジンなどが好ましい。

反応温度は、通常室温（0ないし30℃、以下同様）である。反応時間は、例えば10ないし24時間である。

【００９４】

ii)カルボキシの反応性誘導体を用いる方法

化合物(II)の反応性誘導体と1ないし5当量(好ましくは1ないし3当量)の化合物(III)とを、不活性溶媒中で反応させる。必要に応じ、1ないし10当量、好ましくは1ないし3当量の塩基の共存下に反応を行ってもよい。

化合物(II)の「反応性誘導体」としては、例えば酸ハライド(例、酸クロリド、酸ブロミドなど)、混合酸無水物(例、C_{1-6}アルキルーカルボン酸、C_{6-10}アリールーカルボン酸またはC_{1-6}アルキル炭酸との酸無水物など)、活性エステル(例、置換基を有していてもよいフェノール、1ーヒドロキシベンゾトリアゾールまたはNーヒドロキシスクシンイミドとのエステルなど)などが挙げられる。

該「置換基を有していてもよいフェノール」における「置換基」としては、例えばハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など）、ニトロ、ハロゲン化されていてもよいC_{1-6}アルキル、ハロゲン化されていてもよいC_{1-6}アルコキシが　げられる。置換基の数は、例えば1ないし5個である。

該「ハロゲン化されていてもよいC_{1-6}アルキル」、「ハロゲン化されていてもよいC_{1-6}アルコキシ」としては、前記「置換基を有していてもよい芳香族基」における「置換基」として例示したものが用いられる。

「置換基を有していてもよいフェノール」の具体例としては、例えばフェノール、ペンタクロロフェノール、ペンタフルオロフェノール、pーニトロフェノールなどが挙げられる。反応性誘導体は、好ましくは酸ハライドである。

【００９５】

「不活性溶媒」としては、例えばエーテル系溶媒、ハロゲン化炭化水素系溶媒、芳香族系溶媒、ニトリル系溶媒、アミド系溶媒、ケトン系溶媒、スルホキシド系溶媒、水などが挙げられる。これらは、二種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。なかでも、アセトニトリル、ＴＨＦ、ジクロロメタン、クロロホルムなどが好ましい。

「塩基」としては、前記と同様のものが用いられる。該塩基は、好ましくは、

水素化ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、トリエチルアミン、ピリジンなどである。

反応温度は、通常－20℃ないし50℃、好ましくは室温である。反応時間は、通常5分間ないし40時間、好ましくは1ないし18時間である。

【００９６】

化合物(III)は、自体公知の方法により製造することができる。例えば、6－アミノ－2－(N,N－ジメチルアミノ)メチルテトラリンまたはその塩は、WO9838156に記載の方法にしたがって製造することができる。また、6－アミノ2,3－ジヒドロ－1－(2－ジメチルアミノエチル)－1H－インドール、6－アミノ－3,4－ジヒドロ－4－(2－ジメチルアミノエチル)－2H－1,4－ベンゾオキサジンなどは、WO9532967に記載の方法にしたがって製造することができる。

上記「カルボキシの反応性誘導体を用いる方法」は、式・$Ar^1-(CH_2)_{w3}-SO_2OH$　（式中の基号は前記と同意義を示す）で表されるスルホン酸、または式・$Ar^1-(CH_2)_{w3}-SOOH$　（式中の基号は前記と同意義を示す）で表されるスルフィン酸から、それぞれ対応するスルホンアミド誘導体またはスルフィンアミド誘導体を製造する場合にも適応することができる。

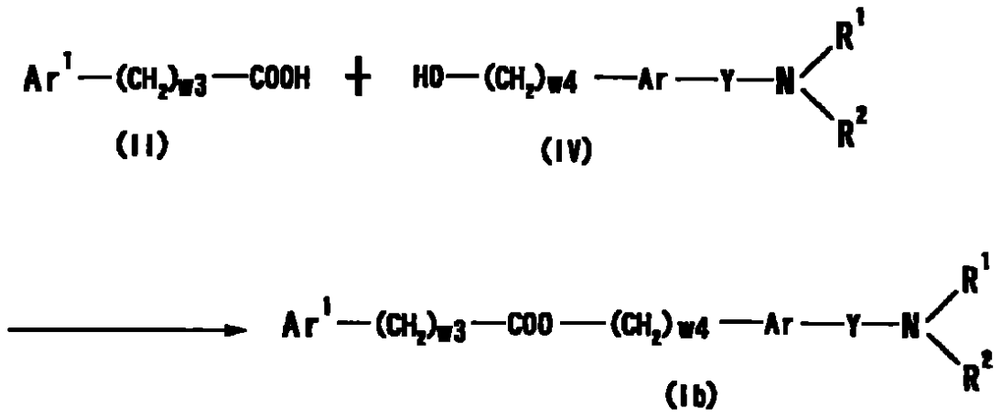
【００９７】

[製造法２]

式（Ｉ）においてＸが$-(CH_2)_{w3}COO(CH_2)_{w4}-$である化合物（Ｉｂ）は、例えば下記エステル化反応によって製造される。

（エステル化反応）

【化２５】



［式中の記号は前記と同意義を示す］

化合物(II)の反応性誘導体と1ないし5当量(好ましくは1ないし3当量)の化合物(IV)とを、不活性溶媒中で反応させる。本反応は、通常、1ないし10当量、好ましくは1ないし3当量の塩基の共存下に行われる。

化合物(II)の「反応性誘導体」としては、前記と同様のものが用いられる。なかでも、酸ハライドが好ましい。

【００９８】

「不活性溶媒」としては、例えばエーテル系溶媒、ハロゲン化炭化水素系溶媒、芳香族系溶媒、ニトリル系溶媒、アミド系溶媒、ケトン系溶媒、スルホキシド系溶媒などが挙げられる。これらは、二種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。なかでも、アセトニトリル、ジクロロメタン、クロロホルムなどが好ましい。

「塩基」としては、前記と同様のものが用いられる。該塩基は、好ましくは、水素化ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、トリエチルアミン、ピリジンなどである。

反応温度は、通常－20℃ないし50℃、好ましくは室温である。反応時間は、通常5分間ないし40時間、好ましくは1ないし18時間である。

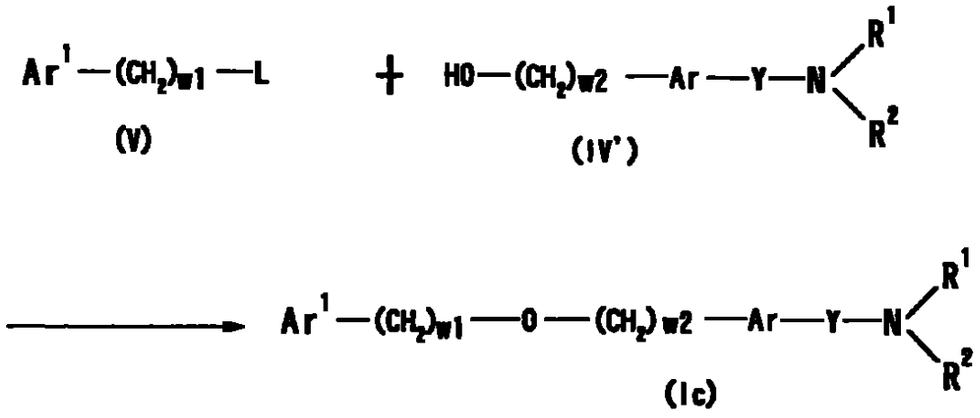
【００９９】

［製造法３］

式（Ｉ）においてＸが－$(CH_2)_{w1}O(CH_2)_{w2}$－である化合物（Ｉｃ）は、例えば下記エーテル化反応によって製造される。

（エーテル化反応）

【化２６】



［式中、Ｌは脱離基を、その他の記号は前記と同意義を示す］

Ｌで示される「脱離基」としては、例えばハロゲン原子（例、塩素、臭素、ヨウ素など）、ハロゲン化されていてもよいC_{1-6}アルキルスルホニルオキシ（例、メタンスルホニルオキシ、エタンスルホニルオキシ、トリフルオロメタンスルホニルオキシなど）、置換基を有していてもよいC_{6-10}アリールスルホニルオキシ、ヒドロキシなどが挙げられる。

該「置換基を有していてもよいC_{6-10}アリールスルホニルオキシ」における「置換基」としては、例えばハロゲン原子（例、塩素、臭素、ヨウ素など）、ハロゲン化されていてもよいC_{1-6}アルキルまたはC_{1-6}アルコキシなどが挙げられる。置換基の数は、例えば１ないし３個である。「置換基を有していてもよいC_{6-10}アリールスルホニルオキシ」の具体例としては、ベンゼンスルホニルオキシ、ｐ－トルエンスルホニルオキシ、１－ナフタレンスルホニルオキシ、２－ナフタレンスルホニルオキシなどが挙げられる。

該「脱離基」は、好ましくは、ハロゲン原子（例、クロロ、ブロモ、ヨードなど）、メタンスルホニルオキシ、トリフルオロメタンスルホニルオキシ、ｐ－トルエンスルホニルオキシなどである。

【０１００】

化合物（IV）と約１ないし５当量（好ましくは１ないし２当量）の化合物(V)とを、塩基の共存下、不活性溶媒中で反応させる。

「塩基」としては、前記と同様のものが用いられる。該塩基は、好ましくは、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム、トリエチルアミン、Ｎ－メチルモルホリン、ピリジンなどである。

塩基の使用量は、通常化合物（V）に対して約１ないし５当量である。

【０１０１】

「不活性溶媒」としては、例えば、アルコール系溶媒、エーテル系溶媒、ハロゲン化炭化水素系溶媒、芳香族系溶媒、ニトリル系溶媒、アミド系溶媒、ケトン系溶媒、スルホキシド系溶媒、水などが挙げられる。これらは、二種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。なかでも、アセトニトリル、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（ＤＭＦ）、アセトン、エタノール、ピリジンなどが好ましい。

反応温度は約－２０℃ないし１００℃、好ましくは室温ないし８０℃である。反応時間は、例えば約０．５時間ないし１日である。

【０１０２】

上記製造法において、脱離基がヒドロキシである場合は、通常、光延反応を用いることができる。

該光延反応では、化合物(V)と0.5ないし5当量(好ましくは1ないし1 5当量)の化合物(IV)とを、0 5ないし5当量(好ましくは1ないし1.5当量)のアセチルジカルボン酸エチルの共存下に、不活性溶媒中で反応させる。

不活性溶媒としては、例えばエーテル系溶媒、ハロゲン化炭化水素系溶媒、芳族系溶媒、ニトリル系溶媒、アミド系溶媒、ケトン系溶媒、スルホキシド系溶媒などが挙げられる。これらは、二種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。なかでも、アセトニトリル、ジクロロメタン、クロロホルムなどが好ましい。

反応温度は、通常－20℃ないし50℃、好ましくは室温である。反応時間は、通常5分間ないし40時間、好ましくは1ないし18時間である。

【０１０３】

化合物(IV)は、自体公知の方法により製造することができる。例えば、3－(N,

N－ジメチルアミノ)メチル－1,2,3,4－テトラヒドロ－7－キノリノール,2－(N,N－ジメチルアミノ)メチル－6－ヒドロキシテトラリン，6－ヒドロキシ－2－ピペリジノメチルテトラリン，2－[2－(N,N－ジメチルアミノ)エチル]－6－ヒドロキシテトラリン，2－(N,N－ジメチルアミノ)メチル－7－ヒドロキシテトラリン，6－ヒドロキシ－2－(N－メチルアミノ)メチルテトラリンなどは、WO9838156に記載された方法にしたがって製造することができる。

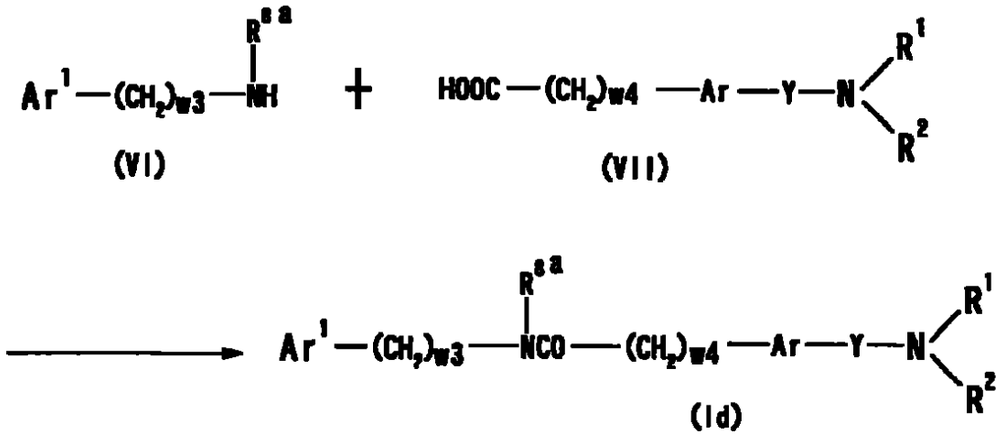
【０１０４】

[製造法４]

式（Ｉ）においてＸが－$(CH_2)_{w3}NR^{8a}CO(CH_2)_{w4}$－である化合物（Ｉｄ）は、例えば下記アミド化反応によって製造される。

（アミド化反応）

【化２７】



[式中の記号は前記と同意義を示す]

本製造法は、前記した製造法1に準じて行われる。

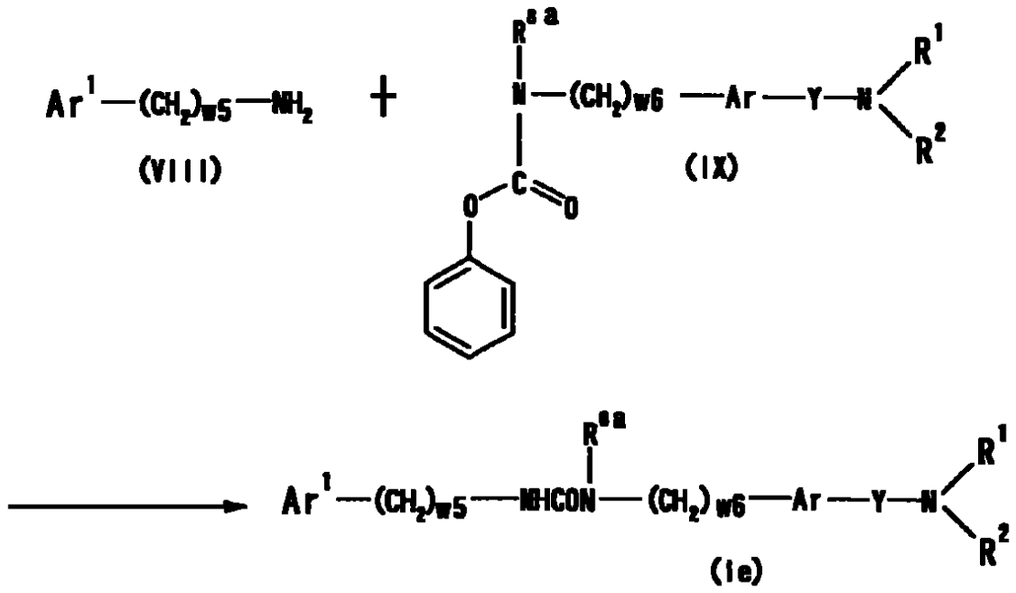
【０１０５】

[製造法５]

式（Ｉ）においてＸが－$(CH_2)_{w5}NHCONR^{8a}(CH_2)_{w6}$－である化合物（Ｉｅ）は、例えば下記ウレア化反応によって製造される。

（ウレア化反応）

【化２８】



［式中の記号は前記と同意義を示す］

【０１０６】

化合物(IX)と1ないし5当量(好ましくは1ないし1.5当量)化合物（VIII）とを、塩基の共存下、不活性溶媒中で反応させる。

「塩基」としては、前記と同様のものが用いられる。該塩基は、好ましくは、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、トリエチルアミン、ピリジンなどである。

「不活性溶媒」としては、例えば、アルコール系溶媒、エーテル系溶媒、ハロゲン化炭化水素系溶媒、芳香族系溶媒、ニトリル系溶媒、アミド系溶媒、ケトン系溶媒、スルホキシド系溶媒、水などが挙げられる。これらは、二種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。なかでも、アセトニトリル、ＤＭＦ、アセトン、エタノール、ピリジンなどが好ましい。

反応温度は、通常約－２０℃ないし１００℃、好ましくは室温ないし８０℃である。反応時間は、例えば約０．５時間ないし１日である。

【０１０７】

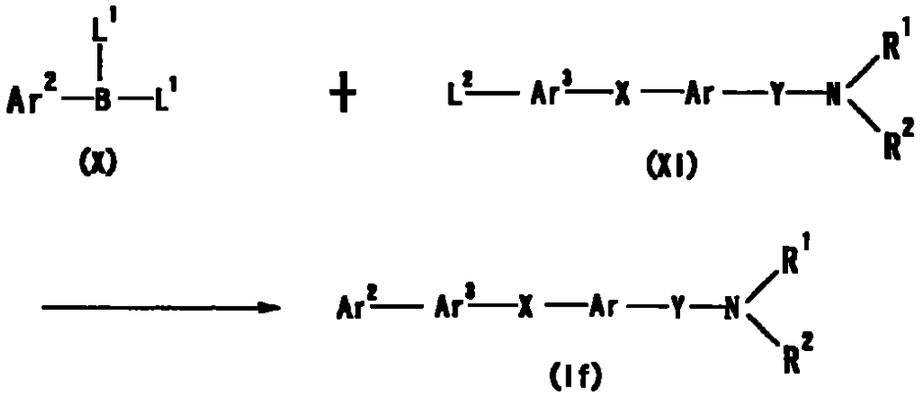
［製造法６］

式（Ｉ）においてAr^1が置換基を有していてもよい環集合芳香族基（Ar^2－Ar^3）である化合物（Ｉｆ）は、例えば下記アリールカップリング反応によって製造

することもできる。

（アリールカップリング反応）

【化２９】



(X)　　(XI)　　(If)

[式中、Ar^2およびAr^3は、それぞれ置換基を有していてもよい単環式芳香族基または縮合芳香族基を，L^1はヒドロキシあるいはC_{1-6}アルキルを，L^2はハロゲン(好ましくは塩素、臭素)あるいはトリフルオロメタンスルホニルオキシを；その他の記号は前記と同意義を示す]

【０１０８】

Ar^2およびAr^3で示される「置換基を有していてもよい単環式芳香族基または縮合芳香族基」において、「置換基」、「単環式芳香族基」、「縮合芳香族基」としては、前記Ar^1として例示したものが用いられる。とりわけ、Ar^2およびAr^3が、ともに置換基を有していてもよいフェニルであり、Ar^2－Ar^3が置換基を有していてもよいビフェニリルである場合が好ましい。

アリールカップリング反応は、自体公知の方法、例えば、アクタ　ケミカ　スカンジナビア（Acta Chemica Scandinavia），２２１－２３０頁、１９９３年等に記載の方法、あるいはこれに準ずる方法に従って行うことができる。

【０１０９】

化合物（X）と1ないし3当量(好ましくは1ないし１５当量)の化合物(XI)とを、塩基および遷移金属触媒の存在下、不活性溶媒中で反応させる。

該「塩基」としては、前記と同様のものが用いられる。該塩基は、好ましくは、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウムなどである。

「塩基」の使用量は、例えば化合物（XI）に対して、約１ないし１０当量であ

る。

「遷移金属触媒」としては、例えば、パラジウム触媒、ニッケル触媒などが挙げられる。該「パラジウム触媒」としては、例えば、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（０）、酢酸パラジウム、ビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（ＩＩ）クロリド、パラジウム－炭素などが挙げられる。該「ニッケル触媒」としては、例えば、テトラキス（トリフェニルホスフィン）ニッケル（０）などが挙げられる。

該「遷移金属触媒」の使用量は、化合物（XI）に対して、約０　０１ないし１当量、好ましくは約０．０１ないし０．５当量である。

反応温度は、室温ないし１５０℃、好ましくは約８０℃ないし１５０℃である。反応時間は、例えば約１ないし４８時間である。

該「不活性溶媒」としては、例えば、水、アルコール系溶媒、芳香族系溶媒などが挙げられる。これらは、二種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。なかでも、水、エタノール、トルエンなどの単独またはこれら二種以上の混合溶媒が好ましい。

【０１１０】

前記「アルコール系溶媒」としては、例えば、メタノール、エタノール、イソプロパノール、tert－ブタノールなどが用いられる。

前記「エーテル系溶媒」としては、例えば、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン(THF)、1,4－ジオキサン、1,2－ジメトキシエタンなどが用いられる。

前記「ハロゲン化炭化水素系溶媒」としては、例えば、ジクロロメタン、クロロホルム、1,2－ジクロロエタン、四塩化炭素などが用いられる。

前記「芳香族系溶媒」としては、例えば、ベンゼン、トルエン、キシレン、ピリジンなどが用いられる。

前記「炭化水素系溶媒」としては、例えば、ヘキサン、ペンタン、シクロヘキサンなどが用いられる。

前記「アミド系溶媒」としては、例えば、N,N－ジメチルホルムアミド(DMF)、N,N－ジメチルアセトアミド、N－メチルピロリドンなどが用いられる。

前記「ケトン系溶媒」としては、例えば、アセトン、メチルエチルケトンなど

が用いられる。

前記「スルホキシド系溶媒」としては、例えば、ジメチルスルホキシド(DMSO)などが用いられる。

前記「ニトリル系溶媒」としては、例えば、アセトニトリル、プロピオニトリルなどが用いられる。

【０１１１】

かくして得られた本発明化合物において、分子内の官能基は、自体公知の化学反応を組み合わせることにより目的の官能基に変換することもできる。該化学反応の例としては、酸化反応、還元反応、アルキル化反応、加水分解反応、アミノ化反応、エステル化反応、アリールカップリング反応、脱保護反応などが挙げられる。

【０１１２】

前記の各反応において、原料化合物が置換基としてアミノ、カルボキシ、ヒドロキシ、カルボニルを有する場合、これらの基にペプチド化学などで一般的に用いられるような保護基が導入されていてもよく、反応後に必要に応じて保護基を除去することにより目的化合物を得ることができる。

アミノの保護基としては、例えば、ホルミル、C_{1-6}アルキル－カルボニル(例、アセチル、プロピオニルなど)、C_{1-6}アルコキシ－カルボニル(例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、tert－ブトキシカルボニルなど)、ベンゾイル、C_{7-10}アラルキル－カルボニル(例、ベンジルカルボニルなど)、C_{7-14}アラルキルオキシ－カルボニル(例、ベンジルオキシカルボニル、9－フルオレニルメトキシカルボニルなど)、トリチル、フタロイル、N,N－ジメチルアミノメチレン、シリル(例、トリメチルシリル、トリエチルシリル、ジメチルフェニルシリル、tert－ブチルジメチルシリル、tert－ブチルジエチルシリルなど)、C_{2-6}アルケニル(例、1－アリルなど)などが用いられる。これらの基は、1ないし3個のハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)、C_{1-6}アルコキシ(例、メトキシ、エトキシ、プロポキシなど)またはニトロなどで置換されていてもよい。

【０１１３】

カルボキシの保護基としては、例えば、C_{1-6}アルキル(例、メチル、エチル、

プロピル、イソプロピル、ブチル、tertーブチルなど)、C_{7-11}アラルキル(例、ベンジルなど)、フェニル、トリチル、シリル(例、トリメチルシリル、トリエチルシリル、ジメチルフェニルシリル、tertーブチルジメチルシリル、tertーブチルジエチルシリルなど)、C_{2-6}アルケニル(例、1ーアリルなど)などが用いられる。これらの基は、1ないし3個のハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)、C_{1-6}アルコキシ(例、メトキシ、エトキシ、プロポキシなど)またはニトロなどで置換されていてもよい。

【０１１４】

ヒドロキシの保護基としては、例えば、C_{1-6}アルキル(例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、tertーブチルなど)、フェニル、トリチル、C_{7-10}アラルキル(例、ベンジルなど)、ホルミル、C_{1-6}アルキルーカルボニル(例、アセチル、プロピオニルなど)、ベンゾイル、C_{7-10}アラルキルーカルボニル(例、ベンジルカルボニルなど)、2ーテトラヒドロピラニル、2ーテトラヒドロフラニル、シリル(例、トリメチルシリル、トリエチルシリル、ジメチルフェニルシリル、tertーブチルジメチルシリル、tertーブチルジエチルシリルなど)、C_{2-6}アルケニル(例、1ーアリルなど)などが用いられる。これらの基は、1ないし3個のハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)、C_{1-6}アルキル(例、メチル、エチル、nーブロピルなど)、C_{1-6}アルコキシ(例、メトキシ、エトキシ、プロポキシなど)またはニトロなどで置換されていてもよい。

カルボニルの保護基としては、例えば、環状アセタール(例、1,3ージオキサンなど)、非環状アセタール(例、ジーC_{1-6}アルキルアセタールなど)などが用いられる。

【０１１５】

上記した保護基の除去方法は、自体公知の方法、例えば、プロテクティブ グループス イン オーガニック シンセシス(Protective Groups in Organic Synthesis)、 John Wiley and Sons 刊(1980)に記載の方法などに準じて行うことができる。例えば、酸、塩基、紫外光、ヒドラジン、フェニルヒドラジン、N-メチルジチオカルバミン酸ナトリウム、テトラブチルアンモニウムフルオリド、酢酸パラジウム、トリアルキルシリルハライド(例えば、トリメチルシリルヨージド

897
898

、トリメチルシリルブロミドなど)などを使用する方法、還元法などが用いられる。

【０１１６】

本発明化合物は、公知の手段、例えば、溶媒抽出、液性変換、転溶、晶出、再結晶、クロマトグラフィーなどによって単離精製することができる。また、本発明化合物の原料化合物またはその塩は、前記と同様の公知の手段などによって単離精製することができるが、単離することなくそのまま反応混合物として次の工程の原料として供されてもよい。

【０１１７】

本発明化合物は、優れたMCH受容体拮抗作用を有するため、MCHに起因する疾患の予防 治療剤として有用である。 また、本発明化合物は、毒性も低く、経口吸収性および脳内移行性に優れている。

したがって、本発明化合物を含有するメラニン凝集ホルモン拮抗剤（以下、MCH拮抗剤と略記することがある）は、哺乳動物(例えば、ラット、マウス、モルモット、ウサギ、ヒツジ、ウマ、ブタ、ウシ、サル、ヒトなど)に対し、MCHに起因する疾患の予防 治療剤などとして安全に投与される。

ここで、MCHに起因する疾患としては、例えば肥満症［例、悪性肥満細胞症(malignant mastocytosis)、外因性肥満 (exogenous obesity)、過インシュリン性肥満症(hyperinsulinar obesity)、過血漿性肥満(hyperplasmic obesity)、下垂体性肥満(hypophyseal adiposity)、減血漿性肥満症(hypoplasmic obesity)、甲状腺機能低下肥満症(hypothyroid obesity)、視床下部性肥満(hypothalamic obesity)、症候性肥満症(symptomatic obesity)、小児肥満 (infantile obesity)、上半身肥満(upper body obesity)、食事性肥満症 (alimentary obesity)、性機能低下性肥満(hypogonadal obesity)、全身性肥満細胞症(systemic mastocytosis)、単純性肥満(simple obesity)、中心性肥満(central obesity)など］、摂食亢進症(hyperphagia)、情動障害、性機能障害などが挙げられる。

【０１１８】

本発明化合物は、糖尿病、糖尿病合併症(例、糖尿病性網膜症、糖尿病性神経症、糖尿病性腎症など)、動脈硬化症、膝関節炎などの生活習慣病の予防 治療

薬としても有用である。

さらに、本発明化合物は、摂食抑制薬としても有用である。

本発明のMCH拮抗剤および医薬組成物は、食事療法(例、糖尿病の食事療法など)、運動療法と併用することもできる。

【０１１９】

本発明のMCH拮抗剤および医薬組成物は、それぞれ化合物（Ｉ）または（Ｉ'）を、そのままあるいは薬理学的に許容される担体とともに、自体公知の手段に従って製剤化することによって製造される。

【０１２０】

ここで、薬理学的に許容される担体としては、製剤素材として慣用の各種有機あるいは無機担体物質、例えば、固形製剤における賦形剤、滑沢剤、結合剤、崩壊剤；液状製剤における溶剤、溶解補助剤、懸濁化剤、等張化剤、緩衝剤、無痛化剤などが挙げられる。また、製剤化の際に、必要に応じて、防腐剤、抗酸化剤、着色剤、甘味剤、吸着剤、湿潤剤などの添加物を用いることもできる。

賦形剤としては、例えば、乳糖、白糖、Ｄ－マンニトール、デンプン、コーンスターチ、結晶セルロース、軽質無水ケイ酸などが挙げられる。

滑沢剤としては、例えば、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、タルク、コロイドシリカなどが挙げられる。

結合剤としては、例えば、結晶セルロース、白糖、Ｄ－マンニトール、デキストリン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルピロリドン、デンプン、ショ糖、ゼラチン、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウムなどが挙げられる。

崩壊剤としては、例えば、デンプン、カルボキシメチルセルロース、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、カルボキシメチルスターチナトリウム、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース（Ｌ－ＨＰＣ）などが挙げられる。

【０１２１】

溶剤としては、例えば、注射用水、アルコール、プロピレングリコール、マクロゴール、ゴマ油、トウモロコシ油などが挙げられる。

900

溶解補助剤としては、例えば、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、Ｄ－マンニトール、安息香酸ベンジル、エタノール、トリスアミノメタン、コレステロール、トリエタノールアミン、炭酸ナトリウム、クエン酸ナトリウムなどが挙げられる。

懸濁化剤としては、例えば、ステアリルトリエタノールアミン、ラウリル硫酸ナトリウム、ラウリルアミノプロピオン酸、レシチン、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、モノステアリン酸グリセリンなどの界面活性剤；例えばポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、カルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、ヒドロキシメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロースなどの親水性高分子などが挙げられる。

【０１２２】

等張化剤としては、例えば、ブドウ糖、Ｄ－ソルビトール、塩化ナトリウム、グリセリン、Ｄ－マンニトールなどが挙げられる。

緩衝剤としては、例えば、リン酸塩、酢酸塩、炭酸塩、クエン酸塩などの緩衝液などが挙げられる。

無痛化剤としては、例えば、ベンジルアルコールなどが挙げられる。

防腐剤としては、例えば、パラオキシ安息香酸エステル類、クロロブタノール、ベンジルアルコール、フェネチルアルコール、デヒドロ酢酸、ソルビン酸などが挙げられる。

抗酸化剤としては、例えば、亜硫酸塩、アスコルビン酸などが挙げられる。

【０１２３】

本発明のMCH拮抗剤および医薬組成物の剤型としては、例えば、錠剤(糖衣錠、フィルムコーティング錠を含む)、散剤、顆粒剤、カプセル剤(ソフトカプセルを含む)、液剤などの経口剤，注射剤（例、皮下注射剤、静脈内注射剤、筋肉内注射剤、腹腔内注射剤など）、外用剤（例、経鼻投与製剤、経皮製剤、軟膏剤など）、坐剤（例、直腸坐剤、膣坐剤など）、徐放剤（例、徐放性マイクロカプセルなど）、ペレット、点滴剤などの非経口剤などとして、経口的または非経口的(例、局所、直腸、静脈投与等)に安全に投与することができる。

【０１２４】

本発明のMCH拮抗剤中の化合物（Ｉ）の含有量、および本発明の医薬組成物中の化合物（Ｉ'）の含有量は、例えば、それぞれMCH拮抗剤または医薬組成物全体の約0 1ないし100重量％である。

本発明のMCH拮抗剤および医薬組成物の投与量は、投与対象、投与ルート、疾患などにより適宜選択される。

例えば、本発明のMCH拮抗剤または医薬組成物を、肥満症の成人患者(体重約60kg)に経口投与する場合の１日当たりの投与量は、それぞれ有効成分である化合物（Ｉ）または（Ｉ'）として、約0 1ないし約500mg、好ましくは約1ないし約100mg、さらに好ましくは約5ないし約100mgであり、この量を1日1ないし数回に分けて投与することができる。

【０１２５】

本発明のMCH拮抗剤および医薬組成物は、例えば「肥満症の治療効果の増強」、「MCH拮抗剤の使用量の低減」などを目的として、本発明のMCH拮抗剤および医薬組成物に悪影響を及ぼさない併用用薬剤を用いることができる。このような併用用薬剤としては、例えば「糖尿病治療薬」、「糖尿病合併症治療薬」、「MCH拮抗剤以外の抗肥満薬」、「高血圧治療薬」、「高脂血症治療薬」、「関節炎治療薬」、「抗不安薬」、「抗うつ薬」などが挙げられる。これらの併用用薬剤は、２種以上を適宜の割合で組合わせて用いてもよい。

【０１２６】

上記「糖尿病治療薬」としては、例えばインスリン抵抗性改善薬、インスリン分泌促進薬、ビグアナイド剤、インスリン、α－グルコシダーゼ阻害薬、β３アドレナリン受容体作動薬などが挙げられる。

インスリン抵抗性改善薬としては、例えばピオグリタゾンまたはその塩（好ましくは塩酸塩）、トログリタゾン、ロシグリタゾンまたはその塩（好ましくはマレイン酸塩）、ＪＴＴ－５０１、ＧＩ－２６２５７０、ＭＣＣ－５５５、ＹＭ－４４０、ＤＲＦ－２５９３、ＢＭ－１３－１２５８、ＫＲＰ－２９７、Ｒ－１１９７０２などが挙げられる。

インスリン分泌促進薬としては、例えばスルフォニル尿素剤が挙げられる。該

スルフォニル尿素剤の具体例としては、例えばトルブタミド、クロルプロパミド、トラザミド、アセトヘキサミド、 グリクロピラミドおよびそのアンモニウム塩、グリベンクラミド、グリクラジド、グリメピリドなどが挙げられる。

上記以外にも、インスリン分泌促進剤としては、例えばレパグリニド、ナテグリニド、ＫＡＤ－１２２９、ＪＴＴ－６０８などが挙げられる。

【０１２７】

ビグアナイド剤としては、例えばメトホルミン、ブホルミンなどが挙げられる。

インスリンとしては、例えばウシ，ブタの膵臓から抽出された動物インスリン；ブタの膵臓から抽出されたインスリンから酵素的に合成された半合成ヒトインスリン；大腸菌，イーストを用い遺伝子工学的に合成したヒトインスリンなどが挙げられる。インスリンとしては、０．４５から０　９（ｗ／ｗ）％の亜鉛を含むインスリン亜鉛，塩化亜鉛，硫酸プロタミンおよびインスリンから製造されるプロタミンインスリン亜鉛なども用いられる。さらに、インスリンは、そのフラグメントあるいは誘導体（例、INS-1など）であってもよい。

なお、インスリンには、超速効型、速効型、二相型、中間型、持続型など種々のものが含まれるが、これらは患者の病態により適宜選択できる。

α－グルコシダーゼ阻害薬としては、例えばアカルボース、ボグリボース、ミグリトール、エミグリテートなどが挙げられる。

β３アドレナリン受容体作動薬としては、例えばＡＪ－９６７７、ＢＭＳ－１９６０８５、ＳＢ－２２６５５２などが挙げられる。

上記以外にも、「糖尿病治療薬」としては、例えばエルゴセット、プラムリンタイド、レプチン、BAY-27-9955などが挙げられる。

【０１２８】

上記「糖尿病合併症治療薬」としては、例えばアルドース還元酵素阻害薬、グリケーション阻害薬、プロテインキナーゼＣ阻害薬などが挙げられる。

アルドース還元酵素阻害剤としては、例えばトルレスタット；エパルレスタット；イミレスタット，ゼナレスタット；ＳＮＫ－８６０；ゾポルレスタット；ＡＲＩ－５０９；ＡＳ－３２０１などが挙げられる。

904
903

グリケーション阻害薬としては、例えばピマゲジンなどが挙げられる。

プロテインキナーゼＣ阻害薬としては、例えばNGF、LY-333531などが挙げられる。

上記以外にも、「糖尿病合併症治療薬」としては、例えばアルプロスタジル、塩酸チアプリド、シロスタゾール、塩酸メキシレチン、イコサペント酸エチル、メマンチン（memantine）、ピマゲドリン（pimagedline，ALT-711）などが挙げられる。

【０１２９】

上記「MCH拮抗剤以外の抗肥満薬」としては、例えばリパーゼ阻害薬、食欲抑制薬などが挙げられる。

リパーゼ阻害薬としては、例えばオルリスタットなどが挙げられる。

食欲抑制薬としては、例えばマジンドール、デクスフェンフラミン、フルオキセチン、シブトラミン、バイアミンなどが挙げられる。

上記以外にも、「MCH拮抗剤以外の抗肥満薬」としては、例えばリプスタチンなどが挙げられる。

【０１３０】

上記「高血圧治療薬」としては、例えばアンジオテンシン変換酵素阻害薬、カルシウム拮抗薬、カリウムチャンネル開口薬、アンジオテンシンII拮抗薬などが挙げられる。

アンジオテンシン変換酵素阻害薬としては、例えばカプトプリル、エナラプリル、アラセプリル、（塩酸）デラプリル、リジノプリル、イミダプリル、ベナゼプリル、シラザプリル、テモカプリル、トランドラプリル、（塩酸）マニジピンなどが挙げられる。

カルシウム拮抗薬としては、例えばニフェジピン、アムロジピン、エホニジピン、ニカルジピンなどが挙げられる。

カリウムチャンネル開口薬としては、例えばレブクロマカリム、L-27152、AL 0671、NIP-121などが挙げられる。

アンジオテンシンII拮抗薬としては、例えばロサルタン、カンデサルタンシレキシチル、バルサルタン、イルベサルタン、CS-866、E4177などが挙げられる。

【０１３１】

上記「高脂血症治療薬」としては、例えばＨＭＧ－ＣｏＡ還元酵素阻害薬、フィブラート系化合物などが挙げられる。

ＨＭＧ－ＣｏＡ還元酵素阻害薬としては、例えばプラバスタチンおよびそのナトリウム塩、シンバスタチン、ロバスタチン、アトルバスタチン、フルバスタチン、リバンチルなどが挙げられる。

フィブラート系化合物としては、例えばベザフィブラート、クリノフィブラート、クロフィブラート、シンフィブラートなどが挙げられる。

【０１３２】

上記「関節炎治療薬」としては、例えばイブプロフェンなどが挙げられる。

上記「抗不安薬」としては、例えばクロルジアゼポキシド、ジアゼパム、オキサゾラム、メダゼパム、クロキサゾラム、ブロマゼパム、ロラゼパム、アルプラゾラム、フルジアゼパムなどが挙げられる。

上記「抗うつ薬」としては、例えば、フルオキセチン、フルボキサミン、イミプラミン、パロキセチン、サートラリンなどが挙げられる。

【０１３３】

前記した併用用薬剤の投与時期は限定されず、ＭＣＨ拮抗剤または医薬組成物と併用用薬剤とを、投与対象に対し、同時に投与してもよいし、時間差をおいて投与してもよい。併用用薬剤の投与量は、臨床上用いられている投与量に準ずればよく、投与対象、投与ルート、疾患、組み合わせ等により適宜選択することができる。

併用用薬剤の投与形態は、特に限定されず、投与時に、ＭＣＨ拮抗剤または医薬組成物と併用用薬剤とが組み合わされていればよい。このような投与形態としては、例えば、１）ＭＣＨ拮抗剤または医薬組成物と併用用薬剤とを同時に製剤化して得られる単一の製剤の投与、２）ＭＣＨ拮抗剤または医薬組成物と併用用薬剤とを別々に製剤化して得られる２種の製剤の同一投与経路での同時投与、３）ＭＣＨ拮抗剤または医薬組成物と併用用薬剤とを別々に製剤化して得られる２種の製剤の同一投与経路での時間差をおいての投与、４）ＭＣＨ拮抗剤または医薬組成物と併用用薬剤とを別々に製剤化して得られる２種の製剤の異なる投与経路での同時

投与、５）MCH拮抗剤または医薬組成物と併用用薬剤とを別々に製剤化して得られる２種の製剤の異なる投与経路での時間差をおいての投与（例えば、MCH拮抗剤または医薬組成物；併用用薬剤の順序での投与、あるいは逆の順序での投与）などが挙げられる。

MCH拮抗剤または医薬組成物と併用用薬剤との配合比は、投与対象、投与ルート、疾患等により適宜選択することができる。

【０１３４】

【発明の実施の形態】

本発明は、さらに以下の参考例、実施例、製剤例、実験例によって詳しく説明されるが、これらは本発明を限定するものではなく、また本発明の範囲を逸脱しない範囲で変化させてもよい。

以下の参考例、実施例中の「室温」は０ないし３０℃を示し、有機層の乾燥には無水硫酸マグネシウムまたは無水硫酸ナトリウムを用いた。「％」は特記しない限り重量パーセントを意味する。

赤外吸収スペクトルは、フーリエ変換形赤外分光光度計を用い、拡散反射法で測定した。

FABMS（pos）は、高速原子衝撃質量分析法（Fast Atom Bombardment Mass Spectrometry）における（＋）法で測定した質量スペクトルである。

【０１３５】

本文中で用いられているその他の略号は下記の意味を示す。

ｓ　：シングレット（ｓｉｎｇｌｅｔ）

ｄ　：ダブレット（ｄｏｕｂｌｅｔ）

ｔ　　トリプレット（ｔｒｉｐｌｅｔ）

ｑ　　クァルテット（ｑｕａｒｔｅｔ）

ｍ　　マルチプレット（ｍｕｌｔｉｐｌｅｔ）

ｂｒ　ブロード（ｂｒｏａｄ）

Ｊ　　カップリング定数（ｃｏｕｐｌｉｎｇ　ｃｏｎｓｔａｎｔ）

Ｈｚ　．ヘルツ（Ｈｅｒｔｚ）

$CDCl_3$　重クロロホルム

907
906

DMSO－d_6：重ジメチルスルホキシド

THF　：　テトラヒドロフラン

DMF　　N，N－ジメチルホルムアミド

DMSO　　ジメチルスルホキシド

WSCD　：　１－エチル－３－（３－ジメチルアミノプロピル）カルボジイミド

WSC　：　１－エチル－３－（３－ジメチルアミノプロピル）カルボジイミド　塩酸塩

^{1}H－NMR　：プロトン核磁気共鳴

（通常フリー体をCDCl_3中で測定した。）

IR　・　赤外吸収スペクトル

Me　．　メチル

Et　：　エチル

HOBt：１－ヒドロキシ－１H－ベンゾトリアゾール

IPE：ジイソプロピルエーテル

DMAP　：　4-ジメチルアミノピリジン

【０１３６】

本明細書および図面において、塩基やアミノ酸などを略号で表示する場合、IUPAC－IUB Commission on Biochemical Nomenclatureによる略号あるいは当該分野における慣用略号に基づくものであり、その例を下記する。またアミノ酸に関し光学異性体があり得る場合は、特に明示しなければL体を示すものとする。

DNA　　：デオキシリボ核酸

cDNA　　：相補的デオキシリボ核酸

A　　：アデニン

T　　：チミン

G　　・グアニン

C　　：シトシン

RNA　　・リボ核酸

908
907

mRNA	：メッセンジャーリボ核酸
dATP	：デオキシアデノシン三リン酸
dTTP	：デオキシチミジン三リン酸
dGTP	・デオキシグアノシン三リン酸
dCTP	デオキシシチジン三リン酸
ATP	アデノシン三リン酸
EDTA	：エチレンジアミン四酢酸
SDS	：ドデシル硫酸ナトリウム
EIA	：エンザイムイムノアッセイ
Gly	・グリシン
Ala	アラニン
Val	バリン
Leu	ロイシン
Ile	イソロイシン
Ser	・セリン
Thr	スレオニン
Cys	：システイン
Met	：メチオニン
Glu	・グルタミン酸
Asp	：アスパラギン酸
Lys	：リジン
Arg	アルギニン
His	：ヒスチジン
Phe	：フェニルアラニン
Tyr	.チロシン
Trp	.トリプトファン
Pro	プロリン
Asn	アスパラギン
Gln	グルタミン

ｐＧｌ　：ピログルタミン酸
Ｍｅ　：メチル基
Ｅｔ　：エチル基
Ｂｕ　ブチル基
Ｐｈ　．フェニル基
ＴＣ　．チアゾリジン－４（Ｒ）－カルボキサミド基

【０１３７】

また、本明細書中で繁用される置換基、保護基および試薬を下記の記号で表記する。

Ｔｓ　：ｐ－トルエンスルホニル
ＣＨＯ　ホルミル
Ｂｚｌ　ベンジル
Cl_2Bzl　：２，６－ジクロロベンジル
Ｂｍ　：ベンジルオキシメチル
Ｚ　：ベンジルオキシカルボニル
Ｃｌ－Ｚ　：２－クロロベンジルオキシカルボニル
Ｂｒ－Ｚ　：２－ブロモベンジルオキシカルボニル
Ｂｏｃ　：ｔ－ブトキシカルボニル
ＤＮＰ　：ジニトロフェノール
Ｔｒｔ　：トリチル
Ｂｕｍ　：ｔ－ブトキシメチル
Ｆｍｏｃ　：Ｎ－９－フルオレニルメトキシカルボニル
ＨＯＢｔ　：１－ヒドロキシベンズトリアゾール
ＨＯＯＢｔ　：３，４－ジヒドロ－３－ヒドロキシ－４－オキソ－１，２，３－ベンゾトリアジン
ＨＯＮＢ　：１－ヒドロキシ－５－ノルボルネン－２，３－ジカルボジイミド
ＤＣＣ　：Ｎ，Ｎ’－ジシクロヘキシルカルボジイミド

【０１３８】

本願明細書の配列表の配列番号は、以下の配列を示す。

〔配列番号・１〕

ラットSLC-1をコードするcDNAのスクリーニングに使用した合成DNAを示す。

〔配列番号：２〕

ラットSLC-1をコードするcDNAのスクリーニングに使用した合成DNAを示す。

〔配列番号：３〕

ラットSLC-1の全アミノ酸配列を示す。

〔配列番号．４〕

5’側にSal I認識配列が付加され、また3’側にSpe I認識配列が付加されたラットSLC-1cDNAの全塩基配列を示す。

〔配列番号：５〕

ラットSLC-1発現CHO細胞の各クローンにおけるSLC-1mRNAの発現量を測定するために使用したリボプローブ（riboprobe）を示す。

〔配列番号　６〕

ヒトSLC-1をコードするcDNAを取得するために使用した合成DNAを示す。

〔配列番号：７〕

ヒトSLC-1をコードするcDNAを２本鎖にするために使用したプライマーを示す。

〔配列番号：８〕

ヒトSLC-1をコードするcDNA全塩基配列を示す。

〔配列番号　９〕

ヒトSLC-1の全アミノ酸配列を示す。

〔配列番号・１０〕

ヒトSLC-1(S)をコードするcDNAのスクリーニングに使用した合成DNAを示す。

〔配列番号．１１〕

ヒトSLC-1(S)をコードするcDNAのスクリーニングに使用した合成DNAを示す。

〔配列番号　１２〕

ヒトSLC-1(L)をコードするcDNAのスクリーニングに使用した合成DNAを示す。

〔配列番号　１３〕

ヒトSLC-1(L)をコードするcDNAのスクリーニングに使用した合成DNAを示す。

〔配列番号：１４〕

5’側にSal I認識配列が付加され、また3’側にSpe I認識配列が付加されたヒトSLC-1(S) cDNAの全塩基配列を示す。

〔配列番号：１５〕

5’側にSal I認識配列が付加され、また3’側にSpe I認識配列が付加されたヒトSLC-1(L) cDNAの全塩基配列を示す。

〔配列番号：１６〕

ヒトSLC-1(S) 発現CHO細胞およびヒトSLC-1(L) 発現CHO細胞の各クローンにおけるSLC-1mRNAの発現量を測定するために使用したリボプローブ（riboprobe）を示す。

【０１３９】

参考例１－６で得られた配列番号：９で表される塩基配列をコードするDNAを含むプラスミドによる形質転換体 Escherichia coli DH10B/phSLC1L8は、平成１１年２月１日から通商産業省工業技術院生命工学工業技術研究所（ＮＩＢＨ）に寄託番号ＦＥＲＭ　ＢＰ－６６３２として、平成１１年１月２１日から財団法人発酵研究所（ＩＦＯ）に寄託番号ＩＦＯ　１６２５４として寄託されている。

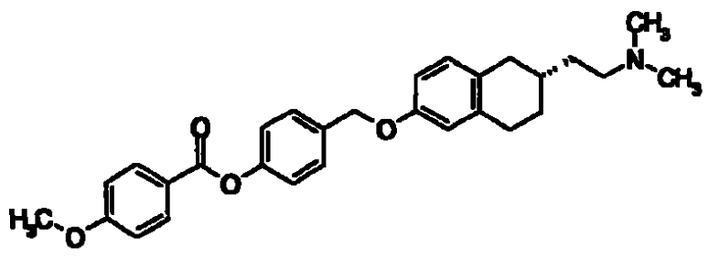
【０１４０】

【実施例】

考例１

2-(R)-[2-(N,N-ジメチルアミノ)エチル]-6-{4-[(4-メトキシフェニル)カルボニルオキシ]ベンジルオキシ}テトラリン

【化３０】



2-(R)-[2-(N,N-ジメチルアミノ)エチル]-6-ヒドロキシテトラリン(300 mg)、4

-(ヒドロキシメチル)フェニル　4-メトキシベンゾエート(530 mg)、トリフェニルホスフィン(430 mg)のTHF溶液(6 ml)に、アゾジカルボン酸ジエチル(40%トルエン溶液，0 95 g)を氷冷下滴下した。反応液を室温で2時間撹拌後濃縮した。残さをアルミナカラムクロマトグラフィー(展開溶媒，ヘキサン～ヘキサン　酢酸エチル=10：1)で精製し、再結晶(酢酸エチル-ヘキサン)を経て、標題化合物(320 mg)を得た。

融点　111-114℃

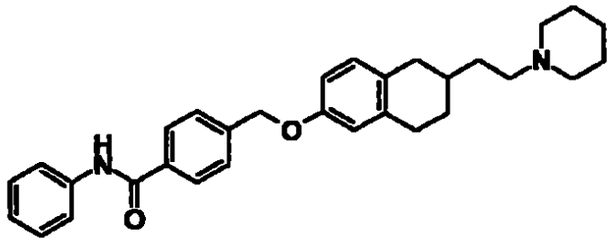
$[\alpha]_D^{20}$ = +44.4° (c = 0.502，メタノール)

【０１４１】

考例２

N-フェニル-4-{[2-(2-ピペリジノエチル)-6-テトラニリル]オキシメチル}ベンズアミド

【化３１】



4-{[2-（2-ピペリジノエチル）-6-テトラニリル]オキシメチル}安息香酸(300 mg)のTHF懸濁液(3 ml)にトリエチルアミン(0 11 ml)を加え、塩化トリメチルアセチル(92 mg)のTHF溶液(0.5 ml)を氷冷下滴下し、30分間撹拌した。反応液を室温まで昇温し、1時間撹拌後、氷冷下、アニリン(85 mg)のTHF溶液(0.5 ml)を滴下し、1時間撹拌した。更に、反応液を室温で24時間撹拌後、飽和重曹水を加え、酢酸エチルとTHFの混合液で抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、乾燥後濃縮した。残さをTHF-メタノール-IPEより再結晶し，標題化合物(150 mg)を得た。

融点　183－185℃

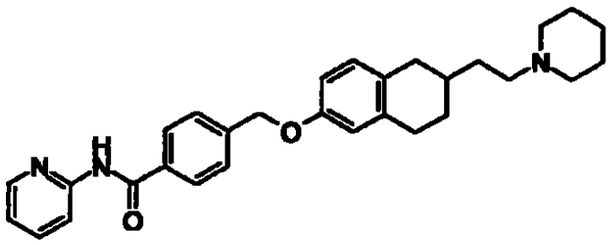
【０１４２】

考例３

913
912

4-{[2-(2-ピペリジノエチル)-6-テトラニリル]オキシメチル}-N-(2-ピリジニル)ベンズアミド

【化３２】



4-{[2-（2-ピペリジノエチル）-6-テトラニリル]オキシメチル}安息香酸(300 mg)のTHF懸濁液(6 ml)にトリエチルアミン(0 11 ml)を加えた。得られる懸濁液に、塩化トリメチルアセチル(0 095 ml)を氷冷下滴下し、30分間撹拌した。反応液を室温まで昇温し、1時間撹拌後、2-アミノピリジン(110 mg)のTHF溶液(1.0 ml)を氷冷下滴下し、1時間撹拌した。さらに、反応液を室温で6時間、60℃で12時間撹拌し、6時間加熱還流した。反応液に飽和重曹水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、乾燥後濃縮した。残さをアルミナカラムクロマトグラフィー(展開溶媒；THF)で精製し、再結晶(酢酸エチル-IPE)を経て、標題化合物(30 mg)を得た。

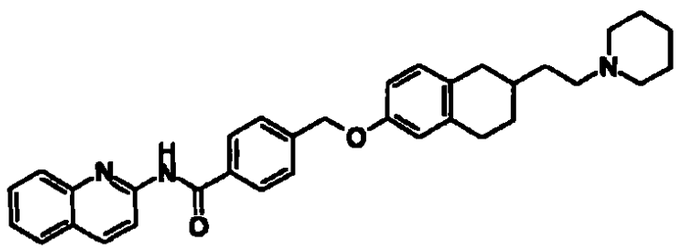
融点　139-143℃.

【０１４３】

考例４

4-{[2-(2-ピペリジノエチル)-6-テトラニリル]オキシメチル}-N-(2-キノリニル)ベンズアミド

【化３３】



4-{[2-（2-ピペリジノエチル）-6-テトラニリル]オキシメチル}安息香酸(300

mg)のTHF懸濁液(6 ml)にトリエチルアミン(0 22 ml)を加え、塩化トリメチルアセチル(0 095 ml)を氷冷下滴下し、30分間撹拌した。反応液を室温まで昇温し、1時間撹拌後、2-アミノキノリン(170 mg)のTHF溶液(1.0 ml)を氷冷下滴下し、室温で12時間撹拌した。反応液に飽和重曹水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、乾燥後濃縮した。残さをアルミナカラムクロマトグラフィー(展開溶媒；THF)で精製し、再結晶(酢酸エチル-ジイソプロピルエーテル)を経て、標題化合物(45 mg)を得た。

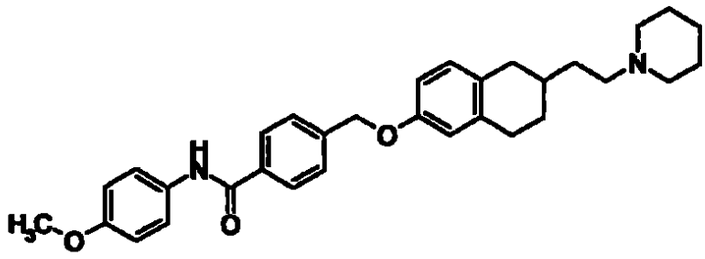
融点　135-138℃

【０１４４】

考例５

N-(4-メトキシフェニル)-4-{[2-(2-ピペリジノエチル)-6-テトラニリル]オキシメチル}ベンズアミド

【化３４】



4-{[2-（2-ピペリジノエチル）-6-テトラニリル]オキシメチル}安息香酸(170 mg)、4-メトキシアニリン(53 mg)、HOBt(70 mg)およびDMAP(60 mg)のDMF溶液(2 ml)に、WSCD(0.11 ml)を室温で加え、12時間撹拌した。反応液に10%炭酸カリウム水溶液および水を加え、THFと酢酸エチルの混合液で抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、乾燥後濃縮した。残さをアルミナカラムクロマトグラフィー(展開溶媒；THF)で精製後、再結晶(THF-IPE)を経て、標題化合物(140 mg)を得た。

融点．193-196℃

【０１４５】

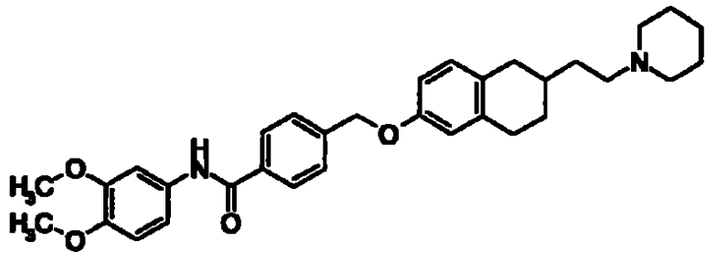
考例６

N-(3,4-ジメトキシフェニル)-4-{[2-(2-ピペリジノエチル)-6-テトラニリル]

914

オキシメチル}ベンズアミド

【化３５】



4-{[2-（2-ピペリジノエチル）-6-テトラニリル]オキシメチル}安息香酸(300 mg)、3,4-ジメトキシアニリン(120 mg)、HOBt(120 mg)およびDMAP(100 mg)のDMF溶液(3 ml)のに、WSCD(フリー体、０２ ml)を室温で加え、12時間撹拌した。反応液に10%炭酸カリウム水溶液を加え、生じた結晶をろ取し、結晶を水で洗浄後乾燥した。結晶をアルミナカラムクロマトグラフィー(展開溶媒，THF)で精製後、再結晶(THF-IPE)を経て、標題化合物(330 mg)を得た。

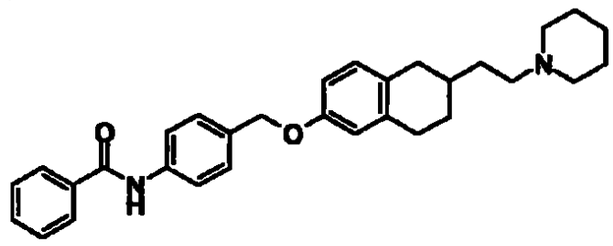
融点　178-180℃

【０１４６】

考例７

6-[4-(ベンゾイルアミノ)ベンジルオキシ]-2-（2-ピペリジノエチル）テトラリン

【化３６】



6-ヒドロキシ-2-(2-ピペリジノエチル)テトラリン(500 mg)のDMF溶液(5 ml)に、水素化ナトリウム(60%油状，85 mg)を室温で加え、1時間撹拌した。反応液にN-[4-(ブロモメチル)フェニル]ベンズアミド(670 mg)を室温で加え、1時間撹拌した。反応液に水を加えて、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、乾燥後濃縮した。残さをアルミナカラムクロマトグラフィー(展開溶媒，T

HF)で精製後、再結晶(酢酸エチル)を経て、標題化合物(200 mg)を得た。

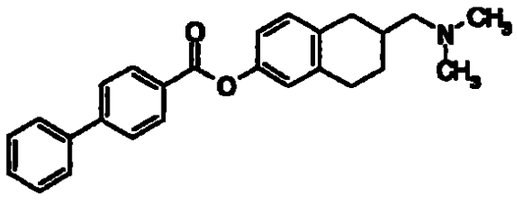
融点： 176-179℃

【０１４７】

考例８

2-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]-6-テトラリニル 4-ビフェニリルカルボキシレート

【化３７】



2-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]-6-ヒドロキシテトラリン(300 mg)のピリジン溶液(6 ml)に、4-ビフェニリルカルボン酸(580 mg)およびWSC(560 mg)を加え、室温で36時間撹拌した。反応液に飽和重曹水および水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、乾燥後濃縮した。残さをアルミナカラムクロマトグラフィー(展開溶媒；ヘキサン～ヘキサン：酢酸エチル=10　1)で精製後、再結晶(ヘキサン)を経て、標題化合物(300 mg)を得た。

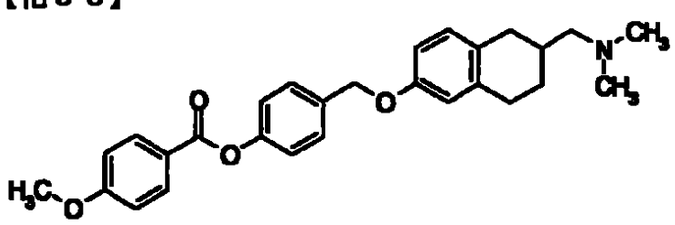
融点： 85-86℃.

【０１４８】

考例９

2-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]-6-{4-[(4-メトキシフェニル)カルボニルオキシ]ベンジルオキシ}テトラリン

【化３８】



2-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]-6-ヒドロキシテトラリン(150 mg)、4-(ヒドロキシメチル)フェニル　4-メトキシベンゾエート(570 mg)、トリフェニルホス

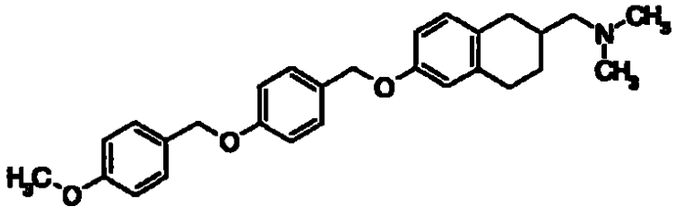
フィン(574 mg)のTHF溶液(3 ml)に、アゾジカルボン酸ジエチル(40%トルエン溶液，950 mg)を室温で滴下し、3時間撹拌した。反応液を濃縮し、残さをアルミナカラムクロマトグラフィー(展開溶媒，ヘキサン～ヘキサン：酢酸エチル=6：1)で精製し、再結晶(酢酸エチル-ヘキサン)を経て、標題化合物(175 mg)を得た。
融点： 119-121℃．

【０１４９】

考例１０

2-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]-6-{4-[(4-メトキシベンジル)オキシ]ベンジルオキシ}テトラリン

【化３９】



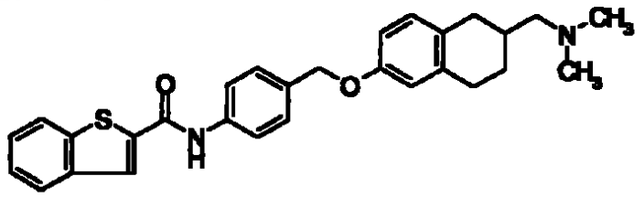
2-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]-6-ヒドロキシテトラリン(300 mg)、4-[(4-メトキシベンジル)オキシ]ベンジルアルコール(1.07 g)、トリフェニルホスフィン(1 15 g)のTHF溶液(6 ml)に、アゾジカルボン酸ジエチル(40%トルエン溶液，1.91 g)を室温下滴下し12時間撹拌した。反応液を濃縮し、残さをアルミナカラムクロマトグラフィー(展開溶媒；ヘキサン～ヘキサン：酢酸エチル=10：1)で精製し、再結晶(酢酸エチル-ヘキサン)を経て、標題化合物(260 mg)を得た。
融点： 106-111℃．

【０１５０】

考例１１

6-{4-[(1-ベンゾチオフェン-2-イル)カルボニルアミノ]ベンジルオキシ}-2-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]テトラリン

【化４０】



1-ベンゾチオフェン-2-カルボン酸(230 mg)のTHF溶液(4 ml)にDMFを1滴加え、オキサリルクロリド(0 23 ml)を氷冷下加え、室温で30分間撹拌した。反応液を濃縮後THF(1 ml)に溶解し、6-(4-アミノベンジルオキシ)-2-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]テトラリン(300 mg)のピリジン溶液(6 ml)に氷冷下滴下し、15分間撹拌した。更に、反応液を室温で15分間撹拌後、10%炭酸カリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、乾燥後濃縮した。残さをアルミナカラムクロマトグラフィー(展開溶媒；酢酸エチル)で精製し、再結晶(THF-IPE)を経て、標題化合物(250 mg)を得た。

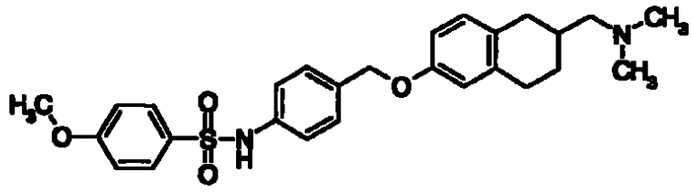
融点:　165-169℃.

【０１５１】

考例１２

2-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]-6-{4-[(4-メトキシフェニル)スルホニルアミノ]ベンジルオキシ}テトラリン

【化４１】



6-[(4-アミノベンジル)オキシ]-2-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]テトラリン(300 mg)のピリジン溶液(6 ml)に塩化4-メトキシベンゼンスルホニル(270 mg)のTHF溶液(1 ml)を氷冷下滴下し、15分間撹拌した。更に、反応液を室温で、15分間撹拌後、10%炭酸カリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、乾燥後濃縮した。残さをアルミナカラムクロマトグラフィー(展開溶媒；酢酸エチル)で精製し、再結晶(酢酸エチル-IPE)を経て、標題化合

物(260 mg)を得た。

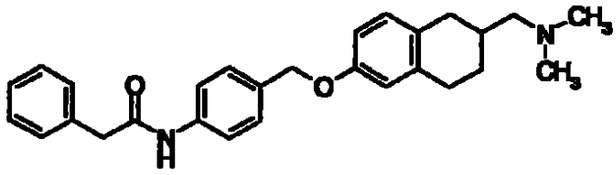
融点　137-140℃

【０１５２】

考例１３

6-[4-(ベンジルカルボニルアミノ)ベンジルオキシ]-2-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]テトラリン

【化４２】



6-[(4-アミノベンジル)オキシ]-2-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]テトラリン(300 mg)のピリジン溶液(6 ml)に塩化フェニルアセチル(200 mg)のTHF溶液(1 ml)を氷冷下滴下し、15分間撹拌した。更に、反応液を室温で、15分間撹拌後、飽和重曹水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、乾燥後濃縮した。残さをアルミナカラムクロマトグラフィー(展開溶媒；ヘキサン～ヘキサン：酢酸エチル=2：1)で精製後、再結晶(酢酸エチル-ヘキサン)を経て、標題化合物(175 mg)を得た。

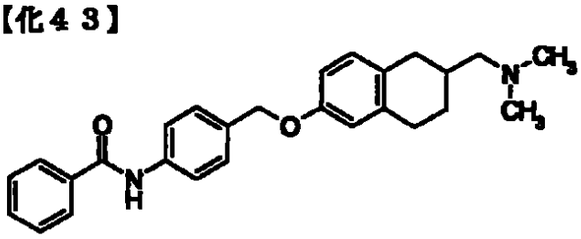
融点：130-135℃.

【０１５３】

考例１４

6-[4-(ベンゾイルアミノ)ベンジルオキシ]-2-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]テトラリン

【化４３】



6-[(4-アミノベンジル)オキシ]-2-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]テトラリン(

300 mg)のピリジン溶液(6 ml)に塩化ベンゾイル(0 14 ml)を氷冷下滴下し、室温で30分間撹拌した。反応液に10%炭酸カリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、乾燥後濃縮した。残さをアルミナカラムクロマトグラフィー(展開溶媒；酢酸エチル)で精製後、再結晶(THF-IPE)を経て、標題化合物(240 mg)を得た。

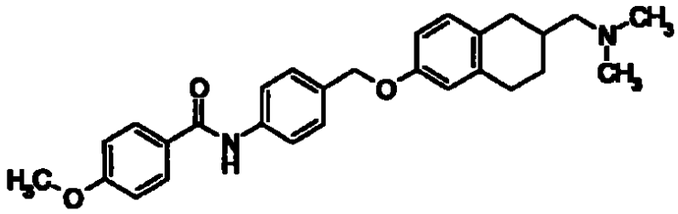
融点． 128-133℃

【０１５４】

考例１５

2-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]-6-{4-[(4-メトキシベンゾイル)アミノ]ベンジルオキシ}テトラリン

【化４４】



6-[(4-アミノベンジル)オキシ]-2-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]テトラリン(300 mg)のピリジン溶液(6 ml)に塩化p-アニソイル(0.20 ml)を氷冷下滴下し、室温で30分間撹拌した。反応液に10%炭酸カリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、乾燥後濃縮した。残さをアルミナカラムクロマトグラフィー(展開溶媒，酢酸エチル)で精製後、再結晶(THF-IPE)を経て、標題化合物(300 mg)を得た。

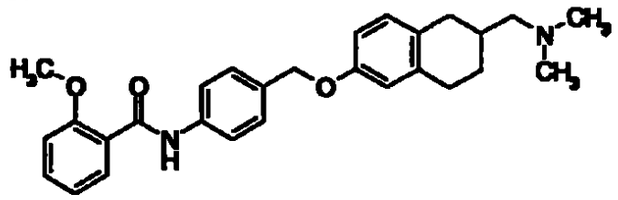
融点 155-159℃

【０１５５】

考例１６

2-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]-6-{4-[(2-メトキシベンゾイル)アミノ]ベンジルオキシ}テトラリン

【化４５】



6-[(4-アミノベンジル)オキシ]-2-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]テトラリン(200 mg)のピリジン溶液(4 ml)に、o-アニソイルクロリド(0.15 ml)を氷冷下滴下し、室温で30分間撹拌した。反応液に10%炭酸カリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、乾燥後濃縮した。残さをアルミナカラムクロマトグラフィー(展開溶媒，THF)で精製後、再結晶(酢酸エチル-ヘキサン)を経て、標題化合物(200 mg)を得た。

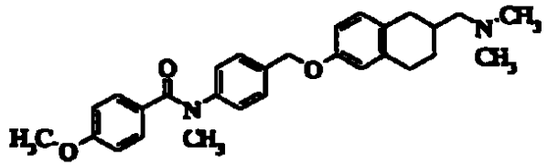
融点: 106-108℃

【０１５６】

考例１７

6-{4-[N-(4-メトキシベンゾイル)-N-メチルアミノ]ベンジルオキシ}-2-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]テトラリン

【化４６】



2-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]-6-ヒドロキシテトラリン(150 mg)、N-[4-(ヒドロキシメチル)フェニル]-4-メトキシ-N-メチルベンズアミド(600 mg)、トリフェニルホスフィン(570 mg)のTHF溶液(3 ml)に、アゾジカルボン酸ジエチル(40%トルエン溶液，960 mg)を室温下滴下し、12時間撹拌した。反応液を濃縮し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒，ヘキサン～酢酸エチル～酢酸エチル　メタノール=1．2)で精製した後 アルミナカラムクロマトグラフィー(展開溶媒；ヘキサン～ヘキサン　酢酸エチル=2　1)で精製し、標題化合物(185 mg)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 1.20-1 50(1H, m), 1 80-2.46(5H, m), 2 25(6H, s), 2 68-2

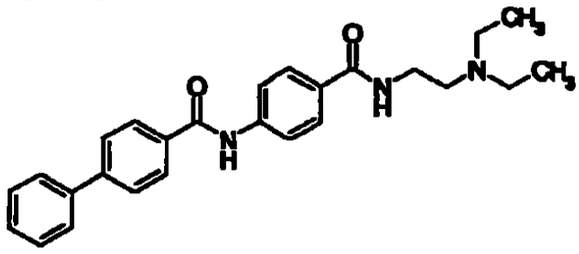
.86(3H, m), 3 47(3H, s), 3.74(3H, s), 4.95(2H, s), 6.52-6 76(4H, m), 6 8 4-7.14(3H, m), 7 22-7.38(4H, m)

【０１５７】

考例１８

N-[4-({[2-(ジエチルアミノ)エチル]アミノ}カルボニル)フェニル] 4-ビフェニリルカルボキサミド

【化４７】



４-ビフェニリルカルボン酸（0.879g）のTHF（15ml）溶液に氷冷下、オキサリルクロリド（0 46ｍｌ）およびＤＭＦ（１滴）を加えた。反応液を室温で30分間撹拌後濃縮した。残さをTHF（10ml）に溶解し、プロカインアミド塩酸塩（1 078g）とトリエチルアミン（1.4ml）のTHF（20ml）懸濁液に０℃で滴下した。０℃で30分間撹拌後、反応液に10％炭酸カリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、乾燥後、濃縮した。残さをメタノールから再結晶し、標題化合物（1.147g）を得た。

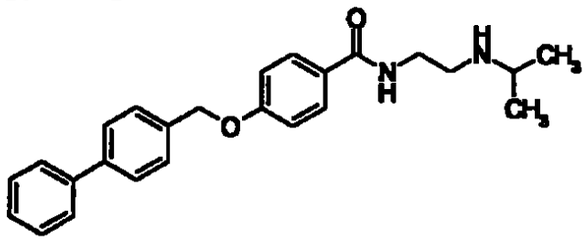
融点：237－240℃（分解）.

【０１５８】

考例１９

4-(4-ビフェニリル)メトキシ)-N-[2-(イソプロピルアミノ)エチル]ベンズアミド

【化４８】



4-(4-ビフェニリルメトキシ)安息香酸(1.007g)のTHF(30 ml)およびアセトニトリル (30 ml)の混合溶液にWSC(0 708 g)、HOBt(0.521g)、N-イソプロピルエチレンジアミン(0 353g)およびトリエチルアミン(1 ml)を加えた。室温で18時間撹拌後、反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を10%炭酸カリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄し、乾燥後濃縮した。残さをエタノールから再結晶して、標題化合物(0 806 g)を得た。

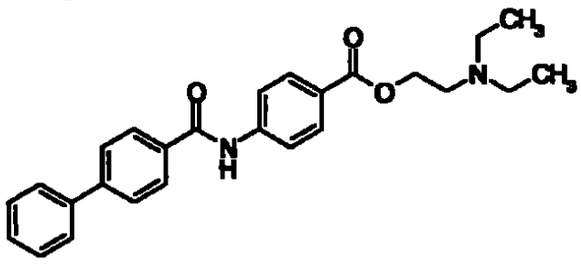
融点：150-154℃

【０１５９】

参考例２０

2-(N,Ｎ－ジエチルアミノ)エチル 4-[(4-ビフェニリル) カルボニルアミノ] ベンゾエート

【化４９】



４-ビフェニリルカルボン酸 (1 091g) のTHF (15ml) 溶液に氷冷下、オキサリルクロリド (0.39ｍｌ) およびＤＭＦ (１滴) を加えた。反応液を室温で30分間撹拌後濃縮した。残さをTHF (10ml) に溶解し、プロカイン塩酸塩 (1 091g) とトリエチルアミン (0 67ml) のTHF (30ml) 懸濁液に０℃で滴下した。０℃で30分間撹拌後、反応液に10%炭酸カリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、乾燥後、濃縮した。残さを酢酸エチル/ヘキサン

924
923

から再結晶し、標題化合物（0.728g）を得た。

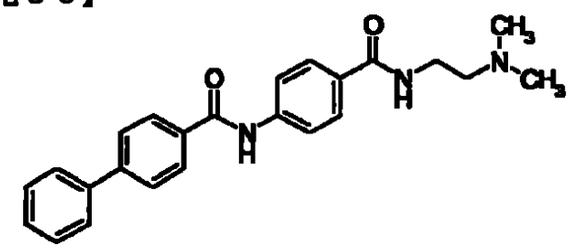
融点：146－149℃

【０１６０】

考例２１

N-[4-({[2-(ジメチルアミノ)エチル]アミノ}カルボニル)フェニル] 4-ビフェニリルカルボキサミド

【化５０】



4-(4-ビフェニリルカルボニルアミノ)安息香酸(0.323g)のTHF(15 ml)およびアセトニトリル（15 ml)の混合溶液にWSC(0.248 g)、HOBt(0.156g)、N,N-ジメチルエチレンジアミン(0.097g)およびトリエチルアミン(0 21 ml)を加えた。室温で18時間撹拌後、反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を10%炭酸カリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄し、乾燥後濃縮した。残さをメタノール/ジエチルエーテルから再結晶して、標題化合物(0 100 g)を得た。

融点・261－264℃（分解）

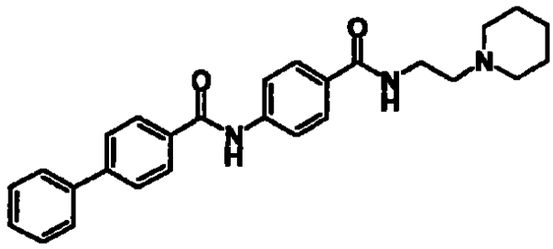
【０１６１】

以下の参考例２２ないし２５に記載の化合物は、参考例２１と同様にして製造した。

考例２２

N-[4-{[2-(ピペリジノエチル)アミノ]カルボニル}フェニル] 4-ビフェニリルカルボキサミド

【化５１】

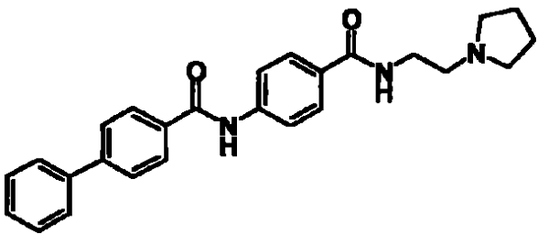


融点，247－252℃（分解）

考例２３

N-[4-{[2-(１－ピロリジニル)エチル]アミノ}カルボニル}フェニル] 4-ビフェニリルカルボキサミド

【化５２】



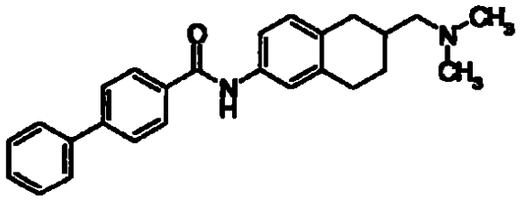
融点．241－245℃（分解）

【０１６２】

考例２４

N－[2－(N,N－ジメチルアミノ)メチル－6－テトラリニル]－4－ビフェニリルカルボキサミド

【化５３】



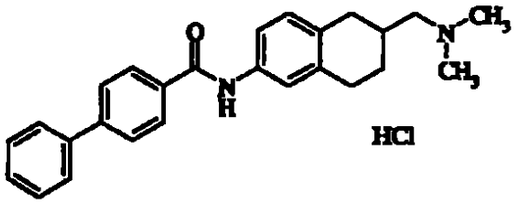
融点　164－166℃．

考例２５

N－[2－(N,N－ジメチルアミノ)メチル－6－テトラリニル]－4－ビフェニリル

カルボキサミド　塩酸塩

【化５４】



融点　>250℃

^{1}HNMR; δ・

1.24-1.54 (1H,m), 1.84-2.10 (2H, m), 2.20-2.50 (3H, m), 2 26 (6H, s), 2. 79-3 01 (3H, m), 7 10 (1H, d, J=8Hz), 7.28-7 54 (5H, m), 7 60-7.82 (5H, m), 7 94 (2H, d, J=8Hz)

IR(KBr)

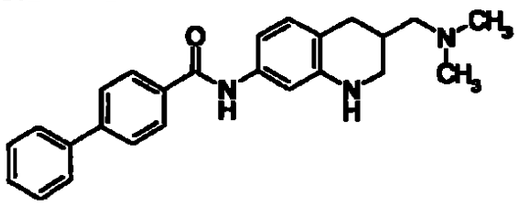
3028, 2910, 2640, 1658, 1538, 1417, 746, 701 cm^{-1}

【０１６３】

考例２６

N-{3-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]-1,2,3,4-テトラヒドロ-7-キノリニル}-4-ビフェニリルカルボキサミド

【化５５】



4-ビフェニリルカルボン酸(145 mg)のTHF溶液(3 ml)にDMFを1滴加え、氷冷下オキサリルクロリド(0.1 ml)を滴下し、室温で30分間撹拌した。反応液を濃縮後THF(1 ml)に溶解し、7-アミノ-3-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン(150 mg)のピリジン溶液(1 5 ml)に氷冷下滴下し、30分間撹拌した。反応液を室温に昇温した後、10%炭酸カリウム水溶液を加え、THFと酢酸エチルの混合液で抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、乾燥後濃縮した。洗浄後乾燥した。溶媒を減圧留去し残さをTHF-IPEより再結晶し、標題化合物(18

0 mg)を得た。

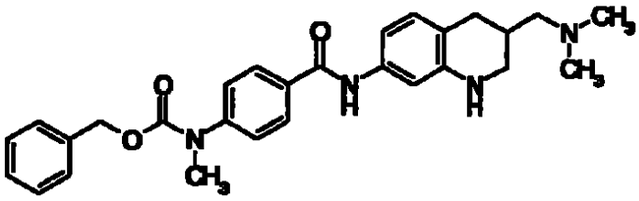
融点: 206-211℃.

【０１６４】

考例２７

4-{N-[(ベンジルオキシ)カルボニル]-N-メチルアミノ}-N-{3-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]-1,2,3,4-テトラヒドロ-7-キノリニル}ベンズアミド

【化５６】



4-{N-[(ベンジルオキシ)カルボニル]-N-メチルアミノ}安息香酸(210 mg)のTHF溶液(2 ml)にDMFを1滴加え、氷冷下オキサリルクロリド(0 1 ml)を滴下し、室温で30分間撹拌した。反応液を濃縮後THF(1 ml)に溶解し、7-アミノ-3-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン(150 mg)のピリジン溶液(1.5 ml)に氷冷下滴下し、30分間撹拌した。反応液を室温に昇温した後、10%炭酸カリウム水溶液を加え、THFと酢酸エチルの混合液で抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、乾燥後濃縮した。残さをTHF-IPEより再結晶し、標題化合物(220 mg)を得た。

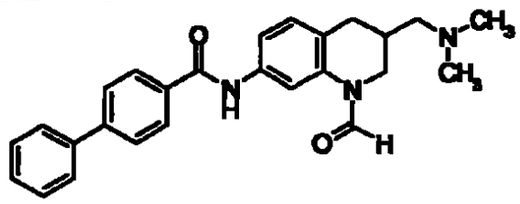
融点: 167-172℃.

【０１６５】

考例２８

N-{3-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]-1-ホルミル-1,2,3,4-テトラヒドロ-7-キノリニル}-4-ビフェニルカルボキサミド

【化５７】



ギ酸(1 ml)に無水酢酸(0 1 ml)を加え、55℃で2時間撹拌した。反応液に、N-{3-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]-1,2,3,4-テトラヒドロ-7-キノリニル}-4-ビフェニルカルボキサミド(80 mg)を氷冷下加え、室温で72間撹拌した。反応液に10%炭酸カリウム水溶液を加えてアルカリ性とし、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、乾燥後濃縮した。残さをTHF-IPEより再結晶し、標題化合物(80 mg)を得た。

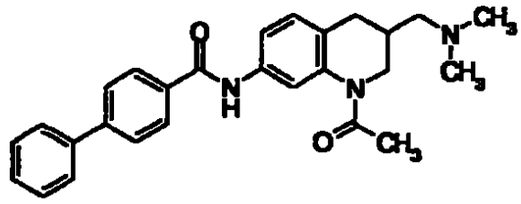
融点　134-138℃.

【０１６６】

参考例２９

N-{1-アセチル-3-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]-1,2,3,4-テトラヒドロ-7-キノリニル}-4-ビフェニルカルボキサミド

【化５８】



N-{3-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]-1,2,3,4-テトラヒドロ-7-キノリニル}-4-ビフェニルカルボキサミド(80 mg)のピリジン溶液(1 ml)に、塩化アセチル(0.02 ml)を氷冷下加え、15分間撹拌後、室温で15分間撹拌した。反応液に10%炭酸カリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、乾燥後濃縮した。残さをTHF-IPEより再結晶し、標題化合物(64 mg)を得た。

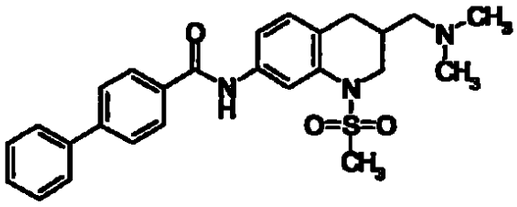
融点　167-173℃

【０１６７】

参考例３０

N-{3-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]-1-メチルスルホニル-1,2,3,4-テトラヒドロ-7-キノリニル}-4-ビフェニルカルボキサミド

【化５９】



N-{3-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]-1,2,3,4-テトラヒドロ-7-キノリニル}-4-ビフェニリルカルボキサミド(80 mg)のピリジン溶液(1 ml)に、塩化メタンスルホニル(0.02 ml)を氷冷下加え、室温で1時間撹拌した。更に、反応液に塩化メタンスルホニル(0 02 ml)を氷冷下加え、室温で12時間撹拌した。反応液に10%炭酸カリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、乾燥後濃縮した。残さをTHF-IPEより再結晶し、標題化合物(64 mg)を得た。

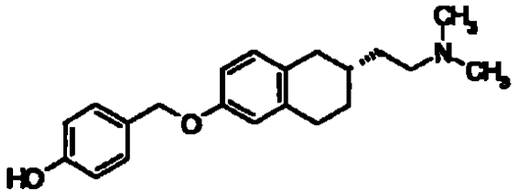
融点: 184-188℃.

【０１６８】

考例３１

2-(R)-[2-(N,N-ジメチルアミノ)エチル]-6-(4-ヒドロキシフェニル)メトキシテトラリン

【化６０】



水素化リチウムアルミニウム(60 mg)のTHF懸濁液(4 ml)に、氷冷下、2-(R)-[2-(N,N-ジメチルアミノ)エチル]-6-[4-(4-メトキシフェニルカルボニルオキシ)フェニルメトキシ]テトラリン(330 mg)のTHF溶液(2 ml)を滴下した。反応液に1N水酸化ナトリウム水溶液を加えて塩基性とし、沈殿物をセライトろ過して除いた。ろ液を濃縮し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒:酢酸エチル～メタノール)で精製し、再結晶(酢酸エチル-ヘキサン)を経て、標題化合物(70 mg)を得た。

融点: 132-135℃

930
929

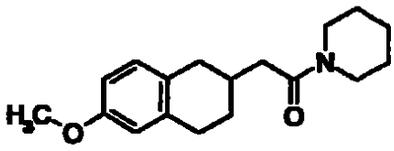
$[a]_D^{20}$ = +56 9° (c = 0 505, メタノール).

【０１６９】

考例３２

2-(6-メトキシ-2-テトラリニル)-1-ピペリジノ-1-エタノン

【化６１】



2-(6-メトキシ-2-テトラリニル)酢酸(8.8 g)をTHF(150 ml)とアセトニトリル(50 ml)の混合液に溶解し、ピペリジン(5.2 g)、WSC(12 g)、HOBt(6 0 g)およびトリエチルアミン(17 ml)を加え、室温で12時間撹拌した。反応液に水を加えて、酢酸エチルで抽出し、有機層を1N塩酸、水、飽和重曹水、水、飽和食塩水で洗浄し、乾燥後濃縮した。洗浄後乾燥した。溶媒を減圧留去し残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒；酢酸エチル)で精製し、標題化合物(10.3 g)を得た。ヘキサンより再結晶した結晶は以下の融点を示した。

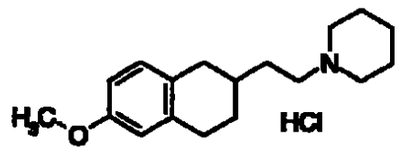
融点. 59-61℃.

【０１７０】

考例３３

6-メトキシ-2-(2-ピペリジノエチル)テトラリン 塩酸塩

【化６２】



水素化リチウムアルミニウム(1.94 g)のTHF懸濁液(100 ml)に、2-(6-メトキシ-2-テトラリニル)-1-ピペリジノ-1-エタノン(9 80 g)のTHF溶液(50 ml)を氷冷下滴下した。反応液を30分間かけて60℃まで昇温し、30分間撹拌した。反応液を室温まで冷却後、1N水酸化ナトリウム水溶液を加えて塩基性とし、沈殿物をセライトろ過して除いた。ろ液を濃縮し、残さを塩酸塩とし、エタノール-IPEより再結晶し、標題化合物(9 80 g)を得た。

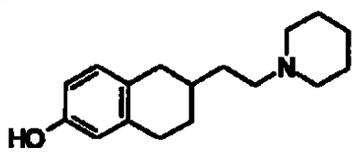
融点　189-191℃.

【０１７１】

考例３４

6-ヒドロキシ-2-(2-ピペリジノエチル)テトラリン

【化６３】



48%臭化水素酸(50 ml)に6-メトキシ-2-(2-ピペリジノエチル)テトラリン 塩酸塩(9.3 g)を加え、4時間加熱還流した。反応液を減圧下濃縮後、残さに飽和重曹水を加えて、水層をアルカリ性とし、水層をTHFと酢酸エチルの混合液で抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、乾燥後濃縮した。生じた結晶をIPEで洗浄し、標題化合物(5 8 g)を得た。

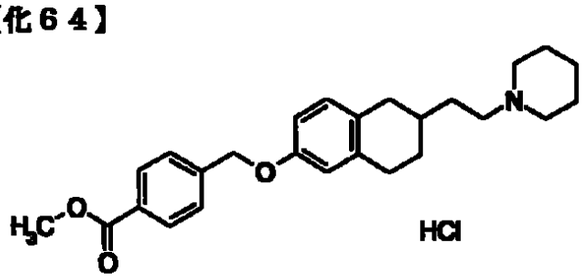
融点　154-157℃.

【０１７２】

考例３５

4-{[2-（2-ピペリジノエチル）-6-テトラニリル]オキシメチル}安息香酸メチル　塩酸塩

【化６４】



6-ヒドロキシ-2-(2-ピペリジノエチル)テトラリン(1 50 g)、4-(ヒドロキシメチル)安息香酸メチル(1.44 g)、トリフェニルホスフィン(2 60 g)のTHF溶液(15 ml)に、アゾジカルボン酸ジエチル(40%トルエン溶液，5 10 g)を室温で滴下し、12時間撹拌後、濃縮した。残さをアルミナカラムクロマトグラフィー(展開溶媒；ヘキサン～ヘキサン：酢酸エチル=15　1)で精製後、塩酸塩とし、再結晶(メタ

ノール-IPE)を経て、標題化合物(1.36 g)を得た。

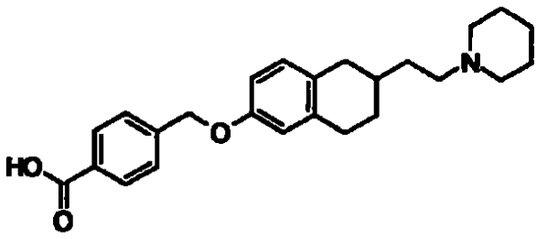
融点　190-193℃.

【０１７３】

考例３６

4-{[2-(2-ピペリジノエチル)-6-テトラニリル]オキシメチル}安息香酸

【化６５】



4-{[2-（2-ピペリジノエチル）-6-テトラニリル]オキシメチル}安息香酸メチル　塩酸塩(1 06 g)のメタノール溶液(20 ml)に、3N水酸化ナトリウム水溶液(1 8 ml)を加え、6時間加熱還流した。反応液を濃縮後、水を加え、さらに1N塩酸を加え、液性を約pH=7とした。生じた結晶をろ取し、標題化合物(0.93 g)を得た。エタノールより再結晶した結晶は以下の融点を示した。

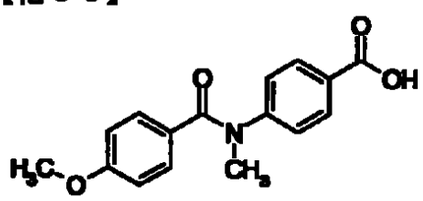
融点:　105-108℃.

【０１７４】

参考例３７

4-[N-(4-メトキシベンゾイル)-N-メチルアミノ]安息香酸

【化６６】



4-(メチルアミノ)安息香酸(5 0 g)のTHF溶液(50 ml)に炭酸ナトリウム(23 g)の水溶液(50 ml)を加え、p-アニソイルクロリド(5 6 g)を氷冷下滴下し、15分間撹拌後、室温で30分間撹拌した。反応液に氷冷下濃塩酸を加えて水層を酸性とし、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、乾燥後濃縮した。

残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒，ヘキサン～ヘキサン：酢酸エチル=1：2)で精製後、再結晶(酢酸エチル-ヘキサン)を経て、標題化合物(４８ｇ)を得た。

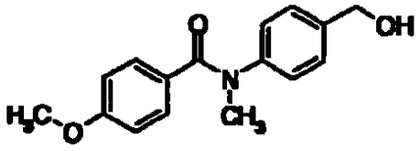
融点　157-160℃

【０１７５】

考例３８

N-[4-(ヒドロキシメチル)フェニル]-4-メトキシ-N-メチルベンズアミド

【化６７】



4-[N-(4-メトキシベンゾイル)-N-メチルアミノ]安息香酸(1 14 g)のTHF溶液(10 ml)にボランのTHF溶液(1M，16 ml)を氷冷下滴下し、15分間撹拌後、室温で1時間撹拌した。反応液に水を加えた後、1N塩酸を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和重曹水、飽和食塩水で洗浄し、乾燥後濃縮した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒；ヘキサン～ヘキサン：酢酸エチル=1．2)で精製後、再結晶(酢酸エチル-ヘキサン)を経て、標題化合物(770 mg)を得た。

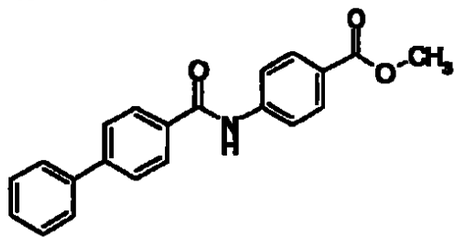
融点　85-90℃．

【０１７６】

考例３９

4-(4-ビフェニリルカルボニルアミノ)安息香酸メチル

【化６８】



4-ビフェニリルカルボン酸（2.184g）のTHF（30ml）溶液に氷冷下、オキサリルクロリド（１２ｍｌ）およびＤＭＦ（０04ml）を加えた。反応液を室温で30分

934
933

間撹拌後濃縮した。残さをTHF（15ml）に溶かし、４-アミノ安息香酸メチル（1.512g）とトリエチルアミン（2.1ml）のTHF（30ml）溶液に０℃で滴下した。０℃で30分間撹拌後、反応液に10%クエン酸水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、乾燥後、濃縮した。得られた粗結晶をジエチルエーテルで洗浄し、標題化合物（2 179g）を得た。

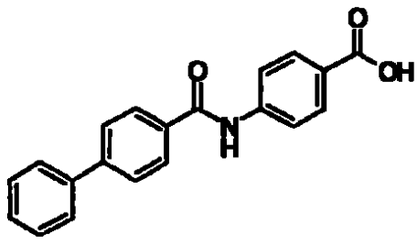
融点　247－251℃

【０１７７】

考例４０

4-(4-ビフェニリルカルボニルアミノ)安息香酸

【化６９】



4-(4-ビフェニリルカルボニルアミノ)安息香酸メチル（1.998g）のTHF（60ml）およびメタノール（20ml）の混合溶液に1N水酸化ナトリウム水溶液（8ml）を加え、室温で18時間撹拌した。反応液に1N塩酸（10ml）を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、乾燥後、濃縮した。得られた粗結晶をジエチルエーテルで洗浄し、標題化合物（1 760g）を得た。

融点：＞３２０℃

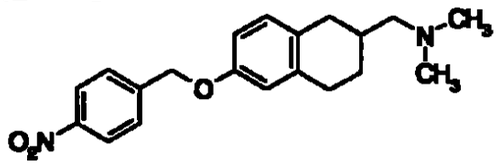
^{1}HNMR(ＤＭＳＯ－d_6)；8 .7.37-7.57 (3H,m), 7 77 (2H,d), 7 85 (2H,d), 7.95 (4H,s), 8 08 (2H,d), 10 56 (1H,s)

【０１７８】

考例４１

2-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]-6-(4-ニトロベンジルオキシ)テトラリン

【化７０】



2-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]-6-ヒドロキシテトラリン(1.5 g)、4-ニトロベンジルアルコール(3.35 g)、トリフェニルホスフィン(5 74 g)のTHF溶液(15 ml)に、アゾジカルボン酸ジエチル(40%トルエン溶液，9 53 g)を室温で滴下し、24時間撹拌した。反応液を濃縮し、残さをアルミナカラムクロマトグラフィー(展開溶媒；ヘキサン～ヘキサン　酢酸エチル=8　1)で精製し、再結晶(酢酸エチル-ヘキサン)を経て、標題化合物(1 29 g)を得た。

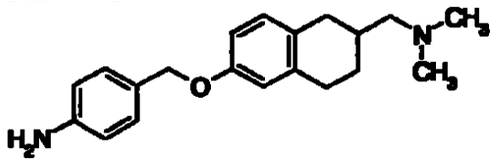
融点　83-89℃.

【０１７９】

考例４２

6-(4-アミノベンジルオキシ)-2-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]テトラリン

【化７１】



2-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]-6-(4-ニトロベンジルオキシ)テトラリン(1 91 g)のTHF溶液(12 ml)に、氷冷下酢酸(6 ml)を加えた後、亜鉛粉末(3.67 g)を加え、6時間撹拌した。反応液をろ過し、ろ液を濃縮した。残さに10%炭酸カリウム水溶液および酢酸エチルを加え、析出物をセライトろ過して除き、ろ液を酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、乾燥濃縮した。残さをアルミナカラムクロマトグラフィー(展開溶媒；ヘキサン～ヘキサン：酢酸エチル=4：1)で精製し、標題化合物(1 05 g)を得た。

非晶状粉末　^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ:1 18-1 50(1H, m), 1 70-2.50(5H, m), 2.24(6H, s), 2 72-2.86(3H, m), 3 68(2H, brs), 4.88(2H, s), 6 58-6 82(4H, m), 6.99(1H, s), 7.14-7 30(2H, m).

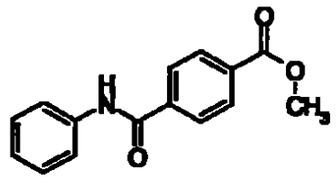
936
935

【０１８０】

考例４３

4－アニリノカルボニル安息香酸メチル

【化７２】



4－メトキシカルボニル安息香酸(540 mg)、アニリン(0.27 ml)、WSC(863 mg)、およびトリエチルアミン(0 84 ml)をTHF(20 ml)に加えた。反応液を室温で20時間撹拌後、水にあけ、酢酸エチル－THF(1 1)で抽出した。有機層を水、飽和重曹水および飽和食塩水で洗浄し、乾燥後、濃縮した。得られた粗結晶を酢酸エチル－ヘキサンで再結晶し、標題化合物(659 mg)を得た。

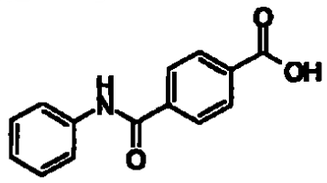
融点　189－190 ℃

【０１８１】

考例４４

4－アニリノカルボニル安息香酸

【化７３】



4－アニリノカルボニル安息香酸メチル(511 mg)のメタノール(16 ml)－THF(6 ml)溶液に、8 mol 水酸化ナトリウム水溶液(8 ml)を加え、室温で1時間撹拌した。反応溶液に1 mol 塩酸を加え、pH=5にした後、酢酸エチル－THF(1:1)で抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、乾燥後、濃縮して得られた残さをヘキサンで洗浄し、標題化合物(480 mg)を得た。

融点：305－307 ℃.

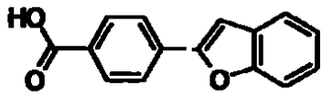
937
936

【０１８２】

考例４５

4－(2－ベンゾ[b]フラニル)安息香酸

【化７４】



4－ブロモ安息香酸エチル(2 3 g)のトルエン(40 ml)－エタノール(10 ml)溶液に、ベンゾフラニル－2－ボロン酸(2.1 g)、テトラトリフェニルホスフィンパラジウム(200 mg)、および2M 炭酸ナトリウム水溶液を加え、アルゴン雰囲気下、80 ℃で5時間還流させた。反応液を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、乾燥後、濃縮した。得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製した（展開溶媒；酢酸エチル：ヘキサン＝1　4）。精製物を濃縮後、メタノール(10 ml)－THF(10 ml)に溶解した。得られる溶液に、室温で、8 mol 水酸化ナトリウム水溶液(8 ml)を加え、2時間撹拌した。反応溶液に1 mol 塩酸を加えて酸性にした後、酢酸エチル－THF(1 1)で抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、乾燥後、濃縮した。得られた残さをヘキサンで洗浄し、標題化合物(2.272 g)を得た。

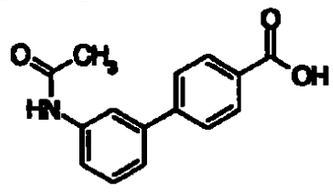
融点：292－294 ℃

【０１８３】

考例４６

3'－アセチルアミノ－４－ビフェニリルカルボン酸

【化７５】



考例４５と同様にして標題化合物を製造した。

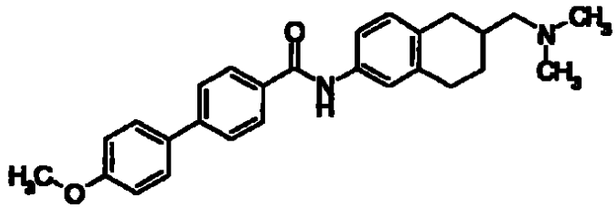
融点：300－301 ℃

【０１８４】

実施例１

N－[2－(N,N-ジメチルアミノ)メチル-6-テトラリニル]-（4'-メトキシビフェニル-4-イル）カルボキサミド

【化７６】



6-アミノ-2－(N,N-ジメチルアミノ)メチルテトラリン(0 139g)および4-(4-メトキシフェニル)安息香酸(0 118g)のDMF溶液（3ml）に、2M HOBtのDMF溶液（0 25ml）、2M WSCDのDMF溶液（0 30ml）、トリエチルアミン（0.14ml）およびDMAP（0 132g）を加えた。反応液を室温で12時間撹拌した後、10%炭酸カリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、乾燥後、濃縮した。得られた粗結晶をジエチルエーテルで洗浄後、酢酸エチル-ヘキサンより再結晶して、標題化合物(0.124 g）を得た。

融点：170－175℃

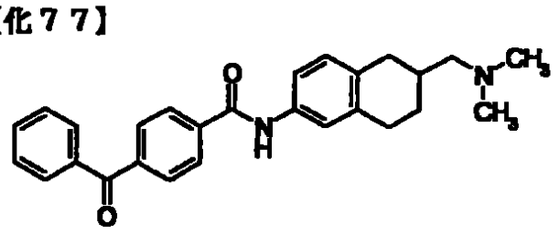
【０１８５】

以下の実施例２および３に記載の化合物は、実施例１と同様にして製造した。

実施例２

4-ベンゾイル-N-[2-(N,N-ジメチルアミノ)メチル-６-テトラリニル]ベンズアミド

【化７７】



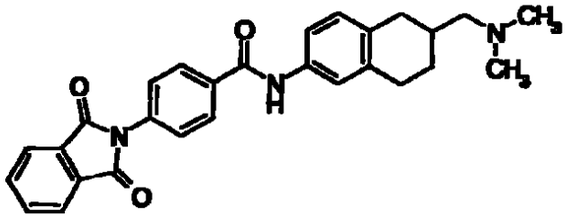
融点．183－196℃（再結晶溶媒・酢酸エチル-ヘキサン）．

実施例３

939
938

N-[2-(N,N-ジメチルアミノ)メチル-6-テトラリニル]-4-(1,3-ジオキソ-1,3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル)ベンズアミド

【化７８】



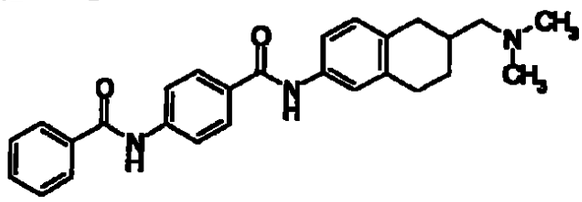
融点：235－240℃（ジエチルエーテルで洗浄）

【０１８６】

実施例４

４－（ベンゾイルアミノ）－Ｎ－［２－（Ｎ，Ｎ－ジメチルアミノ）メチル－６－テトラリニル］ベンズアミド

【化７９】



6－アミノ－2－(N,N－ジメチルアミノ)メチルテトラリン塩酸塩(139 mg)、4－ベンゾイルアミノ安息香酸(121 mg)，WSCD(0.13 ml)、HOBt(92 mg)、トリエチルアミン(0.14 ml)、およびDMAP(61 mg)をDMF(4 ml)に加えた。反応液を室温で振とう機を用いて20時間振とう後、水にあけ、酢酸エチル－THF(1:1)で抽出した。有機層を水、飽和重曹水および飽和食塩水で洗浄し、乾燥後、濃縮した。得られた粗結晶をヘキサンで洗浄し、標題化合物(181 mg)を得た。

融点：　241－242 ℃

洗浄溶媒：ヘキサン

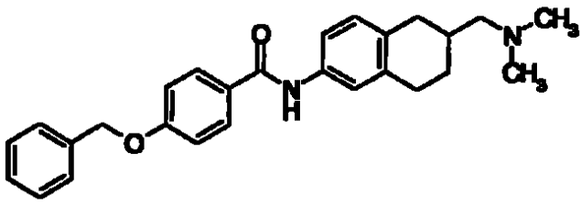
【０１８７】

以下の実施例５ないし１４に記載の化合物は、実施例４と同様にして製造した

実施例５

４－（ベンジルオキシ）－Ｎ－［２－（Ｎ，Ｎ－ジメチルアミノ）メチル－６－テトラリニル］ベンズアミド

【化８０】



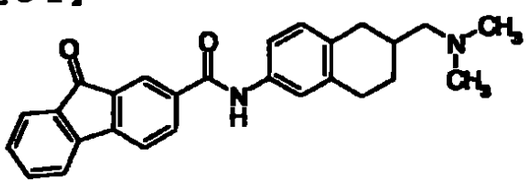
融点　135－136 ℃

洗浄溶媒：ヘキサン

実施例６

Ｎ－［２－（Ｎ，Ｎ－ジメチルアミノ）メチル－６－テトラリニル］－9－オキソ－9Ｈ－フルオレン－2－カルボキサミド

【化８１】



融点　224－226 ℃．

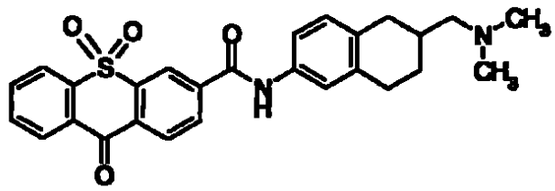
洗浄溶媒：ヘキサン．

【０１８８】

実施例７

Ｎ－［２－（Ｎ，Ｎ－ジメチルアミノ）メチル－６－テトラリニル］－9,10,10－トリオキソ－9,10－ジヒドロ－10$1^{6}$－チオキサンテン－3－カルボキサミド

【化８２】



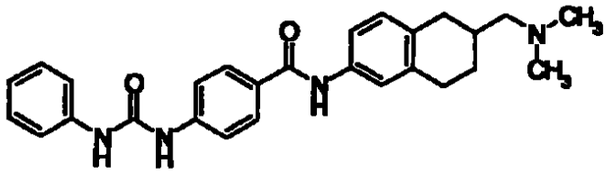
融点　222－223 ℃(分解)．

洗浄溶媒：ヘキサン

実施例８

（4－アニリノカルボニル）アミノ－Ｎ－［２－（Ｎ，Ｎ－ジメチルアミノ）メチル－６－テトラリニル］ベンズアミド

【化８３】



融点　216－217 ℃(分解)

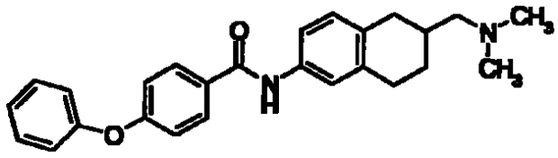
洗浄溶媒：ヘキサン．

【０１８９】

実施例９

Ｎ－［２－（Ｎ，Ｎ－ジメチルアミノ）メチル－６－テトラリニル］－４－フェノキシベンズアミド

【化８４】



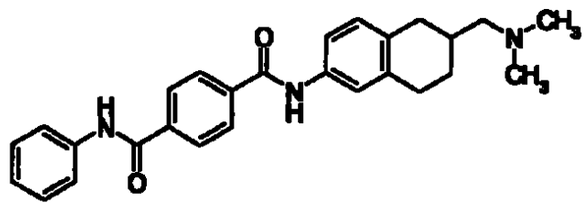
融点・137－139 ℃

洗浄溶媒．ヘキサン．

実施例１０

N^1－［２－（Ｎ，Ｎ－ジメチルアミノ）メチル－６－テトラリニル］－N^4－フェニルテレフタルアミド

【化８５】



融点：238－240 ℃(分解)

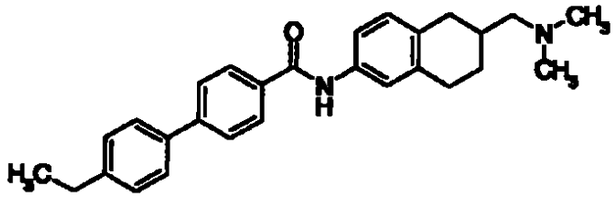
洗浄溶媒：ヘキサン．

【０１９０】

実施例１１

（4'-エチルビフェニル-4-イル）－N-[2-(N,N-ジメチルアミノ)メチル-6-テトラリニル]カルボキサミド

【化８６】



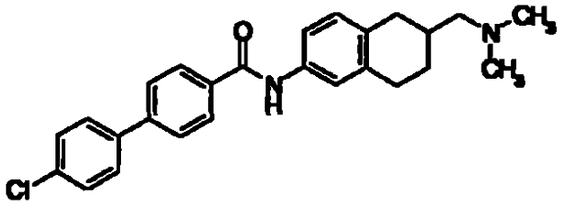
融点：137－138 ℃

洗浄溶媒・ヘキサン．

実施例１２

（4'-クロロビフェニル-4-イル）－N－[2－(N,N-ジメチルアミノ)メチル-6-テトラリニル]カルボキサミド

【化８７】



融点：187－189 ℃

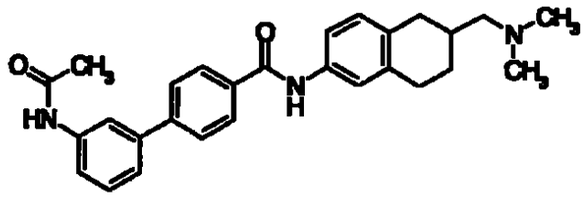
洗浄溶媒：ヘキサン

【０１９１】

実施例１３

（4'-アセチルアミノビフェニル-4-イル）－N－[2－(N,N-ジメチルアミノ)メチル-6-テトラリニル]カルボキサミド

【化８８】



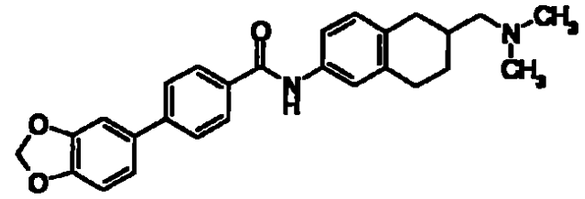
融点　183－186 ℃．

洗浄溶媒：ヘキサン

実施例１４

４－（1,3－ベンゾジオキソール－5－イル）－N－[2－(N,N－ジメチルアミノ)メチル－6－テトラリニル]ベンズアミド

【化８９】



融点　174－176 ℃．

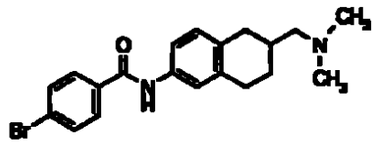
洗浄溶媒　ヘキサン

【０１９２】

実施例15

4－ブロモ－N－[6－[(N,N－ジメチルアミノ)メチル]－5,6,7,8－テトラヒドロ－2－ナフタレニル]ベンズアミド

【化９０】



実施例１と同様の方法で表題化合物を白色粉末として得た。

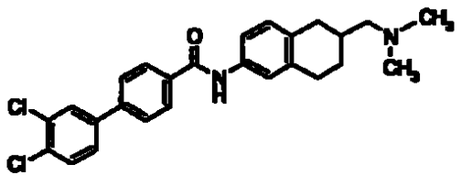
融点　141-143 ℃　（洗浄溶媒　n－ヘキサン）

実施例16

3',4'－ジクロロ－N－[6－[(N,N－ジメチルアミノ)メチル]－5,6,7,8－テトラヒドロ－

2-ナフタレニル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド

【化９１】



実施例15で得た4-ブロモ-N-[6-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフタレニル]ベンズアミド（400 mg，1 03 mmol）、3，4-ジクロロフェニルボロン酸（50wt% THF-H_2O溶液，0.473 ml，1 24 mmol）、２Ｎ炭酸ナトリウム水溶液（1 03 ml，2.07 mmol）をジメトキシエタン50mlに溶解し、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム（35 8 mg，0 031 mmol）を窒素雰囲気下加え、９０℃で１５時間攪拌した。反応液に酢酸エチルを加え飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残査をアルミナカラムクロマトグラフィー（展開溶媒，n-ヘキサン　酢酸エチル＝３　１）にて精製し、n-ヘキサンで粉末化することにより表題化合物（204 mg）を白色粉末として得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ：1 41 (1H, m), 1.95 (2H, m), 2 26 (6H, s), 2.26-2.45 (3H, m), 2.83-2 99 (3H, m), 7 10 (1H, d, J=8 1 Hz), 7.26-7.77 (8H, m), 7 94 (2H, d, J=8.4 Hz).

元素分析値　$C_{26}H_{26}Cl_2N_2O \cdot 0\ 1H_2O$として

計算値　C, 68.60, H, 5.80; N, 6 15

実験値・C, 68 42, H, 5.60; N, 5.92

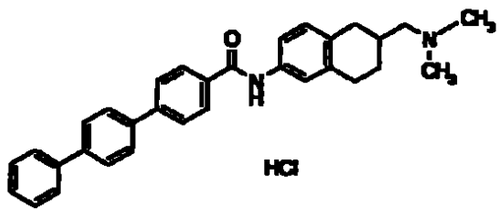
融点　143-145 ℃　（結晶化溶媒：酢酸エチル－ヘキサン）

【０１９３】

実施例17

N-[6-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフタレニル]-4'-フェニル[1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド　塩酸塩

【化９２】



実施例15で得た4-ブロモ-N-[6-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフタレニル]ベンズアミド (400 mg, 1 03 mmol)、4-ビフェニルボロン酸 (1.25 g, 1.25 mmol)を用い、実施例16と同様にして表題化合物のフリー塩基体(35 mg)を得た。得られたフリー塩基体(30 mg)をメタノール10mlに溶解し１Ｎ塩酸100mlを加え撹拌した。反応液を濃縮しジエチルエーテルで粉末化し表題化合物(35.3 mg)を白色粉末として得た。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, フリー塩基) δ 1 32 (1H, m), 1 93 (2H, m), 2.15 (6H, s), 2.15-2 36 (3H, m), 2.74-2 94 (3H, m), 7.05 (1H, d, J=8 4 Hz), 7 40-7 55 (5H, m), 7.73-7.91 (8H, m), 8 07 (2H, d, J=8.4 Hz), 10 14 (1H, s).

元素分析値 $C_{32}H_{32}N_2O$ HCl・$2H_2O$として

計算値：C, 72.10, H, 7 00; N, 5 25

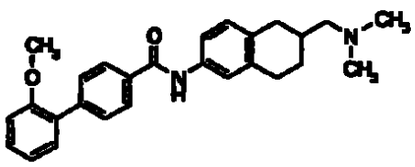
実験値：C, 71.81, H, 6 57; N, 5 08

融点： 220 ℃ (分解) (結晶化溶媒．メタノール－ジエチルエーテル)

実施例18

N-[6-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフタレニル]-2'-メトキシ[1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド

【化９３】



実施例15で得た4-ブロモ-N-[6-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフタレニル]ベンズアミド (250 mg, 0.645 mmol) 2-メトキシフェニルボロン酸 (118 mg,0 775 mmol)を用い、実施例16と同様の方法で表題化合物(208 mg)を白色粉末として得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ：1.42 (1H, m), 1 96 (2H, m), 2 23 (6H, s), 2.23-2 47 (3H, m), 2.85 (3H, m), 3 83 (3H, s), 7 05 (3H, m), 7.34 (3H, m), 7 47 (1H , s), 7 64 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.79 (1H, s), 7.90 (2H, d, J=8.4 Hz)

元素分析値 $C_{27}H_{30}N_2O_2$ 0.1H_2Oとして

計算値．C, 77 89; H, 7 31; N, 6 73

実験値：C, 77 86; H, 7 18; N, 6 79

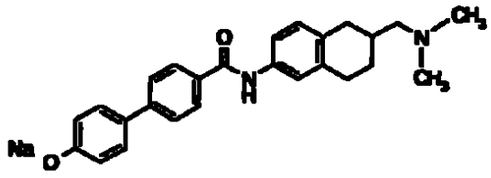
融点： 155-157 ℃ （結晶化溶媒：酢酸エチルーヘキサン）

【０１９４】

実施例19

N-[6-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフタレニル] -4'-オキシ[1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド ナトリウム塩

【化９４】



実施例15で得た4-ブロモ-N-[6-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフタレニル]ベンズアミド (250 mg, 0 645 mmol)、4-ヒドロキシフェニルボロン酸 (107 mg, 0 775 mmol)を用い、実施例16と同様の方法で表題化合物 (117 mg)を白色粉末として得た。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ：1.36 (1H, m), 1.89 (2H, m), 2.15 (6H, s), 2.15-2.35 (3H, m), 2.77 (3H, m), 6 88 (2H, d, J=8.4 Hz), 7 02 (1H, d, J=8.4 Hz), 7 48 (1H, d, J=8 4 Hz), 7 53 (1H, s), 7.59 (2H, d, J=8 4 Hz), 7 73 (2H, d, J=8 4 Hz), 8 00 (2H, d, J=8 4 Hz), 10.07 (1H, s)

元素分析値 $C_{26}H_{27}N_2O_2Na \cdot 0\ 2H_2O$として

計算値・C, 73 29; H, 6.48, N, 6.59.

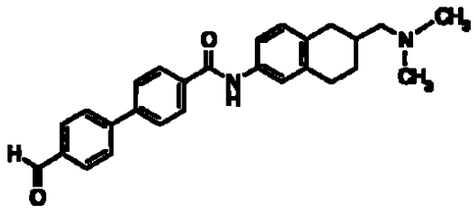
実験値 C, 73 25; H, 6 18, N, 6 36.

融点 246-248 ℃ （結晶化溶媒：酢酸エチルージエチルエーテル）

実施例20

N-[6-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフタレニル]-4'-ホルミル[1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド

【化９５】



実施例15で得た4-ブロモ-N-[6-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフタレニル]ベンズアミド (250 mg, 0.645 mmol)、4-ホルミルフェニルボロン酸 (145 mg, 0.968 mmol)を用い、実施例16と同様の方法で表題化合物(205 mg)を白色粉末として得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 1.41 (1H, m), 1.85 (2H, m), 2 26 (6H, s), 2 26-2 42 (3H, m), 2.85-2 94 (3H, m), 7 09 (2H, d, J=8.1 Hz), 7 32 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.47 (1H, m), 7.63-7 94 (3H, m), 7.87-7.89 (4H, m), 8 13 (1H, s), 10.11 (1H, s)

元素分析値 $C_{27}H_{28}N_2O_2 \cdot 0\ 2H_2O$として

計算値 C, 77 93, H, 6 88, N, 6.73.

実験値 C, 77 89, H, 6.75, N, 6.71.

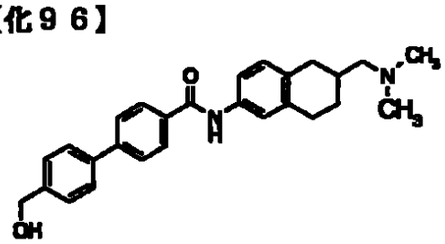
融点． 130-132 ℃ (結晶化溶媒 酢酸エチル－ジエチルエーテル)

【０１９５】

実施例21

N-[6-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフタレニル]-4'-(ヒドロキシメチル)[1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド

【化９６】



実施例20で得たN-[6-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]-5,6,7,8-テトラヒドロ-2

-ナフタレニル]-4'-ホルミル[1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド（100 mg，0.242 mmol）をテトラヒドロフラン－メタノール(1 1)溶液（2.4 ml)に溶解し、水素化ホウ素ナトリウム（18 3 mg，0 485 mmol）を加え、２時間撹拌した。反応液に酢酸エチルを加え飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残査をエーテル－n-ヘキサンにより粉末化し、表題化合物（86 mg）を白色粉末として得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ：1.39 (1H, m)，1.94 (2H, m)，2 25 (6H, s)，2.25-2 44 (3H, m)，2 82-2.95 (3H, m)，4 78 (2H, s)，7 07 (1H, d, J=8 4 Hz)，7.31 (1H, d, J=8 4 Hz)，7.38-7 56 (4H, m)，7.64-7.70 (3H, m)，7 85 (1H, s)，7 93 (2H, d, J=8 4 Hz)

元素分析値 $C_{27}H_{30}N_2O_2$ 0 $2H_2O$として

計算値：C，77.56，H，7 33，N，6.70

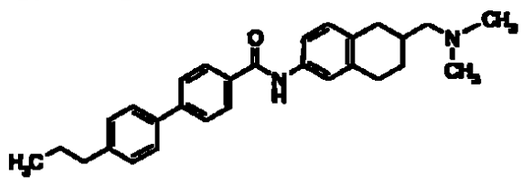
実験値：C，77.53，H，7 27，N，6 55

融点： 138-139 ℃ （結晶化溶媒：酢酸エチル－ジエチルエーテル）

実施例22

N-[6-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフタレニル]-4'-プロピル[1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド

【化９７】



N-[(6-アミノ-1,2,3,4-テトラヒドロ-2-ナフタレニル)メチル]-N,N-ジメチルアミン（102 mg,0.499 mmol)、4-(4-プロピル)安息香酸（144 mg,0 599 mmol)を用い、実施例１と同様の方法で表題化合物(158 mg)を白色粉末として得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ：0 98 (3H, t, J=7.5 Hz)，1 40 (1H, m)，1 69 (2H, m)，1 94 (2H, m)，2.25 (6H, s)，2.25-2.45 (3H, m)，2 64 (2H, t, J=7 5 Hz)，2 85 (3H, m)，7.08 (1H, d, J=7.8 Hz)，7.26 (3H, m)，7.46 (1H, s)，7 54 (2H, d, J=8 1 Hz)，7.67 (2H, d, J=8 1 Hz)，7 81 (1H, s)，7 91 (2H, d, J=8 4

Hz)

元素分析値　$C_{29}H_{34}N_2O$として

計算値：C, 81.65, H, 8 03, N, 6 57.

実験値：C, 81.30, H, 7 94, N, 6 40

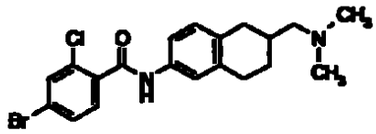
融点：　186-188 ℃　（結晶化溶媒　酢酸エチルージエチルエーテル）

【０１９６】

実施例23

4-ブロモ-2-クロロ-N-[6-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフタレニル]ベンズアミド

【化９８】



N-[(6-アミノ-1,2,3,4-テトラヒドロ-2-ナフタレニル)メチル]-N,N-ジメチルアミン（300 mg, 1.47 mmol)、4-ブロモ-2-クロロ安息香酸（415 mg, 1.76 mmol)を用い、実施例１と同様の方法で表題化合物(483 mg)を白色粉末として得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ:1 40 (1H, m), 1 94 (2H, m), 2.25 (6H, s), 2 25-2 44 (3H, m), 2.94 (3H, m), 7 08 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.28 (1H, m), 7.41 (1H, s), 7.50 (1H, m), 7.61 (2H, m), 7 81 (1H, s).

元素分析値　$C_{20}H_{22}BrClN_2O$として

計算値：C, 56.96, H, 5 26, N, 6.64

実験値：C, 57.09, H, 5 37, N, 6.55

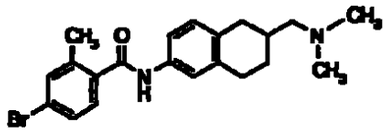
融点・　130-132 ℃　（結晶化溶媒　酢酸エチルーヘキサン）

実施例24

4-ブロモ-N-[6-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフタレニル]-2-メチルベンズアミド

950.
949

【化９９】



N-[(6-アミノ-1,2,3,4-テトラヒドロ-2-ナフタレニル)メチル]-N,N-ジメチルアミン (293 mg, 1.43 mmol)、4-ブロモ-2-メチル安息香酸 (370 mg, 1 72 mmol)を用い、実施例１と同様の方法で表題化合物(418 mg)を白色粉末として得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 1.40 (1H, m), 2 04 (2H, m), 2.25 (6H, s), 2.25-2 40 (3H, m), 2.46 (3H, s), 2 88 (3H, m), 7 07 (1H, d, J=7.8 Hz), 7.21-7.41 (6H, m).

元素分析値 $C_{21}H_{25}BrN_2O$として

計算値：C, 62.85; H, 6.28, N, 6 98.

実験値：C, 63.10, H, 6.11; N, 6 97.

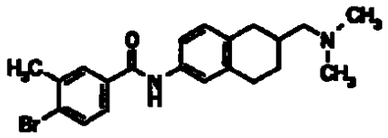
融点 140-142 ℃ (結晶化溶媒：酢酸エチル－ヘキサン)

【０１９７】

実施例25

4-ブロモ-N-[6-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフタレニル]-3-メチルベンズアミド

【化１００】



N-[(6-アミノ-1,2,3,4-テトラヒドロ-2-ナフタレニル)メチル]-N,N-ジメチルアミン (300 mg, 1.47 mmol)、4-ブロモ-3-メチル安息香酸 (379 mg,1.76 mmol)を用い、実施例１と同様の方法で表題化合物(434 mg)を白色粉末として得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1 40 (1H, m), 1 93 (2H, m), 2 25 (6H, s), 2 25-2 40 (3H, m), 2 46 (3H, s), 2 87 (3H, m), 7 07 (1H, d, J=7 8 Hz), 7 29 (1H, m), 7.40 (1H, s), 7 49 (1H, m), 7 61 (1H, d, J=8 1 Hz), 7 72 (2H, s-like)

元素分析値 $C_{21}H_{25}BrN_2O$として

計算値：C，62.85，H，6 28，N，6.98

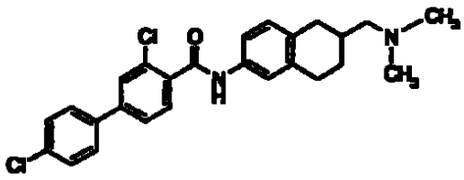
実験値：C，62 84；H，6 05，N，6.93

融点・　154-155 ℃　（結晶化溶媒・酢酸エチル－ヘキサン）

実施例26

3,4'-ジクロロ-N-[6-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフタレニル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド

【化１０１】



実施例23で得た4-ブロモ-2-クロロ-N-[6-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフタレニル]ベンズアミド（250 mg，0 607 mmol)、4-クロロフェニルボロン酸（114 mg，0 729 mmol)を用い、実施例16と同様の方法で表題化合物(122 mg)を白色粉末として得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ·1 41 (1H，m)，1.95 (2H，m)，2 26 (6H，s)，2 26-2 42 (3H，m)，2.85 (3H，m)，7.10 (1H，d，J=8.4 Hz)，7.31 (1H，m)，7 43-7 63 (8H，m)，7.87 (1H，d，J=8.1 Hz)

元素分析値　$C_{26}H_{26}Cl_2N_2O$として

計算値　C，68 87；H，5.78；N，6 18.

実験値　C，68 61；H，5 49；N，6 10.

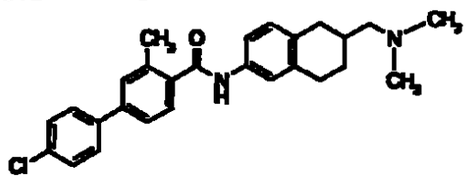
融点：　177-179 ℃　（結晶化溶媒　酢酸エチル－ジエチルエーテル）

【０１９８】

実施例27

4'-クロロ-N-[6-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフタレニル]-3-メチル[1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド

【化１０２】



実施例24で得た 4-ブロモ-N-[6-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフタレニル]-2-メチルベンズアミド (250 mg, 0 623 mmol)、4-クロロフェニルボロン酸 (117 mg, 0 747 mmol)を用い、実施例16と同様の方法で表題化合物(129 mg)を白色粉末として得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1 42 (1H, m), 1 96 (2H, m), 2.37 (6H, s), 2 37-2.47 (3H, m), 2 56 (3H, s), 2 90 (3H, m), 7.08 (1H, d, J=8.1 Hz), 7 26 (1H, m), 7.41 (6H, m), 7.53 (3H, m).

元素分析値 $C_{27}H_{29}ClN_2O \cdot H_2O$として

計算値: C, 71 90, H, 6 93; N, 6.21.

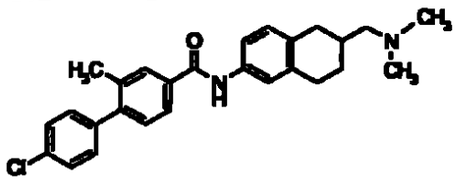
実験値: C, 71 92; H, 6 52; N, 5 92.

融点: 163-165 ℃ (結晶化溶媒: 酢酸エチルージエチルエーテル)

実施例28

4'-クロロ-N-[6-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフタレニル]-2-メチル[1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド

【化１０３】



実施例25で得た4-ブロモ-N-[6-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフタレニル]-3-メチルベンズアミド (250 mg, 0.623 mmol)、4-クロロフェニルボロン酸 (117 mg, 0 747 mmol)を用い、実施例16と同様の方法で表題化合物(168 mg)を白色粉末として得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 1.41 (1H, m), 1.95 (2H, m), 2 26 (6H, s), 2.24-2.42 (

3H, m), 2 33 (3H, s), 2 85 (3H, m), 7.09 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.26 (4H, m)
, 7.43 (3H, m), 7 73 (3H, m)

元素分析値 $C_{27}H_{29}ClN_2O$ 0 $2H_2O$として

計算値：C, 74 28, H, 6.79; N, 6.42

実験値：C, 74.27, H, 6 73; N, 6.27

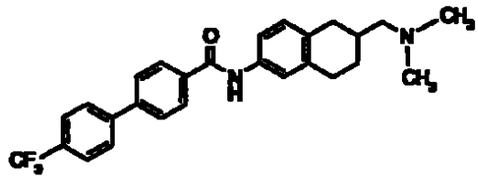
融点 193-195 ℃ （結晶化溶媒 酢酸エチルージエチルエーテル）

【０１９９】

実施例29

N-[6-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフタレニル]-4'-(トリフルオロメチル)[1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド

【化１０４】



実施例15で得た4-ブロモ-N-[6-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフタレニル]ベンズアミド (250 mg, 0 645 mmol)、4-トリフルオロメチルフェニルボロン酸 (147 mg, 0.775 mmol)を用い、実施例16と同様の方法で表題化合物(194 mg)を白色粉末として得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ：1 41 (1H, m), 1 95 (2H, m), 2 25 (6H, s), 2 25-2.45 (3H, m), 2.89 (3H, m), 7.09 (1H, d, J=8 1 Hz), 7.31 (1H, d, J=8 1 Hz), 7 46 (1H, s), 7.70 (6H, m), 7.80 (1H, m), 7.96 (2H, d, J=8 4 Hz).

元素分析値 $C_{27}H_{27}F_3N_2O$として

計算値：C, 71.66; H, 6 01; N, 6.19

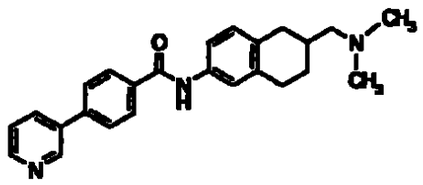
実験値 C, 71.44, H, 6 05; N, 6.09

融点 205-206 ℃ （結晶化溶媒．酢酸エチルージイソプロピルエーテル）

実施例30

N-[6-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフタレニル]-4-(3-ピリジニル)ベンズアミド

【化１０５】



実施例15で得た4-ブロモ-N-[6-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフタレニル]ベンズアミド（250 mg，0 645 mmol)、2-(3-ピリジル)-1,3,2,-ジオキサボリナン（126 mg，0.775 mmol)を用い、実施例16と同様の方法で表題化合物(194 mg)を白色粉末として得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ：1.41 (1H, m)，1 95 (2H, m)，2 26 (6H, s)，2.26-2 42 (3H, m)，2 85 (3H, m)，7.09 (1H, d, J=7 8 Hz)，7.30-7 47 (3H, m)，7 69 (2H, d, J=8 4 Hz)，7 86-7.99 (4H, m)，8.64 (1H, m)，8 87 (1H, m)

元素分析値 $C_{25}H_{27}N_3O \cdot 0.1H_2O$として

計算値・C，77 53，H，7.08，N，10.85.

実験値．C，77 42，H，7.05，N，10.58.

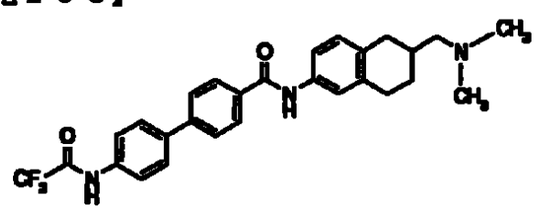
融点：　177-178 ℃　（結晶化溶媒：酢酸エチル－ジイソプロピルエーテル）

【０２００】

実施例31

N-[6-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフタレニル]-4'-[(トリフルオロアセチル)アミノ][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド

【化１０６】



実施例15で得た4-ブロモ-N-[6-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフタレニル]ベンズアミド(1 00g,2 58mmol)、4-トリフルオロアセトアミドフェニルボロン酸（722 mg，3 10 mmol)を用い、実施例16と同様の方法で表題化合物(1 02 g)を白色粉末として得た。

955
954

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ.1.41 (1H, m), 2 05 (2H, m), 2 26 (6H, s), 2 26-2 42 (3 H, m), 2 89 (3H, m), 7.09 (1H, d, J=8 4 Hz), 7.29 (2H, m), 7.46 (1H, s), 7.69 (7H, m), 7 94 (2H, d, J=8 1 Hz)

元素分析値 $C_{28}H_{28}F_3N_3O_2$として

計算値 C, 67.87, H, 5 70; N, 8.48

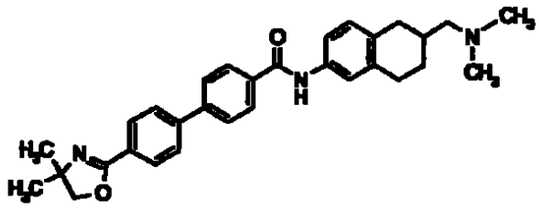
実験値 . C, 67 70, H, 5 53; N, 8 42.

融点・ 235-237 ℃ (結晶化溶媒 . 酢酸エチルージイソプロピルエーテル)

実施例32

N-[6-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフタレニル]-4'-(4,4-ジメチル-4,5-ジヒドロ-1,3-オキサゾール-2-イル)[1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド

【化１０７】



実施例15で得た4-ブロモ-N-[6-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフタレニル]ベンズアミド (250 mg, 0 645 mmol)、4-(4, 4-ジメチル-4,5-ジヒドロ-1,3-オキサゾール-2-イル)フェニルボロン酸(170 mg, 0.775 mmol)を用い、実施例16と同様の方法で表題化合物(238 mg)を白色粉末として得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ・1 41 (7H, m), 1.94 (2H, m), 2.25 (6H, s), 2 25-2 41 (3H, m), 2 84 (3H, m), 4.14 (2H, s), 7 08 (1H, d, J=7 8 Hz), 7 30 (1H, m) , 7.46 (1H, s), 7 68 (5H, m), 7 94 (2H, d, J=8.4 Hz), 8 03 (2H, d, J=8.4 Hz)

元素分析値 $C_{31}H_{35}N_3O_2 \cdot 0.2H_2O$として

計算値 C, 76 74; H, 7 35, N, 8 66

実験値 C, 76 70, H, 7 19, N, 8 49

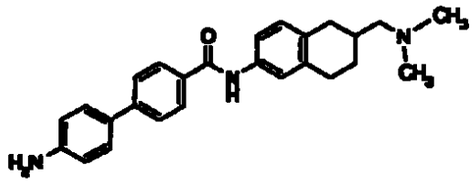
融点： 185-187 ℃ (結晶化溶媒 . 酢酸エチルージイソプロピルエーテル)

【０２０１】

実施例33

4'-アミノ-N-[6-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフタレニル] [1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド

【化１０８】



実施例31で得た N-[6-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフタレニル]-4'-[(トリフルオロアセチル)アミノ] [1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド (850 mg, 1 72 mmol) をメタノール (8 ml) とテトラヒドロフラン (4 ml) の混合液に懸濁させ、１N水酸化ナトリウム (3.4 ml) を加え、５０℃で１６時間撹拌した。溶媒を減圧下留去し、残査を水で粉末化し表題化合物 (685 mg) を白色粉末として得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 1 31 (1H, m), 1 89 (2H, m), 2 15 (6H, s), 2 15-2 34 (3H, m), 2 83 (3H, m), 5.36 (2H, s), 6 67 (2H, d, J=8 4 Hz), 7.03 (1H, d, J=8.1 Hz), 7.48 (4H, m), 7 68 (2H, d, J=8 1 Hz), 7 96 (2H, d, J=8 4 Hz), 10.02 (1H, s).

元素分析値 $C_{26}H_{29}N_3O$ $1.1H_2O$として

計算値：C, 74 47; H, 7.50, N, 10.02

実験値：C, 74 39; H, 7.41, N, 9 82

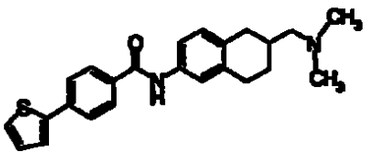
融点・ 148-150 ℃ (結晶化溶媒 メタノール－水)

実施例34

N-[6-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフタレニル]-4-(2-チエニル)ベンズアミド

957
956

【化１０９】



実施例15で得た4-ブロモ-N-[6-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフタレニル]ベンズアミド (250 mg, 0.645 mmol)、2-チエニルボロン酸 (99 1 mg, 0 775 mmol)を用い、実施例16と同様の方法で表題化合物(70 mg)を白色粉末として得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1 41 (1H, m), 1.94 (2H, m), 2 25 (6H, s), 2 25-2.45 (3H, m), 2 89 (3H, m), 7 11 (2H, m), 7.29-7 45 (4H, m), 7.71 (3H, m), 7 87 (2H, d, J=8 4 Hz)

元素分析値 $C_{24}H_{26}N_2OS$として

計算値: C, 73.81; H, 6.71; N, 7.17.

実験値: C, 73.49; H, 6.59; N, 7.14.

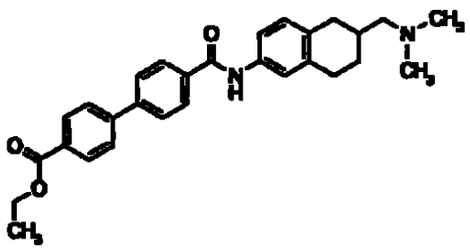
融点: 165-166 ℃ (結晶化溶媒: 酢酸エチル－ジイソプロピルエーテル)

【０２０２】

実施例35

エチル 4'-[[[6-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフタレニル]アミノ]カルボニル] [1,1'-ビフェニル]-4-カルボキシレート

【化１１０】



実施例15で得た4-ブロモ-N-[6-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフタレニル]ベンズアミド (250 mg, 0.645 mmol)、4-エトキシカルボニルフェニルボロン酸 (150 mg, 0 775 mmol)を用い、実施例16と同様の方法で表題化合物(202 mg)を白色粉末として得た。

958
957

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ：1 42 (4H, m), 1 95 (2H, m), 2 26 (6H, s), 2 26-2 42 (3H, m), 2.89 (3H, m), 4.41 (2H, q, J=7.2 Hz), 7 09 (1H, d, J=8 4 Hz), 7.31 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.47 (1H, s), 7 70 (4H, m), 7.80 (1H, s), 7.96 (2H, d, J=8 4 Hz), 8 14 (2H, d, J=8 4 Hz).

元素分析値 $C_{29}H_{32}N_2O_3$として

計算値：C, 76.29, H, 7.06; N, 6 14.

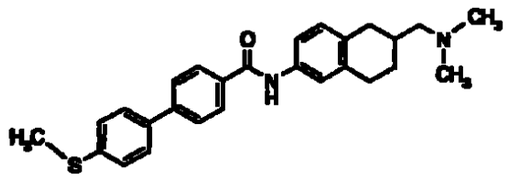
実験値：C, 76.25; H, 7 07; N, 6 09

融点： 156-158 ℃ （結晶化溶媒：酢酸エチルージイソプロピルエーテル）

実施例36

N-[6-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフタレニル]-4'-(メチルスルファニル)[1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド

【化１１１】



実施例15で得た4-ブロモ-N-[6-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフタレニル]ベンズアミド (500 mg, 1 29 mmol)、4-メチルチオフェニルボロン酸 (260 mg, 1 55 mmol)を用い、実施例16と同様の方法で表題化合 (360 mg)を白色粉末として得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ：1.41 (1H, m), 1.94 (2H, m), 2 26 (6H, s), 2.26-2.42 (3H, m), 2.53 (3H, s), 2 94 (3H, m), 7.09 (1H, d, J=8 1 Hz), 7.28-7.36 (3H, m), 7 46 (1H, s), 7 56 (2H, d, J=8 4 Hz), 7 67 (2H, d, J=8.1 Hz), 7 78 (1H, m), 7.92 (2H, d, J=9.0 Hz).

元素分析値 $C_{27}H_{30}N_2OS$ $0.2H_2O$として

計算値：C, 74.69, H, 7.04; N, 6 45.

実験値：C, 74 63, H, 7 03, N, 6 11.

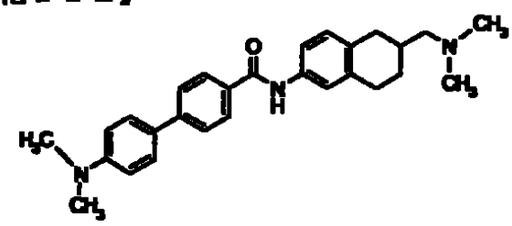
融点 178-180 ℃ （結晶化溶媒．酢酸エチルージイソプロピルエーテル）

【０２０３】

実施例37

4'-(N,N-ジメチルアミノ)-N-[6-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフタレニル] [1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド

【化１１２】



実施例33で得た4'-アミノ-N-[6-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフタレニル] [1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド (150 mg, 0 375 mmol) 、パラホルムアルデヒド (45 1 mg, 1.50 mmol) をメタノール (1 ml) とテトラヒドロフラン (1 ml)の混合液 に懸濁させ、シアノヒドロほう酸ナトリウム (94 4 mg, 1.50 mmol) を加え、４０℃で１８時間撹拌した。反応液に酢酸エチルを加え飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残査をアルミナカラムクロマトグラフィー (展開溶媒 , 酢酸エチル) にて精製後、イソプロピルエーテルで粉末化し表題化合物 (13 mg) を白色粉末として得た。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ 1 32 (1H, m), 1.90 (2H, m), 2 15 (6H, s), 2.15-2.35 (3H, m), 2 77 (3H, m), 2 97 (6H, s), 6 82 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.03 (1H, d, J=8 4 Hz), 7 48 (1H, d, J=8 1 Hz), 7 53 (1H, s), 7.63 (2H, d, J=8.7 Hz), 7.74 (2H, d, J=7.8 Hz), 7 98 (2H, d, J=8 4 Hz), 10.04 (1H, s)

FABMS(pos) 428 2 $[M+H]^+$

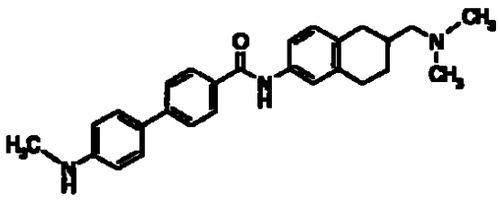
融点・ 212-213 ℃ (結晶化溶媒 酢酸エチル－ジイソプロピルエーテル)

実施例38

N-[6-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフタレニル] -4'-(メチルアミノ) [1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド

959

【化１１３】



実施例33で得た4'-アミノ-N-[6-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフタレニル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド（150 mg，0.375 mmol）、パラホルムアルデヒド（150 mg，0.50 mmol）、シアノヒドロほう酸ナトリウム（31.5 mg，0.50 mmol）を用い、実施例37と同様の方法で表題化合物を白色粉末として得た。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ 1.32 (1H, m), 1.89 (2H, m), 2.15 (6H, s), 2.15-2.31 (3H, m), 2.72 (7H, m), 5.94 (1H, m), 6.64 (2H, d, J=9.0 Hz), 7.03 (1H, d, J=8.7 Hz), 7.49 (4H, m), 7.70 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.97 (2H, d, J=8.4 Hz), 10.02 (1H, s).

FABMS(pos) 414.3 $[M+H]^+$

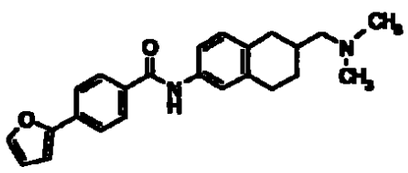
融点・ 163-165 ℃ （結晶化溶媒：酢酸エチル－ジイソプロピルエーテル）

【０２０４】

実施例39

N-[6-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフタレニル]-4-(2-フリル)ベンズアミド

【化１１４】



実施例15で得た4-ブロモ-N-[6-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフタレニル]ベンズアミド（250 mg，0.645 mmol）、2-フリルボロン酸（86.7 mg，0.775 mmol）を用い、実施例16と同様の方法で表題化合物（67 mg）を白色粉末として得た。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ 1.40 (1H, m), 1.94 (2H, m), 2.25 (6H, s), 2.25-2.45

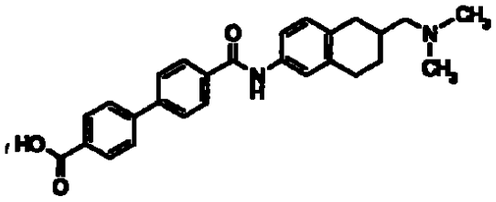
(3H, m), 2 88 (3H, m), 7 08 (1H, d, J=8.1 Hz), 7 26 (4H, m), 7.41 (1H, m), 7.60-7.74 (5H, m).

FABMS(pos) 375.2 $[M+H]^+$

実施例40

4'-[[[6-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフタレニル]アミノ]カルボニル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボン酸

【化１１５】



実施例35で得たエチル4'-[[[6-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフタレニル]アミノ]カルボニル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキシレート (100 mg, 0.219 mmol) をエタノール (3 ml) と水 (0.5 ml) の混合溶液に溶解し、１N水酸化ナトリウム水溶液 (0 329 ml) を室温で加え、９０℃で５時間撹拌した。溶媒を減圧下留去し、水を加えた後１N塩酸 (0 329 ml) を加えて撹拌した。析出した粗生成物を濾取し水洗し、表題化合物 (89 mg) を白色粉末として得た。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ:1.34 (1H, m), 1 91 (2H, m), 2 24 (6H, s), 2 24-2.30 (3H, m), 2.81 (3H, m), 7 05 (1H, d, J=8 4 Hz), 7 49 (1H, d, J=8 4 Hz), 7 .55 (1H, s), 7 88 (4H, m), 8.07 (4H, m), 10 18 (1H, s)

元素分析値 $C_{27}H_{28}N_2O_3 \cdot 2H_2O$として

計算値:C, 69.81: H, 6 94. N, 6 03

実験値.C, 69.57. H, 7 01. N, 5.93

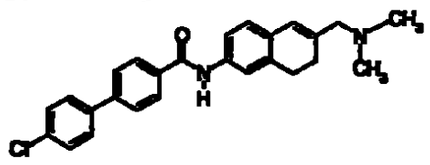
融点 143 ℃ (分解) (結晶化溶媒:水)

【０２０５】

実施例41

4'-クロロ-N-[6-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレニル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド

【化１１６】



1) 文献既知の方法（ジャーナル オブ オーガニックケミストリー 27, 70(1962)）に従って合成した6-アセトアミド-1-テトラロン（5.0 g, 0.0246 mol)をＤＭＦジエチルアセタール50mlに溶解し110℃で２時間攪拌した。析出物を濾取し、酢酸エチルで洗浄し6-アセトアミド-2-(N,N-ジメチルメチレン)-1-テトラロン(4 98 g)を黄色粉末として得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ:2.19 (3H, s), 2 79-2 83 (2H, m), 2 88-2 92 (2H, m), 3 11 (6H, s), 7.14-7 17 (1H, m), 7 68 (1H, s), 7.69 (1H, s), 7.95 (1H, d, J=8.1Hz), 7.96 (1H, s).

融点． 207-210 ℃ （結晶化溶媒：酢酸エチル）

2) 得られた6-アセトアミド-2-(N,N-ジメチルメチレン)-1-テトラロン（4.50 g, 0 0173 mol)をメタノール(50 ml)に溶解し,氷冷下水素化ホウ素ナトリウム(6 56 g, 0.173 mol)を加え、２時間攪拌した。反応液を濃縮し、残査に酢酸エチル、炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて抽出した。酢酸エチル層を濃縮し、残査にテトラヒドロフラン30ml,2N塩酸30mlを加え16時間加熱還流した。反応液を濃縮し、酢酸エチル、２Ｎ水酸化ナトリウム水溶液を加えて抽出した。酢酸エチル層を濃縮し、残査をアルミナカラムクロマトグラフィー（展開溶媒，酢酸エチル:n-ヘキサン=30:70）にて精製し、6-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレンアミン（1.60 g)を無色油状物として得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ:2.23 (6H, s), 2 28 (2H, t, J=8 4Hz), 2 74 (2H, t, J=8 4Hz), 2 95 (2H, s), 3.57-3 72 (2H, m), 6.25 (1H, s), 6 46-6 48 (2H, m), 6.83 (1H, d, J=8 7Hz).

3) 得られた6-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレンアミン（1.00 g, 0 005 mol)、4-クロロビフェニルカルボン酸(2 31 g, 0.01 mol)を用い、実施例１と同様の方法で表題化合物(1 12 g)を白色粉末として得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 2 25 (6H, s), 2.34 (2H, t, J=7.8Hz), 2 86 (2H, t, J=7

8Hz), 2.99 (2H, s), 6 34 (1H, s), 7 03 (1H, d, J=8 7Hz), 7 39 (1H, d, J=8 1 Hz), 7.45 (2H, d,J=8 7), 7.48 (1H, s), 7 56 (2H, d, J=8 4 Hz), 7.67 (2H, d, J=8 4 Hz), 7.78 (1H, s), 7 94 (2H, d, J=8 4 Hz)

元素分析値 $C_{26}H_{25}ClN_2O$として

計算値：C, 74 90; H, 6 04, N, 6.72

実験値：C, 74 64; H, 6.14, N, 6.56.

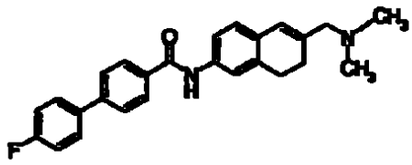
融点： 204-207 ℃ （結晶化溶媒：酢酸エチル－n-ヘキサン）

【０２０６】

実施例42

4'-フルオロ-N-[6-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレニル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド

【化１１７】



実施例41の２）で得た6-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレンアミン (836 mg, 4.62 mmol)、4-フルオロビフェニルカルボン酸 (1 00 g, 4.62 mmol)を用い、実施例１と同様の方法で表題化合物(990 mg)を白色粉末として得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ:2 25 (6H, s), 2.34 (2H, t, J=8.1Hz), 2 85 (2H, t, J=8.1Hz), 2 99 (2H, s), 6.34 (1H, s), 7.02 (1H, d, J=8.1Hz), 7 13-7 19 (2H, m), 7 38-7 41 (1H, m), 7 48 (1H, s), 7 56-7 61 (2H, m), 7 65 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.80 (1H, s), 7.93 (2H, d, J=8 5Hz)

元素分析値 $C_{26}H_{25}FN_2O$として

計算値：C, 77 97, H, 6.29; N, 6 99

実験値・C, 77 90; H, 6.23, N, 6 58.

融点： 190-193 ℃ （結晶化溶媒：酢酸エチル－n-ヘキサン）

【０２０７】

製剤例１

964
963

(1) 参考例２５で得られた化合物	５０mg
(2) ラクトース	３４mg
(3) トウモロコシ澱粉	１０．６mg
(4) トウモロコシ澱粉（のり状）	５mg
(5) ステアリン酸マグネシウム	０．４mg
(6) カルボキシメチルセルロースカルシウム	２０mg
計	１２０mg

常法に従い上記（1）～（6）を混合し、錠剤機を用いて打錠することにより、錠剤が得られる。

【０２０８】

製剤例２

(1) 実施例１で得られた化合物	５０mg
(2) ラクトース	３４mg
(3) トウモロコシ澱粉	１０．６mg
(4) トウモロコシ澱粉（のり状）	５mg
(5) ステアリン酸マグネシウム	０．４mg
(6) カルボキシメチルセルロースカルシウム	２０mg
計	１２０mg

常法に従い上記（1）～（6）を混合し、錠剤機を用いて打錠することにより、錠剤が得られる。

【０２０９】

考例１－１　ラット脳由来cDNAを用いたPCR法によるラットSLC-1 受容体cDNAの増幅

ラット脳由来poly (A) $^{+}$RNA（クローンテック社）を鋳型とし、ランダムプライマーを用いて逆転写反応を行なった。逆転写反応は、タカラRNA PCR ver　2キットの試薬を使用した。次にこの逆転写生成物を鋳型として用い、配列番号．１および２の合成DNAプライマーを用いてPCR法による増幅を行なった。合成DNAプライマーは受容体蛋白に翻訳される領域の遺伝子が増幅されるように構築したが、その際に遺伝子の5’側に制限酵素Sal Iの認識する塩基配列が付加され、また

3' 側に制限酵素Spe Iの認識する塩基配列が付加されるように、5' 側および3' 側にそれぞれの制限酵素の認識配列を付加した。反応液の組成は、cDNA鋳型5 μl、合成DNAプライマー各0 4μM、0 25 mM dNTPs、pfu（ストラタジーン社）DNAポリメラーゼ0 5 μlおよび酵素に付属のバッファーで、総反応量は50 μlとした。増幅のためのサイクルはサーマルサイクラー（パーキンエルマー社）を用い、94℃・60秒の加熱の後、94℃・60秒、60℃・30秒、72℃・150秒のサイクルを35回繰り返し、最後に72℃で10分間反応させた。増幅産物の確認は、0.8%アガロースゲル電気泳動の後、エチジウムブロマイド染色によって行なった。

【０２１０】

考例１－２　PCR産物のプラスミドベクターへのサブクローニングおよび挿入cDNA部分の塩基配列の解読による増幅cDNA配列の確認

考例１－１で行なったPCR後の反応産物は0.8 %の低融点アガロースゲルを用いて分離し、バンドの部分をカミソリで切り出した後、細片化、フェノール抽出、フェノール　クロロホルム抽出、エタノール沈殿を行なってDNAを回収した。PCR-Script^{TM} Amp SK(+)クローニングキット（ストラタジーン社）の処方に従い、回収したDNAをプラスミドベクターpCR-Script Amp SK(+)へサブクローニングした。これをエシェリヒア　コリ（Escherichia coli）XL-1 Blue（ストラタジーン）に導入して形質転換した後、cDNA挿入断片を持つクローンをアンピシリンおよびX-galを含むLB寒天培地中で選択し、白色を呈するクローンのみを滅菌したつま楊枝を用いて分離し、形質転換体E　coli XL-1 Blue/ラットSLC-1を得た。個々のクローンをアンピシリンを含むLB培地で一晩培養し、QIA prep8 mini prep（キアゲン社）を用いてプラスミドDNAを調製した。調製したDNAの一部を用いて制限酵素Sal IおよびSpe Iによる切断を行ない、挿入されている受容体cDNA断片の大きさを確認した。塩基配列の決定のための反応はDyeDeoxy Terminator Cycle Sequence Kit（パーキンエルマー社）を用いて行ない、蛍光式自動シーケンサーを用いて解読した。得られた3クローンの配列を解析し全ての配列が報告されているラットSLC-1タンパク質（配列番号．３）をコードするcDNA配列（Lakaye, B. et al　Biochim　Biophys　Acta, Vol　1401, pp　216-220 (1998), accession No　AF08650）の5' 側にSal I認識配列が付加し、3' 側にSpe I認識

966.
965

配列が付加した遺伝子配列と一致することを確認した（配列番号　４）。

【０２１１】

考例１－３　ラットSLC-1発現CHO細胞の作製

考例１－２で配列が確認されたラット脳由来のSLC-1の全長アミノ酸配列をコードし、5’側にSal I認識配列が付加し、また3’側にSpe I認識配列を付加した遺伝子が導入されたプラスミドによって形質転換されたE. coliのクローンよりPlasmid Midi Kit（キアゲン社）を用いてプラスミドを調製し、制限酵素Sal IおよびSpe Iで切断してインサート部分を切り出した。インサートDNAは電気泳動後、アガロースゲルからカミソリで切り出し、次に細片化、フェノール抽出、フェノール・クロロホルム抽出、エタノール沈殿を行なって回収した。このインサートDNAをSal IおよびSpe Iで切断した動物細胞発現用ベクタープラスミドpAKKO-111H（Hinuma, S　et al. Biochim. Biophys　Acta, Vol. 1219, pp. 251-259 (1994)記載のpAKKO1 11Hと同一のベクタープラスミド）に加え、T4ライゲース（宝酒造）を用いてライゲーションを行ない、蛋白発現用プラスミドpAKKO- SLC-1を構築した。

pAKKO- SLC-1で形質転換したE　coli DH5（トーヨーボー）を培養後、Plasmid Midi Kit（キアゲン社）を用いてpAKKO- SLC-1のプラスミドDNAを調製した。これをCellPhect Transfection Kit（アマシャムファルマシアバイオテク社）を用い添付のプロトコルに従ってCHO dhfr$^-$細胞に導入した。10 μgのDNAをリン酸カルシウムとの共沈懸濁液とし、24時間前に5 x 10^5または1 x 10^6個のCHO dhfr$^-$細胞を播種した10 cmシャーレに添加した。10％ウシ胎児血清を含むMEMα培地で1日間培養した後、継代し、選択培地である10％透析ウシ胎児血清を含む核酸不含MEMα培地で培養した。選択培地中で増殖してくるSLC-1発現CHO細胞である形質転換細胞のコロニー56クローンを選択した。

【０２１２】

考例１－４　全長ラットSLC-1レセプター蛋白質mRNAの発現量の高いCHO/ SLC-1細胞株の選択

参考例１－３で樹立されたCHO/ SLC-1株56クローンの全長ラットSLC-1レセプター蛋白質mRNAの発現量をCytostar T Plate（アマシャムファルマシアバイオテ

ク社）を用い、添付のプロトコルに従って以下のように測定した。CHO/ SLC-1株の各クローンをCytostar T Plateの各wellに2 5 x 10^4個ずつ播種して24時間培養した後、10%ホルマリンによって細胞を固定した。各wellに0.25% Triton X-100を添加して細胞の透過性をあげた後、^{35}Sラベルした配列番号・５のriboprobeを加えてハイブリダイズさせた。20 mg/mlのRNaseAを各wellに加えて遊離のriboprobeを消化し、プレートをよく洗浄した後、ハイブリダイズしたriboprobeの放射活性をTopcounterで測定した。放射活性の高い株がmRNA発現量が高い。mRNA発現量の高い3クローンの中から、特にクローン番号44を主に用いた。

【０２１３】

考例１－５　ヒトSLC-1 cDNAを含むプラスミドの単離

ヒト胎児脳由来cDNA library (SUPERSCRIPT^{TM} cDNA Library;GIBCOBRL社)を、Genetrapper cDNA positive selection system (GIBCOBRL社)のマニュアルに従って 、ファージ F1 エンドヌクレアーゼを用いて、DNAにnickを入れた後、エシェリヒア　コリ　エキソヌクレアーゼ IIIで消化することにより、1本鎖ヒト胎児脳由来cDNA libraryを調製した。

Kolakowski Jr.ら (Kolakowski Jr., et al (1996) FEBS Lett. Vol 398, pp 253-258) の報告に基づいて作製した配列番号．６の合成オリゴヌクレオチド（accession No U71092の1434-1451に相当）の3' 末端にbiotin-14-dCTPをTerminal Deoxynucleotidyl Transferaseを用いて付加し、biotin化オリゴヌクレオチドを調製した。反応液の組成、反応時間はマニュアルに従った。

1本鎖ヒト胎児脳由来cDNA library 4μgを95℃で1分保温した後、氷上で急冷し、biotin化オリゴヌクレオチド20 ngを加え、37℃で1時間、添付ハイブリダイゼーションバッファーでハイブリダイズした。ストレプトアビジンビーズを加え、MAGNA-SEP Magnetic Particle Separator (GIBCOBRL社)を用いて、biotin化オリゴヌクレオチドにハイブリダイズした1本鎖ヒト胎児脳由来cDNAを単離し、Kolakowski Jr.らの報告 (Kolakowski Jr., et al (1996) FEBS Lett. Vol. 398, pp 253-258) に基づいて作製した配列番号　７の合成オリゴヌクレオチド (accession No. U71092の1011-1028に相当) 50ngをプライマーにしてマニュアルに従って相補鎖を合成し、2本鎖プラスミドとした。

【０２１４】

考例１－６　単離したヒトSLC-1 cDNAを含むプラスミドの塩基配列の決定

考例１－５で得られたプラスミドをELECTROMAX^{TM}DH10B^{TM}Cellsにエレクトロポレーション法で導入して形質転換した後、cDNA挿入断片を持つクローンをアンピシリン及びX-galを含むLB寒天培地中で選択し、白色を呈するクローンのみを滅菌したつま楊枝でつついて分離し、形質転換体E coli. DH10B/hSLC-1を得た。個々のクローンをアンピシリンを含むLB培地で一晩培養し、QIA prep8 mini prep （キアゲン社)を用いてプラスミドDNAを精製した。塩基配列決定のための反応は、DyeDeoxy Terminator Cycle Sequence Kit （パーキンエルマー社）を用いて行ない、蛍光式自動シーケンサーを用いて解読した。その結果、配列番号８に示す配列が得られた。ここに得られた塩基配列がコードするアミノ酸配列（配列番号：９）は、Lakayeらの報告（Lakaye, B et al (1998) Biochem. Biophys. Acta, vol. 1401, pp. 216-220）において、ヒトSLC-1の配列を含むヒト染色体DNA配列（accession number Z86090）をもとにしてラットSLC-1から類推された配列として推定されていたヒトSLC-1アミノ酸配列とは異なっており、推定配列のさらに69及び64アミノ酸上流に開始コドンであるATGがmRNA上で存在することを示している。この配列をコードするDNAを含むプラスミドによる形質転換体Escherichia coli DH10B/phSLC1L8をＩＦＯおよびＮＩＢＨに寄託した。

【０２１５】

考例１－７　ヒト胎児脳由来cDNAを用いたPCR法によるヒトSLC-1cDNAの増幅

ジーントラップ法によりクローニングされたヒトSLC-1ＤＮＡ配列を含むプラスミドを鋳型とし、配列番号：１０および１１の合成DNAプライマーと配列番号：１２および１３の合成DNAプライマーを用いてPCR法による増幅をそれぞれ行なった。前者の増幅ＤＮＡをヒトSLC-1(S)と、後者の増幅ＤＮＡをヒトSLC-1(L)と命名した。合成DNAプライマーは受容体蛋白に翻訳される領域の遺伝子が増幅されるように構築したが、その際に遺伝子の5' 側に制限酵素Sal Iの認識する塩基配列が付加され、また3' 側に制限酵素Spe Iの認識する塩基配列が付加されるように、5' 側および3' 側にそれぞれの制限酵素の認識配列を付加した。ヒトSLC-1(S)増幅の反応液の組成は、ヒトSLC-1ＤＮＡ配列を含むプラスミド鋳型5 μl、

合成DNAプライマー各0 4μM、0.2 mM dNTPs、pfuDNAポリメラーゼ0.5 μlおよび酵素に付属のバッファーで、総反応量は50 μlとした。増幅のためのサイクルはサーマルサイクラー（パーキンエルマー社）を用い、94℃ 60秒の加熱の後、94℃・60秒、57℃・60秒、72℃・150秒のサイクルを25回繰り返し、最後に72℃ 10分保温した。また、ヒトSLC-1(L)増幅の反応液の組成は、ヒトSLC-1ＤＮＡ配列を含むプラスミド鋳型5 μl、合成DNAプライマー各0 4μM、0 2 mM dNTPs、pfuDNAポリメラーゼ0 5 μlおよび酵素に付属のバッファーで、総反応量は50 μlとした。増幅のためのサイクルはサーマルサイクラー（パーキンエルマー社）を用い、94℃・60秒の加熱の後、94℃ 60秒、60℃ 60秒、72℃・３分のサイクルを25回繰り返し、最後に72℃・10分保温した。増幅産物の確認は、0 8%アガロースゲル電気泳動の後、エチジウムブロマイド染色によって行なった。

【０２１６】

考例１－８ PCR産物のプラスミドベクターへのサブクローニングおよび挿入cDNA部分の塩基配列の解読による増幅cDNA配列の確認

考例１－７で行なったPCR後の反応産物は0 8 %の低融点アガロースゲルを用いて分離し、バンドの部分をカミソリで切り出した後、細片化、フェノール抽出、フェノール・クロロホルム抽出、エタノール沈殿を行なってDNAを回収した。PCR-Script^{TM} Amp SK(+)クローニングキット（ストラタジーン社）の処方に従い、回収したDNAをプラスミドベクターpCR-Script Amp SK(+)へサブクローニングした。これをエシェリヒア コリ (Escherichia coli) DH5αcompetent cell（トーヨーボー）に導入して形質転換した後、cDNA挿入断片を持つクローンをアンピシリンおよびX-galを含むLB寒天培地中で選択し、白色を呈するクローンのみを滅菌したつま楊枝を用いて分離し、ヒトSLC-1 (S)の形質転換体E. coli DH5α/hSLC-1(S)とヒトSLC-1 (L)の形質転換体E coli DH5α/hSLC-1(L)を得た。個々のクローンをアンピシリンを含むLB培地で一晩培養し、QIA prep8 mini prep（キアゲン社）を用いてプラスミドDNAを調製した。調製したDNAの一部を用いて制限酵素Sal IおよびSpe Iによる切断を行ない、挿入されている受容体cDNA断片の大きさを確認した。塩基配列の決定のための反応はDyeDeoxy Terminator Cycle Sequence Kit（パーキンエルマー社）を用いて行ない、蛍光式自動シーケンサ

ーを用いて解読した。得られたクローンの配列は、ヒトSLC-1遺伝子を鋳型として配列番号　１０および１１の合成DNAプライマーで増幅されるべきＤＮＡ配列（配列番号　１４）およびヒトSLC-1遺伝子を鋳型として配列番号：１２および１３の合成DNAプライマーで増幅されるべきＤＮＡ配列（配列番号：１５）にそれぞれ一致した。

【０２１７】

考例１－９　ヒトSLC-1(S)発現CHO細胞およびヒトSLC-1(L)発現CHO細胞の作製

考例１－８で配列が確認されたヒトSLC-1(S)と、ヒトSLC-1(L)が導入されたプラスミドによって形質転換されたE. coliのクローンよりPlasmid Midi Kit（キアゲン社）を用いてプラスミドを調製し、制限酵素Sal IおよびSpe Iで切断してインサート部分を切り出した。インサートDNAは電気泳動後、アガロースゲルからカミソリで切り出し、次に細片化、フェノール抽出、フェノール・クロロホルム抽出、エタノール沈殿を行なって回収した。このインサートDNAをSal IおよびSpe Iで切断した動物細胞発現用ベクタープラスミドpAKKO-111H（Hinuma, S et al Biochim Biophys Acta, Vol 1219, pp. 251-259 (1994)記載のpAKKO1.11Hと同一のベクタープラスミド）に加え、T4ライゲース（宝酒造）を用いてライゲーションを行ない、蛋白発現用プラスミドpAKKO-hSLC-1(S)とpAKKO-hSLC-1(L)を構築した。

pAKKO-hSLC-1(S)およびpAKKO-hSLC-1(L)で形質転換したE. coli DH5α（トーヨーボー）を培養後、Plasmid Midi Kit（キアゲン社）を用いてpAKKO-hSLC-1(S)とpAKKO-hSLC-1(L)のプラスミドDNAを調製した。これをCellPhect Transfection Kit（アマシャムファルマシアバイオテク社）を用い添付のプロトコルに従ってCHO dhfr$^-$細胞に導入した。10 μgのDNAをリン酸カルシウムとの共沈懸濁液とし、24時間前に5 x 10^5または1 x 10^6個のCHO dhfr$^-$細胞を播種した10 cmシャーレに添加した。10%ウシ胎児血清を含むMEMα培地で1日間培養した後、継代し、選択培地である10%透析ウシ胎児血清を含む核酸不含MEMα培地で培養した。選択培地中で増殖してくるヒトSLC-1(S) 遺伝子導入CHO細胞である形質転換細胞のコロニー56クローンおよび、ヒトSLC-1(L) 遺伝子導入CHO細胞である形質転換細胞のコロニー61クローンを選択した。

【０２１８】

考例１－１０　ヒトSLC-1(S)およびヒトSLC-1(L) mRNAの発現量の高い遺伝子導入細胞株の選択

考例１－９で樹立されたCHO/hSLC-1(S)株56クローンおよびCHO/hSLC-1(L)株61クローンのmRNAの発現量をCytostar T Plate（アマシャムファルマシアバイオテク社）を用い、添付のプロトコルに従って以下のように測定した。CHO/hSLC-1(S)株およびCHO/hSLC-1(L) 株の各クローンをCytostar T Plateの各wellに2５ x 10^4個ずつ播種して24時間培養した後、10%ホルマリンによって細胞を固定した。各wellに0.25% Triton X-100を添加して細胞の透過性をあげた後、^{35}Sラベルした配列番号：１６のriboprobeを加えてハイブリダイズさせた。20 mg/mlのRNaseAを各wellに加えて遊離のriboprobeを消化し、プレートをよく洗浄した後、ハイブリダイズしたriboprobeの放射活性をTopcounterで測定した。放射活性の高い株がmRNA発現量が高い。 mRNA発現量の高い７クローンの中から、特にクローン番号57を主に用いた。

【０２１９】

実験例１　被験化合物のGTPgSバインディングアッセイを用いたアンタゴニスト活性の測定

考例１－１０で得られたヒトSLC-1発現CHO細胞クローン57および参考例１－４で得られたラットSLC-1発現CHO細胞クローン44を用いて、以下の方法により膜画分を調製した。5 mM EDTA(エチレンジアミン四酢酸)を添加したリン酸緩衝生理食塩水（pH 7.4）にヒト、およびラットSLC-1発現CHO細胞(1x10^8個)を浮遊させ、遠心した。細胞のペレットにホモジネートバッファー(10 mM NaHCO3 、5 mM EDTA、pH 7 5)を10 ml加え、ポリトロンホモジナイザーを用いてホモジネートした。400×gで15分間遠心して得られた上清をさらに100,000×gで1時間遠心し、膜画分の沈澱物を得た。この沈澱物を2 mlのアッセイバッファー[50 mM Tris-HCl(pH 7.5)、1 mM EDTA、0 1% BSA(ウシ血清アルブミン)、10 mM MgCl2、100 mM NaCl、1mM GDP（グアノシン5'-二リン酸）、0.25 mM PMSF(フェニルメチルスルホニルフルオライド)、1mg/ml ペプスタチン、20 mg/ml ロイペプチン、10 mg/ml フォスフォラミドン]に懸濁し、100,000×gで1時間遠心した。沈澱物とし

て回収された膜画分を再び20 mlのアッセイ バッファーに懸濁し、分注後 -80°Cで保存し、使用の都度解凍して用いた。

被験化合物のアンタゴニスト活性の測定は以下の通り実施した。ポリプロピレン製の96穴プレートに、アッセイバッファーで希釈したSLC-1発現CHO細胞膜画分171μlを分注した後、DMSO溶液で希釈した3×10^{-10}M MCH 2 ml、種々の濃度に希釈した被験化合物溶液 2 ml、および[^{35}S]-Guanosine5' -(g-thio) triphosphate(第一化学薬品 社製) 25 mlを、それぞれ添加した(細胞膜終濃度．20mg/ml、[^{35}S]-Guanosine5' -(g-thio)triphosphate終濃度 0 33nM)。この反応液を25℃で１時間、撹拌しながら反応させた後、グラスフィルター(GF-C)を用いて吸引ろ過し、さらに洗浄液（50mM Tris-HCl緩衝液 pH7.5）300 mlで3回洗浄した。グラスフィルターに液体シンチレーターを50 ml添加し、残った放射活性を液体シンチレーションカウンターで測定した。

結合阻害率（%）=(化合物と MCHを添加したときの放射活性－DMSO溶液を添加したときの放射活性)／（ MCHを添加したときの放射活性－DMSO溶液を添加したときの放射活性）x100として、 結合阻害率（%）から化合物のIC_{50}値を算出した。

【０２２０】

結果を以下に示す。

化合物番号	阻害活性（IC_{50}値・nM）
参考例２５	９０
実施例１	４０

【０２２１】

【発明の効果】

化合物（Ｉ）、（Ｉ'）およびそれらの塩は、優れたＭＣＨ受容体拮抗作用を有しており、肥満症などの予防 治療剤として有用である。

【０２２２】

【配列表】

[SEQUENCE LISTING]

<110> Takeda Chemical Industries, Ltd

<120> Melanin Concentrating Hormone Antagonist

<130> A98284

<150> JP 11-266298

<151> 1999-09-20

<160> 16

<210> 1

<211> 32

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223>

<400> 1

GTCGACATGG ATCTGCAAAC CTCGTTGCTG TG 32

<210> 2

<211> 32

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223>

<400> 2

ACTAGTTCAG GTGCCTTTGC TTTCTGTCCT CT 32

<210> 3

<211> 353

<212> PRT

<213> Rat

<400> 3

Met Asp Leu Gln Thr Ser Leu Leu Ser Thr Gly Pro Asn Ala Ser Asn

1 5 10 15

974
973

Ile Ser Asp Gly Gln Asp Asn Leu Thr Leu Pro Gly Ser Pro Pro Arg
20 25 30
Thr Gly Ser Val Ser Tyr Ile Asn Ile Ile Met Pro Ser Val Phe Gly
35 40 45
Thr Ile Cys Leu Leu Gly Ile Val Gly Asn Ser Thr Val Ile Phe Ala
50 55 60
Val Val Lys Lys Ser Lys Leu His Trp Cys Ser Asn Val Pro Asp Ile
65 70 75 80
Phe Ile Ile Asn Leu Ser Val Val Asp Leu Leu Phe Leu Leu Gly Met
85 90 95
Pro Phe Met Ile His Gln Leu Met Gly Asn Gly Val Trp His Phe Gly
100 105 110
Glu Thr Met Cys Thr Leu Ile Thr Ala Met Asp Ala Asn Ser Gln Phe
115 120 125
Thr Ser Thr Tyr Ile Leu Thr Ala Met Thr Ile Asp Arg Tyr Leu Ala
130 135 140
Thr Val His Pro Ile Ser Ser Thr Lys Phe Arg Lys Pro Ser Met Ala
145 150 155 160
Thr Leu Val Ile Cys Leu Leu Trp Ala Leu Ser Phe Ile Ser Ile Thr
165 170 175
Pro Val Trp Leu Tyr Ala Arg Leu Ile Pro Phe Pro Gly Gly Ala Val
180 185 190
Gly Cys Gly Ile Arg Leu Pro Asn Pro Asp Thr Asp Leu Tyr Trp Phe
195 200 205
Thr Leu Tyr Gln Phe Phe Leu Ala Phe Ala Leu Pro Phe Val Val Ile
210 215 220
Thr Ala Ala Tyr Val Lys Ile Leu Gln Arg Met Thr Ser Ser Val Ala
225 230 235 240
Pro Ala Ser Gln Arg Ser Ile Arg Leu Arg Thr Lys Arg Val Thr Arg

245 250 255

Thr Ala Ile Ala Ile Cys Leu Val Phe Phe Val Cys Trp Ala Pro Tyr

260 265 270

Tyr Val Leu Gln Leu Thr Gln Leu Ser Ile Ser Arg Pro Thr Leu Thr

275 280 285

Phe Val Tyr Leu Tyr Asn Ala Ala Ile Ser Leu Gly Tyr Ala Asn Ser

290 295 300

Cys Leu Asn Pro Phe Val Tyr Ile Val Leu Cys Glu Thr Phe Arg Lys

305 310 315 320

Arg Leu Val Leu Ser Val Lys Pro Ala Ala Gln Gly Gln Leu Arg Thr

325 330 335

Val Ser Asn Ala Gln Thr Ala Asp Glu Glu Arg Thr Glu Ser Lys Gly

340 345 350

Thr

<210> 4

<211> 1074

<212> DNA

<213> Rat

<400> 4

GTCGACATGG ATCTGCAAAC CTCGTTGCTG TCCACTGGCC CCAATGCCAG CAACATCTCC 60

GATGGCCAGG ATAATCTCAC ATTGCCGGGG TCACCTCCTC GCACAGGGAG TGTCTCCTAC 120

ATCAACATCA TTATGCCTTC CGTGTTTGGT ACCATCTGTC TCCTGGGCAT CGTGGGAAAC 180

TCCACGGTCA TCTTTGCTGT GGTGAAGAAG TCCAAGCTAC ACTGGTGCAG CAACGTCCCC 240

GACATCTTCA TCATCAACCT CTCTGTGGTG GATCTGCTCT TCCTGCTGGG CATGCCTTTC 300

ATGATCCACC AGCTCATGGG GAACGGCGTC TGGCACTTTG GGGAAACCAT GTGCACCCTC 360

ATCACAGCCA TGGACGCCAA CAGTCAGTTC ACTAGCACCT ACATCCTGAC TGCCATGACC 420

ATTGACCGCT ACTTGGCCAC CGTCCACCCC ATCTCCTCCA CCAAGTTCCG GAAGCCCTCC 480

ATGGCCACCC TGGTGATCTG CCTCCTGTGG GCGCTCTCCT TCATCAGTAT CACCCCTGTG 540

TGGCTCTACG CCAGGCTCAT TCCCTTCCCA GGGGGTGCTG TGGGCTGTGG CATCCGCCTG 600

CCAAACCCGG ACACTGACCT CTACTGGTTC ACTCTGTACC AGTTTTTCCT GGCCTTTGCC 660

CTTCCGTTTG TGGTCATTAC CGCCGCATAC GTGAAAATAC TACAGCGCAT GACGTCTTCG 720

GTGGCCCCAG CCTCCCAACG CAGCATCCGG CTTCGGACAA AGAGGGTGAC CCGCACGGCC 780

ATTGCCATCT GTCTGGTCTT CTTTGTGTGC TGGGCACCCT ACTATGTGCT GCAGCTGACC 840

CAGCTGTCCA TCAGCCGCCC GACCCTCACG TTTGTCTACT TGTACAACGC GGCCATCAGC 900

TTGGGCTATG CTAACAGCTG CCTGAACCCC TTTGTGTACA TAGTGCTCTG TGAGACCTTT 960

CGAAAACGCT TGGTGTTGTC AGTGAAGCCT GCAGCCCAGG GGCAGCTCCG CACGGTCAGC 1020

AACGCTCAGA CAGCTGATGA GGAGAGGACA GAAAGCAAAG GCACCTGAAC TAGT 1074

<210> 5

<211> 262

<212> RNA

<213> Rat

<400> 5

GCGAAUUGGG UACCGGGCCC CCCCUCGAGG UCGACGGUAU CGAUAAGCUU GAUAUCGAAU 60

UCCUGCAGCC CGGGGGAUCC GCCCACUAGU UCAGGUGCCU UUGCUUUCUG UCCUCUCCUC 120

AUCAGCUGUC UGAGCGUUGC UGACCGUGCG GAGCUGCCCC UGGGCUGCAG GCUUCACUGA 180

CAACACCAAG CGUUUUCGAA AGGUCUCACA GAGCACUAUG UACACAAAGG GGUUCAGGCA 240

GCUGUUAGCA UAGCCCAAGC UG 262

<210> 6

<211> 18

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223>

<400> 6

CAACAGCTGC CTCAACCC 18

<210> 7

<211> 18

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223>

<400> 7

CCTGGTGATC TGCCTCCT 18

<210> 8

<211> 1275

<212> DNA

<213> Human

<400> 8

TAGGTGATGT CAGTGGGAGC CATGAAGAAG GGAGTGGGGA GGGCAGTTGG GCTTGGAGGC 60

GGCAGCGGCT GCCAGGCTAC GGAGGAAGAC CCCCTTCCCA ACTGCGGGGC TTGCGCTCCG 120

GGACAAGGTG GCAGGCGCTG GAGGCTGCCG CAGCCTGCGT GGGTGGAGGG GAGCTCAGCT 180

CGGTTGTGGG AGCAGGCGAC CGGCACTGGC TGGATGGACC TGGAAGCCTC GCTGCTGCCC 240

ACTGGTCCCA ACGCCAGCAA CACCTCTGAT GGCCCCGATA ACCTCACTTC GGCAGGATCA 300

CCTCCTCGCA CGGGGAGCAT CTCCTACATC AACATCATCA TGCCTTCGGT GTTCGGCACC 360

ATCTGCCTCC TGGGCATCAT CGGGAACTCC ACGGTCATCT TCGCGGTCGT GAAGAAGTCC 420

AAGCTGCACT GGTGCAACAA CGTCCCCGAC ATCTTCATCA TCAACCTCTC GGTAGTAGAT 480

CTCCTCTTTC TCCTGGGCAT GCCCTTCATG ATCCACCAGC TCATGGGCAA TGGGGTGTGG 540

CACTTTGGGG AGACCATGTG CACCCTCATC ACGGCCATGG ATGCCAATAG TCAGTTCACC 600

AGCACCTACA TCCTGACCGC CATGGCCATT GACCGCTACC TGGCCACTGT CCACCCCATC 660

TCTTCCACGA AGTTCCGGAA GCCCTCTGTG GCCACCCTGG TGATCTGCCT CCTGTGGGCC 720

CTCTCCTTCA TCAGCATCAC CCCTGTGTGG CTGTATGCCA GACTCATCCC CTTCCCAGGA 780

GGTGCAGTGG GCTGCGGCAT ACGCCTGCCC AACCCAGACA CTGACCTCTA CTGGTTCACC 840

CTGTACCAGT TTTTCCTGGC CTTTGCCCTG CCTTTTGTGG TCATCACAGC CGCATACGTG 900

AGGATCCTGC AGCGCATGAC GTCCTCAGTG GCCCCCGCCT CCCAGCGCAG CATCCGGCTG 960

CGGACAAAGA GGGTGACCCG CACAGCCATC GCCATCTGTC TGGTCTTCTT TGTGTGCTGG 1020

GCACCCTACT ATGTGCTACA GCTGACCCAG TTGTCCATCA GCCGCCCGAC CCTCACCTTT 1080

GTCTACTTAT ACAATGCGGC CATCAGCTTG GGCTATGCCA ACAGCTGCCT CAACCCCTTT 1140

977
978

GTGTACATCG TGCTCTGTGA GACGTTCCGC AAACGCTTGG TCCTGTCGGT GAAGCCTGCA 1200

GCCCAGGGGC AGCTTCGCGC TGTCAGCAAC GCTCAGACGG CTGACGAGGA GAGGACAGAA 1260

AGCAAAGGCA CCTGA 1275

<210> 9

<211> 422

<212> PRT

<213> Human

<400> 9

MeT Ser Val Gly Ala MeT Lys Lys Gly Val Gly Arg Ala Val Gly Leu

1 5 10 15

Gly Gly Gly Ser Gly Cys Gln Ala Thr Glu Glu Asp Pro Leu Pro Asn

20 25 30

Cys Gly Ala Cys Ala Pro Gly Gln Gly Gly Arg Arg Trp Arg Leu Pro

35 40 45

Gln Pro Ala Trp Val Glu Gly Ser Ser Ala Arg Leu Trp Glu Gln Ala

50 55 60

Thr Gly Thr Gly Trp MeT Asp Leu Glu Ala Ser Leu Leu Pro Thr Gly

65 70 75 80

Pro Asn Ala Ser Asn Thr Ser Asp Gly Pro Asp Asn Leu Thr Ser Ala

85 90 95

Gly Ser Pro Pro Arg Thr Gly Ser Ile Ser Tyr Ile Asn Ile Ile MeT

100 105 110

Pro Ser Val Phe Gly Thr Ile Cys Leu Leu Gly Ile Ile Gly Asn Ser

115 120 125

Thr Val Ile Phe Ala Val Val Lys Lys Ser Lys Leu His Trp Cys Asn

130 135 140

Asn Val Pro Asp Ile Phe Ile Ile Asn Leu Ser Val Val Asp Leu Leu

145 150 155 160

Phe Leu Leu Gly MeT Pro Phe MeT Ile His Gln Leu MeT Gly Asn Gly

165 170 175

Val Trp His Phe Gly Glu Thr MeT Cys Thr Leu Ile Thr Ala MeT Asp

180 185 190

Ala Asn Ser Gln Phe Thr Ser Thr Tyr Ile Leu Thr Ala MeT Ala Ile

195 200 205

Asp Arg Tyr Leu Ala Thr Val His Pro Ile Ser Ser Thr Lys Phe Arg

210 215 220

Lys Pro Ser Val Ala Thr Leu Val Ile Cys Leu Leu Trp Ala Leu Ser

225 230 235 240

Phe Ile Ser Ile Thr Pro Val Trp Leu Tyr Ala Arg Leu Ile Pro Phe

245 250 255

Pro Gly Gly Ala Val Gly Cys Gly Ile Arg Leu Pro Asn Pro Asp Thr

260 265 270

Asp Leu Tyr Trp Phe Thr Leu Tyr Gln Phe Phe Leu Ala Phe Ala Leu

275 280 285

Pro Phe Val Val Ile Thr Ala Ala Tyr Val Arg Ile Leu Gln Arg MeT

290 295 300

Thr Ser Ser Val Ala Pro Ala Ser Gln Arg Ser Ile Arg Leu Arg Thr

305 310 315 320

Lys Arg Val Thr Arg Thr Ala Ile Ala Ile Cys Leu Val Phe Phe Val

325 330 335

Cys Trp Ala Pro Tyr Tyr Val Leu Gln Leu Thr Gln Leu Ser Ile Ser

340 345 350

Arg Pro Thr Leu Thr Phe Val Tyr Leu Tyr Asn Ala Ala Ile Ser Leu

355 360 365

Gly Tyr Ala Asn Ser Cys Leu Asn Pro Phe Val Tyr Ile Val Leu Cys

370 375 380

Glu Thr Phe Arg Lys Arg Leu Val Leu Ser Val Lys Pro Ala Ala Gln

385 390 395 400

980
979

Gly Gln Leu Arg Ala Val Ser Asn Ala Gln Thr Ala Asp Glu Glu Arg
405 410 415

Thr Glu Ser Lys Gly Thr
420

<210> 10

<211> 31

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223>

<400> 10

GTCGACATGG ACCTGGAAGC CTCGCTGCTG C 31

<210> 11

<211> 31

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223>

<400> 11

ACTAGTTCAG GTGCCTTTGC TTTCTGTCCT C 31

<210> 12

<211> 33

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223>

<400> 12

AGTCGACATG TCAGTGGGAG CCATGAAGAA GGG 33

<210> 13

<211> 33

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223>

<400> 13

AACTAGTTCA GGTGCCTTTG CTTTCTGTCC TCT 33

<210> 14

<211> 1074

<212> DNA

<213> Human

<400> 14

GTCGACATGG ACCTGGAAGC CTCGCTGCTG CCCACTGGTC CCAACGCCAG CAACACCTCT 60

GATGGCCCCG ATAACCTCAC TTCGGCAGGA TCACCTCCTC GCACGGGGAG CATCTCCTAC 120

ATCAACATCA TCATGCCTTC GGTGTTCGGC ACCATCTGCC TCCTGGGCAT CATCGGGAAC 180

TCCACGGTCA TCTTCGCGGT CGTGAAGAAG TCCAAGCTGC ACTGGTGCAA CAACGTCCCC 240

GACATCTTCA TCATCAACCT CTCGGTAGTA GATCTCCTCT TTCTCCTGGG CATGCCCTTC 300

ATGATCCACC AGCTCATGGG CAATGGGGTG TGGCACTTTG GGGAGACCAT GTGCACCCTC 360

ATCACGGCCA TGGATGCCAA TAGTCAGTTC ACCAGCACCT ACATCCTGAC CGCCATGGCC 420

ATTGACCGCT ACCTGGCCAC TGTCCACCCC ATCTCTTCCA CGAAGTTCCG GAAGCCCTCT 480

GTGGCCACCC TGGTGATCTG CCTCCTGTGG GCCCTCTCCT TCATCAGCAT CACCCCTGTG 540

TGGCTGTATG CCAGACTCAT CCCCTTCCCA GGAGGTGCAG TGGGCTGCGG CATACGCCTG 600

CCCAACCCAG ACACTGACCT CTACTGGTTC ACCCTGTACC AGTTTTTCCT GGCCTTTGCC 660

CTGCCTTTTG TGGTCATCAC AGCCGCATAC GTGAGGATCC TGCAGCGCAT GACGTCCTCA 720

GTGGCCCCCG CCTCCCAGCG CAGCATCCGG CTGCGGACAA AGAGGGTGAC CCGCACAGCC 780

ATCGCCATCT GTCTGGTCTT CTTTGTGTGC TGGGCACCCT ACTATGTGCT ACAGCTGACC 840

CAGTTGTCCA TCAGCCGCCC GACCCTCACC TTTGTCTACT TATACAATGC GGCCATCAGC 900

TTGGGCTATG CCAACAGCTG CCTCAACCCC TTTGTGTACA TCGTGCTCTG TGAGACGTTC 960

CGCAAACGCT TGGTCCTGTC GGTGAAGCCT GCAGCCCAGG GGCAGCTTCG CGCTGTCAGC 1020

AACGCTCAGA CGGCTGACGA GGAGAGGACA GAAAGCAAAG GCACCTGAAC TAGT 1074

<210> 15

<211> 1283

<212> DNA

<213> Human

<400> 15

AGTCGACATG TCAGTGGGAG CCATGAAGAA GGGAGTGGGG AGGGCAGTTG GGCTTGGAGG 60

CGGCAGCGGC TGCCAGGCTA CGGAGGAAGA CCCCCTTCCC AACTGCGGGG CTTGCGCTCC 120

GGGACAAGGT GGCAGGCGCT GGAGGCTGCC GCAGCCTGCG TGGGTGGAGG GGAGCTCAGC 180

TCGGTTGTGG GAGCAGGCGA CCGGCACTGG CTGGATGGAC CTGGAAGCCT CGCTGCTGCC 240

CACTGGTCCC AACGCCAGCA ACACCTCTGA TGGCCCCGAT AACCTCACTT CGGCAGGATC 300

ACCTCCTCGC ACGGGGAGCA TCTCCTACAT CAACATCATC ATGCCTTCGG TGTTCGGCAC 360

CATCTGCCTC CTGGGCATCA TCGGGAACTC CACGGTCATC TTCGCGGTCG TGAAGAAGTC 420

CAAGCTGCAC TGGTGCAACA ACGTCCCCGA CATCTTCATC ATCAACCTCT CGGTAGTAGA 480

TCTCCTCTTT CTCCTGGGCA TGCCCTTCAT GATCCACCAG CTCATGGGCA ATGGGGTGTG 540

GCACTTTGGG GAGACCATGT GCACCCTCAT CACGGCCATG GATGCCAATA GTCAGTTCAC 600

CAGCACCTAC ATCCTGACCG CCATGGCCAT TGACCGCTAC CTGGCCACTG TCCACCCCAT 660

CTCTTCCACG AAGTTCCGGA AGCCCTCTGT GGCCACCCTG GTGATCTGCC TCCTGTGGGC 720

CCTCTCCTTC ATCAGCATCA CCCCTGTGTG GCTGTATGCC AGACTCATCC CCTTCCCAGG 780

AGGTGCAGTG GGCTGCGGCA TACGCCTGCC CAACCCAGAC ACTGACCTCT ACTGGTTCAC 840

CCTGTACCAG TTTTTCCTGG CCTTTGCCCT GCCTTTTGTG GTCATCACAG CCGCATACGT 900

GAGGATCCTG CAGCGCATGA CGTCCTCAGT GGCCCCCGCC TCCCAGCGCA GCATCCGGCT 960

GCGGACAAAG AGGGTGACCC GCACAGCCAT CGCCATCTGT CTGGTCTTCT TTGTGTGCTG 1020

GGCACCCTAC TATGTGCTAC AGCTGACCCA GTTGTCCATC AGCCGCCCGA CCCTCACCTT 1080

TGTCTACTTA TACAATGCGG CCATCAGCTT GGGCTATGCC AACAGCTGCC TCAACCCCTT 1140

TGTGTACATC GTGCTCTGTG AGACGTTCCG CAAACGCTTG GTCCTGTCGG TGAAGCCTGC 1200

AGCCCAGGGG CAGCTTCGCG CTGTCAGCAA CGCTCAGACG GCTGACGAGG AGAGGACAGA 1260

AAGCAAAGGC ACCTGAACTA GTT 1283

<210> 16

<211> 420

<212> RNA

<213> Human

<400> 16

CAAAAGCUGG AGCUCCACCG CGGUGGCGGC CGCUCUAGCC CACUAGUUCA GGUGCCUUUG 60

CUUUCUGUCC UCUCCUCGUC AGCCGUCUGA GCGUUGCUGA CAGCGCGAAG CUGCCCCUGG 120

GCUGCAGGCU UCACCGACAG GACCAAGCGU UUGCGGAACG UCUCACAGAG CACGAUGUAC 180

ACAAAGGGGU UGAGGCAGCU GUUGGCAUAG CCCAAGCUGA UGGCCGCAUU GUAUAAGUAG 240

ACAAAGGUGA GGGUCGGGCG GCUGAUGGAC AACUGGGUCA GCUGUAGCAC AUAGUAGGGU 300

GCCCAGCACA CAAAGAAGAC CAGACAGAUG GCGAUGGCUG UGCGGGUCAC CCUCUUUGUC 360

CGCAGCCGGA UGCUGCGCUG GGAGGCGGGG GCCACUGAGG ACGUCAUGCG CUGCAGGAUC 420

984
983

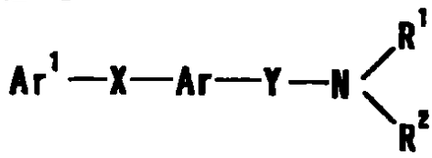
【　類名】要約

【要約】

【課題】肥満症の予防・治療剤などとして有用なメラニン凝集ホルモン拮抗剤を提供する。

【解決手段】式

【化１】



(I)

［式中、Ar^1は置換基を有していてもよい芳香族基を，
ＸおよびＹは同一または異なって主鎖の原子数１ないし６のスペーサーを，
Arは4ないし8員非芳香環と縮合していてもよく、さらに置換基を有していてもよい単環式芳香環を，
R^1およびR^2は水素原子または置換基を有していてもよいC_{1-6}アルキルを示すか、R^1とR^2とは隣接する窒素原子ともに置換基を有していてもよい含窒素複素環を形成し、R^2はArとともにスピロ環を形成していてもよい］で表される化合物またはその塩を含有してなるメラニン凝集ホルモン拮抗剤。

【選択図】なし

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号　〔０００００２９３４〕

１　変更年月日　１９９２年　１月２２日
　［変更理由］　住所変更
　　住　所　大阪府大阪市中央区道修町四丁目１番１号
　　氏　名　武田薬品工業株式会社

986.
985

105605-a

OFICINA DE PATENTES
GOBIERNO JAPONES

El presente tiene por finalidad certificar que el documento que se anexa es copia fiel de la siguiente solicitud tal como se inscribe en esta oficina

Fecha de la solicitud 16 de diciembre de 1999

Numero de solicitud Heisei11-357889

Solicitante(s) Takeda Chemical Industries, Ltd

4 de agosto de 2000

Comisario de la Oficina de Patentes Kouzou Oikawa

Certificado numero 2000-3062122

984
986

[Nombre del documento] Solicitud de Patente

[Numero de registro por el solicitante] A99284

[Fecha de registro] 16 de diciembre de 1999 (11° año de Heisei)

[Destinatario] El Comisario de la OPJ

[CIP] C07C211/03

[Titulo de la invencion] Antagonista de la hormona concentradora de la melanina

[Numero de reivindicaciones] 14

[Inventor]

[Direccion] 2-40, Maruyamadai 2-chome, Kawanishi, HYOGO

[Nombre] Kaneyoshi KATO

[Inventor]

[Direccion] 3-5-204, Hachizuka 3-chome, Ikeda, OSAKA

[Nombre] Jun TERAUCHI

988
987

[Inventor]

[Direccion] 7-9-702, Kasuga 1-chome, Tsukuba, IBARAKI

[Nombre] Masaaki MORI

[Inventor]

[Direccion] 1077-50, Oaza-yatabe, Tsukuba, IBARAKI

[Nombre] Nobuhiro SUZUKI

[Inventor]

[Dirección] 12-1-605, Matsushiro 3-chome, Tsukuba, IBARAKI

[Nombre] Yukio SHIMOMURA

[Inventor]

[Direccion] 5-3-B305, Umezono 2-chome, Tsukuba, IBARAKI

[Nombre] Shiro TAKEKAWA

[Solicitante]

989
988

[Numero de identificacion] 000002934

[Nombre] Takeda Chemical Industries, Ltd

[Abogado]

[Numero de identificación] 100114041

[Abogado de patentes]

[Nombre] Shuichi TAKAHASHI

[Abogado elegido]

[Numero de identificacion] 100110456

[Abogado de patentes]

[Nombre] Tsutomu UCHIYAMA

[Reivindicacion de prioridad por solicitud anterior]

[Numero de registro] Solicitud de patente N° 266298 de 1999 (11° año de Heisei)

[Fecha de registro] 20 de septiembre de 1999 (11° año de Heisei)

[Numero de registro del solicitante] A99180

[Indicacion de la tasa]

[Numero de la cuenta de deposito] 005142

[Tasa (yen)] 21000

[Lista del documento adjunto]

[Documento] Especificacion 1

[Documento] Resumen 1

[Numero del poder general] 9909276

[Numero del poder general] 9721047

[Requerimiento de recibo y prueba] si

994
990

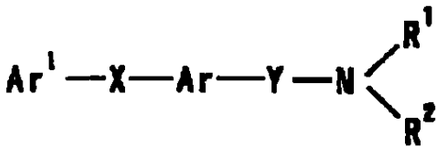
[Nombre del documento] Especificación

[Título de la invención] Antagonista de la hormona concentradora de la melanina

[Reivindicaciones]

[Reivindicacion 1]

Un antagonista de la hormona concentradora de la melanina, el cual comprende un compuesto de la formula



(I)

en la cual Ar^1 es un grupo aromatico, el cual puede tener sustituyentes,

X e Y son independientemente entre si un espaciador que tiene una cadena principal de 1 a 6 atomos,

Ar es un anillo aromatico monociclico que puede estar condensado con un anillo no aromatico de 4 a 8 miembros, y que puede tener otros sustituyentes,

992991

R^1 y R^2 son, en forma independiente, un átomo de hidrógeno o un alquilo C_{1-6}, que pueden tener sustituyentes, R^1 y R^2, junto con el átomo de nitrogeno adyacente, puede formar un anillo hetero con contenido de nitrogeno, que puede tener sustituyentes, R^2 puede formar un anillo espiro junto con Ar, o una sal del mismo

[Reivindicación 2]

Un antagonista de acuerdo con la reivindicacion 1, caracterizad porque el grupo aromatico para Ar^1 es un grupo de hidrocarburos aromaticos monociclico o condensado policiclico C_{6-14}

[Reivindicación 3]

Un antagonista de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque el grupo aromático para Ar^1 es un grupo formado al eliminar un atomo de hidrógeno opcional de un ensamble de anillo aromatico, en el cual 2 o 3 grupos de hidrocarburos aromaticos monociclico o condensado policíclico C_{6-14} están enlazados directamente mediante enlaces simples

[Reivindicacion 4]

Un antagonista de acuerdo con la reivindicacion 1, caracterizado porque Ar^1 es fenilo o bifenililo, cada uno de los cuales puede tener entre 1 o 2 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en aralquiloxi C_{7-19}, que puede tener sustituyentes, ariloxi C_{6-14}, que puede tener

993
992

sustituyentes, aril C_{6-14}-carbonilo que puede tener sustituyentes, arilo C_{6-14}-carbamoilo que puede tener sustituyentes, anillo heteroaromatico-carbamoilo, que puede tener sustituyentes, aril C_{6-14}-carboxamida que puede tener sustituyentes, aralquil C_{7-19}-carboxamida que puede tener sustituyentes, anillo heteroaromatico-carboxamida que puede tener sustituyentes, N-(aril C_{6-14}-carbonilo que puede tener sustituyentes)-N-alquilamino C_{1-6}, arilamino C_{6-14}-carbonilamino que puede tener sustituyentes, arilsulfonilamino C_{6-14} que puede tener sustituyentes, aril-carboniloxi C_{6-14} que puede tener sustituyentes

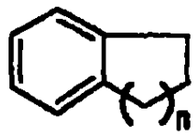
[Reivindicacion 5]

Un antagonista de acuerdo con la reivindicacion 1, caracterizado porque el "espaciador que tiene una cadena principal de 1 a 6 atomos" para X e Y es un grupo bivalente, que consiste en 1 a 3 especies seleccionadas entre -O-, -S-, -CO-, -SO-, $-SO_2-$, $-NR^8-$ (R^8 es un atomo de hidrogeno, alquilo C_{1-6} opcionalmente halogenado, alquilo C_{1-6} –carbonilo opcionalmente halogenado, alquilo C_{1-6} –sulfonilo opcionalmente halogenado), y un grupo de hidrocarburos no ciclico C_{1-6} bivalente opcionalmente halogenado

[Reivindicación 6]

Un antagonista de acuerdo con la reivindicacion 1, caracterizado porque el Ar es un anillo de la formula

994
993



en la cual - - - - - - - - constituye un enlace simple o un enlace doble, n es un numero entero comprendido entre 1 y 4

[Reivindicacion 7]

Un antagonista de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque R^1 y R^2 son respectivamente alquilo C_{1-6}

[Reivindicacion 8]

Un antagonista de acuerdo con la reivindicacion 1, el cual es un agente para la prevencion o el tratamiento de las enfermedades producidas por una hormona concentradora de la melanina

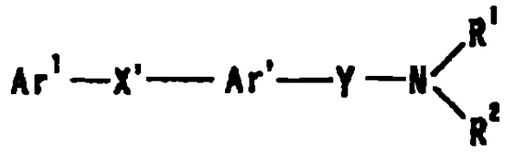
[Reivindicación 9]

Un antagonista de acuerdo con la reivindicacion 1, el cual es un agente para la prevencion o el tratamiento de la obesidad

[Reivindicacion 10]

995
994

Un compuesto de la formula



(I')

en la cual Ar^1 es un grupo aromatico que puede tener sustituyentes,

----- constituye un enlace simple o un enlace doble,

n es un numero entero comprendido entre 1 y 4,

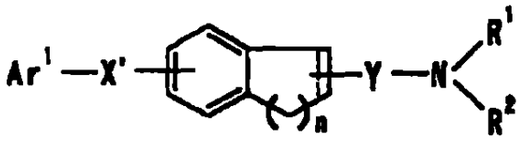
Y es un espaciador que tiene una cadena principal constituida por 1 a 6 atomos,

R^1 y R^2 constituyen, en forma independiente, un átomo de hidrógeno o un alquilo C_{1-6}, que puede tener sustituyentes, R^1 y R^2 junto con el atomo de nitrógeno adyacente, pueden formar un anillo hetero con contenido de nitrógeno, que puede tener sustituyentes,

(con la condición de que la N-[2-(N,N-dimetilamino)metil-6-tetralinil]-4-bifenil-il-carboxamida quede excluida), o una sal del mismo

[Reivindicacion 11]

Un compuesto de la fórmula



(I")

en la cual Ar^1 es un grupo aromatico que puede tener sustituyentes,

n es un numero entero comprendido entre 1 y 4,

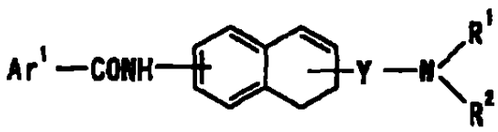
Y es un espaciador que tiene una cadena principal constituida por 1 a 6 atomos,

R^1 y R^2 constituyen, en forma independiente, un átomo de hidrógeno o un alquilo C_{1-6}, que puede tener sustituyentes, R^1 y R^2 junto con el atomo de nitrógeno adyacente, pueden formar un anillo hetero con contenido de nitrogeno, que puede tener sustituyentes,

(con la condición de que N-[2-(N,N-dimetilamino)metil-6-tetralinil]-4-bifenil-il-carboxamida quede excluida), o una sal del mismo

[Reivindicación 12]

Un compuesto de la formula



(I''')

en la cual Ar^1 es un grupo aromatico que puede tener sustituyentes,

Y es un espaciador que tiene una cadena principal constituida por 1 a 6 atomos,

R^1 y R^2 constituyen, en forma independiente, un atomo de hidrógeno o un

997
996

alquilo C_{1-6}, que puede tener sustituyentes, R^1 y R^2 junto con el atomo de nitrogeno adyacente, pueden formar un anillo hetero con contenido de nitrogeno, que puede tener sustituyentes, o una sal del mismo

[Reivindicacion 13]

Una composicion farmaceutica que comprende un compuesto o una sal del mismo tal como se definio en la reivindicación 10

[Reivindicación 14]

Un profarmaco de un compuesto tal como se definió en la reivindicacion 10

998
997

[Descripcion detallada de la invencion]

[Campo tecnico al que pertenece la invencion]

La presente invencion se relaciona con un antagonista de la hormona concentradora de la melanina, el cual resulta de utilidad como un agente destinado a la prevencion o al tratamiento de la obesidad, etc

[Arte previo]

La conducta en la alimentación constituye una accion esencial para muchos seres vivientes, entre los que se incluyen los seres humanos Por lo tanto, si se producen irregularidades en la conducta en la alimentación, es frecuente que se susciten trastornos, a menudo relacionados con enfermedades, en las actividades normales que mantienen la vida Junto con los cambios recientes operados en nuestro entorno de la dieta, la obesidad se está convirtiendo actualmente en un problema social Por otro lado, la obesidad no solo constituye un serio factor de riesgo para las enfermedades que se relacionan con el estilo de vida, como por ejemplo, la diabetes, la hipertensión y la arteriosclerosis, tambien resulta ampliamente conocido que el mayor peso corporal redunda en cargas excesivas sobre las articulaciones, como por ejemplo, las articulaciones de las rodillas, lo cual causa artritis y dolor

El "boom" de la dieta, etc demuestra que existe un porcentaje potencialmente elevado de la poblacion que desea reducir el peso de su

999
998

cuerpo, por otra parte, se ha dado cuenta de muchos casos de problemas en la alimentacion, tales como los excesos en las comidas, que se producen por motivos tales como la neurosis hereditaria o la neurosis causada por el estres

Por lo tanto, se han llevado a cabo una investigacion y un desarrollo exhaustivo de los agentes destinados a la prevencion o al tratamiento de la obesidad o de los agentes para inhibir el apetito, durante largo tiempo

El farmaco anorexigeno que actua a nivel central, mazindol, hoy en dia se comercializa en plaza

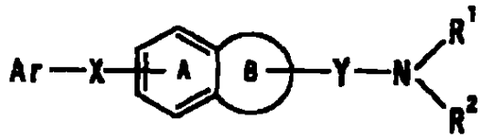
En los ultimos tiempos se han descubierto muchos de los factores para controlar el apetito, tales como la leptina, y el desarrollo de agentes de anti-obesidad o agentes anorexigenos que regularan las funciones de estos factores para el control del apetito esta avanzando

En particular, es sabido que la hormona concentradora de la melanina (en adelante, también abreviada como "MCH", del inglés *Melanine-Control Hormone*) se origina en el hipotalamo y tiene una accion orexigenica Por otro lado, se ha informado que a pesar de que el comportamiento de los ratones *knock-out* de la MCH fue normal, la cantidad de ingestas alimentarias por parte de estos ratones *knock-out* de la MCH fue significativamente menor y que tenian menos peso que los ratones normales [Nature, Vol 396, p 670, 1998] Esto indica que si se produjera un antagonista de la MCH, seria de esperar que fuera un

excelente agente anorexigeno o agente anti-obesidad, pero en la actualidad no existe un compuesto conocido, en especial compuestos del tipo peptidico, que posean acciones antagonicas del MCH

Por otro lado, los siguientes compuestos se conocen como derivados de amina

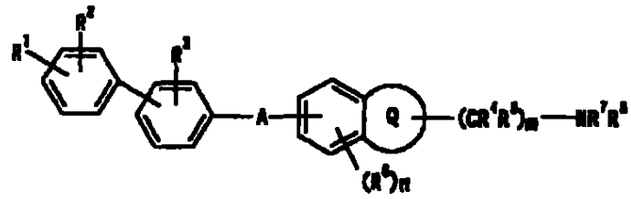
1) la WO 98/38156 describe un compuesto de la fórmula



en la cual Ar es un grupo aromatico de un ensamble de anillo opcionalmente sustituido o un grupo aromatico condensado, opcionalmente sustituido, X es un enlace, etc , Y es un grupo de hidrocarburos alifatico C_{1-6}, bivalente opcionalmente sustituido, que puede tener un atomo de azufre o de oxigeno interviniente, R^1 y R^2 son, en forma independiente, un atomo de hidrogeno o un alquilo inferior opcionalmente sustituido, o R^1 y R^2, junto con el atomo de nitrógeno adyacente, forman un anillo hétero que contiene nitrogeno, opcionalmente sustituido, el Anillo A es un anillo de benceno que puede tener otros sustituyentes, ademas de los grupos de la formula -X-Ar, en la cual cada simbolo tiene el mismo significado que se definiera con anterioridad, el Anillo B es un anillo de 4 a 8 miembros que puede tener otros sustituyentes, ademas del grupo de la fórmula $-Y-NR^1R^2$ en la cual, simbolo tiene el mismo significado que se definiera con anterioridad,

con la condicion de que el anillo condensado formado por el anillo A y el anillo B sea un anillo de indol, el grupo de la formula -X-Ar, en la que cada simbolo tiene el mismo significado que se definiera con anteri ridad se sustituye en la posicion 4-, 6-, o 7- del anillo de indol, o su sal, que tiene una accion de inhibición de la produccion y secrecion de la proteina β-amiloide

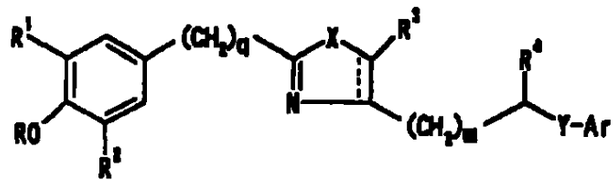
2) La WO 95/32967 describe un compuesto de la formula



en la cual A es CONR, donde R es hidrogeno o alquilo C_{1-6}, Q es un anillo hetero de 5 a 7 miembros, opcionalmente sustituido, el cual contiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre oxigeno, nitrogeno o azufre, R^1 es hidrogeno, halogeno, etc , R^1 y R^2 son, en forma independiente, hidrógeno, halógeno, etc , R_4 y R_5 son, en forma independiente, hidrógeno o alquilo C_{1-6}, R^6 es halógeno, hidroxi, etc , R_7 y R_8 son, en forma independiente, hidrógeno, alquilos C_{1-6}, etc , m es de 0 a 4, n es 1 o 2, o su sal, que tiene una actividad antagonista de la 5HT1D y puede esperarse que mejore la anorexia

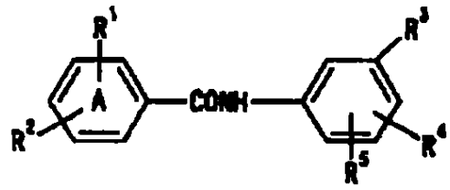
3) La WO 98/15274 describe un compuesto de la formula

1007
1001

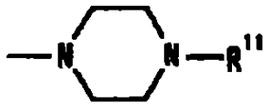


en la cual Ar es fenilo, etc , X es -O- o -S-, Y es CR^5R^5 - donde R^5 es H y R^5 es -H, etc , Z es $-CH_2-$ o -N-, R es H o –alquilo (C_1-C_6), R^1 y R^2 son, en forma independiente, -alquilo (C_1-C_6), etc, R^3 es H etc, R^4 es hidrógeno, eta , m es un numero entero comprendido entre 0 y 2 q es 0 o 1 n es un numero entero comprendido entre 0 y 4, p es un numero entero comprendido entre 1 y 6, t es un numero entero comprendido entre 1 y 4, el cual tiene una actividad anti-oxidante y puede esperarse que mejore el mal de Alzheimer

4) EP 533 266



en la cual R^1 es halogeno, etc R^2 es fenilo opcionalmente sustituido por 1 o 2 sustituyentes seleccionados entre halogeno, etc R^3 es



R^4 y R^5 son, en forma independiente, hidrogeno, halogeno, etc , R^{11} es hidrógeno o alquilo C_{1-6}, que tiene una actividad antagonista de 5HT1D y que puede esperarse que mejore la anorexia

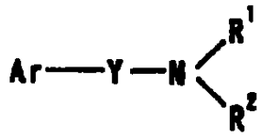
[Problemas a resolver por medio de la invencion]

Se ha buscado intensamente el desarrollar un antagonista de la hormona concentradora de la melanina que resulte de utilidad como un agente destinado a la prevencion o al tratamiento de la obesidad, que sea excelente en la absorbencia oral y seguro

[Formas de resolver los problemas]

Como resultado de los estudios intensivos sobre los compuestos con una acción antagónica de la MCH, los presentes inventores hallaron un derivado que se obtiene mediante la introduccion de un grupo de la formula Ar^1-X- donde cada simbolo tiene el significado que se define en la presente con posterioridad, en un compuesto de la formula

1004
1003



en la cual Ar^1 es un grupo aromatico, el cual puede tener sustituyentes,

X e Y son independientemente entre si un espaciador que tiene una cadena principal de 1 a 6 atomos,

Ar es un anillo aromatico monociclico que puede estar condensado con un anillo no aromatico de 4 a 8 miembros, y que puede tener otros sustituyentes,

R^1 y R^2 son, en forma independiente, un atomo de hidrógeno o un alquilo C_{1-6}, que pueden tener sustituyentes, R^1 y R^2, junto con el atomo de nitrogeno adyacente, pueden formar un anillo hetero con contenido de nitrogeno, que puede tener sustituyentes, R^2 puede formar un anillo espiro junto con Ar, o una sal del mismo

2) Un antagonista de acuerdo con el punto 1 anterior, caracterizado porque el grupo aromatico para Ar^1 es un grupo de hidrocarburos aromaticos monociclico o condensado policiclico C_{6-14}

3) Un antagonista de acuerdo con el punto 1 anterior, caracterizado porque el grupo aromatico para Ar^1 es un grupo formado al eliminar un atomo de hidrogeno opcional de un ensamble de anillo aromático, en el

1005
1004

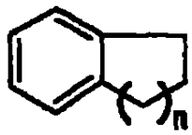
cual 2 o 3 grupos de hidrocarburos aromáticos monocíclico o condensado policíclico C_{6-14} estan enlazados directamente mediante enlaces simples

4) Un antagonista de acuerdo con el punto 1 anterior, caracterizado porque Ar^1 es fenilo o bifenililo, cada uno de los cuales puede tener entre 1 o 2 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en aralquiloxi C_{7-19}, que puede tener sustituyentes, ariloxi C_{6-14}, que puede tener sustituyentes, aril C_{6-14}-carbonilo que puede tener sustituyentes, arilo C_{6-14}-carbamoilo que puede tener sustituyentes, anillo heteroaromatico-carbamoilo, que puede tener sustituyentes, aril C_{6-14}-carboxamida que puede tener sustituyentes, aralquil C_{7-19}-carboxamida que puede tener sustituyentes, anillo heteroaromático-carboxamida que puede tener sustituyentes, N-(aril C_{6-14}-carbonilo que puede tener sustituyentes)-N-alquilamino C_{1-6}, arilamino C_{6-14}-carbonilamino que puede tener sustituyentes, arilsulfonilamino C_{6-14} que puede tener sustituyentes, aril-carboniloxi C_{6-14} que puede tener sustituyentes

5) Un antagonista de acuerdo con el punto 1 anterior, caracterizado porque el "espaciador que tiene una cadena principal de 1 a 6 atomos" para X e Y es un grupo bivalente, que consiste en 1 a 3 especies seleccionadas entre -O-, -S-, -CO-, -SO-, $-SO_2-$, $-NR^8-$ (R^8 es un átomo de hidrogeno, alquilo C_{1-6} opcionalmente halogenado, alquilo C_{1-6} – carbonilo opcionalmente halogenado, alquilo C_{1-6}–sulfonilo opcionalmente halogenado), y un grupo de hidrocarburos no cíclico C_{1-6} bivalente opcionalmente halogenado

1000/005

6) Un antagonista de acuerdo con el punto 1 anterior, caracterizado porque el Ar es un anillo de la fórmula



en la cual - - - - - - - - constituye un enlace simple o un enlace doble, n es un numero entero comprendido entre 1 y 4

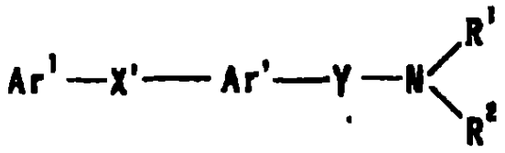
7) Un antagonista de acuerdo con el punto 1 anterior, caracterizado porque R^1 y R^2 son respectivamente alquilo C_{1-6}

8) Un antagonista de acuerdo con el punto 1 anterior, el cual es un agente para la prevencion o el tratamiento de las enfermedades producidas por una hormona concentradora de la melanina

9) Un antagonista de acuerdo con el punto 1 anterior, el cual es un agente para la prevencion o el tratamiento de la obesidad

10) Un compuesto de la formula

1007
1006



(I')

en la cual Ar^1 es un grupo aromático que puede tener sustituyentes,

----- constituye un enlace simple o un enlace doble,

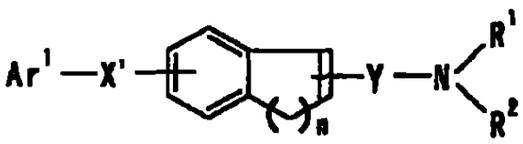
n es un numero entero comprendido entre 1 y 4,

Y es un espaciador que tiene una cadena principal constituida por 1 a 6 atomos,

R^1 y R^2 constituyen, en forma independiente, un átomo de hidrógeno o un alquilo C_{1-6}, que puede tener sustituyentes, R^1 y R^2 junto con el átomo de nitrógeno adyacente, pueden formar un anillo hetero con contenido de nitrogeno, que puede tener sustituyentes,

(con la condicion de que la N-[2-(N,N-dimetilamino)metil-6-tetralinil]-4-bifenil-il-carboxamida quede excluida), o una sal del mismo

11) Un compuesto de la formula



(I'')

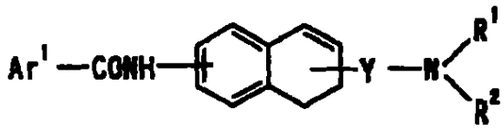
en la cual Ar^1 es un grupo aromatico que puede tener sustituyentes,

n es un numero entero comprendido entre 1 y 4,

Y es un espaciador que tiene una cadena principal constituida por 1 a 6 átomos,

R^1 y R^2 constituyen, en forma independiente, un atomo de hidrógeno o un alquilo C_{1-6}, que puede tener sustituyentes, R^1 y R^2 junto con el atomo de nitrogeno adyacente, pueden formar un anillo hetero con contenido de nitrogeno, que puede tener sustituyentes,
(con la condicion de que N-[2-(N,N-dimetilamino)metil-6-tetralinil]-4-bifenil-il-carboxamida quede excluida), o una sal del mismo

12) Un compuesto de la formula



(I''')

en la cual Ar^1 es un grupo aromatico que puede tener sustituyentes,
Y es un espaciador que tiene una cadena principal constituida por 1 a 6 atomos,
R^1 y R^2 constituyen, en forma independiente, un atomo de hidrogeno o un alquilo C_{1-6}, que puede tener sustituyentes, R^1 y R^2 junto con el átomo de nitrogeno adyacente, pueden formar un anillo hetero con contenido de nitrógeno, que puede tener sustituyentes, o una sal del mismo

13) Una composición farmaceutica que comprende un compuesto o una sal del mismo tal como se definio en el punto 10 anterior

14) Un profarmaco de un compuesto tal como se definio en el punto

1008

10 anterior

Los ejemplos del "grupo aromatico" en el 'grupo aromatico que puede tener sustituyentes" para Ar^1 incluyen los grupos aromaticos monociclicos, los grupos aromaticos condensados y grupos aromaticos de con ensamble de anillos

Los ejemplos de los grupos aromaticos monociclicos de interés incluyen los grupos univalentes que pueden formarse eliminando un atomo de hidrogeno opcional de un anillo aromatico monociclico Los ejemplos de los "anillos aromaticos monociclicos" incluyen un anillo de benceno y un anillo heteroaromatico de 5 o 6 miembros

Los ejemplos del "anillo heteroaromatico de 5 o 6 miembros" incluyen un anillo heteroaromatico de 5 ó 6 miembros que contiene uno o mas (por ejemplo, entre 1 y 3) heteroatomos detectados de entre los siguientes atomos nitrógeno, azufre y oxigeno, ademas de un atomo de carbono Concretamente pueden mencionarse tiofeno, furano, pirrol, imidazol, pirazol, tiazol, isotiazol, oxazol, isoxazol, piridina, pirazina, pirimidina, piridazina, 1,2,4- oxadiazol, 1,3,4-oxadiazol, 1,2,4-tiadiazol, 1,3,4-tiadiazol, furazano, etc

Los ejemplos concretos de los "grupos aromaticos monociclicos" incluyen fenilo, 2- o 3-tienilo, 2-, 3-, ó 4-piridilo, 2- ó 3-furilo, 2-, 4- o 5-tiazonilo, 2- 4- o 5-oxazolilo, 1-, 3- o 4-pirazolilo, 2-pirazinilo, 2-, 4- o 5-pirimidinilo, 1-, 2- o 3-pirrolilo, 1-, 2- o 4-imidazolilo, 3- ó 4-piridazinilo,

3-isotiazolilo, 3-isooxazolilo, 1, 2,4-oxadiazol-5-ilo, 1,2 4-oxadiazol-3-il

Los "grupos aromáticos condensados" se refieren a un grupo univalente que puede formarse mediante la eliminacion de un atomo de hidrogeno opcional de los anillos aromaticos policiclicos condensados (con preferencia biciclicos a tetraciclicos, con mayor preferencia, biciclicos o triciclicos) Los ejemplos de los "grupos aromaticos condensados" incluyen los hidrocarburos aromaticos policiclicos condensados, los anillos hetero aromaticos policiclicos condensados

Los ejemplos de los "hidrocarburos aromáticos policiclicos condensados" incluyen los hidrocarburos aromaticos policiclicos (biciclicos o triciclicos) condensados C_{9-14} (por ejemplo, naftaleno, indeno, fluoreno, antraceno, etc)

Los ejemplos de los "anillos heteroaromaticos policíclicos condensados" incluyen los anillos heteroaromaticos policiclicos condensados, de 9 a 14 miembros, con preferencia, con 9 ó 10 miembros, que contienen uno o más heteroatomos (por ejemplo, de 1 a 4 átomos) seleccionados entre atomos de nitrógeno, azufre y oxígeno, ademas de los atomos de carbono Los ejemplos concretos de los "anillos heteroaromaticos policiclicos condensados" incluyen benzofurano, benzimidazol, benzoxazol, benzotiazol, benzisotiazol, nafto[2,3-b]tiofeno, isoquinolina, quinolina, indol, quinoxalina, fenantridina, fenotiadina, fenoxazina, ftaladina, naftilidina, quinazolina, cinolina, carbazol, ß-carbolina, acridina, fenazina, ftalimida, tioxanteno

Los ejemplos concretos de los "grupos aromaticos condensad s" incluyen 1-naftilo, 2-naftilo, 2-, 3-, 4-, 5- u 8-quinolilo, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- u 8-isoquinolilo, 1-, 2-, 3 - , 4 - , 5 - , 6 - o 7 - indolilo 1- , 2 -, 4 - o 5 - isoindolilo, 1-, 5- o 6-ftalazinilo, 2-, 3- ó 5-quinoxalinilo, 2-, 3-, 4-, 5- o 6-benzofuranil 2-, 4-, 5- o 6-benzotiazolilo, 1-, 2-, 4-, 5- o 6-benzimidazolilo

El "grupo aromático con ensamble de anillos" se refiere a un grupo que se forma al eliminar un átomo de hidrógeno opcional de un ensamble de anillos aromaticos, donde 2 o mas (con preferencia 2 o 3) anillos aromaticos estan enlazados directamente mediante enlaces simples, y donde la cantidad de enlaces que unen directamente a los anillos es igual al numero de sistemas de anillos menos uno

Los ejemplos de los ensambles de anillos aromaticos incluyen un ensamble de anillos aromaticos formado por 2 o 3 (con preferencia 2) especies seleccionadas entre hidrocarburos aromáticos policiclicos condensados o monociclicos C_{6-14} (por ejemplo benceno y naftaleno) y anillos heteroaromáticos de 5 a 10 miembros (con preferencia, de 5 o 6 miembros)

El ejemplo preferido del ensamble de anillos aromaticos incluye el ensamble de anillos aromaticos que comprende 2 o 3 anillos aromaticos seleccionados entre benceno, naftaleno, piridina, pirimidina, tiofeno, furano, tiazol, isotiazol, oxazol, 1,2,4-oxadiazol, 1,3,4-oxadiazol, 1,2,4-tiadiazol, 1,3,4-tiadiazol, quinolina, isoquinolina, indol, benzotiofeno,

1012
1011

benzoxazol, benzotiazol y benzofurano

Los ejemplos concretos de los "grupos aromaticos de ensambles de anillos" incluyen 2-, 3- ó 4-bifenilo, 3-(1-naftil)-1,2,4-oxadiazol-5-ilo, 3-(2-naftil)-1,2,4-oxadiazol-5-ilo, 3-(2-benzofuranil)-1,2,4-oxadiazol-5-ilo, 3-fenil-1,2,4-oxadiazol-5-ilo, 3-(2-benzoxazolil)-1,2,4-oxadiazol-5-ilo, 3-(3-indolil)-1,2,4-oxadiazol-5-ilo, 3-(2-indolil)-1,2,4-oxadiazol-5-il 4-fenil-tiazol-2-ilo, 4-(2-benzofuranil)tiazol-2-ilo, 4-fenil-1,3-oxazol-5-ilo, 5-fenil-isotiazol-4-ilo, 5-feniloxazol-2-ilo, 4-(2-tienil)fenilo, 4-(3-tienil) fenilo, 3-(3-piridil)fenilo, 4-(3-piridil)fenilo, 6-fenil-3-piridilo, 5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-ilo, 4-(2-naftil)fenilo, 4-(2-benzofuranil)fenilo, 4,4'-terfenilo

Los grupos que se prefieren entre los "grupos aromaticos" antes citados son "los grupos aromáticos policiclicos condensados o monociclicos C_{6-14} (con preferencia, fenilo, etc)", "un grupo formado mediante la eliminación de un atomo de hidrogeno opcional de un ensamble de anillos aromáticos donde 2 ó 3 grupos de hidrocarburos aromaticos policiclicos condensados o monociclicos C_{6-14} están enlazados directamente mediante enlaces simples (con preferencia, 2-, 3- ó 4-bifenililo, 4,4-terfenilo, etc)"

Los ejemplos de los "sustituyentes" en el "grupo aromatico que puede tener sustituyentes" para Ar^1 incluyen oxo, atomos de halogeno, por ejemplo, fluor, cloro, bromo, yodo, etc), alquilendioxi C_{1-3} (por ejemplo, metilendioxi, etilendioxi, etc), nitro, ciano, alquilo C_{1-6} opcionalmente hidrogenado, hidroxi-alquilo C_{1-6}, ariloxi C_{6-14}-alquilo C_{1-6} (por ejemplo,

1013
1012

fenoximetilo, etc), alquilo C_{1-6}-arilo C_{6-14}-alquenilo C_{2-6} (por ejemplo, metilfeniletenilo, etc), cicloalquilo C_{3-6} opcionalmente halogenado, alcoxi C_{1-6} opcionalmente halogenado, alquiltio C_{1-6} opcionalmente halogenado, aralquilo C_{7-19} que puede tener sustituyentes, hidroxi, ariloxi C_{6-14} que puede tener sustituyentes, aralquiloxi C_{7-19} que puede tener sustituyentes, arilo C_{6-14}-carbamoilo, que puede tener sustituyentes, amino, amino-alquilo C_{1-6} (por ejemplo, aminometilo, aminoetilo, aminopropilo, aminobutilo, etc), mono-alquilamino C_{1-6} (por ejemplo, metilamino, etilamin , propilamino, isopropilamino, butilamino, etc), di-alquilamino C_{1-6} (por ejemplo, dimetilamino, dietilamino, dipropilamino, dibutilamino, etil-metilamino, etc), mono-alquilamino C_{1-6}-alquilo C_{1-6} (por ejemplo, metil-aminometilo, etilaminometilo, propilaminometilo, isopropilaminoetilo, butilaminoetilo, etc), di-alquilamino C_{1-6} –alquilo C_{1-6} (por ejemplo, dime-tilaminometilo, dietilaminometilo, dipropilaminometilo, diisopropil-aminoetilo, dibutilaminoetilo, etc), amino cíclico saturado, con 5 a 7 miembros que puede tener sustituyentes, grupos heterocíclicos no aromaticos que puede tener sustituyentes, de 5 a 7 miembros, acilo, acilamino, aciloxi

El "grupo aromático" para Ar^1 puede tener 1 a 5, con preferencia, 1 a 3, de los sustituyentes mencionados con anterioridad, en una posicion sustituible en el grupo aromatico Cuando la cantidad de sustituyentes es 2 o mas, cada uno de los sustituyentes puede ser igual o diferente

Los ejemplos del "alquilo C_{1-6} opcionalmente halogenado" incluyen alquilo C_{1-6} (por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo,

sec-butilo, tert-butilo, pentilo, hexilo, etc) que puede tener de 1 a 5, con preferencia entre 1 y 3, atomos de halogeno (por ejemplo, fluor, cloro, bromo, yodo, etc) Los ejemplos concretos incluyen metilo, clorometilo, difluometilo, triclorometilo, trifluometilo, etilo, 2-bromoetilo, 2,2,2-trifluoetilo, pentafluoetilo, propilo, 3,3,3-trifluopropilo, isopropilo, butil , 4,4,4-trifluobutilo, isobutilo, sec-butilo, tert-butilo, pentilo, isopentilo, neopentilo, 5,5,5-trifluopentilo, hexilo, 6,6,6-trifluohexilo

El alquilo C_{1-6} en el "alquilo C_{1-6} opcionalmente halogenado" antes citado puede mencionarse como el alquilo C_{1-6} en el antes citado "hidroxi-alquilo C_{1-6}"

Los ejemplos del antes referido "cicloalquilo C_{3-6} opcionalmente halogenado" incluyen cicloalquilo C_{3-6} (por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, etc) que pueden tener entre 1 y 5, con preferencia, de 1 a 3, atomos de halógeno (por ejemplo, fluor, cloro, bromo, yodo, etc) Los ejemplos concretos incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, 4,4-diclorociclohexilo, 2,2,3,3-tetrafluociclopentilo, 4-clorociclohexilo

Los ejemplos del antes citado "alcoxi C_{1-6} opcionalmente halogenado" incluyen alcoxi C_{1-6} (por ejemplo metoxi, etoxi, propoxi, butoxi, pentiloxi, etc) que puede tener de 1 a 5, con preferencia, entre 1 y 3, atomos de halógeno (por ejemplo, fluor, cloro, bromo, yodo, etc) Los ejemplos concretos incluyen metoxi, difluometoxi, trifluometoxi, etoxi, 2,2,2-trifluoetoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, 4,4,4-trifluobutoxi,

1015
014

isobutoxi, sec-butoxi, pentiloxi, hexiloxi

Los ejemplos del antes mencionado "alquiltio C_{1-6} opcionalmente halogenado' incluyen alquiltio C_{1-6} (por ejemplo, metiltio, etiltio, propiltio, isopropiltio, butiltio, sec-butiltio, tert-butiltio, etc) que puede tener entre 1 y 5, con preferencia, de 1 a 3, atomos de halogeno (por ejemplo, fluor, cloro, bromo, yodo, etc) Los ejemplos concretos incluyen metiltio, difluometiltio, trifluometiltio, etiltio, propiltio, isopropiltio, butiltio, 4,4,4-trifluobutiltio, pentiltio, hexiltio

Los ejemplos del "aralquilo C_{7-19}" en los antes citados "aralquilo C_{7-19} que puede tener sustituyentes" incluyen bencilo, fenetilo, difenilmetilo, trifenilmetilo, 1-naftilmetilo, 2-naftilmetilo, 2,2-difeniletilo, 3-fenilpropilo, 4-fenilbutilo, 5-fenilpentilo El bencilo se prefiere particularmente

Los ejemplos de los "sustituyentes" en el antes citado "aralquilo C_{7-19} que puede tener sustituyentes" incluyen átomos de halogeno (por ejemplo, fluor, cloro, bromo, yodo, etc), alquilen C_{1-3}-dioxi (por ejemplo, metilendioxi, etilendioxi, etc), nitro, ciano, alquilo C_{1-6}, opcionalmente halogenado, cicloalquilo C_{3-6} opcionalmente halogenado, alcoxi C_{1-6} opcionalmente halogenado, alquiltio C_{3-6} opcionalmente halogenado, hidroxi, amino, mono- alquilamino C_{1-6} (por ejemplo, metilamino, etilamino, propilamino, isopropilamino, butilamino, etc), di-alquilamino C_{1-6} (por ejemplo, dimetilamino, dietilamino, dipropilamino, dibutilamino, etilmetilamino, etc), amino-alquilo C_{1-6} (por ejemplo, aminometilo, aminoetilo, aminopropilo, aminobutilo, etc), mono- alquilamino C_{1-6} alilo

1016/1015

C_{1-6} (por ejemplo, metilaminometilo, etilaminometilo, propilaminometilo, isopropilaminoetilo, butilaminoetilo, etc), di-alquilamino C_{1-6}- alquilo C_{1-6} (por ejemplo, dimetilaminometilo, dietilaminometilo, dipropilaminometil , diisopropilaminoetilo, dibutilaminoetilo, etc), formilo, carboxi, carbamoilo, tiocarbamoilo, alquilo C_{1-6} opcionalmente halogenado-carbonilo, alcoxi C_{1-6}-carbonilo (por ejemplo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, propoxicarbonilo, tert-butoxicarbonilo, etc), mono-alquil C_{1-6}-carbamoilo (por ejemplo, metilcarbamoilo, etilcarbamoilo, etc), di-alquilo C_{1-6}-carbamoilo (por ejemplo, dimetilcarbamoilo, dietilcarbamoilo, etilmetilcarbamoilo, etc), alquilsulfonilo C_{1-6} opcionalmente halogenado, formilamino, alquilo C_{1-6}-carboxamida opcionalmente halogenado, alcoxi C_{1-6}-carboxamida (por ejemplo, metoxicarboxamida, etoxicarboxamida, propoxicarboxamida, butoxicarboxamida, etc), alquilsulfonilamino C_{1-6} (por ejemplo, metilsulfonilamino, etilsulfonilomino, etc), alquilo C_{1-6}-carboniloxi (por ejemplo, acetoxi, propanoiloxi, etc), alcoxi C_{1-6}-carboniloxi (por ejemplo, metoxicarboniloxi, etoxicarboniloxi, propoxicarboniloxi, butoxicarboniloxi, etc) mono-alquilo C_{1-6}-carbamoiloxi (por ejemplo, metilcarbamoiloxi, etilcarbamoiloxi, etc), di-alquilo C_{1-6}-carbamoiloxi (por ejemplo, dimetilcarbamoiloxi, dietilcarbamoiloxi, etc) La cantidad de sustituyentes es, por ejemplo, de 1 a 5, con preferencia, de 1 a 3 Cuando el numero de sustituyentes es 2 o mas, cada uno de los sustituyentes puede ser igual o diferente

Como "alquilo C_{1-6} opcionalmente halogenado", "cicloalquilo C_{3-6} opcionalmente halogenado", "alcoxi C_{1-6} opcionalmente halogenado" y "alquiltio C_{1-6} opcionalmente halogenado", pueden usarse,

respectivamente, aquellos ejemplificados como "sustituyentes" en "el grupo aromatico que puede tener sustituyentes" antes mencionado

Los ejemplos del antes referido "alquilcarbonilo C_{1-6} opcionalmente halogenado" incluyen alquilo C_{1-6}-carbonilo (por ejemplo, acetilo, propanoilo, butanoilo, pentanoilo, hexanoilo, etc) que pueden tener entre 1 y 5, con preferencia de 1 a 3 atomos de halógeno (por ejemplo, fluor, cloro, bromo, yodo, etc) Los ejemplos concretos incluyen acetilo, monocloroacetilo, trifluoacetilo, tricloroacetilo, propanoilo, butanoilo, pentanoilo, hexanoilo

Los ejemplos del antes referido "alquilsulfonilo C_{1-6} opcionalmente halogenado" incluyen alquilsulfonilo C_{1-6} (por ejemplo, metilsulfonilo, etilsulfonilo, propilsulfonilo, isopropilsulfonilo, butilsulfonilo, sec-butilsulfonilo, tert-butilsulfonilo, etc) que puede tener entre 1 y 5, con preferencia, de 1 a 3, atomos de halogeno (por ejemplo, fluor, cloro, bromo, yodo, etc) Los ejemplos concretos incluyen metilsulfonilo, difluometilsulfonilo, trifluometilsulfonilo, etilsulfonilo, propilsulfonilo, isopropilsulfonilo, butilsulfonilo, 4,4,4-trifluobutilsulfonilo, pentilsulfonilo, hexilsulfonilo

Los ejemplos de la antes referida "alquilo C_{1-6}-carboxamida opcionalmente halogenado" incluyen alquilo C_{1-6}-carboxamida (por ejemplo, acetamida, propanamida, butanamida, etc) que puede tener 1 a 5, con preferencia 1 a 3, átomos de halogeno (por ejemplo, fluor, cloro, bromo, yodo, etc) Los ejemplos concretos incluyen acetamida,

LOTE 1017

trifluoacetamida, propanamida, butanamida

Los ejemplos de "ariloxi C_{6-14}" en el ariloxi C_{6-14} que puede tener sustituyentes" anterior incluyen feniloxi, 1-naftiloxi, 2-naftiloxi

Los ejemplos de "aralquiloxi C_{7-19}" en el 'aralquiloxi $C_{7\ 19}$ que puede tener sustituyentes" anterior incluyen benciloxi, fenetiloxi, difenilmetiloxi, trifenilmetiloxi, 1-naftilmetiloxi, 2-naftilmetiloxi, 2,2-difenoiletiloxi, 3-fenilpropiloxi, 4-fenilbutiloxi, 5-fenilpentiloxi

Los ejemplos de "arilcarbamoilo C_{6-14}" en el "arilcarbamoilo C_{6-14} puede tener sustituyentes" anterior incluyen fenilcarbamoilo, 1-naftilcarbamoilo, 2-naftilcarbamoilo

Como los "sustituyentes" en el "ariloxi C_{6-14} que puede tener sustituyentes" anterior, "aralquiloxi C_{7-19} que puede tener sustituyentes" anterior y en el "aril-carbamoilo C_{6-14} que puede tener sustituyentes" anterior, aquéllos ejemplificados como "sustituyentes" en el "aralquilo C_{7-19} que puede tener sustituyentes" anterior pueden emplearse

La cantidad de sustituyentes es, por ejemplo, de 1 a 5, con preferencia, de 1 a 3 Cuando la cantidad de sustituyentes es 2 o mas, cada uno de los sustituyentes puede ser igual o diferente

Los ejemplos del "amino cíclico saturado de 5 a 7 miembros" en el "amino cíclico saturado de 5 a 7 miembros que puede tener sustituyentes"

anterior, incluyen morfolino, tiomorfolino, piperazin-1-ilo, piperidin , pirrolidin-1-ilo El "amino cíclico saturado de 5 a 7 miembros" puede estar condensado con un anillo de benceno

Los ejemplos de "sustituyentes" en el "amino cíclico saturado de 5 a 7 miembros que puede tener sustituyentes" incluyen oxo, alquilo C_{1-6} opcionalmente halogenado, alquilo C_{1-6} –carbonilo opcionalmente halogenado, alquilsulfonilo C_{1-6} opcionalmente halogenado, arilo C_{6-14} que puede tener sustituyentes, aralquilo C_{7-19} que puede tener sustituyentes arilo C_{6-14}-carbonilo que puede tener sustituyentes, un grupo heterocíclico aromático con 5 a 10 miembros que puede tener sustituyentes La cantidad de sustituyentes varía, por ejemplo de 1 a 5, con preferencia de 1 a 3 Cuando la cantidad de sustituyentes es 2 o mas, cada uno de los sustituyentes puede ser el mismo u otro diferente

Aquí, como "alquilo C_{1-6} opcionalmente halogenado" y "aralquilo C_{1-7} que puede tener sustituyentes", es posible emplear aquellos ejemplificados como "sustituyentes" en el antes referido "grupo cíclico que puede tener sustituyentes"

Como "alquilo C_{1-6} – carbonilo opcionalmente halogenado" y "alquilsulfonilo C_{1-6} opcionalmente halogenado", es posible emplear aquellos ejemplificados como "sustituyentes" en el antes referido "aralquilo C_{7-19} que puede tener sustituyentes"

Los ejemplos del "arilo C_{1-14}" en el "arilo $C_{1\ 14}$ que puede tener

sustituyentes" incluyen fenilo, 1-naftilo, 2-naftilo, 2-indenilo, 2-antrilo El fenilo se prefiere especialmente

Como los sustituyentes en el "arilo C_{1-14} que puede tener sustituyentes" es posible emplear aquellos ejemplificados como 'sustituyentes" en el antes citado "aralquilo C_{7-19} que puede tener sustituyentes"

La cantidad de sustituyentes varia, por ejemplo, de 1 a 5, con preferencia de 1 a 3 Cuando la cantidad de sustituyentes es 2 o mas, cada uno de los sustituyentes puede ser el mismo u otro diferente

Los ejemplos del "arilo C_{6-14}-carbonilo" en el "arilo C_{6-14}-carbonilo que puede tener sustituyentes" incluyen benzoilo, 1-naftoilo, 2-naftoilo

Como los "sustituyentes" en el "arilo C_{6-14}-carbonilo que puede tener sustituyentes" se pueden usar aquellos ejemplificados como "sustituyentes" en el antes citado "aralquilo C_{7-19} que puede tener sustituyentes" La cantidad de sustituyentes fluctúa, por ejemplo, de 1 a 5, con preferencia de 1 a 3 Cuando la cantidad de sustituyentes es 2 o mas, cada uno de los sustituyentes puede ser igual o diferente

Los ejemplos de "grupos heterocíclicos aromaticos de 5 a 10 miembros" en los "grupos heterociclicos aromaticos de 5 a 10 miembros que pueden tener sustituyentes" incluyen los grupos heterociclicos aromaticos (monociclicos o biciclicos) de 5 a 10 miembros, que contienen

1024
1020

1 o 2 clases, con preferencia de 1 a 4 heteroatomos seleccionados entre los atomos de nitrogeno, azufre y oxigeno, ademas de los átomos de carbono Los ejemplos concretos incluyen 2- o 3-tienilo 2-, 3- o 4-piridilo, 2- o 3-furilo, 2-, 4- o 5-tiazolilo, 2-, 4- o 5-oxazolilo, 1-, 3- o 4-pirazolilo, 2-pirazinilo, 2-, 4- o 5-pirimidinilo, 1-, 2- o 3-pirrolilo, 1-, 2- o 4-imidazolilo, 3- o 4-piridazinilo, 3-isotiazolilo, 3-isoxazolilo, 1,2,4-oxadiazol-5-ilo, 1,2,4-oxadiazol-3-ilo, 2-, 3-, 4-, 5- o 8-quinolilo, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- o 8-isoquinolilo, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- o 7-indolilo, 1-, 2-, 4- o 5-isoindolilo, 1-, 5- o 6-ftalazinilo, 2-, 3- o 5-quinoxalinilo, 2-, 3-, 4-, 5- o 6-benzofuranilo, 2-, 4-, 5- o 6-benzotiazolilo, 1-, 2-, 4-, 5- o 6-benzimidazolilo

Los ejemplos de los "sustituyentes" en los "grupos heterociclicos aromáticos de 5 a 10 miembros que pueden tener sustituyentes" incluyen un atomo de halogeno (por ejemplo, fluor, cloro, bromo y yodo, etc), alquilendioxi C_{1-3} (por ejemplo, metilendioxi, etilendioxi, etc), nitro, ciano, alquilo C_{1-6} opcionalmente halogenado, ariloxi C_{6-14} alquilo C_{1-6}, (por ejemplo, fenoximetilo, etc) , alquilo C_{1-6}- arilo C_{6-14}- alquenilo C_{2-6} (por ejemplo, metilfenileteniilo, etc), cicloalquilo C_{3-6} opcionalmente halogenado, alcoxi C_{1-6} opcionalmente halogenado, alquiltio C_{1-6} opcionalmente halogenado, aralquilo C_{7-19} que puede tener sustituyentes, hidroxi, ariloxi C_{6-14} que puede tener sustituyentes, aralquiloxi $C_{7\,19}$ que puede tener sustituyentes, amino, amino-alquilo C_{1-6} (por ejemplo, aminometilo, aminoetilo, aminopropilo, aminobutilo, etc), mono-alquilamino C_{1-6} (por ejemplo, metilamino, etilamino, propilamino, isopropilamino, butilamino, etc), di-alquilamino C_{1-6} (por ejemplo, dimetilamino, dietilamino, dipropilamino, dibutilamino, etilmetilamino,

1022
1021

etc), mono-alquilamino C_{1-6}- alquilo C_{1-6}, (por ejemplo, metilaminometilo, etilaminometilo, propilaminometilo, isopropilaminoetilo, butilaminoetilo, etc), di-alquilamino C_{1-6}- alquilo C_{1-6} (por ejemplo, dimetilaminometilo, dietilaminometilo, dipropilaminometilo, diisopropilaminoetilo, dibutilaminoetilo, etc), amino cíclico saturado de 5 a 7 miembros, acilo, acilamino, aciloxi La cantidad de sustituyentes es, por ejemplo, de 1 a 5, con preferencia de 1 a 3

Cuando la cantidad de sustituyentes es 2 o mas, cada uno de los sustituyentes puede ser igual o diferente

Aqui, como "alquilo C_{1-6} opcionalmente halogenado" y "cicloalquilo C_{3-6} opcionalmente halogenado", "alcoxi C_{1-6} opcionalmente halogenado", ' alquiltio C_{1-6} opcionalmente halogenado", "aralquilo C_{7-19} que puede tener sustituyentes", "ariloxi C_{6-14} que puede tener sustituyentes", "aralquiloxi C_{7-19} que puede tener sustituyentes", es posible emplear respectivamente, aquellos ejemplificados como "sustituyentes" en el antes referido "grupo aromatico que puede tener sustituyentes"

Los ejemplos del antes referido "acilo" incluyen acilo de las formulas $-CO-R^3$, $-CO-OR^3$, $-CO-NR^3R^4$, $-CS-NR^3R^4$, $-SO_2-R^{3a}$, $-SO-R^{3a}$, $-PO(-OR^3)-OR^4$ o $-PO_2-R^{3a}$ donde R^3 es (i) un atomo de hidrogeno, (ii) un grupo de hidrocarburos que puede tener sustituyentes, o (iii) un grupo heterocíclico que puede tener sustituyentes, R^{3a} es (i) un grupo de hidrocarburos que puede tener sustituyentes, o (ii) un grupo heterocíclico que puede tener sustituyentes, R^4 es un atomo de hidrogeno o alquilo C_{1-6},

10 C3 022

R^3 y R^4, junto con el atomo de nitrogeno adyacente, pueden formar un anillo hétero con contenido de nitrogeno, que puede tener sustituyentes

Los ejemplos del "grupo de hidrocarburos" en el "grupo de hidrocarburos que puede tener sustituyentes" para R^3 o R^4 incluyen grupos de hidrocarburos cíclicos o de cadena recta (por ejemplo, alquilo, alquenil , alquinilo, cicloalquilo, arilo, aralquilo, etc) Entre éstos, los grupos de hidrocarburos cíclicos o de cadena recta $C_{1\text{-}19}$ que se muestran a continuacion son los que se prefieren

a) $C_{1\text{-}6}$ alquilo (por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, tert-butilo, pentilo, hexilo, etc)

b) alquenilo $C_{2\text{-}6}$ (por ejemplo, vinilo, alilo, isopropenilo, 2-butenilo, etc),

c) alquinilo $C_{2\text{-}6}$ (por ejemplo, etinilo , propargilo , 2-butinilo, etc),

d) cicloalquilo $C_{3\text{-}6}$ (por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, etc), el cicloalquilo $C_{1\text{-}6}$ puede estar condensado con un anillo de benceno,

e) arilo $C_{6\text{-}14}$ (por ejemplo, fenilo, 1-naftilo, 2-naftilo, 2-indenilo, 2-antrilo, etc), con preferencia fenilo,

f) aralquilo $C_{7\text{-}19}$ (por ejemplo, bencilo, fenetilo, difenilmetilo,

trifenilmetilo, 1-naftilmetilo, 2-naftilmetilo, 2,3-difeniletilo, 3-fenilpropilo, 4-fenilbutilo, 5-fenilpentilo, etc), con preferencia bencilo

Los "grupos de hidrocarburos" con preferencia son alquilo C_{1-6}, arilo C_{6-14}, aralquilo C_{7-19}, etc

Los ejemplos de los "sustituyentes" en los "grupos de hidrocarburos que puede tener sustituyentes" incluyen un atomo de halogeno (por ejemplo, fluor, cloro, bromo, yodo, etc), alquilendioxi C_{1-3} (por ejemplo, metilendioxi, etilendioxi, etc), nitro, ciano, alcoxi C_{1-6} opcionalmente halogenado, alquiltio C_{1-6} opcionalmente halogenado, hidroxi, amino, mono-alquilamino C_{1-6} (por ejemplo, metilamino, etilamino, propilamino, isopropilamino, butilamino, etc), di-alquilamino C_{1-6} (por ejemplo, dimetilamino, dietilamino, dipropilamino, dibutilamino, etilmetilamino, etc), formilo, carboxi, carbamoilo, tiocarbamoilo, alquilo C_{1-6} –carbonilo opcionalmente halogenado, alcoxi C_{1-6} -carbonilo (por ejemplo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, propoxicarbonilo, tert-butoxicarbonilo, etc), grupos heterociclicos aromaticos de 5 a 10 miembros que pueden tener sustituyentes, arilo C_{6-14} -carbonilo que puede tener sustituyentes, ariloxi C_{6-14} -carbonilo que puede tener sustituyentes, aralquiloxi C_{7-19} -carbonilo que puede tener sustituyentes, anillo hetero de 5 a 6 miembros-carbonilo que puede tener sustituyentes, mono-alquilo C_{1-6}-carbamoilo (por ejemplo, metilcarbamoilo, etilcarbamoilo, etc), di-alquilo C_{1-6}-carbamoilo (por ejemplo, dimetilcarbamoilo, dietilcarbamoilo, etilmetilcarbamoilo, etc), arilo C_{6-14}-carbamoilo que puede tener sustituyentes, anillo hetero de 5 a 6 miembro-carbamoilo que puede tener sustituyentes, alquilsulfonilo

1025
1024

C_{1-6} opcionalmente halogenado, arilsulfonilo C_{6-14} que puede tener sustituyentes, formilamino, alquilo C_{1-6}-carboniloxi (por ejemplo, acetoxi, propanoiloxi, etc), arilo C_{6-14}-carboniloxi que puede tener sustituyentes, alcoxi C_{1-6}-carboniloxi (por ejemplo, metoxicarboniloxi, etoxicarbonil xi, propoxicarboniloxi, butoxicarboniloxi, etc), mono-alquilo C_{1-6}-carbamoiloxi (por ejemplo, metilcarbamoiloxi, etilcarbamoiloxi, etc), di-alquilo C_{1-6}-carbamoiloxi (por ejemplo, dimetilcarbamoiloxi, dietilcarbamoiloxi, etc), arilo C_{6-14}-carbamoiloxi que puede tener sustituyentes, nicotinoiloxi La cantidad de sustituyentes es, por ejemplo, de 1 a 5, con preferencia, de 1 a 3 Cuando la cantidad de sustituyentes es 2 o mas, cada uno de los sustituyentes puede ser igual o diferente

Aqui, como "alcoxi C_{1-6} opcionalmente halogenado", "alquiltio C_{1-6} opcionalmente halogenado" y "arilo C_{6-14} -carbamoilo que puede tener sustituyentes", es posible emplear aquellos ejemplificados como un "sustituyente" en el antes referido ' grupo cíclico que puede tener sustituyentes"

Como "alquilo C_{1-6}-carbonilo opcionalmente halogenado" y "alquilsulfonilo C_{1-6} opcionalmente halogenado", pueden usarse aquellos ejemplificados como ' sustituyente" en el antes mencionado ' aralquilo C_{7-19} que puede tener sustituyentes"

Como los antes citados "grupos heterocíclicos aromáticos de 5 a 10 miembros que pueden tener sustituyentes" y "arilo C_{6-14}-carbonilo que puede tener sustituyentes', se pueden usar los ejemplificados como

1076
1075

"sustituyente" en el antes citado "amino cíclico saturado de 5 a 7 miembros que puede tener sustituyentes"

Los ejemplos de "ariloxi C_{6-14}-carbonilo" en el "ariloxi C_{6-14}-carbonilo que puede tener sustituyentes" incluyen feniloxicarbonilo, 1-naftiloxicarbonilo, 2-naftiloxicarbonilo

Los ejemplos de "aralquiloxi C_{7-19}-carbonilo" en el "aralquiloxi C_{7-19}-carbonilo que puede tener sustituyentes" incluyen benciloxicarbonilo, feneticloxicarbonilo, difenilmetiloxicarbonilo, trifenilmetiloxicarbonilo, 1-naftilmetiloxicarbonilo, 2-naftilmethiloxicarbonilo, 2,'2-difenil-etiloxicarbonilo, 3-fenilpropiloxicarbonilo, 4-fenilbutiloxicarbonil, 5-fenilpentiloxicarbonilo

Los ejemplos de "anillo hétero de 5 a 6 miembros-carbonilo" en el antes referido "anillo hetero de 5 a 6 miembros-carbonilo que pude tener sustituyentes" incluyen nicotinoilo, isonicotinoilo, 2-tenoilo, 3-tenoilo, 2-furoilo, 3-furoilo, morfolinocarbonilo, pepiridinocarbonilo, pirrolidin-1-ilcarbonilo

Los ejemplos de "anillo hetero de 5 a 6 miembros-carbamoilo" en el antes referido "anillo hetero de 5 a 6 miembros-carbamoilo que pude tener sustituyentes" incluyen morfolinocarbamoilo, pepiridinocarbamoilo, 2-piridilcarbamoilo, 3-piridilcarbamoilo, 4-piridilcarbamoilo, 2-tienilcarbamoilo, 3-tienilcarbamoilo

Los ejemplos "arilsulfonilo C_{6-14}" en el antes referido arilsulfonil C_{6-14} que puede tener sustituyentes" incluyen fenilsulfonilo, 1-naftilsulfonilo, 2-naftilsulfonilo

Los ejemplos de "arilo C_{6-14}-carboniloxi" en el antes citado "arilo C_{6-14}-carboniloxi que puede tener sustituyentes" incluyen benzoiloxi, 1-naftoiloxi, 2-naftoiloxi

Los ejemplos de "arilo C_{6-14}-carbamoiloxi" en el antes menci nado "arilo C_{6-14}-carbamoiloxi que puede tener sustituyentes" incluyen fenilcarbamoiloxi, naftilcarbamoiloxi

Como los "sustituyentes" en el antes mencionado "arililoxi C_{6-14}-carbonilo que puede tener sustituyentes", "aralquiloxi C_{7-19}-carbonilo que puede tener sustituyentes", "anillo hétero de 5 a 6 miembros-carbonilo que puede tener sustituyentes", "anillo hetero de 5 a 6 miembros-carbamoilo que puede tener sustituyentes", "arilsulfonilo C_{6-14} que puede tener sustituyentes", "arilo C_{6-14}-carboniloxi que puede tener sustituyentes" y "arilo C_{6-14}-carbamoiloxi que puede tener sustituyentes", pueden mencionarse aquellos ejemplificados como "sustituyentes" en el antes citado "aralquilo C_{7-19} que puede tener sustituyentes" La cantidad de sustituyentes es, por ejemplo, de 1 a 5, con preferencia 1 a 3 Cuando la cantidad de sustituyentes es 2 o mas, cada uno de los sustituyentes puede ser igual o diferente

Los ejemplos de los "grupos heterocíclicos" en los "grupos

1028
1027

heterocíclicos que puede tener sustituyentes" para R^3 o R^{3a} incluyen un anillo hetero de 5 a 14 miembros (monocíclico, bicíclico o tricíclico) que contenga 1 o 2 clases de, 1 a 4 heteroatomos seleccionados entre atomos de nitrogeno azufre y oxigeno, ademas de los atomos de carbono C n preferencia, pueden citarse los grupos univalentes formados mediante la eliminacion de un atomo de hidrogeno opcional de (i) un anillo heteroaromatico, (ii) un anillo hetero no aromatico de 5 a 10 miembros, o (iii) un anillo puente-hetero de 7 a 10 miembros

Aqui, los ejemplos del "anillo heteroaromatico" incluyen un anillo heteroaromático de 5 a 14 miembros, con preferencia, de 5 a 10 miembros, un anillo heteroaromatico que contenga uno o mas heteroatomos (por ejemplo, de 1 a 4) seleccionados entre atomos de nitrogeno, azufre y oxigeno, ademas de los atomos de carbono

Los ejemplos concretos incluyen anillo heteroaromáticos tales como tiofeno, furano, pirrol, imidazol, pirazol, tiazol, isotiazol, oxazol, isoxazol, piridina, pirazina, pirimidina, piridazino, 1,2,4-oxadiazol, 1,3,4-oxadiazol, 1,2,4-tiadiazol, 1,3,4-tiadiazol, furazano, benzotiofeno, benzofurano, benzimidazol, benzoxazol, benzotiazol, benzisotiazol, nafto[2,3-b]tiofeno, fenoxatiina, indol, isoindol, 1H-indazol, purina, 4H-quinolidina, isoquinolina, quinolina, ftalazina, naftilidina, quinoxalina, quinazolina, cinnolina, carbazol, β-carbolina, fenantridina, acridina, fenazinfenotiadina, fenoxazina, ftalimida, etc., o un anillo formado mediante la condensacion de estos (con preferencia, anillos monocíclicos) con uno a multiples (con preferencia entre 1 y 2) anillos aromaticos (por ejemplo, un anillo de

1029
1028

benceno, etc)

Los ejemplos de "los anillos hetero no aromáticos de 5 a 10 miembros" incluyen 2- o 3-pirrolina, pirrolidina, 2- o 3- imidazolina, 2-oxazolina, oxazolidina, 2- o 3-pirazolina, pirazolidina, 2-tiazolina, piperidina, piperazina, hexametilenimina, morfolina, tiomorfolina

Los ejemplos de "anillos hetero-puente de 7 a 10 miembros" incluyen quinuclidina, 7-azabiciclo[2,2,1]heptano

Los 'grupos heterociclicos", con preferencia, son grupos heterociclicos (monociclicos o biciclicos) de 5 10 miembros, que contienen 1 o 2 clases de, con preferencia de 1 a 4, heteroatomos seleccionados entre atomos de nitrogeno, azufre y oxigeno, además de los átomos de carbono Concretamente, los ejemplos incluyen los grupos heterociclicos aromáticos tales como 2- o 3-tienilo, 2-, 3- o 4-piridilo, 2- o 3-furilo, 2-, 4- o 5-tiazolilo, 2-, 4- o 5-oxazolilo, 1-, 3- o 4-pirazolilo, 2-pirazinilo, 2-, 4- o 5-pirimidinilo, 1-, 2- o 3-pirrolilo, 1-, 2- o 4-imidazolilo, 3- o 4-piridazinilo, 3-isotiazolilo, 3-isoxazolilo, 1,2,4-oxadiazol-5-ilo, 1,2,4-oxadiazol-3-ilo, 2-, 3-, 4-, 5- o 8-quinolilo, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- o 8-isoquinolilo, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- o 7-indolilo, 1-, 2-, 4- o 5-isoindolilo, 1-, 5- o 6-ftalazinilo, 2-, 3- o 5-quinoxalinilo, 2-, 3-, 4-, 5- o 6-benzofuranilo, 2-, 3-, 4-, 5- o 6-benzothienil 2-, 4-, 5- o 6-benzotiazolilo, 1-, 2-, 4-, 5- o 6-benzimidazolilo, y grupos heterociclicos no aromaticos, tales como 1-, 2- o 3-pirrolidinilo, 1-, 2-, 4- o 5-imidazolidinilo, 2- o 4-imidazolinilo, 2-, 3- ó 4-pirazolidinilo, piperidino, 2-, 3- o 4-piperidilo, 1- ó 2-piperazinilo,

1030
1029

morfolino

Como los "sustituyentes" en los "grupos heterocíclicos que pueden tener sustituyentes", se pueden usar aquéllos ejemplificados como ' sustituyentes" en los antes mencionados "grupos heterocíclicos aromáticos de 5 a 10 miembros que pueden tener sustituyentes" La cantidad de sustituyentes es, por ejemplo, de 1 a 5, con preferencia de 1 a 3 Cuando la cantidad de sustituyentes es 2 o mas, cada uno de los sustituyentes puede ser el mismo u otro diferente

Los ejemplos de "alquilo C_{1-6}" para R^4 incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, tert-butilo, pentilo, hexilo

Los ejemplos de "anillo hétero con contenido de nitrogeno" en el ' anillo hetero con contenido de nitrogeno que puede tener sustituyentes" formado por R^3 y R^4 junto con los atomos de nitrogeno adyacentes, incluyen un anillo hétero con contenido de nitrógeno de 5 a 7 miembros, el cual contiene por lo menos un atomo de nitrogeno además de los atomos de carbono y puede contener de 1 a 3 heteroatomos seleccionado entre atomos de nitrogeno, azufre y oxigeno Los "anillos hetero con contenido de nitrogeno", con preferencia son piperidina, morfolina, tiomorfolina, piperazina, pirrolidina, etc

Como los "sustituyentes" en los "anillos hetero con contenido de nitrogeno que pueden tener sustituyentes", pueden usarse aquellos ejemplificados como "sustituyentes" en los antes mencionados "grupos

1031
1030

heterocíclicos aromáticos de 5 a 10 miembros que puede tener sustituyentes" La cantidad de sustituyentes oscila, por ejemplo, entre 1 y 5, con preferencia, de 1 a 3 Cuando la cantidad de sustituyentes es 2 o mas, cada uno de los sustituyentes puede ser el mismo u otro diferente

El "acilo", con preferencia, formilo, carboxi, carbamoilo, alquilo C_{1-6} opcionalmente halogenado, alquilo C_{1-6} -carbonilo (por ejemplo, acetilo, etc), alcoxi C_{1-6} -carbonilo (por ejemplo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo propoxicarbonilo, tert-butoxicarbonilo, etc), arilo C_{6-14} -carbonilo que puede tener sustituyentes (por ejemplo, benzoilo, 1-naftoilo, 2-naftoilo, etc), ariloxi C_{6-14} - carbonilo que puede tener sustituyentes (por ejemplo, feniloxicarbonilo, 1-naftiloxicarbonilo, 2-naftiloxicarbonilo, etc), aralquiloxi C_{7-19} -carbonilo que puede tener sustituyentes (por ejemplo, benciloxicarbonilo, fenetiloxicarbonilo, etc), un anillo hétero de 5 a 6 miembros-carbonilo que puede tener sustituyentes (por ejemplo, nicotinoilo, etc), mono-alquilo C_{1-6} -carbamoilo (por ejemplo, metilcarbamoilo, etilcarbamoilo, etc), di- alquilo C_{1-6} -carbamoilo (por ejemplo, dimetilcarbamoilo, dietilcarbamoilo, etilmetilcarbamoilo, etc), arilo C_{6-14} -carbamoilo que puede tener sustituyentes (por ejemplo, fenilcarbamoilo, 4-metoxifenilcarbamoilo, 3,4-dimetoxifenilcarbamoilo, etc), anillo heteroaromatico-carbamoilo que puede tener sustituyentes (por ejemplo, 2-piridinilcarbamoilo, 2-quinolinilcarbamoilo etc), alquilsulfonilo C_{1-6} opcionalmente halogenado (por ejemplo, metilsulfonilo, etc), arilsulfonilo C_{6-14} que puede tener sustituyentes (por ejemplo, fenilsulfonilo etc), etc

1032
1031

Aqui, como "alquilo C_{1-6}-carbonilo opcionalmente halogenado" y "aralquil-sulfonilo $C_{7\,19}$ opcionalmente halogenado" pueden usarse aquellos ejemplificados como "sustituyentes" en el antes mencionado "aralquilo C_{7-19} que puede tener sustituyentes"

Como "arilo C_{6-14}-carbonilo que puede tener sustituyentes", es posible usar los "sustituyentes" en el antes mencionado "amino cíclico saturado, de 5 a 7 miembros que puede tener sustituyentes"

Como "ariloxi C_{6-14}-carbonilo que puede tener sustituyentes", "aralquiloxi $C_{7\,19}$-carbonilo que puede tener sustituyentes", "anillo hetero de 5 a 6 miembros-carbonilo que puede tener sustituyentes", "anillo heteroaromatico-carbomoilo que puede tener sustituyentes" y "arilsulfonilo C_{6-14} que puede tener sustituyentes", aquellos ejemplificados como "sustituyentes" en los antes mencionados "grupos de hidrocarburos que pueden tener sustituyentes" pueden ser empleados

Como "arilo C_{6-14}-carbamoilo que puede tener sustituyentes", pueden emplearse aquéllos ejemplificados como "sustituyentes" en el antes mencionado "grupo aromatico que puede tener sustituyentes"

Los ejemplos del antes referido "acilamino" incluyen amino que esta sustituido por 1 o 2 del antes referido "acilo" Con preferencia, es posible mencionar acilamino de las formulas , $-NR^5-COR^6$, $-NR^5-COOR^{6a}$, $-NR^5-SO_2R^{6a}$, $-NR^5-CONR^{6a}R^{6b}$, $-PO(-OR^5)-OR^6$, o $-PO_2-R^6$ donde R^5 es un atomo de hidrogeno o alquilo C_{1-6}, R^6 tiene el mismo significado que se

confiriera al R^3 antes mencionado, R^{6a} tiene el mismo significado que se confiriera al R^{3a} antes mencionado, y R^{6b} tiene el mismo significado que se confiriera al R^4

Como "alquilo C_{1-6}" para R^5, se pueden mencionar los mismos que para "alquilo C_{1-6}" anterior con referencia a R^4

El "acilamino" es, con preferencia formilamino, alquilo C_{1-6} opcionalmente halogenado carboxamida (por ejemplo, metilcarboxamida, trifluometilcarboxamida, isopropilcarboxamida, etc), arilo C_{6-14}-carboxamida, que puede tener sustituyentes (por ejemplo, fenilcarboxamida, 2-metoxifenilcarboxamida, 4-metoxifenilcarboxamida, etc), N-(arilo C_{6-14}-carbonilo que puede tener sustituyentes)-N-alquilamino C_{1-6} (por ejemplo, N-4-metoxibenzoil-N-metilamino, etc), aralquilo C_{7-19}- carboxamida que puede tener sustituyentes (por ejemplo, bencilcarboxamida, etc), anillo heteroaromatico-carboxamida que puede tener sustituyentes (por ejemplo, benzotiofen-2-il-carboxamida, etc), alcoxi C_{1-6} opcionalmente halogenado-carboxamida (por ejemplo, metoxicarboxamida, etoxicarboxamida, propoxicarboxamida, butoxicarboxamida, etc), arilamino C_{6-14}-carbonilamino que puede tener sustituyentes (por ejemplo, fenilaminocarbonilamino, etc), alquilsulfonilamino C_{1-6} opcionalmente halogenado (por ejemplo, metilsulfonilamino, trifluometilsulfonilamino, etilsulfonilamino, etc), arilsulfonilamino C_{6-14} que puede tener sustituyentes (por ejemplo, 4-metoxifenil-sulfonilamino, etc)

Aqui, como "sustituyentes" "arilo C_{6-14}-carboxamida que puede tener sustituyentes", "N-(arilo C_{6-14}-carbonilo que puede tener sustituyentes)-N-arilquilamino C_{1-6}", "aralquilo C_{7-19}-carboxomida que puede tener sustituyentes", "anillo heteroaromatico-carboxamida que puede tener sustituyentes", 'arilamino C_{6-14}-carbonilamino que puede tener sustituyentes" y "arilsulfonilamino C_{6-14} que puede tener sustituyentes", pueden mencionarse aquellos ejemplificados como "sustituyentes" en el antes mencionado "aralquilo $C_{7\,19}$ que puede tener sustituyentes" La cantidad de sustituyentes oscila, por ejemplo, de 1 a 5, con preferencia de 1 a 3 Cuando la cantidad de sustituyentes es 2 o mas, cada uno de los sustituyentes pueden ser iguales o diferentes

Los ejemplos del antes referido "aciloxi" incluyen oxi sustituido por uno del antes referido "acilo" Con preferencia, pueden mencionarse los aciloxi de las fórmulas -O-COR^7, -o-COOR^7, -o-CONHR^7, -PO(OH)-OR^7 o $-PO_2$-R^7 donde R^7 tiene el mismo significado que se confiriera al R^3 anterior

El "aciloxi" es, con preferencia, alquilo C_{1-6} opcionalmente halogenado-carboniloxi (por ejemplo, acetoxi, propanoiloxi, etc), arilo C_{6-14} -carboniloxi que puede tener sustituyentes (por ejemplo, benzoiloxi, 4-metoxibenzoiloxi, etc), alcoxi C_{1-6} opcionalmente halogenado-carboniloxi (por ejemplo, metoxicarboniloxi, trifluometoxicarboniloxi, etoxicarboniloxi, propoxicarboniloxi, butoxicarboniloxi, etc), mono-alquilo C_{1-6}-carbamoiloxi (por ejemplo, metilcarbamoiloxi, etilcarbamoiloxi, etc), di-alquilo C_{1-6}-carbamoiloxi (por ejemplo,

dimetilcarbamoiloxi, dietilcarbamoiloxi, etc), arilo C_{6-14}-carbamoiloxi que puede tener sustituyentes (por ejemplo, fenilcarbamoiloxi, naftilcarbamoiloxi, etc), nicotiniloxi, etc

Como "sustituyentes" en "arilo C_{6-14}-carboniloxi que puede tener sustituyentes" y "arilo C_{6-14}-carbamoiloxi que puede tener sustituyentes", pueden emplearse aquéllos ejemplificados como "sustituyentes" en el antes referido "aralquilo C_{7-19} que puede tener sustituyentes" La cantidad de sustituyentes es, por ejemplo, de 1 a 5, con preferencia de 1 a 3 Cuando la cantidad de sustituyentes es 2 o mas, cada uno de los sustituyentes puede ser igual o diferente

Los ejemplos de los "grupos heterocíclicos no aromáticos de 5 a 7 miembros que pueden tener sustituyentes", que son "sustituyentes" en el "grupo cíclico que puede tener sustituyentes" para Ar^1, incluyen 4,5-dihidro-1,3-oxazol-2-ilo, 4,5-dihidro-1,3-tiazol-2-ilo, 4,5-dihidro-1H-2-imidazolilo Como "sustituyentes" en los "grupos heterocíclicos no aromaticos de 5 a 7 miembros que pueden tener "sustituyentes", aquellos ejemplificados como "sustituyentes" en el antes citado "amino cíclico saturado de 5 a 7 miembros que puede tener sustituyentes" pueden ser empleados

Como "acilo", aciloxi" y "acilamino", que son "sustituyentes" en el grupo cíclico que puede tener sustituyentes" para Ar^1, pueden emplearse aquellos ejemplificados como "sustituyentes" en los antes mencionados "grupos heterocíclicos aromáticos de 5 a 10 miembros que pueden tener

sustituyentes"

El grupo aromático para Ar^1 "grupo de hidrocarburos C_{6-14} aromaticos monociclico o policiclico condensado (preferentemente fenilo, etc), "un grupo formado por remoción de un atomo de hidrogeno opcional de un ensamble de anillo aromatico donde 2 o 3 grupos de hidrocarburos C_{6-14} aromaticos monocílico o policiclico condensado están enlazados directamente por enlaces simples (preferentemente, 2-, 3- o 4-bifenililo, etc)"

Los "sustituyentes" en el "grupo aromático que puede tener sustituyentes" para Ar^1 son, con preferencia atomos de halogeno (con preferencia fluor, cloro y bromo, etc), nitro, alquilendioxi C_{1-3} (con preferencia metilendioxi, etc), alquilo C_{1-6} opcionalmente halogenado (con preferencia, metilo, etilo, propilo, trifluometilo, etc), hidroxi- alquilo C_{1-6} (con preferencia hidroximetilo, etc), cicloalquilo C_{3-6} opcionalmente halogenado (con preferencia ciclohexilo, etc), alcoxi C_{1-6} opcionalmente halogenado (con preferencia metoxi, etc), alquiltio C_{1-6} opcionalmente halogenado (con preferencia metiltio, etc), hidroxi, aralquiloxi C_{7-19} que puede tener sustituyentes (con preferencia benciloxi, 4-metoxibenciloxi, etc), ariloxi C_{6-14} que puede tener sustituyentes (con preferencia feniloxi, 4-metoxifeniloxi, etc), amino, mono- alquilamino C_{1-6} (con preferencia metilamino, etc), di- alquilamino C_{1-6} (con preferencia dimetilamino, etc), amino ciclico de 5 a 7 miembros saturado, que puede tener sustituyentes y que puede estar condensado con un anillo de benceno (con preferencia 1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-ilo, etc), grupos heterociclicos no

aromaticos, de 5 a 7 miembros, que pueden tener sustituyentes (con preferencia 4,5-dihidro-1,3-oxazol-2-ilo, etc), formilo, carboxi, arilo C_{6-14}-carbonilo que puede tener sustituyentes (con preferencia benzoilo, etc), arilo C_{6-14}-carbamoilo que puede tener sustituyentes (con preferencia, fenilcarbamoilo, 4-metoxifenilcarbamoilo, 3,4-dimetoxifenilcarbamoilo, etc), anillo heteroaromatico-carbamoilo que puede tener sustituyentes (con preferencia 2-piridinilcarbamoilo, 2-quinolinilcarbamoilo, etc), alcoxi C_{1-6}-carbonilo (con preferencia metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, etc), alquilo C_{1-6} opcionalmente halogenado -carboxamida (con preferencia metilcarboxamida, trifluometilcarboxamida, isopropilcarboxamida, etc), arilo C_{6-14}-carboxamida que puede tener sustituyentes (con preferencia fenilcarboxamida, 2-metoxifenilcarboxamida, 4-metoxifenilcarboxamida, etc), aralquilo C_{7-19}-carboxamida que puede tener sustituyentes (con preferencia bencilcarboxamida, etc), anillo heteroaromatico-carboxamida que puede tener sustituyentes (con preferencia, benzotiofen-2-il-carboxamida, eta), N-(arilo C_{6-14}- carbonilo que puede tener sustituyentes)-N-alquilamino C_{1-6} (con preferencia N-4-metoxibenzoil-N-metilamino, etc), arilamino C_{6-14}-carbonilamino que puede tener sustituyentes con preferencia fenilaminocarbonilamino, etc), arilsulfonilamino C_{6-14} que puede tener sustituyentes (con preferencia 4-metoxifenilsulfonilamino, etc), arilo C_{6-14} - carboniloxi que puede tener sustituyentes (con preferencia 4-metoxibenzoiloxi, etc), oxo, etc

Ar^1 es, con preferencia, fenilo o bifenililo (con preferencia, 4-

bifenililo), pudiendo tener cada uno de los cuales de 1 o 2 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en atomos de halógen (con preferencia, flúor, cloro, bromo, etc), nitro, alquilendioxi C_{1-3} (con preferencia metilendioxi, etc), alquilo C_{1-6} opcionalmente halogenado (con preferencia metilo, etilo, propilo, trifluorometilo, etc), hidroxi-alquil C_{1-6} (con preferencia hidroximetilo, etc), cicloalquilo C_{3-6} opcionalmente halogenado (con preferencia ciclohexilo, etc), alcoxi C_{1-6} opcionalmente halogenado (con preferencia metoxi, etc), alquiltio C_{1-6} opcionalmente halogenado (con preferencia metiltio, etc) hidroxi, aralquiloxi $C_{7\,19}$ que puede tener sustituyentes (con preferencia benciloxi, 4-metoxibenciloxi, etc), ariloxi C_{6-14} que puede tener sustituyentes (con preferencia feniloxi, etc), amino, mono-alquilamino C_{1-6} (con preferencia metilimino, etc), di-alquilamino C_{1-6} (con preferencia dimetilamino, etc), amino cíclico, saturado, de 5 a 7 miembros que puede tener sustituyentes y que puede estar condensado con un anillo de benceno (con preferencia 1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-ilo, etc), grupos heterocíclicos no aromaticos, de 5 a 7 miembros, que pueden tener sustituyentes (con preferencia 4,5-dihidro-1,3-oxazol-2-ilo, etc), formilo, carboxi, arilo C_{6-14} -carbonilo que puede tener sustituyentes (con preferencia benzoilo, eta), arilo C_{6-14}- carbamoilo que puede tener sustituyentes (con preferencia, fenilcarbamoilo, 4-metoxifenilcarbamoilo, 3,4-dimetoxifenilcarbamoilo, etc), anillo heteroaromatico-carbamoilo que puede tener sustituyentes (por ejemplo, 2-pridinilcarbamoilo, 2-quinolinilcarbomoilo, etc), alcoxi C_{1-6}-carbonilo (con preferencia metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, etc), alquilo C_{1-6} opcionalmente halogenado-carboxamida (con preferencia, metilcarboxamida, trifluometilcarboxamida, isopropilcarboxamida, etc),

arilo C_{6-14}-carboxamida que puede tener sustituyentes (con preferencia, fenilcarboxamida, 2-metoxifenilcarboxamida, 4-metoxifenilcarboxamida, etc), aralquilo C_{7-19}-carboxamida que puede tener sustituyentes (con preferencia bencilcarboxamida, etc), anillo heteroromatico-carboxamida que puede tener sustituyentes (con preferencia, benzotiofen-2-il-carboxamida etc), N-(arilo C_{6-14}- carbonilo que puede tener sustituyentes)-N-alquilamino C_{1-6} (con preferencia, N-4-metoxibenzoil-N-metilamin , etc), arilamino C_{6-14}-carbonilamino que puede tener sustituyentes (con preferencia fenilaminocarbonilamino, etc), arilsulfonilamino C_{6-14} que puede tener sustituyentes (con preferencia, 4-metoxifenilsulfonilamino, etc), y arilo C_{6-14}- carboniloxi que puede tener sustituyentes (con preferencia 4-metoxibenzoiloxi, etc)

Ar^1 es, con mayor preferencia, fenilo, bifenililo (con preferencia, 4-bifenililo), pudiendo tener cada uno de los cuales 1 o 2 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en aralquiloxi C_{7-19} que puede tener sustituyentes (con preferencia benciloxi, 4-metoxibenciloxi, etc), ariloxi C_{6-14} que puede tener sustituyentes (con preferencia feniloxi, etc), arilo C_{6-14} -carbonilo que puede tener sustituyentes (con preferencia, benzoilo, etc), arilo C_{6-14} -carbomoilo que puede tener sustituyentes (con preferencia fenilcarbamoilo, 4- metoxifenilcarbamoilo, 3,4-dimetoxifenilcarbamoilo, etc), anillo heteroaromatico-carbamoilo que puede tener sustituyentes (por ejemplo, 2-piridinilcarbamoilo, 2-quinolinilcarbamoilo, etc), arilo C_{6-14} -carboxamida que puede tener sustituyentes (con preferencia fenilcarboxamida, 2-metoxifenilcarboxamida, 4-metoxifenilcarboxamida, etc), aralquilo C_{7-19} -carboxamida que puede tener sustituyentes (con

1040
1039

preferencia bencilcarboxamida, etc), anillo heteroaromatico-carboxamida (con preferencia, benzotiofen-2-il-carboxamida, etc), N-(arilo C_{6-14} - carbonilo que puede tener sustituyentes)-N- alquilamino C_{1-6} (con preferencia N-4- metoxibenzoil-N-metilamino, etc), arilamino C_{6-14} - carbonilamino que puede tener sustituyentes (con preferencia, fenilaminocarbonilamino, etc), arilsulfonilamino C_{6-14} que puede tener sustituyentes (con preferencia 4-metoxifenilsulfonilamino, etc), y arilcarboniloxi C_{6-14} que puede tener sustituyentes (con preferencia, 4-metoxibenzoiloxi, etc)

El "espaciador que tiene una cadena principal de 1 a 6 atomos" para X e Y se refiere a un espacio en el que estan enlazados de 1 a 6 átomos Aqui, la "cantidad de átomos en la cadena principal" se cuenta de manera tal que los átomos de la cadena principal se mantengan en un minimo Por ejemplo, el numero de átomos del 1,2-ciclopentileno se cuenta como 2, y la cantidad de atomos de 1,3-ciclopentileno se cuenta como 3

Los ejemplos del "espaciador que tiene una cadena principal de 1 a 6 atomos" incluyen un grupo bivalente que consiste en 1 a 3 especies seleccionadas entre -O-, -S-, -CO-, -SO-, $-SO_2-$, $-NR^8-$ (R^8 es un átomo de hidrogeno, alquilo C_{1-6} opcionalmente halogenado, alquilo C_{1-6} –carbonilo opcionalmente halogenado, alquilsulfonilo C_{1-6} opcionalmente halogenado), grupos de hidrocarburos no cicIicos, bivalentes C_{1-6} que pueden tener sustituyentes, y grupos de hidrocarburos no aromaticos mono-ciclicos, bivalentes C_{5-8}

1044
1040

Aqui, como alquilo C_{1-6} opcionalmente halogenado", pueden emplearse aquellos ejemplificados como "sustituyentes" en el antes mencionado "grupo aromatico que puede tener sustituyentes"

Como "alquilo C_{1-6} opcionalmente halogenado-carbonilo" y 'alquilsulfonilo C_{1-6} opcionalmente halogenado", es posible emplear aquéllos ejemplificados como "sustituyentes" en el antes mencionado "aralquilo C_{7-19} que puede tener sustituyentes"

Los ejemplos de los "grupos de hidrocarburos no ciclicos, bivalentes C_{1-6}" en los "grupos de hidrocarburos no ciclicos, bivalentes C_{1-6} que pueden tener sustituyentes" incluyen

(1) alquileno C_{1-6} (por ejemplo – CH_2 - , - $(CH_2)_2$- , -$(CH_2)_3$- , - $(CH_2)_4$- -$(CH_2)_3$-, -$(CH_2)_6$-, -$CH(CH_3)$-,-$C(CH_3)_2$-, -$(CH(CH_3))_2$- - $(CH_2)_2C(CH_3)_2$-, -$(CH_2)_3C(CH_3)_2$-, etc),

(2) alquenileno C_{2-6} (por ejemplo, - CH=CH- , - CH_2- CH=CH- , - $C(CH_2)_2$-CH=CH-, -CH_2-CH=CH-CH_2-, -CH_2-CH_2-CH=CH-, -CH=CH-CH=CH- , -CH=CH-CH_2- CH_2-CH_2- , etc) ,

(3) alquinileno C_{2-6} (por ejemplo, - C°C- , - CH_2 – C°C - , -CH_2 – C°C-CH_2-CH_2- , etc)

cada uno de los cuales puede tener de 1 a 5, con preferencia de 1 a 3, atomos de halogeno (por ejemplo, fluor, cloro, bromo, yodo, etc)

1042
1041

Como los "grupos de hidrocarburos no aromaticos mono-cicIicos, bivalentes C_{5-8}", por ejemplo pueden mencionarse los grupos bivalentes formados mediante la eliminación de dos átomos de hidrogeno opcionales del cicloalcano C_{5-8} o del cicloalqueno C_{5-8} Los ejemplos concretos incluyen 1,2-ciclopentileno, 1,3-ciclopentileno, 1,2-ciclohexileno, 1,3-ciclohexileno, 1,4-ciclohexileno, 1,2-cicloheptileno, 1,3-cicloheptileno, 1,4-cicloheptileno, 3-ciclohexen-1,4-ileno, 3-ciclohexen-1,2-ileno, 2,5-ciclohexadien-1,4-ilano Se prefiere en especial el cicloalquileno C_{5-8}

El "espaciador que tiene una cadena principal de 1 a 6 atomos", con preferencia, es un grupo bivalente que consiste en 1 a 3 especies seleccionadas entre -O-, -S-, -CO-, -SO-, $-SO_2-$, $-NR^8-$ (R^8 tiene el mismo significado que se describiera con anterioridad) y grupos de hidrocarburos no cicIicos C_{1-6} bivalentes, opcionalmente halogenados

Los ejemplos preferidos del "espaciador que tiene una cadena principal de 1 a 6 atomos" incluyen

(1) alquileno C_{1-6} (por ejemplo, $-CH_2-$, $-(CH_2)_2-$, $-(CH_2)_3-$, $-(CH_2)_4-$, $-(CH_2)_5-$, $-(CH_2)_6-$, $-CHCH_3-$, $-C(CH_3)_2-$, $-CH(CF_3)-$, $-(CH(CH_3))_2-$, $-(CF_2)_2-$, $-(CH_2)_2C(CH_3)_2-$, $-(CH_2)_3C(CH_3)_2-$, etc),

(2) alquenileno C_{2-6} (por ejemplo, -CH=CH-, $-CH_2-CH=CH-$, $-CH_2-CF=CH-$, $-C(CH_3)_2-CH=CH-$, $-CH_2-CH=CH-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-CH=CH-$, $-CH=CH-CH-CH-$, $-CH=CH-CH_2-CH_2-CH_2-$, etc) ,

(3) alquinileno C_{2-6} (por ejemplo, -C°C-, $-CH_2-C°C-$, $-CH_2-C°C-CH_2-CH_2-$, etc) ,

(4) $-(CH_2)_{w1}O(CH_2)_{w2}-$, $-(CH_2)_{w1}S(CH_2)_{w2}-$,
$-(CH_2)_{w1}CO(CH_2)_{w2}-$, $-(CH_2)_{w1}SO(CH_2)_{w2}-$,
$-(CH_2)_{w1}SO_2(CH_2)_{w2}-$, $-(CH_2)_{w1}NR^8(CH_2)_{w2}-$,

(5) $-(CH_2)_{w3}CONR^8(CH_2)_{w4}-$, $-(CH_2)_{w3}NR^8CO(CH_2)_{w4}-$,
$-(CH_2)_{w3}SO_2NR^8(CH_2)_{w4}-$, $-(CH_2)_{w3}NR^8SO_2(CH_2)_{w4}-$,
$-(CH_2)_{w3}COO(CH_2)_{w4}$,

(6) $-(CH_2)_{w5}NR^8CONR^8(CH_2)_{w6}-$,

donde R^8 tiene el mismo significado que se definiera con anterioridad, R^{8b} tiene el mismo significado que R^8, w_1 y w_2 es un numero entero comprendido entre 0 y 5, y $w_1 + w_2$ es 0 a 5, w_3 y w_4 es un numero entero comprendido entre 0 y 4, y $w_3 + w_4$ es 0 a 4, w_5 y w_6 es un numero entero comprendido entre 0 y 3, y $w_5 + w_6$ es 0 a 3

El "espaciador que tiene una cadena principal de 1 a 6 atomos" para X, es con preferencia $-(CH_2)_{w1}O(CH_2)w_2-$ (simbolos que tienen el mismo significado anterior), $-CONR^{8c}-$, $-NR^{8c}CO-$, -CH-CH-$CONR^{8c}-$, $-SO_2NR^{8c}-$ (R^8 es un atomo de hidrogeno o alquilo C_{1-6}), con mayor preferencia – $CONR^{8c}-$, $-NR^{8c}CO-$, -CH-CH-$CONR^{8c}-$, $-SO_2NR^{8c}-$ (R^8 tiene el mismo significado brindado anteriormente)

1044
1043

El "espaciador que tiene una cadena principal de 1 a 6 atomos" para Y esta representado, con preferencia, por grupos de hidrocarburos no ciclicos bivalentes C_{1-6} opcionalmente halogenados, -$(CH_2)_{w3}CONH(CH_2)_{w4}$-, -$(CH_2)_{w3}COO(CH_2)_{w4}$- (simbolos que tienen el mismo significado antes explicado), con mayor preferencia alquileno C_{1-3} (por ejemplo, -CH_2-, -$(CH_2)_2$-, -$(CH_2)_3$-, etc) -$(CH_2)_{w3}CONH(CH_2)_{w4}$-, -$(CH_2)_{w3}COO(CH_2)_{w4}$- (simbolos que tienen el mismo significado antes explicado), con especial preferencia alquileno C_{1-3} (por ejemplo, -CH_2-, -$(CH_2)_2$-, - $(CH_2)_3$-, etc), etc

Como "sustituyentes" y "anillos aromaticos monociclicos" en los "anillos aromaticos monociclicos que pueden estar condensados con anillos no aromaticos de 4 a 8 miembros y que pueden tener otros sustituyentes" para Ar, pueden emplearse aquellos ejemplificados como "sustituyentes" y 'grupo ciclico" en el "grupo cíclico que puede tener sustituyentes" para el grupo Ar^1 La cantidad de sustituyentes es, por ejemplo, de 1 a 5, con preferencia, de 1 a 3 Cuando la cantidad de sustituyentes es 2 o mas, cada uno de los sustituyentes puede ser el mismo o diferente

Los sustituyentes, con preferencia, son formilo, alquilo C_{1-6} opcionalmente halogenado-carbonilo, alquilsulfonilo C_{1-6} opcionalmente halogenado, etc

Aqui, como "alquilo C_{1-6} opcionalmente halogenado-carbonilo" y 'alquilsulfonilo C_{1-6} opcionalmente halogenado" pueden usarse aquellos

ejemplificados como "sustituyentes" en "aralquilo C_{7-19} que puede tener sustituyentes , respectivamente

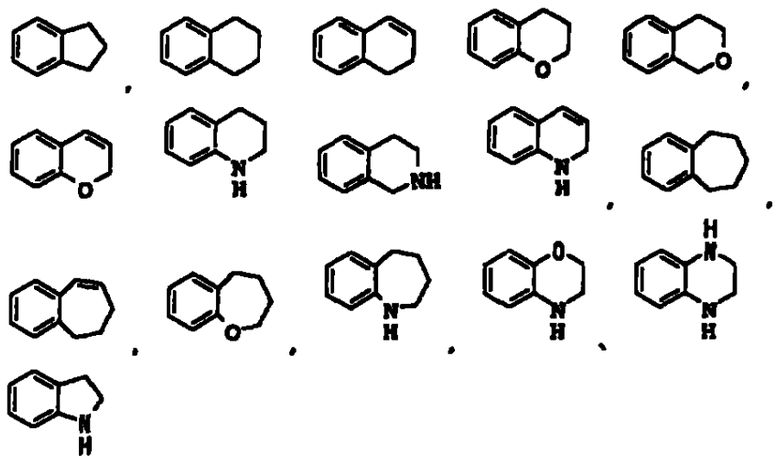
Los ejemplos de "los anillos no aromaticos de 4 a 8 miembros" en los "anillos aromaticos monociclicos que pueden estar condensados con los anillos no aromaticos de 4 a 8 miembros y que pueden tener otros sustituyentes" incluyen anillos de hidrocarburos no aromaticos monociclicos C_{4-8}, anillos hetero no aromaticos monociclicos de 4 a 8 miembros

Los Ejemplos de los "anillos de hidrocarburos no aromaticos monociclicos C_{4-8}" incluyen cicloalcano C_{4-8} y cicloalqueno C_{4-8} Los ejemplos concretos incluyen ciclobutano, ciclopentano, ciclohexano, cicloheptano, ciclooctano, ciclopenteno, ciclohexeno, ciclohepteno En especial se prefieren, ciclopentano, ciclohexano, ciclobutano, etc

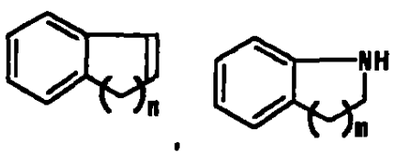
Los ejemplos de los "anillos hetero no aromaticos monociclicos de 4 a 8 miembros" incluyen azetidina, pirrolidina, pirrolina, pirazolidina, 2- o 3-pirazolina, imidazolina, piperidina, piperazina, azepina, azocano, oxano, oxina, oxepano, oxazolidina, 2-oxazolina, tiazolidina, 2-tioazolina, morfolina, tiomorfolina

Con respecto a Ar, los ejemplos concretos de "anillos aromaticos monociclicos que pueden estar condensados con anillos no aromaticos de 4 a 8 miembros y que pueden tener otros sustituyentes" incluyen

1046
1045

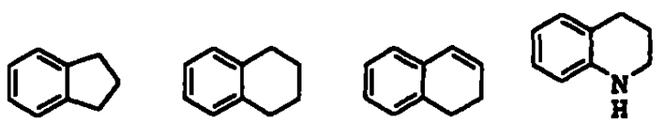


Ar es con preferencia benceno, piridina, o anillos de las formulas



en la cual ------ es un enlace simple o enlace doble, m y n, cada uno de ellos es un numero entero comprendido entre 1 a 4

Ar es, con mayor preferencia, benceno, piridina, anillos de las formulas



1044
1046

Los ejemplos de "alquilo C_{1-6}" en el "alquilo C_{1-6} que puede tener sustituyentes" incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, is butilo, sec-butilo, tert-butilo, pentilo, hexilo Se prefieren en especial, metilo, etilo, propilo, etc

Los ejemplos de los "sustituyentes' en el "alquilo C_{1-6} que pueden tener sustituyentes" incluyen un atomo de halogeno (por ejempl , fluor, cloro, bromo, yodo, etc), alquilendioxi C_{1-3} (por ejemplo, metilendioxi, etilendioxi etc), nitro, ciano, cicloalquilo C_{3-6} opcionalmente halogenado alcoxi C_{1-6} opcionalmente halogenado, alquiltio C_{1-6} opcionalmente halogenado, hidroxi, amino, mono-alquilamino C_{1-6} (por ejemplo, metilamino, etilamino, propilamino, isopropilamino, butilamino, etc), di-alquilamino C_{1-6} (por ejemplo, dimetilamino, dietilamino, dipropilamino, dibutilamino, etilmetilamino, etc), formilo, carboxi, carbamoilo, tiocarbamoilo, alquilo C_{1-6} opcionalmente halogenado-carbonilo, alcoxi C_{1-6} opcionalmente halogenado -carbonilo (por ejemplo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, propoxicarbonilo, tert-butoxicarbonilo, etc), mono-alquilo C_{1-6} -carbamoilo (por ejemplo, metilcarbamoilo, etilcarbamoilo, etc), di-alquilo C_{1-6} - carbamoilo (por ejemplo, dimetilcarbamoilo, dietilcarbamoilo, etilmetilcarbamoilo etc), alquilsulfonilo C_{1-6} opcionalmente halogenado, formilamino, alquilo C_{1-6} opcionalmente halogenado -carboxamida, alcoxi C_{1-6} -carboxamida (por ejemplo, metoxicarboxamida, etoxicarboxamida, propoxicarboxamida, butoxicarboxamida, etc), alquilsulfonilamino C_{1-6} (por ejemplo, metilsulfonilamino, etilsulfonilamino, etc), alquilo C_{1-6}-carboniloxi (por ejemplo, acetoxi, propanoiloxi, etc), alcoxi C_{1-6} -carboniloxi (por ejemplo,

1048
1047

metoxicarboniloxi, etoxicarboniloxi, propoxicarboniloxi, butoxicarboniloxi, etc), mono-alquilo C_{1-6}-carbamoiloxi (por ejemplo, metilicarbamoiloxi, etilcarbamoiloxi, etc), di-alquilo C_{1-6} -carbamoiloxi (por ejemplo, dimetilcarbamoiloxi, dietilcarbamoiloxi, etc), y grupos aromaticos que pueden tener sustituyentes La cantidad de sustituyentes oscila, por ejemplo, de 1 a 5, con preferencia de 1 a 3 Cuando la cantidad de sustituyentes es 2 o mas, cada uno de los sustituyentes puede ser igual o diferente

Aqui como "cicloalquilo C_{3-6} opcionalmente halogenado", "alcoxi C_{1-6} opcionalmente halogenado" y "alquiltio C_{1-6} opcionalmente halogenado", pueden emplearse aquellos ejemplificados como "sustituyentes" en el antes mencionado "grupo ciclico que puede tener sustituyentes"

Como "alquilo C_{1-6} opcionalmente halogenado-carbonilo" "alquilsulfonilo C_{1-6} opcionalmente halogenado" y "alquilo C_{1-6} opcionalmente halogenado-carboxamida", pueden emplearse aquellos ejemplificados como "sustituyentes" en el antes mencionado "aralquilo C_{7-19} que puede tener sustituyentes"

Como "grupos aromaticos que pueden tener sustituyentes", pueden emplearse aquellos ejemplificados en el antes referido Ar^1

Los ejemplos de "anillos hetero con contenido de nitrogeno" en los "anillos hetero con contenido de nitrógeno que pueden tener sustituyentes"

1049
1048

formados por R^1 y R^2 junto con el atomo de nitrogeno adyacente, incluyen anillos hetero con contenido de nitrogeno, de 3 a 8 miembros, los cuales contienen por lo menos un atomo de nitrogeno ademas de los atomos de carbono y que contienen, ademas 1a 3 heteroatomos seleccionados entre l s atomos de nitrógeno, azufre y oxigeno Los ejemplos concretos que pueden mencionarse incluyen azinidina, azetidina, morfolina, tiomorfolina, piperidina, piperazina, pirrolidina, hexometilen-imina, heptametilen-imina, hexahidropirimidina, 1,4-diazepan, 4,5-dihidro-imidazol, y sus aminas ciclicas insaturadas (por ejemplo, 1,2,5,6-tetrahidropiridina, etc) Se prefieren en especial, morfolina, piperidina, piperazina, pirrolidina

Como "sustituyentes" en los "anillos hetero con contenido de nitrogeno que puede tener sustituyentes", por ejemplo, pueden utilizarse aquellos ejemplificados como "sustituyentes" en el antes mencionado ' amino ciclico saturado, de 5 a 7 miembros que puede tener sustituyentes" La cantidad de sustituyentes oscila, por ejemplo, de 1 a 5, con preferencia de 1 a 3 Cuando la cantidad de sustituyentes es 2 o mas, cada uno de los sustituyentes puede ser el mismo o diferente

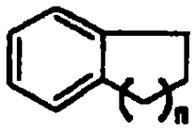
R^1 y R^2 con preferencia, son alquilo C_{1-6}, con mayor preferencia, metilo, etilo, propilo, etc

Tambien resulta preferible que R^1 y R^2, junto con el atomo de nitrogeno adyacente, formen pipendino, pirrolidin-1-ilo, piperazin-1-ilo etc

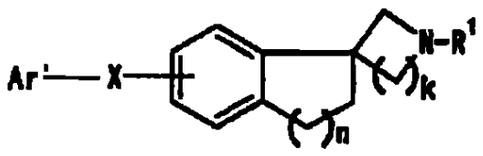
1060
1049

Y, resulta preferible que por lo menos uno de los siguientes, —R^1 o R^2— sea alquilo C_{1-6} que puede tener sustituyentes Se prefiere en especial que R^1 y R^2 —ambos— sean alquilo C_{1-6} que puede tener sustituyentes

R^2 puede formar un anillo espiro junto con Ar Por ejemplo, Ar es un anillo de la fórmula

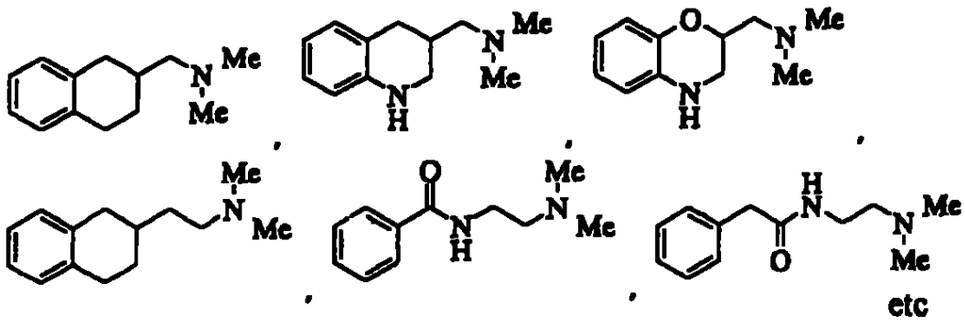


en la cual n es un numero entero comprendido entre 1 y 4, e Y es metileno, R^2 puede formar un anillo espiro junto con Ar Los ejemplos del anillo espiro incluyen

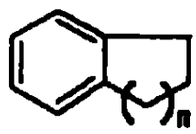


donde k (Ar y N del anillo estan unidos mediante -$(CH_2)_k$-) es un numero entero comprendido entre de 1 a 4, y los otros simbolos tienen el mismo significado que se definiera con anterioridad

En la formula (I), los ejemplos preferidos de la formula estructural parcial Ar-Y-N(R^1)R^2 (los simbolos tienen los mismos significados que se definieran anteriormente) incluyen



Entre los compuestos de la fórmula (I), un compuesto en el cual Ar es un grupo de la formula



en la cual ----- es un enlace simple o enlace doble, n es un numero entero de 1 a 4,

(excluyendo N-[2-(N,N-dimetilamino)metil-6-tetralinil]-4-bifenililcarboxamida), o sea un compuesto de la fórmula (I') (excluyendo N-[2-(N,N-dimetilamino)metil-6-tetralinil]-4-bifenililcarboxamida), es un compuesto nuevo

Los ejemplos preferidos del compuesto de la fórmula (I') incluyen el compuesto de la formula (I') y el compuesto de la formula (I")

Los ejemplos de las sales del compuesto (I) o (I') incluyen las sales con bases inorganicas, sales de amonio, sales con bases organicas, sales

con ácidos inorganicos, sales con acidos organicos y las sales con aminoacidos básicos o acidos

Los ejemplos preferidos de las sales con bases inorganicas incluyen las sales de metales alcalinos, tales como las sales de sodio y las sales de potasio, las sales de metales alcalinotérreos, tales como las sales de calcio, las sales de magnesio, las sales de bario, y las sales de aluminio

Los ejemplos preferidos de sales con bases organicas incluyen las sales con trimetilamina, trietilamina, piridina, picolina, etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, diciclohexilamina, N,N-dibenciletilendiamina

Los ejemplos preferidos de las sales con ácidos inorganicos incluyen sales con acido clorhidrico, acido bromhidrico, acido nitrico, acido sulfurico, acido fosfórico

Los ejemplos preferidos de las sales con acidos organicos incluyen las sales con acido formico, acido acetico, acido trifluoacetico, acido fumarico, acido oxalico, acido tartarico, acido maleico, acido citrico, acido succinico, acido malico, acido metansulfonico, ácido bencensulfonico, y acido p-toluensulfonico

Los ejemplos preferidos de las sales con aminoacidos basicos incluyen las sales con arginina, lisina, ornitina Los ejemplos preferidos de las sales como aminoacidos acidos incluyen las sales con los acidos

1053
1052

aspártico y glutamico

Entre estas sales, las sales farmaceuticamente aceptables son las que se prefieren Por ejemplo, cuando el compuesto (I) o (I') posee un grupo funcional ácido, puede formar una sal inorganica, como por ejemplo, una sal de metal alcalino (por ejemplo, una sal sodica, sal de potasio etc), una sal de metal alcalinoterreo (por ejemplo, sal de calcio, sal de magnesio, sal de bario, etc), y una sal de amonio Cuando el compuesto (I) o (I') posee un grupo funcional básico, puede formar una sal inorganica, tal como clorhidrato, sulfato, fosfato, hidrobromato, etc , o una sal organica, tal como acetato, maleato, fumarato, succinato, metansulfonato, p-toluensulfonato, citrato y tartrato

Los compuestos (I) y (I') (en adelante también abreviados como compuesto de la invencion) pueden ser anhidridos o hidratos Un hidrato puede tener entre 0,5 y 3 moleculas de agua

Por otra parte, un compuesto de la invencion puede marcarse usando isotopos (por ejemplo, ^{3}H, ^{14}C, y ^{35}S, etc)

Cuando un compuesto de la invencion contiene isomeros opticos, estereoisomeros, regioisómeros, isomeros rotacionales, estos se incluyen como un compuesto de la invencion, y cada uno de los mismos puede obtenerse como una sola sustancia por metodos de sintesis y metodos de separacion conocidos per se Por ejemplo, cuando los isómeros opticos estan presentes en un compuesto de la invención, los isomeros opticos

1054
1053

separados del compuesto se incluyen en un compuesto de la invencion

Los isomeros opticos pueden producirse utilizando metodos que se conocen per se Concretamente, el isomero optico puede obtenerse mediante el uso de un intermediario sintético opticamente activo, sometiendo la mezcla racémica del producto final a resolucion optica de acuerdo con el metodo comun

Los ejemplos de los metodos de resolución optica incluyen los metodos conocidos per se, tales como el método de la recristalización fraccional, el metodo de la columna quiral, el metodo de diastereomeros, etc , los cuales se describen de un modo detallado a continuacion

1) Metodo de la recristalización fraccional

Se trata del método que comprende el permitir que un racemato forme una sal con un compuesto opticamente activo (por ejemplo, acido (+)-mandelico, acido (-)-mandelico, acido(+)-tartarico, acido(-)-tartarico, (+)-1-fenetilamina, (-)-1-fenetilamina, cinconina, (-)-cinconidina, brucina, etc), separar la sal usando un metodo de la recristalizacion fraccional, seguido por, si se desea, un proceso de neutralizacion para obtener un isomero optico libre

2) Metodo de la columna quiral

Este metodo comprende someter a un racemato o a su sal a una

columna para separar un isomero optico (columna quiral) para la separacion Por ejemplo, en el caso de la cromatografía liquida, se agrega una mezcla de isomeros opticos a la columna quiral, tal como la ENANTIO-OVM [producida por Toso] o la serie CHIRAL [producida por Daicel], que se desarrolla usando agua, varias soluciones de buffer (por ejemplo, buffer fosfato), solventes organicos (por ejemplo, etanol, metanol, isopropanol, acetonitrilo, acido trifluoacetico, dietilamina, etc) como una solucion sola o como una mezcla de soluciones, y se separan los isomeros opticos Tambien en el caso de la cromatografía con gas, por ejemplo, la separacion se realiza usando una columna quiral tal como CP-Chirasil-DeX (producida por G L Science Co)

3) Método de los diastereómeros

En este metodo, una mezcla racemica se somete a una reaccion quimica con un reactivo ópticamente activo para obtener una mezcla de diastereomeros, la cual se separa en una sola sustancia a traves de los medios comunes de separación (por ejemplo, los metodos de recristalización fraccional, cromatografia, etc) Esta unica sustancia se somete a la eliminacion de la parte del reactivo opticamente activo usando un procesamiento quimico como la reacción de hidrolisis Por ejemplo, cuando un compuesto de la invención posee hidroxi o amino primario o secundario en su molecula, este compuesto se somete a una reacción de condensacion con un acido orgánico opticamente activo (por ejemplo, MTPA [acido α-metoxi-α-(trifluometil)fenilacetico], acido (-)-mentoxiacetico, etc), para obtener el diastereomero en una forma de ester o

una forma de amida, respectivamente Por otro lado, cuando un compuesto de la invencion posee un grupo de acido carboxilico, este compuesto se somete a una reaccion de condensacion con un reactivo de amina o alcoh l opticamente activo, para obtener el diastereomero en una forma de amida o en una forma de ester, respectivamente El diastereomero separado se puede convertir en un isómero optico del compuesto original, mediante la aplicacion de hidrolisis ácida o de hidrólisis básica

Un profarmaco del compuesto (I') es un compuesto que se convierte en el compuesto (I') mediante reacciones que involucran a las enzimas y al ácido gastrico, etc en condiciones fisiologicas en el organismo, en otras palabras, un compuesto que se convierte en un compuesto (I') por oxidacion enzimática, reduccion e hidrólisis y un compuesto que se transforma en el compuesto (I') por hidrolisis causada por el ácido gastrico

Los ejemplos de los profarmacos del compuesto (I') incluyen los compuestos en los que los grupos amino del compuesto (I') se han acilado, alquilado, o fosforilado [por ejemplo, compuestos en los que los grupos amino del compuesto (I') se han eicosanoilado, aranilado, pentilaminocarbonilado, (5-metil-2-oxo-1,3-dioxolen-4-il) metoxi-carbonilado, tetrahidrofuranilado, pirrolidilmetilado, pivaloiloximetilado, tert-butilado, etc], los compuestos en los que los grupos hidroxilo del compuesto (I') se han acilado, alquilado, fosforilado, boricado (por ejemplo, los compuestos en los que los grupos hidroxilo del compuesto (I') se han acetilado, palmitoilado, propanoilado, pivaloilado, succinilado, fumarilado, alanilado, dimetilaminometilcarbonilado, etc), los compuestos

1057
1956

en los que los grupos carboxilo del compuesto (I') se han esterificado o amidado [por ejemplo, compuestos en los cuales los grupos carboxil del compuesto (I') se han etilesterificado, fenilesterificado, carboxilmetilesterificado, dimetilaminometilesterificado, pivaloiloxi-metilesterificado, etoxicarboniloxietilesterificado, ftalidilesterificado, (5-metil-2-oxo-1,3-dioxolen-4-il)metilesterificado, ciclohexiloxicarbonil-etilesterificado, o metilamidado, etc] Estos compuestos se pueden producir a partir del compuesto (I') mediante el uso de métodos conocidos per se

Tambien, un profármaco del compuesto (I') puede ser un compuesto que se convierte en el compuesto (I') por condiciones fisiológicas, segun se describe en las páginas 163 a 198 de *Molecular Design*, Volumen 7, "*Development of Drugs*", publicado en 1990 por Hirokawa Shoten

Un compuesto de la invención puede producirse se acuerdo con metodos conocidos per se, tales como los metodos que se describen en la WO 9838156, WO 9532967 y en la EP-A533266, etc , o metodos análogos a los mismos

Por ejemplo, un compuesto de la invencion puede producirse de acuerdo con [el Metodo de produccion 1] al [Método de produccion 6] los cuales se describen en detalle a continuacion, o de acuerdo con metodos analogos a los mismos

Los compuestos (II) a (XI) usados como materias primas, pueden

1058
1057

emplearse en forma de sales Como dichas sales, pueden usarse aquéllas ejemplificadas como las sales del antes referido compuesto (I) o (I')

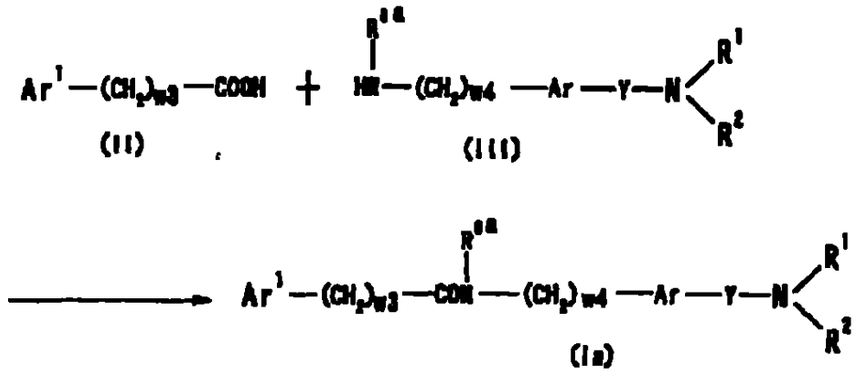
En los siguientes [Método de producción 1] a [Métod de Produccion 6], cuando una reaccion de alquilación, una reacción de hidrólisis, un reaccion de aminación, o una reaccion de esterificación, una reacción de amidación, una reacción de esterificación, una reaccion de eterificacion, una reacción de oxidacion, una reaccion de reducción, etc se llevan a cabo, estas reacciones se efectuan de acuerdo con metodos conocidos per se Los ejemplos de dichos métodos incluyen los metodos descriptos *Organic Functional Group Preparations*, Segunda Edicion, Academic Press, Inc , publicado en 1989, *Comprehensive Organic Transformations* VCH Publishers Inc , publicado en 1989, etc

[Método de producción 1]

El compuesto (Ia) que tiene- $(CH_2)_{w3}$, $CONR^{8a}$ $(CH_2)_{w4}$ - para X en la fórmula (I), se produce, por ejemplo, mediante la siguiente reaccion de amidación

(Reaccion de amidacion)

1059
1058



en la cual R^{8a} es un átomo de hidrógeno o un alquilo C_{1-6} opcionalmente halogenado, los otros símbolos tienen el mismo significado que se definiera anteriormente

Como "alquilo C_{1-6} opcionalmente halogenado", pueden emplearse aquéllos ejemplificados como "sustituyentes" en el antes mencionado "grupo aromatico que puede tener sustituyentes"

La "reacción de amidacion" incluye el siguiente "método que emplea un agente de deshidratación y condensacion" y un "metodo que emplea un derivado reactivo del acido carboxilico"

I) Método que emplea un agente de deshidratación y condensación

El compuesto (III), de 1 a 5 equivalentes del compuesto (II), y de 1 a 2 equivalentes de un agente de deshidratación y condensación se hacen reaccionar en un solvente inerte Si es necesario, la reaccion puede llevarse a cabo con la coexistencia de 1 a 1,5 equivalentes de 1-hidroxibenzotriazol (HOBT) y (o) una cantidad catalitica a 5 equivalentes de una base

1060
1059

Los ejemplos del "agente de deshidratación y condensacion" incluyen diciclohexilcarbodimida (DCC), clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodimida (WSC) Se prefiere en particular la WSC

Los ejemplos del "solvente inerte" incluyen los solventes de nitrilo (con preferencia, acetonitrilo), los solventes de amida (con preferencia, DMF), los solventes de hidrocarburos halogenados (con preferencia, diclorometano), los solventes de eter (con preferencia THF) Dos o más clases de los mismos pueden mezclarse para obtener una relación apropiada para el uso

Los ejemplos de la "base" incluyen

1) por ejemplo, las bases fuertes, tales como hidruros de metales alcalinos o metales alcalinoterreos (por ejemplo, hidruro de litio, hidruro de sodio, hidruro de potasio, hidruro de calcio, etc), las amidas de metales alcalinos o de metales alcalinoterreos (por ejemplo, amida de litio, amida de sodio, diisopropilamida de litio, diciclohexilamida de litio, hexametildisilazida de litio, hexametildisilazida de sodio, hexametildisilazida de potasio, etc), alcoxidos inferiores de metales alcalinos o metales alcalinotérreos (por ejemplo, metoxido de sodio, etoxido de sodio, tert-butoxido de potasio, etc),

2) por ejemplo, bases inorganicas tales como hidróxidos de metales alcalinos o metales alcalinoterreos (por ejemplo, hidroxido de sodio,

1061
060

hidroxido de potasio, hidroxido de litio, hidroxido de bario, etc), carbonatos de metales alcalinos o metales alcalinoterreos (por ejemplo, carbonato de sodio , carbonato de potasio, carbonato de cesio, etc) y carbonatos de hidrógeno de metales alcalinos o metales alcalinoterreos (por ejemplo, carbonato de hidrógeno sódico, carbonato de hidrogeno potásico, etc), y

3) por ejemplo, las aminas tales como trietilamina, diisopropiletilamina, N-metilmorfolina, dimetilaminopiridina, DBU (1,8-diazabiciclo[5 4 0]undec-7-eno), DBN (1,5-diazabiciclo[4 3 0]non-5-eno), por ejemplo, bases orgánicas tales como los compuestos heterociclicos basicos de piridina , imidazol, 2,6-lutidina, etc

Entre las bases anteriores, se prefieren trietilamina, 4-dimetilaminopiridina, etc

La temperatura de reaccion normalmente es la temperatura ambiente (0° C a 30° C, en adelante, la misma) El tiempo de reaccion es, por ejemplo, de 10 a 24 horas

ii) Metodo que emplea un derivado reactivo de acido carboxílico

Un derivado reactivo del compuesto (II) y de 1 a 5 equivalentes (con preferencia de 1 a 3 equivalentes) del compuesto (III) se hacen reaccionar en un solvente inerte De ser necesario, la reaccion se puede llevar a cabo con la coexistencia de 1 a 10 equivalentes, con preferencia de 1 a 3

1062
1061

equivalentes de una base

Los ejemplos del "derivado reactivo" del compuesto (II) incluyen los haluros acidos (por ejemplo, cloruro ácido, bromuro ácido, etc), mezclados con anhidridos ácidos (por ejemplo, anhídrido acido con alquilo C_{1-6}-acid carboxilico, arilo C_{6-10}-acido carboxilico o alquilcarbonato C_{1-6}), esteres activos (por ejemplo, esteres con fenol que pueden tener sustituyentes, 1-hidroxibenzotriazol o N-hidroxisuccinimida, etc)

Los ejemplos de los "sustituyentes' en el "fenol que puede tener sustituyentes" incluyen un atomo de halógeno (por ejemplo, fluor, cloro, bromo, yodo, etc), nitro, alquilo C_{1-6} opcionalmente halogenado, alcoxi C_{1-6} opcionalmente halogenado La cantidad de sustituyentes oscila, por ejemplo, de 1 a 5

Como el "alquilo C_{1-6} opcionalmente halogenado" y el "alcoxi C_{1-6} opcionalmente halogenado", pueden emplearse aquellos ejemplificados como "sustituyentes" en el antes mencionado "grupo cíclico que puede tener sustituyentes"

Los ejemplos concretos de "fenol que puede tener sustituyentes" incluyen fenol, pentaclorofenol, pentafluofenol, p-nitrofenol El derivado reactivo es, con preferencia, un haluro ácido

Los ejemplos del "solvente inerte" incluyen solventes de eter, solventes de hidrocarburos halogenados, solventes aromáticos, solventes de

1063
1062

nitrito, solventes de amida, solventes de cetona, solventes de sulfoxido y agua Es posible mezclar dos o mas clases de los mismos en una relación apropiada para el uso Se prefieren en especial el acetonitrilo, THF, diclorometano, cloroformo, etc

Como la "base", se emplean las mismas que antes La base preferida es el hidruro de sodio, carbonato de potasio, carbonato de sodio, hidroxido de sodio, hidroxido de potasio, carbonato de hidrógeno sódico, carbonato de hidrógeno potásico, trietilamina, piridina, etc

La temperatura de reacción normalmente es de –20°C a 50°C, con preferencia, la temperatura ambiente El tiempo de reacción normalmente es de 5 minutos a 40 horas, con preferencia, de 1 a 18 horas

El compuesto (III) puede producirse a través de metodos conocidos per se Por ejemplo, es posible preparar 6-amino-2-(N,N-dimetilamino)metiltetralina o su sal de acuerdo con los metodos que se describen en la WO 9838156 Tambien, la 6-amino-2,3-dihidro-1-(2-dimetilaminoetil)-1H-indol, 6-amino-3,4-dihidro-4-(2-dimetilaminoetil)-2H-1,4-benzoxazina, etc , puede elaborarse de acuerdo con los métodos descriptos en la WO 9532967

El antes referido "metodo que emplea un derivado reactivo de carboxi" también puede adoptarse cuando se produce un derivado de sulfonamida correspondiente o derivado de sulfinamida, a partir del acido sulfónico de la formula Ar^1-$(CH_2)_{w1}$-SO_2OH (los simbolos tienen el mismo

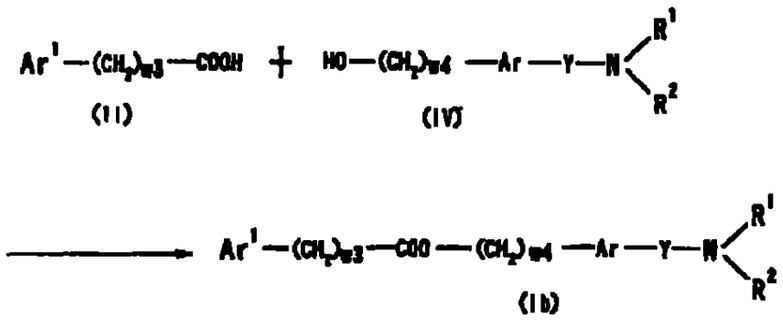
1064
1063

significado que se definiera anteriormente), o el acido sulfinico de la formula Ar^1-$(CH_2)_{w3}$-SOOH (los simbolos tienen el mismo significado que se definiera anteriormente)

[Método de producción 2]

El compuesto (Ib) que tiene -$(CH_2)_{w3}$-$COO(CH_2)_{w4}$,- para X en la formula (I), puede prepararse mediante la siguiente reaccion de esterificación

(Reacción de esterificación)



en la cual los simbolos tienen el mismo significado que se definiera anteriormente

Un derivado reactivo del compuesto (II) y de 1 a 5 equivalentes (con preferencia de 1 a 3 equivalentes) del compuesto (IV) se hace reaccionar en un solvente inerte Normalmente, esta reacción se lleva a cabo con la coexistencia de 1 a 10 equivalentes, con preferencia, de 1 a 3 equivalentes

de una base

Como derivado reactivo del compuesto (II), se usa el mismo que antes Se prefiere en especial, un haluro acido

Los ejemplos del "solvente inerte" incluyen los solventes de eter, los solventes de hidrocarburos halogenados, solventes aromáticos, solventes de nitrito, solventes de amida, solventes de cetona, solventes de sulfoxido Dos o más clases de los mismos pueden mezclarse en una relacion apropiada para su uso En especial se prefieren, acetonitrilo, diclorometano, cloroformo, etc

Como la "base", puede emplearse la misma que se uso anteriormente La base es, con preferencia, hidruro de sodio, carbonato de potasio, carbonato de sodio, hidroxido de sodio, hidroxido de potasio, carbonato de hidrogeno sódico, carbonato de hidrógeno potásico, trietilamina, piridina, etc

La temperatura de reaccion normalmente varia entre –20°C y 50°C, con preferencia, es la temperatura ambiente El tiempo de reaccion normalmente es de 5 minutos a 40 horas, con preferencia, de 1 a 18 horas

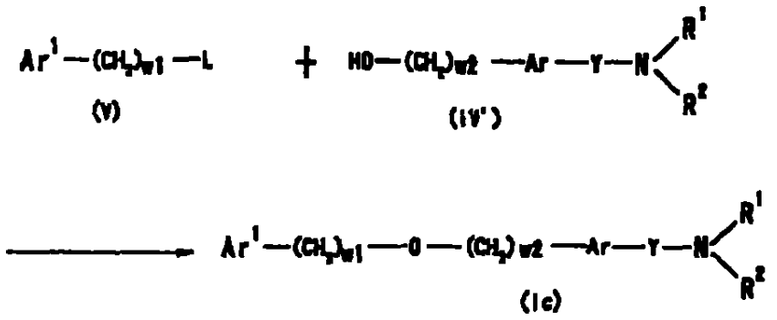
[Método de producción 3]

El compuesto (Ic) que tiene $-(CH_2)_{w1}O(CH_2)_{w2}-$ para Y en la fórmula (I), puede producirse, por ejemplo, mediante la siguiente reaccion de

1066
1065

eterificacion

(Reaccion de eterificacion)



en la cual L es un grupo de salida, y los otros simbolos tienen el mismo significado que se definiera anteriormente

Los ejemplos del "grupo de salida" para L incluyen un átomo de halógeno (por ejemplo, cloro, bromo, yodo, etc), alquilsulfoniloxi C_{1-6} opcionalmente halogenado (por ejemplo, metansulfoniloxi, etansulfoniloxi, trifluometansulfoniloxi, etc), arilsulfoniloxi C_{6-10} que puede tener sustituyentes, hidroxi

Los ejemplos de los "sustituyentes" en el "arilsulfoniloxi C_{6-10} que puede tener sustituyentes" incluyen un atomo de halógeno (por ejemplo, cloro, bromo, yodo, etc), alquilo C_{1-6} opcionalmente halogenado, alcoxi C_{1-6} La cantidad de sustituyentes es, por ejemplo, de 1 a 3 Los ejemplos concretos del "arilsulfoniloxi C_{6-10} que puede tener sustituyentes" incluyen bencensulfoniloxi, p-toluensulfoniloxi, 1-naftalensulfoniloxi, 2-

naftalensulfoniloxi

El "grupo de salida", con preferencia, es un atomo de halógeno (por ejemplo, cloro, bromo, yodo, etc), metansulfoniloxi, trifluometansulfoniloxi, p-toluensulfoniloxi

El compuesto (IV) y alrededor de 1 a 5 equivalentes (con preferencia 1 a 2 equivalentes) del compuesto (V) se hacen reaccionar en solvente inerte, con la coexistencia de una base

Como la "base", puede emplearse la misma que se uso anteriormente La base es, con preferencia, carbonato de potasio, carbonato de hidrogeno de sodio, trietilamina, N-metilmorfolina, piridina, etc La cantidad de la base usada es normalmente, alrededor de 1 a 5 equivalentes con relación al compuesto (V)

Los ejemplos del "solvente inerte" incluyen solventes de alcohol, solventes de eter, solventes de hidrocarburos halogenados, solventes aromaticos, solventes de nitrilo, solventes de amida, solventes de cetona, solventes de sulfóxido, agua Dos o más clases de los mismos pueden mezclarse en una relacion apropiada para su uso Se prefieren en especial, acetonitrilo, N,N-dimetilformamida (DMF), acetona, etanol, piridina, etc

La temperatura de reaccion es de alrededor de –20°C a 100°C, con preferencia la temperatura ambiente hasta 80°C El tiempo de reaccion varia, por ejemplo de 5 horas a 1 dia

En el antes mencionado método de produccion, cuando el grupo de salida es hidroxi, por lo general puede emplearse la reaccion de Mitsunobu En la reacción de Mitsunobu, el compuesto (V) y 0,5 a 5 equivalentes (con preferencia entre 1 y 1,5 equivalentes) del compuesto (IV) se hacen reaccionar en solvente inerte con la coexistencia de 0,5 a 5 equivalentes (con preferencia de 1 a 1,5 equivalentes) de acetil-dicarboxilato etilico

Los ejemplos del solvente inerte incluyen solventes de eter, solventes de hidrocarburos halogenados, solventes aromaticos, solventes de nitrito, solventes de amida, solventes de cetona, solventes de sulfóxido Dos o mas clases de los mismos se pueden mezclar en una relacion apropiada para su uso Se prefieren en especial acetonitrilo, diclorometano, cloroformo, etc

La temperatura de reacción normalmente varia entre –20°C y 50°C, con preferencia es la temperatura ambiente El tiempo de reacción es por lo general de 5 minutos a 40 horas, con preferencia de 1 a 18 horas

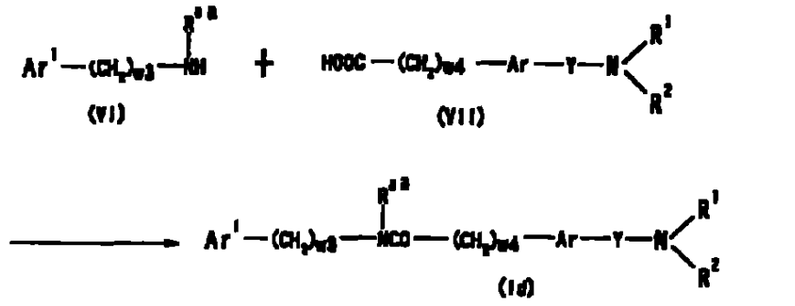
El compuesto (IV) puede producirse mediante metodos que son conocidos per se Por ejemplo, se pueden preparar 3-(N,N-dimetilamino)metil-1,2,3,4-tetrahidro-7-quinolinol, 2-(N,N-dimetilamino) metil-6-hidroxitetralina, 6-hidroxi-2-piperidinometiltetralina, 2-[2-(N,N-dimetilamino)etil]-6-hidroxitetralina, 2-(N,N-dimetilamino)metil-7-hidroxitetralina, 6-hidroxi- 2-(N-metilamino)metiltetralina, etc , de acuerdo con los metodos que se describen en la WO9838156

1069
1068

[Método de producción 4]

El compuesto (Id) que tiene $-(CH_2)_{w3}NR^{8a}CO(CN_2)_{w4}-$ para X en la formula (I), puede producirse, por ejemplo, mediante la siguiente reacción de amidación

(Reaccion de amidacion)



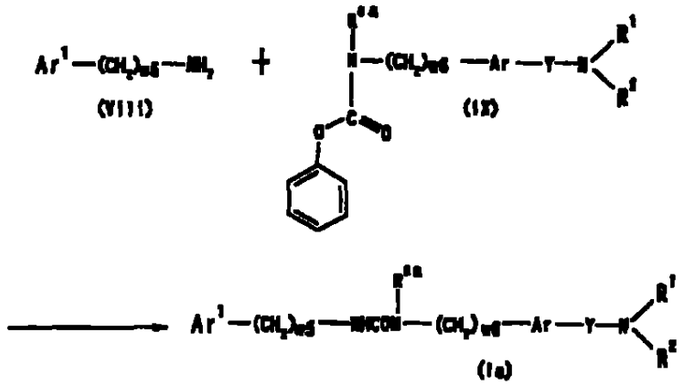
en la cual los simbolos tienen el mismo significado que se definiera anteriormente

Este metodo de produccion se lleva a cabo de acuerdo con el Metodo de produccion 1 antes detallado

[Método de produccion 5]

El compuesto (Ie) que tiene $-(CH_2)_{w5}NHCONR^{8a}(CN_2)_{w6}-$ para X en la formula (I), puede obtenerse, por ejemplo, mediante la siguiente reaccion con urea

(Reaccion con urea)



en la cual los símbolos tienen el mismo significado que se definiera anteriormente

El compuesto (IX) y de 1 a 5 equivalentes (con preferencia entre 1 y 1,5 equivalentes) del compuesto (VIII) se hacen reaccionar en un solvente inerte con la coexistencia de una base

Como la "base", puede emplearse la misma que se uso anteriormente Con preferencia, la base es carbonato de potasio, carbonato de sodio, hidroxido de sodio, hidroxido de potasio, carbonato de hidrogeno sodico, carbonato de hidrógeno potasico, trietilamina, piridina, etc

Los ejemplos del "solvente inerte" incluyen los solventes de alcohol, los solventes de éter, los solventes de hidrocarburos halogenados, los

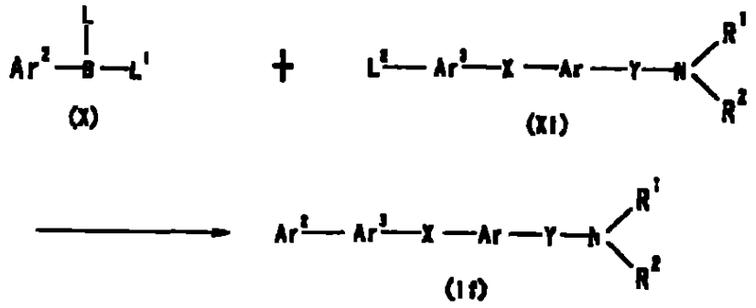
solventes aromaticos, los solventes de nitrilo, los solventes de amida, los solventes de cetona, los solventes de sulfoxido, agua Dos o mas de estas clases pueden mezclarse en una proporción adecuada para su uso Se prefieren en especial, acetonitrilo, DMF, acetona, etanol, piridina, etc

La temperatura de reacción por lo general varia entre –20°C y 100°C, con preferencia, es la temperatura ambiente hasta los 80°C El tiempo de reacción, por ejemplo, fluctua desde 0,5 horas hasta un dia

[Método de producción 6]

El compuesto (If) que tiene, para Ar^1, un grupo aromatico con ensamble de anillos (Ar^2-Ar^3) que puede tener sustituyentes en la formula (I), puede obtenerse, por ejemplo, mediante la siguiente reaccion de acoplamiento de arilo

(Reaccion de acoplamiento de arilo)



en la cual Ar^2 y Ar^3 son grupos aromaticos monocíclicos o grupos

1079
1071

aromaticos condensados, cada uno de los cuales puede tener sustituyentes, L^1 es hidroxi o alquilo C_{1-6}, L^2 es halógeno (con preferencia cloro, bromo) o trifluometansulfoniloxi, los otros simbolos tienen el mismo significado que se definiera anteriormente

Como "sustituyentes", "grupos aromaticos monocicliços" y "grupos aromaticos condensados" en los "grupos aromaticos monocíclicos o grupos aromaticos condensados cada uno de los cuales puede tener sustituyentes" para Ar^2 y Ar^3, pueden emplearse aquéllos ejemplificados como el grupo antes referido Ar^1 En especial, resulta preferible que tanto Ar^2 como Ar^3 sean grupos fenilo que puedan tener sustituyentes, y que Ar^2-Ar^3 sea bifenililo que pueda tener sustituyentes

La reaccion de acoplamiento de arilo puede realizarse de acuerdo con métodos conocidos per se, tales como el metodo que se describe en *Acta Chemica Scandinavia*, paginas 221-230, 1993, o los metodos analogos a los mismos

El compuesto (X) y 1 a 3 equivalentes (con preferencia 1 a 1,5 equivalentes) del compuesto (XI) se hacen reaccionar en un solvente inerte en presencia de una base y un catalizador de metal de transicion

Como la base, puede emplearse la misma que se uso anteriormente Con preferencia, la base es carbonato de sodio, carbonato de hidrogeno de sodio, etc

1073
1072

La cantidad de la "base" usada varia, por ejemplo, entre alrededor de 1 a 10 equivalentes en relación al compuesto (XI)

Los ejemplos del "catalizador de metal de transicion" incluyen catalizador de paladio, catalizador de niquel Los ejemplos del "catalizador de paladio" incluyen tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0), acetato de paladio, cloruro de bis (trifenilfosfina) paladio (II), carbono paladio Los ejemplos del "catalizador de níquel" incluyen tetrakis(trifenilfosfina) niquel (0)

La cantidad del "catalizador de metal de transicion" usado es de alrededor de 0,01 a 1 equivalente, con preferencia de alrededor de 0,01 a 0,5 equivalente, con relación al compuesto (XI)

La temperatura de reaccion es la temperatura ambiente hasta los 150°C, con preferencia entre aproximadamente 80°C y 150°C El tiempo de reaccion es, por ejemplo, de aproximadamente 1 a 48 horas

Los ejemplos del "solvente inerte" incluyen agua, solventes de alcohol, solventes aromaticos Dos o mas clases de estos pueden emplearse en una relacion apropiada para su uso Especialmente se prefiere uno solo de estos solventes, tales como agua, etanol y tolueno, o resulta preferido un solvente en mezcla de dos o mas clases de los mismos

Los ejemplos de los antes referidos "solventes de alcohol" incluyen metanol, etanol, isopropanol, tert-butanol

~~1074~~
1073

Los ejemplos de los antes referidos "solventes de eter" incluyen eter dietilico, tetrahidrofurano (THF), 1,4-dioxano, 1,2- dimetoxietano

Los ejemplos de los antes referidos "solventes de hidrocarburos halogenados" incluyen diclorometano, cloroformo, 1,2-dicloroetano, tetracloruro de carbono

Los ejemplos de los antes referidos "solventes aromáticos" incluyen benceno, tolueno, xileno, piridina

Los ejemplos de los antes referidos "solventes de hidrocarburos" incluyen hexano, pentano, ciclohexano

Los ejemplos de los antes referidos "solventes de amida" incluyen N,N-dimetilformamida (DMF), N,N-dimetilacetamida, N-metilpirrolidona

Los ejemplos de los antes referidos "solventes de cetona" incluyen acetona, metiletilcetona

Los ejemplos de los antes referidos "solventes de sulfoxido" incluyen sulfóxido de dimetilo (DMSO)

Los ejemplos de los antes citados "solventes de nitrito" incluyen acetonitrilo, propionitrilo

En un compuesto de la invencion obtenido de esta manera, el grupo

funcional intramolecular puede convertirse en un grupo funcional deseado mediante la combinacion de reacciones quimicas conocidas per se Los ejemplos de las reacciones quimicas incluyen la reaccion de oxidacion, la reacción de reducción, la reacción de alquilación, la reaccion de hidrólisis, la reaccion de aminación, la reaccion de esterificación, la reaccion de acoplamiento de arilo, la reacción de desproteccion

En cada una de las reacciones anteriores, cuando los compuestos de materia prima posee amino, carboxi, hidroxi y/o carbonilo como sustituyentes, los grupos protectores que se usan generalmente en los productos quimicos peptidicos, etc pueden introducirse en estos grupos y el compuesto deseado puede obtenerse mediante la eliminación del grupo protector después de la reaccion si es necesario

Los ejemplos del grupo protector para el amino incluyen formilo, alquilo C_{1-6}-carbonilo (por ejemplo, acetilo, propionilo, etc), alcoxi C_{1-6}-, carbonilo (por ejemplo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, tert-butoxicarbonilo, etc), benzoilo, aralquilo C_{7-10}-carbonilo (por ejemplo, bencilcarbonilo, etc), aralquiloxi C_{7-14}-carbonilo (por ejemplo, benciloxicarbonilo, 9-fluorenilmetoxicarbonilo, etc), tritilo, ftaloilo, N,N-dimetilaminometileno, sililo (por ejemplo, trimetilsililo, trietilsililo, dimetilfenilsililo, tert-butildimetilsililo, tert-butildietilsililo, etc), alquenilo C_{2-6} (por ejemplo, 1-alilo, etc) Aquellos grupos se pueden sustituir por 1 a 3 de entre los siguientes un atomo de halogeno (por ejemplo, fluor, cloro, bromo, yodo, etc), alcoxi C_{1-6} (por ejemplo, metoxi, etoxi, propoxi, etc) o nitro, etc

1076
1075

Los ejemplos del grupo protector para el carboxi incluyen alquilo C_{1-6} (por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, tert-butilo, etc), aralquilo C_{7-11} (por ejemplo, bencilo, etc), fenilo, tritilo, sililo (por ejemplo, trimetilsililo, trietilsililo, dimetilfenilsililo, tert-butilsimetilsililo, tert-butildimetil-sililo, etc), alquenilo C_{2-6} (por ejemplo, 1-alilo, etc) Estos grupos se pueden sustituir por 1 a 3 de entre los siguientes un atomo de halógeno (por ejemplo, fluor, cloro, bromo, yodo, etc), alcoxi C_{1-6} (por ejemplo, metoxi, etoxi, propoxi, etc) o nitro

Los ejemplos del grupo protector para el hidroxi incluyen alquilo C_{1-6} (por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, tert-butilo, etc) fenilo, tritilo, aralquilo C_{7-10} (por ejemplo, bencilo, etc), formilo, alquilo C_{1-6}-carbonilo (por ejemplo, acetilo, propionilo, etc), benzoilo, aralquilo C_{7-10}-carbonilo (por ejemplo, bencilcarbonilo, etc), 2-tetrahidropiranilo, 2-tetrahidrofuranilo, sililo (por ejemplo, trimetilsililo, trietilsililo, dimetilfenilsililo, tert-butildimetilsililo, tert-butildietilsililo, etc), alquenilo C_{2-6} (por ejemplo, 1-alilo, etc) Estos grupos se pueden sustituir por 1 a 3 de entre los siguientes un atomo de halógeno (por ejemplo, fluor, cloro, bromo, yodo, etc), alquilo C_{1-6} (por ejemplo metilo, etilo, n-propilo, etc), alcoxi C_{1-6} (por ejemplo, metoxi, etoxi, propoxi, etc) o nitro, etc

Los ejemplos del grupo protector para el carbonilo incluyen acetal cíclico (por ejemplo, 1,3-dioxano, etc) y acetal no cíclico (por ejemplo, di-alquil C_{1-6}-acetal, etc)

1077
1076

La eliminacion del los grupos protectores antes mencionados puede llevarse a cabo de acuerdo con metodos conocidos per se, tales com los que se describen en *Protective Groups in Organic Synthesis*, publicado por John Wiley e hijos (1980) Por ejemplo, se pueden usar los metodos que emplean acido, base, luz ultravioleta, hidrazina, fenilhidrazina, N-metilditiocarbamato de sodio, fluoruro de tetrabutilamonio, acetato de paladio, haluro de trialquilsililo (por ejemplo, yoduro de trimetil-sililo, bromuro de trimetil-sililo, etc), y un metodo de reducción, etc

Un compuesto de la invencion puede aislarse y purificarse mediante metodos conocidos per se, tales como extraccion de solventes, cambio de propiedades liquidas, transdisolucion, cristalizacion, recristalización, cromatografia, etc

Tambien es posible aislar y purificar los compuestos de un compuesto de la invencion, o sus sales mediante el uso de los mismos métodos conocidos antes citados, aunque tambien pueden usarse como materias primas en el siguiente proceso, como una mezcla de reaccion sin ser aislados

Un compuesto de la invencion posee una excelente accion antagonica del receptor de la MCH, y por lo tanto resulta de utilidad como un agente destinado a la prevencion o al tratamiento de las enfermedades causadas por la MCH Por otro lado, un compuesto de la invencion presenta una baja toxicidad y tiene una excelente absorbencia oral y transitividad intracerebral

1078
1077

Por consiguiente, es posible administrar en forma segura un antagonista de la hormona concentradora de la melanina (en adelante, también abreviado como "antagonista de la MCH"), el cual comprende un compuesto de la invención, a los mamíferos (por ejemplo, ratas, ratones, conejillos de Indias, conejos, ovejas, caballos, cerdos, ganado vacuno, monos, humanos, etc) como un agente destinado a la prevencion o al tratamiento de las enfermedades causadas por la MCH

Aqui, los ejemplos de las enfermedades causadas por la MCH incluyen la obesidad (por ejemplo, mastocitosis maligna, obesidad exogena, obesidad hiperinsulinar, obesidad hiperplasmica, adiposidad hipofiseal, obesidad hipoplásmica, obesidad por hipotiroidismo, obesidad hipotalámica, obesidad sintomática, obesidad infantil, obesidad de la parte superior del cuerpo, obesidad alimentaria. obesidad hipogonadica, mastocitosis sistémica, obesidad simple, obesidad central, etc], hiperfagia, trastornos emocionales, trastornos de las funciones reproductivas, trastornos de la memoria, demencia, trastornos hormonales

Un compuesto de la invencion es también es util como un agente destinado a la prevención o al tratamiento de enfermedades relacionadas con el estilo de vida, tales como la diabetes, complicaciones diabeticas (por ejemplo, retinopatia diabetica, neuropatia diabetica, nefropatia diabetica, etc), arteriosclerosis y gonitis

Asimismo, un compuesto de la invencion resulta de utilidad como un

1079
1078

agente anorexigeno

Un antagonista de la MCH y una composicion farmaceutica de la invencion pueden emplearse en combinacion con una terapia alimentaria (por ejemplo, terapia alimentaria para la diabetes) y ejercicio

Un antagonista de la MCH y una composicion farmacéutica de la invencion pueden producirse sometiendo el compuesto (I) o el compuesto (I') respectivamente, tal como esta, o junto con un portador farmacologicamente aceptable, a un proceso de fabricacion farmacéutico de acuerdo con un metodo conocido per se

Aqui, los ejemplos de los portadores farmacologicamente aceptables incluyen varias sustancias portadoras, tanto organicas como inorganicas, que se usan comunmente como materiales para las preparaciones farmaceuticas, tales como excipientes, lubricantes, aglutinantes y desintegrantes, en preparaciones sólidas, solventes agentes solubilizantes, agentes de suspension, agentes isotonificantes, agentes amortiguadores (buffer), agentes suavizantes, en preparaciones liquidas Tambien, en el proceso de fabricacion farmaceutica, es posible el empleo de aditivos tales como antisépticos, antioxidantes, agentes colorantes, edulcorantes, absorbentes, agentes humectantes, de ser necesario

Los ejemplos de excipientes incluyen lactosa, sacarosa, manitol, almidon, almidon de maiz, celulosa cristalina, acido silicico anhidro ligero

1080
1079

Los ejemplos de los lubricantes incluyen estearato de magnesio, estearato de calcio, talco, silice coloidal

Los ejemplos de los aglutinantes incluyen celulosa cristalina, sacarosa, D-manitol, dextrina, hidroxipropil-celulosa, hidroxipropilmetil-celulosa, polivinilpirrolidona, almidón, sacarosa, gelatina, metilcelulosa, carboximetil-celulosa de sodio

Los ejemplos de los desintegradores incluyen almidón, carboximetilcelulosa, carboximetilcelulosa de calcio, croscaramelosa de sodio, carboximetil-almidón de sodio, hidroxipropil-celulosa con bajo nivel de sustitucion (L-HPC)

Los ejemplos de los solventes incluyen el agua destilada para inyeccion, alcohol, propilenglicol, macrogol, aceite de sesamo, aceite de maiz

Los ejemplos de los agentes solubilizantes incluyen polietilenglicol, propilenglicol, D-manitol, benzoato de bencilo, etanol, tris-aminometano, colesterol, trietanolamina, carbonato de sodio, citrato de sodio

Los ejemplos de los agentes de suspension incluyen los tensioactivos tales como estearil-trietanolamina, sulfato laurilico de sodio, acido laurilamino-propionico, lecitina, cloruro de benzalconio, cloruro de bencetonio, monoestearato de glicerilo, o polímeros hidrofilicos, tales como alcohol polivinilico, polivinilpirrolidona, carboximetilcelulosa de

1081
1080

sodio, metilcelulosa hidroximetilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa

Los ejemplos de los agentes isotonificantes incluyen glucosa, D-sorbitol, cloruro de sodio, glicerina, D-manitol

Los ejemplos de los agentes amortiguadores (buffer) incluyen soluciones amortiguadoras de fosfato, acetato, carbonato y citrato

Los ejemplos de los agentes suavizantes incluyen alcohol bencilico

Los ejemplos de los antisepticos incluyen paraoxibenzoatos, clorobutanol, alcohol bencilico, fenetil-alcohol, acido dehidroacetico y ácido sórbico

Los ejemplos de los antioxidantes incluyen sulfito y acido ascorbico

Como formas posológicas de un antagonista de la MCH y una composicion farmaceutica de la invencion pueden administrarse en forma segura por la via oral o parenteral (por ejemplo, por administración local, rectal o endovenosa) en diversas formas de dosificacion, por ejemplo, como farmacos orales, tales como tabletas (incluyendo las tabletas recubiertas con azucar y las tabletas recubiertas con peliculas), polvos, granulos, capsulas (incluyendo las capsulas blandas), soluciones, y preparaciones parenterales, tales como inyecciones (por ejemplo, inyecciones subcutaneas, inyecciones endovenosas, inyecciones

1082
1081

intramusculares, inyecciones intraperitoneales, etc), preparaciones externas (por ejemplo, preparaciones nasales, preparaciones percutaneas, pomadas, etc), supositorios (por ejemplo, supositorios rectales, supositorios vaginales, etc), preparaciones de liberacion sostenida (por ejemplo, microcapsulas de liberacion sostenida, etc), pellets, infusiones para suero, etc

El contenido del compuesto (I) en un antagonista de la MCH de la invención y el contenido del compuesto (I') en la composición farmaceutica de la invención, por ejemplo, varian entre aproximadamente 0,1 a 100 por ciento en peso del antagonista de la MCH o de la composicion farmaceutica completa, respectivamente

La dosis de un antagonista de la MCH y de una composicion farmaceutica de la invención puede seleccionarse en forma apropiada, segun el individuo al que vaya a practicarsele la administracion, la via de administracion, la enfermedad, etc

Por ejemplo, la dosis diaria cuando el antagonista de la MCH o una composicion farmaceutica de la invencion se administran por la via oral a un paciente adulto que padece de obesidad (peso corporal aproximadamente 60 kg), es de alrededor de 0,1 a aproximadamente 500 mg, con preferencia, de aproximadamente 1 a aproximadamente 100 mg, con mayor preferencia, de aproximadamente 3 a aproximadamente 100 mg, en terminos del compuesto (I) o del compuesto (I'), cada uno de los cuales es un ingrediente activo Esta cantidad puede dividirse de una a varias dosis

1083
1092

por dia para la administracion

El antagonista de la MCH y la composicion farmaceutica de la invención pueden emplearse en combinación con otras drogas concomitantes que no interfieren con el antagonista de la MCH y la composicion farmaceutica de la invención, con el objeto de "fortalecer el efecto terapeutico contra la obesidad", "reducir la dosis de antagonista de la MCH", etc Los ejemplos de los farmacos concomitantes incluyen los "agentes para el tratamiento de la diabetes", "agentes para el tratamiento de las complicaciones diabeticas", "agentes para el tratamiento de la obesidad distintos de los antagonistas del MCH", "agentes para el tratamiento de la hipertension", "agentes para el tratamiento de la hiperlipidemia (agentes para el tratamiento de la arteriosclerosis)", "agentes para el tratamiento de artritis", "agentes anti-ansiedad", "antidepresivos" Dos o más de estos farmacos concomitantes se pueden combinar en una relacion apropiada para su uso

Los ejemplos de los antes citados "agentes para el tratamiento de diabetes" incluyen los sensibilizados de la insulina, potenciados de la secrecion de insulina, biguanidas, insulinas, inhibidores de la α-glucosidasa, antagonistas del receptor de adrenalina ß3

Los ejemplos de los sensibilizantes de la insulina incluyen pioglitazona o su sal (con preferencia, clorhidrato), troglitazona, rosiglitazona o su sal (con preferencia, maleato), JTT-501, GI-262570, MCC-555, YM-440, DRF-2593, BM-13-1258, KRP-297, R-119702

4084
1083

Los ejemplos de los potenciadores de la secrecion de insulina incluyen las sulfonilureas Los ejemplos concretos de las sulfonilureas incluyen tobutamida, clorpropamida, trazamida, acetohexamida, gliclopiramida y su sal de amonio

Ademas de los antes mencionados, los ejemplos de los potenciadores de la secreción de la insulina incluyen repaglinida, nateglinida, mitiglinida (KAD-1229), JTT-608

Los ejemplos de las biguanidas incluyen la metformina, la buformina

Los ejemplos de las insulinas incluyen las insulinas animales extraidas del pancreas bovino o porcino, la insulina humana semisintetica, la cual se sintetiza enzimaticamente a partir de la insulina extraida del pancreas porcino, insulina humana sintetizada por ingenieria genética, usando el *Escherichia coli* y levadura Como insulina, tambien se emplea insulina-zinc, con un contenido de 0,45 a 0,9 (p/p)% de zinc, protamina-insulina-zinc producidos a partir del cloruro de zinc, sulfato de protamina y insulina Por otra parte, la insulina puede ser su fragmento o un derivado (por ejemplo, INS-1, etc)

La insulina tambien puede incluir varios tipos, tales como el tipo de insulina de accion ultra-inmediata, del tipo de accion inmediata, del tipo en dos fases, del tipo intermedio, del tipo de accion prolongada, etc , y estos

pueden seleccionarse segun la condicion patologica del paciente

Los ejemplos de los inhibidores de la α-glucosidasa incluyen acarbosa, voglibosa, miglitol, emiglitato

Los ejemplos de los antagonistas del receptor de la adrenalina ß3 incluyen AJ-9677, BMS-196085, SB-226352

Ademas de los anteriores, los ejemplos de los "agentes destinados al tratamiento de la diabetes" incluyen ergoset, pramlintida, leptina, BAY-27-9955

Los ejemplos de los antes referidos "agentes destinados al tratamiento de las complicaciones diabeticas" incluyen los inhibidores de la reductasa de la aldosa, inhibidores de la glicacion, inhibidores de la cinasa C de las proteinas

Los ejemplos de los inhibidores de la reductasa de la aldosa incluyen torulestato, epalrestato, imirestato, zenarestato, SNK-860, zopolrestato, ARI-509, AS-3201

Los ejemplos de los inhibidores de la glicacion incluyen pimagedina

Los ejemplos de los inhibidores de la cinasa C de las proteinas incluyen NGF, LY-333531

1086
1085

Ademas de los que se citaran anteriormente, los ejemplos de los "agentes para el tratamiento de las complicaciones diabeticas" incluyen alprostadil, clorhidrato de tiaprida, cilostazol, clorhidrato de mexiletina, eicosapentato de etilo, memantina, pimagedlina (ALT-711)

Los ejemplos de los 'agentes para el tratamiento de la obesidad, distintos de los antagonistas de la MCH" a los que se hiciera referencia anteriormente, incluyen los inhibidores de la lipasa y los anorexigenos

Los ejemplos de los inhibidores de la lipasa incluyen orlistato

Los ejemplos de los anorexigenos incluyen mazindol, dexfenfluramina, fluoxetina, sibutramina, baiamina

Ademas de los antes mencionados, los ejemplos de los "agentes para el tratamiento de la obesidad distintos de los antagonistas de la MCH" incluyen lipstatina

Los ejemplos de los antes citados 'agentes para el tratamiento de la hipertension" incluyen los inhibidores de la enzima conversora de la angiotensina, los antagonistas de calcio, los abridores de canales de potasio, los antagonistas de la angiotensina II

Los ejemplos de los inhibidores de la enzima conversora de la angiotensina incluyen captopril, enarapril, alacepril, delapril (clorhidrato), lisinopril, imidapril, benazepril, cilazapril, temocapril, trandolapril,

1086

manidipina (clorhidrato)

Los ejemplos de los antagonistas de calcio incluyen nifedipina, amlodipina, efonidipina, nicardipina

Los ejemplos de abridores de los canales de potasio incluyen levoromokalim, L-27152, AL0671, NIP-121

Los ejemplos de los antagonistas de la angiotensina II incluyen losartan, candesartan cilexetil, valsartan, irbesartan, CS-866, E4177

Los ejemplos de los antes citados "agentes para el tratamiento de la hiperlipidemia" incluyen los inhibidores de la reductasa de la HMG-CoA, los compuestos de fibrato

Los ejemplos de los inhibidores de la reductasa de la HMG-CoA incluyen pravastatina o su sal sodica, simvastatina, lovastatina, atorvastatina, fluvastatina, lipantil

Los ejemplos de los compuestos de fibrato incluyen benzafibrato, clinofibrato, clofibrato, simfibrato

Los ejemplos de los antes citados "agentes para el tratamiento de artritis" incluyen ibuprofeno

Los ejemplos de los antes citados "agentes anti-ansiedad" incluyen

clordiazepóxido, diazepam, oxozolam, medazepam, cloxazolam, bromazepam, lorazepam, alprazolam, fludizepam

Los ejemplos de los "antidepresivos" antes referidos incluyen fluoxetina, fluvoxamina, imipramina, paroxetina, sertralina

El tiempo de administracion de las antes citadas drogas concomitantes no tiene limitaciones El antagonista de la MCH la composicion farmaceutica y las drogas concomitantes se pueden administrar al paciente en forma simultanea o en distintos momentos

Las dosificaciones de las drogas concomitantes pueden determinarse de acuerdo con las dosificaciones clinicamente utilizadas y pueden seleccionarse de un modo apropiado segun el paciente, la via de administracion y las enfermedades y combinaciones de farmacos

Las formas de administración para las drogas concomitantes no tienen ninguna limitacion particular siempre que se emplee un antagonista de la MCH o una composicion farmaceutica en combinacion con las drogas concomitantes en el momento de la administracion Los ejemplos de dichas formas de administracion incluyen 1) la administracion de una sola preparacion obtenida mediante la preparacion simultánea del antagonista de la MCH o la composicion farmaceutica junto con las drogas concomitantes, 2) la administración simultánea de dos clases de preparaciones obtenidas mediante la preparación por separado del antagonista de la MCH o la composición farmaceutica, y las drogas concomitantes a traves de la misma

1089
1088

vía de administracion, 3) una administración escalonada de dos clases de preparaciones obtenidas mediante la preparación por separado del antagonista de la MCH o la composición farmaceutica, y las drogas concomitantes, a través de la misma via de administracion, 4) la administracion simultánea de dos clases de preparaciones obtenidas mediante la preparacion por separado del antagonista de la MCH o la composicion farmaceutica, y las drogas concomitantes, a través de diferentes vias de administracion, 5) la administracion escalonada de dos clases de preparaciones obtenidas mediante la preparación por separado del antagonista de la MCH o la composicion farmaceutica, y las drogas concomitantes, a traves de diferentes vias de administración (por ejemplo, la administracion del antagonista de la MCH o la composicion farmacéutica, y las drogas concomitantes en este orden, o la administracion en el orden inverso)

La relacion de combinacion del antagonista de la MCH o la composicion farmaceutica con las drogas concomitantes puede seleccionarse de un modo apropiado, de acuerdo con el paciente que se somete a dicha administración, a la via de administracion y a las enfermedades, etc

[Modo de trabajar la invención]

La presente invencion se explicara mas detalladamente por medio de los siguientes Ejemplos de referencia, Ejemplos, Ejemplos de preparacion y Ejemplos experimentales Sin embargo, ellos no limitan

1090
1089

esta invencion y pueden ser modificados en de su alcance que no se desvia del de la presente invencion

En los siguientes Ejemplos de referencias y Ejemplos, "temperatura ambiente" significa de 0 a 30° C Se utilizo sulfato de magnesio anhidro o sulfato de sodio anhidro para secar la capa organica "%" significa porcentaje en peso, salvo que se especifique otra cosa

Los espectros de absorcion infrarroja se determinaron por medio del metodo de reflectancia difusa, utilizando un espectrofotometro infrarrojo del tipo transformado de Fourier

FABMS (pos) es el espectro de masa determinado por el metodo (+), en la *Fast Atom Bombardment Mass Spectrometry*, espectrometria de masa de bombardeo rapido de atomos

Otros simbolos utilizados en la descripcion tienen los siguientes significados

s	singulete
d	doblete
t	triplete
q	cuarteto
m	multiplete
br	amplio
J	constante de acoplamiento

Hz	Hertz
$CDCl_3$	cloroformo pesado
DMSO-d_6	dimetilsulfoxido pesado
THF	tetrahidrofurano
DMF	N,N - dimetilformamida
DMSO	dimetilsulfóxido
WSCD	1 - etil - 3 - (3 - dimetilaminopropil) carbodiimida
WSC	clorhidrato de 1 - etil - 3 - (3 - dimetilaminopropil) carbodiimida
^{1}H-NMR	resonancia nuclear de protones (las sustancias libres se miden usualmente en $CDCl_3$)
IR	espectro de absorción infrarroja
Me	metilo
Et	etilo
HOBt	1 - hidroxi - 1H - benzotriazol
IPE	eter diisopropilico
DMAP	4 - dimetilaminopiridina

En la presente especificacion y graficos, cuando las bases y los bases y aminoácidos se indican por codigos, estos codigos se basan en aquellos de la Nomenclatura bioquimica de la Comision IUPAC - IUB o los codigos comunes en las areas pertinenentes Los ejemplos de estos codigos se indican mas abajo Es decir que, cuando pueden existir algunos isómeros opticos, la forma L se indica siempre y cuando no se especifique otra cosa

1092
1091

DNA	ácido desoxirribonucleico
cDNA	acido desoxirribonucleico complementario
A	adenina
T	timina
G	guanina
C	citosina
RNA	acido ribonucleico
mRNA	acido ribonucleico mensajero
dATP	trifosfato de desoxiadenosina
dTTP	trifosfato de desoxitimidina
dGTP	trifosfato de desoxiguanosina
dCTP	trifosfato de desoxicitidina
ATP	trifosfato de adenosina
EDTA	acido etilendiamin - tetraacetico
SDS	dodecilsulfato sódico
EIA	inmunoensayo enzimático
Gly	glicina
Ala	alanina
Val	valina
Leu	leucina
Ile	isoleucina
Ser	serina
Thr	treonina
Cys	cisteina
met	metionina
Glu	ácido glutámico

1093
1092

Asp	acido aspartico
Lys	lisina
Arg	arginina
His	histidina
Phe	fenilalanina
Tyr	tirosina
Tro	triptofan
Pro	prolina
Asn	asparagina
Gln	glutamina
pGl	piroglutamina
Me	grupo metilo
Et	grupo etilo
Bu	grupo butilo
Ph	grupo fenilo
TC	grupo tiazolidin - 4 (R) - carboxamida

Los sustituyentes, los grupos de proteccion y los reactivos frecuentemente usados en esta especificación se indican por medio de los siguientes simbolos

Tos	p - toluensulfonilo
CHO	formilo
Bzl	bencilo
Cl_2Bzl	2,6 - diclorobencilo
Bom	benciloximetilo

1093

Z	benciloxicarbonilo
Cl - Z	2 - clorobenciloxicarbonilo
Br - Z	2 - bromobenciloxicarbonilo
Boc	t - butoxicarbonilo
DNP	dinitrofenol
Trt	tritilo
Bum	t - butoximetilo
Pmoc	N - 9 - fluorenilmetoxicarbonilo
HOBt	1 - hidroxibenzotriazol
HOOBt	3,4 - dihidro - 3 - hidroxi - 4 - oxo - 1,2,3 - benzotriazina
HONB	1 - hidroxi - 5 - norbornen - 2,3 - dicarbodiimida
DCC	N,N' - diciclohexilcarbodiimida

La IDENTIDAD DE SECUENCIA NO en el LISTADO DE SECUENCIAS en la especificación de la presente invencion muestra las siguientes secuencias

[ID DE SECUENCIA No 1] muestra un ADN sintético usado para la seleccion de una rata SLC-1 que codifica cDNA

[ID DE SECUENCIA No 2] muestra un ADN sintetico usado para la seleccion de una rata SLC-1 que codifica cDNA

[ID DE SECUENCIA No 3] muestra una secuencia completa de aminoacidos de SLC-1 de rata

[ID DE SECUENCIA No 4] muestra una secuencia de bases completa de cDNA de SLC-1 de rata, en la cual la secuencia de reconocimiento Sal I se agrego al lado 5', y la secuencia de reconocimiento Spe I se agrego al lado 3'

[ID DE SECUENCIA No 5] muestra una ribosonda usada para determinar la cantidad de mRNA de SLC-1 expresado en cada clon de las celulas CHO de expresión de SLC-1 de rata

[ID DE SECUENCIA No 6] muestra un ADN sintetico usado para obtener cDNA para codificar SLC-1 humano

[ID DE SECUENCIA No 7] muestra un cebador usado para preparar cDNA de filamento doble para codificar SLC-1 humano

[ID DE SECUENCIA No 8] muestra una secuencia de base completa de cDNA para codificar SLC-1 humano

[ID DE SECUENCIA No 9] muestra una secuencia de aminoacidos completa de SLC-1 humano

[ID DE SECUENCIA No 10] muestra un ADN sintetico usado para seleccionar cDNA para codificar SLC-1 (S) humano

[ID DE SECUENCIA No 11] muestra un ADN sintetico usado

1095

para seleccionar cDNA para codificar SLC-1 (S) humano

[ID DE SECUENCIA No 12] muestra un ADN sintético usado para seleccionar cDNA para codificar SLC-1 (L) humano

[ID DE SECUENCIA No 13] muestra un ADN sintetico usado para seleccionar cDNA para codificar SLC-1 (L) humano

[ID DE SECUENCIA No 14] muestra una secuencia de bases completa de cDNA de SLC-1(S) humano, en la cual la secuencia de reconocimiento Sal I se agrego al lado 5', y la secuencia de reconocimiento Spe I se agrego al lado 3'

[ID DE SECUENCIA No 15] muestra una secuencia de bases completa de cDNA de SLC-1(L) humano, en la cual la secuencia de reconocimiento Sal I se agrego al lado 5', y la secuencia de reconocimiento Spe I se agrego al lado 3'

[ID DE SECUENCIA No 16] muestra una ribosonda usada para determinar la cantidad de mRNA de SLC-1 expresado en cada clon de celulas CHO de expresión de SLC-1(S) humano y celulas CHO de expresion de SLC-1(L)

El DH10B/phSLC1L8 del *Escherichia coli* transformante, transformado por un ADN que contiene plasmidos, que codifica la secuencia de bases que se muestra en la ID DE SECUENCIA NO 9,

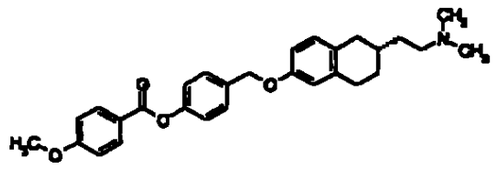
1097
1096

obtenido en el Ejemplo de Referencia 1-6, se encuentra en deposit en el Instituto Nacional de Biociencia y Tecnologia Humana (NIBH, del inglés *National Institute of Bioscience and Human-Technology*), Agencia de la Ciencia Industrial y Tecnologia, Ministerio de Industria y Comercio Internacional, con el numero de depósito FERM BP-6632, desde el 1° de febrero de 1999, y en el Instituto para la Fermentación, Osaka, Japon (IFO), con el numero de deposito IFO 16254, desde el 1° de enero de 1999

[Ejemplos]

Ejemplo de referencia 1

2 - (R) - [2 - (N,N - dimetilamino)etil - 6 - (4 - [(4 - metoxifenil)carboniloxi] benciloxi)tetralina



Azodicarboxilato de dietilo (solucion de tolueno al 40%, 0,95 g) se agregó por goteo a una solucion de THF (6 ml) de 2 - (R) - [2 - (N,N - dimetilamino)etil] - 6 - hidroxitetralina (300 mg), 4 - metoxibenzoato de 4 - (hidroximetil)fenilo (530 mg), y trifenilfosfina (430 mg) bajo enfriamiento con hielo Luego de agitar durante 2 horas a temperatura ambiente, la mezcla de reaccion se concentro El residuo se purifico

1098
1097

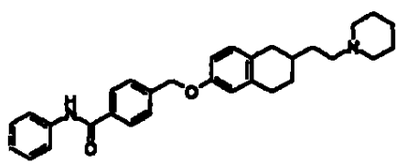
utilizando cromatografía en columna de alumina (solvente de desarrollo, hexano - hexano acetato de etilo = 10 1), y el compuesto que figura en el título (320 mg) se obtuvo luego de la recristalización (acetato de etilo - hexano)

Punto de fusion 111 - 146° C

$[\alpha]\frac{20}{D}$ = +44,4° (c=0,502, metanol)

Ejemplo de referencia 2

N - fenil - 4 - [[2 - (2 - piperidinoetil) - 6 - tetralinil]oximetil]benzamida



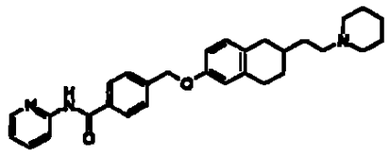
Trietilamina (0,11 ml) se agrego a una suspensión de THF (3 ml) de 4 - [[2 - (2 - piperidinoetil) - 6 - tetralinil] oximetil]benzoato (300 mg) Además, se agrego por goteo una solucion de THF (0,5 ml) de cloruro de trimetilacetilo (92 mg) bajo enfriamiento con hielo, la cual se agitó durante 30 minutos La temperatura de la mezcla de reaccion se elevo a la temperatura ambiente, la cual se agito durante 1 hora Se agrego por goteo una solucion de THF (0,5 ml) de anilina (85 mg) a la mezcla de reaccion bajo enfriamiento con hielo, la cual se agito durante 1 hora Luego de agitar la mezcla de reacción durante 24 horas a temperatura ambiente, se agrego una solucion saturada de bicarbonato de sodio y la extracción se

llevo a cabo utilizando una solucion mixta de acetato de etilo y THF La capa organica se lavo con agua y una solución saturada acuosa de cloruro de sodio, se seco, y luego se concentro El residuo se recristalizo a partir de THF - metanol - IPE para obtener el compuesto que figura en el titul (150 mg)

Punto de fusion 183 - 185° C

Ejemplo de referencia 3

4 - [[2 - (2 - piperidinoetil) - 6 - tetralinil]oximetil] - N - (2 - piridinil)benzamida



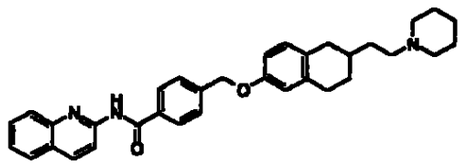
Trietilamina (0, 11 ml) se agrego a una suspension de THF (6 ml) de 4 - [[2 - (2 - piperidinoetil) - 6 - tetralinil]oximetil]benzoato (300 mg) Se agrego por goteo cloruro de trimetilacetilo (0,095 ml) a la suspension obtenida bajo enfriamiento con hielo, la cual se agitó durante 30 minutos La temperatura de la mezcla de reaccion se elevo a la temperatura ambiente, la cual se agitó durante 1 hora Se agrego por goteo una solucion de THF (1,0 ml) de 2 - aminopiridina (110 mg) a la mezcla de reaccion bajo enfriamiento con hielo, que se agito durante 1 hora Luego la mezcla de reaccion se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas, y a 60° C durante 12 horas, la cual se mantuvo a reflujo con calentamiento durante 6 horas A la mezcla de reacción se agrego una solución saturada

H00
1099

de bicarbonato de sodio y la extraccion se llevo a cabo utilizando acetato de etilo La capa orgánica se lavo con agua y una solucion saturada acuosa de cloruro de sodio, se seco, y luego se concentro El residuo se purifico utilizando cromatografía en columna de alumina (solvente de desarrollo THF), y se recristalizo (acetato de etilo - IPE) para obtener el compuesto que figura en el titulo (30 mg)
Punto de fusion 139 - 143° C

Ejemplo de referencia 4

4 - [[2 - (2 - piperidinoetil) - 6 - tetralinil]oximetil] - N - (2 - quinolinil)benzamida

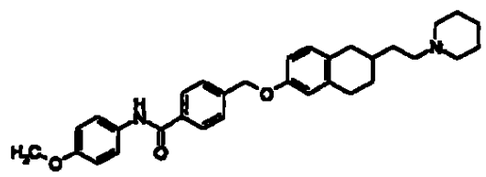


Trietilamina (0,22 ml) se agrego a una suspension de THP (6 ml) de 4 - [[2 - (2 - piperidinoetil) - 6 - tetralinil]oximetil]benzoato (300 mg) Ademas, se agrego por goteo cloruro de trimetilacetilo (0,095 ml) bajo enfriamiento con hielo, que se agito durante 30 minutos La temperatura de la mezcla de reacción se elevo a la temperatura ambiente, la cual se agito durante 1 hora Una solucion de THF (1,0 ml) de 2 - aminoquinolina (170 mg) se agrego por goteo a la mezcla de reaccion bajo enfriamiento con hielo, que se agito a temperatura ambiente durante 12 horas Una solucion saturada de bicarbonato de sodio se agregó a la mezcla de

reaccion, y la extraccion se llevo a cabo utilizando acetato de etilo La capa organica se lavo con agua y una solucion saturada acuosa de cloruro de sodio, se secó y luego se concentró El residuo se purifico utilizando cromatografía en columna de alumina (solvente de desarrollo THP), y se recristalizo (acetato de etilo - éter diisopropilico) para obtener el compuesto que figura en el titulo (41 mg)
Punto de fusion 135 - 138°

Ejemplo de referencia 5

N - (4 - metoxifenil) - 4 - [[2 - (2 - piperidinoetil) - 6 - tetralinil]oximetil]benzamida



WSCD (0,11 ml) se agrego a una solucion DMP (2 ml) de 4 - [[2 - (2 - piperidinoetil) - 6 - tetralinil]oximetil]benzoato (170 mg), 4 - metoxianilina (53 mg), HOBt (70 mg) y DMAP (60 mg) a temperatura ambiente, la cual se agito durante 12 horas Una solución acuosa de carbonato de potasio acuosa al 10 y agua se agregaron a la mezcla de reaccion, y la extraccion se llevo a cabo utilizando una solucion mixta de THF y acetato de etilo La capa organica se lavó con agua y una solucion saturada acuosa de cloruro de sodio, se secó, y luego se concentro El residuo se purifico cromatografía en columna de alumina (solvente de

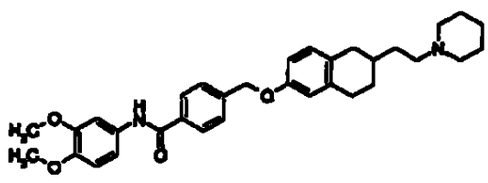
H07
1101

desarrollo THF) y se recristalizo (THF - IPE) para obtener el compuesto que figura en el titulo (140 mg)

Punto de fusion 193 - 196° C

Ejemplo de referencia 6

N - (3,4 - dimetoxifenil) - 4 - [[2 - (2 - piperidinoetil) - 6 - tetralinil]oximetil]benzamida



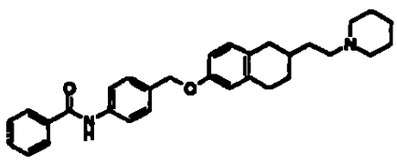
WSCD (forma libre, 0,2 ml) se agrego a una solución de DMF (3 ml) de 4 - [[2 - (2 - piperidinoetil) - 6 - tetralinil]oximetil]benzoato (300 mg), 3,4 - dimetoxianilina (120 mg), HOBt (120 mg) y DMAP (100 mg) a temperatura ambiente, la cual se agito durante 12 horas Una solución acuosa de carbonato de potasio al 10 % se agrego a la mezcla de reaccion, y los cristales resultantes se recogieron por filtración Los cristales se lavaron con agua, luego se secaron Los cristales se purificaron utilizando cromatografia en columna de alumina (solvente de desarrollo THF), y se recristalizaron (THF - IPE) para obtener el compuesto que figura en el titulo (330 mg)

Punto de fusion 178 - 180° C

H03
1102

Ejemplo de referencia 7

6 - [4 - (benzoilamino)benciloxi] - 2 - (2 - piperidinoetil)tetralina



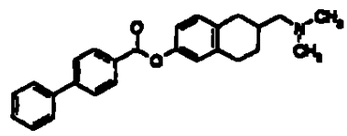
Hidruro de sodio (oleoso al 60 %, 85 mg) se agregó a una solucion de DMF de 6 - hidroxi - 2 - (2 - piperidinoetil)tetralina (500 mg) a temperatura ambiente que se agito durante 1 hora N - [4 - (bromometil)fenil]benzamida (670 mg) se agrego a la mezcla de reaccion a temperatura ambiente, la cual se agitó durante 1 hora Se agrego agua a la mezcla de reaccion, y la extraccion se llevo a cabo utilizando acetato de etilo La capa orgánica se lavó con agua y una solución saturada acuosa de cloruro de sodio, se seco, y luego se concentro El residuo se purifico utilizando cromatografía en columna de alumina (solvente de desarrollo THF), y se recristalizo (acetato de etilo) para obtener el compuesto que figura en el titulo (200 mg)

Punto de fusion 176 - 179° C

Ejemplo de referencia 8

4 - bifenililcarboxilato de 2 - [(N,N - dimetilamino)metil] - 6 - tetralinilo

H04
1103

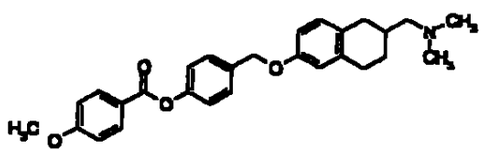


Acido 4 - bifenililcarboxilico (580 mg) y WSC (560 mg) se agregaron a una solución de piridina (6 ml) de 2 - [(N,N - dimetilamino)metil] - 6 - hidroxitetralina (300 mg), la cual se agitó a temperatura ambiente durante 36 horas Se agregaron una solución saturada de bicarbonato de sodio y agua a la mezcla de reacción, y la extraccion se llevo a cabo utilizando acetato de etilo La capa organica se lavó con agua y una solucion saturada acuosa de cloruro de sodio, se secó, y luego se concentro El residuo se purificó utilizando cromatografía en columna de alumina (solvente de desarrollo hexano - hexano acetato de etilo = 10 1), y se recristalizo (hexano) para obtener el compuesto que figura en el titulo (300 mg)

Punto de fusion 85 - 86° C

Ejemplo de referencia 9

2 - [(N,N - dimetilamino)metil] - 6 - [4 - [(4 - metoxifenil)carboniloxi]benciloxi]tetralina



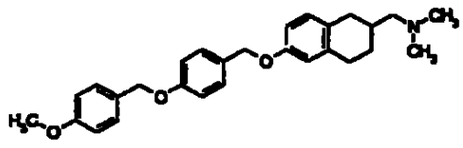
HOS 1104

Azodicarboxilato de dietilo (solucion de tolueno al 40%, 950 mg) se agrego por goteo a una solucion de THF (3 ml) de 2 [(N,N - dimetilamino)metil] - 6 - hidroxitetralina (150 mg), 4 - metoxibenzoato de 4 - (hidroximetil)fenilo (570 mg) y trifenilfosfina (574 mg) a temperatura ambiente, la cual se agito durante 3 horas La mezcla de reaccion se concentró, y el residuo se purificó utilizando cromatografia en columna de alumina (solvente de desarrollo hexano - hexano acetato de etilo = 6 1), y se recristalizo (acetato de etilo - hexano) para obtener el compuesto que figura en el titulo (175 mg)

Punto de fusion 119 - 121° C

Ejemplo de referencia 10

2 - [(N,N - dimetilamino)metil] - 6 - [4 - [(4 - metoxibencil)oxi]benciloxi]tetralina



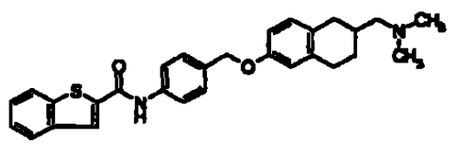
Azodicarboxilato de dietilo (solucion de tolueno al 40%, 1,91 g) se agrego por goteo a una solucion de THF (6 ml) de 2 - [(N,N - dimetilamino)metil] - 6 - hidroxitetralina (300 mg), alcohol 4 - [(4 - metoxibencil)oxi]bencilico (1,07 g) y trifenilfosfina (1,15 g) a temperatura ambiente, la cual se agito durante 12 horas La mezcla de

H06
1105

reaccion se concentro, y el residuo se purifico utilizando cromatografia en columna de alumina (solvente de desarrollo hexano - hexano acetato de etilo = 10 1), y se recristalizo (acetato de etilo - hexano) para obtener el compuesto que figura en el titulo (260 mg)
Punto de fusion 106 - 111° C

Ejemplo de referencia 11

6 - [4 - [(1 - benzotiofen - 2 - il)carbonilamino]benciloxi] - 2 - [(N,N - dimetilamino)metil]tetralina



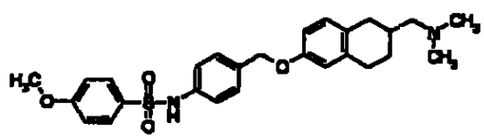
Una gota de DMF se agrego a una solución de THF (4 ml) de acido 1 - benzotiofen - 2 - carboxilico (230 mg), y tambien se agrego cloruro de oxalilo (0,23 ml) bajo enfriamiento con hielo, y se agito durante 30 minutos a temperatura ambiente La mezcla de reaccion se concentro, la cual se disolvio en THF (1 ml) La solucion obtenida se agrego por goteo a una solucion de piridina (6 ml) de 6 - (4 - aminobenciloxi) - 2 [(N,N - dimetilamino)metil]tetralina (300 mg), que se agitó durante 15 minutos Tras agitar a temperatura ambiente durante otros 15 minutos, a la mezcla de reaccion se agrego una solución acuosa de carbonato de potasio al 10 %, y la extraccion se llevo a cabo utilizando acetato de etilo La capa

H07
1106

organica se lavó con agua y una solucion saturada acuosa de cloruro de sodio, se seco, y luego se concentro El residuo se purifico utilizando cromatografia en columna de alumina (solvente de desarrollo acetato de etilo), y se recristalizo (THF - IPE) para obtener el compuesto que figura en el titulo (250 mg)
Punto de fusion.. 165 - 169° C

Ejemplo de referencia 12

2 - [(N,N - dimetilamino)metil] - 6 - [4 - [(4 - metoxifenil) sulfonilamino]benciloxi]tetralina

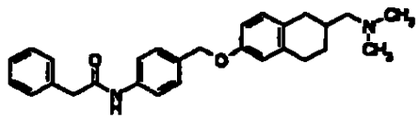


Una solucion de THF (1 ml) de cloruro de 4 - metoxibencensulfonilo (270 mg) se agrego por goteo a una solucion de piridina (6 ml) de 6 - [(4 - aminobencil)oxi] - 2 - [(N,N dimetilamino) metil]tetralina (300 mg) bajo enfriamiento con hielo, la cual se agito durante 15 minutos Luego de agitar a temperatura ambiente durante otros 15 minutos, a la mezcla de reaccion se agrego una solucion acuosa de carbonato de potasio al 10 % y la extraccion se llevo a cabo utilizando acetato de etilo La capa organica se lavo con agua y una solución saturada acuosa de cloruro de sodio, se seco, y luego se concentro El residuo se purifico utilizando cromatografia en columna de alumina

(solvente de desarrollo acetato de etilo), y se recristalizo (acetato de etilo - IPE) para obtener el compuesto que figura en el titulo (260 mg)
Punto de fusion 137 - 140° C

Ejemplo de referencia 13

6 - [4 - (bencilcarbonilamino)benciloxi] - 2 - [(N,N - dimetilamino)metil]tetralina

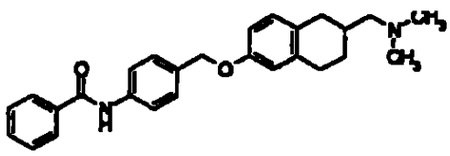


Una solucion de THF (1 ml) de cloruro de fenilacetilo (200 mg) se agrego por goteo a una solucion de piridina (6 ml) de 6 - [(4 - aminobencil) oxi] - 2 - [(N,N - dimetilamino) metil] tetralina (300 mg) bajo enfriamiento con hielo, la cual se agito durante 15 minutos Luego de agitar a temperatura ambiente por otros 15 minutos mas, se agregó una solucion saturada de bicarbonato de sodio a la mezcla de reaccion, y la extraccion se llevó a cabo utilizando acetato de etilo La capa organica se lavo con agua y una solucion saturada acuosa de cloruro de sodio, se secó, y luego se concentro El residuo se purifico utilizando cromatografia en columna de alumina (solvente de desarrollo hexano - hexano acetato de etilo = 2 1), y se recristalizo para obtener el compuesto que figura en el titulo (175 mg)
Punto de fusion 130 - 135° C

H09
1108

Ejemplo de referencia 14

6 - [4 - (benzoilamino)benciloxi] - 2 - [(N,N - dimetilamino)metil] tetralina



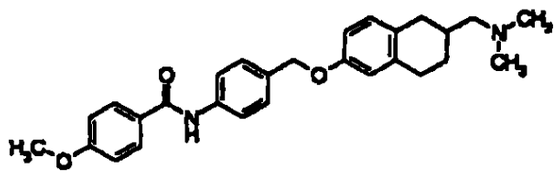
Cloruro de benzoilo (0,14 ml) se agrego por goteo a una solucion de piridina (6 ml) de 6 - [(4 - aminobencil)oxi] - 2 - [(N,N - dimetilamino)metil]tetralina (300 mg) bajo enfriamiento con hielo, la cual se agito a temperatura ambiente durante 30 minutos A la mezcla de reaccion se agrego una solucion acuosa de carbonato de potasio al 10 %, y la extraccion se llevo a cabo utilizando acetato de etilo La capa organica se lavo con agua y una solucion saturada acuosa de cloruro de sodio, se seco y luego se concentró El residuo se purifico utilizando cromatografia en columna de alumina (solvente de desarrollo acetato de etilo), y se recristalizo (THP - IPE) para obtener el compuesto que figura en el titulo (240 mg)

Punto de fusion 128 - 133° C

Ejemplo de referencia 15

HHO
1109

2 - [(N,N - dimetilamino)metil] - 6 - [4 - [(4 - metoxibenzoil)amino]benciloxi]tetralina



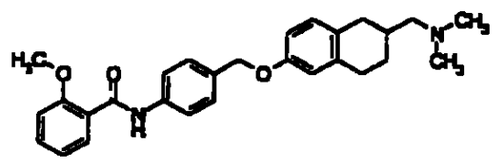
Cloruro de p - anisoilo (0,20 ml) se agrego por goteo a una solución de piridina (6 ml) de 6 - [(4 - aminobencil) - oxi] - 2 - [(N,N - dimetilamino)metil]tetralina (300 mg) bajo enfriamiento con hielo, la cual se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos A la mezcla de reaccion se agregó una solucion acuosa de carbonato de potasio al 10 %, y la extraccion se llevo a cabo utilizando acetato de etilo La capa organica se lavo con agua y una solución saturada acuosa de cloruro de sodio, se seco, y luego se concentro El residuo se purifico utilizando cromatografía en columna de alumina (solvente de desarrollo acetato de etilo), y se recristalizo (THP - IPE) para obtener el compuesto que figura en el titulo (300 mg)

Punto de fusión 155 - 159° C

Ejemplo de referencia 16

2 - [(N,N - dimetilamino)metil] - 6 - [4 - [(2 - metoxibenzoil)amino]benciloxi]tetralina

1110

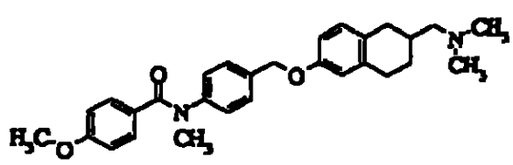


Cloruro de o - anisoilo (0,15 ml) se agregó por goteo a una solucion de piridina (4 ml) de 6 - [(4 - aminobencil)oxi] - 2 - [(N,N - dimetilamino)metil]tetralina (200 mg) bajo enfriamiento con hielo, la cual se agito a temperatura ambiente durante 30 minutos A la mezcla de reacción se agregó una solución acuosa de carbonato de potasio al 10 %, y la extraccion se llevo a cabo utilizando acetato de etilo La capa organica se lavó con agua y una solucion saturada acuosa de cloruro de sodio, se secó y luego se concentro El residuo se purificó utilizando cromatografia en columna de alumina (solvente de desarrollo THP), y se recristalizo (acetato de etilo - hexano) para obtener el compuesto que figura en el titulo (200 mg)

Punto de fusion 106 - 108° C

Ejemplo de referencia 17

6 - [4 - [N - (4 - metoxibenzoil) - N - metilamino)benciloxi] - 2 - [(N,N - dimetilamino)metil]tetralina

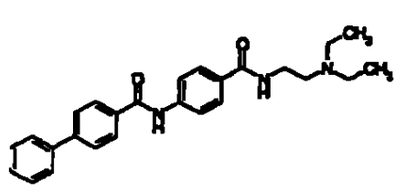


Azodicarboxilato de dietilo (solución de tolueno al 40 %, 960 mg) se agrego por goteo a una solucion de THF (3 ml) de 2 - [(N,N - dimetilamino)metil] - 6 - hidroxitetralina (150 mg), N - [4 - (hidroximetilfenil] - 4 - metoxi - N - metilbenzamida (600 mg) y trifenilfosfina (570 mg) a temperatura ambiente, la cual se agito durante 12 horas Luego de concentrar la mezcla de reacción, el residuo se purifico utilizando cromatografia en columna en gel de silice (solvente de desarrollo hexano - acetato de etilo - acetato de etilo metanol = 1 2), y luego se purifico utilizando cromatografia en columna de alúmina (solvente de desarrollo hexano - hexano acetato de etilo=2 1) para obtener el compuesto que figura en el titulo (185 mg)

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 1,20 - 1,50 (1H, m), 1,80 - 2,46 (5H, m), 2,25 (6H, s), 2,68 - 2,86 (3H, m), 3,47 (3H, s), 3,74 (3H, s), 4,95 (2H, s), 6,52 - 6,76 (4H, m), 6,84 - 7,14 (3H, m), 7,22 - 7,38 (4H, m)

Ejemplo de referencia 18

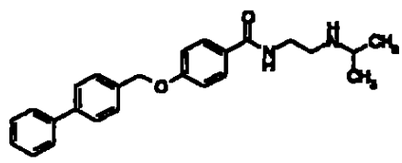
4 - bifenililcarboxamida de N - [4 - [[[2 - (dietilamino)etil]amino]carbonil]fenilo]



Cloruro de oxalilo (0,46 ml) y DMF (1 gota) se agregaron a una solucion de THF (15 ml) de acido 4 - bifenililcarboxilico (0,879 g) bajo enfriamiento con hielo La mezcla de reaccion se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, y se concentro El residuo se disolvio en THF (10 ml), el cual se agrego por goteo a una suspensión de THF (20 ml) de clorhidrato procainamida (1,078 g) y trietilamina (1,4 ml) a 0° C Tras agitar a 0° C durante 30 minutos, se agregó a la mezcla de reaccion una solucion acuosa de carbonato de potasio al 10 %, y la extraccion se llevo a cabo utilizando acetato de etilo La capa organica se lavo con agua y una solucion saturada acuosa de cloruro de sodio, se seco y luego se concentro El residuo se recristalizó utilizando metanol para obtener el compuesto que figura en el titulo (1,147 g)
Punto de fusion 237 - 240° C (descomposicion)

Ejemplo de referencia 19

4 - (4 - bifenililmetoxi) - N - [2 - (isopropilamino)etil]benzamida



WSC (0,708 g), HOBt (0,521 g), N - isopropil - etilendiamina (0,353 g) y trietilamina (1 ml) se agregaron a una solución mixta de benzoato de 4 - (4 - bifenililmetoxi) (1,007 g) en THF (30 ml) y

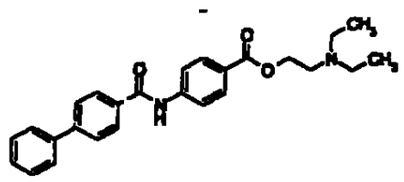
HHG 1113

acetonitrilo (30 ml) Luego de agitar a temperatura ambiente durante 18 horas, se agrego agua a la mezcla de reaccion, y la extraccion se llevó a cabo utilizando acetato de etilo La capa organica se lavo con una solucion acuosa de carbonato de potasio al 10 % y una solucion saturada acuosa de cloruro de sodio, se secó y luego se concentro El residuo se recristalizo utilizando etanol para obtener el compuesto que figura en el titulo (0,806 g)

Punto de fusion 150 - 154° C

Ejemplo de referencia 20

4 - (4 - bifenililcarbonilamino)benzoato de 2 - (N,N - dietilamino)etilo



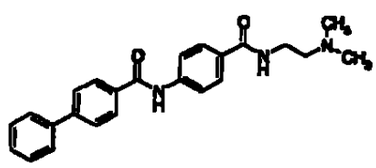
Cloruro de oxalilo (0, 39 ml) y DMF (1 gota) se agregaron a una solucion de THF (15 ml) de acido 4 - bifenililcarboxilico (1,091 g) bajo enfriamiento con hielo, la cual se agito a temperatura ambiente durante 30 minutos, y se concentró El residuo se disolvio en THF (10 ml), y se agrego por goteo a una suspension de THF (30 ml) de clorhidrato de procaina (1,091 g) y trietilamina (0,67 ml) a 0° C Luego de agitar a 0° C durante 30 minutos, se agrego a la mezcla de reaccion una solucion acuosa de carbonato de potasio al 10 %, y la extraccion se llevó a cabo

utilizando acetato de etilo La capa organica se lavó con una solución saturada acuosa de cloruro de sodio, se seco, y luego se concentró El residuo se recristalizo utilizando acetato de etilo / hexano para obtener el compuesto que figura en el titulo (0,728 g)

Punto de fusion 146 - 149° C

Ejemplo de referencia 21

4 - bifenililcarboxamida de N - [4 - [[[2 - (dimetilamino)etil]amino]carbonil]fenilo]



WSC (0,248 g), HOBt (0,156 g), N,N - dimetiletilendiamina (0,097 g) y trietilamina (0, 21 ml) se agregaron a una solución mixta de benzoato de 4 - (4 - bifenililcarbonilamino) (0,323 g) en THF (15 ml) y acetonitrilo (15 ml) Luego de agitar a temperatura ambiente durante 18 horas, se agregó agua a la mezcla de reaccion, y la extraccion se llevo a cabo utilizando acetato de etilo La capa organica se lavo con una solución acuosa de carbonato de potasio al 10 % y una solucion saturada acuosa de cloruro de sodio, se seco, y luego se concentro El residuo se recristalizo utilizando metanol / eter dietilico para obtener el compuesto que figura en el titulo (0,100 g)

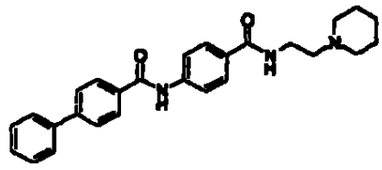
HH6
1115

Punto de fusion 261 - 264° C (descomposicion)

Los compuestos descriptos en los Ejemplos de referencia 22 a 25 que figuran a continuacion se prepararon de la misma manera que en el Ejemplo de referencia 21,

Ejemplo de referencia 22

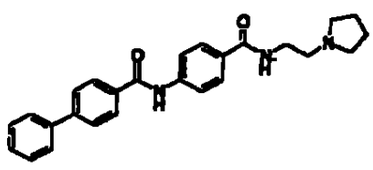
4 - bifenililcarboxamida de N - [4 - [[2 - (piperidinoetil)amino]carbonil]fenilo]



Punto de fusion 247 - 252° C (descomposición)

Ejemplo de referencia 23

4 - bifenililcarboxamida de N - [4 - [[2 - (1 - pirrolidinil)etil]amino]carbonil]fenilo]

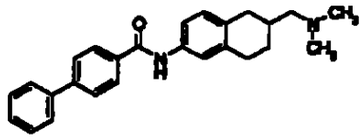


1116

Punto de fusion 241 - 245° C (descomposición)

Ejemplo de referencia 24

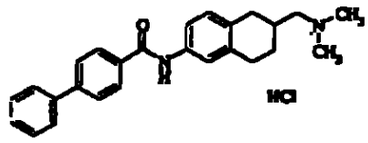
4 - bifenililcarboxamida de N - [2 - (N, N - dimetilamino) metil - 6 - tetralinilo]



Punto de fusion 164 - 166° C

Ejemplo de referencia 25

Clorhidrato de N - [2 - (N,N - dimetilamino)metil - 6 - tetralinil] - 4 - bifenililcarboxamida

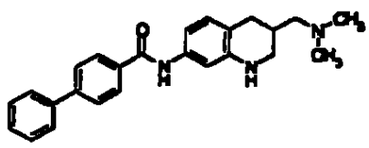


Punto de fusion >250° C

^{1}H-NMR δ 1,24 - 1,54 (1H, m), 1,84 - 2,10 (2H, m), 2,20 - 2,50 (3H, m), 2,26 (6H, s), 2,79 - 3,01 (3H, m), 7,10 (1H, d, J=8 Hz), 7,28 - 7,54 (5H, m), 7,60 - 7,82 (5H, m), 7,94 (2H, d, 5 J=8 Hz)
IR (KBr) 3028, 2910, 2640, 1658, 1538, 1417, 746, 701 cm^{-1}

Ejemplo de referencia 26

N - [3 - [(N,N - dimetilamino)metil] - 1,2,3,4 - tetrahidro - 7 - quinolinil] - 4 - bifenililcarboxamida



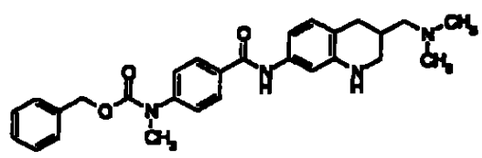
Una gota de DNF se agrego a una solucion de THF de 4 - acido bifenililcarboxilico (145 mg), y cloruro de oxalilo (0,1 ml) se agrego por goteo a la solución bajo enfriamiento con hielo, la cual se agito a temperatura ambiente durante 30 minutos Luego de concentrar la mezcla de reacción, el residuo se disolvió en THP (1 ml), que se agrego por goteo a una solucion de piridina (1,5 ml) de 7 - amino - 3 - [(N,N - dimetilamino)metil] - 1,2,3,4 - tetrahidroquinolina (150 mg) bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla de reaccion se agitó durante 30 minutos Luego de elevar la temperatura de la mezcla de reaccion a temperatura ambiente, a la mezcla de reaccion se agrego una solucion acuosa de carbonato de potasio al 10 %, y la extracción se llevó a cabo utilizando una solucion mixta de THF y acetato de etilo La capa orgánica

1118

se lavo con agua y una solucion saturada acuosa de cloruro de sodio, se seco, y luego se concentro El residuo se recristalizo utilizando THF - IPE para obtener el compuesto que figura en el titulo (180 mg)
Punto de fusion 206 - 211° C

Ejemplo de referencia 27

4 - [N - [(benciloxi)carbonil] - N - metilamino] - N - [3 - [(N,N - dimetilamino)metil] - 1,2,3,4 - tetrahidro - 7 - quinolinil]benzamida



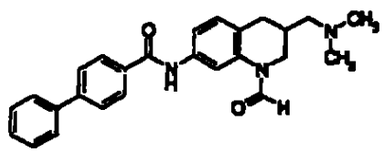
Una gota de DMF se agrego por goteo a una solucion de THF (2 ml) de acido 4 - [N - [(benciloxi)carbonil] - N - metilaminobenzoico (210 mg), y luego se agregó por goteo bajo enfriamiento con hielo cloruro de oxalilo (0,1 ml), y se agito a temperatura ambiente durante 30 minutos Luego de concentrar la mezcla de reaccion, el residuo se disolvio en THF (1 ml), el cual se agrego por goteo a una solucion de piridina (1,5 ml) de 7 - amino - 3 - [(N,N - dimetilamino)metil] - 1,2,3,4 - tetrahidroquinolina (150 mg) bajo enfriamiento con hielo La mezcla de reaccion se agito luego durante 30 minutos Luego de elevar la temperatura de la mezcla de reaccion a temperatura ambiente, se agrego una solucion acuosa de carbonato de potasio al 10 %, y la extraccion se llevó a cabo utilizando

H20
1119

una solucion mixta de THF y acetato de etilo La capa orgánica se lavo con agua y una solucion saturada acuosa de cloruro de sodio, se seco, y luego se concentro El residuo se recristalizo utilizando THF - IPE para obtener el compuesto que figura en el titulo (220 mg)
Punto de fusion 167 - 172° C

Ejemplo de referencia 28

N - [3 - [(N,N - dimetilamino)metil] - 1 - formil - 1,2,3,4 - tetrahidro - 7 - quinolinil] - 4 - bifenililcarboxamida

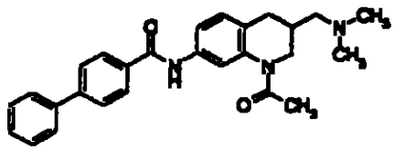


Acido acetico anhidro (0,1 ml) se agrego al acido formico (1 ml), y se agito a 55° C durante 2 horas A la mezcla de reaccion se agrego N - (3 - [(N,N - dimetilamino)metil] - 1,2,3,4 - tetrahidro - 7 - quinolinil] - 4 - bifenililcarboxamida (80 mg) bajo enfriamiento con hielo, y se agito a temperatura ambiente durante 72 horas A la mezcla de reaccion se agregó una solucion acuosa de carbonato de potasio al 10 % para alcalinizar la mezcla, y la extraccion se llevo a cabo utilizando acetato de etilo La capa organica se lavo con agua y una solucion saturada acuosa de cloruro de sodio, se seco, y luego se concentro El residuo se recristalizo utilizando THF - IPE para obtener el compuesto que figura en el titulo (80 mg)
Punto de fusion 134 - 138° C

HCl
1120

Ejemplo de referencia 29

N - [1 - acetil - 3 - [(N,N - dimetilamino)metil) - 1,2,3,4 - tetrahidro - 7 - quinolil] - 4 - bifenililcarboxamida



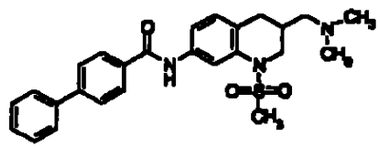
Cloruro de acetilo (0,02 ml) se agrego a una solución de piridina (1 ml) de N - [3 - [(N,N - dimetilamino)metil[- 1,2,3,4 - tetrahidro - 7 - quinolinil] - 4 - bifenililcarboxamida (80 mg) bajo enfriamiento con hielo, y se agito durante 15 minutos, y luego se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos A la mezcla de reacción se agregó una solucion acuosa de carbonato de potasio al 10 %, y la extraccion se llevó a cabo utilizando acetato de etilo La capa organica se lavo con agua y una solución saturada acuosa de cloruro de sodio, se seco, y luego se concentro El residuo se recristalizo utilizando THP - IPE para obtener el compuesto que figura en el titulo (64 mg)

Punto de fusion 167 - 173° C

Ejemplo de referencia 30

H22
1121

N - [3 - [(N,N - dimetilamino)metil] - 1 - metilsulfonil - 1,2,3,4 - tetrahidro - 7 - quinolinil] - 4 - bifenililcarboxamida

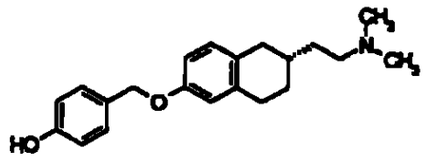


Cloruro de metansulfonilo (0,02 ml) se agrego a una solucion de piridina (1 ml) de N - [3 - [(N,N - dimetilamino)metil] - 1,2,3,4 - tetrahidro - 7 - quinolinil] - 4 - bifenilcarboxamida (80 mg) bajo enfriamiento con hielo, la cual se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora Ademas, a la mezcla de reacción se agrego cloruro de metansulfonilo (0,02 ml) bajo enfriamiento con hielo, y se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas A la mezcla de reaccion se agregó una solución acuosa de carbonato de potasio al 10 %, y la extraccion se llevo a cabo utilizando acetato de etilo La capa organica se lavo con agua y una solucion saturada acuosa de cloruro de sodio, se seco, y luego se concentro El residuo se recristalizo utilizando THP - IPE para obtener el compuesto que figura en el titulo (64 mg)
Punto de fusion 184 - 188° C

Ejemplo de referencia 31

2 - (R) - [2 - (N,N - dimetilamino)etil] - 6 - (4 - hidroxifenil) metoxitetralina

H23
1122



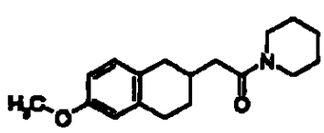
Una solucion de THF (2 ml) de 2 - (R) - [2 - (N,N - dimetilamino)etil] - 6 - [4 - (4 - metoxifenilcarboniloxi) fenilmetoxi]tetralina (330 mg) se agregó por goteo a una suspensión de THF (4 ml) de hidruro aluminico de litio (60 mg) bajo enfriamiento con hielo A la mezcla de reacción se agrego una solucion acuosa de hidróxido de sodio para basificar la mezcla, y el precipitado se elimino por filtracion con celita Luego de concentrar el filtrado, el residuo se purificó utilizando cromatografia en gel de silice (solvente de desarrollo acetato de etilo - metanol), y se recristalizó (acetato de etilo - hexano) para obtener el compuesto que figura en el título (70 mg)

Punto de fusion 132 - 135° C

$[\alpha]\frac{20}{D}$ = +56,9° (c=0,505, metanol)

Ejemplo de referencia 32

2 - (6 - metoxi - 2 - tetralinil) - 1 - piperidino - 1 - etanona



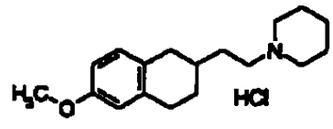
H24
1123

Acido 2 - (6 - metoxi - 2 - tetralinil)acético (8,8 g) se disolvio en una solucion mixta de THP (150 ml) y acetonitrilo (50 ml), luego se agregaron a la solucion piperidina (5,2 g), WSC (12 g), HOBt (6,0 g) y trietilamina (17 ml), la cual se agito a temperatura ambiente durante 12 horas Se agrego agua a la mezcla de reaccion, y la extraccion se llevo a cabo utilizando acetato de etilo La capa orgánica se lavo con acido clorhidrico 1 N, agua, una solución saturada de bicarbonato de sodio, agua, y una solucion saturada acuosa de cloruro de sodio, se secó, y luego se concentró El residuo se purifico utilizando cromatografía en gel de silice (solvente de desarrollo acetato de etilo) para obtener el compuesto que figura en el titulo (10,3 g) La recristalización a partir de hexano dio como resultado cristales de los siguientes puntos de fusion

Punto de fusión 59 - 61° C

Ejemplo de referencia 33

Clorhidrato de 6 - metoxi - 2 - (2 - piperidinoetil)tetralina



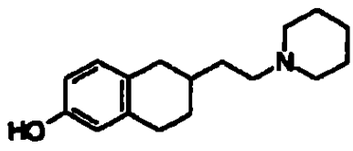
Una solucion de THF (50 ml) de 2 - (6 - metoxi - 2 - tetralinil) - 1 - piperidino - 1 - etanona (9,80 g) se agrego por goteo a una suspension de

1125
1124

THF (100 ml) de hidruro aluminico de litio (1,94 g) bajo enfriamiento con hielo La temperatura de la mezcla de reaccion se elevo a 60° C durante 30 minutos, y se agito durante 30 minutos Luego de enfriar la mezcla de reaccion a temperatura ambiente, se agrego una solucion acuosa de hidroxido de sodio 1 N para basificar la mezcla de reaccion, y el precipitado se elimino por filtración con celita El filtrado se concentro y el residuo se convirtio en un clorhidrato, que luego se recristalizo a partir de etanol - IPE para obtener el compuesto que figura en el titulo (9,80 g)
Punto de fusion 189 - 191° C

Ejemplo de referencia 34

6 - hidroxi - 2 - (2 - piperidinoetil)tetralina



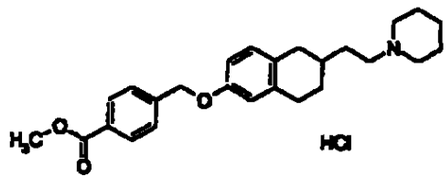
Clorhidrato de 6 - metoxi - 2 - (2 - piperidinoetil)tetralina (9,3 g) se agrego al acido bromhidrico al 48% (50 ml), y se mantuvo a reflujo con calentamiento durante 4 horas Luego de concentrar la mezcla de reacción a presion reducida, se agrego una solucion saturada de bicarbonato de sodio al residuo para alcalinizar la capa acuosa, y la capa acuosa se extrajo utilizando una solucion mixta de THF y acetato de etilo La capa organica se lavo con agua y una solucion saturada acuosa de cloruro de

H26
1125

sodio, se seco, y luego se concentro El cristal resultante se lavo con IPE para obtener el compuesto que figura en el titulo (5,8 g)
Punto de fusion 154 - 157° C

Ejemplo de referencia 35

Clorhidrato de metil 4 - [[2 - (2 - piperidinoetil) - 6 - tetralinil]oximetil]benzoato

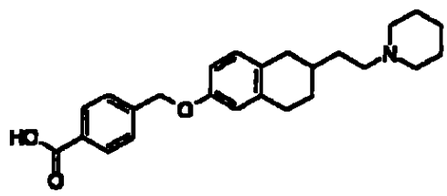


Azodicarboxilato de dietilo (solución de tolueno al 40 %, 5,10 g) se agrego por goteo a una solucion de THP (15 ml) de 6 - hidroxi - 2 - (2 - piperidinoetil)tetralina (1,50 g), 4 - (hidroximetil)benzoato de metilo (1,44 g), y trifenilfosfina (2,60 g) a temperatura ambiente, y se agito durante 12 horas, y luego se concentro El residuo se purifico utilizando cromatografía en columna de alumina (solvente de desarrollo hexano - hexano acetato de etilo - 15 1), que se convirtio en clorhidrato El clorhidrato se recristalizo (metanol - IPE) para obtener el compuesto que figura en el titulo (1,36 g)
Punto de fusion 190 - 193° C

H27
1126

Ejemplo de referencia 36

Acido 4 - ([2 - (2 - piperidinoetil) - 6 - tetralinil]oximetil] benzoico



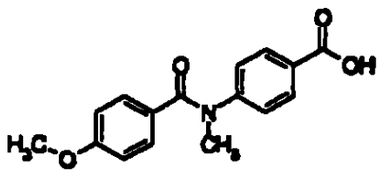
Una solucion acuosa de hidróxido de sodio (1,8 ml) se agrego a una solucion de metanol (20 ml) de clorhidrato de 4 - [[2 - (2 - piperidinoetil) - 6 - tetralinil]oximetil]benzoato de metilo (1,06 g), que se mantuvo a reflujo con calentamiento durante 6 horas Luego de concentrar la mezcla de reaccion, se agrego agua a la mezcla de reaccion Ademas, se agrego ácido clorhidrico 1 N para ajustar al valor 7 el pH de la mezcla Los cristales resultantes se filtraron para obtener el compuesto que figura en el titulo (0,93 g) La recristalizacion a partir de etanol dio como resultado cristales de los siguientes puntos de fusion

Punto de fusion 105 - 108° C

Ejemplo de referencia 37

Acido 4 - [N - (4 - metoxibenzoil) - N - metilamino]benzoico

1128
1127

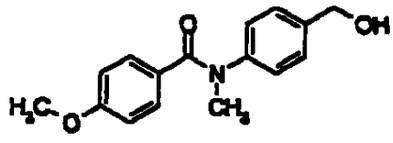


Una solución acuosa (50 ml) de carbonato de sodio (23 g) se agregó a una solucion de THP (50 ml) de acido 4 - (metilamino) benzoico (5,0 g), y cloruro de p - anisoilo (5,6 g) se agregó por goteo a la solucion bajo enfriamiento con hielo, se agitó durante 15 minutos, y luego se agito a temperatura ambiente durante 30 minutos A la mezcla de reaccion se agregó acido clorhidrico concentrado bajo enfriamiento con hielo para acidificar la capa acuosa, y la extracción se llevo a cabo utilizando acetato de etilo La capa organica se lavo con agua y una solución saturada acuosa de cloruro de sodio, se seco, y luego se concentró El residuo se purifico utilizando cromatografía en columna en gel de silice (solvente de desarrollo hexano hexano acetato de etilo = 1 2), y se recristalizo (acetato de etilo - hexano) para obtener el compuesto que figura en el titulo (4,8 g)

Punto de fusion 157 - 160° C

Ejemplo de referencia 38

N - [4 - (hidroximetil)fenil] - 4 - metoxi - N - metilbenzamida



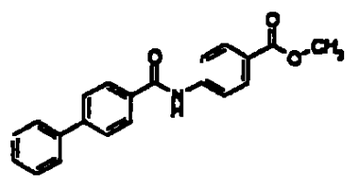
Una solucion de THF (1 M, 16 ml) de borano se agrego por goteo a una solucion de THF (10 ml) de ácido 4 - [N - (4 - metoxibenzoil) - N - metilamino]benzoico (1,14 g) bajo enfriamiento con hielo, la cual se agitó durante 15 minutos, y luego se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora tras agregar agua a la mezcla de reacción, se agrego también acido clorhidrico 1 N, y la extracción se llevo a cabo utilizando acetato de etilo La capa organica se lavo con agua y bicarbonato de sodio saturado, una solución saturada acuosa de cloruro de sodio, se seco, y luego se concentró El residuo se purifico utilizando cromatografía en gel de silice (solvente de desarrollo hexano - hexano acetato de etilo - 1 2), y se recristalizo (acetato de etilo - hexano) para obtener el compuesto que figura en el titulo (770 mg)

Punto de fusion 85 - 90° C

Ejemplo de referencia 39

4 - (4 - bifenililcarbonilamino)benzoato de metilo

H30
1129

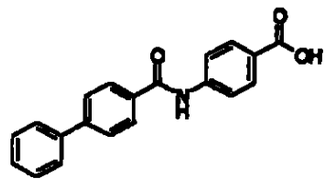


Cloruro de oxalilo (1,2 ml) y DMF (0,04 ml) se agregaron a una solucion de THF (30 ml) de ácido 4 - bifenililcarboxílico (2,184 g) bajo enfriamiento con hielo La mezcla de reacción se agito a temperatura ambiente durante 30 minutos, y se concentró El residuo se disolvió en THP (15 ml), que se agrego por goteo a una solucion de THF (30 ml) de 4 - aminobenzoato de metilo (1,512 g) y trietilamina (2,1 ml) a 0° C Luego de agitar la mezcla de reacción a 0° C durante 30 minutos, se agrego una solucion de acido citrico al 10% a la mezcla de reaccion y la extraccion se llevo a cabo utilizando acetato de etilo La capa organica se lavo con agua y una solucion saturada acuosa de cloruro de sodio, se seco, y luego se concentro El cristal crudo resultante se lavo con eter dietilico para obtener el compuesto que figura en el titulo (2,179 g)
Punto de fusion 247 - 251° C

Ejemplo de referencia 40

Acido 4 - (4 - bifenililcarbonilamino)benzoico

1731
1130



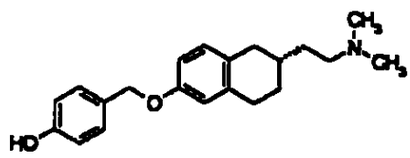
Una solución acuosa de hidróxido de sodio (8 ml) se agregó a una solución mixta de 4 - (4 - bifenililcarbonilamino)benzoato de metilo (1,998 g) en THP (60 ml) y metanol (20 ml), y se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas A la mezcla de reaccion se agregó acido clorhidrico 1 N (10 ml), y la extracción se llevo a cabo utilizando acetato de etilo La capa orgánica se lavó con agua y una solucion saturada acuosa de cloruro de sodio, se seco, y luego se concentró Los cristales crudos resultantes se secaron con eter dietílico para obtener el compuesto que figura en el titulo (1,760 g)

Punto de fusion >320° C

^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ 7,37 - 7,57 (3H, m), 7,77 (2H, d), 7,85 (2H, d), 7,95 (4H, s), 8,08 (2H, d), 10,56 (1H, s)

Ejemplo de referencia 41

2 - [(N,N - dimetilamino)metil] - 6 - (4 - nitrobenciloxi)tetralina

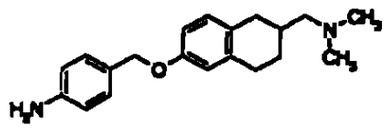


1432
1131

Azodicarboxilato de dietilo (solucion de tolueno al 40 %, 9,53 g) se agrego por goteo a una solucion de THF (15 ml) de 2 - [(N,N - dimetilamino)metil] - 6 - hidroxitetralina (1,5 g), alcohol 4 - nitrobencilico (3,35 g), y trifenilfosfina (5,74 9) a temperatura ambiente, y se agitó durante 24 horas La mezcla de reaccion se concentro, y el residuo se purifico utilizando cromatografia en columna de alumina (solvente de desarrollo hexano - hexano acetato de etilo - 8 1) y se recristalizo (acetato de etilo - hexano) para obtener el compuesto que figura en el titulo (1,29 g)
Punto de fusion 83 - 89° C

Ejemplo de referencia 42

6 - (4 - aminobenciloxi) - 2 - [(N,N - dimetilamino)metil]tetralina



Luego de agregar acido acetico (6 ml) a una solucion de THF (12 ml) de 2 - [(N,N - dimetilamino)metil] - 6 - (4 - nitrobenciloxi) tetralina (1,91 g) bajo enfriamiento con hielo, se agregó ademas zinc en polvo (3,67 g), y se agito durante 6 horas La mezcla de reaccion se filtró, y el filtrado se concentro Al residuo se agregaron una solucion acuosa de carbonato de potasio al 10 % y acetato de etilo, el precipitado se elimino por filtracion con celita, y el filtrado se extrajo utilizando acetato de etilo

1733
1132

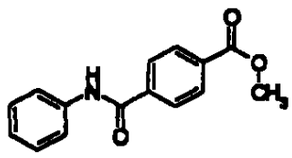
La capa organica se lavo con agua y una solucion saturada acuosa de cloruro de sodio, se seco, y luego se concentró El residuo se purifico utilizando cromatografia en columna de alumina (solvente de desarrollo hexano - hexano acetato de etilo - 4 1) para obtener el compuesto que figura en el titulo (1,05 g)

Polvo amorfo

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 1,18 - 1,50 (1H, m), 1,70 - 2,50 (5H, m), 2,24 (6H, s), 2,72 - 2,86 (3H, m), 3,68 (2H, brs), 4,88 (2H, s), 6,58 - 6,82 (4H, m), 6,99 (1H, s), 7,14 - 7,30 (2H, m)

Ejemplo de referencia 43

4 - anilinocarbonilbenzoato de metilo



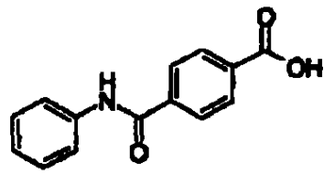
Acido 4 - metoxicarbonilbenzoico (540 mg), anilina (0,27 ml), WSC (863 mg) y trietilamina (0,84 ml) se agregaron a THF (20 ml) Luego de agitar la mezcla de reaccion a temperatura ambiente durante 20 horas, la mezcla de reaccion se colocó en agua, y la extraccion se llevo a cabo utilizando acetato de etilo - THF (1 1) La capa organica se lavo con agua, una solucion saturada de bicarbonato de sodio y una solucion saturada acuosa de cloruro de sodio, se seco, y luego se concentró Los

1139
1133

cristales crudos resultantes se recristalizaron a partir de acetato de etilo - hexano para obtener el compuesto que figura en el titulo (659 mg)
Punto de fusion 189 - 190° C

Ejemplo de referencia 44

Acido 4 - anilinocarbonilbenzoico

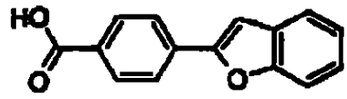


8 moles de una solución acuosa de hidroxido de sodio (8 ml) se agrego a metanol (16 ml) - solucion de THF (6 ml) de 4 - metil - anilinocarbonilbenzoato (511 mg), la cual se agito a temperatura ambiente durante 1 hora A la mezcla de reaccion se agrego 1 mol de acido clorhidrico para ajustar el pH de la mezcla al valor de 5, la extraccion se llevo a cabo utilizando acetato de etilo - THF (1 1) La capa organica se lavo con agua y una solucion saturada acuosa de cloruro de sodio, se seco, y luego se concentro El residuo resultante se lavo con hexano para obtener el compuesto que figura en el titulo (480 mg)
Punto de fusion 305 - 307° C

Ejemplo de referencia 45

H35
1134

Acido 4 - (2 - benzo[b]furanil)benzoico



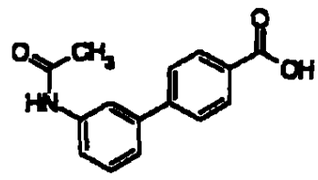
Acido benzofuranil - 2 - borico (2,1 g), tetratrifenilfosfina de paladio (200 mg) y una solución acuosa 2 M de carbonato de sodio se agregaron a una solucion de tolueno (40 ml) - etanol (10 ml) de 4 - bromobenzoato de etilo (2,3 g), que se mantuvo a reflujo a 80° C durante 5 horas bajo una atmósfera de argón La mezcla de reaccion se diluyó con agua, y la extraccion se llevo a cabo utilizando acetato de etilo La capa organica se lavo con agua y una solucion saturada acuosa de cloruro de sodio, se seco, y luego se concentro El residuo resultante se purifico utilizando cromatografía en gel de silice (solvente de desarrollo acetato de etilo hexano = 1 4), y se concentro, el cual se disolvio en metanol (10 ml) - THF (10 ml), 8 moles de una solucion acuosa de hidróxido de sodio (8 ml) se agrego a la solucion resultante a temperatura ambiente, la cual se agito durante 2 horas Tras agregar 1 mol de acido clorhidrico a la mezcla de reacción para acidificar la mezcla, la extraccion se llevó a cabo utilizando acetato de etilo - THF (1 1) La capa organica se lavo con agua y una solucion saturada acuosa de cloruro de sodio, se secó, y luego se concentro El residuo resultante se lavo con hexano para obtener el compuesto que figura en el titulo (2,272 g)

Punto de fusion 292 - 294° C

1136-
1135

Ejemplo de referencia 46

Acido 3' - acetilamino - 4 - bifenililcarboxilico

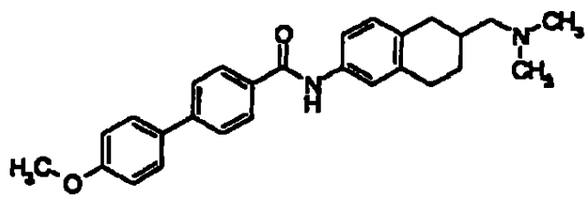


El compuesto que figura en el titulo se preparo de la misma manera que en el Ejemplo de referencia 45

Punto de fusion 300 - 301° C

Ejemplo 1

N - [2 - (N,N - dimetilamino)metil - 6 - tetralinil] - (4' - metoxibifenil - 4 - il)carboxamida



Una solucion de DMF (0,25 ml) de HOBt 2 M, una solucion de DMF (0,30 ml) de WSCD 2 M, trietilamina (0,14 ml) y DKAF (0,132 g) se agregaron a una solucion de DMF (3 ml) de 6 - amino - 2 - (N,N - dimetilamino)metiltetralina (0,139 g) y acido 4 - (4 - metoxifenil)

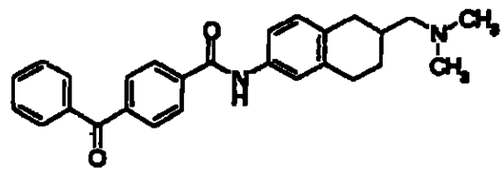
4337
1136

benzoico (0,118 g) Luego de agitar la mezcla de reaccion a temperatura ambiente durante 12 horas, se agrego una solucion de carbonato de potasio al 10 %, y la extraccion se llevó a cabo utilizando acetato de etilo La capa organica se lavó con agua y una solucion saturada acuosa de cloruro de sodio, se seco, y luego se concentro El cristal crudo resultante se lavó con eter dietilico, que se recristalizo utilizando acetato de etilo - hexano para obtener el compuesto que figura en el titulo (0,124 g)
Punto de fusion 170 - 175° C

Los compuestos descriptos en los siguientes Ejemplos 2 y 3 se prepararon de la misma manera que en el Ejemplo 1,

Ejemplo 2

4 - benzoil - N - [2 - (N,N - dimetilamino)metil - 6 - tetralinil] benzamida

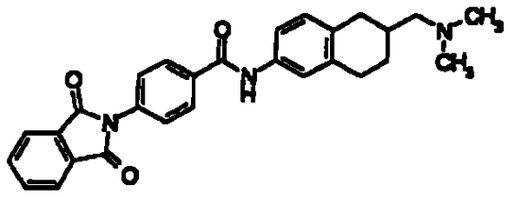


Punto de fusion 193 - 196° C (solvente de recristalizacion acetato de etilo - hexano)

Ejemplo 3

1438
1137

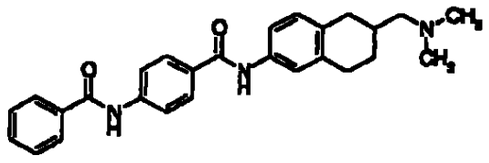
N - [2 - (N,N - dimetilamino)metil - 6 - tetralinil] - 4 - (1,3 - dioxo - 1,3 - dihidro - 2H - isoindol - 2 - il) benzamida



Punto de fusion 235 240° C (se lavó con eter dietilico)

Ejemplo 4

4 - (benzoilamino) - N - [2 - (N,N - dimetilamino)metil - 6 - tetralinil]benzamida



Clorhidrato de 6 - amino - 2 - (N,N - dimetilamino)metiltetralina (139 mg), acido 4 - benzoilaminobenzoico (121 mg), WSCD (0,13 ml), HOBt (92 mg), trietilamina (0,14 ml) y DMAP (61 mg) se agregaron a la DMF (4 ml) Luego de agitar la mezcla de reaccion a temperatura ambiente durante 20 horas utilizando un agitador, la mezcla de reaccion se vertio en agua, y la extraccion se llevo a cabo utilizando acetato de etilo - THF (1 l) La capa organica se lavó con agua, una solución saturada de

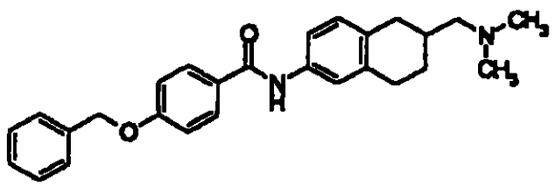
H39
1138

bicarbonato de sodio y una solucion acuosa saturada de cloruro de sodio, se seco, y luego se concentró El cristal crudo resultante se lavo con hexano para obtener el compuesto que figura en el titulo (181 mg)
Punto de fusion 241 - 242° C
Solvente de lavado hexano

Los compuestos descriptos en los siguientes Ejemplos 5 a 14 se prepararon de la misma manera que en el Ejemplo 4,

Ejemplo 5

4 - (benciloxi) - N - [2 - (N,N - dimetilamino)metil - 6 - tetralinil]benzamida

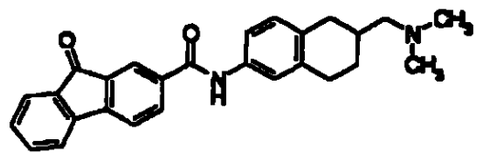


Punto de fusion 135 - 136° C
Solvente de lavado hexano

Ejemplo 6

N - [2 - (N,N - dimetilamino)metil - 6 - tetralinil] - 9 - oxo - 9H - fluoren - 2 - carboxamida

HHO
1139

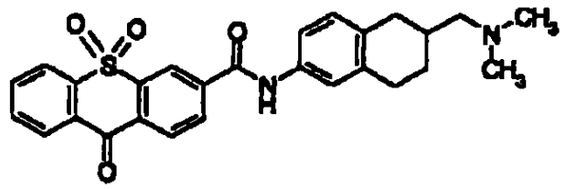


Punto de fusion 224 - 226° C

Solvente de lavado hexano

Ejemplo 7

N - [2 - (N,N - dimetilamino)metil - 6 - tetralinil] - 9,10,10 - trioxo - 9, 10 - dihidro - 10^{1^6} - tioxanten - 3 - carboxamida



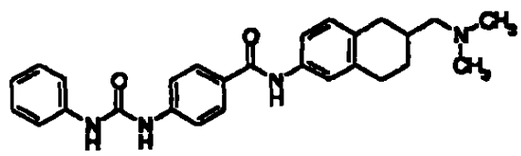
Punto de fusion 222 - 223° C (descomposicion)

Solvente de lavado hexano

Ejemplo 8

(4 - anilinocarbonil)amino - N - [2 - (N,N - dimetilamino)metil - 6 - tetralinil]benzamida

1140

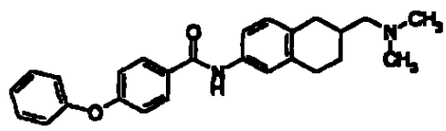


Punto de fusion 216 - 217° C (descomposicion)

Solvente de lavado hexano

Ejemplo 9

N - [2 - (N,N - dimetilamino)metil - 6 - tetralinil] - 4 - fenoxi - benzamida

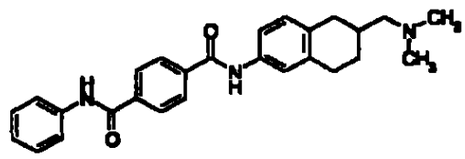


Punto de fusion 137 - 139° C

Solvente de lavado hexano

Ejemplo 10

N^1 - [2 - (N, N - dimetilamino)metil - 6 - tetralinil] - N^4 - fenil tereftalamida



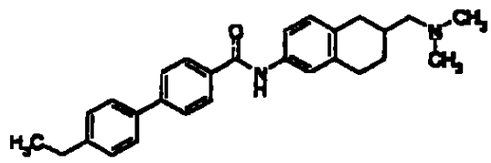
1141

Punto de fusion 238 - 240° C (descomposicion)

Solvente de lavado hexano

Ejemplo 11

(4' - etilbifenil - 4 - il) - N - [2 - (N,N - dimetilamino)metil - 6 - tetralinil]carboxamida

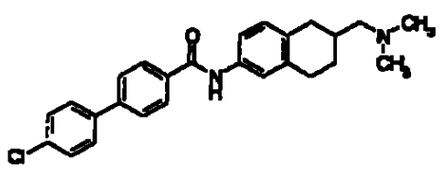


Punto de fusion 137 - 138° C

Solvente de lavado hexano

Ejemplo 12

(4' - clorobifenil - 4 - il) - N - [2 - (N,N - dimetilamino)metil - 6 - tetralinil]carboxamida



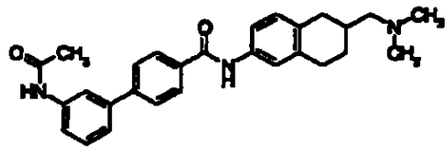
H43
1192

Punto de fusion 187 - 189° C

Solvente de lavado hexano

Ejemplo 13

(4' - acetilaminobifenil - 4 - il) - N - [2 - (N,N - dimetilamino) metil - 6 - tetralinil]carboxamida

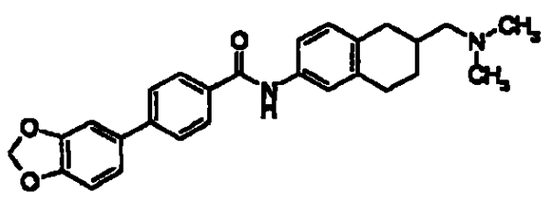


Punto de fusion 183 - 186° C

Solvente de lavado hexano

Ejemplo 14

4 - (1,3 - benzodioxol - 5 - il) - N - [2 - N,N - dimetilamino)metil - 6 - tetralinil]benzamida



1144
1143

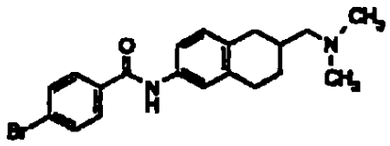
Punto de fusion 174 - 176° C

Solvente de lavado hexano

Ejemplo 15

4 - bromo - N - [6 - [(N,N - dimetilamino)metil] - 5,6,7,8 - tetrahidro - 2 - naftalenil]benzamida

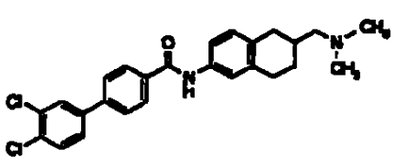
El compuesto que figura en el titulo se obtuvo como un polvo blanco por el mismo metodo que en el Ejemplo 1



Punto de fusion 141 - 143° C (solvente de lavado n - hexano)

Ejemplo 16

3',4' - dicloro - N - [6 - [(N,N - dimetilamino)metil] - 5,6,7,8 - tetrahidro - 2 - naftalenil] [1,1' - bifenil] - 4 - carboxamida



HHS
1144

La 4 - bromo - N - [6 - [(N,N - dimetilamino)metil] - 5,6,7,8 - tetrahidro - 2 - naftalenil] benzamida (400 mg, 1,03 mmol) obtenida en el Ejemplo 15, acido 3,4 - diclorofenilborico (solucion al 50 % en peso de THF - H_2O, 0,473 ml, 1,24 mmol), y una solucion de carbonato de sodi 2 N (1,03 ml, 2,07 mmol) se disolvieron en 50 ml de dimetoxietano, luego se agregó tetrakistrifenilfosfina de paladio (35,8 mg, 0,031 mmol) bajo una atmosfera de nitrogeno, que se agitó a 90° C durante 15 horas A la mezcla de reaccion se agrego acetato de etilo, la cual se lavo con una solucion saturada acuosa de cloruro de sodio, se seco utilizando sulfato de magnesio anhidro, y el solvente se destilo a presion reducida. El residuo se refinó por cromatografia en columna de alumina (solvente de desarrollo n - hexano - acetato de etilo = 3 1), y se pulverizo con n - hexano para obtener el compuesto que figura en el titulo (204 mg) como un polvo blanco

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 1,41 (1H, m), 1,9,5 (2H, m), 2,26 (6H, s), 2,26 - 2,45 (3H, m), 2,83 - 2,99 (3H, m), 7,10 (1H, d, J=8,1 Hz), 7,26 - 7,77 (8H, m), 7,94 (2H, d, J=8,4 Hz)

Analisis elemental para $C_{26}H_{26}Cl_2N_2O$ 0,1 H_2O

Calculado C, 68,60, H, 5,80, N, 6,15

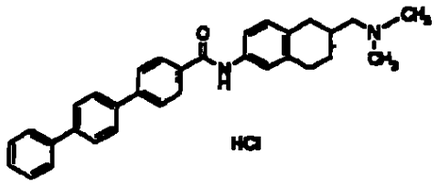
Hallado C, 68,42, H, 5,60, N, 5, 92

Punto de fusion 143 - 145° C (solvente de cristalizacion acetato de etilo - hexano)

Ejemplo 17

1146
1145

Clorhidrato de N - [6 - [(N,N - dimetilamino)metil] - 5,6,7,8 - tetrahidro - 2 - naftalenil] - 4' - fenil[1,1' - bifenil] - 4 - carboxamida



La sustancia basica libre (35 mg) del compuesto que figura en el titulo se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 16, utilizando la 4 - bromo - N - [6 - [(N,N - dimetilamino)metil] - 5,6,7,8 - tetrahidro - 2 - naftalenil]benzamida (400 mg, 1,03 mmol) obtenida en el Ejemplo 15, y acido 4 - bifenilbórico (1,25 g, 1,25 mmol) La sustancia basica libre (30 mg) se disolvio en 10 ml de metanol, luego se agregaron 100 ml de acido clorhidrico 1 N, y la mezcla de reaccion se agito La mezcla de reaccion se concentró, y se pulverizo utilizando eter dietilico para obtener el compuesto que figura en el titulo (35,3 mg) como un polvo blanco

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, base libre) δ 1,32 (1H, m), 1,93 (2H, m), 2,15 (6H, s), 2,15 - 2,36 (3H, m), 2,74 - 2,94 (3H, m), 7,05 (1H, d, J=8,4 Hz), 7,40 - 7,55 (5H, m), 7,73 - 7,91 (8H, m), 8,07 (2H, d, J=8,4 Hz), 10,14 (1H, s)

Analisis elemental para $C_{32}H_{32}N_2O$ HCl - $2H_2O$

Calculado C, 72,10, H, 7,00, N, 5,25

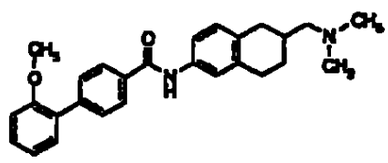
Hallado C, 71,81, H, 6,57, N, 5,08

Punto de fusion 220° C (descomposicion) (solvente de cristalizacion metanol - eter dietilico)

1147
1146

Ejemplo 18

N - [6 - [(N,N - dimetilamino)metil] - 5,6,7,8 - tetrahidro - 2 - naftalenil] - 2' - metoxi[1,1' - bifenil] - 4 - carboxamida



El compuesto que figura en el titulo (208 mg) se obtuvo como un polvo blanco por el mismo método que en el Ejemplo 16, utilizando la 4 - bromo - N - (6 - [(N,N - dimetilamino)metil] - 5,6,7,8 - tetrahidro - 2 - naftalenil]benzamida (250 mg, 0,645 mmol) obtenida en el Ejemplo 15, y acido 2 - metoxifenilborico (118 mg, 0,775 mmol)

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 1,42 (1H, m), 1,96 (2H, m), 2,23 (6H, s), 2,23 - 2,47 (3H, m), 2,85 (3H, m), 3,83 (3H, s), 7,05 (3H, m), 7,34 (3H, m), 7,47 (1H, s), 7,64 (2H, d, J=8,4 Hz), 7,79 (1H, s), 7,90 (2H, d, J=8,4 Hz)

Analisis elemental para $C_{27}H_{30}N_2O_2$ 0,1 H_2O

Calculado C, 77,89, H, 7,31, N, 6,73

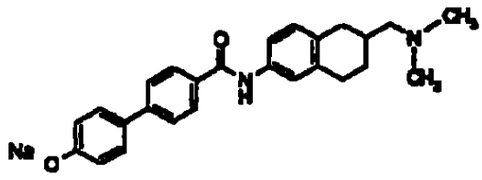
Hallado C, 77,86, H, 7,18, N, 6,79

Punto de fusion 155 - 157° C (solvente de cristalizacion acetato de etilo - hexano)

Ejemplo 19

1148
1147

Sal sódica de N - [6 - [(N,N - dimetilamino)metil] - 5,6,7,8 - tetrahidro - 2 - naftalenil] - 4' - oxi[1,1' - bifenil] - 4 - carboxamida



El compuesto que figura en el titulo (117 mg) se obtuvo como un polvo blanco por el mismo metodo que en el Ejemplo 16, utilizando la 4 - bromo - N - [6 - [(N,N - dimetilamino)metil] - 5,6,7,8 - tetrahidro - 2 - naftalenil]benzamida (250 mg, 0,645 mmol) y acido 4 - hidroxifenilborico (107 mg, 0,775 mmol)

^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ 1,36 (1H, m), 1,89 (2H, m), 2,15 (6H, s), 2,15 - 2,35 (3H, m), 2,77 (3H, m), 6,88 (2H, d, J=8,4 Hz), 7,02 (1H, d, J=8,4 Hz), 7,48 (1H, d, J=8,4 Hz), 7,53 (1H, s), 7,59 (2H, d, J=8,4 Hz), 7,73 (2H, d, J=8,4 Hz), 8,00 (2H, d, J=8,4 Hz), 10,07 (1H, s)

Analisis elemental para $C_{26}H_{27}N_2O_2,Na$ 0,2 H_2O

Calculado C, 73,29, H, 6,48, N, 6,59

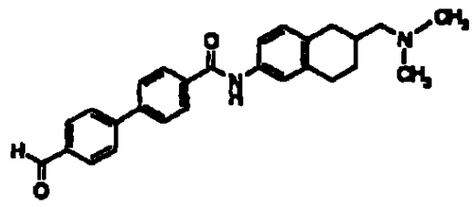
Hallado C, 73,25, H, 6,18, N, 6,36

Punto de fusion 246 - 248° C (solvente de cristalizacion acetato de etilo - eter dietilico)

Ejemplo 20

1149
1148

N - [6 - [(N,N - dimetilamino)metil] - 5,6,7,8 - tetrahidro - 2 - naftalenil] - 4' - formil[1,1' - bifenil] - 4 - carboxamida



El compuesto que figura en el titulo (205 mg) se obtuvo como un polvo blanco por el mismo metodo que en el Ejemplo 16, utilizando la 4 - bromo - N - [6 - [(N,N - dimetilamino)metil] - 5,6,7,8 - tetrahidro - 2 - naftalenil]benzamida (250 mg, 0,645 mol) y acido 4 - formilfenilborico (145 mg, 0,968 mmol)

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 1,41 (1H, m), 1,95 (2H, m), 2,26 (6H, s), 2,26 - 2,42 (3H, m), 2,85 - 2,94 (3H, m), 7,09 (2H, d, J=8,1 Hz), 7,32 (1H, d, J=8,4 Hz), 7,47 (1H, m), 7,63 - 7,94 (3H, m), 7,87 - 7,99 (4H, m), 8,13 (1H, s), 10,11 (1H, s)

Analisis elemental para $C_{27}HN_2O_2$ 0,2 H_2O

Calculado C, 77,93, H, 6,88, N, 6,73

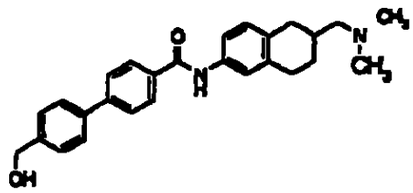
Hallado C, 77,89, H, 6,75, N, 6,71

Punto de fusion 130 - 132° C (solvente de cristalizacion acetato de etilo - eter dietilico)

Ejemplo 21

H50
1149

N - [6 - [(N,N - dimetilamino)metil] - 5,6,7,8 - tetrahidro - 2 - naftalenil] - 4' - (hidroximetil) [1,1' - bifenil] - 4 - carboxamida



N - [6 - [(N,N - dimetilamino)metil] - 5,6,7,8 - 5 tetrahidro - 2 - naftalenil] - 4' - formil[1,1' - bifenil] - 4 - carboxamida (100 mg, 0,242 mmol) se disolvió en una solucion de tetrahidrofurano - metanol (1 1) (2,4 ml), luego se agrego borhidruro de sodio (18,3 mg, 0,485 mmol) que se agito durante 2 horas A la mezcla de reacción se agrego acetato de etilo, que se lavo con una solucion saturada acuosa de cloruro de sodio, se seco utilizando sulfato de magnesio anhidro, y el solvente se destilo a presion reducida El residuo se pulverizo utilizando eter - n - hexano para obtener el compuesto que figura en el titulo (86 mg) como un polvo blanco

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 1,39 (1H, m), 1,94 (2H, m), 2,25 (6H, s), 2,25 - 2,44 (3H, m), 2,82 - 2,95 (3H, m), 4,78 (2H, s), 7,07 (1H, d, J=8,4 Hz), 7,31 (1H, d, J=8,4 Hz), 7,38 - 7,56 (4H, m), 7,64 - 7,70 (3H, m), 7,85 (1H, s), 7,93 (2H, d, J=8,4 Hz)

Analisis elemental para $C_{27}H_{30}N_2O_2$ 0,2 H_2O

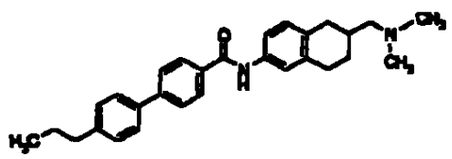
Calculado C, 77,56, H, 7,33, N, 6,70

Hallado C, 77,53, H, 7,27, N 6,55

Punto de fusion 138 - 139° C (solvente de cristalizacion acetato de etilo - eter dietilico)

Ejemplo 22

N - [6 - [(N,N - dimetilamino)metil] - 5,6,7,8 - tetrahidro - 2 - naftalenil] - 4' - propil [1,1' - bifenil] - 4 - carboxamida



El compuesto que figura en el titulo (158 mg) se obtuvo como un polvo blanco por el mismo metodo que en el Ejemplo 1, utilizando la N - [(6 - amino - 1,2,3,4 - tetrahidro - 2 - naftalenil)metil] - N,N - dimetilamina (102 mg, 0,499 mmol) y acido 4 - (4 - propil)benzoico (144 mg, 0,599 mmol)

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 0,98 (3H, t, J=7,5 Hz), 1,40 (1H, m), 1,69 (2H, m), 1,94 (2H, m), 2,25 (6H, s), 2,25 - 2,45 (3H, m), 2,64 (2H, t, J=7,5 Hz), 2,85 (3H, m), 7,08 (1H, d, J=7,8 Hz), 7,26 (3H, m), 7,46 (1H, s), 7,54 (2H, d, J=8,1 Hz), 7,67 (2H, d, J=8,1 Hz), 7,81 (1H, s), 7,91 (2H, d, J=8,4 Hz)

Analisis elemental para $C_{29}H_{34}N_2O$

Calculado C, 81,65, H, 8,03, N, 6,57

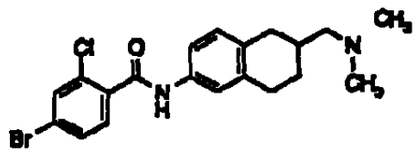
Hallado C, 81,30, H, 7,94, N 6,40

Punto de fusion 186 - 188° C (solvente de cristalizacion acetato de etilo - eter dietilico)

HS2
1157

Ejemplo 23

4 - bromo - 2 - cloro - N - [6 - [(N,N - dimetilamino)metil] - 5,6,7,8 - tetrahidro - 2 - naftalenil]benzamida



El compuesto que figura en el titulo (483 mg) se obtuvo como un polvo blanco por el mismo metodo que en el Ejemplo 1, utilizando la N - [(6 - amino - 1,2,3,4 - tetrahidro - 2 - naftalenil)metil] - N,N - dimetilamina (300 mg, 1,47 mmol) y acido 4 - bromo - 2 - clorobenzoico (415 mg, 1,76 mmol)

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 1,40 (1H, m), 1,94 (2H, m), 2,25 (6H, s), 2,25 - 2,44 (3H, m), 2,94 (3H, m), 7,08 (1H, d, J=8,4 Hz), 7,28 (1H, m), 7,41 (1H, s), 7,50 (1H, m), 7,61 (2H, m), 7,81 (1H, s)

Analisis elemental para $C_{20}H_{22}BrClN_2O$

Calculado C, 56,96, H, 5,26, N, 6,64

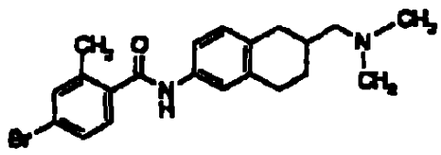
Hallado C, 57,09, H, 5,37, N, 6,55

Punto de fusion 130 - 132° C (solvente de cristalizacion acetato de etilo - eter dietilico)

HS3
1152

Ejemplo 24

4 - bromo - N - [6 - [(N,N - dimetilamino)metil] - 5,6,7,8 - tetrahidro - 2 - naftalenil] - 2 - metilbenzamida



El compuesto que figura en el titulo (418 mg) se obtuvo como un polvo blanco por el mismo método que en el Ejemplo 1, utilizando la N - [(6 - amino - 1,2,3,4 - tetrahidro - 2 - naftalenil)metil] - N,N - dimetilamina (293 mg, 1,43 mmol) y ácido 4 - bromo - 2 - metilbenzoico (370 mg, 1,72 mmol)

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 1,40 (1H, m), 2,04 (2H, m), 2,25 (6H, s), 2,25 - 2,40 (3H, m), 2,46 (3H, s), 2,88 (3H, m), 7,07 (1H, d, J=7,8 Hz), 7,21 - 7,41 (6H, m)

Analisis elemental para $C_{21}H_{25}BrN_2O$

Calculado C, 62,85, H, 6,28, N, 6,98

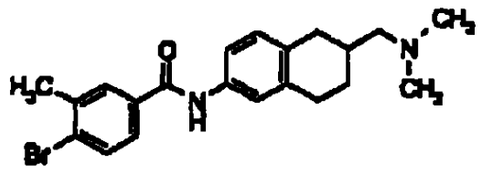
Hallado C, 63, 10, H, 6,11, N, 6,97

Punto de fusion 140 - 142° C (solvente de cristalizacion acetato de etilo - hexano)

Ejemplo 25

1454
1153

4 - bromo - N - [6[(N,N - dimetilamino)metil] - 5,6,7,8 - tetrahidro - 2 - naftalenil] - 3 - metilbenzamida



El compuesto que figura en el titulo (434 mg) se obtuvo como un polvo blanco por el mismo metodo que en el Ejemplo 1, utilizando la N - [(6 - 25 amino - 1,2,3,4 - tetrahidro - 2 - naftalenil)metil] - N,N - dimetilamina (300 mg, 1,47 mmol) y acido 4 - bromo - 3 - metil benzoico (379 mg, 1,76 mmol)

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 1,40 (1H, m), 1,93 (2H, m), 2,25 (6H, s), 2,25 - 2,40 (3H, m), 2,46 (3H, s), 2,87 (3H, m), 7,07 (1H, d, J=7, 8 Hz), 7,29 (1H, m), 7,40 (1H, s), 7,49 (1H, m), 7,61 (1H, d, J=8,1 Hz), 7,72 (2H, tipo s)

Analisis elemental para $C_{21}H_{25}BrN_2O$

Calculado C, 62,85, H, 6,28, N, 6,98

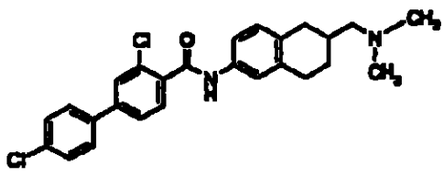
Hallado C, 62,84, H, 6,05 N, 6,93

Punto de fusion 154 - 155° C (solvente de cristalizacion acetato de etilo - hexano)

Ejemplo 26

3,4' - dicloro - N - [6 - [(N,N - dimetilamino)metil] - 5,6,7,8 - tetrahidro - 2 - naftalenil] [1,1' - bifenil] - 4 - carboxamida

HSS
1154



El compuesto que figura en el título (122 mg) se obtuvo como un polvo blanco por el mismo metodo que en el Ejemplo 16, utilizando la 4 - bromo - 2 - cloro - N - [6 - [(N,N - dimetilamino)metil] - 5,6,7,8 - tetrahidro - 2 - naftalenil)benzamida (250 mg, 0,607 mmol) obtenida en el Ejemplo 23, y acido 4 - clorofenilbórico (114 mg, 0,729 mmol)

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 1,41 (1H, m), 1,95 (2H, m), 2,26 (6H, s), 2,26 - 2,42 (3H, m), 2,85 (3H, m), 7,10 (1H, d, J=8,4 Hz), 7,31 (1H, m), 7,43 - 7,63 (8H, m), 7,87 (1H, d, J=8,1 Hz)

Analisis elemental para $C_{26}H_{26}Cl_2N_2O$

Calculado C, 68,87, H, 5,78, N, 6,18

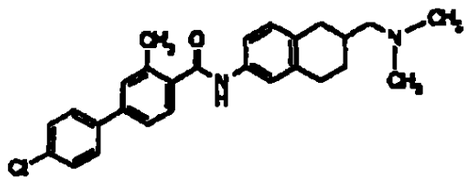
Hallado C, 68,61, H, 5,49, N, 6,10

Punto de fusion 177 - 179° C (solvente de cristalizacion acetato de etilo - eter dietilico)

Ejemplo 27

4' - cloro - N - [6 - [(N,N - dimetilamino)metil] - 5,6,7,8 - tetrahidro - 2 - naftalenil] - 3 - metil[1,1' - bifenil] - 4 - carboxamida

1156
1155



El compuesto que figura en el titulo (129 mg) se obtuvo como un polvo blanco por el mismo metodo que en el Ejemplo 16, utilizando la 4 - bromo - N - [6 - [(N,N - dimetilamino)metil] - 5,6,7,8 - tetrahidro - 2 - naftalenil) - 2 - metilbenzamida (250 mg, 0,623 mmol) obtenida en el Ejemplo 2 4, y acido 4 - clorofenilbórico (117 mg, 0,747 mmol)

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 1,42 (1H, m), 1,96 (2H, m), 2,37 (6H, s), 2,37 - 2,47 (3H, m), 2,56 (3H, s), 2,90 (3H, m), 7,08 (1H, d, J=8,1 Hz), 7,26 (1H, m), 7,41 (6H, m), 7,53 (3H, m)

Analisis elemental para $C_{27}H_{29}ClN_2O$ H_2O

Calculado C, 71,90, H, 6,93, N, 6,21

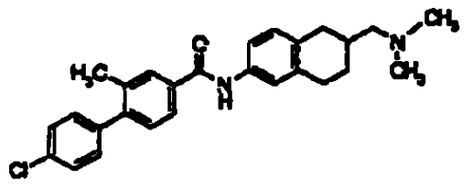
Hallado C, 71,92, H, 6,52, N, 5,92

Punto de fusion 163 - 165° C (solvente de cristalizacion acetato de etilo - eter dietilico)

Ejemplo 28

4' - cloro - N - [6 - [(N,N - dimetilamino)metil] - 5,6,7,8 - tetrahidro - 2 - naftalenil] - 2 - metil [1,1' - bifenil] - 4 - carboxamida

HS7
1156



El compuesto que figura en el titulo (168 mg) se obtuvo como un polvo blanco por el mismo metodo que en el Ejemplo 16, utilizando la 4 - bromo - N - [6 - [(N,N - dimetilamino)metil] - 5,6,7,8 - tetrahidro - 2 - naftalenil) - 3 - metilbenzamida (250 mg, 0, 62 3 mmol) obtenida en el Ejemplo 25, y acido 4 - clorofenilborico (117 mg, 0,747 mmol)

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 1,41 (1H, m), 1,95 (2H, m), 2,26 (6H, s), 2,24 - 2,42 (3H, m), 2,33, (3H, s), 2,85 (3H, m), 7,09 (1H, d, J=8,4 Hz), 7,26 (4H, m), 7,43 (3H, m), 7,73 (3H, m)

Análisis elemental para $C_{27}H_{29}ClN_2O$ 0,2 H_2O

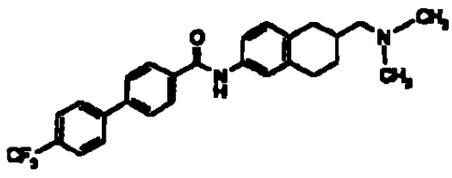
Calculado C, 74,28, H, 6,79, N, 6,42

Hallado C, 74,27, H, 6,73, N 6,27

Punto de fusion 193 - 195° C (solvente de cristalizacion acetato de etilo - eter dietilico)

Ejemplo 29

N - [6 - [(N,N - dimetilamino)metil] - 5,6,7,8 - tetrahidro - 2 - naftalenil] - 4' - (trifluorometil)[1,1 - bifenil] - 4 - carboxamida



El compuesto que figura en el título (194 mg) se obtuvo como un polvo blanco por el mismo método que en el Ejemplo 16, utilizando la 4 - bromo - N - [6 - [(N,N - dimetilamino)metil] - 5,6,7,8 - tetrahidro - 2 - naftalenil)benzamida (250 mg, 0,645 mmol) obtenida en el Ejemplo 15, y acido 4 - trifluorometilfenilborico (147 mg, 0,775 mmol)

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 1,41 (1H, m), 1,95 (2H, m), 2,25 (6H, s), 2,25 - 2,45 (3H, m), 2,89 (3H, m), 7,09 (1H, d, J=8,1 Hz), 7,31 (1H, d, J=8,1 Hz), 7,46 (1H, s), 7,70 (6H, m), 7,80 (1H, m), 7,9 6 (2H, d, J=8,4 Hz)

Analisis elemental para $C_{27}H_{27}F_3N_2O$

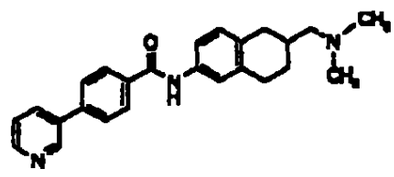
Calculado C, 71,66, H, 6,01, N, 6,19

Hallado C, 71,44, H, 6,05, N 6,09

Punto de fusion 205 - 206° C (solvente de cristalizacion acetato de etilo - eter diisopropilico)

Ejemplo 30

N - [6 - [(N,N - dimetilamino)metil] - 5,6,7,8 - tetrahidro - 2 - naftalenil] - 4 - (3 - piridinil)benzamida



El compuesto que figura en el titulo (194 mg) se obtuvo como un polvo blanco por el mismo método que en el Ejemplo 16, utilizand la 4 - bromo - N - [6 - [(N,N - dimetilamino)metil] - 5,6,7,8 - tetrahidro - 2 - naftalenil)benzamida (250 mg, 0,645 mmol) obtenida en el Ejemplo 15, y 2 - (3 - piridil) - 1,3,2 - dioxaborinano (126 mg 0,775 mmol)

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 1,41 (1H, m), 1,95 (2H, m), 2,26 (6H, s), 2,26 - 2,42 (3H, m), 2,85 (3H, m), 7,09 (1H, d, J=7,8 Hz), 7,30 - 7,47 (3H, m), 7,69 (2H, d, J=8,4 Hz), 7,86 - 7,99 (4H, m), 8,64 (1H, m), 8,87 (1H, m)

Analisis elemental para $C_{25}H_{27}N_3O$ 0,1 H_2O

Calculado C, 77,53, H, 7,08, N, 10 85

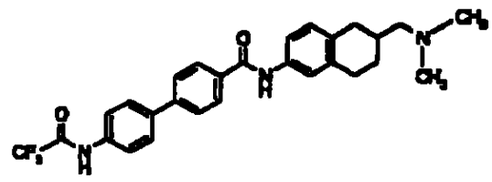
Hallado C, 77,42, H, 7,05, N, 10,58

Punto de fusion 177 - 178° C (solvente de cristalizacion acetato de etilo - eter diisopropilico)

Ejemplo 31

N - [6 - [(N,N - dimetilamino)metil] - 5,6,7,8 - tetrahidro - 2 - naftalenil] - 4' - [(trifluoroacetil)amino][1,1' - bifenil] - 4 - carboxamida

460
1159



El compuesto que figura en el título (1,02 g) se obtuvo como un polvo blanco por el mismo metodo que en el Ejemplo 16, utilizando la 4 - bromo - N - [6 - [(N,N - dimetilamino)metil] - 5,6,7,8 - tetrahidro - 2 - naftalenil]benzamida (1,00 g, 2,58 mmol) obtenida en el Ejemplo 15, y acido 4 - trifluoroacetamidofenilbórico (722 mg, 3,10 mmol)

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 1,41 (1H, m), 2,05 (2H, m), 2,26 (6H, s), 2,26 - 2,42 (3H, m), 2,89 (3H, m), 7,09 (1H, d, J=8,4 Hz), 7,29 (2H, m), 7,46 (1H, s), 7,69 (7H, m), 7,94 (2H, d, J=8,1 Hz)

Analisis elemental para $C_{28}H_{28}F_3N_3O_2$

Calculado C, 67,87, H, 5,70 N, 8,48

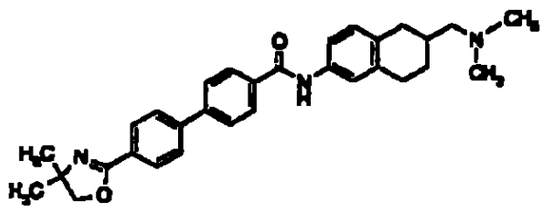
Hallado C, 67,70, H, 5,53, N, 5,42

Punto de fusion 235 - 237° C (solvente de cristalizacion acetato de etilo - eter diisopropilico)

Ejemplo 32

N - [6 - [(N,N - dimetilamino)metil] - 5,6,7,8 - tetrahidro - 2 - naftalenil] - 4' - (4,4 - dimetil - 4,5 - dihidro - 1,3 - oxazol - 2 - il)[1,1' - bifenil] - 4 - carboxamida

H61
1160



El compuesto que figura en el titulo (238 mg) se obtuvo como un polvo blanco por el mismo metodo que en el Ejemplo 16, utilizando la 4 - bromo - N - [6 - [(N,N - dimetilamino)metil] - 5,6,7,8 - tetrahidro - 2 - naftalenil]benzamida (250 mg, 0,645 mmol) obtenida en el Ejemplo 15, y ácido 4 - (4,4 - dimetil - 4,5 - dihidro - 1,3 - oxazol - 2 - il)fenilborónico (170 mg, 0,775 mmol)

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 1,41 (7H, m), 1,94 (2H, m), 2,25 (6H, s), 2,25 - 2,41 (3H, m), 2,84 (3H, m), 4,14 (2H, s), 7,08 (1H, d, J=7,8 Hz), 7,30 (1H, m), 7,46 (1H, s), 7,68 (5H, m), 7,94 (2H, d, J=8,4 Hz), 8,03 (2H, d, J=8,4 Hz)

Analisis elemental para $C_{31}H_{35}N_3O_2$ 0,2 H_2O

Calculado C, 76,74, H, 7,35, N, 8,66

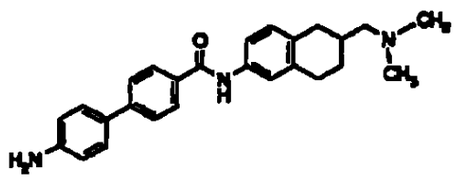
Hallado C, 76,70, H, 7,19, N, 8,49

Punto de fusion 185 - 187° C (solvente de cristalizacion acetato de etilo - eter diisopropilico)

Ejemplo 33

4' - amino - N - [6 - [(N,N - dimetilamino)metil] - 5,6,7,8 - tetrahidro - 2 - naftalenil][1,1' - bifenil] - 4 - carboxamida

H62
1161



La N - [6 - [(N,N - dimetilamino)metil] - 5,6,7,8 - tetrahidro - 2 - naftalenil] - 4' - [(trifluoroacetil)amino][1,1' - bifenil] - 4 - carboxamida (850 Mg, 1,72 mmol) obtenida en el Ejemplo 31 se suspendio en una solucion mixta de metanol (8 ml) y tetrahidrofurano (4 ml), luego se agrego hidroxido de sodio 1 N (3,4 ml) que se agitó a 50° C durante 16 horas El solvente se destiló a presion reducida y el residuo se pulverizo utilizando agua para obtener el compuesto que figura en el titulo (685 mg) como un polvo blanco

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 1,31 (1H, m), 1,89 (2H, m), 2,15 (6H, s), 2,15 - 2,34 (3H, m), 2,83 (3H, m), 5,36 (2H, s), 6,67 (2H, d, J=8,4 Hz), 7,03 (1H, d, J=8,1 Hz), 7,48 (4H, m), 7,68 (2H, d, J=8,1 Hz), 7,96 (2H, d, J=8,4 Hz) 10,02 (1H, s)

Analisis elemental para $C_{26}H_{29}N_3O$ 1,1 H_2O

Calculado C, 74,47, H, 7,50, N, 10,02

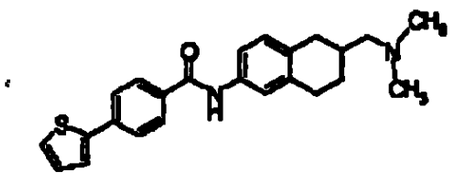
Hallado C, 74,39 H, 7,41, N, 9,82

Punto de fusion 148 - 150° C (solvente de cristalizacion metanol - agua)

Ejemplo 34

N - [6 - E (N,N - dimetilamino)metil) - 5,6,7,8 - tetrahidro - 2 - naftalenil] - 4 - (2 - tienil) benzamida

H63
1162



El compuesto que figura en el título (70 mg) se obtuvo como un polvo blanco por el mismo metodo que en el Ejemplo 16, utilizando la 4 - bromo - N - [6 - [(N,N - dimetilamino)metil] - 5,6,7,8 - tetrahidro - 2 - naftalenil]benzamida (250 mg, 0,645 mmol) obtenida en el Ejemplo 15, y acido 2 - tienilborico (99,1 mg, 0,775 mmol)

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 1,41 (1H, m), 1,94 (2H, m), 2,25 (6H, s), 2,25 - 2,45 (3H, m), 2,89 (3H, m), 7,11 (2H, m), 7,29 - 7,45 (4H, m), 7,71 (3H, m), 7,87 (2H, d, J=8,4 Hz)

Analisis elemental para $C_{24}H_{26}N_2OS$

Calculado C, 73,81, H, 6,71, N, 7,17

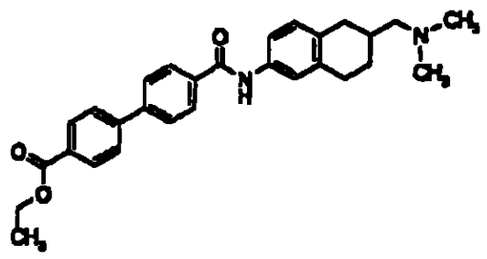
Hallado C, 73,49, H, 6,59, N, 7,14

Punto de fusion 165 - 166° C (solvente de cristalizacion acetato de etilo - eter diisopropilico)

Ejemplo 35

Etil 4' - [[[6 - [(N,N - dimetilamino)metil] - 5,6,7,8 - tetrahidro - 2 - naftalenil]amino]carbonil] [1,1' - bifenil] - 4 - carboxilato

H64'
163



El compuesto que figura en el título (202 mg) se obtuvo como un polvo blanco por el mismo metodo que en el Ejemplo 16, utilizando la 4 - bromo - N - [6 - [(N,N - dimetilamino)metil] - 5,6,7,8 - tetrahidro - 2 - naftalenil]benzamida (250 mg, 0,645 mmol) obtenida en el Ejemplo 15, y acido 4 - etoxicarbonilfenilbórico (150 mg, 0,775 mmol)

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 1,42 (4H, m), 1,95 (2H, m), 2,26 (6H, s), 2,26 - 2,42 (3H, m), 2,89 (3H, m), 4,41 (2H, q, J=7,2 Hz), 7,09 (1H, d, J=8,4 Hz), 7,31 (1H, d, J=8,4 Hz), 7,47 (1H, s), 7,70 (4H, m), 7,80 (1H, s), 7,96 (2H, d, J=8,4 Hz), 8,14 (2H, d, J=8,4 Hz)

Analisis elemental para $C_{29}H_{12}N_2O_3$

Calculado C, 76,29, H, 7,06, N, 6,14

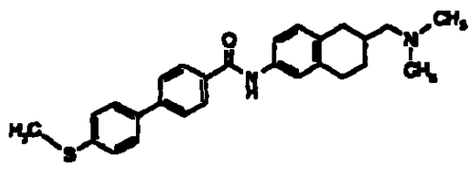
Hallado C, 76,25, H, 7,07, N, 6,09

Punto de fusión 156 - 158° C (solvente de cristalizacion acetato de etilo - eter diisopropilico)

Ejemplo 36

N - [6 - [(N,N - dimetilamino)metil] - 5,6,7,8 - tetrahidro - 2 - naftalenil] - 4' - (metilsulfanil) [1,1' - bifenil] - 4 - carboxamida

1165
1164



El compuesto que figura en el titulo (360 mg) se obtuvo como un polvo blanco por el mismo método que en el Ejemplo 16, utilizando la 4 - bromo - N - [6 - [(N,N - dimetilamino)metil] - 5,6,7,8 - tetrahidro - 2 - naftalenil]benzamida (500 mg, 1,29 mmol) obtenida en el Ejemplo 15, y acido 4 - metiltiofenilborico (260 mg, 1,55 mmol)

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 1,41 (1H, m), 1,94 (2H, m), 2,26 (6H, s), 2,26 - 2,42 (3H, m), 2,53 (3H, s), 2,94 (3H, m), 7,09 (1H, d, J=8,1 Hz), 7,29 - 7,36 (3H, m), 7,46 (1H, s), 7,56 (2H, d, J=8,4 Hz), 7,67 (2H, d, J=8,1 Hz), 7,78 (1H, m), 7,92 (2H, d, J=9,0 Hz)

Analisis elemental para $C_{27}H_{30}N_2OS$ 0,2 H_2O

Calculado C, 74,69, H, 7,04, N, 6,45

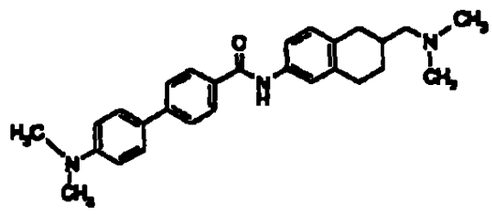
Hallado C, 74,63, H, 7,03, N, 6,11

Punto de fusión 178 - 180° C (solvente de cristalizacion acetato de etilo - eter diisopropilico)

Ejemplo 37

4' - (N,N - dimetilamino) - N - [6 - [(N,N - dimetilamino)metil] - 5,6,7,8 - tetrahidro - 2 - naftalenil] [1,1' - bifenil] - 4 - carboxamida

H66
1165



La 4' - amino - N - [6 - [(N,N - dimetil)metil] - 5,6,7,8 - tetrahidro - 2 - naftalenil][1,1' - bifenil] - 4 - carboxamida (150 mg, 0,375 mmol) obtenida en el Ejemplo 33, y paraformaldehído (45,1 mg, 1,50 mmol) se suspendieron en una solución mixta de metanol (1 ml) y tetrahidrofurano (1 ml) Se agrego cianohidroborato de sodio (94,4 mg, 1,50 mmol) a la mezcla de reaccion que se agito a 40° C durante 18 horas A la mezcla de reaccion se agregó acetato de etilo que se lavo con una solucion saturada acuosa de cloruro de sodio, se seco utilizando sulfato de magnesio anhidro, y el solvente se destiló a presion reducida El residuo se refinó utilizando cromatografía en columna de alumina (solvente de desarrollo acetato de etilo), y se pulverizo utilizando eter isopropilico para obtener el compuesto que figura en el titulo (13 mg) como un polvo blanco

^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ 1,32 (1H, m), 1,90 (2H, m), 2,15 (6H, s), 2,15 - 2,35 (3H, m), 2,77 (3H, m), 2,97 (6H, s), 6,82 (2H, d, J=8,4 Hz), 7,03 (1H, d, J=8,4 Hz), 7,48 (1H, d, J=8,1 Hz), 7,53 (1H, s), 7,63 (2H, d, J=8,7 Hz), 7,74 (2H, d, J=7,8 Hz), 7,98 (2H, d, J=8,4 Hz), 10,04 (1H, s)

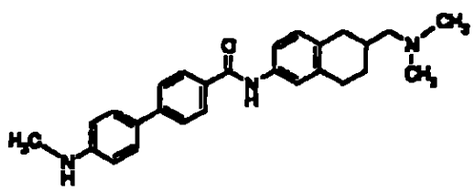
FABMS (pos) 428,2 $[M+H]^+$

Punto de fusion 212 - 213° C (solvente de cristalizacion acetato de etilo - eter diisopropilico)

1167
1166

Ejemplo 38

N - [6 - [(N,N - dimetilamino)metil] - 5,6,7,8 - tetrahidro - 2 - naftalenil] - 4' - (metilamino)[1,1' - bifenil] - 4 - carboxamida



El compuesto que figura en el titulo se obtuvo como un polvo blanco por el mismo metodo que en el Ejemplo 37, utilizando la 4' - amino - N - [6 - [(N,N - dimetil)metil] - 5,6,7,8 - tetrahidro - 2 - naftalenil] [1,1' - bifenil] - 4 - carboxamida (150 mg, 0,375 mmol) obtenida en el Ejemplo 33, paraformaldehido (15,0 mg, 0,50 mmol), y cianohidroborato de sodio (31,5 mg, 0,50 mmol)

^{1}H-NMR (DMSO-d_6,) δ 1,32 (1H, m), 1,89 (2H, m), 2,15 (6H, s), 2,15 - 2,31 (3H, m), 2,72 (7H, m), 5,94 (1H, m), 6,64 (2H, d, J=9,0 Hz), 7,03 (1H, d, J=8,7 Hz), 7,49 (4H, m), 7,70 (1H, d, J=8,4 Hz), 7,97 (2H, d, J=8,4 Hz), 10,02 (1H, s)

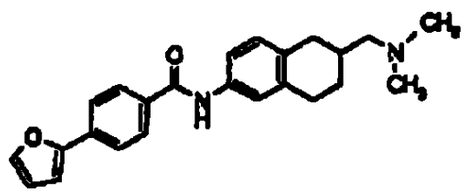
FABMS (pos) 414,3 $[M+H]^+$

Punto de fusion 163 - 165° C (solvente de cristalizacion acetato de etilo - eter diisopropilico)

Ejemplo 39

~~1168~~
1167

N - [6 - [(N,N - dimetil)metil] - 5,6,7,8 - tetrahidro - 2 - naftalenil] - 4 - (2 - furil)benzamida



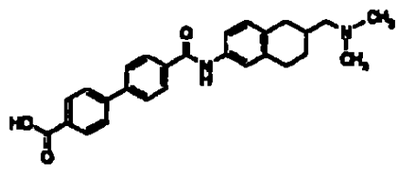
El compuesto que figura en el titulo (67 mg) se obtuvo como un polvo blanco por el mismo metodo que en el Ejemplo 16, utilizando la 4 - bromo - N - [6 - [(N,N - dimetil)metil] - 5,6,7,8 - tetrahidro - 2 - naftalenil]benzamida (250 mg, 0,645 mmol) obtenida en el Ejemplo 15, acido y 2 - furilbórico (86,7 mg, 0,775 mmol)

^{1}H-NMR (DMSO-d_6,) δ 1,40 (1H, m), 1,94 (2H, m), 2,25 (6H, s), 2,25 - 2,45 (3H, m), 2,88 (3H, m), 7,08 (1H, d, J=8,1 Hz), 7,26 (4H, m), 7,41 (1H, m), 7,60 - 7,74 (5H, m)

FABMS (pos) 375,2 $[M+H]^+$

Ejemplo 40

Acido 4' - [[[6 - [(N,N - dimetilamino)metil] - 5,6,7,8 - tetrahidro - 2 - naftalenil]amino]carbonil] [1,1' - bifenil] - 4 - carboxilico



H69
1168

4' - [[[6 - [(N,N - dimetil)metil] - 5,6,7,8 - tetrahidro - 2 - naftalenil]amino]carbonil] [1,1' - bifenil] - 4 - carboxilato de etilo (100 mg, 0,219 mmol) obtenido en el Ejemplo 35 se disolvio en una solucion mixta de etanol (3 ml) y agua (0,5 ml) A la mezcla de reaccion se agrego una solucion acuosa de hidroxido de sodio 1 N (0,329 ml) a temperatura ambiente, la cual se agito a 90° C durante 5 horas Luego de destilar el solvente a presion reducida, se agregó agua al residuo, luego se agrego ácido clorhidrico 1 N (0,329 ml) y la mezcla de reaccion se agitó El producto crudo precipitado se recogió por filtracion, y se lavó con agua para obtener el compuesto que figura en el titulo (89 mg) como un polvo blanco

^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ 1,34 (1H, m), 1,91 (2H, m), 2,24 (6H, s), 2,24 - 2,30 (3H, m), 2,81 (3H, m), 7,05 (1H, d, J=8,4 Hz), 7,49 (1H, d, J=8,4 Hz), 7,55 (1H, s), 7,89 (4H, m), 8,07 (4H, m), 10,18 (1H, s)

Analisis elemental para $C_{27}H_{28}N_2O$ 1,2 H_2O

Calculado C, 69,81, H, 6,94, N, 6,03

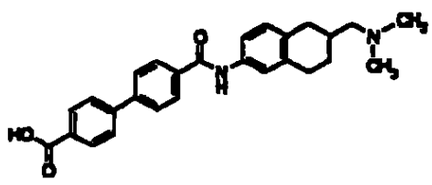
Hallado C, 69,57, H, 7,01, N, 5,93

Punto de fusión 143° C (descomposicion) (solvente de cristalizacion agua)

Ejemplo 41

4' - cloro - N - [6 - [(N,N - dimetil)metil] - 7,8 - dihidro - 2 - naftalenil][1,1' - bifenil] - 4 - carboxamida

1170
1169



1) La 6 - acetamido - 1 - tetralona (5,0 g, 0,0246 mol) sintetizada segun un metodo conocido en la literatura (Journal of Organic Chemistry 27, 70 (1962)) se disolvio en 50 ml de DMF dimetilacetal, que se agito a 110° C durante 2 horas El precipitado se recogio por filtracion, y se lavo con acetato de etilo para obtener la 6 - acetamido - 2 - (N, N - dimetilaminometiliden) - 1 - tetralona (4,98 g) como un polvo amarillo

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 2,19 (3H, s), 2,79 - 2,83 (2H, m), 2,88 - 2,92 (2H, m), 3,11 (6H, s), 7,14 - 7,17 (1H, m), 7,68 (1H, s), 7,69 (1H, S), 7,95 (1H, d, J=8,1 Hz), 7,96 (1H, s)

Punto de fusion 207 - 210° C (solvente de cristalizacion acetato de etilo)

2) La 6 - acetamido - 2 - (N,N - dimetilaminometiliden) - 1 - tetralona (4,50 g, 0,0173 mol) obtenida se disolvio en metanol (50 ml), y se agrego borhidruro de sodio (6,56 g, 0,173 mol) a la solucion bajo enfriamiento con hielo, que se agito durante 2 horas La mezcla de reaccion se concentro Al residuo se agregaron acetato de etilo y una solucion de carbonato de hidrogeno sodico, y se llevo a cabo la extraccion La capa de acetato de etilo se concentró, y al residuo se agregaron 30 ml de tetrahidrofurano 30 ml de acido clorhidrico 2 N, que se mantuvo a reflujo con calentamiento durante 16 horas La mezcla de reaccion se concentro, y se agregaron acetato de etilo y una solucion de hidroxido de sodio 2 N, y se llevó a cabo la extraccion La capa de acetato

H7 1170

de etilo se concentro, y el residuo se refino utilizando cromatografia en columna de alumina (solvente de desarrollo acetato de etilo n - hexano = 30 70) para obtener la 6 - [(N,N - dimetilamino)metil] - 7,8 - dihidro - 2 - naftalenamina (1,60 g) como una sustancia oleosa incolora

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 2,23 (6H, s), 2,28 (2H, t, J=6,4Hz), 2,74 (2H, t, J=8,4Hz), 2,95 (2H, s), 3,57 - 3,72 (2H, m), 6,25 (1H, s), 6,46 - 6,48 (2H, m), 6,83 (1H, d, J=8,7Hz)

3) El compuesto que figura en el titulo (1,12 g) se obtuvo como un polvo blanco por el mismo metodo que en el Ejemplo 1, utilizando la 6 - [(N,N - dimetilamino)metil] - 7,8 - dihidro - 2 - naftalenamina (1,00 g, 0,005 mol) obtenida y ácido 4 - clorobifenilcarboxilico (2,31 g, 0,01 mol)

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 2,25 (6H, s), 2,34 (2H, t, J=7,8Hz), 2,86 (2H, t, J=7,8 Hz), 2,99 (2H, s), 6,34 (1H, s), 7,03 (1H, d, J=8,7Hz), 7,39 (1H, d, J=8,1 Hz), 7,45 (2H, d, J=8,7), 7,48 (1H, s), 7,56 (2H, d, J=8,4 Hz), 7,67 (2H, d, J=8,4 Hz), 7,78 (1H, s), 7,94 (2H, d, J=8,4 Hz)

Analisis elemental para $C_{26}H_{25}ClN_2O$

Calculado C, 74,90, H, 6,04, N, 6,72

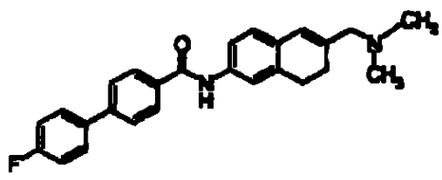
Hallado C, 74,64, H, 6,14, N, 6,56

Punto de fusion 204 - 207° C (solvente de cristalizacion acetato de etilo - n - hexano)

Ejemplo 42

4' - fluoro - N - [6 - [(N,N - dimetilamino)metil] - 7,8 - dihidro - 2 - naftalenil][1,1' - bifenil] - 4 - carboxamida

1172
1171



El compuesto que figura en el titulo (990 mg) se obtuvo como un polvo blanco por el mismo metodo que en el Ejemplo 1, utilizando la 6 - [(N,N - dimetilamino)metil] - 7,8 - dihidro - 2 - naftalenamina (936 mg, 4,62 mmol) obtenida en el Ejemplo 41 - 2), y acido 4 - fluorobifenilcarboxilico (1,00 g, 4,62 mmol)

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 2,25 (6H, s), 2,34 (2H, t, J=8,1 Hz), 2,85 (2H, t, J=8,1 Hz), 2,99 (2H, s), 6,34 (1H, s), 7,02 (1H, d, J=8,1 Hz), 7,13 - 7,19 (2H, m), 7,38 - 7,41 (1H, m), 7,48 (1H, s), 7,56 - 7,61 (2H, m), 7,65 (2H, d, J=8,4 Hz), 7,80 (1H, s), 7,93 (2H, d, J=8,5 Hz)

Analisis elemental para $C_{26}H_{25}FN_2O$

Calculado C, 77,97, H, 6,29, N, 6,99

Hallado C, 77,90, H, 6,23, N, 6,58

Punto de fusion 190 - 193° C (solvente de cristalizacion acetato de etilo - n - hexano)

Ejemplo de preparacion 1

(1) Compuesto obtenido en el Ejemplo de referencia 25	50 mg
(2) Lactosa	34 mg
(3) Almidon de maiz	10,6 mg

(4) Almidon de maiz (pasta)	5 mg
(5) Estearato de magnesio	0,4 mg
(6) Carboximetilcelulosa de calcio	20 mg
TOTAL	120 mg

De acuerdo con una forma convencional, los puntos (1) a (6) antes referidos se mezclan y se tabletan mediante el empleo de una máquina tabletadora a los efectos de obtener las tabletas

Ejemplo de preparación 2

(1) Compuesto obtenido en el Ejemplo 1	50 mg
(2) Lactosa	34 mg
(3) Almidon de maiz	10,6 mg
(4) Almidón de maiz (pasta)	5 mg
(5) Estearato de magnesio	0,4 mg
(6) Carboximetilcelulosa de calcio	20 mg
TOTAL	120 mg

De acuerdo con una forma convencional, los puntos (1) a (6) antes referidos se mezclan y se tabletan mediante el empleo de una maquina tabletadora a los efectos de obtener las tabletas

Ejemplo de referencia 1-1

Amplificacion de cDNA del receptor de SLC-1 de rata por el metodo PCR

1179
1173

usando cDNA originado en el cerebro de las ratas

Se llevo a cabo una reaccion de transcripcion inversa usando un cebador aleatorio, donde se uso como patrón el poli $(A)^+$RNA originado en el cerebro de las ratas (Clone Tech Co) Se empleo el reactivo del kit de PCR para RNA de TaKaRa, versión 2 para la reaccion de transcripcion inversa Luego, usando este producto de transcripcion inversa como patrón se efectuo la amplificacion mediante un metodo de PCR usando cebadores de ADN sinteticos con los numeros de secuencia 1 y 2 El cebador sintetico de ADN se construyo para amplificar los genes en el dominio en que los genes son trasladados por la proteina receptora En ese momento, las secuencias de reconocimiento de las enzimas de restriccion individuales tambien se agregaron en el lado 5' y en el lado 3' del gen, para agregar una secuencia de nucleotidos en el lado 5' del gen que reconocio la enzima de restriccion Sal I, y para agregar una secuencia de nucleótidos del lado 3' del gen que reconocio la enzima de restriccion Spe I El reactivo estaba constituido por 5 µl del patron de cDNA, 0,4 µM de cebador de ADN sintetico, 0,25 mM de dNTPs, 0,5 µl de polimerasa de ADN Pfu (StrataGene Co), y buffers unidos a las enzimas, con una cantidad de reaccion total establecida en 50 µl

Se empleó un termociclador (Parkin Elmer Co) para producir los ciclos para la amplificacion Luego de calentar a 94° C durante 60 segundos, el ciclo que consistia en 94° C durante 60 segundos, 60° C durante 30 segundos, y 72° C durante 150 segundos, se repitio 35 veces y finalmente se llevo a cabo la reaccion a 72° C durante 10 minutos Luego

H75
1174

de una electroforesis con gel de agarosa al 0,8 %, los productos amplificados se confirmaron por tincion con bromuro de etidio

Ejemplo de referencia 1-2

Subclonacion de los productos de la PCR en un vector de plasmidos, y confirmacion de una secuencia de cDNA amplificada mediante la decodificacion de una secuencia de nucleotidos en una porcion de cDNA insertada

El producto de reaccion luego de la PCR que se llevara a cabo en el Ejemplo de Referencia 1-1 se separó mediante el uso de un gel de agarosa al 0,8% con bajo punto de fusion Una vez que la seccion de la banda se corto con una navaja, el ADN se recupero llevado a cabo la fragmentacion, extraccion con fenol, extraccion con fenol-cloroformo y precipitación con etanol El ADN recuperado se subclono en el vector del plasmido PCR-Script Amp SK(+) de acuerdo con las instrucciones que vienen con el kit de clonacion de PCR-Script™ Amp SK(+) (Stratagene Co) Luego de la introduccion del mismo en Azul XL-1 del Escherichia coli (Stratagene Co) por transformación, los clones con los fragmentos del cDNA insertado se seleccionaron en un medio de cultivo de agar LB que contenia ampicilina y X-gal Solo aquellos clones que mostraban un color blanco se separaron usando una escarbadientes esterilizado y se obtuvo el transformante Azul XL-1 de *E coli*/SLC-1 de rata

Cada clon se cultivo durante toda la noche en un medio de cultivo

HPT6
175

LB que contenia ampicilina, y se preparo el ADN de los plasmidos usando QIA prep8 mini prep (Qiagen) Una porcion del ADN preparado se digirio con Sal I y Spe I, y el tamaño del fragmento de cDNA del receptor insertado se confirmo Se efectuaron reacciones a fin de determinar las secuencias de nucleótidos, usando un Kit de Secuencias de Ciclos Terminadores DyeDeoxi (Parkin Elmer Co), y se procedió a la decodificacion, a través del uso de un secuenciador automático con luz fluorescente

Se analizaron las secuencias de los 3 clones obtenidos y se confirmó que todos ellas correspondian a la secuencia informada (Numero de secuencia 4) en la que la secuencia de reconocimiento Sal I se agrega en el lado 5' y la secuencia de reconocimiento Spe I se agrega del lado 3' de la secuencia de cDNA (Lakaye, B , y colaboradores, Biochim Biophys Acta, Vol 1401, paginas 216-220 (1998), No de Acceso AF08650) que codifica la proteina de SLC-1 de rata

(Numero de secuencia 3)

Ejemplo de referencia 1-3

Preparacion de celulas CHO para la expresion de SLC-1 de rata

La secuencia de aminoacidos de extension completa de SLC-1 con origen en el cerebro de las ratas, que se confirmo en el Ejemplo de Referencia 1-2 se codifico y se procedió a la preparacion de un plasmido

H97
1176

mediante el uso de un Midi Kit para plásmidos (Qiagen) del *E. coli* transformado por el plásmido, al que se habia introducido el gen con la secuencia de reconocimiento Sal I del lado 5' y la secuencia de reconocimiento de la Spe I al lado 3' Luego se cortó la seccion de insercion mediante la digestión con Sal I y Spe I El ADN insertado se extrajo por corte con una navaja, del gel de agarosa despues de la electroforesis

Con posterioridad se llevaron a cabo los siguientes pasos fragmentación, extracción con fenol, extracción con fenol-cloroformo, y precipitacion con etanol, y se recuperó el ADN Este ADN insertado se agregó al plasmido del vector pAKXO-111H (el mismo plasmido del vector pAKKO1 11H que se describe en Hinuma, S , y colaboradores, Biochim Biophys Acta, Vol 1219, paginas 251-259 (1994)) para la expresión de celulas animales que se digirió con Sa1 1 y Spe I, y la ligazón se condujo usando ligasa T4 (TaKaRa Shuzo), a fin de construir el plasmido pAKKO-SLC-1 para la expresion de las proteinas

Despues de cultivar el DHS del *E. coli* transformado por el pAKKO-SLC-1, el ADN de pAKKO-SLC-I de los plasmidos se preparó usando un Midi Kit para Plasmido (Qiagen) Este se introdujo en las celulas dhfr CHO de acuerdo con el protocolo adjunto, usando un Kit de Transfeccion CellPhect (Amersham Pharmacia Biotech Co) Se preparo una suspension coprecipitante de 10 µg de ADN y fosfato de calcio y esta suspensión se agrego a unas cajas de Petri de 10 cm en las cuales se habian sembrado 5 x 10^5 ó 1 x 10^6 de celulas dhfr- CHO, 24 horas antes Luego del cultivo de

estas celula durante un dia en un medio de cultivo MEMα, que contenia 10% de suero bovino fetal, se realizo un subcultivo y el cultivo se efectuo en un medio de cultivo seleccionado, medio de cultivo MEMα que no contenia ácido nucleico pero que contenia 10% de suero bovin fetal dializado Se seleccionaron 56 clones de las colonias de las celulas CHO transformadas que expresaban la SLC-1, que proliferaron en el medio de cultivo selectivo

Ejemplo de referencia 1-4

Seleccion de la cepa celular CHO/SLC-1 que expresa una gran cantidad de mRNA de la proteina del receptor SLC-1 de rata de extension completa

La cantidad de mRNA de la proteina del receptor SLC-1 de rata de extension completa expresado, perteneciente a 56 clones de las cepas CHO/SLC-1 establecida en el Ejemplo de Referencia 1-3, se midio usando una Placa Cytostar T (Amersham Pharmacia Biotech Co) tal como se indica a continuacion, de acuerdo con el protocolo adjunto Cada cavidad de la Placa T Cytostar se sembro con cada clon de la cepa CHO/SLC-1, a razon de $2,5 \times 10^4$, y se cultivo durante 24 horas, después las celulas se fijaron usando formalina al 10% Luego de incorporar Tritón C-100 al 0,25% a cada cavidad, para aumentar la permeabilidad celular, se agregaron unas ribosondas marcadas con ^{35}S, con el numero de secuencia 5 y se hibridizaron Se agregaron 20 mg/ml de RNaseA a cada cavidad, para digerir las ribosondas libres Una vez que se lavo a fondo la placa, se determinó la radioactividad de las ribosondas hibridizadas usando un

H79
1178

Topcounter Aquellas cepas que denotaban una alta radioactividad exhibieron una gran cantidad de expresion de mRNA En particular, se uso principalmente el Clone numero 44 entre los 3 clones que exhibieron una gran expresión de mRNA

Ejemplo de Referencia 1-5

Aislamiento del plasmido que contiene cDNA de SLC-1 humano

Despues de insertar unas muescas en el ADN de la biblioteca de cDNA originada en el cerebro fetal humano (biblioteca de cDNA SUPERSCRIPT™, GIBCOBRL Co) de acuerdo con el manual del sistema de selección positiva de cDNA de Genetrapper (GIBCOBRL Co), usando la endonucelasa F1 de los fagos, se preparo una biblioteca de cDNA originada en el cerebro fetal humano de un solo filamento, mediante la digestion de la biblioteca antes citada con la exonucleasa III del *Escherichia coli*

Se agrego Biotina-14-dCTP al extremo 3' del oligonucleotido sintetico (equivalente a 1434-1451 del No de acceso U71092), numero de secuencia 6, el cual se preparo segun el informe de Kolakowski Jr , y colaboradores (Kolakowski Jr , y colaboradores (1996) FEBS Lett Vol 398, paginas 253-258) usando la Transferasa de Desoxinucleotidilo Terminal y se preparo el oligonucleotido biotinado Se siguio el manual antes referido con relación a la composicion de una mezcla de reaccion y un tiempo de reaccion

4 µg de la biblioteca de cDNA originada en el cerebro fetal humano con un solo filamento se mantuvieron a 95°C durante 1 minuto, y despues la biblioteca se enfrio rapidamente sobre hielo Se agregaron 20 µg de oligonucleotido biotinado, que se hibridizaron usando el buffer de hibridización adjunto a 37°C durante 1 hora Se incorporaron a la mezcla unas perlas de Streptoavidina y luego el cDNA originado en el cerebro fetal humano de un solo filamento, hibridizado por el oligonucleotido biotinado, se aislo mediante el uso de un Separador de Partículas Magnético MAGNA-SEP (GIBCOBRL Co) El filamento complementario se sintetizo de acuerdo con el manual, usando como cebador 50 µg de oligonucleotido sintético (equivalente a 1011 - 1028 del No de acceso U71092) del numero de secuencia 7, preparado sobre la base del informe de Kolakowski Jr, y colaboradores (Kolakowski Jr, y colaboradores (1996) FEBS Lett Vol 398, paginas 253-258), para obtener el plasmido con doble filamento

Ejemplo de Referencia 1-6

Determinacion de la secuencia de nucleotidos del plasmido que contiene cDNA de SLC-1 humana aislado

Luego de que el plasmido obtenido en los Ejemplos de Referencia 1-5 se introdujera en las Celulas DH10B™ de ELECTROMAX™ mediante el metodo de electroporacion, los clones con los fragmentos de cDNA insertados se seleccionaron en un medio de cultivo de agar LB, que

~~1181~~
1180

contenia ampicilina y X-gal Con el uso de un escarbadientes esterilizado, se separaron aquellos clones que exhibian un color blanco, para obtener el transformante DH10B/hSLC-1 del *E Coli*

Se cultivaron clones individuales durante toda la noche en un medio de cultivo LB, que contenia ampicilina, y el ADN de los plasmidos se refinó con el empleo de QIA prep8 mini prep (Qiagen) Se llevaron a cabo las reacciones para determinar la secuencia de nucleotidos usando un Kit de Secuencia de Ciclos Terminadores DyeDeoxi (Parkin Elmer Co), y se decodifico la secuencia de nucleotidos usando un secuenciador automático con luz fluorescente

Como resultado, se obtuvo la secuencia que se muestra en el Numero de secuencia 8 La secuencia de aminoacidos (Numero de secuencia 9) codificada por la secuencia de nucleótidos aqui obtenida, difiere de la secuencia de aminoácidos de SLC-1 humana que se vaticina como la secuencia obtenida por analogia de SLC-1 de rata sobre la base de la secuencia de ADN del cromosoma humano (numero de acceso Z86090) que contiene la secuencia de SLC-1 humana, en el informe realizado por Lakaye, y colaboradores (Lakaye, B , y colaboradores (1998) Biochim Biophys Acta Vol 1401, paginas 216-220) Esto muestra la presencia de ATG, el codon de iniciacion , en el mRNA, en los aminoacidos 69 y 64 en la direccion opuesta (*upstream*) con respecto a la secuencia estimada El DH10B/phSLCIL8 del *Escherichia coli*, el transformante producido por el plasmido que contiene ADN que codifica esta secuencia, se deposito en IFO y NIBH

1182
1181

Ejemplo de Referencia 1-7

Amplificacion del cDNA de SLC-1 humano por el metodo PCR usando cDNA originado en el cerebro fetal humano

La amplificacion por el metodo PCR se llevo a cabo usando como patrón el plasmido que contiene la secuencia de ADN del SLC-1 humano clonada por el metodo de trampa de genes y usando los cebadores de ADN sinteticos con el numero de secuencia 10 y el numero de secuencia 11, y los cebadores de ADN sinteticos con el numero de secuencia 12 y el numero de secuencia 13, respectivamente El primer ADN amplificado y el segundo ADN amplificado recibieron la denominación de "SLC-1(S) humano" y SLC-I(L) humano", respectivamente El cebador de ADN sintético se construyo de manera tal que se amplificaran los genes en el dominio trasladados a la proteina del receptor En ese momento, la secuencia de reconocimiento para cada enzima de restriccion se agrego del lado 5' y del lado 3', a fin de que la secuencia de nucleotidos reconocida por la enzima de restriccion Sal I se agregara en el lado 5' del gene, y la secuencia de nucleotidos reconocida por la enzima de restriccion Spe I se agregara del lado 3' La composición de la mezcla de reaccion para la amplificacion del SLC-1(S) humano fue 5 µl de molde de plasmido que contenia la secuencia de ADN del SLC-1 humano, 0,4 µM de los respectivos cebadores de ADN sinteticos, 0,2 mM de dNTPs y 0,5 µl de polimerasa de ADN Pfu y buffers unidos a la enzima, con una cantidad total para la reaccion establecida en 50 µl Se empleo un termociclador

1183
1182

(Parkin Elmer Co) para producir los ciclos para la amplificacion Luego de calentar a 94°C durante 60 segundos, el ciclo que consistia en 94°C durante 60 segundos, 57°C durante 60 segundos, y 72°C durante 150 segundos, se repitio 25 veces y finalmente la temperatura de reacción se mantuvo a 72°C durante 10 minutos La composición de la mezcla de reaccion para la amplificacion del SLC-1(L) humano fue de 5 µl de molde de plasmid que contenia la secuencia de ADN del SLC-1 humano, 0,4 µM de los respectivos cebadores de ADN sintéticos, 0,2 mM de dNTPs y 0,5 µl de polimerasa de ADN Pfu y buffers unidos a la enzima, con una cantidad total para la reaccion establecida en 50 µl Se empleó un termociclador (Parkin Elmer Co) para producir los ciclos para la amplificacion Luego de calentar a 94°C durante 60 segundos, el ciclo que consistia en 94°C durante 60 segundos, 60°C durante 60 segundos, y 72°C durante 150 segundos, se repitió 25 veces y finalmente la temperatura de reacción se mantuvo a 72°C durante 10 minutos Despues de la electroforesis con gel de agarosa al 0,8%, la confirmacion de los productos amplificados se llevó a cabo mediante una tincion con bromuro de etidio

Ejemplo de Referencia 1-8

Subclonacion del producto de la PCR en un vector de plasmidos y confirmacion de la secuencia de cDNA amplificada mediante la decodificacion de la secuencia de nucleotidos de la sección de cDNA insertada

El producto de reaccion obtenido luego de la PCR en el Ejemplo de

1184
1183

Referencia 1-7 se separo usando un gel de agarosa al 0,8% con bajo punto de fusion y la seccion de la banda se corto con una navaja Luego de esto se llevó a cabo la fragmentacion, extraccion con fenol, extraccion con fenol-cloroformo y precipitacion con etanol y el ADN se recuperó El ADN recuperado se subclonó en el vector del plasmido PCR-Script Amp SK(+) de acuerdo con las instrucciones que vienen con el kit de clonacion de PCR-Script™ Amp SK(+) (Stratagene Co) Luego de que esto se introdujera en las celulas competentes DH5α del Escherichia coli (TOYOBO) y que se transformara, los clones con los fragmentos del cDNA insertado se seleccionaron en un medio de cultivo de agar LB que contenia ampicilina y X-gal Sólo aquellos clones que mostraban un color blanco se separaron usando una mondadientes esterilizado, para obtener DH5α/hSLC-1(S) de *E coli* que es un transformante del SLC-1 (S) humano y DH5α/hSLC-1(L) de *E coli* que es un transformante del SLC-1 (L) humano Cada clon se cultivó durante toda la noche en un medio de cultivo LB que contenia ampicilina, y se preparo el ADN de los plasmidos usando QIA prep8 mini prep (Qiagen) Algunos de los ADN preparados se digirieron con las enzimas de restriccion Sal I y Spe I, y se confirmo el tamaño de los fragmentos de cDNA del receptor insertados Se efectuaron reacciones a fin de determinar las secuencias de nucleotidos, usando un Kit de Secuencias de Ciclos Terminadores DyeDeoxi (Parkin Elmer Co), y se procedio a la decodificación de las secuencias de nucleotidos, a traves del uso de un secuenciador automatico con luz fluorescente La secuencia de los clones obtenidos correspondio respectivamente a la secuencia de ADN (Numero de secuencia 14) que debe amplificarse por cebadores de ADN sintéticos que lleven el numero de secuencia 10 y el numero de secuencia

11, usando el gen SLC-1 humano como molde, y la secuencia de ADN (Numero de secuencia 15) que debe amplificarse por cebadores de ADN sinteticos que lleven el numero de secuencia 12 y el numero de secuencia 13, usando el gen SLC-1 humano como molde

Ejemplo de Referencia 1-9

Preparacion de celulas CHO para la expresión del SLC-1(S) humano y celulas CHO para la expresion del SLC-1(L) humano

El plasmido se preparó a partir de los clones del *E coli* transformados por el plasmido donde se insertaron el SLC-1(S) humano y el SLC-1(L) humano, cuyas secuencias se confirmaron en el Ejemplo de Referencia 1-8, mediante el uso de un Midi Kit para plasmidos (Qiagen) y la seccion del inserto se extrajo por corte usando las enzimas de restriccion la Spe I y Spe I Despues de realizar la electroforesis, el ADN insertado se extrajo por corte con una navaja, del gel de agarosa

Con posterioridad se llevaron a cabo los siguientes pasos fragmentacion, extraccion con fenol, extraccion con fenol-cloroformo, y precipitacion con etanol, y se recupero el ADN insertado

Este ADN insertado se agregó al plasmido del vector pAKXO-111H para la expresion de celulas animales, se digirio con Sal I y Spe I (el mismo plasmido que el pAKKO1 11H que se describe en Hinuma, S, y colaboradores, Biochim Biophys Acta, Vol 1219, paginas 251-259

1186
1185

(1994)), y la ligazon se condujo agregando ligasa T4 (TaKaRa Shuzo), a fin de construir los plásmido pAKKO-hSLC-1 (S) y pAKKO-hSLC-1 (L) para la expresion de las proteinas

Despues de cultivar DHfα del *E coli* (TOYOBO) transformado por el pAKKO-SLC-1 (S) y pAKKO-SLC-1 (L), los ADN de los plásmidos pAKKO-SLC-1 (S) y pAKKO-SLC-1 (L) se prepararon usando un Midi Kit para Plasmidos (Qiagen) Estos se introdujeron en las celulas dhfr CHO de acuerdo con el protocolo adjunto, usando un Kit de Transfeccion CellPhect (Amersham Pharmacia Biotech Co) Se preparó una suspensión coprecipitante de 10 μg de ADN y fosfato de calcio y esta suspension se agregó a unas cajas de Petri de 10 cm en las cuales se habian sembrado 5 x 10^5 o 1 x 10^6 de células dhfr- CHO, 24 horas antes Luego del cultivo de estas celula durante un dia en un medio de cultivo MEMα, que contenia 10% de suero bovino fetal, se realizó un subcultivo y el cultivo se efectuo en un medio de cultivo seleccionado, medio de cultivo MEMα que no contenia acido nucleico pero que contenia 10% de suero bovino fetal dializado, que es un medio de cultivo selectivo Se seleccionaron 56 clones de las colonias de las celulas transformadas que eran el gen SLC-1 (S) humano, las cuales se introdujeron en las celulas CHO, y 61 clones de las colonias de las celulas transformadas que eran el gen SLC-1 (L) humano, las cuales se introdujeron en las celulas CHO, proliferando ambas en el medio de cultivo selectivo

Ejemplo de Referencia 1-10

1187
1186

Seleccion de colonias de celulas en las cuales se han introducido los genes con grandes cantidades de expresion de mRNA de SLC-1 (S) humano y SLC-1 (L) humano

Las cantidades de mRNA expresado de los 56 clones de las colonias CHO/hSLC-1 (S) y de los 61 clones de las colonias CHO/hSLC-1 (L), ambos establecidos en los Ejemplos de Referencia 1-9, se midieron de acuerdo con el protocolo adjunto, usando una Placa Cytostar T (Amersham Pharmacia Biotech Co) tal como se indica a continuacion

Cada cavidad de la Placa T Cytostar se sembró con cada clon de las colonias CHO/hSLC-1 (S) y de las colonias CHO/hSLC-1 (L) , a razon de 2,5 x 10^4, y se cultivo durante 24 horas, despues las celulas se fijaron usando formalina al 10%

Luego de incorporar Triton C-100 al 0,25% a cada cavidad, para aumentar la permeabilidad celular, se agrego una ribosonda marcada con ^{35}S, con el numero de secuencia 16 y se llevo a cabo la hibridizacion

Se agregaron 20 mg/ml de RNaseA a cada cavidad, para digerir las ribosondas libres Una vez que se lavo a fondo la placa, se determino la radioactividad de la ribosonda hibridizada Aquellas colonias que denotaban una alta radioactividad exhibieron una gran cantidad de expresion de mRNA De los 7 clones que expresaban grandes cantidades de mRNA, se uso principalmente el Clon numero 57

1188
1187

Ejemplo experimental 1

Determinación de la actividad antagonica usando el ensayo de enlace GTPγS del compuesto de prueba

Se preparo una fracción de la membrana, segun el siguiente metodo, usando el clon 57 de las celulas CHO que expresaban SLC-1 humano, obtenido en los Ejemplos de Referencia 1-10, y el clon 44 de las celulas CHO que expresaban SLC-1 de rata, obtenido en los Ejemplos de Referencia 1-4

Las celulas CHO que expresaban SLC-1, tanto humano como de rata (1×10^8) se rasparon y se introdujeron solución salina con buffer fosfato (pH 7,4) a la cual se habia agregado EDTA 5 mM (ácido etilenediamin-tetraacetico) y se centrifugaron 10 ml del buffer homogeneizado ($NaHCO_3$ 10 mM, EDTA 5 nM, pH 7,5) se agregaron a los pellets celulares y se homogeneizaron usando un homogeneizador Politron El sobrenadante obtenido por centrifugación a 400 x g durante 15 minutos se centrifugo nuevamente, a 100 000 x g durante 1 hora, para obtener el precipitado de la fracción de la membrana Este precipitado se suspendio en 2 ml del buffer del ensayo [Tris-HCl 50 mM (pH 7,5) EDTA 1 mM, BSA al 0,1% (albumina de suero bovino), $MgCl_2$ 10 mM, NaCl 100 mM, 1 µM de GDP (5'-difosfato de guanosina), PMSF 0,25 mM (fluoruro de fenilmetilsulfonilo), 1 µg/ml de pepstatina, 20 µg/ml leupeptina, 10 µg/ml fosforamidona], que se centrifugaron a 100 000 x g durante una hora La fracción de la membrana recuperada como precipitado se suspendio

H89
1188

nuevamente en 2 ml del buffer del ensayo y despues la suspension se dividio, se conservaron porciones individuales a -80°C que se descongelaron antes de usar

Se efectuo la determinacion de la actividad antagonica del compuesto de prueba, tal como se indica a continuacion Luego de verter 171 µl de las fracciones de membrana de las celulas CHO que expresaban el SLC-1 diluidas con el buffer del ensayo, en cada placa de polipropileno de 96 cavidades, se incorporaron respectivamente 2 µl de $3x10^{-10}$M de MCH diluidos con solución de DMSO, 2 µl de la solucion del compuesto solucion, diluida a diversas concentraciones, y 25 µl de [^{35}Sl-Guanosina 5'-(γ-tio)-trifosfato (producido por Daiichi Kagaku Yakuhin) (Concentracion Final de la membrana celular 20 µg/ml, concentracion final de [^{35}S]-Guanosina 5'-(γ-tio) trifosfato 0,33 nM)

Se permitió que esta mezcla de reacción reaccionara durante 1 hora bajo agitacion, se filtro al vacio usando un filtro de vidrio (GF-C), luego el filtro se lavo 3 veces con 300 µl de la Solucion de lavado (solucion de buffer Tris-HCl 50 mM , pH 7,5) 50 µl de escintilador liquido se agregaron al filtro de vidrio y se determino la radioactividad residual usando un contador de escintilacion liquida

El valor $^{I}C_{50}$ del compuesto se calculo a partir de la tasa de inhibición de enlace (%), sobre la base de la definicion que la tasa de inhibición de enlace (%) = (radioactividad cuando se incorporaron el compuesto y la MCH - radioactividad cuando se incorporo la solucion de

1190
1189

DMSO)/(radioactividad cuando se agrego la MCH – radioactividad cuando se agrego la solucion de DMSO) x 100

Los resultados se indican a continuación

Número de compuesto	Actividad de Inhibición (Valor IC_{50} nM)
Ejemplo de referencia 25	90
Ejemplo 1	40

[Efecto de la invencion]

Los compuestos (I), (I') y las sales de los mismos poseen excelentes actividades antagonicas del receptor de la MCH y resultan de utilidad como un agente destinado a la prevencion o al tratamiento de la obesidad, etc

1190

[Listado de secuencias]

[LISTADO DE SECUENCIAS]

<110> Takeda Chemical Industries Ltd

<120> Antagonista de la hormona concentradora de la melanina

<130> A99284

<150> JP 11-266298

<151> 1999-09-20

<160> 16

<210> 1

<211> 32

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223>

<400> 1

GTCGACATGG ATCTGCAAAC CTCGTTGCTG TG 32

<210> 2

<211> 32

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223>

<400> 2

ACTAGTTCAG GTGCCTTTGC TTTCTGTCCT CT 32

<210> 3

<211> 353

<212> PRT

<213> Rata

<400> 3

Met Asp Leu Gln Thr Ser Leu Leu Ser Thr Gly Pro Asn Ala Ser Asn
1 5 10 15

Ile Ser Asp Gly Gln Asp Asn Leu Thr Leu Pro Gly Ser Pro Pro Arg
20 25 30

Thr Gly Ser Val Ser Tyr Ile Asn Ile Ile Met Pro Ser Val Phe Gly
35 40 45

Thr Ile Cys Leu Leu Gly Ile Val Gly Asn Ser Thr Val Ile Phe Ala
50 55 60

1192
1191

Val Val Lys Lys Ser Lys Leu His Trp Cys Ser Asn Val Pro Asp Ile
65 70 75 80
Phe Ile Ile Asn Leu Ser Val Val Asp Leu Leu Phe Leu Leu Gly Met
85 90 95
Pro Phe Met Ile His Gln Leu Met Gly Asn Gly Val Trp His Phe Gly
100 105 110
Glu Thr Met Cys Thr Leu Ile Thr Ala Met Asp Ala Asn Ser Gln Phe
115 120 125
Thr Ser Thr Tyr Ile Leu Thr Ala Met Thr Ile Asp Arg Tyr Leu Ala
130 135 140
Thr Val His Pro Ile Ser Ser Thr Lys Phe Arg Lys Pro Ser Met Ala
145 150 155 160
Thr Leu Val Ile Cys Leu Leu Trp Ala Leu Ser Phe Ile Ser Ile Thr
165 170 175
Pro Val Trp Leu Tyr Ala Arg Leu Ile Pro Phe Pro Gly Gly Ala Val
180 185 190
Gly Cys Gly Ile Arg Leu Pro Asn Pro Asp Thr Asp Leu Tyr Trp Phe
195 200 205
Thr Leu Tyr Gln Phe Phe Leu Ala Phe Ala Leu Pro Phe Val Val Ile
210 215 220
Thr Ala Ala Tyr Val Lys Ile Leu Gln Arg Met Thr Ser Ser Val Ala
225 230 235 240
Pro Ala Ser Glu Arg Ser Ile Arg Leu Arg Thr Lys Arg Val Thr Arg
245 250 255
Thr Ala Ile Ala Ile Cys Leu Val Phe Phe Val Cys Trp Ala Pro Tyr
260 265 270
Tyr Val Leu Gln Leu Thr Gln Leu Ser Ile Ser Arg Pro Thr Leu Thr
275 280 285
Phe Val Tyr Leu Tyr Asn Ala Ala Ile Ser Leu Gly Tyr Ala Asn Ser
290 295 300
Cys Leu Asn Pro Phe Val Tyr Ile Val Leu Cys Glu Thr Phe Arg Lys
305 310 315 320
Arg Leu Val Leu Ser Val Lys Pro Ala Ala Gln Gly Gln Leu Arg Thr
325 330 335
Val Ser Asn Ala Gln Thr Ala Asp Glu Glu Arg Thr Glu Ser Lys Gly
340 345 350
Thr

H93
1192

<210> 4

<211> 1074

<212> ADN

<213> Rata

<400> 4

GTCGACATGG ATCTGCAAAC CTCGTTGCTG TCCACTGGCC CCAATGCCAG CAACATCTCC 60

GATGGCCAGG ATAATCTCAC ATTGCCGGGG TCACCTCCTC GCACAGGGAG TGTCTCCTAC 120

ATCAACATCA TTATGCCTTC CGTGTTTGGT ACCATCTGTC TCCTGGGCAT CGTGGGAAAC 180

TCCACGGTCA TCTTTGCTGT GGTGAAGAAG TCCAAGCTAC ACTGGTGCAG CAACGTCCCC 240

GACATCTTCA TCATCAACCT CTCTGTGGTG GATCTGCTCT TCCTGCTGGG CATGCCTTTC 300

ATGATCCACC AGCTCATGGG GAACGGCGTC TGGCACTTTG GGGAAACCAT GTGCACCCTC 360

ATCACAGCCA TGGACGCCAA CAGTCAGTTC ACTAGCACCT ACATCCTGAC TGCCATGACC 420

ATTGACCGCT ACTTGGCCAC CGTCCACCCC ATCTCCTCCA CCAAGTTCCG GAAGCCCTCC 480

ATGGCCACCC TGGTGATCTG CCTCCTGTGG GCGCTCTCCT TCATCAGTAT CACCCCTGTG 540

TGGCTCAACG CCAGGCTCAT TCCCTTCCCA GGGGGTGCTG TGGGCTGTGG CATCCGCCTG 600

CCAAACCCGG ACACTGAACT CTACTGGTTC ACTCTGTACC AGTTTTTCCT GGCCTTTGCC 660

CTTCCGTTTG TGGTCATTAC CGCCGCATAC GTGAAAATAC TACAGCGCAT GACGTCTTCG 720

GTGGCCCCAG CCTCCCAACG CAGCATCCGG CTTCGGACAA AGAGGGTGAC CGGCACGGCC 780

ATTGCCATCT GTCTGGTCTT CTTTGTGTGC TGGGCACCCT ACTATGTGCT GCAGCTGACC 840

CAGCTGTCCA TCAGCCGCCC GACCCTCACG TTTGTCTACT TGTACAACGC GGCCATCAGC 900

TTGGGCTATG CTAACAGCTG CCTGAACCCC TTTGTGTACA TAGTGCTCTG TGAGACCTTT 960

CGAAAACGCT TGGTGTTGTC AGTGAAGCCT GCAGCCCAGG GGCAGCTCCG CACGGTCAGC 1020

AACGCTCAGA CAGCTGATGA GGAGAGGACA GAAAGCAAAG GCACCTGAAC TAGT 1074

<210> 5

<211> 262

<212> ARN

<213> Rata

<400> 5

GCGAAUUGGG UACCGGGCCC CCCCUCGAGG UCGACGGUAU CGAUAAGCUU GAUAUCGAAU 60

UCCUGCAGCC CGGGGAUCCC GCCCACUAGU UCAGGUGCCU UUGCUUUCUG UCCUCUCCUC 120

AUCAGCUGUC UGAGCGUUGC UGACCGUGCG GAGCUGCCCC UGGGCUGCAG GCUUCACUGA 180

CAACACCAAG CGUUUUCGAA AGGUCUCACA GAGCACUAUG UACACAAAGG GGUUCAGGCA 240

GCUGUUAGCA UAGCCCAAGC UG 262

<210> 6

<211> 18

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

1193

<210>

<211>

<400> 6

CAACAGCTGC C7CAACCC 18

<210> 7

<211> 18

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223>

<400> 7

CCTGG7GATC TGCCTCCT 18

<210> 8

<211> 1275

<212> ADN

<213> Humano

<400> 8

TAGG7GATGT CAGTGGGAGC CATGAAGAAG GGAG7GGGGA GGGCAG7TGG GCTTGGAGGC 60

GGCAGCGGCT GCCAGGCTAC GGAGGAAGAC CCCC7TCCCA ACTGCGGGGC TTGCGCTCCG 120

GGACAAGETG GCAGGCGG7G GAGGCTGCCG CAGCCTGCGT GGG7GGAGGG GAGCTCAGCT 180

CGGTTG7GGG AGCAGGCGAC CGGCACTGGC TGGA7GGACC TGGAAGCCTC GCTGCTGCCC 240

ACTGG7CCCA ACGCCAGCAA CACCTCTGAT GGCCCCGATA ACCTCACTTC GGCAGGATCA 300

CCTCCTCGCA CGGGGAGCAT CTCC7ACATC AACATCATCA TGCCTTCGGT GTTCGGCACC 360

ATCTGCCTCC TGGGCATCAT CGGGAACTCC ACGGTCATCT TCGCGGTCGT GAAGAAGTCC 420

AAGCTGCACT GGTGCAACAA CGTCCCCGAC ATCTTCATCA TCAACCTCTC GGTAGTAGAT 480

CTCCTC-TTC TCCTGGGCAT GCCCTTCATG ATCCACCAGC TCATGGGCAA TGGGGTGTGG 540

CACTTTGGGG AGACCATGTG CACCCTCATC ACGGCCATGG ATGCCAA7AG TCAGTTCACC 600

AGCACCTACA TCCTGACCGC CATGGCCATT GACCGCTACC TGGCCATCGT CCACCCCATC 660

TCTTCCACGA AGTTCCGGAA GCCCTCTGTG GCCACCCTGG TGATCTGCCT CCTGTGGGCC 720

CTCTCCTTCA TCAGCATCAC CCCTGTGTGG CTGTATGCCA GACTCATCCC CTTCCCAGGA 780

GGTGCAGTGG GCTGCGGCAT ACGCCTGCCC AACCCAGACA CTGACCTCTA CTGGTTCACC 840

CTG7ACCAGT TTTTCCTGGC CTTTGCCCTG CCTTTTGTGG TCATCACAGC CGCATACGTG 900

AGGATCCTGC AGCGCATGAC GTCCTCAGTG GCCCCCGCCT CCCAGCGCAG CATCCGGCTG 960

CGGACAAAGA GGGTGACCCG CACAGCCATC GCCATCTGTC TGGTCTTCTT TGTG7GCTGG 1020

GCACCCTACT ATGTGCTACA GCTGACCCAG TTGTCCATCA GCCGCCCGAC CCTCACCTTT 1080

GTCTACTTAT ACAATGCGGC CATCAGCTTG GGCTATGCCA ACAGCTGCCT CAACCCCTTT 1140

GTG7ACATCG TGCTCTGTGA GACGTTCCGC AAACGCTTGG TCCTGTCGGT GAAGCCTGCA 1200

1195
1194

GCCCAGGGGC AGCTTCGCGC TGTCAGCAAC GCTCAGACGG CTGACGAGGA GAGGACAGAA 1260

AGCAAAGGCA CCTGA 1275

<210> 9

<211> 422

<212> PRT

<213> Humano

<400> 9

Met Ser Val Gly Ala Met Lys Lys Gly Val Gly Arg Ala Val Gly Leu
1 5 10 15

Gly Gly Gly Ser Gly Cys Gln Ala Thr Glu Glu Asp Pro Leu Pro Asn
20 25 30

Cys Gly Ala Cys Ala Pro Gly Gln Gly Gly Arg Arg Trp Arg Leu Pro
35 40 45

Gln Pro Ala Trp Val Glu Gly Ser Ser Ala Arg Leu Trp Glu Gln Ala
50 55 60

Thr Gly Thr Gly Trp Met Asp Leu Glu Ala Ser Leu Leu Pro Thr Gly
65 70 75 80

Pro Asn Ala Ser Asn Thr Ser Asp Gly Pro Asp Asn Leu Thr Ser Ala
85 90 95

Gly Ser Pro Pro Arg Thr Gly Ser Ile Ser Tyr Ile Asn Ile Ile Met
100 105 110

Pro Ser Val Phe Gly Thr Ile Cys Leu Leu Gly Ile Ile Gly Asn Ser
115 120 125

Thr Val Ile Phe Ala Val Val Lys Lys Ser Lys Leu His Trp Cys Asn
130 135 140

Asn Val Pro Asp Ile Phe Ile Ile Asn Leu Ser Val Val Asp Leu Leu
145 150 155 160

Phe Leu Leu Gly Met Pro Phe Met Ile His Gln Leu Met Gly Asn Gly
165 170 175

Val Trp His Phe Gly Glu Thr Met Cys Thr Leu Ile Thr Ala Met Asp
180 185 190

Ala Asn Ser Gln Phe Thr Ser Thr Tyr Ile Leu Thr Ala Met Ala Ile
195 200 205

Asp Arg Tyr Leu Ala Thr Val His Pro Ile Ser Ser Thr Lys Phe Arg
210 215 220

Lys Pro Ser Val Ala Thr Leu Val Ile Cys Leu Leu Trp Ala Leu Ser
225 230 235 240

1196
1195

Phe Ile Ser Ile Thr Pro Val Trp Leu Tyr Ala Arg Leu Ile Pro Phe
245 250 255
Pro Gly Gly Ala Val Gly Cys Gly Ile Arg Leu Pro Asn Pro Asp Thr
260 265 270
Asp Leu Tyr Trp Phe Thr Leu Tyr Gln Phe Phe Leu Ala Phe Ala Leu
275 280 285
Pro Phe Val Val Ile Thr Ala Ala Tyr Val Arg Ile Leu Gln Arg Met
290 295 300
Thr Ser Ser Val Ala Pro Ala Ser Gln Arg Ser Ile Arg Leu Arg Thr
305 310 315 320
Lys Arg Val Thr Arg Thr Ala Ile Ala Ile Cys Leu Val Phe Phe Val
325 330 335
Cys Trp Ala Pro Tyr Tyr Val Leu Gln Leu Thr Gln Leu Ser Ile Ser
340 345 350
Arg Pro Thr Leu Thr Phe Val Tyr Leu Tyr Asn Ala Ala Ile Ser Leu
355 360 365
Gly Tyr Ala Asn Ser Cys Leu Asn Pro Phe Val Tyr Ile Val Leu Cys
370 375 380
Glu Thr Phe Arg Lys Arg Leu Val Leu Ser Val Lys Pro Ala Ala Gln
385 390 395 400
Gly Gln Leu Arg Ala Val Ser Asn Ala Gln Thr Ala Asp Glu Glu Arg
405 410 415
Thr Glu Ser Lys Gly Thr
420

<210> 10
<211> 31
<212> ADN
<213> Secuencia artificial
<220>
<223>
<400> 10
GTCGACATGG ACCTGGAAGC CTCGCTGCTG C 31
<210> 11
<211> 31
<212> ADN
<213> Secuencia artificial
<220>

1197
1196

<223>

<400> 1.

ACTAGTTCAG GTGCCTTTGC ***TCTGTCCT C 31

<210> 12

<211> 33

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223>

<400> 12

AGTCGACATG TCAGTGGGAG CCATGAAGAA GGG 33

<210> 13

<211> 33

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223>

<400> 13

AACTAGTTCA GGTGCCTTTG CTTTCTGTCC TCT 33

<210> 14

<211> 1074

<212> ADN

<213> Humano

<400> 14

GTCGACATGG ACCTGGAAGC CTCGCTGCTG CCCACTGGTC CCAACGCCAG CAACACCTCT 60

GATGGCCCCG ATAACCTCAC TTCGGCAGGA TCACCTCCTC GCACGGGGAG CATCTCCTAC 120

ATCAACATCA TCATGCCTTC GGTGTTCGGC ACCATCTGCC TCCTGGGCAT CATCGGGAAC 180

TCCACGGTCA TCTTCGCGGT CGTGAAGAAG TCCAAGCTGC ACTGGTGCAA CAACGTCCCC 240

GACATCTTCA TCATCAACCT CTCGGTAGTA GATCTCCTCT TTCTCCTGGG CATGCCCTTC 300

ATGATCCACC AGCTCATGGG CAATGGGGTG TGGCACTTTG GGGAGACCAT GTGCACCCTC 360

ATCACGGCCA TGGATGCCAA TAGTCAGTTC ACCAGCACCT ACATCCTGAC CGCCATGGCC 420

ATTGACCGCT ACCTGGCCAC TGTCCACCCC ATCTCTTCCA CGAAGTTCCG GAAGCCCTCT 480

GTGGCCACCC TGGTGATCTG CCTCCTGTGG GCCCTCTCCT TCATCAGCAT CACCCCTGTG 540

TGGCTGTATG CCAGACTCAT CCCCTTCCCA GGAGGTGCAG TGGGCTGCGG CATACGCCTG 600

CCCAACCCAG ACACTGACCT CTACTGGTTC ACCCTGTACC AGTTTTTCCT GGCCTTTGCC 660

CTGCCTTTTG TGGTCATCAC AGCCGCATAC GTGAGGATCC TGCAGCGCAT GACGTCCTCA 720

GTGGCCCCCG CCTCCCAGCG CAGCATCCGG CTGCGGACAA AGAGGGTGAC CGGCACAGCC 780

ATCGCCATCT GTCTGGTCTT CTTTGTGTGC TGGGCACCCT ACTATGTGCT ACAGCTGACC 840

CAGTTGTCCA TCAGCCGCCC GACCCTCAGC TTTGTCTACT TATACAATGC GGCCATCAGC 900

TTGGGCTATG CCAACAGCTG CCTCAACCCC TTTGTGTACA TCGTGCTCTG TGAGACGTTC 960

CGCAAAGGCT TGGTCCTGTC GGTGAAGCCT GCAGCCCAGG GGCAGCTTCG CGCTGTCAGC 1020

AACGCTCAGA CGGCTGACGA GGAGAGGACA GAAAGCAAAG GCACCTGAAC TAGT 1074

<210> 15

<211> 1283

<212> ADN

<213> Humano

<400> 15

AGTCGACATG TCAGTGGGAG CCATGAAGAA GGGAGTGGGC AGGGCAGTTG GGCTTGGAGG 60

CGGCAGCGGC TGCCAGGCTA CGGAGGAAGA CCCCCTTCCC AACTGCGGGG CTTGCGCTCC 120

GGGACAAGGT GGCAGGCGCT GGAGGCTGCC GCAGCCTGCG TGGGTGGAGG GGAGCTCAGC 180

TGGGTTGTGG GAGCAGGCGA CGGGCACTGG CTGGATGGAC CTGGAAGCCT CGCTGCTGCC 240

CACTGGTCCC AACGCCAGCA ACACCTCTGA TGGCCCCGAT AACCTCACTT CGGCAGGATC 300

ACCTCCTCGC ACGGGGAGCA TCTCCTACAT CAACATCATC ATGCCTTCGG TGTTCGGCAC 360

CATCTGCCTC CTGGGCATCA TCGGGAACTC CACGGTCATC TTCGCGGTCG TGAAGAAGTC 420

CAAGCTGCAC TGGTGCAACA ACGTCCCCGA CATCTTCATC ATCAACCTCT CGGTAGTAGA 480

TCTCCTCTTT CTCCTGGGCA TGCCCTTCAT GATCCACCAG CTCATGGGCA ATGGGGTGTG 540

GCACTTTGGG GAGACCATGT GCACCCTCAT CACGGCCATG GATGCCAATA GTCAGTTCAC 600

CAGCACCTAC ATCCTGACCG CCATGGCCAT TGACCGCTAC CTGGCCACTG TCCACCCCAT 660

CTCTTCCACG AAGTTCCGGA AGCCCTCTGT GGCCACCCTG GTGATCTGCC TCTGTGTGGC 720

CCTCTCCTTC ATCAGCATCA CCCCTGTGTG GCTGTATGCC AGACTCATCC CCTTCCCAGG 780

AGGTGCAGTG GGCTGCGGCA TAGGCCTGCC CAACCCCAGC ACTGACCTCT ACTGGTTCAC 840

CCTGTACCAG TTTTTCCTGG CCTTTGCCCC GCCTTTTGTG GTCATCACAG CCGCATACGT 900

GAGGATCCTG CAGCGCATGA CGTCCTCAGT GGCCCCCGCC TCCCAGGGCA GCATCCGGCT 960

GCGGACAAAG AGGGTGACCC GCACGGCCAT CGCCATCTGT CTGGTCTTCT TTGTGTGCTG 1020

GGCACCCTAC TATGTGCTAC AGCTGACCCA GTTGTCCATC AGCCGCCCGA CCCTCACCTT 1080

TGTCTACTTA TACAATGCGG CCATCAGCPT GGGCTATGCC AACAGCTGCC TCAACCCCTT 1140

TGTGTACATC GTGCTCTGTG AGACGTTCGG CAAACGCTTG GTCCTGTCGG TGAAGCCTGC 1200

AGCCCAGGGG CAGCTTCGCG CTGTCAGCAA CGCTCAGACG GCTGACGAGG AGAGGACAGA 1260

AAGCAAAGGC ACCTGAACTA GTT 1283

<210> 16

<211> 420

<212> ADN

<213> Humano

<400> 16

1199
1198

```
CAAAAGCUGG AGCUCCACCG CGGUGGCGGC GCUCUCUAGCC CACUAGAUCA GGUGCCUGUG   60
CUUUCUGUCC UCUCCUCGUC AGCCGUCUGA GCGUUGCUGA CAGCGCGAAG CUGCCCCUGG  120
GCUGCAGGCU UCACCUACAG GACCAAGCGU UUGCGGAACG UCUCACAGAG CACGAUGUAC  180
ACAAAGGGGU UGAGGCAGCU GUUGGCAUAG CCCAAGCUGA UGGCCGCAUU GUAUAAGUAG  240
ACAAAGGUGA GGGUCGGGCG GCUGAUGGAC AACUGGGUCA GCUGUAGCAC AUAGUAGGGU  300
GCCCAGCACA CAAAGAAGAC CAGACAGAUG GCGAUGGCUG UGCGGGUCAC CCUCUUUGUC  360
CGCAGCCGGA UGCUGCGCUG GGAGGCGGCG GCCACUGAGG ACGUCAUGCG CUGCAGGAUC  420
```

L200
1199

[Nombre del documento] Resumen

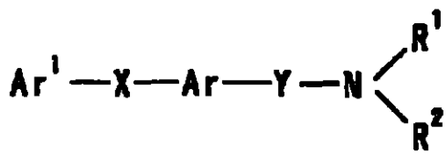
[Resumen]

[Problema]

Proveer un antagonista de la hormona concentradora de la melanina el cual resulta de utilidad como agente para la prevencion o el tratamient de la obesidad, etc

[Formas de resolver los problemas]

Un antagonista de la hormona concentradora de la melanina, el cual comprende un compuesto de la fórmula



(I)

en la cual Ar^1 es un grupo aromatico, el cual puede tener sustituyentes,

X e Y son independientemente entre si un espaciador que tiene una cadena principal de 1 a 6 atomos,

1204
1200

Ar es un anillo aromatico monociclico que puede estar condensado con un anillo no aromatico de 4 a 8 miembros, y que puede tener otros sustituyentes,

R^1 y R^2 son, en forma independiente, un atomo de hidrogeno o un alquilo C_{1-6}, que pueden tener sustituyentes, R^1 y R^2, junto con el átomo de nitrógeno adyacente, puede formar un anillo hetero con contenido de nitrogeno, que puede tener sustituyentes, R^2 puede formar un anillo espiro junto con Ar, o una sal del mismo

[Figura seleccionada] Ninguna

1201
1201

日 本 国 特 許 庁
PATENT OFFICE
JAPANESE GOVERNMENT

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。
This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出 願 年 月 日
Date of Application　　２０００年　４月２０日

出 願 番 号
Application Number　　特願２０００－１２６２７２

出 願 人
Applicant(s):　　武田薬品工業株式会社

２０００年　８月　４日

特 許 庁 長 官
Commissioner,
Patent Office　及川耕造

出証番号　出証特２０００－３０６２１３５

1203
1202

【　類名】　特許願

【整理番号】　B00093

【提出日】　平成12年 4月20日

【あて先】　特許庁長官　殿

【国際特許分類】　C07C211/03

【発明の名称】　メラニン凝集ホルモン拮抗剤

【請求項の数】　18

【発明者】

【住所又は居所】　兵庫県川西市丸山台２丁目２番地４０

【氏名】　加藤　金芳

【発明者】

【住所又は居所】　大阪府池田市鉢塚３丁目３番５－２０４号

【氏名】　寺内　淳

【発明者】

【住所又は居所】　茨城県つくば市春日１丁目７番地９　武田春日ハイツ７０２号

【氏名】　森　正明

【発明者】

【住所又は居所】　茨城県つくば市大字谷田部１０７７番地５０

【氏名】　鈴木　伸宏

【発明者】

【住所又は居所】　茨城県つくば市松代３丁目１２番地１　武田薬品松代レジデンス６０５号

【氏名】　下村　行生

【発明者】

【住所又は居所】　茨城県つくば市梅園２丁目５番地３　梅園スクエアＢ棟３０５号

【氏名】　竹河　志郎

1204
1203

【発明者】

【住所又は居所】　茨城県つくば市二の宮１丁目１２番３０号　エミネンス二の宮３０５

【氏名】　石原　雄二

【特許出願人】

【識別番号】　000002934

【氏名又は名称】　武田薬品工業株式会社

【代理人】

【識別番号】　100114041

【弁理士】

【氏名又は名称】　高橋　秀一

【選任した代理人】

【識別番号】　100110456

【弁理士】

【氏名又は名称】　内山　務

【先の出願に基づく優先権主張】

【出願番号】　平成11年特許願第266298号

【出願日】　平成11年 9月20日

【整理番号】　A99180

【先の出願に基づく優先権主張】

【出願番号】　平成11年特許願第357889号

【出願日】　平成11年12月16日

【整理番号】　A99284

【手数料の表示】

【予納台帳番号】　005142

【納付金額】　21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】　明細書　1

【物件名】　要約　1

1205
1204

【包括委任状番号】　9909276

【包括委任状番号】　9721047

【プルーフの要否】　要

H2006
1205

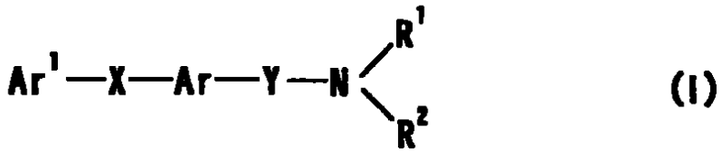
【書類名】明細書

【発明の名称】メラニン凝集ホルモン拮抗剤

【特許請求の範囲】

【請求項１】式

【化１】



(I)

[式中、Ar^1は置換基を有していてもよい環状基を，
XおよびＹは同一または異なって主鎖の原子数１ないし６のスペーサーを；
Arは4ないし8員非芳香環と縮合していてもよく、さらに置換基を有していてもよい単環式芳香環を；
R^1およびR^2は同一または異なって水素原子または置換基を有していてもよい炭化水素基を示すか、R^1とR^2とは隣接する窒素原子ともに置換基を有していてもよい含窒素複素環を形成し、R^2はArとともにスピロ環を形成していてもよい]で表される化合物またはその塩を含有してなるメラニン凝集ホルモン拮抗剤。

【請求項２】Ar^1が置換基を有していてもよい芳香族基であり、R^1およびR^2で示される置換基を有していてもよい炭化水素基が置換基を有していてもよいC_{1-6}アルキルである請求項１記載の剤。

【請求項３】Ar^1で示される環状基が、炭素数６ないし１４の単環式または縮合多環式芳香族炭化水素基である請求項１記載の剤。

【請求項４】Ar^1で示される環状基が、炭素数６ないし１４の単環式または縮合多環式芳香族炭化水素が２または３個単結合で直結した芳香環集合体から任意の水素原子1個を除いた基である請求項１記載の剤。

【請求項５】Ar^1が、置換基を有していてもよいC_{7-19}アラルキルオキシ，置換基を有していてもよいC_{6-14}アリールオキシ，置換基を有していてもよいC_{6-14}アリールーカルボニル；置換基を有していてもよいC_{6-14}アリールーカルバモイル；置換基を有していてもよい芳香族複素環カルバモイル，置換基を有していてもよいC_{6-14}アリールーカルボキサミド；置換基を有していてもよいC_{7-19}アラルキル

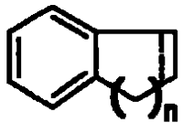
1207
1206

－カルボキサミド；置換基を有していてもよい芳香族複素環－カルボキサミド，Ｎ－（置換基を有していてもよいC_{6-14}アリール－カルボニル）－Ｎ－C_{1-6}アルキルアミノ，置換基を有していてもよいC_{6-14}アリールアミノカルボニルアミノ，置換基を有していてもよいC_{6-14}アリールスルホニルアミノ；および置換基を有していてもよいC_{6-14}アリール－カルボニルオキシから選ばれる置換基をそれぞれ１または２個有していてもよいフェニルまたはビフェニリルである請求項１記載の剤。

【請求項６】ＸおよびＹで示される主鎖の原子数１ないし６のスペーサーが、－Ｏ－、－Ｓ－、－ＣＯ－、－ＳＯ－、－SO_2－、－NR^8－（R^8は水素原子、ハロゲン化されていてもよいC_{1-6}アルキル、ハロゲン化されていてもよいC_{1-6}アルキル－カルボニル、ハロゲン化されていてもよいC_{1-6}アルキルスルホニル）およびハロゲン化されていてもよい2価のC_{1-6}非環式炭化水素基から選ばれる1ないし3個からなる2価基である請求項１記載の剤。

【請求項７】Arが式

【化２】



［式中、－－－－－－は単結合または二重結合を、ｎは１ないし４の整数を示す］で表される環である請求項１記載の剤。

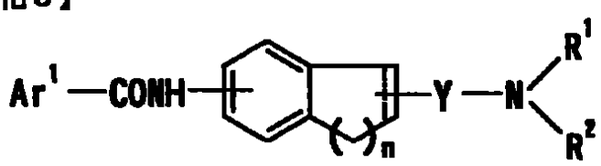
【請求項８】R^1およびR^2がそれぞれC_{1-6}アルキルである請求項１記載の剤。

【請求項９】メラニン凝集ホルモンに起因する疾患の予防　治療剤である請求項１記載の剤。

【請求項１０】肥満症の予防　治療剤である請求項１記載の剤。

【請求項１１】式

【化３】



(I')

1208
1207

［式中、Ar^1は置換基を有していてもよい環状基を；

－－－－－ は単結合または二重結合を；

ｎは１ないし４の整数を；

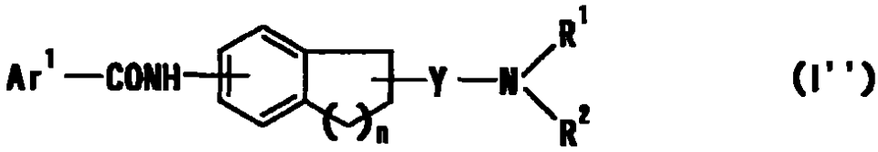
Ｙは主鎖の原子数１ないし６のスペーサーを；

R^1およびR^2は同一または異なって水素原子または置換基を有していてもよい炭化水素基を示すか、R^1とR^2とは隣接する窒素原子ともに置換基を有していてもよい含窒素複素環を形成していてもよい］で表される化合物（ただし、Ｎ－［２－（Ｎ，Ｎ－ジメチルアミノ）メチル－６－テトラリニル］－４－ビフェニリルカルボキサミドを除く）またはその塩。

【請求項１２】Ar^1が置換基を有していてもよい芳香族基であり、R^1およびR^2で示される置換基を有していてもよい炭化水素基が置換基を有していてもよいC_{1-6}アルキルである請求項１１記載の化合物。

【請求項１３】式

【化４】



(I'')

［式中、Ar^1は置換基を有していてもよい環状基を，

ｎは１ないし４の整数を，

Ｙは主鎖の原子数１ないし６のスペーサーを，

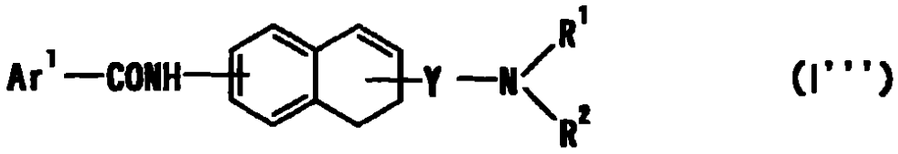
R^1およびR^2は同一または異なって水素原子または置換基を有していてもよい炭化水素基を示すか、R^1とR^2とは隣接する窒素原子ともに置換基を有していてもよい含窒素複素環を形成していてもよい］で表される化合物（ただし、Ｎ－［２－（Ｎ，Ｎ－ジメチルアミノ）メチル－６－テトラリニル］－４－ビフェニリルカルボキサミドを除く）またはその塩。

【請求項１４】Ar^1が置換基を有していてもよい芳香族基であり、R^1およびR^2で示される置換基を有していてもよい炭化水素基が置換基を有していてもよいC_{1-6}アルキルである請求項１３記載の化合物。

1209
1208

【請求項１５】式

【化５】



(I''')

[式中、Ar^1は置換基を有していてもよい環状基を；
Ｙは主鎖の原子数１ないし６のスペーサーを，
R^1およびR^2は同一または異なって水素原子または置換基を有していてもよい炭化水素基を示すか、R^1とR^2とは隣接する窒素原子ともに置換基を有していてもよい含窒素複素環を形成していてもよい]で表される化合物またはその塩。

【請求項１６】Ar^1が置換基を有していてもよい芳香族基であり、R^1およびR^2で示される置換基を有していてもよい炭化水素基が置換基を有していてもよいC_{1-6}アルキルである請求項１５記載の化合物。

【請求項１７】請求項１１記載の化合物またはその塩を含有してなる医薬組成物。

【請求項１８】請求項１１記載の化合物のプロドラッグ。

【発明の詳細な説明】

【０００１】

【発明の属する技術分野】

本発明は、肥満症の予防・治療剤などとして有用なメラニン凝集ホルモン拮抗剤に関する。

【０００２】

【従来の技術】

摂食行動はヒトを含め、多くの生物にとって、欠くことの出来ない行為である。そのため、摂食行動に異常をきたすと正常な生命活動に狂いが生じ、疾患につながる場合が多い。近年、食事環境の変化に伴い、肥満が社会的な問題になりつつある。肥満はさらに糖尿病、高血圧、動脈硬化症などの生活習慣病の重大なリスクファクターであるだけでなく、体重増加が膝などの関節に過度の負担を与えることにより、関節炎や疼痛をもたらすことも広く知られている。また、ダイエ

1210
1209

ットブームなどにより、減量を望む潜在人口も多い。一方、遺伝的あるいはストレスなどの神経症などが原因で起きる過食症などの摂食障害も多数報告されている。

【０００３】

そのため、肥満の予防・治療剤あるいは摂食抑制剤の開発研究が古くから活発に進められており、中枢性食欲抑制薬としてはマジンドール(mazindol)が市販されている。

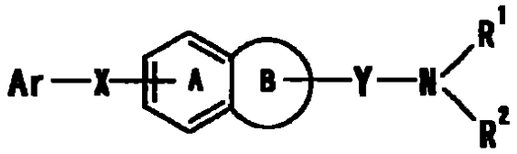
一方、レプチンに代表される食欲調節因子が最近数多く見いだされつつあり、これらの食欲調節因子の働きを制御する新たな抗肥満薬あるいは食欲抑制薬の開発が進められている。なかでもメラニン凝集ホルモン（以下、MCHと略記することもある）は、視床下部由来のホルモンで、食欲亢進作用を有することが知られている。さらに、MCHノックアウトマウスは日常行動が正常であるにもかかわらず、正常マウスと比べて、摂食量が有意に減少し、かつ体重も軽いことが報告されている［ネイチャー（Nature）、396巻、670頁、1998年］。これらのことから、MCH拮抗薬ができれば優れた食欲抑制薬あるいは抗肥満薬になると期待されているが、未だMCH拮抗作用を有する化合物、特に非ペプチド型化合物は知られていない。

【０００４】

一方、アミン誘導体として、以下の化合物が知られている。

１）WO98／38156には、βアミロイド蛋白産生　分泌阻害作用を有する式

【化６】



［式中、Arは置換基を有していてもよい環集合芳香族基または置換基を有していてもよい縮合芳香族基を示し、
Xは結合手などを示し、
Yは酸素原子または硫黄原子を介していてもよく、かつ置換基を有していてもよい２価のC_{1-6}脂肪族炭化水素基を示し、

12H
1210

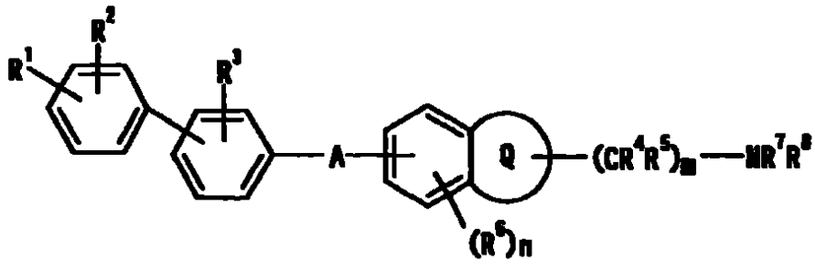
R^1およびR^2はそれぞれ水素原子または置換基を有していてもよい低級アルキルを示し、あるいはR^1とR^2は隣接する窒素原子と共に置換基を有していてもよい含窒素複素環を形成し、

Ａ環は式 －Ｘ－Ａｒ（式中、各記号は前記と同意義を示す）で表される基の外に置換基をさらに有していてもよいベンゼン環を示し、

Ｂ環は、式 －Ｙ－NR^1R^2（式中、各記号は前記と同意義を示す）で表される基の外に置換基をさらに有していてもよい４ないし８員環を示す。ただし、Ａ環とＢ環とで形成される縮合環がインドール環のとき、－Ｘ－Ａｒ（式中、各記号は前記と同意義を示す）で表される基は該インドール環の４－、６－または７－位に置換する。］で表される化合物またはその塩が記載されている。

２）WO95／32967には、5HT1Dアンタゴニスト活性を有し、食欲不振などの改善が期待される、式

【化７】



［式中、Ａは、Ｒが水素またはC_{1-6}アルキルであるＣＯＮＲ，

Ｑは酸素、窒素または硫黄から選択される１ないし３個のヘテロ原子を含む所望により置換されていてもよい５ないし７員の複素環，

R^1は水素、ハロゲンなど；

R^2およびR^3は独立して水素、ハロゲンなど；

R^4およびR^5は独立して水素またはC_{1-6}アルキル；

R^6はハロゲン、ヒドロキシなど，

R^7およびR^8は独立して水素、C_{1-6}アルキルなど，

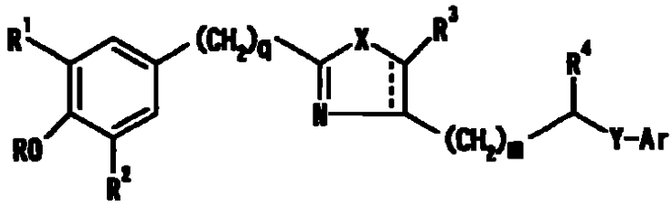
ｍは０ないし４，

ｎは０、１または２である］で示される化合物またはその塩が記載されている。

３）WO98／15274には、抗酸化活性を有し、アルツハイマー病などの改善が期

待される、式

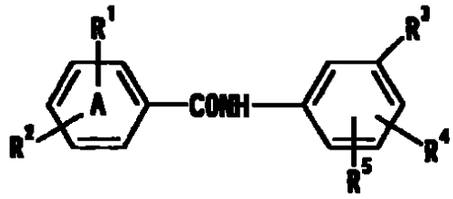
【化８】



[式中、Arはフェニルなどを，Ｘは－Ｏ－または－Ｓ－を；ＹはCR^{5}R$^{5'}$－（R$^{5'}$はＨを、R^{5}は－Ｈなどを；Ｚは－CH$_2$－または－Ｎ－を；ＲはＨまたは－（C1－C6）アルキルを；R^{1}およびR^{2}は独立して－（C1－C6）アルキルなどを，R^{3}はＨなどを；R^{4}は水素などを；ｍは０ないし２の整数を；ｑは０または１を；ｎは０ないし４の整数を；ｐは１ないし６の整数を；ｔは１ないし４の整数を示す]で表される化合物が記載されている。

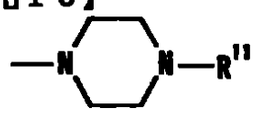
４）EP533266には、5HT1Dアンタゴニスト活性を有し、食欲不振などの改善が期待される、式

【化９】



[式中、R^{1}はハロゲンなどを，R^{2}はハロゲンなどから選ばれる１または２個の置換基で置換されていてもよいフェニルを，R^{3}は

【化１０】



を，R^{4}およびR^{5}は独立して水素、ハロゲンなどを；R^{11}は水素またはC$_{1-6}$アルキルを示す]で表される化合物が記載されている。

【０００５】

【発明が解決しようとする課題】

肥満症の予防・治療剤などとして有用であり、経口吸収性に優れ、かつ安全な

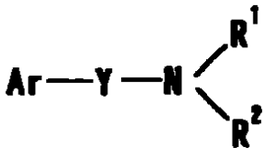
メラニン凝集ホルモン拮抗剤の開発が切望されている。

【０００６】

【課題を解決するための手段】

本発明者らはMCH拮抗作用を有する化合物について鋭意検討を行なった結果、式

【化１１】



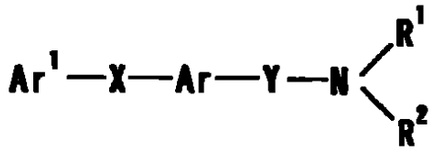
(式中の記号は前記と同意義を示す)で表される化合物に、式：Ar^1-X-（式中の記号は前記と同意義を示す）で表される基を導入した誘導体が優れたMCH拮抗作用を有することを見いだし、本発明を完成した。

【０００７】

すなわち、本発明は、

１）式

【化１２】



(I)

[式中、Ar^1は置換基を有していてもよい環状基を，
XおよびYは同一または異なって主鎖の原子数１ないし６のスペーサーを，
Arは4ないし8員非芳香環と縮合していてもよく、さらに置換基を有していてもよい単環式芳香環を，
R^1およびR^2は同一または異なって水素原子または置換基を有していてもよい炭化水素基を示すか、R^1とR^2とは隣接する窒素原子ともに置換基を有していてもよい含窒素複素環を形成し、R^2はArとともにスピロ環を形成していてもよい]で表される化合物またはその塩を含有してなるメラニン凝集ホルモン拮抗剤，

２）Ar^1が置換基を有していてもよい芳香族基であり、R^1およびR^2で示される置換基を有していてもよい炭化水素基が置換基を有していてもよいC_{1-6}アルキルで

1214
1213

ある前記１）記載の剤；

３）Ar^1で示される環状基が、炭素数６ないし１４の単環式または縮合多環式芳香族炭化水素基である前記１）記載の剤，

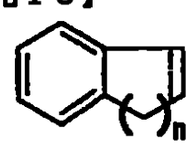
４）Ar^1で示される環状基が、炭素数６ないし１４の単環式または縮合多環式芳香族炭化水素が２または３個単結合で直結した芳香環集合体から任意の水素原子1個を除いた基である前記１）記載の剤；

５）Ar^1が、置換基を有していてもよいC_{7-19}アラルキルオキシ，置換基を有していてもよいC_{6-14}アリールオキシ；置換基を有していてもよいC_{6-14}アリール－カルボニル，置換基を有していてもよいC_{6-14}アリール－カルバモイル，置換基を有していてもよい芳香族複素環カルバモイル；置換基を有していてもよいC_{6-14}アリール－カルボキサミド，置換基を有していてもよいC_{7-19}アラルキル－カルボキサミド；置換基を有していてもよい芳香族複素環－カルボキサミド，Ｎ－（置換基を有していてもよいC_{6-14}アリール－カルボニル）－Ｎ－C_{1-6}アルキルアミノ；置換基を有していてもよいC_{6-14}アリールアミノカルボニルアミノ；置換基を有していてもよいC_{6-14}アリールスルホニルアミノ；および置換基を有していてもよいC_{6-14}アリール－カルボニルオキシから選ばれる置換基をそれぞれ１または２個有していてもよいフェニルまたはビフェニリルである前記１）記載の剤；

６）ＸおよびＹで示される主鎖の原子数１ないし６のスペーサーが、－Ｏ－、－Ｓ－、－ＣＯ－、－ＳＯ－、－SO_2－、－NR^8－（R^8は水素原子、ハロゲン化されていてもよいC_{1-6}アルキル、ハロゲン化されていてもよいC_{1-6}アルキル－カルボニル、ハロゲン化されていてもよいC_{1-6}アルキルスルホニル）およびハロゲン化されていてもよい2価のC_{1-6}非環式炭化水素基から選ばれる1ないし3個からなる2価基である前記１）記載の剤；

７）Arが式

【化１３】



1215
1214

[式中、－－－－－－は単結合または二重結合を、ｎは１ないし４の整数を示す]で表される環である前記１）記載の剤；

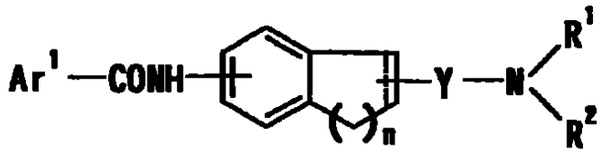
８）R^1およびR^2がそれぞれC_{1-6}アルキルである前記１）記載の剤，

９）メラニン凝集ホルモンに起因する疾患の予防　治療剤である前記１）記載の剤；

１０）肥満症の予防・治療剤である前記１）記載の剤，

１１）式

【化１４】



(I')

[式中、Ar^1は置換基を有していてもよい環状基を；

－－－－－－は単結合または二重結合を；

ｎは１ないし４の整数を；

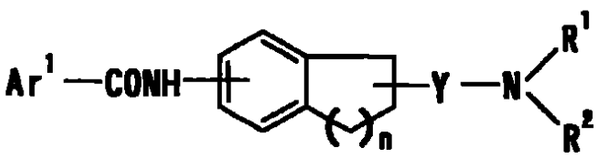
Ｙは主鎖の原子数１ないし６のスペーサーを，

R^1およびR^2は同一または異なって水素原子または置換基を有していてもよいC_{1-6}アルキルを示すか、R^1とR^2とは隣接する窒素原子ともに置換基を有していてもよい含窒素複素環を形成していてもよい]で表される化合物（ただし、Ｎ－［２－（Ｎ，Ｎ－ジメチルアミノ）メチル－６－テトラリニル］－４－ビフェニリルカルボキサミドを除く）またはその塩；

１２）Ar^1が置換基を有していてもよい芳香族基であり、R^1およびR^2で示される置換基を有していてもよい炭化水素基が置換基を有していてもよいC_{1-6}アルキルである前記１１）記載の化合物，

１３）式

【化１５】



(I'')

[式中、Ar^1は置換基を有していてもよい環状基を；

1216
1215

ｎは１ないし４の整数を；

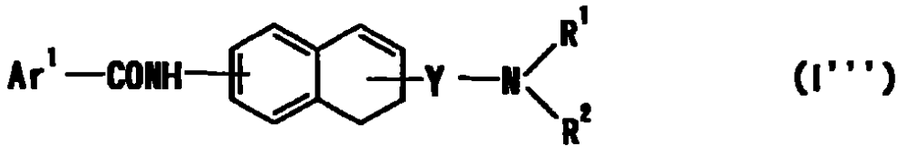
Ｙは主鎖の原子数１ないし６のスペーサーを；

R^1およびR^2は同一または異なって水素原子または置換基を有していてもよい炭化水素基を示すか、R^1とR^2とは隣接する窒素原子ともに置換基を有していてもよい含窒素複素環を形成していてもよい］で表される化合物（ただし、Ｎ－［２－（Ｎ，Ｎ－ジメチルアミノ）メチル－６－テトラリニル］－４－ビフェニリルカルボキサミドを除く）またはその塩，

１４）Ar^1が置換基を有していてもよい芳香族基であり、R^1およびR^2で示される置換基を有していてもよい炭化水素基が置換基を有していてもよいC_{1-6}アルキルである前記１３）記載の化合物；

１５）式

【化１６】



(I''')

［式中、Ar^1は置換基を有していてもよい環状基を；

Ｙは主鎖の原子数１ないし６のスペーサーを，

R^1およびR^2は同一または異なって水素原子または置換基を有していてもよい炭化水素基を示すか、R^1とR^2とは隣接する窒素原子ともに置換基を有していてもよい含窒素複素環を形成していてもよい］で表される化合物またはその塩；

１６）Ar^1が置換基を有していてもよい芳香族基であり、R^1およびR^2で示される置換基を有していてもよい炭化水素基が置換基を有していてもよいC_{1-6}アルキルである前記１５）記載の化合物，

１７）前記１１）記載の化合物またはその塩を含有してなる医薬組成物，

１８）前記１１）記載の化合物のプロドラッグなどに関する。

【０００８】

Ar^1で示される「置換基を有していてもよい環状基」における「環状基」としては、芳香族基、非芳香族環状炭化水素基、非芳香族複素環基などが挙げられる

1216

ここで、「芳香族基」としては、例えば、単環式芳香族基、縮合芳香族基、環集合芳香族基などが挙げられる。

該単環式芳香族基としては、単環式芳香環から任意の1個の水素原子を除いてできる1価基が挙げられる。該「単環式芳香環」としては、例えばベンゼン環、5または6員芳香族複素環が挙げられる。

【０００９】

「5または6員芳香族複素環」としては、例えば、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれるヘテロ原子1個以上(例えば、1～3個)を含む5または6員芳香族複素環などが挙げられる。具体的には、チオフェン、フラン、ピロール、イミダゾール、ピラゾール、チアゾール、イソチアゾール、オキサゾール、イソオキサゾール、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、1,2,4－オキサジアゾール、1,3,4－オキサジアゾール、1,2,4－チアジアゾール、1,3,4－チアジアゾール、フラザンなどが挙げられる。

【００１０】

「単環式芳香族基」の具体例としては、フェニル、2－または3－チエニル、2－,3－または4－ピリジル、2－または3－フリル、2－,4－または5－チアゾリル、2－,4－または5－オキサゾリル、1－3－または4－ピラゾリル、2－ピラジニル、2－、4－または5－ピリミジニル、1－,2－または3－ピロリル、1－,2－または4－イミダゾリル、3－または4－ピリダジニル、3－イソチアゾリル、3－イソオキサゾリル、1,2,4－オキサジアゾール－5－イル、1,2,4－オキサジアゾール－3－イルなどが挙げられる。

【００１１】

「縮合芳香族基」としては、縮合多環式(好ましくは2ないし4環式、さらに好ましくは2または3環式)芳香環から任意の1個の水素原子を除いてできる1価基を示す。該「縮合多環式芳香環」としては、縮合多環式芳香族炭化水素、縮合多環式芳香族複素環などが挙げられる。

該「縮合多環式芳香族炭化水素」としては、例えば、炭素数9ないし14個の縮合多環式(2または3環式)芳香族炭化水素(例、ナフタレン、インデン、フルオレン、アントラセンなど)などが挙げられる。

1218'P
1217

【００１２】

該「縮合多環式芳香族複素環」としては、例えば、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれるヘテロ原子を1個以上(例えば、1～4個)を含む9ないし14員、好ましくは9または10員の縮合多環式芳香族複素環などが挙げられる。該「縮合多環式芳香族複素環」の具体例としては、ベンゾフラン、ベンズイミダゾール、ベンズオキサゾール、ベンゾチアゾール、ベンズイソチアゾール、ナフト[2,3－b]チオフェン、イソキノリン、キノリン、インドール、キノキサリン、フェナントリジン、フェノチアジン、フェノキサジン、フタラジン、ナフチリジン、キナゾリン、シンノリン、カルバゾール、β－カルボリン、アクリジン、フェナジン、フタルイミド、チオキサンテンなどが挙げられる。

【００１３】

「縮合芳香族基」の具体例としては、1－ナフチル，2－ナフチル；2－,3－,4－,5－または8－キノリル，1－,3－,4－,5－,6－,7－または8－イソキノリル；1－,2－,3－,4－,5－,6－または7－インドリル，1－,2－,4－または5－イソインドリル，1－,5－または6－フタラジニル，2－,3－または5－キノキサリニル，2－,3－,4－,5－または6－ベンゾフラニル，2－,4－,5－または6－ベンゾチアゾリル；1－,2－,4－,5－または6－ベンズイミダゾリルなどが挙げられる。

【００１４】

「環集合芳香族基」は、2個以上(好ましくは2または3個)の芳香環が単結合で直結していて、環を直結している結合の数が環系の数より1個少ない芳香環集合体から任意の水素原子1個を除いた基を意味する。

該芳香環集合体としては、例えば、炭素数６ないし１４の単環式または縮合多環式芳香族炭化水素（例、ベンゼン、ナフタレンなど）および5ないし10員(好ましくは5または6員)芳香族複素環から選ばれる2または3個(好ましくは2個)で形成される芳香環集合体などが挙げられる。

芳香環集合体の好ましい例としては、例えばベンゼン、ナフタレン、ピリジン、ピリミジン、チオフェン、フラン、チアゾール、イソチアゾール、オキサゾール、イソオキサゾール、1,2,4－オキサジアゾール、1,3,4－オキサジアゾール、1,2,4－チアジアゾール、1,3,4－チアジアゾール、キノリン、イソキノリン、イ

1219
1218

ンドール、ベンゾチオフェン、ベンズオキサゾール、ベンゾチアゾールおよびベンゾフランから選ばれる2または3個の芳香環からなる芳香環集合体が挙げられる。

【００１５】

「環集合芳香族基」の具体例としては、2－,3－または4－ビフェニリル，3－(1－ナフチル)－1,2,4－オキサジアゾール－5－イル；3－(2－ナフチル)－1,2,4－オキサジアゾール－5－イル，3－(2－ベンゾフラニル)－1,2,4－オキサジアゾール－5－イル；3－フェニル－1,2,4－オキサジアゾール－5－イル，3－(2－ベンズオキサゾリル)－1,2,4－オキサジアゾール－5－イル，3－(3－インドリル)－1,2,4－オキサジアゾール－5－イル；3－(2－インドリル)－1,2,4－オキサジアゾール－5－イル；4－フェニルチアゾール－2－イル；4－(2－ベンゾフラニル)チアゾール－2－イル；4－フェニル－1,3－オキサゾール－5－イル；5－フェニル－イソチアゾール－4－イル；5－フェニルオキサゾール－2－イル；4－(2－チエニル)フェニル；4－(3－チエニル)フェニル，3－(3－ピリジル)フェニル；4－(3－ピリジル)フェニル；6－フェニル－3－ピリジル；5－フェニル－1,3,4－オキサジアゾール－2－イル；4－(2－ナフチル)フェニル，4－(2－ベンゾフラニル)フェニル；4,4'－テルフェニル，５－フェニル－２－ピリジル；２－フェニル－５－ピリミジニル，４－(４－ピリジル)フェニル；２－フェニル－1,3－オキサゾール－5－イル；２,4－ジフェニル－1,3－オキサゾール－5－イル；３－フェニル－イソオキサゾール－5－イル，5－フェニル－２－フリル，4－(2－フリル)フェニルなどが挙げられる。

【００１６】

前記した「芳香族基」のなかでも、「炭素数６ないし１４の単環式または縮合多環式芳香族炭化水素基（好ましくはフェニルなど）」、「炭素数６ないし１４の単環式または縮合多環式芳香族炭化水素が２または３個単結合で直結した芳香環集合体から任意の水素原子1個を除いた基（好ましくは2－,3－または4－ビフェニリル，4,4'－テルフェニルなど）」および「炭素数６ないし１４の単環式または縮合多環式芳香族炭化水素と5ないし10員芳香族複素環とが単結合で直結した芳香環集合体から任意の水素原子1個を除いた基（好ましくは6－フェニル－3

1220)
1219

－ピリジル、５－フェニル－２－ピリジルなど）」が好ましい。

【００１７】

「非芳香族環状炭化水素基」としては、例えばC_{3-8}シクロアルキル、C_{3-8}シクロアルケニルなどが挙げられる。

ここで、C_{3-8}シクロアルキルの具体例としては、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、シクロヘプチル、シクロオクチルなどが挙げられる。

C_{3-8}シクロアルケニルの具体例としては、シクロプロペニル、シクロブテニル、シクロペンテニル、シクロヘキセニル、シクロヘプテニル、シクロオクテニルなどが挙げられる。

前記した「非芳香族環状炭化水素基」のなかでも、C_{3-8}シクロアルキルが好ましく、とりわけシクロヘキシルが好ましい。

【００１８】

「非芳香族複素環基」としては、例えば、単環式非芳香族複素環基、縮合多環式非芳香族複素環基などが挙げられる。

該「単環式非芳香族複素環基」としては、単環式非芳香族複素環から任意の1個の水素原子を除いてできる1価基が挙げられる。該「単環式非芳香族複素環」としては、例えば炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれるヘテロ原子1個以上(例えば、1～3個)を含む5ないし８員の単環式非芳香族複素環などが挙げられる。具体的には、テトラヒドロチオフェン、テトラヒドロフラン、ピロリジン、イミダゾリン、イミダゾリジン、ピラゾリン、ピラゾリジン、テトラヒドロチアゾール、テトラヒドロイソチアゾール、テトラヒドロオキサゾール、テトラヒドロイソオキサゾール、ピペリジン、テトラヒドロピリジン、ジヒドロピリジン、ピペラジン、モルホリン、チオモルホリン、テトラヒドロピリミジン、テトラヒドロピリダジン、ヘキサメチレンイミンなどが挙げられる。

「縮合多環式非芳香族複素環基」としては、縮合多環式(好ましくは2ないし4環式、さらに好ましくは2または3環式)非芳香族複素環から任意の1個の水素原子を除いてできる1価基を示す。該「縮合多環式非芳香族複素環」としては、例えば、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれるヘテロ原子

1294
1220

を1個以上(例えば、1～4個)を含む9ないし14員、好ましくは9または10員の縮合多環式非芳香族複素環などが挙げられる。具体的には、ジヒドロベンゾフラン、ジヒドロベンズイミダゾール、ジヒドロベンズオキサゾール、ジヒドロベンゾチアゾール、ジヒドロベンズイソチアゾール、ジヒドロナフト[2,3－b]チオフェン、テトラヒドロイソキノリン、テトラヒドロキノリン、インドリン、イソインドリン、テトラヒドロキノキサリン、テトラヒドロフェナントリジン、ヘキサヒドロフェノチアジン、ヘキサヒドロフェノキサジン、テトラヒドロフタラジン、テトラヒドロナフチリジン、テトラヒドロキナゾリン、テトラヒドロシンノリン、テトラヒドロカルバゾール、テトラヒドロ－β－カルボリン、テトラヒドロアクリジン、テトラヒドロフェナジン、テトラヒドロチオキサンテンなどが挙げられる。

前記した「非芳香族複素環基」のなかでも、「5ないし８員の単環式非芳香族複素環基（好ましくはピペリジノ；ピペラジニル；ピロリジニルなど）」が好ましい。

【００１９】

Ar^1で示される「置換基を有していてもよい環状基」における「置換基」としては、例えばオキソ、ハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)、C_{1-3}アルキレンジオキシ(例、メチレンジオキシ、エチレンジオキシなど)、ニトロ、シアノ、ハロゲン化されていてもよいC_{1-6}アルキル、ヒドロキシ－C_{1-6}アルキル、C_{6-14}アリールオキシ－C_{1-6}アルキル(例、フェノキシメチルなど)、C_{1-6}アルキル－C_{6-14}アリール－C_{2-6}アルケニル(例、メチルフェニルエテニルなど)、ハロゲン化されていてもよいC_{3-6}シクロアルキル、ハロゲン化されていてもよいC_{1-6}アルコキシ、ハロゲン化されていてもよいC_{1-6}アルキルチオ、置換基を有していてもよいC_{7-19}アラルキル、ヒドロキシ、置換基を有していてもよいC_{6-14}アリールオキシ、置換基を有していてもよいC_{7-19}アラルキルオキシ、置換基を有していてもよいC_{6-14}アリール－カルバモイル、アミノ、アミノ－C_{1-6}アルキル(例、アミノメチル、アミノエチル、アミノプロピル、アミノブチルなど)、モノ－C_{1-6}アルキルアミノ(例、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、イソプロピルアミノ、ブチルアミノなど)、ジ－C_{1-6}アルキルアミノ(例、ジメチル

アミノ、ジエチルアミノ、ジプロピルアミノ、ジブチルアミノ、エチルメチルアミノなど)、モノ－C_{1-6}アルキルアミノ－C_{1-6}アルキル(例、メチルアミノメチル、エチルアミノメチル、プロピルアミノメチル、イソプロピルアミノエチル、ブチルアミノエチルなど)、ジ－C_{1-6}アルキルアミノ－C_{1-6}アルキル(例、ジメチルアミノメチル、ジエチルアミノメチル、ジプロピルアミノメチル、ジイソプロピルアミノエチル、ジブチルアミノエチルなど)、置換基を有していてもよい5ないし7員飽和環状アミノ、置換基を有していてもよい5ないし7員非芳香族複素環基、アシル、アシルアミノ、アシルオキシなどが挙げられる。

Ar^1で示される「環状基」は、上記置換基を、環状基の置換可能な位置に1ないし5個、好ましくは1ないし3個有していてもよい。また、置換基数が2個以上である場合、各置換基は同一であっても異なっていてもよい。

【００２０】

また、Ar^1で示される「環状基」が非芳香族環状炭化水素基あるいは非芳香族複素環基である場合、該「環状基」は、置換基を有していてもよいC_{6-14}アリール、置換基を有していてもよい5ないし10員芳香族複素環基などを置換基として有していてもよい。

ここで、「置換基を有していてもよいC_{6-14}アリール」および「置換基を有していてもよい5ないし10員芳香族複素環基」としては、後述の「置換基を有していてもよい5ないし7員飽和環状アミノ」における「置換基」として例示するものが挙げられる。置換基の数は、例えば1ないし3個である。また、置換基数が2個以上である場合、各置換基は同一であっても異なっていてもよい。

【００２１】

前記「ハロゲン化されていてもよいC_{1-6}アルキル」としては、例えば、1ないし5個、好ましくは1ないし3個のハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)を有していてもよいC_{1-6}アルキル(例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec－ブチル、tert－ブチル、ペンチル、ヘキシルなど)が挙げられる。具体例としては、メチル、クロロメチル、ジフルオロメチル、トリクロロメチル、トリフルオロメチル、エチル、2－ブロモエチル、2,2,2－トリフルオロエチル、ペンタフルオロエチル、プロピル、3,3,3－トリフル

1223
1222

オロプロピル、イソプロピル、ブチル、4,4,4－トリフルオロブチル、イソブチル、sec－ブチル、tert－ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、5,5,5－トリフルオロペンチル、ヘキシル、6,6,6－トリフルオロヘキシルなどが挙げられる。

前記「ヒドロキシ－C_{1-6}アルキル」において、C_{1-6}アルキルとしては、前記「ハロゲン化されていてもよいC_{1-6}アルキル」におけるC_{1-6}アルキルが挙げられる。

【００２２】

前記「ハロゲン化されていてもよいC_{3-6}シクロアルキル」としては、例えば、1ないし5個、好ましくは1ないし3個のハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)を有していてもよいC_{3-6}シクロアルキル(例、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルなど)などが挙げられる。具体例としては、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、4,4－ジクロロシクロヘキシル、2,2,3,3－テトラフルオロシクロペンチル、4－クロロシクロヘキシルなどが挙げられる。

【００２３】

前記「ハロゲン化されていてもよいC_{1-6}アルコキシ」としては、例えば、1ないし5個、好ましくは1ないし3個のハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)を有していてもよいC_{1-6}アルコキシ(例、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ、ペンチルオキシなど)などが挙げられる。具体例としては、例えば、メトキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、エトキシ、2,2,2－トリフルオロエトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、4,4,4－トリフルオロブトキシ、イソブトキシ、sec－ブトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシなどが挙げられる。

【００２４】

前記「ハロゲン化されていてもよいC_{1-6}アルキルチオ」としては、例えば、1ないし5個、好ましくは1ないし3個のハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)を有していてもよいC_{1-6}アルキルチオ(例、メチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、イソプロピルチオ、ブチルチオ、sec－ブチルチオ、tert－ブチ

ルチオなど)などが挙げられる。具体例としては、例えばメチルチオ、ジフルオロメチルチオ、トリフルオロメチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、イソプロピルチオ、ブチルチオ、4,4,4－トリフルオロブチルチオ、ペンチルチオ、ヘキシルチオなどが挙げられる。

【００２５】

前記「置換基を有していてもよいC_{7-19}アラルキル」における「C_{7-19}アラルキル」としては、例えば、ベンジル、フェネチル、ジフェニルメチル、トリフェニルメチル、1－ナフチルメチル、2－ナフチルメチル、2,2－ジフェニルエチル、3－フェニルプロピル、4－フェニルブチル、5－フェニルペンチルなどが挙げられる。なかでもベンジルなどが好ましい。

【００２６】

前記「置換基を有していてもよいC_{7-19}アラルキル」における「置換基」としては、例えば、ハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)、C_{1-3}アルキレンジオキシ(例、メチレンジオキシ、エチレンジオキシなど)、ニトロ、シアノ、ハロゲン化されていてもよいC_{1-6}アルキル、ハロゲン化されていてもよいC_{3-6}シクロアルキル、ハロゲン化されていてもよいC_{1-6}アルコキシ、ハロゲン化されていてもよいC_{1-6}アルキルチオ、ヒドロキシ、アミノ、モノ－C_{1-6}アルキルアミノ(例、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、イソプロピルアミノ、ブチルアミノなど)、ジ－C_{1-6}アルキルアミノ(例、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、ジプロピルアミノ、ジブチルアミノ、エチルメチルアミノなど)、アミノ－C_{1-6}アルキル(例、アミノメチル、アミノエチル、アミノプロピル、アミノブチルなど)、モノ－C_{1-6}アルキルアミノ－C_{1-6}アルキル(例、メチルアミノメチル、エチルアミノメチル、プロピルアミノメチル、イソプロピルアミノエチル、ブチルアミノエチルなど)、ジ－C_{1-6}アルキルアミノ－C_{1-6}アルキル(例、ジメチルアミノメチル、ジエチルアミノメチル、ジプロピルアミノメチル、ジイソプロピルアミノエチル、ジブチルアミノエチルなど)、ホルミル、カルボキシ、カルバモイル、チオカルバモイル、ハロゲン化されていてもよいC_{1-6}アルキル－カルボニル、C_{1-6}アルコキシ－カルボニル(例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、tert－ブトキシカルボニルなど)、モノ－C_{1-6}

アルキルーカルバモイル(例、メチルカルバモイル、エチルカルバモイルなど)、ジーC_{1-6}アルキルーカルバモイル(例、ジメチルカルバモイル、ジエチルカルバモイル、エチルメチルカルバモイルなど)、ハロゲン化されていてもよいC_{1-6}アルキルスルホニル、ホルミルアミノ、ハロゲン化されていてもよいC_{1-6}アルキルーカルボキサミド、C_{1-6}アルコキシーカルボキサミド(例、メトキシカルボキサミド、エトキシカルボキサミド、プロポキシカルボキサミド、ブトキシカルボキサミドなど)、C_{1-6}アルキルスルホニルアミノ(例、メチルスルホニルアミノ、エチルスルホニルアミノなど)、C_{1-6}アルキルーカルボニルオキシ(例、アセトキシ、プロパノイルオキシなど)、C_{1-6}アルコキシーカルボニルオキシ(例、メトキシカルボニルオキシ、エトキシカルボニルオキシ、プロポキシカルボニルオキシ、ブトキシカルボニルオキシなど)、モノーC_{1-6}アルキルーカルバモイルオキシ(例、メチルカルバモイルオキシ、エチルカルバモイルオキシなど)、ジーC_{1-6}アルキルーカルバモイルオキシ(例、ジメチルカルバモイルオキシ、ジエチルカルバモイルオキシなど)などが挙げられる。置換基の数は、例えば1ないし5個、好ましくは1ないし3個である。置換基数が2個以上の場合、各置換基は同一であっても異なっていてもよい。

【００２７】

ここで、「ハロゲン化されていてもよいC_{1-6}アルキル」、「ハロゲン化されていてもよいC_{3-6}シクロアルキル」、「ハロゲン化されていてもよいC_{1-6}アルコキシ」、「ハロゲン化されていてもよいC_{1-6}アルキルチオ」としては、それぞれ前記「置換基を有していてもよい環状基」における「置換基」として例示したものが用いられる。

【００２８】

前記「ハロゲン化されていてもよいC_{1-6}アルキルーカルボニル」としては、例えば、1ないし5個、好ましくは1ないし3個のハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)を有していてもよいC_{1-6}アルキルーカルボニル(例、アセチル、プロパノイル、ブタノイル、ペンタノイル、ヘキサノイルなど)などが挙げられる。具体例としては、例えば、アセチル、モノクロロアセチル、トリフルオロアセチル、トリクロロアセチル、プロパノイル、ブタノイル、ペンタノイル、ヘ

キサノイルなどが挙げられる。

【００２９】

前記「ハロゲン化されていてもよいC_{1-6}アルキルスルホニル」としては、例えば、1ないし5個、好ましくは1ないし3個のハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)を有していてもよいC_{1-6}アルキルスルホニル(例、メチルスルホニル、エチルスルホニル、プロピルスルホニル、イソプロピルスルホニル、ブチルスルホニル、sec－ブチルスルホニル、tert－ブチルスルホニルなど)などが挙げられる。具体例としては、例えばメチルスルホニル、ジフルオロメチルスルホニル、トリフルオロメチルスルホニル、エチルスルホニル、プロピルスルホニル、イソプロピルスルホニル、ブチルスルホニル、4,4,4－トリフルオロブチルスルホニル、ペンチルスルホニル、ヘキシルスルホニルなどが挙げられる。

【００３０】

前記「ハロゲン化されていてもよいC_{1-6}アルキル－カルボキサミド」としては、例えば、1ないし5個、好ましくは1ないし3個のハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)を有していてもよいC_{1-6}アルキル－カルボキサミド(例、アセトアミド、プロパンアミド、ブタンアミドなど)などが挙げられる。具体例としては、例えばアセトアミド、トリフルオロアセトアミド、プロパンアミド、ブタンアミドなどが挙げられる。

【００３１】

前記「置換基を有していてもよいC_{6-14}アリールオキシ」における「C_{6-14}アリールオキシ」としては、例えば、フェニルオキシ、1－ナフチルオキシ、2－ナフチルオキシなどが挙げられる。

前記「置換基を有していてもよいC_{7-19}アラルキルオキシ」における「C_{7-19}アラルキルオキシ」としては、例えば、ベンジルオキシ、フェネチルオキシ、ジフェニルメチルオキシ、トリフェニルメチルオキシ、1－ナフチルメチルオキシ、2－ナフチルメチルオキシ、2,2－ジフェニルエチルオキシ、3－フェニルプロピルオキシ、4－フェニルブチルオキシ、5－フェニルペンチルオキシなどが挙げられる。

【００３２】

前記「置換基を有していてもよいC_{6-14}アリールーカルバモイル」における「C_{6-14}アリールーカルバモイル」としては、例えば、フェニルカルバモイル、1ーナフチルカルバモイル、2ーナフチルカルバモイルなどが挙げられる。

該「置換基を有していてもよいC_{6-14}アリールオキシ」、「置換基を有していてもよいC_{7-19}アラルキルオキシ」、「置換基を有していてもよいC_{6-14}アリールーカルバモイル」における「置換基」としては、前記「置換基を有していてもよいC_{7-19}アラルキル」における「置換基」として例示したものが用いられる。置換基の数は、例えば1ないし5個、好ましくは1ないし3個である。また、置換基数が2個以上の場合、各置換基は同一であっても異なっていてもよい。

【００３３】

前記「置換基を有していてもよい5ないし7員飽和環状アミノ」における「5ないし7員飽和環状アミノ」としては、例えば、モルホリノ、チオモルホリノ、ピペラジンー1ーイル、ピペリジノ、ピロリジンー1ーイルなどが挙げられる。該「5ないし7員飽和環状アミノ」は、ベンゼン環と縮合していてもよい。

該「置換基を有していてもよい5ないし7員飽和環状アミノ」における「置換基」としては、例えば、オキソ、ハロゲン化されていてもよいC_{1-6}アルキル、ハロゲン化されていてもよいC_{1-6}アルキルーカルボニル、ハロゲン化されていてもよいC_{1-6}アルキルスルホニル、置換基を有していてもよいC_{6-14}アリール、置換基を有していてもよいC_{7-19}アラルキル、置換基を有していてもよいC_{6-14}アリールーカルボニル、置換基を有していてもよい5ないし10員芳香族複素環基などが挙げられる。置換基の数は、例えば1ないし5個、好ましくは1ないし3個である。また、置換基数が2個以上の場合、各置換基は同一であっても異なっていてもよい。

【００３４】

ここで、「ハロゲン化されていてもよいC_{1-6}アルキル」、「置換基を有していてもよいC_{7-19}アラルキル」としては、それぞれ前記「置換基を有していてもよい環状基」における「置換基」として例示したものが用いられる。

「ハロゲン化されていてもよいC_{1-6}アルキルーカルボニル」、「ハロゲン化さ

れていてもよいC_{1-6}アルキルスルホニル」としては、前記「置換基を有していてもよいC_{7-19}アラルキル」における「置換基」として例示したものが用いられる。

【００３５】

「置換基を有していてもよいC_{6-14}アリール」における「C_{6-14}アリール」としては、例えば、フェニル、1－ナフチル、2－ナフチル、2－インデニル、2－アンスリルなどが挙げられる。なかでも、フェニルなどが好ましい。

該「置換基を有していてもよいC_{6-14}アリール」における「置換基」としては、前記「置換基を有していてもよいC_{7-19}アラルキル」における「置換基」として例示したものが用いられる。置換基の数は、例えば1ないし5個、好ましくは1ないし3個である。置換基数が2個以上の場合、各置換基は同一であっても異なっていてもよい。

【００３６】

「置換基を有していてもよいC_{6-14}アリール－カルボニル」における「C_{6-14}アリール－カルボニル」としては、例えば、ベンゾイル、1－ナフトイル、2－ナフトイルなどが挙げられる。

該「置換基を有していてもよいC_{6-14}アリール－カルボニル」における「置換基」としては、前記「置換基を有していてもよいC_{7-19}アラルキル」における「置換基」として例示したものが用いられる。置換基の数は、例えば1ないし5個、好ましくは1ないし3個である。置換基数が2個以上の場合、各置換基は同一であっても異なっていてもよい。

【００３７】

「置換基を有していてもよい5ないし10員芳香族複素環基」における「5ないし10員芳香族複素環基」としては、例えば、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる1または2種、好ましくは、1ないし4個のヘテロ原子を含む5ないし10員の(単環式または2環式)芳香族複素環基が挙げられる。具体的には、例えば、2－または3－チエニル；2－,3－または4－ピリジル，2－または3－フリル，2－,4－または5－チアゾリル，2－,4－または5－オキサゾリル，1－,3－または4－ピラゾリル，2－ピラジニル，2－,4－または5－ピリミジニル，1－，

2－または3－ピロリル，1－,2－または4－イミダゾリル，3－または4－ピリダジニル，3－イソチアゾリル；3－イソオキサゾリル，1,2,4－オキサジアゾール－5－イル，1,2,4－オキサジアゾール－3－イル，2－,3－,4－,5－または8－キノリル，1－,3－,4－,5－,6－,7－または8－イソキノリル；1－,2－,3－,4－,5－,6－または7－インドリル；1－,2－,4－または5－イソインドリル；1－,5－または6－フタラジニル；2－,3－または5－キノキサリニル；2－,3－,4－,5－または6－ベンゾフラニル；2－,4－,5－または6－ベンゾチアゾリル，1－,2－,4－,5－または6－ベンズイミダゾリルなどが挙げられる。

【００３８】

該「置換基を有していてもよい5ないし10員芳香族複素環基」における「置換基」としては、例えば、ハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)、C_{1-3}アルキレンジオキシ(例、メチレンジオキシ、エチレンジオキシなど)、ニトロ、シアノ、ハロゲン化されていてもよいC_{1-6}アルキル、C_{6-14}アリールオキシ－C_{1-6}アルキル(例、フェノキシメチルなど)、C_{1-6}アルキル－C_{6-14}アリール－C_{2-6}アルケニル(例、メチルフェニルエテニルなど)、ハロゲン化されていてもよいC_{3-6}シクロアルキル、ハロゲン化されていてもよいC_{1-6}アルコキシ、ハロゲン化されていてもよいC_{1-6}アルキルチオ、置換基を有していてもよいC_{7-19}アラルキル、ヒドロキシ、置換基を有していてもよいC_{6-14}アリールオキシ、置換基を有していてもよいC_{7-19}アラルキルオキシ、アミノ、アミノ－C_{1-6}アルキル(例、アミノメチル、アミノエチル、アミノプロピル、アミノブチルなど)、モノ－C_{1-6}アルキルアミノ(例、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、イソプロピルアミノ、ブチルアミノなど)、ジ－C_{1-6}アルキルアミノ(例、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、ジプロピルアミノ、ジブチルアミノ、エチルメチルアミノなど)、モノ－C_{1-6}アルキルアミノ－C_{1-6}アルキル(例、メチルアミノメチル、エチルアミノメチル、プロピルアミノメチル、イソプロピルアミノエチル、ブチルアミノエチルなど)、ジ－C_{1-6}アルキルアミノ－C_{1-6}アルキル(例、ジメチルアミノメチル、ジエチルアミノメチル、ジプロピルアミノメチル、ジイソプロピルアミノエチル、ジブチルアミノエチルなど)、5ないし7員飽和環状アミノ、アシル、アシルアミノ、アシルオキシなどが挙げられる。置換基の数は、例えば1ないし5

1230
1229

個、好ましくは1ないし3個である。置換基数が2個以上の場合、各置換基は同一であっても異なっていてもよい。

【００３９】

ここで、「ハロゲン化されていてもよいC_{1-6}アルキル」、「ハロゲン化されていてもよいC_{3-6}シクロアルキル」、「ハロゲン化されていてもよいC_{1-6}アルコキシ」、「ハロゲン化されていてもよいC_{1-6}アルキルチオ」、「置換基を有していてもよいC_{7-19}アラルキル」、「置換基を有していてもよいC_{6-14}アリールオキシ」、「置換基を有していてもよいC_{7-19}アラルキルオキシ」としては、それぞれ前記「置換基を有していてもよい環状基」における「置換基」として例示したものが用いられる。

「5ないし7員飽和環状アミノ」としては、前記「置換基を有していてもよい環状基」における「置換基」である「置換基を有していてもよい5ないし7員飽和環状アミノ」に関し、「5ないし7員飽和環状アミノ」として例示したものが用いられる。

【００４０】

前記「アシル」としては、例えば、式：$-CO-R^3$、$-CO-OR^3$、$-CO-NR^3R^4$、$-CS-NR^3R^4$、$-SO_2-R^{3a}$、$-SO-R^{3a}$、$-PO(-OR^3)-OR^4$ または$-PO_2-R^{3a}$〔式中、R^3は(i)水素原子、(ii)置換基を有していてもよい炭化水素基、または(iii) 置換基を有していてもよい複素環基；R^{3a}は(i) 置換基を有していてもよい炭化水素基、または(ii) 置換基を有していてもよい複素環基；R^4は水素原子またはC_{1-6}アルキルを示し，R^3とR^4とは隣接する窒素原子と共に置換基を有していてもよい含窒素複素環を形成していてもよい〕で表されるアシルなどが挙げられる。

【００４１】

R^3またはR^{3a}で示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」における「炭化水素基」としては、例えば、鎖状または環状炭化水素基(例、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、アラルキルなど)などが挙げられる。このうち、以下のような炭素数1ないし19個の鎖状または環状炭化水素基などが好ましい。

1229
1230

a)C_{1-6}アルキル(例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec－ブチル、tert－ブチル、ペンチル、ヘキシルなど)；
b)C_{2-6}アルケニル(例えば、ビニル、アリル、イソプロペニル、2－ブテニルなど)；
c)C_{2-6}アルキニル(例えば、エチニル、プロパルギル、2－ブチニルなど)，
d)C_{3-6}シクロアルキル(例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルなど)、該C_{3-6}シクロアルキルは、1個のベンゼン環と縮合していてもよい；
e)C_{6-14}アリール(例えば、フェニル、1－ナフチル、2－ナフチル、2－インデニル、2－アンスリルなど)、好ましくはフェニル；
f)C_{7-19}アラルキル(例えば、ベンジル、フェネチル、ジフェニルメチル、トリフェニルメチル、1－ナフチルメチル、2－ナフチルメチル、2,2－ジフェニルエチル、3－フェニルプロピル、4－フェニルブチル、5－フェニルペンチルなど)、好ましくはベンジル。

「炭化水素基」は、好ましくはC_{1-6}アルキル、C_{6-14}アリール、C_{7-19}アラルキルなどである。

【００４２】

「置換基を有していてもよい炭化水素基」における「置換基」としては、例えば、ハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)、C_{1-3}アルキレンジオキシ(例、メチレンジオキシ、エチレンジオキシなど)、ニトロ、シアノ、ハロゲン化されていてもよいC_{1-6}アルコキシ、ハロゲン化されていてもよいC_{1-6}アルキルチオ、ヒドロキシ、アミノ、モノ－C_{1-6}アルキルアミノ(例、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、イソプロピルアミノ、ブチルアミノなど)、ジ－C_{1-6}アルキルアミノ(例、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、ジプロピルアミノ、ジブチルアミノ、エチルメチルアミノなど)、ホルミル、カルボキシ、カルバモイル、チオカルバモイル、ハロゲン化されていてもよいC_{1-6}アルキル－カルボニル、C_{1-6}アルコキシ－カルボニル(例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、tert－ブトキシカルボニルなど)、置換基を有していてもよい5ないし10員芳香族複素環基、置換基を有していてもよいC_{6-14}ア

リールーカルボニル、置換基を有していてもよいC_{6-14}アリールオキシーカルボニル、置換基を有していてもよいC_{7-19}アラルキルオキシーカルボニル、置換基を有していてもよい5ないし6員複素環カルボニル、モノーC_{1-6}アルキルーカルバモイル(例、メチルカルバモイル、エチルカルバモイルなど)、ジーC_{1-6}アルキルーカルバモイル(例、ジメチルカルバモイル、ジエチルカルバモイル、エチルメチルカルバモイルなど)、置換基を有していてもよいC_{6-14}アリールーカルバモイル、置換基を有していてもよい5ないし6員複素環カルバモイル、ハロゲン化されていてもよいC_{1-6}アルキルスルホニル、置換基を有していてもよいC_{6-14}アリールスルホニル、ホルミルアミノ、C_{1-6}アルキルーカルボニルオキシ(例、アセトキシ、プロパノイルオキシなど)、置換基を有していてもよいC_{6-14}アリールーカルボニルオキシ、C_{1-6}アルコキシーカルボニルオキシ(例、メトキシカルボニルオキシ、エトキシカルボニルオキシ、プロポキシカルボニルオキシ、ブトキシカルボニルオキシなど)、モノーC_{1-6}アルキルーカルバモイルオキシ(例、メチルカルバモイルオキシ、エチルカルバモイルオキシなど)、ジーC_{1-6}アルキルーカルバモイルオキシ(例、ジメチルカルバモイルオキシ、ジエチルカルバモイルオキシなど)、置換基を有していてもよいC_{6-14}アリールーカルバモイルオキシ、ニコチノイルオキシなどが挙げられる。置換基の数は、例えば1ないし5個、好ましくは1ないし3個である。置換基数が2個以上の場合、各置換基は同一であっても異なっていてもよい。

【００４３】

ここで、「ハロゲン化されていてもよいC_{1-6}アルコキシ」、「ハロゲン化されていてもよいC_{1-6}アルキルチオ」、「置換基を有していてもよいC_{6-14}アリールーカルバモイル」としては、それぞれ前記「置換基を有していてもよい環状基」における「置換基」として例示したものが用いられる。

「ハロゲン化されていてもよいC_{1-6}アルキルーカルボニル」、「ハロゲン化されていてもよいC_{1-6}アルキルスルホニル」としては、それぞれ前記「置換基を有していてもよいC_{7-19}アラルキル」における「置換基」として例示したものが用いられる。

1233
1232

【００４４】

前記「置換基を有していてもよい5ないし10員芳香族複素環基」、「置換基を有していてもよいC_{6-14}アリールーカルボニル」としては、それぞれ前記「置換基を有していてもよい5ないし7員飽和環状アミノ」における「置換基」として例示したものが用いられる。

「置換基を有していてもよいC_{6-14}アリールオキシーカルボニル」における「C_{6-14}アリールオキシーカルボニル」としては、例えばフェニルオキシカルボニル、1ーナフチルオキシカルボニル、2ーナフチルオキシカルボニルなどが挙げられる。

【００４５】

「置換基を有していてもよいC_{7-19}アラルキルオキシーカルボニル」における「C_{7-19}アラルキルオキシーカルボニル」としては、例えば、ベンジルオキシカルボニル、フェネチルオキシカルボニル、ジフェニルメチルオキシカルボニル、トリフェニルメチルオキシカルボニル、1ーナフチルメチルオキシカルボニル、2ーナフチルメチルオキシカルボニル、2,2ージフェニルエチルオキシカルボニル、3ーフェニルプロピルオキシカルボニル、4ーフェニルブチルオキシカルボニル、5ーフェニルペンチルオキシカルボニルなどが挙げられる。

前記「置換基を有していてもよい5ないし6員複素環カルボニル」における「5ないし6員複素環カルボニル」としては、例えば、ニコチノイル、イソニコチノイル、2ーテノイル、3ーテノイル、2ーフロイル、3ーフロイル、モルホリノカルボニル、ピペリジノカルボニル、ピロリジンー1ーイルカルボニルなどが挙げられる。

【００４６】

前記「置換基を有していてもよい5ないし6員複素環カルバモイル」における「5ないし6員複素環カルバモイル」としては、例えば、モルホリノカルバモニル、ピペリジノカルバモイル、2ーピリジルカルバモイル、3ーピリジルカルバモイル、4ーピリジルカルバモイル、2ーチエニルカルバモイル、3ーチエニルカルバモイルなどが挙げられる。

前記「置換基を有していてもよいC_{6-14}アリールスルホニル」における「C_{6-14}

アリールスルホニル」としては、例えば、フェニルスルホニル、1－ナフチルスルホニル、2－ナフチルスルホニルなどが挙げられる。

【００４７】

前記「置換基を有していてもよいC_{6-14}アリール－カルボニルオキシ」における「C_{6-14}アリール－カルボニルオキシ」としては、例えば、ベンゾイルオキシ、1－ナフトイルオキシ、2－ナフトイルオキシなどが挙げられる。

前記「置換基を有していてもよいC_{6-14}アリール－カルバモイルオキシ」における「C_{6-14}アリール－カルバモイルオキシ」としては、例えば、フェニルカルバモイルオキシ、ナフチルカルバモイルオキシなどが挙げられる。

【００４８】

前記した「置換基を有していてもよいC_{6-14}アリールオキシ－カルボニル」、「置換基を有していてもよいC_{7-19}アラルキルオキシ－カルボニル」、「置換基を有していてもよい5ないし6員複素環カルボニル」、「置換基を有していてもよい5ないし6員複素環カルバモイル」、「置換基を有していてもよいC_{6-14}アリールスルホニル」、「置換基を有していてもよいC_{6-14}アリール－カルボニルオキシ」、「置換基を有していてもよいC_{6-14}アリール－カルバモイルオキシ」における「置換基」としては、前記「置換基を有していてもよいC_{7-19}アラルキル」における「置換基」として例示したものが挙げられる。置換基の数は、例えば1ないし5個、好ましくは1ないし3個である。置換基数が2個以上の場合、各置換基は同一であっても異なっていてもよい。

【００４９】

R^3またはR^{3a}で示される「置換基を有していてもよい複素環基」における「複素環基」としては、例えば炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる1または2種、1ないし4個のヘテロ原子を含む5ないし14員(単環、2環または3環式)複素環、好ましくは(i) 芳香族複素環、(ii)5ないし10員非芳香族複素環または(iii)7ないし10員複素架橋環から任意の1個の水素原子を除いてできる1価基などが挙げられる。

ここで、「芳香族複素環」としては、例えば、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれるヘテロ原子1個以上(例えば、1ないし4個)を含

1255
1234

む5ないし14員、好ましくは5ないし10員の芳香族複素環などが挙げられる。具体的には、チオフェン、フラン、ピロール、イミダゾール、ピラゾール、チアゾール、イソチアゾール、オキサゾール、イソオキサゾール、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、1,2,4－オキサジアゾール、1,3,4－オキサジアゾール、1,2,4－チアジアゾール、1,3,4－チアジアゾール、フラザン、ベンゾチオフェン、ベンゾフラン、ベンズイミダゾール、ベンズオキサゾール、ベンゾチアゾール、ベンズイソチアゾール、ナフト[2,3－b]チオフェン、フェノキサチイン、インドール、イソインドール、1H－インダゾール、プリン、4H－キノリジン、イソキノリン、キノリン、フタラジン、ナフチリジン、キノキサリン、キナゾリン、シンノリン、カルバゾール、β－カルボリン、フェナントリジン、アクリジン、フェナジンフェノチアジン、フェノキサジン、フタルイミドなどの芳香族複素環、またはこれらの環(好ましくは単環)が1ないし複数個(好ましくは1または2個)の芳香環(例、ベンゼン環等)と縮合して形成された環などが挙げられる。

【００５０】

「5ないし10員非芳香族複素環」としては、例えば、2－または3－ピロリン、ピロリジン、2－または3－イミダゾリン、2－オキサゾリン、オキサゾリジン、2－または3－ピラゾリン、ピラゾリジン、2－チアゾリン、ピペリジン、ピペラジン、ヘキサメチレンイミン、モルホリン、チオモルホリンなどが挙げられる。

「7ないし10員複素架橋環」としては、例えば、キヌクリジン、7－アザビシクロ[2.2.1]ヘプタンなどが挙げられる。

【００５１】

該「複素環基」は、好ましくは、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる1または2種、好ましくは、1ないし4個のヘテロ原子を含む5ないし10員の(単環式または2環式)複素環基である。具体的には、例えば、2－または3－チエニル；2－,3－または4－ピリジル，2－または3－フリル，2－,4－または5－チアゾリル；2－,4－または5－オキサゾリル，1－3－または4－ピラゾリル，2－ピラジニル；2－、4－または5－ピリミジニル，1－,2－または3－ピロリル，1－,2－または4－イミダゾリル，3－または4－ピリダジニル，3－イソチアゾリル，3－イソオキサゾリル，1,2,4－オキサジアゾール－5－イル，1,2,4－オ

キサジアゾール－3－イル；2－,3－,4－,5－または8－キノリル，1－,3－,4－,5－,6－,7－または8－イソキノリル，1－,2－,3－,4－,5－,6－または7－インドリル；1－,2－,4－または5－イソインドリル；1－,5－まは6－フタラジニル；2－,3－または5－キノキサリニル；2－,3－,4－,5－または6－ベンゾフラニル；2－,3－,4－,5－または6－ベンゾチエニル；2－,4－,5－または6－ベンゾチアゾリル；1－,2－,4－,5－または6－ベンズイミダゾリルなどの芳香族複素環基，例えば、1－,2－または3－ピロリジニル；1－,2－4－または5－イミダゾリジニル；2－または4－イミダゾリニル，2－,3－または4－ピラゾリジニル；ピペリジノ；2－,3－または4－ピペリジル，1－または2－ピペラジニル；モルホリノなどの非芳香族複素環基などが挙げられる。

【００５２】

該「置換基を有していてもよい複素環基」における「置換基」としては、前記「置換基を有していてもよい5ないし10員芳香族複素環基」における「置換基」として例示したものが用いられる。置換基の数は、例えば1ないし5個、好ましくは1ないし3個である。置換基数が2個以上の場合、各置換基は同一であっても異なっていてもよい。

【００５３】

R^4で示される「C_{1-6}アルキル」としては、例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec－ブチル、tert－ブチル、ペンチル、ヘキシルなどが挙げられる。

【００５４】

R^3とR^4とが隣接する窒素原子と共に形成する「置換基を有していてもよい含窒素複素環」における「含窒素複素環」としては、例えば、炭素原子以外に少なくとも1個の窒素原子を含み、窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含んでいてもよい5ないし7員含窒素複素環などが挙げられる。該「含窒素複素環」は、好ましくは、ピペリジン、モルホリン、チオモルホリン、ピペラジン、ピロリジンなどである。

該「置換基を有していてもよい含窒素複素環」における「置換基」としては、前記「置換基を有していてもよい5ないし10員芳香族複素環基」における「置換

1223
1236

基」として例示したものが用いられる。置換基の数は、例えば1ないし5個、好ましくは1ないし3個である。置換基数が2個以上の場合、各置換基は同一であっても異なっていてもよい。

【００５５】

該「アシル」は、好ましくは、ホルミル、カルボキシ、カルバモイル、ハロゲン化されていてもよいC_{1-6}アルキル－カルボニル（例、アセチルなど）、C_{1-6}アルコキシ－カルボニル(例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、tert－ブトキシカルボニルなど)、置換基を有していてもよいC_{6-14}アリール－カルボニル（例、ベンゾイル、1－ナフトイル、2－ナフトイルなど）、置換基を有していてもよいC_{6-14}アリールオキシ－カルボニル（例、フェニルオキシカルボニル、1－ナフチルオキシカルボニル、2－ナフチルオキシカルボニルなど）、置換基を有していてもよいC_{7-19}アラルキルオキシ－カルボニル（例、ベンジルオキシカルボニル、フェネチルオキシカルボニルなど）、置換基を有していてもよい5ないし6員複素環カルボニル（例、ニコチノイルなど）、モノ－C_{1-6}アルキル－カルバモイル(例、メチルカルバモイル、エチルカルバモイルなど)、ジ－C_{1-6}アルキル－カルバモイル(例、ジメチルカルバモイル、ジエチルカルバモイル、エチルメチルカルバモイルなど)、置換基を有していてもよいC_{6-14}アリール－カルバモイル（例、フェニルカルバモイル、４－メトキシフェニルカルバモイル、3,４－ジメトキシフェニルカルバモイルなど）、置換基を有していてもよい芳香族複素環カルバモイル（例、２－ピリジニルカルバモイル、２－キノリニルカルバモイルなど）、ハロゲン化されていてもよいC_{1-6}アルキルスルホニル（例、メチルスルホニルなど）、置換基を有していてもよいC_{6-14}アリールスルホニル（例、フェニルスルホニルなど）などである。

【００５６】

ここで、「ハロゲン化されていてもよいC_{1-6}アルキル－カルボニル」、「ハロゲン化されていてもよいC_{1-6}アルキルスルホニル」としては、それぞれ前記「置換基を有していてもよいC_{7-19}アラルキル」における「置換基」として例示したものが用いられる。

「置換基を有していてもよいC_{6-14}アリール－カルボニル」としては、前記「

1236
1237

置換基を有していてもよい5ないし7員飽和環状アミノ」における「置換基」として例示したものが用いられる。

【００５７】

「置換基を有していてもよいC_{6-14}アリールオキシーカルボニル」、「置換基を有していてもよいC_{7-19}アラルキルオキシーカルボニル」、「置換基を有していてもよい5ないし6員複素環カルボニル」、「置換基を有していてもよい芳香族複素環カルバモイル」、「置換基を有していてもよいC_{6-14}アリールスルホニル」としては、それぞれ前記「置換基を有していてもよい炭化水素基」における「置換基」として例示したものが用いられる。

「置換基を有していてもよいC_{6-14}アリールーカルバモイル」としては、前記「置換基を有していてもよい環状基」における「置換基」として例示したものが用いられる。

【００５８】

前記「アシルアミノ」としては、例えば、前記「アシル」で1ないし2個置換されたアミノが挙げられ、好ましくは、式：$-NR^5-COR^6$、$-NR^5-COOR^{6a}$、$-NR^5-SO_2R^{6a}$、$-NR^5-CONR^{6a}R^{6b}$、$-PO(-OR^5)-OR^6$ または$-PO_2-R^6$〔式中、R^5は水素原子またはC_{1-6}アルキル；R^6は前記R^3と同意義；R^{6a}は前記R^{3a}と同意義；R^{6b}はR^4と同意義を示す〕で表されるアシルアミノなどが挙げられる。

R^5で示される「C_{1-6}アルキル」としては、前記R^4で示される「C_{1-6}アルキル」と同様のものが挙げられる。

【００５９】

該「アシルアミノ」は、好ましくは、ホルミルアミノ、ハロゲン化されていてもよいC_{1-6}アルキルーカルボキサミド（例、メチルカルボキサミド、トリフルオロメチルカルボキサミドなど）、置換基を有していてもよいC_{6-14}アリールーカルボキサミド（例、フェニルカルボキサミド、２－メトキシフェニルカルボキサミド、４－メトキシフェニルカルボキサミドなど）、Ｎ－（置換基を有していてもよいC_{6-14}アリールーカルボニル）－Ｎ－C_{1-6}アルキルアミノ（例、Ｎ－４－メトキシベンゾイルーＮ－メチルアミノなど）、置換基を有していてもよいC_{7-19}アラルキルーカルボキサミド（例、ベンジルカルボキサミドなど）、置換基を

1239
1238

有していてもよい芳香族複素環－カルボキサミド（例、ベンゾチオフェン－２－イルカルボキサミドなど）、ハロゲン化されていてもよいC_{1-6}アルコキシ－カルボキサミド(例、メトキシカルボキサミド、エトキシカルボキサミド、プロポキシカルボキサミド、ブトキシカルボキサミドなど)、置換基を有していてもよいC_{6-14}アリールアミノカルボニルアミノ（例、フェニルアミノカルボニルアミノなど）、ハロゲン化されていてもよいC_{1-6}アルキルスルホニルアミノ(例、メチルスルホニルアミノ、トリフルオロメチルスルホニルアミノ、エチルスルホニルアミノなど)、置換基を有していてもよいC_{6-14}アリールスルホニルアミノ（例、４－メトキシフェニルスルホニルアミノなど）などである。

ここで、「置換基を有していてもよいC_{6-14}アリール－カルボキサミド」、「Ｎ－（置換基を有していてもよいC_{6-14}アリール－カルボニル）－Ｎ－C_{1-6}アルキルアミノ」、「置換基を有していてもよいC_{7-19}アラルキル－カルボキサミド」、「置換基を有していてもよい芳香族複素環－カルボキサミド」、「置換基を有していてもよいC_{6-14}アリールアミノカルボニルアミノ」および「置換基を有していてもよいC_{6-14}アリールスルホニルアミノ」における「置換基」としては、前記「置換基を有していてもよいC_{7-19}アラルキル」における「置換基」として例示したものが挙げられる。置換基の数は、例えば1ないし5個、好ましくは1ないし3個である。置換基数が2個以上の場合、各置換基は同一であっても異なっていてもよい。

【００６０】

前記「アシルオキシ」としては、例えば、前記「アシル」1個で置換されたオキシが挙げられ、好ましくは、式　$-O-COR^7$、$-O-COOR^7$、$-O-CONHR^7$、$-PO(OH)-OR^7$ または$-PO_2-R^7$　〔式中、R^7は前記R^3と同意義を示す〕で表されるアシルオキシなどが挙げられる。

該「アシルオキシ」は、好ましくは、ハロゲン化されていてもよいC_{1-6}アルキル－カルボニルオキシ(例、アセトキシ、プロパノイルオキシなど)、置換基を有していてもよいC_{6-14}アリール－カルボニルオキシ(例、ベンゾイルオキシ、４－メトキシベンゾイルオキシなど)、ハロゲン化されていてもよいC_{1-6}アルコキシ－カルボニルオキシ(例、メトキシカルボニルオキシ、トリフルオロメトキシカ

1240
1239

ルボニルオキシ、エトキシカルボニルオキシ、プロポキシカルボニルオキシ、ブトキシカルボニルオキシなど)、モノ－C_{1-6}アルキル－カルバモイルオキシ(例、メチルカルバモイルオキシ、エチルカルバモイルオキシなど)、ジ－C_{1-6}アルキル－カルバモイルオキシ(例、ジメチルカルバモイルオキシ、ジエチルカルバモイルオキシなど)、置換基を有していてもよいC_{6-14}アリール－カルバモイルオキシ(例、フェニルカルバモイルオキシ、ナフチルカルバモイルオキシなど)、ニコチノイルオキシなどである。

【００６１】

なお、「置換基を有していてもよいC_{6-14}アリール－カルボニルオキシ」、「置換基を有していてもよいC_{6-14}アリール－カルバモイルオキシ」における「置換基」としては、前記「置換基を有していてもよいC_{7-19}アラルキル」における「置換基」として例示したものが挙げられる。置換基の数は、例えば1ないし5個、好ましくは1ないし3個である。置換基数が2個以上の場合、各置換基は同一であっても異なっていてもよい。

【００６２】

Ar^1で示される「置換基を有していてもよい環状基」における「置換基」である「置換基を有していてもよい5ないし7員非芳香族複素環基」としては、例えば4,5－ジヒドロ－1,3－オキサゾール－2－イル、4,5－ジヒドロ－1,3－チアゾール－2－イル、4,5－ジヒドロ－1H－2－イミダゾリルなどが挙げられる。該「置換基を有していてもよい5ないし7員非芳香族複素環基」における「置換基」としては、前記「置換基を有していてもよい5ないし7員飽和環状アミノ」における「置換基」として例示したものが用いられる。

Ar^1で示される「置換基を有していてもよい環状基」における「置換基」である「アシル」、「アシルオキシ」、「アシルアミノ」としては、それぞれ前記「置換基を有していてもよい5ないし10員芳香族複素環基」における「置換基」として例示したものが用いられる。

【００６３】

Ar^1で示される「置換基を有していてもよい環状基」における「置換基」は、好ましくは、ハロゲン原子（好ましくはフッ素、塩素、臭素など）；ニトロ；C_1

$_{-3}$アルキレンジオキシ（好ましくはメチレンジオキシなど），ハロゲン化されていてもよいC_{1-6}アルキル（好ましくは、メチル、エチル、プロピル、トリフルオロメチルなど）；ヒドロキシ－C_{1-6}アルキル（好ましくは、ヒドロキシメチルなど）；ハロゲン化されていてもよいC_{3-6}シクロアルキル（好ましくは、シクロヘキシルなど）；ハロゲン化されていてもよいC_{1-6}アルコキシ（好ましくは、メトキシ、エトキシなど）；ハロゲン化されていてもよいC_{1-6}アルキルチオ（好ましくは、メチルチオなど）；ヒドロキシ；置換基を有していてもよいC_{7-19}アラルキルオキシ（好ましくはベンジルオキシ、４－メトキシベンジルオキシ、３－メトキシベンジルオキシ、４－フルオロベンジルオキシ、４－メチルチオベンジルオキシ、４－エチルベンジルオキシなど）；置換基を有していてもよいC_{6-14}アリールオキシ（好ましくはフェニルオキシなど），アミノ；モノ－C_{1-6}アルキルアミノ（好ましくは、メチルアミノなど）；ジ－C_{1-6}アルキルアミノ（好ましくは、ジメチルアミノなど），置換基を有していてもよく、ベンゼン環と縮合していてもよい5ないし7員飽和環状アミノ（好ましくは1,3-ジオキソ-1,3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イルなど），置換基を有していてもよい5ないし7員非芳香族複素環基（好ましくは4,5－ジヒドロ－1,3－オキサゾール－2－イルなど）；ホルミル；カルボキシ；置換基を有していてもよいC_{6-14}アリール－カルボニル（好ましくはベンゾイルなど）；置換基を有していてもよいC_{6-14}アリール－カルバモイル（好ましくはフェニルカルバモイル、４－メトキシフェニルカルバモイル、３，４－ジメトキシフェニルカルバモイルなど）；置換基を有していてもよい芳香族複素環カルバモイル（例、２－ピリジニルカルバモイル、２－キノリニルカルバモイルなど）；C_{1-6}アルコキシ－カルボニル(好ましくは、メトキシカルボニル、エトキシカルボニルなど)；ハロゲン化されていてもよいC_{1-6}アルキル－カルボキサミド（好ましくはメチルカルボキサミド、トリフルオロメチルカルボキサミドなど）；置換基を有していてもよいC_{6-14}アリール－カルボキサミド（好ましくはフェニルカルボキサミド、２－メトキシフェニルカルボキサミド、４－メトキシフェニルカルボキサミドなど），置換基を有していてもよいC_{7-19}アラルキル－カルボキサミド（好ましくはベンジルカルボキサミドなど）；置換基を有していてもよい芳香族複素環－カルボキサミド（好ましくはベンゾ

チオフェン－２－イルカルボキサミドなど）；Ｎ－（置換基を有していてもよいC_{6-14}アリール－カルボニル）－Ｎ－C_{1-6}アルキルアミノ（好ましくはＮ－４－メトキシベンゾイル－Ｎ－メチルアミノなど）；置換基を有していてもよいC_{6-14}アリールアミノカルボニルアミノ（好ましくはフェニルアミノカルボニルアミノなど）；置換基を有していてもよいC_{6-14}アリールスルホニルアミノ（好ましくは４－メトキシフェニルスルホニルアミノなど）；置換基を有していてもよいC_{6-14}アリール－カルボニルオキシ（好ましくは４－メトキシベンゾイルオキシなど）；オキソなどである。

Ar^1で示される「置換基を有していてもよい環状基」における「環状基」が非芳香族環状炭化水素基または非芳香族複素環基である場合、置換基を有していてもよいC_{6-14}アリール（好ましくはフェニル）なども好適な置換基として用いられる。

【００６４】

Ar^1は、好ましくは、ハロゲン原子（好ましくはフッ素、塩素、臭素など），ニトロ；C_{1-3}アルキレンジオキシ（好ましくはメチレンジオキシなど），ハロゲン化されていてもよいC_{1-6}アルキル（好ましくは、メチル、エチル、プロピル、トリフルオロメチルなど）；ヒドロキシ－C_{1-6}アルキル（好ましくは、ヒドロキシメチルなど）；ハロゲン化されていてもよいC_{3-6}シクロアルキル（好ましくは、シクロヘキシルなど）；ハロゲン化されていてもよいC_{1-6}アルコキシ（好ましくは、メトキシ、エトキシなど）；ハロゲン化されていてもよいC_{1-6}アルキルチオ（好ましくは、メチルチオなど）；ヒドロキシ；置換基を有していてもよいC_{7-19}アラルキルオキシ（好ましくはベンジルオキシ、４－メトキシベンジルオキシ、３－メトキシベンジルオキシ、４－フルオロベンジルオキシ、４－メチルチオベンジルオキシ、４－エチルベンジルオキシなど）；置換基を有していてもよいC_{6-14}アリールオキシ（好ましくはフェニルオキシなど），アミノ；モノ－C_{1-6}アルキルアミノ（好ましくは、メチルアミノなど），ジ－C_{1-6}アルキルアミノ（好ましくは、ジメチルアミノなど）；置換基を有していてもよく、ベンゼン環と縮合していてもよい5ないし7員飽和環状アミノ（好ましくは1,3-ジオキソ-1,3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イルなど），置換基を有していてもよい5ない

1243
1242

し7員非芳香族複素環基（好ましくは4,5－ジヒドロ－1,3－オキサゾール－2－イルなど）；ホルミル；カルボキシ；置換基を有していてもよいC_{6-14}アリール－カルボニル（好ましくはベンゾイルなど）；置換基を有していてもよいC_{6-14}アリール－カルバモイル（好ましくはフェニルカルバモイル、４－メトキシフェニルカルバモイル、３，４－ジメトキシフェニルカルバモイルなど），置換基を有していてもよい芳香族複素環カルバモイル（例、２－ピリジニルカルバモイル、２－キノリニルカルバモイルなど）；C_{1-6}アルコキシ－カルボニル(好ましくは、メトキシカルボニル、エトキシカルボニルなど)，ハロゲン化されていてもよいC_{1-6}アルキル－カルボキサミド（好ましくはメチルカルボキサミド、トリフルオロメチルカルボキサミドなど）；置換基を有していてもよいC_{6-14}アリール－カルボキサミド（好ましくはフェニルカルボキサミド、２－メトキシフェニルカルボキサミド、４－メトキシフェニルカルボキサミドなど）；置換基を有していてもよいC_{7-19}アラルキル－カルボキサミド（好ましくはベンジルカルボキサミドなど）；置換基を有していてもよい芳香族複素環－カルボキサミド（好ましくはベンゾチオフェン－２－イルカルボキサミドなど），Ｎ－（置換基を有していてもよいC_{6-14}アリール－カルボニル）－Ｎ－C_{1-6}アルキルアミノ（好ましくはＮ－４－メトキシベンゾイル－Ｎ－メチルアミノなど）；置換基を有していてもよいC_{6-14}アリールアミノカルボニルアミノ（好ましくはフェニルアミノカルボニルアミノなど）；置換基を有していてもよいC_{6-14}アリールスルホニルアミノ（好ましくは４－メトキシフェニルスルホニルアミノなど），置換基を有していてもよいC_{6-14}アリール－カルボニルオキシ（好ましくは４－メトキシベンゾイルオキシなど）；オキソなどから選ばれる置換基をそれぞれ１または２個有していてもよいフェニル、ビフェニリル（好ましくは４－ビフェニリル）、フェニル－ピリジル（好ましくは6－フェニル－3－ピリジル、５－フェニル－２－ピリジル）、フェニル－フリル（好ましくは５－フェニル－２－フリル）、フェニル－イソオキサゾール（好ましくは３－フェニル－イソオキサゾール－５－イル）、ジフェニル－オキサゾール（好ましくは２，４－ジフェニル－１、3－オキサゾール－５－イル）、ピリジル－フェニル（好ましくは４－（４－ピリジル）フェニル）、フェニル－ピリミジニル（好ましくは２－フェニル－５－ピリミジニル

1244
1243

）、ベンゾフラニルーフェニル（好ましくは４－（２－ベンゾフラニル）フェニル）、フリルーフェニル（好ましくは４－（２－フリル）フェニル）である。

また、Ar^1の好適な例としては、オキソ、置換基を有していてもよいC_{6-14}アリール（好ましくはフェニル）から選ばれる置換基をそれぞれ１または２個有していてもよいピペリジノ、ピペラジニル、ピロリジニルなども挙げられる。

【００６５】

Ar^1は、さらに好ましくは、ハロゲン原子（好ましくはフッ素、塩素、臭素など）；ハロゲン化されていてもよいC_{1-6}アルキル（好ましくは、メチル、エチル、プロピル、トリフルオロメチルなど），置換基を有していてもよいC_{7-19}アラルキルオキシ（好ましくはベンジルオキシ、４－メトキシベンジルオキシなど）；置換基を有していてもよいC_{6-14}アリールオキシ（好ましくはフェニルオキシなど）；置換基を有していてもよいC_{6-14}アリールーカルボニル（好ましくはベンゾイルなど），置換基を有していてもよいC_{6-14}アリールーカルバモイル（好ましくはフェニルカルバモイル、４－メトキシフェニルカルバモイル、３，４－ジメトキシフェニルカルバモイルなど）；置換基を有していてもよい芳香族複素環カルバモイル（例、２－ピリジニルカルバモイル、２－キノリニルカルバモイルなど）；置換基を有していてもよいC_{6-14}アリールーカルボキサミド（好ましくはフェニルカルボキサミド、２－メトキシフェニルカルボキサミド、４－メトキシフェニルカルボキサミドなど）；置換基を有していてもよいC_{7-19}アラルキルーカルボキサミド（好ましくはベンジルカルボキサミドなど）；芳香族複素環ーカルボキサミド（好ましくはベンゾチオフェン－２－イルカルボキサミドなど）；Ｎ－（置換基を有していてもよいC_{6-14}アリールーカルボニル）－Ｎ－C_{1-6}アルキルアミノ（好ましくはＮ－４－メトキシベンゾイルーＮ－メチルアミノなど），置換基を有していてもよいC_{6-14}アリールアミノカルボニルアミノ（好ましくはフェニルアミノカルボニルアミノなど），置換基を有していてもよいC_{6-14}アリールスルホニルアミノ（好ましくは４－メトキシフェニルスルホニルアミノなど）；および置換基を有していてもよいC_{6-14}アリールーカルボニルオキシ（好ましくは４－メトキシベンゾイルオキシなど）から選ばれる置換基をそれぞれ１または２個有していてもよいフェニル、ビフェニリル（好ましくは４－ビフ

ェニリル）、フェニルーピリジル（好ましくは6－フェニル－3－ピリジル、５－フェニル－２－ピリジル）である。

また、Ar^1のさらに好適な例としては、オキソ、置換基［好ましくはハロゲン原子（好ましくはフッ素、塩素、臭素など）またはハロゲン化されていてもよいC_{1-6}アルキル（好ましくは、メチル、エチル、プロピル、トリフルオロメチルなど）］を有していてもよいC_{6-14}アリール（好ましくはフェニル）から選ばれる置換基をそれぞれ１または２個有していてもよいピペリジノ、ピペラジニル、ピロリジニルなども挙げられる。

【００６６】

XおよびYで示される「主鎖の原子数１ないし６のスペーサー」とは、主鎖の原子が１ないし６個連なっている間隔を意味する。ここで、「主鎖の原子数」は、主鎖の原子が最小となるように数えるものとする。例えば１，２－シクロペンチレンの原子数を２個、１，３－シクロペンチレンの原子数を３個として数える。

「主鎖の原子数１ないし６のスペーサー」としては、例えば－O－、－S－、－CO－、－SO－、$-SO_2-$、$-NR^8-$（R^8は水素原子、ハロゲン化されていてもよいC_{1-6}アルキル、ハロゲン化されていてもよいC_{1-6}アルキルーカルボニル、ハロゲン化されていてもよいC_{1-6}アルキルスルホニル）、ハロゲン化されていてもよい2価のC_{1-6}非環式炭化水素基、および２価のC_{5-8}単環式非芳香族炭化水素基から選ばれる1ないし3個からなる2価基などが挙げられる。

【００６７】

ここで、「ハロゲン化されていてもよいC_{1-6}アルキル」としては、前記「置換基を有していてもよい環状基」における「置換基」として例示したものが用いられる。

「ハロゲン化されていてもよいC_{1-6}アルキルーカルボニル」、「ハロゲン化されていてもよいC_{1-6}アルキルスルホニル」としては、それぞれ前記「置換基を有していてもよいC_{7-19}アラルキル」における「置換基」として例示したものが用いられる。

【００６８】

「ハロゲン化されていてもよい2個のC_{1-6}非環式炭化水素基」における「2個のC_{1-6}非環式炭化水素基」としては、例えば、1ないし5個、好ましくは1ないし3個のハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)をそれぞれ有していてもよい

(1)C_{1-6}アルキレン(例えば、$-CH_2-$、$-(CH_2)_2-$、$-(CH_2)_3-$、$-(CH_2)_4-$、$-(CH_2)_5-$、$-(CH_2)_6-$、$-CH(CH_3)-$、$-C(CH_3)_2-$、$-CH(CF_3)-$、$-(CH(CH_3))_2-$、$-(CF_2)_2-$、$-(CH_2)_2\ C(CH_3)_2-$、$-(CH_2)_3\ C(CH_3)_2-$など)；

(2)C_{2-6}アルケニレン(例えば、$-CH=CH-$、$-CH_2-CH=CH-$、$-CH_2-CF=CH-$、$-C(CH_3)_2-CH=CH-$、$-CH_2-CH=CH-CH_2-$、$-CH_2-CH_2-CH=CH-$、$-CH=CH-CH=CH-$、$-CH=CH-CH_2-CH_2-CH_2-$など)；

(3)C_{2-6}アルキニレン(例えば、$-C\equiv C-$、$-CH_2-C\equiv C-$、$-CH_2-C\equiv C-CH_2-CH_2-$など) などが挙げられる。

【００６９】

該「２個のC_{5-8}単環式非芳香族炭化水素基」としては、例えばC_{5-8}シクロアルカン、C_{5-8}シクロアルケンから任意の２個の水素原子を除いてできる２価基が挙げられる。具体例としては、例えば１，２－シクロペンチレン，１，３－シクロペンチレン；１，２－シクロヘキシレン，１，３－シクロヘキシレン；１，４－シクロヘキシレン；１，２－シクロヘプチレン，１，３－シクロヘプチレン；１，４－シクロヘプチレン，３－シクロヘキセン－１，４－イレン，３－シクロヘキセン－１，２－イレン，２，５－シクロヘキサジエン－１，４－イレンなどが挙げられる。なかでも$_{5-8}$シクロアルキレンが好ましい。

【００７０】

ＸおよびＹで示される「主鎖の原子数１ないし６のスペーサー」は、好ましくは$-O-$、$-S-$、$-CO-$、$-SO-$、$-SO_2-$、$-NR^8-$（R^8は前記と同意義）、およびハロゲン化されていてもよい2個のC_{1-6}非環式炭化水素基から選ばれる1ないし3個からなる2価基である。

【００７１】

該「主鎖の原子数１ないし６のスペーサー」の好適な例としては、

1249
1246

(1)C_{1-6}アルキレン(例えば、$-CH_2-$、$-(CH_2)_2-$、$-(CH_2)_3-$、$-(CH_2)_4-$、$-(CH_2)_5-$、$-(CH_2)_6-$、$-CHCH_3-$、$-C(CH_3)_2-$、$-CH(CF_3)-$、$-(CH(CH_3))_2-$、$-(CF_2)_2-$、$-(CH_2)_2\ C(CH_3)_2-$、$-(CH_2)_3\ C(CH_3)_2-$など)．

(2)C_{2-6}アルケニレン(例えば、$-CH=CH-$、$-CH_2-CH=CH-$、$-CH_2-CF=CH-$、$-C(CH_3)_2-CH=CH-$、$-CH_2-CH=CH-CH_2-$、$-CH_2-CH_2-CH=CH-$、$-CH=CH-CH=CH-$、$-CH=CH-CH_2-CH_2-CH_2-$など)；

(3)C_{2-6}アルキニレン(例えば、$-C\equiv C-$、$-CH_2-C\equiv C-$、$-CH_2-C\equiv C-CH_2-CH_2-$など)；

(4) $-(CH_2)_{w1}O(CH_2)_{w2}-$、$-(CH_2)_{w1}S(CH_2)_{w2}-$、
$-(CH_2)_{w1}CO(CH_2)_{w2}-$、$-(CH_2)_{w1}SO(CH_2)_{w2}-$、
$-(CH_2)_{w1}SO_2(CH_2)_{w2}-$、$-(CH_2)_{w1}NR^8(CH_2)_{w2}-$；

(5) $-(CH_2)_{w3}CONR^8(CH_2)_{w4}-$、$-(CH_2)_{w3}NR^8CO(CH_2)_{w4}-$、
$-(CH_2)_{w3}SO_2NR^8(CH_2)_{w4}-$、$-(CH_2)_{w3}NR^8SO_2(CH_2)_{w4}-$、
$-(CH_2)_{w3}COO(CH_2)_{w4}-$；

(6) $-(CH_2)_{w5}NR^8CONR^{8b}(CH_2)_{w6}-$，

(R^8は前記と同意義を，R^{8b}はR^8と同意義を，w1およびw2は０ないし５の整数を、かつw1＋w2が０ないし５を；w3およびw4は０ないし４の整数を、かつw3＋w4が０ないし４を，w5およびw6は０ないし３の整数を、かつw5＋w6が０ないし３を示す）などが挙げられる。

【００７２】

Ｘで示される「主鎖の原子数１ないし６のスペーサー」は、さらに好ましくは$-(CH_2)_{w1}O(CH_2)_{w2}-$　(記号は前記と同意義を示す)、－CONH－、－NHCO－などである。

Ｙで示される「主鎖の原子数１ないし６のスペーサー」は、さらに好ましくはC_{1-3}アルキレン(例えば、$-CH_2-$、$-(CH_2)_2-$、$-(CH_2)_3-$など)、$-(CH_2)_{w3}CONH(CH_2)_{w4}-$、$-(CH_2)_{w3}COO(CH_2)_{w4}-$　(記号は前記と同意義を示す)などである。

【００７３】

Arで示される「4ないし8員非芳香環と縮合していてもよく、さらに置換基を有

1248
1247

していてもよい単環式芳香環」における「置換基」および「単環式芳香環」としては、前記Ar^1で示される「置換基を有していてもよい環状基」における「置換基」および「環状基」としてそれぞれ例示したものが用いられる。置換基の数は、例えば1ないし5個、好ましくは1ないし3個である。置換基数が2個以上の場合、各置換基は同一であっても異なっていてもよい。

【００７４】

該置換基は、好ましくはホルミル、ハロゲン化されていてもよいC_{1-6}アルキルーカルボニルホルミル、ハロゲン化されていてもよいC_{1-6}アルキルスルホニルなどである。

ここで、「ハロゲン化されていてもよいC_{1-6}アルキルーカルボニル」および「ハロゲン化されていてもよいC_{1-6}アルキルスルホニル」としては、それぞれ前記「置換基を有していてもよいC_{7-19}アラルキル」における「置換基」として例示したものが用いられる。

【００７５】

「4ないし8員非芳香環と縮合していてもよく、さらに置換基を有していてもよい単環式芳香環」における「4ないし8員非芳香環」としては、C_{4-8}単環式非芳族炭化水素環、4ないし8員単環式非芳香族複素環などが挙げられる。

該「C_{4-8}単環式非芳香族炭化水素環」としては、例えばC_{4-8}シクロアルカン、C_{4-8}シクロアルケンなどが挙げられる。具体例としては、例えばシクロブタン、シクロペンタン、シクロヘキサン、シクロヘプタン、シクロオクタン、シクロペンテン、シクロヘキセン、シクロヘプテンなどが挙げられる。なかでも、シクロペンタン、シクロヘキサン、シクロヘプタンなどが好ましい。

該「4ないし8員単環式非芳香族複素環」としては、例えばアゼチジン、ピロリジン、ピロリン、ピラゾリジン、２－または３－ピラゾリン、イミダゾリン、ピペリジン、ピペラジン、アゼピン、アゾカン、オキサン、オキシン、オキセパン、オキサゾリジン、２－オキサゾリン、チアゾリジン、２－チアゾリン、モルホリン、チオモルホリンなどが挙げられる。

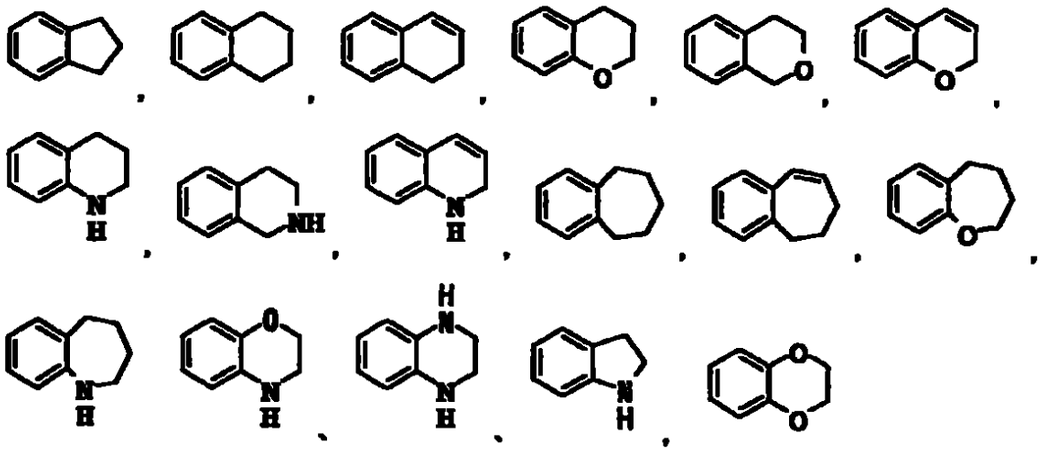
【００７６】

Arに関し、「4ないし8員非芳香環と縮合し、さらに置換基を有していてもよい

1249
1248

単環式芳香環」の具体例としては、例えば

【化１７】

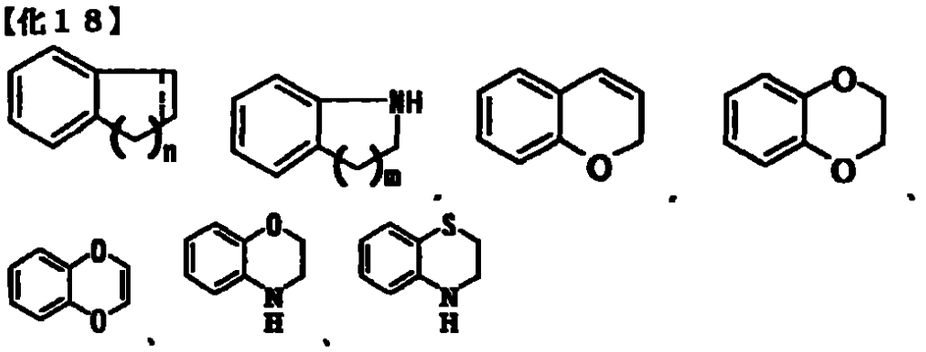


などが挙げられる。

【００７７】

Arは、好ましくは、ベンゼン、ピリジン、または式

【化１８】

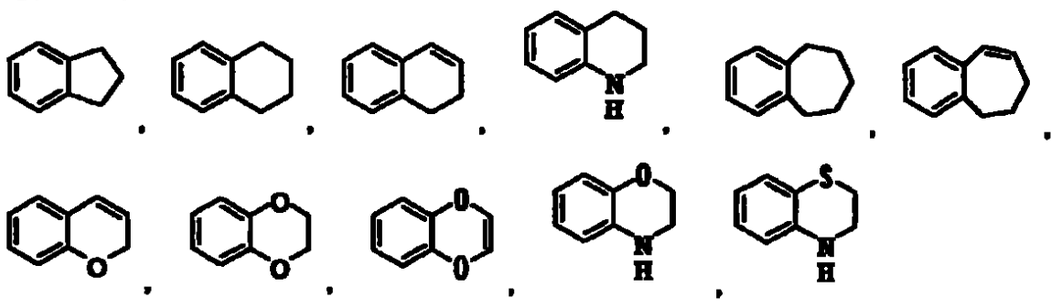


［式中、－－－－－－は単結合または二重結合を，ｍおよびｎはそれぞれ１ないし４の整数を示す］で表される環である。

Arは、さらに好ましくは、ベンゼン、ピリジン、

1250
1249

【化１９】



などである。

【００７８】

R^1およびR^2で示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」としては、前記R^3として例示したものが用いられる。

該「置換基を有していてもよい炭化水素基」は、好ましくは「置換基を有していてもよいC_{1-6}アルキル」である。

ここで、「置換基を有していてもよいC_{1-6}アルキル」における「C_{1-6}アルキル」としては、例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec－ブチル、tert－ブチル、ペンチル、ヘキシルなどが挙げられる。なかでもメチル、エチル、プロピルなどが好ましい。

また、「置換基を有していてもよいC_{1-6}アルキル」における「置換基」としては、例えば、ハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)、C_{1-3}アルキレンジオキシ(例、メチレンジオキシ、エチレンジオキシなど)、ニトロ、シアノ、ハロゲン化されていてもよいC_{3-6}シクロアルキル、ハロゲン化されていてもよいC_{1-6}アルコキシ、ハロゲン化されていてもよいC_{1-6}アルキルチオ、ヒドロキシ、アミノ、モノ－C_{1-6}アルキルアミノ(例、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、イソプロピルアミノ、ブチルアミノなど)、ジ－C_{1-6}アルキルアミノ(例、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、ジプロピルアミノ、ジブチルアミノ、エチルメチルアミノなど)、ホルミル、カルボキシ、カルバモイル、チオカルバモイル、ハロゲン化されていてもよいC_{1-6}アルキル－カルボニル、C_{1-6}アルコキシ－カルボニル(例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、tert－ブトキシカルボニルなど)、モノ－C_{1-6}アルキル－カルバモ

イル(例、メチルカルバモイル、エチルカルバモイルなど)、ジ－C_{1-6}アルキル－カルバモイル(例、ジメチルカルバモイル、ジエチルカルバモイル、エチルメチルカルバモイルなど)、ハロゲン化されていてもよいC_{1-6}アルキルスルホニル、ホルミルアミノ、ハロゲン化されていてもよいC_{1-6}アルキル－カルボキサミド、C_{1-6}アルコキシ－カルボキサミド(例、メトキシカルボキサミド、エトキシカルボキサミド、プロポキシカルボキサミド、ブトキシカルボキサミドなど)、C_{1-6}アルキルスルホニルアミノ(例、メチルスルホニルアミノ、エチルスルホニルアミノなど)、C_{1-6}アルキル－カルボニルオキシ(例、アセトキシ、プロパノイルオキシなど)、C_{1-6}アルコキシ－カルボニルオキシ(例、メトキシカルボニルオキシ、エトキシカルボニルオキシ、プロポキシカルボニルオキシ、ブトキシカルボニルオキシなど)、モノ－C_{1-6}アルキル－カルバモイルオキシ(例、メチルカルバモイルオキシ、エチルカルバモイルオキシなど)、ジ－C_{1-6}アルキル－カルバモイルオキシ(例、ジメチルカルバモイルオキシ、ジエチルカルバモイルオキシなど)、置換基を有していてもよい芳香族基などが挙げられる。置換基の数は、例えば1ないし5個、好ましくは1ないし3個である。置換基数が2個以上の場合、各置換基は同一であっても異なっていてもよい。

【００７９】

ここで、「ハロゲン化されていてもよいC_{3-6}シクロアルキル」、「ハロゲン化されていてもよいC_{1-6}アルコキシ」、「ハロゲン化されていてもよいC_{1-6}アルキルチオ」としては、前記「置換基を有していてもよい環状基」における「置換基」として例示したものが用いられる。

「ハロゲン化されていてもよいC_{1-6}アルキル－カルボニル」、「ハロゲン化されていてもよいC_{1-6}アルキルスルホニル」、「ハロゲン化されていてもよいC_{1-6}アルキル－カルボキサミド」としては、前記「置換基を有していてもよいC_{7-19}アラルキル」における「置換基」として例示したものが用いられる。

「置換基を有していてもよい芳香族基」における「置換基」および「芳香族基」としては、前記Ar^1で示される「置換基を有していてもよい環状基」において例示した「置換基」および「芳香族基」が用いられる。置換基の数は、例えば1ないし5個、好ましくは1ないし3個である。置換基数が2個以上の場合、各置換基

1252
1251

は同一であっても異なっていてもよい。

【００８０】

R^1とR^2とが隣接する窒素原子と共に形成する「置換基を有していてもよい含窒素複素環」における「含窒素複素環」としては、例えば、炭素原子以外に少なくとも1個の窒素原子を含み、窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子をさらに含んでいてもよい3ないし8員含窒素複素環が挙げられる。具体例としては、例えば、アジリジン、アゼチジン、モルホリン、チオモルホリン、ピペリジン、ピペラジン、ピロリジン、ヘキサメチレンイミン、ヘプタメチレンイミン、ヘキサヒドロピリミジン、1,4－ジアゼパン、およびこれらの不飽和環状アミン(例、1,2,5,6－テトラヒドロピリジンなど)などが挙げられる。なかでもモルホリン、ピペリジン、ピペラジン、ピロリジンなどが好ましい。

該「置換基を有していてもよい含窒素複素環」における「置換基」としては、例えば、前記「置換基を有していてもよい5ないし7員飽和環状アミノ」における「置換基」として例示したものが用いられる。置換基の数は、例えば1ないし5個、好ましくは1ないし3個である。置換基数が2個以上の場合、各置換基は同一であっても異なっていてもよい。

【００８１】

R^1およびR^2は、好ましくは、C_{1-6}アルキルであり、さらに好ましくは、メチル、エチル、プロピルなどである。

また、R^1とR^2とが隣接する窒素原子と共にピペリジノ、ピロリジン－1－イルなどを形成する場合も好ましい。

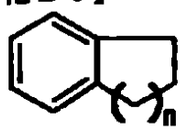
また、R^1およびR^2の少なくとも一方が、置換基を有していてもよいC_{1-6}アルキルを示す場合が好ましく、特に、R^1およびR^2が共に置換基を有していてもよいC_{1-6}アルキルを示す場合が好適である。

【００８２】

R^2は、Arとともにスピロ環を形成していてもよい。例えばArが式

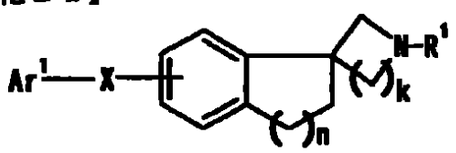
1253
1252

【化２０】



（式中、ｎは１ないし４の整数を示す）で表される環であり、Ｙがメチレンである場合、R^2はArとともにスピロ環を形成することができ、該スピロ環としては、例えば

【化２１】



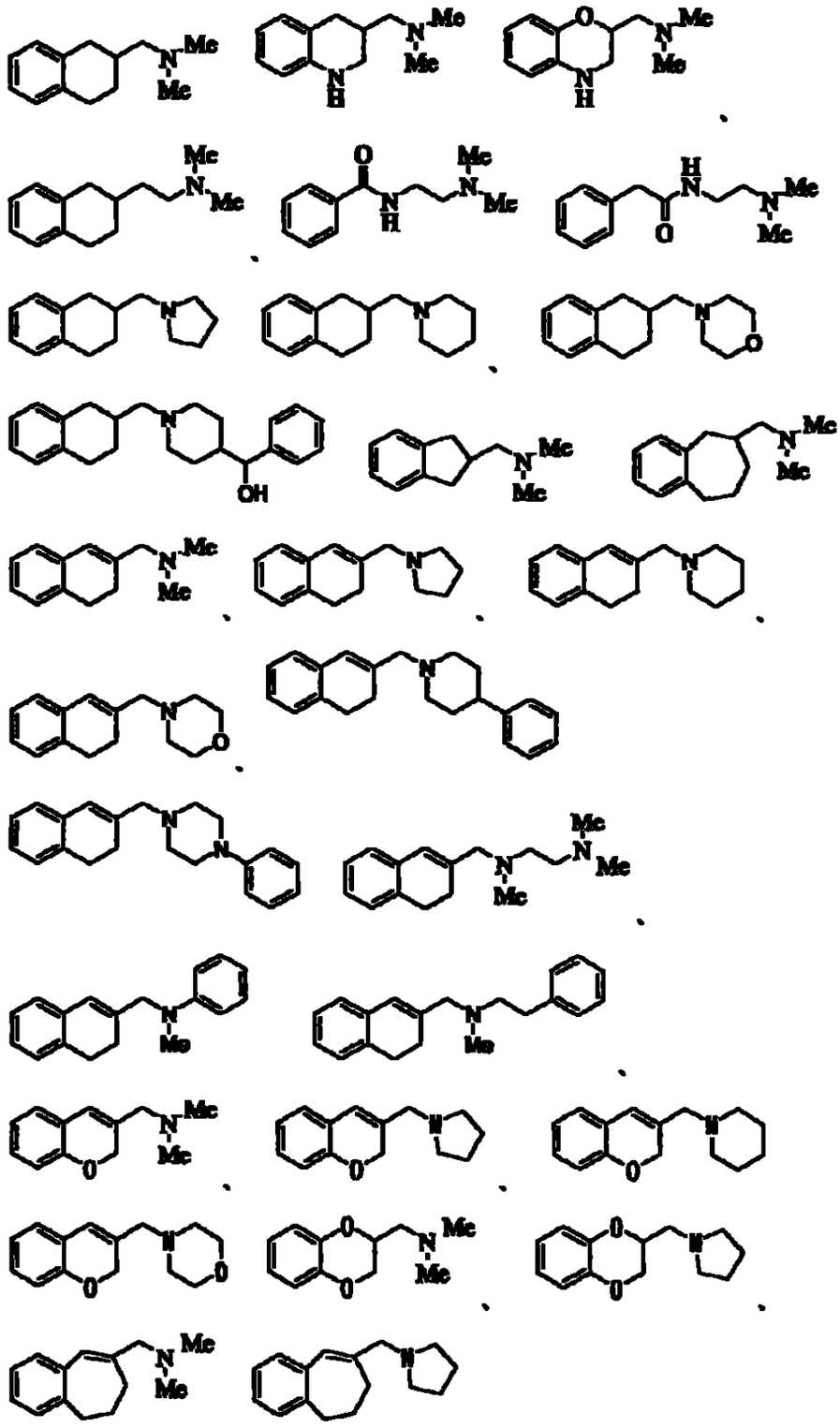
（式中、ｋ（Ar環とＮとを－(CH_2)ｋ－で連結する）は１ないし４の整数を、その他の記号は前記と同意義を示す）などが挙げられる。

【００８３】

式（Ｉ）において、部分構造式．Ar－Ｙ－Ｎ$(R^1)R^2$（式中の記号は前記と同意義を示す）の好適な例としては、例えば

1254
1253

【化２２】



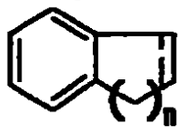
などが挙げられる。

1255
1254

【００８４】

式（Ｉ）で表される化合物のうち、ＸがCONHであり、Arが式

【化２３】



（式中、－－－－－－は単結合または二重結合を；ｎは１ないし４の整数を示す）で表される環である化合物（ただし、Ｎ－［２－（Ｎ，Ｎ－ジメチルアミノ）メチル－６－テトラリニル］－４－ビフェニリルカルボキサミドを除く）、すなわち、式（Ｉ'）で表される化合物（ただし、Ｎ－［２－（Ｎ，Ｎ－ジメチルアミノ）メチル－６－テトラリニル］－４－ビフェニリルカルボキサミドを除く）は、新規化合物である。

また、式（Ｉ'）で表される化合物の好適な例としては、式（Ｉ''）で表される化合物および式（Ｉ'''）で表される化合物が挙げられる。

前記した式（Ｉ'）、（Ｉ''）および（Ｉ'''）において、Ar^1が置換基を有していてもよい芳香族基であり、R^1およびR^2で示される置換基を有していてもよい炭化水素基が置換基を有していてもよいC_{1-6}アルキルである場合が好ましい。

【００８５】

化合物（Ｉ）または（Ｉ'）の塩としては、例えば、無機塩基との塩、アンモニウム塩、有機塩基との塩、無機酸との塩、有機酸との塩、塩基性または酸性アミノ酸との塩などが挙げられる。

無機塩基との塩の好適な例としては、例えば、ナトリウム塩、カリウム塩などのアルカリ金属塩，カルシウム塩、マグネシウム塩、バリウム塩などのアルカリ土類金属塩；アルミニウム塩などが挙げられる。

有機塩基との塩の好適な例としては、例えば、トリメチルアミン、トリエチルアミン、ピリジン、ピコリン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、ジシクロヘキシルアミン、N,N－ジベンジルエチレンジアミンなどとの塩が挙げられる。

無機酸との塩の好適な例としては、例えば、塩酸、臭化水素酸、硝酸、硫酸、

リン酸などとの塩が挙げられる。

有機酸との塩の好適な例としては、例えば、ギ酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、フマル酸、シュウ酸、酒石酸、マレイン酸、クエン酸、コハク酸、リンゴ酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p－トルエンスルホン酸などとの塩が挙げられる。

塩基性アミノ酸との塩の好適な例としては、例えば、アルギニン、リジン、オルニチンなどとの塩が挙げられ、酸性アミノ酸との塩の好適な例としては、例えば、アスパラギン酸、グルタミン酸などとの塩が挙げられる。

これらの塩のなかでも、薬学的に許容し得る塩が好ましい。例えば、化合物（Ｉ）または（Ｉ'）は、酸性官能基を有する場合、アルカリ金属塩(例えば、ナトリウム塩、カリウム塩など)、アルカリ土類金属塩(例えば、カルシウム塩、マグネシウム塩、バリウム塩など)などの無機塩、アンモニウム塩などを形成していてもよい。また、化合物（Ｉ）または（Ｉ'）は、塩基性官能基を有する場合、塩酸塩、硫酸塩、リン酸塩、臭化水素酸塩などの無機塩；または酢酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、コハク酸塩、メタンスルホン酸塩、p－トルエンスルホン酸塩、クエン酸塩、酒石酸塩などの有機塩を形成していてもよい。

【００８６】

化合物（Ｉ）および（Ｉ'）（以下、本発明化合物と略記することがある）は、無水物、水和物のいずれであってもよい。水和物の場合、０５ないし3個の水分子を有していてもよい

さらに、本発明化合物は、同位元素（例、^{3}H、^{14}C、^{35}Sなど）で標識されていてもよい。

【００８７】

本発明化合物が、光学異性体、立体異性体、位置異性体、回転異性体を含有する場合には、これらも本発明化合物として含有されるとともに、自体公知の合成手法、分離手法によりそれぞれを単品として得ることができる。例えば、本発明化合物に光学異性体が存在する場合には、該化合物から分割された光学異性体も本発明化合物に包含される。

該光学異性体は、自体公知の方法により製造することができる。具体的には、

1257
1256

光学活性な合成中間体を用いる、または、最終物のラセミ体の混合物を常法に従って光学分割することにより光学異性体を得る。

【００８８】

光学分割法としては、自体公知の方法、例えば、以下に詳述する分別再結晶法、キラルカラム法、ジアステレオマー法等が用いられる。

1)分別再結晶法

ラセミ体と光学活性な化合物(例えば、(+)－マンデル酸、(－)－マンデル酸、(+)－酒石酸、(－)－酒石酸、(+)－1－フェネチルアミン、(－)－1－フェネチルアミン、シンコニン、(－)－シンコニジン、ブルシンなど)と塩を形成させ、これを分別再結晶法によって分離し、所望により、中和工程を経てフリーの光学異性体を得る方法。

2)キラルカラム法

【００８９】

ラセミ体またはその塩を光学異性体分離用カラム(キラルカラム)にかけて分離する方法。例えば液体クロマトグラフィの場合、ENANTIO－OVM(トーソー社製)あるいは、ダイセル社製 CHIRALシリーズなどのキラルカラムに光学異性体の混合物を添加し、水、種々の緩衝液(例えば、リン酸緩衝液)、有機溶媒(例えば、エタノール、メタノール、イソプロパノール、アセトニトリル、トリフルオロ酢酸、ジエチルアミンなど)を単独あるいは混合した溶液として展開させることにより、光学異性体を分離する。また、例えば、ガスクロマトグラフィーの場合、CP－Chirasil－DeX CB(ジーエルサイエンス社製)などのキラルカラムを使用して分離する。

3)ジアステレオマー法

ラセミ体の混合物を光学活性な試薬と化学反応によってジアステレオマーの混合物とし、これを通常の分離手段(例えば、分別再結晶、クロマトグラフィ法等)などを経て単一物質とした後、加水分解反応などの化学的な処理により光学活性な試薬部位を切り離すことにより光学異性体を得る方法。例えば、本発明化合物が分子内にヒドロキシまたは1,2級アミノを有する場合、該化合物と光学活性な有機酸(例えば、MTPA〔α－メトキシ－α－(トリフルオロメチル)フェニル酢酸

1258
1257

]、(－)－メントキシ酢酸等)などとを縮合反応に付すことにより、それぞれエステル体またはアミド体のジアステレオマーを得ることができる。一方、本発明化合物がカルボン酸基を有する場合、該化合物と光学活性アミンまたはアルコール試薬とを縮合反応に付すことにより、それぞれアミド体またはエステル体のジアステレオマーが得られる。分離されたジアステレオマーは、酸加水分解あるいは塩基性加水分解反応に付すことにより、元の化合物の光学異性体に変換される。

【００９０】

化合物（Ｉ'）のプロドラッグは、生体内における生理条件下で酵素や胃酸等による反応により化合物（Ｉ'）に変換する化合物、すなわち酵素的に酸化、還元、加水分解等を起こして化合物（Ｉ'）に変化する化合物、胃酸等により加水分解などを起こして化合物（Ｉ'）に変化する化合物をいう。化合物（Ｉ'）のプロドラッグとしては、化合物（Ｉ'）のアミノ基がアシル化、アルキル化、りん酸化された化合物［例、化合物（Ｉ'）のアミノ基がエイコサノイル化、アラニル化、ペンチルアミノカルボニル化、（５－メチル－２－オキソ－１，３－ジオキソレン－４－イル）メトキシカルボニル化、テトラヒドロフラニル化、ピロリジルメチル化、ピバロイルオキシメチル化、ｔｅｒｔ－ブチル化された化合物など］；化合物（Ｉ'）の水酸基がアシル化、アルキル化、りん酸化、ほう酸化された化合物（例、化合物（Ｉ'）の水酸基がアセチル化、パルミトイル化、プロパノイル化、ピバロイル化、サクシニル化、フマリル化、アラニル化、ジメチルアミノメチルカルボニル化された化合物など）；化合物（Ｉ'）のカルボキシル基がエステル化、アミド化された化合物［例、化合物（Ｉ'）のカルボキシル基がエチルエステル化、フェニルエステル化、カルボキシメチルエステル化、ジメチルアミノメチルエステル化、ピバロイルオキシメチルエステル化、エトキシカルボニルオキシエチルエステル化、フタリジルエステル化、（５－メチル－２－オキソ－１，３－ジオキソレン－４－イル）メチルエステル化、シクロヘキシルオキシカルボニルエチルエステル化、メチルアミド化された化合物など］などが挙げられる。これらの化合物は自体公知の方法によって化合物（Ｉ'）から製造することができる。

また、化合物（I'）のプロドラッグは、広川書店１９９０年刊「医薬品の開発」第７巻分子設計１６３頁から１９８頁に記載されているような、生理的条件で化合物（I'）に変化するものであってもよい。

【００９１】

本発明化合物は、自体公知の方法、例えばWO9838156、WO9532967、EP-A533266などに記載の方法、あるいはこれに準する方法にしたがって製造することができる。

例えば、本発明化合物は、以下に詳述する［製造法１］ないし［製造法６］、あるいはこれに準ずる方法によって製造することができる。

なお、原料化合物として用いられる化合物（II）ないし（XI）は、それぞれ塩として用いてもよい。このような塩としては、前記した化合物（I）または（I'）の塩として例示したものが用いられる。

【００９２】

下記の［製造法１］ないし［製造法６］において、アルキル化反応、加水分解反応、アミノ化反応、エステル化反応、アミド化反応、エステル化反応、エーテル化反応、酸化反応、還元反応などを行う場合、これらの反応は、自体公知の方法にしたがって行われる。このような方法としては、例えばオーガニック　ファンクショナル　グループ　プレパレーションズ（ＯＲＧＡＮＩＣ　ＦＵＮＣＴＩＯＮＡＬ　ＧＲＯＵＰ　ＰＲＥＰＡＲＡＴＩＯＮＳ）第２版、アカデミックプレス社（ＡＣＡＤＥＭＩＣ　ＰＲＥＳＳ，　ＩＮＣ　）１９８９年刊，コンプリヘンシブ・オーガニック・トランスフォーメーション（Comprehensive Organic Transformations）VCH Publishers Inc，1989年刊等に記載の方法などが挙げられる。

【００９３】

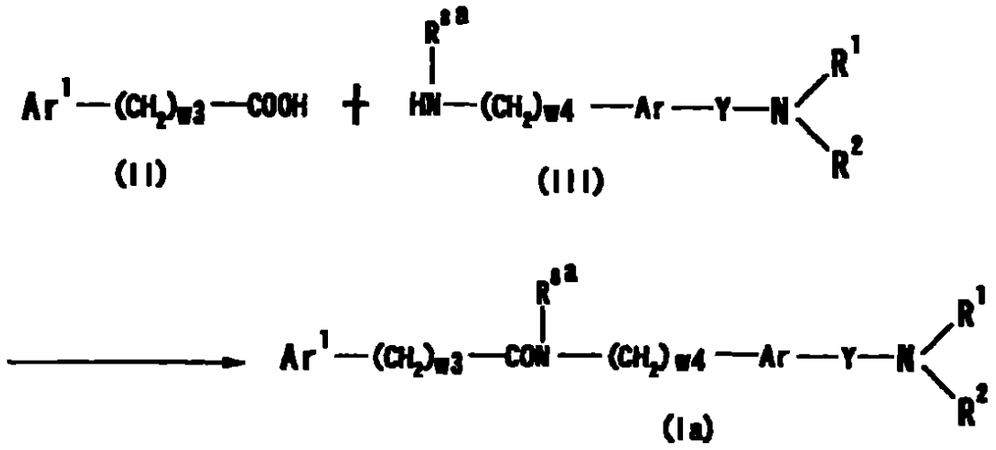
［製造法１］

式（I）においてXが$-(CH_2)_{w3}CONR^{8a}(CH_2)_{w4}-$である化合物（Ｉａ）は、例えば下記アミド化反応によって製造される。

（アミド化反応）

1260
1259

【化２４】



[式中、R^{8a}は水素原子またはハロゲン化されていてもよいC_{1-6}アルキルを；その他の記号は前記と同意義を示す]

該「ハロゲン化されていてもよいC_{1-6}アルキル」としては、前記「置換基を有していてもよい芳香族基」における「置換基」として例示したものが用いられる。

該「アミド化反応」には、下記の「脱水縮合剤を用いる方法」と「カルボキシの反応性誘導体を用いる方法」が含まれる。

【００９４】

i) 脱水縮合剤を用いる方法

化合物(III)、1ないし5当量の化合物(II)、および1ないし2当量の脱水縮合剤を、不活性溶媒中で反応させる。必要に応じ、1ないし1 5当量の1－ヒドロキシベンゾトリアゾール(HOBT)および(または)触媒量ないし5当量の塩基の共存下に反応を行ってもよい。

該「脱水縮合剤」としては、例えばジシクロヘキシルカルボジイミド(DCC)、1－エチル－3－(3－ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド 塩酸塩(WSC)などが挙げられる。なかでもWSCが好ましい。

「不活性溶媒」としては、例えば、ニトリル系溶媒(好ましくはアセトニトリル)、アミド系溶媒(好ましくはDMF)、 ハロゲン化炭化水素系溶媒(好ましくはジクロロメタン)、エーテル系溶媒(好ましくはTHF)などが挙げられる。これらは、二種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。

1261
1260

【００９５】

「塩基」としては、例えば

１）例えばアルカリ金属またはアルカリ土類金属の水素化物（例、水素化リチウム、水素化ナトリウム、水素化カリウム、水素化カルシウムなど）、アルカリ金属またはアルカリ土類金属のアミド類（例、リチウムアミド、ナトリウムアミド、リチウムジイソプロピルアミド、リチウムジシクロヘキシルアミド、リチウムヘキサメチルジシラジド、ナトリウムヘキサメチルジシラジド、カリウムヘキサメチルジシラジドなど）、アルカリ金属またはアルカリ土類金属の低級アルコキシド（例、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウム　ｔｅｒｔ－ブトキシドなど）などの強塩基，

２）例えば、アルカリ金属またはアルカリ土類金属の水酸化物（例、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム、水酸化バリウムなど）、アルカリ金属またはアルカリ土類金属の炭酸塩（例、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウムなど）、アルカリ金属またはアルカリ土類金属の炭酸水素塩（例、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウムなど）などの無機塩基，および

３）例えば、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、Ｎ－メチルモルホリン、ジメチルアミノピリジン、ＤＢＵ（１，８－ジアザビシクロ〔５．４．０〕ウンデス－７－エン）、ＤＢＮ（１，５－ジアザビシクロ〔４．３．０〕ノン－５－エン）などのアミン類；例えばピリジン、イミダゾール、２，６－ルチジンなどの塩基性複素環化合物などの有機塩基などが挙げられる。

上記した塩基のなかでも、トリエチルアミン、4－ジメチルアミノピリジンなどが好ましい。

反応温度は、通常室温（0ないし30℃、以下同様）である。反応時間は、例えば10ないし24時間である。

【００９６】

11)カルボキシの反応性誘導体を用いる方法

化合物(II)の反応性誘導体と1ないし5当量(好ましくは1ないし3当量)の化合物(III)とを、不活性溶媒中で反応させる。必要に応じ、1ないし10当量、好ましくは1ないし3当量の塩基の共存下に反応を行ってもよい。

126℃
1261

化合物(II)の「反応性誘導体」としては、例えば酸ハライド(例、酸クロリド、酸ブロミドなど)、混合酸無水物(例、C_{1-6}アルキルーカルボン酸、C_{6-10}アリールーカルボン酸またはC_{1-6}アルキル炭酸との酸無水物など)、活性エステル(例、置換基を有していてもよいフェノール、1－ヒドロキシベンゾトリアゾールまたはN－ヒドロキシスクシンイミドとのエステルなど)などが挙げられる。

該「置換基を有していてもよいフェノール」における「置換基」としては、例えばハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など）、ニトロ、ハロゲン化されていてもよいC_{1-6}アルキル、ハロゲン化されていてもよいC_{1-6}アルコキシが挙げられる。置換基の数は、例えば1ないし5個である。

該「ハロゲン化されていてもよいC_{1-6}アルキル」、「ハロゲン化されていてもよいC_{1-6}アルコキシ」としては、前記「置換基を有していてもよい芳香族基」における「置換基」として例示したものが用いられる。

「置換基を有していてもよいフェノール」の具体例としては、例えばフェノール、ペンタクロロフェノール、ペンタフルオロフェノール、p－ニトロフェノールなどが挙げられる。反応性誘導体は、好ましくは酸ハライドである。

【００９７】

「不活性溶媒」としては、例えばエーテル系溶媒、ハロゲン化炭化水素系溶媒、芳香族系溶媒、ニトリル系溶媒、アミド系溶媒、ケトン系溶媒、スルホキシド系溶媒、水などが挙げられる。これらは、二種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。なかでも、アセトニトリル、ＴＨＦ、ジクロロメタン、クロロホルムなどが好ましい。

「塩基」としては、前記と同様のものが用いられる。該塩基は、好ましくは、水素化ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、トリエチルアミン、ピリジンなどである。

反応温度は、通常－20℃ないし50℃、好ましくは室温である。反応時間は、通常5分間ないし40時間、好ましくは1ないし18時間である。

【００９８】

化合物(III)は、自体公知の方法により製造することができる。例えば、6－ア

1263
1262

ミノ－2－(N,N－ジメチルアミノ)メチルテトラリンまたはその塩は、WO9838156に記載の方法にしたがって製造することができる。また、6－アミノ2,3－ジヒドロ－1－(2－ジメチルアミノエチル)－1H－インドール、6－アミノ－3,4－ジヒドロ－4－(2－ジメチルアミノエチル)－2H－1,4－ベンゾオキサジンなどは、WO9532967に記載の方法にしたがって製造することができる。

上記「カルボキシの反応性誘導体を用いる方法」は、式：$Ar^1-(CH_2)_{w3}-SO_2OH$　（式中の基号は前記と同意義を示す）で表されるスルホン酸、または式：$Ar^1-(CH_2)_{w3}-SOOH$　（式中の基号は前記と同意義を示す）で表されるスルフィン酸から、それぞれ対応するスルホンアミド誘導体またはスルフィンアミド誘導体を製造する場合にも適応することができる。

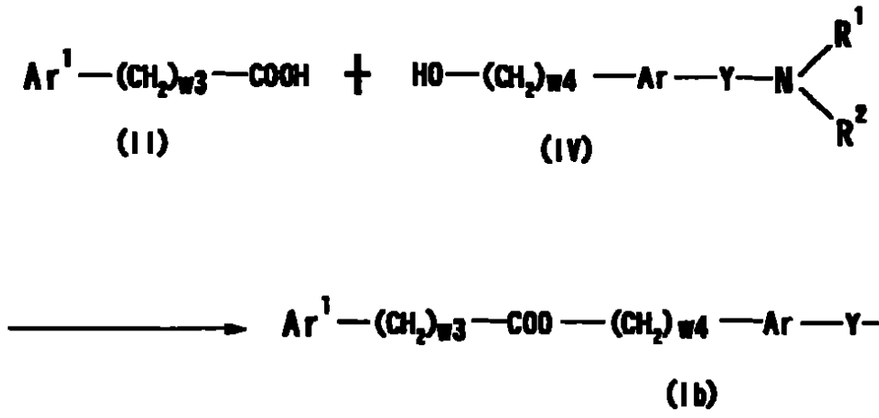
【００９９】

[製造法２]

式（Ｉ）においてＸが$-(CH_2)_{w3}COO(CH_2)_{w4}-$である化合物（Ｉｂ）は、例えば下記エステル化反応によって製造される。

(エステル化反応)

【化２５】



[式中の記号は前記と同意義を示す]

化合物(II)の反応性誘導体と1ないし5当量(好ましくは1ないし3当量)の化合物(IV)とを、不活性溶媒中で反応させる。本反応は、通常、1ないし10当量、好ましくは1ないし3当量の塩基の共存下に行われる。

化合物(II)の「反応性誘導体」としては、前記と同様のものが用いられる。な

1264
1263

かでも、酸ハライドが好ましい。

【０１００】

「不活性溶媒」としては、例えばエーテル系溶媒、ハロゲン化炭化水素系溶媒、芳香族系溶媒、ニトリル系溶媒、アミド系溶媒、ケトン系溶媒、スルホキシド系溶媒などが挙げられる。これらは、二種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。なかでも、アセトニトリル、ジクロロメタン、クロロホルムなどが好ましい。

「塩基」としては、前記と同様のものが用いられる。該塩基は、好ましくは、水素化ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、トリエチルアミン、ピリジンなどである。

反応温度は、通常－20℃ないし50℃、好ましくは室温である。反応時間は、通常5分間ないし40時間、好ましくは1ないし18時間である。

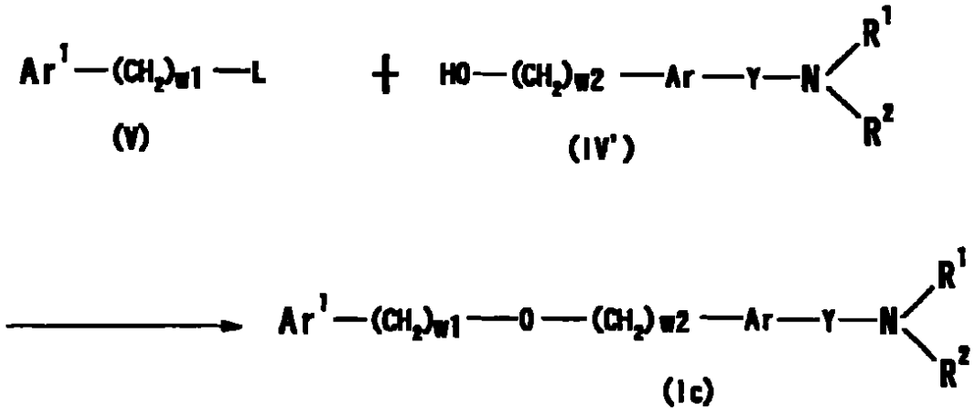
【０１０１】

[製造法３]

式（Ｉ）においてＸが$-(CH_2)_{w1}O(CH_2)_{w2}-$である化合物（Ｉｃ）は、例えば下記エーテル化反応によって製造される。

(エーテル化反応)

【化２６】



[式中、Ｌは脱離基を、その他の記号は前記と同意義を示す]

Ｌで示される「脱離基」としては、例えばハロゲン原子（例、塩素、臭素、ヨ

1265
1264

ウ素など）、ハロゲン化されていてもよいC_{1-6}アルキルスルホニルオキシ（例、メタンスルホニルオキシ、エタンスルホニルオキシ、トリフルオロメタンスルホニルオキシなど）、置換基を有していてもよいC_{6-10}アリールスルホニルオキシ、ヒドロキシなどが挙げられる。

該「置換基を有していてもよいC_{6-10}アリールスルホニルオキシ」における「置換基」としては、例えばハロゲン原子（例、塩素、臭素、ヨウ素など）、ハロゲン化されていてもよいC_{1-6}アルキルまたはC_{1-6}アルコキシなどが挙げられる。置換基の数は、例えば１ないし３個である。「置換基を有していてもよいC_{6-10}アリールスルホニルオキシ」の具体例としては、ベンゼンスルホニルオキシ、ｐ－トルエンスルホニルオキシ、１－ナフタレンスルホニルオキシ、２－ナフタレンスルホニルオキシなどが挙げられる。

該「脱離基」は、好ましくは、ハロゲン原子（例、クロロ、ブロモ、ヨードなど）、メタンスルホニルオキシ、トリフルオロメタンスルホニルオキシ、ｐ－トルエンスルホニルオキシなどである。

【０１０２】

化合物（IV）と約１ないし５当量（好ましくは１ないし２当量）の化合物(V)とを、塩基の共存下、不活性溶媒中で反応させる。

「塩基」としては、前記と同様のものが用いられる。該塩基は、好ましくは、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム、トリエチルアミン、Ｎ－メチルモルホリン、ピリジンなどである。

塩基の使用量は、通常化合物（V）に対して約１ないし５当量である。

【０１０３】

「不活性溶媒」としては、例えば、アルコール系溶媒、エーテル系溶媒、ハロゲン化炭化水素系溶媒、芳香族系溶媒、ニトリル系溶媒、アミド系溶媒、ケトン系溶媒、スルホキシド系溶媒、水などが挙げられる。これらは、二種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。なかでも、アセトニトリル、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（ＤＭＦ）、アセトン、エタノール、ピリジンなどが好ましい。

反応温度は約－２０℃ないし１００℃、好ましくは室温ないし８０℃である。反応時間は、例えば約０．５時間ないし１日である。

【０１０４】

上記製造法において、脱離基がヒドロキシである場合は、通常、光延反応を用いることができる。

該光延反応では、化合物(V)と0.5ないし5当量(好ましくは1ないし1 5当量)の化合物(IV)とを、0 5ないし5当量(好ましくは1ないし1 5当量)のアセチルジカルボン酸エチルの共存下に、不活性溶媒中で反応させる。

不活性溶媒としては、例えばエーテル系溶媒、ハロゲン化炭化水素系溶媒、芳香族系溶媒、ニトリル系溶媒、アミド系溶媒、ケトン系溶媒、スルホキシド系溶媒などが挙げられる。これらは、二種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。なかでも、アセトニトリル、ジクロロメタン、クロロホルムなどが好ましい。

反応温度は、通常－20℃ないし50℃、好ましくは室温である。反応時間は、通常5分間ないし40時間、好ましくは1ないし18時間である。

【０１０５】

化合物(IV)は、自体公知の方法により製造することができる。例えば、3－(N,N－ジメチルアミノ)メチル－1,2,3,4－テトラヒドロ－7－キノリノール,2－(N,N－ジメチルアミノ)メチル－6－ヒドロキシテトラリン，6－ヒドロキシ－2－ピペリジノメチルテトラリン，2－[2－(N,N－ジメチルアミノ)エチル]－6－ヒドロキシテトラリン，2－(N,N－ジメチルアミノ)メチル－7－ヒドロキシテトラリン，6－ヒドロキシ－2－(N－メチルアミノ)メチルテトラリンなどは、WO9838156に記載された方法にしたがって製造することができる。

【０１０６】

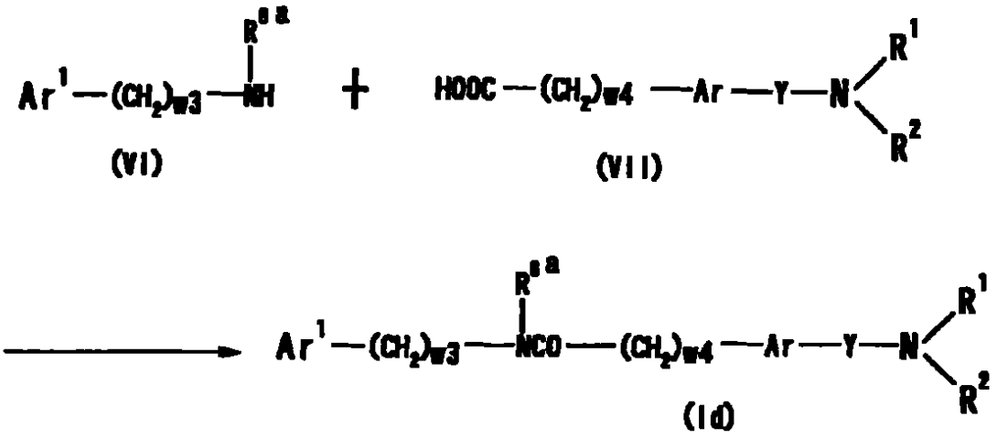
[製造法４]

式（Ｉ）においてXが－$(CH_2)_{w3}NR^{8a}CO(CH_2)_{w4}$－である化合物（Ｉｄ）は、例えば下記アミド化反応によって製造される。

（アミド化反応）

1267
1266

【化２７】



[式中の記号は前記と同意義を示す]

本製造法は、前記した製造法1に準じて行われる。

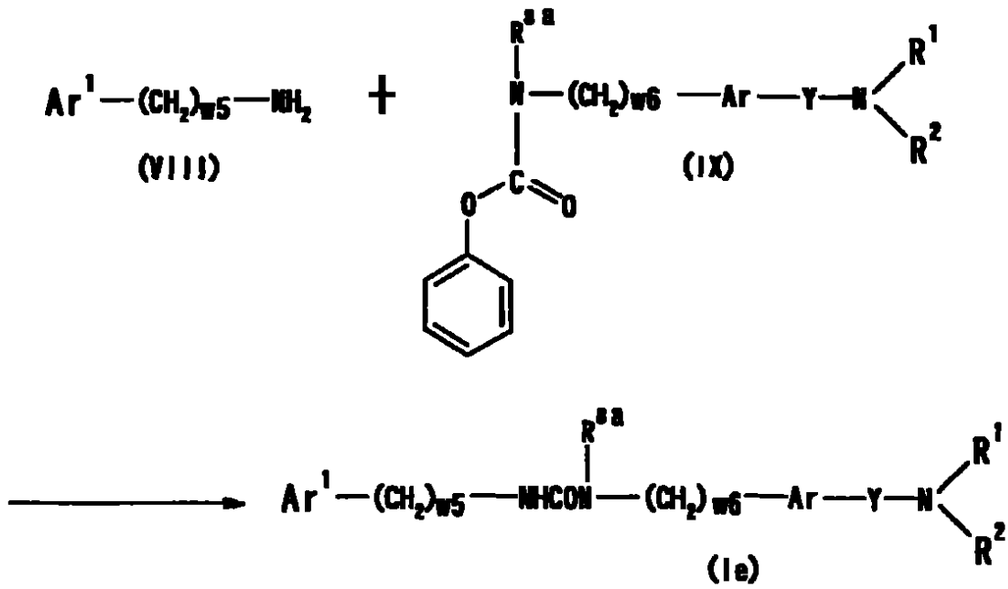
【０１０７】

[製造法５]

式（Ｉ）においてＸが$-(CH_2)_{w5}NHCONR^{8a}(CH_2)_{w6}-$である化合物（Ｉｅ）は、例えば下記ウレア化反応によって製造される。

（ウレア化反応）

【化２８】



[式中の記号は前記と同意義を示す]

1268
1267

【０１０８】

化合物(IX)と1ないし5当量(好ましくは1ないし1.5当量)化合物（VIII）とを、塩基の共存下、不活性溶媒中で反応させる。

「塩基」としては、前記と同様のものが用いられる。該塩基は、好ましくは、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、トリエチルアミン、ピリジンなどである。

「不活性溶媒」としては、例えば、アルコール系溶媒、エーテル系溶媒、ハロゲン化炭化水素系溶媒、芳香族系溶媒、ニトリル系溶媒、アミド系溶媒、ケトン系溶媒、スルホキシド系溶媒、水などが挙げられる。これらは、二種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。なかでも、アセトニトリル、ＤＭＦ、アセトン、エタノール、ピリジンなどが好ましい。

反応温度は、通常約－２０℃ないし１００℃、好ましくは室温ないし８０℃である。反応時間は、例えば約０．５時間ないし１日である。

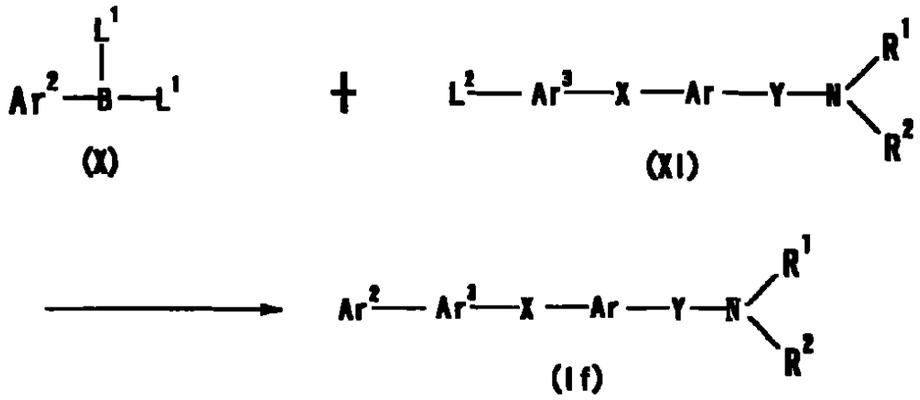
【０１０９】

[製造法６]

式（Ｉ）においてAr^{1}が置換基を有していてもよい環集合芳香族基（Ar^2－Ar^3）である化合物（Ｉｆ）は、例えば下記アリールカップリング反応によって製造することもできる。

（アリールカップリング反応）

【化２９】



[式中、Ar^{2}およびAr^{3}は、それぞれ置換基を有していてもよい単環式芳香族基または縮合芳香族基を，L^{1}はヒドロキシあるいはC$_{1-6}$アルキルを；L^{2}はハロゲン(

好ましくは塩素、臭素)あるいはトリフルオロメタンスルホニルオキシを，その他の記号は前記と同意義を示す]

【０１１０】

Ar^2およびAr^3で示される「置換基を有していてもよい単環式芳香族基または縮合芳香族基」において、「置換基」、「単環式芳香族基」、「縮合芳香族基」としては、前記Ar^1として例示したものが用いられる。とりわけ、Ar^2およびAr^3が、ともに置換基を有していてもよいフェニルであり、Ar^2－Ar^3が置換基を有していてもよいビフェニリルである場合が好ましい。

アリールカップリング反応は、自体公知の方法、例えば、アクタ　ケミカ　スカンジナビア（Acta. Chemica Scandinavia），２２１－２３０頁、１９９３年等に記載の方法、あるいはこれに準ずる方法に従って行うことができる。

【０１１１】

化合物（X）と1ないし3当量(好ましくは1ないし1.5当量)の化合物(XI)とを、塩基および遷移金属触媒の存在下、不活性溶媒中で反応させる。

該「塩基」としては、前記と同様のものが用いられる。該塩基は、好ましくは、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウムなどである。

「塩基」の使用量は、例えば化合物（XI）に対して、約１ないし１０当量である。

「遷移金属触媒」としては、例えば、パラジウム触媒、ニッケル触媒などが挙げられる。該「パラジウム触媒」としては、例えば、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（０）、酢酸パラジウム、ビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（ＩＩ）クロリド、パラジウム－炭素などが挙げられる。該「ニッケル触媒」としては、例えば、テトラキス（トリフェニルホスフィン）ニッケル（０）などが挙げられる。

該「遷移金属触媒」の使用量は、化合物（XI）に対して、約０．０１ないし１当量、好ましくは約０　０１ないし０　５当量である。

反応温度は、室温ないし１５０℃、好ましくは約８０℃ないし１５０℃である。反応時間は、例えば約１ないし４８時間である。

該「不活性溶媒」としては、例えば、水、アルコール系溶媒、芳香族系溶媒な

どが挙げられる。これらは、二種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。なかでも、水、エタノール、トルエンなどの単独またはこれら二種以上の混合溶媒が好ましい。

【０１１２】

前記「アルコール系溶媒」としては、例えば、メタノール、エタノール、イソプロパノール、tert－ブタノールなどが用いられる。

前記「エーテル系溶媒」としては、例えば、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン(THF)、1,4－ジオキサン、1,2－ジメトキシエタンなどが用いられる。

前記「ハロゲン化炭化水素系溶媒」としては、例えば、ジクロロメタン、クロロホルム、1,2－ジクロロエタン、四塩化炭素などが用いられる。

前記「芳香族系溶媒」としては、例えば、ベンゼン、トルエン、キシレン、ピリジンなどが用いられる。

前記「炭化水素系溶媒」としては、例えば、ヘキサン、ペンタン、シクロヘキサンなどが用いられる。

前記「アミド系溶媒」としては、例えば、N,N－ジメチルホルムアミド(DMF)、N,N－ジメチルアセトアミド、N－メチルピロリドンなどが用いられる。

前記「ケトン系溶媒」としては、例えば、アセトン、メチルエチルケトンなどが用いられる。

前記「スルホキシド系溶媒」としては、例えば、ジメチルスルホキシド(DMSO)などが用いられる。

前記「ニトリル系溶媒」としては、例えば、アセトニトリル、プロピオニトリルなどが用いられる。

【０１１３】

かくして得られた本発明化合物において、分子内の官能基は、自体公知の化学反応を組み合わせることにより目的の官能基に変換することもできる。該化学反応の例としては、酸化反応、還元反応、アルキル化反応、加水分解反応、アミノ化反応、エステル化反応、アリールカップリング反応、脱保護反応などが挙げられる。

1271
1270

【０１１４】

前記の各反応において、原料化合物が置換基としてアミノ、カルボキシ、ヒドロキシ、カルボニルを有する場合、これらの基にペプチド化学などで一般的に用いられるような保護基が導入されていてもよく、反応後に必要に応じて保護基を除去することにより目的化合物を得ることができる。

アミノの保護基としては、例えば、ホルミル、C_{1-6}アルキル－カルボニル(例、アセチル、プロピオニルなど)、C_{1-6}アルコキシ－カルボニル(例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、tert－ブトキシカルボニルなど)、ベンゾイル、C_{7-10}アラルキル－カルボニル(例、ベンジルカルボニルなど)、C_{7-14}アラルキルオキシ－カルボニル(例、ベンジルオキシカルボニル、9－フルオレニルメトキシカルボニルなど)、トリチル、フタロイル、N,N－ジメチルアミノメチレン、シリル(例、トリメチルシリル、トリエチルシリル、ジメチルフェニルシリル、tert－ブチルジメチルシリル、tert－ブチルジエチルシリルなど)、C_{2-6}アルケニル(例、1－アリルなど)などが用いられる。これらの基は、1ないし3個のハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)、C_{1-6}アルコキシ(例、メトキシ、エトキシ、プロポキシなど)またはニトロなどで置換されていてもよい。

【０１１５】

カルボキシの保護基としては、例えば、C_{1-6}アルキル(例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、tert－ブチルなど)、C_{7-11}アラルキル(例、ベンジルなど)、フェニル、トリチル、シリル(例、トリメチルシリル、トリエチルシリル、ジメチルフェニルシリル、tert－ブチルジメチルシリル、tert－ブチルジエチルシリルなど)、C_{2-6}アルケニル(例、1－アリルなど)などが用いられる。これらの基は、1ないし3個のハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)、C_{1-6}アルコキシ(例、メトキシ、エトキシ、プロポキシなど)またはニトロなどで置換されていてもよい。

【０１１６】

ヒドロキシの保護基としては、例えば、C_{1-6}アルキル(例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、tert－ブチルなど)、フェニル、トリチル、C_{7-10}アラルキル(例、ベンジルなど)、ホルミル、C_{1-6}アルキル－カルボニル(例

、アセチル、プロピオニルなど)、ベンゾイル、C_{7-10}アラルキルーカルボニル(例、ベンジルカルボニルなど)、2ーテトラヒドロピラニル、2ーテトラヒドロフラニル、シリル(例、トリメチルシリル、トリエチルシリル、ジメチルフェニルシリル、tertーブチルジメチルシリル、tertーブチルジエチルシリルなど)、C_{2-6}アルケニル(例、1ーアリルなど)などが用いられる。これらの基は、1ないし3個のハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)、C_{1-6}アルキル(例、メチル、エチル、nープロピルなど)、C_{1-6}アルコキシ(例、メトキシ、エトキシ、プロポキシなど)またはニトロなどで置換されていてもよい。

カルボニルの保護基としては、例えば、環状アセタール(例、1,3ージオキサンなど)、非環状アセタール(例、ジーC_{1-6}アルキルアセタールなど)などが用いられる。

【０１１７】

上記した保護基の除去方法は、自体公知の方法、例えば、プロテクティブ グループス イン オーガニック シンセシス(Protective Groups in Organic Synthesis)、 John Wiley and Sons 刊(1980)に記載の方法などに準じて行うことができる。例えば、酸、塩基、紫外光、ヒドラジン、フェニルヒドラジン、Nーメチルジチオカルバミン酸ナトリウム、テトラブチルアンモニウムフルオリド、酢酸パラジウム、トリアルキルシリルハライド(例えば、トリメチルシリルヨージド、トリメチルシリルブロミドなど)などを使用する方法、還元法などが用いられる。

【０１１８】

本発明化合物は、公知の手段、例えば、溶媒抽出、液性変換、転溶、晶出、再結晶、クロマトグラフィーなどによって単離精製することができる。また、本発明化合物の原料化合物またはその塩は、前記と同様の公知の手段などによって単離精製することができるが、単離することなくそのまま反応混合物として次の工程の原料として供されてもよい。

【０１１９】

本発明化合物は、優れたMCH受容体拮抗作用を有するため、MCHに起因する疾患の予防 治療剤として有用である。 また、本発明化合物は、毒性も低く、経口吸

収性および脳内移行性に優れている。

したがって、本発明化合物を含有するメラニン凝集ホルモン拮抗剤（以下、MCH拮抗剤と略記することがある）は、哺乳動物(例えば、ラット、マウス、モルモット、ウサギ、ヒツジ、ウマ、ブタ、ウシ、サル、ヒトなど)に対し、MCHに起因する疾患の予防 治療剤などとして安全に投与される。

ここで、MCHに起因する疾患としては、例えば肥満症［例、悪性肥満細胞症(malignant mastocytosis)、外因性肥満 (exogenous obesity)、過インシュリン性肥満症(hyperinsulinar obesity)、過血漿性肥満(hyperplasaic obesity)、下垂体性肥満(hypophyseal adiposity)、減血漿性肥満症(hypoplasmic obesity)、甲状腺機能低下肥満症(hypothyroid obesity)、視床下部性肥満(hypothalamic obesity)、症候性肥満症(symptomatic obesity)、小児肥満 (infantile obesity)、上半身肥満(upper body obesity)、食事性肥満症 (alimentary obesity)、性機能低下性肥満(hypogonadal obesity)、全身性肥満細胞症(systemic mastocytosis)、単純性肥満(simple obesity)、中心性肥満(central obesity)など］、摂食亢進症(hyperphagia)、情動障害、性機能障害などが挙げられる。

【０１２０】

本発明化合物は、糖尿病、糖尿病合併症(例、糖尿病性網膜症、糖尿病性神経症、糖尿病性腎症など)、動脈硬化症、膝関節炎などの生活習慣病の予防　治療薬としても有用である。

さらに、本発明化合物は、摂食抑制薬としても有用である。

本発明のMCH拮抗剤および医薬組成物は、食事療法(例、糖尿病の食事療法など)、運動療法と併用することもできる。

【０１２１】

本発明のMCH拮抗剤および医薬組成物は、それぞれ化合物（Ｉ）または（Ｉ'）を、そのままあるいは薬理学的に許容される担体とともに、自体公知の手段に従って製剤化することによって製造される。

【０１２２】

ここで、薬理学的に許容される担体としては、製剤素材として慣用の各種有機あるいは無機担体物質、例えば、固形製剤における賦形剤、滑沢剤、結合剤、崩

1274
1273

壊剤；液状製剤における溶剤、溶解補助剤、懸濁化剤、等張化剤、緩衝剤、無痛化剤などが挙げられる。また、製剤化の際に、必要に応じて、防腐剤、抗酸化剤、着色剤、甘味剤、吸着剤、湿潤剤などの添加物を用いることもできる。

賦形剤としては、例えば、乳糖、白糖、Ｄ－マンニトール、デンプン、コーンスターチ、結晶セルロース、軽質無水ケイ酸などが挙げられる。

滑沢剤としては、例えば、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、タルク、コロイドシリカなどが挙げられる。

結合剤としては、例えば、結晶セルロース、白糖、Ｄ－マンニトール、デキストリン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルピロリドン、デンプン、ショ糖、ゼラチン、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウムなどが挙げられる。

崩壊剤としては、例えば、デンプン、カルボキシメチルセルロース、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、カルボキシメチルスターチナトリウム、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース（Ｌ－ＨＰＣ）などが挙げられる。

【０１２３】

溶剤としては、例えば、注射用水、アルコール、プロピレングリコール、マクロゴール、ゴマ油、トウモロコシ油などが挙げられる。

溶解補助剤としては、例えば、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、Ｄ－マンニトール、安息香酸ベンジル、エタノール、トリスアミノメタン、コレステロール、トリエタノールアミン、炭酸ナトリウム、クエン酸ナトリウムなどが挙げられる。

懸濁化剤としては、例えば、ステアリルトリエタノールアミン、ラウリル硫酸ナトリウム、ラウリルアミノプロピオン酸、レシチン、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、モノステアリン酸グリセリンなどの界面活性剤，例えばポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、カルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、ヒドロキシメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロースなどの親水性高分子などが挙げられる。

【０１２４】

等張化剤としては、例えば、ブドウ糖、Ｄ－ソルビトール、塩化ナトリウム、グリセリン、Ｄ－マンニトールなどが挙げられる。

緩衝剤としては、例えば、リン酸塩、酢酸塩、炭酸塩、クエン酸塩などの緩衝液などが挙げられる。

無痛化剤としては、例えば、ベンジルアルコールなどが挙げられる。

防腐剤としては、例えば、パラオキシ安息香酸エステル類、クロロブタノール、ベンジルアルコール、フェネチルアルコール、デヒドロ酢酸、ソルビン酸などが挙げられる。

抗酸化剤としては、例えば、亜硫酸塩、アスコルビン酸などが挙げられる。

【０１２５】

本発明のMCH拮抗剤および医薬組成物の剤型としては、例えば、錠剤(糖衣錠、フィルムコーティング錠を含む)、散剤、顆粒剤、カプセル剤(ソフトカプセルを含む)、液剤などの経口剤；注射剤（例、皮下注射剤、静脈内注射剤、筋肉内注射剤、腹腔内注射剤など）、外用剤（例、経鼻投与製剤、経皮製剤、軟膏剤など）、坐剤（例、直腸坐剤、膣坐剤など）、徐放剤（例、徐放性マイクロカプセルなど）、ペレット、点滴剤などの非経口剤などとして、経口的または非経口的(例、局所、直腸、静脈投与等)に安全に投与することができる。

【０１２６】

本発明のMCH拮抗剤中の化合物（Ｉ）の含有量、および本発明の医薬組成物中の化合物（Ｉ'）の含有量は、例えば、それぞれMCH拮抗剤または医薬組成物全体の約0 1ないし100重量％である。

本発明のMCH拮抗剤および医薬組成物の投与量は、投与対象、投与ルート、疾患などにより適宜選択される。

例えば、本発明のMCH拮抗剤または医薬組成物を、肥満症の成人患者(体重約60kg)に経口投与する場合の１日当たりの投与量は、それぞれ有効成分である化合物（Ｉ）または（Ｉ'）として、約0.1ないし約500mg、好ましくは約1ないし約100mg、さらに好ましくは約5ないし約100mgであり、この量を1日1ないし数回に分けて投与することができる。

1276
1275

【０１２７】

本発明のMCH拮抗剤および医薬組成物は、例えば「肥満症の治療効果の増強」、「MCH拮抗剤の使用量の低減」などを目的として、本発明のMCH拮抗剤および医薬組成物に悪影響を及ぼさない併用用薬剤を用いることができる。このような併用用薬剤としては、例えば「糖尿病治療薬」、「糖尿病合併症治療薬」、「MCH拮抗剤以外の抗肥満薬」、「高血圧治療薬」、「高脂血症治療薬」、「関節炎治療薬」、「抗不安薬」、「抗うつ薬」などが挙げられる。これらの併用用薬剤は、２種以上を適宜の割合で組合わせて用いてもよい。

【０１２８】

上記「糖尿病治療薬」としては、例えばインスリン抵抗性改善薬、インスリン分泌促進薬、ビグアナイド剤、インスリン、α－グルコシダーゼ阻害薬、β３アドレナリン受容体作動薬などが挙げられる。

インスリン抵抗性改善薬としては、例えばピオグリタゾンまたはその塩（好ましくは塩酸塩）、トログリタゾン、ロシグリタゾンまたはその塩（好ましくはマレイン酸塩）、ＪＴＴ－５０１、ＧＩ－２６２５７０、ＭＣＣ－５５５、ＹＭ－４４０、ＤＲＦ－２５９３、ＢＭ－１３－１２５８、ＫＲＰ－２９７、Ｒ－１１９７０２などが挙げられる。

インスリン分泌促進薬としては、例えばスルフォニル尿素剤が挙げられる。該スルフォニル尿素剤の具体例としては、例えばトルブタミド、クロルプロパミド、トラザミド、アセトヘキサミド、 グリクロピラミドおよびそのアンモニウム塩、グリベンクラミド、グリクラジド、グリメピリドなどが挙げられる。

上記以外にも、インスリン分泌促進剤としては、例えばレパグリニド、ナテグリニド、ミチグリニド（ＫＡＤ－１２２９）、ＪＴＴ－６０８などが挙げられる。

【０１２９】

ビグアナイド剤としては、例えばメトホルミン、ブホルミン、フェンホルミンなどが挙げられる。

インスリンとしては、例えばウシ，ブタの膵臓から抽出された動物インスリン，ブタの膵臓から抽出されたインスリンから酵素的に合成された半合成ヒトイン

スリン；大腸菌，イーストを用い遺伝子工学的に合成したヒトインスリンなどが挙げられる。インスリンとしては、０　４５から０．９（ｗ／ｗ）％の亜鉛を含むインスリン亜鉛；塩化亜鉛，硫酸プロタミンおよびインスリンから製造されるプロタミンインスリン亜鉛なども用いられる。さらに、インスリンは、そのフラグメントあるいは誘導体（例、INS-1など）であってもよい。

なお、インスリンには、超速効型、速効型、二相型、中間型、持続型など種々のものが含まれるが、これらは患者の病態により適宜選択できる。

α－グルコシダーゼ阻害薬としては、例えばアカルボース、ボグリボース、ミグリトール、エミグリテートなどが挙げられる。

β３アドレナリン受容体作動薬としては、例えばＡＪ－９６７７、ＢＭＳ－１９６０８５、ＳＢ－２２６５５２、ＡＺ４０１４０などが挙げられる。

上記以外にも、「糖尿病治療薬」としては、例えばエルゴセット、プラムリンタイド、レプチン、BAY-27-9955などが挙げられる。

【０１３０】

上記「糖尿病合併症治療薬」としては、例えばアルドース還元酵素阻害薬、グリケーション阻害薬、プロテインキナーゼＣ阻害薬などが挙げられる。

アルドース還元酵素阻害剤としては、例えばトルレスタット，エパルレスタット；イミレスタット；ゼナレスタット；ＳＮＫ－８６０，ゾポルレスタット；ＡＲＩ－５０９；ＡＳ－３２０１などが挙げられる。

グリケーション阻害薬としては、例えばピマゲジンなどが挙げられる。

プロテインキナーゼＣ阻害薬としては、例えばNGF、LY-333531などが挙げられる。

上記以外にも、「糖尿病合併症治療薬」としては、例えばアルプロスタジル、塩酸チアプリド、シロスタゾール、塩酸メキシレチン、イコサペント酸エチル、メマンチン（memantine）、ピマゲドリン（pimagedline，ALT-711）などが挙げられる。

【０１３１】

上記「MCH拮抗剤以外の抗肥満薬」としては、例えばリパーゼ阻害薬、食欲抑制薬などが挙げられる。

1278
1277

リパーゼ阻害薬としては、例えばオルリスタットなどが挙げられる。

食欲抑制薬としては、例えばマジンドール、デクスフェンフラミン、フルオキセチン、シブトラミン、バイアミンなどが挙げられる。

上記以外にも、「MCH拮抗剤以外の抗肥満薬」としては、例えばリプスタチンなどが挙げられる。

【０１３２】

上記「高血圧治療薬」としては、例えばアンジオテンシン変換酵素阻害薬、カルシウム拮抗薬、カリウムチャンネル開口薬、アンジオテンシンII拮抗薬などが挙げられる。

アンジオテンシン変換酵素阻害薬としては、例えばカプトプリル、エナラプリル、アラセプリル、（塩酸）デラプリル、リジノプリル、イミダプリル、ベナゼプリル、シラザプリル、テモカプリル、トランドラプリル、（塩酸）マニジピンなどが挙げられる。

カルシウム拮抗薬としては、例えばニフェジピン、アムロジピン、エホニジピン、ニカルジピンなどが挙げられる。

カリウムチャンネル開口薬としては、例えばレブクロマカリム、L-27152、AL 0671、NIP-121などが挙げられる。

アンジオテンシンII拮抗薬としては、例えばロサルタン、カンデサルタンシレキシチル、バルサルタン、イルベサルタン、CS-866、E4177などが挙げられる。

【０１３３】

上記「高脂血症治療薬」としては、例えばＨＭＧ－ＣｏＡ還元酵素阻害薬、フィブラート系化合物などが挙げられる。

ＨＭＧ－ＣｏＡ還元酵素阻害薬としては、例えばプラバスタチン、シンバスタチン、ロバスタチン、アトルバスタチン、フルバスタチン、リバンチル、セリバスタチン、イタバスタチン、ＺＤ－４５２２またはそれらの塩（例、ナトリウム塩など）などが挙げられる。

フィブラート系化合物としては、例えばベザフィブラート、クリノフィブラート、クロフィブラート、シンフィブラートなどが挙げられる。

【０１３４】

上記「関節炎治療薬」としては、例えばイブプロフェンなどが挙げられる。

上記「抗不安薬」としては、例えばクロルジアゼポキシド、ジアゼパム、オキサゾラム、メダゼパム、クロキサゾラム、ブロマゼパム、ロラゼパム、アルプラゾラム、フルジアゼパムなどが挙げられる。

上記「抗うつ薬」としては、例えば、フルオキセチン、フルボキサミン、イミプラミン、パロキセチン、サートラリンなどが挙げられる。

【０１３５】

前記した併用用薬剤の投与時期は限定されず、MCH拮抗剤または医薬組成物と併用用薬剤とを、投与対象に対し、同時に投与してもよいし、時間差をおいて投与してもよい。併用用薬剤の投与量は、臨床上用いられている投与量に準ずればよく、投与対象、投与ルート、疾患、組み合わせ等により適宜選択することができる。

併用用薬剤の投与形態は、特に限定されず、投与時に、MCH拮抗剤または医薬組成物と併用用薬剤とが組み合わされていればよい。このような投与形態としては、例えば、１）MCH拮抗剤または医薬組成物と併用用薬剤とを同時に製剤化して得られる単一の製剤の投与、２）MCH拮抗剤または医薬組成物と併用用薬剤とを別々に製剤化して得られる２種の製剤の同一投与経路での同時投与、３）MCH拮抗剤または医薬組成物と併用用薬剤とを別々に製剤化して得られる２種の製剤の同一投与経路での時間差をおいての投与、４）MCH拮抗剤または医薬組成物と併用用薬剤とを別々に製剤化して得られる２種の製剤の異なる投与経路での同時投与、５）MCH拮抗剤または医薬組成物と併用用薬剤とを別々に製剤化して得られる２種の製剤の異なる投与経路での時間差をおいての投与（例えば、MCH拮抗剤または医薬組成物，併用用薬剤の順序での投与、あるいは逆の順序での投与）などが挙げられる。

MCH拮抗剤または医薬組成物と併用用薬剤との配合比は、投与対象、投与ルート、疾患等により適宜選択することができる。

【０１３６】

【発明の実施の形態】

本発明は、さらに以下の参考例、実施例、製剤例、実験例によって詳しく説明されるが、これらは本発明を限定するものではなく、また本発明の範囲を逸脱しない範囲で変化させてもよい。

以下の参考例、実施例中の「室温」は０ないし３０℃を示し、有機層の乾燥には無水硫酸マグネシウムまたは無水硫酸ナトリウムを用いた。「％」は特記しない限り重量パーセントを意味する。

赤外吸収スペクトルは、フーリエ変換形赤外分光光度計を用い、拡散反射法で測定した。

FABMS（pos）は、高速原子衝撃質量分析法（Fast Atom Bombardment Mass Spectrometry）における（＋）法で測定した質量スペクトルである。

【０１３７】

本文中で用いられているその他の略号は下記の意味を示す。

ｓ　：　シングレット（ｓｉｎｇｌｅｔ）

ｄ　：　ダブレット（ｄｏｕｂｌｅｔ）

ｔ　：　トリプレット（ｔｒｉｐｌｅｔ）

ｑ　：　クァルテット（ｑｕａｒｔｅｔ）

ｍ　：　マルチプレット（ｍｕｌｔｉｐｌｅｔ）

ｂｒ　：　ブロード（ｂｒｏａｄ）

Ｊ　：　カップリング定数（ｃｏｕｐｌｉｎｇ　ｃｏｎｓｔａｎｔ）

Ｈｚ　：　ヘルツ（Ｈｅｒｔｚ）

$CDCl_3$：　重クロロホルム

DMSO－d_6：重ジメチルスルホキシド

ＴＨＦ　：　テトラヒドロフラン

ＤＭＦ　　Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド

ＤＭＳＯ　　ジメチルスルホキシド

ＷＳＣＤ　：　１－エチル－３－（３－ジメチルアミノプロピル）カルボジイミド

1284
1280

ＷＳＣ　：　１－エチル－３－（３－ジメチルアミノプロピル）カルボジイミド　塩酸塩

^{1}Ｈ－ＮＭＲ　プロトン核磁気共鳴

（通常フリー体をＣＤＣｌ$_{3}$中で測定した。）

ＩＲ　：　赤外吸収スペクトル

Ｍｅ　：　メチル

Ｅｔ　：　エチル

ＨＯＢｔ：１－ヒドロキシ－１Ｈ－ベンゾトリアゾール

ＩＰＥ：ジイソプロピルエーテル

ＤＭＡＰ　　4-ジメチルアミノピリジン

【０１３８】

本明細書および図面において、塩基やアミノ酸などを略号で表示する場合、ＩＵＰＡＣ－ＩＵＢ　Ｃｏｍｍｉｓｉｏｎ　ｏｎ　Ｂｉｏｃｈｅｍｉｃａｌ　Ｎｏｍｅｎｃｌａｔｕｒｅによる略号あるいは当該分野における慣用略号に基づくものであり、その例を下記する。またアミノ酸に関し光学異性体があり得る場合は、特に明示しなければＬ体を示すものとする。

ＤＮＡ　　：デオキシリボ核酸

ｃＤＮＡ　　相補的デオキシリボ核酸

Ａ　　．アデニン

Ｔ　　：チミン

Ｇ　　グアニン

Ｃ　　シトシン

ＲＮＡ　　：リボ核酸

ｍＲＮＡ　　メッセンジャーリボ核酸

ｄＡＴＰ　　．デオキシアデノシン三リン酸

ｄＴＴＰ　　デオキシチミジン三リン酸

ｄＧＴＰ　　デオキシグアノシン三リン酸

ｄＣＴＰ　　：デオキシシチジン三リン酸

ＡＴＰ　　アデノシン三リン酸

1282
1281

ＥＤＴＡ	：エチレンジアミン四酢酸
ＳＤＳ	：ドデシル硫酸ナトリウム
ＥＩＡ	：エンザイムイムノアッセイ
Ｇｌｙ	：グリシン
Ａｌａ	：アラニン
Ｖａｌ	：バリン
Ｌｅｕ	：ロイシン
Ｉｌｅ	：イソロイシン
Ｓｅｒ	：セリン
Ｔｈｒ	：スレオニン
Ｃｙｓ	：システイン
Ｍｅｔ	：メチオニン
Ｇｌｕ	：グルタミン酸
Ａｓｐ	：アスパラギン酸
Ｌｙｓ	：リジン
Ａｒｇ	：アルギニン
Ｈｉｓ	：ヒスチジン
Ｐｈｅ	：フェニルアラニン
Ｔｙｒ	：チロシン
Ｔｒｐ	：トリプトファン
Ｐｒｏ	：プロリン
Ａｓｎ	：アスパラギン
Ｇｌｎ	：グルタミン
ｐＧｌ	：ピログルタミン酸
Ｍｅ	・メチル基
Ｅｔ	：エチル基
Ｂｕ	：ブチル基
Ｐｈ	フェニル基
ＴＣ	：チアゾリジン－４（Ｒ）－カルボキサミド基

1283
1282

【０１３９】

また、本明細書中で繁用される置換基、保護基および試薬を下記の記号で表記する。

Ｔｓ	：ｐ－トルエンスルホニル
ＣＨＯ	：ホルミル
Ｂｚｌ	．ベンジル
Cl_2Bzl	２，６－ジクロロベンジル
Ｂｏｍ	：ベンジルオキシメチル
Ｚ	：ベンジルオキシカルボニル
Ｃｌ－Ｚ	：２－クロロベンジルオキシカルボニル
Ｂｒ－Ｚ	：２－ブロモベンジルオキシカルボニル
Ｂｏｃ	・ｔ－ブトキシカルボニル
ＤＮＰ	：ジニトロフェノール
Ｔｒｔ	：トリチル
Ｂｕｍ	：ｔ－ブトキシメチル
Ｆｍｏｃ	．Ｎ－９－フルオレニルメトキシカルボニル
ＨＯＢｔ	．１－ヒドロキシベンズトリアゾール
ＨＯＯＢｔ	：３，４－ジヒドロ－３－ヒドロキシ－４－オキソ－１，２，３－ベンゾトリアジン
ＨＯＮＢ	１－ヒドロキシ－５－ノルボルネン－２，３－ジカルボジイミド
ＤＣＣ	．Ｎ，Ｎ’－ジシクロヘキシルカルボジイミド

【０１４０】

本願明細書の配列表の配列番号は、以下の配列を示す。

〔配列番号　１〕

ラットSLC-1をコードするcDNAのスクリーニングに使用した合成DNAを示す。

〔配列番号・２〕

ラットSLC-1をコードするcDNAのスクリーニングに使用した合成DNAを示す。

〔配列番号　３〕

ラットSLC-1の全アミノ酸配列を示す。

〔配列番号：４〕

5' 側にSal I認識配列が付加され、また3' 側にSpe I認識配列が付加されたラットSLC-1cDNAの全塩基配列を示す。

〔配列番号：５〕

ラットSLC-1発現CHO細胞の各クローンにおけるSLC-1mRNAの発現量を測定するために使用したリボプローブ（riboprobe）を示す。

〔配列番号：６〕

ヒトSLC-1をコードするcDNAを取得するために使用した合成DNAを示す。

〔配列番号：７〕

ヒトSLC-1をコードするcDNAを２本鎖にするために使用したプライマーを示す。

〔配列番号　８〕

ヒトSLC-1をコードするcDNA全塩基配列を示す。

〔配列番号：９〕

ヒトSLC-1の全アミノ酸配列を示す。

〔配列番号：１０〕

ヒトSLC-1(S)をコードするcDNAのスクリーニングに使用した合成DNAを示す。

〔配列番号・１１〕

ヒトSLC-1(S)をコードするcDNAのスクリーニングに使用した合成DNAを示す。

〔配列番号：１２〕

ヒトSLC-1(L)をコードするcDNAのスクリーニングに使用した合成DNAを示す。

〔配列番号　１３〕

ヒトSLC-1(L)をコードするcDNAのスクリーニングに使用した合成DNAを示す。

〔配列番号　１４〕

5' 側にSal I認識配列が付加され、また3' 側にSpe I認識配列が付加されたヒトSLC-1(S) cDNAの全塩基配列を示す。

〔配列番号　１５〕

5' 側にSal I認識配列が付加され、また3' 側にSpe I認識配列が付加されたヒトSLC-1(L) cDNAの全塩基配列を示す。

1285
1284

〔配列番号：１６〕

ヒトSLC-1(S) 発現CHO細胞およびヒトSLC-1(L) 発現CHO細胞の各クローンにおけるSLC-1mRNAの発現量を測定するために使用したリボプローブ（riboprobe）を示す。

【０１４１】

考例１－６で得られた配列番号　９で表される塩基配列をコードするDNAを含むプラスミドによる形質転換体 Escherichia coli DH10B/phSLC1L8は、平成１１年２月１日から通商産業省工業技術院生命工学工業技術研究所（ＮＩＢＨ）に寄託番号ＦＥＲＭ　ＢＰ－６６３２として、平成１１年１月２１日から財団法人・発酵研究所（ＩＦＯ）に寄託番号ＩＦＯ　１６２５４として寄託されている。

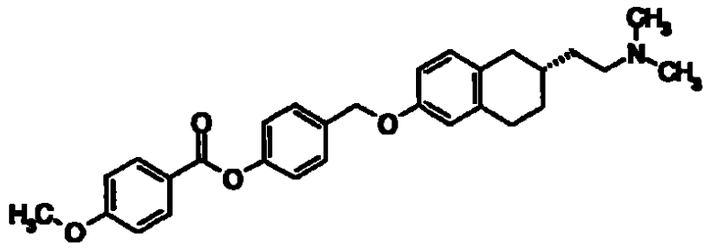
【０１４２】

【実施例】

考例１

2-(R)-[2-(N,N-ジメチルアミノ)エチル]-6-{4-[(4-メトキシフェニル)カルボニルオキシ]ベンジルオキシ}テトラリン

【化３０】



2-(R)-[2-(N,N-ジメチルアミノ)エチル]-6-ヒドロキシテトラリン(300 mg)、4-(ヒドロキシメチル)フェニル　4-メトキシベンゾエート(530 mg)、トリフェニルホスフィン(430 mg)のTHF溶液(6 ml)に、アゾジカルボン酸ジエチル(40%トルエン溶液，0 95 g)を氷冷下滴下した。反応液を室温で2時間撹拌後濃縮した。残さをアルミナカラムクロマトグラフィー(展開溶媒；ヘキサン～ヘキサン：酢酸エチル=10・1)で精製し、再結晶(酢酸エチル-ヘキサン)を経て、標題化合物(320 mg)を得た。

融点　111-114℃.

1286
1285

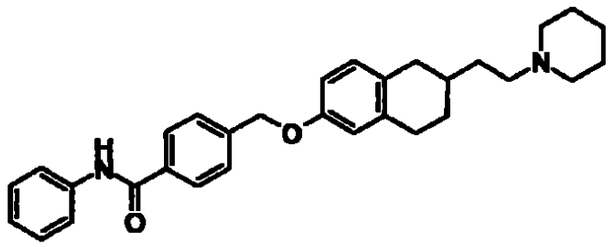
$[\alpha]_D^{20}$ = +44 4° (c = 0.502，メタノール)．

【０１４３】

考例２

N-フェニル-4-{[2-(2-ピペリジノエチル)-6-テトラリニル]オキシメチル}ベンズアミド

【化３１】



4-{[2-（2-ピペリジノエチル）-6-テトラリニル]オキシメチル}安息香酸(300 mg)のTHF懸濁液(3 ml)にトリエチルアミン(0 11 ml)を加え、塩化トリメチルアセチル(92 mg)のTHF溶液(0.5 ml)を氷冷下滴下し、30分間撹拌した。反応液を室温まで昇温し、1時間撹拌後、氷冷下、アニリン(85 mg)のTHF溶液(0.5 ml)を滴下し、1時間撹拌した。更に、反応液を室温で24時間撹拌後、飽和重曹水を加え、酢酸エチルとTHFの混合液で抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、乾燥後濃縮した。残さをTHF-メタノール-IPEより再結晶し，標題化合物(150 mg)を得た。

融点　183－185℃．

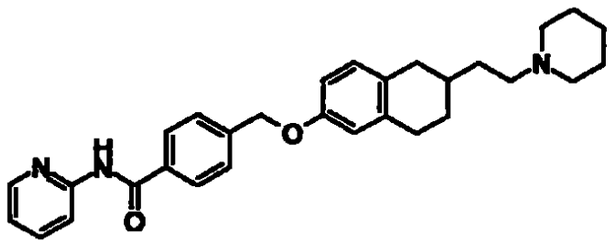
【０１４４】

参考例３

4-{[2-(2-ピペリジノエチル)-6-テトラリニル]オキシメチル}-N-(2-ピリジニル)ベンズアミド

1287
1286

【化３２】



4-{[2-（2-ピペリジノエチル）-6-テトラリニル]オキシメチル}安息香酸(300 mg)のTHF懸濁液(6 ml)にトリエチルアミン(0.11 ml)を加えた。得られる懸濁液に、塩化トリメチルアセチル(0.095 ml)を氷冷下滴下し、30分間撹拌した。反応液を室温まで昇温し、1時間撹拌後、2-アミノピリジン(110 mg)のTHF溶液(1.0 ml)を氷冷下滴下し、1時間撹拌した。さらに、反応液を室温で6時間、60℃で12時間撹拌し、6時間加熱還流した。反応液に飽和重曹水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、乾燥後濃縮した。残さをアルミナカラムクロマトグラフィー(展開溶媒；THF)で精製し、再結晶(酢酸エチル-IPE)を経て、標題化合物(30 mg)を得た。

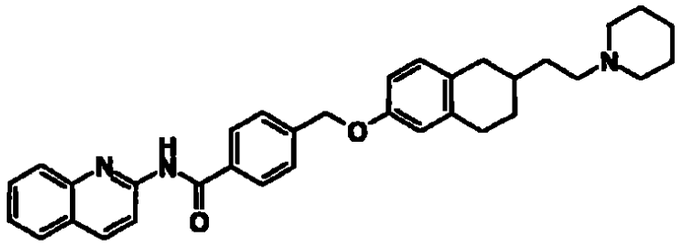
融点：　138-143℃．

【０１４５】

考例4

4-{[2-(2-ピペリジノエチル)-6-テトラリニル]オキシメチル}-N-(2-キノリニル)ベンズアミド

【化３３】



4-{[2-（2-ピペリジノエチル）-6-テトラリニル]オキシメチル}安息香酸(300 mg)のTHF懸濁液(6 ml)にトリエチルアミン(0 22 ml)を加え、塩化トリメチルアセチル(0.095 ml)を氷冷下滴下し、30分間撹拌した。反応液を室温まで昇温し、

1288
1287

1時間撹拌後、2-アミノキノリン(170 mg)のTHF溶液(1.0 ml)を氷冷下滴下し、室温で12時間撹拌した。反応液に飽和重曹水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、乾燥後濃縮した。残さをアルミナカラムクロマトグラフィー(展開溶媒；THF)で精製し、再結晶(酢酸エチル-ジイソプロピルエーテル)を経て、標題化合物(45 mg)を得た。

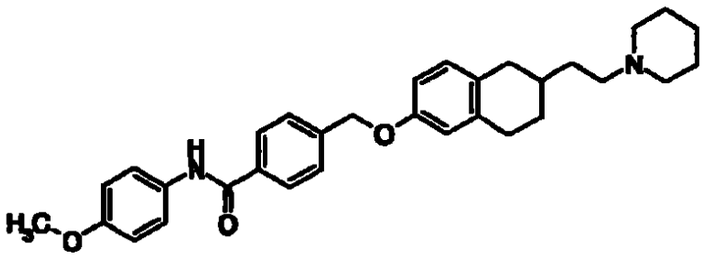
融点：135-138℃．

【０１４６】

考例５

N-(4-メトキシフェニル)-4-{[2-(2-ピペリジノエチル)-6-テトラリニル]オキシメチル}ベンズアミド

【化３４】



4-{[2-（2-ピペリジノエチル）-6-テトラリニル]オキシメチル}安息香酸(170 mg)、4-メトキシアニリン(53 mg)、HOBt(70 mg)およびDMAP(60 mg)のDMF溶液(2 ml)に、WSCD(0.11 ml)を室温で加え、12時間撹拌した。反応液に10%炭酸カリウム水溶液および水を加え、THFと酢酸エチルの混合液で抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、乾燥後濃縮した。残さをアルミナカラムクロマトグラフィー(展開溶媒；THF)で精製後、再結晶(THF-IPE)を経て、標題化合物(140 mg)を得た。

融点．193-196℃

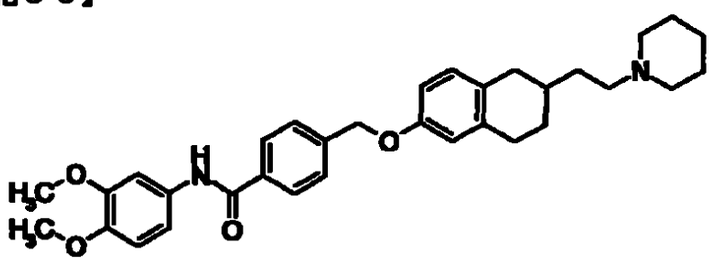
【０１４７】

考例６

N-(3,4-ジメトキシフェニル)-4-{[2-(2-ピペリジノエチル)-6-テトラリニル]オキシメチル}ベンズアミド

1289
1288

【化３５】



4-{[2-（2-ピペリジノエチル）-6-テトラリニル]オキシメチル}安息香酸(300 mg)、3,4-ジメトキシアニリン(120 mg)、HOBt(120 mg)およびDMAP(100 mg)のDMF溶液(3 ml)のに、WSCD(フリー体、０２ ml)を室温で加え、12時間撹拌した。反応液に10%炭酸カリウム水溶液を加え、生じた結晶をろ取し、結晶を水で洗浄後乾燥した。結晶をアルミナカラムクロマトグラフィー(展開溶媒；THF)で精製後、再結晶(THF-IPE)を経て、標題化合物(330 mg)を得た。

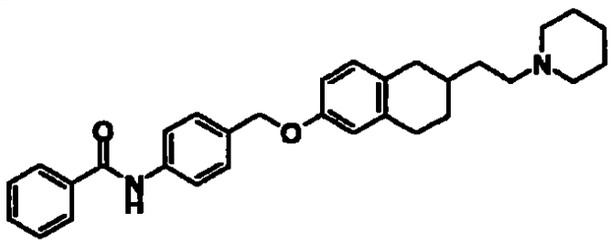
融点：　178-180℃

【０１４８】

考例７

6-[4-(ベンゾイルアミノ)ベンジルオキシ]-2-（2-ピペリジノエチル）テトラリン

【化３６】



6-ヒドロキシ-2-(2-ピペリジノエチル)テトラリン(500 mg)のDMF溶液(5 ml)に、水素化ナトリウム(60%油状，85 mg)を室温で加え、1時間撹拌した。反応液にN-[4-(ブロモメチル)フェニル]ベンズアミド(670 mg)を室温で加え、1時間撹拌した。反応液に水を加えて、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、乾燥後濃縮した。残さをアルミナカラムクロマトグラフィー(展開溶媒；THF)で精製後、再結晶(酢酸エチル)を経て、標題化合物(200 mg)を得た。

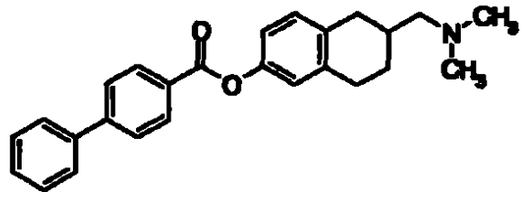
融点： 176-179℃．

【０１４９】

参考例８

2-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]-6-テトラリニル 4-ビフェニリルカルボキシレート

【化３７】



2-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]-6-ヒドロキシテトラリン(300 mg)のピリジン溶液(6 ml)に、4-ビフェニリルカルボン酸(580 mg)およびWSC(560 mg)を加え、室温で36時間撹拌した。反応液に飽和重曹水および水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、乾燥後濃縮した。残さをアルミナカラムクロマトグラフィー(展開溶媒；ヘキサン～ヘキサン：酢酸エチル=10：1)で精製後、再結晶(ヘキサン)を経て、標題化合物(300 mg)を得た。

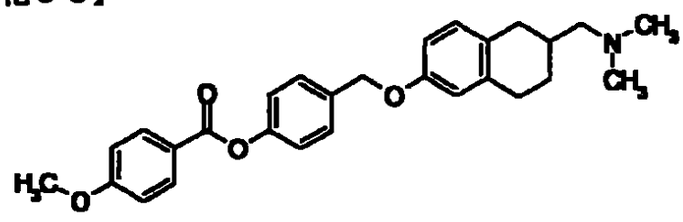
融点： 85-86℃．

【０１５０】

考例９

2-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]-6-{4-[(4-メトキシフェニル)カルボニルオキシ]ベンジルオキシ}テトラリン

【化３８】



2-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]-6-ヒドロキシテトラリン(150 mg)、4-(ヒドロキシメチル)フェニル 4-メトキシベンゾエート(570 mg)、トリフェニルホスフィン(574 mg)のTHF溶液(3 ml)に、アゾジカルボン酸ジエチル(40%トルエン溶

1291
1290

液，950 mg)を室温で滴下し、3時間撹拌した。反応液を濃縮し、残さをアルミナカラムクロマトグラフィー(展開溶媒；ヘキサン～ヘキサン．酢酸エチル=6：1)で精製し、再結晶(酢酸エチル-ヘキサン)を経て、標題化合物(175 mg)を得た。

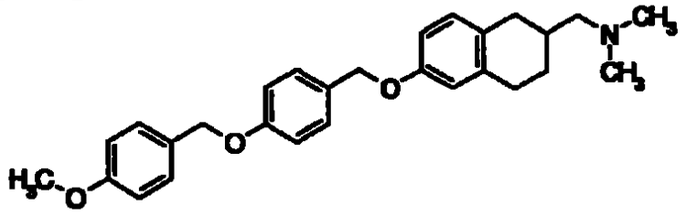
融点： 119-121℃

【０１５１】

考例１０

2-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]-6-{4-[(4-メトキシベンジル)オキシ]ベンジルオキシ}テトラリン

【化３９】



2-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]-6-ヒドロキシテトラリン(300 mg)、4-[(4-メトキシベンジル)オキシ]ベンジルアルコール(1 07 g)、トリフェニルホスフィン(1.15 g)のTHF溶液(6 ml)に、アゾジカルボン酸ジエチル(40%トルエン溶液，1 .91 g)を室温下滴下し12時間撹拌した。反応液を濃縮し、残さをアルミナカラムクロマトグラフィー(展開溶媒；ヘキサン～ヘキサン：酢酸エチル=10・1)で精製し、再結晶(酢酸エチル-ヘキサン)を経て、標題化合物(260 mg)を得た。

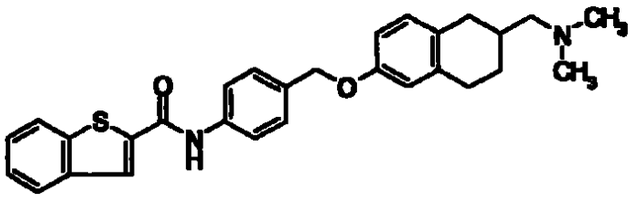
融点： 106-111℃．

【０１５２】

考例１１

6-{4-[(1-ベンゾチオフェン-2-イル)カルボニルアミノ]ベンジルオキシ}-2-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]テトラリン

【化４０】



1291

1-ベンゾチオフェン-2-カルボン酸(230 mg)のTHF溶液(4 ml)にDMFを1滴加え、オキサリルクロリド(0.23 ml)を氷冷下加え、室温で30分間撹拌した。反応液を濃縮後THF(1 ml)に溶解し、6-(4-アミノベンジルオキシ)-2-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]テトラリン(300 mg)のピリジン溶液(6 ml)に氷冷下滴下し、15分間撹拌した。更に、反応液を室温で15分間撹拌後、10%炭酸カリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、乾燥後濃縮した。残さをアルミナカラムクロマトグラフィー(展開溶媒，酢酸エチル)で精製し、再結晶(THF-IPE)を経て、標題化合物(250 mg)を得た。

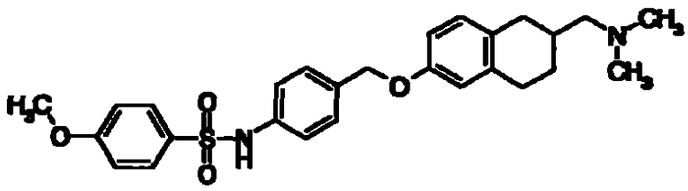
融点： 165-169℃

【０１５３】

考例１２

2-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]-6-{4-[(4-メトキシフェニル)スルホニルアミノ]ベンジルオキシ}テトラリン

【化４１】



6-[(4-アミノベンジル)オキシ]-2-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]テトラリン(300 mg)のピリジン溶液(6 ml)に塩化4-メトキシベンゼンスルホニル(270 mg)のTHF溶液(1 ml)を氷冷下滴下し、15分間撹拌した。更に、反応液を室温で、15分間撹拌後、10%炭酸カリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、乾燥後濃縮した。残さをアルミナカラムクロマトグラフィー(展開溶媒：酢酸エチル)で精製し、再結晶(酢酸エチル-IPE)を経て、標題化合物(260 mg)を得た。

融点． 137-140℃

【０１５４】

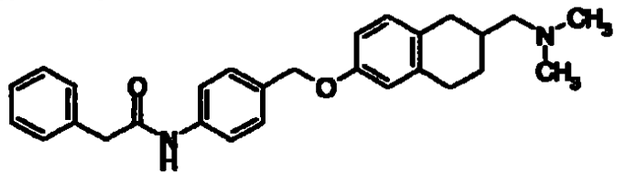
考例１３

6-[4-(ベンジルカルボニルアミノ)ベンジルオキシ]-2-[(N,N-ジメチルアミノ)

1293
1292

メチル]テトラリン

【化４２】



6-[(4-アミノベンジル)オキシ]-2-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]テトラリン(300 mg)のピリジン溶液(6 ml)に塩化フェニルアセチル(200 mg)のTHF溶液(1 ml)を氷冷下滴下し、15分間撹拌した。更に、反応液を室温で、15分間撹拌後、飽和重曹水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、乾燥後濃縮した。残さをアルミナカラムクロマトグラフィー(展開溶媒；ヘキサン～ヘキサン　酢酸エチル=2：1)で精製後、再結晶(酢酸エチル-ヘキサン)を経て、標題化合物(175 mg)を得た。

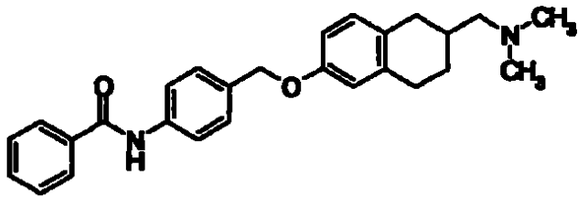
融点　130-135℃

【０１５５】

考例１４

6-[4-(ベンゾイルアミノ)ベンジルオキシ]-2-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]テトラリン

【化４３】



6-[(4-アミノベンジル)オキシ]-2-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]テトラリン(300 mg)のピリジン溶液(6 ml)に塩化ベンゾイル(0.14 ml)を氷冷下滴下し、室温で30分間撹拌した。反応液に10%炭酸カリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、乾燥後濃縮した。残さをアルミナカラムクロマトグラフィー(展開溶媒，酢酸エチル)で精製後、再結晶(THF-IPE)を経て、標題化合　(240 mg)を得た。

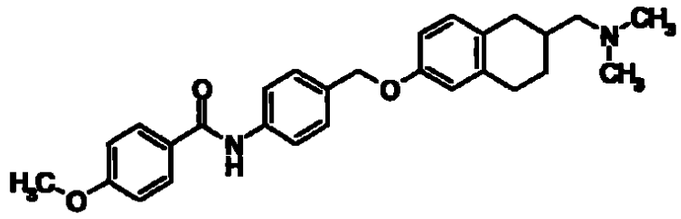
融点：　128-133℃

【０１５６】

考例１５

2-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]-6-{4-[(4-メトキシベンゾイル)アミノ]ベンジルオキシ}テトラリン

【化４４】



6-[(4-アミノベンジル)オキシ]-2-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]テトラリン(300 mg)のピリジン溶液(6 ml)に塩化p-アニソイル(0.20 ml)を氷冷下滴下し、室温で30分間撹拌した。反応液に10%炭酸カリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、乾燥後濃縮した。残さをアルミナカラムクロマトグラフィー(展開溶媒；酢酸エチル)で精製後、再結晶(THF-IPE)を経て、標題化合物(300 mg)を得た。

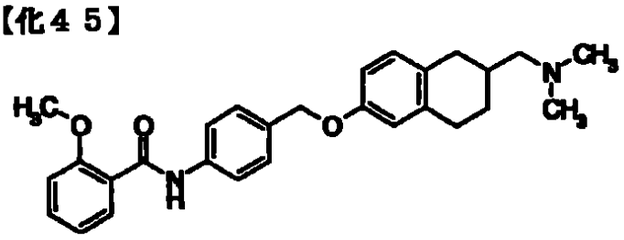
融点：　155-159℃．

【０１５７】

考例１６

2-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]-6-{4-[(2-メトキシベンゾイル)アミノ]ベンジルオキシ}テトラリン

【化４５】



6-[(4-アミノベンジル)オキシ]-2-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]テトラリン(200 mg)のピリジン溶液(4 ml)に、o-アニソイルクロリド(0.15 ml)を氷冷下滴下し、室温で30分間撹拌した。反応液に10%炭酸カリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、乾燥後濃縮した。残さをアル

1295
1294

ミナカラムクロマトグラフィー(展開溶媒；THF)で精製後、再結晶(酢酸エチル-ヘキサン)を経て、標題化合物(200 mg)を得た。

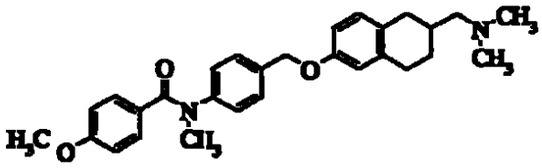
融点: 106-108℃.

【０１５８】

参考例１７

6-{4-[N-(4-メトキシベンゾイル)-N-メチルアミノ]ベンジルオキシ}-2-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]テトラリン

【化４６】



2-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]-6-ヒドロキシテトラリン(150 mg)、N-[4-(ヒドロキシメチル)フェニル]-4-メトキシ-N-メチルベンズアミド(600 mg)、トリフェニルホスフィン(570 mg)のTHF溶液(3 ml)に、アゾジカルボン酸ジエチル(40%トルエン溶液，960 mg)を室温下滴下し、12時間撹拌した。反応液を濃縮し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒；ヘキサン～酢酸エチル～酢酸エチル．メタノール=1：2)で精製した後 アルミナカラムクロマトグラフィー(展開溶媒；ヘキサン～ヘキサン　酢酸エチル=2：1)で精製し、標題化合物(185 mg)を得た。

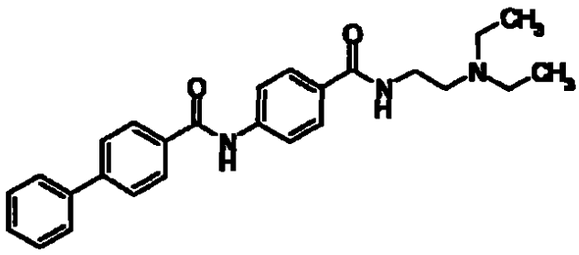
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ:1.20-1.50(1H, m), 1.80-2.46(5H, m), 2.25(6H, s), 2.68-2 86(3H, m), 3.47(3H, s), 3 74(3H, s), 4.95(2H, s), 6 52-6.76(4H, m), 6.84-7.14(3H, m), 7.22-7 38(4H, m).

【０１５９】

考例１８

N-[4-({[2-(ジエチルアミノ)エチル]アミノ}カルボニル)フェニル] 4-ビフェニリルカルボキサミド

【化４７】



４-ビフェニリルカルボン酸（0.879g）のTHF（15ml）溶液に氷冷下、オキサリルクロリド（0 46m l）およびＤＭＦ（１滴）を加えた。反応液を室温で30分間撹拌後濃縮した。残さをTHF（10ml）に溶解し、プロカインアミド塩酸塩（1.078g）とトリエチルアミン（1.4ml）のTHF（20ml）懸濁液に０℃で滴下した。０℃で30分間撹拌後、反応液に10％炭酸カリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、乾燥後、濃縮した。残さをメタノールから再結晶し、標題化合物（1.147g）を得た。

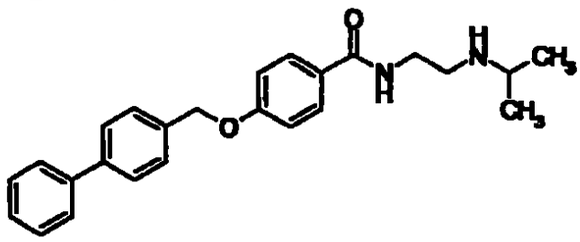
融点：237－240℃（分解）.

【０１６０】

考例１９

4-(4-ビフェニリル)メトキシ)-N-[2-(イソプロピルアミノ)エチル]ベンズアミド

【化４８】



4-(4-ビフェニリルメトキシ)安息香酸(1 007g)のTHF(30 ml)およびアセトニトリル（30 ml)の混合溶液にWSC(0.708 g)、HOBt(0.521g)、N-イソプロピルエチレンジアミン(0 353g)およびトリエチルアミン(1 ml)を加えた。室温で18時間撹拌後、反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を10％炭酸カリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄し、乾燥後濃縮した。残さをエタノールから再結晶し

て、標題化合物(0 806 g)を得た。

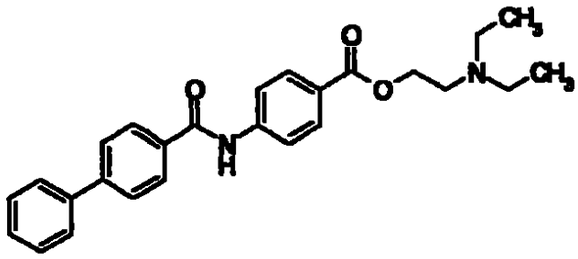
融点　150-154℃.

【０１６１】

参考例２０

2-(N,Ｎ－ジエチルアミノ)エチル 4-[(4-ビフェニリル) カルボニルアミノ] ベンゾエート

【化４９】



4-ビフェニリルカルボン酸（1.091g）のTHF（15ml）溶液に氷冷下、オキサリルクロリド（0.39ｍｌ）およびＤＭＦ（１滴）を加えた。反応液を室温で30分間撹拌後濃縮した。残さをTHF（10ml）に溶解し、プロカイン塩酸塩（1 091g）とトリエチルアミン（0.67ml）のTHF（30ml）懸濁液に０℃で滴下した。０℃で30分間撹拌後、反応液に10％炭酸カリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、乾燥後、濃縮した。残さを酢酸エチル/ヘキサンから再結晶し、標題化合物（0.728g）を得た。

融点：146－149℃

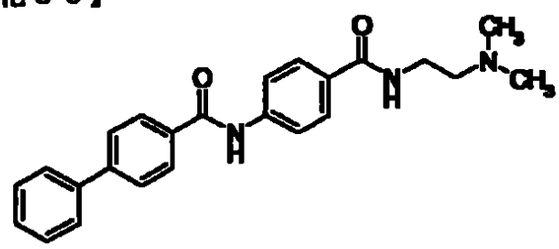
【０１６２】

参考例２１

N-[4-({[2-(ジメチルアミノ)エチル]アミノ}カルボニル)フェニル] 4-ビフェニリルカルボキサミド

1298
1297

【化５０】



4-(4-ビフェニリルカルボニルアミノ)安息香酸(0.323g)のTHF(15 ml)およびアセトニトリル (15 ml)の混合溶液にWSC(0 248 g)、HOBt(0 156g)、N,N-ジメチルエチレンジアミン(0.097g)およびトリエチルアミン(0.21 ml)を加えた。室温で18時間撹拌後、反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を10%炭酸カリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄し、乾燥後濃縮した。残さをメタノール/ジエチルエーテルから再結晶して、標題化合物(0 100 g)を得た。

融点：261－264℃（分解）

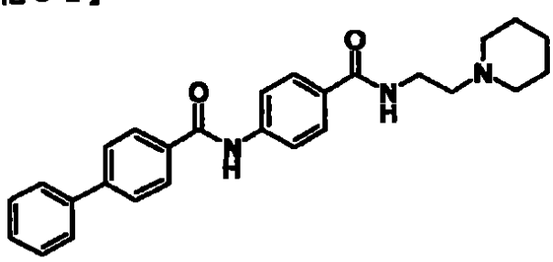
【０１６３】

以下の参考例２２ないし２５に記載の化合物は、参考例２１と同様にして製造した。

考例２２

N-[4-{[2-(ピペリジノエチル)アミノ]カルボニル}フェニル] 4-ビフェニルカルボキサミド

【化５１】



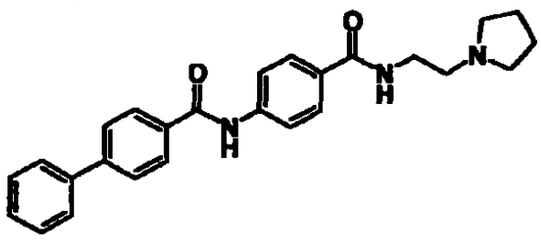
融点，247－252℃（分解）

考例２３

N-[4-{[2-(１－ピロリジニル)エチル]アミノ}カルボニル}フェニル] 4-ビフェニルカルボキサミド

1299
1298

【化５２】



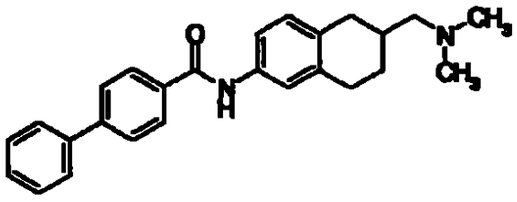
融点：241－245℃（分解）

【０１６４】

考例２４

N－[2－(N,N－ジメチルアミノ)メチル－6－テトラリニル]－4－ビフェニルカルボキサミド

【化５３】

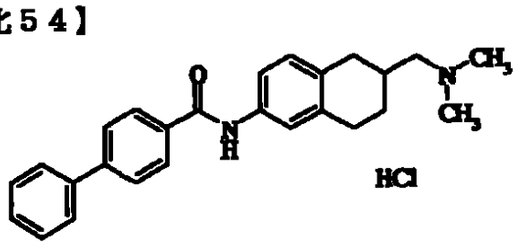


融点：164－166℃

考例２５

N－[2－(N,N－ジメチルアミノ)メチル－6－テトラリニル]－4－ビフェニルカルボキサミド　塩酸塩

【化５４】



融点：>250℃

^{1}H-NMR.δ:1.24-1 54 (1H,m), 1.84-2 10 (2H, m), 2.20-2 50 (3H, m), 2.26 (6H, s), 2 79-3 01 (3H, m), 7 10 (1H, d, J=8Hz), 7 28-7 54 (5H, m), 7 60-7 82 (5H, m), 7 94 (2H, d, J=8Hz)

1300
1299

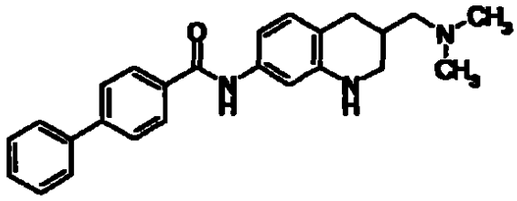
IR(KBr)　3028, 2910, 2640, 1658, 1538, 1417, 746, 701 cm^{-1}

【０１６５】

考例２６

N-{3-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]-1,2,3,4-テトラヒドロ-7-キノリニル}-4-ビフェニリルカルボキサミド

【化５５】



4-ビフェニリルカルボン酸(145 mg)のTHF溶液(3 ml)にDMFを1滴加え、氷冷下オキサリルクロリド(0.1 ml)を滴下し、室温で30分間撹拌した。反応液を濃縮後THF(1 ml)に溶解し、7-アミノ-3-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン(150 mg)のピリジン溶液(1 5 ml)に氷冷下滴下し、30分間撹拌した。反応液を室温に昇温した後、10%炭酸カリウム水溶液を加え、THFと酢酸エチルの混合液で抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、乾燥後濃縮した。残さをTHF-IPEより再結晶し、標題化合物(180 mg)を得た。

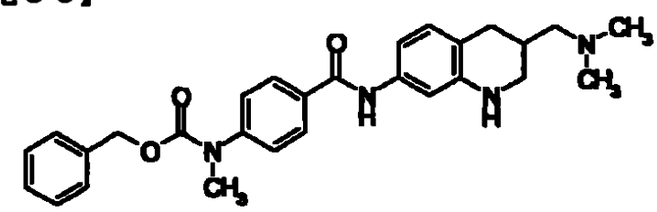
融点　206-211℃

【０１６６】

考例２７

4-{N-[(ベンジルオキシ)カルボニル]-N-メチルアミノ}-N-{3-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]-1,2,3,4-テトラヒドロ-7-キノリニル}ベンズアミド

【化５６】



4-{N-[(ベンジルオキシ)カルボニル]-N-メチルアミノ}安息香酸(210 mg)のTHF溶液(2 ml)にDMFを1滴加え、氷冷下オキサリルクロリド(0 1 ml)を滴下し、室温

1301
1300

で30分間撹拌した。反応液を濃縮後THF(1 ml)に溶解し、7-アミノ-3-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン(150 mg)のピリジン溶液(15 ml)に氷冷下滴下し、30分間撹拌した。反応液を室温に昇温した後、10%炭酸カリウム水溶液を加え、THFと酢酸エチルの混合液で抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、乾燥後濃縮した。残さをTHF-IPEより再結晶し、標題化合物(220 mg)を得た。

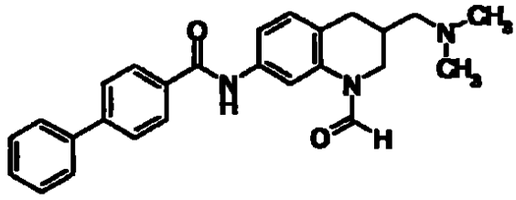
融点：　167-172℃.

【０１６７】

参考例２８

N-{3-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]-1-ホルミル-1,2,3,4-テトラヒドロ-7-キノリニル}-4-ビフェニリルカルボキサミド

【化５７】



ギ酸(1 ml)に無水酢酸(0 1 ml)を加え、55℃で2時間撹拌した。反応液に、N-{3-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]-1,2,3,4-テトラヒドロ-7-キノリニル}-4-ビフェニリルカルボキサミド(80 mg)を氷冷下加え、室温で72間撹拌した。反応液に10%炭酸カリウム水溶液を加えてアルカリ性とし、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、乾燥後濃縮した。残さをTHF-IPEより再結晶し、標題化合物(80 mg)を得た。

融点：　134-138℃

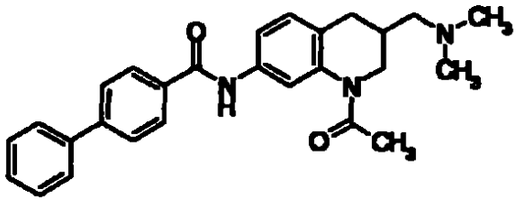
【０１６８】

考例２９

N-{1-アセチル-3-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]-1,2,3,4-テトラヒドロ-7-キノリニル}-4-ビフェニリルカルボキサミド

1302
1301

【化５８】



N-{3-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]-1,2,3,4-テトラヒドロ-7-キノリニル}-4-ビフェニリルカルボキサミド(80 mg)のピリジン溶液(1 ml)に、塩化アセチル(0 02 ml)を氷冷下加え、15分間撹拌後、室温で15分間撹拌した。反応液に10%炭酸カリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、乾燥後濃縮した。残さをTHF-IPEより再結晶し、標題化合物(64 mg)を得た。

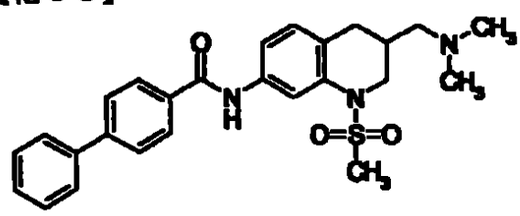
融点: 167-173℃

【０１６９】

考例３０

N-{3-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]-1-メチルスルホニル-1,2,3,4-テトラヒドロ-7-キノリニル}-4-ビフェニリルカルボキサミド

【化５９】



N-{3-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]-1,2,3,4-テトラヒドロ-7-キノリニル}-4-ビフェニリルカルボキサミド(80 mg)のピリジン溶液(1 ml)に、塩化メタンスルホニル(0 02 ml)を氷冷下加え、室温で1時間撹拌した。更に、反応液に塩化メタンスルホニル(0.02 ml)を氷冷下加え、室温で12時間撹拌した。反応液に10%炭酸カリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、乾燥後濃縮した。残さをTHF-IPEより再結晶し、標題化合物(64 mg)を得た。

融点 184-188℃

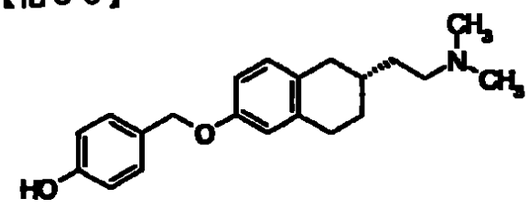
【０１７０】

考例３１

1303
1302

2-(R)-[2-(N,N-ジメチルアミノ)エチル]-6-(4-ヒドロキシフェニル)メトキシテトラリン

【化６０】



水素化リチウムアルミニウム(60 mg)のTHF懸濁液(4 ml)に、氷冷下、2-(R)-[2-(N,N-ジメチルアミノ)エチル]-6-[4-(4-メトキシフェニルカルボニルオキシ)フェニルメトキシ]テトラリン(330 mg)のTHF溶液(2 ml)を滴下した。反応液に1N水酸化ナトリウム水溶液を加えて塩基性とし、沈殿物をセライトろ過して除いた。ろ液を濃縮し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒；酢酸エチル～メタノール)で精製し、再結晶(酢酸エチル-ヘキサン)を経て、標題化合物(70 mg)を得た。

融点： 132-135℃

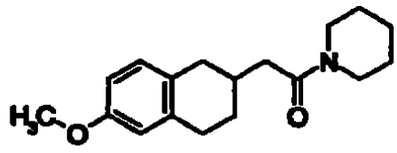
$[\alpha]_D^{20}$ = +56.9° (c = 0.505，メタノール)

【０１７１】

参考例３２

2-(6-メトキシ-2-テトラリニル)-1-ピペリジノ-1-エタノン

【化６１】



2-(6-メトキシ-2-テトラリニル)酢酸(8 8 g)をTHF(150 ml)とアセトニトリル(50 ml)の混合液に溶解し、ピペリジン(5 2 g)、WSC(12 g)、HOBt(6 0 g)およびトリエチルアミン(17 ml)を加え、室温で12時間撹拌した。反応液に水を加えて、酢酸エチルで抽出し、有機層を1N塩酸、水、飽和重曹水、水、飽和食塩水で洗浄し、乾燥後濃縮した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒，酢酸エチル)で精製し、標題化合物(10 3 g)を得た。ヘキサンより再結晶した

1304
1803

結晶は以下の融点を示した。

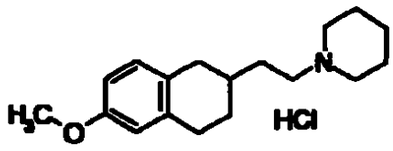
融点：　59-61℃．

【０１７２】

参考例３３

6-メトキシ-2-(2-ピペリジノエチル)テトラリン 塩酸塩

【化６２】



水素化リチウムアルミニウム(1.94 g)のTHF懸濁液(100 ml)に、2-(6-メトキシ-2-テトラリニル)-1-ピペリジノ-1-エタノン(9.80 g)のTHF溶液(50 ml)を氷冷下滴下した。反応液を30分間かけて60℃まで昇温し、30分間撹拌した。反応液を室温まで冷却後、1N水酸化ナトリウム水溶液を加えて塩基性とし、沈殿物をセライトろ過して除いた。ろ液を濃縮し、残さを塩酸塩とし、エタノール-IPEより再結晶し、標題化合物(9.80 g)を得た。

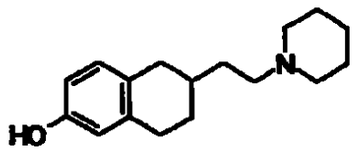
融点：　189-191℃．

【０１７３】

考例３４

6-ヒドロキシ-2-(2-ピペリジノエチル)テトラリン

【化６３】



48%臭化水素酸(50 ml)に6-メトキシ-2-(2-ピペリジノエチル)テトラリン 塩酸塩(９３ g)を加え、4時間加熱還流した。反応液を減圧下濃縮後、残さに飽和重曹水を加えて、水層をアルカリ性とし、水層をTHFと酢酸エチルの混合液で抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、乾燥後濃縮した。生じた結晶をIPEで洗浄し、標題化合物(５８ g)を得た。

融点　154-157℃

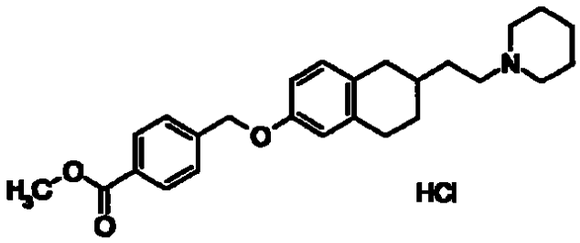
1305
1304

【０１７４】

考例３５

4-{[2-（2-ピペリジノエチル）-6-テトラリニル]オキシメチル}安息香酸メチル　塩酸塩

【化６４】



6-ヒドロキシ-2-(2-ピペリジノエチル)テトラリン(1.50 g)、4-(ヒドロキシメチル)安息香酸メチル(1 44 g)、トリフェニルホスフィン(2 60 g)のTHF溶液(15 ml)に、アゾジカルボン酸ジエチル(40%トルエン溶液，5.10 g)を室温で滴下し、12時間撹拌後、濃縮した。残さをアルミナカラムクロマトグラフィー(展開溶媒；ヘキサン～ヘキサン：酢酸エチル=15・1)で精製後、塩酸塩とし、再結晶(メタノール-IPE)を経て、標題化合物(1 36 g)を得た。

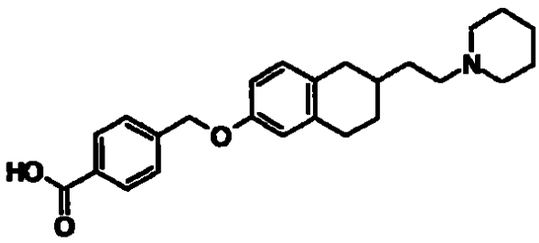
融点・　190-193℃．

【０１７５】

考例３６

4-{[2-(2-ピペリジノエチル)-6-テトラリニル]オキシメチル}安息香酸

【化６５】



4-{[2-（2-ピペリジノエチル）-6-テトラリニル]オキシメチル}安息香酸メチル　塩酸塩(1.06 g)のメタノール溶液(20 ml)に、3N水酸化ナトリウム水溶液(1 8 ml)を加え、6時間加熱還流した。反応液を濃縮後、水を加え、さらに1N塩酸を加え、液性を約pH=7とした。生じた結晶をろ取し、標題化合物(0 93 g)を得た。

1306
1305

エタノールより再結晶した結晶は以下の融点を示した。

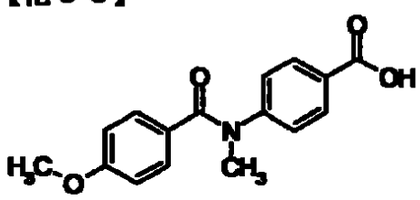
融点：　105-108℃．

【０１７６】

参考例３７

4-[N-(4-メトキシベンゾイル)-N-メチルアミノ]安息香酸

【化６６】



4-(メチルアミノ)安息香酸(5.0 g)のTHF溶液(50 ml)に炭酸ナトリウム(23 g)の水溶液(50 ml)を加え、p-アニソイルクロリド(5.6 g)を氷冷下滴下し、15分間撹拌後、室温で30分間撹拌した。反応液に氷冷下濃塩酸を加えて水層を酸性とし、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、乾燥後濃縮した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒，ヘキサン～ヘキサン：酢酸エチル=1　2)で精製後、再結晶(酢酸エチル-ヘキサン)を経て、標題化合物(４８ g)を得た。

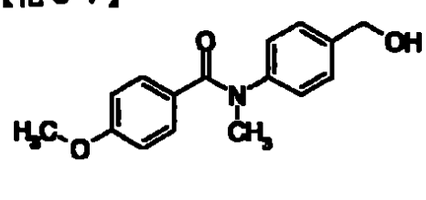
融点　157-160℃．

【０１７７】

考例３８

N-[4-(ヒドロキシメチル)フェニル]-4-メトキシ-N-メチルベンズアミド

【化６７】



4-[N-(4-メトキシベンゾイル)-N-メチルアミノ]安息香酸(1 14 g)のTHF溶液(10 ml)にボランのTHF溶液(1M，16 ml)を氷冷下滴下し、15分間撹拌後、室温で1時間撹拌した。反応液に水を加えた後、1N塩酸を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和重曹水、飽和食塩水で洗浄し、乾燥後濃縮した。残さをシリカゲ

1307
1306

ルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒；ヘキサン～ヘキサン．酢酸エチル=1：2)で精製後、再結晶(酢酸エチル-ヘキサン)を経て、標題化合物(770 mg)を得た。

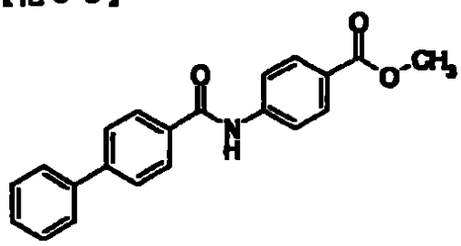
融点　85-90℃

【０１７８】

参考例３９

4-(4-ビフェニリルカルボニルアミノ)安息香酸メチル

【化６８】



４-ビフェニリルカルボン酸（2.184g）のTHF（30ml）溶液に氷冷下、オキサリルクロリド（1.2ｍｌ）およびＤＭＦ（0 04ml）を加えた。反応液を室温で30分間撹拌後濃縮した。残さをTHF（15ml）に溶かし、４-アミノ安息香酸メチル（1.512g）とトリエチルアミン（2.1ml）のTHF（30ml）溶液に０℃で滴下した。０℃で30分間撹拌後、反応液に10％クエン酸水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、乾燥後、濃縮した。得られた粗結晶をジエチルエーテルで洗浄し、標題化合物（2.179g）を得た。

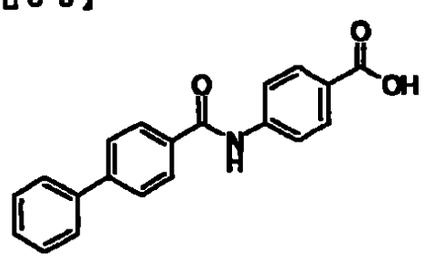
融点　247－251℃

【０１７９】

参考例４０

4-(4-ビフェニリルカルボニルアミノ)安息香酸

【化６９】



1308
1307

4-(4-ビフェニリルカルボニルアミノ)安息香酸メチル（1.998g）のTHF（60ml）およびメタノール（20ml）の混合溶液に1N水酸化ナトリウム水溶液（8ml）を加え、室温で18時間撹拌した。反応液に1N塩酸（10ml）を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、乾燥後、濃縮した。得られた粗結晶をジエチルエーテルで洗浄し、標題化合物（1 760g）を得た。

融点：＞３２０℃

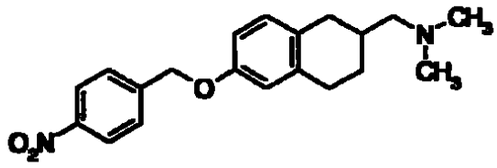
^{1}HNMR(ＤＭＳＯ－d_6)；δ 7.37-7.57 (3H,m), 7.77 (2H,d), 7.85 (2H,d), 7.95 (4H,s), 8.08 (2H,d), 10.56 (1H,s)

【０１８０】

考例４１

2-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]-6-(4-ニトロベンジルオキシ)テトラリン

【化７０】



2-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]-6-ヒドロキシテトラリン(1.5 g)、4-ニトロベンジルアルコール(3 35 g)、トリフェニルホスフィン(5.74 g)のTHF溶液(15 ml)に、アゾジカルボン酸ジエチル(40%トルエン溶液，9.53 g)を室温で滴下し、24時間撹拌した。反応液を濃縮し、残さをアルミナカラムクロマトグラフィー(展開溶媒；ヘキサン～ヘキサン：酢酸エチル=8　1)で精製し、再結晶(酢酸エチル-ヘキサン)を経て、標題化合物(1 29 g)を得た。

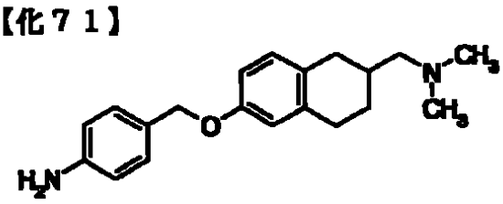
融点　83-89℃

【０１８１】

参考例４２

6-(4-アミノベンジルオキシ)-2-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]テトラリン

【化７１】



1309
1308

2-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]-6-(4-ニトロベンジルオキシ)テトラリン(1.91 g)のTHF溶液(12 ml)に、氷冷下酢酸(6 ml)を加えた後、亜鉛粉末(3.67 g)を加え、6時間撹拌した。反応液をろ過し、ろ液を濃縮した。残さに10%炭酸カリウム水溶液および酢酸エチルを加え、析出物をセライトろ過して除き、ろ液を酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、乾燥濃縮した。残さをアルミナカラムクロマトグラフィー(展開溶媒，ヘキサン～ヘキサン：酢酸エチル=4：1)で精製し、標題化合物(1.05 g)を得た。

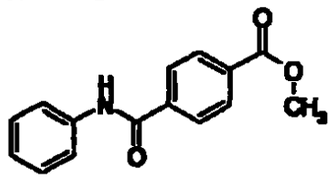
非晶状粉末. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 1 18-1.50(1H, m), 1.70-2.50(5H, m), 2.24(6H, s), 2.72-2 86(3H, m), 3.68(2H, brs), 4.88(2H, s), 6.58-6.82(4H, m), 6.99(1H, s), 7 14-7 30(2H, m).

【０１８２】

考例４３

4－アニリノカルボニル安息香酸メチル

【化７２】



4－メトキシカルボニル安息香酸(540 mg)、アニリン(0.27 ml)、WSC(863 mg)、およびトリエチルアミン(0 84 ml)をTHF(20 ml)に加えた。反応液を室温で20時間撹拌後、水にあけ、酢酸エチルーTHF(1 1)で抽出した。有機層を水、飽和重曹水および飽和食塩水で洗浄し、乾燥後、濃縮した。得られた粗結晶を酢酸エチルーヘキサンで再結晶し、標題化合物(659 mg)を得た。

融点 189－190 ℃

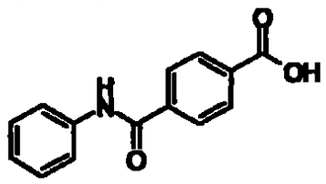
【０１８３】

参考例４４

4－アニリノカルボニル安息香酸

1310
1309

【化７３】



4－アニリノカルボニル安息香酸メチル(511 mg)のメタノール(16 ml)－THF(6 ml)溶液に、8 mol 水酸化ナトリウム水溶液(8 ml)を加え、室温で1時間撹拌した。反応溶液に1 mol 塩酸を加え、pH=5にした後、酢酸エチル－THF(1 1)で抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、乾燥後、濃縮して得られた残さをヘキサンで洗浄し、標題化合物(480 mg)を得た。

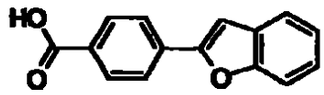
融点：305－307 ℃．

【０１８４】

考例４５

4－(2－ベンゾ[b]フラニル)安息香酸

【化７４】



4－ブロモ安息香酸エチル(2.3 g)のトルエン(40 ml)－エタノール(10 ml)溶液に、ベンゾフラニル－2－ボロン酸(2 1 g)、テトラトリフェニルホスフィンパラジウム(200 mg)、および2M 炭酸ナトリウム水溶液を加え、アルゴン雰囲気下、80 ℃で5時間還流させた。反応液を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、乾燥後、濃縮した。得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製した（展開溶媒，酢酸エチル．ヘキサン＝1　4）。精製物を濃縮後、メタノール(10 ml)－THF(10 ml)に溶解した。得られる溶液に、室温で、8 mol 水酸化ナトリウム水溶液(8 ml)を加え、2時間撹拌した。反応溶液に1 mol 塩酸を加えて酸性にした後、酢酸エチル－THF(1 1)で抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、乾燥後、濃縮した。得られた残さをヘキサンで洗浄し、標題化合物(2 272 g)を得た。

融点・292－294 ℃

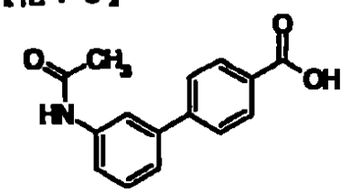
1311
1310

【０１８５】

考例４６

３'－アセチルアミノ－４－ビフェニリルカルボン酸

【化７５】



考例４５と同様にして標題化合物を製造した。

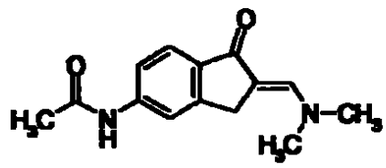
融点：300－301 ℃

【０１８６】

参考例４７

N-[2-[(E)-(ジメチルアミノ)メチリデン]-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル]アセトアミド

【化７６】



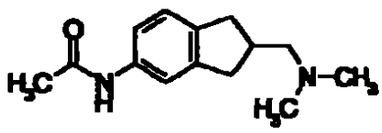
5-アセトアミド-1-インダノン（2 5g, 13 2mmol）にジメチルホルムアミドジメチルアセタールを加え、１００℃で３．５時間攪拌した後、室温にまで冷却した。析出した粗生成物を集め酢酸エチルで洗浄して、表題化合物（2 73g）を得た。

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ：2.08 (3H, s), 3.13 (6H, s), 3.87 (2H, s), 7 31 (1H, s), 7 52 (2H, m), 7 86 (1H, s), 10.16 (1H, s)

考例４８

N-[2-[(ジメチルアミノ)メチル]-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル]アセトアミド

【化７７】



考例４７で得たN-[2-[(E)-(ジメチルアミノ)メチリデン]-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル]アセトアミド（2.70g，12.3mmol）と10% パラジウム－炭素（0.3g）を、メタノール（60ml）と酢酸（6ml）混合溶液に加え、水素雰囲気下において４０℃で１日間撹拌した後、触媒をろ過し、ろ液を減圧下留去した。反応液に１規定塩酸（15ml）を加え、酢酸エチルで洗浄した後、炭酸カリウムを加えて酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。得られた残査をアルミナカラムクロマトグラフィー（展開溶媒，酢酸エチル）により精製して、表題化合物（48.9mg）を得た。

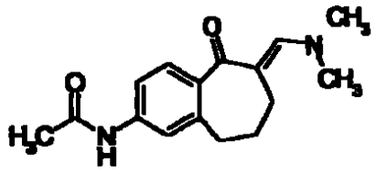
^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ：2.15 (3H, s), 2 25 (6H, s), 2.28 (2H, m), 2.61 (3H, m), 3 02 (2H, m), 7.11 (2H, m), 7.26 (1H, s), 7.39 (1H, s).

【０１８７】

参考例４９

N-[6-[(E)-(ジメチルアミノ)メチリデン]-5-オキソ-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-2-イル]アセトアミド

【化７８】



N-(5-オキソ-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-2-イル)アセトアミドを用いて、参考例４７と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ：1.78-1.90 (2H, m), 2 17 (3H, s), 2 34 (2H, t, J = 6.6 Hz), 2 74 (2H, t, J = 6 8 Hz), 3 11 (6H, s), 7 21 (1H, d, J = 8 1 Hz),

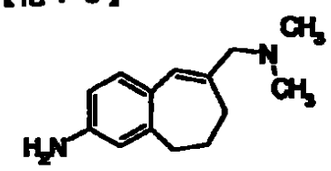
7.48-7.63 (3H, m), 7.73 (1H, s).

融点： 177-180℃ （結晶化溶媒：酢酸エチルージエチルエーテル）

考例５０

8-[(ジメチルアミノ)メチル]-6,7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-3-アミン

【化７９】



参考例４９で得たN-[6-[(E)-(ジメチルアミノ)メチリデン]-5-オキソ-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-2-イル]アセトアミドを用いて、実施例４１の２）と同様の操作を行うことにより、表題化合物を油状物として得た。

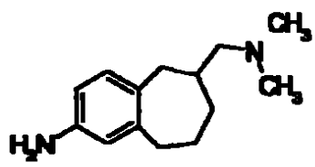
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.90-2 01 (2H, m), 2.22 (6H, s), 2 35 (2H, t, J = 6.3 Hz), 2.72 (2H, t, J = 5 4 Hz), 2 91 (2H, s), 3 7 (2H, br, NH_2), 6 28 (1H, s), 6.40-6.50 (2H, m), 6 94 (1H, d, J = 7.8 Hz).

【０１８８】

参考例５１

6-[(ジメチルアミノ)メチル]-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-2-アミン

【化８０】



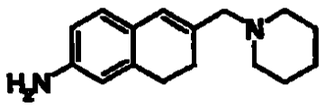
参考例５０で得た8-[(ジメチルアミノ)メチル]-6,7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-3-アミンを用いて、参考例４８と同様の操作を行うことにより、表題化合物を油状物として得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 1 30-1.63 (3H, m), 1 65-2 22 (10H, m), 2 44-2 80 (4H, m), 3.5 (2H, br, NH_2), 6 35-6 48 (2H, m), 6 92 (1H, d, J = 7 8 Hz).

参考例５２

6-(1-ピペリジニルメチル)-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレンアミン

【化８１】



１）　実施例４１の１）で得た6-アセトアミド-2-(N,N-ジメチルアミノメチリデン)-1-テトラロン（11 g)とピペリジン（100 ml)の混合物を、24時間加熱還流した。過剰のピペリジンを減圧下に留去した後、得られた残さをテトラヒドロフラン－イソプロピルエーテルから結晶化して6-アセトアミド-2-(1-ピペリジニルメチリデン)-1-テトラロン（7 g)を淡黄色粉末として得た。

２）　上記１）で得た6-アセトアミド-2-(1-ピペリジニルメチリデン)-1-テトラロンを用いて、実施例４１の２）と同様の操作を行うことにより、表題化合物を非晶状粉末として得た。

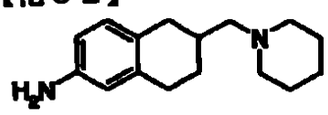
^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ：1.44-1.57 (6H, m), 2.25-2 34 (6H, m), 2.72 (2H, t, J=8.0 Hz), 2 98 (2H, s), 3 59 (2H, s), 6 23 (1H, s), 6.45-6 47 (2H, m), 6 81 (1H, d, J=8.7 Hz).

【０１８９】

考例５３

6-(1-ピペリジニルメチル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフタレンアミン

【化８２】



参考例５２で得た6-(1-ピペリジニルメチル)-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレンアミンを用いて、参考例４８と同様の操作を行うことにより、表題化合物を非晶状粉末として得た。

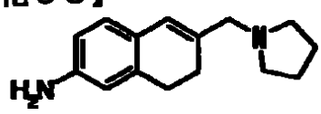
^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ　1 25-2.82 (19H, m), 3 36 (2H, bs), 6 44-6 49 (2H, m), 6 88 (1H, d, J=8 1 Hz).

参考例５４

+STS
1314

6-(1-ピロリジニルメチル)-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレンアミン

【化８３】



実施例４１の１）で得た6-アセトアミド-2-(N,N-ジメチルアミノメチリデン)-1-テトラロンを用いて、参考例５２と同様の操作を行うことにより、表題化合物を非晶状粉末として得た。

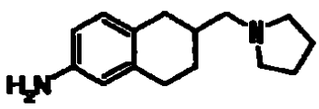
^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ：1 76-1.80 (4H, m)， 2.30 (2H, t , J = 7.8 Hz)， 2.47-2.49 (4H, m)，2 74 (2H, t, J = 7.8 Hz)， 3.13 (2H, s)， 3.59 (2H, brs)，6.26 (1H, s)，6.45-6.47 (2H, m)，6.82 (1H, d, J = 8.6Hz)

【０１９０】

考例５５

6-(1-ピロリジニルメチル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフタレンアミン

【化８４】



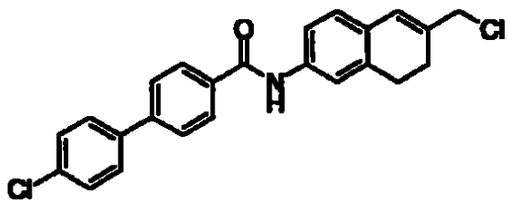
考例５４で得た6-(1-ピロリジニルメチル)-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレンアミンを用いて、参考例４８と同様の操作を行うことにより、表題化合物を非晶状粉末として得た。

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 1 45-1.90 (1H,m)， 1 55-2 80 (16H, m)， 3 48 (2H, brs)，6.44 (1H, s)， 6.47 (2H, d, J = 8.1 Hz)， 6 88 (2H, d, J = 8 1 Hz).

考例５６

4'-クロロ-N-[6-(クロロメチル)-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレニル] [1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド

【化８５】



実施例４１で得た4'-クロロ-N-[6-[(ジメチルアミノ)メチル]-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレニル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド（750mg)のテトラヒドロフラン（30 ml)溶液に、-78℃で 1-クロロエチル　クロロホルメート（0 23 ml)を加えた後、３０分かけて室温まで昇温した。溶媒を減圧下に留去して得られた残さを、テトラヒドロフラン－n-ヘキサンから結晶化して表題化合物（600 mg)を得た。

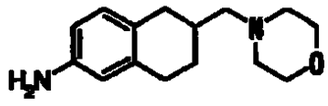
融点　　179-181 ℃　（結晶化溶媒．テトラヒドロフラン－n-ヘキサン）

【０１９１】

考例５７

6-(4-モルホリニルメチル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフタレンアミン

【化８６】



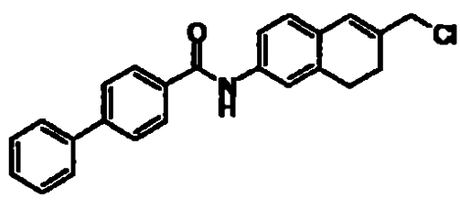
実施例４１の１）で得た6-アセトアミド-2-(N,N-ジメチルアミノメチリデン)-1-テトラロンを用いて、参考例５２、参考例４８と同様の操作を順次行うことにより、表題化合物を非晶状粉末として得た。

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ：1.22-1 41 (1H, m), 1.80-1 82 (2H, m), 2 22-2.34 (10H, m), 3.50 (2H, s), 3 69-3 72 (1H, m), 6 40 (1H, s), 6.44 (1H, d, J = 8 1 Hz), 6.85 (1H, d, J = 8.1 Hz).

考例５８

N-[6-(クロロメチル)-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレニル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド

【化８７】



実施例４７で得たN-[6-[(ジメチルアミノ)メチル]-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレニル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミドを用いて、参考例５６と同様の操作

を行うことにより、表題化合物を得た。

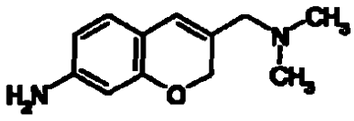
融点　163-165 ℃　（結晶化溶媒：テトラヒドロフラン－n-ヘキサン）

【０１９２】

参考例５９

3-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]-2H-クロメン-7-アミン

【化８８】



7－アセチルアミノ－3,4－ジヒドロクロメン－4－オンを用いて、実施例４１の１）および実施例４１の２）と同様の操作を順次行うことにより、表題化合物を得た。

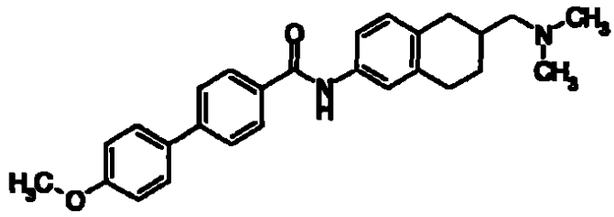
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ：2 20 (6H, s)，2 94 (2H, s)，3.66 (2H, brs)，4.71 (2H, s)，6.16-6.21 (2H, m)，6.76 (1H, d, J = 7 8 Hz).

【０１９３】

実施例１

N－[2－(N,N-ジメチルアミノ)メチル-6-テトラリニル]－（4'-メトキシビフェニル-4-イル）カルボキサミド

【化８９】



6-アミノ-2－(N,N-ジメチルアミノ)メチルテトラリン(0 139g)および4-(4-メトキシフェニル)安息香酸(0 118g)のDMF溶液（3ml）に、2M HOBtのDMF溶液（0 25ml）、2M WSCDのDMF溶液（0 30ml）、トリエチルアミン（0.14ml）およびDMAP（0 132g）を加えた。反応液を室温で12時間撹拌した後、10%炭酸カリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、乾燥後、濃縮した。得られた粗結晶をジエチルエーテルで洗浄後、酢酸エチル-ヘキ

1318
1317

サンより再結晶して、標題化合物(0 124 g) を得た。

融点．170－175℃．

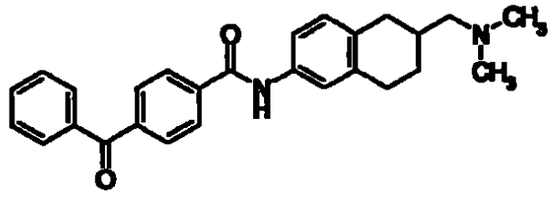
【０１９４】

以下の実施例２および３に記載の化合物は、実施例１と同様にして製造した。

実施例２

4-ベンゾイル-N-[2-(N,N-ジメチルアミノ)メチル-6-テトラリニル]ベンズアミド

【化９０】

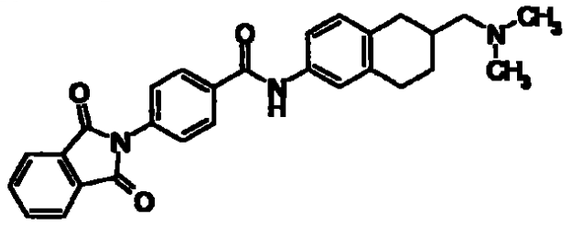


融点：193－196℃（再結晶溶媒．酢酸エチル-ヘキサン）．

実施例３

N-[2-(N,N-ジメチルアミノ)メチル-6-テトラリニル]-4-(1,3-ジオキソ-1,3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル)ベンズアミド

【化９１】



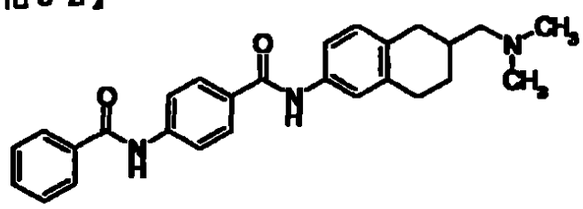
融点．235－240℃（ジエチルエーテルで洗浄）

【０１９５】

実施例４

４－（ベンゾイルアミノ）－Ｎ－［２－（Ｎ，Ｎ－ジメチルアミノ）メチル－６－テトラリニル］ベンズアミド

【化９２】



6－アミノ－2－(N,N－ジメチルアミノ)メチルテトラリン塩酸塩(139 mg)、4－ベンゾイルアミノ安息香酸(121 mg)，WSCD(0 13 ml)、HOBt(92 mg)、トリエチルアミン(0.14 ml)、およびDMAP(61 mg)をDMF(4 ml)に加えた。反応液を室温で振とう機を用いて20時間振とう後、水にあけ、酢酸エチル－THF(1 1)で抽出した。有機層を水、飽和重曹水および飽和食塩水で洗浄し、乾燥後、濃縮した。得られた粗結晶をヘキサンで洗浄し、標題化合物(181 mg)を得た。

融点・　241－242 ℃.

洗浄溶媒：ヘキサン.

【０１９６】

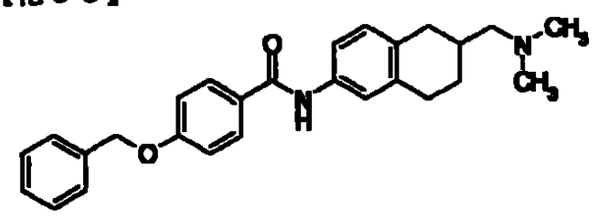
以下の実施例５ないし１４に記載の化合物は、実施例４と同様にして製造した

.

実施例５

４－（ベンジルオキシ）－Ｎ－［２－（Ｎ，Ｎ－ジメチルアミノ）メチル－６－テトラリニル］ベンズアミド

【化９３】



融点　135－136 ℃

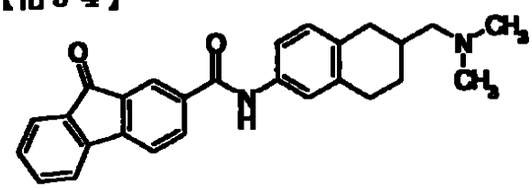
洗浄溶媒．ヘキサン

実施例６

Ｎ－［２－（Ｎ，Ｎ－ジメチルアミノ）メチル－６－テトラリニル］－9－オキソ－9Ｈ－フルオレン－2－カルボキサミド

1390
1319

【化９４】



融点：224－226 ℃．

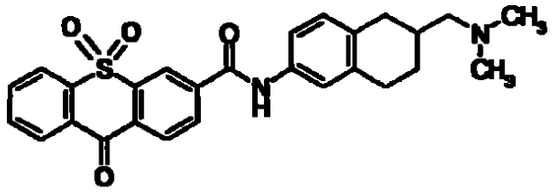
洗浄溶媒：ヘキサン

【０１９７】

実施例７

Ｎ－［２－（Ｎ，Ｎ－ジメチルアミノ）メチル－６－テトラリニル］－9,10,10－トリオキソ－9,10－ジヒドロ－$10l^6$－チオキサンテン－3－カルボキサミド

【化９５】



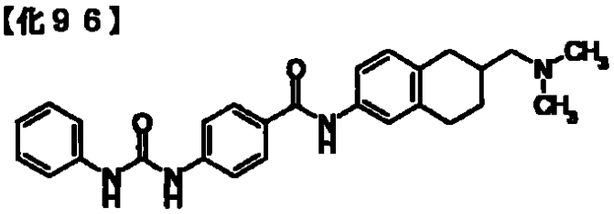
融点：222－223 ℃(分解)．

洗浄溶媒・ヘキサン．

実施例８

（4－アニリノカルボニル）アミノ－Ｎ－［２－（Ｎ，Ｎ－ジメチルアミノ）メチル－６－テトラリニル］ベンズアミド

【化９６】



融点：216－217 ℃(分解)

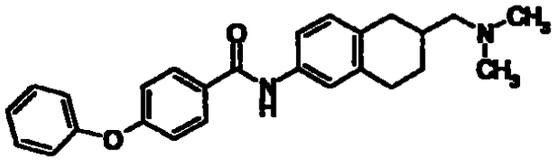
洗浄溶媒　ヘキサン

【０１９８】

実施例９

Ｎ－［２－（Ｎ，Ｎ－ジメチルアミノ）メチル－６－テトラリニル］－４－フェノキシベンズアミド

【化９７】



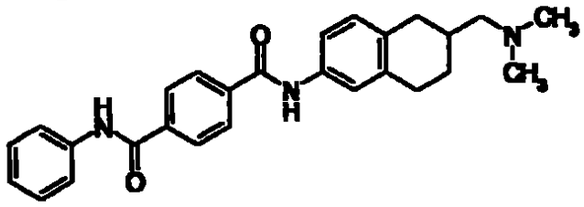
融点：137－139 ℃

洗浄溶媒：ヘキサン．

実施例１０

N^1－［２－（Ｎ，Ｎ－ジメチルアミノ）メチル－６－テトラリニル］－N^4－フェニルテレフタルアミド

【化９８】



融点：238－240 ℃(分解)．

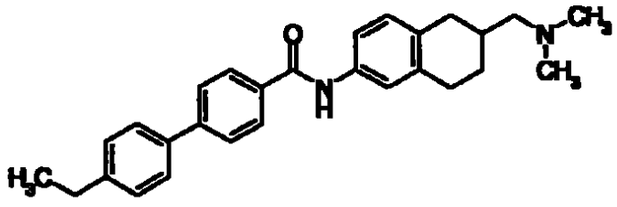
洗浄溶媒：ヘキサン．

【０１９９】

実施例１１

（4'-エチルビフェニル-4-イル）－N-[2-(N,N-ジメチルアミノ)メチル-6-テトラリニル]カルボキサミド

【化９９】



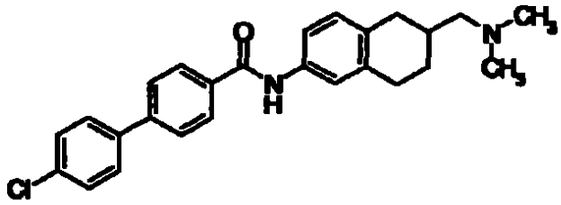
融点．137－138 ℃．

洗浄溶媒：ヘキサン．

実施例１２

（4'-クロロビフェニル-4-イル）－N－[2－(N,N-ジメチルアミノ)メチル-6-テトラリニル]カルボキサミド

【化１００】



融点：187－189 ℃

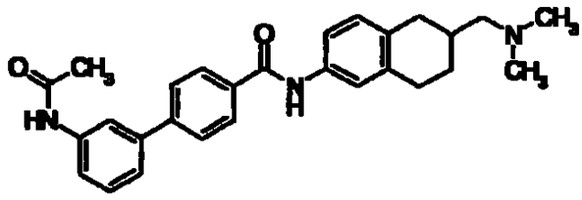
洗浄溶媒・ヘキサン．

【０２００】

実施例１３

（4'-アセチルアミノビフェニル-4-イル）－N－[2－(N,N-ジメチルアミノ)メチル-6-テトラリニル]カルボキサミド

【化１０１】



融点：183－186 ℃

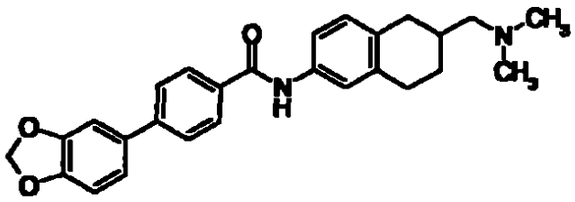
洗浄溶媒・ヘキサン

実施例１４

4－(1,3－ベンゾジオキソール－5－イル）－N-[2-(N,N-ジメチルアミノ)メチル-6-テトラリニル]ベンズアミド

1373
1322

【化１０２】



融点：174－176 ℃．

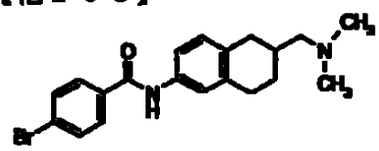
洗浄溶媒：ヘキサン．

【０２０１】

実施例15

4-ブロモ-N-[6-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフタレニル]ベンズアミド

【化１０３】



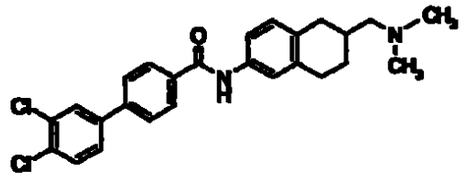
実施例１と同様の方法で表題化合物を白色粉末として得た。

融点：141-143 ℃　（洗浄溶媒：n-ヘキサン）

実施例16

3',4'-ジクロロ-N-[6-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフタレニル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド

【化１０４】



実施例15で得た4-ブロモ-N-[6-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフタレニル]ベンズアミド（400 mg，1 03 mmol）、3，4-ジクロロフェニルボロン酸（50wt% THF-H_2O溶液，0 473 ml，1 24 mmol）、２Ｎ炭酸ナトリウム水溶液（1 03 ml，2 07 mmol）をジメトキシエタン50mlに溶解し、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム（35 8 mg，0 031 mmol）を窒素雰囲

気下加え、９０℃で１５時間撹拌した。反応液に酢酸エチルを加え飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残査をアルミナカラムクロマトグラフィー（展開溶媒，n-ヘキサン：酢酸エチル＝３：１）にて精製し、n-ヘキサンで粉末化することにより表題化合物（204 mg）を白色粉末として得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ：1.41 (1H, m), 1 95 (2H, m), 2.26 (6H, s), 2 26-2.45 (3H, m), 2.83-2 99 (3H, m), 7 10 (1H, d, J=8.1 Hz), 7 26-7.77 (8H, m), 7.94 (2H, d, J=8.4 Hz).

元素分析値　$C_{26}H_{26}Cl_2N_2O \cdot 0\ 1H_2O$として

計算値　C, 68.60; H, 5.80; N, 6.15

実験値　C, 68 42; H, 5.60, N, 5.92

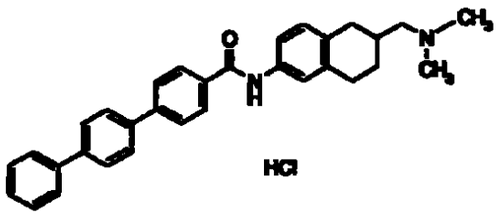
融点：　143-145 ℃　（結晶化溶媒：酢酸エチルーヘキサン）

【０２０２】

実施例17

N-[6-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフタレニル]-4'-フェニル[1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド　塩酸塩

【化１０５】



実施例15で得た4-ブロモ-N-[6-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフタレニル]ベンズアミド（400 mg, 1 03 mmol)、4-ビフェニルボロン酸（1.25 g, 1 25 mmol)を用い、実施例16と同様にして表題化合物のフリー塩基体(35 mg)を得た。得られたフリー塩基体(30 mg)をメタノール10mlに溶解し１Ｎ塩酸100mlを加え撹拌した。反応液を濃縮しジエチルエーテルで粉末化し表題化合物(35.3 mg)を白色粉末として得た。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, フリー塩基) δ　1 32 (1H, m), 1.93 (2H, m), 2.15 (6H, s), 2 15-2.36 (3H, m), 2 74-2 94 (3H, m), 7 05 (1H, d, J=8 4 Hz), 7 40-7

1325
1324

55 (5H, m), 7.73-7.91 (8H, m), 8.07 (2H, d, J=8.4 Hz), 10.14 (1H, s)

元素分析値 $C_{32}H_{32}N_2O \cdot HCl \cdot 2H_2O$として

計算値・C, 72.10; H, 7.00, N, 5.25.

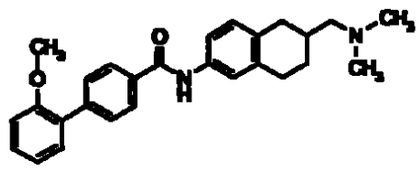
実験値・C, 71.81; H, 6.57, N, 5.08.

融点： 220 ℃ （分解）（結晶化溶媒：メタノールージエチルエーテル）

実施例18

N-[6-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフタレニル]-2'-メトキシ[1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド

【化１０６】



実施例15で得た4-ブロモ-N-[6-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフタレニル]ベンズアミド (250 mg, 0.645 mmol) 2-メトキシフェニルボロン酸 (118 mg,0.775 mmol)を用い、実施例16と同様の方法で表題化合物(208 mg)を白色粉末として得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.42 (1H, m), 1.86 (2H, m), 2 23 (6H, s), 2.23-2.47 (3H, m), 2 85 (3H, m), 3.83 (3H, s), 7 05 (3H, m), 7.34 (3H, m), 7.47 (1H, s), 7.64 (2H, d, J=8 4 Hz), 7.79 (1H, s), 7.90 (2H, d, J=8 4 Hz).

元素分析値 $C_{27}H_{30}N_2O_2 \cdot 0.1H_2O$として

計算値：C, 77.89, H, 7.31, N, 6 73.

実験値 C, 77.86, H, 7 18, N, 6 79.

融点： 155-157 ℃ （結晶化溶媒 酢酸エチルーヘキサン）

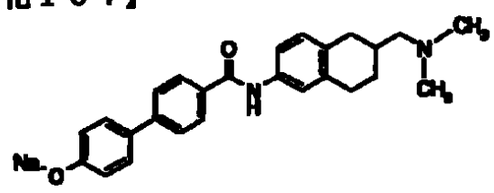
【０２０３】

実施例19

N-[6-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフタレニル]-4'-オキシ[1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド ナトリウム塩

1326
1325

【化１０７】



実施例15で得た4-ブロモ-N-[6-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフタレニル]ベンズアミド (250 mg, 0 645 mmol)、4-ヒドロキシフェニルボロン酸 (107 mg, 0 775 mmol)を用い、実施例16と同様の方法で表題化合物 (117 mg)を白色粉末として得た。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 1.36 (1H, m), 1.89 (2H, m), 2 15 (6H, s), 2.15-2.35 (3H, m), 2.77 (3H, m), 6.88 (2H, d, J=8 4 Hz), 7 02 (1H, d, J=8.4 Hz), 7 48 (1H, d, J=8 4 Hz), 7.53 (1H, s), 7.59 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.73 (2H, d, J=8.4 Hz), 8.00 (2H, d, J=8.4 Hz), 10.07 (1H, s).

元素分析値 $C_{26}H_{27}N_2O_2Na \cdot 0\ 2H_2O$として

計算値: C, 73.29, H, 6.48, N, 6.59.

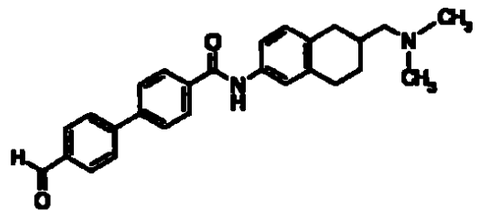
実験値: C, 73.25; H, 6 18, N, 6 36.

融点: 246-248 ℃ (結晶化溶媒: 酢酸エチルージエチルエーテル)

実施例20

N-[6-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフタレニル]-4'-ホルミル[1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド

【化１０８】



実施例15で得た4-ブロモ-N-[6-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフタレニル]ベンズアミド (250 mg, 0 645 mmol)、4-ホルミルフェニルボロン酸 (145 mg, 0.968 mmol)を用い、実施例16と同様の方法で表題化合物(205 mg)を白色粉末として得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 1 41 (1H, m), 1 95 (2H, m), 2 26 (6H, s), 2 26-2.42 (

1327
1326

3H, m), 2.85-2.94 (3H, m), 7.09 (2H, d, J=8 1 Hz), 7.32 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.47 (1H, m), 7 63-7.94 (3H, m), 7.87-7.99 (4H, m), 8.13 (1H, s), 10. 11 (1H, s).

元素分析値 $C_{27}H_{28}N_2O_2 \cdot 0.2H_2O$として

計算値：C, 77.93, H, 6.88; N, 6 73.

実験値：C, 77.89, H, 6.75; N, 6 71

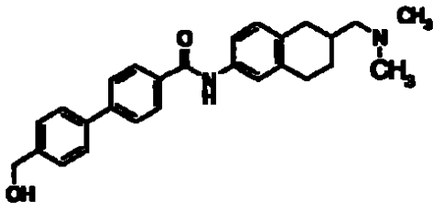
融点： 130-132 ℃ （結晶化溶媒：酢酸エチルージエチルエーテル）

【０２０４】

実施例21

N-[6-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフタレニル] -4'-(ヒドロキシメチル)[1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド

【化１０９】



実施例20で得たN-[6-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]-5,6,7,8-テトラヒドロ-2 -ナフタレニル]-4'-ホルミル[1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド (100 mg, 0. 242 mmol) をテトラヒドロフラン－メタノール(1:1)溶液 (2.4 ml)に溶解し、水 素化ホウ素ナトリウム (18.3 mg, 0.485 mmol) を加え、２時間撹拌した。反応 液に酢酸エチルを加え飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶 媒を減圧下留去した。残査をエーテル－n-ヘキサンにより粉末化し、表題化合物 (86 mg) を白色粉末として得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1 39 (1H, m), 1 94 (2H, m), 2 25 (6H, s), 2.25-2.44 (3H, m), 2.82-2.95 (3H, m), 4 78 (2H, s), 7.07 (1H, d, J=8 4 Hz), 7 31 (1 H, d, J=8 4 Hz), 7 38-7.56 (4H, m), 7 64-7.70 (3H, m), 7 85 (1H, s), 7 9 3 (2H, d, J=8.4 Hz).

元素分析値 $C_{27}H_{30}N_2O_2 \cdot 0\ 2H_2O$として

計算値 C, 77 56, H, 7 33, N, 6 70.

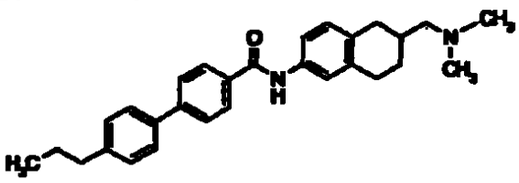
実験値．C，77.53；H，7 27，N，6.55．

融点：　138-139 ℃　（結晶化溶媒　酢酸エチルージエチルエーテル）

実施例22

N-[6-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフタレニル]-4'-プロピル[1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド

【化１１０】



N-[(6-アミノ-1,2,3,4-テトラヒドロ-2-ナフタレニル)メチル]-N,N-ジメチルアミン（102 mg,0.499 mmol)、4-(4-プロピル)安息香酸（144 mg,0.599 mmol)を用い、実施例１と同様の方法で表題化合物(158 mg)を白色粉末として得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ　0.98 (3H，t，J=7.5 Hz)，1.40 (1H，m)，1.69 (2H，m)，1.94 (2H，m)，2.25 (6H，s)，2.25-2 45 (3H，m)，2 64 (2H，t，J=7 5 Hz)，2 85 (3H，m)，7 08 (1H，d，J=7.8 Hz)，7.26 (3H，m)，7.46 (1H，s)，7.54 (2H，d，J=8.1 Hz)，7.67 (2H，d，J=8 1 Hz)，7.81 (1H，s)，7.91 (2H，d，J=8.4 Hz)．

元素分析値　$C_{29}H_{34}N_2O$として

計算値：C，81.65；H，8 03，N，6 57．

実験値：C，81 30，H，7.94．N，6.40

融点・　186-188 ℃　（結晶化溶媒　酢酸エチルージエチルエーテル）

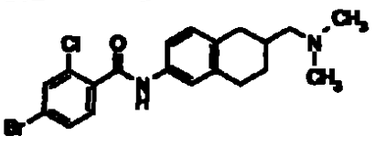
【０２０５】

実施例23

4-ブロモ-2-クロロ-N-[6-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフタレニル]ベンズアミド

1328
1328

【化１１１】



N-[(6-アミノ-1,2,3,4-テトラヒドロ-2-ナフタレニル)メチル]-N,N-ジメチルアミン (300 mg, 1.47 mmol)、4-ブロモ-2-クロロ安息香酸 (415 mg, 1 76 mmol)を用い、実施例１と同様の方法で表題化合物(483 mg)を白色粉末として得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ:1.40 (1H, m), 1.94 (2H, m), 2 25 (6H, s), 2 25-2 44 (3 H, m), 2.94 (3H, m), 7.08 (1H, d, J=8.4 Hz), 7 28 (1H, m), 7.41 (1H, s), 7.50 (1H, m), 7 61 (2H, m), 7 81 (1H, s).

元素分析値 $C_{20}H_{22}BrClN_2O$として

計算値：C, 56.96; H, 5 26. N, 6 64

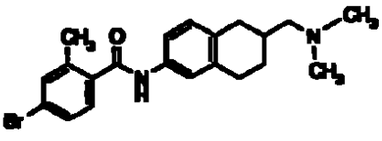
実験値：C, 57.09; H, 5 37; N, 6 55.

融点． 130-132 ℃ （結晶化溶媒・酢酸エチルーヘキサン）

実施例24

4-ブロモ-N-[6-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフタレニル]-2-メチルベンズアミド

【化１１２】



N-[(6-アミノ-1,2,3,4-テトラヒドロ-2-ナフタレニル)メチル]-N,N-ジメチルアミン (283 mg, 1.43 mmol)、4-ブロモ-2-メチル安息香酸 (370 mg, 1 72 mmol)を用い、実施例１と同様の方法で表題化合物(418 mg)を白色粉末として得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ・1.40 (1H, m), 2 04 (2H, m), 2.25 (6H, s), 2.25-2 40 (3H, m), 2.46 (3H, s), 2.88 (3H, m), 7.07 (1H, d, J=7 8 Hz), 7 21-7 41 (6 H, m)

元素分析値 $C_{21}H_{25}BrN_2O$として

計算値 C, 62.85. H, 6 28. N, 6.98.

1330
1329

実験値：C, 63.10; H, 6.11; N, 6.97

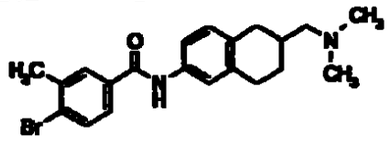
融点：　140-142 ℃　（結晶化溶媒：酢酸エチル－ヘキサン）

【０２０６】

実施例25

4-ブロモ-N-[6-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフタレニル]-3-メチルベンズアミド

【化１１３】



N-[(6-アミノ-1,2,3,4-テトラヒドロ-2-ナフタレニル)メチル]-N,N-ジメチルアミン（300 mg, 1 47 mmol)、4-ブロモ-3-メチル安息香酸（379 mg,1.76 mmol)を用い、実施例１と同様の方法で表題化合物(434 mg)を白色粉末として得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ· 1 40 (1H, m), 1.93 (2H, m), 2 25 (6H, s), 2.25-2.40 (3H, m), 2.46 (3H, s), 2 87 (3H, m), 7.07 (1H, d, J=7.8 Hz), 7 29 (1H, m), 7.40 (1H, s), 7.49 (1H, m), 7 61 (1H, d, J=8.1 Hz), 7 72 (2H, s-like).

元素分析値　$C_{21}H_{25}BrN_2O$として

計算値　C, 62 85; H, 6 28, N, 6 98

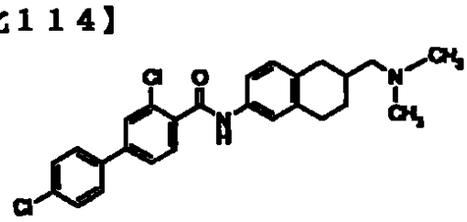
実験値．C, 62.84; H, 6.05; N, 6.93

融点：　154-155 ℃　（結晶化溶媒：酢酸エチル－ヘキサン）

実施例26

3,4'-ジクロロ-N-[6-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフタレニル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド

【化１１４】



実施例23で得た4-ブロモ-2-クロロ-N-[6-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]-5,6,

1331
1330

7,8-テトラヒドロ-2-ナフタレニル]ベンズアミド (250 mg, 0 607 mmol)、4-クロロフェニルボロン酸 (114 mg, 0.729 mmol)を用い、実施例16と同様の方法で表題化合物(122 mg)を白色粉末として得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ:1.41 (1H, m), 1 95 (2H, m), 2.26 (6H, s), 2.26-2 42 (3 H, m), 2.85 (3H, m), 7.10 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.31 (1H, m), 7.43-7.63 (8H , m), 7.87 (1H, d, J=8.1 Hz)

元素分析値 $C_{26}H_{26}Cl_2N_2O$として

計算値：C, 68.87; H, 5.78; N, 6 18.

実験値：C, 68.61; H, 5.49; N, 6.10.

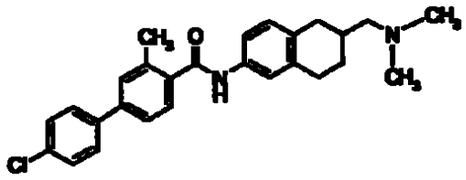
融点： 177-179 ℃ （結晶化溶媒：酢酸エチルージエチルエーテル）

【０２０７】

実施例27

4'-クロロ-N-[6-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフタレニル]-3-メチル[1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド

【化１１５】



実施例24で得た 4-ブロモ-N-[6-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフタレニル]-2-メチルベンズアミド (250 mg, 0.623 mmol)、4-クロロフェニルボロン酸 (117 mg, 0 747 mmol)を用い、実施例16と同様の方法で表題化合物(129 mg)を白色粉末として得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 1.42 (1H, m), 1 96 (2H, m), 2.37 (6H, s), 2 37-2.47 (3H, m), 2.56 (3H, s), 2.90 (3H, m), 7 08 (1H, d, J=8 1 Hz), 7 26 (1H, m) , 7.41 (6H, m), 7.53 (3H, m)

元素分析値 $C_{27}H_{29}ClN_2O$ H_2Oとして

計算値 C, 71 90; H, 6 83; N, 6 21.

実験値 C, 71.92, H, 6.52, N, 5 92

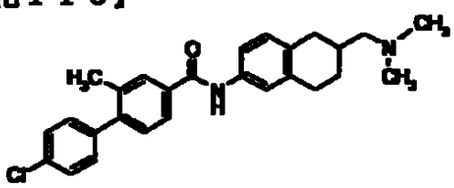
融点・ 163-165 ℃ （結晶化溶媒：酢酸エチルージエチルエーテル）

1332
1301

実施例28

4'-クロロ-N-[6-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフタレニル]-2-メチル[1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド

【化１１６】



実施例25で得た4-ブロモ-N-[6-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフタレニル]-3-メチルベンズアミド (250 mg, 0 623 mmol)、4-クロロフェニルボロン酸 (117 mg, 0.747 mmol)を用い、実施例16と同様の方法で表題化合物(168 mg)を白色粉末として得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1 41 (1H, m), 1 95 (2H, m), 2 26 (6H, s), 2.24-2.42 (3H, m), 2.33 (3H, s), 2 85 (3H, m), 7 09 (1H, d, J=8 4 Hz), 7.26 (4H, m), 7.43 (3H, m), 7.73 (3H, m).

元素分析値 $C_{27}H_{29}ClN_2O \cdot 0.2H_2O$として

計算値: C, 74.28, H, 6 78, N, 6.42

実験値: C, 74 27, H, 6.73, N, 6 27.

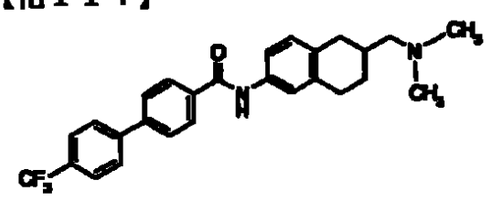
融点: 193-195 ℃ (結晶化溶媒 酢酸エチル－ジエチルエーテル)

【０２０８】

実施例29

N-[6-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフタレニル]-4'-(トリフルオロメチル)[1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド

【化１１７】



実施例15で得た4-ブロモ-N-[6-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフタレニル]ベンズアミド (250 mg, 0 645 mmol)、4-トリフルオ

1333
1332

ロメチルフェニルボロン酸（147 mg, 0.775 mmol)を用い、実施例16と同様の方法で表題化合物(194 mg)を白色粉末として得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ：1.41 (1H, m), 1 95 (2H, m), 2 25 (6H, s), 2 25-2 45 (3H, m), 2.89 (3H, m), 7.09 (1H, d, J=8 1 Hz), 7.31 (1H, d, J=8.1 Hz), 7.46 (1H, s), 7.70 (6H, m), 7 80 (1H, m), 7 96 (2H, d, J=8 4 Hz).

元素分析値　$C_{27}H_{27}F_3N_2O$として

計算値・C, 71.66; H, 6.01; N, 6.19

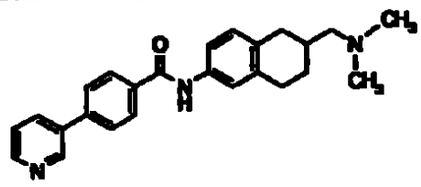
実験値：C, 71.44; H, 6.05; N, 6.09

融点：　205-206 ℃　（結晶化溶媒　酢酸エチルージイソプロピルエーテル）

実施例30

N-[6-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフタレニル]-4-(3-ピリジニル)ベンズアミド

【化１１８】



実施例15で得た4-ブロモ-N-[6-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフタレニル]ベンズアミド（250 mg, 0.645 mmol)、2-(3-ピリジル)-1,3,2,-ジオキサボリナン（126 mg, 0.775 mmol)を用い、実施例16と同様の方法で表題化合物(194 mg)を白色粉末として得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ　1.41 (1H, m), 1 95 (2H, m), 2.26 (6H, s), 2 26-2.42 (3H, m), 2.85 (3H, m), 7 09 (1H, d, J=7 8 Hz), 7.30-7 47 (3H, m), 7 69 (2H, d, J=8 4 Hz), 7 86-7 99 (4H, m), 8 64 (1H, m), 8 87 (1H, m)

元素分析値　$C_{25}H_{27}N_3O \cdot 0.1H_2O$として

計算値：C, 77 53; H, 7 08, N, 10 85

実験値：C, 77 42, H, 7.05; N, 10 58

融点：　177-178 ℃　（結晶化溶媒．酢酸エチルージイソプロピルエーテル）

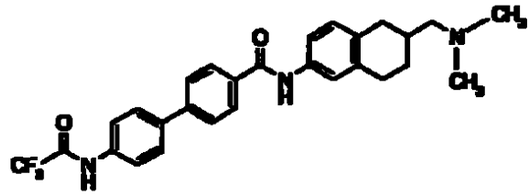
1354
1333

【０２０９】

実施例31

N-[6-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフタレニル]-4'-[(トリフルオロアセチル)アミノ][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド

【化１１９】



実施例15で得た4-ブロモ-N-[6-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフタレニル]ベンズアミド(1.00g,2.58mmol)、4-トリフルオロアセトアミドフェニルボロン酸（722 mg, 3 10 mmol)を用い、実施例16と同様の方法で表題化合物(1.02 g)を白色粉末として得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ·1.41 (1H, m), 2.05 (2H, m), 2 26 (6H, s), 2 26-2.42 (3 H, m), 2 89 (3H, m), 7 09 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.29 (2H, m), 7 46 (1H, s), 7.69 (7H, m), 7.84 (2H, d, J=8.1 Hz).

元素分析値 $C_{28}H_{28}F_3N_3O_2$として

計算値：C, 67.87; H, 5 70; N, 8.48

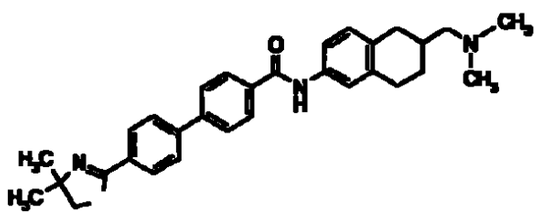
実験値 C, 67.70; H, 5.53, N, 8.42

融点： 235-237 ℃ （結晶化溶媒：酢酸エチルージイソプロピルエーテル）

実施例32

N-[6-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフタレニル]-4'-(4,4-ジメチル-4,5-ジヒドロ-1,3-オキサゾール-2-イル)[1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド

【化１２０】



1335
1334

実施例15で得た4-ブロモ-N-[6-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフタレニル]ベンズアミド (250 mg, 0 645 mmol)、4-(4, 4-ジメチル-4,5-ジヒドロ-1,3-オキサゾール-2-イル)フェニルボロン酸(170 mg, 0.775 mmol)を用い、実施例16と同様の方法で表題化合物(238 mg)を白色粉末として得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ・1.41 (7H, m), 1.94 (2H, m), 2.25 (6H, s), 2.25-2 41 (3H, m), 2.84 (3H, m), 4 14 (2H, s), 7 08 (1H, d, J=7.8 Hz), 7 30 (1H, m), 7 46 (1H, s), 7.68 (5H, m), 7 94 (2H, d, J=8 4 Hz), 8.03 (2H, d, J=8 4 Hz).

元素分析値 $C_{31}H_{35}N_3O_2$・0 $2H_2O$として

計算値・C, 76.74; H, 7.35; N, 8.66

実験値：C, 76 70; H, 7 19, N, 8.48

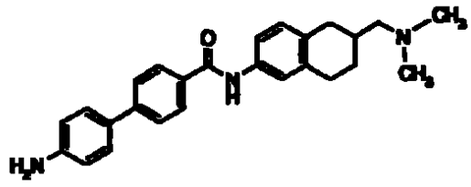
融点： 185-187 ℃ （結晶化溶媒：酢酸エチル－ジイソプロピルエーテル）

【０２１０】

実施例33

4'-アミノ-N-[6-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフタレニル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド

【化１２１】



実施例31で得た N-[6-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフタレニル]-4'-[(トリフルオロアセチル)アミノ][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド (850 mg, 1 72 mmol) をメタノール (8 ml) とテトラヒドロフラン (4 ml) の混合液に懸濁させ、１Ｎ水酸化ナトリウム (3.4 ml) を加え、５０℃で１６時間撹拌した。溶媒を減圧下留去し、残査を水で粉末化し表題化合物 (685 mg) を白色粉末として得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 1.31 (1H, m), 1 89 (2H, m), 2.15 (6H, s), 2.15-2 34 (

1336
B35

3H, m), 2.83 (3H, m), 5.36 (2H, s), 6 67 (2H, d, J=8 4 Hz), 7.03 (1H, d, J=8.1 Hz), 7 48 (4H, m), 7 68 (2H, d, J=8.1 Hz), 7.86 (2H, d, J=8.4 Hz), 10.02 (1H, s).

元素分析値　$C_{26}H_{29}N_3O \cdot 1.1H_2O$として

計算値：C, 74.47, H, 7.50; N, 10 02.

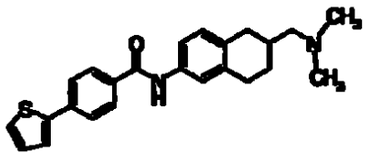
実験値：C, 74.39, H, 7.41; N, 9 82

融点・　148-150 ℃　（結晶化溶媒．メタノール－水）

実施例34

N-[6-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフタレニル]-4-(2-チエニル)ベンズアミド

【化１２２】



実施例15で得た4-ブロモ-N-[6-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフタレニル]ベンズアミド (250 mg, 0.645 mmol)、2-チエニルボロン酸 (99.1 mg, 0.775 mmol)を用い、実施例16と同様の方法で表題化合物(70 mg)を白色粉末として得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ・1.41 (1H, m), 1.94 (2H, m), 2.25 (6H, s), 2.25-2 45 (3H, m), 2.89 (3H, m), 7.11 (2H, m), 7 29-7 45 (4H, m), 7 71 (3H, m), 7 87 (2H, d, J=8 4 Hz)

元素分析値　$C_{24}H_{26}N_2OS$として

計算値：C, 73.81, H, 6 71; N, 7 17.

実験値：C, 73 49; H, 6 59, N, 7 14

融点　165-166 ℃　（結晶化溶媒　酢酸エチル－ジイソプロピルエーテル）

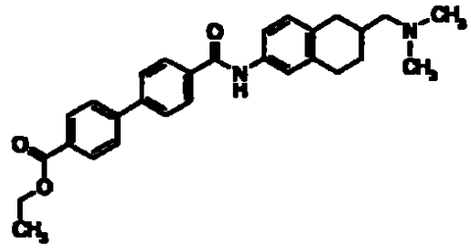
【０２１１】

実施例35

エチル　4'-[[[6-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフタレニル]アミノ]カルボニル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキシレート

1337
1336

【化１２３】



実施例15で得た4-ブロモ-N-[6-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフタレニル]ベンズアミド (250 mg, 0.645 mmol)、4-エトキシカルボニルフェニルボロン酸 (150 mg, 0.775 mmol)を用い、実施例16と同様の方法で表題化合物(202 mg)を白色粉末として得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 1.42 (4H, m), 1 95 (2H, m), 2.26 (6H, s), 2 26-2.42 (3H, m), 2.89 (3H, m), 4.41 (2H, q, J=7.2 Hz), 7.09 (1H, d, J=8 4 Hz), 7.31 (1H, d, J=8 4 Hz), 7.47 (1H, s), 7.70 (4H, m), 7 80 (1H, s), 7.96 (2H, d, J=8.4 Hz), 8 14 (2H, d, J=8.4 Hz).

元素分析値 $C_{29}H_{32}N_2O_3$として

計算値・C, 76 29, H, 7 06; N, 6.14

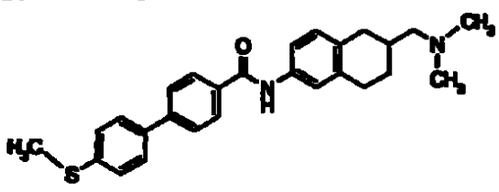
実験値：C, 76.25; H, 7.07; N, 6.09

融点： 156-158 ℃ (結晶化溶媒 酢酸エチルージイソプロピルエーテル)

実施例36

N-[6-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフタレニル]-4'-(メチルスルファニル)[1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド

【化１２４】



実施例15で得た4-ブロモ-N-[6-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフタレニル]ベンズアミド (500 mg, 1 29 mmol)、4-メチルチオフェニルボロン酸 (260 mg, 1.55 mmol)を用い、実施例16と同様の方法で表題化合

物(360 mg)を白色粉末として得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 1.41 (1H, m), 1.84 (2H, m), 2 26 (6H, s), 2.26-2.42 (3H, m), 2.53 (3H, s), 2 84 (3H, m), 7.09 (1H, d, J=8.1 Hz), 7.29-7 36 (3 H, m), 7.46 (1H, s), 7.56 (2H, d, J=8 4 Hz), 7.67 (2H, d, J=8 1 Hz), 7.7 8 (1H, m), 7.82 (2H, d, J=9 0 Hz).

元素分析値 $C_{27}H_{30}N_2OS \cdot 0.2H_2O$として

計算値：C, 74.69; H, 7.04, N, 6 45

実験値：C, 74.63; H, 7 03, N, 6 11

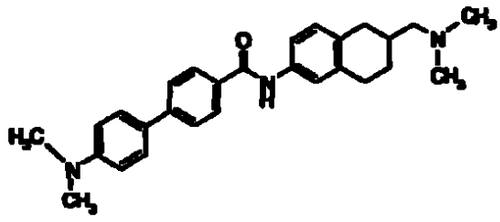
融点： 178-180 ℃ （結晶化溶媒：酢酸エチル－ジイソプロピルエーテル）

【０２１２】

実施例37

4'-(N,N-ジメチルアミノ)-N-[6-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフタレニル] [1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド

【化１２５】



実施例33で得た4'-アミノ-N-[6-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフタレニル] [1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド (150 mg, 0 37 5 mmol)、パラホルムアルデヒド (45 1 mg, 1.50 mmol) をメタノール (1 ml) とテトラヒドロフラン (1 ml)の混合液 に懸濁させ、シアノヒドロほう酸ナトリウム (94.4 mg, 1 50 mmol) を加え、４０℃で１８時間撹拌した。反応液に酢酸エチルを加え飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残査をアルミナカラムクロマトグラフィー（展開溶媒；酢酸エチル）にて精製後、イソプロピルエーテルで粉末化し表題化合物 (13 mg) を白色粉末として得た。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ 1 32 (1H, m), 1 90 (2H, m), 2 15 (6H, s), 2 15-2 35 (3H, m), 2 77 (3H, m), 2.97 (6H, s), 6 82 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.03 (1H,

1339
1338

d, J=8.4 Hz), 7.48 (1H, d, J=8 1 Hz), 7.53 (1H, s), 7 63 (2H, d, J=8.7 H z), 7.74 (2H, d, J=7.8 Hz), 7.98 (2H, d, J=8.4 Hz), 10 04 (1H, s)

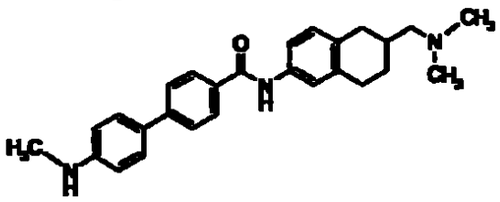
FABMS(pos) 428.2 $[M+H]^+$

融点・ 212-213 ℃ （結晶化溶媒：酢酸エチルージイソプロピルエーテル）

実施例38

N-[6-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフタレニル]-4'-(メチルアミノ)[1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド

【化１２６】



実施例33で得た4'-アミノ-N-[6-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフタレニル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド（150 mg, 0.375 mmol）、パラホルムアルデヒド（15.0 mg, 0.50 mmol)、シアノヒドロほう酸ナトリウム（31.5 mg, 0 50 mmol）を用い、実施例37と同様の方法で表題化合物を白色粉末として得た。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ：1.32 (1H, m), 1 89 (2H, m), 2.15 (6H, s), 2 15-2.31 (3H, m), 2.72 (7H, m), 5.94 (1H, m), 6 64 (2H, d, J=9 0 Hz), 7.03 (1H, d, J=8.7 Hz), 7.49 (4H, m), 7 70 (1H, d, J=8.4 Hz), 7 97 (2H, d, J=8 4 Hz), 10.02 (1H, s)

FABMS(pos) 414.3 $[M+H]^+$

融点・ 163-165 ℃ （結晶化溶媒 酢酸エチルージイソプロピルエーテル）

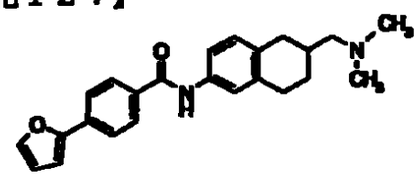
【０２１３】

実施例39

N-[6-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフタレニル]-4-(2-フリル)ベンズアミド

1340
1339

【化１２７】



実施例15で得た4-ブロモ-N-[6-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフタレニル]ベンズアミド（250 mg，0 645 mmol)、2-フリルボロン酸（86 7 mg，0.775 mmol)を用い、実施例16と同様の方法で表題化合物（67 mg）を白色粉末として得た。

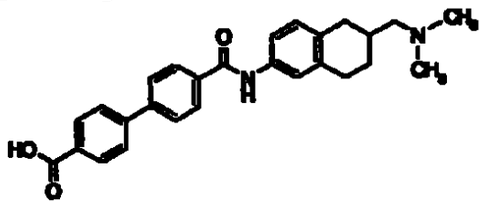
^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ．1.40 (1H, m), 1 94 (2H, m), 2.25 (6H, s), 2.25-2 45 (3H, m), 2 88 (3H, m), 7.08 (1H, d, J=8 1 Hz), 7 26 (4H, m), 7 41 (1H, m), 7 60-7.74 (5H, m).

FABMS(pos)　375 2 $[M+H]^+$

実施例40

4'-[[[6-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフタレニル]アミノ]カルボニル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボン酸

【化１２８】



実施例35で得たエチル4'-[[[6-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフタレニル]アミノ]カルボニル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキシレート（100 mg，0 219 mmol）をエタノール（3 ml）と水（0 5 ml）の混合溶液に溶解し、１Ｎ水酸化ナトリウム水溶液（0 329 ml）を室温で加え、９０℃で５時間撹拌した。溶媒を減圧下留去し、水を加えた後１Ｎ塩酸（0 329 ml）を加えて撹拌した。析出した粗生成物を濾取し水洗し、表題化合物（89 mg）を白色粉末として得た。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ 1 34 (1H, m), 1 91 (2H, m), 2 24 (6H, s), 2 24-2 30 (3H, m), 2.81 (3H, m), 7 05 (1H, d, J=8 4 Hz), 7 49 (1H, d, J=8 4 Hz), 7

1340

.55 (1H, s), 7.89 (4H, m), 8.07 (4H, m), 10 18 (1H, s).

元素分析値　$C_{27}H_{28}N_2O_3 \cdot 2H_2O$として

　計算値：C, 69.81, H, 6 94: N, 6.03

　実験値：C, 69.57, H, 7 01: N, 5.93

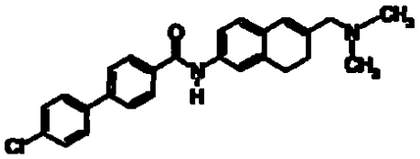
融点：　143 ℃　（分解）（結晶化溶媒・水）

【０２１４】

実施例41

4'-クロロ-N-[6-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレニル] [1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド

【化１２９】



1)　文献既知の方法（ジャーナル オブ オーガニックケミストリー　27, 70(1962)）に従って合成した6-アセトアミド-1-テトラロン（5 0 g, 0 0246 mol)をＤＭＦジエチルアセタール50mlに溶解し110℃で２時間撹拌した。析出物を濾取し、酢酸エチルで洗浄し6-アセトアミド-2-(N,N-ジメチルアミノメチリデン)-1-テトラロン(4.98 g)を黄色粉末として得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ:2.19 (3H, s), 2.79-2 83 (2H, m), 2.88-2 92 (2H, m), 3 11 (6H, s), 7.14-7 17 (1H, m), 7 68 (1H, s), 7 69 (1H, s), 7.85 (1H, d, J=8.1Hz), 7.96 (1H, s).

融点　207-210 ℃　（結晶化溶媒　酢酸エチル）

2)　得られた6-アセトアミド-2-(N,N-ジメチルアミノメチリデン)-1-テトラロン（4.50 g, 0 0173 mol)をメタノール(50 ml)に溶解し,氷冷下水素化ホウ素ナトリウム（6 56 g, 0.173 mol)を加え、２時間撹拌した。反応液を濃縮し、残査に酢酸エチル、炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて抽出した。酢酸エチル層を濃縮し、残査にテトラヒドロフラン30ml,2N塩酸30mlを加え16時間加熱還流した。反応液を濃縮し、酢酸エチル、２Ｎ水酸化ナトリウム水溶液を加えて抽出した。酢酸エチル層を濃縮し、残査をアルミナカラムクロマトグラフィー（展開溶媒，

1342
1341

酢酸エチル･n-ヘキサン=30 70) にて精製し、6-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレンアミン (1 60 g)を無色油状物として得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ:2.23 (6H, s), 2 28 (2H, t, J=8 4Hz), 2 74 (2H, t, J=8.4Hz), 2.95 (2H, s), 3.57-3.72 (2H, m), 6 25 (1H, s), 6 46-6.48 (2H, m), 6.83 (1H, d, J=8 7Hz).

3) 得られた6-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレンアミン (1 00 g, 0 005 mol)、4-クロロビフェニルカルボン酸(2 31 g, 0 01 mol)を用い、実施例１と同様の方法で表題化合物(1.12 g)を白色粉末として得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ:2 25 (6H, s), 2.34 (2H, t, J=7 8Hz), 2 86 (2H, t, J=7.8Hz), 2 99 (2H, s), 6.34 (1H, s), 7.03 (1H, d, J=8 7Hz), 7.39 (1H, d, J=8.1 Hz), 7.45 (2H, d,J=8.7), 7.48 (1H, s), 7 56 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.67 (2H, d, J=8.4 Hz), 7 78 (1H, s), 7 94 (2H, d, J=8.4 Hz).

元素分析値 $C_{26}H_{25}ClN_2O$として

計算値：C, 74.90; H, 6 04; N, 6.72

実験値：C, 74 64; H, 6 14, N, 6.56

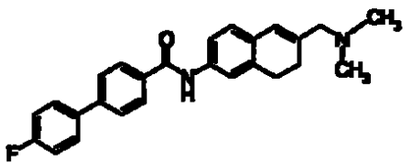
融点： 204-207 ℃ （結晶化溶媒・酢酸エチル－n-ヘキサン）

【０２１５】

実施例42

4'-フルオロ-N-[6-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレニル] [1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド

【化１３０】



実施例41の２）で得た6-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレンアミン (936 mg, 4 62 mmol)、4-フルオロビフェニルカルボン酸 (1.00 g, 4 62 mmol)を用い、実施例１と同様の方法で表題化合物(990 mg)を白色粉末として得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ:2 25 (6H, s), 2 34 (2H, t, J=8 1Hz), 2 85 (2H, t, J=8.

1343
1342

1Hz), 2.99 (2H, s), 6 34 (1H, s), 7.02 (1H, d, J=8 1Hz), 7 13-7.19 (2H, m), 7 38-7.41 (1H, m), 7.48 (1H, s), 7.56-7.61 (2H, m), 7.65 (2H, d, J= 8.4 Hz), 7.80 (1H, s), 7.93 (2H, d, J=8.5Hz).

元素分析値　$C_{26}H_{25}FN_2O$として

計算値：C, 77 97; H, 6.29, N, 6 99.

実験値：C, 77 90; H, 6.23, N, 6 58.

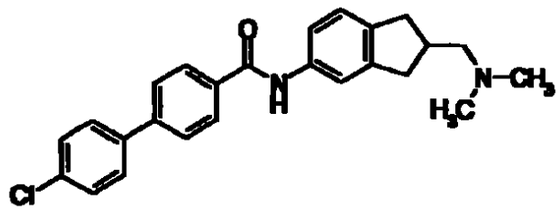
融点：　190-193 ℃　（結晶化溶媒：酢酸エチル－n-ヘキサン）

【０２１６】

実施例43

4'-クロロ-N-[2-[(ジメチルアミノ)メチル]-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル] [1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド

【化１３１】



考例48で得たN-[2-[(ジメチルアミノ)メチル]-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル]アセトアミド (48.9mg, 0 210mmol) に濃塩酸 (1ml) を加え、１１０℃で２時間撹拌した後、溶媒を減圧下留去した。残さに酢酸エチルを加え、炭酸カリウム水溶液と飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。得られた油状物を用いて、実施例１と同様の操作を行うことにより、表題化合物 (30mg)を得た。

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ: 2.16 (6H, s), 2 22 (2H, d, J = 6 7 Hz), 2 61 (4H, m), 2.97 (1H, m), 7 15 (1H, d, J = 8 1 Hz), 7.47 (1H, d, J = 8 1 Hz), 7 5 6 (2H, d, J = 8.4 Hz), 8.05 (2H, d, J = 8 4 Hz), 10.17 (1H, s)

FAB(pos) 405 1 $[M+H]^+$

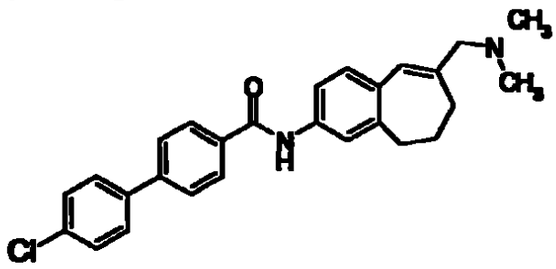
融点：192-194℃ (結晶化溶媒　酢酸エチル－ジイソプロピルエーテル)

実施例４４

4'-クロロ-N-[8-[(ジメチルアミノ)メチル]-6,7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]シク

ロヘプテン-3-イル] [1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド

【化１３２】



考例５０で得た8-[(ジメチルアミノ)メチル]-6,7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-3-アミンを用いて、実施例１と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 1 96-2.10 (2H, m), 2.25 (6H, s), 2.39 (2H, t, J = 6.4 Hz), 2.79-2.85 (2H, m), 2.96 (2H, s), 6.40 (1H, s), 7.15 (1H , d, J = 8 .6Hz), 7.40-7 52 (4H, m), 7 56 (2H, d, J = 8.4Hz), 7.67 (2H, d, J = 8 1H z), 7.81 (1H, s), 7.94 (2H, d, J = 8 1 Hz).

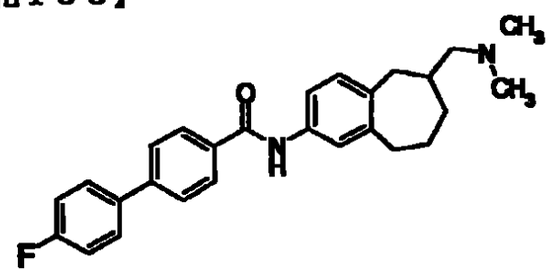
融点． 183-185℃ （結晶化溶媒：酢酸エチルージエチルエーテル）

【０２１７】

実施例４５

4'-フルオロ-N-[6-[(ジメチルアミノ)メチル]-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン- 2-イル] [1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド

【化１３３】



考例５１で得た6-[(ジメチルアミノ)メチル]-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-2-アミンを用いて、実施例１と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ． 1.40-1 68 (3H, m), 1 85-2.20 (10H, m), 2 55-2 92 (4H,

1345
1344

m), 7 13-7.20 (3H ,m), 7.35-7 43 (2H, m), 7 56-7 67 (4H, m), 7 77 (1H, s), 7.93 (2H, d, J=8 4 Hz)

元素分析値　$C_{27}H_{29}FN_2O$として

計算値：C, 77.85, H, 7.02, N, 6.73

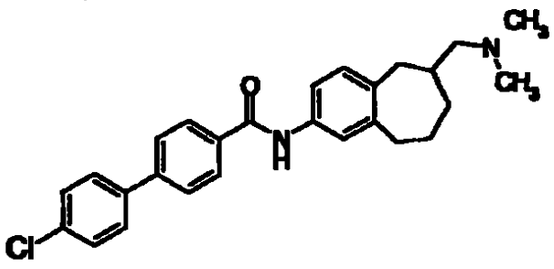
実験値：C, 78.18, H, 7.09; N, 6.74

融点：　167-169℃　（結晶化溶媒：ジエチルエーテル）

実施例４６

4'-クロロ- N-[6-[(ジメチルアミノ)メチル]-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン- 2-イル] [1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド

【化１３４】



参考例５１で得た6-[(ジメチルアミノ)メチル]-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-2-アミンを用いて、実施例１と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 1.40-1.67 (3H, m), 1.85-2.20 (10H, m), 2 55-2.92 (4H, m), 7.15 (1H , d, J = 8.1 Hz), 7 35-7 46 (4H, m), 7.56 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7 66 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.77 (1H, s), 7 93 (2H, d, J = 8.4 Hz)

元素分析値　$C_{27}H_{29}ClN_2O$として

計算値：C, 74 90, H, 6.75, N, 6.47

実験値・C, 74.77, H, 6 65; N, 6 43

融点：　173-175℃　（結晶化溶媒・ジエチルエーテル）

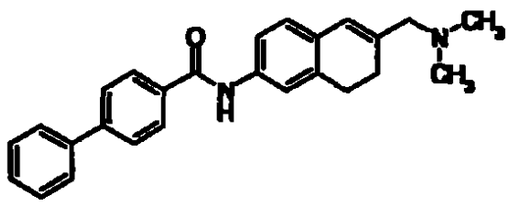
【０２１８】

実施例４７

N-[6-[(ジメチルアミノ)メチル]-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレニル] [1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド

1346
1345

【化１３５】



実施例４１の２）で得た6-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレンアミンを用いて、実施例１と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ：2.25 (6H, s), 2.33 (2H, t, J = 5.4 Hz), 2.84 (2H, t, J = 5.4 Hz), 2.98 (2H, s), 6.34 (1H, s), 7.01 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7 32-7.94 (12H, m).

元素分析値 $C_{26}H_{26}N_2O$ として

計算値・C, 81.64; H, 6.85; N, 7 32

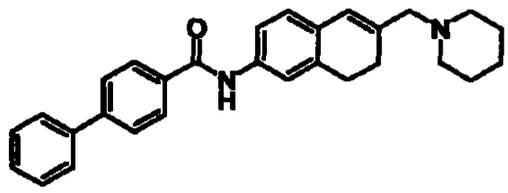
実験値：C, 81.65; H, 6.79, N, 6 91.

融点・ 173-175 ℃ （結晶化溶媒．テトラヒドロフラン－n-ヘキサン）

実施例４８

N-[6-(1-ピペリジニルメチル)-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレニル] [1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド

【化１３６】



参考例５２で得た6-(1-ピペリジニルメチル)-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレンアミンを用いて、実施例１と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 1 46-1 59 (6H, m), 2 31-2.36 (6H, m), 2 84 (2H, t, J = 8 0 Hz), 3 02 (2H, s), 6 34 (1H, s), 7 02 (1H, d, J = 8 1 Hz), 7.37-7 50 (4H, m), 7.63 (2H, d, J = 6.9 Hz), 7 71 (2H, d, J = 8 1 Hz), 7 79 (1H , s), 7 94 (2H, d, J = 8 1 Hz).

1347
1346

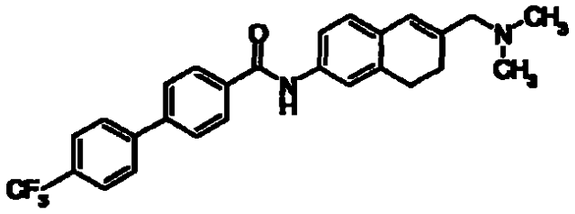
融点：　156-158 ℃　（結晶化溶媒　テトラヒドロフラン－n-ヘキサン）

【０２１９】

実施例４９

N-[6-[(ジメチルアミノ)メチル]-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレニル]-4'-トリフルオロメチル[1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド

【化１３７】



実施例４１の２）で得た6-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレンアミンを用いて、実施例１と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

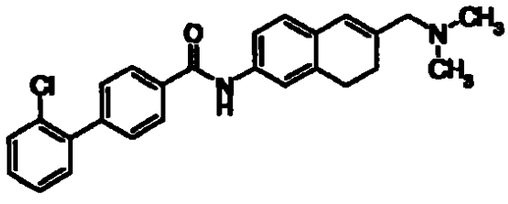
^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ：2.25 (6H, s), 2 34 (d, J = 5 1 Hz), 2.86 (2H, d, J = 5.1 Hz), 2.89 (2H, s), 6.35 (1H, s), 7.04 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.40 (1H, d, J = 3.3 Hz), 7.49 (1H, s), 7.70-7.79 (6H, m), 7 87 (2H, d, J = 8.4 Hz).

融点：　214-216 ℃　（結晶化溶媒：酢酸エチルージイソプロピルエーテル）

実施例５０

2'-クロロ-N-[6-[(ジメチルアミノ)メチル]-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレニル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド

【化１３８】



実施例４１の２）で得た6-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレンアミンを用いて、実施例１と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

1348
1347

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ．2.25 (6H, s), 2.34 (d, J = 5.1 Hz), 2 85 (2H, d, J = 5 1 Hz), 3 00 (2H, s), 6 34 (1H, s), 6 69 (1H, s), 7.02 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.31-7.57 (8H, m), 7 85 (1H, s), 7.92 (2H, d, J = 7.8 Hz).

元素分析値　$C_{26}H_{25}ClN_2O$ として

計算値：C, 74.90, H, 6.04; N, 6.72

実験値：C, 74.49; H, 5 65; N, 6.06.

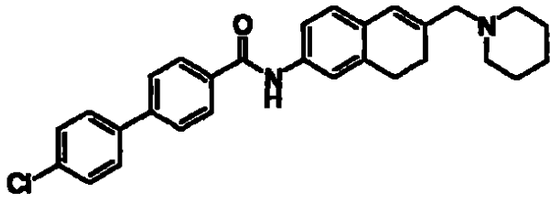
融点　　145-147 ℃　（結晶化溶媒：　酢酸エチルー n-ヘキサン）

【０２２０】

実施例５１

4'-クロロ-N-[6-(1-ピペリジニルメチル)-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレニル] [1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド

【化１３９】



考例５６で得た4'-クロロ-N-[6-(クロロメチル)-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレニル] [1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド (225 mg)、ピペリジン (0.16 ml)とジイソプロピルエチルアミン (0 282 ml)のN,N-ジメチルホルムアミド溶液 (5 ml)を室温で15時間撹拌した後、120℃で2時間加熱した。反応液を濃縮して得られた残さを水ー酢酸エチルに溶解し、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下に留去した。得られた残査をアルミナカラムクロマトグラフィー（展開溶媒；テトラヒドロフラン:n-ヘキサン=1　5）にて精製し、テトラヒドロフランーn-ヘキサンから結晶化して表題化合物 (110 mg)を得た。

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ　1 26-1.61 (6H, m), 2 30-2 36 (6H, m), 2 83 (2H, t, J = 8 4 Hz), 3 02 (2H, s), 6 33 (1H, s), 7 01 (1H, d, J = 8 1 Hz), 7 36-7 49 (4H, m), 7 55 (2H, d, J = 8 4 Hz), 7 66 (2H, d, J = 8 4 Hz), 7 81 (1H, s), 7.93 (2H, d, J = 8 1 Hz).

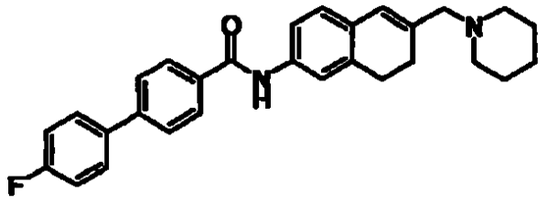
1349
1348

融点：　209-211 ℃　（結晶化溶媒　テトラヒドロフラン－n-ヘキサン）

実施例５２

4'-フルオロ-N-[6-(1-ピペリジニルメチル)-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレニル] [1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド

【化１４０】



参考例５２で得た6-(1-ピペリジニルメチル)-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレンアミンを用いて、実施例１と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ　1 45-1 58 (6H, m), 2 29-2 37 (6H, m), 2 82 (2H, t, J = 8.0 Hz), 3.01 (2H, s), 6.33 (1H, s), 6.98-7 93 (12H, m).

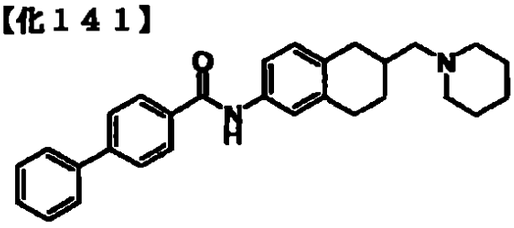
融点：　190-192 ℃　（結晶化溶媒・ テトラヒドロフラン－n-ヘキサン）

【０２２１】

実施例５３

N-[6-(1-ピペリジニルメチル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフタレニル] [1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド

【化１４１】



考例５３で得た6-(1-ピペリジニルメチル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフタレンアミンを用いて、実施例１と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ：1 37-1 60 (8H, m), 1 96-2 00 (2H, m), 2 24-2 44 (5H, m), 2 82-2.93 (3H, m), 7.09 (1H, d, J = 8 3 Hz), 7.30-7.33 (1H, m), 7 38-7 65 (6H, m), 7.70 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.76 (1H, s), 7 93 (2H, d, J =

1350
1349

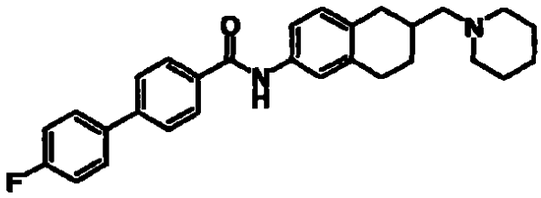
8.4 Hz).

融点：　161-162 ℃　（結晶化溶媒・テトラヒドロフラン－n-ヘキサン）

実施例５４

4'-フルオロ-N-[6-(1-ピペリジニルメチル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフタレニル] [1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド

【化１４２】



考例５３で得た6-(1-ピペリジニルメチル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフタレンアミンを用いて、実施例１と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ　1.36-1.52 (8H, m), 2 29-2 31 (2H, m), 2.24-2 45 (6H, m), 2 82-2.83 (3H, m), 7 08-7 33 (4H, m), 7 44 (1H, s), 7.57-7.66 (4H, m), 7.74 (1H, s), 7.92 (2H, J = 8.1 Hz)

元素分析値　$C_{29}H_{31}FN_2O$として

計算値　C, 78 70; H, 7.08, N, 6 33

実験値：C, 78.40; H, 7 09; N, 6.09

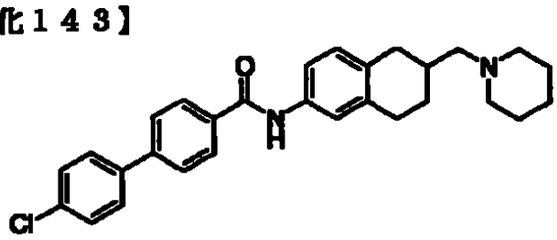
融点：　179-181 ℃　（結晶化溶媒：酢酸エチル）

【０２２２】

実施例５５

4'-クロロ-N-[6-(1-ピペリジニルメチル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフタレニル] [1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド

【化１４３】



1351
1350

参考例５３で得た6-(1-ピペリジニルメチル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフタレンアミンを用いて、実施例１と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

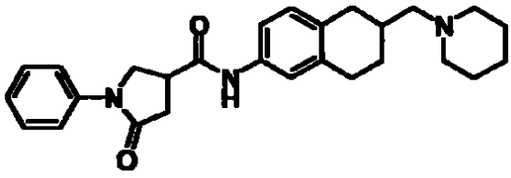
^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 1.25-1.71 (8H, m), 1.95-2 00 (2H, m), 2 25-2.45 (6H, m), 2.83-2.93 (3H, m), 7 09 (1H, d, J = 8 3 Hz), 7.30-7.32 (1H, m), 7.43 - 7.45 (3H, m), 7.55 (2H, d, J = 8 1 Hz), 7.65 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.77 (1H, s), 7.93 (2H, d, J = 8 1 Hz)

融点： 202-203 ℃ （結晶化溶媒・テトラヒドロフラン－n-ヘキサン）

実施例５６

5-オキソ-1-フェニル-N-[6-(1-ピペリジニルメチル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフタレニル]-3-ピロリジンカルボキサミド

【化１４４】



参考例５３で得た6-(1-ピペリジニルメチル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフタレンアミンを用いて、実施例１と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ：1 03-3.33(22H, m), 3 97 (1H, t, J = 8 4 Hz), 4.21 (1H , dd, J = 6 8, 7 1 Hz), 6.91-7 63 (9H, m)

元素分析値 $C_{27}H_{33}N_3O_2$ として

計算値：C, 75 14; H, 7 71, N, 9 74

実験値：C, 75 01, H, 7 33, N, 9 43

融点 162-164 ℃ （結晶化溶媒 酢酸エチル）

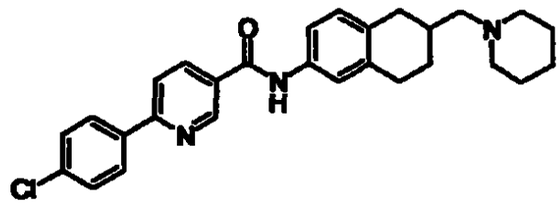
【０２２３】

実施例５７

6-(4-クロロフェニル)-N-[6-(1-ピペリジニルメチル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフタレニル]ニコチンアミド

1352
1351

【化１４５】



考例５３で得た6-(1-ピペリジニルメチル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフタレンアミンを用いて、実施例１と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

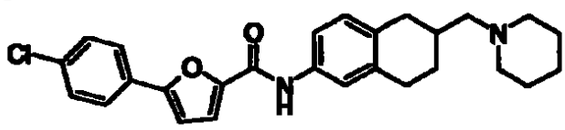
^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 1 30-2 40 (16H, m), 2 82-2 92 (3H, m), 7.09 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.26-7.48 (4H, m), 7 80 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.99 (2H, d, J = 8.7 Hz), 8 23 (d, 1H, J = 6.3 Hz), 9.11 (1H, s)

融点： 193-195 ℃ （結晶化溶媒：酢酸エチル）

実施例５８

5-(4-クロロフェニル)-N-[6-(1-ピペリジニルメチル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフタレニル]-2-フラミド

【化１４６】



考例５３で得た6-(1-ピペリジニルメチル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフタレンアミンを用いて、実施例１と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 1.23-1 61 (7H, m), 1 96-2 00 (2H, m), 2 24-2 43 (7H, m), 2 80-2 92 (3H, m), 6.75 (1H, d, J = 3 6 Hz), 7.07 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.27 (1H, d, J = 3 6 Hz), 7 32-7 42 (4H, m), 7 66 (2H, d, J = 8 4 Hz), 8.32 (1H, s)

【０２２４】

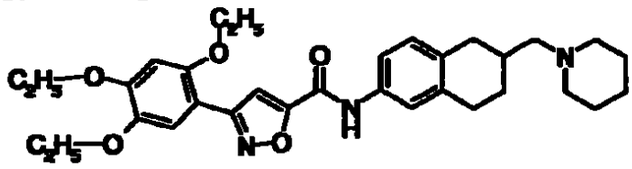
実施例５９

N-[6-(1-ピペリジニルメチル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフタレニル]-3-(2,

1353
1352

4,5-トリエトキシフェニル)-5-イソキサゾールカルボキサミド

【化１４７】



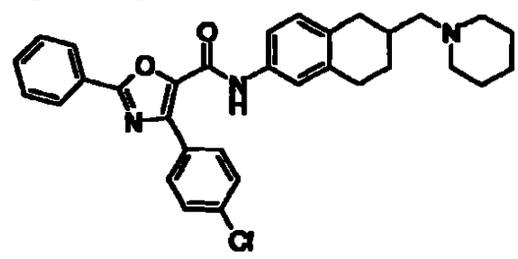
考例５３で得た6-(1-ピペリジニルメチル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフタレンアミンを用いて、実施例１と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 1.42-1 60 (18H, m), 1 97-2.36 (7H, m), 2.80-2.95 (3H, m), 4 06-4 18 (6H, m), 6.58 (1H, s), 7.09 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.35 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.44 (1H, s), 7.50 (1H, s), 7.55 (1H, s), 8.16 (1H, s)

実施例６０

4-(4-クロロフェニル)-2-フェニル-N-[6-(1-ピペリジニルメチル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフタレニル]-1,3-オキサゾール-5-カルボキサミド

【化１４８】



考例５３で得た6-(1-ピペリジニルメチル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフタレンアミンを用いて、実施例１と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ . 1 26-1 58 (7H, m), 1.90-2.00 (2H, m), 2 22-2.35 (7H, m), 2.70-2 95 (3H, m), 7 06 (1H, d, J = 8 1 Hz), 7.25-7 51 (7H, m), 8 04-8.32 (5H, m)

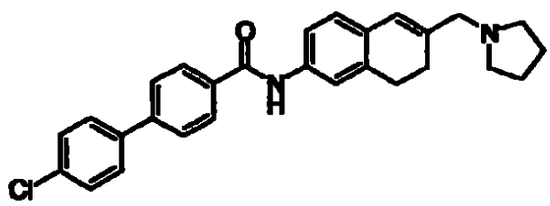
【０２２５】

実施例６１

1354
1353

4'-クロロ-N-[6-(1-ピロリジニルメチル)-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレニル] [1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド

【化１４９】



考例５６で得た4'-クロロ-N-[6-(クロロメチル)-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレニル] [1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミドを用いて、実施例５１と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

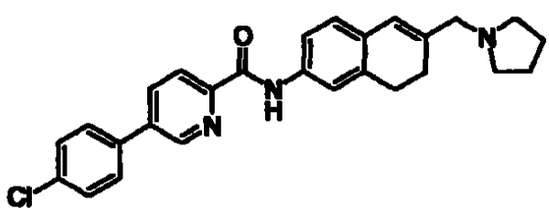
^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 1 83 (4H, s), 2.35 (2H, t, J = 8 1 Hz), 2 52 (4H, s), 2.84 (2H, t, J = 8 1 Hz), 3.18 (2H, s), 6.36 (1H, s), 7.02 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.39-7.56 (6H, m), 7 66 (2H, d, J = 7.5 Hz), 7 82 (1H, s), 7.93 (2H, d, J = 7.5 Hz).

融点： 185-187 ℃ （結晶化溶媒： テトラヒドロフラン－n-ヘキサン）

実施例６２

5-(4-クロロフェニル)-N-[6-(1-ピロリジニルメチル)-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレニル]-2-ピリジンカルボキサミド

【化１５０】



考例５６で得た4'-クロロ-N-[6-(クロロメチル)-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレニル] [1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミドを用いて、実施例５１と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 1 80 (6H, s), 2 37 (2H, t, J = 8 1 Hz), 2 52 (4H, s), 2 87 (2H, t, J = 8 1 Hz), 3 18 (2H, s), 6.37 (1H, s), 7.03 (1H, d, J = 7 8 Hz), 7 48-7 61 (6H, m), 8 04 (1H, dd, J = 8.1, 2 1 Hz), 8.35 (1H, d,

1355
1354

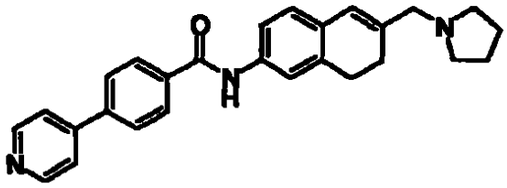
J = 8 1 Hz), 8.78 (1H, s), 9.95 (1H, s).

【０２２６】

実施例６３

4-(4-ピリジニル)-N-[6-(1-ピロリジニルメチル)-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレニル]ベンズアミド

【化１５１】



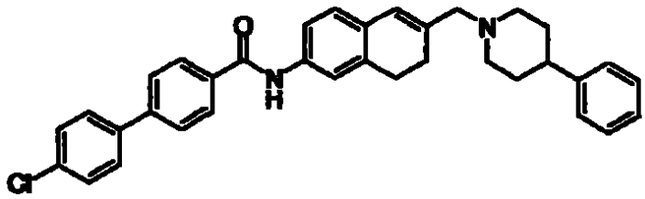
参考例５４で得た6-(1-ピロリジニルメチル)-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレンアミンを用いて、実施例１と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ: 1.79-1 83 (6H, m), 2 35 (2H,t, J = 8.1 Hz), 2 53 (4H, s), 2.73 (2H, t, J = 8 1 Hz), 3.18 (2H, s), 6 36 (1H, s), 7.02 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.38 (1H, d, J = 8 1 Hz), 7.48 (1H, s), 7.71-7.78 (4H, m), 7.89 (1H, s), 7.99 (1H, d, J = 8 4 Hz), 8.32 (2H, d, J = 8 4 Hz)

実施例６４

4'-クロロ-N-[6-[(4-フェニル-1-ピペリジニル)メチル]-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレニル] [1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド

【化１５２】



考例５６で得た4'-クロロ-N-[6-(クロロメチル)-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレニル] [1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミドを用いて、実施例５１と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ: 1 83-2 10 (6H, m), 2 37 (2H, t, J = 8 1 Hz), 2.47-2 5 4 (1H, m), 2.86 (2H, t, J = 8 1 Hz), 3.03-3 10 (2H, m), 3 10 (2H, s), 6

1356
1355

37 (1H, s), 7.03 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.19-7.57 (11H, m), 7.66 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.81 (1H, s), 7.94 (2H, d, J = 8 4 Hz)

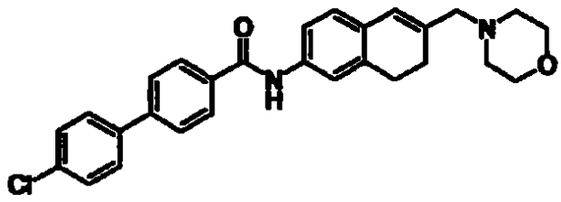
融点： 228-230 ℃ （結晶化溶媒： テトラヒドロフラン－n-ヘキサン）

【０２２７】

実施例６５

4'-クロロ-N-[6-(4-モルホリニルメチル)-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレニル] [1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド

【化１５３】



考例５６で得た4'-クロロ-N-[6-(クロロメチル)-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレニル] [1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミドを用いて、実施例５１と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

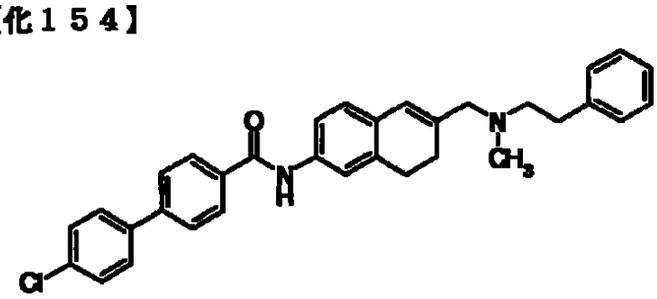
^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 2 34 (2H, t, J = 7 8 Hz), 2 45 (4H, s), 2.84 (2H, t, J = 7.8 Hz), 3.06 (2H, s), 3.73 (4H, s), 6.36 (1H, s), 7.02 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.36-7.57 (6H, m), 7.67 (2H, d, J = 8 4 Hz), 7.80 (1H, s), 7.94 (2H, d, J = 8 4 Hz)

融点． 194-196 ℃ （結晶化溶媒・ テトラヒドロフラン－n-ヘキサン）

実施例６６

4'-クロロ-N-(6-[[メチル(2-フェニルエチル)アミノ]メチル]-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレニル)[1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド

【化１５４】



1357
B56

参例５６で得た4'-クロロ-N-[6-(クロロメチル)-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレニル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミドを用いて、実施例５１と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ：2.25-2.32 (2H, m), 2 32 (3H, s), 2.60-2.66 (2H, m), 2.77-2.83 (4H, m), 3 10 (2H, s), 6.32 (1H, s), 6.93-7 95 (16H, m)

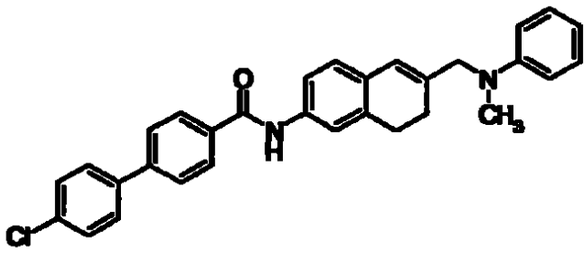
融点： 173-175 ℃ （結晶化溶媒： テトラヒドロフラン－n-ヘキサン）

【０２２８】

実施例６７

4'-クロロ-N-[6-[(メチルアニリノ)メチル]-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレニル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド

【化１５５】



参例５６で得た4'-クロロ-N-[6-(クロロメチル)-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレニル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミドを用いて、実施例５１と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

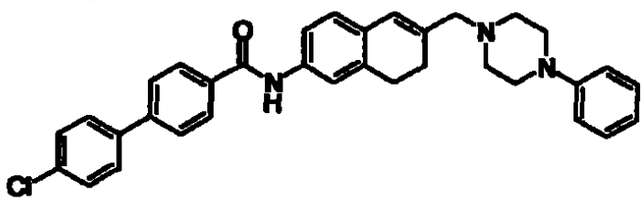
^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ：2 20-2 30 (2H, m), 2 25 (3H, s), 2.85-2.90 (2H, m), 3.00 (2H, s), 6 30 (1H, s), 6 74-7.95 (146H, m).

融点： 177-179 ℃ （結晶化溶媒： テトラヒドロフラン－n-ヘキサン）

実施例６８

4'-クロロ-N-[6-[(4-フェニル-1-ピペラジニル)メチル]-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレニル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド

【化１５６】



考例５６で得た4'-クロロ-N-[6-(クロロメチル)-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレニル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミドを用いて、実施例５１と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ：2 37 (2H, t, J = 8 1 Hz), 2.62 (4h, S), 2.86 (2H, t, J = 8.4 Hz), 3.13 (2H, s), 3.22 (4H, s), 6 39 (1H, s), 6 85-7.95 (16H, m).

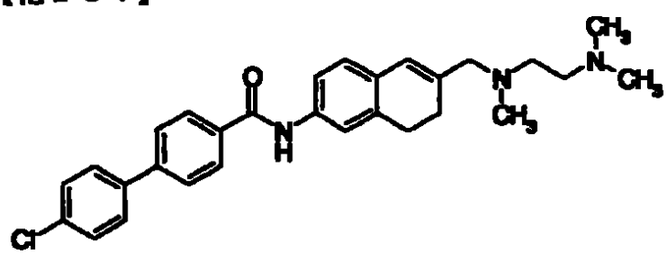
融点： 228-230 ℃ （結晶化溶媒： テトラヒドロフラン－n-ヘキサン）

【０２２９】

実施例６９

4'-クロロ-N-[6-[[[2-(ジメチルアミノ)エチル](メチル)アミノ]メチル]-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレニル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド

【化１５７】



考例５６で得た4'-クロロ-N-[6-(クロロメチル)-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレニル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミドを用いて、実施例５１と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 2.25 (6H, s), 2 26 (3H, s), 2 33 (2H, t, J = 8.1 Hz), 2.44-2 50 (4H, m), 2 84 (2H, t, J = 8 1 Hz), 3 07 (2H, s), 6 35 (1H, s), 7 02 (1H, d, J = 8 4 Hz), 7 37-7 57 (6H, m), 7 67 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7 80 (1H, s), 7 94 (2H, d, J = 8.4 Hz).

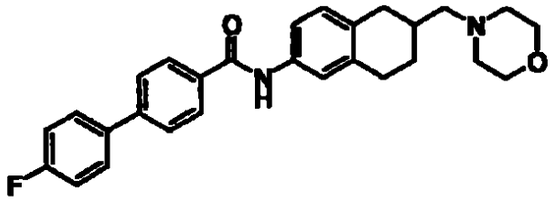
1359
1358

融点：　156-158 ℃　（結晶化溶媒　テトラヒドロフラン－n-ヘキサン）

実施例７０

4'-フルオロ-N-[6-(4-モルホリニルメチル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフタレニル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド

【化１５８】



参考例５７で得た6-(4-モルホリニルメチル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフタレンアミンを用いて、実施例１と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ　1 40-1 50 (1H, m), 1 90-2.10 (2H, m), 2 29-2 45 (7H, m), 2.80-2.92 (3H, m), 3.72-3 75 (4H, m), 7 07-7.33 (4H, m), 7.46 (1H, s), 7.56-7 66 (4H, m), 7.78 (1H, s), 7.92 (2H, d, J = 8.1 Hz).

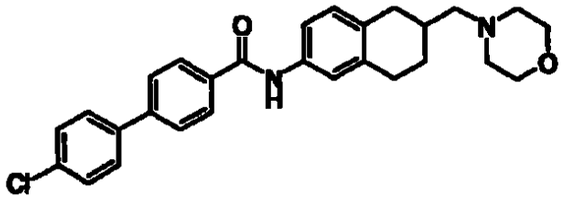
融点：　188-190 ℃　（結晶化溶媒：酢酸エチル）

【０２３０】

実施例７１

4'-クロロ-N-[6-(4-モルホリニルメチル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフタレニル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド

【化１５９】



参考例５７で得た6-(4-モルホリニルメチル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフタレンアミンを用いて、実施例１と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ　1 40-1 50 (1H, m), 1 90-2 10 (2H, m), 2 32-2 45 (7H,

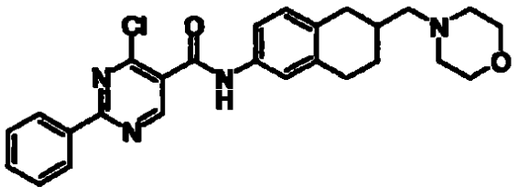
m), 2.80-2 90 (3H, m), 3 70-3 80 (4H, m), 7 10-7.92 (12H, m).

融点： 216-218 ℃ （結晶化溶媒 酢酸エチル）

実施例７２

4-クロロ-N-[6-(4-モルホリニルメチル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフタレニル]-2-フェニル-5-ピリミジンカルボキサミド

【化１６０】



考例５７で得た6-(4-モルホリニルメチル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフタレンアミンを用いて、実施例１と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

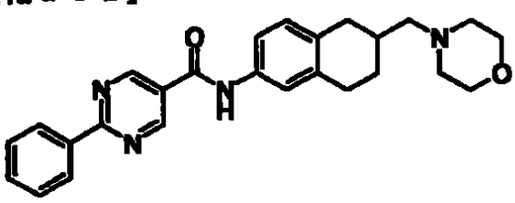
^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ：1 40-1.50 (1H, m), 1.95-2.05 (2H, m), 2.28-2 45 (7H, m), 2.80-2.95 (3H, m), 3 73 (4H, t, J = 4 5 Hz), 7.10 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.32 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.42 (1H, s), 7.49-7 56 (3H, m), 8.25 (1H, s), 8.48 (2H, d, J = 6 6 Hz), 9.20 (1H, s)

【０２３１】

実施例７３

N-[6-(4-モルホリニルメチル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフタレニル]-2-フェニル-5-ピリミジンカルボキサミド

【化１６１】



実施例７２で得た4-クロロ-N-[6-(4-モルホリニルメチル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフタレニル]-2-フェニル-5-ピリミジンカルボキサミドを用いて、 考例４８と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

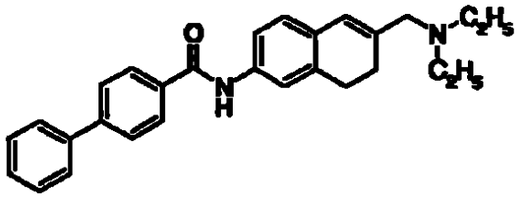
1361
1360

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 1.21-1 30 (1H, m), 1.93-2.03 (2H, m), 2.28 -2 44 (7H, m), 2.80-2.90 (3H, m), 3 73 (4H, t, J = 4 8 Hz), 7.07 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.26 -7.30 (1H, m), 7.39 (1H, s), 7 51-7.53 (3H, m), 8 00 (1H, s), 8 50 (2H, dd, J = 8.1, 2 4 Hz), 9.21 (2H, s)

実施例７４

N-[6-[(ジエチルアミノ)メチル]-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレニル] [1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド

【化１６２】



考例５８で得たN-[6-(クロロメチル)-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレニル] [1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミドを用いて、実施例５１と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ· 1.24 (6H, t, J = 7.2 Hz), 2 33 (2H, t, J = 5.1 Hz), 2 .53 (4H, q, J = 7 2 Hz), 2 84 (2H, t, J = 5.1 Hz), 3 11 (2H, s), 6.36 (1 H, s), 7.02 (1H, d, J = 8 1 Hz), 7 37-7 50 (5H, m), 7.63 (2H, d, J = 8 7 Hz), 7 71 (2H, d, J = 8 4 Hz), 7 79 (1H, s), 7.83 (2H, d, J = 8 4 Hz)

融点： 153-155 ℃ （結晶化溶媒： テトラヒドロフラン－n-ヘキサン）

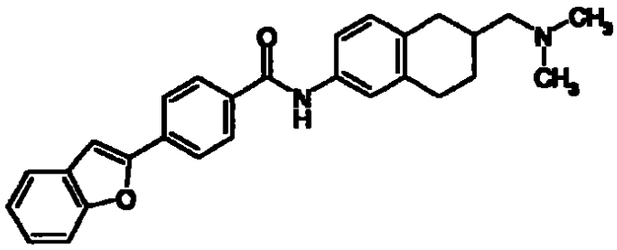
【０２３２】

実施例７５

4－(2－ベンゾ[b]フラニル)－N－[2－(N,N-ジメチルアミノ)メチル-6-テトラリニル]ベンズアミド

1362
1361

【化１６３】



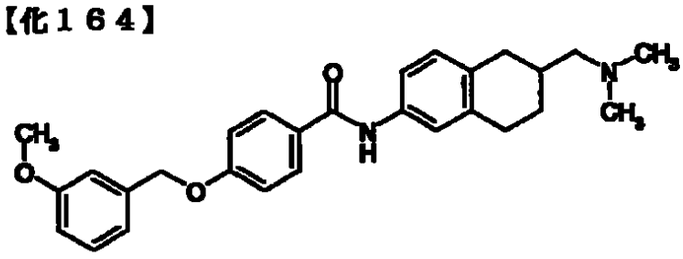
6－アミノ－2－(N,N－ジメチルアミノ)メチルテトラリン塩酸塩を用いて、実施例４と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

融点：192-194 ℃（ 結晶化溶媒：テトラヒドロフラン-イソプロピルエーテル）

実施例７６

4－(3－メトキシベンジルオキシ)－N－[2－(N,N-ジメチルアミノ)メチル-6-テトラリニル]ベンズアミド

【化１６４】



6－アミノ－2－(N,N－ジメチルアミノ)メチルテトラリン塩酸塩を用いて、実施例４と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

融点：102-104 ℃（結晶化溶媒　イソプロピルエーテル）

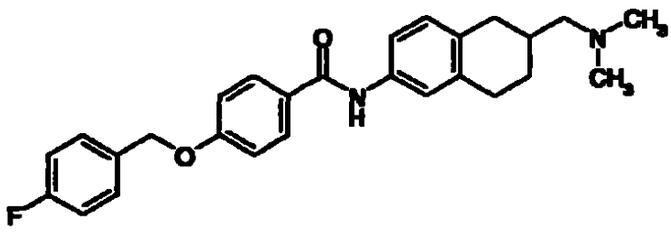
【０２３３】

実施例７７

4－(4－フルオロベンジルオキシ)－N－[2－(N,N-ジメチルアミノ)メチル-6-テトラリニル]ベンズアミド

1363
1262

【化１６５】



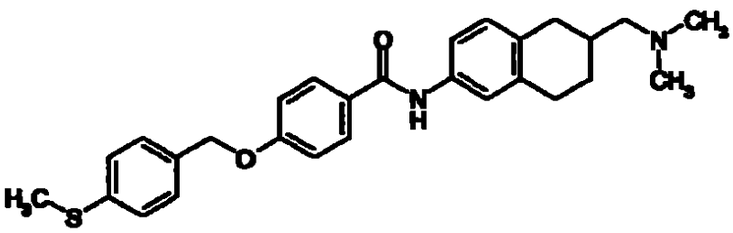
6－アミノ－2－(N,N－ジメチルアミノ)メチルテトラリン塩酸塩を用いて、実施例４と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

融点：165-167　℃（結晶化溶媒：テトラヒドロフラン-ヘキサン）

実施例７８

4－[4－(メチルスルファニル)ベンジルオキシ]－N－[2－(N,N-ジメチルアミノ)メチル-6-テトラリニル]ベンズアミド

【化１６６】



6－アミノ－2－(N,N－ジメチルアミノ)メチルテトラリン塩酸塩を用いて、実施例４と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

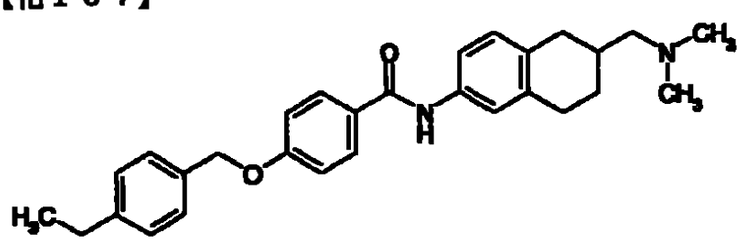
融点・162-163　℃（結晶化溶媒：テトラヒドロフラン-ヘキサン）

【０２３４】

実施例７９

4－(4－エチルベンジルオキシ)－N－[2－(N,N-ジメチルアミノ)メチル-6-テトラリニル]ベンズアミド

【化１６７】



+360
1363

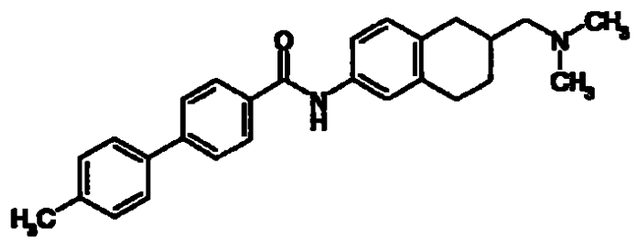
6－アミノ－2－(N,N－ジメチルアミノ)メチルテトラリン塩酸塩を用いて、実施例４と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

融点：120-122 ℃（結晶化溶媒　テトラヒドロフラン-イソプロピルエーテル）

実施例８０

（4'-メチルビフェニル-4-イル）－N－[2－(N,N-ジメチルアミノ)メチル-6-テトラリニル]カルボキサミド

【化１６８】



6－アミノ－2－(N,N－ジメチルアミノ)メチルテトラリン塩酸塩を用いて、実施例４と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

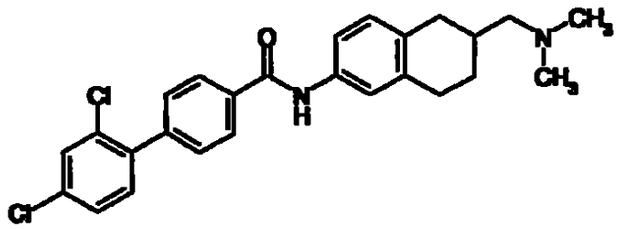
融点．181-182 ℃（結晶化溶媒：酢酸エチル-ヘキサン）

【０２３５】

実施例８１

（2',4'-ジクロロビフェニル-4-イル）－N－[2－(N,N-ジメチルアミノ)メチル-6-テトラリニル]カルボキサミド

【化１６９】



6－アミノ－2－(N,N－ジメチルアミノ)メチルテトラリン塩酸塩を用いて、実施例４と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

融点：188-189 ℃（結晶化溶媒：テトラヒドロフラン-ヘキサン）

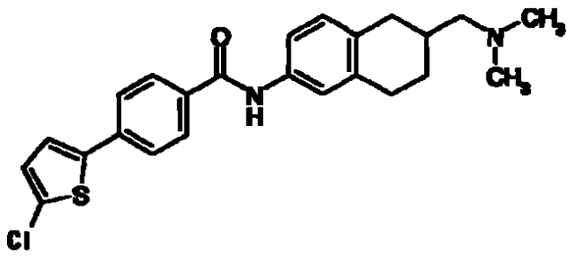
実施例８２

4－(５－クロロ－２－チエニル)－N－[2－(N,N-ジメチルアミノ)メチル-6-テ

1365
1364

トラリニル]ベンズアミド

【化１７０】



6－アミノ－2－(N,N－ジメチルアミノ)メチルテトラリン塩酸塩を用いて、実施例４と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

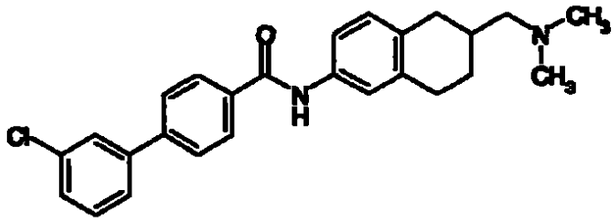
融点　167-169　℃（結晶化溶媒．酢酸エチル-ヘキサン）

【０２３６】

実施例８３

（3'-クロロビフェニル-4-イル）－N－[2－(N,N-ジメチルアミノ)メチル-6-テトラリニル]カルボキサミド

【化１７１】



6－アミノ－2－(N,N－ジメチルアミノ)メチルテトラリン塩酸塩を用いて、実施例４と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

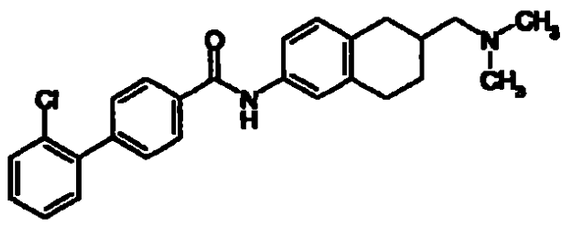
融点：138-139　℃（結晶化溶媒　テトラヒドロフラン-イソプロピルエーテル）

実施例８４

（2'-クロロビフェニル-4-イル）－N－[2－(N,N-ジメチルアミノ)メチル-6-テトラリニル]カルボキサミド

1366·
1365

【化１７２】



6－アミノ－2－(N,N－ジメチルアミノ)メチルテトラリン塩酸塩を用いて、実施例４と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

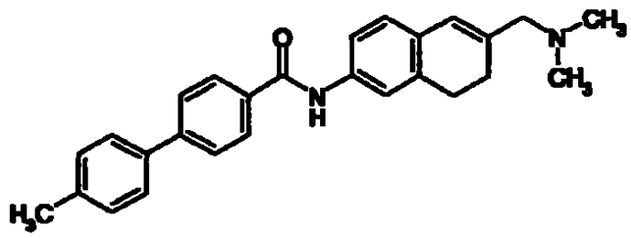
融点　176-177　℃（結晶化溶媒：テトラヒドロフラン-ヘキサン）

【０２３７】

実施例８５

4'-メチル-N-[6-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレニル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド

【化１７３】



実施例４１の２）で得た6-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレンアミンを用いて、実施例１と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ· 2 25 (6H,s), 2.33 (2H, t, J = 8 1 Hz), 2 41 (3H, s), 2.84 (2H, t, J = 8 1 Hz), 2 98 (2H, s), 6.33 (1H, s), 7 01 (1H, d, J = 7 .8 Hz), 7.39 (1H, d, J = 8 4 Hz), 7 48 (1H, s), 7 52 (2H, d, J = 7 8 Hz) , 7.67 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.84 (1H, s), 7 91 (2H, d, J = 8 1 Hz)

元素分析値　$C_{27}H_{28}N_2O$として

計算値：C, 81.78; H, 7 12, N, 7 06

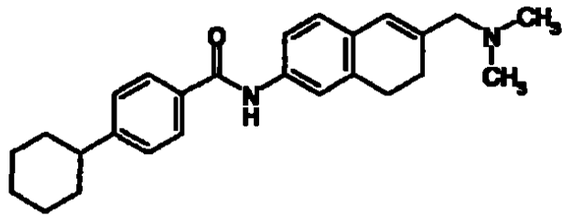
実験値・C, 81.51, H, 7.22, N, 6 93

融点．　195-196 ℃　（結晶化溶媒：酢酸エチル－ジイソプロピルエーテル）

実施例８６

4-シクロヘキシル-N-[6-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレニル]ベンズアミド

【化１７４】



実施例４１の２）で得た6-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレンアミンを用いて、実施例１と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ：1.20-1.52 (4H,m), 1.71-1.96 (6H, m), 2.25 (6H, s), 2 33 (2H, t, J = 8 1 Hz), 2.50-2.62 (1H, m), 2.84 (2H, t, J = 8.1 Hz), 2.9 9 (2H, s), 6.33 (1H, s), 7.00 (1H, d, J = 7 8 Hz), 7.31 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.36 (1H, d, J = 7 8 Hz), 7.46 (1H, brs), 7.75 (1H, s), 7.78 (2H, d, J = 8.1 Hz)

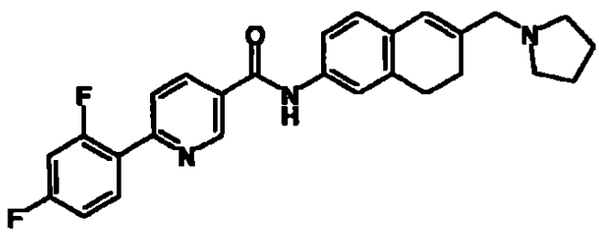
融点： 179-181 ℃ （結晶化溶媒：酢酸エチル－ジイソプロピルエーテル）

【０２３８】

実施例８７

6-(2,4-ジフルオロフェニル)-N-[6-[(1-ピロリジニル)メチル]-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレニル]ニコチンアミド

【化１７５】



考例５４で得た6-(1-ピロリジニルメチル)-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレンアミンを用いて、実施例１と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ・1.81 (4H, m), 2 37 (2H, t, J = 8.1 Hz), 2.54 (4H, m)

1368
1367

, 2.86 (2H, t, J = 8 1 Hz), 3.18 (2H, s), 6.37 (1H, s), 6 93 (1H, m), 7 04 (2H, m), 7 38 (1H, m), 7.47 (1H, s), 7.77 (1H, s), 7.91 (1H, m), 8.1 3 (1H, m), 8.24 (1H, m), 9.16 (1H, s).

元素分析値 $C_{27}H_{26}F_2N_3O$として

計算値：C, 72 79; H, 5 66, N, 9 43

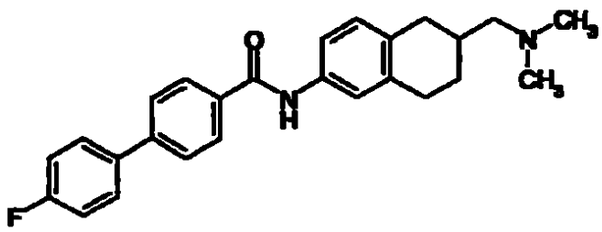
実験値：C, 72 65, H, 5 52; N, 9.73

融点： 169-170 ℃ （結晶化溶媒 酢酸エチルージイソプロピルエーテル）

実施例８８

4'-フルオロ-N-[6-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフタレニル] [1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド

【化１７６】



6－アミノ－2－(N,N－ジメチルアミノ)メチルテトラリン塩酸塩を用いて、実施例４と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ. 1.41 (1H, m), 1 95 (2H, m), 2 25-2 45 (3H, m), 2 36 (6H, s), 2.85-2.94 (3H, m), 7 13 (3H, m), 7 30 (1H, m), 7.46 (1H, s), 7.59 (2H, m), 7.65 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7 74 (1H, s), 7.93 (2H, d, J = 8 1 Hz)

元素分析値 $C_{26}H_{27}FN_2O$として

計算値：C, 77 58; H, 6 76, N, 6 96

実験値：C, 77 72; H, 6.49, N, 6.79

融点： 184-186 ℃ （結晶化溶媒：酢酸エチルージイソプロピルエーテル）

【０２３９】

実施例８９

(+)-4'-フルオロ-N-[6-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]-5,6,7,8-テトラヒ

1368

ドロ-2-ナフタレニル] [1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド　および
(-)-4'-フルオロ-N-[6-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフタレニル] [1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド

実施例８８で得た4'-フルオロ-N-[6-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフタレニル] [1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド (2 00g) をキラルカラム（ダイセル社CHIRALCEL OD 50mmD×500mmL，移動相 n-ヘキサン:エタノール=85 15）を用いた分取HPLCにて光学分割を行い、(+)体（1.00g，99.8%ee)、および(-)体（0 89g，>99 9%ee)を粉末として得た。得られた粉末を、それぞれ酢酸エチル-ジイソプロピルエーテルより再結晶して、表題化合物の(+)体（855mg)および(-)体（754mg)を得た。両化合物の比旋光度は以下のとおりである。

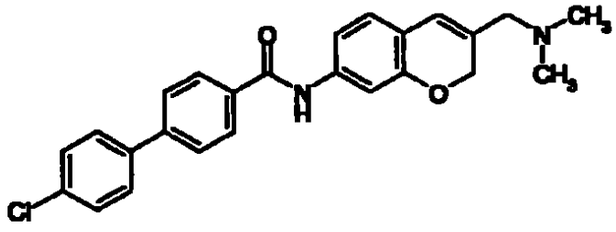
(+)-4'-フルオロ-N-[6-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフタレニル] [1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド
比旋光度：$[\alpha]_D$=+50.8° C=0 494%(メタノール)

(-)-4'-フルオロ-N-[6-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフタレニル] [1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド
比旋光度：$[\alpha]_D$=-51.2° C=0 492%(メタノール)

実施例９０

4'-クロロ-N-[3-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]-2H-クロメン-7-イル] [1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド

【化１７７】



考例５９で得た3-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]-2H-クロメン-7-アミンを用いて、実施例１と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 2.23 (6H,s)， 2.97 (2H, s)， 4.79 (2H, s)， 6 30 (1H, s)，6 96 (1H, d, J = 8 1 Hz)， 7 13 (1H, s)， 7 20 (1H, d, J = 8 1 Hz)，

1370
1369

7.45 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.56 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.66 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.74 (1H, brs), 7.93 (2H, d, J = 8.4 Hz)

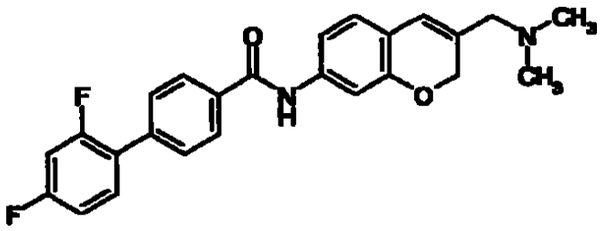
融点　189-208 ℃　（結晶化溶媒：ジイソプロピルエーテル）

【０２４０】

実施例９１

2',4'-ジフルオロ-N-[3-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]-2H-クロメン-7-イル] [1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド

【化１７８】



参考例５９で得た3-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]-2H-クロメン-7-アミンを用いて、実施例１と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ：2 23 (6H, s), 2.97 (2H, s), 4.78 (2H, s), 6 29 (1H, s), 6.80-7.10 (2H, m), 6.96 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.13 (1H, s), 7 20 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.40-7.50 (1H, m), 7.62 (2H, d, J = 8 4 Hz), 7.76 (1H, brs), 7.92 (2H, d, J = 8 4 Hz).

融点　200-204 ℃　（結晶化溶媒・ジイソプロピルエーテル）

【０２４１】

製剤例１

(1) 参考例２５で得られた化合物	５０mg
(2) ラクトース	３４mg
(3) トウモロコシ澱粉	１０ ６mg
(4) トウモロコシ澱粉（のり状）	５mg
(5) ステアリン酸マグネシウム	０ ４mg
(6) カルボキシメチルセルロースカルシウム	２０mg
計	１２０mg

常法に従い上記 (1) ～ (6) を混合し、錠剤機を用いて打錠することにより、

1374
1370

錠剤が得られる。

【０２４２】

製剤例２

(1) 実施例１で得られた化合物	５０mg
(2) ラクトース	３４mg
(3) トウモロコシ澱粉	１０．６mg
(4) トウモロコシ澱粉（のり状）	５mg
(5) ステアリン酸マグネシウム	０．４mg
(6) カルボキシメチルセルロースカルシウム	２０mg
計	１２０mg

常法に従い上記（1）～（6）を混合し、錠剤機を用いて打錠することにより、錠剤が得られる。

【０２４３】

考例１－１　ラット脳由来cDNAを用いたPCR法によるラットSLC-1 受容体cDNAの増幅

ラット脳由来poly（A）$^{+}$RNA（クローンテック社）を鋳型とし、ランダムプライマーを用いて逆転写反応を行なった。逆転写反応は、タカラRNA PCR ver．2キットの試薬を使用した。次にこの逆転写生成物を鋳型として用い、配列番号：１および２の合成DNAプライマーを用いてPCR法による増幅を行なった。合成DNAプライマーは受容体蛋白に翻訳される領域の遺伝子が増幅されるように構築したが、その際に遺伝子の5’側に制限酵素Sal Iの認識する塩基配列が付加され、また3’側に制限酵素Spe Iの認識する塩基配列が付加されるように、5’側および3’側にそれぞれの制限酵素の認識配列を付加した。反応液の組成は、cDNA鋳型5 μl、合成DNAプライマー各0 4μM、0.25 mM dNTPs、pfu（ストラタジーン社）DNAポリメラーゼ0 5 μlおよび酵素に付属のバッファーで、総反応量は50 μlとした。増幅のためのサイクルはサーマルサイクラー（パーキンエルマー社）を用い、94℃　60秒の加熱の後、94℃　60秒、60℃　30秒、72℃　150秒のサイクルを35回繰り返し、最後に72℃で10分間反応させた。増幅産物の確認は、0.8%アガロースゲル電気泳動の後、エチジウムブロマイド染色によって行なった。

【０２４４】

考例１－２　PCR産物のプラスミドベクターへのサブクローニングおよび挿入cDNA部分の塩基配列の解読による増幅cDNA配列の確認

考例１－１で行なったPCR後の反応産物は0.8 %の低融点アガロースゲルを用いて分離し、バンドの部分をカミソリで切り出した後、細片化、フェノール抽出、フェノール　クロロホルム抽出、エタノール沈殿を行なってDNAを回収した。PCR-Script^{TM} Amp SK(+)クローニングキット（ストラタジーン社）の処方に従い、回収したDNAをプラスミドベクターpCR-Script Amp SK(+)へサブクローニングした。これをエシェリヒア　コリ（Escherichia coli）XL-1 Blue（ストラタジーン）に導入して形質転換した後、cDNA挿入断片を持つクローンをアンピシリンおよびX-galを含むLB寒天培地中で選択し、白色を呈するクローンのみを滅菌したつま楊枝を用いて分離し、形質転換体E. coli XL-1 Blue/ラットSLC-1を得た。個々のクローンをアンピシリンを含むLB培地で一晩培養し、QIA prep8 mini prep（キアゲン社）を用いてプラスミドDNAを調製した。調製したDNAの一部を用いて制限酵素Sal IおよびSpe Iによる切断を行ない、挿入されている受容体cDNA断片の大きさを確認した。塩基配列の決定のための反応はDyeDeoxy Terminator Cycle Sequence Kit（パーキンエルマー社）を用いて行ない、蛍光式自動シーケンサーを用いて解読した。得られた3クローンの配列を解析し全ての配列が報告されているラットSLC-1タンパク質（配列番号．３）をコードするcDNA配列（Lakaye, B　et al. Biochim Biophys. Acta, Vol. 1401, pp. 216-220 (1998), accession No　AF08650）の5’側にSal I認識配列が付加し、3’側にSpe I認識配列が付加した遺伝子配列と一致することを確認した（配列番号：４）。

【０２４５】

考例１－３　ラットSLC-1発現CHO細胞の作製

考例１－２で配列が確認されたラット脳由来のSLC-1の全長アミノ酸配列をコードし、5’側にSal I認識配列が付加し、また3’側にSpe I認識配列を付加した遺伝子が導入されたプラスミドによって形質転換されたE coliのクローンよりPlasmid Midi Kit（キアゲン社）を用いてプラスミドを調製し、制限酵素Sal IおよびSpe Iで切断してインサート部分を切り出した。インサートDNAは電気泳

動後、アガロースゲルからカミソリで切り出し、次に細片化、フェノール抽出、フェノール　クロロホルム抽出、エタノール沈殿を行なって回収した。このインサートDNAをSal IおよびSpe Iで切断した動物細胞発現用ベクタープラスミドpAKKO-111H（Hinuma, S　et al. Biochim. Biophys　Acta, Vol. 1219, pp. 251-259（1994)記載のpAKKO1.11Hと同一のベクタープラスミド）に加え、T4ライゲース（宝酒造）を用いてライゲーションを行ない、蛋白発現用プラスミドpAKKO- SLC-1を構築した。

pAKKO- SLC-1で形質転換したE. coli DH5（トーヨーボー）を培養後、Plasmid Midi Kit（キアゲン社）を用いてpAKKO- SLC-1のプラスミドDNAを調製した。これをCellPhect Transfection Kit（アマシャムファルマシアバイオテク社）を用い添付のプロトコルに従ってCHO dhfr$^-$細胞に導入した。10 μgのDNAをリン酸カルシウムとの共沈懸濁液とし、24時間前に5 x 10^5または1 x 10^6個のCHO dhfr$^-$細胞を播種した10 cmシャーレに添加した。10%ウシ胎児血清を含むMEMα培地で1日間培養した後、継代し、選択培地である10%透析ウシ胎児血清を含む核酸不含MEMα培地で培養した。選択培地中で増殖してくるSLC-1発現CHO細胞である形質転換細胞のコロニー56クローンを選択した。

【０２４６】

考例１－４　全長ラットSLC-1レセプター蛋白質mRNAの発現量の高いCHO/ SLC-1細胞株の選択

考例１－３で樹立されたCHO/ SLC-1株56クローンの全長ラットSLC-1レセプター蛋白質mRNAの発現量をCytostar T Plate（アマシャムファルマシアバイオテク社）を用い、添付のプロトコルに従って以下のように測定した。CHO/ SLC-1の各クローンをCytostar T Plateの各wellに2.5 x 10^4個ずつ播種して24時間培養した後、10%ホルマリンによって細胞を固定した。各wellに0.25% Triton X-100を添加して細胞の透過性をあげた後、^{35}Sラベルした配列番号：５のriboprobeを加えてハイブリダイズさせた。20 mg/mlのRNaseAを各wellに加えて遊離のriboprobeを消化し、プレートをよく洗浄した後、ハイブリダイズしたriboprobeの放射活性をTopcounterで測定した。放射活性の高い株がmRNA発現量が高い。mRNA発現量の高い3クローンの中から、特にクローン番号44を主に用いた。

1374
1373

【０２４７】

参考例１－５　ヒトSLC-1 cDNAを含むプラスミドの単離

ヒト胎児脳由来cDNA library (SUPERSCRIPT^{TM} cDNA Library,GIBCOBRL社)を、Genetrapper cDNA positive selection system (GIBCOBRL社)のマニュアルに従って、ファージ F1 エンドヌクレアーゼを用いて、DNAにnickを入れた後、エシェリヒア　コリ　エキソヌクレアーゼ IIIで消化することにより、1本鎖ヒト胎児脳由来cDNA libraryを調製した。

Kolakowski Jr ら (Kolakowski Jr , et al (1996) FEBS Lett Vol. 398, pp. 253-258) の報告に基づいて作製した配列番号．６の合成オリゴヌクレオチド (accession No. U71092の1434-1451に相当) の3' 末端にbiotin-14-dCTPをTerminal Deoxynucleotidyl Transferaseを用いて付加し、biotin化オリゴヌクレオチドを調製した。反応液の組成、反応時間はマニュアルに従った。

1本鎖ヒト胎児脳由来cDNA library 4μgを95℃で1分保温した後、氷上で急冷し、biotin化オリゴヌクレオチド20 ngを加え、37℃で1時間、添付ハイブリダイゼーションバッファーでハイブリダイズした。ストレプトアビジンビーズを加え、MAGNA-SEP Magnetic Particle Separator (GIBCOBRL社)を用いて、biotin化オリゴヌクレオチドにハイブリダイズした1本鎖ヒト胎児脳由来cDNAを単離し、Kolakowski Jr.らの報告 (Kolakowski Jr , et al (1996) FEBS Lett Vol 398, pp. 253-258) に基づいて作製した配列番号．７の合成オリゴヌクレオチド (accession No. U71092の1011-1028に相当) 50ngをプライマーにしてマニュアルに従って相補鎖を合成し、2本鎖プラスミドとした。

【０２４８】

考例１－６　単離したヒトSLC-1 cDNAを含むプラスミドの塩基配列の決定

参考例１－５で得られたプラスミドをELECTROMAX^{TM}DH10B^{TM}Cellsにエレクトロポレーション法で導入して形質転換した後、cDNA挿入断片を持つクローンをアンピシリン及びX-galを含むLB寒天培地中で選択し、白色を呈するクローンのみを滅菌したつま楊枝でつついて分離し、形質転換体E coli. DH10B/hSLC-1を得た。個々のクローンをアンピシリンを含むLB培地で一晩培養し、QIA prep8 mini prep (キアゲン社)を用いてプラスミドDNAを精製した。塩基配列決定のための反

応は、DyeDeoxy Terminator Cycle Sequence Kit （パーキンエルマー社）を用いて行ない、蛍光式自動シーケンサーを用いて解読した。その結果、配列番号：８に示す配列が得られた。ここに得られた塩基配列がコードするアミノ酸配列（配列番号：９）は、Lakayeらの報告（Lakaye, B. et al. (1998) Biochem Biophys. Acta, vol. 1401, pp 216-220）において、ヒトSLC-1の配列を含むヒト染色体DNA配列（accession number Z86090）をもとにしてラットSLC-1から類推された配列として推定されていたヒトSLC-1アミノ酸配列とは異なっており、推定配列のさらに69及び64アミノ酸上流に開始コドンであるATGがmRNA上で存在することを示している。この配列をコードするDNAを含むプラスミドによる形質転換体Escherichia coli DH10B/phSLC1L8をＩＦＯおよびＮＩＢＨに寄託した。

【０２４９】

参考例１－７　ヒト胎児脳由来cDNAを用いたPCR法によるヒトSLC-1cDNAの増幅

ジーントラップ法によりクローニングされたヒトSLC-1ＤＮＡ配列を含むプラスミドを鋳型とし、配列番号：１０および１１の合成DNAプライマーと配列番号：１２および１３の合成DNAプライマーを用いてPCR法による増幅をそれぞれ行なった。前者の増幅ＤＮＡをヒトSLC-1(S)と、後者の増幅ＤＮＡをヒトSLC-1(L)と命名した。合成DNAプライマーは受容体蛋白に翻訳される領域の遺伝子が増幅されるように構築したが、その際に遺伝子の5’側に制限酵素Sal Iの認識する塩基配列が付加され、また3’側に制限酵素Spe Iの認識する塩基配列が付加されるように、5’側および3’側にそれぞれの制限酵素の認識配列を付加した。ヒトSLC-1(S)増幅の反応液の組成は、ヒトSLC-1ＤＮＡ配列を含むプラスミド鋳型5 μl、合成DNAプライマー各0.4μM、0.2 mM dNTPs、pfuDNAポリメラーゼ0.5 μlおよび酵素に付属のバッファーで、総反応量は50 μlとした。増幅のためのサイクルはサーマルサイクラー（パーキンエルマー社）を用い、94℃・60秒の加熱の後、94℃ 60秒、57℃ 60秒、72℃・150秒のサイクルを25回繰り返し、最後に72℃ 10分保温した。また、ヒトSLC-1(L)増幅の反応液の組成は、ヒトSLC-1ＤＮＡ配列を含むプラスミド鋳型5 μl、合成DNAプライマー各0.4μM、0.2 mM dNTPs、pfuDNAポリメラーゼ0.5 μlおよび酵素に付属のバッファーで、総反応量は50 μlとした。増幅のためのサイクルはサーマルサイクラー（パーキンエルマー社）を用

い、94℃・60秒の加熱の後、94℃・60秒、60℃　60秒、72℃　３分のサイクルを25回繰り返し、最後に72℃　10分保温した。増幅産物の確認は、０８％アガロースゲル電気泳動の後、エチジウムブロマイド染色によって行なった。

【０２５０】

考例１－８　PCR産物のプラスミドベクターへのサブクローニングおよび挿入cDNA部分の塩基配列の解読による増幅cDNA配列の確認

参考例１－７で行なったPCR後の反応産物は０８％の低融点アガロースゲルを用いて分離し、バンドの部分をカミソリで切り出した後、細片化、フェノール抽出、フェノール・クロロホルム抽出、エタノール沈殿を行なってDNAを回収した。PCR-Script^{TM} Amp SK(+)クローニングキット（ストラタジーン社）の処方に従い、回収したDNAをプラスミドベクターpCR-Script Amp SK(+)へサブクローニングした。これをエシェリヒア　コリ（Escherichia coli）DH5αcompetent cell（トーヨーボー）に導入して形質転換した後、cDNA挿入断片を持つクローンをアンピシリンおよびX-galを含むLB寒天培地中で選択し、白色を呈するクローンのみを滅菌したつま楊枝を用いて分離し、ヒトSLC-1（S)の形質転換体E. coli DH5α/hSLC-1(S)とヒトSLC-1（L)の形質転換体E　coli DH5α/hSLC-1(L)を得た。個々のクローンをアンピシリンを含むLB培地で一晩培養し、QIA prep8 mini prep（キアゲン社）を用いてプラスミドDNAを調製した。調製したDNAの一部を用いて制限酵素Sal IおよびSpe Iによる切断を行ない、挿入されている受容体cDNA断片の大きさを確認した。塩基配列の決定のための反応はDyeDeoxy Terminator Cycle Sequence Kit（パーキンエルマー社）を用いて行ない、蛍光式自動シーケンサーを用いて解読した。得られたクローンの配列は、ヒトSLC-1遺伝子を鋳型として配列番号　１０および１１の合成DNAプライマーで増幅されるべきＤＮＡ配列（配列番号．１４）およびヒトSLC-1遺伝子を鋳型として配列番号　１２および１３の合成DNAプライマーで増幅されるべきＤＮＡ配列（配列番号　１５）にそれぞれ一致した。

【０２５１】

考例１－９　ヒトSLC-1(S)発現CHO細胞およびヒトSLC-1(L)発現CHO細胞の作製

参考例１－８で配列が確認されたヒトSLC-1(S)と、ヒトSLC-1(L)が導入された

プラスミドによって形質転換されたE. coliのクローンよりPlasmid Midi Kit（キアゲン社）を用いてプラスミドを調製し、制限酵素Sal IおよびSpe Iで切断してインサート部分を切り出した。インサートDNAは電気泳動後、アガロースゲルからカミソリで切り出し、次に細片化、フェノール抽出、フェノール　クロロホルム抽出、エタノール沈殿を行なって回収した。このインサートDNAをSal IおよびSpe Iで切断した動物細胞発現用ベクタープラスミドpAKKO-111H（Hinuma, S. et al. Biochim Biophys Acta, Vol. 1219, pp 251-259 (1994)記載のpAKKO111Hと同一のベクタープラスミド）に加え、T4ライゲース（宝酒造）を用いてライゲーションを行ない、蛋白発現用プラスミドpAKKO-hSLC-1(S)とpAKKO-hSLC-1(L)を構築した。

pAKKO-hSLC-1(S)およびpAKKO-hSLC-1(L)で形質転換したE coli DH5α（トーヨーボー）を培養後、Plasmid Midi Kit（キアゲン社）を用いてpAKKO-hSLC-1(S)とpAKKO-hSLC-1(L)のプラスミドDNAを調製した。これをCellPhect Transfection Kit（アマシャムファルマシアバイオテク社）を用い添付のプロトコルに従ってCHO dhfr$^-$細胞に導入した。10 μgのDNAをリン酸カルシウムとの共沈懸濁液とし、24時間前に5 x 10^5または1 x 10^6個のCHO dhfr$^-$細胞を播種した10 cmシャーレに添加した。10％ウシ胎児血清を含むMEMα培地で1日間培養した後、継代し、選択培地である10％透析ウシ胎児血清を含む核酸不含MEMα培地で培養した。選択培地中で増殖してくるヒトSLC-1(S) 遺伝子導入CHO細胞である形質転換細胞のコロニー56クローンおよび、ヒトSLC-1(L) 遺伝子導入CHO細胞である形質転換細胞のコロニー61クローンを選択した。

【０２５２】

考例１－１０　ヒトSLC-1(S)およびヒトSLC-1(L) mRNAの発現量の高い遺伝子導入細胞株の選択

考例１－９で樹立されたCHO/hSLC-1(S)株56クローンおよびCHO/hSLC-1(L)株61クローンのmRNAの発現量をCytostar T Plate（アマシャムファルマシアバイオテク社）を用い、添付のプロトコルに従って以下のように測定した。CHO/hSLC-1(S)　およびCHO/hSLC-1(L) 株の各クローンをCytostar T Plateの各wellに2 5 x 10^4個ずつ播種して24時間培養した後、10％ホルマリンによって細胞を固定し

た。各wellに0 25% Triton X-100を添加して細胞の透過性をあげた後、^{35}Sラベルした配列番号　１６のriboprobeを加えてハイブリダイズさせた。20 mg/mlのRNaseAを各wellに加えて遊離のriboprobeを消化し、プレートをよく洗浄した後、ハイブリダイズしたriboprobeの放射活性をTopcounterで測定した。放射活性の高い株がmRNA発現量が高い。 mRNA発現量の高い７クローンの中から、特にクローン番号57を主に用いた。

【０２５３】

実験例１　被験化合物のGTPγSバインディングアッセイを用いたアンタゴニスト活性の測定

参考例１－１０で得られたヒトSLC-1発現CHO細胞クローン57および参考例１－４で得られたラットSLC-1発現CHO細胞クローン44を用いて、以下の方法により膜画分を調製した。5 mM EDTA(エチレンジアミン四酢酸)を添加したリン酸緩衝生理食塩水（pH 7.4）にヒト、およびラットSLC-1発現CHO細胞(1x10^{8}個)を浮遊させ、遠心した。細胞のペレットにホモジネートバッファー(10 mM NaHCO3 、5 mM EDTA、pH 7.5)を10 ml加え、ポリトロンホモジナイザーを用いてホモジネートした。400×gで15分間遠心して得られた上清をさらに100,000×gで1時間遠心し、膜画分の沈澱物を得た。この沈澱物を2 mlのアッセイバッファー[50 mM Tris-HCl(pH 7.5)、1 mM EDTA、0.1% BSA(ウシ血清アルブミン)、10 mM MgCl2、100 mM NaCl、1μM GDP（グアノシン5'-二リン酸）、0 25 mM PMSF(フェニルメチルスルホニルフルオライド)、1mg/ml ペプスタチン、20 mg/ml ロイペプチン、10 mg/ml フォスフォラミドン]に懸濁し、100,000×gで1時間遠心した。沈澱物として回収された膜画分を再び20 mlのアッセイ バッファーに懸濁し、分注後 -80°Cで保存し、使用の都度解凍して用いた。

被験化合物のアンタゴニスト活性の測定は以下の通り実施した。ポリプロピレン製の96穴プレートに、アッセイバッファーで希釈したSLC-1発現CHO細胞膜画分171μlを分注した後、DMSO溶液で希釈した3x10^{-10}M MCH 2μl、種々の濃度に希釈した被験化合物溶液2μl、および[^{35}S]-Guanosine5'-(γ-thio) triphosphate(第一化学薬品 社製) 25μlを、それぞれ添加した(細胞膜終濃度　20μg/ml、[^{35}S]-Guanosine5'-(γ-thio)triphosphate終濃度　0 33nM)。この反応液を25℃

1379
1378

で１時間、撹拌しながら反応させた後、グラスフィルター(GF-C)を用いて吸引ろ過し、さらに洗浄液（50mM Tris-HCl緩衝液 pH7 5）300μlで3回洗浄した。グラスフィルターに液体シンチレーターを50 ml添加し、残った放射活性を液体シンチレーションカウンターで測定した。

結合阻害率（%）=(化合物と MCHを添加したときの放射活性－DMSO溶液を添加したときの放射活性)／（MCHを添加したときの放射活性－DMSO溶液を添加したときの放射活性）x100として、結合阻害率（%）から化合物のIC_{50}値を算出した。

【０２５４】

結果を以下に示す。

化合物番号	阻害活性（IC_{50}値：nM）
参考例２５	９０
実施例１	４０

【０２５５】

【発明の効果】

化合物（I）、（I'）およびそれらの塩は、優れたＭＣＨ受容体拮抗作用を有しており、肥満症などの予防　治療剤として有用である。

【０２５６】

【配列表】

[SEQUENCE LISTING]

<110> Takeda Chemical Industries, Ltd.

<120> Melanin Concentrating Hormone Antagonist

<130> B00093

<150> JP 11-266298

<151> 1999-09-20

<150> JP 11-357889

<151> 1999-12-16

<160> 16

<210> 1

<211> 32

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223>

<400> 1

GTCGACATGG ATCTGCAAAC CTCGTTGCTG TG 32

<210> 2

<211> 32

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223>

<400> 2

ACTAGTTCAG GTGCCTTTGC TTTCTGTCCT GT 32

<210> 3

<211> 353

<212> PRT

<213> Rat

<400> 3

Met Asp Leu Gln Thr Ser Leu Leu Ser Thr Gly Pro Asn Ala Ser Asn
1 5 10 15

Ile Ser Asp Gly Gln Asp Asn Leu Thr Leu Pro Gly Ser Pro Pro Arg
20 25 30

Thr Gly Ser Val Ser Tyr Ile Asn Ile Ile Met Pro Ser Val Phe Gly
35 40 45

Thr Ile Cys Leu Leu Gly Ile Val Gly Asn Ser Thr Val Ile Phe Ala
50 55 60

Val Val Lys Lys Ser Lys Leu His Trp Cys Ser Asn Val Pro Asp Ile
65 70 75 80
Phe Ile Ile Asn Leu Ser Val Val Asp Leu Leu Phe Leu Leu Gly Met
85 90 95
Pro Phe Met Ile His Gln Leu Met Gly Asn Gly Val Trp His Phe Gly
100 105 110
Glu Thr Met Cys Thr Leu Ile Thr Ala Met Asp Ala Asn Ser Gln Phe
115 120 125
Thr Ser Thr Tyr Ile Leu Thr Ala Met Thr Ile Asp Arg Tyr Leu Ala
130 135 140
Thr Val His Pro Ile Ser Ser Thr Lys Phe Arg Lys Pro Ser Met Ala
145 150 155 160
Thr Leu Val Ile Cys Leu Leu Trp Ala Leu Ser Phe Ile Ser Ile Thr
165 170 175
Pro Val Trp Leu Tyr Ala Arg Leu Ile Pro Phe Pro Gly Gly Ala Val
180 185 190
Gly Cys Gly Ile Arg Leu Pro Asn Pro Asp Thr Asp Leu Tyr Trp Phe
195 200 205
Thr Leu Tyr Gln Phe Phe Leu Ala Phe Ala Leu Pro Phe Val Val Ile
210 215 220
Thr Ala Ala Tyr Val Lys Ile Leu Gln Arg Met Thr Ser Ser Val Ala
225 230 235 240
Pro Ala Ser Gln Arg Ser Ile Arg Leu Arg Thr Lys Arg Val Thr Arg
245 250 255
Thr Ala Ile Ala Ile Cys Leu Val Phe Phe Val Cys Trp Ala Pro Tyr
260 265 270
Tyr Val Leu Gln Leu Thr Gln Leu Ser Ile Ser Arg Pro Thr Leu Thr
275 280 285
Phe Val Tyr Leu Tyr Asn Ala Ala Ile Ser Leu Gly Tyr Ala Asn Ser

290 295 300

Cys Leu Asn Pro Phe Val Tyr Ile Val Leu Cys Glu Thr Phe Arg Lys

305 310 315 320

Arg Leu Val Leu Ser Val Lys Pro Ala Ala Gln Gly Gln Leu Arg Thr

325 330 335

Val Ser Asn Ala Gln Thr Ala Asp Glu Glu Arg Thr Glu Ser Lys Gly

340 345 350

Thr

<210> 4

<211> 1074

<212> DNA

<213> Rat

<400> 4

GTCGACATGG ATCTGCAAAC CTCGTTGCTG TCCACTGGCC CCAATGCCAG CAACATCTCC 60

GATGGCCAGG ATAATCTCAC ATTGCCGGGG TCACCTCCTC GCACAGGGAG TGTCTCCTAC 120

ATCAACATCA TTATGCCTTC CGTGTTTGGT ACCATCTGTC TCCTGGGCAT CGTGGGAAAC 180

TCCACGGTCA TCTTTGCTGT GGTGAAGAAG TCCAAGCTAC ACTGGTGCAG CAACGTCCCC 240

GACATCTTCA TCATCAACCT CTCTGTGGTG GATCTGCTCT TCCTGCTGGG CATGCCTTTC 300

ATGATCCACC AGCTCATGGG GAACGGCGTC TGGCACTTTG GGGAAACCAT GTGCACCCTC 360

ATCACAGCCA TGGACGCCAA CAGTCAGTTC ACTAGCACCT ACATCCTGAC TGCCATGACC 420

ATTGACCGCT ACTTGGCCAC CGTCCACCCC ATCTCCTCCA CCAAGTTCCG GAAGCCCTCC 480

ATGGCCACCC TGGTGATCTG CCTCCTGTGG GCGCTCTCCT TCATCAGTAT CACCCCTGTG 540

TGGCTCTACG CCAGGCTCAT TCCCTTCCCA GGGGGTGCTG TGGGCTGTGG CATCCGCCTG 600

CCAAACCCGG ACACTGACCT CTACTGGTTC ACTCTGTACC AGTTTTTCCT GGCCTTTGCC 660

CTTCCGTTTG TGGTCATTAC CGCCGCATAC GTGAAAATAC TACAGCGCAT GACGTCTTCG 720

GTGGCCCCAG CCTCCCAACG CAGCATCCGG CTTCGGACAA AGAGGGTGAC CCGCACGGCC 780

ATTGCCATCT GTCTGGTCTT CTTTGTGTGC TGGGCACCCT ACTATGTGCT GCAGCTGACC 840

CAGCTGTCCA TCAGCCGCCC GACCCTCACG TTTGTCTACT TGTACAACGC GGCCATCAGC 900

TTGGGCTATG CTAACAGCTG CCTGAACCCC TTTGTGTACA TAGTGCTCTG TGAGACCTTT 960

1383
1382

CGAAAACGCT TGGTGTTGTC AGTGAAGCCT GCAGCCCAGG GGCAGCTCCG CACGGTCAGC 1020

AACGCTCAGA CAGCTGATGA GGAGAGGACA GAAAGCAAAG GCACCTGAAC TAGT 1074

<210> 5

<211> 262

<212> RNA

<213> Rat

<400> 5

GCGAAUUGGG UACCGGGCCC CCCCUCGAGG UCGACGGUAU CGAUAAGCUU GAUAUCGAAU 60

UCCUGCAGCC CGGGGGAUCC GCCCACUAGU UCAGGUGCCU UUGCUUUCUG UCCUCUCCUC 120

AUCAGCUGUC UGAGCGUUGC UGACCGUGCG GAGCUGCCCC UGGGCUGCAG GCUUCACUGA 180

CAACACCAAG CGUUUUCGAA AGGUCUCACA GAGCACUAUG UACACAAAGG GGUUCAGGCA 240

GCUGUUAGCA UAGCCCAAGC UG 262

<210> 6

<211> 18

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223>

<400> 6

CAACAGCTGC CTCAACCC 18

<210> 7

<211> 18

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223>

<400> 7

CCTGGTGATC TGCCTCCT 18

<210> 8

1384
1383

<211> 1275

<212> DNA

<213> Human

<400> 8

TAGGTGATGT CAGTGGGAGC CATGAAGAAG GGAGTGGGGA GGGCAGTTGG GCTTGGAGGC 60

GGCAGCGGCT GCCAGGCTAC GGAGGAAGAC CCCCTTCCCA ACTGCGGGGC TTGCGCTCCG 120

GGACAAGGTG GCAGGCGCTG GAGGCTGCCG CAGCCTGCGT GGGTGGAGGG GAGCTCAGCT 180

CGGTTGTGGG AGCAGGCGAC CGGCACTGGC TGGATGGACC TGGAAGCCTC GCTGCTGCCC 240

ACTGGTCCCA ACGCCAGCAA CACCTCTGAT GGCCCCGATA ACCTCACTTC GGCAGGATCA 300

CCTCCTCGCA CGGGGAGCAT CTCCTACATC AACATCATCA TGCCTTCGGT GTTCGGCACC 360

ATCTGCCTCC TGGGCATCAT CGGGAACTCC ACGGTCATCT TCGCGGTCGT GAAGAAGTCC 420

AAGCTGCACT GGTGCAACAA CGTCCCCGAC ATCTTCATCA TCAACCTCTC GGTAGTAGAT 480

CTCCTCTTTC TCCTGGGCAT GCCCTTCATG ATCCACCAGC TCATGGGCAA TGGGGTGTGG 540

CACTTTGGGG AGACCATGTG CACCCTCATC ACGGCCATGG ATGCCAATAG TCAGTTCACC 600

AGCACCTACA TCCTGACCGC CATGGCCATT GACCGCTACC TGGCCACTGT CCACCCCATC 660

TCTTCCACGA AGTTCCGGAA GCCCTCTGTG GCCACCCTGG TGATCTGCCT CCTGTGGGCC 720

CTCTCCTTCA TCAGCATCAC CCCTGTGTGG CTGTATGCCA GACTCATCCC CTTCCCAGGA 780

GGTGCAGTGG GCTGCGGCAT ACGCCTGCCC AACCCAGACA CTGACCTCTA CTGGTTCACC 840

CTGTACCAGT TTTTCCTGGC CTTTGCCCTG CCTTTTGTGG TCATCACAGC CGCATACGTG 900

AGGATCCTGC AGCGCATGAC GTCCTCAGTG GCCCCCGCCT CCCAGCGCAG CATCCGGCTG 960

CGGACAAAGA GGGTGACCCG CACAGCCATC GCCATCTGTC TGGTCTTCTT TGTGTGCTGG 1020

GCACCCTACT ATGTGCTACA GCTGACCCAG TTGTCCATCA GCCGCCCGAC CCTCACCTTT 1080

GTCTACTTAT ACAATGCGGC CATCAGCTTG GGCTATGCCA ACAGCTGCCT CAACCCCTTT 1140

GTGTACATCG TGCTCTGTGA GACGTTCCGC AAACGCTTGG TCCTGTCGGT GAAGCCTGCA 1200

GCCCAGGGGC AGCTTCGCGC TGTCAGCAAC GCTCAGACGG CTGACGAGGA GAGGACAGAA 1260

AGCAAAGGCA CCTGA 1275

<210> 9

<211> 422

<212> PRT

1385
1384

<213> Human

<400> 9

MeT Ser Val Gly Ala MeT Lys Lys Gly Val Gly Arg Ala Val Gly Leu
1 5 10 15
Gly Gly Gly Ser Gly Cys Gln Ala Thr Glu Glu Asp Pro Leu Pro Asn
20 25 30
Cys Gly Ala Cys Ala Pro Gly Gln Gly Gly Arg Arg Trp Arg Leu Pro
35 40 45
Gln Pro Ala Trp Val Glu Gly Ser Ser Ala Arg Leu Trp Glu Gln Ala
50 55 60
Thr Gly Thr Gly Trp MeT Asp Leu Glu Ala Ser Leu Leu Pro Thr Gly
65 70 75 80
Pro Asn Ala Ser Asn Thr Ser Asp Gly Pro Asp Asn Leu Thr Ser Ala
85 90 95
Gly Ser Pro Pro Arg Thr Gly Ser Ile Ser Tyr Ile Asn Ile Ile MeT
100 105 110
Pro Ser Val Phe Gly Thr Ile Cys Leu Leu Gly Ile Ile Gly Asn Ser
115 120 125
Thr Val Ile Phe Ala Val Val Lys Lys Ser Lys Leu His Trp Cys Asn
130 135 140
Asn Val Pro Asp Ile Phe Ile Ile Asn Leu Ser Val Val Asp Leu Leu
145 150 155 160
Phe Leu Leu Gly MeT Pro Phe MeT Ile His Gln Leu MeT Gly Asn Gly
165 170 175
Val Trp His Phe Gly Glu Thr MeT Cys Thr Leu Ile Thr Ala MeT Asp
180 185 190
Ala Asn Ser Gln Phe Thr Ser Thr Tyr Ile Leu Thr Ala MeT Ala Ile
195 200 205
Asp Arg Tyr Leu Ala Thr Val His Pro Ile Ser Ser Thr Lys Phe Arg

1386
1385

210 215 220

Lys Pro Ser Val Ala Thr Leu Val Ile Cys Leu Leu Trp Ala Leu Ser

225 230 235 240

Phe Ile Ser Ile Thr Pro Val Trp Leu Tyr Ala Arg Leu Ile Pro Phe

245 250 255

Pro Gly Gly Ala Val Gly Cys Gly Ile Arg Leu Pro Asn Pro Asp Thr

260 265 270

Asp Leu Tyr Trp Phe Thr Leu Tyr Gln Phe Phe Leu Ala Phe Ala Leu

275 280 285

Pro Phe Val Val Ile Thr Ala Ala Tyr Val Arg Ile Leu Gln Arg MeT

290 295 300

Thr Ser Ser Val Ala Pro Ala Ser Gln Arg Ser Ile Arg Leu Arg Thr

305 310 315 320

Lys Arg Val Thr Arg Thr Ala Ile Ala Ile Cys Leu Val Phe Phe Val

325 330 335

Cys Trp Ala Pro Tyr Tyr Val Leu Gln Leu Thr Gln Leu Ser Ile Ser

340 345 350

Arg Pro Thr Leu Thr Phe Val Tyr Leu Tyr Asn Ala Ala Ile Ser Leu

355 360 365

Gly Tyr Ala Asn Ser Cys Leu Asn Pro Phe Val Tyr Ile Val Leu Cys

370 375 380

Glu Thr Phe Arg Lys Arg Leu Val Leu Ser Val Lys Pro Ala Ala Gln

385 390 395 400

Gly Gln Leu Arg Ala Val Ser Asn Ala Gln Thr Ala Asp Glu Glu Arg

405 410 415

Thr Glu Ser Lys Gly Thr

420

<210> 10

<211> 31

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223>

<400> 10

GTCGACATGG ACCTGGAAGC CTCGCTGCTG C 31

<210> 11

<211> 31

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223>

<400> 11

ACTAGTTCAG GTGCCTTTGC TTTCTGTCCT C 31

<210> 12

<211> 33

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223>

<400> 12

AGTCGACATG TCAGTGGGAG CCATGAAGAA GGG 33

<210> 13

<211> 33

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223>

<400> 13

1388
1387

AACTAGTTCA GGTGCCTTTG CTTTCTGTCC TCT 33

<210> 14

<211> 1074

<212> DNA

<213> Human

<400> 14

GTCGACATGG ACCTGGAAGC CTCGCTGCTG CCCACTGGTC CCAACGCCAG CAACACCTCT 60

GATGGCCCCG ATAACCTCAC TTCGGCAGGA TCACCTCCTC GCACGGGGAG CATCTCCTAC 120

ATCAACATCA TCATGCCTTC GGTGTTCGGC ACCATCTGCC TCCTGGGCAT CATCGGGAAC 180

TCCACGGTCA TCTTCGCGGT CGTGAAGAAG TCCAAGCTGC ACTGGTGCAA CAACGTCCCC 240

GACATCTTCA TCATCAACCT CTCGGTAGTA GATCTCCTCT TTCTCCTGGG CATGCCCTTC 300

ATGATCCACC AGCTCATGGG CAATGGGGTG TGGCACTTTG GGGAGACCAT GTGCACCCTC 360

ATCACGGCCA TGGATGCCAA TAGTCAGTTC ACCAGCACCT ACATCCTGAC CGCCATGGCC 420

ATTGACCGCT ACCTGGCCAC TGTCCACCCC ATCTCTTCCA CGAAGTTCCG GAAGCCCTCT 480

GTGGCCACCC TGGTGATCTG CCTCCTGTGG GCCCTCTCCT TCATCAGCAT CACCCCTGTG 540

TGGCTGTATG CCAGACTCAT CCCCTTCCCA GGAGGTGCAG TGGGCTGCGG CATACGCCTG 600

CCCAACCCAG ACACTGACCT CTACTGGTTC ACCCTGTACC AGTTTTTCCT GGCCTTTGCC 660

CTGCCTTTTG TGGTCATCAC AGCCGCATAC GTGAGGATCC TGCAGCGCAT GACGTCCTCA 720

GTGGCCCCCG CCTCCCAGCG CAGCATCCGG CTGCGGACAA AGAGGGTGAC CCGCACAGCC 780

ATCGCCATCT GTCTGGTCTT CTTTGTGTGC TGGGCACCCT ACTATGTGCT ACAGCTGACC 840

CAGTTGTCCA TCAGCCGCCC GACCCTCACC TTTGTCTACT TATACAATGC GGCCATCAGC 900

TTGGGCTATG CCAACAGCTG CCTCAACCCC TTTGTGTACA TCGTGCTCTG TGAGACGTTC 960

CGCAAACGCT TGGTCCTGTC GGTGAAGCCT GCAGCCCAGG GGCAGCTTCG CGCTGTCAGC 1020

AACGCTCAGA CGGCTGACGA GGAGAGGACA GAAAGCAAAG GCACCTGAAC TAGT 1074

<210> 15

<211> 1283

<212> DNA

<213> Human

<400> 15

1389
1388

AGTCGACATG TCAGTGGGAG CCATGAAGAA GGGAGTGGGG AGGGCAGTTG GGCTTGGAGG 60

CGGCAGCGGC TGCCAGGCTA CGGAGGAAGA CCCCCTTCCC AACTGCGGGG CTTGCGCTCC 120

GGGACAAGGT GGCAGGCGCT GGAGGCTGCC GCAGCCTGCG TGGGTGGAGG GGAGCTCAGC 180

TCGGTTGTGG GAGCAGGCGA CCGGCACTGG CTGGATGGAC CTGGAAGCCT CGCTGCTGCC 240

CACTGGTCCC AACGCCAGCA ACACCTCTGA TGGCCCCGAT AACCTCACTT CGGCAGGATC 300

ACCTCCTCGC ACGGGGAGCA TCTCCTACAT CAACATCATC ATGCCTTCGG TGTTCGGCAC 360

CATCTGCCTC CTGGGCATCA TCGGGAACTC CACGGTCATC TTCGCGGTCG TGAAGAAGTC 420

CAAGCTGCAC TGGTGCAACA ACGTCCCCGA CATCTTCATC ATCAACCTCT CGGTAGTAGA 480

TCTCCTCTTT CTCCTGGGCA TGCCCTTCAT GATCCACCAG CTCATGGGCA ATGGGGTGTG 540

GCACTTTGGG GAGACCATGT GCACCCTCAT CACGGCCATG GATGCCAATA GTCAGTTCAC 600

CAGCACCTAC ATCCTGACCG CCATGGCCAT TGACCGCTAC CTGGCCACTG TCCACCCCAT 660

CTCTTCCACG AAGTTCCGGA AGCCCTCTGT GGCCACCCTG GTGATCTGCC TCCTGTGGGC 720

CCTCTCCTTC ATCAGCATCA CCCCTGTGTG GCTGTATGCC AGACTCATCC CCTTCCCAGG 780

AGGTGCAGTG GGCTGCGGCA TACGCCTGCC CAACCCAGAC ACTGACCTCT ACTGGTTCAC 840

CCTGTACCAG TTTTTCCTGG CCTTTGCCCT GCCTTTTGTG GTCATCACAG CCGCATACGT 900

GAGGATCCTG CAGCGCATGA CGTCCTCAGT GGCCCCCGCC TCCCAGCGCA GCATCCGGCT 960

GCGGACAAAG AGGGTGACCC GCACAGCCAT CGCCATCTGT CTGGTCTTCT TTGTGTGCTG 1020

GGCACCCTAC TATGTGCTAC AGCTGACCCA GTTGTCCATC AGCCGCCCGA CCCTCACCTT 1080

TGTCTACTTA TACAATGCGG CCATCAGCTT GGGCTATGCC AACAGCTGCC TCAACCCCTT 1140

TGTGTACATC GTGCTCTGTG AGACGTTCCG CAAACGCTTG GTCCTGTCGG TGAAGCCTGC 1200

AGCCCAGGGG CAGCTTCGCG CTGTCAGCAA CGCTCAGACG GCTGACGAGG AGAGGACAGA 1260

AAGCAAAGGC ACCTGAACTA GTT 1283

<210> 16

<211> 420

<212> RNA

<213> Human

<400> 16

CAAAAGCUGG AGCUCCACCG CGGUGGCGGC CGCUCUAGCC CACUAGUUCA GGUGCCUUUG 60

CUUUCUGUCC UCUCCUCGUC AGCCGUCUGA GCGUUGCUGA CAGCGCGAAG CUGCCCCUGG 120

1390
1389

GCUGCAGGCU UCACCGACAG GACCAAGCGU UUGCGGAACG UCUCACAGAG CACGAUGUAC 180

ACAAAGGGGU UGAGGCAGCU GUUGGCAUAG CCCAAGCUGA UGGCCGCAUU GUAUAAGUAG 240

ACAAAGGUGA GGGUCGGGCG GCUGAUGGAC AACUGGGUCA GCUGUAGCAC AUAGUAGGGU 300

GCCCAGCACA CAAAGAAGAC CAGACAGAUG GCGAUGGCUG UGCGGGUCAC CCUCUUUGUC 360

CGCAGCCGGA UGCUGCGCUG GGAGGCGGGG GCCACUGAGG ACGUCAUGCG CUGCAGGAUC 420

1394
1390

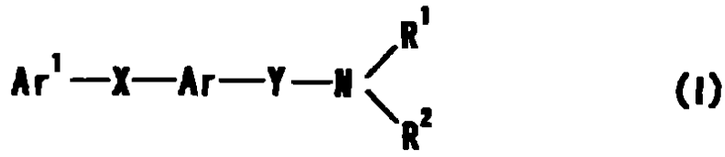
【書類名】要約

【要約】

【課題】肥満症の予防・治療剤などとして有用なメラニン凝集ホルモン拮抗剤を提供する。

【解決手段】式

【化１】



(I)

[式中、Ar^1は置換基を有していてもよい環状基を，
XおよびYは同一または異なって主鎖の原子数１ないし６のスペーサーを；
Arは4ないし8員非芳香環と縮合していてもよく、さらに置換基を有していてもよい単環式芳香環を；
R^1およびR^2は同一または異なって水素原子または置換基を有していてもよい炭化水素基を示すか、R^1とR^2とは隣接する窒素原子ともに置換基を有していてもよい含窒素複素環を形成し、R^2はArとともにスピロ環を形成していてもよい]で表される化合物またはその塩を含有してなるメラニン凝集ホルモン拮抗剤。

【選択図】なし

1392
1391

出願人履歴情報

識別番号　〔０００００２９３４〕

１　変更年月日　１９９２年　１月２２日
［変更理由］　住所変更
住　所　大阪府大阪市中央区道修町四丁目１番１号
氏　名　武田薬品工業株式会社

出証特２０００－３０６２１３５

105605-c

OFICINA DE PATENTES
GOBIERNO JAPONES

El presente tiene por finalidad certificar que el documento que se anexa es copia fiel de la siguiente solicitud tal como se inscribe en esta oficina

Fecha de la solicitud 20 de abril de 2000

Numero de solicitud 2000-126272

Solicitante(s) Takeda Chemical Industries, Ltd

4 de agosto de 2000

Comisario de la Oficina de Patentes Kouzou Oikawa

Certificado numero 2000-3062131

1394
1393

[Nombre del documento] Solicitud de Patente

[Numero de registro por el solicitante] B00093

[Fecha de registro] 20 de abril de 2000 (12° año de Heisei)

[Destinatario] El Comisario de la OPJ

[CIP] C07C211/03

[Titulo de la invencion] Antagonista de la hormona concentradora de la melanina

[Numero de reivindicaciones] 18

[Inventor]

[Direccion] 2-40, Maruyamadai 2-chome, Kawanishi, HYOGO

[Nombre] Kaneyoshi KATO

[Inventor]

[Direccion] 3-5-204, Hachizuka 3-chome, Ikeda, OSAKA

[Nombre] Jun TERAUCHI

[Inventor]

[Dirección] 7-9-702, Kasuga 1-chome, Tsukuba, IBARAKI

[Nombre] Masaaki MORI

[Inventor]

[Direccion] 1077-50, Oaza-yatabe, Tsukuba, IBARAKI

[Nombre] Nobuhiro SUZUKI

[Inventor]

[Direccion] 12-1-605, Matsushiro 3-chome, Tsukuba, IBARAKI

[Nombre] Yukio SHIMOMURA

[Inventor]

[Dirección] 5-3-B305, Umezono 2-chome, Tsukuba, IBARAKI

[Nombre] Shiro TAKEKAWA

[Inventor]

1396
1395

[Dirección] 12-30-305, Ninomiya 1-chome, Tsukuba, IBARAKI

[Nombre] Yuji ISHIHARA

[Solicitante]

[Numero de identificacion] 000002934

[Nombre] Takeda Chemical Industries, Ltd

[Abogado]

[Numero de identificación] 100114041

[Abogado de patentes]

[Nombre] Shuichi TAKAHASHI

[Abogado elegido]

[Numero de identificacion] 100110456

[Abogado de patentes]

[Nombre] Tsutomu UCHIYAMA

[Reivindicacion de prioridad por solicitud anterior]

[Numero de registro] Solicitud de patente N° 266298 de 1999 (11° año de Heisei)

[Fecha de registro] 20 de septiembre de 1999 (11° año de Heisei)

[Numero de registro del solicitante] A99180

[Reivindicacion de prioridad por solicitud anterior]

[Numero de registro] Solicitud de patente N° 357889 de 1999 (11° año de Heisei)

[Fecha de registro] 16 de diciembre de 1999 (11° año de Heisei)

[Numero de registro del solicitante] A99284

[Indicacion de la tasa]

[Numero de la cuenta de deposito] 005142

[Tasa (yen)] 21000

[Lista del documento adjunto]

~~1398~~
1397

[Documento] Especificacion 1

[Documento] Resumen 1

[Numero del poder general] 9909276

[Numero del poder general] 9721047

[Requerimiento de recibo y prueba] si

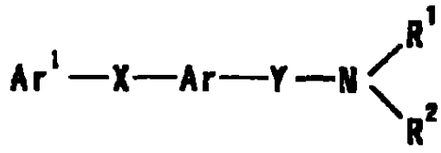
[Nombre del documento] Especificacion

[Titulo de la invencion] Antagonista de la hormona concentradora de la melanina

[Reivindicaciones]

[Reivindicación 1]

Un antagonista de la hormona concentradora de la melanina, el cual comprende un compuesto de la fórmula



(I)

en la cual Ar^1 es un grupo cíclico, el cual puede tener sustituyentes,

X e Y son independientemente entre si un espaciador que tiene una cadena principal de 1 a 6 atomos,

Ar es un anillo aromatico monocíclico que puede estar condensado con un anillo no aromático de 4 a 8 miembros, y que puede tener otros sustituyentes,

R^1 y R^2 son, en forma independiente, un atomo de hidrógeno o un grupo de hidrocarburos que pueden tener sustituyentes, R^1 y R^2, junto con el atomo de nitrogeno adyacente, puede formar un anillo hetero con contenido de nitrogeno, que puede tener sustituyentes, R^2 puede formar un anillo espiro junto con Ar; o una sal del mismo

[Reivindicacion 2]

Un antagonista de acuerdo con la reivindicacion 1, caracterizado porque Ar^1 es un grupo aromático que puede tener sustituyentes, y "un grupo de hidrocarburos que puede tener sustituyentes" para R^1 y R^2 es un "alquilo C_{1-6} que puede tener sustituyentes"

[Reivindicacion 3]

Un antagonista de acuerdo con la reivindicacion 1, caracterizado porque el grupo cíclico para Ar^1 es un grupo de hidrocarburos aromaticos monocíclico o condensado policíclico C_{6-14}

[Reivindicacion 4]

Un antagonista de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque el grupo cíclico para Ar^1 es un grupo formado por eliminación de un atomo de hidrogeno opcional de un ensamble de anillo aromatico, en el cual 2 ó 3 grupos de hidrocarburos aromáticos monocíclico o condensado policíclico C_{6-14} están enlazados directamente mediante enlaces simples

1401
1400

[Reivindicacion 5]

Un antagonista de acuerdo con la reivindicacion 1, caracterizado porque Ar^1 es fenilo o bifenililo, cada uno de los cuales puede tener entre 1 o 2 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en aralquiloxi C_{7-19}, que puede tener sustituyentes, ariloxi C_{6-14}, que puede tener sustituyentes, aril C_{6-14}-carbonilo que puede tener sustituyentes, aril C_{6-14}-carbamoilo que puede tener sustituyentes, anillo heteroaromático-carbamoilo, que puede tener sustituyentes, aril C_{6-14}-carboxamida que puede tener sustituyentes, aralquil C_{7-19}-carboxamida que puede tener sustituyentes, anillo heteroaromatico-carboxamida que puede tener sustituyentes, N-(aril C_{6-14}-carbonilo que puede tener sustituyentes)-N-alquilamino C_{1-6}, arilamino C_{6-14}-carbonilamino que puede tener sustituyentes, arilsulfonilamino C_{6-14} que puede tener sustituyentes, aril-carboniloxi C_{6-14} que puede tener sustituyentes

[Reivindicacion 6]

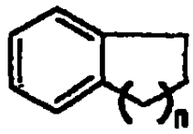
Un antagonista de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque el "espaciador que tiene una cadena principal de 1 a 6 átomos" para X e Y es un grupo bivalente, que consiste en 1 a 3 especies seleccionadas entre -O-, -S-, -CO-, -SO-, $-SO_2-$, $-NR^8-$ (R^8 es un atomo de hidrogeno, alquilo C_{1-6} opcionalmente halogenado, alquilo C_{1-6} –carbonilo opcionalmente halogenado, alquilo C_{1-6} –sulfonilo opcionalmente halogenado), y un grupo de hidrocarburos no cíclico C_{1-6}

4402
1401

bivalente que puede tener sustituyentes

[Reivindicacion 7]

Un antagonista de acuerdo con la reivindicacion 1, caracterizado porque el Ar es un anillo de la formula



en la cual - - - - - - - - constituye un enlace simple o un enlace doble, n es un numero entero comprendido entre 1 y 4

[Reivindicacion 8]

Un antagonista de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque R^1 y R^2 son respectivamente alquilo C_{1-6}

[Reivindicacion 9]

Un antagonista de acuerdo con la reivindicacion 1, el cual es un agente para la prevención o el tratamiento de las enfermedades producidas por una hormona concentradora de la melanina

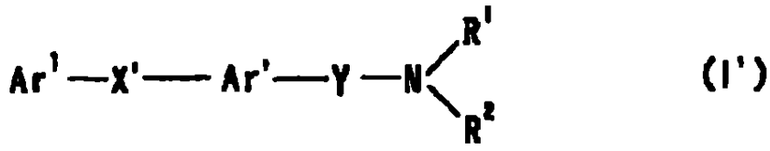
~~1403~~
1402

[Reivindicación 10]

Un antagonista de acuerdo con la reivindicacion 1, el cual es un agente para la prevencion o el tratamiento de la obesidad

[Reivindicacion 11]

Un compuesto de la formula



(I')

en la cual Ar^1 es un grupo cíclico que puede tener sustituyentes,

<u>- - - - -</u> constituye un enlace simple o un enlace doble,

n es un numero entero comprendido entre 1 y 4,

Y es un espaciador que tiene una cadena principal constituida por 1 a 6 atomos,

R^1 y R^2 constituyen, en forma independiente, un atomo de hidrógeno o un grupo de hidrocarburos que puede tener sustituyentes, R^1 y R^2 junto con el atomo de nitrógeno adyacente, pueden formar un anillo hetero con contenido de nitrogeno, que puede tener sustituyentes,

(con la condicion de que la N-[2-(N,N-dimetilamino)metil-6-tetralinil]-4-bifenil-il-carboxamida quede excluida), o una sal del mismo

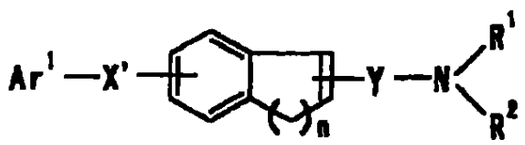
[Reivindicación 12]

1404
1403

Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 11, en la cual Ar^1 es un grupo aromatico que puede tener sustituyentes, y "un grupo de hidrocarburos que puede tener sustituyentes" para R^1 y R^2 es un "alquilo C_{1-6} que puede tener sustituyentes"

[Reivindicación 13]

Un compuesto de la formula



(I")

en la cual Ar^1 es un grupo cíclico que puede tener sustituyentes,
n es un numero entero comprendido entre 1 y 4,
Y es un espaciador que tiene una cadena principal constituida por 1 a 6 atomos,
R^1 y R^2 constituyen, en forma independiente, un átomo de hidrogeno o un grupo de hidrocarburos que puede tener sustituyentes, R^1 y R^2 junto con el atomo de nitrogeno adyacente, pueden formar un anillo hetero con contenido de nitrógeno, que puede tener sustituyentes,
(con la condición de que N-[2-(N,N-dimetilamino)metil-6-tetralinil]-4-bifenil-il-carboxamida quede excluida), o una sal del mismo

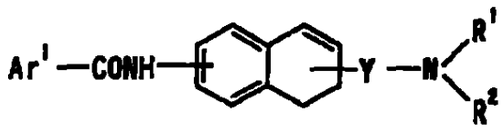
1405
1404

[Reivindicacion 14]

Un compuesto de acuerdo con la reivindicacion 13, en la cual Ar^1 es un grupo aromatico que puede tener sustituyentes, y "un grupo de hidrocarburos que puede tener sustituyentes" para R^1 y R^2 es un "alquil C_{1-6} que puede tener sustituyentes"

[Reivindicación 15]

Un compuesto de la formula



(I''')

en la cual Ar^1 es un grupo cíclico que puede tener sustituyentes,
Y es un espaciador que tiene una cadena principal constituida por 1 a 6 atomos,
R^1 y R^2 constituyen, en forma independiente, un atomo de hidrógeno o un grupo de hidrocarburos que puede tener sustituyentes, R^1 y R^2 junto con el atomo de nitrogeno adyacente, pueden formar un anillo hetero con contenido de nitrogeno, que puede tener sustituyentes, o una sal del mismo

[Reivindicacion 16]

1406
1405

Un compuesto de acuerdo con la reivindicacion 15, en la cual Ar^1 es un grupo aromático que puede tener sustituyentes, y "un grupo de hidrocarburos que puede tener sustituyentes" para R^1 y R^2 es un "alquil C_{1-6} que puede tener sustituyentes"

[Reivindicacion 17]

Una composicion farmaceutica que comprende un compuesto o una sal del mismo tal como se definio en la reivindicacion 11

[Reivindicacion 18]

Un profarmaco de un compuesto tal como se definio en la reivindicacion 11

1407
1406

[Descripcion detallada de la invencion]

[Campo técnico al que pertenece la invencion]

La presente invencion se relaciona con un antagonista de la hormona concentradora de la melanina, el cual resulta de utilidad como un agente destinado a la prevención o al tratamiento de la obesidad, etc

[Arte previo]

La conducta en la alimentación constituye una acción esencial para muchos seres vivientes, entre los que se incluyen los seres humanos Por lo tanto, si se producen irregularidades en la conducta en la alimentación, es frecuente que se susciten trastornos, a menudo relacionados con enfermedades, en las actividades normales que mantienen la vida Junto con los cambios recientes operados en nuestro entorno de la dieta, la obesidad se esta convirtiendo actualmente en un problema social Por otro lado, la obesidad no sólo constituye un serio factor de riesgo para las enfermedades que se relacionan con el estilo de vida, como por ejemplo, la diabetes, la hipertensión y la arteriosclerosis, tambien resulta ampliamente conocido que el mayor peso corporal redunda en cargas excesivas sobre las articulaciones, como por ejemplo, las articulaciones de las rodillas, lo cual causa artritis y dolor

El "boom" de la dieta, etc demuestra que existe un porcentaje potencialmente elevado de la poblacion que desea reducir el peso de su

1406
1407

cuerpo, por otra parte, se ha dado cuenta de muchos casos de problemas en la alimentacion, tales como los excesos en las comidas, que se producen por motivos tales como la neurosis hereditaria o la neurosis causada por el estrés

Por lo tanto, se han llevado a cabo una investigacion y un desarrollo exhaustivo de los agentes destinados a la prevencion o al tratamiento de la obesidad o de los agentes para inhibir el apetito, durante largo tiempo

El farmaco anorexigeno que actua a nivel central, mazindol, hoy en dia se comercializa en plaza

En los ultimos tiempos se han descubierto muchos de los factores para controlar el apetito, tales como la leptina, y el desarrollo de agentes de anti-obesidad o agentes anorexigenos que regularan las funciones de estos factores para el control del apetito está avanzando

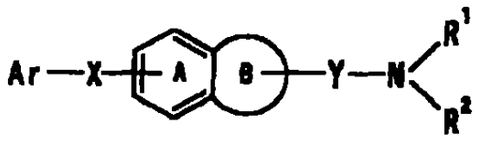
En particular, es sabido que la hormona concentradora de la melanina (en adelante, tambien abreviada como "MCH", del inglés *Melanine-Control Hormone*) se origina en el hipotalamo y tiene una accion orexigenica Por otro lado, se ha informado que a pesar de que el comportamiento de los ratones *knock-out* de la MCH fue normal, la cantidad de ingestas alimentarias por parte de estos ratones *knock-out* de la MCH fue significativamente menor y que tenian menos peso que los ratones normales [Nature, Vol 396, p 670, 1998] Esto indica que si se produjera un antagonista de la MCH, seria de esperar que fuera un

1409
1408

excelente agente anorexigeno o agente anti-obesidad, pero en la actualidad no existe un compuesto conocido, en especial compuestos del tipo peptidico, que posean acciones antagonicas del MCH

Por otro lado, los siguientes compuestos se conocen como derivados de amina

1) la WO 98/38156 describe un compuesto de la formula

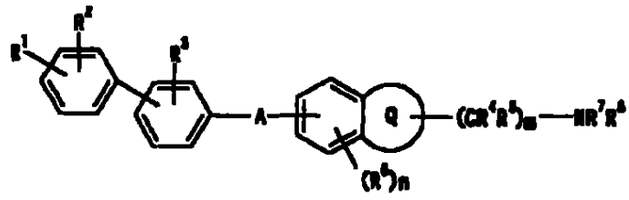


en la cual Ar es un grupo aromatico de un ensamble de anillo opcionalmente sustituido o un grupo aromatico condensado, opcionalmente sustituido, X es un enlace, etc , Y es un grupo de hidrocarburos alifático C_{1-6}, bivalente opcionalmente sustituido, que puede tener un atomo de azufre o de oxigeno interviniente, R^1 y R^2 son, en forma independiente, un átomo de hidrogeno o un alquilo inferior opcionalmente sustituido, o R^1 y R^2, junto con el atomo de nitrogeno adyacente, forman un anillo hétero que contiene nitrógeno, opcionalmente sustituido, el Anillo A es un anillo de benceno que puede tener otros sustituyentes, ademas de los grupos de la formula -X-Ar, en la cual cada simbolo tiene el mismo significado que se definiera con anterioridad, el Anillo B es un anillo de 4 a 8 miembros que puede tener otros sustituyentes, ademas del grupo de la formula $-Y-NR^1R^2$ en la cual, simbolo tiene el mismo significado que se definiera con anterioridad,

1410
1409

con la condicion de que el anillo condensado formado por el anillo A y el anillo B sea un anillo de indol, el grupo de la fórmula -X-Ar, en la que cada simbolo tiene el mismo significado que se definiera con anterioridad se sustituye en la posicion 4-, 6-, ó 7- del anillo de indol, o su sal, que tiene una accion de inhibicion de la producción y secreción de la proteina β-amiloide

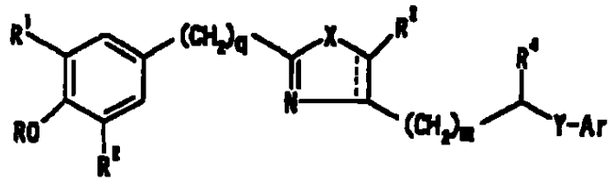
2) La WO 95/32967 describe un compuesto de la formula



en la cual A es CONR, donde R es hidrógeno o alquilo C_{1-6}, Q es un anillo hétero de 5 a 7 miembros, opcionalmente sustituido, el cual contiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre oxigeno, nitrogeno o azufre, R^1 es hidrogeno, halogeno, etc , R^1 y R^2 son, en forma independiente, hidrógeno, halogeno, etc , R_4 y R_5 son, en forma independiente, hidrógeno o alquilo C_{1-6}, R^6 es halogeno, hidroxi, etc , R_7 y R_8 son, en forma independiente, hidrogeno, alquilos C_{1-6}, etc , m es de 0 a 4, n es 1 o 2, o su sal, que tiene una actividad antagonista de la 5HT1D y puede esperarse que mejore la anorexia

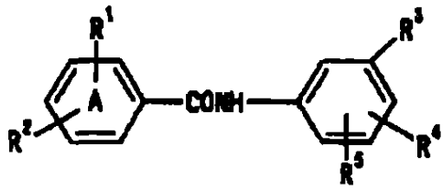
3) La WO 98/15274 describe un compuesto de la formula

1410

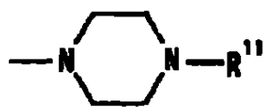


en la cual Ar es fenilo, etc , X es -O- o -S-, Y es CR^5R^5 - donde R^5 es H y R^5 es -H, etc , Z es $-CH_2-$ o -N-, R es H o –alquilo (C_1-C_6), R^1 y R^2 son, en forma independiente, -alquilo (C_1-C_6), etc , R^3 es H etc , R^4 es hidrógeno, eta , m es un numero entero comprendido entre 0 y 2 q es 0 ó 1 n es un numero entero comprendido entre 0 y 4, p es un numero entero comprendido entre 1 y 6, t es un número entero comprendido entre 1 y 4, el cual tiene una actividad anti-oxidante y puede esperarse que mejore el mal de Alzheimer

4) EP 533 266



en la cual R^1 es halógeno, etc R^2 es fenilo opcionalmente sustituido por 1 o 2 sustituyentes seleccionados entre halogeno, etc R^3 es



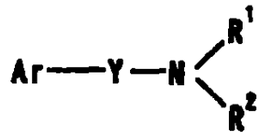
R^4 y R^5 son, en forma independiente, hidrógeno, halógeno, etc , R^{11} es hidrogeno o alquilo C_{1-6}, que tiene una actividad antagonista de 5HT1D y que puede esperarse que mejore la anorexia

[Problemas a resolver por medio de la invención]

Se ha buscado intensamente el desarrollar un antagonista de la hormona concentradora de la melanina que resulte de utilidad como un agente destinado a la prevencion o al tratamiento de la obesidad, que sea excelente en la absorbencia oral y seguro

[Formas de resolver los problemas]

Como resultado de los estudios intensivos sobre los compuestos con una accion antagonica de la MCH, los presentes inventores hallaron un derivado que se obtiene mediante la introduccion de un grupo de la formula Ar^1-X- donde cada simbolo tiene el significado que se define en la presente con posterioridad, en un compuesto de la formula



en la cual Ar^1 es un grupo cíclico, el cual puede tener sustituyentes,

X e Y son independientemente entre sí un espaciador que tiene una cadena principal de 1 a 6 átomos,

Ar es un anillo aromático monocíclico que puede estar condensado con un anillo no aromático de 4 a 8 miembros, y que puede tener otros sustituyentes,

R^1 y R^2 son, en forma independiente, un atomo de hidrógeno o un grupo de hidrocarburos que pueden tener sustituyentes, R^1 y R^2, junto con el atomo de nitrógeno adyacente, puede formar un anillo hetero con contenido de nitrógeno, que puede tener sustituyentes, R^2 puede formar un anillo espiro junto con Ar, o una sal del mismo

2) Un antagonista de acuerdo con el punto anterior 1, caracterizado porque Ar^1 es un grupo aromático que puede tener sustituyentes, y "un grupo de hidrocarburos que puede tener sustituyentes" para R^1 y R^2 es un "alquilo $C_{1\,6}$ que puede tener sustituyentes"

3) Un antagonista de acuerdo con el punto anterior 1, caracterizado

porque el grupo cíclico para Ar^1 es un grupo de hidrocarburos aromaticos monocíclico o condensado policíclico C_{6-14}

4) Un antagonista de acuerdo con el punto anterior 1, caracterizado porque el grupo cíclico para Ar^1 es un grupo formado por eliminacion de un atomo de hidrógeno opcional de un ensamble de anillo aromático, en el cual 2 o 3 grupos de hidrocarburos aromáticos monocíclico o condensado policíclico C_{6-14} están enlazados directamente mediante enlaces simples

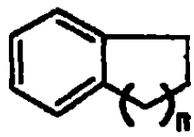
5) Un antagonista de acuerdo con el punto anterior 1, caracterizado porque Ar^1 es fenilo o bifenililo, cada uno de los cuales puede tener entre 1 o 2 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en aralquiloxi C_{7-19}, que puede tener sustituyentes, ariloxi C_{6-14}, que puede tener sustituyentes, aril C_{6-14}-carbonilo que puede tener sustituyentes, arilo C_{6-14}-carbamoilo que puede tener sustituyentes, anillo heteroaromatico-carbamoilo, que puede tener sustituyentes, aril C_{6-14}-carboxamida que puede tener sustituyentes, aralquil C_{7-19}-carboxamida que puede tener sustituyentes, anillo heteroaromático-carboxamida que puede tener sustituyentes, N-(aril C_{6-14}-carbonilo que puede tener sustituyentes)-N-alquilamino C_{1-6}, arilamino C_{6-14}-carbonilamino que puede tener sustituyentes, arilsulfonilamino C_{6-14} que puede tener sustituyentes, aril-carboniloxi C_{6-14} que puede tener sustituyentes

6) Un antagonista de acuerdo con el punto anterior 1, caracterizado porque el "espaciador que tiene una cadena principal de 1 a 6 átomos" para X e Y es un grupo bivalente, que consiste en 1 a 3 especies

1415
1414

seleccionadas entre -O-, -S-, -CO-, -SO-, $-SO_2-$, $-NR^8-$ (R^8 es un átomo de hidrógeno, alquilo C_{1-6} opcionalmente halogenado, alquilo C_{1-6} -- carbonilo opcionalmente halogenado, alquilo C_{1-6} –sulfonilo opcionalmente halogenado), y un grupo de hidrocarburos no cíclico C_{1-6} bivalente que puede tener sustituyentes

7) Un antagonista de acuerdo con el punto anterior 1, caracterizado porque Ar es un anillo de la formula



en la cual - - - - - - - - constituye un enlace simple o un enlace doble, n es un numero entero comprendido entre 1 y 4

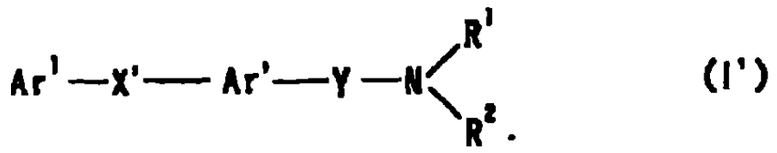
8) Un antagonista de acuerdo con el punto anterior 1, caracterizado porque R^1 y R^2 son respectivamente alquilo C_{1-6}

9) Un antagonista de acuerdo con el punto anterior 1, el cual es un agente para la prevencion o el tratamiento de las enfermedades producidas por una hormona concentradora de la melanina

10) Un antagonista de acuerdo con el punto anterior 1, el cual es un agente para la prevencion o el tratamiento de la obesidad

4416
1415

11) Un compuesto de la formula



(I')

en la cual Ar^1 es un grupo cíclico que puede tener sustituyentes,

----- constituye un enlace simple o un enlace doble,

n es un numero entero comprendido entre 1 y 4,

Y es un espaciador que tiene una cadena principal constituida por 1 a 6 átomos,

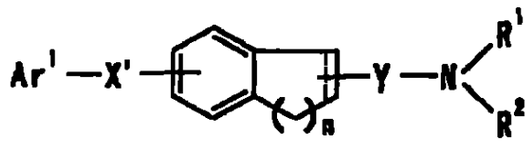
R^1 y R^2 constituyen, en forma independiente, un atomo de hidrogeno o un alquilo C_{1-6} que puede tener sustituyentes, R^1 y R^2 junto con el atomo de nitrogeno adyacente, pueden formar un anillo hetero con contenido de nitrógeno, que puede tener sustituyentes,

(con la condición de que la N-[2-(N,N-dimetilamino)metil-6-tetralinil]-4-bifenil-il-carboxamida quede excluida), o una sal del mismo

12) Un compuesto de acuerdo con el punto anterior 11, en el cual Ar^1 es un grupo aromatico que puede tener sustituyentes, y "un grupo de hidrocarburos que puede tener sustituyentes" para R^1 y R^2 es un "alquilo C_{1-6} que puede tener sustituyentes"

13) Un compuesto de la formula

1417
1416



(I'')

en la cual Ar^1 es un grupo cíclico que puede tener sustituyentes,

n es un número entero comprendido entre 1 y 4,

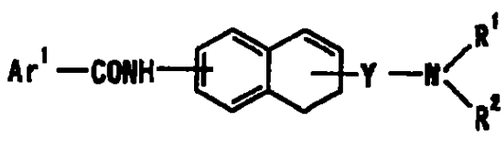
Y es un espaciador que tiene una cadena principal constituida por 1 a 6 átomos,

R^1 y R^2 constituyen, en forma independiente, un átomo de hidrógeno o un grupo de hidrocarburos que puede tener sustituyentes, R^1 y R^2 junto con el átomo de nitrogeno adyacente, pueden formar un anillo hetero con contenido de nitrogeno, que puede tener sustituyentes,

(con la condición de que N-[2-(N,N-dimetilamino)metil-6-tetralinil]-4-bifenil-il-carboxamida quede excluida), o una sal del mismo

14) Un compuesto de acuerdo con el punto anterior 13, en el cual Ar^1 es un grupo aromatico que puede tener sustituyentes, y "un grupo de hidrocarburos que puede tener sustituyentes" para R^1 y R^2 es un "alquilo C_{1-6} que puede tener sustituyentes"

15) Un compuesto de la formula



(I''')

HHB 1417

en la cual Ar^1 es un grupo cíclico que puede tener sustituyentes,

Y es un espaciador que tiene una cadena principal constituida por 1 a 6 atomos,

R^1 y R^2 constituyen, en forma independiente, un atomo de hidrogeno o un grupo de hidrocarburos que puede tener sustituyentes, R^1 y R^2 junto con el atomo de nitrógeno adyacente, pueden formar un anillo hetero con contenido de nitrogeno, que puede tener sustituyentes, o una sal del mismo

16) Un compuesto de acuerdo con el punto anterior 15, en el cual Ar^1 es un grupo aromatico que puede tener sustituyentes, y "un grupo de hidrocarburos que puede tener sustituyentes" para R^1 y R^2 es un "alquilo C_{1-6} que puede tener sustituyentes"

17) Una composicion farmacéutica que comprende un compuesto o una sal del mismo tal como se definio en el punto anterior 11)

18) Un profarmaco de un compuesto tal como se definio en el punto anterior 11)

Los ejemplos del "grupo cíclico" en el "grupo cíclico que puede tener sustituyentes" para Ar^1 incluyen grupoa romaticos, grupos de hidrocarburos cíclicos no aromaticos, grupos heterocíclicos no aromaticos

Aqui, los ejemplos de "grupos aromáticos" incluyen los grupos aromaticos monocíclicos, los grupos aromaticos condensados y grupos

aromaticos de con ensamble de anillos

Los ejemplos de los grupos aromaticos monociclicos de interes incluyen los grupos univalentes que pueden formarse eliminando un atomo de hidrogeno opcional de un anillo aromatico monociclico Los ejemplos de los "anillos aromaticos monociclicos" incluyen un anillo de benceno y un anillo heteroaromático de 5 ó 6 miembros

Los ejemplos del "anillo heteroaromatico de 5 o 6 miembros" incluyen un anillo heteroaromatico de 5 o 6 miembros que contiene uno o mas (por ejemplo, entre 1 y 3) heteroatomos detectados de entre los siguientes atomos nitrogeno, azufre y oxigeno, ademas de un atomo de carbono Concretamente pueden mencionarse tiofeno, furano, pirrol, imidazol, pirazol, tiazol, isotiazol, oxazol, isoxazol, piridina, pirazina, pirimidina, piridazina, 1,2,4- oxadiazol, 1,3,4-oxadiazol, 1,2,4-tiadiazol, 1,3,4-tiadiazol, furazano, etc

Los ejemplos concretos de los "grupos aromáticos monociclicos" incluyen fenilo, 2- o 3-tienilo, 2-, 3-, o 4-piridilo, 2- o 3-furilo, 2-, 4- o 5-tiazonilo, 2- 4- o 5-oxazolilo, 1-, 3- o 4-pirazolilo, 2-pirazinilo, 2-, 4- o 5-pirimidinilo, 1-, 2- o 3-pirrolilo, 1-, 2- o 4-imidazolilo, 3- ó 4-piridazinilo, 3-isotiazolilo, 3-isooxazolilo, 1, 2,4-oxadiazol-5-ilo, 1,2 4-oxadiazol-3-ilo

Los "grupos aromaticos condensados" se refieren a un grupo univalente que puede formarse mediante la eliminacion de un atomo de hidrogeno opcional de los anillos aromaticos policiclicos condensados (con

preferencia bicíclicos a tetracíclicos, con mayor preferencia, bicíclicos o tricíclicos) Los ejemplos de los "grupos aromaticos condensados" incluyen los hidrocarburos aromaticos policiclicos condensados, los anillos hétero aromaticos policíclicos condensados

Los ejemplos de los "hidrocarburos aromáticos policiclicos condensados" incluyen los hidrocarburos aromaticos policiclicos (bicíclicos o tricíclicos) condensados C_{9-14} (por ejemplo, naftaleno, indeno, fluoreno, antraceno, etc)

Los ejemplos de los "anillos heteroaromaticos policiclicos condensados" incluyen los anillos heteroaromaticos policiclicos condensados, de 9 a 14 miembros, con preferencia, con 9 ó 10 miembros, que contienen uno o más heteroatomos (por ejemplo, de 1 a 4 átomos) seleccionados entre atomos de nitrogeno, azufre y oxigeno, ademas de los atomos de carbono Los ejemplos concretos de los "anillos heteroaromaticos policiclicos condensados" incluyen benzofurano, benzimidazol, benzoxazol, benzotiazol, benzisotiazol, nafto[2,3-b]tiofeno, isoquinolina, quinolina, indol, quinoxalina, fenantridina, fenotiadina, fenoxazina, ftaladina, naftilidina, quinazolina, cinolina, carbazol, ß-carbolina, acridina, fenazina, ftalimida, tioxanteno

Los ejemplos concretos de los "grupos aromaticos condensados" incluyen 1-naftilo, 2-naftilo, 2-, 3-, 4-, 5- u 8-quinolilo, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- u 8-isoquinolilo, 1-, 2-, 3 - , 4 - , 5 - , 6 - o 7 - indolilo 1- , 2 -, 4 - o 5 - isoindolilo, 1-, 5- o 6-ftalazinilo, 2-, 3- o 5-quinoxalinilo, 2-, 3-, 4-, 5- o 6-

1421
1420

benzofuranil 2-, 4- 5- o 6-benzotiazolilo, 1-, 2-, 4-, 5- o 6-benzimidazolilo, 1-, 2-, 3- o 4- fluorenilo, tioxantenilo

El "grupo aromático con ensamble de anillos" se refiere a un grupo que se forma al eliminar un atomo de hidrogeno opcional de un ensamble de anillos aromáticos, donde 2 o mas (con preferencia 2 o 3) anillos aromaticos están enlazados directamente mediante enlaces simples, y donde la cantidad de enlaces que unen directamente a los anillos es igual al numero de sistemas de anillos menos uno

Los ejemplos de los ensambles de anillos aromaticos incluyen un ensamble de anillos aromáticos formado por 2 o 3 (con preferencia 2) especies seleccionadas entre hidrocarburos aromaticos policiclicos condensados o monociclicos C_{6-14} (por ejemplo benceno y naftaleno) y anillos heteroaromaticos de 5 a 10 miembros (con preferencia, de 5 ó 6 miembros)

El ejemplo preferido del ensamble de anillos aromaticos incluye el ensamble de anillos aromáticos que comprende 2 ó 3 anillos aromaticos seleccionados entre benceno, naftaleno, piridina, pirimidina, tiofeno, furano, tiazol, isotiazol, oxazol, isoxazol, 1,2,4-oxadiazol, 1,3,4-oxadiazol, 1,2,4-tiadiazol, 1,3,4-tiadiazol, quinolina, isoquinolina, indol, benzotiofeno, benzoxazol, benzotiazol y benzofurano

Los ejemplos concretos de los "grupos aromaticos de ensambles de anillos" incluyen 2-, 3- o 4-bifenilo, 3-(1-naftil)-1,2,4-oxadiazol-5-ilo, 3-

HTCL 1421

(2-naftil)-1,2,4-oxadiazol-5-ilo, 3-(2-benzofuranil)-1,2,4-oxadiazol-5-ilo, 3-fenil-1,2,4-oxadiazol-5-ilo, 3-(2-benzoxazolil)-1,2,4-oxadiazol-5-ilo, 3-(3-indolil)-1,2,4-oxadiazol-5-ilo, 3-(2-indolil)-1,2,4-oxadiazol-5-il 4-fenil-tiazol-2-ilo, 4-(2-benzofuranil)tiazol-2-ilo, 4-fenil-1,3-oxazol-5-ilo, 5-fenil-isotiazol-4-ilo, 5-feniloxazol-2-ilo, 4-(2-tienil)fenilo, 4-(3-tienil) fenilo, 3-(3-piridil)fenilo, 4-(3-piridil)fenilo, 6-fenil-3-piridilo, 5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-ilo, 4-(2-naftil)fenilo, 4-(2-benzofuranil)fenilo, 4,4'-terfenil , 5-fenil-2-piridilo, 2-fenil-5-pirimidinilo, 4-(4-piridil)fenilo, 2-fenil-1,3-oxazol-5-ilo, 2,3-difenil-1,3-oxazol-5-ilo, 3-fenil-isoxazol-5-ilo, 5-fenil-2-furilo, 4-(2-furil)fenilo

Los grupos que se prefieren entre los "grupos aromaticos" antes citados son "los grupos aromaticos policiclicos condensados o monociclicos C_{6-14} (con preferencia, fenilo, etc)", "un grupo formado mediante la eliminacion de un átomo de hidrógeno opcional de un ensamble de anillos aromáticos donde 2 ó 3 grupos de hidrocarburos aromaticos policiclicos condensados o monociclicos C_{6-14} están enlazados directamente mediante enlaces simples (con preferencia, 2-, 3- o 4-bifenililo, 4,4-terfenilo, etc)" y "un grupo formado mediante la eliminacion de un atomo de hidrogeno opcional de un ensamble de anillos aromaticos donde 2 ó 3 grupos de hidrocarburos aromaticos policiclicos condensados o monociclicos C_{6-14} estan enlazados directamente mediante enlaces simples (con preferencia, 6-fenil-3-piridilo, 5-fenil-2-piridilo, etc)

Los ejemplos de "grupos de hidrocarburos ciclicos no aromaticos" incluyen cicloalquilo C_{3-8}, cicloalquenilo C_{3-8}

1423
1422

Aqui, los ejemplos concretos de cicloalquilo C_{3-8}, incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo

Los ejemplos concretos de cicloalquenilo C_{3-8} incluyen ciclopropenilo, ciclobutenilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo, cicloheptenilo, ciclooctenilo

Entre los "grupos de hidrocarburos cíclicos no aromáticos" anteriormente citados, se prefiere el cicloalquilo C_{3-8}, y el ciclohexilo resulta particularmente preferido

Los ejemplos de los "grupos heterociclicos no aromaticos" incluyen los grupos heterociclicos no aromaticos monociclicos, los grupos heterociclicos no aromaticos policíclicos condensados

Los ejemplos de los "grupos heterociclicos no aromaticos monociclicos" incluyen los grupos univalentes formados mediante la eliminación de un atomo de hidrógeno opcional del anillo hetero no aromatico monociclico Los ejemplos de los "grupos heterociclicos no aromaticos monociclicos" incluyen grupos heterociclicos no aromaticos monociclicos de 5 a 8 miembros que contienen uno o mas (por ejemplo, entre 1 y 3) heteroatomos seleccionados entre atomos de nitrogeno, azufre y oxigeno, ademas de los atomos de carbono Concretamente, pueden mencionarse los siguientes tetrahidrotiofeno, tetrahidrofurano, pirrolidina, imidazolina, imidazolidina, pirazolina, pirazolidina, tetrahidrotiazol,

1424
1423

tetrahidroisotiazol, tetrohidrooxazol, tetrahidroisoxazol, piperidina, tetrahidropiridina, dihidropiridina, piperazina, morfolina, tiomorfolina, tetrahidropirimidina, tetrahidropiridazina, hexametilenimina, etc

El "grupo heterocíclico no aromatico policiclico condensado" se refiere a un grupo univalente formado mediante la eliminación de un atomo de hidrógeno opcional de un anillo hetero no aromático policiclico condensado (con preferencia, biciclico a tetraciclico, con may r preferencia, biciclico o tricíclico) Los ejemplos del "anillo hetero no aromatico policiclico condensado" incluyen anillos hetero no aromaticos policiclicos condensados de 9 a 14 miembros, con preferencia, de 9 o 10 miembros, los cuales contienen uno o más (por ejemplo, entre 1 y 4) heteroátomos seleccionados entre atomos de nitrogeno, azufre y oxigeno, además de los atomos de carbono

Concretamente se pueden mencionar dihidrobenzofurano, dihidrobenzimidazol, dihidrobenzoxazol, dihidrobenzotiazol, dihidrobenzoisotiazol, dihidronafto[2,3-b]tiofeno, tetrahidroisoquinolina, tetrahidroquinolina, indolina, isoindolina, tetrahidroquinoxalina, tetrahidrofenantridina, hexahidrofenotiadina, hexahidrofenoxazina, tetrahidroftaladina, tetrahidronaftilidina, tetrahidroquinazolina, tetrahidrocinolina, tetrahidrocarbazol, tetrahidro-β-carbolina, tetrahidroacridina, tetrahidrofenazina, tetrahidrotioxanteno, etc

Entre los "grupos heterocíclicos no aromaticos" se prefieren los grupos "heterociclicos no aromaticos monocíclicos de 5 a 8 miembros (con

1425
1424

preferencia, piperidinilo, piperazinilo, pirrolidinilo, dihidropiridilo, tetrahidropiridilo, etc)"

Los ejemplos de los "sustituyentes" en el "grupo cíclico que puede tener sustituyentes" para Ar^1 incluyen oxo, atomos de halogeno, por ejemplo, fluor, cloro, bromo, yodo, etc), alquilendioxi C_{1-3} (por ejemplo, metilendioxi, etilendioxi, etc), nitro, ciano, alquilo C_{1-6} opcionalmente hidrogenado, hidroxi-alquilo C_{1-6}, ariloxi C_{6-14}-alquilo C_{1-6} (por ejemplo, fenoximetilo, etc), alquilo C_{1-6}-arilo C_{6-14}-alquenilo C_{2-6} (por ejemplo, metilfenileteniilo, etc), cicloalquilo C_{3-6} opcionalmente halogenado, alcoxi C_{1-6} opcionalmente halogenado, alquiltio C_{1-6} opcionalmente halogenado, aralquilo C_{7-19} que puede tener sustituyentes, hidroxi, ariloxi C_{6-14} que puede tener sustituyentes, aralquiloxi C_{7-19} que puede tener sustituyentes, arilo C_{6-14}-carbamoilo, que puede tener sustituyentes, amino, amino-alquilo C_{1-6} (por ejemplo, aminometilo, aminoetilo, aminopropilo, aminobutilo, etc), mono-alquilamino C_{1-6} (por ejemplo, metilamino, etilamino, propilamino, isopropilamino, butilamino, etc), di-alquilamino C_{1-6} (por ejemplo, dimetilamino, dietilamino, dipropilamino, dibutilamino, etil-metilamino, etc), mono-alquilamino C_{1-6}-alquilo C_{1-6} (por ejemplo, metil-aminometilo, etilaminometilo, propilaminometilo, isopropilaminoetilo, butilaminoetilo, etc), di-alquilamino C_{1-6} –alquilo C_{1-6} (por ejemplo, dime-tilaminometilo, dietilaminometilo, dipropilaminometilo, diisopropil-aminoetilo, dibutilaminoetilo, etc), amino cíclico saturado, con 5 a 7 miembros que puede tener sustituyentes, grupos heterocíclicos no aromáticos que puede tener sustituyentes, de 5 a 7 miembros, acilo, acilamino, aciloxi

1426
1425

El "grupo cíclico" para Ar^1 puede tener 1 a 5, con preferencia, 1 a 3, de los sustituyentes mencionados con anterioridad, en una posición sustituible en el grupo aromático Cuando la cantidad de sustituyentes es 2 o mas, cada uno de los sustituyentes puede ser igual o diferente

Tambien, cuando el "grupo cíclico" para Ar^1 es un grupo cíclico no aromático de hidrocarburos o un grupo heterocíclico no aromático, el "grupo cíclico" puede tener como sus sustituyentes, arilo C_{6-14} que puede tener sustituyentes, y grupos heterocíclicos aromaticos de 5 a 10 miembros, que pueden tener sustituyentes

Aqui, los grupos ejemplificados como "sustituyentes" en el "amino cíclico saturado de 5 a 7 miembros que puede tener sustituyentes" que se mencionarán en la presente a continuación, pueden citarse como "arilo C_{6-14} que puede tener sustituyentes y "grupo heterocíclicos aromaticos de 5 a 10 miembros que pueden tener sustituyentes" La cantidad de sustituyentes por ejemplo, es de 1 a 3 Cuando la cantidad de sustituyentes es 2 o más, cada sustituyente puede ser igual o diferente

Los ejemplos concretos del "alquilo C_{1-6} opcionalmente halogenado" incluyen alquilo C_{1-6} (por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, tert-butilo, pentilo, hexilo, etc) que puede tener de 1 a 5, con preferencia entre 1 y 3, atomos de halógeno (por ejemplo, fluor, cloro, bromo, yodo, etc) Los ejemplos concretos incluyen metilo, clorometilo, difluorometilo, triclorometilo, trifluorometilo, etilo, 2-bromoetilo,

4429
1426

2,2,2-trifluoetilo, pentafluoetilo, propilo, 3,3,3-trifluopropilo, isopropilo, butilo, 4,4,4-trifluobutilo, isobutilo, sec-butilo, tert-butilo, pentil , isopentilo, neopentilo, 5,5,5-trifluopentilo, hexilo, 6,6,6-trifluohexilo

El alquilo C_{1-6} en el "alquilo C_{1-6} opcionalmente halogenado" antes citado puede mencionarse como el alquilo C_{1-6} en el antes citado "hidroxi-alquilo C_{1-6}"

Los ejemplos del antes referido "cicloalquilo C_{3-6} opcionalmente halogenado" incluyen cicloalquilo C_{3-6} (por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, etc) que pueden tener entre 1 y 5, con preferencia, de 1 a 3, atomos de halogeno (por ejemplo, fluor, cloro, bromo, yodo, etc) Los ejemplos concretos incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, 4,4-diclorociclohexilo, 2,2,3,3-tetrafluociclopentilo, 4-clorociclohexilo

Los ejemplos del antes citado "alcoxi C_{1-6} opcionalmente halogenado" incluyen alcoxi C_{1-6} (por ejemplo metoxi, etoxi, propoxi, butoxi, pentiloxi, etc) que puede tener de 1 a 5, con preferencia, entre 1 y 3, atomos de halógeno (por ejemplo, fluor, cloro, bromo, yodo, etc) Los ejemplos concretos incluyen metoxi, difluometoxi, trifluometoxi, etoxi, 2,2,2-trifluoetoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, 4,4,4-trifluobutoxi, isobutoxi, sec-butoxi, pentiloxi, hexiloxi

Los ejemplos del antes mencionado "alquiltio C_{1-6} opcionalmente halogenado" incluyen alquiltio C_{1-6} (por ejemplo, metiltio, etiltio, propiltio,

1427

isopropiltio, butiltio, sec-butiltio, tert-butiltio, etc) que puede tener entre 1 y 5, con preferencia, de 1 a 3, átomos de halógeno (por ejempl , fluor, cloro, bromo, yodo, etc) Los ejemplos concretos incluyen metiltio, difluometiltio, trifluometiltio, etiltio, propiltio, isopropiltio, butiltio, 4,4,4-trifluobutiltio, pentiltio, hexiltio

Los ejemplos del "aralquilo C_{7-19}" en los antes citados "aralquilo C_{7-19} que puede tener sustituyentes" incluyen bencilo, fenetilo, difenilmetilo, trifenilmetilo, 1-naftilmetilo, 2-naftilmetilo, 2,2-difeniletilo, 3-fenilpropilo, 4-fenilbutilo, 5-fenilpentilo El bencilo se prefiere particularmente

Los ejemplos de los "sustituyentes" en el antes citado "aralquilo C_{7-19} que puede tener sustituyentes" incluyen atomos de halógeno (por ejemplo, fluor, cloro, bromo, yodo, etc), alquilen C_{1-3}-dioxi (por ejemplo, metilendioxi, etilendioxi, etc), nitro, ciano, alquilo C_{1-6}, opcionalmente halogenado, cicloalquilo C_{3-6} opcionalmente halogenado, alcoxi C_{1-6} opcionalmente halogenado, alquiltio C_{3-6} opcionalmente halogenado, hidroxi, amino, mono- alquilamino C_{1-6} (por ejemplo, metilamino, etilamino, propilamino, isopropilamino, butilamino, etc), di-alquilamino C_{1-6} (por ejemplo, dimetilamino, dietilamino, dipropilamino, dibutilamino, etilmetilamino, etc), amino-alquilo C_{1-6} (por ejemplo, aminometilo, aminoetilo, aminopropilo, aminobutilo, etc), mono- alquilamino C_{1-6} alilo C_{1-6} (por ejemplo, metilaminometilo, etilaminometilo, propilaminometilo, isopropilaminoetilo, butilaminoetilo, etc), di-alquilamino C_{1-6}- alquilo C_{1-6} (por ejemplo, dimetilaminometilo, dietilaminometilo, dipropilaminometilo, diisopropilaminoetilo, dibutilaminoetilo, etc), formilo, carboxi,

1428

carbamoilo, tiocarbamoilo, alquilo C_{1-6} opcionalmente halogenado-carbonilo, alcoxi C_{1-6}-carbonilo (por ejemplo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, propoxicarbonilo, tert-butoxicarbonilo, etc), mono-alquilo C_{1-6}-carbamoilo (por ejemplo, metilcarbamoilo, etilcarbamoilo, etc), di-alquilo C_{1-6}-carbamoilo (por ejemplo, dimetilcarbamoilo, dietilcarbamoilo, etilmetilcarbamoilo, etc), alquilsulfonilo C_{1-6} opcionalmente halogenado, formilamino, alquilo C_{1-6}-carboxamida opcionalmente halogenado, alcoxi C_{1-6}-carboxamida (por ejemplo, metoxicarboxamida, etoxicarboxamida, propoxicarboxamida, butoxicarboxamida, etc), alquilsulfonilamino C_{1-6} (por ejemplo, metilsulfonilamino, etilsulfonilamino, etc), alquilo C_{1-6}-carboniloxi (por ejemplo, acetoxi, propanoiloxi, etc), alcoxi C_{1-6}-carboniloxi (por ejemplo, metoxicarboniloxi, etoxicarboniloxi, propoxicarboniloxi, butoxicarboniloxi, etc) mono-alquilo C_{1-6}-carbamoiloxi (por ejemplo, metilcarbamoiloxi, etilcarbamoiloxi, etc), di-alquilo C_{1-6}-carbamoiloxi (por ejemplo, dimetilcarbamoiloxi, dietilcarbamoiloxi, etc) La cantidad de sustituyentes es, por ejemplo, de 1 a 5, con preferencia, de 1 a 3 Cuando el numero de sustituyentes es 2 o mas, cada uno de los sustituyentes puede ser igual o diferente

Como "alquilo C_{1-6} opcionalmente halogenado", "cicloalquilo C_{3-6} opcionalmente halogenado", "alcoxi C_{1-6} opcionalmente halogenado" y "alquiltio C_{1-6} opcionalmente halogenado", pueden usarse, respectivamente, aquéllos ejemplificados como "sustituyentes" en "el grupo cíclico que puede tener sustituyentes" antes mencionado

Los ejemplos del antes referido "alquilcarbonilo C_{1-6} opcionalmente

1430
1429

halogenado" incluyen alquilo C_{1-6}-carbonilo (por ejemplo, acetilo, propanoilo, butanoilo, pentanoilo, hexanoilo, etc) que pueden tener entre 1 y 5, con preferencia de 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, fluor, cloro, bromo, yodo, etc) Los ejemplos concretos incluyen acetilo, monocloroacetilo, trifluoacetilo, tricloroacetilo, propanoilo, butanoilo, pentanoilo, hexanoilo

Los ejemplos del antes referido "alquilsulfonilo C_{1-6} opcionalmente halogenado" incluyen alquilsulfonilo C_{1-6} (por ejemplo, metilsulfonilo, etilsulfonilo, propilsulfonilo, isopropilsulfonilo, butilsulfonilo, sec-butilsulfonilo, tert-butilsulfonilo, etc) que puede tener entre 1 y 5, con preferencia, de 1 a 3, átomos de halógeno (por ejemplo, fluor, cloro, bromo, yodo, etc) Los ejemplos concretos incluyen metilsulfonilo, difluorometilsulfonilo, trifluorometilsulfonilo, etilsulfonilo, propilsulfonilo, isopropilsulfonilo, butilsulfonilo, 4,4,4-trifluobutilsulfonilo, pentilsulfonilo, hexilsulfonilo

Los ejemplos de la antes referida "alquilo C_{1-6}-carboxamida opcionalmente halogenado" incluyen alquilo C_{1-6}-carboxamida (por ejemplo, acetamida, propanamida, butanamida, etc) que puede tener 1 a 5, con preferencia 1 a 3, atomos de halogeno (por ejemplo, fluor, cloro, bromo, yodo, etc) Los ejemplos concretos incluyen acetamida, trifluoacetamida, propanamida, butanamida

Los ejemplos de "ariloxi C_{6-14}" en el "ariloxi C_{6-14} que puede tener sustituyentes" anterior incluyen feniloxi, 1-naftiloxi, 2-naftiloxi

1431
1430

Los ejemplos de "aralquiloxi C_{7-19}" en el "aralquiloxi C_{7-19} que puede tener sustituyentes", anterior incluyen benciloxi, fenetiloxi, difenilmetiloxi, trifenilmetiloxi, 1-naftilmetiloxi, 2-naftilmetiloxi, 2,2-difenoiletiloxi, 3-fenilpropiloxi, 4-fenilbutiloxi, 5-fenilpentiloxi

Los ejemplos de "arilcarbamoilo C_{6-14}" en el "arilcarbamoilo C_{6-14} puede tener sustituyentes" anterior incluyen fenilcarbamoilo, 1-naftilcarbamoilo, 2-naftilcarbamoilo

Como los "sustituyentes" en el "ariloxi C_{6-14} que puede tener sustituyentes" anterior, "aralquiloxi C_{7-19} que puede tener sustituyentes" anterior y en el "aril-carbamoilo C_{6-14} que puede tener sustituyentes" anterior, aquellos ejemplificados como "sustituyentes" en el "aralquilo C_{7-19} que puede tener sustituyentes" anterior pueden emplearse

La cantidad de sustituyentes es, por ejemplo, de 1 a 5, con preferencia, de 1 a 3 Cuando la cantidad de sustituyentes es 2 ó mas, cada uno de los sustituyentes puede ser igual o diferente

Los ejemplos del "amino cíclico saturado de 5 a 7 miembros" en el 'amino cíclico saturado de 5 a 7 miembros que puede tener sustituyentes" anterior, incluyen morfolino, tiomorfolino, piperazin-1-ilo, piperidino, pirrolidin-1-ilo El "amino cíclico saturado de 5 a 7 miembros" puede estar condensado con un anillo de benceno

Los ejemplos de "sustituyentes" en el ' amino cíclico saturado de 5 a 7 miembros que puede tener sustituyentes" incluyen oxo, alquilo C_{1-6} opcionalmente halogenado, alquilo C_{1-6} –carbonilo opcionalmente halogenado, alquilsulfonilo C_{1-6} opcionalmente halogenado, arilo C_{6-14} que puede tener sustituyentes, aralquilo C_{7-19} que puede tener sustituyentes arilo C_{6-14}-carbonilo que puede tener sustituyentes, un grupo heterocíclico aromatico con 5 a 10 miembros que puede tener sustituyentes La cantidad de sustituyentes varia, por ejemplo de 1 a 5, con preferencia de 1 a 3 Cuando la cantidad de sustituyentes es 2 o mas, cada uno de los sustituyentes puede ser el mismo u otro diferente

Aqui, como "alquilo C_{1-6} opcionalmente halogenado" y "aralquilo C_{1-7} que puede tener sustituyentes", es posible emplear aquellos ejemplificados como "sustituyentes" en el antes referido "grupo cíclico que puede tener sustituyentes"

Como "alquilo C_{1-6} – carbonilo opcionalmente halogenado" y "alquilsulfonilo C_{1-6} opcionalmente halogenado", es posible emplear aquellos ejemplificados como "sustituyentes" en el antes referido "aralquilo C_{7-19} que puede tener sustituyentes"

Los ejemplos del "arilo C_{1-14}" en el "arilo $C_{1\ 14}$ que puede tener sustituyentes" incluyen fenilo, 1-naftilo, 2-naftilo, 2-indenilo, 2-antrilo El fenilo se prefiere especialmente

Como los sustituyentes en el "arilo C_{1-14} que puede tener

1433
1432

sustituyentes" es posible emplear aquellos ejemplificados como "sustituyentes" en el antes citado "aralquilo C_{7-19} que puede tener sustituyentes"

La cantidad de sustituyentes varia, por ejemplo, de 1 a 5, con preferencia de 1 a 3 Cuando la cantidad de sustituyentes es 2 o mas, cada uno de los sustituyentes puede ser el mismo u otro diferente

Los ejemplos del "arilo C_{6-14}-carbonilo" en el "arilo C_{6-14}-carbonilo que puede tener sustituyentes" incluyen benzoilo, 1-naftoilo, 2-naftoilo

Como los "sustituyentes" en el "arilo C_{6-14}-carbonilo que puede tener sustituyentes" se pueden usar aquéllos ejemplificados como "sustituyentes" en el antes citado "aralquilo C_{7-19} que puede tener sustituyentes" La cantidad de sustituyentes fluctua, por ejemplo, de 1 a 5, con preferencia de 1 a 3 Cuando la cantidad de sustituyentes es 2 o mas, cada uno de los sustituyentes puede ser igual o diferente

Los ejemplos de "grupos heterociclicos aromáticos de 5 a 10 miembros" en los "grupos heterociclicos aromáticos de 5 a 10 miembros que pueden tener sustituyentes" incluyen los grupos heterociclicos aromaticos (monociclicos o biciclicos) de 5 a 10 miembros, que contienen 1 o 2 clases, con preferencia de 1 a 4 heteroatomos seleccionados entre los atomos de nitrogeno, azufre y oxigeno, ademas de los atomos de carbono Los ejemplos concretos incluyen 2- o 3-tienilo 2-, 3- o 4-piridilo, 2- o 3-furilo, 2-, 4- o 5-tiazolilo, 2-, 4- o 5-oxazolilo, 1-, 3- o 4-pirazolilo, 2-

1434
1433

pirazinilo, 2-, 4- o 5-pirimidinilo, 1-, 2- o 3-pirrolilo, 1-, 2- o 4-imidazolilo, 3- o 4-piridazinilo, 3-isotiazolilo, 3-isoxazolilo, 1,2,4-oxadiazol-5-il , 1,2,4-oxadiazol-3-ilo, 2-, 3-, 4-, 5- o 8-quinolilo, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- o 8-isoquinolilo, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- o 7-indolilo, 1-, 2-, 4- o 5-isoindolilo, 1-, 5- o 6-ftalazinilo, 2-, 3- o 5-quinoxalinilo, 2-, 3-, 4-, 5- o 6-benzofuranilo, 2-, 4-, 5- o 6-benzotiazolilo, 1-, 2-, 4-, 5- o 6-benzimidazolilo

Los ejemplos de los "sustituyentes" en los "grupos heterocíclicos aromáticos de 5 a 10 miembros que pueden tener sustituyentes" incluyen un atomo de halógeno (por ejemplo, fluor, cloro, bromo y yodo, etc), alquilendioxi C_{1-3} (por ejemplo, metilendioxi, etilendioxi, etc), nitro, ciano, alquilo C_{1-6} opcionalmente halogenado, ariloxi C_{6-14} alquilo C_{1-6}, (por ejemplo, fenoximetilo, etc) , alquilo C_{1-6}- arilo C_{6-14}- alquenilo C_{2-6} (por ejemplo, metilfenileteniilo, etc), cicloalquilo C_{3-6} opcionalmente halogenado, alcoxi C_{1-6} opcionalmente halogenado, alquiltio C_{1-6} opcionalmente halogenado, aralquilo C_{7-19} que puede tener sustituyentes, hidroxi, ariloxi C_{6-14} que puede tener sustituyentes, aralquiloxi $C_{7\ 19}$ que puede tener sustituyentes, amino, amino-alquilo C_{1-6} (por ejemplo, aminometilo, aminoetilo, aminopropilo, aminobutilo, etc), mono-alquilamino C_{1-6} (por ejemplo, metilamino, etilamino, propilamino, isopropilamino, butilamino, etc), di-alquilamino C_{1-6} (por ejemplo, dimetilamino, dietilamino, dipropilamino, dibutilamino, etilmetilamino, etc), mono-alquilamino C_{1-6}- alquilo C_{1-6}, (por ejemplo, metilaminometilo, etilaminometilo, propilaminometilo, isopropilaminoetilo, butilaminoetilo, etc), di-alquilamino C_{1-6}- alquilo C_{1-6} (por ejemplo, dimetilaminometilo, dietilaminometilo, dipropilaminometilo, diisopropilaminoetilo,

1435
1434

dibutilaminoetilo, etc), amino cíclico saturado de 5 a 7 miembros, acilo, acilamino, aciloxi La cantidad de sustituyentes es, por ejemplo, de 1 a 5, con preferencia de 1 a 3

Cuando la cantidad de sustituyentes es 2 ó más, cada uno de los sustituyentes puede ser igual o diferente

Aquí, como "alquilo C_{1-6} opcionalmente halogenado" y "cicloalquilo C_{3-6} opcionalmente halogenado", "alcoxi C_{1-6} opcionalmente halogenado", "alquiltio C_{1-6} opcionalmente halogenado", "aralquilo C_{7-19} que puede tener sustituyentes", "ariloxi C_{6-14} que puede tener sustituyentes", "aralquiloxi C_{7-19} que puede tener sustituyentes", es posible emplear respectivamente, aquellos ejemplificados como "sustituyentes" en el antes referido "grupo cíclico que puede tener sustituyentes"

Como un "amino cíclico saturado de 5 a 7 miembros", es posible el empleo de aquellos ejemplificados como "amino cíclico saturado de 5 a 7 miembros" con relación al "amino cíclico saturado de 5 a 7 miembros que puede tener sustituyentes" que es un "sustituyente" en el antes referido 'grupo cíclico saturado de 5 a 7 miembros que puede tener sustituyentes"

Los ejemplos del antes referido "acilo" incluyen acilo de las fórmulas $-CO-R^3$, $-CO-OR^3$, $-CO-NR^3R^4$, $-CS-NR^3R^4$, $-SO_2-R^{3a}$, $-SO-R^{3a}$, $-PO(-OR^3)-OR^4$ o $-PO_2-R^{3a}$ donde R^3 es (i) un átomo de hidrógeno, (ii) un grupo de hidrocarburos que puede tener sustituyentes, o (iii) un grupo heterocíclico que puede tener sustituyentes, R^{3a} es (i) un grupo de

1435
1435

hidrocarburos que puede tener sustituyentes, o (ii) un grupo heterocíclico que puede tener sustituyentes, R^4 es un atomo de hidrogeno o alquilo C_{1-6}, R^3 y R^4, junto con el atomo de nitrogeno adyacente, pueden formar un anillo hetero con contenido de nitrogeno, que puede tener sustituyentes

Los ejemplos del "grupo de hidrocarburos" en el "grupo de hidrocarburos que puede tener sustituyentes" para R^3 o R^4 incluyen grupos de hidrocarburos cíclicos o de cadena recta (por ejemplo, alquilo, alquenil , alquinilo, cicloalquilo, arilo, aralquilo, etc) Entre éstos, los grupos de hidrocarburos cíclicos o de cadena recta C_{1-19} que se muestran a continuacion son los que se prefieren

a) C_{1-6} alquilo (por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, tert-butilo, pentilo, hexilo, etc)

b) alquenilo C_{2-6} (por ejemplo, vinilo, alilo, isopropenilo, 2-butenilo, etc),

c) alquinilo C_{2-6} (por ejemplo, etinilo , propargilo , 2-butinilo, etc),

d) cicloalquilo C_{3-6} (por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, etc), el cicloalquilo C_{1-6} puede estar condensado con un anillo de benceno,

e) arilo C_{6-14} (por ejemplo, fenilo, 1-naftilo, 2-naftilo, 2-indenilo, 2-antrilo, etc), con preferencia fenilo,

1437
1436

f) aralquilo C_{7-19} (por ejemplo, bencilo, fenetilo, difenilmetilo, trifenilmetilo, 1-naftilmetilo, 2-naftilmetilo, 2,3-difeniletilo, 3-fenilpropilo, 4-fenilbutilo, 5-fenilpentilo, etc), con preferencia bencilo

Los "grupos de hidrocarburos" con preferencia son alquilo C_{1-6}, arilo C_{6-14}, aralquilo C_{7-19}, etc

Los ejemplos de los "sustituyentes" en los "grupos de hidrocarburos que puede tener sustituyentes" incluyen un atomo de halogeno (por ejemplo, fluor, cloro, bromo, yodo, etc), alquilendioxi C_{1-3} (por ejemplo, metilendioxi, etilendioxi, etc), nitro, ciano, alcoxi C_{1-6} opcionalmente halogenado, alquiltio C_{1-6} opcionalmente halogenado, hidroxi, amino, mono-alquilamino C_{1-6} (por ejemplo, metilamino, etilamino, propilamino, isopropilamino, butilamino, etc), di-alquilamino C_{1-6} (por ejemplo, dimetilamino, dietilamino, dipropilamino, dibutilamino, etilmetilamino, etc), formilo, carboxi, carbamoilo, tiocarbamoilo, alquilo C_{1-6} –carbonilo opcionalmente halogenado, alcoxi C_{1-6} -carbonilo (por ejemplo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, propoxicarbonilo, tert-butoxicarbonilo, etc), grupos heterociclicos aromáticos de 5 a 10 miembros que pueden tener sustituyentes, arilo C_{6-14} -carbonilo que puede tener sustituyentes, ariloxi C_{6-14} -carbonilo que puede tener sustituyentes, aralquiloxi C_{7-19} -carbonilo que puede tener sustituyentes, anillo hetero de 5 a 6 miembros-carbonilo que puede tener sustituyentes, mono-alquilo C_{1-6}-carbamoilo (por ejemplo, metilcarbamoilo, etilcarbamoilo, etc), di-alquilo C_{1-6}-carbamoilo (por ejemplo, dimetilcarbamoilo, dietilcarbamoilo, etilmetilcarbamoilo,

1438
1437

etc), arilo C_{6-14}-carbamoilo que puede tener sustituyentes, anillo hetero de 5 a 6 miembro-carbamoilo que puede tener sustituyentes, alquilsulfonilo C_{1-6} opcionalmente halogenado, arilsulfonilo C_{6-14} que puede tener sustituyentes, formilamino, alquilo C_{1-6}-carboniloxi (por ejemplo, acetoxi, propanoiloxi, etc), arilo C_{6-14}-carboniloxi que puede tener sustituyentes, alcoxi C_{1-6}-carboniloxi (por ejemplo, metoxicarboniloxi, etoxicarboniloxi, propoxicarboniloxi, butoxicarboniloxi, etc), mono-alquilo C_{1-6}-carbamoiloxi (por ejemplo, metilcarbamoiloxi, etilcarbamoiloxi, etc), di-alquilo C_{1-6}-carbamoiloxi (por ejemplo, dimetilcarbamoiloxi, dietilcarbamoiloxi, etc), arilo C_{6-14}-carbamoiloxi que puede tener sustituyentes, nicotinoiloxi La cantidad de sustituyentes es, por ejemplo, de 1 a 5, con preferencia, de 1 a 3 Cuando la cantidad de sustituyentes es 2 o más, cada uno de los sustituyentes puede ser igual o diferente

Aqui, como "alcoxi C_{1-6} opcionalmente halogenado", "alquiltio C_{1-6} opcionalmente halogenado" y "arilo C_{6-14} -carbamoilo que puede tener sustituyentes", es posible emplear aquellos ejemplificados como un "sustituyente" en el antes referido "grupo cíclico que puede tener sustituyentes"

Como "alquilo C_{1-6}-carbonilo opcionalmente halogenado" y "alquilsulfonilo C_{1-6} opcionalmente halogenado", pueden usarse aquellos ejemplificados como "sustituyente" en el antes mencionado "aralquilo C_{7-19} que puede tener sustituyentes"

Como los antes citados "grupos heterocíclicos aromaticos de 5 a 10

miembros que pueden tener sustituyentes" y "arilo C_{6-14}-carbonilo que puede tener sustituyentes', se pueden usar los ejemplificados como 'sustituyente ' en el antes citado "amino cíclico saturado de 5 a 7 miembros que puede tener sustituyentes"

Los ejemplos de "ariloxi C_{6-14}-carbonilo" en el "ariloxi C_{6-14}-carbonilo que puede tener sustituyentes" incluyen feniloxicarbonilo, 1-naftiloxicarbonilo, 2-naftiloxicarbonilo

Los ejemplos de "aralquiloxi C_{7-19}-carbonilo" en el "aralquiloxi C_{7-19}-carbonilo que puede tener sustituyentes" incluyen benciloxicarbonilo, feneliloxicarbonilo, difenilmetiloxicarbonilo, trifenilmetiloxicarbonilo, 1-naftilmetiloxicarbonilo, 2-naftilmethiloxicarbonilo, 2,'2-difenil-etiloxicarbonilo, 3-fenilpropiloxicarbonilo, 4-fenilbutiloxicarbonil, 5-fenilpentiloxicarbonilo

Los ejemplos de "anillo hetero de 5 a 6 miembros-carbonilo" en el antes referido "anillo hetero de 5 a 6 miembros-carbonilo que pude tener sustituyentes" incluyen nicotinoilo, isonicotinoilo, 2-tenoilo, 3-tenoilo, 2-furoilo, 3-furoilo, morfolinocarbonilo, pepiridinocarbonilo, pirrolidin-1-ilcarbonilo

Los ejemplos de "anillo hetero de 5 a 6 miembros-carbamoilo" en el antes referido "anillo hetero de 5 a 6 miembros-carbamoilo que pude tener sustituyentes" incluyen morfolinocarbamoilo, pepiridinocarbamoilo, 2-piridilcarbamoilo, 3-piridilcarbamoilo, 4-piridilcarbamoilo, 2-

1440
1439

tienilcarbamoilo, 3-tienilcarbamoilo

Los ejemplos "arilsulfonilo C_{6-14}" en el antes referido "arilsulfonilo C_{6-14} que puede tener sustituyentes" incluyen fenilsulfonil , 1-naftilsulfonilo, 2-naftilsulfonilo

Los ejemplos de "arilo C_{6-14}-carboniloxi" en el antes citado "arilo C_{6-14}-carboniloxi que puede tener sustituyentes" incluyen benzoiloxi, 1-naftoiloxi, 2-naftoiloxi

Los ejemplos de "arilo C_{6-14}-carbamoiloxi" en el antes mencionado "arilo C_{6-14}-carbamoiloxi que puede tener sustituyentes" incluyen fenilcarbamoiloxi, naftilcarbamoiloxi

Como los "sustituyentes" en el antes mencionado "arililoxi C_{6-14}-carbonilo que puede tener sustituyentes", "aralquiloxi C_{7-19}-carbonilo que puede tener sustituyentes", "anillo hetero de 5 a 6 miembros-carbonilo que puede tener sustituyentes", "anillo hetero de 5 a 6 miembros-carbamoilo que puede tener sustituyentes", "arilsulfonilo C_{6-14} que puede tener sustituyentes", "arilo C_{6-14}-carboniloxi que puede tener sustituyentes" y "arilo C_{6-14}-carbamoiloxi que puede tener sustituyentes", pueden mencionarse aquellos ejemplificados como "sustituyentes" en el antes citado "aralquilo C_{7-19} que puede tener sustituyentes" La cantidad de sustituyentes es, por ejemplo, de 1 a 5, con preferencia 1 a 3 Cuando la cantidad de sustituyentes es 2 o mas, cada uno de los sustituyentes puede ser igual o diferente

1440

Los ejemplos de los "grupos heterocíclicos" en los "grupos heterocíclicos que puede tener sustituyentes" para R^3 o R^{1a} incluyen un anillo hetero de 5 a 14 miembros (monocíclico, bicíclico o tricíclico) que contenga 1 o 2 clases de, 1 a 4 heteroatomos seleccionados entre atomos de nitrogeno azufre y oxigeno, ademas de los atomos de carbono Con preferencia, pueden citarse los grupos univalentes formados mediante la eliminación de un atomo de hidrógeno opcional de (i) un anillo heteroaromatico, (ii) un anillo hétero no aromatico de 5 a 10 miembros, o (iii) un anillo puente-hetero de 7 a 10 miembros

Aquí, los ejemplos del "anillo heteroaromatico" incluyen un anillo heteroaromático de 5 a 14 miembros, con preferencia, de 5 a 10 miembros, un anillo heteroaromático que contenga uno o mas heteroatomos (por ejemplo, de 1 a 4) seleccionados entre atomos de nitrógeno, azufre y oxigeno, ademas de los atomos de carbono

Los ejemplos concretos incluyen anillo heteroaromaticos tales como tiofeno, furano, pirrol, imidazol, pirazol, tiazol, isotiazol, oxazol, isoxazol, piridina, pirazina, pirimidina, piridazino, 1,2,4-oxadiazol, 1,3,4-oxadiazol, 1,2,4-tiadiazol, 1,3,4-tiadiazol, furazano, benzotiofeno, benzofurano, benzimidazol, benzoxazol, benzotiazol, benzisotiazol, nafto[2,3-b]tiofeno, fenoxatiina, indol, isoindol, 1H-indazol, purina, 4H-quinolidina, isoquinolina, quinolina, ftalazina, naftilidina, quinoxalina, quinazolina, cinnolina, carbazol, β-carbolina, fenantridina, acridina, fenazinfenotiadina, fenoxazina, ftalimida, etc , o un anillo formado mediante la condensacion

1442
1441

de estos (con preferencia, anillos monocíclicos) con uno a multiples (con preferencia entre 1 y 2) anillos aromaticos (por ejemplo, un anillo de benceno, etc)

Los ejemplos de "los anillos hetero no aromaticos de 5 a 10 miembros" incluyen 2- o 3-pirrolina, pirrolidina, 2- o 3- imidazolina, 2-oxazolina, oxazolidina, 2- o 3-pirazolina, pirazolidina, 2-tiazolina, piperidina, piperazina, hexametilenimina, morfolina, tiomorfolina

Los ejemplos de "anillos hetero-puente de 7 a 10 miembros" incluyen quinuclidina, 7-azabiciclo[2,2,1]heptano

Los "grupos heterociclicos", con preferencia, son grupos heterociclicos (monociclicos o biciclicos) de 5 10 miembros, que contienen 1 o 2 clases de, con preferencia de 1 a 4, heteroatomos seleccionados entre atomos de nitrogeno, azufre y oxígeno, además de los atomos de carbono Concretamente, los ejemplos incluyen los grupos heterociclicos aromaticos tales como 2- o 3-tienilo, 2-, 3- o 4-piridilo, 2- o 3-furilo, 2-, 4- o 5-tiazolilo, 2-, 4- o 5-oxazolilo, 1-, 3- o 4-pirazolilo, 2-pirazinilo, 2-, 4- o 5-pirilaidinilo, 1-, 2- o 3-pirrolilo, 1-, 2- o 4-imidazolilo, 3- o 4-piridazinilo, 3-isotiazolilo, 3-isoxazolilo, 1,2,4-oxadiazol-5-ilo, 1,2,4-oxadiazol-3-ilo, 2-, 3-, 4-, 5- o 8-quinolilo, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- o 8-isoquinolilo, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- o 7-indolilo, 1-, 2-, 4- o 5-isoindolilo, 1-, 5- o 6-ftalazinilo, 2-, 3- o 5-quinoxalinilo, 2-, 3-, 4-, 5- o 6-benzofuranilo, 2-, 3-, 4-, 5- o 6-benzothienil 2-, 4-, 5- o 6-benzotiazolilo, 1-, 2-, 4-, 5- o 6-benzimidazolilo, y grupos heterociclicos no aromaticos, tales como 1-, 2- o

1443
1442

3-pirrolidinilo, 1-, 2-, 4- o 5-imidazolidinilo, 2- o 4-imidazolinilo, 2-, 3- o 4-pirazolidinilo, piperidino, 2-, 3- o 4-piperidilo, 1- o 2-piperazinilo, morfolino

Como los "sustituyentes" en los "grupos heterocíclicos que pueden tener sustituyentes", se pueden usar aquellos ejemplificados como "sustituyentes" en los antes mencionados "grupos heterocíclicos aromáticos de 5 a 10 miembros que pueden tener sustituyentes" La cantidad de sustituyentes es, por ejemplo, de 1 a 5, con preferencia de 1 a 3 Cuando la cantidad de sustituyentes es 2 o más, cada uno de los sustituyentes puede ser el mismo u otro diferente

Los ejemplos de "alquilo C_{1-6}" para R^4 incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, tert-butilo, pentilo, hexilo

Los ejemplos de "anillo hetero con contenido de nitrogeno" en el "anillo hetero con contenido de nitrogeno que puede tener sustituyentes" formado por R^3 y R^4 junto con los atomos de nitrogeno adyacentes, incluyen un anillo hetero con contenido de nitrogeno de 5 a 7 miembros, el cual contiene por lo menos un átomo de nitrogeno ademas de los atomos de carbono y puede contener de 1 a 3 heteroátomos seleccionado entre atomos de nitrogeno, azufre y oxigeno Los "anillos hetero con contenido de nitrógeno", con preferencia son piperidina, morfolina, tiomorfolina, piperazina, pirrolidina, etc

Como los "sustituyentes" en los "anillos hetero con contenido de

nitrogeno que pueden tener sustituyentes", pueden usarse aquellos ejemplificados como "sustituyentes" en los antes mencionados "grupos heterocíclicos aromaticos de 5 a 10 miembros que puede tener sustituyentes" La cantidad de sustituyentes oscila, por ejemplo, entre 1 y 5, con preferencia, de 1 a 3 Cuando la cantidad de sustituyentes es 2 o mas, cada uno de los sustituyentes puede ser el mismo u otro diferente

El "acilo", con preferencia, formilo, carboxi, carbamoilo, alquilo C_{1-6} opcionalmente halogenado, alquilo C_{1-6} -carbonilo (por ejemplo, acetilo, etc), alcoxi C_{1-6} -carbonilo (por ejemplo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo propoxicarbonilo, tert-butoxicarbonilo, etc), arilo C_{6-14} -carbonilo que puede tener sustituyentes (por ejemplo, benzoilo, 1-naftoilo, 2-naftoilo, etc), ariloxi C_{6-14} - carbonilo que puede tener sustituyentes (por ejemplo, feniloxicarbonilo, 1-naftiloxicarbonilo, 2-naftiloxicarbonilo, etc), aralquiloxi C_{7-19} -carbonilo que puede tener sustituyentes (por ejemplo, benciloxicarbonilo, fenetiloxicarbonilo, etc), un anillo hétero de 5 a 6 miembros-carbonilo que puede tener sustituyentes (por ejemplo, nicotinoilo, etc), mono-alquilo C_{1-6} -carbamoilo (por ejemplo, metilcarbamoilo, etilcarbamoilo, etc), di- alquilo C_{1-6} -carbamoilo (por ejemplo, dimetilcarbamoilo, dietilcarbamoilo, etilmetilcarbamoilo, etc), arilo C_{6-14} -carbamoilo que puede tener sustituyentes (por ejemplo, fenilcarbamoilo, 4-metoxifenilcarbamoilo, 3,4-dimetoxifenilcarbamoilo, etc), anillo heteroaromatico-carbamoilo que puede tener sustituyentes (por ejemplo, 2-piridinilcarbamoilo, 2-quinolinilcarbamoilo etc), alquilsulfonilo C_{1-6} opcionalmente halogenado (por ejemplo, metilsulfonilo, etc), arilsulfonilo C_{6-14} que puede tener sustituyentes (por ejemplo, fenilsulfonilo

1445
1444

etc), etc

Aqui, como "alquilo C_{1-6}-carbonilo opcionalmente halogenado" y "aralquil-sulfonilo C_{7-19} opcionalmente halogenado" pueden usarse aquéllos ejemplificados como "sustituyentes" en el antes mencionado "aralquilo C_{7-19} que puede tener sustituyentes"

Como "arilo C_{6-14}-carbonilo que puede tener sustituyentes", es posible usar los "sustituyentes" en el antes mencionado "amino cíclico saturado, de 5 a 7 miembros que puede tener sustituyentes"

Como "ariloxi C_{6-14}-carbonilo que puede tener sustituyentes", 'aralquiloxi C_{7-19}-carbonilo que puede tener sustituyentes", "anillo hetero de 5 a 6 miembros-carbonilo que puede tener sustituyentes", "anillo heteroaromático-carbomoilo que puede tener sustituyentes" y "arilsulfonilo C_{6-14} que puede tener sustituyentes", aquellos ejemplificados como "sustituyentes" en los antes mencionados "grupos de hidrocarburos que pueden tener sustituyentes" pueden ser empleados

Como "arilo C_{6-14}-carbamoilo que puede tener sustituyentes", pueden emplearse aquellos ejemplificados como "sustituyentes" en el antes mencionado "grupo cíclico que puede tener sustituyentes"

Los ejemplos del antes referido "acilamino" incluyen amino que está sustituido por 1 o 2 del antes referido "acilo" Con preferencia, es posible mencionar acilamino de las fórmulas , $-NR^5-COR^6$, $-NR^5-COOR^{6a}$, $-NR^5-$

1446
1445

SO_2R^{6a}, $-NR^5$ $-CONR^{6a}R^{6b}$, $-PO(-OR^5)-OR^6$, o $-PO_2-R^6$ donde R^5 es un atomo de hidrógeno o alquilo C_{1-6}, R^6 tiene el mismo significado que se confiriera al R^1 antes mencionado, R^{6a} tiene el mismo significado que se confiriera al R^{3a} antes mencionado, y R^{6b} tiene el mismo significado que se confiriera al R^4

Como "alquilo C_{1-6}" para R^5, se pueden mencionar los mismos que para "alquilo C_{1-6}" anterior con referencia a R^4

El "acilamino" es, con preferencia formilamino, alquilo C_{1-6} opcionalmente halogenado carboxamida (por ejemplo, metilcarboxamida, trifluometilcarboxamida, isopropilcarboxamida, etc), arilo C_{6-14}-carboxamida, que puede tener sustituyentes (por ejemplo, fenilcarboxamida, 2-metoxifenilcarboxamida, 4-metoxifenilcarboxamida, etc), N-(arilo C_{6-14}-carbonilo que puede tener sustituyentes)-N-alquilamino C_{1-6} (por ejemplo, N-4-metoxibenzoil-N-metilamino, etc), aralquilo C_{7-19}- carboxamida que puede tener sustituyentes (por ejemplo, bencilcarboxamida, etc), anillo heteroaromatico-carboxamida que puede tener sustituyentes (por ejemplo, benzotiofen-2-il-carboxamida, etc), alcoxi C_{1-6} opcionalmente halogenado-carboxamida (por ejemplo, metoxicarboxamida, etoxicarboxamida, propoxicarboxamida, butoxicarboxamida, etc), arilamino C_{6-14}-carbonilamino que puede tener sustituyentes (por ejemplo, fenilaminocarbonilamino, etc), alquilsulfonilamino C_{1-6} opcionalmente halogenado (por ejemplo, metilsulfonilamino, trifluometilsulfonilamino, etilsulfonilamino, etc), arilsulfonilamino C_{6-14} que puede tener sustituyentes (por ejemplo, 4-

1447
1446

metoxifenil-sulfonilamino, etc)

Aquí, como "sustituyentes" "arilo C_{6-14}-carboxamida que puede tener sustituyentes", "N-(arilo C_{6-14}-carbonilo que puede tener sustituyentes)-N-arilquilamino C_{1-6}", "aralquilo C_{7-19}-carboxomida que puede tener sustituyentes", "anillo heteroaromático-carboxamida que puede tener sustituyentes", "arilamino C_{6-14}-carbonilamino que puede tener sustituyentes" y "arilsulfonilamino C_{6-14} que puede tener sustituyentes", pueden mencionarse aquéllos ejemplificados como "sustituyentes" en el antes mencionado "aralquilo $C_{7\,19}$ que puede tener sustituyentes" La cantidad de sustituyentes oscila, por ejemplo, de 1 a 5, con preferencia de 1 a 3 Cuando la cantidad de sustituyentes es 2 o mas, cada uno de los sustituyentes pueden ser iguales o diferentes

Los ejemplos del antes referido "aciloxi" incluyen oxi sustituido por uno del antes referido "acilo" Con preferencia, pueden mencionarse los aciloxi de las formulas -O-COR^7, -o-COOR^7, -o-CONHR^7, -PO(OH)-OR^7 o $-PO_2$-R^7 donde R^7 tiene el mismo significado que se confiriera al R^3 anterior

El "aciloxi" es, con preferencia, alquilo C_{1-6} opcionalmente halogenado-carboniloxi (por ejemplo, acetoxi, propanoiloxi, etc), arilo C_{6-14} -carboniloxi que puede tener sustituyentes (por ejemplo, benzoiloxi, 4-metoxibenzoiloxi, etc), alcoxi C_{1-6} opcionalmente halogenado-carboniloxi (por ejemplo, metoxicarboniloxi, trifluometoxicarboniloxi, etoxicarboniloxi, propoxicarboniloxi, butoxicarboniloxi, etc), mono-

alquilo C_{1-6}-carbamoiloxi (por ejemplo, metilcarbamoiloxi, etilcarbamoiloxi, etc), di-alquilo C_{1-6}-carbamoiloxi (por ejemplo, dimetilcarbamoiloxi, dietilcarbamoiloxi, etc), arilo C_{6-14}-carbamoil xi que puede tener sustituyentes (por ejemplo, fenilcarbamoil xi, naftilcarbamoiloxi, etc), nicotiniloxi, etc

Como "sustituyentes" en "arilo C_{6-14}-carboniloxi que puede tener sustituyentes" y "arilo C_{6-14}-carbamoiloxi que puede tener sustituyentes", pueden emplearse aquéllos ejemplificados como "sustituyentes" en el antes referido "aralquilo C_{7-19} que puede tener sustituyentes" La cantidad de sustituyentes es, por ejemplo, de 1 a 5, con preferencia de 1 a 3 Cuando la cantidad de sustituyentes es 2 o mas, cada uno de los sustituyentes puede ser igual o diferente

Los ejemplos de los "grupos heterocíclicos no aromáticos de 5 a 7 miembros que pueden tener sustituyentes", que son "sustituyentes" en el "grupo cíclico que puede tener sustituyentes" para Ar^1, incluyen 4,5-dihidro-1,3-oxazol-2-ilo, 4,5-dihidro-1,3-tiazol-2-ilo, 4,5-dihidro-1H-2-imidazolilo Como "sustituyentes" en los "grupos heterocíclicos no aromaticos de 5 a 7 miembros que pueden tener "sustituyentes", aquellos ejemplificados como "sustituyentes" en el antes citado "amino cíclico saturado de 5 a 7 miembros que puede tener sustituyentes" pueden ser empleados

Como "acilo", "aciloxi" y "acilamino", que son "sustituyentes" en el "grupo cíclico que puede tener sustituyentes" para Ar^1, pueden emplearse

1449
1448

aquéllos ejemplificados como "sustituyentes" en los antes mencionados "grupos heterocíclicos aromáticos de 5 a 10 miembros que pueden tener sustituyentes'

Los "sustituyentes" en el "grupo cíclico que puede tener sustituyentes" para Ar^1 son, con preferencia átomos de halógeno (con preferencia flúor, cloro y bromo, etc), nitro, alquilendioxi C_{1-3} (con preferencia metilendioxi, etc), alquilo C_{1-6} opcionalmente halogenado (con preferencia, metilo, etilo, propilo, trifluorometilo, etc), hidroxi- alquilo C_{1-6} (con preferencia hidroximetilo, etc), cicloalquilo C_{3-6} opcionalmente halogenado (con preferencia ciclohexilo, etc), alcoxi C_{1-6} opcionalmente halogenado (con preferencia metoxi, etoxi, etc), alquiltio C_{1-6} opcionalmente halogenado (con preferencia metiltio, etc), hidroxi, aralquiloxi $C_{7\,19}$ que puede tener sustituyentes (con preferencia benciloxi, 4-metoxibenciloxi, 3-metoxibenciloxi, 4-fluobenciloxi, 4-metiltiobenciloxi, 4-etilbenciloxi, etc), ariloxi C_{6-14} que puede tener sustituyentes (con preferencia feniloxi, 4-metoxifeniloxi, etc), amino, mono- alquilamino C_{1-6} (con preferencia metilamino, etc), di- alquilamino C_{1-6} (con preferencia dimetilamino, etc), amino cíclico de 5 a 7 miembros saturado, que puede tener sustituyentes y que puede estar condensado con un anillo de benceno (con preferencia 1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-ilo, etc), grupos heterocíclicos no aromáticos, de 5 a 7 miembros, que pueden tener sustituyentes (con preferencia 4,5-dihidro-1,3-oxazol-2-ilo, etc), formilo, carboxi, arilo C_{6-14}-carbonilo que puede tener sustituyentes (con preferencia benzoilo, etc), arilo C_{6-14}-carbamoilo que puede tener sustituyentes (con preferencia, fenilcarbamoilo, 4-metoxifenilcarbamoilo, 3,4-

dimetoxifenilcarbamoilo, etc), anillo heteroaromatico-carbamoilo que puede tener sustituyentes (con preferencia 2-piridinilcarbamoil , 2-quinolinilcarbamoilo, etc), alcoxi C_{1-6}-carbonilo (con preferencia metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, etc), alquilo C_{1-6} opcionalmente halogenado -carboxamida (con preferencia metilcarboxamida, trifluorometilcarboxamida, isopropilcarboxamida, etc), arilo C_{6-14}-carboxamida que puede tener sustituyentes (con preferencia fenilcarboxamida, 2-metoxifenilcarboxamida, 4-metoxifenilcarboxamida, etc), aralquilo C_{7-19}-carboxamida que puede tener sustituyentes (con preferencia bencilcarboxamida, etc), anillo heteroaromático-carboxamida que puede tener sustituyentes (con preferencia, benzotiofen-2-il-carboxamida, eta), N-(arilo C_{6-14}- carbonilo que puede tener sustituyentes)-N-alquilamino C_{1-6} (con preferencia N-4-metoxibenzoil-N-metilamino, etc), arilamino C_{6-14}-carbonilamino que puede tener sustituyentes con preferencia fenilaminocarbonilamino, etc), arilsulfonilamino C_{6-14} que puede tener sustituyentes (con preferencia 4-metoxifenilsulfonilamino, etc), arilo C_{6-14} - carboniloxi que puede tener sustituyentes (con preferencia 4-metoxibenzoiloxi, etc), oxo, etc

Cuando el "grupo cíclico" en el "grupo cíclico que puede tener sustituyentes" para Ar^1 es un grupo de hidrocarburos cíclicos no aromaticos o un grupo heterocíclico no aromatico, el arilo C_{6-14} que puede tener sustituyentes (de preferencia, fenilo) puede utilizarse como un sustituyente preferido

Ar^1 es, con preferencia, fenilo, bifenililo (con preferencia, 4-

bifenililo), fenil-piridilo (con preferencia 6-fenil-3-piridilo, 5-fenil-2-piridil), fenil-furilo (con preferencia 5-fenil-2-furil), fenil-isoxazol (con preferencia 3-fenil-isoxazol-5-ilo), difenil-oxazol, (con preferencia 2,4-difenil-1,3-oxazol-5-ilo), piridil-fenilo (con preferencia 4-(4-piridil)fenilo, 4-(3-piridil)fenilo), fenil-pirimidinilo (con preferencia 2-fenil-5-pirimidinilo), benzofuranil-fenilo (con preferencia, 4-(2-benzofuranil)fenilo), furil-fenilo (con preferencia 4-(2-furil)fenilo), pudiendo tener cada uno de los cuales de 1 o 2 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en átomos de halógeno (con preferencia, fluor, cloro, bromo, etc), nitro, alquilendioxi C_{1-3} (con preferencia metilendioxi, etc), alquilo C_{1-6} opcionalmente halogenado (con preferencia metilo, etilo, propilo, trifluorometilo, etc), hidroxi-alquilo C_{1-6} (con preferencia hidroximetilo, etc), cicloalquilo C_{3-6} opcionalmente halogenado (con preferencia ciclohexilo, etc), alcoxi C_{1-6} opcionalmente halogenado (con preferencia metoxi, etoxi, etc), alquiltio C_{1-6} opcionalmente halogenado (con preferencia metiltio, etc) hidroxi, aralquiloxi C_{7-19} que puede tener sustituyentes (con preferencia benciloxi, 4-metoxibenciloxi, 3-metoxibenciloxi, 4-fluobenciloxi, 4-metiltiobenciloxi, 4-etilbenciloxi, etc), ariloxi C_{6-14} que puede tener sustituyentes (con preferencia feniloxi, etc), amino, mono-alquilamino C_{1-6} (con preferencia metilimino, etc), di-alquilamino C_{1-6} (con preferencia dimetilamino, etc), amino cíclico, saturado, de 5 a 7 miembros que puede tener sustituyentes y que puede estar condensado con un anillo de benceno (con preferencia 1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-ilo, etc), grupos heterocíclicos no aromáticos, de 5 a 7 miembros, que pueden tener sustituyentes (con preferencia 4,5-dihidro-1,3-oxazol-2-ilo, etc), formilo, carboxi, arilo C_{6-14} -carbonilo que puede

1452
1457

tener sustituyentes (con preferencia benzoilo, etc), arilo C_{6-14}- carbamoilo que puede tener sustituyentes (con preferencia, fenilcarbamoilo, 4-metoxifenilcarbamoilo, 3,4-dimetoxifenilcarbamoilo, etc), anillo heteroaromatico-carbamoilo que puede tener sustituyentes (por ejempl , 2-pridinilcarbamoilo, 2-quinolinilcarbomoilo, etc), alcoxi C_{1-6}-carbonil (con preferencia metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, etc), alquilo C_{1-6} opcionalmente halogenado-carboxamida (con preferencia, metilcarboxamida, trifluometilcarboxamida, etc), arilo C_{6-14}-carboxamida que puede tener sustituyentes (con preferencia, fenilcarboxamida, 2-metoxifenilcarboxamida, 4-metoxifenilcarboxamida, etc), aralquilo $C_{7\ 19}$-carboxamida que puede tener sustituyentes (con preferencia bencilcarboxamida, etc), anillo heteroromatico-carboxamida que puede tener sustituyentes (con preferencia, benzotiofen-2-il-carboxamida, etc), N-(arilo C_{6-14}- carbonilo que puede tener sustituyentes)-N-alquilamino C_{1-6} (con preferencia, N-4-metoxibenzoil-N-metilamino, etc), arilamino C_{6-14}-carbonilamino que puede tener sustituyentes (con preferencia fenilaminocarbonilamino, etc), arilsulfonilamino C_{6-14} que puede tener sustituyentes (con preferencia, 4-metoxifenilsulfonilamino, etc), y arilo C_{6-14}- carboniloxi que puede tener sustituyentes (con preferencia 4-metoxibenzoiloxi, etc), y oxo

Otros ejemplos preferidos de Ar^1 incluyen piperidino, piperazinilo, pirrolidinilo, cada uno de los cuales puede tener 1 o 2 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en oxo, arilo C_{6-14} que puede tener sustituyentes (con preferencia fenilo)

1453
1452

Ar^1 es, con mayor preferencia, fenilo, bifenililo (con preferencia, 4-bifenililo), o fenil-piridilo (con preferencia 6-fenil-3-piridilo, 5-fenil-2-piridilo), pudiendo tener cada uno de los cuales 1 o 2 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en atomos de halogeno (con preferencia fluor, cloro, bromo, etc), alquilo C_{1-6} opcionalmente halogenado (con preferencia, metilo, etilo, propilo, trifluometilo, etc), aralquiloxi C_{7-19} que puede tener sustituyentes (con preferencia benciloxi, 4-metoxibenciloxi, etc), ariloxi C_{6-14} que puede tener sustituyentes (con preferencia feniloxi, etc), arilo C_{6-14} -carbonilo que puede tener sustituyentes (con preferencia, benzoilo, etc), arilo C_{6-14} -carbomoil que puede tener sustituyentes (con preferencia fenilcarbamoilo, 4-metoxifenilcarbamoilo, 3,4-dimetoxifenilcarbamoilo, etc), anillo heteroaromatico-carbamoilo que puede tener sustituyentes (por ejemplo, 2-piridinilcarbamoilo, 2-quinolinilcarbamoilo, etc), arilo C_{6-14} -carboxamida que puede tener sustituyentes (con preferencia fenilcarboxamida, 2-metoxifenilcarboxamida, 4-metoxifenilcarboxamida, etc), aralquilo C_{7-19} -carboxamida que puede tener sustituyentes (con preferencia bencilcarboxamida, etc), anillo heteroaromatico-carboxamida (con preferencia, benzotiofen-2-il-carboxamida, etc), N-(arilo C_{6-14} -carbonilo que puede tener sustituyentes)-N- alquilamino C_{1-6} (con preferencia N-4-metoxibenzoil-N-metilamino, etc), arilamino C_{6-14} -carbonilamino que puede tener sustituyentes (con preferencia, fenilaminocarbonilamino, etc), arilsulfonilamino C_{6-14} que puede tener sustituyentes (con preferencia 4-metoxifenilsulfonilamino, etc), y arilcarboniloxi C_{6-14} que puede tener sustituyentes (con preferencia, 4-metoxibenzoiloxi, etc)

1454
1453

Otros ejemplos preferidos de Ar^1 incluyen piperidino, piperazinil o pirrolidinilo, cada uno de los cuales puede tener 1 o 2 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en oxo y arilo C_{6-14} (con preferencia fenilo) que puede tener sustituyentes [con preferencia, un atom de halógeno (con preferencia, fluor, cloro, bromo, etc), alquilo C_{1-6} opcionalmente halogenado (con preferencia metilo, etilo, propilo, trifluometilo, etc)]

El "espaciador que tiene una cadena principal de 1 a 6 atomos" se refiere a un espacio en el que están enlazados de 1 a 6 atomos Aqui, la "cantidad de atomos en la cadena principal" se cuenta de manera tal que los atomos de la cadena principal se mantengan en un minimo Por ejemplo, el numero de atomos del 1,2-ciclopentileno se cuenta como 2, y la cantidad de atomos de 1,3-ciclopentileno se cuenta como 3

Los ejemplos del "espaciador que tiene una cadena principal de 1 a 6 atomos" incluyen un grupo bivalente que consiste en 1 a 3 especies seleccionadas entre -O-, -S-, -CO-, -SO-, $-SO_2-$, $-NR^8-$ (R^8 es un atomo de hidrogeno, alquilo C_{1-6} opcionalmente halogenado, alquilo C_{1-6} –carbonilo opcionalmente halogenado, alquilsulfonilo C_{1-6} opcionalmente halogenado), grupos de hidrocarburos no ciclicos, bivalentes C_{1-6} que pueden tener sustituyentes, y grupos de hidrocarburos no aromaticos monociclicos, bivalentes C_{5-8}

Aqui, como "alquilo C_{1-6} opcionalmente halogenado", pueden emplearse aquéllos ejemplificados como "sustituyentes" en el antes

1455
1454

mencionado "grupo cíclico que puede tener sustituyentes"

Como "alquilo C_{1-6} opcionalmente halogenado-carbonilo" y "alquilsulfonilo C_{1-6} opcionalmente halogenado", es posible emplear aquellos ejemplificados como "sustituyentes" en el antes mencionado "aralquilo C_{7-19} que puede tener sustituyentes"

Los ejemplos de los "grupos de hidrocarburos no cíclicos, bivalentes C_{1-6}" en los "grupos de hidrocarburos no cíclicos, bivalentes C_{1-6} que pueden tener sustituyentes" incluyen

(1) alquileno C_{1-6} (por ejemplo – CH_2 - , - $(CH_2)_2$- , -$(CH_2)_3$- , - $(CH_2)_4$- -$(CH_2)_5$-, -$(CH_2)_6$-, -$CH(CH_3)$-,-$C(CH_3)_2$-, -$(CH(CH_3))_2$- - $(CH_2)_2C(CH_3)_2$-, -$(CH_2)_3C(CH_3)_2$-, etc),

(2) alquenileno C_{2-6} (por ejemplo, - CH=CH- , - CH_2- CH=CH- , - $C(CH_2)_2$-CH=CH-, -CH_2-CH=CH-CH_2-, -CH_2-CH_2-CH=CH-, -CH=CH-CH=CH- , -CH=CH-CH_2- CH_2-CH_2- , etc) ,

(3) alquinileno C_{2-6} (por ejemplo, - C≡C- , - CH_2 – C≡C - , -CH_2 – C≡C-CH_2-CH_2- , etc)

cada uno de los cuales puede tener de 1 a 5, con preferencia de 1 a 3, atomos de halogeno (por ejemplo, fluor, cloro, bromo, yodo, etc)

Como los "grupos de hidrocarburos no aromáticos mono-cíclicos,

H456
1955

bivalentes C_{5-8}", por ejemplo pueden mencionarse los grupos bivalentes formados mediante la eliminación de dos atomos de hidrogeno opcionales del cicloalcano C_{5-8} o del cicloalqueno C_{5-8} Los ejemplos concretos incluyen 1,2-ciclopentileno, 1,3-ciclopentileno, 1,2-ciclohexileno, 1,3-ciclohexileno, 1,4-ciclohexileno, 1,2-cicloheptileno, 1,3-cicloheptileno, 1,4-cicloheptileno, 3-ciclohexen-1,4-ileno, 3-ciclohexen-1,2-ileno, 2,5-ciclohexadien-1,4-ilano Se prefiere en especial el cicloalquileno C_{5-8}

El "espaciador que tiene una cadena principal de 1 a 6 átomos", con preferencia, es un grupo bivalente que consiste en 1 a 3 especies seleccionadas entre -O-, -S-, -CO-, -SO-, -SO_2-, -NR^8- (R^8 tiene el mismo significado que se describiera con anterioridad) y grupos de hidrocarburos no cíclicos C_{1-6} bivalentes, opcionalmente halogenados

Los ejemplos preferidos del "espaciador que tiene una cadena principal de 1 a 6 atomos" incluyen

(1) alquileno C_{1-6} (por ejemplo, -CH_2 - , - $(CH_2)_2$ - , - $(CH_2)_3$- , - $(CH_2)_4$-, -$(CH_2)_5$-, -$(CH_2)_6$-, -$CHCH_3$-, -$C(CH_3)_2$-, -$CH(CF_3)$-, -$(CH(CH_3))_2$- , -$(CF_2)_2$-, -$(CH_2)_2C(CH_3)_2$-, -$(CH_2)_3C(CH_3)_2$-, etc),

(2) alquenileno C_{2-6} (por ejemplo, -CH=CH-, -CH_2-CH=CH-, -CH_2-CF=CH-, -C $(CH_3)_2$-CH=CH- , -CH_2-CH=CH-CH_2- , -CH_2- CH_2 -CH=CH- , - CH=CH-CH-CH- , - CH=CH-CH_2 –CH_2-CH_2-, etc) ,

(3) alquinileno C_{2-6} (por ejemplo, -C°C-, -CH_2-C°C-, -CH_2-C°C-CH_2-

1457
1456

CH_2-, etc),

(4) $-(CH_2)_{w1}O(CH_2)_{w2}-$, $-(CH_2)_{w1}S(CH_2)_{w2}-$,
$-(CH_2)_{w1}CO(CH_2)_{w2}-$, $-(CH_2)_{w1}SO(CH_2)_{w2}-$,
$-(CH_2)_{w1}SO_2(CH_2)_{w2}-$, $-(CH_2)_{w1}NR^8(CH_2)_{w2}-$,

(5) $-(CH_2)_{w3}CONR^8(CH_2)_{w4}-$, $-(CH_2)_{w3}NR^8CO(CH_2)_{w4}-$,
$-(CH_2)_{w3}SO_2NR^8(CH_2)_{w4}-$, $-(CH_2)_{w3}NR^8SO_2(CH_2)_{w4}-$,
$-(CH_2)_{w3}COO(CH_2)_{w4}$,

(6) $-(CH_2)_{w5}NR^8CONR^8(CH_2)_{w6}-$,

donde R^8 tiene el mismo significado que se definiera con anterioridad, R^{8b} tiene el mismo significado que R^8, w_1 y w_2 es un numero entero comprendido entre 0 y 5, y $w_1 + w_2$ es 0 a 5, w_3 y w_4 es un numero entero comprendido entre 0 y 4, y $w_3 + w_4$ es 0 a 4, w_5 y w_6 es un numero entero comprendido entre 0 y 3, y $w_5 + w_6$ es 0 a 3

El "espaciador que tiene una cadena principal de 1 a 6 atomos" para X, es con preferencia $-(CH_2)_{w1}O(CH_2)w_2-$ (simbolos que tienen el mismo significado anterior), $-CONR^{8c}-$, $-NR^{8c}CO-$, -CH-CH-$CONR^{8c}-$, $-SO_2NR^{8c}-$ (R^8 es un atomo de hidrógeno o alquilo C_{1-6}), con mayor preferencia – $CONR^{8c}-$, $-NR^{8c}CO-$, -CH-CH-$CONR^{8c}-$, $-SO_2NR^{8c}-$ (R^8 tiene el mismo significado brindado anteriormente)

El "espaciador que tiene una cadena principal de 1 a 6 atomos" para

Y esta representado, con preferencia, por grupos de hidrocarburos no cíclicos bivalentes C_{1-6} opcionalmente halogenados, -$(CH_2)_{w1}CONH(CH_2)_{w4}$-, -$(CH_2)_{w3}COO(CH_2)_{w4}$- (símbolos que tienen el mismo significado antes explicado), con mayor preferencia alquileno C_{1-3} (por ejemplo, -CH_2-, -$(CH_2)_2$-, -$(CH_2)_3$-, etc) -$(CH_2)_{w3}CONH(CH_2)_{w4}$-, -$(CH_2)_{w3}COO(CH_2)_{w4}$- (símbolos que tienen el mismo significado antes explicado), con especial preferencia alquileno C_{1-3} (por ejemplo, -CH_2-, -$(CH_2)_2$-, - $(CH_2)_3$-, etc), etc

Como "sustituyentes" y "anillos aromáticos monocíclicos" en los "anillos aromaticos monocíclicos que pueden estar condensados con anillos no aromaticos de 4 a 8 miembros y que pueden tener otros sustituyentes" para Ar, pueden emplearse aquellos ejemplificados como "sustituyentes" y "grupo cíclico" en el "grupo cíclico que puede tener sustituyentes" para el grupo Ar^1 La cantidad de sustituyentes es, por ejemplo, de 1 a 5, con preferencia, de 1 a 3 Cuando la cantidad de sustituyentes es 2 o mas, cada uno de los sustituyentes puede ser el mismo o diferente

Los sustituyentes, con preferencia, son formilo, alquilo C_{1-6} opcionalmente halogenado-carbonilo, alquilsulfonilo C_{1-6} opcionalmente halogenado, etc

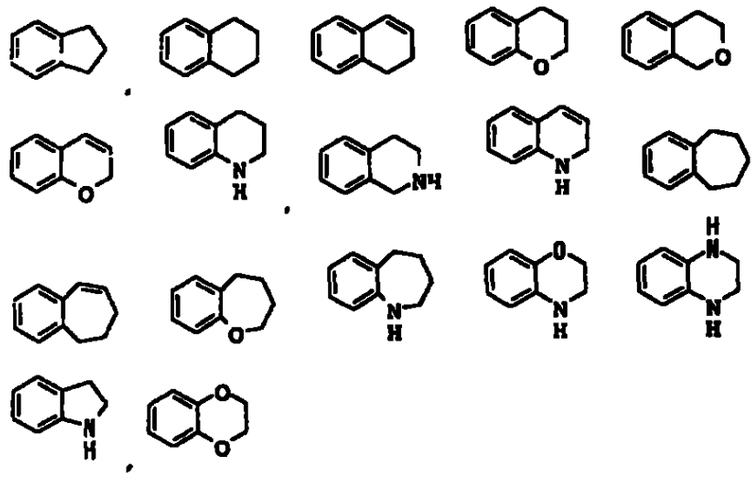
Aquí, como "alquilo C_{1-6} opcionalmente halogenado-carbonilo" y "alquilsulfonilo C_{1-6} opcionalmente halogenado" pueden usarse aquellos ejemplificados como "sustituyentes" en "aralquilo C_{7-19} que puede tener sustituyentes", respectivamente

Los ejemplos de "los anillos no aromaticos de 4 a 8 miembros" en los "anillos aromaticos monociclicos que pueden estar condensados con los anillos no aromaticos de 4 a 8 miembros y que pueden tener otros sustituyentes" incluyen anillos de hidrocarburos no aromátic s monociclicos C_{4-8}, anillos hetero no aromaticos monociclicos de 4 a 8 miembros

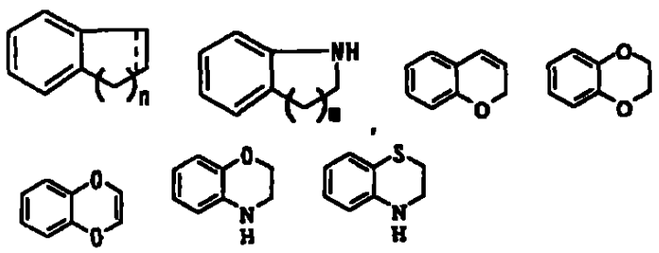
Los Ejemplos de los "anillos de hidrocarburos no aromaticos monociclicos C_{4-8}" incluyen cicloalcano C_{4-8} y cicloalqueno C_{4-8} Los ejemplos concretos incluyen ciclobutano, ciclopentano, ciclohexano, cicloheptano, ciclooctano, ciclopenteno, ciclohexeno, ciclohepteno En especial se prefieren, ciclopentano, ciclohexano, ciclobutano, etc

Los ejemplos de los "anillos hetero no aromaticos monociclic s de 4 a 8 miembros" incluyen azetidina, pirrolidina, pirrolina, pirazolidina, 2- o 3-pirazolina, imidazolina, piperidina, piperazina, azepina, azocano, oxano, oxina, oxepano, oxazolidina, 2-oxazolina, tiazolidina, 2-tioazolina, morfolina, tiomorfolina

Con respecto a Ar, los ejemplos concretos de "anillos aromaticos monociclicos que pueden estar condensados con anillos no aromaticos de 4 a 8 miembros y que pueden tener otros sustituyentes" incluyen

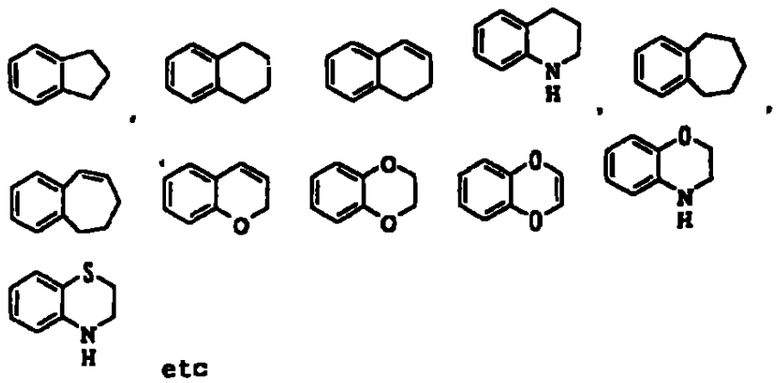


Ar es con preferencia benceno, piridina, o anillos de las fórmulas



en la cual ----- es un enlace simple o enlace doble, m y n, cada uno de ellos es un numero entero comprendido entre 1 a 4

Ar es, con mayor preferencia, benceno, piridina, anillos de las formulas



Como los "grupos de hidrocarburos que pueden tener sustituyentes" para R^1 y R^2, pueden emplearse aquellos ejemplificados como R^3 anterior

Los "grupos de hidrocarburos que puede tener sustituyentes" son, con preferencia "alquilo C_{1-6} que puede tener sustituyentes"

Aquí, los ejemplos de "alquilo C_{1-6}" en el "alquilo C_{1-6} que puede tener sustituyentes" incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, tert-butilo, pentilo, hexilo Se prefieren en especial, metilo, etilo, propilo, etc

Los ejemplos de los "sustituyentes' en el "alquilo C_{1-6} que pueden tener sustituyentes" incluyen un atomo de halogeno (por ejemplo, fluor, cloro, bromo, yodo, etc), alquilendioxi C_{1-3} (por ejemplo, metilendioxi, etilendioxi etc), nitro, ciano, cicloalquilo C_{3-6} opcionalmente halogenado alcoxi C_{1-6} opcionalmente halogenado, alquiltio C_{1-6} opcionalmente halogenado, hidroxi, amino, mono-alquilamino C_{1-6} (por ejemplo, metilamino, etilamino, propilamino, isopropilamino, butilamino, etc), di-

alquilamino C_{1-6} (por ejemplo, dimetilamino, dietilamino, dipropilamino, dibutilamino, etilmetilamino, etc), formilo, carboxi, carbamoilo, tiocarbamoilo, alquilo C_{1-6} opcionalmente halogenado-carbonilo, alcoxi C_{1-6} opcionalmente halogenado -carbonilo (por ejemplo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, propoxicarbonilo, tert-butoxicarbonilo, etc), mono-alquilo C_{1-6} -carbamoilo (por ejemplo, metilcarbamoilo, etilcarbamoilo, etc), di-alquilo C_{1-6} - carbamoilo (por ejemplo, dimetilcarbamoilo, dietilcarbamoilo, etilmetilcarbamoilo etc), alquilsulfonilo C_{1-6} opcionalmente halogenado, formilamino, alquilo C_{1-6} opcionalmente halogenado -carboxamida, alcoxi C_{1-6} -carboxamida (por ejemplo, metoxicarboxamida, etoxicarboxamida, propoxicarboxamida, butoxicarboxamida, etc), alquilsulfonilamino C_{1-6} (por ejemplo, metilsulfonilamino, etilsulfonilamino, etc), alquilo C_{1-6}-carboniloxi (por ejemplo, acetoxi, propanoiloxi, etc), alcoxi C_{1-6} -carboniloxi (por ejemplo, metoxicarboniloxi, etoxicarboniloxi, propoxicarboniloxi, butoxicarboniloxi, etc), mono-alquilo C_{1-6}-carbamoiloxi (por ejemplo, metilcarbamoiloxi, etilcarbamoiloxi, etc), di-alquilo C_{1-6} -carbamoiloxi (por ejemplo, dimetilcarbamoiloxi, dietilcarbamoiloxi, etc), y grupos aromaticos que pueden tener sustituyentes La cantidad de sustituyentes oscila, por ejemplo, de 1 a 5, con preferencia de 1 a 3 Cuando la cantidad de sustituyentes es 2 o mas, cada uno de los sustituyentes puede ser igual o diferente

Aqui como "cicloalquilo C_{3-6} opcionalmente halogenado", "alcoxi C_{1-6} opcionalmente halogenado" y "alquiltio C_{1-6} opcionalmente halogenado", pueden emplearse aquellos ejemplificados como

1463
1462

"sustituyentes" en el antes mencionado "grupo cíclico que puede tener sustituyentes"

Como "alquilo C_{1-6} opcionalmente halogenado-carbonilo" "alquilsulfonilo C_{1-6} opcionalmente halogenado" y "alquilo C_{1-6} opcionalmente halogenado-carboxamida", pueden emplearse aquellos ejemplificados como "sustituyentes" en el antes mencionado ' aralquilo C_{7-19} que puede tener sustituyentes"

Como "alquilo C_{1-6} opcionalmente halogenado-carbonilo" "alquilsulfonilo C_{1-6} opcionalmente halogenado" y "alquilo C_{1-6} opcionalmente halogenado-carboxamida", pueden emplearse aquellos ejemplificados como "sustituyentes" en el antes mencionado "aralquilo C_{7-19} que puede tener sustituyentes"

Como "sustituyentes" y "grupos aromaticos" en los "grupos aromaticos que puede tener sustituyentes", pueden emplearse aquellos ejemplificados en "sustituyentes" y "grupos aromaticos" en el "grupo cíclico que puede tener sustituyentes" para el antes referido Ar^1 La cantidad de sustituyentes es, por ejemplo, de 1 a 5, con preferencia de 1 a 3 Cuando el numero de sustituyentes es 2 o mas, cada uno de los sustituyentes puede ser el mismo o diferente

Los ejemplos de "anillos hetero con contenido de nitrogeno" en los "anillos hetero con contenido de nitrogeno que pueden tener sustituyentes" formados por R^1 y R^2 junto con el átomo de nitrogeno adyacente, incluyen

anillos hetero con contenido de nitrogeno, de 3 a 8 miembros, los cuales contienen por lo menos un atomo de nitrógeno ademas de los atomos de carbono y que contienen, ademas 1a 3 heteroatomos seleccionados entre los atomos de nitrogeno, azufre y oxigeno Los ejemplos concretos que pueden mencionarse incluyen azinidina, azetidina, morfolina, tiomorfolina, piperidina, piperazina, pirrolidina, hexometilen-imina, heptametilen-imina, hexahidropirimidina, 1,4-diazepan, 4,5-dihidro-imidazol, y sus aminas ciclicas insaturadas (por ejemplo, 1,2,5,6-tetrahidropiridina, etc) Se prefieren en especial, morfolina, piperidina, piperazina, pirrolidina

Como "sustituyentes" en los "anillos hetero con contenido de nitrogeno que puede tener sustituyentes", por ejemplo, pueden utilizarse aquéllos ejemplificados como "sustituyentes" en el antes mencionado "amino ciclico saturado, de 5 a 7 miembros que puede tener sustituyentes" La cantidad de sustituyentes oscila, por ejemplo, de 1 a 5, con preferencia de 1 a 3 Cuando la cantidad de sustituyentes es 2 o mas, cada uno de los sustituyentes puede ser el mismo o diferente

R^1 y R^2 con preferencia, son alquilo C_{1-6}, con mayor preferencia, metilo, etilo, propilo, etc

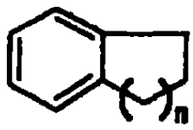
Tambien resulta preferible que R^1 y R^2, junto con el atomo de nitrogeno adyacente, formen piperidino, pirrolidin-1-ilo, piperazin-1-ilo etc

Y, resulta preferible que por lo menos uno de los siguientes, —R^1 o

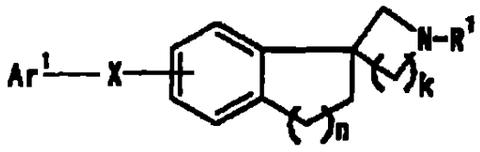
1465
1464

R^2— sea alquilo C_{1-6} que puede tener sustituyentes Se prefiere en especial que R^1 y R^2 —ambos— sean alquilo C_{1-6} que puede tener sustituyentes

R^2 puede formar un anillo espiro junto con Ar Por ejemplo, Ar es un anillo de la formula



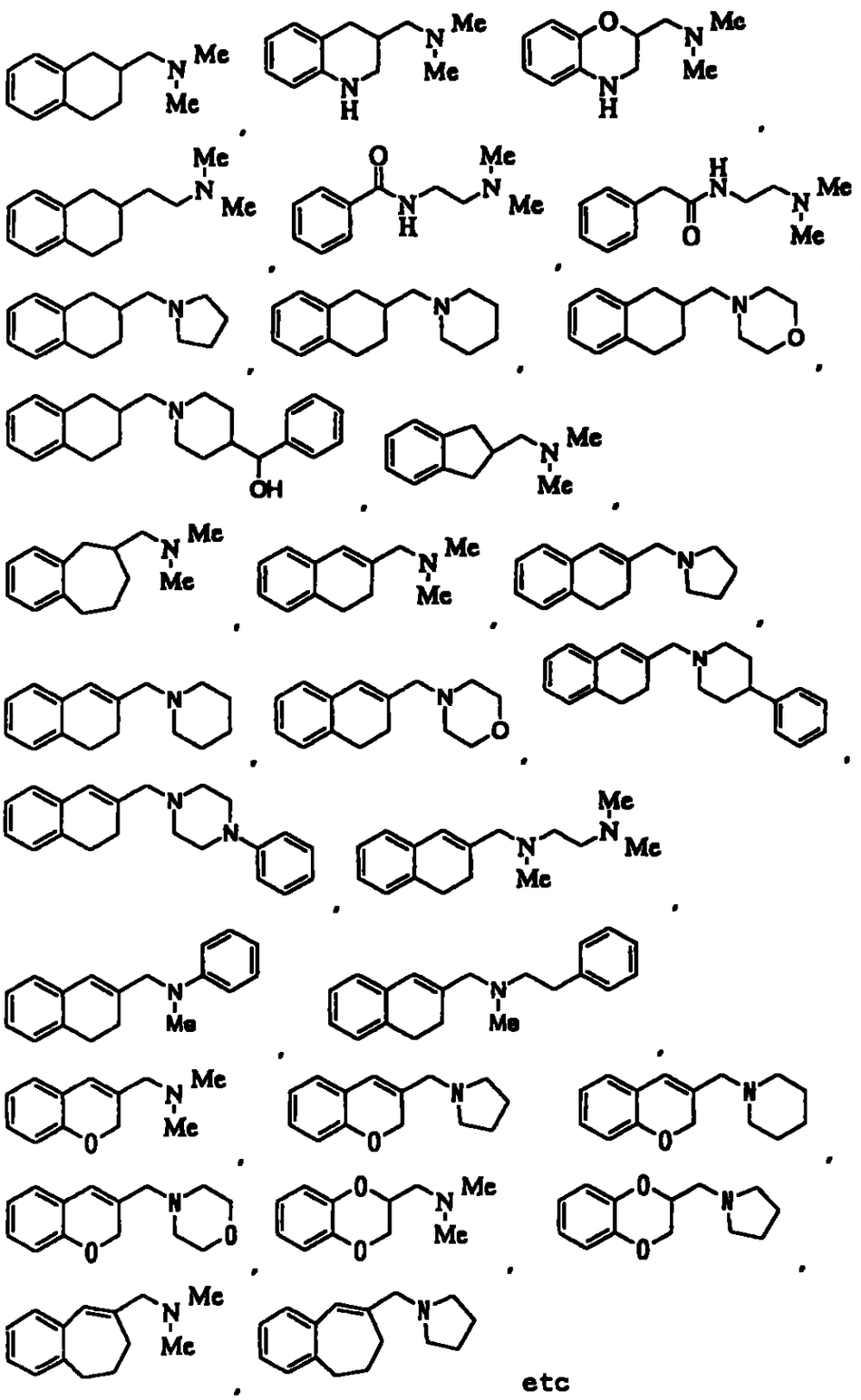
en la cual n es un número entero comprendido entre 1 y 4, e Y es metileno, R^2 puede formar un anillo espiro junto con Ar Los ejemplos del anillo espiro incluyen



donde k (Ar y N del anillo estan unidos mediante $-(CH_2)_k-$) es un numero entero comprendido entre de 1 a 4, y los otros símbolos tienen el mismo significado que se definiera con anterioridad

En la formula (I), los ejemplos preferidos de la fórmula estructural parcial Ar-Y-N(R^1)R^2 (los simbolos tienen los mismos significados que se definieran anteriormente) incluyen

~~1466~~
1465

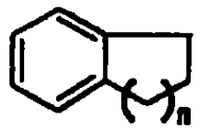


etc

1469
1466

etc

Entre los compuestos de la formula (I), un compuesto en el cual Ar es un grupo de la fórmula



en la cual ----- es un enlace simple o enlace doble, n es un numero entero de 1 a 4,
(excluyendo N-[2-(N,N-dimetilamino)metil-6-tetralinil]-4-bifenililcarboxamida), o sea un compuesto de la fórmula (I') (excluyendo N-[2-(N,N-dimetilamino)metil-6-tetralinil]-4-bifenililcarboxamida), es un compuesto nuevo

Los ejemplos preferidos del compuesto de la formula (I') incluyen el compuesto de la fórmula (I') y el compuesto de la formula (I") En las fórmulas que figuran mas arriba de las formulas (I'), (I') y (I"), se prefiere el caso en el cual Ar^1 es un grupo aromatico que puede tener sustituyentes, "un grupo de hidrocarburos que puede tener sustituyentes" para R^1 y R^2 es "alquilo C_{1-6} que puede tener sustituyentes"

Los ejemplos de las sales del compuesto (I) o (I') incluyen las sales con bases inorganicas, sales de amonio, sales con bases organicas, sales con acidos inorganicos, sales con acidos organicos y las sales con aminoacidos basicos o acidos

H68
1967

Los ejemplos preferidos de las sales con bases inorganicas incluyen las sales de metales alcalinos, tales como las sales de sodio y las sales de potasio, las sales de metales alcalinoterreos, tales como las sales de calci , las sales de magnesio, las sales de bario, y las sales de aluminio

Los ejemplos preferidos de sales con bases organicas incluyen las sales con trimetilamina, trietilamina, piridina, picolina, etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, diciclohexilamina, N,N-dibenciletilendiamina

Los ejemplos preferidos de las sales con ácidos inorgánicos incluyen sales con acido clorhidrico, acido bromhidrico, acido nitrico, acido sulfurico, acido fosfórico

Los ejemplos preferidos de las sales con acidos organicos incluyen las sales con acido formico, acido acetico, acido trifluoacetico, acido fumarico, acido oxalico, ácido tartárico, acido maleico, acido citrico, acido succinico, acido malico, acido metansulfónico, acido bencensulfonico, y acido p-toluensulfonico

Los ejemplos preferidos de las sales con aminoacidos basicos incluyen las sales con arginina, lisina, ornitina Los ejemplos preferidos de las sales como aminoacidos acidos incluyen las sales con los acidos aspartico y glutamico

1469
1468

Entre estas sales, las sales farmaceuticamente aceptables son las que se prefieren Por ejemplo, cuando el compuesto (I) o (I') posee un grupo funcional acido, puede formar una sal inorganica, como por ejemplo, una sal de metal alcalino (por ejemplo, una sal sódica, sal de potasio etc), una sal de metal alcalinoterreo (por ejemplo, sal de calcio, sal de magnesio, sal de bario, etc), y una sal de amonio Cuando el compuesto (I) o (I') posee un grupo funcional basico, puede formar una sal inorgánica, tal como clorhidrato, sulfato, fosfato, hidrobromato, etc , o una sal organica, tal como acetato, maleato, fumarato, succinato, metansulfonato, p-toluensulfonato, citrato y tartrato

Los compuestos (I) y (I') (en adelante tambien abreviados como compuesto de la invención) pueden ser anhidridos o hidratos Un hidrato puede tener entre 0,5 y 3 moleculas de agua

Por otra parte, un compuesto de la invencion puede marcarse usando isotopos (por ejemplo, ^{3}H, ^{14}C, y ^{35}S, etc)

Cuando un compuesto de la invención contiene isomeros opticos, estereoisomeros, regioisomeros, isomeros rotacionales, estos se incluyen como un compuesto de la invencion, y cada uno de los mismos puede obtenerse como una sola sustancia por metodos de sintesis y metodos de separacion conocidos per se Por ejemplo, cuando los isómeros opticos estan presentes en un compuesto de la invencion, los isomeros opticos separados del compuesto se incluyen en un compuesto de la invención

1470
1469

Los isomeros opticos pueden producirse utilizando métodos que se conocen per se Concretamente, el isómero optico puede obtenerse mediante el uso de un intermediario sintetico opticamente activo, sometiendo la mezcla racemica del producto final a resolución optica de acuerdo con el metodo comun

Los ejemplos de los métodos de resolucion optica incluyen los métodos conocidos per se, tales como el metodo de la recristalizacion fraccional, el metodo de la columna quiral, el metodo de diastereómeros, etc , los cuales se describen de un modo detallado a continuacion

1) Método de la recristalización fraccional

Se trata del metodo que comprende el permitir que un racemato forme una sal con un compuesto ópticamente activo (por ejemplo, acido (+)-mandelico, acido (-)-mandélico, acido(+)-tartarico, acido(-)-tartárico, (−)-1-fenetilamina, (-)-1-fenetilamina, cinconina, (-)-cinconidina, brucina, etc), separar la sal usando un metodo de la recristalizacion fraccional, seguido por, si se desea, un proceso de neutralizacion para obtener un isomero optico libre

2) Método de la columna quiral

Este metodo comprende someter a un racemato o a su sal a una columna para separar un isómero optico (columna quiral) para la separación Por ejemplo, en el caso de la cromatografía liquida, se agrega

1471
1470

una mezcla de isomeros opticos a la columna quiral, tal com la ENANTIO-OVM [producida por Toso] o la serie CHIRAL [producida por Daicel], que se desarrolla usando agua, varias soluciones de buffer (por ejemplo, buffer fosfato), solventes organicos (por ejemplo, etanol, metanol, isopropanol, acetonitrilo, acido trifluoacético, dietilamina, etc) como una solucion sola o como una mezcla de soluciones, y se separan los isómeros ópticos Tambien en el caso de la cromatografia con gas, por ejemplo, la separacion se realiza usando una columna quiral tal como CP-Chirasil-DeX (producida por G L Science Co)

3) Metodo de los diastereómeros

En este método, una mezcla racemica se somete a una reaccion quimica con un reactivo ópticamente activo para obtener una mezcla de diastereomeros, la cual se separa en una sola sustancia a través de los medios comunes de separacion (por ejemplo, los metodos de recristalizacion fraccional, cromatografía, etc) Esta unica sustancia se somete a la eliminacion de la parte del reactivo opticamente activo usando un procesamiento quimico como la reaccion de hidrolisis Por ejemplo, cuando un compuesto de la invencion posee hidroxi o amino primario o secundario en su molécula, este compuesto se somete a una reacción de condensacion con un acido organico opticamente activo (por ejemplo, MTPA [ácido α-metoxi-α-(trifluorometil)fenilacético], acido (-)-mentoxiacetico, etc), para obtener el diastereómero en una forma de ester o una forma de amida, respectivamente Por otro lado, cuando un compuesto de la invención posee un grupo de ácido carboxilico, este compuesto se

H472
1431

somete a una reaccion de condensacion con un reactivo de amina o alcohol opticamente activo, para obtener el diastereomero en una forma de amida o en una forma de ester, respectivamente El diastereómero separado se puede convertir en un isomero óptico del compuesto original, mediante la aplicacion de hidrolisis acida o de hidrolisis basica

Un profarmaco del compuesto (I') es un compuesto que se convierte en el compuesto (I') mediante reacciones que involucran a las enzimas y al ácido gástrico, etc en condiciones fisiologicas en el organismo, en otras palabras, un compuesto que se convierte en un compuesto (I') por oxidacion enzimatica, reduccion e hidrolisis y un compuesto que se transforma en el compuesto (I') por hidrólisis causada por el ácido gastrico

Los ejemplos de los profármacos del compuesto (I') incluyen los compuestos en los que los grupos amino del compuesto (I') se han acilado, alquilado, o fosforilado [por ejemplo, compuestos en los que los grupos amino del compuesto (I') se han eicosanoilado, aranilado, pentilaminocarbonilado, (5-metil-2-oxo-1,3-dioxolen-4-il) metoxi-carbonilado, tetrahidrofuranilado, pirrolidilmetilado, pivaloiloximetilado, tert-butilado, etc], los compuestos en los que los grupos hidroxilo del compuesto (I') se han acilado, alquilado, fosforilado, boricado (por ejemplo, los compuestos en los que los grupos hidroxilo del compuesto (I') se han acetilado, palmitoilado, propanoilado, pivaloilado, succinilado, fumarilado, alanilado, dimetilaminometilcarbonilado, etc), los compuestos en los que los grupos carboxilo del compuesto (I') se han esterificado o amidado [por ejemplo, compuestos en los cuales los grupos carboxilo del

H93
1472

compuesto (I') se han etilesterificado, fenilesterificado, carboxilmetilesterificado, dimetilaminometilesterificado, pivaloiloxi-metilesterificado, etoxicarboniloxietilesterificado, ftalidilesterificado, (5-metil-2-oxo-1,3-dioxolen-4-il)metilesterificado, ciclohexiloxicarbonil-etilesterificado, o metilamidado, etc] Estos compuestos se pueden producir a partir del compuesto (I') mediante el uso de metodos conocidos per se

Tambien, un profarmaco del compuesto (I') puede ser un compuesto que se convierte en el compuesto (I') por condiciones fisiológicas, segun se describe en las páginas 163 a 198 de *Molecular Design*, Volumen 7, "*Development of Drugs*", publicado en 1990 por Hirokawa Shoten

Un compuesto de la invencion puede producirse se acuerdo con métodos conocidos per se, tales como los metodos que se describen en la WO 9838156, WO 9532967 y en la EP-A533266, etc , o metodos análogos a los mismos

Por ejemplo, un compuesto de la invencion puede producirse de acuerdo con [el Metodo de produccion 1] al [Metodo de produccion 6] los cuales se describen en detalle a continuacion, o de acuerdo con metodos analogos a los mismos

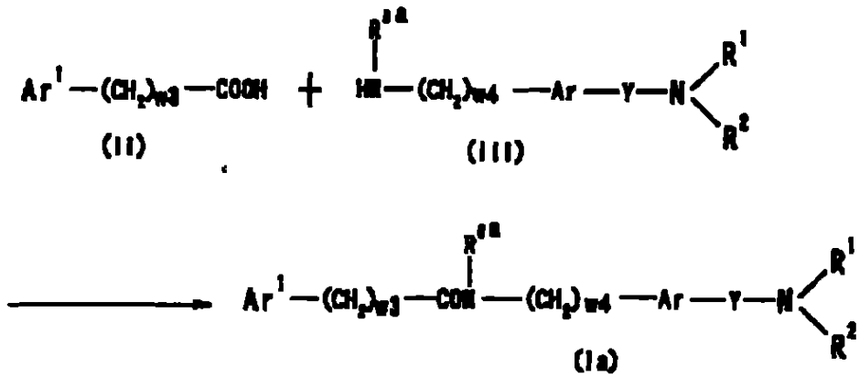
Los compuestos (II) a (XI) usados como materias primas, pueden emplearse en forma de sales Como dichas sales, pueden usarse aquellas ejemplificadas como las sales del antes referido compuesto (I) o (I')

En los siguientes [Método de producción 1] a [Metodo de Produccion 6], cuando una reaccion de alquilacion, una reacción de hidrolisis, un reacción de aminacion, o una reaccion de esterificacion, una reaccion de amidación, una reaccion de esterificacion, una reaccion de eterificacion, una reacción de oxidacion, una reaccion de reduccion, etc se llevan a cabo, estas reacciones se efectuan de acuerdo con metodos conocidos per se Los ejemplos de dichos metodos incluyen los métodos descriptos *Organic Functional Group Preparations*, Segunda Edición, Academic Press, Inc , publicado en 1989, *Comprehensive Organic Transformations* VCH Publishers Inc , publicado en 1989, etc

[Método de producción 1]

El compuesto (Ia) que tiene- $(CH_2)_{w3}$, $CONR^{8a}$ $(CH_2)_{w4}$ - para X en la fórmula (I), se produce, por ejemplo, mediante la siguiente reacción de amidacion

(Reaccion de amidación)



en la cual R^{8a} es un atomo de hidrógeno o un alquilo C_{1-6} opcionalmente halogenado, los otros simbolos tienen el mismo significado que se definiera anteriormente

Como "alquilo C_{1-6} opcionalmente halogenado", pueden emplearse aquellos ejemplificados como "sustituyentes" en el antes mencionado "grupo aromatico que puede tener sustituyentes"

La "reaccion de amidación" incluye el siguiente "metodo que emplea un agente de deshidratación y condensacion" y un "metodo que emplea un derivado reactivo del acido carboxilico"

I) Método que emplea un agente de deshidratación y condensación

El compuesto (III), de 1 a 5 equivalentes del compuesto (II), y de 1 a 2 equivalentes de un agente de deshidratacion y condensacion se hacen reaccionar en un solvente inerte Si es necesario, la reaccion puede llevarse a cabo con la coexistencia de 1 a 1,5 equivalentes de 1-hidroxibenzotriazol (HOBT) y (o) una cantidad catalítica a 5 equivalentes de una base

1476
1475

Los ejemplos del "agente de deshidratacion y condensacion" incluyen diciclohexilcarbodiimida (DCC), clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (WSC) Se prefiere en particular la WSC

Los ejemplos del "solvente inerte" incluyen los solventes de nitrilo (con preferencia, acetonitrilo), los solventes de amida (con preferencia, DMF), los solventes de hidrocarburos halogenados (con preferencia, diclorometano), los solventes de éter (con preferencia THF) Dos o más clases de los mismos pueden mezclarse para obtener una relacion apropiada para el uso

Los ejemplos de la "base" incluyen

1) por ejemplo, las bases fuertes, tales como hidruros de metales alcalinos o metales alcalinoterreos (por ejemplo, hidruro de litio, hidruro de sodio, hidruro de potasio, hidruro de calcio, etc), las amidas de metales alcalinos o de metales alcalinoterreos (por ejemplo, amida de litio, amida de sodio, diisopropilamida de litio, diciclohexilamida de litio, hexametildisilazida de litio, hexametildisilazida de sodio, hexametildisilazida de potasio, etc), alcoxidos inferiores de metales alcalinos o metales alcalinotérreos (por ejemplo, metoxido de sodio, etoxido de sodio, tert-butoxido de potasio, etc),

2) por ejemplo, bases inorganicas tales como hidroxidos de metales alcalinos o metales alcalinotérreos (por ejemplo, hidróxido de sodio,

1476 1476 1477

hidroxido de potasio, hidroxido de litio, hidroxido de bario, etc), carbonatos de metales alcalinos o metales alcalinotérreos (por ejemplo, carbonato de sodio , carbonato de potasio, carbonato de cesio, etc) y carbonatos de hidrógeno de metales alcalinos o metales alcalinotérreos (por ejemplo, carbonato de hidrogeno sodico, carbonato de hidrogeno potasico, etc), y

3) por ejemplo, las aminas tales como trietilamina, diisopropiletilamina, N-metilmorfolina, dimetilaminopiridina, DBU (1,8-diazabiciclo[5 4 0]undec-7-eno), DBN (1,5-diazabiciclo[4 3 0]non-5-eno), por ejemplo, bases organicas tales como los compuestos heterociclicos basicos de piridina , imidazol, 2,6-lutidina, etc

Entre las bases anteriores, se prefieren trietilamina, 4-dimetilaminopiridina, etc

La temperatura de reaccion normalmente es la temperatura ambiente (0° C a 30° C, en adelante, la misma) El tiempo de reaccion es, por ejemplo, de 10 a 24 horas

ii) Método que emplea un derivado reactivo de acido carboxílico

Un derivado reactivo del compuesto (II) y de 1 a 5 equivalentes (con preferencia de 1 a 3 equivalentes) del compuesto (III) se hacen reaccionar en un solvente inerte De ser necesario, la reaccion se puede llevar a cabo con la coexistencia de 1 a 10 equivalentes, con preferencia de 1 a 3

H478
/477

equivalentes de una base

Los ejemplos del "derivado reactivo" del compuesto (II) incluyen los haluros ácidos (por ejemplo, cloruro acido, bromuro acido, etc), mezclados con anhidridos acidos (por ejemplo, anhidrido acido con alquilo C_{1-6}-acido carboxilico, arilo C_{6-10}-acido carboxilico o alquilcarbonato C_{1-6}), esteres activos (por ejemplo, esteres con fenol que pueden tener sustituyentes, 1-hidroxibenzotriazol o N-hidroxisuccinimida, etc)

Los ejemplos de los "sustituyentes' en el "fenol que puede tener sustituyentes" incluyen un atomo de halogeno (por ejemplo, fluor, cloro, bromo, yodo, etc), nitro, alquilo C_{1-6} opcionalmente halogenado, alcoxi C_{1-6} opcionalmente halogenado La cantidad de sustituyentes oscila, por ejemplo, de 1 a 5

Como el "alquilo C_{1-6} opcionalmente halogenado" y el "alcoxi C_{1-6} opcionalmente halogenado", pueden emplearse aquellos ejemplificados como "sustituyentes" en el antes mencionado "grupo ciclico que puede tener sustituyentes"

Los ejemplos concretos de "fenol que puede tener sustituyentes" incluyen fenol, pentaclorofenol, pentafluofenol, p-nitrofenol El derivado reactivo es, con preferencia, un haluro acido

Los ejemplos del "solvente inerte" incluyen solventes de eter, solventes de hidrocarburos halogenados, solventes aromaticos, solventes de

1479
1478

nitrito, solventes de amida, solventes de cetona, solventes de sulfóxido y agua Es posible mezclar dos o mas clases de los mismos en una relacion apropiada para el uso Se prefieren en especial el acetonitril , THF, diclorometano, cloroformo, etc

Como la "base", se emplean las mismas que antes La base preferida es el hidruro de sodio, carbonato de potasio, carbonato de sodio, hidroxido de sodio, hidroxido de potasio, carbonato de hidrogeno sódico, carbonato de hidrógeno potasico, trietilamina, piridina, etc

La temperatura de reaccion normalmente es de –20°C a 50°C, con preferencia, la temperatura ambiente El tiempo de reacción normalmente es de 5 minutos a 40 horas, con preferencia, de 1 a 18 horas

El compuesto (III) puede producirse a traves de metodos conocidos per se Por ejemplo, es posible preparar 6-amino-2-(N,N-dimetilamino)metiltetralina o su sal de acuerdo con los metodos que se describen en la WO 9838156 Tambien, la 6-amino-2,3-dihidro-1-(2-dimetilaminoetil)-1H-indol, 6-amino-3,4-dihidro-4-(2-dimetilaminoetil)-2H-1,4-benzoxazina, etc , puede elaborarse de acuerdo con los métodos descriptos en la WO 9532967

El antes referido "metodo que emplea un derivado reactivo de carboxi" también puede adoptarse cuando se produce un derivado de sulfonamida correspondiente o derivado de sulfinamida, a partir del acido sulfónico de la fórmula Ar^1-$(CH_2)_{w3}$-SO_2OH (los simbolos tienen el mismo

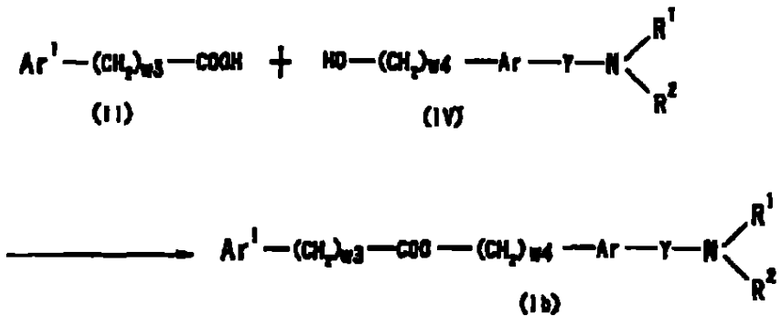
1480
1479

significado que se definiera anteriormente), o el acido sulfinico de la formula Ar^1-$(CH_2)_{w3}$-SOOH (los simbolos tienen el mismo significado que se definiera anteriormente)

[Método de producción 2]

El compuesto (Ib) que tiene -$(CH_2)_{w3}$-$COO(CH_2)_{w4}$,- para X en la fórmula (I), puede prepararse mediante la siguiente reaccion de esterificacion

(Reacción de esterificacion)



en la cual los simbolos tienen el mismo significado que se definiera anteriormente

Un derivado reactivo del compuesto (II) y de 1 a 5 equivalentes (con preferencia de 1 a 3 equivalentes) del compuesto (IV) se hace reaccionar en un solvente inerte Normalmente, esta reaccion se lleva a cabo con la coexistencia de 1 a 10 equivalentes, con preferencia, de 1 a 3 equivalentes

de una base

Como derivado reactivo del compuesto (II), se usa el mismo que antes Se prefiere en especial, un haluro acido

Los ejemplos del "solvente inerte" incluyen los solventes de éter, los solventes de hidrocarburos halogenados, solventes aromaticos, solventes de nitrito, solventes de amida, solventes de cetona, solventes de sulfóxido Dos o mas clases de los mismos pueden mezclarse en una relacion apropiada para su uso En especial se prefieren, acetonitrilo, diclorometano, cloroformo, etc

Como la "base", puede emplearse la misma que se usó anteriormente La base es, con preferencia, hidruro de sodio, carbonato de potasio, carbonato de sodio, hidroxido de sodio, hidróxido de potasio, carbonato de hidrogeno sódico, carbonato de hidrogeno potasico, trietilamina, piridina, etc

La temperatura de reaccion normalmente varia entre –20°C y 50°C, con preferencia, es la temperatura ambiente El tiempo de reacción normalmente es de 5 minutos a 40 horas, con preferencia, de 1 a 18 horas

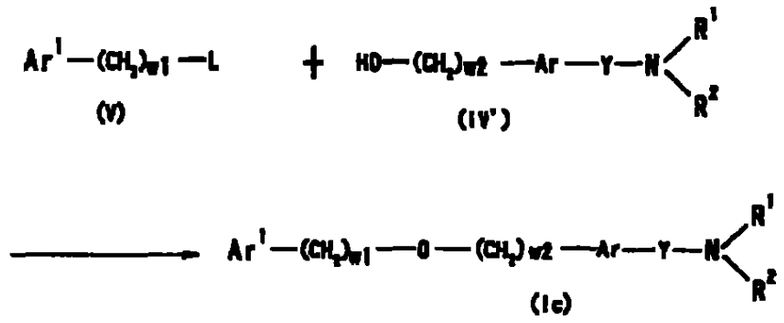
[Método de producción 3]

El compuesto (Ic) que tiene $-(CH_2)_{w1}O(CH_2)_{w2}-$ para Y en la fórmula (I), puede producirse, por ejemplo, mediante la siguiente reacción de

1482
1481

eterificacion

(Reaccion de eterificacion)



en la cual L es un grupo de salida, y los otros simbolos tienen el mismo significado que se definiera anteriormente

Los ejemplos del "grupo de salida" para L incluyen un atomo de halógeno (por ejemplo, cloro, bromo, yodo, etc), alquilsulfoniloxi C_{1-6} opcionalmente halogenado (por ejemplo, metansulfoniloxi, etansulfoniloxi, trifluometansulfoniloxi, etc), arilsulfoniloxi C_{6-10} que puede tener sustituyentes, hidroxi

Los ejemplos de los "sustituyentes" en el "arilsulfoniloxi C_{6-10} que puede tener sustituyentes" incluyen un atomo de halogeno (por ejemplo, cloro, bromo, yodo, etc), alquilo C_{1-6} opcionalmente halogenado, alcoxi C_{1-6} La cantidad de sustituyentes es, por ejemplo, de 1 a 3 Los ejemplos concretos del "arilsulfoniloxi C_{6-10} que puede tener sustituyentes" incluyen bencensulfoniloxi, p-toluensulfoniloxi, 1-naftalensulfoniloxi, 2-

1483
1482

naftalensulfoniloxi

El "grupo de salida", con preferencia, es un atomo de halogeno (por ejemplo, cloro, bromo, yodo, etc), metansulfonil xi, trifluometansulfoniloxi, p-toluensulfoniloxi

El compuesto (IV) y alrededor de 1 a 5 equivalentes (con preferencia 1 a 2 equivalentes) del compuesto (V) se hacen reaccionar en solvente inerte, con la coexistencia de una base

Como la "base", puede emplearse la misma que se usó anteriormente La base es, con preferencia, carbonato de potasio, carbonato de hidrógeno de sodio, trietilamina, N-metilmorfolina, piridina, etc La cantidad de la base usada es normalmente, alrededor de 1 a 5 equivalentes con relacion al compuesto (V)

Los ejemplos del "solvente inerte" incluyen solventes de alcohol, solventes de eter, solventes de hidrocarburos halogenados, solventes aromaticos, solventes de nitrilo, solventes de amida, solventes de cetona, solventes de sulfoxido, agua Dos o mas clases de los mismos pueden mezclarse en una relacion apropiada para su uso Se prefieren en especial, acetonitrilo, N,N-dimetilformamida (DMF), acetona, etanol, piridina, etc

La temperatura de reaccion es de alrededor de –20°C a 100°C, con preferencia la temperatura ambiente hasta 80°C El tiempo de reaccion varia, por ejemplo de 5 horas a 1 dia

H84
1483

En el antes mencionado metodo de produccion, cuando el grupo de salida es hidroxi, por lo general puede emplearse la reaccion de Mitsunobu En la reaccion de Mitsunobu, el compuesto (V) y 0,5 a 5 equivalentes (con preferencia entre 1 y 1,5 equivalentes) del compuesto (IV) se hacen reaccionar en solvente inerte con la coexistencia de 0,5 a 5 equivalentes (con preferencia de 1 a 1,5 equivalentes) de acetil-dicarboxilato etilico

Los ejemplos del solvente inerte incluyen solventes de eter, solventes de hidrocarburos halogenados, solventes aromaticos, solventes de nitrito, solventes de amida, solventes de cetona, solventes de sulfóxido Dos o mas clases de los mismos se pueden mezclar en una relacion apropiada para su uso Se prefieren en especial acetonitrilo, diclorometano, cloroformo, etc

La temperatura de reacción normalmente varia entre –20°C y 50°C, con preferencia es la temperatura ambiente El tiempo de reaccion es por lo general de 5 minutos a 40 horas, con preferencia de 1 a 18 horas

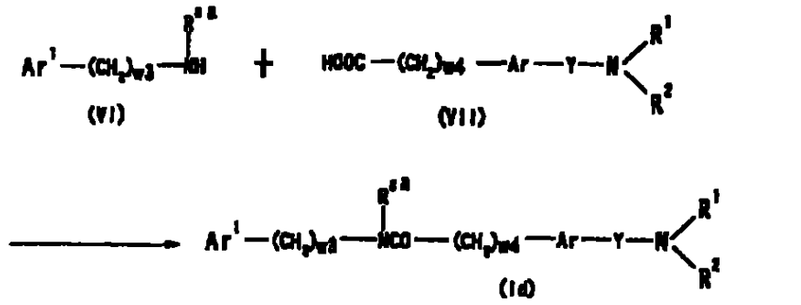
El compuesto (IV) puede producirse mediante metodos que son conocidos per se Por ejemplo, se pueden preparar 3-(N,N-dimetilamino)metil-1,2,3,4-tetrahidro-7-quinolinol, 2-(N,N-dimetilamino) metil-6-hidroxitetralina, 6-hidroxi-2-piperidinometiltetralina, 2-[2-(N,N-dimetilamino)etil]-6-hidroxitetralina, 2-(N,N-dimetilamino)metil-7-hidroxitetralina, 6-hidroxi- 2-(N-metilamino)metiltetralina, etc , de acuerdo con los metodos que se describen en la WO9838156

LIBS 1484

[Método de producción 4]

El compuesto (Id) que tiene $-(CH_2)_{w3}NR^{8a}CO(CN_2)_{w4}-$ para X en la formula (I), puede producirse, por ejemplo, mediante la siguiente reaccion de amidacion

(Reaccion de amidacion)



en la cual los simbolos tienen el mismo significado que se definiera anteriormente

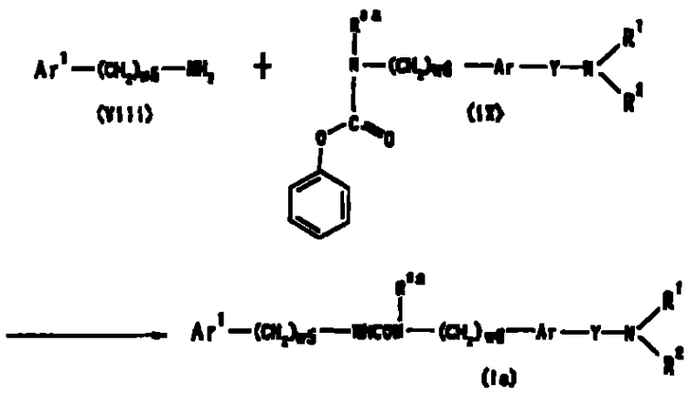
Este metodo de produccion se lleva a cabo de acuerdo con el Metodo de producción 1 antes detallado

[Método de producción 5]

El compuesto (Ie) que tiene $-(CH_2)_{w5}NHCONR^{8a}(CN_2)_{w6}-$ para X en la fórmula (I), puede obtenerse, por ejemplo, mediante la siguiente reaccion con urea

1486
1485

(Reaccion con urea)



en la cual los simbolos tienen el mismo significado que se definiera anteriormente

El compuesto (IX) y de 1 a 5 equivalentes (con preferencia entre 1 y 1,5 equivalentes) del compuesto (VIII) se hacen reaccionar en un solvente inerte con la coexistencia de una base

Como la "base", puede emplearse la misma que se usó anteriormente Con preferencia, la base es carbonato de potasio, carbonato de sodio, hidroxido de sodio, hidróxido de potasio, carbonato de hidrogeno sodico, carbonato de hidrogeno potasico, trietilamina, piridina, etc

Los ejemplos del "solvente inerte" incluyen los solventes de alcohol, los solventes de eter, los solventes de hidrocarburos halogenados, los

H07
1486

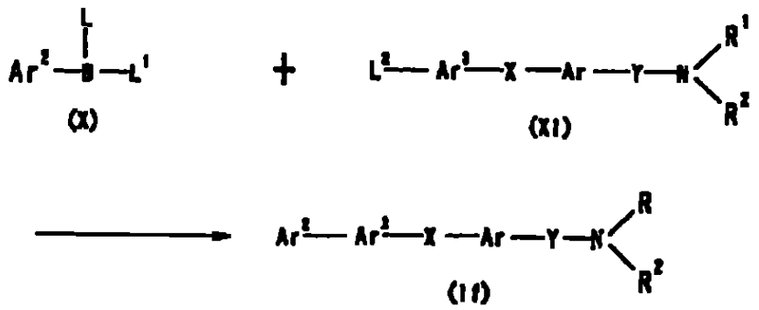
solventes aromáticos, los solventes de nitrilo, los solventes de amida, los solventes de cetona, los solventes de sulfoxido, agua Dos o mas de estas clases pueden mezclarse en una proporcion adecuada para su us Se prefieren en especial, acetonitrilo, DMF, acetona, etanol, piridina, etc

La temperatura de reacción por lo general varia entre –20°C y 100°C, con preferencia, es la temperatura ambiente hasta los 80°C El tiempo de reacción, por ejemplo, fluctua desde 0,5 horas hasta un dia

[Método de producción 6]

El compuesto (If) que tiene, para Ar^1, un grupo aromatico con ensamble de anillos (Ar^2-Ar^3) que puede tener sustituyentes en la formula (I), puede obtenerse, por ejemplo, mediante la siguiente reaccion de acoplamiento de arilo

(Reaccion de acoplamiento de arilo)



en la cual Ar^2 y Ar^3 son grupos aromaticos monociclicos o grupos

1488
1487

aromaticos condensados, cada uno de los cuales puede tener sustituyentes, L^1 es hidroxi o alquilo C_{1-6}, L^2 es halógeno (con preferencia cloro, bromo) o trifluometansulfoniloxi, los otros simbolos tienen el mismo significado que se definiera anteriormente

Como "sustituyentes", "grupos aromaticos monociclicos" y "grupos aromaticos condensados" en los "grupos aromaticos monociclicos o grupos aromaticos condensados cada uno de los cuales puede tener sustituyentes" para Ar^2 y Ar^3, pueden emplearse aquellos ejemplificados como el grupo antes referido Ar^1 En especial, resulta preferible que tanto Ar^2 como Ar^3 sean grupos fenilo que puedan tener sustituyentes, y que Ar^2-Ar^3 sea bifenililo que pueda tener sustituyentes

La reaccion de acoplamiento de arilo puede realizarse de acuerdo con métodos conocidos per se, tales como el método que se describe en *Acta Chemica Scandinavia*, paginas 221-230, 1993, o los metodos analogos a los mismos

El compuesto (X) y 1 a 3 equivalentes (con preferencia 1 a 1,5 equivalentes) del compuesto (XI) se hacen reaccionar en un solvente inerte en presencia de una base y un catalizador de metal de transicion

Como la base, puede emplearse la misma que se uso anteriormente Con preferencia, la base es carbonato de sodio, carbonato de hidrogeno de sodio, etc

1489
1488

La cantidad de la "base" usada varia, por ejemplo, entre alrededor de 1 a 10 equivalentes en relacion al compuesto (XI)

Los ejemplos del "catalizador de metal de transicion" incluyen catalizador de paladio, catalizador de niquel Los ejemplos del "catalizador de paladio" incluyen tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0), acetato de paladio, cloruro de bis (trifenilfosfina) paladio (II), carbono paladio Los ejemplos del "catalizador de niquel" incluyen tetrakis(trifenilfosfina) niquel (0)

La cantidad del "catalizador de metal de transicion" usado es de alrededor de 0,01 a 1 equivalente, con preferencia de alrededor de 0,01 a 0,5 equivalente, con relación al compuesto (XI)

La temperatura de reacción es la temperatura ambiente hasta los 150°C, con preferencia entre aproximadamente 80°C y 150°C El tiempo de reaccion es, por ejemplo, de aproximadamente 1 a 48 horas

Los ejemplos del "solvente inerte" incluyen agua, solventes de alcohol, solventes aromaticos Dos o mas clases de estos pueden emplearse en una relacion apropiada para su uso Especialmente se prefiere uno solo de estos solventes, tales como agua, etanol y tolueno, o resulta preferido un solvente en mezcla de dos o mas clases de los mismos

Los ejemplos de los antes referidos "solventes de alcohol" incluyen metanol, etanol, isopropanol, tert-butanol

Los ejemplos de los antes referidos "solventes de eter" incluyen eter dietílico, tetrahidrofurano (THF), 1,4-dioxano, 1,2- dimetoxietano

Los ejemplos de los antes referidos "solventes de hidrocarburos halogenados" incluyen diclorometano, cloroformo, 1,2-dicloroetano, tetracloruro de carbono

Los ejemplos de los antes referidos "solventes aromáticos" incluyen benceno, tolueno, xileno, piridina

Los ejemplos de los antes referidos "solventes de hidrocarburos" incluyen hexano, pentano, ciclohexano

Los ejemplos de los antes referidos "solventes de amida" incluyen N,N-dimetilformamida (DMF), N,N-dimetilacetamida, N-metilpirrolidona

Los ejemplos de los antes referidos "solventes de cetona" incluyen acetona, metiletilcetona

Los ejemplos de los antes referidos "solventes de sulfoxido" incluyen sulfoxido de dimetilo (DMSO)

Los ejemplos de los antes citados ' solventes de nitrito" incluyen acetonitrilo, propionitrilo

En un compuesto de la invencion obtenido de esta manera, el grupo

1491
1490

funcional intramolecular puede convertirse en un grupo funcional deseado mediante la combinacion de reacciones químicas conocidas per se Los ejemplos de las reacciones quimicas incluyen la reaccion de oxidación, la reacción de reduccion, la reaccion de alquilación, la reacción de hidrolisis, la reacción de aminacion, la reaccion de esterificación, la reacción de acoplamiento de arilo, la reaccion de desproteccion

En cada una de las reacciones anteriores, cuando los compuestos de materia prima posee amino, carboxi, hidroxi y/o carbonilo como sustituyentes, los grupos protectores que se usan generalmente en los productos quimicos peptídicos, etc pueden introducirse en estos grupos y el compuesto deseado puede obtenerse mediante la eliminacion del grupo protector despues de la reacción si es necesario

Los ejemplos del grupo protector para el amino incluyen formilo, alquilo C_{1-6}-carbonilo (por ejemplo, acetilo, propionilo, etc), alcoxi C_{1-6}-, carbonilo (por ejemplo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, tert-butoxicarbonilo, etc), benzoilo, aralquilo C_{7-10}-carbonilo (por ejemplo, bencilcarbonilo, etc), aralquiloxi C_{7-14}-carbonilo (por ejemplo, benciloxicarbonilo, 9-fluorenilmetoxicarbonilo, etc), tritilo, ftaloilo, N,N-dimetilaminometileno, sililo (por ejemplo, trimetilsililo, trietilsililo, dimetilfenilsililo, tert-butildimetilsililo, tert-butildietilsililo, etc), alquenilo C_{2-6} (por ejemplo, 1-alilo, etc) Aquellos grupos se pueden sustituir por 1 a 3 de entre los siguientes un atomo de halogeno (por ejemplo, fluor, cloro, bromo, yodo, etc), alcoxi C_{1-6} (por ejemplo, metoxi, etoxi, propoxi, etc) o nitro, etc

Los ejemplos del grupo protector para el carboxi incluyen alquilo C_{1-6} (por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, tert-butilo, etc), aralquilo C_{7-11} (por ejemplo, bencilo, etc), fenilo, tritilo, sililo (por ejemplo, trimetilsililo, trietilsililo, dimetilfenilsililo, tert-butilmetilsililo, tert-butildimetil-sililo, etc), alquenilo C_{2-6} (por ejemplo, 1-alilo, etc) Estos grupos se pueden sustituir por 1 a 3 de entre los siguientes un atomo de halógeno (por ejemplo, fluor, cloro, bromo, yodo, etc), alcoxi C_{1-6} (por ejemplo, metoxi, etoxi, propoxi, etc) o nitro

Los ejemplos del grupo protector para el hidroxi incluyen alquilo C_{1-6} (por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, tert-butilo, etc) fenilo, tritilo, aralquilo C_{7-10} (por ejemplo, bencilo, etc), formilo, alquilo C_{1-6}-carbonilo (por ejemplo, acetilo, propionilo, etc), benzoilo, aralquilo C_{7-10}-carbonilo (por ejemplo, bencilcarbonilo, etc), 2-tetrahidropiranilo, 2-tetrahidrofuranilo, sililo (por ejemplo, trimetilsililo, trietilsililo, dimetilfenilsililo, tert-butildimetilsililo, tert-butildietilsililo, etc), alquenilo C_{2-6} (por ejemplo, 1-alilo, etc) Estos grupos se pueden sustituir por 1 a 3 de entre los siguientes un atomo de halogeno (por ejemplo, fluor, cloro, bromo, yodo, etc), alquilo C_{1-6} (por ejemplo metilo, etilo, n-propilo, etc), alcoxi C_{1-6} (por ejemplo, metoxi, etoxi, propoxi, etc) o nitro, etc

Los ejemplos del grupo protector para el carbonilo incluyen acetal cíclico (por ejemplo, 1,3-dioxano, etc) y acetal no cíclico (por ejemplo, di-alquil C_{1-6}-acetal, etc)

1492

La eliminacion del los grupos protectores antes mencionados puede llevarse a cabo de acuerdo con metodos conocidos per se, tales como los que se describen en *Protective Groups in Organic Synthesis*, publicado por John Wiley e hijos (1980) Por ejemplo, se pueden usar los metodos que emplean acido, base, luz ultravioleta, hidrazina, fenilhidrazina, N-metilditiocarbamato de sodio, fluoruro de tetrabutilamonio, acetato de paladio, haluro de trialquilsililo (por ejemplo, yoduro de trimetil-sililo, bromuro de trimetil-sililo, etc), y un metodo de reduccion, etc

Un compuesto de la invención puede aislarse y purificarse mediante metodos conocidos per se, tales como extracción de solventes, cambio de propiedades liquidas, transdisolución, cristalización, recristalizacion, cromatografia, etc

Tambien es posible aislar y purificar los compuestos de un compuesto de la invención, o sus sales mediante el uso de los mismos metodos conocidos antes citados, aunque tambien pueden usarse como materias primas en el siguiente proceso, como una mezcla de reaccion sin ser aislados

Un compuesto de la invencion posee una excelente accion antagonica del receptor de la MCH, y por lo tanto resulta de utilidad como un agente destinado a la prevencion o al tratamiento de las enfermedades causadas por la MCH Por otro lado, un compuesto de la invencion presenta una baja toxicidad y tiene una excelente absorbencia oral y transitividad intracerebral

Por consiguiente, es posible administrar en forma segura un antagonista de la hormona concentradora de la melanina (en adelante, también abreviado como "antagonista de la MCH"), el cual comprende un compuesto de la invencion, a los mamiferos (por ejemplo, ratas, ratones, conejillos de Indias, conejos, ovejas, caballos, cerdos, ganado vacuno, monos, humanos, etc) como un agente destinado a la prevencion o al tratamiento de las enfermedades causadas por la MCH

Aqui, los ejemplos de las enfermedades causadas por la MCH incluyen la obesidad (por ejemplo, mastocitosis maligna, obesidad exogena, obesidad hiperinsulinar, obesidad hiperplasmica, adiposidad hipofiseal, obesidad hipoplasmica, obesidad por hipotiroidismo, obesidad hipotalámica, obesidad sintomatica, obesidad infantil, obesidad de la parte superior del cuerpo, obesidad alimentaria, obesidad hipogonadica, mastocitosis sistémica, obesidad simple, obesidad central, etc], hiperfagia, trastornos emocionales, trastornos de las funciones reproductivas, trastornos de la memoria, demencia, trastornos hormonales

Un compuesto de la invención es también es util como un agente destinado a la prevención o al tratamiento de enfermedades relacionadas con el estilo de vida, tales como la diabetes, complicaciones diabeticas (por ejemplo, retinopatia diabetica, neuropatia diabetica, nefropatia diabetica, etc), arteriosclerosis y gonitis

Asimismo, un compuesto de la invencion resulta de utilidad como un

1495
1494

agente anorexigeno

Un antagonista de la MCH y una composicion farmaceutica de la invencion pueden emplearse en combinación con una terapia alimentaria (por ejemplo, terapia alimentaria para la diabetes) y ejercicio

Un antagonista de la MCH y una composicion farmaceutica de la invencion pueden producirse sometiendo el compuesto (I) o el compuesto (I') respectivamente, tal como está, o junto con un portador farmacologicamente aceptable, a un proceso de fabricacion farmacéutico de acuerdo con un metodo conocido per se

Aqui, los ejemplos de los portadores farmacologicamente aceptables incluyen varias sustancias portadoras, tanto organicas como inorganicas, que se usan comunmente como materiales para las preparaciones farmaceuticas, tales como excipientes, lubricantes, aglutinantes y desintegrantes, en preparaciones solidas, solventes agentes solubilizantes, agentes de suspensión, agentes isotonificantes, agentes amortiguadores (buffer), agentes suavizantes, en preparaciones liquidas Tambien, en el proceso de fabricacion farmaceutica, es posible el empleo de aditivos tales como antisepticos, antioxidantes, agentes colorantes, edulcorantes, absorbentes, agentes humectantes, de ser necesario

Los ejemplos de excipientes incluyen lactosa, sacarosa, manitol, almidon, almidón de maiz, celulosa cristalina, acido silícico anhidro ligero

Los ejemplos de los lubricantes incluyen estearato de magnesio, estearato de calcio, talco, silice coloidal

Los ejemplos de los aglutinantes incluyen celulosa cristalina, sacarosa, D-manitol, dextrina, hidroxipropil-celulosa, hidroxipropilmetil-celulosa, polivinilpirrolidona, almidón, sacarosa, gelatina, metilcelulosa, carboximetil-celulosa de sodio

Los ejemplos de los desintegradores incluyen almidón, carboximetilcelulosa, carboximetilcelulosa de calcio, croscaramelosa de sodio, carboximetil-almidón de sodio, hidroxipropil-celulosa con bajo nivel de sustitucion (L-HPC)

Los ejemplos de los solventes incluyen el agua destilada para inyeccion, alcohol, propilenglicol, macrogol, aceite de sesamo, aceite de maiz

Los ejemplos de los agentes solubilizantes incluyen polietilenglicol, propilenglicol, D-manitol, benzoato de bencilo, etanol, tris-aminometano, colesterol, trietanolamina, carbonato de sodio, citrato de sodio

Los ejemplos de los agentes de suspension incluyen los tensioactivos tales como estearil-trietanolamina, sulfato laurilico de sodio, acido laurilamino-propionico, lecitina, cloruro de benzalconio, cloruro de bencetonio, monoestearato de glicerilo, o polimeros hidrofilicos, tales como alcohol polivinilico, polivinilpirrolidona, carboximetilcelulosa de

1496

sodio, metilcelulosa hidroximetilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa

Los ejemplos de los agentes isotonificantes incluyen glucosa, D-sorbitol, cloruro de sodio, glicerina, D-manitol

Los ejemplos de los agentes amortiguadores (buffer) incluyen soluciones amortiguadoras de fosfato, acetato, carbonato y citrato

Los ejemplos de los agentes suavizantes incluyen alcohol bencilico

Los ejemplos de los antisepticos incluyen paraoxibenzoatos, clorobutanol, alcohol bencilico, fenetil-alcohol, acido dehidroacético y ácido sorbico

Los ejemplos de los antioxidantes incluyen sulfito y acido ascorbico

Un antagonista de la MCH y una composicion farmaceutica de la invencion pueden administrarse en forma segura por la via oral o parenteral (por ejemplo, por administracion local, rectal o endovenosa) en diversas formas de dosificacion, por ejemplo, como farmacos orales, tales como tabletas (incluyendo las tabletas recubiertas con azucar y las tabletas recubiertas con peliculas), polvos, granulos, capsulas (incluyendo las capsulas blandas), soluciones, y preparaciones parenterales, tales como inyecciones (por ejemplo, inyecciones subcutaneas, inyecciones endovenosas, inyecciones intramusculares, inyecciones intraperitoneales,

H978
N97

etc), preparaciones externas (por ejemplo, preparaciones nasales, preparaciones percutaneas, pomadas etc), supositorios (por ejemplo, supositorios rectales, supositorios vaginales, etc), preparaciones de liberacion sostenida (por ejemplo, microcapsulas de liberacion sostenida, etc), pellets, infusiones para suero, etc

El contenido del compuesto (I) en un antagonista de la MCH de la invencion y el contenido del compuesto (I') en la composicion farmaceutica de la invención, por ejemplo, varian entre aproximadamente 0,1 a 100 por ciento en peso del antagonista de la MCH o de la composición farmacéutica completa, respectivamente

La dosis de un antagonista de la MCH y de una composición farmaceutica de la invencion puede seleccionarse en forma apropiada, segun el individuo al que vaya a practicársele la administracion, la via de administracion, la enfermedad, etc

Por ejemplo, la dosis diaria cuando el antagonista de la MCH o una composición farmaceutica de la invencion se administran por la via oral a un paciente adulto que padece de obesidad (peso corporal aproximadamente 60 kg), es de alrededor de 0,1 a aproximadamente 500 mg, con preferencia, de aproximadamente 1 a aproximadamente 100 mg, con mayor preferencia, de aproximadamente 3 a aproximadamente 100 mg, en terminos del compuesto (I) o del compuesto (I'), cada uno de los cuales es un ingrediente activo Esta cantidad puede dividirse de una a varias dosis por dia para la administracion

H499
.1498

El antagonista de la MCH y la composicion farmacéutica de la invencion pueden emplearse en combinación con otras drogas concomitantes que no interfieren con el antagonista de la MCH y la composicion farmacéutica de la invencion, con el objeto de "fortalecer el efecto terapeutico contra la obesidad", "reducir la dosis de antagonista de la MCH", etc Los ejemplos de los fármacos concomitantes incluyen los ' agentes para el tratamiento de la diabetes", "agentes para el tratamiento de las complicaciones diabéticas", "agentes para el tratamiento de la obesidad distintos de los antagonistas del MCH", "agentes para el tratamiento de la hipertension", "agentes para el tratamiento de la hiperlipidemia (agentes para el tratamiento de la arteriosclerosis)", "agentes para el tratamiento de artritis", "agentes anti-ansiedad", "antidepresivos" Dos o mas de estos farmacos concomitantes se pueden combinar en una relacion apropiada para su uso

Los ejemplos de los antes citados "agentes para el tratamiento de diabetes" incluyen los sensibilizados de la insulina, potenciados de la secreción de insulina, biguanidas, insulinas, inhibidores de la α-glucosidasa, antagonistas del receptor de adrenalina ß3

Los ejemplos de los sensibilizantes de la insulina incluyen pioglitazona o su sal (con preferencia, clorhidrato), troglitazona, rosiglitazona o su sal (con preferencia, maleato), JTT-501, GI-262570, MCC-555, YM-440, DRF-2593, BM-13-1258, KRP-297, R-119702

Los ejemplos de los potenciadores de la secrecion de insulina incluyen las sulfonilureas Los ejemplos concretos de las sulfonilureas incluyen tobutamida, clorpropamida, trazamida, acetohexamida, gliclopiramida y su sal de amonio

Además de los antes mencionados, los ejemplos de los potenciadores de la secrecion de la insulina incluyen repaglinida, nateglinida, mitiglinida (KAD-1229), JTT-608

Los ejemplos de las biguanidas incluyen metformina, buformina, fenformina

Los ejemplos de las insulinas incluyen las insulinas animales extraidas del pancreas bovino o porcino, la insulina humana semisintetica, la cual se sintetiza enzimaticamente a partir de la insulina extraida del pancreas porcino, insulina humana sintetizada por ingenieria genetica, usando el *Escherichia coli* y levadura Como insulina, tambien se emplea insulina-zinc, con un contenido de 0,45 a 0,9 (p/p)% de zinc, protamina-insulina-zinc producidos a partir del cloruro de zinc, sulfato de protamina y insulina Por otra parte, la insulina puede ser un fragmento de insulina o un derivado (por ejemplo, INS-1, etc)

La insulina tambien puede incluir varios tipos, tales como el tipo de insulina de accion ultra-inmediata, del tipo de accion inmediata, del tipo en dos fases, del tipo intermedio, del tipo de accion prolongada, etc , y estos pueden seleccionarse segun la condicion patológica del paciente

1501
1500

Los ejemplos de los inhibidores de la α-glucosidasa incluyen acarbosa, voglibosa, miglitol, emiglitato

Los ejemplos de los antagonistas del receptor de la adrenalina ß3 incluyen AJ-9677, BMS-196085, SB-226352, AZ40140

Ademas de los anteriores, los ejemplos de los "agentes destinados al tratamiento de la diabetes" incluyen ergoset, pramlintida, leptina, BAY-27-9955

Los ejemplos de los antes referidos "agentes destinados al tratamiento de las complicaciones diabeticas" incluyen los inhibidores de la reductasa de la aldosa, inhibidores de la glicacion, inhibidores de la cinasa C de las proteinas

Los ejemplos de los inhibidores de la reductasa de la aldosa incluyen torulestato, eparlestato, imirestato, zenarestato, SNK-860, zopolrestato, ARI-509, AS-3201

Los ejemplos de los inhibidores de la glicacion incluyen pimagedina

Los ejemplos de los inhibidores de la cinasa C de las proteinas incluyen NGF, LY-333531

Ademas de los que se citaran anteriormente, los ejemplos de los

LS02
1501

"agentes para el tratamiento de las complicaciones diabéticas" incluyen alprostadil, clorhidrato de tiaprida, cilostazol, clorhidrato de mexiletina, eicosapentato de etilo, memantina, pimagedina (ALT-711)

Los ejemplos de los "agentes para el tratamiento de la obesidad, distintos de los antagonistas de la MCH" a los que se hiciera referencia anteriormente, incluyen los inhibidores de la lipasa y los anorexigenos

Los ejemplos de los inhibidores de la lipasa incluyen orlistato

Los ejemplos de los anorexigenos incluyen mazindol, dexfenfluramina, fluoxetina, sibutramina, baiamina

Además de los antes mencionados, los ejemplos de los "agentes para el tratamiento de la obesidad distintos de los antagonistas de la MCH" incluyen lipstatina

Los ejemplos de los antes citados "agentes para el tratamiento de la hipertension" incluyen los inhibidores de la enzima conversora de la angiotensina, los antagonistas de calcio, los abridores de canales de potasio, los antagonistas de la angiotensina II

Los ejemplos de los inhibidores de la enzima conversora de la angiotensina incluyen captopril, enaprril, alacepril, delapril (clorhidrato), lisinopril, imidapril, benazepril, cilazapril, temocapril, trandolapril, manidipina (clorhidrato)

1502

Los ejemplos de los antagonistas de calcio incluyen nifedipina, amlodipina, efonidipina, nicardipina

Los ejemplos de abridores de los canales de potasio incluyen levoromokalim, L-27152, AL0671, NIP-121

Los ejemplos de los antagonistas de la angiotensina II incluyen losartan, candesartan cilexetil, valsartan, irbesartan, CS-866, E4177

Los ejemplos de los antes citados "agentes para el tratamiento de la hiperlipidemia" incluyen los inhibidores de la reductasa de la HMG-CoA, los compuestos de fibrato

Los ejemplos de los inhibidores de la reductasa de la HMG-CoA incluyen pravastatina, simvastatina, lovastatina, atorvastatina, fluvastatina, lipantil, cerivastatina, itavastatina, ZD-4522 o las sales de los mismos (por ejemplo, las sales sodicas, etc)

Los ejemplos de los compuestos de fibrato incluyen benzafibrato, clinofibrato, clofibrato, simfibrato

Los ejemplos de los antes citados 'agentes para el tratamiento de artritis" incluyen ibuprofeno

Los ejemplos de los antes citados "agentes anti-ansiedad" incluyen

clordiazepoxido, diazepam, oxozolam, medazepam, cloxazolam, bromazepam, lorazepam, alprazolam, fludizepam

Los ejemplos de los "antidepresivos" antes referidos incluyen fluoxetina, fluvoxamina, imipramina, paroxetina, sertralina

El tiempo de administración de las antes citadas drogas concomitantes no tiene limitaciones El antagonista de la MCH o la composición farmaceutica y las drogas concomitantes se pueden administrar al paciente en forma simultánea o en distintos momentos

Las dosificaciones de las drogas concomitantes pueden determinarse de acuerdo con las dosificaciones clínicamente utilizadas y pueden seleccionarse de un modo apropiado segun el paciente, la via de administracion y las enfermedades y combinaciones de fármacos

Las formas de administracion para las drogas concomitantes no tienen ninguna limitacion particular siempre que se emplee un antagonista de la MCH o una composición farmaceutica en combinación con las drogas concomitantes en el momento de la administracion Los ejemplos de dichas formas de administración incluyen 1) la administracion de una sola preparacion obtenida mediante la preparacion simultanea del antagonista de la MCH o la composicion farmaceutica junto con las drogas concomitantes, 2) la administracion simultanea de dos clases de preparaciones obtenidas mediante la preparacion por separado del antagonista de la MCH o la composicion farmacéutica, y las drogas concomitantes a través de la misma

1505
1504

vía de administracion, 3) una administración escalonada de dos clases de preparaciones obtenidas mediante la preparacion por separad del antagonista de la MCH o la composicion farmaceutica, y las drogas concomitantes, a traves de la misma vía de administracion, 4) la administracion simultánea de dos clases de preparaciones obtenidas mediante la preparación por separado del antagonista de la MCH o la composicion farmaceutica, y las drogas concomitantes, a traves de diferentes vias de administración, 5) la administración escalonada de dos clases de preparaciones obtenidas mediante la preparacion por separado del antagonista de la MCH o la composicion farmaceutica, y las drogas concomitantes, a traves de diferentes vias de administración (por ejemplo, la administracion del antagonista de la MCH o la composición farmaceutica, y las drogas concomitantes en este orden, o la administración en el orden inverso)

La relacion de combinacion del antagonista de la MCH o la composicion farmaceutica con las drogas concomitantes puede seleccionarse de un modo apropiado, de acuerdo con el paciente que se somete a dicha administracion, a la vía de administracion y a las enfermedades, etc

[Modo de trabajar la invencion]

La presente invencion se explicara mas detalladamente por medio de los siguientes Ejemplos de referencia, Ejemplos, Ejemplos de preparación y Ejemplos experimentales Sin embargo, ellos no limitan

1506
1505

esta invención y pueden ser modificados en de su alcance que no se desvia del de la presente invencion

En los siguientes Ejemplos de referencias y Ejemplos, "temperatura ambiente" significa de 0 a 30° C Se utilizo sulfato de magnesio anhidro o sulfato de sodio anhidro para secar la capa organica "%" significa porcentaje en peso, salvo que se especifique otra cosa

Los espectros de absorcion infrarroja se determinaron por medio del metodo de reflectancia difusa, utilizando un espectrofotómetro infrarrojo del tipo transformado de Fourier

FABMS (pos) es el espectro de masa determinado por el metodo (+), en la *Fast Atom Bombardment Mass Spectrometry*, espectrometria de masa de bombardeo rapido de átomos

Otros simbolos utilizados en la descripción tienen los siguientes significados

s	singulete
d	doblete
t	triplete
q	cuarteto
m	multiplete
br	amplio
J	constante de acoplamiento

1507
1506

Hz	Hertz
$CDCl_3$	cloroformo pesado
DMSO-d_6	dimetilsulfoxido pesado
THF	tetrahidrofurano
DMF	N,N - dimetilformamida
DMSO	dimetilsulfoxido
WSCD	1 - etil - 3 - (3 - dimetilaminopropil) carbodiimida
WSC	clorhidrato de 1 - etil - 3 - (3 - dimetilaminopropil) carbodiimida
^{1}H-NMR	resonancia nuclear de protones (las sustancias libres se miden usualmente en $CDCl_3$)
IR	espectro de absorcion infrarroja
Me	metilo
Et	etilo
HOBt	1 - hidroxi - 1H - benzotriazol
IPE	eter diisopropilico
DMAP	4 - dimetilaminopiridina

En la presente especificacion y graficos, cuando las bases y los bases y aminoacidos se indican por códigos, estos codigos se basan en aquéllos de la Nomenclatura bioquimica de la Comision IUPAC - IUB o los codigos comunes en las areas pertinenentes Los ejemplos de estos codigos se indican mas abajo Es decir que, cuando pueden existir algunos isomeros opticos, la forma L se indica siempre y cuando no se especifique otra cosa

+500
1507

DNA	acido desoxirribonucleico
cDNA	acido desoxirribonucleico complementario
A	adenina
T	timina
G	guanina
C	citosina
RNA	acido ribonucleico
mRNA	acido ribonucleico mensajero
dATP	trifosfato de desoxiadenosina
dTTP	trifosfato de desoxitimidina
dGTP	trifosfato de desoxiguanosina
dCTP	trifosfato de desoxicitidina
ATP	trifosfato de adenosina
EDTA	acido etilendiamin - tetraacetico
SDS	dodecilsulfato sódico
EIA	inmunoensayo enzimatico
Gly	glicina
Ala	alanina
Val	valina
Leu	leucina
Ile	isoleucina
Ser	serina
Thr	treonina
Cys	cisteina
met	metionina
Glu	acido glutámico

1509
1508

Asp	acido aspartico
Lys	lisina
Arg	arginina
His	histidina
Phe	fenilalanina
Tyr	tirosina
Tro	triptofan
Pro	prolina
Asn	asparagina
Gln	glutamina
pGl	piroglutamina
Me	grupo metilo
Et	grupo etilo
Bu	grupo butilo
Ph	grupo fenilo
TC	grupo tiazolidin - 4 (R) - carboxamida

Los sustituyentes, los grupos de proteccion y los reactivos frecuentemente usados en esta especificacion se indican por medio de los siguientes simbolos

Tos	p - toluensulfonilo
CHO	formilo
Bzl	bencilo
Cl_2Bzl	2,6 - diclorobencilo
Bom	benciloximetilo

LSTO
1509

Z	benciloxicarbonilo
Cl - Z	2 - clorobenciloxicarbonilo
Br - Z	2 - bromobenciloxicarbonilo
Boc	t - butoxicarbonilo
DNP	dinitrofenol
Trt	tritilo
Bum	t - butoximetilo
Fmoc	N - 9 - fluorenilmetoxicarbonilo
HOBt	1 - hidroxibenzotriazol
HOOBt	3,4 - dihidro - 3 - hidroxi - 4 - oxo - 1,2,3 - benzotriazina
HONB	1 - hidroxi - 5 - norbornen - 2,3 - dicarbodiimida
DCC	N,N' - diciclohexilcarbodiimida

La IDENTIDAD DE SECUENCIA NO en el LISTADO DE SECUENCIAS en la especificacion de la presente invencion muestra las siguientes secuencias

[ID DE SECUENCIA No 1] muestra un ADN sintetico usado para la selección de una rata SLC-1 que codifica cDNA

[ID DE SECUENCIA No 2] muestra un ADN sintetico usado para la seleccion de una rata SLC-1 que codifica cDNA

[ID DE SECUENCIA No 3] muestra una secuencia completa de aminoacidos de SLC-1 de rata

1514
1510

[ID DE SECUENCIA No 4] muestra una secuencia de bases completa de cDNA de SLC-1 de rata, en la cual la secuencia de reconocimiento Sal I se agrego al lado 5', y la secuencia de reconocimiento Spe I se agregó al lado 3'

[ID DE SECUENCIA No 5] muestra una ribosonda usada para determinar la cantidad de mRNA de SLC-1 expresado en cada clon de las celulas CHO de expresión de SLC-1 de rata

[ID DE SECUENCIA No 6] muestra un ADN sintético usado para obtener cDNA para codificar SLC-1 humano

[ID DE SECUENCIA No 7] muestra un cebador usado para preparar cDNA de filamento doble para codificar SLC-1 humano

[ID DE SECUENCIA No 8] muestra una secuencia de base completa de cDNA para codificar SLC-1 humano

[ID DE SECUENCIA No 9] muestra una secuencia de aminoacidos completa de SLC-1 humano

[ID DE SECUENCIA No 10] muestra un ADN sintético usado para seleccionar cDNA para codificar SLC-1 (S) humano

[ID DE SECUENCIA No 11] muestra un ADN sintetico usado

1512
1511

para seleccionar cDNA para codificar SLC-1 (S) humano

[ID DE SECUENCIA No 12] muestra un ADN sintetico usado para seleccionar cDNA para codificar SLC-1 (L) humano

[ID DE SECUENCIA No 13] muestra un ADN sintetico usado para seleccionar cDNA para codificar SLC-1 (L) humano

[ID DE SECUENCIA No 14] muestra una secuencia de bases completa de cDNA de SLC-1(S) humano, en la cual la secuencia de reconocimiento Sal I se agregó al lado 5', y la secuencia de reconocimiento Spe I se agregó al lado 3'

[ID DE SECUENCIA No 15] muestra una secuencia de bases completa de cDNA de SLC-1(L) humano, en la cual la secuencia de reconocimiento Sal I se agrego al lado 5', y la secuencia de reconocimiento Spe I se agrego al lado 3'

[ID DE SECUENCIA No 16] muestra una ribosonda usada para determinar la cantidad de mRNA de SLC-1 expresado en cada clon de celulas CHO de expresión de SLC-1(S) humano y células CHO de expresión de SLC-1(L)

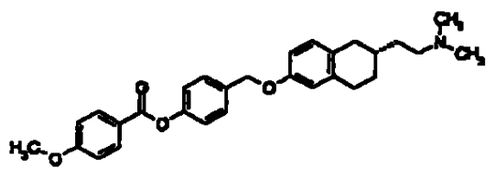
El DH10B/phSLC1L8 del *Escherichia coli* transformante, transformado por un ADN que contiene plasmidos, que codifica la secuencia de bases que se muestra en la ID DE SECUENCIA NO 9,

obtenido en el Ejemplo de Referencia 1-6, se encuentra en deposito en el Instituto Nacional de Biociencia y Tecnologia Humana (NIBH, del ingles *National Institute of Bioscience and Human-Technology*), Agencia de la Ciencia Industrial y Tecnologia, Ministerio de Industria y Comercio Internacional, con el numero de depósito FERM BP-6632, desde el 1° de febrero de 1999, y en el Instituto para la Fermentación, Osaka, Japon (IFO), con el numero de depósito IFO 16254, desde el 1° de enero de 1999

[Ejemplos]

Ejemplo de referencia 1

2 - (R) - [2 - (N,N - dimetilamino)etil - 6 - (4 - [(4 - metoxifenil)carboniloxi] benciloxi)tetralina



Azodicarboxilato de dietilo (solución de tolueno al 40%, 0,95 g) se agrego por goteo a una solución de THF (6 ml) de 2 - (R) - [2 - (N,N - dimetilamino)etil] - 6 - hidroxitetralina (300 mg), 4 - metoxibenzoato de 4 - (hidroximetil)fenilo (530 mg), y trifenilfosfina (430 mg) bajo enfriamiento con hielo Luego de agitar durante 2 horas a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentro El residuo se purificó

1519
1513

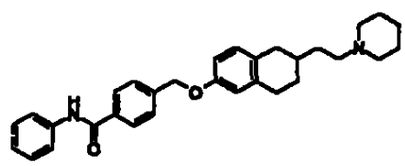
utilizando cromatografía en columna de alumina (solvente de desarrollo, hexano - hexano acetato de etilo = 10 1), y el compuesto que figura en el título (320 mg) se obtuvo luego de la recristalización (acetato de etilo - hexano)

Punto de fusion 111 - 146° C

$[\alpha]\frac{20}{D}$ = +44,4° (c=0,502, metanol)

Ejemplo de referencia 2

N - fenil - 4 - [[2 - (2 - piperidinoetil) - 6 - tetralinil]oximetil]benzamida



Trietilamina (0,11 ml) se agrego a una suspension de THF (3 ml) de 4 - [[2 - (2 - piperidinoetil) - 6 - tetralinil] oximetil]benzoato (300 mg) Ademas, se agrego por goteo una solucion de THF (0,5 ml) de cloruro de trimetilacetilo (92 mg) bajo enfriamiento con hielo, la cual se agito durante 30 minutos La temperatura de la mezcla de reaccion se elevo a la temperatura ambiente, la cual se agito durante 1 hora Se agrego por goteo una solucion de THF (0,5 ml) de anilina (85 mg) a la mezcla de reaccion bajo enfriamiento con hielo, la cual se agito durante 1 hora Luego de agitar la mezcla de reaccion durante 24 horas a temperatura ambiente, se agrego una solucion saturada de bicarbonato de sodio y la extraccion se

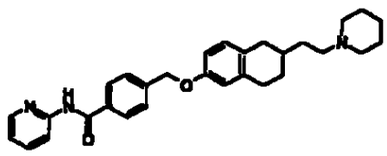
1516 1514 1515

llevo a cabo utilizando una solucion mixta de acetato de etilo y THF La capa organica se lavo con agua y una solucion saturada acuosa de cloruro de sodio, se secó, y luego se concentro El residuo se recristalizó a partir de THF - metanol - IPE para obtener el compuesto que figura en el titulo (150 mg)

Punto de fusión 183 - 185° C

Ejemplo de referencia 3

4 - [[2 - (2 - piperidinoetil) - 6 - tetralinil]oximetil] - N - (2 - piridinil)benzamida



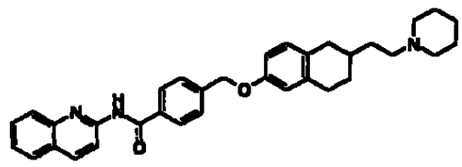
Trietilamina (0, 11 ml) se agrego a una suspension de THF (6 ml) de 4 - [[2 - (2 - piperidinoetil) - 6 - tetralinil]oximetil]benzoato (300 mg) Se agrego por goteo cloruro de trimetilacetilo (0,095 ml) a la suspension obtenida bajo enfriamiento con hielo, la cual se agito durante 30 minutos La temperatura de la mezcla de reaccion se elevo a la temperatura ambiente, la cual se agitó durante 1 hora Se agrego por goteo una solucion de THF (1,0 ml) de 2 - aminopiridina (110 mg) a la mezcla de reaccion bajo enfriamiento con hielo, que se agito durante 1 hora Luego la mezcla de reacción se agito a temperatura ambiente durante 6 horas, y a 60° C durante 12 horas, la cual se mantuvo a reflujo con calentamiento durante 6 horas A la mezcla de reaccion se agrego una solución saturada

1516
1515

de bicarbonato de sodio y la extraccion se llevo a cabo utilizando acetato de etilo La capa organica se lavo con agua y una solucion saturada acuosa de cloruro de sodio, se seco, y luego se concentro El residuo se purifico utilizando cromatografía en columna de alumina (solvente de desarrollo THF), y se recristalizó (acetato de etilo - IPE) para obtener el compuesto que figura en el titulo (30 mg)
Punto de fusión 139 - 143° C

Ejemplo de referencia 4

4 - [[2 - (2 - piperidinoetil) - 6 - tetralinil]oximetil] - N - (2 - quinolinil)benzamida

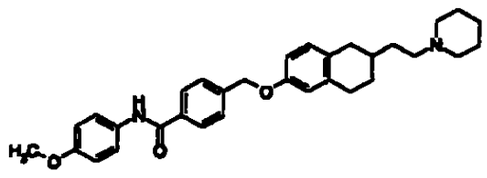


Trietilamina (0,22 ml) se agrego a una suspensión de THP (6 ml) de 4 - [[2 - (2 - piperidinoetil) - 6 - tetralinil]oximetil]benzoato (300 mg) Ademas, se agrego por goteo cloruro de trimetilacetilo (0,095 ml) bajo enfriamiento con hielo, que se agito durante 30 minutos La temperatura de la mezcla de reaccion se elevó a la temperatura ambiente, la cual se agitó durante 1 hora Una solucion de THF (1,0 ml) de 2 - aminoquinolina (170 mg) se agrego por goteo a la mezcla de reaccion bajo enfriamiento con hielo, que se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas Una solucion saturada de bicarbonato de sodio se agrego a la mezcla de

reaccion, y la extraccion se llevo a cabo utilizando acetato de etilo La capa organica se lavo con agua y una solucion saturada acuosa de cloruro de sodio, se seco y luego se concentro El residuo se purifico utilizando cromatografia en columna de alumina (solvente de desarrollo THP), y se recristalizo (acetato de etilo - éter diisopropilico) para obtener el compuesto que figura en el titulo (41 mg)
Punto de fusion 135 - 138°

Ejemplo de referencia 5

N - (4 - metoxifenil) - 4 - [[2 - (2 - piperidinoetil) - 6 - tetralinil]oximetil]benzamida



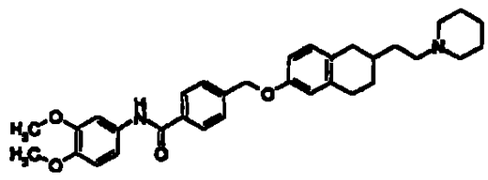
WSCD (0,11 ml) se agrego a una solucion DMP (2 ml) de 4 - [[2 - (2 - piperidinoetil) - 6 - tetralinil]oximetil]benzoato (170 mg), 4 - metoxianilina (53 mg), HOBt (70 mg) y DMAP (60 mg) a temperatura ambiente, la cual se agitó durante 12 horas Una solucion acuosa de carbonato de potasio acuosa al 10 y agua se agregaron a la mezcla de reaccion, y la extraccion se llevo a cabo utilizando una solucion mixta de THF y acetato de etilo La capa organica se lavo con agua y una solución saturada acuosa de cloruro de sodio, se seco, y luego se concentró El residuo se purifico cromatografía en columna de alumina (solvente de

desarrollo THF) y se recristalizo (THF - IPE) para obtener el compuesto que figura en el titulo (140 mg)

Punto de fusion 193 - 196° C

Ejemplo de referencia 6

N - (3,4 - dimetoxifenil) - 4 - [[2 - (2 - piperidinoetil) - 6 - tetralinil]oximetil]benzamida



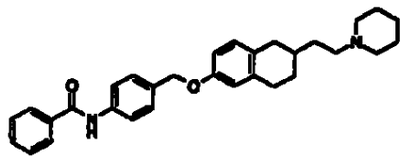
WSCD (forma libre, 0,2 ml) se agregó a una solucion de DMF (3 ml) de 4 - [[2 - (2 - piperidinoetil) - 6 - tetralinil]oximetil]benzoato (300 mg), 3,4 - dimetoxianilina (120 mg), HOBt (120 mg) y DMAP (100 mg) a temperatura ambiente, la cual se agito durante 12 horas Una solucion acuosa de carbonato de potasio al 10 % se agrego a la mezcla de reaccion, y los cristales resultantes se recogieron por filtracion Los cristales se lavaron con agua, luego se secaron Los cristales se purificaron utilizando cromatografía en columna de alumina (solvente de desarrollo THF), y se recristalizaron (THF - IPE) para obtener el compuesto que figura en el titulo (330 mg)

Punto de fusion 178 - 180° C

1518

Ejemplo de referencia 7

6 - [4 - (benzoilamino)benciloxi] - 2 - (2 - piperidinoetil)tetralina

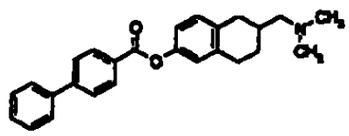


Hidruro de sodio (oleoso al 60 %, 85 mg) se agrego a una solucion de DMF de 6 - hidroxi - 2 - (2 - piperidinoetil)tetralina (500 mg) a temperatura ambiente que se agito durante 1 hora N - [4 - (bromometil)fenil]benzamida (670 mg) se agrego a la mezcla de reacción a temperatura ambiente, la cual se agito durante 1 hora Se agrego agua a la mezcla de reacción, y la extracción se llevó a cabo utilizando acetato de etilo La capa orgánica se lavó con agua y una solucion saturada acuosa de cloruro de sodio, se seco, y luego se concentro El residuo se purifico utilizando cromatografía en columna de alumina (solvente de desarrollo THF), y se recristalizó (acetato de etilo) para obtener el compuesto que figura en el titulo (200 mg)

Punto de fusion 176 - 179° C

Ejemplo de referencia 8

4 - bifenililcarboxilato de 2 - [(N,N - dimetilamino)metil] - 6 - tetralinilo

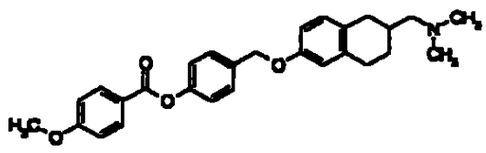


Acido 4 - bifenililcarboxilico (580 mg) y WSC (560 mg) se agregaron a una solucion de piridina (6 ml) de 2 - [(N,N - dimetilamino)metil] - 6 - hidroxitetralina (300 mg), la cual se agitó a temperatura ambiente durante 36 horas Se agregaron una solucion saturada de bicarbonato de sodio y agua a la mezcla de reaccion, y la extraccion se llevo a cabo utilizando acetato de etilo La capa organica se lavo con agua y una solución saturada acuosa de cloruro de sodio, se seco, y luego se concentro El residuo se purifico utilizando cromatografía en columna de alumina (solvente de desarrollo hexano - hexano acetato de etilo = 10 1), y se recristalizo (hexano) para obtener el compuesto que figura en el titulo (300 mg)

Punto de fusion 85 - 86° C

Ejemplo de referencia 9

2 - [(N,N - dimetilamino)metil] - 6 - [4 - [(4 - metoxifenil)carboniloxi]benciloxi]tetralina

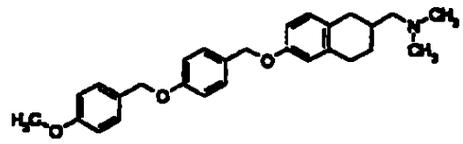


Azodicarboxilato de dietilo (solucion de tolueno al 40%, 950 mg) se agrego por goteo a una solucion de THF (3 ml) de 2 [(N,N - dimetilamino)metil] - 6 - hidroxitetralina (150 mg), 4 - metoxibenzoat de 4 - (hidroximetil)fenilo (570 mg) y trifenilfosfina (574 mg) a temperatura ambiente, la cual se agitó durante 3 horas La mezcla de reacción se concentró, y el residuo se purificó utilizando cromatografía en columna de alumina (solvente de desarrollo hexano - hexano acetato de etilo = 6 1), y se recristalizó (acetato de etilo - hexano) para obtener el compuesto que figura en el titulo (175 mg)

Punto de fusion 119 - 121° C

Ejemplo de referencia 10

2 - [(N,N - dimetilamino)metil] - 6 - [4 - [(4 - metoxibencil)oxi]benciloxi]tetralina

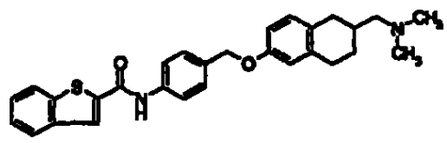


Azodicarboxilato de dietilo (solucion de tolueno al 40%, 1,91 g) se agrego por goteo a una solución de THF (6 ml) de 2 - [(N,N - dimetilamino)metil] - 6 - hidroxitetralina (300 mg), alcohol 4 - [(4 - metoxibencil)oxi]bencilico (1,07 g) y trifenilfosfina (1,15 g) a temperatura ambiente, la cual se agito durante 12 horas La mezcla de

reaccion se concentró, y el residuo se purifico utilizando cromatografía en columna de alumina (solvente de desarrollo hexano - hexano acetato de etilo = 10 1), y se recristalizo (acetato de etilo - hexano) para obtener el compuesto que figura en el titulo (260 mg)
Punto de fusión 106 - 111° C

Ejemplo de referencia 11

6 - [4 - [(1 - benzotiofen - 2 - il)carbonilamino]benciloxi] - 2 - [(N,N - dimetilamino)metil]tetralina



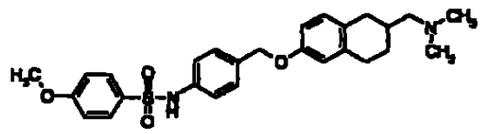
Una gota de DMF se agregó a una solucion de THF (4 ml) de ácido 1 - benzotiofen - 2 - carboxilico (230 mg), y tambien se agrego cloruro de oxalilo (0,23 ml) bajo enfriamiento con hielo, y se agito durante 30 minutos a temperatura ambiente La mezcla de reaccion se concentro, la cual se disolvio en THF (1 ml) La solucion obtenida se agrego por goteo a una solucion de piridina (6 ml) de 6 - (4 - aminobenciloxi) - 2 [(N,N - dimetilamino)metil]tetralina (300 mg), que se agito durante 15 minutos Tras agitar a temperatura ambiente durante otros 15 minutos, a la mezcla de reaccion se agrego una solucion acuosa de carbonato de potasio al 10 %, y la extraccion se llevó a cabo utilizando acetato de etilo La capa

1523
1522

organica se lavo con agua y una solucion saturada acuosa de cloruro de sodio, se secó, y luego se concentró El residuo se purifico utilizando cromatografia en columna de alumina (solvente de desarrollo acetato de etilo), y se recristalizo (THF - IPE) para obtener el compuesto que figura en el titulo (250 mg)
Punto de fusion 165 - 169° C

Ejemplo de referencia 12

2 - [(N,N - dimetilamino)metil] - 6 - [4 - [(4 - metoxifenil) sulfonilamino]benciloxi]tetralina

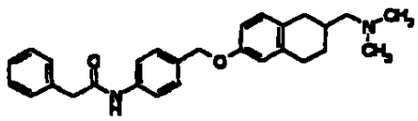


Una solucion de THF (1 ml) de cloruro de 4 - metoxibencensulfonilo (270 mg) se agrego por goteo a una solucion de piridina (6 ml) de 6 - [(4 - aminobencil)oxi] - 2 - [(N,N dimetilamino) metil]tetralina (300 mg) bajo enfriamiento con hielo, la cual se agito durante 15 minutos Luego de agitar a temperatura ambiente durante otros 15 minutos, a la mezcla de reaccion se agrego una solucion acuosa de carbonato de potasio al 10 % y la extraccion se llevó a cabo utilizando acetato de etilo La capa organica se lavo con agua y una solucion saturada acuosa de cloruro de sodio, se seco, y luego se concentró El residuo se purificó utilizando cromatografia en columna de alumina

(solvente de desarrollo acetato de etilo), y se recristalizó (acetato de etilo - IPE) para obtener el compuesto que figura en el titulo (260 mg)
Punto de fusion 137 - 140° C

Ejemplo de referencia 13

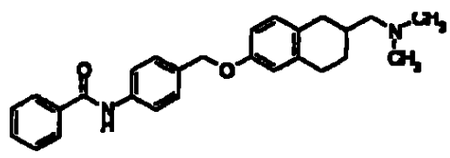
6 - [4 - (bencilcarbonilamino)benciloxi] - 2 - [(N,N - dimetilamino)metil]tetralina



Una solución de THF (1 ml) de cloruro de fenilacetilo (200 mg) se agregó por goteo a una solucion de piridina (6 ml) de 6 - [(4 - aminobencil) oxi] - 2 - [(N,N - dimetilamino) metil] tetralina (300 mg) bajo enfriamiento con hielo, la cual se agitó durante 15 minutos Luego de agitar a temperatura ambiente por otros 15 minutos mas, se agregó una solución saturada de bicarbonato de sodio a la mezcla de reaccion, y la extracción se llevo a cabo utilizando acetato de etilo La capa organica se lavo con agua y una solucion saturada acuosa de cloruro de sodio, se seco, y luego se concentro El residuo se purificó utilizando cromatografía en columna de alumina (solvente de desarrollo hexano - hexano acetato de etilo = 2 1), y se recristalizó para obtener el compuesto que figura en el titulo (175 mg)
Punto de fusion 130 - 135° C

Ejemplo de referencia 14

6 - [4 - (benzoilamino)benciloxi] - 2 - [(N,N - dimetilamino)metil] tetralina



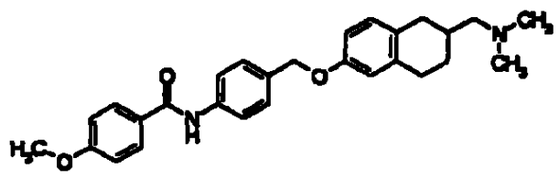
Cloruro de benzoilo (0,14 ml) se agrego por goteo a una solucion de piridina (6 ml) de 6 - [(4 - aminobencil)oxi] - 2 - [(N,N - dimetilamino)metil]tetralina (300 mg) bajo enfriamiento con hielo, la cual se agito a temperatura ambiente durante 30 minutos A la mezcla de reaccion se agrego una solución acuosa de carbonato de potasio al 10 %, y la extracción se llevo a cabo utilizando acetato de etilo La capa organica se lavó con agua y una solucion saturada acuosa de cloruro de sodio, se secó y luego se concentro El residuo se purifico utilizando cromatografia en columna de alumina (solvente de desarrollo acetato de etilo), y se recristalizo (THP - IPE) para obtener el compuesto que figura en el titulo (240 mg)

Punto de fusion 128 - 133° C

Ejemplo de referencia 15

1526
1525

2 - [(N,N - dimetilamino)metil] - 6 - [4 - [(4 - metoxibenzoil)amino]benciloxi]tetralina



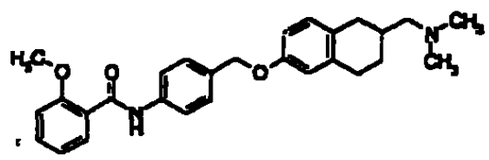
Cloruro de p - anisoilo (0,20 ml) se agrego por goteo a una solucion de piridina (6 ml) de 6 - [(4 - aminobencil) - oxi] - 2 - [(N,N - dimetilamino)metil]tetralina (300 mg) bajo enfriamiento con hielo, la cual se agito a temperatura ambiente durante 30 minutos A la mezcla de reaccion se agregó una solución acuosa de carbonato de potasio al 10 %, y la extraccion se llevo a cabo utilizando acetato de etilo La capa orgánica se lavó con agua y una solución saturada acuosa de cloruro de sodio, se seco, y luego se concentro El residuo se purifico utilizando cromatografia en columna de alumina (solvente de desarrollo acetato de etilo), y se recristalizó (THP - IPE) para obtener el compuesto que figura en el titulo (300 mg)

Punto de fusion 155 - 159° C

Ejemplo de referencia 16

2 - [(N,N - dimetilamino)metil] - 6 - [4 - [(2 - metoxibenzoil)amino]benciloxi]tetralina

1527
1526

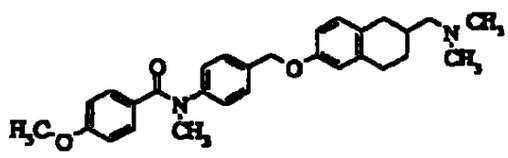


Cloruro de o - anisoilo (0,15 ml) se agrego por goteo a una s lución de pindina (4 ml) de 6 - [(4 - aminobencil)oxi] - 2 - [(N,N - dimetilamino)metil]tetralina (200 mg) bajo enfriamiento con hielo, la cual se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos A la mezcla de reaccion se agregó una solución acuosa de carbonato de potasio al 10 %, y la extracción se llevo a cabo utilizando acetato de etilo La capa orgánica se lavó con agua y una solucion saturada acuosa de cloruro de sodio, se secó y luego se concentro El residuo se purificó utilizando cromatografía en columna de alumina (solvente de desarrollo THP), y se recristalizó (acetato de etilo - hexano) para obtener el compuesto que figura en el titulo (200 mg)

Punto de fusión 106 - 108° C

Ejemplo de referencia 17

6 - [4 - [N - (4 - metoxibenzoil) - N - metilamino)benciloxi] - 2 - [(N,N - dimetilamino)metil]tetralina



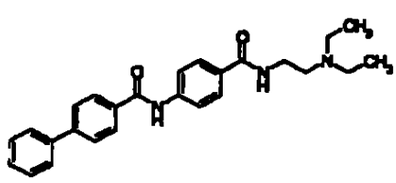
1528
1527

Azodicarboxilato de dietilo (solución de tolueno al 40 %, 960 mg) se agrego por goteo a una solucion de THF (3 ml) de 2 - [(N,N - dimetilamino)metil] - 6 - hidroxitetralina (150 mg), N - [4 - (hidroximetilfenil] - 4 - metoxi - N - metilbenzamida (600 mg) y trifenilfosfina (570 mg) a temperatura ambiente, la cual se agitó durante 12 horas Luego de concentrar la mezcla de reacción, el residuo se purifico utilizando cromatografía en columna en gel de silice (solvente de desarrollo hexano - acetato de etilo - acetato de etilo metanol = 1 2), y luego se purificó utilizando cromatografía en columna de alumina (solvente de desarrollo hexano - hexano acetato de etilo=2 1) para obtener el compuesto que figura en el título (185 mg)

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 1,20 - 1,50 (1H, m), 1,80 - 2,46 (5H, m), 2,25 (6H, s), 2,68 - 2,86 (3H, m), 3,47 (3H, s), 3,74 (3H, s), 4,95 (2H, s), 6,52 - 6,76 (4H, m), 6,84 - 7,14 (3H, m), 7,22 - 7,38 (4H, m)

Ejemplo de referencia 18

4 - bifenililcarboxamida de N - [4 - [[[2 - (dietilamino)etil]amino]carbonil]fenilo]

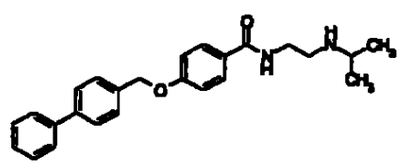


Cloruro de oxalilo (0,46 ml) y DMF (1 gota) se agregaron a una solucion de THF (15 ml) de acido 4 - bifenililcarboxilico (0,879 g) bajo enfriamiento con hielo La mezcla de reaccion se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, y se concentró El residuo se disolvió en THF (10 ml), el cual se agrego por goteo a una suspension de THF (20 ml) de clorhidrato procainamida (1,078 g) y trietilamina (1,4 ml) a 0° C Tras agitar a 0° C durante 30 minutos, se agrego a la mezcla de reacción una solucion acuosa de carbonato de potasio al 10 %, y la extraccion se llevó a cabo utilizando acetato de etilo La capa organica se lavo con agua y una solucion saturada acuosa de cloruro de sodio, se seco y luego se concentro El residuo se recristalizo utilizando metanol para obtener el compuesto que figura en el titulo (1,147 g)

Punto de fusion 237 - 240° C (descomposicion)

Ejemplo de referencia 19

4 - (4 - bifenililmetoxi) - N - [2 - (isopropilamino)etil]benzamida



WSC (0,708 g), HOBt (0,521 g), N - isopropil - etilendiamina (0,353 g) y trietilamina (1 ml) se agregaron a una solucion mixta de benzoato de 4 - (4 - bifenililmetoxi) (1,007 g) en THF (30 ml) y

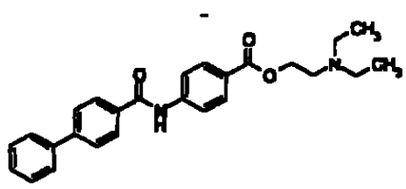
1530
1529

acetonitrilo (30 ml) Luego de agitar a temperatura ambiente durante 18 horas, se agrego agua a la mezcla de reaccion, y la extraccion se llevo a cabo utilizando acetato de etilo La capa orgánica se lavó con una solución acuosa de carbonato de potasio al 10 % y una solucion saturada acuosa de cloruro de sodio, se seco y luego se concentro El residuo se recristalizo utilizando etanol para obtener el compuesto que figura en el titulo (0,806 g)

Punto de fusion 150 - 154° C

Ejemplo de referencia 20

4 - (4 - bifenililcarbonilamino)benzoato de 2 - (N,N - dietilamino)etilo



Cloruro de oxalilo (0, 39 ml) y DMF (1 gota) se agregaron a una solucion de THF (15 ml) de acido 4 - bifenililcarboxilico (1,091 g) bajo enfriamiento con hielo, la cual se agito a temperatura ambiente durante 30 minutos, y se concentro El residuo se disolvio en THF (10 ml), y se agrego por goteo a una suspension de THF (30 ml) de clorhidrato de procaina (1,091 g) y trietilamina (0,67 ml) a 0° C Luego de agitar a 0° C durante 30 minutos, se agregó a la mezcla de reaccion una solucion acuosa de carbonato de potasio al 10 %, y la extraccion se llevo a cabo

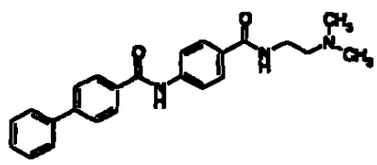
1531
1530

utilizando acetato de etilo La capa organica se lavó con una solución saturada acuosa de cloruro de sodio, se seco, y luego se concentro El residuo se recristalizo utilizando acetato de etilo / hexano para obtener el compuesto que figura en el titulo (0,728 g)

Punto de fusion 146 - 149° C

Ejemplo de referencia 21

4 - bifenililcarboxamida de N - [4 - [[[2 - (dimetilamino)etil]amino]carbonil]fenilo]



WSC (0,248 g), HOBt (0,156 g), N,N - dimetiletilendiamina (0,097 g) y trietilamina (0, 21 ml) se agregaron a una solucion mixta de benzoato de 4 - (4 - bifenililcarbonilamino) (0,323 g) en THF (15 ml) y acetonitrilo (15 ml) Luego de agitar a temperatura ambiente durante 18 horas, se agregó agua a la mezcla de reaccion, y la extraccion se llevo a cabo utilizando acetato de etilo La capa organica se lavo con una solucion acuosa de carbonato de potasio al 10 % y una solucion saturada acuosa de cloruro de sodio, se seco, y luego se concentro El residuo se recristalizo utilizando metanol / eter dietilico para obtener el compuesto que figura en el titulo (0,100 g)

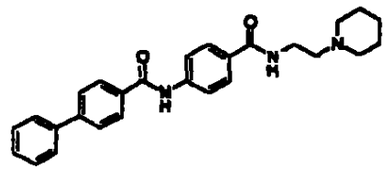
1532
1531

Punto de fusion 261 - 264° C (descomposicion)

Los compuestos descriptos en los Ejemplos de referencia 22 a 25 que figuran a continuación se prepararon de la misma manera que en el Ejemplo de referencia 21,

Ejemplo de referencia 22

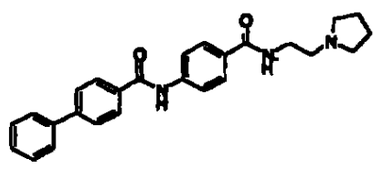
4 - bifenililcarboxamida de N - [4 - [[2 - (piperidinoetil)amino]carbonil]fenilo]



Punto de fusion 247 - 252° C (descomposicion)

Ejemplo de referencia 23

4 - bifenililcarboxamida de N - [4 - [[2 - (1 - pirrolidinil)etil]amino]carbonil]fenilo]

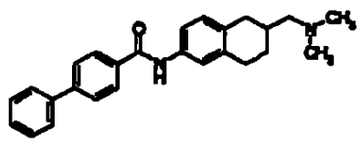


1533
1532

Punto de fusion 241 - 245° C (descomposicion)

Ejemplo de referencia 24

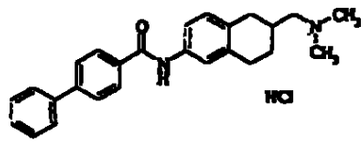
4 - bifenililcarboxamida de N - [2 - (N, N - dimetilamino) metil - 6 - tetralinilo]



Punto de fusion 164 - 166° C

Ejemplo de referencia 25

Clorhidrato de N - [2 - (N,N - dimetilamino)metil - 6 - tetralinil] - 4 - bifenililcarboxamida



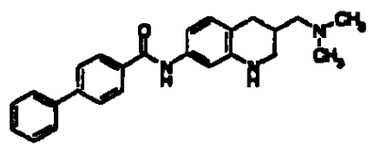
Punto de fusion >250° C

1534
1533

^{1}H-NMR δ 1,24 - 1,54 (1H, m), 1,84 - 2,10 (2H, m), 2,20 - 2,50 (3H, m), 2,26 (6H, s), 2,79 - 3,01 (3H, m), 7,10 (1H, d, J=8 Hz), 7,28 - 7,54 (5H, m), 7,60 - 7,82 (5H, m), 7,94 (2H, d, 5 J=8 Hz)
IR (KBr) 3028, 2910, 2640, 1658, 1538, 1417, 746, 701 cm^{-1}

Ejemplo de referencia 26

N - [3 - [(N,N - dimetilamino)metil] - 1,2,3,4 - tetrahidro - 7 - quinolinil] - 4 - bifenililcarboxamida



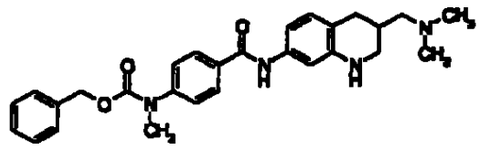
Una gota de DNF se agregó a una solucion de THF de 4 - acido bifenililcarboxilico (145 mg), y cloruro de oxalilo (0,1 ml) se agrego por goteo a la solucion bajo enfriamiento con hielo, la cual se agito a temperatura ambiente durante 30 minutos Luego de concentrar la mezcla de reacción, el residuo se disolvio en THP (1 ml), que se agrego por goteo a una solución de piridina (1,5 ml) de 7 - amino - 3 - [(N,N - dimetilamino)metil] - 1,2,3,4 - tetrahidroquinolina (150 mg) bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla de reaccion se agito durante 30 minutos Luego de elevar la temperatura de la mezcla de reaccion a temperatura ambiente, a la mezcla de reaccion se agrego una solucion acuosa de carbonato de potasio al 10 %, y la extraccion se llevo a cabo utilizando una solución mixta de THF y acetato de etilo La capa organica

1534 1535

se lavo con agua y una solucion saturada acuosa de cloruro de sodio, se secó, y luego se concentro El residuo se recristalizó utilizando THF - IPE para obtener el compuesto que figura en el titulo (180 mg)
Punto de fusion 206 - 211° C

Ejemplo de referencia 27

4 - [N - [(benciloxi)carbonil] - N - metilamino] - N - [3 - [(N,N - dimetilamino)metil] - 1,2,3,4 - tetrahidro - 7 - quinolinil]benzamida



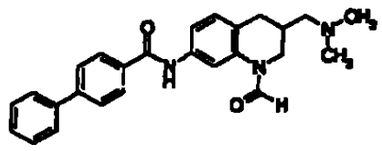
Una gota de DMF se agrego por goteo a una solucion de THF (2 ml) de acido 4 - [N - [(benciloxi)carbonil] - N - metilaminobenzoico (210 mg), y luego se agrego por goteo bajo enfriamiento con hielo cloruro de oxalilo (0,1 ml), y se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos Luego de concentrar la mezcla de reacción, el residuo se disolvio en THF (1 ml), el cual se agrego por goteo a una solucion de piridina (1,5 ml) de 7 - amino - 3 - [(N,N - dimetilamino)metil] - 1,2,3,4 - tetrahidroquinolina (150 mg) bajo enfriamiento con hielo La mezcla de reaccion se agito luego durante 30 minutos Luego de elevar la temperatura de la mezcla de reaccion a temperatura ambiente, se agrego una solucion acuosa de carbonato de potasio al 10 %, y la extraccion se llevo a cabo utilizando

1536.
1535

una solucion mixta de THF y acetato de etilo La capa organica se lavo con agua y una solución saturada acuosa de cloruro de sodio, se seco, y luego se concentro El residuo se recristalizo utilizando THF - IPE para obtener el compuesto que figura en el titulo (220 mg)
Punto de fusion 167 - 172° C

Ejemplo de referencia 28

N - [3 - [(N,N - dimetilamino)metil] - 1 - formil - 1,2,3,4 - tetrahidro - 7 - quinolinil] - 4 - bifenililcarboxamida

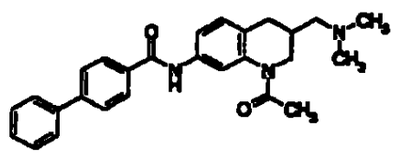


Acido acetico anhidro (0,1 ml) se agregó al acido formico (1 ml), y se agito a 55° C durante 2 horas A la mezcla de reaccion se agrego N - (3 - [(N,N - dimetilamino)metil] - 1,2,3,4 - tetrahidro - 7 - quinolinil] - 4 - bifenililcarboxamida (80 mg) bajo enfriamiento con hielo, y se agito a temperatura ambiente durante 72 horas A la mezcla de reaccion se agrego una solucion acuosa de carbonato de potasio al 10 % para alcalinizar la mezcla, y la extraccion se llevo a cabo utilizando acetato de etilo La capa organica se lavó con agua y una solucion saturada acuosa de cloruro de sodio, se seco, y luego se concentró El residuo se recristalizó utilizando THF - IPE para obtener el compuesto que figura en el titulo (80 mg)
Punto de fusion 134 - 138° C

1537
1536

Ejemplo de referencia 29

N - [1 - acetil - 3 - [(N,N - dimetilamino)metil) - 1,2,3,4 - tetrahidro - 7 - quinolil] - 4 - bifenililcarboxamida



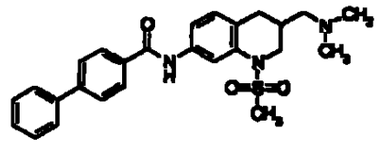
Cloruro de acetilo (0,02 ml) se agregó a una solución de piridina (1 ml) de N - [3 - [(N,N - dimetilamino)metil[- 1,2,3,4 - tetrahidro - 7 - quinolinil] - 4 - bifenililcarboxamida (80 mg) bajo enfriamiento con hielo, y se agito durante 15 minutos, y luego se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos A la mezcla de reaccion se agregó una solución acuosa de carbonato de potasio al 10 %, y la extracción se llevo a cabo utilizando acetato de etilo La capa organica se lavo con agua y una solución saturada acuosa de cloruro de sodio, se seco, y luego se concentro El residuo se recristalizo utilizando THP - IPE para obtener el compuesto que figura en el titulo (64 mg)

Punto de fusion 167 - 173° C

Ejemplo de referencia 30

1530
1537

N - [3 - [(N,N - dimetilamino)metil] - 1 - metilsulfonil - 1,2,3,4 - tetrahidro - 7 - quinolinil] - 4 - bifenililcarboxamida



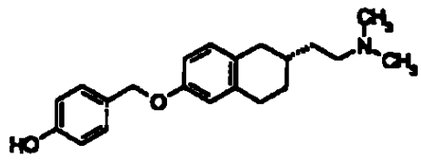
Cloruro de metansulfonilo (0,02 ml) se agregó a una solucion de piridina (1 ml) de N - [3 - [(N,N - dimetilamino)metil] - 1,2,3,4 - tetrahidro - 7 - quinolinil] - 4 - bifenilcarboxamida (80 mg) bajo enfriamiento con hielo, la cual se agito a temperatura ambiente durante 1 hora Ademas, a la mezcla de reaccion se agregó cloruro de metansulfonilo (0,02 ml) bajo enfriamiento con hielo, y se agito a temperatura ambiente durante 12 horas A la mezcla de reaccion se agrego una solución acuosa de carbonato de potasio al 10 %, y la extracción se llevo a cabo utilizando acetato de etilo La capa organica se lavo con agua y una solución saturada acuosa de cloruro de sodio, se seco, y luego se concentro El residuo se recristalizo utilizando THP - IPE para obtener el compuesto que figura en el titulo (64 mg)

Punto de fusion 184 - 188° C

Ejemplo de referencia 31

2 - (R) - [2 - (N,N - dimetilamino)etil] - 6 - (4 - hidroxifenil) metoxitetralina

1539
1538



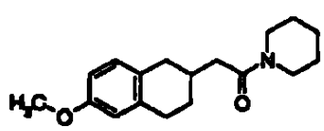
Una solucion de THF (2 ml) de 2 - (R) - [2 - (N,N - dimetilamino)etil] - 6 - [4 - (4 - metoxifenilcarboniloxi) fenilmetoxi]tetralina (330 mg) se agrego por goteo a una suspension de THF (4 ml) de hidruro aluminico de litio (60 mg) bajo enfriamiento con hielo A la mezcla de reaccion se agrego una solucion acuosa de hidróxido de sodio para basificar la mezcla, y el precipitado se elimino por filtración con celita Luego de concentrar el filtrado, el residuo se purificó utilizando cromatografia en gel de sílice (solvente de desarrollo acetato de etilo - metanol), y se recristalizo (acetato de etilo - hexano) para obtener el compuesto que figura en el titulo (70 mg)

Punto de fusión 132 - 135° C

$[\alpha]\frac{20}{D}$ = +56,9° (c=0,505, metanol)

Ejemplo de referencia 32

2 - (6 - metoxi - 2 - tetralinil) - 1 - piperidino - 1 - etanona

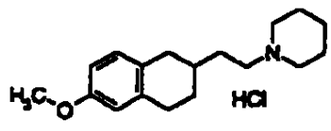


1540
1539

Acido 2 - (6 - metoxi - 2 - tetralinil)acetico (8,8 g) se disolvio en una solucion mixta de THP (150 ml) y acetonitrilo (50 ml), luego se agregaron a la solucion piperidina (5,2 g), WSC (12 g), HOBt (6,0 g) y trietilamina (17 ml), la cual se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas Se agrego agua a la mezcla de reaccion, y la extraccion se llevó a cabo utilizando acetato de etilo La capa organica se lavó con acido clorhidrico 1 N, agua, una solución saturada de bicarbonato de sodio, agua, y una solucion saturada acuosa de cloruro de sodio, se seco, y luego se concentró El residuo se purifico utilizando cromatografía en gel de silice (solvente de desarrollo acetato de etilo) para obtener el compuesto que figura en el título (10,3 g) La recristalizacion a partir de hexano dio como resultado cristales de los siguientes puntos de fusión
Punto de fusion 59 - 61° C

Ejemplo de referencia 33

Clorhidrato de 6 - metoxi - 2 - (2 - piperidinoetil)tetralina



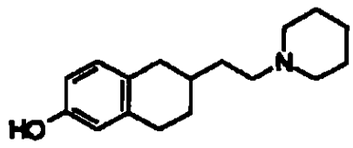
Una solucion de THF (50 ml) de 2 - (6 - metoxi - 2 - tetralinil) - 1 - piperidino - 1 - etanona (9,80 g) se agregó por goteo a una suspension de

+544
1540

THF (100 ml) de hidruro aluminico de litio (1,94 g) bajo enfriamiento con hielo La temperatura de la mezcla de reaccion se elevo a 60° C durante 30 minutos, y se agito durante 30 minutos Luego de enfriar la mezcla de reacción a temperatura ambiente, se agrego una solución acuosa de hidroxido de sodio 1 N para basificar la mezcla de reaccion, y el precipitado se eliminó por filtración con celita El filtrado se concentró y el residuo se convirtio en un clorhidrato, que luego se recristalizo a partir de etanol - IPE para obtener el compuesto que figura en el titulo (9,80 g)
Punto de fusion 189 - 191° C

Ejemplo de referencia 34

6 - hidroxi - 2 - (2 - piperidinoetil)tetralina



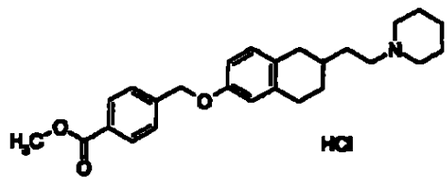
Clorhidrato de 6 - metoxi - 2 - (2 - piperidinoetil)tetralina (9,3 g) se agrego al acido bromhidrico al 48% (50 ml), y se mantuvo a reflujo con calentamiento durante 4 horas Luego de concentrar la mezcla de reacción a presion reducida, se agrego una solución saturada de bicarbonato de sodio al residuo para alcalinizar la capa acuosa, y la capa acuosa se extrajo utilizando una solucion mixta de THF y acetato de etilo La capa organica se lavo con agua y una solucion saturada acuosa de cloruro de

1542
1541

sodio, se seco, y luego se concentro El cristal resultante se lavo con IPE para obtener el compuesto que figura en el titulo (5,8 g)
Punto de fusión 154 - 157° C

Ejemplo de referencia 35

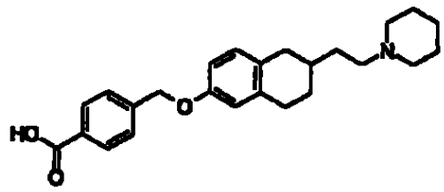
Clorhidrato de metil 4 - [[2 - (2 - piperidinoetil) - 6 - tetralinil]oximetil]benzoato



Azodicarboxilato de dietilo (solución de tolueno al 40 %, 5,10 g) se agregó por goteo a una solución de THP (15 ml) de 6 - hidroxi - 2 - (2 - piperidinoetil)tetralina (1,50 g), 4 - (hidroximetil)benzoato de metilo (1,44 g), y trifenilfosfina (2,60 g) a temperatura ambiente, y se agitó durante 12 horas, y luego se concentró El residuo se purifico utilizando cromatografía en columna de alumina (solvente de desarrollo hexano - hexano acetato de etilo - 15 1), que se convirtio en clorhidrato El clorhidrato se recristalizó (metanol - IPE) para obtener el compuesto que figura en el titulo (1,36 g)
Punto de fusion 190 - 193° C

Ejemplo de referencia 36

Acido 4 - ([2 - (2 - piperidinoetil) - 6 - tetralinil]oximetil] benzoico



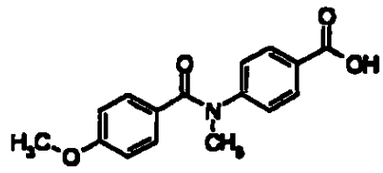
Una solución acuosa de hidróxido de sodio (1,8 ml) se agrego a una solución de metanol (20 ml) de clorhidrato de 4 - [[2 - (2 - piperidinoetil) - 6 - tetralinil]oximetil]benzoato de metilo (1,06 g), que se mantuvo a reflujo con calentamiento durante 6 horas Luego de concentrar la mezcla de reaccion, se agregó agua a la mezcla de reacción Ademas, se agrego acido clorhidrico 1 N para ajustar al valor 7 el pH de la mezcla Los cristales resultantes se filtraron para obtener el compuesto que figura en el titulo (0,93 g) La recristalización a partir de etanol dio como resultado cristales de los siguientes puntos de fusion

Punto de fusión 105 - 108° C

Ejemplo de referencia 37

Acido 4 - [N - (4 - metoxibenzoil) - N - metilamino]benzoico

1544
1543



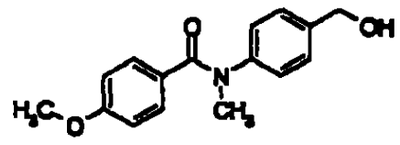
Una solucion acuosa (50 ml) de carbonato de sodio (23 g) se agrego a una solucion de THP (50 ml) de acido 4 - (metilamino) benzoico (5,0 g), y cloruro de p - anisoilo (5,6 g) se agrego por goteo a la solucion bajo enfriamiento con hielo, se agito durante 15 minutos, y luego se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos A la mezcla de reaccion se agregó acido clorhidrico concentrado bajo enfriamiento con hielo para acidificar la capa acuosa, y la extracción se llevó a cabo utilizando acetato de etilo La capa organica se lavo con agua y una solucion saturada acuosa de cloruro de sodio, se secó, y luego se concentró El residuo se purificó utilizando cromatografia en columna en gel de silice (solvente de desarrollo hexano hexano acetato de etilo = 1 2), y se recristalizo (acetato de etilo - hexano) para obtener el compuesto que figura en el titulo (4,8 g)

Punto de fusion 157 - 160° C

Ejemplo de referencia 38

N - [4 - (hidroximetil)fenil] - 4 - metoxi - N - metilbenzamida

1545
1544



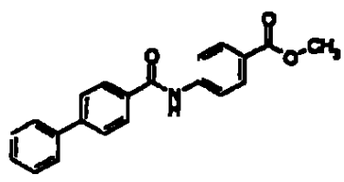
Una solucion de THF (1 M, 16 ml) de borano se agrego por goteo a una solucion de THF (10 ml) de acido 4 - [N - (4 - metoxibenzoil) - N - metilamino]benzoico (1,14 g) bajo enfriamiento con hielo, la cual se agitó durante 15 minutos, y luego se agito a temperatura ambiente durante 1 hora tras agregar agua a la mezcla de reaccion, se agregó tambien acido clorhidrico 1 N, y la extraccion se llevo a cabo utilizando acetato de etilo La capa organica se lavó con agua y bicarbonato de sodio saturado, una solucion saturada acuosa de cloruro de sodio, se seco, y luego se concentro El residuo se purifico utilizando cromatografia en gel de silice (solvente de desarrollo hexano - hexano acetato de etilo - 1 2), y se recristalizo (acetato de etilo - hexano) para obtener el compuesto que figura en el titulo (770 mg)

Punto de fusion 85 - 90° C

Ejemplo de referencia 39

4 - (4 - bifenililcarbonilamino)benzoato de metilo

1546
1545

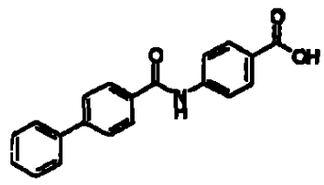


Cloruro de oxalilo (1,2 ml) y DMF (0,04 ml) se agregaron a una solucion de THF (30 ml) de ácido 4 - bifenililcarboxilico (2,184 g) bajo enfriamiento con hielo La mezcla de reaccion se agito a temperatura ambiente durante 30 minutos, y se concentro El residuo se disolvió en THP (15 ml), que se agrego por goteo a una solucion de THF (30 ml) de 4 - aminobenzoato de metilo (1,512 g) y trietilamina (2,1 ml) a 0° C Luego de agitar la mezcla de reaccion a 0° C durante 30 minutos, se agrego una solucion de ácido citrico al 10% a la mezcla de reaccion y la extracción se llevo a cabo utilizando acetato de etilo La capa organica se lavo con agua y una solución saturada acuosa de cloruro de sodio, se secó, y luego se concentro El cristal crudo resultante se lavo con eter dietilico para obtener el compuesto que figura en el titulo (2,179 g)
Punto de fusion 247 - 251° C

Ejemplo de referencia 40

Acido 4 - (4 - bifenililcarbonilamino)benzoico

1547
1546



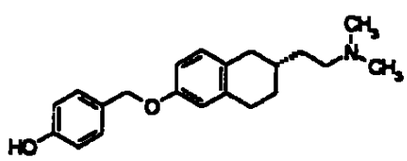
Una solucion acuosa de hidroxido de sodio (8 ml) se agrego a una solucion mixta de 4 - (4 - bifenililcarbonilamino)benzoato de metilo (1,998 g) en THP (60 ml) y metanol (20 ml), y se agito a temperatura ambiente durante 18 horas A la mezcla de reaccion se agrego acido clorhidrico 1 N (10 ml), y la extraccion se llevo a cabo utilizando acetato de etilo La capa orgánica se lavo con agua y una solución saturada acuosa de cloruro de sodio, se seco, y luego se concentro Los cristales crudos resultantes se secaron con eter dietilico para obtener el compuesto que figura en el titulo (1,760 g)

Punto de fusion >320° C

^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ 7,37 - 7,57 (3H, m), 7,77 (2H, d), 7,85 (2H, d), 7,95 (4H, s), 8,08 (2H, d), 10,56 (1H, s)

Ejemplo de referencia 41

2 - [(N,N - dimetilamino)metil] - 6 - (4 - nitrobenciloxi)tetralina



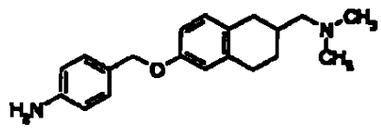
1548
1547

Azodicarboxilato de dietilo (solucion de tolueno al 40 %, 9,53 g) se agrego por goteo a una solucion de THF (15 ml) de 2 - [(N,N - dimetilamino)metil] - 6 - hidroxitetralina (1,5 g), alcohol 4 - nitrobencilico (3,35 g), y trifenilfosfina (5,74 9) a temperatura ambiente, y se agito durante 24 horas La mezcla de reaccion se concentró, y el residuo se purifico utilizando cromatografia en columna de alumina (solvente de desarrollo hexano - hexano acetato de etilo - 8 1) y se recristalizó (acetato de etilo - hexano) para obtener el compuesto que figura en el titulo (1,29 g)

Punto de fusion 83 - 89° C

Ejemplo de referencia 42

6 - (4 - aminobenciloxi) - 2 - [(N,N - dimetilamino)metil]tetralina



Luego de agregar acido acetico (6 ml) a una solución de THF (12 ml) de 2 - [(N,N - dimetilamino)metil] - 6 - (4 - nitrobenciloxi) tetralina (1,91 g) bajo enfriamiento con hielo, se agrego además zinc en polvo (3,67 g), y se agitó durante 6 horas La mezcla de reaccion se filtro, y el filtrado se concentro Al residuo se agregaron una solucion acuosa de carbonato de potasio al 10 % y acetato de etilo, el precipitado se elimino por filtracion con celita, y el filtrado se extrajo utilizando acetato de etilo

1549
1548

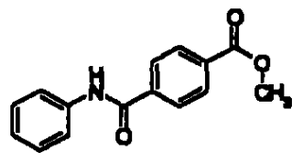
La capa organica se lavo con agua y una solucion saturada acuosa de cloruro de sodio, se seco, y luego se concentro El residuo se purifico utilizando cromatografia en columna de alumina (solvente de desarrollo hexano - hexano acetato de etilo - 4 1) para obtener el compuesto que figura en el titulo (1,05 g)

Polvo amorfo

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 1,18 - 1,50 (1H, m), 1,70 - 2,50 (5H, m), 2,24 (6H, s), 2,72 - 2,86 (3H, m), 3,68 (2H, brs), 4,88 (2H, s), 6,58 - 6,82 (4H, m), 6,99 (1H, s), 7,14 - 7,30 (2H, m)

Ejemplo de referencia 43

4 - anilinocarbonilbenzoato de metilo



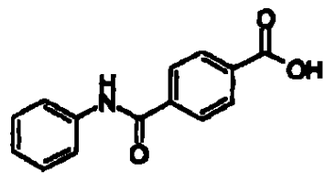
Acido 4 - metoxicarbonilbenzoico (540 mg), anilina (0,27 ml), WSC (863 mg) y trietilamina (0,84 ml) se agregaron a THF (20 ml) Luego de agitar la mezcla de reaccion a temperatura ambiente durante 20 horas, la mezcla de reaccion se coloco en agua, y la extracción se llevo a cabo utilizando acetato de etilo - THF (1 1) La capa organica se lavo con agua, una solucion saturada de bicarbonato de sodio y una solucion saturada acuosa de cloruro de sodio, se seco, y luego se concentro Los

1550
1549

cristales crudos resultantes se recristalizaron a partir de acetato de etilo - hexano para obtener el compuesto que figura en el titulo (659 mg)
Punto de fusion 189 - 190° C

Ejemplo de referencia 44

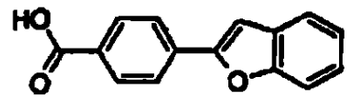
Acido 4 - anilinocarbonilbenzoico



8 moles de una solucion acuosa de hidroxido de sodio (8 ml) se agrego a metanol (16 ml) - solución de THF (6 ml) de 4 - metil - anilinocarbonilbenzoato (511 mg), la cual se agito a temperatura ambiente durante 1 hora A la mezcla de reaccion se agrego 1 mol de acido clorhidrico para ajustar el pH de la mezcla al valor de 5, la extraccion se llevó a cabo utilizando acetato de etilo - THF (1 1) La capa organica se lavo con agua y una solucion saturada acuosa de cloruro de sodio, se seco, y luego se concentro El residuo resultante se lavo con hexano para obtener el compuesto que figura en el titulo (480 mg)
Punto de fusion 305 - 307° C

Ejemplo de referencia 45

Acido 4 - (2 - benzo[b]furanil)benzoico



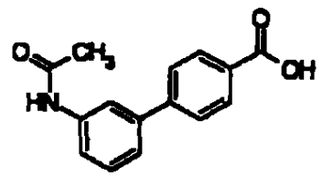
Acido benzofuranil - 2 - borico (2,1 g), tetratrifenilfosfina de paladio (200 mg) y una solucion acuosa 2 M de carbonato de sodio se agregaron a una solución de tolueno (40 ml) - etanol (10 ml) de 4 - bromobenzoato de etilo (2,3 g), que se mantuvo a reflujo a 80° C durante 5 horas bajo una atmósfera de argón La mezcla de reacción se diluyo con agua, y la extraccion se llevo a cabo utilizando acetato de etilo La capa orgánica se lavó con agua y una solución saturada acuosa de cloruro de sodio, se seco, y luego se concentro El residuo resultante se purifico utilizando cromatografía en gel de silice (solvente de desarrollo acetato de etilo hexano = 1 4), y se concentro, el cual se disolvió en metanol (10 ml) - THF (10 ml), 8 moles de una solucion acuosa de hidroxido de sodio (8 ml) se agrego a la solucion resultante a temperatura ambiente, la cual se agitó durante 2 horas Tras agregar 1 mol de acido clorhidrico a la mezcla de reaccion para acidificar la mezcla, la extraccion se llevo a cabo utilizando acetato de etilo - THF (1 1) La capa organica se lavo con agua y una solucion saturada acuosa de cloruro de sodio, se secó, y luego se concentro El residuo resultante se lavo con hexano para obtener el compuesto que figura en el titulo (2,272 g)

Punto de fusion 292 - 294° C

1552
1551

Ejemplo de referencia 46

Acido 3' - acetilamino - 4 - bifenililcarboxilico

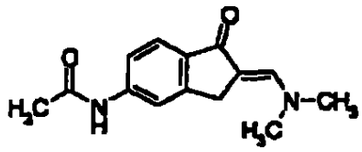


El compuesto que figura en el titulo se preparo de la misma manera que en el Ejemplo de referencia 45

Punto de fusion 300 - 301° C

Ejemplo de referencia 47

N - [2 - [(E) - (dimetilamino)metiliden] - 1 - oxo - 2,3 - dihidro - 1H - inden - 5 - il]acetamida



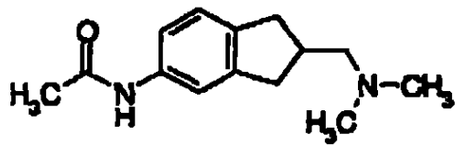
Dimetilformamida dimetilacetal se agrego a 5 - acetamido - 1 - indanona (2,5 g, 13,2 mmol), que se agito a 100° C durante 3,5 horas, y se enfrio a temperatura ambiente Los productos crudos resultantes se recogieron, se lavaron con acetato de etilo para obtener el compuesto que figura en el titulo (2,73 g)

1553
1552

^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ 2,08 (3H, s), 3,13 (6H, s), 3,87 (2H, s), 7,31 (1H, s), 7,52 (2H, m), 7,86 (1H, s), 10,16 (1H, s)

Ejemplo de referencia 48

N - [2 - [(dimetilamino)metil] - 2,3 - dihidro - 1H - inden - 5 - il] acetamida



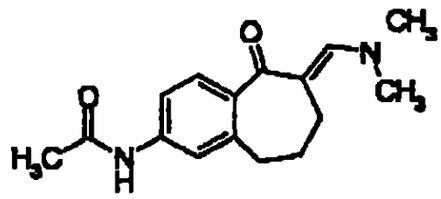
N - [2 - [(E) - (dimetilamino)metiliden] - 1 - oxo - 2,3 - dihidro - 1H - inden - 5 - il] acetamida (2,70 g, 12,3 mmol) obtenida en el Ejemplo de referencia 47 y paladio sobre carbono al 10 % (0,3 g) se agregaron a una solucion mixta de metanol (60 ml) y acido acetico (6 ml), la cual se agito a 40° C bajo una atmosfera de hidrógeno durante 1 dia Luego de filtrar el catalizador, el filtrado se destiló a presion reducida A la mezcla de reaccion se agrego acido clorhidrico 1 N (15 ml), que se lavo con acetato de etilo Luego se agrego carbonato de potasio a la mezcla, y la extraccion se llevó a cabo utilizando acetato de etilo El extracto se lavo con una solucion saturada acuosa de cloruro de sodio, se seco utilizando sulfato de sodio anhidro, y luego el solvente se destilo a presion reducida El residuo resultante se purifico utilizando cromatografia en columna de alumina (solvente de desarrollo acetato de etilo) para obtener el compuesto que figura en el titulo

1554
1553

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 2,15 (3H, s), 2,25 (6H, s), 2,28 (2H, m), 2,61 (3H, m), 3,02 (2H, m), 7,11 (2H, m), 7,26 (1H, s), 7,39 (1H, s)

Ejemplo de referencia 49

N - [6 - [(E) - (dimetilamino)metiliden] - 5 - oxo - 6,7,8,9 - tetrahidro - 5H - benzo[a]ciclohepten - 2 - il]acetamida



El compuesto que figura en el titulo se obtuvo realizando la misma operacion que en el Ejemplo de referencia 47, utilizando N - (5 - oxo - 6,7,8,9 - tetrahidro - 5H - benzo[a]ciclohepten - 2 - il)acetamida

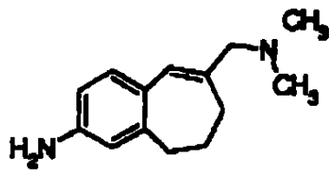
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 1,78 - 1,90 (2H, m), 2,17 (3H, s), 2,34 (2H, t, J=6,6 Hz), 2,74 (2H, t, J=6,8 Hz), 3,11 (6H, s), 7,21 (1H, d, J=8,1 Hz), 7,48 - 7,63 (3H, m), 7,73 (1H, s)

Punto de fusion 177 - 180° C (solvente de cristalizacion acetato de etilo - eter dietilico)

Ejemplo de referencia 50

8 - [(dimetilamino)metil] - 6,7 - dihidro - 5H - benzo[a]ciclohepten - 3 - amina

1555
1554

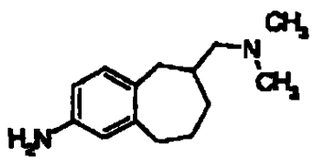


El compuesto que figura en el título se obtuvo como una sustancia oleosa realizando la misma operación que en el Ejemplo 41 - 2), utilizando N - [6 - [(E) - (dimetilamino)metiliden] - 5 - oxo - 6,7,8,9 - tetrahidro - 5H - benzo[a]ciclohepten - 2 - il] acetamida obtenida en el Ejemplo de referencia 49

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 1,90 - 2,01 (2H, m), 2,22 (6H, s), 2,35 (2H, t, J=6,3 Hz), 2,72 (2H, t, J=5,4 Hz), 2,91 (2H, s), 3,7 (2H, br, NH_2), 6,28 (1H, s), 6,40 - 6,50 (2H, m), 6,94 (1H, d, J=7,8 Hz)

Ejemplo de referencia 51

6 - [(dimetilamino)metil] - 6,7,8,9 - tetrahidro - 5H - benzo[a]ciclohepten - 2 - amina



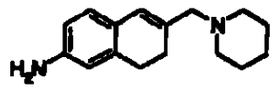
El compuesto que figura en el título se obtuvo como una sustancia oleosa realizando la misma operación como en el Ejemplo de referencia

48, utilizando 8 - [(dimetilamino)metil] - 6,7 - dihidro - 5H - benzo[a]ciclohepten - 3 - amina

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 1,30 - 1,63 (3H, m), 1, 65 - 2,22 (10H, m), 2,44 - 2,80 (4H, m), 3,5 (2H, br, NH_2), 6,35 - 6,48 (2H, m), 6,92 (1H, d, J=7,8 Hz)

Ejemplo de referencia 52

6 - (1 - piperidinilmetil) - 7,8 - dihidro - 2 - naftalenamina



1) Una mezcla de 6 - acetamido - 2 - (N,N - dimetilaminometiliden) - 1 - tetralona (11 g) obtenida en el Ejemplo 41 - 1) y piperidina (100 ml) se mantuvo a reflujo con calentamiento durante 24 horas Luego de destilar un exceso de piperidina a presion reducida, el residuo resultante se cristalizo utilizando tetrahidrofurano - eter isopropilico para obtener 6 - acetamido - 2 - (1 - piperidinilmetiliden) - 1 - tetralona (7 g) como polvo de color amarillo claro

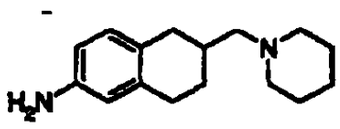
2) El compuesto que figura en el titulo se obtuvo como un polvo amorfo realizando las mismas operaciones que en el Ejemplo 41 - 2), utilizando 6 - acetamido - 2 - (1 - piperidinilmetiliden) - 1 - tetralona obtenida en el punto 1)

1657
1556

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 1,44 - 1,57 (6H, m), 2,25 - 2,34 (6H, m), 2,72 (2H, t, J=8,0 Hz), 2,98 (2H, s), 3,59 (2H, s), 6,23 (1H, s), 6,45 - 6,47 (2H, m), 6,81 (1H, d, J=8,7 Hz)

Ejemplo de referencia 53

6 - (1 - piperidinilmetil) - 5,6,7,8 - tetrahidro - 2 - naftalenamina

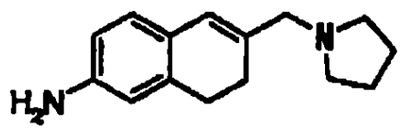


El compuesto que figura en el título se obtuvo como un polvo amorfo realizando las mismas operaciones que en el Ejemplo de referencia 48, utilizando 6 - (1 - piperidinilmetil) - 7,8 - dihidro - 2 - naftalenamina obtenida en el Ejemplo de referencia 52

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 1,25 - 2,82 (19H, m), 3,36 (2H, bs), 6,44 - 6,49 (2H, m), 6,88 (1H, d, J=8,1 Hz)

Ejemplo de referencia 54

6 - (1 - pirrolidinilmetil) - 7,8 - dihidro - 2 - naftalenamina

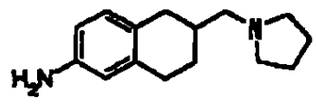


El compuesto que figura en el título se obtuvo como un polvo amorfo realizando las mismas operaciones que en el Ejemplo de referencia 52, utilizando 6 - acetamido - 2 - (N,N - dimetilaminometiliden) - 1 - tetralona obtenida en el Ejemplo 41 - 1)

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 1,76 - 1,80 (4H, m), 2,30 (2H, t, J=7, 8 Hz), 2,47 - 2,49 (4H, m), 2,74 (2H, t, J=7,8 Hz), 3,13 (2H, s), 3,59 (2H, brs), 6,26 (1H, s), 6,45 - 6,47 (2H, m), 6,82 (1H, d, J=8,6 Hz)

Ejemplo de referencia 55

6 - (1 - pirrolidinilmetil) - 5,6,7,8 - tetrahidro - 2 - naftalenamina



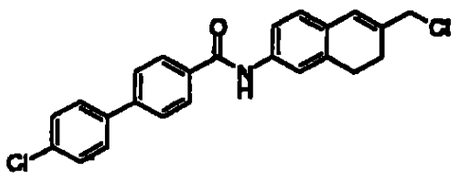
El compuesto que figura en el título se obtuvo como un polvo amorfo realizando las mismas operaciones que en el Ejemplo de referencia 48, utilizando la 6 - (1 - pirrolidinilmetil) - 7,8 - dihidro - 2 - naftalenamina obtenida en el Ejemplo de referencia 54

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 1,45 - 1,90 (1H, m), 1,55 - 2,80 (16H, m), 3,48 (2H, brs), 6,44 (1H, s), 6,47 (2H, d, J= 8,1 Hz), 6,88 (2H, d, J=8,1 Hz)

1559
1558

Ejemplo de referencia 56

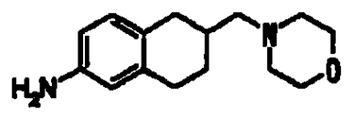
4' - cloro - N - [6 - (clorometil) - 7,8 - dihidro - 2 - naftalenil] [1,1' - bifenil] - 4 - carboxamida



Luego de agregar cloroformato de 1 - cloroetilo (0, 23 ml) a una solucion de tetrahidrofurano (30 ml) de 4' - cloro - N - [6 - (dimetilamino)metil] - 7,8 - dihidro - 2 - naftalenil] [1,1' - bifenil] - 4 - carboxamida (750 mg) a -78° C, la temperatura de la solucion se elevó a la temperatura ambiente durante 30 minutos El solvente se destilo a presion reducida Este residuo resultante se cristalizo utilizando tetrahidrofurano - n - hexano para obtener el compuesto que figura en el titulo (600 mg)
Punto de fusion 179 - 181° C (solvente de cristalización tetrahidrofurano - n - hexano)

Ejemplo de referencia 57

6 - (4 - morfolinilmetil) - 5,6,7,8 - tetrahidro - 2 - naftalenamina

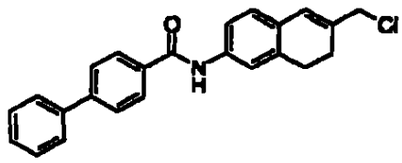


El compuesto que figura en el título se obtuvo como un polvo amorfo realizando por orden las mismas operaciones que en el Ejemplo de referencia 52 y en el Ejemplo de referencia 48, utilizando la 6 - acetamido - 2 - (N,N - dimetilaminometilíden) - 1 - 5 tetralona obtenida en el Ejemplo 41 - l)

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 1,22 - 1,41 (1H, m), 1,80 - 1,82 (2H, m), 2,22 - 2,34 (10H, m), 3,50 (2H, s), 3,69 - 3,72 (1H, m), 6,40 (1H, s), 6,44 (1H, d, J=8,1 Hz), 6,85 (1H, d, J=8,1 Hz)

Ejemplo de referencia 58

N - [6 - (clorometil) - 7,8 - dihidro - 2 - naftalenil][1,1' - bifenil] - 4 - carboxamida



El compuesto que figura en el título se obtuvo realizando las mismas operaciones que en el Ejemplo de referencia 56, utilizando la N -

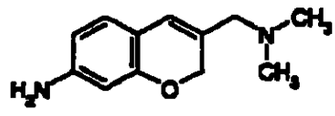
1561
1560

[6 - [(dimetilamino)metil] - 7,8 - dihidro - 2 - naftalenil] [1,1' - bifenil] - 4 - carboxamida obtenida en el Ejemplo 47

Punto de fusion 163 - 165° C (solvente de cristalizacion tetrahidrofurano - n - hexano)

Ejemplo de referencia 59

3 - [(N,N - dimetilamino)metil] - 2H - cromen - 7 - amina



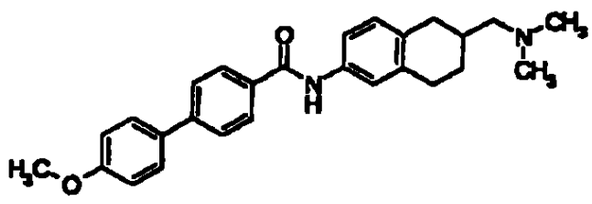
El compuesto que figura en el titulo se obtuvo realizando por orden las mismas operaciones que en los Ejemplos 41 - 1) y 41 - 2), utilizando la 7 - acetilamino - 3,4 - dihidrocromen - 4 - ona

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 2,20 (6H, s), 2,94 (2H, s), 3,66 (2H, brs), 4,71 (2H, s), 6,16 - 6,21 (2H, m), 6,76 (1H, d, J=7,8 Hz)

Ejemplo 1

N - [2 - (N,N - dimetilamino)metil - 6 - tetralinil] - (4' - metoxibifenil - 4 - il)carboxamida

1562
1561



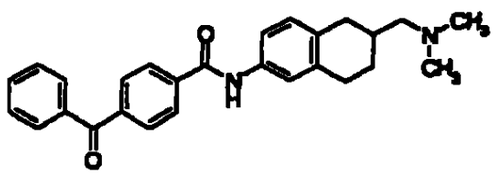
Una solucion de DMF (0,25 ml) de HOBt 2 M, una solucion de DMF (0,30 ml) de WSCD 2 M, trietilamina (0,14 ml) y DKAF (0,132 g) se agregaron a una solución de DMF (3 ml) de 6 - amino - 2 - (N,N - dimetilamino)metiltetralina (0,139 g) y acido 4 - (4 - metoxifenil) benzoico (0,118 g) Luego de agitar la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 12 horas, se agregó una solución de carbonato de potasio al 10 %, y la extraccion se llevo a cabo utilizando acetato de etilo La capa organica se lavó con agua y una solucion saturada acuosa de cloruro de sodio, se secó, y luego se concentro El cristal crudo resultante se lavó con eter dietilico, que se recristalizó utilizando acetato de etilo - hexano para obtener el compuesto que figura en el titulo (0,124 g)
Punto de fusión 170 - 175° C

Los compuestos descriptos en los siguientes Ejemplos 2 y 3 se prepararon de la misma manera que en el Ejemplo 1,

Ejemplo 2

4 - benzoil - N - [2 - (N,N - dimetilamino)metil - 6 - tetralinil] benzamida

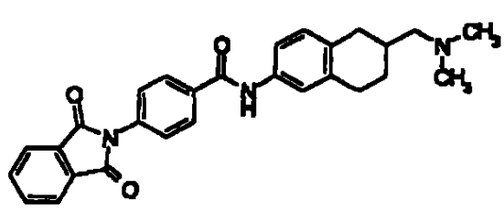
1563
1562



Punto de fusión 193 - 196° C (solvente de recristalizacion acetato de etilo - hexano)

Ejemplo 3

N - [2 - (N,N - dimetilamino)metil - 6 - tetralinil] - 4 - (1,3 - dioxo - 1,3 - dihidro - 2H - isoindol - 2 - il) benzamida

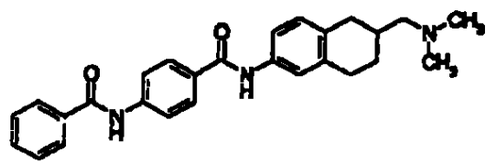


Punto de fusion 235 240° C (se lavo con eter dietilico)

Ejemplo 4

4 - (benzoilamino) - N - [2 - (N,N - dimetilamino)metil - 6 - tetralinil]benzamida

~~1564~~
1563



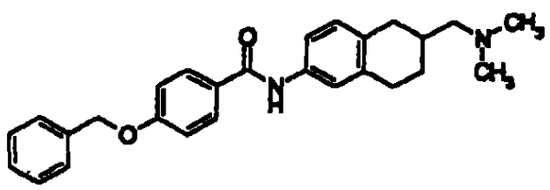
Clorhidrato de 6 - amino - 2 - (N,N - dimetilamino)metiltetralina (139 mg), acido 4 - benzoilaminobenzoico (121 mg), WSCD (0,13 ml), HOBt (92 mg), trietilamina (0,14 ml) y DMAP (61 mg) se agregaron a la DMF (4 ml) Luego de agitar la mezcla de reaccion a temperatura ambiente durante 20 horas utilizando un agitador, la mezcla de reaccion se vertio en agua, y la extraccion se llevó a cabo utilizando acetato de etilo - THF (1 l) La capa organica se lavo con agua, una solución saturada de bicarbonato de sodio y una solucion acuosa saturada de cloruro de sodio, se seco, y luego se concentro El cristal crudo resultante se lavo con hexano para obtener el compuesto que figura en el titulo (181 mg)
Punto de fusion 241 - 242° C
Solvente de lavado hexano

Los compuestos descriptos en los siguientes Ejemplos 5 a 14 se prepararon de la misma manera que en el Ejemplo 4,

Ejemplo 5

4 - (benciloxi) - N - [2 - (N,N - dimetilamino)metil - 6 - tetralinil]benzamida

1565
1564

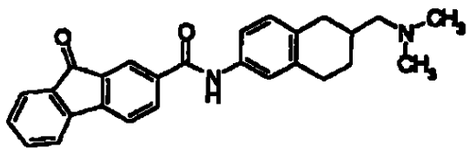


Punto de fusion 135 - 136° C

Solvente de lavado hexano

Ejemplo 6

N - [2 - (N,N - dimetilamino)metil - 6 - tetralinil] - 9 - oxo - 9H - fluoren - 2 - carboxamida



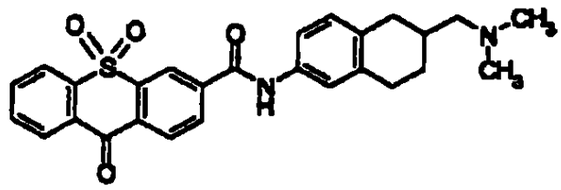
Punto de fusion 224 - 226° C

Solvente de lavado hexano

Ejemplo 7

N - [2 - (N,N - dimetilamino)metil - 6 - tetralinil] - 9,10,10 - trioxo - 9, 10 - dihidro - $10l^6$ - tioxanten - 3 - carboxamida

~~1566~~ 1565

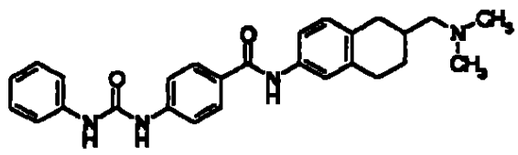


Punto de fusion 222 - 223° C (descomposicion)

Solvente de lavado hexano

Ejemplo 8

(4 - anilinocarbonil)amino - N - [2 - (N,N - dimetilamino)metil - 6 - tetralinil]benzamida



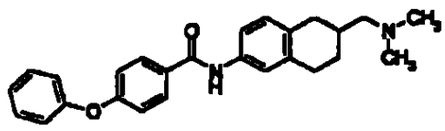
Punto de fusion 216 - 217° C (descomposicion)

Solvente de lavado hexano

Ejemplo 9

N - [2 - (N,N - dimetilamino)metil - 6 - tetralinil] - 4 - fenoxi - benzamida

1567
1566

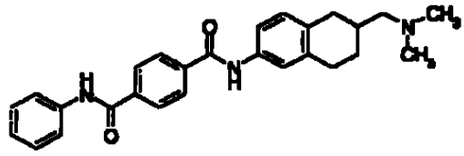


Punto de fusion 137 - 139° C

Solvente de lavado hexano

Ejemplo 10

N^1 - [2 - (N, N - dimetilamino)metil - 6 - tetralinil] - N^4 - fenil tereftalamida

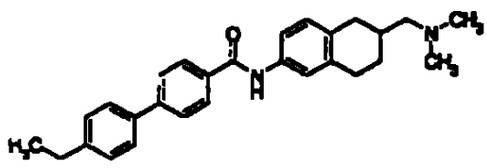


Punto de fusion 238 - 240° C (descomposición)

Solvente de lavado hexano

Ejemplo 11

(4' - etilbifenil - 4 - il) - N - [2 - (N,N - dimetilamino)metil - 6 - tetralinil]carboxamida

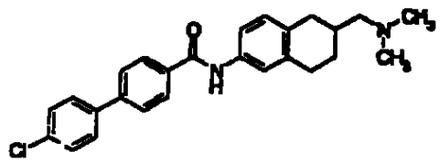


Punto de fusion 137 - 138° C

Solvente de lavado hexano

Ejemplo 12

(4' - clorobifenil - 4 - il) - N - [2 - (N,N - dimetilamino)metil - 6 - tetralinil]carboxamida



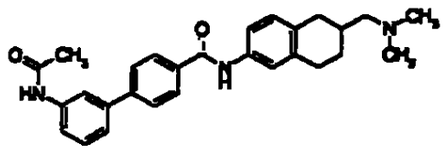
Punto de fusion 187 - 189° C

Solvente de lavado hexano

Ejemplo 13

(4' - acetilaminobifenil - 4 - il) - N - [2 - (N,N - dimetilamino) metil - 6 - tetralinil]carboxamida

~~1569~~
1568

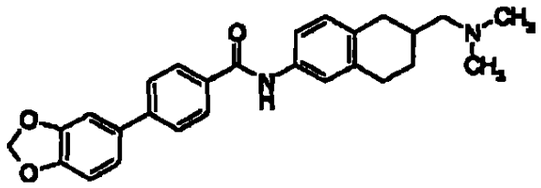


Punto de fusion 183 - 186° C

Solvente de lavado hexano

Ejemplo 14

4 - (1,3 - benzodioxol - 5 - il) - N - [2 - N,N - dimetilamino)metil - 6 - tetralinil]benzamida



Punto de fusion 174 - 176° C

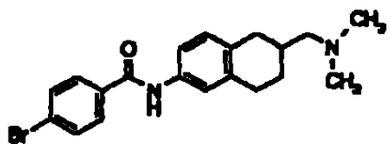
Solvente de lavado hexano

Ejemplo 15

4 - bromo - N - [6 - [(N,N - dimetilamino)metil] - 5,6,7,8 - tetrahidro - 2 - naftalenil]benzamida

1570
1569

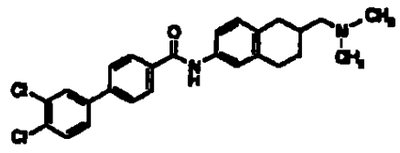
El compuesto que figura en el titulo se obtuvo como un polvo blanco por el mismo metodo que en el Ejemplo 1



Punto de fusion 141 - 143° C (solvente de lavado n - hexano)

Ejemplo 16

3',4' - dicloro - N - [6 - [(N,N - dimetilamino)metil] - 5,6,7,8 - tetrahidro - 2 - naftalenil] [1,1' - bifenil] - 4 - carboxamida



La 4 - bromo - N - [6 - [(N,N - dimetilamino)metil] - 5,6,7,8 - tetrahidro - 2 - naftalenil] benzamida (400 mg, 1,03 mmol) obtenida en el Ejemplo 15, acido 3,4 - diclorofenilborico (solucion al 50 % en peso de THF - H_2O, 0,473 ml, 1,24 mmol), y una solucion de carbonato de sodio 2 N (1,03 ml, 2,07 mmol) se disolvieron en 50 ml de dimetoxietano, luego se agregó tetrakistrifenilfosfina de paladio (35,8 mg, 0,031 mmol) bajo una atmosfera de nitrogeno, que se agito a 90° C durante 15 horas A la mezcla de reaccion se agrego acetato de etilo, la cual se lavo con una solucion saturada acuosa de cloruro de sodio, se seco utilizando sulfato de

magnesio anhidro, y el solvente se destilo a presion reducida El residuo se refino por cromatografía en columna de alumina (solvente de desarrollo n - hexano - acetato de etilo = 3 1), y se pulverizo con n - hexano para obtener el compuesto que figura en el titulo (204 mg) como un polvo blanco

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 1,41 (1H, m), 1,9,5 (2H, m), 2,26 (6H, s), 2,26 - 2,45 (3H, m), 2,83 - 2,99 (3H, m), 7,10 (1H, d, J=8,1 Hz), 7,26 - 7,77 (8H, m), 7,94 (2H, d, J=8,4 Hz)

Analisis elemental para $C_{26}H_{26}Cl_2N_2O$ 0,1 H_2O

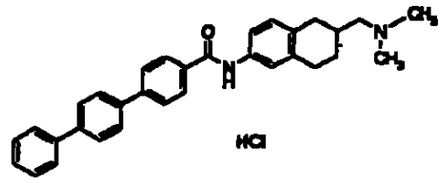
Calculado C, 68,60, H, 5,80, N, 6,15

Hallado C, 68,42, H, 5,60, N, 5, 92

Punto de fusion 143 - 145° C (solvente de cristalización acetato de etilo - hexano)

Ejemplo 17

Clorhidrato de N - [6 - [(N,N - dimetilamino)metil] - 5,6,7,8 - tetrahidro - 2 - naftalenil] - 4' - fenil[1,1' - bifenil] - 4 - carboxamida



La sustancia basica libre (35 mg) del compuesto que figura en el titulo se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 16, utilizando la 4

1571

- bromo - N - [6 - [(N,N - dimetilamino)metil] - 5,6,7,8 - tetrahidro - 2 - naftalenil]benzamida (400 mg, 1,03 mmol) obtenida en el Ejemplo 15, y acido 4 - bifenilborico (1,25 g, 1,25 mmol) La sustancia basica libre (30 mg) se disolvio en 10 ml de metanol, luego se agregaron 100 ml de acido clorhidrico 1 N, y la mezcla de reaccion se agito La mezcla de reaccion se concentro, y se pulverizó utilizando eter dietilico para obtener el compuesto que figura en el título (35,3 mg) como un polvo blanco

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, base libre) δ 1,32 (1H, m), 1,93 (2H, m), 2,15 (6H, s), 2,15 - 2,36 (3H, m), 2,74 - 2,94 (3H, m), 7,05 (1H, d, J=8,4 Hz), 7,40 - 7,55 (5H, m), 7,73 - 7,91 (8H, m), 8,07 (2H, d, J=8,4 Hz), 10,14 (1H, s)

Analisis elemental para $C_{32}H_{32}N_2O$ HCl - $2H_2O$

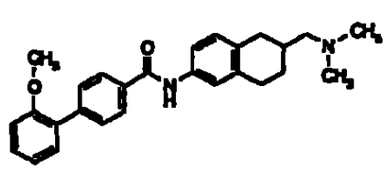
Calculado C, 72,10, H, 7,00, N, 5,25

Hallado C, 71,81, H, 6,57, N, 5,08

Punto de fusión 220° C (descomposicion) (solvente de cristalizacion metanol - eter dietilico)

Ejemplo 18

N - [6 - [(N,N - dimetilamino)metil] - 5,6,7,8 - tetrahidro - 2 - naftalenil] - 2' - metoxi[1,1' - bifenil] - 4 - carboxamida



1572

El compuesto que figura en el titulo (208 mg) se obtuvo com un polvo blanco por el mismo metodo que en el Ejemplo 16, utilizando la 4 - bromo - N - (6 - [(N,N - dimetilamino)metil] - 5,6,7,8 - tetrahidro - 2 - naftalenil]benzamida (250 mg, 0,645 mmol) obtenida en el Ejemplo 15, y acido 2 - metoxifenilbórico (118 mg, 0,775 mmol)

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 1,42 (1H, m), 1,96 (2H, m), 2,23 (6H, s), 2,23 - 2,47 (3H, m), 2,85 (3H, m), 3,83 (3H, s), 7,05 (3H, m), 7,34 (3H, m), 7,47 (1H, s), 7,64 (2H, d, J=8,4 Hz), 7,79 (1H, s), 7,90 (2H, d, J=8,4 Hz)

Análisis elemental para $C_{27}H_{10}N_2O_2$ 0,1 H_2O

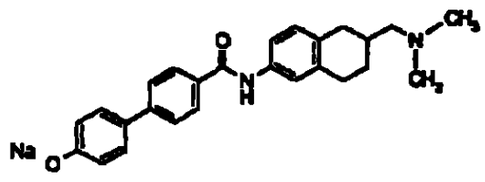
Calculado C, 77,89, H, 7,31, N, 6,73

Hallado C, 77,86, H, 7,18, N, 6,79

Punto de fusion 155 - 157° C (solvente de cristalizacion acetato de etilo - hexano)

Ejemplo 19

Sal sodica de N - [6 - [(N,N - dimetilamino)metil] - 5,6,7,8 - tetrahidro - 2 - naftalenil] - 4' - oxi[1,1' - bifenil] - 4 - carboxamida



El compuesto que figura en el titulo (117 mg) se obtuvo como un polvo blanco por el mismo metodo que en el Ejemplo 16, utilizando la 4 -

1574
1573

bromo - N - [6 - [(N,N - dimetilamino)metil] - 5,6,7,8 - tetrahidro - 2 - naftalenil]benzamida (250 mg, 0,645 mmol) y ácido 4 - hidroxifenilborico (107 mg, 0,775 mmol)

^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ 1,36 (1H, m), 1,89 (2H, m), 2,15 (6H, s), 2,15 - 2,35 (3H, m), 2,77 (3H, m), 6,88 (2H, d, J=8,4 Hz), 7,02 (1H, d, J=8,4 Hz), 7,48 (1H, d, J=8,4 Hz), 7,53 (1H, s), 7,59 (2H, d, J=8,4 Hz), 7,73 (2H, d, J=8,4 Hz), 8,00 (2H, d, J=8,4 Hz), 10,07 (1H, s)

Analisis elemental para $C_{26}H_{27}N_2O_2$,Na 0,2 H_2O

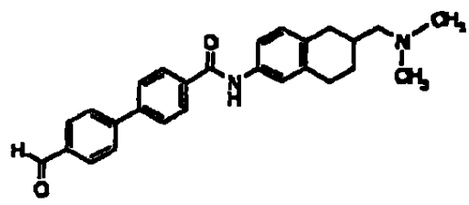
Calculado C, 73,29, H, 6,48, N, 6,59

Hallado C, 73,25, H, 6,18, N, 6,36

Punto de fusion 246 - 248° C (solvente de cristalizacion acetato de etilo - eter dietilico)

Ejemplo 20

N - [6 - [(N,N - dimetilamino)metil] - 5,6,7,8 - tetrahidro - 2 - naftalenil] - 4' - formil[1,1' - bifenil] - 4 - carboxamida



El compuesto que figura en el titulo (205 mg) se obtuvo como un polvo blanco por el mismo metodo que en el Ejemplo 16, utilizando la 4 - bromo - N - [6 - [(N,N - dimetilamino)metil] - 5,6,7,8 - tetrahidro - 2 -

1575
1574

naftalenil]benzamida (250 mg, 0,645 mol) y acido 4 - formilfenilborico (145 mg, 0,968 mmol)

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 1,41 (1H, m), 1,95 (2H, m), 2,26 (6H, s), 2,26 - 2,42 (3H, m), 2,85 - 2,94 (3H, m), 7,09 (2H, d, J=8,1 Hz), 7,32 (1H, d, J=8,4 Hz), 7,47 (1H, m), 7,63 - 7,94 (3H, m), 7,87 - 7,99 (4H, m), 8,13 (1H, s), 10,11 (1H, s)

Analisis elemental para $C_{27}HN_2O_2$ 0,2 H_2O

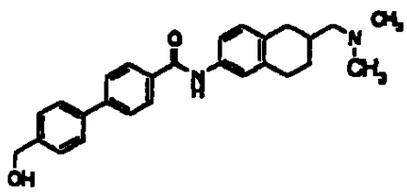
Calculado C, 77,93, H, 6,88, N, 6,73

Hallado C, 77,89, H, 6,75, N, 6,71

Punto de fusion 130 - 132° C (solvente de cristalizacion acetato de etilo - eter dietilico)

Ejemplo 21

N - [6 - [(N,N - dimetilamino)metil] - 5,6,7,8 - tetrahidro - 2 - naftalenil] - 4' - (hidroximetil) [1,1' - bifenil] - 4 - carboxamida



N - [6 - [(N,N - dimetilamino)metil] - 5,6,7,8 - 5 tetrahidro - 2 - naftalenil] - 4' - formil[1,1' - bifenil] - 4 - carboxamida (100 mg, 0,242 mmol) se disolvio en una solucion de tetrahidrofurano - metanol (1 1) (2,4 ml), luego se agrego borhidruro de sodio (18,3 mg, 0,485 mmol) que se

1576
1575

agito durante 2 horas A la mezcla de reacción se agrego acetato de etilo, que se lavo con una solucion saturada acuosa de cloruro de sodio, se seco utilizando sulfato de magnesio anhidro, y el solvente se destiló a presion reducida El residuo se pulverizo utilizando eter - n - hexano para obtener el compuesto que figura en el titulo (86 mg) como un polvo blanco

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 1,39 (1H, m), 1,94 (2H, m), 2,25 (6H, s), 2,25 - 2,44 (3H, m), 2,82 - 2,95 (3H, m), 4,78 (2H, s), 7,07 (1H, d, J=8,4 Hz), 7,31 (1H, d, J=8,4 Hz), 7,38 - 7,56 (4H, m), 7,64 - 7,70 (3H, m), 7,85 (1H, s), 7,93 (2H, d, J=8,4 Hz)

Analisis elemental para $C_{27}H_{30}N_2O_2$ 0,2 H_2O

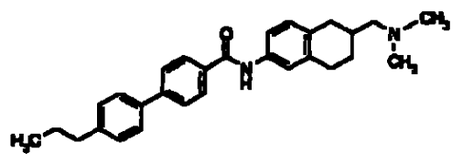
Calculado C, 77,56, H, 7,33, N, 6,70

Hallado C, 77,53, H, 7,27, N 6,55

Punto de fusion 138 - 139° C (solvente de cristalizacion acetato de etilo - eter dietilico)

Ejemplo 22

N - [6 - [(N,N - dimetilamino)metil] - 5,6,7,8 - tetrahidro - 2 - naftalenil] - 4' - propil [1,1' - bifenil] - 4 - carboxamida



1577
1576

El compuesto que figura en el título (158 mg) se obtuvo como un polvo blanco por el mismo método que en el Ejemplo 1, utilizando la N - [(6 - amino - 1,2,3,4 - tetrahidro - 2 - naftalenil)metil] - N,N - dimetilamina (102 mg, 0,499 mmol) y acido 4 - (4 - propil)benzoico (144 mg, 0,599 mmol)

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 0,98 (3H, t, J=7,5 Hz), 1,40 (1H, m), 1,69 (2H, m), 1,94 (2H, m), 2,25 (6H, s), 2,25 - 2,45 (3H, m), 2,64 (2H, t, J=7,5 Hz), 2,85 (3H, m), 7,08 (1H, d, J=7,8 Hz), 7,26 (3H, m), 7,46 (1H, s), 7,54 (2H, d, J=8,1 Hz), 7,67 (2H, d, J=8,1 Hz), 7,81 (1H, s), 7,91 (2H, d, J=8,4 Hz)

Análisis elemental para $C_{29}H_{34}N_2O$

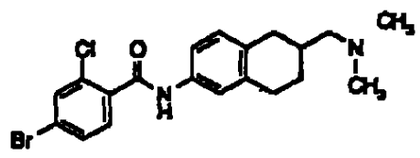
Calculado C, 81,65, H, 8,03, N, 6,57

Hallado C, 81,30, H, 7,94, N 6,40

Punto de fusión 186 - 188° C (solvente de cristalizacion acetato de etilo - eter dietilico)

Ejemplo 23

4 - bromo - 2 - cloro - N - [6 - [(N,N - dimetilamino)metil] - 5,6,7,8 - tetrahidro - 2 - naftalenil]benzamida



1578
1577

El compuesto que figura en el titulo (483 mg) se obtuvo como un polvo blanco por el mismo metodo que en el Ejemplo 1, utilizando la N - [(6 - amino - 1,2,3,4 - tetrahidro - 2 - naftalenil)metil] - N,N - dimetilamina (300 mg, 1,47 mmol) y acido 4 - bromo - 2 - clorobenzoico (415 mg, 1,76 mmol)

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 1,40 (1H, m), 1,94 (2H, m), 2,25 (6H, s), 2,25 - 2,44 (3H, m), 2,94 (3H, m), 7,08 (1H, d, J=8,4 Hz), 7,28 (1H, m), 7,41 (1H, s), 7,50 (1H, m), 7,61 (2H, m), 7,81 (1H, s)

Analisis elemental para $C_{20}H_{22}BrClN_2O$

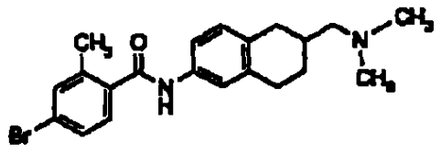
Calculado C, 56,96, H, 5,26, N, 6,64

Hallado C, 57,09, H, 5,37, N, 6,55

Punto de fusion 130 - 132° C (solvente de cristalizacion acetato de etilo - eter dietilico)

Ejemplo 24

4 - bromo - N - [6 - [(N,N - dimetilamino)metil] - 5,6,7,8 - tetrahidro - 2 - naftalenil] - 2 - metilbenzamida



El compuesto que figura en el titulo (418 mg) se obtuvo como un polvo blanco por el mismo metodo que en el Ejemplo 1, utilizando la N -

1579
1578

[(6 - amino - 1,2,3,4 - tetrahidro - 2 - naftalenil)metil] - N,N - dimetilamina (293 mg, 1,43 mmol) y acido 4 - bromo - 2 - metilbenzoico (370 mg, 1,72 mmol)

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 1,40 (1H, m), 2,04 (2H, m), 2,25 (6H, s), 2,25 - 2,40 (3H, m), 2,46 (3H, s), 2,88 (3H, m), 7,07 (1H, d, J=7,8 Hz), 7,21 - 7,41 (6H, m)

Analisis elemental para $C_{21}H_{25}BrN_2O$

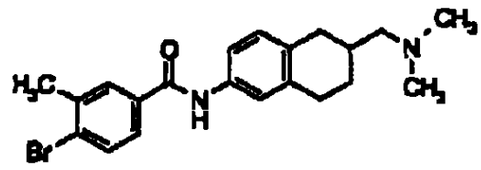
Calculado C, 62,85, H, 6,28, N, 6,98

Hallado C, 63, 10, H, 6,11, N, 6,97

Punto de fusion 140 - 142° C (solvente de cristalización acetato de etilo - hexano)

Ejemplo 25

4 - bromo - N - [6[(N,N - dimetilamino)metil] - 5,6,7,8 - tetrahidro - 2 - naftalenil] - 3 - metilbenzamida



El compuesto que figura en el titulo (434 mg) se obtuvo como un polvo blanco por el mismo metodo que en el Ejemplo 1, utilizando la N - [(6 - 25 amino - 1,2,3,4 - tetrahidro - 2 - naftalenil)metil] - N,N -

1580
1579

dimetilamina (300 mg, 1,47 mmol) y acido 4 - bromo - 3 - metil benzoico (379 mg, 1,76 mmol)

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 1,40 (1H, m), 1,93 (2H, m), 2,25 (6H, s), 2,25 - 2,40 (3H, m), 2,46 (3H, s), 2,87 (3H, m), 7,07 (1H, d, J=7, 8 Hz), 7,29 (1H, m), 7,40 (1H, s), 7,49 (1H, m), 7,61 (1H, d, J=8,1 Hz), 7,72 (2H, tipo s)

Análisis elemental para $C_{21}H_{25}BrN_2O$

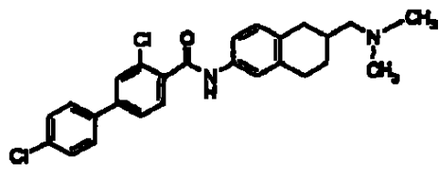
Calculado C, 62,85, H, 6,28, N, 6,98

Hallado C, 62,84, H, 6,05 N, 6,93

Punto de fusion 154 - 155° C (solvente de cristalizacion acetato de etilo - hexano)

Ejemplo 26

3,4' - dicloro - N - [6 - [(N,N - dimetilamino)metil] - 5,6,7,8 - tetrahidro - 2 - naftalenil] [1,1' - bifenil] - 4 - carboxamida



El compuesto que figura en el titulo (122 mg) se obtuvo como un polvo blanco por el mismo metodo que en el Ejemplo 16, utilizando la 4 - bromo - 2 - cloro - N - [6 - [(N,N - dimetilamino)metil] - 5,6,7,8 - tetrahidro - 2 - naftalenil)benzamida (250 mg, 0,607 mmol) obtenida en el Ejemplo 23, y acido 4 - clorofenilborico (114 mg, 0,729 mmol)

1581
1580

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 1,41 (1H, m), 1,95 (2H, m), 2,26 (6H, s), 2,26 - 2,42 (3H, m), 2,85 (3H, m), 7,10 (1H, d, J=8,4 Hz), 7,31 (1H, m), 7,43 - 7,63 (8H, m), 7,87 (1H, d, J=8,1 Hz)

Analisis elemental para $C_{26}H_{26}Cl_2N_2O$

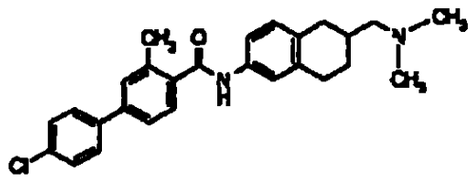
Calculado C, 68,87, H, 5,78, N, 6,18

Hallado C, 68,61, H, 5,49, N, 6,10

Punto de fusion 177 - 179° C (solvente de cristalizacion acetato de etilo - eter dietilico)

Ejemplo 27

4' - cloro - N - [6 - [(N,N - dimetilamino)metil] - 5,6,7,8 - tetrahidro - 2 - naftalenil] - 3 - metil[1,1' - bifenil] - 4 - carboxamida



El compuesto que figura en el titulo (129 mg) se obtuvo como un polvo blanco por el mismo metodo que en el Ejemplo 16, utilizando la 4 - bromo - N - [6 - [(N,N - dimetilamino)metil] - 5,6,7,8 - tetrahidro - 2 - naftalenil) - 2 - metilbenzamida (250 mg, 0,623 mmol) obtenida en el Ejemplo 2 4, y acido 4 - clorofenilborico (117 mg, 0,747 mmol)

1582
1581

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 1,42 (1H, m), 1,96 (2H, m), 2,37 (6H, s), 2,37 - 2,47 (3H, m), 2,56 (3H, s), 2,90 (3H, m), 7,08 (1H, d, J=8,1 Hz), 7,26 (1H, m), 7,41 (6H, m), 7,53 (3H, m)

Analisis elemental para $C_{27}H_{29}ClN_2O$ H_2O

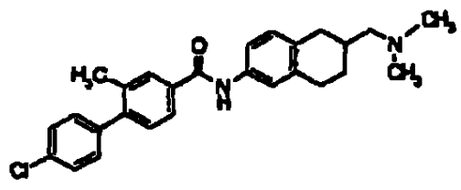
Calculado C, 71,90, H, 6,93, N, 6,21

Hallado C, 71,92, H, 6,52, N, 5,92

Punto de fusion 163 - 165° C (solvente de cristalizacion acetato de etilo - eter dietilico)

Ejemplo 28

4' - cloro - N - [6 - [(N,N - dimetilamino)metil] - 5,6,7,8 - tetrahidro - 2 - naftalenil] - 2 - metil [1,1' - bifenil] - 4 - carboxamida



El compuesto que figura en el titulo (168 mg) se obtuvo como un polvo blanco por el mismo metodo que en el Ejemplo 16, utilizando la 4 - bromo - N - [6 - [(N,N - dimetilamino)metil] - 5,6,7,8 - tetrahidro - 2 - naftalenil) - 3 - metilbenzamida (250 mg, 0, 62 3 mmol) obtenida en el Ejemplo 25, y acido 4 - clorofenilborico (117 mg, 0,747 mmol)

1582
1582

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 1,41 (1H, m), 1,95 (2H, m), 2,26 (6H, s), 2,24 - 2,42 (3H, m), 2,33, (3H, s), 2,85 (3H, m), 7,09 (1H, d, J=8,4 Hz), 7,26 (4H, m), 7,43 (3H, m), 7,73 (3H, m)

Analisis elemental para $C_{27}H_{29}ClN_2O$ 0,2 H_2O

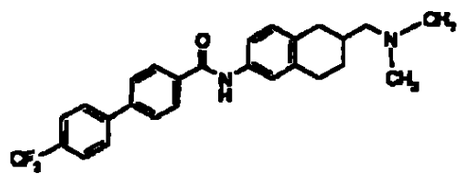
Calculado C, 74,28, H, 6,79, N, 6,42

Hallado C, 74,27, H, 6,73, N 6,27

Punto de fusion 193 - 195° C (solvente de cristalizacion acetato de etilo - eter dietilico)

Ejemplo 29

N - [6 - [(N,N - dimetilamino)metil] - 5,6,7,8 - tetrahidro - 2 - naftalenil] - 4' - (trifluorometil)[1,1 - bifenil] - 4 - carboxamida



El compuesto que figura en el titulo (194 mg) se obtuvo como un polvo blanco por el mismo metodo que en el Ejemplo 16, utilizando la 4 - bromo - N - [6 - [(N,N - dimetilamino)metil] - 5,6,7,8 - tetrahidro - 2 - naftalenil)benzamida (250 mg, 0,645 mmol) obtenida en el Ejemplo 15, y acido 4 - trifluorometilfenilborico (147 mg, 0,775 mmol)

1584
1583

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 1,41 (1H, m), 1,95 (2H, m), 2,25 (6H, s), 2,25 - 2,45 (3H, m), 2,89 (3H, m), 7,09 (1H, d, J=8,1 Hz), 7,31 (1H, d, J=8,1 Hz), 7,46 (1H, s), 7,70 (6H, m), 7,80 (1H, m), 7,9 6 (2H, d, J=8,4 Hz)

Analisis elemental para $C_{27}H_{27}F_3N_2O$

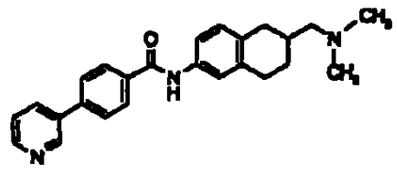
Calculado C, 71,66, H, 6,01, N, 6,19

Hallado C, 71,44, H, 6,05, N 6,09

Punto de fusion 205 - 206° C (solvente de cristalizacion acetato de etilo - eter diisopropilico)

Ejemplo 30

N - [6 - [(N,N - dimetilamino)metil] - 5,6,7,8 - tetrahidro - 2 - naftalenil] - 4 - (3 - piridinil)benzamida



El compuesto que figura en el titulo (194 mg) se obtuvo como un polvo blanco por el mismo metodo que en el Ejemplo 16, utilizando la 4 - bromo - N - [6 - [(N,N - dimetilamino)metil] - 5,6,7,8 - tetrahidro - 2 - naftalenil)benzamida (250 mg, 0,645 mmol) obtenida en el Ejemplo 15, y 2 - (3 - piridil) - 1,3,2 - dioxaborinano (126 mg 0,775 mmol)

1585
1584

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 1,41 (1H, m), 1,95 (2H, m), 2,26 (6H, s), 2,26 - 2,42 (3H, m), 2,85 (3H, m), 7,09 (1H, d, J=7,8 Hz), 7,30 - 7,47 (3H, m), 7,69 (2H, d, J=8,4 Hz), 7,86 - 7,99 (4H, m), 8,64 (1H, m), 8,87 (1H, m)

Analisis elemental para $C_{25}H_{27}N_3O$ 0,1 H_2O

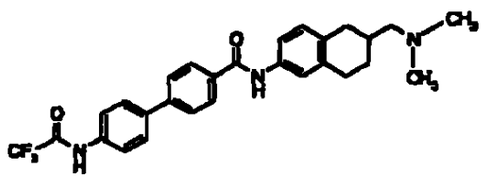
Calculado C, 77,53, H, 7,08, N, 10,85

Hallado C, 77,42, H, 7,05, N, 10,58

Punto de fusion 177 - 178° C (solvente de cristalización acetato de etilo - eter diisopropilico)

Ejemplo 31

N - [6 - [(N,N - dimetilamino)metil] - 5,6,7,8 - tetrahidro - 2 - naftalenil] - 4' - [(trifluoroacetil)amino][1,1' - bifenil] - 4 - carboxamida



El compuesto que figura en el titulo (1,02 g) se obtuvo como un polvo blanco por el mismo metodo que en el Ejemplo 16, utilizando la 4 - bromo - N - [6 - [(N,N - dimetilamino)metil] - 5,6,7,8 - tetrahidro - 2 - naftalenil]benzamida (1,00 g, 2,58 mmol) obtenida en el Ejemplo 15, y acido 4 - trifluoroacetamidofenilborico (722 mg, 3,10 mmol)

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 1,41 (1H, m), 2,05 (2H, m), 2,26 (6H, s), 2,26 - 2,42 (3H, m), 2,89 (3H, m), 7,09 (1H, d, J=8,4 Hz), 7,29 (2H, m), 7,46 (1H, s), 7,69 (7H, m), 7,94 (2H, d, J=8,1 Hz)

1586
1585

Analisis elemental para $C_{28}H_{28}F_3N_3O_2$

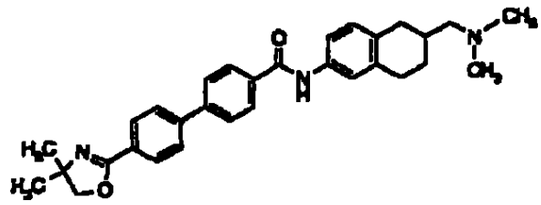
Calculado C, 67,87, H, 5,70 N, 8,48

Hallado C, 67,70, H, 5,53, N, 5,42

Punto de fusion 235 - 237° C (solvente de cristalizacion acetato de etilo - eter diisopropilico)

Ejemplo 32

N - [6 - [(N,N - dimetilamino)metil] - 5,6,7,8 - tetrahidro - 2 - naftalenil] - 4' - (4,4 - dimetil - 4,5 - dihidro - 1,3 - oxazol - 2 - il)[1,1' - bifenil] - 4 - carboxamida



El compuesto que figura en el titulo (238 mg) se obtuvo como un polvo blanco por el mismo metodo que en el Ejemplo 16, utilizando la 4 - bromo - N - [6 - [(N,N - dimetilamino)metil] - 5,6,7,8 - tetrahidro - 2 - naftalenil]benzamida (250 mg, 0,645 mmol) obtenida en el Ejemplo 15, y acido 4 - (4,4 - dimetil - 4,5 - dihidro - 1,3 - oxazol - 2 - il)fenilboronico (170 mg, 0,775 mmol)

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 1,41 (7H, m), 1,94 (2H, m), 2,25 (6H, s), 2,25 - 2,41 (3H, m), 2,84 (3H, m), 4,14 (2H, s), 7,08 (1H, d, J=7,8 Hz), 7,30 (1H, m), 7,46 (1H, s), 7,68 (5H, m), 7,94 (2H, d, J=8,4 Hz), 8,03 (2H, d, J=8,4 Hz)

1587
1586

Analisis elemental para $C_{31}H_{35}N_3O_2$ 0,2 H_2O

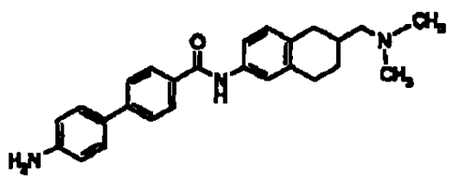
Calculado C, 76,74, H, 7,35, N, 8,66

Hallado C, 76,70, H, 7,19, N, 8,49

Punto de fusion 185 - 187° C (solvente de cristalizacion acetato de etilo - eter diisopropilico)

Ejemplo 33

4' - amino - N - [6 - [(N,N - dimetilamino)metil] - 5,6,7,8 - tetrahidro - 2 - naftalenil][1,1' - bifenil] - 4 - carboxamida



La N - [6 - [(N,N - dimetilamino)metil] - 5,6,7,8 - tetrahidro - 2 - naftalenil] - 4' - [(trifluoroacetil)amino][1,1' - bifenil] - 4 - carboxamida (850 Mg, 1,72 mmol) obtenida en el Ejemplo 31 se suspendio en una solucion mixta de metanol (8 ml) y tetrahidrofurano (4 ml), luego se agrego hidroxido de sodio 1 N (3,4 ml) que se agito a 50° C durante 16 horas El solvente se destilo a presion reducida y el residuo se pulverizó utilizando agua para obtener el compuesto que figura en el titulo (685 mg) como un polvo blanco

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 1,31 (1H, m), 1,89 (2H, m), 2,15 (6H, s), 2,15 - 2,34 (3H, m), 2,83 (3H, m), 5,36 (2H, s), 6,67 (2H, d, J=8,4 Hz), 7,03 (1H, d,

~~B08~~ 1587

J=8,1 Hz), 7,48 (4H, m), 7,68 (2H, d, J=8,1 Hz), 7,96 (2H, d, J=8,4 Hz) 10,02 (1H, s)

Analisis elemental para $C_{26}H_{29}N_3O$ 1,1 H_2O

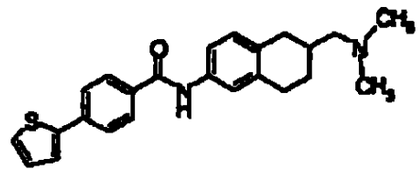
Calculado C, 74,47, H, 7,50, N, 10,02

Hallado C, 74,39 H, 7,41, N, 9,82

Punto de fusion 148 - 150° C (solvente de cristalizacion metanol - agua)

Ejemplo 34

N - [6 - E (N,N - dimetilamino)metil) - 5,6,7,8 - tetrahidro - 2 - naftalenil] - 4 - (2 - tienil) benzamida



El compuesto que figura en el titulo (70 mg) se obtuvo como un polvo blanco por el mismo metodo que en el Ejemplo 16, utilizando la 4 - bromo - N - [6 - [(N,N - dimetilamino)metil] - 5,6,7,8 - tetrahidro - 2 - naftalenil]benzamida (250 mg, 0,645 mmol) obtenida en el Ejemplo 15, y acido 2 - tienilborico (99,1 mg, 0,775 mmol)

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 1,41 (1H, m), 1,94 (2H, m), 2,25 (6H, s), 2,25 - 2,45 (3H, m), 2,89 (3H, m), 7,11 (2H, m), 7,29 - 7,45 (4H, m), 7,71 (3H, m), 7,87 (2H, d, J=8,4 Hz)

Analisis elemental para $C_{24}H_{26}N_2OS$

1589
1588

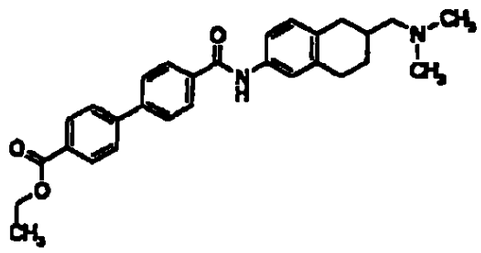
Calculado C, 73,81, H, 6,71, N, 7,17

Hallado C, 73,49, H, 6,59, N, 7,14

Punto de fusion 165 - 166° C (solvente de cristalizacion acetato de etilo - eter diisopropilico)

Ejemplo 35

Etil 4' - [[[6 - [(N,N - dimetilamino)metil] - 5,6,7,8 - tetrahidro - 2 - naftalenil]amino]carbonil] [1,1' - bifenil] - 4 - carboxilato



El compuesto que figura en el titulo (202 mg) se obtuvo como un polvo blanco por el mismo metodo que en el Ejemplo 16, utilizando la 4 - bromo - N - [6 - [(N,N - dimetilamino)metil] - 5,6,7,8 - tetrahidro - 2 - naftalenil]benzamida (250 mg, 0,645 mmol) obtenida en el Ejemplo 15, y acido 4 - etoxicarbonilfenilborico (150 mg, 0,775 mmol)

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 1,42 (4H, m), 1,95 (2H, m), 2,26 (6H, s), 2,26 - 2,42 (3H, m), 2,89 (3H, m), 4,41 (2H, q, J=7,2 Hz), 7,09 (1H, d, J=8,4 Hz), 7,31 (1H, d, J=8,4 Hz), 7,47 (1H, s), 7,70 (4H, m), 7,80 (1H, s), 7,96 (2H, d, J=8,4 Hz), 8,14 (2H, d, J=8,4 Hz)

Analisis elemental para $C_{29}H_{32}N_2O_3$

Calculado C, 76,29, H, 7,06, N, 6,14

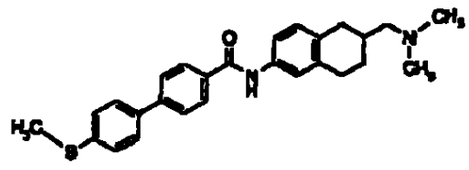
LS90
1589

Hallado C, 76,25, H, 7,07, N, 6,09

Punto de fusion 156 - 158° C (solvente de cristalizacion acetato de etilo - eter diisopropilico)

Ejemplo 36

N - [6 - [(N,N - dimetilamino)metil] - 5,6,7,8 - tetrahidro - 2 - naftalenil] - 4' - (metilsulfanil) [1,1' - bifenil] - 4 - carboxamida



El compuesto que figura en el titulo (360 mg) se obtuvo como un polvo blanco por el mismo metodo que en el Ejemplo 16, utilizando la 4 - bromo - N - [6 - [(N,N - dimetilamino)metil] - 5,6,7,8 - tetrahidro - 2 - naftalenil]benzamida (500 mg, 1,29 mmol) obtenida en el Ejemplo 15, y acido 4 - metiltiofenilborico (260 mg, 1,55 mmol)

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 1,41 (1H, m), 1,94 (2H, m), 2,26 (6H, s), 2,26 - 2,42 (3H, m), 2,53 (3H, s), 2,94 (3H, m), 7,09 (1H, d, J=8,1 Hz), 7,29 - 7,36 (3H, m), 7,46 (1H, s), 7,56 (2H, d, J=8,4 Hz), 7,67 (2H, d, J=8,1 Hz), 7,78 (1H, m), 7,92 (2H, d, J=9,0 Hz)

Analisis elemental para $C_{27}H_{30}N_2OS$ 0,2 H_2O

Calculado C, 74,69, H, 7,04, N, 6,45

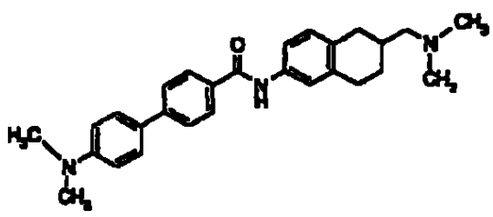
Hallado C, 74,63, H, 7,03, N, 6,11

1591
1590

Punto de fusion 178 - 180° C (solvente de cristalizacion acetato de etilo - eter diisopropilico)

Ejemplo 37

4' - (N,N - dimetilamino) - N - [6 - [(N,N - dimetilamino)metil] - 5,6,7,8 - tetrahidro - 2 - naftalenil] [1,1' - bifenil] - 4 - carboxamida



La 4' - amino - N - [6 - [(N,N - dimetil)metil] - 5,6,7,8 - tetrahidro - 2 - naftalenil][1,1' - bifenil] - 4 - carboxamida (150 mg, 0,375 mmol) obtenida en el Ejemplo 33, y paraformaldehido (45,1 mg, 1,50 mmol) se suspendieron en una solucion mixta de metanol (1 ml) y tetrahidrofurano (1 ml) Se agrego cianohidroborato de sodio (94,4 mg, 1,50 mmol) a la mezcla de reaccion que se agito a 40° C durante 18 horas A la mezcla de reaccion se agrego acetato de etilo que se lavo con una solucion saturada acuosa de cloruro de sodio, se secó utilizando sulfato de magnesio anhidro, y el solvente se destilo a presion reducida El residuo se refino utilizando cromatografia en columna de alumina (solvente de desarrollo acetato de etilo), y se pulverizo utilizando eter isopropílico para obtener el compuesto que figura en el titulo (13 mg) como un polvo blanco

1592
1591

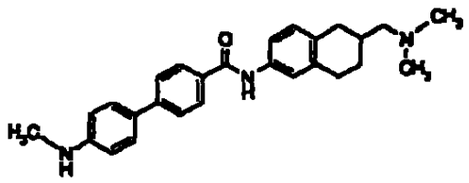
^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ 1,32 (1H, m), 1,90 (2H, m), 2,15 (6H, s), 2,15 - 2,35 (3H, m), 2,77 (3H, m), 2,97 (6H, s), 6,82 (2H, d, J=8,4 Hz), 7,03 (1H, d, J=8,4 Hz), 7,48 (1H, d, J=8,1 Hz), 7,53 (1H, s), 7,63 (2H, d, J=8,7 Hz), 7,74 (2H, d, J=7,8 Hz), 7,98 (2H, d, J=8,4 Hz), 10,04 (1H, s)

FABMS (pos) 428,2 $[M+H]^+$

Punto de fusion 212 - 213° C (solvente de cristalizacion acetato de etilo - eter diisopropilico)

Ejemplo 38

N - [6 - [(N,N - dimetilamino)metil] - 5,6,7,8 - tetrahidro - 2 - naftalenil] - 4' - (metilamino)[1,1' - bifenil] - 4 - carboxamida



El compuesto que figura en el titulo se obtuvo como un polvo blanco por el mismo metodo que en el Ejemplo 37, utilizando la 4' - amino - N - [6 - [(N,N - dimetil)metil] - 5,6,7,8 - tetrahidro - 2 - naftalenil] [1,1' - bifenil] - 4 - carboxamida (150 mg, 0,375 mmol) obtenida en el Ejemplo 33, paraformaldehido (15,0 mg, 0,50 mmol), y cianohidroborato de sodio (31,5 mg, 0,50 mmol)

^{1}H-NMR (DMSO-d_6,) δ 1,32 (1H, m), 1,89 (2H, m), 2,15 (6H, s), 2,15 - 2,31 (3H, m), 2,72 (7H, m), 5,94 (1H, m), 6,64 (2H, d, J=9,0 Hz), 7,03

1593
1592

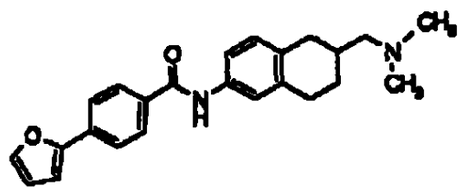
(1H, d, J=8,7 Hz), 7,49 (4H, m), 7,70 (1H, d, J=8,4 Hz), 7,97 (2H, d, J=8,4 Hz), 10,02 (1H, s)

FABMS (pos) 414,3 $[M+H]^+$

Punto de fusión 163 - 165° C (solvente de cristalizacion acetato de etilo - eter diisopropilico)

Ejemplo 39

N - [6 - [(N,N - dimetil)metil] - 5,6,7,8 - tetrahidro - 2 - naftalenil] - 4 - (2 - furil)benzamida



El compuesto que figura en el titulo (67 mg) se obtuvo como un polvo blanco por el mismo metodo que en el Ejemplo 16, utilizando la 4 - bromo - N - [6 - [(N,N - dimetil)metil] - 5,6,7,8 - tetrahidro - 2 - naftalenil]benzamida (250 mg, 0,645 mmol) obtenida en el Ejemplo 15, acido y 2 - furilbórico (86,7 mg, 0,775 mmol)

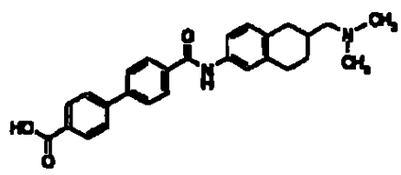
^{1}H-NMR (DMSO-d_6,) δ 1,40 (1H, m), 1,94 (2H, m), 2,25 (6H, s), 2,25 - 2,45 (3H, m), 2,88 (3H, m), 7,08 (1H, d, J=8,1 Hz), 7,26 (4H, m), 7,41 (1H, m), 7,60 - 7,74 (5H, m)

FABMS (pos) 375,2 $[M+H]^+$

LS94
1593

Ejemplo 40

Acido 4' - [[[6 - [(N,N - dimetilamino)metil] - 5,6,7,8 - tetrahidro - 2 - naftalenil]amino]carbonil] [1,1' - bifenil] - 4 - carboxilico



4' - [[[6 - [(N,N - dimetil)metil] - 5,6,7,8 - tetrahidro - 2 - naftalenil]amino]carbonil] [1,1' - bifenil] - 4 - carboxilato de etilo (100 mg, 0,219 mmol) obtenido en el Ejemplo 35 se disolvio en una solucion mixta de etanol (3 ml) y agua (0,5 ml) A la mezcla de reaccion se agrego una solucion acuosa de hidroxido de sodio 1 N (0,329 ml) a temperatura ambiente, la cual se agito a 90° C durante 5 horas Luego de destilar el solvente a presión reducida, se agrego agua al residuo, luego se agrego acido clorhidrico 1 N (0,329 ml) y la mezcla de reaccion se agito El producto crudo precipitado se recogio por filtracion, y se lavo con agua para obtener el compuesto que figura en el titulo (89 mg) como un polvo blanco

^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ 1,34 (1H, m), 1,91 (2H, m), 2,24 (6H, s), 2,24 - 2,30 (3H, m), 2,81 (3H, m), 7,05 (1H, d, J=8,4 Hz), 7,49 (1H, d, J=8,4 Hz), 7,55 (1H, s), 7,89 (4H, m), 8,07 (4H, m), 10,18 (1H, s)

Analisis elemental para $C_{27}H_{28}N_2O$ 1,2 H_2O

Calculado C, 69,81, H, 6,94, N, 6,03

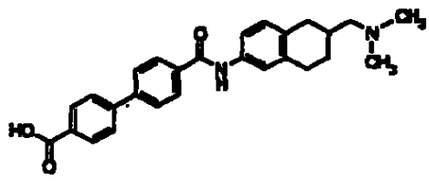
1595
1594

Hallado C, 69,57, H, 7,01, N, 5,93

Punto de fusión 143° C (descomposicion) (solvente de cristalizacion agua)

Ejemplo 41

4' - cloro - N - [6 - [(N,N - dimetil)metil] - 7,8 - dihidro - 2 - naftalenil][1,1' - bifenil] - 4 - carboxamida



1) La 6 - acetamido - 1 - tetralona (5,0 g, 0,0246 mol) sintetizada segun un metodo conocido en la literatura (Journal of Organic Chemistry 27, 70 (1962)) se disolvio en 50 ml de DMF dimetilacetal, que se agito a 110° C durante 2 horas El precipitado se recogió por filtración, y se lavó con acetato de etilo para obtener la 6 - acetamido - 2 - (N, N - dimetilaminometiliden) - 1 - tetralona (4,98 g) como un polvo amarillo

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 2,19 (3H, s), 2,79 - 2,83 (2H, m), 2,88 - 2,92 (2H, m), 3,11 (6H, s), 7,14 - 7,17 (1H, m), 7,68 (1H, s), 7,69 (1H, S), 7,95 (1H, d, J=8,1 Hz), 7,96 (1H, s)

Punto de fusion 207 - 210° C (solvente de cristalización acetato de etilo)

2) La 6 - acetamido - 2 - (N,N - dimetilaminometiliden) - 1 - tetralona (4,50 g, 0,0173 mol) obtenida se disolvió en metanol (50 ml), y

1596.
1595

se agrego borhidruro de sodio (6,56 g, 0,173 mol) a la solucion bajo enfriamiento con hielo, que se agito durante 2 horas La mezcla de reaccion se concentró Al residuo se agregaron acetato de etilo y una solución de carbonato de hidrogeno sódico, y se llevo a cabo la extraccion La capa de acetato de etilo se concentró, y al residu se agregaron 30 ml de tetrahidrofurano 30 ml de acido clorhidrico 2 N, que se mantuvo a reflujo con calentamiento durante 16 horas La mezcla de reacción se concentró, y se agregaron acetato de etilo y una solución de hidroxido de sodio 2 N, y se llevó a cabo la extraccion La capa de acetato de etilo se concentro, y el residuo se refino utilizando cromatografia en columna de alumina (solvente de desarrollo acetato de etilo n - hexano = 30 70) para obtener la 6 - [(N,N - dimetilamino)metil] - 7,8 - dihidro - 2 - naftalenamina (1,60 g) como una sustancia oleosa incolora

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 2,23 (6H, s), 2,28 (2H, t, J=6,4Hz), 2,74 (2H, t, J=8,4Hz), 2,95 (2H, s), 3,57 - 3,72 (2H, m), 6,25 (1H, s), 6,46 - 6,48 (2H, m), 6,83 (1H, d, J=8,7Hz)

3) El compuesto que figura en el título (1,12 g) se obtuvo como un polvo blanco por el mismo metodo que en el Ejemplo 1, utilizando la 6 - [(N,N - dimetilamino)metil] - 7,8 - dihidro - 2 - naftalenamina (1,00 g, 0,005 mol) obtenida y acido 4 - clorobifenilcarboxilico (2,31 g, 0,01 mol)

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 2,25 (6H, s), 2,34 (2H, t, J=7,8Hz), 2,86 (2H, t, J=7,8 Hz), 2,99 (2H, s), 6,34 (1H, s), 7,03 (1H, d, J=8,7Hz), 7,39 (1H, d, J=8,1 Hz), 7,45 (2H, d, J=8,7), 7,48 (1H, s), 7,56 (2H, d, J=8,4 Hz), 7,67 (2H, d, J=8,4 Hz), 7,78 (1H, s), 7,94 (2H, d, J=8,4 Hz)

Analisis elemental para $C_{26}H_{25}ClN_2O$

1597
1596

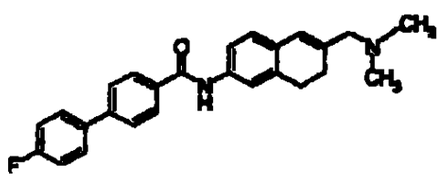
Calculado C, 74,90, H, 6,04, N, 6,72

Hallado C, 74,64, H, 6,14, N, 6,56

Punto de fusion 204 - 207° C (solvente de cristalización acetato de etilo - n - hexano)

Ejemplo 42

4' - fluoro - N - [6 - [(N,N - dimetilamino)metil] - 7,8 - dihidro - 2 - naftalenil][1,1' - bifenil] - 4 - carboxamida



El compuesto que figura en el titulo (990 mg) se obtuvo como un polvo blanco por el mismo metodo que en el Ejemplo 1, utilizando la 6 - [(N,N - dimetilamino)metil] - 7,8 - dihidro - 2 - naftalenamina (936 mg, 4,62 mmol) obtenida en el Ejemplo 41 - 2), y acido 4 - fluorobifenilcarboxilico (1,00 g, 4,62 mmol)

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 2,25 (6H, s), 2,34 (2H, t, J=8,1 Hz), 2,85 (2H, t, J=8,1 Hz), 2,99 (2H, s), 6,34 (1H, s), 7,02 (1H, d, J=8,1 Hz), 7,13 - 7,19 (2H, m), 7,38 - 7,41 (1H, m), 7,48 (1H, s), 7,56 - 7,61 (2H, m), 7,65 (2H, d, J=8,4 Hz), 7,80 (1H, s), 7,93 (2H, d, J=8,5 Hz)

Analisis elemental para $C_{26}H_{25}FN_2O$

Calculado C, 77,97, H, 6,29, N, 6,99

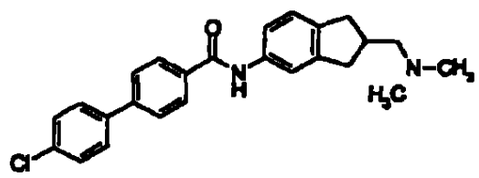
1598
1597

Hallado C, 77,90, H, 6,23, N, 6,58

Punto de fusion 190 - 193° C (solvente de cristalización acetato de etilo - n - hexano)

Ejemplo 43

4' - cloro - N - [2 - [(dimetilamino)metil] - 2,3 - dihidro - 1H - inden - 5 - il] [1,1' - bifenil] - 4 - carboxamida



Acido clorhidrico concentrado (1 ml) se agrego a la N - [2 - [(dimetilamino)metil] - 2,3 - dihidro - 1H - inden - 5 - il]acetamida (48,9 mg, 0,210 mmol) obtenida en el Ejemplo de referencia 48, y se agitó a 110° C durante 2 horas, y el solvente se destiló a presion reducida Acetato de etilo se agrego al residuo, que se lavo con una solucion de carbonato de potasio y una solución saturada acuosa de cloruro de sodio, se seco utilizando sulfato de sodio anhidro, y luego el solvente se destiló a presión reducida Utilizando la sustancia oleosa obtenida, se llevo a cabo la misma operacion que en Ejemplo 1 para obtener el compuesto que figura en el titulo (30 mg)

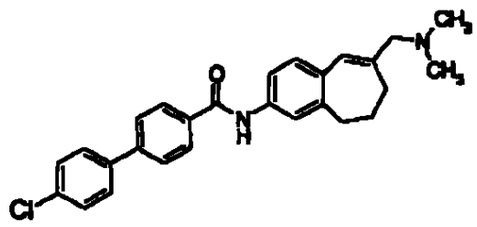
^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ 2,16 (6H, s), 2,22 (2H, d, J=6,7 Hz), 2,61 (4H, m), 2,97 (1H, m), 7,15 (1H, d, J=8,1 Hz), 7,47 (1H, d, J=8,1 Hz), 7,56 (2H, d, J=8,4 Hz), 8,05 (2H, d, J=8,4 Hz), 10,17 (1H, s)

FAB (pos) 405,1 $[M+H]^+$

Punto de fusion 192 - 194° C (solvente de cristalización acetato de etilo - eter diisopropilico)

Ejemplo 44

4' - cloro - N - [8 - [(dimetilamino)metil] - 6,7 - dihidro - 5H - benzo[a]ciclohepten - 3 - il] [1,1' - bifenil] - 4 - carboxamida



El compuesto que figura en el titulo se obtuvo llevando a cabo la misma operacion que en el Ejemplo 1, utilizando la 8 - [(dimetilamino)metil] - 6,7 - dihidro - 5H - benzo[a]ciclohepten - 3 - amina obtenida en el Ejemplo de referencia 50,

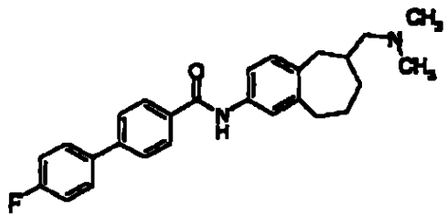
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 1,96 - 2,10 (2H, m), 2,25 (6H, s), 2,39 (2H, t, J=6,4 Hz) 2,79 - 2,85 (2H, m), 2,96 (2H, s), 6,40 (1H, s), 7, 15 (1H, d, J=8,6 Hz), 7,40 - 7,52 (4H, m), 7,56 (2H, d, J=8,4 Hz), 7,67 (2H, d, J=8,1 Hz), 7,81 (1H, s), 7,94 (2H, d, J=8,1 Hz)

1600
1599

Punto de fusión 183 - 185° C (solvente de cristalización acetato de etilo - eter dietílico)

Ejemplo 45

4' - fluoro - N - [6 - [(dimetilamino)metil] - 6,7,8,9 tetrahidro - 5H - benzo[a]ciclohepten - 2 - il] (1,1' - bifenil] - 4 - carboxamida



El compuesto que figura en el título se obtuvo llevando a cabo la misma operacion que en el Ejemplo 1, utilizando la 6 - [(dimetilamino) metil] - 6,7,8,9 - tetrahidro - 5H - benzo[a]ciclohepten - 2 - amina obtenida en el Ejemplo de referencia 51

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 1,40 - 1,68 (3H, m), 1,85 - 2,20 (10H, m), 2,55 - 2,92 (4H, m), 7,13 - 7,20 (3H m), 7,35 - 7,43 (2H, m), 7,56 - 7,67 (4H, m), 7,77 (1H, s), 7,93 (2H, d, J=8,4 Hz)

Analisis elemental para $C_{27}H_{29}FN_2O$

Calculado C, 77,85, H, 7,02, N, 6,73

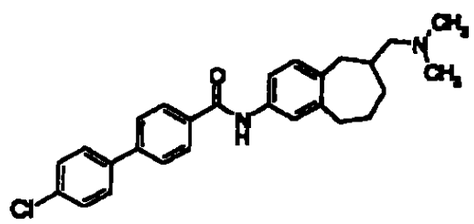
Hallado C, 78,18, H, 7,09, N, 6,74

Punto de fusion 167 - 169° C (solvente de cristalizacion eter dietilico)

1601
1600

Ejemplo 46

4' - cloro - N - [6 - [(dimetilamino)metil] - 6,7,8,9 - tetrahidro - 5H - benzo[a]ciclohepten - 2 - il][1,1' - bifenil] - 4 - carboxamida



El compuesto que figura en el titulo se obtuvo llevando a cabo la misma operación que en el Ejemplo experimental 1, utilizando la 6 - [(dimetilamino)metil] - 6,7,8,9 - tetrahidro - 5H - benzo[a]ciclohepten - 2 - amina obtenida en el Ejemplo de referencia 51

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 1,40 - 1,67 (3H, m), 1,85 - 2,20 (10H, m), 2,55 - 2,92 (4H, m), 7,15 (1H, d, J=8,1 Hz), 7,35 - 7,46 (4H, m), 7,56 (2H, d, J=8,4 Hz), 7,66 (2H, d, J=8,1 Hz), 7,77 (1H, s), 7,93 (2H, d, J=8,4 Hz)

Análisis elemental para $C_{27}H_{29}ClN_2O$

Calculado C, 74,90 H, 6,75, N, 6,47

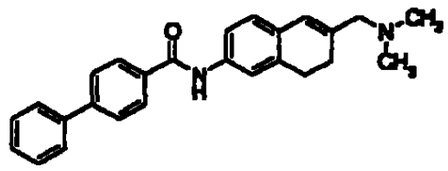
Hallado C, 74,77, H, 6,65, N, 6,43

Punto de fusion 173 - 175° C (solvente de cristalizacion eter dietilico)

Ejemplo 47

N - [6 - [(dimetilamino)metil] - 7,8 - dihidro - 2 - naftalenil][1,1' - bifenil] - 4 - carboxamida

1602
1601



El compuesto que figura en el título se obtuvo llevando a cabo la misma operacion que en el Ejemplo 1, utilizando la 6 - [(N,N - dimetilamino)metil] - 7,8 - dihidro - 2 - naftalenamina obtenida en el Ejemplo 41 - 2)

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 2,25 (6H, s), 2,33 (2H, t, J=5,4 Hz), 2,84 (2H, t, J=5,4 Hz), 2,98 (2H, s), 6,34 (1H, s), 7,01 (1H, d, J=7,8 Hz), 7,32 - 7,94 (12H, m)

Analisis elemental para $C_{26}H_{26}N_2O$

Calculado C, 81,64, H, 6,85, N, 7,32

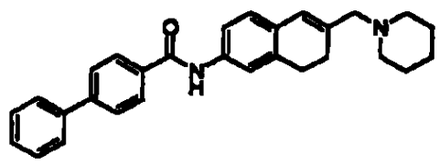
Hallado C, 81,65, H, 6,79, N, 6,91

Punto de fusion 173 - 175° C (solvente de cristalizacion tetrahidrofurano - n - hexano)

Ejemplo 48

N - [6 - (1 - piperidinilmetil) - 7,8 - dihidro - 2 - naftalenil][1,1' - bifenil] - 4 - carboxamida

~~1603~~
1602



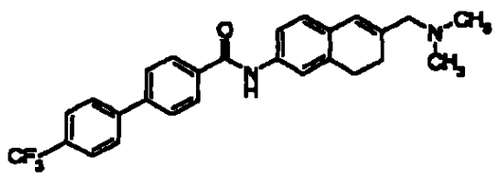
El compuesto que figura en el título se obtuvo llevando a cabo la misma operación que en el Ejemplo 1, utilizando la 6 - (1 - piperidinilmetil) - 7,8 - dihidro - 2 - naftalenamina obtenida en el Ejemplo de referencia 52

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 1,46 - 1,59 (6H, m), 2,31 - 2,36 (6H, m), 2,84 (2H, t, J=8,0 Hz), 3,02 (2H, s), 6,34 (1H, s), 7,02 (1H, d, J=8,1 Hz), 7,37 - 7,50 (4H, m), 7,63 (2H, d, J=6,9 Hz), 7,71 (2H, d, J=8,1 Hz), 7,79 (1H, s), 7,94 (2H, d, J=8,1 Hz)

Punto de fusión 156 - 158° C (solvente de cristalización tetrahidrofurano - n - hexano)

Ejemplo 49

N - [6 - [(dimetilamino)metil] - 7,8 - dihidro - 2 - naftalenil] - 4' - trifluorometil[1,1' - bifenil] - 4 - carboxamida



1604
1603

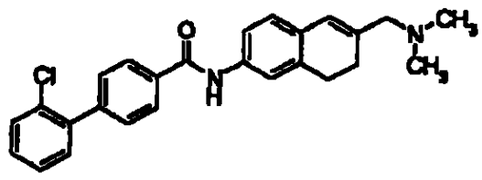
El compuesto que figura en el título se obtuvo llevando a cabo la misma operación que en el Ejemplo 1, utilizando la 6 - [(N,N - dimetilamino)metil] - 7,8 - dihidro - 2 - naftalenamina obtenida en el Ejemplo 41 - 2)

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 2,25 (6H, s), 2,34 (d, J=5,1 Hz), 2, 8 6 (2H, d, J=5,1 Hz), 2,99 (2H, s), 6,35 (1H, s), 7,04 (1H, d, J=8,4 Hz), 7,40 (1H, d, J=3,3 Hz), 7,49 (1H, s), 7,70 - 7,79 (6H, m), 7,87 (2H, d, J=8,4 Hz)

Punto de fusión 214 - 216° C (solvente de cristalización acetato de etilo - eter diisopropílico)

Ejemplo 50

2' - cloro - N - [6 - [(dimetilamino)metil] - 7,8 - dihidro - 2 - naftalenil] [1,1' - bifenil] - 4 - carboxamida



El compuesto que figura en el título se obtuvo llevando a cabo la misma operación que en el Ejemplo 1, utilizando la 6 - [(N,N - dimetilamino)metil] - 7,8 - dihidro - 2 - naftalenamina obtenida en el Ejemplo 41 - 2)

1605
1609

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 2,25 (6H, s), 2,34 (d, J=5,1 Hz), 2,85 (2H, d, J=5,1 Hz), 3,00 (2H, s), 6,34 (1H, s), 6,69 (1H, s), 7,02 (1H, d, J=8,4 Hz), 7,31 - 7,57 (8H, m), 7,85 (1H, s), 7,92 (2H, d, J=7,8 Hz)

Analisis elemental para $C_{26}H_{25}ClN_2O$

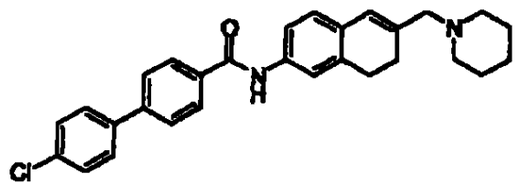
Calculado C, 74,90, H, 6,04, N, 6,72

Hallado C, 74,49, H, 5,65, N, 6,06

Punto de fusion 145 - 147° C (solvente de cristalizacion acetato de etilo - n - hexano)

Ejemplo 51

4' - cloro - N - [6 - (1 - piperidinilmetil) - 7,8 - dihidro - 2 - naftalenil][1,1' - bifenil] - 4 - carboxamida



Luego de una solucion de N,N - dimetilformaldehido (5 ml) de 4' - cloro - N - [6 - (clorometil) - 7,8 - dihidro - 2 - naftalenil][1,1' - bifenil] - 4 - carboxamida (225 mg) obtenida en el Ejemplo de referencia 56, se agito piperidina (0,16 ml) y diisopropiletilamina (0,282 ml) a temperatura ambiente durante 15 horas, que se calento a 120° C durante 2 horas El residuo obtenido por concentración de la mezcla de reaccion se disolvio en agua - acetato de etilo, luego se extrajo utilizando acetato de etilo El

1606
1605

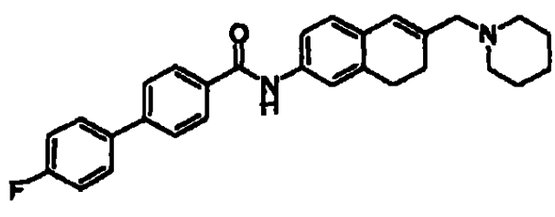
extracto se lavo con una solucion saturada acuosa de cloruro de sodio, se seco utilizando sulfato de magnesio anhidro y luego el solvente se destilo a presion reducida El residuo resultante se refino utilizando cromatografia en columna de alumina (solvente de desarrollo tetrahidrofurano n - hexano = 1 5), y se cristalizo utilizand g tetrahidrofurano - n - hexano para obtener el compuesto que figura en el titulo (110 mg)

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 1,26 - 1,61 (6H, m), 2,30 - 2,36 (6H, m), 2,83 (2H, t, J=8,4 Hz), 3,02 (2H, s), 6,33 (1H, s), 7,01 (1H, d, J=8,1 Hz), 7,36 - 7,49 (4H, m), 7,55 (2H, d, J=8,4 Hz), 7,66 (2H, d, J=8,4 Hz), 7,81 (1H, s), 7,93 (2H, d, J 8,1 Hz)

Punto de fusion 209 - 211° C (solvente de cristalizacion tetrahidrofurano - n - hexano

Ejemplo 52

4' - fluoro - N - [6 - (1 - piperidinilmetil) - 7,8 - dihidro - 2 - naftalenil][1,1' - bifenil] - 4 - carboxamida



El compuesto que figura en el titulo se obtuvo llevando a cabo la misma operacion que en el Ejemplo 1, utilizando la 6 - (1 -

1607
1606

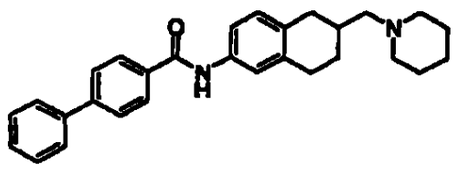
piperidinilmetil) - 7,8 - dihidro - 2 - naftalenamina obtenida en el Ejemplo de referencia 52

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 1,45 - 1,58 (6H, m), 2,29 - 2,37 (6H, m), 2,82 (2H, t, J=8,0 Hz), 3,01 (2H, s), 6,33 (1H, s), 6,98 - 7,93 (12H, m)

Punto de fusion 190 - 192° C (solvente de cristalización tetrahidrofurano - n - hexano)

Ejemplo 53

N - [6 - (1 - piperidinilmetil) - 5,6,7,8 - tetrahidro - 2 - naftalenil][1,1' - bifenil] - 4 - carboxamida



El compuesto que figura en el titulo se obtuvo llevando a cabo la misma operación que en el Ejemplo 1, utilizando la 6 - (1 - piperidinilmetil) - 5,6,7,8 - tetrahidro - 2 - naftalenamina obtenida en el Ejemplo de referencia 53

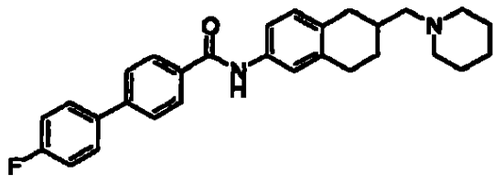
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 1,37 - 1,60 (8H, m), 1,96 - 2,00 (2H, m), 2,24 - 2,44 (5H, m), 2,82 - 2,93 (3H, m), 7,09 (1H, d, J=8,3 Hz), 7,30 - 7,33 (1H, m), 7,38 - 7,65 (6H, m), 7,70 (2H, d, J=8,4 Hz), 7,76 (1H, s), 7,93 (2H, d, J=8,4 Hz)

~~1608~~ 1607

Punto de fusion 160 - 162° C (solvente de cristalización tetrahidrofurano - n - hexano)

Ejemplo 54

4' - fluoro - N - [6 - [1 - piperidinilmetil) - 5,6,7,8 - tetrahidro - 2 - naftalenil][1,1' - bifenil] - 4 - carboxamida



El compuesto que figura en el titulo se obtuvo llevando a cabo la misma operacion que en el Ejemplo 1, utilizando la 6 - (1 - piperidinilmetil) - 5,6,7,8 - tetrahidro - 2 - naftalenamina obtenida en el Ejemplo de referencia 53

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 1,36 - 1,52 (8H, m), 2,29 - 2,31 (2H, m), 2,24 - 2,45 (6H, m), 2,82 - 2,93 (3H, m), 7,08 - 7,33 (4H, m), 7,44 (1H, s), 7,57 - 7,66 (4H, m), 7,74 (1H, s), 7,92 (2H, J=8,1 Hz)

Analisis elemental para $C_{29}H_{31}FN_2O$

Calculado C, 78,70, H, 7,08, N, 6,33

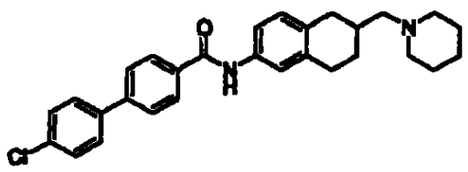
Hallado C, 78,40, H, 7,09, N, 6,09

Punto de fusión 179 - 181° C (solvente de cristalizacion acetato de etilo)

1609
1608

Ejemplo 55

4' - cloro - N - [6 - [1 - piperidinilmetil) - 5,6,7,8 - tetrahidro - 2 - naftalenil][1,1' - bifenil] - 4 - carboxamida



El compuesto que figura en el titulo se obtuvo llevando a cabo la misma operacion que en el Ejemplo 1, utilizando la 6 - (1 - piperidinilmetil) - 5,6,7,8 - tetrahidro - 2 - naftalenamina obtenida en el Ejemplo de referencia 53

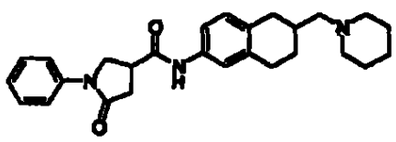
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 1,25 - 1,71 (8H, m), 1,95 - 2,00 (2H, m), 2,25 - 2,45 (6H, m), 2,83 - 2,93 (3H, m), 7,09 (1H, d, J=8,3 Hz), 7,30 - 7,32 (1H, m), 7,43 - 7,45 (3H, m), 7,55 (2H, d, J=8,1 Hz), 7,65 (2H, d, J=8,4 Hz), 7,77 (1H, s), 7,93 (2H, d, J=8,1 Hz)

Punto de fusion 202 - 203° C (solvente de cristalizacion tetrahidrofurano - n - hexano)

Ejemplo 56

5 - oxo - 1 - fenil - N - [6 - (1 - piperidinilmetil) - 5,6,7,8 - tetrahidro - 2 - naftalenil] - 3 - pirrolidincarboxamida

~~1610~~ 1609



El compuesto que figura en el titulo se obtuvo llevando a cabo la misma operación que en el Ejemplo 1, utilizando la 6 - (1 - piperidinilmetil) - 5,6,7,8 - tetrahidro - 2 - naftalenamina obtenida en el Ejemplo de referencia 53

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 1,03 - 3,33 (22H, m), 3,97 (1H, t, J=8,4 Hz), 4,21 (1H, dd, J=6,8, 7,1 Hz), 6,91 - 7,63 (9H, m)

Analisis elemental para $C_{27}H_{33}N_3O_2$

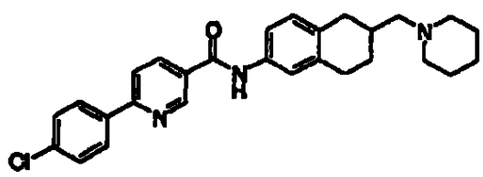
Calculado C, 75,14, H, 7,71, N, 9,74

Hallado C, 75,01, H, 7,33, N 9,43

Punto de fusion 162 - 164° C (solvente de cristalización acetato de etilo)

Ejemplo 57

6 - (4 - clorofenil) - N - [6 - (1 - piperidinilmetil) - 5,6,7,8 - tetrahidro - 2 - naftalenil]nicotinamida



+611
1610

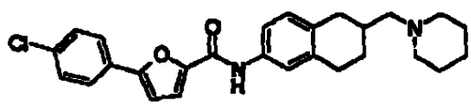
El compuesto que figura en el titulo se obtuvo llevando a cabo la misma operación que en el Ejemplo 1, utilizando la 6 - (1 - piperidinilmetil) - 5,6,7,8 - tetrahidro - 2 - naftalenamina obtenida en el Ejemplo de referencia 53

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 1,30 - 2,40 (16H, m), 2,82 - 2,92 (3H, m), 7,09 (1H, d, J 8,1 Hz), 7,26 - 7,48 (4H, m), 7,80 (2H, d, J=8,7 Hz), 7,99 (2H, d, J=8,7 Hz), 8,23 (d, 1H, J=6,3 Hz), 9,11 (1H, s)

Punto de fusion 193 - 195° C (solvente de cristalizacion acetato de etilo)

Ejemplo 58

5 - (4 - clorofenil) - N - [6 - (1 - piperidinilmetil) - 5,6,7,8 - tetrahidro - 2 - naftalenil] - 2 - furamida



El compuesto que figura en el titulo se obtuvo llevando a cabo la misma operacion que en el Ejemplo 1, utilizando la 6 - (1 - piperidinilmetil) - 5,6,7,8 - tetrahidro - 2 - naftalenamina obtenida en el Ejemplo de referencia 53

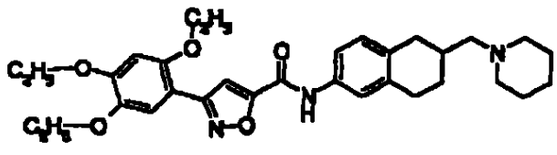
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 1,23 - 1,61 (7H, m), 1,96 - 2,00 (2H, m), 2,24 - 2,43 (7H, m), 2,80 - 2,92 (3H, m), 6,75 (1H, d, J=3,6 Hz), 7,07 (1H, d, J=8,4

1611

Hz), 7,27 (1H, d, J=3,6 Hz), 7,32 - 7,42 (4H, m), 7,66 (2H, d, J=8,4 Hz), 8,32 (1H, s)

Ejemplo 59

N - [6 - (1 - piperidinilmetil) - 5,6,7,8 - tetrahidro - 2 - naftalenil] - 3 - (2,4,5 - trietoxifenil) - 5 - isoxazolcarboxamida



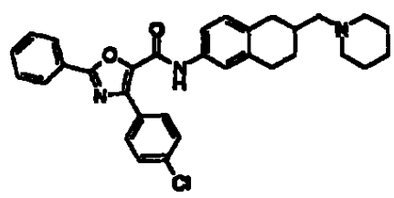
El compuesto que figura en el título se obtuvo llevando a cabo la misma operacion que en el Ejemplo 1, utilizando la 6 - (1 - piperidinilmetil) - 5,6,7,8 - tetrahidro - 2 - naftalenamina obtenida en el Ejemplo de referencia 53

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 1,42 - 1,60 (18H, m), 1,97 - 2,36 (7H, m), 2,80 - 2,95 (3H, m), 4,06 - 4,18 (6H, m), 6,58 (1H, s), 7,09 (1H, d, J=8,4 Hz), 7,35 (1H, d, J=8,1 Hz), 7,44 (1H, s), 7,50 (1H, s), 7,55 (1H, s), 8,16 (1H, s)

Ejemplo 60

4 - (4 - clorofenil) - 2 - fenil - N - [6 - (1 - piperidinilmetil) - 5,6,7,8 - tetrahidro - 2 - naftalenil] - 1,3 - oxazol - 5 - carboxamida

1613
1612

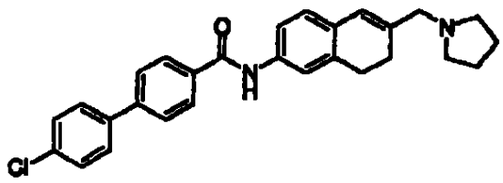


El compuesto que figura en el título se obtuvo llevando a cabo la misma operación que en el Ejemplo 1, utilizando la 6 - (1 - piperidinilmetil) - 5,6,7,8 - tetrahidro - 2 - naftalenamina obtenida en el Ejemplo de referencia 53

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 1,26 - 1,58 (7H, m), 1,90 - 2,00 (2H, m), 2,22 - 2,35 (7H, m), 2,70 - 2,95 (3H, m), 7,06 (1H, d, J=8,1 Hz), 7,25 - 7,51 (7H, m), 8,04 - 8,32 (5H, m)

Ejemplo 61

4' - cloro - N - [6 - (1 - pirrolidinilmetil) - 7,8 - dihidro - 2 - naftalenil][1,1 - bifenil] - 4 - carboxamida



El compuesto que figura en el título se obtuvo llevando a cabo la misma operacion que en el Ejemplo 51, utilizando la 4' - cloro - N - [6 -

1613 1613 1614

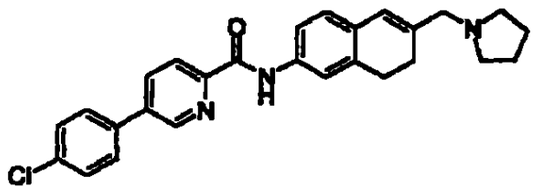
(clorometil) - 7,8 - dihidro - 2 - naftalenil] (1,1' - bifenil 1 - 4 - carboxamida obtenida en el Ejemplo de referencia Ejemplo 56

Punto de fusion 185 - 187° C (solvente de cristalizacion tetrahidrofurano - n - hexano)

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 1,83 (4H, s), 2,35 (2H, t, J=8,1 Hz), 2,52 (4H, s), 2,84 (2H, t, J=8,1 Hz), 3,18 (2H, s), 6,36 (1H, s), 7,02 (1H, d, J=8,4 Hz), 7,39 - 7,56 (6H, m), 7,66 (2H, d, J=7,5 Hz), 7,82 (1H, s), 7,93 (2H, d, J=7,5 Hz)

Ejemplo 62

5 - (4 - clorofenil) - N - [6 - (1 - pirrolidinilmetil) - 7,8 - dihidro - 2 - naftalenil] - 2 - piridincarboxamida



El compuesto que figura en el titulo se obtuvo llevando a cabo la misma operacion que en el Ejemplo 51, utilizando la 4' - cloro - N - [6 - (clorometil) - 7,8 - dihidro - 2 - naftalenil][1,1' - bifenil 1 - 4 - carboxamida obtenida en el Ejemplo de referencia 56

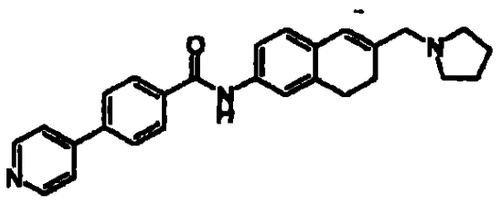
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 1,80 (6H, s), 2,37 (2H, t, J=8,1 Hz), 2,52 (4H, s), 2,87 (2H, t, J=8,1 Hz), 3,18 (2H, s), 6,37 (1H, s), 7,03 (1H, d, J=7,8 Hz),

~~1615~~
1614

7,48 - 7,61 (6H, m), 8,04 (1H, dd, J=8,1, 2,1 Hz), 8,35 (1H, d, J=8,1 Hz), 8,78 (1H, s), 9,95 (1H, s)

Ejemplo 63

4 - (4 - piridinil) - N - [6 - (1 - pirrolidinilmetil) - 7,8 - dihidro - 2 - naftalenil]benzamida



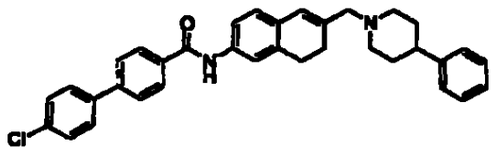
El compuesto que figura en el título se obtuvo llevando a cabo la misma operación que en el Ejemplo 1, utilizando la 6 - (1 - pirrolidinilmetil) - 7,8 - dihidro - 2 - naftalenamina obtenida en el Ejemplo de referencia 54

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 1,79 - 1,83 (6H, m), 2,35 (2H, t, J=8,1 Hz), 2,53 (4H, s), 2,73 (2H, t, J=8,1 Hz), 3,18 (2H, s), 6,36 (1H, s), 7,02 (1H, d, J=7,8 Hz), 7,38 (1H, d, J=8,1 Hz), 7,48 (1H, s), 7,71 - 7,78 (4H, m), 7,89 (1H, s), 7,99 (1H, d, J=8,4 Hz), 8,32 (2H, d, J=8,4 Hz)

Ejemplo 64

4' - cloro - N - [6 - [(4 - fenil - 1 - piperidinil)metil] - 7,8 - dihidro - 2 - naftalenil] [1 1' - bifenil] - 4 - carboxamida

1616
1615



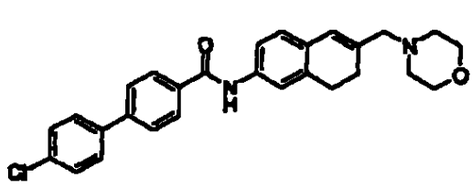
El compuesto que figura en el titulo se obtuvo llevando a cabo la misma operacion que en el Ejemplo 51, utilizando la 4' - cloro - N - [6 - (clorometil) - 7,8 - dihidro - 2 - naftalenil][1,1' - bifenil 1 - 4 - carboxamida obtenida en el Ejemplo de referencia 56

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 1,83 - 2,10 (6H, m), 2,37 (2H, t, J=8,1 Hz), 2,47 - 2,54 (1H, m), 2,86 (2H, t, J=8,1 Hz), 3,03 - 3,10 (2H, m), 3,10 (2H, s), 6,37 (1H, s), 7,03 (1H, d, J=8,4 Hz), 7,19 - 7,57 (11H, m), 7,66 (2H, d, J=8,4 Hz), 7,81 (1H, s), 7,94 (2H, d, J=8,4 Hz)

Punto de fusion 228 - 230° C (solvente de cristalizacion tetrahidrofurano - n - hexano)

Ejemplo 65

4' - cloro - N - [6 - (4 - morfolinilmetil) - 7,8 - dihidro - 2 - naftalenil] (1,1' - bifenil] - 4 - carboxamida



1616

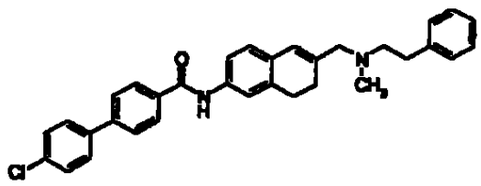
El compuesto que figura en el titulo se obtuvo llevando a cabo la misma operacion que en el Ejemplo 51, utilizando la 4' - cloro - N - [6 - (clorometil) - 7,8 - dihidro - 2 - naftalenil][1,1' - bifenil] - 4 - carboxamida obtenida en el Ejemplo de referencia 56

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 2,34 (2H, t, J=7,8 Hz), 2,45 (4H, s), 2,84 (2H, t, J=7,8 Hz), 3,06 (2H, s), 3,73 (4H, s), 6,36 (1H, s), 7,02 (1H, d, J=8,1 Hz), 7,36 - 7,57 (6H, m), 7,67 (2H, d, J=8,4 Hz), 7,80 (1H, s), 7,94 (2H, d, J=8,4 Hz)

Punto de fusion 194 - 195° C (solvente de cristalizacion tetrahidrofurano - n - hexano)

Ejemplo 66

4' - cloro - N - (6 - [[metil (2 - feniletil)amino]metil] - 7,8 - dihidro - 2 - naftalenil] [1,1' - bifenil] - 4 - carboxamida



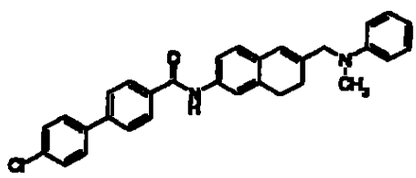
El compuesto que figura en el titulo se obtuvo llevando a cabo la misma operacion que en el Ejemplo 51, utilizando la 4' - cloro - N - [6 - (clorometil) - 7,8 - dihidro - 2 - naftalenil] [1,1' - bifenil] - 4 - carboxamida obtenida en el Ejemplo de referencia 56

1618
1617

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 2,25 - 2,32 (2H, m), 2,32 (3H, s), 2,60 - 2,66 (2H, m), 2,77 - 2,83 (4H, m), 3,10 (2H, s), 6,32 (1H, s), 6,93 - 7,95 (16H, m)
Punto de fusion 173 - 175° C (solvente de cristalizacion tetrahidrofurano - n - hexano)

Ejemplo 67

4' - cloro - N - [6 - [metilanilino)metil] - 7,8 - dihidro - 2 - naftalenil][1,1' - bifenil] - 4 - carboxamida

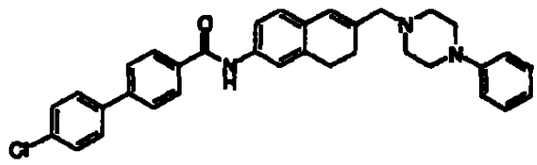


El compuesto que figura en el titulo se obtuvo llevando a cabo la misma operación que en el Ejemplo 51, utilizando la 4' - cloro - N - [6 - (clorometil) - 7,8 - dihidro - 2 - naftalenil][1,1' - bifenil] - 4 - carboxamida obtenida en el Ejemplo de referencia 56
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 2,20 - 2,30 (2H, m), 2,25 (3H, s), 2,85 - 2,90 (2H, m), 3,00 (2H, s), 6,30 (1H, s), 6, 74 - 7,95 (146H, m)
Punto de fusion 177 - 179° C (solvente de cristalizacion tetrahidrofurano - n - hexano)

Ejemplo 68

~~1619~~ 1618

4' - cloro - N - [6 - [(4 - fenil - 1 - piperadinil)metil] - 7,8 - dihidro - 2 - naftalenil][1,1' - bifenil] - 4 - carboxamida



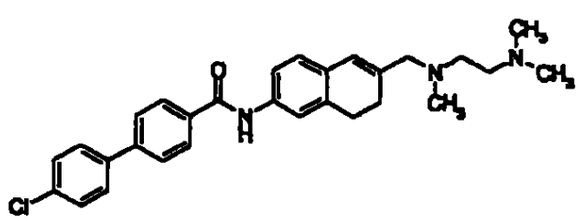
El compuesto que figura en el titulo se obtuvo llevando a cabo la misma operacion que en el Ejemplo 51, utilizando la 4' - cloro - N - [6 - (clorometil) - 7,8 - dihidro - 2 - naftalenil][1,1' - bifenil] - 4 - carboxamida obtenida en el Ejemplo de referencia 56

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 2,37 (2H, t, J=8,1 Hz), 2,62 (4H, s), 2,86 (2H, t, J=8,4 Hz), 3,13 (2H, s), 3,22 (4H, s), 6,39 (1H, s), 6,85 - 7,95 (16H, m)

Punto de fusion 228 - 230° C (solvente de cristalización tetrahidrofurano - n - hexano)

Ejemplo 69

4' - cloro - N - [6 - [[[2 - (dimetilamino)etil] (metil)amino]metil] - 7,8 - dihidro - 2 - naftalenil][1,1' - bifenil] - 4 - carboxamida



1600
1619

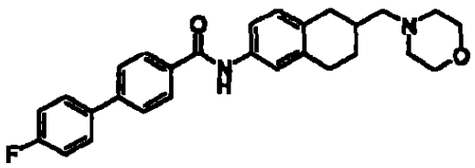
El compuesto que figura en el título se obtuvo llevando a cabo la misma operación que en el Ejemplo 51, utilizando 4' - cloro - N - [6 - (clorometil) - 7,8 - dihidro - 2 - naftalenil] [1,1' - bifenil] - 4 - carboxamida obtenida en el Ejemplo de referencia 56

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 2,25 (6H, s), 2,26 (3H, s), 2,33 (2H, t, J=8,1 Hz), 2,44 - 2,50 (4H, m), 2,84 (2H, t, J=8,1 Hz), 3,07 (2H, s), 6,35 (1H, s), 7,02 (1H, d, J=8,4 Hz), 7,37 - 7,57 (6H, m), 7,67 (2H, d, J=8,1 Hz), 7,80 (1H, s) 7,94 (2H, d, J=8,4 Hz)

Punto de fusion 156 - 158° C (solvente de cristalización tetrahidrofurano - n - hexano)

Ejemplo 70

4' - fluoro - N - [6 - (4 - morfolinilmetil) - 5,6,7,8 - tetrahidro - 2 - naftalenil][1,1' - bifenil] - 4 - carboxamida



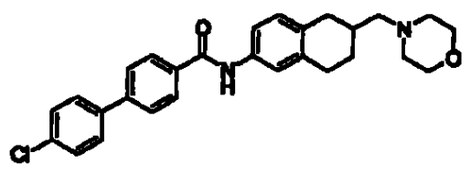
El compuesto que figura en el título se obtuvo llevando a cabo la misma operación que en el Ejemplo 1, utilizando la 6 - (4 - morfolinilmetil) - 5,6,7,8 - tetrahidro - 2 - naftalenamina obtenida en el Ejemplo de referencia 57

1624
1620

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 1,40 - 1,50 (1H, m), 1,90 - 2,10 (2H, m), 2,29 - 2,45 (7H, m), 2,80 - 2,92 (3H, m), 3,72 - 3,75 (4H, m), 7,07 - 7,33 (4H, m), 7,46 (1H, s), 7,56 - 7,66 (4H, m), 7,78 (1H, s), 7,92 (2H, d, J=8,1 Hz)
Punto de fusion 188 - 190° C (solvente de cristalización acetato de etilo)

Ejemplo 71

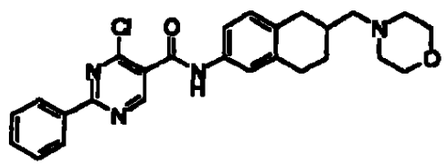
4' - cloro - N - [6 - (4 - morfolinilmetil) - 5,6,7,8 - tetrahidro - 2 - naftalenil][1,1' - bifenil] - 4 - carboxamida



El compuesto que figura en el titulo se obtuvo llevando a cabo la misma operacion que en el Ejemplo 1, utilizando la 6 - (4 - morfolinilmetil) - 5,6,7,8 - tetrahidro - 2 - naftalenamina obtenida en el Ejemplo de referencia 57
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 1,40 - 1,50 (1H, m), 1,90 - 2,10 (2H, 2,32 - 2,45 (7H, m), 2,80 - 2,90 (3H, m), 3,70 - 3,80 (4H, 7,10 - 7,92 (12H, m)
Punto de fusion 216 - 218° C (solvente de cristalizacion acetato de etilo)

Ejemplo 72

4 - cloro - N - [6 - (4 - morfolinilmetil) - 5,6,7,8 - tetrahidro - 2 - naftalenil] - 2 - fenil - 5 - pirimidincarboxamida

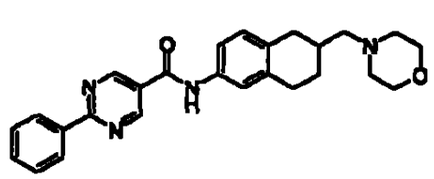


El compuesto que figura en el título se obtuvo llevando a cabo la misma operacion que en el Ejemplo 1, utilizando la 6 - (4 - morfolinilmetil) - 5,6,7,8 - tetrahidro - 2 - naftalenamina obtenida en el Ejemplo de referencia 57

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 1,40 - 1,50 (1H, m), 1,95 - 2,05 (2H, m), 2,29 - 2,45 (7H, m), 2,80 - 2,95 (3H, m), 3,73 (4H, t, J=4,5 Hz), 7,10 (1H, d, J=8,1 Hz), 7,32 (1H, d, J=8,1 Hz), 7,42 (1H, s), 7,49 - 7,56 (3H, m), 8,25 (1H, s), 8,48 (2H, d, J=6,6 Hz), 9,20 (1H, s)

Ejemplo 73

N - [6 - (4 - morfolinilmetil) - 5,6,7,8 - tetrahidro - 2 - naftalenil] - 2 - fenil - 5 - pirimidincarboxamida



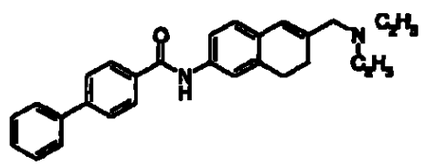
1623
1622

El compuesto que figura en el título se obtuvo llevando a cabo la misma operación que en el Ejemplo de referencia 48, utilizando la 4 - cloro - N - [6 - (4 - morfolinilmetil) - 5,6,7,8 - tetrahidro - 2 - naftalil] - 2 - fenil - 5 - pirimidincarboxamida obtenida en Ejemplo 72

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 1,21 - 1,30 (1H, m), 1,93 - 2,03 (2H, m), 2,28 - 2,44 (7H, m), 2,80 - 2,90 (3H, m), 3,73 (4H, t, J=4,8 Hz), 7,07 (1H, d, J=8,1 Hz), 7,26 - 7,30 (1H, m), 7,39 (1H, s), 7,51 - 7,53 (3H, m), 8,00 (1H, s), 8,50 (2H, dd, J=8,1, 2,4 Hz), 9,21 (2H, s)

Ejemplo 74

N - [6 - [(dietilamino)metil] - 7,8 - dihidro - 2 - naftalenil] [1,1' - bifenil] - 4 - carboxamida



El compuesto que figura en el título se obtuvo llevando a cabo la misma operación que en el Ejemplo 51, utilizando la N - [6 - (clorometil) - 7,8 - dihidro - 2 - naftalenil] [1,1' - bifenil] - 4 - carboxamida obtenida en el Ejemplo de referencia 58

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 1,24 (6H, t, J=7,2 Hz), 2,33 (2H, t, J=5,1 Hz), 2,53 (4H, q, J=7,2 Hz), 2,84 (2H, t, J=5,1 Hz), 3,11 (2H, s), 6,36 (1H, s), 7,02

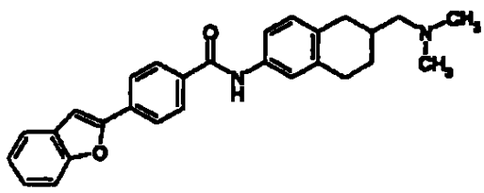
1623

(1H, d, J=8,1 Hz), 7,37 - 7,50 (5H, m), 7,63 (2H, d, J=8,7 Hz), 7,71 (2H, d, J=8,4 Hz), 7,79 (1H, s), 7,93 (2H, d, J=8,4 Hz)

Punto de fusion 153 - 155° C (solvente de cristalizacion tetrahidrofurano - n - hexano)

Ejemplo 75

4 - (2 - benzo[b]furanil) - N - [2 - (N,N - dimetilamino)metil - 6 - tetralinil]benzamida



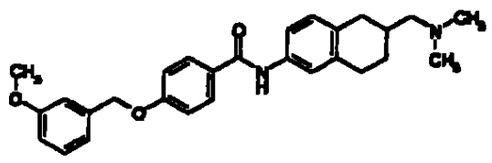
El compuesto que figura en el titulo se obtuvo llevando a cabo la misma operacion que en el Ejemplo 4, utilizando el clorhidrato de 6 - amino dimetilamino)metil]tetralina

Punto de fusion 192 - 194° C (solvente de cristalización tetrahidrofurano - eter isopropilico)

Ejemplo 76

4 - (3 - metoxibenciloxi) - N - [2 - (N,N - dimetilamin - 6 - tetralinil] benzamida

1625
1624

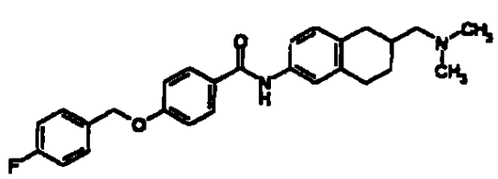


El compuesto que figura en el titulo se obtuvo llevando a cabo la misma operacion que en el Ejemplo 4, utilizando el clorhidrato de 6 - aminodimetilamino)metil]tetralina

Punto de fusión 102 - 104° C (solvente de cristalización eter isopropilico)

Ejemplo 77

4 - (4 - fluorobenciloxi) - N - [2 - (N,N - dimetilamino tetralinil]benzamida



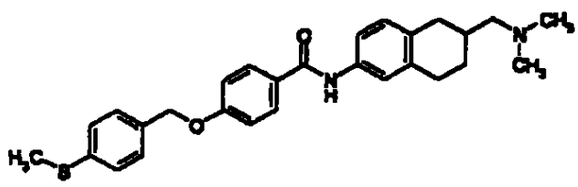
El compuesto que figura en el titulo se obtuvo llevando a cabo la misma operacion que en el Ejemplo 4, utilizando el clorhidrato de 6 - aminodimetilamino)metil]tetralina

Punto de fusion 165 - 167° C (solvente de cristalizacion tetrahidrofurano - hexano)

1625

Ejemplo 78

4 - [4 - (metilsulfanil)benciloxi] - N - [2 - (N,N - dimetilamino)metil - 6 - tetralinil]benzamida

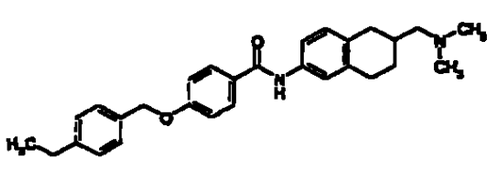


El compuesto que figura en el titulo se obtuvo llevando a cabo la misma operación que en el Ejemplo 4, utilizando el clorhidrato de 6 - amino - 2 - [(N,N - dimetilamino)metil]tetralina

Punto de fusion 162 - 163° C (solvente de cristalizacion tetrahidrofurano - hexano)

Ejemplo 79

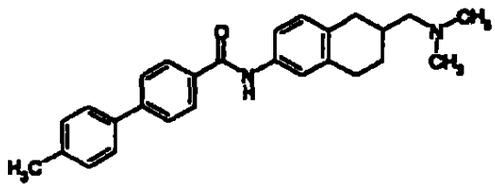
4 - (4 - etilbenciloxi) - N - [2 - (N,N - dimetilaminometil - 6 - tetralinil]benzamida



El compuesto que figura en el titulo se obtuvo llevando a cabo la misma operacion que en el Ejemplo 4, utilizando el clorhidrato de 6 - amino - 2 - [(N,N - dimetilamino)metil]tetralina
Punto de fusion 120 - 122° C (solvente de cristalizacion tetrahidrofurano - eter isopropilico)

Ejemplo 80

(4' - metilbifenil - 4 - il) - N - [2 - (N,N - dimetilamino)metil - 6 - tetralinil]carboxamida

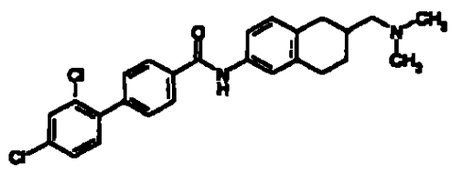


El compuesto que figura en el titulo se obtuvo llevando a cabo la misma operación que en el Ejemplo 4, utilizando el clorhidrato de 6 - amino - 2 - [(N,N - dimetilamino)metil]tetralina
Punto de fusion 181 - 182° C (solvente de cristalizacion acetato de etilo - hexano)

Ejemplo 81

(2',4' - diclorobifenil - 4 - il) - N - [2 - (N,N - dimetilamino)metil - 6 - tetralinil]carboxamida

~~1650~~
1627

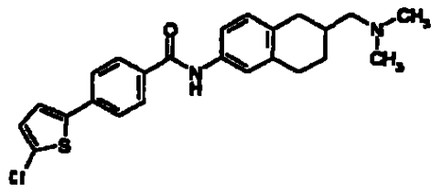


El compuesto que figura en el titulo se obtuvo llevando a cabo la misma operación que en el Ejemplo 4, utilizando clorhidrato de 6 - amino - 2 - [(N,N - dimetilamino)metil]tetralina

Punto de fusión 188 - 189° C (solvente de cristalizacion tetrahidrofurano - hexano)

Ejemplo 82

4 - (5 - cloro - 2 - tienil - N - [2 - (N,N - dimetilamino)metil - 6 - tetralinil]benzamida



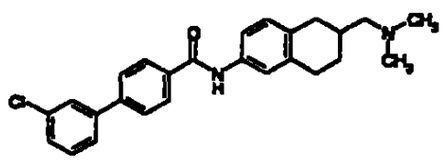
El compuesto que figura en el titulo se obtuvo llevando a cabo la misma operacion que en el Ejemplo 4, utilizando clorhidrato de 6 - amino - 2 - (N,N - dimetilamino)metiltetralina

Punto de fusion 167 - 169° C (solvente de cristalizacion acetato de etilo - hexano)

H629
1628

Ejemplo 83

(3' - clorobifenil - 4 - il) - N - [2 - (N,N - dimetilamino)metil - 6 - tetralinil]carboxamida

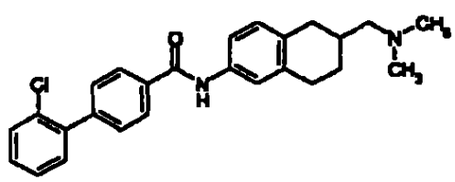


El compuesto que figura en el titulo se obtuvo llevando a cabo la misma operacion que en el Ejemplo 4, utilizando clorhidrato de 6 - amino - 2 - [(N,N - dimetilamino)metil]tetralina

Punto de fusion 138 - 139° C (solvente de cristalizacion tetrahidrofurano - eter isopropilico)

Ejemplo 84

(2' - clorobifenil - 4 - il) - N - [2 - (N,N - dimetilamino)metil - 6 - tetralinil]carboxamida



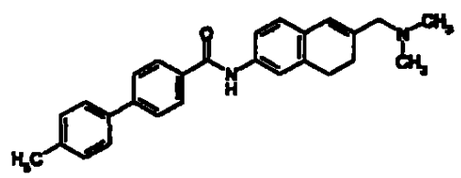
H650
1629

El compuesto que figura en el titulo se obtuvo llevando a cab la misma operacion que en el Ejemplo 4, utilizando clorhidrato de 6 - amino - 2 - [(N,N - dimetilamino)metil]tetralina

Punto de fusion 176 - 177° C (solvente de cristalizacion tetrahidrofurano - hexano)

Ejemplo 85

4' - metil - N - [6 - (N,N - dimetilamino)metil] - 7,8 - dihidro - 2 - naftalenil][1,1' - bifenil] - 4 - carboxamida



El compuesto que figura en el titulo se obtuvo llevando a cabo la misma operacion que en el Ejemplo 1, utilizando la 6 - [(N,N - dimetilamino)metil] - 7,8 - dihidro - 2 - naftalenamina obtenida en el Ejemplo 41 - 2)

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 2,25 (6H, s), 2,33 (2H, t, J=8,1 Hz), 2,41 (3H, s), 2,84 (2H, t, J=8 1 Hz), 2, 98 (2H, s), 6,33 (1H, s), 7,01 (1H, d, J=7,8 Hz), 7,39 (1H, d, J=8,4 Hz), 7,48 (1H, s), 7,52 (2H, d, J=7,8 Hz), 7,67 (2H, d, J=8,1 Hz), 7,84 (1H, s), 7,91 (2H, d, J=8,1 Hz)

Analisis elemental para $C_{27}H_{28}N_2O$

~~1631~~
1630

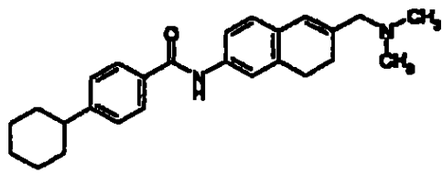
Calculado C, 81,78, H, 7,12, N, 7,06

Hallado C, 81,51, H, 7,22, N, 6,93

Punto de fusion 195 - 196° C (solvente de cristalizacion acetato de etil - eter diisopropilico)

Ejemplo 86

4 - ciclohexil - N - [6 - [(N,N - dimetilamino)metil] - 7,8 - dihidro - 2 - naftalenil]benzamida



El compuesto que figura en el titulo se obtuvo llevando a cabo la misma operacion que en el Ejemplo 1, utilizando la 6 - [(N,N - dimetilamino)metil] - 7,8 - dihidro - 2 - naftalenamina obtenida en el Ejemplo 41 - 2)

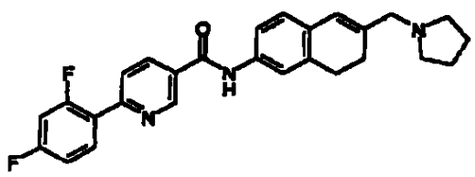
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 1,20 - 1,52 (4H,m), 1,71 - 1,96 (6H, m), 2,25 (6H, s), 2,33 (2H, t, J=8,1 Hz), 2,50 - 2,62 (1H, m), 2,84 (2H, t, J=8,1 Hz), 2,99 (2H, s), 6,33 (1H, s), 7,00 (1H, d, J=7,8 Hz), 7,31 (2H, d, J=8,1 Hz), 7,36 (1H, d, J=7,8 Hz), 7,46 (1H, brs), 7,75 (1H, s), 7,78 (2H, d, J=8,1 Hz)

Punto de fusion 179 - 181° C (solvente de cristalización acetato de etilo - eter diisopropilico)

1632
1631

Ejemplo 87

6 - (2,4 - difluorofenil) - N - [6 - [(1 - pirrolidinil)metil] - 7,8 - dihidro - 2 - naftalenil]nicotinamida



El compuesto que figura en el titulo se obtuvo llevando a cabo la misma operacion que en el Ejemplo 1, utilizando la 6 - (1 - pirrolidinilmetil) - 7,8 - dihidro - 2 - naftalenamina obtenida en el Ejemplo de referencia 54

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 1,81 (4H, m), 2,37 (2H, t, J=8,1 Hz), 2,54 (4H, m), 2,86 (2H, t, J=8,1 Hz), 3,18 (2H, s), 6,37 (1H, s), 6,93 (1H, m), 7,04 (2H, m), 7,38 (1H, m), 7,47 (1H, s), 7,77 (1H, s), 7,91 (1H, m), 8,13 (1H, m), 8,24 (1H, m), 9,16 (1H, s)

Análisis elemental para $C_{27}H_{26}F_2N_2O$

Calculado C, 72,79, H, 5,66, N, 9,43

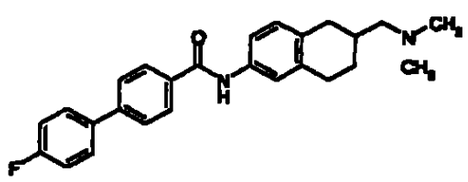
Hallado C, 72, 65, H, 5,52, N, 9,73

Punto de fusion 169 - 170° C (solvente de cristalizacion acetato de etilo - eter diisopropilico)

Ejemplo 88

4633
1632

4' - fluoro - N - [6 - [(N,N - dimetilamino)metil] - 5,6,7,8 - tetrahidro - 2 - naftalenil] [1,1' - bifenil] - 4 - carboxamida



El compuesto que figura en el titulo se obtuvo llevando a cabo la misma operación que en el Ejemplo 4, utilizando clorhidrato de 6 - amino - 2 - [(N,N - dimetilamino)metil]tetralina

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 1,41 (1H, m), 1,95 (2H, m), 2,25 - 2,45 (3H, m), 2,36 (6H, s), 2,85 - 2,94 (3H, m), 7,13 (3H, m), 7,30 (1H, m), 7,46 (1H, s), 7,59 (2H, m), 7,65 (2H, d, J=8,1 Hz), 7,74 (1H, s), 7,93 (2H, d, J=8,1 Hz)

Analisis elemental para $C_{26}H_{27}FN_2O$

Calculado C, 77,58, H, 6,76, N, 6,96

Hallado C, 77,72, H, 6,49, N, 6,79

Punto de fusion 184 - 186° C (solvente de cristalizacion acetato de etilo - eter diisopropilico)

Ejemplo 89

(±) - 4' - fluoro - N - [6 - [(N,N - dimetilamino)metil] - 5,6,7,8 - tetrahidro - 2 - naftalenil][1,1' - bifenil] - 4 - carboxamida y (-) - 4' - fluoro - N - [6 - [(N,N - dimetilamino)metil] - 5,6,7,8 - tetrahidro - 2 - naftalenil][1,1' - bifenil] - 4 - carboxamida

1634
1633

La resolución optica de la 4' - fluoro - N - [6 - [(N,N - dimetilamino)metil] - 5,6,7,8 - tetrahidro - 2 - naftalenil][1,1' - bifenil] - 4 - carboxamida (2,00 g) obtenida en el Ejemplo 88 se llevo a cabo por HPLC de division de muestras utilizando una columna quiral (Daicel Co , CHIRALCEL OD 500 mmD x 500 mmL, fase en movimiento de n - hexano etanol = 85 15), para obtener la forma (+) (1,00 g, 99,8 %ee) y la forma (-) (0,89 g, >99,9 %ee) como polvos Los polvos obtenidos se recristalizaron, respectivamente, utilizando acetato de etilo - eter diisopropilico para obtener la forma (+) (855 mg) y la forma (-) (754 mg) del compuesto que figura en los titulos La rotacion optica de ambos compuestos se indica mas abajo

(+) - 4' - fluoro - N - [6 - [(N,N - dimetilamino)metil] - 5,6,7,8 - tetrahidro - 2 - naftalenil][1,1' - bifenil] - 4 - carboxamida

Rotacion optica $[\alpha]_D$ = +50,8° C= 0,494 % (metanol)

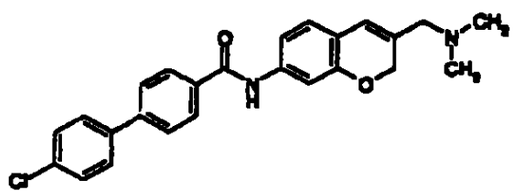
(-) - 4' - fluoro - N - [6 - [(N,N - dimetilamino)metil] - 5,6,7,8 - tetrahidro - 2 - naftalenil][1,1' - bifenil] - 4 - carboxamida

Rotacion optica $[\alpha]_D$ = +51,2° C= 0,492 % (metanol)

Ejemplo 90

4' - cloro - N - [3 - [(N,N - dimetilamino)metil] - 2H - cromen - 7 - il][1,1' - bifenil] - 4 - carboxamida

~~1635~~
1634



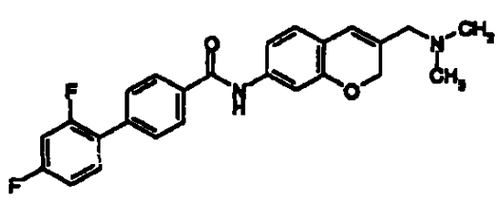
El compuesto que figura en el titulo se obtuvo llevando a cabo la misma operacion que en el Ejemplo 1, utilizando la 3 - [(N,N - dimetilamino)metil] - 2H - cromen - 7 - amina obtenida en el Ejemplo de referencia 59

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 2,23 (6H,s), 2,97 (2H, s), 4,79 (2H, s), 6,30 (1H, s), 6,96 (1H, d, J=8,1 Hz), 7,13 (1H, s), 7,20 (1H, d, J 8,1 Hz), 7,45 (2H, d, J=8,6 Hz), 7,56 (2H, d, J=8,6 Hz), 7,66 (2H, d, J=8,4 Hz), 7,74 (1H, brs), 7,93 (2H, d, J=8,4 Hz)

Punto de fusion 199 - 208° C (solvente de cristalizacion eter diisopropilico)

Ejemplo 91

2',4' - difluoro - N - [3 - [N,N - dimetilamino)metil] - 2H - cromen - 7 - il] [1,1' - bifenil] - 4 - carboxamida



1636
1635 1636

El compuesto que figura en el titulo se obtuvo llevando a cabo la misma operacion que en el Ejemplo 1, utilizando la 3 - [(N,N - dimetilamino)metil] - 2H - cromen - 7 - amina obtenida en el Ejemplo de referencia 59

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 2,23 (6,H, s), 2,97 (2H, s), 4,78 (2H, s), 6,29 (1H, s), 6,80 - 7,10 (2H, m), 6,96 (1H, d, J=8,1 Hz), 7,13 (1H, s), 7,20 (1H, d, J=8,1 Hz), 7,40 - 7,50 (1H, m), 7,62 (2H, d, J=8,4 Hz), 7,76 (1H, brs), 7,92 (2H, d, J=8,4 Hz)

Punto de fusion 200 - 204° C (solvente de cristalización eter diisopropilico)

Ejemplo de preparación 1

(1) Compuesto obtenido en el Ejemplo de referencia 25	50 mg
(2) Lactosa	34 mg
(3) Almidón de maiz	10,6 mg
(4) Almidón de maiz (pasta)	5 mg
(5) Estearato de magnesio	0,4 mg
(6) Carboximetilcelulosa de calcio	20 mg
TOTAL	120 mg

De acuerdo con una forma convencional, los puntos (1) a (6) antes referidos se mezclan y se tabletan mediante el empleo de una maquina tabletadora a los efectos de obtener las tabletas

Ejemplo de preparacion 2

1636

(1) Compuesto obtenido en el Ejemplo 1	50 mg
(2) Lactosa	34 mg
(3) Almidon de maiz	10,6 mg
(4) Almidon de maiz (pasta)	5 mg
(5) Estearato de magnesio	0,4 mg
(6) Carboximetilcelulosa de calcio	20 mg
TOTAL	120 mg

De acuerdo con una forma convencional, los puntos (1) a (6) antes referidos se mezclan y se tabletan mediante el empleo de una maquina tabletadora a los efectos de obtener las tabletas

Ejemplo de referencia 1-1

Amplificación de cDNA del receptor de SLC-1 de rata por el metodo PCR usando cDNA originado en el cerebro de las ratas

Se llevo a cabo una reaccion de transcripcion inversa usando un cebador aleatorio, donde se uso como patron el poli $(A)^+$RNA originado en el cerebro de las ratas (Clone Tech Co) Se empleo el reactivo del kit de PCR para RNA de TaKaRa, version 2 para la reaccion de transcripción inversa Luego, usando este producto de transcripcion inversa como patron se efectuó la amplificacion mediante un metodo de PCR usando cebadores de ADN sinteticos con los numeros de secuencia 1 y 2 El cebador sintetico de ADN se construyo para amplificar los genes en el dominio en que los

genes son trasladados por la proteina receptora En ese moment , las secuencias de reconocimiento de las enzimas de restriccion individuales tambien se agregaron en el lado 5' y en el lado 3' del gen, para agregar una secuencia de nucleotidos en el lado 5' del gen que reconocio la enzima de restriccion Sal I, y para agregar una secuencia de nucleótidos del lado 3' del gen que reconocio la enzima de restriccion Spe I El reactivo estaba constituido por 5 µl del patron de cDNA, 0,4 µM de cebador de ADN sintetico, 0,25 mM de dNTPs, 0,5 µl de polimerasa de ADN Pfu (StrataGene Co), y buffers unidos a las enzimas, con una cantidad de reaccion total establecida en 50 µl

Se empleó un termociclador (Parkin Elmer Co) para producir los ciclos para la amplificacion Luego de calentar a 94° C durante 60 segundos, el ciclo que consistia en 94° C durante 60 segundos, 60° C durante 30 segundos, y 72° C durante 150 segundos, se repitio 35 veces y finalmente se llevo a cabo la reaccion a 72° C durante 10 minutos Luego de una electroforesis con gel de agarosa al 0,8 %, los productos amplificados se confirmaron por tincion con bromuro de etidio

Ejemplo de referencia 1-2

Subclonacion de los productos de la PCR en un vector de plasmidos, y confirmacion de una secuencia de cDNA amplificada mediante la decodificacion de una secuencia de nucleotidos en una porcion de cDNA insertada

El producto de reaccion luego de la PCR que se llevara a cabo en el Ejemplo de Referencia 1-1 se separó mediante el uso de un gel de agarosa al 0,8% con bajo punto de fusion Una vez que la seccion de la banda se cortó con una navaja, el ADN se recupero llevado a cabo la fragmentación, extraccion con fenol, extraccion con fenol-cloroformo y precipitacion con etanol El ADN recuperado se subclono en el vector del plasmido PCR-Script Amp SK(+) de acuerdo con las instrucciones que vienen con el kit de clonacion de PCR-Script™ Amp SK(+) (Stratagene Co) Luego de la introducción del mismo en Azul XL-1 del Escherichia coli (Stratagene Co) por transformación, los clones con los fragmentos del cDNA insertado se seleccionaron en un medio de cultivo de agar LB que contenia ampicilina y X-gal Sólo aquellos clones que mostraban un color blanco se separaron usando una escarbadientes esterilizado y se obtuvo el transformante Azul XL-1 de *E. coli*/SLC-1 de rata

Cada clon se cultivo durante toda la noche en un medio de cultivo LB que contenia ampicilina, y se preparo el ADN de los plasmidos usando QIA prep8 mini prep (Qiagen) Una porcion del ADN preparado se digirio con Sal I y Spe I, y el tamaño del fragmento de cDNA del receptor insertado se confirmo Se efectuaron reacciones a fin de determinar las secuencias de nucleotidos, usando un Kit de Secuencias de Ciclos Terminadores DyeDeoxi (Parkin Elmer Co), y se procedio a la decodificacion, a traves del uso de un secuenciador automatico con luz fluorescente

Se analizaron las secuencias de los 3 clones obtenidos y se confirmo

1640
1639

que todos ellas correspondian a la secuencia informada (Numero de secuencia 4) en la que la secuencia de reconocimiento Sal I se agrega en el lado 5' y la secuencia de reconocimiento Spe I se agrega del lado 3' de la secuencia de cDNA (Lakaye, B , y colaboradores, Biochim Biophys Acta, Vol 1401, paginas 216-220 (1998), No de Acceso AF08650) que codifica la proteina de SLC-1 de rata

(Numero de secuencia 3)

Ejemplo de referencia 1-3

Preparacion de celulas CHO para la expresión de SLC-1 de rata

La secuencia de aminoacidos de extension completa de SLC-1 con origen en el cerebro de las ratas, que se confirmo en el Ejemplo de Referencia 1-2 se codificó y se procedio a la preparación de un plasmido mediante el uso de un Midi Kit para plasmidos (Qiagen) del *E coli* transformado por el plasmido, al que se habia introducido el gen con la secuencia de reconocimiento Sal I del lado 5' y la secuencia de reconocimiento de la Spe I al lado 3' Luego se corto la seccion de inserción mediante la digestion con Sal I y Spe I El ADN insertado se extrajo por corte con una navaja, del gel de agarosa despues de la electroforesis

Con posterioridad se llevaron a cabo los siguientes pasos fragmentacion, extraccion con fenol, extraccion con fenol-cloroformo, y

precipitacion con etanol, y se recupero el ADN Este ADN insertado se agrego al plasmido del vector pAKXO-111H (el mismo plásmido del vector pAKKO1 11H que se describe en Hinuma, S , y colaboradores, Biochim Biophys Acta, Vol 1219, paginas 251-259 (1994)) para la expresion de celulas animales que se digirió con Sal 1 y Spe I, y la ligazon se condujo usando ligasa T4 (TaKaRa Shuzo), a fin de construir el plásmido pAKKO-SLC-1 para la expresion de las proteinas

Despues de cultivar el DHS del *E coli* transformado por el pAKKO-SLC-1, el ADN de pAKKO-SLC-I de los plásmidos se preparo usando un Midi Kit para Plasmido (Qiagen) Este se introdujo en las celulas dhfr CHO de acuerdo con el protocolo adjunto, usando un Kit de Transfeccion CellPhect (Amersham Pharmacia Biotech Co) Se preparó una suspension coprecipitante de 10 µg de ADN y fosfato de calcio y esta suspension se agrego a unas cajas de Petri de 10 cm en las cuales se habian sembrado 5 x 10^5 o 1 x 10^6 de celulas dhfr- CHO, 24 horas antes Luego del cultivo de estas celula durante un dia en un medio de cultivo MEMα, que contenia 10% de suero bovino fetal, se realizó un subcultivo y el cultivo se efectuo en un medio de cultivo seleccionado, medio de cultivo MEMα que no contenia acido nucleico pero que contenia 10% de suero bovino fetal dializado Se seleccionaron 56 clones de las colonias de las celulas CHO transformadas que expresaban la SLC-1, que proliferaron en el medio de cultivo selectivo

Ejemplo de referencia 1-4

1641

Seleccion de la cepa celular CHO/SLC-1 que expresa una gran cantidad de mRNA de la proteina del receptor SLC-1 de rata de extension completa

La cantidad de mRNA de la proteina del receptor SLC-1 de rata de extension completa expresado, perteneciente a 56 clones de las cepas CHO/SLC-1 establecida en el Ejemplo de Referencia 1-3, se midió usando una Placa Cytostar T (Amersham Pharmacia Biotech Co) tal como se indica a continuación, de acuerdo con el protocolo adjunto Cada cavidad de la Placa T Cytostar se sembró con cada clon de la cepa CHO/SLC-1, a razon de $2,5 \times 10^4$, y se cultivo durante 24 horas, después las celulas se fijaron usando formalina al 10% Luego de incorporar Tritón C-100 al 0,25% a cada cavidad, para aumentar la permeabilidad celular, se agregaron unas ribosondas marcadas con ^{35}S, con el numero de secuencia 5 y se hibridizaron Se agregaron 20 mg/ml de RNaseA a cada cavidad, para digerir las ribosondas libres Una vez que se lavo a fondo la placa, se determino la radioactividad de las ribosondas hibridizadas usando un Topcounter Aquellas cepas que denotaban una alta radioactividad exhibieron una gran cantidad de expresion de mRNA En particular, se uso principalmente el Clone numero 44 entre los 3 clones que exhibieron una gran expresion de mRNA

Ejemplo de Referencia 1-5

Aislamiento del plasmido que contiene cDNA de SLC-1 humano

Despues de insertar unas muescas en el ADN de la biblioteca de

1643
1642

cDNA originada en el cerebro fetal humano (biblioteca de cDNA SUPERSCRIPT™, GIBCOBRL Co) de acuerdo con el manual del sistema de seleccion positiva de cDNA de Genetrapper (GIBCOBRL Co), usando la endonucelasa F1 de los fagos, se preparo una biblioteca de cDNA originada en el cerebro fetal humano de un solo filamento, mediante la digestion de la biblioteca antes citada con la exonucleasa III del *Escherichia coli*

Se agregó Biotina-14-dCTP al extremo 3' del oligonucleótido sintetico (equivalente a 1434-1451 del No de acceso U71092), numero de secuencia 6, el cual se preparo segun el informe de Kolakowski Jr , y colaboradores (Kolakowski Jr , y colaboradores (1996) FEBS Lett Vol 398, paginas 253-258) usando la Transferasa de Desoxinucleotidilo Terminal y se preparó el oligonucleótido biotinado Se siguio el manual antes referido con relacion a la composicion de una mezcla de reacción y un tiempo de reacción

4 µg de la biblioteca de cDNA originada en el cerebro fetal humano con un solo filamento se mantuvieron a 95°C durante 1 minuto, y despues la biblioteca se enfrio rápidamente sobre hielo Se agregaron 20 µg de oligonucleótido biotinado, que se hibridizaron usando el buffer de hibridizacion adjunto a 37°C durante 1 hora Se incorporaron a la mezcla unas perlas de Streptoavidina y luego el cDNA originado en el cerebro fetal humano de un solo filamento, hibridizado por el oligonucleotido biotinado, se aislo mediante el uso de un Separador de Particulas Magnetico MAGNA-SEP (GIBCOBRL Co) El filamento complementario se

sintetizó de acuerdo con el manual, usando como cebador 50 µg de oligonucleotido sintetico (equivalente a 1011 - 1028 del No de acceso U71092) del numero de secuencia 7, preparado sobre la base del informe de Kolakowski Jr, y colaboradores (Kolakowski Jr, y colaboradores (1996) FEBS Lett Vol 398, paginas 253-258), para obtener el plasmido con doble filamento

Ejemplo de Referencia 1-6

Determinacion de la secuencia de nucleotidos del plásmido que contiene cDNA de SLC-1 humana aislado

Luego de que el plasmido obtenido en los Ejemplos de Referencia 1-5 se introdujera en las Celulas DH10B™ de ELECTROMAX™ mediante el metodo de electroporacion, los clones con los fragmentos de cDNA insertados se seleccionaron en un medio de cultivo de agar LB, que contenia ampicilina y X-gal Con el uso de un escarbadientes esterilizado, se separaron aquellos clones que exhibian un color blanco, para obtener el transformante DH10B/hSLC-1 del *E Coli*

Se cultivaron clones individuales durante toda la noche en un medio de cultivo LB, que contenia ampicilina, y el ADN de los plasmidos se refino con el empleo de QIA prep8 mini prep (Qiagen) Se llevaron a cabo las reacciones para determinar la secuencia de nucleotidos usando un Kit de Secuencia de Ciclos Terminadores DyeDeoxi (Parkin Elmer Co), y se decodifico la secuencia de nucleotidos usando un secuenciador automatico

HGS 1644

con luz fluorescente

Como resultado, se obtuvo la secuencia que se muestra en el Numero de secuencia 8 La secuencia de aminoácidos (Numero de secuencia 9) codificada por la secuencia de nucleotidos aqui obtenida, difiere de la secuencia de aminoacidos de SLC-1 humana que se vaticina como la secuencia obtenida por analogia de SLC-1 de rata sobre la base de la secuencia de ADN del cromosoma humano (numero de acceso Z86090) que contiene la secuencia de SLC-1 humana, en el informe realizado por Lakaye, y colaboradores (Lakaye, B , y colaboradores (1998) Biochim Biophys Acta Vol 1401, paginas 216-220) Esto muestra la presencia de ATG, el codon de iniciacion , en el mRNA, en los aminoacidos 69 y 64 en la direccion opuesta (*upstream*) con respecto a la secuencia estimada El DH10B/phSLC1L8 del *Escherichia coli*, el transformante producido por el plasmido que contiene ADN que codifica esta secuencia, se deposito en IFO y NIBH

Ejemplo de Referencia 1-7

Amplificacion del cDNA de SLC-1 humano por el metodo PCR usando cDNA originado en el cerebro fetal humano

La amplificacion por el metodo PCR se llevo a cabo usando como patron el plasmido que contiene la secuencia de ADN del SLC-1 humano clonada por el metodo de trampa de genes y usando los cebadores de ADN sinteticos con el numero de secuencia 10 y el numero de secuencia 11, y

los cebadores de ADN sinteticos con el numero de secuencia 12 y el numero de secuencia 13, respectivamente El primer ADN amplificado y el segundo ADN amplificado recibieron la denominacion de "SLC-1(S) humano" y "SLC-I(L) humano", respectivamente El cebador de ADN sintetico se construyó de manera tal que se amplificaran los genes en el dominio trasladados a la proteina del receptor En ese moment , la secuencia de reconocimiento para cada enzima de restricción se agrego del lado 5' y del lado 3', a fin de que la secuencia de nucleótidos reconocida por la enzima de restricción Sal I se agregara en el lado 5' del gene, y la secuencia de nucleotidos reconocida por la enzima de restricción Spe I se agregara del lado 3' La composicion de la mezcla de reaccion para la amplificacion del SLC-1(S) humano fue 5 µl de molde de plasmido que contenia la secuencia de ADN del SLC-1 humano, 0,4 µM de los respectivos cebadores de ADN sinteticos, 0,2 mM de dNTPs y 0,5 µl de polimerasa de ADN Pfu y buffers unidos a la enzima, con una cantidad total para la reaccion establecida en 50 µl Se empleó un termociclador (Parkin Elmer Co) para producir los ciclos para la amplificacion Luego de calentar a 94°C durante 60 segundos, el ciclo que consistia en 94°C durante 60 segundos, 57°C durante 60 segundos, y 72°C durante 150 segundos, se repitio 25 veces y finalmente la temperatura de reaccion se mantuvo a 72°C durante 10 minutos La composicion de la mezcla de reaccion para la amplificacion del SLC-1(L) humano fue de 5 µl de molde de plasmido que contenia la secuencia de ADN del SLC-1 humano, 0,4 µM de los respectivos cebadores de ADN sinteticos, 0,2 mM de dNTPs y 0,5 µl de polimerasa de ADN Pfu y buffers unidos a la enzima, con una cantidad total para la reaccion establecida en 50 µl Se empleó un termociclador

1647
1646

(Parkin Elmer Co) para producir los ciclos para la amplificacion Luego de calentar a 94°C durante 60 segundos, el ciclo que consistia en 94°C durante 60 segundos, 60°C durante 60 segundos, y 72°C durante 150 segundos, se repitió 25 veces y finalmente la temperatura de reacción se mantuvo a 72°C durante 10 minutos Despues de la electroforesis con gel de agarosa al 0,8%, la confirmacion de los productos amplificados se llevó a cabo mediante una tincion con bromuro de etidio

Ejemplo de Referencia 1-8

Subclonación del producto de la PCR en un vector de plasmidos y confirmacion de la secuencia de cDNA amplificada mediante la decodificacion de la secuencia de nucleotidos de la seccion de cDNA insertada

El producto de reaccion obtenido luego de la PCR en el Ejemplo de Referencia 1-7 se separo usando un gel de agarosa al 0,8% con bajo punto de fusion y la sección de la banda se cortó con una navaja Luego de esto se llevó a cabo la fragmentación, extraccion con fenol, extraccion con fenol-cloroformo y precipitacion con etanol y el ADN se recupero El ADN recuperado se subclono en el vector del plasmido PCR-Script Amp SK(+) de acuerdo con las instrucciones que vienen con el kit de clonación de PCR-Script™ Amp SK(+) (Stratagene Co) Luego de que esto se introdujera en las celulas competentes DH5α del Escherichia coli (TOYOBO) y que se transformara, los clones con los fragmentos del cDNA insertado se seleccionaron en un medio de cultivo de agar LB que

1647

contenia ampicilina y X-gal Solo aquellos clones que mostraban un color blanco se separaron usando una mondadientes esterilizado, para obtener DH5α/hSLC-1(S) de *E. coli* que es un transformante del SLC-1 (S) humano y DH5α/hSLC-1(L) de *E. coli* que es un transformante del SLC-1 (L) humano Cada clon se cultivo durante toda la noche en un medio de cultivo LB que contenia ampicilina, y se preparo el ADN de los plásmidos usando QIA prep8 mini prep (Qiagen) Algunos de los ADN preparados se digirieron con las enzimas de restriccion Sal I y Spe I, y se confirmo el tamaño de los fragmentos de cDNA del receptor insertados Se efectuaron reacciones a fin de determinar las secuencias de nucleotidos, usando un Kit de Secuencias de Ciclos Terminadores DyeDeoxi (Parkin Elmer Co), y se procedió a la decodificación de las secuencias de nucleotidos, a traves del uso de un secuenciador automático con luz fluorescente La secuencia de los clones obtenidos correspondió respectivamente a la secuencia de ADN (Numero de secuencia 14) que debe amplificarse por cebadores de ADN sintéticos que lleven el numero de secuencia 10 y el numero de secuencia 11, usando el gen SLC-1 humano como molde, y la secuencia de ADN (Numero de secuencia 15) que debe amplificarse por cebadores de ADN sinteticos que lleven el numero de secuencia 12 y el numero de secuencia 13, usando el gen SLC-1 humano como molde

Ejemplo de Referencia 1-9

Preparacion de celulas CHO para la expresión del SLC-1(S) humano y celulas CHO para la expresion del SLC-1(L) humano

1649
1648

El plasmido se preparo a partir de los clones del *E. coli* transformados por el plasmido donde se insertaron el SLC-1(S) humano y el SLC-1(L) humano, cuyas secuencias se confirmaron en el Ejemplo de Referencia 1-8, mediante el uso de un Midi Kit para plasmidos (Qiagen) y la seccion del inserto se extrajo por corte usando las enzimas de restriccion la Spe I y Spe I Despues de realizar la electroforesis, el ADN insertado se extrajo por corte con una navaja, del gel de agarosa

Con posterioridad se llevaron a cabo los siguientes pasos fragmentación, extraccion con fenol, extraccion con fenol-cloroformo, y precipitacion con etanol, y se recuperó el ADN insertado

Este ADN insertado se agrego al plásmido del vector pAKXO-111H para la expresion de celulas animales, se digirió con Sal I y Spe I (el mismo plasmido que el pAKKO1 11H que se describe en Hinuma, S, y colaboradores, Biochim Biophys Acta, Vol 1219, paginas 251-259 (1994)), y la ligazón se condujo agregando ligasa T4 (TaKaRa Shuzo), a fin de construir los plasmido pAKKO-hSLC-1 (S) y pAKKO-hSLC-1 (L) para la expresión de las proteinas

Despues de cultivar DHfα del *E. coli* (TOYOBO) transformado por el pAKKO-SLC-1 (S) y pAKKO-SLC-1 (L), los ADN de los plasmidos pAKKO-SLC-1 (S) y pAKKO-SLC-1 (L) se prepararon usando un Midi Kit para Plasmidos (Qiagen) Estos se introdujeron en las celulas dhfr CHO de acuerdo con el protocolo adjunto, usando un Kit de Transfeccion CellPhect (Amersham Pharmacia Biotech Co) Se preparó una suspension

1650
1649

coprecipitante de 10 µg de ADN y fosfato de calcio y esta suspension se agrego a unas cajas de Petri de 10 cm en las cuales se habian sembrado 5 x 10^5 o 1 x 10^6 de celulas dhfr- CHO, 24 horas antes Luego del cultivo de estas célula durante un dia en un medio de cultivo MEMα, que contenia 10% de suero bovino fetal, se realizo un subcultivo y el cultivo se efectu en un medio de cultivo seleccionado, medio de cultivo MEMα que no contenia acido nucleico pero que contenia 10% de suero bovino fetal dializado, que es un medio de cultivo selectivo Se seleccionaron 56 clones de las colonias de las celulas transformadas que eran el gen SLC-1 (S) humano, las cuales se introdujeron en las celulas CHO, y 61 clones de las colonias de las celulas transformadas que eran el gen SLC-1 (L) humano, las cuales se introdujeron en las células CHO, proliferando ambas en el medio de cultivo selectivo

Ejemplo de Referencia 1-10

Seleccion de colonias de celulas en las cuales se han introducido los genes con grandes cantidades de expresión de mRNA de SLC-1 (S) humano y SLC-1 (L) humano

Las cantidades de mRNA expresado de los 56 clones de las colonias CHO/hSLC-1 (S) y de los 61 clones de las colonias CHO/hSLC-1 (L), ambos establecidos en los Ejemplos de Referencia 1-9, se midieron de acuerdo con el protocolo adjunto, usando una Placa Cytostar T (Amersham Pharmacia Biotech Co) tal como se indica a continuacion

Cada cavidad de la Placa T Cytostar se sembro con cada cl n de las colonias CHO/hSLC-1 (S) y de las colonias CHO/hSLC-1 (L) , a razón de 2,5 x 10^4, y se cultivo durante 24 horas, después las celulas se fijaron usando formalina al 10%

Luego de incorporar Tritón C-100 al 0,25% a cada cavidad, para aumentar la permeabilidad celular, se agrego una ribosonda marcada con ^{35}S, con el numero de secuencia 16 y se llevo a cabo la hibridizacion

Se agregaron 20 mg/ml de RNaseA a cada cavidad, para digerir las ribosondas libres Una vez que se lavo a fondo la placa, se determino la radioactividad de la ribosonda hibridizada Aquellas colonias que denotaban una alta radioactividad exhibieron una gran cantidad de expresion de mRNA De los 7 clones que expresaban grandes cantidades de mRNA, se uso principalmente el Clon numero 57

Ejemplo experimental 1

Determinacion de la actividad antagonica usando el ensayo de enlace GTPγS del compuesto de prueba

Se preparó una fracción de la membrana, segun el siguiente método, usando el clon 57 de las celulas CHO que expresaban SLC-1 humano, obtenido en los Ejemplos de Referencia 1-10, y el clon 44 de las celulas CHO que expresaban SLC-1 de rata, obtenido en los Ejemplos de Referencia 1-4

1652
1657

Las celulas CHO que expresaban SLC-1, tanto humano como de rata (1×10^8) se rasparon y se introdujeron solucion salina con buffer fosfato (pH 7,4) a la cual se habia agregado EDTA 5 mM (acido etilenediamin-tetraacético) y se centrifugaron 10 ml del buffer homogeneizado ($NaHCO_3$ 10 mM, EDTA 5 nM, pH 7,5) se agregaron a los pellets celulares y se homogeneizaron usando un homogeneizador Politron El sobrenadante obtenido por centrifugacion a 400 x g durante 15 minutos se centrifugo nuevamente, a 100 000 x g durante 1 hora, para obtener el precipitado de la fraccion de la membrana Este precipitado se suspendio en 2 ml del buffer del ensayo [Tris-HCl 50 mM (pH 7,5) EDTA 1 mM, BSA al 0,1% (albumina de suero bovino), $MgCl_2$ 10 mM, NaCl 100 mM, 1 µM de GDP (5'-difosfato de guanosina), PMSF 0,25 mM (fluoruro de fenilmetilsulfonilo), 1 µg/ml de pepstatina, 20 µg/ml leupeptina, 10 µg/ml fosforamidona], que se centrifugaron a 100 000 x g durante una hora La fraccion de la membrana recuperada como precipitado se suspendio nuevamente en 2 ml del buffer del ensayo y despues la suspension se dividio, se conservaron porciones individuales a -80°C que se descongelaron antes de usar

Se efectuo la determinacion de la actividad antagonica del compuesto de prueba, tal como se indica a continuacion Luego de verter 171 µl de las fracciones de membrana de las celulas CHO que expresaban el SLC-1 diluidas con el buffer del ensayo, en cada placa de polipropileno de 96 cavidades, se incorporaron respectivamente 2 µl de $3x10^{-10}$M de MCH diluidos con solución de DMSO, 2 µl de la solución del compuesto

H653
1652

solucion, diluida a diversas concentraciones, y 25 µl de [^{35}Sl-Guanosina 5'-(γ-tio)-trifosfato (producido por Daiichi Kagaku Yakuhin) (Concentracion Final de la membrana celular 20 µg/ml, concentracion final de [^{35}S]-Guanosina 5'-(γ-tio) trifosfato 0,33 nM)

Se permitio que esta mezcla de reacción reaccionara durante 1 hora bajo agitacion, se filtro al vacio usando un filtro de vidrio (GF-C), luego el filtro se lavo 3 veces con 300 µl de la Solución de lavado (solución de buffer Tris-HCl 50 mM , pH 7,5) 50 µl de escintilador liquido se agregaron al filtro de vidrio y se determino la radioactividad residual usando un contador de escintilacion liquida

El valor IC_{50} del compuesto se calculó a partir de la tasa de inhibicion de enlace (%), sobre la base de la definición que la tasa de inhibición de enlace (%) = (radioactividad cuando se incorporaron el compuesto y la MCH - radioactividad cuando se incorporo la solución de DMSO)/(radioactividad cuando se agrego la MCH – radioactividad cuando se agregó la solución de DMSO) x 100

Los resultados se indican a continuación

Numero de compuesto	Actividad de Inhibicion (Valor IC_{50} nM)
Ejemplo de referencia 25	90
Ejemplo 1	40

1654
1653

[Efecto de la invencion]

Los compuestos (I), (I') y las sales de los mismos poseen excelentes actividades antagonicas del receptor de la MCH y resultan de utilidad como un agente destinado a la prevencion o al tratamiento de la obesidad, etc

1655

[Listado de secuencias]

[LISTADO DE SECUENCIAS]

<110> Takeda Chemical Industries Ltd

<120> Antagonista de la hormona concentradora de la melanina

<130> B00093

<150> JP 11-266298

<151> 1999 09-20

<150> JP 11-357889

<151> 1999-12-16

<160> 16

<2_0> 1

<211> 32

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223>

<400> 1

GTCGACATGG ATCTGCAAAC CTCGTTGCTG TG 32

<210> 2

<211> 32

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223>

<400> 2

ACTAGTTCAG GTGCCTTTGC TTTCTGTCCT CT 32

<210> 3

<211> 353

<212> PRT

<213> Rata

<400> 3

Met Asp Leu Gln Thr Ser Leu Leu Ser Thr Gly Pro Asn Ala Ser Asn
1 5 10 15

Ile Ser Asp Gly Gln Asp Asn Leu Thr Leu Pro Gly Ser Pro Pro Arg
20 25 30

Thr Gly Ser Val Ser Tyr Ile Asn Ile Ile Met Pro Ser Val Phe Gly
35 40 45

1056
1655

Thr Ile Cys Leu Leu Gly Ile Val Gly Asn Ser Thr Val Thr Phe Ala
50 55 60
Val Val Lys Lys Ser Lys Leu His Trp Cys Ser Asn Val Pro Asp Ile
65 70 75 80
Phe Ile Ile Asn Leu Ser Val Val Asp Leu Leu Phe Leu Leu Gly Met
85 90 95
Pro Phe Met Ile His Gln Leu Met Gly Asn Gly Val Trp His Phe Gly
100 105 110
Glu Thr Met Cys Thr Leu Ile Thr Ala Met Asp Ala Asn Ser Gln Phe
115 120 125
Thr Ser Thr Tyr Ile Leu Thr Ala Met Thr Ile Asp Arg Tyr Leu Ala
130 135 140
Thr Val His Pro Ile Ser Ser Thr Lys Phe Arg Lys Pro Ser Met Ala
145 150 155 160
Thr Leu Val Ile Cys Leu Leu Trp Ala Leu Ser Phe Ile Ser Ile Thr
165 170 175
Pro Val Trp Leu Tyr Ala Arg Leu Ile Pro Phe Pro Gly Gly Ala Val
180 185 190
Gly Cys Gly Ile Arg Leu Pro Asn Pro Asp Thr Asp Leu Tyr Trp Phe
195 200 205
Thr Leu Tyr Gln Phe Phe Leu Ala Phe Ala Leu Pro Phe Val Val Ile
210 215 220
Thr Ala Ala Tyr Val Lys Ile Leu Gln Arg Met Thr Ser Ser Val Ala
225 230 235 240
Pro Ala Ser Gln Arg Ser Ile Arg Leu Arg Thr Lys Arg Val Thr Arg
245 250 255
Thr Ala Ile Ala Ile Cys Leu Val Phe Phe Val Cys Trp Ala Pro Tyr
260 265 270
Tyr Val Leu Gln Leu Thr Gln Leu Ser Ile Ser Arg Pro Thr Leu Thr
275 280 285
Phe Val Tyr Leu Tyr Asn Ala Ala Ile Ser Leu Gly Tyr Ala Asn Ser
290 295 300
Cys Leu Asn Pro Phe Val Tyr Ile Val Leu Cys Glu Thr Phe Arg Lys
305 310 315 320
Arg Leu Val Leu Ser Val Lys Pro Ala Ala Gln Gly Gln Leu Arg Thr
325 330 335
Val Ser Asn Ala Gln Thr Ala Asp Glu Glu Arg Thr Glu Ser Lys Gly

1657
1656

340 345 350

Thr

<210> 4

<211> 1074

<212> ADH

<213> Rata

<400> 4

GTCGACATGG ATCTGCAAAC CTCGTTGCTG TCCACTGGCC CCAATGCCAG CAACATC~CC 60

GATGGCCAGG ATAATCTCAC ATTGCCGGGG TCACCTCCTC GCACAGGGAG TGTCTCCTAC 120

ATCAACATCA TTATGCCTTC CGTGTTTGGT ACCATCTGTC TCCTGGGCAT CGTGGGAAAC 180

TCCACGGTCA TCTTTGCTGT GGTGAAGAAG TCCAAGCTAC ACTGGTGCAG CAACGTCCCC 240

GACATCTTCA TCATCAACCT CTGTGTGGTG GATCTGCTGT TCCTGCTGGG CATGCCTTTC 300

ATGATCCACC AGCTCATGGG GAACGGCGTC TGGCACTTTG GGBAAACCAT GTGCACCCTC 360

ATCACAGCCA TGAACGCCAA CAGTCAGTTC ACTAGCACCT ACATCCTGAC TGCCATGACC 420

ATTGACCGCT ACTTGGCCAC CGTCCACCCC ATCTCCTCCA CCAAGTTCCG GAAGCCCTCC 480

ATGGCCACCC TGGTGATCTG CCTCCTGTGG GCGCTCTCCT TCATCAGTAT CACCCCTGTG 540

~GGCTCTACG CCAGGCTCAT TCCCTTCCCA GGGGGTGCTG TGGGCTGTGG CATCCGCC~G 600

CCAAACCCGG ACACTGACCT CTACTGGTTC ACTCTGTACC AGTTTTTCCT GGCCTTTGCC 660

CTTCCGTTTG TGGTCATTAC CGCCGCATAC GTGAAAATAC ZACAGCGCAT GACGTCTTCG 720

GTGGCCCCAG CCTCCCAACG CASCATCCGG CTTCGGACAA AGMGGGTGAC CCGCACGGCC 780

ATTGCCATCT GTCTGGTCTT CTTTGTGTGC TGGGCACCCT ACTATGTGCT GCAGCTGACC 840

CAGCTGTCCA TCAGCCGCCC GACCCTCACG TTTGTCTACT TGTACAACGC GGCCATCAGC 900

TTGGGCTATG C~AACAGCTG CCTGAACCCC T~TGTGTACA TAGTGCTCTG TGAGACCTTT 960

CGAAAACGCT TGGTGTTGTC AGTGAAGCCT GCAGCCCAGG GGCAGCTCCG CACGGTCAGC 1020

AACGCTCAGA CAGCTGATGA GGAGAGGACA GAAAGCAAAG GCACCTGAAC TAGT 1074

<210> 5

<211> 262

<212> ADH

<213> Rata

<400> 5

GCGAAUUGGG UACCGGGCCC CCCCUCGAGG UCGACGGUAU CGAUAAGCUU GAUAUCGAAU 60

UCCUGCAGCC CGGGGCAUCC GCCCACUAGU UCAGGUGCCU UUGCUUUCUG UCCUCUCCUC 120

AUCAGCUGUC UGAGCGUUGC UGACCGUGCG GAGCUGCCCC UGGGCUGCAG GCUUCACUGA 180

CAACACCAAG CGUUUUCGAA AGGUCUCACA GAGCACUAUG UACACAAAGG GGUUCAGGCA 240

GCUGUUAGCA JAGCCCAAGC UG 262

<210> 6

<211> 18

1658
1657

<2 2> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223>

<400> 6

CAACAGCTGC C"CAACCC 18

<210> 7

<211> 18

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223>

<400> 7

CCTGGTGATC TGCCTCCT 18

<210> 8

<211> ~275

<212> ADN

<213> Humano

<400> 8

TAGGTGATGT CAGTGGGAGC CATGAAGAAG GGAGTGGGGA GGGCAGTTGG GCTTGGAGGC 60

GGCAGCGGCT GCCAGGCTAC GGAGGAAGAC CCCCTTCCCA ACTGCGGGGC TTGCGCTCCG 120

GGACAAGGTG GCAGGCGCTG GAGGCTGCCG CAGCCTGCGT GGGTGGAGGG GAGCTCAGCT 180

CGGTTGTGGG AGCAGGCGAC CGGCACTGGC TGGATGGACC TGGAAGCCTC GCTGCTGCCC 240

ACTGGTCCCA ACGCCAGCAA CACCTCTGAT GGCCCCGATA ACCTCACTTC GGCAGGATCA 300

CC"CCTCGCA CGGGGAGCAT CTCCTACATC AACATCATCA TGCCTTCGGT GTTCGGCACC 360

A"CTGCCTCC TGGGCATCAT CGGGAACTCC ACGGTCATCT TCGCGGTCGT GAAGAAGTCC 420

AAGCTGCACT GGTGCAACAA CGTCCCCGAC ATCTTCATCA TCAACCTCTC GGTAGTAGAT 480

C"CCTCTTTC TCCTGGGCAT GCCCTTCATG ATCCACCAGC "CATGGGCAA TGGGGTGTGG 540

CACTTTGGGG AGACCATGTG CACCCTCATC ACGGCCA"GG ATGCCAATAG TCAGTTCACC 600

AGCACCTACA TCC"GACCGC CA"GGCCATT GACCGCTACC TGGCCACTGT CCACCCCATC 660

TCTTCCACGA AGTTCCGGAA GCCCTCTGTG GCCACCCTGG TGATCTGCCT CCTGTGGGCC 720

C"CTCCTTCA TCAGCATCAC CCCTGTGTGG CTGTATGCCA GACTCA"CCC CTTCCCAGGA 780

GGTGCAGTGG GCTGCGGCAT ACGCCTGCCC AACCCAGACA CTGACCTCTA CTGGTTCACC 840

CTGTACCAGT TTTTCCTGGC CTTTGCCCTG CCTTTTGTGG TCATCACAGC CGCATACGTG 900

AGGA"CCTGC AGCGCATGAC GTCCTCAGTG GCCCCCGCCT CCCAGCGCAG CATCCGGCTG 960

CGGACAAAGA GGGTGACCCG CACAGCCATC GCCATCTGTC TGGTCTTCTT TGTGTGCTGG 1020

GCACCCTACT A"GTGCTACA GCTGACCCAG ""GTCCATCA GCCGCCCGAC CCTCACCTTT 1080

1659
1658

GTCTACT~AT ACAATGCGGC CATCAGCTTG GGCTATGCCA ACAGCTGCCT CAACCCCTTT 1140

GTG~ACA~CG TGCTCTGTGA GACGTTCCGC AAACGCTTGG TCCTGTCGGT GAAGCCTGCA 1200

GCCCAGGGGC AGCTTCGCGC TGTCAGCAAC GCTCAGACGG CTGACGAGGA GAGGACAGAA 1260

AGCAAAGGCA CCTGA 1275

<210> 9

<211> 422

<212> PRT

<213> Human

<400> 9

Met Ser Val Gly Ala Met Lys Lys Gly Val Gly Arg Ala Val Gly Leu
1 5 10 15

Gly Gly Gly Ser Gly Cys Gln Ala Thr Glu Glu Asp Pro Leu Pro Asn
20 25 30

Cys Gly Ala Cys Ala Pro Gly Gln Gly Gly Arg Arg Trp Arg Leu Pro
35 40 45

Gln Pro Ala Trp Val Glu Gly Ser Ser Ala Arg Leu Trp Glu Gln Ala
50 55 60

Thr Gly Thr Gly Trp Met Asp Leu Glu Ala Ser Leu Leu Pro Thr Gly
65 70 75 80

Pro Asn Ala Ser Asn Thr Ser Asp Gly Pro Asp Asn Leu Thr Ser Ala
85 90 95

Gly Ser Pro Pro Arg Thr Gly Ser Ile Ser Tyr Ile Asn Ile Ile Met
100 105 110

Pro Ser Val Phe Gly Thr Ile Cys Leu Leu Gly Ile Ile Gly Asn Ser
115 120 125

Thr Val Ile Phe Ala Val Val Lys Lys Ser Lys Leu His Trp Cys Asn
130 135 140

Asn Val Pro Asp Ile Phe Ile Ile Asn Leu Ser Val Val Asp Leu Leu
145 150 155 160

Phe Leu Leu Gly Met Pro Phe Met Ile His Gln Leu Met Gly Asn Gly
165 170 175

Val Trp His Phe Gly Glu Thr Met Cys Thr Leu Ile Thr Ala Met Asp
180 185 190

Ala Asn Ser Gln Phe Thr Ser Thr Tyr Ile Leu Thr Ala Met Ala Ile
195 200 205

Asp Arg Tyr Leu Ala Thr Val His Pro Ile Ser Ser Thr Lys Phe Arg
210 215 220

1660
1659

Lys Pro Ser Val Ala Thr Leu Val Ile Cys Leu Leu Trp Ala Leu Ser
225 230 235 240
Phe Ile Ser Ile Thr Pro Val Trp Leu Tyr Ala Arg Leu Ile Pro Phe
245 250 255
Pro Gly Gly Ala Val Gly Cys Gly Ile Arg Leu Pro Asn Pro Asp Thr
260 265 270
Asp Leu Tyr Trp Phe Thr Leu Tyr Gln Phe Phe Leu Ala Phe Ala Leu
275 280 285
Pro Phe Val Val Ile Thr Ala Ala Tyr Val Arg Ile Leu Gln Arg MeT
290 295 300
Thr Ser Ser Val Ala Pro Ala Ser Gln Arg Ser Ile Arg Leu Arg Thr
305 310 315 320
Lys Arg Val Thr Arg Thr Ala Ile Ala Ile Cys Leu Val Phe Phe Val
325 330 335
Cys Trp Ala Pro Tyr Tyr Val Leu Gln Leu Thr Gln Leu Ser Ile Ser
340 345 350
Arg Pro Thr Leu Thr Phe Val Tyr Leu Tyr Asn Ala Ala Ile Ser Leu
355 360 365
Gly Tyr Ala Asn Ser Cys Leu Asn Pro Phe Val Tyr Ile Val Leu Cys
370 375 380
Glu Thr Phe Arg Lys Arg Leu Val Leu Ser Val Lys Pro Ala Ala Gln
385 390 395 400
Gly Gln Leu Arg Ala Val Ser Asn Ala Gln Thr Ala Asp Glu Glu Arg
405 410 415
Thr Glu Ser Lys Gly Thr
420

<210> 10
<211> 31
<212> ADN
<213> Secuencia artificial
<220>
<223>
<400> 10
GTCGACATGG ACCTGGAAGC CTCGCTGCTG C 31
<210> 11
<211> 31
<212> ADN

1661
1660

<213> Secuencia artificial

<220>

<223>

<400> 11

ACTAGTTCAC GTGCCTTTGC TTTCTGTCCT C 31

<210> 12

<211> 33

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223>

<400> 12

AGTCGACATG TCAGTGGGAG CCATGAAGAA GGG 33

<210> 13

<211> 33

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223>

<400> 13

AACTAGTTCA GGTGCCTTTG CTTTCTGTCC TCT 33

<210> 14

<211> 1074

<212> ADN

<213> Humano

<400> 14

GTCGACATGG ACCTGGAAGC CTCGCTGCTG CCCACTGGTC CCAACGCCAG CAACACCTCT 60

GACGGCCCCG ATAACCTCAC TTCGGCAGGA TCACCTCCTC GCACGGGGAG CATCTCCTAC 120

ATCAACATCA TCACGCCTTC GGTGTTCGGC ACCATCTGCC TCCTGGGCAT CATCGGGAAC 180

TCCACGGTCA TCTTCGCGGT CGTGAAGAAG TCCAAGCTGC ACTGGTGCAA CAACGTCCCC 240

GACATCTTCA TCATCAACCT CTCGGTAGTA GATCTCCTCT TTCTCCTGGG CATGCCCTTC 300

ATGATCCACC AGCTCATGGG CAATGGGGTG TGGCACTTTG GGGAGACCAT GTGCACCCTC 360

ATCACGGCCA TGGATGCCAA TAGTCAGTTC ACCAGCACCT ACATCCTGAC CGCCATGGCC 420

ATTGACCGCT ACCTGGCCAC TGTCCACCCC ATCTCTTCCA CGAAGTTCCG GAAGCCCTCT 480

GTGGCCACCC TGGTGATCTG CCTCCTGTGG GCCCTCTCCT TCATCAGCAT CACCCCTGTG 540

TGGCTGTATG CCAGACTCAT CCCCTTCCCA GGAGGTGCAG TGGGCTGCGG CATACGCCTG 600

CCCAACCCAG ACACTGACCT CTACTGGTTC ACCCTGTACC AGTTTTTCCT GGCCTTTGCC 660

1662
1661

C~GCCTTTTG ~GG~CATCAC AGCCGCATAC GTGAGG/TCC TGCAGCGCAT GACGTCCTCA 720

GTGGCCCCCG CCTCCCAGCG CAGCATCCGG CTGCGGACAA AGAGGG~GAC CCGCACAGCC 780

ATCGCCATCT GTCTGGTCTT CT~TGTGTGC TGGGCACCCT ACTATGTGCT ACAGCTGACC 840

CAGTTGTCCA ~CAGCCGCCC GACCCTCACC TTTGTCTACT TATACAATGC GGCCATCAGC 900

TTGGGCTATG CCAACAGCTG CC~CAACCCC TTTGTGTACA TCGTGCTCTG TGAGAGG~~C 960

CGCAAACGCT ~GGTCC~GTC GGTGAAGCCT GCAGCCCAGG GGCAGCTTCG CGCTGTCAGC 1020

AACGCTCAGA CGGCTGACGA GGAGAGGACA GAAAGCAAAG GCACCTGAAC TAGT 1074

<210> 15

<211> 1283

<212> DNA

<213> Human

<400> 15

AGTCGACATG TCAGTGGGAG CCATGAAGAA GGGAGTGGGG AGGGCAGTTG GGCTTGGAGG 60

CGGCAGCGGC TGCCAGGCTA CGGAGGAAGA CCCCCTTCCC AACTGCGGGG CTTGCGCTCC 120

GGGACAAGGT GGCAGGCGCT GGAGGC~GCC GCAGCCTGCG TGGGTGGAGG GGAGCTCAGC 180

TCGGTTGTGG GAGCAGGCGA CGGGCACTGG CTGGATGGAC CTGGAAGCCT CGCTGCTGCC 240

CACTGGTCCC AACGCCAGCA ACACCTCTGA TGGCCCCGAT AACCTCACTT CGGCAGGATC 300

ACCTCCTCGC ACGGGGAGCA TCTCCTACAT CAACATCATC ATGCCTTCGG TGTCCGGCAC 360

CATCTGCCTC CTGGGCATCA TCGGGAACTC CACGGTCATC TTCGCGGTCG TGAAGAAGTC 420

CAAGCTGCAC TGGTGCAACA ACGTCCCCGA CATCTTCATC ATCAACCTCT CGGTAGTAGA 480

TCTCCTCTTT CTCCTGGGCA TGCCCTTCAT GATCCACCAG CTCATGGGCA ATGGGGTGTG 540

GCACTTTGGG GAGACCATGT GCACCCTCAT CACGGCCATC GATGCCAATA GTCAGTTCAC 600

CAGCACCTAC ATCCTGACCG CCA~GGCCAT TGACCGCTAC CTGGCCACTG TCCACCCCAT 660

CTCTTCCACG AAGTTCCGGA AGCCCTCTGT GGCCACCCTG GTGATCTGCC TCCTGTGGGC 720

CCTCTCCTTC ATCAGCATCA CCCCTGTGTG GCTGTATGCC AGAC~CATCC GCTTCCCAGG 780

AGGTGCAGTG GGCTGCGGCA TACGCCTGCC CAACCCAGAC ACTGACCTCT ACTGGTTCAC 840

CCTGTACCAG TT~TTCCTGG CCTTTGCCCT GCCTTTTGTG GTCATCACAG CCGCATACGT 900

GAGGATCCTG CAGCGCATGA CGTCCTCAGT GGCCCCCGCC TCCCAGCGCA GCATCCGGCT 960

GCGGACAAAG AGGG~GACCC GCACAGCCAT CGCCATCTGT CTGGTCTTCT ~TGTGTGCTG 1020

GGCACCCTAC TATGTGCTAC AGCTGACCCA GTTGTCCATC AGCCGCCCGA CCCTCACCTT 1080

TGTCTACTTA TACAATGCGG CCATCAGCTT GGGCTATGCC AACAGCTGCC TCAACCCCTT 1140

~GTG~ACATC GTGCTCTGTG AGACGTTCCG CAAACGCTTG GTCCTGTCGG TGAAGCCTGC 1200

AGCCCAGGGG CAGCTTCGCG CTGTCAGCAA CGCTCAGACG GCTGACGAGG AGAGGACAGA 1260

AAGCAAAGGC ACCTGAAC~A GTT 1283

<210> 16

<211> 420

<212> DNA

1663
1682

<213> Human

<400> 16

CAAAAGCUGG AGCUCCACCG CGGUGGCGGC CGCUCUAGCC CACUAGUUCA GGUGCCUUUG 60

CUUCUGUCC UCUCCUCGUC AGCCGUCUGA GCGUUGCUGA CAGCGCGAAG CUGCCCCUGG 120

GCUGCAGGCU UCACCGACAG GACCAAGCGU UUGCGGAACG UCUCACAGAG CACGAUGUAC 180

ACAAAGGGGU UGAGGCAGCU GUUGGCAUAG CCCAAGCUGA UGGCCGCAUU GUAUAAGUAG 240

ACAAAGGUGA GGGUCGGGCG GCUGAUGGAC AACUGGGUCA GCUGUAGCAC AUAGUAGGGU 300

GCCCAGCACA CAAAGAAGAC CAGACAGAUG GCGAUGGCUG UGCGGGUCAC CCUCUUUGUC 360

CGCAGCCGGA UGCUGCGCUG GGAGGCGGGG GCCACUGAGG ACGUCAUGCG CUGCAGGAUC 420

1664
1663

[Nombre del documento] Resumen

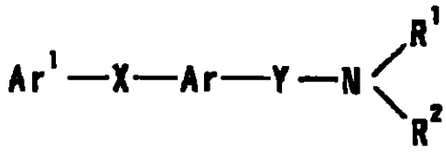
[Resumen]

[Problema]

Proveer un antagonista de la hormona concentradora de la melanina el cual resulta de utilidad como agente para la prevencion o el tratamiento de la obesidad, etc

[Formas de resolver los problemas]

Un antagonista de la hormona concentradora de la melanina, el cual comprende un compuesto de la formula



(I)

en la cual Ar^1 es un grupo cíclico, el cual puede tener sustituyentes,

X e Y son independientemente entre si un espaciador que tiene una cadena principal de 1 a 6 atomos,

H665
1664

Ar es un anillo aromatico monociclico que puede estar condensado con un anillo no aromatico de 4 a 8 miembros, y que puede tener otros sustituyentes,

R^1 y R^2 son, en forma independiente, un atomo de hidrogeno o un grupo de hidrocarburos que pueden tener sustituyentes, R^1 y R^2, junto con el átomo de nitrógeno adyacente, puede formar un anillo hetero con contenido de nitrógeno, que puede tener sustituyentes, R^2 puede formar un anillo espiro junto con Ar, o una sal del mismo

[Figura seleccionada] Ninguna