

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第4592819号
(P4592819)

(45) 発行日 平成22年12月8日(2010.12.8)

(24) 登録日 平成22年9月24日(2010.9.24)

(51) Int. Cl.

F 1

C07C 381/00	(2006.01)	C07C 381/00	CSP
A01N 41/12	(2006.01)	A01N 41/12	
A01P 5/00	(2006.01)	A01P 5/00	
A61K 31/277	(2006.01)	A61K 31/277	
A61K 45/00	(2006.01)	A61K 45/00	

請求項の数 7 (全 50 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2009-548759 (P2009-548759)
 (86) (22) 出願日 平成20年1月29日(2008.1.29)
 (65) 公表番号 特表2010-518067 (P2010-518067A)
 (43) 公表日 平成22年5月27日(2010.5.27)
 (86) 国際出願番号 PCT/IB2008/000250
 (87) 国際公開番号 W02008/096231
 (87) 国際公開日 平成20年8月14日(2008.8.14)
 審査請求日 平成21年10月5日(2009.10.5)
 (31) 優先権主張番号 60/889,041
 (32) 優先日 平成19年2月9日(2007.2.9)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)
 (31) 優先権主張番号 60/946,820
 (32) 優先日 平成19年6月28日(2007.6.28)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(73) 特許権者 597014501
 ファイザー・リミテッド
 Pfizer Limited
 イギリス国ケント州サンドウィッチ, ラム
 ズゲイト・ロード (番地なし)
 Ramsgate Road, Sand
 wich, Kent, England
 (74) 代理人 100096666
 弁理士 室伏 良信
 (74) 代理人 100131934
 弁理士 ▲高▼橋 宏次
 (74) 代理人 100137040
 弁理士 宮澤 純子
 (74) 代理人 100133927
 弁理士 四本 能尚

早期審査対象出願

最終頁に続く

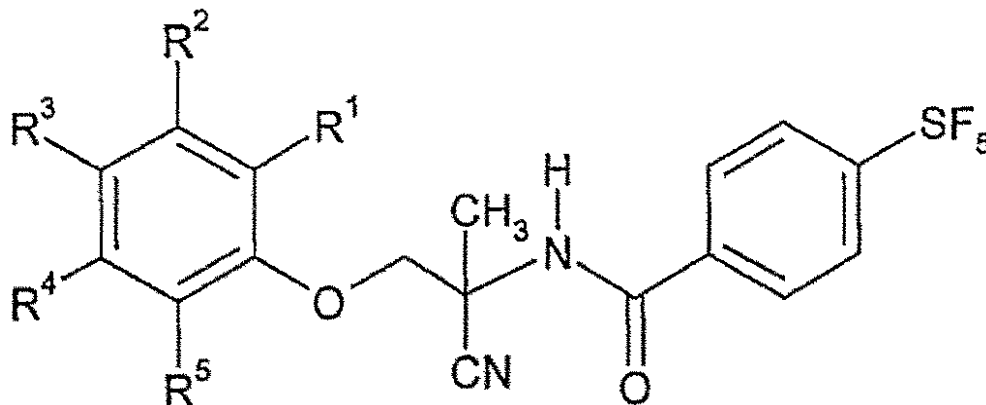
(54) 【発明の名称】 抗寄生虫剤

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

次式の化合物

【化1】



(I)

またはその薬学的に許容できる塩

[式中、

R¹ および R⁴ は H であり ; および
 R² が CN であり、R³ が H であり、および、R⁵ が C₁ である、
 R² が H であり、R³ が CN であり、および、R⁵ が CF₃ である、または
 R² が H であり、R³ が CONH₂ であり、および、R⁵ が CF₃ である」。

【請求項 2】

N - [2 - (2 - クロロ - 5 - シアノフェノキシ) - 1 - シアノ - 1 - メチルエチル]
 - 4 - ペンタフルオロチオベンズアミド、

N - { 1 - シアノ - 2 - [4 - シアノ - 2 - (トリフルオロメチル) フェノキシ] - 1
 - メチルエチル } - 4 - ペンタフルオロチオベンズアミド、

N - { (1 S) - 1 - シアノ - 2 - [4 - シアノ - 2 - (トリフルオロメチル) フェ
 キシ] - 1 - メチルエチル } - 4 - ペンタフルオロチオ - ベンズアミド、および

4 - (2 - シアノ - 2 - { [4 - (ペンタフルオロチオ) ベンゾイル] アミノ } プロポ
 キシ) - 3 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド

から選択される、請求項 1 に記載の化合物またはその薬学的に許容できる塩。

【請求項 3】

請求項 1 または 2 に記載の化合物またはその薬学的に許容できる塩と、薬学的に許容で
 ける担体とを含む医薬組成物。

【請求項 4】

宿主動物において寄生虫侵入を治療する医薬を製造するための、請求項 1 または 2 に記
 載の化合物もしくはその薬学的に許容できる塩の使用。

【請求項 5】

請求項 1 または 2 に記載の化合物もしくはその薬学的に許容できる塩による非ヒト動物
 である宿主動物における寄生虫侵入の治療方法。

【請求項 6】

寄生虫が線虫である、請求項 4 に記載の使用。

【請求項 7】

寄生虫が線虫である、請求項 5 に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、ペンタフルオロチオベンズアミドアセトニトリル誘導体に関する。本発明は
 また、そのような化合物を含有する医薬組成物、および寄生虫侵入の治療におけるその使
 用に関する。

【背景技術】

【0002】

ヒトおよび動物の健康にとって脅威となる寄生虫侵入を抑制する新薬を提供することは
 、絶えず求められている。特に、家畜動物の内部寄生虫侵入に対処する新薬が求められて
 いるが、これは、この適応症について現在認可されている薬剤の多くに耐性のある寄生虫
 、特に線虫の蔓延が広がっているためである。

【0003】

欧州特許出願 EP - 0 9 5 3 5 6 5 - A 2 (日本農薬株式会社) は、一部類のアミドア
 セトニトリル誘導体を記載しており、これらの化合物が殺虫特性を有することを報告して
 いる。国際特許出願 WO - 2 0 0 2 / 0 6 0 2 5 7 - A 1 (Novartis AG) は
 、同じ部類が、蠕虫などの内部寄生虫に対して活性を有することを記録している。関連し
 た部類および下部類は、WO - 2 0 0 2 / 0 4 9 6 4 1 - A 2 (Novartis)、
 WO - 2 0 0 2 / 0 5 0 0 5 2 - A 1 (Syngenta)、WO - 2 0 0 5 / 0 4 4 7
 8 4 - A 1 (Novartis)、WO - 2 0 0 5 / 1 2 1 0 7 5 - A 1 (Novart
 is)、および WO - 2 0 0 6 / 0 4 3 6 5 4 (日本農薬株式会社) で論じられている。
 これらの薬剤が作用する機序は、未だ十分に解明されていない。

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0004】

代替治療薬または改良型治療薬としての別の化合物は、今なお求められている。好ましい化合物は、強力な殺寄生虫剤でありながら宿主動物に対してほとんどまたはまったく毒性を示さないものになるはずであり、また安定であり、非吸湿性であり、かつ製剤しやすい物理形態で存在すべきである。好ましい化合物は、生体利用度が高く、代謝安定性があり、好都合な薬物動態学的性質を有するものになるはずである。家畜動物での使用を目的とするとき、化合物は、食物連鎖にリスクを与えることなく滞留時間を最小限に抑えるような方法で浄化されるべきである。

【課題を解決するための手段】

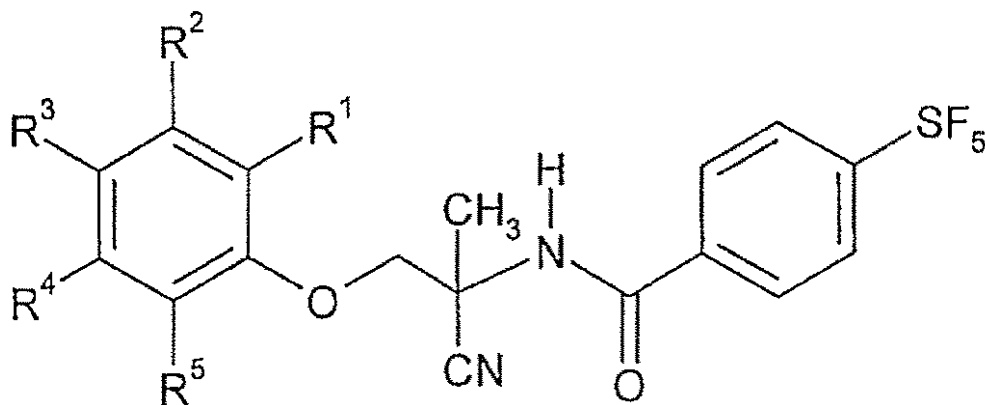
10

【0005】

第1の態様では、本発明は、次式の化合物

【0006】

【化1】



20

(I)

またはその互変異性体もしくはプロドラッグ、または前記化合物、互変異性体、もしくはプロドラッグの薬学的に許容できる塩

30

[式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、および R^5 は、H、ハロ、CN、 CF_3 、および $CONH_2$ からそれぞれ独立に選択される]を提供する。

【0007】

別の態様では、本発明は、医薬として使用するための式(I)の化合物またはその互変異性体もしくはプロドラッグ、または前記化合物、互変異性体、もしくはプロドラッグの薬学的に許容できる塩を提供する。

【0008】

別の態様では、本発明は、宿主動物において寄生虫侵入を治療する医薬を調製するための、式(I)の化合物またはその互変異性体もしくはプロドラッグ、または前記化合物、互変異性体、もしくはプロドラッグの薬学的に許容できる塩の使用を提供する。

40

【0009】

別の態様では、本発明は、宿主動物における寄生虫侵入の治療方法であって、宿主動物を、有効量の式(I)の化合物またはその互変異性体もしくはプロドラッグ、または前記化合物、互変異性体、もしくはプロドラッグの薬学的に許容できる塩で治療することを含む方法を提供する。

【0010】

別の態様では、本発明は、式(I)の化合物またはその互変異性体もしくはプロドラッグ、または前記化合物、互変異性体、もしくはプロドラッグの薬学的に許容できる塩と、薬学的に許容できる担体とを含む医薬組成物を提供する。

【発明を実施するための形態】

50

【 0 0 1 1 】

この文書の目的では、以下の定義が適用される。

【 0 0 1 2 】

「ハロ」は、フルオロ、クロロ、ブロモ、またはヨードを包含する。

【 0 0 1 3 】

本明細書で使われる「薬学的に許容できる」という用語は、例えば塩および溶媒和物に関して、「獣医学的に許容できる」および「農学的に許容できる」を包含する。

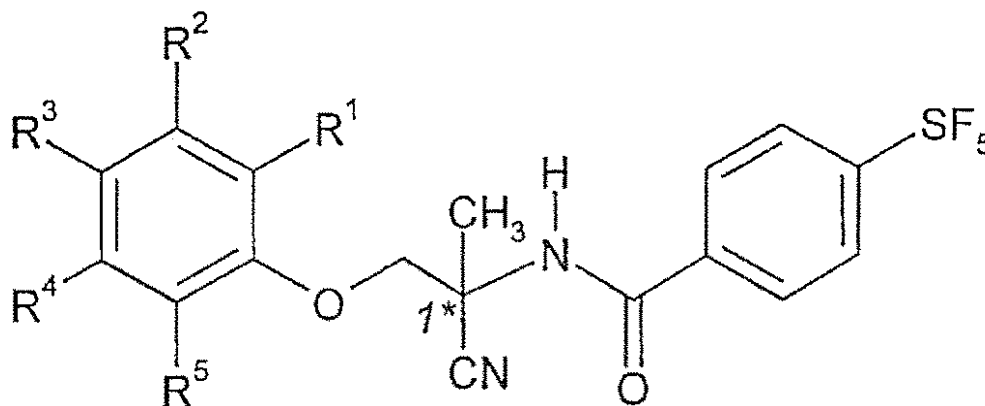
【 0 0 1 4 】

式 (I) の化合物は、以下の構造式において 1 * の印が付された不斉炭素原子 (キラル中心) を有する。したがって、式 (I) の化合物は、光学異性体として存在し得る。本発明は、式 (I) の化合物の個々の鏡像異性体、およびラセミ化合物を含めたその混合物を包含する。

10

【 0 0 1 5 】

【 化 2 】



20

【 0 0 1 6 】

ある種の式 (I) の化合物は、幾何異性体として存在し得る。本発明は、シス (Z -) またはトランス (E -) 立体配置の化合物、およびこれら幾何異性体の混合物を包含する。

30

【 0 0 1 7 】

ある種の式 (I) の化合物は、複数の互変異性体の形態で存在し得る。本発明は、そのようなすべての互変異性体およびその混合物を包含する。

【 0 0 1 8 】

本発明は、1個または複数の原子が、原子番号は同じであるが原子質量または質量数が自然界で優位を占める原子質量または質量数と異なる原子によって置換されている薬学的に許容できるすべての同位体標識された式 (I) の化合物を包含する。

【 0 0 1 9 】

本発明の化合物に含めるのに適する同位体の例には、²H や ³H などの水素、¹¹C、¹³C、¹⁴C などの炭素、³⁶Cl などの塩素、¹⁸F などのフッ素、¹²³I や ¹²⁵I などのヨウ素、¹³N や ¹⁵N などの窒素、¹⁵O、¹⁷O、¹⁸O などの酸素、および ³⁵S などの硫黄の同位体が含まれる。

40

【 0 0 2 0 】

ある種の同位体標識された式 (I) の化合物、例えば放射性同位体が組み込まれている式 (I) の化合物は、薬物および/または基質の組織分布調査において有用である。放射性同位体トリチウム、すなわち ³H、およびカーボン 14、すなわち ¹⁴C は、これらが組み込みやすく、検出手段が手近であることから、この目的のために特に有用である。

【 0 0 2 1 】

ジュウテリウム、すなわち ²H などのより重い同位体で置換すると、代謝安定性がより高くなるために生じるある種の治療上の利点、例えば、in vivo 半減期の延長また

50

は投与必要量の減少がもたらされる場合もあり、したがって一部の状況において好ましい場合もある。

【0022】

^{11}C 、 ^{18}F 、 ^{15}O 、 ^{13}N などの陽電子放射同位体での置換は、基質受容体占有率を調べるための陽電子放射断層撮影 (PET) 研究において有用となり得る。

【0023】

同位体標識された式 (I) の化合物は一般に、当業者に知られている従来の技術によって、または以前から用いられている標識されていない試薬の代わりに同位体標識された適当な試薬を使用する、添付の実施例および調製例に記載のものと類似の方法によって調製することができる。

10

【0024】

塩基性官能基を有するある種の式 (I) の化合物は、酸との付加塩を形成することができる。酸性官能基を有するある種の式 (I) の化合物は、適切な塩基と塩を形成することができる。そのような塩は、獣医学での使用または医薬としての使用について許容できる限り、本発明の範囲内に含まれる。

【0025】

適切な酸付加塩は、非毒性の塩を形成する酸から生成されるものである。例としては、酢酸塩、アジピン酸塩、アスパラギン酸塩、安息香酸塩、ベシル酸塩、炭酸水素塩 / 炭酸塩、重硫酸塩 / 硫酸塩、ホウ酸塩、カンシル酸塩、クエン酸塩、シクラミン酸塩、エジシル酸塩、エシル酸塩、ギ酸塩、フマル酸塩、グルセプト酸塩、グルコン酸塩、グルクロン酸塩、ヘキサフルオロリン酸塩、ヒベンズ酸塩、塩酸塩 / 塩化物、臭化水素酸塩 / 臭化物、ヨウ化水素酸塩 / ヨウ化物、イセチオン酸塩、乳酸塩、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、マロン酸塩、メシル酸塩、メチル硫酸塩、ナフチル酸塩、2 - ナプシル酸塩、ニコチン酸塩、硝酸塩、オロト酸塩、シュウ酸塩、パルミチン酸塩、パモ酸塩、リン酸塩 / リン酸水素塩 / リン酸二水素塩、ピログルタミン酸塩、糖酸塩、ステアリン酸塩、コハク酸塩、タンニン酸塩、酒石酸塩、トシル酸塩、トリフルオロ酢酸塩、およびキシナホ酸塩が挙げられる。

20

【0026】

適切な塩基の塩は、非毒性の塩を形成する塩基から生成されるものである。例としては、アルミニウム、アルギニン、ベンザチン、カルシウム、コリン、ジエチルアミン、ジオールアミン、グリシン、リジン、マグネシウム、メグルミン、オールアミン、カリウム、ナトリウム、トロメタミン、および亜鉛の塩が挙げられる。

30

【0027】

酸および塩基の半塩、例えば、半硫酸塩および半カルシウム塩を生成してもよい。

【0028】

適切な塩に関する総説については、StahlおよびWermuthによる「Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use」(Wiley-VCH、2002年)を参照されたい。

【0029】

式 (I) の化合物の薬学的に許容できる塩は、以下の3方法の1つまたは複数によって調製することができる。

40

(i) 式 (I) の化合物を所望の酸または塩基と反応させることによる方法、

(ii) 式 (I) の化合物の適切な前駆体から酸もしくは塩基に不安定な保護基を除去する、または適切な環状の前駆体、例えばラクトンもしくはラクタムを、所望の酸もしくは塩基を使用して開環することによる方法、または

(iii) 適当な酸もしくは塩基との反応によって、または適切なイオン交換カラムによって式 (I) の化合物の塩を別の塩に変換することによる方法。

【0030】

3つの反応はすべて、通常は溶液中で実施する。得られる塩は、析出し、それを濾過に

50

よって収集してもよいし、または溶媒を蒸発させて回収してもよい。

【0031】

式(I)の化合物およびその塩は、完全な非晶質から完全な結晶に至る範囲の一連の固体状態で存在し得る。「非晶質」という用語は、物質が分子レベルで長距離秩序を欠いており、温度に応じて、固体または液体の物理的性質を示し得る状態を指す。通常、このような物質は、固体の性質を示しながらも特有のX線回折パターンを示さず、より正式には液体であると記述される。加熱すると、固体の性質から液体の性質への変化が起こるが、これは通常は二次の状態変化(「ガラス転移」)を特徴とする。「結晶」という用語は、物質が分子レベルで規則的な整った内部構造を有し、明確なピークを伴う特有のX線回折パターンを示す固相を指す。このような物質も、十分に加熱したとき、液体の性質を示すが、固体から液体への変化は、通常は一次の相転移(「融点」)を特徴とする。

10

【0032】

式(I)の化合物およびその塩はまた、溶媒和していない形態および溶媒和した形態で存在し得る。「溶媒和物」という用語は、本明細書では、本発明の化合物と、1種または複数の薬学的に許容できる溶媒分子、例えばエタノールとを含む分子複合体について述べるのに使用する。「水和物」という用語は、前記溶媒が水であるときに用いる。

【0033】

有機水和物の一般に受け入れられている分類系統は、隔離部位水和物、チャネル水和物、または金属イオン配位水和物を規定するものである。K. R. Morrisによる「Polymorphism in Pharmaceutical Solids」(Ed. H. G. Brittain, Marcel Dekker, 1995年)を参照されたい。隔離部位水和物は、水分子が、介在する有機分子によって互いの直接の接触から隔離されているものである。チャネル水和物では、水分子は格子チャネル中に位置し、そこで他の水分子と隣り合っている。金属イオン配位水和物では、水分子は金属イオンに結合している。

20

【0034】

溶媒または水が強く結合しているとき、複合体は、湿度に関係なく明確な化学量論性を有する。しかし、チャネル溶媒和物および吸湿性化合物のように溶媒または水が弱く結合しているとき、水/溶媒含有量は、湿度および乾燥条件に左右される。そのような場合では、非化学量論性が標準となる。

30

【0035】

本発明による薬学的に許容できる溶媒和物には、結晶化の溶媒が、同位体によって置換されているもの、例えばD₂O、d₆-アセトン、d₆-DMSOでよい溶媒和物が含まれる。

【0036】

本発明の範囲内には、薬物と少なくとも1種の他の成分が化学量論量または非化学量論量で存在する、(塩および溶媒和物以外の)多構成要素の複合体も含まれる。この種類の複合体としては、クラスレート(薬物-宿主包接複合体)および共結晶が挙げられる。後者は通常、非共有結合性の相互作用を介して結合し合った中性の分子成分の結晶複合体であると定義され、中性分子と塩の複合体でもよいことになる。共結晶は、溶融結晶化によって、溶媒から再結晶化して、または成分と一緒に物理的に粉碎して調製することができる。O. AlmarssonおよびM. J. ZaworotkoによるChem Commun、第17巻、1889~1896ページ(2004年)を参照されたい。多構成要素複合体の一般の総説については、HaleblianによるJ Pharm Sci、第64巻(8)、1269~1288ページ(1975年8月)を参照されたい。

40

【0037】

式(I)の化合物およびその塩は、適切な条件下に置いたとき、中間状態(中間相または液晶)で存在する場合もある。中間状態は、真の結晶状態と真の液体状態(融解物または溶液)の中間である。温度変化の結果として生じる中間状態は「温度転移型」とであると記述され、水や別の溶媒などの第2の成分を加えた結果として起こるものは「濃度転移型

50

」であると記述される。濃度転移型の中間相を形成する潜在性を有する化合物は、「両親媒性」であると記述され、イオン性(-COO⁻Na⁺、-COO⁻K⁺、-SO₃⁻Na⁺など)または非イオン性(-N⁻N⁺(CH₃)₃など)の極性頭基を有する分子からなる。より多くの情報については、N.H.HartshorneおよびA.Stuartによる「Crystals and the Polarizing Microscope」第4版(Edward Arnold、1970年)を参照されたい。

【0038】

以下では、式(I)の化合物へのすべての言及は、その塩、溶媒和物、多構成要素複合体、および液晶、ならびにその塩の溶媒和物、多構成要素複合体、および液晶への言及を包含する。

10

【0039】

式(I)の化合物の好ましい実施形態では、R¹、R²、R³、R⁴、およびR⁵は、H、F、Cl、Br、CN、およびCF₃からそれぞれ独立に選択される。R¹、R²、R³、R⁴、およびR⁵の少なくとも1つがCNであり、R¹、R²、R³、R⁴、およびR⁵の少なくとも2つがHであることがより好ましい。R¹およびR⁴がHであり、R²およびR³の一方がH、他方がCNであり、R⁵がF、Cl、Br、およびCF₃から選択されることがさらに好ましい。

【0040】

式(I)の化合物の別の好ましい実施形態では、R¹、R⁴、およびR⁵は、H、ハロ、およびCF₃からそれぞれ独立に選択され、R²およびR³の一方はCN、他方はHおよびCNから選択される。

20

【0041】

式(I)の化合物の別の好ましい実施形態では、R¹およびR⁴はそれぞれHであり、R⁵は、Cl、Br、およびCF₃から選択される。

【0042】

式(I)の化合物の別の好ましい実施形態では、R¹、R²、R³、R⁴、およびR⁵は、H、CN、およびCF₃からそれぞれ独立に選択される。

【0043】

式(I)の化合物の別の好ましい実施形態では、R¹、R²、およびR⁴はそれぞれHである。

30

【0044】

式(I)の化合物の別の好ましい実施形態では、R³はCNである。

【0045】

式(I)の化合物の別の好ましい実施形態では、R⁵はCF₃である。

【0046】

式(I)による特に好ましい化合物には、

N - { 1 - シアノ - 2 - [5 - シアノ - 2 - (トリフルオロメチル)フェノキシ] - 1 - メチルエチル } - 4 - ペンタフルオロチオベンズアミド、

N - { (1R) - 1 - シアノ - 2 - [5 - シアノ - 2 - (トリフルオロメチル)フェノキシ] - 1 - メチルエチル } - 4 - ペンタフルオロチオ - ベンズアミド、

40

N - { (1S) - 1 - シアノ - 2 - [5 - シアノ - 2 - (トリフルオロメチル)フェノキシ] - 1 - メチルエチル } - 4 - ペンタフルオロチオ - ベンズアミド、

N - [2 - (2 - クロロ - 5 - シアノフェノキシ) - 1 - シアノ - 1 - メチルエチル] - 4 - ペンタフルオロチオベンズアミド、

N - [2 - (2 - クロロ - 5 - シアノフェノキシ) - (1R) - 1 - シアノ - 1 - メチルエチル] - 4 - ペンタフルオロチオベンズアミド、

N - [2 - (2 - クロロ - 5 - シアノフェノキシ) - (1S) - 1 - シアノ - 1 - メチルエチル] - 4 - ペンタフルオロチオベンズアミド、

N - { 1 - シアノ - 2 - [4 - シアノ - 2 - (トリフルオロメチル)フェノキシ] - 1 - メチルエチル } - 4 - ペンタフルオロチオベンズアミド、

50

N - { (1 R) - 1 - シアノ - 2 - [4 - シアノ - 2 - (トリフルオロメチル) フェノキシ] - 1 - メチルエチル } - 4 - ペンタフルオロチオ - ベンズアミド、

N - { (1 S) - 1 - シアノ - 2 - [4 - シアノ - 2 - (トリフルオロメチル) フェノキシ] - 1 - メチルエチル } - 4 - ペンタフルオロチオ - ベンズアミド、

N - { 2 - [2 - クロロ - 5 - シアノ - 3 - (トリフルオロメチル) フェノキシ] - 1 - シアノ - 1 - メチルエチル } - 4 - ペンタフルオロチオ - ベンズアミド、

N - { 2 - [2 - クロロ - 5 - シアノ - 3 - (トリフルオロメチル) フェノキシ] - (1 R) - 1 - シアノ - 1 - メチルエチル } - 4 - ペンタフルオロチオベンズアミド、

N - { 2 - [2 - クロロ - 5 - シアノ - 3 - (トリフルオロメチル) フェノキシ] - (1 S) - 1 - シアノ - 1 - メチルエチル } - 4 - ペンタフルオロチオ - ベンズアミド、

N - [2 - (2 - クロロ - 4 , 5 - ジシアノフェノキシ) - 1 - シアノ - 1 - メチルエチル] - 4 - ペンタフルオロチオベンズアミド、

N - [2 - (2 - クロロ - 4 , 5 - ジシアノフェノキシ) - (1 R) - 1 - シアノ - 1 - メチルエチル] - 4 - ペンタフルオロチオベンズアミド、

N - [2 - (2 - クロロ - 4 , 5 - ジシアノフェノキシ) - (1 S) - 1 - シアノ - 1 - メチルエチル] - 4 - ペンタフルオロチオベンズアミド、

N - (1 - シアノ - 2 - [4 - シアノ - 2 - (トリフルオロメチル) フェノキシ] - 1 - メチルエチル } - 4 - ペンタフルオロチオベンズアミド、

N - { (1 R) - 1 - シアノ - 2 - [4 - シアノ - 2 - (トリフルオロメチル) フェノキシ] - 1 - メチルエチル } - 4 - ペンタフルオロチオ - ベンズアミド、および

N - { (1 S) - 1 - シアノ - 2 - [4 - シアノ - 2 - (トリフルオロメチル) フェノキシ] - 1 - メチルエチル } - 4 - ペンタフルオロチオ - ベンズアミド、

ならびにこれらの薬学的に許容できる塩が含まれる。

【 0 0 4 7 】

式 (I) による別の好ましい化合物は、

N - { (1 S) - 1 - シアノ - 2 - [4 - シアノ - 2 - (トリフルオロメチル) フェノキシ] - 1 - メチルエチル } - 4 - ペンタフルオロチオ - ベンズアミドおよびその薬学的に許容できる塩である。

【 0 0 4 8 】

別の態様では、本発明は、以下で例示するような、式 (I) の化合物、または薬学的、獣医学的、もしくは農学的に許容できるその塩、またはいずれかの存在物の薬学的、獣医学的、もしくは農学的に許容できる (水和物を含めた) 溶媒和物の調製方法を提供する。

【 0 0 4 9 】

当業者には、敏感な官能基は、本発明の化合物を合成する間に保護し、脱保護する必要がある場合もあることが明白となる。これは、従来の方法によって、例えば、T W Greene および P G M W u t s による「P r o t e c t i v e G r o u p s i n O r g a n i c S y n t h e s i s」、J o h n W i l e y & S o n s I n c (1 9 9 9 年) とその中の参考文献に記載のとおりを実現することができる。

【 0 0 5 0 】

以下の方法は、本発明の化合物を得るために採用することのできる一般合成手順の実例である。

【 0 0 5 1 】

R¹、R²、R³、R⁴、およびR⁵の1つまたは複数が反応性の官能基を含んでいるとき、式 (I) の化合物を合成する間、標準の手順に従って追加の保護を施すことができる。以下で述べる方法では、式 (I) の化合物の合成で使用するすべての合成前駆体について、R¹、R²、R³、R⁴、およびR⁵の定義 [R¹、R²、R³、R⁴、およびR⁵は式 (I) について規定したとおりである] は、場合により、適切に保護された変形形態であるP¹、P²、P³、P⁴、およびP⁵を包含するものとする。そのような、これらの官能基に適する保護基は、本明細書で挙げる参考文献に記載されており、必要な場合のこれら保護基の使用は特に、式 (I) の化合物およびその前駆体を生成する本発明に記

10

20

30

40

50

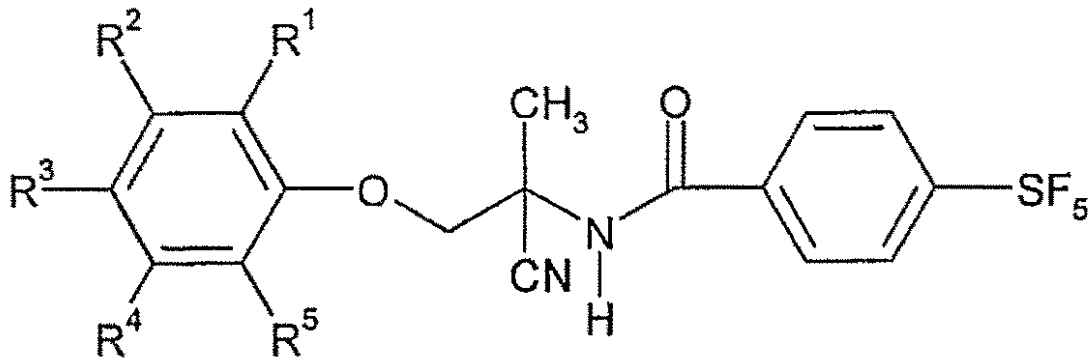
載の方法の範囲内に含まれるものとする。適切な保護基を使用するとき、これら除去して式(I)の化合物を得ることが必要となる。脱保護は、本明細書で挙げる参考文献に記載のものを含まれた標準の手順に従って実施することができる。

【0052】

1 式(I)の化合物の合成

【0053】

【化3】



10

(I)

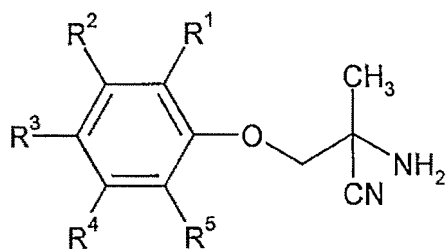
20

1.1 アミド結合の形成

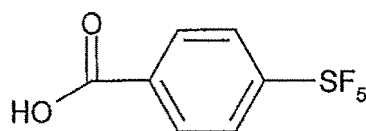
R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、および R^5 が式(I)について規定したとおりである式(I)の化合物は、式(II)のアミノ-ニトリル[R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、および R^5 は式(I)について規定したとおりである]を式(III)の酸、または適切に活性化された酸誘導体、例えば、ハロゲン化アシル、エステル、無水物などと結合させて合成することができる。

【0054】

【化4】



(II)



(III)

30

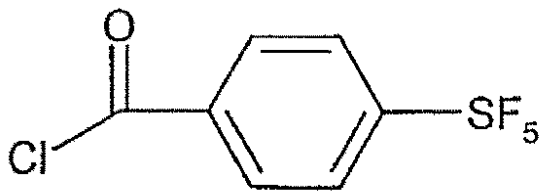
【0055】

当業者ならば、このようなアミド形成を実現するのに、文献の多くの標準の反応条件を使用できることがわかるであろう。それらの一部は、「Amide bond formation and peptide coupling」、C.A.G.N. MontalbettiおよびV. Falque、Tetrahedron、2005年、第61巻、10827~10852ページで総説されている。

【0056】

40

【化5】



(IV)

10

【0057】

例えば、テトラヒドロフランなどの双極性の非プロトン性溶媒中にて、ジイソプロピルエチルアミンなどの塩基の存在下、低温、通常は0 で2～24時間、式(II)のアミノニトリルを式(IV)の酸塩化物と反応させることができる。別法として、不活性雰囲気中で、N,N-ジメチルホルムアミドなどの極性溶媒中にて、O-(エトキシカルボニル)シアノメチレンアミノ)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムテトラフルオロホウ酸塩の存在下、さらにジイソプロピルエチルアミンなどの塩基の存在下、低温、通常は0 で2～24時間、式(III)の酸を式(II)のアミノニトリルと反応させることもできる。

20

【0058】

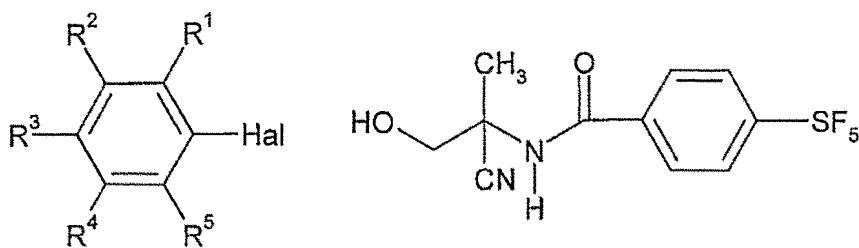
1.2 ハロゲン化アリーの求核置換

R¹、R²、R³、R⁴、およびR⁵が式(I)について規定したとおりである式(I)の化合物は、式(V)のアルコールを式(VI)のハロゲン化アリール[R¹、R²、R³、R⁴、およびR⁵は式(I)について規定したとおりであり、Hal = フルオロまたはクロロ、好ましくはフルオロである]と反応させて合成することもできる。

【0059】

【化6】

30



(VI)

(V)

【0060】

40

例えば、場合により窒素中で、式(V)の化合物および式(VI)の化合物をテトラヒドロフランなどの双極性非プロトン性溶媒に溶かした溶液に、カリウムt-ブトキシドを低温、通常は0 で加えた後、室温で長時間、通常は16～24時間反応させる。別法として、場合により窒素中で、式(V)の化合物および式(VI)の化合物をテトラヒドロフランなどの双極性非プロトン性溶媒に溶かした溶液に、カリウムt-ブトキシドを室温で加えた後、55～75の範囲の温度、通常は65 で長時間、通常は16～24時間反応させる。場合により不活性雰囲気中にて、適切な溶媒、通常はN,N-ジメチルホルムアミド中で、水素化ナトリウムなどの他の塩基を使用してもよい。別法としては、場合により窒素中で、式(V)の化合物および式(VI)の化合物のジメチルスルホキシド溶液に、カリウムt-ブトキシドのテトラヒドロフラン溶液を加えた後、室温で長時間、

50

通常は16～24時間反応させる。Hal = フッ素である式(VI)のある種のフッ化アリアルールを使用するとき、この反応には無水ジメチルスルホキシドが必要となる。

【0061】

式(V)のアルコールの個々の鏡像異性体は、ラセミ化合物から、文献にある標準のクロマトグラフィー条件を使用するキラルHPLCによって得ることができる。例えば、内径500mm×50mmのChiralcel AD-H 5μmにおいて流速50ml/分でメタノール/エタノール/ヘキサン混合物を溶離液として使用する。これら式(V)の鏡像異性体を求核置換反応で使用して、式(I)の化合物の個々の鏡像異性体を得ることもできる。

【0062】

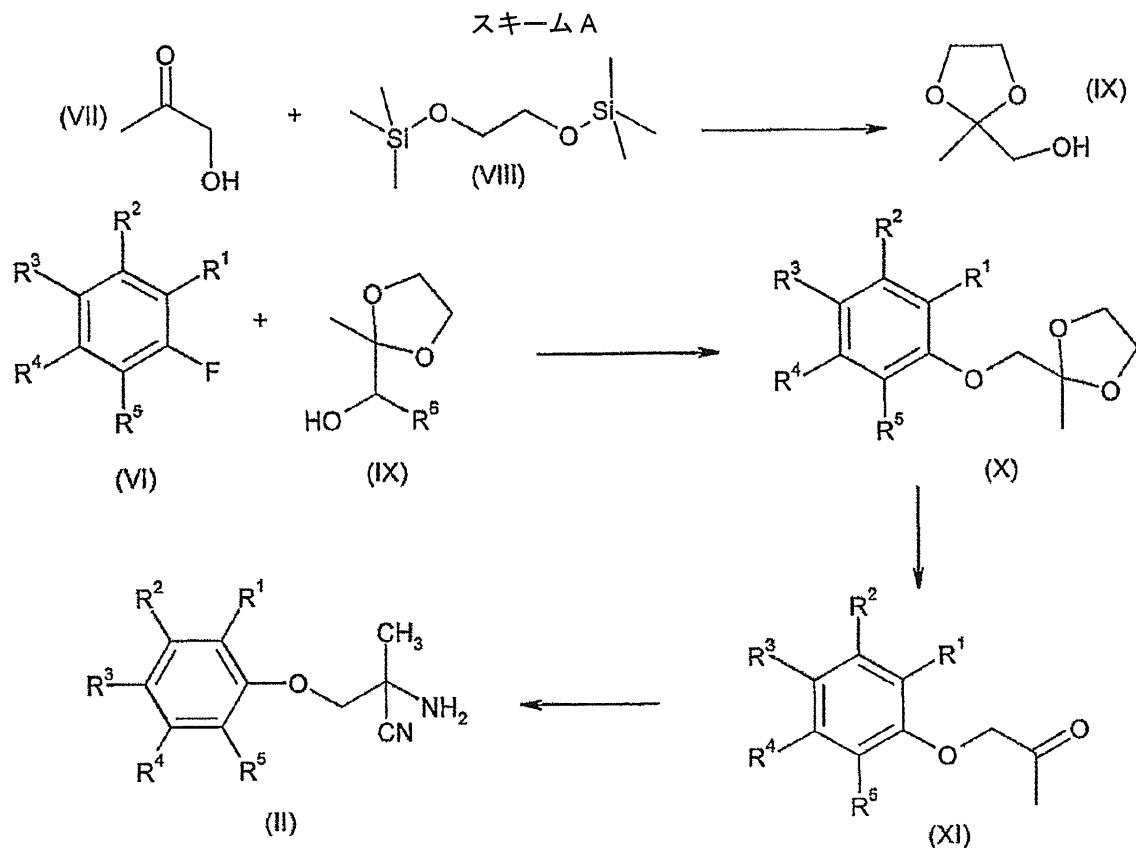
この反応では、Hal = フッ素であり、R¹、R²、R³、R⁴、またはR⁵の1つまたは複数もフッ素である式(VI)の化合物を使用するとき、個々のフッ素原子はそれぞれ置換を受けやすく、位置異性体の混合物をもたらす。

【0063】

1.3 式(II)のアミノ-ニトリルの合成

【0064】

【化7】



R¹、R²、R³、R⁴、およびR⁵が式(I)について規定したとおりである式(I)の化合物は、スキームAに示すとおり合成することができる。

【0065】

式(VII)のヒドロキシアセトン、テトラヒドロフランなどの無水の双極性非プロトン性溶媒中にて、室温で10～30時間、通常は18時間、1,2-ビス(トリメチルシリルオキシ)エタン、式(VIII)の化合物、およびトリフルオロメタンスルホン酸トリメチルシリルと反応させると、式(IX)のエチレンケタールとして保護することができる。式(X)の化合物[R¹、R²、R³、R⁴、およびR⁵は式(I)について規定したとおりである]は、式(IX)のエチレンケタールと式(VI)のフッ化アリアルール

10

20

30

40

50

を反応させて合成することができる。例えば、場合により窒素中で、式 (IX) の化合物および式 (VI) の化合物をテトラヒドロフランなどの双極性非プロトン性溶媒に溶かした溶液に、カリウム *t*-ブトキシドを低温、通常は 0 で加えた後、室温で長時間、通常は 16 ~ 24 時間反応させる。式 (X) のケタールは、2 M 塩酸などの酸触媒の存在下、アセトン中で 15 ~ 30 時間の範囲の期間、通常は 20 時間還流させて脱保護すると、式 (XI) のフェノキシケトンを得ることができる。式 (II) のアミノ-ニトリルは、式 (XI) のケトンから、文献にある標準の Strecker 合成条件を使用して調製することができる。例えば、式 (XI) のケトンを、アンモニアメタノール溶液中にて室温で 15 ~ 45 分間塩化アンモニウムと反応させた後、シアン化ナトリウムを加え、室温で 15 ~ 70 時間反応を継続することができる。

10

【0066】

式 (II) のアミノ-ニトリル [R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、および R^5 は式 (I) について規定したとおりである] は、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、および R^5 が立体中心を欠いているという条件で、ニトリルに対して 位にある単一の立体中心を有する。立体化学的に純粋な化合物は、文献にある様々な不斉 Strecker 合成を使用して調製することができる。こうした手順の一部は、Org. Letters、2000年、第2巻第6号、867~870ページ；Tetrahedron-Asymmetry 2001年、第12巻、1147~1150ページ；J. Amer. Chem. Soc. 2003年、第125巻、5634~5635ページ；J. Amer. Chem. Soc.、1998年、第120巻、5315~5316ページ；Tetrahedron Letters、1996年、第37巻第33号、5839~5840ページ；および Org. Letters、2004年、第5巻第26号、5027~5029ページに記載されている。

20

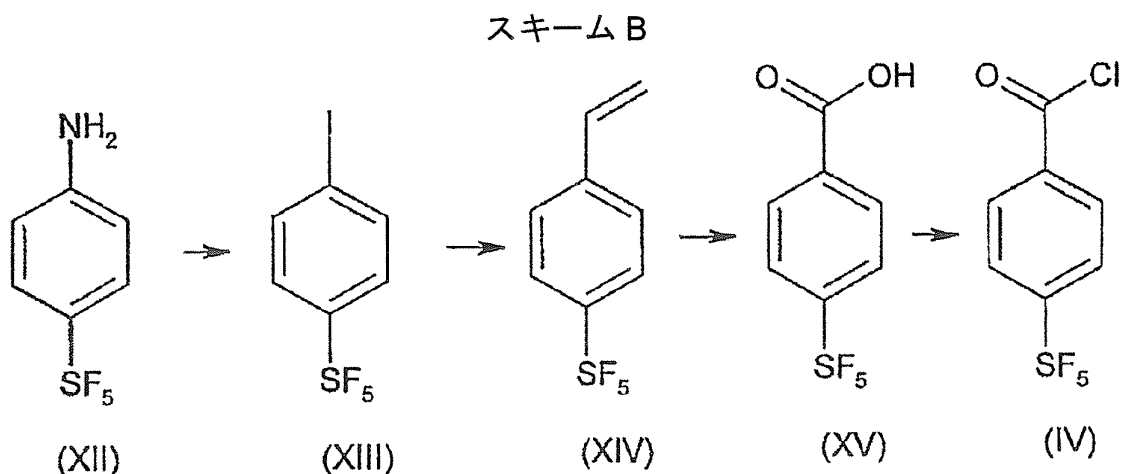
【0067】

1.4 式 (IV) の酸塩化物

塩化 4-(ペンタフルオロチオ)ベンゾイルは、スキーム B に従って調製することができる。

【0068】

【化8】



30

40

1-ヨード-4-(ペンタフルオロチオ)ベンゼンである式 (XIII) の化合物は、4-(ペンタフルオロチオ)アニリンを塩酸水溶液中で亜硝酸ナトリウムと反応させて生成したジアゾニウム塩を、ヨウ化カリウムと反応させて調製することができる。ジアゾニウム塩は、0 で生成することが好ましく、その後のヨウ素化は、室温で 18 ~ 60 時間かけて実施することができる。式 (XIV) のアルケン、式 (XIII) のヨード化合物とトリブチル(ピニル)スズとを、窒素中で、N,N-ジメチルホルムアミドなどの極性溶媒中でテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)触媒を使用し、100 で 1 ~ 5 時間、通常は 1.5 時間反応させて調製することができる。式 (XV) の

50

酸は、不活性雰囲気中、塩化ルテニウム (I I I) 水和物触媒存在下のアセトニトリル / 四塩化炭素 / 水の溶媒混合物中で、例えば過ヨウ素酸ナトリウムを使用して、室温で 1 ~ 20 時間、式 (X I V) のアルケンを酸化させて調製することができる。式 (I V) の酸塩化物は、式 (X V) の酸から、当業者によく知られている文献の手順を使用して調製することができる。通常、過剰の塩化チオニルと共に 65 で 2 ~ 4 時間加熱する。

【 0 0 6 9 】

式 (X V) の酸は、例えば、テトラヒドロフランなどの無水の非プロトン性溶媒中で塩化イソプロピルマグネシウムを使用して、二酸化炭素と (X I I I) から生成した有機金属種を反応させることにより、式 (X I I I) の化合物から直接調製することができる。

【 0 0 7 0 】

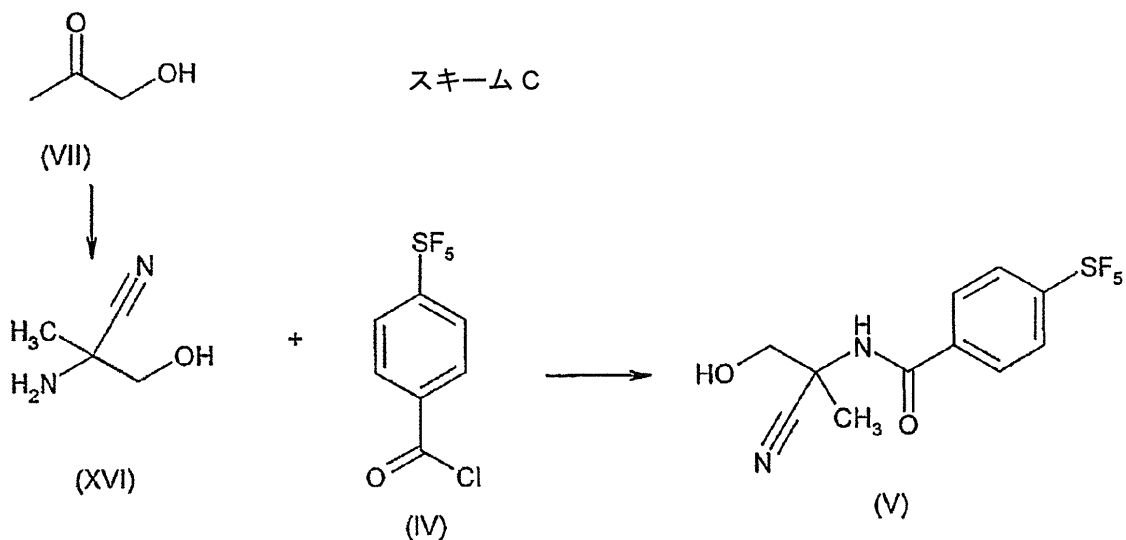
式 (X V) および (I V) の化合物は、市販品として入手することもできる。

【 0 0 7 1 】

1 . 5 式 (V) のアミド - アルコールの合成

【 0 0 7 2 】

【 化 9 】



式 (V) のアミド - アルコールは、スキーム C に示すように調製することができる。式 (X V I) のアミノ - ニトリルは、式 (V I I) のヒドロキシシアセトンから、文献にある標準の S t r e c k e r 合成条件を使用して調製することができる。例えば、ヒドロキシシアセトンを、アンモニアメタノール溶液中にて室温で 15 ~ 45 分間塩化アンモニウムと反応させた後、シアン化ナトリウムを加え、室温で 15 ~ 25 時間反応を継続することができる。式 (V) のアミドは、式 (I V) の酸塩化物を式 (X V I) のアミノ - ニトリルと反応させて調製することができる。例えば、式 (X V I) のアミノ - ニトリルを、テトラヒドロフランなどの双極性非プロトン性溶媒中にて、ジイソプロピルエチルアミンなどの塩基の存在下、低温、通常は 0 で 2 ~ 24 時間式 (I V) の酸塩化物 [R ⁷、R ⁸、R ⁹、R ¹⁰、および R ¹¹] と反応させることができる。

【 0 0 7 3 】

1 . 6 式 (V I) のハロゲン化アリール

式 (V I) のハロゲン化アリールのほとんどは、市販されており、または当業者によく知られている文献にある標準の手順によって調製することができる。以下の例は、好結果の合成変換を一部例示するものであり、すべてを包括的に列挙するものではない。

【 0 0 7 4 】

4 - シアノ - 2 - フルオロベンズアミドは、4 - シアノ - 2 - フルオロ安息香酸を、アセトニトリルなどの適切な溶媒中にて、1, 1' - ジカルボニルジイミダゾールの存在下、水酸化アンモニウム水溶液 (35 %) を使用して加アンモニア分解することにより調製することができる。2 - フルオロテレフタロニトリルは、4 - シアノ - 2 - フルオロベン

10

20

30

40

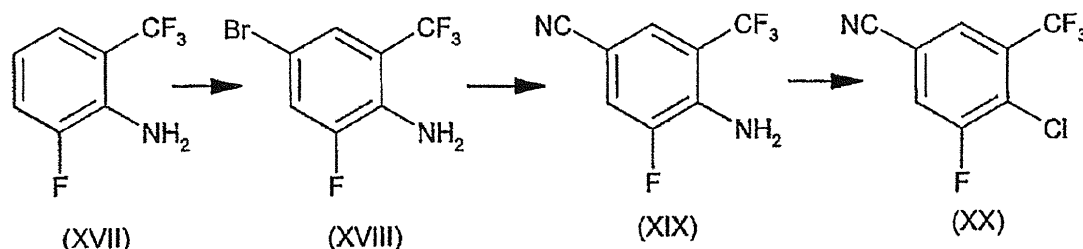
50

ズアミドから、アセトニトリルなどの適切な溶媒中にて30～60の範囲の温度、通常は50で15～30時間、通常は24時間、塩化パラジウム(II)と反応させることにより調製できる。4-フルオロイソフタロニトリルは、2-フルオロ-5-ホルミルベンゾニトリルから、水溶液のヒドロキシルアミン-O-スルホン酸と50で数時間、普通は5時間反応させることにより調製できる。

【0075】

【化10】

スキームD



スキームDは、4-クロロ-3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリルである化合物(XX)の調製を示す。化合物(XVII)は、2-アミノ-3-フルオロベンゾトリフルオライドを、アセトニトリルなどの適切な溶媒中、塩化鉄(III)の存在下でN-ブロモスクシンイミドを使用して臭素化することにより調製できる。ニトリル(XIX)は、化合物(XVIII)から、1-メチル-2-ピロリジノンなどの適切な溶媒中にて臭化ニッケル(II)の存在下、マイクロ波オーブン(典型的なCEM300Wモデル)に入れて160で数時間、普通は6時間加熱することにより、シアン化ナトリウムと反応させて調製することができる。化合物(XIX)は、亜硝酸t-ブチルおよび塩化銅(I)を使用する標準のSandmeyer条件によって、化合物(XX)に変換することができる。

【0076】

5-シアノ-2-フルオロ安息香酸メチルは、3-ブromo-4-フルオロベンゾニトリルから、一酸化炭素雰囲気中にて、トリエチルアミンなどの塩基、および適切な触媒、通常は[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)の存在下、メタノール中にて60で加熱することにより調製できる。

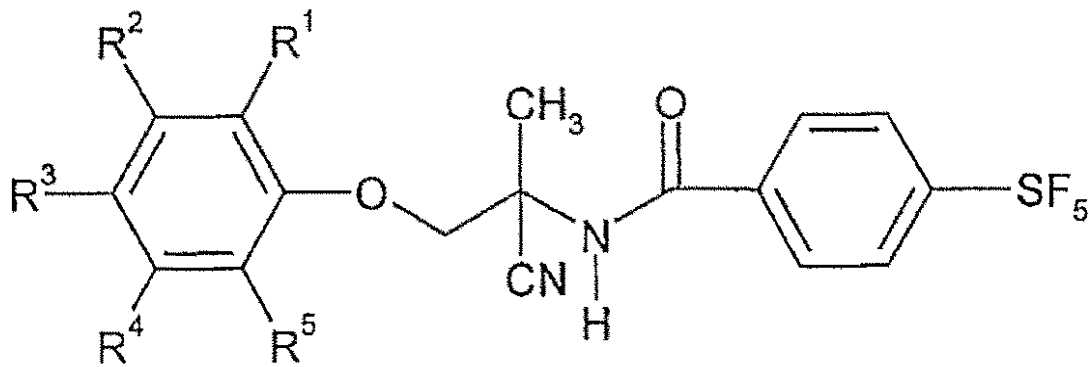
【0077】

2 官能基の相互変換

式(I)の化合物または式(V)の化合物中の、式(I)の化合物について規定したとおりである置換基 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、および R^5 は、化学的に実行可能な場合、式(I)の化合物について規定したとおりである他の置換基 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、および R^5 に変換することができる。

【0078】

【化11】



(XXI)

R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、および R^5 の1つが $-C(O)NH_2$ である式(I)の化合物は、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、および R^5 の1つが $-C(O)OH$ である対応する式(XXI)の化合物から、文献にある標準の方法を使用して調製することができる。当業者ならば、このようなアミド形成を実現するのに、文献にある多くの標準の反応条件が使用できることがわかるであろう。それらの一部は、「Amide bond formation and peptide coupling」、C. A. G. N. MontalbettiおよびV. Falque、Tetrahedron、2005年、第61巻、10827~10852ページで総説されている。

【0079】

R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 の1つが $C(O)OH$ であり、他の R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、および R^5 が式(I)の化合物について規定したとおりである式(XXI)の酸は、対応するアルキルエステルから、水酸化リチウム-水和物をテトラヒドロフラン：水(1：1)中にて室温で終夜反応させることにより調製できる。酸は、ジアゾメタンまたは(トリメチルシリル)ジアゾメタンと反応させてメチルエステルに変換することができる。

【0080】

R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、および R^5 の1つが $-C(O)O$ -アルキルである式(XXI)のアルキルエステルは、対応するプロモ化合物から、N,N-ジメチルホルムアミドなどの溶媒中にてアルコールの存在下で一酸化炭素を使用する、Pdを触媒とするカルボニル化によって得ることができる。これらのエステルは、当業者によく知られている文献の手順を使用して、直接アミドに変換することができる。

【0081】

これらのプロモ化合物は、様々な有機金属結合反応を経る場合もある。これらの反応では、分子中の他の場所にある他の敏感な官能基を適切に保護することが必要な場合もある。例えば、不活性雰囲気中にてテトラヒドロフランなどの非プロトン性溶媒中でブチルリチウムを使用してリチオ化を行うと、中間体アリアルリチウム種が得られ、これをクロロギ酸エステルと反応させて、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、および R^5 の1つが $-COOMe$ である式(I)の化合物または式(V)の化合物を得ることができる。

【0082】

当業者には、記載した方法のいくつかの範囲内で、用いた合成ステップの順序は様々に変更してよく、特に、特定の基質中に存在する他の官能基の性質、鍵となる中間体の利用可能性、および(あるならば)採用した保護基戦略などの要素に応じて様々となることも理解されよう。このような要素が、前記合成ステップで使用する試薬の選択にも影響を及ぼすことは明らかである。

【0083】

10

20

30

40

50

当業者ならば、本発明の化合物が、本明細書に記載の方法および/もしくは当分野、例えば本明細書に記載の分野で知られている方法を適合させて、または「Comprehensive Organic Transformations - A Guide to Functional Group Transformations」、RC Larrow、Wiley - VCH (1999年またはその後の版)などの標準の教本を使用して、本明細書に記載のもの以外の方法によって生成できるはずであることは理解されよう。

【0084】

本明細書で言及した合成変換法は、例示的なものにすぎず、所望の化合物を効率的に構築するために様々な異なる順序で実施できることを理解されたい。熟練した化学者ならば、所与の目的化合物を合成するための最も効率的な反応順序に関して判断および技量を使用することになる。

10

【0085】

式(I)の化合物は、抗寄生虫活性を有するので、宿主動物における寄生虫侵入の抑制に有用である。

【0086】

寄生虫は、蠕虫などの内部寄生虫の場合もあれば、節足動物などの外部寄生虫の場合もある。

【0087】

蠕虫の例としては、扁形動物門の寄生虫(条虫や吸虫など、例えば、*Fasciola* 属の種、*Fascioloides* 属の種、双口吸虫属の種、槍形吸虫属の種、*Eurytrema* 属の種、肥大吸虫属の種、肥大吸虫属の種、棘口吸虫属の種、肺吸虫属の種)、ならびに線虫門の寄生虫(フィラリア線虫、腸線虫、および組織線虫、例えば、捻転胃虫属の種、*Ostertagia* 属の種、*Cooperia* 属の種、*Oesphagastomum* 属の種、*Nematodirus* 属の種、*Dictyocaulus* 属の種、*Trichuris* 属の種、*Toxocara* 属の種、*Toxascaris* 属の種、旋毛虫属の種、イヌ糸状虫属の種、*Ancylostoma* 属の種、アメリカ鉤虫属の種、糞線虫属の種、毛細線虫属の種、回虫属の種、蟯虫属の種、および毛様線虫属の種)が挙げられる。

20

【0088】

節足動物の例としては、マダニ類(例えば、マダニ属の種、ウシマダニ属の種、例えばオウシマダニ、キララマダニ属の種、イボマダニ属の種、コイタマダニ属の種、例えば *Rhipicephalus appendiculatus*、チマダニ属の種、カクマダニ属の種、カズキダニ属の種(例えば *Omithodorus moubata*)、ダニ類(例えば、*Damalinia* 属の種、ニワトリダニ、*Sarcoptes* 属の種、例えばヒゼンダニ、キュウセンヒゼンダニ属の種、シヨクヒヒゼンダニ属の種、ニキビダニ属の種、*Eutrombicula* 属の種)を含めたダニ目、ハエ目(例えば、ヤブカ属の種、ハマダラカ属の種、イエバエ科の種、例えばサシバエおよび *Haematobia irritans*、ヒフバエ属の種、*Gastrophilus* 属の種、ブユ属の種)、半翅目(例えば、サシガメ属の種)、シラミ目(例えば、*Damalinia* 属の種、ケモノホソジラミ属の種)、ノミ目(例えば、イヌノミ属の種)、網翅目(例えば、ゴキブリ属の種、チャバネゴキブリ属の種)、ならびに膜翅目(例えばイエヒメアリ)が挙げられる。

30

40

【0089】

式(I)の化合物は、蠕虫侵入の抑制に特に有用である。

【0090】

宿主動物は、哺乳動物、または鳥類や魚類などの非哺乳動物であってよい。宿主動物が哺乳動物である場合、ヒトまたは非ヒト哺乳動物であってよい。非ヒト哺乳動物には、ウシ、ヒツジ、ヤギ、ウマ、ブタ、イヌ、ネコなどの家畜動物および伴侶動物が含まれる。

【0091】

50

式(I)の化合物は、任意の適切な経路によって投与することができる。適切な投与経路の例としては、経口投与、局所投与、および非経口投与が挙げられる。投与経路の選択は、宿主動物の種および寄生虫侵入の種類に応じて決まる。例えば、経口投与は、ヒトまたは伴侶動物宿主の場合、または内部寄生虫の治療に好ましいと思われ、局所投与は、ウシの群れなどの多数の家畜動物の治療により好都合であると思われる。

【0092】

式(I)の化合物は、単独で投与しても、または想定されている特定の使用に適当な製剤にして投与してもよい。一般に、式(I)の化合物は、1種または複数の薬学的に許容できる賦形剤と共に製剤として投与される。「賦形剤」という用語は、本明細書では、活性成分以外の任意の成分について述べるのに使用する。賦形剤の選択は、大部分は、特定の投与方式、賦形剤が溶解性および安定性に及ぼす影響、剤形の種類などの要素に応じて決まる。

10

【0093】

式(I)の化合物は、結晶または非晶質の製品、例えば、分散液を噴霧乾燥したもの、または溶融押しもしくはナノ粉碎によって生成されたものとして投与することができる。式(I)の化合物は、沈殿、結晶化、凍結乾燥、噴霧乾燥、蒸発乾燥などの方法によって、例えば、固体充填物、粉末、またはフィルム(例えば、急速溶解性または粘膜付着性のフィルム)として得ることもできる。マイクロ波乾燥または高周波乾燥をこの目的のために使用してもよい。

【0094】

20

式(I)の化合物を投与することのできる方法として、カプセル剤、巨丸剤、錠剤、粉末、トローチ剤、咀嚼剤、マルチおよびナノ微粒子、ゲル、固溶体、フィルム、スプレー、または液体製剤による経口投与が挙げられる。液体形態には、懸濁液、溶液、シロップ、水薬、およびエリキシルが含まれる。充填剤の入った軟または硬カプセルといった製剤を使用してもよく、通常は、担体、例えば、水、エタノール、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、メチルセルロース、または適切な油と、1種または複数の乳化剤および/または懸濁化剤を含む。液体製剤は、例えば小袋から出した固体を再形成して調製してもよい。経口水薬は通常、活性成分を適切な媒質に溶解または懸濁させて調製される。

【0095】

30

例えば、経口投与に有用な組成物は、活性成分と、適切な砕かれた希釈剤および/もしくは崩壊剤および/もしくは結合剤、および/または滑沢剤などを混合して調製することができる。他の考えられる成分としては、抗酸化剤、着色剤、着香剤、保存剤、および矯味剤が挙げられる。

【0096】

経口剤形では、薬物は、用量に応じて、剤形の1重量%~80重量%、より典型的な例では剤形の5重量%~60重量%を占めてよい。ここでの使用に適する崩壊剤の例には、ナトリウムデンプングリコラート、カルボキシメチルセルロースナトリウム、カルボキシメチルセルロースカルシウム、クロスカルメロースナトリウム、クロスポビドン、ポリビニルピロリドン、メチルセルロース、低級アルキル置換されたヒドロキシプロピルセルロース、デンプン、 化デンプン、およびアルギン酸ナトリウムが含まれる。一般に、崩壊剤は、剤形の1重量%~25重量%、好ましくは5重量%~20重量%を占めることになる。

40

【0097】

結合剤は一般に、錠剤製剤に粘着性の性質を付与するのに使用される。ここでの使用に適する結合剤の例には、微結晶セルロース、ゼラチン、糖、ポリエチレングリコール、天然および合成のゴム、ポリビニルピロリドン、 化デンプン、ヒドロキシプロピルセルロース、およびヒドロキシプロピルメチルセルロースが含まれる。希釈剤の例には、ラクトース(一水和物、噴霧乾燥一水和物、無水物など)、マンニトール、キシリトール、デキストロース、スクロース、ソルビトール、微結晶セルロース、デンプン、およびリン酸水

50

素カルシウム二水和物が含まれる。

【0098】

経口製剤は、場合により、ラウリル硫酸ナトリウムやポリソルベート80などの界面活性剤、および二酸化ケイ素やタルクなどの滑剤を含んでもよい。存在するとき、界面活性剤は、錠剤の0.2重量%~5重量%を占めてよく、滑剤は、錠剤の0.2重量%~1重量%を占めてよい。

【0099】

滑沢剤としては、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸亜鉛、フマル酸ステアリルナトリウム、およびステアリン酸マグネシウムとラウリル硫酸ナトリウムの混合物が挙げられる。滑沢剤は一般に、錠剤の0.25重量%~10重量%、好ましくは0.5重量%~3重量%を占める。

10

【0100】

代表的な錠剤は、約80%までの薬物、約10重量%~約90重量%の結合剤、約0重量%~約85重量%の希釈剤、約2重量%~約10重量%の崩壊剤、および約0.25重量%~約10重量%の滑沢剤を含有する。

【0101】

錠剤の製剤については、H. LiebermanおよびL. Lachmanによる「Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets, Vol. 1」、Marcel Dekker、ニューヨーク州ニューヨーク、1980年(ISBN 0-8247-6918-X)で論じられている。

20

【0102】

式(I)の化合物は、皮膚に局所的に、すなわち皮膚上に、または経皮的に投与することができる。化合物は、粘膜(mucosa)または粘膜(mucous membrane)を介して投与することもできる。この目的のための典型的な製剤としては、ポアオン、スポットオン、浸液、スプレー、ムース、シャンプー、粉末製剤、ゲル、ヒドロゲル、ローション、溶液、クリーム、軟膏、散粉剤、包帯剤、フォーム、フィルム、皮膚パッチ、ウェーハ、植込錠、スポンジ、繊維、絆創膏、およびマイクロエマルジョンが挙げられる。リポソームを使用してもよい。典型的な担体としては、アルコール、水、鉱油、流動パラフィン、白色ワセリン、グリセリン、ポリエチレングリコール、およびプロピレングリコールが挙げられる。浸透性改善剤を含めてもよい。例えば、FinninおよびMorganによるJ Pharm Sci、第88巻(10)、955~958ページ(1999年10月)を参照されたい。ポアオンまたはスポットオン製剤は、活性成分を、場合によりプロパン-2-オールなどの揮発性成分を加えて、ブチルジゴール、流動パラフィン、不揮発性エステルなどの許容できる液体担体媒体に溶解させて調製することができる。別法として、ポアオン、スポットオン、またはスプレー製剤は、活性薬剤の残留物が動物の表面に残るようにカプセル化によって調製することもできる。

30

【0103】

注射用製剤は、他の物質、例えば、溶液を血液と等張性にするのに十分な塩またはグルコースを含有してもよい無菌溶液の形で調製することができる。許容できる液体担体には、ゴマ油などの植物油、トリアセチンなどのグリセリド、安息香酸ベンジル、ミリスチン酸イソプロピル、およびプロピレングリコールの脂肪酸誘導体などのエステル、ならびにピロリジン-2-オンやグリセロールホルマルなどの有機溶媒が含まれる。注射用製剤は、最終製剤が0.01~10重量%の活性成分を含有するように、活性成分を液体担体に溶解または懸濁させて調製する。こうした製剤は、自己保存式、自己滅菌式でもよいし、またはオプシオンで保存剤を加えてもよい非滅菌式でもよい。

40

【0104】

式(I)の化合物は、非経口的にまたは注射によって、等しく適切に、直接血流、筋肉、または内臓に投与することもできる。非経口投与に適する経路には、静脈内、動脈内、腹腔内、髄腔内、側脳室内、尿道内、胸骨内、脳内、筋肉内、および皮下が含まれる。非経口投与に適する装置としては、(微細針を含めた)針注射器、無針注射器、および注入

50

技術が挙げられる。非経口製剤は通常、塩、炭水化物などの賦形剤、および（好ましくは pH 3 ~ 9 にするための）緩衝剤を含有してもよい水溶液であるが、一部の適用例では、非経口製剤を、無菌の非水性溶液として、または発熱物質を含まない無菌水などの適切な媒体と合わせて使用するための粉末にした乾燥形態として、より適切に製剤することもできる。例えば凍結乾燥による、無菌条件下での非経口製剤の調製は、当業者によく知られている標準の製薬技術を使用して容易に実現することができる。非経口溶液の調製で使用する式 (I) の化合物の溶解性は、溶解性改善剤を混ぜるなどの適切な製剤技術を使用して増大させることができる。

【 0 1 0 5 】

このような製剤は、標準の医薬または獣医学の慣行に従って従来の方法で調製する。

10

【 0 1 0 6 】

こうした製剤の中に含まれる活性化合物の重量は、治療する宿主動物の種、感染の重症度およびタイプ、ならびに宿主の体重に応じて様々となる。非経口投与、局所投与、および経口投与では、活性成分の典型的な用量範囲は、動物の体重 1 k g あたり 0 . 0 1 ~ 1 0 0 m g である。1 k g あたり 0 . 1 ~ 1 0 m g の範囲が好ましい。

【 0 1 0 7 】

製剤は、即時型放出でもよいし、または制御放出または変更型放出のプロフィールを有するように設計されたものでもよい。変更型放出製剤としては、遅延放出、持続放出、パルス放出、標的指向化放出、またはプログラム放出の製剤が挙げられる。本発明の目的に適する変更型放出製剤は、米国特許第 6 , 1 0 6 , 8 6 4 号に記載されている。高エネルギー分散や浸透性粒子および被覆粒子などの他の適切な放出技術の詳細は、Verma ら、Pharmaceutical Technology On-line、第 25 巻 (2)、1 ~ 1 4 ページ (2 0 0 1 年) で見られる。制御放出を実現するチューインガムの使用は、WO 0 0 / 3 5 2 9 8 に記載されている。別法として、本発明の化合物は、活性化合物の変更型放出をもたらす移植デポ剤として投与するための固体、半固体、または揺変性液体として製剤することもできる。このような製剤の例としては、薬物でコートされたステントおよび P G L A ミクロスフェアが挙げられる。

20

【 0 1 0 8 】

代替形態として、式 (I) の化合物は、非ヒト動物に飼料と共に投与することができ、この目的のために、通常の動物飼料と混合する濃縮された飼料添加剤またはプレミックスを調製することができる。

30

【 0 1 0 9 】

式 (I) の化合物は、別の抗寄生虫剤を含むがこの限りでない、1 種または複数の別の治療薬と組み合わせて有利に使用することもできる。

【 0 1 1 0 】

式 (I) の化合物と組み合わせて使用することのできる抗寄生虫剤の例としては、駆虫剤、殺肝吸虫剤、および殺外部寄生虫剤が挙げられる。

【 0 1 1 1 】

本発明の一実施形態では、式 (I) の化合物を、第 2 の駆虫剤と組み合わせて使用する。そのような組合せは、抵抗性発現の可能性を低下させる。適切な別の駆虫剤としては、以下のものが挙げられる。

40

- ・ 大環状ラクトンクラスの化合物（例えば、イベルメクチン、エバーメクチン、アバメクチン、エマメクチン、エブリノメクチン、ドラメクチン、セラメクチン、モキシデクチン、ネマデクチン、ミルベマイシンおよびミルベマイシン誘導体、例えば、EP - 3 5 7 4 6 0、EP - 4 4 4 9 6 4、および EP - 5 9 4 2 9 1 に記載のもの、ならびに半合成および生合成によるエバーメクチン/ミルベマイシン誘導体、例えば、US - 5 0 1 5 6 3 0、WO - 9 4 1 5 9 4 4、および WO - 9 5 2 2 5 5 2 に記載のもの）、

- ・ ベンゾイミダゾール（例えば、アルペンダゾール、カムペンダゾール (c a m b e n d a z o l e)、フェンペンダゾール、フルペンダゾール、メペンダゾール、オクスフェンダゾール、オキシペンダゾール、およびパルペンダゾール）、

50

・ イミダゾチアゾールおよびテトラヒドロピリミジン（例えば、テトラミゾール、レバミゾール、パモ酸ピランテル、オキサントール、またはモランテル）、

・ パラヘルクアミド/マルクホルチンクラスの駆虫剤の誘導体および類似体、特に2-デソキソパラヘルクアミド、

・ ニトロスカネート、
 ・ 抗寄生虫オキサゾリン（例えば、US - 5 4 7 8 8 5 5、US - 4 6 3 9 7 7 1、およびDE - 1 9 5 2 0 9 3 6で開示されているもの）、

・ WO - 9 6 1 5 1 2 1に記載されているような、一般の部類のジオキソモルホリン抗寄生虫剤の誘導体および類似体、および

・ 環状デブシペプチド（例えば、WO - 9 6 1 1 9 4 5、WO - 9 3 1 9 0 5 3、WO - 9 3 2 5 5 4 3、EP - 6 2 6 3 7 5、EP - 3 8 2 1 7 3、WO - 9 4 1 9 3 3 4、EP - 3 8 2 1 7 3、およびEP - 5 0 3 5 3 8に記載のもの、特にエモデブシド）。

【0112】

好ましい実施形態では、式(I)の化合物を、イベルメクチン、エバーメクチン、アバメクチン、エマメクチン、エブリノメクチン、ドラメクチン、セラメクチン、モキシデクチン、ネマデクチン、およびミルベマイシンオキシムから選択される大環状ラクトン駆虫剤と組み合わせて使用する。

【0113】

別の好ましい実施形態では、式(I)の化合物を、アルベンダゾール、カムベンダゾール(cambendazole)、フェンベンダゾール、フルベンダゾール、メベンダゾール、オクスフェンダゾール、オキシベンダゾール、およびパルベンダゾールから選択されるベンゾイミダゾール駆虫剤と組み合わせて使用する。

【0114】

別の好ましい実施形態では、式(I)の化合物を、テトラミゾール、レバミゾール、パモ酸ピランテル、オキサントール、およびモランテルから選択される駆虫剤と組み合わせて使用する。

【0115】

別の好ましい実施形態では、式(I)の化合物を、パラヘルクアミド/マルクホルチンクラスの駆虫剤の誘導体および類似体、特に2-デソキソパラヘルクアミドと組み合わせて使用する。

【0116】

本発明の別の実施形態では、式(I)の化合物を、殺吸虫剤、例えば殺肝吸虫剤と組み合わせて使用する。適切な薬剤としては、クロサンテル、トリクラベンダゾール、クロルスロン、ラホキサニド、ニクロサミド、プラジカンテル、およびエブシプランテルが挙げられる。

【0117】

本発明の別の実施形態では、式(I)の化合物を、殺外部寄生虫剤と組み合わせて使用する。適切な薬剤としては、以下のものが挙げられる。

・ アリールピラゾール（例えば、フィプロニル、ピリプロール、ピラフルプロールなど）、

・ ピレスロイド、
 ・ 有機リン化合物、
 ・ 昆虫成長調節剤（例えば、ルフェヌロンなど）、
 ・ スピロケトエノール殺虫剤（例えば、スピロメシフェンなど）、
 ・ エクジソン作動薬（例えば、テブフェノジドなど）、
 ・ スピノシン（例えば、スピノサド、スピネトラムなど、特にスピネトラム）、
 ・ ネオニコチノイド（例えば、イミダクロプリド、ジノテフランなど）、および

・ 他の殺虫剤（例えば、メタフルミゾン、フルベンジアミド、クロラントラニリプロール、インドキサカルブ、ピリダリル、ピリミジフェン、およびピリフルキナゾン、特にメタフルミゾン、インドキサカルブ、およびフルベンジアミド）。

10

20

30

40

50

【0118】

別の好ましい実施形態では、式(I)の化合物を、フィプロニル、ピリプロール、ピラフルプロール、ルフェヌロン、スピロメシフェン、テブフェノジド、テブフェノジド、スピノサド、スピネトラム、イミダクロプリド、ジノテフラン、メタフルミゾン、フルベンジアミド、クロラントラニリプロール、インドキサカルブ、ピリダリル、ピリミジフェン、およびピリフルキナゾンから選択される殺外部寄生虫剤と組み合わせて使用する。

【0119】

式(I)の化合物を使用して家畜動物における寄生虫侵入を治療するとき、式(I)の化合物は、そのような家畜動物用の飼料添加剤として有用であることが当業界で一般に知られている薬剤のいずれかと組み合わせて使用することができ、そうした薬剤は、「2006 Feed Additive Companion」および「Handbook of Feed Additives 2006」といった手引き書に記載されている。適切な薬剤としては、以下のものが挙げられる。

- ・ ポリエーテルイオノフォア(例えば、ラサロシド、モネンシン、サリノマイシン、ナラシン、およびライドロマイシン(laidlomycin))、
- ・ 抗生物質(例えば、テトラサイクリン、バシトラシン、タイロシン、チアムリン、リンコマイシン、バージニアマイシン、キノロン抗菌剤、およびカルバドクス)、
- ・ ステロイド誘導体(例えば、酢酸メレンゲステロール)、
- ・ 亜急性反芻胃アシドーシスの予防または治療剤(例えば、炭酸水素ナトリウム、アカルボース、ならびに他のアミラーゼまたはグルコシダーゼ阻害剤)、
- ・ 屠体品質改善剤(carcass quality)/タンパク質同化剤(例えば、ラクトパミン、サルブタモール、およびアロメテロール(almetrol)を含めたアドレナリン作動薬リガンド)、ならびに
- ・ 他の栄養補助剤(例えば、酵素、ミネラル、ビタミン)。

【0120】

2種の成分は、同時に、逐次、または別々に投与することができる。2種の成分を逐次または別々に投与する場合、両方を同じ経路で投与してもよいし、または異なる経路で投与してもよい。

【0121】

本明細書では、同時投与とは、両方の成分を宿主動物に1回の行為で投与することを意味し、2種の成分は、単一の錠剤や単一のポアオン溶液などの単一の投与量単位に組み込まれている必要がある。

【0122】

逐次投与とは、各成分の投与は別々の行為であるが、2つの行為がつながっていることを意味する。例えば、1種の成分を含む錠剤と第2の成分を含む第2の錠剤を投与することは、2種の錠剤が宿主動物に同時に投与されるとしても、逐次投与であるとみなす。

【0123】

別々の投与とは、各成分を他の投与とは無関係に投与することを指す。

【0124】

便宜上、同時投与が好ましいといえる。

【0125】

2種の成分は、キットの形で提供することもできる。そのようなキットは、その少なくとも1種が式(I)の化合物を含有し、1種が別の抗寄生虫剤を含有する2種以上の別々の医薬組成物と、前記組成物を別々に保持する手段、例えば、容器、分割されたボトル、または分割されたホイル製袋とを含む。そのようなキットの例は、錠剤、カプセル剤などの包装に使用される見慣れたプリスターパックである。

【0126】

キットは、例えば経口および非経口の異なる剤形を投与する、別個の組成物を異なる投与間隔で投与する、または別個の組成物の用量を互いに対して漸増するのに特に適する。服薬遵守を援助するために、キットは通常、投与の説明書を含み、いわゆるメモリーエイ

10

20

30

40

50

ドを添えて提供してもよい。

【実施例】

【0127】

以下の実施例で、式(I)の化合物の調製を例示する。

【0128】

以下の実験の項目において、核磁気共鳴(N.m.r.)スペクトルデータは、Varian Inova 300、Varian Inova 400、Varian Mercury 400、Varian Unityplus 400、Bruker AC 300MHz、Bruker AM 250MHz、またはVarian T60 MHz分光計を使用して得たものであり、観察された化学シフトは、提案した構造と一致していた。N.m.r.化学シフトは、テトラメチルシランから低磁場方向へのp.p.mで記載する。以下の実施例において、実施例をジアステレオ異性体の混合物として示す場合、示したn.m.r.積分は、記載した化学シフトの積分の相対比率である。質量スペクトルデータは、Finnigan ThermoQuest Aqa、a Waters micromass ZQ、またはHewlett Packard GCMS System Model 5971分光計で得た。記載したイオン計算値および実測値は、最低質量の同位体組成を指す。HPLCとは高速液体クロマトグラフィーを意味する。室温とは20~25を意味する。実施例を位置異性体の混合物として示す場合、生物学的データは、記載した比率の化合物の混合物のものである。

10

【0129】

単純な前駆体の供給源が不特定であるとき、そうした化合物は、市販品の供給元から入手することができ、または文献の手順に従って得ることができる。以下は、そのような化合物の市販品供給元のリストである。

20

Sigma-Aldrich、P O Box 14508、St.Louis、MO、63178、USA

Fluorochem Ltd.、Wesley Street、Old Glossop、Derbyshire、SK13 7RY、UK

Alfa Aesar、26 Parkridge Road、Ward Hill、MA、01835、USA

Apollo Scientific Ltd.、Whitefield Rd.、Bredbury、Stockport、Cheshire、SK6 2QR、UK

30

Fluka Chemie GmbH、Industriestrasse 25、P.O.Box 260、CH-9471 Buchs、Switzerland

ChemPur GmbH、Rueppurrer Str.92、Karlsruhe、D-76137、Germany

【0130】

生物学的アッセイ

捻転胃虫(Haemonchus contortus)L3(HcL3)試験を使用して、特許請求の範囲に記載の化合物の生物活性を測定する。このアッセイは、捻転胃虫に対するin vitro試験を以下の一般手順に従って行うものである。

40

【0131】

HcL3の幼生を感染したヒツジから収集し、洗浄後、12の水中で1カ月まで保存した。生存している感染性の幼生を、抗生物質を含有するGlucose Tyrodes平衡塩類溶液中10%次亜塩素酸塩を使用して脱鞘させ(exsheathe)、基本培地(20g/lのパクトトリプトン、5g/lの酵母抽出物、57g/lのグルコース、0.8のg/lリン酸水素二カリウム、0.8g/lのリン酸二水素カリウム、および抗生物質を加えた2μMのHepes)に再懸濁した。96ウェルプレートの各ウェルに95μlの寄生虫懸濁液を加えた。

【0132】

試験化合物をジメチルスルホキシドに溶解させて、作業用保存液20mg/mlを得た

50

。保存液の濃度を基本培地で1：10に希釈して、2.0 mg/ml (10% DMSO)を得た。5 µlの保存化合物溶液を寄生虫懸濁液に加えて、最終濃度を100 µg/mlとした。プレートを感圧性フィルムでシールし、37 °Cでインキュベートした。処理してから2時間後、24時間後、48時間後、72時間後、および4日後に、倒立顕微鏡を使用して観察を行った。活性は、1% DMSOを含有する対照ウェルと比べて有意な比率の寄生虫が化合物によって死に、または悪影響を受けたかどうかを記録した。化合物を最初に100 µg/mlで試験し、そこから関連する用量反応(100、30、10、3、1、0.3、0.1 µg/ml)を2通りの実験で行ってn = 2とした。データを最小有効量として記録した。

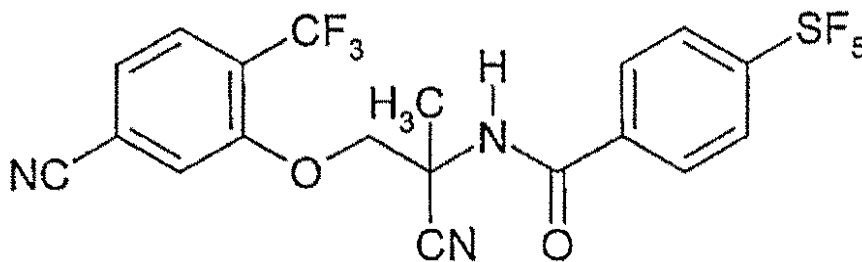
【0133】

(実施例1)

N - { 1 - シアノ - 2 - [5 - シアノ - 2 - (トリフルオロメチル)フェノキシ] - 1 - メチルエチル } - 4 - (ペンタフルオロチオ)ベンズアミド

【0134】

【化12】



実施例1a (ラセミ化合物)

調製例1の化合物(2.2 g、8.2 mmol)およびN, N - ジイソプロピルエチルアミン(1.7 ml、9.9 mmol)をテトラヒドロフラン(10 ml)に溶かした0の溶液に、調製例2の化合物(2.7 g、8.2 mmol)を含有するテトラヒドロフラン(10 ml)を加えた。反応混合物を2時間かけて室温に温めた後、水(10 ml)を加えた。混合物に酢酸エチル(25 ml)を加え、2つの層を分離した。有機相を炭酸カリウム水溶液(10%、20 ml)、塩化アンモニウム飽和水溶液(20 ml)、およびブラインで洗浄し、乾燥させ(MgSO₄)、真空中で濃縮した。残渣をt - ブチルメチルエーテルで摩砕し、得られる沈殿を濾過によって収集し、真空乾燥して、実施例1aの化合物(2.0 g)を得た。

MH⁺ 実験値500.0、予想値500.1

¹H - NMR (CDCl₃) : 1.99 ~ 2.01 (3H)、4.45 ~ 4.48 (1H)、4.70 ~ 4.74 (1H)、6.47 ~ 6.50 (1H)、7.28 ~ 7.30 (1H)、7.42 ~ 7.45 (1H)、7.71 ~ 7.75 (1H)、7.84 ~ 7.88 (4H)

in vitro H.c. (L3) MED = 3 µg/ml

【0135】

代替合成法

調製例1の化合物(228 mg、0.8 mmol)および調製例3(210 mg、0.8 mmol)をN, N - ジメチルホルムアミド(5 ml)に溶かした0の溶液に、テトラフルオロホウ酸O - ((エトキシカルボニル)シアノメチレンアミノ) - N, N, N', N' - テトラメチルウロニウム(TOTU、278 mg、0.8 mmol)を加えた。反応容器を窒素でパージした後、N, N - ジイソプロピルエチルアミン(0.3 ml、1.7 mmol)を滴下し、反応混合物を室温に温め、18時間攪拌した。混合物を水(50 ml)中に注ぎ、酢酸エチル(40 ml)で抽出した。抽出物を合わせて、水(20 ml)、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(20 ml)、水(20 ml)、クエン酸水溶液(5%、20 ml)、およびブライン(20 ml)で順次洗浄した。溶液を乾燥させ(Mg

10

20

30

40

50

SO₄)、真空中で濃縮して、実施例 1 a の化合物 (3 9 5 m g) を得た。

(M - H ⁺) ⁻ 実験値 4 9 8 . 1、予想値 4 9 8 . 1

【 0 1 3 6 】

実施例 1 b (最初に溶出される鏡像異性体) および実施例 1 c (次に溶出される鏡像異性体)

実施例 1 a の化合物 (2 4 0 m g、0 . 5 m m o l) をエタノール (8 m l) に溶解させ、メタノール : エタノール : ヘキサン [1 0 : 1 0 : 8 0] を移動相として使用する自動式分取液体クロマトグラフィー (G i l s o n システム、内径 2 5 0 × 2 0 m m C h i r a l c e l A D - H、5 μ m カラム、1 2 m l / 分) によって鏡像異性体を分離した。適切な画分を合わせ、濃縮して、鏡像異性に関して純粋な 2 種の生成物、実施例 1 b

10

の化合物および実施例 1 c の化合物を得た。
実施例 1 b : 保持時間 = 1 4 . 5 0 分 (2 5 0 × 4 . 6 m m C h i r a l c e l A D - H、5 μ m カラム、メタノール : エタノール : ヘキサン [1 0 : 1 0 : 8 0]、1 m l / 分)

MH⁺ 実験値 5 0 0 . 1、予想値 5 0 0 . 1

¹H - NMR (C D C l ₃) : 2 . 0 0 ~ 2 . 0 2 (3 H)、4 . 4 1 ~ 4 . 4 4 (1 H)、4 . 7 0 ~ 4 . 7 3 (1 H)、6 . 4 2 ~ 6 . 4 5 (1 H)、7 . 2 7 ~ 7 . 2 8 (1 H)、7 . 4 0 ~ 7 . 4 2 (1 H)、7 . 7 2 ~ 7 . 7 4 (1 H)、7 . 8 1 ~ 7 . 8 4 (4 H)

in vitro H . c . (L 3) M E D = 1 μ g / m l

20

実施例 1 c : 保持時間 = 1 9 . 5 1 分 (2 5 0 × 4 . 6 m m C h i r a l c e l A D - H、5 μ m カラム、メタノール : エタノール : ヘキサン [1 0 : 1 0 : 8 0]、1 m l / 分)

MH⁺ 実験値 5 0 0 . 1、予想値 5 0 0 . 1

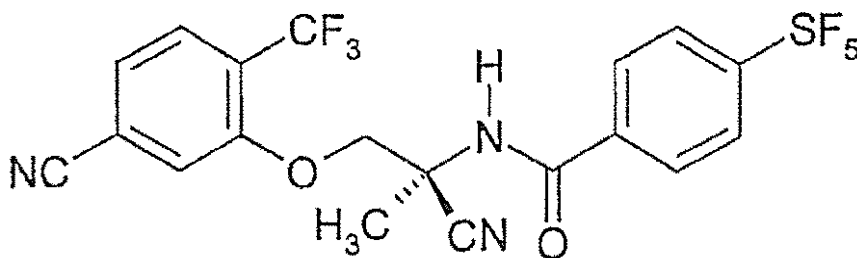
¹H - NMR (C D C l ₃) : 1 . 9 9 ~ 2 . 0 1 (3 H)、4 . 4 2 ~ 4 . 4 5 (1 H)、4 . 7 0 ~ 4 . 7 3 (1 H)、6 . 4 1 ~ 6 . 4 4 (1 H)、7 . 2 5 ~ 7 . 2 6 (1 H)、7 . 4 0 ~ 7 . 4 2 (1 H)、7 . 7 2 ~ 7 . 7 4 (1 H)、7 . 8 1 ~ 7 . 8 4 (4 H)

in vitro H . c . (L 3) M E D > 3 0 μ g / m l

30

【 0 1 3 7 】

【 化 1 3 】



40

実施例 1 c - 単結晶 X 線分析によって決定された絶対立体化学

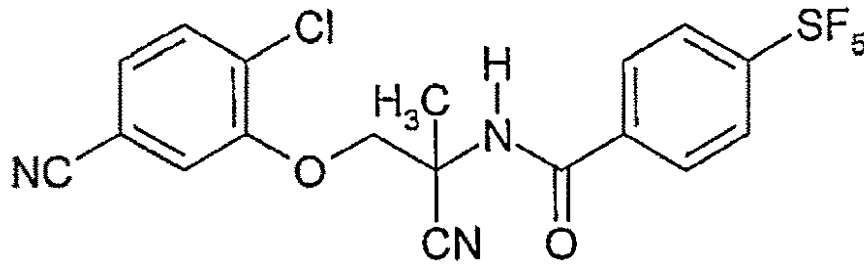
【 0 1 3 8 】

(実施例 2)

N - [2 - (2 - クロロ - 5 - シアノフェノキシ) - 1 - シアノ - 1 - メチルエチル]
- 4 - (ペンタフルオロチオ) ベンズアミド

【 0 1 3 9 】

【化14】



調製例9の化合物(150mg、0.5mmol)と4-クロロ-3-フルオロベンゾニトリル(71mg、0.5mmol)の混合物に、窒素中で、テトラヒドロフラン(2ml)を加えた。混合物を0℃に冷却した後、カリウムt-ブトキシド(テトラヒドロフラン中1M、0.8ml、0.8mmol)を滴下した。反応混合物を室温に温め、19時間攪拌した。混合物を酢酸エチルで希釈し、塩化アンモニウム飽和水溶液(2回)、水、およびブラインで洗浄し、乾燥させ(MgSO₄)、真空中で濃縮した。残渣をアセトニトリル(2ml)に溶解させ、アセトニトリル：水の勾配[60：40(15分間) 98：2(3分間) 60：40(1分間)]を使用する自動式の分取液体クロマトグラフィー(Gilsonシステム、150mm×50mm LUNA C18(2)10μmカラム、120ml/分)によって精製した。適切な画分を真空中で濃縮して、表題化合物(72mg)をラセミ混合物として得た。

MH⁺ 実験値466.0、予想値466.0

¹H-NMR(d₆-アセトン)：2.00~2.03(3H)、4.65~4.69(1H)、4.78~4.82(1H)、7.40~7.43(1H)、7.63~7.67(2H)、8.00~8.03(2H)、8.10~8.14(2H)、8.56~8.60(1H)

in vitro H.c.(L3)MED=1μg/ml

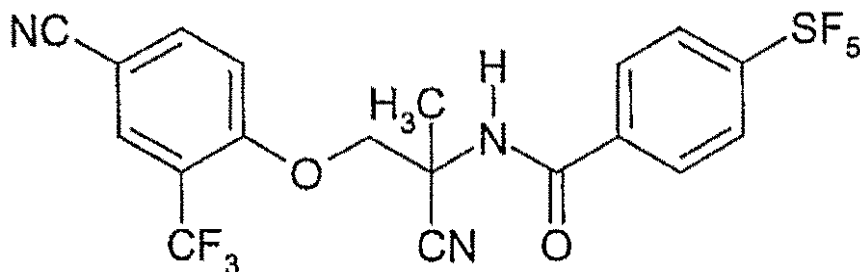
【0140】

(実施例3)

N-{1-シアノ-2-[4-シアノ-2-(トリフルオロメチル)フェノキシ]-1-メチルエチル}-4-(ペンタフルオロチオ)ベンズアミド

【0141】

【化15】



実施例3a(ラセミ化合物)

調製例9の化合物(150mg、0.5mmol)と4-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル(86mg、0.5mmol)の混合物に、窒素中で、テトラヒドロフラン(2ml)を加えた。混合物を0℃に冷却した後、カリウムt-ブトキシド(テトラヒドロフラン中1M、0.8ml、0.8mmol)を滴下した。反応混合物を室温に温め、19時間攪拌した。混合物を酢酸エチルで希釈し、塩化アンモニウム飽和水溶液(2回)、水、およびブラインで洗浄し、乾燥させ(MgSO₄)、真空中で濃縮した。残渣をメタノール(2ml)に溶解させ、アセトニトリル：水の勾配[55：45(15分間) 98：2(3分間) 55：45(1分間)]を使用する自動式の分取液体クロマトグラフィー(Gilsonシステム、150mm×50mm LUNA C18(2)10μmカラム、120ml/分)によって精製した。適切な画分を真空中で濃縮

して、実施例 3 a の化合物 (7 3 m g) をラセミ混合物として得た。

MH⁺ 実験値 4 9 9 . 9、予想値 5 0 0 . 1

¹H - NMR (d₆ - アセトン) : 1 . 9 8 ~ 2 . 0 0 (3 H)、4 . 7 8 ~ 4 . 8 0 (1 H)、4 . 8 4 ~ 4 . 8 6 (1 H)、7 . 5 8 ~ 7 . 6 0 (1 H)、8 . 0 0 ~ 8 . 0 3 (2 H)、8 . 0 8 ~ 8 . 1 2 (4 H)

in vitro H . c . (L 3) M E D = 1 μ g / m l

【 0 1 4 2 】

実施例 3 b (単一の鏡像異性体)

調製例 2 0 の化合物 (2 . 5 g、7 . 6 m m o l) および 4 - フルオロ - 3 - (トリフルオロメチル) - ベンゾニトリル (2 . 2 g、1 1 . 4 m m o l) をテトラヒドロフラン (2 5 m l) に溶かした - 1 0 の溶液に、カリウム t - ブトキシド (テトラヒドロフラン中 1 M、1 5 . 1 m l、1 5 . 1 m m o l) を滴下した。反応混合物を - 1 0 で 2 時間攪拌し、次いで塩化アンモニウム飽和水溶液 (8 0 m l) を加えて失活させた。混合物を酢酸エチル (2 × 4 0 m l) で抽出し、抽出物を合わせて水 (5 0 m l) およびブライン (4 0 m l) で洗浄し、乾燥させ (M g S O₄)、真空中で濃縮した。残渣を、酢酸エチル : シクロヘキサン [0 : 1 0 0 5 0 : 5 0] の勾配溶離を用いた自動式のフラッシュクロマトグラフィー (B i o t a g e (商標)、6 5 i シリカカートリッジ) によって精製した。適切な画分を合わせ、濃縮し、残渣に酢酸エチル (5 0 m l) を加えた。溶液を水 (4 0 m l) で洗浄し、乾燥させ (M g S O₄)、真空中で濃縮した。残渣をジエチルエーテルに溶解し直し、真空中で再び濃縮して、実施例 3 b の化合物 (1 . 6 g) を単一の鏡像異性体として得た。

MH⁺ 実験値 4 9 9 . 9、予想値 5 0 0 . 1

¹H - NMR (C D C l₃) : 1 . 9 8 ~ 2 . 0 0 (3 H)、4 . 4 6 ~ 4 . 4 8 (1 H)、4 . 7 9 ~ 4 . 8 1 (1 H)、7 . 1 2 ~ 7 . 1 4 (1 H)、7 . 8 1 ~ 7 . 8 6 (5 H)、7 . 8 9 ~ 7 . 9 0 (1 H)

in vitro H . c . (L 3) M E D = 1 μ g / m l

【 0 1 4 3 】

実施例 3 c (単一の鏡像異性体)

調製例 2 1 の化合物 (2 . 5 g、7 . 6 m m o l) および 4 - フルオロ - 3 - (トリフルオロメチル) - ベンゾニトリル (2 . 2 g、1 1 . 4 m m o l) をテトラヒドロフラン (2 5 m l) に溶かした - 1 0 の溶液に、カリウム t - ブトキシド (テトラヒドロフラン中 1 M、1 5 . 1 m l、1 5 . 1 m m o l) を滴下した。反応混合物を - 1 0 で 2 時間攪拌し、次いで塩化アンモニウム飽和水溶液 (8 0 m l) を加えて失活させた。混合物を酢酸エチル (2 × 4 0 m l) で抽出し、抽出物を合わせて水 (5 0 m l) およびブライン (4 0 m l) で洗浄し、乾燥させ (M g S O₄)、真空中で濃縮した。残渣を、酢酸エチル : シクロヘキサン [0 : 1 0 0 5 0 : 5 0] の勾配溶離を用いた自動式のフラッシュクロマトグラフィー (B i o t a g e (商標)、6 5 M シリカカートリッジ) によって精製した。適切な画分を合わせ、濃縮して、表題化合物 (3 . 1 g) を単一の鏡像異性体として得た。

MH⁺ 実験値 4 9 9 . 9、予想値 5 0 0 . 1

¹H - NMR (C D C l₃) : 1 . 9 8 ~ 2 . 0 0 (3 H)、4 . 4 8 ~ 4 . 5 0 (1 H)、4 . 7 9 ~ 4 . 8 1 (1 H)、7 . 1 3 ~ 7 . 1 5 (1 H)、7 . 8 2 ~ 7 . 8 7 (5 H)、7 . 8 8 ~ 7 . 9 0 (1 H)

in vitro H . c . (L 3) M E D > 3 0 μ g / m l

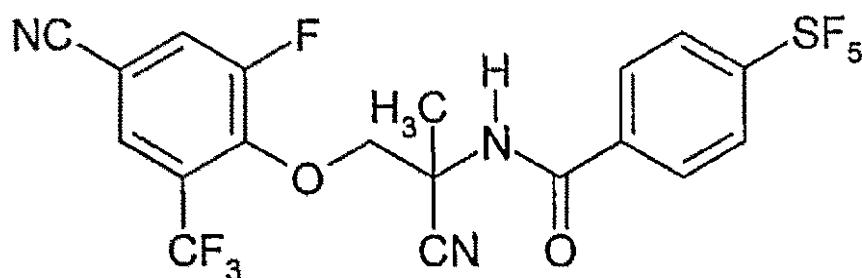
【 0 1 4 4 】

(実施例 4)

N - { 1 - シアノ - 2 - [4 - シアノ - 2 - フルオロ - 6 - (トリフルオロメチル) フェノキシ] - 1 - メチルエチル } - 4 - (ペンタフルオロチオ) - ベンズアミド

【 0 1 4 5 】

【化16】



10

調製例9の化合物(500mg、1.5mmol)および3,4-ジフルオロ-5-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル(376mg、1.8mmol)をテトラヒドロフラン(10ml)に溶かした0の溶液に、カリウムt-ブトキシド(テトラヒドロフラン中1M、1.8ml、1.8mmol)を滴下した。反応混合物を室温に温め、窒素中で18時間攪拌した。混合物を酢酸エチル(50ml)で希釈し、塩化アンモニウム飽和水溶液(20ml)、水(20ml)、およびブライン(20ml)で洗浄し、乾燥させ(MgSO₄)、真空中で濃縮した。残渣をアセトニトリル(2ml)に溶解させ、アセトニトリル：水の勾配[60：40(13分間) 98：2(3分間) 60：40(1分間)]を使用する自動式の分取液体クロマトグラフィー(Gilsonシステム、150mm×50mm LUNA C18(2)10μmカラム、120ml/分)によって精製した。適切な画分を合わせ、濃縮して、表題化合物(123mg)をラセミ混合物として得た。

20

MH⁺実験値517.9、予想値518.1

¹H-NMR(d₆-アセトン)：1.99~2.01(3H)、4.90~4.92(1H)、5.01~5.03(1H)、7.99~8.03(3H)、8.09~8.12(3H)

in vitro H.c.(L3)MED=3μg/ml

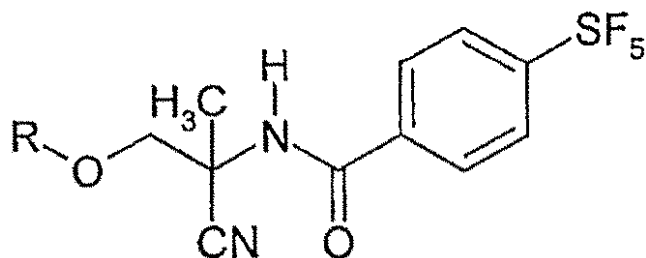
【0146】

以下のものを同様に調製した。

30

【0147】

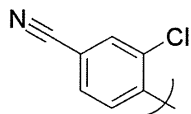
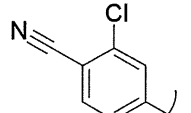
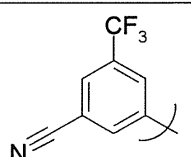
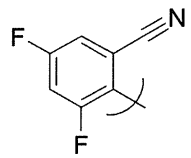
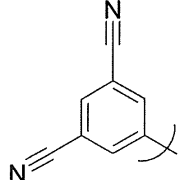
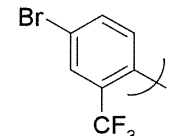
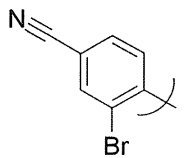
【化17】



40

【0148】

【表 1】

実施例 番号	R	前駆体 (すべて市販品として入手可能)	MH ⁺ 実測値/ 予想値	H.c. (L3) MED μg/ml
5		3-クロロ-4-フルオロベンゾニトリル	465.9/ 466.0	3
6		2-クロロ-4-フルオロベンゾニトリル	(M-H) ⁻ 464.0/ 464.0	3
7		3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル) -ベンゾニトリル	(M-H) ⁺ 498.0/ 498.1	30
8		2,3,5-トリフルオロベンゾニトリル	(M-H) ⁺ 465.5/ 466.0	30
9		5-フルオロイソフタロニトリル	(M-H) ⁺ 455.0/ 455.1	3
10		4-ブロモ-1-フルオロ-2-(トリフルオロ メチル)ベンゼン	552.9/ 553.0	10
11		3-ブロモ-4-フルオロベンゾニトリル	509.9/ 510.0	3

【0149】

(実施例5)

N - [2 - (2 - クロロ - 4 - シアノフェノキシ) - 1 - シアノ - 1 - メチルエチル]
- 4 - (ペンタフルオロチオ) ベンズアミド

¹H - NMR (d₆ - アセトン) : 2 . 0 0 ~ 2 . 0 6 (3 H)、 4 . 7 2 ~ 4 . 7 6
(1 H)、 4 . 8 0 ~ 4 . 8 4 (1 H)、 7 . 4 0 ~ 7 . 4 2 (1 H)、 7 . 7 8 ~ 7 .
8 0 (1 H)、 7 . 8 7 ~ 7 . 8 9 (1 H)、 8 . 0 0 ~ 8 . 0 5 (2 H)、 8 . 0 8 ~
8 . 1 2 (2 H)、 8 . 5 6 ~ 8 . 5 9 (1 H)

【0150】

(実施例6)

N - [2 - (3 - クロロ - 4 - シアノフェノキシ) - 1 - シアノ - 1 - メチルエチル]
- 4 - (ペンタフルオロチオ) ベンズアミド

¹H - NMR (d₆ - アセトン) : 1 . 9 7 ~ 1 . 9 9 (3 H)、 4 . 6 0 ~ 4 . 6 3

10

20

30

40

50

(1H)、4.76~4.79(1H)、7.20~7.22(1H)、7.38~7.39(1H)、7.80~7.82(1H)、8.00~8.03(2H)、8.08~8.11(2H)

【0151】

(実施例7)

N - { 1 - シアノ - 2 - [3 - シアノ - 5 - (トリフルオロメチル)フェノキシ] - 1 - メチルエチル } - 4 - (ペンタフルオロチオ)ベンズアミド

¹H - NMR (d₆ - アセトン) : 1.99~2.01(3H)、4.65~4.68(1H)、4.80~4.83(1H)、7.75~7.77(1H)、7.79~7.82(2H)、7.99~8.02(2H)、8.10~8.13(2H)

10

【0152】

(実施例8)

N - [1 - シアノ - 2 - (2 - シアノ - 4 , 6 - ジフルオロフェノキシ) - 1 - メチルエチル] - 4 - (ペンタフルオロチオ)ベンズアミド

¹H - NMR (d₆ - アセトン) : 2.01~2.04(3H)、4.82~4.84(2H)、7.47~7.50(1H)、7.57~7.60(1H)、7.99~8.03(2H)、8.09~8.12(2H)

【0153】

(実施例9)

N - [1 - シアノ - 2 - (3 , 5 - ジシアノフェノキシ) - 1 - メチルエチル] - 4 - (ペンタフルオロチオ)ベンズアミド

¹H - NMR (d₆ - アセトン) : 1.98~2.00(3H)、4.63~4.65(1H)、4.78~4.81(1H)、7.82~7.84(2H)、7.89~7.90(1H)、8.00~8.03(2H)、8.09~8.12(2H)

20

【0154】

(実施例10)

N - { 2 - [4 - ブロモ - 2 - (トリフルオロメチル)フェノキシ] - 1 - シアノ - 1 - メチルエチル } - 4 - (ペンタフルオロチオ)ベンズアミド

¹H - NMR (d₆ - アセトン) : 1.98~2.01(3H)、4.61~4.63(1H)、4.74~4.77(1H)、7.35~7.38(1H)、7.78~7.82(2H)、8.00~8.03(2H)、8.06~8.09(2H)

30

【0155】

(実施例11)

N - [2 - (2 - ブロモ - 4 - シアノフェノキシ) - 1 - シアノ - 1 - メチルエチル] - 4 - (ペンタフルオロチオ)ベンズアミド

¹H - NMR (CD₃OD) : 1.95~1.98(3H)、4.57~4.60(1H)、4.65~4.68(1H)、7.21~7.23(1H)、7.70~7.72(1H)、7.94~8.01(5H)

【0156】

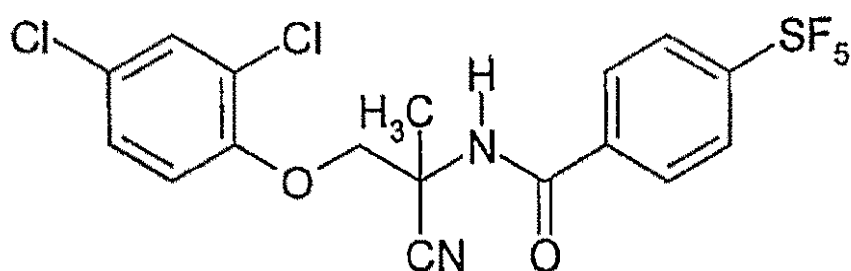
(実施例12)

N - [1 - シアノ - 2 - (2 , 4 - ジクロロフェノキシ) - 1 - メチルエチル] - 4 - (ペンタフルオロチオ)ベンズアミド

【0157】

40

【化18】



10

調製例9の化合物(120mg、0.4mmol)のジメチルスルホキシド(0.8ml)溶液に、2,4-ジクロロ-1-フルオロベンゼン(90mg、0.5mmol)を加えた後、カリウムt-ブトキシド(テトラヒドロフラン中1M、0.5ml、0.5mmol)を加えた。次いで、反応混合物を室温で18時間攪拌した。反応混合物を、アセトニトリル：水の勾配[50：50(2分間) 98：2(13分間) 50：50(2分間)]を使用する自動式の分取液体クロマトグラフィー(Gilsonシステム、150mm×22.4mm Gemini C18(2)5μmカラム、20ml/分)によって精製した。適切な画分を合わせ、真空中で濃縮して、表題化合物(55mg)を得た。

MH⁺ 実験値474.9、予想値475.0

20

¹H-NMR(d₆-アセトン)：2.00~2.02(3H)、4.59~4.61(1H)、4.68~4.70(1H)、7.20~7.22(1H)、7.34~7.36(1H)、8.00~8.02(2H)、8.09~8.11(2H)

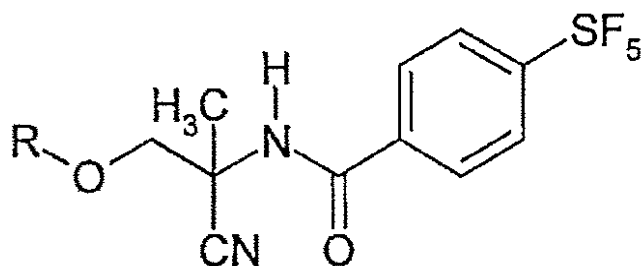
in vitro H.c.(L3)MED=3

【0158】

以下のものを同様に調製した。

【0159】

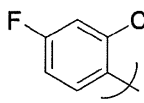
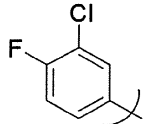
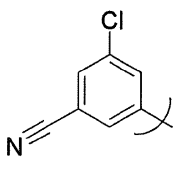
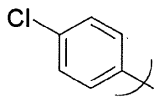
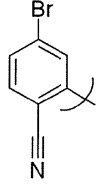
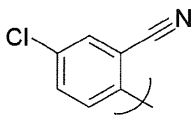
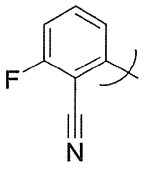
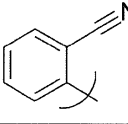
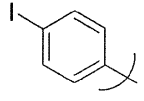
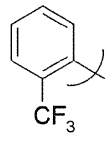
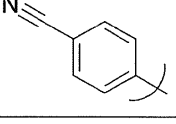
【化19】



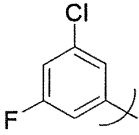
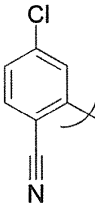
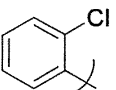
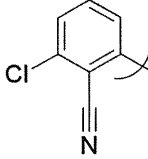
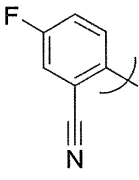
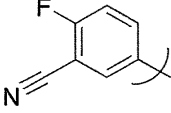
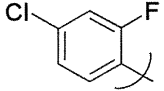
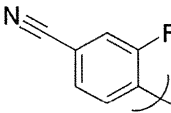
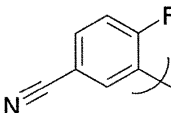
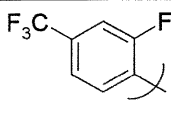
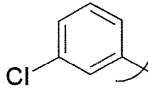
30

【0160】

【表 2 - 1】

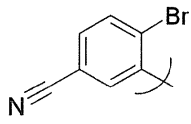
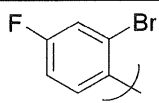
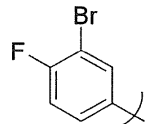
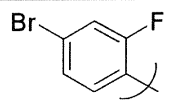
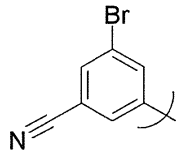
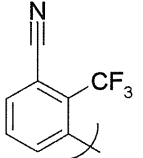
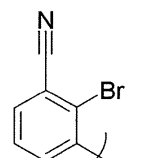
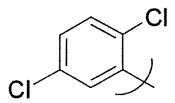
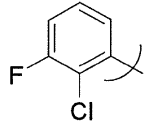
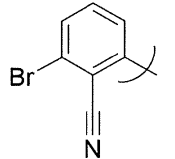
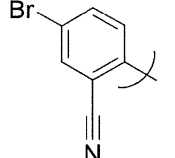
実施例 番号	R	前駆体 (記載しない限り市販品として 入手可能)	MH ⁺ 実測値/ 予想値	H.c. (L3) MED μg/ml
13a		2-クロロ-1,4-ジフルオロベンゼン*	N/A	1
13b		2-クロロ-1,4-ジフルオロベンゼン*	N/A	1
14		3-クロロ-5-フルオロベンゾニトリル	(M-H) ⁺ 463.9/ 464.0	3
15		1-クロロ-4-フルオロベンゼン	440.9/ 441.0	30
16		4-ブromo-2-フルオロベンゾニトリル	510.0/ 510.0	10
17		5-クロロ-2-フルオロベンゾニトリル	465.9/ 466.0	3
18		2,6-ジフルオロベンゾニトリル	449.9/ 450.1	10
19		2-フルオロベンゾニトリル	432.0/ 432.1	10
20		1-フルオロ-4-ヨードベンゼン	(M-H) ⁺ 531.0/ 531.0	3
21		1-フルオロ-2-(トリフルオロメチル) ベンゼン	474.9/ 475.1	30
22		4-フルオロベンゾニトリル	(M-H) ⁺ 430.1/ 430.1	10

【表 2 - 2】

23		1-クロロ-3,5-ジフルオロベンゼン	459.0/ 459.0	30	
24		4-クロロ-2-フルオロベンゾニトリル	465.9/ 466.0	3	10
25		1-クロロ-2-フルオロベンゼン	440.9/ 441.0	10	
26		2-クロロ-6-フルオロベンゾニトリル	465.9/ 466.0	10	20
27a		2,5-ジフルオロベンゾニトリル*	449.9/ 450.1	3	
27b		2,5-ジフルオロベンゾニトリル*	449.9/ 450.1	3	
28		4-クロロ-1,2-ジフルオロベンゼン	459.0/ 459.0	3	30
29a		3,4-ジフルオロベンゾニトリル*	449.9/ 450.1	10	
29b		3,4-ジフルオロベンゾニトリル*	449.9/ 450.1	10	
30		1,2-ジフルオロ-4-(トリフルオロメチル)ベンゼン	493.0/ 493.1	10	40
31		1-クロロ-3-フルオロベンゼン	441.0/ 441.0	10	

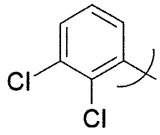
【 0 1 6 2 】

【表 2 - 3】

32		4-ブロモ-3-フルオロベンズニトリル	509.8/ 510.0	3	
33a		2-ブロモ-1,4-ジフルオロベンゼン*	(M-H ⁺) 500.9/ 501.0	10	
33b		2-ブロモ-1,4-ジフルオロベンゼン*	(M-H ⁺) 500.9/ 501.0	10	10
34		4-ブロモ-1,2-ジフルオロベンゼン	502.9/ 503.0	10	
35		3-ブロモ-5-フルオロベンズニトリル	509.9/ 510.0	3	
36		3-フルオロ-2-(トリフルオロメチル)ベンズニトリル	500.1/ 500.1	10	20
37		2-ブロモ-3-フルオロベンズニトリル	509.9/ 510.0	3	
38		1,4-ジクロロ-2-フルオロベンゼン	474.9/ 475.0	10	30
39		2-クロロ-1,3-ジフルオロベンゼン	459.0/ 459.0	30	
40		2-ブロモ-6-フルオロベンズニトリル	509.8/ 510.0	10	40
41		5-ブロモ-2-フルオロベンズニトリル	509.9/ 510.0	10	

【 0 1 6 3 】

【表 2 - 4】

42		1,2-ジクロロ-3-フルオロベンゼン	475.0/ 475.0	30
----	---	---------------------	-----------------	----

*これらの出発材料からは位置異性体の混合物が得られた。

【 0 1 6 4 】

(実施例 1 3)

実施例 1 3 a

N - [2 - (2 - クロロ - 4 - フルオロフェノキシ) - 1 - シアノ - 1 - メチルエチル] - 4 - (ペンタフルオロチオ) ベンズアミド

および実施例 1 3 b

N - [2 - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェノキシ) - 1 - シアノ - 1 - メチルエチル] - 4 - (ペンタフルオロチオ) ベンズアミド

¹H - NMR (d₆ - アセトン) : 1 . 9 7 ~ 2 . 0 1 (3 H)、 4 . 5 8 ~ 4 . 6 1 (1 H)、 4 . 6 2 ~ 4 . 6 5 (1 H)、 7 . 0 9 ~ 7 . 1 2 (1 H)、 7 . 2 2 ~ 7 . 2 8 (2 H)、 7 . 9 9 ~ 8 . 0 2 (2 H)、 8 . 0 7 ~ 8 . 1 0 (2 H) (多い方の構成要素について)

位置異性体の 3 : 1 混合物

【 0 1 6 5 】

(実施例 1 4)

N - [2 - (3 - クロロ - 5 - シアノフェノキシ) - 1 - シアノ - 1 - メチルエチル] - 4 - (ペンタフルオロチオ) ベンズアミド

¹H - NMR (d₆ - アセトン) : 1 . 9 9 ~ 2 . 0 2 (3 H)、 4 . 5 8 ~ 4 . 6 1 (1 H)、 4 . 6 9 ~ 4 . 7 2 (1 H)、 7 . 4 3 ~ 7 . 4 7 (3 H)、 7 . 9 9 ~ 8 . 0 2 (2 H)、 8 . 0 8 ~ 8 . 1 1 (2 H)

【 0 1 6 6 】

(実施例 1 5)

N - [2 - (4 - クロロフェノキシ) - 1 - シアノ - 1 - メチルエチル] - 4 - (ペンタフルオロチオ) ベンズアミド

¹H - NMR (d₆ - アセトン) : 1 . 9 7 ~ 1 . 9 9 (3 H)、 4 . 4 2 ~ 4 . 4 4 (1 H)、 4 . 5 9 ~ 4 . 6 1 (1 H)、 7 . 0 2 ~ 7 . 0 5 (2 H)、 7 . 3 0 ~ 7 . 3 3 (2 H)、 7 . 9 9 ~ 8 . 0 1 (2 H)、 8 . 0 9 ~ 8 . 1 1 (2 H)

【 0 1 6 7 】

(実施例 1 6)

N - [2 - (5 - ブロモ - 2 - シアノフェノキシ) - 1 - シアノ - 1 - メチルエチル] - 4 - (ペンタフルオロチオ) ベンズアミド

¹H - NMR (C D₃ O D) : 1 . 9 0 ~ 1 . 9 3 (3 H)、 4 . 6 1 ~ 4 . 6 3 (2 H)、 7 . 3 0 ~ 7 . 3 3 (1 H)、 7 . 5 0 ~ 7 . 5 9 (2 H)、 7 . 9 5 ~ 7 . 9 8 (2 H)、 7 . 9 8 ~ 8 . 0 1 (2 H)

【 0 1 6 8 】

(実施例 1 7)

N - [2 - (4 - クロロ - 2 - シアノフェノキシ) - 1 - シアノ - 1 - メチルエチル] - 4 - (ペンタフルオロチオ) ベンズアミド

¹H - NMR (d₆ - アセトン) : 2 . 0 0 ~ 2 . 0 2 (3 H)、 4 . 7 6 ~ 4 . 7 9 (2 H)、 7 . 3 8 ~ 7 . 4 1 (1 H)、 7 . 6 7 ~ 7 . 7 0 (1 H)、 7 . 7 4 ~ 7 . 7 7 (1 H)、 7 . 9 9 ~ 8 . 0 2 (2 H)、 8 . 0 9 ~ 8 . 1 1 (2 H)

【 0 1 6 9 】

10

20

30

40

50

(実施例 18)

N - [1 - シアノ - 2 - (2 - シアノ - 3 - フルオロフェノキシ) - 1 - メチルエチル] - 4 - (ペンタフルオロチオ) ベンズアミド

$^1\text{H-NMR}$ (d_6 - アセトン) : 1.50 ~ 1.51 および 1.79 ~ 1.80 (3 H)、4.79 ~ 4.80 (2 H)、7.00 ~ 7.03 (1 H)、7.19 ~ 7.21 (1 H)、7.70 ~ 7.76 (1 H)、8.00 ~ 8.04 (2 H)、8.08 ~ 8.10 (1 H)、8.17 ~ 8.19 (1 H)

【 0170 】

(実施例 19)

N - [1 - シアノ - 2 - (2 - シアノフェノキシ) - 1 - メチルエチル] - 4 - (ペンタフルオロチオ) ベンズアミド

$^1\text{H-NMR}$ (d_6 - アセトン) : 2.00 ~ 2.02 (3 H)、4.76 ~ 4.78 (2 H)、7.15 ~ 7.17 (1 H)、7.36 ~ 7.38 (1 H)、7.63 ~ 7.66 (2 H)、7.99 ~ 8.01 (2 H)、8.10 ~ 8.12 (2 H)

【 0171 】

(実施例 20)

N - [1 - シアノ - 2 - (4 - ヨードフェノキシ) - 1 - メチルエチル] - 4 - (ペンタフルオロチオ) ベンズアミド

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.98 ~ 2.00 (3 H)、4.26 ~ 4.28 (1 H)、4.40 ~ 4.42 (1 H)、6.71 ~ 6.73 (2 H)、7.59 ~ 7.61 (2 H)、7.81 ~ 7.83 (4 H)

【 0172 】

(実施例 21)

N - { 1 - シアノ - 1 - メチル - 2 - [2 - (トリフルオロメチル) フェノキシ] エチル } - 4 - (ペンタフルオロチオ) ベンズアミド

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.98 ~ 2.00 (3 H)、4.30 ~ 4.32 (1 H)、4.63 ~ 4.65 (1 H)、7.00 ~ 7.02 (1 H)、7.11 ~ 7.13 (1 H)、7.55 ~ 7.58 (1 H)、7.60 ~ 7.62 (1 H)、7.81 ~ 7.83 (4 H)

【 0173 】

(実施例 22)

N - [1 - シアノ - 2 - (4 - シアノフェノキシ) - 1 - メチルエチル] - 4 - (ペンタフルオロチオ) ベンズアミド

$^1\text{H-NMR}$ (d_6 - アセトン) : 1.97 ~ 2.00 (3 H)、4.56 ~ 4.60 (1 H)、4.68 ~ 4.72 (1 H)、7.20 ~ 7.24 (2 H)、7.75 ~ 7.79 (2 H)、8.00 ~ 8.04 (2 H)、8.07 ~ 8.11 (2 H)

【 0174 】

(実施例 23)

N - [2 - (3 - クロロ - 5 - フルオロフェノキシ) - 1 - シアノ - 1 - メチルエチル] - 4 - (ペンタフルオロチオ) ベンズアミド

$^1\text{H-NMR}$ (d_6 - アセトン) : 1.97 ~ 1.99 (3 H)、4.50 ~ 4.52 (1 H)、4.62 ~ 4.64 (1 H)、6.82 ~ 6.85 (2 H)、6.98 ~ 6.99 (1 H)、8.00 ~ 8.02 (2 H)、8.08 ~ 8.10 (2 H)

【 0175 】

(実施例 24)

N - [2 - (5 - クロロ - 2 - シアノフェノキシ) - 1 - シアノ - 1 - メチルエチル] - 4 - (ペンタフルオロチオ) ベンズアミド

$^1\text{H-NMR}$ (d_6 - アセトン) : 1.45 ~ 1.49 (3 H)、4.79 ~ 4.82 (2 H)、7.20 ~ 7.23 (1 H)、7.45 ~ 7.47 (1 H)、7.70 ~ 7.73 (1 H)、8.00 ~ 8.03 (2 H)、8.10 ~ 8.13 (2 H)

10

20

30

40

50

【0176】

(実施例25)

N - [2 - (2 - クロロフェノキシ) - 1 - シアノ - 1 - メチルエチル] - 4 - (ペン
タフルオロチオ) ベンズアミド

¹H - NMR (d₆ - アセトン) : 2 . 0 0 ~ 2 . 0 2 (3 H)、 4 . 5 9 ~ 4 . 6 1
(1 H)、 4 . 6 3 ~ 4 . 6 5 (1 H)、 7 . 0 0 ~ 7 . 0 2 (1 H)、 7 . 2 0 ~ 7 .
2 2 (1 H)、 7 . 3 0 ~ 7 . 3 2 (1 H)、 7 . 4 1 ~ 7 . 4 3 (1 H)、 8 . 0 0 ~
8 . 0 2 (2 H)、 8 . 1 0 ~ 8 . 1 3 (2 H)

【0177】

(実施例26)

N - [2 - (3 - クロロ - 2 - シアノフェノキシ) - 1 - シアノ - 1 - メチルエチル]
- 4 - (ペンタフルオロチオ) ベンズアミド

¹H - NMR (d₆ - アセトン) : 2 . 0 0 ~ 2 . 0 2 (3 H)、 4 . 7 9 ~ 4 . 8 2
(2 H)、 7 . 2 4 ~ 7 . 2 9 (2 H)、 7 . 6 5 ~ 7 . 6 8 (1 H)、 8 . 0 0 ~ 8 .
0 3 (2 H)、 8 . 0 8 ~ 8 . 1 0 (2 H)

【0178】

(実施例27)

実施例27a

N - [1 - シアノ - 2 - (2 - シアノ - 4 - フルオロフェノキシ) - 1 - メチルエチル
] - 4 - (ペンタフルオロチオ) ベンズアミド

および実施例27b

N - [1 - シアノ - 2 - (3 - シアノ - 4 - フルオロフェノキシ) - 1 - メチルエチル
] - 4 - (ペンタフルオロチオ) ベンズアミド

¹H - NMR (d₆ - アセトン) : 2 . 0 0 ~ 2 . 0 2 (3 H)、 4 . 7 0 ~ 4 . 7 4
(2 H)、 7 . 3 9 ~ 7 . 4 2 (1 H)、 7 . 4 9 ~ 7 . 5 5 (1 H)、 7 . 5 7 ~ 7 .
6 0 (1 H)、 7 . 9 9 ~ 8 . 0 3 (2 H)、 8 . 1 0 ~ 8 . 1 4 (2 H) (多い方の構
成要素について)

位置異性体の4 : 1 混合物

【0179】

(実施例28)

N - [2 - (4 - クロロ - 2 - フルオロフェノキシ) - 1 - シアノ - 1 - メチルエチル
] - 4 - (ペンタフルオロチオ) ベンズアミド

¹H - NMR (d₆ - アセトン) : 1 . 9 7 ~ 1 . 9 9 (3 H)、 4 . 6 0 ~ 4 . 6 2
(1 H)、 4 . 6 9 ~ 4 . 7 1 (1 H)、 7 . 0 1 ~ 7 . 0 3 (1 H)、 7 . 1 9 ~ 7 .
2 2 (1 H)、 7 . 3 5 ~ 7 . 3 7 (1 H)、 7 . 9 9 ~ 8 . 0 1 (2 H)、 8 . 0 8 ~
8 . 1 1 (2 H)

【0180】

(実施例29)

実施例29a

N - [1 - シアノ - 2 - (4 - シアノ - 2 - フルオロフェノキシ) - 1 - メチルエチル
] - 4 - (ペンタフルオロチオ) ベンズアミド

および実施例29b

N - [1 - シアノ - 2 - (5 - シアノ - 2 - フルオロフェノキシ) - 1 - メチルエチル
] - 4 - (ペンタフルオロチオ) ベンズアミド

¹H - NMR (C D C l₃) : 2 . 0 0 ~ 2 . 0 3 (3 H)、 4 . 4 5 ~ 4 . 4 8 (1
H)、 4 . 5 1 ~ 4 . 5 3 (1 H)、 7 . 0 7 ~ 7 . 1 1 (1 H)、 7 . 3 9 ~ 7 . 4 5
(2 H)、 7 . 8 0 ~ 7 . 8 4 (2 H)、 8 . 0 2 ~ 8 . 0 6 (2 H)

位置異性体の1 : 1 混合物

【0181】

(実施例30)

10

20

30

40

50

N - { 1 - シアノ - 2 - [2 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメチル)フェノキシ] - 1 - メチルエチル } - 4 - (ペンタフルオロチオ)ベンズアミド

$^1\text{H-NMR}$ (d_6 - アセトン) : 1.99 ~ 2.02 (3H)、4.70 ~ 4.73 (1H)、4.77 ~ 4.80 (1H)、7.45 ~ 7.49 (1H)、7.52 ~ 7.57 (2H)、7.99 ~ 8.03 (2H)、8.03 ~ 8.06 (2H)

【0182】

(実施例31)

N - [2 - (3 - クロロフェノキシ) - 1 - シアノ - 1 - メチルエチル] - 4 - (ペンタフルオロチオ)ベンズアミド

$^1\text{H-NMR}$ (d_6 - アセトン) : 1.96 ~ 1.99 (3H)、4.45 ~ 4.48 (1H)、4.60 ~ 4.63 (1H)、7.00 ~ 7.03 (2H)、7.09 ~ 7.11 (1H)、7.30 ~ 7.33 (1H)、8.00 ~ 8.03 (2H)、8.05 ~ 8.08 (2H)

10

【0183】

(実施例32)

N - [2 - (2 - ブロモ - 5 - シアノフェノキシ) - 1 - シアノ - 1 - メチルエチル] - 4 - (ペンタフルオロチオ)ベンズアミド

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) : 1.96 ~ 2.00 (3H)、4.54 ~ 4.57 (1H)、4.60 ~ 4.63 (1H)、7.25 ~ 7.28 (1H)、7.44 ~ 7.46 (1H)、7.77 ~ 7.80 (1H)、7.95 ~ 8.05 (4H)

20

【0184】

(実施例33)

実施例33a

N - [2 - (2 - ブロモ - 4 - フルオロフェノキシ) - 1 - シアノ - 1 - メチルエチル] - 4 - (ペンタフルオロチオ)ベンズアミド

および実施例33b

N - [2 - (3 - ブロモ - 4 - フルオロフェノキシ) - 1 - シアノ - 1 - メチルエチル] - 4 - (ペンタフルオロチオ)ベンズアミド

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) : 1.96 ~ 1.98 (3H)、4.46 ~ 4.48 (1H)、4.53 ~ 4.55 (1H)、7.09 ~ 7.13 (2H)、7.38 ~ 7.40 (1H)、7.92 ~ 8.00 (4H) (多い方の構成要素)

30

位置異性体の3 : 1混合物

【0185】

(実施例34)

N - [2 - (4 - ブロモ - 2 - フルオロフェノキシ) - 1 - シアノ - 1 - メチルエチル] - 4 - (ペンタフルオロチオ)ベンズアミド

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) : 1.90 ~ 1.92 (3H)、4.50 ~ 4.52 (1H)、4.52 ~ 4.54 (1H)、7.07 ~ 7.10 (1H)、7.11 ~ 7.13 (1H)、7.36 ~ 7.38 (1H)、7.95 ~ 7.98 (4H)

【0186】

(実施例35)

N - [2 - (3 - ブロモ - 5 - シアノフェノキシ) - 1 - シアノ - 1 - メチルエチル] - 4 - (ペンタフルオロチオ)ベンズアミド

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) : 1.95 ~ 1.97 (3H)、4.40 ~ 4.42 (1H)、4.58 ~ 4.60 (1H)、7.40 ~ 7.41 (1H)、7.56 ~ 7.58 (2H)、7.95 ~ 8.00 (4H)

【0187】

(実施例36)

N - { 1 - シアノ - 2 - [3 - シアノ - 2 - (トリフルオロメチル)フェノキシ] - 1 - メチルエチル } - 4 - (ペンタフルオロチオ)ベンズアミド

50

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD): 1.90 ~ 1.95 (3H)、4.57 ~ 4.61 (1H)、4.67 ~ 4.71 (1H)、7.55 ~ 7.58 (1H)、7.58 ~ 7.61 (1H)、7.72 ~ 7.76 (1H)、7.92 ~ 8.00 (4H)

【0188】

(実施例37)

N-[2-(2-ブロモ-3-シアノフェノキシ)-1-シアノ-1-メチルエチル]-4-(ペンタフルオロチオ)ベンズアミド

$^1\text{H-NMR}$ (d_6 -アセトン): 2.01 ~ 2.03 (3H)、4.73 ~ 4.75 (1H)、4.77 ~ 4.79 (1H)、7.45 ~ 7.47 (1H)、7.53 ~ 7.60 (2H)、8.00 ~ 8.02 (2H)、8.09 ~ 8.11 (2H)

10

【0189】

(実施例38)

N-[1-シアノ-2-(2,5-ジクロロフェノキシ)-1-メチルエチル]-4-(ペンタフルオロチオ)ベンズアミド

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD): 1.96 ~ 1.97 (3H)、4.50 ~ 4.52 (1H)、4.57 ~ 4.59 (1H)、6.99 ~ 7.01 (1H)、7.19 ~ 7.20 (1H)、7.37 ~ 7.39 (1H)、7.92 ~ 8.00 (4H)

【0190】

(実施例39)

N-[2-(2-クロロ-3-フルオロフェノキシ)-1-シアノ-1-メチルエチル]-4-(ペンタフルオロチオ)ベンズアミド

20

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD): 1.95 ~ 1.99 (3H)、4.50 ~ 4.54 (1H)、4.59 ~ 4.63 (1H)、6.85 ~ 6.89 (1H)、6.95 ~ 6.98 (1H)、7.22 ~ 7.27 (1H)、7.92 ~ 8.00 (4H)

【0191】

(実施例40)

N-[2-(3-ブロモ-2-シアノフェノキシ)-1-シアノ-1-メチルエチル]-4-(ペンタフルオロチオ)ベンズアミド

$^1\text{H-NMR}$ (d_6 -アセトン): 2.00 ~ 2.02 (3H)、4.78 ~ 4.80 (2H)、7.38 ~ 7.41 (1H)、7.41 ~ 7.43 (1H)、7.60 ~ 7.63 (1H)、8.00 ~ 8.02 (2H)、8.10 ~ 8.12 (2H)

30

【0192】

(実施例41)

N-[2-(4-ブロモ-2-シアノフェノキシ)-1-シアノ-1-メチルエチル]-4-(ペンタフルオロチオ)ベンズアミド

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD): 1.96 ~ 1.98 (3H)、4.61 ~ 4.63 (2H)、7.20 ~ 7.22 (1H)、7.75 ~ 7.78 (1H)、7.81 ~ 7.82 (1H)、7.90 ~ 7.93 (2H)、7.98 ~ 8.00 (2H)

【0193】

(実施例42)

N-[1-シアノ-2-(2,3-ジクロロフェノキシ)-1-メチルエチル]-4-(ペンタフルオロチオ)ベンズアミド

40

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD): 1.96 ~ 1.99 (3H)、4.50 ~ 4.53 (1H)、4.56 ~ 4.59 (1H)、7.08 ~ 7.10 (1H)、7.15 ~ 7.17 (1H)、7.20 ~ 7.23 (1H)、7.90 ~ 8.00 (4H)

【0194】

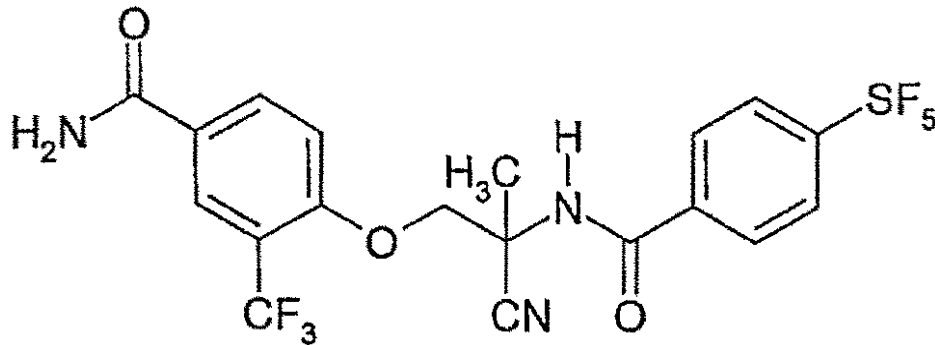
(実施例43)

4-(2-シアノ-2-{[4-(ペンタフルオロチオ)ベンゾイル]アミノ}プロポキシ)-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド

【0195】

50

【化20】



10

調製例9の化合物(200mg、0.6mmol)の無水ジメチルスルホキシド(3ml)溶液に、カリウムt-ブトキシド(テトラヒドロフラン中1M、1.2ml、1.2mmol)を滴下した。15分間攪拌した後、4-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド(251mg、1.2mmol)を加え、反応混合物を室温で4時間攪拌した。追加のカリウムt-ブトキシド(テトラヒドロフラン中1M、1.2ml、1.2mmol)を加え、反応混合物をさらに18時間攪拌した。塩化アンモニウム水溶液を加えて混合物を失活させ、酢酸エチルで抽出した。抽出物を合わせて水およびブラインで洗浄し、乾燥させ(MgSO₄)、真空中で濃縮した。残渣を、酢酸エチル：シクロヘキサン[12:88 100:0]の勾配溶離を用いた自動式のフラッシュクロマトグラフィー

20

(Biotage(商標)、25+Sシリカカートリッジ)によって精製した。適切な画分を合わせ、濃縮して、表題化合物(290mg)をラセミ混合物として得た。
 MH⁺実験値518.0、予想値518.1
¹H-NMR(CD₃OD): 1.95~1.98(3H)、4.59~4.62(1H)、4.69~4.72(1H)、7.30~7.32(1H)、7.92~8.00(4H)、8.10~8.12(1H)、8.12~8.13(1H)
 in vitro H.c.(L3)MED=1

【0196】

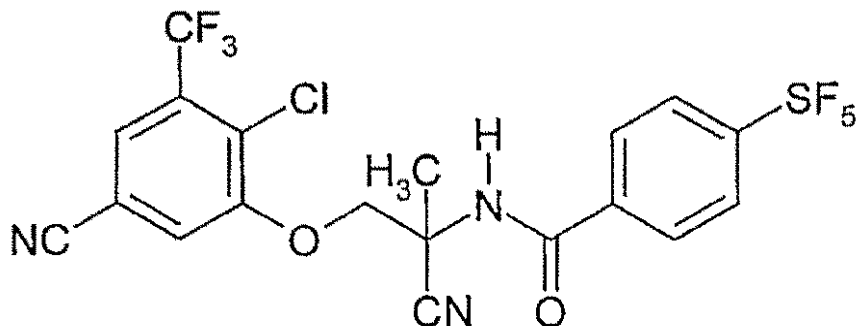
(実施例44)

N-{2-[2-(2-クロロ-5-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェノキシ)]-1-シアノ-1-メチルエチル}-4-(ペンタフルオロチオ)-ベンズアミド

30

【0197】

【化21】



40

調製例9の化合物(110mg、0.3mmol)および調製例14の化合物(112mg、0.5mmol)の無水ジメチルスルホキシド(4ml)溶液に、カリウムt-ブトキシド(テトラヒドロフラン中1M、0.7ml、0.7mmol)を滴下した。反応混合物を室温で3時間攪拌し、次いで塩化アンモニウム飽和水溶液(15ml)を加えて失活させた。混合物を酢酸エチル(2×5ml)で抽出し、抽出物を合わせて水(5ml)およびブライン(5ml)で洗浄し、乾燥させ(MgSO₄)、真空中で濃縮した。残渣をアセトニトリル：水(9:1、2ml)に溶解させ、アセトニトリル：水の勾配[65:35(12分間) 95:5(3分間) 65:35(1分間)]を使用する自動式

50

の分取液体クロマトグラフィー（Gilsonシステム、250mm×50mm LUNA C18（2）10μmカラム、120ml/分）によって精製した。適切な画分を合わせ、濃縮して、表題化合物（28mg）をラセミ混合物として得た。

（M-H⁺）⁻ 実験値532.0、予想値532.0

¹H-NMR（CD₃OD）：1.96～1.98（3H）、4.60～4.62（1H）、4.72～4.74（1H）、7.80～7.81（1H）、7.87～7.88（1H）、7.92～8.00（4H）

in vitro H.c.（L3）MED = 10

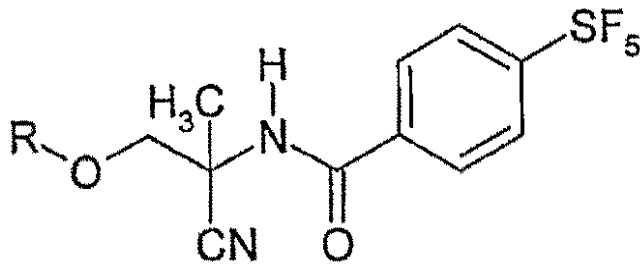
【0198】

以下のものを同様に調製した。

10

【0199】

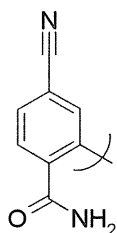
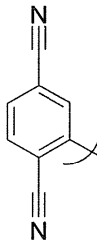
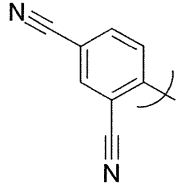
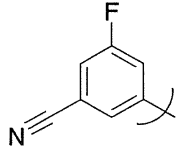
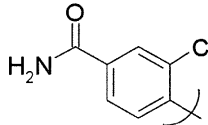
【化22】



20

【0200】

【表 3】

実施例 番号	R	前駆体 (記載しない限り市販品として 入手可能)	MH ⁺ 実測値/ 予想値	H.c. (L3) MED μg/ml
45		調製例11	475.0/ 475.1	30
46		調製例12	456.9/ 457.1	10
47		調製例13	(M-H ⁺) 455.0/ 455.1	10
48		3,5-ジフルオロベンゾニトリル	450.2/ 450.1	3
49		3-クロロ-4-フルオロベンズアミド	483.9/ 484.1	10

【0201】

(実施例45)

4-シアノ-2-(2-シアノ-2-{[4-(ペンタフルオロチオ)ベンゾイル]アミノ}プロポキシ)ベンズアミド

¹H-NMR (d₆-アセトン) : 1.99 ~ 2.01 (3H)、4.78 ~ 4.81 (2H)、7.54 ~ 7.55 (1H)、7.69 ~ 7.70 (1H)、7.98 ~ 8.01 (3H)、8.12 ~ 8.14 (2H)

【0202】

(実施例46)

N-[1-シアノ-2-(2,5-ジシアノフェノキシ)-1-メチルエチル]-4-(ペンタフルオロチオ)ベンズアミド

¹H-NMR (CD₃OD) : 1.96 ~ 1.98 (3H)、4.65 ~ 4.67 (1H)、4.70 ~ 4.72 (1H)、7.48 ~ 7.50 (1H)、7.69 ~ 7.70 (1H)、7.82 ~ 7.84 (1H)、7.95 ~ 7.97 (2H)、8.00 ~ 8.02 (2H)

【0203】

(実施例47)

10

20

30

40

50

N - [1 - シアノ - 2 - (2 , 4 - ジシアノフェノキシ) - 1 - メチルエチル] - 4 - (ペンタフルオロチオ) ベンズアミド

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.60 ~ 1.61 (3H)、4.50 ~ 4.52 (1H)、4.86 ~ 4.88 (1H)、7.15 ~ 7.17 (1H)、7.82 ~ 7.91 (6H)

【 0 2 0 4 】

(実施例 4 8)

N - [1 - シアノ - 2 - (3 - シアノ - 5 - フルオロフェノキシ) - 1 - メチルエチル] - 4 - (ペンタフルオロチオ) ベンズアミド

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.97 ~ 1.99 (3H)、4.40 ~ 4.42 (1H)、4.44 ~ 4.46 (1H)、6.92 ~ 6.94 (1H)、7.00 ~ 7.02 (2H)、7.92 ~ 7.94 (4H)

【 0 2 0 5 】

(実施例 4 9)

3 - クロロ - 4 - (2 - シアノ - 2 - { [4 - (ペンタフルオロチオ) ベンゾイル] アミノ } プロポキシ) ベンズアミド

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 2.00 ~ 2.02 (3H)、4.39 ~ 4.41 (1H)、4.62 ~ 4.64 (1H)、7.00 ~ 7.02 (1H)、7.66 ~ 7.68 (1H)、7.83 ~ 7.88 (5H)

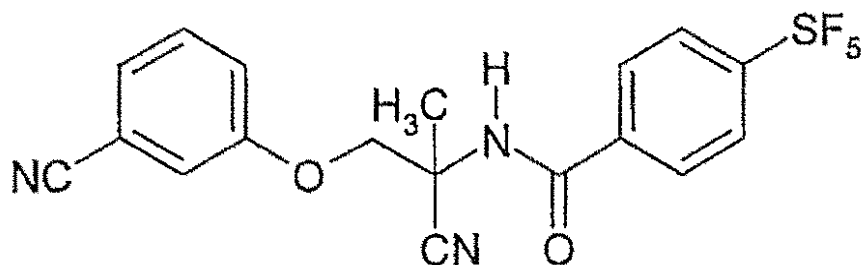
【 0 2 0 6 】

(実施例 5 0)

N - [1 - シアノ - 2 - (3 - シアノフェノキシ) - 1 - メチルエチル] - 4 - (ペンタフルオロチオ) ベンズアミド

【 0 2 0 7 】

【 化 2 3 】



調製例 9 の化合物 (200 mg、0.6 mmol) の N, N - ジメチルホルムアミド (2 ml) 溶液に、水素化ナトリウム (油中 60%、32 mg、1.3 mmol) を加え、混合物を 15 分間攪拌した。混合物に、3 - フルオロベンゾニトリル (81 mg、0.7 mmol) を含有する N, N - ジメチルホルムアミド (1 ml) を加え、反応混合物を室温で 24 時間攪拌した。追加の水素化ナトリウム (油中 60%、64 mg、2.7 mmol) を加え、混合物をさらに 4 日間攪拌した。水を加えて混合物を失活させ、酢酸エチルで抽出した。抽出物を合わせて水およびブラインで洗浄し、乾燥させ (MgSO_4)、真空中で濃縮した。残渣をジメチルスルホキシド (2.8 ml) に溶解させ、アセトニトリル : 水の勾配 [55 : 45 (15 分間) 98 : 2 (3 分間) 55 : 45 (1 分間)] を使用する自動式の分取液体クロマトグラフィー (Gilson システム、150 mm x 50 mm LUNA C18 (2) 10 μm カラム、120 ml / 分) によって精製した。適切な画分を合わせ、濃縮して、表題化合物 (46 mg) をラセミ混合物として得た。

MH^+ 実験値 431.9、予想値 432.1

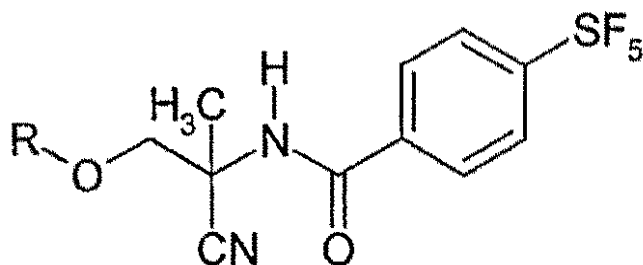
$^1\text{H-NMR}$ (d_6 - アセトン) : 1.98 ~ 2.00 (3H)、4.56 ~ 4.58 (1H)、4.67 ~ 4.69 (1H)、7.39 ~ 7.41 (2H)、7.43 ~ 7.44 (1H)、7.54 ~ 7.56 (1H)、8.00 ~ 8.02 (2H)、8.09 ~ 8.11 (2H)

in vitro H.c. (L3) MED = 3
【0208】

以下のものを同様に調製した。

【0209】

【化24】



10

【0210】

【表4】

実施例 番号	R	前駆体 (記載しない限り市販品として 入手可能)	MH ⁺ 実測値/ 予想値	H.c. (L3) MED μg/ml
51		3,4,5-トリフルオロベンズニトリル	(M-H) ⁺ 465.6/ 466.0	3
52		1-クロロ-3-フルオロ-2-(トリフルオロ メチル)ベンゼン	508.7/ 509.0	10

20

30

【0211】

(実施例51)

N-[1-シアノ-2-(4-シアノ-2,6-ジフルオロフェノキシ)-1-メチル
エチル]-4-(ペンタフルオロチオ)ベンズアミド

¹H-NMR (d₆-アセトン): 1.98~2.00 (3H)、4.81~4.83
(1H)、4.85~4.87 (1H)、7.61~7.63 (2H)、8.00~8.
03 (2H)、8.06~8.09 (2H)

【0212】

(実施例52)

N-{2-[3-クロロ-2-(トリフルオロメチル)フェノキシ]-1-シアノ-1
-メチルエチル}-4-(ペンタフルオロチオ)ベンズアミド

¹H-NMR (CD₃OD): 1.90~1.92 (3H)、4.50~4.52 (1
H)、4.61~4.63 (1H)、7.18~7.20 (2H)、7.49~7.52
(1H)、7.95~8.00 (4H)

【0213】

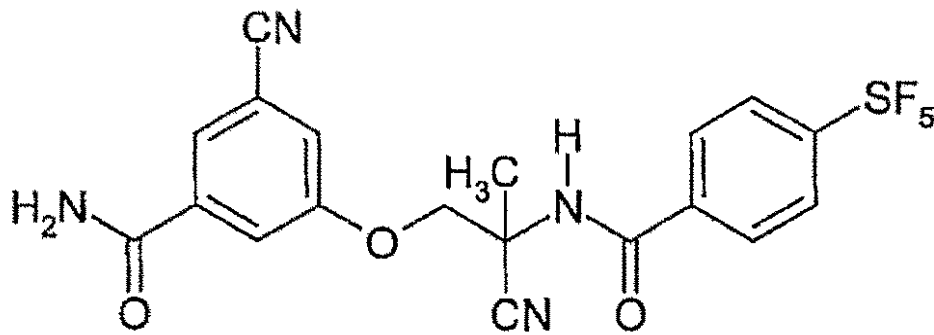
(実施例53)

3-シアノ-5-(2-シアノ-2-{[4-(ペンタフルオロチオ)ベンゾイル]ア
ミノ}プロポキシ)ベンズアミド

【0214】

40

【化25】



10

調製例17の化合物(194mg、0.4mmol)のアセトニトリル(4ml)溶液に、1,1'-カルボニルジイミダゾール(99mg、0.6mmol)を加え、反応混合物を窒素中にて室温で1.5時間攪拌した。追加の1,1'-カルボニルジイミダゾール(99mg、0.6mmol)を加え、反応混合物をさらに1時間攪拌した。混合物に水酸化アンモニウム水溶液(35%、5ml)を加え、反応混合物を1時間攪拌した。混合物を水で失活させ、酢酸エチルで希釈した。2つの層を分離し、水相を酢酸エチルで抽出した。有機相を合わせて水およびブラインで洗浄し、乾燥させ(MgSO₄)、真空中で濃縮した。残渣を、数滴のジメチルスルホキシドを含有するメタノール(1.5ml)に溶解させ、アセトニトリル：水の勾配[45：55(14分間) 98：2(3分間) 45：55(1分間)]を使用する自動式の分取液体クロマトグラフィー(Gilsonシステム、150mm×30mm LUNA C18(2)10μmカラム、40ml/分)によって精製した。適切な画分を合わせ、濃縮して、表題化合物(71mg)をラセミ混合物として得た。

20

実験値(M-H⁺)⁻ 473.0、予想値473.1

¹H-NMR(CD₃OD)：1.89~1.93(3H)、4.45~4.48(1H)、4.60~4.63(1H)、7.56~7.58(1H)、7.79~7.84(2H)、7.90~8.00(4H)

in vitro H.c.(L3)MED=30

【0215】

30

調製例

以下の調製例では、前述の実施例の調製で使用する特定の間接体の合成を例示する。

【0216】

調製例1

3-(2-アミノ-2-シアノプロポキシ)-4-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル

調製例6の化合物(3.5g、14.4mmol)、塩化アンモニウム(1.2g、22.3mmol)、およびアンモニア(メタノール中7N、41.1ml、288.0mmol)の混合物を室温で20分間攪拌した後、シアン化ナトリウム(921mg、18.4mmol)を加えた。反応混合物を室温で65時間攪拌し、次いで水酸化ナトリウム水溶液(2M、100ml)を加えて失活させた。混合物をトルエン(3×75ml)で抽出し、抽出物を合わせてブライン(100ml)で洗浄し、乾燥させ(MgSO₄)、真空中で濃縮した。残渣に、ジクロロメタン(380ml)およびAmberlyst(登録商標)15イオン交換樹脂(J. Org. Chem., 1998年、第63巻、3471ページに従って調製)を加えた。溶液を17時間穏やかに振盪し、樹脂を除去し、シクロヘキサンの洗浄後、テトラヒドロフランおよびメタノールで洗浄した。樹脂にアンモニア(メタノール中2M、380ml)を加え、溶液を1時間振盪した。この溶液にテトラヒドロフラン(380ml)を加え、樹脂を除去した。次いで溶液を真空中で濃縮して、表題化合物(3.2g)を得た。

40

¹H-NMR(CDCl₃)：1.61~1.62(3H)、3.97~4.00(1

50

H)、4.18~4.20(1H)、7.20~7.22(1H)、7.40~7.42(1H)、7.73~7.75(1H)

【0217】

調製例2

塩化4-(ペンタフルオロチオ)ベンゾイル

調製例3の化合物(8.5g、34.3mmol)の塩化チオニル(50ml)溶液を65で4時間加熱した。混合物を真空中で濃縮し、残渣をトルエンで摩砕して、表題化合物(7.6g)を得た。

¹H-NMR(CDC1₃):7.95~8.00(2H)、8.21~8.26(2H)

10

【0218】

調製例3

4-(ペンタフルオロチオ)安息香酸

調製例4の化合物(8.0g、34.8mmol)および過ヨウ素酸ナトリウム(30.5g、142.0mmol)をアセトニトリル(60ml)、四塩化炭素(60ml)、および水(60ml)に混ぜた混合物を脱気し、塩化ルテニウム(III)水和物(157mg、0.7mmol)で処理した。反応混合物を室温で1時間攪拌し、次いでジエチルエーテルと水とに分配した。2つの層を分離し、有機相を水酸化ナトリウム水溶液(1N)で洗浄した。塩酸を加えて水相をpH1に調整し、次いでジエチルエーテルで抽出した。抽出物を合わせてブラインで洗浄し、乾燥させ(MgSO₄)、真空中で濃縮して、表題化合物(2.8g)を得た。

20

実験値(M-H⁺):247.1、予想値247.0

【0219】

調製例4

1-(ペンタフルオロチオ)-4-ビニルベンゼン

調製例5の化合物(16.6g、50.4mmol)、トリブチル(ビニル)スズ(22.1ml、24.0g、75.6mmol)、およびテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(2.1g、1.8mmol)をN,N-ジメチルホルムアミド(170ml)に混ぜた混合物を、窒素でパージし、100で1.5時間加熱した。混合物をジエチルエーテルと水とに分配し、有機相を分離し、フッ化カリウム水溶液(2x50ml)およびブラインで洗浄し、乾燥させ(MgSO₄)、真空中で濃縮した。残渣を、ペンタンを溶離液とするカラムクロマトグラフィー(シリカ、800g)によって精製した。残渣を蒸留によってさらに精製して、表題化合物(18.0g)を得た。

30

¹H-NMR(CDC1₃):5.39~5.43(1H)、5.80~5.84(1H)、6.65~6.70(1H)、7.41~7.44(2H)、7.68~7.72(2H)

【0220】

調製例5

1-ヨード-4-(ペンタフルオロチオ)ベンゼン

4-(ペンタフルオロチオ)アニリン(15.0g、68.4mmol)および氷(40.0g)の塩酸(12M、30ml)溶液に、亜硝酸ナトリウム(5.0g、72.5mmol)の水(120ml)溶液を0で加えた。2分間攪拌した後、温度が確実に10より上昇しないようにしながら、混合物をヨウ化カリウム(13.0g、78.3mmol)の水(120ml)溶液に加えた。反応混合物を0で10分間、次いで室温で60時間攪拌した。混合物をジエチルエーテル(2x100ml)で抽出し、合わせた抽出物をブラインで洗浄し、乾燥させ(MgSO₄)、真空中で濃縮した。残渣を、ジエチルエーテル:シクロヘキサン[1:10]を溶離液とするカラムクロマトグラフィー(シリカ、300g)によって精製した。適切な画分を合わせ、濃縮して、表題化合物(16.6g)を得た。

40

¹H-NMR(CDC1₃):7.90~7.95(2H)、8.20~8.25(2

50

H)

【0221】

調製例6

3 - (2 - オキソプロポキシ) - 4 - (トリフルオロメチル) ベンゾニトリル

調製例7の化合物(7.0g、24.5mmol)をアセトン(122ml)および塩酸(2M、61.1ml)に溶かした溶液を、19時間加熱還流した。室温に冷却した後、混合物を真空中で濃縮し、残渣に酢酸エチル(150ml)を加えた。溶液を炭酸ナトリウム飽和水溶液および水で洗浄し、乾燥させ(MgSO₄)、真空中で濃縮した。残渣をシクロヘキサン:t-ブチルエーテル[95:5]から再結晶化して、表題化合物(3.5g)を得た。

¹H-NMR(CDCl₃): 2.37~2.39(3H)、4.60~4.62(2H)、7.07~7.09(1H)、7.39~7.41(1H)、7.75~7.78(1H)

【0222】

調製例7

3 - [(2 - メチル - 1, 3 - ジオキソラン - 2 - イル)メトキシ] - 4 - (トリフルオロメチル) ベンゾニトリル

3 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメチル) ベンゾニトリル(12.1g、63.9mmol)および調製例8の化合物(21.0g、160.0mmol)をテトラヒドロフラン(345ml)に混ぜた混合物に、0 かつ窒素中で、カリウムt-ブトキシド(テトラヒドロフラン中1M、70.3ml、70.3mmol)を滴下した。反応混合物を0 で1時間攪拌し、次いで室温に温めた。混合物に、酢酸エチル(200ml)および塩化アンモニウム飽和水溶液(250ml)を加え、2つの層を分離した。有機相を、塩化アンモニウム飽和水溶液、水、およびブラインで洗浄し、乾燥させ(MgSO₄)、真空中で濃縮した。残渣にシクロヘキサン(100ml)を加え、混合物を1時間静置した。固体残渣を濾過によって収集し、乾燥させて、表題化合物(16.3g)を得た。

¹H-NMR(CDCl₃): 1.45~1.47(3H)、4.00~4.06(6H)、7.20~7.21(1H)、7.32~7.34(1H)、7.63~7.65(1H)

【0223】

調製例8

(2 - メチル - 1, 3 - ジオキソラン - 2 - イル)メタノール

1, 2 - ビス(トリメチルシリルオキシ)エタン(41.2g、200.0mmol)および1 - ヒドロキシアセトン(15.2ml、200.0mmol)の無水テトラヒドロフラン(35ml)溶液に、トリフルオロメタンスルホン酸トリメチルシリル(2.0ml、11.1mmol)を滴下した。反応混合物を室温で18時間攪拌した後、ピリジン(32.3ml)を加えた。混合物を炭酸水素ナトリウム水溶液(100ml)中に注ぎ、酢酸エチル(3×150ml)で抽出した。抽出物を合わせてブラインで洗浄し、乾燥させ(MgSO₄)、真空中で濃縮した。残渣をトルエン(2回)と共沸させて、表題化合物(16.6g)を得た。

¹H-NMR(CDCl₃): 1.35~1.37(3H)、3.51~3.53(2H)、3.98~4.00(4H)

【0224】

調製例9

N - (1 - シアノ - 2 - ヒドロキシ - 1 - メチルエチル) - 4 - (ペンタフルオロチオ)ベンズアミド

調製例10の化合物(563mg、5.6mmol)およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン(1.1ml、6.4mmol)をテトラヒドロフラン(9ml)に溶かした-10 の溶液に、調製例2の化合物(1.5g、5.6mmol)を含有するテトラヒドロフラン(10ml)を滴下した。1時間攪拌した後、反応混合物を真空中で濃縮し、

10

20

30

40

50

残渣に酢酸エチル (200 ml) を加えた。この溶液を塩酸 (0.1 M、80 ml)、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (100 ml)、およびブライン (50 ml) で洗浄し、乾燥させ (MgSO₄)、真空中で濃縮して、表題化合物 (1.6 g) を得た。

実験値 (M - H⁺) : 329.1、予想値 329.0

【0225】

調製例 10

2 - アミノ - 3 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロパンニトリル

シアン化ナトリウム (13.0 g、259.0 mmol)、塩化アンモニウム (16.8 g、314.0 mmol)、およびアンモニア (メタノール中 7 M、579 ml、4.1 mol) の混合物を室温で 10 分間攪拌した後、1 - ヒドロキシアセトン (14 ml、202.0 mmol) を加えた。反応混合物を窒素中にて室温で 23 時間攪拌し、次いで真空中で濃縮した。残渣に酢酸エチル (200 ml) を加え、混合物を濾過した。濾液を真空中で濃縮し、残渣にジクロロメタンを加えた。溶液を -20 に冷却し、60 時間静置した。得られる沈殿を濾過によって収集し、冷ジクロロメタンで洗浄し、真空乾燥して、表題化合物 (8.3 g) を得た。

¹H - NMR (CD₃OD) : 1.40 ~ 1.43 (3H)、3.45 ~ 3.55 (2H)

【0226】

調製例 11

4 - シアノ - 2 - フルオロベンズアミド

4 - シアノ - 2 - フルオロ安息香酸 (500 mg、3.0 mmol) のアセトニトリル (20 ml) 溶液に、1, 1' - カルボニルジイミダゾール (736 mg、4.5 mmol) を加えた。混合物を室温で 45 分間攪拌した後、水酸化アンモニウム水溶液 (35%、10 ml) を加えた。反応混合物を 45 分間攪拌し、氷冷水 (15 ml) を加えた。沈殿を濾過によって収集し、真空オーブンにて 60 で 18 時間乾燥させて、表題化合物 (292 mg) を得た。

¹H - NMR (d₆ - アセトン) : 7.70 ~ 7.78 (2H)、7.98 ~ 8.02 (1H)

【0227】

調製例 12

2 - フルオロテレフタロニトリル

調製例 11 の化合物 (138 mg、0.8 mmol) をアセトニトリル (6 ml) および水 (2 ml) に溶かした溶液に、塩化パラジウム (II) (15 mg) を加え、反応混合物を 50 で 24 時間加熱した。混合物を真空中で濃縮し、残渣を酢酸エチル (2 × 10 ml) で抽出した。抽出物を合わせて乾燥させ (MgSO₄)、真空中で濃縮して、表題化合物 (113 mg) を得た。

¹H - NMR (CD₃OD) : 7.80 ~ 7.84 (2H)、7.84 ~ 7.87 (1H)

【0228】

調製例 13

4 - フルオロイソフタロニトリル

2 - フルオロ - 5 - ホルミルベンゾニトリル (5.1 g、33.9 mmol) の水 (75 ml) 溶液に、ヒドロキシルアミン - O - スルホン酸 (4.6 g、40.7 mmol) を加え、反応混合物を 50 で 5 時間加熱した。混合物を濾過し、固体材料を水で洗浄し、18 時間真空乾燥して、表題化合物 (4.3 g) を得た。

¹H - NMR (CDCl₃) : 7.38 ~ 7.41 (1H)、7.91 ~ 7.94 (1H)、7.94 ~ 7.97 (1H)

【0229】

調製例 14

4 - クロロ - 3 - フルオロ - 5 - (トリフルオロメチル) ベンゾニトリル

10

20

30

40

50

調製例 15 の化合物 (200 mg、1.0 mmol)、亜硝酸 t-ブチル (0.2 ml、1.5 mmol)、および塩化銅 (II) (209 mg、1.2 mmol) をアセトニトリル (10 ml) に混ぜた混合物を、70 °C で 2 時間加熱した。混合物を冷却し、塩酸 (20%、10 ml) を加えた後、水 (10 ml) を加えた。混合物をジクロロメタン (2 × 10 ml) で抽出し、有機相を合わせて乾燥させ (MgSO₄)、真空中で濃縮して、表題化合物 (180 mg) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) : 7.63 ~ 7.67 (1H)、7.80 ~ 7.82 (1H)

【0230】

調製例 15

4-アミノ-3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル

調製例 16 の化合物 (1.1 g、4.3 mmol)、シアン化ナトリウム (418 mg、8.5 mmol)、および臭化ニッケル (II) (932 mg、4.3 mmol) を 1-メチル-2-ピロリジノン (12 ml) に混ぜた混合物を、マイクロ波オーブン (CEM300W) にて 160 °C で 6 時間加熱した。混合物に水 (60 ml) およびジクロロメタン (50 ml) を加え、溶液を、ジクロロメタン (50 ml) で洗い流しながら Arbocel (登録商標) で濾過した。2つの層を分離し、有機相を乾燥させ (MgSO₄)、真空中で濃縮した。残渣を、他の未精製の処理単位 (全体で約 4 g) と合わせ、酢酸エチル:シクロヘキサン [0:1 ~ 2:3] の勾配溶離を用いる自動式のフラッシュクロマトグラフィー (Biotage (商標) 60si カートリッジ) によって精製した。適切な画分を合わせ、濃縮して、表題化合物 (1.7 g) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) : 4.75 ~ 4.90 (2H)、7.39 ~ 7.43 (1H)、7.56 ~ 7.58 (1H)

【0231】

調製例 16

4-ブロモ-2-フルオロ-6-(トリフルオロメチル)アニリン

2-アミノ-3-フルオロベンゾ三フッ化物 (0.7 ml、5.6 mmol) のアセトニトリル (2 ml) 溶液に、N-ブロモスクシンイミド (994 mg、5.6 mmol) を加えた後、塩化鉄 (III) (90.1 mg、0.6 mmol) を加えた。反応混合物を室温で 90 分間攪拌した後、水 (20 ml) を加えた。混合物を t-ブチルメチルエーテル (2 × 15 ml) で抽出し、抽出物を合わせてブライン (20 ml) で洗浄し、乾燥させ (MgSO₄)、真空中で濃縮して、表題化合物 (1.4 g) を得、これをそのまま使用した。

【0232】

調製例 17

3-シアノ-5-(2-シアノ-2-{[4-(ペンタフルオロチオ)-ベンゾイル]-アミノ}プロポキシ)安息香酸

調製例 18 の化合物 (257 mg、0.5 mmol) をテトラヒドロフランおよび水 (1:1、6 ml) に溶かした溶液に、水酸化リチウム一水和物 (44 mg、1.0 mmol) を加え、反応混合物を室温で 2 時間攪拌した。塩酸 (2M) を加えて混合物を pH 4 に調整し、酢酸エチルで抽出した。有機相を合わせてブラインで洗浄し、乾燥させ (MgSO₄)、真空中で濃縮して、表題化合物 (202 mg) を得た。

実験値 MH⁺ 475.8、予想値 476.1

【0233】

調製例 18

メチル-3-シアノ-5-(2-シアノ-2-{[4-(ペンタフルオロチオ)-ベンゾイル]-アミノ}プロポキシ)ベンゾアート

調製例 9 の化合物 (200 mg、0.6 mmol) を無水 N,N-ジメチルホルムアミド (3 ml) に溶かした溶液に、0 °C かつ窒素中で、水素化ナトリウム (油中 60%、48 mg、1.2 mmol) を加えた。15 分間攪拌した後、調製例 19 の化合物 (217

10

20

30

40

50

mg、1.2 mmol)の無水N,N-ジメチルホルムアミド(1 ml)溶液を加え、反応混合物を室温で2.5時間攪拌した。水(10 ml)を加えて混合物を失活させ、追加の水(10 ml)および酢酸エチル(20 ml)を加えた。2つの層を分離し、水相を酢酸エチル(2 x 20 ml)で抽出した。抽出物を合わせて水およびブラインで洗浄し、乾燥させ(MgSO₄)、真空中で濃縮した。残渣をジクロロメタンに溶解させ、酢酸エチル：シクロヘキサン[6：94 50：50]の勾配溶離を用いた自動式のフラッシュクロマトグラフィー(Biotage(商標)25+Mカートリッジ)によって精製した。適切な画分を合わせ、濃縮して、表題化合物(61 mg)を得た。

¹H-NMR(CD₃OD)：1.96~1.98(3H)、3.92~3.94(3H)、4.50~4.52(1H)、4.61~4.63(1H)、7.63~7.64(1H)、7.89~7.90(1H)、7.94~7.97(3H)、7.97~8.00(2H)

【0234】

調製例19

3-シアノ-5-フルオロ安息香酸メチル

3-シアノ-5-フルオロ安息香酸(1.0 g、6.1 mmol)をジクロロメタン(5 ml)およびメタノール(0.5 ml)に溶かした0 の溶液に、(トリメチルシリル)ジアゾメタン(ヘキサン中2 M、3.6 ml、7.3 mmol)を滴下した。反応混合物を窒素中にて室温で18時間攪拌し、次いで真空中で濃縮して、表題化合物(1.1 g)を得た。

¹H-NMR(CDCl₃)：3.98~4.00(3H)、7.56~7.58(1H)、7.97~7.99(1H)、8.15~8.17(1H)

【0235】

調製例20

N-(1-シアノ-2-ヒドロキシ-1-メチルエチル)-4-(ペンタフルオロチオ)ベンズアミド(最初に溶出される鏡像異性体)

調製例9の化合物(12.1 g、36.8 mmol)を605 mgの処理単位でエタノール(4.5 ml)に溶解させ、メタノール：エタノール：ヘキサン[10：10：80]を移動相として使用する自動式の分取液体クロマトグラフィー(Gilsonシステム、内径500 x 50 mm Chiralcel AD-H、5 μmカラム、50 ml/分)によって鏡像異性体を分離した。最初に溶出される鏡像異性体を含有する画分を合わせ、濃縮して、表題化合物(5.9 g)を得た。

保持時間=7.55分 250 x 4.6 mm Chiralpak AD-H、5 μmカラム、メタノール：エタノール：ヘキサン[10：10：80]、1 ml/分

実験値MH⁺331.0、予想値331.1

【0236】

調製例21

N-(1-シアノ-2-ヒドロキシ-1-メチルエチル)-4-(ペンタフルオロチオ)ベンズアミド(次に溶出される鏡像異性体)

調製例9の化合物(12.1 g、36.8 mmol)を605 mgの処理単位でエタノール(4.5 ml)に溶解させ、メタノール：エタノール：ヘキサン[10：10：80]を移動相として使用する自動式の分取液体クロマトグラフィー(Gilsonシステム、内径500 x 50 mm Chiralcel AD-H、5 μmカラム、50 ml/分)によって鏡像異性体を分離した。次に溶出する鏡像異性体を含有する画分を合わせ、濃縮して、表題化合物(5.7 g)を得た。

保持時間=10.40分 250 x 4.6 mm Chiralpak AD-H、5 μmカラム、メタノール：エタノール：ヘキサン[10：10：80]、1 ml/分

実験値MH⁺331.0、予想値331.1

10

20

30

40

フロントページの続き

(51)Int.Cl. F I
 A 6 1 P 33/00 (2006.01) A 6 1 P 33/00
 A 6 1 P 33/10 (2006.01) A 6 1 P 33/00 1 7 1
 A 6 1 P 33/10

- (72)発明者 ステewart ニコラス コムレイ
 イギリス国 CT13 9NJ ケント州 サンドイッチ市 ラムスゲート・ロード(番地なし)
 ファイザー・グローバル・リサーチ・アンド・デベロップメント内
- (72)発明者 ジョアンヌ クレア ハンナム
 イギリス国 CT13 9NJ ケント州 サンドイッチ市 ラムスゲート・ロード(番地なし)
 ファイザー・グローバル・リサーチ・アンド・デベロップメント内
- (72)発明者 ウィリアム ホーソン
 イギリス国 CT13 9NJ ケント州 サンドイッチ市 ラムスゲート・ロード(番地なし)
 ファイザー・グローバル・リサーチ・アンド・デベロップメント内
- (72)発明者 クリステル ローレット
 イギリス国 CT13 9NJ ケント州 サンドイッチ市 ラムスゲート・ロード(番地なし)
 ファイザー・グローバル・リサーチ・アンド・デベロップメント内
- (72)発明者 ヨーゲシ アニル サブニス
 イギリス国 CT13 9NJ ケント州 サンドイッチ市 ラムスゲート・ロード(番地なし)
 ファイザー・グローバル・リサーチ・アンド・デベロップメント内

審査官 藤原 浩子

- (56)参考文献 国際公開第2005/044784(WO, A1)
 特表2004-521097(JP, A)
 国際公開第2005/047240(WO, A1)
 特開平11-279155(JP, A)
 英国特許第01167112(GB, B)
 特表2005-526138(JP, A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07C 381/00
 A01N 41/12
 A01P 5/00
 A61K 31/277
 A61K 45/00
 A61P 33/00-33/14
 CA/REGISTRY(STN)