

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第5084731号
(P5084731)

(45) 発行日 平成24年11月28日 (2012.11.28)

(24) 登録日 平成24年9月14日 (2012.9.14)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 D 209/52 (2006.01) C O 7 D 209/52
A 6 1 K 31/403 (2006.01) A 6 1 K 31/403
A 6 1 P 43/00 (2006.01) A 6 1 P 43/00 1 1 1
A 6 1 P 25/18 (2006.01) A 6 1 P 25/18
A 6 1 P 15/00 (2006.01) A 6 1 P 15/00

請求項の数 7 (全 52 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2008-527372 (P2008-527372)
 (86) (22) 出願日 平成18年8月18日 (2006.8.18)
 (65) 公表番号 特表2009-504793 (P2009-504793A)
 (43) 公表日 平成21年2月5日 (2009.2.5)
 (86) 国際出願番号 PCT/EP2006/008202
 (87) 国際公開番号 W02007/022935
 (87) 国際公開日 平成19年3月1日 (2007.3.1)
 審査請求日 平成21年8月12日 (2009.8.12)
 (31) 優先権主張番号 0517175.6
 (32) 優先日 平成17年8月22日 (2005.8.22)
 (33) 優先権主張国 英国 (GB)

(73) 特許権者 397009934
 グラクソ グループ リミテッド
 GLAXO GROUP LIMITED
 イギリス ミドルセックス ユービー6
 Oエヌエヌ グリーンフォード パークレ
 ー アベニュー グラクソ ウェルカム
 ハウス (番地なし)
 Glaxo Wellcome Hous
 e, Berkeley Avenue G
 reenford, Middlesex
 UB6 ONN, Great Brita
 in
 (74) 代理人 100081422
 弁理士 田中 光雄

最終頁に続く

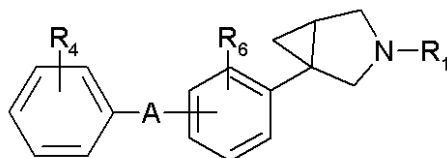
(54) 【発明の名称】 ドーパミンD3受容体の調節因子としてのアザビシクロ [3. 1. 0] ヘキシルフェニル誘導体

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I A) :

【化 1】



(IA)

10

[式中 :

A は、シクロプロピル基に対してメタ位またはパラ位でフェニル基に結合し、 $-SO_2$
 NR_5 、 $-SO_2CR_2R_3$ 、 $-CR_2R_3SO_2$ および $-NR_5SO_2$ からな
 る群より選択され；

R_1 は、水素、 C_{1-6} アルキル、ハロ C_{1-6} アルキルまたは C_{2-6} アルキレンで
 あり；

R_2 および R_3 は、独立して、水素または C_{1-6} アルキルであり；

R_4 は、水素、ハロゲン、 C_{1-6} アルキル、ハロ C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコ

20

キシまたはハロ C₁₋₆ アルコキシであり；

R₅ は、水素、C₁₋₆ アルキル、または R₄ で置換されていてもよいフェニルであり；
 ；ならびに

R₆ は、水素、C₁₋₆ アルキル、ハロ C₁₋₆ アルキル、C₁₋₆ アルコキシまたはハロ C₁₋₆ アルコキシである]

で示される化合物またはその塩。

【請求項 2】

R₄ が、C₁₋₆ アルキル、ハロ C₁₋₆ アルキルまたはハロゲンである、請求項 1 記載の化合物。

【請求項 3】

A が、R₅ が水素である -SO₂NR₅- であるか、または A が、R₂ および R₃ が水素である -SO₂CR₂R₃- である、請求項 1 または 2 記載の化合物。

【請求項 4】

A が、R₂ および R₃ が水素である -CR₂R₃SO₂- である、請求項 1 または 2 記載の化合物。

【請求項 5】

N - { 4 - [(1 S , 5 R / 1 R , 5 S) - 3 - アザビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキシ - 1 - イル] フェニル } - 4 - (1 - メチルエチル) ベンゼンスルホンアミド；

N - { 4 - [(1 R , 5 S または 1 S , 5 R) - 3 - アザビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキシ - 1 - イル] フェニル } - 4 - (1 - メチルエチル) ベンゼンスルホンアミド)；

4 - (1 - メチルエチル) - N - { 4 - [(1 S , 5 R / 1 R , 5 S) - 3 - (2 - プロペン - 1 - イル) - 3 - アザビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキシ - 1 - イル] フェニル } ベンゼンスルホンアミド；

N - { 4 - [(1 S , 5 R / 1 R , 5 S) - 3 - エチル - 3 - アザビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキシ - 1 - イル] フェニル } - 4 - (1 - メチルエチル) ベンゼンスルホンアミド；

N - { 4 - [(1 S , 5 R / 1 R , 5 S) - 3 - メチル - 3 - アザビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキシ - 1 - イル] フェニル } - 4 - (1 - メチルエチル) ベンゼンスルホンアミド；

N - { 3 - [(1 S , 5 R / 1 R , 5 S)) - 3 - メチル - 3 - アザビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキシ - 1 - イル] フェニル } - 4 - (1 - メチルエチル) ベンゼンスルホンアミド；

N - { 4 - [(1 S , 5 R / 1 R , 5 S) - 3 - アザビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキシ - 1 - イル] フェニル } - N - メチル - 4 - (1 - メチルエチル) ベンゼンスルホンアミド；

N - [4 - [(1 S , 5 R / 1 R , 5 S) - 3 - アザビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキシ - 1 - イル] - 2 - (メチルオキシ) フェニル] - 4 - (1 - メチルエチル) ベンゼンスルホンアミド；

(1 S , 5 R / 1 R , 5 S) - 1 - [4 - ({ [4 - (1 - メチルエチル) フェニル] スルホニル } メチル) フェニル] - 3 - アザビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン；

N - { 4 - [(1 S , 5 R / 1 R , 5 S) - 3 - アザビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキシ - 1 - イル] フェニル } - 4 - (トリフルオロメチル) ベンゼンスルホンアミド；

N - { 4 - [(1 S , 5 R / 1 R , 5 S) - 3 - アザビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキシ - 1 - イル] フェニル } - 4 - ヨードベンゼンスルホンアミド；

N - { 4 - [(1 S , 5 R / 1 R , 5 S) - 3 - アザビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキシ - 1 - イル] フェニル } - 4 - ブチルベンゼンスルホンアミド；

N - { 4 - [(1 S , 5 R / 1 R , 5 S) - 3 - アザビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキシ - 1 - イル] フェニル } - 4 - (1 , 1 - ジメチルプロピル) ベンゼンスルホンアミド；

N - { 4 - [(1 S , 5 R / 1 R , 5 S) - 3 - アザビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキシ - 1 - イル] フェニル } - 4 - [(トリフルオロメチル) オキシ] ベンゼンスルホンアミド

10

20

30

40

50

；
 N - { 4 (1 S , 5 R / 1 R , 5 S) - } - 3 - (3 - フルオロプロピル) - 3 - アザ
 ビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキシ - 1 - イル] フェニル } - 4 - (1 - メチルエチル) ベン
 ゼンスルホンアミド ；

(1 R , 5 S / 1 S , 5 R) - 1 - [4 - ({ [4 - (1 - メチルエチル) フェニル]
 メチル } スルホニル) フェニル] - 3 - アザビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン ；

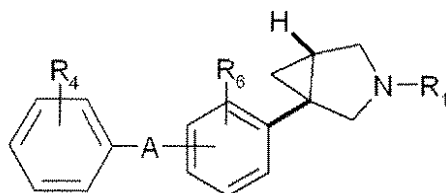
(1 R , 5 S / 1 S , 5 R) - 3 - (3 - フルオロプロピル) - 1 - [4 - ({ [4 -
 (1 - メチルエチル) フェニル] メチル } スルホニル) フェニル] - 3 - アザビシクロ [3 . 1 . 0]
 ヘキサンである請求項 1 記載の化合物またはその塩。

【請求項 6】

10

式 (I A) ' ；

【化 2】



(I A) '

20

[式中：R₄、R₆、R₁ および A は式 (I A) の化合物についての請求項 1 の記載と同
 義である]

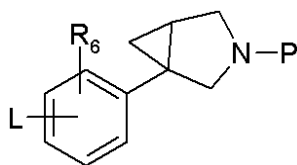
を有する、請求項 1 記載の化合物またはその塩。

【請求項 7】

請求項 1 記載の化合物の調製方法であって、

(a) 式 (I I) ；

【化 3】



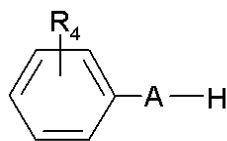
(II)

30

[式中：P は、適当な保護基または式 (I A) に記載の置換基 R₁ であってもよく、R₆
 は式 (I A) の記載と同義であり、L は、脱離基である]

で示される化合物を式 (I I I) ；

【化 4】



(III)

40

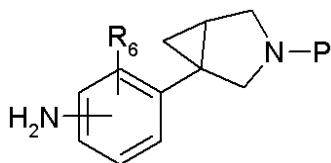
[式中：R₄ および A は、式 (I A) の記載と同義である]

で示される化合物と反応させるか；または

(b) 式 (I a) で示される化合物、すなわち、A が - S O₂ N H - である式 (I A)
) で示される化合物の場合、式 (I V) ；

50

【化 5】

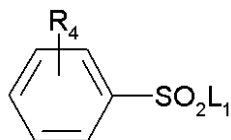


(IV)

[式中：P は、適当な保護基または式 (I A) に記載の置換基 R_1 であってもよく、 R_6 は式 (I A) の記載と同義である] 10

で示される化合物を式 (V) :

【化 6】



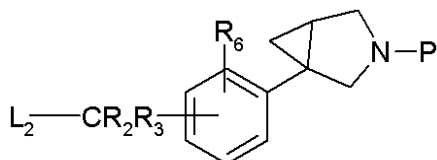
(V)

[式中： R_4 は式 (I A) の記載と同義であり、 L_1 は脱離基である] 20

で示される化合物と反応させるか；または

(c) 式 (I b) で示される化合物、すなわち、A が $-SO_2CR_2R_3-$ である式 (I A) の化合物の場合、式 (V I) :

【化 7】

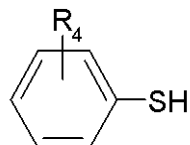


(VI)

[式中：P は、適当な保護基または式 (I A) に記載の置換基 R_1 であってもよく、 R_2 、 R_3 、および R_6 は、式 (I A) の記載と同義であり、 L_2 は脱離基である] 30

で示される化合物を式 (V I I) :

【化 8】



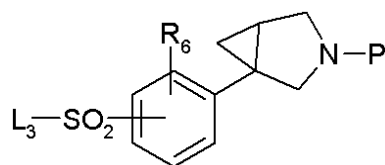
(VII)

[式中： R_4 は式 (I A) の記載と同義である] 40

で示される化合物と反応させ (工程 I)、次いで、硫黄原子についての酸化工程 (工程 I I) であるか；

(d) 式 (I c) で示される化合物、すなわち、A が $-NR_5SO_2-$ である式 (I A) で示される化合物の場合、式 (V I I I) :

【化 9】

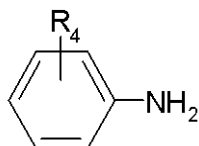


(VIII)

[式中：P は、適当な保護基または式 (I A) に記載の置換基 R_1 であってもよく、 R_6 は、式 (I A) の記載と同義であり、 L_3 は脱離基である] 10

で示される化合物を式 (I X) :

【化 10】



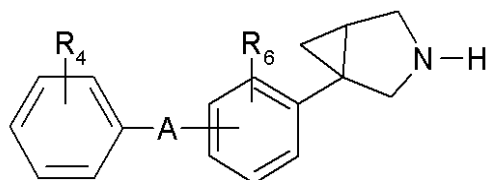
(IX)

[式中： R_4 は式 (I A) の記載と同義である]

で示される化合物と反応させるか；

(e) 式 (I d) :

【化 11】

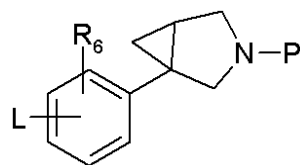


(Id)

で示される化合物、すなわち、 R_1 が水素でない式 (I A) で示される化合物の場合、式 (I e) で示される化合物、すなわち、 R_1 が水素である式 (I A) で示される化合物を $R_1 L_4$ (式中： R_1 は式 (I A) の記載と同義であり、 L_4 は脱離基である) で示される化合物と反応させるか；

(f) 式 (I e) で示される化合物、すなわち、A が $-C R_2 R_3 S O_2-$ である式 (I A) で示される化合物の場合、上記の式 (I I) :

【化 12】



(II)

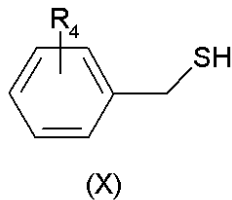
で示される化合物を式 (X) :

20

30

40

【化 1 3】



【式中：R₄ は式 (I A) の記載と同義である】
 で示される化合物と反応させ (工程 I)、次いで、硫黄原子についての酸化工程 (工程 I I) であって、工程 (a)、(b)、(c)、(d)、(e) または (f) の後に、
 (i) いずれかの保護基 (複数でも可) を除去してもよく；および / または
 (ii) 塩を形成してもよく；および / または
 (iii) 式 (I A) で示される化合物またはその塩を別の式 (I A) で示される化合物またはその塩に変換してもよいことを含む方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、新規化合物、その調製法、該方法に用いられる中間体、それらを含む医薬組成物ならびにドーパミン D₃ 受容体の調節因子として、治療におけるその使用に関する。

【背景技術】

【0002】

WO 2002 / 40471 (SmithKline Beecham) は、ドーパミン D₃ 受容体にて活性を有する特定のベンゾアゼピン化合物を開示する。

【発明の開示】

【課題を解決するための手段】

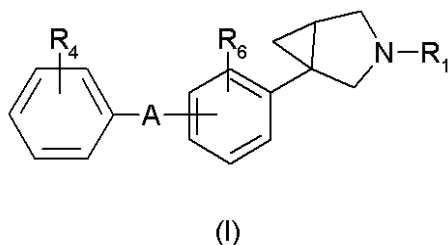
【0003】

ドーパミン受容体、特に、ドーパミン D₃ 受容体に対してアフィニティーを有する一連の新規化合物が見出された。これらの化合物は、ドーパミン D₃ 受容体の調節、特に、拮抗作用 / 阻害作用が有益な病態の治療において、例えば、薬物依存における治療または抗精神病薬として可能性を有する。

【0004】

本発明は、式 (I)：

【化 1】



【式中：

A は、シクロプロピル基に対してメタ位またはパラ位でフェニル基に結合され、-S-、-SO-、-SO₂-、-SCR₂R₃-、-SO₂NR₅-、SO₂CR₂R₃-、-SOCR₂R₃- および -NR₅SO₂- からなる群より選択され；

R₁ は、水素、C₁-6 アルキル、ハロ C₁-6 アルキルまたは C₂-6 アルキレンであり；

R₂ および R₃ は、独立して、水素または C₁-6 アルキルであり；

10

20

30

40

50

R_4 は、水素、 C_{1-6} アルキル、ハロ C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシまたはハロ C_{1-6} アルコキシであり；

R_5 は、水素、 C_{1-6} アルキル、または R_4 で所望により置換されていてもよいフェニルであり；ならびに

R_6 は、水素、 C_{1-6} アルキル、ハロ C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシまたはハロ C_{1-6} アルコキシである]

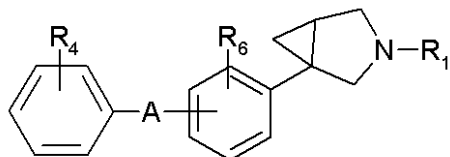
で示される化合物またはその塩を提供する。

【0005】

別の実施態様において、本発明は、式 (IA)：

【化2】

10



(IA)

[式中：

A は、シクロプロピル基に対してメタ位またはパラ位でフェニル基に結合され、 $-SO_2NR_5-$ 、 $-SO_2CR_2R_3-$ 、 $-CR_2R_3SO_2-$ および $-NR_5SO_2-$ からなる群より選択され；

20

R_1 は、水素、 C_{1-6} アルキル、ハロ C_{1-6} アルキルまたは C_{2-6} アルキレンであり；

R_2 および R_3 は、独立して、水素または C_{1-6} アルキルであり；

R_4 は、水素、ハロゲン、 C_{1-6} アルキル、ハロ C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシまたはハロ C_{1-6} アルコキシであり；

R_5 は、水素、 C_{1-6} アルキル、または R_4 で所望により置換されていてもよいフェニル；ならびに

R_6 は、水素、 C_{1-6} アルキル、ハロ C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシまたはハロ C_{1-6} アルコキシである]

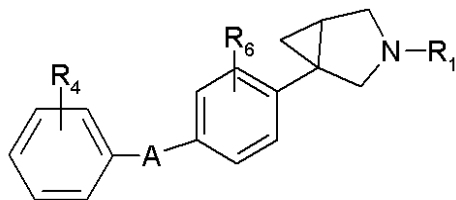
30

で示される化合物またはその塩を提供する。

【0006】

さらなる実施態様において、本発明は、式 (IB)：

【化3】



(IB)

40

[式中：

A は、 $-SO_2NR_5-$ 、 $-SO_2CR_2R_3-$ および $-NR_5SO_2-$ からなる群より選択され；

R_1 は、水素、 C_{1-6} アルキル、ハロ C_{1-6} アルキルまたは C_{2-6} アルキレンであり；

R_2 および R_3 は、独立して、水素または C_{1-6} アルキルであり；

R_4 は、水素、ハロゲン、 C_{1-6} アルキル、ハロ C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコ

50

キシまたはハロ C₁ - 6 アルコキシであり；

R₅ は、水素、C₁ - 6 アルキル、または R₄ で所望により置換されていてもよいフェニルであり；ならびに

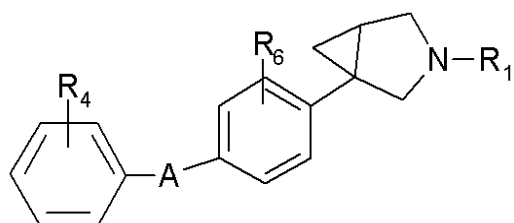
R₆ は、水素、C₁ - 6 アルキル、ハロ C₁ - 6 アルキル、C₁ - 6 アルコキシまたはハロ C₁ - 6 アルコキシである]

で示される化合物またはその塩を提供する。

【0007】

さらなる実施態様において、本発明は、式 (IC)：

【化4】



(IC)

[式中：

A は、- SO₂ NR₅ -、- SO₂ CR₂ R₃ - および - NR₅ SO₂ - からなる群より選択され；

R₁ は、水素、C₁ - 6 アルキル、ハロ C₁ - 6 アルキルまたは C₂ - 6 アルキレンであり；

R₂ および R₃ は、独立して、水素または C₁ - 6 アルキルであり；

R₄ は、水素、ハロゲン、C₁ - 6 アルキル、ハロ C₁ - 6 アルキル、C₁ - 6 アルコキシまたはハロ C₁ - 6 アルコキシであり；

R₅ は、水素であり；ならびに

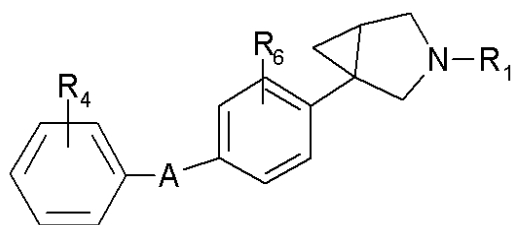
R₆ は、水素、C₁ - 6 アルキル、ハロ C₁ - 6 アルキル、C₁ - 6 アルコキシまたはハロ C₁ - 6 アルコキシである]

で示される化合物またはその塩を提供する。

【0008】

さらなる実施態様において、本発明は、式 (ID)：

【化5】



(ID)

[式中：

A は、- CR₂ R₃ SO₂ - であり；

R₁ は、水素、C₁ - 6 アルキル、ハロ C₁ - 6 アルキルまたは C₂ - 6 アルキレンであり；

R₂ および R₃ は、独立して、水素または C₁ - 6 アルキルであり；

R₄ は、水素、ハロゲン、C₁ - 6 アルキル、ハロゲンまたは C₁ - 6 アルコキシであり；

R₅ は、水素、C₁ - 6 アルキル、または R₄ で所望により置換されていてもよいフェニル；ならびに

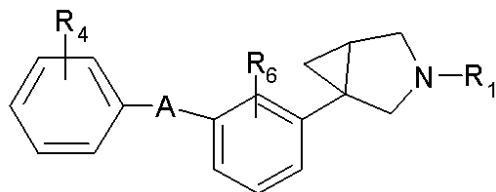
R₆ は、水素、C₁ - 6 アルキル、ハロ C₁ - 6 アルキル、C₁ - 6 アルコキシまたは

ハロ C₁ - 6 アルコキシである]
 で示される化合物またはその塩を提供する。

【 0 0 0 9 】

別の実施態様において、本発明は、式 (I E) :

【 化 6 】



(IE)

[式中 :

A は、 - S C R₂ R₃ - 、 - S O₂ N R₅ - 、 S O₂ C R₂ R₃ - 、 C R₂ R₃ S O₂ - 、 および - N R₅ S O₂ - からなる群より選択され ;

R₁ は、 C₁ - 6 アルキル、ハロ C₁ - 6 アルキルまたは C₂ - 6 アルキレンであり ;

R₂ および R₃ は、独立して、水素または C₁ - 6 アルキルであり ;

R₄ は、水素、ハロゲン、 C₁ - 6 アルキル、ハロ C₁ - 6 アルキル、 C₁ - 6 アルコキシまたはハロ C₁ - 6 アルコキシであり ;

R₅ は、水素、 C₁ - 6 アルキル、または R₄ で所望により置換されていてもよいフェニルであり ; ならびに

R₆ は、水素、 C₁ - 6 アルキル、ハロ C₁ - 6 アルキル、 C₁ - 6 アルコキシまたはハロ C₁ - 6 アルコキシである]

で示される化合物またはその塩を提供する。

【 発明を実施するための最良の形態 】

【 0 0 1 0 】

基または基の一部として本明細書に用いられる「 C₁ - 6 アルキル」なる語は、直鎖または分岐鎖の 1 ~ 6 個の炭素原子を含有する飽和炭化水素基をいう。かかる基の例として、メチル、エチル、 n - プロピル、イソプロピル、 n - ブチル、イソブチル、 s e c - ブチル、 t e r t - ブチル、 n - ペンチル、イソペンチル、ネオペンチルまたはヘキシルなどが挙げられる。

【 0 0 1 1 】

本明細書に用いられる「 C₂ - 6 アルキレン」なる語は、直鎖または分岐鎖の 1 個または複数の炭素 - 炭素二重結合を含有し、 2 ~ 6 個の炭素原子を有する炭化水素基をいう。かかる基の例として、エテニル、プロペニル、ブテニル、ペンテニルまたはヘキセニルなどが挙げられる。

【 0 0 1 2 】

本明細書に用いられる「 C₁ - 6 アルコキシ」なる語は、 - O - C₁ - 6 アルキル基をいい、ここで、 C₁ - 6 アルキルは、本明細書に記載のとおりである。かかる基の例として、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ、ペントキシまたはヘキソキシなどが挙げられる。

【 0 0 1 3 】

「ハロゲン」およびその略称「ハロ」なる語は、フッ素 (F)、塩素 (C l)、臭素 (B r) またはヨウ素 (I) をいう。別の置換基の前に「ハロ」なる語を用いる場合、置換基が 1 , 2 または 3 個のハロゲン原子で置換されていることを示す。例えば、「ハロ C₁ - 6 アルキル」は、トリフルオロメチル、プロモエチル、トリフルオロプロピルおよび上記の C₁ - 4 アルキル基から得られる他の置換基などの置換基をいい ; ならびに、「ハロ C₁ - 6 アルコキシ」なる語は、トリフルオロメトキシ、プロモエトキシ、トリフルオロプロポキシ、および上記の C₁ - 6 アルコキシ基から得られる他の置換基などの置換基を

10

20

30

40

50

いう。

【 0 0 1 4 】

本明細書中で用いられる場合、「塩」なる語は、無機もしくは有機酸または塩基から調製される本発明の化合物のいずれかの塩、第4級アミン塩および内部形成塩をいう。生理学上許容される塩は、親化合物に比して高い水溶性のために、特に、医学的用途に適當である。かかる塩は、明らかに、生理学上許容されるアニオンまたはカチオンを有さなければならない。本発明の化合物の適当な生理学上許容される塩は、無機酸、例えば、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、リン酸、メタリン酸、硝酸および硫酸など、あるいは有機酸、例えば、酒石酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、クエン酸、リンゴ酸、乳酸、フマル酸、安息香酸、ギ酸、プロピオン酸、グリコール酸、グルコン酸、マレイン酸、コハク酸、カンファー硫酸、イソチオン酸、粘液酸、ゲンチシン酸、イソニコチン酸、糖酸、グルクロン酸、フロ酸、グルタミン酸、アスコルビン酸、アントラニル酸、サリチル酸、フェニル酢酸、マンデル酸、エンボン(embonic)酸(パモン(pamonic)酸)、メタン

スルホン酸、エタンスルホン酸、パントテン酸、ステアリン酸、スルフィン酸、アルギン酸、ガラクトuron酸、およびアリールスルホン酸、例えば、ベンゼンスルホン酸およびp-トルエンスルホン酸と形成される酸付加塩；アルカリ金属およびアルカリ土類金属および有機塩基、例えば、N,N-ジベンジルエチレンジアミン、クロロプロカイン、コリン、ジエタノールアミン、エチレンジアミン、メグルミン(N-メチルグルカミン)、リジンおよびプロカインと形成される塩基付加塩；および内部形成塩を包含する。生理学上許容されないアニオンまたはカチオンを有する塩は、本発明の範囲内で、生理学上許容される塩の製法に有用な中間体として、および/または非治療的、例えば、インビトロでの使用目的で本発明の範囲内にある。

10

20

【 0 0 1 5 】

本発明に含まれる特定の基/置換基は、異性体として存在しうる。本発明は、ラセミ化合物、エナンチオマー、互変異性体およびその混合物を含む、全てのかかる異性体をその範囲内に含む。式(I)で示される化合物に含まれる特定の置換された芳香族複素環基は、1個または複数の互変異性型で存在しうる。本発明は、混合物を含む、全てのかかる互変異性型をその範囲内に含む。

【 0 0 1 6 】

一の実施態様において、 R_4 は、イソプロピルなどの C_{1-6} アルキルである。

30

【 0 0 1 7 】

別の実施態様において、 R_4 は、ハロ C_{1-6} アルキル ($-CF_3$ など) である。

【 0 0 1 8 】

さらなる実施態様において、 R_4 は、ハロゲン(ヨウ素など)である。

【 0 0 1 9 】

一の実施態様において、Aは、 R_5 が水素またはメチルである $-SO_2NR_5-$ であるか、またはAは、 R_2 および R_3 が水素である $-SO_2CR_2R_3-$ である。

【 0 0 2 0 】

さらなる実施態様において、Aは、 R_5 が水素である SO_2NR_5- である。

【 0 0 2 1 】

別の実施態様において、Aは、 R_2 および R_3 が水素である $-CR_2R_3SO_2-$ である。

40

【 0 0 2 2 】

一の実施態様において、 R_1 は、水素、 C_{1-2} アルキルまたは C_{2-4} アルキレンである。

【 0 0 2 3 】

別の実施態様において、 R_1 は、ハロ C_{1-6} アルキルである。

【 0 0 2 4 】

一の実施態様において、 R_6 は、水素または C_{1-2} アルコキシである。

【 0 0 2 5 】

50

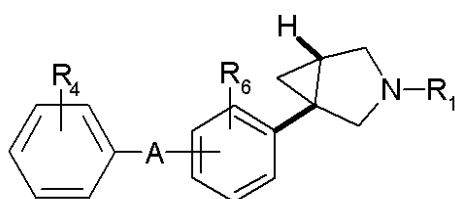
式 (I) で示される化合物が、少なくとも 2 個のキラル中心を有する、すなわち、分子の 3 - アザビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン部分における 1 位および 5 位にあることが分かるであろう。縮合シクロプロパンの存在のため、式 (I) で示される化合物は、「シス」配置の置換基を有すると考えられている (二環系に結合する両方の基は、該二環系の同一面上にある)。したがって、化合物は、シクロプロパン中のキラル中心に対するエナンチオマーである 2 個の立体異性体で存在しうる。ほとんどの生物活性分子と同様に、生物活性の濃度が、特定の分子の個々の立体異性体間で異なりうることも分かるであろう。本発明の範囲が、全ての個々の立体異性体 (ジアステレオマーおよびエナンチオマー) および限定しないラセミ混合物を含む、その全ての混合物を含み、本明細書に記載の方法に関連して適当な生物活性を証明することを意図とする。

10

【 0 0 2 6 】

本発明の別の実施態様において、シクロプロピル部分の近接に太字表示の 2 個の結合によって表される、「シス」配置を有する式 (I) で示される化合物に相当する式 (I) ' :

【 化 7 】



20

(I)'

[式中 : R_4 、 R_1 および A は、上記の式 (I) で示される化合物についての記載と同義である]

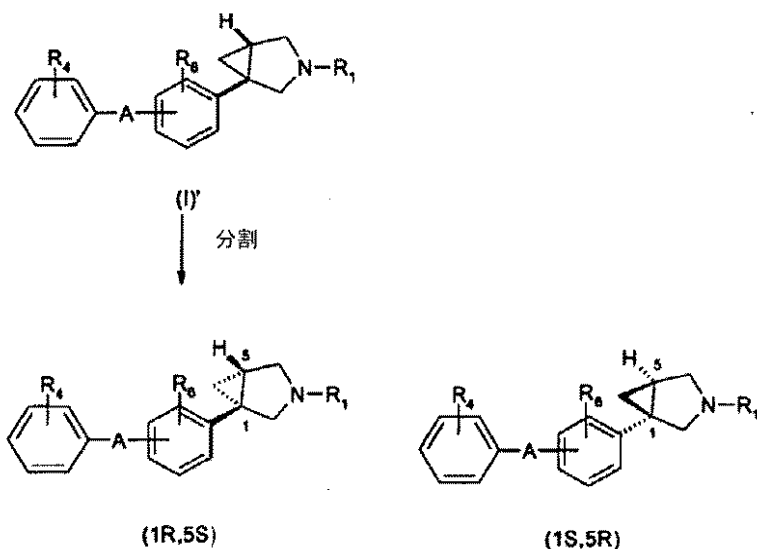
で示される化合物が提供される。

【 0 0 2 7 】

式 (I) ' で示される化合物において、以下に示されるように、シクロプロパン部分に位置する少なくとも 2 個のキラル中心がある (太字表示の結合は「シス」配置を意味する) :

30

【 化 8 】

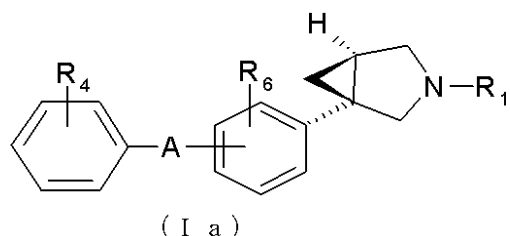


40

【 0 0 2 8 】

本発明のさらなる実施態様において、(1S, 5R) 配置が豊富な、式 (I) で示される化合物の立体化学異性体に相当する式 (I a) :

【化 9】



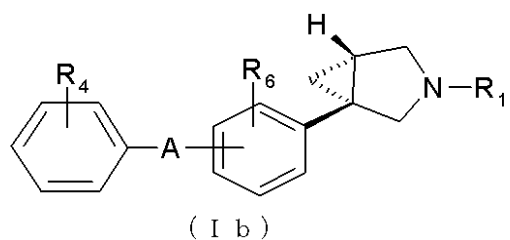
[式中： R_1 、 R_4 、 R_6 および A は、上記の式 (I) で示される化合物についての記載と同義である] 10

で示される化合物またはその塩が提供される。

【 0 0 2 9 】

本発明のさらなる実施態様において、(1 R , 5 S) 配置が豊富な、式 (I) で示される化合物の立体化学異性体に相当する式 (I b) :

【化 1 0】



20

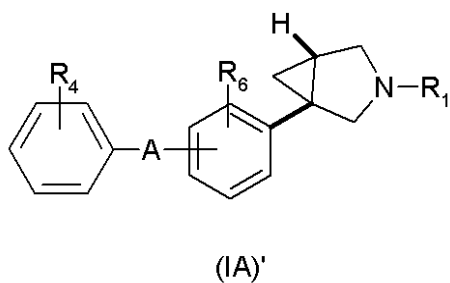
[式中： R_1 、 R_4 、 R_6 および A は、上記の式 (I) で示される化合物についての記載と同義である]

で示される化合物またはその塩が提供される。

【 0 0 3 0 】

本発明の別の実施態様において、シクロプロピル部分の近接に太字表示の 2 個の結合によって表される、「シス」配置を有する式 (I A) で示される化合物に相当する式 (I A) ' : 30

【化 1 1】



40

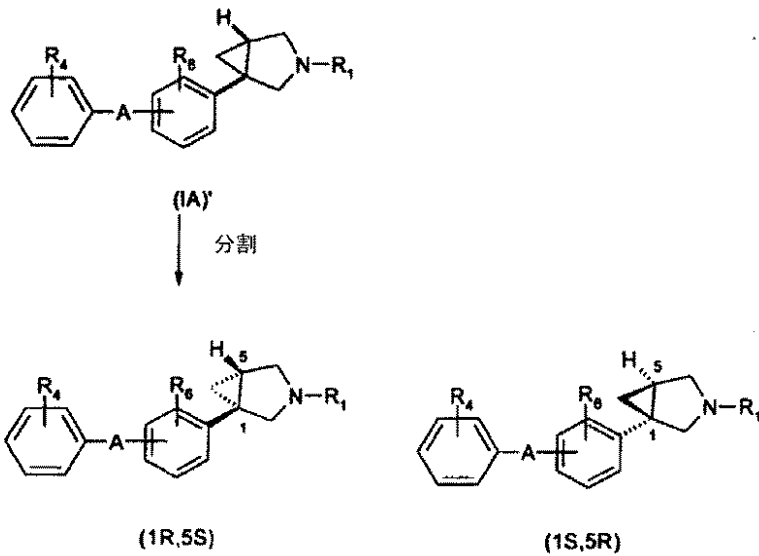
[式中： R_4 、 R_1 および A は、上記の式 (I A) で示される化合物についての記載と同義である]

で示される化合物が提供される。

【 0 0 3 1 】

式 (I A) ' で示される化合物において、以下に示されるように、シクロプロパン部分に位置する少なくとも 2 個のキラル中心がある (太字表示の結合は「シス」配置を意味する) :

【化 1 2】

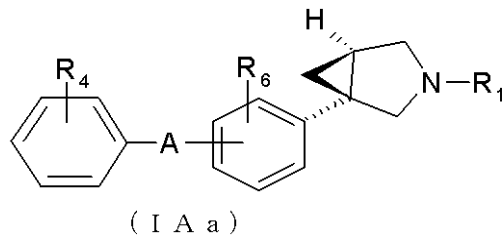


10

【 0 0 3 2】

本発明のさらなる実施態様において、(1S, 5R)配置が豊富な、式(IA)で示される化合物の立体化学異性体に相当する式(IAa)：

【化 1 3】



20

[式中：R₁、R₄、R₆およびAは、上記の式(IA)で示される化合物についての記載と同義である]

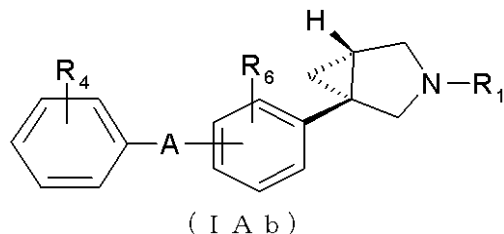
30

で示される化合物またはその塩が提供される。

【 0 0 3 3】

本発明のさらなる実施態様において、(1R, 5S)配置が豊富な、式(IA)で示される化合物の立体化学異性体に相当する式(IAb)：

【化 1 4】



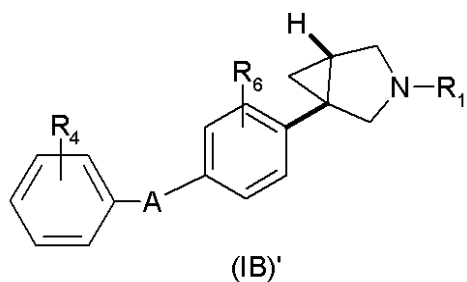
40

[式中：R₁、R₄、R₆およびAは、上記の式(IA)についての記載と同義である]
で示される化合物またはその塩が提供される。

【 0 0 3 4】

本発明の別の実施態様において、シクロプロピル部分の近接に太字表示の2個の結合によって表される、「シス」配置を有する式(IB)で示される化合物に相当する式(IB)：

【化 15】



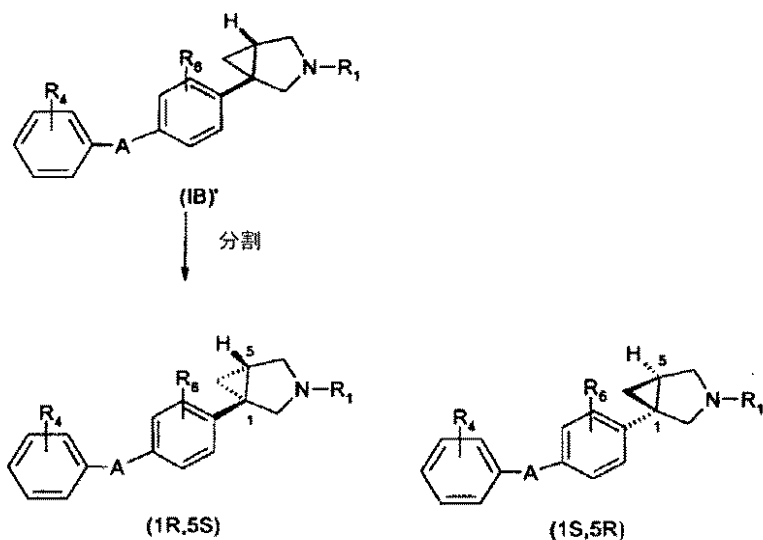
[式中： R_4 、 R_1 および A は、上記の式 (IB) で示される化合物についての記載と同義である] 10

で示される化合物が提供される。

【0035】

式 (IB)' で示される化合物において、以下に示されるように、シクロプロパン部分に位置する少なくとも 2 個のキラル中心がある (太字表示の結合は「シス」配置を意味する) :

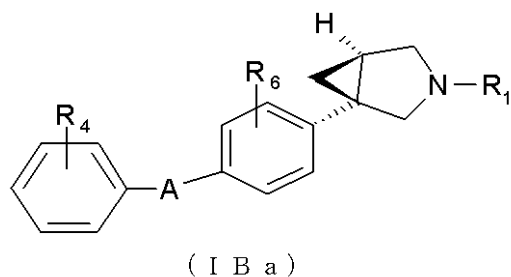
【化 16】



【0036】

本発明のさらなる実施態様において、(1S, 5R) 配置が豊富な、式 (IB) で示される化合物の立体化学異性体に相当する式 (IBa) :

【化 17】



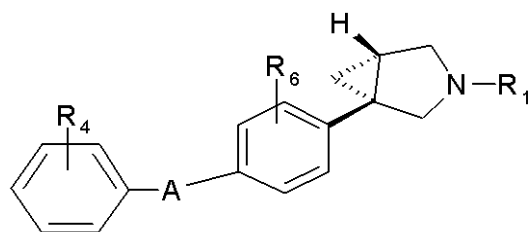
[式中： R_1 、 R_4 、 R_6 および A は、上記の式 (IB) で示される化合物についての記載と同義である]

で示される化合物またはその塩が提供される。

【0037】

本発明のさらなる実施態様において、(1R, 5S) 配置が豊富な、式 (IB) で示される化合物の立体化学異性体に相当する式 (IBb) :

【化 18】



(IBb)

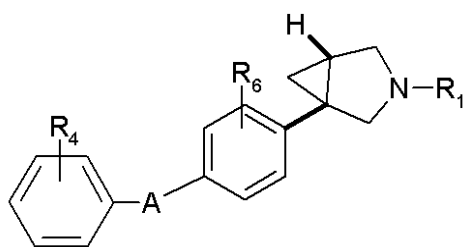
[式中： R_1 、 R_4 、 R_6 および A は、上記の式 (IB) で示される化合物についての記載と同義である]

で示される化合物またはその塩が提供される。

【0038】

本発明の別の実施態様において、シクロプロピル部分の近接に太字表示の2個の結合によって表される、「シス」配置を有する式 (IC) で示される化合物に相当する式 (IC) ' :

【化 19】



(IC)'

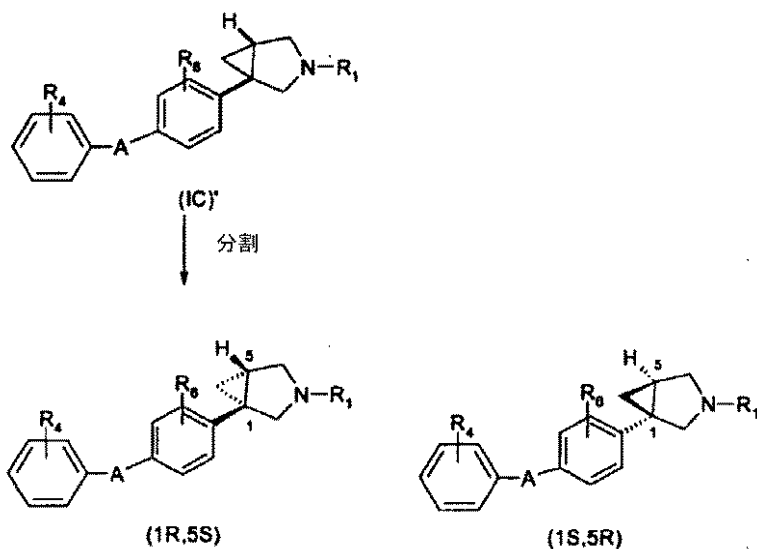
[式中： R_4 、 R_1 および A は、上記の式 (IC) で示される化合物についての記載と同義である]

で示される化合物が提供される。

【0039】

式 (IC) ' で示される化合物において、以下に示されるように、シクロプロパン部分に位置する少なくとも2個のキラル中心がある (太字表示の結合は「シス」配置を意味する) :

【化 20】



(1R,5S)

(1S,5R)

【0040】

本発明のさらなる実施態様において、(1S, 5R) 配置が豊富な、式 (IC) で示さ

10

20

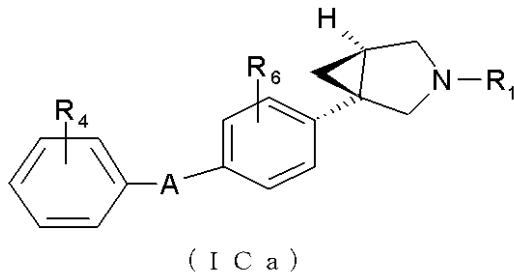
30

40

50

れる化合物の立体化学異性体に相当する式 (I C a) :

【化 2 1】



10

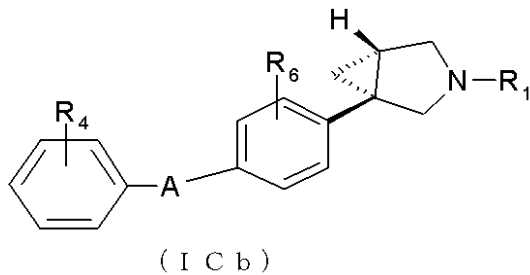
〔式中： R_1 、 R_4 、 R_6 および A は、上記の式 (I C) で示される化合物についての記載と同義である〕

で示される化合物またはその塩が提供される。

【0041】

本発明のさらなる実施態様において、(1 R , 5 S) 配置が豊富な、式 (I C) で示される化合物の立体化学異性体に相当する式 (I C b) :

【化 2 2】



20

〔式中： R_1 、 R_4 、 R_6 および A は、上記の式 (I C) で示される化合物についての記載と同義である〕

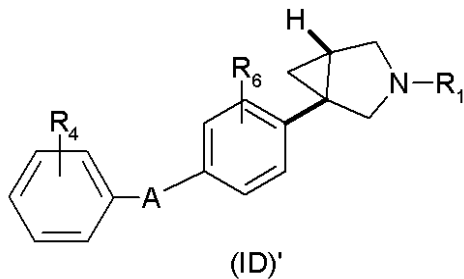
で示される化合物またはその塩が提供される。

【0042】

本発明の別の実施態様において、シクロプロピル部分の近接に太字表示の 2 個の結合によって表される、「シス」配置を有する式 (I D) で示される化合物に相当する式 (I D) ' :

30

【化 2 3】



40

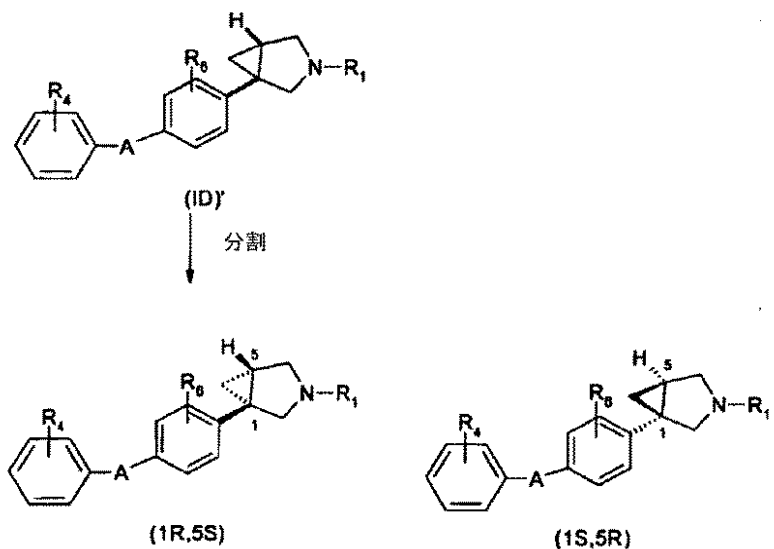
〔式中： R_4 、 R_1 および A は、上記の式 (I D) で示される化合物についての記載と同義である〕

で示される化合物が提供される。

【0043】

式 (I D) ' で示される化合物において、以下に示されるように、シクロプロパン部分に位置する少なくとも 2 個のキラル中心がある (太字表示の結合は「シス」配置を意味する) :

【化 2 4】

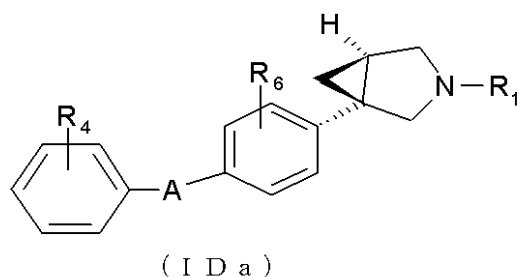


10

【 0 0 4 4】

本発明のさらなる実施態様において、(1S, 5R) 配置が豊富な、式 (ID) で示される化合物の立体化学異性体に相当する式 (IDa) :

【化 2 5】



20

[式中 : R_1 、 R_4 、 R_6 および A は、上記の式 (ID) で示される化合物についての記載と同義である]

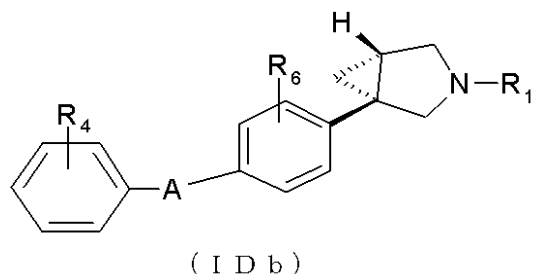
30

で示される化合物またはその塩が提供される。

【 0 0 4 5】

本発明のさらなる実施態様において、(1R, 5S) 配置が豊富な、式 (ID) で示される化合物の立体化学異性体に相当する式 (IDb) :

【化 2 6】



40

[式中 : R_1 、 R_4 、 R_6 および A は、上記の式 (ID) で示される化合物についての記載と同義である]

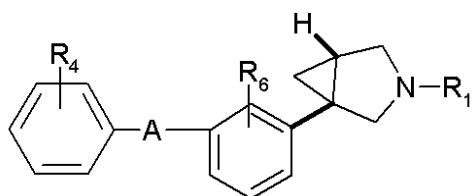
で示される化合物またはその塩が提供される。

【 0 0 4 6】

本発明の別の実施態様において、シクロプロピル部分の近接に太字表示の 2 個の結合によって表される、「シス」配置を有する式 (IE) で示される化合物に相当する式 (IE) :

50

【化 27】



(IE)'

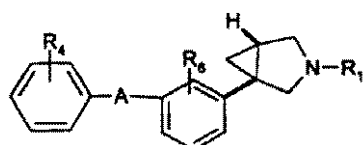
[式中： R_4 、 R_1 および A は、上記の式 (IE) で示される化合物についての記載と同義である] 10

で示される化合物が提供される。

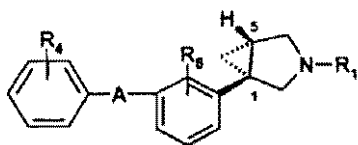
【0047】

式 (IE)' で示される化合物において、以下に示されるように、シクロプロパン部分に位置する少なくとも 2 個のキラル中心がある (太字表示の結合は「シス」配置を意味する) :

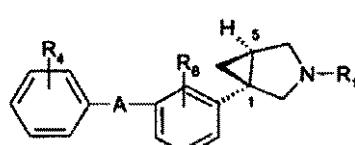
【化 28】



(IE)'
分割



(1R,5S)

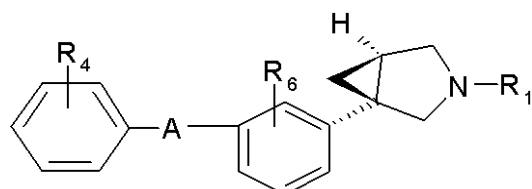


(1S,5R)

【0048】

本発明のさらなる実施態様において、(1S, 5R) 配置が豊富な、式 (IE) で示される化合物の立体化学異性体に相当する式 (IE a) :

【化 29】



(IE a)

[式中： R_1 、 R_4 、 R_6 および A は、上記の式 (IE) で示される化合物についての記載と同義である]

で示される化合物またはその塩が提供される。

【0049】

本発明のさらなる実施態様において、(1R, 5S) 配置が豊富な、式 (IE) で示される化合物の立体化学異性体に相当する式 (IE b) :

10

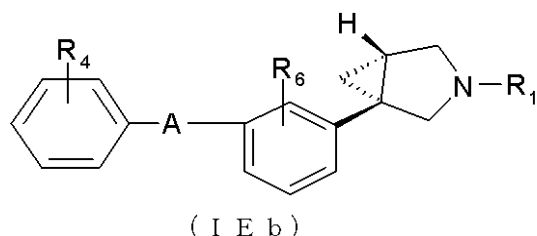
20

30

40

50

【化 30】



[式中：R₁、R₄、R₆ および A は、式 (I E) で示される化合物についての記載と同義である]

で示される化合物またはその塩が提供される。

【 0 0 5 0 】

本発明の化合物の例として、

N - { 4 - [(1 S , 5 R / 1 R , 5 S) - 3 - アザビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキシ - 1 - イル] フェニル } - 4 - (1 - メチルエチル) ベンゼンスルホンアミド ;

N - { 4 - [(1 R , 5 S または 1 S , 5 R) - 3 - アザビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキシ - 1 - イル] フェニル } - 4 - (1 - メチルエチル) ベンゼンスルホンアミド ;

4 - (1 - メチルエチル) - N - { 4 - [(1 S , 5 R / 1 R , 5 S) - 3 - (2 - プロペン - 1 - イル) - 3 - アザビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキシ - 1 - イル] フェニル } ベンゼンスルホンアミド ;

N - { 4 - [(1 S , 5 R / 1 R , 5 S) - 3 - エチル - 3 - アザビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキシ - 1 - イル] フェニル } - 4 - (1 - メチルエチル) ベンゼンスルホンアミド ;

N - { 4 - [(1 S , 5 R / 1 R , 5 S) - 3 - メチル - 3 - アザビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキシ - 1 - イル] フェニル } - 4 - (1 - メチルエチル) ベンゼンスルホンアミド ;

N - { 3 - [(1 S , 5 R / 1 R , 5 S)) - 3 - メチル - 3 - アザビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキシ - 1 - イル] フェニル } - 4 - (1 - メチルエチル) ベンゼンスルホンアミド ;

N - { 4 - [(1 S , 5 R / 1 R , 5 S) - 3 - アザビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキシ - 1 - イル] フェニル } - N - メチル - 4 - (1 - メチルエチル) ベンゼンスルホンアミド ;

N - [4 - [(1 S , 5 R / 1 R , 5 S) - 3 - アザビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキシ - 1 - イル] - 2 - (メチルオキシ) フェニル] - 4 - (1 - メチルエチル) ベンゼンスルホンアミド ;

(1 S , 5 R / 1 R , 5 S) - 1 - [4 - ({ [4 - (1 - メチルエチル) フェニル] スルホニル } メチル) フェニル] - 3 - アザビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン ;

N - { 4 - [(1 S , 5 R / 1 R , 5 S) - 3 - アザビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキシ - 1 - イル] フェニル } - 4 - (トリフルオロメチル) ベンゼンスルホンアミド ;

N - { 4 - [(1 S , 5 R / 1 R , 5 S) - 3 - アザビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキシ - 1 - イル] フェニル } - 4 - ヨードベンゼンスルホンアミド ;

N - { 4 - [(1 S , 5 R / 1 R , 5 S) - 3 - アザビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキシ - 1 - イル] フェニル } - 4 - ブチルベンゼンスルホンアミド ;

N - { 4 - [(1 S , 5 R / 1 R , 5 S) - 3 - アザビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキシ - 1 - イル] フェニル } - 4 - (1 , 1 - ジメチルプロピル) ベンゼンスルホンアミド ;

N - { 4 - [(1 S , 5 R / 1 R , 5 S) - 3 - アザビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキシ - 1 - イル] フェニル } - 4 - [(トリフルオロメチル) オキシ] ベンゼンスルホンアミド ;

N - { 4 (1 S , 5 R / 1 R , 5 S) -) - 3 - (3 - フルオロプロピル) - 3 - アザ

10

20

30

40

50

ビスクロ[3.1.0]ヘキシ-1-イル]フェニル}-4-(1-メチルエチル)ベンゼンスルホンアミド；

(1R, 5S/1S, 5R)-1-[4-({[4-(1-メチルエチル)フェニル]メチル}スルホニル)フェニル]-3-アザビスクロ[3.1.0]ヘキサン；

(1R, 5S/1S, 5R)-3-(3-フルオロプロピル)-1-[4-({[4-(1-メチルエチル)フェニル]メチル}スルホニル)フェニル]-3-アザビスクロ[3.1.0]ヘキサン；

およびその塩が挙げられる。

【0051】

医薬において用いるために、本発明の化合物の塩が医薬上（すなわち、生理学上）許容されるべきであることは明らかであろう。適当な医薬上許容される塩は、当業者に明らかであり、例えば、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸またはリン酸などの無機酸；および、コハク酸、マレイン酸、酢酸、クエン酸、酒石酸、安息香酸、p-トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸またはナフタレンスルホン酸などの有機酸と形成される酸付加塩が含まれる。シュウ酸塩などの他の医薬上許容されない塩は、例えば、本発明の化合物の単離に用いられてもよく、本発明の範囲内に含まれる。本発明の化合物の溶媒和物、水和物、複合体およびプロドラッグがまた、本発明の範囲内に含まれる。医薬上許容される塩はまた、常法を用いて式(I)で示される化合物の他の塩を含む、他の塩から調製されてもよい。

【0052】

本発明のある種の化合物は、1以上の等価の酸と酸付加塩を形成していてもよい。本発明は、その範囲内に、全ての可能な化学量論的および非化学量論的形態を含む。本発明のある種の化合物は、1未満の等価の酸、または1以上の等価の酸と酸付加塩を形成していてもよい。本発明は、その範囲内に、全ての可能な化学量論的および非化学量論的形態を含む。

【0053】

有機化学の分野における当業者には、多くの有機化合物が、それらが反応している、またはそれらが沈殿または結晶化する溶媒と複合体を形成できることは明らかであろう。これらの複合体は、「溶媒和物」として知られている。例えば、水との複合体は、「水和物」として知られている。本発明の化合物の溶媒和物は、本発明の範囲内である。式(I)の化合物は、結晶化または適当な溶媒の蒸発によって、溶媒分子と共に容易に単離されて、対応する溶媒和物を生じうる。

【0054】

さらに、プロドラッグもまた、本発明の文脈に包含される。本明細書中で使用される場合、「プロドラッグ」なる語は、例えば血中での加水分解により、体内で医学的効果を有するその活性形態に変換する化合物を意味する。医薬上許容されるプロドラッグは、T. HiguchiおよびV. Stella, Prodrugs as Novel Delivery Systems, A.C.S. Symposium SeriesのVol. 14, Edward B. Roche編, Bioreversible Carriers in Drug Design, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987、およびD. Fleisher, S. RamonおよびH. Barbra, 「Improved oral drug delivery: solubility limitations overcome by the use of prodrugs」, Advanced Drug Delivery Reviews (1996) 19(2) 115-130（各々、出典明示により本明細書の一部とする）において記載されている。プロドラッグは、かかるプロドラッグを患者に投与したときに、構造式(I)の化合物をインビボで放出するいずれかの共有結合した担体である。プロドラッグは、一般に、官能基を修飾することによって調製され、かかる修飾は、ルーチンな操作またはインビボによって開裂して親化合物を生じるようなものである。プロドラッグは、例えば、ヒドロキシ、アミンまたはスルフヒドリル基が、患者への投与時に開裂して該ヒドロキシ、

10

20

30

40

50

アミンまたはスルフヒドリル基を形成するいずれかの基に結合している本発明の化合物を包含する。かくして、プロドラッグの代表例は（限定するものではないが）、式（I）の化合物のアルコール、スルフヒドリルおよびアミン官能基のアセテート、ホルメートおよびベンゾエート誘導体を包含する。さらに、カルボン酸（-COOH）の場合、メチルエステル、エチルエステルなどのエステルを用いてもよい。エステルは、それ自体で活性であってもよく、および／または人体内のインビボ条件下で加水分解可能であってもよい。適当な医薬上許容されるインビボで加水分解可能なエステル基は、人体内で容易に分解して、親酸またはその塩を残すものを含む。

【0055】

さらに、構造式（I）の化合物の結晶形態のいくつかは、多形として存在することもあり、それらは本発明に含まれる。

【0056】

当業者には、本発明の化合物またはその溶媒和物の調製において、分子中の1個または複数の感受性基を保護して望ましくない副反応を防ぐことが必要、および／または望ましいことは明らかであろう。本発明にしたがって使用するのに適当な保護基は、当業者によく知られており、常法において使用されうる。例えば、T. W. GreeneおよびP. G. M. Wutsによる「Protective groups in organic synthesis」（John Wiley & sons 1991）またはP. J. Kocienskiによる「Protecting Groups」（Georg Thieme Verlag 1994）を参照のこと。適当なアミノ保護基の例は、アシル型保護基（例えば、ホルミル、トリフルオロアセチル、アセチル）、芳香族ウレタン型保護基（例えば、ベンジルオキシカルボニル（Cbz）および置換されたCbz）、脂肪族ウレタン保護基（例えば、9-フルオレニルメトキシカルボニル（Fmoc）、t-ブチルオキシカルボニル（Boc）、イソプロピルオキシカルボニル、シクロヘキシルオキシカルボニル）およびアルキル型保護基（例えば、ベンジル、トリチル、クロロトリチル）を包含する。適当な酸素保護基の例は、例えば、トリメチルシリルまたはtert-ブチルジメチルシリルなどのアルキルシリル基；テトラヒドロピラニルまたはtert-ブチルなどのアルキルエーテル；またはアセテートなどのエステルを包含しうる。

【0057】

一般式（I）の化合物の特定のエナンチオマーが必要な場合、これは、例えば、常法を用いる式（I）の化合物の対応するエナンチオマー混合物の分割によって得てもよい。かくして、必要とされるエナンチオマーは、キラルHPLC法を用いることによって、式（I）のラセミ化合物から得てもよい。

【0058】

本発明の化合物は、同位体標識した化合物を包含し、それは、1以上の原子が、天然において通常見出される原子質量または質量数とは異なる原子質量または質量数を有する原子によって置き換わっているという事実を除き、式（I）以下において挙げたものと同一である。本発明の化合物およびその医薬上許容される塩中に組み込むことのできる同位体の例は、水素、炭素、窒素、酸素、燐、硫黄、フッ素、ヨウ素および塩素の同位体、例えば、²H、³H、¹¹C、¹³C、¹⁴C、¹⁵N、¹⁷O、¹⁸O、³¹P、³²P、³⁵S、¹⁸F、³⁶Cl、¹²³Iおよび¹²⁵Iを包含する。上記の同位体および／または他の原子の他の同位体を含有する本発明の化合物および該化合物の医薬上許容される塩は、本発明の範囲内である。本発明の同位体標識した化合物、例えば、³H、¹⁴Cなどの放射性同位体が組み込まれた化合物は、薬物および／または物質組織分布アッセイにおいて有用である。トリチウム化、すなわち、³Hおよび炭素-14、すなわち、¹⁴C同位体は、調製が容易で、検出が可能なので、特に好ましい。¹¹Cおよび¹⁸F同位体は、PET（陽電子放出断層撮影法）において特に有用であり、¹²⁵I同位体は、SPECT（シングルフォトン断層撮影法）において特に有用であり、全て、脳撮像法において有用である。さらに、ジュウテリウム、すなわち、²Hなどのより重い同位体での置換により、より大きな代謝安定性、例えば、インビボ半減期の増加または必要投与量の減

10

20

30

40

50

少に由来するある種の治療上の利益を得ることができ、したがって、ある状況下では好ましいこともある。本発明の同位体標識した式 (I) 以下の化合物は、一般に、下記のスキームおよび/または実施例において開示される手法を実施することによって、容易に入手可能な同位体標識試薬を非同位体標識試薬の代わりに用いることによって調製することができる。

【0059】

本発明の一の実施態様において、化合物は、分子量 800 以下で提供される。別の実施態様において、600 以下の分子量を有する化合物が提供される。一般に、限定するものではないが、かかる化合物は、より大きな経口バイオアベイラビリティを有していてもよく、時折、より高い溶解性および/または脳浸透性を有していてもよい。分子量は、溶媒和物を形成していない遊離塩基化合物のものをいい、付加塩、溶媒（例えば、水）分子、インビボで開裂されるプロドラッグ分子部分などによって寄与されるいずれの分子量も除外される。

10

【0060】

一般に、本発明の化合物または塩は、それ自体または水中で化学的にあまりに不安定な化合物（もし、存在するならば）を除外するものと解釈されるべきである。それらは、全ての投与経路、経口、非経口またはその他の経路による医学的使用に明らかに不適当である。かかる化合物は、科学者に既知である。しかしながら、エクスビボで安定であり、哺乳動物（例えば、ヒト）の体内で本発明の化合物に変換可能なプロドラッグまたは化合物は、包含される。

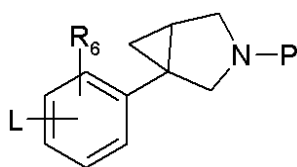
20

【0061】

本発明はまた、上記の式 (I) で示される化合物またはその塩の調製方法であって、

(a) 式 (II) :

【化 3 1】



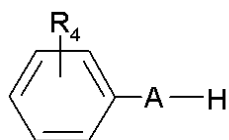
(II)

30

[式中：P は、適当な保護基または式 (I) に記載の置換基 R_1 であってもよく、L は、脱離基である]

で示される化合物を式 (III) :

【化 3 2】



(III)

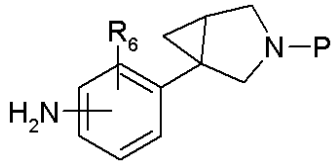
40

[式中： R_4 および A は、式 (I) と同義である]

で示される化合物と反応させるか；または

(b) 式 (Ia) で示される化合物、すなわち、A が $-SO_2NH-$ である式 (I) で示される化合物の場合、式 (IV) :

【化 3 3】

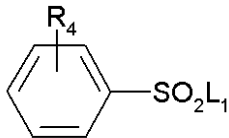


(IV)

[式中：P は、適当な保護基または式 (I) に記載の置換基 R_1 であってもよく、 R_6 は式 (I) と同義である] 10

で示される化合物を式 (V) :

【化 3 4】



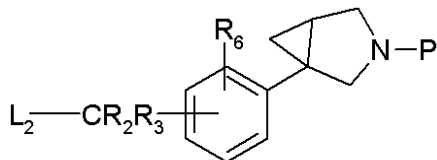
(V)

[式中： R_4 は式 (I) と同義であり、L は脱離基である] 20

で示される化合物と反応させるか；または

(c) 式 (I b) で示される化合物、すなわち、A が $-SO_2CR_2R_3-$ である式 (I) で示される化合物の場合、式 (V I) :

【化 3 5】

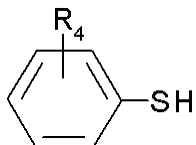


(VI)

[式中：P は、適当な保護基または式 (I) に記載の置換基 R_1 であってもよく、 R_2 、 R_3 、および R_6 は、式 (I) と同義であり、 L_2 は脱離基である] 30

で示される化合物を式 (V I I) :

【化 3 6】



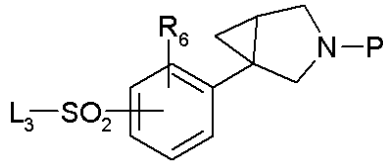
(VII)

[式中： R_4 は式 (I) と同義である] 40

で示される化合物と反応させ (工程 I)、次いで、硫黄原子についての酸化工程 (工程 I I) であるか；

(d) 式 (I c) で示される化合物、すなわち、A が $-NR_5SO_2-$ である式 (I) で示される化合物の場合、式 (V I I I) :

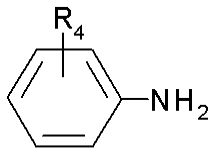
【化 3 7】



(VIII)

[式中：P は、適当な保護基または式 (I) に記載の置換基 R_1 であってもよく、 R_6 は 10
、式 (I) と同義であり、 L_3 は脱離基である]
で示される化合物を式 (I X) :

【化 3 8】

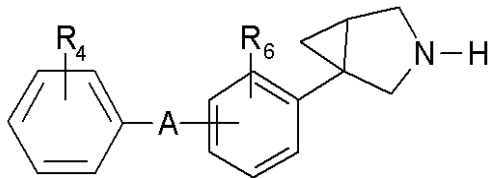


(IX)

[式中： R_4 は式 (I) と同義である]
で示される化合物と反応させるか；

(e) 式 (I d) :

【化 3 9】

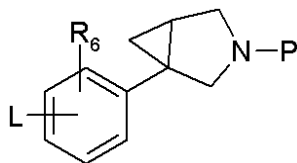


(Id)

で示される化合物、すなわち、 R_1 が水素でない式 (I) で示される化合物の場合、式 (I e) で示される化合物、すなわち、 R_1 が水素である式 (I) で示される化合物を R_1 L_4 [式中： R_1 は式 (I) と同義であり、 L_4 は脱離基である] で示される化合物と反応させるか；

(f) 式 (I e) で示される化合物、すなわち、A が $-C R_2 R_3 S O_2-$ である式 (I) で示される化合物の場合、上記の式 (I I) :

【化 4 0】



(II)

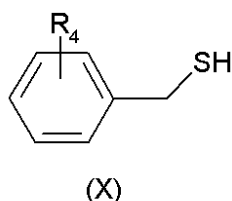
で示される化合物を式 (X) :

20

30

40

【化 4 1】



【式中： R_4 は式 (I) と同義である】

で示される化合物と反応させ (工程 I)、次いで、硫黄原子についての酸化工程 (工程 II) であって、工程 (a)、(b)、(c)、(d)、(e) または (f) の後に、
 (i) いずれかの保護基 (複数でも可) を除去してもよく；および / または
 (ii) 塩を形成してもよく；および / または
 (iii) 式 (I) で示される化合物またはその塩を別の式 (I) で示される化合物またはその塩に変換してもよいことを含む方法を提供する。

10

【0062】

方法 (a) において、L は、ハロゲン、例えば、臭素またはヨウ素などの脱離基である。

方法 (b) において、 L_1 は、ハロゲン、例えば、塩素などの脱離基である。

方法 (c) において、 L_2 は、ハロゲン、例えば、臭素などの脱離基である。

20

方法 (c) において、 L_3 は、ハロゲン、例えば、塩素などの脱離基である。

方法 (e) において、 L_4 は、ハロゲン、例えば、臭素またはヨウ素などの脱離基である。

方法 (f) において、L は、ハロゲン、例えば、臭素またはヨウ素などの脱離基である。

【0063】

方法 (a) についての典型的反応条件は、130 および 200 の間に含まれる温度で、カップリング試薬 (ヨウ化銅など)、塩基 (炭酸カリウムまたは水酸化カリウムまたはリン酸カリウムなど)、およびキレート剤 (N, N'-ジメチル-1, 2-シクロヘキサジアミンなど) の存在下において、適当な溶媒 (例えば、1-メチル-2-ピロリジノンまたはトルエン) 中でマイクロ波装置にて反応混合物を加熱することを含む。

30

【0064】

方法 (b) についての典型的反応条件は、塩基 (触媒 DMA P と一緒に TEA またはピリジンなど) の存在下において、適当な溶媒 (DCM など) 中で室温にて攪拌することを含む。方法 (b) についての別の反応条件は、マイクロ波装置 (例えば、溶媒なく常に 100) にて加熱することを含む。

【0065】

方法 (c) - (工程 I) についての典型的反応条件は、塩基 (例えば、炭酸カリウム) の存在下において、双極性溶媒 (DMF など) 中にて室温で混合物を攪拌することを含む。酸化 (工程 II) についての典型的条件は、 $KHCO_3$ の存在下において、適当な溶媒 (DCM など) 中にて室温での MCPBA との反応を含む。

40

【0066】

方法 (d) についての典型的反応条件は、塩基 (TEA など) の存在下において、適当な溶媒 (DCM など) 中にて室温で混合物を攪拌することを含む。

【0067】

方法 (e) についての典型的反応条件は、室温 ~ 60 の範囲の温度で、塩基 (例えば、2, 6-ルチジンまたは炭酸カリウム) の存在下において、適当な溶媒 (DCM または DMF など) 中での反応を含む。

【0068】

方法 (f) - (工程 I) についての典型的条件は、塩基 (DIPEA など) および適当

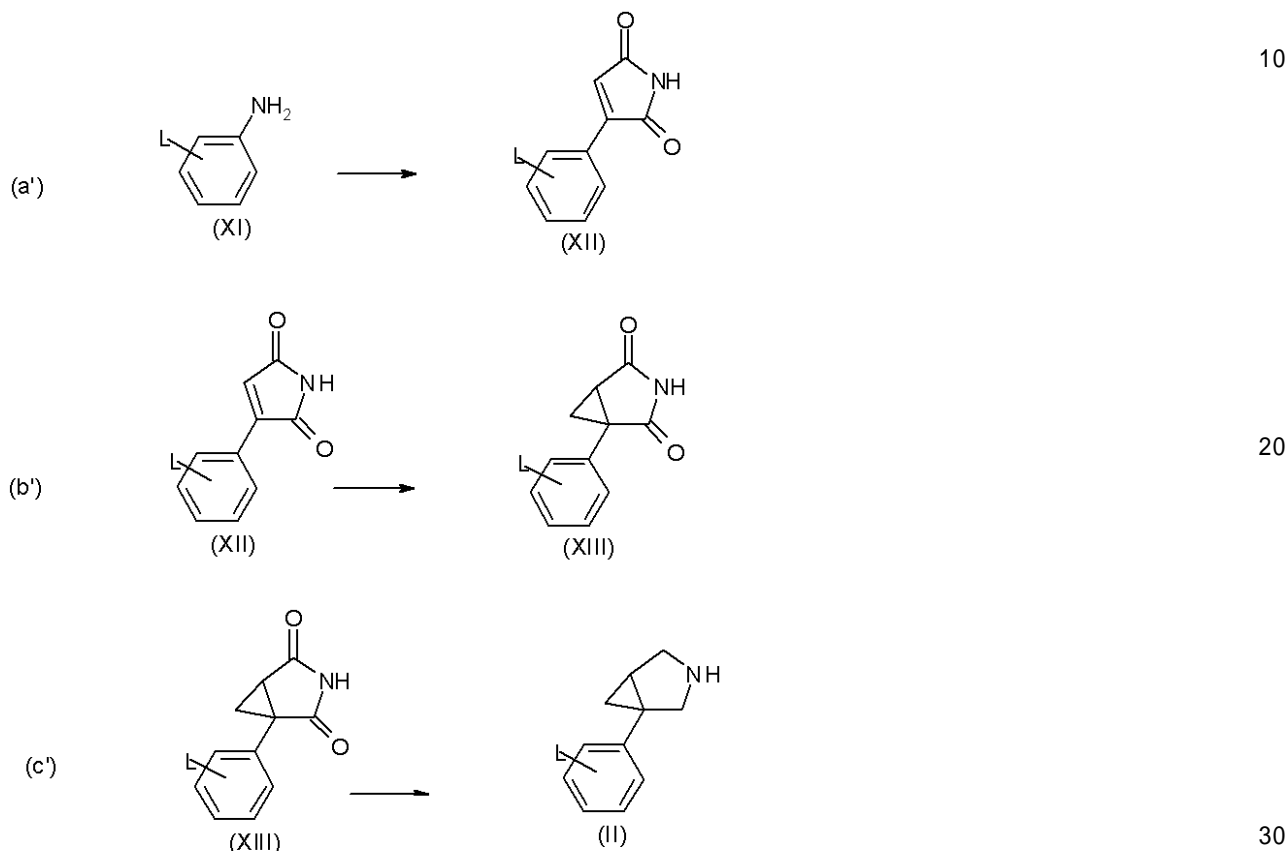
50

な触媒（例えば、ジベンジリデンアセトンパラジウム）の存在下において、適当な溶媒（ジオキサンなど）中での還流反応を含む。酸化（工程ⅠⅠ）についての典型的条件は、適当な溶媒（DCMなど）中にて室温でのMCPCAとの反応を含む。

【0069】

本発明の一の態様において、式（ⅠⅠa）で示される化合物、すなわち、Pが水素である式（ⅠⅠ）で示される化合物の調製の合成法が提供される。該方法は、以下の工程を含む：

【化42】



[式中：

L は、脱離基であり；

工程（a'）は、アニリン（XI）のジアゾ化、次いで、マレイミドとの反応であって、3-アリールマレイミド（XII）を得ることであり；

工程（b'）は、（XII）のシクロプロパン化であって、二環式イミド（XIII）を得ることであり；および

工程（c'）は、イミド（XIII）の還元であって、式（ⅠⅠ）で示される化合物を得ることを意味する]

【0070】

工程（a'）は、Meerwein反応のための常法を用いて行ってもよい（例えば、J. Am. Chem. Soc. 1955, 77, 2313は、該アプローチを用いるアリールマレイミドの形成を記載する）。別法では、多くの場合、該工程は、適当には、マレイミド、適当な銅（ⅠⅠ）塩、例えば、無水CuCl₂および適当な有機亜硝酸塩、例えば、亜硝酸tert-ブチルのアセトニトリルなどの相溶性溶媒中混合物に式（XI）で示される化合物の溶液をゆっくりと加える手法を適用することによって行われる。次いで、適宜、十分に反応させ、適当な後処理を行う。

【0071】

工程（b'）は、ジメチルスルホキシドなどの適当な溶媒で溶解された、式（XII）

10

20

30

40

50

の精製化合物の溶液または式 (X I I) で示される化合物を含む混合物を、ヨウ化トリメチルスルホキシニウムのジメチルスルホキシドなどの適当な溶媒および水素化ナトリウムなどの適当な塩基中溶液にゆっくりと加えることからなる。次いで、適宜、十分に反応させ、適当な後処理を行う。

【0072】

工程 (c') は、例えば、還元剤としてボランの場合において、65 などの適当な温度でテトラヒドロフラン中ボランまたはトルエン中 R e d - A l (登録商標) などの相溶性溶媒中で適当な還元剤を用いて行われうる。次いで、適当な処理を行う。

【0073】

本発明の別の実施態様において、式 (I I b) で示される化合物、すなわち、P が水素でない式 (I I) で示される化合物を、当該分野にて既知な製法を用いて式 (I I a) で示される化合物から出発して得てもよい。

【0074】

式 (I) で示される化合物は、ドーパミン受容体、特に D₃ 受容体に対しアフィニティーを示すことを見出し、精神病疾患などのかかる受容体の調節を必要とする病状の治療に有用であることが期待される。かかるアフィニティーは、典型的には、受容体から 50 % の放射標識リガンドを置換するのに必要な化合物の濃度として I C₅₀ から計算され、以下の方程式：

【数 1】

$$K_i = \frac{IC_{50}}{1 + L / K_D}$$

[式中：L = 放射性リガンドおよび K_D = 受容体に対する放射性リガンドのアフィニティー]

で計算される「K_i」として報告される (Cheng および Prusoff, Biochem. Pharmacol. 22: 3099, 1973)。

【0075】

本発明との関連において、(K_i の対数に相当する) p K_i は K_i の代わりに用いられ、本発明の化合物は、典型的には、7 より大きい p K_i を示す。一の態様において、本発明は、7 および 8 の間からなる p K_i を有する式 (I) で示される化合物を提供する。別の態様において、本発明は、6 および 9 の間からなる p K_i を有する式 (I) で示される化合物を提供する。さらなる態様において、本発明は、9 より大きい p K_i を有する式 (I) で示される化合物を提供する。

【0076】

多数の式 (I) で示される化合物はまた、ドーパミン D₂ より D₃ 受容体に対しより大きなアフィニティーを有する。現在、利用可能な抗精神病薬 (神経弛緩薬) の治療効果は、一般に、D₂ 受容体の遮断を介して及ぼされると考えられている；しかしながら、該メカニズムはまた、多数の神経弛緩薬に付随する好ましくない錐体外路系副作用 (e p s) に関与すると考えられている。近年同定されたドーパミン D₃ 受容体の遮断が重大な e p s なしに有用な抗精神病活性を生じさせうることが示唆されている (例えば、Sokoloff ら, Nature, 1990; 347: 146151; および Schwartz ら, Clinical Neuropharmacology, Vol 16, No. 4, 295-314, 1993 を参照のこと)。一の実施態様において、ドーパミン D₂ よりドーパミン D₃ 受容体に対しより高い (例えば、 $\geq 10 \times$ または $\geq 100 \times$ 高い) アフィニティーを有する本発明の化合物が提供される (かかるアフィニティーは、標準的方法を用いて、例えば、クローン化ドーパミン受容体を用いて測定されうる - 本明細書を参照のこと)。前記化合物は、適当には、D₃ 受容体の選択的調節因子として用いられうる。

【0077】

D₃ 受容体の局在性から、該化合物が、D₃ 受容体の関与が示唆された物質乱用の治療に対する有用性も有することが考えられる (例えば、Levant, 1997, Phar

10

20

30

40

50

macol. Rev., 49, 231 - 252 参照)。かかる物質乱用の例として、アルコール、コカイン、ヘロインおよびニコチン乱用が含まれる。式(I)で示される化合物は、薬物摂取、アルコール、コカイン、アヘン、ニコチン、ベンゾジアゼピンなどの薬物乱用から禁欲および禁断症状後の薬物探索行動の再発ならびにオピオイドにより誘導される耐性の抑制を含む薬物依存の全態様の治療のために用いられていてもよい。さらに、式(I)で示される化合物ならびにその塩および溶媒和物は、渴望を減少させるために使用してもよく、したがって、薬物渴望の治療において有用であろう。薬物渴望は、以前に消費した向精神物質を自己投与したいという欲求として定義付けることができる。薬物渴望の発現および保持には、3つの主要な要因が関与する。(1)薬物離脱の間の不快な状態が負の強化作用として機能して、渴望に導く。(2)薬物要求または渴望の制御中、薬物の影響に付随する環境刺激がより強力になる(増感)。(3)薬物が有する気持ちのいい効果を促進し、使用中止の間の不快な状態を緩和する能力の認識(記憶)。渴望は、個体が薬物濫用を止められないことの原因であり、したがって、薬物依存の発現および保持に有意に寄与する。

10

【0078】

式(I)の化合物は、抗精神病剤として、例えば、統合失調症、統合失調性感情障害、精神病的鬱病、躁病、偏執症および妄想障害の治療において有用である。さらに、それらは、パーキンソン病の補助療法として、特に、L-DOPAおよび可能性のあるドーパミン作動性アゴニスト等の化合物を用いる治療において、長期にわたりこれらを使用して治療した場合に経験される副作用を減らすための補助療法としての有用性を有することができる(例えば、Schwartzら、Brain Res. Reviews, 1998, 26, 236 - 242 参照)。他の病態は、パーキンソン病、神経弛緩薬誘導性パーキンソン症候群および遅発性ジスキネジアなどの異常運動障害(dyskinetic disorder); 鬱病; 不安症; 記憶障害を包含する認識障害、例えば、アルツハイマー病; 摂食障害; 性的機能不全; 睡眠障害; 嘔吐; 運動障害; 強迫性障害; 健忘症; 攻撃; 自閉症; 眩暈; 認知症; 概日リズム障害および胃運動性障害、例えば、IBSを包含する。

20

【0079】

広範囲の精神障害および精神神経障害は、強迫性障害に関し、強迫性(OC)スペクトル障害と称される関連障害の一群を形成するように思われる。式(I)で示される化合物は、身体醜形障害および心気症などの身体表現性障害、神経性過食症、神経性無食欲症、過食症、性的倒錯および非倒錯(nonparaphilic)性的依存症、シデナム舞踏病、斜頸、自閉症、強迫的ためこみを含む、強迫性スペクトル障害ならびにトゥレット・シンドロームを含む、運動障害の治療のために用いられてもよい。本明細書に用いられる、「強迫性スペクトル障害」なる語は、強迫性障害を含むことを意図とする。

30

【0080】

式(I)で示される化合物はまた、早漏の治療に用いるのに有用である。

【0081】

本発明の脈絡内で、本明細書中で使用される用語は、アメリカ精神病医学会(the American Psychiatric Association)によって出版された精神障害の診断および統計学的マニュアル(the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders)第4版(DSM-IV)および/または国際疾患分類(the International Classification of Diseases)第10版(ICD-10)において分類される。本明細書中に挙げられた障害の種々のサブタイプは、本発明の一部として意図される。下記に列挙した疾患の後ろの括弧内の数字は、DSM-IVにおける分類コードを示す。

40

【0082】

本発明の文脈中において、「物質関連障害」なる語には：
物質依存、物質渴望および物質関連障害などの物質使用障害; 物質中毒、物質離脱、物質

50

誘導性せん妄、物質誘導性持続性認知症、物質誘導性持続性健忘障害、物質誘導性精神障害、物質誘導性気分障害、物質誘導性不安障害、物質誘導性性的機能不全、物質誘導性睡眠障害および幻覚剤持続性知覚障害（フラッシュバック）などの物質誘発性障害； アルコール依存（303.90）、アルコール濫用（305.00）、アルコール中毒（303.00）、アルコール離脱（291.81）、アルコール中毒せん妄、アルコール離脱せん妄、アルコール誘導性持続性認知症、アルコール誘導性持続性健忘障害、アルコール誘導性精神障害、アルコール誘導性気分障害、アルコール誘導性不安障害、アルコール誘導性性的機能不全、アルコール誘導性睡眠障害および特定不能のアルコール関連障害（291.9）などのアルコール関連障害；アンフェタミン依存（304.40）、アンフェタミン濫用（305.70）、アンフェタミン中毒（292.89）、アンフェタミン離脱（292.0）、アンフェタミン中毒せん妄、アンフェタミン誘導性精神障害、アンフェタミン誘導性気分障害、アンフェタミン誘導性不安障害、アンフェタミン誘導性性的機能不全、アンフェタミン誘導性睡眠障害および特定不能のアンフェタミン関連障害（292.9）などのアンフェタミン（またはアンフェタミン様）関連障害；カフェイン中毒（305.90）、カフェイン誘導性不安障害、カフェイン誘導性睡眠障害および特定不能のカフェイン関連障害（292.9）などのカフェイン関連障害；大麻依存（304.30）、大麻濫用（305.20）、大麻中毒（292.89）、大麻中毒せん妄、大麻誘導性精神障害、大麻誘導性不安障害および特定不能の大麻関連障害（292.9）などの大麻関連障害；コカイン依存（304.20）、コカイン濫用（305.60）、コカイン中毒（292.89）、コカイン離脱（292.0）、コカイン中毒せん妄、コカイン誘導性精神障害、コカイン誘導性気分障害、コカイン誘導性不安障害、コカイン誘導性性的機能不全、コカイン誘導性睡眠障害および特定不能のコカイン関連障害（292.9）などのコカイン関連障害；幻覚剤依存（304.50）、幻覚剤濫用（305.30）、幻覚剤中毒（292.89）、幻覚剤持続性知覚障害（フラッシュバック）（292.89）、幻覚剤中毒せん妄、幻覚剤誘導性精神障害、幻覚剤誘導性気分障害、幻覚剤誘導性不安障害および特定不能の幻覚剤関連障害（292.9）などの幻覚剤関連障害；吸入剤依存（304.60）、吸入剤濫用（305.90）、吸入剤中毒（292.89）、吸入剤中毒せん妄、吸入剤誘導性持続性認知症、吸入剤誘導性精神障害、吸入剤誘導性気分障害、吸入剤誘導性不安障害および特定不能の吸入剤関連障害（292.9）などの吸入剤関連障害；ニコチン依存（305.1）、ニコチン離脱（292.0）および特定不能のニコチン関連障害（292.9）などのニコチン関連障害；オピオイド依存（304.00）、オピオイド濫用（305.50）、オピオイド中毒（292.89）、オピオイド離脱（292.0）、オピオイド中毒せん妄、オピオイド誘導性精神障害、オピオイド誘導性気分障害、オピオイド誘導性性的機能不全、オピオイド誘導性睡眠障害および特定不能のオピオイド関連障害（292.9）などのオピオイド関連障害；フェンシクリジン依存（304.60）、フェンシクリジン濫用（305.90）、フェンシクリジン中毒（292.89）、フェンシクリジン中毒せん妄、フェンシクリジン誘導性精神障害、フェンシクリジン誘導性気分障害、フェンシクリジン誘導性不安障害および特定不能のフェンシクリジン関連障害（292.9）などのフェンシクリジン（またはフェンシクリジン様）関連障害；鎮静剤、催眠剤または不安緩解剤依存（304.10）、鎮静剤、催眠剤または不安緩解剤濫用（305.40）、鎮静剤、催眠剤または不安緩解剤中毒（292.89）、鎮静剤、催眠剤または不安緩解剤離脱（292.0）、鎮静剤、催眠剤または不安緩解剤中毒せん妄、鎮静剤、催眠剤または不安緩解剤離脱せん妄、鎮静剤、催眠剤または不安緩解剤持続性認知症、鎮静剤、催眠剤または不安緩解剤持続性健忘障害、鎮静剤、催眠剤または不安緩解剤誘導性精神障害、鎮静剤、催眠剤または不安緩解剤誘導性気分障害、鎮静剤、催眠剤または不安緩解剤誘導性不安障害、鎮静剤、催眠剤または不安緩解剤誘導性性的機能不全、鎮静剤、催眠剤または不安緩解剤誘導性睡眠障害および特定不能の鎮静剤、催眠剤または不安緩解剤関連障害（292.9）などの鎮静剤、催眠剤または不安緩解剤関連障害；多物質依存（304.80）などの多物質関連障害；およびアナボリックステロイド、硝酸塩吸入剤および亜酸化窒素などの他の（または未知の）物質関連

10

20

30

40

50

障害を含む物質関連障害が含まれる。

【0083】

本発明の文脈中において、「精神病性障害」なる語には：

妄想型(295.30)、解体型(295.10)、緊張型(295.20)、未分化型(undifferentiated)(295.90)および残遺型(295.60)サブタイプを含む統合失調症；統合失調症様障害(295.40)；双極型および抑うつ型サブタイプを含む統合失調性感情障害(295.70)；恋愛(Erotomantic)型、誇大(Grandiose)型、嫉妬(Jealous)型、迫害(Persecutory)型、身体(Somatic)型、混合(Mixed)型および不特定(Unspecified)型サブタイプを含む妄想障害(297.1)；短期精神病性障害(298.8)；共通の精神病性障害(297.3)；妄想および幻覚を伴うサブタイプを含む一般的健康状態に起因する精神病性障害；妄想(293.81)および幻覚(293.82)を伴うサブタイプを含む物質誘導性精神病性障害；ならびに特定不能の精神病性障害(298.9)が含まれる。

10

【0084】

したがって、さらなる態様において、本発明は、ドーパミン受容体(特に、ドーパミンD₃受容体)の調節[特に、(構造上活性化受容体系において逆作動性にも変わりうる)阻害作用/拮抗作用]が有用である病態を治療する方法であって、それを必要とする哺乳類(例えば、ヒト)に式(I)で示される化合物またはその医薬上(すなわち、生理学上)許容される塩の有効量を投与することを含む方法を提供する。一の実施態様において、病態は、物質関連障害、精神病性障害、強迫性スペクトル障害または早漏である。

20

【0085】

本発明はまた、ドーパミン受容体(特に、ドーパミンD₃受容体)の調節[特に、(構造上活性化受容体系において逆作動性にも変わりうる)阻害作用/拮抗作用]が有用である哺乳類の病態の治療のための医薬の製造における式(I)で示される化合物またはその塩の使用を提供する。

【0086】

本発明はまた、ドーパミン受容体(特に、ドーパミンD₃受容体)の調節[特に、(構造上活性化受容体系において逆作動性にも変わりうる)阻害作用/拮抗作用]が有用である哺乳類の病態の治療に用いるための式(I)で示される化合物またはその塩を提供する。

30

【0087】

一の実施態様において、本発明の化合物は、物質関連障害、精神病性障害、強迫性スペクトル障害または早漏の治療に用いられる。

【0088】

したがって、さらなる態様では、本発明は、精神病性障害(例えば、統合失調症)、物質関連障害または強迫性スペクトル障害を治療する方法であって、それを必要とする哺乳類(例えば、ヒト)に本明細書記載の式(I)で示される化合物またはその塩の有効量を投与することを含む方法を提供する。

【0089】

精神病性障害(例えば、統合失調症)、物質関連障害、強迫性スペクトル障害または早漏の治療のための医薬の製造における式(I)で示される化合物またはその塩の使用もまた提供される。

40

【0090】

精神病性障害(例えば、統合失調症)、物質関連障害、強迫性スペクトル障害または早漏の治療に用いるための式(I)で示される化合物またはその塩もまた提供される。

【0091】

哺乳類に治療剤として用いるための、本明細書に記載の病態のいずれかに用いるための式(I)で示される化合物またはその塩もまた提供される。

【0092】

50

「治療」には、関連のある病態（複数でも可）に相当である予防法が含まれる。

【0093】

医薬の使用について、本発明の化合物は大抵、標準的医薬組成物として投与される。したがって、さらなる態様において、本発明は、式（Ⅰ）で示される化合物またはその医薬上（すなわち、生理学上）許容される塩および医薬上（すなわち、生理学上）許容される担体を含む医薬組成物を提供する。医薬組成物は、本明細書に記載の病態のいずれかの治療に用いられうる。

【0094】

式（Ⅰ）で示される化合物は、便利な方法、例えば、経口、非経口（例えば、静脈内）、口腔、舌下、鼻腔、直腸または経皮投与および適宜適合される医薬組成物により投与されうる。

10

【0095】

経口投与された場合に活性である式（Ⅰ）で示される化合物およびその塩は、液体または固体、例えば、シロップ、懸濁液または乳剤、錠剤、カプセルおよびトローチ剤として処方されうる。

【0096】

液体処方は、一般に、該化合物またはその塩の適当な液体担体（複数でも可）、例えば、水、エタノールまたはグリセリンなどの水性溶媒、あるいはポリエチレングリコールまたは油などの非水性溶媒中懸濁液または溶液からなるであろう。処方または懸濁化剤、保存剤、香味剤または着色剤を含んでもよい。

20

【0097】

錠剤の形態の組成物は、固体処方を調製するために通常用いられる適当な医薬担体（複数でも可）を用いて調製されうる。かかる担体の例として、ステアリン酸マグネシウム、デンプン、ラクトース、スクロースおよびセルロースが挙げられる。

【0098】

カプセルの形態の組成物は、ルーチンなカプセル化手法を用いて調製できる。例えば、活性成分を含有するペレットを標準的な担体を用いて調製することができ、次いで、ハードゼラチンカプセル中に充填することができる。別法では、いずれか適当な医薬担体、例えば、水性ゴム、セルロース、珪酸塩または油を用いて分散液または懸濁液を調製することができ、該分散液または懸濁液を次いで、ソフトゼラチンカプセル中に充填することができる。

30

【0099】

典型的な非経口組成物は、滅菌水性担体または非経口的に許容される油、例えば、ポリエチレングリコール、ポリビニルピロリドン、レシチン、落花生油、またはゴマ油中における該化合物またはその塩の溶液または懸濁液からなる。別法では、該溶液を凍結乾燥し、次いで、投与直前に適当な溶媒で復元することができる。

【0100】

経鼻投与のための組成物は、好都合には、エアロゾル、滴剤、ゲルおよび粉剤として処方してもよい。エアロゾル処方では、典型的には、医薬上許容される水性または非水性溶媒中の活性物質の溶液または懸濁液を含み、通常、噴霧装置で使用するためのカートリッジまたはリフィルの形態をとりうる密封容器中の滅菌形態で単回投与量または複数回投与量で提供される。別法では、密閉容器は、容器の内容物が空になるとすぐに処分することが意図される単回投与と鼻吸入器または計量バルブを備え付けたエアロゾルディスペンサーのような単一の投薬装置であってもよい。剤形がエアロゾルディスペンサーを含む場合、それは、圧縮空気のような圧縮ガスまたはフルオロクロロ炭化水素のような有機プロペラントであり得るプロペラントを含有するであろう。エアロゾル剤形はまた、ポンプ噴霧器の形態をとりうる。

40

【0101】

バッカルまたは舌下投与に適当な組成物は、活性成分が砂糖およびアラビアゴム、トラガcantゴム、またはゼラチンおよびグリセリンのような担体と共に処方される錠剤、口

50

ゼンジおよびトローチ (p a s t i l l e) を包含する。

【 0 1 0 2 】

経直腸投与用組成物は、好都合には、ココア脂のような通常の坐剤基剤を含有する坐剤の形態である。

【 0 1 0 3 】

経皮投与に適当な組成物は、軟膏、ゲルおよびパッチを包含する。

【 0 1 0 4 】

一の実施態様において、組成物は、単位剤形、例えば、錠剤、カプセルまたはアンプルである。

【 0 1 0 5 】

経口投与のための各剤形は、例えば、1 ~ 250 mg (非経口投与の場合、例えば 0 . 1 ~ 25 mg を含有する) の式 (I) の化合物または遊離塩基として計算されたその塩を含有する。

【 0 1 0 6 】

本発明の医薬上許容される化合物は、通常、例えば、式 (I) の化合物または遊離の塩基として計算されたその医薬上許容される塩の 1 mg ~ 500 mg、例えば 10 mg ~ 400 mg、例えば、10 ~ 250 mg の経口投与量、または 0 . 1 mg ~ 100 mg、例えば 0 . 1 mg ~ 50 mg、例えば、1 ~ 25 mg の静脈内、皮下または筋肉内投与量で、該化合物を一日に 1 ~ 4 回投与する一日の投与計画 (成人患者用) において投与されるであろう。適当には、化合物は、連続的治療の期間、例えば、1 週間以上投与されるであろう。

【 0 1 0 7 】

生物学的試験方法

本発明の化合物の機能的強度および固有の活性は、下記の GTP S シンチレーション近接アッセイ (GTP S - S P A) によって測定されうる。該研究に使用される細胞は、チャイニーズハムスター卵巣 (C H O) 細胞である。

【 0 1 0 8 】

細胞系統

C H O D 2

C H O D 3

【 0 1 0 9 】

化合物は、2つの代替プロトコルにしたがって試験されてもよい：

【 0 1 1 0 】

a) 細胞膜を次のように調製する。細胞ペレットを 10 容量の 50 mM H E P E S , 1 mM E D T A p H 7 . 4 (K O H を用いる) 中に再懸濁する。同日に、ホモジナイゼーションバッファーを加える直前に、下記のプロテアーゼを該バッファーに加える。

【 0 1 1 1 】

2.12×10^{-6} M ロイペプチン (S i g m a L 2 8 8 4) - 5000 x ストック = バッファー中 5 mg / ml

25 μ g / ml パシトラシン (S i g m a B 0 1 2 5) - 1000 x ストック = バッファー中 25 mg / ml

1 mM P M S F - 1000 x ストック = 100 % エタノール中 17 mg / ml

2×10^{-6} M ペプスタチン A - 1000 x ストック = 100 % D M S O 中 2 mM

【 0 1 1 2 】

クラス II バイオハザード・キャビネット中において、細胞を 1 リットルのガラスワーリングブレンダー中、2 x 15 秒バーストによってホモジナイズする。得られた懸濁液を 500 g で 20 分間回転する (B e c k m a n T 2 1 遠心分離機 : 1550 rpm) 。上清を 25 ml ピペットで回収し、予め冷やした遠心管にアリコートし、48,000 g で回転してペレット膜フラグメントを得る (B e c k m a n T 1 2 7 0 : 23,000 rpm、30 分) 。最終 48,000 g のペレットをホモジナイゼーションバッファー中

10

20

30

40

50

に再懸濁する（最初の細胞ペレットの4倍容量）。48,000gペレットを5秒間ボルトックスすることによって再懸濁し、dounceホモジナイザー中、10-15ストロークでホモジナイズする。該調製物をポリプロピレンチューブ中、適当なサイズのアリコート（200-1000 μ l）に分配し、-80で保管する。膜調製物中のタンパク質含量は、Bradfordタンパク質アッセイで評価する。

【0113】

試験薬物の最終的な最大濃度は、該アッセイにおいて3 μ Mであり、100%DMSO中における11点連続希釈曲線1:4をBiomek FXを用いて行う。全アッセイ容量（TAV）中1%の試験薬物を固形白色384ウェルアッセイプレートに加える。50%TAVの予め結合させた（4で90分間）膜5 μ g/ウェル、および20mM HEPES pH7.4, 100mM NaCl, 10mM MgCl₂, 60 μ g/ml サポニンおよび30 μ M GDP中におけるコムギ胚芽凝集素ポリスチレンシンチレーション近接アッセイビーズ（RPNQ0260, Amersham）0.25mg/ウェルを加える。第3の添加は、バッファー（アゴニスト様式）またはアッセイバッファー中で調製されたEC₈₀最終アッセイ濃度のアゴニスト、キネロラン（Quinelorane）（アンタゴニスト様式）のいずれかの20%TAV添加であった。該アッセイは、最終濃度0.38nMのGTP [³⁵S]（37MBq/ml, 1160Ci/mmol, Amersham）の29%TAVの添加によって開始された。全ての添加後、アッセイプレートを1,000rpmで1分間回転する。アッセイプレートは、Viewlux, 613/55フィルター上で5分間、最終添加後2-6時間の間にカウントする。

【0114】

基底値を超える試験薬物の効果は、逐次最小二乗曲線フィッティングプログラムによってEC₅₀値で得られ、表中、pEC₅₀（すなわち、-logEC₅₀）として表される。試験薬物の最大効果と完全アゴニスト、キネロランの最大効果との間の比率は、固有活性（IA）値（すなわち、IA=1完全アゴニスト、IA<1部分アゴニスト）をもたらす。試験薬物のfpKi値は、Cheng & Prusoff式：

$$fKi = IC_{50} / 1 + ([A] / EC_{50})$$

〔式中：[A]は、アッセイ中におけるアゴニスト5-HTの濃度であり、EC₅₀は、同じ実験において得られた5-HT EC₅₀値である〕

を用いて、「アンタゴニスト様式」実験によって得られたIC₅₀から計算される。fpKiは、-logfpKiとして定義される。

【0115】

b)細胞膜を次のように調製する。細胞ペレットを10容量の50mM HEPES, 1mM EDTA pH7.4（KOHを用いる）中に再懸濁する。同日に、ホモジナイゼーションバッファーを加える直前に、下記のプロテアーゼを該バッファーに加える。

【0116】

10⁻⁴Mロイペプチン（Sigma L2884）

25 μ g/mlバシトラシン（Sigma B0125）

1mM PMSF - 100xストック = 100%エタノール中17mg/ml

2x10⁻⁶MペプスタチンA - 500xストック = 100%エタノール中1mM

【0117】

200mlの50mM HEPES + 10⁻⁴Mロイペプチン + 25 μ g/mlバシトラシン + 1mM EDTA + 1mM PMSF + 2 μ MペプスタチンA中において（後者2種の試薬を、エタノール中に各々、新たなx100およびx500ストックとして添加した）、細胞を2x15秒間ガラスワーリングブレンダーないでホモジナイズした。ブレンダーを最初のバースト後5分間ならびに最後のバースト後10-40分間氷に突っ込み、泡が消えた。次いで、物質を500gで20分間回転し、上清を48,000gで36分間回転した。ペレットを、PMSFおよびペプスタチンAを含まない上記と同一のバッファー中に再懸濁した。次いで、物質を、0.6mmニードルを通して押し出し、必要容量を取り入れ（通常、最初の細胞ペレットの4倍容量）、アリコートし、-80で冷凍

保存した。

【0118】

試験薬物の最終的な最大濃度は、該アッセイにおいて $3 \mu\text{M}$ であり、 100% DMSO 中における 11 点連続希釈曲線 1:4 を Biomek FX を用いて行う。全アッセイ容量 (TAV) 中 1% の試験薬物を固形白色 384 ウェルアッセイプレートに加える。 50% TAV の予め結合させた (室温で 60 分間) 膜 $5 \mu\text{g}$ / ウェル、および 20 mM HEPES pH 7.4, 100 mM NaCl, 10 mM MgCl_2 , $60 \mu\text{g/ml}$ サポニンおよび $30 \mu\text{M}$ GDP 中におけるコムギ胚芽凝集素ポリスチレンシンチレーション近接アッセイビーズ (RPNQ0260, Amersham) 0.25 mg / ウェルを加える。第 3 の添加は、バッファー (アゴニスト様式) またはアッセイバッファー中で調製された EC_{50} 最終アッセイ濃度のアゴニスト、キネロラン (アンタゴニスト様式) のいずれかの 20% TAV 添加であった。該アッセイは、最終濃度 0.38 nM の $\text{GTP} [^3\text{S}]$ (37 MBq/ml , 1160 Ci/mmol , Amersham) の 29% TAV の添加によって開始された。全ての添加後、アッセイプレートを $1,000 \text{ rpm}$ で 1 分間回転する。アッセイプレートは、Viewlux, 613/55 フィルター上で 5 分間、最終添加後 3 ~ 6 時間の間にカウントする。

10

【0119】

基底値を超える試験薬物の効果は、逐次最小二乗曲線フィッティングプログラムによって EC_{50} 値で得られ、表中、 pEC_{50} (すなわち、 $-\log \text{EC}_{50}$) として表される。試験薬物の最大効果と完全アゴニスト、キネロランの最大効果との間の比率は、固有活性 (IA) 値 (すなわち、 $\text{IA} = 1$ 完全アゴニスト、 $\text{IA} < 1$ 部分アゴニスト) をもた

20

らす。試験薬物の fpKi 値は、Cheng & Prusoff 式:

$$\text{fKi} = \text{IC}_{50} / 1 + ([A] / \text{EC}_{50})$$

[式中: [A] は、アッセイ中におけるアゴニストキネロランの濃度であり、 EC_{50} は、同じ実験において得られたキネロラン EC_{50} 値である]

を用いて、「アンタゴニスト様式」実験によって得られた IC_{50} から計算される。 fpKi は、 $-\log \text{fKi}$ として定義される。

【0120】

本明細書に開示された本発明の化合物は、ドーパミン D_3 受容体にて $6.5 - 10.5$ の pKi 値を有する。別の実施態様において、本明細書に開示された本発明の化合物は、ドーパミン D_3 受容体にて $7.5 - 10.5$ の範囲の pKi 値を有する。別の実施態様において、本明細書に開示された本発明の化合物は、ドーパミン D_3 受容体にて $8.0 - 10.5$ の pKi 値を有する。 pKi の結果は、正確に言うと、たった約 $\pm 0.3 - 0.5$ と判断される。

30

【0121】

本明細書の上記に列挙された本発明の化合物は、10 より大きい D_2 を超える選択性を有する。別の実施態様において、本明細書の上記に列挙された本発明の化合物は、20 より大きい D_2 を超える選択性を有する。さらなる実施態様において、本明細書の上記に列挙された本発明の化合物は、30 より大きい D_2 を超える選択性を有する。

【実施例】

40

【0122】

本発明は、以下の非限定的な実施例によりさらに示される。

【0123】

全ての温度は、をいう。赤外線スペクトルは、FT-IR 機器で測定された。化合物を、正の電ロスプレー (ES+) イオン化モードで作動される質量スペクトルにアセトニトリルで溶解された試料の直接注入で分析した。プロトン磁気共鳴 (^1H -NMR) スペクトルは 400 MHz で記録され、化学シフトは、内部標準として用いられる Me_4Si から ppm 低磁場 (d) において記録され、一重線 (s)、広幅一重線 (bs)、二重線 (d)、二重線の二重線 (dd)、三重線 (t)、四重線 (q) または多重線 (m) として帰属される。

50

【 0 1 2 4 】

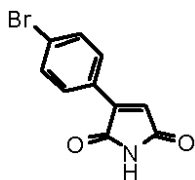
カラムクロマトグラフィーを、シリカゲル上で行った (Merck AG Darmstadt, Germany)。以下の略称は、文中で用いられる: Vitride = 「Red-Al (登録商標)」、EtOAc = 酢酸エチル、Et₂O = ジエチルエーテル、DMF = N, N' - ジメチルホルムアミド、MeOH = メタノール、TFA = トリフルオロ酢酸、THF = テトラヒドロフラン、TEA = トリエチルアミン、EA = 酢酸エチル; MCPBA = メタクロロ過安息香酸; DCM = ジクロロメタン; EtOH = エタノール; cy = シクロヘキサン; SCX = 強陽イオン交換樹脂、Tlc はシリカプレート上の薄層クロマトグラフィーを表す、dried は無水硫酸ナトリウムで乾燥させた溶液を表す、r. t. (RT) は室温を表す、Rt = 保持時間、DMSO = ジメチルスルホキシド; DIAD = アゾジカルボン酸ジイソプロピル。

10

【 0 1 2 5 】

調製例 1: 3 - (4 - ブロモフェニル) - 1H - ピロール - 2, 5 - ジオン (P1)

【 化 4 3 】



室温で激しく攪拌しながら、塩酸 (37%、27 mL) の水 (11 mL) 中溶液を、4 - ブロモアニリン (15 g) に添加し、形成した沈殿をさらに 30 分間攪拌した。温度を 0 に下げ、亜硝酸ナトリウム (6.60 g) の水 (17 mL) 中溶液を攪拌溶液に添加した。ジアゾ化の終わりに、透明な黄色溶液を得た。アセトン (70 mL) 中マレイミド (16.90 g) を 0 で滴下し、次いで、溶液の pH を、酢酸ナトリウムを加えることにより 3 - 3.5 に調整した。塩化銅 (II) (1.76 g) を、激しく攪拌した混合物に添加し、反応混合物を 0 で 1 時間および室温で一晩攪拌した。アセトンを真空中で除去し、残渣を濾過し、真空中で一晩乾燥し、粗標記化合物を得 (14.12 g)、さらに精製することなく用いた。

20

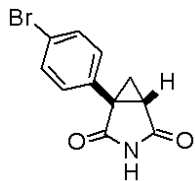
MS (m/z): 251 [M - H]⁻。

【 0 1 2 6 】

30

調製例 2: (1R, 5S / 1S, 5R) - 1 - (4 - ブロモフェニル) - 3 - アザビシクロ [3.1.0] ヘキサン - 2, 4 - ジオン (P2)

【 化 4 4 】



粉碎した水酸化カリウム (6.29 g) を、ヨウ化トリメチルスルホニウム (24.66 g) の無水 DMSO (224 mL) 中攪拌溶液に少量ずつ添加した。得られた混合物を、室温で 1.5 時間攪拌し、次いで、DMSO (90 mL) で溶解した 3 - (4 - ブロモフェニル) - 1H - ピロール - 2, 5 - ジオン (P1、14.12 g) を滴下し、得られた混合物を室温で 20 分間攪拌した。反応温度を 0 にし、水性飽和 NH₄Cl (150 mL) を、次いで、Et₂O (200 mL) をゆっくりと加えた。二相に分離した後、水層を Et₂O (3 x 100 mL) で繰り返し抽出した。合した有機層をブラインで洗浄し、次いで、Na₂SO₄ で乾燥した。溶媒を除去し、粗標記化合物を得 (9.61 g)、さらに精製することなく用いた。

40

MS (m/z): 265.1 [M - H]⁻。

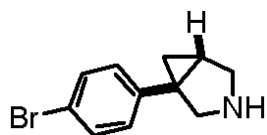
【 0 1 2 7 】

調製例 3: (1R, 5S / 1S, 5R) - 1 - (4 - ブロモフェニル) - 3 - アザビシクロ

50

□ [3 . 1 . 0] ヘキサン (P 3)

【化 4 5】



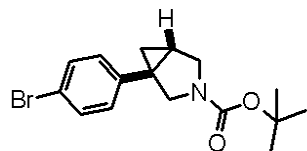
N_2 下 0 で、THF 中で攪拌した BH_3 - THF 複合体 (1 M、145 mL) に、(1 R , 5 S / 1 S , 5 R) - 1 - (4 - ブロモフェニル) - 3 - アザビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 2 , 4 - ジオン (P 2、9 . 61 g) の 180 mL の乾テトラヒドロフラン中溶液をゆっくりと加えた。反応混合物を、室温で 15 分間攪拌し、次いで、4 時間加温し、次いで、0 に冷却し、水性 HCl (6 N、7 . 5 mL) を慎重に添加し、反応混合物を 2 時間攪拌した。固形 NaOH を pH 約 9 になるまで加え、反応混合物をエーテルで 2 回抽出し、有機相を水で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、真空下で蒸発し、粗標記化合物を得 (8 . 5 g)、さらに精製することなく用いた。

NMR (1H , $CDCl_3$) : 7 . 35 (d , 2 H)、7 . 02 (d , 2 H)、3 . 25 - 2 . 96 (m , 4 H)、1 . 63 (dd , 1 H)、1 . 55 (dd , 1 H)、1 . 30 (dd , 1 H)、NH は観察されなかった。MS (m / z) : 238 . 1 [MH] $^+$ 。

【 0 1 2 8 】

調製例 4 : (1 R , 5 S / 1 S , 5 R) - 1 - (4 - ブロモフェニル) - 3 - アザビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 3 - カルボン酸 1 , 1 - ジメチルエチル (P 4)

【化 4 6】



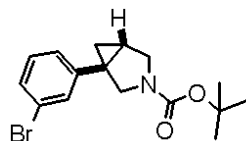
室温で、(1 R , 5 S / 1 S , 5 R) - 1 - (4 - ブロモフェニル) - 3 - アザビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン (P 3、8 . 5 g) のジクロロメタン (130 mL) 中攪拌溶液に、トリエチルアミン (6 . 5 mL) および二炭酸ビス (1 , 1 - ジメチルエチル) (8 . 6 g) を加えた。6 時間攪拌し続け、次いで、反応混合物を真空下で濃縮し、粗生成物をジエチルエーテルおよび水で処理した。有機相を飽和塩化アンモニウム溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を真空下で蒸発し、シリカゲル上のクロマトグラフィー (シクロヘキサン / ETOAC 9 / 1) に付して精製した粗生成物を得、収量 11 . 50 g で標記化合物を得た。

MS (m / z) : 282 . 1 [MH - C_4H_8] $^+$ 。

【 0 1 2 9 】

調製例 5 : (1 R , 5 S / 1 S , 5 R) - 1 - (3 - ブロモフェニル) - 3 - アザビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 3 - カルボン酸 1 , 1 - ジメチルエチル (P 5)

【化 4 7】



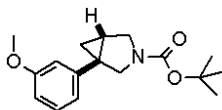
標記化合物を、3 - ブロモアニリンから出発して調製例 1 - 4 に記載の方法と同様に調製した。

MS (m / z) : 282 . 1 [MH - C_4H_8] $^+$ 。

【 0 1 3 0 】

調製例 6 : (1 R , 5 S / 1 S , 5 R) - 1 - [3 - (メチルオキシ) フェニル] - 3 - アザビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 3 - カルボン酸 1 , 1 - ジメチルエチル (P 6)

【化 4 8】



標記化合物を、3 - メトキシアニリンから出発して調製例 1 - 4 に記載の方法と同様に調製した。

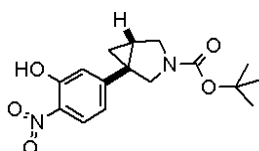
MS (m/z) : 233.1 [MH - C₄H₈]⁺。

【0131】

調製例 7 : (1R, 5S / 1S, 5R) - 1 - (3 - ヒドロキシ - 4 - ニトロフェニル) - 3 - アザビシクロ [3.1.0] ヘキサン - 3 - カルボン酸 1, 1 - ジメチルエチル (P 7)

10

【化 4 9】



(1R, 5S / 1S, 5R) - 1 - [3 - (メチルオキシ)フェニル] - 3 - アザビシクロ [3.1.0] ヘキサン - 3 - カルボン酸 1, 1 - ジメチルエチル (P 6、1.81 g) のジクロロメタン中溶液に、- 78 でジクロロメタン中 BBr₃ (1 M、19.1 mL) を滴下した。25 で 3 時間後、混合物を 0 で冷却し、攪拌しながら水性 Na₂CO₃ (2 M、38.3 mL) を滴下した。10 分後、ジクロロメタンを真空中で蒸発し、テトラヒドロフラン (72 mL) および二炭酸ビス (1, 1 - ジメチルエチル) (4.18 g) を加え、混合物を 14 時間激しく攪拌した。ほとんどのテトラヒドロフランを、真空中で蒸発することにより除去し、残渣を、水性 HCl (2 M) を添加することにより pH = 6 とし、水で希釈し、EtOAc で抽出した。有機層をブラインで洗浄し、(Na₂SO₄) で乾燥し、濾過し、揮発物を真空中で除去した。該物質から、カラムクロマトグラフィー後 1.33 g の黄色凝固ゴムを得た。

20

0 の氷浴で冷却しながら、シリカゲル 60 (5 g) を含有する、ジクロロメタン (15 mL) 中こうして得られた物質 (1.55 g) に、激しく攪拌しながら硝酸 (70%、0.36 mL) を 10 分かけて滴下した。10 分後、付加的な硝酸 (70%、0.036 mL) を添加した。さらに 5 分後、混合物を濾過し、固体を EtOAc で洗浄した。得られた溶液を濃縮し、カラムクロマトグラフィー (Cy / EtOAc 1 : 1) に付し、薄黄色固体として標記化合物を得た (0.47 g)。

30

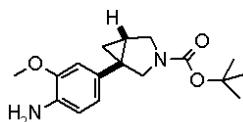
NMR (¹H, CDCl₃) : 10.65 (br s, 1H)、8.01 (d, 1H)、6.88 (d, 1H)、6.68 (d, 1H)、4.02 (m, 1H)、3.77 (m, 1H)、3.65 (m, 1H)、3.53 (m, 1H)、1.99 (m, 1H)、1.50 (s, 9H)、1.20 (m, 1H)、1.05 (m, 1H)。MS (m/z) : 319 [M - H]⁻。

40

【0132】

調製例 8 : (1S, 5R / 1R, 5S) - 1 - [4 - アミノ - 3 - (メチルオキシ)フェニル] - 3 - アザビシクロ [3.1.0] ヘキサン - 3 - カルボン酸 1, 1 - ジメチルエチル (P 8)

【化 5 0】



(1R, 5S / 1S, 5R) - 1 - (3 - ヒドロキシ - 4 - ニトロフェニル) - 3 - ア

50

ザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-カルボン酸1,1-ジメチルエチル(P7、0.47g)を、攪拌しながら炭酸カリウム(0.41g)の存在下において、N,N-ジメチルホルムアミド(4mL)中ヨードメタン(0.14mL)で反応した。7時間後、水を加え、混合物を水とEtOAc:シクロヘキサン 2:1の間に分配する前に14時間維持した。有機相を(ブライン)で洗浄し、真空中で濃縮し、褐色油を得た(0.52g)。こうして得られた物質(0.52g)を、大気圧で激しく攪拌しながら、EtOH(10mL)およびEtOAc(10mL)中活性炭素(0.1g)担体パラジウム(10%)の存在下において、25℃で4時間水素化した。EtOAcで固体を洗浄しながら濾過し、次いで、得られた溶液から揮発物を真空中で蒸発し、灰色固体として標記化合物を得た(0.46g)。

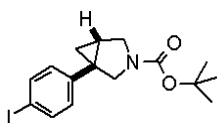
10

NMR(^1H , CDCl_3): 6.6-6.7(m, 3H)、3.35-3.97(多重 m, 7H)、約1.5-4(vbr, 2H)、1.70(bs, 1H)、1.46(s, 9H)、1.07(bm, 1H)、0.77(bm, 1H)。

【0133】

調製例9: (1S, 5R/1R, 5S)-1-(4-ヨードフェニル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-カルボン酸1,1-ジメチルエチル(P9)

【化51】



20

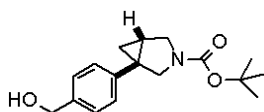
標記化合物を、4-ヨードアニリンから出発して調製例1-4に記載の方法と同様に調製した。

MS(m/z): 329[MH-C₄H₈]⁺。

【0134】

調製例10: (1S, 5R/1R, 5S)-1-[4-(ヒドロキシメチル)フェニル]-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-カルボン酸1,1-ジメチルエチル(P10)

【化52】



30

(1S, 5R/1R, 5S)-1-(4-ヨードフェニル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-カルボン酸1,1-ジメチルエチル(P9、1.2g)のテトラヒドロフラン(10mL)中攪拌溶液に、-13℃で塩化イソプロピルマグネシウム(テトラヒドロフラン中2M、3.1mL)をシリンジによってゆっくりと加えた。淡褐色溶液を、-10℃に達した時に1時間維持し、N,N-ジメチルホルムアミド(0.6mL)を添加し、混合物を3時間かけて25℃に加温した。水(10mL)および水性HCl(2M、4.6mL)を慎重に添加し、高揮発性成分を短時間で真空中にて蒸発した。水素化ホウ素ナトリウム(0.12g)およびメタノール(30mL)を攪拌しながら添加した。90分後、HOAc(3.6mL)を慎重に添加し、混合物を水とEt₂O間に分配し、有機層を連続して水性NaHCO₃およびブラインで洗浄し、揮発物を蒸発し、残渣をカラムクロマトグラフィー(Cy/EtOAc 20:80)に付して、ゆっくりと凝固した無色油として標記化合物を得た(0.51g)。

40

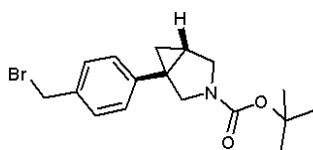
NMR(^1H , CDCl_3): 7.32(d, 2H)、7.20(br d, 2H)、4.70(s, 2H)、3.90-4.02(m, 1H)、3.50-3.78(m, 3H)、1.81(m, 1H)、1.68(br s, 1H)、1.49(s, 9H)、1.10(m, 1H)、0.88(m, 1H)。MS(m/z): 233[MH-C₄H₈]⁺。

50

【 0 1 3 5 】

調製例 1 1 : (1 S , 5 R / 1 R , 5 S) - 1 - [4 - (ブロモメチル) フェニル] - 3 - アザビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 3 - カルボン酸 1 , 1 - ジメチルエチル (P 1 1)

【 化 5 3 】



(1 S , 5 R / 1 R , 5 S) - 1 - [4 - (ヒドロキシメチル) フェニル] - 3 - アザビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 3 - カルボン酸 1 , 1 - ジメチルエチル (P 1 0 、 1 8 1 m g) およびトリフェニルホスフィン (1 6 6 m g) の 6 m L の乾ジクロロメタン中攪拌溶液に、四臭化炭素 (2 1 0 m g) を添加した。

10

室温で 1 時間後、水 (6 m L) を添加し、有機層を D C M で抽出し、飽和水性 N a C l で洗浄し、N a ₂ S O ₄ で乾燥した。溶液を濾過し、濾液を真空中で濃縮した。粗生成物を、カラムクロマトグラフィー (シクロヘキサン : E t A c = 1 0 0 ~ 5) に付して精製し、油として標記化合物を得た (1 3 0 m g) 。

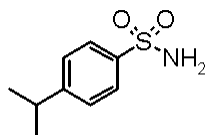
M S (m / z) : 2 9 6 [M H - C ₄ H ₈] ⁺ 。

【 0 1 3 6 】

調製例 1 2 : 4 - (1 - メチルエチル) ベンゼンスルホンアミド (P 1 2)

20

【 化 5 4 】



0 で攪拌しながら、テトラヒドロフラン (5 0 m L) 中水性濃アンモニア (1 . 7 5 m L) に、塩化 4 - (1 - メチルエチル) ベンゼンスルホニル (3 . 3 g) をシリンジによって 2 分かけて加えた。白色沈殿が観察された。5 分後、付加的な水性濃アンモニア (1 . 7 5 m L) を加えた。4 時間後、揮発物を蒸発し、残渣を E t O A c と水性 N a H C O ₃ 間に分配した。有機層をブラインで洗浄し、(N a ₂ S O ₄) で乾燥し、揮発物を蒸発し、無色粉末として粗標記化合物を得、さらに精製することなく用いた。

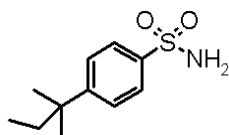
30

N M R (¹ H , C D C l ₃) : 7 . 8 3 (d , 2 H) 、 7 . 3 5 (d , 2 H) 、 4 . 8 (b s , 2 H) 、 2 . 9 5 (s e p t , 1 H) 、 1 . 2 5 (d , 6 H) 。

【 0 1 3 7 】

調製例 1 3 : 4 - (1 , 1 - ジメチルプロピル) ベンゼンスルホンアミド (P 1 3)

【 化 5 5 】



40

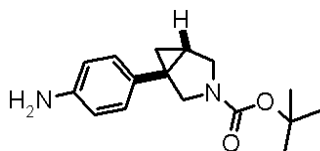
標記化合物を、塩化 4 - (1 , 1 - ジメチルプロピル) ベンゼンスルホニル (7 0 m g) から調製例 1 2 に記載のように収率 8 0 % で調製した。

M S (m / z) : 2 2 8 [M H] ⁺ 。

【 0 1 3 8 】

調製例 1 4 : (1 S , 5 R / 1 R , 5 S) - 1 - (4 - アミノフェニル) - 3 - アザビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 3 - カルボン酸 1 , 1 - ジメチルエチル (P 1 4)

【化 5 6】



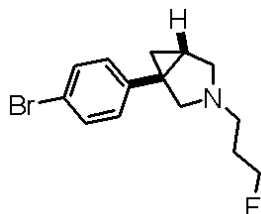
(1R, 5S/1S, 5R) - 1 - (4 - ブロモフェニル) - 3 - アザビシクロ[3 . 1 . 0]ヘキサン - 3 - カルボン酸 1, 1 - ジメチルエチル (P 4、570 mg) の乾トルエン (20 mL) 中攪拌溶液に、リチウムビス(トリメチルシリル)アミド (0.276 mL の THF 中 1 M 溶液) を添加した。次いで、15 mg のトリブチルホスフィンおよび 44 mg のトリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)を添加し、反応混合物を室温で 5 時間攪拌した。20 mL の塩酸の 2 M 溶液を加え、得られた混合物をさらに 30 分間攪拌し、次いで、水で処理し、DCM で抽出した。有機相を水で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、減圧下で蒸発した。粗生成物を、(シクロヘキサン/酢酸エチル 90 : 10 で溶出しながら)フラッシュクロマトグラフィーに付して精製し、標記化合物を得た (220 mg)。

MS (m/z) : 275 [MH]⁺。

【0139】

調製例 15 : (1S, 5R/1R, 5S) - 1 - (4 - ブロモフェニル) - 3 - (3 - フルオロプロピル) - 3 - アザビシクロ[3 . 1 . 0]ヘキサン (P 15)

【化 5 7】



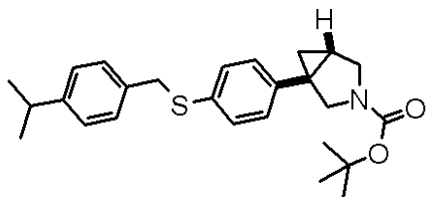
(1R, 5S/1S, 5R) - 1 - (4 - ブロモフェニル) - 3 - アザビシクロ[3 . 1 . 0]ヘキサン (P 3、570 mg) の乾 DMF (2.5 mL) 中攪拌溶液に、1 - ブロモ - 3 - フルオロプロパン (70 mg)、炭酸カリウム (100 mg) および触媒量の KI を加え、反応混合物を 60 °C で 1.5 時間攪拌した。粗生成物を、MeOH / NH₃ で溶出しながら SCX カラム上に充填し、標記化合物を得た (120 mg)。

MS (m/z) : 297 [MH]⁺。

【0140】

調製例 16 : (1R, 5S/1S, 5R) - 1 - [4 - ({ [4 - (1 - メチルエチル)フェニル]メチル } チオ)フェニル] - 3 - アザビシクロ[3 . 1 . 0]ヘキサン - 3 - カルボン酸 1, 1 - ジメチルエチル (P 16)

【化 5 8】



(1S, 5R/1R, 5S) - 1 - (4 - ブロモフェニル) - 3 - アザビシクロ[3 . 1 . 0]ヘキサン - 3 - カルボン酸 1, 1 - ジメチルエチル (P 4、200 mg) および [4 - (1 - メチルエチル)フェニル]メタンチオール (148 mg) の乾ジオキサン (7 mL) 中溶液に、ジベンジリデンアセトンパラジウム (14 mg) および乾ジイソプロピルエチルアミン (153 mg) を加えた。混合物を 2 日間還流し、溶媒を除去し、粗生成物を、シクロヘキサンで溶出しながらクロマトグラフィーに付して精製し、黄色油とし

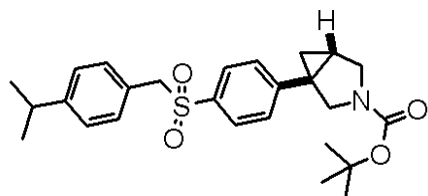
て 200 mg の標記化合物を得た。

MS (m/z) : 423 [MH]⁺。

【0141】

調製例 17 : (1R, 5S / 1S, 5R) - 1 - [4 - ({ [4 - (1 - メチルエチル) フェニル] メチル } スルホニル) フェニル] - 3 - アザビシクロ [3.1.0] ヘキサン - 3 - カルボン酸 1, 1 - ジメチルエチル (P 17)

【化 59】



10

50 mg の (1R, 5S / 1S, 5R) - 1 - [4 - ({ [4 - (1 - メチルエチル) フェニル] メチル } チオ) フェニル] - 3 - アザビシクロ [3.1.0] ヘキサン - 3 - カルボン酸 1, 1 - ジメチルエチル (P 16) 中乾ジクロロメタン (2 mL) 中溶液に、2 mL の乾ジクロロメタンで溶解した 2.5 当量の MCPBA を加えた。混合物を室温で 1 時間攪拌し、次いで、2 mL の乾で溶解した 2.5 当量の MCPBA を加えた。1 時間後、溶媒を蒸発し、粗生成物を、シリカクロマトグラフィー (Cy / EA 100 / 0 - 50 : 50) に付して精製し、38 mg の標記化合物を得た。

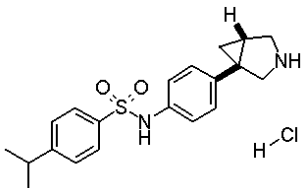
20

MS (m/z) : 454 [MH]⁺。

【0142】

実施例 1 : N - { 4 - [(1S, 5R / 1R, 5S) - 3 - アザビシクロ [3.1.0] ヘキシ - 1 - イル] フェニル } - 4 - (1 - メチルエチル) ベンゼンスルホンアミド塩酸塩 (E 1)

【化 60】



30

バイアル中にて、(1S, 5R / 1R, 5S) - 1 - (4 - ブロモフェニル) - 3 - アザビシクロ [3.1.0] ヘキサン - 3 - カルボン酸 1, 1 - ジメチルエチル (P 4、50 mg) および 4 - (1 - メチルエチル) ベンゼンスルホンアミド (65 mg) の N - メチルピロリジノン (0.5 mL) 中溶液に、炭酸カリウム (41 mg) およびヨウ化銅 (3 mg) を加えた。バイアルを密封し、195 のマイクロ波で 2.5 時間加熱した。反応混合物を室温に冷却し、(メタノール、次いで、2 N メタノール中 NH₄OH で溶出しながら) SCX カートリッジを用いて濾過した。濾液を真空中で濃縮し、粗生成物を、(ジクロロメタン / メタノール 96 : 4 で溶出しながら) フラッシュクロマトグラフィーに付して精製し、35 mg の N - { 4 - [(1S, 5R / 1R, 5S) - 3 - アザビシクロ [3.1.0] ヘキシ - 1 - イル] フェニル } - 4 - (1 - メチルエチル) ベンゼンスルホンアミドを得た。該物質のジクロロメタン (1 mL) 中溶液に、HCl (98 μL、Et₂O 中 1 M) を加え、溶媒を真空下で蒸発し、こうして得られた物質を Et₂O で磨砕し、白色のわずかに吸湿性の固体として 36 mg の標記化合物を得た。

40

NMR (¹H, CD₃OD) : 7.68 (d, 2H)、7.35 (d, 2H)、7.18 (d, 2H)、7.10 (d, 2H)、3.94 (d, 1H)、3.76 (d, 1H)、3.54 (m, 2H)、2.97 (s, 3H)、2.94 (m, 1H)、2.11 (m, 1H)、1.21 (m, 8H)。MS (m/z) : 371 [MH]⁺。

【0143】

50

実施例 1 を、キラルカラム キラルパック AD-H 5 μ m、250 \times 21 mm、溶出液 A : n-ヘキサン ; B : エタノール + 0.1% イソプロピルアミン、勾配 アイソクラチック 40% B、流速 6 mL / 分、254 nm の検出 UV を用いることにより、セミ分取 HPLC に付し、分離されたエナンチオマーを得た。所定の保持時間を、キラルカラム キラルパック AD-H 5 μ m、250 \times 4.6 mm、溶出液 A : n-ヘキサン ; B : エタノール + 0.1% イソプロピルアミン、勾配 アイソクラチック 40% B、流速 0.8 mL / 分、200 - 400 nm の検出 UV を用いて、分析的 HPLC により得た。

実施例 1 A (E1A - エナンチオマー 1、N - { 4 - [(1S, 5R または 1R, 5S) - 3 - アザピシクロ [3.1.0] ヘキシ - 1 - イル] フェニル } - 4 - (1 - メチルエチル) ベンゼンスルホンアミド塩酸塩) を、白色固体として回収した。保持時間 = 15.99 分。

実施例 1 B (E1B - エナンチオマー 2、N - { 4 - [(1R, 5S または 1S, 5R) - 3 - アザピシクロ [3.1.0] ヘキシ - 1 - イル] フェニル } - 4 - (1 - メチルエチル) ベンゼンスルホンアミド塩酸塩) を、白色固体として回収した。保持時間 = 18.73 分。

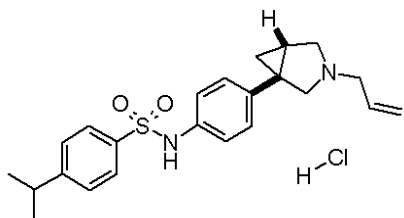
エナンチオマー 1 および 2 の塩酸塩を、実施例 1 に記載の製法にしたがって調製した。

エナンチオマー 2 は、エナンチオマー 1 より高い $\text{fpKi}(\text{D3}) > 1 \log$ 単位を示した。

【0144】

実施例 2 : 4 - (1 - メチルエチル) - N - { 4 - [(1S, 5R / 1R, 5S) - 3 - (2 - プロペン - 1 - イル) - 3 - アザピシクロ [3.1.0] ヘキシ - 1 - イル] フェニル } ベンゼンスルホンアミド塩酸塩 (E2)

【化 61】



室温で、N - { 4 - [(1R, 5S / 1S, 5R) - 3 - アザピシクロ [3.1.0] ヘキシ - 1 - イル] フェニル } - 4 - (1 - メチルエチル) ベンゼンスルホンアミド (31 mg) の DCM (0.5 mL) 中攪拌溶液に、ルチジン (13 μ L) および臭化アリール (8 μ L) を加え、4 時間攪拌し続けた。反応混合物を、水で処理し、DCM で抽出し、有機相を水で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、減圧下で蒸発した。粗生成物を、(DCM / メタノール 96 : 4 で溶出しながら) フラッシュクロマトグラフィーに付して精製し、遊離塩基の標記化合物を得た (8 mg)。

該生成物をジクロロメタン (2 mL) で溶解し、塩酸塩 (0.072 mL、1 M / エーテル) を室温で滴下した。溶媒を蒸発した後、黄色固体として標記化合物を得た (3 mg)。

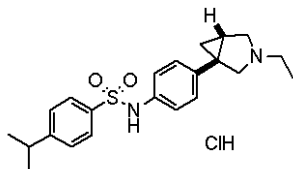
NMR (¹H, CD₃OD) : 7.68 (d, 2H)、7.29 (d, 2H)、7.02 (d, 2H)、6.98 (d, 2H)、6.53 (b, 1H)、5.89 (m, 1H)、5.2 (d, 1H)、5.11 (bd, 1H)、3.31 (b, 1H)、3.16 (bs, 2H)、3.12 (b, 1H)、2.94 (m, 1H)、2.54 (b, 2H)、1.66 (s, 1H)、1.46 (b, 1H)、1.24 (d, 6H)、0.76 (bs, 1H)。

MS (m/z) : 397 [MH]⁺。

【0145】

実施例 3 : N - { 4 - [(1S, 5R / 1R, 5S) - 3 - エチル - 3 - アザピシクロ [3.1.0] ヘキシ - 1 - イル] フェニル } - 4 - (1 - メチルエチル) ベンゼンスルホンアミド塩酸塩 (E3)

【化 6 2】



N - [4 - (3 - アザビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキシ - 1 - イル) フェニル] - 4 - (1 - メチルエチル) ベンゼンスルホンアミド (2 1 m g) を、 2 , 6 - ルチジン (0 . 0 0 8 m L) の存在下において、乾ジクロロメタン (1 m L) 中ヨードエタン (0 . 0 0 6 m L) と攪拌しながら反応させた。 1 8 時間後、得られた褐色混合物を、ジクロロメタンと水性 (約 0 . 5 M) Na_2CO_3 間に分配した。ジクロロメタン層を収集し、濃縮し、カラムクロマトグラフィーに付した。こうして得られた遊離塩基の標記化合物を、ジクロロメタンで溶解し、過剰の HCl (Et_2O 中 1 M) を加え、真空中で揮発物を蒸発し、残渣を $\text{Et}_2\text{O} : \text{EtOAc}$ 1 : 1 (約 0 . 1 m L / m g) で磨砕することにより塩酸塩に変換した。標記化合物を、褐色固体として得た (7 m g) 。

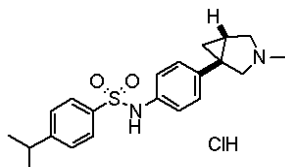
NMR (^1H , CD_3OD) : 7 . 6 8 (d , 2 H) 、 7 . 3 4 (d , 2 H) 、 7 . 1 8 (d , 2 H) 、 7 . 1 0 (d , 2 H) 、 3 . 9 7 (d , 1 H) 、 3 . 7 7 (d , 1 H) 、 3 . 5 4 (dd , 1 H) 、 3 . 5 0 (d , 1 H) 、 3 . 2 8 (m , 2 H) 、 2 . 9 2 (m , 1 H) 、 2 . 1 0 (m , 1 H) 、 1 . 3 5 (t , 3 H) 、 1 . 2 1 (m , 8 H) 。

MS (m / z) : 3 8 5 [MH] $^+$ 。

【 0 1 4 6 】

実施例 4 : N - { 4 - [(1 S , 5 R / 1 R , 5 S) - 3 - メチル - 3 - アザビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキシ - 1 - イル] フェニル } - 4 - (1 - メチルエチル) ベンゼンスルホンアミド塩酸塩 (E 4)

【化 6 3】



N - [4 - (3 - アザビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキシ - 1 - イル) フェニル] - 4 - (1 - メチルエチル) ベンゼンスルホンアミド (1 1 8 m g) を、 2 , 6 - ルチジン (0 . 0 4 6 m L) の存在下において、乾ジクロロメタン (3 m L) 中ヨードメタン (0 . 0 2 5 m L) と攪拌しながら反応させた。 1 時間後沈殿が形成した。 1 8 時間後、得られた褐色混合物を、ジクロロメタンと水性 Na_2CO_3 (約 0 . 5 M) 間に分配した。クロロメタン層を収集し、濃縮し、カラムクロマトグラフィーに付した。こうして得られた遊離塩基の標記化合物を、ジクロロメタンで溶解し、過剰の HCl (Et_2O 中 1 M) を加え、真空中で揮発物を蒸発し、残渣を $\text{Et}_2\text{O} : \text{EtOAc}$ 1 : 1 (約 0 . 1 m L / m g) で磨砕することにより、塩酸塩に変換した。標記化合物を、灰白色固体として得た (4 9 m g) 。

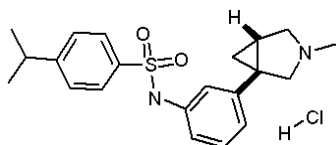
NMR (^1H , CD_3OD) : 7 . 6 8 (d , 2 H) 、 7 . 3 5 (d , 2 H) 、 7 . 1 8 (d , 2 H) 、 7 . 1 0 (d , 2 H) 、 3 . 9 4 (d , 1 H) 、 3 . 7 6 (d , 1 H) 、 3 . 5 4 (m , 2 H) 、 2 . 9 7 (s , 3 H) 、 2 . 9 4 (m , 1 H) 、 2 . 1 1 (m , 1 H) 、 1 . 2 1 (m , 8 H) 。

MS (m / z) : 3 7 1 [MH] $^+$ 。

【 0 1 4 7 】

実施例 5 : N - { 3 - [(1 S , 5 R / 1 R , 5 S)) - 3 - メチル - 3 - アザビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキシ - 1 - イル] フェニル } - 4 - (1 - メチルエチル) ベンゼンスルホンアミド塩酸塩 (E 5)

【化 6 4】



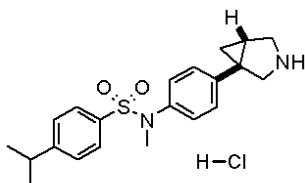
バイアル中にて、(1R, 5S/1S, 5R)-1-(3-ブロモフェニル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-カルボン酸1,1-ジメチルエチル(P5、0.20g)および4-(1-メチルエチル)ベンゼンスルホンアミド(0.26g)のN-メチルピロリジノン(2mL)中溶液に、炭酸カリウム(0.16g)およびヨウ化銅(12mg)を加えた。バイアルを密封し、195のマイクロ波で2.5時間加熱した。反応混合物を室温に冷却し、(メタノール、次いで、2Nメタノール中NH₄OHで溶出しながら)SCXカートリッジを用いて濾過した。濾液を真空中で濃縮し、粗生成物を、(ジクロロメタン/メタノール 96:4で溶出しながら)フラッシュクロマトグラフィーに付して精製し、85mgのN-{3-[(1R, 5S/1S, 5R)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキシ-1-イル]フェニル}-4-(1-メチルエチル)ベンゼンスルホンアミドを得た。室温で、該物質(37mg)のDCM(1mL)中攪拌溶液に、ホルムアルデヒド(0.016mL、37%水溶液)を、15分後トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム(50mg)を加えた。水性飽和炭酸カリウムを加え、混合物を酢酸エチルで抽出した後、反応混合物を3時間攪拌した。有機相を真空中で濃縮し、粗生成物を、(ジクロロメタン/メタノール 96:4で溶出しながら)フラッシュクロマトグラフィーに付して精製し、11mgの遊離塩基の標記化合物を得た。該物質のジクロロメタン(0.5mL)中溶液に、HCl(30μL、Et₂O中1M)を加え、溶媒を真空下で蒸発し、こうして得られた物質をEt₂Oで磨砕し、白色のわずかに吸湿性の固体として11mgの標記化合物を得た。

NMR(¹H, CD₃OD): 10.27(b s, 2H)、7.68(d, 2H)、7.42(d, 2H)、7.18(t, 1H)、6.92(m, 3H)、3.84(m, 1H)、3.61(m, 1H)、3.44(m, 2H)、2.93(m, 1H)、2.82(s, 3H)、2.02(m, 1H)、1.49(t, 1H)、1.17(d, 6H)、0.92(t, 1H)。MS(m/z): 371[MH]⁺。

【0148】

実施例6: N-{4-[(1S, 5R/1R, 5S)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキシ-1-イル]フェニル}-N-メチル-4-(1-メチルエチル)ベンゼンスルホンアミド塩酸塩(E6)

【化 6 5】



(1S, 5R/1R, 5S)-1-(4-ヨードフェニル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-カルボン酸1,1-ジメチルエチル(P9、50mg)、4-(1-メチルエチル)ベンゼンスルホンアミド(33mg)、ヨウ化銅(12mg)、(1R, 2R)-ジアミノメチルシクロヘキサンジアミン(4mg)および水酸化カリウム(15mg)のトルエン(0.5mL)中混合物を、130のマイクロ波で加温した。1時間後、付加的なヨウ化銅(50mg)および(1R, 2R)-ジアミノメチルシクロヘキサンジアミン(100mg)を添加し、混合物を1時間加温した。溶媒を真空下で蒸発し、粗生成物を、DCMで溶解し、溶媒を飽和水性NH₄Clで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、真空下で濃縮した。粗生成物を、(DCM/MeOH 99:1で溶出しながら)フラッシュクロマトグラフィーに付して精製し、45mgの(1S, 5R/1R, 5S

)-1-[4-({[4-(1-メチルエチル)フェニル]スルホニル}アミノ)フェニル]-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-カルボン酸1,1-ジメチルエチルを得た。

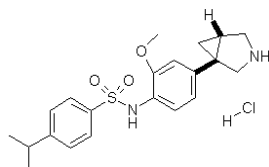
0 で、該中間体(45mg)、トリフェニルホスフィン(52mg)、MeOH(0.15mL)のトルエン(0.5mL)中攪拌溶液に、DIAD(35mg、トルエン中40%)を20分かけて加えた。冷媒浴を除去し、さらに1時間攪拌し続けた。揮発物を真空中で蒸発し、粗生成物をDCMで溶解し、有機相を水性飽和NaHCO₃で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、減圧下で濃縮した。粗生成物を、(シクロヘキサン/酢酸エチル95:5で溶出しながら)フラッシュクロマトグラフィーに付して精製し、24mgの(1R,5S)-1-[4-(メチル{[4-(1-メチルエチル)フェニル]スルホニル}アミノ)フェニル]-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-カルボン酸1,1-ジメチルエチルを得た。該生成物をDCM(1mL)で溶解し、TFA(1mL)を加えた。1時間後、反応混合物を氷/NaHCO₃に注ぎ込み、DCMで抽出し、有機相を真空中で蒸発し、粗生成物を、(メタノール、次いで、2Nメタノール中NH₄OHで溶出しながら)SCXカートリッジを用いて濾過した。濾液を真空中で濃縮し、9mgの遊離塩基の標記化合物を得た。該物質のDCM(0.2mL)中溶液に、HCl(0.024mL、Et₂O中1M)を加え、溶媒を真空下で蒸発し、こうして得られた物質をEt₂Oで磨砕し、白色のわずかに吸湿性の固体として9mgの標記化合物を得た。

NMR(¹H, CDCl₃): 7.49(d, 2H)、7.42(d, 2H)、7.26(d, 2H)、7.1(d, 2H)、3.7(d, 1H)、3.58(m, 2H)、3.46(d, 1H)、3.17(s, 3H)、3.1(m, 1H)、2.15(m, 1H)、1.32(d, 6H)、1.1(m, 1H)。MS(m/z): 371[MH]⁺。

【0149】

実施例7: N-[4-[(1S,5R/1R,5S)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキシ-1-イル]-2-(メチルオキシ)フェニル]-4-(1-メチルエチル)ベンゼンスルホンアミド塩酸塩(E7)

【化66】



(1S,5R/1R,5S)-1-[4-アミノ-3-(メチルオキシ)フェニル]-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-カルボン酸1,1-ジメチルエチル(P8、0.071g)を、ピリジン(0.057mL)およびN,N-ジメチル-4-ピリジンアミン(6mg)の存在下において、ジクロロメタン中塩化4-(1-メチルエチル)ベンゼンスルホニル(77mg)と4時間反応させた。水(1mL)を加え、混合物を30分間攪拌し、次いで、水とジクロロメタン間に分配した。有機層を収集し、濃縮し、カラムクロマトグラフィーに付した。生成物を、ジクロロメタン(2mL)中トリフルオロ酢酸(1mL)で3時間処理し、揮発物を蒸発し、残渣を実施例1に記載のように塩酸塩に変換し[Et₂O:EtOAc 2:1を用いて標記化合物を磨砕すること]、灰白色固体として標記化合物を得た(30mg)。

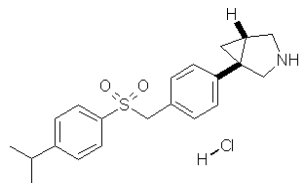
NMR(¹H, CD₃OD): 7.63(d, 2H)、7.40(d, 1H)、7.32(d, 2H)、6.85(dd, 1H)、6.76(d, 1H)、3.72(dd, 1H)、3.64(dd, 1H)、3.56(m, 4H)、3.48(dd, 1H)、2.94(m, 1H)、2.13(m, 1H)、1.33(m, 1H)、1.24(d, 6H)、1.06(m, 1H)。MS(m/z): 387[MH]⁺。

【0150】

実施例8: (1S,5R/1R,5S)-1-[4-({[4-(1-メチルエチル)フ

エニル]スルホニル}メチル)フェニル]-3-アザビスクロ[3.1.0]ヘキサン塩
酸塩(E8)

【化67】



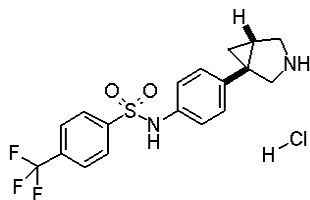
N,N-ジメチルホルムアミド(0.5 mL)中(1S, 5R/1R, 5S)-1-[4-(4-
プロモメチル)フェニル]-3-アザビスクロ[3.1.0]ヘキサン-3-カル
ボン酸1,1-ジメチルエチル(P11、26 mg)を、16時間攪拌しながら、4-(
1-メチルエチル)ベンゼンチオール(0.018 uL)および炭酸カリウム(10 mg
)で処理した。揮発物を真空中で蒸発し、残渣をカラムクロマトグラフィーに付した。こ
うして得られたチオエーテル中間体(23 mg 無色フィルム)を、KHC₃O₃(11 mg
)の存在下において、ジクロロメタン(2 mL)中メタクロロ過安息香酸(37 mg、<
77%タイター)と反応させた。1時間後、過剰のNa₂S₂O₃、NaHCO₃(水中
5%)およびジクロロメタンを、激しく攪拌しながら加えた。ジクロロメタン層を収集し
、濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィーに付した。こうして得られた物質を、ジクロ
ロメタン(2 mL)中トリフルオロ酢酸(1 mL)で3時間処理し、揮発物を蒸発し残渣
を実施例1に記載のように塩酸塩に変換し、無色固体として標記化合物を得た(19 mg
)。 10

NMR(¹H, CD₃OD): 7.62(d, 2H)、7.43(d, 2H)、7.
23(d, 2H)、7.17(d, 2H)、4.46(s, 2H)、3.76(d, 1H
)、3.67(dd, 1H)、3.61(d, 1H)、3.52(d, 1H)、3.00
(m, 1H)、2.17(m, 1H)、1.28(d, 6H)、1.26(m, 1H)、
1.12(dd, 1H)。MS(m/z): 356[MH]⁺。 20

【0151】

実施例9: N-{4-[(1S, 5R/1R, 5S)-3-アザビスクロ[3.1.0]
ヘキシ-1-イル]フェニル}-4-(トリフルオロメチル)ベンゼンスルホンアミド塩
酸塩(E9) 30

【化68】

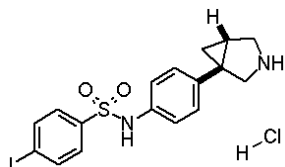


(1S, 5R/1R, 5S)-1-(4-プロモフェニル)-3-アザビスクロ[3.
1.0]ヘキサン(P3、0.10 g)および4-(トリフルオロメチル)ベンゼンスル
ホンアミド(0.10 g)のN-メチルピロリジノン(1 mL)中溶液に、炭酸カリウム
(0.123 g)およびCuI(15 mg)を加えた。混合物を、200 で1時間、次
いで、50分間隔にて2回各々195 でマイクロ波反応器を用いて密封容器中で加熱し
た。水を加え、混合物を、ジクロロメタンで3回抽出し、メタノール、次いで、2Nメタ
ノール中NH₄OHで溶出しながら、SCXカートリッジに適用した。フラクションを
含有する生成物を真空中で濃縮し、連続的シリカゲルおよびNH₂シリカ(Biotage
、EtOAc: アセトン勾配で溶出した生成物)クロマトグラフィーに付して精製した。
こうして得られた遊離塩基の標記化合物は、ジクロロメタンで溶解し、過剰のHCl(E
t₂O中1M)を加え、揮発物を真空中で蒸発し、残渣をEt₂O: EtOAc 1:1
(約0.1 mL/mg)で磨砕することにより塩酸塩に変換した。標記化合物を、オレン
ジ色固体として得た(19 mg)。 40

NMR (^1H , CD_3OD): 7.93 (d, 2H)、7.82 (d, 2H)、7.20 (d, 2H)、7.11 (d, 2H)、3.68 (d, 1H)、3.62 (d, 1H)、3.55 (d, 1H)、3.47 (m, 1H)、2.10 (m, 1H)、1.21 (m, 1H)、1.05 (m, 1H)。MS (m/z): 383 [MH] $^+$ 。

【0152】

実施例10: N - { 4 - [(1 S , 5 R / 1 R , 5 S) - 3 - アザビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキシ - 1 - イル] フェニル } - 4 - ヨードベンゼンスルホンアミド塩酸塩 (E 1 0)
【化69】



10

(1 R , 5 S) - 1 - (4 - アミノフェニル) - 3 - アザビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 3 - カルボン酸 1 , 1 - ジメチルエチル (P 1 4 、 1 5 0 m g) および塩化 4 - ヨード - ベンゼンスルホニル (1 0 0 m g) の混合物を、100 でマイクロ波反応器を用いて30分間密封容器中で加熱した。水を加え、混合物をDCMで抽出し、次いで、シリカフラッシュクロマトグラフィーに付して精製した。こうして得られた遊離塩基の標記化合物を、ジクロロメタンで溶解し、過剰のHCl (Et₂O中1M) を加え、揮発物を真空中で蒸発し、残渣をEt₂O : EtOAc 1 : 1 (約 0 . 1 m L / m g) で磨砕することにより、塩酸塩に変換した。標記化合物を、固体として得た (1 3 m g) 。

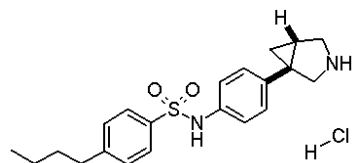
20

NMR (^1H , CD_3OD): ppm 0.9 (t, 1H) 1.10 (t, 1H) 1.91 - 2.07 (m, 1H) 3.38 (d, 1H) 3.44 (d, 1H) 3.52 (dd, 1H) 3.59 (d, 1H) 6.99 (d, 2H) 7.09 (d, 2H) 7.38 (d, 2H) 7.75 (d, 2H)。MS (m/z): 439 [MH] $^+$ 。

【0153】

実施例11: N - { 4 - [(1 S , 5 R / 1 R , 5 S) - 3 - アザビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキシ - 1 - イル] フェニル } - 4 - ブチルベンゼンスルホンアミド塩酸塩 (E 1 1)
【化70】

30



(1 R , 5 S) - 1 - (4 - アミノフェニル) - 3 - アザビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 3 - カルボン酸 1 , 1 - ジメチルエチル (P 1 4 、 2 0 m g) および塩化 4 - ブチルベンゼンスルホニル (1 1 m g) 、乾TEA (0 . 0 2 m L) のDCM中混合物を、室温で1時間攪拌した。溶媒を蒸発し、粗生成物を、シクロヘキサン / 酢酸エチル 95 / 5で溶出しながら、シリカフラッシュクロマトグラフィーに付して精製した。こうして得られた標記化合物のN - t e r t - ブトキシカルボニル誘導体を、室温で1時間、トリフルオロ酢酸 (0 . 5 m l) で処理した。溶媒を蒸発し、粗生成物をSCXカラムに付して精製し、遊離塩基として標記化合物を得た。次いで、化合物を、ジクロロメタンで溶解し、過剰のHCl (Et₂O中1M) を加え、揮発物を真空中で蒸発し、残渣をEt₂O : EtOAc 1 : 1 (約 0 . 1 m L / m g) で磨砕することにより、塩酸塩に変換した。標記化合物を、固体として得た (5 m g) 。

40

NMR (^1H , CD_3OD): ppm 0.83 (t, 3H) 0.92 - 0.98 (m, 1H) 1.06 - 1.14 (m, 1H) 1.18 - 1.28 (m, 2H) 1.43 - 1.55 (m, 2H) 1.94 - 2.02 (m, 1H) 2.56 (t, 2H) 3.35 - 3.62 (m, 4H) 7.00 (d, 2H) 7.07 (d, 2H)

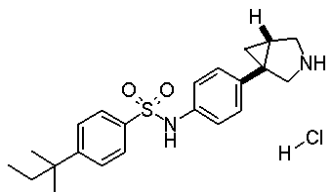
50

7.20 (d, 2H) 7.57 (d, 2H)。MS (m/z): 369 [MH]⁺。

【0154】

実施例12: N-{4-[(1S, 5R/1R, 5S)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキシ-1-イル]フェニル}-4-(1,1-ジメチルプロピル)ベンゼンスルホンアミド塩酸塩(E12)

【化71】



10

(1S, 5R/1R, 5S)-1-(4-ヨードフェニル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-カルボン酸1,1-ジメチルエチル(P9、0.53g)および4-(1,1-ジメチルプロピル)ベンゼンスルホンアミド(P13、0.4g)の乾トルエン溶液中に、ヨウ化銅(11mg)、(1R, 2R)-ジアミノメチルシクロヘキサジアミン(5mg)および水酸化カリウム(16mg)を加え、混合物を150℃のマイクロ波で2時間加熱した。溶媒を真空下で蒸発し、粗生成物をDCMで溶解し、溶液を飽和水性NH₄Clで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、真空下で濃縮した。粗生成物を、(シクロヘキサン/酢酸エチル 8/2で溶出しながら)フラッシュクロマトグラフィーに付して精製し、11mgの(1R, 5S)-1-[4-(1,1-ジメチルプロピル)フェニル]スルホニル}アミノ)フェニル]-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-カルボン酸1,1-ジメチルエチルを得た。該中間体(11mg)のDCM(1mL)中攪拌溶液にトリフルオロ酢酸(0.5mL)を添加し、混合物を室温で1時間攪拌した。揮発物を真空中で蒸発し、粗生成物を、(メタノール、次いで、2Nメタノール中NH₄OHで溶出しながら)SCXカートリッジに付して精製した。濾液を真空中で濃縮し、10.5mgの遊離塩基の標記化合物を得た。次いで、化合物を、ジクロロメタンで溶解し、過剰のHCl(Et₂O中1M)を加え、揮発物を真空中で蒸発し、残渣をEt₂O:EtOAc 1:1(約0.1mL/mg)で磨砕することにより、塩酸塩に変換した。標記化合物を、白色固体として得た(11mg)。

20

30

NMR(¹H, CD₃OD): ppm 0.59(t, 3H) 0.98-1.07(m, 1H) 1.14-1.22(m, 1H) 1.65(q, 2H) 2.02-2.11(m, 1H) 3.42-3.48(m, 1H) 3.51(d, 1H) 3.59(dd, 1H) 3.65(d, 1H) 7.06-7.11(m, 1H) 7.14-7.19(m, 1H) 7.42-7.49(m, 1H) 7.65-7.72(m, 1H)

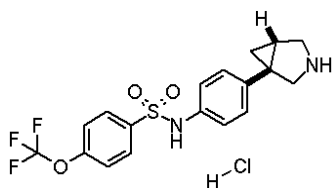
MS (m/z): 435 [MH]⁺。

【0155】

実施例13: N-{4-[(1S, 5R/1R, 5S)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキシ-1-イル]フェニル}-4-[(トリフルオロメチル)オキシ]ベンゼンスルホンアミド塩酸塩(E13)

40

【化72】

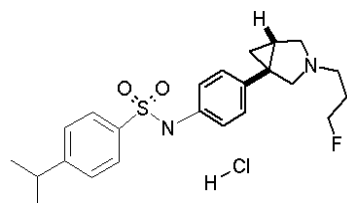


(1S, 5R/1R, 5S)-1,1-ジメチルエチル-1-(4-ヨードフェニル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-カルボン酸塩(P9、0.53g)および4-[(トリフルオロメチル)オキシ]ベンゼンスルホンアミド(0.47g)の乾

50

10

20



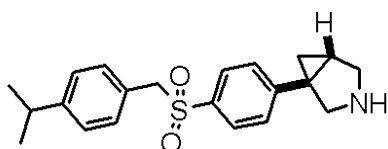
30

40

50

(E 1 5)

【化 7 4】



20 mg の (1 R , 5 S / 1 S , 5 R) - 1 - [4 - ({ [4 - (1 - メチルエチル)
フェニル] メチル } スルホニル) フェニル] - 3 - アザピシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン
- 3 - カルボン酸 1 , 1 - ジメチルエチル (P 1 7) の乾ジクロロメタン (2 m L) 中溶
液に、トリフルオロ酢酸 (1 m L) を添加し、混合物を室温で 1 時間攪拌した。次いで、
混合物を、室温で、S C X カートリッジ上に充填し、(メタノール、次いで、2 N メタノ
ール中 NH_4OH で溶出しながら) 濾過した。濾液を真空中で濃縮し、10 mg の標記化
化合物を得た。

10

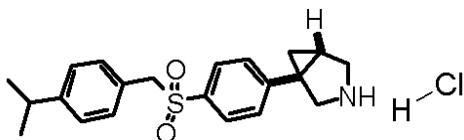
MS (m / z) : 3 5 4 [M H] ⁺。

【 0 1 5 8 】

実施例 1 6 : (1 R , 5 S / 1 S , 5 R) - 1 - [4 - ({ [4 - (1 - メチルエチル)
フェニル] メチル } スルホニル) フェニル] - 3 - アザピシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン
塩酸塩 (E 1 6)

【化 7 5】

20



17.5 mg の (1 R , 5 S / 1 S , 5 R) - 1 - [4 - ({ [4 - (1 - メチルエチル)
フェニル] メチル } スルホニル) フェニル] - 3 - アザピシクロ [3 . 1 . 0] ヘキ
サン - 3 - カルボン酸 1 , 1 - ジメチルエチル (P 1 7) の乾ジクロロメタン (1 m L)
中溶液に、トリフルオロ酢酸 (1 m L) を添加した。室温で 1 時間後、粗生成物を、室温
で S C X カートリッジ上に充填し、(メタノール、次いで、2 N メタノール中 NH_4OH
で溶出しながら) 濾過した。濾液を真空中で濃縮し、得られた生成物を、乾ジクロロメタ
ン (1 m L) で溶解し、H C l を添加した (50 μ L 、 E t ₂ O 中 1 M) 。溶媒を真空下
で蒸発し、こうして得られた物質を E t ₂ O で磨砕し、10 mg の標記化合物を得た。

30

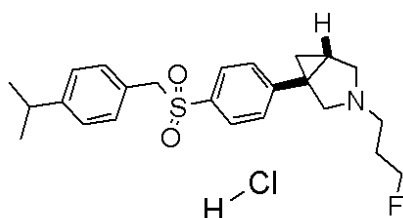
NMR (D M S O - d ₆) p p m 1 . 1 8 (d , 6 H) 1 . 1 6 - 1 . 2 3 (m , 1 H) 1 . 3 9 (t , 1 H) 2 . 2 4 - 2 . 3 4 (m , 1 H) 2 . 7 9 - 2 . 9 1 (m , 1 H) 3 . 3 4 - 3 . 4 5 (m , 1 H) 3 . 4 2 - 3 . 6 3 (m , 2 H) 3 . 6 9 - 3 . 8 0 (m , 1 H) 4 . 6 0 (s , 2 H) 6 . 9 9 - 7 . 3 0 (m , 4 H) 7 . 4 5 (d , 2 H) 7 . 6 9 (d , 2 H) 9 . 1 4 (b r . s . , 1 H) 9 . 5 4 (b r . s . , 1 H)

【 0 1 5 9 】

実施例 1 7 : (1 R , 5 S / 1 S , 5 R) - 3 - (3 - フルオロプロピル) - 1 - [4 -
({ [4 - (1 - メチルエチル) フェニル] メチル } スルホニル) フェニル] - 3 - アザ
ピシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン塩酸塩 (E 1 7)

40

【化 7 6】



15.5 mg の (1 R , 5 S / 1 S , 5 R) - 1 - [4 - ({ [4 - (1 - メチルエチル)

50

ル)フェニル]メチル}スルホニル)フェニル]-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサンの乾DMF(2mL)中溶液に、臭化3-フルオロプロピル(6mg)、 K_2CO_3 (14mg)および触媒量のKIを添加した。混合物を60℃で2時間攪拌し、次いで、室温に冷却し、(メタノール、次いで、2Nメタノール中 NH_4OH で溶出しながら)SCXカートリッジに通して濾過した。濾液を真空中で濃縮し、粗生成物を、(ジクロロメタン/メタノール 96:4で溶出しながら)フラッシュクロマトグラフィーに付して精製し、遊離塩基として8mgの標記化合物を得た。該物質の乾ジクロロメタン(1mL)中溶液に、HClを添加した(50 μ L、Et₂O中1M)。溶媒を真空下で蒸発し、こうして得られた物質をEt₂Oで磨碎し、8mgの標記化合物を得た。

NMR(¹H, CD₃OD): ppm 1.12(d, 6H) 1.20-1.37(m, 2H) 1.96-2.16(m, 2H) 2.22-2.33(m, 1H) 2.70-2.83(m, 1H) 3.26-3.45(m, 2H) 3.47-3.60(m, 1H) 3.56-3.71(m, 1H) 3.77(d, 1H) 4.05(d, 1H) 4.36(s, 2H) 4.43(t, 1H) 4.52(t, 1H) 6.95(d, 2H) 7.04(d, 2H) 7.34(d, 2H) 7.56(d, 2H) 10

【0160】

本明細書で引用される特許および特許出願を含むがこれらに限定されないすべての刊行物は、個々の刊行物が十分に開示されているかの如く具体的かつ個別的に出典明示により本明細書の一部とすることが明示されているかのように出典明示により本明細書の一部とする。 20

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I
A 6 1 P 25/24	(2006.01)	A 6 1 P 25/24
A 6 1 P 25/16	(2006.01)	A 6 1 P 25/16
A 6 1 P 25/14	(2006.01)	A 6 1 P 25/14
A 6 1 P 25/22	(2006.01)	A 6 1 P 25/22
A 6 1 P 25/28	(2006.01)	A 6 1 P 25/28
A 6 1 P 15/10	(2006.01)	A 6 1 P 15/10
A 6 1 P 25/20	(2006.01)	A 6 1 P 25/20
A 6 1 P 25/00	(2006.01)	A 6 1 P 25/00
A 6 1 P 1/08	(2006.01)	A 6 1 P 1/08

(74)代理人 100084146

弁理士 山崎 宏

(74)代理人 100122301

弁理士 富田 憲史

(72)発明者 ガブリエッラ・ジェンティーレ

イタリア、イ - 3 7 1 3 5 ヴェローナ、ヴィア・アレッサンドロ・フレミング 2 番、グラクソスミスクライン

(72)発明者 ディーター・ハンプレヒト

イタリア、イ - 3 7 1 3 5 ヴェローナ、ヴィア・アレッサンドロ・フレミング 2 番、グラクソスミスクライン

(72)発明者 ファブリツィオ・ミケーリ

イタリア、イ - 3 7 1 3 5 ヴェローナ、ヴィア・アレッサンドロ・フレミング 2 番、グラクソスミスクライン

(72)発明者 アドルフォ・ブランディ

イタリア、イ - 3 7 1 3 5 ヴェローナ、ヴィア・アレッサンドロ・フレミング 2 番、グラクソスミスクライン

(72)発明者 シルヴィア・テッレーニ

イタリア、イ - 3 7 1 3 5 ヴェローナ、ヴィア・アレッサンドロ・フレミング 2 番、グラクソスミスクライン

審査官 山中 隆幸

(56)参考文献 特開昭 5 8 - 0 1 3 5 6 8 (J P , A)

国際公開第 2 0 0 7 / 0 1 3 9 3 6 (W O , A 1)

(58)調査した分野(Int.Cl. , D B 名)

C07D209/00-209/96

CAplus(STN)

REGISTRY(STN)