

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2005-519048

(P2005-519048A)

(43) 公表日 平成17年6月30日(2005.6.30)

(51) Int.Cl. ⁷	F I	テーマコード (参考)
C07C 311/18	C O 7 C 311/18	4 C O 3 1
A61K 31/18	A 6 1 K 31/18	4 C O 3 4
A61K 31/40	A 6 1 K 31/40	4 C O 5 4
A61K 31/4025	A 6 1 K 31/4025	4 C O 6 3
A61K 31/403	A 6 1 K 31/403	4 C O 6 9
	審査請求 未請求 予備審査請求 有	(全 93 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2003-556056 (P2003-556056)
 (86) (22) 出願日 平成14年12月19日 (2002.12.19)
 (85) 翻訳文提出日 平成16年8月20日 (2004.8.20)
 (86) 国際出願番号 PCT/GB2002/005819
 (87) 国際公開番号 W02003/055478
 (87) 国際公開日 平成15年7月10日 (2003.7.10)
 (31) 優先権主張番号 0130696.8
 (32) 優先日 平成13年12月21日 (2001.12.21)
 (33) 優先権主張国 英国 (GB)

(71) 出願人 595047190
 スミスクライン ビーチャム パブリック
 リミテッド カンパニー
 SmithKline Beecham
 p. l. c.
 イギリス国 ティダブリュ8 9ジーエス
 , ミドルセックス, プレントフォード, グ
 レート ウェスト ロード 980
 (74) 代理人 100081422
 弁理士 田中 光雄
 (74) 代理人 100106518
 弁理士 松谷 道子
 (74) 代理人 100116311
 弁理士 元山 忠行

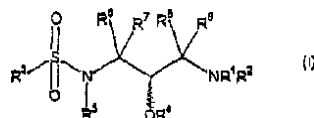
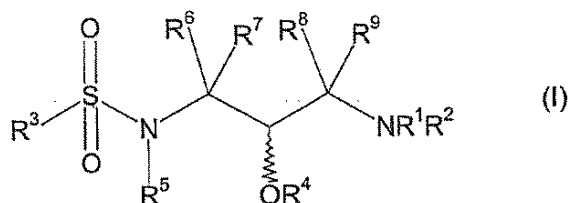
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 Gly T 1 トランスポーター阻害剤ならびに神経病学および神経精神学的障害の治療におけるその使用

(57) 【要約】

本発明は、Gly T 1 によって媒介される障害の治療のための医薬の製造のための式 (I) :

【化1】



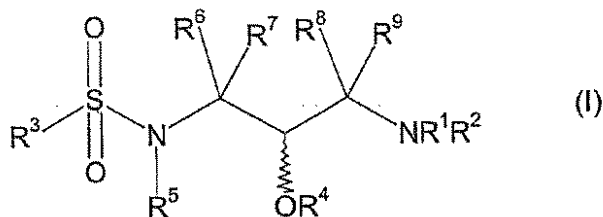
[式中、R¹ - R⁹ は明細書に記載の通りである]
 のグリシントランスポーター阻害化合物に関する。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

G l y T 1 によって媒介される障害の治療のための医薬の製造のための式 (I) :

【化 1】



10

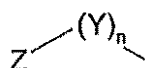
[式中 :

R¹ および R² は独立して、水素、C₁ - C₆ アルキルおよび C₃ - C₆ シクロアルキル、から選択され、但し、R¹ および R² が同時に水素を示すことはなく、または R¹ および R² はそれらが結合している窒素原子と一緒にあって、4 -、5 -、6 - または 7 - 員の飽和環を形成し、ここに、1 以上の炭素原子は N、O および S から独立して選択されるヘテロ原子で置き換わっていてもよく、該飽和環は、C₁ - C₆ アルキル、C₃ - C₆ シクロアルキル、C₃ - C₆ シクロアルキル C₁ - C₄ アルキル、アリールおよびアリール C₁ - C₄ アルキルから独立して選択される 1 以上の基によって置換されていてもよく、また、該飽和環はさらに、C₁ - C₃ アルキレン基によって架橋されていてもよく、また、該飽和環はさらに、C₁ - C₆ アルキルおよび C₃ - C₆ シクロアルキルから独立して選択される 1 以上の基によって置換されていてもよい C₅ - C₇ 脂環式または 5 - もしくは 6 - 員の芳香族もしくは複素環式芳香族環に縮合していてもよく;

20

R³ は

【化 2】



(式中、

30

Y は C₁ - C₂ アルキレン、C₂ アルケニレンまたは C₂ アルキニレンであり、

n は 0 または 1 であり、

Z は、5 - ないし 8 - 員の単環式または 6 - ないし 10 - 員の二環式芳香族環系であり、ここに、1 以上の炭素原子は N、O および S から独立して選択されるヘテロ原子で置き換わっていてもよく、該環系は、- hal、- R¹⁰、- CF₃、- C₁ - C₆ アルキルスルホニル、- OR¹¹、- COOR¹²、- CN、- NO₂、- NR¹³R¹⁴、- C(O)NR¹⁵R¹⁶、- NR¹⁷C(O)R¹⁸、- C(O)R¹⁹、- C(NR²⁰)NR²¹R²²、- C(NOR²³)R²⁸ から独立して選択される 1 以上の基によって置換されていてもよく、

ここに、hal は F、Cl、Br または I であり、

40

R¹⁰ は、hal、C₁ - C₆ アルキル、- OR¹¹、- COOR¹²、- CN、- NO₂ および - NR¹³R¹⁴ から独立して選択される 1 以上の基によって置換されていてもよい C₁ - C₆ アルキル、C₃ - C₆ シクロアルキル、C₃ - C₆ シクロアルキル C₁ - C₄ アルキル、アリール、- アリールオキシまたはアリール C₁ - C₄ アルキルであり、

R¹¹、R¹²、R¹³、R¹⁴、R¹⁵、R¹⁶、R¹⁷、R¹⁸、R²⁰、R²¹、R²²、R²³ および R²⁸ は、水素および C₁ - C₆ アルキルから独立して選択される)

であり;

R⁴ および R⁹ は、水素、C₁ - C₆ アルキル、C₃ - C₆ シクロアルキル、アリー

50

ルまたはアリール $C_1 - C_4$ アルキルから独立して選択され、これらは hal 、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $-OR^{2,4}$ 、 $-COOR^{2,5}$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ および $-NR^{2,6}R^{2,7}$ から独立して選択される 1 以上の基によって置換されていてもよく；

R^6 、 R^7 、 R^8 および R^9 は、水素、 $C_1 - C_6$ アルキルまたはアリール $C_1 - C_4$ アルキルから独立して選択されるか、または R^6 および R^7 は一緒になって $C_3 - C_6$ シクロアルキル基を形成するか、または R^8 および R^9 は一緒になって $C_3 - C_6$ シクロアルキル基を形成し；ここに、 $C_1 - C_6$ アルキル、アリール $C_1 - C_4$ アルキル基、 R^6 および R^7 によって形成される $C_3 - C_6$ シクロアルキル基ならびに R^8 および R^9 によって形成される $C_3 - C_6$ シクロアルキル基は、 hal 、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $-OR^{2,4}$ 、 $-COOR^{2,5}$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ および $-NR^{2,6}R^{2,7}$ から独立して選択される 1 以上の基によって置換されていてもよく、

ここに、 $R^{2,4}$ 、 $R^{2,5}$ 、 $R^{2,6}$ および $R^{2,7}$ は、水素および $C_1 - C_6$ アルキルから独立して選択され；および

R^5 は、水素、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_3 - C_6$ シクロアルキル、アリールおよびアリール $C_1 - C_4$ アルキルから独立して選択され、これらは hal 、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $-OR^{2,4}$ 、 $-COOR^{2,5}$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ および $-NR^{2,6}R^{2,7}$ から独立して選択される 1 以上の基によって置換されていてもよく、

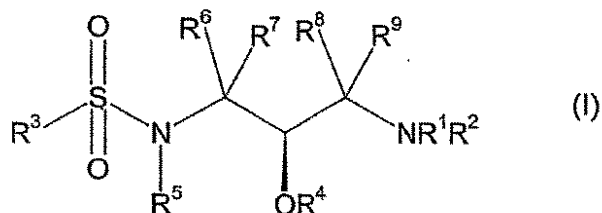
ここに、 $R^{2,4}$ 、 $R^{2,5}$ 、 $R^{2,6}$ および $R^{2,7}$ は上記の通りである]

で示される化合物、またはその塩もしくは溶媒和物もしくは生理学的上機能的な誘導体の使用。

【請求項 2】

下記の立体化学配置：

【化 3】



を有する請求項 1 記載の化合物。

【請求項 3】

(a) R^1 および R^2 は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、置換されていてもよい 5 - または 6 - 員環を形成し、ここに、1 以上の炭素原子は N、O および S から独立して選択されるヘテロ原子で置き換わっていてもよく、該環はさらに、 $C_5 - C_7$ 脂環式または 5 - もしくは 6 - 員の芳香族もしくは複素環式芳香族環に縮合していてもよく；または

(b) R^1 および R^2 は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、5 - または 6 - 員の複素環式環を形成し、ここに、唯一のヘテロ原子は R^1 および R^2 が結合している窒素原子であり、該環は、 $C_1 - C_6$ アルキルおよび $C_3 - C_6$ シクロアルキルから独立して選択される 1 以上の基によって、より好ましくは $C_1 - C_4$ アルキルから独立して選択される 1 以上の基によって、もっとも好ましくはメチル、エチルまたはイソプロピルによって置換されていてもよく；または

(c) R^1 および R^2 は、 $C_1 - C_6$ アルキル、好ましくは $C_3 - C_6$ アルキルから独立して選択される

請求項 1 または 2 に記載の化合物。

【請求項 4】

n が 0 である請求項 1 - 3 のいずれか 1 項記載の化合物。

【請求項 5】

Z が 5 - または 6 - 員の単環系であるか、または Z が 6 - ないし 10 - 員の二環系であ

10

20

30

40

50

る請求項 1 - 4 のいずれか 1 項記載の化合物。

【請求項 6】

Z が - h a l、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ アルコキシ、 CF_3 、CN および $C_3 - C_6$ シクロアルキルから独立して選択される 1 以上の基によって置換されていてもよいフェニル、チエニル、ナフチル、ナフチリジニル、キノリル、イソキノリル、ベンゾチエニル、クロマニル、クロメニル、イミダゾールイソチアゾリル、ベンゾチアジアゾリルまたはベンゾフリルである請求項 5 記載の化合物。

【請求項 7】

R^4 が水素または $C_1 - C_6$ アルキルである請求項 1 - 6 のいずれか 1 項記載の化合物。

10

【請求項 8】

R^5 が水素、 $C_1 - C_6$ アルキル、アリールおよびベンジルから選択され、これらの基は h a l、 $C_1 - C_6$ アルキルおよび $OR^{2,4}$ から独立して選択される 1 以上の基によって置換されていてもよい請求項 1 - 7 のいずれか 1 項記載の化合物。

【請求項 9】

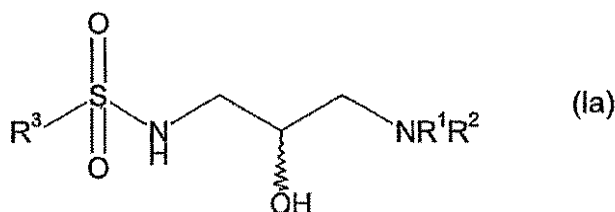
R^6 、 R^7 、 R^8 および R^9 が水素および $C_1 - C_6$ アルキルから独立して選択される請求項 1 - 8 のいずれか 1 項記載の化合物。

【請求項 10】

G l y T 1 によって媒介される障害を治療するための医薬の製造のための式 (I a) :

【化 4】

20



[式中 :

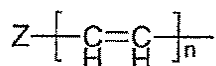
R^1 および R^2 は、 $C_3 - C_6$ アルキルから独立して選択されるか、または

R^1 および R^2 はそれらが結合している窒素原子と一緒にあって、5 -、6 - または 7 - 員複素環式環を形成し、ここに、唯一のヘテロ原子は R^1 および R^2 が結合している窒素原子であり、該環は、 $C_1 - C_4$ アルキルおよび $C_3 - C_6$ シクロアルキルから独立して選択される 1 以上の基によって置換されていてもよく、また、該環はさらに C_6 脂環式または芳香族環に縮合していてもよく、また、該環はさらにメチレン基によって架橋されていてもよく；

30

R^3 は

【化 5】



40

(式中、

n は 0 または 1 であり、

Z は、5 - または 6 - 員の単環式あるいは 8 - ないし 10 - 員の二環式芳香環系であり、

ここに、1 以上の炭素原子は、N、O および S から独立して選択されるヘテロ原子で置き換わっていてもよく、該環系は、- h a l、 $-R^{1,0}$ 、 $-OR^{1,1}$ 、 $-COOR^{1,2}$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR^{1,3}R^{1,4}$ 、 $-CF_3$ および $-C_1 - C_6$ アルキルスルホニルから独立して選択される 1 以上の基によって置換されていてもよく、

ここに、h a l は F、Cl、Br または I であり、

$R^{1,0}$ は 1 以上の h a l 基によって置換されていてもよい $C_1 - C_4$ アルキル、フ

50

エニルまたはフェニルオキシであり、

R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} および R^{14} は水素およびメチルから独立して選択される

)

である]

で示される化合物、またはその塩もしくは溶媒和物もしくは生理学上機能的な誘導体の使用。

【請求項 11】

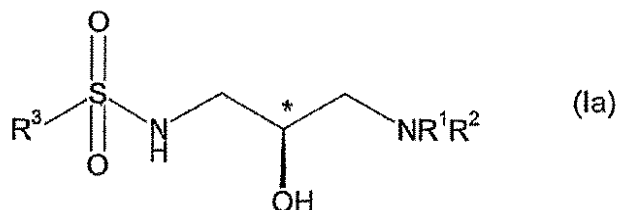
n が 1 であり、 C_2 アルケニレン基がトランス配置にある請求項 10 記載の使用。

【請求項 12】

式 (Ia) の化合物が下記の立体化学配置：

10

【化 6】



を有する請求項 10 または 11 記載の使用。

【請求項 13】

20

R^1 および R^2 がそれらが結合している窒素原子と一緒にあって、 $C_1 - C_4$ アルキル、好ましくはメチル、エチルまたはイソプロピルから独立して選択される 1 以上の基によって置換されていてもよいピロリジニル環またはピペリジニル環を形成する請求項 10、11 または 12 のいずれか 1 項記載の使用。

【請求項 14】

n が 0 である請求項 10 - 13 のいずれか 1 項記載の使用。

【請求項 15】

Z が、 $-hal$ 、 $-R^{10}$ 、 $-OR^{11}$ 、 $-COOR^{12}$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR^{13}R^{14}$ 、 $-CF_3$ および $-C_1 - C_6$ アルキルスルホニルから独立して選択される 1 以上の基によって置換されていてもよい 2 - または 3 - チエニル、フェニル、5 - キノリニル、1 - ナフチルおよび 2 - ナフチルから選択される請求項 10 - 14 のいずれか 1 項記載の使用。

30

【請求項 16】

R^3 が 1 - ナフチルまたは 5 - キノリニルである請求項 10 - 15 のいずれか 1 項記載の使用。

【請求項 17】

化合物が：

ナフタレン - 1 - スルホン酸 [(R) - 2 - ヒドロキシ - 3 - ピペリジン - 1 - イルプロピル] - アミド

ナフタレン - 1 - スルホン酸 {(2R) - ヒドロキシ - 3 - [(2R, S) - メチルピペリジン - 1 - イル] - プロピル} - アミド

40

ナフタレン - 1 - スルホン酸 {3 - [(2R, 6S) - ジメチルピペリジン - 1 - イル] - (2R) - ヒドロキシプロピル} - アミド

ナフタレン - 1 - スルホン酸 {3 - [(2S) - エチルピペリジン - 1 - イル] - (2R) - ヒドロキシプロピル} - アミド

ナフタレン - 1 - スルホン酸 {3 - [(2R) - エチルピペリジン - 1 - イル] - (2R) - ヒドロキシプロピル} - アミド

ナフタレン - 1 - スルホン酸 ((R) - 2 - ヒドロキシ - 3 - ピロリジン - 1 - イルプロピル) アミド・トリフルオロ酢酸塩

ナフタレン - 1 - スルホン酸 [(R) - 2 - ヒドロキシ - 3 - (2 - メチルピロリジン -

50

- 1 - イル) プロピル] アミド・トリフルオロ酢酸塩
- ナフタレン - 1 - スルホン酸 [(R) - 3 - (2 , 4 - ジメチルピロリジン - 1 - イル) - 2 - ヒドロキシプロピル] アミド・トリフルオロ酢酸塩
- ナフタレン - 1 - スルホン酸 [(R) - 2 - ヒドロキシ - 3 - (2 - イソプロピルピロリジン - 1 - イル) プロピル] アミド・トリフルオロ酢酸塩
- ナフタレン - 1 - スルホン酸 [(R) - 3 - (2 , 5 - ジメチルピロリジン - 1 - イル) - 2 - ヒドロキシプロピル] アミド・トリフルオロ酢酸塩
- ナフタレン - 1 - スルホン酸 [(R) - 3 - (2 - シクロヘキシルピロリジン - 1 - イル) - 2 - ヒドロキシプロピル] アミド
- ナフタレン - 1 - スルホン酸 [(R) - 2 - ヒドロキシ - 3 - (2 - イソブチルピロリジン - 1 - イル) プロピル] アミド 10
- ナフタレン - 1 - スルホン酸 [(R) - 3 - (2 - エチルピロリジン - 1 - イル) - 2 - ヒドロキシプロピル] アミド・トリフルオロ酢酸塩
- ナフタレン - 1 - スルホン酸 [(R) - 3 - (2 - t e r t - ブチルピロリジン - 1 - イル) - 2 - ヒドロキシプロピル] アミド・トリフルオロ酢酸塩
- ナフタレン - 1 - スルホン酸 [(R) - 3 - (2 - シクロプロピルピロリジン - 1 - イル) - 2 - ヒドロキシプロピル] アミド・トリフルオロ酢酸塩
- ナフタレン - 1 - スルホン酸 [(R) - 2 - ヒドロキシ - 3 - (3 - メチルピペリジン - 1 - イル) プロピル] アミド・トリフルオロ酢酸塩
- ナフタレン - 1 - スルホン酸 [(R) - 2 - ヒドロキシ - 3 - (5 - エチル - 2 - メチルピペリジン - 1 - イル) プロピル] アミド 20
- ナフタレン - 1 - スルホン酸 [(R) - 2 - ヒドロキシ - 3 - (2 - エチルピペリジン - 1 - イル) プロピル] アミド・トリフルオロ酢酸塩
- ナフタレン - 1 - スルホン酸 [(R) - 2 - ヒドロキシ - 3 - (2 - イソプロピルピペリジン - 1 - イル) プロピル] アミド・トリフルオロ酢酸塩
- ナフタレン - 1 - スルホン酸 [(R) - (s e c - ブチルプロピルアミノ) ヒドロキシプロピル] アミド・トリフルオロ酢酸塩
- ナフタレン - 1 - スルホン酸 [(R) - (t e r t - ブチルプロピルアミノ) ヒドロキシプロピル] アミド・トリフルオロ酢酸塩
- ナフタレン - 1 - スルホン酸 [(R) - 3 - (1 , 3 - ジヒドロイソインドール - 2 - イル) - 2 - ヒドロキシプロピル] アミド・トリフルオロ酢酸塩 30
- ナフタレン - 1 - スルホン酸 [(R) - 2 - ヒドロキシ - 3 - (オクタヒドロイソキノリン - 2 - イル) プロピル] アミド・トリフルオロ酢酸塩
- ナフタレン - 1 - スルホン酸 [(R) - 2 - ヒドロキシ - 3 - (オクタヒドロキノリン - 2 - イル) プロピル] アミド
- ナフタレン - 1 - スルホン酸 [(R) - 2 - ヒドロキシ - 3 - ((1 S , 5 R) - 1 , 3 , 3 - トリメチル - 6 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタ - 6 - イル) - プロピル] アミド・トリフルオロ酢酸塩
- ナフタレン - 1 - スルホン酸 [(S) - 3 - (2 , 4 - ジメチルピロリジン - 1 - イル) - 2 - ヒドロキシプロピル] アミド・トリフルオロ酢酸塩 40
- ナフタレン - 1 - スルホン酸 [(S) - 2 - ヒドロキシ - 3 - (2 - メチルピロリジン - 1 - イル) プロピル] アミド・トリフルオロ酢酸塩
- ナフタレン - 1 - スルホン酸 [(S) - 2 - ヒドロキシ - 3 - (3 - メチルピペリジン - 1 - イル) プロピル] アミド・トリフルオロ酢酸塩
- ナフタレン - 1 - スルホン酸 [3 - (2 , 4 - ジメチルピロリジン - 1 - イル) - 2 - ヒドロキシプロピル] アミド
- 5 - ジメチルアミノ - ナフタレン - 1 - スルホン酸 [(R) - 3 - (2 , 4 - ジメチル - ピロリジン - 1 - イル) - 2 - ヒドロキシ - プロピル] - アミド
- ナフタレン - 2 - スルホン酸 [(R) - 3 - (2 , 4 - ジメチル - ピロリジン - 1 - イル) - 2 - ヒドロキシ - プロピル] - アミド 50

- 2, 5 - ジクロロ - N - [(R) - 3 - (2, 4 - ジメチル - ピロリジン - 1 - イル) - 2 - ヒドロキシ - プロピル] - ベンゼンスルホンアミド
- N - [(R) - 3 - (2, 4 - ジメチル - ピロリジン - 1 - イル) - 2 - ヒドロキシ - プロピル] - 2 - ニトロ - ベンゼンスルホンアミド
- 3, 5 - ジクロロ - N - [(R) - 3 - (2, 4 - ジメチル - ピロリジン - 1 - イル) - 2 - ヒドロキシ - プロピル] - 2 - ヒドロキシ - ベンゼンスルホンアミド
- N - [(R) - 3 - (2, 4 - ジメチル - ピロリジン - 1 - イル) - 2 - ヒドロキシ - プロピル] - 2, 4, 6 - トリイソプロピル - ベンゼンスルホンアミド
- N - [(R) - 3 - (2, 4 - ジメチル - ピロリジン - 1 - イル) - 2 - ヒドロキシ - プロピル] - 4 - ニトロ - ベンゼンスルホンアミド 10
- N - [(R) - 3 - (2, 4 - ジメチル - ピロリジン - 1 - イル) - 2 - ヒドロキシ - プロピル] - 4 - メトキシ - ベンゼンスルホンアミド
- (E) - 2 - フェニル - エテンスルホン酸 [(R) - 3 - (2, 4 - ジメチル - ピロリジン - 1 - イル) - 2 - ヒドロキシ - プロピル] - アミド
- 2 - [(R) - 3 - (2, 4 - ジメチル - ピロリジン - 1 - イル) - 2 - ヒドロキシ - プロピルスルファモイル] - 安息香酸メチルエステル
- N - [(R) - 3 - (2, 4 - ジメチル - ピロリジン - 1 - イル) - 2 - ヒドロキシ - プロピル] - ビス - トリフルオロメチル - ベンゼンスルホンアミド
- 3, 4 - ジクロロ - N - [(R) - 3 - (2, 4 - ジメチル - ピロリジン - 1 - イル) - 2 - ヒドロキシ - プロピル] - ベンゼンスルホンアミド 20
- N - [(R) - 3 - (2, 4 - ジメチル - ピロリジン - 1 - イル) - 2 - ヒドロキシ - プロピル] - 4 - プロピル - ベンゼンスルホンアミド
- 4 - プロモ - N - [(R) - 3 - (2, 4 - ジメチル - ピロリジン - 1 - イル) - 2 - ヒドロキシ - プロピル] - 2, 5 - ジフルオロ - ベンゼンスルホンアミド
- N - [(R) - 3 - (2, 4 - ジメチル - ピロリジン - 1 - イル) - 2 - ヒドロキシ - プロピル] - 3 - フルオロ - ベンゼンスルホンアミド
- 4 - クロロ - N - [(R) - 3 - (2, 4 - ジメチル - ピロリジン - 1 - イル) - 2 - ヒドロキシ - プロピル] - 3 - フルオロ - ベンゼンスルホンアミド
- 2 - クロロ - N - [(R) - 3 - (2, 4 - ジメチル - ピロリジン - 1 - イル) - 2 - ヒドロキシ - プロピル] - ベンゼンスルホンアミド 30
- 2, 5 - ジクロロ - チオフェン - 3 - スルホン酸 [(R) - 3 - (2, 4 - ジメチル - ピロリジン - 1 - イル) - 2 - ヒドロキシ - プロピル] - アミド
- N - [(R) - 3 - (2, 4 - ジメチル - ピロリジン - 1 - イル) - 2 - ヒドロキシ - プロピル] - C - トリフルオロメチル - ベンゼンスルホンアミド
- N - [(R) - 3 - (2, 4 - ジメチル - ピロリジン - 1 - イル) - 2 - ヒドロキシ - プロピル] - 3 - メチル - ベンゼンスルホンアミド
- 2, 3 - ジクロロ - N - [(R) - 3 - (2, 4 - ジメチル - ピロリジン - 1 - イル) - 2 - ヒドロキシ - プロピル] - ベンゼンスルホンアミド
- 3 - プロモ - 5 - クロロ - チオフェン - 2 - スルホン酸 [(R) - 3 - (2, 4 - ジメチル - ピロリジン - 1 - イル) - 2 - ヒドロキシ - プロピル] - アミド 40
- 2 - シアノ - N - [(R) - 3 - (2, 4 - ジメチル - ピロリジン - 1 - イル) - 2 - ヒドロキシ - プロピル] - ベンゼンスルホンアミド
- N - [(R) - 3 - (2, 4 - ジメチル - ピロリジン - 1 - イル) - 2 - ヒドロキシ - プロピル] - 2, 5 - ジフルオロ - ベンゼンスルホンアミド
- 5 - プロモ - 2 - クロロ - N - [(R) - 3 - (2, 4 - ジメチル - ピロリジン - 1 - イル) - 2 - ヒドロキシ - プロピル] - ベンゼンスルホンアミド
- 2, 2, 5, 7, 8 - ペンタメチル - クロマン - 6 - スルホン酸 [(R) - 3 - (2, 4 - ジメチル - ピロリジン - 1 - イル) - 2 - ヒドロキシ - プロピル] - アミド
- ベンゾ [1, 2, 5] チアジアゾール - 4 - スルホン酸 [(R) - 3 - (2, 4 - ジメチル - ピロリジン - 1 - イル) - 2 - ヒドロキシ - プロピル] - アミド 50

ベンゾ [1 , 2 , 5] オキサジアゾール - 4 - スルホン酸 [(R) - 3 - (2 , 4 - ジメチル - ピロリジン - 1 - イル) - 2 - ヒドロキシ - プロピル] - アミド
 ビフェニル - 4 - スルホン酸 [(R) - 3 - (2 , 4 - ジメチル - ピロリジン - 1 - イル) - 2 - ヒドロキシ - プロピル] - アミド
 N - [(R) - 3 - (2 , 4 - ジメチル - ピロリジン - 1 - イル) - 2 - ヒドロキシ - プロピル] - 4 - メチル - 3 - ニトロ - ベンゼンスルホンアミド
 5 - クロロ - 3 - メチル - ベンゾ [b] チオフェン - 2 - スルホン酸 [(R) - 3 - (2 , 4 - ジメチル - ピロリジン - 1 - イル) - 2 - ヒドロキシ - プロピル] - アミド
 4 - ブチル - N - [(R) - 3 - (2 , 4 - ジメチル - ピロリジン - 1 - イル) - 2 - ヒドロキシ - プロピル] - ベンゼンスルホンアミド 10
 5 - クロロ - ベンゾ [1 , 2 , 5] オキサジアゾール - 4 - スルホン酸 [(R) - 3 - (2 , 4 - ジメチル - ピロリジン - 1 - イル) - 2 - ヒドロキシ - プロピル] - アミド
 4 - ブチル - N - [(R) - 3 - (2 , 4 - ジメチル - ピロリジン - 1 - イル) - 2 - ヒドロキシ - プロピル] - ベンゼンスルホンアミド
 6 - クロロ - イミダゾ [2 , 1 - b] チアゾール - 5 - スルホン酸 [(R) - 3 - (2 , 4 - ジメチル - ピロリジン - 1 - イル) - 2 - ヒドロキシ - プロピル] - アミド
 N - [(R) - 3 - (2 , 4 - ジメチル - ピロリジン - 1 - イル) - 2 - ヒドロキシ - プロピル] - 3 - メトキシ - ベンゼンスルホンアミド
 5 - ヨード - ナフタレン - 1 - スルホン酸 [(R) - 3 - (2 , 4 - ジメチル - ピロリジン - 1 - イル) - 2 - ヒドロキシ - プロピル] - アミド 20
 2 - ブロモ - N - [(R) - 3 - (2 , 4 - ジメチル - ピロリジン - 1 - イル) - 2 - ヒドロキシ - プロピル] - ベンゼンスルホンアミド
 N - [(R) - 3 - (2 , 4 - ジメチル - ピロリジン - 1 - イル) - 2 - ヒドロキシ - プロピル] - 5 - フルオロ - 2 - メチル - ベンゼンスルホンアミド
 ナフタレン - 1 - スルホン酸 [(R) - 3 - (2 , 4 - ジメチル - ピロリジン - 1 - イル) - 2 - ヒドロキシ - プロピル] - アミド
 N - [(R) - 3 - (2 , 4 - ジメチル - ピロリジン - 1 - イル) - 2 - ヒドロキシ - プロピル] - 2 , 4 , 6 - トリメチル - ベンゼンスルホンアミド
 N - [(R) - 3 - (2 , 4 - ジメチル - ピロリジン - 1 - イル) - 2 - ヒドロキシ - プロピル] - トリフルオロメチル - ベンゼンスルホンアミド 30
 ナフタレン - 1 - スルホン酸 [(R) - 3 - (2 , 6 - ジエチルピペリジン - 1 - イル) - 2 - ヒドロキシ - プロピル] - アミド
 2 , 3 - ジクロロ - N - [(R) - 3 - ((2 S , 6 R) - 2 , 6 - ジメチル - ピペリジン - 1 - イル) - 2 - ヒドロキシ - プロピル] - ベンゼンスルホンアミド
 2 , 3 , 4 - トリクロロ - N - [(R) - 3 - ((2 S , 6 R) - 2 , 6 - ジメチル - ピペリジン - 1 - イル) - 2 - ヒドロキシ - プロピル] - ベンゼンスルホンアミド
 2 , 5 - ジクロロチオフェン - 3 - スルホン酸 [(R) - 3 - ((2 S , 6 R) - 2 , 6 - ジメチル - ピペリジン - 1 - イル) - 2 - ヒドロキシ - プロピル] - アミド
 4 , 5 - ジブロモ - チオフェン - 2 - スルホン酸 [(R) - 3 - ((2 R , 6 S) - 2 , 6 - ジメチル - ピペリジン - 1 - イル) - 2 - ヒドロキシ - プロピル] アミド 40
 4 - ブロモ - 2 , 5 - ジクロロ - チオフェン - 3 - スルホン酸 [(R) - 3 - ((2 S , 6 R) - 2 , 6 - ジメチル - ピペリジン - 1 - イル) - 2 - ヒドロキシ - プロピル] - アミド
 5 - クロロ - ナフタレン - 1 - スルホン酸 [(R) - 3 - ((2 S , 6 R) - 2 , 6 - ジメチル - ピペリジン - 1 - イル) - 2 - ヒドロキシ - プロピル] - アミド
 5 - クロロ - ナフタレン - 2 - スルホン酸 [(R) - 3 - ((2 S , 6 R) - 2 , 6 - ジメチル - ピペリジン - 1 - イル) - 2 - ヒドロキシ - プロピル] - アミド
 ナフタレン - 2 - スルホン酸 [(R) - 3 - ((2 S , 6 R) - 2 , 6 - ジメチル - ピペリジン - 1 - イル) - 2 - ヒドロキシ - プロピル] - アミド
 N - [(R) - 3 - ((2 S , 6 R) - 2 , 6 - ジメチル - ピペリジン - 1 - イル) - 2 50

- ヒドロキシ - プロピル] - ベンゼンスルホンアミド
- 4' - クロロ - ビフェニル - 4 - スルホン酸 [(R) - 3 - ((2 S , 6 R) - 2 , 6 - ジメチル - ピペリジン - 1 - イル) - 2 - ヒドロキシ - プロピル] - アミド
- ビフェニル - 4 - スルホン酸 [(R) - 3 - ((2 S , 6 R) - 2 , 6 - ジメチル - ピペリジン - 1 - イル) - 2 - ヒドロキシ - プロピル] - アミド
- N - [(R) - 3 - ((2 S , 6 R) - 2 , 6 - ジメチル - ピペリジン - 1 - イル) - 2 - ヒドロキシ - プロピル] - 4 - フェノキシ - ベンゼンスルホンアミド
- 3 , 4 - ジクロロ - N - [(R) - 3 - ((2 S , 6 R) - 2 , 6 - ジメチル - ピペリジン - 1 - イル) - 2 - ヒドロキシ - プロピル] - ベンゼンスルホンアミド
- キノリン - 5 - スルホン酸 [(R) - 3 - ((2 S , 6 R) - 2 , 6 - ジメチル - ピペリジン - 1 - イル) - 2 - ヒドロキシ - プロピル] - アミド 10
- キノリン - 8 - スルホン酸 [(R) - 3 - ((2 S , 6 R) - 2 , 6 - ジメチル - ピペリジン - 1 - イル) - 2 - ヒドロキシ - プロピル] - アミド
- 5 - ヨード - ナフタレン - 1 - スルホン酸 [(R) - 3 - ((2 S , 6 R) - 2 , 6 - ジメチル - ピペリジン - 1 - イル) - 2 - ヒドロキシ - プロピル] - アミド
- 5 - アセチル - ナフタレン - 1 - スルホン酸 [(R) - 3 - ((2 S , 6 R) - 2 , 6 - ジメチル - ピペリジン - 1 - イル) - 2 - ヒドロキシ - プロピル] - アミド
- イソキノリン - 5 - スルホン酸 [(R) - 3 - ((S) - 2 - エチル - ピペリジン - 1 - イル) - 2 - ヒドロキシ - プロピル] - アミド
- キノリン - 8 - スルホン酸 [(R) - 3 - ((S) - 2 - エチル - ピペリジン - 1 - イル) - 2 - ヒドロキシ - プロピル] - アミド 20
- 5 - クロロ - 3 - メチル - ベンゾ [b] チオフェン - 2 - スルホン酸 [(R) - 3 - ((S) - 2 - エチル - ピペリジン - 1 - イル) - 2 - ヒドロキシ - プロピル] - アミド
- N - [(R) - 3 - ((S) - 2 - エチルピペリジン - 1 - イル) - 2 - ヒドロキシ - プロピル] - 1 - フェニル - メタンスルホンアミド
- 2 , 3 - ジクロロ - N - [(R) - 3 - ((S) - 2 - エチル - ピペリジン - 1 - イル) - 2 - ヒドロキシ - プロピル] - ベンゼンスルホンアミド
- チオフェン - 2 - スルホン酸 [(R) - 3 - ((S) - 2 - エチル - ピペリジン - 1 - イル) - 2 - ヒドロキシ - プロピル] - アミド
- 2 , 5 - ジクロロチオフェン - 3 - スルホン酸 [(R) - 3 - ((S) - 2 - エチル - ピペリジン - 1 - イル) - 2 - ヒドロキシ - プロピル] - アミド 30
- 5 - メトキシナフタレン - 1 - スルホン酸 [(R) - 3 - ((2 R , 6 S) - 2 , 6 - ジメチル - ピペリジン - 1 - イル) - 2 - ヒドロキシ - プロピル] - アミド
- 5 - シアノナフタレン - 1 - スルホン酸 [(R) - 3 - ((2 R , 6 S) - 2 , 6 - ジメチル - ピペリジン - 1 - イル) - 2 - ヒドロキシ - プロピル] - アミド
- 4 - シアノナフタレン - 1 - スルホン酸 [(R) - 3 - ((2 R , 6 S) - 2 , 6 - ジメチル - ピペリジン - 1 - イル) - 2 - ヒドロキシ - プロピル] - アミド
- 4 - プロモナフタレン - 1 - スルホン酸 [(R) - 3 - ((2 R , 6 S) - 2 , 6 - ジメチル - ピペリジン - 1 - イル) - 2 - ヒドロキシ - プロピル] - アミド
- 4 - フルオロナフタレン - 1 - スルホン酸 [(R) - 3 - ((2 R , 6 S) - 2 , 6 - ジメチル - ピペリジン - 1 - イル) - 2 - ヒドロキシ - プロピル] - アミド 40
- N - [(R) - 3 - ((2 R , 6 S) - 2 , 6 - ジメチル - ピペリジン - 1 - イル) - 2 - ヒドロキシ - プロピル] - 2 , 3 - ジメチル - ベンゼンスルホンアミド
- N - [(R) - 3 - ((2 R , 6 S) - 2 , 6 - ジメチル - ピペリジン - 1 - イル) - 2 - ヒドロキシ - プロピル] - 3 , 4 - ジメチル - ベンゼンスルホンアミド
- N - [(R) - 3 - ((2 R , 6 S) - 2 , 6 - ジメチル - ピペリジン - 1 - イル) - 2 - ヒドロキシ - プロピル] - 2 , 3 - ジメトキシ - ベンゼンスルホンアミド
- 7 - トリフルオロメチル - キノリン - 5 - スルホン酸 [(R) - 3 - ((2 R , 6 S) - 2 , 6 - ジメチル - ピペリジン - 1 - イル) - 2 - ヒドロキシ - プロピル] - アミド
- 7 - フルオロ - 2 - メチル - キノリン - 5 - スルホン酸 [(R) - 3 - ((2 R , 6 S) - 2 , 6 - ジメチル - ピペリジン - 1 - イル) - 2 - ヒドロキシ - プロピル] - アミド 50

- 2 , 6 - ジメチル - ピペリジン - 1 - イル) - 2 - ヒドロキシ - プロピル] - アミド
 およびその塩、溶媒和物および生理学上機能的な誘導体よりなる群から選択される請求項
 1 - 16 のいずれか 1 項記載の使用。

【請求項 18】

有効量の請求項 1 - 17 のいずれか 1 項記載の式 (I) または式 (I a) で示される化
 合物またはその塩、溶媒和物もしくは生理学上機能的な誘導体を投与することを特徴とす
 る、G l y T 1 によって媒介される障害に罹患した、または罹患し易いヒトを包含する哺
 乳動物を治療する方法。

【請求項 19】

障害が、統合失調症を包含する精神病、痴呆または注意欠陥障害特に、統合失調症であ
 る請求項 18 記載の方法。

10

【請求項 20】

治療において使用するための、N - [3 - (2 , 4 - ジメチル - 1 - ピロリジニル) -
 2 - ヒドロキシプロピル] - 1 - ナフタレンスルホンアミド、N - [2 - ヒドロキシ - 3
 - (2 - メチル - 1 - ピペリジニル) プロピル] - 1 - ナフタレンスルホンアミド、N -
 [2 - ヒドロキシ - 3 - (1 - ピペリジニル) プロピル] - 1 - ナフタレンスルホンアミ
 ドおよび N - [2 - ヒドロキシ - 3 - (1 - ピロリジニル) プロピル] - 1 - ナフタレン
 スルホンアミドおよびその塩を除く請求項 1 - 17 のいずれか 1 項記載の式 (I) または
 式 (I a) に示される化合物またはその塩、溶媒和物もしくは生理学上機能的な誘導体。

【請求項 21】

20

活性成分として、N - [3 - (2 , 4 - ジメチル - 1 - ピロリジニル) - 2 - ヒドロキ
 シプロピル] - 1 - ナフタレンスルホンアミド、N - [2 - ヒドロキシ - 3 - (2 - メチ
 ル - 1 - ピペリジニル) プロピル] - 1 - ナフタレンスルホンアミド、N - [2 - ヒドロ
 キシ - 3 - (1 - ピペリジニル) プロピル] - 1 - ナフタレンスルホンアミドおよび N -
 [2 - ヒドロキシ - 3 - (1 - ピロリジニル) プロピル] - 1 - ナフタレンスルホンアミ
 ドおよびその塩を除く請求項 1 - 17 のいずれか 1 項記載の式 (I) または式 (I a) に
 示される化合物またはその塩、溶媒和物もしくは生理学上機能的な誘導体、および少な
 くとも 1 つの医薬上許容される担体、希釈剤または賦形剤を含んでなる医薬組成物。

【請求項 22】

N - (3 - ジエチルアミノ - 2 - ヒドロキシプロピル) - N - エチル - 2 , 5 - ジメチ
 ルベンゼンスルホンアミド、
 N - (3 - ジプロピルアミノ - 2 - ヒドロキシプロピル) - N - エチル - 2 , 5 - ジメチ
 ルベンゼンスルホンアミド、
 N - (3 - ジブチルアミノ - 2 - ヒドロキシプロピル) - N - エチル - 2 , 5 - ジメチル
 ベンゼンスルホンアミド、
 N - (3 - ジエチルアミノ - 2 - ヒドロキシプロピル) - N - エチル - 2 , 5 - ジクロロ
 ベンゼンスルホンアミド、
 N - (3 - ジプロピルアミノ - 2 - ヒドロキシプロピル) - N - エチル - 2 , 5 - ジクロ
 ロベンゼンスルホンアミド、
 N - (3 - ジブチルアミノ - 2 - ヒドロキシプロピル) - N - エチル - 2 , 5 - ジクロロ
 ベンゼンスルホンアミド、
 N - (3 - ジエチルアミノ - 2 - ヒドロキシプロピル) - N - エチル - 2 , 5 - ジプロモ
 ベンゼンスルホンアミド、
 N - (3 - ジプロピルアミノ - 2 - ヒドロキシプロピル) - N - エチル - 2 , 5 - ジプロ
 モベンゼンスルホンアミド、
 N - (3 - ジブチルアミノ - 2 - ヒドロキシプロピル) - N - エチル - 2 , 5 - ジプロモ
 ベンゼンスルホンアミド、
 4 - アミノ - N - (2 - ヒドロキシ - 3 - ピペリジン - 1 - イル - プロピル) - ベンゼン
 スルホンアミド、
 N - (3 - ジエチルアミノ - 2 - ヒドロキシプロピル) - 4 - アミノ - ベンゼンスルホン

30

40

50

アミド、

4 - メトキシアミノ - N - (2 - ヒドロキシ - 3 - ピペリジン - 1 - イル - プロピル) -
ベンゼンスルホンアミド、

N - (3 - ジエチルアミノ - 2 - ヒドロキシプロピル) - 4 - メトキシアミノ - ベンゼン
スルホンアミド、

N - (3 - アミノ - 2 - ヒドロキシプロピル) - N - エチルベンゼンスルホンアミド、

N - [2 - ヒドロキシ - 3 - [4 - (フェニルメチル) - 1 - ピペリジニル] プロピル]
- 4 - メチル - N - (1 - メチルエチル) - ベンゼンスルホンアミド、

N - [2 - ヒドロキシ - 3 - (4 - メチル - 1 - ピペラジニル) プロピル] - 4 - メチル
- N - (1 - メチルエチル) - ベンゼンスルホンアミド、

N - [(1 R^{*} , 2 R^{*}) - 2 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 3 - (1 - ピロリジニル) プ
ロピル] - 4 - メチル - ベンゼンスルホンアミド、

N - [2 - ヒドロキシ - 3 - [(1 - メチルエチル) アミノ] プロピル] - 4 - メチル -
N - (1 - メチルエチル) ベンゼンスルホンアミド、

N - [3 - (2 , 4 - ジメチル - 1 - ピロリジニル) - 2 - ヒドロキシプロピル] - 1 -
ナフタレンスルホンアミド、

N - [2 - ヒドロキシ - 3 - (2 - メチル - 1 - ピペリジニル) プロピル] - 1 - ナフタ
レンスルホンアミド、

N - [2 - ヒドロキシ - 3 - (1 - ピペリジニル) プロピル] - 1 - ナフタレンスルホン
アミド、および

N - [2 - ヒドロキシ - 3 - (1 - ピロリジニル) プロピル] - 1 - ナフタレンスルホン
アミドおよびその塩

を除く請求項 1 - 9 のいずれか 1 項記載の式 (I) で示される化合物またはその塩、溶媒
和物もしくは生理学上機能的な誘導体。

【請求項 23】

4 - アミノ - N - (2 - ヒドロキシ - 3 - ピペリジン - 1 - イル - プロピル) - ベンゼ
ンスルホンアミド、

N - [3 - (2 , 4 - ジメチル - 1 - ピロリジニル) - 2 - ヒドロキシプロピル] - 1 -
ナフタレンスルホンアミド、

N - [2 - ヒドロキシ - 3 - (2 - メチル - 1 - ピペリジニル) プロピル] - 1 - ナフタ
レンスルホンアミド、

N - [2 - ヒドロキシ - 3 - (1 - ピペリジニル) プロピル] - 1 - ナフタレンスルホン
アミド、および

N - [2 - ヒドロキシ - 3 - (1 - ピロリジニル) プロピル] - 1 - ナフタレンスルホン
アミドおよびその塩

を除く請求項 10 - 17 のいずれか 1 項記載の式 (I a) で示される化合物またはその塩
、溶媒和物もしくは生理学上機能的な誘導体。

【発明の詳細な説明】

【発明の詳細な説明】

【0001】

本発明は、グリシントランスポーター阻害化合物、神経病学および神経精神病的障害
、特に、精神病、痴呆または注意欠陥障害の治療のための医薬の製造におけるその使用に
関する。本発明は、さらに、これらの化合物およびその医薬処方の製造法を含む。

【0002】

シナプス伝達は、シナプス前およびシナプス後終末および周りのグリア細胞における特
殊な構造の相当なアレイを含む細胞内伝達の複合的形態である (Kanner and Schuldiner,
CRC Critical Reviews in Biochemistry, 22, 1987 : 1032) 。トランスポーターは神経伝
達物質をシナプスから隔離し、それにより、シナプス中における神経伝達物質の濃度なら
びにその存続期間を調節し、それらが合わさって、シナプス伝達の規模に影響を及ぼす。
さらに、周りのシナプスへの伝達物質の拡散を防ぐことによって、トランスポーターはシ

10

20

30

40

50

ナプス伝達の忠実度を維持する。最後に、放出された伝達物質をシナプス前終末に隔離することによって、トランスポーターは伝達物質の再利用を可能にする。

【0003】

神経伝達物質輸送は、細胞外ナトリウムおよび膜電位差に依存し；例えば、発作の間のような強度のニューロン発火条件下で、トランスポーターは逆に機能して、カルシウム非依存性のエキソサイトシスではない方法で神経伝達物質を放出することができる（Atwellら、Neuron, 11,1993：401-407）。かくして、神経伝達物質トランスポーターの薬理的調節は、シナプス活性を修飾する手段を提供し、それにより、神経学的および精神医学障害の治療のための有用な療法を提供する。

【0004】

アミノ酸グリシンは、哺乳動物の中樞神経系における主要な神経伝達物質であり、抑制性シナプスおよび興奮性シナプスの両方で機能する。神経系により、神経系の中樞部および末梢部の両方が意図される。グリシンのこれらの別個の機能は、各々、異なるクラスのグリシントランスポーターと関連する2つの異なる型の受容体によって媒介される。グリシンの抑制作用は、痙攣性アルカロイドストリキニーネに感受性のグリシン受容体によって媒介され、かくして、「ストリキニーネ感受性」と呼ばれる。かかる受容体は、受容体へのグリシンの結合で開口する固有の塩化物チャンネルを含有し；塩化物コンダクタンスを増加することにより、活動電位の発火閾値が増加される。ストリキニーネ感受性グリシン受容体は、主として脊髄および脳幹において見出され、かくして、かかる受容体の活性化を増強する薬理的物質は、これらの領域において抑制性神経伝達を増加するであろう。

10

20

【0005】

グリシンは、また、中樞神経系における主要な興奮性神経伝達物質であるグルタミン酸塩の作用を調節することによって興奮性伝達においても機能する（Johnson および Ascher, Nature, 325,1987：529-531; Fletcher ら、Glycine Transmission, Otterson and Storm-Mathisen, eds., 1990: 193-219参照）。特に、グリシンは、N - メチル - D - アスパラギン酸（NMDA）受容体と呼ばれるグルタミン酸受容体のクラスにて必須の共アゴニストである。NMDA受容体の活性化は、ナトリウムおよびカルシウムコンダクタンスを増加し、それがニューロンを脱分極し、それにより、活動電位を発火する可能性を増加する。NMDA受容体は、脳中に幅広く分布しており、大脳皮質および海馬状隆起構造において特に高い密度で分布している。

30

【0006】

分子クローニングは、哺乳動物の脳において、GlyT1およびGlyT2と称する2つのクラスのグリシントランスポーターが存在することを明らかにした。GlyT1は主として前脳において見出され、その分布はグルタミン作動性経路およびNMDA受容体の分布に対応する（Smithら、Neuron, 8,1992：927-935）。分子クローニングは、さらに、各々、脳および末梢組織において独特の分布を示すGlyT1の3つの変種（GlyT-1a、GlyT-1bおよびGlyT-1cと称する）の存在を明らかにした（Kimら、Molecular Pharmacology, 45,1994：608-617）。該変種は、特異なスプライシングおよびエキソン使用によって生じ、N - 末端領域において異なる。対照的に、GlyT2は主として脳幹および脊髄において見出され、その分布は、ストリキニーネ感受性グリシン受容体の分布と密接に対応する（Liu ら、J. Biological Chemistry, 268,1993：22802-22808; Jursky および Nelson, J. Neurochemistry, 64,1995：1026-1033）。GlyT2によって媒介されるグリシン輸送の別の顕著な特徴は、それが、GlyT1によって媒介されるグリシン輸送の場合のように、サルコシンによって阻害されないことである。これらのデータは、グリシンのシナプスレベルを調節することによって、GlyT1およびGlyT2が各々、NMDA受容体およびストリキニーネ感受性グリシン受容体の活性に選択的に影響を及ぼすという見解に一致する。

40

【0007】

NMDA受容体は、記憶および学習に大きく関与し（Rison および Staunton, Neurosc

50

i. Biobehav.Rev., 19 533-552 (1995); Danysz ら, Behavioral Pharmacol., 6 455-474 (1995))、さらに、NMDA - 媒介性神経伝達の機能低下が、統合失調症の症状の根底にあるか、またはその一因となるようである (Olney および Farber, Archives General Psychiatry, 52,998-1007 (1996))。かくして、GlyT1 を阻害し、それにより NMDA 受容体のグリシン活性化を増加する薬剤は、新規な抗精神病薬および抗痴呆剤として使用でき、また、認識過程が損なわれる他の疾患、例えば、注意欠陥障害および器質脳症候群を治療するために使用できる。逆に言えば、NMDA 受容体の過剰な活性化は、多くの病態、特に、発作およびおそらく神経変性疾患、例えば、アルツハイマー病、多重梗塞性痴呆症、AIDS 痴呆、ハンチントン病、パーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症または神経細胞死が起こる他の疾患、例えば、発作または頭部外傷に関連する神経細胞死に關与する (Coyle & Puttfarcken, Science.262, 689-695 (1993); Lipton および Rosenberg, New Engl. J. of Medicine, 330, 613-622 (1993); Choi, Neuron, 1,623-634 (1988))。かくして、GlyT1 の活性を増加する薬理学的物質は、NMDA 受容体のグリシン - 活性化の減少をもたらし、該活性はこれらおよび関連する病態の治療に使用することができる。同様に、NMDA 受容体のグリシン部位を直接阻害する薬物は、これらおよび関連する病態の治療に使用することができる。

10

【0008】

グリシン輸送阻害剤は、すでに当該分野で既知である (例えば、国際出願公開 WO 97 / 45423 (Trophix Pharmaceuticals, Inc.) および WO 97 / 45115 (Trophix Pharmaceuticals Inc.) に開示される)。これらの出願において開示された化合物のクラスは、GlyT1 または GlyT2 トランスポーターを介するグリシン輸送を阻害する。

20

国際出願公開 WO 99 / 34790 (Allelix Neuroscience, Inc.) においても、GlyT1 または GlyT2 トランスポーターを介するグリシン輸送を阻害する化合物のクラスが開示され、好ましい化合物は、GlyT1 よりも GlyT2 を介するグリシン輸送の阻害に対する選択性を示す。

【0009】

グリシン輸送を開示するさらなる先行技術出版物には、国際出願公報 WO 99 / 45011 (Janssen Pharmaceutica N. V.)、WO 00 / 07978 (Akzo Nobel N. V.) および WO 01 / 87855 (Yamanouchi Pharmaceutical Co.Ltd.) がある。国際出願公開 WO 01 / 32602 および WO 01 / 81308 (どちらも、NPS Allelix Corp.) は、GlyT1 トランスポーターを介するグリシン輸送 (または再取込) を阻害する化合物のクラスを開示する。国際出願公開 WO 01 / 36423 (Akzo Nobel N. V.) は、ヒト GlyT2 トランスポーターと比べて、ヒト GlyT1 トランスポーターによるグリシン輸送を選択的に阻害する化合物のクラスを開示する。

30

【0010】

しかしながら、GlyT2 トランスポーターよりも GlyT1 トランスポーターを選択的に阻害するものを包含する GlyT1 トランスポーターを阻害することのできるさらなる化合物を同定することに対する要望がいまだ存在する。したがって、かかる化合物は、統合失調症などの精神病、痴呆および他の形態の認識障害、例えば、注意欠陥障害および器質脳症候群を包含するある特定の神経病学的および神経精神病的障害の治療に適當である。他の神経精神病的障害は、薬物誘導性 (フェンシクリジン、ケタミンおよび他の解離性麻酔薬、アンフェタミンおよび他の精神興奮薬およびコカイン) 精神病、情動障害に関連する精神病、短期反応精神病、分裂情動性精神病、および精神病 NOS、「統合失調症 - 範囲 (schizophrenia-spectrum)」障害、例えば、統合失調症的または統合失調症型人格障害、または精神病に関連する病気 (例えば、重い鬱病、躁鬱 (双極性) 障害、アルツハイマー病および外傷後ストレス症候群)、および NMDA 受容体 - 関連障害、例えば、自閉症、鬱病、良性の健忘症、幼児期学習障害および閉鎖性頭部損傷を包含する。

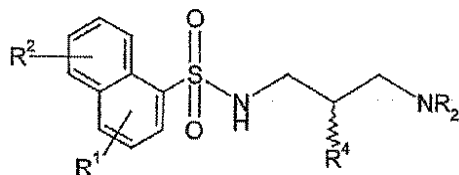
40

【0011】

欧州特許出願公開 EP - A - 0076072 (Beecham-Wuelfing GmbH) (出典明示により本明細書の一部とする) は、特に、下記の構造式：

50

【化 1】



[式中、

R^1 および R^2 のうち 1 つは水素であり、他方は、 C_{1-4} アルキル、ヒドロキシル、 C_{1-4} アルコキシ、 C_{1-4} アルカノイルオキシ、水素、ハロゲン、ニトロ、シアノおよび 1 または 2 個の C_{1-4} アルキル基または C_{1-4} アルカノイルによって置換されていてもよいアミノから選択され；

R^4 はヒドロキシルまたは C_{1-4} アルコキシであり；および

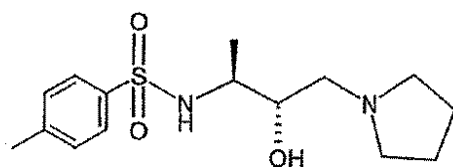
NR_2 は、1 または 2 個のメチル基で置換されていてもよい 1 - ピロリジル、1 - ピペリジル、モルホリノまたは 4 - メチル - 1 - ピペラジルである]

で示される化合物およびその塩、抗不整脈剤としてのその使用、その製法およびそれを含有してなる医薬組成物を開示する。

【0012】

国際出願公開 WO 01 / 14315 (The Scripps Research Institute) (出典明示により本明細書の一部とする) は、下記の構造式：

【化 2】

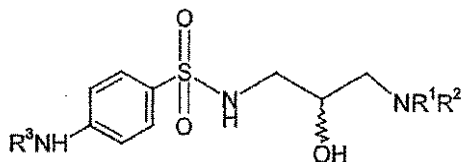


で示される化合物およびその製法を開示する。

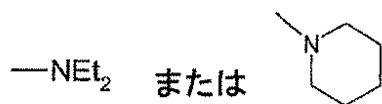
【0013】

Drosdow および Stawrowskaja (Zh. Obshch. Khim.; 9; 1939; 1642 -1644) (出典明示により本明細書の一部とする) は、下記の構造式：

【化 3】

[式中、 NR_1R_2 は

【化 4】



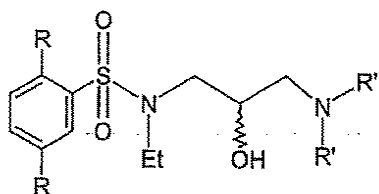
であり、 R^3 は水素または $MeC(O)-$ である]

で示される化合物に関する。

【0014】

ソビエト連邦特許第 466218 号 (Kuliewら) (出典明示により本明細書の一部とする) は、下記の構造式：

【化5】



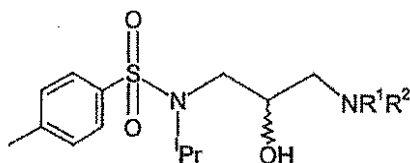
[式中、 R' は $C_2 - C_4$ アルキルであり、 R はメチル、 Cl または Br である]
 で示される化合物に関する。

【0015】

10

Horii および Janda (J. Organic Chem. 1998, 63 (3), 889-894) (出典明示により本明細書の一部とする) は、下記の構造式：

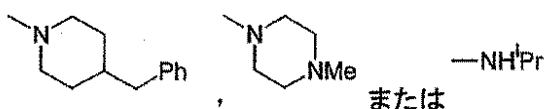
【化6】



[式中、 NR^1R^2 は

【化7】

20



である]

で示される化合物を開示する。

【0016】

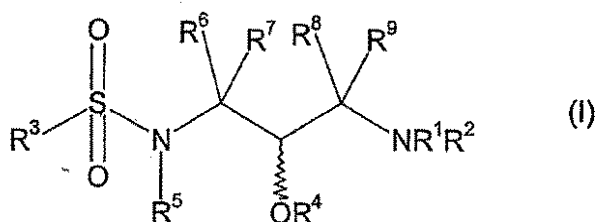
今回、驚くべきことに、ある特定の上記の既知の化合物を包含するスルホンアミド化合物のクラスが Gly T1 トランスポーターを阻害し、したがって、統合失調症を包含するある特定の神経病学的および神経精神病学的障害の治療に有用であることが見出された。

30

【0017】

かくして、一の態様において、Gly T1 によって媒介される障害の治療のための医薬の製造のための式 (I)：

【化8】



40

[式中：

R^1 および R^2 は独立して、水素、 $C_1 - C_6$ アルキルおよび $C_3 - C_6$ シクロアルキル、から選択され、但し、 R^1 および R^2 が同時に水素を示すことはなく、または R^1 および R^2 はそれらが結合している窒素原子と一緒にあって、4 -、5 -、6 - または 7 - 員の飽和環を形成し、ここに、1 以上の炭素原子は N 、 O および S から独立して選択されるヘテロ原子で置き換わっていてもよく、該飽和環は、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_3 - C_6$ シクロアルキル、 $C_3 - C_6$ シクロアルキル $C_1 - C_4$ アルキル、アリールおよびアリール $C_1 - C_4$ アルキルから独立して選択される 1 以上の基によって置換されていてもよく、また、該飽和環はさらに、 $C_1 - C_3$ アルキレン基によって架橋されていてもよく、ま

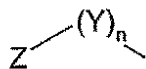
50

た、該飽和環はさらに、 $C_1 - C_6$ アルキルおよび $C_3 - C_6$ シクロアルキルから独立して選択される 1 以上の基によって置換されていてもよい $C_5 - C_7$ 脂環式または 5 - もしくは 6 - 員の芳香族もしくは複素環式芳香族環に縮合していてもよく；

【0018】

R^3 は

【化9】



(式中、

Y は $C_1 - C_2$ アルキレン、 C_2 アルケニレンまたは C_2 アルキニレンであり、

n は 0 または 1 であり、

Z は、5 - ないし 8 - 員の単環式または 6 - ないし 10 - 員の二環式芳香族環系であり、ここに、1 以上の炭素原子は N、O および S から独立して選択されるヘテロ原子で置き換わっていてもよく、該環系は、- hal、- R^{10} 、- CF_3 、- C_{1-6} アルキルスルホニル、- OR^{11} 、- $COOR^{12}$ 、- CN、- NO_2 、- $NR^{13}R^{14}$ 、- $C(O)NR^{15}R^{16}$ 、- $NR^{17}C(O)R^{18}$ 、- $C(O)R^{19}$ 、- $C(NR^{20})NR^{21}R^{22}$ 、- $C(NOR^{23})R^{28}$ から独立して選択される 1 以上の基によって置換されていてもよく、

ここに、hal は F、Cl、Br または I であり、

R^{10} は、hal、 $C_1 - C_6$ アルキル、- OR^{11} 、- $COOR^{12}$ 、- CN、- NO_2 および - $NR^{13}R^{14}$ から独立して選択される 1 以上の基によって置換されていてもよい $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_3 - C_6$ シクロアルキル、 $C_3 - C_6$ シクロアルキル $C_1 - C_4$ アルキル、アリール、アリールオキシまたはアリール $C_1 - C_4$ アルキルであり、

【0019】

R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 、 R^{15} 、 R^{16} 、 R^{17} 、 R^{18} 、 R^{20} 、 R^{21} 、 R^{22} 、 R^{23} および R^{28} は、水素および $C_1 - C_6$ アルキルから独立して選択される)

であり；

R^4 および R^{19} は、水素、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_3 - C_6$ シクロアルキル、アリールまたはアリール $C_1 - C_4$ アルキルから独立して選択され、これらは hal、 $C_1 - C_6$ アルキル、- OR^{24} 、- $COOR^{25}$ 、- CN、- NO_2 および - $NR^{26}R^{27}$ から独立して選択される 1 以上の基によって置換されていてもよく；

R^6 、 R^7 、 R^8 および R^9 は、水素、 $C_1 - C_6$ アルキルまたはアリール $C_1 - C_4$ アルキルから独立して選択されるか、または R^6 および R^7 は一緒になって $C_3 - C_6$ シクロアルキル基を形成するか、または R^8 および R^9 は一緒になって $C_3 - C_6$ シクロアルキル基を形成し；ここに、 $C_1 - C_6$ アルキル、アリール $C_1 - C_4$ アルキル基、 R^6 および R^7 によって形成される $C_3 - C_6$ シクロアルキル基ならびに R^8 および R^9 によって形成される $C_3 - C_6$ シクロアルキル基は、hal、 $C_1 - C_6$ アルキル、- OR^{24} 、- $COOR^{25}$ 、- CN、- NO_2 および - $NR^{26}R^{27}$ から独立して選択される 1 以上の基によって置換されていてもよく、

ここに、 R^{24} 、 R^{25} 、 R^{26} および R^{27} は、水素および $C_1 - C_6$ アルキルから独立して選択され；および

R^5 は、水素、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_3 - C_6$ シクロアルキル、アリールおよびアリール $C_1 - C_4$ アルキルから独立して選択され、これらは hal、 $C_1 - C_6$ アルキル、- OR^{24} 、- $COOR^{25}$ 、- CN、- NO_2 および - $NR^{26}R^{27}$ から独立して選択される 1 以上の基によって置換されていてもよく、

ここに、 R^{24} 、 R^{25} 、 R^{26} および R^{27} は上記の通りである]

で示される化合物、またはその塩もしくは溶媒和物もしくは生理学的上機能的な誘導体の使用が提供される。

10

20

30

40

50

【 0 0 2 0 】

適当には、 R^1 および R^2 がそれらが結合している窒素原子と一緒に形成する 4 - 、 5 - 、 6 - または 7 - 員飽和環は、アゼチジン、アゼピン、ピロリジン、イミダゾリジン、ピペリジン、モルホリン、チオモルホリン、ピペラジンからなる群から選択される。

適当には、Z の 5 - ないし 8 - 員芳香族単環式基は、フラン、チオフエン、ピロール、オキサゾール、チアゾール、イミダゾール、ピラゾール、イソキサゾール、イソチアゾール、オキサジアゾール、トリアゾール、チアジアゾール、ベンゼン、ピラン、ピリジン、ピリダジン、ピリミジン、ピラジン、ピペラジン、トリアジンからなる群から選択される。

10

【 0 0 2 1 】

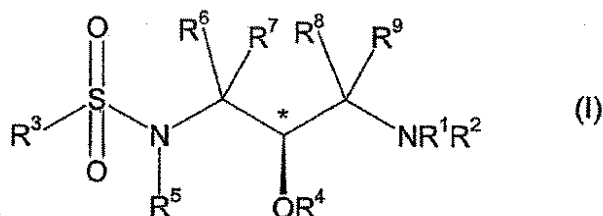
適当には、Z の 6 - ないし 10 - 員芳香族二環式基は、チエノフラン、インドリジン、インドール、イソインドール、インドリン、ベンゾフラン、ベンゾチオフエン、インダゾール、ベンゾイミダゾール、ベンゾチアゾール、プリン、キノリジン、キノリン、イソキノリン、シンノリン、フタラジン、キナゾリン、キノキサリン、ナフチリジン、プテリジン、クロマン、クロメン、イソクロマン、インデン、イミダゾールイソチアゾール、ベンゾチアジアゾール、ベンゾフラン、ナフタレン、アズレンからなる群から選択される。

【 0 0 2 2 】

好ましくは、上記のような式 (I) の化合物は、下記の立体化学配置：

【 化 1 0 】

20



を有する。

【 0 0 2 3 】

* の印を付けられたキラル中心での立体化学配置がカーン - インゴールド - プレローグの表示法で (R) を与えられることは、当業者に理解されよう。 30

一の態様において、 R^1 および R^2 は、それらが結合している窒素原子と一緒に形成する 4 - 、 5 - 、 6 - または 7 - 員複素環を形成し、ここに、唯一のヘテロ原子は R^1 および R^2 が結合している窒素原子であり、該環は上記のように置換されていてもよく、および該環は、上記のように、さらに C_5 - C_7 脂環式または 5 - もしくは 6 - 員の芳香族または複素環式芳香族環に縮合していてもよい。

【 0 0 2 4 】

別の具体例において、 R^1 および R^2 は、それらが結合している窒素原子と一緒に形成する 5 - または 6 - 員環を形成し、ここに、1 以上の炭素原子は N、O および S から独立して選択されるヘテロ原子に置き換わっていてもよく、該環は上記のように置換されていてもよく、および該環は、上記のように、さらに C_5 - C_7 脂環式または 5 - もしくは 6 - 員の芳香族または複素環式芳香族環に縮合していてもよい。 40

別の具体例において、 R^1 および R^2 は、それらが結合している窒素原子と一緒に形成する 5 - または 6 - 員複素環を形成し、ここに、唯一のヘテロ原子は R^1 および R^2 が結合している窒素原子であり、該環は上記のように、好ましくは C_1 - C_6 アルキルおよび C_3 - C_6 シクロアルキルから独立して選択される 1 以上の基、より好ましくは C_1 - C_4 アルキルから独立して選択される 1 以上の基、もっとも好ましくはメチル、エチルまたはイソプロピルによって置換されていてもよい。

【 0 0 2 5 】

別の具体例において、 R^1 および R^2 は、 C_1 - C_6 アルキル、好ましくは C_3 - C_6

50

アルキルから独立して選択される。

別の具体例において、 n は 0 である。

【0026】

別の具体例において、 Z は上記のような 5 - ないし 8 - 員の単環式環系である。好ましくは、 Z は上記のような 5 - または 6 - 員単環式環系である。より好ましくは、 Z は、上記のように、好ましくは上記の通りの - h a l、 $-R^{10}$ 、 $-CF_3$ 、 $-C_1-C_6$ アルキルスルホニル、 $-OR^{11}$ 、 $-COOR^{12}$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR^{13}R^{14}$ から独立して選択される 1 以上の基によって、より好ましくは、 $-h a l$ 、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 アルコキシ、 CF_3 、 $-CN$ および C_3-C_6 シクロアルキルから独立して選択される 1 以上の基によって置換されていてもよいフェニルまたはチエニルである

10

別の具体例において、 Z は上記のような 6 - ないし 10 - 員二環式環系である。好ましくは、 Z は、上記のように置換されていてもよいナフチル、ナフチリジン、キノリル、イソキノリル、ベンゾチエニル、クロマニル、クロメニル、イミダゾールイソチアゾリル、ベンゾチアジアゾリル、ベンゾフリルである。より好ましくは、 Z は、上記のように、好ましくは、 $h a l$ 、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 アルコキシ、 CF_3 、 $-CN$ および C_3-C_6 シクロアルキルから独立されて選択される 1 以上の基によって置換されていてもよいナフチルまたはキノリル（好ましくは、5 - キノリル）である。もっとも好ましくは、 Z は、 $-h a l$ 、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 アルコキシ、 CF_3 、 $-CN$ および C_3-C_6 シクロアルキルから独立して選択される 1 以上の基によって置換されていてもよい 1 - ナフチルである。

20

【0027】

別の具体例において、 R^4 は水素または C_1-C_6 アルキル、好ましくは水素である。

別の具体例において、 R^5 は、水素、 C_1-C_6 アルキル、アリアルおよびベンジルから選択され、これらの基は $h a l$ 、 C_1-C_6 アルキルおよび OR^{24} から独立して選択される 1 以上の基によって置換されていてもよい。好ましくは、 R^5 は水素である。

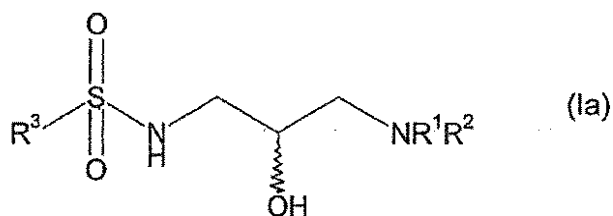
別の具体例において、 R^6 、 R^7 、 R^8 および R^9 は、水素および C_1-C_6 アルキルから独立して選択され、好ましくは水素である。

【0028】

本発明の別の態様において、G l y T 1 によって媒介される障害を治療するための医薬の製造のための式 (I a) の化合物の使用が提供され、該化合物は式 (I a) :

30

【化 1 1】



[式中、

R^1 および R^2 は、 C_3-C_6 アルキルから独立して選択されるか、または

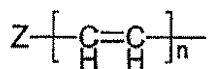
40

R^1 および R^2 はそれらが結合している窒素原子と一緒にあって、5 - 、6 - または 7 - 員複素環式環を形成し、ここに、唯一のヘテロ原子は R^1 および R^2 が結合している窒素原子であり、該環は、 C_1-C_4 アルキルおよび C_3-C_6 シクロアルキルから独立して選択される 1 以上の基によって置換されていてもよく、また、該環はさらに C_6 脂環式または芳香族環に縮合していてもよく、また、該環はさらにメチレン基によって架橋されていてもよく；

【0029】

R^3 は

【化 1 2】



(式中、

n は 0 または 1 であり、

Z は、5 - または 6 - 員の単環式あるいは 8 - ないし 10 - 員の二環式芳香環系であり、

ここに、1 以上の炭素原子は、N、O および S から独立して選択されるヘテロ原子で置き換わっていてもよく、また、該環系は、- hal、- R^{1 0}、- OR^{1 1}、- COOR^{1 2}、- CN、- NO₂、- NR^{1 3}R^{1 4}、- CF₃ および - C₁ - C₆ アルキルスルホニルから独立して選択される 1 以上の基によって置換されていてもよく、

ここに、hal は F、Cl、Br または I であり、

R^{1 0} は 1 以上の hal 基によって置換されていてもよい C₁ - C₄ アルキルまたはフェニルであり、

R^{1 1}、R^{1 2}、R^{1 3} および R^{1 4} は水素およびメチルから独立して選択される

)

である]

で示される化合物、またはその塩もしくは溶媒和物もしくは生理学上機能的な誘導体である。

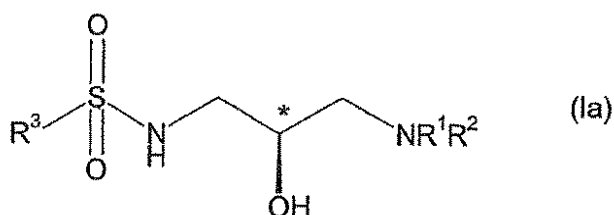
【0030】

適当には、n が 1 の場合、C₂ アルケニレン基はシスまたはトランス配置、好ましくはトランス配置であってもよい。

【0031】

別の具体例において、上記のような式 (I a) の化合物は下記の立体化学配置：

【化 1 3】



を有する。

【0032】

* の印を付けられたキラル中心での立体化学配置がカーン - インゴールド - プレローグの表示法で (R) を与えられることは、当業者に理解されよう。

【0033】

別の具体例において、R¹ および R² はそれらが結合している窒素原子と一緒になってピロリジニル環を形成し、該環は、C₁ - C₄ アルキル、好ましくは、メチル、エチルまたはイソプロピルから独立して選択される 1 以上の基によって置換されていてもよい。好ましくは、R¹ および R² がそれらが結合している窒素原子と一緒になって形成する該ピロリジニル環は、1 以上の C₁ - C₄ アルキル基、好ましくは、メチル、エチルまたはイソプロピル基によって、好ましくは 2 - および / または 5 - 位、より好ましくは 2 - 位が置換されている。より好ましくは、R¹ および R² がそれらが結合している窒素原子と一緒になって形成する該ピロリジニル環は、1 つのイソプロピル基によって、好ましくは 2 - 位が置換されている。

別の具体例において、R¹ および R² はそれらが結合している窒素原子と一緒になってペリジニル環を形成し、該環は、C₁ - C₄ アルキル、好ましくは、メチルまたはエチルから独立して選択される 1 以上の基によって置換されていてもよい。好ましくは、R¹

10

20

30

40

50

および R^2 がそれらが結合している窒素原子と一緒に形成する該ピペリジニル環は、1以上のメチルまたはエチル基によって、好ましくは2-および6-位が置換されている。より好ましくは、 R^1 および R^2 がそれらが結合している窒素原子と一緒に形成する該ピペリジニル環は、1つのメチル基によって、好ましくは2-位が、または2個のメチル基によって、好ましくは2-および6位が置換されている。

【0034】

別の具体例において、 n は0である。

別の具体例において、 Z は、 $-hal$ 、 $-R^{10}$ 、 $-OR^{11}$ 、 $-COOR^{12}$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR^{13}R^{14}$ （ここに、 hal 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} および R^{14} は上記の通りである）から独立して選択される1以上の基によって置換されていてもよい2-または3-チオフエン、フェニル、1-または2-ナフチルから選択される。

好ましくは、 Z は、 $-hal$ 、 $-R^{10}$ 、 $-OR^{11}$ 、 $-COOR^{12}$ 、 $-CF_3$ 、 $-C_1-C_6$ アルキルスルホニル、 $-CN$ 、 $-NO_2$ および $-NR^{13}R^{14}$ （ここに、 hal 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} および R^{14} は上記の通りである）から独立して選択される1以上の基によって置換されていてもよい1-ナフチルまたは5-キノリニルである。

好ましくは、 R^3 は1-ナフチルまたは5-キノリニルである。

【0035】

本発明の好ましい化合物の例は、下記のものを含む。

ナフタレン-1-スルホン酸[(R)-2-ヒドロキシ-3-ピペリジン-1-イルプロピル]-アミド

ナフタレン-1-スルホン酸{(2 R)-ヒドロキシ-3-[(2 R , S)-メチルピペリジン-1-イル]-プロピル}-アミド

ナフタレン-1-スルホン酸{3-[(2 R , 6 S)-ジメチルピペリジン-1-イル]-2-ヒドロキシプロピル}-アミド

ナフタレン-1-スルホン酸{3-[(2 S)-エチルピペリジン-1-イル]-2-ヒドロキシプロピル}-アミド

ナフタレン-1-スルホン酸{3-[(2 R)-エチルピペリジン-1-イル]-2-ヒドロキシプロピル}-アミド

ナフタレン-1-スルホン酸[(R)-2-ヒドロキシ-3-ピロリジン-1-イルプロピル]アミド・トリフルオロ酢酸塩

ナフタレン-1-スルホン酸[(R)-2-ヒドロキシ-3-(2-メチルピロリジン-1-イル)プロピル]アミド・トリフルオロ酢酸塩

ナフタレン-1-スルホン酸[(R)-3-(2, 4-ジメチルピロリジン-1-イル)-2-ヒドロキシプロピル]アミド・トリフルオロ酢酸塩

ナフタレン-1-スルホン酸[(R)-2-ヒドロキシ-3-(2-イソプロピルピロリジン-1-イル)プロピル]アミド・トリフルオロ酢酸塩

ナフタレン-1-スルホン酸[(R)-3-(2, 5-ジメチルピロリジン-1-イル)-2-ヒドロキシプロピル]アミド・トリフルオロ酢酸塩

ナフタレン-1-スルホン酸[(R)-3-(2-シクロヘキシルピロリジン-1-イル)-2-ヒドロキシプロピル]アミド

ナフタレン-1-スルホン酸[(R)-2-ヒドロキシ-3-(2-イソブチルピロリジン-1-イル)プロピル]アミド

【0036】

ナフタレン-1-スルホン酸[(R)-3-(2-エチルピロリジン-1-イル)-2-ヒドロキシプロピル]アミド・トリフルオロ酢酸塩

ナフタレン-1-スルホン酸[(R)-3-(2-tert-ブチルピロリジン-1-イル)-2-ヒドロキシプロピル]アミド・トリフルオロ酢酸塩

ナフタレン-1-スルホン酸[(R)-3-(2-シクロプロピルピロリジン-1-イル)プロピル]アミド

-) - 2 - ヒドロキシプロピル] アミド・トリフルオロ酢酸塩
 ナフタレン - 1 - スルホン酸 [(R) - 2 - ヒドロキシ - 3 - (3 - メチルピペリジン - 1 - イル) プロピル] アミド・トリフルオロ酢酸塩
 ナフタレン - 1 - スルホン酸 [(R) - 2 - ヒドロキシ - 3 - (5 - エチル - 2 - メチルピペリジン - 1 - イル) プロピル] アミド
 ナフタレン - 1 - スルホン酸 [(R) - 2 - ヒドロキシ - 3 - (2 - エチルピペリジン - 1 - イル) プロピル] アミド・トリフルオロ酢酸塩
 ナフタレン - 1 - スルホン酸 [(R) - 2 - ヒドロキシ - 3 - (2 - イソプロピルピペリジン - 1 - イル) プロピル] アミド・トリフルオロ酢酸塩
 ナフタレン - 1 - スルホン酸 [(R) - (s e c - ブチルプロピルアミノ) ヒドロキシプロピル] アミド・トリフルオロ酢酸塩 10
 ナフタレン - 1 - スルホン酸 [(R) - (t e r t - ブチルプロピルアミノ) ヒドロキシプロピル] アミド・トリフルオロ酢酸塩
 【 0 0 3 7 】
 ナフタレン - 1 - スルホン酸 [(R) - 3 - (1 , 3 - ジヒドロイソインドール - 2 - イル) - 2 - ヒドロキシプロピル] アミド・トリフルオロ酢酸塩
 ナフタレン - 1 - スルホン酸 [(R) - 2 - ヒドロキシ - 3 - (オクタヒドロイソキノリン - 2 - イル) プロピル] アミド・トリフルオロ酢酸塩
 ナフタレン - 1 - スルホン酸 [(R) - 2 - ヒドロキシ 3 - (オクタヒドロキノリン - 2 - イル) プロピル] アミド 20
 ナフタレン - 1 - スルホン酸 [(R) - 2 - ヒドロキシ - 3 - ((1 S , 5 R) - 1 , 3 , 3 - トリメチル - 6 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタ - 6 - イル) - プロピル] アミド・トリフルオロ酢酸塩
 ナフタレン - 1 - スルホン酸 [(S) - 3 - (2 , 4 - ジメチルピロリジン - 1 - イル) - 2 - ヒドロキシプロピル] アミド・トリフルオロ酢酸塩
 ナフタレン - 1 - スルホン酸 [(S) - 2 - ヒドロキシ - 3 - (2 - メチルピロリジン - 1 - イル) プロピル] アミド・トリフルオロ酢酸塩
 ナフタレン - 1 - スルホン酸 [(S) - 2 - ヒドロキシ - 3 - (3 - メチルピペリジン - 1 - イル) プロピル] アミド・トリフルオロ酢酸塩
 ナフタレン - 1 - スルホン酸 [3 - (2 , 4 - ジメチルピロリジン - 1 - イル) - 2 - ヒドロキシプロピル] アミド 30
 5 - ジメチルアミノ - ナフタレン - 1 - スルホン酸 [(R) - 3 - (2 , 4 - ジメチル - ピロリジン - 1 - イル) - 2 - ヒドロキシ - プロピル] - アミド
 【 0 0 3 8 】
 ナフタレン - 2 - スルホン酸 [(R) - 3 - (2 , 4 - ジメチル - ピロリジン - 1 - イル) - 2 - ヒドロキシ - プロピル] - アミド
 2 , 5 - ジクロロ - N - [(R) - 3 - (2 , 4 - ジメチル - ピロリジン - 1 - イル) - 2 - ヒドロキシ - プロピル] - ベンゼンスルホンアミド
 N - [(R) - 3 - (2 , 4 - ジメチル - ピロリジン - 1 - イル) - 2 - ヒドロキシ - プロピル] - 2 - ニトロ - ベンゼンスルホンアミド 40
 3 , 5 - ジクロロ - N - [(R) - 3 - (2 , 4 - ジメチル - ピロリジン - 1 - イル) - 2 - ヒドロキシ - プロピル] - 2 - ヒドロキシ - ベンゼンスルホンアミド
 N - [(R) - 3 - (2 , 4 - ジメチル - ピロリジン - 1 - イル) - 2 - ヒドロキシ - プロピル] - 2 , 4 , 6 - トリイソプロピル - ベンゼンスルホンアミド
 N - [(R) - 3 - (2 , 4 - ジメチル - ピロリジン - 1 - イル) - 2 - ヒドロキシ - プロピル] - 4 - ニトロ - ベンゼンスルホンアミド
 N - [(R) - 3 - (2 , 4 - ジメチル - ピロリジン - 1 - イル) - 2 - ヒドロキシ - プロピル] - 4 - メトキシ - ベンゼンスルホンアミド
 (E) - 2 - フェニル - エテンスルホン酸 [(R) - 3 - (2 , 4 - ジメチル - ピロリジン - 1 - イル) - 2 - ヒドロキシ - プロピル] - アミド 50

2 - [(R) - 3 - (2 , 4 - ジメチル - ピロリジン - 1 - イル) - 2 - ヒドロキシ - プロピル - スルファモイル] - 安息香酸メチルエステル

【 0 0 3 9 】

N - [(R) - 3 - (2 , 4 - ジメチル - ピロリジン - 1 - イル) - 2 - ヒドロキシ - プロピル] - ビス - トリフルオロメチル - ベンゼンスルホンアミド

3 , 4 - ジクロロ - N - [(R) - 3 - (2 , 4 - ジメチル - ピロリジン - 1 - イル) - 2 - ヒドロキシ - プロピル] - ベンゼンスルホンアミド

N - [(R) - 3 - (2 , 4 - ジメチル - ピロリジン - 1 - イル) - 2 - ヒドロキシ - プロピル] - 4 - プロピル - ベンゼンスルホンアミド

4 - プロモ - N - [(R) - 3 - (2 , 4 - ジメチル - ピロリジン - 1 - イル) - 2 - ヒドロキシ - プロピル] - 2 , 5 - ジフルオロ - ベンゼンスルホンアミド 10

N - [(R) - 3 - (2 , 4 - ジメチル - ピロリジン - 1 - イル) - 2 - ヒドロキシ - プロピル] - 3 - フルオロ - ベンゼンスルホンアミド

4 - クロロ - N - [(R) - 3 - (2 , 4 - ジメチル - ピロリジン - 1 - イル) - 2 - ヒドロキシ - プロピル] - 3 - フルオロ - ベンゼンスルホンアミド

2 - クロロ - N - [(R) - 3 - (2 , 4 - ジメチル - ピロリジン - 1 - イル) - 2 - ヒドロキシ - プロピル] - ベンゼンスルホンアミド

2 , 5 - ジクロロ - チオフエン - 3 - スルホン酸 [(R) - 3 - (2 , 4 - ジメチルピロリジン - 1 - イル) - 2 - ヒドロキシ - プロピル] - アミド

【 0 0 4 0 】

N - [(R) - 3 - (2 , 4 - ジメチル - ピロリジン - 1 - イル) - 2 - ヒドロキシ - プロピル] - C - トリフルオロメチル - ベンゼンスルホンアミド

N - [(R) - 3 - (2 , 4 - ジメチル - ピロリジン - 1 - イル) - 2 - ヒドロキシ - プロピル] - 3 - メチル - ベンゼンスルホンアミド

2 , 3 - ジクロロ - N - [(R) - 3 - (2 , 4 - ジメチル - ピロリジン - 1 - イル) - 2 - ヒドロキシ - プロピル] - ベンゼンスルホンアミド

3 - プロモ - 5 - クロロ - チオフエン - 2 - スルホン酸 [(R) - 3 - (2 , 4 - ジメチル - ピロリジン - 1 - イル) - 2 - ヒドロキシ - プロピル] - アミド

2 - シアノ - N - [(R) - 3 - (2 , 4 - ジメチル - ピロリジン - 1 - イル) - 2 - ヒドロキシ - プロピル] - ベンゼンスルホンアミド 30

N - [(R) - 3 - (2 , 4 - ジメチル - ピロリジン - 1 - イル) - 2 - ヒドロキシ - プロピル] - 2 , 5 - ジフルオロ - ベンゼンスルホンアミド

5 - プロモ - 2 - クロロ - N - [(R) - 3 - (2 , 4 - ジメチル - ピロリジン - 1 - イル) - 2 - ヒドロキシ - プロピル] - ベンゼンスルホンアミド

2 , 2 , 5 , 7 , 8 - ペンタメチル - クロマン - 6 - スルホン酸 [(R) - 3 - (2 , 4 - ジメチル - ピロリジン - 1 - イル) - 2 - ヒドロキシ - プロピル] - アミド

【 0 0 4 1 】

ベンゾ [1 , 2 , 5] チアジアゾール - 4 - スルホン酸 [(R) - 3 - (2 , 4 - ジメチル - ピロリジン - 1 - イル) - 2 - ヒドロキシ - プロピル] - アミド

ベンゾ [1 , 2 , 5] オキサジアゾール - 4 - スルホン酸 [(R) - 3 - (2 , 4 - ジメチル - ピロリジン - 1 - イル) - 2 - ヒドロキシ - プロピル] - アミド 40

ピフェニル - 4 - スルホン酸 [(R) - 3 - (2 , 4 - ジメチル - ピロリジン - 1 - イル) - 2 - ヒドロキシ - プロピル] - アミド

N - [(R) - 3 - (2 , 4 - ジメチル - ピロリジン - 1 - イル) - 2 - ヒドロキシ - プロピル] - 4 - メチル - 3 - ニトロ - ベンゼンスルホンアミド

5 - クロロ - 3 - メチル - ベンゾ [b] チオフエン - 2 - スルホン酸 [(R) - 3 - (2 , 4 - ジメチル - ピロリジン - 1 - イル) - 2 - ヒドロキシ - プロピル] - アミド

4 - ブチル - N - [(R) - 3 - (2 , 4 - ジメチル - ピロリジン - 1 - イル) - 2 - ヒドロキシ - プロピル] - ベンゼンスルホンアミド

5 - クロロ - ベンゾ [1 , 2 , 5] オキサジアゾール - 4 - スルホン酸 [(R) - 3 - (50

2, 4 - ジメチル - ピロリジン - 1 - イル) - 2 - ヒドロキシ - プロピル] - アミド
 4 - ブチル - N - [(R) - 3 - (2, 4 - ジメチル - ピロリジン - 1 - イル) - 2 - ヒ
 ドロキシ - プロピル] - ベンゼンスルホンアミド
 6 - クロロ - イミダゾ [2, 1 - b] チアゾール - 5 - スルホン酸 [(R) - 3 - (2,
 4 - ジメチル - ピロリジン - 1 - イル) - 2 - ヒドロキシ - プロピル] - アミド
 N - [(R) - 3 - (2, 4 - ジメチル - ピロリジン - 1 - イル) - 2 - ヒドロキシ - プ
 ロピル] - 3 - メトキシ - ベンゼンスルホンアミド

【0042】

5 - ヨード - ナフタレン - 1 - スルホン酸 [(R) - 3 - (2, 4 - ジメチル - ピロリジ
 ン - 1 - イル) - 2 - ヒドロキシ - プロピル] - アミド 10
 2 - ブロモ - N - [(R) - 3 - (2, 4 - ジメチル - ピロリジン - 1 - イル) - 2 - ヒ
 ドロキシ - プロピル] - ベンゼンスルホンアミド
 N - [(R) - 3 - (2, 4 - ジメチル - ピロリジン - 1 - イル) - 2 - ヒドロキシ - プ
 ロピル] - 5 - フルオロ - 2 - メチル - ベンゼンスルホンアミド
 ナフタレン - 1 - スルホン酸 [(R) - 3 - (2, 4 - ジメチル - ピロリジン - 1 - イル)
) - 2 - ヒドロキシ - プロピル] - アミド
 N - [(R) - 3 - (2, 4 - ジメチル - ピロリジン - 1 - イル) - 2 - ヒドロキシ - プ
 ロピル] - 2, 4, 6 - トリメチル - ベンゼンスルホンアミド
 N - [(R) - 3 - (2, 4 - ジメチル - ピロリジン - 1 - イル) - 2 - ヒドロキシ - プ
 ロピル] - トリフルオロメチル - ベンゼンスルホンアミド 20
 ナフタレン - 1 - スルホン酸 [(R) - 3 - (2, 6 - ジエチルピペリジン - 1 - イル)
 - 2 - ヒドロキシ - プロピル] - アミド
 2, 3 - ジクロロ - N - [(R) - 3 - ((2S, 6R) - 2, 6 - ジメチル - ピペリジ
 ン - 1 - イル) - 2 - ヒドロキシ - プロピル] - ベンゼンスルホンアミド
 2, 3, 4 - トリクロロ - N - [(R) - 3 - ((2S, 6R) - 2, 6 - ジメチル - ピ
 ペリジン - 1 - イル) - 2 - ヒドロキシ - プロピル] - ベンゼンスルホンアミド
 2, 5 - ジクロロチオフェン - 3 - スルホン酸 [(R) - 3 - ((2S, 6R) - 2, 6
 - ジメチル - ピペリジン - 1 - イル) - 2 - ヒドロキシ - プロピル] - アミド
 4, 5 - ジブロモ - チオフェン - 2 - スルホン酸 [(R) - 3 - ((2R, 6S) - 2,
 6 - ジメチル - ピペリジン - 1 - イル) - 2 - ヒドロキシ - プロピル] アミド 30
 4 - ブロモ - 2, 5 - ジクロロ - チオフェン - 3 - スルホン酸 [(R) - 3 - ((2S,
 6R) - 2, 6 - ジメチル - ピペリジン - 1 - イル) - 2 - ヒドロキシ - プロピル] - ア
 ミド

【0043】

5 - クロロ - ナフタレン - 1 - スルホン酸 [(R) - 3 - ((2S, 6R) - 2, 6 - ジ
 メチル - ピペリジン - 1 - イル) - 2 - ヒドロキシ - プロピル] - アミド
 5 - クロロ - ナフタレン - 2 - スルホン酸 [(R) - 3 - ((2S, 6R) - 2, 6 - ジ
 メチル - ピペリジン - 1 - イル) - 2 - ヒドロキシ - プロピル] - アミド
 ナフタレン - 2 - スルホン酸 [(R) - 3 - ((2S, 6R) - 2, 6 - ジメチル - ピペ
 リジン - 1 - イル) - 2 - ヒドロキシ - プロピル] - アミド 40
 N - [(R) - 3 - ((2S, 6R) - 2, 6 - ジメチル - ピペリジン - 1 - イル) - 2
 - ヒドロキシ - プロピル] - ベンゼンスルホンアミド
 4' - クロロ - ビフェニル - 4 - スルホン酸 [(R) - 3 - ((2S, 6R) - 2, 6 -
 ジメチル - ピペリジン - 1 - イル) - 2 - ヒドロキシ - プロピル] - アミド
 ビフェニル - 4 - スルホン酸 [(R) - 3 - ((2S, 6R) - 2, 6 - ジメチル - ピペ
 リジン - 1 - イル) - 2 - ヒドロキシ - プロピル] - アミド
 N - [(R) - 3 - ((2S, 6R) - 2, 6 - ジメチル - ピペリジン - 1 - イル) - 2
 - ヒドロキシ - プロピル] - 4 - フェノキシ - ベンゼンスルホンアミド
 3, 4 - ジクロロ - N - [(R) - 3 - ((2S, 6R) - 2, 6 - ジメチル - ピペリジ
 ン - 1 - イル) - 2 - ヒドロキシ - プロピル] - ベンゼンスルホンアミド 50

キノリン - 5 - スルホン酸 [(R) - 3 - ((2 S , 6 R) - 2 , 6 - ジメチル - ピペリジン - 1 - イル) - 2 - ヒドロキシ - プロピル] - アミド

キノリン - 8 - スルホン酸 [(R) - 3 - ((2 S , 6 R) - 2 , 6 - ジメチル - ピペリジン - 1 - イル) - 2 - ヒドロキシ - プロピル] - アミド

5 - ヨード - ナフタレン - 1 - スルホン酸 [(R) - 3 - ((2 S , 6 R) - 2 , 6 - ジメチル - ピペリジン - 1 - イル) - 2 - ヒドロキシ - プロピル] - アミド

5 - アセチル - ナフタレン - 1 - スルホン酸 [(R) - 3 - ((2 S , 6 R) - 2 , 6 - ジメチル - ピペリジン - 1 - イル) - 2 - ヒドロキシプロピル] - アミド

イソキノリン - 5 - スルホン酸 [(R) - 3 - ((S) - 2 - エチル - ピペリジン - 1 - イル) - 2 - ヒドロキシ - プロピル] - アミド

10

【 0 0 4 4 】

キノリン - 8 - スルホン酸 [(R) - 3 - ((S) - 2 - エチル - ピペリジン - 1 - イル) - 2 - ヒドロキシ - プロピル] - アミド

5 - クロロ - 3 - メチル - ベンゾ [b] チオフェン - 2 - スルホン酸 [(R) - 3 - ((S) - 2 - エチル - ピペリジン - 1 - イル) - 2 - ヒドロキシプロピル] - アミド

N - [(R) - 3 - ((S) - 2 - エチルピペリジン - 1 - イル) - 2 - ヒドロキシ - プロピル] - 1 - フェニル - メタンスルホンアミド

2 , 3 - ジクロロ - N - [(R) - 3 - ((S) - 2 - エチル - ピペリジン - 1 - イル) - 2 - ヒドロキシ - プロピル] - ベンゼンスルホンアミド

チオフェン - 2 - スルホン酸 [(R) - 3 - ((S) - 2 - エチル - ピペリジン - 1 - イル) - 2 - ヒドロキシ - プロピル] - アミド

20

2 , 5 - ジクロロチオフェン - 3 - スルホン酸 [(R) - 3 - ((S) - 2 - エチル - ピペリジン - 1 - イル) - 2 - ヒドロキシ - プロピル] - アミド

5 - メトキシナフタレン - 1 - スルホン酸 [(R) - 3 - ((2 R , 6 S) - 2 , 6 - ジメチル - ピペリジン - 1 - イル) - 2 - ヒドロキシ - プロピル] - アミド

5 - シアノナフタレン - 1 - スルホン酸 [(R) - 3 - ((2 R , 6 S) - 2 , 6 - ジメチル - ピペリジン - 1 - イル) - 2 - ヒドロキシ - プロピル] - アミド

4 - シアノナフタレン - 1 - スルホン酸 [(R) - 3 - ((2 R , 6 S) - 2 , 6 - ジメチル - ピペリジン - 1 - イル) - 2 - ヒドロキシ - プロピル] - アミド

【 0 0 4 5 】

30

4 - ブロモナフタレン - 1 - スルホン酸 [(R) - 3 - ((2 R , 6 S) - 2 , 6 - ジメチル - ピペリジン - 1 - イル) - 2 - ヒドロキシ - プロピル] - アミド

4 - フルオロナフタレン - 1 - スルホン酸 [(R) - 3 - ((2 R , 6 S) - 2 , 6 - ジメチル - ピペリジン - 1 - イル) - 2 - ヒドロキシ - プロピル] - アミド

N - [(R) - 3 - ((2 R , 6 S) - 2 , 6 - ジメチル - ピペリジン - 1 - イル) - 2 - ヒドロキシ - プロピル] - 2 , 3 - ジメチル - ベンゼンスルホンアミド

N - [(R) - 3 - ((2 R , 6 S) - 2 , 6 - ジメチル - ピペリジン - 1 - イル) - 2 - ヒドロキシ - プロピル] - 3 , 4 - ジメチル - ベンゼンスルホンアミド

N - [(R) - 3 - ((2 R , 6 S) - 2 , 6 - ジメチル - ピペリジン - 1 - イル) - 2 - ヒドロキシ - プロピル] - 2 , 3 - ジメトキシ - ベンゼンスルホンアミド

40

7 - トリフルオロメチル - キノリン - 5 - スルホン酸 [(R) - 3 - ((2 R , 6 S) - 2 , 6 - ジメチルピペリジン - 1 - イル) - 2 - ヒドロキシ - プロピル] - アミド

7 - フルオロ - 2 - メチル - キノリン - 5 - スルホン酸 [(R) - 3 - ((2 R , 6 S) - 2 , 6 - ジメチル - ピペリジン - 1 - イル) - 2 - ヒドロキシ - プロピル] - アミド

およびその塩、溶媒和物および生理学上機能的な誘導体。

【 0 0 4 6 】

本明細書で使用される場合、「Gly T 1 によって媒介される障害」なる語は、Gly T 1 トランスポーターの活性を改変する医薬の投与によって治療されうる障害をいう。上記のように、Gly T 1 トランスポーターの作用はNMDA受容体の周囲のグリシンの局所的濃度に影響を及ぼす。ある特定量のグリシンがNMDA受容体が有効に機能するのに

50

必要なので、その局所的濃度に対するいずれの変化も NMDA - 媒介性神経伝達に影響を及ぼすことができる。上記のように、NMDA - 媒介性神経伝達における変化は、ある特定の神経病的障害、例えば、痴呆、鬱および精神病、例えば、統合失調症、ならびに学習および記憶障害、例えば、注意欠陥障害および自閉症に関連している。かくして、GlyT1 トランスポーターの活性の改変は、かかる障害に影響を及ぼすと予想される。

【0047】

本明細書で使用される場合、「C₁ - C₆ アルキル」なる語は、少なくとも1個、多くとも6個の炭素原子を含有する直鎖または分枝鎖炭化水素をいう。本発明において有用な「C₁ - C₆ アルキル」基の例は、限定するものではないが、メチル、エチル、n - プロピル、i - プロピル、n - ブチル、i - ブチル、t - ブチル、n - ペンチル、n - ヘキシルを包含する。

10

同様に、「C₁ - C₄ アルキル」なる語は、少なくとも1個、多くとも4個の炭素原子を含有する直鎖または分枝鎖炭化水素をいう。本発明において有用な「C₁ - C₄ アルキル」基の例は、限定するものではないが、メチル、エチル、n - プロピル、i - プロピル、n - ブチル、i - プロピルおよび t - ブチルを包含する。

本明細書で使用される場合、「C₃ - C₆ シクロアルキル」なる語は、3 ~ 6個の炭素原子を有する非芳香族環式炭化水素環をいう。「C₃ - C₆ シクロアルキル」基の例は、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチルおよびシクロヘキシルを包含する。

【0048】

本明細書で使用される場合、「C₃ - C₆ シクロアルキル C₁ - C₄ アルキル」なる語は、C₁ - C₄ アルキレンリンカー（ここに、C₁ - C₄ アルキレンは上記の通りである）によって結合した上記の通りの C₃ - C₆ シクロアルキル基をいう。「C₃ - C₆ シクロアルキル C₁ - C₄ アルキル」基の例は、限定するものではないが、シクロヘキシルメチルを包含する。

20

本明細書で使用される場合、「アリール」なる語は、5 - ないし 7 - 員の芳香族または複素環式芳香族環系（ここに、該複素環式芳香族環は、N、O および S から選択される少なくとも1個のヘテロ原子を含有する）をいう。「アリール」基の例は、チオフェニル、フラニルおよびフェニルを包含する。

【0049】

本明細書で使用される場合、「アリール C₁ - C₄ アルキル」なる語は、C₁ - C₄ アルキレンリンカー（ここに、C₁ - C₄ アルキレンは上記の通りである）によって結合した上記の通りのアリール基をいう。「アリール C₁ - C₄ アルキル」基の例は、限定するものではないが、ベンジル、フェネチル、ピリジルメチルおよびフェニルプロピルを包含する。

30

【0050】

本明細書で使用される場合、「C₁ - C₂ アルキレン」、「C₁ - C₃ アルキレン」および「C₁ - C₄ アルキレン」なる語は、少なくとも1個、各々、多くとも2、3または4個の炭素原子を含有する直鎖または分枝鎖の二価の炭化水素基をいう。本発明において有用な「C₁ - C₂ アルキレン」、「C₁ - C₃ アルキレン」および「C₁ - C₄ アルキレン」基の例は、メチレン、エチレン、n - プロピレンおよび n - ブチレンを包含する。

40

本明細書で使用される場合、「C₂ アルケニレン」なる語は、2個の炭素原子を含有する二重結合を有する二価の炭化水素基をいう。

【0051】

本明細書で使用される場合、「C₂ アルキニレン」なる語は、2個の炭素原子を含有する三重結合を有する二価の炭化水素基をいう。

本明細書で使用される場合、「hal」なる語は、「ハロゲン」の略であり、フッ素、塩素、臭素またはヨウ素をいう。

本明細書で使用される場合、「~されてもよい」なる語は、その前に記載される事象が起こっても起こらなくてもよいことを意味し、起こる事象および起こらない事象の両方を包含する。

50

【 0 0 5 2 】

本明細書で使用される場合、「置換された」なる語は、挙げられた置換基での置換を意味し、別記されない限り、複数個の置換が許容される。

本明細書で使用される場合、「塩」なる語は、無機または有機酸または塩基から調製される本発明の化合物の塩、第 4 アンモニウム塩および分子内塩をいう。生理学上許容される塩は、その親化合物よりも大きな水溶性のために、特に、医学的応用に適当である。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。適当には、本発明の化合物の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、ならびに有機酸、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、サルチル酸、フェニル酢酸、マンデル酸、エンボン酸 (embonic acid) (パモ酸 (pamoic acid))、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、ガラクトン酸およびアリアルスルホン酸、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；および分子内塩を包含する。非生理学上許容されるアニオンまたはカチオンを有する塩は、生理学上許容される塩の調製のための有用な中間体として、および / または非治療的状況、例えば、イン・ビトロでの使用のために、本発明の範囲内である。

10

20

【 0 0 5 3 】

本明細書で使用される場合、「溶媒和物」なる語は、溶質 (本発明では、式 (I) または式 (I a) の化合物、またはその塩もしくは生理学上機能的な誘導体) と溶媒によって形成される変化可能な化学量論複合体をいう。本発明の目的のためのかかる溶媒は、溶質の生物学的活性を干渉しないものであればよい。適当な溶媒の例は、限定されるものではないが、水、メタノール、エタノールおよび酢酸を包含する。好ましくは、使用される溶媒は、医薬上許容される溶媒である。適当な医薬上許容される溶媒の例は、水、エタノールおよび酢酸を包含する。もっとも好ましくは、使用される溶媒は水である。

30

本明細書で使用される場合、「生理学上機能的な誘導体」なる語は、哺乳動物への投与時に、本発明の化合物またはその活性な代謝物を (直接または間接的に) 提供することのできる本発明の化合物のいずれかの医薬上許容される誘導体、例えば、エステルまたはアミドをいう。かかる誘導体は、過度の実験を用いることなく、Burger's Medicinal Chemistry And Drug Discovery, 5th Edition, Vol 1: Principles and Practice (出典明示により、生理学上機能的な誘導体を教示する範囲まで本明細書の一部とする) の教示を参照して、当業者に明らかである。

【 0 0 5 4 】

式 (I) および (I a) の化合物は、1 以上の形態で結晶化する能力を有し (それは多形として知られる)、かかる多形は式 (I) および (I a) の範囲内であると理解される。多形は、一般に、温度または圧力あるいはその両方の変化に応用して起きることができ、また、結晶化過程の変化に起因することもある。多形は、当該分野において知られる種々の物理的特徴、例えば、X 線回析パターン、溶解度および融点によって区別することができる。

40

本明細書に記載される特定の化合物は、立体異性形態で存在しうる (すなわち、それらは、1 以上の不斉炭素原子を有していてもよく、またはシス - トランス異性を示していてもよい)。個々の立体異性体 (エナンチオマーおよびジアステレオマー) およびこれらの混合物は、本発明の範囲内に包含される。同様に、式 (I) および (I a) の化合物は、式に示される以外の互変形態において存在していてもよく、これらもまた、本発明の範囲

50

内に包含されると理解される。

【 0 0 5 5 】

上記のように、式 (I) および (I a) の化合物の個々のエナンチオマーを調製してもよく、かかるエナンチオマーに好ましい立体化学の表示が与えられている。好ましい具体例において、光学的に純粋なエナンチオマーが望ましい。「光学的に純粋なエナンチオマー」なる語は、該化合物が約 90 重量%以上の所望の異性体を含むこと、好ましくは、約 95 重量%以上の所望の異性体、およびもっとも好ましくは約 99 重量%以上の所望の異性体を含むことを意味する（該重量パーセントは、化合物の異性体の全重量に基づく）。

下記の具体例は、各式の定義によって限定されないかぎり、または特に別記により限定されないかぎり、上記の式 (I) および (I a) の両方の範囲内の化合物に関することが理解されるべきである。また、使用および組成物を包含する本明細書に記載される本発明の具体例は、式 (I) および式 (I a) の両方に適用可能であることが理解されるべきである。

【 0 0 5 6 】

本発明の別の具体例において、G l y T 1 によって媒介される障害に罹患した、または罹患しやすいヒトを包含する哺乳動物の治療法であって、上記の通りの式 (I) または (I a) の G l y T 1 阻害化合物またはその塩、溶媒和物もしくは生理学上機能的な誘導体の有効量を投与することの特徴とする方法が提供される。

本明細書でいう G l y T 1 によって媒介される障害は、統合失調症などの精神病、痴呆および認識障害の他の形態、例えば、注意欠陥障害および器質脳症候群を包含する神経病学的および神経精神病的障害を包含する。他の神経精神病的障害は、薬物誘導性（フェンシクリジン、ケタミンおよび他の解離性麻酔薬、アンフェタミンおよび他の精神興奮薬およびコカイン）精神病、情動障害に関連する精神病、短期反応精神病、分裂情動性精神病、および精神病 N O S、「統合失調症 - 範囲 (schizophrenia-spectrum)」障害、例えば、統合失調症的または統合失調症型人格障害、または精神病に関連する病気（例えば、重い鬱病、躁鬱（双極性）障害、アルツハイマー病および外傷後ストレス症候群）、および N M D A 受容体 - 関連障害、例えば、自閉症、鬱病、良性の健忘症、幼児期学習障害および閉鎖性頭部損傷を包含する。

好ましくは、上記のような使用または方法によって治療されるべき G l y T 1 によって媒介される障害は、統合失調症を包含する精神病、痴呆および注意欠陥障害、特に、統合失調症である。

【 0 0 5 7 】

本明細書で使用される場合、「有効量」なる語は、例えば、研究者または臨床医によって、探求されている組織、系、動物またはヒトの生物学的または医学的応答を顕在化する薬物または医薬的物質の量を意味する。

上記のように、ある特定の式 (I) および (I a) の化合物は、例えば、合成有機化学出版物において、既知の化合物である。しかしながら、かかる化合物のうち数個は、以前は、医学療法における有用性を有することが開示されていなかった。

【 0 0 5 8 】

したがって、本発明のさらなる態様において、

N - [3 - (2 , 4 - ジメチル - 1 - ピロリジニル) - 2 - ヒドロキシプロピル] - 1 - ナフタレンスルホンアミド、

N - [2 - ヒドロキシ - 3 - (2 - メチル - 1 - ピペリジニル) プロピル] - 1 - ナフタレンスルホンアミド、

N - [2 - ヒドロキシ - 3 - (1 - ピペリジニル) プロピル] - 1 - ナフタレンスルホンアミドおよび

N - [2 - ヒドロキシ - 3 - (1 - ピロリジニル) プロピル] - 1 - ナフタレンスルホンアミドおよびその塩

を除く、治療に有用な本明細書に上記されるような式 (I) の化合物およびその塩、溶媒

10

20

30

40

50

和物および生理学上機能的な誘導体が提供される。

【 0 0 5 9 】

本発明のさらなる態様において、

N - [3 - (2 , 4 - ジメチル 1 - ピロリジニル) - 2 - ヒドロキシプロピル] - 1 - ナフタレンスルホンアミド、

N - [2 - ヒドロキシ - 3 - (2 - メチル - 1 - ピペリジニル) プロピル] - 1 - ナフタレンスルホンアミド、

N - [2 - ヒドロキシ - 3 - (1 - ピペリジニル) プロピル] - 1 - ナフタレンスルホンアミドおよび

N - [2 - ヒドロキシ - 3 - (1 - ピロリジニル) プロピル] - 1 - ナフタレンスルホンアミドおよびその塩 10

を除く、治療に有用な本明細書において上記される式 (I a) の化合物およびその塩、溶媒和物および生理学上機能的な誘導体が提供される。

【 0 0 6 0 】

本発明にしたがって使用するための化合物は、未加工の物質として投与してもよいが、好ましくは、活性成分として、医薬組成物の形態において提供される。

したがって、本発明のさらなる態様において、活性成分として、

N - [3 - (2 , 4 - ジメチル - 1 - ピロリジニル) - 2 - ヒドロキシプロピル] - 1 - ナフタレンスルホンアミド、

N - [2 - ヒドロキシ - 3 - (2 - メチル - 1 - ピペリジニル) プロピル] - 1 - ナフタレンスルホンアミド、 20

N - [2 - ヒドロキシ - 3 - (1 - ピペリジニル) プロピル] - 1 - ナフタレンスルホンアミドおよび

N - [2 - ヒドロキシ - 3 - (1 - ピロリジニル) プロピル] - 1 - ナフタレンスルホンアミドおよびその塩

を除く、上記のような式 (I) の化合物またはその塩、溶媒和物もしくは生理学上機能的な誘導体、および少なくとも 1 つの医薬上許容される担体、希釈剤または賦形剤を含んでなる医薬組成物が提供される。

【 0 0 6 1 】

本発明のさらなる態様において、活性成分として、 30

N - [3 - (2 , 4 - ジメチル - 1 - ピロリジニル) - 2 - ヒドロキシプロピル] - 1 - ナフタレンスルホンアミド、

N - [2 - ヒドロキシ - 3 - (2 - メチル - 1 - ピペリジニル) プロピル] - 1 - ナフタレンスルホンアミド、

N - [2 - ヒドロキシ - 3 - (1 - ピペリジニル) プロピル] - 1 - ナフタレンスルホンアミドおよび

N - [2 - ヒドロキシ - 3 - (1 - ピロリジニル) プロピル] - 1 - ナフタレンスルホンアミドおよびその塩

を除く、上記のような式 (I a) の化合物またはその塩、溶媒和物もしくは生理学上機能的な誘導体、および少なくとも 1 つの医薬上許容される担体、希釈剤または賦形剤を含んでなる医薬組成物が提供される。 40

【 0 0 6 2 】

これらの医薬組成物は、G l y T 1 阻害剤が必要とされる臨床状態、例えば、統合失調症の治療において使用されうる。担体は、医薬上、レシピエントに許容されるものでなければならず、組成物中の他の成分と化学反応を起こさないもの、すなわち、有害な影響を与えないものでなければならない。担体は、固体であっても液体であってもよく、好ましくは、少なくとも 1 つの上記のような式 (I) または (I a) の化合物と共に、単位投与処方として処方される。所望により、他の生理学上活性な成分もまた、本発明の医薬組成物中に組み込まれてもよい。

【 0 0 6 3 】

可能な処方は、経口、舌下、バツカル、非経口（例えば、皮下、筋内、または静脈内）、直腸、局所および鼻腔内投与に適するもの、および噴霧または吸入（口または鼻のいずれかを通じて）による投与に適当な形態を包含する。特定の患者に投与するためのもっとも適当な手段は、治療されるべき病態の性質および重篤度および活性化合物の性質に依存するが、可能ならば、経口投与が好ましい。

経口投与に適当な処方は、各々、所定量の活性化合物を含有している錠剤、カプセル、カシェまたはロゼンジなど；粉末または顆粒など；水性または非水性液体中における溶液または懸濁液など；あるいは水中油型または油中水型エマルジョンなどの分離した単位として提供されうる。

舌下またはバツカル投与に適当な処方は、活性化合物および、典型的には、風味を付けた基剤、例えば、糖およびアラビアゴムまたはトラガカントゴムを含んでなるロゼンジ、および不活性基剤、例えば、ゼラチンおよびグリセリンまたはシュクロースおよびアラビアゴム中に活性化合物を含んでなるトローチ（pastille）を包含する。

10

【0064】

非経口投与に適当な処方は、典型的には、所定の濃度の活性化合物を含有する滅菌水性溶液を含んでなり、該溶液は好ましくは、目的のレシピエントの血液と等張性である。かかる溶液は好ましくは静脈内投与されるが、それらはまた、皮下または筋内注射されてもよい。

直腸投与に適当な処方は、好ましくは、活性成分および座剤基剤を形成する1以上の固形担体、例えば、ココア脂を含んでなる単位投与座剤を提供する。

20

局所または鼻腔内塗布に適当な処方は、軟膏、クリーム、ローション、ペースト、ゲル、スプレー、エロゾルおよび油を包含する。かかる処方に適当な担体は、ワセリン（petroleum jelly）、ラノリン、ポリエチレングリコール、アルコールおよびその組み合わせを包含する。

本発明の処方は、いずれかの適当な方法によって、典型的には、活性化合物と液体または微粉固形担体と、またはその両方とを必要な割合で均一によく混合し、次いで、必要ならば、得られた混合物を所望の形状に形作ることによって調製されてもよい。

例えば、錠剤は、活性成分および1以上の任意の成分、例えば、結合剤、滑沢剤、不活性希釈剤または表面活性分散剤の粉末または顆粒を含んでなるよく混ぜた混合物を圧縮することによって、または粉末状の活性成分および不活性液体希釈剤のよく混ぜた混合物を成形することによって調製されうる。

30

非経口投与のための水性溶液は、典型的には、活性化合物を十分な水中に溶解して所望の濃度を得、次いで、得られた溶液を滅菌および等張にすることによって調製される。

【0065】

治療に対する言及は、予防ならびに確立された症状の軽減を包含することが意図されることは明らかであろう。

正確な投与量は、患者の年齢および状態ならびに投与頻度および経路に依存し、担当医師の最終的な判断に任せられることは明らかであろう。該化合物は、単一または分割された投与量で投与されてもよく、1日1回以上、例えば、1日1ないし4回投与されてもよい。

40

【0066】

統合失調症を包含するGlyT1阻害剤によって媒介される神経病学的および神経精神病学的障害の治療目的で、ヒト（体重約70kg）に対して経口、舌下、非経口、バツカル、直腸、鼻腔内または局所投与する場合、本発明にしたがって使用されるための活性成分の提唱される投与量は、単位投与量あたり約1～約100mg、好ましくは約5～約500mg、より好ましくは約10～約100mgの活性成分であってもよく、それは、例えば、1日1～4回投与されることができる。

上記のように、ある特定の式（I）および（Ia）の化合物は既知の化合物である。しかしながら、本発明は、式（I）および（Ia）の定義内に包含される新規な化合物にも関する。

50

【 0 0 6 7 】

したがって、本発明のさらなる態様において、

N - (3 - ジエチルアミノ - 2 - ヒドロキシプロピル) - N - エチル - 2 , 5 - ジメチル
 ベンゼンスルホンアミド、
 N - (3 - ジブロピルアミノ - 2 - ヒドロキシプロピル) - N - エチル - 2 , 5 - ジメチル
 ベンゼンスルホンアミド、
 N - (3 - ジブチルアミノ - 2 - ヒドロキシプロピル) - N - エチル - 2 , 5 - ジメチル
 ベンゼンスルホンアミド、
 N - (3 - ジエチルアミノ - 2 - ヒドロキシプロピル) - N - エチル - 2 , 5 - ジクロロ
 ベンゼンスルホンアミド、
 N - (3 - ジブロピルアミノ - 2 - ヒドロキシプロピル) - N - エチル - 2 , 5 - ジクロ
 ロベンゼンスルホンアミド、
 N - (3 - ジブチルアミノ - 2 - ヒドロキシプロピル) - N - エチル - 2 , 5 - ジクロロ
 ベンゼンスルホンアミド、
 N - (3 - ジエチルアミノ - 2 - ヒドロキシプロピル) - N - エチル - 2 , 5 - ジブロモ
 ベンゼンスルホンアミド、
 N - (3 - ジブロピルアミノ - 2 - ヒドロキシプロピル) - N - エチル - 2 , 5 - ジブロ
 モベンゼンスルホンアミド、
 N - (3 - ジブチルアミノ - 2 - ヒドロキシプロピル) - N - エチル - 2 , 5 - ジブロモ
 ベンゼンスルホンアミド、
 4 - アミノ - N - (2 - ヒドロキシ - 3 - ピペリジン - 1 - イル - プロピル) - ベンゼン
 スルホンアミド、
 N - (3 - ジエチルアミノ - 2 - ヒドロキシプロピル) - 4 - アミノ - ベンゼンスルホン
 アミド、
 4 - メトキシアミノ - N - (2 - ヒドロキシ - 3 - ピペリジン - 1 - イル - プロピル) -
 ベンゼンスルホンアミド、
 N - (3 - ジエチルアミノ - 2 - ヒドロキシプロピル) - 4 - メトキシアミノ - ベンゼン
 スルホンアミド、
 N - (3 - アミノ - 2 - ヒドロキシプロピル) - N - エチルベンゼンスルホンアミド、
 N - [2 - ヒドロキシ - 3 - [4 - (フェニルメチル) - 1 - ピペリジニル] プロピル]
 - 4 - メチル - N - (1 - メチルエチル) - ベンゼンスルホンアミド、
 N - [2 - ヒドロキシ - 3 - (4 - メチル - 1 - ピペラジニル) プロピル] - 4 - メチル
 - N - (1 - メチルエチル) - ベンゼンスルホンアミド、
 N - [(1 R^{*} , 2 R^{*}) - 2 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 3 - (1 - ピロリジニル) プ
 ロピル] - 4 - メチル - ベンゼンスルホンアミド、
 N - [2 - ヒドロキシ - 3 - [(1 - メチルエチル) アミノ] プロピル] - 4 - メチル -
 N - (1 - メチルエチル) ベンゼンスルホンアミド、
 N - [3 - (2 , 4 - ジメチル - 1 - ピロリジニル) - 2 - ヒドロキシプロピル] - 1 -
 ナフタレンスルホンアミド、
 N - [2 - ヒドロキシ - 3 - (2 - メチル - 1 - ピペリジニル) プロピル] - 1 - ナフタ
 レンスルホンアミド、
 N - [2 - ヒドロキシ - 3 - (1 - ピペリジニル) プロピル] - 1 - ナフタレンスルホン
 アミド、および
 N - [2 - ヒドロキシ - 3 - (1 - ピロリジニル) プロピル] - 1 - ナフタレンスルホン
 アミドおよびその塩
 を除く、上記のような式 (I) の化合物およびその塩、溶媒和物および生理学上機能的な
 誘導体が提供される。

【 0 0 6 8 】

本発明のさらなる態様において、

4 - アミノ - N - (2 - ヒドロキシ - 3 - ピペリジン - 1 - イル - プロピル) - ベンゼン 50

スルホンアミド、

N - [3 - (2 , 4 - ジメチル - 1 - ピロリジニル) - 2 - ヒドロキシプロピル] - 1 -
ナフタレンスルホンアミド、

N - [2 - ヒドロキシ - 3 - (2 - メチル - 1 - ピペリジニル) プロピル] - 1 - ナフタ
レンスルホンアミド、

N - [2 - ヒドロキシ - 3 - (1 - ピペリジニル) プロピル] - 1 - ナフタレンスルホン
アミド、および

N - [2 - ヒドロキシ - 3 - (1 - ピロリジニル) プロピル] - 1 - ナフタレンスルホン
アミドおよびその塩

を除く、上記のような式 (I a) の化合物およびその塩、溶媒和物および生理学上機能的
な誘導体が提供される。 10

【 0 0 6 9 】

本発明の化合物は、標準的な化学を包含する種々の方法によって作成されうる。先に定
義されたいずれの変数も、別記しない限り、先に定義された意味を有する。実例となる一
般的な合成法を下記に示し、次いで、本発明の特定の化合物を実施例において調製する。

一般式 (I) または (I a) の化合物は、本明細書の上記で引用された文献において開
示された方法によって、および下記の合成スキームによって一部が示されるような有機合
成の当該分野で既知の方法によって調製されうる。一般に、下記のスキームは、式 (I a)
の化合物を用いて説明されるが、かかるスキームは当業者によって容易に式 (I) の化
合物の調製に適応されると理解される。また、下記のスキームの全てにおいて、必要に応
じて、化学の一般的原理にしたがって、感受性または反応性基のために保護基が用いられ
ることがよく理解されると認められる。保護基は、有機合成の標準的な方法によって取り
扱われる (T.W. GreeneおよびP.G.M. Wuts (1991) Protecting Groups in Organic Synth
esis, John Wiley & Sons)。これらの基は、当業者に容易に明らかな方法を用いて、化
合物合成の都合のよい段階で除去される。プロセスならびに反応条件およびその実行順序
の選択は、式 (I) または (I a) の化合物の調製に矛盾しないものである。当業者は、
立体中心が式 (I) または (I a) の化合物に存在するかどうかを理解するであろう。し
たがって、本発明は、可能な両方の立体異性体を包含し、ラセミ化合物だけでなく、個々
のエナンチオマーも同様に包含する。立体化学がある特定に位置で変化可能であることが
示される場合、立体異性体の混合物が得られ、該化合物は必要ならば分離される。立体異
性体は、高速液体クロマトグラフィーまたは他の適当な手段によって分離されうる。単一
エナンチオマーとしての化合物が望まれる場合、それは、立体特異的合成によって、また
は最終産物またはいずれかの都合のよい中間体の分割によって得られうる。最終産物、中
間体または出発材料の分割は、当該分野で既知のいずれかの適当な方法によって行われう
る (例えば、Stereochemistry of Organic Compounds by E. L.Elziel, S. H. Wilen, and
L. N. Mander (Wiley-Interscience, 1994) 参照)。 20 30

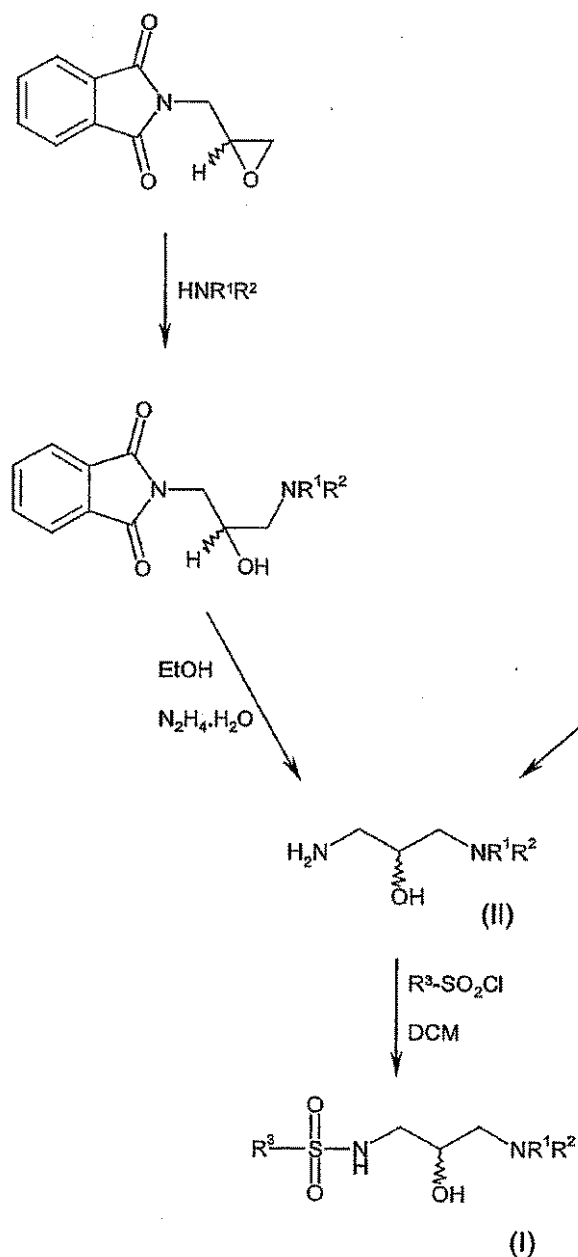
【 0 0 7 0 】

上記のような式 (I) の化合物 (ここに、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 および R^9 は水素で
ある) の調製のための典型的な反応経路をスキーム 1 および 2 に示す。

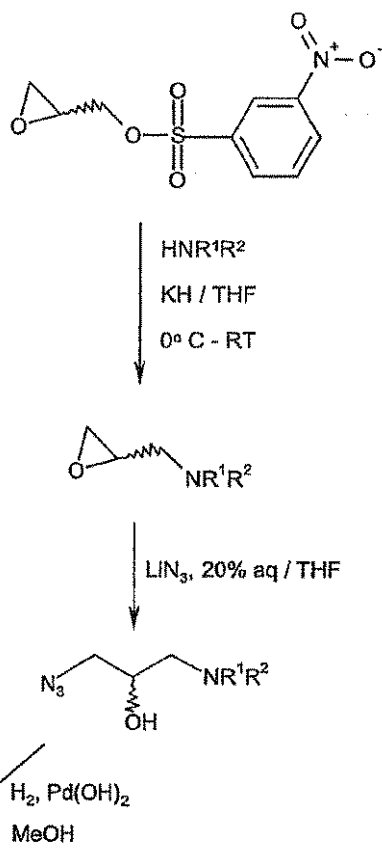
【 0 0 7 1 】

【化 1 4】

スキーム 1



スキーム 2



10

20

30

【0072】

スキーム 1 において、式 (I) の化合物は、Gutcait A.ら, *Tetrahedron Asymmetry*, 1996, 7 (6), 1641-1648に記載されるのと同様の方法を用いて調製されうる。

スキーム 2 において、アジドの還元は、全て、当業者に既知の方法、例えば、炭素上のパラジウム、 $\text{Pd}(\text{OH})_2$ および当業者に既知のもの等の触媒の存在下における水素化を用いて行われうる（例えば、March, *Advanced Organic Chemistry*, 4th edition, Wiley Interscience参照）。アジドの還元は、好ましくは、炭素上のパラジウムなどの触媒の存在下における水素化によって行われる。

上記のように、スキーム 1 および 2 は、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 および R^9 が水素以外である化合物の調製に適応できる。

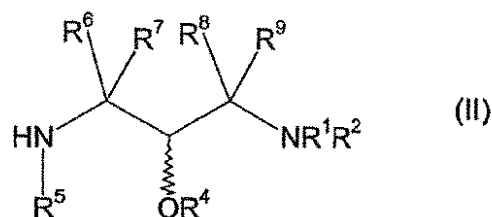
【0073】

40

50

かくして、本発明のさらなる態様において、式 (I I) :

【化 1 5】



[式中、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 および R^9 は上記の通りである]

で示される化合物を式 (I I I)



[式中、 R^3 は上記の通りであり、L は適当な脱離基、例えば、ハロゲン、好ましくは塩素である]

で示される化合物と反応させることによる、上記のような式 (I) の化合物の調製のための方法が提供される。

本発明をさらに下記の非限定的な実施例によって説明する。

【実施例】

【0074】

本明細書で使用される場合、これらの工程、スキームおよび実施例において使用される記号および慣習は、現代の科学文献、例えば、the Journal of the American Chemical Society or the Journal of Biological Chemistryに使用されるものと一致する。別記しない限り、全ての出発材料は一般的な供給元から得られ、さらに精製することなく使用された。特に、下記の略語を実施例および明細書を通して使用する。

g (グラム); mg (ミリグラム); L (リットル); ml (ミリリットル); μ L (マイクロリットル); psi (平方インチあたりのポンド); M (モル濃度); mM (ミリモル濃度); i.v. (静脈内); Hz (ヘルツ); MHz (メガヘルツ); mol (モル); mmol (ミリモル); RT (室温); min (分); h (時間); mp (融点); TLC (薄層クロマトグラフィー); Tr (保持時間); RP (逆相); MeOH (メタノール); i-PrOH (イソプロパノール); TEA (トリエチルアミン); TFA (トリフルオロ酢酸); TFAA (無水トリフルオロ酢酸); THF (テトラヒドロフラン); DMSO (ジメチルスルホキシド); EtOAc (酢酸エチル); DME (1, 2 - ジメトキシエタン); DCM (ジクロロメタン); DCE (ジクロロエタン); DMF (N, N - ジメチルホルムアミド); DMPU (N, N' - ジメチルプロピレンウレア); CDI (1, 1 - カルボニルジイミダゾール); IBCF (イソブチルクロロホルレート); HOAc (酢酸); HOSu (N - ヒドロキシスクシンイミド); HOBt (1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール); mCPBA (メタ - クロロ過安息香酸); EDC (エチルカルボジイミド塩酸塩); BOC (tert - ブチルオキシカルボニル); Fmoc (9 - フルオレニルメトキシカルボニル); DCC (ジシクロヘキシルカルボジイミド); CBZ (ベンジルオキシカルボニル); Ac (アセチル); atm (気圧); TMS (2 - (トリメチルシリル)エチル); TMS (トリメチルシリル); TIPS (トリイソプロピルシリル); TBS (tert - ブチルジメチルシリル); Me (メチル); HPLC (高圧液体クロマトグラフィー); Et (エチル); tBu (tert - ブチル)

【0075】

エーテルに対する全ての言及はジエチルエーテルを示し; ブラインは NaCl の飽和水性溶液をいう。別記しないかぎり、全ての温度は (摂氏) で表す。全ての反応は、別記しないかぎり、不活性雰囲気中、室温で行った。

^1H NMR スペクトルは、Bruker B - ACS 60 400 MHz, Bruker DPX 400 または Bruker DPX 250 で記録された。化学シフトは、百万分率 (ppm、 δ 単位) で表す。カップリング定数は、ヘルツ (Hz) の単位である。

10

20

30

40

50

スプリット・パターンは、見かけのマルチプレットを表し、s (シングレット)、d (ダブルット)、t (トリプレット)、q (カルテット)、dd (ダブル ダブルット)、dt (ダブル トリプレット)、m (マルチプレット)、br (幅広)と明示される。

【0076】

低分解マスペクトル(MS)は、HP1100シリーズ分光計で記録され; MSおよび液体クロマトグラフィー-MSは、Micromass MS2 Platform LC分光計で記録された。全てのマスペクトルは、エレクトロスプレーイオン化(ESI)、化学イオン化(CI)、電子衝撃(EI)下で、または高速原子衝撃(FAB)法によって得られた。全ての反応は、0.25mm E. Merckシリカゲルプレート(60F-254)上での薄層クロマトグラフィーによってモニターされ、UV光、5%エタノール性ホスホモリブデン酸またはp-アニスアルデヒド溶液を用いて可視化された。フラッシュカラムクロマトグラフィーは、シリカゲル(230-400メッシュ, Merck)上で行われた。

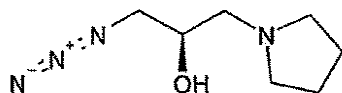
下記の記載は、式(I)および(Ia)の化合物の合成において特に有用な中間体の合成を示す。

【0077】

記載例1

(R)-1-アジド-3-ピロリジン-1-イルプロパン-2-オール(D1)のために例示される一般的記載

【化16】



【0078】

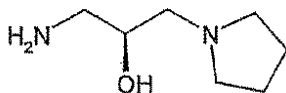
標題化合物は、Dhanoa et al, Tet.Lett., 33 (13) p. 1725-8, (1992)の方法を用いて調製された。アルゴン下、ピロリジン(0.41ml; 5mmol)を水素化カリウム(鉱油中35%)(630mg; 5.5mmol)の無水テトラヒドロフラン(THF)(20ml)中懸濁液に加えた。2時間攪拌後、(S)-(+)-グリシジルノシラート(nosylate)(1.19g; 4.6mmol)の無水THF(5ml)中溶液を2分かけて加えた。混合物を周囲温度で一晩攪拌し、次いで、珪藻土で濾過し、THFで洗浄した。最後に、混合物を減圧下で最初の容量の約4分の1まで濃縮した(注意: 冷水浴を用いる - 揮発性産物)。得られた粗エポキシドのTHF溶液をアジ化リチウム(20%水溶液)(5当量; 6.2ml)で処理し、次いで、70℃で一晩加熱した。冷却した溶液を減圧下で蒸発させ、残渣を飽和水性NaHCO₃溶液で処理し、酢酸エチル(x2)中に抽出した。有機相を乾燥させ(Na₂SO₄)、減圧下で蒸発させて薄茶色油を得た。メタノール/ジクロロメタン(2.5%, 4%)を用いて溶出するカラムクロマトグラフィーによる精製により、純粋なヒドロキシアジドを薄オレンジ色油として得た(168mg, 21%, 2工程)。MH⁺ 171

【0079】

記載例2

(S)-1-アミノ-3-ピロリジン-1-イルプロパン-2-オール(D2)のために例示される一般的記載

【化17】



【0080】

(R)-1-アジド-3-ピロリジン-1-イルプロパン-2-オール(D1)(16

10

20

30

40

50

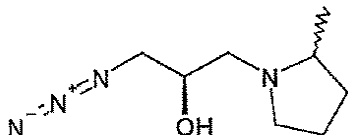
8 mg ; 0.988 mmol) のメタノール (10 ml) 中溶液を、大気圧および周囲の温度にて、Pearlman's 触媒 (130 mg) を用いて一晩、水素化した。該触媒を珪藻土による濾過によって除去し、濾液を減圧下で蒸発させて標題化合物を無色透明油として得た (130 mg ; 91%)。

【0081】

記載例 3

(R) - 1 - アジド - 3 - (2 - メチルピロリジン - 1 - イル) プロパン - 2 - オール (D3)

【化18】



10

【0082】

標題化合物は、2 - メチルピロリジン (430 mg ; 5.06 mmol) から、記載例 1 に概説される方法を用いて調製された (119 mg ; 14%、2 工程)。MH⁺ 185
¹ NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 3.86 - 3.78 (m, 1H), 3.4 - 3.31 (m, 1H), 3.29 - 3.13 (m, 2H), 3.03 - 2.57 (m, 2H), 2.53 - 2.42 (m, 1H), 2.2 - 2.11 (m, 1H), 1.98 - 1.89 (m, 1H), 1.83 - 1.67 (m, 2H), 1.45 - 1.35 (m, 1H), 1.09 (t, 3H)

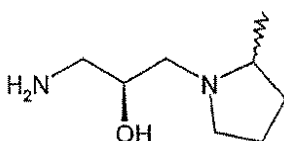
20

【0083】

記載例 4

(S) - 1 - アミノ - 3 - (2 - メチルピロリジン - 1 - イル) プロパン - 2 - オール (D4)

【化19】



30

【0084】

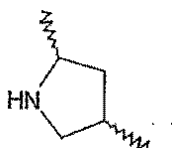
標題化合物は、(R) - 1 - アジド - 3 - (2 - メチルピロリジン - 1 - イル) プロパン - 2 - オール (D3) (119 mg ; 0.646 mol) から、記載例 2 に概説される方法を用いて調製された (80 mg ; 78%)。MH⁺ 159

【0085】

記載例 5

2, 4 - ジメチルピロリジン (D5)

【化20】



40

【0086】

標題化合物は、DeJong および Wibaut, Recl. Trav. Chim. Pays-Bas., 49 p. 237-46 (1930)の方法によって調製された。2, 4 - ジメチルピロール (10 g ; 0.105 mol) の氷酢酸 (500 ml) 中溶液を大気圧および周囲の温度にて、酸化白金 (2 g) を用いて水素化した。4 時間後、さらに 2 g の酸化白金を加え、反応を一晩持続した。触媒

50

を濾過により除去し、得られた濾液を水酸化カリウムペレットをも強いて強塩基性にした（氷の添加および外部のカード・アイス（card-ice）/アセトン冷却）。該塩基性溶液の蒸気蒸留、次いで、ジエチルエーテルでの抽出によって、生産物を得た。有機相を乾燥させ（ Na_2SO_4 ）、減圧下で蒸発させて（注意：冷水浴を用いる - 揮発性産物）、粗生産物を残し、それをさらにバルブ - トゥ - バルブ（bulb - to - bulb）蒸留によって精製して、無色透明油として得た（5 g；48%）。 ^1H NMR（400 MHz， CDCl_3 ） δ ：3.2 - 3.1（m，1H），3.05 - 2.99（m，1H），2.56 - 2.5（m，1H），2.22 - 2.13（m，1H），2.11 - 2.03（m，1H），1.15（d，3H），1.00（d，3H），0.88 - 0.79（m，1H）

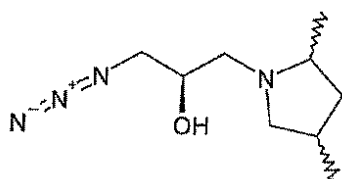
10

【0087】

記載例 6

（R） - 1 - アジド - 3 - （2，4 - ジメチルピロリジン - 1 - イル）プロパン - 2 - オール（D6）

【化21】



20

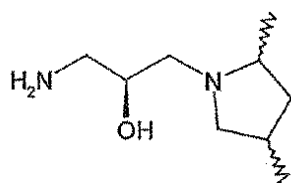
標題化合物は、2，4 - ジメチルピロリジン（D5）（193 mg；1.94 mmol）から、記載例 1 に概説される方法を用いて調製された（91 mg；26%、2工程）
 MH^+ 199

【0088】

記載例 7

（S） - 1 - アミノ - 3 - （2，4 - ジメチルピロリジン - 1 - イル）プロパン - 2 - オール（D7）

【化22】



30

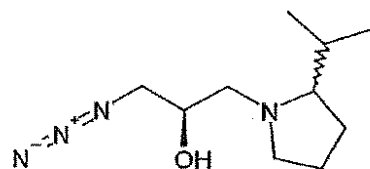
標題化合物は、（R） - 1 - アジド - 3 - （2，4 - ジメチルピロリジン - 1 - イル）プロパン - 2 - オール（D6）（91 mg，0.459 mmol）から、記載例 2 で概説される方法を用いて調製された（69 mg；87%）。 MH^+ 173

【0089】

記載例 8

（R） - 1 - アジド - 3 - （2 - イソプロピルピロリジン - 1 - イル）プロパン - 2 - オール（D8）

【化23】



40

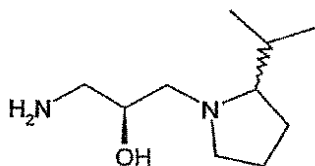
標題化合物は、2 - イソプロピルピロリジン（565 mg；5 mmol）から、記載例 50

1 で概説される方法を用いて調製された (3 7 9 m g ; 3 9 % 、 2 工 程) 。 $M H^{+} 213$
【 0 0 9 0 】

記 載 例 9

(S) - 1 - アミノ - 3 - (2 - イソプロピルピロリジン - 1 - イル) プロパン - 2 -
オール (D 9)

【 化 2 4 】



10

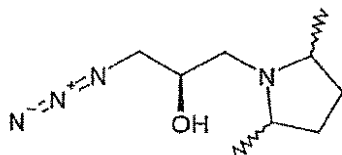
標 題 化 合 物 は、 (R) - 1 - アジド - 3 - (2 - イソプロピルピロリジン - 1 イル) プ
ロパン - 2 - オール (D 8) (3 7 9 m g ; 1 . 7 8 m m o l) から、記 載 例 2 で概説さ
れる方法を用いて調製された (3 0 3 m g ; 9 1 %) 。

【 0 0 9 1 】

記 載 例 1 0

(R) - 1 - アジド - 3 - (2 , 5 - ジメチルピロリジン - 1 - イル) - プロパン - 2
- オール (D 1 0)

【 化 2 5 】



20

標 題 化 合 物 は、 2 , 5 - ジメチルピロリジン (4 9 5 m g ; 5 m m o l) から、記 載 例
1 で概説される方法を用いて調製された (1 8 5 m g ; 2 0 % 、 2 工 程) 。 $M H^{+} 199$

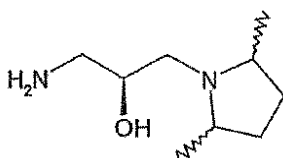
【 0 0 9 2 】

記 載 例 1 1

(S) - 1 - アミノ - 3 - (2 , 5 - ジメチルピロリジン - 1 - イル) - プロパン - 2
- オール (D 1 1)

30

【 化 2 6 】



標 題 化 合 物 は、 (R) - 1 - アジド - 3 - (2 , 5 - ジメチルピロリジン - 1 - イル)
- プロパン - 2 - オール (D 1 0) (1 8 5 m g ; 0 . 9 3 m m o l) から、記 載 例 2 で
概説される方法を用いて調製された (1 4 5 m g ; 9 0 %) 。

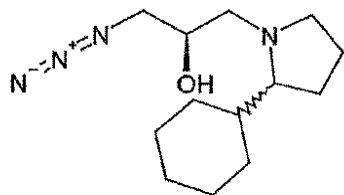
40

【 0 0 9 3 】

記 載 例 1 2

(R) - 1 - アジド - 3 - (2 - シクロヘキシルピロリジン - 1 - イル) プロパン - 2
- オール (D 1 2)

【化 2 7】



標題化合物は、2 - シクロヘキシルピロリジン (1 . 0 g ; 6 . 5 4 m m o l) から、記載例 1 で概説される方法を用いて調製された (2 2 0 m g ; 1 5 %、2 工程)。M H ⁺ 2 5 3

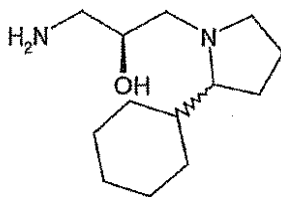
10

【 0 0 9 4】

記載例 1 3

(S) - 1 - アミノ - 3 - (2 - シクロヘキシルピロリジン - 1 - イル) プロパン - 2 - オール (D 1 3)

【化 2 8】



20

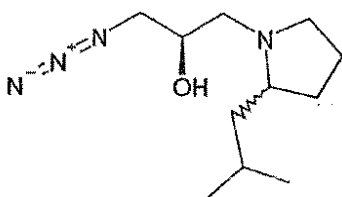
標題化合物は、(R) - 1 - アジド - 3 - (2 - シクロヘキシルピロリジン - 1 - イル) プロパン - 2 - オール (D 1 2) (2 2 0 m g ; 0 . 8 7 3 m m o l) から、記載例 2 で概説される方法を用いて調製された (1 7 7 m g ; 9 0 %)。M H ⁺ 2 2 7

【 0 0 9 5】

記載例 1 4

(R) - 1 - アジド - 3 - (2 - イソブチルピロリジン - 1 - イル) プロパン - 2 - オール (D 1 4)

【化 2 9】



30

標題化合物は、2 - イソブチルピロリジン (7 0 0 m g ; 5 . 5 m m o l) から、記載例 1 で概説される方法を用いて調製された (3 6 9 m g ; 3 3 %、2 工程)。M H ⁺ 2 2 7

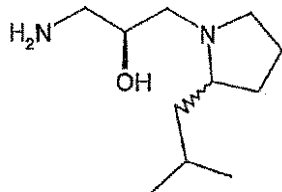
【 0 0 9 6】

記載例 1 5

(S) - 1 - アミノ - 3 - (2 - イソブチルピロリジン - 1 - イル) プロパン - 2 - オール (D 1 5)

40

【化 3 0】



標題化合物は、(R) - 1 - アジド - 3 - (2 - イソブチルピロリジン - 1 - イル) プ 50

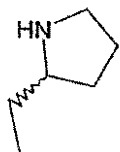
ロパン - 2 - オール (D 1 4) (3 6 9 m g ; 1 . 6 m m o l) から、記載例 2 で概説される方法を用いて調製された (3 0 2 m g ; 9 2 %)。M H ⁺ 2 0 1

【 0 0 9 7 】

記載例 1 6

2 - エチルピロリジン (D 1 6)

【 化 3 1 】



10

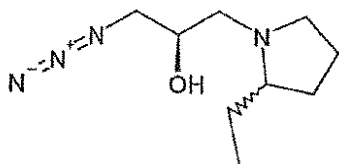
標題化合物は、2 - エチルピロール (2 . 0 g ; 0 . 0 2 1 m o l) から、記載例 5 で概説される方法を用いて調製された (5 2 5 m g ; 2 5 %)。M H ⁺ 1 0 0

【 0 0 9 8 】

記載例 1 7

(R) - 1 - アジド - 3 - (2 - エチルピロリジン - 1 - イル) プロパン - 2 - オール (D 1 7)

【 化 3 2 】



20

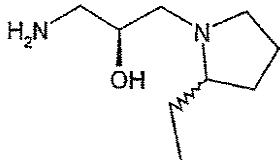
標題化合物は、2 - エチルピロリジン (D 1 6) (5 2 5 m g ; 5 . 3 m m o l) から、記載例 1 で概説される方法を用いて調製された (8 2 m g ; 8 %、2 工程)。

【 0 0 9 9 】

記載例 1 8

(S) - 1 - アミノ - 3 - (2 - エチルピロリジン - 1 - イル) プロパン - 2 - オール (D 1 8)

【 化 3 3 】



30

標題化合物は、(R) - 1 - アジド - 3 - (2 - エチルピロリジン - 1 - イル) プロパン - 2 - オール (D 1 7) (8 2 m g ; 0 . 4 1 4 m m o l) から、記載例 2 で概説される方法を用いて調製された (6 5 m g ; 9 1 %)。

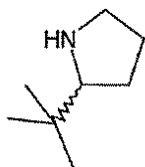
40

【 0 1 0 0 】

記載例 1 9

2 - t e r t - ブチルピロリジン塩酸塩 (D 1 9)

【 化 3 4 】



50

【 0 1 0 1 】

5 - tert - ブチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ピロール (2 - ピロリドンから、Mundyら, J. Org. Chem. , 39, (13) p. 1963, 1974の方法を用いて調製された) (2 0 0 m g ; 1 . 6 m m o l) のメタノール (1 0 m l) 中溶液に、水素化ホウ素ナトリウム (1 2 1 m g ; 3 . 2 m m o l) を何回かに分けて加え、該溶液を周囲の温度で2時間攪拌した。1 . 0 M エーテル性 H C l (5 m l) を何回かに分けて加え、混合物を1時間攪拌した。白色沈殿を濾過によって除去し、有機相を減圧下で蒸発させて、標題化合物を白色粉末として得た (1 2 8 m g ; 4 9 %) 。

MH⁺ 1 2 8 ¹ H NMR (4 0 0 M H z , d 4 - M e O H) δ : 3 . 3 5 - 3 . 2 (m , 3 H) , 2 . 1 2 - 1 . 9 5 (m , 3 H) , 1 . 8 3 - 1 . 7 2 (m , 1 H) , 1 . 0 4 (s , 9 H)

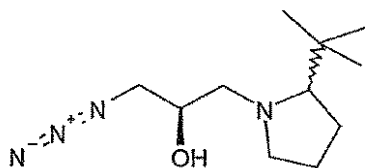
10

【 0 1 0 2 】

記載例 2 0

(R) - 1 - アジド - 3 - (2 - tert - ブチルピロリジン - 1 - イル) プロパン - 2 - オール (D 2 0)

【 化 3 5 】



20

標題化合物は、2 - tert - ブチルピロリジン塩酸塩 (D 1 9) (8 1 7 m g , 5 m m o l) から、記載例 1 で概説される方法を用いて調製された (注意 : 2 . 6 当量の水素化カリウムを用いた) (2 8 2 m g ; 2 7 % 、 2 工程) 。 MH⁺ 2 2 7

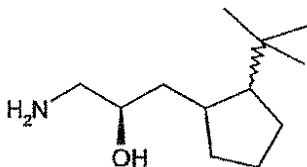
【 0 1 0 3 】

記載例 2 1

(S) - 1 - アミノ - 3 - (2 - tert - ブチルピロリジン - 1 - イル) プロパン - 2 - オール (D 2 1)

【 化 3 6 】

30



標題化合物は、(R) - 1 - アジド - 3 - (2 - tert - ブチルピロリジン - 1 - イル) プロパン - 2 - オール (D 2 0) (2 8 2 m g ; 1 . 2 5 m m o l) から、記載例 2 で概説される方法を用いて調製された (1 1 2 m g ; 4 5 %) 。 MH⁺ 2 0 1

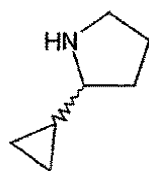
【 0 1 0 4 】

40

記載例 2 2

2 - シクロプロピルピロリジン塩酸塩 (D 2 2)

【 化 3 7 】



標題化合物は、5 - シクロプロピル - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ピロール (2 - ピロリ

50

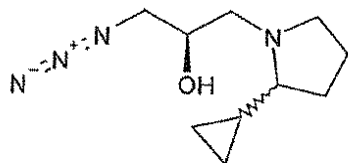
ドンから、Mundy et al, J. Org. Chem., 39, (13) p. 1963, 1974の方法を用いて調製された) (1.4 g; 12.8 mmol) から、記載例 19 で概説される方法を用いて調製された (1.54 g; 81%)。MH⁺ 112

【0105】

記載例 23

(R) - 1 - アジド - 3 - (2 - シクロプロピルピロリジン - 1 - イル) プロパン - 2 - オール (D23)

【化38】



10

標題化合物は、2 - シクロプロピルピロリジン塩酸塩 (D22) (1.54 g; 0.01 mol) から、記載例 1 で概説される方法を用いて調製された (注意: 2.6 当量の水素化カリウムを用いた) (420 mg; 21%、2 工程)。MH⁺ 211

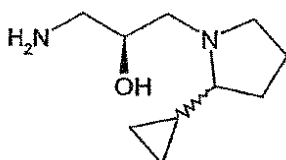
【0106】

記載例 24

(S) - 1 - アミノ - 3 - (2 - シクロプロピルピロリジン - 1 - イル) プロパン - 2 - オール (D24)

20

【化39】



標題化合物は、(R) - 1 - アジド - 3 - (2 - シクロプロピルピロリジン - 1 - イル) プロパン - 2 - オール (D23) (420 mg; 20 mmol) から、記載例 2 で概説される方法を用いて調製された (336 mg; 91%)。MH⁺ 185

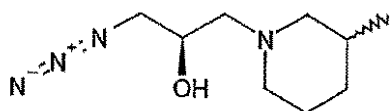
30

【0107】

記載例 25

(R) - 1 - アジド - 3 - (3 - メチルピペリジン - 1 - イル) プロパン - 2 - オール (D25)

【化40】



40

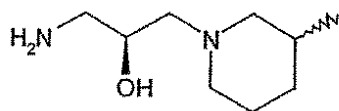
標題化合物は、3 - メチルピペリジン (0.5 g; 5 mmol) から、記載例 1 で概説される方法を用いて調製された (404 mg; 44%、2 工程)。MH⁺ 199

【0108】

記載例 26

(S) - 1 - アミノ - 3 - (3 - メチルピペリジン - 1 - イル) プロパン - 2 - オール (D26)

【化 4 1】



標題化合物は、(R)-1-アジド-3-(3-メチルピペリジン-1-イル)プロパン-2-オール(D 2 5)(404 mg; 2.04 mmol)から、記載例 2 で概説される方法を用いて調製された(310 mg; 88%)。MH⁺ 173

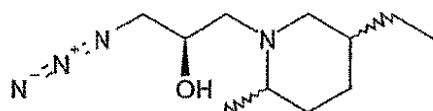
【0109】

記載例 2 7

10

(R)-1-アジド-3-(5-エチル-2-メチルピペリジン-1-イル)プロパン-2-オール(D 2 7)

【化 4 2】



標題化合物は、5-エチル-2-メチルピペリジン(635 mg; 5 mmol)から、記載例 1 で概説される方法を用いて調製された(244 mg; 23%、2 工程)。MH⁺ 227

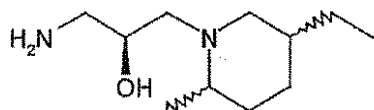
20

【0110】

記載例 2 8

(S)-1-アミノ-3-(5-エチル-2-メチルピペリジン-1-イル)プロパン-2-オール(D 2 8)

【化 4 3】



標題化合物は、(R)-1-アジド-3-(5-エチル-2-メチルピペリジン-1-イル)プロパン-2-オール(D 2 7)(244 mg; 0.108 mmol)から、記載例 2 で概説される方法を用いて調製された(140 mg; 65%)。

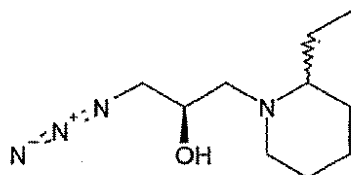
30

【0111】

記載例 2 9

(R)-1-アジド-3-(2-エチルピペリジン-1-イル)プロパン-2-オール(D 2 9)

【化 4 4】



40

標題化合物は、2-エチルピペリジン(0.67 ml; 5.05 mmol)から、記載例 1 で概説される方法を用いて調製された(255 mg; 26%、2 工程)。MH⁺ 213

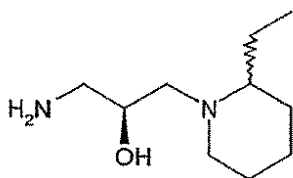
【0112】

記載例 3 0

(S)-1-アミノ-3-(2-エチルピペリジン-1-イル)プロパン-2-オール(D 3 0)

50

【化 4 5】



標題化合物は、(R)-1-アジド-3-(2-エチルピペリジン-1-イル)プロパン-2-オール(D 2 9)(255mg; 1.2mmol)から、記載例2で概説される方法を用いて調製された(188mg; 84%)。

MH⁺ 187

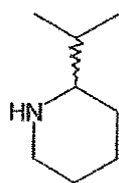
10

【0 1 1 3】

記載例 3 1

2-イソプロピルピペリジン(D 3 1)

【化 4 6】



20

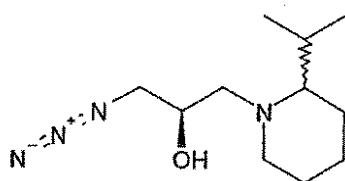
標題化合物は、2-イソプロピルピペリジン(10g; 0.083mol)から、記載例5で概説される方法を用いて調製された(7.3g; 70%)。MH⁺ 128

【0 1 1 4】

記載例 3 2

(R)-1-アジド-3-(2-イソプロピルピペリジン-1-イル)プロパン-2-オール(D 3 2)

【化 4 7】



30

標題化合物は、2-イソプロピルピペリジン(D 3 1)(641mg; 5.05mmol)から、記載例1で概説される方法を用いて調製された(80mg; 8%、2工程)。

MH⁺ 227

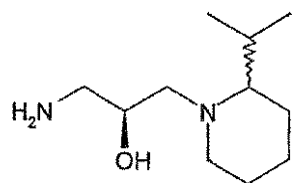
【0 1 1 5】

記載例 3 3

(S)-1-アミノ-3-(2-イソプロピルピペリジン-1-イル)プロパン-2-オール(D 3 3)

40

【化 4 8】



標題化合物は、(R)-1-アジド-3-(2-イソプロピルピペリジン-1-イル)プロパン-2-オール(D 3 2)(80mg; 0.353mmol)から、記載例2で概説される方法を用いて調製された(50mg; 71%)。

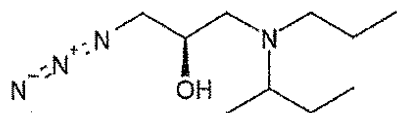
50

【 0 1 1 6 】

記載例 3 4

(R) - アジド - (s e c - ブチルプロピルアミノ) プロパン - 2 - オール (D 3 4)

【 化 4 9 】



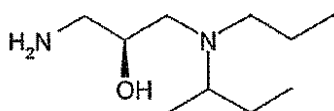
標題化合物は、N - n - プロピル - N - s e c - ブチルアミン (5 7 5 m g ; 5 m m o l) から、記載例 1 で概説される方法を用いて調製された (1 3 3 m g ; 1 4 %、2 工程)。M H ⁺ 2 1 5 10

【 0 1 1 7 】

記載例 3 5

(S) - アミノ - (s e c - ブチルプロピルアミノ) プロパン - 2 - オール (D 3 5)

【 化 5 0 】



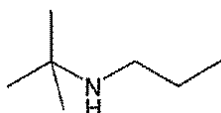
標題化合物は、(R) - アジド - (s e c - ブチルプロピルアミノ) プロパン - 2 - オール (D 3 4) (1 3 3 m g ; 0 . 6 2 m m o l) から、記載例 2 で概説される方法を用いて調製された (7 9 m g ; 6 8 %)。M H ⁺ 1 8 9 20

【 0 1 1 8 】

記載例 3 6

t e r t - ブチルプロピルアミン (D 3 6)

【 化 5 1 】



30

【 0 1 1 9 】

t e r t - ブチルアミン (1 2 . 2 8 g ; 0 . 1 6 8 m o l) および臭化 n - プロピル (1 0 . 3 4 g ; 0 . 0 8 4 m o l) の N , N - ジメチルホルムアミド (3 0 m l) 中溶液を一晩、穏やかに熱還流した。冷却時、粗生産物が臭化水素塩として結晶化し、それをジエチルエーテルでトリチュレートし、濾過して、白色結晶固体を得た (1 1 . 4 5 g ; 7 0 %)。該塩を 1 5 % 水酸化ナトリウム水溶液中に溶解し、上部の油層を除去することによって遊離の塩基とした。バルブ - トゥ - バルブ蒸留により、純粋な生産物を無色油として得た。¹ H N M R (4 0 0 M H z , d 4 - M e O H) δ : 2 . 4 9 (t , 2 H) , 1 . 5 3 - 1 . 4 2 (m , 2 H) , 1 . 1 (s , 9 H) , 0 . 9 5 (t , 3 H)

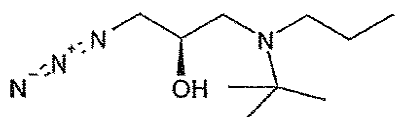
40

【 0 1 2 0 】

記載例 3 7

(R) - アジド - (t e r t - ブチルプロピルアミノ) プロパン - 2 - オール (D 3 7)

【 化 5 2 】



標題化合物は、t e r t - ブチルプロピルアミン (D 3 6) (6 3 2 m g ; 5 . 5 m m 50

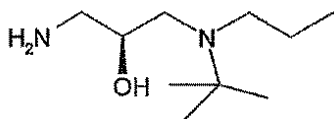
o 1) から、記載例 1 で概説される方法を用いて調製された (40 mg ; 4 %、2 工程)。

【0121】

記載例 38

(S) - アミノ - (tert - ブチルプロピルアミノ) プロパン - 2 - オール (D38)

【化53】



10

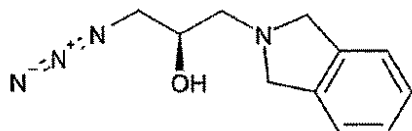
標題化合物は、(R) - アジド - (tert - ブチルプロピルアミノ) プロパン - 2 - オール (D37) (40 mg ; 0.187 mmol) から、記載例 2 で概説される方法を用いて調製された (32 mg ; 91 %)。MH⁺ 189

【0122】

記載例 39

(R) - 1 - アジド - 3 - (1, 3 - ジヒドロイソインドール - 2 - イル) プロパン - 2 - オール (D39)

【化54】



20

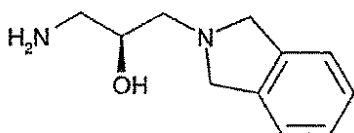
標題化合物は、2, 3 - ジヒドロ - 1H - イソインドール (595 mg ; 5 mmol) から、記載例 1 で概説される方法を用いて調製された (484 mg ; 48 %、2 工程)。MH⁺ 219

【0123】

記載例 40

(S) - 1 - アミノ - 3 - (1, 3 - ジヒドロイソインドール - 2 - イル) プロパン - 2 - オール (D40)

【化55】



30

標題化合物は、(R) - 1 - アジド - 3 - (1, 3 - ジヒドロイソインドール - 2 - イル) プロパン - 2 - オール (D39) (484 mg ; 2.2 mmol) から、記載例 2 で概説される方法を用いて調製された (396 mg ; 93 %)。MH⁺ 193

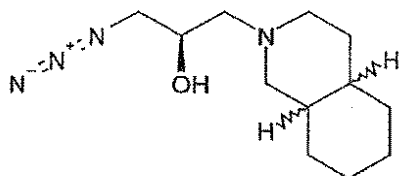
40

【0124】

記載例 41

(R) - 1 - アジド - 3 - (オクタヒドロイソキノリン - 1 - イル) プロパン - 2 - オール (D41)

【化 5 6】



標題化合物は、デカヒドロイソキノリン (695 mg ; 5 mmol) から、記載例 1 で概説される方法を用いて調製された (336 mg ; 31%、2 工程)。MH⁺ 239

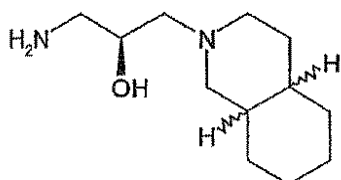
【0125】

10

記載例 4 2

(S) - 1 - アミノ - 3 - (オクタヒドロイソキノリン - 1 - イル) プロパン - 2 - オール (D 4 2)

【化 5 7】



20

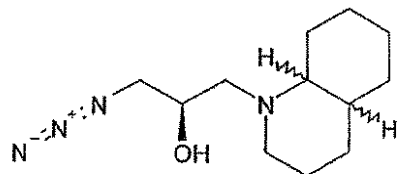
標題化合物は、(R) - 1 - アジド - 3 - (オクタヒドロイソキノリン - 1 - イル) プロパン - 2 - オール (D 4 1) (336 mg ; 1.41 mmol) から、記載例 2 で概説される方法を用いて調製された (267 mg ; 89%)。MH⁺ 213

【0126】

記載例 4 3

(R) - 1 - アジド - 3 - (オクタヒドロキノリン - 1 - イル) プロパン - 2 - オール (D 4 3)

【化 5 8】



30

標題化合物は、デカヒドロキノリン (910 mg ; 6.54 mmol) から、記載例 1 で概説される方法を用いて調製された (346 mg ; 25%、2 工程)。MH⁺ 239

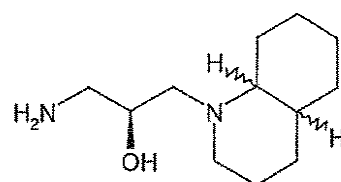
【0127】

記載例 4 4

(S) - 1 - アミノ - 3 - (オクタヒドロキノリン - 1 - イル) プロパン - 2 - オール (D 4 4)

40

【化 5 9】



標題化合物は、(R) - 1 - アジド - 3 - (オクタヒドロキノリン - 1 - イル) プロパン - 2 - オール (D 4 3) (346 mg ; 1.45 mmol) から、記載例 2 で概説される方法を用いて調製された (288 mg ; 93%)。MH⁺ 213

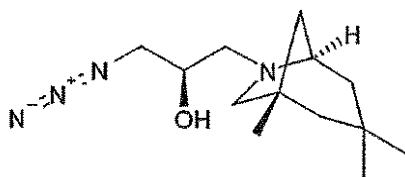
50

【 0 1 2 8 】

記載例 4 5

(R) - 1 - アジド - 3 - ((1 S , 5 R) - 1 , 3 , 3 - トリメチル - 6 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタ - 6 - イル) プロパン - 2 - オール (D 4 5)

【 化 6 0 】



10

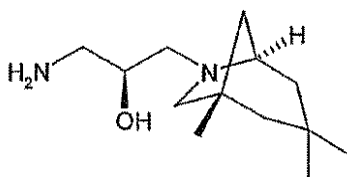
標題化合物は、(1 S , 5 R) - 1 , 3 , 3 - トリメチル - 6 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタ (0 . 8 5 7 m l ; 5 . 0 5 m m o l) から、記載例 1 で概説される方法を用いて調製された (2 1 3 m g ; 1 8 % 、 2 工 程) 。 $M H ^ +$ 2 5 3

【 0 1 2 9 】

記載例 4 6

(S) - 1 - アミノ - 3 - ((1 S , 5 R) - 1 , 3 , 3 - トリメチル - 6 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタ - 6 - イル) プロパン - 2 - オール (D 4 6)

【 化 6 1 】



20

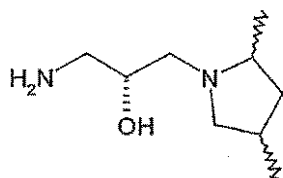
標題化合物は、(R) - 1 - アジド - 3 - ((1 S , 5 R) - 1 , 3 , 3 - トリメチル - 6 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタ - 6 - イル) プロパン - 2 - オール (D 4 5) (2 1 3 m g ; 0 . 8 4 5 m m o l) から、記載例 2 で概説される方法を用いて調製された (1 5 3 m g ; 8 0 %) 。 $M H ^ +$ 2 2 7

【 0 1 3 0 】

記載例 4 7

(R) - 1 - アミノ - 3 - (2 , 4 - ジメチルピロリジン - 1 - イル) プロパン - 2 - オール (D 4 7)

【 化 6 2 】



40

標題化合物は、2 , 4 - ジメチルピロリジン (1 9 3 m g ; 1 . 9 4 m m o l) および (R) - (-) - グリシジルノシラート (4 6 0 m g ; 1 . 7 7 m m o l) から、記載例 1 および 2 で概説される方法を用いて調製された (7 1 m g ; 2 3 % 、 3 工 程) 。 $M H ^ +$ 1 7 3

【 0 1 3 1 】

記載例 4 8

1 - (R) - 1 - オキシラニルメチル - ピペリジン (D 4 8)

【化 6 3】



水素化カリウム (527 mg ; 油中 30 %) を乾熱機で乾燥させた三口フラスコ中に秤量し、THF (5 ml) をアルゴン雰囲気下で加えた。ピペリジン (0.44 ml) の THF (5 ml) 中溶液を該攪拌懸濁液に加えた。該試薬と一緒に、アルゴン雰囲気下、室温で 2 時間攪拌した。次いで、S - (-) - グリシジルノシラート (904 mg) を THF (5 ml) 中溶液として滴下し、反応混合物を室温で一晩攪拌した。反応混合物を不活性雰囲気下、セライト (Celite)TM (登録商標) で濾過し、濾液を真空下で半分の容量に減らした。m/z (API⁺) 142 [MH⁺]

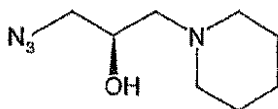
10

【0132】

記載例 49

(R) - 1 - アジド - 3 - ピペリジン - 1 - イル - プロパン - 2 - オール (D49)

【化 6 4】



20

記載例 48 由来の生産物溶液に、アジ化リチウム (5.34 ml ; 20 % 水溶液) を加え、反応混合物を 70 ° で一晩加熱した。次いで、THF を真空下で除去し、溶液を EtOAc と NaHCO₃ 溶液の間に分配した。有機物を収集し、乾燥させ (MgSO₄)、蒸発させた。残渣油を、ジクロロメタン中における 0 - 10 % [9 : 1 MeOH : NH₃] 勾配を用いて溶出するシリカゲル上のクロマトグラフィーに付した。標題化合物を無色油として得られた (348 mg)。m/z (API⁺) 185 [MH⁺]

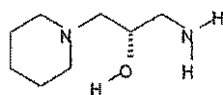
【0133】

記載例 50

(S) - 1 - アミノ - 3 - ピペリジン - 1 - イル - プロパン - 2 - オール (D50)

30

【化 6 5】



(R) - 1 - アジド - 3 - ピペリジン - 1 - イル - プロパン - 2 - オール (340 mg) をエタノール (25 ml) 中に溶解し、50 psi および室温にて、10 % Pd/C 触媒 (350 mg) の存在下で水素化した。2 時間後、反応混合物を濾過し、蒸発させた。標題化合物を無色油として得た (117 mg)。m/z (API⁺) 159 [MH⁺]

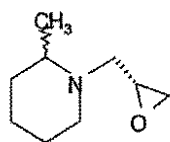
【0134】

40

記載例 51

(2R, S) - メチル - 1 - [(R) - オキシラニルメチル] ピペリジン (D51)

【化 6 6】



水素化カリウム (527 mg ; 油中 30 %) を乾熱機で乾燥した三口フラスコ中に秤量し、(2R, S) - メチルピペリジン (0.52 ml) の THF (5 ml) 中溶液の添

50

加の間、不活性雰囲気下、THF (5 ml) 中で攪拌した。該反応溶液を室温で2時間攪拌した。次いで、S - (-) - グリシジルノシラート (904 mg) をTHF (5 ml) 中溶液として滴下し、該反応混合物を室温で16時間攪拌した。反応混合物を不活性雰囲気下、セライトTMによって濾過し、有機溶液を減圧下で半分の容量に減らした。m/z 156 (API⁺) [MH⁺]

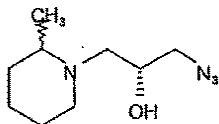
【0135】

記載例52

1 - アジド - 3 - [(2R, S) - メチルピペリジン - 1 - イル] - プロパン - (2R) - オール (D52)

【化67】

10



記載例51由来の生産物溶液に、アジ化リチウム (5.34 ml, 20%水溶液) を加え、反応混合物を70℃で16時間加熱した。次いで、溶媒を減圧下で除去し、残渣をEtOAcとNaHCO₃溶液の間に分配した。有機溶液を乾燥させ (MgSO₄)、蒸発させた。残渣油を、ジクロロメタン中における0 - 10% [9:1 MeOH:NH₃] 勾配を用いて溶出するシリカゲル上のクロマトグラフィーに付した。標題化合物を無色油として得た (326 mg)。m/z 199 (API⁺) [MH⁺]

20

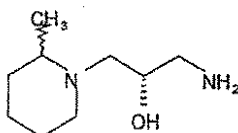
【0136】

記載例53

1 - アミノ - 3 - [(2R, S) - メチルピペリジン - 1 - イル] - プロパン - (2S) - オール (D53)

【化68】

30



1 - アジド - 3 - [(2R, S) - メチルピペリジン - 1 - イル] - プロパン - (2R) - オール (320 mg) をEtOH (25 ml) 中に溶解し、50 psiおよび室温にて、10% Pd/C触媒 (350 mg) の存在下で水素化した。2時間後、反応混合物を濾過し、蒸発させた。標題化合物を無色油として得た (215 mg)。m/z 173 (API⁺) [MH⁺]

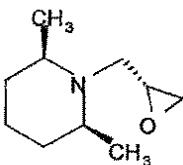
【0137】

記載例54

(2R, 6S) - ジメチル - 1 - [(R) - オキシランメチル] ピペリジン (D54)

40

【化69】



水素化カリウム (860 mg; 油中30%) を乾熱機で乾燥した三口フラスコ中に秤量し、(2R, 6S) - ジメチルピペリジン (0.75 ml) のTHF (5 ml) 中溶液の添加の間、不活性雰囲気下、THF (5 ml) 中で攪拌した。該懸濁液を室温で2時間攪拌した。次いで、S - (-) - グリシジルノシラート (1.13 g) をTHF (5 ml)

50

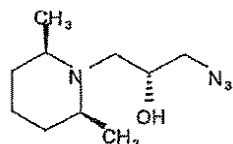
）中溶液として滴下し、該反応混合物を室温で一晩攪拌した。反応混合物を不活性雰囲気下、セライト^{T M}によって濾過し、有機溶液を減圧下で半分の容量まで蒸発させた。m / z 170 (API⁺) [MH⁺]

【0138】

記載例 55

(R) - 1 - アジド - 3 - [(2R, 6S) ジメチルピペリジン - 1 - イル] プロパン - 2 - オール (D55)

【化70】



10

記載例 54 由来の生産物溶液に、アジ化リチウム (5.63 ml, 20% 水溶液) を加え、反応混合物を 70 で一晩加熱した。次いで、溶媒を真空下で蒸発させ、溶液を EtOAc と NaHCO₃ 溶液の間に分配した。有機溶液を乾燥させ (MgSO₄)、蒸発させた。残渣油を、ジクロロメタン中における 0 - 10% [9:1 MeOH:NH₃] 勾配を用いて溶出するシリカゲル上のクロマトグラフィーに付した。標題化合物を無色油として得た (80 mg)。m / z 213 (API⁺) [MH⁺]

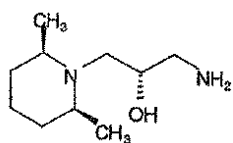
【0139】

20

記載例 56

(S) - 1 - アミノ - 3 - [(2R, 6S) ジメチルピペリジン - 1 - イル] - プロパン - 2 - オール (D56)

【化71】



(R) - 1 - アジド - 3 - [(2R, 6S) ジメチルピペリジン - 1 - イル] プロパン - 2 - オール (80 mg) をエタノール (25 ml) 中に溶解し、50 psi および室温にて、10% Pd/C 触媒 (80 mg) の存在下で水素化した。2 時間後、反応混合物を濾過し、蒸発させた。標題化合物を無色油として得た (80 mg)。

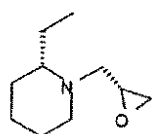
30

【0140】

記載例 57

(2S) - エチル - 1 - [(R) - オキシラニルメチル] ピペリジン (D57)

【化72】



40

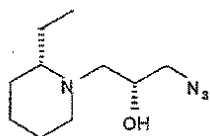
(S) - (+) - 2 - エチルピペリジン塩酸塩 (1.00 g, 6.69 mmol) (J. Cymerman Craig および A. R. Pinder, J. Or. Chem., 1971, 36 (23), 3648 の方法によって調製される) を、アルゴン下、室温にて、水素化カリウム (2.05 g, 油中 30%, 15.39 mmol) の乾燥 THF (45 ml) 中攪拌懸濁液に滴下した。該懸濁液をさらに 2 時間攪拌した。ついで、(S) - グリシジルノシラート (1.73 g, 6.69 mmol) の乾燥 THF (10 ml) 中溶液を滴下し、得られた混合物を一晩攪拌した。懸濁液をセライト^{T M} で濾過し、濾液を減圧下で半分の容量まで蒸発させて、標題化合物の溶液を得た。

【0141】

50

記載例 5 8

1 - アジド - 3 - [(2 S) - エチルピペリジン - 1 - イル] - プロパン - (2 R) -
オール (D 5 8)
【化 7 3】



【 0 1 4 2 】

10

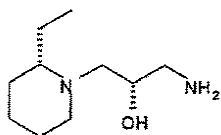
20 % アジ化リチウム水溶液 (8 . 2 m l , 3 3 . 4 m m o l) を記載例 5 7 由来の生産物の溶液に加え、該混合物を 7 0 ° で一晩攪拌した。冷却した溶液を減圧下で蒸発させ、残渣を酢酸エチルと飽和炭酸水素ナトリウム溶液の間に分配した。有機層をさらなる飽和炭酸水素ナトリウム溶液で洗浄し、M g S O ₄ で乾燥させた。溶媒の除去により油を得、それをシリカゲル上のクロマトグラフィーに付した。C H C l ₃、次いで、C H C l ₃ 中における 1 0 % M e O H での溶出により、標題生産物を黄色油として得た (5 0 0 m g , 3 5 %) 。 ¹ H N M R δ (C D C l ₃) 0 . 8 9 (3 H , t , J = 7 H z) , 1 . 3 4 - 1 . 6 9 (9 H , 重複する m) , 2 . 1 - 2 . 2 5 (2 H , 重複する m) , 2 . 7 1 (1 H , d d , J = 1 2 . 4 および 1 0 . 4 H z) , 2 . 9 3 (1 H , m) , 3 . 1 9 (1 H , d d , J = 1 2 . 8 および 5 . 6 H z) , 3 . 3 7 (1 H , d d , J = 1 2 . 8 および 4 . 0 H z) , 3 . 8 5 (1 H , m) p p m

20

【 0 1 4 3 】

記載例 5 9

1 - アミノ - 3 - [(2 S) - エチルピペリジン - 1 - イル] - プロパン - (2 S) -
オール (D 5 9)
【化 7 4】



30

記載例 5 8 由来のアジ化物 (5 0 0 m g , 2 . 3 6 m m o l) を、炭上の 1 0 % パラジウム (1 0 0 m g) を用い、メタノール (2 5 m l) 中、周囲の温度および圧力にて 3 時間水素化し、次いで、セライト濾過によって触媒を除去し、減圧下で溶媒を除去した後、粗アミンを得 (2 . 3 6 m m o l) 、それをさらに精製することなく用いた。

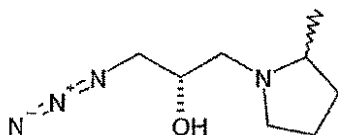
【 0 1 4 4 】

記載例 6 0

(S) - 1 - アジド - 3 - (2 - メチルピロリジン - 1 - イル) プロパン - 2 - オール
(D 6 0)

【化 7 5】

40



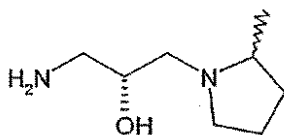
標題化合物は、2 - メチルピロリジン (1 5 5 m g ; 1 . 8 2 m m o l) および (R) - (-) - グリシジルノシラート (4 2 9 m g ; 1 . 6 m m o l) から、記載例 1 で概説される方法を用いて調製された (7 6 m g ; 2 5 % 、 2 工程) 。 M H ⁺ 1 8 5

【 0 1 4 5 】

記載例 6 1

50

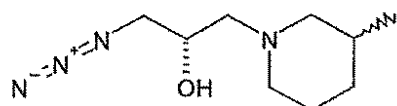
(R) - 1 - アミノ - 3 - (2 - メチルピロリジン - 1 - イル) プロパン - 2 - オール
(D 6 1)
【化 7 6】



標題化合物は、(S) - 1 - アジド - 3 - (2 - メチルピロリジン - 1 - イル) プロパン - 2 - オール (D 6 0) (6 3 m g ; 0 . 3 4 m m o l) から、記載例 2 で概説される方法を用いて調製された (5 0 m g ; 9 2 %) 。 MH^+ 1 5 9
【 0 1 4 6 】

記載例 6 2

(S) - 1 - アジド - 3 - (3 - メチルピペリジン - 1 - イル) プロパン - 2 - オール
(D 6 2)
【化 7 7】



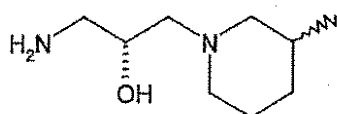
20

標題化合物は、3 - メチルピペリジン (3 6 6 m g ; 3 . 7 m m o l) および (R) - (-) - グリシジルノシラート (8 7 1 m g ; 3 . 4 m m o l) から、記載例 1 で概説される方法を用いて調製された (2 2 0 m g ; 3 3 % 、 2 工程) 。

【 0 1 4 7 】

記載例 6 3

(R) - 1 - アミノ - 3 - (3 - メチルピペリジン - 1 - イル) プロパン - 2 - オール
(D 6 3)
【化 7 8】



30

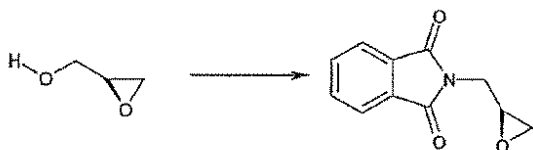
標題化合物は、(S) - 1 - アジド - 3 - (3 - メチルピペリジン - 1 - イル) プロパン - 2 - オール (D 6 2) (1 6 0 m g ; 0 . 8 1 m m o l) から、記載例 2 で概説される方法を用いて調製された (1 3 0 m g ; 9 4 %) 。

【 0 1 4 8 】

記載例 6 4

2 - オキシラニルメチル - イソインドール - 1 , 3 - ジオン (D 6 4)

【化 7 9】



40

フタルイミド (7 3 5 m g) の T H F (3 0 m l) 中攪拌溶液に、外部氷浴を用いて冷却して、トリフェニルホスフィン (1 . 3 1 0 g) および (S) - グリシドール (0 . 3 8 m l) を加えた。該溶液を、ジエチルアゾジカルボキシレート (0 . 8 m l) を滴下のために、。反応混合物を室温で一晩攪拌した。次いで、反応混合物を濃縮し、ジエチルエーテル中で 2 時間攪拌した。白色沈殿を濾過し、濾液を蒸発させた。残渣の黄色油を酢酸

50

エチル / ヘキサン (1 : 1) で溶出するシリカゲル上のクロマトグラフィーに付した。標題化合物を白色固体として得た (8 1 5 m g) 。 m/z 204 [MH^+]

【 0 1 4 9 】

記載例 6 5

2 , 6 - ジエチルピリジン (D 6 5)

【 化 8 0 】



10

2 , 6 - ジアセチルピリジン (2 g) を、ヒドラジン-水和物 (3 . 6 m l) を含有するジエチレングリコール (5 0 m l) 中に溶解した。反応混合物を 170 で 3 0 分間加熱した。次いで、反応混合物を室温に冷却して、水酸化カリウム (3 . 1 g) を添加し、次いで、反応混合物が全ての色を失ったとき、200 で 2 時間加熱した。次いで、反応混合物を室温に冷却し、水上に注いだ。混合物をエーテルで抽出し、有機相を合わせ、ブラインで洗浄し、乾燥させ ($MgSO_4$) 、濃縮して所望の生産物を得た (1 . 5 g , 9 3 %) 。 δ_H ($CDCl_3$) 1 . 2 9 (6 H , t , J 7 . 6 H z) , 2 . 7 6 - 2 . 8 2 (4 H , q , J 7 . 6 H z) , 6 . 9 6 (2 H , d , J 7 . 6 H z) , 7 . 5 0 (1 H , t , J 7 . 6 H z)

20

【 0 1 5 0 】

記載例 6 6

2 , 6 - ジエチルピペリジン (D 6 6)

【 化 8 1 】



2 , 6 - ジエチルピペリジン (D 6 6) を酢酸中、酸化白金を用いて一晩、水素化した。反応混合物をセライトで濾過し、少量の $AcOH$ で洗浄し、 KOH および K_2CO_3 で pH 9 に塩基性化した。エマルジョンをジエチルエーテルで抽出し、乾燥させ ($MgSO_4$) 、濃縮して、所望の生産物を得た (1 g , 7 0 %) 。 δ_H ($CDCl_3$) 0 . 9 1 (6 H , m) , 1 . 0 6 (2 H , m) , 1 . 4 1 (1 H , m) , 1 . 4 4 (4 H , m) , 1 . 6 8 (2 H , m) , 1 . 7 0 (1 H , m) , 2 . 4 4 (2 H , m)

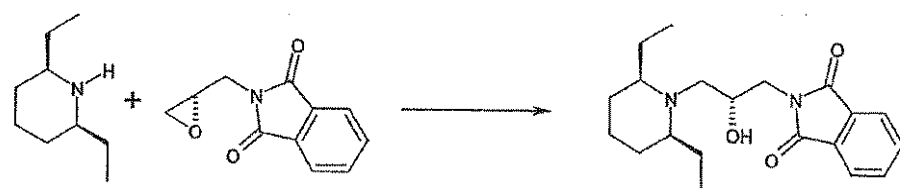
30

【 0 1 5 1 】

記載例 6 7

2 - [(R) - 3 - (2 , 6 - ジエチルピペリジン - 1 - イル) - 2 - ヒドロキシ - プロピル] - イソインドール - 1 , 3 - ジオン (D 6 7)

【 化 8 2 】



40

2 , 6 - ジエチルピペリジン (D 6 6) (1 g) および 2 - オキシラニルメチルイソインドール - 1 , 3 - ジオン (D 6 4) (1 . 4 g) を一緒に、70で一晩加熱した。室温に冷却後、粗混合物を、ジクロロメタン中における 0 - 1 0 % [9 : 1 $MeOH$: NH_3] 勾配を用いて溶出するシリカゲル上のクロマトグラフィーに付した。標題化合物を

50

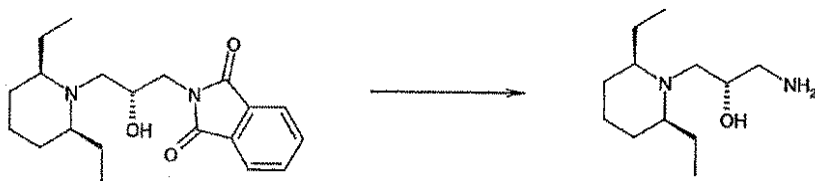
油として得た (90 mg)。m/z 345 [MH⁺]

【0152】

記載例 68

(S)-1-アミノ-3-(2,6-ジエチルピペリジン-1-イル)-プロパン-2-オール (D68)

【化83】



10

2-[(R)-3-(2,6-ジエチルピペリジン-1-イル)-2-ヒドロキシプロピル]-イソインドール-1,3-ジオン (D67) (90 mg) を、ヒドラジン-水和物 (0.06 ml) を含有するエタノール (2 ml) 中で一晩攪拌した。白色沈殿を濾過により除去し、濾液を濃縮した。標題化合物を含有する粗混合物 (70 mg) を精製することなく用いた。

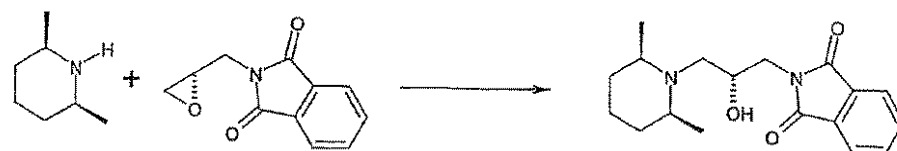
【0153】

記載例 69

2-[(R)-3-[(2R,6S)-ジメチルピペリジン-1-イル]-2-ヒドロキシプロピル]-イソインドール-1,3-ジオン (D69)

20

【化84】



2,6-ジメチルピペリジンと2-オキシラニルメチルイソインドール-1,3-ジオン (D64) と、記載例 67 の手法によって反応させた。標題化合物を無色油として得た。

30

【0154】

記載例 70

(S)-1-アミノ-3-[(2R,6S)-ジメチルピペリジン-1-イル]-プロパン-2-オール (D70)

【化85】



40

2-[(R)-3-[(2R,6S)-ジメチルピペリジン-1-イル]-2-ヒドロキシプロピル]-イソインドール-1,3-ジオン (D69) を記載例 68 の手法にしたがってヒドラジン水和物で処理して、標題化合物を無色油として得、それは記載例 56 の生産物と同一であった。

【0155】

記載例 71

キノリン-5-スルホニルクロリド (D71)

【化 8 6】



【 0 1 5 6】

(a) 塩化チオニル (2.1 ml) を 5 で水 (12.5 ml) に滴下した。該混合物を室温に温め、16時間攪拌した。次いで、塩化銅 I (10 mg) を加え、得られた黄色溶液を 0 に冷却した。 10

(b) 濃塩酸 (6.75 ml) を 0 に冷却し、5 - アミノキノリン (1 g) を何回かに分けて加えた。反応混合物が赤 / オレンジに変色した場合、添加の合間にこれをわずかに温めた。添加完了後、反応混合物を - 5 に冷却し、NaNO₂ (0.5 g) の水 (2 ml) 中溶液を滴下した。 - 5 にて添加完了後、得られた混合物をゆっくりと、(a) 由来の冷却した塩化チオニル / CuCl 混合物に加えた。固体が沈殿し、混合物を 0 で15時間攪拌した。赤煉瓦色の固体を濾過し、水 (300 mg) で洗浄した。δ_H (CDCl₃) 7.71 (1H, m), 7.88 (1H, m), 8.44 (1H, m), 8.52 (1H, m), 9.1 - 9.2 (2H, m) 20

【 0 1 5 7】

記載例 7 2

5 - メトキシナフタレン - 1 - イルアミン (D 7 2)

【化 8 7】



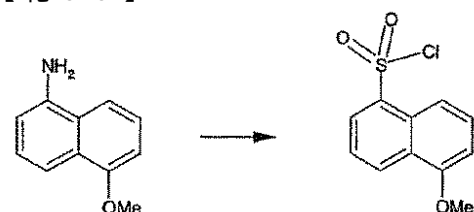
5 - アミノ - 1 - ナフトール (3.0 g) を乾燥 DMF (75 ml) 中に溶解し、アルゴン雰囲気下、5 に冷却した。水素化ナトリウム (0.828 g, 油中 60% 分散) を該攪拌冷却溶液に、15分かけて何回かに分けて加えた。ついで、ヨウ化メチル (1.17 ml) の乾燥 DMF (5 ml) 中溶液を該攪拌冷却懸濁液に滴下した。得られた懸濁液をついで、室温で16時間攪拌した。反応溶液をついで、酢酸エチルと飽和重炭酸ナトリウム溶液の間に分配した。有機溶液をブラインで洗浄し、乾燥させ (MgSO₄)、蒸発させた。酢酸エチル / ヘキサンからの結晶化により、純粋な標題化合物を黒色針状物として得た (1.34 g)。δ_H (d₆ - DMSO) 3.92 (3H, s), 5.61 (2H, broad s), 6.69 (1H, d), 6.88 (1H, d), 7.17 (1H, t), 7.29 (1H, t), 7.37 (1H, d), 7.6 (1H, d) 30

【 0 1 5 8】

記載例 7 3

5 - メトキシナフタレン - 1 - スルホニルクロリド (D 7 3)

【化 8 8】



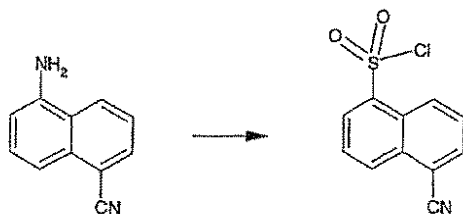
5 - メトキシナフタレン - 1 - イルアミン (D 7 2) を、R. V. Hoffman, Organic Syntheses, 60,121の手法によって標題化合物に変換した。ヘキサン中における 0 % - 3 0 % 酢酸エチルの勾配を用いて溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより、標題化合物を薄黄色固体として得た。 δ_H (CDCl₃) 4.09 (3 H, s) 7.0 (1 H, d), 7.59 (1 H, t), 7.72 (1 H, t), 8.35 (1 H, d), 8.4 (1 H, d), 8.72 (1 H, d)

【0159】

記載例 7 4

5 - シアノナフタレン - 1 - スルホニルクロリド (D 7 4)

【化 8 9】



10

5 - シアノナフタレン - 1 - イルアミンを、R. V. Hoffman, Organic Syntheses, 60,121の手法によって、標題化合物に変換した。ヘキサン中における 0 % - 3 0 % 酢酸エチルの勾配を用いて溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより、標題化合物を薄黄色固体として得た。 δ_H (d₆ - DMSO) 7.67 - 7.78 (2 H, 2 x t), 8.10 (2 H, d), 8.18 (1 H, d), 9.21 (1 H, d)

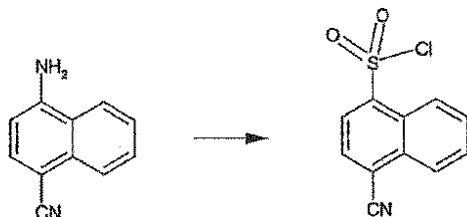
20

【0160】

記載例 7 5

4 - シアノナフタレン - 1 - スルホニルクロリド (D 7 5)

【化 9 0】



30

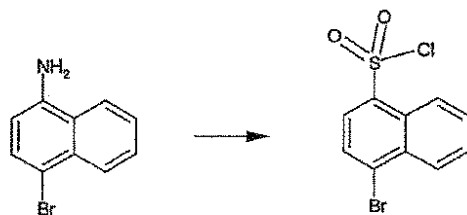
4 - シアノナフタレン - 1 - イルアミンを、R. V. Hoffman, Organic Syntheses, 60,121の手法によって、標題化合物に変換した。ヘキサン中における 0 % - 5 0 % 酢酸エチルの勾配を用いて溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより、標題化合物を白色固体として得た。 δ_H (d₆ - DMSO) 7.70 (1 H, t), 7.78 (1 H, t), 8.06 (1 H, d), 8.11 (2 H, d), 9.0 (1 H, d)

【0161】

記載例 7 6

4 - ブロモナフタレン - 1 - スルホニルクロリド (D 7 6)

【化 9 1】



40

4 - ブロモナフタレン - 1 - イルアミンを、R. V. Hoffman, Organic Syntheses, 60,1

50

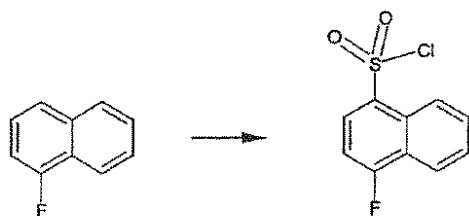
21の手法によって、標題化合物に変換した。ヘキサン中における0% - 30%酢酸エチルの勾配を用いて溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより、標題化合物を薄オレンジ色固体として得た。 δH (d_6 - $CDCl_3$) 7.80 (1H, t), 7.88 (1H, t), 7.96 (1H, d), 8.20 (1H, d), 8.48 (1H, d), 8.83 (1H, d)

【0162】

記載例 77

4 - フルオロナフタレン - 1 - スルホニルクロリド (D77)

【化92】



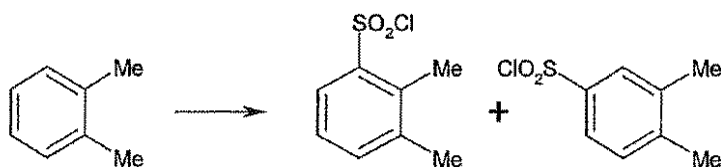
1 - フルオロナフタレン (1.262 ml) をクロロスルホン酸 (2.3 ml) の氷冷攪拌溶液に20分にわたって滴下した。該混合物を5 でさらに30分間攪拌し、室温で3時間攪拌した。次いで、該混合物を氷上に注ぎ、酢酸エチルで2回抽出した。有機溶液を水、ブラインで洗浄し、乾燥させ ($MgSO_4$)、蒸発させた。残渣を、ヘキサン中における10~30%酢酸エチルの勾配を用いて溶出するシリカゲル上のクロマトグラフィーに付した。標題化合物を薄黄色固体として得た (0.86 g)。 δH (d_6 - $CDCl_3$) 7.27 (1H, dd, J 8.6, 9.1 Hz), 7.77 (1H, ddd, J 0.8, 7.2, 8.2 Hz), 7.89 (1H, ddd, J 1.3, 7.1, 8.6 Hz), 8.29 (1H, d, J 8.4 Hz), 8.39 (1H, dd, J 8.4, 5.1 Hz), 8.80, (1H, ddd, J 0.9, 0.9, 8.7 Hz)

【0163】

記載例 78

2, 3 - ジメチルベンゼンスルホニルクロリドおよび3, 4 - ジメチルベンゼンスルホニルクロリド (D78aおよびD78b)

【化93】



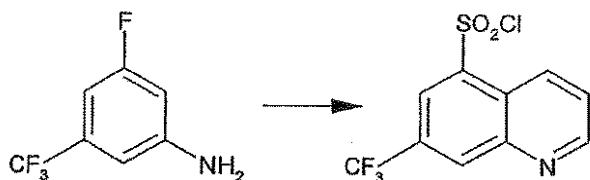
クロロスルホン酸 (2.18 ml, 32.8 mmol) を0 で攪拌し、20分かけてo - キシレン (2.0 ml, 16.4 mmol) を滴下して処理した。0 にてさらに30分、次いで周囲温度で3時間攪拌した。氷上に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機抽出物を乾燥させ ($MgSO_4$)、蒸発させて粗生産物を得、それをシリカゲル上のクロマトグラフィーに付した。ヘキサンでの溶出により、純粋な2, 3 - ジメチルベンゼンスルホニルクロリド (D78a) を固体 (220 mg) として得、次いで、フラクションを混合し、次いで、純粋な3, 4 - ジメチルベンゼンスルホニルクロリド (D78b) を油として得た (750 mg)。

【0164】

記載例 79

7 - トリフルオロメチル - キノリン - 5 - スルホニルクロリド (D79)

【化 9 4】



【0165】

3-フルオロ-5-トリフルオロメチルアニリン(5.0 g, 27.9 mmol)、グリセロール(6.42 g, 69.8 mmol)およびm-ニトロベンゼンスルホン酸ナトリウム(7.54 g, 33.5 mmol)の混合物を70%硫酸(24 ml)で処理し、2.5時間熱還流した。次いで、該混合物を冷却し、水(50 ml)で希釈し、50%水酸化ナトリウム溶液で塩基性にした。珪藻土による濾過により、固体を得、それをMDCで洗浄した。水性濾液をMDCで2回抽出し、合わせた抽出物/洗浄液を蒸発させて赤色油を得た(4.2 g)。MeOH(30 ml)中における位置異性体の該混合物を、MeOH(20 ml)中におけるナトリウムメトキシド(39 mmol)の添加の間、室温で攪拌し、次いで、一晚熱還流した。MeOHを減圧下で除去し、残渣を酢酸エチルと水との間に分配した。有機層を乾燥させ、蒸発させて粗生産物を得、それをシリカゲル上のクロマトグラフィーに付した。25%~50% EtOAc/ヘキサンを用いる溶出により、所望の5-メトキシ-7-トリフルオロメチルキノリンを薄色固体として得(1.51 g, 34%)、次いで、他の位置異性体を得た。

48%水性臭化水素酸(15 ml)中における該メトキシ化合物(1.51 g)を24時間熱還流した。反応混合物を蒸発させ、残渣を2M水酸化ナトリウムとMDCとの間に分配した。5M HClの添加によって水層をpH7に中和し、得られた固体(0.97 g)を濾過により収集した。

【0166】

5-ヒドロキシ-7-トリフルオロメチルキノリン(500 mg, 2.35 mmol)の乾燥DMF(15 ml)中溶液をアルゴン下、油中における60%水素化ナトリウム(94 mg, 2.35 mmol)で処理し、室温で30分間攪拌した。次いで、ジメチルチオカルバモイルクロリド(377 mg, 3.05 mmol)を加え、室温で15分後、混合物を70% EtOAcに30分かけて加熱し、冷却した。EtOAcで希釈し、水で6回洗浄し、蒸発させて粗物質を得、それをシリカゲル上のクロマトグラフィーに付した。ヘキサン中における20% EtOAcを用いる溶出により、O-(キノリル)-ジメチルチオカルバメートを得た(650 mg, 92%)。

アセトニトリル(15 ml)中における該チオカルバメート(650 mg)を密閉チューブ中、マイクロ波放射下、200℃で4時間加熱した。溶媒の除去後、生産物をシリカゲル上のクロマトグラフィーに付し、クロロホルム中における20% EtOAcで溶出して、S-(キノリル)-ジメチルチオカルバメートを黄色固体として得た(122 mg)。

【0167】

S-(キノリル)-ジメチルチオカルバメート(122 mg)の90%硫酸(1.1 ml)中溶液を100℃に40分間加熱し、冷却し、氷と混合し、次いで、飽和NaHCO₃溶液と混合し、MDCで3回抽出した。合わせた抽出物を乾燥させ、蒸発させて粗ジスルフィドをゴムとして得た(74 mg, 81%)。

該ジスルフィド(74 mg)の水(5 ml)中懸濁液を室温で4時間攪拌し、その間、該混合物に塩素をゆっくりとバブルした。飽和NaHCO₃で塩基性にした後、有機物質をMDCで抽出し、蒸発させて、標題化合物を黄色油として得た(80 mg, 84%)。
 δ_H (CDCl₃) 7.83 (1H, dd, J = 8.8および4.0 Hz), 8.58 (1H, s), 8.80 (1H, s), 9.18 (1H, d, J = 8.8 Hz), 9.21 (1H, d, J = 4.0 Hz) ppm

10

20

30

40

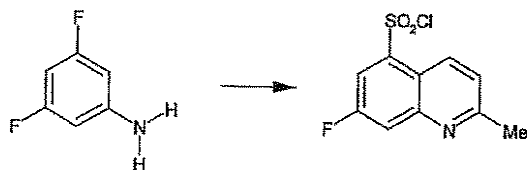
50

【 0 1 6 8 】

記載例 8 0

7 - フルオロ - 2 - メチル - キノリン - 5 - スルホニルクロリド (D 8 0)

【 化 9 5 】



10

【 0 1 6 9 】

3, 5 - ジフルオロアニリン (4 . 9 4 g) に、濃塩酸、次いで、p - クロロアニル (chloroanil) (9 . 4 g) および n - ブタノール (1 0 m l) を加えた。該混合物を攪拌し、熱還流した。クロトンアルデヒド (3 . 2 5 g) の n - ブタノール (5 m l) 中溶液を 3 0 分かけてゆっくりと加え、還流をさらに 2 0 分間続けた。冷却後、反応混合物を 5 0 % 水酸化ナトリウム溶液の添加によって塩基性にした。該混合物をジクロロメタンで抽出し、いずれもの不溶性物質を濾過により除去した。有機溶液を乾燥させ (M g S O ₄) 、蒸発させて黒色固体を得た。該固体をヘキサン中における 0 ~ 5 0 % 酢酸エチルの勾配を用いて溶出するシリカゲル上のクロマトグラフィーに付した。5, 7 - ジフルオロ - 2 - メチル - キノリンを暗緑色固体として得た (4 . 8 8 g) 。 m / z 1 8 0 [M H ⁺]

20

【 0 1 7 0 】

5, 7 - ジフルオロ - 2 - メチル - キノリン (1 . 0 g) を乾燥 D M F (5 m l) 中に溶解し、室温にて、ナトリウムチオメトキシド (0 . 3 9 2 g) と共に攪拌した。次いで、反応混合物を酢酸エチルと水の間に分配した。有機溶液を飽和ブラインで洗浄し、乾燥させ (M g S O ₄) 、蒸発させた。残渣をヘキサン中における 0 ~ 3 0 % 酢酸エチルの勾配を用いて溶出するシリカゲル上のクロマトグラフィーに付した。所望の 7 - フルオロ - 2 - メチル - 5 - メチルチオ - キノリン (0 . 6 0 4 g) を薄緑色固体として得た。m / z 2 0 8 [M H ⁺]

【 0 1 7 1 】

7 - フルオロ - 2 - メチル - 5 - メチルチオ - キノリン (0 . 3 5 0 g) をジクロロメタン (2 0 m l) 中に溶解し、m - クロロ過安息香酸 (0 . 4 1 7 g , 7 0 % 純度) を該攪拌溶液に何回かに分けて加えた。次いで、反応混合物を室温で 2 時間攪拌した。該溶液を飽和炭酸ナトリウム溶液、飽和ブラインで洗浄し、乾燥させ (M g S O ₄) 、蒸発させた。残渣をヘキサン中における 0 ~ 1 0 0 % 酢酸エチルの勾配を用いて溶出するシリカゲル上のクロマトグラフィーに付した。純粋な 7 - フルオロ - 5 - メタンスルフィニル - 2 - メチル - キノリンを白色固体として得た (0 . 2 7 3 g) 。 m / z 2 2 4 [M H ⁺]

30

【 0 1 7 2 】

アルゴン雰囲気下、7 - フルオロ - 5 - メタンスルフィニル - 2 - メチル - キノリン (0 . 5 0 0 g) をアセトニトリル (1 5 m l) 中に溶解し、攪拌しながら 5 に冷却した。2, 6 - ルチジン (0 . 8 6 0 m l) を加え、次いで、無水トリフルオロ酢酸 (0 . 9 5 0 m l) を加えた。反応混合物を 5 で 1 時間攪拌し、次いで、室温にした。該溶液を室温で蒸発させ、残渣を 5 に冷却した。予め冷却した (5) メタノール (5 m l) / トリエチルアミン (5 m l) 溶液を加え、混合物を室温で 1 時間攪拌した。次いで、該溶液を室温で蒸発させ、残渣を酢酸エチルと飽和塩化アンモニウム溶液の間に分配した。有機溶液をブラインで洗浄し、乾燥させ (M g S O ₄) 、蒸発させた。残渣をヘキサン中における 0 ~ 7 5 % 酢酸エチルの勾配を用いて溶出するシリカゲル上のクロマトグラフィーに付して、ビス (7 - フルオロ - 2 - メチル - キノリン - 5 - イル) ジスルフィドを薄黄色固体として得た (0 . 1 5 8 g) 。 m / z 3 8 5 [M H ⁺]

40

ビス (7 - フルオロ - 2 - メチル - キノリン - 5 - イル) ジスルフィド (0 . 2 0 5 g) を水中に懸濁し、その素早く攪拌した懸濁液に塩素ガスを 3 時間バブルした。この間、

50

該懸濁液の粘稠度が変化した。得られた懸濁を濾過によって収集し、水で洗浄し、乾燥させて、7-フルオロ-2-メチル-キノリン-5-スルホン酸を白色固体として得た(0.241g)。 m/z 240 [M-H]⁻

【0173】

該7-フルオロ-2-メチル-キノリン-5-スルホン酸(0.510g)をメタノール(50ml)中に懸濁し、粉末状の水酸化ナトリウムを該攪拌懸濁液に加え、それを室温で30分間攪拌した。得られた溶液を減圧下で蒸発させ、トルエンから2回共沸させて、そのナトリウム塩を白色固体として得た。該固体をオキシ塩化リン中に懸濁し、2時間、熱還流した。冷却後、反応混合物をジクロロメタンで希釈し、攪拌しながら、飽和炭酸水素ナトリウム溶液に何回かに分けて加えた。得られた2相溶液を、発泡が止むまで、室温で2時間攪拌した。次いで、有機溶液を分離し、乾燥させ(MgSO₄)、蒸発させて、7-フルオロ-2-メチル-キノリン-5-スルホニルクロリド(D80)をオフホワイト色の固体として得た(0.141g)。 δ_H (CDCl₃) 特に、2.81(3H, s), 7.53(1H, d, J = 8.9 Hz), 8.03(1H, ddd, J = 0.5, 2.5 および 9.0 Hz), 8.15(1H, dd, J = 2.5 および 7.5 Hz), 8.95(1H, d, 8.8 Hz) ppm

10

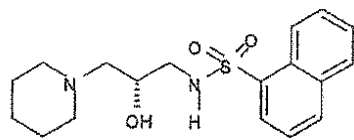
【0174】

実施例 1

ナフタレン-1-スルホン酸[(R)-2-ヒドロキシ-3-ピペリジン-1-イルプロピル]-アミド(E1)

20

【化96】



(S)-1-アミノ-3-ピペリジン-1-イルプロパン-2-オール(117mg)をジクロロメタン(6ml)中に溶解し、1-ナフチルスルホニルクロリド(185mg)およびトリエチルアミン(0.11ml)を加えた。反応混合物を一晩攪拌し、ジクロロメタンで希釈し、NaHCO₃溶液およびブラインで洗浄した。有機溶液を乾燥させ(MgSO₄)、蒸発させた。残渣油をジクロロメタン中における0-10%[9:1 MeOH:NH₃]の勾配を用いて溶出するシリカゲル上のクロマトグラフィーに付した。標題化合物を無色油として得た(143mg)。 m/z (API⁺) 349 [MH⁺]

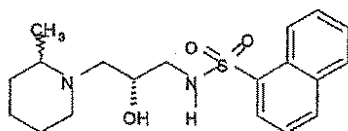
30

【0175】

実施例 2

ナフタレン-1-スルホン酸{(2R)-ヒドロキシ-3-[(2R,S)-メチルピペリジン-1-イル]-プロピル}-アミド(E2)

【化97】



40

1-アミノ-3-[(2R,S)-メチルピペリジン-1-イル]-プロパン-(2S)-オール(215mg)をジクロロメタン(8ml)中に溶解し、1-ナフチルスルホニルクロリド(312mg)およびEt₃N(0.2ml)を加えた。反応混合物を一晩攪拌し、ジクロロメタンで希釈し、NaHCO₃溶液およびブラインで洗浄した。有機溶液を乾燥させ(MgSO₄)、蒸発させた。残渣油ををジクロロメタン中における0-10%[9:1 MeOH:NH₃]の勾配を用いて溶出するシリカゲル上のクロマトグラフィーに付した。標題化合物を無色油として得た(190mg)。 m/z 363 (API

50

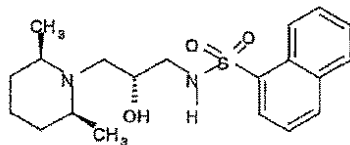
⁺) [M H ⁺]

【 0 1 7 6 】

実施例 3

ナフタレン - 1 - スルホン酸 { 3 - [(2 R , 6 S) - ジメチルピペリジン - 1 - イル] - (2 R) - ヒドロキシプロピル } - アミド (E 3)

【 化 9 8 】



10

(S) - 1 - アミノ - 3 - [(2 R , 6 S) ジメチルピペリジン - 1 - イル] - プロパン - 2 - オール (8 0 m g) をジクロロメタン (5 m l) 中に溶解し、1 - ナフチルスルホニルクロリド (1 0 7 m g) および E t ₃ N (0 . 0 7 m l) を攪拌溶液に加えた。反応混合物を室温で 1 6 時間攪拌した。次いで、反応溶液をジクロロメタンで希釈し、N a H C O ₃ 溶液、次いでブラインで洗浄した。有機溶液を乾燥させ (M g S O ₄)、蒸発させた。残渣油ををジクロロメタン中における 0 - 1 0 % [9 : 1 M e O H : N H ₃] の勾配を用いて溶出するシリカゲル上のクロマトグラフィーに付した。標題化合物を無色油として得た (2 7 m g)。m / z (A P I ⁺) 3 7 7 [M H ⁺]

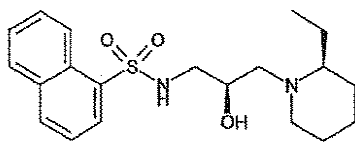
【 0 1 7 7 】

20

実施例 4

ナフタレン - 1 - スルホン酸 { 3 - [(2 S) - エチルピペリジン - 1 - イル] - (2 R) - ヒドロキシプロピル } - アミド (E 4)

【 化 9 9 】



【 0 1 7 8 】

30

記載例 5 9 由来のアミン (2 . 3 6 m m o l) のジクロロメタン (1 0 m l) 中攪拌溶液をトリエチルアミン (4 9 6 μ l , 3 . 5 4 m m o l) および 1 - ナフタレンスルホニルクロリド (5 8 8 m g , 2 . 6 0 m m o l) で処理し、室温で一晩攪拌した。反応混合物をさらにジクロロメタンで希釈し、飽和 N a H C O ₃ 溶液で洗浄し、蒸発させて粗生産物を得、それをシリカゲル上のクロマトグラフィーに付した。(M e O H 中における 1 0 % アンモニア) - ジクロロメタン (4 % ~ 1 0 %) を用いる勾配溶出により、標題化合物を無色ゴムとして得た (4 6 0 m g , 5 2 %)。m / z (A P I ⁺) 3 7 7 (M H ⁺) , (A P I ⁻) 3 7 5 (M - H ⁻) ; ¹ H N M R δ (C D C l ₃) 0 . 7 9 (3 H , t , J = 7 . 6 H z) , 1 . 2 5 - 1 . 6 2 (8 H , 重複する m) , 2 . 0 3 - 2 . 1 3 (3 H , 重複する m) , 2 . 5 8 (1 H , d d , J = 1 2 . 4 および 1 0 . 0 H z) , 2 . 8 0 (1 H , m) , 2 . 8 3 (1 H , d d , J = 1 2 . 8 および 5 . 2 H z) , 3 . 0 8 (1 H , d d , J = 1 2 . 8 および 4 . 0 H z) , 3 . 6 5 (1 H , m) , 7 . 5 4 (1 H , t , J = 8 . 0 H z) , 7 . 6 0 (1 H , t , J = 8 . 0 H z) , 7 . 6 8 (1 H , t , J = 8 . 0 H z) , 7 . 9 5 (1 H , d , J = 8 . 0 H z) , 8 . 0 7 (1 H , d , J = 8 . 0 H z) , 8 . 2 5 (1 H , d , J = 8 . 0 H z) , 8 . 6 7 (1 H , d , J = 8 . 0 H z) p p m

40

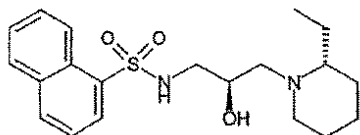
【 0 1 7 9 】

実施例 5

ナフタレン - 1 - スルホン酸 { 3 - [(2 R) - エチルピペリジン - 1 - イル] - (2 R) - ヒドロキシプロピル } - アミド (E 5)

50

【化 1 0 0】



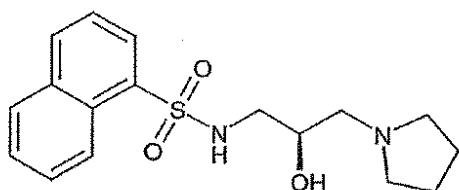
(R) - (-) - 2 - エチルピペリジン塩酸塩 (J. Cymerman Craig and A. R. Pinder , J. Org.Chem. , 1971,36 (23), 3648の方法によって調製される) を記載例 5 7、5 8、5 9 および実施例 4 のように処理して標題化合物を得た。粗生産物のシリカゲルカラムクロマトグラフィー [(MeOH 中における 1 0 % アンモニア) - ジクロロメタン , (4 % ~ 1 0 %) を用いる勾配溶出] により、標題化合物を無色ゴムとして得た。m / z (A P I ⁺) 3 7 7 (M H ⁺) , (A P I ⁻) 3 7 5 (M - H ⁻) ; ¹ H N M R δ (C D C l ₃) 0 . 7 8 (3 H , t , J = 7 . 6 H z) , 1 . 3 0 - 1 . 6 0 (8 H , 重複する m) , 2 . 1 4 (1 H , d d , J = 1 2 . 8 および 1 0 . 0 H z) , 2 . 3 0 (1 H , m) , 2 . 3 5 (1 H , m) , 2 . 4 4 (1 H , d d , J = 1 2 . 8 および 4 . 2 H z) , 2 . 5 4 (1 H , m) , 2 . 8 2 (1 H , d d , J = 1 2 . 6 および 4 . 9 H z) , 3 . 0 7 (1 H , d d , J = 1 2 . 6 および 4 . 0 H z) , 3 . 5 7 (1 H , m) , 7 . 5 4 (1 H , t , J = 8 . 0 H z) , 7 . 6 0 (1 H , t , J = 8 . 0 H z) , 7 . 6 8 (1 H , t , J = 8 . 0 H z) , 7 . 9 5 (1 H , d , J = 8 . 0 H z) , 8 . 0 6 (1 H , d , J = 8 . 0 H z) , 8 . 2 5 (1 H , d , J = 8 . 0 H z) , 8 . 6 7 (1 H , d , J = 8 . 0 H z) p p m

【 0 1 8 0】

実施例 6

ナフタレン - 1 - スルホン酸 ((R) - 2 - ヒドロキシ - 3 - ピロリジン - 1 - イルプロピル) アミド・トリフルオロ酢酸塩 (E 6) のために例示される一般例

【化 1 0 1】



ナフタレン - 1 - スルホンクロリド (5 5 m g ; 0 . 2 4 m m o l) および (S) - 1 - アミノ - 3 - ピロリジン - 1 - イルプロパン - 2 - オール (D 2) (3 2 m g ; 0 . 2 2 m m o l) のジクロロメタン (3 m l) 中溶液に、アンバーライト (a m b e r l i t e) I R A - 9 3 樹脂 (3 0 m g) を加え、反応物を一晩振盪した。樹脂を濾過によって除去し、濾液を減圧下で蒸発させた。0 . 1 % T F A / アセトニトリルおよび 0 . 1 % T F A / 水を用いて溶出する逆相分取 H P L C による精製により、標題化合物をその T F A 塩として得た (2 4 m g ; 2 4 %) 。 M H ⁺ 3 3 5

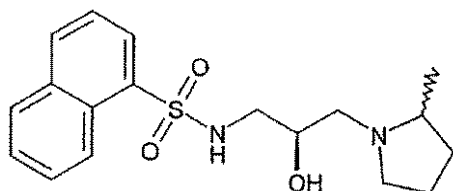
¹ H N M R (2 5 0 M H z , C D C l ₃) δ : 1 0 . 9 2 (b r s , 1 H) , 8 . 6 (d d , 1 H) , 8 . 1 9 (d d , 1 H) , 8 . 0 6 (d d , 1 H) , 7 . 9 3 (d d , 1 H) , 7 . 7 1 - 7 . 4 5 (m , 3 H) , 6 . 2 1 (b r t , 1 H) , 4 . 2 - 4 . 0 5 (m , 1 H) , 3 . 9 - 3 . 6 (m , 2 H) , 3 . 2 5 (t , 1 H) , 3 . 1 2 - 2 . 6 9 (m , 5 H) , 2 . 1 5 - 0 . 9 (m , 4 H) (O H は観察されない)

【 0 1 8 1】

実施例 7

ナフタレン - 1 - スルホン酸 [(R) - 2 - ヒドロキシ - 3 - (2 - メチルピロリジン - 1 - イル) プロピル] アミド・トリフルオロ酢酸塩 (E 7)

【化 1 0 2】



標題化合物は、(S)-1-アミノ-3-(2-メチルピロリジン-1-イル)プロパン-2-オール(D4)(35mg; 0.22mmol)から、実施例6で概説される方法を用いて調製された(32mg; 31%)。MH⁺ 349. ¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ: 10.3(br s, 0.5H), 9.69(br s, 0.5H), 8.6(d, 1H), 8.2(d, 1H), 8.08(d, 1H), 7.94(d, 1H), 7.68(t, 1H), 7.61(t, 1H), 7.52(t, 1H), 6.01(br s, 1H), 4.29-3.79(m, 2H), 3.42-2.78(m, 6H), 2.25-1.69(m, 4H), 1.42(d, 3H)(OHは観察されない)

10

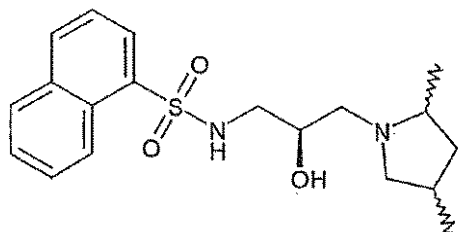
【0182】

実施例 8

ナフタレン-1-スルホン酸[(R)-3-(2,4-ジメチルピロリジン-1-イル)-2-ヒドロキシプロピル]アミド・トリフルオロ酢酸塩(E8)

20

【化 1 0 3】



標題化合物は、(S)-1-アミノ-3-(2,4-ジメチルピロリジン-1-イル)プロパン-2-オール(D7)(35mg; 0.203mmol)から、実施例6の方法を用いて調製された(44mg; 45%)。MH⁺ 363. ¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ: 10.9(br s, 0.5H), 10.34(br s, 0.5H), 8.6(dd, 1H), 8.19(dd, 1H), 8.06(dd, 1H), 7.94(dd, 1H), 7.68(dt, 1H), 7.6(dt, 1H), 7.54(dt, 1H), 6.04-5.89(m, 1H), 4.4-3.96(m, 3H), 3.4-3.1(m, 3H), 3.06-2.85(m, 3H), 2.42-2.3(m, 1H), 2.26-2.15(m, 1H), 1.44-1.37(m, 3H), 1.11-1.02(m, 3H)(OHは観察されない)

30

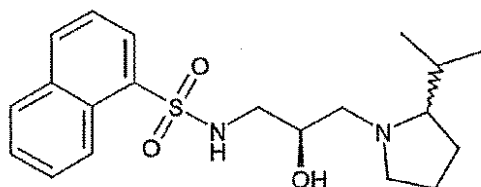
【0183】

実施例 9

ナフタレン-1-スルホン酸[(R)-2-ヒドロキシ-3-(2-イソプロピルピロリジン-1-イル)プロピル]アミド・トリフルオロ酢酸塩(E9)

40

【化 1 0 4】



【0184】

50

標題化合物は、(S)-1-アミノ-3-(2-イソプロピルピロリジン-1-イル)プロパン-2-オール(D9)(41mg; 0.22mmol)から、実施例6で概説される方法を用いて調製された(28mg; 26%)。MH⁺ 377。該ジアステレオマー混合物を順相キラル分取HPLCクロマトグラフィーを用いて分離して、より早く溶出する成分およびより遅く溶出する成分の両方を遊離塩基として得た。

より早く溶出するジアステレオマー：純度>99.9% w/w, >99.8% ee
¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ: 8.66(dd, 1H), 8.25(dd, 1H), 8.08(dd, 1H), 7.93(dd, 1H), 7.68(dt, 1H), 7.59(dt, 1H), 7.51(dt, 1H), 5.85-5.38(brs, 1H), 3.65-3.55(m, 1H), 3.09(dd, 1H), 2.95-2.83(m, 2H), 2.57-2.49(m, 1H), 2.38-2.18(m, 3H), 1.69-1.4(m, 5H), 0.8(d, 3H), 0.72(m, 3H)(OHは観察されない)

10

より遅く溶出するジアステレオマー：純度>99.9% w/w, >99.8% ee
¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ: 8.66(dd, 1H), 8.25(dd, 1H), 8.08(dd, 1H), 7.93(dd, 1H), 7.68(dt, 1H), 7.59(dt, 1H), 7.51(dt, 1H), 5.32-5.05(brs, 1H), 3.7-3.6(m, 1H), 3.11(dd, 1H), 3.05-2.96(m, 1H), 2.85(dd, 1H), 2.56(t, 1H), 2.29-2.21(m, 1H), 2.07-1.95(m, 3H), 1.7-1.42(m, 5H), 0.80(d, 3H), 0.72(d, 3H)(OHは観察されない)

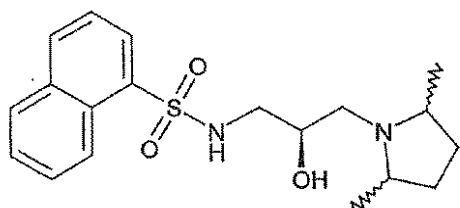
20

【0185】

実施例10

ナフタレン-1-スルホン酸[(R)-3-(2,5-ジメチルピロリジン-1-イル)-2-ヒドロキシプロピル]アミド・トリフルオロ酢酸塩(E10)

【化105】



30

標題化合物は、(S)-1-アミノ-3-(2,5-ジメチルピロリジン-1-イル)-プロパン-2-オール(D11)(32mg; 0.22mmol)から、実施例6で概説される方法を用いて調製された(41mg; 39%)。MH⁺ 363。¹H NMR(250MHz, CDCl₃) δ: 10.0(brs, 1H), 8.6(dd, 1H), 8.19(dd, 1H), 8.05(dd, 1H), 7.93(dd, 1H), 7.7-7.45(m, 3H), 5.99(brt, 1H), 4.24-4.0(m, 1H), 3.35-2.9(m, 6H), 2.21-2.03(m, 2H), 2.0-1.79(m, 2H), 1.46-1.31(m, 6H)(OHは観察されない)

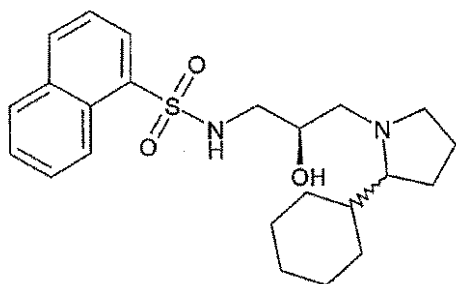
40

【0186】

実施例11

ナフタレン-1-スルホン酸[(R)-3-(2-シクロヘキシルピロリジン-1-イル)-2-ヒドロキシプロピル]アミド(E11)

【化 1 0 6】



【0 1 8 7】

10

標題化合物は、(S)-1-アミノ-3-(2-シクロヘキシルピロリジン-1-イル)プロパン-2-オール(D 1 3)(89 mg; 0.39 mmol)から、実施例6で概説される方法を用いて調製された。MH⁺ 417。該ジアステレオマー混合物を順相キラル分取HPLCクロマトグラフィーを用いて分離して、より早く溶出する成分およびより遅く溶出する成分の両方を遊離塩基として得た。

より早く溶出するジアステレオマー：純度 > 99.9% w/w, > 99.8% ee

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 8.66 (dd, 1H), 8.25 (dd, 1H), 8.06 (dd, 1H), 7.94 (dd, 1H), 7.67 (dt, 1H), 7.6 (dt, 1H), 7.54 (dt, 1H), 5.81-5.38 (brs, 1H), 3.67-3.59 (m, 1H), 3.07 (dd, 1H), 2.95-2.85 (m, 2H), 2.58-2.5 (m, 1H), 2.36-2.19 (m, 3H), 1.72-1.45 (m, 9H), 1.35-1.01 (m, 4H), 0.93-0.81 (m, 2H). (OHは観察されない)

20

より遅く溶出するジアステレオマー：純度 94.5% w/w, 88.9% ee

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 8.66 (dd, 1H), 8.25 (dd, 1H), 8.06 (dd, 1H), 7.94 (dd, 1H), 7.67 (dt, 1H), 7.6 (dt, 1H), 7.54 (dt, 1H), 5.4-4.91 (brs, 1H), 3.68-3.60 (m, 1H), 3.1 (dd, 1H), 3.0-2.94 (m, 1H), 2.88-2.8 (m, 1H), 2.59 (t, 1H), 2.29-2.21 (m, 1H), 2.07-1.99 (m, 2H), 1.75-1.45 (m, 9H), 1.34-1.03 (m, 4H), 0.96-0.82 (m, 2H) (OHは観察されない)

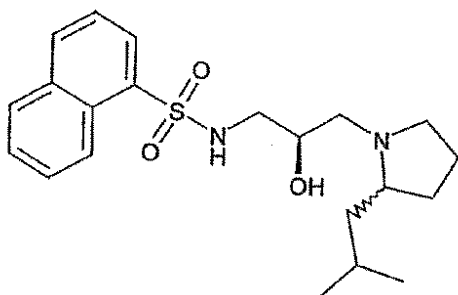
30

【0 1 8 8】

実施例 1 2

ナフタレン-1-スルホン酸[(R)-2-ヒドロキシ-3-(2-イソブチルピロリジン-1-イル)プロピル]アミド(E 1 2)

【化 1 0 7】



40

【0 1 8 9】

標題化合物は、(S)-1-アミノ-3-(2-イソブチルピロリジン-1-イル)プロパン-2-オール(D 1 5)(151 mg; 0.76 mmol)から、実施例6で概説される方法を用いて調製された。MH⁺ 391。該ジアステレオマー混合物を順相キラル

50

分取 HPLC クロマトグラフィーを用いて分離して、より早く溶出する成分およびより遅く溶出する成分の両方を得た。

より早く溶出するジアステレオマー：純度 98.3% w/w, 96.7% ee

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 8.65 (dd, 1H), 8.25 (dd, 1H), 8.07 (dd, 1H), 7.94 (dd, 1H), 7.68 (dt, 1H), 7.6 (dt, 1H), 7.53 (dt, 1H), 3.72 - 3.65 (m, 2H), 3.05 - 2.88 (m, 2H), 2.59 (dd, 1H), 2.47 - 2.24 (m, 3H), 1.95 - 1.85 (m, 1H), 1.78 - 1.62 (m, 2H), 1.56 - 1.45 (m, 1H), 1.41 - 1.31 (m, 1H), 1.29 - 1.18 (m, 2H), 1.12 - 1.02 (m, 1H), 0.87 (d, 3H), 0.81 (d, 3H) (OH は観察されない) 10

より遅く溶出するジアステレオマー：純度 99.1% w/w, 98.2% ee

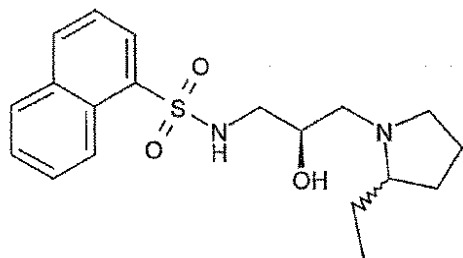
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 8.66 (dd, 1H), 8.25 (dd, 1H), 8.06 (dd, 1H), 7.94 (dd, 1H), 7.68 (dt, 1H), 7.6 (dt, 1H), 7.53 (dt, 1H), 3.71 - 3.63 (m, 1H), 3.12 - 3.03 (m, 2H), 2.84 (dd, 1H), 2.69 (t, 1H), 2.42 - 2.33 (m, 1H), 2.12 - 2.02 (m, 2H), 1.96 - 1.85 (m, 1H), 1.76 - 1.63 (m, 2H), 1.6 - 1.5 (m, 1H), 1.44 - 1.22 (m, 3H), 1.12 - 1.02 (m, 1H), 0.89 (d, 3H), 0.84 (d, 3H) (OH は観察されない) 20

【0190】

実施例 13

ナフタレン - 1 - スルホン酸 [(R) - 3 - (2 - エチルピロリジン - 1 - イル) - 2 - ヒドロキシプロピル] アミド・トリフルオロ酢酸塩 (E13)

【化108】



30

標題化合物は、(S) - 1 - アミノ - 3 - (2 - エチルピロリジン - 1 - イル) プロパン - 2 - オール (D18) (65 mg, 0.378 mmol) から、実施例 6 に概説される方法を用いて調製された (29 mg; 21%)。MH⁺ 363。該ジアステレオマー混合物を順相分取キラル HPLC クロマトグラフィーを用いて分離して、より早く溶出する成分およびより遅く溶出する成分を遊離塩基として得た。

より早く溶出するジアステレオマー：純度 97.5% w/w, 95% ee

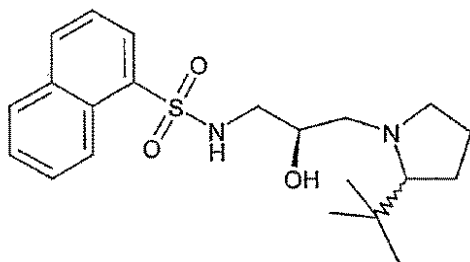
より遅く溶出するジアステレオマー：純度 > 99.9% w/w, > 99.8% ee 40

【0191】

実施例 14

ナフタレン - 1 - スルホン酸 [(R) - 3 - (2 - tert - ブチルピロリジン - 1 - イル) - 2 - ヒドロキシプロピル] アミド・トリフルオロ酢酸塩 (E14)

【化 1 0 9】



標題化合物は、(S)-1-アミノ-3-(2-tert-ブチルピロリジン-1-イル)プロパン-2-オール(D21)(56mg; 0.28mmol)から、実施例6で概説される方法を用いて調製された(17.6mg; 16%)。MH⁺ 391。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ: 9.45(brs, 1H), 8.61(dd, 1H), 8.2(dd, 1H), 8.09(dd, 1H), 7.95(dd, 1H), 7.69(dt, 1H), 7.61(dt, 1H), 7.54(dt, 1H), 5.98-5.81(m, 1H), 4.49-4.04(m, 1H), 3.65-3.45(m, 2H), 3.25-2.94(m, 5H), 2.15-1.82(m, 4H), 1.05(s, 9H)(OHは観察されない)

該ジアステレオマーを順相分取キラルHPLCクロマトグラフィーを用いて分離して、より早く溶出する成分およびより遅く溶出する成分を遊離塩基として得た。

より早く溶出するジアステレオマー: 純度 > 99.9% w/w, > 99.8% ee

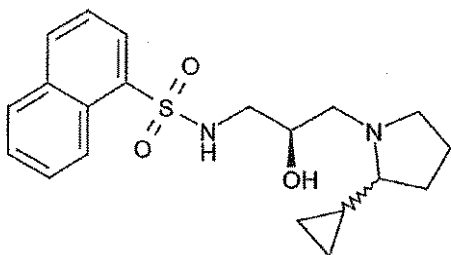
より遅く溶出するジアステレオマー: 純度 95.6% w/w, 91.2% ee

【0192】

実施例15

ナフタレン-1-スルホン酸[(R)-3-(2-シクロプロピルピロリジン-1-イル)-2-ヒドロキシプロピル]アミド・トリフルオロ酢酸塩(E15)

【化 1 1 0】



【0193】

標題化合物は、(S)-1-アミノ-3-(2-シクロプロピルピロリジン-1-イル)プロパン-2-オール(D24)(100mg; 0.54mmol)から、実施例6で概説される方法を用いて調製された(170mg; 84%)。MH⁺ 375

該ジアステレオマーを順相分取キラルHPLCクロマトグラフィーを用いて分離して、より早く溶出する成分およびより遅く溶出する成分を遊離塩基として得た。

より早く溶出するジアステレオマー: 純度 > 99.9% w/w, > 99.8% ee

¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ: 8.67(dd, 1H), 8.26(dd, 1H), 8.07(dd, 1H), 7.95(dd, 1H), 7.68(dt, 1H), 7.60(dt, 1H), 7.54(dt, 1H), 6.0-5.5(brs, 1H), 3.85-3.71(m, 1H), 3.07(dd, 1H), 2.98-2.81(m, 2H), 2.72-2.59(m, 1H), 2.49-2.24(m, 2H), 1.92-1.5(m, 5H), 0.61-0.49(m, 1H), 0.45-0.29(m, 2H), 0.14-0.9(m, 2H)(OHは観察されない)

より遅く溶出するジアステレオマー: 純度 98.3% w/w, 96.6% ee

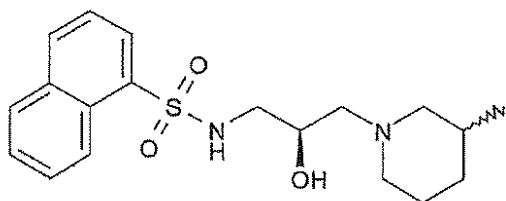
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.67 (dd, 1H), 8.26 (dd, 1H), 8.07 (dd, 1H), 7.95 (dd, 1H), 7.68 (dt, 1H), 7.61 (dt, 1H), 7.54 (dt, 1H), 5.68 - 4.96 (brs, 1H), 3.69 (m, 1H), 3.15 - 2.95 (m, 3H), 2.87 (dd, 1H), 2.13 - 2.00 (m, 2H), 1.92 - 1.49 (m, 5H), 0.6 - 0.47 (m, 2H), 0.4 - 0.3 (m, 1H), 0.18 - 0.07 (m, 1H), 0.05 - 0.1 (m, 1H) (OHは観察されない)

【0194】

実施例 16

ナフタレン - 1 - スルホン酸 [(R) - 2 - ヒドロキシ - 3 - (3 - メチルピペリジン - 1 - イル) プロピル] アミド・トリフルオロ酢酸塩 (E16)

【化111】



標題化合物は、(S) - 1 - アミノ - 3 - (3 - メチルピペリジン - 1 - イル) プロパン - 2 - オール (D26) (38 mg; 0.22 mmol) から、実施例 6 で概説される方法を用いて調製された (28 mg; 38%)。MH⁺ 363。

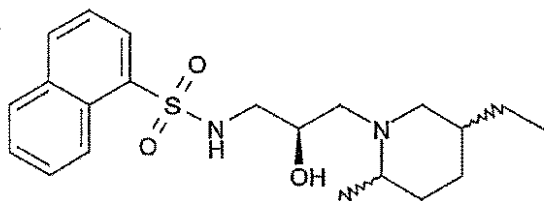
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 10.05 (brs, 1H), 8.6 (dd, 1H), 8.2 (dd, 1H), 8.08 (dd, 1H), 7.94 (dd, 1H), 7.68 (dt, 1H), 7.6 (dt, 1H), 7.52 (dt, 1H), 6.19 (brs, 1H), 4.21 (brs, 1H), 3.69 - 3.4 (m, 2H), 3.22 - 2.9 (m, 4H), 2.60 - 2.43 (m, 1H), 2.31 - 2.12 (m, 1H), 2.08 - 1.75 (m, 4H), 1.06 - 0.87 (m, 4H) (OHは観察されない)

【0195】

実施例 17

ナフタレン - 1 - スルホン酸 [(R) - 2 - ヒドロキシ - 3 - (5 - エチル - 2 - メチルピペリジン - 1 - イル) プロピル] アミド (E17)

【化112】



標題化合物は、(S) - 1 - アミノ - 3 - (5 - エチル - 2 - メチルピペリジン - 1 - イル) プロパン - 2 - オール (D28) (44 mg; 0.22 mmol) から、実施例 6 で概説される方法を用いて調製された (34 mg; 31%)。MH⁺ 391

【0196】

実施例 18

ナフタレン - 1 - スルホン酸 [(R) - 2 - ヒドロキシ - 3 - (2 - エチルピペリジン - 1 - イル) プロピル] アミド・トリフルオロ酢酸塩 (E18)

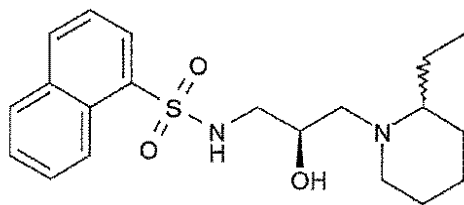
10

20

30

40

【化 1 1 3】



標題化合物は、(S)-1-アミノ-3-(2-エチルピペリジン-1-イル)プロパン-2-オール(D30)(60mg; 0.323mmol)から、実施例6で概説される方法を用いて調製された(71mg; 45%)。MH⁺ 377。該ジアステレオマーを順相分取キラルHPLCを用いて分離して、より早く溶出する成分およびより遅く溶出する成分を遊離塩基として得た。

10

より早く溶出するジアステレオマー：純度99.1%w/w, 98.2%ee

¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ: 8.66(dd, 1H), 8.25(dd, 1H), 8.07(dd, 1H), 7.95(dd, 1H), 7.68(dt, 1H), 7.61(dt, 1H), 7.54(dt, 1H), 5.7-4.9(brs, 1H), 3.71-3.52(m, 1H), 3.07(dd, 1H), 2.84(dd, 1H), 2.67-2.1(m, 5H), 1.66-1.15(m, 8H), 0.95-0.7(m, 3H)(OHは観察されない)

20

より遅く溶出するジアステレオマー：純度96%w/w, 92%ee

¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ: 8.66(dd, 1H), 8.25(dd, 1H), 8.07(dd, 1H), 7.95(dd, 1H), 7.68(dt, 1H), 7.61(dt, 1H), 7.54(dt, 1H), 5.6-5.0(brs, 1H), 3.75-3.64(m, 1H), 3.07(dd, 1H), 2.84(dd, 2H), 2.7-2.55(m, 1H), 2.22-2.0(m, 3H), 1.7-1.18(m, 8H), 0.8(t, 3H)(OHは観察されない)

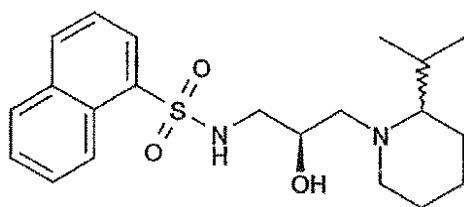
【0197】

実施例19

ナフタレン-1-スルホン酸[(R)-2-ヒドロキシ-3-(2-イソプロピルピペリジン-1-イル)プロピル]アミド・トリフルオロ酢酸塩(E19)

30

【化 1 1 4】



【0198】

40

標題化合物は、(S)-1-アミノ-3-(2-イソプロピルピペリジン-1-イル)プロパン-2-オール(D33)(50mg; 0.25mmol)から、実施例6で概説される方法を用いて調製された(31mg; 25%)。MH⁺ 391。該ジアステレオマーを順相分取キラルHPLCを用いて分離して、より早く溶出する成分およびより遅く溶出する成分を遊離塩基として得た。

より早く溶出するジアステレオマー：純度>99.9%w/w, >99.8%ee

¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ: 8.65(d, 1H), 8.25(d, 1H), 8.07(d, 1H), 7.95(d, 1H), 7.68(t, 1H), 7.6(t, 1H), 7.52(t, 1H), 5.56-5.02(brs, 1H), 3.74-3.62(m, 1H), 3.14-2.94(m, 2H), 2.88(dd, 1H),

50

2.8 - 2.7 (m, 1H), 2.53 - 2.05 (m, 3H), 1.9 - 1.77 M, 1H), 1.74 - 1.53 (m, 2H), 1.51 - 1.15 (m, 3H), 0.9 (d, 3H), 0.8 (d, 3H) (OHは観察されない)

より遅く溶出するジアステレオマー：純度 96.1% w/w, 92.2% ee

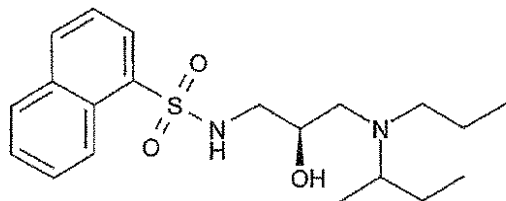
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 8.63 (d, 1H), 8.21 (d, 1H), 8.06 (d, 1H), 7.93 (d, 1H), 7.68 (t, 1H), 7.6 (t, 1H), 7.53 (t, 1H), 5.7 - 5.2 (brs, 1H), 4.01 - 3.89 (m, 1H), 3.59 - 3.5 (m, 1H), 3.35 - 3.22 (m, 1H), 3.08 (dd, 1H), 3.01 - 2.85 (m, 2H), 2.8 - 2.22 (m, 2H), 2.1 - 1.95 (m, 1H), 1.81 - 1.5 (m, 3H), 1.49 - 1.12 (m, 4H), 0.95 - 0.78 (m, 6H) (OHは観察されない)

【0199】

実施例 20

ナフタレン-1-スルホン酸 [(R)-(sec-ブチルプロピルアミノ)ヒドロキシプロピル]アミド・トリフルオロ酢酸塩 (E20)

【化115】



標題化合物は、(S)-アミノ-(sec-ブチルプロピルアミノ)プロパン-2-オール (D35) (38 mg; 0.202 mmol) から、実施例 6 で概説される方法を用いて調製された (29.2 mg; 29%)。MH⁺ 379。

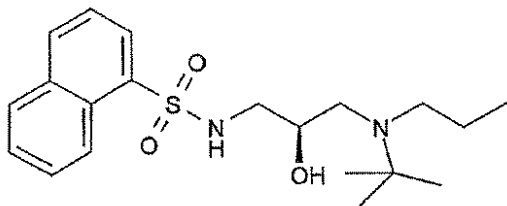
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 9.29 - 8.65 (m, 1H), 8.59 (dd, 1H), 8.2 (dd, 1H), 8.1 (dd, 1H), 7.95 (dd, 1H), 7.7 (t, 1H), 7.62 (t, 1H), 7.55 (t, 1H), 5.75 (brs, 1H), 4.18 (brs, 1H), 3.48 - 3.32 (m, 1H), 3.25 - 2.8 (m, 6H), 1.89 - 1.62 (m, 3H), 1.54 - 1.17 (m, 4H), 1.04 - 0.9 (m, 6H) (OHは観察されない)

【0200】

実施例 21

ナフタレン-1-スルホン酸 [(R)-(tert-ブチルプロピルアミノ)ヒドロキシプロピル]アミド・トリフルオロ酢酸塩 (E21)

【化116】



標題化合物は、(S)-アミノ-(tert-ブチルプロピルアミノ)プロパン-2-オール (D38) (32 mg; 0.17 mmol) から、実施例 6 で概説される方法を用いて調製された (24 mg; 29%)。MH⁺ 379。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 8.86 (brs, 0.5H), 8.63 (brs, 0.5H), 8.61 (dd, 1H), 8.2 (dd, 1H), 8.09 (dd, 1H), 7.95 (dd, 1H), 7.70 (t, 1H), 7.63 (t, 1H)

, 7.55 (t, 1H), 5.79 - 5.62 (m, 1H), 4.19 - 4.02 (m, 1H), 3.46 - 3.32 (m, 1H), 3.27 - 3.14 (m, 1H), 3.09 - 2.99 (m, 2H), 2.96 - 2.84 (m, 1H), 2.80 - 2.64 (m, 1H), 2.03 - 1.57 (m, 2H), 1.39 (s, 9H), 0.94 (t, 3H) (OHは観察されない)

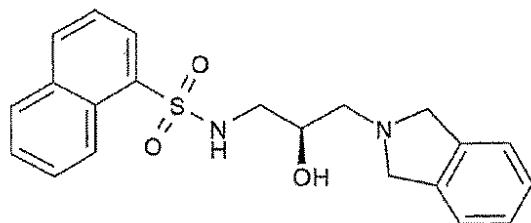
【0201】

実施例 22

ナフタレン - 1 - スルホン酸 [(R) - 3 - (1, 3 - ジヒドロイソインドール - 2 - イル) - 2 - ヒドロキシプロピル] アミド・トリフルオロ酢酸塩 (E22)

【化117】

10



標題化合物は、(S) - 1 - アミノ - 3 - (1, 3 - ジヒドロイソインドール - 2 - イル) プロパン - 2 - オール (D40) (42 mg; 0.218 mmol) から、実施例 6 で概説される方法を用いて調製された (31 mg, 28%)。MH⁺ 383。

20

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 8.6 (d, 1H), 8.18 (d, 1H), 8.05 (d, 1H), 7.91 (d, 1H), 7.61 (t, 1H), 7.55 (t, 1H), 7.5 (t, 1H), 7.33 (m, 2H), 7.25 (m, 2H), 6.35 (brs, 1H), 5.15 - 4.1 (m, 5H), 3.46 - 3.23 (m, 2H), 3.12 - 2.95 (m, 2H) (OHは観察されない)

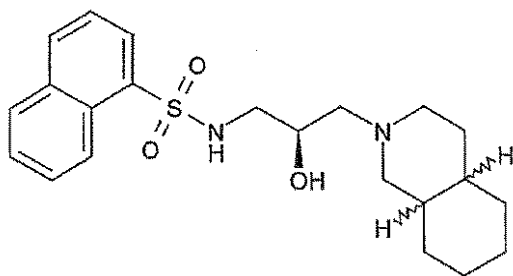
【0202】

実施例 23

ナフタレン - 1 - スルホン酸 [(R) - 2 - ヒドロキシ - 3 - (オクタヒドロイソキノリン - 2 - イル) プロピル] アミド・トリフルオロ酢酸塩 (E23)

【化118】

30



標題化合物は、(S) - 1 - アミノ - 3 - (オクタヒドロイソキノリン - 1 - イル) プロパン - 2 - オール (D42) (43 mg; 0.202 mmol) から、実施例 6 で概説される方法を用いて調製された (28 mg; 27%)。MH⁺ 403

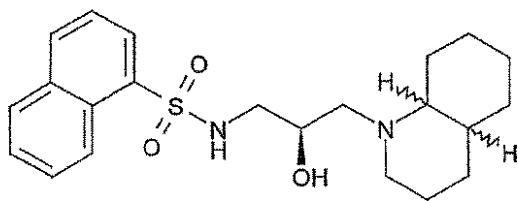
40

【0203】

実施例 24

ナフタレン - 1 - スルホン酸 [(R) - 2 - ヒドロキシ - 3 - (オクタヒドロキノリン - 2 - イル) プロピル] アミド (E24)

【化 1 1 9】



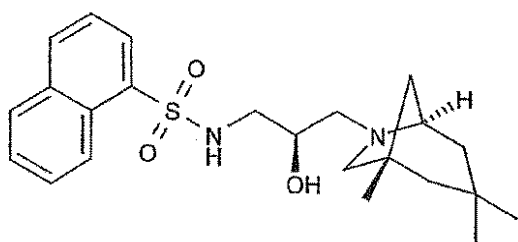
標題化合物は、(S)-1-アミノ-3-(オクタヒドロキノリン-1-イル)プロパン-2-オール(D44)(144mg; 0.68mmol)から、実施例6で概説される方法を用いて調製された(227mg; 83%)。MH⁺ 403

【0204】

実施例25

ナフタレン-1-スルホン酸[(R)-2-ヒドロキシ-3-((1S,5R)-1,3,3-トリメチル-6-アザビシクロ[3.2.1]オクタ-6-イル)-プロピル]アミド・トリフルオロ酢酸塩(E25)

【化 1 2 0】



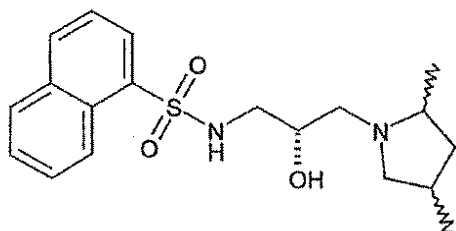
標題化合物は、(S)-1-アミノ-3-((1S,5R)-1,3,3-トリメチル-6-アザビシクロ[3.2.1]オクタ-6-イル)プロパン-2-オール(D46)(50mg; 0.22mmol)から、実施例6で概説される方法を用いて調製された(42mg; 36%)。MH⁺ 417

【0205】

実施例26

ナフタレン-1-スルホン酸[(S)-3-(2,4-ジメチルピロリジン-1-イル)-2-ヒドロキシプロピル]アミド・トリフルオロ酢酸塩(E26)

【化 1 2 1】



標題化合物は、(R)-1-アミノ-3-(2,4-ジメチルピロリジン-1-イル)プロパン-2-オール(D47)(35mg; 0.203mmol)から、実施例6で概説される方法を用いて調製された(15mg; 16%)。MH⁺ 363

【0206】

実施例27

ナフタレン-1-スルホン酸[(S)-2-ヒドロキシ-3-(2-メチルピロリジン-1-イル)プロピル]アミド・トリフルオロ酢酸塩(E27)

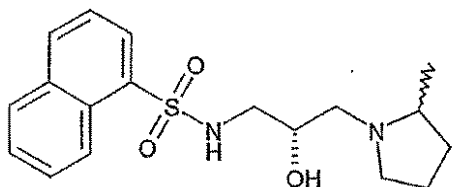
10

20

30

40

【化 1 2 2】



標題化合物は、(R) - 1 - アミノ - 3 - (2 - メチルピロリジン - 1 - イル) プロパン - 2 - オール (D 6 1) (4 7 m g ; 0 . 2 9 7 m m o l) から、実施例 6 で概説される方法を用いて調製された (3 0 m g ; 2 2 %) 。 $M H ^ +$ 3 4 9

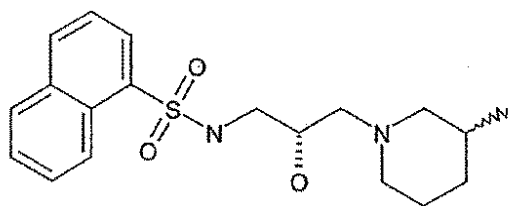
10

【 0 2 0 7】

実施例 2 8

ナフタレン - 1 - スルホン酸 [(S) - 2 - ヒドロキシ - 3 - (3 - メチルピペリジン - 1 - イル) プロピル] アミド・トリフルオロ酢酸塩 (E 2 8)

【化 1 2 3】



20

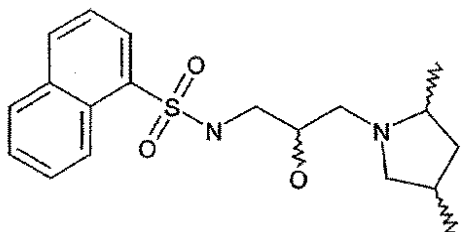
標題化合物は、(R) - 1 - アミノ - 3 - (3 - メチルピペリジン - 1 - イル) プロパン - 2 - オール (D 6 3) (2 4 m g ; 0 . 1 4 m m o l) から、実施例 6 で概説される方法を用いて調製された (2 5 m g ; 3 8 %) 。

【 0 2 0 8】

実施例 2 9

ナフタレン - 1 - スルホン酸 [3 - (2 , 4 - ジメチルピロリジン - 1 - イル) - 2 - ヒドロキシプロピル] アミド (E 2 9)

【化 1 2 4】



30

標題化合物のジアステレオマー混合物を順相分取キラル H P L C によって分離して 4 つのジアステレオマーを得た。

A 1 2 0 . 7 m g (> 9 9 . 9 % e e) ; A 2 2 0 . 7 m g (> 9 9 . 9 % e e) ; A 3 6 . 3 m g (7 0 . 7 % e e) ; A 4 7 . 6 m g (9 9 . 9 % e e)

40

【 0 2 0 9】

実施例 3 0 ~ 7 1

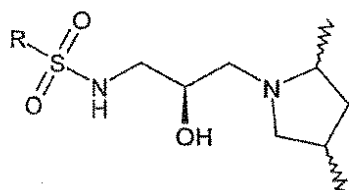
(S) - 1 - アミノ - 3 - (2 , 4 - ジメチルピロリジン - 1 - イル) プロパン - 2 - オール (D 7) (8 0 0 m g ; 4 . 6 5 m m o l) の無水ジクロロメタン (3 8 m l) 中溶液を調製し、アリコート (0 . 5 m l ; 0 . 0 6 m m o l) を、無水ジクロロメタン (各 1 m l) 中に溶解した 5 0 種の塩化スルホニル (表 1 参照) (各 0 . 0 7 5 m m o l) の溶液に加えた。トリエチルアミン (0 . 0 2 1 m l ; 0 . 1 5 m m o l) を各溶液に加え、それを周囲の温度で一晩振盪した。反応混合物をポリマー結合性トリスアミン (~ 4 5 m g) と一緒に 3 時間振盪し、次いで、濾過し、分取 H P L C により精製してトリフル

50

オロ酢酸塩を得た。下記の化合物は、90%純度基準をパスした。

【0210】

【化125】



【0211】

【表1-1】

表1

実施例番号	R	MH ⁺
30		406
31		363
32		382
33		358
34		398
35		439
36		358
37		343

【0212】

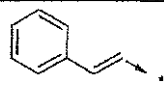
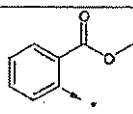
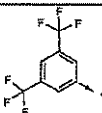
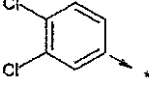
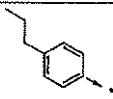
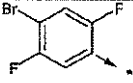
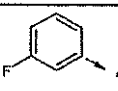
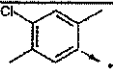
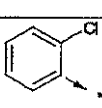
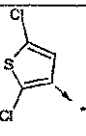
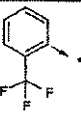
10

20

30

40

【表 1 - 2】

38		339
39		371
40		449
41		382
42		355
43		428
44		331
45		375
46		347
47		388
48		381

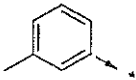
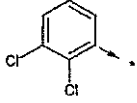
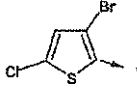
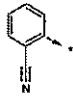
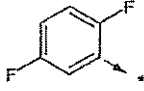
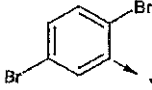
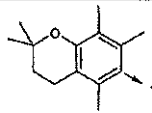
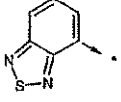
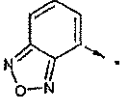
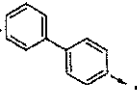
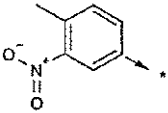
10

20

30

40

【表 1 - 3】

49		327
50		382
51		432
52		338
53		349
54		471
55		439
56		371
57		355
58		389
59		372

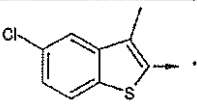
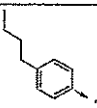
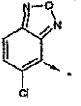
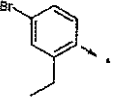
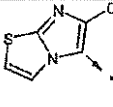
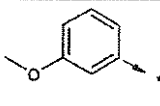
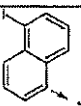
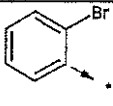
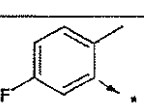
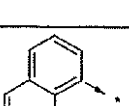
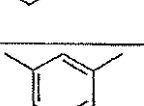
10

20

30

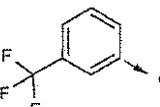
40

【表 1 - 4】

60		418
61		369
62		389
63		420
64		393
65		343
66		489
67		392
68		345
69		363
70		355

【 0 2 1 5 】

【表 1 - 5】

71		381
----	---	-----

10

20

30

40

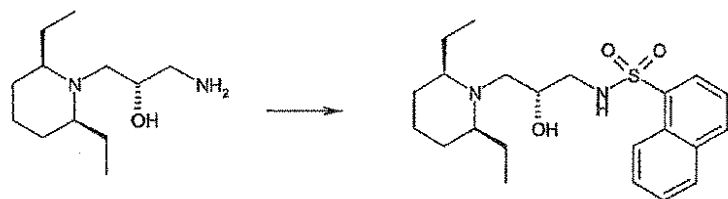
50

【0216】

実施例72

ナフタレン-1-スルホン酸[(R)-3-(2,6-ジエチルピペリジン-1-イル)-2-ヒドロキシ-プロピル]-アミド(E72)

【化126】



10

【0217】

(S)-1-アミノ-3-(2,6-ジエチル-ピペリジン-1-イル)-プロパン-2-オール(D67)(70mg)をDCM(5ml)中における1-ナフタレンスルホニルクロリド(75mg)およびトリエチルアミン(0.05ml)と一緒に、室温にて72時間攪拌した。反応混合物をDCMで希釈し、NaHCO₃溶液で洗浄し、乾燥させ(MgSO₄)、蒸発させた。残渣油をDCM中における0-10%[9:1 MeOH:NH₃]の勾配を用いて溶出するシリカゲル上のクロマトグラフィーに付した。標題化合物を無色油として得た(60mg)。m/z 405[MH⁺]; δ_H(CDCl₃) 0.77-0.83(6H, 重複する, m), 1.15-1.18(4H, 重複する, m), 1.34-1.45(5H, 重複する, m), 1.68(1H, m), 2.22(1H, m), 2.38(3H, m), 2.82(1H, dd, J 12.8および5.2 Hz), 3.06(1H, dd, J 12.8および4 Hz), 3.80(1H, m), 7.51-7.69(3H, 重複した, m)、7.93(1H, d, J 8 Hz)、8.05(1H, d, J = 8.4 Hz), 8.25(1H, d, J 7.2 Hz), 8.67(1H, d, J 8.8 Hz)

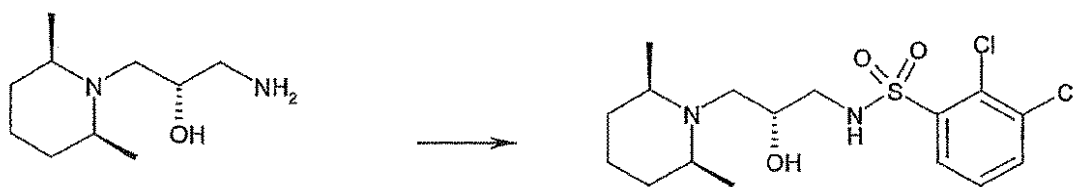
20

【0218】

実施例73

2,3-ジクロロ-N-[(R)-3-((2S,6R)-2,6-ジメチル-ピペリジン-1-イル)-2-ヒドロキシ-プロピル]-ベンゼンスルホンアミド(E73)

【化127】



(S)-1-アミノ-3-((2S,6R)-2,6-ジメチル-ピペリジン-1-イル)-プロパン-2-オール(D70)(0.5mmol)をDCM(5ml)中における2,3-ジクロロフェニルスルホニルクロリド(0.55mmol)およびトリエチルアミン(0.08ml)と一緒に、室温にて一晩攪拌した。反応混合物をDCMで希釈し、NaHCO₃溶液で洗浄し、乾燥させ(MgSO₄)、蒸発させた。残渣油をDCM中における0-10%[9:1 MeOH:NH₃]の勾配を用いて溶出するシリカゲル上のクロマトグラフィーに付した。標題化合物を無色油として得た(40mg)。

40

m/z 395[MH⁺]

【0219】

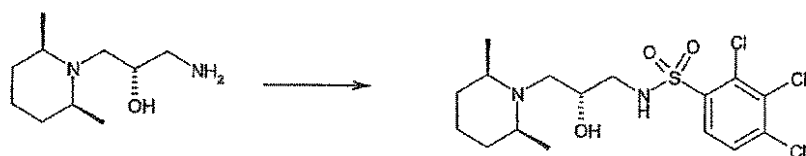
実施例74

2,3,4-トリクロロ-N-[(R)-3-((2S,6R)-2,6-ジメチル-ピペリジン-1-イル)-2-ヒドロキシ-プロピル]-ベンゼンスルホンアミド(E7

50

4)

【化 1 2 8】



標題化合物は、実施例 7 3 の手法によって調製され、無色油として得られた (6 9 m g)。 m/z 430 [MH^+]

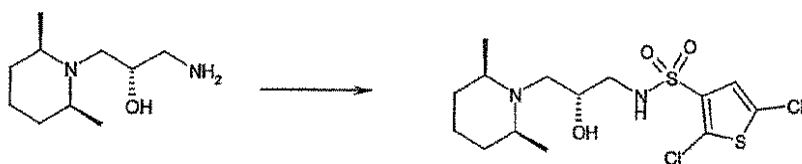
【 0 2 2 0 】

10

実施例 7 5

2, 5 - ジクロロチオフェン - 3 - スルホン酸 [(R) - 3 - ((2 S , 6 R) - 2 , 6 - ジメチルピペリジン - 1 - イル) - 2 - ヒドロキシ - プロピル] - アミド (E 7 5)

【化 1 2 9】



20

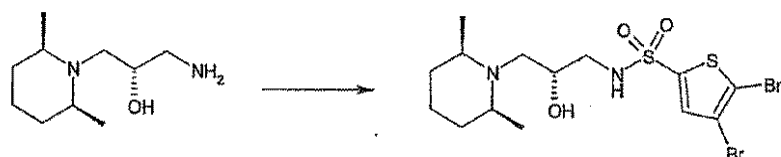
標題化合物は、実施例 7 3 の手法によって調製され、無色油として得られた (1 0 5 m g)。 m/z 401 [MH^+]

【 0 2 2 1 】

実施例 7 6

4, 5 - ジブromo - チオフェン - 2 - スルホン酸 [(R) - 3 - ((2 R , 6 S) - 2 , 6 - ジメチル - ピペリジン - 1 - イル) - 2 - ヒドロキシ - プロピル] アミド (E 7 6)

【化 1 3 0】



30

標題化合物は、実施例 7 3 の手法によって調製され、無色油として得られた (1 1 2 m g)。 m/z 491 [MH^+]

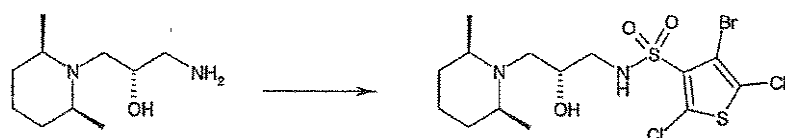
【 0 2 2 2 】

実施例 7 7

4 - ブロモ - 2, 5 - ジクロロ - チオフェン - 3 - スルホン酸 [(R) - 3 - ((2 S , 6 R) - 2 , 6 - ジメチル - ピペリジン - 1 - イル) - 2 - ヒドロキシ - プロピル] - アミド (E 7 7)

40

【化 1 3 1】



標題化合物は、実施例 7 3 の手法によって調製され、無色油として得られた (9 1 m g)。 m/z 481 [MH^+]

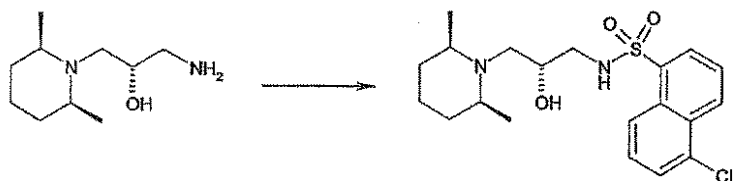
【 0 2 2 3 】

実施例 7 8

50

5 - クロロ - ナフタレン - 1 - スルホン酸 [(R) - 3 - ((2 S , 6 R) - 2 , 6 - ジメチル - ピペリジン - 1 - イル) - 2 - ヒドロキシ - プロピル] - アミド (E 7 8)

【化 1 3 2】



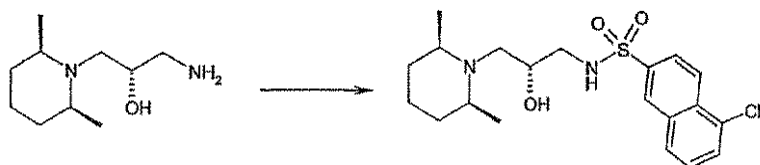
標題化合物は、実施例 7 3 の手法によって調製され、黄色油として得られた (7 2 m g)。m / z 4 1 1 [M H ⁺] ; δ_H (C D C l ₃) 0 . 9 5 - 0 . 9 9 (6 H , 重複する , m) , 1 . 1 4 - 1 . 3 7 (4 H , 重複する , m) , 1 . 4 7 (2 H , t , b r o a d , J = 1 6 H z) , 1 . 6 4 (1 H , m) , 2 . 3 3 (1 H , d d , J = 1 4 および 5 H z) , 2 . 5 0 (3 H , m) , 2 . 8 2 (1 H , d d , J = 1 3 および 5 H z) , 3 . 0 5 (1 H , d d , J = 1 3 および 4 H z) , 3 . 4 7 (1 H , m) , 7 . 6 3 (3 H , 重複した , m) , 8 . 3 1 (1 H , d d , J = 7 および 1 H z) , 8 . 5 7 (1 H , d d , J = 8 および 1 H z) , 8 . 6 4 (1 H , d d , J = 8 . 5 および 1 H z)

【 0 2 2 4 】

実施例 7 9

5 - クロロ - ナフタレン - 2 - スルホン酸 [(R) - 3 - ((2 S , 6 R) - 2 , 6 - ジメチル - ピペリジン - 1 - イル) - 2 - ヒドロキシ - プロピル] - アミド (E 7 9)

【化 1 3 3】



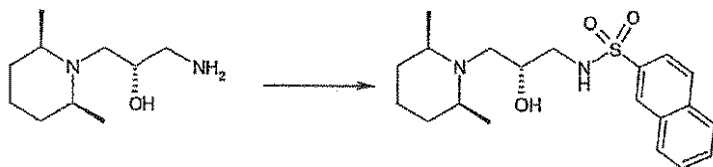
標題化合物は、実施例 7 3 の手法によって調製され、黄色油として得られた (7 2 m g)。m / z 4 1 1 [M H ⁺]

【 0 2 2 5 】

実施例 8 0

ナフタレン - 2 - スルホン酸 [(R) - 3 - ((2 S , 6 R) - 2 , 6 - ジメチル - ピペリジン - 1 - イル) - 2 - ヒドロキシ - プロピル] - アミド (E 8 0)

【化 1 3 4】



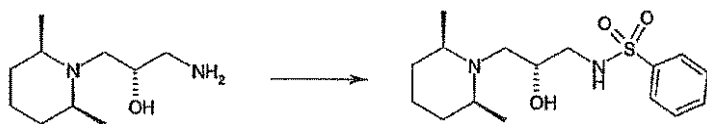
標題化合物は、実施例 7 3 の手法によって調製され、黄色油として得られた (7 1 m g)。m / z 3 7 7 [M H ⁺]

【 0 2 2 6 】

実施例 8 1

N - [(R) - 3 - ((2 S , 6 R) - 2 , 6 - ジメチル - ピペリジン - 1 - イル) - 2 - ヒドロキシ - プロピル] - ベンゼンスルホンアミド (E 8 1)

【化 1 3 5】



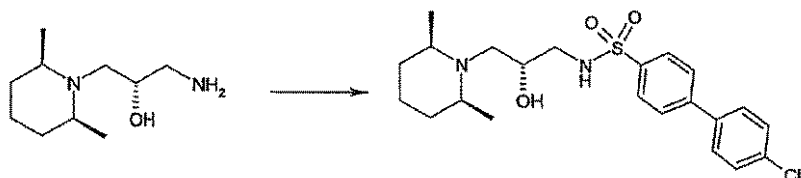
標題化合物は、実施例 7 3 の手法によって調製され、黄色固体として得られた (1 9 m g)。 m/z 327 [MH^+]

【 0 2 2 7 】

実施例 8 2

4'-クロロ-ジフェニル-4-スルホン酸 [(R) - 3 - ((2 S , 6 R) - 2 , 6 - ジメチル - ピペリジン - 1 - イル) - 2 - ヒドロキシ - プロピル] - アミド (E 8 2)

【化 1 3 6】



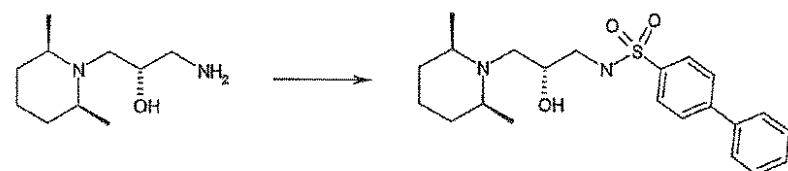
標題化合物は、実施例 7 3 の手法によって調製され、黄色固体として得られた (7 8 m g)。 m/z 437 [MH^+]

【 0 2 2 8 】

実施例 8 3

ビフェニル-4-スルホン酸 [(R) - 3 - ((2 S , 6 R) - 2 , 6 - ジメチル - ピペリジン - 1 - イル) - 2 - ヒドロキシ - プロピル - アミド (E 8 3)

【化 1 3 7】



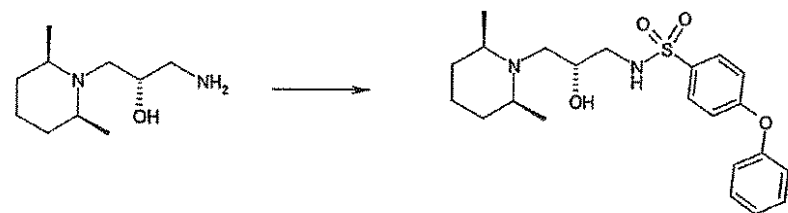
標題化合物は、実施例 7 3 の手法によって調製され、黄色固体として得られた (3 9 m g)。 m/z 403 [MH^+]

【 0 2 2 9 】

実施例 8 4

N - [(R) - 3 - ((2 S , 6 R) - 2 , 6 - ジメチル - ピペリジン - 1 - イル) - 2 - ヒドロキシ - プロピル] - 4 - フェノキシ - ベンゼンスルホンアミド (E 8 4)

【化 1 3 8】



標題化合物は、実施例 7 3 の手法によって調製され、黄色固体として得られた (5 1 m g)。 m/z 419 [MH^+]

【 0 2 3 0 】

実施例 8 5

10

20

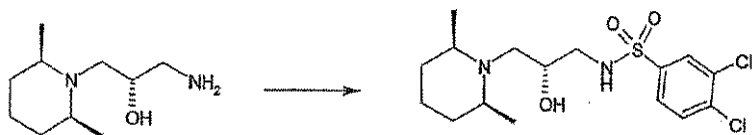
30

40

50

3, 4 - ジクロロ - N - [(R) - 3 - ((2 S , 6 R) - 2 , 6 - ジメチル - ピペリジン - 1 - イル) - 2 - ヒドロキシ - プロピル] ベンゼンスルホンアミド (E 8 5)

【化 1 3 9】



標題化合物は、実施例 7 3 の手法によって調製され、黄色固体として得られた (5 4 m g)。 m/z 395 [MH^+]

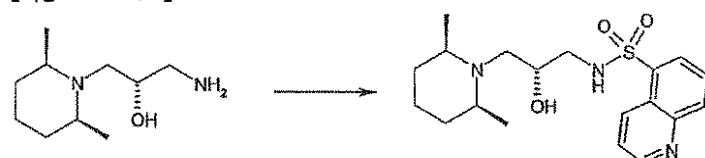
10

【 0 2 3 1 】

実施例 8 6

キノリン - 5 - スルホン酸 [(R) - 3 - ((2 S , 6 R) - 2 , 6 - ジメチル - ピペリジン - 1 - イル) - 2 - ヒドロキシ - プロピル] - アミド (E 8 6)

【化 1 4 0】



20

標題化合物は、記載例 5 6 および 7 1 の生産物から実施例 7 3 の手法によって調製され、ピンク色の油として得られた (1 2 0 m g)。 m/z 378 [MH^+]

δ_H ($CDCl_3$) 0 . 9 4 - 0 . 9 8 (6 H , 重複する , m) , 1 . 1 0 - 1 . 7 5 (6 H , 重複する , m) , 2 . 3 5 (1 H , dd , $J = 18$ および 5 Hz) , 2 . 4 7 (3 H , m) , 2 . 8 4 (1 H , dd , $J = 13$ および 6 Hz) , 3 . 1 0 (1 H , dd , $J = 12$ および 4 Hz) , 3 . 4 7 (1 H , m) , 7 . 5 7 (3 H , dd , $J = 9$ および 4 Hz) , 7 . 7 7 (1 H , dd , $J = 8$ および 7 . 5 Hz) , 8 . 2 8 (1 H , dd , $J = 7$ および 1 Hz) , 8 . 3 3 (1 H , d , $J = 8 . 5$ Hz) , 9 . 0 0 (1 H , dd , $J = 4 . 5$ および 1 . 5 Hz) , 9 . 0 7 (1 H , dd , $J = 8 . 5$ および 1 Hz)

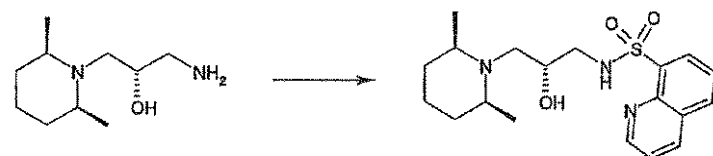
30

【 0 2 3 2 】

実施例 8 7

キノリン - 8 - スルホン酸 [(R) - 3 - ((2 S , 6 R) - 2 , 6 - ジメチル - ピペリジン - 1 - イル) - 2 - ヒドロキシ - プロピル] - アミド (E 8 7)

【化 1 4 1】



40

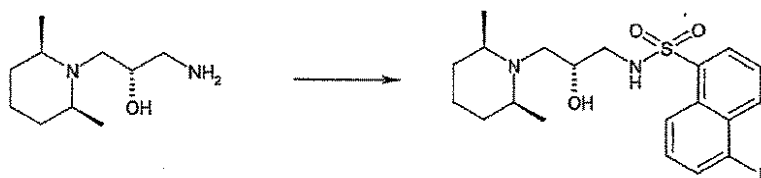
標題化合物は、実施例 7 3 の手法によって調製され、無色油として得られた (7 4 m g)。 m/z 378 [MH^+]

【 0 2 3 3 】

実施例 8 8

5 - ヨード - ナフタレン - 1 - スルホン酸 [(R) - 3 - ((2 S , 6 R) - 2 , 6 - ジメチル - ピペリジン - 1 - イル) - 2 - ヒドロキシ - プロピル] - アミド (E 8 8)

【化 1 4 2】



標題化合物は、実施例 7 3 の手法によって調製され、クリーム色の泡沫として得られた (260 mg)。m/z 503 [MH⁺]

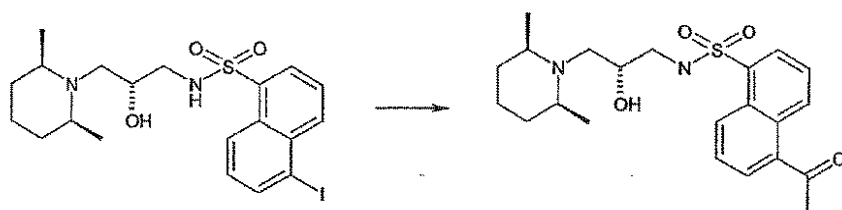
【0 2 3 4】

10

実施例 8 9

5 - アセチル - ナフタレン - 1 - スルホン酸 [(R) - 3 - ((2S, 6R) - 2, 6 - ジメチル - ピペリジン - 1 - イル) - 2 - ヒドロキシ - プロピル] - アミド (E 8 9)

【化 1 4 3】



20

室温にて、5 - ヨード - ナフタレン - 1 - スルホン酸 [(R) - 3 - ((2S, 6R) - 2, 6 - ジメチル - ピペリジン - 1 - イル) - 2 - ヒドロキシ - プロピル] - アミド (E 8 8) (100 mg) および Pd(PPh₃)₄ (6 mg) を 1, 4 - ジオキサン中で攪拌して、1 - エトキシビニルトリブチルスズ (0.1 ml) を添加した。次いで、該混合物を 24 時間熱還流した。室温に冷却後、水 (1 ml) および 5 N HCl (5 滴) を加え、反応混合物を室温でさらに 2 時間攪拌した。該混合物を濃縮し、NaHCO₃ 溶液と酢酸エチルの間に分配した。有機溶液をブラインで洗浄し、乾燥させ (MgSO₄)、蒸発させた。残渣油を DCM 中における 0 - 10% [9 : 1 MeOH : NH₃] の勾配を用いて溶出するシリカゲル上のクロマトグラフィーに付した。標題化合物をオレンジ色の油として得た (20 mg)。m/z 419 [MH⁺]

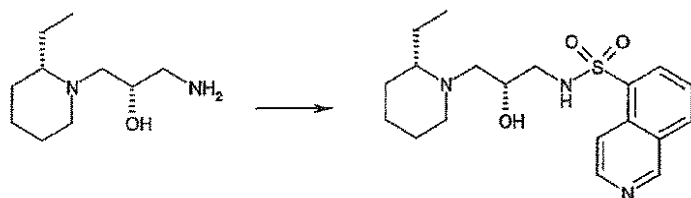
30

【0 2 3 5】

実施例 9 0

イソキノリン - 5 - スルホン酸 [(R) - 3 - ((S) - 2 - エチル - ピペリジン - 1 - イル) - 2 - ヒドロキシ - プロピル] - アミド (E 9 0)

【化 1 4 4】



40

(S) - 1 - アミノ - 3 - ((S) - 2 - エチルピペリジン - 1 - イル) - プロパン - 2 - オール (D 5 9) (0.54 mmol) を DCM (5 ml) 中におけるイソキノリンスルホニルクロリド (0.6 mmol) およびトリエチルアミン (0.1 ml) と一緒に、室温で一晩攪拌した。反応混合物を DCM で希釈し、NaHCO₃ 溶液で洗浄し、乾燥させ (MgSO₄)、蒸発させた。残渣油を DCM 中における 0 - 10% [9 : 1 MeOH : NH₃] の勾配を用いて溶出するシリカゲル上のクロマトグラフィーに付した。標題化合物を無色油として得た (123 mg)。m/z 378 [MH⁺]

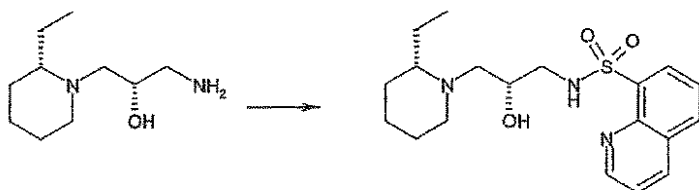
50

【 0 2 3 6 】

実施例 9 1

キノリン - 8 - スルホン酸 [(R) - 3 - (S) - 2 - エチル - ピペリジン - 1 - イル) - 2 - ヒドロキシ - プロピル] - アミド (E 9 1)

【 化 1 4 5 】



10

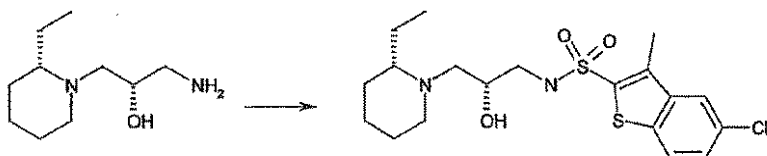
標題化合物は、実施例 9 0 の手法によって調製され、無色油として得られた (1 5 1 m g) 。 m/z 378 [MH^+]

【 0 2 3 7 】

実施例 9 2

5 - クロロ - 3 - メチル - ベンゾ [b] チオフェン - 2 - スルホン酸 [(R) - 3 - (S) - 2 - エチル - ピペリジン - 1 - イル) - 2 - ヒドロキシ - プロピル] - アミド (E 9 2)

【 化 1 4 6 】



20

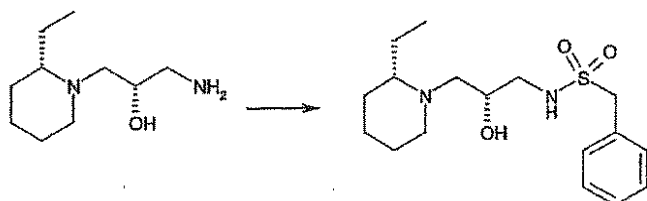
標題化合物は、実施例 9 0 の手法によって調製され、無色油として得られた (5 2 m g) 。 m/z 431 [MH^+]

【 0 2 3 8 】

実施例 9 3

N - [(R) - 3 - ((S) - 2 - エチルピペリジン - 1 - イル) - 2 - ヒドロキシ - プロピル] - 1 - フェニル - メタンスルホンアミド (E 9 3)

【 化 1 4 7 】



30

40

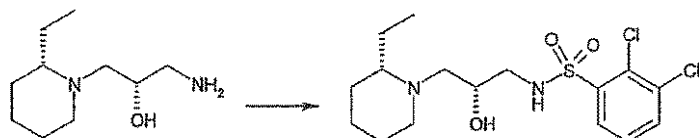
標題化合物は、実施例 9 0 の手法によって調製され、無色油として得られた (2 1 m g) 。 m/z 341 [MH^+]

【 0 2 3 9 】

実施例 9 4

2 , 3 - ジクロロ - N - [(R) - 3 - ((S) - 2 - エチル - ピペリジン - 1 - イル) - 2 - ヒドロキシ - プロピル] - ベンゼンスルホンアミド (E 9 4)

【化 1 4 8】



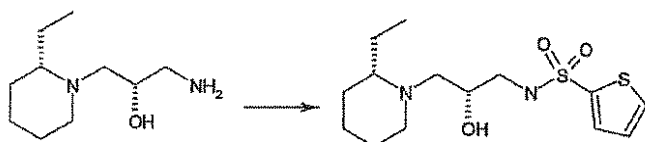
標題化合物は、実施例 9 0 の手法によって調製され、無色油として得られた (8 0 m g)。 m/z 395 [MH^+]

【 0 2 4 0】

実施例 9 5

チオフェン - 2 - スルホン酸 [(R) - 3 - ((S) - 2 - エチル - ピペリジン - 1 - イル) - 2 - ヒドロキシ - プロピル] - アミド (E 9 5)

【化 1 4 9】



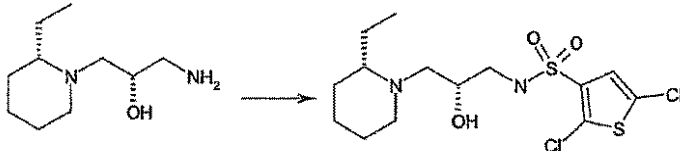
標題化合物は、実施例 9 0 の手法によって調製され、無色油として得られた (7 8 m g)。 m/z 333 [MH^+]

【 0 2 4 1】

実施例 9 6

2 , 5 - ジクロロチオフェン - 3 - スルホン酸 [(R) - 3 - ((S) - 2 - エチル - ピペリジン - 1 - イル) - 2 - ヒドロキシ - プロピル] - アミド (E 9 6)

【化 1 5 0】



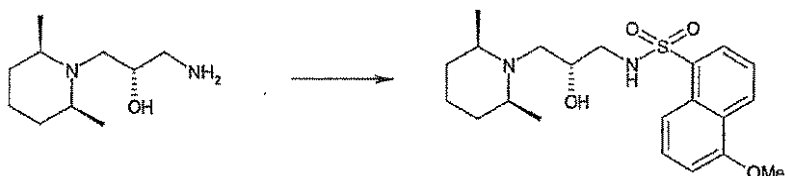
標題化合物は、実施例 9 0 の手法によって調製され、無色油として得られた (8 5 m g)。 m/z 401 [MH^+]

【 0 2 4 2】

実施例 9 7

5 - メトキシナフタレン - 1 - スルホン酸 [(R) - 3 - ((2 R , 6 S) - 2 , 6 - ジメチル - ピペリジン - 1 - イル) - 2 ヒドロキシ - プロピル] - アミド (E 9 7)

【化 1 5 1】



標題化合物は、記載例 5 6 および 7 3 の生産物から実施例 7 3 の手法によって調製され、無色油として得られた。 m/z 407 [MH^+]

【 0 2 4 3】

実施例 9 8

5 - シアノナフタレン - 1 - スルホン酸 [(R) - 3 - ((2 R , 6 S) - 2 , 6 - ジ

10

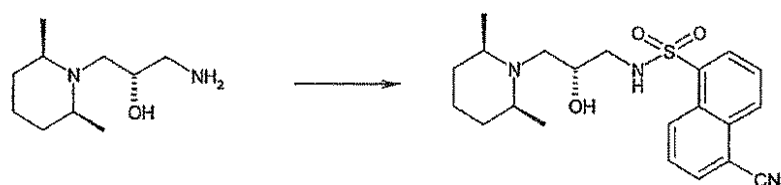
20

30

40

50

メチル - ピペリジン - 1 - イル) - 2 - ヒドロキシ - プロピル] - アミド (E 9 8)
【化 1 5 2】



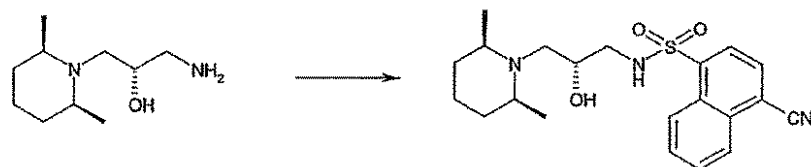
標題化合物は、記載例 5 6 および 7 4 の生産物から実施例 7 3 の手法によって調製され、無色油として得られた。m / z 4 0 2 [M H ⁺]

【 0 2 4 4 】

実施例 9 9

4 - シアノナフタレン - 1 - スルホン酸 [(R) - 3 - ((2 R , 6 S) - 2 , 6 - ジメチル - ピペリジン - 1 - イル) - 2 - ヒドロキシ - プロピル] - アミド (E 9 9)

【化 1 5 3】



20

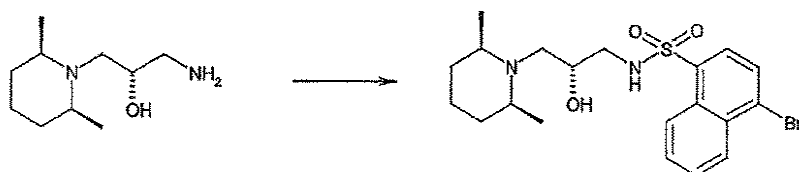
標題化合物は、記載例 5 6 および 7 5 の生産物から実施例 7 3 の手法によって調製され、無色油として得られた。m / z 4 0 2 [M H ⁺]

【 0 2 4 5 】

実施例 1 0 0

4 - ブロモナフタレン - 1 - スルホン酸 [(R) - 3 - ((2 R , 6 S) - 2 , 6 - ジメチル - ピペリジン - 1 - イル) - 2 - ヒドロキシ - プロピル] - アミド (E 1 0 0)

【化 1 5 4】



30

標題化合物は、記載例 5 6 の生産物から実施例 7 3 の手法によって調製され、無色油として得られた。m / z 4 5 5 , 4 5 7 [M H ⁺]

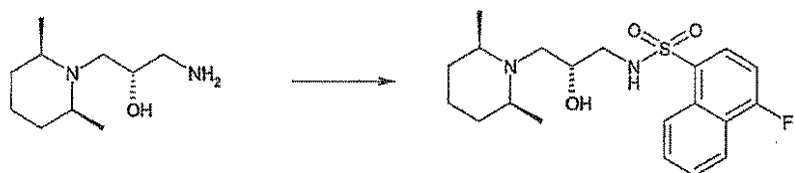
【 0 2 4 6 】

実施例 1 0 1

4 - フルオロナフタレン - 1 - スルホン酸 [(R) - 3 - ((2 R , 6 S) - 2 , 6 - ジメチル - ピペリジン - 1 - イル) - 2 - ヒドロキシ - プロピル] - アミド (E 1 0 1)

40

【化 1 5 5】



標題化合物は、記載例 5 6 の生産物から実施例 7 3 の手法によって調製され、無色油として得られた。m / z 3 9 5 [M H ⁺]

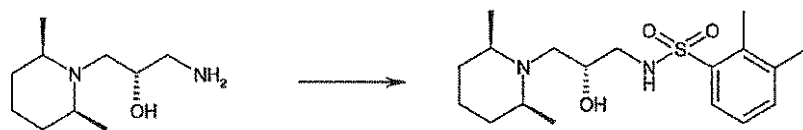
50

【 0 2 4 7 】

実施例 1 0 2

N - [(R) - 3 - ((2 R , 6 S) - 2 , 6 - ジメチル - ピペリジン - 1 - イル) - 2 - ヒドロキシ - プロピル] - 2 , 3 - ジメチルベンゼンスルホンアミド (E 1 0 2)

【 化 1 5 6 】



10

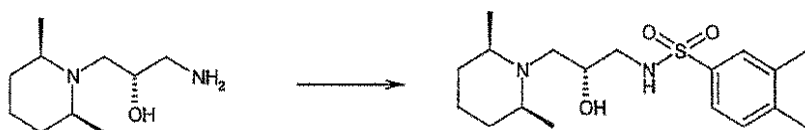
標題化合物は、記載例 5 6 の生産物および 2 , 3 - ジメチルベンゼンスルホニルクロリド (D 7 8 a) から実施例 7 3 の手法によって調製され、無色油として得られた。m / z 3 5 5 [M H ⁺]

【 0 2 4 8 】

実施例 1 0 3

N - [(R) - 3 - ((2 R , 6 S) - 2 , 6 - ジメチル - ピペリジン - 1 - イル) - 2 - ヒドロキシ - プロピル] - 3 , 4 - ジメチル - ベンゼンスルホンアミド (E 1 0 3)

【 化 1 5 7 】



20

標題化合物は、記載例 5 6 の生産物および 3 , 4 - ジメチルベンゼンスルホニルクロリド (D 7 8 b) から実施例 7 3 の手法によって調製され、無色油として得られた。m / z 3 5 5 [M H ⁺]

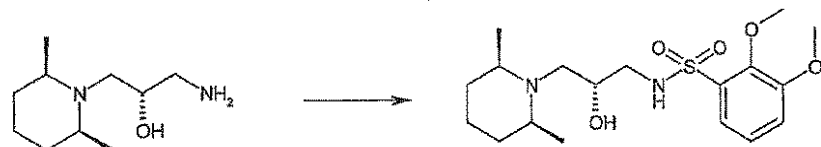
【 0 2 4 9 】

実施例 1 0 4

N - [(R) - 3 - ((2 R , 6 S) - 2 , 6 - ジメチル - ピペリジン - 1 - イル) - 2 - ヒドロキシ - プロピル] - 2 , 3 - ジメトキシ - ベンゼンスルホンアミド (E 1 0 4)

30

【 化 1 5 8 】



標題化合物は、記載例 5 6 の生産物および 2 , 3 - ジメチルベンゼンスルホニルクロリド (U S P 6 , 3 4 2 , 5 0 4) から実施例 7 3 の手法によって調製され、無色油として得られた。m / z 3 8 7 [M H ⁺]

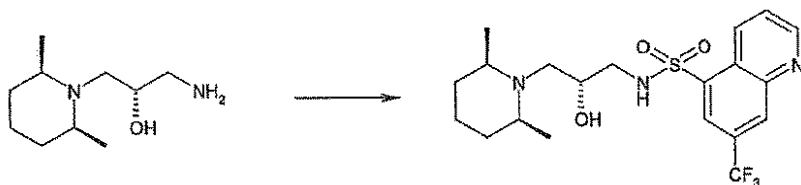
40

【 0 2 5 0 】

実施例 1 0 5

7 - トリフルオロメチル - キノリン - 5 - スルホン酸 [(R) - 3 - ((2 R , 6 S) - 2 , 6 - ジメチル - ピペリジン - 1 - イル) - 2 - ヒドロキシ - プロピル] - アミド (E 1 0 5)

【化 1 5 9】



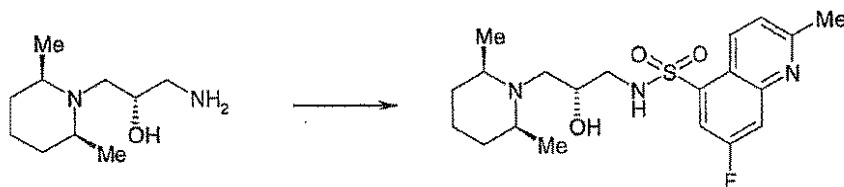
標題化合物は、記載例 5 6 の生産物および 7 - トリフルオロメチル - キノリン - 5 - スルホニルクロリド (D 7 9) から実施例 7 3 の手法によって調製され、無色油として得られた。 m/z 446 $[MH^+]$ 。 δ_H (CDCl₃) 1.02 (6 H, br s), 1.2 - 1.7 (6 H, br 重複する m), 2.44 (1 H, br m), 2.57 (3 H, 重複する br m), 2.90 (1 H, dd, $J = 12.5$ および 5.2 Hz), 3.15 (1 H, dd, $J = 12.5$ および 4.0 Hz), 3.55 (1 H, br s), 7.70 (1 H, dd, $J = 8.8$ および 4.4 Hz), 8.45 (1 H, s), 8.63 (1 H, s), 9.08 (1 H, d, $J = 8.8$ Hz), 9.12 (1 H, d, $J = 4.4$ Hz) ppm

【0 2 5 1】

実施例 1 0 6

7 - フルオロ - 2 - メチル - キノリン - 5 - スルホン酸 [(R) - 3 - ((2R, 6S) - 2, 6 - ジメチル - ピペリジン - 1 - イル) - 2 - ヒドロキシ - プロピル] - アミド (E 1 0 6)

【化 1 6 0】



標題化合物は、記載例 5 6 および 8 0 の生産物から実施例 7 3 の手法によって調製され、無色油として得られた。 m/z 410 $[MH^+]$ 。 δ_H (CDCl₃) 1.01 (6 H, t), 1.05 - 1.75 (6 H, br 重複する m), 2.39 (1 H, dd, $J = 14.4$ および 5.2 Hz), 2.49 - 2.62 (3 H, 重複する br m), 2.78 (3 H, s), 2.87 (1 H, dd, $J = 12.8$ および 5.6 Hz), 3.11 (1 H, dd, $J = 12.8$ および 4.0 Hz), 3.48 - 3.58 (1 H, br m), 7.41 (1 H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.87 (1 H, dd, $J = 9.2$ および 2.8 Hz), 8.01 (1 H, dd, $J = 8.0$ および 2.8 Hz), 8.89 (1 H, d, $J = 9.2$ Hz) ppm

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT						Inventor's Application No. PCT/GB 02/05819
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER						
IPC 7	A61K31/33	C07D295/12	C07D207/06	C07D209/44	C07D215/06	
	C07D223/04	C07D333/34	C07D311/70	C07D285/14	C07D271/12	
	C07D333/62	C07D513/04	A61P25/18	A61P25/28		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC						
B. FIELDS SEARCHED						
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 7 C07D						
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched						
Electronic data base consulted during the International search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data						
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT						
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages					Relevant to claim No.
X	EP 0 076 072 A (BEECHAM WUELFING GMBH & CO KG) 6 April 1983 (1983-04-06) cited in the application formula (I) of claim 1 lines 20-25 of claim 7					2-9, 20-23
A	WO 99 34790 A (ALLELIX NEUROSCIENCE INC) 15 July 1999 (1999-07-15) cited in the application the whole document					1-23
☐ Further documents are listed in the continuation of box C. ☒ Patent family members are listed in annex.						
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family						
Date of the actual completion of the International search 3 April 2003				Date of mailing of the International search report 23/04/2003		
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5616 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016				Authorized officer Bérillon, L		

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

ational application No.
PCT/GB 02/05819

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Although claims 18 and 19 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

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

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

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

 International Application No
 PCT/GB 02/05819

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0076072 A	06-04-1983	AU 8862282 A	31-03-1983
		CA 1173443 A1	28-08-1984
		DE 3276313 D1	19-06-1987
		EP 0076072 A2	06-04-1983
		ES 8308843 A1	16-12-1983
		JP 58065267 A	18-04-1983
		US 4485108 A	27-11-1984
		ZA 8206953 A	27-07-1983
WO 9934790 A	15-07-1999	AU 2030999 A	26-07-1999
		WO 9934790 A1	15-07-1999
		US 6166072 A	26-12-2000

フロントページの続き

(51)Int.Cl. ⁷	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 K 31/4035	A 6 1 K 31/4035	4 C 0 7 2
A 6 1 K 31/4188	A 6 1 K 31/4188	4 C 0 8 6
A 6 1 K 31/4245	A 6 1 K 31/4245	4 C 2 0 4
A 6 1 K 31/433	A 6 1 K 31/433	4 C 2 0 6
A 6 1 K 31/435	A 6 1 K 31/435	4 H 0 0 6
A 6 1 K 31/445	A 6 1 K 31/445	
A 6 1 K 31/4453	A 6 1 K 31/4453	
A 6 1 K 31/4709	A 6 1 K 31/4709	
A 6 1 K 31/4725	A 6 1 K 31/4725	
A 6 1 P 25/18	A 6 1 P 25/18	
A 6 1 P 25/28	A 6 1 P 25/28	
A 6 1 P 43/00	A 6 1 P 43/00	1 1 1
C 0 7 D 207/09	C 0 7 D 207/09	
C 0 7 D 209/44	C 0 7 D 209/44	
C 0 7 D 211/14	C 0 7 D 211/14	
C 0 7 D 215/06	C 0 7 D 215/06	
C 0 7 D 217/04	C 0 7 D 217/04	
C 0 7 D 295/00	C 0 7 D 295/00	Z
C 0 7 D 295/08	C 0 7 D 295/08	C S P Z
C 0 7 D 401/12	C 0 7 D 401/12	
C 0 7 D 405/12	C 0 7 D 405/12	
C 0 7 D 409/12	C 0 7 D 409/12	
C 0 7 D 413/12	C 0 7 D 413/12	
C 0 7 D 417/12	C 0 7 D 417/12	
C 0 7 D 513/04	C 0 7 D 513/04	3 3 1
// C 0 7 M 7:00	C 0 7 M 7:00	

(81)指定国 AP(GH,GM,KE,LS,MW,MZ,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM),EP(AT, BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,IE,IT,LU,MC,NL,PT,SE,SI,SK,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ, GW,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BR,BY,BZ,CA,CH,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DZ,EC,EE, ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KP,KR,KZ,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LV,MA,MD,MG,MK,MN,MW,MX,M Z,NO,NZ,OM,PH,PL,PT,RO,RU,SC,SD,SE,SG,SK,SL,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,YU,ZA,ZM,ZW

(74)代理人 100122301

弁理士 富田 憲史

(74)代理人 100127638

弁理士 志賀 美苗

(72)発明者 スティーブン・クールトン

イギリス、シーエム１９・５エイダブリュー、エセックス、ハーロウ、サード・アベニュー、ニュー・フロンティアーズ・サイエンス・パーク・サウス、グラクソスミスクライン

(72)発明者 マイケル・スチュアート・ハッドリー

イギリス、シーエム１９・５エイダブリュー、エセックス、ハーロウ、サード・アベニュー、ニュー・フロンティアーズ・サイエンス・パーク・サウス、グラクソスミスクライン

(72)発明者 ヒュー・ジョナサン・ハードン

イギリス、シーエム１９・５エイダブリュー、エセックス、ハーロウ、サード・アベニュー、ニュー・フロンティアーズ・サイエンス・パーク・サウス、グラクソスミスクライン

(72)発明者 ジン・ジャン

アメリカ合衆国ペンシルベニア州 19406、キング・オブ・プルシア、スウェードランド・ロード 709 番、グラクソスミスクライン

(72)発明者 グレアム・ジェイ・ジョイナー

イギリス、シーエム 19・5 エイダブリュー、エセックス、ハーロウ、サード・アベニュー、ニュー・フロンティアーズ・サイエンス・パーク・サウス、グラクソスミスクライン

(72)発明者 ロデリック・アラン・ポーター

イギリス、シーエム 19・5 エイダブリュー、エセックス、ハーロウ、サード・アベニュー、ニュー・フロンティアーズ・サイエンス・パーク・サウス、グラクソスミスクライン

(72)発明者 シャーザド・シャルーク・ラーマン

イギリス、シーエム 19・5 エイダブリュー、エセックス、ハーロウ、サード・アベニュー、ニュー・フロンティアーズ・サイエンス・パーク・サウス、グラクソスミスクライン

F ターム(参考) 4C031 AA03

4C034 AB11

4C054 AA02 BB03 CC03 DD01 DD04 EE01 EE03 FF01

4C063 AA01 BB08 BB09 CC14 CC15 CC58 CC67 CC79 CC92 CC94

DD03 DD10 EE01

4C069 AA02 BA01

4C072 AA01 BB02 CC02 CC16 DD05 EE13 FF05 GG06 HH07 UU01

4C086 AA01 AA03 BC07 BC10 BC21 BC27 BC28 BC30 BC71 BC85

CB27 GA02 GA04 GA07 GA16 MA01 MA04 NA14 ZA15 ZA18

ZC02

4C204 BB01 CB04 DB01 EB01 FB17 GB01

4C206 AA01 AA03 JA13 KA17 MA01 MA04 NA14 ZA15 ZA18 ZC02

4H006 AA01 AA03 AB84