

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第5281395号
(P5281395)

(45) 発行日 平成25年9月4日 (2013.9.4)

(24) 登録日 平成25年5月31日 (2013.5.31)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 C 317/30 (2006.01)

C O 7 C 317/30 C S P

C O 7 C 317/44 (2006.01)

C O 7 C 317/44

C O 7 D 249/04 (2006.01)

C O 7 D 249/04 5 O 5

C O 7 D 231/18 (2006.01)

C O 7 D 231/18

C O 7 D 285/125 (2006.01)

C O 7 D 285/12

D

請求項の数 10 (全 79 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2008-514201 (P2008-514201)
 (86) (22) 出願日 平成18年6月5日 (2006.6.5)
 (65) 公表番号 特表2008-542348 (P2008-542348A)
 (43) 公表日 平成20年11月27日 (2008.11.27)
 (86) 国際出願番号 PCT/GB2006/002035
 (87) 国際公開番号 W02006/131711
 (87) 国際公開日 平成18年12月14日 (2006.12.14)
 審査請求日 平成21年5月22日 (2009.5.22)
 (31) 優先権主張番号 0511452.5
 (32) 優先日 平成17年6月6日 (2005.6.6)
 (33) 優先権主張国 英国 (GB)
 (31) 優先権主張番号 0516787.9
 (32) 優先日 平成17年8月17日 (2005.8.17)
 (33) 優先権主張国 英国 (GB)

(73) 特許権者 390035482
 メルク シャープ エンド ドーム リミ
 テッド
 イギリス国、ハートフォードシャー、ホッ
 デスドン、ハートフォード ロード (番地
 なし)
 (74) 代理人 100146318
 弁理士 岩瀬 吉和
 (74) 代理人 100114188
 弁理士 小野 誠
 (74) 代理人 100119253
 弁理士 金山 賢教
 (74) 代理人 100124855
 弁理士 坪倉 道明

最終頁に続く

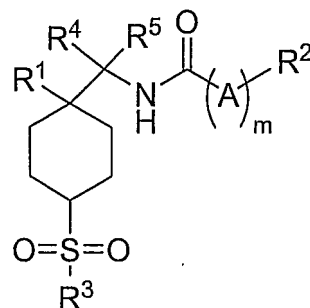
(54) 【発明の名称】 統合失調症の治療用の G L Y T 1 阻害剤としてのシクロヘキサンスルホニル誘導体

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

下記式 I の化合物、

【化 1】



I

〔式中、

R^1 は $-(\text{CH}_2)_n-\text{R}^{1a}$ であり、ここで n は独立して $0 \sim 6$ であり、および R^{1a} は：

(1) 無置換または $1 \sim 6$ 個のハロゲン、ヒドロキシで置換されている C_{1-6} アルキル、

- (2) R^{2a} 、 R^{2b} および R^{2c} で置換されているフェニル、
 (3) R^{2a} 、 R^{2b} および R^{2c} で置換されているヘテロ環、
 (4) 無置換または C_{1-6} アルキル、1～6 個のハロゲン、ヒドロキシまたは $-NR^{10}R^{11}$ で置換されている C_{3-6} シクロアルキル、
 (5) 無置換または 1～6 個のハロゲン、ヒドロキシまたは $-NR^{10}R^{11}$ で置換されている $-O-C_{1-6}$ アルキル、
 (6) $-CO_2R^9$ 、
 (7) $-NR^{10}R^{11}$ 、
 (8) $-CONR^{10}R^{11}$ からなる群から選択され；

R^2 は：

10

- (1) R^{2a} 、 R^{2b} および R^{2c} で置換されているフェニル、
 (2) R^{2a} 、 R^{2b} および R^{2c} で置換されているヘテロ環、
 (3) 無置換または 1～6 個のハロゲン、ヒドロキシ、 $-NR^{10}R^{11}$ 、フェニルまたはヘテロ環で置換されている C_{1-8} アルキルであり、ここで該フェニルまたはヘテロ環は R^{2a} 、 R^{2b} および R^{2c} で置換され、
 (4) 無置換または 1～6 個のハロゲン、ヒドロキシまたは $-NR^{10}R^{11}$ で置換されている C_{3-6} シクロアルキル、および
 (5) 無置換または 1～6 個のハロゲン、ヒドロキシまたは $-NR^{10}R^{11}$ で置換されている $-C_{1-6}$ アルキル（ C_{3-6} シクロアルキル）からなる群から選択され；
 R^{2a} 、 R^{2b} および R^{2c} は：

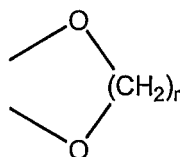
20

- (1) 水素、
 (2) ハロゲン、
 (3) 無置換または
 (a) 1～6 個のハロゲン、
 (b) フェニル、
 (c) C_{3-6} シクロアルキル、または
 (d) $-NR^{10}R^{11}$ で置換されている C_{1-6} アルキル、
 (4) 無置換または 1～6 個のハロゲンで置換されている $-O-C_{1-6}$ アルキル、
 (5) ヒドロキシ、
 (6) $-SCF_3$ 、
 (7) $-SCHF_2$ 、
 (8) $-SCH_3$ 、
 (9) $-CO_2R^9$ 、
 (10) $-CN$ 、
 (11) $-SO_2R^9$ 、
 (12) $-SO_2-NR^{10}R^{11}$ 、
 (13) $-NR^{10}R^{11}$ 、
 (14) $-CONR^{10}R^{11}$ 、および
 (15) $-NO_2$ からなる群から独立して選択され、あるいは R^{2a} 、 R^{2b} および R^{2c} のうち 2 つが結合して

30

40

【化 2】



基を形成し、ここで r は 1～3 であり；

R^3 は：

- (1) 無置換または 1～6 個のハロゲン、ヒドロキシル、 $-NR^{10}R^{11}$ またはヘテ

50

ロ環で置換されている C_{1-6} アルキルであり、該ヘテロ環は R^{2a} 、 R^{2b} および R^{2c} で置換され、

(2) 無置換または 1～6 個のハロゲン、ヒドロキシルまたは $-NR^{10}R^{11}$ で置換されている C_{3-6} シクロアルキル、

(3) 無置換または 1～6 個のハロゲン、ヒドロキシまたは $-NR^{10}R^{11}$ で置換されている $-C_{1-6}$ アルキル (C_{3-6} シクロアルキル)、および

(4) $-NR^{10}R^{11}$ 、および

(5) R^{2a} 、 R^{2b} および R^{2c} で置換されているヘテロ環からなる群から選択され；

R^4 および R^5 は：

(1) 水素、および

(2) 無置換またはハロゲンまたはヒドロキシルで置換されている C_{1-6} アルキルからなる群から独立して選択され、

あるいは R^4 および R^5 が共に C_{3-6} シクロアルキル環を形成し；

R^9 は：

(a) 水素、

(b) 無置換または 1～6 個のフッ素で置換されている $-C_{1-6}$ アルキル、

(c) ベンジル、および

(d) フェニル、

から独立して選択され；

R^{10} および R^{11} は：

(a) 水素、

(b) 無置換またはヒドロキシ、1～6 個のフッ素または $-NR^{12}R^{13}$ で置換されている $-C_{1-6}$ アルキルであり、

(c) 無置換またはヒドロキシ、1～6 個のフッ素または $-NR^{12}R^{13}$ で置換されている $-C_{3-6}$ シクロアルキル、

(d) ベンジル、および

(e) フェニルから独立して選択され；

R^{12} および R^{13} は：

(a) 水素、および

(b) C_{1-6} アルキル

から独立して選択され、

A は：

(1) $-O-$ 、および

(2) $-NR^{10}-$ からなる群から選択され；

m は 0 または 1 であり、m が 0 の場合には R^2 は該カルボニルに直接結合する]；

若しくはその薬学的に許容できる塩、またはその個々のエナンチオマー若しくはジアステレオマー。

【請求項 2】

R^3 が $-C_{1-6}$ アルキル (C_{3-6} シクロアルキル) である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 3】

R^1 が C_{3-6} シクロアルキルである、請求項 1 または 2 に記載の化合物。

【請求項 4】

R^2 が、水素、フッ素、塩素、臭素、 OCH_3 、 CF_3 、 OCF_3 および NH_2 から独立して選択される R^{2a} 、 R^{2b} および R^{2c} で置換されているフェニルである、請求項 1、2 または 3 に記載の化合物。

【請求項 5】

R^4 および R^5 が水素である、請求項 1 から 4 のいずれかに記載の化合物。

【請求項 6】

10

20

30

40

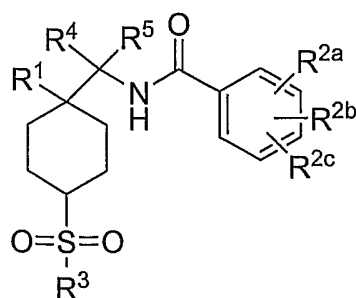
50

n が 0 または 1 である、請求項 1 から 5 のいずれかに記載の化合物。

【請求項 7】

下記式 I d の請求項 1 に記載の化合物であって：

【化 3】



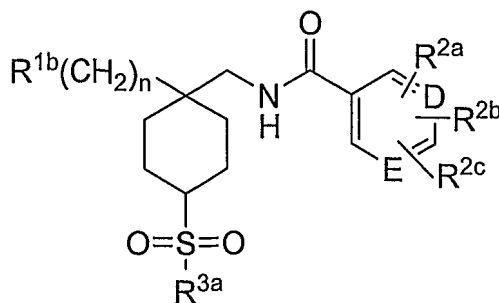
I d

式中、 R^1 、 R^3 、 R^4 および R^5 は請求項 1 で定義したものであり、ならびに R^{2a} 、 R^{2b} および R^{2c} は水素、フッ素、塩素、臭素、 OCH_3 、 CF_3 、 OCF_3 および NH_2 から選択されたものである化合物。

【請求項 8】

下記式 I e の請求項 1 に記載の化合物であって：

【化 4】



I e

式中、n、 R^{2a} 、 R^{2b} および R^{2c} は請求項 1 で定義したものであり；

R^{1b} は、無置換または R^{2a} 、 R^{2b} および R^{2c} で置換されている C_{3-6} シクロアルキルであり；

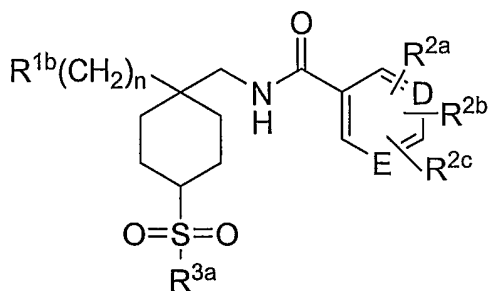
D および E はそれぞれ独立して CH または N であり；および

R^{3a} は、無置換、またはハロゲン、 C_{1-6} アルキル若しくは C_{1-6} ハロアルキル基で置換されている不飽和ヘテロ環である化合物。

【請求項 9】

下記式 I f の請求項 1 に記載の化合物であって：

【化 5】



I f

10

20

30

40

50

式中、 n 、 R^{2a} 、 R^{2b} および R^{2c} は請求項1で定義したものであり； R^{1b} 、 D および E は請求項8で定義したものであり；ならびに R^{3a} は、 CH_2R^{3b} の基であり、ここで R^{3b} はメチル、エチルまたはシクロプロピルである化合物。

【請求項10】

請求項1に記載の化合物であって、

- 2, 4-ジクロロ-N-（{1-シクロプロピルメチル}-4-[(1-メチル-1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル)スルホニル]シクロヘキシル}メチル)ベンズアミド；
- 2-クロロ-N-（{1-(シクロプロピルメチル)-4-[(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)スルホニル]シクロヘキシル}メチル)-4-(トリフルオロメチル)ベンズアミド； 10
- 2, 4-ジクロロ-N-（{1-(1-ヒドロキシ-1-メチルエチル)-4-[(1-メチル-1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル)スルホニル]シクロヘキシル}メチル)ベンズアミド；
- 2, 4-ジクロロ-N-（{1-(シクロプロピルメチル)-4-[(5-メチル-1, 3, 4-チアジアゾール-2-イル)スルホニル]シクロヘキシル}メチル)ベンズアミド；
- 2, 4-ジクロロ-N-（4-シクロプロピルメタンズルホニル-1-シクロプロピルメチルシクロヘキシル-メチル)ベンズアミド；
- N-（{1-(シクロプロピルメチル)-4-[(シクロプロピルメチル)スルホニル]シクロヘキシル}メチル)-2, 4-ビス(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-カルボキサミド； 20
- N-（{1-(シクロプロピルメチル)-4-[(シクロプロピルメチル)スルホニル]シクロヘキシル}メチル)-4-メチル-2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-カルボキサミド；
- 2-クロロ-N-（{1-(シクロプロピルメチル)-4-[(シクロプロピルメチル)スルホニル]シクロヘキシル}メチル)-4-フルオロベンズアミド；
- 2, 6-ジクロロ-N-（{1-(シクロプロピルメチル)-4-[(シクロプロピルメチル)スルホニル]シクロヘキシル}メチル)ニコチンアミド；
- 2, 4, 6-トリクロロ-N-（{1-(シクロプロピルメチル)-4-[(シクロプロピルメチル)スルホニル]シクロヘキシル}メチル)ベンズアミド； 30
- 2-クロロ-N-（{1-(シクロプロピルメチル)-4-[(シクロプロピルメチル)スルホニル]シクロヘキシル}メチル)-4-(トリフルオロメチル)ベンズアミド；
- N-（{1-(シクロプロピルメチル)-4-[(シクロプロピルメチル)スルホニル]シクロヘキシル}メチル)-4-(メチルスルホニル)ベンズアミド；
- N-（{1-(シクロプロピルメチル)-4-[(シクロプロピルメチル)スルホニル]シクロヘキシル}メチル)-2-(トリフルオロメトキシ)ベンズアミド；
- 4-プロモ-2-クロロ-N-（{1-(シクロプロピルメチル)-4-[(シクロプロピルメチル)スルホニル]シクロヘキシル}メチル)ベンズアミド；
- 4-クロロ-N-（{1-(シクロプロピルメチル)-4-[(シクロプロピルメチル)スルホニル]シクロヘキシル}メチル)-2-メチルベンズアミド； 40
- 2-クロロ-N-（{1-(シクロプロピルメチル)-4-[(シクロプロピルメチル)スルホニル]シクロヘキシル}メチル)-4-(メチルスルホニル)ベンズアミド；
- N-（{1-(シクロプロピルメチル)-4-[(シクロプロピルメチル)スルホニル]シクロヘキシル}メチル)-2, 4, 6-トリメチルベンズアミド；
- N-（{1-(シクロプロピルメチル)-4-[(シクロプロピルメチル)スルホニル]シクロヘキシル}メチル)-2, 6-ジメチルベンズアミド；
- 2-クロロ-N-（{1-(シクロプロピルメチル)-4-[(シクロプロピルメチル)スルホニル]シクロヘキシル}メチル)-6-メチルベンズアミド；
- N-（{1-(シクロプロピルメチル)-4-[(シクロプロピルメチル)スルホニル] 50

シクロヘキシル} メチル) - 5 - (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン
- 6 - カルボキサミド;

2-クロロ-N- { [1- (シクロプロピルメチル) - 4- (プロピルスルホニル) シク
ロヘキシル] メチル} - 4- (トリフルオロメチル) ベンズアミド;

N- ({1- (シクロプロピルメチル) - 4- [(シクロプロピルメチル) スルホニル]
シクロヘキシル} メチル) - 2- ニトロ- 4- (トリフルオロメチル) ベンズアミド;

2, 4-ジクロロ-N- ({1- (シクロプロピルメチル) - 4- [(シクロプロピルメ
チル) スルホニル] シクロヘキシル} メチル) ベンズアミド;

2, 6-ジクロロ-N- ({1- (シクロプロピルメチル) - 4- [(シクロプロピルメ
チル) スルホニル] シクロヘキシル} メチル) - 5- フルオロニコチンアミド;

2, 4-ジクロロ-N- { [1- (シクロプロピルメチル) - 4- (プロピルスルホニル)
シクロヘキシル] メチル} ベンズアミド;

2, 6-ジクロロ-N- ({1- (シクロプロピルメチル) - 4- [(シクロプロピルメ
チル) スルホニル] シクロヘキシル} メチル) ベンズアミド;

2, 4-ジクロロ-N- ({1- (シクロプロピルメチル) - 4- [(シクロプロピルメ
チル) スルホニル] シクロヘキシル} メチル) - 3- フルオロベンズアミド;

N- ({1- (シクロプロピルメチル) - 4- [(シクロプロピルメチル) スルホニル]
シクロヘキシル} メチル) - 2- (メチルチオ) ニコチンアミド;

N- ({1- (シクロプロピルメチル) - 4- [(シクロプロピルメチル) スルホニル]
シクロヘキシル} メチル) - 4- メチル- 6- (トリフルオロメチル) ニコチンアミド;

4-クロロ-N- ({1- (シクロプロピルメチル) - 4- [(シクロプロピルメチル)
スルホニル] シクロヘキシル} メチル) - 2- (トリフルオロメチル) ベンズアミド;

2, 4, 6-トリクロロ-N- { [1- (シクロプロピルメチル) - 4- (プロピルスル
ホニル) シクロヘキシル] メチル} ベンズアミド;

2, 4-ジクロロ-N- ({1- (シクロプロピルメチル) - 4- [(シクロプロピルメ
チル) スルホニル] シクロヘキシル} メチル) - 5- フルオロベンズアミド;

2-クロロ-N- ({1- (シクロプロピルメチル) - 4- [(シクロプロピルメチル)
スルホニル] シクロヘキシル} メチル) - 4- ニトロベンズアミド;

2-クロロ-N- { [1- (シクロプロピルメチル) - 4- (エチルスルホニル) シク
ロヘキシル] メチル} - 4- (トリフルオロメチル) ベンズアミド;

2-クロロ-N- ({1- (シクロプロピルメチル) - 4- [(シクロプロピルメチル)
スルホニル] シクロヘキシル} メチル) - 3- (トリフルオロメチル) ベンズアミド;

2-クロロ-N- ({1- (シクロプロピルメチル) - 4- [(シクロプロピルメチル)
スルホニル] シクロヘキシル} メチル) - 6- フルオロベンズアミド;

4-クロロ-N- { [1- (シクロプロピルメチル) - 4- (プロピルスルホニル) シク
ロヘキシル] メチル} - 2- (トリフルオロメチル) ベンズアミド;

2-クロロ-N- ({1- (シクロプロピルメチル) - 4- [(シクロプロピルメチル)
スルホニル] シクロヘキシル} メチル) - 3, 6-ジフルオロベンズアミド;

N- ({1- (シクロプロピルメチル) - 4- [(シクロプロピルメチル) スルホニル]
シクロヘキシル} メチル) - 2, 4-ジメチルベンズアミド;

2-クロロ-N- ({1- (シクロプロピルメチル) - 4- [(シクロプロピルメチル)
スルホニル] シクロヘキシル} メチル) - 6- メチルニコチンアミド;

N- ({1- (シクロプロピルメチル) - 4- [(シクロプロピルメチル) スルホニル]
シクロヘキシル} メチル) - 2- (トリフルオロメチル) - 1, 6-ナフチリジン- 3-
カルボキサミド;

N- ({1- (シクロプロピルメチル) - 4- [(シクロプロピルメチル) スルホニル]
シクロヘキシル} メチル) - 4- メチル- 2- オキソ- 6- (トリフルオロメチル) - 1
, 2-ジヒドロピリジン- 3-カルボキサミド;

N- ({1- (シクロプロピルメチル) - 4- [(シクロプロピルメチル) スルホニル]
シクロヘキシル} メチル) - 5- メチル- 2- (トリフルオロメチル) - 3-フルアミド

10

20

30

40

50

- ;
- N- ({ 1- (シクロプロピルメチル) - 4- [(シクロプロピルメチル) スルホニル] シクロヘキシル } メチル) - 2-メチルベンズアミド;
- 4-クロロ-N- ({ 1- (シクロプロピルメチル) - 4- [(シクロプロピルメチル) スルホニル] シクロヘキシル } メチル) - 2, 5-ジフルオロベンズアミド;
- 2-クロロ-N- ({ 1- (シクロプロピルメチル) - 4- [(シクロプロピルメチル) スルホニル] シクロヘキシル } メチル) - 6-フルオロ-3-メチルベンズアミド;
- 4-クロロ-N- ({ 1- (シクロプロピルメチル) - 4- [(シクロプロピルメチル) スルホニル] シクロヘキシル } メチル) - 2-フルオロベンズアミド;
- 2, 4-ジクロロ-N- { [1- (シクロプロピルメチル) - 4- (エチルスルホニル) シクロヘキシル] メチル } ベンズアミド; 10
- 4-ブromo-N- ({ 1- (シクロプロピルメチル) - 4- [(シクロプロピルメチル) スルホニル] シクロヘキシル } メチル) チオフェン-3-カルボキサミド;
- 2, 5-ジクロロ-N- ({ 1- (シクロプロピルメチル) - 4- [(シクロプロピルメチル) スルホニル] シクロヘキシル } メチル) チオフェン-3-カルボキサミド;
- N- ({ 1- (シクロプロピルメチル) - 4- [(シクロプロピルメチル) スルホニル] シクロヘキシル } メチル) - 2- (1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ) ベンズアミド;
- 2-クロロ-N- ({ 1- (シクロプロピルメチル) - 4- [(シクロプロピルメチル) スルホニル] シクロヘキシル } メチル) ニコチンアミド; 20
- 3, 5-ジクロロ-N- ({ 1- (シクロプロピルメチル) - 4- [(シクロプロピルメチル) スルホニル] シクロヘキシル } メチル) ピリジン-2-カルボキサミド;
- N- ({ 1- (シクロプロピルメチル) - 4- [(シクロプロピルメチル) スルホニル] シクロヘキシル } メチル) - 4, 6-ジメチル-2- (トリフルオロメチル) ピリミジン-5-カルボキサミド;
- N- ({ 4- [(シクロプロピルメチル) スルホニル] - 1-エチルシクロヘキシル } メチル) - 2-メトキシ-4-メチル-6- (トリフルオロメチル) ニコチンアミド;
- N- { [1- (シクロプロピルメチル) - 4- (プロピルスルホニル) シクロヘキシル] メチル } - 2-メトキシ-4-メチル-6- (トリフルオロメチル) ニコチンアミド;
- N- { [1- (シクロプロピルメチル) - 4- (エチルスルホニル) シクロヘキシル] メチル } - 2-メトキシ-4-メチル-6- (トリフルオロメチル) ニコチンアミド; 30
- 6-クロロ-N- ({ 1- (シクロプロピルメチル) - 4- [(シクロプロピルメチル) スルホニル] シクロヘキシル } メチル) - 2- (トリフルオロメチル) ニコチンアミド;
- N- { [1- (シクロプロピルメチル) - 4- (プロピルスルホニル) シクロヘキシル] メチル } - 2-メチル-6- (トリフルオロメチル) ニコチンアミド;
- N- { [1- (シクロプロピルメチル) - 4- (エチルスルホニル) シクロヘキシル] メチル } - 2-メチル-6- (トリフルオロメチル) ニコチンアミド;
- N- ({ 1- (シクロプロピルメチル) - 4- [(シクロプロピルメチル) スルホニル] シクロヘキシル } メチル) - 6-メチル-2- (トリフルオロメチル) ニコチンアミド;
- 2, 6-ジメチル-2-メチルスルファニル-ピリミジン-5-カルボン酸 (4-シクロプロピルメタンスルホニル-1-シクロプロピルメチル-シクロヘキシルメチル) -アミド; 40
- 2-クロロ-4, 6, ジメチル-ピリミジン-5-カルボン酸 (4-シクロプロピルメタンスルホニル-1-シクロプロピルメチル-シクロヘキシルメチル) -アミド;
- 2-シクロプロピル-4, 6, ジメチル-ピリミジン-5-カルボン酸 (4-シクロプロピルメタンスルホニル-1-シクロプロピルメチル-シクロヘキシルメチル) -アミド;
- 2-クロロ-N- (4-シクロプロピルメタンスルホニル-1-シクロプロピルメチル-シクロヘキシルメチル) -4-ピラゾール-1-イル-ベンズアミド;
- 3-クロロ-ビフェニル-4-カルボン酸 (4-シクロプロピルメタンスルホニル-1-シクロプロピルメチル-シクロヘキシルメチル) -アミド; 50

- N- (4-シクロプロピルメタンスルホニル-1-シクロプロピルメチル-シクロヘキシルメチル) -2-メチル-6-トリフルオロメチル-ニコチンアミド ;
- 3-クロロ-5-トリフルオロメチル-ピリジン-2-カルボン酸 (4-シクロプロピルメタンスルホニル-1-シクロプロピルメチル-シクロヘキシルメチル) -アミド ;
- 2-クロロ-N- (4-シクロプロピルメタンスルホニル-1-シクロプロピルメチルシクロヘキシルメチル) -6-トリフルオロメチルニコチンアミド ;
- N- (4-シクロプロピルメタンスルホニル-1-シクロプロピルメチルシクロヘキシルメチル) -2-メトキシ-6-トリフルオロメチルニコチンアミド ;
- N- ({1- (シクロプロピルメチル) -4- [(シクロプロピルメチル) スルホニル] シクロヘキシル } メチル) -6-メトキシ-2- (トリフルオロメチル) ニコチンアミド ;
- N- { [1- (シクロプロピルメチル) -4- (プロピルスルホニル) シクロヘキシル] メチル } -2-メトキシ-6- (トリフルオロメチル) ニコチンアミド ;
- N- (4-シクロプロピルメタンスルホニル-1-シクロプロピルメチルシクロヘキシルメチル) -2-メチルスルファニル-6-トリフルオロメチルニコチンアミド ;
- N- (4-シクロプロピルメタンスルホニル-1-シクロプロピルメチルシクロヘキシルメチル) -2-メチルスルホニル-6-トリフルオロメチルニコチンアミド ;
- N- (4-シクロプロピルメタンスルホニル-1-シクロプロピルメチルシクロヘキシルメチル) -2-ジメチルアミノ-6-トリフルオロメチルニコチンアミド ;
- 2-シクロプロピル-N- (4-シクロプロピルメタンスルホニル-1-シクロプロピルメチルシクロヘキシルメチル) -6-トリフルオロメチルニコチンアミド ;
- 6-シクロプロピル-N- ({1- (シクロプロピルメチル) -4- [(シクロプロピルメチル) スルホニル] シクロヘキシル } メチル) -2- (トリフルオロメチル) ニコチンアミド ;
- N- ({c i s-1- (シクロプロピルメチル) -4- [(シクロプロピルメチル) スルホニル] シクロヘキシル } メチル) -2-メトキシ-4-メチル-6- (トリフルオロメチル) ニコチンアミド ;
- 2, 4-ジクロロ-N- (1- {1- (シクロプロピルメチル) -4- [(シクロプロピルメチル) チオ] シクロヘキシル } エチル) ベンズアミド ;
- 2, 4-ジクロロ-N- (1- {1- (シクロプロピルメチル) -4- [(シクロプロピルメチル) スルホニル] シクロヘキシル } エチル) ベンズアミド ;
- 2-クロロ-N- (1- {1- (シクロプロピルメチル) -4- [(シクロプロピルメチル) スルホニル] シクロヘキシル } エチル) -4- (トリフルオロメチル) ベンズアミド ;
- N- (1- {1- (シクロプロピルメチル) -4- [(シクロプロピルメチル) スルホニル] シクロヘキシル } エチル) -2-メトキシ-4-メチル-6- (トリフルオロメチル) ニコチンアミド ;
- N- (1- {1- (シクロプロピルメチル) -4- [(シクロプロピルメチル) スルホニル] シクロヘキシル } エチル) -2-メチル-6- (トリフルオロメチル) ニコチンアミド ;
- N- (1- {1- (シクロプロピルメチル) -4- [(シクロプロピルメチル) スルホニル] シクロヘキシル } エチル) -2-メトキシ-6- (トリフルオロメチル) ニコチンアミド ;
- 4-クロロ-N- ({c i s-1- (シクロプロピルメチル) -4- [(シクロプロピルメチル) スルホニル] シクロヘキシル } メチル) -2-メトキシ-6- (トリフルオロメチル) ニコチンアミド ;
- N- ({c i s-1- (シクロプロピルメチル) -4- [(シクロプロピルメチル) スルホニル] シクロヘキシル } メチル) -2, 4-ジメトキシ-6- (トリフルオロメチル) ニコチンアミド ;
- N- ({c i s-1- (シクロプロピルメチル) -4- [(シクロプロピルメチル) スル

ホニル] シクロヘキシル} メチル) - 4 - (ジメチルアミノ) - 2 - メトキシ - 6 - (トリフルオロメチル) ニコチンアミド;

N - ({c i s - 1 - (シクロプロピルメチル) - 4 - [(シクロプロピルメチル) スルホニル] シクロヘキシル} メチル) - 2 - エトキシ - 4 - メチル - 6 - (トリフルオロメチル) ニコチンアミド;

N - ({c i s - 1 - (シクロプロピルメチル) - 4 - [(シクロプロピルメチル) スルホニル] シクロヘキシル} メチル) - 2 - イソプロポキシ - 4 - メチル - 6 - (トリフルオロメチル) ニコチンアミド;

N - ({c i s - 1 - (シクロプロピルメチル) - 4 - [(シクロプロピルメチル) スルホニル] シクロヘキシル} メチル) - 2 - (ジフルオロメトキシ) - 4 - メチル - 6 - (トリフルオロメチル) ニコチンアミド;

10

N - ({c i s - 1 - (シクロプロピルメチル) - 4 - [(シクロプロピルメチル) スルホニル] シクロヘキシル} メチル) - 2 - (ジメチルアミノ) - 4 - メチル - 6 - (トリフルオロメチル) ニコチンアミド;

N - ({c i s - 1 - (シクロプロピルメチル) - 4 - [(シクロプロピルメチル) スルホニル] シクロヘキシル} メチル) - 2, 4 - ジメチル - 6 - (トリフルオロメチル) ニコチンアミド;

N - { [1 - (シクロプロピルメチル) - 4 - (エチルスルホニル) シクロヘキシル] メチル} - 2, 4 - ジメチル - 6 - (トリフルオロメチル) ニコチンアミド;

N - ({c i s - 1 - (シクロプロピルメチル) - 4 - [(シクロプロピルメチル) スルホニル] シクロヘキシル} メチル) - 4 - メチル - 2 - (2, 2, 2 - トリフルオロエトキシ) - 6 - (トリフルオロメチル) ニコチンアミド;

20

6 - シアノ - N - ({ 1 - (シクロプロピルメチル) - 4 - [(シクロプロピルメチル) スルホニル] シクロヘキシル} メチル) - 2 - (トリフルオロメチル) ニコチンアミド;

N - (1 - {c i s - 1 - (シクロプロピルメチル) - 4 - [(シクロプロピルメチル) スルホニル] シクロヘキシル} シクロプロピル) - 2 - メチル - 6 - (トリフルオロメチル) ニコチンアミド;

N - (1 - {c i s - 1 - (シクロプロピルメチル) - 4 - [(シクロプロピルメチル) スルホニル] シクロヘキシル} シクロプロピル) - 2 - メトキシ - 4 - メチル - 6 - (トリフルオロメチル) ニコチンアミド;

30

N - (1 - {c i s - 1 - (シクロプロピルメチル) - 4 - [(シクロプロピルメチル) スルホニル] シクロヘキシル} - 2 - ヒドロキシエチル) - 2 - メチル - 6 - (トリフルオロメチル) ニコチンアミド;

N - [{c i s - 1 - (シクロプロピルメチル) - 4 - [(シクロプロピルメチル) スルホニル] シクロヘキシル} (オキシラン - 2 - イル) メチル] - 2 - メチル - 6 - (トリフルオロメチル) ニコチンアミド;

N - (1 - {c i s - 1 - (シクロプロピルメチル) - 4 - [(シクロプロピルメチル) スルホニル] シクロヘキシル} - 2 - ヒドロキシプロピル) - 2 - メチル - 6 - (トリフルオロメチル) ニコチンアミド;

N - (1 - {c i s - 1 - (シクロプロピルメチル) - 4 - [(シクロプロピルメチル) スルホニル] シクロヘキシル} - 2, 2, 2 - トリフルオロエチル) - 2 - メチル - 6 - (トリフルオロメチル) ニコチンアミド;

40

N - ({c i s - 1 - (シクロプロピルメチル) - 4 - [(シクロプロピルメチル) スルホニル] シクロヘキシル} メチル) - 4 - イソプロピル - 2 - メトキシ - 6 - (トリフルオロメチル) ニコチンアミド;

N - ({c i s - 1 - (シクロプロピルメチル) - 4 - [(シクロプロピルメチル) スルホニル] シクロヘキシル} メチル) - 6 - イソプロピル - 2 - メトキシ - 4 - (トリフルオロメチル) ニコチンアミド;

2 - アミノ - N - ({c i s - 1 - (シクロプロピルメチル) - 4 - [(シクロプロピルメチル) スルホニル] シクロヘキシル} メチル) - 4, 6 - ビス (トリフルオロメチル)

50

ニコチンアミド；

N-（{cis-1-（シクロプロピルメチル）-4-〔（シクロプロピルメチル）スルホニル〕シクロヘキシル}メチル）-1，4-ジメチル-2-オキソ-6-（トリフルオロメチル）-1，2-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド；

N-（1-〔cis-1-（シクロプロピルメチル）-4-〔（シクロプロピルメチル）スルホニル〕シクロヘキシル〕-2-ヒドロキシエチル）-2-メトキシ-4-メチル-6-（トリフルオロメチル）ニコチンアミド；

2-シアノ-2，6-ジメチル-ピリミジン-5-カルボン酸（4-シクロプロピルメタンスルホニル-1-シクロプロピルメチル-シクロヘキシルメチル）-アミド；

2，4-ジクロロ-N-〔1-（シクロプロピル-ヒドロキシル-メチル）-4-シクロプロピルメタンスルホニル-シクロヘキシルメチル〕-ベンズアミド；

N-（4-シクロプロピルメタンスルホニル-1-ピロリジン-1-イルメチル-シクロヘキシルメチル）-2-メトキシ-4-メチル-6-トリフルオロメチル-ニコチンアミド；

2，4-ジクロロ-N-（4-シクロプロピルメタンスルホニル-1-モルホリン-4-イルメチル-シクロヘキシルメチル）-ベンズアミド；

N-（4-シクロプロピルメタンスルホニル-1-モルホリン-4-イルメチル-シクロヘキシルメチル）-2-メトキシ-4-メチル-6-トリフルオロメチル-ニコチンアミド；

N-（4-シクロプロピルメタンスルホニル-1-モルホリン-4-イルメチル-シクロヘキシルメチル）-2-メチル-6-トリフルオロメチル-ニコチンアミド；

N-〔4-シクロプロピルメタンスルホニル-1-（ピロリジン-1-カルボニル）-シクロヘキシルメチル〕-2-メトキシ-4-メチル-6-トリフルオロメチル-ニコチンアミド；

である化合物またはその薬学的に許容できる塩、あるいはそのエナンチオマーまたはジアステレオマー。

【発明の詳細な説明】

【背景技術】

【0001】

統合失調症は、陰性症状（感情鈍麻、自閉性、無快感症）および陽性症状（偏執症、幻覚、妄想）ばかりでなく、著しい認知障害との組み合わせにより特徴付けられる衰弱性精神障害である。統合失調症の病因は現在明らかではないが、この疾病は、生物学的因子、環境因子、および遺伝因子の複雑な相互作用により生じると考えられる。40年以上前に、フェンシクリジン（PCP）が、統合失調症患者にみられる状態に極めて似た精神病的状态をヒトにおいて引き起こすことが分かった。PCPの主な作用機序は、イオンチャンネル型グルタミン酸受容体のN-メチル-D-アスパラギン酸（NMDA）サブタイプの非競合的アンタゴニストの作用機序であるという発見は、統合失調症のNMDA受容体機能低下モデルの開発へ導いた一連の研究を促進した（Jentsch JDおよびRoth RH, 1999 Neuropsychopharmacology, 20:201）。

【0002】

哺乳類の中樞神経系における速いグルタミン酸作動性伝達は、イオンチャンネル型グルタミン酸受容体（iGluR）における興奮性アミノ酸グルタミン酸の作用によって主に媒介される。iGluRは、 α -アミノ-3-ヒドロキシ-5-メチル-4-イソオキサゾールプロピオン酸（AMPA）、カイニン酸、およびNMDA受容体サブタイプを含む、主な3つのサブクラスから成っている（Hollmann MおよびHeinemann S, 1994, Annu. Rev. Neurosci. 17:31）。これらの3つのサブクラスは、脱分極興奮性後シナプス電流を誘導するためにグルタミン酸の結合に応じて開く、多量体のリガンド依存性カチオンチャンネルである。分子クローニングは、NMDA受容体ファミリーが2つの主要なサブユニットであるNR1とNR2で

10

20

30

40

50

構成されることを明らかにした。さらに、NR3と呼ばれる発達上制御される新規の抑制性サブユニットが最近報告された。サブユニットの各セット内には高度な分子多様性が存在する。今日まで、ただ1つのNR1サブユニット遺伝子がクローン化された；しかしながら、NR1遺伝子の選択的スプライシングは8種の異なるサブユニットを生じる可能性がある。それに対して、4つの遺伝子がNR2サブユニットのためにクローン化され（NR2A、NR2B、NR2C、およびNR2D）、それらのいくつかは選択的スプライシングを示す（Hollmann MおよびHeinemann S, 1994, *Annu. Rev. Neurosci.* 17:31）。これらの複数のサブユニットはヘテロメリックグルタミン酸依存性イオンチャンネルを形成する。自然に生じる受容体の正確なサブユニットの化学量論はまだ分かっていないが、NR1とNR2の両方のサブユニットは哺乳類の発現系での機能的に活性化した受容体-チャンネル複合体の発現のために必要とされる。NMDA受容体の活性化は、グルタミン酸とグリシンの両方の結合を必要とする（Johnson JWおよびAscher P, 1987, *Nature* 325:529）。興味深いことに、これらの2つのコアゴニストのための結合部位は、部位特異的変異誘発の研究により測定されたように、異なるサブユニットに存在する（Laube B, Hirai H, Sturgess M, Betz HおよびKuhse J, 1997, *Neuron* 18:493）。NR2AおよびNR2Bサブユニットにおいて、グルタミン酸のための結合ポケットは、その受容体のN末端と細胞外のループとの間の相互作用により形成される。類似した実験では、グリシン結合部位をNR1サブユニットの相同領域に決定した（Kuryatov A, Laube B, Betz HおよびKuhse J, 1994, *Neuron* 12:1291）。実際のサブユニット組成に応じて、グルタミン酸とグリシンは高ナノモルから低マイクロモルにわたる範囲のEC50値でNMDA受容体を活性化する。さらに、NMDA受容体のポアはマグネシウムに不透過性である。通常の静止状態では、細胞外のマグネシウムはポア内の部位に結合しチャンネルのマグネシウム・ブロックを形成することができる。このマグネシウム・ブロックは、NMDA受容体がグルタミン酸とグリシンの結合を要する同時性検知器として作用することを可能にし、ならびに電流が流れる前にシナプス後の分極の発生を可能にするチャンネルに、強い電位依存性を付与する。幻覚薬のMK-801、PCP、およびケタミン全てが、マグネシウム結合部位と重複する部位への結合によりNMDA受容体-チャンネルの開口チャンネル阻害薬として作用する、という発見は特に重要なものである。NMDA受容体サブユニットおよび調節部位の高度な多様性は、NMDA受容体を新規な治療用化合物の設計のための望ましいターゲットにする、生理学および薬理学的に異なるヘテロメリック受容体の複雑な組み合わせを提供することは明らかである。

【0003】

NMDA受容体は、シナプス可塑性、認知、注意および記憶を含むが限定はされない、種々の神経生理学的な現象において重要な役割を果たす（Bliss TおよびCollingridge W, 1993, *Nature* 361:31; Morris RGM et al., 1986, *Nature* 319:774）。幻覚薬は精神運動興奮薬（コカイン、アンフェタミン）、幻覚発現物質（LSD）、およびNMDA受容体アンタゴニスト（PCP、ケタミン）を含む広範囲な医薬を構成する。これらのうちで、NMDA受容体アンタゴニストのみが統合失調症の陽性症状、陰性症状、および認知症状を強く誘導すると見られる。ヒト被験者でのケタミン-感応精神病の比較試験に加えて、娯楽薬としてPCPを乱用する患者の症状の観察により、NMDA受容体アンタゴニスト-感応精神病と統合失調症との共通点の説得力のあるリストが作成された（Jentsch JDおよびRoth RH, 1999 *Neuropsychopharmacology*, 20:201）。NMDA受容体アンタゴニストは、病院でそれら2つを区別することが難しいほどまでに統合失調症の症状に似た症状を起こす。さらに、NMDA受容体アンタゴニストは統合失調症の症状を悪化させる可能性があり、そして安定した患者に症状の再発を誘発する可能性がある。最終的に、グリシン、およびD-サイ

10

20

30

40

50

クロセリン、D-セリンなどのNMDA受容体コアゴニストが統合失調症の患者に有益であるという発見は、この疾患でのNMDA受容体機能低下に関係し、NMDA受容体の活性化の増加は治療上の利点を提供しうることを示している(Leiderman E et al., 1996, Biol. Psychiatry 39:213, Javitt DC et al., 1994, Am. J. Psychiatry 151:1234, Heresco-Levy U, 2000, Int. J. Neuropsychopharmacol. 3:243, Tsai G et al., 1998, Biol. Psychiatry 44:1081)。動物モデルでの多数の研究は、統合失調症のNMDA機能低下説を支持している。NMDA NR1サブユニットの通常レベルの5%のみを発現する、変異マウスの最近の種類は、機能的NMDA受容体におけるこの減少が、統合失調症の他の動物モデルで観察されたものに極めて類似した状態を誘導することを示した(Mohn AR et al., 1999, Cell 98:427)。統合失調症以外にも、グルタミン酸作動性の経路の機能障害は、限定されるものではないが、認知障害、痴呆、パーキンソン病、アルツハイマー病および躁うつ病を含むヒト中枢神経系(CNS)における多数の病状に関係してきた。

【0004】

NMDA受容体機能は、コアゴニスト グリシンの利用性を変えることによって調節が可能である。この方法はNMDA受容体の活性-依存性の活性化の維持の重要な利点を有する。グリシンのシナプス濃度の増加は、グルタミン酸がない状態でNMDA受容体の活性化を生じさせないであろうからである。シナプスのグルタミン酸レベルは高親和性輸送機構により厳重に維持されているので、グリシン部位の活性化の増加は活性化したシナプスのNMDA成分を増加させるのみであろう。高用量のグリシンを神経弛緩薬を使用する標準的治療への追加物として経口投与した臨床試験では、統合失調症患者の症状に改善がみられた(Javitt et al., Int. J. Neuropsychopharmacol. (2001) 4:385-391)。外因性のグリシンを投与することなくシナプスのグリシン・レベルを増加させる1つの方法は、シナプスからのその除去を阻害することである。この方法が統合失調症の治療に有用であろうという証拠は、統合失調症を患っているが抗精神病薬の効果が不十分であった患者へサルコシンを投与した、二重盲検プラセボ対照試験から得られている。有益な効果は陽性症状、陰性症状および認知症状で観察され、グリシンの再取り込みの阻害が統合失調症治療の妥当な方法であることを示した。

【0005】

2つの特定のグリシン・トランスポーターであるGlyT1およびGlyT2が特定され、タウリン、γ-アミノ酪酸(GABA)、プロリン、モノアミンおよびオーファン・トランスポーターを含む神経伝達物質トランスポーターのNa⁺/Cl⁻依存性ファミリーに属することが示されている(Smith KE et al., 1992, Neuron 8:927; Borowsky B et al., 1993, Neuron 10:851; Liu QR et al., 1993, J. Biol. Chem. 268:22802; Kim KM et al., 1994, Mol. Pharmacol. 45:608; Morrow JA et al., 1998, FEBS Lett. 439:334; Nelson N, 1998, J. Neurochem. 71:1785)。GlyT1およびGlyT2は異なる種から分離され、アミノ酸量で50%の相同性(identity)しか示さなかった。それらはさらに哺乳類の中枢神経系で異なる発現の傾向を有し、GlyT2は脊髄、脳幹および小脳で発現し、ならびにGlyT1はこれらの領域のほかに大脳皮質、海馬、隔膜および視床などの前脳領域に存在する(Smith KE et al., 1992, Neuron 8:927; Borowsky B et al., 1993, Neuron 10:851; Liu QR et al., 1993, J. Biol. Chem. 268:22802)。細胞レベルでは、GlyT2はラットの脊髄のグリシン作動性神経終末により発現することが報告されたが、それに対しGlyT1はグ

リア細胞により選択的に発現すると思われる (Zafra F et al., 1995, J. Neurosci. 15:3952)。これらの発現研究により、GlyT2はグリシン作動性シナプスでグリシンの取り込みに主に関与し、一方、GlyT1は、シナプスを発現するNMDA受容体の周辺のグリシン濃度のモニタリングに関わるという結論に至った。ラットにおける最近の機能研究は、強力な阻害剤 (N-[3-(4'-フルオロフェニル)-3-(4'-フェニルフェノキシ)プロピル]) サルコシン (NFPS) によるGlyT1の遮断が、ラットにおけるNMDA受容体活性およびNMDA受容体-依存性長期増強を可能にすることを示した (Bergeron R et al., 1998, PNAS USA 95:15730; Kinney G et al., 2003, J. Neurosci. 23:7586)。さらに、NFPSはマウスにおける先行刺激抑制、統合失調症患者に欠乏していることが知られている感覚のゲーティングの基準を高めることが報告された (Kinney G et al., 2003, J. Neurosci. 23:7586)。前脳領域におけるGlyT1のこれらの生理学的効果は、統合失調症患者の症状の改善にGlyT1阻害剤サルコシンが有益な効果を示すという臨床報告とともに (TsaiおよびCoyle 国際公開番号WO99/52519号)、選択的GlyT1取り込み阻害剤が抗精神病薬の新規なクラスとなることを示す。

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0006】

本発明は、グリシン・トランスポーターGlyT1を阻害する化合物を対象とし、本化合物はグルタミン酸作動性神経伝達機能障害に関係する神経疾患および精神疾患ならびにグリシン・トランスポーターGlyT1が関係する疾患の治療に有用である。

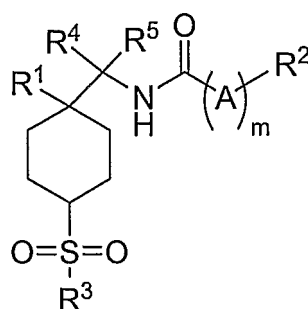
【課題を解決するための手段】

【0007】

本発明は、式Iからなる化合物：

【0008】

【化6】



I

〔式中、

R^1 は $-(CH_2)_n-R^{1a}$ であり、ここで n は独立して $0 \sim 6$ であり、および R^{1a} は：

- (1) 無置換または $1 \sim 6$ 個のハロゲン、ヒドロキシで置換されている C_{1-6} アルキル、
- (2) R^{2a} 、 R^{2b} および R^{2c} で置換されているフェニル、
- (3) R^{2a} 、 R^{2b} および R^{2c} で置換されているヘテロ環、
- (4) 無置換または C_{1-6} アルキル、 $1 \sim 6$ 個のハロゲン、ヒドロキシまたは $-NR^{10}R^{11}$ で置換されている C_{3-6} シクロアルキル、
- (5) 無置換または $1 \sim 6$ 個のハロゲン、ヒドロキシまたは $-NR^{10}R^{11}$ で置換されている $-O-C_{1-6}$ アルキル、

(6) $-\text{CO}_2\text{R}^9$ 、

ここで R^9 は：

(a) 水素、

(b) 無置換または1～6個のフッ素で置換されている $-\text{C}_{1-6}$ アルキル、

(c) ベンジル、および

(d) フェニル、

から独立して選択され、

(7) $-\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ 、

ここで R^{10} および R^{11} は：

(a) 水素、

(b) 無置換またはヒドロキシ、1～6個のフッ素または $-\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$ で置換されている $-\text{C}_{1-6}$ アルキルであり、ここで R^{12} および R^{13} は水素および C_{1-6} アルキルから独立して選択され、

(c) 無置換またはヒドロキシ、1～6個のフッ素または $-\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$ で置換されている $-\text{C}_{3-6}$ シクロアルキル、

(d) ベンジル、

(e) フェニルから独立して選択され、および

(8) $-\text{CONR}^{10}\text{R}^{11}$ からなる群から選択され；

R^2 は：

(1) R^{2a} 、 R^{2b} および R^{2c} で置換されているフェニル、

(2) R^{2a} 、 R^{2b} および R^{2c} で置換されているヘテロ環、

(3) 無置換または1～6個のハロゲン、ヒドロキシ、 $-\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ 、フェニルまたはヘテロ環で置換されている C_{1-8} アルキルであり、ここで該フェニルまたはヘテロ環は R^{2a} 、 R^{2b} および R^{2c} で置換され、

(4) 無置換または1～6個のハロゲン、ヒドロキシまたは $-\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ で置換されている C_{3-6} シクロアルキル、および

(5) 無置換または1～6個のハロゲン、ヒドロキシまたは $-\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ で置換されている $-\text{C}_{1-6}$ アルキル（ C_{3-6} シクロアルキル）からなる群から選択され；

R^{2a} 、 R^{2b} および R^{2c} は：

(1) 水素、

(2) ハロゲン、

(3) 無置換または

(a) 1～6個のハロゲン、

(b) フェニル、

(c) C_{3-6} シクロアルキル、または

(d) $-\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ で置換されている C_{1-6} アルキル、

(4) 無置換または1～6個のハロゲンで置換されている $-\text{O}-\text{C}_{1-6}$ アルキル、

(5) ヒドロキシ、

(6) $-\text{SCF}_3$ 、

(7) $-\text{SCHF}_2$ 、

(8) $-\text{SCH}_3$ 、

(9) $-\text{CO}_2\text{R}^9$ 、

(10) $-\text{CN}$ 、

(11) $-\text{SO}_2\text{R}^9$ 、

(12) $-\text{SO}_2-\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ 、

(13) $-\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ 、

(14) $-\text{CONR}^{10}\text{R}^{11}$ 、および

(15) $-\text{NO}_2$ からなる群から独立して選択され、

あるいは R^{2a} 、 R^{2b} および R^{2c} のうち2つが結合して

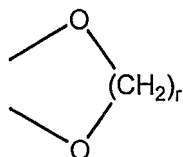
10

20

30

40

【化 7】



基を形成し、ここで r は 1 ～ 3 であり；

【0009】

R^3 は：

10

(1) 無置換または 1 ～ 6 個のハロゲン、ヒドロキシル、 $-NR^{10}R^{11}$ またはヘテロ環で置換されている C_{1-6} アルキルであり、該ヘテロ環は R^{2a} 、 R^{2b} および R^{2c} で置換され、

(2) 無置換または 1 ～ 6 個のハロゲン、ヒドロキシルまたは $-NR^{10}R^{11}$ で置換されている C_{3-6} シクロアルキル、

(3) 無置換または 1 ～ 6 個のハロゲン、ヒドロキシまたは $-NR^{10}R^{11}$ で置換されている $-C_{1-6}$ アルキル- (C_{3-6} シクロアルキル)、および

(4) $-NR^{10}R^{11}$ 、および

(5) R^{2a} 、 R^{2b} および R^{2c} で置換されているヘテロ環からなる群から選択され；

20

R^4 および R^5 は：

(1) 水素、および

(2) 無置換またはハロゲンまたはヒドロキシルで置換されている C_{1-6} アルキルからなる群から独立して選択され、

あるいは R^4 および R^5 が共に C_{3-6} シクロアルキル環を形成し；

A は：

(1) $-O-$ 、および

(2) $-NR^{10}-$ からなる群から選択され；

m は 0 または 1 であり、 m が 0 の場合には R^2 は該カルボニルに直接結合する]；

およびその薬学的に許容できる塩ならびにその個々のエナンチオマーおよびジアステレオマーを対象とする。

30

【0010】

適した a および b はそれぞれ 1 または 2 であり、好ましくは a および b はそれぞれ 2 である。

【0011】

1 つの実施形態において、本発明は R^1 が $(CH_2)_n R^{1a}$ からなる群から選択される化合物を含み、ここで R^{1a} は無置換または R^{2a} 、 R^{2b} および R^{2c} で置換されている C_{3-6} シクロアルキルである。1 つの実施形態において、適した n は 1 でありおよび R^{1a} は無置換の C_{3-6} シクロアルキルであり、好ましくはシクロプロピルである。さらなる実施形態において、適した n は 0 でありおよび R^{1a} は無置換の C_{3-6} シクロアルキルであり、好ましくはシクロヘキシルである。

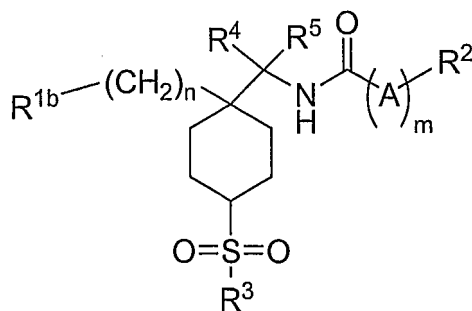
40

【0012】

本発明の 1 つの実施形態は下記式 I a の化合物：

【0013】

【化 8】



10

Ia

(式中、 R^{1b} は無置換または R^{2a} 、 R^{2b} および R^{2c} で置換されている C_{3-6} シクロアルキルでありならびに R^2 、 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{2c} 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 A 、 n および m は本明細書で定義したものである。)

またはその薬学的に許容できる塩ならびにその個々のエナンチオマーまたはジアステロマーを含む。適した n は1でありおよび R^{1b} は無置換の C_{3-6} シクロアルキルであり、好ましくはシクロプロピルである。

【0014】

本発明のさらなる実施形態は R^1 が R^{2a} 、 R^{2b} および R^{2c} で置換されているヘテロ環である化合物を含む。ヘテロ環は好ましくは、例えばピリジルなどの窒素含有不飽和ヘテロ環などの不飽和ヘテロ環式部分でありならびに R^{2a} および R^{2b} は水素でありおよび R^{2c} は水素またはフッ素または飽和ヘテロ環式部分であり、該飽和ヘテロ環式部分は、場合によって C_{1-6} アルキルで置換されてよい、例えばピペリジルなどの窒素含有飽和ヘテロ環である。

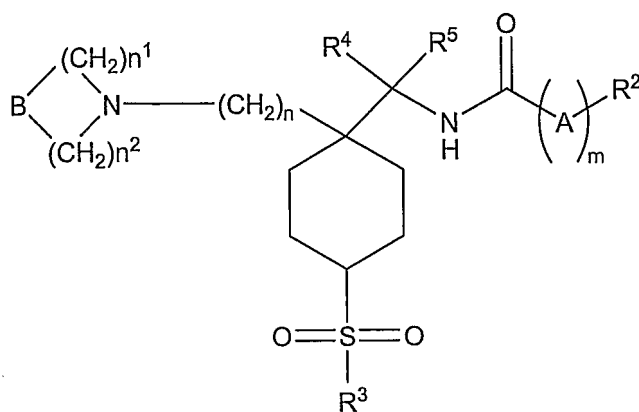
20

【0015】

従って、本発明のさらなる実施形態は、式 Ia' の化合物：

【0016】

【化 9】



30

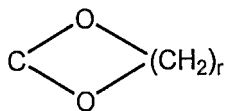
Ia'

40

[式中、 n^1 は0、1または2でありおよび n^2 は1または2であり、 n^1 と n^2 の和は2、3または4であり

Bは酸素、 NR^{2d} 、 CHR^{2d} または

【化 1 0】



基（ここで r は 1, 2 または 3）であり、 R^{2d} は：

【0 0 1 7】

(1) 水素、および

(2) C_{1-6} アルキル；好ましくはメチルであり、1～6 個のハロゲン、好ましくは 10
3 個のフッ素原子で置換されていてもよく、または

(3) $-SO_2R^9$ （ここで R^9 は以上で定義されたものであり、好ましくはメチルな
どの C_{1-6} アルキルである）からなる群から選択され、
ならびに R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 A 、 n および m は本明細書で定義したものである]
またはその薬学的に許容できる塩ならびにその個々のエナンチオマーまたはジアステレオ
マーを含む。

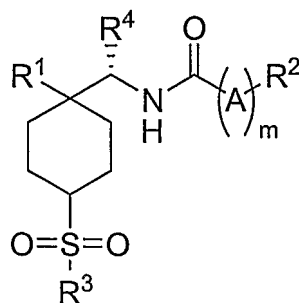
【0 0 1 8】

本発明の 1 つの実施形態は、式 I b の化合物：

【0 0 1 9】

【化 1 1】

20



Ib

30

（式中、 R^4 は C_{1-6} アルキルでありならびに R^1 、 R^2 、 R^3 、 A および m は本明細
書で定義したものである。）

またはその薬学的に許容できる塩ならびにその個々のエナンチオマーまたはジアステレオ
マーを含む。

【0 0 2 0】

本発明の 1 つの実施形態は、 R^4 が C_{1-3} アルキルでありおよび R^5 が水素または C_{1-3}
 C_{1-3} アルキルである化合物を含む。

【0 0 2 1】

この実施形態の範囲内において、本発明は R^4 が (S) 立体配置の C_{1-3} アルキルで
ありおよび R^5 が水素である化合物を含む。 40

【0 0 2 2】

さらにこの実施形態の範囲内において、本発明は R^4 がメチルでありおよび R^5 が水素
である化合物を含む。

【0 0 2 3】

さらにこの実施形態の範囲内において、本発明は R^4 がメチルでありおよび R^5 がメチ
ルである化合物を含む。

【0 0 2 4】

さらにこの実施形態の範囲内において、本発明は R^4 が水素でありおよび R^5 が水素で
ある化合物を含む。 50

【0025】

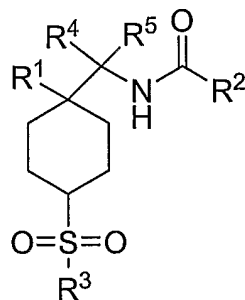
本発明の1つの実施形態はmが0である化合物を含む。

【0026】

この実施形態の範囲内において、本発明は式Icの化合物：

【0027】

【化12】



Ic

(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 および R^5 は本明細書で定義したものである。) またはその薬学的に許容できる塩ならびにその個々のエナンチオマーまたはジアステレオマーを含む。

【0028】

さらにこの実施形態の範囲内において、本発明は R^2 が：

- (1) R^{2a} 、 R^{2b} および R^{2c} で置換されているフェニル、
 - (2) R^{2a} 、 R^{2b} および R^{2c} で置換されている、チエニル、ピリジルまたはピリミジニルなどのヘテロ環、
 - (3) 無置換または1～6個のハロゲン、フェニルまたは $-NR^{10}R^{11}$ で置換されている C_{1-8} アルキルであり、ここで該フェニルは R^{2a} 、 R^{2b} および R^{2c} で置換されており、
 - (4) 無置換または1～6個のハロゲン、ヒドロキシまたは $-NR^{10}R^{11}$ で置換されている C_{3-6} シクロアルキル
- からなる群から選択され、および
 R^{2a} 、 R^{2b} および R^{2c} は：

- (1) 水素、
- (2) ハロゲン、
- (3) $-C_{1-6}$ アルキル、
- (4) $-O-C_{1-6}$ アルキル、
- (5) $-CF_3$ 、
- (6) $-OCF_3$ 、
- (7) $-OCHF_2$ 、
- (8) $-SCF_3$ 、
- (9) $-SCHF_2$ 、
- (10) $-NH_2$ 、および
- (11) $-NMe_2$

からなる群から独立して選択される化合物を含む。

【0029】

またさらにこの実施形態の範囲内において、本発明は R^2 が、以上で定義されたように R^{2a} 、 R^{2b} および R^{2c} で置換されているフェニル、ピリジル、ピリミジニルまたはチエニルである化合物を含む。

【0030】

この実施形態の範囲内において、本発明は式Idの化合物：

10

20

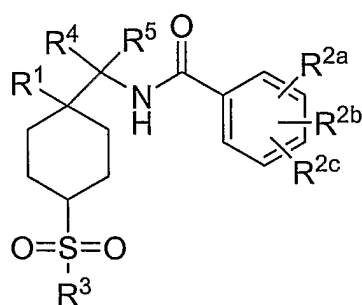
30

40

50

【 0 0 3 1 】

【 化 1 3 】



Id

10

(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 および R^5 は本明細書で定義したものでありおよび R^{2a} 、 R^{2b} および R^{2c} は水素、フッ素、塩素、臭素、 OCH_3 、 CF_3 、 OCF_3 および NH_2 から選択され、好ましくは水素、フッ素、塩素、臭素および CF_3 から選択される。) およびその薬学的に許容できる塩ならびにその個々のエナンチオマーおよびジアステレオマーを含む。

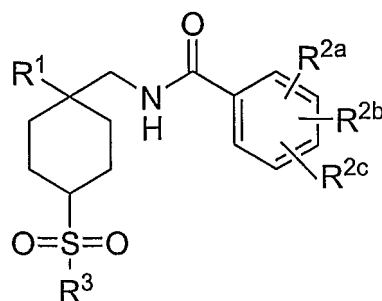
【 0 0 3 2 】

この実施形態の範囲内において、本発明は式 Id' の化合物：

20

【 0 0 3 3 】

【 化 1 4 】



Id'

30

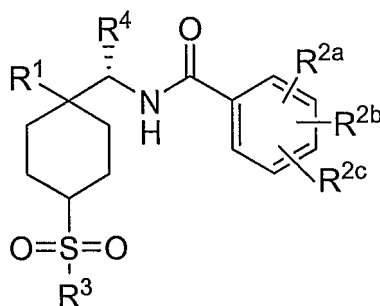
(式中、 R^1 、 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{2c} および R^3 は本明細書で定義したものである。) およびその薬学的に許容できる塩ならびにその個々のエナンチオマーおよびジアステレオマーを含む。

【 0 0 3 4 】

またさらにこの実施形態の範囲内において、本発明は下記式 Id'' の化合物：

【 0 0 3 5 】

【化 1 5】



Id''

10

(式中、 R^1 、 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{2c} 、 R^3 および R^4 は本明細書で定義したものである。)

およびその薬学的に許容できる塩ならびにその個々のエナンチオマーおよびジアステレオマーを含む。

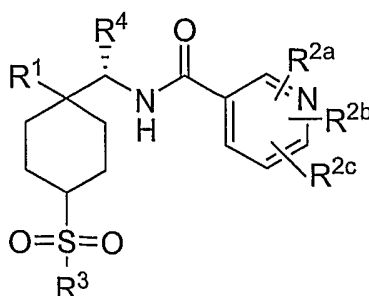
【0036】

さらにこの実施形態の範囲内において、本発明は下記式 Id''' の化合物：

【0037】

20

【化 1 6】



Id'''

30

(式中、 R^1 、 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{2c} 、 R^3 および R^4 は本明細書で定義したものである。)

およびその薬学的に許容できる塩ならびにその個々のエナンチオマーおよびジアステレオマーを含む。

【0038】

本発明の1つの実施形態は、 R^3 が R^{3a} 基でありならびに R^{3a} が R^{2a} 、 R^{2b} および R^{2c} で置換されている本明細書で定義したヘテロ環である化合物を含む。好ましいヘテロ環式基 R^{3a} は不飽和ヘテロ環を含む。好ましくは該不飽和ヘテロ環は1個以上の窒素原子を含む六員環、例えばピリジン、あるいは1個の硫黄原子または酸素原子または1～3個の窒素原子を含む五員環であろう。

40

【0039】

最も適した R^{3a} は、1個、2個または3個の窒素原子から選択される1個、2個または3個のヘテロ原子を有しおよびさらに場合によってヘテロ環の炭素原子の1個を介してスルフォニル基に結合する1個の酸素原子または硫黄原子を有してよい五員環不飽和ヘテロ環である。

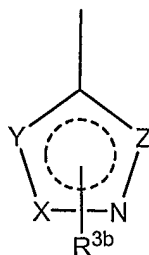
【0040】

好ましくは、 R^{3a} は以下の基であり

【0041】

50

【化 17】



式中、X、YおよびZの少なくとも1つが窒素でありおよび他のグループの1つが窒素であり、第3位は炭素であり；およびR^{3b}は水素またはC₁ - 6 アルキルであり、好ましくはメチルでありまたはR^{3a}はピリジンである。

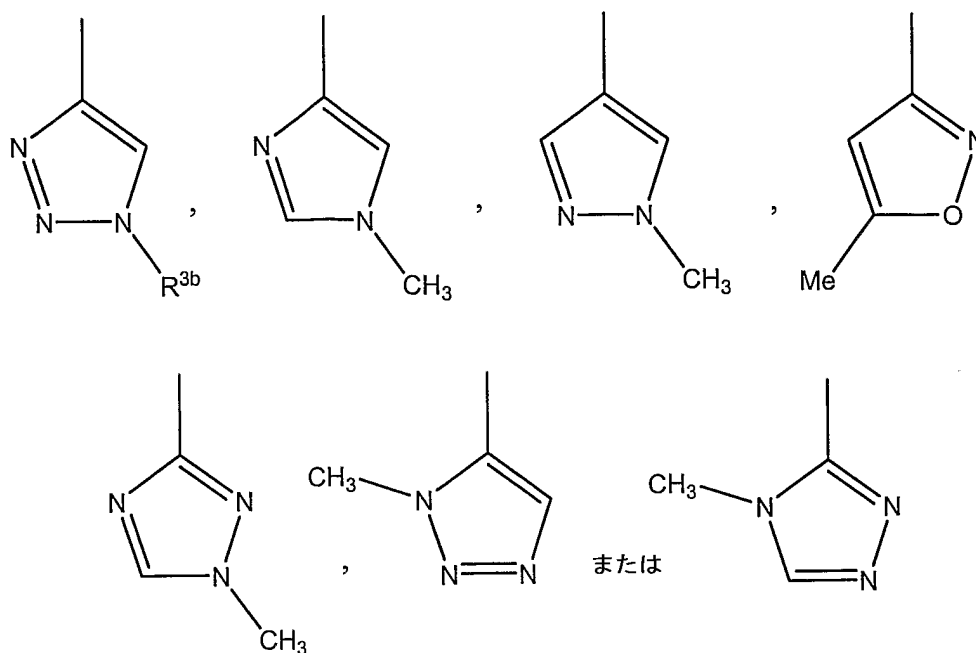
10

【0042】

最も好ましくはR^{3a}は以下の基であり：

【0043】

【化 18】



20

30

およびR^{3b}は水素またはメチルである。

【0044】

不飽和ヘテロ環は無置換または1個か2個のハロゲン原子またはC₁ - 6 アルキルまたはC₁ - 6 ハロアルキル基により置換されてよい。好ましくは、不飽和ヘテロ環は無置換または1個か2個のメチルまたはエチル基により置換される。

40

【0045】

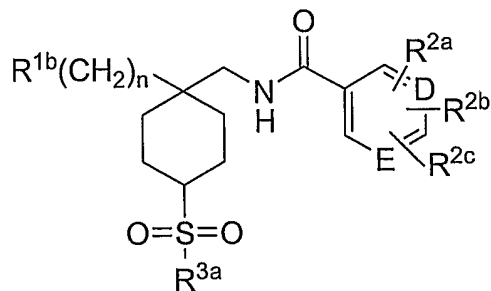
他の実施形態において、R³は場合によってシクロプロピル基により置換されてよいC₁ - 4 アルキル基またはNR¹⁴ R¹⁵であり、ここでR¹⁴は水素またはC₁ - 6 アルキル基でありおよびR¹⁵はC₁ - 6 アルキル基でありまたはR¹⁴とR¹⁵が窒素原子と共に結合して4～6員環のヘテロ環を形成する。

【0046】

式(I)の化合物の好ましい基は、式Ieの基であり：

【0047】

【化 19】



1e

10

式中、 n 、 R^{1b} および R^{2a} 、 R^{2b} および R^{2c} は以上で定義されたものであり、 D および E はそれぞれ独立して CH または N でありおよび R^{3a} は、ハロゲンまたは C_{1-6} アルキルまたは C_{1-6} ハロアルキル基により置換されてもよい不飽和ヘテロ環である。

【0048】

n は好ましくは 0 または 1 である。

【0049】

R^{1b} の好ましい意味は以上で定義されたものである。

20

【0050】

R^{2a} 、 R^{2b} および R^{2c} は好ましくは水素、 CF_3 またはハロゲンであり、ふさわしくは塩素またはフッ素である。

好ましくは、 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{2c} の 1 つのみが水素である。

【0051】

1 つの好ましい実施形態において、 D および E は両方が CH である。さらに好ましい実施形態において、 D および E の 1 つが CH でありならびにもう一方が N である。

【0052】

R^{3a} は好ましくは 1 個以上の窒素原子を含む六員環のヘテロ環、例えばピリジンであり、あるいは 1 個の硫黄原子および／または 1～3 個の窒素原子および好ましくは 2～3 個の窒素原子を含む五員環のヘテロ環であり、ここで該ヘテロ環は場合によってメチルまたはエチルなどの、1 個か 2 個のハロゲン原子または C_{1-6} アルキルまたは C_{1-6} ハロアルキル基により置換されてよい。

30

【0053】

ヘテロ環は好ましくは環の炭素原子の 1 個を介してスルフォニル基に結合するであろう。

【0054】

好ましいヘテロ環はトリアゾリル、ピラゾリルおよびイミダゾリルなどの五員環の不飽和ヘテロ環を含む。

【0055】

ヘテロ環の置換基は環内炭素原子およびまたは環内窒素原子に結合することができる（窒素含有ヘテロ環の場合）。

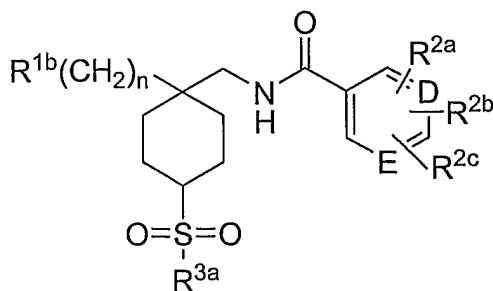
40

【0056】

式 (I) の化合物のさらに好ましい基は、式 I f の基であり：

【0057】

【化 20】



If

10

式中、 n 、 R^{1b} および R^{2a} 、 R^{2b} および R^{2c} は以上で定義されたものであり、 D および E はそれぞれ独立して CH または N であり、および R^{3a} は CH_2R^{3b} 基であり、ここで R^{3b} はメチル、エチルまたはシクロプロピルであり：

n は好ましくは 0 または 1 である。

【0058】

R^{1b} の好ましい意味は以上で定義されたものである。

【0059】

R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{2c} は好ましくはメチル、エチルおよびイソプロピルなどの、水素、 C_{1-6} アルキルでありおよび好ましくはメチル、シクロプロピル、 $O-C_{1-6}$ アルキルであり、好ましくはメトキシ、ジ- C_{1-6} アルキルアミノであり、好ましくはジメチルアミノ、 CF_3 、 OCF_3 またはハロゲンであり、ふさわしくは塩素またはフッ素である。好ましくは R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{2c} の 1 つのみが水素である。

20

【0060】

1 つの好ましい実施形態において、 D および E は両方が CH である。さらに好ましい実施形態において、 D および E の 1 つが CH でありならびにもう一方が N である。

【0061】

本発明の具体的な実施形態は、本明細書における実施例の対象化合物およびその薬学的に許容できる塩ならびにその個々のエナンチオマーおよびジアステレオマーからなる群から選択される化合物を含む。

30

【0062】

本発明の化合物は 1 つ以上のキラル中心を含むことが可能であり、従ってラセミ体およびラセミ混合物、単一のエナンチオマー、ジアステレオマーの混合物および個々のジアステレオマーとして存在することができる。 R^3 がアルキルまたは置換されたアルキル基であるこれらの化合物の場合、 R^1 基は $-SO_2R^3$ 基に関して好ましくはトランスエカトリアルである。さらなる不斉中心は、分子の種々の置換基の種類によって存在することができる。それぞれのこのような不斉中心は独立して 2 つの光学異性体を生じるようになり、そして可能な混合物の光学異性体およびジアステレオマーの全ては、かつ純粋化合物または一部純化された化合物として、本発明の範囲に含まれることを意図する。本発明は、これらの化合物の全てのこのような異性体形態を包含することを意図する。式 I は好ましい立体化学構造を持たない化合物のクラスの構造を示す。

40

【0063】

これらのジアステレオマーの独立した合成またはそれらのクロマトグラフ分離は、本明細書において開示されている方法を適切に改善することによって、当技術分野で公知のように達成することができる。それらの絶対立体配置は、結晶質の生成物または公知の絶対配置の不斉中心を含む試薬を必要に応じて用いて誘導体化される結晶質の中間体を X 線結晶構造解析することにより決定することができる。

【0064】

所望であれば、化合物のラセミ混合物はそれぞれのエナンチオマーが単離されるように分離することができる。分離は、化合物のラセミ混合物を鏡像異性的に純粋な化合物へカ

50

カップリングしてジアステレオマー混合物を形成し、続いて分別再結晶またはクロマトグラフィなどの標準の方法により個々のジアステレオマーを分離するなどの当技術分野で公知の方法により行うことができる。カップリング反応は鏡像異性的に純粋な酸または塩基を用いた塩をしばしば生成する。ジアステレオマー誘導体は、次いで付加されたキラル残基を分解することにより、純粋なエナンチオマーに変換することができる。化合物のラセミ混合物は、当技術分野で公知の方法である、キラル固定相を使用するクロマトグラフィ法により直接分離することもできる。

【0065】

あるいは、化合物の任意のエナンチオマーは、光学的に純粋な出発物質または立体配置が既知の試薬を使用して、当技術分野で公知の方法に従い、立体選択的な合成により得ることができる。

10

【0066】

当分野の技術者が理解するように、本明細書において用いられるハロまたはハロゲンは、フッ素、塩素、臭素およびヨウ素を含むことを意味する。同様に、 C_{1-6} アルキルにあるような C_{1-6} は、直鎖または分枝鎖状の1, 2, 3, 4, 5または6個の炭素を有する基を特定するために定義し、 C_{1-8} アルキルについても同様であって、具体的にメチル、エチル、*n*-プロピル、*i*s*o*-プロピル、*n*-ブチル、*i*s*o*-ブチル、*ter*t-ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチルおよびオクチルを含む。置換基により独立して置換されるように示される基は、複数のこのような置換基により独立して置換されることができる。本明細書において用いられる「ヘテロ環」という用語は、不飽和および飽和の両方のヘテロ環部分を含み、ここで不飽和ヘテロ環部分（すなわち「ヘテロアリアル」）はベンゾイミダゾリル、ベンゾイミダゾロニル、ベンゾフラニル、ベンゾフラザニル、ベンゾピラゾリル、ベンゾトリアゾリル、ベンゾチオフェニル、ベンゾオキサゾリル、カルバゾリル、カルボリニル、シンノリニル、フラニル、イミダゾリル、インドリニル、インドラジニル (*indolaziny*l)、インダゾリル、イソベンゾフラニル、イソインドリル、イソキノリル、イソチアゾリル、イソオキサゾリル、ナフタピリジニル (*naphthpyridiny*l)、オキサジアゾリル、オキサゾリル、オキサゾリン、イソオキサゾリン、オキセタニル、ピラジニル、ピラゾリル、ピリダジニル、ピリドピリジニル、ピリダジニル、ピリジル、ピリミジル、ピロリル、キナゾリニル、キノリル、キノキサリニル、テトラゾリル、テトラゾロピリジル、チアジアゾリル、チアゾリル、チエニル、

20

30

【0067】

「薬学的に許容できる塩」という用語は、無機塩基または有機塩基ならびに無機酸または有機酸を含む薬学的に許容できる無毒性塩基または酸から調製される塩を指す。無機塩基由来の塩としては、アルミニウム、アンモニウム、カルシウム、銅、第二鉄、第一鉄、リチウム、マグネシウム、第二マンガン塩、第一マンガン、カリウム、ナトリウム、亜鉛、などの塩がある。特に好ましくはアンモニウム、カルシウム、マグネシウム、カリウム、ナトリウムの塩である。固体形態の塩は2つ以上の結晶構造で存在することができ、水和物の形態で存在することもできる。薬学的に許容できる無毒性有機塩基由来の塩としては、第一、第二、および第三アミンの塩、天然の置換アミン、環状アミンを含む置換アミン、およびアルギニン、ベタイン、カフェイン、コリン、*N*, *N*'-ジベンジルエチレンジアミン、ジエチルアミン、2-ジエチルアミノエタノール、2-ジメチルアミノエタノール、エタノールアミン、エチレンジアミン、*N*-エチルモルホリン、*N*-エチルピペリジン、グルカミン、グルコサミン、ヒスチジン、ヒドラバミン、イソプロピルアミン、リシン、メチルグルカミン、モルホリン、ピペラジン、ピペリジン、ポリアミン樹脂、プロカイン、プリン、テオブロミン、トリチルアミン、トリメチルアミン、トリプロピ

40

50

ルアミン、トロメタミンなどの塩基性イオン交換樹脂などがある。本発明の化合物が塩基性の場合、塩は無機酸および有機酸を含む薬学的に許容できる無毒性酸から調製することができる。このような酸としては、酢酸、ベンゼンスルホン酸、安息香酸、カンファースルホン酸、クエン酸、エタンスルホン酸、フマル酸、グルコン酸、グルタミン酸、臭化水素酸、塩酸、イセチオン酸、乳酸、マレイン酸、リンゴ酸、マンデル酸、メタンスルホン酸、粘液酸、硝酸、パモン酸、パントテン酸、リン酸、コハク酸、硫酸、酒石酸、p-トルエンスルホン酸などがある。特に好ましくは、クエン酸、臭化水素酸、塩酸、マレイン酸、リン酸、硫酸、フマル酸、および酒石酸などがある。本明細書において用いられるような、本発明の化合物への言及は薬学的に許容できる塩も含むことを意味する、ということが理解されるであろう。

10

【0068】

本発明の例示は、実施例および本明細書に開示する化合物の使用である。本発明の具体的な化合物は、以下の実施例で開示する化合物およびその薬学的に許容できる塩およびそのそれぞれのジアステレオマーからなる群から選択される化合物を含む。

【0069】

本化合物は、本化合物の有効量を投与することを含む、グリシン・トランスポーターGlyT1活性の阻害を必要としている哺乳類などの患者におけるかかる阻害の方法において有用である。本発明は、本明細書に記載される化合物の、グリシン・トランスポーターGlyT1活性の阻害剤としての使用を対象とする。霊長類に加えて、種々の他の哺乳類、特にヒトを本発明の方法により治療することができる。

20

【0070】

本発明はさらに、本発明の化合物と医薬用担体または希釈剤との組み合わせを含む、ヒトおよび哺乳類におけるグリシン・トランスポーターGlyT1活性を阻害するための医薬の製造方法を対象とする。

【0071】

本発明の方法で治療を受ける患者は、通常は哺乳類であり、好ましくはヒト、男性または女性であり、グリシン・トランスポーターGlyT1活性の阻害が望まれる患者である。「治療的有效量」という用語は、研究者、獣医、医師または他の臨床医により探求されている、動物またはヒトの組織、系の生物学的反応または医学的反応を引き出すであろう本化合物の量を意味する。当分野の技術者が、本発明の化合物の有効量を用いて、疾患に現在かかっている患者の治療によって、またはそのような疾患にかかる患者の予防的治療によって、神経疾患および精神疾患に影響を与えうることが理解できる。本明細書において使用される「治療」および「治療する」という用語は、本明細書に記載される神経疾患および精神疾患の進行を遅延、中断、阻止、調節、または停止することが可能なすべての方法を指し、しかし必ずしも全ての疾患症状を完全に除去することを指すものではなく、特にこのような疾病または障害にかかりやすい患者において、その進行を遅らせるまたは顕著な状態のリスクを減少するための予防的治療も指す。

30

【0072】

本明細書において用いられる「組成物」という用語は、特定量の特定の成分を含む生成物に加えて、特定量の特定の成分の組み合わせから直接または間接的に得られる任意の生成物も含むという意味で用いられる。医薬組成物に関するこのような用語は、1種または複数の活性成分、および担体を形成する1種または複数の不活性成分に加えて、任意の2種またはそれ以上の成分の組み合わせ、複合体形成または凝集から、あるいは1種またはそれ以上の成分の分離から、あるいは1種またはそれ以上の成分の他のタイプの反応または相互作用から、直接または間接的に得られる任意の生成物も含むという意味で用いられる。従って、本発明の医薬組成物は、本発明の化合物と薬学的に許容できる担体とを混合することにより作られる任意の組成物を含む。「薬学的に許容できる」により、担体、希釈剤または賦形剤は、製剤の他の成分と適合しかつ患者に有害でないことが必要であるという意味になる。

40

【0073】

50

化合物の「投与」および「投与する」という用語は、治療を必要とする個人へ、本発明の化合物または本発明の化合物のプロドラッグを提供することを意味すると理解されるべきである。

【0074】

グリシン・トランスポーター活性、特にGlyT1活性の阻害としての、本発明に従った化合物の有用性は、当技術分野で公知の方法により示すことができる。内因的にGlyT1を発現しているヒト胎盤絨毛癌細胞（JAR細胞（ATCC No. HTB-144））を、ペニシリン（100マイクログラム／ミリリットル）およびストレプトマイシン（100マイクログラム／ミリリットル）の存在下10%ウシ胎児血清を含むRPMI 1640培地中、96ウェルCytostarシンチレーティングマイクロプレート（Amersham Biosciences）にて培養した。アッセイの前に細胞を5%CO₂の加湿雰囲気下37℃で40～48時間培養した。培地をCytostarプレートから除去し、JAR細胞を、本発明の化合物を含むかまたは含まずに、30マイクロリットルのTB1A緩衝液（120mM NaCl、2mM KCl、1mM CaCl₂、1mM MgCl₂、10mM HEPES、5mM L-アラニン、Tris baseでpH7.5に調整）と共に1分間インキュベートした。次に、TB1Aで希釈した30マイクロリットルの[¹⁴C]-グリシンを各ウェルに加え、10マイクロモルの最終濃度とした。室温で3時間のインキュベーションの後、Cytostarシンチレーティングマイクロプレートをシールし、Top Countシンチレーションカウンター（Packard）で計測した。[¹⁴C]-グリシンの非特異的な取り込みは、10mMの非標識グリシンの存在下測定した。[¹⁴C]タウリン取り込み試験を、非特異的な取り込みを測定するために10mMの非標識タウリンを使用したことを除いて同じプロトコルに従って行った。効力を測定するために、ある濃度範囲の本発明の化合物を細胞に加え、次いで一定濃度の[¹⁴C]グリシンを加えた。[¹⁴C]グリシンの特異的な取り込みの半分を阻害した本発明の化合物の濃度（IC₅₀値）が非線形カーブフィッティングによりアッセイデータから測定された。

【0075】

特に、以下の実施例の化合物は、前述のアッセイにおいて通常10マイクロモル未満のIC₅₀値を有し、[¹⁴C]グリシンの特異的な取り込みの阻害に活性を有した。好ましい本発明の化合物は、前述のアッセイにおいて約1マイクロモル未満のIC₅₀値を有し、[¹⁴C]グリシンの特異的な取り込みの阻害に活性を有した。これらの化合物は、[¹⁴C]タウリン取り込み（JAR細胞のタウリン・トランスポーターTauT）に比較して[¹⁴C]グリシンの取り込み（JAR細胞のGlyT1による）に選択的であった。このような結果は、GlyT1トランスポーター活性の阻害剤としての使用における化合物の固有の活性を示している。

【0076】

本発明の化合物は、既知の化合物に比べて、他の向上した生物学および物理的特性も有する可能性がある。例えば、本発明の化合物は、向上した溶解性、半減期、耐用性、取扱性、吸収作用、特異性または副作用の減少を有する可能性がある。

【0077】

NMDA受容体は広範囲なCNS作用の中核をなし、ヒトまたは他の種における種々の病状に影響を及ぼす。GlyT1トランスポーターの作用は、NMDA受容体周辺のグリシンの局所濃度に影響を及ぼす。選択的GlyT1阻害剤はシナプスからのグリシンの除去を遅らせ、シナプスのグリシン・レベルの増加を引き起こす。これは次にはNMDA受容体のグリシン結合部位の占有率を増加し、それはシナプス前末端からグルタミン酸が放出された後にNMDA受容体の活性化を増加する。NMDA受容体が有効に機能するためには一定量のグリシンが必要であるため、その局所濃度への任意の変化はNMDA媒介の神経伝達に影響を及ぼす可能性がある。NMDA媒介の神経伝達における変化は、痴呆、うつ病および精神病などの特定の精神神経疾患、例えば統合失調症、ならびに学習障害および記憶障害、例えば注意力欠如障害および自閉症と関連付けられてきた。

【0078】

本発明の化合物は、下記の1つ以上の症状または疾病を含む、グルタミン酸作動性神経伝達機能障害に関係する種々の神経疾患および精神疾患の治療に有用である：統合失調症または他の精神疾患の陽性症状および陰性症状の両方を含む、統合失調症（妄想型、解体型、緊張型または未分化型）、統合失調症様障害、分裂感情障害、妄想性障害、短期精神病性障害、二人組精神病、通常の病状に起因する精神病性障害および物質誘発性または薬剤誘発性の（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刺激薬およびコカイン）精神病精神異常、情動障害と関連する精神疾患、短期反応精神病、統合失調性精神病、統合失調症的人格障害または統合失調症性人格障害などの「統合失調症型」障害、あるいは精神病と関連する疾患（大鬱病、躁鬱性（双極性）障害、アルツハイマー病および心的外傷後ストレス症候群など）を含む統合失調症または精神疾患；認知症（アルツハイマー病、虚血、脳血管性痴呆、心的外傷、血管の異常または脳梗塞、HIV感染症、パーキンソン病、ハンチントン病、ピック病、クロイツフェルト・ヤコブ病、周生期低酸素症、その他の通常の症状または薬物乱用に関係する）を含む認識力障害；精神錯乱、健忘症障害または加齢に関係する認識力低下；急性ストレス障害、広場恐怖症、全般性不安障害、強迫障害、パニック発作、パニック障害、心的外傷後ストレス障害、分離不安障害、対人恐怖症、特定の恐怖症、物質誘発性不安障害および通常の病状に起因する不安を含む不安障害；物質関連障害および常習行為（物質誘発性幻覚症状、持続性認知症、持続性健忘症障害、精神病性障害または不安障害；アルコール、アンフェタミン、大麻、コカイン、幻覚発現物質、吸入抗原、ニコチン、オピオイド、フェンシクリジン、鎮痛剤、睡眠薬または抗不安薬を含む物質からの耐性、依存性、離脱症状を含む）；肥満症、神経性過食症および強迫性摂食障害；双極性障害、鬱病性障害を含む気分障害；単極性鬱病、季節性情動障害および産後抑鬱、月経前症候群（PMS）および月経前不機嫌性障害（PDD）、通常の病状に起因する気分障害、および物質誘発性気分障害を含む鬱病；学習障害、自閉性障害を含む広汎性発達障害、注意欠陥多動性障害（ADHD）を含む注意障害および行為障害；自閉症、鬱病、良性健忘症、幼児期学習障害および閉鎖性頭部外傷などのNMDA受容体関連疾患；無動症および無動性硬直症候群（akineti-
c-rigid syndrome）（パーキンソン病、薬剤性パーキンソン症、脳炎後パーキンソン症、進行性核上性麻痺、多系統萎縮症、大脳皮質基底核変性症、パーキンソニスム-A L S痴呆複合および大脳基底核硬化を含む）、薬剤誘発パーキンソン
症（神経安定薬誘発性パーキンソン症、神経弛緩薬性悪性症候群、神経安定薬誘発性急性筋緊張異常、神経安定薬誘発性急性静座不能症、神経安定薬誘発性遅発性ジスキネジアお
よび薬剤誘発性姿勢振戦など）、トゥーレット症候群、癲癇、筋肉痙攣ならびに振戦を含
む筋痙直または筋力低下に関係する障害、を含む運動障害；運動異常症〔振戦（静止時振
戦、姿勢振戦および意図振戦など）、舞蹈病（シデナム舞蹈病、ハンチントン病、良性遺
伝性舞蹈病、神経有棘赤血球症、症候性舞蹈病、薬剤誘発性舞蹈病および片側バリズム）
、間代性筋痙攣（全身性間代性筋痙攣および局所性間代性筋痙攣を含む）、チック（単純
チック、複雑チックおよび症候性チックを含む）、ならびにジストニア（特発性ジストニ
ア、薬剤誘発性ジストニア、症候性ジストニアおよび発作性ジストニアなどの全身性ジス
トニア、ならびに眼瞼痙攣、顎口腔ジストニア、痙攣性発声障害、痙攣性斜頸、体軸ジス
トニア、ジストニー書痙および片麻痺性ジストニアなどの局所性ジストニアを含む）を含む
〕；尿失禁；眼損傷を含む神経細胞の損傷、目の網膜症または黄斑変性症、耳鳴り、聴覚
障害および聴覚損失、ならびに脳浮腫；嘔吐；ならびに不眠症および発作性睡眠を含む睡
眠障害。

【0079】

上記障害のうち、統合失調症、双極性障害、単極性鬱病、季節性情動障害および産後抑鬱を含む鬱病、月経前症候群（PMS）および月経前不機嫌性障害（PDD）、学習障害、自閉性障害を含む広汎性発達障害、注意欠陥／多動性障害を含む注意障害、自閉症、トゥーレット症候群を含むチック障害、恐怖症および心的外傷後ストレス障害を含む不安障害、認知症、AIDS認知症、アルツハイマー病、パーキンソン病、ハンチントン病に関

10

20

30

40

50

係する認識力障害、痙直、間代性筋痙攣、筋痙攣、耳鳴りおよび聴覚障害および聴覚損失の治療が特に重要である。

【0080】

具体的な実施形態において、本発明は、認識力障害の治療法を提供する：本発明の化合物の有効量をそれについて必要とする患者に投与することを含む。特定の認識力障害は、痴呆、精神錯乱、健忘症障害および加齢に關係する認識力低下である。現在、精神障害診断統計便覧の第4版改訂版（DSM-IV-TR）（2000年、米国精神医学会、ワシントンDC）は、痴呆、精神錯乱、健忘症障害および加齢に關係する認識力低下を含めた認識力障害を含む診断ツールを提供している。本明細書において用いられる「認識力障害」という用語は、DSM-IV-TRに記載のようにそれらの精神障害の治療を含む。当業者は、精神障害のための別の命名法、疾病分類学および分類体系があり、これらのシステムが医学および科学的進歩とともに進化することを理解するであろう。従って「認識力障害」という用語は、他の診断源に記載される類似の障害を含むことを意図している。

10

【0081】

他の具体的な実施形態において、本発明は、不安障害の治療法を提供する：本発明の化合物の有効量をそれについて必要とする患者に投与することを含む。特定の不安障害は全般性不安障害、強迫障害およびパニック発作である。現在、精神障害診断統計便覧の第4版改訂版（DSM-IV-TR）（2000年、米国精神医学会、ワシントンDC）は、全般性不安障害、強迫障害およびパニック発作である不安障害を含む診断ツールを提供している。本明細書において用いられる「不安障害」という用語は、DSM-IV-TRに記載のようにそれらの精神障害の治療を含む。当業者は、精神障害のための別の命名法、疾病分類学および分類体系があり、これらのシステムが医学および科学的進歩とともに進化することを理解するであろう。従って「不安障害」という用語は、他の診断源に記載される類似の障害を含むことを意図している。

20

【0082】

他の具体的な実施形態において、本発明は、統合失調症または精神疾患の治療法を提供する：本発明の化合物の有効量をそれについて必要とする患者に投与することを含む。特定の統合失調症または精神疾患の病状は、妄想型、解体型、緊張型または未分化型統合失調症および物質誘発性精神病性障害である。現在、精神障害診断統計便覧の第4版改訂版（DSM-IV-TR）（2000年、米国精神医学会、ワシントンDC）は、妄想型、解体型、緊張型または未分化型統合失調症および物質誘発性精神病性障害を含む診断ツールを提供している。本明細書において用いられる「統合失調症または精神疾患」という用語は、DSM-IV-TRに記載のようにそれらの精神障害の治療を含む。当業者は、精神障害のための別の命名法、疾病分類学および分類体系があり、これらのシステムが医学および科学的進歩とともに進化することを理解するであろう。従って「統合失調症または精神疾患」という用語は、他の診断源に記載される類似の障害を含むことを意図している。

30

【0083】

他の具体的な実施形態において、本発明は、物質関連障害および常習行為の治療法を提供する：本発明の化合物の有効量をそれについて必要とする患者に投与することを含む。特定の物質関連障害および常習行為は、薬物乱用により誘発される持続性認知症、持続性健忘症障害、精神病性障害または不安障害；および薬物乱用の耐性、依存症、あるいは離脱症状である。現在、精神障害診断統計便覧の第4版改訂版（DSM-IV-TR）（2000年、米国精神医学会、ワシントンDC）は、薬物乱用により誘発される持続性認知症、持続性健忘症障害、精神病性障害または不安障害；および薬物乱用の耐性、依存症、あるいは離脱症状を含む診断ツールを提供している。本明細書において用いられる「物質関連障害および常習行為」という用語は、DSM-IV-TRに記載のようにそれらの精神障害の治療を含む。当業者は、精神障害のための別の命名法、疾病分類学および分類体系があり、これらのシステムが医学および科学的進歩とともに進化することを理解するであろう。従って「物質関連障害および常習行為」という用語は、他の診断源に記載される

40

50

類似の障害を含むことを意図している。

【0084】

他の具体的な実施形態において、本発明は、疼痛の治療法を提供する：本発明の化合物の有効量をそれについて必要とする患者に投与することを含む。特定の疼痛の実施形態は、骨および関節痛（骨関節炎）、反復動作による疼痛、歯痛、癌性疼痛、筋筋膜痛（筋肉損傷、線維筋痛）、手術前後の疼痛（一般外科、婦人科）、慢性疼痛および神経因性疼痛である。

【0085】

他の具体的な実施形態において、本発明は、過剰食物摂取に関係する肥満症または摂食障害ならびにそれに関係する合併症の治療法を提供する：本発明の化合物の有効量をそれについて必要とする患者に投与することを含む。現在、肥満症は国際疾病分類第10版（International Classification of Diseases and Related Health Problems）（ICD-10）（1992年、世界保健機関）に通常の病状として含まれている。精神障害診断統計便覧の第4版改訂版（DSM-IV-TR）（2000年、米国精神医学会、ワシントンDC）は、病状に影響を及ぼす心理的要因が存在する肥満症を含む診断ツールを提供している。本明細書において用いられる「過剰食物摂取に関係する肥満症または摂食障害」という用語は、ICD-10およびDSM-IV-TRに記載のようにそれらの病状および障害の治療を含む。当業者は、精神障害のための別の命名法、疾病分類学および分類体系があり、これらのシステムが医学および科学的進歩とともに進化することを理解するであろう。従って「過剰食物摂取に関係する肥満症または摂食障害」という用語は、他の診断源に記載される類似の症状および障害を含むことを意図している。

【0086】

本化合物は、本明細書に記載の疾病、障害および状態のリスクを予防、治療、調節、改善、または減少するための方法においてさらに有用である。

【0087】

本化合物は、グリシン・トランスポーターGlyT1活性の阻害剤を含む他の薬剤と組み合わせて、前述の疾病、障害および状態のリスクを予防、治療、調節、改善、または減少するための方法においてさらに有用である。

【0088】

本発明の化合物は、本発明の化合物または他の薬剤が有用性を有する可能性がある疾病または状態のリスクの治療、予防、調節、改善、または減少において、1種以上の他の薬剤と組み合わせて使用することができ、ここで薬剤を一緒に組み合わせることは、どちらかの薬剤単独よりもさらに安全であるかまたはさらに効果的である。このような他の1つまたは複数の薬剤は本発明の化合物と同時にまたは連続して、そのために通常用いられるルートおよび量で投与することができる。本発明の化合物が1種以上の他の薬剤と同時に使用される場合、このような他の薬剤および本発明の化合物を含む単位投薬形態での医薬組成物が好ましい。しかしながら、併用療法は、本発明の化合物および1種以上の薬剤を異なる重複日程で投与する治療も含むことができる。1種以上の他の活性成分と組み合わせて使用する場合、本発明の化合物および他の活性成分はそれぞれを単独で使用する場合よりも少ない用量で使用することも考えられる。従って、本発明の医薬組成物は、本発明の化合物に加えて、1種以上の他の活性成分を含有するものを含む。

【0089】

上記の組み合わせは、1種の他の活性化合物とのみではなく、2種以上の他の活性化合物と本発明の化合物の組み合わせをも含む。同様に、本発明の化合物は、本発明の化合物が有用である疾病または状態のリスクの予防、治療、調節、改善、または減少に用いられる他の薬剤と組み合わせて使用することができる。このような他の薬剤は本発明の化合物と同時にまたは連続して、そのために通常用いられるルートおよび量で投与することができる。本発明の化合物が1種以上の他の薬剤と同時に使用される場合、本発明の化合物に加えてそのような他の薬剤を含む医薬組成物が好ましい。従って、本発明の医薬組成物は

、本発明の化合物に加えて、1種以上の他の活性成分も含有するものを含む。

【0090】

本発明の化合物の第2の活性成分に対する重量比は変えることができ、それぞれの成分の有効量に依存するであろう。通常、それぞれの有効量が使用されるであろう。従って、例えば、本発明の化合物を他の薬剤と組み合わせる場合、本発明の化合物の他の薬剤に対する重量比は、通常約1000：1から約1：1000の範囲であり、好ましくは約200：1から約1：200の範囲であろう。本発明の化合物と他の活性成分の組み合わせも、通常、前述の範囲内にあるが、それぞれの場合において各活性成分の有効量を使用すべきである。

【0091】

このような組み合わせにおいて、本発明の化合物と他の活性医薬は単独で、または併用して投与することができる。さらに、1つの成分の投与は、他の1つまたは複数の医薬の投与より先に、同時に、または後にすることができる。

【0092】

従って、本化合物は単独または、主題表示で有益であることが知られている他の医薬と、あるいは本発明の化合物の有効性、安全性、利便性を増加させるか望まない副作用または毒性を減少させるかのいずれかである受容体または酵素に影響を及ぼす他の医薬と組み合わせて使用することができる。本化合物および他の医薬は、併用療法または一定の組み合わせのどちらかで同時投与することができる。

【0093】

1つの実施形態において、本化合物は、抗アルツハイマー薬、 β -セクレターゼ阻害剤、 γ -セクレターゼ阻害剤、HMG-CoAレダクターゼ阻害剤、イブプロフェンを含むNSAID、ビタミンE、および抗アミロイド抗体と組み合わせて使用することができる。

【0094】

他の実施形態において、本化合物は、鎮静薬、睡眠薬、抗不安薬、抗精神病薬、抗不安薬、シクロピロロン、イミダゾピリジン、ピラゾロピリミジン、マイナートランキライザー、メラトニンアゴニストおよびアンタゴニスト、メラトニン薬、ベンゾジアゼピン、バルビツレート、5HT-2アンタゴニストなど、例えば：アジナゾラム、アロバルビタール、アロニミド、アルプラゾラム、アミスルプリド、アミトリプチリン、アモバルビタール、アモキサピン、アリピプラゾール、ベンタゼパム、ベンゾクタミン、ブロチゾラム、ブプロピオン、ブスプリオン (busprione)、ブタバルビタール、ブタルビタール、カプリド (capuride)、カルボクロラル (carbocloral)、クロラル、ベタイン、抱水クロラル、クロミプラミン、クロナゼパム、クロペリドン、クロラゼブ酸、クロルジアゼポキシド、クロレテート (clorethate)、クロルプロマジン、クロザピン、シプラゼパム、デシプラミン、デキスクラモール、ジアゼパム、ジクロラルフェナゾン、ジバルブロックス、ジフェンヒドラミン、ドキシセピン、エスタゾラム、エスクロルピノール、エトミデート、フェノバム、フルニトラゼパム、フルペンチキソール、フルフェナジン、フルラゼパム、フルボキサミン、フルオキシセチン、ホサゼパム、グルテチミド、ハラゼパム、ハロペリドール、ヒドロキシジン、イミプラミン、リチウム、ロラゼパム、ロルメタゼパム、マプロチリン、メクロカロン、メラトニン、メフロバルビタール、メプロバメート、メタカロン、ミダフルル、ミダゾラム、ネファゾドン、ニソバマート (nisobamate)、ニトラゼパム、ノルトリプチリン、オランザピン、オキサゼパム、パラアルデヒド、パロキシセチン、ペントバルビタール、ペルラピン、ペルフェナジン、フェネルジン、フェノバルビタール、プラゼパム、プロメタジン、プロポフォール、プロトリプチリン、クアゼパム、クエチアピン、レクラゼパム、リスペリドン、ロレタミド、セコバルビタール、セルトラリン、スプロクロン、テマゼパム、チオリダジン、チオチキセン、トラカゾラート (tracazolate)、トランシルサイプロミン (tranylcypromaine)、トラゾドン、トリアゾラム、トレピバム、トリセタミド (tricetamide)、トリクロホス、トリフルオペラジン、ト

10

20

30

40

50

リメトジン、トリミプラミン、ウルダゼパム、ベンラフェキシシン、ザレプロン、ジブラシドン、ゾラゼパム、ゾルピデムなど、およびそれらの塩、およびそれらの組み合わせなどと組み合わせて使用することができ、あるいは本化合物は、光線療法または電気刺激などの物理的方法の使用と併せて投与することができる。

【0095】

他の実施形態において、本化合物は、レボドパ（カルビドパまたはベンセラジドなどの脳以外の選択的脱炭酸酵素阻害剤と共にまたはなしに）、ビペリデン（場合によってその塩酸塩または乳酸塩として）および塩酸トリヘキシフェニジル（ベンズヘキソール）などの抗コリン薬、エンタカポンなどのCOMT阻害剤、MOA-B阻害剤、酸化防止剤、A2aアデノシン受容体アンタゴニスト、コリン作動性アゴニスト、NMDA受容体アンタゴニスト、セロトニン受容体アンタゴニストならびにアレンテモール（alenteamol）、プロモクリプチン、フェノルドパム、リスリド、ナキサゴリド（naxagolide）、ペルゴリドおよびプラミベキソールなどのドーパミン受容体アゴニストと組み合わせて使用することができる。ドーパミンアゴニストが薬学的に許容できる塩の形態、例えば臭化水素酸アレンテモール、プロモクリプチンメシレート、フェノルドパムメシレート、塩酸ナキサゴリドおよびペルゴリドメシレートであることが可能であることが理解されよう。リスリドおよびプラミベキソールは通常、非塩形態で使用される。

【0096】

他の実施形態において、本化合物は、神経遮断薬のフェノチアジン、チオキサnten、ヘテロ環ジベンザゼピン、ブチロフェノン、ジフェニルブチルピペリジンおよびインドロン類からの化合物と組み合わせて使用することができる。フェノチアジン類の適した例としては、クロルプロマジン、メソリダジン、チオリダジン、アセトフェナジン、フルフェナジン、ペルフェナジンおよびトリフルオペラジンがある。チオキサnten類の適した例としてはクロルプロチキセンおよびチオチキセンがある。ジベンザゼピンの例はクロザピンである。ブチロフェノンの例はハロペリドールである。ジフェニルブチルピペリジンの例はピモジドである。インドロンの例はモリンドロン（molindolone）である。その他の神経遮断薬としては、ロキサピン、スルピリドおよびリスペリドンが挙げられる。神経遮断薬は、本化合物と組み合わせて使用する場合、薬学的に許容できる塩の形態、例えば、塩酸クロルプロマジン、ベシル酸メソリダジン、塩酸チオリダジン、マレイン酸アセトフェナジン、塩酸フルフェナジン、フルフェナジンエナセート（flurphenazine enathate）、デカン酸フルフェナジン、塩酸トリフルオペラジン、塩酸チオチキセン、デカン酸ハロペリドール、コハク酸ロキサピンおよび塩酸モリンドンなどであることが可能であることは、理解されるであろう。ペルフェナジン、クロルプロチキセン、クロザピン、ハロペリドール、ピモジドおよびリスペリドンは、通常、非塩形態で使用される。従って、本化合物は、アセトフェナジン、アレンテモール、アルピラゾール、アミスルプリド、ベンゼソール（benzhexol）、プロモクリプチン、ビペリデン、クロルプロマジン、クロルプロチキセン、クロザピン、ジアゼパム、フェノルドパム、フルフェナジン、ハロペリドール、レボドパ、レボドパベンセラジド、レボドパカルビドパ、リスリド、ロキサピン、メソリダジン、モリンドロン、ナキサゴリド、オランザピン、ペルゴリド、ペルフェナジン、ピモジド、プラミベキソール、クエチアピン、リスペリドン、スルピリド、テトラベナジン、トリヘキシフェニジル、チオリダジン、チオチキセン、トリフルオペラジンまたはジブラシドンと組み合わせて使用することができる。

【0097】

他の実施形態において、本化合物は、ノルエピネフリン再取り込み阻害剤（第三級アミン三環系抗鬱薬および第二級アミン三環系抗鬱薬を含む）、選択的セロトニン再取り込み阻害剤（SSRI）、モノアミン酸化酵素阻害剤（MAOI）、モノアミン酸化酵素の可逆的阻害剤（RIMA）、セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害剤（SNRI）、副腎皮質刺激ホルモン放出因子（CRF）アンタゴニスト、 α -アドレナリン受容体アンタゴニスト、ニューロキニン-1受容体アンタゴニスト、非定型の抗鬱薬、ベンゾジア

10

20

30

40

50

ゼピン、5-HT_{1A} アゴニストまたはアンタゴニスト、特に5-HT_{1A} 半アゴニスト、および副腎皮質刺激ホルモン放出因子（CRF）アンタゴニストを含む抗鬱薬または抗不安薬と組み合わせ使用することができる。特定の医薬は：アミトリプチリン、クロミプラミン、ドキセピン、イミプラミンおよびトリミプラミン；アモキサピン、デシプラミン、マプロチリン、ノルトリプチリンおよびプロトリプチリン；フルオキセチン、フルボキサミン、パロキセチンおよびセルトラリン；イソカルボキサジド、フェネルジン、トラニルシプロミンおよびセレギリン；モクロベミド：ベンラファクシン；デュロキセチン；アプレピタント；ブプロピオン、リチウム、ネファゾドン、トラゾドンおよびヴィロキサジン；アルプラゾラム、クロルジアゼポキシド、クロナゼパム、クロナゼパム、ジアゼパム、ハラゼパム、ロラゼパム、オキサゼパムおよびプラゼパム；ブスピロン、フレシノキサン（flesinoxan）、ジェピロンおよびイプサピロン、およびその薬学的に許容できる塩を含む。

10

【0098】

本発明の化合物は、経口、非経口（例えば、筋肉内、腹腔内、静脈内、ICV、大槽内注射または注入、皮下注射、あるいは植込錠（implant））により、吸入スプレーにより、鼻、腔、直腸、舌下、または局所的な投与経路で投与することができ、ならびにそれぞれの投与経路に適した、従来の無毒性の薬学的に許容できる担体、補助剤およびビヒクルを含む、適した用量単位の剤形で、単独または共に製剤することができる。マウス、ラット、ウマ、ウシ、ヒツジ、イヌ、ネコ、サルなどの温血動物の治療に加え、本発明の化合物はヒトにおける使用に効果的である。

20

【0099】

本明細書において用いられる「組成物」という用語は、特定量の特定の成分の組み合わせから直接または間接的に得られる任意の生成物ばかりでなく、所定の量または比率の特定の成分を含む生成物も含むことを意図している。医薬組成物に関するこの用語は、任意の2種かそれ以上の成分の組み合わせ、複合体形成、または凝集から、あるいは1種かそれ以上の成分の分離から、あるいは1種かそれ以上の成分の他のタイプの反応または相互作用から、直接または間接的に得られる任意の生成物ばかりでなく、1種以上の活性成分、および不活性成分を含む任意の担体を含む生成物も含むことを意図している。通常、医薬組成物は、活性成分を均一および密接に液体担体または微粉化した固体担体あるいは両方に導入し、次に、必要に応じて、その生成物を所望の製剤に成形することにより製造される。医薬組成物において、活性な目的化合物は疾病の経過または状態に望ましい効果を生じるのに十分な量で含まれる。従って、本発明の医薬組成物は、本発明の化合物と薬学的に許容できる担体とを混合することにより作られる任意の組成物を包含する。

30

【0100】

経口用である医薬組成物は、医薬組成物の製造用の当技術分野において公知の任意の方法に従って調製することができ、ならびにこのような組成物は、薬剂的に洗練された口当たりのよい製剤の提供のために甘味剤、着香剤、着色剤および保存剤からなる群から選択される1種以上の薬剤を含むことができる。錠剤は、錠剤の製造に適した、無毒性の薬学的に許容できる賦形剤との混合物に活性成分を含む。錠剤はコーティングされていなくてもよく、または消化管での分解および吸収を遅くするための公知の技術によりコーティングされていてもよく、それによって長期にわたる継続した作用を提供する。経口用の組成物は、活性成分を例えば炭酸カルシウム、リン酸カルシウムまたはカオリンなどの不活性固形希釈剤と混合する硬ゼラチンカプセルとして、あるいは活性成分を水、または例えばピーナッツ油、流動パラフィン、またはオリーブ油などの油性媒体と混合する軟ゼラチンカプセルとして存在することもできる。水性懸濁液、油性懸濁液、分散性粉剤または顆粒剤、水中油型乳剤、および滅菌注射用水性または油性懸濁液は、当技術分野で公知の標準方法により製造することができる。

40

【0101】

グリシン・トランスポーターGlyT1活性の阻害を必要とする状態の治療において、適切な用量のレベルは、通常患者の体重1kg当たり1日約0.01～500mgであるこ

50

とになり、単一用量または複数用量で投与可能である。好ましくは、用量レベルは1日約0.1～約250mg/kgであり；より好ましくは1日約0.5～約100mg/kgであろう。適した用量レベルは1日約0.01～250mg/kg、1日約0.05～100mg/kg、または1日0.1～50mg/kgであることができる。この範囲内において、用量は1日0.05～0.5、0.5～5または5～50mg/kgであることができる。患者の治療のための用量の対症調整のために、経口投与用には、組成物は1.0～1000ミリグラムの活性成分を含む錠剤の形態で提供されることが好ましく、特に1.0、5.0、10、15、20、25、50、75、100、150、200、250、300、400、500、600、750、800、900、および1000ミリグラムの活性成分が好ましい。化合物は、1日当たり1～4回の投与計画で投与することができ、好ましくは1日当たり1回または2回である。この投与計画は最適な治療反応を提供するために調整することができる。しかしながら、任意の特定の患者のための特定の用量レベルおよび投薬の回数を変えることができ、使用する特定な化合物の活性、使用する化合物の代謝安定性および作用時間、年齢、体重、全体的な健康状態、性別、食事、投与方法および投与回数、排泄の頻度、薬剤の組み合わせ、特定な状態の重症度、および治療を受けている患者を含めた種々の因子に依存するであろうことが理解されよう。

10

【0102】

化学に関する記述および実施例で使用される略記は以下である：

CH₂Cl₂ ジクロロメタン

DI EA ジイソプロピルエチルアミン

PS-DI EA ポリスチレンジイソプロピルエチルアミン

PS-DMA P ポリスチレン4-N, N-ジメチルアミノピリジン

DCC ポリスチレンジシクロヘキシルカルボジイミド

Ra-Ni ラネーニッケル

HOBT ヒドロキシベンゾトリアゾール

THF テトラヒドロフラン

TFA トリフルオロ酢酸

MeOH メタノール

LAH 水素化アルミニウムリチウム

KHMD S カリウムビス(トリメチルシリル)アミド

MsCl 塩化メタンсульホニル

WSCDI 1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミドメチオジド

20

30

【0103】

本発明の化合物のいくつかの製造方法を、以下のスキームおよび実施例で説明する。出発物質および必要な中間体は場合によっては市販のもので、あるいは文献記載の手順または本明細書における説明に従って調製することができる。

【0104】

本発明の化合物は、文献にて公知または実験手順で例示されている他の標準操作に加えて、類似した化合物の製造のための当分野の技術者に公知の方法、例えば、以下のスキームに示すような反応を用いて調整することができる。スキームで示されるような置換基の番号付けは、請求の範囲で用いられたものと必ずしも関連付けられず、しばしば、明確にするために、単一の置換基が、上記の定義で複数の置換基が可能である化合物に結合するように示される。本発明の化合物を生成するために用いる反応は、文献にて公知または実験手順で例示されているようなエステル加水分解、保護基の分解などの他の標準操作に加えて、本明細書におけるスキームおよび実施例で示すような反応を用いて調整する。

40

【0105】

場合によっては最終生成物は、例えば置換基の処理によりさらに修正することができる。それらの処理としては、限定するものではないが、当分野の技術者に公知である還元、酸化、アルキル化、アシル化、および加水分解反応をあげることができる。場合によって

50

は前述の反応スキームを行う順番は、反応の促進または望まない反応生成物の回避のために変更することができる。以下の実施例は、本発明をより十分に理解できるように提供する。これらの実施例は一例に過ぎず、本発明を制限するものとは決して解釈されるべきではない。

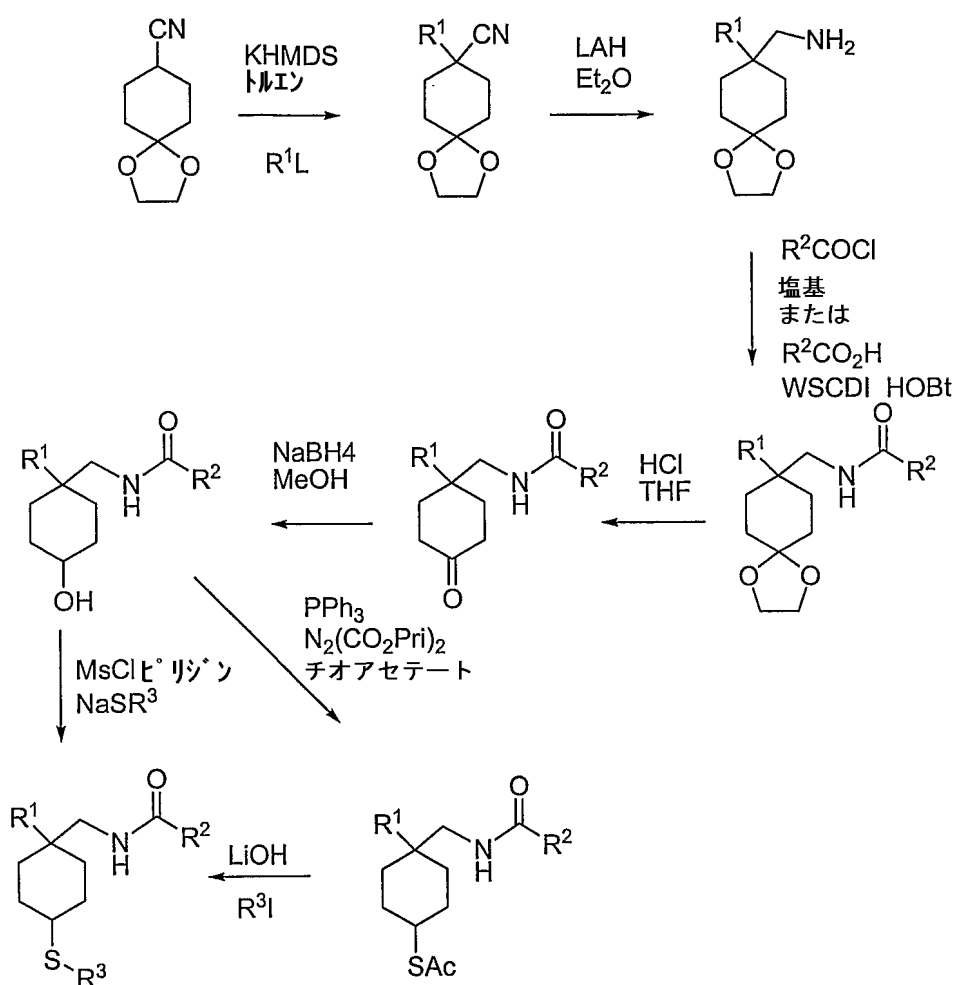
【0106】

式(I)の化合物は、対応するスルファニル化合物の酸化により調製することができる：この酸化は、水溶液として便利よく使用されるオキシソンのを用いて、水混和性不活性溶媒、例えばアセトンなどのケトン中で、極端ではない温度、例えば0～150℃、好ましくは50～100℃にて行うことができる。スルファニル化合物はスキームIの方法で合成することができる。

【0107】

【化21】

反応スキーム I



【0108】

一般的な反応スキームIに示すように、ジオキサスピロ[4.5]デカン-8-カルボニトリルを、KHDMsの存在下、R¹Lと反応して、ここでLはハロゲンなどの脱離基、例えば臭素であり、次いでニトリルの還元、例えばLAHを用いて行うことにより、ふさわしくR¹が8位に置換している{[1,4-ジオキサスピロ[4.4]デカン-8-イル]メチル}アミンを得る。次いで、この化合物を、反応性の高いカルボン酸誘導体、例えば酸塩化物で置換されているR²との反応によりアシル化し、次いで希酸によりジオキサ環を開環し、得られたケトン、例えば水素化ホウ素ナトリウムで還元する。次いで得られたヒドロキシル基を、トリフェニルホスフィンおよびジイソプロピルアゾカルボキシ

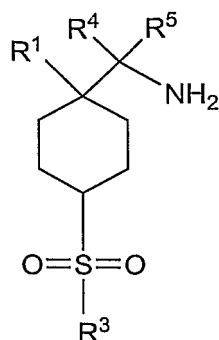
レートが存在下チオ酢酸と反応して、次いで水酸化リチウムの存在下 R^3I と反応するか、あるいはメシルクロリドおよびピリジンの存在下 $NaSR^3$ と反応するかどちらかによって、硫黄含有基で置き換え所望のスルファニル化合物を得る。

【0109】

式(I)の化合物は、以下の式(II)の化合物と、式 R^2COhal の適切な酸ハロゲン化物、好ましくは適切な酸塩化物との反応により合成することもできる：

【0110】

【化22】



(II)

【0111】

反応はトリアルキルアミンなどの弱塩基、例えばエチルジイソプロピルアミンなどの存在下、非極性溶媒、例えばジクロロメタンなどのハロゲン化炭化水素中で、極端でない温度、例えば $-20 \sim 100^\circ C$ 、好都合には $0 \sim 50^\circ C$ にてふさわしく行われる。

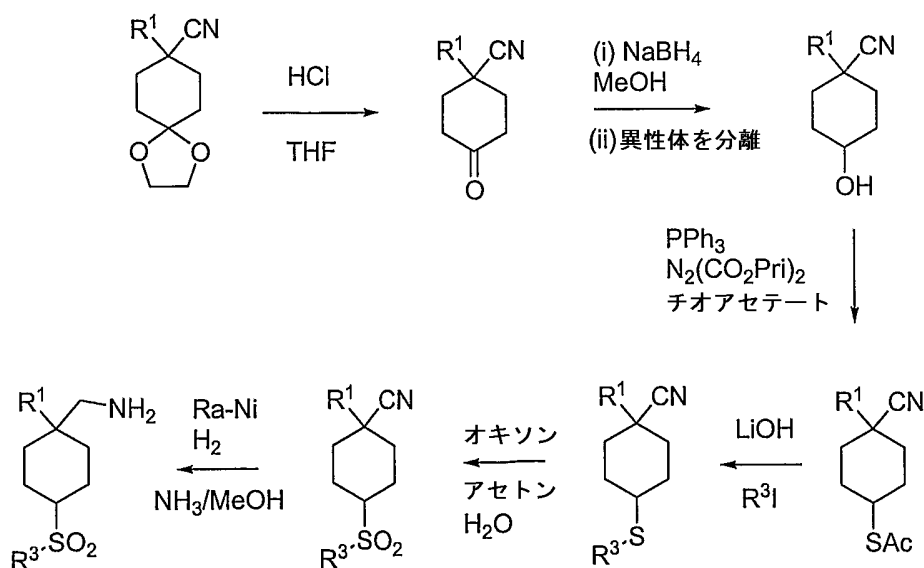
【0112】

式(II)の化合物は、反応スキームIIの方法により合成することができる：

【0113】

【化23】

反応スキームII



【0114】

一般的な反応スキームIIに示すように、ふさわしく置換されたジオキサスピロ[4,5]デカン-8-カルボニトリルを酸性化してジオキソラン環をオキシ基へ変換し、次いでオキシ基を水素化ホウ素ナトリウムで還元し、対応するヒドロキシ化合物を得る。ヒド

10

20

30

40

50

ロキシ基をトリフェニルホスフィン／チオ酢酸と反応してチオアセテート基に変換し、そして水酸化リチウムの存在下化合物 R^3 I によりアルキル化する。オキソンによる酸化により対応するスルファノイルシクロヘキサンカルボニトリルを得る。 R^4 および R^5 が水素である式 (I I) の化合物を調製するために、ニトリル基を、例えばラネーニッケルなどの適した触媒の存在下での水素化により還元する。

【0115】

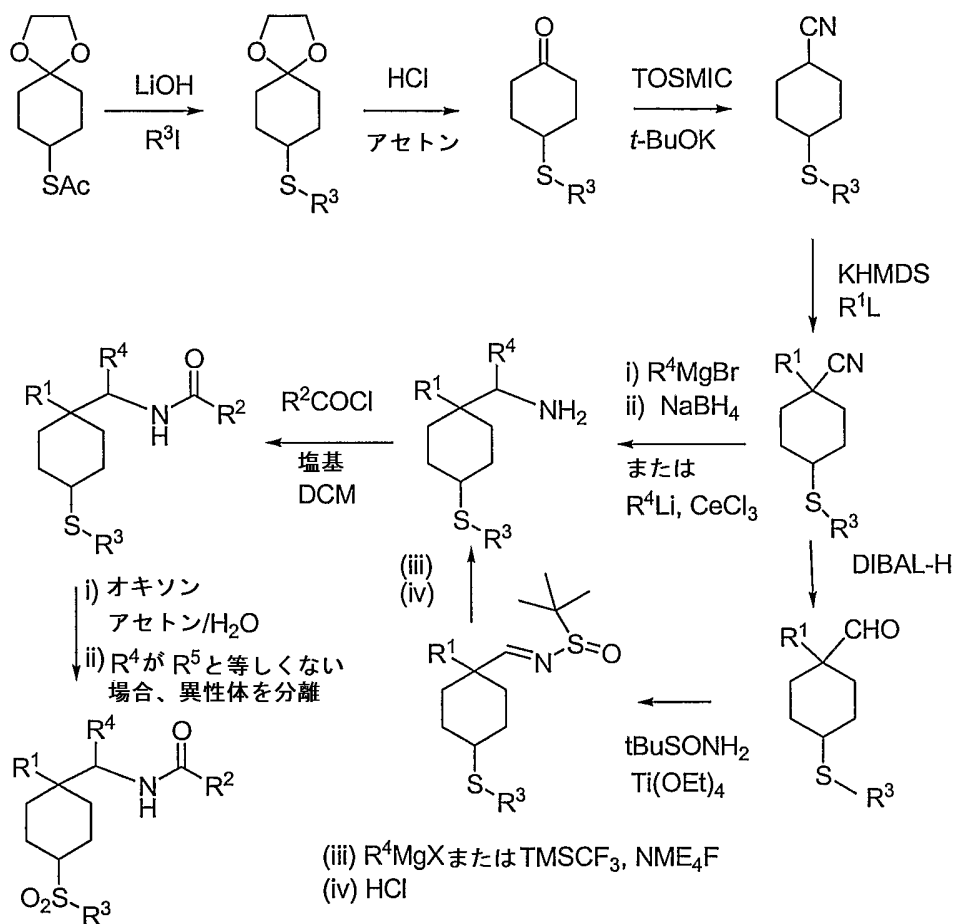
式 (I I) の化合物は、以下の反応スキーム I I I の方法により合成することもできる：

【0116】

【化24】

10

反応スキーム I I I



20

30

【0117】

R^4 が $C_1 - 6$ アルキルでありおよび R^5 が水素または $C_1 - 6$ アルキルである式 (I I) の化合物は、通常反応スキーム I I I により調製することができ、ふさわしく置換されたシクロヘキサントエーテルカルボニトリルへの求核付加反応は、グリニャール試薬を用いて行う、またはアルキルセリウム試薬を用いてニトリルへの2重の求核付加反応を行い、前述のようにアシル化された対応するアミンを生成する。ラセミ化合物のクロマトグラフィーによる分割は、標準条件下行うことができる。

40

【0118】

(実施例)

以下の実施例は、本発明の化合物の合成を説明するのに役立つものである：

【実施例1】

【0119】

2, 4-ジクロロ-N- ({ 1-シクロプロピルメチル-4- [(1-メチル-1H-1

50

, 2, 3-トリアゾール-4-イル) スルホニル] シクロヘキシル} メチル) ベンズアミド (化合物1) :

【0120】

8-(シクロプロピルメチル)-1, 4-ジオキサスピロ [4. 5] デカン-8-カルボニトリル:

-10℃の1, 4-ジオキサスピロ [4. 5] デカン-8-カルボニトリル (20 g; 119.6136 mmol) と (ブromoメチル) シクロプロパン (17.76 g 12.6 ml; 131.57 mmol) のTHF (100 ml) 攪拌溶液に、KHMDs (0.5 M トルエン溶液; 263.15 ml; 131.57 mmol) を滴下し、その溶液を18時間攪拌しながら放置して暖め周囲温度にした。反応液を氷浴中冷却し、飽和塩化アンモニウム溶液でクエンチし、溶媒を留去した。残渣をEtOAc (300 ml) と水 (100 ml、1 N HCl でpH 4に調整) 間で分配した。有機相を分離し、MgSO₄ で乾燥し、濾過して留去し、オレンジ色オイルを得た。(21.0 g) ¹H NMR δ (ppm) (CDCl₃): 3.99-3.89 (4H, m), 2.08 (2H, d, J=13.5 Hz), 1.96-1.72 (9H, m), 0.96-0.82 (1H, m), 0.59-0.53 (2H, m), 0.17 (2H, q, J=5.1 Hz).

10

【0121】

{[8-(シクロプロピルメチル)-1, 4-ジオキサスピロ [4. 5] デカン-8-イル] メチル} アミン:

-78℃の水素化アルミニウムリチウム (1 M エーテル溶液; 94.9 ml; 94.9 mmol) の攪拌懸濁液に8-(シクロプロピルメチル)-1, 4-ジオキサスピロ [4. 5] デカン-8-カルボニトリル (14 g; 63.264 mmol) のエーテル (40 ml) 溶液を30分間かけて加え、その混合物を冷却したままで1時間攪拌し、次に3時間攪拌しながら放置して暖め周囲温度にした。得られた混合物を氷浴中冷却し、その混合物に水 (2 ml)、15% NaOH 溶液 (2 ml) および水 (2 ml) を順に加えた。得られた白色の顆粒状固体を濾紙上に集め、ジエチルエーテルで2回リンスした。濾液を留去して無色オイルの粗生成物 (12 g) を得た。¹H NMR δ (ppm) (CDCl₃): 3.93 (4H, s), 2.68 (2H, s), 1.63-1.57 (4H, m), 1.54-1.48 (4H, m), 1.25 (2H, d, J=6.6 Hz), 0.65-0.50 (1H, m), 0.46-0.40 (2H, m), 0.02 (2H, q, J=4.9 Hz). MS (m/e) = 226.

20

30

【0122】

2, 4-ジクロロ-N-[(8-シクロプロピルメチル-1, 4-ジオキサスピロ [4. 5] デカン-8-イル) メチル] ベンズアミド:

0℃の{[8-(シクロプロピルメチル)-1, 4-ジオキサスピロ [4. 5] デカン-8-イル] メチル} アミン (7 g; 31.0 mmol) とn-エチルジイソプロピルアミン (6.45 ml; 37.2 mmol) のDCM (60 ml) 溶液に、2, 4-ジクロロベンゾイルクロリド (4.781 ml; 34.17 mmol) を滴下し、その溶液を4時間攪拌しながら暖め周囲温度にした。反応液を、DCM (50 ml) と水 (20 ml) 間で分配した。水相をDCM (20 ml) で抽出し、混合有機物をMgSO₄ で乾燥し、濾過し、留去して、さらなる精製なしに次のステップで使用する無色オイルを得た。(11.5 g) ¹H NMR δ (ppm) (CDCl₃): 7.67 (1H, d, J=8.3 Hz), 7.43 (1H, d, J=2.0 Hz), 7.32 (1H, dd, J=2.0, 8.4 Hz), 6.25 (1H, s), 3.93 (4H, s), 3.56 (2H, d, J=6.2 Hz), 1.67 (8H, m), 1.33 (2H, d, J=6.7 Hz), 0.75-0.65 (1H, m), 0.51-0.47 (2H, m), 0.05 (2H, q, J=5.0 Hz). MS (m/e) = 398

40

【0123】

2, 4-ジクロロ-N-{[1-(シクロプロピルメチル)-4-オキソシクロヘキシル] メチル} ベンズアミド:

50

2, 4-ジクロロ-N-[(8-シクロプロピルメチル-1, 4-ジオキサスピロ[4.5]デカ-8-イル)メチル]ベンズアミド(11g; 27.6158mmol)をTHF(80ml)とHCl(2M; 80ml)に溶解し、溶液を周囲温度で18時間攪拌した。10N NaOH溶液でその溶液をpH9に調節し、DCM(2×75ml)で抽出した。混合有機物をMgSO₄で乾燥し、濾過し、留去して得られたオイルをEtOAcイソヘキサンから結晶化し、白色固体を得た。(8.0g) ¹H NMR δ (ppm) (CDCl₃): 7.67 (1H, d, J=8.3Hz), 7.44 (1H, d, J=2.0Hz), 7.34 (1H, dd, J=2.0, 8.3Hz), 6.37 (1H, s), 3.72 (2H, d, J=6.4Hz), 2.57-2.49 (2H, m), 2.39-2.31 (2H, m), 1.92-1.80 (4H, m), 1.43 (2H, s), 0.77-0.69 (1H, m), 0.58-0.54 (2H, m), 0.11 (2H, q, J=5.0Hz). MS (m/e) = 354.

【0124】

2, 4-ジクロロ-N-{[1-(シクロプロピルメチル)-4-ヒドロキシシクロヘキシル]メチル}ベンズアミド:

2, 4-ジクロロ-N-{[1-(シクロプロピルメチル)-4-オキシシクロヘキシル]メチル}ベンズアミド(1g; 2.82mmol)のエタノール(20ml)攪拌溶液に、水素化ホウ素ナトリウム(0.1495g; 3.95mmol)を4回に分けて30分以上で加え、溶液を周囲温度で2時間攪拌した。水(1ml)を加え、メタノールを留去した。残渣をDCM(50ml)と水(20ml)間で分配した。水相をDCM(20ml)で抽出し、混合有機物をMgSO₄で乾燥し、濾過し、留去してオイルを得た。粗生成物を、20% EtOAc/DCM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かけ、約1:1比の2つの異性体アルコールを、350mgの各異性体は白色泡沫状固体として、および約150mgは混合フラクションとして得た。

極性のより弱いアルコール: ¹H NMR δ (ppm) (CDCl₃): 7.67 (1H, d, J=8.3Hz), 7.43 (1H, d, J=2.0Hz), 7.33 (1H, dd, J=2.0, 8.3Hz), 6.27 (1H, s), 3.71 (1H, d, J=4.0Hz), 3.50 (2H, d, J=6.3Hz), 1.83 (2H, dd, J=4.0, 13.1Hz), 1.72 (2H, d, J=13.8Hz), 1.46-1.32 (6H, m), 0.72-0.66 (1H, m), 0.52-0.48 (2H, m), 0.07 (2H, q, J=5.0Hz). MS (m/e) = 354.

極性のより強いアルコール: ¹H NMR δ (ppm) (CDCl₃): 7.66 (1H, d, J=8.4Hz), 7.42 (1H, d, J=2.0Hz), 7.32 (1H, dd, J=2.0, 8.3Hz), 6.26 (1H, s), 3.69-3.65 (1H, m), 3.59 (2H, d, J=6.1Hz), 1.83-1.77 (2H, m), 1.72-1.68 (2H, m), 1.63-1.59 (2H, m), 1.39-1.33 (2H, m), 1.25 (2H, d, J=6.7Hz), 0.72-0.64 (1H, m), 0.51-0.47 (2H, m), 0.04 (2H, m). MS (m/e) = 354

【0125】

2, 4-ジクロロ-N-({1-シクロプロピルメチル-4-[(1-メチル-1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル)チオ]シクロヘキシル}メチル)ベンズアミド:

0℃の2, 4-ジクロロ-N-{[1-(シクロプロピルメチル)-4-ヒドロキシシクロヘキシル]メチル}ベンズアミド(0.1g; 0.28mmol; 極性のより弱いアルコール異性体)のピリジン(5ml)溶液に、塩化メタンスルフォニル(0.035g 0.024ml; 0.31mmol)を滴下し、溶液を周囲温度で1時間攪拌した。LC/MSはメシレートが完全に形成されたことを示した。4, 4'-ジチオビス(1-メチル-1H-1, 2, 3-トリアゾール)(100mg; 0.44mmol)の乾燥エタノール(2ml)溶液を分離フラスコに入れ、水素化ホウ素ナトリウム(0.017g; 0.44mmol)で処理し、混合物を30分間攪拌した。LC/MSは、チオールを生じるジスルフィドがないことを示した。チオール溶液をメシレートに加え、反応液を50℃に加熱して18時間攪拌

10

20

30

40

50

した。ピリジンを留去し、残渣をトルエンで共蒸発した。その固体を水（5ml）とDCM（20ml）間で分配し、有機相を分離し、MgSO₄で乾燥し、濾過して留去してオイルを得た。粗生成物を、10% EtOAc / DCM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かけて無色オイル（100mg）を得た。¹H NMR δ (ppm) (CDCl₃) : 7.63 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.55 (1H, s), 7.41 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.31 (1H, dd, J = 1.9, 8.3 Hz), 6.23 (1H, s), 4.09 (3H, s), 3.53 (2H, d, J = 6.2 Hz), 3.16 – 3.10 (1H, m), 1.90 – 1.86 (2H, m), 1.69 (4H, dd, J = 12.2, 20.5 Hz), 1.36 (2H, t, J = 12.7 Hz), 1.20 (2H, d, J = 6.6 Hz), 0.69 – 0.61 (1H, m), 0.46 (2H, q, J = 5.9 Hz), 0.01 (2H, t, J = 4.9 Hz). MS (m/e) = 453.

10

【0126】

2, 4-ジクロロ-N-（{1-シクロプロピルメチル-4-[(1-メチル-1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル)スルホニル]シクロヘキシル}メチル)ベンズアミド:

2, 4-ジクロロ-N-（{1-シクロプロピルメチル-4-[(1-メチル-1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル)チオ]シクロヘキシル}メチル)ベンズアミド（0.1g; 0.22mmol）のアセトン（5ml）溶液に、オキソソ（0.5g; 0.66mmol）の水（1ml）溶液を加え、溶液を加熱して2時間還流した。反応液を水（5ml）で希釈し、Na₂CO₃溶液（2M）でpH7に調整した。水性混合液をDCM（10ml）で抽出して有機物を分離し、食塩水（30ml）で洗浄し、MgSO₄で乾燥、濾過し、留去して白色泡状物質（85mg）を得た。¹H NMR δ (ppm) (CDCl₃) : 8.12 (1H, s), 7.57 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.40 (1H, d, J = 1.9 Hz), 7.30 (1H, dd, J = 1.8, 8.3 Hz), 6.24 (1H, d, J = 5.9 Hz), 4.21 (3H, s), 3.45 (2H, d, J = 6.3 Hz), 3.19 – 3.13 (1H, m), 2.02 (2H, d, J = 11.2 Hz), 1.89 – 1.79 (4H, m), 1.37 – 1.30 (2H, m), 1.20 (2H, d, J = 6.6 Hz), 0.69 – 0.61 (1H, m), 0.48 (2H, q, J = 5.9 Hz), 0.01 (2H, t, J = 4.9 Hz). MS (m/e) = 485.

20

【0127】

30

【表1】

化合物名	MSデータ
2-クロロ-N-（{1-（シクロプロピルメチル）-4-[(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)スルホニル]シクロヘキシル}メチル）-4-（トリフルオロメチル）ベンズアミド	518
2, 4-ジクロロ-N-（{1-（1-ヒドロキシ-1-メチルエチル）-4-[(1-メチル-1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル)スルホニル]シクロヘキシル}メチル）ベンズアミド	489
2, 4-ジクロロ-N-（{1-（シクロプロピルメチル）-4-[(5-メチル-1, 3, 4-チアジアゾール-2-イル)スルホニル]シクロヘキシル}メチル）ベンズアミド	502

40

【実施例2】

【0128】

2, 4-ジクロロ-N-（4-シクロプロピルメタンスルホニル-1-シクロプロピルメチルシクロヘキシル-メチル）ベンズアミド（化合物2）:

【0129】

50

チオ酢酸 4-シクロプロピルメチル-4-[(2, 4-ジクロロベンゾイルアミノ)メチル]-シクロヘキシルエステル:

0℃のトリフェニルホスフィン(0.44g; 1.68mmol)のTHF(20ml)攪拌溶液に、ジイソプロピルアゾジカルボキシレート(0.34g; 1.68mmol)を加え、溶液を0℃で90分間攪拌した。2, 4-ジクロロ-N-{[1-(シクロプロピルメチル)-4-ヒドロキシシクロヘキシル]メチル}ベンズアミド(0.30g; 0.84mmol; 極性のより弱いアルコール異性体)のTHF(10ml)攪拌溶液に、チオ酢酸(0.12ml; 1.68mmol)を加えた。得られた溶液を、トリフェニルホスフィン溶液に0℃で滴下した。完全に加えた後、溶液を0℃で1時間攪拌し、次に18時間攪拌しながら放置して暖め周囲温度にした。反応混合物を、EtOAc(200ml)と水(100ml)間で分配した。有機相を食塩水(100ml)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過して留去し、黄色油状固体を得た。粗生成物を、10-30% EtOAc/イソヘキサン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かけ、トリフェニルホスフィンオキシドを不純物として含む粗生成物を得た。不純物を含む生成物を、1% EtOAc/ジクロロメタン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かけ、所望の生成物をオイルとして得た(220mg)。¹H NMR δ (ppm) (CDCl₃): 7.66 (1H, d, J = 8.4Hz), 7.43 (1H, d, J = 2.1Hz), 7.34 (1H, dd, J = 2.1, 8.4Hz), 6.26 (1H, s), 3.58 (2H, d, J = 6.0Hz), 3.45-3.52 (1H, m), 2.30 (3H, s), 1.83-1.88 (2H, m), 1.65-1.74 (4H, m), 1.44-1.52 (2H, m), 1.26 (2H, d, J = 7.0Hz), 0.64-0.71 (1H, m), 0.47-0.52 (2H, m), 0.00-0.06 (2H, m).

【0130】

2, 4-ジクロロ-N-(1-シクロプロピルメチル-4-シクロプロピルメチルスルファニルシクロヘキシル-メチル)ベンズアミド:

チオ酢酸 4-シクロプロピルメチル-4-[(2, 4-ジクロロベンゾイルアミノ)メチル]シクロヘキシルエステル(220mg; 0.53mmol)の脱気したIPA(3ml)攪拌溶液に、水酸化リチウム(51mg; 2.12mmol)の水(1ml)溶液を加え、混合物を周囲温度で2時間攪拌した。(プロモメチル)シクロプロパン(0.10ml; 1.06mmol)を加え、反応混合物を周囲温度で18時間攪拌した。反応混合物を留去し、残渣をEtOAc(50ml)で希釈した。有機相を水(50ml)と食塩水(20ml)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過、留去して黄色オイルを得た。粗生成物を、15% EtOAc/イソヘキサンを用いて溶出するシリカゲル分取プレートクロマトグラフィーで精製し、黄色オイルとして所望の生成物(65mg)を得た。¹H NMR δ (ppm) (CDCl₃): 7.68 (1H, d, J = 8.4Hz), 7.42 (1H, d, J = 2.1Hz), 7.33 (1H, dd, J = 2.1, 8.4Hz), 6.21-6.23 (1H, m), 3.59 (2H, d, J = 6.0Hz), 2.67-2.79 (1H, m), 2.48 (2H, d, J = 7.0Hz), 1.87-1.92 (2H, m), 1.59-1.76 (4H, m), 1.32-1.41 (2H, m), 1.25 (2H, d, J = 6.8Hz), 0.91-1.02 (1H, m), 0.64-0.75 (1H, m), 0.57 (2H, d, J = 1.2, 7.9Hz), 0.46-0.49 (2H, m), 0.18-0.28 (2H, m), 0.03-0.04 (2H, m).

【0131】

2, 4-ジクロロ-N-(4-シクロプロピルメタンスルホニル-1-シクロプロピルメチルシクロヘキシル-メチル)ベンズアミド:

2, 4-ジクロロ-N-(1-シクロプロピルメチル-4-シクロプロピルメチルスルファニルシクロヘキシルメチル)ベンズアミド(65mg; 0.152mmol)のアセトン(2ml)攪拌溶液に、オキシソ(281mg; 0.457mmol)の水(2ml)溶液を加え、溶液を加熱して1時間還流した。反応液を水(8ml)で希釈し、飽和NaHCO₃溶液でpH7に調整した。混合液を水性EtOAc(2×50ml)で抽出した。有機層を無水硫酸ナト

リウムで乾燥し、濾過、留去して無色オイルを得た。オイルは10% EtOAc / ジクロロメタンを用いて溶出する分取プレートクロマトグラフィーで精製して、表題化合物を白色泡状物質 (37 mg) として得た。¹H NMR δ (ppm) (CDCl₃) : 7.66 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.43 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.34 (1H, dd, J = 2.0, 8.3 Hz), 6.21–6.29 (1H, m), 3.62 (2H, d, J = 6.4 Hz), 2.84–2.95 (3H, m), 2.04–2.07 (2H, m), 1.87–1.95 (4H, m), 1.35–1.41 (2H, m), 1.13–1.27 (3H, m), 0.66–0.80 (3H, m), 0.48–0.52 (2H, m), 0.40–0.43 (2H, m), 0.04–0.08 (2H, m). MS (m/e) = 459.

10

【0132】

以下の化合物は、適切なカルボン酸 / 酸塩化物を用いて実施例2の方法で調製することができる：

【0133】

【表2】

化合物名	MSデータ
N-([1-(シクロプロピルメチル)-4-[(シクロプロピルメチル)スルホニル]シクロヘキシル]メチル)-2,4-ビス(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-カルボキサミド	528
N-([1-(シクロプロピルメチル)-4-[(シクロプロピルメチル)スルホニル]シクロヘキシル]メチル)-4-メチル-2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-カルボキサミド	474
2-クロロ-N-([1-(シクロプロピルメチル)-4-[(シクロプロピルメチル)スルホニル]シクロヘキシル]メチル)-4-フルオロベンズアミド	442

20

2, 6-ジクロロ-N- ({ 1- (シクロプロピルメチル) - 4- [(シクロプロピルメチル) スルホニル] シクロヘキシル] メチル) ニコチンアミド	459
2, 4, 6-トリクロロ-N- ({ 1- (シクロプロピルメチル) - 4- [(シクロプロピルメチル) スルホニル] シクロヘキシル] メチル) ベンズアミド	492
2-クロロ-N- ({ 1- (シクロプロピルメチル) - 4- [(シクロプロピルメチル) スルホニル] シクロヘキシル] メチル) - 4- (トリフルオロメチル) ベンズアミド	492
N- ({ 1- (シクロプロピルメチル) - 4- [(シクロプロピルメチル) スルホニル] シクロヘキシル] メチル) - 4- (メチルスルホニル) ベンズアミド	468
N- ({ 1- (シクロプロピルメチル) - 4- [(シクロプロピルメチル) スルホニル] シクロヘキシル] メチル) - 2- (トリフルオロメチル) ベンズアミド	474
4-ブロモ-2-クロロ-N- ({ 1- (シクロプロピルメチル) - 4- [(シクロプロピルメチル) スルホニル] シクロヘキシル] メチル) ベンズアミド	502
4-クロロ-N- ({ 1- (シクロプロピルメチル) - 4- [(シクロプロピルメチル) スルホニル] シクロヘキシル] メチル) - 2-メチルベンズアミド	438
2-クロロ-N- ({ 1- (シクロプロピルメチル) - 4- [(シクロプロピルメチル) スルホニル] シクロヘキシル] メチル) - 4- (メチルスルホニル) ベンズアミド	502
N- ({ 1- (シクロプロピルメチル) - 4- [(シクロプロピルメチル) スルホニル] シクロヘキシル] メチル) - 2, 4, 6-トリメチルベンズアミド	432
N- ({ 1- (シクロプロピルメチル) - 4- [(シクロプロピルメチル) スルホニル] シクロヘキシル] メチル) - 2, 6-ジメチルベンズアミド	418
2-クロロ-N- ({ 1- (シクロプロピルメチル) - 4- [(シクロプロピルメチル) スルホニル] シクロヘキシル] メチル) - 6-メチルベンズアミド	438
N- ({ 1- (シクロプロピルメチル) - 4- [(シクロプロピルメチル) スルホニル] シクロヘキシル] メチル) - 5- (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-6-カルボキサミド	515
2-クロロ-N- { [1- (シクロプロピルメチル) - 4- (プロピルスルホニル) シクロヘキシル] メチル} - 4- (トリフルオロメチル) ベンズアミド	478

10

20

30

40

N- ({ 1- (シクロプロピルメチル) - 4- [(シクロプロピルメチル) スルホニル] シクロヘキシル] メチル) - 2-ニトロ- 4- (トリフルオロメチル) ベンズアミド	503
2, 4-ジクロロ-N- ({ 1- (シクロプロピルメチル) - 4- [(シクロプロピルメチル) スルホニル] シクロヘキシル] メチル) ベンズアミド	458
2, 6-ジクロロ-N- ({ 1- (シクロプロピルメチル) - 4- [(シクロプロピルメチル) スルホニル] シクロヘキシル] メチル) - 5-フルオロニコチンアミド	477
2, 4-ジクロロ-N- { [1- (シクロプロピルメチル) - 4- (プロピルスルホニル) シクロヘキシル] メチル] ベンズアミド	446
2, 6-ジクロロ-N- ({ 1- (シクロプロピルメチル) - 4- [(シクロプロピルメチル) スルホニル] シクロヘキシル] メチル) ベンズアミド	458
2, 4-ジクロロ-N- ({ 1- (シクロプロピルメチル) - 4- [(シクロプロピルメチル) スルホニル] シクロヘキシル] メチル) - 3-フルオロベンズアミド	476
N- ({ 1- (シクロプロピルメチル) - 4- [(シクロプロピルメチル) スルホニル] シクロヘキシル] メチル) - 2- (メチルチオ) ニコチンアミド	437
N- ({ 1- (シクロプロピルメチル) - 4- [(シクロプロピルメチル) スルホニル] シクロヘキシル] メチル) - 4-メチル- 6- (トリフルオロメチル) ニコチンアミド	473
4-クロロ-N- ({ 1- (シクロプロピルメチル) - 4- [(シクロプロピルメチル) スルホニル] シクロヘキシル] メチル) - 2- (トリフルオロメチル) ベンズアミド	492
2, 4, 6-トリクロロ-N- { [1- (シクロプロピルメチル) - 4- (プロピルスルホニル) シクロヘキシル] メチル] ベンズアミド	480
2, 4-ジクロロ-N- ({ 1- (シクロプロピルメチル) - 4- [(シクロプロピルメチル) スルホニル] シクロヘキシル] メチル) - 5-フルオロベンズアミド	476
2-クロロ-N- ({ 1- (シクロプロピルメチル) - 4- [(シクロプロピルメチル) スルホニル] シクロヘキシル] メチル) - 4-ニトロベンズアミド	469
2-クロロ-N- { [1- (シクロプロピルメチル) - 4- (エチルスルホニル) シクロヘキシル] メチル] - 4- (トリフルオロメチル) ベンズアミド	465

10

20

30

40

2-クロロ-N- ({ 1- (シクロプロピルメチル) -4- [(シクロプロピルメチル) スルホニル] シクロヘキシル } メチル) -3- (トリフルオロメチル) ベンズアミド	492
2-クロロ-N- ({ 1- (シクロプロピルメチル) -4- [(シクロプロピルメチル) スルホニル] シクロヘキシル } メチル) -6-フルオロベンズアミド	442
4-クロロ-N- { [1- (シクロプロピルメチル) -4- (プロピルスルホニル) シクロヘキシル } メチル } -2- (トリフルオロメチル) ベンズアミド	479
2-クロロ-N- ({ 1- (シクロプロピルメチル) -4- [(シクロプロピルメチル) スルホニル] シクロヘキシル } メチル) -3, 6-ジフルオロベンズアミド	459
N- ({ 1- (シクロプロピルメチル) -4- [(シクロプロピルメチル) スルホニル] シクロヘキシル } メチル) -2, 4-ジメチルベンズアミド	418
2-クロロ-N- ({ 1- (シクロプロピルメチル) -4- [(シクロプロピルメチル) スルホニル] シクロヘキシル } メチル) -6-メチルニコチンアミド	439
N- ({ 1- (シクロプロピルメチル) -4- [(シクロプロピルメチル) スルホニル] シクロヘキシル } メチル) -2- (トリフルオロメチル) -1, 6-ナフチリジン-3-カルボキサミド	510
N- ({ 1- (シクロプロピルメチル) -4- [(シクロプロピルメチル) スルホニル] シクロヘキシル } メチル) -4-メチル-2-オキソ-6- (トリフルオロメチル) -1, 2-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド	489
N- ({ 1- (シクロプロピルメチル) -4- [(シクロプロピルメチル) スルホニル] シクロヘキシル } メチル) -5-メチル-2- (トリフルオロメチル) -3-フラミド	462
N- ({ 1- (シクロプロピルメチル) -4- [(シクロプロピルメチル) スルホニル] シクロヘキシル } メチル) -2-メチルベンズアミド	404
4-クロロ-N- ({ 1- (シクロプロピルメチル) -4- [(シクロプロピルメチル) スルホニル] シクロヘキシル } メチル) -2, 5-ジフルオロベンズアミド	459
2-クロロ-N- ({ 1- (シクロプロピルメチル) -4- [(シクロプロピルメチル) スルホニル] シクロヘキシル } メチル) -6-フルオロ-3-メチルベンズアミド	456
4-クロロ-N- ({ 1- (シクロプロピルメチル) -4- [(シクロプロピルメチル) スルホニル] シクロヘキシル } メチル) -2-フルオロベンズアミド	442

10

20

30

40

2, 4-ジクロロ-N- { [1- (シクロプロピルメチル) -4- (エチルスルホニル) シクロヘキシル] メチル} ベンズアミド	432
4-ブロモ-N- ({1- (シクロプロピルメチル) -4- [(シクロプロピルメチル) スルホニル] シクロヘキシル} メチル) チオフェン-3-カルボキサミド	474
2, 5-ジクロロ-N- ({1- (シクロプロピルメチル) -4- [(シクロプロピルメチル) スルホニル] シクロヘキシル} メチル) チオフェン-3-カルボキサミド	464
N- ({1- (シクロプロピルメチル) -4- [(シクロプロピルメチル) スルホニル] シクロヘキシル} メチル) -2- (1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ) ベンズアミド	506
2-クロロ-N- ({1- (シクロプロピルメチル) -4- [(シクロプロピルメチル) スルホニル] シクロヘキシル} メチル) ニコチンアミド	425
3, 5-ジクロロ-N- ({1- (シクロプロピルメチル) -4- [(シクロプロピルメチル) スルホニル] シクロヘキシル} メチル) ピリジン-2-カルボキサミド	459
N- ({1- (シクロプロピルメチル) -4- [(シクロプロピルメチル) スルホニル] シクロヘキシル} メチル) -4, 6-ジメチル-2- (トリフルオロメチル) ピリジン-5-カルボキサミド	488
N- ({4- [(シクロプロピルメチル) スルホニル] -1-エチルシクロヘキシル} メチル) -2-メトキシ-4-メチル-6- (トリフルオロメチル) ニコチンアミド	477
N- { [1- (シクロプロピルメチル) -4- (プロピルスルホニル) シクロヘキシル] メチル } -2-メトキシ-4-メチル-6- (トリフルオロメチル) ニコチンアミド	491
N- { [1- (シクロプロピルメチル) -4- (エチルスルホニル) シクロヘキシル] メチル } -2-メトキシ-4-メチル-6- (トリフルオロメチル) ニコチンアミド	477
6-クロロ-N- ({1- (シクロプロピルメチル) -4- [(シクロプロピルメチル) スルホニル] シクロヘキシル} メチル) -2- (トリフルオロメチル) ニコチンアミド	493
N- { [1- (シクロプロピルメチル) -4- (プロピルスルホニル) シクロヘキシル] メチル } -2-メチル-6- (トリフルオロメチル) ニコチンアミド	461
N- { [1- (シクロプロピルメチル) -4- (エチルスルホニル) シクロヘキシル] メチル } -2-メチル-6- (トリフルオロメチル) ニコチンアミド	447

10

20

30

40

N-（{1-（シクロプロピルメチル）-4-〔（シクロプロピルメチル）スルホニル〕シクロヘキシル}メチル）-6-メチル-2-（トリフルオロメチル）ニコチンアミド	473
2, 6-ジメチル-2-メチルスルファニル-ピリミジン-5-カルボン酸（4-シクロプロピルメタンスルホニル-1-シクロプロピルメチル-シクロヘキシルメチル）-アミド	466
2-クロロ-4, 6, ジメチル-ピリミジン-5-カルボン酸（4-シクロプロピルメタンスルホニル-1-シクロプロピルメチル-シクロヘキシルメチル）-アミド	454
2-シクロプロピル-4, 6, ジメチル-ピリミジン-5-カルボン酸（4-シクロプロピルメタンスルホニル-1-シクロプロピルメチル-シクロヘキシルメチル）-アミド	460
2-クロロ-N-（4-シクロプロピルメタンスルホニル-1-シクロプロピルメチル-シクロヘキシルメチル）-4-ピラゾール-1-イル-ベンズアミド	490
3-クロロ-ピフェニル-4-カルボン酸（4-シクロプロピルメタンスルホニル-1-シクロプロピルメチル-シクロヘキシルメチル）-アミド	500

【実施例 3】

【0134】

N-（4-シクロプロピルメタンスルホニル-1-シクロプロピルメチル-シクロヘキシルメチル）-2-メチル-6-トリフルオロメチル-ニコチンアミド

【0135】

1, 1, 2, 2, 3, 3, 4, 4, 4-ノナフルオロブタン-1-スルホン酸 4-シアノ-4-シクロプロピルメチル-1-シクロヘキセニルエステル：

n-ブチルリチウム（2.5 Mヘキサン溶液 33.9 ml, 84.6 mmol）を、冷却した（0℃）ジイソプロピルアミン（11.9 ml, 84.6 mmol）のテトラヒドロフラン（80 ml）溶液に、15分かけて滴下した。滴下終了後、淡黄色の溶液を15分間攪拌し、続いて-78℃に冷却した。1-シクロプロピルメチル-4-オキソ-シクロヘキサンカルボニトリル（15.0 g, 84.6 mmol）のテトラヒドロフラン（50 ml）溶液を、カニューレを経て冷却した溶液に30分かけて滴下し、得られたオレンジ色の溶液を30分間攪拌した。ニートのノナブチルスルホニルフルオリド（25.6 g, 84.6 mmol）を、攪拌しながら20分かけて滴下し、得られた溶液を放置して暖めゆっくりと一晩で周囲温度にした。反応混合物を氷（200 g）に注ぎ、酢酸エチル（200 ml）を加えた。混合物をセライトで濾過し、層分離した。水相を酢酸エチル（200 ml）で抽出し、有機層と混合した。有機層を食塩水（200 ml）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過、留去してオレンジ色オイルを得た。オイルは、イソヘキサン/ジクロロメタン（10-30%）のグラジエントで溶出するドライ・フラッシュ・シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製した。適切な部分を集め、淡黄色オイルを得た（24.6 g, 79%）。¹H NMR δ（ppm）（CDCl₃）：5.75（1H, s）, 2.78-2.61（2H, m）, 2.49-2.16（3H, m）, 1.83-1.75（1H, m）, 1.64-1.46（2H, m）, 0.93-0.83（1H, m）, 0.63-0.55（2H, m）, 0.20（2H, m）。

【0136】

1-シクロプロピルメチル-4-トリイソプロピルシリルスルファニル-3-シクロヘキセンカルボニトリル：

0℃に冷却し、脱気したトリイソプロピルシリルスルフィド（11.1 g, 58.6 mmol）を、

10

20

30

40

50

ol) のテトラヒドロフラン (60 ml) 溶液に、水素化ナトリウム (2.34 g, オイルに 60% 分散) を 10 分間で分けて加え、混合物が透明になるまで攪拌した。1, 1, 2, 2, 3, 3, 4, 4, 4-ノナフルオロブタン-1-スルホン酸 4-シアノ-4-シクロプロピルメチル-1-シクロヘキセニルエステル (26.9 g, 58.6 mmol) を無水トルエン (170 ml) に溶解し、30 分間脱気した後に、TIPS 硫化ナトリウム溶液およびテトラキストリフェニルホスフィンパラジウム (0) (3.38 g, 2.93 mmol) を加えた。完全に加えた後、混合物を、90 °C に予熱したオイルバスに速やかに入れた。15 分後、混合物は暗褐色に変化した。さらに 15 分後、混合物を放置して冷却し周囲温度にした。混合物を氷 (200 g) に注ぎ、ジエチルエーテル (2 × 200 ml) で抽出した。混合した有機層を水 (200 ml) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過して留去し、茶色オイルを得た。オイルは、イソヘキサン/ジクロロメタン (5-30%) のグラジエントで溶出するドライ・フラッシュ・シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製した。適切な部分を集めて留去し茶色オイルを得た (20.5 g, 100%)。¹H NMR δ (ppm) (CDCl₃): 5.92 (1H, s), 2.61-2.54 (2H, m), 2.38-2.28 (1H, m), 2.21-2.10 (3H, m), 1.67-1.44 (2H, m), 1.33-1.23 (3H, m), 1.14 (18H, d, J = 7.2 Hz), 0.95-0.85 (1H, m), 0.58-0.55 (2H, m), 0.20-0.18 (2H, m)。

【0137】

1-シクロプロピルメチル-4-シクロプロピルメチルスルファニル-3-シクロヘキセンカルボニトリル:

1-シクロプロピルメチル-4-トリイソプロピルシラニルスルファニル-3-シクロヘキセンカルボニトリル (20.5 g, 58.5 mmol) および (プロモメチル) シクロプロパン (15.8 g, 117 mmol) の無水 N, N-ジメチルホルムアミド (65 ml) 溶液に、フッ化セシウム (17.8 g, 117 mmol) を加え、混合物を 15 時間攪拌しながら放置して周囲温度にした。混合物を水 (500 ml) で希釈し、ジエチルエーテル (3 × 200 ml) で抽出した。混合した有機層を水 (2 × 300 ml) および食塩水 (200 ml) で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過して留去し、オレンジ色オイルを得た。オイルは、イソヘキサン/ジクロロメタン (10-40%) のグラジエントで溶出するドライ・フラッシュ・シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製した。適切な部分を集めて無色オイルを得た (10.7 g, 74%)。¹H NMR δ (ppm) (CDCl₃): 5.53 (1H, t, J = 1.6 Hz), 2.69-2.51 (4H, m), 2.30-2.11 (3H, m), 1.71-1.67 (1H, m), 1.60-1.45 (2H, m), 1.05-0.99 (1H, m), 0.92-0.88 (1H, m), 0.60-0.56 (4H, m), 0.26-0.18 (4H, m)。

【0138】

4-シクロプロピルメタンスルホニル-1-シクロプロピルメチル-3-シクロヘキセンカルボニトリル:

4-シクロプロピルメチル-4-シクロプロピルメチルスルファニル-3-シクロヘキセンカルボニトリル (10.7 g, 43.1 mmol) のアセトン (200 ml) 溶液を、オキソン (79.4 g, 129 mmol) の水 (300 ml) 溶液で処理し、混合物を加熱して 1 時間還流した。その混合物を放置して冷却し周囲温度にし、飽和炭酸水素ナトリウム溶液を加えて混合物を pH 7 に調整した。混合物を水 (200 ml) で希釈し、酢酸エチル (2 × 400 ml) で抽出した。混合した有機層を水 (250 ml) および食塩水 (200 ml) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過して留去し、白色固体を得た (11.2 g, 93%)。¹H NMR δ (ppm) (CDCl₃): 6.91 (1H, s), 2.98-2.74 (4H, m), 2.66-2.53 (1H, m), 2.42-2.25 (2H, m), 1.71-1.67 (3H, m), 1.13-1.05 (1H, m), 0.97-0.87 (1H, m), 0.73-0.59 (4H, m), 0.45-0.35 (2H, m), 0.23-0.18 (2H, m)。

【0139】

4-シクロプロピルメタンスルホニル-1-シクロプロピルメチル-3-シクロヘキセンカルボニトリル:

4-シクロプロピルメタンスルホニル-1-シクロプロピルメチル-3-シクロヘキセンカルボニトリル (11.2 g, 40.1 mmol) をメタノール (100 ml) に溶解し、窒素で脱気した後に、ギ酸アンモニウム (25.3 g, 401 mmol) とパラジウム/カーボン (10% w/w, 2.8 g) を加え、混合物を加熱して80分間還流した。その混合物を放置して冷却し周囲温度にし、グラスファイバー濾紙で濾過した。濾液を留去して残渣を、酢酸エチル (200 ml) と水 (200 ml) 間で分配した。水相を酢酸エチル (200 ml) で抽出した。混合した有機層を食塩水 (100 ml) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過して留去し、無色オイルを得て、それはすぐに固化した。得られた個体は異性体の9:1混合物であった。固体を酢酸エチル/イソヘキサンで再結晶し、所望の生成物を白色固体として得た (7.0 g, 62%)。¹H NMR δ (ppm) (CDCl₃): 2.91-2.85 (3H, m), 2.34-2.23 (4H, m), 2.04-1.94 (2H, m), 1.48 (2H, d, J=6.9 Hz), 1.40-1.32 (2H, m), 1.23-1.13 (1H, m), 0.91-0.85 (1H, m), 0.78-0.74 (2H, m), 0.61-0.57 (2H, m), 0.42 (2H, q, J=5.3 Hz), 0.18 (2H, q, J=5.3 Hz)。

10

【0140】

C-(4-シクロプロピルメタンスルホニル-1-シクロプロピルメチルシクロヘキシル)メチルアミン:

20

0℃に冷却した4-シクロプロピルメタンスルホニル-1-シクロプロピルメチルシクロヘキシル-3-エンカルボニトリル (3.5 g, 12.4 mmol) のテトラヒドロフラン (10 ml) 溶液に、ボランテトラヒドロフラン錯体 (1 M テトラヒドロフラン溶液、6.2 ml) を20分かけて滴下した。完全に加えた後、混合物を4時間攪拌しながら放置して暖め周囲温度にした。溶液を0℃まで冷却し、冷却した (0℃) メタノール (30 ml) にゆっくりと加えてクエンチした。完全に加えた後、濃塩酸 (3.5 ml) を加え、混合物を1時間攪拌しながら放置して暖め周囲温度にした。溶媒を留去し、残渣をトルエンで共沸して白色固体を得た。固体をメタノール:ジクロロメタン (1:1) に溶かし、SCXカートリッジを用いて精製した。生成物をメタノールで洗浄し、次に2 M アンモニア/メタノールで溶出し、所望の生成物を無色オイルとして得た (2.87 g, 81%)。¹H NMR δ (ppm) (d⁶-DMSO): 3.21 (2H, s), 3.05-2.98 (3H, m), 2.62 (2H, s), 1.88-1.84 (2H, m), 1.80-1.74 (2H, m), 1.60-1.53 (2H, m), 1.28-1.22 (2H, m), 1.15 (2H, d, J=6.7 Hz), 1.10-1.02 (1H, m), 0.64-0.62 (3H, m), 0.43-0.36 (4H, m), 0.13-0.06 (2H, m)。

30

【0141】

N-(4-シクロプロピルメタンスルホニル-1-シクロプロピルメチル-シクロヘキシルメチル)-2-メチル-6-トリフルオロメチル-ニコチンアミド

C-(4-シクロプロピルメタンスルホニル-1-シクロプロピルメチルシクロヘキシル)メチルアミン (200 mg; 0.701 mmol) およびN-エチルジイソプロピルアミン (0.15 ml; 0.841 mmol) のDCM (5 ml) 攪拌溶液に、2-メチル-6-(トリフルオロメチル)ニコチノイルクロライド (172 mg; 0.771 mmol) を加えた。混合物を90分間攪拌した。水 (4 ml) およびDCM (4 ml) を加え、混合物を5分間激しく攪拌し、次いでPTFE分離フリットを通した。有機相を集めて減圧下留去し、オイルを得た。粗生成物を、15% EtOAc/DCM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かけて黄色オイルを得たが、それはまだ不純物を含んでいた。オイルを、20% EtOAc/DCM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再度かけて黄色オイルを得た。オイルをヘキサンを用いてEtOAcから結晶化し、白色固体を得た (170 mg)。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.82 (1H, d

40

50

, J 7. 8), 7. 55 (1H, d, J 7. 9), 5. 90 (1H, t, J 6. 0), 3. 61 (2H, d, J 6. 4), 2. 98–2. 88 (3H, m), 2. 72 (3H, s), 2. 07–1. 85 (6H, m), 1. 43–1. 37 (2H, m), 1. 24 (2H, d, J 6. 6), 1. 20–1. 12 (1H, m), 0. 77–0. 69 (3H, m), 0. 54–0. 50 (2H, m), 0. 42–0. 40 (2H, m), 0. 06–0. 04 (2H, m)。MS (m/e) = 473。MP t = 148–151°C。

【実施例4】

【0142】

3-クロロ-5-トリフルオロメチル-ピリジン-2-カルボン酸 (4-シクロプロピルメタンスルホニル-1-シクロプロピルメチル-シクロヘキシルメチル)-アミド

10

C-(4-シクロプロピルメタンスルホニル-1-シクロプロピルメチル-シクロヘキシル)メチルアミン (64mg; 0. 224mmol) のDCM (1ml) の攪拌溶液に、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミドメチオジド (100mg; 0. 336mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾールハイドレート (5mg; 0. 0336mmol)、および3-クロロ-5-トリフルオロメチル-ピリジン-2-カルボン酸 (65mg; 0. 288mmol) を加えた。混合物を20時間攪拌した。水 (5ml) およびDCM (5ml) を加え、混合物を5分間激しく攪拌し、次いでPTFE分離フリットを通した。有機相を集めて減圧下留去した。残渣をMeOHに溶かし、MeOHで溶出するSi-炭酸塩カートリッジに通した。濾液を減圧下留去し、オイルを得た。粗生成物を、50% EtOAc/ヘキサンを用いて溶出する分取TLCで精製し、無色オイルを得た。オイルをヘキ

20

【実施例5】

【0143】

2-クロロ-N-(4-シクロプロピルメタンスルホニル-1-シクロプロピルメチルシクロヘキシルメチル-6-トリフルオロメチルニコチンアミド:

30

2-クロロ-4-(トリフルオロメチル)ニコチン酸 (348mg, 1. 54mmol) を、塩化チオニル (2ml) 中で懸濁し、加熱して30分間還流した。溶液を放置して冷却し周囲温度にし、留去した。残渣をトルエンで共沸し (2×5ml)、残渣をジクロロメタン (5ml) に溶かした。淡黄色の溶液をゆっくりと、N,N-ジイソプロピルエチルアミン (226mg, 1. 75mmol) とC-(4-シクロプロピルメタンスルホニル-1-シクロプロピルメチルシクロヘキシル)メチルアミン (400mg, 1. 4mmol) のジクロロメタン (30ml) 溶液に加え、混合物を30分間攪拌しながら放置して周囲温度にした。水 (50ml) とジクロロメタン (50ml) を加え、層分離した。水相をジクロロメタン (50ml) でさらに抽出し、有機層と混合し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過して濾液を留去し、淡黄色オイルを得た。オイルは、ジクロロメタン/酢酸エチル (5–10%) のグラジェントで溶出するフラッシュ・シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製した。適切な部分を集めて留去し、白色泡状物質を得た (567mg, 82%)。¹H NMR δ (ppm) (CDCl₃): 8. 29 (1H, d, J = 7. 8Hz), 7. 73 (1H, d, J = 7. 8Hz), 6. 49 (1H, s), 3. 66 (2H, d, J = 6. 2Hz), 2. 98–2. 89 (3H, m), 2. 07–1. 88 (6H, m), 1. 43–1. 37 (2H, m), 1. 28 (2H, d, J = 6. 6Hz), 1. 22–1. 14 (1H, m), 0. 77–0. 69 (3H, m), 0. 53 (2H, q, J = 5. 9Hz), 0. 42 (2H, q, J = 5. 2Hz), 0. 06 (2H, q, J = 4. 8Hz)。MS (m/e) = 493。

40

【実施例6】

50

【0144】

N-（4-シクロプロピルメタンスルホニル-1-シクロプロピルメチルシクロヘキシルメチル）-2-メトキシ-6-トリフルオロメチルニコチンアミド：

2-クロロ-N-（4-シクロプロピルメタンスルホニル-1-シクロプロピルメチルシクロヘキシルメチル）-6-トリフルオロメチルニコチンアミド（50mg, 0.10mmol）のメタノール（5ml）溶液を、ナトリウムメトキシド（11mg, 0.20mmol）で処理し、混合物を1時間攪拌しながら放置して周囲温度にし、続いて加熱して4時間還流した。水（1ml）を加えて溶媒を留去した。残渣を、ジクロロメタン（5ml）と水（5ml）間で分配し、5ミクロンPTFEフリットを用いて層分離し、濾液を留去した。残渣は10%酢酸エチル/ジクロロメタンを用いて溶出する分取プレートシリカゲルクロマトグラフィーで精製した。適切なバンドを集め、酢酸エチルでシリカを粉末化し、濾過し、留去して無色オイルを得た（47mg, 95%）。¹H NMR δ (ppm) (CDCl₃) : 8.67 (1H, d, J=7.6Hz), 7.92 (1H, s), 7.44 (1H, d, J=7.6Hz), 4.15 (3H, s), 3.65 (2H, d, J=6.1Hz), 2.94-2.89 (3H, m), 2.07-1.84 (6H, m), 1.40-1.32 (2H, m), 1.25-1.15 (3H, m), 0.78-0.70 (3H, m), 0.57-0.53 (2H, m), 0.42 (2H, q, J=5.3Hz), 0.07 (2H, q, J=5.0Hz)。MS (m/e) = 489.

【0145】

以下の化合物は、適切なカルボン酸/酸塩化物を用いて実施例6の方法で調製することができる：

【0146】

【表3】

化合物名	MSデータ
N-（[1-（シクロプロピルメチル）-4-〔（シクロプロピルメチル）スルホニル]シクロヘキシル]メチル）-6-メトキシ-2-（トリフルオロメチル）ニコチンアミド	489
N-[[1-（シクロプロピルメチル）-4-（プロピルスルホニル）シクロヘキシル]メチル]-2-メトキシ-6-（トリフルオロメチル）ニコチンアミド	477

【実施例7】

【0147】

N-（4-シクロプロピルメタンスルホニル-1-シクロプロピルメチルシクロヘキシルメチル）-2-メチルスルファニル-6-トリフルオロメチルニコチンアミド：

2-クロロ-N-（4-シクロプロピルメタンスルホニル-1-シクロプロピルメチルシクロヘキシルメチル）-6-トリフルオロメチルニコチンアミド（75mg, 0.15mmol）のプロパン-2-オール（5ml）溶液を、ナトリウムチオメトキシド（21mg, 0.30mmol）で処理し、混合物を加熱して4時間還流した。水（1ml）を加えて溶媒を留去した。残渣を、ジクロロメタン（5ml）と水（5ml）間で分配し、5ミクロンPTFEフリットを用いて層を分離し、濾液を留去した。残渣は10%酢酸エチル/ジクロロメタンを用いて溶出する分取プレートクロマトグラフィーで精製した。適切なバンドを集め、酢酸エチルでシリカを粉末化し、濾過し、留去して淡黄色泡状物質を得た（74mg, 97%）。¹H NMR δ (ppm) (CDCl₃) : 8.00 (1H, d, J=7.8Hz), 7.41 (1H, d, J=7.8Hz), 6.40 (1H, s), 3.64 (2H, d, J=6.3Hz), 2.98-2.89 (3H, m), 2.63 (3H, s), 2.09-1.90 (6H, m), 1.46-1.16 (5H, m), 0.79-0.69 (3H, m)

), 0.55-0.51 (2H, m), 0.45-0.40 (2H, m), 0.09-0.06 (2H, m)。MS (m/e) = 505.

【実施例8】

【0148】

N-(4-シクロプロピルメタンスルホニル-1-シクロプロピルメチルシクロヘキシルメチル)-2-メチルスルホニル-6-トリフルオロメチルニコチンアミド:

N-(4-シクロプロピルメタンスルホニル-1-シクロプロピルメチルシクロヘキシルメチル)-2-メチルスルファニル-6-トリフルオロメチルニコチンアミド (44mg, 0.087mmol) のアセトン (2ml) 溶液を、オキソン (161mg, 0.26mmol) の水 (2ml) 溶液で処理し、混合物を加熱して2時間還流した。その混合物を放置して冷却し
10
周囲温度にし、飽和炭酸水素ナトリウム溶液を加えて混合物をpH7に調整した。混合物を水 (5ml) で希釈し、ジクロロメタン (5ml) で抽出した。混合物を5ミクロンPTFE
フリットを用いて分離し、濾液を留去した。無色オイルは10%酢酸エチル/ジクロロメ
タンを用いて溶出する分取プレートシリカゲルクロマトグラフィーで精製した。適切な
バンドを集め、酢酸エチルでシリカを粉末化し、濾過し、留去して白色泡状物質を得た (36mg, 80%)。¹H NMR δ (ppm) (CDCl₃): 8.47 (1H, d, J = 8.0Hz), 7.98 (1H, d, J = 8.0Hz), 7.06 (1H, s), 3.65 (2H, d, J = 6.0Hz), 3.48 (3H, s), 2.94-2.89 (3H, m), 2.06-1.91 (6H, m), 1.41-1.35 (2H, m), 1.30 (2H, d, J = 6.7Hz), 1.22-1.15 (1H, m), 0.76-0.66 (3H, m)
20
, 0.49-0.41 (4H, m), 0.07 (2H, q, J = 4.9Hz)。MS (m/e) = 537.

【実施例9】

【0149】

N-(4-シクロプロピルメタンスルホニル-1-シクロプロピルメチルシクロヘキシルメチル)-2-ジメチルアミノ-6-トリフルオロメチルニコチンアミド:

2-クロロ-N-(4-シクロプロピルメタンスルホニル-1-シクロプロピルメチルシクロヘキシルメチル)-6-トリフルオロメチルニコチンアミド (50mg, 0.10mmol) を、2Mジメチルアミンのテトラヒドロフラン (2ml, 4mmol) に溶解し、封管中で
30
70℃で2時間加熱した。混合物を放置して冷却し周囲温度にし、次いで留去した。残渣は10%酢酸エチル/ジクロロメタンを用いて溶出する分取プレートクロマトグラフィーで精製した。適切なバンドを集め、酢酸エチルでシリカを粉末化し、濾過し、留去して白色泡状物質を得た (49mg, 96%)。¹H NMR δ (ppm) (CDCl₃): 8.18 (1H, d, J = 7.7Hz), 7.65 (1H, s), 7.26 (1H, d, J = 7.7Hz), 3.63 (2H, d, J = 6.2Hz), 2.94-2.89 (9H, m), 2.07-1.81 (6H, m), 1.39-1.31 (2H, m), 1.28-1.14 (3H, m), 0.79-0.67 (3H, m), 0.55-0.49 (2H, m), 0.42 (2H, q, J = 5.3Hz), 0.06 (2H, t, J = 4.2Hz)。MS (m/e) = 503.

【実施例10】

【0150】

2-シクロプロピル-N-(4-シクロプロピルメタンスルホニル-1-シクロプロピルメチルシクロヘキシルメチル)-6-トリフルオロメチルニコチンアミド:

2-クロロ-N-(4-シクロプロピルメタンスルホニル-1-シクロプロピルメチルシクロヘキシルメチル)-6-トリフルオロメチルニコチンアミド (50mg, 0.10mmol)、シクロプロピル硼酸 (44mg, 0.51mmol)、トリシクロヘキシルホスフィン (5.7mg, 0.02mmol) およびリン酸カリウム (75mg, 0.35mmol) をトルエン (1ml) と水 (0.05ml) に溶解し、窒素で5分間脱気した。酢酸パラジウム (2.3mg, 0.01mmol) を加え、混合物を100℃で5時間加熱した。酢酸パラジウム (2.3mg, 0.01mmol) とトリシクロヘキシルホスフィン (5.7mg, 0.02mmol) を
50

加え、反応液をさらに3時間加熱した。粗反応混合物をジクロロメタン(3ml)で希釈し、Phenomex abwカートリッジを通した。化合物はジクロロメタン(10ml)で溶出し、濾液を留去した。残渣は10%酢酸エチル/ジクロロメタンを用いて溶出する分取プレートシリカゲルクロマトグラフィーで精製した。適切なバンドを集め、酢酸エチルでシリカを粉末化し、濾過し、留去して無色オイルを得た(15mg, 30%)。

^1H NMR δ (ppm) (CDCl_3): 7.79 (1H, d, $J=7.8$ Hz), 7.43 (1H, d, $J=7.8$ Hz), 6.00 (1H, s), 3.64 (2H, d, $J=6.3$ Hz), 2.97–2.89 (3H, m), 2.38–2.32 (1H, m), 2.07–1.86 (6H, m), 1.43–1.36 (2H, m), 1.28–1.14 (5H, m), 1.07–1.05 (2H, m), 0.78–0.68 (3H, m), 0.52 (2H, q, $J=5.9$ Hz), 0.42 (2H, q, $J=5.3$ Hz), 0.05 (2H, dd, $J=0.0, 4.8$ Hz)。MS (m/e) = 499。

【0151】

以下の化合物は、適切なカルボン酸/酸塩化物を用いて実施例10の方法で調製することができる：

【0152】

【表4】

化合物名	MSデータ
6-シクロプロピル-N-({1-(シクロプロピルメチル)-4-[(シクロプロピルメチル)スルホニル]シクロヘキシル}メチル)-2-(トリフルオロメチル)ニコチンアミド	499

【実施例11】

【0153】

N-({シス-1-(シクロプロピルメチル)-4-[(シクロプロピルメチル)スルホニル]シクロヘキシル}メチル)-2-メトキシ-4-メチル-6-(トリフルオロメチル)ニコチンアミド：

【0154】

メチル2-メトキシ-4-メチル-6-(トリフルオロメチル)ニコチネート：

エチル2-クロロ-4-メチル-6-(トリフルオロメチル)ニコチネート(1g, 3.7mmol)の溶液をメタノール(20mL)で作った。ナトリウムメトキシド(808mg, 17mmol)を加えて、混合物を加熱して6時間還流した。溶液を室温まで冷却し、水(50ml)に注ぎ、酢酸エチル(3×50ml)で抽出した。混合した有機物を硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過して留去し、茶色オイルを得た。オイルは、10%酢酸エチル：90%イソヘキサン混合物を用いてフラッシュ・シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、メチル2-メトキシ-4-メチル-6-(トリフルオロメチル)ニコチネートを黄色オイルとして得た： ^1H NMR (500MHz, CDCl_3): δ 7.13 (1H, s), 4.00 (3H, s), 3.94 (3H, s), 2.36 (3H, s); m/z = 250 ($M+H^+$)。

【0155】

2-メトキシ-4-メチル-6-(トリフルオロメチル)ニコチン酸：

メチル2-メトキシ-4-メチル-6-(トリフルオロメチル)ニコチネート(400mg, 1.6mmol)のエタノール溶液(10mL)を作った。水酸化カリウム(400mg, 7mmol)の水(10mL)溶液を加え、混合物を60℃で3時間加熱した。混合物を氷浴で冷やし、塩酸水(2N)で約pH3の酸性にし、次いで酢酸エチル(3×50mL)で抽出した。混合した有機物を硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過して留去し、茶色固体として2-メトキシ-4-メチル-6-(トリフルオロメチル)ニコチン酸を得た： ^1H NMR (4

00 MHz、 CDCl_3) : δ 7.20 (1H, s), 4.09 (3H, s), 2.55 (3H, s); $m/z = 236$ ($\text{M} + \text{H}^+$)。

【0156】

N-({シス-1-(シクロプロピルメチル)-4-[(シクロプロピルメチル)スルホニル]シクロヘキシル}メチル)-2-メトキシ-4-メチル-6-(トリフルオロメチル)ニコチンアミド:

塩化チオニル(2 mL)を2-メトキシ-4-メチル-6-(トリフルオロメチル)ニコチン酸(68 mg, 0.29 mmol)に加え、混合物を60℃で1時間加熱した。混合物を乾燥するまで留去し、次いでジクロロメタン(3 mL)に再溶解し、({シス-1-(シクロプロピルメチル)-4-[(シクロプロピルメチル)スルホニル]シクロヘキシル}メチル)アミン(70 mg, 0.25 mmol)とトリエチルアミン(0.1 mL)のジクロロメタン(3 mL)溶液に加えた。この混合物を室温で1時間攪拌し、次いで、15%酢酸エチル:85%ジクロロメタン混合物を用いてフラッシュ・シリカゲルカラムクロマトグラフィーで直接精製し、N-({シス-1-(シクロプロピルメチル)-4-[(シクロプロピルメチル)スルホニル]シクロヘキシル}メチル)-2-メトキシ-4-メチル-6-(トリフルオロメチル)ニコチンアミドを白色泡状物質として得た:¹H NMR(500 MHz、 CDCl_3) : δ 7.16 (1H, s), 6.02 (1H, t, J 6.4), 3.99 (3H, s), 3.62 (2H, d, J 6.4), 2.94-2.87 (3H, m), 2.44 (3H, s), 2.09-2.03 (2H, m), 1.99-1.89 (4H, m), 1.40-1.33 (2H, m), 1.24 (2H, d, J 6.7), 1.20-1.13 (1H, m), 0.78-0.68 (3H, m), 0.52-0.50 (2H, m), 0.42 (2H, q, J 5.3), 0.05 (2H, q, J 5.0); $m/z = 503$ ($\text{M} + \text{H}^+$)。

【実施例12】

【0157】

2,4-ジクロロ-N-(1-{1-(シクロプロピルメチル)-4-[(シクロプロピルメチル)チオ]シクロヘキシル}エチル)ベンズアミド

【0158】

1,4-ジオキサスピロ[4.5]デカ-8-イルエタンチオエート

1,4-ジオキサスピロ[4.5]デカ-8-イルメタンスルホネート(29.5 g, 125 mmol)のDMSO(31.2 mL)攪拌混合物に、チオ酢酸カリウム(21.39 g, 187 mmol)を加え、混合物を40℃で24時間加熱した。混合物を冷却し、食塩水を加え、混合物を酢酸エチルで抽出した。混合した有機物部分を食塩水で洗浄し、乾燥し、留去した。残渣を、EtOAc/イソヘキサンを用いて溶出する、Biotage 65 iカートリッジを使用したシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、1,4-ジオキサスピロ[4.5]デカ-8-イルエタンチオエートを赤色オイルとして得た(17.5 g, 81 mmol, 収率64.8%)。

¹H NMR(500 MHz、 CDCl_3) : δ 3.92 (4H, s), 3.53 (1H, s), 2.29 (3H, s), 2.00-1.93 (2H, m), 1.77-1.63 (6H, m)。

【0159】

8-[(シクロプロピルメチル)チオ]-1,4-ジオキサスピロ[4.5]デカン

1,4-ジオキサスピロ[4.5]デカ-8-イルエタンチオエート(16.3 g, 75 mmol)を、シクロプロピルメチルブロミド(20.35 g, 151 mmol)と水酸化リチウム(7.22 g, 301 mmol)の水(15 mL)と2-プロパノール(75 mL)の攪拌混合物に加え、室温で一晩攪拌した。食塩水を加え、混合物を酢酸エチルで抽出した。混合した有機物部分を食塩水で洗浄し、乾燥し、濾過して溶媒を減圧下留去して粗生成物を得て、EtOAc/イソヘキサンを用いて溶出する、Biotage 65 iカートリッジを使用したシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、8-[(シクロプロピルメチル)チオ]-1,4-ジオキサスピロ[4.5]デカンをオレンジ色オイルとして得

た (14.1 g, 61.7 mmol, 収率 82%)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) : δ 3.92 (4H, s), 2.82–2.76 (1H, m), 2.47 (2H, d, J 7.0), 2.01–1.97 (2H, m), 1.84–1.80 (2H, m), 1.69 (4H, m), 1.00–0.82 (1H, m), 0.57–0.53 (2H, m), 0.19 (2H, q, J 5.1)。

【0160】

4-[(シクロプロピルメチル)チオ]シクロヘキサノン

1 M 塩酸 (120 ml, 120 mmol) とアセトン (300 ml) の攪拌混合物に、8-[(シクロプロピルメチル)チオ]-1,4-ジオキサスピロ[4.5]デカン (14.1 g, 61.7 mmol) を加え、室温で一晩攪拌した。アセトンを留去して除去し、残渣を酢酸エチルで抽出し、水で洗浄し、乾燥し、留去して、次のステップで精製せずに用いるオイルを得た。4-[(シクロプロピルメチル)チオ]シクロヘキサノン (11.5 g, 62.4 mmol, 収率 100%)

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) : δ 3.13 (1H, s), 2.49–2.43 (4H, m), 2.28–2.22 (2H, m), 2.14 (2H, s), 1.83 (2H, m), 0.95–0.87 (1H, m), 0.51 (2H, m), 0.14 (2H, m)。

【0161】

4-[(シクロプロピルメチル)チオ]シクロヘキサンカルボニトリル

0℃に冷却した TOSMIC (15.84 g, 81 mmol) と 4-[(シクロプロピルメチル)チオ]シクロヘキサン (11.5 g, 62.4 mmol) の DME (125 ml) 攪拌混合物に、カリウム-*t*-ブトキシド (16.10 g, 144 mmol) を加え、室温で3時間攪拌した。混合物を冷却し、酢酸エチルで希釈して、食塩水で洗浄し、乾燥し、濾過して溶媒を減圧下留去した。残渣を EtOAc/イソヘキサンを用いて溶出する、Biotage 65i カートリッジを使用したシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、2つの分離した異性体を得た。4-[(シクロプロピルメチル)チオ]シクロヘキサンカルボニトリルの合わせた収率 (7.1 g, 36.3 mmol, 収率 58.3%)

極性のより少ない異性体: ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) : δ 2.77 (1H, m), 2.54–2.46 (3H, m), 2.16–2.08 (4H, m), 1.67 (2H, m), 1.42–1.35 (2H, m), 0.98–0.90 (1H, m), 0.56 (2H, m), 0.19 (2H, m)。

極性のより強い異性体: ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) : δ 2.73 (2H, m), 2.41 (2H, d, J 6.9), 1.97 (2H, m), 1.87 (2H, m), 1.70 (4H, m), 0.92–0.84 (1H, m), 0.49 (2H, m), 0.13 (2H, m)。

【0162】

1-(シクロプロピルメチル)-4-[(シクロプロピルメチル)チオ]シクロヘキサンカルボニトリル

4-[(シクロプロピルメチル)チオ]シクロヘキサンカルボニトリル (どちらかの異性体) (1.95 g; 10 mmol) を THF (10 mL) に溶解し、シクロプロピルメチルプロミド (2.7 g; 20 mmol) を加え、次いでナトリウムヘキサメチルジシラジド (2 M, 10 mL, 20 mmol) を滴下した。反応液を30分攪拌し、食塩水でクエンチし、酢酸エチルで抽出した。有機相を乾燥し、生成物を EtOAc/イソヘキサンを用いて溶出する、Biotage 65i カートリッジを使用したシリカゲルカラムクロマトグラフィーによりその極性のより少ない異性体から厳密に精製し、1-(シクロプロピルメチル)-4-[(シクロプロピルメチル)チオ]シクロヘキサンカルボニトリルをオイルとして得た。(2 g, 80%)。

^1H NMR (360 MHz, CDCl_3) : δ 2.57–2.41 (3H, m), 2.09 (2H, m), 1.98 (2H, m), 1.70 (2H, m), 1.40 (2H, d, J 6.9), 1.29–1.21 (2H, m), 0.93–0.75 (2H, m), 0.

10

20

30

40

50

5.1-0.45 (4H, m), 0.15-0.07 (4H, m)。

【0163】

(1- {1- (シクロプロピルメチル) -4- [(シクロプロピルメチル) チオ] シクロヘキシル} エチル) アミン

1- (シクロプロピルメチル) -4- [(シクロプロピルメチル) チオ] シクロヘキサンカルボニトリル (2 g; 8.0321 mmol) をトルエン (30 mL) に溶かし、臭化メチルマグネシウム (8.6 mL; 1.4 M トルエン/ヘキサン 3:1 溶液 12 mL) を加え、反応混合物を加熱して16時間還流した。反応液を0℃まで冷却し、メタノール (12 mL) を加え、混合物を15分間攪拌した後、水素化ホウ素ナトリウム (.315 g; 8.514026 mmol) を加え、室温で0.5時間攪拌した。反応液を1 M 塩酸 (24 mL) で注意深くクエンチし、酢酸エチルで抽出し、5% (2 M アンモニア/メタノール) /DCM を用いて溶出する40 M Biotage カートリッジを使用して精製し、(1- {1- (シクロプロピルメチル) -4- [(シクロプロピルメチル) チオ] シクロヘキシル} エチル) アミンを得た。(1.6 g, 75%)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 0.06 (2H, m), 0.18 (2H, m), 0.44 (2H, m), 0.51-0.65 (3H, m), 0.92-0.96 (1H, m), 1.04 (3H, d, J 6.6), 1.17-1.25 (2H, m), 1.43 (4H, m), 1.80-1.86 (3H, m), 2.44 (2H, m), 2.77 (1H, m), 3.29 (1H, q, J 6.6)。

【実施例 13】

【0164】

2, 4-ジクロロ-N-(1- {1- (シクロプロピルメチル) -4- [(シクロプロピルメチル) スルホニル] シクロヘキシル} エチル) ベンズアミド

【0165】

2, 4-ジクロロ-N-(1- {1- (シクロプロピルメチル) -4- [(シクロプロピルメチル) チオ] シクロヘキシル} エチル) ベンズアミド

(1- {1- (シクロプロピルメチル) -4- [(シクロプロピルメチル) チオ] シクロヘキシル} エチル) アミン (.1 g; .3745 mmol)、2, 4-ジクロロベンゾイルクロリド (.1174 g; .56175 mmol) およびトリエチルアミン (.0567 g; .56175 mmol) を、ジクロロメタンに溶解し、室温で1時間攪拌した。反応液を留去して、酢酸エチルと飽和重炭酸塩溶液間で分配した。有機層を乾燥し、留去して、残渣を酢酸エチル/ヘキサンを用いたシリカクロマトグラフィーで精製し、2, 4-ジクロロ-N-(1- {1- (シクロプロピルメチル) -4- [(シクロプロピルメチル) チオ] シクロヘキシル} エチル) ベンズアミド (130 mg, 79%) を得た。

【0166】

2, 4-ジクロロ-N-(1- {1- (シクロプロピルメチル) -4- [(シクロプロピルメチル) スルホニル] シクロヘキシル} エチル) ベンズアミド

2, 4-ジクロロ-N-(1- {1- (シクロプロピルメチル) -4- [(シクロプロピルメチル) チオ] シクロヘキシル} エチル) ベンズアミド (.12 g; .2733 mmol) をアセトン (2 mL) に溶解し、ペルオキソー硫酸カリウム (oxone) (.504 g; .8199 mmol) の水 (1 mL) 溶液を加えた。反応液を加熱して4時間還流し、その後冷却して酢酸エチルで抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、乾燥し、留去した。残渣をカラムクロマトグラフィーで精製し、2, 4-ジクロロ-N-(1- {1- (シクロプロピルメチル) -4- [(シクロプロピルメチル) スルホニル] シクロヘキシル} エチル) ベンズアミド (45 mg, 35%) を得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.59 (1H, d, J 8.3), 7.42 (1H, d, J 1.8), 7.31 (1H, dd, J 1.8, 8.3), 6.26 (1H, d, J 9.7), 4.76-4.70 (1H, m), 2.96-2.86 (3H, m), 2.23-2.16 (1H, m), 2.09 (1H, d, J 9.8), 2.01 (2H, m), 1.82 (2H, m), 1.42 (1H, m), 1.31 (1H, m), 1.

2.1 (5H, m), 0.77–0.67 (3H, m), 0.57–0.53 (1H, m), 0.47 (3H, m), 0.41 (1H, m), 0.1–0.04 (2H, m)

【実施例 14】

【0167】

2-クロロ-N-(1-{1-(シクロプロピルメチル)-4-[(シクロプロピルメチル)スルホニル]シクロヘキシル}エチル)-4-(トリフルオロメチル)ベンズアミド (1-{1-(シクロプロピルメチル)-4-[(シクロプロピルメチル)チオ]シクロヘキシル}エチル)アミン (.534 g; 2 mmol) をジクロロメタン (5 mL) に溶解し、2-クロロ-4-トリフルオロメチルベンゾイルクロライド (.621 g; 3 mmol) を加えた。反応液を1時間攪拌し、溶媒を留去して残渣を得て、酢酸エチルに加えて飽和重炭酸ナトリウム溶液で洗浄した。有機層を乾燥し、クロマトグラフィーで精製し、アミドを得た。これをジクロロメタンに加えてクロロペルオキシ安息香酸 (1.0572 g 77% のもので 1.373 g; 6 mmol) で1時間処理し、その後、水酸化カルシウム (.6669 g; 9 mmol) でクエンチした。濾過した溶液をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、2-クロロ-N-(1-{1-(シクロプロピルメチル)-4-[(シクロプロピルメチル)スルホニル]シクロヘキシル}エチル)-4-(トリフルオロメチル)ベンズアミド (.65 g, 64%) を得た。

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.72 (1H, d, J 8.0), 7.68 (1H, s), 7.59 (1H, d, J 8.0), 6.23 (1H, d, J 9.8), 4.78–4.72 (1H, m), 2.97–2.87 (3H, m), 2.26–2.18 (1H, m), 2.09 (1H, m), 2.03 (2H, m), 1.88–1.80 (2H, m), 1.57–1.51 (1H, m), 1.48–1.42 (1H, m), 1.32 (1H, dd, J 5.9, 14.3), 1.24–1.18 (5H, m), 0.79–0.75 (2H, m), 0.72–0.65 (1H, m), 0.58–0.54 (1H, m), 0.48–0.40 (3H, m), 0.11–0.04 (2H, m)。

このうち150mgをキラルHPLCにより純粋なエナンチオマーに分離した。

エナンチオマーA: (51mg)

エナンチオマーB: (47mg)

【0168】

以下の化合物は、適切なカルボン酸／酸塩化物を用いて実施例 14 の方法で調製することができる：

【0169】

【表 5】

化合物名	MSデータ
N-(1-{1-(シクロプロピルメチル)-4-[(シクロプロピルメチル)スルホニル]シクロヘキシル}エチル)-2-メトキシ-4-メチル-6-(トリフルオロメチル)ニコチンアミド	517
N-(1-{1-(シクロプロピルメチル)-4-[(シクロプロピルメチル)スルホニル]シクロヘキシル}エチル)-2-メチル-6-(トリフルオロメチル)ニコチンアミド	487
N-(1-{1-(シクロプロピルメチル)-4-[(シクロプロピルメチル)スルホニル]シクロヘキシル}エチル)-2-メトキシ-6-(トリフルオロメチル)ニコチンアミド	503

【実施例 15】

【0170】

4-クロロ-N-(1-{1-(シクロプロピルメチル)-4-[(シクロプロピルメ

チル) スルホニル] シクロヘキシル} メチル) - 2 - メトキシ - 6 - (トリフルオロメチル) ニコチンアミド:

【0171】

2 - メトキシ - 6 - (トリフルオロメチル) ニコチン酸:

2 - クロロ - 6 - (トリフルオロメチル) ニコチン酸 (2 g, 8.9 mmol) とナトリウムメトキシド (1.9 g, 36 mmol) のメタノール (20 mL) 混合物を加熱して48時間還流した。混合物を放置して冷却し室温にし、水 (50 mL) に注いだ。これを氷浴で冷やし、塩酸 (2 N, aq) で酸性にした。得られた沈殿物を濾過し、乾燥して2 - メトキシ - 6 - (トリフルオロメチル) ニコチン酸を白色固体として得た (1.1 g): ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8.61 (1 H, d, J 7.7), 7.48 (1 H, d, J 7.7), 4.25 (3 H, s)。

10

【0172】

4 - クロロ - 2 - メトキシ - 6 - (トリフルオロメチル) ニコチン酸:

2, 2, 6, 6 - テトラメチルピペリジン (862 mg, 6.1 mmol) の THF (5 mL) 溶液を -50°C に冷却し、n - ブチルリチウム (2.4 mL の 2.5 M ヘキサン溶液, 6.1 mmol) 溶液を滴下し、混合物を10分間 -50°C で攪拌して、LiTMP 溶液を作った。この溶液を次に -78°C に冷却し、2 - メトキシ - 6 - (トリフルオロメチル) ニコチン酸 (300 mg, 1.35 mmol) の THF (5 mL) 溶液を滴下した。この混合物を -78°C で2時間攪拌し、次いでカニューレを経て前もって冷却したヘキサクロロエタン (1.44 g, 6.1 mmol) の THF (5 mL) 溶液に -50°C で加えた。この混合物を1時間放置して暖め室温にし、水 (20 mL) に注ぎ、酢酸エチル (100 mL) を加え、次いで塩酸 (2 N, aq, 100 mL) で洗浄した。有機相を硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過して留去し、4 - クロロ - 2 - メトキシ - 6 - (トリフルオロメチル) ニコチン酸 (312 mg) をオレンジ色固体として得た: ^1H NMR (360 MHz, CDCl_3): δ 7.36 (1 H, s), 4.08 (3 H, s)。

20

【0173】

4 - クロロ - N - ({ シス - 1 - (シクロプロピルメチル) - 4 - [(シクロプロピルメチル) スルホニル] シクロヘキシル } メチル) - 2 - メトキシ - 6 - (トリフルオロメチル) ニコチンアミド:

4 - クロロ - 2 - メトキシ - 6 - (トリフルオロメチル) ニコチン酸 (312 mg, 1.2 mmol) を ({ シス - 1 - (シクロプロピルメチル) - 4 - [(シクロプロピルメチル) スルホニル] シクロヘキシル } メチル) アミン (232 mg, 0.8 mmol) と、実施例11の方法を用いてカップリングし、4 - クロロ - N - ({ シス - 1 - (シクロプロピルメチル) - 4 - [(シクロプロピルメチル) スルホニル] シクロヘキシル } メチル) - 2 - メトキシ - 6 - (トリフルオロメチル) ニコチンアミド (100 mg) を白色固体として得た: ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 7.33 (1 H, s), 5.87 (1 H, t, J 6.2), 4.02 (3 H, s), 3.62 (2 H, d, J 6.4), 2.94 - 2.88 (3 H, m), 2.07 - 2.05 (2 H, m), 1.97 - 1.89 (4 H, m), 1.42 - 1.35 (2 H, m), 1.24 (2 H, d, J 7.2), 1.21 - 1.13 (1 H, m), 0.75 (2 H, q, J 6.4), 0.72 - 0.66 (1 H, m), 0.53 - 0.49 (2 H, m), 0.42 (2 H, q, J 5.3), 0.04 (2 H, q, J 4.9); m/z = 523 ($\text{M} + \text{H}^+$)。

30

40

【実施例16】

【0174】

N - ({ シス - 1 - (シクロプロピルメチル) - 4 - [(シクロプロピルメチル) スルホニル] シクロヘキシル } メチル) - 2, 4 - ジメトキシ - 6 - (トリフルオロメチル) ニコチンアミド:

4 - クロロ - N - ({ シス - 1 - (シクロプロピルメチル) - 4 - [(シクロプロピルメチル) スルホニル] シクロヘキシル } メチル) - 2 - メトキシ - 6 - (トリフルオロメチル) ニコチンアミド (50 mg, 0.1 mmol) のメタノール (5 mL) 溶液を作った。ナト

50

リウムメトキシド (54 mg, 1 mmol) を加えて、混合物を加熱して2時間還流した。室温まで冷却した後、混合物を水 (20 ml) に注ぎ、酢酸エチル (2 × 20 ml) で抽出した。混合した有機物を硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過して留去し、オイルを得た。15% 酢酸エチル/DCM を溶離液として用いてフラッシュ・シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、酢酸エチルからヘキサンで再結晶し、N- ({シス-1- (シクロプロピルメチル) -4- [(シクロプロピルメチル) スルホニル] シクロヘキシル} メチル) -2, 4-ジメトキシ-6- (トリフルオロメチル) ニコチンアミド (30 mg) を白色固体として得た: ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) : δ 6.93 (1H, s), 5.84 (1H, t, J 6.4), 3.98 (3H, s), 3.93 (3H, s), 3.59 (2H, d, J 6.4), 2.91-2.86 (3H, m), 2.07-2.04 (2H, m), 1.97-1.89 (4H, m), 1.39-1.33 (2H, m), 1.23 (2H, d, J 6.6), 1.20-1.14 (1H, m), 0.75 (2H, q, J 6.4), 0.72-0.66 (1H, m), 0.50 (2H, q, J 5.9), 0.42 (2H, q, J 5.3), 0.04 (2H, q, J 4.9); $m/z = 519$ ($M+H^+$) 。

【実施例 17】

【0175】

N- ({シス-1- (シクロプロピルメチル) -4- [(シクロプロピルメチル) スルホニル] シクロヘキシル} メチル) -4- (ジメチルアミノ) -2-メトキシ-6- (トリフルオロメチル) ニコチンアミド:

ジメチルアミン (THF 溶液中 2 mL の 2 M) 溶液を、4-クロロ-N- ({シス-1- (シクロプロピルメチル) -4- [(シクロプロピルメチル) スルホニル] シクロヘキシル} メチル) -2-メトキシ-6- (トリフルオロメチル) ニコチンアミド (50 mg, 0.1 mmol) に加えた。混合物を封管中で室温で2時間攪拌した。溶媒を留去し、残渣を10% 酢酸エチル/DCM を溶離液として用いてフラッシュ・シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、N- ({シス-1- (シクロプロピルメチル) -4- [(シクロプロピルメチル) スルホニル] シクロヘキシル} メチル) -4- (ジメチルアミノ) -2-メトキシ-6- (トリフルオロメチル) ニコチンアミドを白色固体として得た: ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) : δ 6.71 (1H, s), 6.04 (1H, t, J 6.2), 3.92 (3H, s), 3.59 (2H, d, J 6.2), 3.03 (6H, s), 2.93-2.89 (3H, m), 2.05-2.03 (2H, m), 1.97-1.89 (4H, m), 1.37-1.30 (2H, m), 1.25 (2H, d, J 6.6), 1.20-1.12 (1H, m), 0.77-0.69 (3H, m), 0.51 (2H, q, J 5.9), 0.42 (2H, q, J 5.3), 0.05 (2H, q, J 5.3); $m/z = 532$ ($M+H^+$) 。

【実施例 18】

【0176】

N- ({シス-1- (シクロプロピルメチル) -4- [(シクロプロピルメチル) スルホニル] シクロヘキシル} メチル) -2-エトキシ-4-メチル-6- (トリフルオロメチル) ニコチンアミド:

【0177】

エチル 2-エトキシ-4-メチル-6- (トリフルオロメチル) ニコチネート:

エチル 4-メチル-2-オキソ-6- (トリフルオロメチル) -1, 2-ジヒドロピリジン-3-カルボキシラート (500 mg, 2 mmol) のアセトン (20 mL) 溶液を作った。ヨードエタン (0.8 mL, 10 mmol) と炭酸カリウム (277 mg, 2 mmol) を加え、混合物を加熱して18時間還流した。混合物を濃縮し、水 (30 ml) と酢酸エチル (30 mL) 間で分配した。有機相を硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過して留去し、オイルを得た。60% 酢酸エチル: 40% DCM を溶離液として用いてフラッシュ・シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、エチル 2-エトキシ-4-メチル-6- (トリフルオロメチル) ニコチネートを無色オイルとして得た (450 mg): ^1H NMR δ (ppm) (

CDC1₃) : 7.09 (1H, s), 4.46–4.40 (4H, m), 2.36 (3H, s), 1.38 (6H, q, J = 7.6 Hz)。

【0178】

N-({シス-1-(シクロプロピルメチル)-4-[(シクロプロピルメチル)スルホニル]シクロヘキシル}メチル)-2-エトキシ-4-メチル-6-(トリフルオロメチル)ニコチンアミド:

エチル 2-エトキシ-4-メチル-6-(トリフルオロメチル)ニコチネートを加水分解し、({シス-1-(シクロプロピルメチル)-4-[(シクロプロピルメチル)スルホニル]シクロヘキシル}メチル)アミンに実施例11の方法を用いてカップリングし、N-({シス-1-(シクロプロピルメチル)-4-[(シクロプロピルメチル)スルホニル]シクロヘキシル}メチル)-2-エトキシ-4-メチル-6-(トリフルオロメチル)ニコチンアミドを白色固体として得た: ¹H NMR (500MHz, CDC1₃) : δ 7.14 (1H, s), 6.05 (1H, br s), 4.46 (2H, q, J 7.0), 3.62 (2H, d, J 6.3), 2.94–2.89 (3H, m), 2.44 (3H, s), 2.07–2.04 (2H, m), 1.98–1.90 (4H, m), 1.39–1.35 (5H, m), 1.25 (2H, d, J 6.7), 1.21–1.16 (1H, m), 0.78–0.70 (3H, m), 0.50 (2H, q, J 6.2), 0.42 (2H, q, J 5.2), 0.04 (2H, d, J 4.7); m/z = 517 (M+H⁺)。

【実施例19】

【0179】

N-({シス-1-(シクロプロピルメチル)-4-[(シクロプロピルメチル)スルホニル]シクロヘキシル}メチル)-2-イソプロポキシ-4-メチル-6-(トリフルオロメチル)ニコチンアミド:

実施例18の方法を、ヨードエタンの代わりに2-ヨードプロパンを用いて繰り返し、N-({シス-1-(シクロプロピルメチル)-4-[(シクロプロピルメチル)スルホニル]シクロヘキシル}メチル)-2-イソプロポキシ-4-メチル-6-(トリフルオロメチル)ニコチンアミドを白色固体として得た: ¹H NMR (500MHz, CDC1₃) : δ 7.11 (1H, s), 6.02 (1H, br s), 5.46–5.40 (1H, m), 3.61 (2H, d, J 6.3), 2.93–2.89 (3H, m), 2.43 (3H, s), 2.07–2.04 (2H, m), 1.99–1.91 (4H, m), 1.40–1.33 (8H, m), 1.27–1.25 (2H, m), 1.23–1.15 (1H, m), 0.76 (2H, q, J 6.4), 0.72–0.66 (1H, m), 0.53–0.49 (2H, m), 0.42 (2H, q, J 5.3), 0.04 (2H, q, J 4.9); m/z = 531 (M+H⁺)。

【実施例20】

【0180】

N-({シス-1-(シクロプロピルメチル)-4-[(シクロプロピルメチル)スルホニル]シクロヘキシル}メチル)-2-(ジフルオロメトキシ)-4-メチル-6-(トリフルオロメチル)ニコチンアミド:

【0181】

エチル 2-(ジフルオロメトキシ)-4-メチル-6-(トリフルオロメチル)ニコチネート:

N, N-ジメチルホルムアミド (10mL) でエチル 4-メチル-2-オキソ-6-(トリフルオロメチル)-1, 2-ジヒドロピリジン-3-カルボキシラート (500mg, 2mmol) の溶液を調製した。水 (0.5mL)、炭酸セシウム (977mg, 3mmol) およびナトリウムクロロジフルオロアセテート (762mg, 5mmol) を加え、混合物を100℃で2時間加熱した。その混合物を放置して冷却し室温にし、食塩水 (70mL) に注いで酢酸エチル (3×70mL) で抽出した。混合した有機物を硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過して留去し、オイルを得た。40%酢酸エチル: 60%DCMを溶離液として用いてフラ

10

20

30

40

50

ッシュ・シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、エチル 2-（ジフルオロメトキシ）-4-メチル-6-（トリフルオロメチル）ニコチネートを無色オイルとして得た（280mg）：¹H NMR（500MHz、CDCl₃）：δ 7.49（1H, t, J 7.1. 7）, 7.36（1H, s）, 4.46（2H, q, J 7.1）, 2.46（3H, s）, 1.41（3H, t, J 7.1）。

【0182】

N-（{シス-1-（シクロプロピルメチル）-4-〔（シクロプロピルメチル）スルホニル〕シクロヘキシル}メチル）-2-（ジフルオロメトキシ）-4-メチル-6-（トリフルオロメチル）ニコチンアミド：

エチル 2-（ジフルオロメトキシ）-4-メチル-6-（トリフルオロメチル）ニコチネートを加水分解し、（{シス-1-（シクロプロピルメチル）-4-〔（シクロプロピルメチル）スルホニル〕シクロヘキシル}メチル）アミンに実施例11の方法を用いてカップリングし、N-（{シス-1-（シクロプロピルメチル）-4-〔（シクロプロピルメチル）スルホニル〕シクロヘキシル}メチル）-2-（ジフルオロメトキシ）-4-メチル-6-（トリフルオロメチル）ニコチンアミドを白色固体として得た：¹H NMR（500MHz、CDCl₃）：δ 7.53（1H, t, J 7.1. 7）, 7.38（1H, s）, 5.99（1H, br s）, 3.64（2H, d, J 6.3）, 2.96-2.89（3H, m）, 2.51（3H, s）, 2.07-2.04（2H, m）, 1.98-1.90（4H, m）, 1.44-1.37（2H, m）, 1.27（2H, d, J 6.9）, 1.22-1.14（1H, m）, 0.76（2H, q, J 6.4）, 0.72-0.66（1H, m）, 0.51（2H, q, J 5.9）, 0.42（2H, q, J 5.3）, 0.06（2H, q, J 4.9）；m/z = 539（M+H⁺）。

【実施例21】**【0183】**

N-（{シス-1-（シクロプロピルメチル）-4-〔（シクロプロピルメチル）スルホニル〕シクロヘキシル}メチル）-2-（ジメチルアミノ）-4-メチル-6-（トリフルオロメチル）ニコチンアミド：

【0184】

エチル 2-（ジメチルアミノ）-4-メチル-6-（トリフルオロメチル）ニコチネート：

ジメチルアミン（5mLの2M THF溶液）の溶液をエチル 2-クロロ-4-メチル-6-（トリフルオロメチル）ニコチネート（500mg, 1.9mmol）に加え、封管中で24時間攪拌した。混合物を、酢酸エチル（30ml）と水（30ml）間で分配した。有機相を硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過して留去し、エチル 2-（ジメチルアミノ）-4-メチル-6-（トリフルオロメチル）ニコチネートを無色オイルとして得た（450mg）：¹H NMR（500MHz、CDCl₃）：δ 6.79（1H, s）, 4.39（2H, q, J 7.1）, 3.05（6H, s）, 2.32（3H, s）, 1.39（3H, t, J 7.1）。

【0185】

N-（{シス-1-（シクロプロピルメチル）-4-〔（シクロプロピルメチル）スルホニル〕シクロヘキシル}メチル）-2-（ジメチルアミノ）-4-メチル-6-（トリフルオロメチル）ニコチンアミド：

エチル 2-（ジメチルアミノ）-4-メチル-6-（トリフルオロメチル）ニコチネートを加水分解し、（{シス-1-（シクロプロピルメチル）-4-〔（シクロプロピルメチル）スルホニル〕シクロヘキシル}メチル）アミンに実施例11の方法を用いてカップリングし、N-（{シス-1-（シクロプロピルメチル）-4-〔（シクロプロピルメチル）スルホニル〕シクロヘキシル}メチル）-2-（ジメチルアミノ）-4-メチル-6-（トリフルオロメチル）ニコチンアミドを白色固体として得た：¹H NMR（400MHz、CDCl₃）：δ 6.92（1H, s）, 5.88（1H, br s）, 3.60（2H, d, J 6.3）, 3.01（6H, s）, 2.94-2.90（3H, m）

, 2.35 (3H, s), 2.07–2.02 (2H, m), 1.97–1.81 (4H, m), 1.42–1.34 (2H, m), 1.20–1.16 (3H, m), 0.76 (2H, q, J 6.4), 0.70–0.66 (1H, m), 0.52–0.40 (4H, m), 0.05–0.00 (2H, m); m/z = 516 (M+H⁺).

【実施例 22】

【0186】

N-({シス-1-(シクロプロピルメチル)-4-[(シクロプロピルメチル)スルホニル]シクロヘキシル}メチル)-2,4-ジメチル-6-(トリフルオロメチル)ニコチンアミド:

【0187】

エチル 2,4-ジメチル-6-(トリフルオロメチル)ニコチネート:

N,N-ジメチルホルムアミド (5 mL) で、エチル 2-クロロ-4-メチル-6-(トリフルオロメチル)ニコチネート (500 mg, 1.9 mmol) の溶液を作り、脱気した。塩化リチウム (237 mg, 5.6 mmol)、テトラメチルスズ (0.28 mL, 2 mmol) およびビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (II) ジクロリド (133 mg, 0.2 mmol) を加え、混合物を封管中で 16 時間 100 °C で加熱した。封管を氷浴で冷やし、内圧を制御された方法で開放した。混合物を水酸化アンモニウム溶液 (10% aq, 30 mL) に注ぎ、酢酸エチル (2 × 30 mL) で抽出した。混合した有機相を硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過して留去し、オイルを得た。10%ヘキサン/DCMを溶離液として用いてフラッシュ・シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、エチル 2,4-ジメチル-6-(トリフルオロメチル)ニコチネートを無色オイルとして得た (380 mg): ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.38 (1H, s), 4.45 (2H, q, J 7.1), 2.61 (3H, s), 2.41 (3H, s), 1.42 (3H, t, J 7.1)。

【0188】

N-({シス-1-(シクロプロピルメチル)-4-[(シクロプロピルメチル)スルホニル]シクロヘキシル}メチル)-2,4-ジメチル-6-(トリフルオロメチル)ニコチンアミド:

エチル 2,4-ジメチル-6-(トリフルオロメチル)ニコチネートを加水分解し、({シス-1-(シクロプロピルメチル)-4-[(シクロプロピルメチル)スルホニル]シクロヘキシル}メチル)アミンに実施例 11 の方法を用いてカップリングし、N-({シス-1-(シクロプロピルメチル)-4-[(シクロプロピルメチル)スルホニル]シクロヘキシル}メチル)-2,4-ジメチル-6-(トリフルオロメチル)ニコチンアミドを白色固体として得た: ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.38 (1H, s), 5.76 (1H, t, J 6.0), 3.64 (2H, d, J 6.3), 2.98–2.92 (1H, m), 2.88 (2H, d, J 7.1), 2.61 (3H, s), 2.41 (3H, s), 2.07–2.04 (2H, m), 1.99–1.85 (4H, m), 1.44–1.38 (2H, m), 1.24 (2H, d, J 6.3), 1.20–1.12 (1H, m), 0.76 (2H, q, J 6.4), 0.72–0.65 (1H, m), 0.53–0.51 (2H, m), 0.41 (2H, q, J 5.3), 0.04 (2H, q, J 4.9); m/z = 487 (M+H⁺).

【0189】

以下の化合物は、適切なアミンを用いて実施例 22 の方法で調製することができる:

【0190】

【表 6】

化合物名	MSデータ
N-〔〔1-(シクロプロピルメチル)-4-(エチルスルホニル)シクロヘキシル〕メチル〕-2, 4-ジメチル-6-(トリフルオロメチル)ニコチンアミド	461

【実施例 2 3】

【0191】

N-〔〔シス-1-(シクロプロピルメチル)-4-〔(シクロプロピルメチル)スルホニル〕シクロヘキシル〕メチル〕-4-メチル-2-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)-6-(トリフルオロメチル)ニコチンアミド:

【0192】

エチル 4-メチル-2-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)-6-(トリフルオロメチル)ニコチネート:

THF (10 mL) で水素化ナトリウム (150 mg の 60% ミネラルオイル液, 3.7 mmol) の懸濁液を作り、氷浴中冷却した。2, 2, 2-トリフルオロエタノール (0.34 mL, 4.7 mmol) を滴下し、混合物を 0℃ で 5 分間攪拌した。エチル 2-クロロ-4-メチル-6-(トリフルオロメチル)ニコチネート (500 mg, 1.9 mmol) の THF (10 mL) 溶液を加え、混合物を加熱して 18 時間還流し、次いで室温まで冷却した。混合物を、酢酸エチル (100 mL) と水 (100 mL) 間で分配した。有機相を硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過して留去し、オイルを得た。40% ヘキサン: 60% DCM を溶離液として用いてフラッシュ・シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、エチル 4-メチル-2-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)-6-(トリフルオロメチル)ニコチネートを無色オイルとして得た (350 mg): ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 7.24 (1H, s), 4.83-4.77 (2H, q, J 8.3), 4.43 (2H, q, J 7.1), 2.43 (3H, s), 1.38 (3H, t, J 7.1)。

【0193】

N-〔〔シス-1-(シクロプロピルメチル)-4-〔(シクロプロピルメチル)スルホニル〕シクロヘキシル〕メチル〕-4-メチル-2-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)-6-(トリフルオロメチル)ニコチンアミド:

エチル 4-メチル-2-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)-6-(トリフルオロメチル)ニコチネートを加水分解し、〔〔シス-1-(シクロプロピルメチル)-4-〔(シクロプロピルメチル)スルホニル〕シクロヘキシル〕メチル〕アミンに実施例 11 の方法を用いてカップリングし、N-〔〔シス-1-(シクロプロピルメチル)-4-〔(シクロプロピルメチル)スルホニル〕シクロヘキシル〕メチル〕-4-メチル-2-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)-6-(トリフルオロメチル)ニコチンアミドを白色固体として得た: ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 7.28 (1H, s), 5.94 (1H, br s), 4.82 (2H, q, J 8.4), 3.63 (2H, d, J 6.3), 2.95-2.88 (3H, m), 2.47 (3H, s), 2.06-2.03 (2H, m), 1.98-1.88 (4H, m), 1.41-1.35 (2H, m), 1.23-1.15 (3H, m), 0.76 (2H, q, J 6.3), 0.69-0.65 (1H, m), 0.49 (2H, d, J 7.4), 0.42 (2H, q, J 5.2), 0.02 (2H, d, J 4.7); $m/z = 571$ ($M+H^+$)。

【実施例 2 4】

【0194】

6-シアノ-N-〔〔1-(シクロプロピルメチル)-4-〔(シクロプロピルメチル)スルホニル〕シクロヘキシル〕メチル〕-2-(トリフルオロメチル)ニコチンアミド:

6-クロロ-N-〔〔1-(シクロプロピルメチル)-4-〔(シクロプロピルメチル)

) スルホニル] シクロヘキシル} メチル) - 2 - (トリフルオロメチル) ニコチンアミド
 (37 mg, 0.076 mmol)、シアン化亜鉛 (44 mg, 0.38 mmol) およびテトラキス
 トリフェニルホスフィンパラジウム (0) (8.7 mg, 0.008 mmol) の N, N - ジメ
 チルホルムアミド (1.5 mL) 混合物を、マイクロ波照射下で 150 °C で 600 秒加熱し
 た。混合物を放置して冷却し周囲温度にし、上清層を除去し、留去した。残渣を、ジクロ
 ロメタン (5 mL) と水 (5 mL) 間で分配し、5 分間激しく攪拌した。混合物を 5 ミクロン
 PTFE フリットを用いて分離し、濾液を留去した。黄色オイルを 10 % 酢酸エチル/ジ
 クロロメタンを用いて溶出する分取プレートクロマトグラフィーで精製した。適切なバ
 ンドを集め、酢酸エチルで粉末化し、固体を濾過し、濾液を留去して白色固体を得た。固
 体を酢酸エチル/イソヘキサンから再結晶し、6 - シアノ - N - ({ 1 - (シクロプロピ
 ルメチル) - 4 - [(シクロプロピルメチル) スルホニル] シクロヘキシル} メチル) -
 2 - (トリフルオロメチル) ニコチンアミドを白色固体で得た (21 mg, 57 %) : ¹H
 NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ 8.11 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.
 95 (1H, d, J = 7.9 Hz), 5.98 (1H, s), 3.61 (2H, d, J = 6.
 3 Hz), 2.98 - 2.88 (3H, m), 2.04 - 2.01 (2H, m), 1.9
 6 - 1.84 (4H, m), 1.43 - 1.37 (2H, m), 1.24 (2H, d, J
 = 6.7 Hz), 1.18 - 1.12 (1H, m), 0.76 (2H, q, J = 6.4 Hz)
 , 0.68 - 0.64 (1H, m), 0.53 - 0.49 (2H, m), 0.41 (2H
 , q, J = 5.3 Hz), 0.06 - 0.05 (2H, m) ; m/z = 484 (M+H⁺)
 。

10

20

【実施例 25】

【0195】

N - (1 - {シス - 1 - (シクロプロピルメチル) - 4 - [(シクロプロピルメチル) ス
 ルホニル] シクロヘキシル} シクロプロピル) - 2 - メチル - 6 - (トリフルオロメチル
) ニコチンアミド :

【0196】

1 - {シス - 1 - (シクロプロピルメチル) - 4 - [(シクロプロピルメチル) チオ] シ
 クロヘキシル} シクロプロパンアミン :

乾燥ジエチルエーテル (10 mL) でシス - 1 - (シクロプロピルメチル) - 4 - [(シ
 クロプロピルメチル) チオ] シクロヘキサカルボニトリル (500 mg, 2 mmol) の溶液
 を作った。チタニウム (IV) イソプロポキシド (0.66 mL, 2.2 mmol) を加え、次
 いでエチルマグネシウムブロミド (1.3 mL の 3 M ジエチルエーテル溶液, 4 mmol) を滴
 下した。混合物を室温で 1 時間攪拌し、次いで、三フッ化ホウ素ジエチルエーテラート (0.
 5 mL) を、激しく攪拌しながら滴下した。室温でさらに 2 時間後、反応液を水酸化ナ
 トリウム溶液 (5 mL, 2 M aq) を滴下してクエンチした。さらに 5 mL の水酸化ナトリ
 ウム溶液 (2 M, aq) を加え、次いでジエチルエーテル (2 × 20 mL) を加えた。溶液を固
 体残渣からデカントし、ジエチルエーテル (2 × 20 mL) で抽出した。混合した有機物を
 無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過して留去し、オイルを得た。精製は、20 % 酢酸エチ
 ル/ヘキサン - 100 % 酢酸エチルのグラジエントで溶出するフラッシュ・シリカゲルカ
 ラムクロマトグラフィーで行い、1 - {シス - 1 - (シクロプロピルメチル) - 4 - [(シ
 クロプロピルメチル) チオ] シクロヘキシル} シクロプロパンアミンを黄色オイルで得
 た (90 mg) : ¹H NMR δ (ppm) (CDCl₃) : 3.12 - 3.08 (1H,
 m), 2.42 (2H, d, J = 7.0 Hz), 1.82 - 1.74 (4H, m), 1.
 70 - 1.61 (2H, m), 1.53 - 1.35 (4H, m), 1.00 - 0.72 (4H, m), 0.57 - 0.53 (2H, m), 0.48 - 0.42 (4H, m), 0.
 20 (2H, q, J = 5.1 Hz), 0.05 (2H, q, J = 4.9 Hz)。

30

40

【0197】

N - (1 - {シス - 1 - (シクロプロピルメチル) - 4 - [(シクロプロピルメチル) ス
 ルホニル] シクロヘキシル} シクロプロピル) - 2 - メチル - 6 - (トリフルオロメチル
) ニコチンアミド :

50

1- {シス-1- (シクロプロピルメチル) -4- [(シクロプロピルメチル) チオ] シクロヘキシル} シクロプロパンアミン (45 mg, 0.16 mmol) を、2-メチル-6- (トリフルオロメチル) ニコチノイルクロライド (54 mg, 0.24 mmol) と実施例3の方法で反応し、次いでオキソンにより実施例1の方法で酸化し、N- (1- {シス-1- (シクロプロピルメチル) -4- [(シクロプロピルメチル) スルホニル] シクロヘキシル} シクロプロピル) -2-メチル-6- (トリフルオロメチル) ニコチンアミドを白色固体として得た (30 mg): ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 7.73 (1H, d, J 7.8), 7.53 (1H, d, J 7.8), 6.10 (1H, s), 3.07-3.01 (1H, m), 2.91 (2H, d, J 7.1), 2.69 (3H, s), 2.21-2.14 (2H, m), 1.97-1.91 (2H, m), 1.89-1.83 (2H, m), 1.50-1.41 (4H, m), 1.21-1.13 (3H, m), 0.99 (2H, t, J 6.4), 0.89-0.83 (2H, m), 0.75 (2H, q, J 6.4), 0.52 (2H, q, J 5.9), 0.41 (2H, q, J 5.3), 0.09 (2H, q, J 4.9); $m/z = 499$ ($M+H^+$)。 10

【実施例26】

【0198】

N- (1- {シス-1- (シクロプロピルメチル) -4- [(シクロプロピルメチル) スルホニル] シクロヘキシル} シクロプロピル) -2-メトキシ-4-メチル-6- (トリフルオロメチル) ニコチンアミド: 20

2-メトキシ-4-メチル-6- (トリフルオロメチル) ニコチン酸を、1- {シス-1- (シクロプロピルメチル) -4- [(シクロプロピルメチル) チオ] シクロヘキシル} シクロプロパンアミンに実施例11の方法を用いてカップリングし、次いでオキソンにより実施例1の方法で酸化し、N- (1- {シス-1- (シクロプロピルメチル) -4- [(シクロプロピルメチル) スルホニル] シクロヘキシル} シクロプロピル) -2-メトキシ-4-メチル-6- (トリフルオロメチル) ニコチンアミドを白色固体として得た: 20

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 7.13 (1H, s), 6.22 (1H, s), 3.98 (3H, s), 3.04-2.98 (1H, m), 2.91 (2H, d, J 7.1), 2.38 (3H, s), 2.20-2.14 (2H, m), 1.98-1.88 (4H, m), 1.48-1.41 (4H, m), 1.20-1.13 (3H, m), 0.97 (2H, t, J 6.4), 0.74 (2H, q, J 6.4), 0.51-0.49 (2H, m), 0.41 (2H, q, J 5.3), 0.08 (2H, q, J 4.9); $m/z = 529$ ($M+H^+$)。 30

【実施例27】

【0199】

N- (1- {シス-1- (シクロプロピルメチル) -4- [(シクロプロピルメチル) スルホニル] シクロヘキシル} -2-ヒドロキシエチル) -2-メチル-6- (トリフルオロメチル) ニコチンアミド:

【0200】

シス-1- (シクロプロピルメチル) -4- [(シクロプロピルメチル) チオ] シクロヘキサンカルバルデヒド: 40

乾燥トルエン (40 mL) でシス-1- (シクロプロピルメチル) -4- [(シクロプロピルメチル) チオ] シクロヘキサンカルボニトリル (2.0 g, 8 mmol) の溶液を作り、 -78°C に冷却した。水素化ジイソブチルアルミニウム (9.6 mL の 1 M トルエン溶液, 9.6 mmol) の溶液を滴下し、混合物を -78°C で2時間攪拌した。反応液をロッシェル塩 (5 mL, sat.) 水溶液を滴下して加えることでクエンチし、次いで放置して暖め室温にした。混合物を酢酸エチル (100 mL) と食塩水 (50 mL) 間で分配した。水性物を酢酸エチル (100 mL) で抽出し、混合した有機物を硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過して留去し、オイルを得た。2% 酢酸エチル/ヘキサンを溶離液として用いてフラッシュ・シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、シス-1- (シクロプロピルメチル) -4- [(シクロプロピルメチル) チオ] シクロヘキサンカルバルデヒドを淡黄色オイルと 50

して得た (1.9 g)。

【0201】

N-(1-{シス-1-(シクロプロピルメチル)-4-[(シクロプロピルメチル)チオ]シクロヘキシル}メチレン)-2-メチルプロパン-2-スルフィナムド:

THF (15 mL) で、シス-1-(シクロプロピルメチル)-4-[(シクロプロピルメチル)チオ]シクロヘキサニカルバルデヒド (1.9 g, 7.5 mmol) の溶液を作った。2-メチル-2-プロパンスルフィナムド (1.18 g, 9.8 mmol) を加え、次いでチタン (IV) エトキシド (4.7 mL) を加えた。この混合物を 60 °C で 6 時間加熱した。混合物を室温まで冷却し、酢酸エチル (50 mL) と食塩水 (30 mL) で希釈した。得られた白色懸濁液を室温で 10 分間攪拌し、次いで Hyflo のパッドで濾過し、酢酸エチルで洗浄した。水性物を酢酸エチル (2 × 50 mL) で抽出し、混合した有機物を硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過して留去し、オイルを得た。15% 酢酸エチル/ヘキサンを溶離液として用いてフラッシュ・シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、N-(1-{シス-1-(シクロプロピルメチル)-4-[(シクロプロピルメチル)チオ]シクロヘキシル}メチレン)-2-メチルプロパン-2-スルフィナムドを淡黄色オイルとして得た (2.0 g): ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.89 (1H, s), 2.69-2.57 (1H, m), 2.46 (2H, d, J 7.0), 2.34-2.28 (1H, m), 2.19-2.12 (1H, m), 1.94-1.88 (2H, m), 1.51-1.29 (6H, m), 1.24 (9H, s), 0.99-0.89 (1H, m), 0.64-0.53 (3H, m), 0.48-0.40 (2H, m), 0.22-0.17 (2H, m), 0.03-(-0.08) (2H, m)。

【0202】

N-(1-{シス-1-(シクロプロピルメチル)-4-[(シクロプロピルメチル)チオ]シクロヘキシル}プロプ-2-エン-1-イル)-2-メチルプロパン-2-スルフィナムド:

THF (20 mL) で N-(1-{シス-1-(シクロプロピルメチル)-4-[(シクロプロピルメチル)チオ]シクロヘキシル}メチレン)-2-メチルプロパン-2-スルフィナムド (800 mg, 2.2 mmol) の溶液を作った。ビニルマグネシウムブロミド (6.7 mL の 1 M THF, 6.7 mmol) の溶液を滴下し、混合物を室温で 2 時間攪拌した。反応液に塩化アンモニウム溶液水溶液 (10 mL) を滴下することでクエンチし、次いで混合物を酢酸エチル (100 mL) と水 (20 mL) で分配した。水性物を酢酸エチル (50 mL) で抽出し、混合した有機物を硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過して留去し、オイルを得た。50% 酢酸エチル: 50% ヘキサンを溶離液として用いてフラッシュ・シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、N-(1-{シス-1-(シクロプロピルメチル)-4-[(シクロプロピルメチル)チオ]シクロヘキシル}プロプ-2-エン-1-イル)-2-メチルプロパン-2-スルフィナムドを淡黄色オイルとして得た (600 mg): ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 5.95-5.88 (1H, m), 5.34 (1H, d, J 17.0), 5.25 (1H, d, J 10.3), 4.02 (1H, t, J 9.0), 3.45 (1H, d, J 10.2), 2.81-2.75 (1H, m), 2.48 (2H, d, J 6.4), 2.06-1.98 (1H, m), 1.89-1.79 (2H, m), 1.71-1.64 (1H, m), 1.56-1.48 (2H, m), 1.39-1.33 (2H, m), 1.28-1.19 (10H, m), 1.18-1.10 (1H, m), 1.01-0.93 (1H, m), 0.72-0.64 (1H, m), 0.58-0.48 (4H, m), 0.21 (2H, q, J 5.0), 0.10-0.04 (2H, m)。

【0203】

(1-{シス-1-(シクロプロピルメチル)-4-[(シクロプロピルメチル)チオ]シクロヘキシル}プロプ-2-エン-1-アミン:

N-(1-{シス-1-(シクロプロピルメチル)-4-[(シクロプロピルメチル)チオ]シクロヘキシル}プロプ-2-エン-1-イル)-2-メチルプロパン-2-スル

フィンアミド (600 mg, 1.9 mmol) をメタノール (5 mL) に溶解した。塩化水素 (2 mL の 4 N ジオキサン 溶液) を加え、混合物を室温で 1 時間攪拌した。混合物を炭酸水素ナトリウム水溶液で中和し、酢酸エチルで抽出した。混合した有機物を硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過して留去し、オイルを得た。その物質を SCX カートリッジに導入し、メタノールで洗浄し、次いで 1 N アンモニアのメタノール溶液で溶出し (1- {シス-1- (シクロプロピルメチル) -4- [(シクロプロピルメチル) チオ] シクロヘキシル} プロプ-2-エン-1-アミンを黄色オイルとして得た (430 mg) : ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) : δ 5.93-5.86 (1H, m), 5.14 (1H, d, J 17.0), 5.09 (1H, d, J 10.3), 3.64 (1H, d, J 7.6), 2.82-2.70 (1H, m), 2.48 (2H, d, J 5.8), 1.92-1.82 (3H, m), 1.70-1.40 (5H, m), 1.29-1.13 (2H, m), 1.01-0.93 (1H, m), 0.70-0.62 (1H, m), 0.56 (2H, q, J 6.1), 0.44 (2H, d, J 8.2), 0.21 (2H, q, J 5.0), 0.04-0.00 (2H, m)。

【0204】

N- (1- {シス-1- (シクロプロピルメチル) -4- [(シクロプロピルメチル) チオ] シクロヘキシル} プロプ-2-エン-1-イル) -2-メチル-6- (トリフルオロメチル) ニコチンアミド :

(1- {シス-1- (シクロプロピルメチル) -4- [(シクロプロピルメチル) チオ] シクロヘキシル} プロプ-2-エン-1-アミン (300 mg, 1.1 mmol) を 2-メチル-6- (トリフルオロメチル) ニコチノイルクロリド (360 mg, 1.6 mmol) と実施例 3 の方法を用いて反応し、N- (1- {シス-1- (シクロプロピルメチル) -4- [(シクロプロピルメチル) チオ] シクロヘキシル} プロプ-2-エン-1-イル) -2-メチル-6- (トリフルオロメチル) ニコチンアミドを白色固体として得た (300 mg) : ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) : δ 7.84 (1H, d, J 7.8), 7.55 (1H, d, J 7.8), 6.24 (1H, d, J 9.6), 5.94-5.87 (1H, m), 5.32 (1H, d, J 17.0), 5.27 (1H, d, J 10.4), 5.08 (1H, t, J 8.2), 2.90-2.83 (1H, m), 2.73 (3H, s), 2.49 (2H, d, J 6.9), 1.90-1.78 (4H, m), 1.71-1.67 (1H, m), 1.49-1.39 (3H, m), 1.18 (2H, dd, J 7.6, 14.5), 1.01-0.93 (1H, m), 0.75-0.68 (1H, m), 0.58-0.52 (3H, m), 0.45-0.38 (1H, m), 0.21 (2H, q, J 4.9), 0.12-0.05 (2H, m)。

【0205】

N- (1- {シス-1- (シクロプロピルメチル) -4- [(シクロプロピルメチル) スルホニル] シクロヘキシル} -2-ヒドロキシエチル) -2-メチル-6- (トリフルオロメチル) ニコチンアミド :

三口フラスコ中で、N- (1- {シス-1- (シクロプロピルメチル) -4- [(シクロプロピルメチル) チオ] シクロヘキシル} プロプ-2-エン-1-イル) -2-メチル-6- (トリフルオロメチル) ニコチンアミド (150 mg, 0.32 mmol) をメタノール (10 mL) と DCM (2 mL) に溶解した。溶液を -78 °C に冷却しながら窒素を溶液中に吹き込み、次いで気体をオゾンに交換して飽和するまで -78 °C で溶液中に吹き込んだ (5 ~ 10 分間)。オゾン発生器のスイッチを切り、酸素を溶液中に吹き込むことが可能になり、過剰のオゾンを除去了。気体を次に窒素と交換し、水素化ホウ素ナトリウム (30 mg, 0.8 mmol) を加え、混合物を放置して暖め室温にし、さらに 1 時間攪拌した。反応液を塩化アンモニウム水溶液を加えてクエンチし、次いで水 (30 mL) に注ぎ、酢酸エチル (2 × 50 mL) で抽出した。混合した有機物を硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過して留去し、N- (1- {シス-1- (シクロプロピルメチル) -4- [(シクロプロピルメチル) スルフィニル] シクロヘキシル} -2-ヒドロキシエチル) -2-メチル-6- (トリフルオロメチル) ニコチンアミドを白色泡状物質として得た。これをアセトン (5 mL)

に再溶解し、水（2.5 mL）とオキシソ（295 mg, 0.48 mmol）を加え、混合物を加熱して1時間還流した。混合物を室温まで冷却し、炭酸水素ナトリウム水溶液で中和し、水（30 mL）に注ぎ、酢酸エチル（2×30 mL）で抽出した。混合した有機物を硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過して留去し、オイルを得た。70%酢酸エチル：30%ヘキサンを溶離液として用いてフラッシュ・シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、N-（1- {シス-1-（シクロプロピルメチル）-4- [（シクロプロピルメチル）スルホニル] シクロヘキシル} -2-ヒドロキシエチル）-2-メチル-6-（トリフルオロメチル）ニコチンアミドを白色泡状物質（70 mg）として得た：¹H NMR（500 MHz, CDCl₃）：δ 7.87（1H, d, J 7.8）, 7.52（1H, d, J 7.8）, 6.36（1H, d, J 9.6）, 4.67-4.63（1H, m）, 4.00-3.94（1H, m）, 3.71-3.65（1H, m）, 3.05-2.98（1H, m）, 2.94-2.86（2H, m）, 2.72（3H, s）, 2.23-2.17（1H, m）, 2.11-2.03（1H, m）, 2.02-1.93（4H, m）, 1.63-1.57（1H, m）, 1.48-1.42（1H, m）, 1.39-1.25（2H, m）, 1.18-1.14（1H, m）, 0.75（2H, d, J 8.0）, 0.70-0.63（1H, m）, 0.57-0.51（1H, m）, 0.50-0.38（3H, m）, 0.12-0.06（2H, m）；m/z = 503（M+H⁺）。

【実施例 28】**【0206】**

N- [{シス-1-（シクロプロピルメチル）-4- [（シクロプロピルメチル）スルホニル] シクロヘキシル} （オキシラン-2-イル）メチル] -2-メチル-6-（トリフルオロメチル）ニコチンアミド：

N-（1- {シス-1-（シクロプロピルメチル）-4- [（シクロプロピルメチル）チオ] シクロヘキシル} プロパ-2-エン-1-イル）-2-メチル-6-（トリフルオロメチル）ニコチンアミド（100 mg, 0.21 mmol）溶液をDCM（5 mL）に溶解した。m-クロロペルオキシ安息香酸（77%のもので216 mg, 0.96 mmol）を加え、混合物を24時間室温で攪拌した。混合物を次いで炭酸ナトリウム水溶液（20 mL）に注ぎ、酢酸エチル（2×20 mL）で抽出した。混合した有機物を硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過して留去し、オイルを得た。20%酢酸エチル：80%DCMを溶離液として用いてフラッシュ・シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、N- [{シス-1-（シクロプロピルメチル）-4- [（シクロプロピルメチル）スルホニル] シクロヘキシル} （オキシラン-2-イル）メチル] -2-メチル-6-（トリフルオロメチル）ニコチンアミドを白色固体（56 mg）として得た：¹H NMR（500 MHz, CDCl₃）：δ 7.84（1H, d, J 7.8）, 7.56（1H, d, J 7.8）, 6.02（1H, d, J 9.9）, 4.88（1H, d, J 9.9）, 3.26（1H, s）, 3.06-3.02（1H, m）, 2.97-2.89（2H, m）, 2.80（1H, t, J 4.2）, 2.73（3H, s）, 2.55-2.52（1H, m）, 2.30-2.22（1H, m）, 2.17-2.10（2H, m）, 2.04-1.96（3H, m）, 1.77-1.71（1H, m）, 1.56-1.46（2H, m）, 1.37（1H, dd, J 7.3, 14.6）, 1.23-1.15（1H, m）, 0.79-0.72（3H, m）, 0.61-0.55（1H, m）, 0.50-0.39（3H, m）, 0.21-0.15（1H, m）, 0.14-0.07（1H, m）；m/z = 515（M+H⁺）。

【実施例 29】**【0207】**

N-（ {シス-1-（シクロプロピルメチル）-4- [（シクロプロピルメチル）スルホニル] シクロヘキシル} -2-ヒドロキシプロピル）-2-メチル-6-（トリフルオロメチル）ニコチンアミド：

ジエチルエーテル（5 mL）でN- [{シス-1-（シクロプロピルメチル）-4- [（シクロプロピルメチル）スルホニル] シクロヘキシル} （オキシラン-2-イル）メチル

]-2-メチル-6-(トリフルオロメチル)ニコチンアミド(45mg, 0.09mmol)の溶液を作った。メタノール(5μL, 0.13mmol)と水素化ホウ素リチウム(3mg, 0.13mmol)を加え、混合物を2時間室温で攪拌した。混合物を水(10mL)に注ぎ、塩酸(1M, aq)で酸性にし、次いで酢酸エチル(2×20mL)で抽出した。混合した有機物を硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過して留去し、オイルを得た。40%酢酸エチル:60%DCMを溶離液として用いてフラッシュ・シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、N-({シス-1-(シクロプロピルメチル)-4-[(シクロプロピルメチル)スルホニル]シクロヘキシル}-2-ヒドロキシプロピル)-2-メチル-6-(トリフルオロメチル)ニコチンアミドを白色固体(21mg)として得た: ¹H NMR (500MHz, CDCl₃): δ 7.96 (1H, d, J 7.8), 7.57 (1H, d, J 7.8), 6.45 (1H, d, J 9.7), 4.40-4.32 (2H, m), 3.07-3.01 (1H, m), 2.96-2.88 (2H, m), 2.76 (3H, s), 2.34-2.26 (1H, m), 2.06 (2H, d, J 11.2), 2.01-1.86 (3H, m), 1.74-1.68 (1H, m), 1.51-1.43 (3H, m), 1.30 (3H, d, J 6.2), 1.19-1.13 (1H, m), 0.78-0.73 (2H, m), 0.71-0.64 (1H, m), 0.56-0.52 (1H, m), 0.48-0.38 (3H, m), 0.11-0.03 (2H, m); m/z = 517 (M+H⁺).

10

【実施例30】

【0208】

20

N-(1-{シス-1-(シクロプロピルメチル)-4-[(シクロプロピルメチル)スルホニル]シクロヘキシル}-2, 2, 2-トリフルオロエチル)-2-メチル-6-(トリフルオロメチル)ニコチンアミド:

【0209】

N-(1-{シス-1-(シクロプロピルメチル)-4-[(シクロプロピルメチル)チオ]シクロヘキシル}-2, 2, 2-トリフルオロエチル)-2-メチルプロパン-2-スルフィニアミド:

THF(70mL)でN-(1-{シス-1-(シクロプロピルメチル)-4-[(シクロプロピルメチル)チオ]シクロヘキシル}メチレン)-2-メチルプロパン-2-スルフィニアミド(1.0g, 2.8mmol)の溶液を作った。テトラメチルアンモニウムフルオリド(288mg, 3.1mmol)を加え、得られた懸濁液を-20℃に冷却した。トリフルオロメチルトリメチルシラン(0.54mL, 3.7mmol)のTHF(10mL)溶液を滴下した。この混合物を-20℃で30分間攪拌した後、放置して暖め室温にした。反応液を塩化アンモニウム水溶液(50mL)でクエンチし、酢酸エチル(100mL×2)で抽出した。混合した有機物を硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過して留去し、オイルを得た。20%酢酸エチル:80%ヘキサンを溶離液として用いてフラッシュ・シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、N-(1-{シス-1-(シクロプロピルメチル)-4-[(シクロプロピルメチル)チオ]シクロヘキシル}-2, 2, 2-トリフルオロエチル)-2-メチルプロパン-2-スルフィニアミドを無色オイルとして得た(1.1g):

30

¹H NMR (500MHz, CDCl₃): δ 4.15-4.09 (1H, m), 4.07-4.00 (1H, m), 2.88-2.80 (1H, m), 2.48 (2H, d, J 6.6), 2.31-2.25 (1H, m), 2.00-1.86 (3H, m), 1.43-1.37 (6H, m), 1.25 (9H, s), 1.00-0.92 (1H, m), 0.79-0.73 (1H, m), 0.59-0.51 (4H, m), 0.22-0.12 (4H, m).

40

【0210】

(1-{シス-1-(シクロプロピルメチル)-4-[(シクロプロピルメチル)チオ]シクロヘキシル}-2, 2, 2-トリフルオロエタンアミン:

N-(1-{シス-1-(シクロプロピルメチル)-4-[(シクロプロピルメチル)チオ]シクロヘキシル}-2, 2, 2-トリフルオロエチル)-2-メチルプロパン-2

50

ー sulfonamides を実施例 LL の方法を用いて加水分解し、(1- {シス-1- (シクロプロピルメチル) -4- [(シクロプロピルメチル) チオ] シクロヘキシル} -2, 2, 2-トリフルオロエタンアミン) を無色オイルとして得た (1.1 g) : ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) : δ 3.50 (1H, q, J 8.9), 2.83-2.79 (1H, m), 2.48 (2H, d, J 7.0), 2.14-2.08 (1H, m), 1.97-1.88 (3H, m), 1.65-1.33 (6H, m), 1.01-0.91 (1H, m), 0.70-0.63 (1H, m), 0.57 (2H, q, J 6.1), 0.51-0.44 (2H, m), 0.21 (2H, q, J 5.0), 0.10-0.04 (2H, m)。

【0211】

N- (1- {シス-1- (シクロプロピルメチル) -4- [(シクロプロピルメチル) チオ] シクロヘキシル} -2, 2, 2-トリフルオロエチル) -2-メチル-6- (トリフルオロメチル) ニコチンアミド :

(1- {シス-1- (シクロプロピルメチル) -4- [(シクロプロピルメチル) チオ] シクロヘキシル} -2, 2, 2-トリフルオロエタンアミン (170 mg, 0.53 mmol) を、2-メチル-6- (トリフルオロメチル) ニコチノイルクロリド (360 mg, 1.6 mmol) と実施例 3 の方法を用いて反応し、N- (1- {シス-1- (シクロプロピルメチル) -4- [(シクロプロピルメチル) チオ] シクロヘキシル} -2, 2, 2-トリフルオロエチル) -2-メチル-6- (トリフルオロメチル) ニコチンアミド を無色オイルとして得た (220 mg) : ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) : δ 7.87 (1H, d, J 7.8), 7.57 (1H, d, J 7.8), 6.54 (1H, d, J 10.3), 5.25-5.18 (1H, m), 2.92 (1H, br s), 2.74 (3H, s), 2.49 (2H, d, J 6.9), 2.02-1.88 (4H, m), 1.79-1.67 (2H, m), 1.64-1.56 (2H, m), 1.51-1.37 (2H, m), 1.01-0.93 (1H, m), 0.75-0.69 (1H, m), 0.62-0.56 (3H, m), 0.46-0.40 (1H, m), 0.24-0.20 (2H, m), 0.18-0.14 (2H, m)。

【0212】

N- (1- {シス-1- (シクロプロピルメチル) -4- [(シクロプロピルメチル) スルホニル] シクロヘキシル} -2, 2, 2-トリフルオロエチル) -2-メチル-6- (トリフルオロメチル) ニコチンアミド :

N- (1- {シス-1- (シクロプロピルメチル) -4- [(シクロプロピルメチル) チオ] シクロヘキシル} -2, 2, 2-トリフルオロエチル) -2-メチル-6- (トリフルオロメチル) ニコチンアミド (220 mg, 0.43 mmol) を実施例 2 の方法を用いてオキソソ (793 mmol, 1.29 mmol) と反応して N- (1- {シス-1- (シクロプロピルメチル) -4- [(シクロプロピルメチル) スルホニル] シクロヘキシル} -2, 2, 2-トリフルオロエチル) -2-メチル-6- (トリフルオロメチル) ニコチンアミド を白色固体として得た (220 mg) : ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) : δ 7.88 (1H, d, J 7.8), 7.58 (1H, d, J 7.8), 6.54 (1H, d, J 10.3), 5.30-5.22 (1H, m), 3.06-3.02 (1H, m), 2.97-2.89 (2H, m), 2.72 (3H, s), 2.20-1.98 (6H, m), 1.71-1.63 (1H, m), 1.58-1.42 (3H, m), 1.22-1.14 (1H, m), 0.80-0.72 (3H, m), 0.65-0.59 (1H, m), 0.48-0.40 (3H, m), 0.21-0.13 (2H, m) ; $m/z = 541$ ($M+H^+$)。

【実施例 31】

【0213】

N- ({シス-1- (シクロプロピルメチル) -4- [(シクロプロピルメチル) スルホニル] シクロヘキシル} メチル) -4-イソプロピル-2-メトキシ-6- (トリフルオロメチル) ニコチンアミド :

【0214】

エチル 4-イソプロピル-2-オキソ-6-(トリフルオロメチル)-1,2-ジヒドロピリジン-3-カルボキシラート:

1, 1, 1-トリフルオロ-4-メトキシ-5-メチル-3-ヘキセン-2-オン (5 g, 25.5 mmol) とエチルマロナートモノアミド (3.3 g, 25.5 mmol) のエタノール (30 mL) 溶液を作った。ナトリウムエトキシド (9 g の 21% エタノール溶液, 28 mmol) 溶液を加えて、混合物を加熱して 85°C で 18 時間攪拌した後、室温まで冷却した。塩酸 (10 mL の 5 N a q) を加え、次いで水 (10 mL) を加えた。次いでこれをクロロホルム (2 × 100 mL) で抽出した。混合した有機物を食塩水 (50 mL) で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過して留去し、黒色オイルを得た。10% 酢酸エチル: 90% DCM を溶離液として用いてフラッシュ・シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、以下の両方が得られた。エチル 4-イソプロピル-2-オキソ-6-(トリフルオロメチル)-1,2-ジヒドロピリジン-3-カルボキシラートを白色固体として得た (3 g) - 極性のより少ない: ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 6.98 (1H, s), 4.46 (2H, q, J 7.1), 3.32-3.26 (1H, m), 1.41 (3H, t, J 7.1), 1.24 (6H, d, 6.8)。

およびエチル 6-イソプロピル-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1,2-ジヒドロピリジン-3-カルボキシラートを白色固体として得た (650 mg) - 極性のより高い: ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 6.24 (1H, s), 4.40 (2H, q, J 7.1), 2.96-2.88 (1H, m), 1.36 (3H, t, J 7.1), 1.31 (6H, d, J 7.0)。

【0215】

N-({シス-1-(シクロプロピルメチル)-4-[(シクロプロピルメチル)スルホニル]シクロヘキシル} メチル)-4-イソプロピル-2-メトキシ-6-(トリフルオロメチル)ニコチンアミド:

エチル 4-イソプロピル-2-オキソ-6-(トリフルオロメチル)-1,2-ジヒドロピリジン-3-カルボキシラートを実施例 11 の反応にて処理し N-({シス-1-(シクロプロピルメチル)-4-[(シクロプロピルメチル)スルホニル]シクロヘキシル} メチル)-4-イソプロピル-2-メトキシ-6-(トリフルオロメチル)ニコチンアミドを白色固体として得た: ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 7.24 (1H, s), 5.79 (1H, br s), 3.98 (3H, s), 3.62 (2H, d, J 6.3), 3.23-3.17 (1H, m), 2.95-2.89 (3H, m), 2.09-2.01 (2H, m), 1.98-1.88 (4H, m), 1.42-1.35 (2H, m), 1.28-1.16 (9H, m), 0.76 (2H, d, J 7.6), 0.73-0.67 (1H, m), 0.51 (2H, d, J 7.5), 0.42 (2H, d, J 5.0), 0.04 (2H, d, J 4.6); $m/z = 531$ ($M+H^+$)。

【実施例 32】

【0216】

N-({シス-1-(シクロプロピルメチル)-4-[(シクロプロピルメチル)スルホニル]シクロヘキシル} メチル)-6-イソプロピル-2-メトキシ-4-(トリフルオロメチル)ニコチンアミド:

エチル 6-イソプロピル-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1,2-ジヒドロピリジン-3-カルボキシラート (実施例 PP から) を実施例 11 の反応にて処理し N-({シス-1-(シクロプロピルメチル)-4-[(シクロプロピルメチル)スルホニル]シクロヘキシル} メチル)-6-イソプロピル-2-メトキシ-4-(トリフルオロメチル)ニコチンアミドを白色固体として得た: ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 6.98 (1H, s), 5.77 (1H, t, J 5.6), 3.98 (3H, s), 3.61 (2H, d, J 6.4), 3.04-2.98 (1H, m), 2.93-2.85 (3H, m), 2.10-2.03 (2H, m), 1.96-1.88 (4H, m), 1.42-1.34 (2H, m), 1.29 (6H, d, J 6.8), 1.23-

1. 15 (3H, m), 0.75 (2H, q, J 6.4), 0.70–0.64 (1H, m), 0.49 (2H, q, J 5.9), 0.43 (2H, q, J 5.3), 0.03 (2H, q, J 4.9); m/z = 531 (M+H⁺).

【実施例 33】

【0217】

2-アミノ-N-({シス-1-(シクロプロピルメチル)-4-[(シクロプロピルメチル)スルホニル]シクロヘキシル}メチル)-4,6-ビス(トリフルオロメチル)ニコチンアミド:

エチル 2-アミノ-4,6-ビス(トリフルオロメチル)ニコチネートを加水分解し、さらに実施例 11 の方法を用いて ({シス-1-(シクロプロピルメチル)-4-[(シクロプロピルメチル)スルホニル]シクロヘキシル}メチル)アミンとカップリングして、2-アミノ-N-({シス-1-(シクロプロピルメチル)-4-[(シクロプロピルメチル)スルホニル]シクロヘキシル}メチル)-4,6-ビス(トリフルオロメチル)ニコチンアミドを白色固体として得た: ¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 7.20 (1H, s), 6.00 (1H, br s), 5.53 (2H, s), 3.63 (2H, d, J 6.3), 2.97–2.89 (3H, m), 2.09–2.00 (2H, m), 1.97–1.83 (4H, m), 1.42–1.34 (2H, m), 1.28–1.14 (3H, m), 0.76 (2H, q, J 6.4), 0.71–0.60 (1H, m), 0.52–0.48 (2H, m), 0.41 (2H, q, J 5.3), 0.03 (2H, q, J 5.0); m/z = 542 (M+H⁺).

【実施例 34】

【0218】

N-({シス-1-(シクロプロピルメチル)-4-[(シクロプロピルメチル)スルホニル]シクロヘキシル}メチル)-1,4-ジメチル-2-オキソ-6-(トリフルオロメチル)-2-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド:

エチル 1,4-ジメチル-2-オキソ-6-(トリフルオロメチル)-1,2-ジヒドロピリジン-3-カルボキシラートを加水分解し、さらに実施例 11 の方法を用いて ({シス-1-(シクロプロピルメチル)-4-[(シクロプロピルメチル)スルホニル]シクロヘキシル}メチル)アミンとカップリングして、N-({シス-1-(シクロプロピルメチル)-4-[(シクロプロピルメチル)スルホニル]シクロヘキシル}メチル)-1,4-ジメチル-2-オキソ-6-(トリフルオロメチル)-1,2-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミドを白色固体として得た: ¹H NMR (500MHz, CDCl₃): δ 9.01 (1H, s), 6.64 (1H, s), 3.63 (3H, s), 3.57 (2H, d, J 5.8), 2.95–2.87 (3H, m), 2.65 (3H, s), 2.07–2.00 (2H, m), 1.91 (4H, q, J 11.9), 1.39–1.33 (2H, m), 1.27 (2H, d, J 6.7), 1.20–1.14 (1H, m), 0.76–0.67 (3H, m), 0.48 (2H, q, J 5.8), 0.41 (2H, q, J 5.2), 0.07 (2H, d, J 4.7); m/z = 503 (M+H⁺).

【実施例 35】

【0219】

N-(1-{シス-1-(シクロプロピルメチル)-4-[(シクロプロピルメチル)スルホニル]シクロヘキシル}-2-ヒドロキシエチル)-2-メトキシ-4-メチル-6-(トリフルオロメチル)ニコチンアミド:

【0220】

N-(1-{シス-1-(シクロプロピルメチル)-4-[(シクロプロピルメチル)チオ]シクロヘキシル}プロプ-2-エン-1-イル)-2-メトキシ-4-メチル-6-(トリフルオロメチル)ニコチンアミド:

(1-{シス-1-(シクロプロピルメチル)-4-[(シクロプロピルメチル)チオ]シクロヘキシル}プロプ-2-エン-1-アミン (270mg, 0.97mmol) を、2-メトキシ-4-メチル-6-(トリフルオロメチル)ニコチン酸 (341mg, 1.4mmol

10

20

30

40

50

）と実施例 11 の方法を用いて反応し、N-（1- {シス-1-（シクロプロピルメチル）-4- [（シクロプロピルメチル）チオ] シクロヘキシル} プロプ-2-エン-1-イル）-2-メトキシ-4-メチル-6-（トリフルオロメチル）ニコチンアミドを白色固体として得た（360mg）：¹H NMR（500MHz、CDCl₃）：δ 7.16（1H, s）, 6.35（1H, d, J 9.6）, 5.96-5.89（1H, m）, 5.38（1H, d, J 17.0）, 5.25（1H, d, J 10.5）, 5.13（1H, t, J 7.6）, 3.99（3H, s）, 2.83-2.76（1H, m）, 2.49（2H, d, J 6.9）, 2.44（3H, s）, 1.96-1.78（5H, m）, 1.71-1.64（1H, m）, 1.48-1.38（2H, m）, 1.32（1H, dd, J 5.5, 14.3）, 1.14（1H, dd, J 7.6, 14.4）, 1.01-0.93（1H, m）, 0.74-0.66（1H, m）, 0.56（2H, q, J 6.0）, 0.53-0.47（1H, m）, 0.44-0.38（1H, m）, 0.21（2H, q, J 4.9）, 0.09-0.03（2H, m）。

【0221】

N-（1- {シス-1-（シクロプロピルメチル）-4- [（シクロプロピルメチル）スルホニル] シクロヘキシル} -2-ヒドロキシエチル）-2-メトキシ-4-メチル-6-（トリフルオロメチル）ニコチンアミド：

N-（1- {シス-1-（シクロプロピルメチル）-4- [（シクロプロピルメチル）チオ] シクロヘキシル} プロプ-2-エン-1-イル）-2-メトキシ-4-メチル-6-（トリフルオロメチル）ニコチンアミドに実施例 26 の反応にて処理し、N-（1- {シス-1-（シクロプロピルメチル）-4- [（シクロプロピルメチル）スルホニル] シクロヘキシル} -2-ヒドロキシエチル）-2-メトキシ-4-メチル-6-（トリフルオロメチル）ニコチンアミドを白色固体として得た：¹H NMR（500MHz、CDCl₃）：δ 7.17（1H, s）, 6.29（1H, d, J 9.6）, 4.73-4.67（1H, m）, 4.00（3H, s）, 3.94（1H, d, J 8.8）, 3.66（1H, t, J 9.8）, 3.00-2.86（3H, m）, 2.45（3H, s）, 2.21-1.90（6H, m）, 1.62-1.56（1H, m）, 1.47-1.40（1H, m）, 1.34-1.14（3H, m）, 0.78-0.72（2H, m）, 0.71-0.63（1H, m）, 0.57-0.53（1H, m）, 0.48-0.39（3H, m）, 0.11-0.03（2H, m）；m/z = 533（M+H⁺）。

【実施例 36】

【0222】

2-シアノ-2, 6-ジメチル-ピリミジン-5-カルボン酸（4-シクロプロピルメタンスルホニル-1-シクロプロピルメチル-シクロヘキシルメチル）-アミド：

【0223】

2-メタンスルホニル-4, 6-ジメチル-ピリミジン-5-カルボン酸（4-シクロプロピルメタンスルホニル-1-シクロプロピルメチル-シクロヘキシルメチル）-アミド 4, 6-ジメチル-2-メチルスルファニル-ピリミジン-5-カルボン酸（4-シクロプロピルメタンスルホニル-1-シクロプロピルメチル-シクロヘキシルメチル）-アミド（141mg；0.303mmol）のアセトン（3ml）攪拌溶液に、オキソン（558mg；0.908mmol）水（1.5ml）溶液のスラリーを加えた。混合物を加熱して90分間還流し、次いで18時間静置して冷却した。水（8ml）を加え、2M炭酸ナトリウム溶液でpH7に調整した。混合物をDCM（2×25ml）で抽出した。混合した有機物を食塩水（20mL）で洗浄し、乾燥し（MgSO₄）、減圧下留去した。得られたオイルはEtOAc／ヘキサンで粉末化し、白色の粘着性固体を得た。それを真空下で乾燥して生成物を白色泡沫状固体として得た（94mg）：¹H NMR（400MHz、CDCl₃）：δ 6.64（1H, t, J 6.1）, 3.64（2H, d, J 6.3）, 3.23（3H, s）, 2.97-2.85（3H, m）, 2.63（6H, s）, 2.05-1.99（2H, m）, 1.92-1.82（4H, m）, 1.48-1.36（2H, m）, 1.28-1.24（2H, m）, 1.17-1.13（1H, m）, 0.78-0.70（

3 H, m), 0.54–0.50 (2 H, m), 0.45–0.36 (2 H, m), 0.09–0.02 (2 H, m)。m/z = 498 (M+H⁺)。

【0224】

2-シアノ-2, 6-ジメチル-ピリミジン-5-カルボン酸(4-シクロプロピルメタンスルホニル-1-シクロプロピルメチル-シクロヘキシルメチル)-アミド

2-メタンスルホニル-4, 6-ジメチル-ピリミジン-5-カルボン酸(4-シクロプロピルメタンスルホニル-1-シクロプロピルメチル-シクロヘキシルメチル)-アミド(82 mg; 0.165 mmol)のDMF(2 ml)攪拌溶液に、シアン化ナトリウム(12 mg; 0.247 mmol)を加え、混合物を室温で90分間攪拌した。混合物を減圧下留去し、トルエンで共蒸発してオレンジ色オイルを得た。オイルを、EtOAc(20 ml)と水(20 ml)間で分配した。有機相を分離し、水(20 ml)と食塩水(20 ml)で洗浄し、乾燥し(MgSO₄)、減圧下留去して黄色オイルを得た。粗生成物を、50% EtOAc/ヘキサンを用いて溶出する分取TLCで精製し、白色泡状物質を得た(43 mg)。¹H NMR(400 MHz, CDCl₃): δ 5.96 (1 H, t, J 6.2), 3.64 (2 H, d, J 6.4), 2.99–2.93 (1 H, m), 2.87 (2 H, d, J 7.1), 2.57 (6 H, s), 2.04–1.84 (6 H, m), 1.47–1.39 (2 H, m), 1.27–1.23 (2 H, m), 1.16–1.08 (1 H, m), 0.79–0.67 (3 H, m), 0.55–0.51 (2 H, m), 0.42–0.38 (2 H, m), 0.05–0.03 (2 H, m)。m/z = 445 (M+H⁺)。

【実施例37】

【0225】

2, 4-ジクロロ-N-[1-(シクロプロピル-ヒドロキシ-メチル)-4-シクロプロピルメタンスルホニル-シクロヘキシルメチル]-ベンズアミド:

【0226】

1-(シクロプロピル-ヒドロキシ-メチル)-4-シクロプロピルメチルスルファニル-シクロヘキサンカルボニトリル

0℃のジイソプロピルアミン(1.59 ml; 11.3 mmol)のTHF(10 ml)攪拌溶液に、ブチリチウム(2.5 Mヘキサン溶液; 4.51 ml; 11.3 mmol)を滴下した。混合物を0℃で15分間攪拌し、次いで-78℃に冷却した。4-シクロプロピルメチルスルファニル-シクロヘキサンカルボニトリル(2 g; 10.2 mmol)のTHF(10 ml)溶液を滴下した。完全に加えた後、混合物を-78℃で30分間攪拌した。シクロプロパンカルボキシアルデヒド(0.91 ml; 12.2 mmol)を滴下し、混合物を放置して暖めゆっくりと室温にし、64時間攪拌した。混合物を食塩水(50 ml)でクエンチし、EtOAc(2×75 ml)で抽出した。混合した有機物を飽和炭酸水素ナトリウム溶液(50 ml)と食塩水(50 ml)で洗浄し、乾燥し(MgSO₄)、減圧下留去してオレンジ色オイルを得た。粗生成物を、25–30% EtOAc/ヘキサンを用いて溶出するシリカカラムクロマトグラフィーにかけ、生成物をオレンジ色オイルとして得た(1.933 g)。¹H NMR(400 MHz, DMSO): δ 5.29 (1 H, d, J 4.9), 2.76 (1 H, dd, J 4.9, 7.8), 2.68–2.58 (1 H, m), 2.15–2.11 (1 H, m), 2.04–1.98 (4 H, m), 1.56–1.38 (4 H, m), 0.98–0.88 (2 H, m), 0.52–0.48 (3 H, m), 0.45–0.37 (1 H, m), 0.34–0.28 (2 H, m), 0.19–0.17 (2 H, m)。m/z = 266 (M+H⁺)。

【0227】

1-(シクロプロピル-ヒドロキシ-メチル)-4-シクロプロピルメタンスルホニル-シクロヘキサンカルボニトリル

1-(シクロプロピル-ヒドロキシ-メチル)-4-シクロプロピルメチルスルファニル-シクロヘキサンカルボニトリル(1.93 g; 7.27 mmol)のアセトン(15 ml)攪拌溶液に、オキソン(13.4 g; 21.8 mmol)水(10 ml)溶液のスラリーを加えた。混合物を60℃で1時間加熱して次いで放置して室温まで冷却した。水(50 ml)を

加え、2 M炭酸ナトリウム溶液でpH7に調整した。混合物をEtOAc (80 ml)とDCM (950 ml)で抽出した。混合した有機物を乾燥し(MgSO₄)、減圧下留去して白色固体の生成物を得た(1.9015 g)。¹H NMR (400 MHz, DMSO): δ 5.36 (1H, d, J 5.0), 3.11–3.05 (3H, m), 2.78 (1H, dd, J 4.8, 7.8), 2.26–2.20 (1H, m), 2.14–2.08 (3H, m), 1.67–1.43 (4H, m), 1.08–0.84 (2H, m), 0.62–0.58 (2H, m), 0.53–0.49 (1H, m), 0.46–0.30 (5H, m)。m/z = 320 (M+Na⁺)。

【0228】

(1-アミノメチル-4-シクロプロピルメタンスルホニル-シクロプロピル-メタノール

10

窒素雰囲気下1-(シクロプロピル-ヒドロキシ-メチル)-4-シクロプロピルメタンスルホニル-シクロヘキサカルボニトリル(1.90 g; 6.39 mmol)の2 Mアンモニアのメタノール溶液(20 ml)(ニトリルは溶解しなかった)に、ラネーニッケル(約1 mlの50%水性スラリー)を加えた。得られた混合物を水素雰囲気下(50 psi)40時間、パール装置で振盪した。MSにより、ニトリルのほんのわずかな還元しか生じていないことが示された。混合物を触媒フィルターで濾過し、触媒をMeOH(300 ml, 何回かに分けて)で十分に洗浄した。濾液を減圧下留去し、緑がかった白色固体を得た。それをEtOH(20 ml)懸濁液としてパーフラスコ(Parr flask)に移した。アンモニア水溶液(1.5 ml)を加え、次いでラネーニッケル(約1 mlの50%水性スラリー)を加えた。得られた混合物を水素雰囲気下(50 psi)24時間、パール装置で振盪した。MSは、出発物質の存在(m/z = 320, [M+Na]⁺)、少量の生成物(m/z = 302)および水が脱離した生成物(m/z = 284)を示した。混合物を濾過し、触媒を前述のように洗浄した。濾液を減圧下留去し、緑がかった白色固体を得た。それをMeOHで粉末化し、濾過により集めて白色固体を得た(775 mg)。NMRは、これが回収された出発物質であると示した。粉末の濾液を減圧下留去し、残渣をMeOHでSCXカートリッジに導入した。カートリッジを、数カラム長のMeOHで洗浄し、次いで2 Mアンモニアのメタノール溶液で洗浄し、アミンを溶出した。所望の生成物は適切な部分を留去して緑色オイルとして得られた(229 mg)。m/z = 302 (M+H⁺)。

20

30

【0229】

2, 4-ジクロロ-N-[1-(シクロプロピル-ヒドロキシ-メチル)-4-シクロプロピルメタンスルホニル-シクロヘキシルメチル]-ベンズアミド

(1-アミノメチル-4-シクロプロピルメタンスルホニル-シクロヘキシル)-シクロプロピル-メタノール(229 mg; 0.760 mmol)とN, N-ジイソプロピルエチルアミン(0.16 ml; 0.912 mmol)のDCM(5 ml)溶液に2, 4-ジクロロベンゾイルクロリド(0.12 ml; 0.836 mmol)を加えた。混合物を室温で18時間攪拌した。MSは、m/z = 475 ([M+H]⁺)、496 ([M+Na]⁺)および456 ([M-H2O])に新しいピークがあり、出発物質がないことを示した。水(5 ml)とDCM(3 ml)を加え、混合物を5分間激しく攪拌し、次いでPTFE分離フリットを通した。有機相を集めて減圧下留去し、茶色オイルを得た。オイルを、30% EtOAc/DCMを用いて溶出するシリカカラムクロマトグラフィーにかけた。得られた白色泡状物質はNMRにより不純物を有することが示され、2% MeOH/DCMを用いて溶出する分取TLCで精製した。白色泡状物質(86 mg)を得た。NMRおよびHPLCは不純物を有することを示し(約20%)、それは水が脱離して二重結合を生じた化合物と考えられる。その物質をAgilentで精製し、技術的困難さから生成物の大部分を損失した。¹H NMR δ (ppm) (CDCl₃): 7.60 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.42 (1H, d, J = 1.9 Hz), 7.31 (5H, dd, J = 1.9, 8.3 Hz), 7.22–7.18 (1H, m), 3.70 (2H, ABq, J = 6.3, 14.3, 64.5 Hz), 2.93–2.87 (3H, m), 2.68 (1H, d, J = 9.0 Hz), 2

40

50

. 14-2.08 (2H, m), 2.04-1.97 (2H, m), 1.93-1.79 (3H, m), 1.44-1.40 (2H, m), 1.23-1.15 (1H, m), 1.06-0.99 (1H, m), 0.77-0.67 (3H, m), 0.59-0.53 (1H, m), 0.44-0.42 (2H, m), 0.37-0.31 (1H, m), 0.29-0.23 (1H, m)。m/z = 474 (M+H⁺)。

【実施例38】

【0230】

N-(4-シクロプロピルメタンスルホニル-1-ピロリジン-1-イルメチル-シクロヘキシルメチル)-2-メトキシ-4-メチル-6-トリフルオロメチル-ニコチンアミド:

10

【0231】

4-シクロプロピルメタンスルファニル-1-(ピロリジン-1-カルボニル)-シクロヘキサンカルボニトリル

-78℃の4-シクロプロピルメチルスルファニル-シクロヘキサンカルボニトリル(504mg; 2.58mmol)のTHF(6ml)攪拌溶液に、KHMDs(0.5Mトルエン溶液; 5.16ml; 2.58mmol)を加え、溶液を-78℃で1時間攪拌した。ピロリジンカルボニルクロリド(0.29ml; 2.58mmol)を加え、溶液を-78℃で1時間攪拌し、次いで18時間攪拌し放置して暖め室温にした。反応液を水(20ml)でクエンチし、EtOAc(30ml)で抽出した。有機相をMgSO₄で乾燥し、濾過して留去して淡黄色オイルを得た。粗生成物を、30-46%EtOAc/ヘキサンを用いて溶出するシリカカラムクロマトグラフィーにかけ、生成物を白色固体として得た(581mg)。¹H NMR(400MHz, CDCl₃): δ 3.78(2H, t, J 6.6), 3.52(2H, t, J 7.0), 2.71-2.63(1H, m), 2.51(2H, d, J 7.0), 2.19-2.11(4H, m), 2.04-1.71(8H, m), 1.01-0.91(1H, m), 0.59-0.55(2H, m), 0.23-0.19(2H, m)。m/z = 331 (M+H⁺)。

20

【0232】

4-シクロプロピルメタンスルホニル-1-(ピロリジン-1-カルボニル)-シクロヘキサンカルボニトリル

4-シクロプロピルメタンスルファニル-1-(ピロリジン-1-カルボニル)-シクロヘキサンカルボニトリル(262mg; 0.896mmol)のアセトン(6ml)攪拌溶液にオキソン(1.65g; 2.69mmol)水(3ml)溶液のスラリーを加えた。混合物を加熱して2時間還流し、次いで放置して冷却した。混合物を水(10ml)で希釈し、2M炭酸ナトリウム溶液でpH7に調整した。EtOAc(20ml)で、そのmixtureを抽出した。有機相を乾燥し(MgSO₄)、減圧下留去して白色固体の生成物を得た(246mg)。¹H NMR(500MHz, CDCl₃): δ 3.79(2H, t, J 6.6), 3.54(2H, t, J 7.0), 3.01-2.95(1H, m), 2.92(2H, d, J 7.1), 2.33-2.27(4H, m), 2.10-1.96(6H, m), 1.92-1.86(2H, m), 1.22-1.14(1H, m), 0.79-0.75(2H, m), 0.43-0.41(2H, m)。m/z = 325 (M+H⁺)。

30

40

【0233】

C-(4-シクロプロピルメタンスルホニル-1-ピロリジン-1-イルメチル-シクロヘキシル)-メチルアミン

4-シクロプロピルメタンスルホニル-1-(ピロリジン-1-カルボニル)-シクロヘキサンカルボニトリル(246mg; 0.758mmol)とボランTHF錯体(1.0M THF溶液; 10ml; 10mmol)を室温で一晩攪拌した。LC-MSは、反応がまだ完了していないことを示した。混合物を加熱して2時間還流し、次いで放置して室温まで冷却した。混合物を氷浴で冷やし、MeOH(3ml)でクエンチし、次いで減圧下で乾燥するまで留去した。残渣をMeOH(7ml)に溶かし、濃塩酸で酸性にした。混合物を室温で18時間攪拌した。混合物をSCXカートリッジに導入した。カートリッジを、数カラ

50

ム長分のMeOHで洗浄し、次いで2Mアンモニアのメタノール溶液で洗浄し、アミンを溶出した。所望の生成物は適切な部分を留去して無色オイルとして得られた(44mg)。
 $m/z = 315$ ($M+H^+$)。

【0234】

N-(4-シクロプロピルメタンスルホニル-1-ピロリジン-1-イルメチル-シクロヘキシルメチル)-2-メトキシ-メチル-6-トリフルオロメチル-ニコチンアミド

C-(4-シクロプロピルメタンスルホニル-1-ピロリジン-1-イルメチル-シクロヘキシル)-メチルアミン(44mg; 0.140mmol)のDCM(1.5ml)攪拌溶液に、WSCDI(62mg; 0.210mmol)、HOBT(2.8mg; 0.0210mmol)および酸(49mg; 0.210mmol)を加えた。得られた混合物を室温で18時間攪拌した。水(5ml)およびDCM(5ml)を加え、混合物を5分間激しく攪拌し、次いでPTFE分離フリットを通した。有機層を集め、減圧下留去して白色泡状物質を得た。泡状物質をMeOHに溶かし、SCXカートリッジに導入した。カートリッジを、数カラム長分のMeOHで洗浄し、次いで2Mアンモニアのメタノール溶液で洗浄し、生成物を溶出した。所望の生成物は適切な部分を留去して白色泡状物質として得られた(46mg)。¹H NMR(500MHz、CDCl₃): δ 8.33(1H, bs), 7.14(1H, s), 3.97(3H, s), 3.59(2H, d, J 5.1), 2.90-2.84(3H, m), 2.56(4H, bs), 2.47(2H, bs), 2.40(3H, s), 2.10-2.08(2H, m), 1.97-1.83(4H, m), 1.62(4H, bs), 1.21-1.15(3H, m), 0.77-0.75(2H, m), 0.44-0.42(2H, m)。 $m/z = 532$ ($M+H^+$)。

【0235】

以下の化合物は、適切な塩化カルボニルおよびカルボン酸を用いて実施例38の方法で調製することができる：

【0236】

【表7】

化合物名	MSデータ
2,4-ジクロロ-N-(4-シクロプロピルメタンスルホニル-1-モルホリン-4-イルメチル-シクロヘキシルメチル)-ベンズアミド	504
N-(4-シクロプロピルメタンスルホニル-1-モルホリン-4-イルメチル-シクロヘキシルメチル)-2-メトキシ-4-メチル-6-トリフルオロメチル-ニコチンアミド	548
N-(4-シクロプロピルメタンスルホニル-1-モルホリン-4-イルメチル-シクロヘキシルメチル)-2-メチル-6-トリフルオロメチル-ニコチンアミド	519

【実施例39】

【0237】

N-[4-シクロプロピルメタンスルホニル-1-(ピロリジン-1-カルボニル)-シクロヘキシルメチル]-2-メトキシ-4-メチル-6-トリフルオロメチル-ニコチンアミド：

【0238】

(1-アミノメチル-4-シクロプロピルメタンスルホニル-シクロヘキシル)-ピロリジン-1-イル-メタノン

窒素雰囲気下4-シクロプロピルメタンスルホニル-1-(ピロリジン-1-カルボニル)-シクロヘキサノールカルボニトリル(231mg; 0.712mmol)の2Mアンモニアのメタノール溶液(15ml)に、ラネーニッケル(約1mlの50%水性スラリー)を加えた。得られた混合物を水素雰囲気下(50psi)18時間、パール装置で振盪した。混合

物を触媒フィルターで濾過し、触媒をMeOH（200ml，何回かに分けて）で十分に洗浄した。濾液を減圧下留去し、淡緑色オイル（241mg）を得た。 $m/z = 329$ （ $M+H^+$ ）。

【0239】

N-[4-シクロプロピルメタンスルホニル-1-(ピロリジン-1-カルボニル)-シクロヘキシルメチル]-2-メトキシ-4-メチル-6-トリフルオロメチル-ニコチンアミド

(1-アミノメチル-4-シクロプロピルメタンスルホニル-シクロヘキシル)-ピロリジン-1-イル-メタノン（50mg；0.152mmol）のDCM（2ml）攪拌溶液に、WSCDI（68mg；0.228mmol）、HOBt（3mg；0.0228mmol）および酸（54mg；0.228mmol）を加えた。得られた混合物を室温で64時間攪拌した。水（5ml）およびDCM（5ml）を加え、混合物を5分間激しく攪拌し、次いでPTFE分離フリットを通した。有機層を集め、減圧下留去した。粗生成物を、5%MeOH/DCMを用いて溶出する分取TLCで精製し、泡状物質を得て、それをEtOAc/ヘキサンから晶出し、生成物を白色固体として得た（36mg）。

1H NMR δ (ppm) ($CDCl_3$): 7.12 (1H, s), 6.65 (1H, t, $J = 6.0$ Hz), 3.95 (3H, s), 3.83 (2H, d, $J = 6.2$ Hz), 3.59 (4H, bs), 3.00–2.92 (3H, m), 2.40 (3H, s), 2.20–2.16 (2H, m), 2.11–1.87 (10H, m), 1.23–1.17 (1H, m), 0.78–0.74 (2H, m), 0.45–0.43 (2H, m)。 $m/z = 546$ ($M+H^+$)。

10

20

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I
C 0 7 D 239/28	(2006.01)	C 0 7 D 239/28
C 0 7 D 333/38	(2006.01)	C 0 7 D 333/38
C 0 7 D 213/81	(2006.01)	C 0 7 D 213/81
C 0 7 D 213/82	(2006.01)	C 0 7 D 213/82
C 0 7 D 495/04	(2006.01)	C 0 7 D 495/04 1 0 5 A
C 0 7 D 295/12	(2006.01)	C 0 7 D 295/12 Z
C 0 7 D 231/12	(2006.01)	C 0 7 D 231/12 C
A 6 1 K 31/166	(2006.01)	A 6 1 K 31/166
A 6 1 P 25/18	(2006.01)	A 6 1 P 25/18
A 6 1 P 43/00	(2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 1 1
A 6 1 K 31/4192	(2006.01)	A 6 1 K 31/4192
A 6 1 K 31/415	(2006.01)	A 6 1 K 31/415
A 6 1 K 31/433	(2006.01)	A 6 1 K 31/433
A 6 1 K 31/505	(2006.01)	A 6 1 K 31/505
A 6 1 K 31/455	(2006.01)	A 6 1 K 31/455
A 6 1 K 31/4365	(2006.01)	A 6 1 K 31/4365
A 6 1 K 31/381	(2006.01)	A 6 1 K 31/381
A 6 1 K 31/44	(2006.01)	A 6 1 K 31/44
A 6 1 K 31/4436	(2006.01)	A 6 1 K 31/4436
A 6 1 K 31/5377	(2006.01)	A 6 1 K 31/5377
A 6 1 K 31/5375	(2006.01)	A 6 1 K 31/5375

(31)優先権主張番号 0524968.5

(32)優先日 平成17年12月8日(2005.12.8)

(33)優先権主張国 英国(GB)

(74)代理人 100129713

弁理士 重森 一輝

(74)代理人 100137213

弁理士 安藤 健司

(74)代理人 230105223

弁護士 城山 康文

(72)発明者 ブラックビー, ウエズリー・ピーター

イギリス国、エセツクス・シー・エム・20・2・キュー・アール、ハーロウ、イーストウイック
・ロード、ターリングス・パーク

(72)発明者 カストロ・ピネイロ, ホセ・ルイス

イギリス国、エセツクス・シー・エム・20・2・キュー・アール、ハーロウ、イーストウイック
・ロード、ターリングス・パーク

(72)発明者 ルイス, リチャード・トーマス

イギリス国、エセツクス・シー・エム・20・2・キュー・アール、ハーロウ、イーストウイック
・ロード、ターリングス・パーク

(72)発明者 ネイラー, エリザベス・メアリー

イギリス国、エセツクス・シー・エム・20・2・キュー・アール、ハーロウ、イーストウイック
・ロード、ターリングス・パーク

(72)発明者 ストリート, レスリー・ジョセフ

イギリス国、エセツクス・シー・エム・20・2・キュー・アール、ハーロウ、イーストウイック
・ロード、ターリングス・パーク

審査官 太田 千香子

- (56)参考文献 国際公開第2005/046601 (WO, A1)
仏国特許出願公開第02861073 (FR, A1)
特表2006-501292 (JP, A)

- (58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
C07C 317/30
C07C 317/44
CAplus (STN)
REGISTRY (STN)