

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2010-540586

(P2010-540586A)

(43) 公表日 平成22年12月24日(2010.12.24)

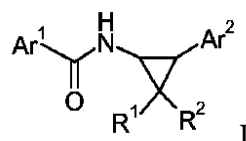
(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
C07C 311/37 (2006.01)	C07C 311/37	4C055
A61K 31/18 (2006.01)	A61K 31/18	4C056
C07D 261/18 (2006.01)	C07D 261/18 C S P	4C086
A61K 31/42 (2006.01)	A61K 31/42	4C206
A61K 31/455 (2006.01)	A61K 31/455	4H006
審査請求 有 予備審査請求 有 (全 84 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2010-527409 (P2010-527409)	(71) 出願人	591003013
(86) (22) 出願日	平成20年9月25日 (2008. 9. 25)		エフ・ホフマン-ラ ロシュ アーゲー
(85) 翻訳文提出日	平成22年6月1日 (2010. 6. 1)		F. HOFFMANN-LA ROCH
(86) 国際出願番号	PCT/EP2008/062813		E AKTIENGESELLSCHAFT
(87) 国際公開番号	W02009/043784		スイス・シーエイチー４０７０バーゼル・
(87) 国際公開日	平成21年4月9日 (2009. 4. 9)		グレンツァーヘルストラッセ１２４
(31) 優先権主張番号	60/997, 581	(74) 代理人	100078662
(32) 優先日	平成19年10月4日 (2007. 10. 4)		弁理士 津国 肇
(33) 優先権主張国	米国 (US)	(74) 代理人	100116919
			弁理士 齋藤 房幸
		(72) 発明者	デュ・ボイス, デイジー・ジョー
			アメリカ合衆国、カリフォルニア 940
			25、メンロー・パーク、ベイ・ローレル
			・ドライブ 1765
			最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 シクロプロピルアリアルアミド誘導体及びその使用

(57) 【要約】

式 (I) [式中、 Ar^1 、 Ar^2 、 R^1 及び R^2 は、本明細書と同義である] で示される化合物。医薬組成物、対象化合物を使用する方法及び製造する方法も提供される。

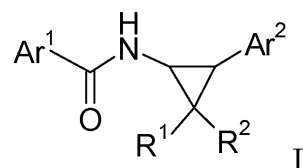


【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I) :

【化 3 6】



10

[式中、

Ar¹ 及び Ar² は、各々独立に :

場合により置換されているアリール ; 又は

場合により置換されているヘテロアリールであり ; そして

R¹ 及び R² は、各々独立に :

水素 ;

フルオロ ;

C₁ - 6 アルキル ; 又はハロ - C₁ - 6 アルキルである]

で示される化合物、又は薬学的に許容しうるその塩。

20

【請求項 2】

R¹ 及び R² が、C₁ - 6 アルキルである、請求項 1 記載の化合物。

【請求項 3】

Ar¹ 及び Ar² が、各々場合により、

下記 :

C₁ - 6 アルキル ;

ハロ ;

C₁ - 6 アルコキシ ;ハロ - C₁ - 6 アルコキシ ;ハロ - C₁ - 6 アルキル ;ヘテロ - C₁ - 6 アルキル ;

フェニル (場合により、1 個以上のアルコキシ、ハロ又はアルキルで置換されている)

30

;

シアノ ;

C₁ - 6 アルキル - アミノ ;ジ - C₁ - 6 アルキル - アミノ ;

ニトロ ; 又は

- (CR^a R^b)_m - X - R³、ここで :X は、C (O) 又は S (O)_n であり ;

m は、0 又は 1 であり ;

n は、0、1 又は 2 であり ;

R^a 及び R^b は、各々独立に :

水素 ; 又は

C₁ - 6 アルキルであり ; そして、R³ は :

水素 ;

C₁ - 6 アルキル ;C₁ - 6 アルコキシ ;ヘテロ - C₁ - 6 アルキル ;ハロ - C₁ - 6 アルキル ;

40

50

C_{3-7} シクロアルキル ;
 アリール ;
 ヘテロアリール ;
 ヘテロシクリル ;
 C_{3-7} シクロアルキル - C_{1-6} アルキル ;
 アリール - C_{1-6} アルキル ;
 ヘテロアリール - C_{1-6} アルキル ;
 ヘテロシクリル - C_{1-6} アルキル ;
 C_{3-7} シクロアルキルオキシ ;
 アリールオキシ ;
 ヘテロアリールオキシ ;
 ヘテロシクリルオキシ ;
 C_{3-7} シクロアルキルオキシ - C_{1-6} アルキル ;
 アリールオキシ - C_{1-6} アルキル ;
 ヘテロアリールオキシ - C_{1-6} アルキル ;
 ヘテロシクリルオキシ - C_{1-6} アルキル ; 又は
 - NR^4R^5 であり、ここで :

10

R^4 は :

水素 ; 又は

C_{1-6} アルキルであり ; そして

20

R^5 は :

水素 ;

C_{1-6} アルキル ;

ヘテロ - C_{1-6} アルキル ;

C_{3-7} シクロアルキル ;

アリール ;

ヘテロアリール ;

ヘテロシクリル ;

C_{3-7} シクロアルキル - C_{1-6} アルキル ;

アリール - C_{1-6} アルキル ;

30

ヘテロアリール - C_{1-6} アルキル ; 又は

ヘテロシクリル - C_{1-6} アルキル

から独立に選択される 1、2 又は 3 個の基で置換されている、各々独立に、フェニル、インドリル、ピリジニル、ピリミジニル、チエニル、フラニル、ピロリル、イソオキサゾリル、イミダゾリル又はピラゾリルである、請求項 1 又は 2 記載の化合物。

【請求項 4】

Ar^1 及び Ar^2 が、場合により置換されているフェニルである、請求項 1 ~ 3 のいずれか一項記載の化合物。

【請求項 5】

Ar^1 が、場合により、ハロ、ハロ - C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキル及び C_{1-6} アルコキシから各々独立に選択される 1、2 又は 3 個の基で置換されているフェニルである、請求項 1 ~ 4 のいずれか一項記載の化合物。

40

【請求項 6】

Ar^1 が、5 - クロロ - 2 - メトキシ - フェニル、5 - クロロ - 2 , 4 - ジメトキシ - フェニル、フェニル、4 - メチル - フェニル、2 - メトキシ - 5 - メチル - フェニル、2 - メチル - 5 - メトキシ - フェニル、4 - メトキシ - 2 - メチル - フェニル、2 , 5 - ジメトキシ - フェニル、4 - メトキシ - フェニル、4 - クロロ - フェニル、3 , 4 - ジクロロ - フェニル、3 - クロロ - フェニル、2 - メトキシ - フェニル、4 - tert - ブチル - フェニル、2 , 4 - ジメトキシ - フェニル、3 - トリフルオロメチル - フェニル、4 - メタンサルホニル - フェニル、4 - アミノサルホニル - フェニル、4 - トリフルオロメチル -

50

フェニル、5 - フルオロ - 2 - メトキシ - フェニル、2 - メトキシ - 5 - トリフルオロメチル - フェニル、2 - メトキシ - 5 - tert - ブチル - フェニル、4 - クロロ - 2 - メトキシ - フェニル、2, 4, 5 - トリメトキシ - フェニル、2, 6 - ジメトキシ - フェニル、又は 2, 3 - ジメトキシ - フェニルである、請求項 1 ~ 5 のいずれか一項記載の化合物。

【請求項 7】

Ar^2 が、場合により、ハロ、 C_{1-6} アルキル、シアノ、ハロ - C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ又は $-(CR^aR^b)_m-X-R^3$ により 4 位で 1 回置換されているフェニルであり、ここで：

m は、0 であり、；

X は、 $-SO_2-$ 又は $-C(O)-$ であり；

R^3 は、 C_{1-6} アルキル又は $-NR^4R^5$ であり、そして

R^4 及び R^5 は、各々独立に：

水素；又は

C_{1-6} アルキルである、

請求項 1 ~ 6 のいずれか一項記載の化合物。

10

【請求項 8】

Ar^2 が、シアノ、 $-SO_2NH_2$ 又は $-SO_2-CH_3$ により 4 位で置換されているフェニルである、請求項 1 ~ 7 のいずれか一項記載の化合物。

【請求項 9】

Ar^2 が、フェニル、4 - アミノスルホニル - フェニル、4 - メチルアミノスルホニル - フェニル、4 - ジメチルアミノスルホニル - フェニル、4 - トリフルオロメチル - フェニル、4 - メチル - フェニル、4 - クロロ - フェニル、4 - メタンスルホニル - フェニル、4 - メトキシ - フェニル、4 - シアノ - フェニル又は 4 - ブロモ - フェニルである、請求項 1 ~ 8 のいずれか一項記載の化合物。

20

【請求項 10】

化合物が、下記：

5 - クロロ - N - [trans - 2, 2 - ジメチル - 3 - (4 - スルファモイル - フェニル) - シクロプロピル] - 2 - メトキシ - ベンズアミド；

5 - クロロ - N - [(1R, 3S) - 2, 2 - ジメチル - 3 - (4 - スルファモイル - フェニル) - シクロプロピル] - 2 - メトキシ - ベンズアミド；

30

5 - クロロ - N - [(1S, 3R) - 2, 2 - ジメチル - 3 - (4 - スルファモイル - フェニル) - シクロプロピル] - 2 - メトキシ - ベンズアミド；

5 - クロロ - N - [trans - 2, 2 - ジメチル - 3 - (4 - トリフルオロメチル - フェニル) - シクロプロピル] - 2 - メトキシ - ベンズアミド；

5 - クロロ - N - [trans - 2, 2 - ジメチル - 3 - フェニル - シクロプロピル] - 2 - メトキシ - ベンズアミド；

5 - クロロ - N - [trans - 2, 2 - ジメチル - 3 - (4 - トリフルオロメチル - フェニル) - シクロプロピル] - 2, 4 - ジメトキシ - ベンズアミド；

5 - クロロ - N - [trans - 2, 2 - ジメチル - 3 - p - トリル - シクロプロピル] - 2 - メトキシ - ベンズアミド；

40

5 - クロロ - N - [trans - 2, 2 - ジメチル - 3 - p - トリル - シクロプロピル] - 2, 4 - ジメトキシ - ベンズアミド；

5 - クロロ - N - [3 - (4 - クロロ - フェニル) - trans - 2, 2 - ジメチル - シクロプロピル] - 2 - メトキシ - ベンズアミド；

5 - クロロ - N - [3 - (4 - メタンスルホニル - フェニル) - trans - 2, 2 - ジメチル - シクロプロピル] - 2 - メトキシ - ベンズアミド；

5 - クロロ - N - [trans - 2, 2 - ジメチル - 3 - フェニル - シクロプロピル] - 2, 4 - ジメトキシ - ベンズアミド；

N - [trans - 2, 2 - ジメチル - 3 - p - トリル - シクロプロピル] - 4 - メチル - ベンズアミド；

50

N - [trans - 2 , 2 - ジメチル - 3 - p - トリル - シクロプロピル] - 2 - メトキシ
 - 5 - メチル - ベンズアミド ;
 N - [trans - 2 , 2 - ジメチル - 3 - p - トリル - シクロプロピル] - 4 - メトキシ
 - 2 - メチル - ベンズアミド ;
 N - [trans - 2 , 2 - ジメチル - 3 - p - トリル - シクロプロピル] - 4 - メトキシ
 - ベンズアミド ;
 4 - クロロ - N - [trans - 2 , 2 - ジメチル - 3 - p - トリル - シクロプロピル] -
 ベンズアミド ;
 3 , 4 - ジクロロ - N - [(trans - 2 , 2 - ジメチル - 3 - p - トリル - シクロプロ
 ピル) - ベンズアミド ;
 5 - クロロ - 2 , 4 - ジメトキシ - N - [3 - (4 - メトキシ - フェニル) - trans -
 2 , 2 - ジメチル - シクロプロピル] - ベンズアミド ;
 5 - クロロ - 2 - メトキシ - N - [3 - (4 - メトキシ - フェニル) - trans - 2 , 2
 - ジメチル - シクロプロピル] - ベンズアミド ;
 2 - メトキシ - N - [3 - (4 - メトキシ - フェニル) - trans - 2 , 2 - ジメチル -
 シクロプロピル] - 5 - メチル - ベンズアミド ;
 4 - メトキシ - N - [3 - (4 - メトキシ - フェニル) - trans - 2 , 2 - ジメチル -
 シクロプロピル] - 2 - メチル - ベンズアミド ;
 2 , 5 - ジメトキシ - N - [3 - (4 - メトキシ - フェニル) - trans - 2 , 2 - ジメ
 チル - シクロプロピル] - ベンズアミド ;
 N - [3 - (4 - クロロ - フェニル) - trans - 2 , 2 - ジメチル - シクロプロピル]
 - 4 - メチル - ベンズアミド ;
 N - [3 - (4 - クロロ - フェニル) - trans - 2 , 2 - ジメチル - シクロプロピル]
 - ベンズアミド ;
 3 , 4 - ジクロロ - N - [3 - (4 - クロロ - フェニル) - trans - 2 , 2 - ジメチル
 - シクロプロピル] - ベンズアミド ;
 4 - クロロ - N - [3 - (4 - クロロ - フェニル) - trans - 2 , 2 - ジメチル - シク
 ロプロピル] - ベンズアミド ;
 N - [3 - (4 - クロロ - フェニル) - trans - 2 , 2 - ジメチル - シクロプロピル]
 - 4 - メトキシ - ベンズアミド ;
 N - [3 - (4 - メトキシ - フェニル) - trans - 2 , 2 - ジメチル - シクロプロピル
] - 4 - メチル - ベンズアミド ;
 4 - クロロ - N - [3 - (4 - メトキシ - フェニル) - trans - 2 , 2 - ジメチル - シ
 クロプロピル] - ベンズアミド ;
 4 - メトキシ - N - [3 - (4 - メトキシ - フェニル) - trans - 2 , 2 - ジメチル -
 シクロプロピル] - ベンズアミド ;
 5 - クロロ - N - [(1 S , 3 R) - 2 , 2 - ジメチル - 3 - (4 - メチルスルファモ
 イル - フェニル) - シクロプロピル] - 2 - メトキシ - ベンズアミド ;
 5 - クロロ - N - [(1 S , 3 R) - 2 , 2 - ジメチル - 3 - (4 - スルファモイル -
 フェニル) - シクロプロピル] - 2 , 4 - ジメトキシ - ベンズアミド ;
 5 - クロロ - N - [(1 S , 3 R) - 2 , 2 - ジメチル - 3 - (4 - メチルスルファモ
 イル - フェニル) - シクロプロピル] - 2 , 4 - ジメトキシ - ベンズアミド ;
 5 - クロロ - N - [3 - (4 - メタンスルホニル - フェニル) - (1 S , 3 R) - 2 ,
 2 - ジメチル - シクロプロピル] - 2 - メトキシ - ベンズアミド ;
 5 - クロロ - N - [trans - 2 , 2 - ジメチル - 3 - (4 - スルファモイル - フェニル
) - シクロプロピル] - 2 , 4 - ジメトキシ - ベンズアミド ;
 3 - クロロ - N - [trans - 2 , 2 - ジメチル - 3 - (4 - スルファモイル - フェニル
) - シクロプロピル] - ベンズアミド ;
 N - [trans - 2 , 2 - ジメチル - 3 - (4 - スルファモイル - フェニル) - シクロプ
 ロピル] - 2 - メトキシ - ベンズアミド ;

10

20

30

40

50

4 - tert - ブチル - N - [trans - 2 , 2 - ジメチル - 3 - (4 - スルファモイル - フェニル) - シクロプロピル] - ベンズアミド ;

N - [trans - 2 , 2 - ジメチル - 3 - (4 - スルファモイル - フェニル) - シクロプロピル] - 2 , 4 - ジメトキシ - ベンズアミド ;

N - [trans - 2 , 2 - ジメチル - 3 - (4 - スルファモイル - フェニル) - シクロプロピル] - 3 - トリフルオロメチル - ベンズアミド ;

3 , 4 - ジクロロ - N - [trans - 2 , 2 - ジメチル - 3 - (4 - スルファモイル - フェニル) - シクロプロピル] - ベンズアミド ;

5 - クロロ - 2 - メトキシ - N - [trans - 2 - メチル - 3 - (4 - スルファモイル - フェニル) - シクロプロピル] - ベンズアミド ;

5 - クロロ - N - [trans - 2 - エチル - 3 - (4 - スルファモイル - フェニル) - シクロプロピル] - 2 - メトキシ - ベンズアミド ;

N - [trans - 2 , 2 - ジメチル - 3 - (4 - スルファモイル - フェニル) - シクロプロピル] - 5 - フルオロ - 2 - メトキシ - ベンズアミド ;

N - [trans - 2 , 2 - ジメチル - 3 - (4 - スルファモイル - フェニル) - シクロプロピル] - 5 - メトキシ - 2 - メチル - ベンズアミド ;

N - [(1 S , 3 R) - 2 , 2 - ジメチル - 3 - (4 - スルファモイル - フェニル) - シクロプロピル] - 2 , 4 - ジメトキシ - ベンズアミド ;

N - [trans - 2 , 2 - ジメチル - 3 - (4 - スルファモイル - フェニル) - シクロプロピル] - 2 - メトキシ - 5 - トリフルオロメチル - ベンズアミド ;

5 - tert - ブチル - N - [trans - 2 , 2 - ジメチル - 3 - (4 - スルファモイル - フェニル) - シクロプロピル] - 2 - メトキシ - ベンズアミド ;

N - [trans - 2 , 2 - ジメチル - 3 - (4 - スルファモイル - フェニル) - シクロプロピル] - 2 , 4 - ジメトキシ - 5 - メチル - ベンズアミド ;

N - [trans - 2 , 2 - ジメチル - 3 - (4 - スルファモイル - フェニル) - シクロプロピル] - 2 - メトキシ - 4 - メチル - ベンズアミド ;

N - [trans - 2 , 2 - ジメチル - 3 - (4 - スルファモイル - フェニル) - シクロプロピル] - 2 , 6 - ジメトキシ - ニコチンアミド ;

N - [trans - 2 , 2 - ジメチル - 3 - (4 - スルファモイル - フェニル) - シクロプロピル] - 5 - フルオロ - 2 - メトキシ - ベンズアミド ;

5 - クロロ - N - [trans - 3 - (4 - シアノ - フェニル) - 2 , 2 - ジメチル - シクロプロピル] - 2 - メトキシ - ベンズアミド ;

4 - クロロ - N - [trans - 2 , 2 - ジメチル - 3 - (4 - スルファモイル - フェニル) - シクロプロピル] - 2 - メトキシ - ベンズアミド ;

5 - クロロ - N - [2 (trans - 2 - ジメチル - 3 - (4 - スルファモイル - フェニル) - シクロプロピル] - 2 - メトキシ - ニコチンアミド ;

5 - クロロ - N - [trans - 3 - (4 - メタンスルホニル - フェニル) - 2 , 2 - ジメチル - シクロプロピル] - 2 , 4 - ジメトキシ - ベンズアミド ;

N - [trans - 2 , 2 - ジメチル - 3 - (4 - スルファモイル - フェニル) - シクロプロピル] - 2 , 4 , 5 - トリメトキシ - ベンズアミド ; 又は

N - [trans - 2 , 2 - ジメチル - 3 - (4 - スルファモイル - フェニル) - シクロプロピル] - 2 - メトキシ - ニコチンアミド

より選択される、請求項 1 記載の化合物。

【請求項 11】

式 (r) :

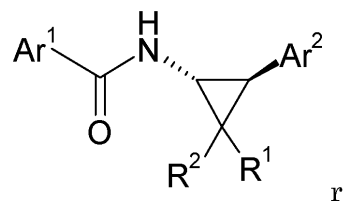
10

20

30

40

【化 3 7】



[式中、

10

A r ¹ 及び A r ² は、各々独立に：

場合により置換されているアリール；又は

場合により置換されているヘテロアリールであり；そして

R ¹ 及び R ² は、各々独立に：

水素；

フルオロ；

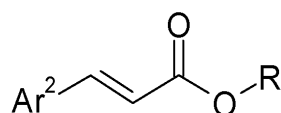
C ₁ - 6 アルキル；又はハロ - C ₁ - 6 アルキルである]

で示される化合物の製造方法であって、該方法は、

式 (s) :

20

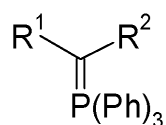
【化 3 8】



[式中、R は、アルキルである] で示されるシンナマート化合物を、

式 (t) :

【化 3 9】

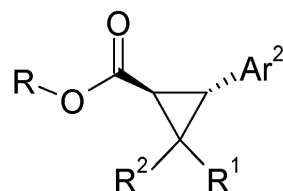


30

で示されるウィッティッヒ試薬と反応させて、

式 (u) :

【化 4 0】



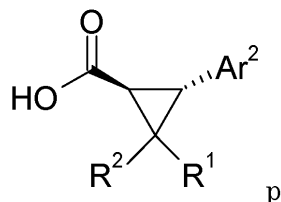
40

で示されるシクロプロピルエステル化合物を生成すること；

式 (u) の該シクロプロピルエステル化合物を加水分解して、

式 (p) :

【化 4 1】

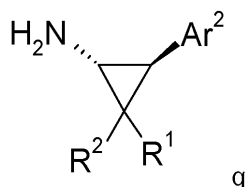


で示されるシクロプロピル酸化合物を得ること；

式 (p) の該シクロプロピル酸化合物を、クロロギ酸エステルで、続いてアジ化ナトリウムで処理し、そして酸性化して、

式 (q)：

【化 4 2】

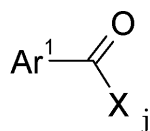


で示されるシクロプロピルアミン化合物を得ること；そして

式 (q) の該シクロプロピルアミン化合物を、

式 (j)：

【化 4 3】



[式中、X は、ヒドロキシ、ハロ又はアルコキシである] で示されるアシル試薬と反応させて、式 (r) で示される該化合物を生成することを含む、方法。

【請求項 1 2】

請求項 1 ~ 1 1 のいずれか一項記載の化合物及び薬学的に許容しうる担体を含む、医薬組成物。

【請求項 1 3】

7 n A H h R 受容体に関する疾患の処置のための、請求項 1 ~ 1 0 のいずれか一項記載の化合物。

【請求項 1 4】

向知性薬としての使用のための又はアルツハイマー病の処置のための、請求項 1 3 記載の化合物。

【請求項 1 5】

向知性薬として有用な医薬の製造のための又はアルツハイマー病の処置用の医薬の製造のための、請求項 1 ~ 1 0 のいずれか一項記載の式 (I) の化合物の使用。

【請求項 1 6】

本明細書に前記の発明。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0 0 0 1】

本発明は、ニコチン性アセチルコリン受容体 (n A C h R) リガンド、及び特に 7 n

10

20

30

40

50

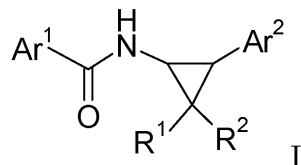
AChRサブタイプの陽性アロステリックモジュレーター、ならびにそのような化合物を製造及び使用する方法に関する。

【0002】

本発明の一態様は、式(I)：

【0003】

【化1】



10

[式中、

Ar¹ 及び Ar² は、各々独立に：

場合により置換されているアリール；又は

場合により置換されているヘテロアリールであり；そして

R¹ 及び R² は、各々独立に：

水素；

フルオロ；

C₁ - 6 アルキル；又は

ハロ - C₁ - 6 アルキルである]

20

で示される化合物、又は薬学的に許容しうるその塩を提供する。

【0004】

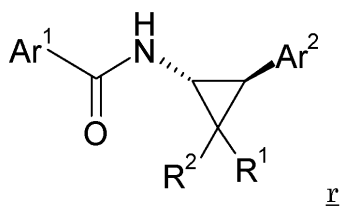
本発明はまた、医薬組成物及び前述の化合物を使用する方法ならびに上記化合物を合成する方法を提供する。

【0005】

本発明のもう一つの態様において、式(r)：

【0006】

【化2】



30

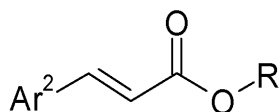
[式中、Ar¹、Ar²、R¹ 及び R² は、本明細書と同義である] で示される化合物の製造方法が提供され、この方法は：

式(s)：

40

【0007】

【化3】



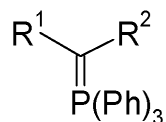
[式中、R は、アルキルである] で示されるシンナマート化合物を、

式(t)：

【0008】

50

【化 4】



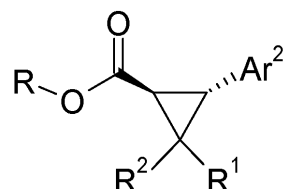
で示されるウィッティッヒ試薬と反応させて、

式 (u) :

【0009】

【化 5】

10



で示されるシクロプロピルエステル化合物を形成すること；

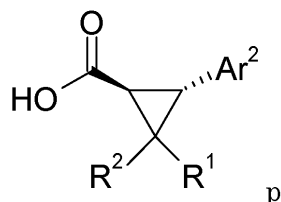
式 (u) のシクロプロピルエステル化合物を加水分解して、

式 (p) :

20

【0010】

【化 6】



で示されるシクロプロピル酸化合物を得ること；

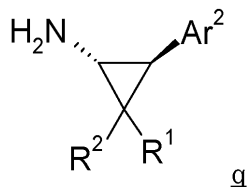
30

式 (p) のシクロプロピル酸化合物を、クロロギ酸エステルで、続いてアジ化ナトリウムで処理し、そして酸性化して、

式 (q) :

【0011】

【化 7】



40

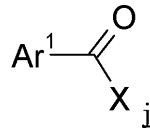
で示されるシクロプロピルアミン化合物を得ること；そして

式 (q) のシクロプロピルアミン化合物を、

式 (j) :

【0012】

【化 8】



[式中、X は、ヒドロキシ、ハロ又はアルコキシである] で示されるアシル試薬と反応させて、式 (r) で示される化合物を生成することを含む。

【背景技術】

10

【0013】

ニコチン性アセチルコリン受容体 (n A C h R) は、リガンド開口型イオンチャネルファミリーのメンバーである。活性化されると、イオンの透過性がニコチン性イオンチャネルに渡って増加する。ニコチン性 γ 受容体 (γ n A C h R) は、インビトロで、カルシウムカチオンに対して高透過性のホモ五量体チャネルを形成する。各 γ n A C h R は、M 1、M 2、M 3 及び M 4 として公知の 4 つの膜貫通ドメインを有する。M 2 ドメインは、チャネルを裏打ちする壁を形成すると示唆されている。配列アライメントは、 γ n A C h R が進化の間に高度に保存されていることを示す。チャネルを裏打ちする M 2 ドメインは、ニワトリからヒトまでタンパク質配列において同一である。 γ n A C h R については、Revah et al. (1991), Nature, 353, 846-849 ; Galzi et al. (1992), Nature 359, 500-505 ; Fucile et al. (2000), PNAS 97(7), 3643-3648 ; Briggs et al. (1999), Eur. J. Pharmacol. 366 (2-3), 301-308 ; 及び Gopalakrishnan et al. (1995), Eur. J. Pharmacol. 290(3), 237-246 に記載されている。

20

【0014】

γ n A C h R チャネルは、様々な脳の領域で発現され、そして学習、記憶及び注意を含む、中枢神経系 (C N S) における多くの重要な生物学的プロセスに関与すると考えられている (Levin et al., Psychopharmacology (1998), 138, 217-230)。 γ n A C h R は、シナプス前終末及びシナプス後終末の両方の上に局在化し、シナプス伝達の調節に関与することが示唆されている。 γ n A C h R のアゴニストは、アルツハイマー病及び注意欠陥障害の病状の注意及び認知を向上させることが示されている (Wilens et al., Am. J. Psychiatry (1999), 156(12), 1931-1937)。

30

【0015】

ニコチンの鎮痛効果は、長い間公知である。 γ n A C h R 受容体のアゴニストは、インターロイキン (I L)、腫瘍壊死因子 (T N F)、及び高移動度ボックス (H M G B - 1) を含む炎症促進性サイトカインの生成を調節すること、ならびに C N S における炎症シグナル伝達を阻害することが示されている (de Jonge et al., Br. J. Pharmacol. (2007), 1-15)。 γ n A C h R 受容体は、C N S 痛覚伝達を調整する役割を有し、そして γ n A C h R アゴニストは、急性疼痛モデルにおいてこれまで抗侵害受容性効果を示している (Damaj et al., Neuropharmacol. (2000) 39, 2785-2791)。

【0016】

40

アセチルコリン (A C h) は、 γ n A C h R の内因性のアゴニストなので、A C h と同じ部位で作用するアゴニストは、脱感作及び競合的遮断プロセスを介して受容体活性を刺激し、おそらくは遮断して (Forman et al., Biophysical J. (1988), 54(1), 149-158)、そして長期に亘る受容体不活性化を導くことができる (Buisson et al., J. Neurosci. (2001), 21(6), 1819-1829)。脱感作は、アゴニストの適用の間、イオンチャネルが活性化のままでいる期間を制限する。したがって、そのようなアゴニストによって提供される γ n A C h R 活性の強化はまた、A C h との競合を増し、それゆえ薬剤としてアゴニストの有効性を制限する。

【0017】

ニコチン性 γ 受容体チャネルの陽性アロステリックモジュレーターは、A C h 及び他

50

のニコチン性 γ 受容体アゴニストの活性を強化する。陽性アロステリックモジュレーターは、十分な ACh が中枢神経系に存在する場合、 γ nAChR を活性化する。したがって γ nAChR の陽性アロステリックモジュレーターは、例えば認知、学習、気分、感情及び注意などの CNS 機能を調節し、ならびに疼痛及び炎症状態に関連する炎症性サイトカインの生成を制御して、CNS、疼痛及び炎症性の疾患又は病状の処置のために有用である。したがって、ニコチン性 γ 受容体チャネルの新たな陽性アロステリックモジュレーターが必要である。

【0018】

定義

特に断りない限り、明細書及び請求の範囲を包含する本出願において使用される以下の用語は、後述の定義を有する。本明細書及び添付の請求の範囲において使用されるとき、単数形の「a」、「an」、及び「the」は、文脈上特に断りない限り、複数の指示対象を包含することを留意しなければならない。

【0019】

「アゴニスト」とは、もう一つの化合物又は受容体部位の活性を強化する化合物を指す。

【0020】

「アルキル」とは、1～12個の炭素原子を有する、専ら炭素及び水素原子からなる、一価の直鎖又は分岐の飽和炭化水素部分を意味する。「低級アルキル」とは、1～6個の炭素原子のアルキル基、即ち、 $C_1 - C_6$ アルキルのことを指す。アルキル基の例は、特に限定されないが、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、n-ヘキシル、オクチル、ドデシル等が挙げられる。「分岐アルキル」の例は、イソプロピル、イソブチル、tert-ブチル等である。好ましいアルキルは、本明細書と同義の低級アルキルである。

【0021】

「アルキレン」とは、1～6個の炭素原子の直鎖の飽和二価炭化水素基、又は3～6個の炭素原子の分岐の飽和二価炭化水素基、例えば、メチレン、エチレン、2,2-ジメチルエチレン、プロピレン、2-メチルプロピレン、ブチレン、ペンチレン等を意味する。

【0022】

「アルコキシ」とは、式： $-OR$ （ここで、Rは、本明細書と同義のアルキル部分である）の部分の意味する。アルコキシ部分の例は、特に限定されないが、メトキシ、エトキシ、イソプロポキシ、tert-ブトキシ等である。

【0023】

「アルコシアルキル」とは、式： $-R' - R''$ （ここで、 R' は、アルキレンであり、そして R'' は、アルコキシであり、本明細書と同義である）の部分の意味する。典型的なアルコシアルキル基には、例として2-メトキシエチル、3-メトキシプロピル、1-メチル-2-メトキシエチル、1-(2-メトキシエチル)-3-メトキシプロピル、及び1-(2-メトキシエチル)-3-メトキシプロピルが挙げられる。

【0024】

「アルキルカルボニル」とは、式： $-C(O) - R$ （ここで、Rは、本明細書と同義のアルキルである）の部分の意味する。

【0025】

「アルキルスルホニル」とは、式： $SO_2 - R'$ （ここで、 R' は、本明細書と同義のアルキルである）の部分の意味する。

【0026】

「アミノ」とは、式： $-NRR'$ （ここで、R及び R' は、各々独立に、本明細書と同義の水素又はアルキルである）の部分の意味する。

【0027】

「アミノスルホニル」とは、 $-SO_2 - R'$ （ここで、 R' は、本明細書と同義のアミノである）の部分の意味する。

10

20

30

40

50

【 0 0 2 8 】

「アルキルスルホニルアルキル」とは、式： $-R^b-SO_2-R^a$ （ここで、 R^a は、アルキルであり、そして R^b は、アルキレンであり、本明細書と同義である）の部分の意味する。典型的なアルキルスルホニルアルキル基には、例として、3-メタンスルホニルプロピル、2-メタンスルホニルエチル、2-メタンスルホニルプロピル等が挙げられる。

【 0 0 2 9 】

「アルキルスルホニルオキシ」とは、式： R^a-SO_2-O- （ここで、 R^a は、本明細書と同義のアルキルである）の部分の意味する。

【 0 0 3 0 】

「アンタゴニスト」とは、別の化合物又は受容体部位の作用を減少させるか、又は阻止する化合物を指す。

【 0 0 3 1 】

「アリール」とは、単環式、二環式又は三環式芳香環からなる一価環状芳香族炭化水素部分の意味する。アリール基は、場合により本明細書と同義であるように置換されていることができる。アリール部分の例には、特に限定されないが、フェニル、ナフチル、フェナントリル、フルオレニル、インデニル、ペンタレニル、アズレニル、オキシジフェニル、ビフェニル、メチレンジフェニル、アミノジフェニル、ジフェニルスルフィジル、ジフェニルスルホニル、ジフェニルイソプロピリデニル、ベンゾジオキサニル、ベンゾフラニル、ベンゾジオキシリル、ベンゾピラニル、ベンゾオキサジニル、ベンゾオキサジノニル、ベンゾピペラジニル（benzopiperadinyI）、ベンゾピペラジニル（benzopiperazinyI）、ベンゾピロリジニル、ベンゾモルホリニル、メチレンジオキシフェニル、エチレンジオキシフェニル等が、その部分水素化誘導体を含めて挙げられ、これらは各々場合により置換されていてもよい。好ましいアリールは、場合により置換されているフェニルである。

【 0 0 3 2 】

「アリールオキシ」とは、式： $-OR$ （ここで、 R は、本明細書と同義のアリール部分である）の部分の意味する。

【 0 0 3 3 】

「アリールアルキル」及び「アラルキル」とは、互換的に使用することができ、 $-R^aR^b$ 基を意味し、ここで、 R^a は、アルキレン基であり、そして R^b は、アリール基であり、本明細書と同義である；例えば、ベンジル、フェニルエチル、3-（3-クロロフェニル）-2-メチルペンチル等などのフェニルアルキルは、アリールアルキルの例である。

【 0 0 3 4 】

「アラルコキシ」とは、式： $-OR$ （ここで、 R は、本明細書と同義のアラルキル部分である）の部分の意味する。

【 0 0 3 5 】

「シアノアルキル」とは、式： $-R'-R''$ （ここで、 R' は、本明細書と同義のアルキレンであり、そして R'' は、シアノ又はニトリルである）の部分の意味する。

【 0 0 3 6 】

「シクロアルキル」とは、単環又は二環からなる一価飽和炭素環部分の意味する。シクロアルキルは、場合により、一つ以上の置換基で置換されていることができ、ここで、別に具体的に示さない限り、各置換基は、独立に、ヒドロキシ、アルキル、アルコキシ、ハロ、ハロアルキル、アミノ、モノアルキルアミノ、又はジアルキルアミノである。シクロアルキル部分の例には、特に限定されないが、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル等が、その部分不飽和誘導体を含めて挙げられる。

【 0 0 3 7 】

「シクロアルキルオキシ」及び「シクロアルコキシ」とは、互換的に使用することができ、式： $-OR$ （ここで、 R は、本明細書と同義のシクロアルキルである）の基を意味す

10

20

30

40

50

る。典型的なシクロアルキルオキシには、シクロプロピルオキシ、シクロブチルオキシ、シクロペンチルオキシ、シクロヘキシルオキシ等が挙げられる。

【 0 0 3 8 】

「シクロアルキルアルキル」とは、式 - R' - R'' (ここで、R' は、アルキレンであり、R'' は、シクロアルキルであり、本明細書と同義である) の部分を意味する。

【 0 0 3 9 】

「シクロアルキルアルキルオキシ」及び「アヒクロアルキルアルコキシ」とは、互換的に使用することができ、式： - OR (ここで、R は、本明細書と同義のシクロアルキルアルキルである) の基を意味する。典型的シクロアルキルオキシには、シクロプロピルメトキシ、シクロブチルメトキシ、シクロペンチルメトキシ、シクロヘキシルメトキシ等が挙げられる。

10

【 0 0 4 0 】

「ヘテロアルキル」とは、1、2又は3個の水素原子が、-OR^a、-NR^bR^c、及び-S(O)_nR^d (ここで、nは、0~2の整数である) からなる群より独立に選択される置換基により置き換えられている、分岐C₄-C₇-アルキルを含む、本明細書と同義のアルキル基を意味し、ここで、ヘテロアルキル基の結合点は、炭素原子を介することが了解され、ここで、R^a は、水素、アシル、アルキル、シクロアルキル、又はシクロアルキルアルキルであり；R^b 及びR^c は、互いに独立に、水素、アシル、アルキル、シクロアルキル、又はシクロアルキルアルキルであり；そしてnが、0の場合、R^d は、水素、アルキル、シクロアルキル、又はシクロアルキルアルキルであり、そしてnが、1又は2の場合に、R^d は、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アミノ、アシルアミノ、モノアルキルアミノ、又はジアルキルアミノである。代表的な例には、特に限定されないが、2-ヒドロキシエチル、3-ヒドロキシプロピル、2-ヒドロキシ-1-ヒドロキシメチルエチル、2,3-ジヒドロキシプロピル、1-ヒドロキシメチルエチル、3-ヒドロキシブチル、2,3-ジヒドロキシブチル、2-ヒドロキシ-1-メチルプロピル、2-アミノエチル、3-アミノプロピル、2-メチルスルホニルエチル、アミノスルホニルメチル、アミノスルホニルエチル、アミノスルホニルプロピル、メチルアミノスルホニルメチル、メチルアミノスルホニルエチル、メチルアミノスルホニルプロピル等が挙げられる。好ましいヘテロアルキルは、ヒドロキシアルキル、アルキルヒドロキシアルキル、アミノアルキル、モノアルキルアミノアルキル、及びジアルキルアミノアルキルである。

20

30

【 0 0 4 1 】

「ヘテロアリール」とは、N、O、又はSより選択される1、2、又は3個の環ヘテロ原子を含有し、残りの環原子がCである、少なくとも1個の芳香環を有する、5~12個の環原子の単環、二環又は三環基を意味し、ここで、ヘテロアリール基の結合点は芳香環上にあることが了解される。ヘテロアリール環は、本明細書と同義であるように場合により置換されていてもよい。ヘテロアリール部分の例には、特に限定されないが、イミダゾリル、オキサゾリル、イソキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、ピラジニル、チエニル、チオフエニル、フラニル、ピラニル、ピリジニル、ピロリル、ピラゾリル、ピリミジニル、キノリニル、イソキノリニル、ベンゾフリル、ベンゾフラニル、ベンゾチオフエニル、ベンゾチオピラニル、ベンズイミダゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾオキサジアゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾチアジアゾリル、ベンゾピラニル、インドリル、イソインドリル、トリアゾリル、トリアジニル、キノキサリニル、プリニル、キナゾリニル、キノリジニル、ナフチリジニル、プテリジニル、カルバゾリル、アゼピニル、ジアゼピニル、アクリジニル等が挙げられ、その部分水素化誘導体を含み、それらの各々は、場合により置換されていてもよい。好ましいヘテロアリールには、インドリル、ピリジニル、ピリミジニル、チエニル、フラニル、ピロリル、イソオキサゾリル、イミダゾリル及びピラゾリルが挙げられ、それらの各々は、場合により置換されていてもよい。

40

【 0 0 4 2 】

50

「ヘテロアリーラルキル」及び「ヘテロアラルキル」とは、互換的に使用することができ、 $-R^a R^b$ 基を意味し、ここで、 R^a は、アルキレン基であり、そして R^b は、本明細書と同義のヘテロアリール基である。

【0043】

「ハロ」及び「ハロゲン」という用語は、互換的に使用することができ、置換基フルオロ、クロロ、プロモ、又はヨードを指す。

【0044】

「ハロアルキル」とは、1個以上の水素が、同じか又は異なるハロゲンで置き換えられている、本明細書と同義のアルキルを意味する。典型的なハロアルキルには、 $-CH_2Cl$ 、 $-CH_2CF_3$ 、 $-CH_2CCl_3$ 、ペルフルオロアルキル（例えば、 $-CF_3$ ）等が挙げられる。

10

【0045】

「ハロアルコキシ」とは、式： $-OR$ （ここで、 R は、本明細書と同義のハロアルキル部分である）の部分の意味する。ハロアルコキシ部分の例には、特に限定されないが、トリフルオロメトキシ、ジフルオロメトキシ、2, 2, 2 - トリフルオロエトキシ等が挙げられる。

【0046】

「ヒドロキシアルキル」は、ヘテロアルキルの部分集合を指し、そして特に一個以上の、好ましくは1、2又は3個のヒドロキシ基で置換されている、本明細書と同義のアルキル部分を指すが、但し、同じ炭素原子は、1個を超えるヒドロキシ基を担持しないものとする。代表的な例には、特に限定されないが、ヒドロキシメチル、2 - ヒドロキシエチル、2 - ヒドロキシプロピル、3 - ヒドロキシプロピル、1 - (ヒドロキシメチル) - 2 - メチルプロピル、2 - ヒドロキシブチル、3 - ヒドロキシブチル、4 - ヒドロキシブチル、2, 3 - ジヒドロキシプロピル、2 - ヒドロキシ - 1 - ヒドロキシメチルエチル、2, 3 - ジヒドロキシブチル、3, 4 - ジヒドロキシブチル及び2 - (ヒドロキシメチル) - 3 - ヒドロキシプロピルが挙げられる。

20

【0047】

「ヘテロシクロアミノ」とは、少なくとも1個の環原子が、 N 、 NH 又は N - アルキルであり、そして残りの環原子が、アルキレン基を形成する、飽和環を意味する。

【0048】

「ヘテロシクリル」とは、1、2、又は3又は4個のヘテロ原子（窒素、酸素又は硫黄より選択される）を包含する、1～3個の環からなる一価飽和部分を意味する。ヘテロシクリル環は、本明細書と同義であるように場合により置換されていてもよい。ヘテロシクリル部分の例には、特に限定されないが、場合により置換されているピペリジニル、ピペラジニル、ホモピペラジニル、アゼピニル、ピロリジニル、ピラゾリジニル、イミダゾリニル、イミダゾリジニル、ピリジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、オキサゾリジニル、イソキサゾリジニル、モルホリニル、チアゾリジニル、イソチアゾリジニル、キヌクリジニル、キノリニル、イソキノリニル、ベンゾイミダゾリル、チアジアゾリリジニル、ベンゾチアゾリジニル、ベンゾアゾリリジニル、ジヒドロフリル、テトラヒドロフリル、ジヒドロピラニル、テトラヒドロピラニル、チアモルホリニル、チアモルホリニルスルホキシド、チアモルホリニルスルホン、ジヒドロキノリニル、ジヒドロイソキノリニル、テトラヒドロキノリニル、テトラヒドロイソキノリニル等が挙げられる。

30

40

【0049】

「場合により置換されている」とは、「アリール」、「フェニル」、「ヘテロアリール」（インドリル（例えばインドール - 1 - イル、インドール - 2 - イル及びインドール - 3 - イル）、2, 3 - ジヒドロインドリル（例えば2, 3 - ジヒドロインドール - 1 - イル、2, 3 - ジヒドロインドール - 2 - イル及び2, 3 - ジヒドロインドール - 3 - イル）、インダゾリル（例えばインダゾール - 1 - イル、インダゾール - 2 - イル及びインダゾール - 3 - イル）、ベンゾイミダゾリル（例えばベンゾイミダゾール - 1 - イル及びベンゾイミダゾール - 2 - イル）、ベンゾフラニル（例えばベンゾフラン - 2 - イル及びベ

50

ンゾフラン - 3 - イル)、ベンゾチオフェニル(例えばベンゾチオフェン - 2 - イル及びベンゾチオフェン - 3 - イル)、ベンゾオキサゾール - 2 - イル、ベンゾチアゾール - 2 - イル、チエニル、フラニル、ピリジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、ピラジニル、オキサゾリル、チアゾリル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル及びキノリニルを含む)又は「ヘテロシクリル」と共に使用される場合、アリール、フェニル、ヘテロアリール又はヘテロシクリルを意味し、これは、場合により、アルキル、シクロアルキル、アルコキシ、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、シアノ、ニトロ、ヘテロアルキル、アミノ、モノ - アルキルアミノ、ジ - アルキルアミノ、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、アルキルスルホニル、アルキルスルホンアミド、ベンジルオキシ、シクロアルキルアルキル、シクロアルコキシ、シクロアルキルアルコキシ、アルキルスルホニルオキシ、場合により置換されているフェニル、場合により置換されているチエニル、場合により置換されているピラゾリル、場合により置換されているピリジニル、モルホリノカルボニル、 $-(CH_2)_q-S(O)_rR^f$; $-(CH_2)_q-NR^gR^h$; $-(CH_2)_q-C(=O)-NR^gR^h$; $-(CH_2)_q-C(=O)-C(=O)-NR^gR^h$; $-(CH_2)_q-SO_2-NR^gR^h$; $-(CH_2)_q-N(R^f)-C(=O)-R^i$; $-(CH_2)_q-C(=O)-R^i$; 又は $-(CH_2)_q-N(R^f)-SO_2-R^g$; (ここで、 q は、0 又は 1 であり、 r は、0 ~ 2 であり、 R^f 、 R^g 、及び R^h は、各々独立に、水素又はアルキルであり、そして各 R^i は、独立に、水素、アルキル、ヒドロキシ又はアルコキシである)から選択される 1 ~ 4 個の置換基、好ましくは 1 又は 2 個の置換基で独立して置換されている。「アリール」、「フェニル」、「ヘテロアリール」、「シクロアルキル」又は「ヘテロシクリル」についての特定の好ましい任意の置換基には、アルキル、ハロ、ハロアルキル、アルコキシ、シアノ、アミノ(即ち、 $-NH_2$ 、 $-NH$ (アルキル)、 $-N$ (アルキル) $_2$)、アミノスルホニル(即ち、 $-SO_2NH_2$ 、 $-SO_2NH$ (アルキル)、 $-SO_2N$ (アルキル) $_2$)、アルキルスルホニル及びフェニル(場合により 1、2 又は 3 個のアルコキシ、アルキル又はハロにより置換されている(好ましくはアルコキシにより))が挙げられる。より好ましい置換基は、メチル、tert - ブチル、フルオロ、クロロ、プロモ、トリフルオロメチル、メトキシ、シアノ、アミノスルホニル(即ち、スルファモイル)、メチルアミノスルホニル(即ち、メチルスルファモイル)、ジメチルアミノスルホニル(即ち、ジメチルスルファモイル)、メタンスルホニル及びメトキシフェニルである。より好ましい置換基は、メチル、フルオロ、クロロ、トリフルオロメチル、メトキシ、アミノ、アミノスルホニル及びメタンスルホニルである。

10

20

30

【0050】

「モジュレーター」とは、標的と相互作用する分子を意味する。この相互作用には、特に限定されないが、本明細書と同義のアゴニスト、アンタゴニスト等が挙げられる。

【0051】

「任意の」又は「場合により」とは、後に記述される事象又は状況が、必ずしも起こらないこと、及びこの記述が、その事象又は状況が起こる場合と起こらない場合とを包含することを意味する。したがって「場合により置換されている」とは、本明細書に記載されているように、非置換であるか又は 1 個以上の置換基で置換されていることを意味する。

40

【0052】

「疾患」及び「症状」は、任意の疾患、病状、症候、障害又は徴候を意味する。

【0053】

「不活性有機溶媒」又は「不活性溶媒」とは、溶媒が、これと併せて記述される反応の条件下で不活性であることを意味し、これらは例えば、ベンゼン、トルエン、アセトニトリル、テトラヒドロフラン、N, N - ジメチルホルムアミド、クロロホルム、塩化メチレン又はジクロロメタン、ジクロロエタン、ジエチルエーテル、酢酸エチル、アセトン、メチルエチルケトン、メタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール、tert - ブタノール、ジオキサン、ピリジン等を包含する。特に断りない限り、本発明の反応に使用される溶媒は、不活性溶媒である。

50

【 0 0 5 4 】

「薬学的に許容しうる」は、これが、一般に安全で非毒性で、かつ生物学的にも他の意味でも不適切でない医薬組成物を調製するのに有用であることを意味し、そしてこれが、ヒトへの薬学的使用だけでなく獣医学的使用にも許容しうるということを含む。

【 0 0 5 5 】

ある化合物の「薬学的に許容しうる塩」とは、本明細書と同義の薬学的に許容しうるものであり、かつ親化合物の所望の薬理学的活性を持つ塩を意味する。このような塩は、下記を含む：

塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸等などの無機酸と形成されるか；又は酢酸、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、グルコヘプトン酸、グルコン酸、グルタミン酸、グリコール酸、ヒドロキシナフトエ酸、2 - ヒドロキシエタンスルホン酸、乳酸、マレイン酸、リンゴ酸、マロン酸、マンデル酸、メタンスルホン酸、ムコン酸、2 - ナフタレンスルホン酸、プロピオン酸、サリチル酸、コハク酸、酒石酸、p - トルエンスルホン酸、トリメチル酢酸等などの有機酸と形成される酸付加塩；あるいは

親化合物中に存在する酸性プロトンが、金属イオン、例えば、アルカリ金属イオン、アルカリ土類イオン、若しくはアルミニウムイオンにより置換されるときか；又は有機若しくは無機塩基と配位結合するときに形成される塩。許容しうる有機塩基は、ジエタノールアミン、エタノールアミン、N - メチルグルカミン、トリエタノールアミン、トロメタミン等を含む。許容しうる無機塩基は、水酸化アルミニウム、水酸化カルシウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウム、水酸化ナトリウムを含む。

【 0 0 5 6 】

好ましい薬学的に許容しうる塩は、酢酸、塩酸、硫酸、メタンスルホン酸、マレイン酸、リン酸、酒石酸、クエン酸、ナトリウム、カリウム、カルシウム、亜鉛、及びマグネシウムから形成される塩である。

【 0 0 5 7 】

当然のことながら、薬学的に許容しうる塩に対する全てに関しては、同酸付加塩の、本明細書と同義の溶媒付加形（溶媒和物）又は結晶形（多形）を含む。

【 0 0 5 8 】

「溶媒和物」とは、化学量論的な量又は非化学量論的な量のいずれかの溶媒を有する溶媒付加形態を意味する。一部の化合物は、一定モル比の溶媒分子を結晶状固体状態にトラップする傾向をもつことから、溶媒和物を形成する。溶媒が水の場合、形成される溶媒和物は水和物であり、溶媒がアルコールの場合、形成される溶媒和物はアルコールである。水和物は、一つ以上の水分子と、内部でその水がH₂Oとしてその分子状態を保つ物質の一つとの組み合わせにより形成され、このような組み合わせは、一つ以上の水和物を形成することができる。

【 0 0 5 9 】

「対象」とは、哺乳動物及び非哺乳動物を意味する。哺乳動物とは、哺乳綱の任意のメンバーを意味し、哺乳動物には、特に限定されないが、ヒト；チンパンジーならびに他の類人猿及びサル種などの非ヒト霊長類；ウシ、ウマ、ヒツジ、ヤギ、及びブタなどの農用動物；ウサギ、イヌ、及びネコなどの家畜；ラット、マウス、及びモルモットなどのげっ歯類を含む実験動物などが挙げられる。非哺乳動物の例には、特に限定されないが、鳥類等が挙げられる。「対象」という用語は、特定の年齢又は性別を示すわけではない。

【 0 0 6 0 】

「疼痛」及び疼痛状態（症状）とは、本明細書で使用するように、特に限定されないが、炎症痛、外科的疼痛、臓器痛、歯痛、月経前痛、中枢性疼痛、火傷による疼痛、片頭痛若しくは群発性頭痛、神経損傷、神経炎、神経痛、中毒、虚血傷害、間質性膀胱炎、ガン疼痛、ウイルス、寄生虫若しくは細菌感染、外傷後傷害（骨折及びスポーツ損傷を含む）、及び過敏性腸症候群などの腸機能障害関連痛を含む、多種多様な原因のいずれとも関連する疼痛を意味する。

【 0 0 6 1 】

「炎症」とは、細胞学的反応、化学的反応又は他の原因に起因する組織の損傷又は破壊によって特徴付けられるいかなる病理学的プロセスも意味する。炎症は、疼痛、熱、赤み、腫張及び機能の喪失の徴候によって現れ得る。炎症徴候は、特に限定されないが、細菌性、真菌若しくはウイルス感染、関節リウマチ、変形性関節症、手術、膀胱感染症若しくは特発性膀胱炎症、過使用、加齢、あるいは栄養障害、前立腺症及び結膜炎を包含する。

【 0 0 6 2 】

「認知」とは、知識を得ること及び保持することに関連するどんな心理過程も意味する。「認知障害」とは、思考、推理、判断及び記憶と関係する心理過程またはプロセスに対するいかなる妨害も意味する。認知障害は、パーキンソン病、ハンチントン病、不安症、鬱病、躁鬱病、精神病、癲癇、強迫性障害、気分障害、片頭痛、アルツハイマー病、睡眠障害、食欲不振、過食症及び肥満症などの摂食障害、パニック発作、静坐不能、注意欠陥多動性障害 (A D H D)、注意力欠陥障害 (A D D)、コカイン、エタノール、ニコチン及びベンゾジアゼピンなどの薬物乱用からの禁断症状、統合失調症、ならびにまた、脊髄外傷及び / 又は水頭症などの頭部外傷に関連する障害に、起因するかそうでなければ関連している。

10

【 0 0 6 3 】

「治療有効量」とは、病状を処置するために対象に投与した場合に、その病状のためにそのような処置を実施するに足る化合物の量を意味する。「治療有効量」は、化合物、処置される病状、処置される重篤度又は疾患、対象の年齢及び相対的な健康状態、投与の経路及び形態、担当の医師又は獣医師の判断、ならびに他の要因に応じて変動するものである。

20

【 0 0 6 4 】

変化するものを言及する場合の「上に定義されるもの」及び「本明細書に定義されるもの」という用語は、変化するものの広い定義を、同様に好ましい、より好ましい及び最も好ましい定義を (もしあれば) 参照により組み入れる。

【 0 0 6 5 】

病状を「処置する」又は「処置」は、以下を包含する：

(i) 病状を予防すること、即ち、病状に曝露されているか、又は病状の素因があるかもしれないが、まだ病状に直面していないか、又は病状の症候を示していない対象において、その病状の臨床症候が発生しないようにすること。

30

(ii) 病状を抑制すること、即ち、病状又はその臨床症候の発生を抑止すること、あるいは

(iii) 病状を緩和すること、即ち、病状又はその臨床症候を一時的又は永久的に寛解させること。

【 0 0 6 6 】

化学反応に関与するとき「処理」、「接触」及び「反応」という用語は、指示及び / 又は所望の生成物を製造するために、適切な条件下で 2 つ以上の試薬を添加又は混合することを意味する。当然のことながら、指示及び / 又は所望の生成物が生成する反応は、必ずしも最初に加えた 2 つの試薬の組合せから直接生じるとは限らない、即ち、最終的に指示及び / 又は所望の生成物の形成に至る、混合物として生成する 1 つ以上の中間体が存在するかもしれない。

40

【 0 0 6 7 】

命名法及び構造

一般に、本出願において使用される命名法は、IUPACの体系的命名法の生成のためのBeilstein Instituteのコンピュータ化システムである、AUTONOM (商標) v.4.0に基づく。本明細書に示される化学構造は、ISIS (登録商標) バージョン2.2を用いて作成した。本明細書の構造中の炭素、酸素、硫黄又は窒素原子上に出現する任意の空結合価は、水素原子の存在を示している。

【 0 0 6 8 】

50

ある化学構造中にキラル炭素が存在するときはいつも、その構造により、そのキラル炭素に関連する全ての立体異性体が包含されることが意図されている。

【 0 0 6 9 】

本明細書において特定される全ての特許及び刊行物は、その全体が参照により本明細書に組み入れられる。

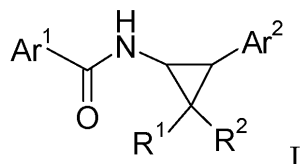
【 0 0 7 0 】

本発明の化合物

本発明は、式 (I) :

【 0 0 7 1 】

【 化 9 】



10

[式中、

Ar¹ 及び Ar² は、各々独立に :

場合により置換されているアリール ; 又は

場合により置換されているヘテロアリールであり ; そして

R¹ 及び R² は、各々独立に :

水素 ;

フルオロ ;

C₁ - 6 アルキル ; 又は

ハロ - C₁ - 6 アルキルである]

20

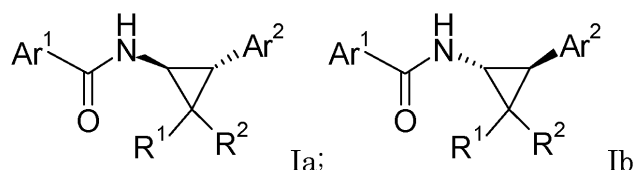
で示される化合物、又は薬学的に許容しうるその塩を提供する。

【 0 0 7 2 】

特定の実施態様において、本発明の化合物は、式 (I a) 又は (I b) :

【 0 0 7 3 】

【 化 1 0 】



30

[式中、Ar¹、Ar²、R¹ 及び R² は、本明細書と同義である] で示される化合物であり得る。

【 0 0 7 4 】

式 (I)、(I a) 又は (I b) の特定の実施態様において、R¹ 及び R² は、H 又は C₁ - 6 アルキルである。

40

【 0 0 7 5 】

式 (I)、(I a) 又は (I b) の特定の実施態様において、R¹ 及び R² は、C₁ - 6 アルキルである。

【 0 0 7 6 】

式 (I)、(I a) 又は (I b) の特定の実施態様において、Ar¹ 及び Ar² は、本明細書に記載のように各々場合により置換されている、フェニル、インドリル、ピリジニル、ピリミジニル、チエニル、フラニル、ピロリル、イソオキサゾリル、イミダゾリル又はピラゾリルである。

50

【 0 0 7 7 】

式 (I)、(I a) 又は (I b) の特定の実施態様において、 $A r^1$ 及び $A r^2$ は、本明細書に記載のように各々場合により置換されている、フェニル、ピリジニル、又はイソオキサゾリルである。

【 0 0 7 8 】

式 (I)、(I a) 又は (I b) の特定の実施態様において、 $A r^1$ は、本明細書に記載のように各々場合により置換されている、フェニル、インドリル、ピリジニル、ピリミジニル、チエニル、フラニル、ピロリル、イソオキサゾリル、イミダゾリル又はピラゾリルであり；そして $A r^2$ は、本明細書に記載のように場合により置換されているフェニルである。

10

【 0 0 7 9 】

式 (I)、(I a) 又は (I b) の特定の実施態様において、 $A r^1$ は、本明細書に記載のように各々場合により置換されている、フェニル、ピリジニル、又はイソオキサゾリルであり；そして $A r^2$ は、本明細書に記載のように場合により置換されているフェニルである。

【 0 0 8 0 】

式 (I)、(I a) 又は (I b) の特定の実施態様において、 $A r^1$ 及び $A r^2$ の任意の置換基は、下記の 1、2 又は 3 個の基から独立に選択される：

C_{1-6} アルキル；

ハロ；

C_{1-6} アルコキシ；

ハロ - C_{1-6} アルコキシ；

ハロ - C_{1-6} アルキル；

ヘテロ - C_{1-6} アルキル；

フェニル（場合により、1 個以上のアルコキシ、ハロ又はアルキルで置換されている）

20

；

シアノ；

C_{1-6} アルキル - アミノ；

ジ - C_{1-6} アルキル - アミノ；

ニトロ；又は

- ($C R^a R^b$)_m - X - R^3 、ここで：

X は、C (O) 又は S (O)_n であり；

m は、0 又は 1 であり；

n は、0、1 又は 2 であり；

R^a 及び R^b は、各々独立に：

水素；又は

C_{1-6} アルキルであり；そして、

R^3 は：

水素；

C_{1-6} アルキル；

C_{1-6} アルコキシ；

ヘテロ - C_{1-6} アルキル；

ハロ - C_{1-6} アルキル；

C_{3-7} シクロアルキル；

アリール；

ヘテロアリール；

ヘテロシクリル；

C_{3-7} シクロアルキル - C_{1-6} アルキル；

アリール - C_{1-6} アルキル；

ヘテロアリール - C_{1-6} アルキル；

30

40

50

ヘテロシクリル - C₁ - 6 アルキル ;
 C₃ - 7 シクロアルキルオキシ ;
 アリールオキシ ;
 ヘテロアリールオキシ ;
 ヘテロシクリルオキシ ;
 C₃ - 7 シクロアルキルオキシ - C₁ - 6 アルキル ;
 アリールオキシ - C₁ - 6 アルキル ;
 ヘテロアリールオキシ - C₁ - 6 アルキル ;
 ヘテロシクリルオキシ - C₁ - 6 アルキル ; 又は
 - NR⁴ R⁵ であり、ここで :

10

R⁴ は :

水素 ; 又は

C₁ - 6 アルキルであり ; そして

R⁵ は :

水素 ;

C₁ - 6 アルキル ;

ヘテロ - C₁ - 6 アルキル ;

C₃ - 7 シクロアルキル ;

アリール ;

ヘテロアリール ;

ヘテロシクリル ;

C₃ - 7 シクロアルキル - C₁ - 6 アルキル ;

アリール - C₁ - 6 アルキル ;

ヘテロアリール - C₁ - 6 アルキル ; 又は

ヘテロシクリル - C₁ - 6 アルキルである。

20

【 0 0 8 1 】

式 (I)、(I a) 又は (I b) の特定の実施態様において、Ar¹ 及び Ar² の任意の置換基は、下記の 1、2 又は 3 個の基から独立に選択される :

C₁ - 6 アルキル ;

ハロ ;

C₁ - 6 アルコキシ ;

ハロ - C₁ - 6 アルコキシ ;

ハロ - C₁ - 6 アルキル ;

フェニル (場合により、1 個以上のアルコキシ、ハロ又はアルキルで置換されている)

30

;

シアノ ;

C₁ - 6 アルキル - アミノ ;

ジ - C₁ - 6 アルキル - アミノ ;

ニトロ ; 又は

- (CR^a R^b)_m - X - R³、ここで :

m は、0 であり ;

X は、C (O) 又は S (O)₂ であり ;

R³ は、- NR⁴ R⁵ であり、そして

R⁴ 及び R⁵ は、各々独立に :

水素 ; 又は

C₁ - 6 アルキルである。

40

【 0 0 8 2 】

式 (I)、(I a) 又は (I b) の特定の実施態様において、Ar¹ 及び Ar² の任意の置換基は、アルキル、ハロ、ハロアルキル、アルコキシ、シアノ、アミノ (即ち、- NH₂、- NH (アルキル)、- N (アルキル)₂)、アミノスルホニル (即ち、- SO₂

50

NH_2 、 $-\text{SO}_2\text{NH}$ (アルキル)、 $-\text{SO}_2\text{N}$ (アルキル) $_2$)、アルキルスルホニル及びフェニル (場合により、1、2又は3個のアルコキシ、ハロ又はアルキルで置換されている (好ましくはアルコキシにより)) の1、2又は3個の基から独立に選択される。

【0083】

式 (I)、(Ia) 又は (Ib) の特定の実施態様において、 Ar^1 及び Ar^2 の任意の置換基は、メチル、tert - ブチル、フルオロ、クロロ、プロモ、トリフルオロメチル、メトキシ、シアノ、アミノスルホニル (即ち、スルファモイル)、メチルアミノスルホニル (即ち、メチルスルファモイル)、ジメチルアミノスルホニル (即ち、ジメチルスルファモイル)、メタンスルホニル及びメトキシフェニルの1、2又は3個の基から独立に選択される。

10

【0084】

式 (I)、(Ia) 又は (Ib) の特定の実施態様において、 Ar^1 の任意の置換基は、メチル、tert - ブチル、フルオロ、クロロ、トリフルオロメチル、メトキシ、アミノスルホニル (即ち、スルファモイル)、メタンスルホニル又はメトキシフェニルの1、2又は3個の基から独立に選択される。

【0085】

式 (I)、(Ia) 又は (Ib) の特定の実施態様において、 Ar^2 の任意の置換基は、メチル、クロロ、プロモ、トリフルオロメチル、メトキシ、シアノ、アミノスルホニル (即ち、スルファモイル)、メチルアミノスルホニル (即ち、メチルスルファモイル)、ジメチルアミノスルホニル (即ち、ジメチルスルファモイル) 又はメタンスルホニルの1、2又は3個の基から独立に選択される。

20

【0086】

式 (I)、(Ia) 又は (Ib) の特定の実施態様において、 Ar^1 及び Ar^2 は、場合により置換されているフェニルである。

【0087】

式 (I)、(Ia) 又は (Ib) の特定の実施態様において、 Ar^1 及び Ar^2 は、それらの各々が、場合により、下記から各々独立に選択される1、2又は3個の基で置換されているフェニルである：

C_{1-6} アルキル；

ハロ；

C_{1-6} アルコキシ；

ハロ - C_{1-6} アルコキシ；

ハロ - C_{1-6} アルキル；

ヘテロ - C_{1-6} アルキル；

シアノ；

C_{1-6} アルキル - アミノ；

ジ - C_{1-6} アルキル - アミノ；

ニトロ；又は

$-(\text{CR}^a\text{R}^b)_m - \text{X} - \text{R}^3$ 、ここで：

Xは、 $\text{C}(\text{O})$ 又は $\text{S}(\text{O})_n$ であり；

mは、0又は1であり；

nは、0、1又は2であり；

R^a 及び R^b は、各々独立に：

水素；又は

C_{1-6} アルキルであり；そして

R^3 は：

水素；

C_{1-6} アルキル；

C_{1-6} アルコキシ；

ヘテロ - C_{1-6} アルキル；

30

40

50

ハロ - C_{1-6} アルキル ;
 C_{3-7} シクロアルキル ;
 アリール ;
 ヘテロアリール ;
 ヘテロシクリル ;
 C_{3-7} シクロアルキル - C_{1-6} アルキル ;
 アリール - C_{1-6} アルキル ;
 ヘテロアリール - C_{1-6} アルキル ;
 ヘテロシクリル - C_{1-6} アルキル ;
 C_{3-7} シクロアルキルオキシ ;
 アリールオキシ ;
 ヘテロアリールオキシ ;
 ヘテロシクリルオキシ ;
 C_{3-7} シクロアルキルオキシ - C_{1-6} アルキル ;
 アリールオキシ - C_{1-6} アルキル ;
 ヘテロアリールオキシ - C_{1-6} アルキル ;
 ヘテロシクリルオキシ - C_{1-6} アルキル ; 又は
 - NR^4R^5 であり、ここで :

10

R^4 は :

水素 ; 又は

20

C_{1-6} アルキルであり ; そして

R^5 は :

水素 ;

C_{1-6} アルキル ;

ヘテロ - C_{1-6} アルキル ;

C_{3-7} シクロアルキル ;

アリール ;

ヘテロアリール ;

ヘテロシクリル ;

C_{3-7} シクロアルキル - C_{1-6} アルキル ;

30

アリール - C_{1-6} アルキル ;

ヘテロアリール - C_{1-6} アルキル ; 又は

ヘテロシクリル - C_{1-6} アルキルである。

【0088】

式 (I)、(Ia) 又は (Ib) の特定の実施態様において、 Ar^1 及び Ar^2 各々は、場合により、下記から各々独立に選択される 1、2 又は 3 個の基で置換されているフェニルである :

C_{1-6} アルキル ;

ハロ ;

C_{1-6} アルコキシ ;

40

ハロ - C_{1-6} アルコキシ ;

ハロ - C_{1-6} アルキル ;

ヘテロ - C_{1-6} アルキル ;

シアノ ;

C_{1-6} アルキル - アミノ ;

ジ - C_{1-6} アルキル - アミノ ;

ニトロ ; 及び

- $(CR^aR^b)_m - X - R^3$ 、ここで :

m は、0 であり ;

X は、 $C(O)$ 又は $S(O)_n$ であり ; ここで、

50

n は、0、1 又は 2 であり；
 R^3 は、-NR⁴R⁵ であり、そして；
 R^4 及び R^5 は、各々独立に：
 水素；又は
 C_{1-6} アルキルである。

【0089】

式 (I)、(Ia) 又は (Ib) の特定の実施態様において、Ar¹ は、場合により、ハロ、ハロ - C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキル及び C_{1-6} アルコキシから各々独立に選択される 1、2 又は 3 個の基で置換されているフェニルである。

【0090】

式 (I)、(Ia) 又は (Ib) の特定の実施態様において、Ar¹ は、場合により、ハロ及び C_{1-6} アルコキシから各々独立に選択される 1、2 又は 3 個の基で置換されているフェニルである。

【0091】

式 (I)、(Ia) 又は (Ib) の特定の実施態様において、Ar¹ は、クロロ、フルオロ、メチル及びメトキシから独立に選択される基で 1、2 又は 3 回置換されているフェニルである。

【0092】

式 (I)、(Ia) 又は (Ib) の特定の実施態様において、Ar¹ は、5 - クロロ - 2 - メトキシ - フェニル、5 - クロロ - 2, 4 - ジメトキシ - フェニル、フェニル、4 - メトキシ - フェニル、4 - メトキシ - 2 - メチル - フェニル、2, 5 - ジメトキシ - フェニル、4 - メトキシ - フェニル、4 - クロロ - フェニル、3, 4 - ジクロロ - フェニル及び 3 - クロロフェニルである。

【0093】

式 (I)、(Ia) 又は (Ib) の特定の実施態様において、Ar¹ は、4 - トリフルオロメチル - フェニル、4 - アミノスルホニル - フェニル、4 - N - メチルアミノ - フェニル又は 4 - N, N - ジメチルアミノ - フェニルである。

【0094】

式 (I)、(Ia) 又は (Ib) の特定の実施態様において、Ar¹ は、メトキシで 1 又は 2 回置換されている、及び場合によりクロロで 1 回置換されている、フェニルである。

【0095】

式 (I)、(Ia) 又は (Ib) の特定の実施態様において、Ar¹ は、クロロ及びメトキシから独立に選択される基で 1、2 又は 3 回置換されているフェニルである。

【0096】

式 (I)、(Ia) 又は (Ib) の特定の実施態様において、Ar¹ は、5 - クロロ - 2 - メトキシ - フェニル、5 - クロロ - 2, 4 - ジメトキシ - フェニル、フェニル、4 - メチル - フェニル、2 - メトキシ - 5 - メチル - フェニル、2 - メチル - 5 - メトキシ - フェニル、4 - メトキシ - 2 - メチル - フェニル、2, 5 - ジメトキシ - フェニル、4 - メトキシ - フェニル、4 - クロロ - フェニル、3, 4 - ジクロロ - フェニル、3 - クロロ - フェニル、2 - メトキシ - フェニル、4 - tert - ブチル - フェニル、2, 4 - ジメトキシ - フェニル、3 - トリフルオロメチル - フェニル、4 - メタンスルホニル - フェニル、4 - アミノスルホニル - フェニル、4 - トリフルオロメチル - フェニル、5 - フルオロ - 2 - メトキシ - フェニル、2 - メトキシ - 5 - トリフルオロメチル - フェニル、2 - メトキシ - 5 - tert - ブチル - フェニル、4 - クロロ - 2 - メトキシ - フェニル、2, 4, 5 - トリメトキシ - フェニル、2, 6 - ジメトキシ - フェニル、又は 2, 3 - ジメトキシ - フェニルである。

【0097】

式 (I)、(Ia) 又は (Ib) の特定の実施態様において、Ar¹ は、場合により置換されているヘテロアリアルである。好ましいヘテロアリアルには、ピリジニル、ピリミ

10

20

30

40

50

ジニル、チエニル、フラニル、チアゾリル、オキサゾリル、イソチアゾリル及びイソオキサロイルが挙げられ、これらの各々が、場合により、ハロ、 $C_1 - 6$ アルキル及び $C_1 - 6$ アルコキシから各々独立に選択される 1、2 又は 3 個の基で置換されていてもよい。

【0098】

式 (I)、(I a) 又は (I b) の特定の実施態様において、 Ar^1 は、ピリジニル又はイソオキサロイルであり、これらの各々が、場合により、ハロ、メチル及びメトキシから各々独立に選択される 1、2 又は 3 個の基で置換されていてもよい。

【0099】

式 (I)、(I a) 又は (I b) の特定の実施態様において、 Ar^2 は、場合により、ハロ、 $C_1 - 6$ アルキル、シアノ、ハロ - $C_1 - 6$ アルキル、 $C_1 - 6$ アルコキシ又は - (C R^a R^b)_m - X - R³ により 4 位で 1 回置換されているフェニルであり、ここで：

m は、0 であり、；

X は、-SO₂- であり；

R³ は、 $C_1 - 6$ アルキル又は -NR⁴R⁵ であり、そして

R⁴ 及び R⁵ は、各々独立に：

水素；又は

$C_1 - 6$ アルキルである。

【0100】

式 (I)、(I a) 又は (I b) の特定の実施態様において、 Ar^2 は、シアノ、-SO₂-NR⁵R⁶、又は -SO₂-CH₃ により 4 位で置換されているフェニルである。

【0101】

式 (I)、(I a) 又は (I b) の特定の実施態様において、 Ar^2 は、-SO₂-NR⁵R⁶ により 4 位で置換されているフェニルである。

【0102】

式 (I)、(I a) 又は (I b) の特定の実施態様において、 Ar^2 は、-SO₂NH₂ 又は -SO₂-CH₃ により 4 位で置換されているフェニルである。

【0103】

式 (I)、(I a) 又は (I b) の特定の実施態様において、 Ar^2 は、-SO₂NH₂ により 4 位で置換されているフェニルである。

【0104】

式 (I)、(I a) 又は (I b) の特定の実施態様において、 Ar^2 は、-SO₂CH₃ により 4 位で置換されているフェニルである。

【0105】

式 (I)、(I a) 又は (I b) の特定の実施態様において、 Ar^2 は、フェニル、4 - アミノスルホニル - フェニル、4 - メチルアミノスルホニル - フェニル、4 - ジメチルアミノスルホニル - フェニル、4 - トリフルオロメチル - フェニル、4 - メチル - フェニル、4 - クロロ - フェニル、4 - メタンスルホニル - フェニル、4 - メトキシ - フェニル、4 - シアノ - フェニル又は 4 - ブロモ - フェニルである。

【0106】

式 (I)、(I a) 又は (I b) の特定の実施態様において、R¹ 及び R² は、 $C_1 - 6$ アルキルである。

【0107】

式 (I)、(I a) 又は (I b) の特定の実施態様において、R¹ 及び R² の一方は、水素であり、そしてもう一方は、 $C_1 - 6$ アルキルである。

【0108】

式 (I)、(I a) 又は (I b) の特定の実施態様において、R¹ 及び R² の一方は、水素であり、そしてもう一方は、メチル又はエチルである。

【0109】

式 (I)、(I a) 又は (I b) の特定の実施態様において、R¹ 及び R² は、メチルである。

10

20

30

40

50

【 0 1 1 0 】

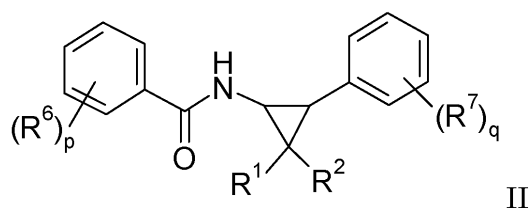
式 (I)、(I a) 又は (I b) の特定の実施態様において、 R^1 及び R^2 は、水素である。

【 0 1 1 1 】

本発明の特定の実施態様において、対象の化合物は、式 (I I) :

【 0 1 1 2 】

【 化 1 1 】



10

[式中、

p 及び q は、各々独立に、0 ~ 3 であり；

R^1 及び R^2 は、 C_{1-6} アルキルであり；そして

R^6 及び R^7 は、各々独立に：

C_{1-6} アルキル；

ハロ；

C_{1-6} アルコキシ；

ハロ - C_{1-6} アルコキシ；

ハロ - C_{1-6} アルキル；

ヘテロ - C_{1-6} アルキル；

シアノ；

C_{1-6} アルキル - アミノ；

ジ - C_{1-6} アルキル - アミノ；

ニトロ；及び

- (CR^aR^b)_m - X - R^3 であり、ここで：

m は、0 であり；

X は、-SO₂- であり；

R^3 は、 C_{1-6} アルキル又は -NR⁴R⁵ であり、そして

R^4 及び R^5 は、各々独立に：

水素；又は

C_{1-6} アルキルである]

20

30

で示される化合物である。

【 0 1 1 3 】

式 (I I) の化合物の特定の実施態様において、 R^1 及び R^2 は、メチルである。

【 0 1 1 4 】

式 (I I) の化合物の特定の実施態様において、 p は、1 ~ 3 であり、そして各 R^6 は、独立に：

40

C_{1-6} アルキル；

ハロ；

C_{1-6} アルコキシ；

ハロ - C_{1-6} アルコキシ；又は

ハロ - C_{1-6} アルキルである。

【 0 1 1 5 】

式 (I I) の化合物の特定の実施態様において、 q は、1 であり、そして R^7 は、 C_{1-6} アルキル、ハロ - C_{1-6} アルキル又は - (CR^aR^b)_m - X - R^3 であり、

50

ここで：

m は、0 であり；

X は、 $-SO_2-$ であり；

R^3 は、 C_{1-6} アルキル又は $-NR^4R^5$ であり、そして

R^4 及び R^5 は、各々独立に：

水素；又は

C_{1-6} アルキルである。

【0116】

式 (II) の化合物の特定の実施態様において、p は、1 ~ 3 であり、そして各 R^6 は、ハロ又はメトキシである。

10

【0117】

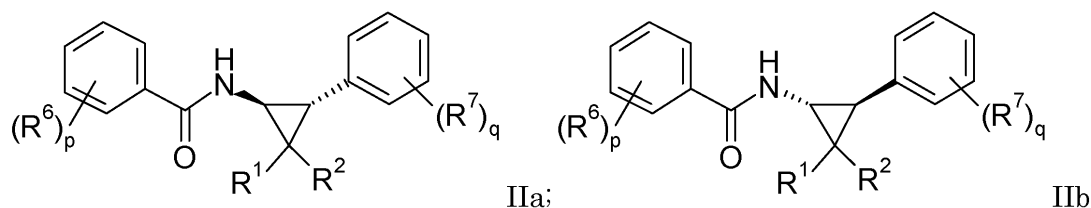
式 (II) の化合物の特定の実施態様において、q は、1 であり、そして R^7 は、 $-SO_2NR^4R^5$ である。

【0118】

特定の実施態様において、本発明の化合物は、式 (IIa) または (IIb)：

【0119】

【化12】



20

[式中、p、q、 R^1 、 R^2 、 R^6 及び R^7 は、本明細書中と同義である] で示される化合物であり得る。

【0120】

式 (II)、(IIa) 又は (IIb) の特定の実施態様において、 R^1 及び R^2 は、メチルである。

30

【0121】

式 (II)、(IIa) 又は (IIb) の特定の実施態様において、 R^1 及び R^2 の一方は、水素であり、そしてもう一方は、メチル又はエチルである。

【0122】

式 (II)、(IIa) 又は (IIb) の特定の実施態様において、 R^1 及び R^2 は、水素である。

【0123】

式 (II)、(IIa) 又は (IIb) の特定の実施態様において、p は、0 ~ 3 であり、そして各 R^6 は、独立に：

C_{1-6} アルキル；

ハロ；

C_{1-6} アルコキシ；

ハロ - C_{1-6} アルコキシ；

ハロ - C_{1-6} アルキル；

ヘテロ - C_{1-6} アルキル；

シアノ；

C_{1-6} アルキル - アミノ；

ジ - C_{1-6} アルキル - アミノ；

ニトロ；及び

$-(CR^aR^b)_m-X-R^3$ であり、ここで：

40

50

m は、0 であり；
 X は、 $-SO_2-$ であり；
 R^3 は、 C_{1-6} アルキル又は $-NR^4R^5$ であり、そして
 R^4 及び R^5 は、各々独立に：
 水素；又は
 C_{1-6} アルキルである。

【0124】

式 (II)、(IIa) 又は (IIb) の特定の実施態様において、q は、1 であり、
 そして R^7 は：

C_{1-6} アルキル；

10

ハロ；

C_{1-6} アルコキシ；

ハロ - C_{1-6} アルコキシ；

ハロ - C_{1-6} アルキル；

ヘテロ - C_{1-6} アルキル；

シアノ；

C_{1-6} アルキル - アミノ；

ジ - C_{1-6} アルキル - アミノ；

ニトロ；及び

$-(CR^aR^b)_m - X - R^3$ であり、ここで：

20

m は、0 であり；

X は、 $-SO_2-$ であり；

R^3 は、 C_{1-6} アルキル又は $-NR^4R^5$ であり、そして

R^4 及び R^5 は、各々独立に：

水素；又は

C_{1-6} アルキルである。

【0125】

式 (II)、(IIa) 又は (IIb) の特定の実施態様において、p は、1 ~ 3 であり、そして各 R^6 は、独立に：

C_{1-6} アルキル；

30

ハロ；

C_{1-6} アルコキシ；

ハロ - C_{1-6} アルコキシ；又は

ハロ - C_{1-6} アルキルである。

【0126】

式 (II)、(IIa) 又は (IIb) の特定の実施態様において、p は、1 ~ 3 であり、そして各 R^6 は、独立に、メチル、フルオロ、クロロ、メトキシ又はトリフルオロメチルである。

【0127】

式 (II)、(IIa) 又は (IIb) の特定の実施態様において、p は、1 ~ 3 であり、そして各 R^6 は、独立に、クロロ又はメトキシである。

40

【0128】

式 (II)、(IIa) 又は (IIb) の特定の実施態様において、q は、1 であり、そして R^7 は、ハロ、シアノ、 C_{1-6} アルキル、ハロ - C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ；又は $-(CR^aR^b)_m - X - R^3$ であり、ここで：

m は、0 であり；

X は、 $-SO_2-$ であり；

R^3 は、 C_{1-6} アルキル又は $-NR^4R^5$ であり、そして

R^4 及び R^5 は、各々独立に：

水素；又は

50

C_{1-6} アルキルである。

【0129】

式(II)、(IIa)又は(IIb)の特定の実施態様において、 q は、1であり、そして R^7 は、フェニル環の4位にある。

【0130】

式(II)、(IIa)又は(IIb)の特定の実施態様において、 q は、1であり、そして R^7 は、 $-SO_2NR^4R^5$ である。

【0131】

式(II)、(IIa)又は(IIb)の特定の実施態様において、 q は、1であり、そして R^7 は、 $-SO_2NH_2$ である。

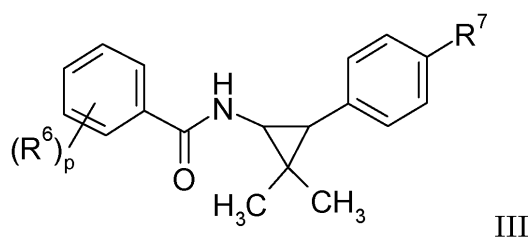
10

【0132】

本発明の特定の実施態様において、対象の化合物は、式(III)：

【0133】

【化13】



20

[式中、

p は、0～3であり；

各 R^6 は、独立に：

C_{1-6} アルキル；

ハロ；

C_{1-6} アルコキシ；

ハロ- C_{1-6} アルコキシ；又は

ハロ- C_{1-6} アルキルから選択され；そして

30

R^7 は：

ハロ；

シアノ；

C_{1-6} アルキル；

C_{1-6} アルコキシ；又は

$-(CR^aR^b)_m-X-R^3$ であり、ここで：

m は、0であり；

X は、 $-SO_2-$ であり；

R^3 は、 C_{1-6} アルキル又は $-NR^4R^5$ であり、そして

R^4 及び R^5 は、各々独立に：

40

水素；又は

C_{1-6} アルキルである]

で示される化合物である。

【0134】

式(III)の化合物の特定の実施態様において、

p は、0～3であり；

各 R^6 は、独立に：

C_{1-6} アルキル；

ハロ；

C_{1-6} アルコキシ；

50

ハロ - C₁ - 6 アルコキシ ; 又は
 ハロ - C₁ - 6 アルキルから選択され ; そして
 R⁷ は、 - (C R^a R^b)_m - X - R³ であり、ここで :
 m は、 0 であり ;
 X は、 - S O₂ - であり ;
 R³ は、 C₁ - 6 アルキル又は - N R⁴ R⁵ であり、そして
 R⁴ 及び R⁵ は、各独立に :
 水素 ; 又は
 C₁ - 6 アルキルである。

【 0 1 3 5 】

10

式 (I I I) の化合物の特定の実施態様において、 R³ は、 - S O₂ N R⁴ R⁵ である。

【 0 1 3 6 】

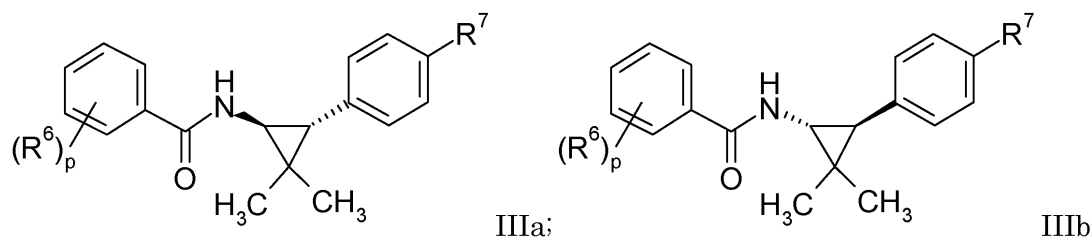
式 (I I I) の化合物の特定の実施態様において、 R⁴ は、水素又はメチルである。

【 0 1 3 7 】

特定の実施態様において、対象の化合物は、式 (I I I a) 又は (I I I b) :

【 0 1 3 8 】

【 化 1 4 】



20

[式中、 p、 R⁶ 及び R⁷ は、本明細書中と同義である] で示される化合物であり得る。

【 0 1 3 9 】

式 (I I I)、 (I I I a) 又は (I I I b) の特定の実施態様において、 p は、 0 ~ 3 であり、そして各 R⁶ は、独立に :

30

C₁ - 6 アルキル ;
 ハロ ;
 C₁ - 6 アルコキシ ;
 ハロ - C₁ - 6 アルコキシ ;
 ハロ - C₁ - 6 アルキル ;
 ヘテロ - C₁ - 6 アルキル ;
 シアノ ;
 C₁ - 6 アルキル - アミノ ;
 ジ - C₁ - 6 アルキル - アミノ ;
 ニトロ ; 及び

40

- (C R^a R^b)_m - X - R³ であり、ここで :
 m は、 0 であり ;
 X は、 - S O₂ - であり ;
 R³ は、 C₁ - 6 アルキル又は - N R⁴ R⁵ であり、そして
 R⁴ 及び R⁵ は、各々独立に :
 水素 ; 又は
 C₁ - 6 アルキルである。

【 0 1 4 0 】

式 (I I I)、 (I I I a) 又は (I I I b) の特定の実施態様において、 p は、 1 ~ 3 であり、そして各 R⁶ は、独立に :

50

C_{1-6} アルキル；

ハロ；

C_{1-6} アルコキシ；

ハロ - C_{1-6} アルコキシ；又は

ハロ - C_{1-6} アルキルである。

【0141】

式 (III)、(IIIa) 又は (IIIb) の特定の実施態様において、 p は、1 ~ 3 であり、そして各 R^6 は、独立に、メチル、フルオロ、クロロ、メトキシ又はトリフルオロメチルである。

【0142】

式 (III)、(IIIa) 又は (IIIb) の特定の実施態様において、 p は、2 又は 3 であり、そして各 R^6 は、独立に、クロロ又はメトキシである。

【0143】

式 (III)、(IIIa) 又は (IIIb) の特定の実施態様において、 R^7 は、 $-(CR^aR^b)_m-X-R^3$ であり、ここで：

m は、0 であり；

X は、 $-SO_2-$ であり；

R^3 は、 C_{1-6} アルキル又は $-NR^4R^5$ であり、そして

R^4 及び R^5 は、各々独立に：

水素；又は

C_{1-6} アルキルである。

【0144】

式 (III)、(IIIa) 又は (IIIb) の特定の実施態様において、 R^7 は、 $-SO_2NR^5R^6$ である。

【0145】

式 (III)、(IIIa) 又は (IIIb) の特定の実施態様において、 R^7 は、 $-SO_2NH_2$ である。

【0146】

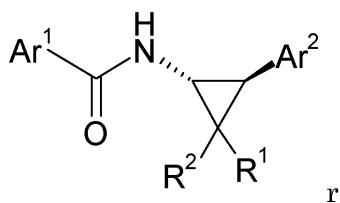
本明細書において R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^a 又は R^b の幾つかは、アルキルであるか又はアルキル部分を含む場合、そのようなアルキルは、好ましくは低級アルキル、即ち、 C_1-C_6 アルキル、そしてより好ましくは C_1-C_4 アルキルである。

【0147】

本発明のもう一つの態様において、式 (r)：

【0148】

【化15】



40

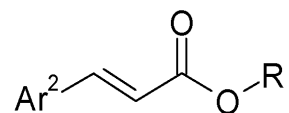
[式中、 Ar^1 、 Ar^2 、 R^1 及び R^2 は、式 (I)、(Ia)、(Ib)、(II)、(IIa)、(IIb)、(III)、(IIIa)、(IIIb) (全ての組み合わせ及び部分集合において) に関して本明細書と同義である] で示される化合物の製造方法が提供され、この方法は：

式 (s)：

【0149】

50

【化 1 6】

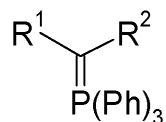


[式中、R は、アルキルである] で示されるシンナマート化合物を、
式 (t) :

【 0 1 5 0】

【化 1 7】

10



で示されるウィッティッヒ試薬と反応させて、

式 (u) :

【 0 1 5 1】

【化 1 8】

20

で示されるシクロプロピルエステル化合物を形成すること ;

式 (u) のシクロプロピルエステル化合物を加水分解して、

式 (p) :

【 0 1 5 2】

【化 1 9】

30

で示されるシクロプロピル酸化合物を得ること ;

式 (p) のシクロプロピル酸化合物を、クロロギ酸エステルで、続いてアジ化ナトリウム
で処理し、そして酸性化して、

式 (q) :

【 0 1 5 3】

【化 2 0】

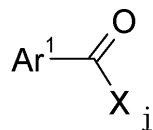
40

50

で示されるシクロプロピルアミン化合物を得ること；そして
式（q）のシクロプロピルアミン化合物を、
式（j）：

【 0 1 5 4 】

【 化 2 1 】



10

[式中、X は、ヒドロキシ、ハロ又はアルコキシである] で示されるアシル試薬と反応させて、式（r）で示される化合物を形成することを含む。

【 0 1 5 5 】

本発明の方法にしたがった代表的化合物を、表 1 に示す。「cis」又は「trans」であると同定された化合物は、ラセミ化合物として単離した。

【 0 1 5 6 】

【表 1】

表 1

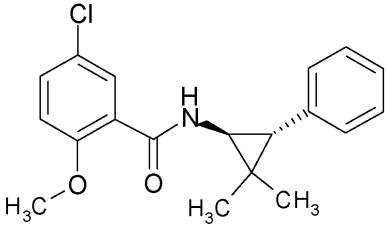
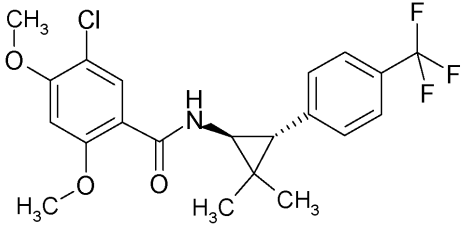
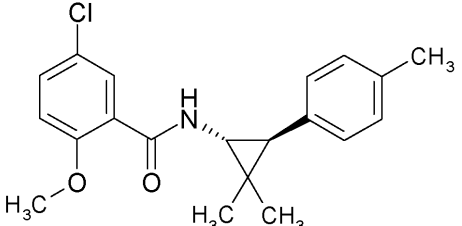
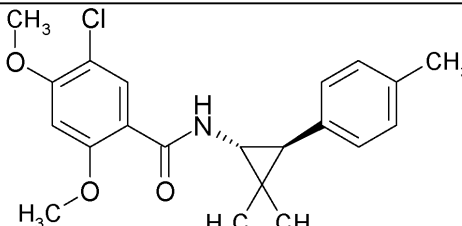
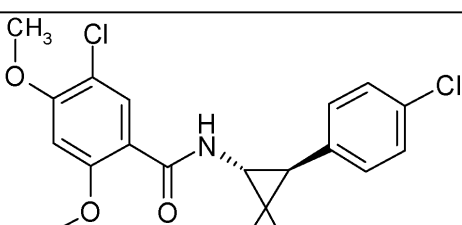
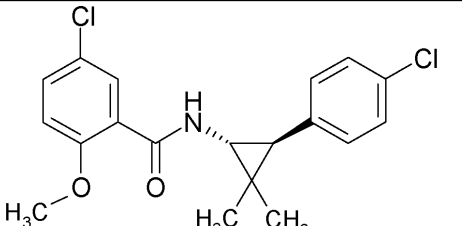
#	構造	名 称	融点 /M+H
1		5-クロロ-N-[(<i>cis</i> -2,2-ジメチル-3-(4-スルファモイルフェニル)-シクロプロピル]-2-メトキシベンズアミド	220～ 222℃
2		5-クロロ-N-[(<i>trans</i> -2,2-ジメチル-3-(4-スルファモイルフェニル)-シクロプロピル]-2-メトキシベンズアミド	203～ 204℃
3		5-クロロ-N-[(1R,3S)-2,2-ジメチル-3-(4-スルファモイルフェニル)-シクロプロピル]-2-メトキシベンズアミド	99.9～ 103.3℃
4		5-クロロ-N-[(1S,3R)-2,2-ジメチル-3-(4-スルファモイルフェニル)-シクロプロピル]-2-メトキシベンズアミド	96.8～ 101.1℃
5		5-クロロ-N-[3-(4-ジメチルスルファモイルフェニル)- <i>trans</i> -2,2-ジメチル-シクロプロピル]-2-メトキシベンズアミド	437
6		5-クロロ-N-[(<i>trans</i> -2,2-ジメチル-3-(4-トリフルオロメチルフェニル)-シクロプロピル]-2-メトキシベンズアミド	398

10

20

30

40

#	構造	名 称	融点 /M+H
7		5-クロロ-N-[<i>trans</i> -2,2-ジメチル-3-フェニル-シクロプロピル]-2-メトキシ-ベンズアミド	330
8		5-クロロ-N-[<i>trans</i> -2,2-ジメチル-3-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-シクロプロピル]-2,4-ジメトキシ-ベンズアミド	428
9		5-クロロ-N-[<i>trans</i> -2,2-ジメチル-3-p-トリル-シクロプロピル]-2-メトキシ-ベンズアミド	344
10		5-クロロ-N-[<i>trans</i> -2,2-ジメチル-3-p-トリル-シクロプロピル]-2,4-ジメトキシ-ベンズアミド	148.3～ 150.9℃
11		5-クロロ-N-[3-(4-クロロ-フェニル)- <i>trans</i> -2,2-ジメチル-シクロプロピル]-2,4-ジメトキシ-ベンズアミド	166.4～ 167.3℃
12		5-クロロ-N-[3-(4-クロロ-フェニル)- <i>trans</i> -2,2-ジメチル-シクロプロピル]-2-メトキシ-ベンズアミド	365

10

20

30

40

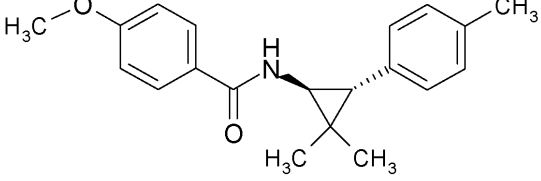
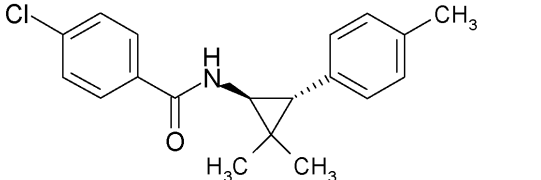
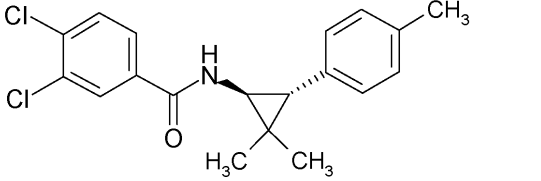
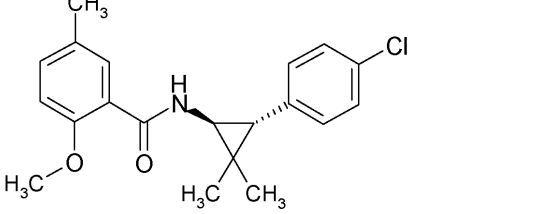
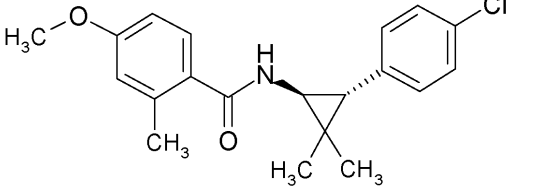
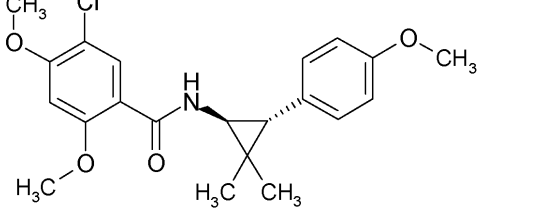
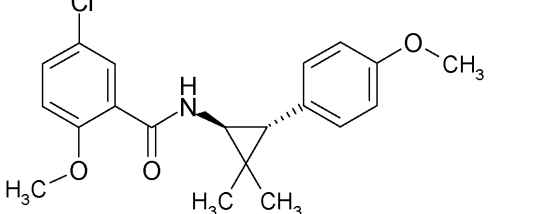
#	構造	名 称	融点 /M+H
13		5-クロロ-N-[3-(4-メタンサルホニルフェニル)- <i>trans</i> -2,2-ジメチルシクロプロピル]-2-メトキシベンズアミド	408
14		5-クロロ-N-[<i>trans</i> -2,2-ジメチル-3-フェニルシクロプロピル]-2,4-ジメトキシベンズアミド	360
15		N-[(<i>trans</i> -2,2-ジメチル-3-p-トリルシクロプロピル)-ベンズアミド	280
16		N-[<i>trans</i> -2,2-ジメチル-3-p-トリルシクロプロピル]-4-メチルベンズアミド	294
17		N-[<i>trans</i> -2,2-ジメチル-3-p-トリルシクロプロピル]-2-メトキシ-5-メチルベンズアミド	324
18		N-[<i>trans</i> -2,2-ジメチル-3-p-トリルシクロプロピル]-4-メトキシ-2-メチルベンズアミド	324
19		N-[<i>trans</i> -2,2-ジメチル-3-p-トリルシクロプロピル]-2,5-ジメトキシベンズアミド	340

10

20

30

40

#	構造	名 称	融点 /M+H
20		N-[<i>trans</i> -2,2-ジメチル-3-p-トリル-シクロプロピル]-4-メトキシ-ベンズアミド	310
21		4-クロロ-N-[<i>trans</i> -2,2-ジメチル-3-p-トリル-シクロプロピル]-ベンズアミド	314
22		3,4-ジクロロ-N-[(<i>trans</i> -2,2-ジメチル-3-p-トリル-シクロプロピル)-ベンズアミド	349
23		N-[3-(4-クロロ-フェニル)- <i>trans</i> -2,2-ジメチル-シクロプロピル]-2-メトキシ-5-メチル-ベンズアミド	344
24		N-[3-(4-クロロ-フェニル)- <i>trans</i> -2,2-ジメチル-シクロプロピル]-4-メトキシ-2-メチル-ベンズアミド	344
25		5-クロロ-2,4-ジメトキシ-N-[3-(4-メトキシ-フェニル)- <i>trans</i> -2,2-ジメチル-シクロプロピル]-ベンズアミド	390
26		5-クロロ-2-メトキシ-N-[3-(4-メトキシ-フェニル)- <i>trans</i> -2,2-ジメチル-シクロプロピル]-ベンズアミド	360

10

20

30

40

#	構造	名称	融点 /M+H
27		2-メトキシ-N-[3-(4-メトキシフェニル)- <i>trans</i> -2,2-ジメチルシクロプロピル]-5-メチルベンズアミド	340
28		4-メトキシ-N-[3-(4-メトキシフェニル)- <i>trans</i> -2,2-ジメチルシクロプロピル]-2-メチルベンズアミド	340
29		2,5-ジメトキシ-N-[3-(4-メトキシフェニル)- <i>trans</i> -2,2-ジメチルシクロプロピル]-ベンズアミド	356
30		N-[3-(4-クロロフェニル)- <i>trans</i> -2,2-ジメチルシクロプロピル]-4-メチルベンズアミド	314
31		N-[3-(4-クロロフェニル)- <i>trans</i> -2,2-ジメチルシクロプロピル]-ベンズアミド	300
32		3,4-ジクロロ-N-[3-(4-クロロフェニル)- <i>trans</i> -2,2-ジメチルシクロプロピル]-ベンズアミド	369
33		4-クロロ-N-[3-(4-クロロフェニル)- <i>trans</i> -2,2-ジメチルシクロプロピル]-ベンズアミド	335

10

20

30

40

#	構造	名 称	融点 /M+H
34		N-[3-(4-クロロフェニル)- <i>trans</i> -2,2-ジメチル シクロプロピル]-4-メトキシ ベンズアミド	330
35		N-[3-(4-メトキシフェニル)- <i>trans</i> -2,2-ジメチル シクロプロピル]-4-メチル ベンズアミド	310
36		N-[3-(4-メトキシフェニル)- <i>trans</i> -2,2-ジメチル シクロプロピル]-ベンズアミド	296
37		3,4-ジクロロ-N-[3-(4-メトキシ フェニル)- <i>trans</i> -2,2-ジメチル シクロプロピル]-ベンズアミド	365
38		4-クロロ-N-[3-(4-メトキシ フェニル)- <i>trans</i> -2,2-ジメチル シクロプロピル]-ベンズアミド	330
39		4-メトキシ-N-[3-(4-メトキシ フェニル)- <i>trans</i> -2,2-ジメチル シクロプロピル]-ベンズアミド	326
40		5-クロロ-N-[(1S,3R)-2,2- ジメチル-3-(4- メチルスルファモイルフェニル)- シクロプロピル]-2-メトキシ ベンズアミド	423

10

20

30

40

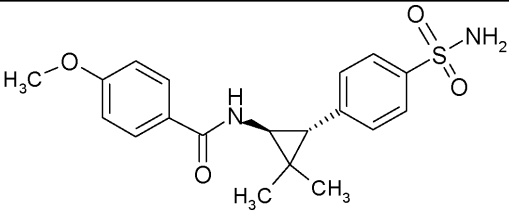
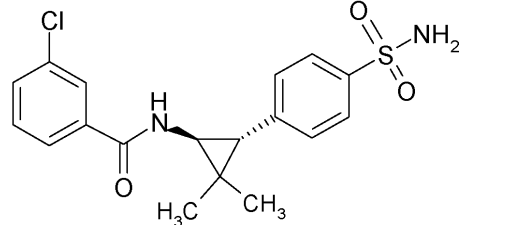
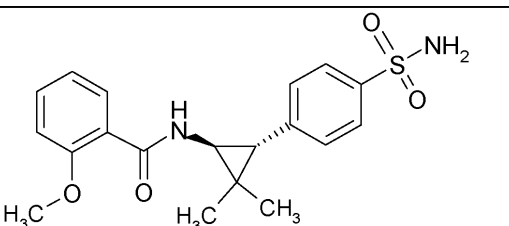
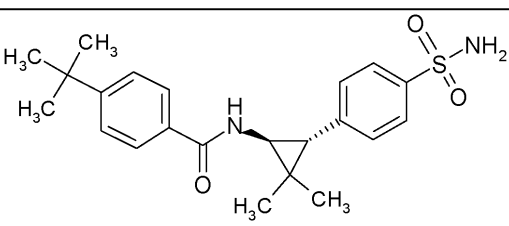
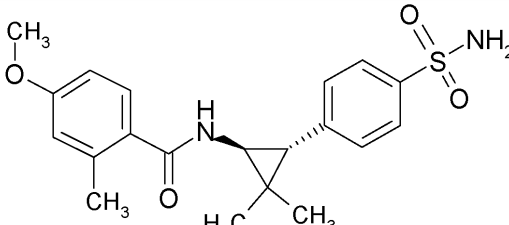
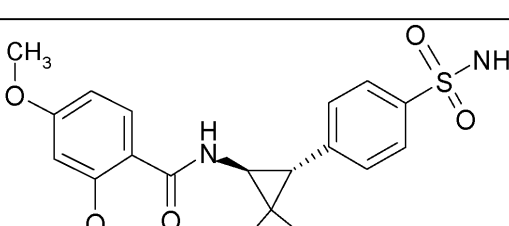
#	構造	名称	融点 /M+H
41		5-クロロ-N-[(1S, 3R)-2,2-ジメチル-3-(4-スルファモイルフェニル)-シクロプロピル]-2,4-ジメトキシベンズアミド	439
42		5-クロロ-N-[(1S, 3R)-2,2-ジメチル-3-(4-メチルスルファモイルフェニル)-シクロプロピル]-2,4-ジメトキシベンズアミド	453
43		5-クロロ-N-[3-(4-メタンスルホニルフェニル)-(1S, 3R)-2,2-ジメチルシクロプロピル]-2-メトキシベンズアミド	408
44		5-クロロ-N-[trans-2,2-ジメチル-3-(4-スルファモイルフェニル)-シクロプロピル]-2,4-ジメトキシベンズアミド	439
45		N-[trans-2,2-ジメチル-3-(4-スルファモイルフェニル)-シクロプロピル]-4-メチルベンズアミド	359
46		N-[trans-2,2-ジメチル-3-(4-スルファモイルフェニル)-シクロプロピル]-ベンズアミド	345
47		4-クロロ-N-[trans-2,2-ジメチル-3-(4-スルファモイルフェニル)-シクロプロピル]-ベンズアミド	379

10

20

30

40

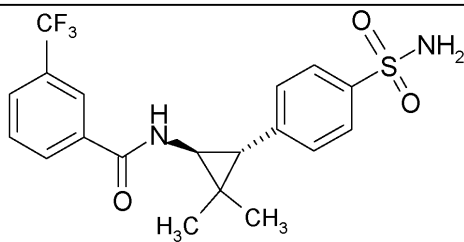
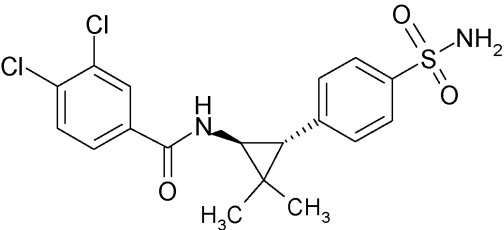
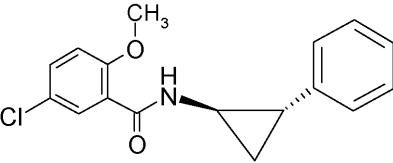
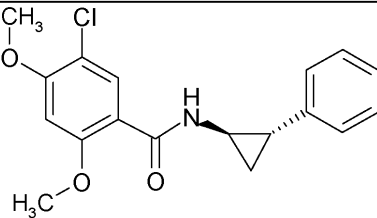
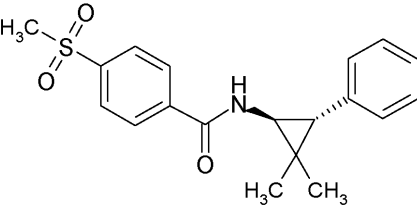
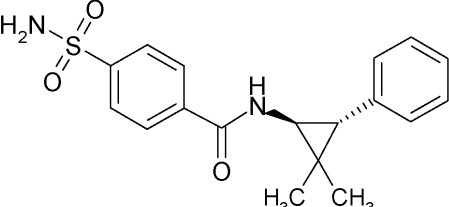
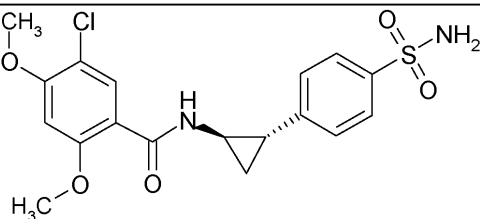
#	構造	名 称	融点 /M+H
48		N-[<i>trans</i> -2,2-ジメチル-3-(4-スルファモイル-フェニル)-シクロプロピル]-4-メトキシベンズアミド	375
49		3-クロロ-N-[<i>trans</i> -2,2-ジメチル-3-(4-スルファモイル-フェニル)-シクロプロピル]-ベンズアミド	379
50		N-[<i>trans</i> -2,2-ジメチル-3-(4-スルファモイル-フェニル)-シクロプロピル]-2-メトキシベンズアミド	375
51		4-tert-ブチル-N-[<i>trans</i> -2,2-ジメチル-3-(4-スルファモイル-フェニル)-シクロプロピル]-ベンズアミド	401
52		N-[<i>trans</i> -2,2-ジメチル-3-(4-スルファモイル-フェニル)-シクロプロピル]-4-メトキシ-2-メチル-ベンズアミド	389
53		N-[<i>trans</i> -2,2-ジメチル-3-(4-スルファモイル-フェニル)-シクロプロピル]-2,4-ジメトキシベンズアミド	405

10

20

30

40

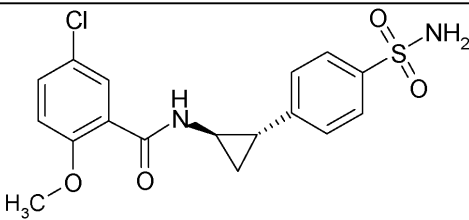
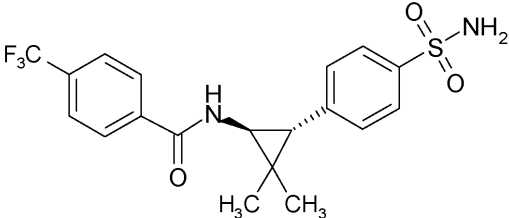
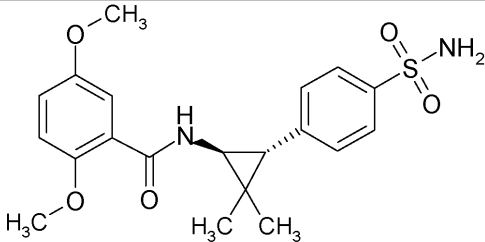
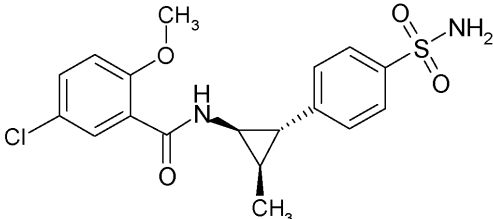
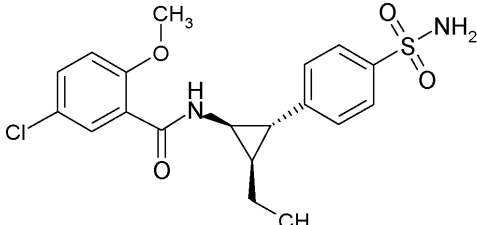
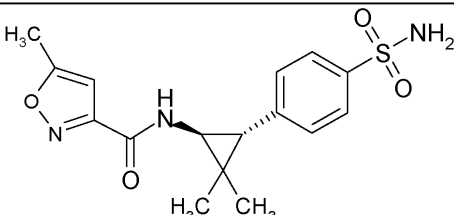
#	構造	名 称	融点 /M+H
54		N-[<i>trans</i> -2,2-ジメチル-3-(4-スルファモイル-フェニル)-シクロプロピル]-3-トリフルオロメチル-ベンズアミド	413
55		3,4-ジクロロ-N-[<i>trans</i> -2,2-ジメチル-3-(4-スルファモイル-フェニル)-シクロプロピル]-ベンズアミド	414
56		5-クロロ-2-メトキシ-N-(<i>trans</i> -2-フェニル-シクロプロピル)-ベンズアミド	302
57		5-クロロ-2,4-ジメトキシ-N-(<i>trans</i> -2-フェニル-シクロプロピル)-ベンズアミド	302
58		N-(<i>trans</i> -2,2-ジメチル-3-フェニル-シクロプロピル)-4-メタンスルホニル-ベンズアミド	344
59		N-(<i>trans</i> -2,2-ジメチル-3-フェニル-シクロプロピル)-4-スルファモイル-ベンズアミド	345
60		5-クロロ-2,4-ジメトキシ-N-[<i>trans</i> -2-(4-スルファモイル-フェニル)-シクロプロピル]-ベンズアミド	411

10

20

30

40

#	構造	名 称	融点 /M+H
61		5-クロロ-2-メトキシ-N-[<i>trans</i> -2-(4-スルファモイルフェニル)-シクロプロピル]-ベンズアミド	381
62		N-[<i>trans</i> -2,2-ジメチル-3-(4-スルファモイルフェニル)-シクロプロピル]-4-トリフルオロメチルベンズアミド	413
63		N-[<i>trans</i> -2,2-ジメチル-3-(4-スルファモイルフェニル)-シクロプロピル]-2,5-ジメトキシベンズアミド	405
64		5-クロロ-2-メトキシ-N-[<i>trans</i> -2-メチル-3-(4-スルファモイルフェニル)-シクロプロピル]-ベンズアミド	395
65		5-クロロ-N-[<i>trans</i> -2-エチル-3-(4-スルファモイルフェニル)-シクロプロピル]-2-メトキシベンズアミド	409
66		5-メチルイソキサゾール-3-カルボン酸 [<i>trans</i> -2,2-ジメチル-3-(4-スルファモイルフェニル)-シクロプロピル]-アミド	350

10

20

30

40

#	構造	名称	融点 /M+H
67		N-[<i>trans</i> -2,2-ジメチル-3-(4-スルファモイル-フェニル)-シクロプロピル]-5-フルオロ-2-メトキシ-ベンズアミド	172.6~ 173.6°C
68		N-[<i>trans</i> -2,2-ジメチル-3-(4-スルファモイル-フェニル)-シクロプロピル]-5-メトキシ-2-メチル-ベンズアミド	99~ 100°C
69		N-[<i>Trans</i> -2,2-ジメチル-3-(4-スルファモイル-フェニル)-シクロプロピル]-ニコチンアミド	346
70		N-[<i>trans</i> -2,2-ジメチル-3-(4-スルファモイル-フェニル)-シクロプロピル]-2,3,5-トリメトキシ-ベンズアミド	144~ 145°C
71		N-[(1 <i>S</i> , 3 <i>R</i>)-2,2-ジメチル-3-(4-スルファモイル-フェニル)-シクロプロピル]-2,4-ジメトキシ-ベンズアミド	405
72		N-[<i>trans</i> -2,2-ジメチル-3-(4-スルファモイル-フェニル)-シクロプロピル]-2-メトキシ-5-トリフルオロメチル-ベンズアミド	443

10

20

30

40

#	構造	名 称	融点 /M+H
73		5-tert-ブチル-N-[<i>trans</i> -2,2-ジメチル-3-(4-スルファモイルフェニル)-シクロプロピル]-2-メトキシベンズアミド	431
74		N-[<i>trans</i> -2,2-ジメチル-3-(4-スルファモイルフェニル)-シクロプロピル]-2,4-ジメトキシ-5-メチルベンズアミド	419
75		N-[<i>trans</i> -2,2-ジメチル-3-(4-スルファモイルフェニル)-シクロプロピル]-2-メトキシ-4-メチルベンズアミド	389
76		N-[<i>trans</i> -2,2-ジメチル-3-(4-スルファモイルフェニル)-シクロプロピル]-2,6-ジメトキシニコチンアミド	406
77		N-[(1S,3R)-2,2-ジメチル-3-(4-スルファモイルフェニル)-シクロプロピル]-5-フルオロ-2-メトキシベンズアミド	164～ 165℃
78		5-クロロ-2-メトキシ-N-[<i>trans</i> -3-(3-メトキシ-4-スルファモイルフェニル)-2,2-ジメチルシクロプロピル]-ベンズアミド	193～ 194℃

10

20

30

40

#	構造	名 称	融点 /M+H
79		5-クロロ-N-[<i>trans</i> -3-(4-シアノフェニル)-2,2-ジメチルシクロプロピル]-2-メトキシベンズアミド	157.2～ 157.6°C
80		N-[<i>trans</i> -3-(4-ブロモフェニル)-2,2-ジメチルシクロプロピル]-5-クロロ-2-メトキシベンズアミド	125.5～ 126.9°C
81		4-クロロ-N-[<i>trans</i> -2,2-ジメチル-3-(4-スルファモイルフェニル)-シクロプロピル]-2-メトキシベンズアミド	409
82		5-クロロ-N-[2(<i>trans</i> -2-ジメチル-3-(4-スルファモイルフェニル)-シクロプロピル)-2-メトキシニコチンアミド	410
83		5-クロロ-N-[<i>trans</i> -3-(4-メタンスルホニルフェニル)-2,2-ジメチルシクロプロピル]-2,4-ジメトキシベンズアミド	438
84		N-[<i>trans</i> -2,2-ジメチル-3-(4-スルファモイルフェニル)-シクロプロピル]-2,4,5-トリメトキシベンズアミド	435
85		N-[<i>trans</i> -2,2-ジメチル-3-(4-スルファモイルフェニル)-シクロプロピル]-2,6-ジメトキシベンズアミド	405

10

20

30

40

#	構造	名 称	融点 /M+H
86		N-[<i>trans</i> -2,2-ジメチル-3-(4-スルファモイル-フェニル)-シクロプロピル]-2-メトキシニコチンアミド	376
87		N-[<i>trans</i> -3-(4-メタンシルホニル-フェニル)-2,2-ジメチル-シクロプロピル]-2,4-ジメトキシベンズアミド	404
88		N-[<i>trans</i> -2,2-ジメチル-3-(4-スルファモイル-フェニル)-シクロプロピル]-2,3-ジメトキシベンズアミド	405
89		N-[<i>trans</i> -2,2-ジメチル-3-(4-スルファモイル-フェニル)-シクロプロピル]-3-トリフルオロメチル-ベンズアミド	413
90		N-[<i>trans</i> -3-(4-クロロ-フェニル)-2,2-ジメチル-シクロプロピル]-ニコチンアミド	301
91		2'-メトキシビフェニル-3-カルボン酸 [<i>trans</i> -2,2-ジメチル-3-(4-スルファモイル-フェニル)-シクロプロピル]-アミド	451
92		5-クロロ-2-メトキシ-N-[<i>trans</i> -3-(3-メトキシ-フェニル)-2,2-ジメチル-シクロプロピル]-ベンズアミド	360

10

20

30

40

50

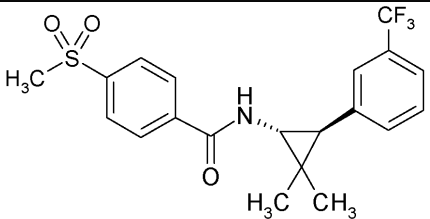
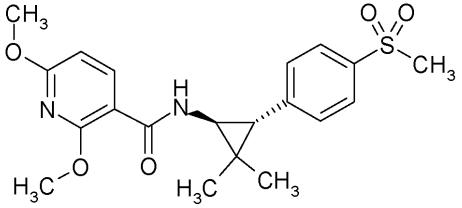
#	構造	名 称	融点 /M+H
93		N-[<i>trans</i> -2,2-ジメチル-3-(3-トリフルオロメチル-フェニル)-シクロプロピル]-4-メタンスルホニル-ベンズアミド	412
94		N-[(1S,3R)-3-(4-メタンスルホニル-フェニル)-2,2-ジメチル-シクロプロピル]-2,6-ジメトキシ-ニコチンアミド	405

表 1

10

【 0 1 5 7 】

合成

本発明の化合物は、以下に示し説明する図示的合成反応スキーム中に描かれる様々な方法により製造することができる。

20

【 0 1 5 8 】

これらの化合物の調製に使用される出発物質及び試薬は、一般にAldrich Chemical Co.のような業者から入手できるか、又は Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis; Wiley & Sons: New York, 1991, Volumes 1-15; Rodd's Chemistry of Carbon Compounds, Elsevier Science Publishers, 1989, Volumes 1-5 and Supplementals; 及び Organic Reactions, Wiley & Sons: New York, 1991, Volumes 1-40などの参考文献に説明される手順により当業者に公知の方法により調製される。以下の合成反応スキームは、本発明の化合物を合成することができる幾つかの方法の例証のためのものであり、これらの合成反応スキームには、様々な修飾を加えることができ、そして本出願に含まれる開示を参照した当業者には、示唆されよう。

30

【 0 1 5 9 】

合成反応スキームの出発物質及び中間体は、所望であれば、特に限定されないが、濾過、蒸留、結晶化、クロマトグラフィー等を含む従来技術を使用して単離及び精製することができる。このような物質は、物理定数及びスペクトルデータを含む従来手段を使用して特性決定することができる。

【 0 1 6 0 】

特に断りない限り、本明細書に記述される反応は、好ましくは不活性雰囲気下、大気圧で、約 - 7 8 ~ 約 1 5 0 、より好ましくは約 0 ~ 約 1 2 5 の反応温度範囲で、そして最も好ましくかつ簡便には、およそ室温（又は周囲温度）、例えば、約 2 0 で行われる。

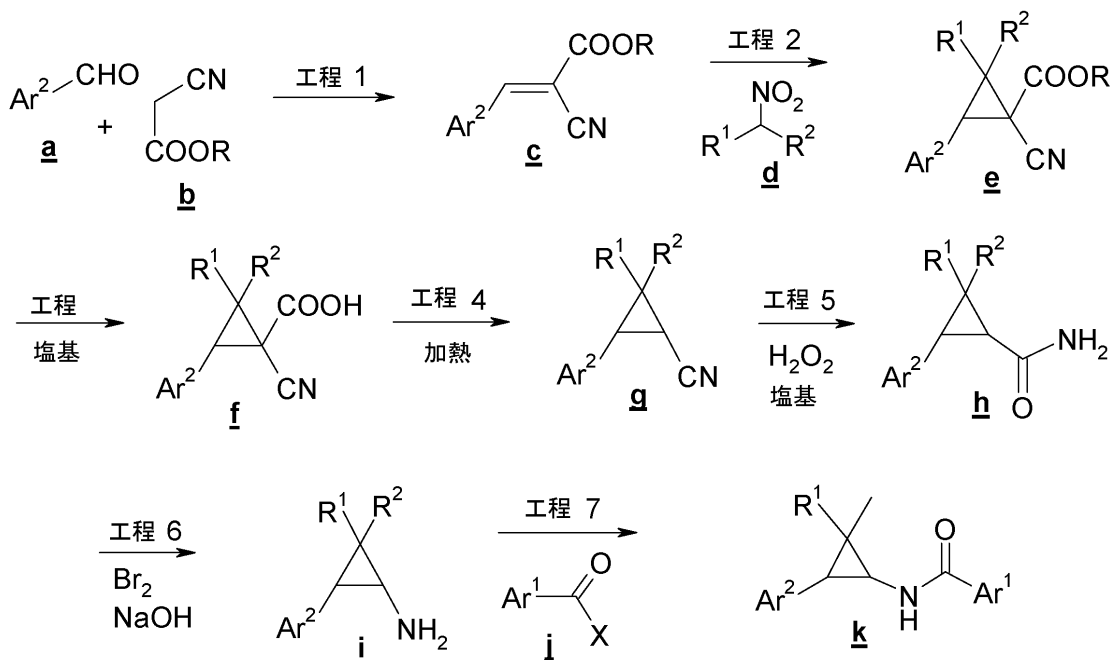
40

【 0 1 6 1 】

以下のスキーム A は、本発明の化合物を調製するために使用可能な一つの合成手順を図示しており、ここで、R は、低級アルキルであり、X は、ヒドロキシ、ハロ又はアルコキシであり、そして Ar¹、Ar²、R¹、及び R² は、本明細書中と同義である。

【 0 1 6 2 】

【化 2 2】



スキーム A

10

20

【0163】

スキーム A において、アリアルアルデヒド化合物 a を、シアノエステル化合物 b と反応させて、アリーロニトリルエステル化合物 c を得る。この反応は、アミン塩基触媒の存在下で実施し得る。化合物 c を、工程 2 でニトロ化合物 d で処理して、シクロプロピルニトリルエステル化合物 e を得る。工程 3 でニトリルエステル化合物 e を塩基性条件下で加水分解して、シクロプロピルニトリル酸化合物 f を得る。工程 4 で化合物 f を塩基の存在下で加熱して、シクロプロピルニトリル化合物 g を得る。次にニトリル化合物 g を、工程 5 で塩基の存在下で化合物 g の過酸化水素での処理により、シクロプロピルアミド化合物 h に変換する。工程 6 でシクロプロピルアミド化合物を、臭素及び NaOH 又は同様の塩基で処理して、シクロプロピルアミン化合物 i を得る。次にアミン化合物 i は、工程 7 で酸化合物 j とアミドカップリング反応を経て、化合物 k を生成し、これが本発明による式 (I) の化合物である。

30

【0164】

スキーム A の方法に関して数多くの変法が可能であり、当業者にとって容易に理解されよう。例えばニトリル化合物 g を、加水分解して直接、工程 5 でカルボン酸化合物とし、次にクロロギ酸エチルで、続いてアジドで処理して、化合物 i を形成し得る。工程 7 のアミド形成は、従来のアミドカップリング反応で使用するような、例えばジシクロヘキシルカルボジイミド、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又は他のジイミドなどのカルボジイミドを利用し得る。所望の立体化学を、適切な出発物質の選択及び / 又はキラル分離技術の使用により導入し得る。多くの実施態様におけるアミン化合物 i は、クロマトグラフィーによるキラル分割を経て特異的な鏡像異性体を提供する。

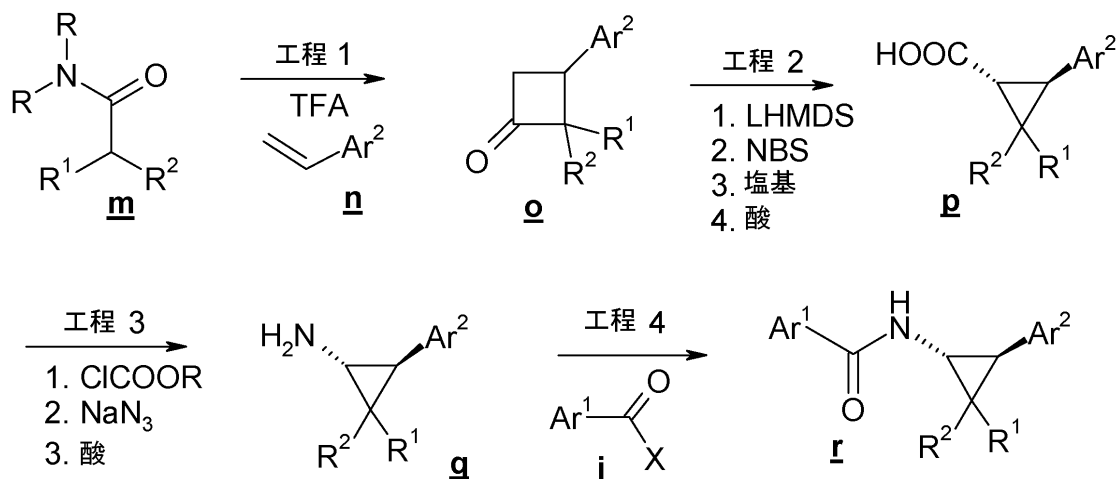
40

【0165】

以下のスキーム B は、本発明の化合物に関する別の合成手順を図示しており、ここで、R は、低級アルキル (好ましくはメチル) であり、X は、ヒドロキシ、ハロ又はアルコキシであり、そして Ar¹、Ar²、R¹、及び R² は、本明細書中と同義である。

【0166】

【化 2 3】



スキーム B

10

【 0 1 6 7】

スキーム B の工程 1 で、アミド化合物 m を、トリフルオロ酢酸無水物で、続いてスチリル化合物 n で処理して、シクロブタノン化合物 o を得る。工程 2 で、シクロブタノン o を、リチウムビス(トリメチルシリル)アミドで、続いて *n*- ブロモ - スクシンイミド又は同様のブロム化剤で処理し、次に酸で、そして次に塩基で処理して、シクロプロピル酸化合物 p を得る。シクロプロピル化合物 p は、工程 3 で、クロロギ酸エステルで、続いてアジ化ナトリウムでの処理により、そして酸性化により、アミン q に変換する。工程 4 でシクロプロピルアミン q を、化合物 j とアミドカップリングに付して、シクロプロピルアミド r を得て、これが、本発明による式 (I) の化合物である。

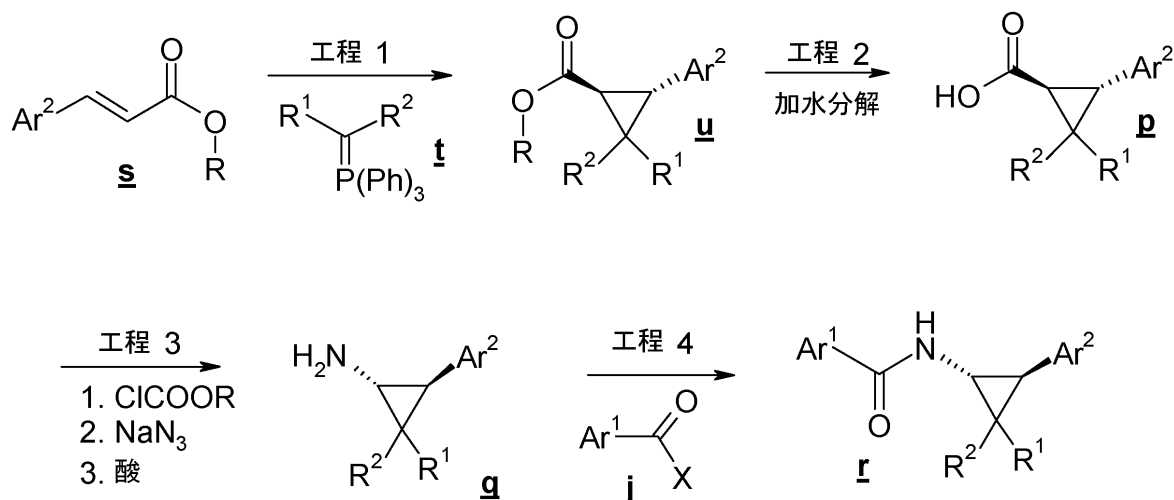
20

【 0 1 6 8】

スキーム C は更に、本発明の化合物への別の合成経路を示しており、ここで、R は、低級アルキルであり、そして Ar^1 、 Ar^2 、 R^1 、及び R^2 は、本明細書と同義である。

【 0 1 6 9】

【化 2 4】



スキーム C

30

40

【 0 1 7 0】

スキーム C の工程 1 で、シンナマートエステル化合物 s をウィッティッヒ試薬 t と反応させて環化反応を起こし、シクロプロピルエステル化合物 u を提供する。ジアゾメタンを、ウィッティッヒ試薬 t の代わりに使用して、化合物(ここで、 R^1 及び R^2 は、水素である)を調製してもよい。シクロプロピルエステル u を加水分解して、シクロプロピル酸

50

化合物 p とする。次に化合物 p を工程 3 でアミン q に変換し、スキーム B と同様の手順に従って工程 4 でアミドカップリングを介して、シクロプロピルアミド r を得る。

【0171】

本発明の化合物の製造に関する具体的な詳細は、後述の実施例部分に記載されている。

【0172】

有用性

本発明の化合物は、ニコチン性 7 (7 n A C h) 受容体に関連する疾患又は病状の処置であって、例えばコリン作動系の機能不全が関与する精神病性疾患、神経変性疾患及び認識障害の、ならびに、例えば総合失調症、不安症、躁病、鬱病、躁鬱病、トゥレット症候群、パーキンソン病、ハンチントン病、認識力障害（例えばアルツハイマー病、レビー小体型認知症、筋萎縮性側索硬化症、記憶障害、記憶喪失、認知欠損、注意欠陥、注意欠陥多動性障害）を含む記憶及び / 又は認知機能障害の状態の処置のために、そしてニコチン中毒の処置、禁煙の誘導、疼痛の処置（例えば鎮痛剤用）、神経保護の提供、及び時差ぼけの処置など他の用途のために、有用である。

【0173】

本発明の化合物は、アルツハイマー病の患者の、及び総合失調症、不安症、躁病、鬱病、躁鬱病、トゥレット症候群、パーキンソン病、ハンチントン病、レビー小体型認知症、筋萎縮性側索硬化症、記憶障害、記憶喪失、認知欠損、注意欠陥、若しくは注意欠陥多動性障害に関連する認知機能障害又は認識力障害を有する患者の認知の向上または改善のために有用である。

【0174】

したがって、本発明は、コリン作動系の機能不全が関与する精神病性疾患、神経変性疾患を、ならびに、例えば総合失調症、不安症、躁病、鬱病、躁鬱病 [精神病性疾患の例] 、トゥレット症候群、パーキンソン病、ハンチントン病 [神経変性疾患の例] 、及び / 又は認識力障害（例えばアルツハイマー病、レビー小体型認知症、筋萎縮性側索硬化症、記憶障害、記憶喪失、認知欠損、注意欠陥、注意欠陥多動性障害）を含む記憶及び / 又は認知機能障害の病状を患う、患者または対象を、具体的には哺乳動物とりわけヒトを処置する方法であって、有効量の本発明の化合物を患者に投与することを含む方法を提供する。

【0175】

神経変性障害には、アルツハイマー病、ピック病、びまん性レヴィー小体病、進行性核上性麻痺（スティール・リチャードソン症候群）、多系統変性（シャイ・ドレーガー症候群）、筋萎縮性側索硬化症を含む運動ニューロン疾患、変形性関節症、大脳皮質基底核変性症、グアム島の A L S - パーキンソン認知症症候群、亜急性硬化性全脳炎、ハンチントン病、パーキンソン病、シヌクレイン病、原発性進行性失語、線条体黒質変性症、マカド - ジョセフ病 / 脊髄小脳変性症 3 型、オリブ橋小脳変性症、ジル・ド・ラ・トゥーレット病、球麻痺、仮性球麻痺、脊髄性筋萎縮症、球脊髄性筋萎縮症（ケネディ病）、原発性側索硬化症、家族性痙攣性対麻痺、ウェルドニッヒ - ホフマン病、クーゲルベルク・ウエランダー病、タイ - サック病、サンドホフ病、家族性痙攣性疾患、ウォルフアルト - クーゲルベルク・ウエランダー病、痙攣性対麻痺、進行性多発性白質脳症、プリオン病（クロイツフェルト - ヤコブ、ゲルストマン - ストロイスラー - シャインカー病、クーラー及び致死性家族性不眠症など）、そして、脳虚血又は塞栓性閉塞症及び血栓性閉塞症を含む梗塞ならびにあらゆるタイプの頭蓋内出血（硬膜外、硬膜下、くも膜下及び脳内を含むがこれらに限定されない）に起因する神経変性疾患、そして頭蓋内及び椎骨内病変（挫傷、穿通、剪断、圧迫及び裂傷を含むがこれらに限定されない）の治療又は / 予防を含むが、これらに限定されない。

【0176】

加えて、本発明の化合物は、加齢による認知症、ならびに加齢による記憶喪失、老化、血管性認知症、びまん性白質疾患（ピンスワンガー病）、内分泌又は代謝由来の認知症、頭部外傷及びびまん性脳損傷の認知症、ボクサー認知症及び前頭葉型認知症を含む記憶喪失を伴う他の認知症及び病状を、処置するために使用することができる。したがって、本

10

20

30

40

50

発明は、加齢による認知症ならびに記憶喪失を伴う他の認知症及び病状を患う患者、特にヒトを処置する、ならびにアルツハイマー病の患者における認識記憶を向上する方法であって、患者に有効量の本発明の化合物を投与することを含む方法を提供する。

【0177】

本発明は、例えばアルツハイマー病、加齢による軽度の認知障害、統合失調症、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、鬱病、老化、頭部外傷、脳卒中、CNS低酸素症、脳の老化、多発梗塞性認知症及び他の神経学的状態、ならびにHIV及び循環器疾患などによる記憶障害を患う対象を処置する方法であって、有効量の本発明の化合物を投与することを含む方法を提供する。

【0178】

アミロイド前駆体タンパク質(A_β)、ならびに例えばA₁₋₄₀、A₁₋₄₂及び他の断片などのそれに由来するA_βペプチドは、アルツハイマー病の病理学に關与することが公知である。A_βペプチドは、神経毒性にかかわるだけでなく、コリン作動性伝達物質の機能を阻害することも公知である。更に、A_βペプチドが7nACh受容体に結合することが確定されている。したがって、A_βペプチドの7nAChRへの結合をブロックする剤は、神経変性疾患の処置に有用である。加えて、7nACh受容体の刺激は、A_βペプチドに関連する細胞毒性に対してニューロンを保護することができる。したがって、本発明は、アルツハイマー病の患者の認知症を治療及び/又は予防する方法であって、アミロイドペプチド(好ましくはA₁₋₄₂)とnACh受容体、好ましくは7nACh受容体、最も好ましくはヒト7nACh受容体の結合を阻害するために該対象に治療有効量の式(I)~(IV)による化合物を投与することを含む方法(同様に、認知及び言語欠陥、失行症、鬱病、妄想ならびに他の神経精神病性の症候及び徴候、ならびに運動及び歩行異常を含むがこれらに限定されない、アルツハイマー病の他の臨床所見を治療及び/又は予防するための方法)を提供する。

【0179】

本発明はまた、例えば遺伝性脳血管障害、非神経因性遺伝性アミロイド病、ダウン症候群、マクログロブリン血症、続発性家族性地中海熱、マックル・ウェルズ(Muckle-Wells)症候群、多発性骨髄腫、脾臓及び心臓関連のアミロイドーシス、慢性血液透析血友病、ならびにフィンランド及びアイオワ型のアミロイドーシスなどの他のアミロイドーシス疾患を処置するための方法も提供する。

【0180】

ニコチン性受容体は、アルコール摂取に対する体の応答に役割を果たすとされてきており、そして本発明の化合物は、アルコール離脱処置及び抗中毒治療に有用である。

【0181】

7nACh受容体サブタイプのアゴニストもまた、脳卒中及び虚血ならびにグルタミン酸誘発興奮毒性に関連する損傷に対する神経保護のために使用可能であり、したがって、本発明は、脳卒中及び虚血ならびにグルタミン酸誘発興奮毒性に関連する損傷に対する神経保護を提供するために患者を処置する方法であって、該患者に有効量の本発明の化合物を投与することを含む方法を提供する。

【0182】

7nACh受容体サブタイプのアゴニストはまた、ニコチン中毒の処置、禁煙の誘導、疼痛の処置、ならびに時差ぼけ、肥満、糖尿病、及び炎症の処置においても使用可能であり、したがって本発明は、ニコチン中毒、疼痛、時差ぼけ、肥満、糖尿病、及び/又は炎症を患う患者を処置する方法、あるいは患者に禁煙を誘導する方法であって、該患者に有効量の本発明の化合物を投与することを含む方法を提供する。

【0183】

炎症性反射は、炎症シグナルに対する自律神経系の応答である。炎症性刺激を感知すると、自律神経系は、アセチルコリンを放出することそしてマクロファージ上のニコチン性7受容体を活性化することにより、迷走神経を介して応答する。これらのマクロファージは次にサイトカインを放出する。この経路における機能不全は、リウマチ関節炎、糖

10

20

30

40

50

尿病及び敗血症を含むヒトの炎症性疾患に関連付けられている。マクロファージはニコチン性 $\alpha 7$ 受容体を発現し、そしてこの受容体はコリン作動性抗炎症応答を仲介するようである。したがって本発明の化合物は、例えば、特に限定されないが、リウマチ関節炎、糖尿病又は敗血症などの炎症性疾患又は障害を患う患者（例えばヒトなどの哺乳動物）を処置するために有用であることができる。

【0184】

本発明の化合物は、炎症痛、外科的疼痛、内臓痛、歯痛、月経前痛、中枢性疼痛、火傷による疼痛、片頭痛若しくは群発性頭痛、神経損傷、神経炎、神経痛、中毒、虚血傷害、間質性膀胱炎、ガン疼痛、ウイルス、寄生虫若しくは細菌感染、外傷後傷害（骨折及びスポーツ損傷を含む）、及び過敏性腸症候群などの腸機能障害関連痛を含むがこれらに限定

10

【0185】

更に本発明の化合物は、慢性閉塞性肺疾患（COPD）、喘息、気管支痙攣等を含む呼吸障害を処置するために有用である。

【0186】

加えて、 $\alpha 7 n A C h$ 受容体へのそれらの親和性により、式（I）～（IV）の化合物の標識された誘導体（例えば C^{11} 又は F^{18} 標識された誘導体）を、例えば脳内などの受容体の神経画像処理において使用することが可能である。したがって、そのような標識された剤を用いて、例えばPET画像処理を使用する受容体のインビボ画像処理を実施す

20

【0187】

本発明はまた、例えば軽度の認知障害（MCI）、血管性認知症（VaD）、加齢による認知低下（AACD）、心臓切開手術に関連する健忘症、心停止、及び/又は全身麻酔、麻酔薬への早期の曝露による記憶障害、睡眠遮断により誘発された認知障害、慢性疲労症候群、ナルコレプシー、AIDSに関連する認知症、癲癇に関連する認知障害、ダウン症候群、アルコール依存症に関連する認知症、薬物/物質により誘発された記憶障害、拳闘型認知症（ボクサー症候群）、及び動物認知症（例えばイヌ、ネコ、ウマ等）を患う患者を処置する方法であって、該患者に有効量の本発明の化合物を投与することを含む方法が提供される。

30

【0188】

投与及び医薬組成物

本発明は、少なくとも1種の本発明の化合物、又は個々の異性体、異性体のラセミ若しくは非ラセミ混合物、又はこれらの薬学的に許容しうる塩若しくは溶媒和物を、少なくとも1種の薬学的に許容しうる担体、ならびに場合により他の治療及び/又は予防成分と一緒に含む、医薬組成物を包含する。

【0189】

一般に、本発明の化合物は、類似の有用性を与える薬剤に許容される任意の投与の様式により、治療有効量で投与されよう。適切な用量範囲は、処置すべき疾患の重篤度、対象の年齢及び相対健康度、使用される化合物の効力、投与の経路及び剤形、投与が指示される適応症、ならびに担当医の優先傾向及び経験のような多数の要因に応じて、典型的には1日に1～500mg、好ましくは1日に1～100mg、そして最も好ましくは1日に1～30mgである。そのような疾患を処置するような当業者であれば、過度の実験なしに、かつ個人の知識及び本出願の開示に頼って、所定の疾患に対する本発明の化合物の治療有効量を突きとめることができよう。

40

【0190】

本発明の化合物は、経口（バカル及び舌下を包含する）、直腸内、鼻内、局所、肺内、腔内、若しくは非経口（筋肉内、動脈内、髄腔内、皮下及び静脈内を包含する）投与に適したものを包含する製剤として、又は吸入若しくは吹送による投与に適した剤形で、投与することができる。好ましい投与のやり方は、一般には、罹患の程度により調整するこ

50

とができる、便利な１日用量療法を用いた経口投与である。

【０１９１】

本発明の化合物は、１種以上の従来の補助剤、担体、又は希釈剤と一緒に、医薬組成物及び単位剤形にしてもよい。医薬組成物及び単位剤形は、追加の活性化合物又は成分を含むか又は含まない、従来の割合の従来成分からなるものであってよく、そして単位剤形は、使用すべき所定の１日用量範囲に見合う任意の適切な有効量の活性成分を含有することができる。医薬組成物は、経口使用のための、錠剤若しくは充填カプセル剤、半固体、粉剤、徐放性製剤のような固体として、又は液剤、懸濁剤、乳剤、エリキシル剤、若しくは充填カプセル剤のような液体として；あるいは直腸内又は腔内投与のための坐剤の剤形で；あるいは非経口使用のための無菌注射液の剤形で利用することができる。よって１錠当たり約１mgの活性成分、又は更に広くは約０．０１～約１００mgを含有する処方、適切な代表的単位剤形である。

10

【０１９２】

本発明の化合物は、多種多様な経口投与剤形に処方することができる。医薬組成物及び剤形は、本発明の化合物又は薬学的に許容しうるその塩を活性成分として含んでもよい。薬学的に許容しうる担体は、固体であっても又は液体であってもよい。固形調剤は、粉剤、錠剤、丸剤、カプセル剤、カシェ剤、坐剤、及び分散性顆粒剤を包含する。固体担体は、希釈剤、香味剤、可溶化剤、滑沢剤、懸濁剤、結合剤、保存料、錠剤崩壊剤、又は封入材料としても作用してよい、１種以上の物質であってもよい。粉剤において、担体は一般に、微粉化活性成分との混合物である微粉化固体である。錠剤において、活性成分は一般に、必要な結合能力を有する担体と適切な割合で混合され、所望の形状及びサイズに圧縮される。粉剤及び錠剤は、好ましくは約１～約７０パーセントの活性化合物を含有する。適切な担体は、特に限定されないが、炭酸マグネシウム、ステアリン酸マグネシウム、タルク、糖類、乳糖、ペクチン、デキストリン、デンプン、ゼラチン、トラガント、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、低融点ロウ、カカオ脂等を包含する。「調剤」という用語は、担体を伴うか又は伴わない活性成分が、それを伴うある担体により囲まれているカプセル剤を与える、担体として封入材料を伴う活性化合物の処方を包含することが意図されている。同様に、カシェ剤及びトローチ剤が包含される。錠剤、粉剤、カプセル剤、丸剤、カシェ剤、及びトローチ剤は、固形製剤として経口投与に適していよう。

20

30

【０１９３】

経口投与に適した他の剤形は、乳剤、シロップ剤、エリキシル剤、水性液剤、水性懸濁剤を包含する液体調剤、又は使用の直前に液体調剤に変換することが意図された固体調剤を包含する。乳剤は、溶液として、例えば、水性プロピレングリコール溶液として調製することができるか、又は乳化剤、例えば、レシチン、モノオレイン酸ソルビタン、若しくはアラビアゴムなどを含有してもよい。水性液剤は、活性成分を水に溶解し、適切な着色料、香味料、安定化剤、及び増粘剤を加えることにより調製することができる。水性懸濁剤は、微粉化活性成分を粘性材料（天然又は合成ゴム、樹脂、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、及び他の周知の懸濁剤など）と共に水に分散させることにより調製することができる。固体調剤は、液剤、懸濁剤、及び乳剤を包含し、そして活性成分の他に、着色料、香味料、安定化剤、緩衝剤、人工及び天然甘味料、分散剤、増粘剤、可溶化剤を含有してもよい。

40

【０１９４】

本発明の化合物は、非経口投与（例えば、注射、例えばボラス注射又は持続注入による）用に処方することができ、そしてアンプル、プレフィルドシリンジ、少量輸液にした単位剤形として、又は保存料を加えた反復投与用容器に入れて提示してもよい。本組成物は、油性又は水性溶剤中の懸濁液、溶液、又は乳濁液、例えば、水性ポリエチレングリコール中の溶液のような剤形をとってもよい。油性又は非水性担体、希釈剤、溶媒又は溶剤の例は、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、植物油（例えば、オリーブ油）、及び注射用有機エステル類（例えば、オレイン酸エチル）を包含し、そして保存料、

50

湿潤剤、乳化剤又は懸濁剤、安定化剤及び／又は分散剤のような配合剤を含有してもよい。あるいは、活性成分は、滅菌固体の無菌分離により、又は溶液からの凍結乾燥により得られる、適切溶剤、例えば、発熱物質を含まない滅菌水で使用前に構成するための粉末形状であってもよい。

【0195】

本発明の化合物は、軟膏剤、クリーム剤若しくはローション剤として、又は経皮パッチとして、表皮への局所投与用に処方することができる。軟膏剤及びクリーム剤は、例えば、水性又は油性基剤と共に、適切な増粘剤及び／又はゲル化剤を加えて処方することができる。ローション剤は、水性又は油性基剤と共に処方することができ、そして一般的にはまた1種以上の乳化剤、安定化剤、分散剤、懸濁剤、増粘剤、又は着色剤を包含するだろう。口内の局所投与に適した処方、着香基剤、通常はショ糖及びアラビアゴム又はトラガント中に活性物質を含むトローチ剤；ゼラチン及びグリセリン又はショ糖及びアラビアゴムのような不活性基剤中に活性成分を含む香錠；ならびに適切な液体担体中に活性成分を含む口腔洗浄薬を包含する。

10

【0196】

本発明の化合物は、坐剤としての投与用に処方することができる。脂肪酸グリセリドの混合物又はカカオ脂のような低融点口を最初に溶融して、例えば、撈拌することにより、活性成分を均質に分散させる。溶融した均質な混合物は次に、便利なサイズの鋳型に注ぎ入れ、冷却し、凝固するのを待つ。

20

【0197】

本発明の化合物は、腔内投与用に処方することができる。活性成分の他に、当該分野において適切であることが知られているような担体を含有する、ペッサリー、タンポン、クリーム剤、ゲル剤、ペースト剤、発泡剤又はスプレー剤。

【0198】

対象化合物は、鼻内投与用に処方することができる。液剤又は懸濁剤が、従来手段により、例えば、スポイト、ピペット又はスプレーで鼻腔に直接適用される。本処方、単回又は多回投与剤形で提供することができる。スポイト又はピペットの後者の場合には、これは、患者が適切な所定容量の液剤又は懸濁剤を投与することにより達成することができる。スプレーの場合には、これは、例えば、計量噴霧スプレーポンプを用いて達成することができる。

30

【0199】

本発明の化合物は、特に気道への、及び鼻内投与を含む、エアロゾル投与用に処方することができる。本化合物は、一般に、例えば、5ミクロン以下程度の小粒径を有する。このような粒径は、当該分野において既知の手段により、例えば、微粉化により得ることができる。活性成分は、クロロフルオロカーボン(CFC)、例えば、ジクロロジフルオロメタン、トリクロロフルオロメタン、若しくはジクロロテトラフルオロエタン、又は二酸化炭素若しくは他の適切なガスのような、適切な噴射剤での加圧バックとして提供される。このエアロゾルは、便利にはまたレシチンのような界面活性剤を含有してもよい。薬物の用量は、計量バルブにより制御することができる。あるいは活性成分は、ドライパウダーの剤形として、例えば、乳糖、デンプン、ヒドロキシプロピルメチルセルロースのようなデンプン誘導体、及びポリビニルピロリドン(PVP)のような、適切な粉末基剤中の化合物の粉末混合物として提供してもよい。この粉末担体は、鼻腔内でゲルを形成するだろう。粉末組成物は、単位剤形として、例えば、カプセル剤、又は例えば、ゼラチンのカートリッジ、又はプリスターパック(吸入器を用いてそこから粉末を投与することができる)として提示することができる。

40

【0200】

所望であれば、活性成分の徐放又は放出制御投与に適合させた腸溶性コーティングをした処方を調製することができる。例えば、本発明の化合物は、経皮又は皮下薬物送達装置中に処方することができる。これらの送達システムは、化合物の徐放が必要なとき、及びレジメンへの患者コンプライアンスが決定的に重要であるとき、有利である。経皮送達シ

50

ステム中の化合物は、しばしば皮膚接着性固体支持体に取り付けられる。当該化合物はまた、浸透エンハンサー、例えば、Azone（１ - ドデシルアザシクロヘプタン - ２ - オン）と合わせることができる。徐放送達システムは、手術又は注射により皮下層へと皮下挿入される。皮下インプラントは、脂溶性膜、例えば、シリコンゴム、又は生分解性ポリマー、例えば、ポリ乳酸中に本化合物を封入している。

【 0 2 0 1 】

医薬製剤は、好ましくは単位剤形とされる。このような剤形では、製剤は、適切な量の活性成分を含有する単位用量に細分される。この単位剤形は、包装された調剤であってよく、このパッケージは、パック入り錠剤、カプセル剤、及びバイアル又はアンプル入りの粉剤のような、離散量の調剤を含有する。また、この単位剤形は、カプセル剤、錠剤、カ

10

【 0 2 0 2 】

他の適切な製剤担体及びその処方は、Remington: The Science and Practice of Pharmacy 1995, E.W. Martin編, Mack Publishing Company, 19th edition, Easton, Pennsylvaniaに記載されている。本発明の化合物を含有する代表的な製剤処方は、後述される。

【 0 2 0 3 】

実施例

下記の調製例及び実施例は、当業者が本発明をより明確に理解し、実施できるように示されている。これらは、本発明の範囲を制限すると考えられるべきではなく、本発明の例

20

【 0 2 0 4 】

略語

D C M	ジクロロメタン / 塩化メチレン
D M F	N , N - ジメチルホルムアミド
D M A P	4 - ジメチルアミノピリジン
E D C - M e I	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
E t O A c	酢酸エチル
E t O H	エタノール
t B u O H	tert - ブタノール
g c	ガスクロマトグラフィー
H M P A	ヘキサメチルホスホルアミド
h p l c	高速液体クロマトグラフィー
m C P B A	m - クロロ過安息香酸
M e C N	アセトニトリル
N M P	N - メチルピロリジノン
T E A	トリエチルアミン
T F A	トリフルオロ酢酸
T H F	テトラヒドロフラン
L D A	リチウムジイソプロピルアミン
L H M D S	リチウムビス (トリメチルシリル) アミド
T B A F	フッ化テトラブチルアンモニウム
T L C	薄層クロマトグラフィー

30

40

【 0 2 0 5 】

調製例 1

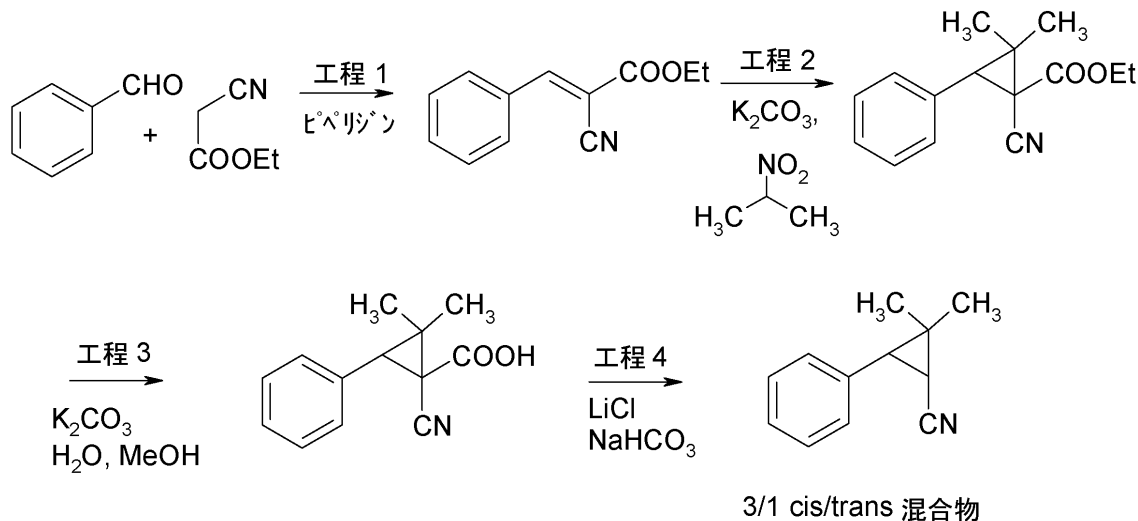
2 , 2 - ジメチル - 3 - フェニル - シクロプロパンカルボニトリル

この調製例に記載された合成手順を、スキーム D に示した方法に従って実施した。

【 0 2 0 6 】

50

【化 2 5】



スキーム D

10

【 0 2 0 7 】

工程 1 (E) - 2 - シアノ - 3 - フェニル - アクリル酸エチルエステル

E t O H (6 0 m l) 中のベンズアルデヒド (0 . 6 m o l 、 6 3 . 7 g) 、シアノ酢酸エチル (0 . 6 m o l 、 6 7 . 8 g) 及びピペリジン (1 m l) の混合物を、一晚撹拌した。次に清澄な溶液を、氷 - 水浴中に置いて結晶化を開始した。結晶質物質を濾過し、E t O H で洗浄し、真空オーブンを 5 0 で乾燥させて、(E) - 2 - シアノ - 3 - フェニル - アクリル酸エチルエステル 5 8 . 2 7 g を得た。母液及び洗液を減圧下で濃縮し、残留物を氷 - 水浴中で冷却して、更に結晶質生成物を生成した。この物質を濾過により回収し、ヘキサンで、そして E t O H / ヘキサン (1 / 4) の混合物で洗浄し、次にそれを真空オーブンを 6 3 で乾燥させて、(E) - 2 - シアノ - 3 - フェニル - アクリル酸エチルエステル 3 8 . 0 1 g (合わせた収率 8 0 %) を得た。

20

【 0 2 0 8 】

工程 2 1 - シアノ - 2 , 2 - ジメチル - 3 - フェニル - シクロプロパンカルボン酸エチルエステル

E t O H (3 2 5 m l) 中の (E) - 2 - シアノ - 3 - フェニル - アクリル酸エチルエステル (8 3 . 6 g 、 4 1 5 m m o l) 、2 - ニトロプロパン (3 7 g 、 4 1 5 m m o l) 及び炭酸カリウム (5 7 . 4 g 、 4 1 5 m m o l) の混合物を、4 時間加熱還流し、次に 5 0 に 1 8 時間加熱した。次に反応混合物を N a C l の水溶液 (1 5 % 、 2 L) に注ぎ、D C M で抽出した。有機層を分離し、N a ₂ S O ₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下で蒸発させた。残留物を減圧下で蒸留により精製して、1 - シアノ - 2 , 2 - ジメチル - 3 - フェニル - シクロプロパンカルボン酸エチルエステル (6 4 . 2 6 g 、収率 6 4 % 、淡黄色の油状物) を得て、これを 1 1 8 で留去 (油浴温度 1 5 7) した。

30

【 0 2 0 9 】

工程 3 1 - シアノ - 2 , 2 - ジメチル - 3 - フェニル - シクロプロパンカルボン酸

水 (1 2 5 m l) 中の炭酸カリウム (4 0 g) の溶液を、M e O H (5 0 0 m l) 中の 1 - シアノ - 2 , 2 - ジメチル - 3 - フェニル - シクロプロパンカルボン酸エチルエステル (6 4 . 2 6 g 、 2 6 4 m m o l) の溶液に加えた。反応混合物を 1 時間加熱還流し、次に 8 5 で一晚撹拌した。揮発物を減圧下で蒸発させ、残留物を水で希釈し、E t O A c で 2 回洗浄した。相を分離し、水相を、H C l (濃) を加えることにより酸性化した。エチルエーテルを加え、混合物を注意深く抽出した。有機層を分離し、N a ₂ S O ₄ で乾燥させて、濾過し、減圧下で蒸発させて、1 - シアノ - 2 , 2 - ジメチル - 3 - フェニル - シクロプロパンカルボン酸 2 7 . 2 g (収率 4 9 %) をオフホワイトの固体として得た。

40

【 0 2 1 0 】

50

工程 4 2, 2 - ジメチル - 3 - フェニル - シクロプロパンカルボニトリル

DMSO (125 ml) 中の 1 - シアノ - 2, 2 - ジメチル - 3 - フェニル - シクロプロパンカルボン酸 (13.6 g、63 mmol) の溶液に、LiCl (10.72 g、252 mmol) を、続いて NaHCO₃ (7.96 g、94.5 mmol) 及び水 (4.55 g、252 mmol) を加えた。気体の発生を観察し、30 分間以内に十分な個体が溶解して、乳白色の混合物が撹拌可能になった。反応混合物を 170 で 18 時間撹拌し、次に冷却し、水とブラインの混合物 (7/1、800 ml) に注ぎ、エチルエーテルで抽出した。合わせた有機抽出物を Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下で蒸発させて、2, 2 - ジメチル - 3 - フェニル - シクロプロパンカルボニトリル 7.79 g (収率 76%) (3/1、cis/trans 混合物) として得た。

10

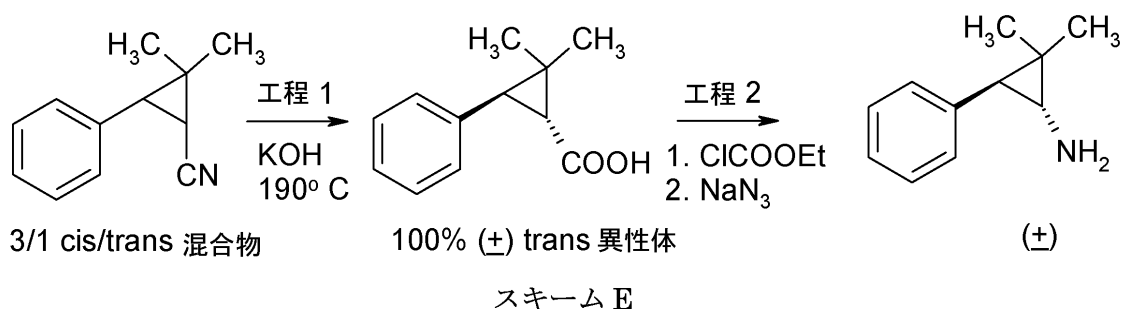
【0211】

調製例 2trans - 2, 2 - ジメチル - 3 - フェニル - シクロプロピルアミン

この調製例に記載された合成手順を、スキーム E に示した方法に従って実施した。

【0212】

【化 26】



20

【0213】

工程 1trans - 2, 2 - ジメチル - 3 - フェニル - シクロプロパンカルボン酸

エチレングリコール中の 2, 2 - ジメチル - 3 - フェニル - シクロプロパンカルボニトリル (cis/trans 混合物、3.2 g、18.7 mmol) と新たに粉碎した KOH (3.143 g、56.1 mmol) の混合物を、165 で 28 時間加熱した。次に反応混合物を冷却し、水とブラインの混合物 (300 ml) に注いだ。得られた混合物をエチルエーテルで 3 回抽出し、合わせた有機抽出物を Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下で蒸発させて trans - 2, 2 - ジメチル - 3 - フェニル - シクロプロパンカルボン酸 3.36 g (収率 95%) を得た。

30

【0214】

工程 2trans - 2, 2 - ジメチル - 3 - フェニル - シクロプロピルアミン

アセトン中の trans - 2, 2 - ジメチル - 3 - フェニル - シクロプロパンカルボン酸 (1.78 g、9.4 mmol) の溶液に、水 (4 ml) を、続いて -5 でクロロギ酸エチル (0.982 ml、10.34 mmol) を加えた。反応混合物を 20 分間撹拌し、次に水 (8 ml) 中のアジ化ナトリウム (731 mg、11.28 mmol) の溶液を加えた。得られた混合物を 45 分間撹拌し、次に水とトルエンの 1:1 の混合物で希釈した。有機層を分離し、Na₂SO₄ で乾燥させて、濾過し、100 で 1 時間加熱した。次に溶媒を減圧下で除去し、HCl の水溶液 (8M、30 ml) を加え、得られた混合物を 45 分間加熱還流した。反応混合物を冷却し、HCl の水溶液 (10%) を加え；得られた混合物をエチルエーテルで洗浄し、次に NaOH を加えることにより塩基性化した。得られた混合物をエチルエーテルで抽出し、合わせた有機抽出物を Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下で蒸発させて、trans - 2, 2 - ジメチル - 3 - フェニル - シクロプロピルアミン 1.05 g (収率 70%) を得た。

40

50

【0215】

上記の手順及び適切な出発物質を利用して、trans-2,2-ジメチル-3-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-シクロプロピルアミンを調製した。

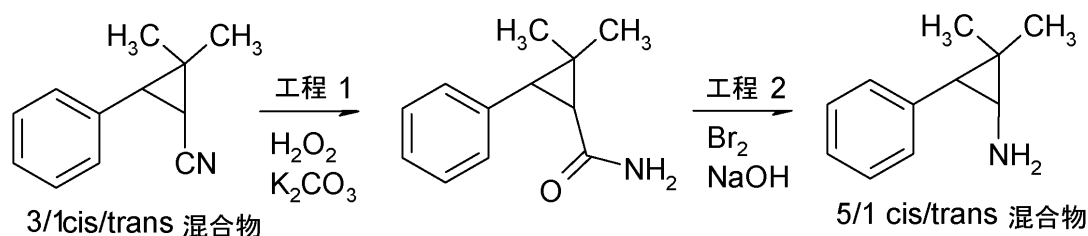
【0216】

調製例 3cis-2,2-ジメチル-3-フェニル-シクロプロピルアミン

この調製例に記載された合成手順を、スキーム F に示した方法に従って実施した。

【0217】

【化27】



10

【0218】

工程 12,2-ジメチル-3-フェニル-シクロプロパンカルボン酸アミド

炭酸カリウム (467 mg) を、DMSO (7 ml) 中の 2,2-ジメチル-3-フェニル-シクロプロパンカルボニトリル (3/1 cis/trans 混合物、4 g、23.4 mmol) の溶液に加えた。得られた混合物を 0 に冷却し、過酸化水素の水溶液 (30%、2.8 ml) を加えた。反応混合物を室温に温まるにまかせ、一晚攪拌した。過酸化水素の水溶液の第 2 のアリコート (30%、2.8 ml) を加え、得られた混合物を 24 時間攪拌した。過酸化水素の水溶液の第 3 のアリコート (30%、3.0 ml) を加え、得られた混合物を 3 日間攪拌した。反応混合物をブラインに注ぎ、エチルエーテルで抽出した。有機層を分離し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下で蒸発させた。粗残留物を、フラッシュクロマトグラフィー (ヘキサン中 0% ~ 65% EtOAc) により精製して、2,2-ジメチル-3-フェニル-シクロプロパンカルボン酸アミド 2.66 (2/1 trans/cis 混合物) を出発物質 1.125 g と一緒に得た。

20

30

【0219】

工程 2cis-2,2-ジメチル-3-フェニル-シクロプロピルアミン

臭素 (2.2 ml、42.4 mmol) を、NaOH の水溶液 (10%) に 0 で加えた。混合物を激しく攪拌し、次に cis-2,2-ジメチル-3-フェニル-シクロプロパンカルボン酸アミド (2.01 g、10.6 mmol) を含有するフラスコに 0 で加えた。反応混合物を 85 に 3 時間加熱し、次に冷却し、水とブラインの混合物に注いだ。得られた混合物をエチルエーテルで抽出し、合わせた有機抽出物を HCl の水溶液 (10%) で 2 回洗淨した。水層を塩基性化し、エチルエーテルで抽出した。合わせた有機抽出物を Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下で蒸発させて、2,2-ジメチル-3-フェニル-シクロプロピルアミン 600 mg (cis/trans 5/1) を得た。

40

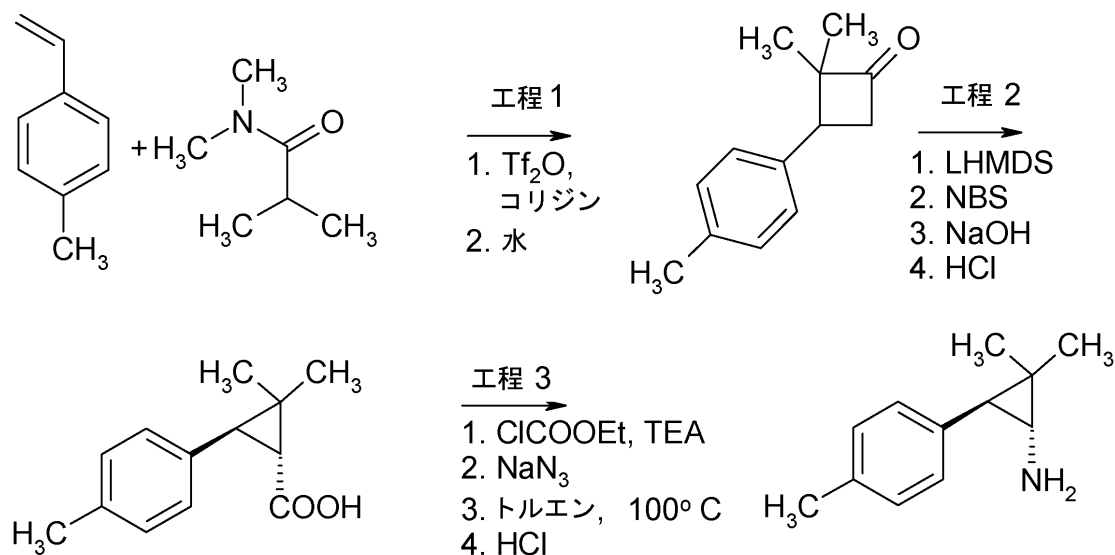
【0220】

調製例 4trans-2,2-ジメチル-3-p-トリル-シクロプロピルアミン

この調製例に記載された合成手順を、スキーム G に示した方法に従って実施した。

【0221】

【化 2 8】



スキーム G

10

【 0 2 2 2】

工程 1

2, 2 - ジメチル - 3 - p - トリル - シクロブタノン

トリフルオロ酢酸無水物 (2.5 g、0.09 mol) を、DCM (100 ml) 中の N, N - ジメチル - イソブチルアミド (9.16 g) の溶液に - 10 で 10 分間かけて少しずつ加えた。得られた混合物を - 10 で 10 分間攪拌し、次に DCM (15 ml) 中の 4 - メチルスチレン (8.2 g) 及びコリジン (11.9 ml) の粘性溶液を - 10 で少しずつ加えた。得られた混合物を 22 時間加熱還流し、次に冷却し、減圧下で濃縮した。油状残留物をエチルエーテルで洗浄し、有機相をデカントした。DCM (75 ml) 及び水 (75 ml) を油状物に加え、混合物を 100 で 6 時間加熱した。混合物を室温に冷まし、分離し、水層を DCM で抽出した。合わせた有機抽出物を Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧下で蒸発させ、粗油状物 3.5 g を得て、それをフラッシュクロマトグラフィー (ヘキサン中 5% ~ 50% EtOAc) により精製して、2, 2 - ジメチル - 3 - p - トリル - シクロブタノン 6.45 g (収率 50%) を黄色の油状物として得た。

30

【 0 2 2 3】

工程 2

trans - 2, 2 - ジメチル - 3 - p - トリル - シクロプロパンカルボン酸

リチウムビス(トリメチルシリル)アミドの溶液 (THF 中 1.0 M、3.8 ml) を、THF (340 ml) 中の 2, 2 - ジメチル - 3 - p - トリル - シクロブタノン (6.4 g、34 mmol) の溶液に - 78 で 20 分間かけて滴下した。反応混合物を - 78 で 30 分間攪拌し、得られた黄色の溶液を 0 で 15 分間攪拌し；次にそれを - 78 に再び冷却し、THF (85 ml) 中の N - プロモスクシンイミド (6.6 g) の溶液を滴下した。得られた懸濁液を 0 で 30 分間攪拌し、次に水 (85 ml) 中の NaOH (8.43 g) の溶液を加えた。反応混合物を室温に温まるにまかせ、1 時間攪拌した。次に揮発物を減圧下で蒸発させた。水性残留物をエチルエーテルで抽出し、合わせた有機抽出物を Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧下で蒸発させて、出発物質 4.2 g を得た。水層を水で希釈し、pH 1 になるまで濃 HCl (25 ml) を加えることにより酸性化した。得られた混合物を 4 で 2 日間保存し、その間に黄色の固体が沈殿した。この物質を濾過により回収し、冷水で洗浄し、乾燥させて、trans - 2, 2 - ジメチル - 3 - p - トリル - シクロプロパンカルボン酸 3 g (収率 40%) を黄色の固体として得た。

40

【 0 2 2 4】

工程 3

50

trans - 2 , 2 - ジメチル - 3 - p - トリル - シクロプロピルアミン

クロロギ酸エチル (1 . 2 ml) を、アセトン (1 5 ml) と水 (2 . 9 ml) の混合物中の trans - 2 , 2 - ジメチル - 3 - p - トリル - シクロプロパンカルボン酸 (2 . 3 g 、 1 1 mmol) 及びトリエチルアミン (1 . 7 ml) の溶液に加えた。反応混合物を 2 0 分間攪拌し、次に水 (5 . 8 ml) 中のアジ化ナトリウム (0 . 8 1 g) の溶液を加え、得られた混合物を 4 5 分間攪拌した。反応混合物を水とトルエン (1 / 1 の混合物、5 0 ml) に分配し、有機層を分離し、 Na_2SO_4 で乾燥させて、濾過した。有機層を 1 0 0 で加熱し、次に冷却し、高真空下で蒸発させて、褐色の油状物を得た。この油状物に、 HCl の水溶液 (1 0 M 、 3 0 ml) を加え、得られた混合物を 1 0 0 で加熱した。反応混合物を室温に放冷し、エチルエーテルで抽出した。合わせた有機層を Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧下で蒸発させて、酸出発物質 1 . 6 g を得た。水層を、 NaOH の水溶液を加えることにより塩基性化し、次に DCM で抽出した。有機層を分離し、 Na_2SO_4 で乾燥させて、濾過し、減圧下で蒸発させて、trans - 2 , 2 - ジメチル - 3 - p - トリル - シクロプロピルアミン 5 1 0 mg を褐色の油状物として得た。

10

【 0 2 2 5 】

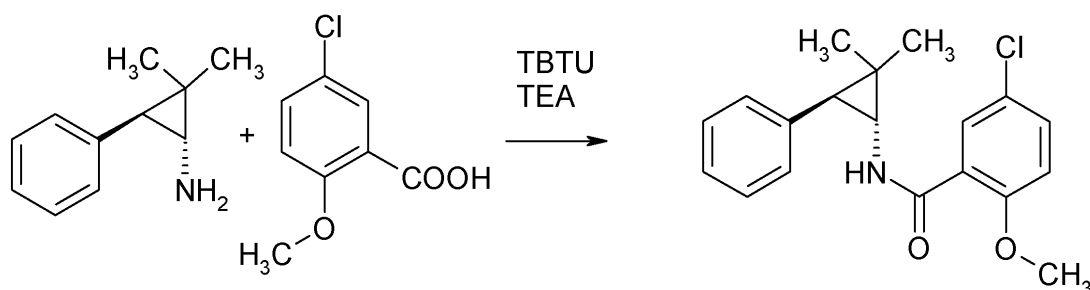
実施例 15 - クロロ - N - (trans - 2 , 2 - ジメチル - 3 - フェニル - シクロプロピル) - 2 - メトキシ - ベンズアミド

この実施例に記載された合成手順を、スキーム H に示した方法に従って実施した。

20

【 0 2 2 6 】

【 化 2 9 】



スキーム H

30

【 0 2 2 7 】

DCM 中の trans - 2 , 2 - ジメチル - 3 - フェニル - シクロプロピルアミン (1 . 0 4 g 、 6 . 5 mmol) の溶液に、トリエチルアミン (1 . 4 3 5 g 、 1 4 . 3 mmol) を、続いて 5 - クロロ - 2 - メトキシ安息香酸 (1 . 4 4 6 g 、 7 . 4 4 mmol) 及び O - ベンゾトリアゾール - 1 - イル - N , N , N ' , N ' - テトラメチルウロニウムテトラフルオロボラート (2 . 6 9 6 g 、 8 . 4 5 mmol) を加えた。得られた混合物を室温で一晩攪拌し、次に水に注ぎ、 DCM で抽出した。合わせた有機抽出物を Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧下で蒸発させた。粗残留物を、フラッシュクロマトグラフィー (ヘキサン中 0 % ~ 1 5 % EtOAc) により精製して、trans - 5 - クロロ - N - (2 , 2 - ジメチル - 3 - フェニル - シクロプロピル) - 2 - メトキシ - ベンズアミド 1 . 7 1 g (収率 8 6 %) を得た。MS = 3 3 0 [M + H] ⁺ 。

40

【 0 2 2 8 】

同様の方法で、適切な出発物質を使用して、下記化合物を調製した：

- cis - 5 - クロロ - N - (2 , 2 - ジメチル - 3 - フェニル - シクロプロピル) - 2 - メトキシ - ベンズアミド、

MS = 3 3 0 [M + H] ⁺ ；

- trans - 5 - クロロ - N - [2 , 2 - ジメチル - 3 - (4 - トリフルオロメチル - フェニル) - シクロプロピル] - 2 - メトキシ - ベンズアミド、

MS = 3 9 8 [M + H] ⁺ ；及び

50

- trans - 5 - クロロ - N - [2 , 2 - ジメチル - 3 - (4 - トリフルオロメチル - フェニル) - シクロプロピル] - 2 , 4 - ジメトキシ - ベンズアミド、
 $MS = 428 [M + H]^+$ 。

【0229】

上記手順を使用して調製した追加の化合物を、表1に示す。

【0230】

実施例 2

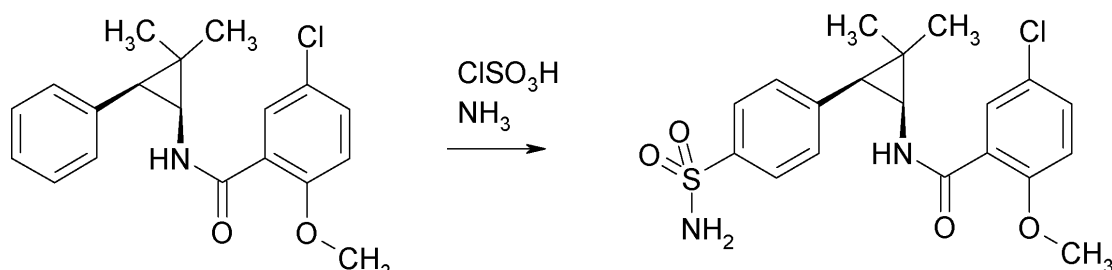
5 - クロロ - N - [trans - 2 , 2 - ジメチル - 3 - (4 - スルファモイル - フェニル) - シクロプロピル] - 2 - メトキシ - ベンズアミド

この実施例に記載された合成手順を、スキーム I に示した方法に従って実施した。

10

【0231】

【化30】



20

スキーム I

【0232】

クロロスルホン酸 (0 . 4 ml) を、クロロホルム中の cis - 5 - クロロ - N - (2 , 2 - ジメチル - 3 - フェニル - シクロプロピル) - 2 - メトキシ - ベンズアミド (119 mg 、 0 . 362 mmol) の溶液に滴下した。反応混合物を 30 分間攪拌し、次に水 / 氷 / プラインの混合物に注ぎ、エチルエーテルで抽出した。合わせた有機抽出物を Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧下で蒸発させた。残留物を 1 , 4 - ジオキサンに溶解し、 NH_4OH (濃縮) を加えた。得られた混合物を 45 分間攪拌し、次に水とプラインの混合物に注ぎ、EtOAc で抽出した。合わせた有機抽出物を Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧下で蒸発させた。粗残留物を DCM から再結晶化して、cis - 5 - クロロ - N - [2 , 2 - ジメチル - 3 - (4 - スルファモイル - フェニル) - シクロプロピル] - 2 - メトキシ - ベンズアミド 10 mg を得た。母液を減圧下で蒸発させて、cis と trans 生成物の混合物を得た。 $MS = 409 [M + H]^+$ 。

30

【0233】

同様の方法で、適切な出発物質を使用して、下記化合物を調製した：

- cis - 5 - クロロ - N - [3 - (4 - ジメチルスルファモイル - フェニル) - 2 , 2 - ジメチル - シクロプロピル] - 2 - メトキシ - ベンズアミド、
 $MS = 437 [M + H]^+$; 及び

- trans - 5 - クロロ - N - [2 , 2 - ジメチル - 3 - (4 - スルファモイル - フェニル) - シクロプロピル] - 2 - メトキシ - ベンズアミド、
 $MS = 409 [M + H]^+$ 。

40

【0234】

上記手順を使用して調製した更なる化合物を、表1に示す。

【0235】

実施例 3

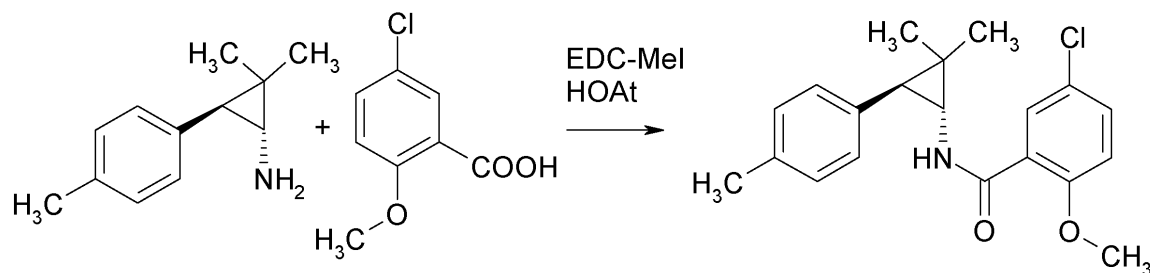
5 - クロロ - N - (trans - 2 , 2 - ジメチル - 3 - p - トリル - シクロプロピル) - 2 - メトキシ - ベンズアミド

この実施例に記載された合成手順を、スキーム J に示した方法に従って実施した。

【0236】

50

【化 3 1】



スキーム J

10

【 0 2 3 7 】

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 (1 3 0 mg) を、 D C M (2 ml) 中の trans - 2 , 2 - ジメチル - 3 - p - トリル - シクロプロピルアミン (7 0 mg、 0 . 4 mmol)、 5 - クロロ - 2 - メトキシ安息香酸 (7 5 mg)、 及び 1 - ヒドロキシ - 7 - アザベンゾトリアゾール (1 0 7 mg) の混合物に 0 で加えた。反応混合物を 0 で 3 0 分間攪拌し、次に室温に温まるにまかせた。混合物を H C l の水溶液 (1 M) と D C M に分配した。合わせた有機抽出物を N a H C O ₃ の飽和水溶液で洗浄し、 N a ₂ S O ₄ で乾燥させて、濾過し、減圧下で蒸発させて、褐色の泡状物 1 6 0 mg を得た。この粗残留物をフラッシュクロマトグラフィー (ヘキサン中 0 % ~ 1 0 0 % E t ₂ O) により精製して、 5 - クロロ - N - (trans - 2 , 2 - ジメチル - 3 - p - トリル - シクロプロピル) - 2 - メトキシ - ベンズアミド 7 0 mg を得た。 M S = 3 4 4 [M + H] ⁺。

20

【 0 2 3 8 】

同様の方法で、適切な出発物質を利用して、 5 - クロロ - N - (trans - 2 , 2 - ジメチル - 3 - p - トリル - シクロプロピル) - 2 , 4 - ジメトキシ - ベンズアミドを調製した。 M S = 3 7 4 [M + H] ⁺ ; 融点 = 1 4 8 . 3 ~ 1 5 0 . 9 。

【 0 2 3 9 】

上記手順を使用して調製した更なる化合物を、表 1 に示す。

【 0 2 4 0 】

30

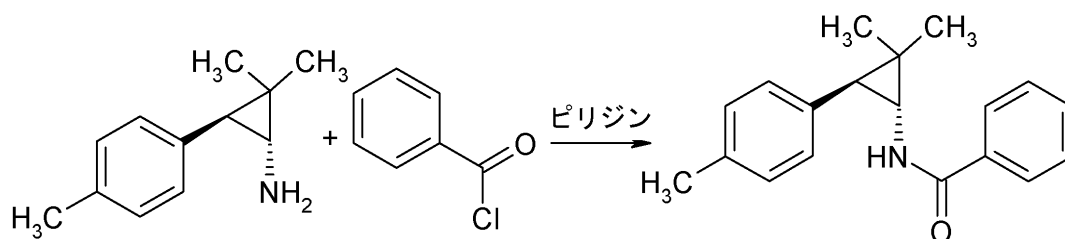
実施例 4

N - (trans - 2 , 2 - ジメチル - 3 - p - トリル - シクロプロピル) - ベンズアミド

この実施例に記載された合成手順を、スキーム K に示した方法に従って実施した。

【 0 2 4 1 】

【化 3 2】



スキーム K

40

【 0 2 4 2 】

ベンゾイルクロリド (3 7 μ L) を、ピリジン (1 ml) 中の trans - 2 , 2 - ジメチル - 3 - p - トリル - シクロプロピルアミン (5 0 mg、 0 . 2 8 mmol) の溶液に 0 で加えた。反応混合物を、ゆっくりと室温に温まるにまかせて、次に H C l の水溶液 (1 M) と D C M に分配した。合わせた有機抽出物を N a H C O ₃ の飽和水溶液洗浄し、 N a ₂ S O ₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下で蒸発させて、褐色の油状物 5 0 mg を得て、それを分取 H P

50

LCにより精製した。Zorbax製 3.5 μ m、4.6 \times 50 mm SB-Phenylカラムを、溶媒A (0.1% (v/v)ギ酸を含む水)及び溶媒B (アセトニトリル)を用いて下記のように使用した: 0~1分間でA/B 75/25、6分でA/B 5/95、6.5分でA/B 75/25、7.0分でA/B 75/25、流量1.0 ml/分。MS = 280 [M + H]⁺。

【0243】

同様の方法で、適切な出発物質を利用して、N-(trans-2,2-ジメチル-3-p-トリル-シクロプロピル)-4-メチル-ベンズアミドを調製した。MS = 294 [M + H]⁺。

【0244】

上記手順を使用して調製した更なる化合物を、表1に示す。

【0245】

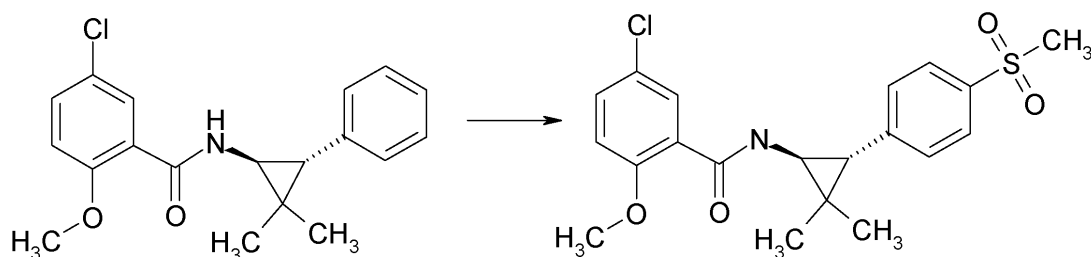
実施例 5

5-クロロ-N-[trans-3-(4-メタンスルホニル-フェニル)-2,2-ジメチル-シクロプロピル]-2-メトキシ-ベンズアミド

この実施例に記載された合成手順を、スキームLに示した方法に従って実施した。

【0246】

【化33】



スキームL

【0247】

クロロスルホン酸 (0.17 ml) を、クロロホルム (8 ml) 中の 5-クロロ-N-(trans-2,2-ジメチル-3-フェニル-シクロプロピル)-2-メトキシ-ベンズアミド (165 mg、0.5 mmol) の溶液に 0 で加え、得られた混合物を室温で 1.5 時間攪拌した。次に反応物を、氷を加えることによりクエンチし、得られた混合物をジエチルエーテルで抽出した。合わせた有機抽出物を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で蒸発させた。残留物をテトラヒドロフラン (10 ml) に溶解し、0 に冷却した。ヒドラジン (0.05 ml) を加え、得られた混合物を 18 時間攪拌した。反応混合物を減圧下で蒸発させ、残留物をエタノール (15 ml) に溶解した。酢酸ナトリウム (205 mg) 及びヨウ化メチル (355 mg) を加え、得られた混合物を 18 時間加熱還流した。次に反応混合物を減圧下で蒸発させ、残留物をブラインとジエチルエーテルに分配した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥さ、濾過し、減圧下で蒸発させた。残留物をシリカゲルに吸着させ、フラッシュクロマトグラフィー (0~25% EtOAc/ヘキサン) により精製して、5-クロロ-N-[trans-3-(4-メタンスルホニル-フェニル)-2,2-ジメチル-シクロプロピル]-2-メトキシ-ベンズアミド 37 mg を無色の粘性油状物として得た。

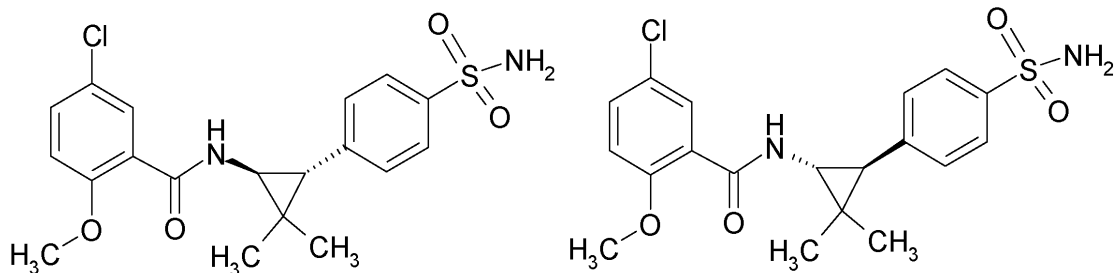
【0248】

実施例 6

5-クロロ-N-[(1S,3R)-2,2-ジメチル-3-(4-スルファモイル-フェニル)-シクロプロピル]-2-メトキシ-ベンズアミド及び5-クロロ-N-[(1R,3S)-2,2-ジメチル-3-(4-スルファモイル-フェニル)-シクロプロピル]-2-メトキシ-ベンズアミドのキラル分離及び絶対配置決定

【0249】

【化 3 4】



ピーク # 1 (1S,3R)

ピーク # 2 (1R,3S)

10

【 0 2 5 0 】

trans - 5 - クロロ - N - [2 , 2 - ジメチル - 3 - (4 - スルファモイル - フェニル) - シクロプロピル] - 2 - メトキシ - ベンズアミドを、100% EtOH、流速 6 ml / 分で 30 分間かけて使用する Chiralpak AD 分取カラム (20 mm (内径) × 250 mm (長さ) 、 10 ミクロン充填) に多数回の注入をして分取キラル HPLC により精製して、2 つの鏡像異性体を得た：

- ピーク # 1 保持時間 8 . 9 分間 (-) - 鏡像異性体 883 mg ; 及び
- ピーク # 2 保持時間 16 . 9 分間 (+) - 鏡像異性体 875 mg。

【 0 2 5 1 】

これら 2 つのサンプルを、個別に再結晶化させた。(-) - 鏡像異性体を、EtOH (7 ml) から再結晶化させ、固体を P₂O₅ で一晩 55 ° にて乾燥させた。次にこの物質を EtOAc に再溶解し、減圧下で 3 回蒸発させた。次に得られた物質を DCM に溶解し、減圧下で 4 回蒸発させた。このようにして得られた物質を乾燥ピストル中で、還流しているアセトンにて減圧下一晩乾燥させて、泡状物 634 . 5 mg を得た。融点 = 96 . 3 ~ 102 . 1 °C、 $[\alpha]_D^{25} = -109 . 7^\circ$ (c = 0 . 518、MeOH)。

20

【 0 2 5 2 】

(+) - 鏡像異性体 (875 mg) を、DCM に溶解し、60 ° にて減圧下で 3 回蒸発させた。得られた固体を DCM に溶解し、ヘキサンを加えた。得られた溶液を減圧下で 65 ° にて蒸発させ、この作業を 3 回繰り返して、泡状物を得て、それを高真空下で一晩乾燥させた。この物質の一部 (182 mg) を 2 - プロパノールから再結晶化させて、1 モル溶媒につき 1 モルの 2 - プロパノールを含有する結晶を得た。この物質の結晶構造を X 線回折で解析し、それにより上記に示したように、絶対配置 1R , 3S を決定することができた。 $[\alpha]_D^{25} = +86 . 2^\circ$ (c = 0 . 518、MeOH)。

30

【 0 2 5 3 】

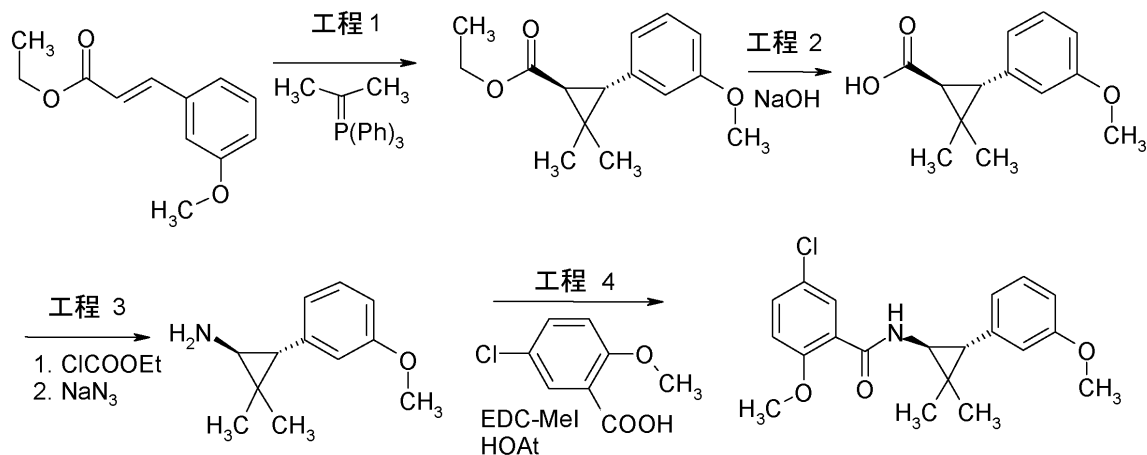
実施例 7

5 - クロロ - 2 - メトキシ - N - [trans - 3 - (3 - メトキシ - フェニル) - 2 , 2 - ジメチル - シクロプロピル] - ベンズアミド

この実施例に記載された合成手順を、スキーム M に示した方法に従って実施した。

【 0 2 5 4 】

【化 3 5】



スキーム M

10

【0 2 5 5】

工程 1 trans - 3 - (3 - メトキシ - フェニル) - 2 , 2 - ジメチル - シクロプロパンカルボン酸エチルエステル

3 - メトキシ - ケイ皮酸メチルエステルのシクロプロパン化を、Ahmand et al., J. Med. Chem 2001, 44, 3302-3310の手順に従って実施した。イソプロピル - トリフェニルホスホニウムヨードを、Grieco et al., Tet. Lett. 1972, 36, 3781-3783に記載のように調製した。簡単に述べると、THF 300 mlの3 - メトキシ - ケイ皮酸エチルエステル 14.6 g、70.9 mmol)の溶液を、ドライアイス / アセトン浴中で約 - 78 に冷却し、THF中のイソプロピル - トリフェニルホスホニウムヨード (51 g、118 mmol) 及び n - ブチル - リチウム (54 ml、135 mmol) の - 78 の撹拌している溶液に滴下した。反応混合物を、撹拌しながら2時間0 に温まるにまかせ、次に室温で15時撹拌した。反応混合物を氷に注ぎ、得られた水性混合物を、1M H₂SO₄水溶液を加えることにより中性pHに調整した。水溶液を、ヘキサン類 / EtOAc 1 / 1の混合物で3回、及びEtOAcで1回抽出した。合わせた有機層をシリカにより濾過し、濾液をMgSO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、粗trans - 3 - (3 - メトキシ - フェニル) - 2 , 2 - ジメチル - シクロプロパンカルボン酸エチルエステル 15.22 gを得た。

20

30

【0 2 5 6】

工程 2 trans - 3 - (3 - メトキシ - フェニル) - 2 , 2 - ジメチル - シクロプロパンカルボン酸

trans - 3 - (3 - メトキシ - フェニル) - 2 , 2 - ジメチル - シクロプロパンカルボン酸エチルエステル (15.22 g、61 mmol) を、EtOH (200 ml) と 2M NaOH水溶液 (100 ml) の混合物に加えた。固体NaOH (5.0 g、125 mmol) を加え、反応混合物をN₂雰囲気下、室温で15時間撹拌した。反応混合物を、水で希釈し、1 / 1 ヘキサン類 / ジエチルエーテルの混合物で2回、EtOAcで1回抽出した。合わせた有機層を乾燥 (MgSO₄) させ、濾過し、減圧下で濃縮して、trans - 3 - (3 - メトキシ - フェニル) - 2 , 2 - ジメチル - シクロプロパンカルボン酸 11.5 gを得た。MS = 221 [M + H]⁺。

40

【0 2 5 7】

工程 3 trans - 3 - (3 - メトキシ - フェニル) - 2 , 2 - ジメチル - シクロプロピルアミン

trans - 3 - (3 - メトキシ - フェニル) - 2 , 2 - ジメチル - シクロプロピルアミンを、上記調製例 4 の工程 3 の手順に従って、trans - 3 - (3 - メトキシ - フェニル) - 2 , 2 - ジメチル - シクロプロパンカルボン酸から調製した。MS = [M + H]⁺。

【0 2 5 8】

50

工程 4 5 - クロロ - 2 - メトキシ - N - [(trans - 3 - (3 - メトキシ - フェニル) - 2 , 2 - ジメチル - シクロプロピル] - ベンズアミド

5 - クロロ - 2 - メトキシ - N - [trans - 3 - (3 - メトキシ - フェニル) - 2 , 2 - ジメチル - シクロプロピル] - ベンズアミドを、実施例 3 の手順に従って、(trans - 3 - (3 - メトキシ - フェニル) - 2 , 2 - ジメチル - シクロプロピルアミンと 3 - クロロ - 5 - メトキシ - 安息香酸の反応から調製した。MS = 360 [M + H] ⁺。

【 0 2 5 9 】

実施例 8

処方

種々の経路で送達される医薬製剤を、下記の表で示されるように配合する。表中で使用する「活性成分」又は「活性化合物」は、1つ以上の式 I の化合物を意味する。

10

【 0 2 6 0 】

【 表 2 】

経口投与組成物

成分	% wt./wt.
活性成分	20.0%
乳糖	79.5%
ステアリン酸マグネシウム	0.5%

20

【 0 2 6 1 】

成分を混合し、それぞれ約 100 mg を含有するカプセルに調剤する。1カプセルが1日用量のほぼ全てとなる。

【 0 2 6 2 】

【 表 3 】

経口投与組成物

成分	% wt./wt.
活性成分	20.0%
ステアリン酸マグネシウム	0.5%
クロスカルメロースナトリウム	2.0%
乳糖	76.5%
PVP (ポリビニルピロリジン)	1.0%

30

40

【 0 2 6 3 】

成分を合わせ、メタノールのような溶媒を使用して粒状にする。次に配合物を乾燥させ、適切な錠剤成形機を用いて錠剤（活性化合物約 20 mg 含有）を形成する。

【 0 2 6 4 】

【表 4】

経口投与組成物

成分	量
活性化合物	1.0 g
フマル酸	0.5 g
塩化ナトリウム	2.0 g
メチルパラベン	0.15 g
プロピルパラベン	0.05 g
グラニュー糖	25.5 g
ソルビトール (70%溶液)	12.85 g
Veegum K (Vanderbilt Co.)	1.0 g
風味料	0.035 ml
着色剤	0.5 mg
蒸留水	100 ml まで適量

10

20

【0265】

成分を混合して、経口投与用の懸濁剤を形成する。

【0266】

【表 5】

非経口用処方

成分	% wt./wt.
活性成分	0.25 g
塩化ナトリウム	等張にするのに適量
注射用水	100 ml

30

【0267】

活性成分を注射用の水の一部に溶解する。次に塩化ナトリウムの十分な量を攪拌しながら加えて、溶液を等張にする。注射用水の残りで溶液の重量にして、0.2 μm 膜フィルタを通して濾過し、滅菌条件下で包装する。

40

【0268】

【表 6】

坐剤用処方

成分	% wt./wt.
活性成分	1.0%
ポリエチレングリコール 1000	74.5%
ポリエチレングリコール 4000	24.5%

10

【0269】

成分を一緒に溶解し、蒸気浴で混合し、全重量 2 . 5 g を含有する型に注ぐ。

【0270】

【表 7】

局所用処方

成分	グラム
活性化合物	0.2-2
Span 60	2
Tween 60	2
鉱油	5
ワセリン	10
メチルパラベン	0.15
プロピルパラベン	0.05
BHA (ブチル化ヒドロキシアニソール)	0.01
水	100 にする適量

20

30

【0271】

水以外の全ての成分を合わせ、攪拌しながら約 60 に加熱する。次に、十分な量の水を激しく攪拌しながら約 60 で加え、成分を乳化し、次に、約 100 g にするのに十分な量の水を加える。

【0272】

鼻腔スプレー用処方

活性化合物を約 0 . 025 ~ 0 . 5 % 含有するいくつかの水性懸濁液を、鼻腔スプレー用処方として調製する。配合物は、場合により例えば、微晶質セルロース、ナトリウムカルボキシメチルセルロース、デキストロース等のような不活性成分を含む。塩酸を加えて pH を調整してよい。鼻腔スプレー配合物は、鼻腔スプレー計量ポンプを介して、典型的には 1 回の作動で配合物を約 50 ~ 100 μ L 送達する。一般的な投与スケジュールは、4 ~ 12 時間毎に 2 ~ 4 回のスプレーである。

40

【0273】

実施例 9ニコチン性 7 調節アッセイ細胞培養

細胞培養増殖培地： F10 培地 (Invitrogen)、2 . 5 % ウシ胎仔血清 (FBS, Summi

50

t Biotechnology) ; 15%加熱不活性化ドナー・ウマ血清 (Invitrogen) 、 250 μ g / mLハイグロマイシン B (Invitrogen) ; 及び 100 nMメチルリカコナイト (Methylliconite) (MLA、Sigma) を、原液を H₂O で 50 倍希釈にて調製することにより、5 μ M でそれぞれの新しい培養液に加える。ヒトニコチン性 $\alpha 7$ WT 受容体 (RPA クローン # 34.7) を安定的に発現している GH₄C₁ 細胞 (ラット下垂体由来細胞株) を、4% CO₂ を含有する加湿雰囲気中 37 °C にて細胞培養増殖培地 (上記) 中で培養する。新鮮な細胞保存培養を、0.1 ~ 0.2 $\times 10^6$ / mL、T225 フラスコ当たり 50 mL 培地で開始し、FLIPR アッセイでの使用前 2 ~ 3 日間増殖する。保存フラスコの開始後 2 日間に採取された細胞は、典型的に約 25 $\times 10^6$ / T225 フラスコを与え、保存フラスコの開始後 3 日間に採取された細胞は、典型的に約 40 $\times 10^6$ / T225 フラスコで得られる。

10

【0274】

アッセイの 1 日前に、細胞を、100 nM の新鮮な MLA が補填された新鮮な細胞培養増殖培地に置く。大量の細胞が表面に付着しているので、培地変更を達成するためには、培養物の浮遊細胞を除去し、新鮮な細胞培養増殖培地 45 mL (100 nM の新鮮な MLA 含有) を迅速に保存フラスコに加える。次に、浮遊している細胞を遠心分離により回収し、新鮮な細胞培養増殖培地 5 mL 中で再懸濁して、元の培養フラスコに戻す。

【0275】

緩衝液

アッセイで使用する緩衝液は、HBSS FLIPR 緩衝液 (Invitrogen) 、 2 mM CaCl₂ (Sigma) 、 10 mM HEPES (Invitrogen) 、 2.5 mM プロベネシド (Probenecid) (Sigma) 、 及び 0.1% BSA (Sigma) である。

20

【0276】

FLIPR アッセイ

$\alpha 7$ nAChR アッセイは、試験化合物の効果が、ニコチン性受容体チャネルを直接活性化するか及び / 又はネイティブアゴニストアセチルコリン (ACh、Sigma) により活性化を調節するかのいずれであるかを決定するように設計された、細胞ベース機能読み取りである。

【0277】

アッセイの第 1 日目、定着細胞を、1 \times 濃度のベルセン (Versene) (Gibco、カタログ番号 15040) を使用して拾い上げ、浮遊中の細胞と合わせ、遠心分離 (5 分間、162 $\times g$) により回収する。細胞ペレットを、FLIPR 緩衝液に 0.5 $\times 10^6$ / mL で再懸濁し、96 - ウェルのポリ - D - リシンでコーティングされた黒色 / 透明プレート (Becton Dickinson) の試料ウェルに、1 ウェル当たり 0.5 $\times 10^5$ 細胞で細胞を分注する。次に試料ウェルに、FLIPR 緩衝液中で FLUO-3AM 色素 (Tef Labs、10% ブルロニック酸 (Pluronic acid) を含有する無水 DMSO 中で 2.5 mM に調製した原液) を 1 μ M 最終アッセイ濃度 (FAC) で補填する。細胞の色素添加が、4% CO₂ を含有する加湿雰囲気中 37 °C でプレートを 1 時間インキュベーションすることにより起こる。細胞外色素を除去するために、FLIPR プレートを、Biotek EL405 プレート洗浄器を使用し、1 試料ウェル当たり FLIPR 緩衝液残留量 0.1 mL を残して洗浄する。

30

【0278】

$\alpha 7$ ニコチン性受容体チャネルの活性化に及ぼす試験化合物の効果のアッセイは、2 つの追加実験的デザイン及び FLIPR (商標) (Molecular Devices) を使用して、増加した FLUO-3 蛍光により報告されるように細胞質 [Ca²⁺] 上昇の測定により実施される。30 秒ベースライン記録に従って、試験化合物をオンライン (下記の希釈スキーム) に加え、細胞応答を更に 5 分間記録する。ACh (30 μ M、FAC) の第 2 の添加の後、プレートを更に 4 分間読む。

40

【0279】

試験化合物調製

試験化合物の多様な濃度を各 96 ウェルアッセイプレートで同時に試験する。試験化合物の最高 FAC について 100 μ M (1.00E - 4 M) を達成するために、10 mM 試験化

50

合物の原液 (1 0 0 % D M S O) 2 4 μ L を、F L I P R 緩衝液 5 7 6 μ L に直接加える (即ち、最高 [試験化合物] = 0 . 4 m M = 4 倍 F A C) 。 0 . 4 m M 試験化合物試料で出発して、次に試験化合物を F L I P R 緩衝液で段階希釈 (Biomek 2000 を使用する) して、下記試験化合物 F A C を得る : 溶剤、1 . 0 0 E - 4 M、3 . 1 6 E - 5、1 . 0 0 E - 5 M、3 . 1 6 E - 6、1 . 0 0 E - 6 M、3 . 1 6 E - 7、1 . 0 0 E - 7 M。D M S O の最大 F A C = 試験化合物 1 0 0 μ M の最高 F A C に曝露された資料ウエル中の 1 % 。陰性対照を、溶剤の添加により、続いて A C h の添加により調製した。陽性対照を、PNU-12 0596 1 μ M の添加により、続いて A C h の添加により調製した。

【 0 2 8 0 】

化合物活性

10

7 n A C h R に関する、I C ₅₀ / E C ₅₀、内因アゴニスト活性及び正のアロステリック調節の値を、ACTIVITYBASE (商標) データ分析ソフトウェアを使用して決定した。用量反応データに関して、曲線の近似中点 (屈曲点) 又は曲線が閾活性値に交差する点 (典型的には対照の 5 0 %) のいずれかを使用して I C ₅₀ / E C ₅₀ を決定し得る。

【 0 2 8 1 】

上記アッセイを使用して、本発明の化合物は、7 n A C h R に対して正のアロステリックモジュレーターであることを決定した。例えば、化合物 5 - クロロ - N - [(1 S , 3 R) - 2 , 2 - ジメチル - 3 - (4 - スルファモイル - フェニル) - シクロプロピル] - 2 - メトキシ - ベンズアミドは、0 . 8 9 の E C ₅₀、4 9 3 . 6 の内因活性、及び 4 6 9 . 6 の正のアロステリックな調節を示した。

20

【 0 2 8 2 】

更なる生物学的データを、下記表に示す :

【 0 2 8 3 】

【表 8】

#	EC ₅₀	#	EC ₅₀	#	EC ₅₀	#	EC ₅₀
2	1.33	21	0.619	40	0.694	68	3.98
3	1.33	22	4.41	41	2.12	71	1.88
4	0.89	25	2.3	42	0.357	72	4.05
6	2.93	26	3.12	43	2.14	73	8.95
7	2.54	27	1.77	44	4.33	74	8.01
8	2.82	28	2.54	49	5.56	75	4.49
9	1.8	29	1.19	50	4.14	76	3.9
10	3.48	30	3.1	51	8.96	77	3.24
12	2.38	31	0.542	53	4.46	79	3.91
13	2.42	32	3.17	54	5.21	81	2.31
14	0.013	33	1.29	55	2.8	82	3.61
16	2.25	34	0.098	64	1.33	83	9.88
17	1.96	35	1.29	65	4.12	84	1.53
18	3.44	38	2.93	67	4.43	86	7.76
20	2.03	39	1.1				

10

20

30

【0284】

実施例 10

認知向上

本発明の化合物の認知向上特性は、動物認知モデルにおいてあり得る：新規な物体認識タスクモデル。4ヶ月齢の雄 Wistar ラット (Charles River, The Netherlands) を使用した。化合物は毎日調製し、生理食塩水に溶解し、3回の投与により試験した。投与は、常に、T1の60分前に腹腔内(注入容量 1 ml/kg)に行った。臭化水素酸スコポラミンを、化合物の注入の30分後に注入した。2つの等しい試験群は24匹のラットからなり、2回の実験により試験した。投与試験の順序は、無作為に決定した。実験は、二重盲検プロトコルを使用して実施した。全てのラットを各投与条件で1回処置した。物体認識試験は、Ennaceur, A., Delacour, J., 1988, A new one-trial test for neurobiological studies of memory in rats. 1: Behavioral data. Behav. Brain Res. 31, 47-59に記載のように実施した。

40

【0285】

本発明を特定の実施態様を参照して説明してきたが、種々の変更を行ってよく、本発明の精神及び範囲から逸脱しない限り同等物を置換してよいことが、当業者により理解されるべきである。加えて、多くの変更を、特定の状況、材料、物質の組成、方法、加工工程が、本発明の目的、精神及び範囲に適合するように行ってよい。そのような変更の全ては、本明細書に添付された特許請求の範囲の範囲内であることが意図される。

【手続補正書】

【提出日】平成21年8月3日(2009.8.3)

【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

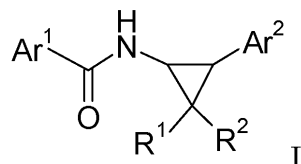
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

式(I)：

【化36】



[式中、

Ar¹ 及び Ar² は、各々独立に：

場合により置換されているアリール；又は

場合により置換されているヘテロアリールであり；そして

R¹ 及び R² は、C₁ - 6 アルキルである]

で示される化合物、又は薬学的に許容しうるその塩。

【請求項2】

Ar¹ 及び Ar² が、各々場合により、

下記：

C₁ - 6 アルキル；

ハロ；

C₁ - 6 アルコキシ；

ハロ - C₁ - 6 アルコキシ；

ハロ - C₁ - 6 アルキル；

ヘテロ - C₁ - 6 アルキル；

フェニル（場合により、1個以上のアルコキシ、ハロ又はアルキルで置換されている）

；

シアノ；

C₁ - 6 アルキル - アミノ；

ジ - C₁ - 6 アルキル - アミノ；

ニトロ；又は

- (CR^a R^b)_m - X - R³、ここで：

X は、C(O) 又は S(O)_n であり；

m は、0 又は 1 であり；

n は、0、1 又は 2 であり；

R^a 及び R^b は、各々独立に：

水素；又は

C₁ - 6 アルキルであり；そして、

R³ は：

水素；

C₁ - 6 アルキル；

C₁ - 6 アルコキシ；

ヘテロ - C₁ - 6 アルキル；

ハロ - C₁ - 6 アルキル；

C_{3-7} シクロアルキル ;
 アリール ;
 ヘテロアリール ;
 ヘテロシクリル ;
 C_{3-7} シクロアルキル - C_{1-6} アルキル ;
 アリール - C_{1-6} アルキル ;
 ヘテロアリール - C_{1-6} アルキル ;
 ヘテロシクリル - C_{1-6} アルキル ;
 C_{3-7} シクロアルキルオキシ ;
 アリールオキシ ;
 ヘテロアリールオキシ ;
 ヘテロシクリルオキシ ;
 C_{3-7} シクロアルキルオキシ - C_{1-6} アルキル ;
 アリールオキシ - C_{1-6} アルキル ;
 ヘテロアリールオキシ - C_{1-6} アルキル ;
 ヘテロシクリルオキシ - C_{1-6} アルキル ; 又は
 - NR^4R^5 であり、ここで :

R^4 は :

水素 ; 又は

C_{1-6} アルキルであり ; そして

R^5 は :

水素 ;

C_{1-6} アルキル ;

ヘテロ - C_{1-6} アルキル ;

C_{3-7} シクロアルキル ;

アリール ;

ヘテロアリール ;

ヘテロシクリル ;

C_{3-7} シクロアルキル - C_{1-6} アルキル ;

アリール - C_{1-6} アルキル ;

ヘテロアリール - C_{1-6} アルキル ; 又は

ヘテロシクリル - C_{1-6} アルキル

から独立に選択される 1、2 又は 3 個の基で置換されている、各々独立に、フェニル、インドリル、ピリジニル、ピリミジニル、チエニル、フラニル、ピロリル、イソオキサゾリル、イミダゾリル又はピラゾリルである、請求項 1 記載の化合物。

【請求項 3】

Ar^1 及び Ar^2 が、場合により置換されているフェニルである、請求項 1 ~ 2 のいずれか一項記載の化合物。

【請求項 4】

Ar^1 が、場合により、ハロ、ハロ - C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキル及び C_{1-6} アルコキシから各々独立に選択される 1、2 又は 3 個の基で置換されているフェニルである、請求項 1 ~ 3 のいずれか一項記載の化合物。

【請求項 5】

Ar^1 が、5 - クロロ - 2 - メトキシ - フェニル、5 - クロロ - 2 , 4 - ジメトキシ - フェニル、フェニル、4 - メチル - フェニル、2 - メトキシ - 5 - メチル - フェニル、2 - メチル - 5 - メトキシ - フェニル、4 - メトキシ - 2 - メチル - フェニル、2 , 5 - ジメトキシ - フェニル、4 - メトキシ - フェニル、4 - クロロ - フェニル、3 , 4 - ジクロロ - フェニル、3 - クロロ - フェニル、2 - メトキシ - フェニル、4 - tert - ブチル - フェニル、2 , 4 - ジメトキシ - フェニル、3 - トリフルオロメチル - フェニル、4 - メタンスルホニル - フェニル、4 - アミノスルホニル - フェニル、4 - トリフルオロメチル -

フェニル、5 - フルオロ - 2 - メトキシ - フェニル、2 - メトキシ - 5 - トリフルオロメチル - フェニル、2 - メトキシ - 5 - tert - ブチル - フェニル、4 - クロロ - 2 - メトキシ - フェニル、2, 4, 5 - トリメトキシ - フェニル、2, 6 - ジメトキシ - フェニル、又は 2, 3 - ジメトキシ - フェニルである、請求項 1 ~ 4 のいずれか一項記載の化合物。

【請求項 6】

Ar^2 が、場合により、ハロ、 C_{1-6} アルキル、シアノ、ハロ - C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ又は $-(CR^aR^b)_m-X-R^3$ により 4 位で 1 回置換されているフェニルであり、ここで：

m は、0 であり、；

X は、 $-SO_2-$ 又は $-C(O)-$ であり；

R^3 は、 C_{1-6} アルキル又は $-NR^4R^5$ であり、そして

R^4 及び R^5 は、各々独立に：

水素；又は

C_{1-6} アルキルである、

請求項 1 ~ 5 のいずれか一項記載の化合物。

【請求項 7】

Ar^2 が、シアノ、 $-SO_2NH_2$ 又は $-SO_2-CH_3$ により 4 位で置換されているフェニルである、請求項 1 ~ 6 のいずれか一項記載の化合物。

【請求項 8】

Ar^2 が、フェニル、4 - アミノスルホニル - フェニル、4 - メチルアミノスルホニル - フェニル、4 - ジメチルアミノスルホニル - フェニル、4 - トリフルオロメチル - フェニル、4 - メチル - フェニル、4 - クロロ - フェニル、4 - メタンスルホニル - フェニル、4 - メトキシ - フェニル、4 - シアノ - フェニル又は 4 - ブロモ - フェニルである、請求項 1 ~ 7 のいずれか一項記載の化合物。

【請求項 9】

化合物が、下記：

5 - クロロ - N - [trans - 2, 2 - ジメチル - 3 - (4 - スルファモイル - フェニル) - シクロプロピル] - 2 - メトキシ - ベンズアミド；

5 - クロロ - N - [(1R, 3S) - 2, 2 - ジメチル - 3 - (4 - スルファモイル - フェニル) - シクロプロピル] - 2 - メトキシ - ベンズアミド；

5 - クロロ - N - [(1S, 3R) - 2, 2 - ジメチル - 3 - (4 - スルファモイル - フェニル) - シクロプロピル] - 2 - メトキシ - ベンズアミド；

5 - クロロ - N - [trans - 2, 2 - ジメチル - 3 - (4 - トリフルオロメチル - フェニル) - シクロプロピル] - 2 - メトキシ - ベンズアミド；

5 - クロロ - N - [trans - 2, 2 - ジメチル - 3 - フェニル - シクロプロピル] - 2 - メトキシ - ベンズアミド；

5 - クロロ - N - [trans - 2, 2 - ジメチル - 3 - (4 - トリフルオロメチル - フェニル) - シクロプロピル] - 2, 4 - ジメトキシ - ベンズアミド；

5 - クロロ - N - [trans - 2, 2 - ジメチル - 3 - p - トリル - シクロプロピル] - 2 - メトキシ - ベンズアミド；

5 - クロロ - N - [trans - 2, 2 - ジメチル - 3 - p - トリル - シクロプロピル] - 2, 4 - ジメトキシ - ベンズアミド；

5 - クロロ - N - [3 - (4 - クロロ - フェニル) - trans - 2, 2 - ジメチル - シクロプロピル] - 2 - メトキシ - ベンズアミド；

5 - クロロ - N - [3 - (4 - メタンスルホニル - フェニル) - trans - 2, 2 - ジメチル - シクロプロピル] - 2 - メトキシ - ベンズアミド；

5 - クロロ - N - [trans - 2, 2 - ジメチル - 3 - フェニル - シクロプロピル] - 2, 4 - ジメトキシ - ベンズアミド；

N - [trans - 2, 2 - ジメチル - 3 - p - トリル - シクロプロピル] - 4 - メチル - ベンズアミド；

N - [trans - 2 , 2 - ジメチル - 3 - p - トリル - シクロプロピル] - 2 - メトキシ
 - 5 - メチル - ベンズアミド ;
 N - [trans - 2 , 2 - ジメチル - 3 - p - トリル - シクロプロピル] - 4 - メトキシ
 - 2 - メチル - ベンズアミド ;
 N - [trans - 2 , 2 - ジメチル - 3 - p - トリル - シクロプロピル] - 4 - メトキシ
 - ベンズアミド ;
 4 - クロロ - N - [trans - 2 , 2 - ジメチル - 3 - p - トリル - シクロプロピル] -
 ベンズアミド ;
 3 , 4 - ジクロロ - N - [(trans - 2 , 2 - ジメチル - 3 - p - トリル - シクロプロ
 ピル) - ベンズアミド ;
 5 - クロロ - 2 , 4 - ジメトキシ - N - [3 - (4 - メトキシ - フェニル) - trans -
 2 , 2 - ジメチル - シクロプロピル] - ベンズアミド ;
 5 - クロロ - 2 - メトキシ - N - [3 - (4 - メトキシ - フェニル) - trans - 2 , 2
 - ジメチル - シクロプロピル] - ベンズアミド ;
 2 - メトキシ - N - [3 - (4 - メトキシ - フェニル) - trans - 2 , 2 - ジメチル -
 シクロプロピル] - 5 - メチル - ベンズアミド ;
 4 - メトキシ - N - [3 - (4 - メトキシ - フェニル) - trans - 2 , 2 - ジメチル -
 シクロプロピル] - 2 - メチル - ベンズアミド ;
 2 , 5 - ジメトキシ - N - [3 - (4 - メトキシ - フェニル) - trans - 2 , 2 - ジメ
 チル - シクロプロピル] - ベンズアミド ;
 N - [3 - (4 - クロロ - フェニル) - trans - 2 , 2 - ジメチル - シクロプロピル]
 - 4 - メチル - ベンズアミド ;
 N - [3 - (4 - クロロ - フェニル) - trans - 2 , 2 - ジメチル - シクロプロピル]
 - ベンズアミド ;
 3 , 4 - ジクロロ - N - [3 - (4 - クロロ - フェニル) - trans - 2 , 2 - ジメチル
 - シクロプロピル] - ベンズアミド ;
 4 - クロロ - N - [3 - (4 - クロロ - フェニル) - trans - 2 , 2 - ジメチル - シク
 ロプロピル] - ベンズアミド ;
 N - [3 - (4 - クロロ - フェニル) - trans - 2 , 2 - ジメチル - シクロプロピル]
 - 4 - メトキシ - ベンズアミド ;
 N - [3 - (4 - メトキシ - フェニル) - trans - 2 , 2 - ジメチル - シクロプロピル
] - 4 - メチル - ベンズアミド ;
 4 - クロロ - N - [3 - (4 - メトキシ - フェニル) - trans - 2 , 2 - ジメチル - シ
 クロプロピル] - ベンズアミド ;
 4 - メトキシ - N - [3 - (4 - メトキシ - フェニル) - trans - 2 , 2 - ジメチル -
 シクロプロピル] - ベンズアミド ;
 5 - クロロ - N - [(1 S , 3 R) - 2 , 2 - ジメチル - 3 - (4 - メチルスルファモ
 イル - フェニル) - シクロプロピル] - 2 - メトキシ - ベンズアミド ;
 5 - クロロ - N - [(1 S , 3 R) - 2 , 2 - ジメチル - 3 - (4 - スルファモイル -
 フェニル) - シクロプロピル] - 2 , 4 - ジメトキシ - ベンズアミド ;
 5 - クロロ - N - [(1 S , 3 R) - 2 , 2 - ジメチル - 3 - (4 - メチルスルファモ
 イル - フェニル) - シクロプロピル] - 2 , 4 - ジメトキシ - ベンズアミド ;
 5 - クロロ - N - [3 - (4 - メタンスルホニル - フェニル) - (1 S , 3 R) - 2 ,
 2 - ジメチル - シクロプロピル] - 2 - メトキシ - ベンズアミド ;
 5 - クロロ - N - [trans - 2 , 2 - ジメチル - 3 - (4 - スルファモイル - フェニル
) - シクロプロピル] - 2 , 4 - ジメトキシ - ベンズアミド ;
 3 - クロロ - N - [trans - 2 , 2 - ジメチル - 3 - (4 - スルファモイル - フェニル
) - シクロプロピル] - ベンズアミド ;
 N - [trans - 2 , 2 - ジメチル - 3 - (4 - スルファモイル - フェニル) - シクロプ
 ロピル] - 2 - メトキシ - ベンズアミド ;

4 - tert - ブチル - N - [trans - 2 , 2 - ジメチル - 3 - (4 - スルファモイル - フェニル) - シクロプロピル] - ベンズアミド ;

N - [trans - 2 , 2 - ジメチル - 3 - (4 - スルファモイル - フェニル) - シクロプロピル] - 2 , 4 - ジメトキシ - ベンズアミド ;

N - [trans - 2 , 2 - ジメチル - 3 - (4 - スルファモイル - フェニル) - シクロプロピル] - 3 - トリフルオロメチル - ベンズアミド ;

3 , 4 - ジクロロ - N - [trans - 2 , 2 - ジメチル - 3 - (4 - スルファモイル - フェニル) - シクロプロピル] - ベンズアミド ;

5 - クロロ - 2 - メトキシ - N - [trans - 2 - メチル - 3 - (4 - スルファモイル - フェニル) - シクロプロピル] - ベンズアミド ;

5 - クロロ - N - [trans - 2 - エチル - 3 - (4 - スルファモイル - フェニル) - シクロプロピル] - 2 - メトキシ - ベンズアミド ;

N - [trans - 2 , 2 - ジメチル - 3 - (4 - スルファモイル - フェニル) - シクロプロピル] - 5 - フルオロ - 2 - メトキシ - ベンズアミド ;

N - [trans - 2 , 2 - ジメチル - 3 - (4 - スルファモイル - フェニル) - シクロプロピル] - 5 - メトキシ - 2 - メチル - ベンズアミド ;

N - [(1 S , 3 R) - 2 , 2 - ジメチル - 3 - (4 - スルファモイル - フェニル) - シクロプロピル] - 2 , 4 - ジメトキシ - ベンズアミド ;

N - [trans - 2 , 2 - ジメチル - 3 - (4 - スルファモイル - フェニル) - シクロプロピル] - 2 - メトキシ - 5 - トリフルオロメチル - ベンズアミド ;

5 - tert - ブチル - N - [trans - 2 , 2 - ジメチル - 3 - (4 - スルファモイル - フェニル) - シクロプロピル] - 2 - メトキシ - ベンズアミド ;

N - [trans - 2 , 2 - ジメチル - 3 - (4 - スルファモイル - フェニル) - シクロプロピル] - 2 , 4 - ジメトキシ - 5 - メチル - ベンズアミド ;

N - [trans - 2 , 2 - ジメチル - 3 - (4 - スルファモイル - フェニル) - シクロプロピル] - 2 - メトキシ - 4 - メチル - ベンズアミド ;

N - [trans - 2 , 2 - ジメチル - 3 - (4 - スルファモイル - フェニル) - シクロプロピル] - 2 , 6 - ジメトキシ - ニコチンアミド ;

N - [trans - 2 , 2 - ジメチル - 3 - (4 - スルファモイル - フェニル) - シクロプロピル] - 5 - フルオロ - 2 - メトキシ - ベンズアミド ;

5 - クロロ - N - [trans - 3 - (4 - シアノ - フェニル) - 2 , 2 - ジメチル - シクロプロピル] - 2 - メトキシ - ベンズアミド ;

4 - クロロ - N - [trans - 2 , 2 - ジメチル - 3 - (4 - スルファモイル - フェニル) - シクロプロピル] - 2 - メトキシ - ベンズアミド ;

5 - クロロ - N - [2 (trans - 2 - ジメチル - 3 - (4 - スルファモイル - フェニル) - シクロプロピル] - 2 - メトキシ - ニコチンアミド ;

5 - クロロ - N - [trans - 3 - (4 - メタンスルホニル - フェニル) - 2 , 2 - ジメチル - シクロプロピル] - 2 , 4 - ジメトキシ - ベンズアミド ;

N - [trans - 2 , 2 - ジメチル - 3 - (4 - スルファモイル - フェニル) - シクロプロピル] - 2 , 4 , 5 - トリメトキシ - ベンズアミド ; 又は

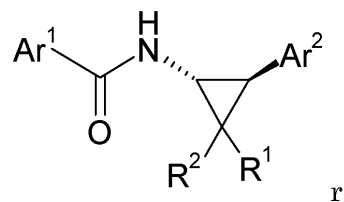
N - [trans - 2 , 2 - ジメチル - 3 - (4 - スルファモイル - フェニル) - シクロプロピル] - 2 - メトキシ - ニコチンアミド

より選択される、請求項 1 記載の化合物。

【請求項 10】

式 (r) :

【化 3 7】



[式中、

Ar^1 及び Ar^2 は、各々独立に：

場合により置換されているアリール；又は

場合により置換されているヘテロアリールであり；そして

R^1 及び R^2 は、各々独立に：

水素；

フルオロ；

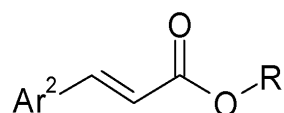
C_{1-6} アルキル；又は

ハロ - C_{1-6} アルキルである]

で示される化合物の製造方法であって、該方法は、

式 (s)：

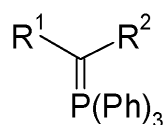
【化 3 8】



[式中、 R は、アルキルである] で示されるシンナマート化合物を、

式 (t)：

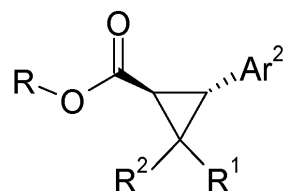
【化 3 9】



で示されるウィッティッヒ試薬と反応させて、

式 (u)：

【化 4 0】

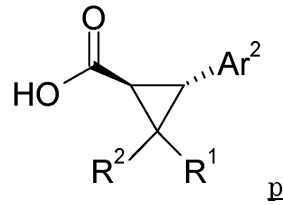


で示されるシクロプロピルエステル化合物を生成すること；

式 (u) の該シクロプロピルエステル化合物を加水分解して、

式 (p)：

【化 4 1】

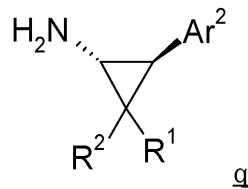


で示されるシクロプロピル酸化合物を得ること；

式 (p) の該シクロプロピル酸化合物を、クロロギ酸エステルで、続いてアジ化ナトリウムで処理し、そして酸性化して、

式 (q)：

【化 4 2】

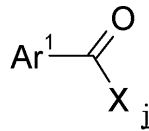


で示されるシクロプロピルアミン化合物を得ること；そして

式 (q) の該シクロプロピルアミン化合物を、

式 (j)：

【化 4 3】



[式中、X は、ヒドロキシ、ハロ又はアルコキシである] で示されるアシル試薬と反応させて、式 (r) で示される該化合物を生成することを含む、方法。

【請求項 1 1】

請求項 1 ~ 10 のいずれか一項記載の化合物及び薬学的に許容しうる担体を含む、医薬組成物。

【請求項 1 2】

7 n A H h R 受容体に関する疾患の処置のための、請求項 1 ~ 9 のいずれか一項記載の化合物。

【請求項 1 3】

向知性薬としての使用のための又はアルツハイマー病の処置のための、請求項 1 2 記載の化合物。

【請求項 1 4】

向知性薬として有用な医薬の製造のための又はアルツハイマー病の処置用の医薬の製造のための、請求項 1 ~ 9 のいずれか一項記載の式 (I) の化合物の使用。

【請求項 1 5】

本明細書に前記の発明。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2008/062813

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. A61K31/16 A61P25/28 C07C235/42 C07C317/14 C07C235/62
 C07C233/65 C07C233/66 C07C233/67 C07C235/54 C07C311/38
 C07C317/32 C07D213/82 C07D261/18 C07C233/74 C07C255/60

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07C A61K A61P C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, BEILSTEIN Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2007/039173 A (SANOFI AVENTIS DEUTSCHLAND [DE]; SCHOENAFINGER KARL [DE]; KEIL STEFANI) 12 April 2007 (2007-04-12) page 23, line 3; example 5	1,3-5, 12,14-16
X	US 3 192 229 A (BIEL JOHN H) 29 June 1965 (1965-06-29) column 2, line 3 - line 23; examples 9,12	1,3-5
X	EP 1 388 535 A (AVENTIS PHARMA GMBH [DE]) 11 February 2004 (2004-02-11) claim 10; examples 1-41	1,3-5,7, 9
X	US 2007/167497 A1 (NAMBU MITCHELL D [US] ET AL) 19 July 2007 (2007-07-19) example 232	1,3-5,7

-/--

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

A document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

E earlier document but published on or after the international filing date

L document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

O document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

P document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

X document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

Y document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

Z document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

5 January 2009

Date of mailing of the international search report

26/01/2009

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
 NL - 2280 HV Rijswijk
 Tel: (+31-70) 340-2040,
 Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Scheid, Günther

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2008/062813

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	BURGER A ET AL: "Arylcycloalkylamines. I. 2-Phenylcyclopropylamine" JOURNAL OF THE AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, WASHINGTON, DC.; US, US, vol. 70, 1 January 1948 (1948-01-01), pages 2198-2201, XP002489138 ISSN: 0002-7863 page 2201, column 1, line 7 - line 10	1,4,6
X	FILLER R AND WHITE W: "New Reactions of polyfluoroaromatic compounds. II. Polyfluoroaralkyl amines" JOURNAL OF THE CHEMICAL SOCIETY, SECTION C: ORGANIC CHEMISTRY, CHEMICAL SOCIETY, LETCHWORTH, GB, 1 January 1971 (1971-01-01), pages 2062-2068, XP009102773 ISSN: 0022-4952 page 2067, column 2, line 52 - line 54	1,4-6
X	R.S. BROWN, T.G. TRAYLOR: "Substituent Effects on sigma-pi-Conjugation. The Absence of pi-Electron Transmission through Cyclopropane Rings" JOURNAL OF THE AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, vol. 95, 1973, pages 8025-8032, XP002509077 compound 10	1,4,6
P,X	WO 2007/134799 A (SYNGENTA PARTICIPATIONS AG [CH]; SYNGENTA LTD [GB]; STIERLI DANIEL [CH] 29 November 2007 (2007-11-29) tables 1-8; compounds 6.001, 6.079, 6.143, 6.222, 14.001,	1-15

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2008/062813

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2007039173	A	12-04-2007	AR 056562 A1	10-10-2007
			AR 056563 A1	10-10-2007
			AR 057145 A1	21-11-2007
			AU 2006299087 A1	12-04-2007
			AU 2006299088 A1	12-04-2007
			AU 2006299089 A1	12-04-2007
			CA 2624326 A1	12-04-2007
			CA 2624329 A1	12-04-2007
			CA 2624681 A1	12-04-2007
			CN 101282951 A	08-10-2008
			CN 101282969 A	08-10-2008
			CN 101282952 A	08-10-2008
			WO 2007039174 A2	12-04-2007
			WO 2007039175 A1	12-04-2007
			KR 20080050468 A	05-06-2008
			KR 20080050607 A	09-06-2008
			KR 20080050472 A	05-06-2008
			US 2008280959 A1	13-11-2008
			US 2008293780 A1	27-11-2008
			UY 29846 A1	31-05-2007
			UY 29847 A1	31-05-2007
			UY 29848 A1	31-05-2007
US 3192229	A	29-06-1965	NONE	
EP 1388535	A	11-02-2004	AU 2003250159 A1	25-02-2004
			BR 0313271 A	21-06-2005
			CA 2494628 A1	19-02-2004
			CN 1675170 A	28-09-2005
			WO 2004014842 A1	19-02-2004
			HK 1079186 A1	20-07-2007
			HR 20050118 A2	31-10-2005
			JP 2005534706 T	17-11-2005
			KR 20060002725 A	09-01-2006
			MA 27330 A1	02-05-2005
			MX PA05001371 A	28-04-2005
			NZ 538089 A	29-09-2006
			RU 2337094 C2	27-10-2008
			ZA 200410273 A	26-07-2006
US 2007167497	A1	19-07-2007	NONE	
WO 2007134799	A	29-11-2007	AR 061021 A1	30-07-2008

フロントページの続き

(51)Int.Cl.

F I

テーマコード(参考)

C 0 7 D 213/82	(2006.01)	C 0 7 D 213/82	
A 6 1 P 25/08	(2006.01)	A 6 1 P 25/08	
A 6 1 P 25/22	(2006.01)	A 6 1 P 25/22	
A 6 1 P 25/24	(2006.01)	A 6 1 P 25/24	
A 6 1 P 25/16	(2006.01)	A 6 1 P 25/16	
A 6 1 P 25/14	(2006.01)	A 6 1 P 25/14	
A 6 1 P 25/28	(2006.01)	A 6 1 P 25/28	
A 6 1 P 21/00	(2006.01)	A 6 1 P 21/00	
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 21/02	(2006.01)	A 6 1 P 21/02	
A 6 1 P 25/34	(2006.01)	A 6 1 P 25/34	
A 6 1 P 25/04	(2006.01)	A 6 1 P 25/04	
A 6 1 P 25/00	(2006.01)	A 6 1 P 25/00	
A 6 1 P 19/02	(2006.01)	A 6 1 P 19/02	
A 6 1 P 9/10	(2006.01)	A 6 1 P 9/10	
A 6 1 P 7/04	(2006.01)	A 6 1 P 7/04	
A 6 1 P 31/18	(2006.01)	A 6 1 P 31/18	
A 6 1 P 9/00	(2006.01)	A 6 1 P 9/00	
A 6 1 P 35/00	(2006.01)	A 6 1 P 35/00	
A 6 1 P 1/18	(2006.01)	A 6 1 P 1/18	
A 6 1 P 25/32	(2006.01)	A 6 1 P 25/32	
A 6 1 P 3/04	(2006.01)	A 6 1 P 3/04	
A 6 1 P 3/10	(2006.01)	A 6 1 P 3/10	
A 6 1 P 29/00	(2006.01)	A 6 1 P 29/00	
A 6 1 P 31/04	(2006.01)	A 6 1 P 31/04	
A 6 1 P 1/02	(2006.01)	A 6 1 P 29/00	1 0 1
A 6 1 P 15/00	(2006.01)	A 6 1 P 1/02	
A 6 1 P 25/06	(2006.01)	A 6 1 P 15/00	
A 6 1 P 13/10	(2006.01)	A 6 1 P 25/06	
A 6 1 P 31/12	(2006.01)	A 6 1 P 13/10	
A 6 1 P 33/00	(2006.01)	A 6 1 P 31/12	
A 6 1 P 1/04	(2006.01)	A 6 1 P 33/00	
A 6 1 P 11/00	(2006.01)	A 6 1 P 1/04	
A 6 1 P 11/06	(2006.01)	A 6 1 P 11/00	
A 6 1 P 11/08	(2006.01)	A 6 1 P 11/06	
A 6 1 P 23/00	(2006.01)	A 6 1 P 11/08	
A 6 1 P 25/30	(2006.01)	A 6 1 P 23/00	
A 6 1 P 43/00	(2006.01)	A 6 1 P 25/30	
A 6 1 K 31/277	(2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 1 1
A 6 1 P 5/00	(2006.01)	A 6 1 K 31/277	
A 6 1 P 3/00	(2006.01)	A 6 1 P 5/00	
C 0 7 C 235/62	(2006.01)	A 6 1 P 3/00	
C 0 7 C 317/32	(2006.01)	C 0 7 C 235/62	
C 0 7 C 235/54	(2006.01)	C 0 7 C 317/32	
C 0 7 C 233/66	(2006.01)	C 0 7 C 235/54	
C 0 7 C 233/74	(2006.01)	C 0 7 C 233/66	

C 0 7 C 317/44	(2006.01)	C 0 7 C 233/74
C 0 7 C 311/16	(2006.01)	C 0 7 C 317/44
C 0 7 C 303/40	(2006.01)	C 0 7 C 311/16
C 0 7 C 231/02	(2006.01)	C 0 7 C 303/40
C 0 7 C 315/04	(2006.01)	C 0 7 C 231/02
C 0 7 C 255/60	(2006.01)	C 0 7 C 315/04
C 0 7 C 253/30	(2006.01)	C 0 7 C 255/60
		C 0 7 C 253/30

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

(72)発明者 ハースト, デービッド・ナイジェル
イギリス国、エーエル 6 0 ディーゼット、ウェリン、ディグズウェル、キュービッツ・クローズ 2 3

(72)発明者 ラフヘッド, デビッド・ギャレット
アメリカ合衆国、カリフォルニア 9 4 0 0 2、ベルモント、ヴァニア・ドライブ 5 0 5

(72)発明者 マーグ, ハンス
アメリカ合衆国、カリフォルニア 9 4 9 6 5、ソウサリート、ソウサリート・ブルバード 4 4 0

(72)発明者 マンカ, ジェイソン
アメリカ合衆国、テネシー 3 7 2 1 6、ナッシュビル、シェルトン・アベニュー 1 1 4 7

(72)発明者 スミス, デービッド・バーナード
アメリカ合衆国、カリフォルニア 9 4 4 0 3、サン・マテオ、ウェスト・4 0 ティーエイチ・アベニュー 2 1 8

F ターム(参考) 4C055 AA01 BA01 BA02 BA03 BA16 BA42 BB02 CA02 CA03 CA39
CA58 CB03 DA01

4C056 AA01 AB01 AC01 AD01 AE03 FA03 FB18 FC01

4C086 AA01 AA02 AA03 AA04 BC19 BC67 MA01 MA04 NA14 ZA01
ZA02 ZA04 ZA06 ZA08 ZA12 ZA15 ZA16 ZA18 ZA36 ZA53
ZA59 ZA61 ZA75 ZA81 ZA94 ZA96 ZB15 ZB26 ZB33 ZB35
ZB37 ZC33 ZC35 ZC39 ZC55

4C206 AA01 AA02 AA03 AA04 GA07 GA30 HA14 JA13 JA20 MA01
MA04 NA14 ZA01 ZA02 ZA04 ZA06 ZA08 ZA12 ZA15 ZA16
ZA18 ZA36 ZA53 ZA59 ZA61 ZA75 ZA81 ZA94 ZA96 ZB15
ZB26 ZB33 ZB35 ZB37 ZC33 ZC35 ZC39 ZC55

4H006 AA01 AA02 AB20 AC53 AC54 AC61 AC62 BA69 BM30 BM72
BP30 QN30 TA02 TB02