

(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2016-514117

(P2016-514117A)

(43) 公表日 平成28年5月19日(2016.5.19)

(51) Int.Cl.	F 1		テーマコード (参考)
C07D 239/42 (2006.01)	C07D 239/42	C S P Z	4 C 0 8 6
A61K 31/506 (2006.01)	A61K 31/506		
A61P 43/00 (2006.01)	A61P 43/00	1 1 1	
A61P 25/24 (2006.01)	A61P 25/24		
A61P 25/28 (2006.01)	A61P 25/28		

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 102 頁) 最終頁に続く

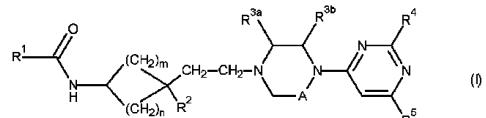
(21) 出願番号	特願2015-562180 (P2015-562180)	(71) 出願人	513144626 アッヴィ・ドイチュラント・ゲー・エム・ ペー・ハー・ウント・コー・カーナー・ トイツ国、65189・ビースバーデン、 マインツァー・シュトラーゼ・81
(86) (22) 出願日	平成26年3月14日 (2014.3.14)	(71) 出願人	512212195 アッヴィ・インコーポレイテッド アメリカ合衆国、イリノイ・60064、 ノース・シカゴ、ノース・ワウキガン・ロ ード・1
(85) 翻訳文提出日	平成27年10月30日 (2015.10.30)	(74) 代理人	110001173 特許業務法人川口國際特許事務所
(86) 國際出願番号	PCT/EP2014/055062		
(87) 國際公開番号	W02014/140246		
(87) 國際公開日	平成26年9月18日 (2014.9.18)		
(31) 優先権主張番号	61/786,869		
(32) 優先日	平成25年3月15日 (2013.3.15)		
(33) 優先権主張国	米国(US)		
(31) 優先権主張番号	61/918,524		
(32) 優先日	平成25年12月19日 (2013.12.19)		
(33) 優先権主張国	米国(US)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 ドーパミンD3受容体の調節に応答する障害の治療に好適なアシリアルアミノシクロアルキル化合物

(57) 【要約】

本発明は、新規なアシリアルアミノシクロアルキル化合物、特に本明細書に記載の式Iの化合物ならびにそれの塩およびN-オキサイドに関するものである。その化合物は、貴重な治療特性を有し、特に、ドーパミンD3受容体の調節に応答する疾患を治療するのに好適である。式Iにおいて、可変要素は次の意味を有し、mは1または2であり、nは1または2であり、AはCH₂、CH₂CH₂、CHFCCH₂およびCF₂CH₂からなる群から選択され、R¹はOH、C₁-C₂-アルコキシ、フッ素化C₁-C₂-アルコキシおよびカルボニル酸素からなる群から選択される1個もしくは2個の酸素含有基を有するC₃-C₆シクロアルキルなどの選択される酸素含有環状基であり、R²は水素、OHおよびフッ素からなる群から選択され、R^{3a}は水素およびメチルからなる群から選択され、R^{3b}は水素およびメチルからなる群から選択され、R⁴は分岐C₄-C₆アルキルまたは分岐フッ素化C₄-C₆アルキルであり、R⁵は特にC₁-C₆アルキル、フッ素化C₁-C₃アルキル、C₁-C₂-アルコキシ-C₁-C₄-アルキル、フ

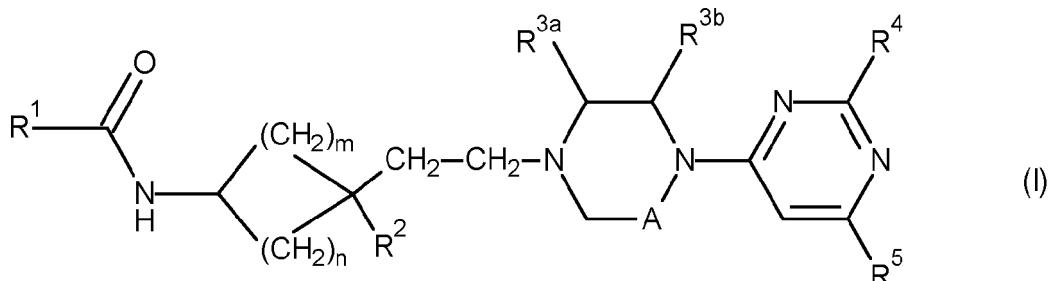


【特許請求の範囲】

【請求項 1】

下記式 I の化合物、これら化合物の N - オキサイド、プロドラッグおよび医薬として許容される塩。

【化 1】



[式中、

m は 1 または 2 であり、

n は 1 または 2 であり、

A は、 CH_2 、 CH_2CH_2 、 CHFCCH_2 および CF_2CH_2 からなる群から選択され、

R^1 は、オキセタニル、フッ素化オキセタニル、オキソラニル、フッ素化オキソラニル、 $\text{C}_3\text{-C}_6$ シクロアルキル (OH 、 $\text{C}_1\text{-C}_2$ -アルコキシ、フッ素化 $\text{C}_1\text{-C}_2$ -アルコキシおよびカルボニル酸素からなる群から選択される 1 個もしくは 2 個の酸素含有基を有し、フッ素、 $\text{C}_1\text{-C}_2$ -アルキルおよびフッ素化 $\text{C}_1\text{-C}_2$ -アルキルから選択される 1 個もしくは 2 個の基をさらに有していても良い) から選択される酸素含有環状基であり；

R^2 は、水素およびフッ素からなる群から選択され、

R^{3a} は、水素およびメチルからなる群から選択され、

R^{3b} は、水素およびメチルからなる群から選択され、

R^4 は、分岐 $\text{C}_4\text{-C}_6$ アルキルまたは分岐フッ素化 $\text{C}_4\text{-C}_6$ アルキルであり、

R^5 は、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ アルキル、フッ素化 $\text{C}_1\text{-C}_3$ アルキル、 $\text{C}_1\text{-C}_2$ -アルコキシ- $\text{C}_1\text{-C}_4$ -アルキル、フッ素化 $\text{C}_1\text{-C}_2$ -アルコキシ- $\text{C}_1\text{-C}_4$ -アルキル、ヒドロキシ- $\text{C}_1\text{-C}_4$ -アルキル、フッ素化ヒドロキシ- $\text{C}_1\text{-C}_4$ -アルキル、オキセタニル、フッ素化オキセタニル、オキソラニル、フッ素化オキソラニル、 $\text{C}_3\text{-C}_5$ シクロアルキル、フッ素化 $\text{C}_3\text{-C}_5$ シクロアルキル、 $\text{C}_3\text{-C}_5$ シクロアルキル- $\text{C}_1\text{-C}_4$ -アルキル、 $\text{C}_3\text{-C}_5$ シクロアルコキシ- $\text{C}_1\text{-C}_4$ -アルキルおよびフッ素化 $\text{C}_3\text{-C}_5$ シクロアルコキシ- $\text{C}_1\text{-C}_4$ -アルキルからなる群から選択され、最後に挙げた 6 個の基の群におけるシクロアルキル部分はヒドロキシル、 $\text{C}_1\text{-C}_2$ -アルコキシ、フッ素化 $\text{C}_1\text{-C}_2$ -アルコキシ、 $\text{C}_1\text{-C}_2$ -アルキルおよびフッ素化 $\text{C}_1\text{-C}_2$ -アルキルから選択される 1 個もしくは 2 個の基を有していても良く、最後に挙げた 2 個の基におけるシクロアルコキシ部分はヒドロキシル、 $\text{C}_1\text{-C}_2$ -アルコキシ、フッ素化 $\text{C}_1\text{-C}_2$ -アルコキシ、 $\text{C}_1\text{-C}_2$ -アルキルおよびフッ素化 $\text{C}_1\text{-C}_2$ -アルキルから選択される 1 個もしくは 2 個の基を有していても良い。]

【請求項 2】

R^1 が、 OH 、メトキシおよびカルボニル酸素からなる群から選択される 1 個の酸素含有基を有し、フッ素、 $\text{C}_1\text{-C}_2$ -アルキルおよびフッ素化 $\text{C}_1\text{-C}_2$ -アルキルから選択される 1 個の基をさらに有していても良い $\text{C}_3\text{-C}_6$ シクロアルキルからなる群から選択される請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 3】

R^1 が、1 - ヒドロキシシクロプロピル、2 - ヒドロキシシクロプロピル、1 - ヒドロキシシクロブチル、2 - ヒドロキシシクロブチル、3 - ヒドロキシシクロブチル、3 - ヒ

20

30

40

50

ドロキシ - 3 - (トリフルオロメチル) シクロプロチル、2 - オキソシクロプロチル、3 - ヒドロキシシクロペンチル、2 - ヒドロキシシクロ (cyclo) ペンチル、3 - ヒドロキシシクロヘキシル、4 - ヒドロキシシクロヘキシル、4 - メトキシシクロヘキシルおよび4 - オキソシクロヘキシルからなる群から選択される請求項1に記載の化合物。

【請求項4】

R¹が2 - オキセタニルまたは3 - オキセタニルである請求項1に記載の化合物。

【請求項5】

R²が水素である前記請求項のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項6】

mが2である前記請求項のいずれか1項に記載の化合物。

10

【請求項7】

nが2である前記請求項のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項8】

mおよびnの両方が1である請求項1から7のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項9】

R^{3a}およびR^{3b}が水素である前記請求項のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項10】

R^{3a}がメチルであってR^{3b}が水素であるか、R^{3a}が水素であってR^{3b}がメチルである請求項1から8のいずれか1項に記載の化合物。

20

【請求項11】

AがCH₂である前記請求項のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項12】

AがCH₂CH₂、CHFCCH₂またはCF₂CH₂である請求項1から10のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項13】

R⁴が分岐C₄-C₆アルキル、特にtert-ブチルである前記請求項のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項14】

R⁵が、置換されていないかフッ素、C₁-C₂-アルキルおよびフッ素化C₁-C₂-アルキルから選択される1個もしくは2個の基を有するC₁-C₆アルキル、フッ素化C₁-C₃アルキル、およびC₃-C₅シクロアルキルからなる群から選択される前記請求項のいずれか1項に記載の化合物。

30

【請求項15】

R⁵が、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、イソプロピル、tert-ブチル、シクロプロピル、1 - メチルシクロプロピル、1 - フルオロシクロプロピル、2 - フルオロシクロプロピル、2, 2 - ディフルオロシクロ(cyclo)プロピル、シクロブチル、1 - フルオロシクロブチル、3, 3 - ディフルオロシクロブチル、およびシクロペンチルからなる群から選択される請求項14に記載の化合物。

【請求項16】

R⁵が、C₁-C₂-アルコキシ-C₁-C₂-アルキル、フッ素化C₁-C₂-アルコキシ-C₁-C₂-アルキルおよびヒドロキシ-C₁-C₄-アルキルからなる群から選択される請求項1から13のいずれか1項に記載の化合物。

40

【請求項17】

R⁵が、メトキシメチル、エトキシメチル、2 - メトキシエチル、ジフルオロメトキシメチル、2 - (ジフルオロメトキシ)エチル、トリフルオロメトキシメチル、2 - (トリフルオロメトキシ)エチル、メトキシジフルオロメチル、エトキシジフルオロメチル、2 - メトキシ - 1, 1 - ディフルオロエチル、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および2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピルからなる群から選択される請求項16に記載の化合物。

【請求項18】

50

Aが、CH₂、CH₂CH₂、CHFCCH₂またはCF₂CH₂であり；R¹が、4-ヒドロキシシクロヘキシル、3-ヒドロキシシクロブチル、または3-(トリフルオロメチル)-3-ヒドロキシシクロブチルであり；

R²が水素であり；

R^{3a}およびR^{3b}が水素であり、またはR^{3a}がメチルであってR^{3b}が水素であるか、R^{3a}が水素であってR^{3b}がメチルであり；

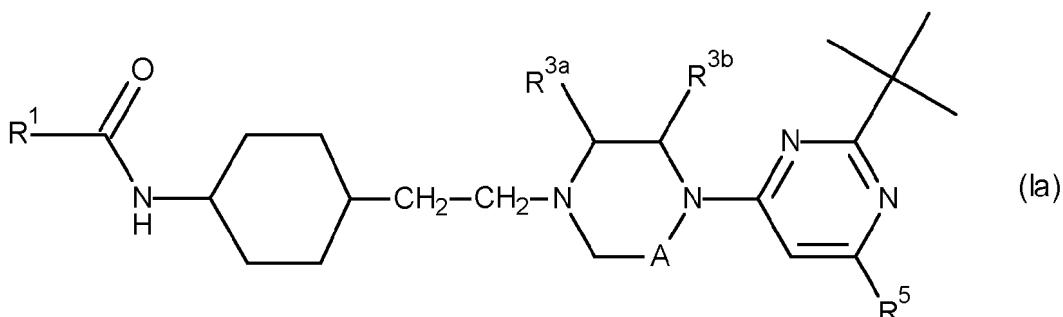
R⁴がtert-ブチルである前記請求項のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項19】

下記式Iaの化合物である前記請求項のいずれか1項に記載の化合物、これら化合物のN-オキサイド、プロドラッグおよび医薬として許容される塩。

10

【化2】



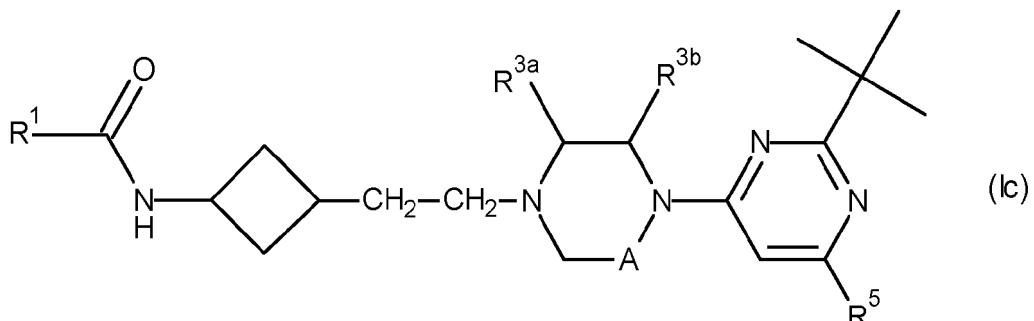
20

[式中、R¹、R^{3a}、R^{3b}、R⁵およびAは前記請求項のいずれか1項で定義の通りである。]

【請求項20】

下記式Icの化合物である請求項1から18のいずれか1項に記載の化合物、これら化合物のN-オキサイド、プロドラッグおよび医薬として許容される塩。

【化3】



30

[式中、R¹、R^{3a}、R^{3b}、R⁵およびAは前記請求項のいずれか1項で定義の通りである。]

【請求項21】

式IまたはIaまたはIcにおいて、前記基R¹-C(=O)-NHおよび前記基R²が主としてシス配置を有する前記請求項のいずれか1項に記載の化合物。

40

【請求項22】

式IまたはIaまたはIcにおいて、前記基R¹-C(=O)-NHおよび前記基R²が主としてトランス配置を有する請求項1から20のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項23】

N-[4-[2-[4-(2-tert-ブチル-6-シクロブチル-ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-イル]エチル]シクロヘキシル]-4-ヒドロキシ-シクロヘキサンカルボキシアミド；

トランス-N-[トランス-4-[2-[4-(2-tert-ブチル-6-シクロブ

50

トランス - N - [シス - 3 - [2 - [4 - (2 - t e r t - ブチル - 6 - シクロブチル - ピリミジン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - イル] エチル] シクロブチル] - 4 - ヒドロキシ - シクロヘキサンカルボキシアミド、

シス - N - [シス - 3 - [2 - [4 - (2 - t e r t - プチル - 6 - シクロブチル - ピリミジン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - イル] エチル] シクロブチル] - 4 - ヒドロキシ - シクロヘキサンカルボキシアミド、

N-[4-[2-[4-(2-tert-ブチル-6-シクロブチル-ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-イル]エチル]シクロヘキシリ]-3-ヒドロキシ-シクロブタンカルボキシアミド、

トランス - N - [トランス - 4 - [2 - [4 - (2 - t e r t - プチル - 6 - シクロブ
チル - ピリミジン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - イル] エチル] シクロヘキシル] - 3 -
ヒドロキシ - シクロブタンカルボキシアミド、

シス - N - [トランス - 4 - [2 - [4 - (2 - t e r t - ブチル - 6 - シクロブチル - ピリミジン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - イル] エチル] シクロヘキシリ] - 3 - ヒドロキシ - シクロブタンカルボキシアミド、

トランス - N - [シス - 4 - [2 - [4 - (2 - t e r t - プチル - 6 - シクロブチル - ピリミジン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - イル] エチル] シクロヘキシル] - 3 - ヒドロキシ - シクロブタンカルボキシアミド、

シス - N - [シス - 4 - [2 - [4 - (2 - t e r t - プチル - 6 - シクロブチル - ピリミジン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - イル] エチル] シクロヘキシリ] - 3 - ヒドロキシ - シクロブタンカルボキシアミド、

N - [4 - [2 - [4 - [2 - t e r t - ブチル - 6 - (2 - メトキシエチル) ピリミジン - 4 - イル] ピペラジン - 1 - イル] エチル] シクロヘキシル] - 3 - ヒドロキシ - シクロブタンカルボキシアミド.

トランス - N - [トランス - 4 - [2 - [4 - [2 - t e r t - プチル - 6 - (2 - メトキシエチル) ピリミジン - 4 - イル] ピペラジン - 1 - イル] エチル] シクロヘキシリ - 3 - ヒドロキシ - シクロプロタンカルボキシアミド

シス - N - [トランス - 4 - [2 - [4 - [2 - tert - ブチル - 6 - (2 - メトキシエチル) ピリミジン - 4 - イル] ピペラジン - 1 - イル] エチル] シクロヘキシリ] - 3 - ヒドロキシ - シクロブタンカルボキシアミド。

トランス - N - [シス - 4 - [2 - [4 - [2 - tert - ブチル - 6 - (2 - メトキシエチル) ピリミジン - 4 - イル] ピペラジン - 1 - イル] エチル] シクロヘキシリ] - 3 - ヒドロキシ - シクロブタンカルボキシアミド

シス - N - [シス - 4 - [2 - [4 - [2 - tert - プチル - 6 - (2 - メトキシエチル) ピリミジン - 4 - イル] ピペラジン - 1 - イル] エチル] シクロヘキシリ] - 3 - ヒドロキシ - シクロブタンカルボキシアミド

N - [4 - [2 - [4 - (2 - t e r t - プチル - 6 - シクロブチル - ピリミジン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - イル] エチル] シクロヘキシル] - 3 - ヒドロキシ - 3 - (トリフルオロメチル) シクロブタンカリボキシアミド

シス - N - [4 - [2 - [4 - (2 - t e r t - プチル - 6 - シクロブチル - ピリミジン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - イル] エチル] シクロヘキシル] - 3 - ヒドロキシ - 3 (トリアフルオロメチル) シクロブタンカルボキシフタリド

トランス - N - [4 - [2 - [4 - (2 - tert - プチル - 6 - シクロブチル - ピリミジン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - イル] エチル] シクロヘキシル] - 3 - ヒドロキシ - 3 - (ドリコルオロカーティル) シクロブタニカルオキシフニル)

N - [4 - [2 - [4 - (2 , 6 - ジ t e r t - ブチルピリミジン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - イル] エチル] シクロヘキシル] - 4 - ヒドロキシ - シクロヘキサンカルボキシ酸

トランス - N - [トランス - 4 - [2 - [4 - (2 , 6 - ジ t e r t - ブチルピリミジン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - イル] エチル] シクロヘキシリ] - 4 - ヒドロキシ - シ

クロヘキサンカルボキシアミド、

トランス - N - [シス - 4 - [2 - [4 - (2 , 6 - ジ t e r t - ブチルピリミジン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - イル] エチル] シクロヘキシル] - 4 - ヒドロキシ - シクロヘキサンカルボキシアミド、

シス - N - [トランス - 4 - [2 - [4 - (2 , 6 - ジ t e r t - プチルピリミジン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - イル] エチル] シクロヘキシリ] - 4 - ヒドロキシ - シクロヘキサンカルボキシアミド、

シス - N - [シス - 4 - [2 - [4 - (2 , 6 - ジ t e r t - プチルピリミジン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - イル] エチル] シクロヘキシリ] - 4 - ヒドロキシ - シクロヘキサンカルボキシアミド、

N - [4 - [2 - [4 - [2 - t e r t - プチル - 6 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 4 - イル] ピペラジン - 1 - イル] エチル] シクロヘキシリ] - 4 - ヒドロキシ - シクロヘキサンカルボキシアミド、

トランス - N - [トランス - 4 - [2 - [4 - [2 - tert - プチル - 6 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 4 - イル] ピペラジン - 1 - イル] エチル] シクロヘキシリ - 4 - ヒドロキシ - シクロヘキサンカルボキシアミド、

トランス - N - [シス - 4 - [2 - [4 - [2 - t e r t - プチル - 6 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 4 - イル] ピペラジン - 1 - イル] エチル] シクロヘキシリ] - 4 - ヒドロキシ - シクロヘキサンカルボキシアミド。

シス - N - [トランス - 4 - [2 - [4 - [2 - t e r t - プチル - 6 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 4 - イル] ピペラジン - 1 - イル] エチル] シクロヘキシリ] - 4 - ヒドロキシ - シクロヘキサンカルボキシアミド.

シス - N - [シス - 4 - [2 - [4 - [2 - tert - プチル - 6 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 4 - イル] ピペラジン - 1 - イル] エチル] シクロヘキシリ] - 4 - ヒドロキシ - シクロヘキサンカルボキシアミド、

N - [4 - [2 - [4 - [2 - tert - プチル - 6 - (2 - メトキシエチル) ピリミジン - 4 - イル] ピペラジン - 1 - イル] エチル] シクロヘキシリ] - 4 - メトキシ - シクロヘキサンカルボキシアミド

トランス - N - [トランス - 4 - [2 - [4 - [2 - t e r t - プチル - 6 - (2 - メトキシエチル) ピリミジン - 4 - イル] ピペラジン - 1 - イル] エチル] シクロヘキシリ 1 - 4 - メトキシ - シクロヘキサンカルボキシアミド

トランス - N - [シス - 4 - [2 - [4 - [2 - tert - ブチル - 6 - (2 - メトキシエチル) ピリミジン - 4 - イル] ピペラジン - 1 - イル] エチル] シクロヘキシリ] - 4 - メトキシ - シクロヘキサンカルボキシアミド

シス - N - [トランス - 4 - [2 - [4 - [2 - tert - ブチル - 6 - (2 - メトキシエチル) ピリミジン - 4 - イル] ピペラジン - 1 - イル] エチル] シクロヘキシリ] - 4 - メトキシ - シクロヘキサンカルボキシアミド

シス - N - [シス - 4 - [2 - [4 - [2 - tert - プチル - 6 - (2 - メトキシエチル) ピリミジン - 4 - イル] ピペラジン - 1 - イル] エチル] シクロヘキシリ] - 4 - メトキシ - シクロヘキサンカルボキシアミド

N - [4 - [2 - [4 - [2 - tert - ブチル - 6 - (2 - メトキシエチル) ピリミジン - 4 - イル] ピペラジン - 1 - イル] エチル] シクロヘキシリ] - 3 - ヒドロキシ - 3 - (トリフルオロメチル) シクロブタンカルボキシアミド

N - [シス-4-[2-[4-[2-tert-ブチル-6-(2-メトキシエチル)ピリミジン-4-イル]ピペラジン-1-イル]エチル]シクロヘキシリ] - 3-ヒドロキシ-3-(トリフルオロメチル)シクロブタンカルボキシド

N - [トランス - 4 - [2 - [4 - [2 - tert - プチル - 6 - (2 - メトキシエチル) ピリミジン - 4 - イル] ピペラジン - 1 - イル] エチル] シクロヘキシル] - 3 - ヒドロキシ - 3 - (トリフルオロメチル) シクロブタンカルボキシアミド

（アーティスト名）（アーティスト名）（アーティスト名）（アーティスト名）（アーティスト名）

トランス - N - [シス - 4 - [2 - [(3 R) - 4 - [2 - tert - プチル - 6 - (2 - メトキシエチル) ピリミジン - 4 - イル] - 3 - メチル - ピペラジン - 1 - イル] エチル] シクロヘキシル] - 4 - ヒドロキシ - シクロヘキサンカルボキシアミド、

シス - N - [トランス - 4 - [2 - [(3 R) - 4 - [2 - t e r t - プチル - 6 - (2 - メトキシエチル) ピリミジン - 4 - イル] - 3 - メチル - ピペラジン - 1 - イル] エチル] シクロヘキシル] - 4 - ヒドロキシ - シクロヘキサンカルボキシアミド、

シス - N - [シス - 4 - [2 - [(3 R) - 4 - [2 - t e r t - プチル - 6 - (2 - メトキシエチル) ピリミジン - 4 -イル] - 3 - メチル - ピペラジン - 1 -イル] エチル] シクロヘキシリ] - 4 - ヒドロキシ - シクロヘキサンカルボキシアミド、

N - [4 - [2 - [(3 S) - 4 - [2 - t e r t - プチル - 6 - (2 - メトキシエチル) ピリミジン - 4 - イル] - 3 - メチル - ピペラジン - 1 - イル] エチル] シクロヘキシル] - 4 - ヒドロキシ - シクロヘキサンカルボキシアミド、

トランス - N - [トランス - 4 - [2 - [(3 S) - 4 - [2 - t e r t - ブチル - 6 - (2 - メトキシエチル) ピリミジン - 4 - イル] - 3 - メチル - ピペラジン - 1 - イル] エチル] シクロヘキシリ - 4 - ヒドロキシ - シクロヘキサンカルボキシアミド、

トランス - N - [シス - 4 - [2 - [(3 S) - 4 - [2 - t e r t - プチル - 6 - (2 - メトキシエチル) ピリミジン - 4 - イル] - 3 - メチル - ピペラジン - 1 - イル] エチル] シクロヘキシル] - 4 - ヒドロキシ - シクロヘキサンカルボキシアミド.

シス - N - [トランス - 4 - [2 - [(3 S) - 4 - [2 - tert - ブチル - 6 - (2 - メトキシエチル) ピリミジン - 4 - イル] - 3 - メチル - ピペラジン - 1 - イル] エチル] シクロヘキシル] - 4 - ヒドロキシ - シクロヘキサンカルボキシアミド

シス - N - [シス - 4 - [2 - [(3 S) - 4 - [2 - tert - ブチル - 6 - (2 - メトキシエチル) ピリミジン - 4 -イル] - 3 - メチル - ピペラジン - 1 -イル] エチル - シクロヘキシリ - 4 - ヒドロキシ - シクロヘキサンカルボキシアミド

N - [4 - [2 - [4 - (2 - tert - プチル - 6 - シクロペンチル - ピリミジン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - イル] エチル] シクロヘキシル] - 4 - ヒドロキシ - シクロヘキサンカルボキシアミド

トランス - N - [トランス - 4 - [2 - [4 - (2 - t e r t - プチル - 6 - シクロペ
ンチル - ピリミジン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - イル] エチル] シクロヘキシル] - 4
ヒドロキシ - シクロヘキサンカルボキシアルコール

トランス - N - [シス - 4 - [2 - [4 - (2 - t e r t - プチル - 6 - シクロペンチル - ピリミジン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - イル] エチル] シクロヘキシル] - 4 - ヒドロキシ - シクロヘキサニカルボキシアミド

トロキル - シクロヘキサンカルボニルアミド、
シス - N - [トランス - 4 - [2 - [4 - (2 - テルト - ブチル - 6 - シクロペンチル - ピリミジン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - イル] エチル] シクロヘキシリ] - 4 - ヒドロキシ - シクロヘキサンカルボニルフニド

キシ - シクロヘキサンカルボキシアルミド、
 N - [4 - [2 - [4 - [2 - tert - ブチル - 6 - (メトキシメチル) ピリミジン
 - 4 - イル] ピペラジン - 1 - イル] エチル] シクロヘキシリル] - 4 - ヒドロキシ - シク

トランス - N - [トランス - 4 - [2 - [4 - [2 - t e r t - ブチル - 6 - (メトキシメチル) ピリミジン - 4 - イル] ピペラジン - 1 - イル] エチル] シクロヘキシル] -

4 - ヒドロキシ - シクロヘキサンカルボキシアミド、
トランス - N - [シス - 4 - [2 - [4 - [2 - t e r t - ブチル - 6 - (メトキシメチル) ピリミジン - 4 - イル] ピペラジン - 1 - イル] エチル] シクロヘキシリル] - 4 -

ヒドロキシ - シクロヘキサンカルボキシアミド、
シス - N - [トランス - 4 - [2 - [4 - [2 - t e r t - ブチル - 6 - (メトキシメチル) ピリミジン - 4 - イル] ピペラジン - 1 - イル] エチル] シクロヘキシル] - 4 -

ヒドロキシ - シクロヘキサンカルボキシアミド、

シス - N - [シス - 4 - [2 - [4 - [2 - tert - プチル - 6 - (メトキシメチル) ピリミジン - 4 - イル] ピペラジン - 1 - イル] エチル] シクロヘキシリ] - 4 - ヒドロキシ - シクロヘキサンカルボキシアミド、

N - [3 - [2 - [4 - (2 - tert - プチル - 6 - シクロブチル - ピリミジン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - イル] エチル] シクロブチル] - 3 - ヒドロキシ - シクロブタンカルボキシアミド、

トランス - N - [トランス - 3 - [2 - [4 - (2 - tert - プチル - 6 - シクロブチル - ピリミジン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - イル] エチル] シクロブチル] - 3 - ヒドロキシ - シクロブタンカルボキシアミド、

トランス - N - [シス - 3 - [2 - [4 - (2 - tert - プチル - 6 - シクロブチル - ピリミジン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - イル] エチル] シクロブチル] - 3 - ヒドロキシ - シクロブタンカルボキシアミド、

シス - N - [トランス - 3 - [2 - [4 - (2 - tert - プチル - 6 - シクロブチル - ピリミジン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - イル] エチル] シクロブチル] - 3 - ヒドロキシ - シクロブタンカルボキシアミド、

シス - N - [シス - 3 - [2 - [4 - (2 - tert - プチル - 6 - シクロブチル - ピリミジン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - イル] エチル] シクロブチル] - 3 - ヒドロキシ - シクロブタンカルボキシアミド、

N - [4 - [2 - [4 - [2 - tert - プチル - 6 - (メトキシメチル) ピリミジン - 4 - イル] ピペラジン - 1 - イル] エチル] シクロヘキシリ] - 3 - ヒドロキシ - シクロブタンカルボキシアミド、

トランス - N - [トランス - 4 - [2 - [4 - [2 - tert - プチル - 6 - (メトキシメチル) ピリミジン - 4 - イル] ピペラジン - 1 - イル] エチル] シクロヘキシリ] - 3 - ヒドロキシ - シクロブタンカルボキシアミド、

トランス - N - [シス - 4 - [2 - [4 - [2 - tert - プチル - 6 - (メトキシメチル) ピリミジン - 4 - イル] ピペラジン - 1 - イル] エチル] シクロヘキシリ] - 3 - ヒドロキシ - シクロブタンカルボキシアミド、

シス - N - [トランス - 4 - [2 - [4 - [2 - tert - プチル - 6 - (メトキシメチル) ピリミジン - 4 - イル] ピペラジン - 1 - イル] エチル] シクロヘキシリ] - 3 - ヒドロキシ - シクロブタンカルボキシアミド、

シス - N - [シス - 4 - [2 - [4 - [2 - tert - プチル - 6 - (メトキシメチル) ピリミジン - 4 - イル] ピペラジン - 1 - イル] エチル] シクロヘキシリ] - 3 - ヒドロキシ - シクロブタンカルボキシアミド

からなる群から選択される請求項 1 に記載の化合物ならびにこれら化合物の N - オキサイド、プロドラッグおよび医薬として許容される塩。

【請求項 2 4】

トランス - N - [4 - [2 - [(3S) - 4 - (2 - tert - プチル - 6 - イソプロピル - ピリミジン - 4 - イル) - 3 - メチル - ピペラジン - 1 - イル] エチル] シクロヘキシリ] - トランス - 4 - ヒドロキシ - シクロヘキサンカルボキシアミド；

N - [3 - [2 - [(3S) - 4 - (2 - tert - プチル - 6 - イソプロピル - ピリミジン - 4 - イル) - 3 - メチル - ピペラジン - 1 - イル] エチル] シクロブチル] - トランス - 4 - ヒドロキシ - シクロヘキサンカルボキシアミド；

シス - N - [4 - [2 - [4 - (2 - tert - プチル - 6 - イソプロピル - ピリミジン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - イル] エチル] シクロヘキシリ] - トランス - 4 - ヒドロキシ - シクロヘキサンカルボキシアミド；

シス - N - [4 - [2 - [(3S) - 4 - [2 - tert - プチル - 6 - (ジフルオロメチル) ピリミジン - 4 - イル] - 3 - メチル - ピペラジン - 1 - イル] エチル] シクロヘキシリ] - トランス - 4 - ヒドロキシ - シクロヘキサンカルボキシアミド

からなる群から選択される請求項 1 に記載の化合物ならびにこれら化合物の N - オキサイド

10

20

30

40

50

ド、プロドラッグおよび医薬として許容される塩。

【請求項 25】

トランス - N - [(1 S) - 3 - [2 - [(3 S) - 4 - (2 - t e r t - ブチル - 6 - イソプロビル - ピリミジン - 4 - イル) - 3 - メチル - ピペラジン - 1 - イル] エチル] シクロペンチル] - 4 - ヒドロキシ - シクロヘキサンカルボキシアミド；

トランス - N - [4 - [2 - [(3 S) - 4 - (2 - t e r t - ブチル - 6 - イソプロピル - ピリミジン - 4 - イル) - 3 - メチル - ピペラジン - 1 - イル] エチル] シクロヘキシリル] - 4 - ヒドロキシ - シクロヘキサンカルボキシアミド；

トランス - N - [4 - [2 - [(3 S) - 4 - (2 - t e r t - ブチル - 6 - イソプロピル - ピリミジン - 4 - イル) - 3 - メチル - ピペラジン - 1 - イル] エチル] シクロヘキシリル] - 3 - メトキシ - シクロブタンカルボキシアミド；

トランス - N - [4 - [2 - [(3 S) - 4 - (2 - t e r t - ブチル - 6 - イソプロピル - ピリミジン - 4 - イル) - 3 - メチル - ピペラジン - 1 - イル] エチル] シクロヘキシリル] - 3 - ヒドロキシ - シクロブタンカルボキシアミド；

トランス - N - [4 - [2 - [4 - (2 - t e r t - ブチル - 6 - イソプロピル - ピリミジン - 4 - イル) - ピペラジン - 1 - イル] エチル] シクロヘキシリル] - 3 - メトキシ - シクロブタンカルボキシアミド；

トランス - N - [4 - [2 - [4 - (2 - t e r t - ブチル - 6 - イソプロピル - ピリミジン - 4 - イル) - ピペラジン - 1 - イル] エチル] シクロヘキシリル] - 3 - ヒドロキシ - シクロブタンカルボキシアミド

からなる群から選択される請求項 1 に記載の化合物ならびにこれら化合物の N - オキサイド、プロドラッグおよび医薬として許容される塩。

【請求項 26】

医薬として使用される請求項 1 から 25 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 27】

適宜に少なくとも一つの生理的に許容される担体または補助物質とともに、少なくとも一つの請求項 1 から 25 のいずれか 1 項に記載の化合物を含む医薬組成物。

【請求項 28】

処置を必要とする対象者に対して、有効量の少なくとも一つの請求項 1 から 25 のうちのいずれか 1 項に記載の化合物を投与することを含む、ドーパミン D₃ 受容体リガンドによる治療に感受性である医学的障害もしくは状態の治療方法。

【請求項 29】

前記医学的障害が中枢神経系の障害または状態である請求項 28 に記載の方法。

【請求項 30】

前記医学的障害が、パーキンソン病、統合失調症、双極性障害、抑鬱、意欲障害、不安、運動障害、特に L - D O P A 誘発性運動障害 (L I D) 、認知機能障害、疼痛、薬物乱用関連の障害および摂食障害の群から選択される障害または状態である請求項 28 に記載の方法。

【請求項 31】

前記医学的状態が、糖尿病性腎症などの腎機能障害である請求項 28 に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、新規なアシルアミノシクロアルキル化合物、特には本明細書に記載の式 I の化合物に関するものである。その化合物は、貴重な治療特性を有し、特にドーパミン D₃ 受容体の調節に応答する疾患を治療するのに適している。

【背景技術】

【0002】

ニューロンは、特には G タンパク質結合受容体を介してその情報を受け取る。多くの物質が、これらの受容体を介して作用を行う。その一つがドーパミンである。ドーパミンの

10

20

30

40

50

存在およびその神経伝達物質としての生理機能については、立証された所見が存在する。ドーパミン作働性伝達物質系の乱れによって、例えば統合失調症、双極性障害、抑鬱、パーキンソン病、薬物乱用関連の障害などの中枢神経系の疾患が生じる。これらおよび他の疾患は、ドーパミン受容体と相互作用する医薬で治療される。

【0003】

1990年までに、D₁およびD₂受容体と称されるドーパミン受容体の2つのサブタイプが薬理的に明瞭に定義された。さらに最近では、第3のサブタイプ、すなわちD₃受容体が認められており、それは抗精神病薬および抗パーキンソン病薬のいくつかの効果に介在するように思われる (J. C. Schwartz et al., *The Dopamine D₃ Receptor as a Target for Antipsychotics, in Novel Antipsychotic Drugs*, H. Y. Meltzer, ed. Raven Press, New York 1992, pages 135-144; M. Dooley et al., *Drugs and Aging* 1998, 12, 495-514, J. N. Joyce, *Pharmacology and Therapeutics* 2001, 90:231-59 *The Dopamine D₃ Receptor as a Therapeutic Target for Antipsychotic and Antiparkinsonian Drugs*)。それ以降、ドーパミン受容体は2つのファミリーに分けられている。一方では、D₂、D₃およびD₄受容体からなるD₂群があり、他方ではD₁およびD₅受容体からなるD₁群がある。
10
20

【0004】

D₁およびD₂受容体は広く分布しているが、D₃受容体は位置選択的に発現されるように思われる。従ってこれらの受容体は、辺縁系、中脳辺縁系ドーパミン系の投射領域、特には中隔側坐核で優先的に認められるが、扁桃体などの他の領域でも認められる。この比較的位置選択的な発現のために、D₃受容体は、副作用の少ない標的と考えられ、選択的D₃リガンドが公知の抗精神病薬の特性を有するが、それらのドーパミンD₂受容体介在による神経系の副作用がないであろうと仮定されている (P. Sokoloff et al., *Arzneim. Forsch. / Drug Res.* 42(1): 224 (1992), *Localization and Function of the D₃ Dopamine Receptor*; P. Sokoloff et al., *Nature*, 347:146 (1990), *Molecular Cloning and Characterization of a Novel Dopamine Receptor (D₃) as a Target for Neuroleptics*)。
30

【0005】

選択的ドーパミンD₃受容体リガンドが、パーキンソン病、統合失調症、抑鬱、意欲障害（無気力）の治療 (J. N. Joyce, *Pharmacology and Therapeutics* 90, 2001, 231-259; B. Levant, *CNS Drugs* 1999, 12, 391参照)、認知機能障害、特には統合失調症もしくは認知症関連の認知機能障害の治療 (J. Laszsy et al., *Psychopharmacology*, 2005, 179, 567-575参照)、薬物乱用関連の障害の治療、すなわち薬物嗜癖もしくは薬物依存の治療 (J. N. Joyce, loc. cit. and C. A. Heidbreder, *Brain Research Reviews* 49, 2005, 77-105参照)、不安の治療 (Z. Rogoz et al., *Polish Journal of Pharmacology*, 2003, 55, 449-454参照)、疼痛の治療 (Levant et al., *Neurosci. Lett.* 2001, 303, 9参照)、腎機能障害の治療 (B. Muhlbauer, E. Kuster, G. Luippold, *Acta Physiologica Scandinavica*, 2000, 168(1), 219-223参照)、摂食障害の治療 (S. C 40
40
50

. Benoit, J. A. McQuade, D. J. Clegg, M. Xu, P. A. Rushing, S. C. Woods, R. J. Seeley, J. Randy, Behavioral Neuroscience, 2003, 117(1), 46-54 参照) および運動障害、特に L-3, 4-ジヒドロキシフェニルアラニン (L-DOPA) 誘発運動障害 (LID) の治療 (Naomi P. Visanji, Susan H. Fox, Tom Johnston, Gabriela Reyes, Mark J. Millan, Jonathan M. Brotchie, Neurobiology of Disease 35 (2009), 184-192 参照) のために提案されている。

【0006】

10

WO 2006 / 082456 には、ドーパミン D₃、D₂ および 5HT_{1A} 拮抗薬であるシクロヘキシリアミド類が記載されている。WO 2006 / 082456 の化合物のシクロアルキル部分は、アルキレン-N-ピペラジニル基を有し、他の窒素は縮合飽和炭素環基を有するフェニル基を有する。

【0007】

縮合炭素二環式基が、置換されていないか置換されているアリールまたはヘタリールによって置き換わっており、アシリル基が置換されている必要がある同様の化合物も、WO 2007 / 148208 から知られている。

【0008】

20

炭素二環式基が 5, 6-ジクロロ-2-アミノ-4-ピリミジル基によって置き換わっている、同様の化合物も、US 2009 / 143398 から知られている。

【0009】

炭素二環式基が縮合複素環を有する 5, 6-ジ置換 2-ピリジル基によって置き換わっている同様の化合物も、WO 2011 / 161009 および WO 2012 / 004206 から知られている。

【0010】

連結基を介して 1-(4-ピリミジニル)-ピペラジニル基受容体を有するピペラジン基に結合しているヘテロ芳香環を有する化合物が、WO 2004 / 080981、WO 2004 / 108706、WO 2005 / 118558、WO 2005 / 118571、WO 2006 / 015842 および WO 2009 / 056625 すでに報告されている。その化合物はドーパミン D₃ 受容体への高いアフィニティを有することから、中枢神経系の疾患を治療するのに好適であることが提案されている。

30

【先行技術文献】

【特許文献】

【0011】

【特許文献 1】国際公開第 2006 / 082456 号

【特許文献 2】国際公開第 2007 / 148208 号

【特許文献 3】米国特許出願公開第 2009 / 143398 号明細書

【特許文献 4】国際公開第 2011 / 161009 号

【特許文献 5】国際公開第 2012 / 004206 号

40

【特許文献 6】国際公開第 2004 / 080981 号

【特許文献 7】国際公開第 2004 / 108706 号

【特許文献 8】国際公開第 2005 / 118558 号

【特許文献 9】国際公開第 2005 / 118571 号

【特許文献 10】国際公開第 2006 / 015842 号

【特許文献 11】国際公開第 2009 / 056625 号

【非特許文献】

【0012】

【非特許文献 1】J. C. Schwartz et al., The Dopamine D₃ Receptor as a Target for Antipsych

50

otics, in Novel Antipsychotic Drugs, H. Y. Meltzer, ed. Raven Press, New York 1992, pages 135-144

【非特許文献2】M. Doolley et al., Drugs and Aging 1998, 12, 495-514

【非特許文献3】J. N. Joyce, Pharmacology and Therapeutics 2001, 90:231-59 The Dopamine D₃ Receptor as a Therapeutic Target for Antipsychotic and Antiparkinsonian Drugs

10

【非特許文献4】P. Sokoloff et al., Arzneim. Forsch. / Drug Res. 42(1):224(1992), Localization and Function of the D₃ Dopamine Receptor

【非特許文献5】P. Sokoloff et al., Nature, 347: 146(1990), Molecular Cloning and Characterization of a Novel Dopamine Receptor (D₃) as a Target for Neuroleptics

【非特許文献6】B. Levant, CNS Drugs 1999, 12, 391

20

【非特許文献7】J. Laszy et al., Psychopharmacology, 2005, 179, 567-575

【非特許文献8】J. N. Joyce, loc. cit. and C. A. Heidbreder, Brain Research Reviews 49, 2005, 77-105

【非特許文献9】Z. Rogoz et al., Polish Journal of Pharmacology, 2003, 55, 449-454

【非特許文献10】Levant et al., Neurosci. Lett. 2001, 303, 9

【非特許文献11】B. Muhlbauer, E. Kuster, G. Luipold, Acta Physiologica Scandinavica, 2000, 168(1), 219-223

【非特許文献12】S. C. Benoit, J. A. McQuade, D. J. Clegg, M. Xu, P. A. Rushing, S. C. Woods, R. J. Seale, J. Randy, Behavioral Neuroscience, 2003, 117(1), 46-54

【非特許文献13】Naomi P. Visanji, Susan H. Fox, Tom Johnston, Gabriela Reyes, Mark J. Millan, Jonathan M. Brotchie, Neurobiology of Disease 35 (2009), 184-192

30

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0013】

先行技術の化合物の一部は10nM未満のドーパミンD₃受容体への高いアフィニティを有することが知られているが、ドーパミンD₃受容体に選択的に結合する化合物が現在もなお必要とされている。特に、下記の特徴のうちの一つを有する化合物が現在もなお必要とされている。

【0014】

i. 特にドーパミンD₂受容体、-1もしくは-2受容体などのアドレナリン受容体またはセロトニン作動性5HT₁および5HT₂受容体などのセロトニン型受容体と比

40

50

較したドーパミンD₃受容体への選択的結合。

【0015】

i i . 代謝安定性、特には、例えは肝細胞などのヒト細胞における各種生物種（例えは、ラットもしくはヒト）からの肝臓ミクロソームにおいてイン・ビトロで測定されるミクロソーム安定性。

【0016】

i i i . シトクロムP450(CYP)酵素の阻害がないかごく小さい。シトクロムP450(CYP)は酵素活性(オキシダーゼ)を有するヘムタンパク質のスーパーファミリーの名称である。それらはまた、哺乳生物における薬物または生体異物などの異物の分解(代謝)に特に重要である。ヒト身体におけるCYPの種類および亜種を代表する主要なものは、CYP1A2、CYP2C9、CYP2D6およびCYP3A4である。CYP3A4阻害薬(例えは、グレープフルーツ果汁、シメチジン、エリスロマイシン)を、この酵素系によって分解され、従ってその酵素上の同じ結合箇所について競合する医薬と同時に使用する場合、その分解が遅くなる可能性があり、従って投与された医薬の効果および副作用が強くなるという望ましくない結果となる可能性がある。10

【0017】

i v . 好適な水溶解度(単位:m g /m L)。

【0018】

v . 好適な薬物動態(血漿または組織、例えは脳における本発明の化合物の濃度の経時的变化)。薬物動態は、次のパラメータ:半減期、分布容量(単位:L · kg⁻¹)、血漿クリアランス(単位:L · h⁻¹ · kg⁻¹)、AUC(曲線下面積、濃度-時間曲線下面積(単位:n g · h · L⁻¹)、経口生物学的利用能、(用量正規化した経口投与後AUCおよび静脈投与後AUCの比)、いわゆる脳-血漿比(脳でのAUCと血漿でのAUCの比)によって記述することができる。20

【0019】

v i . hERGチャンネルの遮断がないかごくわずかであること。hERGチャンネルを遮断する化合物は、QT間隔の延長を引き起こすことから、心調律の重大な混乱を生じ得る(例えは、いわゆる「心室性不整脈」)。化合物がhERGチャンネルを遮断する能力は、文献(G. J. Diaz et al., Journal of Pharmacological and Toxicological Methods, 50(2004), 187-199)に記載されている放射標識されたドフェチリドによる置換アッセイによって求めることができる。このドフェチリドアッセイでIC₅₀が小さいほど、強力なhERG遮断の確率が高いことを意味する。さらに、hERGチャンネルの遮断は、いわゆるホールセルパッチクランプ法(G. J. Diaz et al., Journal of Pharmacological and Toxicological Methods, 50(2004), 187-199)による、hERGチャンネルをトランسفェクションされた細胞での電気生理学的実験によって測定することができる。30

【0020】

v i i . 脳における高遊離分画。すなわちタンパク質に結合した化合物の割合が低くなければならない。40

【0021】

v i i i . 低い親油性。

【0022】

従って、本発明は、低濃度でドーパミンD₃受容体に選択的に結合する化合物を提供するという目的に基づくものである。

【0023】

その化合物はさらに、上記の特性i.からviii.のうちの少なくとも一つ、特にはドーパミンD₃受容体対ドーパミンD₂受容体に関する高い選択性、高められた代謝安定性、特にミクロソーム安定性、細胞質安定性もしくは肝細胞安定性、HERG受容体に対す50

る低い親和性、シトクロムP450(CYP)酵素の低い阻害、好適な水溶解度および好適な薬物動態を示すことを意図したものである。

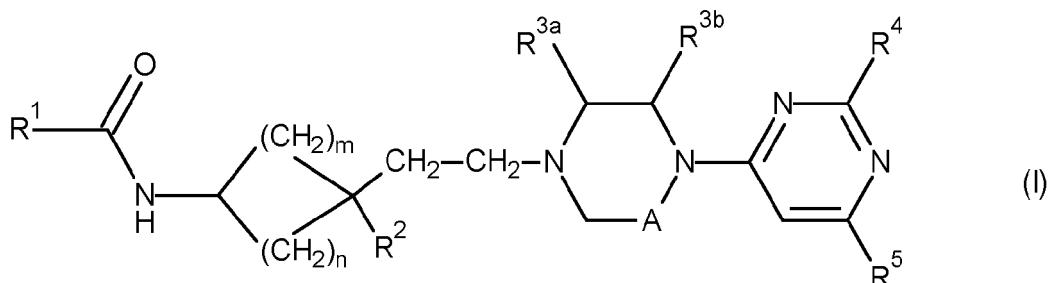
【課題を解決するための手段】

【0024】

この目的およびさらに別の目的は、下記の一般式Iの化合物、そのN-オキサイドおよび医薬として好適な塩によって達成される。

【0025】

【化1】



式中、

mは1または2であり、

nは1または2であり、

Aは、CH₂、CH₂CH₂、CHFCCH₂およびCF₂CH₂からなる群から選択され、

R¹は、オキセタニル、フッ素化オキセタニル、オキソラニル、フッ素化オキソラニル、C₃-C₆シクロアルキル(OH、C₁-C₂-アルコキシ、フッ素化C₁-C₂-アルコキシおよびカルボニル酸素からなる群から選択される1個もしくは2個の酸素含有基を有し、フッ素、C₁-C₂-アルキルおよびフッ素化C₁-C₂-アルキルから選択される1個もしくは2個の基をさらに有していても良い)から選択される酸素含有環状基であり；

R²は、水素およびフッ素からなる群から選択され、

R^{3a}は、水素およびメチルからなる群から選択され、

R^{3b}は、水素およびメチルからなる群から選択され、

R⁴は、分岐C₄-C₆アルキルまたは分岐フッ素化C₄-C₆アルキルであり、

R⁵は、C₁-C₆アルキル、フッ素化C₁-C₃アルキル、C₁-C₂-アルコキシ-C₁-C₄-アルキル、フッ素化C₁-C₂-アルコキシ-C₁-C₄-アルキル、ヒドロキシ-C₁-C₄-アルキル、フッ素化ヒドロキシ-C₁-C₄-アルキル、オキセタニル、フッ素化オキセタニル、オキソラニル、フッ素化オキソラニル、C₃-C₅シクロアルキル、フッ素化C₃-C₅シクロアルキル、C₃-C₅シクロアルキル-C₁-C₄-アルキル、フッ素化C₃-C₅シクロアルキル-C₁-C₄-アルキル、C₃-C₅シクロアルコキシ-C₁-C₄-アルキルおよびフッ素化C₃-C₅シクロアルコキシ-C₁-C₄-アルキルからなる群から選択され、最後に挙げた6個の基の群におけるシクロアルキル部分はヒドロキシル、C₁-C₂-アルコキシ、フッ素化C₁-C₂-アルコキシ、C₁-C₂-アルキルおよびフッ素化C₁-C₂-アルキルから選択される1個もしくは2個の基を有していても良く、最後に挙げた2個の基におけるシクロアルコキシ部分はヒドロキシル、C₁-C₂-アルコキシ、フッ素化C₁-C₂-アルコキシ、C₁-C₂-アルキルおよびフッ素化C₁-C₂-アルキルから選択される1個もしくは2個の基を有していても良い。

【0026】

従って本発明は、一般式Iの化合物、式Iの化合物のN-オキサイドおよび医薬として許容される塩、式Iの化合物のプロドラッグ、ならびに式Iの化合物の前記N-オキサイドおよびプロドラッグの医薬として許容される塩に関するものである。本発明は特に、

10

20

30

40

50

一般式 I の化合物およびその医薬として許容される塩に関するものである。

【 0 0 2 7 】

従って本発明は、医薬として使用される、一般式 I の化合物、式 I の化合物の N - オキサイドおよび医薬として許容される塩、式 I の化合物のプロドラッグ、ならびに式 I の化合物の前記 N - オキサイドおよびプロドラッグの医薬として許容される塩に関するものである。

【 0 0 2 8 】

本発明はさらに、ドーパミン D₃ 受容体の調節によって、特には少なくともドーパミン D₃ 受容体の部分的拮抗によって治療することができる神経障害および精神障害から選択される障害からの、ドーパミン D₃ 受容体リガンドによる治療に感受性の医学的障害の治療で使用される、一般式 I の化合物、式 I の化合物の N - オキサイド、医薬として許容される塩、式 I の化合物のプロドラッグ、ならびに式 I の化合物の前記 N - オキサイドもしくはプロドラッグの医薬として許容される塩に関するものもある。

10

【 0 0 2 9 】

式 I の化合物、その医薬として許容される塩、その N - オキサイドおよびそのプロドラッグ、ならびに前記 N - オキサイドもしくはプロドラッグの医薬として許容される塩は、低濃度であってもドーパミン D₃ 受容体に選択的に結合し、特には少なくとも D₃ 受容体の部分拮抗薬である。

【 0 0 3 0 】

それらはさらに、 - 1、 - 2、 5HT1 および 5HT2 などのドーパミン D₂ 受容体またはアドレナリン受容体もしくはセロトニン作動性受容体への結合と比較したドーパミン D₃ 受容体への結合に関して高い選択性によって区別される。本発明の化合物はさらに、上記特性 i i から v i i i のうちの 1 以上を有することができる。

20

【 0 0 3 1 】

従って、式 I の化合物、その医薬として許容される塩、その N - オキサイド、そのプロドラッグ、ならびに前記 N - オキサイドおよびプロドラッグの医薬として許容される塩は、ドーパミン D₃ 受容体の調節によって治療または抑制することができる生物、特にはヒトでの障害および状態を治療するのに特に好適である。

【 0 0 3 2 】

ドーパミン D₃ 受容体リガンドまたは作動薬の影響に応答する疾患には、中枢神経系の障害および疾患、特には情動障害、神経症性障害、ストレス障害および身体表現性障害および精神病、ならびに特にはパーキンソン病、統合失調症、大鬱病性障害（抑鬱）、意欲障害、双極性障害、物質乱用関連の障害（薬物乱用とも称される）、摂食障害、認知機能障害、特には統合失調症もしくは認知症関連の認知機能障害、不安、多動性を伴うか伴わない注意力欠如障害、人格障害および運動障害、特に L - DOPA 誘発運動障害（LID）などがある。さらに、D₃ 介在疾患には、腎臓機能の障害、すなわち腎機能障害、特に糖尿病性腎症とも称される真性糖尿病などの糖尿病によって引き起こされる腎機能の障害などがあり得る。ドーパミン D₃ 受容体リガンドを投与することで疼痛を改善できる可能性がある。

30

【 0 0 3 3 】

従って本発明は、医薬、特にはドーパミン D₃ 受容体の調節によって治療可能な障害もしくは状態の治療に好適な医薬の製造における式 I の化合物、その N - オキサイド、プロドラッグおよびその医薬として許容される塩ならびに前記 N - オキサイドもしくはプロドラッグの医薬として許容される塩の使用に関するものもある。

40

【 0 0 3 4 】

本発明はさらに、医薬、特にはドーパミン D₃ 受容体の調節によって、特にはドーパミン D₃ 受容体に少なくとも部分的に拮抗することによって治療可能な障害もしくは状態の治療に好適な医薬に関するものである。その医薬は、少なくとも一つの本明細書に記載の式 I の化合物、または前記化合物 I の N - オキサイドもしくはプロドラッグ、または式 I の化合物の医薬として許容される塩、または式 I の化合物の N - オキサイドもしくはプロ

50

ドラッグの医薬として許容される塩を含む。

【発明を実施するための形態】

【0035】

「式Iの化合物」および「化合物I」という用語は、同義語として用いられる。

【0036】

「プロドラッグ」という用語は、イン・ビボで代謝されて本発明の化合物Iとなる化合物を意味する。プロドラッグの代表例は、C. G. Wermuth(編者) : The Practice of Medicinal Chemistry, Academic Press, San Diego, 1996, pp. 671 - 715に記載されている。これらには、例えばリン酸化合物、カーバメート、アミノ酸、エステル、アミド、ペプチド、尿素などがある。この場合に好適なプロドラッグは、例えばOH基を有する化合物Iの誘導体であって、そのOH基エステル連結を形成しているもの、すなわち、OH基の水素原子がC₁ - C₄ - アルキルカルボニル基により、例えばアセチル、プロピオニル、n - プロピルカルボニル、イソプロピルカルボニル、n - ブチルカルボニルまたはtert - ブチルカルボニル(ピバロイル)により、ベンゾイルにより、またはグリシン、アラニン、セリン、フェニルアラニンなどのアミノ酸(アミノ酸のカルボニル基を介してOH基の酸素もしくは窒素に連結されている)から誘導されるアシル基によって置換されているものであることができる。さらに別の好適なプロドラッグは、OH基の水素原子が式-C(=O)-O-CHR^p-O-C(=O)-R^q(R^pおよびR^qは互いに独立にC₁ - C₄ - アルキルである。)の基によって置き換わっている、OH基を有する化合物Iのアルキルカルボニルオキシアルキルカーボネートである。そのようなカーボネットは、例えばJ. Alexander, R. Cargill, S. R. Michelson, H. Schwam, J. Medicinal Chem. 1988, 31(2), 318 - 322に記載されている。これらの基は次に、代謝条件下で脱離されて、化合物Iとなることができる。従って、前記プロドラッグおよびその医薬として許容される塩も本発明の一部である。

【0037】

「医薬として許容される塩」という用語は、対イオンが無機もしくは有機塩基および無機もしくは有機酸などの医薬として許容される無毒性の塩基もしくは酸から誘導されるカチオン性またはアニオン性塩化合物を指す。

【0038】

式Iの化合物またはそのプロドラッグ、またはN - オキサイドは塩基性であることから、塩は無機および有機酸などの医薬として許容される無毒性酸から製造することができる。そのような酸には、酢酸、トリフルオロ酢酸、ベンゼンスルホン酸、安息香酸、カンファースルホン酸、クエン酸、エタンスルホン酸、フマル酸、グルコン酸、グルタミン酸、臭化水素酸、塩酸、イセチオン酸、乳酸、マレイン酸、リンゴ酸、マンデル酸、メタンスルホン酸、粘液酸、硝酸、パモ酸、パントテン酸、リン酸、コハク酸、硫酸、酒石酸、p - トルエンスルホン酸などがある。特に好ましいものは、クエン酸、臭化水素酸、塩酸、マレイン酸、リン酸、硫酸、フマル酸および酒石酸である。本明細書で使用される場合、式Iの化合物に言及することが、医薬として許容される塩を含むことを意味することは理解されよう。

【0039】

本発明の化合物は、ジアステレオマーの混合物または2種類のジアステレオマーのうち一方が豊富であるジアステレオマーの混合物、または実質的にジアステレオマー的に純粋な化合物(ジアステレオマー過剰d e > 90%)の形態であることができる。その化合物は好ましくは、実質的にジアステレオマー的に純粋な化合物(ジアステレオマー過剰d e > 90%)の形態である。本発明の化合物Iはさらに、エナンチオマーの混合物(例えばラセミ体として)、2種類のエナンチオマーのうち一方が豊富であるエナンチオマーの混合物、または実質的にエナンチオマー的に純粋な化合物(エナンチオマー過剰e e > 90%)の形態であることができる。エナンチオマー的に純粋なまたはジアステレオマー的に

10

20

30

40

50

純粋な化合物を用いることが好ましい。

【0040】

本発明はさらに、式Iに描かれている原子のうちの1以上が、その安定な同位体によって置き換わっている（例えば、水素が重水素に、¹²Cが¹³Cに、¹⁴Nが¹⁵Nに、¹⁶Oが¹⁸Oに）、または不安定な同位体によって置き換わっている（例えば、¹²Cが¹¹Cに、¹⁶Oが¹⁵Oに、¹⁹Fが¹⁸Fに）、好ましくは安定な同位体によって置き換わっている、または天然レベルを超えて前記同位体に関して豊富である本明細書で定義の化合物に関するものもある。当然のことながら、本発明による化合物は、天然に生じるより個々の同位体を多く含むことから、いずれにしても化合物Iに存在する。

10

【0041】

固体での式Iの化合物およびその塩は、複数の結晶構造（多形）で存在する可能性があり、水和物または他の溶媒和物の形態でも存在し得る。本発明は、化合物Iの多形またはその塩ならびに水和物または他の溶媒和物を含む。

【0042】

本願記載に関連して、別段の断りがない限り、「アルキル」、「フッ素化アルキル」、「アルコキシ」、「フッ素化アルコキシ」という用語ならびに「ヒドロキシアルキル」、「アルコキシアルキル」、「フッ素化ヒドロキシアルキル」および「フッ素化アルコキシアルキル」などのそれらから誘導される基は、個々の基の群を表す。非環状基「アルキル」、「アルコキシ」、「フッ素化アルコキシ」、「ヒドロキシアルキル」、「アルコキシアルキル」、「フッ素化ヒドロキシアルキル」および「フッ素化アルコキシアルキル」の群は常に、それぞれ、未分岐および分岐の両方の「アルキル」、「アルコキシ」、「フッ素化アルコキシ」、「ヒドロキシアルキル」、「アルコキシアルキル」、「フッ素化ヒドロキシアルキル」および「フッ素化アルコキシアルキル」を含む。

20

【0043】

接頭辞C_n-C_m-は、炭化水素単位中の個々の炭素数を示す。別段の断りがない限り、フッ素化置換基は通常、1、2、3、4、5、6もしくは7個のフッ素原子を有する。

【0044】

意味の例として、下記のものがある。

【0045】

アルキル、ならびに例えばアルコキシ、アルコキシアルキルおよびヒドロキシアルキルにおけるアルキル部分：1以上のC原子、例えば1、2、3、4、5または6個の炭素原子を有する飽和で直鎖もしくは分岐の炭化水素基。C₁-C₃-アルキルの例には、メチル、エチル、n-プロピルおよび1-メチルエチルがある。

30

【0046】

分岐C₄-C₆アルキルは、4、5または6個の炭素原子を有する分岐アルキル基である。分岐C₄-C₆-アルキルの例には、1-メチルプロピル、2-メチルプロピル、1,1-ジメチルエチル（=tert-ブチル）、1-メチルブチル、2-メチルブチル、3-メチルブチル、2,2-ジメチルプロピル、1-エチルプロピル、1,1-ジメチルプロピル、1,2-ジメチルプロピル、1-メチルペンチル、2-メチルペンチル、3-メチルペンチル、4-メチルペンチル、1,1-ジメチルブチル、1,2-ジメチルブチル、1,3-ジメチルブチル、2,2-ジメチルブチル、2,3-ジメチルブチル、3,3-ジメチルブチル、1-エチルブチル、2-エチルブチル、1,1,2-トリメチルプロピル、1,2,2-トリメチルプロピル、1-エチル-1-メチルプロピルおよび1-エチル-2-メチルプロピルがある。

40

【0047】

フッ素化アルキルおよび例えばフッ素化アルコキシ、フッ素化アルコキシアルキルおよびフッ素化ヒドロキシアルキルにおけるアルキル部分：炭化水素基の水素原子のうちの少なくとも1個がフッ素原子によって置き換わっている、1以上のC原子、例えば1、2、3、4、5または6個の炭素原子、特には1または2個の炭素原子を有する飽和で直鎖もしくは分岐の炭化水素基であり、例としては、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリ

50

フルオロメチル、2 - フルオロエチル、2 , 2 - ジフルオロエチル、2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル、1 - フルオロエチル、1 , 1 - ジフルオロエチル、1 , 1 , 2 , 2 - テトラフルオロエチル、ペンタフルオロエチルなどがある。

【0048】

分岐のフッ素化C₄ - C₆アルキルは、分岐アルキル基の水素原子のうちの少なくとも1個がフッ素原子によって置き換わっている上記で定義の4、5または6個の炭素原子を有する分岐アルキル基であり、例としては

1 - (フルオロメチル)エチル、1 - (ジフルオロメチル)エチル、1 - (トリフルオロメチル)エチル、1 , 1 , 1 , 3 , 3 , 3 - ヘキサフルオロ - 2 - プロピル、ヘプタフルオロ - 2 - プロピル、1 - (フルオロメチル) - 1 - プロピル、

1 - (ジフルオロメチル) - 1 - プロピル、1 - (トリフルオロメチル) - 1 - プロピル、2 - (フルオロメチル) - 2 - プロピル、

2 - (ジフルオロメチル) - 2 - プロピルおよび2 - (トリフルオロメチル) - 2 - プロピル

などがある。

【0049】

C₁ - C₂ - アルコキシは、メトキシおよびエトキシである。

【0050】

C₁ - C₂ - アルコキシ - C₁ - C₂ - アルキルはメトキシメチル、エトキシメチル、1 - メトキシエチル、2 - メトキシエチル、1 - エトキシエチルおよび2 - メトキシエチルである。

【0051】

C₁ - C₂ - アルコキシ - C₁ - C₄ - アルキル：上記のC₁ - C₂ - アルコキシC₁ - C₂ - アルキル、さらには例えば2 - (メトキシ)プロピル、2 - (エトキシ)プロピル、3 - (メトキシ)プロピル、3 - (エトキシ)プロピル、2 - (メトキシ)ブチル、2 - (エトキシ)ブチル、3 - (メトキシ)ブチル、3 - (エトキシ)ブチル、4 - (メトキシ)ブチルおよび4 - (エトキシ)ブチル。

【0052】

ヒドロキシアルキル：通常1、2、3または4個のC原子を有し、1個の水素原子がOH基によって置き換わっているアルキル基。これの例としては、ヒドロキシメチル、1 - ヒドロキシエチル、2 - ヒドロキシエチル、1 - ヒドロキシプロピル、2 - ヒドロキシプロピル、1 - メチル - 1 - ヒドロキシエチル、1 - メチル - 2 - ヒドロキシエチル、3 - ヒドロキシプロピル、2 - ヒドロキシブチル、3 - ヒドロキシブチル、4 - ヒドロキシブチル、1 - メチル - 2 - ヒドロキシプロピル、1 , 1 - ジメチル - 2 - ヒドロキシエチル、1 - メチル - 1 - ヒドロキシプロピルなどがある。

【0053】

フッ素化アルコキシは、上記のアルコキシ基であって、その基の水素原子が部分的もしくは完全にフッ素原子によって置き換わっているものであり、すなわち例えばフッ素化C₁ - C₂ - アルコキシ、例えばフルオロメトキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、2 - フルオロエトキシ、2 , 2 - ジフルオロエトキシ、2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ、1 , 1 , 2 , 2 - テトラフルオロエトキシおよびペンタフルオロエトキシである。

【0054】

フッ素化アルコキシアルキルは、アルコキシ部分および/またはアルキル部分の水素原子が部分的または完全にフッ素原子によって置き換わっている上記のアルコキシアルキル基であり、すなわち例えばフッ素化C₁ - C₂ - アルコキシ - C₁ - C₂ - アルキル - 、例えばフルオロメトキシメチル、ジフルオロメトキシメチル、トリフルオロメトキシメチル、2 - フルオロエトキシメチル、2 , 2 - ジフルオロエトキシメチル、2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシメチル、1 , 1 , 2 , 2 - テトラフルオロエトキシメチル、ペンタフルオロエトキシメチル、1 - (フルオロメトキシ)エチル、1 - (ジフルオロメトキシ)

10

20

30

40

50

エチル、1 - (トリフルオロメトキシ)エチル、1 - (2 - フルオロエトキシ)エチル、1 - (2, 2 - ジフルオロエトキシ)エチル、1 - (2, 2, 2 - トリフルオロエトキシ)エチル、1 - (1, 1, 2, 2 - テトラフルオロエトキシ)エチル、1 - (ペンタフルオロエトキシ)エチル、2 - (フルオロメトキシ)エチル、2 - (ジフルオロメトキシ)エチル、2 - (トリフルオロメトキシ)エチル、2 - (2 - フルオロエトキシ)エチル、2 - (2, 2 - ジフルオロエトキシ)エチル、2 - (2, 2, 2 - トリフルオロエトキシ)エチル、2 - (1, 1, 2, 2 - テトラフルオロエトキシ)エチル、2 - (ペンタフルオロエトキシ)エチル、メトキシフルオロエチル、エトキシフルオロメチル、メトキシジフルオロメチル、エトキシジフルオロメチル、ジフルオロメトキシフルオロエチル、2, 2, 2 - トリフルオロエトキシフルオロメチル、ジフルオロメトキシジフルオロメチル、2, 2, 2, 2 - トリフルオロエトキシジフルオロメチル、2 - メトキシ - 1 - フルオロエチル、2 - エトキシ - 1 - フルオロエチル、2 - ジフルオロメトキシ - 1 - フルオロエチル、2 - (2, 2 - ジフルオロエトキシ) - 1 - フルオロエチル、2 - (2, 2, 2 - トリフルオロエトキシ) - 1 - フルオロエチル、2 - メトキシ - 1, 1 - ジフルオロエチル、2 - ジフルオロメトキシ - 1, 1 - ジフルオロエチル、2 - エトキシ - 1, 1 - ジフルオロエチル、2 - ジフルオロエトキシ - 1, 1 - ジフルオロエチルおよび2 - (2, 2, 2 - トリフルオロエトキシ) - 1, 1 - ジフルオロエチルである。フッ素化C₁ - C₂ - アルコキシ - C₁ - C₄ - アルキルの例は、上記で定義のフッ素化C₁ - C₂ - アルコキシ - C₁ - C₂ - アルキル、さらには例えれば3 - (フルオロメトキシ)プロピル、3 - (ジフルオロメトキシ)プロピル、3 - (トリフルオロメトキシ)プロピル、3 - (2 - フルオロエトキシ)プロピル、3 - (2, 2 - ジフルオロエトキシ)プロピル、3 - (2, 2, 2 - トリフルオロエトキシ)プロピル、3 - (ペントフルオロエトキシ)プロピル、2 - フルオロ - 3 - メトキシプロピル、2 - フルオロ - 3 - エトキシプロピル、2, 2 - ジフルオロ - 3 - メトキシプロピル、3 - ジフルオロメトキシ - 2, 2 - ジフルオロプロピル、2 - フルオロ - 3 - (フルオロメトキシ)プロピル、4 - (フルオロメトキシ)ブチル、4 - (ジフルオロメトキシ)ブチル、4 - (トリフルオロメトキシ)ブチル、4 - (2 - フルオロエトキシ)ブチル、4 - (2, 2 - ジフルオロエトキシ)ブチル、4 - (2, 2, 2 - トリフルオロエトキシ)ブチル、4 - (1, 1, 2, 2 - テトラフルオロエトキシ)ブチル、4 - (ペンタフルオロエトキシ)ブチル、1 - フルオロ - 4 - メトキシブチル、2 - フルオロ - 4 - メトキシブチル、3 - フルオロ - 4 - メトキシブチル、2 - フルオロ - 3 - エトキシプロピル、2 - フルオロ - 3 - フルオロメトキシ - 2 - メチル - ブチル、2, 2 - ジフルオロ - 3 - メトキシブチル、4 - ジフルオロメトキシ - 2, 2 - ジフルオロブチル、2 - フルオロ - 4 - (フルオロメトキシ)ブチルである。

【0055】

C₃ - C₆シクロアルキルは、環員として3、4、5もしくは6個の炭素原子を有する脂環式基であり、C₃ - C₅シクロアルキルは、環員として3、4もしくは5個の炭素原子を有する脂環式基であり、例としてはシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチルおよびシクロヘキシルなどがある。

【0056】

フッ素化C₃ - C₅シクロアルキルは、シクロアルコキシ部分および/またはアルキル部分の水素原子が部分的または完全にフッ素原子によって置き換わっている上記で定義のC₃ - C₅シクロアルキル基であり、例としては1 - フルオロシクロプロピル(proy p1)、2 - フルオロシクロプロピル、2, 2 - ジフルオロシクロプロピル、1 - フルオロシクロブチル、2 - フルオロシクロブチル、2, 2 - ジフルオロシクロブチル、3 - フルオロシクロブチル、3, 3 - ジフルオロシクロブチル、1 - フルオロシクロペンチル、2 - フルオロシクロペンチル、3 - フルオロシクロペンチル、2, 2 - ジフルオロシクロペンチル、2, 3 - ジフルオロシクロペンチルなどがある。

【0057】

C₃ - C₅シクロアルキル - C₁ - C₄ - アルキルは、1個の水素原子がシクロアルキ

10

20

30

40

50

ル基によって置き換わっている上記で定義の C₁ - C₄ - アルキル基であり、例としてはシクロプロピルメチル、シクロブチルメチル、1 - シクロプロピルエチル、2 - シクロプロピルエチル、1 - シクロブチルエチル、2 - シクロブチルエチルシクロペンチルメチル、1 - シクロペンチルエチルおよび2 - シクロペンチルエチルなどがある。

【0058】

フッ素化 C₃ - C₅ シクロアルキル - C₁ - C₄ - アルキルは、シクロアルキル部分および / またはアルキル部分の水素原子が部分的または完全にフッ素原子によって置き換わっている上記で定義の C₃ - C₅ シクロアルコキシ - C₁ - C₄ - アルキル基である。

【0059】

C₃ - C₅ シクロアルコキシ - C₁ - C₄ - アルキルは、1 個の水素原子がシクロプロピルオキシ、シクロブチルオキシまたはシクロペンチルオキシなどのシクロアルコキシ基によって置き換わっている上記で定義の C₁ - C₄ - アルキル基であり、例としてはシクロプロポキシメチル、シクロブロキシメチル、1 - シクロプロポキシエチル、2 - シクロブロポキシエチル、1 - シクロブロキシエチル、2 - シクロブロキシエチルシクロペントキシメチル、1 - シクロペントキシエチルおよび2 - シクロペントキシエチルなどがある。

【0060】

フッ素化 C₃ - C₅ シクロアルコキシ - C₁ - C₄ - アルキルは、シクロアルコキシ部分および / またはアルキル部分の水素原子が部分的または完全にフッ素原子によって置き換わっている上記で定義の C₃ - C₅ シクロアルコキシ - C₁ - C₄ - アルキル基である。

【0061】

オキセタニルの例には、2 - オキセタニルおよび3 - オキセタニルなどがある。フッ素化オキセタニルには、例えば2 - フルオロ - 2 - オキセタニル、3 - フルオロ - 2 - オキセタニル、3 , 3 - ジフルオロ - 2 - オキセタニル、2 - フルオロオキセタン - 3 - イル、3 - フルオロオキセタン - 3 - イルおよび2 , 2 - ジフルオロオキセタン - 3 - イルなどがある。

【0062】

オキソラニルの例には、2 - オキソラニルおよび3 - オキソラニルなどがある。フッ素化オキソラニルには、例えば2 - フルオロ - 2 - オキソラニル、3 - フルオロ - 2 - オキソラニル、4 - フルオロ - 2 - オキソラニル、5 - フルオロ - 2 - オキソラニル、2 - フルオロ - 3 - オキソラニル、3 - フルオロ - 3 - オキソラニル、4 - フルオロ - 3 - オキソラニル、5 - フルオロ - 3 - オキソラニル、3 , 3 - ジフルオロ - 2 - オキソラニル、4 , 4 - ジフルオロ - 2 - オキソラニル、5 , 5 - ジフルオロ - 2 - オキソラニル、2 , 2 - ジフルオロ - 3 - オキソラニル、4 , 4 - ジフルオロ - 3 - オキソラニルおよび5 , 5 - ジフルオロ - 3 - オキソラニルなどがある。

【0063】

所期の使用に関連して、式 I における可変要素 m、n、A、R¹、R²、R^{3a}、R^{3b}、R⁴ および R⁵ は特に下記の意味を有し、これらはそれ自体で考慮される場合と少なくとも一つの他のものまたは全てとの組み合わせで考慮される場合の両方で、式 I の化合物の特別な実施形態を表す。

【0064】

特定の実施形態の第 1 の群において、式 I における R¹ は、OH、メトキシおよびカルボニル酸素からなる群から選択される基を含む 1 個の酸素を有し、フッ素、C₁ - C₂ - アルキルおよびフッ素化 C₁ - C₂ - アルキルから選択される 1 個の基をさらに有していても良い C₃ - C₆ シクロアルキルからなる群から選択される。詳細には、R¹ は、1 個のヒドロキシル基を有し、フッ素、C₁ - C₂ - アルキルおよびフッ素化 C₁ - C₂ - アルキルから選択される 1 個の基をさらに有していても良い C₃ - C₆ シクロアルキルからなる群から選択される。R¹ の特に好ましい実施例には、1 - ヒドロキシシクロプロピル、2 - ヒドロキシシクロブチル、1 - ヒドロキシシクロヘキサメチル、2 - ヒドロキシシクロヘキサメチルなどがある。

10

20

30

40

50

ブチル、3 - ヒドロキシシクロブチル、3 - ヒドロキシ - 3 - (トリフルオロメチル) シクロブチル、2 - オキソシクロブチル、3 - ヒドロキシシクロペンチル、2 - ヒドロキシシクロ (cyclo) ペンチル、3 - ヒドロキシシクロヘキシル、4 - ヒドロキシシクロヘキシル、4 - メトキシシクロヘキシルおよび4 - オキソシクロヘキシルなどがある。特に R¹ はシス - もしくはトランス - 3 - ヒドロキシシクロブチル、シス - もしくはトランス - 3 - ヒドロキシシクロペンチル、シス - もしくはトランス - 3 - ヒドロキシシクロヘキシルまたはシス - もしくはトランス - 4 - ヒドロキシシクロヘキシルである。非常に特殊な実施形態群では、R¹ はトランス - 4 - ヒドロキシシクロヘキシルである。別の非常に特殊な実施形態群において、R¹ はシス - 4 - ヒドロキシシクロヘキシルである。さらに別の特殊な実施形態群において、R¹ はトランス - 3 - ヒドロキシシクロブチルである。さらに別の特殊な実施形態群において、R¹ はシス - 3 - ヒドロキシシクロブチルである。

10

【0065】

特定の実施形態の第2の群において、式IにおけるR¹は、オキセタニルおよびオキソラニルからなる群から選択される。詳細には、R¹は、2 - オキセタニルおよび3 - オキセタニルからなる群から選択される。

【0066】

R²は特に水素である。

【0067】

特定の実施形態群において、式Iにおける可変要素mは2である。

20

【0068】

別の特定の実施形態群において、式Iにおける可変要素mは1である。

【0069】

特定の実施形態群において、式Iにおける可変要素nは2である。

【0070】

特別な実施形態群において、式Iにおける可変要素mおよびnは両方とも2である。

【0071】

別の特別な実施形態群において、式Iにおける可変要素mおよびnは両方とも1である。

【0072】

別の特別な実施形態群において、式Iにおける可変要素mは2であり、可変要素nは1である。

30

【0073】

本発明の特定の実施形態群において、R^{3a}およびR^{3b}の両方が水素であり、またはR^{3a}およびR^{3b}の一方がメチルであり、他方が水素である。

【0074】

本発明の特別な実施形態群において、式IにおけるR^{3a}およびR^{3b}の両方が水素である。

【0075】

本発明の別の特別な実施形態群において、式IにおけるR^{3a}およびR^{3b}のうちの一方がメチルであり、他方が水素である。

40

【0076】

R^{3a}がメチルである場合、基R^{3a}を有する炭素原子は不斉中心であることから、その炭素原子は、S配置またはR配置のいずれかを取ることができる。従って本発明は、実質的に純粋なR - エナンチオマー(エナンチオマー過剰ee > 90%)、すなわちR^{3a}がメチルであって基R^{3a}を有する炭素原子がR配置を有する式Iの化合物、ならびに実質的に純粋なS - エナンチオマー(エナンチオマー過剰ee > 90%)、すなわちR^{3a}がメチルであって基R^{3a}を有する炭素原子がS配置を有する式Iの化合物の両方に関するものである。本発明はまた、前記R - エナンチオマーおよび前記S - エナンチオマーのラセミ混合物ならびに前記R - エナンチオマーまたは前記S - エナンチオマーのいずれか

50

に関して豊富である非ラセミ混合物に関するものもある。

【0077】

同様に、 R^{3b} がメチルである場合、基 R^{3b} を有する炭素原子は不斉中心であることから、その炭素原子は、S配置またはR配置のいずれかを取ることができる。従って本発明は、実質的に純粋なR-エナンチオマー(エナンチオマー過剰ee > 90%)、すなわち R^{3b} がメチルであって基 R^{3b} を有する炭素原子がR配置を有する式Iの化合物、ならびに実質的に純粋なS-エナンチオマー(エナンチオマー過剰ee > 90%)、すなわち R^{3b} がメチルであって基 R^{3b} を有する炭素原子がS配置を有する式Iの化合物の両方にに関するものである。本発明はまた、前記R-エナンチオマーおよび前記S-エナンチオマーのラセミ混合物ならびに前記R-エナンチオマーまたは前記S-エナンチオマーのいずれかに関して豊富である非ラセミ混合物に関するものもある。10

【0078】

特定の実施形態群において、式Iにおける可変要素Aは CH_2 である。

【0079】

さらに別の特定の実施形態群において、式Iにおける可変要素Aは、 CH_2CH_2 、 $CHFCCH_2$ または CF_2CH_2 である。Aが CHF_2CH である場合、Aの CH_2 -基は好ましくは窒素に結合している。Aが CF_2CH_2 である場合、Aの CH_2 -基は好ましくは窒素に結合している。特別には、Aは CH_2 である。

【0080】

特定の実施形態群において、式Iにおける可変要素 R^4 は、tert-ブチルまたは2-メチル-2-ブチルの場合のように三級炭素原子によってピリミジン環に結合している。特に、式Iにおける可変要素 R^4 はtert-ブチルである。20

【0081】

特別な実施形態群1.1は、

Aが CH_2 、 CH_2CH_2 、 $CHFCCH_2$ または CF_2CH_2 、特には CH_2 であり；
 R^1 が、4-ヒドロキシシクロヘキシル、3-ヒドロキシシクロブチル、または3-(トリフルオロメチル)-3-ヒドロキシシクロブチルであり；

R^2 が水素であり；

R^{3a} および R^{3b} が水素であり、または R^{3a} がメチルであって R^{3b} が水素であるか、 R^{3a} が水素であって R^{3b} がメチルであり；30

R^4 がtert-ブチルである式Iの化合物に関するものである。

【0082】

別の特別な実施形態群1.2は、

Aが CH_2 であり；

R^1 が、トランス4-ヒドロキシシクロヘキシルまたはトランス3-ヒドロキシシクロブチルであり；

R^2 が水素であり；

R^{3a} および R^{3b} が水素であり、または R^{3a} がメチルであって R^{3b} が水素であるか、 R^{3a} が水素であって R^{3b} がメチルであり；

R^4 がtert-ブチルである式Iの化合物に関するものである。40

【0083】

特定の実施形態群において、特別には実施形態1.1および1.2において、式Iにおける可変要素 R^5 は好ましくは、 C_1-C_6 アルキル、フッ素化 C_1-C_3 アルキル、および C_3-C_5 シクロアルキルからなる群から選択され、それは置換されていないか、フッ素、 C_1-C_2 -アルキルおよびフッ素化 C_1-C_2 -アルキルから選択される1個もしくは2個の基を有している。これらの実施形態群において、 R^5 は特には、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、イソプロピル、tert-ブチル、シクロプロピル、1-メチルシクロプロピル、1-フルオロシクロプロピル、2-フルオロシクロプロピル、2,2-ジフルオロシクロ(cyclco)プロピル、シクロブチル、1-フルオロシクロブチル、3,3-ジフルオロシクロブチルおよびシクロペンチルからなる群から選択され、50

さらに詳細には、シクロブチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、イソプロピルおよびtert-ブチルからなる群から選択され、特別にはシクロブチルである。

【0084】

別の特定の実施形態群では、式Iにおける可変要素R⁵は、C₁-C₂-アルコキシ-C₁-C₂-アルキル、フッ素化C₁-C₂-アルコキシ-C₁-C₂-アルキルおよびヒドロキシ-C₁-C₄-アルキルからなる群から選択され、特別にはC₁-C₂-アルコキシ-C₁-C₂-アルキルおよびヒドロキシ-C₁-C₄-アルキルからなる群から選択される。これらの実施形態群において、R⁵は特には、メトキシメチル、エトキシメチル、2-メトキシエチル、ジフルオロメトキシメチル、2-(ジフルオロメトキシ)エチル、トリフルオロメトキシメチル、2-(トリフルオロメトキシ)エチル、メトキシジフルオロメチル、エトキシジフルオロメチル、2-メトキシ-1,1-ジフルオロエチル、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および2-ヒドロキシ-2-メチルプロピルからなる群から選択され、特別にはメトキシメチル、エトキシメチル、2-メトキシエチル、2-ヒドロキシエチル、2-ヒドロキシプロピルおよび2-ヒドロキシ-2-メチルプロピルからなる群から選択される。

10

【0085】

さらに別の実施形態群において、式Iにおける可変要素R⁵は、オキセタニル、フッ素化オキセタニル、オキソラニル、フッ素化オキソラニル、ならびにヒドロキシリ、C₁-C₂-アルコキシおよびフッ素化C₁-C₂-アルコキシから選択される1個もしくは2個の基を有するC₃-C₅シクロアルキルからなる群から選択される。これらの実施形態群において、R⁵は特には、2-オキセタニル(oxetanily)、3-オキセタニル、2-オキソラニル、3-オキソラニル、3-メトキシシクロブチルおよび3-ヒドロキシシクロブチルからなる群から選択される。

20

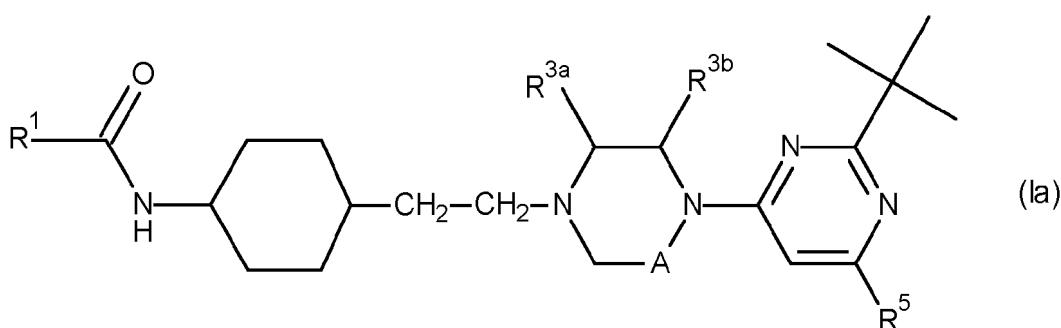
【0086】

本発明の実施形態の特定の群(A)は、下記式Iaの化合物、これら化合物の生理的に耐容される塩およびこれらのN-オキサイドに関するものである。

【0087】

【化2】

30



式中、R¹、R^{3a}、R^{3b}、R⁵およびAは上記で定義の通りである。

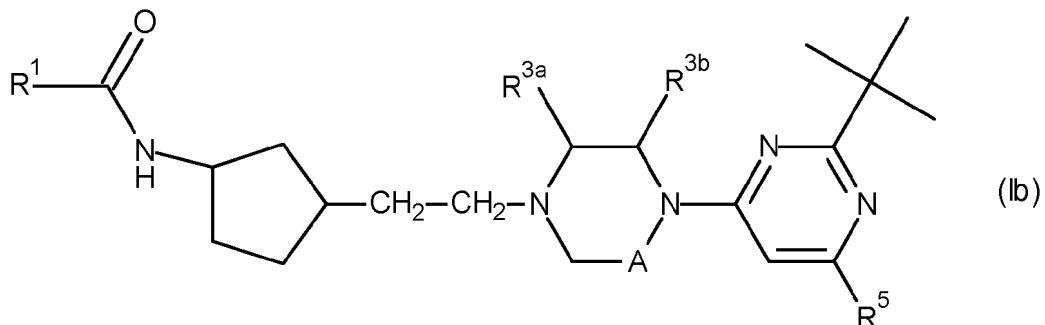
40

【0088】

本発明の実施形態の別の特定の群(B)は、下記式Ibの化合物、これら化合物の生理的に耐容される塩およびこれらのN-オキサイドに関するものである。

【0089】

【化3】



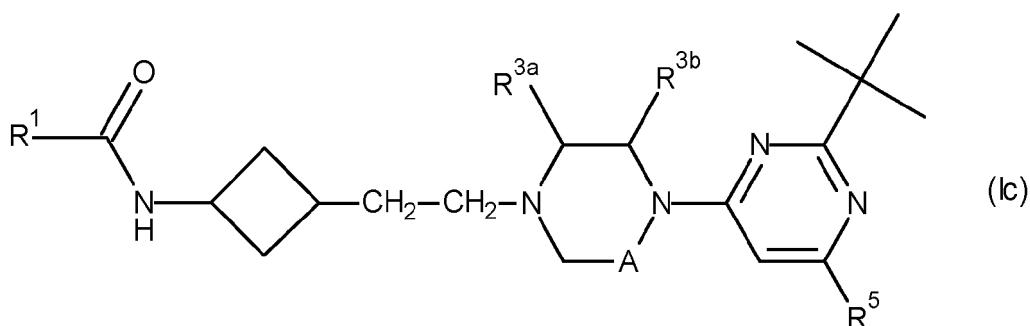
式中、 R^1 、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^5 およびAは上記で定義の通りである。

【0090】

本発明の実施形態の別の特定の群(C)は、下記式Icの化合物、これら化合物の生理的に耐容される塩およびこれらのN-オキサイドに関するものである。

【0091】

【化4】



式中、 R^1 、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^5 およびAは上記で定義の通りである。

【0092】

特別な実施形態群A-1.1、B-1.1およびC-1.1は、

A が、 CH_2 、 CH_2CH_2 、 $CHFCCH_2$ または CF_2CH_2 、特には CH_2 であり

;

R^1 が、4-ヒドロキシシクロヘキシル、3-ヒドロキシシクロブチル、または3-(トリフルオロメチル)-3-ヒドロキシシクロブチルであり；

R^2 が水素であり；

R^{3a} および R^{3b} が水素であり、または R^{3a} がメチルであって R^{3b} が水素であるか、 R^{3a} が水素であって R^{3b} がメチルであり；

R^5 が上記で定義の通りである、それぞれ式Ia、IbおよびIcの化合物に関するものである。

【0093】

さらに特別な実施形態群A-1.2、B-1.2およびC-1.2は、

A が CH_2 であり；

R^1 が、トランス4-ヒドロキシシクロヘキシルまたはトランス3-ヒドロキシシクロブチルであり；

R^2 が水素であり；

R^{3a} および R^{3b} が水素であり、または R^{3a} がメチルであって R^{3b} が水素であるか、 R^{3a} が水素であって R^{3b} がメチルであり；

R^4 がtert-ブチルであり；

R^5 が上記で定義の通りである、それぞれ式Ia、IbおよびIcの化合物に関するものである。

【0094】

20

30

40

50

特定の実施形態群では、特には群A - 1 . 1、B - 1 . 1、C - 1 . 1、A - 1 . 2、B - 1 . 2およびC - 1 . 2の実施形態では、式Ia、IbおよびIcにおける可変要素R⁵は、好ましくはC₁ - C₆アルキル、フッ素化C₁ - C₃アルキルおよびC₃ - C₅シクロアルキルからなる群から選択され、それは置換されていないかフッ素、C₁ - C₂ - アルキルおよびフッ素化C₁ - C₂ - アルキルから選択される1個もしくは2個の基を有している。これらの実施形態群では、R⁵は特には、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、イソプロピル、tert-ブチル、シクロプロピル、1 - メチルシクロプロピル、1 - フルオロシクロプロピル、2 - フルオロシクロプロピル、2, 2 - ジフルオロシクロ(cyclo)プロピル、シクロブチル、1 - フルオロシクロブチル、3, 3 - ジフルオロシクロブチルおよびシクロペンチルからなる群から選択され、さらに詳細には、シクロブチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、イソプロピルおよびtert-ブチルからなる群から選択され、特別にはシクロブチルである。

【0095】

別の特定の実施形態群では、特別には群A - 1 . 1、B - 1 . 1、C - 1 . 1、A - 1 . 2、B - 1 . 2およびC - 1 . 2の実施形態では、式Ia、IbおよびIcにおける可変要素R⁵は、C₁ - C₂ - アルコキシ - C₁ - C₂ - アルキル、フッ素化C₁ - C₂ - アルコキシ - C₁ - C₂ - アルキルおよびヒドロキシ - C₁ - C₄ - アルキルからなる群から選択され、特別にはC₁ - C₂ - アルコキシ - C₁ - C₂ - アルキルおよびヒドロキシ - C₁ - C₄ - アルキルからなる群から選択される。これらの実施形態群では、R⁵は特には、メトキシメチル、エトキシメチル、2 - メトキシエチル、ジフルオロメトキシメチル、2 - (ジフルオロメトキシ)エチル、トリフルオロメトキシメチル、2 - (トリフルオロメトキシ)エチル、メトキシジフルオロメチル、エトキシジフルオロメチル、2 - メトキシ - 1, 1 - ジフルオロエチル、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および2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピルからなる群から選択され、特別にはメトキシメチル、エトキシメチル、2 - メトキシエチル、2 - ヒドロキシエチル、2 - ヒドロキシプロピルおよび2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピルからなる群から選択される。

【0096】

さらに別の特定の実施形態群において、特には群A - 1 . 1、B - 1 . 1、C - 1 . 1、A - 1 . 2、B - 1 . 2およびC - 1 . 2の実施形態では、式Ia、IbおよびIcにおける可変要素R⁵は、オキセタニル、フッ素化オキセタニル、オキソラニル、フッ素化オキソラニル、ならびにヒドロキシリル、C₁ - C₂ - アルコキシおよびフッ素化C₁ - C₂ - アルコキシから選択される1個もしくは2個の基を有するC₃ - C₅シクロアルキルからなる群から選択される。これらの実施形態群において、R⁵は特には、2 - オキセタニル(cyclohexanone)、3 - オキセタニル、2 - オキソラニル、3 - オキソラニル、3 - メトキシシクロブチルおよび3 - ヒドロキシシクロブチルからなる群から選択される。

【0097】

詳細には、R⁵は式Iならびに同様に式Ia、IbおよびIcにおいてならびに特に群A - 1 . 1、B - 1 . 1、C - 1 . 1、A - 1 . 2、B - 1 . 2、およびC - 1 . 2の実施形態では、シクロブチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、イソプロピル、およびtert-ブチルである。特にR⁵は式Iならびに同様に式Ia、IbおよびIcにおいて特に群A - 1 . 1、B - 1 . 1、C - 1 . 1、A - 1 . 2、B - 1 . 2、およびC - 1 . 2の実施形態ではシクロブチルである。

【0098】

式Iならびに同様に式Ia、IbおよびIcにおいて、基R¹ - C(=O) - NHおよび基R²は、互いに関してシスまたはトランスで配置されている。従って本発明は、実質的に純粋なシス異性体(シス/トランス比が少なくとも9:1である。)および実質的に純粋なトランス異性体(シス/トランス比が多くとも1:9である。)の両方に関するものである。本発明はまた、シス/トランス比が1:9から9:1である前記シス異性体お

10

20

30

40

50

および前記トランス異性体の混合物に関するものもある。

【0099】

特定の実施形態群において、基 R¹ - C(=O) - NH および基 R² は支配的には、シス配置を取る。この実施形態では、シス/トランス比は少なくとも 8 : 1、特には少なくとも 9 : 1、特別には少なくとも 95 : 5 である。

【0100】

別の特定の実施形態群において、基 R¹ - C(=O) - NH および基 R² は支配的には、トランス配置を取る。この実施形態では、シス/トランス比は多くとも 1 : 8 であり、特には多くとも 1 : 9 であり、特別には多くとも 5 : 95 である。

【0101】

本発明による化合物の例には、下記の表 1 から 36 にまとめた式 I a、I b、および I c の化合物 (R¹、R^{3 a}、R^{3 b} および R⁵ は表 A の一つの列で定義の通りである。) などがあるが、これらに限定されるものではない。表 A の列 R^{3 a} および R^{3 b} において、接頭文字 (S)、(R) および (rac) は、化合物が実質的に純粋な R - エナンチオマーであるか S - エナンチオマーであるか、または化合物がラセミであるか否かを示している。

【0102】

表 1 : A が CH₂ であり、R¹、R^{3 a}、R^{3 b} および R⁵ が表 A の一つの列で定義の通りである式 I a の化合物。

【0103】

表 2 : A が CH₂CH₂ であり、R¹、R^{3 a}、R^{3 b} および R⁵ が表 A の一つの列で定義の通りである式 I a の化合物。

【0104】

表 3 : A が CF₂CH₂ であり、CF₂CH₂ の CH₂ 基が窒素に結合しており、R¹、R^{3 a}、R^{3 b} および R⁵ が表 A の一つの列で定義の通りである式 I a の化合物。

【0105】

表 4 : A が CHFCCH₂ であり、CHFCCH₂ の CH₂ 基が窒素に結合しており、R¹、R^{3 a}、R^{3 b} および R⁵ が表 A の一つの列で定義の通りである式 I a の化合物。

【0106】

表 5 : A が CH₂ であり、R¹、R^{3 a}、R^{3 b} および R⁵ が表 A の一つの列で定義の通りであり、1,4 - シクロヘキサジイル基上の置換基がシス配置を取る式 I a の化合物。

【0107】

表 6 : A が CH₂CH₂ であり、R¹、R^{3 a}、R^{3 b} および R⁵ が表 A の一つの列で定義の通りであり、1,4 - シクロヘキサジイル基上の置換基が主としてシス配置を取る式 I a の化合物。

【0108】

表 7 : A が CF₂CH₂ であり、CF₂CH₂ の CH₂ 基が窒素に結合しており、R¹、R^{3 a}、R^{3 b} および R⁵ が表 A の一つの列で定義の通りであり、1,4 - シクロヘキサジイル基上の置換基が主としてシス配置を取る式 I a の化合物。

【0109】

表 8 : A が CHFCCH₂ であり、CHFCCH₂ の CH₂ 基が窒素に結合しており、R¹、R^{3 a}、R^{3 b} および R⁵ が表 A の一つの列で定義の通りであり、1,4 - シクロヘキサジイル基上の置換基が主としてシス配置を取る式 I a の化合物。

【0110】

表 9 : A が CH₂ であり、R¹、R^{3 a}、R^{3 b} および R⁵ が表 A の一つの列で定義の通りであり、1,4 - シクロヘキサジイル基上の置換基が主としてトランス配置を取る式 I a の化合物。

【0111】

表 10 : A が CH₂CH₂ であり、R¹、R^{3 a}、R^{3 b} および R⁵ が表 A の一つの列

10

20

30

40

50

で定義の通りであり、1,4-シクロヘキサジイル基上の置換基が主としてトランス配置を取る式Iaの化合物。

【0112】

表11：AがCF₂CH₂であり、CF₂CH₂のCH₂基が窒素に結合しており、R¹、R^{3a}、R^{3b}およびR⁵が表Aの一つの列で定義の通りであり、1,4-シクロヘキサジイル基上の置換基が主としてトランス配置を取る式Iaの化合物。

【0113】

表12：AがCHFCCH₂であり、CHFCCH₂のCH₂基が窒素に結合しており、R¹、R^{3a}、R^{3b}およびR⁵が表Aの一つの列で定義の通りであり、1,4-シクロヘキサジイル基上の置換基が主としてトランス配置を取る式Iaの化合物。

10

【0114】

表13：AがCH₂であり、R¹、R^{3a}、R^{3b}およびR⁵が表Aの一つの列で定義の通りである式Ibの化合物。

【0115】

表14：AがCH₂CH₂であり、R¹、R^{3a}、R^{3b}およびR⁵が表Aの一つの列で定義の通りである式Ibの化合物。

【0116】

表15：AがCF₂CH₂であり、CF₂CH₂のCH₂基が窒素に結合しており、R¹、R^{3a}、R^{3b}およびR⁵が表Aの一つの列で定義の通りである式Ibの化合物。

20

【0117】

表16：AがCHFCCH₂であり、CHFCCH₂のCH₂基が窒素に結合しており、R¹、R^{3a}、R^{3b}およびR⁵が表Aの一つの列で定義の通りである式Ibの化合物。

【0118】

表17：AがCH₂であり、R¹、R^{3a}、R^{3b}およびR⁵が表Aの一つの列で定義の通りであり、1,3-シクロペンタジイル基上の置換基が主としてシス配置を取る式Ibの化合物。

【0119】

表18：AがCH₂CH₂であり、R¹、R^{3a}、R^{3b}およびR⁵が表Aの一つの列で定義の通りであり、1,3-シクロペンタジイル基上の置換基が主としてシス配置を取る式Ibの化合物。

30

【0120】

表19：AがCF₂CH₂であり、CF₂CH₂のCH₂基が窒素に結合しており、R¹、R^{3a}、R^{3b}およびR⁵が表Aの一つの列で定義の通りであり、1,3-シクロペンタジイル基上の置換基が主としてシス配置を取る式Ibの化合物。

【0121】

表20：AがCHFCCH₂であり、CHFCCH₂のCH₂基が窒素に結合しており、R¹、R^{3a}、R^{3b}およびR⁵が表Aの一つの列で定義の通りであり、1,3-シクロペンタジイル基上の置換基が主としてシス配置を取る式Ibの化合物。

【0122】

表21：AがCH₂であり、R¹、R^{3a}、R^{3b}およびR⁵が表Aの一つの列で定義の通りであり、1,3-シクロペンタジイル基上の置換基が主としてトランス配置を取る式Ibの化合物。

40

【0123】

表22：AがCH₂CH₂であり、R¹、R^{3a}、R^{3b}およびR⁵が表Aの一つの列で定義の通りであり、1,3-シクロペンタジイル基上の置換基が主としてトランス配置を取る式Ibの化合物。

【0124】

表23：AがCF₂CH₂であり、CF₂CH₂のCH₂基が窒素に結合しており、R¹、R^{3a}、R^{3b}およびR⁵が表Aの一つの列で定義の通りであり、1,3-シクロペンタジイル基上の置換基が主としてトランス配置を取る式Ibの化合物。

50

【0125】

表24：AがCHFC₂であり、CHFC₂のCH₂基が窒素に結合しており、R¹、R^{3a}、R^{3b}およびR⁵が表Aの一つの列で定義の通りであり、1,3-シクロペンタジイル基上の置換基が主としてトランス配置を取る式Icの化合物。

【0126】

表25：AがCH₂であり、R¹、R^{3a}、R^{3b}およびR⁵が表Aの一つの列で定義の通りである式Icの化合物。

【0127】

表26：AがCH₂CH₂であり、R¹、R^{3a}、R^{3b}およびR⁵が表Aの一つの列で定義の通りである式Icの化合物。 10

【0128】

表27：AがCF₂CH₂であり、CF₂CH₂のCH₂基が窒素に結合しており、R¹、R^{3a}、R^{3b}およびR⁵が表Aの一つの列で定義の通りである式Icの化合物。

【0129】

表28：AがCHFC₂であり、CHFC₂のCH₂基が窒素に結合しており、R¹、R^{3a}、R^{3b}およびR⁵が表Aの一つの列で定義の通りである式Icの化合物。

【0130】

表29：AがCH₂であり、R¹、R^{3a}、R^{3b}およびR⁵が表Aの一つの列で定義の通りであり、1,3-シクロブタジイル基上の置換基が主としてシス配置を取る式Icの化合物。 20

【0131】

表30：AがCH₂CH₂であり、R¹、R^{3a}、R^{3b}およびR⁵が表Aの一つの列で定義の通りであり、1,3-シクロブタジイル基上の置換基が主としてシス配置を取る式Icの化合物。

【0132】

表31：AがCF₂CH₂であり、CF₂CH₂のCH₂基が窒素に結合しており、R¹、R^{3a}、R^{3b}およびR⁵が表Aの一つの列で定義の通りであり、1,3-シクロブタジイル基上の置換基が主としてシス配置を取る式Icの化合物。

【0133】

表32：AがCHFC₂であり、CHFC₂のCH₂基が窒素に結合しており、R¹、R^{3a}、R^{3b}およびR⁵が表Aの一つの列で定義の通りであり、1,3-シクロブタジイル基上の置換基が主としてシス配置を取る式Icの化合物。 30

【0134】

表33：AがCH₂であり、R¹、R^{3a}、R^{3b}およびR⁵が表Aの一つの列で定義の通りであり、1,3-シクロブタジイル基上の置換基が主としてトランス配置を取る式Icの化合物。

【0135】

表34：AがCH₂CH₂であり、R¹、R^{3a}、R^{3b}およびR⁵が表Aの一つの列で定義の通りであり、1,3-シクロブタジイル基上の置換基が主としてトランス配置を取る式Icの化合物。 40

【0136】

表35：AがCF₂CH₂であり、CF₂CH₂のCH₂基が窒素に結合しており、R¹、R^{3a}、R^{3b}およびR⁵が表Aの一つの列で定義の通りであり、1,3-シクロブタジイル基上の置換基が主としてトランス配置を取る式Icの化合物。

【0137】

表36：AがCHFC₂であり、CHFC₂のCH₂基が窒素に結合しており、R¹、R^{3a}、R^{3b}およびR⁵が表Aの一つの列で定義の通りであり、1,3-シクロブタジイル基上の置換基が主としてトランス配置を取る式Icの化合物。

【0138】

【表1】

表A:

#	R ¹	R ^{3a}	R ^{3b}	R ⁵
1.	シス-4-ヒドロキシシクロヘキシリ	H	H	シクロブチル
2.	シス-4-ヒドロキシシクロヘキシリ	H	H	1-メチルシクロプロピル
3.	シス-4-ヒドロキシシクロヘキシリ	H	H	トリフルオロメチル
4.	シス-4-ヒドロキシシクロヘキシリ	H	H	ジフルオロメチル
5.	シス-4-ヒドロキシシクロヘキシリ	H	H	2-プロピル
6.	シス-4-ヒドロキシシクロヘキシリ	H	H	シクロペンチル
7.	シス-4-ヒドロキシシクロヘキシリ	H	H	2-メチル-2-プロピル
8.	シス-4-ヒドロキシシクロヘキシリ	H	H	2-メトキシエチル
9.	シス-4-ヒドロキシシクロヘキシリ	H	H	メトキシメチル
10.	トランス-4-ヒドロキシシクロヘキシリ	H	H	シクロブチル
11.	トランス-4-ヒドロキシシクロヘキシリ	H	H	1-メチルシクロプロピル
12.	トランス-4-ヒドロキシシクロヘキシリ	H	H	トリフルオロメチル
13.	トランス-4-ヒドロキシシクロヘキシリ	H	H	ジフルオロメチル
14.	トランス-4-ヒドロキシシクロヘキシリ	H	H	2-プロピル

10

20

30

40

#	R ¹	R ^{3a}	R ^{3b}	R ⁵
15.	トランス-4-ヒドロキシシクロヘキシリ	H	H	シクロペンチル
16.	トランス-4-ヒドロキシシクロヘキシリ	H	H	2-メチル-2-プロピル
17.	トランス-4-ヒドロキシシクロヘキシリ	H	H	2-メトキシエチル
18.	トランス-4-ヒドロキシシクロヘキシリ	H	H	メトキシメチル
19.	シス-4-ヒドロキシシクロヘキシリ	H	(rac)CH ₃	シクロブチル
20.	シス-4-ヒドロキシシクロヘキシリ	H	(rac)CH ₃	1-メチルシクロプロピル
21.	シス-4-ヒドロキシシクロヘキシリ	H	(rac)CH ₃	トリフルオロメチル
22.	シス-4-ヒドロキシシクロヘキシリ	H	(rac)CH ₃	ジフルオロメチル
23.	シス-4-ヒドロキシシクロヘキシリ	H	(rac)CH ₃	2-プロピル
24.	シス-4-ヒドロキシシクロヘキシリ	H	(rac)CH ₃	シクロペンチル
25.	シス-4-ヒドロキシシクロヘキシリ	H	(rac)CH ₃	2-メチル-2-プロピル
26.	シス-4-ヒドロキシシクロヘキシリ	H	(rac)CH ₃	2-メトキシエチル
27.	シス-4-ヒドロキシシクロヘキシリ	H	(rac)CH ₃	メトキシメチル
28.	トランス-4-ヒドロキシシクロヘキシリ	H	(rac)CH ₃	シクロブチル
29.	トランス-4-ヒドロキシシクロヘキシリ	H	(rac)CH ₃	1-メチルシクロプロピル

10

20

30

40

#	R ¹	R ^{3a}	R ^{3b}	R ⁵
30.	トランス-4-ヒドロキシシクロヘキシル	H	(rac)CH ₃	トリフルオロメチル
31.	トランス-4-ヒドロキシシクロヘキシル	H	(rac)CH ₃	ジフルオロメチル
32.	トランス-4-ヒドロキシシクロヘキシル	H	(rac)CH ₃	2-プロピル
33.	トランス-4-ヒドロキシシクロヘキシル	H	(rac)CH ₃	シクロペンチル
34.	トランス-4-ヒドロキシシクロヘキシル	H	(rac)CH ₃	2-メチル-2-プロピル
35.	トランス-4-ヒドロキシシクロヘキシル	H	(rac)CH ₃	2-メトキシエチル
36.	トランス-4-ヒドロキシシクロヘキシル	H	(rac)CH ₃	メトキシメチル
37.	シス-4-ヒドロキシシクロヘキシル	H	(S)CH ₃	シクロブチル
38.	シス-4-ヒドロキシシクロヘキシル	H	(S)CH ₃	1-メチルシクロプロピル
39.	シス-4-ヒドロキシシクロヘキシル	H	(S)CH ₃	トリフルオロメチル
40.	シス-4-ヒドロキシシクロヘキシル	H	(S)CH ₃	ジフルオロメチル
41.	シス-4-ヒドロキシシクロヘキシル	H	(S)CH ₃	2-プロピル
42.	シス-4-ヒドロキシシクロヘキシル	H	(S)CH ₃	シクロペンチル
43.	シス-4-ヒドロキシシクロヘキシル	H	(S)CH ₃	2-メチル-2-プロピル
44.	シス-4-ヒドロキシシクロヘキシル	H	(S)CH ₃	2-メトキシエチル

10

20

30

40

#	R ¹	R ^{3a}	R ^{3b}	R ⁵
45.	シス-4-ヒドロキシシクロヘキシリ	H	(S)CH ₃	メトキシメチル
46.	トランス-4-ヒドロキシシクロヘキシリ	H	(S)CH ₃	シクロブチル
47.	トランス-4-ヒドロキシシクロヘキシリ	H	(S)CH ₃	1-メチルシクロプロピル
48.	トランス-4-ヒドロキシシクロヘキシリ	H	(S)CH ₃	トリフルオロメチル
49	トランス-4-ヒドロキシシクロヘキシリ	H	(S)CH ₃	ジフルオロメチル
50.	トランス-4-ヒドロキシシクロヘキシリ	H	(S)CH ₃	2-プロピル
51.	トランス-4-ヒドロキシシクロヘキシリ	H	(S)CH ₃	シクロペンチル
52.	トランス-4-ヒドロキシシクロヘキシリ	H	(S)CH ₃	2-メチル-2-プロピル
53.	トランス-4-ヒドロキシシクロヘキシリ	H	(S)CH ₃	2-メトキシエチル
54.	トランス-4-ヒドロキシシクロヘキシリ	H	(S)CH ₃	メトキシメチル
55.	シス-4-ヒドロキシシクロヘキシリ	H	(R)CH ₃	シクロブチル
56.	シス-4-ヒドロキシシクロヘキシリ	H	(R)CH ₃	1-メチルシクロプロピル
57.	シス-4-ヒドロキシシクロヘキシリ	H	(R)CH ₃	トリフルオロメチル
58.	シス-4-ヒドロキシシクロヘキシリ	H	(R)CH ₃	ジフルオロメチル
59.	シス-4-ヒドロキシシクロヘキシリ	H	(R)CH ₃	2-プロピル

10

20

30

40

#	R ¹	R ^{3a}	R ^{3b}	R ⁵
60.	シス-4-ヒドロキシシクロヘキシリ	H	(R)CH ₃	シクロペンチル
61.	シス-4-ヒドロキシシクロヘキシリ	H	(R)CH ₃	2-メチル-2-プロピル
62.	シス-4-ヒドロキシシクロヘキシリ	H	(R)CH ₃	2-メトキシエチル
63.	シス-4-ヒドロキシシクロヘキシリ	H	(R)CH ₃	メトキシメチル
64.	トランス-4-ヒドロキシシクロヘキシリ	H	(R)CH ₃	シクロブチル
65.	トランス-4-ヒドロキシシクロヘキシリ	H	(R)CH ₃	1-メチルシクロプロピル
66	トランス-4-ヒドロキシシクロヘキシリ	H	(R)CH ₃	トリフルオロメチル
67.	トランス-4-ヒドロキシシクロヘキシリ	H	(R)CH ₃	ジフルオロメチル
68.	トランス-4-ヒドロキシシクロヘキシリ	H	(R)CH ₃	2-プロピル
69.	トランス-4-ヒドロキシシクロヘキシリ	H	(R)CH ₃	シクロペンチル
70.	トランス-4-ヒドロキシシクロヘキシリ	H	(R)CH ₃	2-メチル-2-プロピル
71.	トランス-4-ヒドロキシシクロヘキシリ	H	(R)CH ₃	2-メトキシエチル
72.	トランス-4-ヒドロキシシクロヘキシリ	H	(R)CH ₃	メトキシメチル
73.	トランス-4-ヒドロキシシクロヘキシリ	(rac)CH ₃	H	シクロブチル
74.	シス-4-ヒドロキシシクロヘキシリ	(rac)CH ₃	H	1-メチルシクロプロピル

10

20

30

40

#	R ¹	R ^{3a}	R ^{3b}	R ⁵
75.	シス-4-ヒドロキシシクロヘキシリ	(rac) OH ₃	H	トリフルオロメチル
76.	シス-4-ヒドロキシシクロヘキシリ	(rac) OH ₃	H	ジフルオロメチル
77.	シス-4-ヒドロキシシクロヘキシリ	(rac) OH ₃	H	2-プロピル
78.	シス-4-ヒドロキシシクロヘキシリ	(rac) OH ₃	H	シクロペンチル
79.	シス-4-ヒドロキシシクロヘキシリ	(rac) OH ₃	H	2-メチル-2-プロピル
80.	シス-4-ヒドロキシシクロヘキシリ	(rac) OH ₃	H	2-メトキシエチル
81.	シス-4-ヒドロキシシクロヘキシリ	(rac) OH ₃	H	メトキシメチル
82.	シス-4-ヒドロキシシクロヘキシリ	(rac) OH ₃	H	シクロブチル
83.	トランス-4-ヒドロキシシクロヘキシリ	(rac) OH ₃	H	1-メチルシクロプロピル
84.	トランス-4-ヒドロキシシクロヘキシリ	(rac) OH ₃	H	トリフルオロメチル
85.	トランス-4-ヒドロキシシクロヘキシリ	(rac) OH ₃	H	ジフルオロメチル
86.	トランス-4-ヒドロキシシクロヘキシリ	(rac) OH ₃	H	2-プロピル
87.	トランス-4-ヒドロキシシクロヘキシリ	(rac) OH ₃	H	シクロペンチル
88.	トランス-4-ヒドロキシシクロヘキシリ	(rac) OH ₃	H	2-メチル-2-プロピル
89.	トランス-4-ヒドロキシシクロヘキシリ	(rac) OH ₃	H	2-メトキシエチル

10

20

30

40

#	R ¹	R ^{3a}	R ^{3b}	R ⁵
90.	トランス-4-ヒドロキシシクロヘキシリ	(rac)CH ₃	H	メトキシメチル
91.	シス-4-ヒドロキシシクロヘキシリ	(S)CH ₃	H	シクロブチル
92.	シス-4-ヒドロキシシクロヘキシリ	(S)CH ₃	H	1-メチルシクロプロピル
93.	シス-4-ヒドロキシシクロヘキシリ	(S)CH ₃	H	トリフルオロメチル
94.	シス-4-ヒドロキシシクロヘキシリ	(S)CH ₃	H	ジフルオロメチル
95.	シス-4-ヒドロキシシクロヘキシリ	(S)CH ₃	H	2-プロピル
96.	シス-4-ヒドロキシシクロヘキシリ	(S)CH ₃	H	シクロペンチル
97.	シス-4-ヒドロキシシクロヘキシリ	(S)CH ₃	H	2-メチル-2-プロピル
98.	シス-4-ヒドロキシシクロヘキシリ	(S)CH ₃	H	2-メトキシエチル
99.	シス-4-ヒドロキシシクロヘキシリ	(S)CH ₃	H	メトキシメチル
100.	トランス-4-ヒドロキシシクロヘキシリ	(S)CH ₃	H	シクロブチル
101.	トランス-4-ヒドロキシシクロヘキシリ	(S)CH ₃	H	1-メチルシクロプロピル
102.	トランス-4-ヒドロキシシクロヘキシリ	(S)CH ₃	H	トリフルオロメチル
103.	トランス-4-ヒドロキシシクロヘキシリ	(S)CH ₃	H	ジフルオロメチル
104.	トランス-4-ヒドロキシシクロヘキシリ	(S)CH ₃	H	2-プロピル

10

20

30

40

#	R ¹	R ^{3a}	R ^{3b}	R ⁵
105.	トランス-4-ヒドロキシシクロヘキシリ	(S)CH ₃	H	シクロペンチル
106.	トランス-4-ヒドロキシシクロヘキシリ	(S)CH ₃	H	2-メチル-2-プロピル
107.	トランス-4-ヒドロキシシクロヘキシリ	(S)CH ₃	H	2-メトキシエチル
108.	トランス-4-ヒドロキシシクロヘキシリ	(S)CH ₃	H	メトキシメチル
109.	シス-4-ヒドロキシシクロヘキシリ	(R)CH ₃	H	シクロブチル
110.	シス-4-ヒドロキシシクロヘキシリ	(R)CH ₃	H	1-メチルシクロプロピル
111.	シス-4-ヒドロキシシクロヘキシリ	(R)CH ₃	H	トリフルオロメチル
112.	シス-4-ヒドロキシシクロヘキシリ	(R)CH ₃	H	ジフルオロメチル
113.	シス-4-ヒドロキシシクロヘキシリ	(R)CH ₃	H	2-プロピル
114.	シス-4-ヒドロキシシクロヘキシリ	(R)CH ₃	H	シクロペンチル
115.	シス-4-ヒドロキシシクロヘキシリ	(R)CH ₃	H	2-メチル-2-プロピル
116.	シス-4-ヒドロキシシクロヘキシリ	(R)CH ₃	H	2-メトキシエチル
117.	シス-4-ヒドロキシシクロヘキシリ	(R)CH ₃	H	メトキシメチル
118.	トランス-4-ヒドロキシシクロヘキシリ	(R)CH ₃	H	シクロブチル
119.	トランス-4-ヒドロキシシクロヘキシリ	(R)CH ₃	H	1-メチルシクロプロピル

10

20

30

40

#	R ¹	R ^{3a}	R ^{3b}	R ⁵
120.	トランス-4-ヒドロキシシクロヘキシリ	(R)CH ₃	H	トリフルオロメチル
121.	トランス-4-ヒドロキシシクロヘキシリ	(R)CH ₃	H	ジフルオロメチル
122.	トランス-4-ヒドロキシシクロヘキシリ	(R)CH ₃	H	2-プロピル
123.	トランス-4-ヒドロキシシクロヘキシリ	(R)CH ₃	H	シクロペンチル
124.	トランス-4-ヒドロキシシクロヘキシリ	(R)CH ₃	H	2-メチル-2-プロピル
125.	トランス-4-ヒドロキシシクロヘキシリ	(R)CH ₃	H	2-メトキシエチル
126.	トランス-4-ヒドロキシシクロヘキシリ	(R)CH ₃	H	メトキシメチル
127.	シス-3-ヒドロキシシクロブチル	H	H	シクロブチル
128.	シス-3-ヒドロキシシクロブチル	H	H	1-メチルシクロプロピル
129.	シス-3-ヒドロキシシクロブチル	H	H	トリフルオロメチル
130.	シス-3-ヒドロキシシクロブチル	H	H	ジフルオロメチル
131.	シス-3-ヒドロキシシクロブチル	H	H	2-プロピル
132.	シス-3-ヒドロキシシクロブチル	H	H	シクロペンチル
133.	シス-3-ヒドロキシシクロブチル	H	H	2-メチル-2-プロピル
134.	シス-3-ヒドロキシシクロブチル	H	H	2-メトキシエチル

10

20

30

40

#	R ¹	R ^{3a}	R ^{3b}	R ⁵
135.	シス-3-ヒドロキシクロブチル	H	H	メトキシメチル
136.	トランス-3-ヒドロキシクロブチル	H	H	シクロブチル
137.	トランス-3-ヒドロキシクロブチル	H	H	1-メチルシクロプロピル
138.	トランス-3-ヒドロキシクロブチル	H	H	トリフルオロメチル
139.	トランス-3-ヒドロキシクロブチル	H	H	ジフルオロメチル
140.	トランス-3-ヒドロキシクロブチル	H	H	2-プロピル
141.	トランス-3-ヒドロキシクロブチル	H	H	シクロペンチル
142.	トランス-3-ヒドロキシクロブチル	H	H	2-メチル-2-プロピル
143.	トランス-3-ヒドロキシクロブチル	H	H	2-メトキシエチル
144.	トランス-3-ヒドロキシクロブチル	H	H	メトキシメチル
145.	シス-3-ヒドロキシクロブチル	H	(rac)CH ₃	シクロブチル
146.	シス-3-ヒドロキシクロブチル	H	(rac)CH ₃	1-メチルシクロプロピル
147.	シス-3-ヒドロキシクロブチル	H	(rac)CH ₃	トリフルオロメチル
148.	シス-3-ヒドロキシクロブチル	H	(rac)CH ₃	ジフルオロメチル
149	シス-3-ヒドロキシクロブチル	H	(rac)CH ₃	2-プロピル

10

20

30

40

#	R ¹	R ^{3a}	R ^{3b}	R ⁵
150.	シス-3-ヒドロキシシクロブチル	H	(rac)CH ₃	シクロペンチル
151.	シス-3-ヒドロキシシクロブチル	H	(rac)CH ₃	2-メチル-2-プロピル
152.	シス-3-ヒドロキシシクロブチル	H	(rac)CH ₃	2-メトキシエチル
153.	シス-3-ヒドロキシシクロブチル	H	(rac)CH ₃	メトキシメチル
154.	トランス-3-ヒドロキシシクロブチル	H	(rac)CH ₃	シクロブチル
155.	トランス-3-ヒドロキシシクロブチル	H	(rac)CH ₃	1-メチルシクロプロピル
156.	トランス-3-ヒドロキシシクロブチル	H	(rac)CH ₃	トリフルオロメチル
157.	トランス-3-ヒドロキシシクロブチル	H	(rac)CH ₃	ジフルオロメチル
158.	トランス-3-ヒドロキシシクロブチル	H	(rac)CH ₃	2-プロピル
159.	トランス-3-ヒドロキシシクロブチル	H	(rac)CH ₃	シクロペンチル
160.	トランス-3-ヒドロキシシクロブチル	H	(rac)CH ₃	2-メチル-2-プロピル
161.	トランス-3-ヒドロキシシクロブチル	H	(rac)CH ₃	2-メトキシエチル
162.	トランス-3-ヒドロキシシクロブチル	H	(rac)CH ₃	メトキシメチル
163.	シス-3-ヒドロキシシクロブチル	H	(S)CH ₃	シクロブチル
164.	シス-3-ヒドロキシシクロブチル	H	(S)CH ₃	1-メチルシクロプロピル

10

20

30

40

#	R ¹	R ^{3a}	R ^{3b}	R ⁵
165.	シス-3-ヒドロキシシクロブチル	H	(S)CH ₃	トリフルオロメチル
166	シス-3-ヒドロキシシクロブチル	H	(S)CH ₃	ジフルオロメチル
167.	シス-3-ヒドロキシシクロブチル	H	(S)CH ₃	2-プロピル
168.	シス-3-ヒドロキシシクロブチル	H	(S)CH ₃	シクロペンチル
169.	シス-3-ヒドロキシシクロブチル	H	(S)CH ₃	2-メチル-2-プロピル
170.	シス-3-ヒドロキシシクロブチル	H	(S)CH ₃	2-メトキシエチル
171.	シス-3-ヒドロキシシクロブチル	H	(S)CH ₃	メトキシメチル
172.	トランス-3-ヒドロキシシクロブチル	H	(S)CH ₃	シクロブチル
173.	トランス-3-ヒドロキシシクロブチル	H	(S)CH ₃	1-メチルシクロプロピル
174.	トランス-3-ヒドロキシシクロブチル	H	(S)CH ₃	トリフルオロメチル
175.	トランス-3-ヒドロキシシクロブチル	H	(S)CH ₃	ジフルオロメチル
176.	トランス-3-ヒドロキシシクロブチル	H	(S)CH ₃	2-プロピル
177.	トランス-3-ヒドロキシシクロブチル	H	(S)CH ₃	シクロペンチル
178.	トランス-3-ヒドロキシシクロブチル	H	(S)CH ₃	2-メチル-2-プロピル
179.	トランス-3-ヒドロキシシクロブチル	H	(S)CH ₃	2-メトキシエチル

10

20

30

40

#	R ¹	R ^{3a}	R ^{3b}	R ⁵
180.	トランス-3-ヒドロキシシクロブチル	H	(S)CH ₃	メトキシメチル
181.	シス-3-ヒドロキシシクロブチル	H	(R)CH ₃	シクロブチル
182.	シス-3-ヒドロキシシクロブチル	H	(R)CH ₃	1-メチルシクロプロピル
183.	シス-3-ヒドロキシシクロブチル	H	(R)CH ₃	トリフルオロメチル
184.	シス-3-ヒドロキシシクロブチル	H	(R)CH ₃	ジフルオロメチル
185.	シス-3-ヒドロキシシクロブチル	H	(R)CH ₃	2-プロピル
186.	シス-3-ヒドロキシシクロブチル	H	(R)CH ₃	シクロペンチル
187.	シス-3-ヒドロキシシクロブチル	H	(R)CH ₃	2-メチル-2-プロピル
188.	シス-3-ヒドロキシシクロブチル	H	(R)CH ₃	2-メトキシエチル
189.	シス-3-ヒドロキシシクロブチル	H	(R)CH ₃	メトキシメチル
190.	トランス-3-ヒドロキシシクロブチル	H	(R)CH ₃	シクロブチル
191.	トランス-3-ヒドロキシシクロブチル	H	(R)CH ₃	1-メチルシクロプロピル
192.	トランス-3-ヒドロキシシクロブチル	H	(R)CH ₃	トリフルオロメチル
193.	トランス-3-ヒドロキシシクロブチル	H	(R)CH ₃	ジフルオロメチル
194.	トランス-3-ヒドロキシシクロブチル	H	(R)CH ₃	2-プロピル

10

20

30

40

#	R ¹	R ^{3a}	R ^{3b}	R ⁵
195.	トランス-3-ヒドロキシシクロブチル	H	(R)CH ₃	シクロペンチル
196.	トランス-3-ヒドロキシシクロブチル	H	(R)CH ₃	2-メチル-2-プロピル
197.	トランス-3-ヒドロキシシクロブチル	H	(R)CH ₃	2-メトキシエチル
198.	トランス-3-ヒドロキシシクロブチル	H	(R)CH ₃	メトキシメチル
199.	シス-3-ヒドロキシシクロブチル	(rac)CH ₃	H	シクロブチル
200.	シス-3-ヒドロキシシクロブチル	(rac)CH ₃	H	1-メチルシクロプロピル
201.	シス-3-ヒドロキシシクロブチル	(rac)CH ₃	H	トリフルオロメチル
202.	シス-3-ヒドロキシシクロブチル	(rac)CH ₃	H	ジフルオロメチル
203.	シス-3-ヒドロキシシクロブチル	(rac)CH ₃	H	2-プロピル
204.	シス-3-ヒドロキシシクロブチル	(rac)CH ₃	H	シクロペンチル
205.	シス-3-ヒドロキシシクロブチル	(rac)CH ₃	H	2-メチル-2-プロピル
206.	シス-3-ヒドロキシシクロブチル	(rac)CH ₃	H	2-メトキシエチル
207.	シス-3-ヒドロキシシクロブチル	(rac)CH ₃	H	メトキシメチル
208.	トランス-3-ヒドロキシシクロブチル	(rac)CH ₃	H	シクロブチル
209.	トランス-3-ヒドロキシシクロブチル	(rac)CH ₃	H	1-メチルシクロプロピル

10

20

30

40

#	R ¹	R ^{3a}	R ^{3b}	R ⁵
210.	トランス-3-ヒドロキシシクロブチル	(rac)CH ₃	H	トリフルオロメチル
211.	トランス-3-ヒドロキシシクロブチル	(rac)CH ₃	H	ジフルオロメチル
212.	トランス-3-ヒドロキシシクロブチル	(rac)CH ₃	H	2-プロピル
213.	トランス-3-ヒドロキシシクロブチル	(rac)CH ₃	H	シクロペンチル
214.	トランス-3-ヒドロキシシクロブチル	(rac)CH ₃	H	2-メチル-2-プロピル
215.	トランス-3-ヒドロキシシクロブチル	(rac)CH ₃	H	2-メトキシエチル
216.	トランス-3-ヒドロキシシクロブチル	(rac)CH ₃	H	メトキシメチル
217.	シス-3-ヒドロキシシクロブチル	(S)CH ₃	H	シクロブチル
218.	シス-3-ヒドロキシシクロブチル	(S)CH ₃	H	1-メチルシクロプロピル
219.	シス-3-ヒドロキシシクロブチル	(S)CH ₃	H	トリフルオロメチル
220.	シス-3-ヒドロキシシクロブチル	(S)CH ₃	H	ジフルオロメチル
221.	シス-3-ヒドロキシシクロブチル	(S)CH ₃	H	2-プロピル
222.	シス-3-ヒドロキシシクロブチル	(S)CH ₃	H	シクロペンチル
223.	シス-3-ヒドロキシシクロブチル	(S)CH ₃	H	2-メチル-2-プロピル
224.	シス-3-ヒドロキシシクロブチル	(S)CH ₃	H	2-メトキシエチル

10

20

30

40

#	R ¹	R ^{3a}	R ^{3b}	R ⁵
225.	シス-3-ヒドロキシクロブチル	(S)CH ₃	H	メトキシメチル
226.	トランス-3-ヒドロキシクロブチル	(S)CH ₃	H	シクロブチル
227.	トランス-3-ヒドロキシクロブチル	(S)CH ₃	H	1-メチルシクロプロピル
228.	トランス-3-ヒドロキシクロブチル	(S)CH ₃	H	トリフルオロメチル
229.	トランス-3-ヒドロキシクロブチル	(S)CH ₃	H	ジフルオロメチル
230.	トランス-3-ヒドロキシクロブチル	(S)CH ₃	H	2-プロピル
231.	トランス-3-ヒドロキシクロブチル	(S)CH ₃	H	シクロペンチル
232.	トランス-3-ヒドロキシクロブチル	(S)CH ₃	H	2-メチル-2-プロピル
233.	トランス-3-ヒドロキシクロブチル	(S)CH ₃	H	2-メトキシエチル
234.	トランス-3-ヒドロキシクロブチル	(S)CH ₃	H	メトキシメチル
235.	シス-3-ヒドロキシクロブチル	(R)CH ₃	H	シクロブチル
236.	シス-3-ヒドロキシクロブチル	(R)CH ₃	H	1-メチルシクロプロピル
237.	シス-3-ヒドロキシクロブチル	(R)CH ₃	H	トリフルオロメチル
238.	シス-3-ヒドロキシクロブチル	(R)CH ₃	H	ジフルオロメチル
239.	シス-3-ヒドロキシクロブチル	(R)CH ₃	H	2-プロピル

10

20

30

40

#	R ¹	R ^{3a}	R ^{3b}	R ⁵
240.	シス-3-ヒドロキシシクロブチル	(R)CH ₃	H	シクロペンチル
241.	シス-3-ヒドロキシシクロブチル	(R)CH ₃	H	2-メチル-2-プロピル
242.	シス-3-ヒドロキシシクロブチル	(R)CH ₃	H	2-メトキシエチル
243.	シス-3-ヒドロキシシクロブチル	(R)CH ₃	H	メトキシメチル
244.	トランス-3-ヒドロキシシクロブチル	(R)CH ₃	H	シクロブチル
245.	トランス-3-ヒドロキシシクロブチル	(R)CH ₃	H	1-メチルシクロプロピル
246.	トランス-3-ヒドロキシシクロブチル	(R)CH ₃	H	トリフルオロメチル
247.	トランス-3-ヒドロキシシクロブチル	(R)CH ₃	H	ジフルオロメチル
248.	トランス-3-ヒドロキシシクロブチル	(R)CH ₃	H	2-プロピル
249	トランス-3-ヒドロキシシクロブチル	(R)CH ₃	H	シクロペンチル
250.	トランス-3-ヒドロキシシクロブチル	(R)CH ₃	H	2-メチル-2-プロピル
251.	トランス-3-ヒドロキシシクロブチル	(R)CH ₃	H	2-メトキシエチル
252.	トランス-3-ヒドロキシシクロブチル	(R)CH ₃	H	メトキシメチル
253.	3-ヒドロキシ-3-トリフルオロメチルシクロブチル	H	H	シクロブチル
254.	3-ヒドロキシ-3-トリフルオロメチルシクロブチル	H	H	1-メチルシクロプロピル

10

20

30

40

#	R ¹	R ^{3a}	R ^{3b}	R ⁵
255.	3-ヒドロキシ-3-トリフルオロメチルシクロブチル	H	H	トリフルオロメチル
256.	3-ヒドロキシ-3-トリフルオロメチルシクロブチル	H	H	ジフルオロメチル
257.	3-ヒドロキシ-3-トリフルオロメチルシクロブチル	H	H	2-プロピル
258.	3-ヒドロキシ-3-トリフルオロメチルシクロブチル	H	H	シクロペンチル
259.	3-ヒドロキシ-3-トリフルオロメチルシクロブチル	H	H	2-メチル-2-プロピル
260.	3-ヒドロキシ-3-トリフルオロメチルシクロブチル	H	H	2-メトキシエチル
261.	3-ヒドロキシ-3-トリフルオロメチルシクロブチル	H	H	メトキシメチル
262.	3-ヒドロキシ-3-トリフルオロメチルシクロブチル	H	(rac)CH ₃	シクロブチル
263.	3-ヒドロキシ-3-トリフルオロメチルシクロブチル	H	(rac)CH ₃	1-メチルシクロプロピル
264.	3-ヒドロキシ-3-トリフルオロメチルシクロブチル	H	(rac)CH ₃	トリフルオロメチル
265.	3-ヒドロキシ-3-トリフルオロメチルシクロブチル	H	(rac)CH ₃	ジフルオロメチル
266.	3-ヒドロキシ-3-トリフルオロメチルシクロブチル	H	(rac)CH ₃	2-プロピル
267.	3-ヒドロキシ-3-トリフルオロメチルシクロブチル	H	(rac)CH ₃	シクロペンチル
268.	3-ヒドロキシ-3-トリフルオロメチルシクロブチル	H	(rac)CH ₃	2-メチル-2-プロピル
269.	3-ヒドロキシ-3-トリフルオロメチルシクロブチル	H	(rac)CH ₃	2-メトキシエチル

10

20

30

40

#	R ¹	R ^{3a}	R ^{3b}	R ⁵
270.	3-ヒドロキシ-3-トリフルオロメチルシクロブチル	H	(rac)CH ₃	メトキシメチル
271.	3-ヒドロキシ-3-トリフルオロメチルシクロブチル	H	(S)CH ₃	シクロブチル
272.	3-ヒドロキシ-3-トリフルオロメチルシクロブチル	H	(S)CH ₃	1-メチルシクロプロピル
273.	3-ヒドロキシ-3-トリフルオロメチルシクロブチル	H	(S)CH ₃	トリフルオロメチル
274.	3-ヒドロキシ-3-トリフルオロメチルシクロブチル	H	(S)CH ₃	ジフルオロメチル
275.	3-ヒドロキシ-3-トリフルオロメチルシクロブチル	H	(S)CH ₃	2-プロピル
276.	3-ヒドロキシ-3-トリフルオロメチルシクロブチル	H	(S)CH ₃	シクロペンチル
277.	3-ヒドロキシ-3-トリフルオロメチルシクロブチル	H	(S)CH ₃	2-メチル-2-プロピル
278.	3-ヒドロキシ-3-トリフルオロメチルシクロブチル	H	(S)CH ₃	2-メトキシエチル
279.	3-ヒドロキシ-3-トリフルオロメチルシクロブチル	H	(S)CH ₃	メトキシメチル
280.	3-ヒドロキシ-3-トリフルオロメチルシクロブチル	H	(R)CH ₃	シクロブチル
281.	3-ヒドロキシ-3-トリフルオロメチルシクロブチル	H	(R)CH ₃	1-メチルシクロプロピル
282.	3-ヒドロキシ-3-トリフルオロメチルシクロブチル	H	(R)CH ₃	トリフルオロメチル
283.	3-ヒドロキシ-3-トリフルオロメチルシクロブチル	H	(R)CH ₃	ジフルオロメチル
284.	3-ヒドロキシ-3-トリフルオロメチルシクロブチル	H	(R)CH ₃	2-プロピル

10

20

30

40

#	R ¹	R ^{3a}	R ^{3b}	R ⁵
285.	3-ヒドロキシ-3-トリフルオロメチルシクロブチル	H	(R)CH ₃	シクロペンチル
286.	3-ヒドロキシ-3-トリフルオロメチルシクロブチル	H	(R)CH ₃	2-メチル-2-プロピル
287.	3-ヒドロキシ-3-トリフルオロメチルシクロブチル	H	(R)CH ₃	2-メトキシエチル
288.	3-ヒドロキシ-3-トリフルオロメチルシクロブチル	H	(R)CH ₃	メトキシメチル
289.	3-ヒドロキシ-3-トリフルオロメチルシクロブチル	(rac)CH ₃	H	シクロブチル
290.	3-ヒドロキシ-3-トリフルオロメチルシクロブチル	(rac)CH ₃	H	1-メチルシクロプロピル
291.	3-ヒドロキシ-3-トリフルオロメチルシクロブチル	(rac)CH ₃	H	トリフルオロメチル
292.	3-ヒドロキシ-3-トリフルオロメチルシクロブチル	(rac)CH ₃	H	ジフルオロメチル
293.	3-ヒドロキシ-3-トリフルオロメチルシクロブチル	(rac)CH ₃	H	2-プロピル
294.	3-ヒドロキシ-3-トリフルオロメチルシクロブチル	(rac)CH ₃	H	シクロペンチル
295.	3-ヒドロキシ-3-トリフルオロメチルシクロブチル	(rac)CH ₃	H	2-メチル-2-プロピル
296.	3-ヒドロキシ-3-トリフルオロメチルシクロブチル	(rac)CH ₃	H	2-メトキシエチル
297.	3-ヒドロキシ-3-トリフルオロメチルシクロブチル	(rac)CH ₃	H	メトキシメチル
98.	3-ヒドロキシ-3-トリフルオロメチルシクロブチル	(S)CH ₃	H	シクロブチル
299.	3-ヒドロキシ-3-トリフルオロメチルシクロブチル	(S)CH ₃	H	1-メチルシクロプロピル

10

20

30

40

#	R ¹	R ^{3a}	R ^{3b}	R ⁵
300.	3-ヒドロキシ-3-トリフルオロメチルシクロブチル	(S)CH ₃	H	トリフルオロメチル
301.	3-ヒドロキシ-3-トリフルオロメチルシクロブチル	(S)CH ₃	H	ジフルオロメチル
302.	3-ヒドロキシ-3-トリフルオロメチルシクロブチル	(S)CH ₃	H	2-プロピル
303.	3-ヒドロキシ-3-トリフルオロメチルシクロブチル	(S)CH ₃	H	シクロペンチル
304.	3-ヒドロキシ-3-トリフルオロメチルシクロブチル	(S)CH ₃	H	2-メチル-2-プロピル
305.	3-ヒドロキシ-3-トリフルオロメチルシクロブチル	(S)CH ₃	H	2-メトキシエチル
306.	3-ヒドロキシ-3-トリフルオロメチルシクロブチル	(S)CH ₃	H	メトキシメチル
307.	3-ヒドロキシ-3-トリフルオロメチルシクロブチル	(R)CH ₃	H	シクロブチル
308.	3-ヒドロキシ-3-トリフルオロメチルシクロブチル	(R)CH ₃	H	1-メチルシクロプロピル
309.	3-ヒドロキシ-3-トリフルオロメチルシクロブチル	(R)CH ₃	H	トリフルオロメチル
310.	3-ヒドロキシ-3-トリフルオロメチルシクロブチル	(R)CH ₃	H	ジフルオロメチル
311.	3-ヒドロキシ-3-トリフルオロメチルシクロブチル	(R)CH ₃	H	2-プロピル
312.	3-ヒドロキシ-3-トリフルオロメチルシクロブチル	(R)CH ₃	H	シクロペンチル
313.	3-ヒドロキシ-3-トリフルオロメチルシクロブチル	(R)CH ₃	H	2-メチル-2-プロピル
314.	3-ヒドロキシ-3-トリフルオロメチルシクロブチル	(R)CH ₃	H	2-メトキシエチル

10

20

30

40

#	R ¹	R ^{3a}	R ^{3b}	R ⁵
315.	3-ヒドロキシ-3-トリフルオロメチルシクロブチル	(R)CH ₃	H	メトキシメチル
316.	シス-4-メトキシシクロヘキシル	H	H	シクロブチル
317.	シス-4-メトキシシクロヘキシル	H	H	1-メチルシクロプロピル
318.	シス-4-メトキシシクロヘキシル	H	H	トリフルオロメチル
319.	シス-4-メトキシシクロヘキシル	H	H	ジフルオロメチル
320.	シス-4-メトキシシクロヘキシル	H	H	2-プロピル
321.	シス-4-メトキシシクロヘキシル	H	H	シクロペンチル
322.	シス-4-メトキシシクロヘキシル	H	H	2-メチル-2-プロピル
323.	シス-4-メトキシシクロヘキシル	H	H	2-メトキシエチル
324.	シス-4-メトキシシクロヘキシル	H	H	メトキシメチル
325.	トランス-4-メトキシシクロヘキシル	H	H	シクロブチル
326.	トランス-4-メトキシシクロヘキシル	H	H	1-メチルシクロプロピル
327.	トランス-4-メトキシシクロヘキシル	H	H	トリフルオロメチル
328.	トランス-4-メトキシシクロヘキシル	H	H	ジフルオロメチル
329.	トランス-4-メトキシシクロヘキシル	H	H	2-プロピル

10

20

30

40

#	R ¹	R ^{3a}	R ^{3b}	R ⁵
330.	トランス-4-メトキシシクロヘキシル	H	H	シクロペンチル
331.	トランス-4-メトキシシクロヘキシル	H	H	2-メチル-2-プロピル
332.	トランス-4-メトキシシクロヘキシル	H	H	2-メトキシエチル
333.	トランス-4-メトキシシクロヘキシル	H	H	メトキシメチル
334.	シス-4-メトキシシクロヘキシル	H	(rac)CH ₃	シクロブチル
335.	シス-4-メトキシシクロヘキシル	H	(rac)CH ₃	1-メチルシクロプロピル
336.	シス-4-メトキシシクロヘキシル	H	(rac)CH ₃	トリフルオロメチル
337.	シス-4-メトキシシクロヘキシル	H	(rac)CH ₃	ジフルオロメチル
338.	シス-4-メトキシシクロヘキシル	H	(rac)CH ₃	2-プロピル
339.	シス-4-メトキシシクロヘキシル	H	(rac)CH ₃	シクロペンチル
340.	シス-4-メトキシシクロヘキシル	H	(rac)CH ₃	2-メチル-2-プロピル
341.	シス-4-メトキシシクロヘキシル	H	(rac)CH ₃	2-メトキシエチル
342.	シス-4-メトキシシクロヘキシル	H	(rac)CH ₃	メトキシメチル
343.	トランス-4-メトキシシクロヘキシル	H	(rac)CH ₃	シクロブチル
344.	トランス-4-メトキシシクロヘキシル	H	(rac)CH ₃	1-メチルシクロプロピル

10

20

30

40

#	R ¹	R ^{3a}	R ^{3b}	R ⁵
345.	トランス-4-メトキシシクロヘキシリ	H	(rac)CH ₃	トリフルオロメチル
346.	トランス-4-メトキシシクロヘキシリ	H	(rac)CH ₃	ジフルオロメチル
347.	トランス-4-メトキシシクロヘキシリ	H	(rac)CH ₃	2-プロピル
348.	トランス-4-メトキシシクロヘキシリ	H	(rac)CH ₃	シクロペンチル
349	トランス-4-メトキシシクロヘキシリ	H	(rac)CH ₃	2-メチル-2-プロピル
350.	トランス-4-メトキシシクロヘキシリ	H	(rac)CH ₃	2-メトキシエチル
351.	トランス-4-メトキシシクロヘキシリ	H	(rac)CH ₃	メトキシメチル
352.	シス-4-メトキシシクロヘキシリ	H	(S)CH ₃	シクロブチル
353.	シス-4-メトキシシクロヘキシリ	H	(S)CH ₃	1-メチルシクロプロピル
354.	シス-4-メトキシシクロヘキシリ	H	(S)CH ₃	トリフルオロメチル
355.	シス-4-メトキシシクロヘキシリ	H	(S)CH ₃	ジフルオロメチル
356.	シス-4-メトキシシクロヘキシリ	H	(S)CH ₃	2-プロピル
357.	シス-4-メトキシシクロヘキシリ	H	(S)CH ₃	シクロペンチル
358.	シス-4-メトキシシクロヘキシリ	H	(S)CH ₃	2-メチル-2-プロピル
359.	シス-4-メトキシシクロヘキシリ	H	(S)CH ₃	2-メトキシエチル

10

20

30

40

#	R ¹	R ^{3a}	R ^{3b}	R ⁵
360.	シス-4-メトキシシクロヘキシル	H	(S)CH ₃	メトキシメチル
361.	トランス-4-メトキシシクロヘキシル	H	(S)CH ₃	シクロブチル
362.	トランス-4-メトキシシクロヘキシル	H	(S)CH ₃	1-メチルシクロプロピル
363.	トランス-4-メトキシシクロヘキシル	H	(S)CH ₃	トリフルオロメチル
364.	トランス-4-メトキシシクロヘキシル	H	(S)CH ₃	ジフルオロメチル
365.	トランス-4-メトキシシクロヘキシル	H	(S)CH ₃	2-プロピル
366	トランス-4-メトキシシクロヘキシル	H	(S)CH ₃	シクロペンチル
367.	トランス-4-メトキシシクロヘキシル	H	(S)CH ₃	2-メチル-2-プロピル
368.	トランス-4-メトキシシクロヘキシル	H	(S)CH ₃	2-メトキシエチル
369.	トランス-4-メトキシシクロヘキシル	H	(S)CH ₃	メトキシメチル
370.	シス-4-メトキシシクロヘキシル	H	(R)CH ₃	シクロブチル
371.	シス-4-メトキシシクロヘキシル	H	(R)CH ₃	1-メチルシクロプロピル
372.	シス-4-メトキシシクロヘキシル	H	(R)CH ₃	トリフルオロメチル
373.	シス-4-メトキシシクロヘキシル	H	(R)CH ₃	ジフルオロメチル
374.	シス-4-メトキシシクロヘキシル	H	(R)CH ₃	2-プロピル

10

20

30

40

#	R ¹	R ^{3a}	R ^{3b}	R ⁵
375.	シス-4-メトキシシクロヘキシル	H	(R)CH ₃	シクロペンチル
376.	シス-4-メトキシシクロヘキシル	H	(R)CH ₃	2-メチル-2-プロピル
377.	シス-4-メトキシシクロヘキシル	H	(R)CH ₃	2-メトキシエチル
378.	シス-4-メトキシシクロヘキシル	H	(R)CH ₃	メトキシメチル
379.	トランス-4-メトキシシクロヘキシル	H	(R)CH ₃	シクロブチル
380.	トランス-4-メトキシシクロヘキシル	H	(R)CH ₃	1-メチルシクロプロピル
381.	トランス-4-メトキシシクロヘキシル	H	(R)CH ₃	トリフルオロメチル
382.	トランス-4-メトキシシクロヘキシル	H	(R)CH ₃	ジフルオロメチル
383.	トランス-4-メトキシシクロヘキシル	H	(R)CH ₃	2-プロピル
384.	トランス-4-メトキシシクロヘキシル	H	(R)CH ₃	シクロペンチル
385.	トランス-4-メトキシシクロヘキシル	H	(R)CH ₃	2-メチル-2-プロピル
386.	トランス-4-メトキシシクロヘキシル	H	(R)CH ₃	2-メトキシエチル
387.	トランス-4-メトキシシクロヘキシル	H	(R)CH ₃	メトキシメチル
388.	シス-4-メトキシシクロヘキシル	(rac)CH ₃	H	シクロブチル
389.	シス-4-メトキシシクロヘキシル	(rac)CH ₃	H	1-メチルシクロプロピル

10

20

30

40

#	R ¹	R ^{3a}	R ^{3b}	R ⁵
390.	シス-4-メトキシシクロヘキシル	(rac) CH ₃	H	トリフルオロメチル
391.	シス-4-メトキシシクロヘキシル	(rac) CH ₃	H	ジフルオロメチル
392.	シス-4-メトキシシクロヘキシル	(rac) CH ₃	H	2-プロピル
393.	シス-4-メトキシシクロヘキシル	(rac) CH ₃	H	シクロペンチル
394.	シス-4-メトキシシクロヘキシル	(rac) CH ₃	H	2-メチル-2-プロピル
395.	シス-4-メトキシシクロヘキシル	(rac) CH ₃	H	2-メトキシエチル
396.	シス-4-メトキシシクロヘキシル	(rac) CH ₃	H	メトキシメチル
397.	トランス-4-メトキシシクロヘキシル	(rac) CH ₃	H	シクロブチル
398.	トランス-4-メトキシシクロヘキシル	(rac) CH ₃	H	1-メチルシクロプロピル
399.	トランス-4-メトキシシクロヘキシル	(rac) CH ₃	H	トリフルオロメチル
400.	トランス-4-メトキシシクロヘキシル	(rac) CH ₃	H	ジフルオロメチル
401.	トランス-4-メトキシシクロヘキシル	(rac) CH ₃	H	2-プロピル
402.	トランス-4-メトキシシクロヘキシル	(rac) CH ₃	H	シクロペンチル
403.	トランス-4-メトキシシクロヘキシル	(rac) CH ₃	H	2-メチル-2-プロピル
404.	トランス-4-メトキシシクロヘキシル	(rac) CH ₃	H	2-メトキシエチル

10

20

30

40

#	R ¹	R ^{3a}	R ^{3b}	R ⁵
405.	トランス-4-メトキシシクロヘキシル	(rac)CH ₃	H	メトキシメチル
406.	シス-4-メトキシシクロヘキシル	(S)CH ₃	H	シクロブチル
407.	シス-4-メトキシシクロヘキシル	(S)CH ₃	H	1-メチルシクロプロピル
408.	シス-4-メトキシシクロヘキシル	(S)CH ₃	H	トリフルオロメチル
409.	シス-4-メトキシシクロヘキシル	(S)CH ₃	H	ジフルオロメチル
410.	シス-4-メトキシシクロヘキシル	(S)CH ₃	H	2-プロピル
411.	シス-4-メトキシシクロヘキシル	(S)CH ₃	H	シクロペンチル
412.	シス-4-メトキシシクロヘキシル	(S)CH ₃	H	2-メチル-2-プロピル
413.	シス-4-メトキシシクロヘキシル	(S)CH ₃	H	2-メトキシエチル
414.	シス-4-メトキシシクロヘキシル	(S)CH ₃	H	メトキシメチル
415.	トランス-4-メトキシシクロヘキシル	(S)CH ₃	H	シクロブチル
416.	トランス-4-メトキシシクロヘキシル	(S)CH ₃	H	1-メチルシクロプロピル
417.	トランス-4-メトキシシクロヘキシル	(S)CH ₃	H	トリフルオロメチル
418.	トランス-4-メトキシシクロヘキシル	(S)CH ₃	H	ジフルオロメチル
419.	トランス-4-メトキシシクロヘキシル	(S)CH ₃	H	2-プロピル

10

20

30

40

#	R ¹	R ^{3a}	R ^{3b}	R ⁵
420.	トランス-4-メトキシシクロヘキシル	(S)CH ₃	H	シクロペンチル
421.	トランス-4-メトキシシクロヘキシル	(S)CH ₃	H	2-メチル-2-プロピル
422.	トランス-4-メトキシシクロヘキシル	(S)CH ₃	H	2-メトキシエチル
423.	トランス-4-メトキシシクロヘキシル	(S)CH ₃	H	メトキシメチル
424.	シス-4-メトキシシクロヘキシル	(R)CH ₃	H	シクロブチル
425.	シス-4-メトキシシクロヘキシル	(R)CH ₃	H	1-メチルシクロプロピル
426.	シス-4-メトキシシクロヘキシル	(R)CH ₃	H	トリフルオロメチル
427.	シス-4-メトキシシクロヘキシル	(R)CH ₃	H	ジフルオロメチル
428.	シス-4-メトキシシクロヘキシル	(R)CH ₃	H	2-プロピル
429.	シス-4-メトキシシクロヘキシル	(R)CH ₃	H	シクロペンチル
430.	シス-4-メトキシシクロヘキシル	(R)CH ₃	H	2-メチル-2-プロピル
431.	シス-4-メトキシシクロヘキシル	(R)CH ₃	H	2-メトキシエチル
432.	シス-4-メトキシシクロヘキシル	(R)CH ₃	H	メトキシメチル
433.	トランス-4-メトキシシクロヘキシル	(R)CH ₃	H	シクロブチル
434.	トランス-4-メトキシシクロヘキシル	(R)CH ₃	H	1-メチルシクロプロピル

10

20

30

40

#	R ¹	R ^{3a}	R ^{3b}	R ⁵
435.	トランス-4-メトキシシクロヘキシリ	(R)CH ₃	H	トリフルオロメチル
436.	トランス-4-メトキシシクロヘキシリ	(R)CH ₃	H	ジフルオロメチル
437.	トランス-4-メトキシシクロヘキシリ	(R)CH ₃	H	2-プロピル
438.	トランス-4-メトキシシクロヘキシリ	(R)CH ₃	H	シクロペンチル
439.	トランス-4-メトキシシクロヘキシリ	(R)CH ₃	H	2-メチル-2-プロピル
440.	トランス-4-メトキシシクロヘキシリ	(R)CH ₃	H	2-メトキシエチル
441.	トランス-4-メトキシシクロヘキシリ	(R)CH ₃	H	メトキシメチル
442.	4-オキソシクロヘキシリ	H	H	シクロブチル
443.	4-オキソシクロヘキシリ	H	H	1-メチルシクロプロピル
444.	4-オキソシクロヘキシリ	H	H	トリフルオロメチル
445.	4-オキソシクロヘキシリ	H	H	ジフルオロメチル
446.	4-オキソシクロヘキシリ	H	H	2-プロピル
447.	4-オキソシクロヘキシリ	H	H	シクロペンチル
448.	4-オキソシクロヘキシリ	H	H	2-メチル-2-プロピル
449	4-オキソシクロヘキシリ	H	H	2-メトキシエチル
450.	4-オキソシクロヘキシリ	H	H	メトキシメチル
451.	4-オキソシクロヘキシリ	H	(rac)CH ₃	シクロブチル
452.	4-オキソシクロヘキシリ	H	(rac)CH ₃	1-メチルシクロプロピル

10

20

30

40

#	R ¹	R ^{3a}	R ^{3b}	R ⁵
453.	4-オキソシクロヘキシリ	H	(rac)CH ₃	トリフルオロメチル
454.	4-オキソシクロヘキシリ	H	(rac)CH ₃	ジフルオロメチル
455.	4-オキソシクロヘキシリ	H	(rac)CH ₃	2-プロピル
456.	4-オキソシクロヘキシリ	H	(rac)CH ₃	シクロペンチル
457.	4-オキソシクロヘキシリ	H	(rac)CH ₃	2-メチル-2-プロピル
458.	4-オキソシクロヘキシリ	H	(rac)CH ₃	2-メトキシエチル
459.	4-オキソシクロヘキシリ	H	(rac)CH ₃	メトキシメチル
460.	4-オキソシクロヘキシリ	H	(S)CH ₃	シクロブチル
461.	4-オキソシクロヘキシリ	H	(S)CH ₃	1-メチルシクロプロピル
462.	4-オキソシクロヘキシリ	H	(S)CH ₃	トリフルオロメチル
463.	4-オキソシクロヘキシリ	H	(S)CH ₃	ジフルオロメチル
464.	4-オキソシクロヘキシリ	H	(S)CH ₃	2-プロピル
465.	4-オキソシクロヘキシリ	H	(S)CH ₃	シクロペンチル
466	4-オキソシクロヘキシリ	H	(S)CH ₃	2-メチル-2-プロピル
467.	4-オキソシクロヘキシリ	H	(S)CH ₃	2-メトキシエチル
468.	4-オキソシクロヘキシリ	H	(S)CH ₃	メトキシメチル
469.	4-オキソシクロヘキシリ	H	(R)CH ₃	シクロブチル
470.	4-オキソシクロヘキシリ	H	(R)CH ₃	1-メチルシクロプロピル
471.	4-オキソシクロヘキシリ	H	(R)CH ₃	トリフルオロメチル
472.	4-オキソシクロヘキシリ	H	(R)CH ₃	ジフルオロメチル
473.	4-オキソシクロヘキシリ	H	(R)CH ₃	2-プロピル
474.	4-オキソシクロヘキシリ	H	(R)CH ₃	シクロペンチル

10

20

30

40

#	R ¹	R ^{3a}	R ^{3b}	R ⁵
475.	4-オキソシクロヘキシリ	H	(R)CH ₃	2-メチル-2-プロピル
476.	4-オキソシクロヘキシリ	H	(R)CH ₃	2-メトキシエチル
477.	4-オキソシクロヘキシリ	H	(R)CH ₃	メトキシメチル
478.	4-オキソシクロヘキシリ	(rac)CH ₃	H	シクロブチル
479.	4-オキソシクロヘキシリ	(rac)CH ₃	H	1-メチルシクロプロピル
480.	4-オキソシクロヘキシリ	(rac)CH ₃	H	トリフルオロメチル
481.	4-オキソシクロヘキシリ	(rac)CH ₃	H	ジフルオロメチル
482.	4-オキソシクロヘキシリ	(rac)CH ₃	H	2-プロピル
483.	4-オキソシクロヘキシリ	(rac)CH ₃	H	シクロペンチル
484.	4-オキソシクロヘキシリ	(rac)CH ₃	H	2-メチル-2-プロピル
485.	4-オキソシクロヘキシリ	(rac)CH ₃	H	2-メトキシエチル
486.	4-オキソシクロヘキシリ	(rac)CH ₃	H	メトキシメチル
487.	4-オキソシクロヘキシリ	(S)CH ₃	H	シクロブチル
488.	4-オキソシクロヘキシリ	(S)CH ₃	H	1-メチルシクロプロピル
489.	4-オキソシクロヘキシリ	(S)CH ₃	H	トリフルオロメチル
490.	4-オキソシクロヘキシリ	(S)CH ₃	H	ジフルオロメチル
491.	4-オキソシクロヘキシリ	(S)CH ₃	H	2-プロピル
492.	4-オキソシクロヘキシリ	(S)CH ₃	H	シクロペンチル
493.	4-オキソシクロヘキシリ	(S)CH ₃	H	2-メチル-2-プロピル
494.	4-オキソシクロヘキシリ	(S)CH ₃	H	2-メトキシエチル
495.	4-オキソシクロヘキシリ	(S)CH ₃	H	メトキシメチル
496.	4-オキソシクロヘキシリ	(R)CH ₃	H	シクロブチル

10

20

30

40

#	R ¹	R ^{3a}	R ^{3b}	R ⁵
497.	4-オキソシクロヘキシル	(R)CH ₃	H	1-メチルシクロプロピル
498.	4-オキソシクロヘキシル	(R)CH ₃	H	トリフルオロメチル
499.	4-オキソシクロヘキシル	(R)CH ₃	H	ジフルオロメチル
500.	4-オキソシクロヘキシル	(R)CH ₃	H	2-プロピル
501.	4-オキソシクロヘキシル	(R)CH ₃	H	シクロペンチル
502.	4-オキソシクロヘキシル	(R)CH ₃	H	2-メチル-2-プロピル
503.	4-オキソシクロヘキシル	(R)CH ₃	H	2-メトキシエチル
504.	4-オキソシクロヘキシル	(R)CH ₃	H	メトキシメチル
505.	(rac)シス-3-ヒドロキシシクロヘキシル	H	H	シクロブチル
506.	(rac)シス-3-ヒドロキシシクロヘキシル	H	H	1-メチルシクロプロピル
507.	(rac)シス-3-ヒドロキシシクロヘキシル	H	H	トリフルオロメチル
508.	(rac)シス-3-ヒドロキシシクロヘキシル	H	H	ジフルオロメチル
509.	(rac)シス-3-ヒドロキシシクロヘキシル	H	H	2-プロピル
510.	(rac)シス-3-ヒドロキシシクロヘキシル	H	H	シクロペンチル
511.	(rac)シス-3-ヒドロキシシクロヘキシル	H	H	2-メチル-2-プロピル
512.	(rac)シス-3-ヒドロキシシクロヘキシル	H	H	2-メトキシエチル
513.	(rac)シス-3-ヒドロキシシクロヘキシル	H	H	メトキシメチル
514.	(rac)トランス-3-ヒドロキシシクロヘキシル	H	H	シクロブチル

10

20

30

40

#	R ¹	R ^{3a}	R ^{3b}	R ⁵
515.	(rac) トランス-3-ヒドロキシシクロヘキシリ	H	H	1-メチルシクロプロピル
516.	(rac) トランス-3-ヒドロキシシクロヘキシリ	H	H	トリフルオロメチル
517.	(rac) トランス-3-ヒドロキシシクロヘキシリ	H	H	ジフルオロメチル
518.	(rac) トランス-3-ヒドロキシシクロヘキシリ	H	H	2-プロピル
519.	(rac) トランス-3-ヒドロキシシクロヘキシリ	H	H	シクロペンチル
520.	(rac) トランス-3-ヒドロキシシクロヘキシリ	H	H	2-メチル-2-プロピル
521.	(rac) トランス-3-ヒドロキシシクロヘキシリ	H	H	2-メトキシエチル
522.	(rac) トランス-3-ヒドロキシシクロヘキシリ	H	H	メトキシメチル
523.	(1S, 3R)-3-ヒドロキシシクロヘキシリ	H	H	シクロブチル
524.	(1S, 3R)-3-ヒドロキシシクロヘキシリ	H	H	1-メチルシクロプロピル
525.	(1S, 3R)-3-ヒドロキシシクロヘキシリ	H	H	トリフルオロメチル
526.	(1S, 3R)-3-ヒドロキシシクロヘキシリ	H	H	ジフルオロメチル
527.	(1S, 3R)-3-ヒドロキシシクロヘキシリ	H	H	2-プロピル
528.	(1S, 3R)-3-ヒドロキシシクロヘキシリ	H	H	シクロペンチル
529.	(1S, 3R)-3-ヒドロキシシクロヘキシリ	H	H	2-メチル-2-プロピル
530.	(1S, 3R)-3-ヒドロキシシクロヘキシリ	H	H	2-メトキシエチル

10

20

30

40

#	R ¹	R ^{3a}	R ^{3b}	R ⁵
531.	(1S, 3R)-3-ヒドロキシシクロヘキシリ	H	H	メトキシメチル
532.	(1S, 3S)-3-ヒドロキシシクロヘキシリ	H	H	シクロブチル
533.	(1S, 3S)-3-ヒドロキシシクロヘキシリ	H	H	1-メチルシクロプロピル
534.	(1S, 3S)-3-ヒドロキシシクロヘキシリ	H	H	トリフルオロメチル
535.	(1S, 3S)-3-ヒドロキシシクロヘキシリ	H	H	ジフルオロメチル
536.	(1S, 3S)-3-ヒドロキシシクロヘキシリ	H	H	2-プロピル
537.	(1S, 3S)-3-ヒドロキシシクロヘキシリ	H	H	シクロペンチル
538.	(1S, 3S)-3-ヒドロキシシクロヘキシリ	H	H	2-メチル-2-プロピル
539.	(1S, 3S)-3-ヒドロキシシクロヘキシリ	H	H	2-メトキシエチル
540.	(1S, 3S)-3-ヒドロキシシクロヘキシリ	H	H	メトキシメチル
541.	(1R, 3S)-3-ヒドロキシシクロヘキシリ	H	H	シクロブチル
542.	(1R, 3S)-3-ヒドロキシシクロヘキシリ	H	H	1-メチルシクロプロピル
543.	(1R, 3S)-3-ヒドロキシシクロヘキシリ	H	H	トリフルオロメチル
544.	(1R, 3S)-3-ヒドロキシシクロヘキシリ	H	H	ジフルオロメチル
545.	(1R, 3S)-3-ヒドロキシシクロヘキシリ	H	H	2-プロピル
546.	(1R, 3S)-3-ヒドロキシシクロヘキシリ	H	H	シクロペンチル

10

20

30

40

#	R ¹	R ^{3a}	R ^{3b}	R ⁵
547.	(1R, 3S)-3-ヒドロキシシクロヘキシリ	H	H	2-メチル-2-プロピル
548.	(1R, 3S)-3-ヒドロキシシクロヘキシリ	H	H	2-メトキシエチル
549	(1R, 3S)-3-ヒドロキシシクロヘキシリ	H	H	メトキシメチル
550.	(1R, 3R)-3-ヒドロキシシクロヘキシリ	H	H	シクロブチル
551.	(1R, 3R)-3-ヒドロキシシクロヘキシリ	H	H	1-メチルシクロプロピル
552.	(1R, 3R)-3-ヒドロキシシクロヘキシリ	H	H	トリフルオロメチル
553.	(1R, 3R)-3-ヒドロキシシクロヘキシリ	H	H	ジフルオロメチル
554.	(1R, 3R)-3-ヒドロキシシクロヘキシリ	H	H	2-プロピル
555.	(1R, 3R)-3-ヒドロキシシクロヘキシリ	H	H	シクロペンチル
556.	(1R, 3R)-3-ヒドロキシシクロヘキシリ	H	H	2-メチル-2-プロピル
557.	(1R, 3R)-3-ヒドロキシシクロヘキシリ	H	H	2-メトキシエチル
558.	(1R, 3R)-3-ヒドロキシシクロヘキシリ	H	H	メトキシメチル

【 0 1 3 9 】

本発明による化合物Ⅰは、文献から公知の方法と同様にして製造することができる。本発明による化合物を得るための重要な手法は、図式1に描いた、2-(N-保護されたアミノシクロアルキル)アセトアルデヒド化合物ⅡⅡの4-ピペラジン-1-イル-ピリミジン化合物ⅢⅢとの反応によって得られる。

【 0 1 4 0 】

10

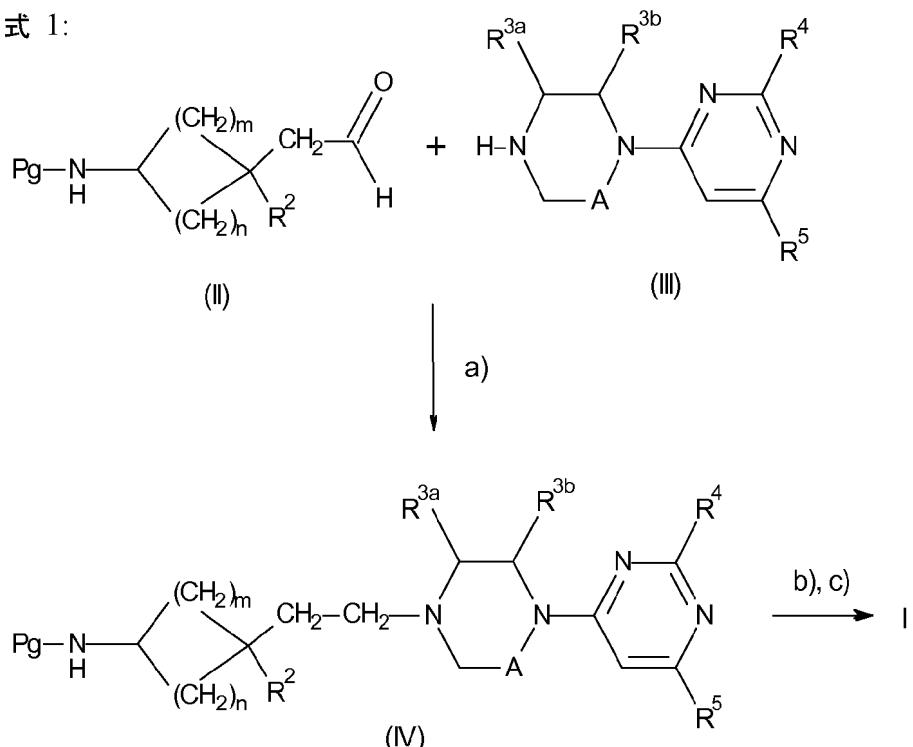
20

30

40

【化 5】

図式 1:



[0 1 4 1]

図式1において、R¹、R²、R^{3a}、R^{3b}、R⁴、R⁵およびAは上記の意味を有する。Pgは、温溼な条件下で開裂させることができるN-保護基であり、例えばメトキシカルボニル、エトキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル(boc)、ベンジルオキシカルボニル(cbz)、2-トリメチルシリルエトキシカルボニル(Teoc)または9-フルオレニルメトキシカルボニル(caronyl)(fmc)である。

【 0 1 4 2 】

図式1の段階a)において、還元的アミノ化の条件下で、式(I1)のアルデヒドを式I1の化合物と反応させる。通常、温和な還元剤、例えば水素化ホウ素ナトリウム、水素化シアノホウ素ナトリウムまたは水素化ホウ素トリアセトキシナトリウムなどの水素化ホウ素化合物を用いる。当業者であれば、例えばBioorganic and Medicinal Chemistry Lett. 2002, 12(5), pp. 795-798および12(7)pp. 1269-1273から、還元的アミノ化に必要な反応条件については熟知している。

【 0 1 4 3 】

そして得られた式 I V の化合物を段階 b) で脱保護し、段階 c) でアシリル化剤、例えばアシリルハライド、特には式 $R^1 - C(O)Cl$ のアシリクロライド、式 $R^1 - C(O)OH$ のカルボン酸、その $C_1 - C_4$ - アルキルエステルまたは無水物と反応させて、式 I の化合物を得る。

[0 1 4 4]

式 I I の化合物は、例えば W O 2 0 0 8 / 1 2 5 8 9 1 から公知であるか、 J . M e d . C h e m . 4 3 , 1 8 7 8 (2 0 0 0) に記載の方法と同様にして製造することができる。

[0 1 4 5]

式 I-I の化合物は公知であるか、WO 99/02503、WO 2004/080981、WO 2004/108706、WO 2005/118558、WO 2005/118571 および WO 2009/056625 に記載の方法と同様にして製造することができる。

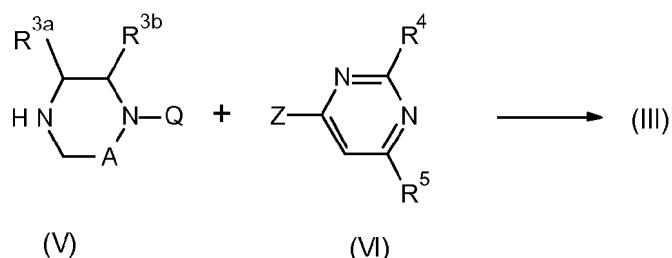
【 0 1 4 6 】

式 I II の化合物への特定の手法は、下記の図式 2 に示してある。

【0147】

【化6】

図式 2:



【0148】

第1段階では、QがHまたはN-保護基であるピペラジン化合物Vを、Zがハロゲンであるピリミジン化合物VIと反応させて、式I IIの化合物を得る。この方法は、本願の緒言部分で引用の先行技術から、そしてWO99/09015およびWO03/002543から公知である。

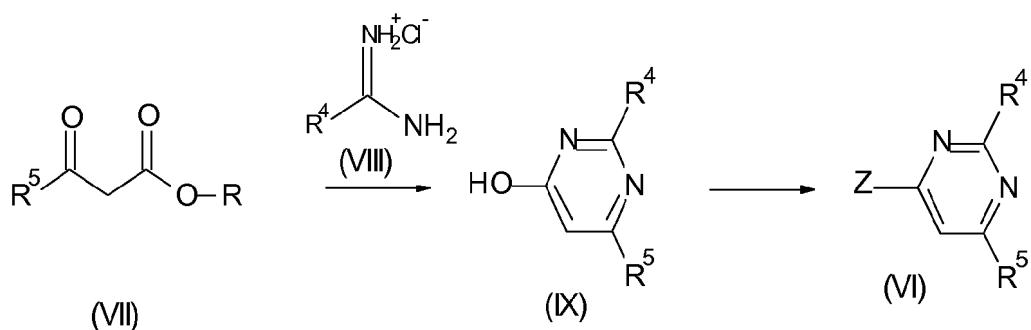
【0149】

ピリミジン化合物VIの製造は簡単に行われ、アミジニウムクロライド(VIII)を好適な-ケトエステルVIIと反応させて、式IXの4-ヒドロキシピリミジンを得て、塩化チオニル、塩化ホスホリル、臭化ホスホリル、三塩化リン、三臭化リンまたは五塩化リンなどのハロゲン化剤とそれを反応させることで、それをハロ化合物VIに変換することができる(図式3を参照)。

【0150】

【化7】

図式3:



【0151】

-ケトエステルVIIは、本明細書およびB. Trost et al., Journal of the American Chemical Society (2002), 124 (35): 10396 - 10415; Paknikar, S. K. et al., Journal of the Indian Institute of Science (2001), 81 (2): 175 - 179; およびBrummell, David G. et al., Journal of Medicinal Chemistry (2001), 44 (1): 78 - 93に記載の方法に従ったメルドラム酸(2,2-ジメチル-4,6-ジオキソ-1,3-ジオキサン)との反応によって相当する酸塩化物R⁵-COClから本願に記載の方法に従って簡単に合

40

50

成することができる。

【0152】

化合物IのN-オキサイドは、例えば、メタクロロ過安息香酸または3-クロロ過安息香酸 [Journal of Medicinal Chemistry 38(11), 1892-1903(1995)、WO 03/64572]などの有機過酸で；または過酸化水素Journal of Heterocyclic Chemistry 18(7), 1305-1308(1981)参照]またはオキソン[Journal of the American Chemical Society 123(25)、5962-5973(2001)参照]などの無機酸化剤で前記化合物を処理することで、従来の酸化法に従って式Iの化合物から製造することができる。その酸化によって、純粋なモノ-N-オキサイドまたは異なるN-オキサイドの混合物が得られる可能性があり、後者はクロマトグラフィーなどの従来の方法によって分離することができる。
10

【0153】

その反応は通常、非プロトン性有機溶媒、例えば置換されたアミド類、ラクタム環および尿素類；例えばジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、N-メチルピロリドン、テトラメチル尿素、環状エーテル類；例えばジオキサン、テトラヒドロフラン、ハログン化炭化水素類；例えばジクロロメタン、およびこれらの混合物ならびにC₁-C₆-アルカノール類および／または水とのそれらの混合物などの有機溶媒中で行う。

【0154】

上記で記載の反応は通常、使用される化合物の反応性に応じて、-10から100
20の範囲の温度で行う。

【0155】

その反応混合物を、従来の方法で、例えば水と混合し、相を分離し、適宜に粗生成物をクロマトグラフィーによって精製することで後処理する。一部の場合で、中間体および最終生成物は、無色もしくは淡褐色の粘稠油状物の形態で得られ、それは揮発分を含まないか、減圧下および中等度に高い温度で精製される。中間体および最終生成物が固体として得られる場合、精製は再結晶または消化によって行うこともできる。

【0156】

低濃度でドーパミンD₃受容体に選択的に結合する能力、特に少なくとも部分的にドーパミンD₃受容体に拮抗する能力があることから、式Iの化合物、それらのN-オキサイドおよびそれらのプロドラッグならびにそれらの医薬として許容される塩は、ドーパミンD₃受容体の調節によって、特には少なくとも部分的にドーパミンD₃受容体に拮抗することによって治療可能な障害もしくは状態の治療に特に好適である。本発明に関して、「処置する」または「処置」という用語は、疾患もしくは障害の原因の治癒的処置、疾患もしくは障害に関連する症状の処置、すなわちその疾患もしくは障害の管理または疾患もしくは障害に関連する状態もしくは症状の改善と、予防的処置、すなわち疾患もしくは障害のリスク低減のための処置の両方を含むと理解されるべきである。
30

【0157】

治癒的処置、管理もしくは改善および予防などのドーパミンD₃受容体リガンドによつて処置可能な神経および精神の障害もしくは状態には、CNS障害、特には統合失調症、抑鬱、意欲障害、双極性障害、認知障害、特には統合失調症関連の認知障害、認知症（アルツハイマー病）関連の認知障害、パーキンソン病、不安、運動障害、特にはL-DOPA誘発性運動障害（LID）、特別にはパーキンソン病を治療するためのL-DOPA療法に関連する運動障害、薬物関連障害、特には薬物使用障害、薬物離脱関連の薬物耐性状態、多動性を伴うか伴わない注意力欠如障害、摂食障害および人格障害ならびに疼痛などがある。治癒的処置、管理もしくは改善および予防などのドーパミンD₃受容体を調節することによって処置可能な障害または状態には、腎臓機能の障害、すなわち腎機能障害、特に糖尿病性腎症とも称される真性糖尿病などの糖尿病によって引き起こされる腎機能の障害の治療などもある。
40

【0158】

10

20

30

40

50

従って本発明は、ドーパミンD₃受容体の調節によって処置可能である障害もしくは状態の処置のための、式Iの化合物、それらのN-オキサイド類およびそれらのプロドラッグ類ならびにそれらの医薬として許容される塩の使用に関するものである。すなわち本発明は、そのような疾患もしくは障害の治癒的処置、そのような疾患もしくは障害の管理、そのような疾患もしくは障害関連の症状の改善、ならびにそのような疾患もしくは障害のリスク低減のための、そのような化合物の使用に関するものである。

【0159】

本発明はまた、ドーパミンD₃受容体の調節によって処置可能である神経障害および精神障害から選択される医学的障害の治療方法であって、有効量の式Iの化合物、それらのN-オキサイド類、それらのプロドラッグ類ならびにそれらの医薬として許容される塩の群から選択される少なくとも一つの化合物を、処置を必要とする哺乳動物に投与することを含む方法に関するものもある。本発明はまた、真性糖尿病などの糖尿病によって引き起こされる腎機能障害、特に腎臓機能の障害の治療方法であって、有効量の式Iの化合物、それらのN-オキサイド類、それらのプロドラッグ類およびそれらの医薬として許容される塩の群から選択される少なくとも一つの化合物を、処置を必要とする哺乳動物に投与することを含む方法に関するものもある。

10

【0160】

本発明は特に、

- ・ 哺乳動物における統合失調症を治療、管理、改善もしくはリスク低減する方法；
- ・ 哺乳動物における統合失調症関連の認知障害を治療、管理、改善もしくはリスク低減する方法；
- ・ 哺乳動物における抑鬱を治療、管理、改善もしくはリスク低減する方法；
- ・ 哺乳動物における双極性障害を治療、管理、改善もしくはリスク低減する方法；
- ・ 哺乳動物における薬物乱用障害関連の症状を治療もしくは改善する方法；
- ・ 哺乳動物における摂食障害関連の症状を治療もしくは改善する方法；
- ・ 哺乳動物におけるアルツハイマー関連の認知障害を治療、管理、改善もしくはリスク低減する方法；
- ・ 哺乳動物における不安を治療、管理、改善もしくはリスク低減する方法；
- ・ 動物におけるパーキンソン病を治療、管理、改善もしくはリスク低減する方法；
- ・ 哺乳動物におけるパーキンソン病関連の障害を治療、管理、改善もしくはリスク低減する方法；
- ・ 哺乳動物における腎機能障害、特に糖尿病性腎症を治療、管理、改善もしくはリスク低減する方法；
- ・ 哺乳動物における腎機能障害、特に糖尿病性腎症に関連する障害を治療、管理、改善もしくはリスク低減する方法；
- ・ 運動障害、特にはL-DOPA誘発性運動障害（LID）、特別にはパーキンソン病治療関連のLID、より特別にはパーキンソン病の長期治療関連のLIDの治療、管理、改善もしくはリスク低減する方法；
- ・ 哺乳動物における疼痛を治療、改善もしくはリスク低減する方法

20

30

40

であって、

有効量の式Iの化合物、そのN-オキサイド、そのプロドラッグおよびその医薬として許容される塩の群から選択される少なくとも一つの化合物を、処置を必要とする哺乳動物に投与することを含む方法に関するものである。本方法で処置される対象者は、好ましくはドーパミンD₃受容体の調節が望まれる哺乳動物、好ましくはヒトの雄または雌である。「有効量」および「治療上有効量」という用語は、研究者、獣医、医師その他の臨床関係者が求めている組織、系、動物もしくはヒトの生理的または医学的応答を誘発する対象化合物の量を意味する。当業者が、有効量の本発明の化合物で、障害を現在患っている患者を処置するか、障害を患う患者を予防的に処置することで神経障害および精神障害に影響を与えることが可能であることは明らかである。本明細書で使用される場合、「処置」および「処置する」という用語は、本明細書に記載の障害の遅延、妨害、停止、抑

50

制または停止があり得る全てのプロセス（それは必ずしも全ての障害症状の完全な消失を示すものではない。）、ならびに特にそのような疾患もしくは障害の素因を有する患者における言及の状態の予防的療法を指す。本明細書で使用される「組成物」という用語は、指定の成分を指定量で含む製造物、ならびに指定量での指定成分の組み合わせから直接もしくは間接に得られる製造物を包含するものである。医薬組成物に関するそのような用語は、有効成分および担体を構成する不活性成分を含む製造物、ならびに2以上の成分の組み合わせ、複合化もしくは凝集から、または1以上の成分の解離から、または1以上の成分の他の種類の反応もしくは相互作用から直接もしくは間接に得られる製造物を包含するものである。従って、本発明の医薬組成物は、本発明の化合物および医薬として許容される担体を混合することで製造される組成物を包含する。「医薬として許容される」とは、担体、希釈剤または賦形剤は製剤の他の成分と適合性であり、それを投与される者に対して有害性を持たないものでなければならないことを意味する。

10

【0161】

化合物「の投与」および／または化合物「を投与する」という用語は、本発明の化合物または本発明の化合物のプロドラッグを処置を必要とする個体に提供することを意味するものと理解すべきである。

20

【0162】

本発明の好ましい実施形態は、処置を必要とする患者に対して、有効量の式Iの化合物、それらのN-オキサイド類、それらのプロドラッグ類およびそれらの医薬として許容される塩の群から選択される少なくとも一つの化合物を投与することを含む、統合失調症の治療方法を提供する。

20

【0163】

別の好ましい実施形態において、本発明は、処置を必要とする患者に対して、有効量の式Iの化合物、それらのN-オキサイド類、それらのプロドラッグ類およびそれらの医薬として許容される塩の群から選択される少なくとも一つの化合物を投与することを含む、統合失調症関連の認知障害の治療方法を提供する。

30

【0164】

別の好ましい実施形態において、本発明は、処置を必要とする患者に対して、有効量の式Iの化合物、そのN-オキサイド、そのプロドラッグおよびその医薬として許容される塩の群から選択される少なくとも一つの化合物を投与することを含む、運動障害の治療方法を提供する。

30

【0165】

別に好ましい実施形態において、本発明は、処置を必要とする患者に対して、有効量の式Iの化合物、そのN-オキサイド、そのプロドラッグおよびその医薬として許容される塩の群から選択される少なくとも一つの化合物を投与することを含む、L-DOPA誘発性運動障害（LID）、特にはパーキンソン病治療関連のLID、特別にはパーキンソン病の長期治療関連のLIDの治療方法を提供する。

【0166】

現在、Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV) の第4版(1994, American Psychiatric Association, Washington, D.C.)に、統合失調症および他の精神障害などの診断手段が提供されている。これらには、決定的特徴としての精神症状を有する障害などがある。精神病という用語は、妄想、顕著な幻覚、解体した会話、解体したもしくは緊張病性行動を指す。当該障害には、偏執症、解体した、緊張病性、未分化および残遺統合失調症、統合失調症様障害、統合失調性感情障害、妄想性障害、短期精神障害、共有精神病性障害、全身の医学的状態による精神障害、物質誘発精神障害、および特定不能な精神障害などがある。神経障害および精神障害、および特定の統合失調症についての別途の命名法、疾病分類および分類システムがあること、そしてこれらのシステムが、医科学の進歩とともに進化していることは、当業者には明らかであろう。従って、「統合失調症」という用語は、他の診断情報源に記

40

50

載の類似の障害を含むものである。

【0167】

別の好ましい実施形態において、本発明は、有効量の式Iの化合物、それらのN-オキサイド類、それらのプロドラッグ類およびそれらの医薬として許容される塩の群から選択される少なくとも一つの化合物を投与することを含む、物質関連障害の治療方法を提供する。

【0168】

別の好ましい実施形態において、本発明は、有効量の式Iの化合物、それらのN-オキサイド類、それらのプロドラッグ類およびそれらの医薬として許容される塩の群から選択される少なくとも一つの化合物を投与することを含む、不安の治療方法を提供する。現在、Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV) の第4版 (1994, American Psychiatric Association, Washington, D.C.) に、不安および関連障害を含む診断手段が提供されている。それには、広場恐怖症を伴うか伴わないパニック障害、パニック障害歴を伴わない広場恐怖症、特定恐怖症、社会恐怖症、強迫性障害、心的外傷後ストレス障害、急性ストレス障害、全般性不安障害、全身の医学的状態による不安障害、物質誘発不安障害および特定不能な不安障害などがある。本明細書で使用される場合、「不安」という用語は、DSM-IVに記載の不安障害および関連障害の処置を含む。神経障害および精神障害ならびに特定の不安についての別途の命名法、疾病分類および分類システムがあること、そしてこれらのシステムが、医学の進歩とともに進化していることは、当業者には明らかであろう。従って、「不安」という用語は、他の診断情報源に記載の類似の障害を含むものである。

10

20

30

【0169】

別の好ましい実施形態において、本発明は、有効量の式Iの化合物、それらのN-オキサイド類、それらのプロドラッグ類およびそれらの医薬として許容される塩の群から選択される少なくとも一つの化合物を投与することを含む、抑鬱の治療方法を提供する。現在、Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV) の第4版 (1994, American Psychiatric Association, Washington, D.C.) に、抑鬱および関連障害を含む診断手段が提供されている。抑鬱障害には、例えば、単一の一過性もしくは再発性の大鬱病性障害、および気分変調性障害、抑鬱神経症、および神経症性抑鬱；摂食障害、体重減少、不眠症および早朝覚醒を含むメランコリー型鬱病、および精神運動遅延；食欲増加、過眠症、精神運動性激越または易刺激性、不安および恐怖症を含む非定型鬱病（または反応性抑鬱）；季節性情動障害；または双極性障害または躁鬱病、例えば、双極性I障害、双極性II障害および気分循環性障害などがある。本明細書で使用される場合、「抑鬱」という用語は、DSM-IVに記載の抑鬱障害および関連障害の治療を含む。

【0170】

別の好ましい実施形態において、本発明は、有効量の式Iの化合物、それらのN-オキサイド類、それらのプロドラッグ類およびそれらの医薬として許容される塩の群から選択される少なくとも一つの化合物を投与することを含む、物質関連障害、特には薬物依存、薬物乱用、薬物耐性および薬物離脱の治療方法を提供する。現在、Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV) の第4版 (1994, American Psychiatric Association, Washington, D.C.) に、乱用薬物（アルコールを含む）の摂取、医薬の副作用および毒物曝露に関連する障害を含む診断手段が提供されている。物質には、アルコール、アンフェタミンおよび同様に作用する交感神経模倣薬、カフェイン、大麻、コカイン、幻覚薬、吸入薬、ニコチン、オピオイド類、フェンシクリジン（PCP）または同様の作用をするアリールシクロヘキシリアミン類、および鎮静薬、睡眠薬もしくは抗不安薬などがある。さらに、各種薬物の依存症および他の

40

50

公知の物質関連障害が含まれる。神経障害および精神障害ならびに特定の物質関連障害についての別途の命名法、疾病分類および分類システムがあること、そしてこれらのシステムが、医科学の進歩とともに進化していることは、当業者には明らかであろう。従って、「物質関連障害」という用語は、他の診断情報源に記載の類似の障害を含むものである。

【0171】

別の好ましい実施形態において、本発明は、有効量の式Iの化合物、それらのN-オキサイド類、それらのプロドラッグ類およびそれらの医薬として許容される塩の群から選択される少なくとも一つの化合物を投与することを含む、パーキンソン病ならびにパーキンソン病関連の症状および障害の治療方法を提供する。

【0172】

別の好ましい実施形態において、本発明は、処置を必要とする患者に対して、有効量の式Iの化合物、それらのN-オキサイド類、それらのプロドラッグ類およびそれらの医薬として許容される塩の群から選択される少なくとも一つの化合物を投与することを含む、腎機能障害、特に糖尿病性腎症の治療方法を提供する。

【0173】

ドーパミンD₃受容体の調節を必要とする状態の処置、予防、抑鬱、改善もしくはリスク低減において、適切な用量レベルは、約0.01から500mg/患者体重kg/日であり、それは単一用量または複数用量で投与することができる。好ましくは、その用量レベルは、約0.1から約250mg/kg/日；より好ましくは約0.5から約100mg/kg/日である。好適な用量レベルは、約0.01から250mg/kg/日、約0.05から100mg/kg/日、または約0.1から50mg/kg/日であることができる。この範囲内で、用量は0.05から0.5、0.5から5または5から50mg/kg/日であることができる。経口投与の場合、組成物は好ましくは、治療を患者に対する用量の症状的調節のために有効成分1.0から1000mg、特には有効成分1.0、5.0、10.0、15.0、20.0、25.0、50.0、75.0、100.0、150.0、200.0、250.0、300.0、400.0、500.0、600.0、750.0、800.0、900.0および1000.0mgを含む錠剤の形態で提供される。当該化合物は、1から4回/日、好ましくは1回もしくは2回/日の投与法で投与することができる。本発明の化合物が適応である神経障害および精神障害その他の疾患の治療、予防、抑制、改善もしくはリスク低減の場合、本発明の化合物を約0.1mgから約100mg/動物体重kgの1日用量で、好ましくは単回1日用量で、または1日2から6回の分割用量で、または徐放剤形態で投与すると、ほぼ満足できる結果が得られる。ほとんどの大型哺乳動物において、総1日用量は70kgの成人の場合で約1.0mgから約1000mg、好ましくは約1mgから約500mgであり、総1日用量は通常は約3mgから約350mgである。この投与法を調節して、至適な治療応答を得ることができる。しかしながら、特定の患者における具体的な用量レベルおよび投与回数が変動し得るものであり、使用される具体的な化合物の活性、その化合物の代謝安定性および作用の長さ、年齢、体重、全般的な健康状態、性別、食事、投与の形態および時刻、排泄速度、併用薬剤、特定の状態の重度および治療法を受ける宿主などの各種要素によって決まるものであることは理解されるであろう。

【0174】

本発明の化合物は、非経口（例えば、筋肉、腹腔内、静脈、ICV、大槽内の注射もしくは注入、皮下注射またはインプラント）、経口、吸入噴霧、経鼻、経膣、直腸、舌下もしくは局所投与経路などの従来の投与経路によって投与することができる。

【0175】

本発明による化合物はさらに、他の薬剤と併用した、上記の疾患、障害および状態の予防、治療、抑制、改善もしくはリスク低減方法において有用である。

【0176】

本発明の化合物は、式Iの化合物もしくは他の薬剤が有用であり、それら薬剤の併用がいずれかの薬剤単独の場合より安全または有効である疾患もしくは状態の治療、予防、抑

10

20

30

40

50

制、改善もしくはリスク低減において1以上の他薬剤と併用することができる。そのような他薬剤は、それについて一般に用いられる経路および量で、式Iの化合物と同時にまたは順次で投与することができる。式Iの化合物を1以上の他薬剤と同時に使用する場合、そのような他薬剤および式Iの化合物を含む単位製剤での医薬組成物が好ましい。しかしながら、併用療法には、式Iの化合物および1以上の他薬剤を異なる重複するスケジュールで投与する療法も含まれ得る。1以上の他の有効成分と併用する場合、本発明の化合物および他の有効成分は、それぞれを単独で使用する場合より低い用量で用いることが可能であることも想定される。従って、本発明の医薬組成物には、式Iの化合物、そのN-オキサイド、プロドラッグまたは塩に加えて1以上の他の有効成分を含む組成物が含まれる。上記の併用には、本発明の化合物と1種類の他の活性化合物だけでなく、2種類以上の他の活性化合物との組み合わせが含まれる。

10

【0177】

同様に、本発明の化合物は、本発明の化合物が有用である疾患もしくは状態の予防、治療、抑制、改善もしくはリスク低減に用いられる他薬剤と併用することができる。そのような他薬剤は、本発明の化合物と同時にもしくは順次にて、その薬剤について一般に使用される経路および量で投与することができる。本発明の化合物を1以上の他薬剤と同時に用いる場合、本発明の化合物に加えてそのような他薬剤を含む医薬組成物が好ましい。従って、本発明の医薬組成物には、本発明の化合物に加えて、1以上の他の有効成分も含む組成物が含まれる。

20

【0178】

本発明の化合物の第2の有効成分に対する化合物重量比は変動し得るものであり、各成分の有効用量によって決まる。概して、各薬剤の有効用量を用いる。従って例えば、本発明の化合物を別の薬剤と併用する場合、本発明の化合物の他薬剤に対する重量比は、約1000:1から約1:1000、好ましくは約200:1から約1:200の範囲である。本発明の化合物と他の有効成分の組み合わせも上記の範囲内であるが、各場合で、各有效成分の有効用量を用いるべきである。そのような組み合わせにおいて、本発明の化合物および他の活性薬剤は別個にまたは一緒に投与することができる。さらに、一つの要素の投与を、他の薬剤の投与の前、同時または後で行うことができる。

【0179】

本発明はまた、少なくとも1種類の本発明の化合物と適切な場合には1以上の好適な賦形剤を含む医薬組成物（すなわち、医薬）に関するものである。

30

【0180】

これらの賦形剤／薬剤担体は、医薬形態および所望の投与形態に従って選択される。

【0181】

本発明の化合物は、非経口（例えば、筋肉、腹腔内、静脈、ICV、大槽内の注射もしくは注入、皮下注射またはインプラント）、経口、舌下、気管内、経鼻、局所、経皮、経膜もしくは直腸投与用の医薬組成物を製造するのに用いることができ、上記の障害または疾患の予防もしくは治療のために、従来の医薬担体と混合した単位製剤で動物もしくはヒトに投与することができる。

40

【0182】

医薬組成物においては、一般に無毒性および／または医薬として許容されるものである従来の賦形剤を含む好適な単位製剤で、少なくとも1種類の本発明の化合物を、単独でもしくは別の活性化合物とともに製剤することができる。担体または賦形剤は、活性化合物のビヒクル、担体もしくは媒体として働く固体、半固体もしくは液体材料であることができる。好適な賦形剤は、専門家の医学研究所に列記されている。さらに、製剤は、医薬として許容される担体もしくは一般的な補助物質、例えば流動促進剤；湿展剤；乳化剤および懸濁剤；保存剤；酸化防止剤；抗刺激剤；キレート剤；コーティング補助剤；乳濁液安定剤；フィルム形成剤；ゲル形成剤；臭気マスキング剤；矯味薬；樹脂；親水コロイド；溶媒；可溶化剤；中和剤；拡散促進剤；顔料；四級アンモニウム化合物；再脂肪剤および過脂肪剤；軟膏、クリームもしくはオイル基剤；シリコーン誘導体；展着助剤；安定剤；

50

滅菌剤；坐剤基剤；結合剤、充填剤、潤滑剤、崩壊剤もしくはコーティング剤などの錠剤賦形剤；推進剤；乾燥剤；乳白剤；増粘剤；ロウ類；可塑剤；白色鉱油を含むことができる。これに関する製剤は、例えば F i e d l e r , H . P . , L e x i k o n d e r H i l f s s t o f f e f u r P h a r m a z i e , K o s m e t i k u n d a n g r e n z e n d e G e b i e t e [E n c y c l o p e d i a o f auxili a ry substances for pharmacy, cosmetics and related fields] , 4th E d i t i o n , A u l e n d o r f : E C V - E d i t i o - K a n t o r - V e r l a g , 1 9 9 6 に記載の専門家の知識に基づいたものである。

【 0 1 8 3 】

好適な単位製剤には、経口服用用の錠剤、ゼラチンカプセル、粉剤、粒剤および液剤または懸濁液などの経口投与用の形態、舌下、口腔、気管内もしくは経鼻投与用の形態、エアロゾル、インプラント、皮下、筋肉もしくは静脈投与用の形態、そして直腸投与の形態などがある。

【 0 1 8 4 】

本発明の化合物は、局所投与用にクリーム、軟膏またはローションで用いることができる。

【 0 1 8 5 】

固体組成物を錠剤の形態で製剤する場合、主成分をゼラチン、デンプン、乳糖、ステアリン酸マグネシウム、タルク、二酸化ケイ素などの医薬単体と混合する。

【 0 1 8 6 】

錠剤は、ショ糖、セルロース誘導体または別の好適な物質でコーティングすることができるか、別の形態で処理して、持続的活性または遅延活性を示すようにし、所定量の基本有効成分を継続的に放出するようにすることができる。

【 0 1 8 7 】

ゼラチンカプセルの形態での製剤は、有効成分を增量剤と混合し、得られた混合物を軟もしくは硬ゼラチンカプセルに入れることで得られる。

【 0 1 8 8 】

シロップまたはエリキシル剤の形態での製剤、または滴剤の形態で投与するための製剤は、好ましくはノンカロリーである甘味剤、防腐剤としてのメチルパラベンもしくはプロピルパラベン、香味剤および好適な着色剤とともに有効成分を含むことができる。

【 0 1 8 9 】

水分散性粉剤または粒剤は、分散剤、湿展剤またはポリビニルピロリドン類などの懸濁剤、および甘味剤もしくは味覚改善剤と混合した有効成分を含むことができる。

【 0 1 9 0 】

直腸投与は、直腸温度で融解する結合剤、例えばカカオバターまたはポリエチレングリコール類とともに製剤される坐剤の使用によって行われる。非経口投与は、薬理的に好適な分散剤および／または湿展剤、例えばプロピレングリコールもしくはポリエチレングリコールを含む水系懸濁液、等張性塩溶液または無菌の注射用溶液を用いることで行われる。

【 0 1 9 1 】

基本的有効成分は、好適な場合は1以上の担体もしくは添加剤とともに、マイクロカプセルまたはリポソーム／中心体として製剤することもできる。

【 0 1 9 2 】

一般式Iの化合物、それらのプロドラッグ、それらのN-オキサイド、それらの互変異体、それらの水和物またはそれらの医薬として好適な塩に加えて、本発明の組成物は、上記で示した障害または疾患の治療に有用となり得る別の基本的有効成分をさらに含むことができる。

【 0 1 9 3 】

従って本発明はさらに、複数の基本的有効成分（そのうちの少なくとも一つが本発明の

10

20

30

40

50

化合物である。)が共に存在する医薬組成物に関するものである。

【0194】

医薬組成物を製造する場合、本発明による化合物は、1以上の担体と混合するか、それ
らで希釈しても良い。

【実施例】

【0195】

下記の実施例は、本発明をさらに説明するためのものである。

【0196】

化合物の特性決定は、別段の記載がなければ、400MHz、500MHzまたは600MHz NMR装置(Bruker AVANCE)での d_6 -ジメチルスルホキシド、重メタノールもしくは重クロロホルム中のプロトンNMRによって、または通常はC18材料上の急勾配でのHPLC-MSを介して記録される質量分析(エレクトロスプレー-イオン化(ESI)モード)、または融点によって行った。

10

【0197】

核磁気共鳴スペクトル特性(NMR)は、百万分率(ppm)で表される化学シフト(δ)を指す。 ^1H -NMRスペクトラムでのシフトの相対面積は、分子中の特定の官能基における水素原子数に相当する。多重性に関して、シフトの性質は、一重線(s)、広い一重線(sbr)、二重線(d)、広い二重線(dbr)、三重線(t)、広い三重線(tbr)、四重線(q)、五重線(quint)および多重線(m)として示される。

20

【0198】

略称:

AcOH: 酢酸

Boc: tert-ブチルオキシカルボニル

DCE: 1,2-ジクロロエタン

DCM: ジクロロメタン

EA: 酢酸エチル

EtOH: エタノール

hr: 時間

MeOH: メタノール

NaOMe: ナトリウムメトキシド

30

MeOD: 重メタノール

PE: 石油エーテル

pre-TLC: 分取薄層クロマトグラフィー

RT: 保持時間

THF: テトラヒドロフラン。

【0199】

中間体

I. ピリミジル-ピペラジン構成成分

I. 1. 2-tert-ブチル-4-(2-メトキシ-エチル)-6-ピペラジン-1-イル-ピリミジン

40

I. 1. 1. 5-メトキシ-3-オキソ-ペンタン酸メチルエステル

3-メトキシプロピオニルクロライド(51.7g、359mmol)およびピリジン(87mL、1077mmol)のDCM(400mL)中溶液に、ジメドン(44g、359mmol)を0から10で滴下した。反応混合物を室温で終夜攪拌し、1N HCl(400mL)を加え、DCMで抽出した(500mLで3回)。有機層を水で洗浄し、 Na_2SO_4 で脱水し、濾過し、濃縮して乾固させた。油状残留物をMeOH(400mL)に溶かし、2時間還流した。反応混合物を濃縮して乾固させた。残留物をシリカゲルカラム(PE:EA = 15:1)によって精製して、標題化合物(27g、収率47.0%)を白色油状物として得た。

【0200】

50

¹H NMR (400 MHz CDCl₃) : 3.72 (s, 3H), 3.65 - 3.62 (m, 2H), 3.49 (s, 2H), 3.31 (s, 3H), 2.78 - 2.75 (m, 2H)。

【0201】

I. 1. 2 2-tert-ブチル-6-(2-メトキシ-エチル)-ピリミジン-4-オール

5-メトキシ-3-オキソ-ペンタン酸メチルエステル(27 g, 169 mmol)およびtert-ブチルアミジニウム塩酸塩(18.57 g, 185 mmol)をMeOH(200 mL)に溶かし、ナトリウムメタノレート(27.3 g, 506 mmol)を溶液に10で少量ずつ加えた。反応混合物を室温で終夜攪拌した。反応混合物を濃縮して半量とし、濾過し、濾液を1N HClでpH=5の酸性とし、沈澱を濾過によって回収し、それを高真空下に乾燥して、標題化合物(20 g、収率56%)を白色油状物として得た。
10

【0202】

¹H NMR (400 MHz CDCl₃) : 11.91 (s, 1H), 6.19 (s, 1H), 3.73 - 3.71 (m, 2H), 3.34 (s, 3H), 2.79 - 2.75 (m, 2H), 1.37 (s, 9H)。

【0203】

I. 1. 3 2-tert-ブチル-4-クロロ-6-(2-メトキシ-エチル)-ピリミジン
20

2-tert-ブチル-6-(2-メトキシ-エチル)-ピリミジン-4-オール(20 g、95 mmol)のトルエン(200 mL)およびDMF(2 mL)中溶液に、冰浴でPOCl₃(36.5 g、238 mmol)を滴下した。混合物を室温で3時間攪拌した。反応混合物を水に投入し、DCMで抽出した(400 mLで3回)。有機層をNa₂SO₄で脱水し、濃縮して標題化合物(20 g、収率92%)を黄色油状物として得た。

【0204】

¹H NMR (400 MHz CDCl₃) : 7.02 (s, 1H), 3.78 - 3.75 (m, 2H), 3.33 (s, 3H), 2.96 - 2.93 (m, 2H), 1.36 (s, 9H)。

【0205】

I. 1. 4 2-tert-ブチル-4-(2-メトキシ-エチル)-6-ピペラジン-1-イル-ピリミジン
30

ピペラジン(45.2 g、525 mmol)のエタノール(300 mL)の溶液を加熱還流した。2-tert-ブチル-4-クロロ-6-(2-メトキシ-エチル)-ピリミジン(20 g、87 mmol)のエタノール(50 mL)の溶液を上記溶液に滴下した。溶液をさらに3時間還流し、冷却して室温とした。次に、水を加え、有機層をEAで抽出した(400 mLで3回)。有機層に、5%クエン酸(1リットル)を加え、分離し、水層を回収し、2N NaOHでpH>8のアルカリ性に調節した。アルカリ性水層をEAで抽出(400 mLで3回)、有機相をNa₂SO₄で脱水し、濾過し、濃縮して標題化合物(20 g、収率82%)を黄色油状物として得た。
40

【0206】

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) : 6.17 (s, 1H), 3.76 - 3.73 (m, 2H), 3.60 - 3.57 (m, 4H), 3.33 (s, 3H), 2.93 - 2.90 (m, 4H), 2.83 - 2.80 (m, 2H), 1.72 - 1.70 (m, 1H), 1.31 (s, 9H)。

LC-MS (ESI) : m/z 279 (M+H)⁺。

【0207】

I. 2 2-tert-ブチル-4-シクロブチル-6-(ピペラジン-1-イル)ピリミジン
50

I. 2. 1 2-tert-ブチル-6-シクロブチル-ピリミジン-4-オール

3 - シクロブチル - 3 - オキソ - プロパン酸メチル (4.3 g、27.53 mmol) および 2,2 - ジメチルプロパンアミジン (2.3 g、22.10 mmol) の混合物を脱水 MeOH (50 mL) 中で搅拌し、NaOMe (5.0 g、92 mmol) を 10 で少量ずつ加えた。得られた懸濁液を室温で終夜搅拌した。反応混合物を濃縮して体積をほぼ半量とし、濾過した。濾液を水および DCM で抽出した。合わせた有機層をブラインド洗浄し、Na₂SO₄ で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮した。残留物をアセトンとともに搅拌し、沈澱を回収し、真空乾燥して、標題化合物を得た (3.15 g、15.27 mol、66%)。

【0208】

LC-MS (ESI) : m/z 207 (M+H)⁺、TR : 0.864 分。

10

【0209】

I. 2.2 2 - tert - ブチル - 4 - クロロ - 6 - シクロブチル - ピリミジン
2 - tert - ブチル - 6 - シクロブチル - ピリミジン - 4 - オール (3.15 g、15.27 mmol) をトルエン (25 mL) / DMF (0.3 mL) に溶かした。POCl₃ (3.5 mL、38 mmol) を 10 で滴下した。得られた溶液を室温で 3 時間搅拌し、水に投入し、DCM で抽出した。有機層を Na₂SO₄ で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮して、標題化合物を得た (3.28 g、97%)。粗取得物をそれ以上精製せずに次の段階に用いた。

【0210】

LC-MS : m/z = 225.0 (M+H)⁺、RT : 1.186 分。

20

【0211】

I. 2.3 2 - tert - ブチル - 4 - シクロブチル - 6 - (ピペラジン - 1 - イル) ピリミジン
ピペラジン (7.54 g、87.57 mmol) を EtOH に溶かし、2 - tert - ブチル - 4 - クロロ - 6 - シクロブチル - ピリミジン (3.28 g、14.60 mmol) を 80 で 10 分間かけて滴下した。溶液を終夜還流し、減圧下に濃縮した。残留物を EtOAc に溶かし、水およびブラインド洗浄し、Na₂SO₄ で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮して、標題化合物を得た (3.5 g、87%)。

【0212】

LC-MS : m/z = 275.0 (M+H)、RT : 0.564 分。

30

【0213】

II. アルデヒド構成成分

II. 1 tert - ブチルN - [3 - (2 - オキソエチル) シクロブチル] カーバメート

II. 1.1 (3 - tert - プトキシカルボニルアミノ - シクロブチリデン) - 酢酸メチルエステル

(3 - オキソ - シクロブチル) - カルバミン酸 tert - ブチルエステル (5.6 g、30.2 mmol) の脱水トルエン (100 mL) 中溶液に、(トリフェニルホスホラニリデン) 酢酸メチル (10.7 g、45.4 mmol) を加え、N₂ 下に終夜加熱還流した。冷却して室温とした後、混合物を水に投入し、EA で抽出した。有機相を Na₂SO₄ で脱水し、減圧下に濃縮して残留物を得て、それをシリカゲルでのカラムクロマトグラフィー (PE : EA = 20 : 1 で溶離) によって精製して、標題化合物 (7 g、収率 96%) を白色固体として得た。

40

【0214】

¹H NMR (400 MHz、CDCl₃) : 5.71 (s、1 H)、4.86 (br、1 H)、4.25 (br、1 H)、3.70 (s、3 H)、3.60 (br、1 H)、3.23 - 3.18 (br、1 H)、2.97 - 2.92 (br、1 H)、2.79 - 2.73 (br、1 H)、1.46 (s、9 H)。

【0215】

II. 1.2 (3 - tert - プトキシカルボニルアミノ - シクロブチル) - 酢酸メ

50

チルエステル

(3-tert-ブトキシカルボニルアミノ-シクロブチリデン)-酢酸メチルエステル(7g、29mmol)のメタノール(100mL)中溶液にPd/C(5g)を加え、H₂風船下に室温で終夜攪拌した。TLCで反応完結が示された後、混合物をセライトで濾過した。濾液を減圧下に濃縮して標題化合物(7g、収率99%)を白色固体として得て、それをそれ以上精製せずに直接次の段階に用いた。

【0216】

I I . 1 . 3 3 - (2 - ヒドロキシ - エチル) - シクロブチル] - カルバミン酸tert - ブチルエステル

(3-tert-ブトキシカルボニルアミノ-シクロブチル)-酢酸メチルエステル(7g、28.8mmol)の脱水THF(100mL)中溶液に0℃でLiAlH₄(2.18g、57.5mmol)を滴下し、混合物を0℃で2時間攪拌した。混合物を水(2mL)、NaOH溶液(0.5N、2mL)および水(2mL)で反応停止し、濾過し、EAで抽出した。有機相をブラインによって洗浄し、Na₂SO₄で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮して、標題化合物(5.7g、収率92%)を白色固体として得て、それをそれ以上精製せずに直接次の段階に用いた。

【0217】

I I . 1 . 4 tert - ブチルN - [3 - (2 - オキソエチル)シクロブチル]カーバメート

3 - (2 - ヒドロキシ - エチル) - シクロブチル] - カルバミン酸tert - ブチルエステル(5.2g、24.1mmol)の脱水DCM(100mL)中溶液に、デス - マーチンペルヨージナン(20.5g、48.3mmol)を加え、室温で5時間攪拌した。混合物をNa₂S₂O₃溶液で反応停止し、DCMで抽出した。有機相を減圧下に濃縮して残留物を得て、それをシリカゲルでのカラムクロマトグラフィー(P/E : EA = 5 : 1で溶離)によって精製して、標題化合物(2.7g、収率52%)を油状液体として得た。

【0218】

I I . 2 tert - ブチルトランス - 4 - (2 - オキソエチル)シクロヘキシルカーバメート

市販品。

【0219】

I I . 3 tert - ブチルシス - 4 - (2 - オキソエチル)シクロヘキシルカーバメート

市販品。

【0220】

I II . 実施例

実施例1

トランス - N - [トランス - 4 - [2 - [4 - (2 - tert - ブチル - 6 - シクロブチル - ピリミジン - 4 - イル)ピペラジン - 1 - イル]エチル]シクロヘキシル] - 4 - ヒドロキシ - シクロヘキサンカルボキシアミド(化合物1; R¹がトランス - 4 - ヒドロキシシクロヘキシルであり; mが2であり、nが2であり、R² = Hであり、基R¹ - C(=O) - NHおよび基R²がシス配置を有する式Iの化合物)

【0221】

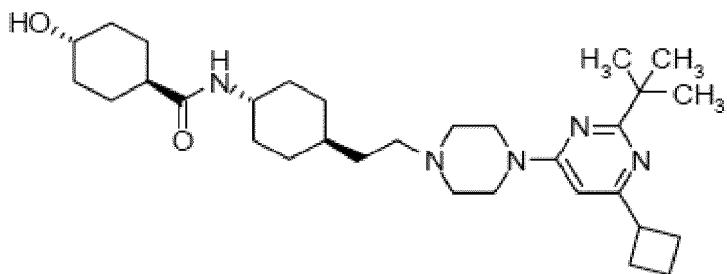
10

20

30

40

【化8】



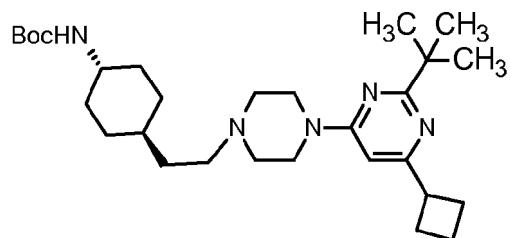
【0222】

10

1 . 1 *t* e *r* t - ブチルトランス - N - [4 - [2 - [4 - (2 - *t* e *r* t - ブチル - 6 - シクロブチル - ピリミジン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - イル] エチル] シクロヘキシリル] カーバメート

【0223】

【化9】



20

【0224】

30

2 - *t* e *r* t - ブチル - 4 - シクロブチル - 6 - (ピペラジン - 1 - イル) ピリミジン (7 . 1 6 g、 2 6 . 1 m m o l) および *t* e *r* t - ブチルトランス - 4 - (2 - オキソエチル) シクロヘキシリルカーバメート (6 g、 2 4 . 8 6 m m o l) の D C E (1 0 0 m L) 中混合物を室温で 1 0 分間攪拌した。 A c O H およびトリアセトキシヒドロホウ酸ナトリウム (7 . 9 0 g、 3 7 . 3 m m o l) を加えた。 4 時間後、水を加えた。水層を塩化メチレンで抽出した (5 0 m L で 3 回) 。 合わせた有機層をブラインで洗浄し、 N a 2 S O 4 で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮して、標題化合物を黄色油状物として得て (1 1 . 2 g、 2 1 . 2 9 m m o l 、 収率 8 6 %) 、それを精製せずに次の段階で用いた。

【0225】

L C - M S : M / z = 5 0 0 . 0 (M + H) + 、 R T : 0 . 6 7 分。

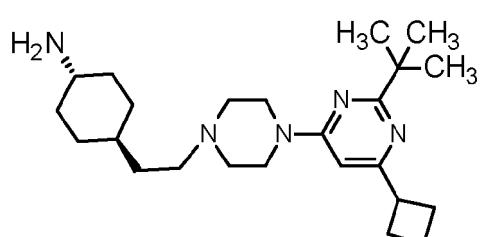
【0226】

40

1 . 2 トランス - 4 - (2 - (4 - (2 - (*t* e *r* t - ブチル) - 6 - シクロブチルピリミジン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - イル) エチル) シクロヘキサンアミン

【0227】

【化10】



【0228】

50

t e *r* t - ブチル N - [トランス - [4 - [2 - [4 - (2 - *t* e *r* t - ブチル - 6 - シクロブチル - ピリミジン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - イル] エチル] シクロヘキシリル] カーバメート (1 1 . 2 0 g、 2 2 . 4 1 m m o l) を H C l / 酢酸エチル (1 5 0 m

L)に溶かした。得られた溶液を約25度で16時間攪拌した。溶媒を減圧下に除去して、標題化合物(8.9g、21.16mmol、収率94%)を無色固体として得た。

【0229】

LC-MS: M/z = 400.0 (M+H)⁺、RT: 0.52分。

【0230】

1.3 トランス-N-[トランス-4-[2-[4-(2-tert-ブチル-6-シクロブチル-ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-イル]エチル]シクロヘキシリ]-4-ヒドロキシ-シクロヘキサンカルボキシアミド

トランス-4-(2-(4-(2-(tert-ブチル)-6-シクロブチルピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)エチル)シクロヘキサンアミン(4.6g、11.51mmol)のジクロロメタン中溶液に、トランス-4-ヒドロキシシクロヘキサンカルボン酸(1.991g、13.81mmol)を加えた。HATU(2-(3H-[1,2,3]トリアゾロ[4,5-b]ピリジン-3-イル)-1,1,3,3-テトラメチルイソウロニウムヘキサフルオロホスフェート、5.25g、13.8mmol)およびジイソプロピルエチルアミン(6.03mL、34.5mmol)を加え、混合物を室温で14時間攪拌した。溶媒を留去し、残留物をジクロロメタンと水との間で分配した。水相をジクロロメタンで数回抽出した。合わせた有機層を5%重炭酸ナトリウム水溶液で2回、および飽和塩化ナトリウム水溶液で2回洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、溶媒留去して乾固させた。ジクロロメタン/メタノール(0%から80%)を溶離液として用いるシリカゲルクロマトグラフィー(330g Reveleris N P c artridge)による精製によって、標題化合物6.05gを得た。

【0231】

LC-MS: m/z 526.4 (M+H)⁺、RT: 2.54分。

【0232】

¹H-NMR(CDCI₃、400MHz): 1.04-1.08(m、4H)、1.13-1.25(m、3H)、1.34(s、9H)、1.43-1.63(m、5H)、1.74-1.79(m、2H)、1.87-2.06(m、9H)、2.25-2.37(m、4H)、2.42(m、2H)、2.53(bs、4H)、3.43-3.46(m、1H)、3.59-3.67(m、2H)、3.67(bs、4H)、5.23(d、J=8.4Hz、1H)、6.12(s、1H)。

【0233】

上記で示したものと同じ方法に従って、実施例2から44の化合物を製造した。

【0234】

実施例2:

トランス-N-[トランス-4-[2-[4-[2-tert-ブチル-6-(2-メトキシエチル)ピリミジン-4-イル]ピペラジン-1-イル]エチル]シクロヘキシリ]-4-ヒドロキシ-シクロヘキサンカルボキシアミド(化合物2; R¹がトランス-4-ヒドロキシシクロヘキシリであり; mが2であり、nが2であり、R²=Hであり、基R¹-C(=O)-NHおよび基R²がシス配置を有する式Iの化合物)。

【0235】

実施例3:

トランス-N-[シス-4-[2-[4-[2-tert-ブチル-6-(2-メトキシエチル)ピリミジン-4-イル]ピペラジン-1-イル]エチル]シクロヘキシリ]-4-ヒドロキシ-シクロヘキサンカルボキシアミド(化合物3; R¹がトランス-4-ヒドロキシシクロヘキシリであり; mが2であり、nが2であり、R²=Hであり、基R¹-C(=O)-NHおよびR²がトランス配置を有する式Iの化合物)。

【0236】

実施例4:

シス-N-[トランス-4-[2-[4-[2-tert-ブチル-6-(2-メトキシエチル)ピリミジン-4-イル]ピペラジン-1-イル]エチル]シクロヘキシリ]-

10

20

30

40

50

4 - ヒドロキシ - シクロヘキサンカルボキシアミド（化合物 4 ; R¹ がシス - 4 - ヒドロキシシクロヘキシルであり；m が 2 であり、n が 2 であり、R² = H であり、基 R¹ - C (= O) - NH および基 R² がシス配置を有する式 I の化合物）。

【0237】

実施例 5 :

シス - N - [シス - 4 - [2 - [4 - [2 - t e r t - プチル - 6 - (2 - メトキシエチル) ピリミジン - 4 - イル] ピペラジン - 1 - イル] エチル] シクロヘキシル] - 4 - ヒドロキシ - シクロヘキサンカルボキシアミド（化合物 5 ; R¹ がシス - 4 - ヒドロキシシクロヘキシルであり；m が 2 であり、n が 2 であり、R² = H であり、基 R¹ - C (= O) - NH および基 R² がトランス配置を有する式 I の化合物）。 10

【0238】

実施例 6 :

トランス - N - [シス - 4 - [2 - [4 - (2 - t e r t - プチル - 6 - シクロブチル - ピリミジン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - イル] エチル] シクロヘキシル] - 4 - ヒドロキシ - シクロヘキサンカルボキシアミド（化合物 6 ; R¹ がトランス - 4 - ヒドロキシシクロヘキシルであり；m が 2 であり、n が 2 であり、R² = H であり、基 R¹ - C (= O) - NH および基 R² がトランス配置を有する式 I の化合物）。

【0239】

実施例 7 :

トランス - N - [トランス - 3 - [2 - [4 - [2 - t e r t - プチル - 6 - (2 - メトキシエチル) ピリミジン - 4 - イル] ピペラジン - 1 - イル] エチル] シクロブチル] - 4 - ヒドロキシ - シクロヘキサンカルボキシアミド ; 2 , 2 , 2 - トリフルオロ酢酸（化合物 7 ; R¹ がトランス - 4 - ヒドロキシシクロヘキシルであり；m が 1 であり、n が 1 であり、R² = H であり、基 R¹ - C (= O) - NH および基 R² がシス配置を有する式 I の化合物）。 20

【0240】

実施例 8 :

トランス - N - [シス - 3 - [2 - [4 - [2 - t e r t - プチル - 6 - (2 - メトキシエチル) ピリミジン - 4 - イル] ピペラジン - 1 - イル] エチル] シクロブチル] - 4 - ヒドロキシ - シクロヘキサンカルボキシアミド ; 2 , 2 , 2 - トリフルオロ酢酸（化合物 8 ; R¹ がトランス - 4 - ヒドロキシシクロヘキシルであり；m が 1 であり、n が 1 であり、R² = H であり、基 R¹ - C (= O) - NH および基 R² がトランス配置を有する式 I の化合物）。 30

【0241】

実施例 9 :

トランス - N - [トランス - 3 - [2 - [4 - (2 - t e r t - プチル - 6 - シクロブチル - ピリミジン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - イル] エチル] シクロブチル] - 4 - ヒドロキシ - シクロヘキサンカルボキシアミド（化合物 9 ; R¹ がトランス - 4 - ヒドロキシシクロヘキシルであり；m が 1 であり、n が 1 であり、基 R¹ - C (= O) - NH 、 R² = H であり、基 R² がシス配置を有する式 I の化合物）。 40

【0242】

実施例 10 :

トランス - N - [シス - 3 - [2 - [4 - (2 - t e r t - プチル - 6 - シクロブチル - ピリミジン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - イル] エチル] シクロブチル] - 4 - ヒドロキシ - シクロヘキサンカルボキシアミド（化合物 10 ; R¹ がトランス - 4 - ヒドロキシシクロヘキシルであり；m が 1 であり、n が 1 であり、R² = H であり、基 R¹ - C (= O) - NH および基 R² がトランス配置を有する式 I の化合物）。

【0243】

実施例 11 :

N - [トランス - 3 - [2 - [4 - [2 - t e r t - プチル - 6 - (2 - メトキシエチ

10

20

30

40

50

ル) ピリミジン - 4 - イル] ピペラジン - 1 - イル] エチル] シクロブチル] - 4 - ヒドロキシ - シクロヘキサンカルボキシアミド(化合物11; R¹が4 - ヒドロキシシクロヘキシルであり; mが1であり、nが1であり、R²=Hであり、基R¹-C(=O)-NHおよび基R²がシス配置を有する式Iの化合物)。

【0244】

実施例12:

シス - N - [シス - 3 - [2 - [4 - [2 - tert - ブチル - 6 - (2 - メトキシエチル) ピリミジン - 4 - イル] ピペラジン - 1 - イル] エチル] シクロブチル] - 4 - ヒドロキシ - シクロヘキサンカルボキシアミド(化合物12; R¹がシス - 4 - ヒドロキシシクロヘキシルであり; mが1であり、nが1であり、R²=Hであり、基R¹-C(=O)-NHおよび基R²がトランス配置を有する式Iの化合物)。 10

【0245】

実施例13:

シス - N - [トランス - 4 - [2 - [4 - (2 - tert - ブチル - 6 - シクロブチル - ピリミジン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - イル] エチル] シクロヘキシル] - 3 - ヒドロキシ - シクロブタンカルボキシアミド(化合物13; R¹がシス - 3 - ヒドロキシシクロブチルであり; mが2であり、nが2であり、R²=Hであり、基R¹-C(=O)-NHおよび基R²がシス配置を有する式Iの化合物)。

【0246】

実施例14:

シス - N - [トランス - 4 - [2 - [4 - (2 - tert - ブチル - 6 - シクロブチル - ピリミジン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - イル] エチル] シクロヘキシル] - 4 - ヒドロキシ - シクロヘキサンカルボキシアミド; 2,2,2 - トリフルオロ酢酸(化合物14; R¹がシス - 4 - ヒドロキシシクロヘキシルであり; mが2であり、nが2であり、R²=Hであり、基R¹-C(=O)-NHおよび基R²がシス配置を有する式Iの化合物)。

【0247】

実施例15:

シス - N - [シス - 4 - [2 - [4 - (2 - tert - ブチル - 6 - シクロブチル - ピリミジン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - イル] エチル] シクロヘキシル] - 4 - ヒドロキシ - シクロヘキサンカルボキシアミド; 2,2,2 - トリフルオロ酢酸(化合物15; R¹がシス - 4 - ヒドロキシシクロヘキシルであり; mが2であり、nが2であり、R²=Hであり、基R¹-C(=O)-NHおよび基R²がトランス配置を有する式Iの化合物)。 30

【0248】

実施例16:

シス - N - [トランス - 3 - [2 - [4 - (2 - tert - ブチル - 6 - シクロブチル - ピリミジン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - イル] エチル] シクロブチル] - 4 - ヒドロキシ - シクロヘキサンカルボキシアミド; 2,2,2 - トリフルオロ酢酸(化合物16; R¹がシス - 4 - ヒドロキシシクロヘキシルであり; mが1であり、nが1であり、R²=Hであり、基R¹-C(=O)-NHおよび基R²がシス配置を有する式Iの化合物)。 40

【0249】

実施例17:

シス - N - [シス - 4 - [2 - [4 - [2 - tert - ブチル - 6 - (2 - メトキシエチル) ピリミジン - 4 - イル] ピペラジン - 1 - イル] エチル] シクロヘキシル] - 3 - ヒドロキシ - シクロブタンカルボキシアミド(化合物17; R¹がシス - 4 - ヒドロキシシクロヘキシルであり; mが1であり、nが1であり、R²=Hであり、基R¹-C(=O)-NHおよび基R²がトランス配置を有する式Iの化合物)。

【0250】

10

20

30

40

50

実施例 18 :

シス - N - [トランス - 4 - [2 - [4 - [2 - tert - ブチル - 6 - (2 - メトキシエチル) ピリミジン - 4 - イル] ピペラジン - 1 - イル] エチル] シクロヘキシリ] - 3 - ヒドロキシ - シクロブタンカルボキシアミド(化合物18; R¹がシス - 3 - ヒドロキシシクロブチルであり; mが2であり、nが2であり、R²=Hであり、基R¹-C(=O)-NHおよび基R²がシス配置を有する式Iの化合物)。

【0251】

実施例 19 :

N - [トランス - 4 - [2 - [4 - (2 - tert - ブチル - 6 - シクロブチル - ピリミジン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - イル] エチル] シクロヘキシリ] - 3 - ヒドロキシ - 3 - (トリフルオロメチル) シクロブタンカルボキシアミド(化合物19; R¹が3 - ヒドロキシ - 3 - トリフルオロメチルシクロブチルであり; mが2であり、nが2であり、R²=Hであり、基R¹-C(=O)-NHおよび基R²がシス配置を有する式Iの化合物)。

10

【0252】

実施例 20 :

トランス - N - [トランス - 4 - [2 - [4 - (2, 6 -ジtert - ブチルピリミジン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - イル] エチル] シクロヘキシリ] - 4 - ヒドロキシ - シクロヘキサンカルボキシアミド(化合物20; R¹がトランス - 4 - ヒドロキシシクロヘキシリ)であり; mが2であり、nが2であり、R²=Hであり、基R¹-C(=O)-NHおよび基R²がシス配置を有する式Iの化合物)。

20

【0253】

実施例 21 :

トランス - N - [トランス - 4 - [2 - [4 - [2 - tert - ブチル - 6 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 4 - イル] ピペラジン - 1 - イル] エチル] シクロヘキシリ] - 4 - ヒドロキシ - シクロヘキサンカルボキシアミド(化合物21; R¹がトランス - 4 - ヒドロキシシクロヘキシリ)であり; mが2であり、nが2であり、R²=Hであり、基R¹-C(=O)-NHおよび基R²がシス配置を有する式Iの化合物)。

30

【0254】

実施例 22 :

トランス - N - [シス - 4 - [2 - [4 - (2, 6 -ジtert - ブチルピリミジン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - イル] エチル] シクロヘキシリ] - 4 - ヒドロキシ - シクロヘキサンカルボキシアミド(化合物22; R¹がトランス - 4 - ヒドロキシシクロヘキシリ)であり; mが2であり、nが2であり、R²=Hであり、基R¹-C(=O)-NHおよび基R²がトランス配置を有する式Iの化合物)。

40

【0255】

実施例 23 :

トランス - N - [シス - 4 - [2 - [4 - [2 - tert - ブチル - 6 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 4 - イル] ピペラジン - 1 - イル] エチル] シクロヘキシリ] - 4 - ヒドロキシ - シクロヘキサンカルボキシアミド(化合物23; R¹がトランス - 4 - ヒドロキシシクロヘキシリ)であり; mが2であり、nが2であり、R²=Hであり、基R¹-C(=O)-NHおよび基R²がトランス配置を有する式Iの化合物)。

40

【0256】

実施例 24 :

トランス - N - [トランス - 4 - [2 - [4 - [2 - tert - ブチル - 6 - (2 - メトキシエチル) ピリミジン - 4 - イル] ピペラジン - 1 - イル] エチル] シクロヘキシリ] - 4 - メトキシ - シクロヘキサンカルボキシアミド(化合物24; R¹がトランス - 4 - メトキシシクロヘキシリ)であり; mが2であり、nが2であり、R²=Hであり、基R¹-C(=O)-NHおよび基R²がシス配置を有する式Iの化合物)。

50

【0257】

実施例 25 :

N - [トランス - 4 - [2 - [4 - [2 - tert - ブチル - 6 - (2 - メトキシエチル) ピリミジン - 4 - イル] ピペラジン - 1 - イル] エチル] シクロヘキシリ] - 3 - ヒドロキシ - 3 - (トリフルオロメチル) シクロブタンカルボキシアミド (化合物 25 ; R¹ が 3 - ヒドロキシ - 3 - トリフルオロメチルシクロブチルであり、m が 2 であり、n が 2 であり、R² = H であり、基 R¹ - C (= O) - NH および基 R² がシス配置を有する式 I の化合物)。

【0258】

実施例 26 :

N - [シス - 4 - [2 - [4 - [2 - tert - ブチル - 6 - (2 - メトキシエチル) ピリミジン - 4 - イル] ピペラジン - 1 - イル] エチル] シクロヘキシリ] - 3 - ヒドロキシ - 3 - (トリフルオロメチル) シクロブタンカルボキシアミド (化合物 26 ; R¹ が 3 - ヒドロキシ - 3 - トリフルオロメチルシクロブチルであり、m が 2 であり、n が 2 であり、R² = H であり、基 R¹ - C (= O) - NH および基 R² がトランス配置を有する式 I の化合物)。

【0259】

実施例 27

N - [4 - [2 - [4 - [2 - tert - ブチル - 6 - (1 - メチルシクロプロピル) ピリミジン - 4 - イル] ピペラジン - 1 - イル] エチル] シクロヘキシリ] - 4 - ヒドロキシ - シクロヘキサンカルボキシアミド (化合物 27 ; R¹ が 4 - ヒドロキシシクロヘキシリであり；m が 2 であり、n が 2 であり、R² = H である式 I の化合物)。

【0260】

実施例 28 :

トランス - N - [シス - 4 - [2 - [4 - [2 - tert - ブチル - 6 - (1 - メチルシクロプロピル) ピリミジン - 4 - イル] ピペラジン - 1 - イル] エチル] シクロヘキシリ] - 4 - ヒドロキシ - シクロヘキサンカルボキシアミド (化合物 28 ; R¹ がトランス - 4 - ヒドロキシシクロヘキシリであり；m が 2 であり、n が 2 であり、R² = H であり、基 R¹ - C (= O) - NH および基 R² がトランス配置を有する式 I の化合物)。

【0261】

実施例 29 :

N - [4 - [2 - [4 - [2 - tert - ブチル - 6 - (ジフルオロメチル) ピリミジン - 4 - イル] ピペラジン - 1 - イル] エチル] シクロヘキシリ] - 4 - ヒドロキシ - シクロヘキサンカルボキシアミド (化合物 29 ; R¹ が 4 - ヒドロキシシクロヘキシリであり；m が 2 であり、n が 2 であり、R² = H である式 I の化合物)。

【0262】

実施例 30 :

トランス - N - [シス - 4 - [2 - [4 - [2 - tert - ブチル - 6 - (ジフルオロメチル) ピリミジン - 4 - イル] ピペラジン - 1 - イル] エチル] シクロヘキシリ] - 4 - ヒドロキシ - シクロヘキサンカルボキシアミド (化合物 30 ; R¹ がトランス - 4 - ヒドロキシシクロヘキシリであり；m が 2 であり、n が 2 であり、R² = H であり、基 R¹ - C (= O) - NH および基 R² がトランス配置を有する式 I の化合物)。

【0263】

実施例 31 :

N - [4 - [2 - [4 - (2 - tert - ブチル - 6 - イソプロピル - ピリミジン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - イル] エチル] シクロヘキシリ] - 4 - ヒドロキシ - シクロヘキサンカルボキシアミド (化合物 31 ; R¹ が 4 - ヒドロキシシクロヘキシリであり；m が 2 であり、n が 2 であり、R² = H である式 I の化合物)。

【0264】

実施例 32 :

トランス - N - [トランス - 4 - [2 - [4 - (2 - tert - ブチル - 6 - イソプロ

10

20

30

40

50

ピル - ピリミジン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - イル] エチル] シクロヘキシル] - 4 - ヒドロキシ - シクロヘキサンカルボキシアミド(化合物32; R¹がトランス - 4 - ヒドロキシシクロヘキシルであり; mが2であり、nが2であり、R² = Hであり、基R¹ - C(=O) - NHおよび基R²がシス配置を有する式Iの化合物)。

【0265】

実施例33:

N - [4 - [2 - [(3R) - 4 - [2 - tert - ブチル - 6 - (2 - メトキシエチル) ピリミジン - 4 - イル] - 3 - メチル - ピペラジン - 1 - イル] エチル] シクロヘキシル] - 4 - ヒドロキシ - シクロヘキサンカルボキシアミド(化合物33; R¹が4 - ヒドロキシシクロヘキシルであり; mが2であり、nが2であり、R² = Hである式Iの化合物)。 10

【0266】

実施例34:

トランス - N - [トランス - 4 - [2 - [(3R) - 4 - [2 - tert - ブチル - 6 - (2 - メトキシエチル) ピリミジン - 4 - イル] - 3 - メチル - ピペラジン - 1 - イル] エチル] シクロヘキシル] - 4 - ヒドロキシ - シクロヘキサンカルボキシアミド(化合物34; R¹がトランス - 4 - ヒドロキシシクロヘキシルであり; mが2であり、nが2であり、R² = Hであり、基R¹ - C(=O) - NHおよび基R²がシス配置を有する式Iの化合物)。

【0267】

実施例35:

トランス - N - [トランス - 4 - [2 - [4 - (2 - tert - ブチル - 6 - シクロペンチル - ピリミジン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - イル] エチル] シクロヘキシル] - 4 - ヒドロキシ - シクロヘキサンカルボキシアミド(化合物35; R¹がトランス - 4 - ヒドロキシシクロヘキシルであり; mが2であり、nが2であり、R² = Hであり、基R¹ - C(=O) - NHおよび基R²がシス配置を有する式Iの化合物)。 20

【0268】

実施例36:

トランス - N - [シス - 4 - [2 - [4 - (2 - tert - ブチル - 6 - シクロペンチル - ピリミジン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - イル] エチル] シクロヘキシル] - 4 - ヒドロキシ - シクロヘキサンカルボキシアミド(化合物36; R¹がトランス - 4 - ヒドロキシシクロヘキシルであり; mが2であり、nが2であり、R² = Hであり、基R¹ - C(=O) - NHおよび基R²がトランス配置を有する式Iの化合物)。 30

【0269】

実施例37:

トランス - N - [トランス - 4 - [2 - [4 - [2 - tert - ブチル - 6 - (メトキシメチル) ピリミジン - 4 - イル] ピペラジン - 1 - イル] エチル] シクロヘキシル] - 4 - ヒドロキシ - シクロヘキサンカルボキシアミド(化合物37; R¹がトランス - 4 - ヒドロキシシクロヘキシルであり; mが2であり、nが2であり、R² = Hであり、基R¹ - C(=O) - NHおよび基R²がシス配置を有する式Iの化合物)。 40

【0270】

実施例38:

トランス - N - [トランス - 4 - [2 - [4 - (2 - tert - ブチル - 6 - シクロブチル - ピリミジン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - イル] エチル] シクロヘキシル] - 3 - ヒドロキシ - シクロブタンカルボキシアミド; 2, 2, 2 - トリフルオロ酢酸(化合物38; R¹がトランス - 3 - ヒドロキシシクロブチルであり; mが2であり、nが2であり、R² = Hであり、基R¹ - C(=O) - NHおよび基R²がシス配置を有する式Iの化合物)。

【0271】

実施例39:

10

20

30

40

50

トランス - N - [トランス - 3 - [2 - [4 - (2 - t e r t - ブチル - 6 - シクロブチル - ピリミジン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - イル] エチル] シクロブチル] - 3 - ヒドロキシ - シクロブタンカルボキシアミド ; 2 , 2 , 2 - トリフルオロ酢酸 (化合物 39 ; R¹ がトランス - 3 - ヒドロキシシクロブチルであり ; m が 1 であり、 n が 1 であり、 R² = H であり、 基 R¹ - C (= O) - NH および基 R² がシス配置を有する式 I の化合物) 。

【 0 2 7 2 】

実施例 4 0 :

シス - N - [トランス - 4 - [2 - [4 - [2 - t e r t - ブチル - 6 - (メトキシメチル) ピリミジン - 4 - イル] ピペラジン - 1 - イル] エチル] シクロヘキシル] - 3 - ヒドロキシ - シクロブタンカルボキシアミド (化合物 40 ; R¹ がシス - 3 - ヒドロキシシクロブチルであり ; m が 2 であり、 n が 2 であり、 R² = H であり、 基 R¹ - C (= O) - NH および基 R² がシス配置を有する式 I の化合物) 。

10

【 0 2 7 3 】

実施例 4 1 :

トランス - N - [4 - [2 - [(3 S) - 4 - (2 - t e r t - ブチル - 6 - イソプロピル - ピリミジン - 4 - イル) - 3 - メチル - ピペラジン - 1 - イル] エチル] シクロヘキシル] - トランス - 4 - ヒドロキシ - シクロヘキサンカルボキシアミド (化合物 41 、 R¹ がトランス - 4 - ヒドロキシシクロヘキシルであり ; m が 2 であり、 n が 2 であり、 R² = H であり、 R³^b が (S) メチルであり、 基 R¹ - C (= O) - NH および基 R² がシス配置を有する式 I の化合物) 。

20

【 0 2 7 4 】

L C M S : m / z 5 2 8 . 4 (M + H) 。

【 0 2 7 5 】

¹ H - N M R (C D C l₃ 、 4 0 0 M H z) : : 6 . 1 (s 、 1 H) 、 5 . 2 3 (d 、 1 H) 、 4 . 5 5 (m 、 1 H) 、 4 . 1 5 (m 、 1 H) 、 3 . 7 (m 、 1 H) 、 3 . 6 2 (m 、 1 H) 、 3 . 1 3 (m 、 1 H) 、 2 . 9 (m 、 1 H) 、 2 . 7 8 (m 、 2 H) 、 2 . 4 (m 、 1 H) 、 2 . 3 (m 、 1 H) 、 2 . 2 (m 、 1 H) 、 1 . 8 5 - 2 . 1 (数個の m 、 1 0 H) 、 1 . 8 (m 、 2 H) 、 1 . 2 - 1 . 6 (広い、 数個の m 、 5 H) 、 1 . 5 5 (m 、 2 H) 、 1 . 4 (m 、 2 H) 、 1 . 3 (s 、 9 H) 、 1 . 2 5 (m 、 6 H) 、 1 . 1 (m 、 3 H) 。

30

【 0 2 7 6 】

実施例 4 2

N - [3 - [2 - [(3 S) - 4 - (2 - t e r t - ブチル - 6 - イソプロピル - ピリミジン - 4 - イル) - 3 - メチル - ピペラジン - 1 - イル] エチル] シクロブチル] - トランス - 4 - ヒドロキシ - シクロヘキサンカルボキシアミド (化合物 42 、 R¹ がトランス - 4 - ヒドロキシシクロヘキシルであり ; m が 1 であり、 n が 1 であり、 R² = H であり、 R³^b が (S) - メチルであり、 基 R¹ - C (= O) - NH および基 R² がトランス配置を有する式 I の化合物) 。

40

【 0 2 7 7 】

L C M S : m / z 5 0 0 . 3 (M + H) 。

【 0 2 7 8 】

¹ H - N M R (C D C l₃ 、 4 0 0 M H z) : : 6 . 0 8 (s 、 1 H) 、 5 . 5 (d 、 1 H) 、 4 . 5 5 (m 、 1 H) 、 4 . 2 5 (m 、 1 H) 、 4 . 1 5 (m 、 1 H) 、 3 . 6 (m 、 1 H) 、 3 . 1 2 (m 、 1 H) 、 2 . 8 8 (m 、 1 H) 、 2 . 7 - 2 . 8 5 (m 、 2 H) 、 2 . 5 5 (m 、 2 H) 、 2 . 3 (m 、 1 H) 、 2 . 2 (m 、 2 H) 、 1 . 8 - 2 . 1 (数個の m 、 7 H) 、 1 . 3 5 - 1 . 7 (数個の m 、 9 H) 、 1 . 3 3 (s 、 9 H) 、 1 . 2 8 (m 、 2 H) 、 1 . 2 (d 、 6 H) 。

【 0 2 7 9 】

実施例 4 3

50

シス - N - [4 - [2 - [4 - (2 - t e r t - プチル - 6 - イソプロピル - ピリミジン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - イル] エチル] シクロヘキシリ] - トランス - 4 - ヒドロキシ - シクロヘキサンカルボキシアミド (化合物 43 、 R¹ がトランス - 4 - ヒドロキシシクロヘキシリであり ; m が 2 であり、 n が 2 であり、 R² = H であり、 基 R¹ - C (= O) - NH および基 R² がトランス配置を有する式 I の化合物) 。

【 0280 】

L C M S : m / z 514.5 (M + H) 。

【 0281 】

¹H - N M R (C D C l₃ 、 600 MHz) : δ : 6.14 (s 、 1H) 、 5.49 (d 、 J = 7.5 Hz 、 1H) 、 3.97 - 4.05 (m 、 1H) 、 3.60 - 3.69 (m 、 5H) 、 2.81 (s p t 、 J = 6.9 Hz 、 1H) 、 2.52 (t 、 J = 5.1 Hz 、 4H) 、 2.40 (dd 、 J = 8.8 、 6.6 Hz 、 2H) 、 2.03 - 2.11 (m 、 2H) 、 1.98 - 1.99 (m 、 1H) 、 1.87 - 1.94 (m 、 2H) 、 1.59 - 1.65 (m 、 5H) 、 1.57 (d 、 J = 3.4 Hz 、 1H) 、 1.55 (d 、 J = 3.2 Hz 、 1H) 、 1.48 - 1.54 (m 、 3H) 、 1.45 - 1.47 (m 、 1H) 、 1.33 (s 、 9H) 、 1.28 - 1.34 (m 、 1H) 、 1.23 (d 、 J = 6.8 Hz 、 6H) 、 1.18 - 1.26 (m 、 2H) 。

【 0282 】

実施例 44

シス - N - [4 - [2 - [(3S) - 4 - [2 - t e r t - プチル - 6 - (ジフルオロメチル) ピリミジン - 4 - イル] - 3 - メチル - ピペラジン - 1 - イル] エチル] シクロヘキシリ] - トランス - 4 - ヒドロキシ - シクロヘキサンカルボキシアミド (化合物 44 、 R¹ がトランス - 4 - ヒドロキシシクロヘキシリであり ; m が 2 であり、 n が 2 であり、 R² = H であり、 R³ ^b が (S) メチルであり、 基 R¹ - C (= O) - NH および基 R² がトランス配置を有する式 I の化合物) 。

【 0283 】

L C M S : m / z 536.5 (M + H) 。

【 0284 】

¹H - N M R (C D₃OD 、 400 MHz) : δ : 7.7 (d 、 1H) 、 6.7 (s 、 1H) 、 6.47 (t 、 1H 、 C H F₂) 、 4.7 (m 、 1H) 、 4.3 (m 、 1H) 、 3.85 (m 、 1H) 、 3.5 (m 、 1H) 、 3.3 (m 、 2H) 、 3.2 (m 、 1H) 、 3.05 (m 、 1H) 、 2.95 (m 、 1H) 、 2.4 (m 、 1H) 、 2.23 (m 、 2H) 、 2.1 (m 、 1H) 、 2.03 (m 、 2H) 、 1.8 (m 、 2H) 、 1.2 - 2.7 (数個の m 、 13H) 、 1.35 (s 、 9H) 、 1.28 (d 、 3H) 、 0.92 (m 、 1H) 。

【 0285 】

実施例 45

トランス - N - [(1S) - 3 - [2 - [(3S) - 4 - (2 - t e r t - プチル - 6 - イソプロピル - ピリミジン - 4 - イル) - 3 - メチル - ピペラジン - 1 - イル] エチル] シクロペンチル] - 4 - ヒドロキシ - シクロヘキサンカルボキシアミド (化合物 45 、 R¹ がでありトランス - 4 - ヒドロキシシクロヘキシリ、 m が 2 であり、 n が 1 であり、 R² = H であり、 R³ ^a が H であり、 R³ ^b が (S) メチルであり、 A が C H₂ であり、 R⁴ が t e r t - プチルであり、 R⁵ がイソプロピルであり、 基 R¹ - C (= O) - NH および基 R² がトランス配置を有する式 I の化合物) 。

【 0286 】

L C M S : m / z 514.4 (M + H) 。

【 0287 】

実施例 46

トランス - N - [4 - [2 - [(3S) - 4 - (2 - t e r t - プチル - 6 - イソプロピル - ピリミジン - 4 - イル) - 3 - メチル - ピペラジン - 1 - イル] エチル] シクロヘ

10

20

30

40

50

キシル] - 4 - ヒドロキシ - シクロヘキサンカルボキシアミド (化合物 4 6、R¹ がトランス - 4 - ヒドロキシシクロヘキシルであり、m が 2 であり、n が 2 であり、R² = H であり、R³^a が H であり、R³^b が (S) メチルであり、A が CH₂ であり、R⁴ が tert - ブチルであり、R⁵ がイソプロピルであり、基 R¹ - C (= O) - NH および基 R² がトランス配置を有する式 I の化合物)。

【0288】

LCMS : m/z 528.4 (M + H)。

【0289】

¹H NMR (クロロホルム - d、600 MHz) : δ = 6.1 (s, 1H)、5.5 (d, 1H)、4.55 (m, 1H)、4.15 (m, 1H)、4.0 (m, 1H)、3.65 (m, 1H)、3.12 (m, 1H)、2.9 (m, 1H)、2.8 (m, 2H)、2.4 (m, 1H)、2.3 (m, 1H)、2.18 (m, 1H)、1.98 - 2.1 (数個の m, 4H)、1.92 (m, 1H)、1.4 - 1.7 (数個の m, 14H)、1.32 (s, 9H)、1.3 (m, 2H)、1.22 (d, 6H)、1.2 (m, 2H)。

10

【0290】

実施例 4 7

トランス - N - [4 - [2 - [(3S) - 4 - (2 - tert - ブチル - 6 - イソプロピル - ピリミジン - 4 - イル) - 3 - メチル - ピペラジン - 1 - イル] エチル] シクロヘキシル] - 3 - メトキシ - シクロブタンカルボキシアミド (化合物 4 8、R¹ がトランス - 3 - メトキシシクロブチルであり、m が 2 であり、n が 2 であり、R² = H であり、R³^a が H であり、R³^b が (S) メチルであり、A が CH₂ であり、R⁴ が tert - ブチルであり、R⁵ がイソプロピルであり、基 R¹ - C (= O) - NH および基 R² がトランス配置を有する式 I の化合物)。

20

【0291】

LCMS : m/z 514.4 (M + H)。

【0292】

¹H NMR (CDCl₃、600 Hz) : [ppm] 6.1 (s, 1H)、5.2 (d, 1H)、4.56 (広い、1H)、4.13 (m, 1H)、3.72 (m, 1H)、3.24 (s, 3H)、3.15 (m, 1H)、2.90 (m, 1H)、2.82 (m, 2H)、2.47 (m, 2H)、2.39 (m, 1H)、2.29 (m, 1H)、2.17 (m, 3H)、2.04 (m, 1H)、1.98 (m, 2H)、1.89 (m, 2H)、1.44 (m, 2H)、1.34 (s, 9H)、1.2 - 1.35 (m, 11H)、1.08 (m, 4H)。

30

【0293】

実施例 4 8

トランス - N - [4 - [2 - [(3S) - 4 - (2 - tert - ブチル - 6 - イソプロピル - ピリミジン - 4 - イル) - 3 - メチル - ピペラジン - 1 - イル] エチル] シクロヘキシル] - 3 - ヒドロキシシクロブタンカルボキシアミド (化合物 4 8、R¹ がトランス - 3 - ヒドロキシシクロブチルであり、m が 2 であり、n が 2 であり、R² = H であり、R³^a が H であり、R³^b が (S) メチルであり、A が CH₂ であり、R⁴ が tert - ブチルであり、R⁵ がイソプロピルであり、基 R¹ - C (= O) - NH および基 R² がトランス配置を有する式 I の化合物)。

40

【0294】

実施例 4 7 の相当する 3 - メトキシ - シクロブチル - カルボキシアミドを BBr₃ で O - 脱メチル化し、次に精製を行うことで、標題化合物を製造した。

【0295】

LCMS : m/z 500.5 (M + H)。

【0296】

実施例 4 9

50

トランス - N - [4 - [2 - [4 - (2 - t e r t - プチル - 6 - イソプロピル - ピリミジン - 4 - イル) - ピペラジン - 1 - イル] エチル] シクロヘキシル] - 3 - メトキシ - シクロブタンカルボキシアミド (化合物 49 、 R¹ がトランス - 3 - メトキシシクロブチルであり、 m が 2 であり、 n が 2 であり、 R² = H であり、 R^{3 a} が H であり、 R^{3 b} が H であり、 A が C H₂ であり、 R⁴ が t e r t - プチルであり、 R⁵ がイソプロピルであり、 基 R¹ - C (= O) - NH および基 R² がトランス配置を有する式 I の化合物) 。

【 0297 】

L C M S : m / z 500 . 4 (M + H) 。

【 0298 】

¹ H - N M R (C D C l₃ 、 600 Hz) : [p p m] 6.13 (s 、 1 H) 、 5.19 (d 、 1 H) 、 4.11 (m 、 1 H) 、 3.72 (m 、 1 H) 、 3.65 (m 、 4 H) 、 3.24 (s 、 3 H) 、 2.81 (m 、 2 H) 、 2.45 - 2.55 (m 、 5 H) 、 2.4 (m 、 2 H) 、 2.17 (m 、 2 H) 、 1.98 (m 、 2 H) 、 1.78 (m 、 2 H) 、 1.44 (m 、 2 H) 、 1.33 (s 、 9 H) 、 1.2 - 1.28 (m 、 7 H) 、 1.08 (m 、 4 H) 。 10

【 0299 】

実施例 50

トランス - N - [4 - [2 - [4 - (2 - t e r t - プチル - 6 - イソプロピル - ピリミジン - 4 - イル) - ピペラジン - 1 - イル] エチル] シクロヘキシル] - 3 - ヒドロキシ - シクロブタンカルボキシアミド (化合物 50 、 R¹ がトランス - 3 - ヒドロキシシクロブチルであり、 m が 2 であり、 n が 2 であり、 R² = H であり、 R^{3 a} が H であり、 R^{3 b} が H であり、 A が C H₂ であり、 R⁴ が t e r t - プチルであり、 R⁵ がイソプロピルであり、 基 R¹ - C (= O) - NH および基 R² がトランス配置を有する式 I の化合物) 。

【 0300 】

実施例 49 の相当する 3 - メトキシ - シクロブチル - カルボキシアミドを B B r₃ で O - 脱メチル化し、 次に精製を行うことで、 標題化合物を製造した。

【 0301 】

L C M S : m / z 486 . 4 (M + H) 。

【 0302 】

¹ H N M R (クロロホルム - d 、 600 MHz) : δ = 6.14 (s 、 1 H) 、 5.2 (d 、 J = 7.5 Hz 、 1 H) 、 4.62 (m 、 1 H) 、 3.60 - 3.8 (広い、 4 H) 、 2.8 (m 、 2 H) 、 2.52 (m 、 2 H) 、 2.45 (m 、 広い、 2 H) 、 2.17 (m 、 2 H) 、 1.97 (m 、 2 H) 、 1.7 (m 、 2 H) 、 1.57 (m 、 7 H) 、 1.3 (s 、 9 H) 、 1.2 (m 、 6 H) 、 1.1 (m 、 4 H) 。

【 0303 】

IV. 生物学的検討

1. 受容体結合試験

被験物質を、 メタノール / クレモホル (R) (B A S F S E) またはジメチルスルホキシドに溶かし、 水で希釈して所望濃度とした。

【 0304 】

a) ドーパミン D₃ 受容体 :

アッセイ混合物 (0.250 mL) は、 安定に発現されたヒトドーパミン D₃ 受容体、 0.1 nM [¹²⁵I] - ヨードスルブリドおよびインキュベーション緩衝液を加えた (全結合) 、 または別の試験物質 (阻害プロット) もしくは 1 μM スピペロン (非特異的結合) を加えた H E K - 293 細胞約 10⁶ 個由来の膜からなるものとした。 各アッセイ混合物を、 3 連で調べた。

【 0305 】

インキュベーション緩衝液は、 50 mM Tris 、 120 mM NaCl 、 5 mM KCl 、 2 mM CaCl₂ 、 2 mM MgCl₂ および 0.1 % ウシ血清アルブミン、 50

10 μM キノロン、0.1% アスコルビン酸（毎日新鮮なものを調製）を含むものとした。緩衝液は、HCl によって pH 7.4 に調節した。

【0306】

b) ドーパミン D_{2L} 受容体：

アッセイ混合物（1mL）は、安定に発現されたヒトドーパミン D_{2L} 受容体（長いイソ型）および 0.01nM [¹²⁵I]-ヨードスピペロンおよびインキュベーション緩衝液を加えた（全結合）、またはさらに試験物質（阻害曲線）もしくは 1 μM ハロペリドール（非特異的結合）を加えた HEK-293 細胞約 10⁶ 個からの膜からなるものであった。各アッセイ混合物を 3 連で調べた。

【0307】

インキュベーション緩衝液は、50 mM Tris、120 mM NaCl、5 mM KCl、2 mM CaCl₂、2 mM MgCl₂ および 0.1% ウシ血清アルブミンを含むものとした。緩衝液は、HCl によって pH 7.4 に調節した。

【0308】

c) 測定および解析：

25 で 60 分間インキュベーション後、アッセイ混合物を減圧下に、細胞回収装置を用いてワットマン (Whatman) GF/B ガラスファイバーフィルターで濾過した。フィルターを、フィルター移動システムによってシンチレーションバイアル中に移動させた。Ultima Gold (R) (Packard) 4 mL を加えた後、サンプルを 1 時間振盪し、放射能を - カウンタでカウントした (Packard, Tri-carb 2000 または 2200CA)。標準クエンチシリーズおよび装置に搭載のプログラムを用いて、cpm 値を dpm に変換した。

【0309】

阻害曲線の解析を、Munson および Rodbard に記載の「LIGAND」プログラムと同様の統計解析システム (SAS) を用いる反復非線形回帰分析によって行った。

【0310】

これらの試験において、本発明による化合物は、D₃ 受容体に対して非常に良好なアフィニティを示し (< 100 nM、非常に多くの場合 < 50 nM、特に < 10 nM)、D₃ 受容体に選択的に結合する。

【0311】

結合試験の結果を下記表 1 に示してある。

【0312】

K_i (D₃) : + + + < 10 nM、+ + < 50 nM、+ < 100 nM

K_i (D_{2L}) / K_i (D₃) : + + + > 50、+ + > 20、+ > 10。

【0313】

10

20

30

【表2】

表1

化合物	D3K _i	D2/D3
1	+++	+++
2	+++	++
3	+++	++
4	+++	++
5	++	++
6	+++	+++
7	+++	+++
8	+++	+++
9	+++	+++
10	+++	+++
11	+++	++
12	++	+++
13	+++	++
14	+++	++
15	+++	+++
16	+++	++
17	+++	+++
18	+++	+++
19	+++	+
20	+++	++
21	+++	++

10

20

30

40

化合物	D3K _i	D2/D3
22	++	+++
23	++	+++
24	++	++
25	+++	++
26	++	+++
27	+++	++
28	+++	++
29	+++	+
30	+++	++
31	+++	++
32	+++	++
33	++	+++
34	+++	+++
35	+++	+
36	+++	+++
37	+++	+++
38	+++	++
39	+++	+++
41	+++	+++
42	+++	+++
43	+++	+++
44	+++	+++
45	+++	+++

10

20

30

40

化合物	D3K _i	D2/D3
46	+++	+++
47	+++	+++
48	+++	+++
49	+++	+++
50	+++	+++

10

【0314】

2. ミクロソーム半減期の測定：

本発明の化合物の代謝安定性を、下記のアッセイで求めた。

【0315】

試験物質を、下記の方法に従って濃度0.5 μMでインキュベートした。

【0316】

20

マイクロタイターブレートにおいて37℃で5分間にわたり、pH 7.4の0.05Mリン酸カリウム緩衝液中で異なる生物種からの肝臓ミクロソーム（ラット、ヒトその他の種から）（ミクロソームタンパク質0.25mg/mL）とともに0.5μM試験物質を前インキュベートする。NADPH（1mg/mL）を加えることで反応を開始する。0、5、10、15、20および30分後、小分けサンプル50μLずつを取り、反応を直ちに停止し、同容量のアセトニトリルとともに冷却する。分析までサンプルを冷凍する。分解していない試験物質の残留濃度を、MSMSによって求める。試験物質シグナル/単位時間プロットの勾配から半減期（T_{1/2}）を求め、経時的な化合物濃度減少から、一次速度則を仮定して試験物質の半減期を計算することが可能である。ミクロソームクリアランス（mCl）を、 $mCl = ln 2 / T_{1/2} / (mg/mL \text{ 単位でのミクロソームタンパク質の含有量}) \times 1000 [mL/\text{分}/mg]$ から計算する（参考文献からの修正版：Di, The Society for Biomolecular Screening, 2003, 453-462; Obach, DMD, 1999 vol 27. N11, 1350-1359）。結果を表2に示してある。

30

【0317】

【表3】

表2

化合物	$\text{ヒト}\text{mCl}^2 [\mu\text{l} \cdot \text{分}^{-1} \cdot \text{mg}^{-1}]$
1	+
2	+
3	+
4	0
5	0
6	+
7	+
8	+
9	+
10	+
11	+
12	+
13	0
14	0
15	0
16	0
17	0
18	+
19	+
20	+
21	+
22	+

10

20

30

40

化合物	ヒトmCl ^{2) [μl・分⁻¹・mg⁻¹]}
23	+
24	o
25	o
26	++
27	+
28	+
29	+
30	+
31	+
32	+
33	+
34	+
35	+
36	+
37	+
38	++
39	++
40	+

mCl ミクロソームクリアランス

2)++ : <20μl・分⁻¹・mg⁻¹+ : 20-120μl・分⁻¹・mg⁻¹o : >120μl・分⁻¹・mg⁻¹

10

20

30

40

【0318】

3. hERG チャンネルの遮断

hERG 心臓 K⁺ チャンネルについての試験薬剤の結合アフィニティを、ト hERG チャンネルを不均一に発現する HEK - 293 細胞からの膜ホモジネートにおいてリチウム化ドフェチリド（クラス I II 抗不整脈剤および強力な hERG 遮断薬）を置き換える能力によって求めた。そのアッセイは、G. J. Diaz et al., Journal of Pharmaceutical and Toxicological Methods, 50 (2004), 187 - 199) に既報の方法に従って行った。このため、10 mM DMSO 原液から薬剤希釈液を調製し、次のもの：アッセイ結合

50

緩衝液（全結合用）または $1 \mu M$ アステミゾール（非特異的結合用）もしくは試験薬 $20 \mu L$ 、[3H]ドフェチリド（ $20 nM$ 、約 $80 Ci / mmol$ 比放射能） $50 \mu L$ 、および hERG K^+ チャンネルで安定にトランスフェクションされた HEK293 細胞からの膜ホモジネート $130 \mu L$ （最終タンパク質濃度 $30 \mu g$ / ウェル）を、 96 ウエルポリスチレンプレート（Perkin - Elmer Optiplate）に加えた。プレートを環境温度で 45 分間インキュベートし、GF/B フィルタープレート（Perkin - Elmer）上に吸引し、冷洗浄緩衝液 $2 mL$ で洗浄した。プレートを乾燥させた後、各ウェルにシンチラント（Perkin - Elmer MicroScint 20） $50 \mu L$ を加え、Perkin - Elmer Topcount NXT シンチレーションカウンターで放射能をカウントした。4パラメータロジスティック方程式を用い、 $100 \mu M$ の高濃度（最終アッセイ DMSO 濃度 = 1% ）から出発し、 $1 / 210 g$ 離れた 6 薬剤濃度を用いて、競合曲線から、IC₅₀ 測定値を計算した。結果は IC₅₀ 値として得られる。実施例 1 の化合物は、 $> 10 \mu m$ の IC₅₀ を示した。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2014/055062

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C07D239/42 A61K31/506 A61P25/00
ADD.

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)
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 practicable, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2007/148208 A2 (BIOPROJET SOC CIV [FR]; CAPET MARC [FR]; DANVY DENIS [FR]; LEVOIN NICOLAS) 27 December 2007 (2007-12-27) cited in the application	1-7,9, 11, 13-17, 19, 21-23, 26-31 8,10,12, 20
Y	trans isomer of the compounds given in Examples 1 and 7; page 2, lines 4-19; claims 1,9,13,38-53; examples 40,57,111,121,122,244,177 -----	8,10,12, 20
Y	WO 2006/066885 A1 (ABBOTT GMBH & CO KG [DE]; GENESTE HERVE [DE]; SAUER DARYL R [US]) 29 June 2006 (2006-06-29) page 1, paragraph 1; claims 1,23-26; table 3 ----- -----	-/-

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 application or patent but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

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

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

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

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

Date of mailing of the international search report

19 May 2014

30/05/2014

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

Guspanová, Jana

1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No PCT/EP2014/055062

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	BELLIOTTI T R ET AL: "Novel cyclohexyl amides as potent and selective D3 dopamine receptor ligands", BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, PERGAMON, AMSTERDAM, NL, vol. 7, no. 18, 23 September 1997 (1997-09-23), pages 2403-2408, XP004136453, ISSN: 0960-894X, DOI: 10.1016/S0960-894X(97)00443-5 the whole document -----	1-31
A	US 2009/143398 A1 (SZALAI GIZELLA BARTANE [HU] ET AL) 4 June 2009 (2009-06-04) page 1, paragraph 2; claims 1,2,9,10; table 1 -----	1-31

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/EP2014/055062

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2007148208 A2	27-12-2007	AP 2730 A AU 2007262426 A1 BR P10712631 A2 CA 2655654 A1 CN 101511805 A EA 200900048 A1 EC SP088989 A EP 1870405 A1 EP 2038268 A2 HR P20090235 A2 KR 20090034899 A MA 30950 B1 NZ 573832 A RS 20090187 A US 2009286801 A1 WO 2007148208 A2 ZA 200810670 A	31-08-2013 27-12-2007 29-05-2012 27-12-2007 19-08-2009 30-06-2009 30-01-2009 26-12-2007 25-03-2009 31-08-2009 08-04-2009 01-12-2009 25-11-2011 30-06-2010 19-11-2009 27-12-2007 27-01-2010
WO 2006066885 A1	29-06-2006	DE 102004061593 A1 EP 1828146 A1 US 2009054449 A1 WO 2006066885 A1	22-06-2006 05-09-2007 26-02-2009 29-06-2006
US 2009143398 A1	04-06-2009	US 2009143398 A1 US 2011112093 A1	04-06-2009 12-05-2011

フロントページの続き

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 P 25/30	(2006.01)	A 6 1 P 25/30
A 6 1 P 25/18	(2006.01)	A 6 1 P 25/18
A 6 1 P 25/16	(2006.01)	A 6 1 P 25/16
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 25/22	(2006.01)	A 6 1 P 25/22
A 6 1 P 13/12	(2006.01)	A 6 1 P 13/12

(81)指定国 AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,R,S,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,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,IR,IS,JP,KE,KG,KN,KP,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,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SM,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US

- (72)発明者 ハウプト , アンドレーアス
ドイツ国、6 7 0 6 1 ・ルートビヒスハーフェン、クノールシュトラーセ・ 5 0 、アッヴィ・ドイ
チュラント・ゲー・エム・ベー・ハー・ウント・コー・カー・ゲー気付
- (72)発明者 ディングス , ユルゲン
アメリカ合衆国、イリノイ・6 0 0 6 4 、ノース・シカゴ、ノース・ワウキガン・ロード・ 1 、ア
ッヴィ・インコーポレイテッド気付
- (72)発明者 ウンガー , リリアース
ドイツ国、6 7 0 6 5 ・ルートビヒスハーフェン、ボルシュトラーセ・ 1 2 9
- (72)発明者 ビッケ , カルステン
ドイツ国、6 7 0 6 1 ・ルートビヒスハーフェン、クノールシュトラーセ・ 5 0 、アッヴィ・ドイ
チュラント・ゲー・エム・ベー・ハー・ウント・コー・カー・ゲー気付
- (72)発明者 ファン・バターショート , ローベルト
イスラエル、4 1 2 5 ・リーエン、イン・デン・ノイマッテン・ 3 8
- (72)発明者 ドレシャー , カルラ
ドイツ国、6 7 0 6 1 ・ルートビヒスハーフェン、クノールシュトラーセ・ 5 0 、アッヴィ・ドイ
チュラント・ゲー・エム・ベー・ハー・ウント・コー・カー・ゲー気付
- (72)発明者 レロ , アナ・ルシア
ドイツ国、6 7 0 6 1 ・ルートビヒスハーフェン、クノールシュトラーセ・ 5 0 、アッヴィ・ドイ
チュラント・ゲー・エム・ベー・ハー・ウント・コー・カー・ゲー気付
- F ターム(参考) 4C086 AA01 AA02 AA03 BC42 GA07 GA12 MA01 MA04 ZA02 ZA08
ZA11 ZA12 ZA15 ZA18 ZA81 ZC37 ZC41

【要約の続き】

フッ素化 C₁ - C₂ - アルコキシ - C₁ - C₄ - アルキル、ヒドロキシ - C₁ - C₄ - アルキル、フッ素化ヒドロキシ - C₁ - C₄ - アルキル、オキセタニル、フッ素化オキセタニル、オキソラニル、フッ素化オキソラニル、C₃ - C₅ シクロアルキル、フッ素化 C₃ - C₅ シクロアルキルなどである。

