

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第5501983号
(P5501983)

(45) 発行日 平成26年5月28日(2014.5.28)

(24) 登録日 平成26年3月20日(2014.3.20)

(51) Int. Cl. F I
C O 7 D 207/48 (2006.01) C O 7 D 207/48 C S P
C O 7 D 211/96 (2006.01) C O 7 D 211/96
A 6 1 K 31/445 (2006.01) A 6 1 K 31/445
A 6 1 K 31/40 (2006.01) A 6 1 K 31/40
C O 7 D 401/12 (2006.01) C O 7 D 401/12

請求項の数 19 (全 107 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2010-548968 (P2010-548968)
 (86) (22) 出願日 平成21年6月11日(2009.6.11)
 (65) 公表番号 特表2011-524335 (P2011-524335A)
 (43) 公表日 平成23年9月1日(2011.9.1)
 (86) 国際出願番号 PCT/JP2009/061140
 (87) 国際公開番号 W02009/151152
 (87) 国際公開日 平成21年12月17日(2009.12.17)
 審査請求日 平成24年6月11日(2012.6.11)
 (31) 優先権主張番号 61/060,723
 (32) 優先日 平成20年6月11日(2008.6.11)
 (33) 優先権主張国 米国(US)

(73) 特許権者 000001926
 塩野義製薬株式会社
 大阪府大阪市中央区道修町3丁目1番8号
 (74) 代理人 110001243
 特許業務法人 谷・阿部特許事務所
 (72) 発明者 三神山 秀勲
 大阪府大阪市福島区鷺洲5丁目12番4号
 塩野義製薬株式会社内

審査官 井上 千弥子

(56) 参考文献 特開昭55-098160(JP,A)

最終頁に続く

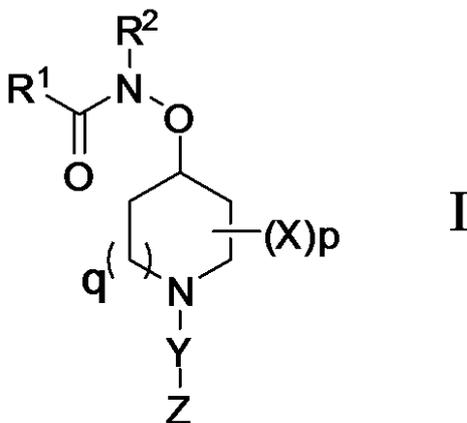
(54) 【発明の名称】 オキシカルバモイル化合物およびその使用

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

式 I :

【化1】



で示される化合物、その薬学的に許容できる塩または溶媒和物。

[式中、

R¹ は、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルケニル、置換されていてもよいアルキニル、置換されていてもよいアミノ、置換されていてもよいカルバモ

イル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいアリーールまたは置換されていてもよいヘテロシクリルであり、

R^2 は、水素または置換されていてもよいアルキルであるか、

R^1 および R^2 は、隣接原子と一緒に環を形成してもよく、

Y は、 CR^3R^4 、CO または SO_m であり、

R^3 および R^4 はそれぞれ独立に、水素、シアノ、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルケニル、置換されていてもよいアルキニル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいアリーールまたは置換されていてもよいヘテロシクリルであるか、

R^3 および R^4 は、隣接する炭素原子と一緒に環を形成してもよく、

Z は、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルケニル、置換されていてもよいアルキニル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいアリーール、置換されていてもよいヘテロシクリル、 NR^5R^6 、 COR^5 または $CONR^5R^6$ であり、

X はそれぞれ独立して、=O、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルケニル、置換されていてもよいアルキニル、ハロゲン、シアノ、ニトロ、 NR^5R^6 、 OR^5 、 SR^5 、 COR^5 、 $COOR^5$ 、 $CONR^5R^6$ 、 NR^5COR^6 、 $OCOR^5$ 、 SOR^5 、 SO_2R^5 、 SO_3R^5 、 $SONR^5R^6$ 、 $SO_2NR^5R^6$ 、 NR^5SOR^6 、または $NR^5SO_2R^6$ であり、

R^5 および R^6 は、それぞれ独立に、水素、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルケニル、置換されていてもよいアルキニル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいアリーールまたは置換されていてもよいヘテロシクリルであり、

m は、1 または 2 であり、

p は、0、1 または 2 であり、

q は、0 または 1 であるが、

ただし、

q が 0 である場合には、X は OH でも $COOR^5$ でもない]

【請求項 2】

Y が、 CR^3R^4 または SO_2 であり、

R^3 および R^4 が、それぞれ独立に水素、シアノ、置換されていてもよいアルキルまたは置換されていてもよいアリーールであることを特徴とする請求項 1 記載の化合物、その薬学的に許容できる塩または溶媒和物。

【請求項 3】

Z が、置換されていてもよいアリーールまたは置換されていてもよいヘテロシクリルであることを特徴とする請求項 1 記載の化合物、その薬学的に許容できる塩または溶媒和物。

【請求項 4】

Z が、置換されていてもよいフェニルであることを特徴とする請求項 1 記載の化合物、その薬学的に許容できる塩または溶媒和物。

【請求項 5】

R^1 が、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルケニル、置換されていてもよいアミノ、置換されていてもよいカルバモイル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいアリーールまたは置換されていてもよいヘテロシクリルであるか、

R^1 および R^2 が、隣接する窒素原子と一緒に環を形成してもよいことを特徴とする請求項 1 記載の化合物、その薬学的に許容できる塩または溶媒和物。

【請求項 6】

R^1 が、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルケニル、置換されていてもよいカルバモイル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいアリーールまたは置換されていてもよいヘテロシクリルであり、

10

20

30

40

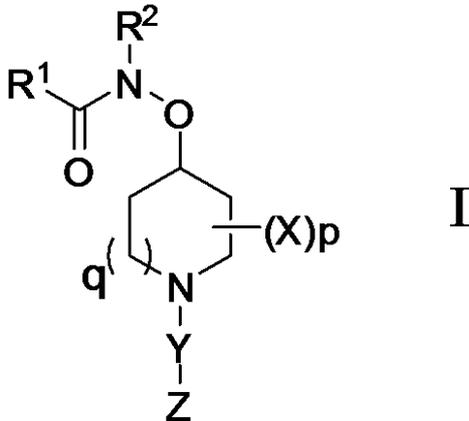
50

R^2 が、水素であるか、
 R^1 および R^2 が、隣接する窒素原子と一緒に環を形成してもよく、
 Y が、 SO_2 であり、
 Z が、置換されていてもよいアリールであることを特徴とする請求項 1 記載の化合物、
その薬学的に許容できる塩または溶媒和物。

【請求項 7】

式 I :

【化 2】



10

20

で示される化合物、その薬学的に許容できる塩または溶媒和物。

[式中、

R^1 は、置換されていてもよいアミノであり、

R^2 は、水素または置換されていてもよいアルキルであり、

Y は、 CR^3R^4 、 CO または SO_m であり、

R^3 および R^4 はそれぞれ独立に、水素、シアノ、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルケニル、置換されていてもよいアルキニル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいアリールまたは置換されていてもよいヘテロシクリルであるか、

R^3 および R^4 は、隣接する炭素原子と一緒に環を形成してもよく、

Z は、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルケニル、置換されていてもよいアルキニル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロシクリル、 NR^5R^6 、 COR^5 または $CONR^5R^6$ であり、

X はそれぞれ独立して、 $=O$ 、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルケニル、置換されていてもよいアルキニル、ハロゲン、シアノ、ニトロ、 NR^5R^6 、 OR^5 、 SR^5 、 COR^5 、 $COOR^5$ 、 $CONR^5R^6$ 、 NR^5COR^6 、 $OCOR^5$ 、 SOR^5 、 SO_2R^5 、 SO_3R^5 、 $SONR^5R^6$ 、 $SO_2NR^5R^6$ 、 NR^5SOR^6 、または $NR^5SO_2R^6$ であり、

R^5 および R^6 はそれぞれ独立に、水素、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルケニル、置換されていてもよいアルキニル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいアリールまたは置換されていてもよいヘテロシクリルであり、

m は、1 または 2 であり、

p は、0、1 または 2 であり、

q は、0 または 1 である]

【請求項 8】

請求項 1 から 7 のいずれか一項に記載の化合物、その薬学的に許容できる塩または溶媒和物および薬学的に許容できる担体を含むことを特徴とする医薬組成物。

【請求項 9】

50

カルシウムチャンネルの遮断に応答する障害の治療、予防、または改善用である、請求項 8 記載の医薬組成物。

【請求項 10】

N型カルシウムチャンネルの遮断に応答する障害の治療、予防、または改善用である、請求項 9 記載の医薬組成物。

【請求項 11】

有効量の請求項 1 から 7 のいずれか一項に記載の化合物、その薬学的に許容できる塩または溶媒和物を含むことを特徴とする、哺乳動物における卒中、脳外傷から生じる神経損傷、てんかん、疼痛、片頭痛、気分障害、統合失調症、神経変性障害、うつ病、不安、精神病、高血圧、または心不整脈の治療、予防、または改善用医薬組成物。

10

【請求項 12】

慢性疼痛、急性疼痛、および外科的疼痛から選択される疼痛の治療、予防、または改善用である、請求項 11 記載の医薬組成物。

【請求項 13】

請求項 1 から 7 のいずれか一項に記載の少なくとも 1 種の化合物、その薬学的に許容できる塩または溶媒和物を含むことを特徴とする、哺乳動物におけるカルシウムチャンネル調節用医薬組成物。

【請求項 14】

N型カルシウムチャンネルを調節する、請求項 13 記載の医薬組成物。

【請求項 15】

³H、¹⁴C、または¹⁴C放射性標識されていることを特徴とする請求項 1 から 7 のいずれか一項に記載の式 I で示される化合物、その薬学的に許容できる塩または溶媒和物。

20

【請求項 16】

a) 固定濃度の放射性標識化合物を受容体に導入して、混合物を形成するステップ、
b) 前記混合物を候補化合物で滴定するステップ、および
c) 前記候補化合物と前記受容体との結合を測定するステップ、
を含むことを特徴とする、請求項 15 記載の放射性標識化合物、その薬学的に許容できる塩または溶媒和物を使用して、前記受容体に結合する能力に関して候補化合物をスクリーニングする方法。

30

【請求項 17】

哺乳動物における卒中、脳外傷から生じる神経損傷、てんかん、疼痛、片頭痛、気分障害、統合失調症、神経変性障害、うつ病、不安、精神病、高血圧、または心不整脈を治療、予防、または改善するための医薬品の製造における請求項 1 から 7 のいずれか一項に記載の式 I の化合物、その薬学的に許容できる塩または溶媒和物の使用。

【請求項 18】

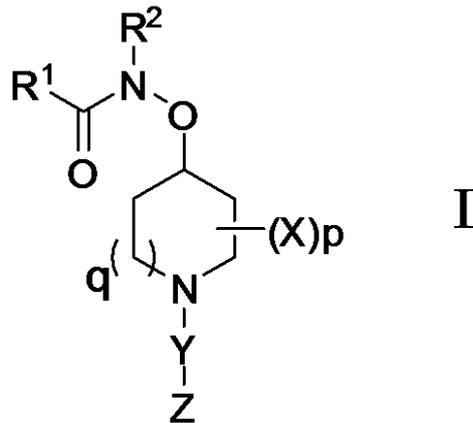
慢性疼痛、急性疼痛、および外科的疼痛から選択される疼痛を治療、予防、または改善するための医薬品の製造における請求項 1 から 7 のいずれか一項に記載の式 I の化合物、その薬学的に許容できる塩または溶媒和物の使用。

【請求項 19】

式 I :

40

【化3】



10

で示される化合物、その薬学的に許容できる塩もしくは溶媒和物、ならびに薬学的に許容できる担体を含む、哺乳動物においてカルシウムチャンネルを調節するための医薬組成物。

[式中、

R^1 は、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルケニル、置換されていてもよいアルキニル、置換されていてもよいアミノ、置換されていてもよいカルバモイル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいアリールまたは置換されていてもよいヘテロシクリルであり、

20

R^2 は、水素または置換されていてもよいアルキルであるか、

R^1 および R^2 は、隣接原子と一緒になって環を形成してもよく、

Y は、 CR^3R^4 、CO または SO_m であり、

R^3 および R^4 はそれぞれ独立に、水素、シアノ、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルケニル、置換されていてもよいアルキニル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいアリールまたは置換されていてもよいヘテロシクリルであるか、

R^3 および R^4 は、隣接する炭素原子と一緒になって環を形成してもよく、

Z は、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルケニル、置換されていてもよいアルキニル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロシクリル、 NR^5R^6 、 COR^5 または $CONR^5R^6$ であり、

30

X はそれぞれ独立して、=O、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルケニル、置換されていてもよいアルキニル、ハロゲン、シアノ、ニトロ、 NR^5R^6 、 OR^5 、 SR^5 、 COR^5 、 $COOR^5$ 、 $CONR^5R^6$ 、 NR^5COR^6 、 $OCOR^5$ 、 SOR^5 、 SO_2R^5 、 SO_3R^5 、 $SONR^5R^6$ 、 $SO_2NR^5R^6$ 、 NR^5SOR^6 、または $NR^5SO_2R^6$ であり、

R^5 および R^6 は、それぞれ独立に、水素、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルケニル、置換されていてもよいアルキニル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいアリールまたは置換されていてもよいヘテロシクリルであり、

40

m は、1 または 2 であり、

p は、0、1 または 2 であり、

q は、0 または 1 である]

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、医薬品化学の分野に関する。本発明は、オキシカルバモイル化合物およびこれらの化合物がカルシウム (Ca^{2+}) チャンネルの遮断薬として作用するとの発見に係る

50

ものである。

【背景技術】

【0002】

カルシウムイオンは、多くの細胞プロセスの調節において基本的な役割を果たす。したがって、その細胞内レベルを厳密でありながら動的な制御下に維持することは極めて重要である（非特許文献1）。電位開口型カルシウムチャンネル（VGCC）は、細胞への高速カルシウム流入のための重要な機構の1つとして機能している。カルシウムチャンネルは、異種発現系で単独で機能性チャンネルを形成することができる孔形成サブユニット（1）および一連の補助または調節サブユニットからなるヘテロオリゴマータンパク質である。カルシウムチャンネルは、その薬理学的および/または電気生理学的特性を基にして分類されている。電位開口型カルシウムチャンネルの分類は、それらを3つの群に区分している：（i）L-、N-、P-およびQ型を包含する高電位活性化（HVA）チャンネル；（ii）中（IVA）電位活性化R型チャンネル；および（iii）低電位活性化（LVA）T型チャンネル（非特許文献1）。電位開口型カルシウムチャンネル（VGCC）はまた、電位依存性カルシウムチャンネル（VDCC）または電位感受性カルシウムチャンネル（VSCC）としても知られている。

10

【0003】

電位感受性カルシウムチャンネル（VSCC）は、細胞興奮性、神経伝達物質放出、ホルモン分泌、細胞内代謝、神経分泌活性および遺伝子発現などの様々な重要な神経機能に影響を及ぼす細胞内カルシウム濃度を調節する（非特許文献2）。N型チャンネルは、主に中枢および末梢神経で見つけられており、主として、シナプス前神経末端に位置している。これらのチャンネルは、神経終末からの伝達物質の脱分極誘発放出に必要なカルシウム流入を調節する。末梢神経から中枢神経系（CNS）への疼痛シグナルの伝達は、脊髄に位置するN型カルシウムチャンネルにより仲介される（非特許文献3）。

20

【0004】

カルシウムチャンネルの6つの型（すなわちL、N、P、Q、RおよびT）は、神経系全体で発現される（非特許文献4）。N型電位感受性カルシウムチャンネルは、背角の表在層に存在し、中枢機構によって侵害受容プロセッシングを調節すると考えられる。表在背角中のN型カルシウムチャンネルの遮断は、膜興奮性を調節し、神経伝達物質放出を阻害して、疼痛軽減をもたらす。Wallace（非特許文献4）は、動物モデルを基に、N型カルシウムチャンネルアンタゴニストは、ナトリウムチャンネルアンタゴニストよりも大きな鎮痛効力を有することを示唆している。N型カルシウムチャンネル遮断薬は、神経保護および鎮痛に関して有用性を有する。選択的N型カルシウムチャンネル遮断薬であるジコノチドは、動物モデルにおいて鎮痛活性を、さらに病巣および全身虚血モデルにおいて神経保護活性を有することが判明している（非特許文献3）。公知のカルシウムチャンネル遮断薬の例には、フルナリジン、フルスピリレン、シルニピド（cilnripide）、PD157767、SB-201823、SB-206284、NNC09-0026およびPD151307が包含される（非特許文献2）。

30

【0005】

N型チャンネルの遮断によって、自覚的な疼痛、さらに、一次および/または二次痛覚過敏ならびに異痛症を様々な実験および臨床条件で予防および/または軽減することができる（非特許文献5）。N型電位依存性カルシウムチャンネル（VGCC）は、グルタメート、アセチルコリン、ドーパミン、ノルエピネフリン、 γ -アミノ酪酸（GABA）およびカルシトニン遺伝子関連ペプチド（CGRP）などのシナプス仲介物質の放出において大きな役割を果たす。

40

【0006】

電位開口型L型カルシウムチャンネルの阻害は、神経保護のために有益であることが示されている（非特許文献3）。しかしながら、心臓性L型カルシウムチャンネルの阻害は、低血圧をもたらす。動脈圧の迅速かつ甚大な低下は、L型カルシウムチャンネル遮断薬の神経保護作用を妨げる傾向があると考えられている。潜在的な低血圧作用を回避す

50

るために、L型カルシウムチャンネルよりもN型カルシウムチャンネルに対して選択的であるアンタゴニストに対する必要性が存在する。本発明の化合物と類似した化合物が、特許文献1、特許文献2、および特許文献3に記載されているが、これらの化合物の構造は、本発明の構造とは異なる。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0007】

【特許文献1】米国特許第4,585,785号明細書

【特許文献2】国際公開第2002/010172号パンフレット

【特許文献3】国際公開第2000/035886号パンフレット

【特許文献4】米国特許第6,136,839号明細書

10

【非特許文献】

【0008】

【非特許文献1】Davila, H. M., *Annals of the New York Academy of Sciences*, pp. 102-117 (1999)

【非特許文献2】Hu et al., *Bioorganic & Medicinal Chemistry* 8:1203-1212 (2000)

【非特許文献3】Song et al., *J. Med. Chem.* 43:3474-3477 (2000)

20

【非特許文献4】Wallace, M. S., *The Clinical Journal of Pain* 16:580-585 (2000)

【非特許文献5】Vanegas, H. et al., *Pain* 85:9-18 (2000)

【非特許文献6】Filer, *Isotopes in the Physical and Biomedical Sciences*, Vol. 1, Labeled Compounds (Part A), Chapter 6 (1987)

【非特許文献7】Brower, *Nature Biotechnology* 2000; 18: 387-391

【非特許文献8】Levine, *Inflammatory Pain*, In: *Textbook of Pain*, Wall and Melzack eds., 3rd ed., 1994

30

【非特許文献9】Dubel et al. in *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 89: 5058-5062 (1992)

【非特許文献10】Pragnell et al. in *FEBS Lett.* 291: 253-258 (1991)

【非特許文献11】Castellano et al. in *J. Biol. Chem.* 268: 12359-12366 (1993)

【非特許文献12】Kim et al. in *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 89: 3251-3255 (1992)

40

【非特許文献13】Koch et al. in *J. Biol. Chem.* 265: 17786-17791 (1990)

【非特許文献14】Lin et al. *Neuron* 18: 153-166 (1997)

【非特許文献15】Hamill et al., *Pfluegers Arch.* 391: 85-100 (1981)

【非特許文献16】Hunskaar, S., O. B. Fasmer, and K. Hole, *J. Neurosci. Methods* 14: 69-76 (1985)

【非特許文献17】Kim and Chung, *Pain* 50: 355-363

50

(1 9 9 2)

【非特許文献18】Biochemistry & Behavior 31: 451 - 455 (1988)

【非特許文献19】Paul A. Insel, Analgesic Antipyretic and Antiinflammatory Agents and Drugs Employed in the Treatment of Gout, in Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics 617-57 (Perry B. Molinohoff and Raymond W. Ruddon eds., 9th ed 1996)

10

【非特許文献20】Glen R. Hanson, Analgesic, Antipyretic and Anti Inflammatory Drugs in Remington: The Science and Practice of Pharmacy Vol II 1196-1221 (A.R. Gennaro ed. 19th ed. 1995)

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0009】

本発明は、下記の式Iにより表されるオキシカルバモイル化合物ならびに薬学的に許容できるその塩、プロドラッグおよび溶媒和物のカルシウム (Ca^{2+}) チャンネルの遮断薬としての使用に関する。式Iの特定の化合物は、N型カルシウムチャンネル遮断薬としての選択性を示す。

20

【0010】

本発明はまた、有効量の本明細書に記載の式Iの化合物またはその薬学的に許容できる塩、プロドラッグもしくは溶媒和物を投与することにより、カルシウムチャンネルの過剰な活性を患っている哺乳動物において、前記チャンネルの遮断に応答する障害を治療、予防または改善することに関する。特に、本発明は、有効量の本明細書に記載の式Iの化合物またはその薬学的に許容できる塩、プロドラッグもしくは溶媒和物を投与することにより、N型カルシウムチャンネルの過剰な活性を患っている哺乳動物において、前記チャンネルの遮断に応答する障害を治療、予防または改善することに関する。

30

【課題を解決するための手段】

【0011】

本発明の一態様は、式Iの新規化合物またはその薬学的に許容できる塩、プロドラッグもしくは溶媒和物を対象としている。

【0012】

本発明の他の態様は、式Iの新規化合物またはその薬学的に許容できる塩、プロドラッグもしくは溶媒和物のN型カルシウムチャンネルの遮断薬としての使用を対象としている。

【0013】

本発明のさらなる態様は、有効量の式Iの化合物または薬学的に許容できるその塩、プロドラッグまたは溶媒和物を、そのような治療、予防または改善を必要とする哺乳動物に投与することにより、卒中、脳外傷から生じる神経損傷、てんかん、疼痛（例えば、急性疼痛、これらに限られないが神経因性疼痛および炎症性疼痛を包含する慢性疼痛または外科的疼痛）、片頭痛、気分障害、統合失調症、神経変性障害（例えば、アルツハイマー病、筋萎縮性側索硬化症（ALS）またはパーキンソン病）、うつ病、不安、精神病、高血圧または心不整脈を治療、予防または改善する方法を提供することである。

40

【0014】

本発明のさらなる態様は、カルシウムイオンチャンネル、特にN型カルシウムイオンチャンネルの遮断に応答する障害を治療、予防または改善するために有用な医薬組成物を提供することであり、ここで、前記医薬組成物は、有効量の式Iの化合物またはその薬学的

50

に許容できる塩、プロドラッグもしくは溶媒和物を1種または複数の薬学的に許容できる担体との混合物の形態で含有する。

【0015】

また、本発明の1つの態様は、哺乳動物におけるカルシウムチャンネル、特にN型カルシウムチャンネルを調節する方法を提供することであり、ここで、前記方法は、哺乳動物に有効量の少なくとも1種の式Iの化合物または薬学的に許容できるその塩、プロドラッグまたは溶媒和物を投与することを含む。

【0016】

本発明のさらなる態様は、放射性標識された式Iの化合物、およびそのような化合物またはその薬学的に許容できる塩、プロドラッグもしくは溶媒和物の、カルシウムチャンネル上のその結合部位のための放射リガンドとしての使用を提供することである。

10

【0017】

本発明のさらなる態様は、式Iの³H、¹¹Cもしくは¹⁴C放射性標識化合物またはその薬学的に許容できる塩、プロドラッグもしくは溶媒和物を使用して、受容体に結合する能力に関して候補化合物をスクリーニングする方法を提供することである。この方法は、a)固定濃度の放射性標識化合物を受容体に導入して、混合物を形成するステップ、b)混合物を候補化合物で滴定するステップ、およびc)前記候補化合物と前記受容体との結合を決定するステップを含む。

【0018】

本発明のさらなる態様は、哺乳動物における卒中、脳外傷から生じる神経損傷、てんかん、疼痛、片頭痛、気分障害、統合失調症、神経変性障害、うつ病、不安、精神病、高血圧または心不整脈を治療、予防または改善するための医薬品の製造における式Iの化合物または薬学的に許容できる塩、プロドラッグもしくは溶媒和物の使用を提供することである。好ましい実施形態では、本発明は、疼痛(例えば、急性疼痛、これらに限られないが神経因性疼痛および炎症性疼痛を包含する慢性疼痛または外科的疼痛)を治療、予防または改善するための医薬品の製造における式Iの化合物または薬学的に許容できる塩、プロドラッグもしくは溶媒和物の使用を提供する。

20

【0019】

本発明の追加の実施形態および利点を一部、下記の記載で述べるが、それらはその記載から発するか、本発明の実施により教示されることもある。本発明の実施形態および利点は、添付の請求項で特に指摘されている要素および組合せにより実現および達成されるであろう。

30

【0020】

前記の概要および後記の詳細な記載は両方とも例示および説明に過ぎず、請求項に記載の本発明を制限するものではないことを理解されるべきである。

【発明を実施するための形態】

【0021】

本発明の一態様は、式Iの化合物ならびに薬学的に許容できるその塩、プロドラッグおよび溶媒和物のCa²⁺チャンネルの遮断薬としての使用に基づく。この特性を考慮すると、式Iの化合物ならびに薬学的に許容できるその塩、プロドラッグおよび溶媒和物は、カルシウムイオンチャンネルの遮断にตอบสนองする障害を治療するために有用である。一態様では、式Iの化合物ならびに薬学的に許容できるその塩、プロドラッグおよび溶媒和物は、N型カルシウムイオンチャンネルを選択的に遮断し、したがって、N型カルシウムイオンチャンネルの選択的遮断にตอบสนองする障害を治療するために有用である。

40

【0022】

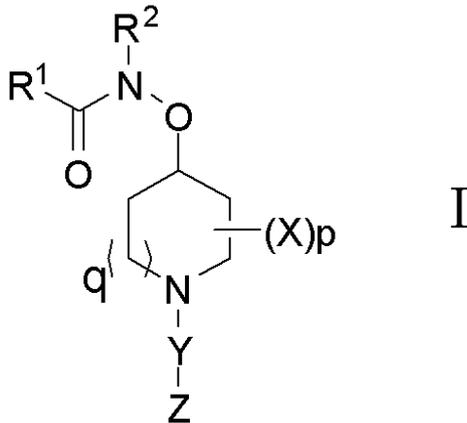
本発明は、以下を提供する。

【0023】

1)式I:

【0024】

【化1】



10

【0025】

で示される化合物またはそのプロドラッグ、薬学的に許容できる塩もしくは溶媒和物。

[式中、

R¹は、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルケニル、置換されていてもよいアルキニル、置換されていてもよいアミノ、置換されていてもよいカルバモイル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいアリールまたは置換されていてもよいヘテロシクリルであり、

20

R²は、水素または置換されていてもよいアルキルであるか、

R¹およびR²は、隣接原子と一緒に環を形成してもよく、

Yは、C R³ R⁴、C OまたはS O_mであり、

R³およびR⁴は、それぞれ独立に、水素、シアノ、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルケニル、置換されていてもよいアルキニル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいアリールまたは置換されていてもよいヘテロシクリルであるか、

R³およびR⁴は、隣接する炭素原子と一緒に環を形成してもよく、

Zは、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルケニル、置換されていてもよいアルキニル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロシクリル、N R⁵ R⁶、C O R⁵またはC O N R⁵ R⁶であり、

30

Xはそれぞれ独立して、= O、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルケニル、置換されていてもよいアルキニル、ハロゲン、シアノ、ニトロ、N R⁵ R⁶、O R⁵、S R⁵、C O R⁵、C O O R⁵、C O N R⁵ R⁶、N R⁵ C O R⁶、O C O R⁵、S O R⁵、S O₂ R⁵、S O₃ R⁵、S O N R⁵ R⁶、S O₂ N R⁵ R⁶、N R⁵ S O R⁶、またはN R⁵ S O₂ R⁶であり、

R⁵およびR⁶は、それぞれ独立に、水素、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルケニル、置換されていてもよいアルキニル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいアリールまたは置換されていてもよいヘテロシクリルであり、

40

mは、1または2であり、

pは、0、1または2であり、

qは、0または1であるが、

ただし、

qが0である場合には、XはOHでもC O O R⁵でもない]

【0026】

2) Yが、C R³ R⁴またはS O₂であり、

R³およびR⁴が、それぞれ独立に、水素、シアノ、置換されていてもよいアルキルまたは置換されていてもよいアリールであることを特徴とする上記1)の化合物。

50

【0027】

3) Zが、置換されていてもよいアリールまたは置換されていてもよいヘテロシクリルであることを特徴とする上記1)の化合物。

【0028】

4) Zが、置換されていてもよいフェニルであることを特徴とする上記1)の化合物。

【0029】

5) R¹が、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルケニル、置換されていてもよいアミノ、置換されていてもよいカルバモイル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいアリールまたは置換されていてもよいヘテロシクリルであるか、

R¹およびR²が、隣接する窒素原子と一緒に環を形成してもよいことを特徴とする上記1)の化合物。

【0030】

6) R¹が、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルケニル、置換されていてもよいカルバモイル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいアリールまたは置換されていてもよいヘテロシクリルであり、

R²が、水素であるか、

R¹およびR²が、隣接する窒素原子と一緒に環を形成してもよく、

Yが、SO₂であり、

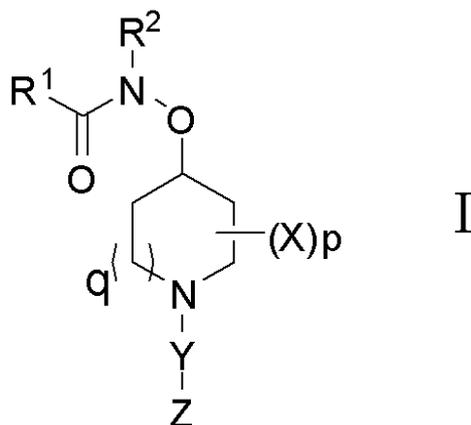
Zが、置換されていてもよいアリールであることを特徴とする上記1)の化合物。

【0031】

7) 式I:

【0032】

【化2】



【0033】

で示される化合物またはそのプロドラッグ、薬学的に許容できる塩もしくは溶媒和物。

[式中、

R¹は、置換されていてもよいアミノであり、

R²は、水素または置換されていてもよいアルキルであり、

Yは、CR³R⁴、COまたはSO_mであり、

R³およびR⁴はそれぞれ独立に、水素、シアノ、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルケニル、置換されていてもよいアルキニル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいアリールまたは置換されていてもよいヘテロシクリルであるか、

R³およびR⁴は、隣接する炭素原子と一緒に環を形成してもよく、

Zは、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルケニル、置換されていてもよいアルキニル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロシクリル、NR⁵R⁶、COR⁵またはCONR⁵R⁶で

あり、

Xはそれぞれ独立して、= O、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルケニル、置換されていてもよいアルキニル、ハロゲン、シアノ、ニトロ、 NR^5R^6 、 OR^5 、 SR^5 、 COR^5 、 $COOR^5$ 、 $CONR^5R^6$ 、 NR^5COR^6 、 $OCOR^5$ 、 SOR^5 、 SO_2R^5 、 SO_3R^5 、 $SONR^5R^6$ 、 $SO_2NR^5R^6$ 、 NR^5SOR^6 、または $NR^5SO_2R^6$ であり、

R^5 および R^6 はそれぞれ独立に、水素、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルケニル、置換されていてもよいアルキニル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいアリールまたは置換されていてもよいヘテロシクリルであり、

mは、1または2であり

pは、0、1または2であり、

qは、0または1である]

【0034】

8) 上記1)から7)のいずれかに記載の化合物および薬学的に許容できる担体を含むことを特徴とする医薬組成物。

【0035】

9) カルシウムチャンネルの遮断に応答する障害の治療、予防、または改善を必要とする哺乳動物に有効量の上記1)から7)のいずれかに記載の化合物を投与することを特徴とする、当該障害を患っている哺乳動物において、当該障害を治療、予防、または改善する方法。

【0036】

10) N型カルシウムチャンネルの遮断に応答する障害を治療、予防、または改善することを特徴とする上記9)記載の方法。

【0037】

11) 有効量の上記1)から7)のいずれかに記載の化合物を投与することを特徴とする、哺乳動物における卒中、脳外傷から生じる神経損傷、てんかん、疼痛、片頭痛、気分障害、統合失調症、神経変性障害、うつ病、不安、精神病、高血圧、または心不整脈を治療、予防、または改善する方法。

【0038】

12) 慢性疼痛、急性疼痛および外科的疼痛から選択される疼痛を治療、予防または改善するための方法である、上記11)記載の方法。

【0039】

13) 哺乳動物に上記1)から7)のいずれかに記載の少なくとも1種の化合物を投与することを特徴とする、哺乳動物におけるカルシウムチャンネルを調節する方法。

【0040】

14) N型カルシウムチャンネルを調節する、上記13)記載の方法。

【0041】

15) 化合物が 3H 、 ^{11}C または ^{14}C 放射性標識されていることを特徴とする上記1)から7)のいずれかに記載の式Iで示される化合物。

【0042】

16) a) 固定濃度の放射性標識化合物を受容体に導入して、混合物を形成するステップ、b) 当該混合物を候補化合物で滴定するステップ、およびc) 当該候補化合物と当該受容体との結合を測定するステップを含むことを特徴とする、上記15)に記載の放射性標識化合物を使用して、当該受容体に結合する能力に関して候補化合物をスクリーニングする方法。

【0043】

17) 哺乳動物における卒中、脳外傷から生じる神経損傷、てんかん、疼痛、片頭痛、気分障害、統合失調症、神経変性障害、うつ病、不安、精神病、高血圧または心不整脈を治療、予防または改善するための医薬品の製造における、上記1)から7)のいずれかに

10

20

30

40

50

記載の式 I の化合物の使用。

【 0 0 4 4 】

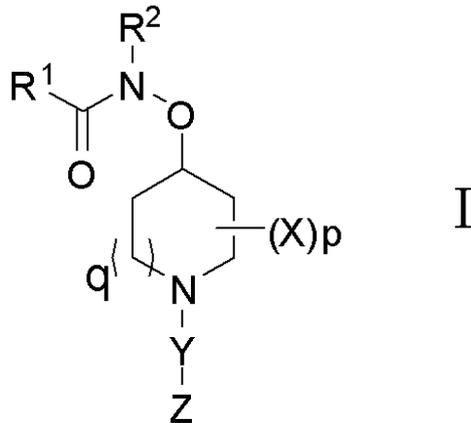
18) 慢性疼痛、急性疼痛および外科的疼痛から選択される疼痛を治療、予防または改善するための医薬品の製造における、上記 1) から 7) のいずれかに記載の式 I の化合物の使用。

【 0 0 4 5 】

19) 式 I :

【 0 0 4 6 】

【化 3】



10

20

【 0 0 4 7 】

で示される化合物、そのプロドラッグ、薬学的に許容できる塩または溶媒和物ならびに薬学的に許容できる担体を含む、哺乳動物においてカルシウムチャンネルを調節するための医薬組成物。

[式中、

R¹は、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルケニル、置換されていてもよいアルキニル、置換されていてもよいアミノ、置換されていてもよいカルバモイル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいアリールまたは置換されていてもよいヘテロシクリルであり、

30

R²は、水素または置換されていてもよいアルキルであるか、

R¹およびR²は、隣接原子と一緒に環を形成してもよく、

Yは、C R³ R⁴、C OまたはS O_mであり、

R³およびR⁴はそれぞれ独立に、水素、シアノ、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルケニル、置換されていてもよいアルキニル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいアリールまたは置換されていてもよいヘテロシクリルであるか、

R³およびR⁴は、隣接する炭素原子と一緒に環を形成してもよく、

Zは、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルケニル、置換されていてもよいアルキニル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロシクリル、N R⁵ R⁶、C O R⁵またはC O N R⁵ R⁶であり、

40

Xはそれぞれ独立して、= O、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルケニル、置換されていてもよいアルキニル、ハロゲン、シアノ、ニトロ、N R⁵ R⁶、O R⁵、S R⁵、C O R⁵、C O O R⁵、C O N R⁵ R⁶、N R⁵ C O R⁶、O C O R⁵、S O R⁵、S O₂ R⁵、S O₃ R⁵、S O N R⁵ R⁶、S O₂ N R⁵ R⁶、N R⁵ S O R⁶、またはN R⁵ S O₂ R⁶であり、

R⁵およびR⁶はそれぞれ独立に、水素、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルケニル、置換されていてもよいアルキニル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいアリールまたは置換されていてもよいヘテロシクリルであり

50

、
 mは1または2であり、
 pは0、1または2であり、
 qは0または1である]

【0048】

20) カルシウムチャンネルの遮断に応答する障害の治療、予防または改善を必要とする哺乳動物に有効量の上記19)に記載の化合物を投与することを特徴とする、当該障害を患っている哺乳動物において、当該障害を治療、予防または改善する方法。

【0049】

21) N型カルシウムチャンネルの遮断に応答する障害を治療、予防または改善する、上記20)の方法。

【0050】

22) 有効量の上記19)に記載の化合物を投与することを特徴とする、哺乳動物における卒中、脳外傷から生じる神経損傷、てんかん、疼痛、片頭痛、気分障害、統合失調症、神経変性障害、うつ病、不安、精神病、高血圧または心不整脈を治療、予防または改善する方法。

【0051】

23) 慢性疼痛、急性疼痛および外科的疼痛からなる群から選択される疼痛を治療、予防または改善するための方法である、上記22)に記載の方法。

【0052】

24) 哺乳動物に上記19)に記載の少なくとも1種の化合物を投与することを特徴とする、当該哺乳動物におけるカルシウムチャンネルを調節する方法。

【0053】

25) N型カルシウムチャンネルを調節する、上記24)に記載の方法。

【0054】

26) a) 固定濃度の放射性標識化合物を受容体に導入して、混合物を形成するステップ、b) 当該混合物を候補化合物で滴定するステップ、およびc) 当該候補化合物と当該受容体との結合を測定するステップを含むことを特徴とする、上記19)に記載の放射性標識化合物を使用して、受容体に結合する能力に関して候補化合物をスクリーニングする方法。

【0055】

27) 哺乳動物における卒中、脳外傷から生じる神経損傷、てんかん、疼痛、片頭痛、気分障害、統合失調症、神経変性障害、うつ病、不安、精神病、高血圧または心不整脈を治療、予防または改善するための医薬品の製造における上記19)に記載の化合物の使用。

【0056】

28) 慢性疼痛、急性疼痛および外科的疼痛からなる群から選択される疼痛を治療、予防または改善するための医薬品の製造における上記19)に記載の化合物の使用。

【0057】

29) 上記1)に記載の有効量の化合物またはその薬学的に許容できる誘導体を収容する容器を含むキット。

【0058】

本明細書中、「ハロゲン」という用語は、フッ素、塩素、臭素およびヨウ素を包含する。フッ素または塩素が好ましい。「ハロアルキル」、「ハロアルコキシ」、「ハロアシル」、「ハロアルキルアリール」、「ハロアルキルアリールアルキル」、「ハロアルキルシクロアルキル」、「ハロアルキルヘテロシクリル」、「ハロアルコキシアルキル」、「ハロアルコキシアリール」、「ハロアルコキシアリールアルキル」、「ハロアルコキシヘテロシクリル」、「ハロゲノアリール」、「ハロゲノアリールアルキル」、「ハロゲノアリールオキシ」、および「ハロゲノアリールオキシアルキル」のハロゲン部分は、上記「ハロゲン」と同じである。

10

20

30

40

50

【 0 0 5 9 】

「アルキル」という用語は、直鎖または分枝鎖の、1から10個の炭素原子、好ましくは1から6個の炭素原子および最も好ましくは1から3個の炭素原子を有するアルキルを包含する。例えば、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、n-ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシル、イソヘキシル、n-ヘプチル、イソヘプチル、n-オクチル、イソオクチル、n-ノニル、n-デシルなどを包含する。

【 0 0 6 0 】

「置換されていてよいアルキル」の任意選択の置換基は、

- 1) ハロゲン、
- 2) ヒドロキシ、
- 3) カルボキシ、
- 4) メルカプト、
- 5) シアノ、
- 6) 群Aおよび群Cからなる群から選択される少なくとも1の置換基で置換されていてよいアルコキシ、
- 7) 群A、群Bおよび群Cからなる群から選択される少なくとも1の置換基で置換されていてよいアシル、
- 8) 群A、群Bおよび群Cからなる群から選択される少なくとも1の置換基で置換されていてよいアシルオキシ、
- 9) 群Aおよび群Cからなる群から選択される少なくとも1の置換基で置換されていてよいアルコキシカルボニル、
- 10) 群A、群Bおよび群Cからなる群から選択される少なくとも1の置換基で置換されていてよいアリアルオキシカルボニル、
- 11) 群Aおよび群Cからなる群から選択される少なくとも1の置換基で置換されていてよいアルキルチオ、
- 12) 群Aおよび群Cから選択される少なくとも1の置換基で置換されていてよいアルキルスルホニル、
- 13) 群A、群Bおよび群Cからなる群から選択される少なくとも1の置換基で置換されていてよいアミノ、
- 14) 群A、群Bおよび群Cからなる群から選択される少なくとも1の置換基で置換されていてよいイミノ、
- 15) 群Bおよび群Cからなる群から選択される少なくとも1の置換基で置換されていてよいカルバモイル、
- 16) 群Bおよび群Cからなる群から選択される少なくとも1の置換基で置換されていてよいカルバモイルオキシ、
- 17) 群Bおよび群Cからなる群から選択される少なくとも1の置換基で置換されていてよいチオカルバモイル、
- 18) 群A、群Bおよび群Cからなる群から選択される少なくとも1の置換基で置換されていてよいシクロアルキル、
- 19) 群A、群Bおよび群Cからなる群から選択される少なくとも1の置換基で置換されていてよいシクロアルケニル、
- 20) 群A、群Bおよび群Cからなる群から選択される少なくとも1の置換基で置換されていてよいアリアル、
- 21) 群A、群B、群Cおよびオキソからなる群から選択される少なくとも1の置換基で置換されていてよいヘテロシクリル、
- 22) 群A、群Bおよび群Cからなる群から選択される少なくとも1の置換基で置換されていてよいアリアルオキシ、
- 23) 群A、群Bおよび群Cからなる群から選択される少なくとも1の置換基で置換されていてよいアリアルチオ、

10

20

30

40

50

24) 群A、群Bおよび群Cからなる群から選択される少なくとも1の置換基で置換されていてもよいシクロアルキルスルホニル、

25) 群A、群Bおよび群Cからなる群から選択される少なくとも1の置換基で置換されていてもよいアリアルスルホニル、

26) 群A、群B、群C、およびオキソからなる群から選択される少なくとも1の置換基で置換されていてもよいヘテロシクリルスルホニル、

などを包含する。

【0061】

群Aは、ヒドロキシ、ハロゲン、シアノ、アルコキシ、ハロアルコキシ、ヒドロキシアルコキシ、アリアルアルコキシ、アシル、ハロアシル、アミノアシル、アシルオキシ、カルボキシ、アルコキシカルボニル、カルバモイル、アルキルカルバモイル、および置換されていてもよいアミノ(ここで置換基は、アルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、アシル、シクロアルキル、アリアルおよびヘテロシクリルからなる群から選択される)を包含する。

10

【0062】

群Bは、アルキル、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、アミノアルキル、アルキルアミノ、アルキルアミノアルキル、アリアルアルキルおよびヘテロシクリルアルキルを包含する。

【0063】

群Cは、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいシクロアルケニル、置換されていてもよいアリアル、置換されていてもよいアリアルオキシおよび置換されていてもよいヘテロシクリル(ここで置換基は、群A、群Bおよびオキソからなる群から選択される)を包含する。

20

【0064】

「置換されていてもよいアルキル」という用語は、任意の可能な位置で1または複数の上述の置換基で置換され得るアルキルを指す。

【0065】

「アルコキシ」、「アルコキシカルボニル」、「アルキルスルホニル」、「アルキルチオ」、「ハロアルキル」、「ヒドロキシアルキル」、「アミノアルキル」、「アルキルアミノ」、「アルキルアミノアルキル」、「アリアルアルキル」、「ハロアルコキシ」、「ヒドロキシアルコキシ」、「アルコキシアルキル」、「アリアルアルコキシ」、「アルキルカルバモイル」、「ヘテロシクリルアルキル」、「アルキレンジオキシ」、「アルコキシアリアル」、「アルコキシアリアルアルキル」、「アルコキシヘテロシクリル」、「アルキルアリアル」、「アルキルアリアルアルキル」、「アルキルシクロアルキル」、「アルキルヘテロシクリル」、「アリアルオキシアルキル」、「ハロアルキルアリアル」、「ハロアルキルアリアルアルキル」、「ハロアルキルシクロアルキル」、「ハロアルキルヘテロシクリル」、「ハロアルコキシアルキル」、「ハロアルコキシアリアル」、「ハロアルコキシアリアルアルキル」、「ハロゲノアリアルアルキル」、「ハロゲノアリアルオキシアルキル」、「ハロアルコキシヘテロシクリル」、「シアノアルキル」、および「シクロアルキルアルキル」のアルキル部分は、「アルキル」に対して定義されたとおりである。

30

40

【0066】

「置換されていてもよいアルコキシ」における任意選択の置換基は、「置換されていてもよいアルキル」に対して定義されたものを包含する。

【0067】

「アルケニル」という用語は、任意の可能な位置で少なくとも1個の二重結合を有する、2から10個の炭素原子、好ましくは2から8個の炭素原子、より好ましくは3から6個の炭素原子の直鎖または分枝鎖アルケニルを指す。例えば、有用なアルケニル基は、ビニル、プロペニル、イソプロペニル、ブテニル、イソブテニル、プレニル、ブタジエニル、ペンテニル、イソペンテニル、ペンタジエニル、ヘキセニル、イソヘキセニル、ヘキサ

50

ジエニル、ヘプテニル、オクテニル、ノネニル、デセニルなどを包含する。

【0068】

「置換されていてもよいアルケニル」の場合の置換基は、「置換されていてもよいアルキル」に対して定義されたものである。

【0069】

「アルキニル」という用語は、任意の可能な位置で少なくとも1つの三重結合を有する、2から10個の炭素原子、好ましくは2から8個の炭素原子、より好ましくは3から6個の炭素原子の直鎖または分枝鎖のアルキニルを指す。さらに、「アルキニル」は、任意の可能な位置で少なくとも1個の二重結合を有してもよい。適切なアルキニル基は、例えば、エチニル、プロピニル、ブチニル、ペンチニル、ヘキシニル、ヘプチニル、オクチニル、ノニニル、デシニルなどである。

10

【0070】

「置換されていてもよいアルキニル」の場合の置換基は、「置換されていてもよいアルキル」に対して定義されたものである。

【0071】

「アシル」という用語は、1から10個の炭素原子、好ましくは1から6個の炭素原子、より好ましくは1から4個の炭素原子を有する、直鎖または分枝鎖脂肪族のアシル、4から9個の炭素原子、好ましくは4から7個の炭素原子を有する環式脂肪族のアシル、アロイルおよびヘテロシクリルカルボニルを指す。適切なアシル基は、例えば、ホルミル、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル、バレリル、ピバロイル、ヘキサノイル、アクリロイル、プロピオロイル、メタクリロイル、クロトノイル、シクロプロピルカルボニル、シクロヘキシルカルボニル、シクロオクチルカルボニル、ベンゾイル、ピリジンカルボニル、ピリミジンカルボニル、ピペリジンカルボニル、ピペラジノカルボニル、モルホリノカルボニルなどを包含する。

20

【0072】

「アシルオキシ」、「ハロアシル」および「アミノアシル」におけるアシル部分は、「アシル」に対して定義されたものである。

【0073】

「シクロアルキル」という用語は、3から8個の炭素原子を有する炭素環を指し、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチルなどを包含する。

30

【0074】

「置換されていてもよいシクロアルキル」の場合の置換基の例は、
1) 群Aおよび群Cからなる群から選択される少なくとも1の置換基で置換されていてもよいアルキル、および
2) 「置換されていてもよいアルキル」に対して定義されたものと同一である。

【0075】

「置換されていてもよいシクロアルキル」という用語は、1または複数の上述の置換基で置換され得る上記のシクロアルキルを指す。

【0076】

「シクロアルキルスルホニル」、「アルキルシクロアルキル」、「シクロアルキルアルキル」、および「ハロアルキルシクロアルキル」のシクロアルキル部分は、「シクロアルキル」に対して定義されたものである。

40

【0077】

「シクロアルケニル」という用語は、上記の「シクロアルキル」において任意の可能な位置で少なくとも1個の二重結合を有する基を指す。例としては、シクロプロペニル、シクロブテニル、シクロペンテニル、シクロヘキセニルおよびシクロヘキサジエニルが挙げられる。「置換されていてもよいシクロアルケニル」の場合の置換基は、「置換されていてもよいシクロアルキル」に対して定義されたものである。

【0078】

50

「置換されていていてもよいアミノ」および「置換されていていてもよいカルバモイル」の例としては、

- 1) 群Aおよび群Cからなる群から選択される少なくとも1の置換基で置換されていていてもよいアルキル、および
- 2) 「置換されていていてもよいアルキル」に対して定義されたものと同じのものが例示される。

【0079】

R¹に対する「置換されていていてもよいアミノ」の場合の好ましい置換基としては、

- 1) 群Aおよび群Cからなる群から選択される少なくとも1の置換基で置換されていていてもよいアルキル、
 - 2) 群A、群Bおよび群Cからなる群から選択される少なくとも1の置換基で置換されていていてもよいシクロアルキル、
 - 3) 群A、群Bおよび群Cからなる群から選択される少なくとも1の置換基で置換されていていてもよいアリール、
 - 4) 群A、群B、群Cおよびオキソからなる群から選択される少なくとも1の置換基で置換されていていてもよいヘテロシクリル、
- が例示される。

10

【0080】

R¹に対する「置換されていていてもよいアミノ」の場合のより好ましい置換基としては、

- 1) ハロゲン、
 - シアノ、
 - C₁~C₆アルコキシ、
 - C₃~C₈シクロアルキル、
 - テトラヒドロフリル、
- ハロゲンおよびC₁~C₆アルコキシからなる群から選択される少なくとも1の置換基で置換されていていてもよいフェニル、ならびに
- 少なくとも1つのハロゲンで置換されていていてもよいフェノキシ、
- からなる群から選択される少なくとも1の置換基で置換されていていてもよいC₁~C₆アルキル、
- 2) C₁~C₆アルキルおよびハロ(C₁~C₆アルキル)から選択される少なくとも1の置換基で置換されていていてもよいC₃~C₈シクロアルキル、
 - 3) ハロゲン、シアノ、ハロ(C₁~C₆アルキル)およびC₁~C₆アルコキシからなる群から選択される少なくとも1の置換基で置換されていていてもよいフェニル、
 - 4) ハロゲン、シアノ、ハロ(C₁~C₆アルキル)およびC₁~C₆アルコキシからなる群から選択される少なくとも1の置換基で置換されていていてもよいピリジル、
 - 5) テトラヒドロピラニル、
- が例示される。

20

30

【0081】

「置換されていていてもよいアミノ」という用語は、1または複数の上述の置換基で置換され得る上記のアミノを指す。

40

【0082】

「アルキルアミノ」という用語は、モノアルキルアミノおよびジアルキルアミノを包含する。

【0083】

「アリール」という用語は、フェニル、ナフチル、アントリル、フェナントリル、インデニルなどを包含する。フェニルが好ましい。

【0084】

「アリールオキシ」、「アリールオキシカルボニル」、「アリールチオ」、「アリールスルホニル」、「アリールアルキル」、「アリールアルコキシ」、「アルキルアリール」、「アルキルアリールアルキル」、「アルコキシアリール」、「アルコキシアリールアル

50

キル」、「アリアルオキシャルキル」、「ハロゲノアリアル」、「ハロゲノアリアルアルキル」、「ハロゲノアリアルオキシ」、「ハロゲノアリアルオキシャルキル」、「ハロアルキルアリアルアルキル」、「ハロアルコキシアリアル」、「ハロアルコキシアリアルアルキル」、および「シアノアリアル」のアリアル部分は、上記「アリアル」と同一である。

【 0 0 8 5 】

「ヘテロサイクリル」または「複素環」との用語は、O、SおよびNからなる群から任意に選択される少なくとも1個のヘテロ原子を含有する複素環式基を指している。適切なヘテロサイクリル基は例えば、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、イソオキサゾリル、オキサゾリル、オキサジアゾリル、イソチアゾリル、チアゾリル、チアジアゾリル、フリルおよびチエニルなどの5員または6員のヘテロアリアル基；インドリル、イソインドリル、インダゾリル、インドリジニル、インドリニル、イソインドリニル、キノリル、イソキノリル、シノリニル、フタラジニル、キナゾリニル、ナフチリジニル、キノキサリニル、プリニル、プテリジニル、ベンゾピラニル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾイソオキサゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾオキサジアゾリル、ベンゾイソチアゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾチアジアゾリル、ベンゾフリル、イソベンゾフリル、ベンゾチエニル、ベンゾトリアゾリル、イミダゾピリジル、トリアゾロピリジル、イミダゾチアゾリル、ピラジノピリダジニル、キナゾリニル、キノリル、イソキノリル、ナフチリジニル、テトラヒドロキノリルおよびテトラヒドロベンゾチエニルなどの2個の環を有する縮合ヘテロシクリル基；カルバゾリル、アクリジニル、キサントニル、フェノチアジニル、フェノキサチエニル、フェノキサジニルおよびジベンゾフリルなどの3個の環を有する縮合ヘテロシクリル基；ならびにジオキサニル、チラニル、オキシラニル、オキサチオラニル、アゼチジニル、チアニル、ピロリジニル、ピロリニル、イミダゾリジニル、イミダゾリニル、ピラゾリジニル、ピラゾリニル、ピペリジル、ピペラジニル、ジヒドロピリジル、モルホリニル、モルホリノ、チオモルホリニル、チオモルホリノ、ジヒドロピリジル、テトラヒドロフリル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロチアゾリルおよびテトラヒドロイソチアゾリルなどの非芳香族ヘテロサイクリルである。

【 0 0 8 6 】

「ヘテロシクリルアルキル」、「ヘテロシクリルスルホニル」、「アルキルヘテロシクリル」、「アルコキシヘテロシクリル」、「ハロアルキルヘテロシクリル」、および「ハロアルコキシヘテロシクリル」のヘテロシクリル部分は、上記の「ヘテロシクリル」と同じである。

【 0 0 8 7 】

「置換されていてよいアリアル」および「置換されていてよいヘテロシクリル」の置換基の例は、

- 1) 上記「置換されていてよいアルキル」で定義されたものと同じ、
- 2) 群Aおよび群Cから選択される少なくとも1の置換基で置換されていてよいアルキル、
- 3) オキソおよび、
- 4) アルキレンジオキシである。

【 0 0 8 8 】

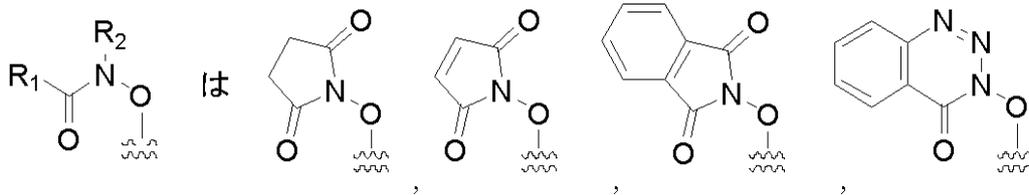
これらの置換基は、1または複数の任意の可能な位置に結合してもよい。

【 0 0 8 9 】

「R¹およびR²は、隣接原子と一緒に環を形成してもよく」という語句は、

【 0 0 9 0 】

【化4】



【0091】

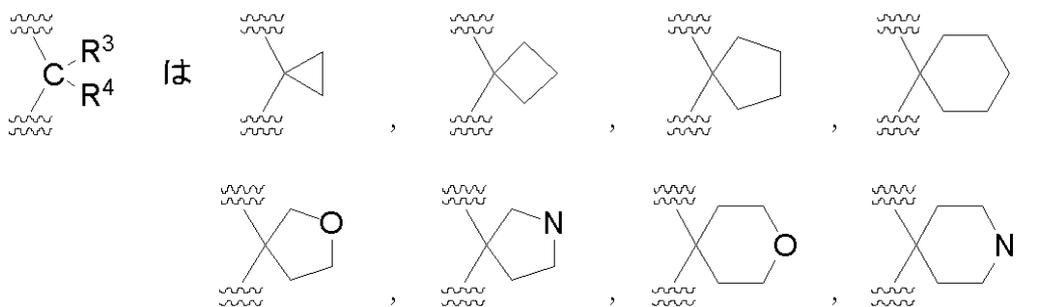
などであることを意味する。

【0092】

「R³およびR⁴は、隣接する炭素原子と一緒になって環を形成してもよく」という語句は、

【0093】

【化5】



【0094】

などであることを意味する。

【0095】

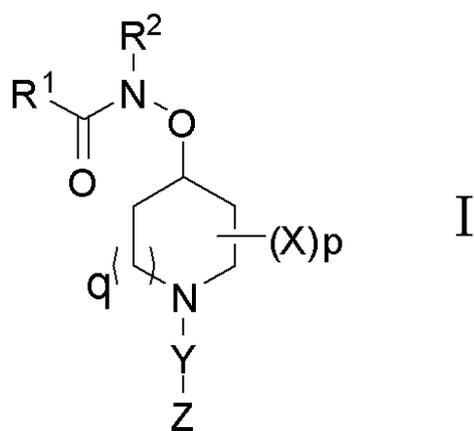
pが2である場合、各Xは同一または異なってもよい。

【0096】

一実施形態において、好ましいオキシカルバモイル化合物は、以下の式Iの化合物である。

【0097】

【化6】



【0098】

[式中、R¹は、

【0099】

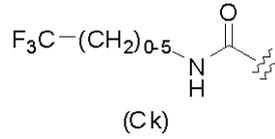
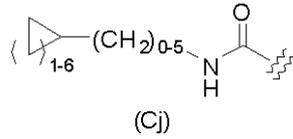
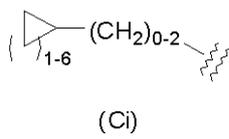
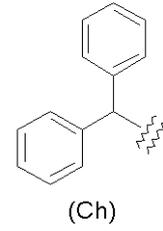
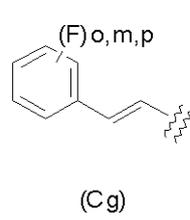
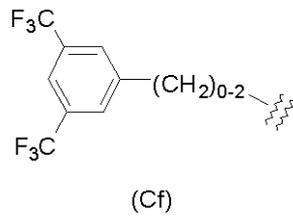
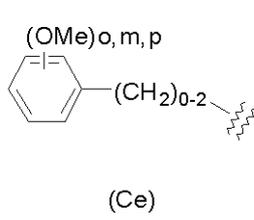
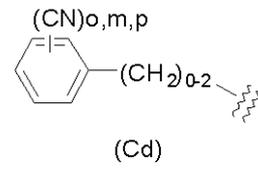
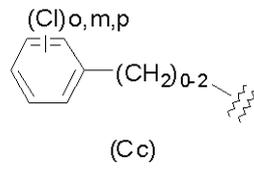
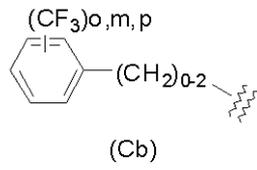
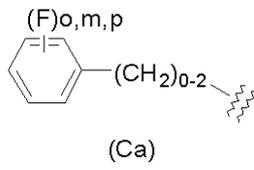
10

20

30

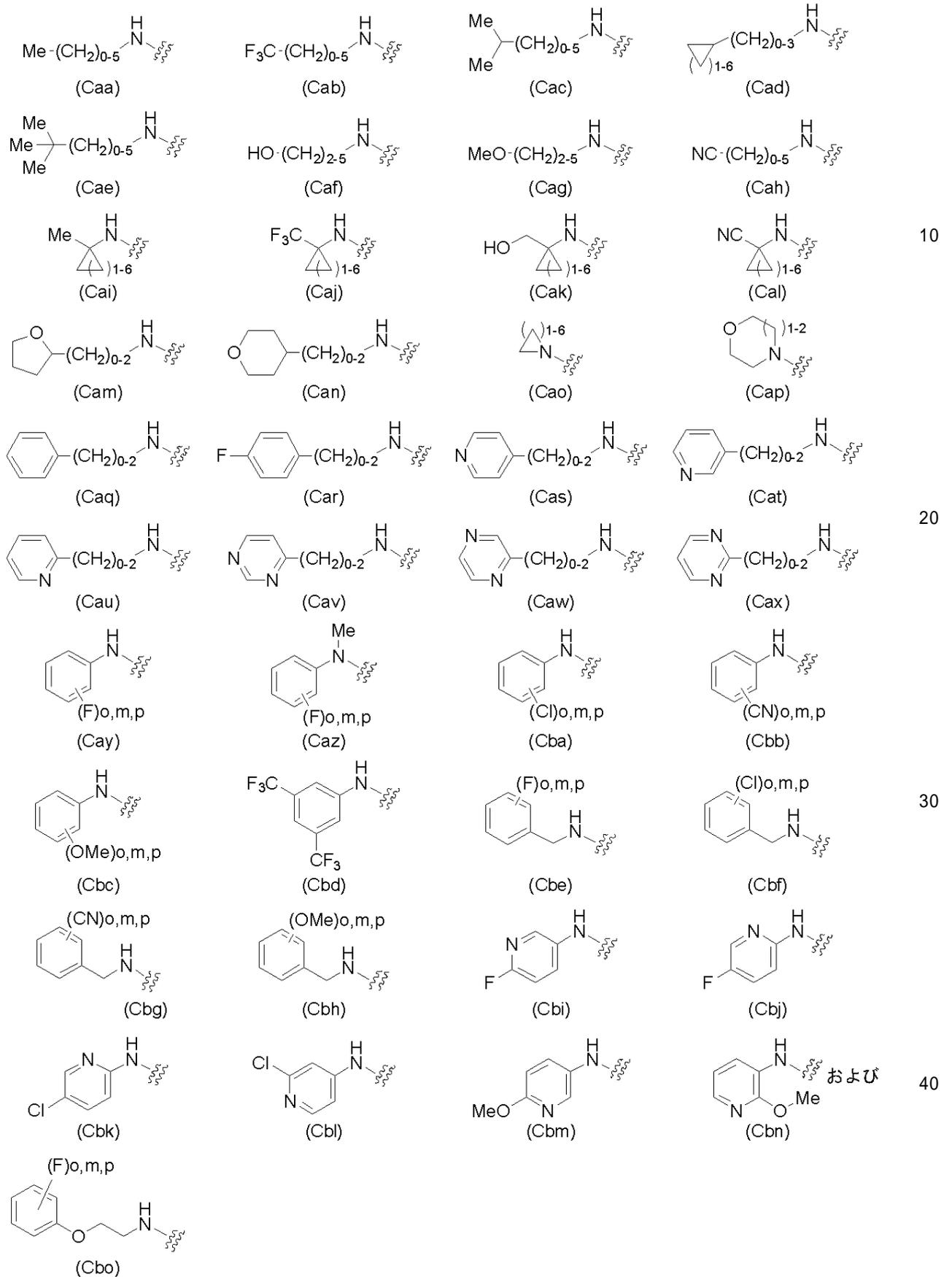
40

【化7】



【 0 1 0 0 】

【化 8】



【 0 1 0 1 】

からなる群から選択される]

他の実施形態では、式 I の有用な化合物は、R²が水素および置換されていてもよいC₁

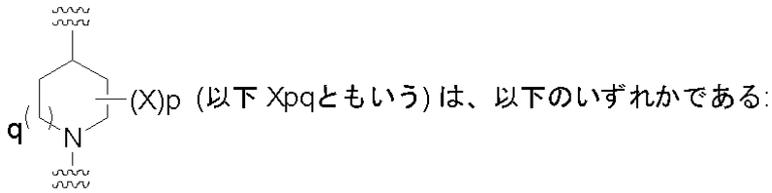
~ C₆アルキルからなる群から選択されるものを包含する。

【 0 1 0 2 】

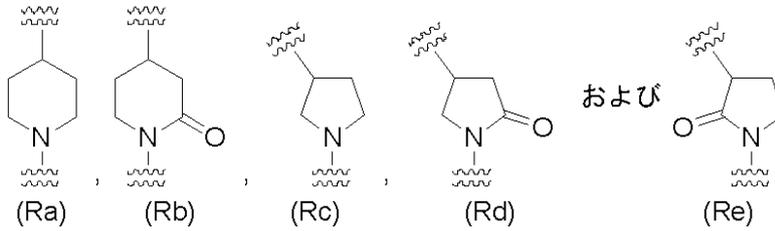
他の実施形態では、式 I の有用な化合物は、

【 0 1 0 3 】

【 化 9 】



10



【 0 1 0 4 】

であるものを包含する。

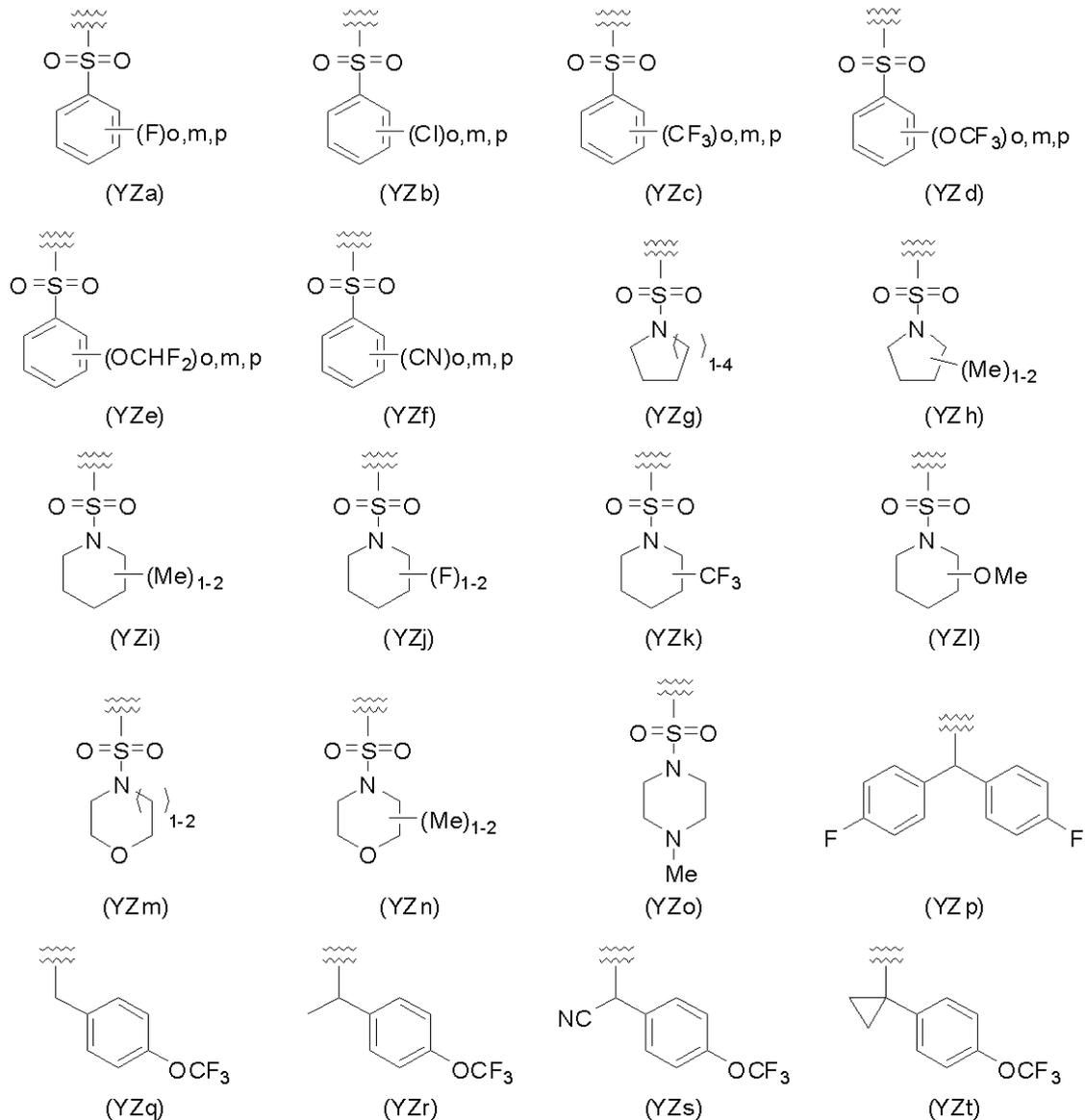
【 0 1 0 5 】

20

他の実施形態では、式 I の有用な化合物は、Y - Z が以下のいずれかであるものを包含する：

【 0 1 0 6 】

【化10】



10

20

30

【0107】

他の実施形態では、式 I の有用な化合物は、化合物番号、R¹、X p q、および Y - Z (=化合物番号、R¹、X p q、Y - Z) の組み合わせが以下のいずれかであるものを包含する：

(I a - 1, C a, R a, Y Z c)、(I a - 2, C b, R a, Y Z c)、(I a - 3, C c, R a, Y Z c)、(I a - 4, C d, R a, Y Z c)、(I a - 5, C f, R a, Y Z c)、(I a - 6, C g, R a, Y Z c)、(I a - 7, C h, R a, Y Z c)、(I a - 8, C a, R a, Y Z d)、(I a - 9, C b, R a, Y Z d)、(I a - 10, C c, R a, Y Z d)、(I a - 11, C d, R a, Y Z d)、(I a - 12, C f, R a, Y Z d)、(I a - 13, C g, R a, Y Z d)、(I a - 14, C h, R a, Y Z d)、(I a - 15, C a, R c, Y Z c)、(I a - 16, C b, R c, Y Z c)、(I a - 17, C c, R c, Y Z c)、(I a - 18, C d, R c, Y Z c)、(I a - 19, C f, R c, Y Z c)、(I a - 20, C g, R c, Y Z c)、(I a - 21, C h, R c, Y Z c)、(I a - 22, C a, R c, Y Z d)、(I a - 23, C b, R c, Y Z d)、(I a - 24, C c, R c, Y Z d)、(I a - 25, C d, R c, Y Z d)、(I a - 26, C f, R c, Y Z d)、(I a - 27, C g, R c, Y Z d)、(I a - 28, C h, R c, Y Z d)、(I a - 29, C a a, R a, Y Z c)、(I a - 30, C a b, R a, Y Z c)、(I a - 31, C a d, R a, Y Z c)、(I a - 32, C a e, R a, Y Z c)、(I a - 33, C a i, R a, Y Z c)、(I a - 34, C a j

40

50

, Ra, YZc)、(Ia-35, Caq, Ra, YZc)、(Ia-36, Car, Ra, YZc)、(Ia-37, Cau, Ra, YZc)、(Ia-38, Cay, Ra, YZc)、(Ia-39, Caz, Ra, YZc)、(Ia-40, Cba, Ra, YZc)、(Ia-41, Cbb, Ra, YZc)、(Ia-42, Cbc, Ra, YZc)、(Ia-43, Cbd, Ra, YZc)、(Ia-44, Cbm, Ra, YZc)、(Ia-45, Cbo, Ra, YZc)、(Ia-46, Caa, Ra, YZd)、(Ia-47, Cab, Ra, YZd)、(Ia-48, Cad, Ra, YZd)、(Ia-49, Caе, Ra, YZd)、(Ia-50, Cai, Ra, YZd)、(Ia-51, Caj, Ra, YZd)、(Ia-52, Caq, Ra, YZd)、(Ia-53, Car, Ra, YZd)、(Ia-54, Cau, Ra, YZd)、(Ia-55, Cay, Ra, YZd)、(Ia-56, Caz, Ra, YZd)、(Ia-57, Cba, Ra, YZd)、(Ia-58, Cbb, Ra, YZd)、(Ia-59, Cbc, Ra, YZd)、(Ia-60, Cbd, Ra, YZd)、(Ia-61, Cbm, Ra, YZd)、(Ia-62, Cbo, Ra, YZd)、(Ia-63, Caa, Ra, YZg)、(Ia-64, Cab, Ra, YZg)、(Ia-65, Cad, Ra, YZg)、(Ia-66, Caе, Ra, YZg)、(Ia-67, Cai, Ra, YZg)、(Ia-68, Caj, Ra, YZg)、(Ia-69, Caq, Ra, YZg)、(Ia-70, Car, Ra, YZg)、(Ia-71, Cau, Ra, YZg)、(Ia-72, Cay, Ra, YZg)、(Ia-73, Caz, Ra, YZg)、(Ia-74, Cba, Ra, YZg)、(Ia-75, Cbb, Ra, YZg)、(Ia-76, Cbc, Ra, YZg)、(Ia-77, Cbd, Ra, YZg)、(Ia-78, Cbm, Ra, YZg)、(Ia-79, Cbo, Ra, YZg)、(Ia-80, Caa, Ra, YZi)、(Ia-81, Cab, Ra, YZi)、(Ia-82, Cad, Ra, YZi)、(Ia-83, Caе, Ra, YZi)、(Ia-84, Cai, Ra, YZi)、(Ia-85, Caj, Ra, YZi)、(Ia-86, Caq, Ra, YZi)、(Ia-87, Car, Ra, YZi)、(Ia-88, Cau, Ra, YZi)、(Ia-89, Cay, Ra, YZi)、(Ia-90, Caz, Ra, YZi)、(Ia-91, Cba, Ra, YZi)、(Ia-92, Cbb, Ra, YZi)、(Ia-93, Cbc, Ra, YZi)、(Ia-94, Cbd, Ra, YZi)、(Ia-95, Cbm, Ra, YZi)、(Ia-96, Cbo, Ra, YZi)、(Ia-97, Caa, Ra, YZk)、(Ia-98, Cab, Ra, YZk)、(Ia-99, Cad, Ra, YZk)、(Ia-100, Caе, Ra, YZk)、(Ia-101, Cai, Ra, YZk)、(Ia-102, Caj, Ra, YZk)、(Ia-103, Caq, Ra, YZk)、(Ia-104, Car, Ra, YZk)、(Ia-105, Cau, Ra, YZk)、(Ia-106, Cay, Ra, YZk)、(Ia-107, Caz, Ra, YZk)、(Ia-108, Cba, Ra, YZk)、(Ia-109, Cbb, Ra, YZk)、(Ia-110, Cbc, Ra, YZk)、(Ia-111, Cbd, Ra, YZk)、(Ia-112, Cbm, Ra, YZk)、(Ia-113, Cbo, Ra, YZk)、(Ia-114, Caa, Rc, YZc)、(Ia-115, Cab, Rc, YZc)、(Ia-116, Cad, Rc, YZc)、(Ia-117, Caе, Rc, YZc)、(Ia-118, Cai, Rc, YZc)、(Ia-119, Caj, Rc, YZc)、(Ia-120, Caq, Rc, YZc)、(Ia-121, Car, Rc, YZc)、(Ia-122, Cau, Rc, YZc)、(Ia-123, Cay, Rc, YZc)、(Ia-124, Caz, Rc, YZc)、(Ia-125, Cba, Rc, YZc)、(Ia-126, Cbb, Rc, YZc)、(Ia-127, Cbc, Rc, YZc)、(Ia-128, Cbd, Rc, YZc)、(Ia-129, Cbm, Rc, YZc)、(Ia-130, Cbo, Rc, YZc)、(Ia-131, Caa, Rc, YZd)、(Ia-132, Cab, Rc, YZd)、(Ia-133, Cad, Rc, YZd)、(Ia-134, Caе, Rc, YZd)、(Ia-135, Cai, Rc, YZd)、(Ia-136, Caj, Rc, YZd)、(Ia-137, Caq, Rc, Y

10

20

30

40

50

Z d)、(I a - 138, C a r, R c, Y Z d)、(I a - 139, C a u, R c, Y Z d)、(I a - 140, C a y, R c, Y Z d)、(I a - 141, C a z, R c, Y Z d)、(I a - 142, C b a, R c, Y Z d)、(I a - 143, C b b, R c, Y Z d)、(I a - 144, C b c, R c, Y Z d)、(I a - 145, C b d, R c, Y Z d)、(I a - 146, C b m, R c, Y Z d)、(I a - 147, C b o, R c, Y Z d)、(I a - 148, C a a, R c, Y Z g)、(I a - 149, C a b, R c, Y Z g)、(I a - 150, C a d, R c, Y Z g)、(I a - 151, C a e, R c, Y Z g)、(I a - 152, C a i, R c, Y Z g)、(I a - 153, C a j, R c, Y Z g)、(I a - 154, C a q, R c, Y Z g)、(I a - 155, C a r, R c, Y Z g)、(I a - 156, C a u, R c, Y Z g)、(I a - 157, C a y, R c, Y Z g)、(I a - 158, C a z, R c, Y Z g)、(I a - 159, C b a, R c, Y Z g)、(I a - 160, C b b, R c, Y Z g)、(I a - 161, C b c, R c, Y Z g)、(I a - 162, C b d, R c, Y Z g)、(I a - 163, C b m, R c, Y Z g)、(I a - 164, C b o, R c, Y Z g)、(I a - 165, C a a, R c, Y Z i)、(I a - 166, C a b, R c, Y Z i)、(I a - 167, C a d, R c, Y Z i)、(I a - 168, C a e, R c, Y Z i)、(I a - 169, C a i, R c, Y Z i)、(I a - 170, C a j, R c, Y Z i)、(I a - 171, C a q, R c, Y Z i)、(I a - 172, C a r, R c, Y Z i)、(I a - 173, C a u, R c, Y Z i)、(I a - 174, C a y, R c, Y Z i)、(I a - 175, C a z, R c, Y Z i)、(I a - 176, C b a, R c, Y Z i)、(I a - 177, C b b, R c, Y Z i)、(I a - 178, C b c, R c, Y Z i)、(I a - 179, C b d, R c, Y Z i)、(I a - 180, C b m, R c, Y Z i)、(I a - 181, C b o, R c, Y Z i)、(I a - 182, C a a, R c, Y Z k)、(I a - 183, C a b, R c, Y Z k)、(I a - 184, C a d, R c, Y Z k)、(I a - 185, C a e, R c, Y Z k)、(I a - 186, C a i, R c, Y Z k)、(I a - 187, C a j, R c, Y Z k)、(I a - 188, C a q, R c, Y Z k)、(I a - 189, C a r, R c, Y Z k)、(I a - 190, C a u, R c, Y Z k)、(I a - 191, C a y, R c, Y Z k)、(I a - 192, C a z, R c, Y Z k)、(I a - 193, C b a, R c, Y Z k)、(I a - 194, C b b, R c, Y Z k)、(I a - 195, C b c, R c, Y Z k)、(I a - 196, C b d, R c, Y Z k)、(I a - 197, C b m, R c, Y Z k)、(I a - 198, C b o, R c, Y Z k)

【0108】

他の実施形態では、式 I の有用な化合物は、

R¹が

アリール、ハロゲノアリール、アルキルアリール、ハロアルキルアリール、アルコキシアリール、ハロアルコキシアリール、アリールオキシおよび/またはハロゲノアリールオキシで置換されていてもよいアルキル、

アリール、ハロゲノアリール、アルキルアリール、ハロアルキルアリール、アルコキシアリール、ハロアルコキシアリール、アリールオキシおよび/またはハロゲノアリールオキシで置換されていてもよいアルケニル、

アルキル、ハロアルキル、シアノアルキル、シクロアルキルアルキル、アルコキシアルキル、ハロアルコキシアルキル、アリールアルキル、ハロゲノアリールアルキル、アルキルアリールアルキル、ハロアルキルアリールアルキル、アルコキシアリールアルキル、ハロアルコキシアリールアルキル、アリールオキシアルキル、ハロゲノアリールオキシアルキル、ヘテロシクリルアルキル、シクロアルキル、アルキルシクロアルキル、ハロアルキルシクロアルキル、アリール、ハロゲノアリール、アルキルアリール、ハロアルキルアリール、シアノアリール、アルコキシアリール、ハロアルコキシアリール、ヘテロシクリル、アルキルヘテロシクリル、ハロアルキルヘテロシクリル、アルコキシヘテロシクリルおよび/またはハロアルコキシヘテロシクリルで置換されていてもよいアミノ、

アルキル、ハロアルキル、シクロアルキルアルキルおよび/またはシクロアルキルで置換

10

20

30

40

50

されていてもよいカルバモイル、
 ハロゲン、アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、ハロアルコキシ、および/またはシア
 ノで置換されていてもよいシクロアルキル、
 ハロゲン、アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、ハロアルコキシ、および/またはシア
 ノ置換されていてもよいアリアル、または
 ハロゲン、アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、ハロアルコキシ、および/またはシア
 ノで置換されていてもよいヘテロシクリルであり、
 Yが、 SO_2 または CR^3R^4 であり、
 R^3 および R^4 がそれぞれ独立に、水素、シアノ、アルキル、ハロアルキル、アリアルまた
 はハロゲノアリアルであるか、
 R^3 および R^4 が、隣接する炭素原子と一緒に環を形成してもよく、
 Zが、ハロゲン、アルキル、ハロアルキル、アルコキシおよび/またはハロアルコキシで
 置換されていてもよいアリアルであるか、
 ハロゲン、アルキル、ハロアルキル、アルコキシおよび/またはハロアルコキシで置換さ
 れられていてもよいヘテロシクリルである、
 化合物を包含する。

10

【0109】

本明細書に開示されている発明はまた、開示されている化合物のプロドラッグを包含す
 ることが企図されている。プロドラッグは、*in vivo*で活性な親薬物を放出する任
 意の共有結合担体であると考えられる。プロドラッグの非限定的な例には、置換基として
 ヒドロキシまたはアミノを有する式Iの化合物のエステルまたはアミドが包含され、これ
 らは、このような化合物を無水コハク酸などの無水物と反応させることにより調製する
 ことができる。

20

【0110】

本明細書に開示されている発明はまた、異なる原子質量または質量数を有する原子によ
 り代替されている1個または複数の原子を有することにより同位体標識されている開示さ
 れている化合物を包含することが企図されている。開示されている化合物に導入するこ
 とができる同位体の例には、それぞれ 2H 、 3H 、 ^{11}C 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{18}O 、 ^{17}O 、 ^{31}P 、 ^{32}P 、 ^{35}S 、 ^{18}F および ^{36}Cl および好ましくは 3H 、 ^{11}C および ^{14}C などの水素、
 炭素、窒素、酸素、リン、フッ素および塩素の同位体が包含される。本発明の同位体標識
 された化合物は、当分野で知られている方法により調製することができる。

30

【0111】

本発明はまた、式Iの 3H 、 ^{11}C および ^{14}C 放射性標識化合物、さらにその薬学的に許
 容できる塩、プロドラッグおよび溶媒和物ならびにカルシウムチャンネル上のその結合部
 位のための放射性リガンドとしての任意のこのような化合物の使用を具体的に対象とする
 。例えば、本発明の標識化合物の一使用は、特異的受容体結合の特性決定である。本発明
 の標識化合物の他の使用は、構造活性相関を評価するための動物実験に対する代替である
 。例えば、受容体アッセイを、標識された式Iの化合物の固定された濃度および競合アッ
 セイにおける試験化合物の増加濃度で行うことができる。例えば、任意の式Iのトリチウ
 ム標識化合物を、例えばトリチウムでの触媒による脱ハロゲン化により、特定の式Iの化
 合物にトリチウムを導入することにより調製することができる。この方法は、適切な触媒
 、例えばPd/C存在下、塩基の存在または不在下に、式Iの化合物の適切にハロゲン置
 換された前駆体をトリチウムガスと反応させることを包含してよい。トリチウム標識され
 た化合物を調製するための他の適切な方法は、非特許文献6で見ることができる。 ^{14}C 標
 識された化合物は、 ^{14}C 炭素を有する出発物質を使用することにより調製することができ
 る。

40

【0112】

本明細書に開示されている化合物のうちの数種は、1個または複数の不斉中心を含有す
 ることができ、したがって、鏡像異性体、ジアステレオ異性体および他の立体異性形態を
 生じさせることができる。本発明は、このような可能な形態の全て、さらに、そのラセミ

50

形態および分割形態ならびにその混合物の使用を包含することを企図されている。個々の鏡像異性体を、本発明の開示を考慮して、通常の当業者に知られている方法に従い分離することができる。本明細書に記載されている化合物がオレフィン性二重結合または他の幾何不斉中心を含有する場合、別段に規定されていない限り、これらはEおよびZ幾何異性体の両方を包含することが意図されている。さらに、全ての互変異性体も、本発明により包含されることが意図されている。

【0113】

本明細書で使用される場合、「立体異性体」との用語は、空間におけるその原子の配位のみが異なる個々の分子の全異性体に関する一般名である。これは、鏡像異性体および相互に鏡像ではない1個を越えるキラル中心を伴う化合物の異性体（ジアステレオ異性体）を包含する。

10

【0114】

「キラル中心」との用語は、4個の異なる基が結合している炭素原子を指している。

【0115】

「鏡像異性体」および「鏡像異性」との用語は、その鏡像で重ね合わせることができず、したがって、光学活性である分子を指しており、ここで、鏡像異性体は偏光面を一方方向で回転させ、その鏡像化合物は偏光面を逆方向で回転させる。

【0116】

「ラセミ」との用語は、等分の鏡像異性体の混合物を指しており、その混合物は、光学的に不活性である。

20

【0117】

「分割」との用語は、分子の2種の鏡像異性形態の一方の分離または濃縮または欠失を指している。

【0118】

「a」および「an」との用語は、1個または複数を指している。

【0119】

本明細書に開示されている発明はまた、開示されている化合物の非毒性で薬学的に許容できるその塩の全てを包含する開示されている化合物の塩全ての使用を包含する。薬学的に許容できる付加塩の例には、無機および有機酸付加塩および塩基塩が包含される。薬学的に許容できる塩には、これらに限られないが、ナトリウム塩、カリウム塩、セシウム塩などの金属塩；カルシウム塩、マグネシウム塩などのアルカリ土類金属；トリエチルアミン塩、ピリジン塩、ピコリン塩、エタノールアミン塩、トリエタノールアミン塩、ジシクロヘキシルアミン塩、N, N'-ジベンジルエチレンジアミン塩などの有機アミン塩；塩酸塩、臭化水素酸塩、フッ化水素酸塩、リン酸塩、硫酸塩、硝酸塩などの無機酸塩；クエン酸塩、乳酸塩、酒石酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、マンデル酸塩、酢酸塩、ジクロロ酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、シュウ酸塩、ギ酸塩、コハク酸塩などの有機酸塩；メタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩などのスルホン酸塩；アルギン酸塩、アスパラギン酸塩、グルタミン酸塩などのアミノ酸塩が包含される。酸付加塩は、本発明の特定の化合物の溶液を塩酸、フマル酸、マレイン酸、コハク酸、酢酸、クエン酸、酒石酸、炭酸、リン酸、シュウ酸、ジクロロ酢酸などの薬学的に許容できる非毒性の酸の溶液と混合することにより形成することができる。塩基塩は、本発明の特定の化合物の溶液を水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化コリン、炭酸ナトリウムなどの薬学的に許容できる非毒性の塩基の溶液と混合することにより形成することができる。

30

40

【0120】

本明細書に開示されている発明はまた、開示されている化合物の溶媒和物を内包することを企図されている。溶媒和物の1タイプは、水和物である。溶媒和物は典型的には、有意に化合物の生理学的活性または毒性に寄与せず、そのまま、薬理的等価物として機能することができる。

【0121】

50

本発明の数種の化合物は、次の特性のうちの1つまたは複数を有することができる：
 カルシウム (Ca^{2+}) チャンネル、特にN型カルシウムチャンネルへの高い親和性、
 他のチャンネルよりもカルシウム (Ca^{2+}) チャンネル、特にN型カルシウムチャンネルへの高い選択性、
 軽減された副作用、
 高い安定性、
 高い経口吸収性、
 高い生物学的利用能、
 低いクリアランス、
 容易な脳移行、
 長い半減期、
 長い薬効および/または
 高いタンパク非結合フラクション。

10

【0122】

これらの化合物は、カルシウム (Ca^{2+}) チャンネル、特にN型カルシウムチャンネルの遮断薬として有用と考えられる。

【0123】

式Iの化合物は、カルシウム (Ca^{2+}) チャンネルの遮断薬であるので、カルシウムイオン流入により仲介される多くの疾患および状態を、これらの化合物を利用することにより治療することができる。したがって、本発明は、卒中、脳外傷から生じる神経損傷、てんかん、疼痛（例えば、急性疼痛、これらに限られないが神経因性疼痛および炎症性疼痛を包含する慢性疼痛または外科的疼痛）、片頭痛、気分障害、統合失調症、神経変性障害（例えば、アルツハイマー病、筋萎縮性側索硬化症（ALS）またはパーキンソン病）、うつ病、不安、精神病、高血圧または心不整脈を治療、予防または改善する方法を提供する。一実施形態では、本発明は、疼痛を治療する方法を提供する。他の実施形態では、治療される疼痛の種類は、慢性疼痛である。他の実施形態では、治療される疼痛の種類は、神経因性疼痛である。他の実施形態では、治療される疼痛の種類は、炎症性疼痛である。他の実施形態では、治療される疼痛の種類は、急性疼痛である。それぞれの場合に、このような治療、予防および改善方法は、このような治療、予防または改善を必要とする動物に、当該の治療、予防または改善を達成するのに治療的に有効な量の本発明の化合物を投与することを必要とする。一実施形態では、このような化合物の量は、*in vivo* でカルシウムチャンネルを遮断するのに有効な量である。

20

30

【0124】

慢性疼痛には、これらに限られないが、神経因性疼痛、炎症性疼痛、術後疼痛、癌性疼痛、転位癌に随伴する変形性関節炎疼痛、三叉神経痛、急性ヘルペス性およびヘルペス後神経痛、糖尿病性神経障害、灼熱痛、腕神経叢剥離、後頭神経痛、反射交感神経ジストロフィー、線維筋痛症（*fibromyalgia*）、痛風、幻肢痛、火傷疼痛ならびに他の形態の神経痛、神経因性および特発性疼痛症候群が包含される。

【0125】

慢性体性痛は通常、神経圧迫、外科手術、癌または関節炎などの組織損傷に対する炎症性応答から生じる（非特許文献7）。

40

【0126】

炎症プロセスは、組織損傷または外来物質の存在に反応して活性化する生化学的および細胞イベントの複雑な連続である（非特許文献8）。炎症は往々にして、損傷組織または外来物質の部位で生じ、組織修復および治癒のプロセスに寄与する。炎症の主徴候には、紅斑（赤み）、熱、浮腫（膨潤）、疼痛および機能喪失が包含される（非特許文献8）。炎症性疼痛を伴う患者の大部分は、疼痛を連続的には経験せず、むしろ、炎症部位が動かされるか、触れられると、強い疼痛を経験する。炎症性疼痛には、これらに限られないが、変形性関節症および関節リウマチが包含される。

【0127】

50

慢性神経因性疼痛は、病因が不明な異質な疾患状態である。慢性神経因性疼痛では、疼痛は、複数の機構により仲介できる。このタイプの疼痛は一般に、末梢または中枢神経組織の損傷から生じる。症候群には、脊髄損傷に関連する疼痛、多発性硬化症、ヘルペス後神経痛、三叉神経痛、幻肢痛、灼熱痛ならびに反射交感神経ジストロフィーおよび下背疼痛が包含される。慢性疼痛は、患者が、自発痛、連続的な表在性灼熱性および/または深部でうずく疼痛と記載されることができると異常な疼痛感覚を患うことにおいて、急性疼痛とは異なる。疼痛は、熱 - 、低温 - および機械痛覚過敏により、または熱 - 、低温 - もしくは機械異痛により発生し得る。

【 0 1 2 8 】

神経因性疼痛は、末梢知覚神経の損傷または感染により起こり得る。これには、これらに限られないが、末梢神経傷害、ヘルペスウイルス感染、糖尿病、灼熱痛、叢剥離、神経腫、肢切断および脈管炎からの疼痛が包含される。神経因性疼痛はまた、慢性アルコール依存症、ヒト免疫不全ウイルス感染、甲状腺機能低下、尿毒症またはビタミン不足からの神経損傷によっても起こる。卒中（脊髄または脳）および脊髄損傷もまた、神経因性疼痛を誘発し得る。癌関連神経因性疼痛は、隣接する神経、脳または脊髄の腫瘍成長圧迫から生じる。加えて、化学療法および放射線療法を包含する癌治療もまた、神経損傷をもたらす。神経因性疼痛には、これらに限られないが、例えば、糖尿病患者が患っている疼痛などの神経損傷が原因の疼痛が包含される。

10

【 0 1 2 9 】

本発明はまた、より一般的には、カルシウムチャンネルの遮断、特にN型カルシウムチャンネルの選択的遮断に应答する障害を、当該障害を患っている動物において治療する方法を対象とし、当該方法は、動物に有効量の定義された式 I により表される化合物または薬学的に許容できるその塩、プロドラッグまたは溶媒和物を投与することを含む。

20

【 0 1 3 0 】

本発明はまた、カルシウムチャンネルの遮断に应答する障害を患っている動物において、当該障害を治療するための医薬品の製造における、定義された式 I により表される化合物または薬学的に許容できるその塩、プロドラッグまたは溶媒和物の使用を対象とする。一実施形態では、障害は、N型カルシウムチャンネルの選択的遮断に应答する。

【 0 1 3 1 】

さらに、本発明は、その必要のある動物においてカルシウムチャンネル、特にN型カルシウムチャンネルを調節する方法を対象とし、当該方法は、動物に少なくとも1種の定義された式 I により表される化合物または薬学的に許容できるその塩、プロドラッグまたは溶媒和物を投与することを含む。

30

【 0 1 3 2 】

本発明はまた、その必要のある動物においてカルシウムチャンネル、特にN型カルシウムチャンネルを調節するための医薬品の製造における定義された式 I により表される化合物または薬学的に許容できるその塩、プロドラッグまたは溶媒和物の使用を対象とする。

【 0 1 3 3 】

化合物の合成

本発明の化合物は、有機合成の当業者によく知られている様々な方法で調製することができる。本発明の化合物は、下記で概説される方法を合成有機化学で知られている方法と共に、または当業者に理解されるようなその変法を使用して合成することができる。好ましい方法には、これらに限られないが、下記の方法が包含される。式 I の新規化合物は、本セクションに記載の反応および技術を用いて調製することができる。反応は、使用する試薬および物質に適し、かつ変換をもたらすのに適した溶媒中で行う。さらに、以下に記載する合成法において、示されている全ての反応条件（溶媒の選択、反応雰囲気、反応温度、実験時間およびワークアップ手順を包含する）は、その反応に標準的な条件になるように選択されていると理解すべきであり、それは当業者に容易に認識され得る。ある反応において、出発分子の様々な部分に存在する官能性が、示された試薬および反応に適合しなければならないことは有機合成の当業者に理解される。ある群に属する式 I の化合物が

40

50

、記載されている方法のいくつかに必要なとされる反応条件のいくつかにも必ずしも適合するとは限らない。反応条件に適合する置換基についてのそのような制限は当業者に容易に明らかであり、代替法を使用することができる。式Iの化合物は、当業者に容易に利用可能な技術および手順により、例えば、以下のスキームに示した手順により調製することができる。これらのスキームは、決して発明の範囲を制限することを意図していない。全ての置換基は、他に示されない限り、前に定義されたものである。試薬および出発物質は当業者に容易に利用可能である。

【0134】

化合物の純度は、LCMS測定により確認された。LCMS法は以下のとおりである。

【0135】

(方法A) カラム: Phenomenex Luna C18 (4.6 x 50 mm、5ミクロン粒径)、温度: 50、圧力制限: 400 bar、OD 254 nmでモニター、基準360 nm、流速: 2 ml / 分。

【0136】

HPLCグラジエント(緩衝剤A = 0.1% HCO₂H / H₂O、緩衝剤B = 0.1% HCO₂H / CH₃CN)

【0137】

【表1】

時間 (分)	%B
0	15
1.9	45
4.3	45
8.3	95
11.3	95
11.4	15
15.4	15

【0138】

(方法B) カラム: Discovery HS C18 (4.6 X 150 mm、3ミクロン粒径)、温度: 25 °C、圧力制限: 400 bar、OD 260 nmでモニター、基準360 nm、流速: 1 ml / 分。

【0139】

HPLCグラジエント(緩衝剤A = 0.1% TFA / H₂O、緩衝剤B = 0.1% TFA / CH₃CN)

【0140】

【表2】

時間 (分)	%B
0	15
1.9	45
4.3	45
8.3	95
11.3	95
11.4	15
15.4	15

【0141】

(方法C) カラム: Phenomenex Luna C18 (4.6 x 50 mm、5ミクロン粒径)、温度: 50、圧力制限: 344.75 bar、OD 254 nmでモニ

ター、流速：3 ml / 分。

【0142】

HPLCグラジエント（緩衝剤A = 0.1% HCO₂H / H₂O、緩衝剤B = 0.1% HCO₂H / CH₃CN）

【0143】

【表3】

時間 (分)	%B
0	10
3.0	100
4.0	100

10

【0144】

式Iの化合物を生じさせるために、スキーム1に示されている多段階反応シーケンスを使用することができる。ここで、適切にN保護された4-ヒドロキシピペリジンまたはその対応する等価物(1a)を、適切にN保護されたヒドロキシルアミンと反応させる。典型的には、反応は、当業者に熟知されている、ジエチルアゾジカルボキシラート/トリフェニルホスフィンなどの標準的な「光延反応」条件を用いることによりもたらされる。

【0145】

化合物(1b)のP₁基の脱保護は、当業者に熟知されている、標準的な条件を用いて行われてもよい。酸(Z-Y-OH、Y:C=O)、酸塩化物(Z-Y-Cl、Y:C=O)、酸無水物(Z-Y-Z、Y:C=O)、スルホン塩化物(Z-Y-Cl、Y:SO₂)またはハロゲン化アルキル(Z-Y-hal、Y:CR³R⁴、hal:Cl、BrまたはI)は、当業者に熟知されている、標準的な条件を用いることによりアミン(1c)に結合してもよい。化合物(1d)のP₂基の脱保護は、当業者に熟知されている、標準的な条件を用いて行うことができる。次いで、得られたヒドロキシルアミン(1e)を、当業者に熟知されている、N-エチルジメチルアミノプロピルカルボジイミド塩酸塩/1-ヒドロキシベンゾトリアゾールなどの標準的なアミドカップリング条件を用いて、酸塩化物(R¹COCl)またはカルボン酸(R¹CO₂H)(式中R¹は上記のとおりである)と結合して、所望のオキシカルバモイル化合物(I)を得ることができる。ヒドロキシルアミン(1e)はまた、当業者に熟知されている、1、1'-カルボニルジイミダゾールまたはクロロギ酸トリクロロメチルなどの標準的な尿素形成条件を用い、イソシアナート(R¹NCO)またはアミン(R¹NH₂)(式中R¹は上記のとおりである)と結合して、所望のオキシ尿素化合物(I)を得ることができる。イソシアナート(R¹NCO)はまた、当業者に熟知されている、ジフェニルホスホルアジダートなどの標準的なCurtius転位反応条件を用い、酸(R¹CO₂H)から*in situ*でもたらされてもよい。

20

30

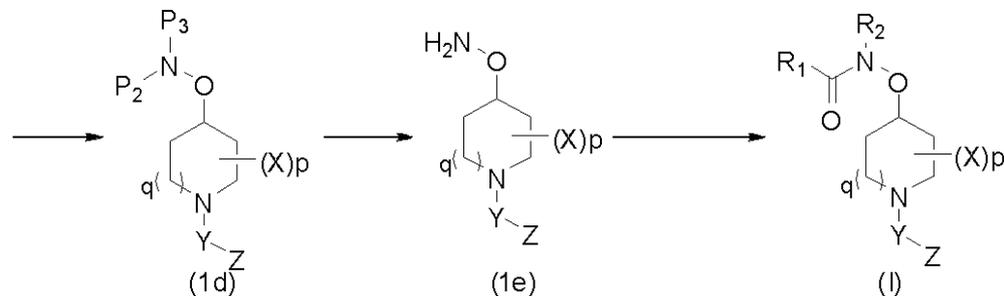
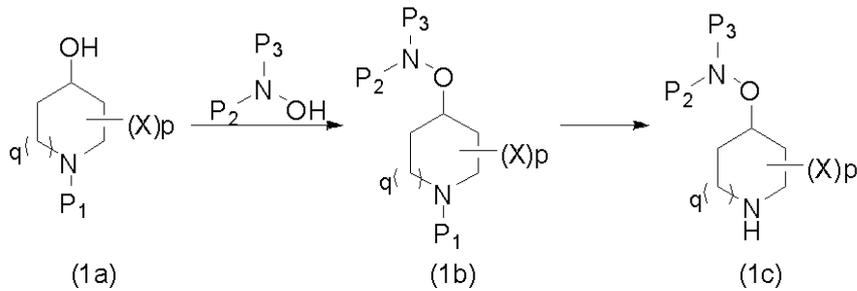
【0146】

スキーム1

【0147】

40

【化11】



10

【0148】

式中、 P_1 および P_2 は、それぞれ独立に、*t*-ブトキシカルボニルなどのアミノ保護基であり、 P_3 は水素であるか、または P_2 および P_3 は、それらが結合する窒素原子と一緒に

20

【0149】

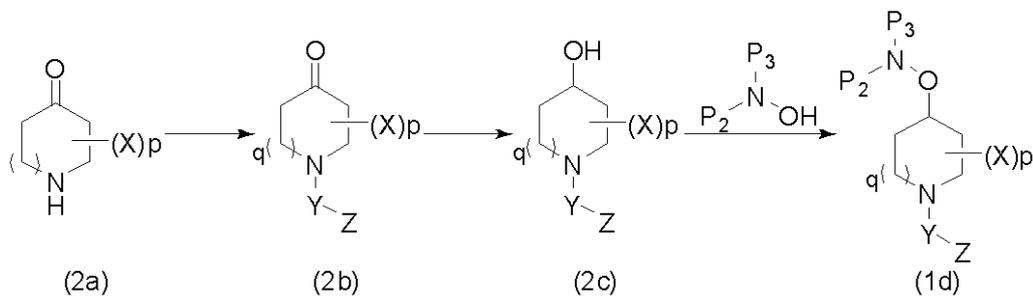
本発明の化合物のいくつかを調製する他の方法は、スキーム2に詳述されている。

【0150】

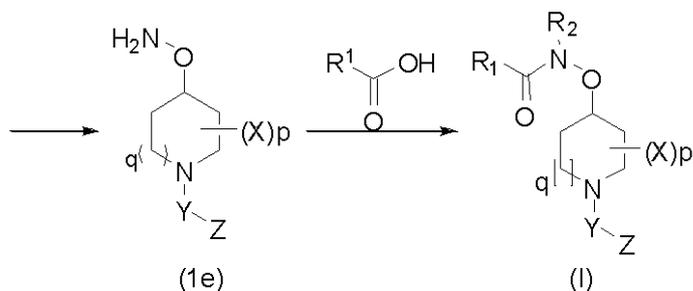
スキーム2

【0151】

【化12】



30



40

【0152】

式中、 P_2 は、*t*-ブトキシカルボニルなどのアミノ保護基であり、 P_3 は水素であるか、または P_2 および P_3 それらが結合する窒素原子と一緒に

【0153】

スキーム1の代替として、スキーム2には、当業者に熟知されている、標準的な条件を用いることにより、酸塩化物 ($Z-Y-Cl$ 、 $Y: C=O$)、酸無水物 ($Z-Y-Z$ 、 Y

50

: C = O)、スルホニル塩化物 (Z - Y - Cl、Y : SO₂) またはハロゲン化アルキル (Z - Y - hal、Y : CR³R⁴、hal : Cl、Br または I) と結合し得る、ピペリドンまたはその対応する等価物 (2 a) が用いられる。次いで、合成されたケトン (2 b) は、アルコール (2 c) に還元することができる。ケトンアルコールに還元するあらゆる従来の方法を、この変換をもたらすのに利用し得る。得られたアルコールを、適切に N 保護されたヒドロキシルアミン (P₂ は、例えば、tert - ブトキシカルボニルである) と反応させる。典型的には、反応は、当業者に熟知されている、ジエチルアゾジカルボキシラート / トリフェニルホスフィンなどの標準的な「光延反応」条件を用いることによりもたらされる。合成された化合物 (1 d) は、スキーム 1 で既に記載された類似の方法で式 (I) の化合物に変換することができる。

10

【 0 1 5 4 】

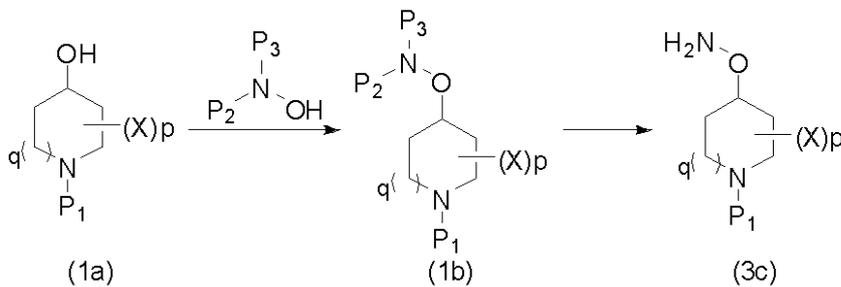
本発明の化合物のいくつかを調製する他の方法は、スキーム 3 に詳述されている。

【 0 1 5 5 】

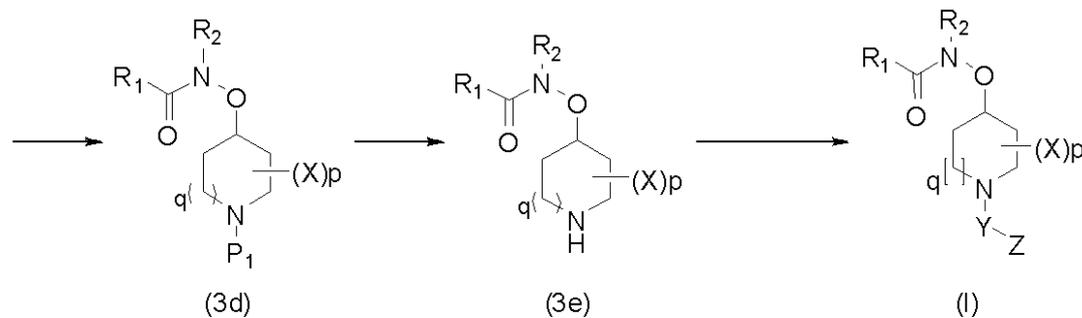
スキーム 3

【 0 1 5 6 】

【 化 1 3 】



20



30

【 0 1 5 7 】

スキーム 1 および 2 の代替として、スキーム 3 は、ヒドロキシルアミン (3 c) にカルバモイル部分を先ず導入する。得られるオキシカルバモイル化合物 (3 d) は、スキーム 1 に既に記載された類似の方法で式 (I) の化合物に変換することができる。

【 0 1 5 8 】

化合物の試験

本発明の代表的な化合物を、カルシウム動員および / または電気生理学的アッセイによりカルシウムチャンネル遮断薬活性に関して評価した。本発明の一態様は、本明細書に記載の化合物を N 型カルシウムチャンネル遮断薬として使用することに基づく。本発明の一態様では、本明細書に記載のある種の化合物は、N 型カルシウムチャンネル遮断薬としての選択性を示すことが判明している。この特性に基づき、これらの化合物は、卒中、頭部外傷による神経損傷、偏頭痛、てんかん、気分障害、統合失調症、神経変性障害 (例えばアルツハイマー病、ALS またはパーキンソン病など)、精神病、うつ病、不安、高血圧または心不整脈を治療、予防または改善する際に有用と考えられる。本発明の化合物はまた、急性疼痛、これらに限られないが神経因性疼痛および炎症性疼痛を包含する慢性疼痛または外科的疼痛などの疼痛を治療、予防または改善する際に有効であることが期待される。

40

50

【0159】

より明確には、本発明は、カルシウムチャンネルの遮断薬である式Iの化合物を対象としている。本発明では、好ましいN型カルシウムチャンネル遮断特性を有するこれらの化合物は、本明細書に記載されるカルシウム動員および/または電気生理学的アッセイにおいて約100 μM以下のIC₅₀を示す。好ましくは、本発明の化合物は、10 μM以下のIC₅₀を示す。最も好ましくは、本発明の化合物は、約1.0 μM以下のIC₅₀を示す。本発明の化合物を、以下のカルシウム動員および/または電気生理学的アッセイにより、そのN型およびL型Ca²⁺チャンネル遮断活性に関して試験することができる。

【0160】

一実施形態では、本発明で有用な化合物は、本明細書に記載されるカルシウム動員および/または電気生理学的アッセイにおいてL型カルシウムチャンネルを超えるN型カルシウムチャンネルに対する選択性を示す式Iのいずれか1つにより表される化合物である。「L型カルシウムチャンネルを超えるN型カルシウムチャンネルに対する選択性」との語句は本明細書では、本発明の化合物でのL型チャンネル遮断活性のIC₅₀の同じ化合物でのN型チャンネル遮断活性のIC₅₀に対する比が、1を超える、すなわち、LTCC IC₅₀/NTCC IC₅₀>1であることを意味するために使用される。好ましくは、本発明の化合物は、約2以上、約10以上、約20以上、約30以上、約50以上または約100以上のLTCC IC₅₀/NTCC IC₅₀比を示す。

【0161】

カルシウム動員および電気生理学的アッセイプロトコル：
細胞維持および分化。別段に記載されていない限り、細胞培養試薬は、Mediatech of Herndon (MD) から購入した。IMR32細胞 (American Type Culture Collection, ATCC, Manassas, VA) を、10%の胎仔ウシ血清 (FBS, Hyclone, Logan, UT)、100 U/mLのペニシリン、100 μg/mLのストレプトマイシン、2 mMのL-グルタミン、1 mMのピルビン酸ナトリウムおよび1×MEM非必須アミノ酸を含有する最小必須培地からなる成長培地中で定期的に培養した。細胞の80~90%集密フラスコを、次の分化培地を使用して分化させた：成長培地+1 mMのジブチリル環式AMP (Sigma, St. Louis, MO) および2.5 μMのプロモデオキシウリジン (Sigma)。細胞を、2~3日ごとに分化培地を代えることにより8日間分化させた。

【0162】

A7r5 (ATCC) 細胞を、10%のFBS、100 U/mLのペニシリン、100 μg/mLのストレプトマイシン、4 mMのL-グルタミンおよび0.15%の重炭酸ナトリウムを含有するダルベッコ改変イーグル培地からなるA7r5成長培地中に維持し、定期的に培養した。細胞の80~90%集密フラスコを、次の分化培地を使用して分化させた：A7r5成長培地+1 mMのジブチリル環式AMP (Sigma)。細胞を、2~3日ごとに分化培地を代えることにより8日間分化させた。

【0163】

N型カルシウムチャンネル (NTCC) サブユニット (1b、2 および 3) またはL型カルシウムチャンネル (LTCC) サブユニット (1c、2 および 1) を安定的に形質導入された組換えヒト胚性腎臓細胞 (HEK293, ATCC) を、10%のFBS、100 U/mLのペニシリン、100 μg/mLのストレプトマイシン、4 mMのL-グルタミン、500 μg/mLのゲネチシン (G418)、20 μg/mLのBlasticidin S (Invivogen, San Diego, CA) および500 μg/mLのゼオシン (Invivogen) を含有するダルベッコ改変イーグル培地からなる成長培地中で定期的に培養した。

【0164】

N型カルシウムチャンネルでのFLIPRカルシウム動員アッセイ。このアッセイを実施する1日前に、分化IMR32細胞を、1×Cell Stripperで処理し、ポリ-D-リシンコーティングされた96ウェル透明底-黒色プレート (Becton Di

10

20

30

40

50

ckinson, Franklin Lakes, NJ) に 200000 細胞/ウェルで播種した。アッセイの当日に、細胞プレートを IMR32 緩衝液 (127 mM の NaCl、1 mM の KCl、2 mM の MgCl₂、700 μM の NaH₂PO₄、5 mM の CaCl₂、5 mM の NaHCO₃、8 mM の HEPES、10 mM のグルコース、pH 7.4) で洗淨し、次いで、KCl 予備刺激と導入は以下のように実施した：IMR32 緩衝液 0.05 mL、20 μM のニトレンジピン (Sigma) を含有する IMR32 緩衝液中で希釈されている各試験化合物 0.05 mL および IMR32 緩衝液に溶解されている KCl 0.1 mL、さらに Fluo-4 を加えた (最終濃度 3 μM、Molecular Probes, Eugene, OR)。最終試験化合物濃度は約 846 pM から約 17 μM の範囲であり、最終ニトレンジピン濃度は、5 μM であり、最終 KCl 濃度は、90 mM であつた。1 時間後に、細胞を、ニトレンジピン含有 IMR32 緩衝液 (KCl または Fluo-4 は含まない) 中の各試験化合物 0.05 mL で 2 回洗淨し、次いで、ニトレンジピン含有 IMR32 緩衝液中で各試験化合物 0.1 mL で置き換えた。次いでプレートを蛍光イメージングプレートリーダー (FLIPR⁹⁶、Molecular Devices, Inc., Sunnyvale, CA) にアッセイのために移した。FLIPR で、基底 Fluo-4 蛍光値を 315 秒 (すなわち 5 分 15 秒) 測定し、次いで、IMR32 緩衝液に溶解されている KCl アゴニスト 0.1 mL を加え、さらに 45 秒間蛍光を測定した。FLIPR 読み取り後の細胞での最終試験化合物濃度は、約 846 pM から約 17 μM の範囲であり、最終ニトレンジピン濃度は、5 μM であり、最終 KCl 濃度は、90 mM であつた。データを全時間経過にわたって集め、Excel、Graph Pad Prism (version 3.02、Graph Pad, San Diego, CA) またはインハウス非線形回帰分析ソフトウェアを使用して分析した。

【0165】

L 型カルシウムチャンネルのための FLIPR カルシウム動員アッセイ。このアッセイを実施する 1 日前に、組換えラット L 型カルシウムチャンネル (LTCC) サブユニット (1c、2 および 1) を安定的に発現する HEK293 細胞をトリプシン処理し、次いで、ポリ-D-リシンコーティングされた 96 ウェル透明底-黒色プレート (Becton Dickinson, Franklin Lakes, NJ) に 75000 細胞/ウェルで播種した。アッセイの当日に、プレートを LTCC 洗淨緩衝液 (127 mM の NaCl、2 mM の MgCl₂、700 μM の NaH₂PO₄、5 mM の CaCl₂、5 mM の NaHCO₃、8 mM の HEPES、10 mM のグルコース、pH 7.4) で洗淨し、次いで、Fluo-4 (最終濃度 3 μM、Molecular Probes, Eugene, OR) を含有する LTCC 洗淨緩衝液 0.1 mL を導入した。1 時間後に、細胞を、LTCC 洗淨緩衝液 0.1 mL で洗淨し、LTCC アッセイ緩衝液 (LTCC 洗淨緩衝液と同じ組成) 0.05 mL 中に再懸濁した。次いでプレートを FLIPR⁹⁶ にアッセイのために移した。FLIPR で、基底 Fluo-4 蛍光値を 15 秒間測定し、次いで、約 846 pM から約 17 μM の範囲の最終濃度で LTCC アッセイ緩衝液により希釈されている各試験化合物 0.05 mL を加えた。次いで、Fluo-4 蛍光を 5 分間測定した。次いで、LTCC アッセイ緩衝液に溶解されている KCl アゴニスト 0.1 mL を細胞に加えて、90 mM の KCl の最終濃度を生じさせ、さらに 45 秒間蛍光を測定した。データを全時間経過にわたって集め、Excel、Graph Pad Prism またはインハウス非線形回帰分析ソフトウェアを使用して分析した。

【0166】

L 型カルシウムチャンネルのための別の FLIPR カルシウム動員アッセイ。別法では、次の細胞系および手順を、L 型カルシウムチャンネルのための別の FLIPR カルシウム動員アッセイで使用することができる。このアッセイを実施する 1 日前に、分化 A7r5 細胞をトリプシン処理し、次いで、組織培養処理された 96 ウェル透明底-黒色プレート (Becton Dickinson, Franklin Lakes, NJ) に集密 T150 cm² フラスコからの 1:1 の希釈で播種した。アッセイの当日に、プレートを A7r5 洗淨緩衝液 (127 mM の NaCl、2 mM の MgCl₂、700 μM の NaH₂

PO₄、5 mMのCaCl₂、5 mMのNaHCO₃、8 mMのHEPES、10 mMのグルコース、pH 7.4)で洗浄し、次いで、Fluo-4 (最終濃度3 μM、Molecular Probes、Eugene、OR)を含有するA7r5洗浄緩衝液0.1 mLを導入した。1時間後に、細胞を、A7r5洗浄緩衝液0.1 mLで洗浄し、A7r5洗浄緩衝液+50 μMのパリノマイシン(Sigma)から組成されているA7r5アッセイ緩衝液0.05 mL中に再懸濁した。次いでプレートをFLIPR⁹⁶にアッセイのために移した。FLIPRで、基底Fluo-4蛍光値を15秒間測定し、次いで、約846 pMから約17 μMの範囲の最終濃度でA7r5アッセイ緩衝液中で希釈されている各試験化合物0.05 mLを加えた。次いで、Fluo-4蛍光を5分間測定した。次いで、A7r5アッセイ緩衝液に溶解されているKClアゴニスト0.1 mLを細胞に加えて、90 mMのKClの最終濃度を生じさせ、さらに45秒間蛍光を測定した。データを全時間経過にわたって集め、Excel、Graph Pad Prismまたはインハウス非線形回帰分析ソフトウェアを使用して分析した。

10

【0167】

N型およびL型カルシウムチャンネルサブユニットオープンリーディングフレームcDNAのクローニング。ラットN型またはL型カルシウムチャンネルのサブユニットをコードする5種のcDNAをPCR増幅によりクローニングして、異種系で機能チャンネルを再構築した。これらは、アルファ1b(1b)、ベータ1(1)、ベータ3(3)、アルファ2デルタ(2)およびアルファ1c(1c)サブユニットcDNAであった。アルファ1bサブユニットcDNAは、非特許文献9に記載されている。ベータ1サブユニットcDNAは、非特許文献10に記載されている。ベータ3サブユニットcDNAは、非特許文献11に記載されている。アルファ2デルタサブユニットcDNAは、非特許文献12に記載されている。アルファ1cサブユニットcDNAは、非特許文献13に記載されている。

20

【0168】

全1bオープンリーディングフレーム(ORF)を含有する7.0 kb cDNAを、2種の重複cDNA断片、すなわち、2.7 kb 5'断片および4.4 kb 3'断片としてPCR増幅した。5'断片は、ラット脳cDNAからプライマー1(SEQ ID NO: 1、表1)および2(SEQ ID NO: 2、表1)を使用して増幅し、3'断片は、ラット脊髄cDNAからプライマー3(SEQ ID NO: 3、表1)および4(SEQ ID NO: 4、表1)を使用して増幅した。2種の断片を、共通する制限部位でライゲーションによって連結させ、7.0 kb cDNA全体を作成した。このORFは、非特許文献14における命名によって「+A SFMG ET」と称される別のスプライシングにより生じるタンパク質アイソフォームをコードする。全cDNAを、双方の鎖上の重複する範囲で配列決定した。次いで、cDNAを哺乳類発現ベクターpcDNA6.2 DEST(Invitrogen、Carlsbad CA)に、Gateway系(Invitrogen)を使用する相同組換えにより挿入した。

30

【0169】

1サブユニットをコードする1.8 kb cDNA、ベータ3サブユニットをコードする1.45 kb cDNAおよびアルファ2デルタサブユニットをコードする3.3 kb cDNAを、ラット脊髄cDNA(1)または脳cDNA(3、2)からPCR増幅によりクローニングした。プライマー5(SEQ ID NO: 5、表1)および6(SEQ ID NO: 6、表1)を1cDNA増幅のために使用し；プライマー7(SEQ ID NO: 7、表1)および8(SEQ ID NO: 8、表1)を3cDNA増幅のために使用し；プライマー9(SEQ ID NO: 9、表1)および10(SEQ ID NO: 10、表1)を2cDNA増幅のために使用した。PCR産物をサブクローニングして、双方の鎖上で完全に配列決定した。参照配列(1: NM_017346； 3: NM_012828； 2: M86621)、および遺伝子のGenBankラットゲノムDNA配列に一致するクローンを、Gatewayベクターアダプタキット(Invitrogen)を用いるGateway組換えシステムに適合するべ

40

50

クターに修飾されている、哺乳動物発現ベクター p c D N A 3 . 2 D E S T (1、 3)、または p c D N A 3 . 1 - Z e o (2) に組換えた。適切な組換えは、組換え誘導領域の配列決定によって確認した。 3 発現ベクターについては、適切な蛋白質発現は、ラット 3 サブユニット (U S A B i o l o g i c a l) に対するウサギポリクローナル抗血清を用いて、トランスフェクトされた H E K 2 9 3 細胞の溶解物のウェスタンブロット分析によって確認した。

【 0 1 7 0 】

L 型カルシウムチャンネル 1 c サブユニットをコードする 6 . 5 k b c D N A を、ラット心臓 c D N A からプライマー 1 1 (S E Q I D N O : 1 1、表 1) および 1 2 (S E Q I D N O : 1 2、表 1) を使用して P C R 増幅によりクローニングした。P C R 断片をサブクローニングし、両方の鎖で十分に配列決定して、その同一性を確認した。コンセンサス参照配列 M 5 9 7 8 6 およびラット遺伝子 D N A 配列とマッチするクローンを、哺乳類発現ベクター p c D N A 6 . 2 D E S T に組換えた。組換え遺伝子領域周囲の配列を配列決定して、発現ベクターへの正確な組換えを確認した。

【 0 1 7 1 】

【表 4】

プライマー配列	SEQ ID NO.
CACC ATG GTC CGC TTC GGG GAC	1
CCG TTC AGT GGC CTC CTC C	2
C TAG CAC CAG TGA TCC TGG TCTG	3
AGT GCG TTG TGA GCG CAG TA	4
CAC CAT GGT CCA GAA GAG CGG	5
TCTCAGCGGATGTAGACGCCT	6
CAC CAT GTA TGA CGA CTC CTA C	7
GGT GGT CAG TAG CTG TCC TTA GG	8
CAC CAT GGC TGC TGG CTG CCT	9
AGA GGG TCA CCA TAG ATA GTG TCT G	10
CACCATGATTTCGGGCCTTCGCT	11
AGCCTGCGGACTACAGGTTGCTGAC	12

【 0 1 7 2 】

N 型組換え細胞系構築。N 型カルシウムチャンネル発現 H E K - 2 9 3 細胞を、2 段階で作成した。段階 1 は、次の通りに作成した。ラット 1 b および 3 c D N A 発現構造 (それぞれ 2 . 5 μ g) を L i p o f e c t a m i n e P l u s 試薬 (I n v i t r o g e n) により、製造者の指示通りに、ヒト胚性腎臓 (H E K - 2 9 3) 細胞に同時形質移入した。2 4 時間後に、細胞を限界希釈で、複数 9 6 ウェルプレートに、2 0 μ g / m L のプラストサイジンおよび 5 0 0 μ g / m L ゲネチシンを含有する選択培地に分配し、3 7 $^{\circ}$ C、CO₂ 5 %、湿度 9 5 % で 3 週間インキュベーションした。1 ウェル当たり 1 個のクローンを含有するプレートを、単一クローンに関して陽性のウェルが集密になるまで培養した。次いで、個々のクローンを目的 (d e s t i n a t i o n) 9 6 ウェルプレートの列に巻き、一部は、培養維持のために 6 ウェルプレートに分割した。アレイプレートを I M R 3 2 緩衝液で 1 回洗浄し、細胞に、F l u o - 4 (最終濃度 3 μ M、M o l e c u l a r P r o b e s) を含有する I M R 3 2 緩衝液 0 . 1 m L を 1 時間充填した。次いで、これを、I M R 3 2 緩衝液 0 . 1 m L で 2 回洗浄し、I M R 3 2 緩衝液 0 . 1 m L に代えた。次いで、プレートを F L I P R⁹⁶ にアッセイのために移した。F L I P R により、基底 F l u o - 4 蛍光値を 3 1 5 秒間測定し、次いで、I M R 3 2 緩衝液に溶解されている K C l アゴニスト 0 . 1 m L を加え、さらに 4 5 秒間、蛍光を測定した。最終 K C l 濃度は 9 0 m M であった。データを全時間経過にわたって集め、E x c e l、G r a

ph Pad PrismまたはActivity Base (version 5.1、IDBS、Parsippany、NJ)ソフトウェアを使用して分析した。最大のシグナル対ノイズ比、継代数で最良の応答安定性およびPDLプレコーディングプレート (Becton Dickinson) に対する最良の付着を伴うクローンを展開し、特性決定し、段階2の細胞系構築のために使用した。

【0173】

N型細胞系構築の段階2を次の通りに実施した。ラット 2 cDNA発現構造(それぞれ5 μ g)を、Lipofectamine Plus試薬 (Invitrogen) により製造者の指示に従い、段階1のN型クローン細胞系に形質移入した。24時間後に、細胞を限界希釈で、複数96ウェルプレート内で、20 μ g/mLのブラストサイジン、500 μ g/mLゲネチシンおよび250 μ g/mLのゼオシンを含有する選択培地中で分配し、37 $^{\circ}$ C、CO₂5%、湿度95%で3週間インキュベーションした。1ウェル当たり1個のクローンを含有するプレートを培養し、段階1の細胞系で前記したのと同じステップおよび手順に従い処理した。最大のシグナル対ノイズ比、継代数で最良の応答安定性およびPDLプレコーディングプレート (Becton Dickinson) に対する最良の付着を伴う3種のクローンを展開し、特性決定し、電気生理学で下記の最良の電流サイズ、N型薬理学、N型特性電流電圧相関および動態に関して試験した。

【0174】

L型組換え細胞系構築。L型カルシウムチャンネル発現HEK-293細胞を2段階で作成した。段階1は、次の通りに作成した。ラット 1cおよび1cDNA発現構造(それぞれ2.5 μ g)をLipofectamine Plus試薬 (Invitrogen) により、製造者の指示通りに、ヒト胚性腎臓 (HEK-293) 細胞に同時形質移入した。24時間後に、細胞を限界希釈で、複数96ウェルプレートに、20 μ g/mLのブラストサイジンおよび500 μ g/mLゲネチシンを含有する選択培地に分配し、37 $^{\circ}$ C、CO₂5%、湿度95%で3週間インキュベーションした。1ウェル当たり1個のクローンを含有するプレートを、単一クローンに関して陽性のウェルが集密になるまで培養した。次いで、個々のクローンを目的96ウェルプレートのカラムに配列し、一部は、培養維持のために6ウェルプレートに分配した。アレイプレートをLTCC洗浄(またはアッセイ)緩衝液で1回洗浄し、細胞に、Fluo-4(最終濃度3 μ M、Molecular Probes)を含有するLTCC緩衝液0.1mLを1時間充填した。次いで、これを、LTCC緩衝液0.1mLで2回洗浄し、LTCC緩衝液0.1mLに代えた。次いで、プレートをFLIPR⁹⁶にアッセイのために移した。FLIPRにより、基底Fluo-4蛍光値を315秒間測定し、次いで、LTCC緩衝液に溶解されているKClアゴニスト0.1mLを加え、さらに45秒間、蛍光を測定した。最終KCl濃度は90mMであった。データを全時間経過にわたって集め、Excel、Graph Pad PrismまたはActivity Baseソフトウェアを使用して分析した。最大のシグナル対ノイズ比、継代数で最良の応答安定性およびPDLプレコーディングプレート (Becton Dickinson) に対する最良の付着を伴うクローンを展開し、特性決定し、段階2の細胞系構築のために使用した。

【0175】

L型細胞系構築の段階2を次の通りに実施した。ラット 2 cDNA発現構造(それぞれ5 μ g)を、Lipofectamine Plus試薬 (Invitrogen) により製造者の指示に従い、段階1のL型クローン細胞系に形質移入した。24時間後に、細胞を限界希釈で20 μ g/mLのブラストサイジン、500 μ g/mLゲネチシンおよび250 μ g/mLのゼオシンを含有する選択培地にて、複数の96ウェルプレートに播種し、37 $^{\circ}$ C、CO₂5%、湿度95%で3週間インキュベーションした。1ウェル当たり1個のクローンを含有するプレートを培養し、段階1の細胞系で当該されたのと同じステップおよび手順に従い処理した。最大のシグナル対ノイズ比、継代数で最良の応答安定性およびPDLプレコーディングプレート (Becton Dickinson) に対する最良の付着を伴う3種のクローンを展開し、特性決定した。

【0176】

組換え細胞でのN型電気生理学。電気生理学的記録のために、1b、3および2サブユニットを発現する細胞を、35mm培養ペトリ皿に約 10^4 細胞/皿の密度で播種し、インキュベーター中で3日間まで、後続の記録のために保持した。記録のために、皿を倒立顕微鏡(ニコン、Eclipse E600、日本)のステージに配置し、KOHでpH7.4に調節されたBaCl₂(11mM)、MgCl₂(1.5mM)、HEPES(10mM)、塩化TEA(120mM)、グルコース(10mM)からなる浴溶液で表面灌流した。細胞全膜電位固定記録を、従来のパッチクランプ技術(非特許文献15)を使用して室温(22~24)で行った。パッチクランプピペットを、WPI、厚肉ホウケイ酸ガラス(WPI、Saragota、FL)を引いて作成した。電流を、Axopatch 200A増幅器(Axon Instruments、Union City、CA)を使用して記録し、リークを差し引き(P/4)、低域をフィルタリングし(1kHz、4極ベッセル)、デジタル化し(20-50-μs間隔)、Digidata 1200BインターフェースおよびPclamp 8.0/Clampexソフトウェア(Axon Instruments、Union City、CA)を使用して記憶した。ピペットに、CsCl(110mM)、MgCl₂(3mM)、EGTA(3mM)、HEPES(40mM)、Mg-ATP(4mM)、Na₂GTP(0.5mM)を含有する内部溶液を後部より充填し、CsOHでpH7.2に調節した。ピペット抵抗は、2から3MΩの範囲であり、組み込み電子回路部品により75~80%まで補正された。

10

20

【0177】

-90mVの保持電位から0mVへと20ミリ秒間、20秒ごとにステップングさせることにより、電流を誘発させた。-90mV膜電圧で、チャンネルの約50%が、不活性化状態であったので、遮断薬との接触は、静止および不活性化チャンネルの両方との相互作用を伴う。各薬物は累積的に増加する3から4つの濃度で加えた。定常状態での一部阻害レベルを、部分阻害濃度曲線を描くために使用して、-90mVでのIC₅₀(すなわち応答規模で50%の低減をもたらす濃度)値を得た。

【0178】

各試験化合物のストック溶液を、DMSOを使用して調製した。所望の濃度への連続希釈を浴溶液で行った；最終溶液中のDMSO濃度は0.1%であった。細胞から0.5mm離して配置された平面多胴アレイシューターを使用して、重力流により、薬物を加えた。

30

【0179】

全ての曲線の当てはめを、Originソフトウェア(version 5.0、Microcal)を使用して実施した。ヒル方程式を濃度-阻害曲線に当てはめて、IC₅₀値を決定した。

【0180】

神経細胞におけるN型電気生理学。N型カルシウムチャンネルでの静止状態と不活性化状態における解離定数を決定するために、N型カルシウムチャンネルを内在的に発現する神経細胞を使用することができる。電気生理学的記録のために、N型カルシウムチャンネルを発現する神経細胞を35mm培養ペトリ皿に約 10^4 細胞/皿の密度で播種し、インキュベーター中に後続の記録のために3日間まで保持する。記録のために、皿を倒立顕微鏡(ニコン、Eclipse E600、日本)のステージに配置し、KOHでpH7.4に調節されたBaCl₂(11mM)、MgCl₂(1.5mM)、HEPES(10mM)、塩化TEA(120mM)、グルコース(10mM)からなる浴溶液で表面灌流した。細胞全膜電位固定記録を、従来のパッチクランプ技術(非特許文献15)を使用して室温(22~24)で行った。パッチクランプピペットを、WPI、厚肉ホウケイ酸ガラス(WPI、Saragota、FL)から引いた。電流を、Axopatch 200A増幅器(Axon Instruments、Union City、CA)を使用して記録し、リークを差し引き(P/4)、低域をフィルタリングし(1kHz、4極ベ

40

50

ッセル)、デジタル化し(20 - 50 - μ s 間隔)、Digidata 1200BインターフェイスおよびPclamp 8.0 / Clampexソフトウェア(Axon Instruments、Union City、CA)を使用して記憶した。ピペットに、CsCl(110mM)、MgCl₂(3mM)、EGTA(3mM)、HEPES(40mM)、Mg-ATP(4mM)、Na₂GTP(0.5mM)を含有する内部溶液を後部より充填し、CsOHでpH7.2に調節した。ピペット抵抗は、2から3M Ω の範囲であり、組み込み電子回路部品により75~80%まで補正された。

【0181】

-90mVの保持電位から0mVへと20ミリ秒間、10秒ごとにステップさせることにより、電流を誘発させた。-90mV膜電圧で、一定割合のチャンネルは、不活性化状態であったので、遮断薬との接触は、静止および不活性化チャンネルの両方との相互作用を伴うはずである。このプロトコルを、第1段階スクリーニングとして使用する。阻害の2種の成分(見掛け解離定数K_rを伴う静止ブロックおよびK_iを伴う不活性化状態ブロック)の詳細な分析のために、定常状態不活性化曲線を、ダブルパルスプロトコルを使用して集める。10mV段階で増大する3秒長脱分極プレパルスの後に、0mVまで10ミリ秒試験パルス続ける。

10

【0182】

各試験化合物のストック溶液を、DMSOを使用して調製する。所望の濃度への連続希釈を浴溶液で行う;最終溶液中のDMSO濃度は0.1%である。細胞から1mm離して配置された平面マルチバレルアレイシューターを使用して、重力流により、薬物を施与する。

20

【0183】

全ての曲線の当てはめを、Originソフトウェア(version 5.0、Microcal)を使用して実施することができる。ヒル方程式を使用して、濃度-阻害曲線に当てはめ、IC₅₀値を決定する。ボルツマン方程式を使用して、不活性化曲線に当てはめて、半不活性化電圧、V_{0.5}、傾きpおよび全てのチャンネルが静止状態になる最も負の電位における電流の振幅を求める。これらのパラメーターを使用して、見掛け解離定数: $K_r = ((Ab / Ac) / (1 - (Ab / Ac))^* [b])$ (ここで、[b]は薬物濃度であり、Acは対照条件における最大試験電流振幅であり、Abは遮断薬の存在下での最大試験電流振幅である); $K_i = [b] / ((exp(- (dx / p))^* (1 + ([b] / Kr)) - 1)$ (ここで、dxは、薬物が存在する場合および不在の場合の半不活性化電位差V_{0.5}であり、pは、傾きである)を算出する。

30

【0184】

in vivo薬理学

本発明の化合物を、最大電気ショック痙攣試験(MES)を包含するマウスにおける数種の抗痙攣薬試験のいずれかを使用して、静脈内、経口または腹腔内注射後のin vivo抗痙攣活性に関して試験することができる。最大電気ショック痙攣を、Ugo Basile ECTデバイス(Model 7801)を使用して電流(マウスでは:50mA、60パルス/秒、パルス幅0.8ミリ秒、1秒間、直流;ラットでは:99mA、125パルス/秒、パルス幅0.8ミリ秒、2秒間、直流)を印加することにより、体重15~20gの雄のNSAマウスおよび体重200~225gの雄のSprague-Dawleyラットで誘発する。マウスを、その背面で弛緩皮膚を把持することにより抑制し、生理食塩水コーティングされた角膜電極を、2個の角膜に対して軽く保持する。ラットをベンチトップで自由に運動させ、イヤークリップ型電極を使用する。電流を印加し、動物を、強直性後肢伸筋応答の発生に関して30秒間まで観察する。強直性痙攣は、体の平面から90度を超える後肢伸展と定義される。結果は定量的に処理することができる。

40

【0185】

化合物を、その抗侵害受容活性に関して、非特許文献16に記載されているホルマリンモデルで試験することができる。雄のSwiss Webster NIHマウス(20~30g;Harlan、San Diego、CA)を全ての実験で使用することがで

50

きる。餌を実験日に取り除く。マウスをプレキシガラスジャーに少なくとも1時間置いて、環境に順応させる。順応期間の後に、マウスの体重を量り、該当する化合物を腹腔内または経口投与で、または適切な体積の媒体（例えば、10% Tween-80または0.9%生理食塩水）を対照として与える。腹腔内投与の15分後および経口投与の30分後に、マウスにホルマリン（生理食塩水中5%のホルムアルデヒド溶液20 μ l）を右後肢の背面に注射する。マウスをプレキシガラスジャーに移し、注射された足を舂めたり噛んだりする時間を監視する。ホルマリン注射の後に、舂めおよび噛みの期間を5分間隔で1時間記録する。全ての実験を、明周期の間に暗くして行う。ホルマリン応答の初期相は、舂め/噛みとして0~5分の間に測定され、後期相は、15~50分で測定される。媒体および薬物処理群の間の差違は、一方向分散分析（ANOVA）により分析することができる。P値<0.05が有意であると考えられる。化合物は、ホルマリン誘発肢舂め活性の早期および二次相の両方を遮断する活性を有する場合に、急性および慢性疼痛を治療するために有効であると考えられる。

【0186】

末梢神経障害のChungモデルを使用して（非特許文献17）、化合物を、慢性疼痛を治療するためのその潜在性（すなわち抗異痛および抗痛覚過敏活性）に関して試験することができる。体重200~225gの雄のSprague-Dawleyラットにハロタン（空気70%および酸素30%の混合物中1~3%）で麻酔し、恒温ブランケットの使用により、麻酔の間、その体温を制御する。次いで、2cmの背面正中線切開をL5およびL6レベルで行い、脊椎傍筋肉群を両側に開創する。次いで、L5およびL6脊髄神経を曝露させ、単離し、6-0または7-0絹糸できつく結紮する。陰性対照として、結紮することなく、反対側のL5およびL6脊髄神経を曝露させ、疑似手術を行なう。

【0187】

接触性アロディニア：非侵害性機械的刺激に対する感度を動物で測定して、接触性アロディニアを評価することができる。ラットを、金網床を備えた高架式試験ケージに移し、5から10分間順応させる。一連のvon Freyモノフィラメントを、後肢の肢底面に適用して、動物の引き込み閾値を決定する。使用される第1のフィラメントは、9.1gm（対数値.96）の座屈重量を有し、5回まで適用して、引き込み応答を誘発するかどうか観察する。動物が引き込み応答を有する場合には、一連のうちで次に最も軽いフィラメントを5回まで適用して、また、応答を誘発し得るかどうか決定する。この手順を次に軽いフィラメントで、応答が無くなるまで繰り返し、応答を誘発する最も軽いフィラメント特性を記録する。動物が当初の9.1gmフィラメントから引き込み応答を有さない場合には、重量を増した次のフィラメントを、フィラメントが応答を誘発するまで適用し、このフィラメントの特性を記録する。各動物で、毎時点で3回の測定を行い、平均引き込み閾値決定を出す。試験を、薬物投与の前ならびに1、2、4および24時間後に行うことができる。

【0188】

機械的痛覚過敏：侵害性機械的刺激に対する感度を、肢圧試験を使用して動物で測定して、機械的痛覚過敏を評価することができる。ラットで、無痛覚計（Model 7200、Ugo Basile of Italyから市販）を使用して非特許文献18に記載されているように、侵害性機械的刺激に応答してグラムで測定される後肢引き込み閾値（「PWT」）を決定する。ラットの肢を小さなプラットホームに置き、重しを段階的に、最大250グラムまで適用する。終点は、肢が完全に引き込まれた重量とする。PWTを、各時点、各ラットで1回決定する。PWTを傷害を受けた肢でのみか、傷害を受けた肢および傷害を受けていない肢の両方で測定することができる。非限定的な一実施形態では、神経損傷誘発疼痛（神経因性疼痛）に関連する機械的痛覚過敏を、ラットで評価することができる。ラットを手術前に試験して、基線または正常なPWTを決定する。ラットを手術後2から3週間目、薬物投与前ならびにその後の様々な時点（例えば1、3、5および24時間後）で再び試験する。薬物投与後のPWTの上昇は、試験化合物が機械的痛覚過敏を低減することを示している。

10

20

30

40

50

【 0 1 8 9 】

医薬組成物

本発明の化合物は、何ら他の成分を存在させること無く、原末の形態で哺乳動物に投与することができるが、化合物を好ましくは、適切な薬学的に許容できる担体と組み合わせられた化合物を含有する医薬組成物の一部として投与する。このような担体は、薬学的に許容できる賦形剤および補助剤から選択することができる。本発明の範囲内の組成物には、本発明の化合物が薬学的に許容できる担体と組み合わせられている全ての組成物が包含される。好ましい実施形態では、化合物は、その所定の治療目的を達成するのに有効な量で組成物中に存在する。個々の必要性は変動し得るが、各化合物の有効量の最適な範囲の決定は、当分野の技能の範囲内である。典型的には、化合物を哺乳動物、例えばヒトに経口で、1日当たり哺乳動物の体重1kg当たり約0.0025から約1500mgの用量または薬学的に許容できるその塩の同等量で特定の障害を治療するために投与することができる。哺乳動物に投与される本発明の化合物の有用な経口用量は、哺乳動物の体重1kg当たり約0.0025から約50mgまたは薬学的に許容できるその塩の同等量である。筋肉内注射では、用量は典型的には、経口量の約1/2である。

10

【 0 1 9 0 】

単位経口用量は、化合物約0.01から約50mg、好ましくは約0.1から約10mgを含むことができる。単位用量を毎日1回または複数回、それぞれ化合物約0.01から約50mgまたは薬学的に許容できるその塩もしくは溶媒和物の同等量を含有する1個または複数の錠剤として投与することができる。

20

【 0 1 9 1 】

一実施形態では、本発明の医薬組成物を経口投与することができ、錠剤、糖衣丸、カプセルまたは経口液体製剤に製剤する。

【 0 1 9 2 】

別法では、本発明の医薬組成物を直腸投与することができ、坐剤に製剤する。

【 0 1 9 3 】

別法では、本発明の医薬組成物を注射により投与することができる。

【 0 1 9 4 】

別法では、本発明の医薬組成物を経皮投与することができる。

【 0 1 9 5 】

別法では、本発明の医薬組成物を吸入または経鼻投与により投与することができる。

30

【 0 1 9 6 】

別法では、本発明の医薬組成物を腔内経路により投与することができる。

【 0 1 9 7 】

本発明の医薬組成物は、活性化合物約0.01から99重量パーセント、好ましくは約0.25から75重量パーセントを含有することができる。

【 0 1 9 8 】

カルシウムチャンネルの遮断に応答する障害を、その必要のある動物において治療、予防または改善する方法などの本発明の方法はさらに、式Iの化合物を投与される動物に、第2の治療薬を投与することをさらに含むことができる。一実施形態では、第2の治療薬を有効量で投与する。他の治療薬の有効量は、当業者には知られている。しかしながら、他の治療薬の最適な有効量範囲を決定することは十分に、熟練した当業者の視野の範囲内である。他の治療薬を動物に投与する本発明の一実施形態では、本発明の化合物の有効量は、他の治療薬が投与されない場合の有効量よりも少ない。この場合、理論には結びつけられないが、本発明の化合物および他の治療薬が相乗作用して、障害または状態を治療、予防または改善すると考えられる。

40

【 0 1 9 9 】

第2の治療薬は、これらに限られないが、オピオイドアゴニスト、非オピオイド鎮痛薬、非ステロイド系抗炎症薬、抗偏頭痛薬、Cox-II阻害剤、 α -アドレナリン遮断薬、抗痙攣薬、抗うつ薬、抗癌剤、聴覚障害を治療するための薬剤、パーキンソン病および

50

パーキンソン症候群を治療するための薬剤、不安を治療するための薬剤、てんかんを治療するための薬剤、痙攣を治療するための薬剤、卒中を治療するための薬剤、掻痒状態を治療するための薬剤、精神病を治療するための薬剤、ALSを治療するための薬剤、認識障害を治療するための薬剤、偏頭痛を治療するための薬剤、嘔吐を治療するための薬剤、運動障害を治療するための薬剤またはうつ病を治療するための薬剤ならびにこれらの混合物であることができる。

【0200】

有用なオピオイドアゴニストの例には、これらに限られないが、
 アルフェentanil、ア rilプロジン、アルファプロジン、アニレリジン、ベンジルモルフィン、ベジトラミド、ブプレノルフィン、ブトルファノール、クロニタゼン、コデイン、
 デソモルフィン、デキストロモラミド、デゾシン、ジアムプロミド、ジアモルフォン、ジ
 ヒドロコデイン、ジヒドロモルフィン、ジメノキサドール、ジメフェブタノール、ジメチ
 ルチアムブテン、ジオキサフェチルブチレート、ジピパノン、エプタゾシン、エトヘプタ
 ジン、エチルメチルチアムブテン、エチルモルフィン、エトニタゼン、フェンタニル、ヘ
 ロイン、ヒドロコドン、ヒドロモルホン、ヒドロキシペチジン、イソメタドン、ケトベミ
 ドン、レボルファノール、レボフェナシルモルファン、ロフェンタニル、メペリジン、メ
 プタジノール、メタゾシン、メタドン、メトポン、モルフィン、ミロフィン、ナルブフィ
 ン、ナルセイン、ニコモルフィン、ノルレボルファノール、ノルメタドン、ナロルフィン
 、ノルモルフィン、ノルピパノン、オピウム、オキシコドン、オキシモルフォン、パバベ
 レツム、ペンタゾシン、フェナドキソン、フェノモルファン、フェナゾシン、フェノペリ
 ジン、ピミノジン、ピリトラミド、プロヘプタジン、プロメドール、プロペリジン、プロ
 ピラム、プロボキシフェン、スフェンタニル、チリジン、トラマドール、薬学的に許容で
 けるその塩およびこれらの混合物が包含される。

【0201】

ある種の実施形態では、オピオイドアゴニストは、コデイン、ヒドロモルフォン、ヒドロコドン、オキシコドン、ジヒドロコデイン、ジヒドロモルフィン、モルフィン、トラマドール、オキシモルフォン、薬学的に許容できるその塩およびこれらの混合物から選択される。

【0202】

有用な非オピオイド鎮痛薬の例には、アスピリン、イブプロフェン、ジクロフェナク、
 ナプロキセン、ベノキサプロフェン、フルルビプロフェン、フェノプロフェン、フルブフ
 ェン、ケトプロフェン、インドプロフェン、ピロプロフェン、カルプロフェン、オキサブ
 ロジン、プラモプロフェン、ムロプロフェン、トリオキサプロフェン、スプロフェン、ア
 ミノプロフェン、チアプロフェン酸、フルプロフェン、ブクロキシ酸、インドメタシン、
 スリンダク、トルメチン、ゾメピラク、チオピナク、ジドメタシン、アセメタシン、フェ
 ンチアザク、クリダナク、オキピナク、メフェナム酸、メクロフェナム酸、フルフェナム
 酸、ニフルム酸、トルフェナム酸、ジフルリサル、フルフェニサル、ピロシキカム、スド
 キシカム、イソキシカムおよび薬学的に許容できるその塩およびそれらの混合物などの非
 ステロイド系抗炎症薬が包含される。他の適切な非オピオイド鎮痛薬の例には、限定では
 ないが次のものが包含される：鎮痛性、解熱性非ステロイド系抗炎症薬の化学群：アスピ
 リン、サリチル酸ナトリウム、コリンマグネシウムトリサリチル酸、サルサレート、ジフ
 ルニサル、サリチルサリチル酸、スルファサラジンおよびオルサラジンを包含するサリチ
 ル酸誘導体；アセトアミノフェンおよびフェナセチンを含有するパラアミノフェノール誘
 導体；インドメタシン、スリンダクおよびエトドラクを包含するインドールおよびインデ
 ン酢酸；トルメチン、ジクロフェナクおよびケトロラクを包含するヘテロアリアル酢酸；
 メフェナム酸およびメクロフェナム酸を包含するアントラニル酸（フェナメート）；オキ
 シカム（ピロキシカム、テノキシカム）およびピラゾリジンジオン（フェニルブタゾン、
 オキシフェンタルタゾン（oxyphenethartazone）を包含するエノール酸
 ；ならびにナブメトンを含むアルカノン。NSAIDのより詳細な記載に関しては、
 その全体が参照により本明細書に組み込まれる非特許文献19および非特許文献20参照

10

20

30

40

50

。適切なCox - II阻害剤および5 - リポキシゲナーゼ阻害剤、さらにその組合せは、その全体が参照により本明細書に組み込まれる特許文献4に記載されている。有用なCox - II阻害剤の例には、これらに限られないが、ロフェコキシブおよびセレコキシブが包含される。

【0203】

有用な抗偏頭痛薬の例には、これらに限られないが、アルピロブライド、プロモクリプチン、ジヒドロエルゴタミン、ドラセトロン、エルゴコルニン、エルゴコルニン(ergocorninine)、エルゴクリプチン、エルゴノピン、エルゴット(ergot)、エルゴタミン、フルメドロキソンアセテート、ホナジン(fonazine)、ケタンセリン、リスリド、ロメリジン、メチルエルゴノピン、メチセルジド、メトプロロール、ナラトリプタン、オキセトロン、ピゾチリン、プロプラノロール、リスペリドン、リザトリプタン、スマトリプタン、チモロール、トラゾドン、ゾルミトリプタンおよびこれらの混合物が包含される。

10

【0204】

有用な - アドレナリン遮断薬の例には、これらに限られないが、アセプトロール、アルプレノロール、アモスラボル(amosulabole)、アロチノロール、アテノロール、ベフノロール、ベタキソロール、ベバントロール、ビソプロロール、ボピンドロール、ブクモロール、ブフェトロール、ブフラロール、ブニトロロール、ブプラノロール、塩酸ブチドリン、プトフィロロール、カラゾロール、カルテオロール、カルベジロール、セリプロロール、セタモロール、クロラノロール、ジレバロール、エパノロール、エスモロール、インデノロール、ラベタロール、レボブノロール、メピンドロール、メチプラナロール、メトプロロール、モプロロール、ナドロール、ナドキシソロール、ネビバロール、ニフェナロール、ニプラジロール、オキシプレノロール、ペンプトロール、ピンドロール、プラクトロール、プロネタロール、プロプラノロール、ソタロール、スルフィナロール、タリノロール、テルタトロール、チリソロール、チモロール、トリプロロールおよびキシベノロールが包含される。

20

【0205】

有用な抗痙攣薬の例には、これらに限られないが、アセチルフェネツリド、アルプトイン、アロキシドン(aloxidone)、アミノグルテチミド、4 - アミノ - 3 - ヒドロキシ酪酸、アトロラクタミド(atrolactamide)、ベクラミド、ブラメート、臭化カルシウム、カルバマゼピン、シンロミド、クロメチアゾール、クロナゼパム、デシメミド、ジエタジオン、ジメタジオン、ドキシニトロイン(doxenitroin)、エテロバルブ、エタジオン、エトスクシミド、エトトイン、フェルバメート、フルオレソン、ガバペンチン、5 - ヒドロキシトリプトファン、ラモトリジン、臭化マグネシウム、硫酸マグネシウム、メフェニトイン、メホバルピタール、メタルピタール、メトトイン、メトスキシミド、5 - メチル - 5 - (3 - フェナントリル) - ヒダントイン、3 - メチル - 5 - フェニルヒダントイン、ナルコバルピタール、ニメタゼパム、ニトラゼパム、オキシカルバゼピン、パラメタジオン、フェナセミド、フェネタルピタール(phentharbital)、フェネツリド、フェノバルピタール、フェンスクシミド、フェニルメチルバルピツール酸、フェニトイン、フェテニレート(phethenylate)ナトリウム、臭化カリウム、プレガバリン、プリミドン、プロガビド、臭化ナトリウム、ソラヌム(solanium)、臭化ストロンチウム、スクロフェニド、スルチアム、テトラトイン、チアガピン、トピラメート、トリメタジオン、バルプロ酸、バルプロミド、ピガバトリンおよびゾニサミドが包含される。

30

40

【0206】

有用な抗うつ剤の例には、これらに限られないが、ビネダリン、カロキサゾン、シタロプラム、(S) - シタロプラム、ジメタザン、フェンカミン、インダルピン、塩酸インデロキサジン、ネフォパム、ノミフェンシン、オキシトリプタン、オキシペルチン、パロキセチン、セルトラリン、チアゼシム、トラゾドン、ベンモキシシン、イプロクロジド、イプロニアジド、イソカルボキサジド、ニアラミド、オクタモキシシン、フェネルジン、コチニ

50

ン、ロリシプリン、ロリプラム、マプロチリン、メトラリンドール、ミアンセリン、ミトラゼピン、アジナゾラム、アミトリプチリン、アミトリプチリノキシド、アモキサピン、ブトリプチリン、クロミプラミン、デメキシプチリン、デシプラミン、ジベンゼピン、ジメタクリン、ドチエピン、ドキセピン、フルアシジン、イミプラミン、イミプラミンN - オキシド、イプリンドール、ロフェプラミン、メリトラセン、メタプラミン、ノルトリプチリン、ノキシプチリン、オピプラモール、ピゾチリン、プロピゼピン、プロトリプチリン、キヌプラミン、チアネプチン、トリミプラミン、アドラフィニル、ベナクチジン、ブプロピオン、ブタセチン、ジオキサドロール、デュロキセチン、エトペリドン、フェバルバメート (f e b a r b a m a t e)、フェモキセチン、フェンペンタジオール、フルオキセチン、フルボキサミン、ヘマトポルフィリン、ヒペリシン、レボファセトペラン、メ
10
ジホキサミン、ミルナシبران、ミナプリン、モクロベミド、ネファゾドン、オキサフロザン、ピベラリン、プロリントアン、ピリスクシデアノール、リタンセリン、ロキシンドール、塩化ルビジウム、スルピリド、タンドスピロン、トザリノン、トフェナシン、トロキサトン、トラニルシプロミン、L - トリプトファン、ベンラファキシン、ピロキサジンおよびジメルジンが包含される。

【 0 2 0 7 】

有用な抗癌剤の例には、これらに限られないが、アシピシン、アクラルピシン、塩酸アコダゾール、アクロニン、アドゼレシン、アルデスロイキン、アルトレタミン、アムボマイシン、酢酸アメタントロン、アミノグルテチミド、アムサクリン、アナストロゾール、アントラマイシン、アスパラギナーゼ、アスペルリン、アザシチジン、アゼテパ、アゾ
20
マイシン、バチマスタット、ベンゾデパ、ピカルタミド、塩酸ピサントレン、ピスナフィドジメシレート、ピゼレシン、硫酸ブレオマイシン、ブレキナールナトリウム、プロピリミン、ブスルファン、カクチノマイシン、カルステロン、カラセミド、カルベチマー、カルボプラチン、カルムスチン、塩酸カルピシン、カルゼレシン、セデフィンゴール、クロラムブシル、シロレマイシンおよびシスプラチンが包含される。

【 0 2 0 8 】

耽溺障害を治療または予防するのに有用な治療薬には、これらに限られないが、メタドン、デシプラミン、アマンタジン、フルオキセチン、ブプレノルフィン、オピエートアゴ
30
ニスト、3 - フェノキシピリジンまたはセロトニンアンタゴニストが包含される。

【 0 2 0 9 】

パーキンソン病およびパーキンソン症候群を治療または予防するための有用な治療薬の例には、これらに限られないが、カルビドパノレボドパ、ペルゴリド、プロモクリプチン、ロピニロール、プラミベキソール、エンタカボン、トルカボン、セレギリン、アマンタ
40
ジンおよび塩酸トリヘキシフェニジルが包含される。

【 0 2 1 0 】

不安を治療または予防するための有用な治療薬の例には、これらに限られないが、アルプラゾラム、プロチゾラム、クロルジアゼポキシド、クロバザム、クロナゼパム、クロラゼベート、デモキセパム、ジアゼパム、エスタゾラム、フルマゼニル、フルラゼパム、ハラゼパム、ロラゼパム、ミダゾラム、ニトラゼパム、ノルダゼパム、オキサゼパム、ブラ
40
ゼパム、クアゼパム、テマゼパムおよびトリアゾラムなどのベンゾジアゼピン；ブスピロン、ゲピロン、イプサピロン、チオスピロン、ゾルピコン (z o l p i c o n e)、ゾルピデムおよびザレプロンなどの非ベンゾジアゼピン剤；バルピツレート、例えばアモバルピタール、アプロバルピタール、ブタバルピタール、ブタルピタール、メホバルピタール、メトヘキシタール、ペントバルピタール、フェノバルピタール、セコバルピタールおよびチオペンタールなどのトランクライザー；ならびにメプロバメートおよびチバメートなどのプロバンジオールカルバメートが包含される。

【 0 2 1 1 】

てんかんまたは発作を治療するための有用な治療剤の例には、これらに限られないが、カルバマゼピン、エトスクシミド、ガバペンチン、ラモトリジン、フェノバルピタール、フェニトイン、プリミドン、バルプロ酸、トリメタジオン、ベンゾジアゼピン、ガンマ -
50

ビニルGABA、アセトアゾラミドおよびフェルバメートが包含される。

【0212】

卒中を治療または予防するための有用な治療剤の例には、これらに限られないが、ヘパリンなどの抗凝血薬、ストレプトキナーゼまたは組織プラスミノゲン活性化因子などの血餅を破壊する薬剤、マンニトールまたはコルチコステロイドなどの膨潤を低減する薬剤ならびにアセチルサリチル酸が包含される。

【0213】

掻痒状態を治療または予防するための有用な治療剤の例には、これらに限られないが、ナルトレキソン；ナルメフェン；ダナゾール；アミトリプチリン、イミプラミンおよびドキセピンなどの三環系；下記に示されているものなどの抗うつ剤；メントール；カンファー；フェノール；プラモキシン、カプサイシン；タール；ステロイド；ならびに抗ヒスタミン剤が包含される。

10

【0214】

精神病を治療または予防するための有用な治療剤の例には、これらに限られないが、塩酸クロロプロマジン、ベシル酸メソリダジンおよび塩酸トリダジン (thoridazine) などのフェノチアジン；クロロプロチキセンおよび塩酸チオチキセンなどのチオキサテン；クロザピン；リスペリドン；オランザピン；ケチアピン；フマル酸ケチアピン；ハロペリドール；デカン酸ハロペリドール；コハク酸ロキサピン；塩酸モリンドン；ピモジド；ならびにジブラシドンが包含される。

【0215】

ALSを治療または予防するための有用な治療剤の例には、これらに限られないが、バクロフェン、神経栄養因子、リルゾール、チザニジン、クロナゼパンおよびダントロレンなどのベンゾジアゼピンが包含される。

20

【0216】

認識障害を治療または予防するための有用な治療剤の例には、これらに限られないが、タクリンなどの認知症を治療または予防するための薬剤；ドネベジル；イブuproフェン；チオリダジンおよびハロペリドールなどの抗精神病薬；ならびに下記で示されるものなどの抗うつ剤が包含される。

【0217】

偏頭痛を治療または予防するための有用な治療剤の例には、これらに限られないが、スマトリプタン；メチセルジド；エルゴタミン；カフェイン；ならびにプロプラノロール、ベラパミルおよびジバルプロエックスなどのベータ遮断薬が包含される。

30

【0218】

嘔吐を治療または予防するための有用な治療剤の例には、これらに限られないが、オダンセトロン、ドラセトロン、グラニセトロンおよびトロピセトロンなどの5-HT₃受容体アンタゴニスト；プロクロルペラジン、チエチルペラジン、クロルプロマジン、メトクロプラミドおよびドムペリドンなどのドーパミン受容体アンタゴニスト；デキサメタゾンなどのグルココルチコイド；ならびにロラゼパムおよびアルプラゾラムなどのベンゾジアゼピンが包含される。

【0219】

運動障害を治療または予防するための有用な治療剤の例には、これらに限られないが、レセルピンおよびテトラベナジンが包含される。

40

【0220】

うつ病を治療または予防するための有用な治療剤の例には、これらに限られないが、アミトリプチリン、アモキサピン、ブプロピオン、クロミプラミン、デシプラミン、ドキセピン、イミプラミン、マプロチリン、ネファザドン、ノルトリプチリン、プロトリプチリン、トラゾドン、トリミプラミンおよびベンラファキシンなどの三環系抗うつ剤；シタロプラム、(S)-シタロプラム、フルオキセチン、フルボキサミン、パロキセチンおよびセトラリンなどの選択的セロトニン再取り込み阻害剤；イソカルボキサジド、パルギリン、フェネルジンおよびトラニルシプロミンなどのモノアミンオキシダーゼ阻害剤；ならび

50

にデキストロアンフェタミンおよびメチルフェニデートなどの精神刺激薬が包含される。

【0221】

本発明の化合物および第2の治療剤は、相加的に、または一実施形態では、相乗的に作用することができる。一実施形態では、本発明の化合物を、第2の治療剤と同時に投与する；例えば、有効量の式Iの化合物および有効量の第2の治療剤を含む組成物を投与することができる。別法では、有効量の式Iの化合物を含む組成物および有効量の第2の治療剤を含む別の組成物を同時に投与することができる。他の実施形態では、有効量の本発明の化合物を、有効量の第2の治療剤を投与する前にまたはその後投与する。この実施形態では、第2の治療剤がその治療効果を発揮している間に、本発明の化合物を投与するか、本発明の化合物が障害または状態を治療、改善または予防するためのその予防または治療効果を発揮している間に、他の治療剤を投与する。

10

【0222】

本発明の医薬組成物は、本発明の化合物の有利な効果を経験することができる任意の動物に投与することができる。このような動物のうちで最も重要であるのは、哺乳動物、例えばヒトおよびコンパニオン動物であるが、本発明は、そのように限定されることを意図されていない。

【0223】

本発明の医薬組成物は、その所定の目的を達成する任意の手段により投与することができる。例えば、投与は、非経口、皮下、静脈内、筋肉内、腹腔内、経皮、経鼻、直腸、膈内もしくは類経路によるか、または吸入によることができる。別法では、または同時に、投与は、経口経路によることができる。投与される用量および投与経路を、特定の対象の環境に応じて、受容者の年齢、健康および体重、治療される状態または障害、存在する場合には、同時治療の種類、治療頻度ならびに所望の作用の性質などの因子を考慮して変動させる。

20

【0224】

本発明の医薬組成物を好ましくは、それ自体知られている方法で、例えば、従来の混合、顆粒化、糖衣丸製造、溶解、押し出しまたは凍結乾燥プロセスにより製造する。したがって、活性化化合物を固体賦形剤と組合せ、任意選択で、生じた混合物を粉末化し、錠剤または糖衣丸核を得るために望ましいか必要な場合には適切な補助剤を加えた後に、顆粒混合物を加工することにより、経口使用のための医薬組成物を得ることができる。

30

【0225】

適切な賦形剤には、糖類（例えば、ラクトース、スクロース、マンニトールまたはソルビトール）、セルロース製剤、リン酸カルシウム（例えば、リン酸三カルシウム、またはリン酸水素カルシウム）などの充填剤、さらに、デンプンペースト（例えば、トウモロコシデンプン、小麦デンプン、米デンプンまたはジャガイモデンプンを使用）などの結合剤、ゼラチン、トラガカント、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウムおよび/またはポリビニルピロリドンが包含される。望ましい場合には、上述のデンプン、またカルボキシメチルデンプン、架橋ポリビニルピロリドン、寒天またはアルギン酸もしくはアルギン酸ナトリウムなどのその塩などの1種または複数の崩壊剤を加えることができる。

40

【0226】

補助剤は典型的には、例えば、シリカ、タルク、ステアリン酸またはその塩（例えばステアリン酸マグネシウムもしくはステアリン酸カルシウム）およびポリエチレングリコールなどの流量調節剤および滑剤である。糖衣核は、胃液に耐性のある適切なコーティングを備える。この目的のために、濃糖類溶液を使用することができ、これは任意選択で、アラビアゴム、タルク、ポリビニルピロリドン、ポリエチレングリコールおよび/または二酸化チタン、ラッカー溶液および適切な有機溶媒または溶媒混合物を含有することができる。胃液に対して耐性のあるコーティングを生じさせるために、アセチルセルロースフタレートまたはヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレートなどの適切なセルロース製剤の溶液を使用することができる。例えば識別、または活性化化合物用量の組合せの特徴づ

50

けのために、染料または顔料を錠剤または糖衣コーティングに加えることができる。

【0227】

経口で使用することができる他の医薬製剤の例には、ゼラチンから製造された押し込みカプセルまたはゼラチンおよびグリセロールまたはソルビトールなどの可塑剤から製造された軟質密封カプセルが包含される。押し込みカプセルは化合物を、ラクトースなどの充填剤、デンプンなどの結合剤および/またはタルクもしくはステアリン酸マグネシウムなどの滑剤および任意選択で安定剤と混合されていることができる顆粒の形態で、または押し出し多粒子の形態で含有することができる。軟質カプセルでは、活性化合物を好ましくは、脂肪油または液体パラフィンなどの適切な液体に溶解または懸濁させる。さらに、安定剤を加えることができる。

10

【0228】

直腸投与のための可能な医薬製剤には例えば、1種または複数の活性化合物と坐剤基材との組合せからなる坐剤が包含される。適切な坐剤基材には特に、天然および合成トリグリセリドおよびパラフィン系炭化水素が包含される。活性化合物と例えば液体トリグリセリド、ポリエチレングリコールまたはパラフィン系炭化水素などの基材物質との組合せからなるゼラチン直腸カプセルを使用することもまた可能である。

【0229】

非経口投与のための適切な配合物には、例えば水溶性塩などの水溶性形態の活性化合物の水溶液、アルカリ溶液または酸性溶液が包含される。別法では、活性化合物の懸濁液を油性懸濁液として調製することができる。このような懸濁液のための適切な親油性溶媒または媒体には、脂肪油（例えば、ゴマ油）、合成脂肪酸エステル（例えば、オレイン酸エチル）、トリグリセリドまたはポリエチレングリコール-400（PEG-400）などのポリエチレングリコールが包含されてもよい。水性懸濁液は、例えばカルボキシメチルセルロースナトリウム、ソルビトールおよび/またはデキストランを包含する懸濁液の粘度を上昇させるための1種または複数の物質を含有することができる。懸濁液は任意選択で、安定剤を含有することができる。

20

【0230】

次の例は、本発明の化合物、組成物および方法の例示であって、限定ではない。臨床治療で通常遭遇し、本開示を考慮すれば当業者には明らかな様々な条件およびパラメーターの適切な変更および適応は、本発明の精神および範囲内である。

30

【実施例】

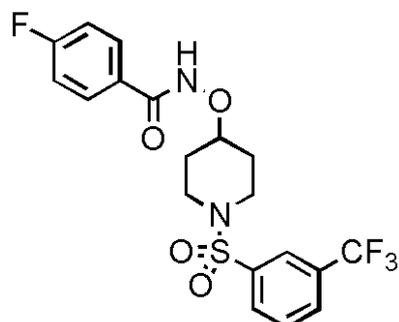
【0231】

実施例 1

4 - フルオロ - N - (1 - (3 - (トリフルオロメチル) フェニルスルホニル) ピペリジン - 4 - イルオキシ) ベンズアミド

【0232】

【化14】



40

【0233】

a) ジエチルアゾジカルボキシラート (17.4 g、100 mmol) を、0 のテトラヒドロフラン (100 ml) に溶解した tert - ブチル 4 - ヒドロキシピペリジン - 1 - カルボキシラート (7.50 g、37.3 mmol)、2 - ヒドロキシイソインドリ

50

ン - 1, 3 - ジオン (6 . 0 8 g、 3 7 . 3 m m o l) およびトリフェニルホスフィン (1 9 . 6 g、 7 4 . 6 m m o l) の溶液に加えた。反応混合物を室温で 1 7 時間攪拌し、真空濃縮した。残渣を、カラムクロマトグラフィー (酢酸エチル / 石油エーテル : 5 / 9 5 ~ 1 2 . 5 / 8 7 . 5) で精製して、tert - ブチル 4 - (1, 3 - ジオキソイソインドリン - 2 - イルオキシ) ピペリジン - 1 - カルボキシラート (5 . 8 1 g、 4 5 %) を白色固体として得た : L C M S : 2 4 7 [M + 1] ⁺。

【 0 2 3 4 】

b) tert - ブチル 4 - (1, 3 - ジオキソイソインドリン - 2 - イルオキシ) ピペリジン - 1 - カルボキシラート (3 . 8 1 g、 1 1 . 0 m m o l) を、トリフルオロ酢酸 (8 0 m l) に加え、混合物を室温で 3 0 分間攪拌した。反応を真空濃縮し、残渣をジエチルエーテル (1 0 0 m l) と粉末化した。得られた固体をジエチルエーテル (2 0 m l x 3) で洗浄して、2 - (ピペリジン - 4 - イルオキシ) イソインドリン - 1, 3 - ジオントリフルオロ酢酸 (3 . 5 0 g、 9 0 %) を白色固体として得た : L C M S : 2 4 7 [M + 1] ⁺。

【 0 2 3 5 】

c) 3 - (トリフルオロメチル) ベンゼンスルホニルクロリド (3 . 2 3 g、 1 3 . 2 m m o l) を、CH₂Cl₂ (8 5 m l) に溶解した 2 - (ピペリジン - 4 - イルオキシ) イソインドリン - 1, 3 - ジオントリフルオロ酢酸 (3 . 5 6 g、 9 . 8 0 m m o l) および N, N - ジイソプロピルエチルアミン (7 . 1 0 g、 5 5 . 0 m m o l) の溶液に加え、室温で 1 7 時間攪拌した。反応混合物を、1 N HCl 水溶液 (2 0 m l x 3)、NaHCO₃ 水溶液 (2 0 m l x 3)、飽和食塩水 (2 0 m l x 2) で洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥し、濾過し、真空濃縮して、2 - (1 - (3 - (トリフルオロメチル) フェニルスルホニル) ピペリジン - 4 - イルオキシ) イソインドリン - 1, 3 - ジオン (4 . 1 2 g、 9 3 %) を白色固体として得た : L C M S : 4 5 4 [M + 1] ⁺。

【 0 2 3 6 】

d) エタノール (3 0 m l) に溶解した 2 - (1 - (3 - (トリフルオロメチル) フェニルスルホニル) ピペリジン - 4 - イルオキシ) イソインドリン - 1, 3 - ジオン (4 . 8 5 g、 1 0 . 0 m m o l) およびヒドラジン - 水和水物 (5 5 0 m g、 1 1 . 0 m m o l) の溶液を、室温で 3 0 分間攪拌した。得られた固体を、濾別し、真空濃縮した。残渣をジエチルエーテル (8 0 m l) で粉末化し、得られた固体を、再び濾別し、真空濃縮して、O - (1 - (3 - (トリフルオロメチル) フェニルスルホニル) ピペリジン - 4 - イル) ヒドロキシルアミン (3 . 0 0 g、 9 3 %) を白色固体として得た : L C M S : 3 2 5 [M + 1] ⁺。

【 0 2 3 7 】

e) 1 - (3 - ジメチルアミノプロピル) - 3 - エチルカルボイイミド塩酸塩 (1 3 8 m g、 0 . 7 2 m m o l) を、N, N - ジメチルホルムアミド (8 m l) に溶解した O - (1 - (3 - (トリフルオロメチル) フェニルスルホニル) ピペリジン - 4 - イル) ヒドロキシルアミン (1 9 5 m g、 0 . 6 0 m m o l)、1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール (9 7 . 0 m g、 0 . 7 2 m m o l)、4 - フルオロ安息香酸 (8 4 . 0 m g、 0 . 6 0 m m o l) および N, N - ジイソプロピルエチルアミン (2 3 3 m g、 1 . 8 0 m m o l) の溶液に加えた。反応混合物を室温で 1 7 時間攪拌し、H₂O (5 0 m l) および 1 N HCl 水溶液 (p H = 3) でクエンチした。水相を CH₂Cl₂ (2 0 m l x 3) で抽出し、合わせた有機相を、NaHCO₃ 水溶液および飽和食塩水で洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥し、濾過し、真空濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル / 石油エーテル : 5 0 / 5 0) で精製して、4 - フルオロ - N - (1 - (3 - (トリフルオロメチル) フェニルスルホニル) ピペリジン - 4 - イルオキシ) ベンズアミド (2 1 7 m g、 8 1 %) を白色固体として得た : L C M S : 4 4 7 [M + 1] ⁺。 ¹H NMR (DMSO - d₆) : 1 . 7 1 (m、 2 H)、1 . 8 8 (m、 2 H)、3 . 0 7 (m、 4 H)、3 . 9 7 (t、 1 H)、7 . 2 7 (t、 2 H)、7 . 7 4 (m、 2 H)、7 . 9 8 (m、 2 H)、8 . 1 0 (m、 2 H)、1 1 . 4 (s、 1 H)。

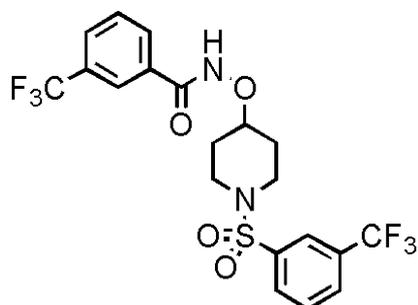
【 0 2 3 8 】

実施例 2

3 - (トリフルオロメチル) - N - (1 - (3 - (トリフルオロメチル) フェニルスルホニル) ピペリジン - 4 - イルオキシ) ベンズアミドを実施例 1 に記載のように調製した。

【 0 2 3 9 】

【 化 1 5 】



10

【 0 2 4 0 】

白色固体 : LCMS : 497 [M + 1]⁺。¹H NMR (DMSO - d₆) : 1.74 (m, 2H)、1.89 (m, 2H)、3.04 (m, 2H)、3.14 (m, 2H)、4.00 (t, 1H)、7.70 (t, 1H)、7.94 (m, 5H)、8.10 (m, 2H)、11.7 (s, 1H)。

20

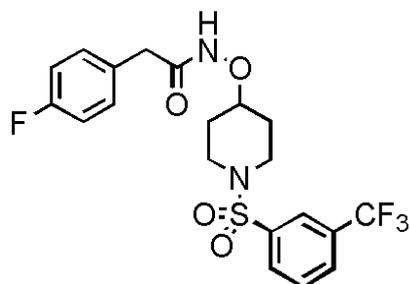
【 0 2 4 1 】

実施例 3

2 - (4 - フルオロフェニル) - N - (1 - (3 - (トリフルオロメチル) フェニルスルホニル) ピペリジン - 4 - イルオキシ) アセトアミドを実施例 1 に記載のように調製した。

【 0 2 4 2 】

【 化 1 6 】



30

【 0 2 4 3 】

白色固体 : LCMS : 461 [M + 1]⁺。¹H NMR (DMSO - d₆) : 1.64 (m, 2H)、1.81 (m, 2H)、3.03 (m, 4H)、3.24 (m, 2H)、3.82 (m, 1H)、7.19 (m, 4H)、7.90 (m, 2H)、8.09 (m, 2H)、11.0 (s, 1H)。

40

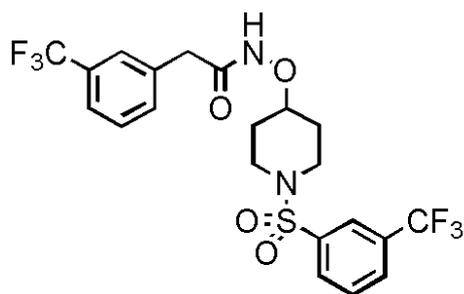
【 0 2 4 4 】

実施例 4

2 - (3 - (トリフルオロメチル) フェニル) - N - (1 - (3 - (トリフルオロメチル) フェニルスルホニル) ピペリジン - 4 - イルオキシ) アセトアミドを実施例 1 に記載のように調製した。

【 0 2 4 5 】

【化17】



【0246】

白色固体：LCMS：511 [M+1]⁺。¹HNMR (DMSO-d₆)：1.61 (m, 2H)、1.81 (m, 2H)、3.02 (m, 4H)、3.37 (s, 2H)、3.82 (m, 1H)、7.54 (m, 4H)、7.90 (m, 2H)、8.08 (m, 2H)、11.1 (s, 1H)。

10

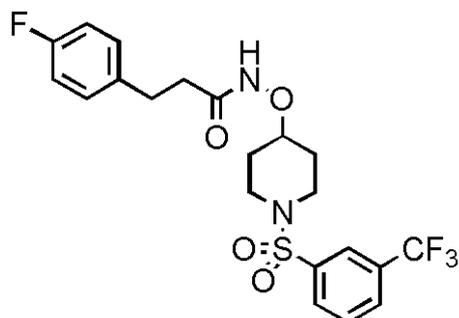
【0247】

実施例5

3-(4-フルオロフェニル)-N-(1-(3-(トリフルオロメチル)フェニルスルホニル)ピペリジン-4-イルオキシ)プロパンアミドを実施例1に記載のように調製した。

【0248】

【化18】



20

30

【0249】

白色固体：LCMS：475 [M+1]⁺。¹HNMR (DMSO-d₆)：1.53 (m, 2H)、1.69 (m, 2H)、2.19 (t, 2H)、2.74 (m, 2H)、3.03 (m, 4H)、3.70 (s, 1H)、7.11 (m, 4H)、8.00 (m, 4H)、10.7 (s, 1H)。

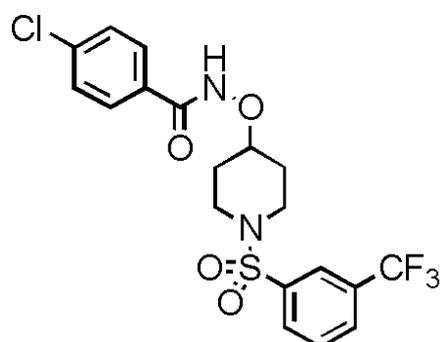
【0250】

実施例6

4-クロロ-N-(1-(3-(トリフルオロメチル)フェニルスルホニル)ピペリジン-4-イルオキシ)ベンズアミド

【0251】

【化19】



40

50

【0252】

a) NaBH_4 (180 mg、4.74 mmol) を、0 のメタノール (15 ml) に溶解した 1 - (3 - (トリフルオロメチル)フェニルスルホニル)ピペリジン - 4 - オン (2.56 g、8.34 mmol) の溶液に加え、室温で1時間攪拌した。反応を H_2O (50 ml) でクエンチし、酢酸エチル (20 ml x 2) で抽出した。合わせた有機相を、 H_2O (20 ml x 2) および飽和食塩水 (20 ml x 2) で洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥し、真空濃縮して、1 - (3 - (トリフルオロメチル)フェニルスルホニル)ピペリジン - 4 - オール (2.17 g、84%) を白色固体として得た：LCMS : 310 [M+1]⁺。

【0253】

b) テトラヒドロフラン (5 ml) に溶解したジエチルアゾジカルボキシラート (1.10 g、6.32 mmol) の溶液を、0 のテトラヒドロフラン (10 ml) に溶解した 1 - (3 - (トリフルオロメチル)フェニルスルホニル)ピペリジン - 4 - オール (0.94 g、3.04 mmol)、2 - ヒドロキシイソインドリン - 1, 3 - ジオン (0.50 g、3.07 mmol) およびトリフェニルホスフィン (1.65 g、6.30 mmol) の混合物に滴下した。反応混合物を室温で17時間攪拌し、真空濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/石油エーテル : 25/75) で精製して、2 - (1 - (3 - (トリフルオロメチル)フェニルスルホニル)ピペリジン - 4 - イルオキシ)イソインドリン - 1, 3 - ジオン (1.02 g、74%) を白色固体として得た：LCMS : 455 [M+1]⁺。

【0254】

c) ヒドラジン-水和物 (250 mg、4.24 mmol) を、エタノール (10 ml) に溶解した 2 - (1 - (3 - (トリフルオロメチル)フェニルスルホニル)ピペリジン - 4 - イルオキシ)イソインドリン - 1, 3 - ジオン (1.02 g、2.24 mmol) の溶液に加え、室温で30分間攪拌した。得られた固体を濾別し、真空濃縮した。残渣を、ジエチルエーテル (30 ml) で粉末化し、得られた固体を再度濾別し、真空濃縮して、0 - (1 - (3 - (トリフルオロメチル)フェニルスルホニル)ピペリジン - 4 - イル)ヒドロキシルアミン (720 mg、94%) を白色固体として得た：LCMS : 343 [M+1]⁺。

【0255】

d) 1 - (3 - ジメチルアミノプロピル) - 3 - エチルカルボイイミド塩酸塩 (138 mg、0.72 mmol) を、N, N - ジメチルホルムアミド (6 ml) に溶解した 0 - (1 - (3 - (トリフルオロメチル)フェニルスルホニル)ピペリジン - 4 - イル)ヒドロキシルアミン (195 mg、0.60 mmol)、1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール (97.0 mg、0.72 mmol)、4 - クロロ安息香酸 (94.0 mg、0.60 mmol) および N, N - ジイソプロピルエチルアミン (233 mg、1.80 mmol) の溶液に加えた。反応混合物を室温で17時間攪拌し、 H_2O (8 ml) および 1 N HCl 水溶液 (pH = 3) でクエンチした。水相を CH_2Cl_2 (20 ml x 3) で抽出し、合わせた有機相を、 NaHCO_3 水溶液および飽和食塩水で洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥し、濾過し、真空濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン : 67/33) により精製して、4 - クロロ - N - (1 - (3 - (トリフルオロメチル)フェニルスルホニル)ピペリジン - 4 - イルオキシ)ベンズアミド (172 mg、62%) を白色固体として得た：LCMS : 463 [M+1]⁺。¹H NMR (DMSO - d₆) : 1.70 (m, 2H)、1.90 (m, 2H)、3.01 (m, 2H)、3.13 (m, 2H)、3.98 (d, 1H)、7.51 (d, 2H)、7.68 (m, 2H)、7.95 (m, 2H)、8.11 (m, 2H)、11.6 (s, 1H)。

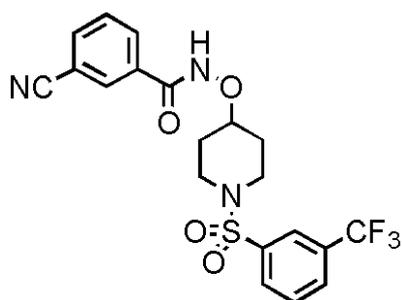
【0256】

実施例 7

3 - シアノ - N - (1 - (3 - (トリフルオロメチル)フェニルスルホニル)ピペリジン - 4 - イルオキシ)ベンズアミドを実施例 6 に記載のように調製した。

【 0 2 5 7 】

【 化 2 0 】



10

【 0 2 5 8 】

白色固体：LCMS：454 [M+1]⁺。¹HNMR (DMSO-d₆)：1.72 (m、2H)、1.88 (m、2H)、3.04 (m、2H)、3.13 (m、2H)、4.00 (s、1H)、7.66 (d、1H)、7.94 (m、4H)、8.10 (m、3H)、11.7 (s、1H)。

【 0 2 5 9 】

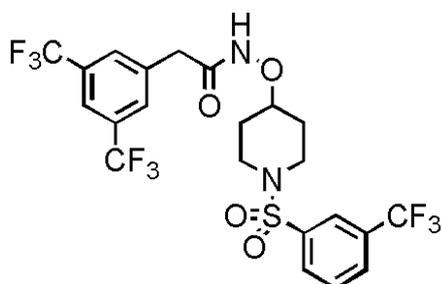
実施例 8

2-(3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル)-N-(1-(3-(トリフルオロメチル)フェニルスルホニル)ピペリジン-4-イルオキシ)アセトアミドを実施例 6 に記載のように調製した。

20

【 0 2 6 0 】

【 化 2 1 】



30

【 0 2 6 1 】

白色固体：LCMS：579 [M+1]⁺。¹HNMR (DMSO-d₆)：1.64 (m、2H)、1.80 (m、2H)、3.04 (m、4H)、3.53 (m、2H)、3.84 (d、1H)、7.93 (m、5H)、8.11 (m、2H)、11.1 (s、1H)。

【 0 2 6 2 】

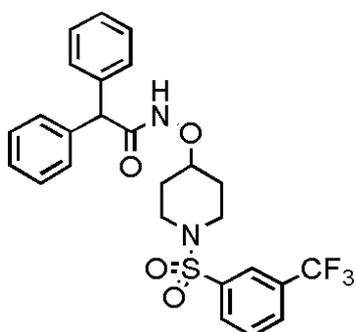
実施例 9

2,2-ジフェニル-N-(1-(3-(トリフルオロメチル)フェニルスルホニル)ピペリジン-4-イルオキシ)アセトアミドを実施例 6 に記載のように調製した。

40

【 0 2 6 3 】

【 化 2 2 】



50

【0264】

白色固体：LCMS：519 [M+1]⁺。¹HNMR (DMSO-d₆)：1.62 (m, 2H)、1.78 (m, 2H)、3.01 (m, 4H)、3.85 (s, 1H)、4.66 (s, 1H)、7.25 (m, 10H)、7.92 (m, 2H)、8.10 (m, 2H)、11.3 (s, 1H)。

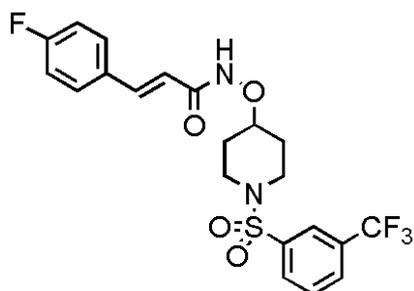
【0265】

実施例10

(E)-3-(4-フルオロフェニル)-N-(1-(3-(トリフルオロメチル)フェニルスルホニル)ピペリジン-4-イルオキシ)アクリルアミドを実施例6に記載のように調製した。

【0266】

【化23】



【0267】

白色固体：LCMS：473 [M+1]⁺。¹HNMR (DMSO-d₆)：1.70 (m, 2H)、1.89 (m, 2H)、3.05 (d, 2H)、3.15 (m, 2H)、3.94 (s, 1H)、6.35 (d, 2H)、7.45 (d, 2H)、7.63 (t, 2H)、7.95 (m, 2H)、8.15 (m, 2H)、11.1 (s, 1H)。

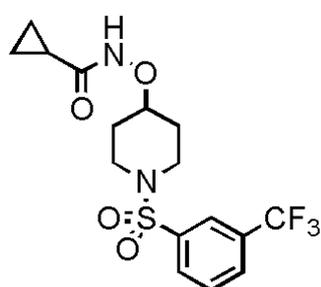
【0268】

実施例11

N-(1-(3-(トリフルオロメチル)フェニルスルホニル)ピペリジン-4-イルオキシ)シクロプロパンカルボキサミドを実施例6に記載のように調製した。

【0269】

【化24】



【0270】

白色固体：LCMS：393 [M+1]⁺。¹HNMR (DMSO-d₆)：0.63 (d, 4H)、1.32 (d, 1H)、1.62 (m, 2H)、1.83 (m, 2H)、2.98 (t, 2H)、3.09 (t, 2H)、3.80 (m, 1H)、7.91 (m, 2H)、8.09 (m, 2H)、10.90 (s, 1H)。

【0271】

実施例12

3-シアノ-N-(1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニルスルホニル)ピペリジン-4-イルオキシ)ベンズアミド

【0272】

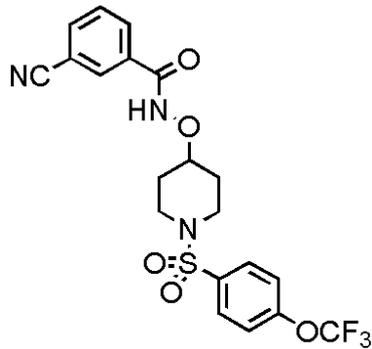
10

20

30

40

【化25】



10

【0273】

a) 4 - トリフルオロメトキシフェニルスルホニルクロリド (4.34 g、16.7 mmol) を、0 の CH_2Cl_2 (50 ml) に溶解した 4 - ピペリドン-水和物塩酸塩 (2.99 g、19.5 mmol) および N, N - ジイソプロピルエチルアミン (9.50 ml、57.5 mmol) の溶液に添加し、室温で 20 時間攪拌した。反応混合物を、真空濃縮し、残渣を酢酸エチル (250 ml) で希釈し、1 N HCl 水溶液 (50 ml)、 H_2O (50 ml)、飽和 NaHCO_3 水溶液 (50 ml) および飽和食塩水 (50 ml) で洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥し、真空濃縮して、1 - (4 - (トリフルオロメトキシ)フェニルスルホニル)ピペリジン - 4 - オン (4.37 g、81%) をオフホワイトの固体として得た。

20

【0274】

b) NaBH_4 (719 mg、19.0 mmol) を、0 のエタノール (50 ml) 中の 1 - (4 - (トリフルオロメトキシ)フェニルスルホニル)ピペリジン - 4 - オン (3.07 g、9.50 mmol) の懸濁液に、複数回に分けて添加し、室温で 2 時間攪拌した。反応を、0 にアセトン (50 ml) でクエンチし、真空濃縮した。残渣を、酢酸エチル (100 ml) で希釈し、飽和 NaHCO_3 水溶液および飽和食塩水で洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥し、濾過し、真空濃縮して、1 - (4 - (トリフルオロメトキシ)フェニルスルホニル)ピペリジン - 4 - オール (3.09 g、100%) を白色固体として得た：LCMS : 326 [M+1]⁺。

30

【0275】

c) ジエチルアゾジカルボキシラート (8.86 g、33.8 mmol) を、0 のテトラヒドロフラン (100 ml) に溶解した 1 - (4 - (トリフルオロメトキシ)フェニルスルホニル)ピペリジン - 4 - オール (10.0 g、30.7 mmol)、2 - ヒドロキシイソインドリン - 1, 3 - ジオン (5.01 g、30.7 mmol) およびトリフェニルホスフィン (8.86 g、33.8 mmol) の溶液に加えた。反応混合物を室温で 17 時間攪拌し、真空濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/石油エーテル : 33/67) により精製して、2 - (1 - (4 - (トリフルオロメトキシ)フェニルスルホニル)ピペリジン - 4 - イルオキシ)イソインドリン - 1, 3 - ジオン (11.6 g、80%) を白色固体として得た：LCMS : 471 [M+1]⁺。

40

【0276】

d) ヒドラジン-水和物 (636 mg、10.8 mmol) を、エタノール (40 ml) に溶解した 2 - (1 - (4 - (トリフルオロメトキシ)フェニルスルホニル)ピペリジン - 4 - イルオキシ)イソインドリン - 1, 3 - ジオン (4.23 g、9.00 mmol) の溶液に加え、50 で 2 時間攪拌した。得られた固体を濾別し、真空濃縮した。残渣を、ジエチルエーテル (80 ml) で粉末化し、得られた固体を再度濾別し、真空濃縮して、0 - (1 - (4 - (トリフルオロメトキシ)フェニルスルホニル)ピペリジン - 4 - イル)ヒドロキシルアミン (2.63 g、86%) を白色固体として得た：LCMS : 341 [M+1]⁺。

【0277】

50

e) 1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボイイミド塩酸塩(160 mg、0.84 mmol)を、N,N-ジメチルホルムアミド(6 ml)で溶解したO-(1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニルスルホニル)ピペリジン-4-イル)ヒドロキシルアミン(238 mg、0.70 mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(114 mg、0.84 mmol)、3-シアノ安息香酸(103 mg、0.70 mmol)およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン(271 mg、2.10 mmol)の溶液に加えた。反応混合物を室温で17時間攪拌し、H₂O(10 ml)および1 N HCl水溶液(pH = 3)でクエンチした。水相をCH₂Cl₂(20 ml × 3)で抽出し、合わせた有機相を、NaHCO₃水溶液および飽和食塩水で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、濾過し、真空濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン: 33/67)により精製して、3-シアノ-N-(1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニルスルホニル)ピペリジン-4-イルオキシ)ベンズアミド(118 mg、36%)を白色固体として得た: LCMS: 470 [M+]⁺。¹H NMR (DMSO-d₆): 1.77 (s, 2H)、1.92 (s, 2H)、3.02 (s, 2H)、3.12 (s, 2H)、4.03 (s, 1H)、7.67 (m, 3H)、8.01 (m, 5H)、11.7 (s, 1H)。

10

【0278】

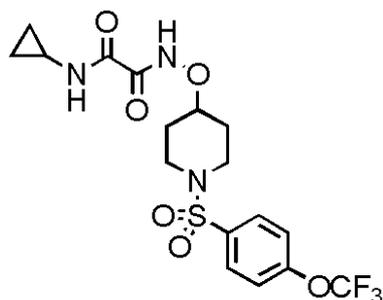
実施例13

N¹-シクロプロピル-N²-(1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニルスルホニル)ピペリジン-4-イルオキシ)オキサリアミド

20

【0279】

【化26】



30

【0280】

a) エチルクロロオキサセタート(0.145 ml、1.30 mmol)を、CH₂Cl₂(8 ml)に溶解したO-(1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニルスルホニル)ピペリジン-4-イル)ヒドロキシルアミン(390 mg、1.15 mmol)およびトリエチルアミン(0.246 ml、1.76 mmol)の溶液に加え、室温で2時間攪拌した。反応混合物をCH₂Cl₂で希釈し、NaHCO₃水溶液(10 ml)で洗浄し、真空濃縮して、N-[1-(4-トリフルオロメトキシベンゼンスルホニル)ピペリジン-4-イルオキシ]オキサリアミド酸エチルエステルの粗生成物を得た。

【0281】

b) 1 N NaOH水溶液(5 ml)を、テトラヒドロフラン-メタノール(1:1、10 ml)に溶解したN-[1-(4-トリフルオロメトキシベンゼンスルホニル)ピペリジン-4-イルオキシ]オキサリアミド酸エチルエステルの溶液に加え、室温で1時間攪拌した。反応を1 N HCl水溶液(6 ml)でクエンチした。得られた沈澱物を集め、H₂Oで洗浄して、N-[1-(4-トリフルオロメトキシベンゼンスルホニル)ピペリジン-4-イルオキシ]オキサリアミド酸(422 mg)を得た。

40

【0282】

c) 1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボイイミド塩酸塩(70 mg、0.37 mmol)を、N,N-ジメチルホルムアミド(5 ml)に溶解したN-[1-(4-トリフルオロメトキシベンゼンスルホニル)ピペリジン-4-イルオキシ]オキサリアミド酸(102 mg、0.247 mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール

50

ル (36 mg、0.27 mmol) およびシクロプロピルアミン (0.042 ml、0.61 mmol) の溶液に加えた。反応混合物を室温で16時間攪拌し、1 N HCl 水溶液 (5 ml) および H₂O (5 ml) でクエンチした。得られた沈澱物を集め、H₂O およびジエチルエーテルで洗浄して、N¹-シクロプロピル-N²-(1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニルスルホニル)ピペリジン-4-イルオキシ)オキサリアミド (48 mg、43%) を白色固体として得た：LCMS : 452 [M+1]⁺。¹H NMR (DMSO-d₆) : 0.59 (m, 4H)、1.69 (m, 2H)、1.82 (m, 2H)、2.73 (m, 1H)、3.04 (m, 4H)、3.96 (m, 1H)、7.65 (d, 2H)、7.88 (d, 2H)、8.81 (d, 1H)、11.9 (s, 1H)。

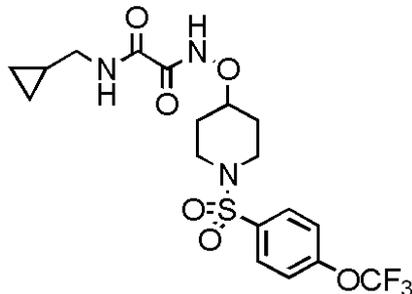
【0283】

実施例 14

N¹-(シクロプロピルメチル)-N²-(1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニルスルホニル)ピペリジン-4-イルオキシ)オキサリアミドを実施例 13 に記載のように調製した。

【0284】

【化 27】



【0285】

白色固体：LCMS : 466 [M+1]⁺。¹H NMR (DMSO-d₆) : -0.01 (m, 2H)、0.20 (m, 2H)、0.83 (m, 1H)、1.52 (m, 2H)、1.65 (m, 2H)、2.78 (t, 2H)、2.86 (4H, m)、3.79 (1H, m)、7.47 (d, 2H)、7.71 (d, 2H)、8.68 (t, 1H)、11.8 (s, 1H)。

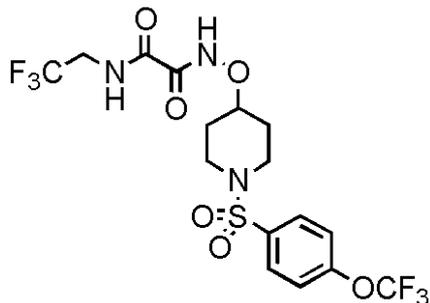
【0286】

実施例 15

N¹-(2,2,2-トリフルオロエチル)-N²-(1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニルスルホニル)ピペリジン-4-イルオキシ)オキサリアミドを実施例 13 に記載のように調製した。

【0287】

【化 28】



【0288】

白色固体：LCMS : 494 [M+1]⁺。¹H NMR (DMSO-d₆) : 1.48 (m, 2H)、1.62 (m, 2H)、2.82 (4H, m)、3.66 (2H, m)、3.76 (1H, m)、7.43 (d, 2H)、7.67 (d, 2H)、9.19 (t, 1H)、11.9 (s, 1H)。

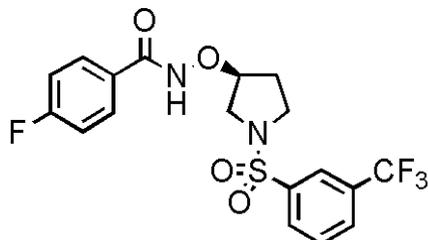
【0289】

実施例16

(S)-4-フルオロ-N-(1-(3-(トリフルオロメチル)フェニルスルホニル)ピロリジン-3-イルオキシ)ベンズアミド

【0290】

【化29】



10

【0291】

a) ジエチルアゾジカルボキシラート(17.4g、100mmol)を、0 のテトラヒドロフラン(100ml)に溶解した(R)-tert-ブチル3-ヒドロキシピロリジン-1-カルボキシラート(9.40g、50.0mmol)、2-ヒドロキシイソインドリン-1,3-ジオン(8.16g、50.0mmol)およびトリフェニルホスフィン(26.2g、100mmol)の溶液に加えた。反応混合物を室温で17時間攪拌し、真空濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/石油エーテル:5/95~12.5/87.5)により精製して、(S)-tert-ブチル3-(1,3-ジオキソイソインドリン-2-イルオキシ)ピロリジン-1-カルボキシラート(6.74g、41%)を白色固体として得た:LCMS:277[M-55]⁺。

20

【0292】

b) トリフルオロ酢酸(3.42g、30.0mmol)を、0 のCH₂Cl₂(25ml)に溶解した(S)-tert-ブチル3-(1,3-ジオキソイソインドリン-2-イルオキシ)ピロリジン-1-カルボキシラート(3.32g、10.0mmol)の溶液に加えた。反応混合物を室温で17時間攪拌し、真空濃縮した。残渣をジエチルエーテル(100ml)で粉末化して、(S)-2-(ピロリジン-3-イルオキシ)イソインドリン-1,3-ジオン)トリフルオロ酢酸塩(2.77g、80%)を白色固体として得た。

30

【0293】

c) 3-トリフルオロメチルフェニルスルホニルクロリド(1.96g、8.00mmol)を、CH₂Cl₂(50ml)に溶解した(S)-2-(ピロリジン-3-イルオキシ)イソインドリン-1,3-ジオン)トリフルオロ酢酸塩(2.77g、8.00mmol)およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン(3.10g、24.0mmol)の溶液に加え、室温で4時間攪拌した。反応混合物を、1NHCl水溶液(50ml×2)、H₂O(50ml×3)および飽和食塩水(50ml)で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、濾過し、真空濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/石油エーテル:12.5/87.5~50/50)により精製して、(S)-2-(1-(3-トリフルオロメチル)フェニルスルホニル)ピロリジン-3-イルオキシ)イソインドリン-1,3-ジオン(1.87g、53%)を白色固体として得た。

40

【0294】

d) ヒドラジン溶液(0.37g、9.30mmol)を、エタノール(16ml)に溶解した(S)-2-(1-(3-トリフルオロメチル)フェニルスルホニル)ピロリジン-3-イルオキシ)イソインドリン-1,3-ジオン(3.74g、8.40mmol)の溶液に加え、室温で1時間攪拌した。得られた固体を濾別し、真空濃縮した。残渣をジエチルエーテル(30ml)で粉末化して、得られた固体を再度濾別し、真空濃縮して、(S)-O-(1-(3-(トリフルオロメチル)フェニルスルホニル)ピロリジン-3-イル)ヒドロキシルアミン(2.37g、90.0%)を、緑色を帯びた固体として

50

得た。

【0295】

e) 1 - (3 - ジメチルアミノプロピル) - 3 - エチルカルボイイミド塩酸塩 (68.0 mg、0.35 mmol) を、N, N - ジメチルホルムアミド (10 ml) に溶解した (S) - O - (1 - (3 - (トリフルオロメチル) フェニルスルホニル) ピロリジン - 3 - イル) ヒドロキシルアミン (100 mg、0.32 mmol)、1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール (45.0 mg、0.35 mmol)、4 - フルオロ安息香酸 (45 mg、0.32 mmol) および N, N - ジイソプロピルエチルアミン (125 mg、0.97 mmol) の溶液に加えた。反応混合物を室温で 17 時間攪拌し、H₂O (30 ml) でクエンチした。水相を酢酸エチル (30 ml x 3) で抽出し、合わせた有機相を 0.1 N HCl 水溶液 (20 ml)、H₂O (30 ml x 3) および飽和食塩水 (30 ml) で洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥し、濾過し、真空濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン: 33/67) により精製して、(S) - 2 - (4 - フルオロフェニル) - N - (1 - (3 - (トリフルオロメチル) フェニルスルホニル) ピロリジン - 3 - イルオキシ) アセトアミド (90.0 mg、65%) を白色固体として得た: LCM S: 433 [M + 1]⁺。¹H NMR (DMSO - d₆) : 1.88 (m, 1H)、2.04 (m, 1H)、3.37 (m, 3H)、3.54 (d, 1H)、4.55 (s, 1H)、7.29 (t, 2H)、7.76 (m, 2H)、7.87 (t, 1H)、8.06 (t, 2H)、8.15 (d, 1H)、11.6 (s, 1H)。

10

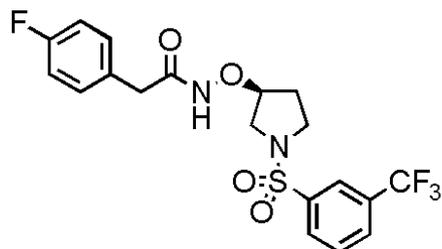
【0296】

実施例 17

(S) - 2 - (4 - フルオロフェニル) - N - (1 - (3 - (トリフルオロメチル) フェニルスルホニル) ピロリジン - 3 - イルオキシ) アセトアミドを実施例 16 に記載のように調製した。

【0297】

【化30】



30

【0298】

白色固体: LCM S: 447 [M + 1]⁺。¹H NMR (DMSO - d₆) : 1.81 (m, 1H)、1.93 (m, 1H)、3.24 (m, 4H)、3.41 (m, 1H)、3.45 (d, 1H)、3.39 (s, 1H)、7.10 (t, 2H)、7.22 (t, 2H)、7.86 (t, 1H)、8.02 (s, 1H)、8.10 (m, 2H)、11.2 (s, 1H)。

【0299】

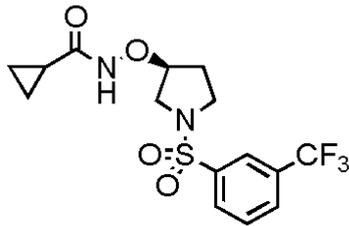
実施例 18

(S) - N - (1 - (3 - (トリフルオロメチル) フェニルスルホニル) ピロリジン - 3 - イルオキシ) シクロプロパンカルボキサミドを実施例 16 に記載のように調製した。

【0300】

40

【化31】



【0301】

白色固体：LCMS：379 [M+1]⁺。¹HNMR (DMSO-d₆)：0.66 (m、4H)、1.33 (m、1H)、1.84 (m、1H)、1.95 (m、1H)、3.29 (m、3H)、3.44 (d、1H)、3.40 (t、1H)、7.89 (t、1H)、8.05 (s、1H)、8.13 (m、2H)、10.5 (s、1H)。

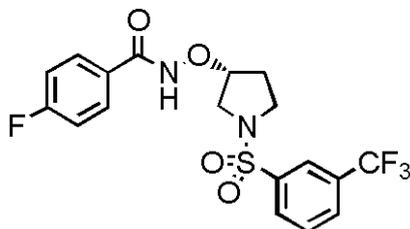
【0302】

実施例19

(R)-4-フルオロ-N-(1-(3-(トリフルオロメチル)フェニルスルホニル)ピロリジン-3-イルオキシ)ベンズアミドを実施例16に記載のように調製した。

【0303】

【化32】



【0304】

白色固体：LCMS：433 [M+1]⁺。¹HNMR (DMSO-d₆)：1.88 (m、1H)、2.04 (m、1H)、3.37 (m、3H)、3.54 (d、1H)、4.55 (s、1H)、7.28 (t、2H)、7.76 (m、2H)、7.86 (t、1H)、8.06 (t、2H)、8.15 (d、1H)、11.6 (s、1H)。

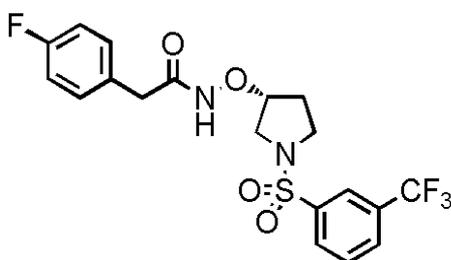
【0305】

実施例20

(R)-2-(4-フルオロフェニル)-N-(1-(3-(トリフルオロメチル)フェニルスルホニル)ピロリジン-3-イルオキシ)アセトアミドを実施例16に記載のように調製した。

【0306】

【化33】



【0307】

白色固体：LCMS：447 [M+1]⁺。¹HNMR (DMSO-d₆)：1.81 (m、1H)、1.93 (m、1H)、3.24 (m、4H)、3.41 (m、1H)、3.45 (d、1H)、4.39 (s、1H)、7.10 (t、2H)、7.22 (t、2H)、7.85 (t、1H)、8.08 (m、3H)、11.1 (s、1H)。

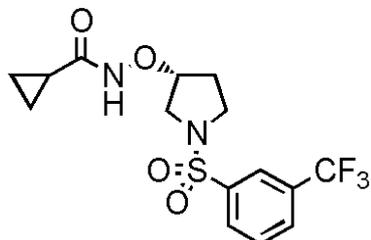
【0308】

実施例 2 1

(R) - N - (1 - (3 - (トリフルオロメチル) フェニルスルホニル) ピロリジン - 3 - イルオキシ) シクロプロパンカルボキサミドを実施例 1 6 に記載のように調製した。

【0309】

【化 3 4】



10

【0310】

黄色固体 : LCMS : 379 [M + 1]⁺. ¹H NMR (DMSO - d₆) : 0.60 (m, 4H)、1.31 (m, 1H)、1.85 (m, 1H)、1.93 (m, 1H)、3.3 (m, 3H)、3.41 (d, 1H)、4.37 (s, 1H)、7.59 (t, 1H)、8.01 (d, 1H)、8.13 (t, 2H)、11.02 (s, 1H)。

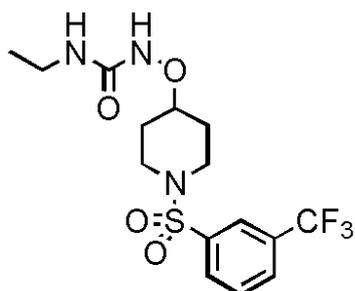
【0311】

実施例 2 2

1 - エチル - 3 - (1 - (3 - (トリフルオロメチル) フェニルスルホニル) ピペリジン - 4 - イルオキシ) 尿素

【0312】

【化 3 5】



30

【0313】

イソシアナトエタン (53.0 mg、0.74 mmol) を、CH₂Cl₂ (4 ml) に溶解した O - (1 - (3 - (トリフルオロメチル) フェニルスルホニル) ピペリジン - 4 - イル) ヒドロキシルアミン (200 mg、0.62 mmol) およびピリジン (98 mg、1.23 mmol) の溶液に加え、室温で 17 時間攪拌した。得られた沈澱物を集め、1 N HCl 水溶液 (10 ml x 3)、NaHCO₃ 水溶液 (10 ml x 3)、エーテル (10 ml x 2) で洗浄して、1 - エチル - 3 - (1 - (3 - (トリフルオロメチル) フェニルスルホニル) ピペリジン - 4 - イルオキシ) 尿素 (156 mg、64%) を白色固体として得た : LCMS : 396 [M + 1]⁺. ¹H NMR (DMSO - d₆) : 0.98 (m, 3H)、1.73 (m, 2H)、1.86 (m, 2H)、2.85 (m, 2H)、3.00 (m, 2H)、3.18 (n, 2H)、3.60 (m, 1H)、6.65 (m, 1H)、7.91 (m, 2H)、8.01 (m, 2H)、8.82 (s, 1H)。

40

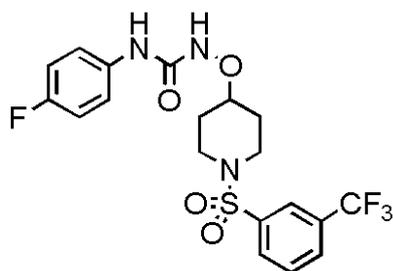
【0314】

実施例 2 3

1 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - (1 - (3 - (トリフルオロメチル) フェニルスルホニル) ピペリジン - 4 - イルオキシ) 尿素を実施例 2 2 に記載のように調製した。

【0315】

【化36】



【0316】

10

白色固体：LCMS：462 [M+1]⁺。¹HNMR (DMSO-d₆)：1.78 (t、2H)、1.91 (m、2H)、2.87 (m、2H)、3.22 (m、2H)、3.76 (t、1H)、7.07 (m、2H)、7.48 (m、2H)、7.90 (m、2H)、8.08 (m、2H)、8.63 (s、1H)、9.35 (s、1H)。

【0317】

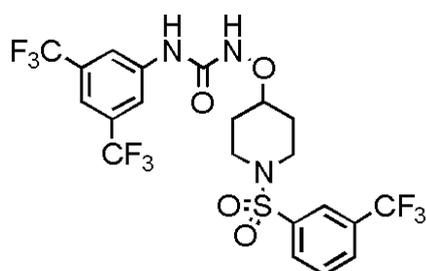
実施例24

1-(3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル)-3-(1-(3-(トリフルオロメチル)フェニルスルホニル)ピペリジン-4-イルオキシ)尿素を実施例22に記載のように調製した。

【0318】

20

【化37】



【0319】

30

白色固体：LCMS：580 [M+1]⁺。¹HNMR (DMSO-d₆)：1.78 (m、2H)、1.97 (m、2H)、2.85 (m、2H)、3.25 (m、2H)、3.80 (t、1H)、7.64 (s、1H)、7.91 (m、2H)、8.09 (m、2H)、8.28 (s、2H)、9.20 (s、1H)、9.82 (s、1H)。

【0320】

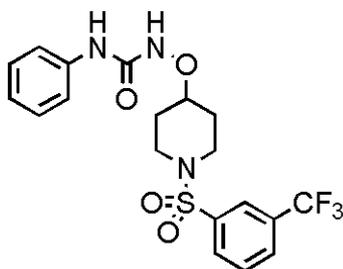
実施例25

1-フェニル-3-(1-(3-(トリフルオロメチル)フェニルスルホニル)ピペリジン-4-イルオキシ)尿素を実施例22に記載のように調製した。

【0321】

【化38】

40



【0322】

白色固体：LCMS：444 [M+1]⁺。¹HNMR (DMSO-d₆)：1.77

50

(t、2H)、1.91 (t、2H)、2.88 (m、2H)、3.23 (m、2H)、3.76 (t、1H)、6.99 (m、1H)、7.23 (m、2H)、7.48 (t、2H)、7.90 (m、2H)、8.08 (m、2H)、8.50 (s、1H)、9.32 (s、1H)。

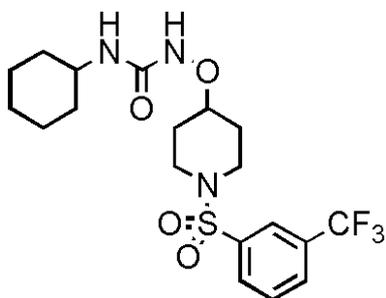
【0323】

実施例 26

1 - シクロヘキシル - 3 - (1 - (3 - (トリフルオロメチル) フェニルスルホニル) ピペリジン - 4 - イルオキシ) 尿素を実施例 22 に記載のように調製した。

【0324】

【化39】



【0325】

白色固体 : LCMS : 450 [M+1]⁺。¹HNMR (DMSO-d₆) : 1.11 (t、1H)、1.21 (m、4H)、1.61 (t、1H)、1.71 (m、4H)、1.83 (m、2H)、1.89 (m、2H)、2.86 (m、2H)、3.18 (m、2H)、3.36 (m、1H)、3.61 (m、1H)、6.17 (d、1H)、7.91 (m、2H)、8.09 (m、2H)、8.80 (s、1H)。

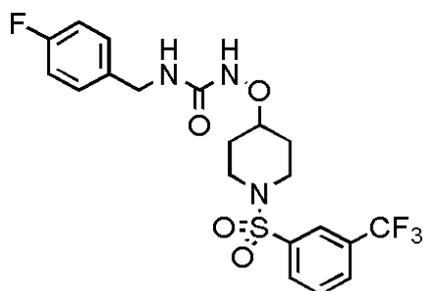
【0326】

実施例 27

1 - (4 - フルオロベンジル) - 3 - (1 - (3 - (トリフルオロメチル) フェニルスルホニル) ピペリジン - 4 - イルオキシ) 尿素を実施例 22 に記載のように調製した。

【0327】

【化40】



【0328】

白色固体 : LCMS : 476 [M+1]⁺。¹HNMR (DMSO-d₆) : 1.72 (m、2H)、1.90 (m、2H)、2.84 (m、2H)、3.19 (m、2H)、3.65 (t、1H)、4.17 (d、2H)、7.09 (m、2H)、7.23 (m、2H)、7.32 (m、1H)、7.89 (m、2H)、8.10 (m、2H)、8.99 (s、1H)。

【0329】

実施例 28

1 - プロピル - 3 - (1 - (3 - (トリフルオロメチル) フェニルスルホニル) ピペリジン - 4 - イルオキシ) 尿素

【0330】

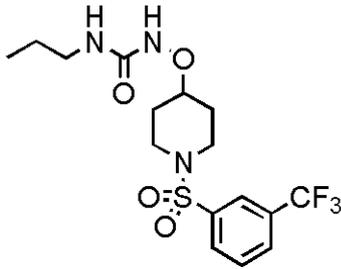
10

20

30

40

【化41】



【0331】

1, 1'-カルボニルジイミダゾール(194 mg、1.20 mmol)を、 CH_2Cl_2 (5 ml)に溶解したO-(1-(3-(トリフルオロメチル)フェニルスルホニル)ピペリジン-4-イル)ヒドロキシルアミン(195 mg、0.60 mmol)およびトリエチルアミン(121 mg、1.20 mmol)の溶液に加え、室温で17時間攪拌した。プロパン-1-アミン(35.0 mg、0.60 mmol)を反応混合物に加え、室温でさらに17時間攪拌した。得られた沈澱物を集め、1 N HCl水溶液(10 ml x 3)、 NaHCO_3 水溶液(10 ml x 3)、ジエチルエーテル(10 ml x 2)で洗浄して、1-プロピル-3-(1-(3-(トリフルオロメチル)フェニルスルホニル)ピペリジン-4-イルオキシ)尿素(215 mg、88%)を白色固体として得た：LCMS：410 [M+1]⁺。¹H NMR (DMSO- d_6)：0.77 (t、3H)、1.37 (m、2H)、1.73 (m、2H)、1.88 (m、2H)、2.87 (m、4H)、3.17 (m、2H)、3.61 (t、1H)、6.63 (t、1H)、7.90 (m、2H)、8.08 (m、2H)、8.79 (s、1H)。

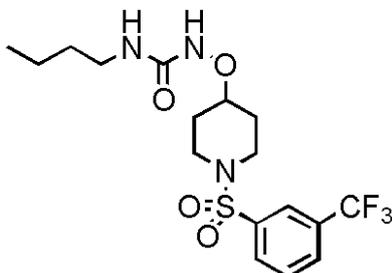
【0332】

実施例29

1-ブチル-3-(1-(3-(トリフルオロメチル)フェニルスルホニル)ピペリジン-4-イルオキシ)尿素を実施例28に記載のように調製した。

【0333】

【化42】



【0334】

白色固体：LCMS：424 [M+1]⁺。¹H NMR (DMSO- d_6)：0.83 (t、3H)、1.21 (m、2H)、1.35 (m、2H)、1.70 (m、2H)、1.85 (m、2H)、2.85 (m、2H)、2.97 (m、2H)、3.18 (t、2H)、3.61 (t、1H)、6.61 (t、1H)、7.91 (m、2H)、8.10 (m、2H)、8.79 (s、1H)。

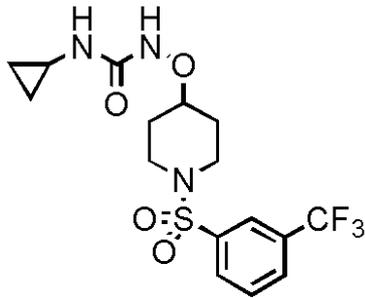
【0335】

実施例30

1-シクロプロピル-3-(1-(3-(トリフルオロメチル)フェニルスルホニル)ピペリジン-4-イルオキシ)尿素を実施例28に記載のように調製した。

【0336】

【化43】



【0337】

10

白色固体：LCMS：408 [M+1]⁺。¹HNMR (DMSO-d₆)：0.39 (t, 2H)、0.51 (t, 2H)、1.67 (d, 2H)、1.82 (t, 2H)、2.44 (m, 1H)、2.84 (t, 2H)、3.15 (s, 2H)、3.60 (t, 1H)、6.61 (d, 1H)、7.92 (t, 2H)、8.08 (m, 2H)、8.85 (s, 1H)。

【0338】

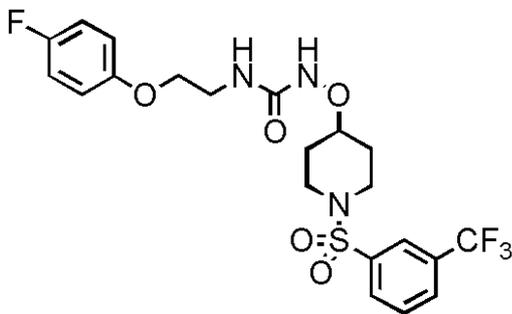
実施例31

1 - (2 - (4 - フルオロフェノキシ)エチル) - 3 - (1 - (3 - (トリフルオロメチル)フェニルスルホニル)ピペリジン - 4 - イルオキシ)尿素

【0339】

20

【化44】



30

【0340】

a) tert - ブチル - 2 - プロモアセタート (1.95 g、10.0 mmol) を、N, N - ジメチルホルムアミド (15 ml) の4 - フルオロフェノール (1.12 g、10.0 mmol) およびNaOH (400 mg、10.0 mmol) の混合物に加え、室温で17時間攪拌した。反応をH₂O (50 ml) でクエンチし、酢酸エチル (50 ml x 3) で抽出した。合わせた有機相を、H₂O (50 ml x 4) および飽和食塩水 (50 ml) で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、濾過し、真空濃縮して、tert - ブチル 2 - (4 - フルオロフェノキシ) アセタート (2.16 g、95%) を黄色オイルとして得た：LC - MS：171 [M - 55]⁺。

【0341】

40

b) LiAlH₄ (378 mg、10.0 mmol) を、テトラヒドロフラン (10 ml) に溶解した tert - ブチル 2 - (4 - フルオロフェノキシ) アセタート (2.03 g、9.00 mmol) の溶液に、-15 で加え、室温で20分間攪拌した。15% NaOH水溶液 (2 ml)、Na₂SO₄ (2.84 g) およびH₂O (6 ml) を、反応混合物に加え、1時間攪拌した。得られた沈澱物を濾別し、テトラヒドロフラン (30 ml x 3) で洗浄した。濾液を、Na₂SO₄上で乾燥し、濾過し、真空濃縮して、2 - (4 - フルオロフェノキシ) エタノール (1.12 g、80%) を黄色オイルとして得た：LC - MS：157 [M+1]⁺。

【0342】

c) ジエチルアゾジカルボキシルート (1.25 g、7.20 mmol) を、0 のテ

50

トラヒドロフラン (20 ml) に溶解した 2 - (4 - フルオロフェノキシ) エタノール (1.12 g、7.20 mmol)、イソインドリン - 1, 3 - ジオン (1.06 g、7.20 mmol) およびトリフェニルホスフィン (1.89 g、7.20 mmol) の溶液に加えた。反応混合物を室温で 17 時間攪拌し、真空濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル / 石油エーテル : 10 / 90 ~ 12.5 / 87.5) により精製して、2 - (2 - (4 - フルオロフェノキシ) エチル) イソインドリン - 1, 3 - ジオン (1.05 g、51%) を白色固体として得た : LCMS : 286 [M + 1]⁺。

【0343】

d) ヒドラジン溶液 (138 mg、2.75 mmol) を、メタノール (8 ml) に溶解した 2 - (2 - (4 - フルオロフェノキシ) エチル) イソインドリン - 1, 3 - ジオン (713 mg、2.5 mmol) の溶液に加え、室温で 4 時間攪拌した。得られた固体を濾別し、真空濃縮した。残渣をジエチルエーテル (30 ml) で粉末化して、得られた固体を再度濾別し、真空濃縮して 2 - (4 - フルオロフェノキシ) エタンアミン (280 mg、70%) を無色オイルとして得た : LCMS : 325 [M + 1]⁺。

【0344】

e) 1, 1' - カルボニルジイミダゾール (162 mg、1.00 mmol) を、CH₂Cl₂ (15 ml) に溶解した O - 1 - (3 - (トリフルオロメチル) フェニルスルホニル) ピペリジン - 4 - イル) ヒドロキシルアミン (78.0 mg、0.50 mmol) およびトリエチルアミン (101 mg、1.00 mmol) の溶液に加え、室温で 24 時間攪拌した。2 - (4 - フルオロフェノキシ) エタンアミン (162 mg、0.50 mmol) を、反応混合物に加え、室温でさらに 17 時間攪拌した。反応混合物を CH₂Cl₂ (50 ml) で希釈し、0.1 N HCl 水溶液 (20 ml)、H₂O (30 ml x 3) および飽和食塩水 (30 ml) で洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥し、濾過し、真空濃縮した。残渣を分取 TLC (酢酸エチル / 石油エーテル : 67 / 33) により精製して、1 - (2 - (4 - フルオロフェノキシ) エチル - 3 - (1 - (3 - (トリフルオロメチル) フェニルスルホニル) ピペリジン - 4 - イルオキシ) 尿素 (80 mg、32%) を白色固体として得た : LCMS : 506 [M + 1]⁺。¹H NMR (DMSO - d₆) : 1.68 (t、2H)、1.87 (t、2H)、2.83 (t、2H)、3.20 (d、2H)、3.37 (m、2H)、3.62 (d、1H)、3.94 (2H、t)、6.84 (t、1H)、6.93 (m、2H)、7.09 (t、2H)、7.91 (t、1H)、7.97 (s、1H)、8.07 (d、1H)、8.13 (d、1H)、9.01 (s、1H)。

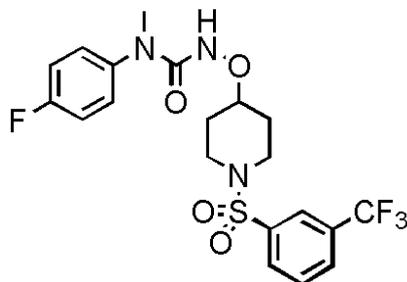
【0345】

実施例 32

1 - (4 - フルオロフェニル) - 1 - メチル - 3 - (1 - (3 - (トリフルオロメチル) フェニルスルホニル) ピペリジン - 4 - イルオキシ) 尿素を実施例 28 に記載のように調製した。

【0346】

【化 45】



【0347】

白色固体 : LCMS : 476 [M + 1]⁺。¹H NMR (DMSO - d₆) : 1.63 (m、2H)、1.75 (m、2H)、2.99 (m、7H)、3.70 (m、1H)、7.14 (m、2H)、7.22 (m、2H)、7.92 (t、1H)、8.04 (s、

10

20

30

40

50

1 H)、8.09 (d、1 H)、8.10 (d、1 H)、9.20 (s、1 H)。

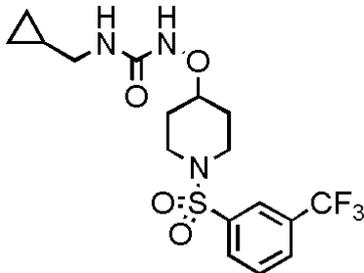
【0348】

実施例33

1-(シクロプロピルメチル)-3-(1-(3-(トリフルオロメチル)フェニルスルホニル)ピペリジン-4-イルオキシ)尿素を実施例28に記載のように調製した。

【0349】

【化46】



10

【0350】

白色固体：LCMS：422 [M+1]⁺。¹H NMR (DMSO-d₆)：0.11 (m、2 H)、0.32 (m、2 H)、0.87 (m、2 H)、1.71 (m、2 H)、1.85 (m、2 H)、2.85 (m、4 H)、3.18 (m、2 H)、3.62 (m、2 H)、6.68 (t、1 H)、7.90 (t、1 H)、7.95 (s、1 H)、8.06 (d、1 H)、8.11 (d、1 H)、8.83 (s、1 H)。

20

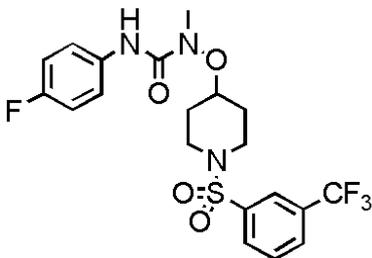
【0351】

実施例34

3-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1-(1-(3-(トリフルオロメチル)フェニルスルホニル)ピペリジン-4-イルオキシ)尿素

【0352】

【化47】



30

【0353】

a) ホルムアルデヒド (166 mg、5.55 mmol) を、1,2-ジクロロエタン (5 ml) に溶解した O-(1-(3-(トリフルオロメチル)フェニルスルホニル)ピペリジン-4-イル)ヒドロキシルアミン (200 mg、0.617 mmol) の溶液に加え、室温で3時間攪拌した。ナトリウムトリアセトキシボロヒドリドを加え、室温で12時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチル (30 ml) で希釈し、H₂O および飽和食塩水で洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥し、濾過し、真空濃縮した。残渣を分取 TLC (酢酸エチル/石油エーテル：67/33) により精製して、N-メチル-O-(1-(3-(トリフルオロメチル)フェニルスルホニル)ピペリジン-4-イル)ヒドロキシルアミン (125 mg、60%) を白色固体として得た。

40

【0354】

b) テトラヒドロフラン (10 ml) に溶解した N-メチル-O-(1-(3-(トリフルオロメチル)フェニルスルホニル)ピペリジン-4-イル)ヒドロキシルアミン (130 mg、0.384 mmol) の溶液を、0 で、テトラヒドロフラン (35 ml) 中のクロロギ酸トリクロロメチル (91.3 mg、0.46 mmol) および活性炭 (20 mg) の懸濁液に30分間かけて加えた。室温で18時間攪拌後、反応混合物を、シリカ

50

ゲルで濾過し、濾液を真空濃縮した。残渣をテトラヒドロフラン(15 ml)に溶解し、4-フルオロアニリン(65 mg、1.13 mmol)およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン(148 mg、1.15 mmol)を加え、全体を室温で18時間攪拌した。反応混合物を真空濃縮し、残渣を酢酸エチル(50 ml)で希釈し、H₂O(20 ml x 2)、飽和食塩水(20 ml x 2)で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、真空濃縮した。残留した固体をジエチルエーテルから再結晶して、3-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1-(1-(3-(トリフルオロメチル)フェニルスルホニル)ピペリジン-4-イルオキシ)尿素(89.5 mg、49%)を白色固体として得た。LCMS: 476 [M+1]⁺。¹HNMR(DMSO-d₆): 1.79(m, 2H)、1.98(m, 2H)、2.59(m, 2H)、3.0(s, 3H)、3.62(d, 2H)、3.89(m, 1H)、7.11(t, 2H)、7.50(m, 2H)、7.94(q, 2H)、8.12(q, 2H)、8.70(s, 1H)。

10

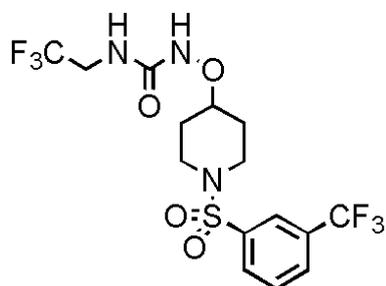
【0355】

実施例35

1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-3-(1-(3-(トリフルオロメチル)フェニルスルホニル)ピペリジン-4-イルオキシ)尿素を実施例28に記載のように調製した。

【0356】

【化48】



20

【0357】

白色固体: LCMS: 450 [M+1]⁺。¹HNMR(DMSO-d₆): 1.73(m, 2H)、1.89(m, 2H)、2.87(m, 2H)、3.22(m, 2H)、3.66(m, 1H)、3.77(m, 2H)、7.29(t, 1H)、7.89-8.14(m, 4H)、9.33(s, 1H)。

30

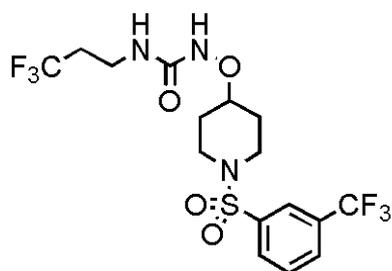
【0358】

実施例36

1-(1-(3-(トリフルオロメチル)フェニルスルホニル)ピペリジン-4-イルオキシ)-3-(3,3,3-トリフルオロプロピル)尿素を実施例67に記載のように調製した。

【0359】

【化49】



40

【0360】

白色固体: LCMS: 464 [M+1]⁺。¹HNMR(DMSO-d₆): 1.72(m, 2H)、1.88(m, 2H)、2.40(m, 2H)、2.87(m, 2H)、

50

3.21 - 3.28 (m, 4H)、3.63 (m, 1H)、3.77 (m, 2H)、6.87 (t, 1H)、7.90 - 8.14 (m, 4H)、9.05 (s, 1H)。

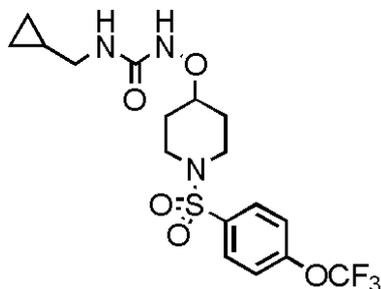
【0361】

実施例37

1 - (シクロプロピルメチル) - 3 - (1 - (4 - (トリフルオロメトキシ)フェニルスルホニル)ピペリジン - 4 - イルオキシ)尿素

【0362】

【化50】



10

【0363】

1, 1' - カルボニルジイミダゾール (227 mg, 1.4 mmol) を、 CH_2Cl_2 (6 ml) に溶解した O - (1 - (4 - (トリフルオロメトキシ)フェニルスルホニル)ピペリジン - 4 - イル)ヒドロキシルアミン (238 mg, 0.70 mmol) およびトリエチルアミン (141 mg, 1.4 mmol) の溶液に加え、室温で17時間攪拌した。シクロプロピルメタンアミン (75 mg, 1.05 mmol) を、反応混合物に加え、室温でさらに7時間攪拌した。反応混合物を、 H_2O (10 ml) および1N HCl 水溶液 (pH = 3) でクエンチし、 CH_2Cl_2 (70 ml x 3) で抽出した。合わせた有機相を、 NaHCO_3 水溶液および飽和食塩水で洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥し、濾過し、真空濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル / n - ヘキサン : 33 / 67) により精製して、1 - (シクロプロピルメチル) - 3 - (1 - (4 - (トリフルオロメトキシ)フェニルスルホニル)ピペリジン - 4 - イルオキシ)尿素 (120 mg, 39%) を白色固体として得た : LCMS : 438 [M + 1]⁺。¹H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) : 0.14 (m, 2H)、0.35 (m, 2H)、0.90 (m, 1H)、1.74 (m, 2H)、1.86 (m, 2H)、2.85 (m, 4H)、3.20 (m, 2H)、3.65 (m, 1H)、6.71 (m, 1H)、7.65 (m, 2H)、7.90 (m, 2H)、8.86 (s, 1H)。

20

30

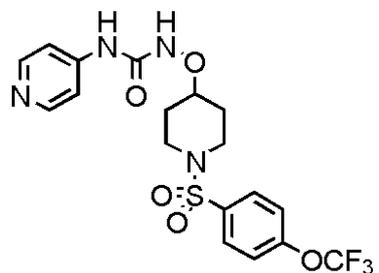
【0364】

実施例38

1 - (ピリジン - 4 - イル) - 3 - (1 - (4 - (トリフルオロメトキシ)フェニルスルホニル)ピペリジン - 4 - イルオキシ)尿素を実施例37に記載のように調製した。

【0365】

【化51】



40

【0366】

白色固体 : LCMS : 461 [M + 1]⁺。¹H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) : 1.75 (m, 2H)、1.90 (m, 2H)、2.84 (m, 2H)、3.24 (m, 2H)、

50

3.78 (m, 1H)、7.53 (m, 4H)、7.89 (m, 2H)、8.33 (m, 2H)、8.95 (s, 1H)、9.69 (s, 1H)。

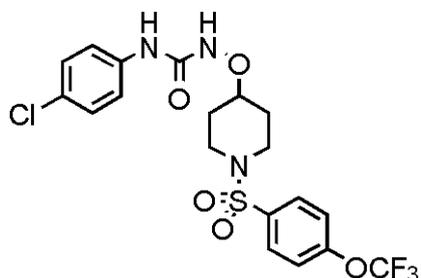
【0367】

実施例39

1-(4-クロロフェニル)-3-(1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニルスルホニル)ピペリジン-4-イルオキシ)尿素を実施例37に記載のように調製した。

【0368】

【化52】



10

【0369】

白色固体：LCMS：494 [M+1]⁺。¹HNMR (DMSO-d₆)：1.78 (m, 2H)、1.97 (m, 2H)、2.84 (m, 2H)、3.24 (m, 2H)、3.78 (m, 1H)、7.30 (d, 2H)、7.63 (m, 4H)、7.90 (d, 2H)、8.70 (s, 1H)、9.47 (s, 1H)。

20

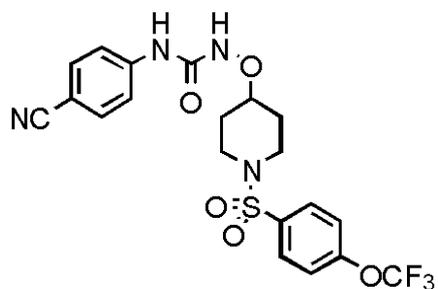
【0370】

実施例40

1-(4-シアノフェニル)-3-(1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニルスルホニル)ピペリジン-4-イルオキシ)尿素を実施例37に記載のように調製した。

【0371】

【化53】



30

【0372】

白色固体：LCMS：485 [M+1]⁺。¹HNMR (DMSO-d₆)：1.78 (m, 2H)、1.92 (m, 2H)、2.86 (m, 2H)、3.26 (m, 2H)、3.80 (m, 1H)、7.72 (m, 6H)、7.90 (m, 2H)、9.04 (s, 1H)、9.70 (s, 1H)。

40

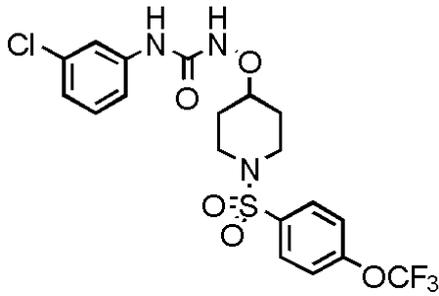
【0373】

実施例41

1-(3-クロロフェニル)-3-(1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニルスルホニル)ピペリジン-4-イルオキシ)尿素を実施例37に記載のように調製した。

【0374】

【化54】



【0375】

白色固体：LCMS：494 [M+1]⁺。¹HNMR (DMSO-d₆)：1.78 (m、2H)、1.94 (m、2H)、2.83 (m、2H)、3.26 (m、2H)、3.78 (m、1H)、7.45 (m、6H)、7.90 (m、2H)、8.74 (s、1H)、9.53 (s、1H)。

10

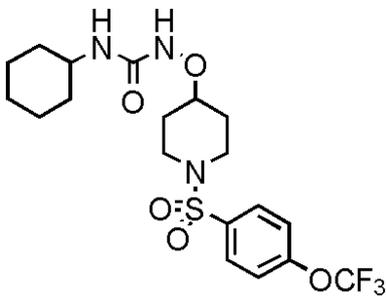
【0376】

実施例42

1-シクロヘキシル-3-(1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニルスルホニル)ピペリジン-4-イルオキシ)尿素を実施例37に記載のように調製した。

【0377】

【化55】



20

【0378】

白色固体：LCMS：466 [M+1]⁺。¹HNMR (DMSO-d₆)：1.08 (m、1H)、1.18 (m、4H)、1.55 (d、1H)、1.68 (m、6H)、1.83 (m、2H)、2.82 (m、2H)、3.14 (m、2H)、3.35 (m、1H)、3.62 (m、1H)、6.18 (d、1H)、7.62 (d、2H)、7.86 (d、2H)、8.81 (s、1H)。

30

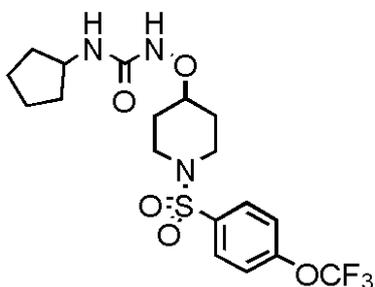
【0379】

実施例43

1-シクロペンチル-3-(1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニルスルホニル)ピペリジン-4-イルオキシ)尿素を実施例37に記載のように調製した。

【0380】

【化56】



40

【0381】

白色固体：LCMS：452 [M+1]⁺。¹HNMR (DMSO-d₆)：1.41

50

(m、4H)、1.57 (m、2H)、1.71 (m、4H)、1.83 (m、2H)、2.83 (m、2H)、3.15 (m、2H)、3.62 (m、1H)、3.85 (m、1H)、6.25 (d、1H)、7.63 (d、2H)、7.88 (d、2H)、8.81 (s、1H)。

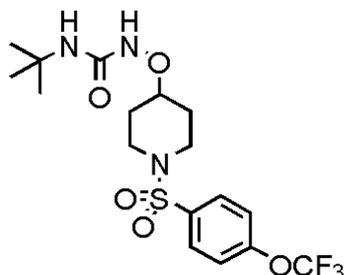
【0382】

実施例 44

1-tert-ブチル-3-(1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)スルホニル)ピペリジン-4-イルオキシ)尿素を実施例 37 に記載のように調製した。

【0383】

【化57】



10

【0384】

白色固体：LCMS：440 [M+1]⁺。¹HNMR (DMSO-d₆)：1.19 (s、9H)、1.65 (m、2H)、1.85 (m、2H)、2.86 (m、2H)、3.09 (m、2H)、3.64 (m、1H)、5.67 (s、1H)、7.62 (d、2H)、7.87 (d、2H)、8.72 (s、1H)。

20

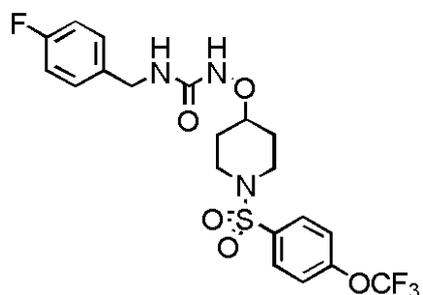
【0385】

実施例 45

1-(4-フルオロベンジル)-3-(1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)スルホニル)ピペリジン-4-イルオキシ)尿素を実施例 37 に記載のように調製した。

【0386】

【化58】



30

【0387】

白色固体：LCMS：492 [M+1]⁺。¹HNMR (DMSO-d₆)：1.72 (m、2H)、1.87 (m、2H)、2.81 (m、2H)、3.17 (m、2H)、3.65 (m、1H)、4.18 (d、2H)、7.10 (m、2H)、7.24 (m、2H)、7.31 (t、1H)、7.62 (d、2H)、7.87 (d、2H)、9.00 (s、1H)。

40

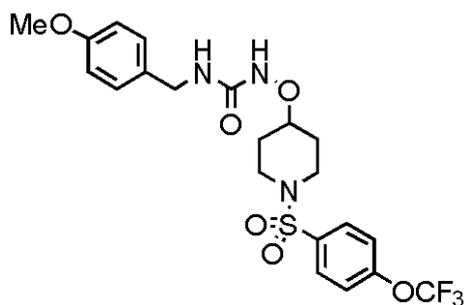
【0388】

実施例 46

1-(4-メトキシベンジル)-3-(1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)スルホニル)ピペリジン-4-イルオキシ)尿素を実施例 37 に記載のように調製した。

【0389】

【化59】



【0390】

10

白色固体：LCMS：504 [M+1]⁺。¹HNMR (DMSO-d₆)：1.72 (m, 2H)、1.88 (m, 2H)、2.80 (m, 2H)、3.16 (m, 2H)、3.64 (m, 1H)、3.69 (s, 3H)、4.13 (d, 2H)、6.84 (d, 2H)、7.13 (d, 2H)、7.22 (t, 1H)、7.62 (d, 2H)、8.87 (d, 2H)、8.95 (s, 1H)。

【0391】

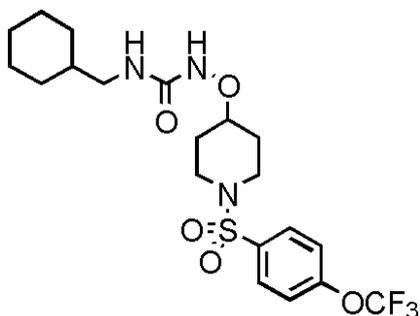
実施例47

1-(シクロヘキシルメチル)-3-(1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニルスルホニル)ピペリジン-4-イルオキシ)尿素を実施例37に記載のように調製した。

【0392】

20

【化60】



30

【0393】

白色固体：LCMS：480 [M+1]⁺。¹HNMR (DMSO-d₆)：0.82 (t, 2H)、1.13 (m, 3H)、1.39 (m, 1H)、1.65 (m, 5H)、1.76 (m, 2H)、1.89 (m, 2H)、2.85 (t, 4H)、3.18 (m, 2H)、3.64 (m, 1H)、6.65 (t, 1H)、7.65 (d, 2H)、7.90 (d, 2H)、8.84 (s, 1H)。

【0394】

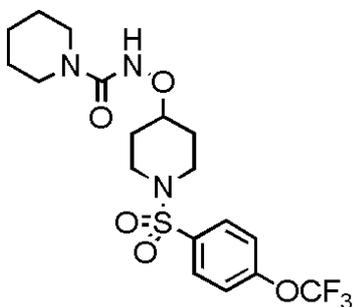
実施例48

N-(1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニルスルホニル)ピペリジン-4-イルオキシ)ピペリジン-1-カルボキサミドを実施例37に記載のように調製した。

40

【0395】

【化61】



50

【0396】

白色固体：LCMS：452 [M+1]⁺。¹HNMR (DMSO-d₆)：1.37 (m, 4H)、1.49 (m, 2H)、1.67 (m, 2H)、1.81 (m, 2H)、2.97 - 3.08 (m, 4H)、3.17 (m, 4H)、3.72 (m, 1H)、7.64 (d, 2H)、7.90 (d, 2H)、9.42 (s, 1H)。

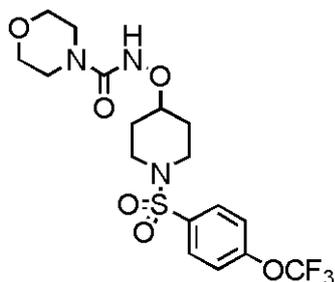
【0397】

実施例49

N-(1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニルスルホニル)ピペリジン-4-イルオキシ)モルホリン-4-カルボキサミドを実施例37に記載のように調製した。

【0398】

【化62】



10

【0399】

白色固体：LCMS：454 [M+1]⁺。¹HNMR (DMSO-d₆)：1.67 (m, 2H)、1.83 (m, 2H)、2.98 (m, 2H)、3.06 (m, 2H)、3.18 (m, 4H)、3.50 (m, 4H)、3.74 (m, 1H)、7.64 (d, 2H)、7.90 (d, 2H)、9.57 (s, 1H)。

20

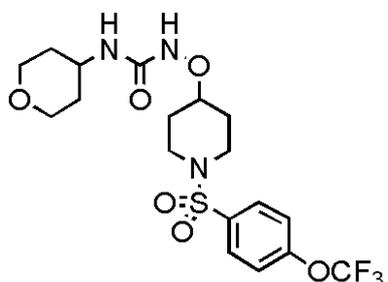
【0400】

実施例50

1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-3-(1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニルスルホニル)ピペリジン-4-イルオキシ)尿素を実施例37に記載のように調製した。

【0401】

【化63】



30

【0402】

白色固体：LCMS：468 [M+1]⁺。¹HNMR (DMSO-d₆)：1.50 (m, 2H)、1.58 (m, 2H)、1.74 (m, 2H)、1.87 (m, 2H)、2.83 (m, 2H)、3.19 (m, 2H)、3.29 (m, 2H)、3.64 (m, 2H)、3.79 (m, 2H)、6.39 (d, 1H)、7.64 (d, 2H)、7.89 (d, 2H)、8.89 (s, 1H)。

40

【0403】

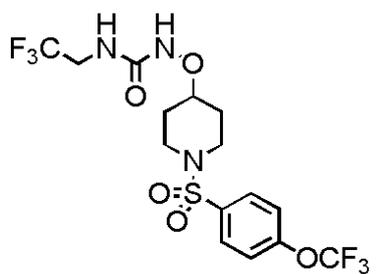
実施例51

1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-3-(1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニルスルホニル)ピペリジン-4-イルオキシ)尿素を実施例37に記載のように調製した。

50

【0404】

【化64】



10

【0405】

白色固体：LCMS：466 [M+1]⁺。¹HNMR (DMSO-d₆)：1.74 (m, 2H)、1.89 (m, 2H)、2.83 (m, 2H)、3.21 (m, 2H)、3.68 (m, 1H)、3.78 (m, 2H)、7.29 (t, 1H)、7.63 (d, 2H)、7.89 (d, 2H)、9.34 (s, 1H)。

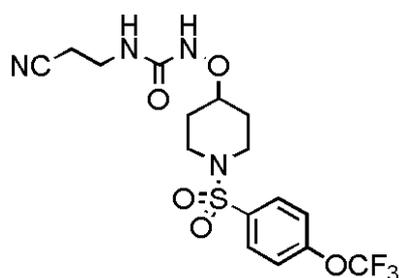
【0406】

実施例52

1-(2-シアノエチル)-3-(1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニルスルホニル)ピペリジン-4-イルオキシ)尿素を実施例37に記載のように調製した。

【0407】

【化65】



20

【0408】

白色固体：LCMS：437 [M+1]⁺。¹HNMR (DMSO-d₆)：1.74 (m, 2H)、1.89 (m, 2H)、2.62 (t, 2H)、2.82 (m, 2H)、3.24 (m, 4H)、3.65 (m, 1H)、7.03 (t, 1H)、7.63 (d, 2H)、7.89 (d, 2H)、9.11 (s, 1H)。

30

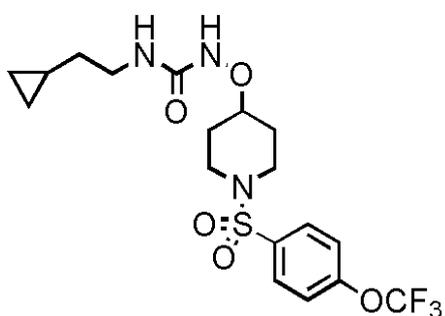
【0409】

実施例53

1-(2-シクロプロピルエチル)-3-(1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニルスルホニル)ピペリジン-4-イルオキシ)尿素を実施例37に記載のように調製した。

【0410】

【化66】



40

50

【0411】

白色固体：LCMS：452 [M+1]⁺。¹H NMR (DMSO-d₆)：0.00 (m, 2H)、0.36 (m, 2H)、0.61 (m, 1H)、1.29 (m, 2H)、1.70 (m, 2H)、1.87 (m, 2H)、2.83 (m, 2H)、3.08 (m, 2H)、3.18 (m, 2H)、3.63 (m, 1H)、6.63 (t, 1H)、7.63 (d, 2H)、7.89 (d, 2H)、8.83 (s, 1H)。

【0412】

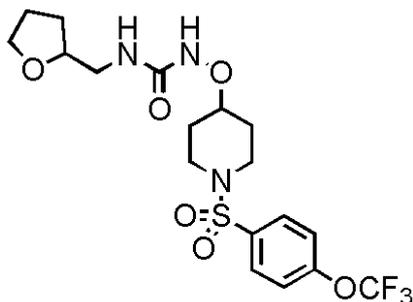
実施例54

1-(テトラヒドロフラン-2-イル)メチル)-3-(1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニルスルホニル)ピペリジン-4-イルオキシ)尿素を実施例37に記載のように調製した。

10

【0413】

【化67】



20

【0414】

白色固体：LCMS：468 [M+1]⁺。¹H NMR (DMSO-d₆)：1.50 (m, 1H)、1.69-1.87 (m, 7H)、2.84 (m, 2H)、3.05 (m, 2H)、3.17 (m, 2H)、3.57-3.82 (m, 6H)、6.60 (t, 1H)、7.64 (d, 2H)、7.89 (d, 2H)、8.95 (s, 1H)。

【0415】

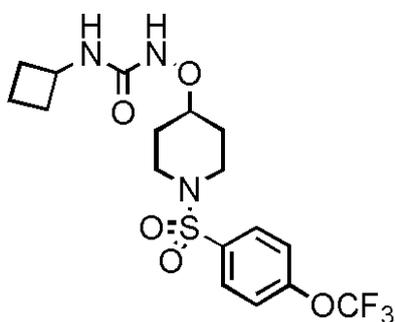
実施例55

1-シクロブチル-3-(1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニルスルホニル)ピペリジン-4-イルオキシ)尿素を実施例37に記載のように調製した。

30

【0416】

【化68】



40

【0417】

白色固体：LCMS：438 [M+1]⁺。¹H NMR (DMSO-d₆)：1.32 (m, 2H)、1.53 (m, 2H)、1.63-1.86 (m, 6H)、2.61 (m, 2H)、2.97 (m, 2H)、3.42 (m, 1H)、3.86 (m, 1H)、6.50 (d, 1H)、6.60 (t, 1H)、7.42 (d, 2H)、7.67 (d, 2H)、8.64 (s, 1H)。

【0418】

実施例56

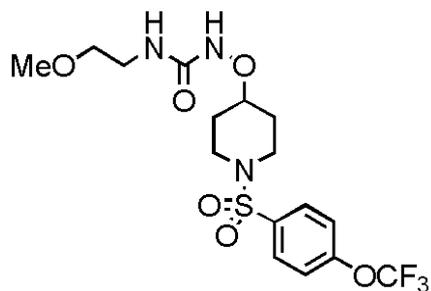
1-(2-メトキシエチル)-3-(1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニルス

50

ルホニル) ピペリジン - 4 - イルオキシ) 尿素を実施例 37 に記載のように調製した。

【0419】

【化69】



10

【0420】

白色固体：LCMS：442 [M+1]⁺。¹HNMR (DMSO-d₆)：1.71 (m, 2H)、1.87 (m, 2H)、2.83 (m, 2H)、3.17 (m, 2H)、3.22 (s, 3H)、3.32 (m, 4H)、3.64 (m, 1H)、6.64 (t, 1H)、7.64 (d, 2H)、7.89 (d, 2H)、8.94 (s, 1H)。

【0421】

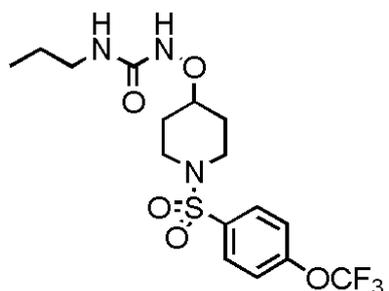
実施例 57

1-プロピル-3-(1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニルスルホニル)ピペリジン-4-イルオキシ)尿素を実施例 37 に記載のように調製した。

20

【0422】

【化70】



30

【0423】

白色固体：LCMS：426 [M+1]⁺。¹HNMR (DMSO-d₆)：0.56 (t, 3H)、1.14 (m, 2H)、1.50 (m, 2H)、1.64 (m, 2H)、2.59 (m, 2H)、2.72 (m, 2H)、2.95 (m, 2H)、3.39 (m, 1H)、6.43 (t, 1H)、7.40 (d, 2H)、7.65 (d, 2H)、8.60 (s, 1H)。

【0424】

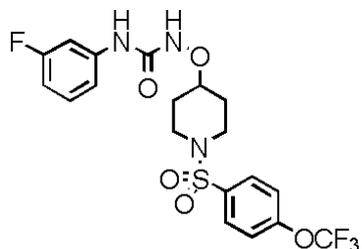
実施例 58

1-(3-フルオロフェニル)-3-(1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニルスルホニル)ピペリジン-4-イルオキシ)尿素

40

【0425】

【化71】



【0426】

50

テトラヒドロフラン(20 ml)に溶解したO-(1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニルスルホニル)ピペリジン-4-イル)ヒドロキシルアミン(1.02 g、3.00 mmol)の溶液を、テトラヒドロフラン(60 ml)に溶解したトリクロロメチルカルボノクロリダート(890 mg、4.50 mmol)の溶液に0 で1時間かけて加え、室温で15時間攪拌した。反応混合物を真空濃縮し、残渣をテトラヒドロフラン(18 ml)で希釈した。3-フルオロアニリン(100 mg、0.90 mmol)およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン(290 mg、2.25 mmol)を加え、室温で16時間攪拌した。反応混合物をH₂O(10 ml)および1 N HCl水溶液(pH=3)でクエンチし、CH₂Cl₂(70 ml x 3)で抽出した。合わせた有機相を、NaHCO₃水溶液および飽和食塩水で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、濾過し、真空濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/石油エーテル:33/67)により精製して、1-(3-フルオロフェニル)-3-(1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニルスルホニル)ピペリジン-4-イルオキシ)尿素(232 mg、65%)を白色固体として得た: LCMS: 478 [M+1]⁺. ¹H NMR (DMSO-d₆): 1.78 (m, 2H), 1.92 (m, 2H), 2.85 (m, 2H), 3.22 (m, 2H), 3.78 (m, 1H), 6.79 (m, 1H), 7.28 (m, 2H), 7.46 (m, 1H), 7.63 (m, 2H), 7.89 (m, 2H), 8.75 (s, 1H), 9.51 (s, 1H).

10

【0427】

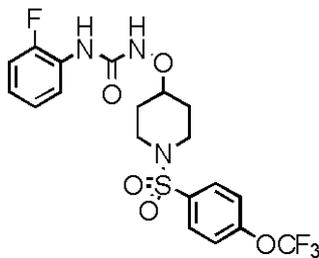
実施例59

20

1-(2-フルオロフェニル)-3-(1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニルスルホニル)ピペリジン-4-イルオキシ)尿素を実施例58に記載のように調製した。

【0428】

【化72】



30

【0429】

白色固体: LCMS: 478 [M+1]⁺. ¹H NMR (DMSO-d₆): 1.75 (m, 2H), 1.92 (m, 2H), 2.87 (m, 2H), 3.17 (m, 2H), 3.80 (m, 1H), 7.15 (m, 3H), 7.68 (m, 3H), 7.88 (m, 2H), 8.25 (s, 1H), 9.53 (s, 1H).

【0430】

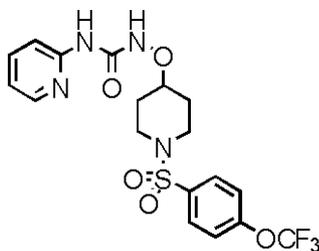
実施例60

1-(ピリジン-2-イル)-3-(1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニルスルホニル)ピペリジン-4-イルオキシ)尿素を実施例58に記載のように調製した。

40

【0431】

【化73】



【0432】

50

白色固体：LCMS：461 [M+1]⁺。¹HNMR (DMSO-d₆)：1.68 (m, 2H)、1.90 (m, 2H)、2.87 (m, 2H)、3.19 (m, 2H)、3.84 (m, 1H)、6.99 (t, 1H)、7.68 (m, 4H)、7.88 (m, 2H)、8.19 (m, 1H)、8.86 (s, 1H)、10.0 (s, 1H)。

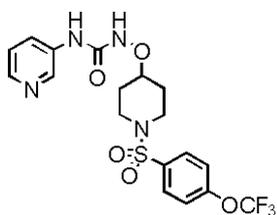
【0433】

実施例61

1-(ピリジン-3-イル)-3-(1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニルスルホニル)ピペリジン-4-イルオキシ)尿素を実施例58に記載のように調製した。

【0434】

【化74】



10

【0435】

白色固体：LCMS：461 [M+1]⁺。¹HNMR (DMSO-d₆)：1.79 (m, 2H)、1.91 (m, 2H)、2.82 (m, 2H)、3.22 (m, 2H)、3.77 (m, 1H)、7.26 (m, 1H)、7.63 (m, 2H)、7.89 (m, 3H)、8.18 (m, 1H)、8.65 (m, 1H)、8.77 (s, 1H)、9.56 (s, 1H)。

20

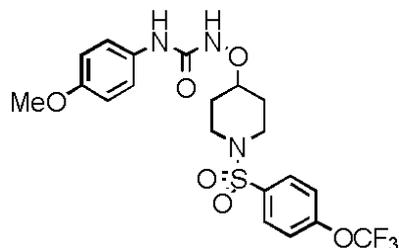
【0436】

実施例62

1-(4-メトキシフェニル)-3-(1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニルスルホニル)ピペリジン-4-イルオキシ)尿素を実施例58に記載のように調製した。

【0437】

【化75】



30

【0438】

白色固体：LCMS：490 [M+1]⁺。¹HNMR (DMSO-d₆)：1.77 (m, 2H)、1.91 (m, 2H)、2.83 (t, 2H)、3.20 (m, 2H)、3.73 (m, 4H)、6.82 (m, 2H)、7.34 (m, 2H)、7.62 (d, 2H)、7.89 (m, 2H)、8.41 (s, 1H)、9.23 (s, 1H)。

40

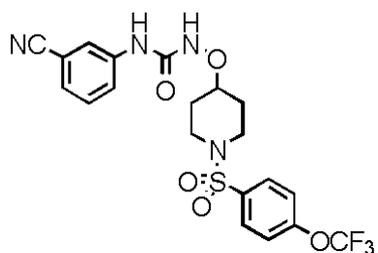
【0439】

実施例63

1-(3-シアノフェニル)-3-(1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニルスルホニル)ピペリジン-4-イルオキシ)尿素を実施例58に記載のように調製した。

【0440】

【化76】



【0441】

白色固体：LCMS：485 [M+1]⁺。¹HNMR (DMSO-d₆)：1.77 (m、2H)、1.93 (d、2H)、2.82 (m、2H)、3.24 (m、2H)、3.78 (m、1H)、7.44 (m、2H)、7.61 (t、2H)、7.85 (m、3H)、7.98 (m、1H)、8.88 (s、1H)、9.63 (s、1H)。

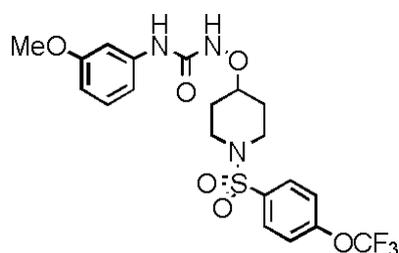
【0442】

実施例64

1-(3-メトキシフェニル)-3-(1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニルスルホニル)ピペリジン-4-イルオキシ)尿素を実施例58に記載のように調製した。

【0443】

【化77】



【0444】

白色固体：LCMS：490 [M+1]⁺。¹HNMR (DMSO-d₆)：1.77 (m、2H)、1.93 (m、2H)、2.82 (t、2H)、3.22 (m、2H)、3.73 (m、4H)、6.55 (m、1H)、7.13 (m、3H)、7.62 (d、2H)、7.89 (t、2H)、8.50 (s、1H)、9.36 (s、1H)。

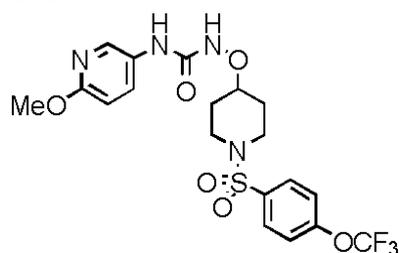
【0445】

実施例65

1-(6-メトキシピリジン-3-イル)-3-(1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニルスルホニル)ピペリジン-4-イルオキシ)尿素を実施例58に記載のように調製した。

【0446】

【化78】



【0447】

白色固体：LCMS：491 [M+1]⁺。¹HNMR (DMSO-d₆)：1.79 (m、2H)、1.92 (m、2H)、2.82 (t、2H)、3.21 (t、2H)、3.74 (m、4H)、6.73 (d、1H)、7.63 (t、2H)、7.76 (m、1H)、7.87 (m、2H)、8.19 (d、1H)、8.59 (s、1H)、9.4

1 (s, 1H)。

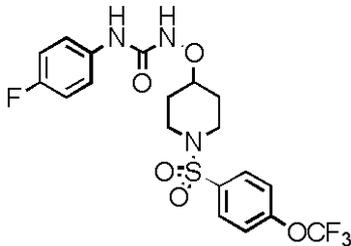
【0448】

実施例66

1-(4-フルオロフェニル)-3-(1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル
スルホニル)ピペリジン-4-イルオキシ)尿素

【0449】

【化79】



10

【0450】

1-フルオロ-4-イソシアナトベンゼン(96mg、0.70mmol)を、 CH_2Cl_2 (6ml)に溶解したO-(1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニルスルホニル)ピペリジン-4-イル)ヒドロキシルアミン(238mg、0.70mmol)およびピリジン(111mg、2.1mmol)の溶液に加え、全体を室温で17時間攪拌した。得られた沈澱物を集め、1N HCl水溶液(10ml×3)、 NaHCO_3 水溶液(10ml×3)、ジエチルエーテル(10ml×2)で洗浄して、1-(4-フルオロフェニル)-3-(1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニルスルホニル)ピペリジン-4-イルオキシ)尿素(110mg、33%)を白色固体として得た：LCMS：478[M+1]⁺。¹H NMR(DMSO-d₆)：1.81(m、2H)、1.92(m、2H)、2.85(m、2H)、3.22(m、2H)、3.78(m、1H)、7.10(m、2H)、7.51(m、2H)、7.65(m、2H)、7.91(m、2H)、8.62(s、1H)、9.38(s、1H)。

20

【0451】

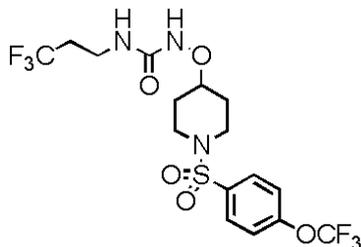
実施例67

1-(1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニルスルホニル)ピペリジン-4-イルオキシ)-3-(3,3,3-トリフルオロプロピル)尿素

30

【0452】

【化80】



40

【0453】

ジフェニルホスホルアジダート(0.108ml、0.50mmol)を、トルエン(3ml)に溶解した4,4,4-トリフルオロブタン酸(71.0mg、0.50mmol)およびトリエチルアミン(0.076ml、0.55mmol)の溶液に加え、全体を80℃で1時間攪拌した。室温に冷却した後、テトラヒドロフラン(3ml)およびO-(1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニルスルホニル)ピペリジン-4-イル)ヒドロキシルアミン(170mg、0.50mmol)を加え、2時間攪拌した。反応混合物を真空濃縮し、残渣を酢酸エチルで希釈し、 H_2O 、0.3N HCl水溶液、 NaHCO_3 水溶液で洗浄し、 MgSO_4 上で乾燥し、真空濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール：100/0~95/5)により精製し、得られた固体

50

を酢酸エチル/ヘキサンから再結晶して、1-(1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニルスルホニル)ピペリジン-4-イルオキシ)-3-(3,3,3-トリフルオロプロピル)尿素(188mg、78%)を白色固体として得た：LCMS：480[M+1]⁺。¹H NMR(DMSO-d₆)：1.70(m、2H)、1.87(m、2H)、2.43(m、2H)、2.82(m、2H)、3.17-3.33(m、4H)、3.63(m、1H)、6.87(t、1H)、7.64(d、2H)、7.89(d、2H)、9.05(s、1H)。

【0454】

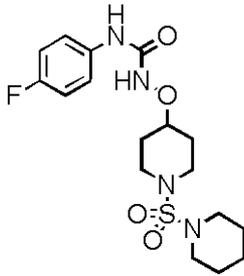
実施例68

1-(4-フルオロフェニル)-3-(1-(ピペリジン-1-イルスルホニル)ピペリジン-4-イルオキシ)尿素

10

【0455】

【化81】



20

【0456】

a) ヒドラジン溶液(1.40g、29.0mmol)を、エタノール(50ml)に溶解したtert-ブチル4-(1,3-ジオキソイソインドリン-2-イルオキシ)ピペリジン-1-カルボキシラート(5.00g、14.5mmol)の溶液に加え、室温で30分間攪拌した。得られた固体を濾別し、濾過液を真空濃縮した。残渣をジエチルエーテル(30ml)で粉末化し、得られた固体を再度濾別し、真空濃縮して、tert-ブチル4-(アミノオキシ)ピペリジン-1-カルボキシラート(2.75g、88%)を白色固体として得た。

【0457】

30

b) テトラヒドロフラン(10ml)に溶解したtert-ブチル4-(アミノオキシ)ピペリジン-1-カルボキシラート(2.0g、9.2mmol)の溶液を、テトラヒドロフラン(35ml)中のクロロギ酸トリクロロメチル(2.74g、13.8mmol)および活性炭(20mg)の懸濁液に0で30分間かけて添加した。室温で17時間攪拌後、反応混合物をシリカゲルで濾過し、濾過液を真空濃縮した。残渣をテトラヒドロフラン(15ml)に溶解し、4-フルオロアニリン(2.0g、18.4mmol)およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン(3.58g、27.6mmol)を加え、全体を室温で17時間攪拌した。反応混合物を真空濃縮し、残渣を酢酸エチル(50ml)で希釈し、H₂O(20ml×2)、飽和食塩水(20ml×2)で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、真空濃縮した。残留した固体をジエチルエーテルから再結晶して、tert-ブチル4-(3-(4-フルオロフェニル)ウレイドオキシ)ピペリジン-1-カルボキシラート(2.19g、67%)を白色固体として得た：LCMS：354[M+1]⁺。

40

【0458】

c) ジオキサンの(25ml)中のtert-ブチル4-(3-(4-フルオロフェニル)ウレイドオキシ)ピペリジン-1-カルボキシラート(1.5g、4.2mmol)および1N HCl溶液の混合物を、室温で3時間攪拌し、真空濃縮した。残留した固体をジエチルエーテル(100ml)で粉末化して、1-(4-フルオロフェニル)-3-(ピペリジン-4-イルオキシ)尿素塩酸塩(1.1g、90%)を白色固体として得た。

【0459】

50

d) CH_2Cl_2 (10 ml) に溶解したピペリジン (300 mg、3.5 mmol) の溶液を、 CH_2Cl_2 (35 ml) 中のスルフルリジクロリド (952 mg、7.0 mmol) の懸濁液に 0 で 30 分間かけて加え、全体を室温で 17 時間攪拌した。得られた固体を濾別し、濾液を真空濃縮した。残渣を CH_2Cl_2 (15 ml) に溶解し、1-(4-フルオロフェニル)-3-(ピペリジン-4-イルオキシ)尿素塩酸塩 (130 mg、0.45 mmol) および N,N-ジイソプロピルエチルアミン (174 mg、1.35 mmol) を加え、全体を 50 で 24 時間攪拌した。反応混合物を真空濃縮し、残渣を酢酸エチル (50 ml) で希釈し、 H_2O (20 ml x 2)、飽和食塩水 (20 ml x 2) で洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥し、真空濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/石油エーテル: 50/50) により精製して、1-(4-フルオロフェニル)-3-(1-(ピペリジン-1-イルスルホニル)ピペリジン-4-イルオキシ)尿素 (90 mg、50%) を白色固体として得た: LCMS: 401 [M+1]⁺. ¹H NMR (DMSO-d₆) : 1.48 (s, 6H)、1.7 (m, 2H)、1.89 (m, 2H)、2.98 (m, 2H)、3.1 (m, 4H)、3.4 (m, 2H)、3.87 (m, 1H)、7.08 (t, 2H)、7.86 (m, 2H)、8.65 (s, 1H)、9.42 (s, 1H)。

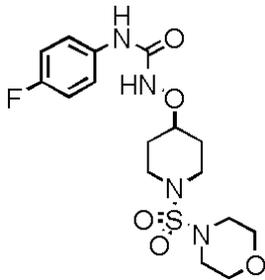
【0460】

実施例 69

1-(4-フルオロフェニル)-3-(1-(モルホリノスルホニル)ピペリジン-4-イルオキシ)尿素を実施例 68 に記載のように調製した。

【0461】

【化 82】



【0462】

白色固体: LC-MS: 403 [M+1]⁺. ¹H NMR (DMSO-d₆) : 1.31 (m, 2H)、1.92 (m, 2H)、3.07 (m, 6H)、3.48 (m, 2H)、3.35 (t, 4H)、3.82 (m, 1H)、7.09 (t, 2H)、7.54 (q, 2H)、8.66 (s, 1H)、9.42 (s, 1H)。

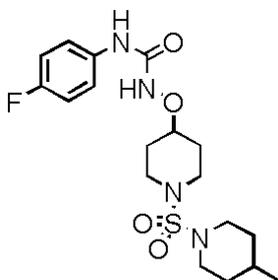
【0463】

実施例 70

1-(4-フルオロフェニル)-3-(1-(4-メチルピペリジン-1-イルスルホニル)ピペリジン-4-イルオキシ)尿素を実施例 68 に記載のように調製した。

【0464】

【化 83】



【0465】

10

20

30

40

50

白色固体：LC-MS：415 [M+1]⁺。¹H NMR (DMSO-d₆)：0.87 (s, 3H)、1.02 (m, 2H)、1.46 (m, 1H)、1.67 (m, 4H)、1.96 (m, 2H)、2.72 (t, 2H)、2.97 (m, 2H)、3.51 (m, 4H)、3.82 (m, 1H)、7.09 (t, 2H)、7.54 (q, 2H)、8.65 (s, 1H)、9.41 (s, 1H)。

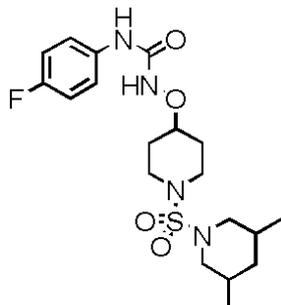
【0466】

実施例 7 1

1 - (1 - (3, 5 - ジメチルピペリジン - 1 - イルスルホニル) ピペリジン - 4 - イルオキシ) - 3 - (4 - フルオロフェニル) 尿素を実施例 6 8 に記載のように調製した。

【0467】

【化 8 4】



【0468】

白色固体：LC-MS：429 [M+1]⁺。¹H NMR (DMSO-d₆)：0.87 (m, 6H)、0.89 (m, 1H)、1.55 (m, 2H)、1.67 (m, 3H)、1.89 (m, 2H)、2.25 (t, 2H)、2.98 (m, 2H)、3.46 (m, 4H)、3.81 (m, 1H)、7.11 (t, 2H)、7.54 (m, 2H)、8.66 (s, 1H)、9.43 (s, 1H)。

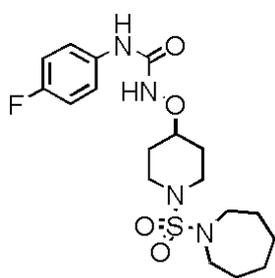
【0469】

実施例 7 2

1 - (1 - (アゼパン - 1 - イルスルホニル) ピペリジン - 4 - イルオキシ) - 3 - (4 - フルオロフェニル) 尿素を実施例 6 8 に記載のように調製した。

【0470】

【化 8 5】



【0471】

白色固体：LC-MS：415 [M+1]⁺。¹H NMR (DMSO-d₆)：1.51 (m, 4H)、1.67 (m, 4H)、1.72 (m, 2H)、1.93 (m, 2H)、2.91 (m, 2H)、3.28 (m, 4H)、3.33 (m, 2H)、3.81 (m, 1H)、7.09 (t, 2H)、7.54 (q, 2H)、8.64 (s, 1H)、9.41 (s, 1H)。

【0472】

実施例 7 3

1 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - (1 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イルスルホニル) ピペリジン - 4 - イルオキシ) 尿素

【0473】

10

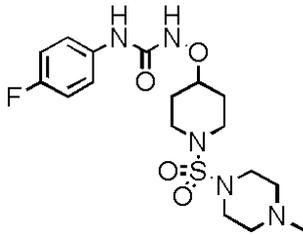
20

30

40

50

【化 8 6】



【0474】

a) スルフィルジクロリド (1.22 ml、15.0 mmol) を、室温でアセトニトリル (10 ml) に溶解した N - メチルピペラジン (0.555 ml、5.00 mmol) の溶液に加え、全体を還流下、6 時間攪拌した。反応混合物を真空濃縮し、得られた固体を集め、ジエチルエーテルで洗浄して、4 - メチルピペラジン - 1 - スルホニルクロリド塩酸塩を得た。

10

【0475】

b) 4 - メチルピペラジン - 1 - スルホニルクロリド塩酸塩 (227 mg、0.966 mmol) を、H₂O - ジオキサン (1 : 1、4 ml) に溶解した 1 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - (ピペリジン - 4 - イルオキシ) 尿素塩酸塩 (140 mg、0.483 mmol) および K₂CO₃ (200 mg、1.45 mmol) の溶液に室温に加え、全体を室温で 18 時間攪拌した。反応を H₂O (10 ml) に溶解した K₂CO₃ (200 mg) でクエンチし、酢酸エチル (20 ml × 3) で抽出した。合わせた有機相を飽和食塩水 (10 ml) で洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥し、濾過し、真空濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (クロロホルム / メタノール : 90 / 10) により精製して、1 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - (1 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イルスルホニル) ピペリジン - 4 - イルオキシ) 尿素 (139 mg、69%) を淡黄色非晶質物として得た : LCMS : 416 [M + 1]⁺。¹H NMR (DMSO - d₆) : 1.72 (m、2 H)、1.93 (m、2 H)、2.19 (s、3 H)、2.35 (m、4 H)、3.01 - 3.13 (m、6 H)、3.45 (m、2 H)、3.85 (m、1 H)、7.11 (m、2 H)、7.55 (m、2 H)、8.68 (s、1 H)、9.45 (s、1 H)。

20

【0476】

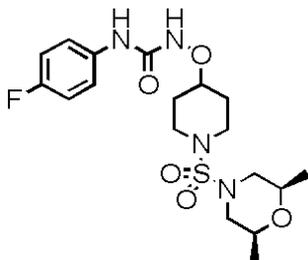
実施例 7 4

rac - 1 - (1 - ((2S, 6R) - 2, 6 - ジメチルモルホリノスルホニル) ピペリジン - 4 - イルオキシ) - 3 - (4 - フルオロフェニル) 尿素

30

【0477】

【化 8 7】



40

【0478】

a) スルフィルジクロリド (0.363 ml、4.47 mmol) を、CH₂Cl₂ (5 ml) に溶解した cis - 2, 6 - ジメチルモルホリン (0.500 ml、4.06 mmol) および 4 - ジメチルアミノピリジン (496 mg、4.06 mmol) の溶液に、室温に加え、全体を室温で 24 時間攪拌した。反応混合物を H₂O (10 ml) でクエンチし、酢酸エチル (20 ml × 3) で抽出した。合わせた有機相を飽和食塩水 (10 ml) で洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥し、濾過し、真空濃縮して、cis - 2, 6 - ジメチルモルホリン - 4 - スルホニルクロリドを得た。

50

【0479】

b) rac - 1 - (1 - ((2 S , 6 R) - 2 , 6 - ジメチルモルホリノスルホニル) ピペリジン - 4 - イルオキシ) - 3 - (4 - フルオロフェニル) 尿素を実施例 73 に記載のように調製した。

【0480】

白色固体 : LC - MS : 431 [M + 1]⁺. ¹H NMR (DMSO - d₆) : 1.09 (d , 6 H) , 1.73 (m , 2 H) , 1.95 (m , 2 H) , 2.44 (m , 2 H) , 3.06 (m , 2 H) , 3.33 - 3.58 (m , 6 H) , 3.85 (m , 1 H) , 7.10 (m , 2 H) , 7.55 (m , 2 H) , 8.69 (s , 1 H) , 9.45 (s , 1 H) 。

10

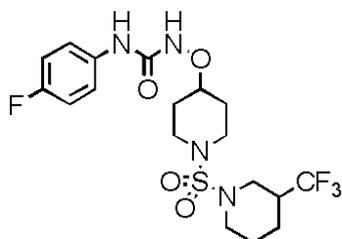
【0481】

実施例 75

1 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - (1 - (3 - (トリフルオロメチル) ピペリジン - 1 - イルスルホニル) ピペリジン - 4 - イルオキシ) 尿素を実施例 74 に記載のように調製した。

【0482】

【化 88】



20

【0483】

白色固体 : LC - MS : 469 [M + 1]⁺. ¹H NMR (DMSO - d₆) : 1.39 - 1.53 (m , 2 H) , 1.73 (m , 3 H) , 1.93 (m , 3 H) , 2.57 (m , 1 H) , 2.85 (m , 2 H) , 3.03 (m , 2 H) , 3.46 - 3.66 (m , 4 H) , 3.85 (1 H , m) , 7.11 (m , 2 H) , 7.55 (m , 2 H) , 8.69 (s , 1 H) , 9.45 (s , 1 H) 。

30

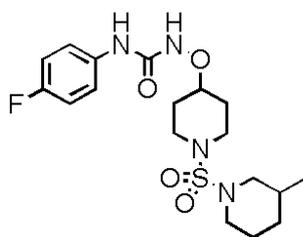
【0484】

実施例 76

1 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - (1 - (3 - メチルピペリジン - 1 - イルスルホニル) ピペリジン - 4 - イルオキシ) 尿素を実施例 74 に記載のように調製した。

【0485】

【化 89】



40

【0486】

白色固体 : LC - MS : 415 [M + 1]⁺. ¹H NMR (DMSO - d₆) : 0.86 (d , 3 H) , 1.01 (m , 1 H) , 1.39 - 1.74 (m , 6 H) , 1.93 (m , 2 H) , 2.42 (m , 1 H) , 2.73 (m , 1 H) , 3.00 (m , 2 H) , 3.44 (m , 4 H) , 3.84 (m , 1 H) , 7.11 (m t , 2 H) , 7.56 (m , 2 H) , 8.68 (s , 1 H) , 9.44 (s , 1 H) 。

【0487】

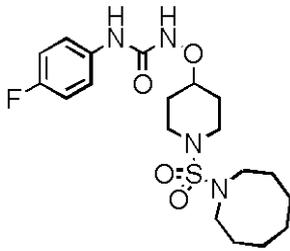
50

実施例 77

1 - (1 - (アゾカン - 1 - イルスホニル) ピペリジン - 4 - イルオキシ) - 3 - (4 - フルオロフェニル) 尿素を実施例 74 に記載のように調製した。

【0488】

【化90】



10

【0489】

白色固体：LC-MS：429 [M+1]⁺。¹H NMR (DMSO-d₆)：1.55 - 1.76 (m, 12H)、1.94 (m, 2H)、2.94 (m, 2H)、3.22 - 3.38 (m, 6H)、3.83 (m, 1H)、7.10 (m, 2H)、7.55 (m, 2H)、8.67 (s, 1H)、9.44 (s, 1H)。

【0490】

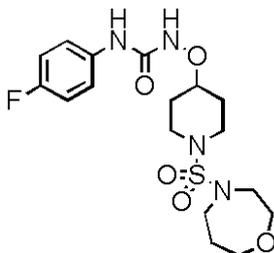
実施例 78

1 - (1 - (1, 4 - オキサゼパン - 4 - イルスホニル) ピペリジン - 4 - イルオキシ) - 3 - (4 - フルオロフェニル) 尿素

20

【0491】

【化91】



30

【0492】

a) スルフリルジクロリド (0.078 ml, 0.96 mmol) を、CH₂Cl₂ (2 ml) に溶解したホモホルリン塩酸塩 (120 mg, 0.872 mmol) および 4 - ジメチルアミノピリジン (213 mg, 1.74 mmol) の溶液に室温で加え、全体を室温で 3.5 時間攪拌した。反応混合物を H₂O (10 ml) でクエンチし、酢酸エチル (20 ml x 3) で抽出した。合わせた有機相を飽和食塩水 (10 ml) で洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥し、濾過し、真空濃縮して、ホモホルリン - 4 - スルホニルクロリドを得た。

【0493】

b) 1 - (1 - (1, 4 - オキサゼパン - 4 - イルスホニル) ピペリジン - 4 - イルオキシ) - 3 - (4 - フルオロフェニル) 尿素を実施例 73 に記載のように調製した。

40

【0494】

白色固体：LC-MS：417 [M+1]⁺。¹H NMR (DMSO-d₆)：1.74 (m, 2H)、1.82 (m, 2H)、1.94 (m, 2H)、2.96 (m, 2H)、3.33 - 3.42 (m, 6H)、3.66 (m, 4H)、3.84 (m, 1H)、7.11 (m, 2H)、7.56 (m, 2H)、8.68 (s, 1H)、9.45 (s, 1H)。

【0495】

実施例 79

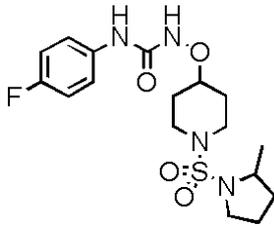
1 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - (1 - (2 - メチルピロリジン - 1 - イルスホ

50

ニル) ピペリジン - 4 - イルオキシ) 尿素を実施例 78 に記載のように調製した。

【0496】

【化92】



【0497】

茶色がかった固体：LC - MS : 401 [M + 1]⁺。¹H NMR (DMSO - d₆) : 1.15 (d, 3H)、1.53 (m, 1H)、1.69 - 2.03 (m, 7H)、2.97 (m, 2H)、3.22 (m, 2H)、3.40 (m, 2H)、3.76 - 3.86 (m, 2H)、7.11 (m, 2H)、7.56 (m, 2H)、8.68 (s, 1H)、9.44 (s, 1H)。

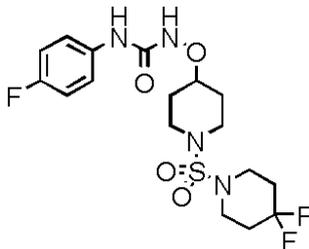
【0498】

実施例 80

1 - (1 - (4, 4 - ジフルオロピペリジン - 1 - イルスルホニル) ピペリジン - 4 - イルオキシ) - 3 - (4 - フルオロフェニル) 尿素を実施例 78 に記載のように調製した。

【0499】

【化93】



【0500】

白色固体：LC - MS : 437 [M + 1]⁺。¹H NMR (DMSO - d₆) : 1.73 (m, 2H)、1.94 - 2.09 (m, 6H)、3.04 (m, 2H)、3.29 - 3.33 (m, 2H)、3.45 (m, 2H)、3.86 (m, 1H)、7.11 (m, 2H)、7.56 (m, 2H)、8.69 (s, 1H)、9.45 (s, 1H)。

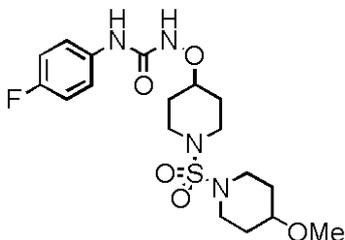
【0501】

実施例 81

1 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - (1 - (4 - メトキシピペリジン - 1 - イルスルホニル) ピペリジン - 4 - イルオキシ) 尿素を実施例 78 に記載のように調製した。

【0502】

【化94】



【0503】

淡黄色固体：LC - MS : 431 [M + 1]⁺。¹H NMR (DMSO - d₆) : 1.48 (m, 2H)、1.68 - 1.99 (m, 6H)、3.00 (m, 4H)、3.24

10

20

30

40

50

(s、3H)、3.32 - 3.44 (m、5H)、3.85 (m、1H)、7.11 (m、2H)、7.55 (m、2H)、8.68 (s、1H)、9.45 (s、1H)。

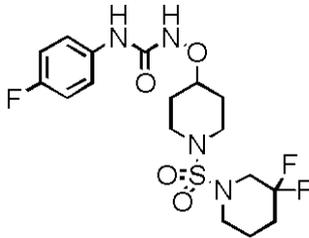
【0504】

実施例 82

1 - (1 - (3,3 - ジフルオロピペリジン - 1 - イルスルホニル)ピペリジン - 4 - イルオキシ) - 3 - (4 - フルオロフェニル)尿素を実施例 78 に記載のように調製した。

【0505】

【化95】



10

【0506】

白色固体：LC - MS : 437 [M + 1]⁺。¹H NMR (DMSO - d₆) : 1.74 (m、4H)、1.99 (m、4H)、3.03 (m、2H)、3.22 (m、2H)、3.46 (m、4H)、3.85 (m、1H)、7.11 (m、2H)、7.55 (m、2H)、8.68 (s、1H)、9.46 (s、1H)。

20

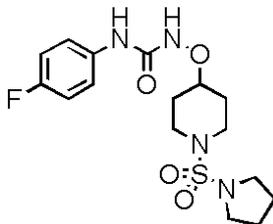
【0507】

実施例 83

1 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - (1 - (ピロリジン - 1 - イルスルホニル)ピペリジン - 4 - イルオキシ)尿素を実施例 78 に記載のように調製した。

【0508】

【化96】



30

【0509】

淡黄色固体：LC - MS : 387 [M + 1]⁺。¹H NMR (DMSO - d₆) : 1.73 (m、2H)、1.83 (m、4H)、1.94 (m、2H)、2.99 (m、2H)、3.32 (m、4H)、3.43 (m、2H)、3.85 (m、1H)、7.11 (m、2H)、7.55 (m、2H)、8.68 (s、1H)、9.45 (s、1H)。

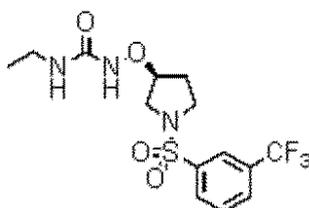
【0510】

実施例 84

(S) - 1 - エチル - 3 - (1 - (3 - (トリフルオロメチル)フェニルスルホニル)ピロリジン - 3 - イルオキシ)尿素

【0511】

【化97】



50

【0512】

a) ジエチルアゾジカルボキシラート (17.4 g、100 mmol) を、0 のテトラヒドロフラン (100 ml) に溶解した (R) - tert - ブチル - 3 - ヒドロキシピロリジン - 1 - カルボキシラート (9.40 g、50 mmol)、2 - ヒドロキシイソインドリン - 1, 3 - ジオン (8.16 g、50 mmol) およびトリフェニルホスフィン (26.2 g、100 mmol) の溶液に加えた。反応混合物を、室温で17時間攪拌し、真空濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/石油エーテル: 5/95 ~ 12.5/87.5) により精製して、(S) - tert - ブチル 3 - (1, 3 - ジオキソイソインドリン - 2 - イルオキシ) ピロリジン - 1 - カルボキシラート (6.74 g、20%) を白色固体として得た: LCMS: 277 [M - 55]⁺。

10

【0513】

b) トリフルオロ酢酸 (3.42 g、30 mmol) を、CH₂Cl₂ (25 ml) に溶解した (S) - tert - ブチル 3 - (1, 3 - ジオキソイソインドリン - 2 - イルオキシ) ピロリジン - 1 - カルボキシラート (3.32 g、10 mmol) の溶液に0 で加え、全体を室温で17時間攪拌した。反応を真空濃縮し、残渣をジエチルエーテル (100 ml) で粉末化して、(S) - 2 - (ピロリジン - 3 - イルオキシ) イソインドリン - 1, 3 - ジオン) トリフルオロ酢酸塩 (2.77 g、80%) を白色固体として得た。

【0514】

c) 3 - (トリフルオロメチル) ベンゼン - 1 - スリルクロリド (1.96 g、8 mmol) を、CH₂Cl₂ (50 ml) に溶解した (S) - 2 - (ピロリジン - 3 - イルオキシ) イソインドリン - 1, 3 - ジオン) トリフルオロ酢酸塩 (2.77 g、8 mmol) および N, N - ジイソプロピルエチルアミン (3.10 g、24 mmol) の溶液に加え、全体を室温で4時間攪拌した。反応混合物を1NHCl水溶液 (50 ml x 2)、H₂O (50 ml x 3)、飽和食塩水 (50 ml) で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、濾過し、真空濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/石油エーテル: 12.5/87.5 ~ 50/50) により精製して、(S) - 2 - (1 - (3 - (トリフルオロメチル) フェニルスルホニル) ピロリジン - 3 - イルオキシ) イソインドリン - 1, 3 - ジオン (1.87 g、53%) を白色固体として得た。

20

【0515】

d) エタノール (16 ml) に溶解した (S) - 2 - (1 - (3 - (トリフルオロメチル) フェニルスルホニル) ピロリジン - 3 - イルオキシ) イソインドリン - 1, 3 - ジオン (3.74 g、8.40 mmol) およびヒドラジン溶液 (0.373 g、9.3 mmol) の溶液を、室温で1時間攪拌した。反応混合物を真空濃縮し、得られた固体を濾別し、ジエチルエーテル (30 ml) で洗浄し、濾液を真空濃縮して、(S) - O - (1 - (3 - (トリフルオロメチル) フェニルスルホニル) ピロリジン - 3 - イル) ヒドロキシルアミン (2.37 g、90%) を、緑がかったオイルとして得た。

30

【0516】

e) イソシアナトエタン (36.0 mg、0.5 mmol) を、CH₂Cl₂ (8 ml) に溶解した (S) - O - (1 - (3 - (トリフルオロメチル) フェニルスルホニル) ピロリジン - 3 - イル) ヒドロキシルアミン (155 mg、0.5 mmol) およびピリジン (119 mg、1.5 mmol) の溶液に加え、全体を室温で17時間攪拌した。反応混合物を0.1NHCl水溶液 (10 ml)、H₂O (20 ml x 3) および飽和食塩水 (20 ml) で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、濾過し、真空濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/石油エーテル: 60/40) により精製して、(S) - 1 - エチル - 3 - (1 - (3 - (トリフルオロメチル) フェニルスルホニル) ピロリジン - 3 - イルオキシ) 尿素 (150 mg、64%) を淡黄色オイルとして得た: LCMS: 382 [M + 1]⁺。¹H NMR (DMSO - d₆) : 0.95 - 1.00 (3H, t)、1.74 - 1.84 (1H, m)、2.05 - 2.06 (1H, m)、2.99 - 3.04 (2H, m)、3.15 - 3.31 (3H, m)、3.50 - 3.54 (1H, d)、4.21 (1H, s)、6.66 - 6.70 (1H, t)、7.84 - 7.89 (1H、

40

50

t)、8.01 (1H, s)、8.07 - 8.14 (1H, t)、8.92 (1H, s)。

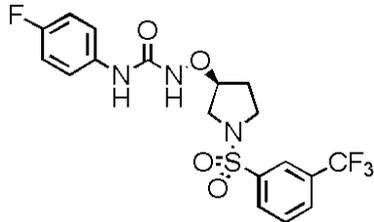
【0517】

実施例 85

(S)-1-(4-フルオロフェニル)-3-(1-(3-(トリフルオロメチル)フェニルスルホニル)ピロリジン-3-イルオキシ)尿素を実施例 84 に記載のように調製した。

【0518】

【化98】



10

【0519】

白色固体：LCMS：448 [M+1]⁺。¹HNMR (DMSO-d₆)：1.81 - 1.88 (1H, m)、2.11 - 2.16 (1H, m)、3.20 - 3.36 (3H, m)、4.36 (1H, s)、7.06 - 7.12 (2H, t)、7.46 - 7.50 (2H, m)、7.83 - 7.88 (1H, t)、8.03 - 8.15 (3H, m)、8.63 (1H, s)、9.45 (1H, s)。

20

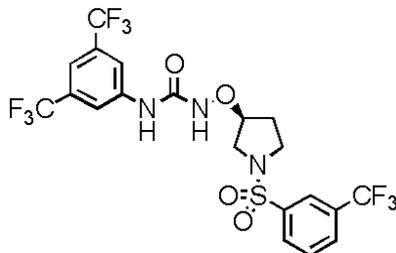
【0520】

実施例 86

(S)-1-(3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル)-3-(1-(3-(トリフルオロメチル)フェニルスルホニル)ピロリジン-3-イルオキシ)尿素を実施例 84 に記載のように調製した。

【0521】

【化99】



30

【0522】

白色固体：LCMS：566 [M+1]⁺。¹HNMR (DMSO-d₆)：1.84 - 1.90 (1H, m)、2.12 - 2.16 (1H, m)、3.20 - 3.39 (3H, m)、3.62 - 3.67 (1H, d)、4.39 - 4.41 (1H, t)、7.67 (1H, s)、7.81 - 7.87 (1H, t)、8.02 - 8.04 (2H, t)、8.12 - 8.14 (1H, d)、8.26 (2H, s)、9.20 (1H, s)、9.90 (1H, s)。

40

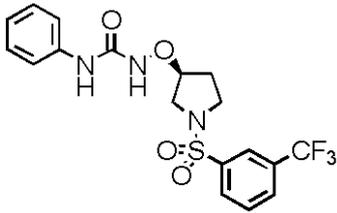
【0523】

実施例 87

(S)-1-フェニル-3-(1-(3-(トリフルオロメチル)フェニルスルホニル)ピロリジン-3-イルオキシ)尿素を実施例 84 に記載のように調製した。

【0524】

【化100】



【0525】

白色固体：LCMS：430 [M+1]⁺。¹H NMR (DMSO-d₆)：1.82 - 1.88 (1H, m)、2.46 - 2.49 (1H, m)、3 (3H, m)、3.62 - 3.66 (1H, d)、4.37 - 4.39 (1H, t)、6.96 - 7.01 (1H, t)、7.22 - 7.27 (2H, t)、7.46 - 7.48 (2H, d)、7.83 - 7.88 (1H, t)、8.03 - 8.07 (2H, d)、8.12 - 8.15 (1H, d)、8.56 (1H, s)、9.42 (1H, s)。

10

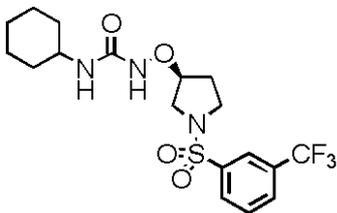
【0526】

実施例88

(S)-1-シクロヘキシル-3-(1-(3-(トリフルオロメチル)フェニルスルホニル)ピロリジン-3-イルオキシ)尿素を実施例84に記載のように調製した。

【0527】

【化101】



20

【0528】

白色固体：LCMS：436 [M+1]⁺。¹H NMR (DMSO-d₆)：1.07 - 1.22 (5H, m)、1.52 - 1.67 (5H, m)、1.76 - 1.82 (1H, m)、2.00 - 2.06 (1H, m)、3.16 - 3.28 (3H, m)、3.51 - 3.55 (1H, d)、4.21 - 4.24 (1H, t)、6.23 - 6.26 (1H, d)、7.84 - 7.89 (1H, t)、8.01 (1H, s)、8.08 - 8.14 (1H, t)、8.91 (1H, s)。

30

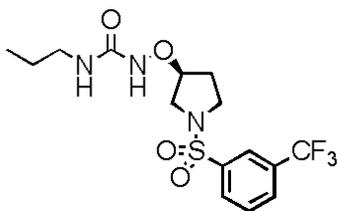
【0529】

実施例89

(S)-1-プロピル-3-(1-(3-(トリフルオロメチル)フェニルスルホニル)ピロリジン-3-イルオキシ)尿素

【0530】

【化102】



40

【0531】

1, 1'-カルボニルジイミダゾール(162 mg、1.00 mmol)を、CH₂Cl₂(15 ml)に溶解した(S)-O-(1-(3-(トリフルオロメチル)フェニルスルホニル)ピロリジン-3-イル)ヒドロキシルアミン(155 mg、0.50 mmol)およびトリエチルアミン(101 mg、1.00 mmol)の溶液に加え、室温で2

50

4時間攪拌した。プロパン-1-アミン(35.0mg、0.60mmol)を反応混合物に加え、室温でさらに17時間攪拌した。反応混合物を0.1N HCl水溶液(15ml)、H₂O(20ml×3)および飽和食塩水(20ml)で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、濾過し、真空濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/石油エーテル:50/50)により精製して(S)-1-プロピル-3-(1-(3-(トリフルオロメチル)フェニルスルホニル)ピロリジン-3-イルオキシ)尿素(120mg、61%)を淡黄色オイルとして得た:LCMS:396[M+1]⁺。¹H NMR(DMSO-d₆):0.76-0.81(3H、t)、1.34-1.41(2H、m)、1.77-1.83(1H、m)、2.01-2.06(1H、m)、2.90-2.97(2H、m)、3.16-3.28(3H、m)、3.50-3.54(1H、d)、4.22(1H、s)、6.64-6.68(1H、t)、7.83-7.89(1H、t)、8.01(1H、s)、8.07-8.13(1H、t)、8.92(1H、s)。

10

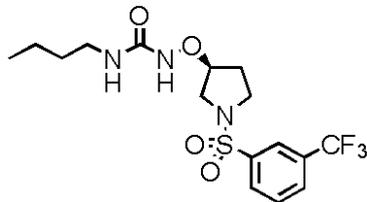
【0532】

実施例90

(S)-1-ブチル-3-(1-(3-(トリフルオロメチル)フェニルスルホニル)ピロリジン-3-イルオキシ)尿素を実施例84に記載のように調製した。

【0533】

【化103】



20

【0534】

白色固体:LCMS:410[M+1]⁺。¹H NMR(DMSO-d₆):0.82-0.87(3H、t)、1.15-1.28(2H、m)、1.30-1.40(2H、m)、1.75-1.85(1H、m)、2.01-2.08(1H、m)、2.94-3.02(2H、m)、3.12-3.29(3H、m)、3.50-3.54(1H、d)、4.19-4.23(1H、t)、6.62-6.66(1H、t)、7.84-7.89(1H、t)、8.01(1H、s)、8.07-8.14(2H、t)、8.92(1H、s)。

30

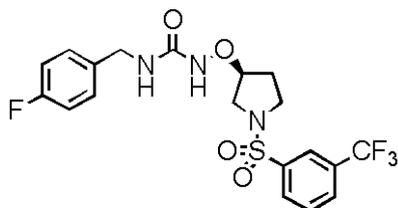
【0535】

実施例91

(S)-1-(4-フルオロベンジル)-3-(1-(3-(トリフルオロメチル)フェニルスルホニル)ピロリジン-3-イルオキシ)尿素を実施例84に記載のように調製した。

【0536】

【化104】



40

【0537】

白色固体:LCMS:462[M+1]⁺。¹H NMR(DMSO-d₆):1.76-1.84(1H、m)、2.04-2.10(1H、m)、3.13-3.22(1H、m)、3.26-3.32(2H、m)、3.52-3.56(1H、d)、4.17-4.19(2H、d)、4.24-4.27(1H、t)、7.08-7.14(2H

50

、m)、7.22 - 7.27 (2H、m)、7.34 - 7.38 (1H、t)、7.82 - 7.87 (1H、t)、8.01 (1H、s)、8.07 - 8.13 (2H、t)、9.12 (1H、s)。

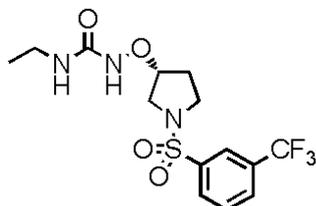
【0538】

実施例92

(R)-1-エチル-3-(1-(3-(トリフルオロメチル)フェニルスルホニル)ピロリジン-3-イルオキシ)尿素を実施例84に記載のように調製した。

【0539】

【化105】



10

【0540】

淡黄色オイル：LCMS：382 [M+1]⁺。¹HNMR (DMSO-d₆)：0.97 (t、3H)、1.79 (m、1H)、2.02 (m、1H)、3.03 (t、2H)、3.21 (m、2H)、3.36 (m、1H)、3.52 (d、1H)、4.21 (s、1H)、6.67 (t、1H)、7.86 (t、1H)、8.01 (s、1H)、8.10 (t、2H)、8.92 (s、1H)。

20

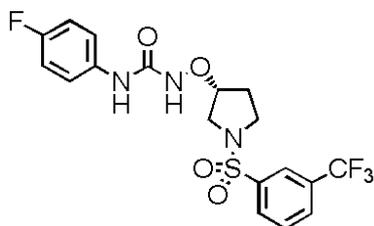
【0541】

実施例93

(R)-1-(4-フルオロフェニル)-3-(1-(3-(トリフルオロメチル)フェニルスルホニル)ピロリジン-3-イルオキシ)尿素を実施例84に記載のように調製した。

【0542】

【化106】



30

【0543】

白色固体：LC-MS：448 [M+1]⁺。¹HNMR (DMSO-d₆)：1.85 (m、1H)、2.14 (m、1H)、3.23 (m、2H)、3.34 (m、1H)、3.63 (d、1H)、4.36 (s、1H)、7.08 (t、2H)、7.47 (m、2H)、7.88 (t、1H)、8.07 (m、3H)、8.62 (s、1H)、9.44 (s、1H)。

40

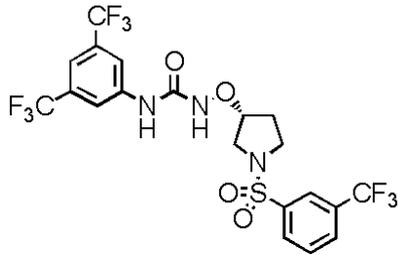
【0544】

実施例94

(R)-1-(3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル)-3-(1-(3-(トリフルオロメチル)フェニルスルホニル)ピロリジン-3-イルオキシ)尿素を実施例84に記載のように調製した。

【0545】

【化107】



【0546】

白色固体：LC-MS：566 [M+1]⁺。¹HNMR (DMSO-d₆)：1.85 (m, 1H)、2.14 (m, 1H)、3.29 (m, 1H)、3.35 (m, 2H)、3.63 (d, 1H)、4.4 (s, 1H)、7.67 (s, 1H)、7.85 (m, 1H)、8.03 (s, 2H)、8.13 (d, 1H)、8.26 (s, 2H)、9.2 (s, 1H)、9.89 (s, 1H)。 10

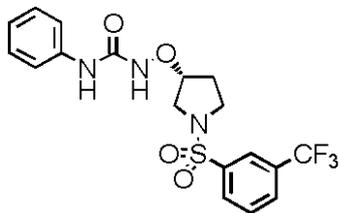
【0547】

実施例95

(R)-1-フェニル-3-(1-(3-(トリフルオロメチル)フェニルスルホニル)ピロリジン-3-イルオキシ)尿素を実施例84に記載のように調製した。

【0548】

【化108】



20

【0549】

白色固体：LC-MS：430 [M+1]⁺。¹HNMR (DMSO-d₆)：1.86 (m, 1H)、2.11 (m, 1H)、3.23 (m, 2H)、3.35 (m, 1H)、3.63 (d, 1H)、4.36 (s, 1H)、6.98 (t, 1H)、7.22 (t, 2H)、7.48 (d, 2H)、7.85 (t, 1H)、8.05 (m, 3H)、8.55 (s, 1H)、9.41 (s, 1H)。 30

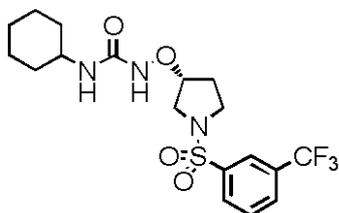
【0550】

実施例96

(R)-1-シクロヘキシル-3-(1-(3-(トリフルオロメチル)フェニルスルホニル)ピロリジン-3-イルオキシ)尿素を実施例84に記載のように調製した。

【0551】

【化109】



40

【0552】

白色固体：LC-MS：436 [M+1]⁺。¹HNMR (DMSO-d₆)：1.03 (m, 1H)、1.21 (m, 4H)、1.59 (m, 1H)、1.72 (m, 4H)、1.81 (m, 1H)、2.02 (m, 1H)、3.22 (m, 3H)、3.35 (m, 1H)、3.52 (d, 1H)、4.22 (s, 1H)、6.25 (d, 1H)、7.86 (t, 1H)、8.0 (s, 1H)、8.11 (t, 2H)、8.91 (s, 1H) 50

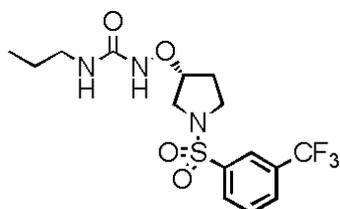
。【0553】

実施例97

(R)-1-プロピル-3-(1-(3-(トリフルオロメチル)フェニルスルホニル)ピロリジン-3-イルオキシ)尿素を実施例89に記載のように調製した。

【0554】

【化110】



10

【0555】

無色オイル：LCMS：396[M+1]⁺。¹HNMR(DMSO-d₆)：0.78(t, 3H)、1.38(q, 2H)、1.79(m, 1H)、2.06(m, 1H)、2.93(q, 2H)、3.21(m, 3H)、3.51(d, 1H)、4.20(s, 1H)、6.67(t, 1H)、7.86(t, 1H)、8.0(s, 1H)、8.07(t, 2H)、8.92(s, 1H)。

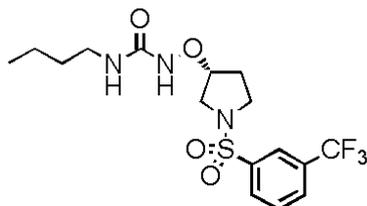
【0556】

実施例98

(R)-1-ブチル-3-(1-(3-(トリフルオロメチル)フェニルスルホニル)ピロリジン-3-イルオキシ)尿素を実施例89に記載のように調製した。

【0557】

【化111】



30

【0558】

無色オイル：LC-MS：410[M+1]⁺。¹HNMR(DMSO-d₆)：0.84(t, 3H)、1.21(q, 2H)、1.36(q, 2H)、1.79(m, 1H)、2.06(m, 1H)、2.99(q, 2H)、3.17(m, 3H)、3.49(d, 1H)、4.20(s, 1H)、6.64(t, 1H)、7.86(t, 1H)、8.0(s, 1H)、8.09(t, 2H)、8.91(s, 1H)。

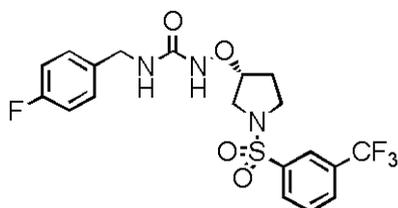
【0559】

実施例99

(R)-1-(4-フルオロベンジル)-3-(1-(3-(トリフルオロメチル)フェニルスルホニル)ピロリジン-3-イルオキシ)尿素を実施例89に記載のように調製した。

【0560】

【化112】



50

【0561】

無色オイル：LC-MS：462 [M+1]⁺。¹H NMR (DMSO-d₆)：1.81 (m, 1H)、2.06 (m, 1H)、3.25 (m, 2H)、3.32 (m, 1H)、3.53 (d, 1H)、4.17 (d, 2H)、4.25 (s, 1H)、7.10 (t, 2H)、7.23 (m, 2H)、7.35 (t, 1H)、7.85 (t, 1H)、8.0 (s, 1H)、8.10 (t, 2H)、9.12 (s, 1H)。

【0562】

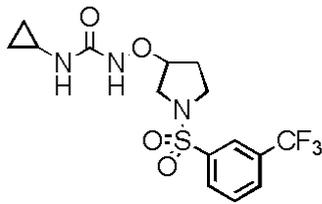
実施例100

1-シクロプロピル-3-(1-(3-(トリフルオロメチル)フェニルスルホニル)ピロリジン-3-イルオキシ)尿素を実施例99に記載のように調製した。

10

【0563】

【化113】



【0564】

白色固体：LCMS：394 [M+1]⁺。¹H NMR (DMSO-d₆)：0.40 (m, 2H)、0.57 (m, 2H)、1.80 (m, 1H)、2.04 (m, 1H)、2.48 (m, 1H)、3.21 (m, 3H)、3.53 (d, 1H)、4.23 (m, 1H)、6.70 (d, 1H)、7.88 (t, 1H)、8.02 (d, 1H)、8.10 (m, 2H)、9.02 (s, 1H)。

20

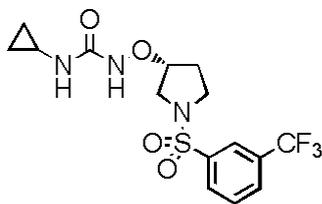
【0565】

実施例101

(R)-1-(シクロプロピル-3-(1-(3-(トリフルオロメチル)フェニルスルホニル)ピロリジン-3-イルオキシ)尿素を実施例89に記載のように調製した。

【0566】

【化114】



30

【0567】

白色固体：LCMS：394 [M+1]⁺。¹H NMR (DMSO-d₆)：0.40 (m, 2H)、0.57 (m, 2H)、1.80 (m, 1H)、2.04 (m, 1H)、2.48 (m, 1H)、3.21 (m, 3H)、3.53 (d, 1H)、4.23 (m, 1H)、6.70 (d, 1H)、7.88 (t, 1H)、8.02 (d, 1H)、8.10 (m, 2H)、9.02 (s, 1H)。

40

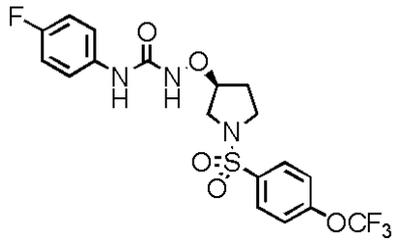
【0568】

実施例102

(S)-1-(4-フルオロフェニル)-3-(1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニルスルホニル)ピロリジン-3-イルオキシ)尿素

【0569】

【化 1 1 5】



【0570】

テトラヒドロフラン (10 ml) に溶解した (S) - O - (1 - (4 - (トリフルオロメトキシ)フェニルスルホニル)ピロリジン - 3 - イル)ヒドロキシルアミン (250 mg、0.76 mmol) の溶液を、0 で、テトラヒドロフラン (35 ml) 中のクロロギ酸トリクロロメチル (227 mg、1.15 mmol) および活性炭 (20 mg) の懸濁液に 30 分間かけて添加した。室温で 18 時間攪拌後、反応混合物をシリカゲルで濾過し、濾液を真空濃縮した。残渣をテトラヒドロフラン (15 ml) に溶解し、4 - フルオロオアニリン (93.6 mg、0.84 mmol) および N, N - ジイソプロピルエチルアミン (296 mg、2.3 mmol) を加え、全体を室温で 18 時間攪拌した。反応混合物を真空濃縮し、残渣を酢酸エチル (50 ml) で希釈し、H₂O (20 ml x 2)、飽和食塩水 (20 ml x 2) で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、真空濃縮した。残留した固体をジエチルエーテルから再結晶して、(S) - 1 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - (1 - (4 - (トリフルオロメトキシ)フェニルスルホニル)ピロリジン - 3 - イルオキシ)尿素を白色固体として得た (127 mg、36%)。: LCMS : 464 [M + 1]⁺。¹H NMR (DMSO - d₆) : 1.85 (m、1H)、2.09 (m、1H)、3.25 (m、3H)、3.53 (d、1H)、4.36 (s、1H)、7.07 (t、2H)、7.47 (d、2H)、7.56 (d、2H)、7.92 (d、2H)、8.63 (s、1H)、9.45 (s、1H)。

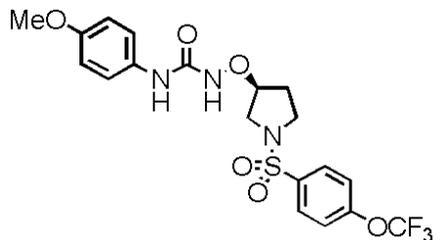
【0571】

実施例 103

(S) - 1 - (4 - メトキシフェニル) - 3 - (1 - (4 - (トリフルオロメトキシ)フェニルスルホニル)ピロリジン - 3 - イルオキシ)尿素を実施例 102 に記載のように調製した。

【0572】

【化 1 1 6】



【0573】

白色固体 : LCMS : 476 [M + 1]⁺。¹H NMR (DMSO - d₆) : 1.82 (m、1H)、2.11 (m、1H)、3.25 (m、3H)、3.53 (d、1H)、3.72 (s、3H)、4.36 (s、1H)、6.82 (d、2H)、7.37 (t、2H)、7.56 (d、2H)、7.95 (t、2H)、8.44 (s、1H)、9.32 (s、1H)。

【0574】

実施例 104

(S) - 1 - (4 - フルオロベンジル) - 3 - (1 - (4 - (トリフルオロメトキシ)フェニルスルホニル)ピロリジン - 3 - イルオキシ)尿素を実施例 102 に記載のように

10

20

30

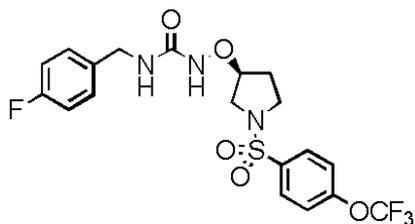
40

50

調製した。

【0575】

【化117】



【0576】

白色固体：LCMS：478 [M+1]⁺。¹HNMR (DMSO-d₆)：1.77 (m, 1H)、2.03 (m, 1H)、3.21 (m, 3H)、3.35 (d, 1H)、4.19 (d, 2H)、4.25 (s, 1H)、7.08 (t, 2H)、7.24 (t, 2H)、7.38 (t, 1H)、7.54 (d, 2H)、7.95 (t, 2H)、9.12 (s, 1H)。

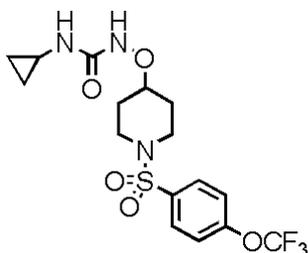
【0577】

実施例105

1-シクロプロピル-3-(1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニルスルホニル)ピペリジン-4-イルオキシ)尿素を実施例67に記載のように調製した。

【0578】

【化118】



【0579】

白色固体：LCMS：424 [M+1]⁺。¹HNMR (DMSO-d₆)：0.41 (m, 2H)、0.55 (m, 2H)、1.71 (m, 2H)、1.84 (m, 2H)、2.48 (1H, m)、2.82 (m, 2H)、3.16 (m, 2H)、3.62 (m, 1H)、6.64 (d, 1H)、7.64 (d, 2H)、7.88 (d, 2H)、8.89 (s, 1H)。

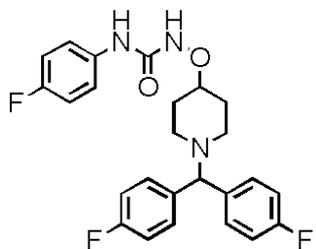
【0580】

実施例106

1-(1-(ビス(4-フルオロフェニル)メチル)ピペリジン-4-イルオキシ)-3-(4-フルオロフェニル)尿素

【0581】

【化119】



【0582】

a) アセトニトリル (5 ml) 中の 2-(ピペリジン-4-イルオキシ)イソインドリン-1,3-ジオン塩酸塩 (282 mg、0.997 mmol)、K₂CO₃ (303 mg

10

20

30

40

50

、2.19 mmol) および KI (17 mg、0.10 mmol) の混合物を、還流下6時間攪拌した。反応をH₂O (20 ml) でクエンチし、クロロホルム (30 ml x 2) で抽出し、MgSO₄上で乾燥して、真空濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン: 15/85 ~ 35/65) により精製して、2-(1-(ビス(4-フルオロフェニル)メチル)ピペリジン-4-イルオキシ)イソインドリン-1,3-ジオン (193 mg、41%) を淡黄色オイルとして得た。

【0583】

b) ヒドラジン-水和物 (0.059 ml、1.2 mmol) を、CH₂Cl₂ (5 ml) に溶解した 2-(1-(ビス(4-フルオロフェニル)メチル)ピペリジン-4-イルオキシ)イソインドリン-1,3-ジオン (193 mg、0.406 mmol) の溶液に 10
 加え、室温で15時間攪拌した。得られた固体を濾別し、濾液を真空濃縮した。残渣をテトラヒドロフラン (5 ml) で溶解し、4-フルオロフェニルイソシアナート (0.023 ml、0.20 mmol) を加え、全体を室温で15時間攪拌した。反応混合物を真空濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン: 25/75 ~ 45/55) により精製し、得られた固体を酢酸エチル/ヘキサンから再結晶して、1-(1-(ビス(4-フルオロフェニル)メチル)ピペリジン-4-イルオキシ)-3-(4-フルオロフェニル)尿素 (120 mg、65%) を白色固体として得た: LCMS: 456
 [M+1]⁺。¹H NMR (DMSO-d₆) : 1.68 (m、2H)、1.90-2.02 (m、4H)、2.62 (m、2H)、3.70 (m、1H)、4.40 (s、1H)
 20
)、7.10 (m、6H)、7.43 (m、4H)、7.55 (m、2H)、8.61 (s、1H)、9.38 (s、1H)。

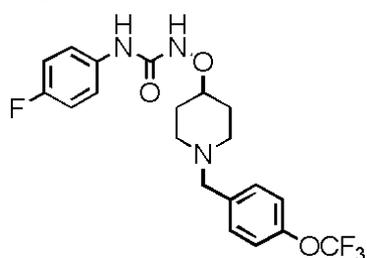
【0584】

実施例 107

1-(4-フルオロフェニル)-3-(1-(4-(トリフルオロメトキシ)ベンジル)ピペリジン-4-イルオキシ)尿素を実施例 106 に記載のように調製した。

【0585】

【化120】



【0586】

白色固体: LCMS: 428 [M+1]⁺。¹H NMR (DMSO-d₆) : 1.70 (m、2H)、1.95 (m、2H)、2.11 (m、2H)、2.74 (m、2H)、3.51 (s、2H)、3.74 (m、1H)、4.40 (s、1H)、7.08 (m、2H)、7.34 (m、2H)、7.46 (m、1H)、7.56 (m、2H)、8.66 (s、1H)、9.43 (s、1H)。

【0587】

実施例 108

1-(4-フルオロフェニル)-3-(1-(1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)エチル)ピペリジン-4-イルオキシ)尿素を実施例 106 に記載のように調製した。

【0588】

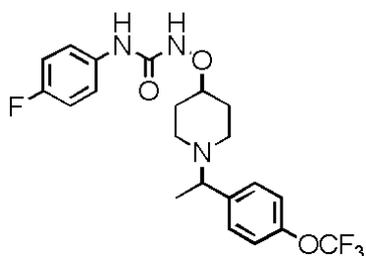
10

20

30

40

【化121】



【0589】

白色固体：LCMS：442 [M+1]⁺。¹HNMR (DMSO-d₆)：1.28 (d、3H)、1.63 (m、2H)、1.91 (m、2H)、2.24 (m、2H)、2.64 (m、1H)、2.80 (m、1H)、3.52 (m、1H)、3.63 (m、1H)、4.40 (s、1H)、7.10 (m、2H)、7.32 (m、2H)、7.43 (m、2H)、7.55 (m、2H)、8.59 (s、1H)、9.37 (s、1H)。

10

【0590】

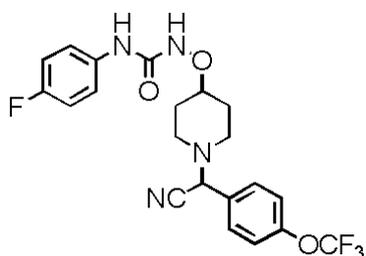
実施例109

1-(1-(シアノ(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)メチル)ピペリジン-4-イルオキシ)-3-(4-フルオロフェニル)尿素

【0591】

20

【化122】



【0592】

a) 4-(トリフルオロメトキシ)ベンズアルデヒド(0.342 ml、2.39 mmol)を、テトラヒドロフラン(12 ml)に溶解したジエチルホスホロシアニダート(0.363 ml、2.39 mmol)の溶液に加え、室温で10分間攪拌した。テトラヒドロフラン(6 ml)中の2-(ピペリジン-4-イルオキシ)イソインドリン-1,3-ジオン塩酸塩(564 mg、2.00 mmol)およびトリエチルアミン(0.332 ml、2.39 mmol)の懸濁液を反応混合物に加え、全体を室温で24時間攪拌し、60℃で17時間攪拌した。反応混合物を真空濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン：5/95~25/75)により精製して、2-(4-(1,3-ジオキソイソインドリン-2-イルオキシ)ピペリジン-1-イル)-2-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)アセトニトリル(261 mg、22%)を得た。

30

【0593】

40

b) ヒドラジン-水和物(0.063 ml、1.303 mmol)を、CH₂Cl₂(5 ml)に溶解した2-(4-(1,3-ジオキソイソインドリン-2-イルオキシ)ピペリジン-1-イル)-2-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)アセトニトリル(258 mg、0.434 mmol)の溶液に加え、全体を室温で16時間攪拌した。得られた固体を濾別し、濾液を真空濃縮した。残渣をテトラヒドロフラン(5 ml)に溶解し、4-フルオロフェニルイソシアナート(0.023 ml、0.200 mmol)で処理し、室温で14時間攪拌した。反応混合物を真空濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン：50/50~0/100)により精製し、得られた固体を酢酸エチル/ヘキサンで粉末化して、1-(1-(シアノ(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)メチル)ピペリジン-4-イルオキシ)-3-(4-フルオロフェニル)尿素

50

テトラヒドロフラン (15 ml) に溶解した 1 - (1 - (4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル)シクロプロピル)ピペリジン - 4 - オール (750 mg、2.45 mmol)、2 - ヒドロキシイソインドリン - 1, 3 - ジオン (400 mg、2.45 mmol) およびトリフェニルホスフィン (707 mg、2.70 mmol) の溶液に滴下し、全体を室温で 18 時間攪拌した。反応混合物を真空濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン: 25/75 ~ 45/55) により精製して、2 - (1 - (1 - (4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル)シクロプロピル)ピペリジン - 4 - イルオキシ)イソインドリン - 1, 3 - ジオン (1.00 g、85%) を淡黄色非晶質として得た。

【0600】

e) CH_2Cl_2 (10 ml) 中の 2 - (1 - (1 - (4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル)シクロプロピル)ピペリジン - 4 - イルオキシ)イソインドリン - 1, 3 - ジオン (995 mg、2.08 mmol) およびヒドラジン-水和物 (0.304 ml、6.25 mmol) の混合物を室温で 3 時間攪拌した。得られた固体を濾別し、濾液を真空濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン: 45/55 ~ 75/25) により精製して、O - (1 - (1 - (4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル)シクロプロピル)ピペリジン - 4 - イル)ヒドロキシルアミン (580 mg、88%) を淡黄色オイルとして得た。

【0601】

f) 4 - フルオロフェニルイソシアナート (0.062 ml、0.546 mmol) を、テトラヒドロフラン (5 ml) に溶解した O - (1 - (1 - (4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル)シクロプロピル)ピペリジン - 4 - イル)ヒドロキシルアミン (157 mg、0.496 mmol) の溶液に加え、全体を室温で 12 時間攪拌した。反応混合物を真空濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン: 25/75 ~ 45/55) により精製して、1 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - (1 - (1 - (4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル)シクロプロピル)ピペリジン - 4 - イルオキシ)尿素 (221 mg、98%) を白色固体として得た: LCMS: 454 [M+1]⁺。¹H NMR (DMSO - d₆) : 0.76 (s, 2H)、0.88 (s, 2H)、1.59 (m, 2H)、1.84 (m, 2H)、2.08 (m, 2H)、2.81 (m, 2H)、3.48 (m, 1H)、5.47 (s, 1H)、7.08 (m, 2H)、7.30 (m, 2H)、7.38 (m, 2H)、7.51 (m, 2H)、8.49 (s, 1H)、9.30 (s, 1H)。

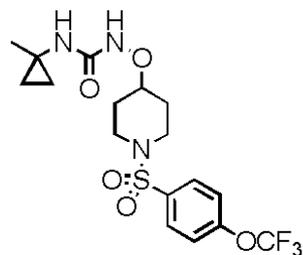
【0602】

実施例 111

1 - (1 - メチルシクロプロピル) - 3 - (1 - (4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル)スルホニル)ピペリジン - 4 - イルオキシ)尿素を実施例 67 に記載のように調製した。

【0603】

【化 124】



【0604】

白色固体: LCMS: 438 [M+1]⁺。¹H NMR (DMSO - d₆) : 0.48 (m, 2H)、0.58 (m, 2H)、1.22 (s, 3H)、1.70 (m, 2H)、1.83 (m, 2H)、2.82 (m, 2H)、3.14 (m, 2H)、3.60 (m, 1H)、6.84 (s, 1H)、7.64 (m, 2H)、7.88 (m, 2H)、8.7

8 (s、1H)。

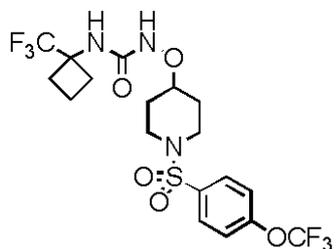
【0605】

実施例112

1-(1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニルスルホニル)ピペリジン-4-イルオキシ)-3-(1-(トリフルオロメチル)シクロブチル)尿素を実施例67に記載のように調製した。

【0606】

【化125】



10

【0607】

白色固体：LCMS：506 [M+1]⁺。¹HNMR (DMSO-d₆)：1.74-1.91 (m、6H)、2.35-2.50 (m、4H)、2.81 (m、2H)、3.21 (m、2H)、3.67 (m、1H)、7.01 (s、1H)、7.64 (m、2H)、7.89 (m、2H)、9.06 (s、1H)。

20

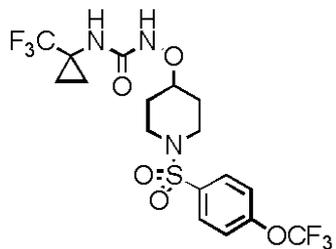
【0608】

実施例113

1-(1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニルスルホニル)ピペリジン-4-イルオキシ)-3-(1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル)尿素を実施例67に記載のように調製した。

【0609】

【化126】



30

【0610】

白色固体：LCMS：492 [M+1]⁺。¹HNMR (DMSO-d₆)：1.02 (m、2H)、1.19 (m、2H)、1.74 (m、2H)、1.85 (m、2H)、2.80 (m、2H)、3.19 (m、2H)、3.63 (m、1H)、7.49 (s、1H)、7.65 (m、2H)、7.89 (m、2H)、9.15 (s、1H)。

【0611】

本発明の化合物を、カルシウム動員および/または電気生理学的アッセイで、上記で詳述したN型カルシウムチャンネル遮断活性に関して試験した。数種の前記の化合物をまた、カルシウム動員アッセイで、上記で詳述したL型カルシウムチャンネル遮断活性に関して試験した。代表的な値を、表2に示す。

40

【0612】

【表 5】

表 2

カルシウム動員 *in vitro* アッセイ後のN型カルシウムチャンネル (NTCC) 遮断薬およびL型カルシウムチャンネル (LTCC) 遮断薬としての試験化合物の評価

実施例	NTCC (nM)	LTCC (nM)
5	102	
7	575	20000
9	218	
16	1218	
31	154	20000
32	560	20000
55	290	
67	1486	20000
86	705	20000
106	2584	

10

20

【0613】

本発明を十分に記載したが、同様のことを、幅広い同等の範囲の条件、配合および他のパラメーター内で、本発明の範囲またはそのいずれかの実施形態に影響を及ぼすことなく実施できることは、通常の当業者であれば理解するであろう。

【0614】

本発明の他の実施形態は、明細書およびここに開示されている発明の実施を考慮すれば、当業者には明らかであろう。明細書および実施例は、単なる例示としてのみ考慮されることを意図しており、本発明の真の範囲および精神は、以下の請求項により示される。本明細書に挙げられた全ての特許および刊行物は、その全体が参照により本明細書に全て組み込まれる。

30

フロントページの続き

(51) Int.Cl.

A 6 1 K 31/4545 (2006.01)
 A 6 1 K 31/5377 (2006.01)
 C 0 7 D 405/12 (2006.01)
 A 6 1 K 31/453 (2006.01)
 A 6 1 K 31/4525 (2006.01)
 A 6 1 K 31/55 (2006.01)
 A 6 1 K 31/496 (2006.01)
 C 0 7 D 413/12 (2006.01)
 A 6 1 K 31/553 (2006.01)
 A 6 1 K 31/454 (2006.01)
 C 0 7 D 211/46 (2006.01)
 A 6 1 P 25/00 (2006.01)
 A 6 1 P 25/04 (2006.01)
 A 6 1 P 25/06 (2006.01)
 A 6 1 P 25/08 (2006.01)
 A 6 1 P 25/18 (2006.01)
 A 6 1 P 25/22 (2006.01)
 A 6 1 P 25/24 (2006.01)
 A 6 1 P 25/28 (2006.01)
 A 6 1 P 21/02 (2006.01)
 A 6 1 P 43/00 (2006.01)
 A 6 1 P 9/12 (2006.01)
 A 6 1 P 9/06 (2006.01)
 A 6 1 P 9/10 (2006.01)
 G 0 1 N 33/50 (2006.01)
 G 0 1 N 33/15 (2006.01)

F I

A 6 1 K 31/4545
 A 6 1 K 31/5377
 C 0 7 D 405/12
 A 6 1 K 31/453
 A 6 1 K 31/4525
 A 6 1 K 31/55
 A 6 1 K 31/496
 C 0 7 D 413/12
 A 6 1 K 31/553
 A 6 1 K 31/454
 C 0 7 D 211/46
 A 6 1 P 25/00
 A 6 1 P 25/04
 A 6 1 P 25/06
 A 6 1 P 25/08
 A 6 1 P 25/18
 A 6 1 P 25/22
 A 6 1 P 25/24
 A 6 1 P 25/28
 A 6 1 P 21/02
 A 6 1 P 43/00 1 1 1
 A 6 1 P 9/12
 A 6 1 P 9/06
 A 6 1 P 9/10
 G 0 1 N 33/50 Z
 G 0 1 N 33/15 Z

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C 0 7 D

C A p l u s / R E G I S T R Y (S T N)