

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第4945441号  
(P4945441)

(45) 発行日 平成24年6月6日(2012.6.6)

(24) 登録日 平成24年3月9日(2012.3.9)

(51) Int. Cl.

F 1

<b>C O 7 D 207/09</b>	<b>(2006.01)</b>	C O 7 D 207/09	C S P
<b>C O 7 D 401/14</b>	<b>(2006.01)</b>	C O 7 D 401/14	
A 6 1 K 31/4025	(2006.01)	A 6 1 K 31/4025	
A 6 1 K 31/4439	(2006.01)	A 6 1 K 31/4439	
C O 7 D 403/12	(2006.01)	C O 7 D 403/12	

請求項の数 2 (全 52 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2007-515269 (P2007-515269)
(86) (22) 出願日	平成17年5月24日 (2005.5.24)
(65) 公表番号	特表2008-501687 (P2008-501687A)
(43) 公表日	平成20年1月24日 (2008.1.24)
(86) 国際出願番号	PCT/US2005/018249
(87) 国際公開番号	W02005/121080
(87) 国際公開日	平成17年12月22日 (2005.12.22)
審査請求日	平成20年5月21日 (2008.5.21)
(31) 優先権主張番号	60/576,421
(32) 優先日	平成16年6月2日 (2004.6.2)
(33) 優先権主張国	米国 (US)

(73) 特許権者	594197872
	イーライ リリー アンド カンパニー
	アメリカ合衆国 インディアナ州 462
	85 インディアナポリス リリー コー
	ポレイト センター (番地なし)
(74) 代理人	100068526
	弁理士 田村 恭生
(74) 代理人	100100158
	弁理士 鮫島 睦
(74) 代理人	100138900
	弁理士 新田 昌宏
(74) 代理人	100126778
	弁理士 品川 永敏
(74) 代理人	100162684
	弁理士 呉 英燦

最終頁に続く

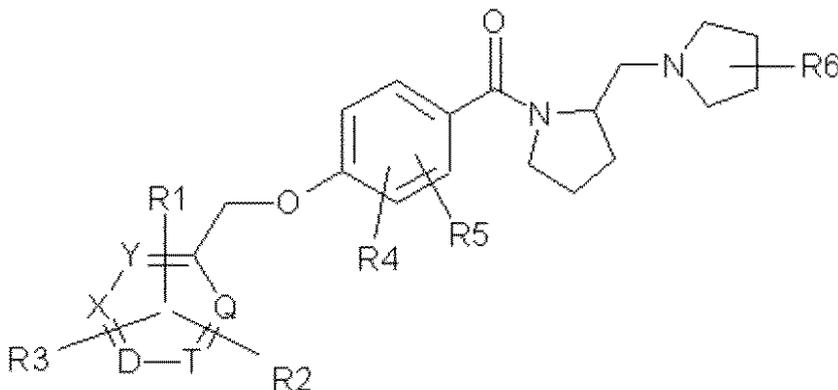
(54) 【発明の名称】 ヒスタミンH3受容体薬剤、調製、及び治療的使用

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

式 I で構造的に示される化合物又はその薬理学的に許容できる塩：

【化1】



ている), -CF<sub>3</sub>, -CN, -C(O)R<sub>10</sub>, -CO(O)R<sub>7</sub>, -CO(O)Li, -C(O)(C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>)シクロアルキル、-C(O)NR<sub>7</sub>R<sub>8</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -OR<sub>7</sub>, -NR<sub>7</sub>R<sub>8</sub>, -NR<sub>9</sub>SO<sub>2</sub>R<sub>7</sub>, -NR<sub>9</sub>C(O)R<sub>7</sub>, -NR<sub>9</sub>CO<sub>2</sub>R<sub>7</sub>, -NR<sub>9</sub>C(O)NR<sub>7</sub>R<sub>8</sub>, -SR<sub>7</sub>, -SO<sub>2</sub>R<sub>7</sub>, -SO<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, -SO<sub>2</sub>NR<sub>7</sub>R<sub>8</sub>, -S(O)R<sub>7</sub>, -CH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>R<sub>10</sub>, 又は -ヘテロアリール - R<sub>9</sub>であり、ただし、Dが窒素であるときR<sub>1</sub>又はR<sub>2</sub>又はR<sub>3</sub>はDに付着しておらず、Xが窒素であるときR<sub>1</sub>又はR<sub>2</sub>又はR<sub>3</sub>はXに付着しておらず、Tが窒素であるときR<sub>1</sub>又はR<sub>2</sub>又はR<sub>3</sub>はTに付着しておらず、Qが窒素であるときR<sub>1</sub>又はR<sub>2</sub>又はR<sub>3</sub>はQに付着しておらず、Yが窒素であるときR<sub>1</sub>又はR<sub>2</sub>又はR<sub>3</sub>はYに付着しておらず、

R<sub>4</sub>及びR<sub>5</sub>は、それぞれ独立して、

-H, -OH, -ハロゲン, -CF<sub>2</sub>H, -CF<sub>3</sub>, -(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)アルキル(1~3個のハロゲンで任意に置換されている)、又は -OR<sub>9</sub>であり、

R<sub>6</sub>は、

-H, -ハロゲン, -CF<sub>3</sub>, -(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)アルキル(1~3個のハロゲンで任意に置換されている)、-NH<sub>2</sub>, -NR<sub>7</sub>R<sub>8</sub>, -OH, 又は -OR<sub>7</sub>であり、

R<sub>7</sub>及びR<sub>8</sub>は、それぞれ独立して、

-H、又は -(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)アルキル(1~3個のハロゲンで任意に置換されている)であり、R<sub>7</sub>及びR<sub>8</sub>は、それらが結合する窒素原子と一緒に3~7員環を形成でき、

R<sub>9</sub>は、-H、又は -(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)アルキル(1~3個のハロゲンで任意に置換されている)であり、

R<sub>10</sub>は、-H, -(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)アルキル(1~3個のハロゲンで任意に置換されている)、又は -フェニルである)。

#### 【請求項2】

(4-ベンジルオキシ-フェニル)-(2-(S)-ピロリジン-1-イルメチル-ピロリジン-1-イル)-メタノン、

3-[4-(2-(S)-ピロリジン-1-イルメチル-ピロリジン-1-カルボニル)-フェノキシメチル]-ベンゾニトリル、

(2-(S)-ピロリジン-1-イルメチル-ピロリジン-1-イル)-[4-(3-トリフルオロメトキシ-ベンジルオキシ)-フェニル]-メタノン、

[4-(3-メトキシ-ベンジルオキシ)-フェニル)-(2-(S)-ピロリジン-1-イルメチル-ピロリジン-1-イル)-メタノン、

(2-(S)-ピロリジン-1-イルメチル-ピロリジン-1-イル)-[4-(3-トリフルオロメチル-ベンジルオキシ)-フェニル]-メタノン、

(2-(S)-ピロリジン-1-イルメチル-ピロリジン-1-イル)-[4-(4-トリフルオロメチル-ベンジルオキシ)-フェニル]-メタノン、

4-(4-メチル-ベンジルオキシ)-フェニル)-(2-(S)-ピロリジン-1-イルメチル-ピロリジン-1-イル)-メタノン、

[4-(3-メチル-ベンジルオキシ)-フェニル)-(2-(S)-ピロリジン-1-イルメチル-ピロリジン-1-イル)-メタノン、

4-[4-(2-(S)-ピロリジン-1-イルメチル-ピロリジン-1-カルボニル)-フェノキシメチル]-ベンゾニトリル、

(2-(S)-ピロリジン-1-イルメチル-ピロリジン-1-イル)-[4-(4-トリフルオロメトキシ-ベンジルオキシ)-フェニル]-メタノン、

[4-(3-フルオロ-ベンジルオキシ)-フェニル)-(2-(S)-ピロリジン-1-イルメチル-ピロリジン-1-イル)-メタノン、

[4-(4-フルオロ-ベンジルオキシ)-フェニル)-(2-(S)-ピロリジン-1-イルメチル-ピロリジン-1-イル)-メタノン、

[4-(2-メチル-ベンジルオキシ)-フェニル)-(2-(S)-ピロリジン-1-イルメチル-ピロリジン-1-イル)-メタノン、

10

20

30

40

50





## ジン - 1 - イル ] - メタノン

からなる群より選ばれる請求項 1 記載の化合物、又はその薬理的に許容できる塩。

## 【発明の詳細な説明】

## 【技術分野】

## 【0001】

この特許出願は、2004年6月2日に出願された米国仮特許出願第60/576,421号の利益を請求する。

## 【0002】

本発明は、新規なベンジルエーテル化合物と、そのような化合物の中間体及び製造方法、並びにこれらの化合物の医薬組成物としての使用、該化合物を含有する医薬組成物、並びにこれらの化合物及び組成物を使用する治療方法に関する。

10

## 【背景技術】

## 【0003】

ヒスタミン神経は、視床下部の結節乳頭領域内に源を発し、脳のほぼ全範囲に投射している。ヒスタミンH3受容体(H3R)は比較的ニューロン特異的であり、ヒスタミンを含む多数のモノアミンの放出を阻害する。ヒスタミンH3受容体は、中枢及び末梢神経系の双方に位置するシナプス前自己受容体及びヘテロ受容体である。ヒスタミンH3受容体は、ヒスタミン放出を制御する自己受容体、又はドーパミン、セロトニン、及びアセチルコリンを含む他の神経伝達物質の細胞放出を制御するヘテロ受容体である。これらは、H3受容体により仲介される細胞応答の例である。

20

## 【0004】

最近の証拠により、H3受容体は、インビトロ及びインビボにて、固有の、構成的な活性を示す(即ち、アゴニストの不在下で活性である)ことが示唆されている。この活性は、インバースアゴニストとして作用する化合物により阻害することができる。従って、ヒスタミンH3受容体アンタゴニスト又はインバースアゴニストは、脳内でH3受容体により制御される神経伝達物質の放出を増大させることが期待できる。それに対して、ヒスタミンH3受容体アゴニストは、ヒスタミン生合成の阻害、並びにヒスタミン及び例えばセロトニン及びアセチルコリン等の他の神経伝達物質の放出の阻害を招く。これらの発見は、ヒスタミンH3受容体アゴニスト、インバースアゴニスト、及びアンタゴニストが、ニューロンの活性、及びヒスタミンH3受容体を発現し得る他の細胞の活性の重要なメディエータであり得ることを示唆している。

30

## 【0005】

ヒスタミンH3受容体の逆作動又は選択的拮抗は、脳内のヒスタミン及び他のモノアミンの濃度を上昇させ、例えば食物消費のような活動を阻害すると共に、非特異的な末梢の結果を最小限にする。この機構を介して、ヒスタミンH3受容体の逆作動又は選択的拮抗は、覚醒の延長、認知機能の改善、食物摂取の低下、及び前庭反射の正常化を引き起こす。従って、ヒスタミンH3受容体は、アルツハイマー病、気分及び注意力の調整(mod and attention adjustments)、認知欠損、肥満症、めまい、統合失調症、てんかん、睡眠障害、睡眠発作及び動揺病の新しい治療法のための重要なターゲットである。

40

## 【0006】

ヒスタミンは、4種の受容体サブタイプ、H1R、H2R、H3R、及び新たに確認されたGPRv53と指定された受容体[(Oda T.等、J. Biol. Chem. 275(47):36781-6(2000)]を介してその活性を仲介する。GPRv53受容体の別名は、PORT3又はH4Rである。H1R、H2R及びH3Rに関しては比較的選択性を有するリガンドが開発されているが、H3RをH4Rから区別できる特異的リガンドは殆ど開発されていない。H4Rは、人の白血球中に高いレベルで発見される、広く分布した受容体である。H3R受容体の拮抗をターゲットとした場合、GPRv53受容体の活性化又は阻害が望ましくない副作用を生じ得る。H4R受容体の確認は、ヒスタミン生物学を根本的に変化させており、この問題はヒスタミンH3受容体アンタゴニ

50

ストの開発において考慮する必要がある。

【0007】

数種のヒスタミンH<sub>3</sub>受容体アンタゴニストが作成されており、これらは概ね4(5)位が置換されたイミダゾール環を有する点で、ヒスタミンと類似している(Ganellin等、Ars Pharmaceutica、1995、36:3、455-468)。このような構造を有するアンタゴニスト及びアゴニストに関する多様な特許及び特許出願には、EP第197840号、EP第494010号、WO第97/29092号パンフレット、WO第96/38141号パンフレット、及びWO第96/38142号パンフレットがある。これらのイミダゾール含有化合物は、血液脳関門の通過が乏しく、チトクロムP-450タンパクと相互作用し、また肝臓及び眼毒性を有するという欠点がある。最近、ヒスタミンH<sub>3</sub>受容体の他のイミダゾール及び非イミダゾールリガンドが開示されている。本発明の化合物は、当該技術分野にて開示されている化合物とは異なる構造を有する。

10

【0008】

ヒスタミンH<sub>3</sub>受容体アゴニスト、インバースアゴニスト又はアンタゴニストとして作用してH<sub>3</sub>受容体の活性を調節し、H<sub>3</sub>受容体の調節により利益を受け得る疾病を治療する代替的な又は改良された医薬を使用した、改良された治療法が今尚必要とされている。本発明は、新規なクラスのベンジルエーテル化合物が、ヒスタミンH<sub>3</sub>受容体と高い親和性、選択的且つ強力な活性を有するという発見に基き、このような貢献を当該技術に提供するものである。本発明は独特の構造、及びその活性において他の化合物と異なっている。

20

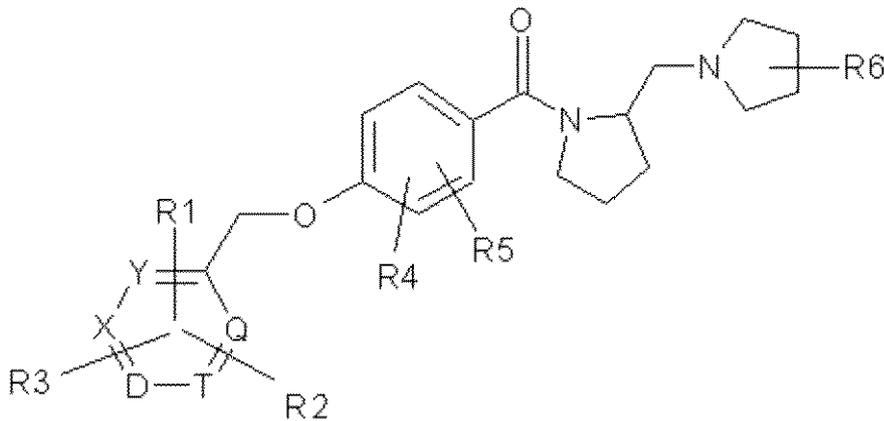
【発明の開示】

【課題を解決するための手段】

【0009】

本発明は、式Iで構造的に示される化合物又はその薬理的に許容できる塩を提供する。

【化1】



30

(I)

40

(式中、Q、T、D、X、及びYは、独立して炭素(水素又はここで示される任意の置換基で置換されている)又は窒素であり、ただし、Q、T、D、X、及びYの2個以下が窒素であり、

D、X、及びYは、窒素であり、

R1、R2、及びR3は、それぞれ独立して、

-H、-ハロゲン、-(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)アルキル(1~3個のハロゲンで任意に置換されている)、-CF<sub>3</sub>、-CN、-C(O)R<sub>10</sub>、-CO(O)R<sub>7</sub>、-CO(O)Li、C(O)(C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>)シクロアルキル、-C(O)NR<sub>7</sub>R<sub>8</sub>、-OCF<sub>3</sub>、-OR<sub>7</sub>、-NR<sub>7</sub>R<sub>8</sub>、-NR<sub>9</sub>SO<sub>2</sub>R<sub>7</sub>、-NR<sub>9</sub>C(O)R<sub>7</sub>、-NR<sub>9</sub>CO<sub>2</sub>R<sub>7</sub>、-NR<sub>9</sub>C(O)NR<sub>7</sub>R<sub>8</sub>、-SR<sub>7</sub>、SO<sub>2</sub>R<sub>7</sub>、SO<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>、-SO<sub>2</sub>NR<sub>7</sub>R<sub>8</sub>

50

, - S ( O ) R 7 , - C H <sub>2</sub> S O <sub>2</sub> R 1 0 , 又はヘテロアリーール R 9 であり、ただし、D が窒素であるとき R 1 又は R 2 又は R 3 は D に付着しておらず、X が窒素であるとき R 1 又は R 2 又は R 3 は X に付着しておらず、T が窒素であるとき R 1 又は R 2 又は R 3 は T に付着しておらず、Q が窒素であるとき R 1 又は R 2 又は R 3 は Q に付着しておらず、Y が窒素であるとき R 1 又は R 2 又は R 3 は Y に付着しておらず、

R 4 及び R 5 は、それぞれ独立して、

- H , - O H , - ハロゲン , - C F <sub>2</sub> H , - C F <sub>3</sub> , - ( C <sub>1</sub> - C <sub>3</sub> ) アルキル ( 1 ~ 3 個のハロゲンで任意に置換されている )、又は - O R 9 であり、

R 6 は、

- H , - ハロゲン , - C F <sub>3</sub> , - ( C <sub>1</sub> - C <sub>3</sub> ) アルキル ( 1 ~ 3 個のハロゲンで任意に置換されている )、- N H <sub>2</sub> , - N R 7 R 8 , - O H , 又は - O R 7 であり、

R 7 及び R 8 は、それぞれ独立して、

- H、又は - ( C <sub>1</sub> - C <sub>7</sub> ) アルキル ( 1 ~ 3 個のハロゲンで任意に置換されている ) であり、R 7 及び R 8 は、それらが付着する原子と結合して 3 ~ 7 員環を形成でき、

R 9 は、- H、又は - ( C <sub>1</sub> - C <sub>3</sub> ) アルキル ( 1 ~ 3 個のハロゲンで任意に置換されている ) であり、

R 1 0 は、- H , - ( C <sub>1</sub> - C <sub>7</sub> ) アルキル ( 1 ~ 3 個のハロゲンで任意に置換されている )、又は - フェニルである。)

#### 【 0 0 1 0 】

本発明は、ヒスタミン H 3 受容体に対する選択性及び高い親和性を示し、従ってヒスタミン H 3 受容体拮抗薬又は逆作動薬として有用な、式 I の化合物を提供する。本発明は更に、H 4 R 受容体に対する親和性と比較してヒスタミン H 3 受容体に対する親和性が大きいことにより特徴付けられる、式 I の拮抗薬又は逆作動薬を提供する。本発明の別の局面において、本発明は、式 I の化合物の中間体、及び製造方法を提供する。更に別の局面において、本発明は、式 I の化合物、又はその薬剂的に許容される塩、及び薬剂的に許容される担体、希釈剤、又は賦形剤を含有する医薬組成物を提供する。加えて、本発明は、神経系疾患、及びヒスタミン H 3 受容体に関連した他の疾患を治療する方法であって、該治療を必要とする患者に、式 I の化合物、又は式 I の医薬組成物の有効量を投与することを含む方法を提供する。

#### 【 発明を実施するための最良の形態 】

#### 【 0 0 1 1 】

本願で化合物、組成物、及び方法の説明に使用する一般的な用語は、通常の意味を有する。本願全体を通して、以下の用語は指定した意味を有する。

用語「G P R v 5 3」は、O d a 等 ( 前出 ) に記載されているような最近確認された新規なヒスタミン受容体を意味する。この受容体の別名は、P O R T 3 又は H 4 R である。

用語「H 3 R」は、ヒスタミンを含む多数のモノアミンの放出を阻害するヒスタミン H 3 受容体を意味する。

用語「H 1 R」は、ヒスタミン H 1 受容体サブタイプを意味する。

用語「H 2 R」は、ヒスタミン H 2 受容体サブタイプを意味する。

用語「H 3 R 拮抗薬」は、作動薬 R ( - ) メチルヒスタミンに応答したホルスコリン刺激による c A M P 産生を遮断する能力を有する本発明の化合物として定義する。用語「H 3 R 逆作動薬」は、H 3 R の構成的活性を阻害する能力を有する本発明の化合物として定義する。「選択的 H 3 R 拮抗薬又は逆作動薬」は、H 4 R ヒスタミン受容体と比較して H 3 ヒスタミン受容体に対してより高い親和性を有する、本発明の化合物を意味する。

#### 【 0 0 1 2 】

本明細書の一般式において、一般的な化学用語はそれらの通常の意味を有する。

例えば、「C <sub>1</sub> - C <sub>3</sub> アルキル」は、1 ~ 3 個の炭素原子、例えばメチル、エチル、プロピル、及び同様物であり、1 ~ 3 個のハロゲンで任意に置換されてもよいと定義され、「C <sub>1</sub> - C <sub>7</sub> アルキル」は、1 ~ 7 個の炭素原子、例えばメチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、及び同様物、並びにその分岐又は異性体形態であ

10

20

30

40

50

り、また本願では1～3個のハロゲンで任意に置換されてもよいと定義される。

【0013】

「C3-C5シクロアルキル」は、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、及びシクロヘキシル、シクロヘプチル等のような、3～7個の炭素原子を有する環を意味する。

【0014】

「ヘテロアリアル」は、5個の原子を含み、かつN、O及びS(SO及びSO<sub>2</sub>を含む)から選択された少なくとも1個の環ヘテロ原子を含む単環式芳香族環を意味する。ヘテロアリアルの場合には、ピロリル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、ピラゾリル、オキサゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、チアゾリル、イミダゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、フラニル、チエニル、及び同様が含まれる。

10

【0015】

「Boc」又は「BOC」は、t-ブチルカルバメートを指す。「HOBt」は、1-ヒドロベンゾトリアゾールである。「PS-トリスアミン」は、トリス-(2-アミノエチル)アミンポリスチレンである。「PS-カルボジイミド」又は「PS-CDI」は、N-シクロヘキシルカルボジイミド-N'-プロピルオキシメチルポリスチレンである。「PS-DIEA」は、N,N-(ジイソプロピル)アミノメチルポリスチレン(1%無機帯電防止剤)である。「PS-DMAP」は、N-(メチルポリスチレン)-4-(メチルアミノ)ピリジンである。

【0016】

「ハロゲン」又は「ハロ」は、フルオロ、クロロ、ブロモ及びヨードを意味する。本願で使用されている用語「任意に置換された」は、問題の基が非置換であるか、又は特定した一つ若しくは二つ以上の置換基で置換されていることを意味する。問題の基が二つ以上の置換基で置換されている場合、該置換基は、同一であっても、異なってもよい。

20

【0017】

更に、「独立して」、「独立して～である」、及び「独立して選択される」という表現が使用される場合、問題の基は、同一であるか、又は異なると理解するべきである。

【0018】

用語「患者」は、人及び人ではない動物、例えばペット動物(犬、猫、及び同様物)、並びに家畜動物を含む。家畜動物は、食物生産のために飼育される動物である。反すう動物、例えば、雌牛、雄牛、雌子牛、去勢牛、羊、水牛、野牛、山羊及びアンテロープ等は、家畜の例である。家畜の他の例は、豚、及び例えば鶏、家鴨、七面鳥及び鷺鳥のような鳥類(家禽類)を含む。家畜の更なる他の例は、水産養殖で飼育される魚、貝及び甲殻類を含む。また、食物生産に使用される外来動物、例えばアメリカワニ、水牛及び走鳥類(例、エミュー、レア、又は駝鳥)等も含まれる。治療されるべき患者は、好ましくは哺乳動物、特に人である。

30

【0019】

本願で使用されている用語「治療」、「治療している」及び「治療する」は、それらが一般に受け入れられる意味、即ち、本願に記載されている疾病、疾患、又は病状の進行又は重症度を予防、阻止、抑制、緩和、改善、遅滞、停止、遅延、又は逆行させるための患者の管理及びケアを含み、それには症状又は合併症の緩和若しくは軽減、又は疾病、疾患、若しくは状態の治癒若しくは排除が含まれる。

40

【0020】

「組成物」は医薬組成物を意味し、式Iの化合物を含む活性成分(一つ又は複数)と、担体を構成する不活性成分(一つ又は複数)とを含有する医薬製品を包含することを意図する。従って、本発明の医薬組成物は、本発明の化合物及び薬理学的に許容できる担体を混合して形成された任意の組成物を包含する。

【0021】

用語「適切な溶媒」は、反応物を十分に溶解して、その内部で所望の反応が行われる媒体が得られる、進行中の反応に不活性な任意の溶媒、又は溶媒の混合物を指す。

50

## 【 0 0 2 2 】

用語「単位剤形」は、人である対象及び人ではない他の動物のための単位用量に適した、物理的に分離した単位を意味し、各単位は適切な医薬担体と関連して所望の治療効果を生み出すように計算された所定量の活性物質を含有する。

## 【 0 0 2 3 】

上記に定義した所定の用語は、構造式中、二つ以上存在してもよく、それらが使用される際には、各用語は他とは独立して定義されるものとする。

## 【 0 0 2 4 】

一実施態様において、本発明は、上記にて詳細に説明したような式 I の化合物を提供する。本発明の全化合物が有用であるが、特定の化合物は特に興味深く、また好ましい。以下に好ましい化合物の数個のグループのリストを示す。各リストを他のリストと組み合わせて、好ましい実施態様の更なるグループを形成し得ることを理解されよう。他の実施態様は、

1 . Q、T、D、X、及び Y は炭素（水素又はここで示される任意の置換基で置換されている）であり、

2 . X は炭素であり、R 1 は X に付着し、

3 . D は炭素であり、R 1 は D に付着し、

4 . Y は炭素であり、R 1 は Y に付着し、

5 . D は炭素であり、R 1 は D に付着し、R 1 は、 $-NR_9SO_2R_7$ 、 $-SO_2R_7$ 、 $-SO_2CF_3$ 、 $-SO_2NR_7R_8$ 、及び  $-S(O)R_7$  からなる群より選ばれ、

6 . R 2 はハロゲンであり、

7 . Q、T、D、X、又は Y の 1 つは窒素であり、

8 . Q は窒素であり、

9 . T は窒素であり、

10 . D は窒素であり、

11 . X は窒素であり、

12 . Y は窒素であり、

13 . Q、T、D、X、又は Y の 2 つは窒素であり、

14 . D 及び Q は窒素であり、

15 . T 及び X は窒素であり、

16 . D 及び Y は窒素であり、

17 . D 及び Q は窒素であり、

18 . Q 及び Y は窒素であり、

19 . R 4 はハロゲンであり、

20 . R 4 はハロゲンであり、R 5 はハロゲンであり、

21 . R 6 は、 $-(C_1 - C_3)$  アルキル（1 ~ 3 個のハロゲンで任意に置換されている）

22 . R 6 は  $-CH_3$  であり、

23 . R 1 は、 $-$ ハロゲン、 $-(C_1 - C_7)$  アルキル（1 ~ 3 個のハロゲンで任意に置換されている）、 $-CN$ 、 $-C(O)R_{10}$ 、 $CO(O)Li$ 、 $-C(O)(C_3 - C_5)$  シクロアルキル、 $-C(O)NR_7R_8$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OR_7$ 、 $-NR_7R_8$ 、 $NR_9SO_2R_7$ 、 $-NR_9C(O)R_7$ 、 $-NR_9CO_2R_7$ 、 $-NR_9C(O)NR_7R_8$ 、 $SR_7$ 、 $-SO_2R_7$ 、 $SO_2CF_3$ 、 $-SO_2NR_7R_8$ 、 $-S(O)R_7$ 、 $-CH_2SO_2NR_{10}$ 、又は  $-$ ヘテロアリール  $-R_9$  であり、R 2 及び R 3 は、それぞれ独立して、 $-H$ 、 $-$ ハロゲン、 $-(C_1 - C_7)$  アルキル（1 ~ 3 個のハロゲンで任意に置換されている）、 $CN$ 、 $-C(O)R_7$ 、 $-C(O)(C_3 - C_5)$  シクロアルキル、 $C(O)NR_7R_8$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OR_7$ 、 $NR_7R_8$ 、 $-NR_9SO_2R_7$ 、 $-NR_9C(O)R_7$ 、 $-NR_9CO_2R_7$ 、 $-NR_9C(O)NR_7R_8$ 、 $SR_7$ 、 $-SO_2R_7$ 、 $-SO_2CF_3$ 、 $-SO_2NR_7R_8$ 、 $-S(O)R_7$ 、 $CH_2SO_2NR_{10}$ 、又は  $-$ ヘテロアリール  $-R_9$  であり、R 4 及び R 5 は、独立して、 $-H$ 、 $-OH$ 、 $-$ ハロ

10

20

30

40

50

ゲン、 $-CF_2H$ 、 $-CF_3$ 、 $-(C_1-C_3)$ アルキル(1~3個のハロゲンで任意に置換されている)、又は $-OR_9$ であり、ただし、 $R_4$ が水素であるとき $R_5$ は水素でない。

#### 【0025】

ヒスタミンH3受容体との相互作用のために、本発明の化合物及び組成物は、ヒスタミンH3受容体との相互作用が有益な、幅広い症状及び疾患の治療に有用である。従って、本発明の化合物は、例えば中枢神経系、末梢神経系、心血管系、肺系、胃腸系及び内分泌系の疾病又は症状の予防、治療及び/又は緩和に用途を有し得ると共に、現在の治療に関連した望ましくない副作用の一つ又は二つ以上を軽減及び/又は除去する。これらの疾病又は症状には、ヒスタミンH3受容体の調節に反応するものが含まれる。これらの障害は、本明細書において、「ヒスタミンH3受容体に伴う神経系障害及び他の障害」と称される。「ヒスタミンH3受容体に伴う神経系障害及び他の障害」には、特に限定されないが、肥満症、認知障害、注意力欠如障害、記憶障害(memory processes)、例えばアルツハイマー病及び注意欠陥多動性障害のような痴呆症及び認知障害、双極性障害、認知能力の向上、精神疾患における認知欠損、記憶欠損、学習障害、痴呆症、軽度認知機能障害、偏頭痛、気分及び注意力の変化(mood and attentional alteration)、動揺病、睡眠発作、神経原性炎症、強迫性障害、パーキンソン病、統合失調症、鬱病、てんかん、及び発作又はてんかん性発作、例えば睡眠発作のような睡眠障害、例えばメニエール病のような前庭機能障害、偏頭痛、動揺病、疼痛、薬物乱用、鬱病、てんかん、時差ぼけ、覚醒、トゥレット症候群、めまい、及び同様の物を含むがこれらに限定されない神経系疾患、並びに例えば急性心筋梗塞のような心血管疾患、例えば皮膚癌、甲状腺髄様癌及び黒色腫のような癌、例えば喘息のような呼吸器疾患、胃腸疾患、炎症、及び感染性ショック、糖尿病、2型糖尿病、インシュリン抵抗性症候群、メタボリック症候群、多嚢胞性卵巣症候群、症候群X、及び同様の物のような疾病又は症状が含まれる。本発明の方法は、式Iの化合物の予防であるか治療的な投与を含む。

10

20

#### 【0026】

更に、本発明は、ヒスタミンH3受容体を阻害するのに使用され；哺乳動物におけるH3受容体を介した細胞応答を阻害するため；細胞におけるヒスタミンレベルを選択的に増加させ又は細胞によりヒスタミン放出を増加させるため；過剰なヒスタミンH3受容体活性から生じる疾患を治療するため；神経系疾患及び哺乳動物におけるヒスタミンH3受容体に関与する疾患を治療するため；記憶過程欠乏、痴呆、認識障害、アルツハイマー病、注意欠如多動性障害、パーキンソン病、精神分裂症、低下、癲癇、発作または痙攣、睡眠障害、疲労、敏捷性赤字、前庭の機能不全、片頭痛、動揺病、肥満、及び痛みを治療するために使用される、式Iの化合物もしくはその薬理的な塩、又は式Iの医薬組成物を提供する。

30

#### 【0027】

本発明は、ヒスタミンH3受容体を阻害するための医薬品の製造；哺乳動物におけるH3受容体を介した細胞応答を阻害するための医薬品の製造；細胞におけるヒスタミンレベルを選択的に増加させ又は細胞によりヒスタミン放出を増加させるための医薬品の製造；過剰なヒスタミンH3受容体活性から生じる疾患を治療するための医薬品の製造；神経系疾患及び哺乳動物におけるヒスタミンH3受容体に関与する疾患を治療するための医薬品の製造；記憶過程欠乏、痴呆、認識障害、アルツハイマー病、注意欠如多動性障害、パーキンソン病、精神分裂症、低下、癲癇、発作または痙攣、睡眠障害、疲労、敏捷性赤字、前庭の機能不全、片頭痛、動揺病、肥満、及び痛みを治療するための医薬品の製造における、式Iの化合物もしくはその薬理的な塩、又は式Iの医薬組成物の使用を更に提供する。

40

#### 【0028】

本発明は、哺乳動物における過剰なヒスタミンH3により生じる状態を治療する方法；哺乳動物におけるヒスタミンH3受容体を阻害する方法；哺乳動物におけるH3受容体を介した細胞応答を阻害する方法；細胞におけるヒスタミンレベルを選択的に増加させ又は

50

細胞によりヒスタミン放出を増加させる方法；過剰なヒスタミンH<sub>3</sub>受容体活性から生じる疾患を治療する方法；神経系疾患及び哺乳動物におけるヒスタミンH<sub>3</sub>受容体に関する疾患を治療する方法；記憶過程欠乏、痴呆、認識障害、アルツハイマー病、注意欠如多動性障害、パーキンソン病、精神分裂症、低下、癲癇、発作または痙攣、睡眠障害、疲労、敏捷性赤字、前庭の機能不全、片頭痛、動揺病、肥満、及び痛みを治療する方法；であって、そのような治療を必要とする哺乳動物に、式Iの化合物もしくはその薬理的に許容できる塩、又は式Iの医薬組成物のヒスタミンH<sub>3</sub>受容体阻害量を投与することを含む方法を更に提供する。

【0029】

更に、本発明は、ヒスタミンH<sub>3</sub>受容体を阻害するための使用に適合され；哺乳動物におけるH<sub>3</sub>受容体を介した細胞応答を阻害するための使用に適合され；細胞におけるヒスタミンレベルを選択的に増加させ又は細胞によりヒスタミン放出を増加させるための使用に適合され；過剰なヒスタミンH<sub>3</sub>受容体活性から生じる疾患を治療するための使用に適合され；神経系疾患及び哺乳動物におけるヒスタミンH<sub>3</sub>受容体に関する疾患を治療するための使用に適合され；記憶過程欠乏、痴呆、認識障害、アルツハイマー病、注意欠如多動性障害、パーキンソン病、精神分裂症、低下、癲癇、発作または痙攣、睡眠障害、疲労、敏捷性赤字、前庭の機能不全、片頭痛、動揺病、肥満、及び痛みを治療するための使用に適合された医薬組成物を提供する。

10

【0030】

更に、本発明の化合物は、ヒスタミンH<sub>3</sub>受容体に欠陥を有する患者を識別するための診断薬として適用可能であり得る。本発明の実施態様は、当該技術分野における方法により補足された、本願に記載する方法により合成したポジトロン断層法(PET)のリガンドとしての本願に記載する例を含む。別の一実施態様において、中間体化合物は、本発明の最終化合物の製造に有用であり、又はそれら自体がH<sub>3</sub>拮抗薬若しくは逆作動薬活性を有し得る。

20

【0031】

本願で使用されるように、用語「立体異性体」は、同一の原子から構成され、同一の結合で結合されているが、異なる三次元構造を有する化合物を指す。三次元構造は、立体配置と称される。本願で使用されるように、用語「エナンチオマー」は、分子が互いに重ね合わせることができない鏡像体である2つの立体異性体を指す。用語「キラル中心」は、異なる4個の基が結合した炭素原子を指す。本願で使用されるように、用語「ジアステレオマー」は、エナンチオマーではない立体異性体を指す。また、一つのキラル中心においてのみ異なる立体配置を有する2つのジアステレオマーは、本願にて「エピマー」と称する。用語「ラセミ体(racemate)」、「ラセミ混合物」又は「ラセミ体(racemic modification)」は、等しい割合のエナンチオマーからなる混合物を指す。

30

【0032】

本発明の化合物はキラルであってもよく、分離された、純粋な、若しくは一部精製されたエナンチオマーとしての任意のエナンチオマー、又はそのラセミ混合物も、本発明の範囲内に含まれるものとする。更に、分子内に二重結合、完全若しくは一部飽和環系、2つ以上の不斉中心、又は回転が制限された結合が存在する場合、ジアステレオマーが形成され得る。分離された、純粋な、若しくは一部精製されたジアステレオマーとしての任意のジアステレオマー、又はその混合物も、本発明の範囲内に含まれるものとする。更に、本発明の数個の化合物は、異なる互変異性体形態で存在してもよく、本発明の化合物が形成可能な互変異性体形態は、いずれも本発明の範囲内に含まれるものとする。このように、当業者に周知のように、特定のアリールは互変異性体形態で存在し得る。本発明も、式Iの化合物の互変異性体、エナンチオマー及び他の立体異性体を含む。このような変形物は、本発明の範囲に含まれるものとする。

40

【0033】

用語「R」及び「S」は、有機化学にて通常使用されているように、本願ではキラル中

50

心の特定の立体配置を示すものとして使用する。

用語「R」(rectus)は、最も優先度の低い基に向かう結合に沿って見た場合、基の優先度が時計回り(優先度の最も高いものから、2番目に低いものへ)であるキラル中心の立体配置を指す。

用語「S」(sinister)は、最も優先度の低い基に向かう結合に沿って見た場合、基の優先度が反時計回り(優先度の最も高いものから、2番目に低いものへ)であるキラル中心の立体配置を指す。基の優先度は、その原子番号に基づく(原子番号が減少する順)。優先度の部分的なリスト、及び立体化学についての説明は、「Nomenclature of Organic Compounds: Principles and Practice」、(J. H. Fletcher等、eds.、1974)、103~120ページに収録されている。

10

【0034】

記号

【化2】

—

は、頁の平面から前方に突き出る結合を指す。記号

【化3】

.....

は、頁の平面から後方に突き出る結合を指す。記号

【化4】

~wv

20

は、立体化学が規定されない結合を指す。

【0035】

式Iの化合物は、ジアステレオマー混合物として存在する場合、例えばメタノール若しくは酢酸エチル又はそれらの混合物のような適切な溶媒から分別再結晶することにより、ジアステレオ異性のエナンチオマー対に分離し得る。かように得られたエナンチオマー対は、例えば分割剤として光学活性酸を使用する従来的手段により、個々の立体異性体に分離され得る。代替的に、式Iの化合物のいずれかのエナンチオマーは、周知の立体配置を有する光学的に純粋な出発物質又は試薬を使用する立体特異的な合成、又はエナンチオ選択的な合成により得ることができる。

30

【0036】

本願で使用される用語「エナンチオマー濃縮」は、一方のエナンチオマーの量を他方と比較して増大させることを意味する。

達成されるエナンチオマー濃縮を表現する便利な方法は、以下の方程式：

$$ee = \frac{E1 - E2}{E1 + E2} \times 100$$

(式中、E1は、第一エナンチオマーの量であり、E2は第二エナンチオマーの量である。)により求められるエナンチオマー過剰率、又は「ee」の概念である。従って、二種のエナンチオマーの最初の比が、例えばラセミ混合物中に存在するように50:50であり、最終的な比70:30を生成するに十分なエナンチオマー濃縮を達成する場合、第一エナンチオマーに関するeeは40%である。しかしながら、もし最終的な比が90:10である場合、第一エナンチオマーに関するeeは80%である。90%を越えるeeが好ましく、95%を越えるeeが最も好ましく、また99%を越えるeeが特に最も好ましい。エナンチオマー濃縮は、例えばキラルカラムを用いたガス又は高速液体クロマトグラフィーのような標準的な手順を用いて、当業者により容易に測定される。エナンチオマー対の分離に必須である適切なキラルカラム、溶離液、及び条件の選択は、当業者の知識の範囲内にある。加えて、式Iの化合物の特定の立体異性体及びエナンチオマーは、例えばJ. Jacques等、「Enantiomers, Racemates, and Resolutions」John Wiley and Sons, Inc., 1981、並びにE. L. Eliel及びS. H. Wilen、「Stereochemistry of O

40

50

rganic Compounds」(Wiley-Interscience 1994)、及び1998年4月29日に発行された欧州特許出願公開第EP-A-838448号に開示されている当業者周知の技術及び工程を用いて製造することができる。分割法の例には、再結晶法やキラルクロマトグラフィが含まれる。

【0037】

一般に、用語「薬理的な」は、形容詞として使用される場合、生体にとって実質的に無毒であることを意味する。例えば、本願で使用されるように、用語「薬理的な塩」は、生体にとって実質的に無毒な式Iの化合物の塩を指す。例えばBerge、S.M、Bighley、L.D.、及びMonkhouse、D.C.、「Pharmaceutical salts」J.Pharm.Sci.、66:1、1977を参照されたい。本発明は、本化合物の薬理的に許容できる塩も包含する。また、薬理的に許容できる酸付加塩が、本化合物が形成できるあらゆる水和物であることも意図される。更に、薬理的に許容できる塩は、リジン、アルギニン、及びオルニチンのような塩基性アミノ酸塩を含む。典型的な薬理的な塩には、式Iの化合物を無機又は有機の酸又は塩基と反応させることにより製造された塩が含まれる。このような塩は各々、酸付加塩又は塩基付加塩として周知である。これら薬理的な塩は、それらが誘導された化合物と比較して高い溶解性を有し、従って、液剤又は乳剤としての製剤により適している場合が多い。

10

【0038】

用語「酸付加塩」は、式Iの化合物を無機酸又は有機酸と反応させることにより製造された式Iの化合物の塩を指す。薬理的な酸付加塩の例としては、例えばBerge、S.M、Bighley、L.D.、及びMonkhouse、D.C.、J.Pharm.Sci.、66:1、1977を参照されたい。本発明の化合物は本来塩基性であり得るため、多数の無機酸及び有機酸のいずれとも反応して、薬理的な酸付加塩を形成する。

20

【0039】

酸付加塩は、化合物合成の直接的生産物として得ることができる。代替的に、遊離塩基を適切な酸を含む適切な溶媒中に溶解し、溶媒を蒸発させることによって塩を単離するか、又は別様に塩と溶媒とを分離してもよい。

【0040】

酸付加塩を形成するために一般に使用される酸は、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸、リン酸等のような無機酸、及びpトルエンスルホン酸、エタンスルホン酸、メタンスルホン酸、シュウ酸、pプロモフェニルスルホン酸、雪状炭酸、コハク酸、クエン酸、酒石酸、安息香酸、酢酸等のような有機酸である。好ましい薬理的な酸付加塩は、例えば塩酸、臭化水素酸及び硫酸のような鉱酸と共に形成された塩、並びに例えばマレイン酸、酒石酸、及びメタンスルホン酸のような有機酸と共に形成された塩である。従って、そのような薬理的に許容できる塩の例には、硫酸塩、ピロ硫酸塩、重硫酸塩、亜硫酸塩、重亜硫酸塩、リン酸塩、リン酸一水素塩、リン酸二水素塩、メタリン酸塩、ピロリン酸塩、塩化物、臭化物、ヨウ化物、酢酸塩、プロピオン酸塩、デカン酸塩、カプリル酸塩、アクリル酸塩、ギ酸塩、イソ酪酸塩、カプロン酸塩、ヘプタン酸塩、プロピオール酸塩、シュウ酸塩、マロン酸塩、コハク酸塩、スペリン酸塩、セバシン酸塩、フマル酸塩、マレイン酸塩、ブチン-1,4-ジオエート、ヘキシン-1,6-ジオエート、安息香酸塩、クロロ安息香酸塩、メチル安息香酸塩、ジニトロ安息香酸塩、ヒドロキシ安息香酸塩、メトキシ安息香酸塩、フタル酸塩、スルホン酸塩、キシレンスルホン酸塩、フェニル酢酸塩、フェニルプロピオン酸塩、フェニル酪酸塩、クエン酸塩、乳酸塩、ヒドロキシ酪酸塩、グリコール酸塩、酒石酸塩、メタンスルホン酸塩、プロパンスルホン酸塩、ナフタレン-1-スルホン酸塩、ナフタレン2スルホン酸塩、マンデル酸塩及び同様物がある。

30

40

【0041】

当業者は、式Iの化合物のいくつかは本来酸性であり得るため、多数の無機及び有機塩基のいずれとも反応して薬理的な塩基付加塩を形成することを理解するであろう。用語「塩基付加塩」は、式Iの化合物を無機又は有機塩基と反応させることにより製造される

50

、式Iの化合物の塩を指す。薬理的な塩基付加塩の例としては、例えばB e r g e、S . M、B i g h l e y、L . D .、及びM o n k h o u s e、D . C .、J . P h a r m . S c i .、66:1、1977を参照されたい。薬理的な塩基付加塩の形成に通常使用される塩基は、例えばアンモニウム又はアルカリ若しくはアルカリ土類金属の水酸化物、炭酸塩、重炭酸塩、及び同様のものような無機塩基である。従って、本発明の塩を製造するに有用な塩基には、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化アンモニウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、重炭酸ナトリウム、重炭酸カリウム、水酸化カルシウム、炭酸カルシウム、及び同様のものが含まれる。薬理的な塩基付加塩の例には、式Iの化合物のアンモニウム塩、リチウム塩、カリウム塩、ナトリウム塩、カルシウム塩、マグネシウム塩、メチルアミノ塩、ジエチルアミノ塩、エチレンジアミノ塩、シクロヘキシルアミノ塩、及びエタノールアミノ塩、及び同様のものがある。カリウム塩及びナトリウム塩の形態が特に好ましい。本発明は式Iの化合物の薬理的な塩基付加塩も想定している。

10

**【0042】**

本発明の薬理的な塩は、一般に式Iの化合物を、等モル又は過剰量の酸又は塩基と反応させて形成される。反応物質は一般に、共溶媒、例えば酸付加塩の場合、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、メタノール、エタノール、イソプロパノール、ベンゼン及び同様のもの、又は塩基付加塩の場合、水、アルコール、若しくは例えばジクロロメタンのようなクロロ化溶媒中で混合される。塩は通常、約1時間～約10日以内に溶液から沈殿し、濾過又は従来の他の方法により単離され得る。

**【0043】**

式Iの化合物の薬剂的に許容される塩は全て、本発明の範囲内に含まれると想定される。本発明の化合物は、低分子量溶媒と共に溶媒和物を形成し得る。このような溶媒和物も、本発明の範囲内に含まれると想定される。

20

**【0044】**

本発明はまた、投与されると、薬理的に活性な物質となる前に代謝プロセスによる化学的転換を受ける、本発明の化合物のプロドラッグも包含する。一般に、このようなプロドラッグは本発明の機能的誘導体であり、これらはインビボで本発明の化合物に容易に転換され得る。適切なプロドラッグ誘導体を選択及び製造する従来の手順は、例えば「D e s i g n o f p r o d r u g」、ed . H . B u n d g a a r d、E l s e v i e r、1985に記載されている。

30

**【0045】**

式Iの化合物は、当業者により様々な手順に従って製造され得、そのいくつかは以下に示す手順及びスキームにて説明する。式Iの化合物の製造に必要なステップの特定の順序は、合成する特定の化合物、出発化合物、及び置換された部分の相対的な障害性に依存する。試薬又は出発物質は当業者により容易に入手可能であり、商業的に入手が不可能なものについては、当該技術分野で通常使用されている標準的な手順を、以下に示す手順及びスキームと共に従って、当業者により容易に合成される。

**【0046】**

以下のスキーム、手続、調製及び実施例は、本発明の実施態様をより詳細に説明するために提供するものであり、本発明の範囲を限定するものと解釈するべきではない。当業者は本発明の趣旨及び範囲から逸脱せずに、様々な変更を為し得ることを認識するであろう。明細書中に言及する全刊行物は、本発明が属する技術分野の当業者の水準を表すものである。

40

**【0047】**

本明細書の製造及び実施例で使用されている用語及び略語は、別に示さない限り、それらの通常の意味を有する。例えば、本願に使用されているように、以下の用語はここに示す意味を有する。「e q」は等量を指し、「N」は正常又は正常さを指し、「M」はモル又はモル濃度を指し、「g」はグラム(1又は複数)を指し、「m g」はミリグラムを指し、「L」はリットルを指し、「m L」はミリリットルを指し、「μ L」はマイクロリットルを指し、「m o l」はモルを指し、「m m o l」はミリモルを指し、「p s i」は1

50

平方インチ当たりのポンドを指し、「min」は分を指し、「h」又は「hr」は時間を指し、「°」は摂氏温度を指し、「TLC」は薄層クロマトグラフィーを指し、「HPLC」は、高速液体クロマトグラフィーを指し、「Rf」は保持因子を指し、「Rt」は保持時間を指し、「%」はテトラメチルシランから低磁場側での百万分の一を指し、「MS」は質量分析法を指し、観測質量(Observed Mass)は別に示さない限り(M+1)を示す。「MS(FD)」は電解脱離質量分析法を指し、「MS(IS)」はイオンスプレー質量分析法を指し、「MS(FIA)」はフローインジェクション分析質量分析法を指し、「MS(FAB)」は、高速原子衝撃質量分析法を指し、「MS(EI)」は、電子衝撃質量分析法を指し、「MS(ES)」は電子スプレー質量分析法を指し、「UV」は紫外分光法を指し、「<sup>1</sup>H NMR」は、プロトン核磁気共鳴分光法を指す。更に、「IR」は赤外分光法を指し、IRスペクトルについて列挙した吸収極大は、関心の吸収極大のみであり、観測された全吸収極大ではない。「RT」は室温を指す。

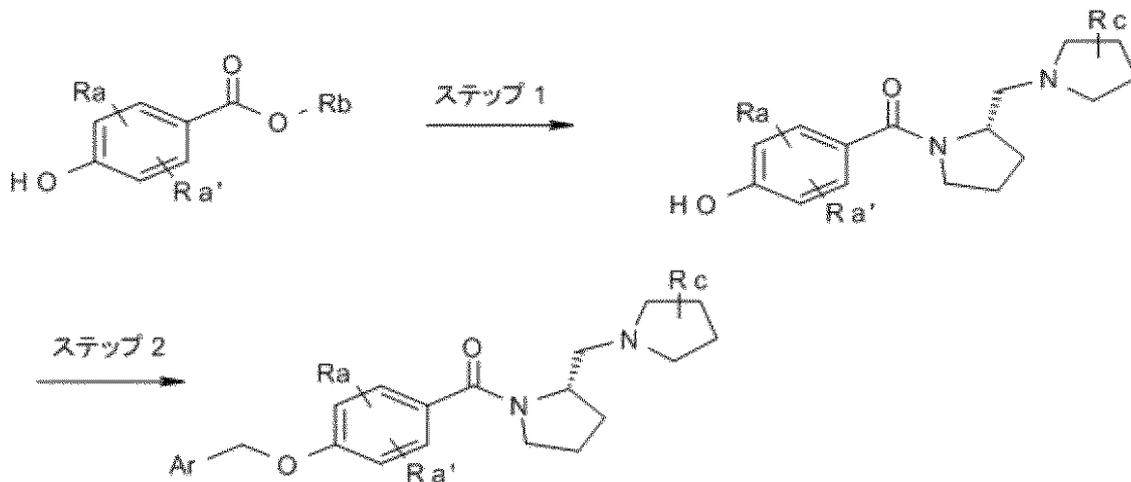
10

## 【0048】

一般的調製

スキームA

## 【化5】



20

## 【0049】

スキームAにおいて、Ra及びRa'は各々独立してF、Cl、CF<sub>3</sub>アルキルであるがこれらに限定されるものではなく、二置換化合物を含んでもよい。RbはH、又は対応するカルボキシル酸塩であり、Rcはアルキル、アミノ、ヒドロキシであり得るがこれらに限定されるものではなく、Arはフェニル、ピリジン、ピリミジン、ピラジン、ピリダジンに限定されない任意の一、二又は三置換の6員環芳香族又はヘテロ芳香族環である。スキームA、ステップ1において、ピアリールカルボン酸又は酸のリチウム、ナトリウム又はカリウム塩(ここでRbはH、Li、Na又はKであり得る)を文献にて周知の多数の異なる方法を用いて、対応するアミドに転換する。これらの方法の数個は、Klausner & Bodansky, Synthesis, 1972, 9, 453-463によるペプチド合成のカップリング試薬に関する概説中に見出すことができる。

30

40

## 【0050】

例えば、4-ヒドロキシ安息香酸、又は対応するリチウム若しくはナトリウム塩を、適切な有機溶媒、例えばジクロロメタン、DMF又はそれらの混合物中に懸濁させる。適切なアミドカップリング試薬、即ちEDC、DCC、TBTU等を室温に加え、続いてHOBt、HATU等を加える。ジイソプロピルエチルアミン及び適切なアミン、この場合(S)(+)-1-(2-ピロリジニルメチル)ピロリジンを混合物に加える。この混合物を室温で8~48時間攪拌する。水を加えて反応をクエンチする。得られた混合物を、周知の技術によって抽出、濃縮及び精製し得る。

## 【0051】

代替的に、塩化チオニル又は塩化オキザリル及び数滴のDMFを用いて、対応する酸又

50

はその塩から対応する酸塩化物を形成することができ、これを適切なアミンで処理して所望のアミドを与える。

【0052】

スキームA、ステップ2において、例えばDMF、アセトン、THF又は $CH_2Cl_2$ のような適切な溶媒中で、例えば $Cs_2CO_3$ 、 $K_2CO_3$ 、又はトリエチルアミン等の適切な塩基と共に、アルキルブロミド、クロライド、ヨージド、メシラート、トシラート等を用いて、フェノールをアルキル化してベンジルエーテルに変換する。アルキル化は、室温で、又は加熱しながら実行し得る。

【0053】

例えば、(4-ヒドロキシ-フェニル)-(2-(S)-ピロリジン-1-イルメチル-ピロリジン-1-イル)-メタノン(ここで $R_a$ 、 $R_{a'}$ =H)、及び $Cs_2CO_3$ をDMF中に懸濁させ、3-(プロモメチル)ピリジン臭化水素を加える。混合物を室温で24~48時間撹拌する。水性処理後、粗材料を周知の技術により精製し得る。

10

【0054】

代替的に、例えばTHF又は $CH_2Cl_2$ のような適切な溶媒中で、ミツノブ(Mitsunobu)反応又は関連した反応により、アルキルアルコールと、例えばDEAD、DIAD等のカップリング試薬とをトリフェニルホスフィンと共に使用して、ベンジルエーテルを形成してもよい。反応を水でクエンチして、得られた混合物を、当該技術分野にて周知の技術に従って抽出、濃縮、及び精製し得る。

20

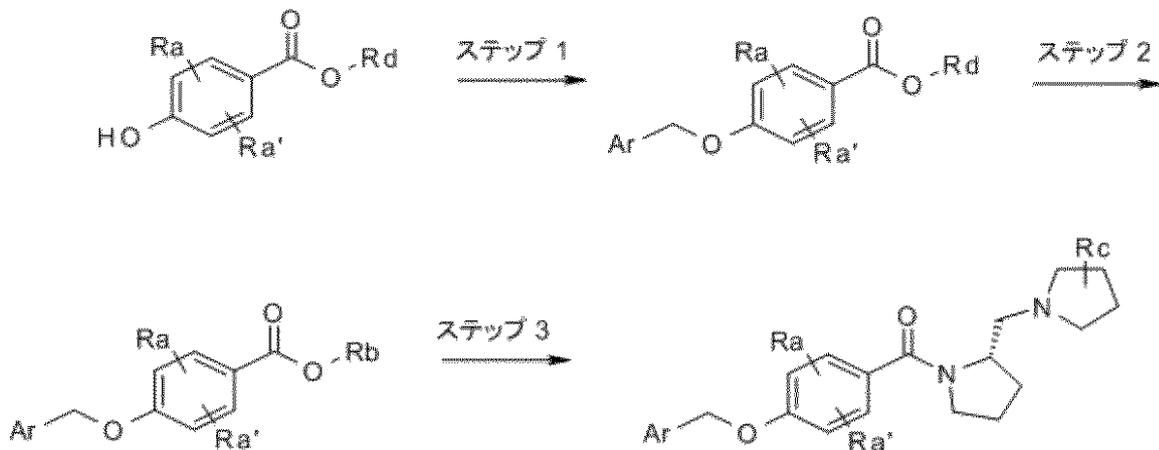
【0055】

例えば、THFのような適切な溶媒中で、(4-ヒドロキシ-フェニル)-(2-(S)-ピロリジン-1-イルメチル-ピロリジン-1-イル)-メタノン、ピラジン-2-イル-メタノール、及びトリフェニルホスフィンの混合物にDEADを加える。混合物を、室温で一晩撹拌する。得られた混合物を、当該技術分野で周知の方法に従って抽出、濃縮、及び精製し得る。

【0056】

スキームB

【化6】



30

40

【0057】

スキームBにおいて、 $R_a$ 、 $R_{a'}$ 、 $R_b$ 、 $R_c$ 及び $A_r$ は、以前に定義した通りである。 $R_d$ は、Me、Et、Bz又はブチルエステルであり得る。スキームB(ステップ1)において、カルボン酸エステルを、スキームA(ステップ2)に記載した方法によりアルキル化する。

【0058】

例えば、アセトン中の4-ヒドロキシ安息香酸メチル、4-(トリフルオロメチルチオ)ベンジルブロミド、及び $K_2CO_3$ を、5時間加熱還流する。混合物を室温に冷却し、濾過する。溶媒を除去してベンジルエーテルを与える。これを更に周知の技術により精製

50

してもよく、又は場合により精製せずに使用する。

【0059】

スキームB、ステップ2において、標準的な条件を用いて、得られたエステル ( $R_e = Me, Et, Bz$  等) をけん化して、対応するカルボン酸、又は該酸のリチウム、ナトリウム又はカリウム塩 ( $R_b$  は、H、Li、Na又はKであり得る) を得てもよい。例えば、ジオキサンの中の4-(4-トリフルオロメチルスルファニル-ベンジルオキシ)-安息香酸メチルの混合物を、水酸化リチウム-水和物の $H_2O$ 溶液に加える。混合物を室温で24~48時間攪拌する。溶媒を真空下で除去して粗リチウム塩を与え、これを更に精製することなく使用する。

【0060】

スキームB、ステップ3において、酸又は対応するリチウム、ナトリウム若しくはカリウム塩 ( $R_b = H, Li, Na, K$ ) を、スキームA (ステップ1) に記載した方法により、ピロリジニルメチルピロリジンアミドに変換する。

【0061】

スキームC

【化7】



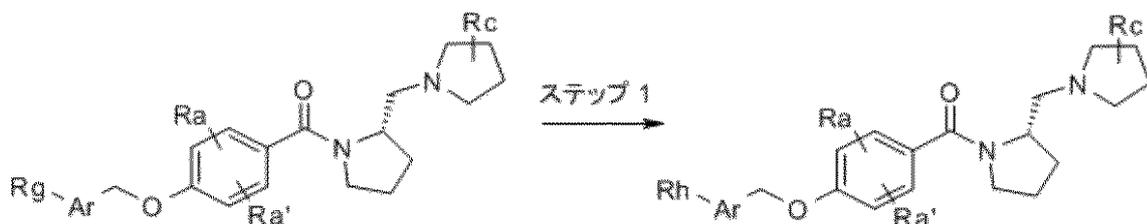
【0062】

スキームCにおいて、 $R_a, R_{a'}, R_c$ 、及び $R_d$ は、以前に定義した通りである。 $R_g$ は、アルキル化、アシル化、酸化、還元、スルホニル化、けん化等を介して更に $R_h$ に変換され得る任意の官能基であり得る。例えば、 $CH_2Cl_2$ 中の4-(4-トリフルオロメチルスルファニル-ベンジルオキシ)-安息香酸メチルを、3-クロロ過安息香酸に加える。混合物を室温で一夜攪拌する。1M水酸化ナトリウム水溶液を加え、混合物を当該技術分野で周知の技術に従って抽出、濃縮、及び精製する。エステルを、スキームB (ステップ2及びステップ3) に記載した方法により、ピロリジニルメチルピロリジンアミドに変換し得る。

【0063】

スキームD

【化8】



【0064】

スキームDにおいて、 $R_a, R_{a'}, R_c, R_g$ 、及び $R_h$ は、以前に定義した通りである。例えば、[4-(2-(S)-ピロリジン-1-イルメチル-ピロリジン-1-カルボニル)-フェノキシメチル]-安息香酸メチルを、スキームB (ステップ2) に記載したようにけん化して、スキームA (ステップ1) に記載したように、対応する環式アミドに変換する。

【0065】

中間体調整1

(4-ヒドロキシ-フェニル)-(2-(S)-ピロリジン-1-イルメチル-ピロリ

10

20

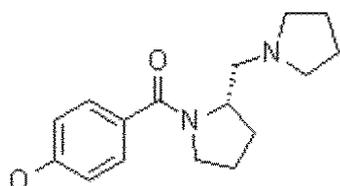
30

40

50

ジン - 1 - イル) - メタノン

【化 9】



【0066】

手順 A : 4 - ヒドロキシ安息香酸 ( 13 . 5 g、97 . 9 mmol ) をジクロロメタン ( 400 mL ) 中に懸濁させる。EDC ( 20 . 0 g、104 . 3 mmol ) 及び HOBt ( 14 . 1 g、104 . 3 mmol ) を、室温にてこの順序で加える。DIEA ( 28 . 4 mL、163 mmol ) 及び ( S ) ( + ) - 1 - ( 2 - ピロリジニルメチル ) ピロリジン ( 10 . 0 g、65 . 2 mmol ) を混合物に加える。混合物を室温で一晩攪拌する。水及び酢酸エチルを混合物に加える。生成物は水溶性であり、多数回の有機洗浄を必要とする。一緒にした有機層を  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  上で乾燥し、蒸発させる。粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー ( 傾斜 : 100%  $\text{CH}_2\text{Cl}_2 \sim \text{MeOH} / \text{CH}_2\text{Cl}_2$  中 10% 2M  $\text{NH}_3$  ) により精製して、所望の生成物 ( 52% ) を与える。MS ( ES+ ) : 275 ; 1H - NMR (  $\text{CDCl}_3$  ) : 7 . 29 ( bm, 2H ), 6 . 76 ( d, 2H ), 4 . 50 ( m, 1H ), 3 . 52 ( m, 2H ), 2 . 90 ( bm, 1H ), 2 . 70 ( bm, 4H ), 2 . 04 ( bm, 1H ), 1 . 95 ( bm, 2H ), 1 . 67 ( bm, 6H ) .

10

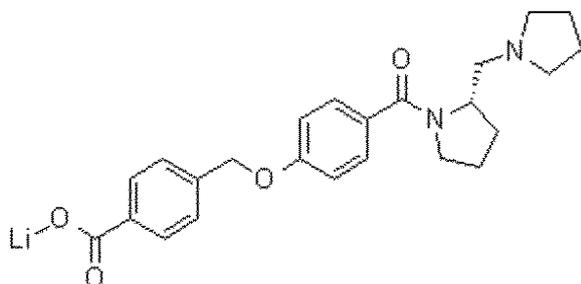
20

【0067】

中間体調整 2

4 - [ 4 - ( 2 - ( S ) - ピロリジン - 1 - イルメチル - ピロリジン - 1 - カルボニル ) - フェノキシメチル ] - 安息香酸リチウム塩

【化 10】



30

[ 4 - ( 2 - ( S ) - ピロリジン - 1 - イルメチル - ピロリジン - 1 - カルボニル ) - フェノキシメチル ] - 安息香酸メチル ( 1 . 14 g、2 . 7 mmol ) のジオキサン ( 20 mL ) 中の混合物に、 $\text{LiOH}$  ( 78 mg、3 . 26 mmol ) の  $\text{H}_2\text{O}$  ( 10 mL ) 溶液を加える。この混合物を室温で 24 時間攪拌する。溶媒を真空下で除去して粗リチウム塩を与え、これを更に精製することなく使用する。

40

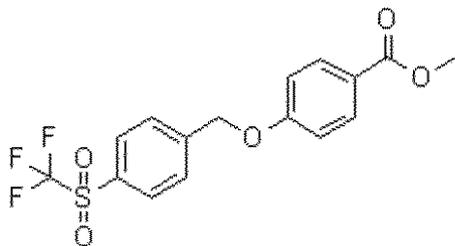
【0068】

中間体調整 3

( 2 - フルオロ - 4 - ヒドロキシ - フェニル ) - ( 2 - ( S ) - ピロリジン - 1 - イルメチル - ピロリジン - 1 - イル ) - メタノン



## 【化14】



## 【0075】

4 - ( 4 - トリフルオロメチルスルファニル - ベンジルオキシ ) - 安息香酸メチル ( 1 . 43 g、4 . 2 mmol ) の  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ( 40 mL ) 中の混合物に、3 - クロロ過安息香酸 ( 5 . 07 g、29 . 4 mmol ) を加える。混合物を室温で一夜攪拌する。1 M 水酸化ナトリウム水溶液を加え、混合物を EtOAc ( 3 × ) で抽出する。一緒にした有機相をブラインで洗浄し、乾燥し (  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  )、濃縮して表題の化合物 1 . 53 g を白色固体として与え、これを更に精製することなく使用する。

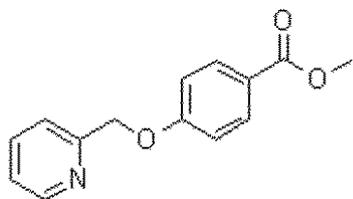
10

## 【0076】

中間体調整 7

4 - ( ピリジン - 2 - イルメトキシ ) - 安息香酸メチルエステル

## 【化15】



20

## 【0077】

標記化合物は、手順 E に実質的に類似した方法で、メチル 4 - ヒドロキシ安息香酸及び 2 - ( プロモメチル ) ピリジンヒドロプロマイドから調製する。

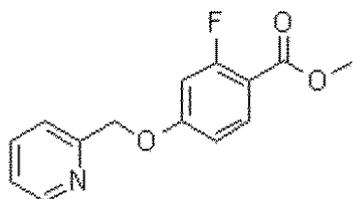
## 【0078】

中間体調整 8

2 - フルオロ - 4 - ( ピリジン - 2 - イルメトキシ ) - 安息香酸メチルエステル

30

## 【化16】



## 【0079】

標記化合物は、手順 E に実質的に類似した方法で、2 - フルオロ - 4 - ヒドロキシ - 安息香酸メチルエステル及び 2 - ( プロモメチル ) ピリジンヒドロプロマイドから調製する。  
MS ( ES + ) 262

40

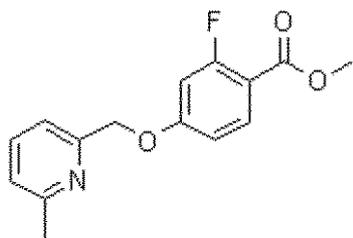
## 【0080】

中間体調整 9

2 , 6 - ジフルオロ - 4 - ( ピリジン - 2 - イルメトキシ ) - 安息香酸メチルエステル



## 【化19】



## 【0087】

標記化合物は、KI (1.3当量) に、2-フルオロ-4-ヒドロキシ-安息香酸メチルエステル [197507-22-5] 及び 2-(クロロメチル)-6-メチル-ピリジンヒドロクロライド [CAS 3099-29-4] を添加することを除き、手順Eに実質的に類似した方法で、調製する。MS (ES+) 276.2

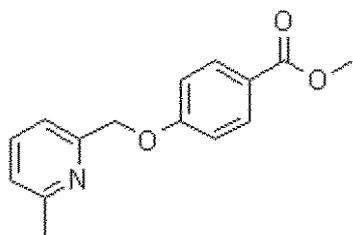
10

## 【0088】

中間体調整12

4-(6-メチル-ピリジン-2-イルメトキシ)-安息香酸メチルエステル

## 【化20】



20

## 【0089】

標記化合物は、KI (1.3当量) に、4-ヒドロキシ-安息香酸メチルエステル及び 2-(クロロメチル)-6-メチル-ピリジンヒドロクロライド [CAS 3099-29-4] を添加することを除き、手順Eに実質的に類似した方法で、調製する。MS (ES+) 258.2

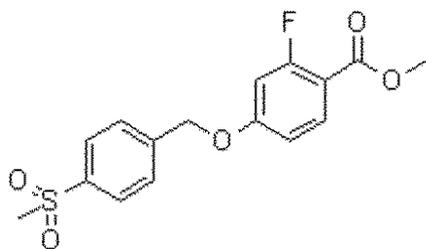
## 【0090】

中間体調整13

2-フルオロ-4-(4-メタンシルホニル-ベンジルオキシ)-安息香酸メチルエステル

30

## 【化21】



40

## 【0091】

標記化合物は、KI (1.0当量) に、2-フルオロ-4-ヒドロキシ-安息香酸メチルエステル [CAS 197507-22-5] 及び 4-メチルスルホニルベンジルクロライドを添加することを除き、手順Eに実質的に類似した方法で、調製する。<sup>1</sup>H NMR (DMSO) 8.0 (d, 2H), 7.9 (t, 1H), 7.7 (d, 2H), 7.1 (dd, 1H), 7.0 (dd, 1H), 5.4 (s, 2H), 3.8 (s, 3H), 3.3 (s, 3H)

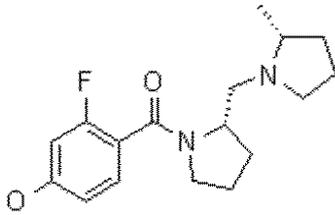
## 【0092】

中間体調整14

50

(2-フルオロ-4-ヒドロキシ-フェニル)-[2-(S)(2-(R)-メチル-ピロリジン-1-イルメチル)-ピロリジン-1-イル]-メタノン

【化22】



10

【0093】

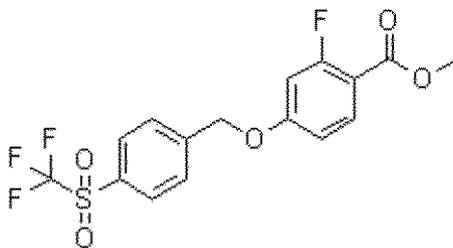
標記化合物は、手順Aに実質的に類似した方法で、2-フルオロ-4-ヒドロキシ安息香酸及び2-(R)-メチル-1-(2-(S)-ピロリジニルメチル)ピロリジンから調製する。MS(ES+)307.3

【0094】

中間体調整15

2-フルオロ-4-(4-トリフルオロメタンシルホニル-ベンジルオキシ)-安息香酸メチルエステル

【化23】



20

【0095】

標記化合物は、手順E及び一般的調整6に実質的に類似した方法で、2-フルオロ-4-ヒドロキシ-安息香酸メチルエステル[CAS 197507-22-5]及び4-(トリフルオロメチルチオ)ベンジルプロマイドから調製する。MS(ES+)393.2

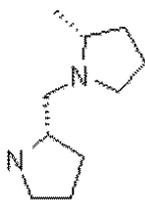
30

【0096】

中間体調整16

2-(R)-メチル-1-(2-(S)-ピロリジニルメチル)ピロリジン

【化24】



40

【0097】

(S)BOCプロリン(CAS 15761-39-4)及び2-(R)-メチル-ピロリジンヒドロクロライド(CAS 135324-85-5)を、手順Aに実質的に類似した方法で結合させ、2(S)-(2(R)-メチル-ピロリジン-1-カルボニル)-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステルを得る。この物質をトリフルオロ酢酸(10当量)を加えると共にジクロロメタン中で5~10で攪拌して脱保護し、次いで室温で18時間攪拌した。反応物を濃縮し、H<sub>2</sub>O中に溶解し、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>を用いてpHを8~9に調整し、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>で数回抽出した。抽出物を一緒にし、乾燥して(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、真空下で濃縮して(2(R)-メチル-ピロリジン-1-イル)-ピロリジン-2-イル-メタノンを得た。1M水素化リチウムアルミニウム/THF溶液(3

50

当量)を等容積のTHFで希釈して、N<sub>2</sub>下で(2(R)-メチル-ピロリジン-1-イル)-ピロリジン-2-イル-メタノンのTHF溶液を滴加しながら攪拌して、反応物を穏やかに発熱させた。反応混合物を40℃で45分、次いで室温で18時間攪拌した。混合物を氷浴内で冷却し、反応温度を15℃未満に保持しながらH<sub>2</sub>O(3当量)、4N NaOH(3当量)、次いでH<sub>2</sub>O(9当量)でクエンチした。混合物を一夜攪拌し、濾過し、沈殿をTHFで3回洗浄した。濾液と洗浄液を一緒にし、濃縮して2-(R)-メチル-1-(2-(S)-ピロリジニルメチル)ピロリジンを得た。MS(ES+)169.3(M+H)+。表題の化合物をそのまま使用するか、又はSCXクロマトグラフィー若しくは蒸留により精製した。

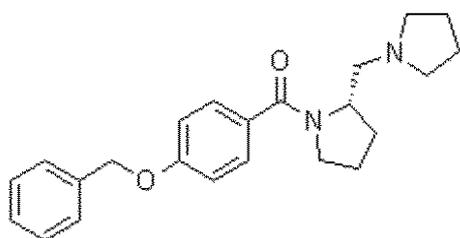
【実施例】

【0098】

実施例1

(4-ベンジルオキシ-フェニル)-(2-(S)-ピロリジン-1-イルメチル-ピロリジン-1-イル)-メタノン

【化25】



【0099】

4-ベンジルオキシ安息香酸(116mg、0.51mmol)及びPS-カルボジイミド(500mg、0.66mmol、1.32mmol/g)の、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(5mL)中5%DMFの懸濁液に、(S)(+)-1-(2-ピロリジニルメチル)ピロリジン(80mg、0.51mmol)を加えた。混合物を室温で3日間攪拌した。反応混合物を濾過し、樹脂をCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>で洗浄した。濾液を濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>、次いでMeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>中の5%2M NH<sub>3</sub>中)にかけて生成物62.7mg(34%)を与えた。観察質量:365(M+1)

【0100】

手順B:(4-ヒドロキシ-フェニル)-(2-(S)-ピロリジン-1-イルメチル-ピロリジン-1-イル)-メタノン(100mg、0.36mmol)、Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(0.24g、0.73mmol)、及び適切なアルキルブロミド(0.43mmol)(5mL)のDMF(5mL)中の混合物を、室温で一夜攪拌した。混合物をEtOAc及びH<sub>2</sub>O間に分割した。水性相をEtOAc(2×)で抽出した。一緒にした有機相を乾燥し(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、濃縮した。粗生成物を逆相クロマトグラフィーにより抽出して、所望の生成物をトリフルオロ酢酸塩として与えた。

【0101】

以下の実施例は、適切な物質から出発し、手順Bと実質的に類似した方法により製造した。

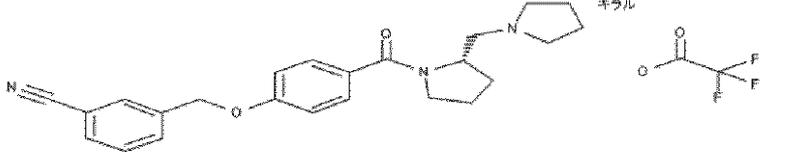
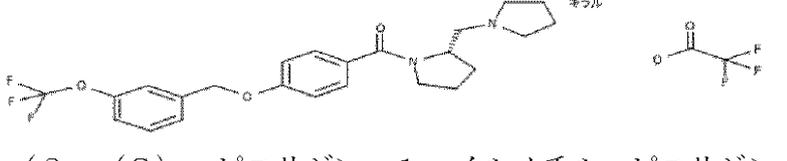
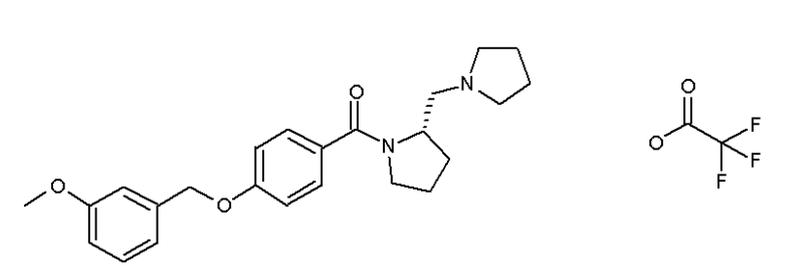
10

20

30

40

【表 1 - 1】

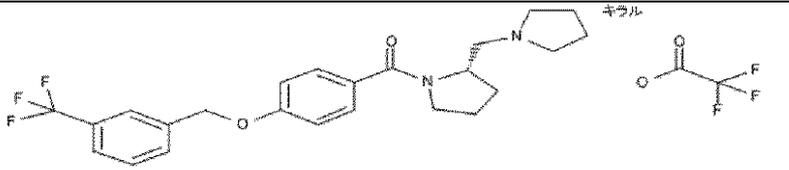
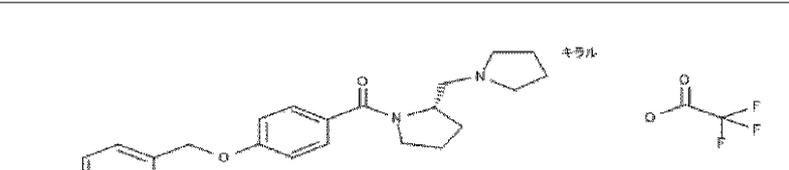
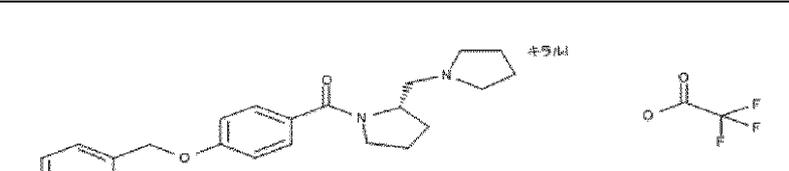
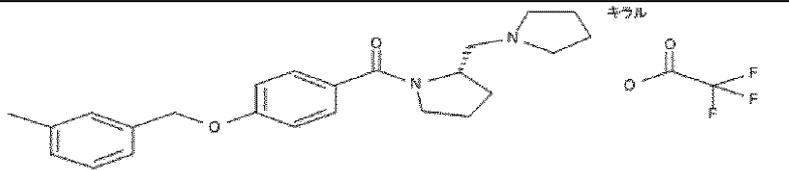
実施例	構造	MS (E S+)
2	 <p data-bbox="379 459 1166 566">3-[4-(2-(S)-ピロリジン-1-イルメチル-ピロリジン-1-カルボニル)-フェノキシシメチル]-ベンゾニトリルトリフルオロアセテート</p>	390.3
3	 <p data-bbox="379 752 1166 882">(2-(S)-ピロリジン-1-イルメチル-ピロリジン-1-イル)-[4-(3-トリフルオロメトキシベンジルオキシ)-フェニル]-メタノントリフルオロアセテート</p>	449.3
4	 <p data-bbox="379 1176 1166 1283">[4-(3-メトキシベンジルオキシ)-フェニル]-[2-(S)-ピロリジン-1-イルメチル-ピロリジン-1-イル]-メタノントリフルオロアセテート</p>	395.3

10

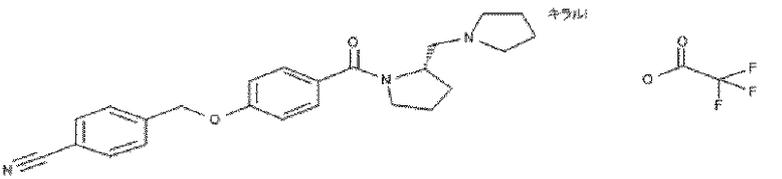
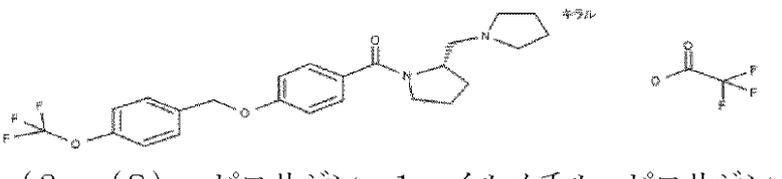
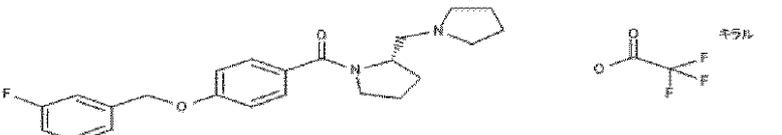
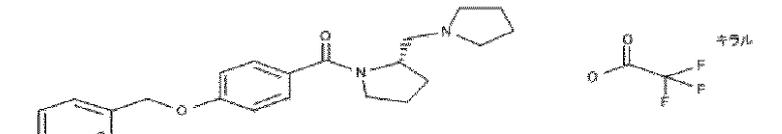
20

30

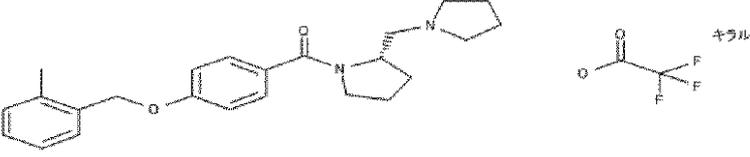
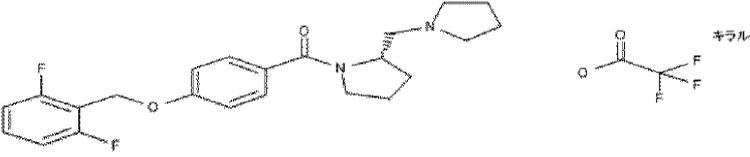
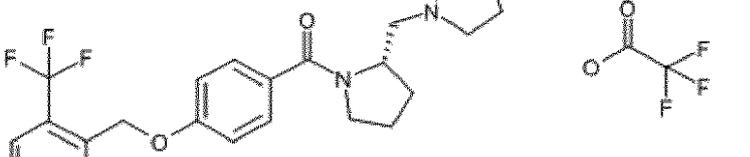
【表 1 - 2】

5	 <p>(2- (S) -ピロリジン-1-イルメチル-ピロリジン-1-イル) - [4- (3-トリフルオロメチル-ベンジルオキシ) -フェニル] - メタノントリフルオロアセテート</p>	4 3 3. 4	10
6	 <p>(2- (S) -ピロリジン-1-イルメチル-ピロリジン-1-イル) - [4- (4-トリフルオロメチル-ベンジルオキシ) -フェニル] - メタノン</p>	4 3 3. 4	20
7	 <p>[4- (4-メチル-ベンジルオキシ) -フェニル] - (2- (S) -ピロリジン-1-イルメチル-ピロリジン-1-イル) - メタノントリフルオロアセテート</p>	3 7 9. 4	30
8	 <p>[4- (3-メチル-ベンジルオキシ) -フェニル] - (2- (S) -ピロリジン-1-イルメチル-ピロリジン-1-イル) - メタノントリフルオロアセテート</p>	3 7 9. 4	30

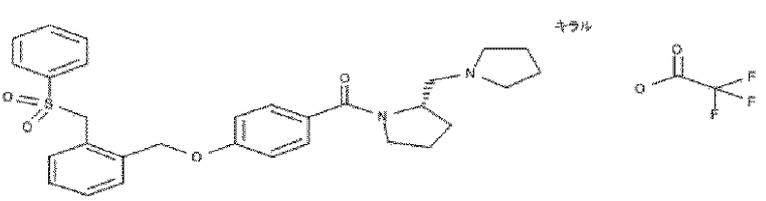
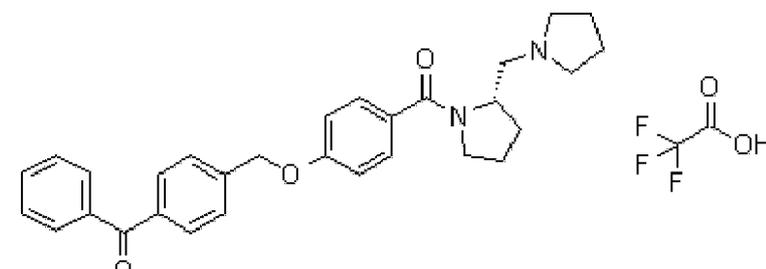
【表 1 - 3】

9	 <p>4- [4- (2- (S) -ピロリジン-1-イルメチル-ピロリジン-1-カルボニル) -フェノキシシメチル] -ベンゾニトリルトリフルオロアセテート</p>	390. 4	10
10	 <p>(2- (S) -ピロリジン-1-イルメチル-ピロリジン-1-イル) - [4- (4-トリフルオロメトキシ-ベンジルオキシ) -フェニル] -メタノントリフルオロアセテート</p>	449. 4	20
11	 <p>[4- (3-フルオロ-ベンジルオキシ) -フェニル] - (2- (S) -ピロリジン-1-イルメチル-ピロリジン-1-イル) -メタノントリフルオロアセテート</p>	383. 4	30
12	 <p>[4- (4-フルオロ-ベンジルオキシ) -フェニル] - (2- (S) -ピロリジン-1-イルメチル-ピロリジン-1-イル) -メタノントリフルオロアセテート</p>	383. 4	30

【表 1 - 4】

1 3	 <p>[4-(2-メチルベンジルオキシ)フェニル]-(2-(S)-ピロリジン-1-イルメチル-ピロリジン-1-イル)-メタノントリフルオロアセテート</p>	3 7 9. 4	10
1 4	 <p>[4-(2,6-ジフルオロベンジルオキシ)フェニル]-(2-(S)-ピロリジン-1-イルメチル-ピロリジン-1-イル)-メタノントリフルオロアセテート</p>	4 0 1. 4	20
1 5	 <p>(2-(S)-ピロリジン-1-イルメチル-ピロリジン-1-イル)-[4-(2-トリフルオロメチルベンジルオキシ)フェニル]-メタノントリフルオロアセテート</p>	4 3 3. 4	30

【表 1 - 5】

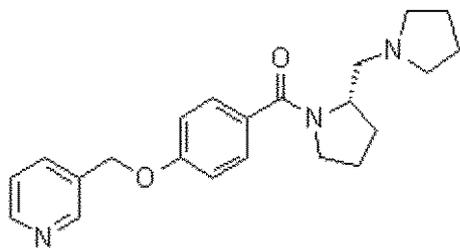
16	 <p>[4-(2-ベンゼンスルホニルメチルベンジルオキシ)フェニル]-(2-(S)-ピロリジン-1-イルメチルピロリジン-1-イル)-メタノントリフルオロアセテート</p>	519. 4	10
17	 <p>[4-(4-ベンゾイルベンジルオキシ)フェニル]-(2-(S)-ピロリジン-1-イルメチルピロリジン-1-イル)-メタノン</p>	469. 2	20

## 【0102】

## 実施例 18

[4-(ピリジン-3-イルメトキシ)-フェニル]-(2-(S)-ピロリジン-1-イルメチル-ピロリジン-1-イル)-メタノン

## 【化 26】



## 【0103】

標記化合物は、(4-ヒドロキシ-フェニル)-(2-(S)-ピロリジン-1-イルメチル-ピロリジン-1-イル)-メタノン及び3-(プロモメチル)ピリジンヒドロプロマイドを用いて、手順Bと実質的に類似した方法で調整した。MS(ES+) 366.2

## 【0104】

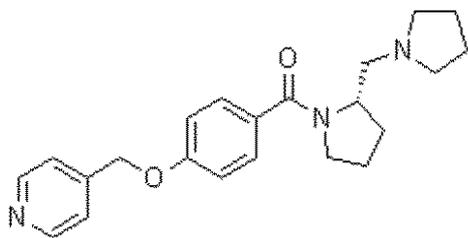
## 実施例 19

[4-(ピリジン-4-イルメトキシ)-フェニル]-(2-(S)-ピロリジン-1-イルメチル-ピロリジン-1-イル)-メタノン

30

40

## 【化27】



## 【0105】

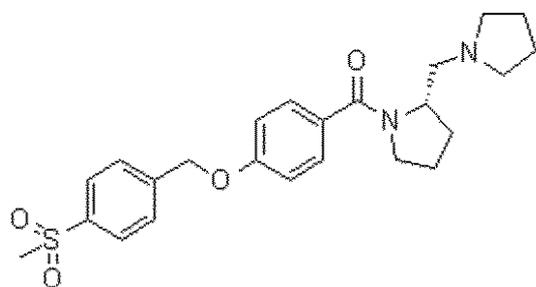
標記化合物は、(4-ヒドロキシ-フェニル)-(2-(S)-ピロリジン-1-イルメチル-ピロリジン-1-イル)-メタンおよび4-(プロモメチル)ピロリジンヒドロプロマイドを用いて、手順Bと実質的に類似した方法で調整した。MS(ES+) 366.2

## 【0106】

## 実施例20

[4-(4-メタンスルホニル-ベンジルオキシ)-フェニル]-(2-(S)-ピロリジン-1-イルメチル-ピロリジン-1-イル)-メタン

## 【化28】



## 【0107】

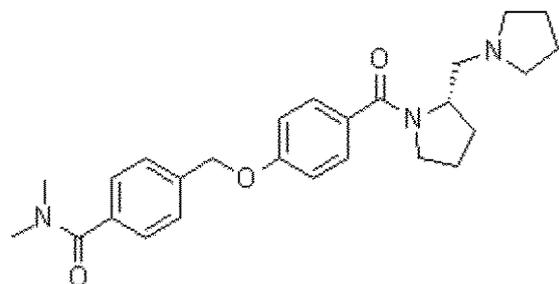
手順C: (4-ヒドロキシ-フェニル)-(2-(S)-ピロリジン-1-イルメチル-ピロリジン-1-イル)-メタン(1.23g, 4.5mmol)、Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(2.2g, 6.8mmol)、KI(0.75g, 4.5mmol)及び4-メチルスルホニルベンジルクロライド(1.0g, 5.1mmol)のDMF(15mL)中の混合物を、室温で一夜攪拌した。この混合物をEtOAc及びH<sub>2</sub>O間に分割した。水性相をEtOAc(2x)で抽出した。一緒にした有機相を乾燥し(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、濃縮した。粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製した。MS(ES+) 443.2

## 【0108】

## 実施例21

N,N-ジメチル-4-[4-(2-(S)-ピロリジン-1-イルメチル-ピロリジン-1-カルボニル)-フェノキシシメチル]-ベンズアミド

## 【化29】



## 【0109】

標記化合物は、(4-ヒドロキシ-フェニル)-(2-(S)-ピロリジン-1-イル

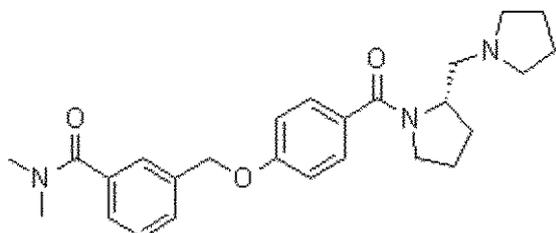
メチル - ピロリジン - 1 - イル) - メタノン及び 4 - クロロメチル - N, N - ジメチル - ベンズアミド [CAS 121083-51-0] を用いて、手順 C と実質的に類似した方法で調整した。MS (ES+) 436.3

【0110】

実施例 22

N, N - ジメチル - 3 - [4 - (2 - (S) - ピロリジン - 1 - イルメチル - ピロリジン - 1 - カルボニル) - フェノキシシメチル] - ベンズアミド

【化30】



10

【0111】

標記化合物は、(4 - ヒドロキシ - フェニル) - (2 - (S) - ピロリジン - 1 - イルメチル - ピロリジン - 1 - イル) - メタノン及び 3 - クロロメチル - N, N - ジメチル - ベンズアミド [CAS 442910-26-1] を用いて、手順 C と実質的に類似した方法で調整した。MS (ES+) 436.3

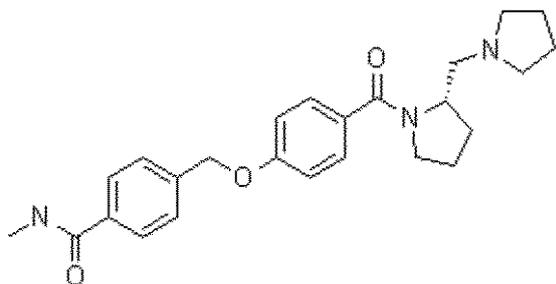
20

【0112】

実施例 23

N - メチル - 4 - [4 - (2 - (S) - ピロリジン - 1 - イルメチル - ピロリジン - 1 - カルボニル) - フェノキシシメチル] - ベンズアミド

【化31】



30

【0113】

標記化合物は、(4 - ヒドロキシ - フェニル) - (2 - (S) - ピロリジン - 1 - イルメチル - ピロリジン - 1 - イル) - メタノン及び 4 - クロロメチル - N - メチル - ベンズアミド [CAS 220875-88-7] を用いて、手順 C と実質的に類似した方法で調整した。MS (ES+) 422.2

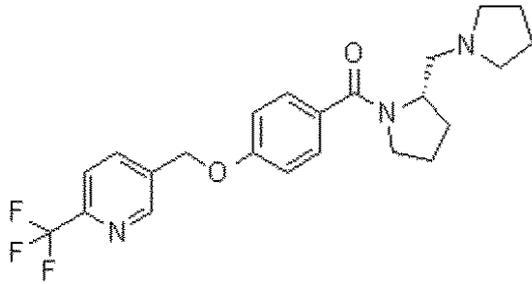
【0114】

実施例 24

(2 - (S) - ピロリジン - 1 - イルメチル - ピロリジン - 1 - イル) - [4 - (6 - トリフルオロメチル - ピロリジン - 3 - イルメトキシ) - フェニル] - メタノン

40

## 【化 3 2】



## 【0115】

10

標記化合物は、(4-ヒドロキシ-フェニル)-(2-(S)-ピロリジン-1-イルメチル-ピロリジン-1-イル)-メタノン及び3-(クロロメチル)-6-(トリフルオロメチル)ピリジンを用いて、手順Cと実質的に類似した方法で調整した。MS (ES+) 434.2

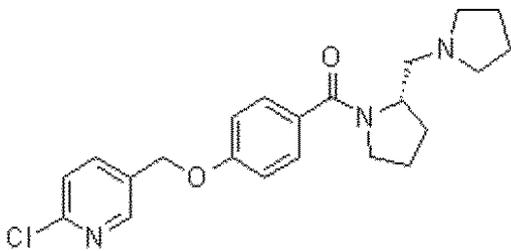
## 【0116】

## 実施例 25

[4-(6-クロロ-ピリジン-3-イルメトキシ)-フェニル]-(2-(S)-ピロリジン-1-イルメチル-ピロリジン-1-イル)-メタノン

## 【化 3 3】

20



## 【0117】

標記化合物は、(4-ヒドロキシ-フェニル)-(2-(S)-ピロリジン-1-イルメチル-ピロリジン-1-イル)-メタノン及び2-クロロ-5-(クロロメチル)ピリジン [CAS 70258-18-3] を用いて、手順Cと実質的に類似した方法で調整した。MS (ES+) 400.2

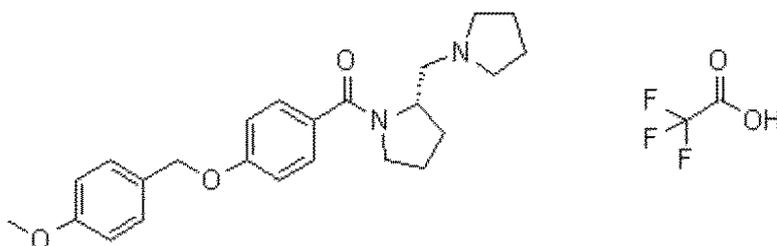
30

## 【0118】

## 実施例 26

[4-(4-メトキシ-ベンジルオキシ)-フェニル]-(2-(S)-ピロリジン-1-イルメチル-ピロリジン-1-イル)-メタノントリフルオロアセテート

## 【化 3 4】



40

## 【0119】

標記化合物は、(4-ヒドロキシ-フェニル)-(2-(S)-ピロリジン-1-イルメチル-ピロリジン-1-イル)-メタノン及び4-メトキシベンジルクロライドを用いて、逆相クロマトグラフィーで精製を行った点を除き、手順Cと実質的に類似した方法で調整した。MS (ES+) 395.2

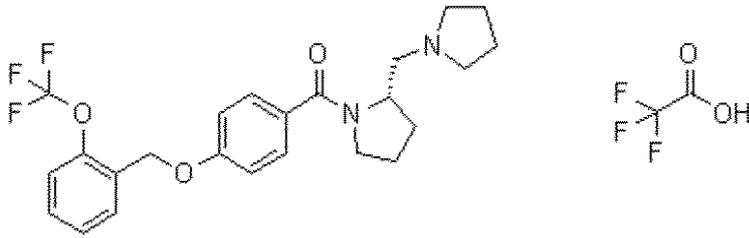
## 【0120】

50

## 実施例 27

(2 - (S) - ピロリジン - 1 - イルメチル - ピロリジン - 1 - イル) - [4 - (2 - トリフルオロメトキシ - ベンジルオキシ) - フェニル] - メタノントリフルオロアセテート

【化 3 5】



10

【0121】

標記化合物は(4 - ヒドロキシ - フェニル) - (2 - (S) - ピロリジン - 1 - イルメチル - ピロリジン - 1 - イル) - メタノン及び(1 - クロロメチル) - 2 - トリフルオロメトキシベンゼンを用いて、逆相クロマトグラフィーで精製を行った点を除き、手順Cと実質的に類似した方法で調整した。MS (ES+) 449.2

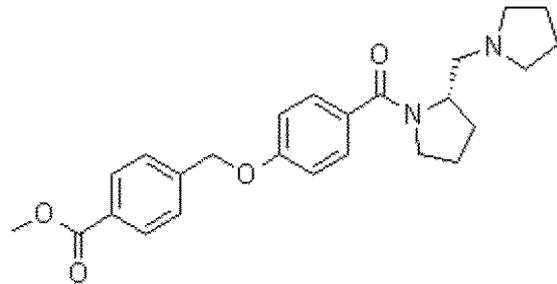
【0122】

## 実施例 28

4 - [4 - (2 - (S) - ピロリジン - 1 - イルメチル - ピロリジン - 1 - カルボニル) - フェノキシメチル] - 安息香酸メチルエステル

20

【化 3 6】



30

【0123】

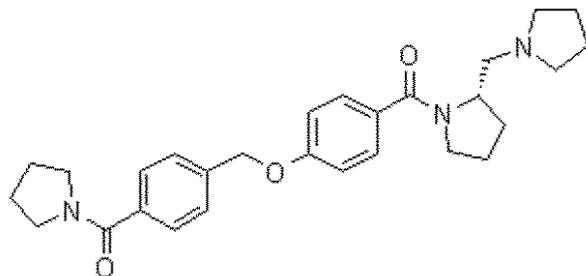
標記化合物は、(4 - ヒドロキシ - フェニル) - (2 - (S) - ピロリジン - 1 - イルメチル - ピロリジン - 1 - イル) - メタノン及びメチル 4 - (プロモメチル) 安息香酸を用いて、手順Bと実質的に類似した方法で調整した。MS (ES+) 423.3

【0124】

## 実施例 29

{4 - [4 - (ピロリジン - 1 - カルボニル) - ベンジルオキシ] - フェニル} - (2 - (S) - ピロリジン - 1 - イルメチル - ピロリジン - 1 - イル) - メタノン

【化 3 7】



40

【0125】

手順D : 4 - [4 - (2 - (S) - ピロリジン - 1 - イルメチル - ピロリジン - 1 - カルボニル) - フェノキシメチル] - 安息香酸リチウム塩 (0.2 g、0.48 mmol)

50

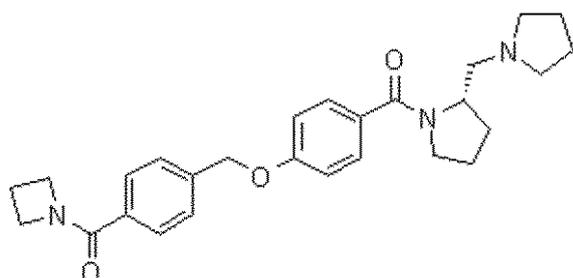
のジクロロメタン (5 mL) 中の混合物に、EDC (0.11 g、0.58 mmol) 及び HOBt (78 mg、0.58 mmol) を加えた。この混合物に DIEA (0.37 mL、0.96 mmol) 及びピロリジン (34  $\mu$ L、0.41 mmol) を加えた。混合物を室温で一晩攪拌した。この混合物を H<sub>2</sub>O 及び EtOAc 間に分割した。水性相を EtOAc (2x) で抽出し、一緒にした有機相を乾燥し (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、蒸発させた。粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製した。MS (ES+) 462.3

【0126】

実施例 30

{ 4 - [ 4 - (アゼチジン - 1 - カルボニル) - ベンジルオキシ ] - フェニル } - (2 - (S) - ピロリジン - 1 - イルメチル - ピロリジン - 1 - イル) - メタノン 10

【化 38】



20

【0127】

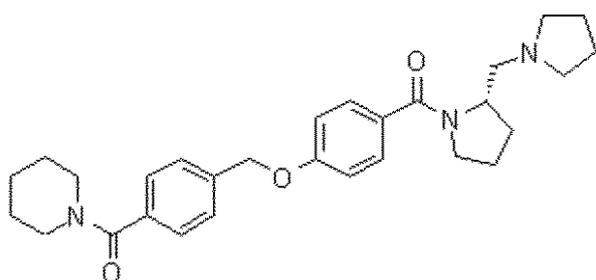
標記化合物は、4 - [ 4 - (2 - (S) - ピロリジン - 1 - イルメチル - ピロリジン - 1 - カルボニル) - フェノキシシメチル ] - 安息香酸リチウム塩及びアゼチジンから、手順 D と実質的に類似した方法で調整した。MS (ES+) 448.2

【0128】

実施例 31

{ 4 - [ 4 - (ピペリジン - 1 - カルボニル) - ベンジルオキシ ] - フェニル } - (2 - (S) - ピロリジン - 1 - イルメチル - ピロリジン - 1 - イル) - メタノン

【化 39】



30

【0129】

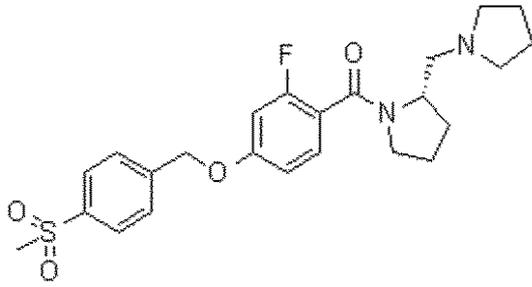
標記化合物は、4 - [ 4 - (2 - (S) - ピロリジン - 1 - イルメチル - ピロリジン - 1 - カルボニル) - フェノキシシメチル ] - 安息香酸リチウム塩及びピペリジンから、手順 D と実質的に類似した方法で調整した。MS (ES+) 476.2 40

【0130】

実施例 32

[ 2 - フルオロ - 4 - (4 - メタンシルホニル - ベンジルオキシ) - フェニル ] - (2 - (S) - ピロリジン - 1 - イルメチル - ピロリジン - 1 - イル) - メタノン

## 【化40】



## 【0131】

10

標記化合物は、(2-フルオロ-4-ヒドロキシ-フェニル)-(2-(S)-ピロリジン-1-イルメチル-ピロリジン-1-イル)-メタノン及び4-メチルスルホニルベンジルクロライドから、手順Cと実質的に類似した方法で調整した。MS(ES+)461.2

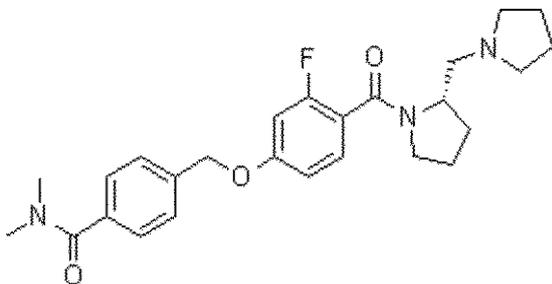
## 【0132】

## 実施例33

4-[3-フルオロ-4-(2-(S)-ピロリジン-1-イルメチル-ピロリジン-1-カルボニル)-フェノキシシメチル]-N,N-ジメチル-ベンズアミド

## 【化41】

20



## 【0133】

標記化合物は、(2-フルオロ-4-ヒドロキシ-フェニル)-(2-(S)-ピロリジン-1-イルメチル-ピロリジン-1-イル)-メタノン及び4-クロロメチル-N,N-ジメチル-ベンズアミド[CAS 121083-51-0]を用いて、手順Cと実質的に類似した方法で調整した。MS(ES+)454.2

30

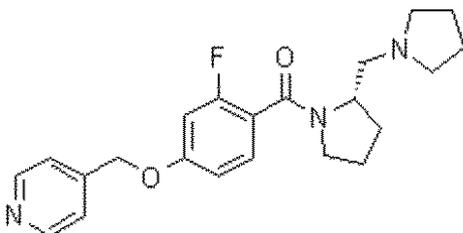
## 【0134】

## 実施例34

[2-フルオロ-4-(ピリジン-4-イルメトキシ)-フェニル]-(2-(S)-ピロリジン-1-イルメチル-ピロリジン-1-イル)-メタノン

## 【化42】

40



## 【0135】

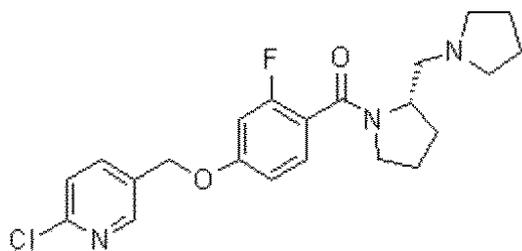
標記化合物は、(2-フルオロ-4-ヒドロキシ-フェニル)-(2-(S)-ピロリジン-1-イルメチル-ピロリジン-1-イル)-メタノン及び4-(プロモメチル)ピロリジンヒドロプロマイドを用いて、手順Bと実質的に類似した方法で調整した。MS(ES+)384.2

## 【0136】

50

## 実施例 3 5

【 4 - ( 6 - クロロ - ピリジン - 3 - イルメトキシ ) - 2 - フルオロ - フェニル ] - ( 2 - ( S ) - ピロリジン - 1 - イルメチル - ピロリジン - 1 - イル ) - メタノン  
【化 4 3】



10

## 【 0 1 3 7 】

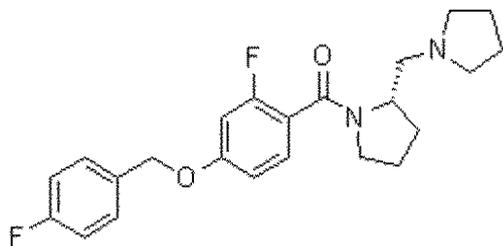
標記化合物は、( 2 - フルオロ - 4 - ヒドロキシ - フェニル ) - ( 2 - ( S ) - ピロリジン - 1 - イルメチル - ピロリジン - 1 - イル ) - メタノン及び 2 - クロロ - 5 - ( クロロメチル ) ピリジン [ CAS 70258-18-3 ] を用いて、手順 C と実質的に類似した方法で調整した。MS ( ES + ) 418.3

## 【 0 1 3 8 】

## 実施例 3 6

【 2 - フルオロ - 4 - ( 4 - フルオロ - ベンジルオキシ ) - フェニル ] - ( 2 - ( S ) - ピロリジン - 1 - イルメチル - ピロリジン - 1 - イル ) - メタノン  
【化 4 4】

20



## 【 0 1 3 9 】

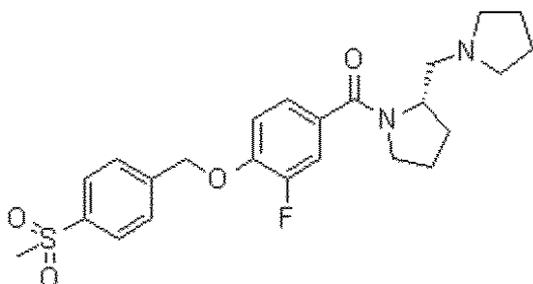
標記化合物は、( 2 - フルオロ - 4 - ヒドロキシ - フェニル ) - ( 2 - ( S ) - ピロリジン - 1 - イルメチル - ピロリジン - 1 - イル ) - メタノン及び 4 - フルオロベンジルプロマイドを用いて、手順 B と実質的に類似した方法で調整した。MS ( ES + ) 401.2

30

## 【 0 1 4 0 】

## 実施例 3 7

【 3 - フルオロ - 4 - ( 4 - メタンスルホニル - ベンジルオキシ ) - フェニル ] - ( 2 - ( S ) - ピロリジン - 1 - イルメチル - ピロリジン - 1 - イル ) - メタノン  
【化 4 5】



40

## 【 0 1 4 1 】

標記化合物は、( 3 - フルオロ - 4 - ヒドロキシ - フェニル ) - ( 2 - ( S ) - ピロリジン - 1 - イルメチル - ピロリジン - 1 - イル ) - メタノン及び 4 - メチルスルホニルベンジルクロライドから、手順 C と実質的に類似した方法で調整した。MS ( ES + ) 461

50

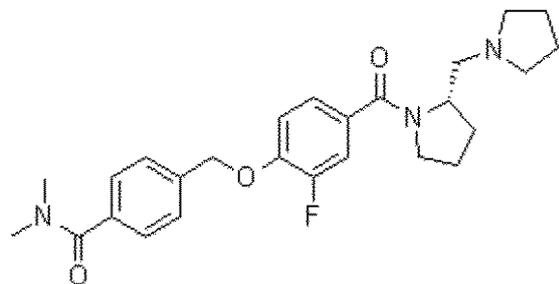
. 2

【0142】

実施例38

4 - [ 2 - フルオロ - 4 - ( 2 - ( S ) - ピロリジン - 1 - イルメチル - ピロリジン - 1 - カルボニル ) - フェノキシシメチル ] - N , N - ジメチル - ベンズアミド

【化46】



10

【0143】

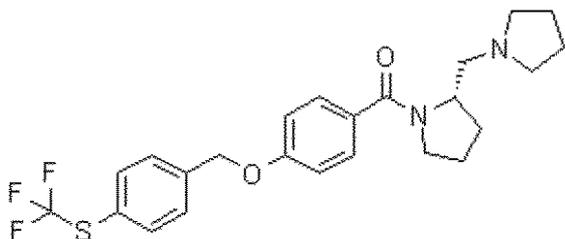
標記化合物は、( 3 - フルオロ - 4 - ヒドロキシ - フェニル ) - ( 2 - ( S ) - ピロリジン - 1 - イルメチル - ピロリジン - 1 - イル ) メタノン及び 4 - クロロメチル - N , N - ジメチル - ベンズアミド [ CAS 121083 - 51 - 0 ] から、手順 C と実質的に類似した方法で調整した。MS ( ES + ) 454 . 2

【0144】

実施例39

( 2 - ( S ) - ピロリジン - 1 - イルメチル - ピロリジン - 1 - イル ) - [ 4 - ( 4 - トリフルオロメチルスルファニル - ベンジルオキシ ) - フェニル ] - メタノン

【化47】



30

【0145】

手順 F : 4 - ( 4 - トリフルオロメチルスルファニル - ベンジルオキシ ) - 安息香酸メチル ( 0 . 33 g 、 0 . 96 mmol ) のジオキサン ( 10 mL ) 中の混合物に、水酸化リチウム一水和物 ( 48 mg 、 1 . 15 mmol ) の H<sub>2</sub>O ( 5 mL ) 溶液を加えた。混合物を室温で一夜攪拌した。反応は完了せず、従って更なる水酸化リチウム一水和物 ( 48 mg 、 1 . 15 mmol ) の H<sub>2</sub>O ( 5 mL ) 溶液を加えた。混合物を室温で6時間攪拌した。溶媒を真空下で除去して粗リチウム塩を与え、これを更に精製することなく使用した。

【0146】

4 - ( 4 - トリフルオロメチルスルファニル - ベンジルオキシ ) - 安息香酸リチウム塩のジクロロメタン ( 20 mL ) 及び DMF ( 5 mL ) 中の混合物に、EDC ( 0 . 22 g 、 1 . 2 mmol ) 、 HOBt ( 0 . 16 g 、 1 . 2 mmol ) 、 及び DIEA ( 0 . 35 mL 、 1 . 9 mmol ) を加えた。数分後、( S ) ( + ) - 1 - ( 2 - ピロリジニルメチル ) ピロリジン ( 0 . 19 mL 、 1 . 2 mmol ) を加え、混合物を室温で一夜攪拌した。この混合物を水及び酢酸エチル間に分割し、水性相を酢酸エチル ( 2 × ) で抽出した。一緒にした有機相を乾燥し ( Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> ) 、蒸発させた。粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製した。MS ( ES + ) 465 . 2

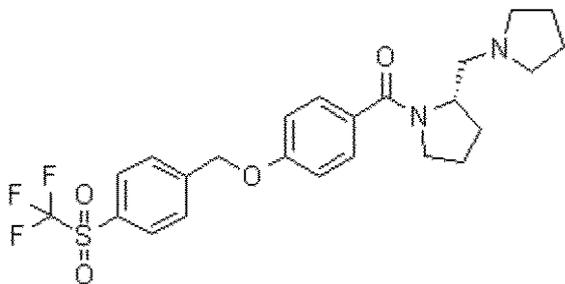
40

【0147】

実施例40

50

(2-(S)-ピロリジン-1-イルメチル-ピロリジン-1-イル)-[4-(4-トリフルオロメタンシルホニル-ベンジルオキシ)-フェニル]-メタノン  
【化48】



10

【0148】

標記化合物は、4-(4-トリフルオロメタンシルホニル-ベンジルオキシ)-安息香酸メチルエステルから、手順Fと実質的に類似した方法で調整した。MS(ES+)497.2

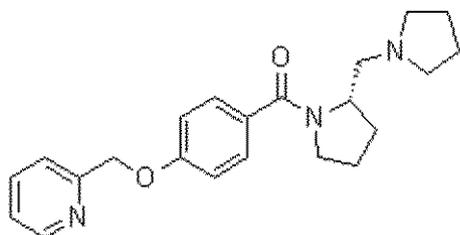
【0149】

実施例41

[4-(ピリジン-2-イルメトキシ)-フェニル]-(2-(S)-ピロリジン-1-イルメチル-ピロリジン-1-イル)-メタノン

【化49】

20



【0150】

標記化合物は、4-(ピリジン-2-イルメトキシ)-安息香酸メチルエステルから、手順Fと実質的に類似した方法で調整した。MS(ES+)366

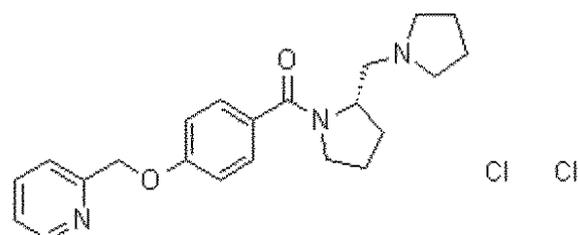
30

【0151】

実施例42

[4-(ピリジン-2-イルメトキシ)-フェニル]-(2-(S)-ピロリジン-1-イルメチル-ピロリジン-1-イル)-メタノンジヒドロ塩素酸塩

【化50】



40

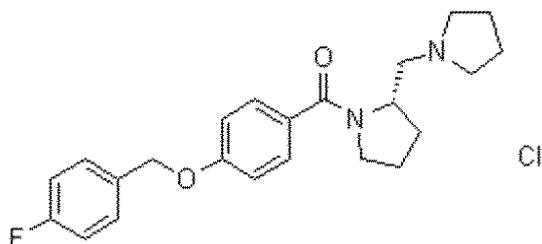
[4-(ピリジン-2-イルメトキシ)-フェニル]-(2-(S)-ピロリジン-1-イルメチル-ピロリジン-1-イル)-メタノン(1.94g、5.3mmol)のジエチルエーテル溶液、及びメタノールをHClのエーテル(10.7mmol、1M)溶液に加えた。混合物を濃縮し、油状残留物をジエチルエーテルとメタノールの混合物中に溶解し、再度濃縮した。固体を石油エーテルで粉碎し、固体を乾燥して帯黄色固体2.2gを得た。MS(ES+)366.3

【0152】

実施例43

50

[ 4 - ( 4 - フルオロ - ベンジルオキシ ) - フェニル ] - ( 2 - ( S ) - ピロリジン - 1 - イルメチル - ピロリジン - 1 - イル ) - メタノンヒドロクロライド塩  
【化 5 1】



10

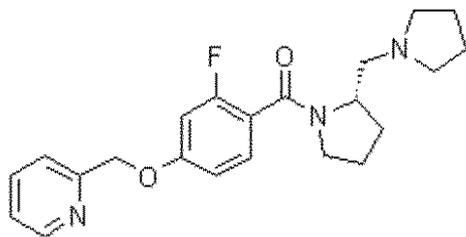
[ 4 - ( 4 - フルオロ - ベンジルオキシ ) - フェニル ] - ( 2 - ( S ) - ピロリジン - 1 - イルメチル - ピロリジン - 1 - イル ) - メタノン ( 0 . 1 6 5 g 、 0 . 4 3 m m o l ) をジエチルエーテル中に懸濁させ、固体が溶解する迄、メタノールを滴加した。1 M H C l のジエチルエーテル ( 0 . 4 3 m m o l ) 溶液を加え、混合物を濃縮し、乾燥した。MS ( E S + ) 3 8 3

【 0 1 5 3 】

実施例 4 4

[ 2 - フルオロ - 4 - ( ピリジン - 2 - イルメトキシ ) - フェニル ] - ( 2 - ( S ) - ピロリジン - 1 - イルメチル - ピロリジン - 1 - イル ) - メタノン  
【化 5 2】

20



【 0 1 5 4 】

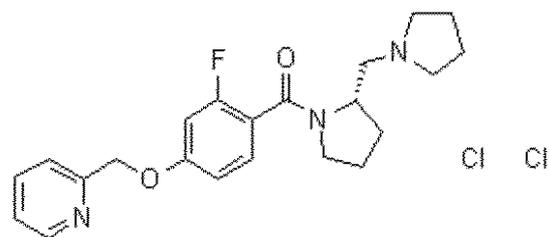
標記化合物は、2 - フルオロ - 4 - ( ピリジン - 2 - イルメトキシ ) - 安息香酸 メチルエステルから、手順 F と実質的に類似した方法で調整した。MS ( E S + ) 3 8 4

30

【 0 1 5 5 】

実施例 4 5

[ 2 - フルオロ - 4 - ( ピリジン - 2 - イルメトキシ ) - フェニル ] - ( 2 - ( S ) - ピロリジン - 1 - イルメチル - ピロリジン - 1 - イル ) - メタノンジヒドロクロライド塩  
【化 5 3】



40

【 0 1 5 6 】

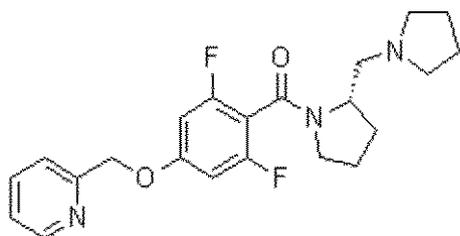
[ 2 - フルオロ - 4 - ( ピリジン - 2 - イルメトキシ ) - フェニル ] - ( 2 - ( S ) - ピロリジン - 1 - イルメチル - ピロリジン - 1 - イル ) - メタノン ( 0 . 3 8 6 g 、 1 m m o l ) のメタノール ( 3 m L ) 溶液に、4 M H C l のジオキサン ( 2 m m o l ) 溶液を加えた。混合物を濃縮し、油状残留物を C H <sub>2</sub> C l <sub>2</sub> 中に溶解し、再度濃縮し、乾燥した。MS ( E S + ) 3 8 4

【 0 1 5 7 】

50

## 実施例 4 6

[ 2 , 6 - ジフルオロ - 4 - ( ピリジン - 2 - イルメトキシ ) - フェニル ] - ( 2 - ( S ) - ピロリジン - 1 - イルメチル - ピロリジン - 1 - イル ) - メタノン  
【化 5 4】



10

## 【 0 1 5 8 】

標記化合物は、2 , 6 - ジフルオロ - 4 - ( ピリジン - 2 - イルメトキシ ) - 安息香酸メチルエステルから、手順 F と実質的に類似した方法で調整した。MS ( ES + ) 4 0 2 . 2

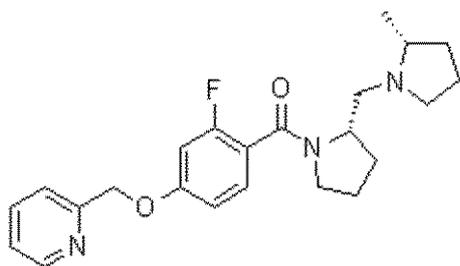
## 【 0 1 5 9 】

## 実施例 4 7

[ 2 - フルオロ - 4 - ( ピリジン - 2 - イルメトキシ ) - フェニル ] - [ 2 - ( S ) - ( 2 - ( R ) - メチル - ピロリジン - 1 - イルメチル ) - ピロリジン - 1 - イル ] - メタノン

20

## 【化 5 5】



## 【 0 1 6 0 】

標記化合物は、2 - フルオロ - 4 - ( ピリジン - 2 - イルメトキシ ) - 安息香酸 リチウム 塩及び 2 - ( R ) - メチル - 1 - ( 2 - ( S ) - ピロリジニルメチル ) ピロリジンジヒドロクロライド塩から、手順 A と実質的に類似した方法で調整した。MS ( ES + ) 3 9 8 . 3

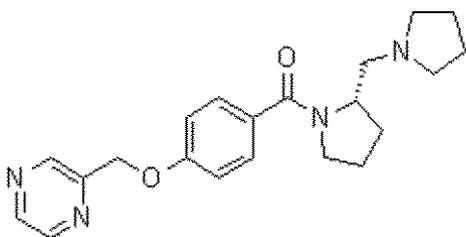
30

## 【 0 1 6 1 】

## 実施例 4 8

[ 4 - ( ピラジン - 2 - イルメトキシ ) - フェニル ] - ( 2 - ( S ) - ピロリジン - 1 - イルメチル - ピロリジン - 1 - イル ) - メタノン

## 【化 5 6】



40

## 【 0 1 6 2 】

( 4 - ヒドロキシ - フェニル ) - ( 2 - ( S ) - ピロリジン - 1 - イルメチル - ピロリジン - 1 - イル ) - メタノン ( 0 . 5 7 g , 2 . 0 m m o l ) 、ピラジン - 2 - イル - メタノール [ CAS 6 7 0 5 - 3 3 - 5 ] ( 0 . 2 5 g , 2 . 3 m m o l ) 、及びトリフ

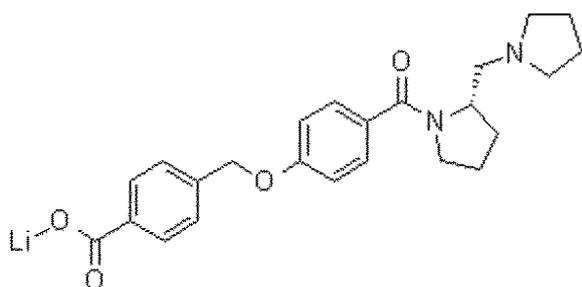
50

エニルホスフィン(0.57g、2.2mmol)のTHF(20mL)中の混合物に、DEAD(0.36mL、2.3mmol)を加えた。混合物を室温で一夜攪拌し、酢酸エチル及び水間に分割した。水性相を酢酸エチル(2×)で抽出し、一緒にした有機相を乾燥し( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )、濃縮した。粗材料をSCXクロマトグラフィーで、次いで20%(10%2M MeOH/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ )/80% $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ~70%(10%2M MeOH/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ )/30% $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ で溶出するシリカゲルクロマトグラフィーで精製して、表題の化合物12mgを得た。MS(ES+)367.3

【0163】

実施例49

4-[4-(2-(S)-ピロリジン-1-イルメチル-ピロリジン-1-カルボニル)-フェノキシメチル]-安息香酸リチウム塩  
【化57】



20

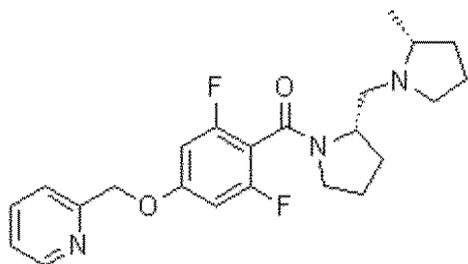
【0164】

[4-(2-(S)-ピロリジン-1-イルメチル-ピロリジン-1-カルボニル)-フェノキシメチル]-安息香酸メチル(1.14g、2.7mmol)のジオキサン(20mL)中の混合物に、LiOH(78mg、3.26mmol)の $\text{H}_2\text{O}$ (10mL)溶液を加えた。混合物を室温で24時間攪拌した。溶媒を真空下で除去して粗リチウム塩を与え、これを当該技術分野にて周知の方法に従って更に精製した。中間体の製造2も参照されたい。

【0165】

実施例50

[2,6-ジフルオロ-4-(ピリジン-2-イルメトキシ)-フェニル]-[2-(S)-(2-(R)-メチル-ピロリジン-1-イルメチル)-ピロリジン-1-イル]-メタノン  
【化58】



40

【0166】

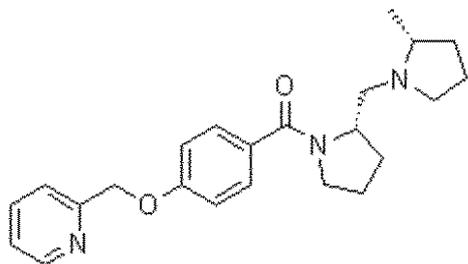
標記化合物は、2,6-ジフルオロ-4-(ピリジン-2-イルメトキシ)-安息香酸メチルエステル及び2-(R)-メチル-1-(2-(S)-ピロリジン-1-イルメチル)ピロリジンから、手順Fと実質的に類似した方法で調整した。MS(ES+)416.2

【0167】

実施例51

[2-(S)-(2-(R)-メチル-ピロリジン-1-イルメチル)-ピロリジン-1-イル]-[4-(ピリジン-2-イルメトキシ)-フェニル]-メタノン

## 【化59】



## 【0168】

10

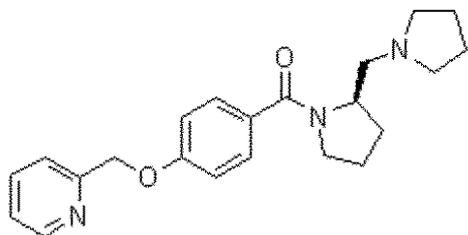
標記化合物は 4 - (ピリジン - 2 - イルメトキシ) - 安息香酸メチルエステル及び 2 - (R) - メチル - 1 - (2 - (S) - ピロリジニルメチル) ピロリジンから、手順 F と実質的に類似した方法で調整した。MS (ES+) 380.2

## 【0169】

実施例 5 2

[4 - (ピリジン - 2 - イルメトキシ) - フェニル] - (2 - (R) - ピロリジン - 1 - イルメチル - ピロリジン - 1 - イル) - メタノン

## 【化60】



20

## 【0170】

標記化合物は、4 - (ピリジン - 2 - イルメトキシ) - 安息香酸メチルエステル及び 1 - [(2R) - 2 - ピロリジニルメチル] ピロリジン [CAS 60419-23-0] から、手順 F と実質的に類似した方法で調整した。MS (ES+) 366.3

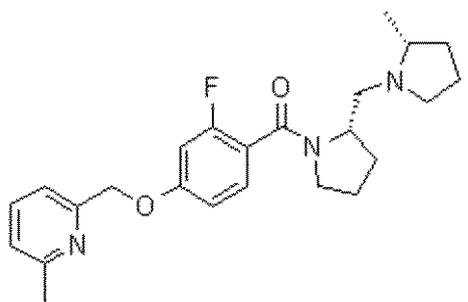
## 【0171】

30

実施例 5 3

[2 - フルオロ - 4 - (6 - メチル - ピリジン - 2 - イルメトキシ) - フェニル] - [2 - (S) - (2 - (R) - メチル - ピロリジン - 1 - イルメチル) - ピロリジン - 1 - イル] - メタノン

## 【化61】



40

## 【0172】

標記化合物は、2 - フルオロ - 4 - (6 - メチル - ピリジン - 2 - イルメトキシ) - 安息香酸メチルエステル及び 2 - (R) - メチル - 1 - (2 - (S) - ピロリジニルメチル) ピロリジンから、手順 F と実質的に類似した方法で調整した。MS (ES+) 412.3

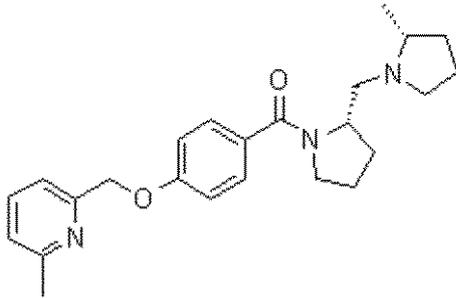
## 【0173】

50

## 実施例 5 4

[ 4 - ( 6 - メチル - ピリジン - 2 - イルメトキシ ) - フェニル ] - [ 2 - ( S ) - ( 2 - ( R ) - メチル - ピロリジン - 1 - イルメチル ) - ピロリジン - 1 - イル ] - メタノン

【化 6 2】



10

【 0 1 7 4 】

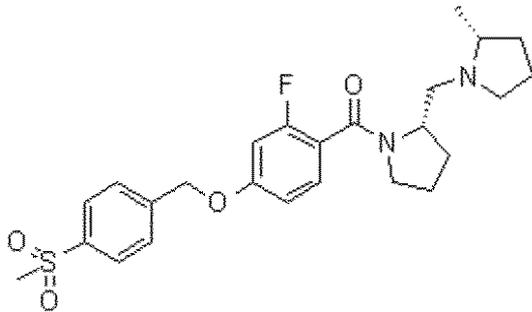
標記化合物は、4 - ( 6 - メチル - ピリジン - 2 - イルメトキシ ) - 安息香酸メチルエステル及び 2 - ( R ) - メチル - 1 - ( 2 - ( S ) - ピロリジニルメチル ) ピロリジンから、手順 F と実質的に類似した方法で調整した。MS ( ES + ) 4 1 2 . 3

【 0 1 7 5 】

## 実施例 5 5

[ 2 - フルオロ - 4 - ( 4 - メタンシルホニル - ベンジルオキシ ) - フェニル ] - [ 2 - ( S ) - ( 2 - ( R ) - メチル - ピロリジン - 1 - イルメチル ) - ピロリジン - 1 - イル ] - メタノン

【化 6 3】



30

【 0 1 7 6 】

標記化合物は、2 - フルオロ - 4 - ( 4 - メタンシルホニル - ベンジルオキシ ) - 安息香酸メチルエステル及び 2 - ( R ) - メチル - 1 - ( 2 - ( S ) - ピロリジニルメチル ) ピロリジンから、手順 F と実質的に類似した方法で調整した。MS ( ES + ) 4 7 5 . 2

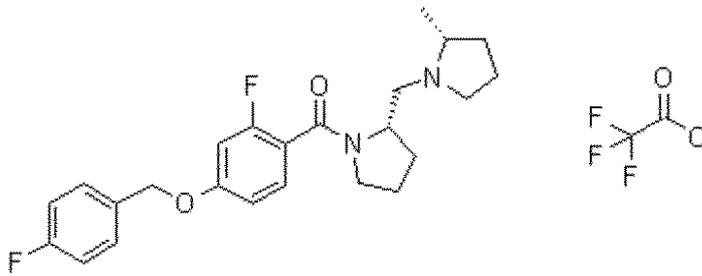
【 0 1 7 7 】

## 実施例 5 6

[ 2 - フルオロ - 4 - ( 4 - フルオロ - ベンジルオキシ ) - フェニル ] - [ 2 - ( S ) - ( 2 - ( R ) - メチル - ピロリジン - 1 - イルメチル ) - ピロリジン - 1 - イル ] - メタノントリフルオロアセテート塩

40

## 【化64】



## 【0178】

10

標記化合物は、(2-フルオロ-4-ヒドロキシ-フェニル)-[2-(S)(2-(R)-メチル-ピロリジン-1-イルメチル)-ピロリジン-1-イル]-メタノン及び4-フルオロベンジルプロマイドから、手順Bと実質的に類似した方法で調整した。MS(E<sup>S+</sup>)415.3

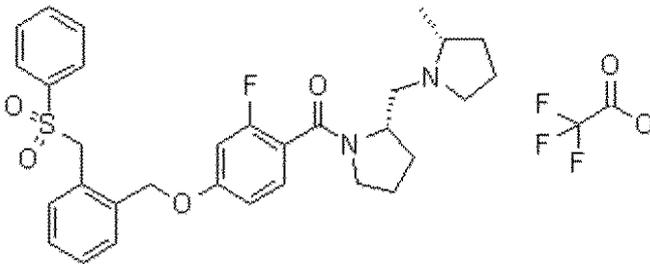
## 【0179】

## 実施例57

[4-(2-ベンゼンスルホニルメチル-ベンジルオキシ)-2-フルオロ-フェニル]-[2-(S)-(2-(R)-メチル-ピロリジン-1-イルメチル)-ピロリジン-1-イル]-メタノントリフルオロアセテート塩

## 【化65】

20



## 【0180】

30

標記化合物は、(2-フルオロ-4-ヒドロキシ-フェニル)-[2-(S)(2-(R)-メチル-ピロリジン-1-イルメチル)-ピロリジン-1-イル]-メタノン及び1-プロモメチル-2-[(フェニルスルホニル)メチル]ベンゼンから、手順Bと実質的に類似した方法で調整した。MS(E<sup>S+</sup>)551.2

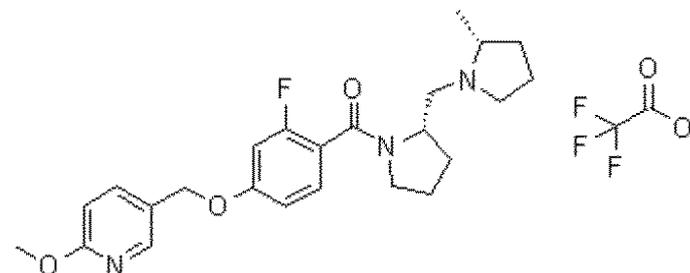
## 【0181】

## 実施例58

[2-フルオロ-4-(6-メトキシ-ピリジン-3-イルメトキシ)-フェニル]-[2-(S)-(2-(R)-メチル-ピロリジン-1-イルメチル)-ピロリジン-1-イル]-メタノントリフルオロアセテート塩

## 【化66】

40



## 【0182】

標記化合物は、(2-フルオロ-4-ヒドロキシ-フェニル)-[2-(S)(2-(R)-メチル-ピロリジン-1-イルメチル)-ピロリジン-1-イル]-メタノン及び

50

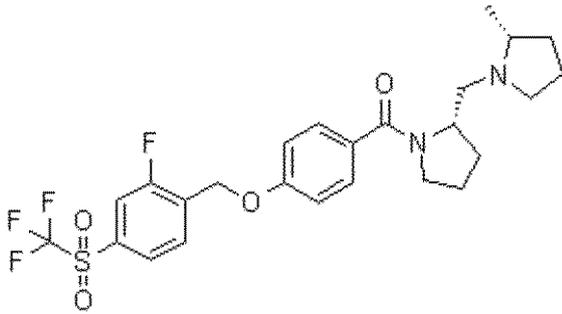
5 - (クロロメチル) - 2 - メトキシ - ピリジンヒドロクロライド [CAS 12027  
6 - 36 - 0] から、手順 B と実質的に類似した方法で調整した。MS (ES+) 428  
.3

【0183】

実施例 59

[4 - (2 - フルオロ - 4 - トリフルオロメタンスルホニル - ベンジルオキシ) - フェ  
ニル] - [2 - (S) - (2 - (R) - メチル - ピロリジン - 1 - イルメチル) - ピロリ  
ジン - 1 - イル] - メタノン

【化67】



10

【0184】

標記化合物は、2 - フルオロ - 4 - (4 - トリフルオロメタンスルホニル - ベンジルオ  
キシ) - 安息香酸メチルエステル及び2 - (R) - メチル - 1 - (2 - (S) - ピロリジ  
ニルメチル)ピロリジンから、手順 F と実質的に類似した方法で調整した。MS (ES+)  
529.3

20

【0185】

スキーム、製造及び手順の反応を実施する最適時間は、従来のクロマトグラフ技術によ  
り反応の進行を監視することによって決定され得る。更に、本発明の反応は、例えばアル  
ゴン、又は特に窒素のような不活性雰囲気下で実施することが好ましい。溶媒の選択は、  
その溶媒が進行中の反応に対して不活性であり、反応物を十分に溶解して所望の反応を達  
成させる限り、一般に重要ではない。化合物は、続く反応に使用する前に単離及び精製す  
ることが好ましい。数種の化合物は、その形成中に反応溶液から結晶化する場合があり、  
その後濾過により収集するか、又は反応溶媒を抽出、蒸発若しくはデカンテーションによ  
り除去する。式 I の中間体及び最終生成物は、所望であれば、例えば再結晶化、又は例え  
ばシリカゲル若しくはアルミナ等の固体支持体上のクロマトグラフィーのような通常の技  
術を用いて、更に精製してもよい。

30

【0186】

当業者は全ての置換基が全ての反応条件に適合するものではないことを理解するであ  
らう。これらの化合物は、合成中、都合のよい地点で周知の方法により保護又は修飾され  
得る。

【0187】

式 I の化合物は、投与前に単位剤形に処方されることが好ましい。従って、本発明の更  
なる別の実施態様は、式 I の化合物と、一種又は二種以上の薬理的に許容できる担体、  
希釈剤又は賦形剤とを含有する医薬組成物である。

40

【0188】

本発明の医薬組成物は、周知かつ容易に入手可能な成分を使用して、周知の手順により  
製造される。本発明の製剤を製造する際、活性成分(式 I の化合物)は通常、担体と共に  
混合され、又は担体により希釈され、又はカプセル、小袋、紙若しくは他の容器の形態で  
あり得る担体内に封入されるであろう。担体が希釈剤の役割を果たす場合、該担体はビヒ  
クル、賦形剤、又は活性成分の媒体として作用する固体、半固体又は液体材料であり得  
る。従って、組成物は錠剤、ピル、散剤、ロゼンジ、小袋、カシェ、エリキシル、懸濁剤、  
乳剤、液剤、シロップ、エアゾル(固体又は液体媒体として)、軟及び硬カプセル、坐薬

50

、無菌注射液、並びに無菌包装散剤の形態を有し得る。

【0189】

適切な担体、賦形剤、及び希釈剤のいくつかの例には、乳糖、右旋糖、蔗糖、ソルビトール、マンニトール、澱粉、アカシアガム、リン酸カルシウム、アルギナート、トラガカント、ゼラチン、ケイ酸カルシウム、微結晶セルロース、ポリビニルピロリドン、セルロース、水、シロップ、メチルセルロース、メチル及びプロピルヒドロキシベンゾエート、滑石、ステアリン酸マグネシウム及び鉱油が含まれる。製剤は更に、滑沢剤、湿潤剤、乳化剤及び懸濁剤、保存剤、甘味剤又は矯味矯臭剤を含有してもよい。本発明の組成物は、患者に投与された後に活性成分を迅速、持続又は遅延放出するように処方することができる。

10

【0190】

本発明の組成物は、持続放出形態で処方されて、任意の一種又は二種以上の成分又は活性成分の速度放出制御を提供して治療的效果、即ち抗ヒスタミン活性及び同様物を最適化するようにしてもよい。持続放出に適した剤形には、様々な崩壊速度を有する層を含む多層錠、又は活性成分を含浸し、錠剤形に形成された放出制御ポリマーマトリクス、又はそのような含浸若しく封入した多孔質ポリマーマトリクスを有するカプセルが含まれる。

【0191】

液体形態の製剤には、液剤、懸濁剤及び乳剤が含まれる。例として、非経口注入用には水若しくはプロピレングリコール水溶液、又は経口用の液剤、懸濁剤及び乳剤には甘味剤及び乳白剤をこれに更に追加したものが挙げられる。液体形態の製剤には、鼻腔内投与用の液剤も含まれる。

20

【0192】

吸入に適したエアゾル製剤には、溶液、及び粉末形態の固体が含まれ得、これらは例えば不活性圧縮気体、例えば窒素のような薬理的に許容できる担体と一緒にされ得る。

【0193】

坐薬を製造する際、最初に低融点ワックス、例えばココアバターのような脂肪酸グリセリドの混合物等を融解し、攪拌又は同様の混合により活性成分を内部に均質に分散させる。次いで溶融した均質混合物を都合のよい寸法の鑄型に注ぎ、冷却して固化させる。

【0194】

経口又は非経口投与のいずれかのために、使用直前に液体形態に変換されることを意図した固体形態の製剤も、固体形態の製剤に含まれる。その液体形態には液剤、懸濁剤及び乳剤が含まれる。

30

【0195】

本発明の化合物は、経皮的に送達することもできる。経皮組成物はクリーム、ローション、エアゾル及びノ又は乳液の形態をとり得、この目的のための当該技術分野にて慣習的なマトリクス又はリザーバ型の経皮パッチに含ませることができる。

【0196】

化合物は、経口投与されることが好ましい。

【0197】

医薬製剤は、単位剤形にあることが好ましい。この形態にて、製剤は、適切な量、例えば所望の目的を達成するための有効量の活性成分を含有する、適切な寸法の単位用量に更に分割される。

40

【0198】

製剤の単位用量中に含まれる本発明の活性組成物の量は、一般に、特定の用途に従って、約0.01mg～約1,000mg、好ましくは約0.01～約950mg、より好ましくは約0.01～約500mg、一般には約1～約250mgの間で変動又は調整され得る。使用される実際の用量は、患者の年齢、性別、体重及び治療する症状の重篤さに応じて変更することができる。そのような技術は、当業者に周知である。一般的には、活性成分を含有する人用の経口剤形は、一日に1回又は2回投与され得る。

【0199】

50

## 有用性

式 I の化合物は、ヒスタミン H<sub>3</sub> 受容体のアンタゴニスト又はインバースアゴニストとして有効であり、従って H<sub>3</sub> 受容体の活性を阻害する。より詳細には、これら化合物は、ヒスタミン H<sub>3</sub> 受容体の選択的アンタゴニスト又はインバースアゴニストである。選択的アンタゴニスト又はインバースアゴニストとして、式 I の化合物は、肥満症及び他の摂食に関連した疾患、並びに認知障害を含むがこれらに限定されない、ヒスタミン H<sub>3</sub> 受容体の不活性化に応答する疾病、疾患、又は症状の治療に有用である。H<sub>3</sub>R の選択的アンタゴニスト又はインバースアゴニストは、脳のヒスタミンレベル及びおそらく他のモノアミンのレベルを上昇させる結果、食物消費を阻害すると共に抹消的結果を最小限にすると仮定される。多数の H<sub>3</sub>R アンタゴニストが公知であるが、肥満症又は認知障害の満足すべき薬として証明されているものは全く存在しない。ヒスタミンがエネルギー恒常性に重要な役割を果たしているとの証拠が益々増大している。視床下部内で神経伝達物質として作用するヒスタミンは、食欲を阻害した。ヒスタミンは、多数の細胞タイプで見られる殆ど普遍的なアミンであり、Gタンパク共役受容体 (GPCR) のファミリーと共役する。このファミリーは、それによりヒスタミンが受容体の分布に基づいて異なる細胞応答を誘導することができる機構を提供する。H<sub>1</sub>R 及び H<sub>2</sub>R の両方は幅広く分布している。H<sub>3</sub>R は、主として脳内、特に視床及び尾状核内に発現する。H<sub>3</sub>R は、脳の摂食中枢内にて高密度で発現することが発見された。新しいヒスタミン受容器 H<sub>4</sub>R は、最近確認された。H<sub>4</sub>R は、末梢白血球中に高いレベルで見出されているが、脳内ではある研究者によって低いレベルでのみ確認されている一方、他の研究者は脳内で確認することができない。しかしながら、H<sub>3</sub>R 周辺で開始された薬物発見のいずれの取り組みにおいても、H<sub>4</sub>R 及び他のサブタイプを考慮する必要がある。

## 【0200】

本発明の化合物は、[3H]メチルヒスタミンをリガンドとして使用する H<sub>3</sub>R 結合アッセイに基づいた、競合的阻害シンチレーション近接アッセイ (SPA) を用いて容易に評価され得る。HEK を含むがこれに限定されない安定な細胞株を、H<sub>3</sub>R をコードする cDNA でトランスフェクトして、結合アッセイに使用する膜を調製することができる。ヒスタミン受容体サブタイプについてのこの技術を、以下 (ヒスタミン受容体サブタイプ膜の調製) に説明する。

## 【0201】

(ヒスタミン受容体サブタイプ膜の調製) に説明されているように単離された膜を、[<sup>35</sup>S]GTP S 機能アッセイに使用した。[<sup>35</sup>S]GTP S の膜に対する結合は、アゴニスト活性を示す。式 I の本発明の化合物について、アゴニストの存在下で結合阻害能を試験した。交互にて、同一のトランスフェクト細胞株を、H<sub>3</sub>R アゴニストがホルスコリン - 活性化 cAMP 合成を阻害する cAMP アッセイにて使用した。式 I の化合物について、アゴニストの存在下でホルスコリン刺激 cAMP 合成を可能にする能力を試験した。

## 【0202】

## ヒスタミン受容体サブタイプ膜の調製

A. H<sub>1</sub>R 膜の調製

ヒトヒスタミン<sub>1</sub>受容体 (H<sub>1</sub>R) のための cDNA を、CMV プロモーター (pcDNA3.1(+), Invitrogen) を含む哺乳動物の発現ベクター内にクローン化し、FuGENE Transfection Reagent (Roche Diagnostics Corporation) を使用して HEK293 細胞内にトランスフェクトした。G418 (500 µ/ml) を使用してトランスフェクト細胞を選択した。選択に耐えたコロニーを増殖させ、放射性リガンド結合アッセイに基づくシンチレーション近接アッセイ (SPA) を用いて、96-ウエル皿内で増殖した細胞に対するヒスタミン結合を試験した。即ち、個々の選択されたクローンを発現している細胞を、ウエルに 25、000 細胞にて播種し、48 時間増殖させることにより (37、5% CO<sub>2</sub>)、96-ウエル皿 (Costar Clear Bottom Plates, #3632)

10

20

30

40

50

内でコンフルエントな単層として増殖させた。増殖培地を除去し、ウエルをPBS(-Ca<sup>2+</sup>又はMg<sup>2+</sup>)で2回濯いだ。全結合のために、50mMトリス-HCL(アッセイバッファ)、pH7.6、1mg小麦胚芽レクチンSPAビーズ(Amersham Pharmacia Biotech、#RPNQ0001)、及び0.8nM3H-ピリラミン(Net-594、NEN)を含有するSPA反応内(1ウエル当たり総容積=200μl)で細胞をアッセイした。アステミゾール(10μM、Sigma#A6424)を適切なウエルに加えて、非特異的結合を測定した。プレートをFascalでカバーし、室温で120分間インキュベートした。インキュベートの後、プレートを1,000rpm(~800g)にて室温で10分間、遠心分離した。プレートをWallac Trilux 1450 Microbetaシンチレーションカウンター内で計数した。結合が陽性の数個のクローンを選択し、単一のクローン(H1R40)を用いて、結合試験のための膜を調製した。~10gの細胞ペレットを30mlアッセイバッファに再懸濁させ、ボルテックスにより混合し、(40,000g、4)10分間遠心分離した。ペレットの再懸濁、ボルテックス、及び遠心分離は、更に2回繰り返した。最終的な細胞ペレットを30mlに再懸濁し、PolytronTissue Homogenizerでホモジナイズした。Coomassie Plus Protein Assay Reagent(Pierce)を用いてタンパク質を決定した。SPA受容体-結合アッセイにて、1ウエルにつき5μgのタンパク質を使用した。

10

## 【0203】

## B. H2R膜の調製

20

ヒトヒスタミン2受容体のためのcDNAを、上述したようにクローン化、発現及びHEK293細胞内にトランスフェクトした。細胞に結合しているヒスタミンを、上述したSPAによりアッセイした。全結合のために、50mMトリス-HCL(アッセイバッファ)、pH7.6、1mg小麦胚芽レクチンSPAビーズ(Amersham Pharmacia Biotech、#RPNQ0001)、及び6.2nM3H-チオチジン(Net-688、NEN)を含有するSPA反応内(1ウエル当たり総容量=200μl)で細胞をアッセイした。シメチジン(10μM、Sigma#C4522)を適切なウエルに加えて、非特異的結合を測定した。

## 【0204】

結合が陽性の数個のクローンを選択し、単一のクローン(H2R10)を用いて、結合試験のための膜を調製した。SPA受容体-結合アッセイにて、1ウエルにつき5μgのタンパク質を使用した。

30

## 【0205】

## C. H3R膜の調製

ヒトヒスタミン3受容体のためのcDNAを、上記の(AH1R膜の調製)に説明したようにクローン化、及び発現させた。G418(500μ/ml)を使用してトランスフェクト細胞を選択し、増殖させ、上述したSPAによりヒスタミン結合を試験した。全結合のために、50mMトリス-HCL(アッセイバッファ)、pH7.6、1mg小麦胚芽レクチンSPAビーズ(Amersham Pharmacia Biotech、#RPNQ0001)、及び1nM(3H)-n-メチルヒスタミン(NEN、NET1027)を含有する、上述したSPA反応内(ウエル当たり総容量=200μl)で細胞をアッセイした。チオペリミドを加えて、非特異的結合を測定した。結合が陽性の数個のクローンを選択し、単一のクローン(H3R8)を用いて、上述した結合試験のための膜を調製した。SPA受容体-結合アッセイにて、1ウエルにつき5μgのタンパク質を使用した。

40

## 【0206】

本発明による化合物は、本願に記載するH3受容体結合アッセイで測定して、5μM以下のKi値を有することが好ましい。実施例に記載した全化合物は、1μMを越えるH3受容体に対する親和性を示した。本発明による化合物は、本願に記載するH3受容体結合アッセイで測定して、1μM未満、好ましくは500nM未満、及び更に好ましくは20

50

0 nM未満のKi値を有することがより好ましい。最も好ましい本発明の化合物は、20 nMを超えるH3受容体に対する親和性を示す。更に、本発明による化合物は、H4R受容体と比較して、ヒスタミンH3受容体に対してより高い結合親和性を有することが好ましい。

#### 【0207】

##### D. H4R膜の調製

ヒトH4R受容体のためのcDNAを、上記の(A H1R膜の調製)に説明したようにクローン化し、発現させた。

トランスフェクト細胞を選択し、ヒスタミン結合を試験し、選択した。

HEK293 GPRv5350細胞を、5% FBS及び500 µg/ml G418で補充したDMEM/F12 (Gibco)内でコンフルエントまで増殖させ、DelbeccoのPBS (Gibco)で洗浄し、スクレーピングにより回収した。

全細胞をPolytron tissue mixerにより結合バッファ、50 mM トリspH7.5中でホモジナイズした。

細胞溶解物50 µgを、96ウエル皿内において、結合バッファ中で3 nM (3H)ヒスタミン及び化合物と共に室温で2時間インキュベートした。

Atomtecセルハーベスターを用いて、グラスファイバーフィルター(Perkin Elmer)を介して溶解物を濾過した。

メルトオン(melt-on)シンチレーターシート(Perkin Elmer)を用いて、フィルターをWallac Trilux 1450 Microbetaシンチレーションカウンター内で5分間計数した。

#### 【0208】

##### 薬理学的結果

##### cAMP ELISA

上述したように調製したHEK293 H3R8細胞を50,000細胞/ウエルの密度にて播種し、5% FBS及び500 µg/ml G418で補充したDMEM/F12 (Gibco)中で一夜増殖させた。翌日、組織培地を除去し、4 mM 3-イソブチル1-メチルキサンチン(Sigma)を含有する50 µl細胞培地で代替して、室温で20分間インキュベートした。50 µlの細胞培地にアンタゴニストを加えて、室温で20分間インキュベートした。次に、 $1 \times 10^{-10} \sim 1 \times 10^{-5}$  Mの用量応答におけるR(-)メチルヒスタミン(RBI)を50 µl細胞培地中にてウエルに加え、室温で5分間インキュベートした。次いで、20 µMホルスコリン(Sigma)を含有する50 µlの細胞培地を各ウエルに加え、室温で20分間インキュベートした。組織培地を除去し、細胞を0.1 M HClに溶解し、cAMPをELISA (Assay Designs, Inc.)により測定した。

#### 【0209】

##### [35S]GTP [S]結合アッセイ

アゴニスト存在下でのH3R膜に対する[35S]GTP [S]結合の阻害に関して、選択された化合物のアンタゴニスト活性を試験した。96-ウエルのCostarプレート内で、200 µlの最終容積の20 mM HEPES、100 mM NaCl、5 mM MgCl2及び10 µM GDP、pH7.4中にて室温でアッセイを実施した。H3R8を発現しているHEK293細胞株(20 µg/ウエル)から単離した膜及びGDPを、50 µl容積のアッセイバッファ中にて各ウエルに加えた。次いで、アンタゴニストを50 µl容積のアッセイバッファ中にてウエルへ加え、室温で15分間インキュベートした。次いで、用量応答 $1 \times 10^{-10} \sim 1 \times 10^{-5}$  M又は100 nMの固定濃度のいずれかのアゴニストR(-)メチルヒスタミン(RBI)を50 µl容積のアッセイバッファ中にてウエルに加え、室温で5分間インキュベートした。200 pMの最終濃度のGTP [35S]を50 µl容積のアッセイバッファ中にて各ウエルに加えた後、20 mg/ml WGAを被覆したSPAビーズ(Amersham)50 µlを加えた。プレートをWallac Trilux 1450 Microbetaシンチレーショ

10

20

30

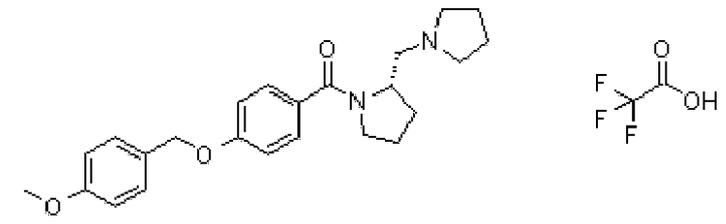
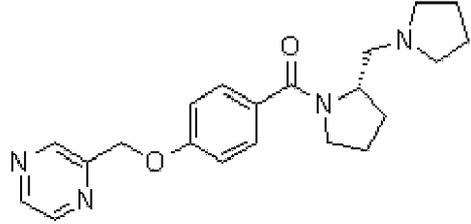
40

50

ンカウンター内で1分間計数した。放射性リガンドの受容体に対する特異的結合を50%を越えて阻害した化合物を、連続的に希釈して $K_i$  (nM)を決定した。指定した化合物についての結果を、以下に示す。

【0210】

【表2】

例	$K_i$ (nM)
	19
	4.1

10

20

【0211】

前記された説明から、当業者は、本発明の基本的特性を確認することができ、その趣旨および範囲から逸脱することなく、さまざまな使用及び症状に適合するように、本発明のさまざまな改変及び変更態様を行うことができる。このように、他の実施形態も請求項の範囲内である。

## フロントページの続き

(51)Int.Cl.

F I

A 6 1 K 31/454 (2006.01)	A 6 1 K 31/454	
A 6 1 K 31/496 (2006.01)	A 6 1 K 31/496	
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 1 3
A 6 1 P 25/00 (2006.01)	A 6 1 P 25/00	
A 6 1 P 25/02 (2006.01)	A 6 1 P 25/02	
A 6 1 P 9/00 (2006.01)	A 6 1 P 9/00	
A 6 1 P 11/00 (2006.01)	A 6 1 P 11/00	
A 6 1 P 1/00 (2006.01)	A 6 1 P 1/00	
A 6 1 P 5/00 (2006.01)	A 6 1 P 5/00	
A 6 1 P 3/04 (2006.01)	A 6 1 P 3/04	
A 6 1 P 25/28 (2006.01)	A 6 1 P 25/28	
A 6 1 P 25/18 (2006.01)	A 6 1 P 25/18	
A 6 1 P 25/06 (2006.01)	A 6 1 P 25/06	
A 6 1 P 25/20 (2006.01)	A 6 1 P 25/20	
A 6 1 P 25/16 (2006.01)	A 6 1 P 25/16	
A 6 1 P 25/24 (2006.01)	A 6 1 P 25/24	
A 6 1 P 25/08 (2006.01)	A 6 1 P 25/08	
A 6 1 P 25/10 (2006.01)	A 6 1 P 25/10	
A 6 1 P 25/12 (2006.01)	A 6 1 P 25/12	
A 6 1 P 25/04 (2006.01)	A 6 1 P 25/04	
A 6 1 P 25/30 (2006.01)	A 6 1 P 25/30	
A 6 1 P 9/10 (2006.01)	A 6 1 P 9/10	
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 P 35/00	
A 6 1 P 11/06 (2006.01)	A 6 1 P 11/06	
A 6 1 P 1/04 (2006.01)	A 6 1 P 1/04	
A 6 1 P 29/00 (2006.01)	A 6 1 P 29/00	
A 6 1 P 3/10 (2006.01)	A 6 1 P 3/10	
A 6 1 P 5/50 (2006.01)	A 6 1 P 5/50	
A 6 1 P 3/08 (2006.01)	A 6 1 P 3/08	
A 6 1 P 15/00 (2006.01)	A 6 1 P 15/00	
A 6 1 P 1/14 (2006.01)	A 6 1 P 1/14	

(74)代理人 100087114

弁理士 齋藤 みの里

(72)発明者 リサ・セルサム・ビーバース

アメリカ合衆国 4 6 1 3 1 インディアナ州フランクリン、ノース・エドワーズ・ストリート 7 4 番

(72)発明者 ロバート・アラン・ガドスキー

アメリカ合衆国 4 6 2 0 8 インディアナ州インディアナポリス、ノース・イリノイ 4 4 3 1 番

(72)発明者 シンシア・ダーシニ・ジェスダソン

アメリカ合衆国 4 6 2 2 8 インディアナ州インディアナポリス、フリーウッド・ドライブ 1 0 9 0 番

(72)発明者 リチャード・トッド・ピカード

アメリカ合衆国 4 6 0 6 0 インディアナ州ノーブルズビル、プレーリー・バプティスト・ロード 2 0 9 8 0 番

(72)発明者 フレディ・クレイグ・スティーブンス

アメリカ合衆国 4 6 2 1 7 インディアナ州インディアナポリス、ペインテッド・ポニー・ドライブ 8 0 3 9 番

審査官 富永 保

(58)調査した分野(Int.Cl. , D B名)

C07D

A61K

CA/REGISTRY(STN)