(19)日本国特許庁(JP)　(12)特　許　公　報(B2)　(11)特許番号
特許第3590589号
(P3590589)

(45)発行日　平成16年11月17日(2004.11.17)　(24)登録日　平成16年8月27日(2004.8.27)

(51)Int.Cl.[7]	F I
C07D 207/06	C07D 207/06
A61K 31/40	A61K 31/40
A61K 31/4025	A61K 31/4025
A61K 31/4439	A61K 31/4439
A61P 3/08	A61P 3/08

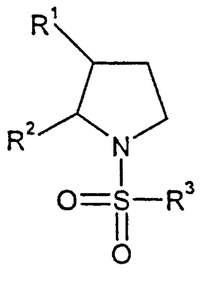
請求項の数 11　(全 28 頁)　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2000-607988(P2000-607988)
(86)(22)出願日　平成12年3月18日(2000.3.18)
(65)公表番号　特表2002-540191(P2002-540191A)
(43)公表日　平成14年11月26日(2002.11.26)
(86)国際出願番号　PCT/EP2000/002431
(87)国際公開番号　WO2000/058285
(87)国際公開日　平成12年10月5日(2000.10.5)
審査請求日　平成13年9月25日(2001.9.25)
(31)優先権主張番号　99106004.7
(32)優先日　平成11年3月25日(1999.3.25)
(33)優先権主張国　欧州特許庁(EP)

(73)特許権者　591003013
エフ．ホフマン－ラ　ロシュ　アーゲー
Ｆ．　ＨＯＦＦＭＡＮＮ－ＬＡ　ＲＯＣＨＥ　ＡＫＴＩＥＮＧＥＳＥＬＬＳＣＨＡＦＴ
スイス・シーエイチ－４０７０バーゼル・グレンツアーヘルストラツセ１２４
(74)代理人　100078662
弁理士　津国　肇
(74)代理人　100075225
弁理士　篠田　文雄
(72)発明者　ミュッテル，ヴァンサン
フランス国、エフ－６８１００　ミュルーズ、プラス・デ・マレショー　１５

最終頁に続く

(54)【発明の名称】ＣＮＳ障害の処置のための１－アレーンスルホニル－２－アリール－ピロリジン及びピペリジン誘導体

(57)【特許請求の範囲】
【請求項１】
一般式（Ｉ）：
【化１】

I

〔式中、
Ｒ^{1}は、水素、又は（Ｃ$_1$～Ｃ$_7$）アルキルを表し；
Ｒ^{2}は、場合により、（Ｃ$_1$～Ｃ$_7$）アルキル、（Ｃ$_1$～Ｃ$_7$）アルコキシ、ハロゲン、シアノ、ＣＦ$_3$又は－Ｎ（Ｒ^4）$_2$から選択される、１～３個の置換基により置換されている、フリル、チエニル、ピリジル又はフェニルを表し；
Ｒ^{3}は、場合により、（Ｃ$_1$～Ｃ$_7$）アルキル、（Ｃ$_1$～Ｃ$_7$）アルコキシ、ハロゲン、アセチル、シアノ、ヒドロキシ－（Ｃ$_1$～Ｃ$_7$）アルキル、－ＣＨ$_2$－モルホリン－４－イル、（Ｃ$_1$～Ｃ$_7$）アルキル－オキシ－（Ｃ$_1$～Ｃ$_7$）アルキル、（Ｃ$_1$～Ｃ$_7$）アル

キルーN（R^4）$_2$ 又はCF_3 から選択される、１～３個の置換基により置換されている、ナフチル又はフェニルを表し；
R^4 は、相互に独立に、水素又は（C_1 ～C_7 ）アルキルを表す（ただし、（ＲＳ）－２－フェニル－１－（トルエン－４－スルホニル）－ピロリジン、（ＲＳ）－１－（トルエン－４－スルホニル）－２－ｐ－トリル－ピロリジン、Ｎ－トシル－ｃｉｓ－３－メチル－２－フェニルピロリジン、３－〔１－（トルエン－４－スルホニル）－ピロリジン－２－イル〕ピリジン、及びＮ－トシル－２－（３，４－ジメトキシ－フェニル）－ピロリジンを除く）〕で示される化合物、及びその薬剤学的に許容しうる塩。
【請求項２】
R^1 が、水素又はメチルを表し；R^2 が、場合により、ハロゲン、（C_1 ～C_7 ）アルキル、CF_3 又は－Ｎ（CH_3 ）$_2$ により置換されている、フェニルを表す、請求項１記載の化合物、及び薬剤学的に許容しうるその塩。
【請求項３】
（ＲＳ）－２－（３－フルオロ－フェニル）－１－（トルエン－４－スルホニル）－ピロリジン、
（ＲＳ）－１－（４－クロロ－ベンゼンスルホニル）－２－（３－フルオロ－フェニル）－ピロリジン、
（ＲＳ）－１－（４－クロロ－ベンゼンスルホニル）－２－フェニル－ピロリジン、
（ＲＳ）－２－（４－クロロ－フェニル）－１－（トルエン－４－スルホニル）－ピロリジン、
（ＲＳ）－１－（４－クロロ－ベンゼンスルホニル）－２－（４－フルオロ－フェニル）－ピロリジン、
（ＲＳ）－２－（４－フルオロ－フェニル）－１－（トルエン－４－スルホニル）－ピロリジン、
（ＲＳ）－１－ベンゼンスルホニル－２－（４－クロロ－フェニル）－ピロリジン、
（ＲＳ）－１－（４－フルオロ－ベンゼンスルホニル）－２－（４－フルオロ－フェニル）－ピロリジン、
（ＲＳ）－２－（４－フルオロ－フェニル）－１－（トルエン－２－スルホニル）－ピロリジン、
（ＲＳ）－１－（４－クロロ－ベンゼンスルホニル）－２－ｐ－トリル－ピロリジン、
（ＲＳ）－１－（４－エチル－ベンゼンスルホニル）－２－（４－フルオロ－フェニル）－ピロリジン、
（ＲＳ）－１－（トルエン－４－スルホニル）－２－ｍ－トリル－ピロリジン、
（ＲＳ）－２－（３－クロロ－フェニル）－１－（トルエン－４－スルホニル）－ピロリジン、
（ＲＳ）－２－（３，４－ジフルオロ－フェニル）－１－（トルエン－４－スルホニル）－ピロリジン、
（ＲＳ）－２－（３－クロロ－４－フルオロ－フェニル）－１－（トルエン－４－スルホニル）－ピロリジン、
（ＲＳ）－１－（４－フルオロ－ベンゼンスルホニル）－２－（４－ジメチルアミノ－３－クロロ－フェニル）－ピロリジン、
（ＲＳ）－１－（トルエン－４－スルホニル）－２－（４－トリフルオロメチル－フェニル）－ピロリジン、
（ＲＳ）－２－（４－クロロ－３－メチル－フェニル）－１－（トルエン－４－スルホニル）－ピロリジン、
（ＲＳ）－２－（４－フルオロ－フェニル）－１－（４－トリフルオロメチル－ベンゼンスルホニル）－ピロリジン、
（ＲＳ）－２－（Ｎ，Ｎ－ジメチルアミノ－フェニル）－１－（４－フルオロ－ベンゼンスルホニル）－ピロリジン、
（Ｒ）－１－（４－クロロ－ベンゼンスルホニル）－２－（４－フルオロ－フェニル）－

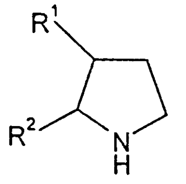
ピロリジン、
（Ｓ）－１－（４－クロロ－ベンゼンスルホニル）－２－（４－フルオロ－フェニル）－ピロリジン、
（ＲＳ）－２－（４－エチル－フェニル）－１－（トルエン－４－スルホニル）－ピロリジン、
（ＲＳ）－２－（４－エチル－フェニル）－１－（４－フルオロ－ベンゼンスルホニル）－ピロリジン、
（Ｓ）－２－（４－フルオロ－フェニル）－１－（トルエン－４－スルホニル）－ピロリジン、
（Ｒ）－２－（４－フルオロ－フェニル）－１－（トルエン－４－スルホニル）－ピロリジン、
（ＲＳ）－２－（４－フルオロ－フェニル）－１－（４－メトキシメチル－ベンゼンスルホニル）－ピロリジン、及び
（２ＲＳ，３ＲＳ）－２－（４－フルオロ－フェニル）－３－メチル－１－（トルエン－４－スルホニル）－ピロリジンである、請求項１又は２記載の化合物。
【請求項４】
$Ｒ^1$が、水素を表し；そして$Ｒ^2$が、フリル、チエニル又はピリジルを表す、請求項１記載の化合物。
【請求項５】
（ＲＳ）－１－（４－クロロ－ベンゼンスルホニル）－２－チエン－２－イル－ピロリジン、
（ＲＳ）－２－チエン－２－イル－１－（トルエン－４－スルホニル）－ピロリジン、及び
（ＲＳ）－２－チエン－３－イル－１－（トルエン－４－スルホニル）－ピロリジンである、請求項１又は４記載の化合物。
【請求項６】
請求項１～５のいずれか１項記載の化合物又は（ＲＳ）－２－フェニル－１－（トルエン－４－スルホニル）－ピロリジン、（ＲＳ）－１－（トルエン－４－スルホニル）－２－ｐ－トリル－ピロリジン、Ｎ－トシル－ｃｉｓ－３－メチル－２－フェニルピロリジン、３－〔１－（トルエン－４－スルホニル）－ピロリジン－２－イル〕ピリジン、若しくはＮ－トシル－２－（３，４－ジメトキシ－フェニル）－ピロリジン、あるいは薬剤学的に許容しうるその塩、及び薬剤学的に許容しうる賦形剤を含む医薬。
【請求項７】
バイパス手術又は移植に起因する脳機能制限、脳への血液供給不足、脊髄損傷、頭部損傷、妊娠に起因する低酸素症、心停止、低血糖症、アルツハイマー病、ハンチントン舞踏病、ＡＬＳ、ＡＩＤＳに起因する痴呆症、眼損傷、網膜症、認知障害、記憶欠乏、更には急性及び慢性疼痛、精神分裂病、特発性パーキンソン病若しくは医薬に起因するパーキンソン病、更には筋痙攣、痙攣、片頭痛、尿失禁、ニコチン嗜癖、精神病、アヘン嗜癖、不安、嘔吐、ジスキネジア及び鬱病からなる群から選択されるグルタミン酸欠乏作用に至る症状からなる群から選択される、急性及び／又は慢性神経障害の制御又は予防のための、請求項６記載の医薬。
【請求項８】
病気の制御又は予防のための医薬の製造のための、請求項１～５のいずれか１項記載の化合物又は（ＲＳ）－２－フェニル－１－（トルエン－４－スルホニル）－ピロリジン、（ＲＳ）－１－（トルエン－４－スルホニル）－２－ｐ－トリル－ピロリジン、Ｎ－トシル－ｃｉｓ－３－メチル－２－フェニルピロリジン、３－〔１－（トルエン－４－スルホニル）－ピロリジン－２－イル〕ピリジン、若しくはＮ－トシル－２－（３，４－ジメトキシ－フェニル）－ピロリジン、あるいは薬剤学的に許容しうるその塩の使用。
【請求項９】
急性及び／又は慢性神経障害の制御又は予防のための、請求項１～５のいずれか１項記載

の化合物又は（ＲＳ）－２－フェニル－１－（トルエン－４－スルホニル）－ピロリジン、（ＲＳ）－１－（トルエン－４－スルホニル）－２－ｐ－トリル－ピロリジン、Ｎ－トシル－ｃｉｓ－３－メチル－２－フェニルピロリジン、３－〔１－（トルエン－４－スルホニル）－ピロリジン－２－イル〕ピリジン、若しくはＮ－トシル－２－（３，４－ジメトキシ－フェニル）－ピロリジン、あるいは薬剤学的に許容しうるその塩。

【請求項１０】

請求項１～５のいずれか１項記載の化合物、更には薬剤学的に許容しうるその塩の製造方法であって、式（ＩＩ）：

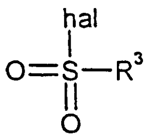
【化２】



II

で示される化合物と、式（ＩＩＩ）：

【化３】



III

（上記式中、Ｒ^1～Ｒ^{3}は、請求項１に記載のとおりである）で示される化合物とを反応させ、そして所望であれば、式（Ｉ）の化合物中の官能基を別の官能基に変換し、そして所望であれば、式（Ｉ）の化合物を薬剤学的に許容しうる塩に変換することを特徴とする方法。

【請求項１１】

請求項１０の方法により製造される、請求項１～５のいずれか１項記載の化合物。

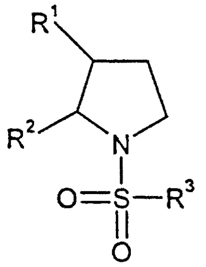
【発明の詳細な説明】

【０００１】

本発明は、一般式（Ｉ）：

【０００２】

【化４】



I

【０００３】

〔式中、

Ｒ^{1}は、水素、又は低級アルキルを表し；

Ｒ^{2}は、場合により、低級アルキル、低級アルコキシ、ハロゲン、シアノ、ＣＦ$_3$又は－Ｎ（Ｒ^4）$_2$から選択される、１～３個の置換基により置換されている、フリル、チエニル、ピリジル又はフェニルを表し；

Ｒ^{3}は、場合により、低級アルキル、低級アルコキシ、ハロゲン、アセチル、シアノ、ヒ

ドロキシー低級アルキル、－ＣＨ$_2$－モルホリン－４－イル、低級アルキル－オキシー低級アルキル、低級アルキル－Ｎ（Ｒ^4）$_2$又はＣＦ$_3$から選択される、１～３個の置換基により置換されている、ナフチル又はフェニルを表し；
Ｒ^{4}は、相互に独立に、水素又は低級アルキルを表す〕で示される１－アレーンスルホニル－２－アリール－ピロリジン及びピペリジン誘導体、並びにその薬剤学的に許容しうる塩に関する。
【０００４】
式（Ｉ）の化合物は、（ＲＳ）－２－フェニル－１－（トルエン－４－スルホニル）－ピロリジン、（ＲＳ）－１－（トルエン－４－スルホニル）－２－ｐ－トリル－ピロリジン、Ｎ－トシル－ｃｉｓ－３－メチル－２－フェニルピロリジン、３－〔１－（トルエン－４－スルホニル）－ピロリジン－２－イル〕ピリジン、及びＮ－トシル－２－（３，４－ジメトキシ－フェニル）－ピロリジンを除いて新規である。これらの化合物の製造は、Ｊ．Ｏｒｇ．Ｃｈｅｍ．，５１，（１９８６）４０８９－４０９０に記載されている。更に、（ＲＳ）－２－フェニル－１－（トルエン－４－スルホニル）－ピロリジンの調製法は、Ｌｉｅｂｉｇｓ Ａｎｎ．Ｃｈｅｍ．，７６２，（１９７２）９３－１０５に記載されている。
【０００５】
驚くべきことに、一般式（Ｉ）の化合物は、代謝型グルタミン酸受容体アンタゴニスト及び／又はアゴニストであることが見い出された。式（Ｉ）の化合物は、有用な治療性を特徴とする。
【０００６】
中枢神経系（ＣＮＳ）において、刺激の伝達は、ニューロンにより送り出される神経伝達物質の、神経受容体との相互作用により起こる。
【０００７】
ＣＮＳにおける最も普通に存在する神経伝達物質であるＬ－グルタミン酸は、多数の生理学的プロセスにおいて決定的に重要な役割を演じる。グルタミン酸依存性刺激受容体は、２つの主要な群に分類される。第１の主要な群は、リガンド制御されたイオンチャネルを形成する。代謝型グルタミン酸受容体（ｍＧｌｕＲ）は、第２の主要な群に属し、更にはＧタンパク質結合受容体のファミリーに属する。
【０００８】
目下、これらのｍＧｌｕＲの８つの異なるメンバーが知られており、これらの内の幾つかにはサブタイプもある。構造的なパラメーター、二次代謝物の合成に及ぼす異なる影響、及び低分子量化合物に対する異なる親和性に基づき、これら８つの受容体は、３つのサブグループに細分することができる：
【０００９】
ｍＧｌｕＲ１及びｍＧｌｕＲ５は、第Ｉ群に属し、ｍＧｌｕＲ２及びｍＧｌｕＲ３は、第ＩＩ群に属し、そしてｍＧｌｕＲ４、ｍＧｌｕＲ６、ｍＧｌｕＲ７及びｍＧｌｕＲ８は、第ＩＩＩ群に属する。
【００１０】
第１群に属する代謝型グルタミン酸受容体のリガンドは、精神病、精神分裂病、アルツハイマー病、認知障害及び記憶欠乏のような急性及び／又は慢性神経障害、更には慢性及び急性疼痛の、治療又は予防のために使用することができる。
【００１１】
これに関連した他の処置可能な適応症は、バイパス手術又は移植に起因する脳機能制限、脳への血液供給不足、脊髄損傷、頭部損傷、妊娠に起因する低酸素症、心停止及び低血糖症である。更に別の処置可能な適応症は、ハンチントン舞踏病、筋萎縮性側索硬化症（ＡＬＳ）、ＡＩＤＳに起因する痴呆症、眼損傷、網膜症、特発性パーキンソン病又は医薬に起因するパーキンソン病、更には、例えば筋痙攣、痙攣、片頭痛、尿失禁、ニコチン嗜癖、アヘン嗜癖、不安、嘔吐、ジスキネジア及び鬱病のようなグルタミン酸欠乏作用に至る症状である。

【００１２】
本発明の目的は、式（Ｉ）の化合物及びその薬剤学的に許容しうる塩それ自体及び薬剤学的に活性な物質としてのこれら、これらの製造法、本発明の化合物に基づく医薬及びその製造法、更にはそれぞれ、上述の種類の病気の制御又は予防における、及び対応する医薬の製造のための本発明の化合物の使用である。
【００１３】
本発明の範囲における好ましい式（Ｉ）の化合物は、$Ｒ^1$が、水素又はメチルを表し；$Ｒ^2$が、場合により、ハロゲン、低級アルキル、$ＣＦ_3$又は$－Ｎ（ＣＨ_3）_2$により置換されている、フェニルを表す（ただし、（ＲＳ）－２－フェニル－１－（トルエン－４－スルホニル）－ピロリジン、（ＲＳ）－１－（トルエン－４－スルホニル）－２－ｐ－トリル－ピロリジン、Ｎ－トシル－ｃｉｓ－３－メチル－２－フェニルピロリジン、３－〔１－（トルエン－４－スルホニル）－ピロリジン－２－イル〕ピリジン、及びＮ－トシル－２－（３，４－ジメトキシ－フェニル）－ピロリジンを除く）化合物及びその塩である。
【００１４】
以下は、このような化合物の例である：
（ＲＳ）－２－（３－フルオロ－フェニル）－１－（トルエン－４－スルホニル）－ピロリジン、
（ＲＳ）－１－（４－クロロ－ベンゼンスルホニル）－２－（３－フルオロ－フェニル）－ピロリジン、
（ＲＳ）－１－（４－クロロ－ベンゼンスルホニル）－２－フェニル－ピロリジン、
（ＲＳ）－２－（４－クロロ－フェニル）－１－（トルエン－４－スルホニル）－ピロリジン、
（ＲＳ）－１－（４－クロロ－ベンゼンスルホニル）－２－（４－フルオロ－フェニル）－ピロリジン、
（ＲＳ）－２－（４－フルオロ－フェニル）－１－（トルエン－４－スルホニル）－ピロリジン、
（ＲＳ）－１－ベンゼンスルホニル－２－（４－クロロ－フェニル）－ピロリジン、
（ＲＳ）－１－（４－フルオロ－ベンゼンスルホニル）－２－（４－フルオロ－フェニル）－ピロリジン、
（ＲＳ）－２－（４－フルオロ－フェニル）－１－（トルエン－２－スルホニル）－ピロリジン、
（ＲＳ）－１－（４－クロロ－ベンゼンスルホニル）－２－ｐ－トリル－ピロリジン、
（ＲＳ）－１－（４－エチル－ベンゼンスルホニル）－２－（４－フルオロ－フェニル）－ピロリジン、
（ＲＳ）－１－（トルエン－４－スルホニル）－２－ｍ－トリル－ピロリジン、
（ＲＳ）－２－（３－クロロ－フェニル）－１－（トルエン－４－スルホニル）－ピロリジン、
（ＲＳ）－２－（３，４－ジフルオロ－フェニル）－１－（トルエン－４－スルホニル）－ピロリジン、
（ＲＳ）－２－（３－クロロ－４－フルオロ－フェニル）－１－（トルエン－４－スルホニル）－ピロリジン、
（ＲＳ）－１－（４－フルオロ－ベンゼンスルホニル）－２－（４－ジメチルアミノ－３－クロロ－フェニル）－ピロリジン、
（ＲＳ）－１－（トルエン－４－スルホニル）－２－（４－トリフルオロメチル－フェニル）－ピロリジン、
（ＲＳ）－２－（４－クロロ－３－メチル－フェニル）－１－（トルエン－４－スルホニル）－ピロリジン、
（ＲＳ）－２－（４－フルオロ－フェニル）－１－（４－トリフルオロメチル－ベンゼンスルホニル）－ピロリジン、
（ＲＳ）－２－（Ｎ，Ｎ－ジメチルアミノ－フェニル）－１－（４－フルオロ－ベンゼン

スルホニル）－ピロリジン、
（Ｒ）－１－（４－クロロ－ベンゼンスルホニル）－２－（４－フルオロ－フェニル）－ピロリジン、
（Ｓ）－１－（４－クロロ－ベンゼンスルホニル）－２－（４－フルオロ－フェニル）－ピロリジン、
（ＲＳ）－２－（４－エチル－フェニル）－１－（トルエン－４－スルホニル）－ピロリジン、
（ＲＳ）－２－（４－エチル－フェニル）－１－（４－フルオロ－ベンゼンスルホニル）－ピロリジン、
（Ｓ）－２－（４－フルオロ－フェニル）－１－（トルエン－４－スルホニル）－ピロリジン、
（Ｒ）－２－（４－フルオロ－フェニル）－１－（トルエン－４－スルホニル）－ピロリジン、
（ＲＳ）－２－（４－フルオロ－フェニル）－１－（４－メトキシメチル－ベンゼンスルホニル）－ピロリジン、及び
（２ＲＳ，３ＲＳ）－２－（４－フルオロ－フェニル）－３－メチル－１－（トルエン－４－スルホニル）－ピロリジン。

【００１５】

R^1 が、水素を表し；そして R^2 が、フリル、チエニル又はピリジルを表す式（Ｉ）の化合物も好ましい。

【００１６】

以下は、このような化合物の例である：
（ＲＳ）－１－（４－クロロ－ベンゼンスルホニル）－２－チエン－２－イル－ピロリジン、
（ＲＳ）－２－チエン－２－イル－１－（トルエン－４－スルホニル）－ピロリジン、及び
（ＲＳ）－２－チエン－３－イル－１－（トルエン－４－スルホニル）－ピロリジン。

【００１７】

本発明は、ラセミ体に加えて、全ての立体異性体を包含する。

【００１８】

本明細書中に使用される「低級アルキル」という用語は、メチル、エチル、ｎ－プロピル、ｉ－プロピルなどのような、１～７個の炭素原子、好ましくは１～４個の炭素原子を有する、直鎖又は分岐の飽和炭化水素基を意味する。

【００１９】

「低級アルコキシ」という用語は、酸素原子を介して結合している、前記と同義の低級アルキル基を意味する。

【００２０】

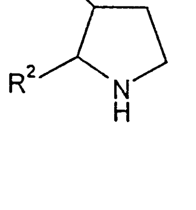
「ハロゲン」という用語は、フッ素、塩素、臭素及びヨウ素を包含する。

【００２１】

一般式（Ｉ）の化合物及びその薬剤学的に許容しうる塩は、式（ＩＩ）：

【００２２】

【化５】



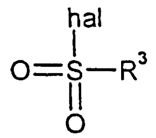
II

【００２３】

で示される化合物と、式（ＩＩＩ）：

【００２４】

【化６】



III

【００２５】

で示される化合物とを反応させ、そして所望であれば、式（Ｉ）の化合物中の官能基を別の官能基に変換し、そして所望であれば、式（Ｉ）の化合物を薬剤学的に許容しうる塩に変換することにより製造することができる。

【００２６】

本発明により、適切に置換された式（ＩＩ）の化合物、例えば（ＲＳ）－２－（３－フルオロ－フェニル）－ピロリジンは、適切な式（ＩＩＩ）の化合物、例えばトルエン－４－スルホニルクロリドと反応させる。既知の方法による本反応は、室温で１６時間以内に不活性溶媒、例えばジクロロメタン中で行われる。溶媒の留去後、混合物を水に溶解し、適切な溶媒、例えば酢酸エチルで抽出して、既知の方法を用いて精製する。

【００２７】

特に、シアノ基をアミノ基に水素化するか、又はハロゲン化低級アルキル基中のハロゲン原子をアミンで置換するか、若しくはエーテルに変換することができる。

【００２８】

水素化は、好ましくはラネーニッケルにより室温で常圧下で行い、そしてアミノ基を既知の方法によりアルキル化することができる。

【００２９】

ベンジルクロリド誘導体のエーテル形成は、便利には以下のとおり行うことができる：ハロゲン化低級アルキル基を含む一般式（Ｉ）の化合物、例えば（ＲＳ）－２－（４－フルオロ－フェニル）－１－（４－クロロメチル－ベンゼンスルホニル）－ピロリジンをＭｅＯＨ中でナトリウムメタノラートと５０℃で８０時間反応させて、既知の方法を用いて精製する。

【００３０】

アミンによるハロゲン化低級アルキル基中のハロゲン原子の置換は、便利には以下のとおり行うことができる：ハロゲン化低級アルキル基を含む一般式（Ｉ）の化合物、例えば（ＲＳ）－２－（４－フルオロ－フェニル）－１－（４－クロロメチル－ベンゼンスルホニル）－ピロリジンをＤＭＦ中でモルホリンと８０℃で１７時間反応させて、既知の方法を用いて精製する。

【００３１】

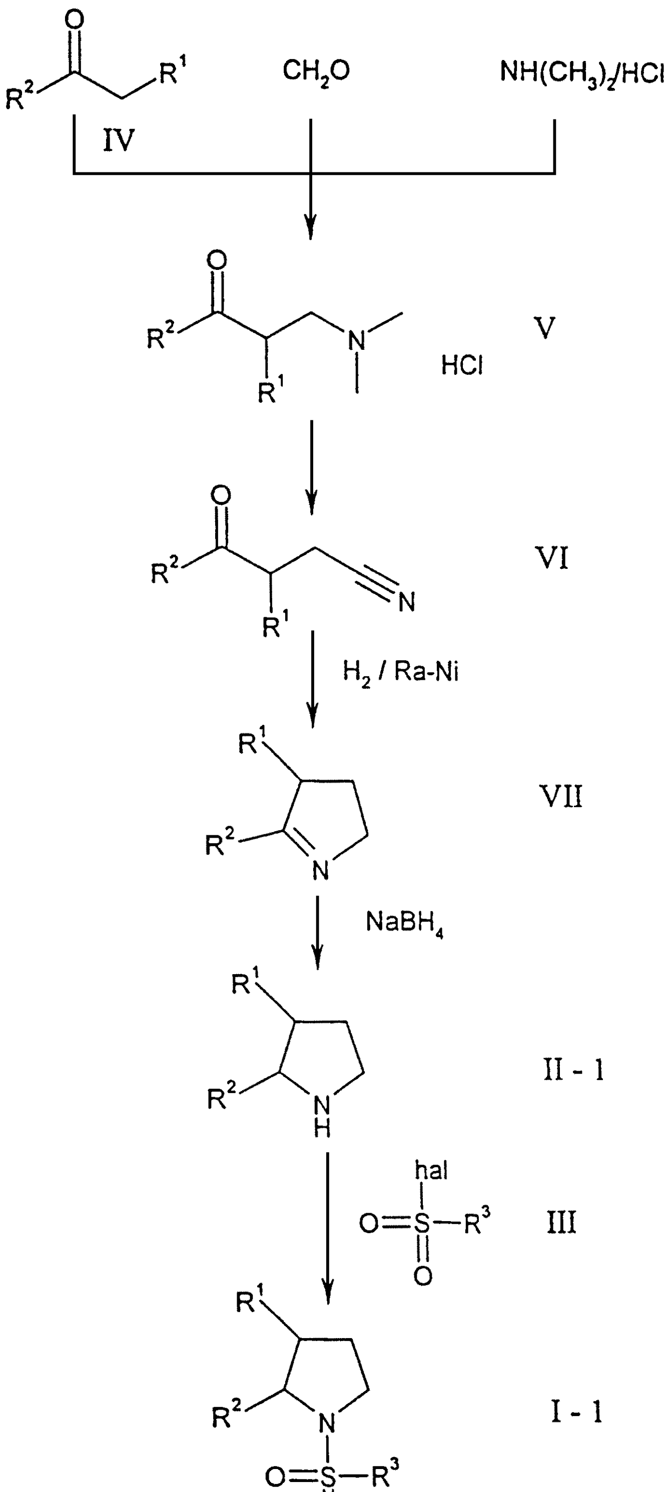
薬剤学的に許容しうる塩は、それ自体既知の方法により、そして塩に変換すべき化合物の性質を考慮して、容易に製造することができる。例えば、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸又はクエン酸、ギ酸、フマル酸、マレイン酸、酢酸、コハク酸、酒石酸、メタンスルホン酸、ｐ－トルエンスルホン酸などのような、無機又は有機酸は、式（Ｉ）の塩基性化合物の薬剤学的に許容しうる塩の形成に適している。アルカリ金属若しくはアルカリ土類金属、例えば、ナトリウム、カリウム、カルシウム、マグネシウムなどを含む化合物、塩基性アミン又は塩基性アミノ酸は、酸性化合物の薬剤学的に許容しうる塩の形成に適している。

【００３２】

スキーム１は、既知化合物から出発する、式（Ｉ）の化合物の製造法の全体像を示す。式（Ｉ）の化合物中に存在する置換基$Ｒ^1$は、当業者には既知の方法により導入される。式（Ｉ）の代表的化合物の製造法は、実施例１～９１に詳細に記述される。

【００３３】
スキーム２及びスキーム３は、実施例８５～８７に詳細に記述される式（Ｉ）の化合物中の官能基の変換の全体像を与える。
【００３４】
【化７】

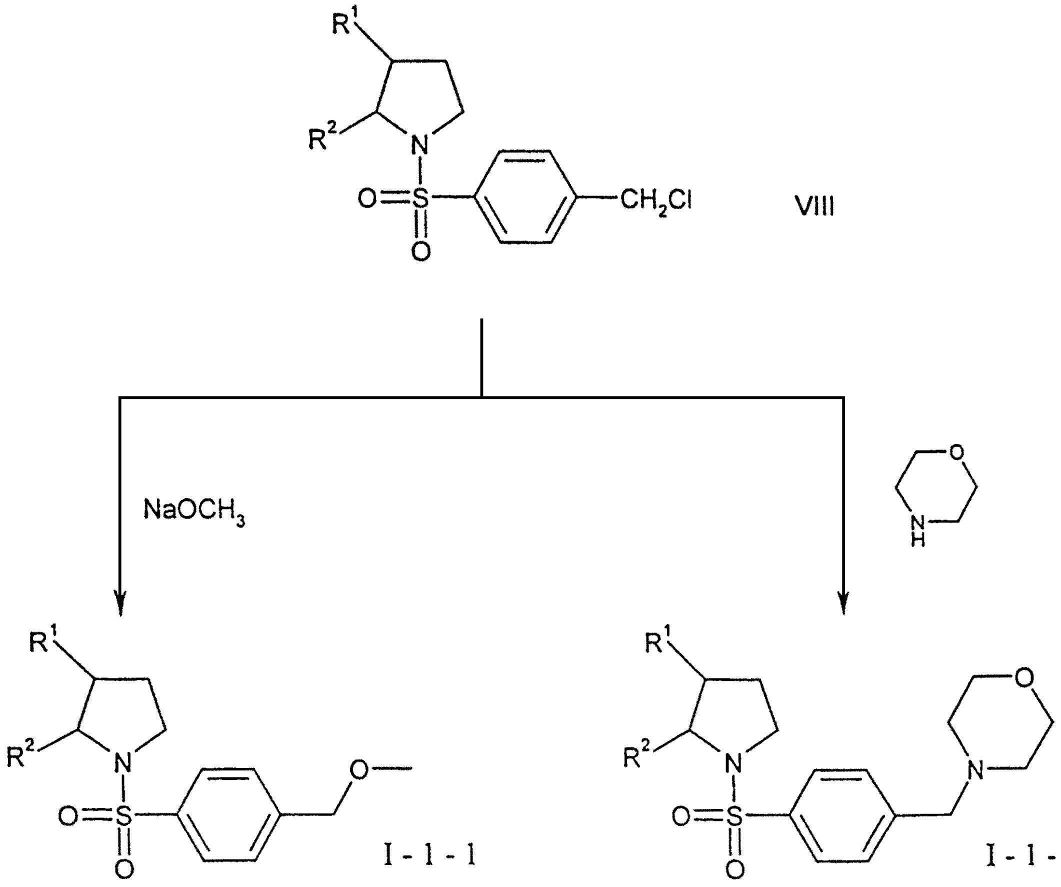
スキーム１



【００３５】
Ｒ^{1}は、水素又は低級アルキルであり、そして他の置換基は、前記と同義である。
【００３６】

【化８】

スキーム２



VIII

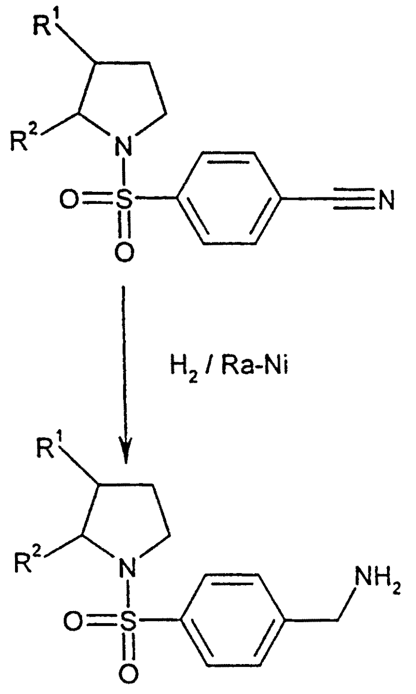
I‐1‐1

I‐1‐2

【００３７】

【化９】

スキーム３



I-1-3

I-1-4

【００３８】
式（Ｉ）の化合物及びその薬剤学的に許容しうる塩は、既に上述されるように、代謝型グルタミン酸受容体アゴニスト及び／又はアンタゴニストであり、そして精神病、精神分裂病、アルツハイマー病、認知障害及び記憶欠乏のような急性及び／又は慢性神経障害、更には急性及び慢性疼痛の、治療又は予防のために使用することができる。他の処置可能な適応症は、バイパス手術又は移植に起因する脳機能制限、脳への血液供給不足、脊髄損傷、頭部損傷、妊娠に起因する低酸素症、心停止及び低血糖症である。更に別の処置可能な適応症は、アルツハイマー病、ハンチントン舞踏病、ＡＬＳ、ＡＩＤＳに起因する痴呆症、眼損傷、網膜症、特発性パーキンソン病又は医薬に起因するパーキンソン病、更には、例えば筋痙攣、痙攣、片頭痛、尿失禁、ニコチン嗜癖、精神病、アヘン嗜癖、不安、嘔吐、ジスキネジア及び鬱病のようなグルタミン酸欠乏作用に至る症状である。
【００３９】
本発明の化合物は、第Ｉ群ｍＧｌｕ受容体アゴニスト及び／又はアンタゴニストである。実施例１～４、６、８、９、１１～１４、１６、１９、２１、２５、２６、２８、２９、３１、３８、３９、４０、４２、４８、５５、５６、５８、６０、６９、７２、７６、７７、７８、８１、８２、８３、８４、８５、８８、８９、及び９０の化合物がアゴニスト活性を示し、他の特定実施例が、ｍＧｌｕ受容体に対するアンタゴニスト活性を有することが証明されている。本化合物は、以下に記載される測定法で測定される、５０μＭ以下、典型的には３μＭ以下、そして理想的には０．５μＭ以下の活性を示す。
【００４０】
以下の表には、幾つかの比活性データが示される：
【００４１】
【表１】

実施例番号	ｱｺﾞﾆｽﾄ/ｱﾝﾀｺﾞﾆｽﾄ	IC50 (μM)
3	アゴニスト	8.22
4	アゴニスト	0.23
88	アゴニスト	0.62
7	アンタゴニスト	8.00
18	アンタゴニスト	1.37
36	アンタゴニスト	0.56

【００４２】
Ｓ．Ｎａｋａｎｉｓｈｉ教授（京都、日本）から入手したラットｍＧｌｕ　１ａ受容体をコードするｃＤＮＡを、Ｓｃｈｌａｅｇｅｒら，Ｎｅｗ Ｄｅｖ．Ｎｅｗ Ａｐｐｌ．Ａｎｉｍ．Ｃｅｌｌ Ｔｅｃｈｎ．，Ｐｒｏｃ．ＥＳＡＣＴ Ｍｅｅｔ．，１５ｔｈ（１９９８），１０５－１１２及び１１７－１２０により記述される方法を用いてＥＢＮＡ細胞に一過的にトランスフェクションした。〔Ca^{2+}〕ｉ測定は、ｍＧｌｕ　１ａトランスフェクションＥＢＮＡ細胞において、Ｆｌｕｏ－３　ＡＭ（０．５μＭ最終濃度）との３７℃で１時間のインキュベーション、及びこれに続く測定緩衝液（ハンクスの塩及び２０ｍＭ　ヘペスを補足したＤＭＥＭ）での４回の洗浄の後に実施した。〔Ca^{2+}〕ｉ測定は、蛍光測定イメージングプレートリーダー（ＦＬＩＰＲ、モレキュラーデバイシーズ社（Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｄｅｖｉｃｅｓ Ｃｏｒｐｏｒａｔｉｏｎ）、ラホーラ、カリフォルニア州、米国）を用いて行った。化合物をアンタゴニストとして評価するとき、アゴニストとしての１０ｍＭグルタミン酸に対して試験した。

【００４３】
阻害（アンタゴニスト）又は活性化（アゴニスト）曲線は、反復非線形曲線フィッティングソフトウェアのオリジン（Ｏｒｉｇｉｎ）（マイクロカルソフトウェア社（Ｍｉｃｒｏｃａｌ Ｓｏｆｔｗａｒｅ Ｉｎｃ．）、ノーサンプトン、マサチューセッツ州、米国）を用いて、EC_{50}、IC_{50}、及びヒル係数を与える４パラメーター論理計算式に当てはめた。

【００４４】
式（Ｉ）の化合物及び薬剤学的に許容しうるその塩は、医薬として、例えば、製剤の形で使用することができる。この製剤は、例えば、錠剤、コーティング錠、糖衣錠、硬及び軟ゼラチンカプセル剤、液剤、乳剤又は懸濁剤の剤型で、経口投与することができる。しかし投与は、例えば、坐剤の剤型で直腸内にも、又は例えば、注射用液剤の剤型で非経口的にも行うことができる。

【００４５】
式（Ｉ）の化合物及び薬剤学的に許容しうるその塩は、製剤の製造のための薬剤学的に不活性な、無機又は有機担体と共に加工することができる。乳糖、トウモロコシデンプン又はその誘導体、タルク、ステアリン酸又はその塩などは、例えば、錠剤、コーティング錠、糖衣錠及び硬ゼラチンカプセル剤用のこのような担体として使用することができる。軟ゼラチンカプセル剤に適した担体は、例えば、植物油、ロウ、脂肪、半固体及び液体ポリオールなどである；しかし活性物質の性質に応じて、軟ゼラチンカプセル剤の場合には通

常担体を必要としない。液剤及びシロップ剤の製造に適した担体は、例えば、水、ポリオール、ショ糖、転化糖、グルコースなどである。アルコール、ポリオール、グリセリン、植物油などのような補助剤は、式（Ｉ）の化合物の水溶性塩の水性注射液に使用することができるが、概して必須ではない。坐剤に適した担体は、例えば、天然又は硬化油、ロウ、脂肪、半液体又は液体ポリオールなどである。

【００４６】

更に、この製剤は、保存料、可溶化剤、安定剤、湿潤剤、乳化剤、甘味料、着色料、浸透圧を変化させる塩、緩衝化剤、マスキング剤又は抗酸化剤を含んでもよい。これらはまた、更に他の治療上有用な物質を含んでもよい。

【００４７】

前述のように、式（Ｉ）の化合物又は薬剤学的に許容しうるその塩、及び治療上不活性な賦形剤を含む医薬もまた、本発明の目的であり、同様に１つ以上の式（Ｉ）の化合物又は薬剤学的に許容しうるその塩、及び所望であれば、１つ以上の他の治療上有用な物質を、１つ以上の治療上不活性な担体と一緒にガレヌス投与剤型にすることを特徴とする、このような医薬の製造方法も本発明の目的である。

【００４８】

用量は、広い範囲内で変化してよく、当然ながら各症例における個々の要求に適合させられる。一般に、経口又は非経口投与のための有効な用量は、０．０１～２０ｍｇ／ｋｇ／日であり、０．１～１０ｍｇ／ｋｇ／日の用量が前述の全ての適応症に好ましい。よって体重７０ｋｇである成人の１日用量は、０．７～１４００ｍｇ／日、好ましくは７～７００ｍｇ／日である。

【００４９】

最後に、前述のように、特に前記の種類の急性及び／又は慢性神経障害の制御又は予防用の、医薬の製造のための式（Ｉ）の化合物及び薬剤学的に許容しうるその塩の使用もまた、本発明の目的である。

【００５０】

実施例１

（ＲＳ）－２－（３－フルオロ－フェニル）－１－（トルエン－４－スルホニル）－ピロリジン

ａ）３－ジメチルアミノ－１－（３－フルオロ－フェニル）－プロパン－１－オン塩酸塩（１：１）

３－フルオロ－アセトフェノン（１０．５ｇ、７５．７ｍｍｏｌ）、パラホルムアルデヒド（３．７９ｇ、１２６ｍｍｏｌ）、塩酸ジメチルアミン（６．１７ｇ、７５．７ｍｍｏｌ）、濃ＨＣｌ（０．２ｍｌ）及びエタノール（１７ｍｌ）の撹拌混合物を１．５時間還流した。この清澄な溶液を０℃に冷却して、ジエチルエーテル（１００ｍｌ）を加えた。生成した白色の固体を回収し、ジエチルエーテルで洗浄して、ＥｔＯＨ／ジエチルエーテルから再結晶することにより、生成物（１０．２ｇ、５８％）を白色の固体、融点１５２℃及びＭＳ：ｍ／ｅ＝１９５（M^{+}）として得た。

【００５１】

ｂ）４－（３－フルオロ－フェニル）－４－オキソ－ブチロニトリル

３－ジメチルアミノ－１－（３－フルオロ－フェニル）－プロパン－１－オン塩酸塩（５．２０ｇ、２２．４ｍｍｏｌ）及びシアン化カリウム（２．１９ｇ、３３．６ｍｍｏｌ）の撹拌混合物を１７時間還流し、溶媒を留去し、水（１５０ｍｌ）に溶解して、酢酸エチル（２×１２０ｍｌ）で抽出した。合わせた有機層を水（１２０ｍｌ）、食塩水（１２０ｍｌ）、３Ｎ硫酸（１００ｍｌ）及び食塩水（１００ｍｌ）で洗浄し、乾燥（$MgSO_4$）して、溶媒を留去することにより、橙色の油状物（２．１５ｇ）を得て、これを更にシリカゲルのカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／ヘキサン、１：３）により精製することによって、生成物（１．６８ｇ、４２％）を淡黄色の固体、融点４６℃及びＭＳ：ｍ／ｅ＝１７７（M^{+}）として得た。

【００５２】

ｃ）５－（３－フルオロ－フェニル）－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピロール
ＭｅＯＨ（４５ｍｌ）及び３．５Ｎ　ＭｅＯＨ－NH_3（４５ｍｌ）に溶解した４－（３－フルオロ－フェニル）－４－オキソ－ブチロニトリル（１．６０ｇ、９．０３ｍｍｏｌ）をＲａ－Ｎｉで室温で１６時間水素化した。触媒を濾過し、濾液から溶媒を留去して、粗生成物をシリカゲルのカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／トルエン、１：２）により精製することによって、生成物（１．１６ｇ、７９％）を無色の油状物、ＭＳ：ｍ／ｅ＝１６３（M^+）として得た。

【００５３】

ｄ）（ＲＳ）－２－（３－フルオロ－フェニル）－ピロリジン
メタノール（４０ｍｌ）中の５－（３－フルオロ－フェニル）－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピロール（１．１０ｇ、６．７４ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、０℃で水素化ホウ素ナトリウム（０．５１ｇ、１３．４ｍｍｏｌ）を加え、この反応混合物を室温で１時間撹拌した。次いで更に水素化ホウ素ナトリウム（０．２５ｇ、６．６１ｍｍｏｌ）を加え、撹拌を１時間続けた。混合物から溶媒を留去し、飽和$NaHCO_3$溶液（７０ｍｌ）に溶解して、ジクロロメタン（２×７０ｍｌ）で抽出した。合わせた有機層を食塩水（７０ｍｌ）で洗浄し、乾燥（$MgSO_4$）して溶媒を留去した。粗生成物をシリカゲルのカラムクロマトグラフィー（ジクロロメタン／ＭｅＯＨ／NH_4OH、１５：１：０．１）により精製することによって、生成物（０．７７ｇ、６９％）を無色の油状物、ＭＳ：ｍ／ｅ＝１６５（M^+）として得た。

【００５４】

ｅ）（ＲＳ）－２－（３－フルオロ－フェニル）－１－（トルエン－４－スルホニル）－ピロリジン
ジクロロメタン（４０ｍｌ）中の（ＲＳ）－２－（３－フルオロ－フェニル）－ピロリジン（０．２４ｇ、１．４５ｍｍｏｌ）及びトリエチルアミン（０．４０ｍｌ、２．８７ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、０℃でトルエン－４－スルホニルクロリド（０．４２ｇ、２．２０ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を室温で１６時間撹拌し、溶媒を留去し、水（４０ｍｌ）に溶解して酢酸エチル（２×４０ｍｌ）で抽出した。合わせた有機層を水（４０ｍｌ）、食塩水（４０ｍｌ）で洗浄し、乾燥（$MgSO_4$）して溶媒を留去した。粗生成物を、酢酸エチル／ヘキサンからの結晶化により精製することによって、生成物（０．３８ｇ、８３％）を白色の固体、融点１１６℃及びＭＳ：ｍ／ｅ＝３１９（M^+）として得た。

【００５５】

実施例２
（ＲＳ）－１－（４－クロロ－ベンゼンスルホニル）－２－（３－フルオロ－フェニル）－ピロリジン
標題化合物（白色の固体、融点１２６℃及びＭＳ：ｍ／ｅ＝３３９（M^+））は、（ＲＳ）－２－（３－フルオロ－フェニル）－ピロリジン及び４－クロロ－ベンゼンスルホニルクロリドから、実施例１ｅの一般法により調製した。

【００５６】

実施例３
（ＲＳ）－４－〔１－（トルエン－４－スルホニル）－ピロリジン－２－イル〕－ピリジン
標題化合物（淡褐色の固体、融点１５８℃及びＭＳ：ｍ／ｅ＝３０２（M^+））は、（ＲＳ）－４－（２－ピロリジニル）－ピリジン及びトルエン－４－スルホニルクロリドから、実施例１ｅの一般法により調製した。

【００５７】

実施例４
（ＲＳ）－２－フェニル－１－（トルエン－４－スルホニル）－ピロリジン
標題化合物（白色の固体、融点１０９℃及びＭＳ：ｍ／ｅ＝３０１（M^+））は、（ＲＳ）－２－フェニル－ピロリジン及びトルエン－４－スルホニルクロリドから、実施例１ｅの一般法により調製した。

【００５８】
実施例５
（ＲＳ）－１－ベンゼンスルホニル－２－フェニル－ピロリジン
標題化合物（明石竹色の固体、融点１１６℃及びＭＳ：ｍ／ｅ＝２８７（Ｍ$^{+}$））は、（ＲＳ）－２－フェニル－ピロリジン及びベンゼンスルホニルクロリドから、実施例１ｅの一般法により調製した。
【００５９】
実施例６
（ＲＳ）－１－（４－クロロ－ベンゼンスルホニル）－２－フェニル－ピロリジン
標題化合物（淡石竹色の固体、融点１１９℃及びＭＳ：ｍ／ｅ＝３２１（Ｍ$^{+}$））は、（ＲＳ）－２－フェニル－ピロリジン及び４－クロロ－ベンゼンスルホニルクロリドから、実施例１ｅの一般法により調製した。
【００６０】
実施例７
（ＲＳ）－１－ベンゼンスルホニル－２－（４－フルオロ－フェニル）－ピロリジン
標題化合物（白色の固体、融点１００℃及びＭＳ：ｍ／ｅ＝３０５（Ｍ$^{+}$））は、（ＲＳ）－２－（４－フルオロ－フェニル）－ピロリジン及びベンゼンスルホニルクロリドから、実施例１ｅの一般法により調製した。
【００６１】
実施例８
（ＲＳ）－２－（４－クロロ－フェニル）－１－（トルエン－４－スルホニル）－ピロリジン
標題化合物（白色の固体、融点１２１℃及びＭＳ：ｍ／ｅ＝３３５（Ｍ$^{+}$））は、（ＲＳ）－２－（４－クロロ－フェニル）－ピロリジン及びトルエン－４－スルホニルクロリドから、実施例１ｅの一般法により調製した。
【００６２】
実施例９
（ＲＳ）－１－（４－クロロ－ベンゼンスルホニル）－２－（４－クロロ－フェニル）－ピロリジン
標題化合物（白色の固体、融点１５９℃及びＭＳ：ｍ／ｅ＝３５５（Ｍ$^{+}$））は、（ＲＳ）－２－（４－クロロ－フェニル）－ピロリジン及び４－クロロ－ベンゼンスルホニルクロリドから、実施例１ｅの一般法により調製した。
【００６３】
実施例１０
（ＲＳ）－２－（４－フルオロ－フェニル）－１－（４－メトキシ－ベンゼンスルホニル）－ピロリジン
標題化合物（白色の固体、融点１３４℃及びＭＳ：ｍ／ｅ＝３３５（Ｍ$^{+}$））は、（ＲＳ）－２－（４－フルオロ－フェニル）－ピロリジン及び４－メトキシ－ベンゼンスルホニルクロリドから、実施例１ｅの一般法により調製した。
【００６４】
実施例１１
（ＲＳ）－１－（４－クロロ－ベンゼンスルホニル）－２－（４－フルオロフェニル）－ピロリジン
標題化合物（白色の固体、融点１１８℃及びＭＳ：ｍ／ｅ＝３３９（Ｍ$^{+}$））は、（ＲＳ）－２－（４－フルオロ－フェニル）－ピロリジン及び４－クロロ－ベンゼンスルホニルクロリドから、実施例１ｅの一般法により調製した。
【００６５】
実施例１２
（ＲＳ）－２－（４－フルオロ－フェニル）－１－（トルエン－４－スルホニル）－ピロリジン

標題化合物（淡黄灰白色の固体、融点１２８℃及びＭＳ：ｍ／ｅ＝３１９（M^+））は、（ＲＳ）－２－（４－フルオロ－フェニル）－ピロリジン及びトルエン－４－スルホニルクロリドから、実施例１ｅの一般法により調製した。

【００６６】

実施例１３

（ＲＳ）－１－ベンゼンスルホニル－２－（４－クロロ－フェニル）－ピロリジン

標題化合物（白色の固体、融点１２２℃及びＭＳ：ｍ／ｅ＝３２１（M^+））は、（ＲＳ）－２－（４－クロロ－フェニル）－ピロリジン及びベンゼンスルホニルクロリドから、実施例１ｅの一般法により調製した。

【００６７】

実施例１４

（ＲＳ）－４－〔１－（４－クロロ－ベンゼンスルホニル）－ピロリジン－２－イル〕－ピリジン

標題化合物（白色の固体、融点１７７℃及びＭＳ：ｍ／ｅ＝３２２（M^+））は、（ＲＳ）－４－（ピロリジン－２－イル）－ピリジン及び４－クロロ－ベンゼンスルホニルクロリドから、実施例１ｅの一般法により調製した。

【００６８】

実施例１５

（ＲＳ）－１－ベンゼンスルホニル－２－（３－フルオロ－フェニル）－ピロリジン

標題化合物（白色の固体、融点９６℃及びＭＳ：ｍ／ｅ＝３０５（M^+））は、（ＲＳ）－２－（３－フルオロ－フェニル）－ピロリジン及びベンゼンスルホニルクロリドから、実施例１ｅの一般法により調製した。

【００６９】

実施例１６

（ＲＳ）－１－（４－フルオロ－ベンゼンスルホニル）－２－（４－フルオロ－フェニル）－ピロリジン

標題化合物（明褐色の固体、融点１２１℃及びＭＳ：ｍ／ｅ＝３２４．２（$M+H^+$））は、（ＲＳ）－２－（４－フルオロ－フェニル）－ピロリジン及び４－フルオロ－ベンゼンスルホニルクロリドから、実施例１ｅの一般法により調製した。

【００７０】

実施例１７

（ＲＳ）－２－（４－フルオロ－フェニル）－１－（トルエン－３－スルホニル）－ピロリジン

標題化合物（明褐色の固体、融点１０２℃及びＭＳ：ｍ／ｅ＝３１９（M^+））は、（ＲＳ）－２－（４－フルオロ－フェニル）－ピロリジン及びトルエン－３－スルホニルクロリドから、実施例１ｅの一般法により調製した。

【００７１】

実施例１８

（ＲＳ）－２－（４－フルオロ－フェニル）－１－（トルエン－２－スルホニル）－ピロリジン

標題化合物（無色の油状物、ＭＳ：ｍ／ｅ＝３１９（M^+））は、（ＲＳ）－２－（４－フルオロ－フェニル）－ピロリジン及びトルエン－２－スルホニルクロリドから、実施例１ｅの一般法により調製した。

【００７２】

実施例１９

（ＲＳ）－１－（トルエン－４－スルホニル）－２－ｐ－トリル－ピロリジン

標題化合物（白色の固体、融点１２４℃及びＭＳ：ｍ／ｅ＝３１５（M^+））は、（ＲＳ）－２－ｐ－トリル－ピロリジン及びトルエン－４－スルホニルクロリドから、実施例１ｅの一般法により調製した。

【００７３】

実施例２０
（ＲＳ）－１－（４－クロロ－ベンゼンスルホニル）－２－ｐ－トリル－ピロリジン
標題化合物（白色の固体、融点１２９℃及びＭＳ：ｍ／ｅ＝３３５（Ｍ$^{+}$））は、（ＲＳ）－２－ｐ－トリル－ピロリジン及び４－クロロ－ベンゼンスルホニルクロリドから、実施例１ｅの一般法により調製した。
【００７４】
実施例２１
（ＲＳ）－１－（４－エチル－ベンゼンスルホニル）－２－（４－フルオロ－フェニル）－ピロリジン
標題化合物（白色の固体、融点７８℃及びＭＳ：ｍ／ｅ＝３３３（Ｍ$^{+}$））は、（ＲＳ）－２－（４－フルオロ－フェニル）－ピロリジン及び４－エチル－ベンゼンスルホニルクロリドから、実施例１ｅの一般法により調製した。
【００７５】
実施例２２
（ＲＳ）－２－（４－フルオロ－フェニル）－１－（４－イソプロピル－ベンゼンスルホニル）－ピロリジン
標題化合物（白色の固体、融点７７℃及びＭＳ：ｍ／ｅ＝３４７（Ｍ$^{+}$））は、（ＲＳ）－２－（４－フルオロ－フェニル）－ピロリジン及び４－イソプロピル－ベンゼンスルホニルクロリドから、実施例１ｅの一般法により調製した。
【００７６】
実施例２３
（ＲＳ）－１－（４－フルオロ－ベンゼンスルホニル）－２－ｐ－トリル－ピロリジン
標題化合物（白色の固体、融点１１２℃及びＭＳ：ｍ／ｅ＝３１９（Ｍ$^{+}$））は、（ＲＳ）－２－ｐ－トリル－ピロリジン及び４－フルオロ－ベンゼンスルホニルクロリドから、実施例１ｅの一般法により調製した。
【００７７】
実施例２４
（ＲＳ）－１－（４－クロロ－ベンゼンスルホニル）－２－（４－メトキシ－フェニル）－ピロリジン
標題化合物（白色の固体、融点１３３℃及びＭＳ：ｍ／ｅ＝３５２（Ｍ＋Ｈ$^{+}$））は、（ＲＳ）－２－（４－メトキシ－フェニル）－ピロリジン及び４－クロロ－ベンゼンスルホニルクロリドから、実施例１ｅの一般法により調製した。
【００７８】
実施例２５
（ＲＳ）－２－（４－メトキシ－フェニル）－１－（トルエン－４－スルホニル）－ピロリジン
標題化合物（白色の固体、融点１２２℃及びＭＳ：ｍ／ｅ＝３３２（Ｍ＋Ｈ$^{+}$））は、（ＲＳ）－２－（４－メトキシ－フェニル）－ピロリジン及びトルエン－４－スルホニルクロリドから、実施例１ｅの一般法により調製した。
【００７９】
実施例２６
（ＲＳ）－１－（４－ブロモ－ベンゼンスルホニル）－２－（４－フルオロ－フェニル）－ピロリジン
標題化合物（淡黄灰白色の固体、融点１３１℃及びＭＳ：ｍ／ｅ＝３８３（Ｍ$^{+}$））は、（ＲＳ）－２－（４－フルオロ－フェニル）－ピロリジン及び４－ブロモ－ベンゼンスルホニルクロリドから、実施例１ｅの一般法により調製した。
【００８０】
実施例２７
（ＲＳ）－１－｛４－〔２－（４－フルオロ－フェニル）－ピロリジン－１－スルホニル〕－フェニル｝－エタノン

標題化合物（淡褐色の固体、融点１４８℃及びＭＳ：ｍ／ｅ＝３４８（Ｍ＋Ｈ$^{+}$））は、（ＲＳ）－２－（４－フルオロ－フェニル）－ピロリジン及び４－アセチル－ベンゼンスルホニルクロリドから、実施例１ｅの一般法により調製した。

【００８１】

実施例２８

（ＲＳ）－１－（トルエン－４－スルホニル）－２－ｍ－トリル－ピロリジン

標題化合物（淡黄灰白色の固体、融点７９℃及びＭＳ：ｍ／ｅ＝３１５（Ｍ$^{+}$））は、（ＲＳ）－２－ｍ－トリル－ピロリジン及びトルエン－４－スルホニルクロリドから、実施例１ｅの一般法により調製した。

【００８２】

実施例２９

（ＲＳ）－１－（４－クロロ－ベンゼンスルホニル）－２－ｍ－トリル－ピロリジン

標題化合物（淡黄灰白色の固体、融点７８℃及びＭＳ：ｍ／ｅ＝３３５（Ｍ$^{+}$））は、（ＲＳ）－２－ｍ－トリル－ピロリジン及び４－クロロ－ベンゼンスルホニルクロリドから、実施例１ｅの一般法により調製した。

【００８３】

実施例３０

（ＲＳ）－１－（４－フルオロ－ベンゼンスルホニル）－２－ｍ－トリル－ピロリジン

標題化合物（淡黄灰白色の固体、融点８０℃及びＭＳ：ｍ／ｅ＝３１９（Ｍ$^{+}$））は、（ＲＳ）－２－ｍ－トリル－ピロリジン及び４－フルオロ－ベンゼンスルホニルクロリドから、実施例１ｅの一般法により調製した。

【００８４】

実施例３１

（ＲＳ）－２－（３－クロロ－フェニル）－１－（トルエン－４－スルホニル）－ピロリジン

標題化合物（淡黄灰白色の固体、融点１０７℃及びＭＳ：ｍ／ｅ＝３３５（Ｍ$^{+}$））は、（ＲＳ）－２－（３－クロロ－フェニル）－ピロリジン及びトルエン－４－スルホニルクロリドから、実施例１ｅの一般法により調製した。

【００８５】

実施例３２

（ＲＳ）－１－（４－クロロ－ベンゼンスルホニル）－２－（３－クロロ－フェニル）－ピロリジン

標題化合物（明褐色の固体、融点９９℃及びＭＳ：ｍ／ｅ＝３５５（Ｍ$^{+}$））は、（ＲＳ）－２－（３－クロロ－フェニル）－ピロリジン及び４－クロロ－ベンゼンスルホニルクロリドから、実施例１ｅの一般法により調製した。

【００８６】

実施例３３

（ＲＳ）－２－（４－フルオロ－フェニル）－１－（４－シアノ－ベンゼンスルホニル）－ピロリジン

標題化合物（淡黄灰白色の固体、融点１４７℃及びＭＳ：ｍ／ｅ＝３３０（Ｍ$^{+}$））は、（ＲＳ）－２－（４－フルオロ－フェニル）－ピロリジン及び４－シアノ－ベンゼンスルホニルクロリドから、実施例１ｅの一般法により調製した。

【００８７】

実施例３４

（ＲＳ）－１－（４－クロロ－ベンゼンスルホニル）－２－（３－メトキシ－フェニル）－ピロリジン

標題化合物（白色の固体、融点９５℃及びＭＳ：ｍ／ｅ＝３５１（Ｍ$^{+}$））は、（ＲＳ）－２－（３－メトキシ－フェニル）－ピロリジン及び４－クロロ－ベンゼンスルホニルクロリドから、実施例１ｅの一般法により調製した。

【００８８】

実施例３５
（ＲＳ）－１－（４－フルオロ－ベンゼンスルホニル）－２－チエン－２－イル－ピロリジン
標題化合物（白色の固体、融点９７℃及びＭＳ：ｍ／ｅ＝３１２．１（Ｍ＋Ｈ$^{+}$））は、（ＲＳ）－２－チエン－２－イル－ピロリジン及び４－フルオロ－ベンゼンスルホニルクロリドから、実施例１ｅの一般法により調製した。
【００８９】
実施例３６
（ＲＳ）－１－（４－クロロ－ベンゼンスルホニル）－２－チエン－２－イル－ピロリジン
標題化合物（白色の固体、融点８４℃及びＭＳ：ｍ／ｅ＝３２８．１（Ｍ＋Ｈ$^{+}$））は、（ＲＳ）－２－チエン－２－イル－ピロリジン及び４－クロロ－ベンゼンスルホニルクロリドから、実施例１ｅの一般法により調製した。
【００９０】
実施例３７
（ＲＳ）－２－チエン－２－イル－１－（トルエン－４－スルホニル）－ピロリジン
標題化合物（白色の固体、融点１０８℃及びＭＳ：ｍ／ｅ＝３０８．２（Ｍ＋Ｈ$^{+}$））は、（ＲＳ）－２－チエン－２－イル－ピロリジン及びトルエン－４－スルホニルクロリドから、実施例１ｅの一般法により調製した。
【００９１】
実施例３８
（ＲＳ）－２－（３，４－ジフルオロ－フェニル）－１－（トルエン－４－スルホニル）－ピロリジン
標題化合物（白色の固体、融点１２７℃及びＭＳ：ｍ／ｅ＝３３８．２（Ｍ＋Ｈ$^{+}$））は、（ＲＳ）－２－（３，４－ジフルオロ－フェニル）－ピロリジン及びトルエン－４－スルホニルクロリドから、実施例１ｅの一般法により調製した。
【００９２】
実施例３９
（ＲＳ）－１－（４－クロロ－ベンゼンスルホニル）－２－（３，４－ジフルオロ－フェニル）－ピロリジン
標題化合物（白色の固体、融点１２１℃及びＭＳ：ｍ／ｅ＝３５８．１（Ｍ＋Ｈ$^{+}$））は、（ＲＳ）－２－（３，４－ジフルオロ－フェニル）－ピロリジン及び４－クロロ－ベンゼンスルホニルクロリドから、実施例１ｅの一般法により調製した。
【００９３】
実施例４０
（ＲＳ）－１－（４－クロロ－ベンゼンスルホニル）－２－（４－ジメチルアミノ－３－フルオロ－フェニル）－ピロリジン
標題化合物（白色の固体、融点９９℃及びＭＳ：ｍ／ｅ＝３８３．２（Ｍ＋Ｈ$^{+}$））は、（ＲＳ）－２－（４－ジメチルアミノ－３－フルオロ－フェニル）－ピロリジン及び４－クロロ－ベンゼンスルホニルクロリドから、実施例１ｅの一般法により調製した。
【００９４】
実施例４１
（ＲＳ）－１－（ｐ－トルエンスルホニル）－２－（４－ジメチルアミノ－３－フルオロ－フェニル）－ピロリジン
標題化合物（白色の固体、融点６６℃及びＭＳ：ｍ／ｅ＝３６３．１（Ｍ＋Ｈ$^{+}$））は、（ＲＳ）－２－（４－ジメチルアミノ－３－フルオロ－フェニル）－ピロリジン及びトルエン－４－スルホニルクロリドから、実施例１ｅの一般法により調製した。
【００９５】
実施例４２
（ＲＳ）－２－（３－クロロ－４－フルオロ－フェニル）－１－（トルエン－４－スルホ

ニル）－ピロリジン
標題化合物（淡黄灰白色の固体、融点９６℃及びＭＳ：ｍ／ｅ＝３５４．２（Ｍ＋Ｈ$^{+}$））は、（ＲＳ）－２－（３－クロロ－４－フルオロ－フェニル）－ピロリジン及びトルエン－４－スルホニルクロリドから、実施例１ｅの一般法により調製した。
【００９６】
実施例４３
（ＲＳ）－１－（４－クロロ－ベンゼンスルホニル）－２－（３－クロロ－４－フルオロ－フェニル）－ピロリジン
標題化合物（淡黄灰白色の固体、融点１１９℃及びＭＳ：ｍ／ｅ＝３７４．２（Ｍ＋Ｈ$^{+}$））は、（ＲＳ）－２－（３－クロロ－４－フルオロ－フェニル）－ピロリジン及び４－クロロ－ベンゼンスルホニルクロリドから、実施例１ｅの一般法により調製した。
【００９７】
実施例４４
（ＲＳ）－２－（３－クロロ－４－フルオロ－フェニル）－１－（４－フルオロ－ベンゼンスルホニル）－ピロリジン
標題化合物（白色の固体、融点１１６℃及びＭＳ：ｍ／ｅ＝３５８．１（Ｍ$^{+}$））は、（ＲＳ）－２－（３－クロロ－４－フルオロ－フェニル）－ピロリジン及び４－フルオロ－ベンゼンスルホニルクロリドから、実施例１ｅの一般法により調製した。
【００９８】
実施例４５
（ＲＳ）－１－（４－クロロ－ベンゼンスルホニル）－２－（４－ジメチルアミノ－３－クロロ－フェニル）－ピロリジン
標題化合物（白色の固体、融点１０３℃及びＭＳ：ｍ／ｅ＝３９８（Ｍ$^{+}$））は、（ＲＳ）－２－（４－ジメチルアミノ－３－クロロ－フェニル）－ピロリジン及び４－クロロ－ベンゼンスルホニルクロリドから、実施例１ｅの一般法により調製した。
【００９９】
実施例４６
（ＲＳ）－１－（４－フルオロ－ベンゼンスルホニル）－２－（４－ジメチルアミノ－３－クロロ－フェニル）－ピロリジン
標題化合物（淡黄灰白色の固体、融点１１９℃及びＭＳ：ｍ／ｅ＝３８２（Ｍ$^{+}$））は、（ＲＳ）－２－（４－ジメチルアミノ－３－クロロ－フェニル）－ピロリジン及び４－フルオロ－ベンゼンスルホニルクロリドから、実施例１ｅの一般法により調製した。
【０１００】
実施例４７
（ＲＳ）－２－（３，４－ジクロロ－フェニル）－１－（トルエン－４－スルホニル）－ピロリジン
標題化合物（淡黄灰白色の固体、融点１３６℃及びＭＳ：ｍ／ｅ＝３６９（Ｍ$^{+}$））は、（ＲＳ）－２－（３，４－ジクロロ－フェニル）－ピロリジン及びトルエン－４－スルホニルクロリドから、実施例１ｅの一般法により調製した。
【０１０１】
実施例４８
（ＲＳ）－１－（トルエン－４－スルホニル）－２－（４－トリフルオロメチル－フェニル）－ピロリジン
標題化合物（白色の固体、融点９９℃及びＭＳ：ｍ／ｅ＝３６９（Ｍ$^{+}$））は、（ＲＳ）－２－（４－トリフルオロメチル－フェニル）－ピロリジン及びトルエン－４－スルホニルクロリドから、実施例１ｅの一般法により調製した。
【０１０２】
実施例４９
（ＲＳ）－１－（４－クロロ－ベンゼンスルホニル）－２－（４－トリフルオロメチル－フェニル）－ピロリジン

標題化合物（白色の固体、融点１０７℃及びＭＳ：ｍ／ｅ＝３（M^+））は、（ＲＳ）－２－（４－トリフルオロメチル－フェニル）－ピロリジン及び４－クロロ－ベンゼンスルホニルクロリドから、実施例１ｅの一般法により調製した。

【０１０３】

実施例５０

（ＲＳ）－１－（４－フルオロ－ベンゼンスルホニル）－２－（４－トリフルオロメチル－フェニル）－ピロリジン

標題化合物（白色の固体、融点１１４℃及びＭＳ：ｍ／ｅ＝３７３（M^+））は、（ＲＳ）－２－（４－トリフルオロメチル－フェニル）－ピロリジン及び４－フルオロ－ベンゼンスルホニルクロリドから、実施例１ｅの一般法により調製した。

【０１０４】

実施例５１

（ＲＳ）－２－（２－クロロ－フェニル）－１－（トルエン－４－スルホニル）－ピロリジン

標題化合物（白色の固体、融点１４９℃及びＭＳ：ｍ／ｅ＝３３６．２（$M+H^+$））は、（ＲＳ）－２－（２－クロロ－フェニル）－ピロリジン及びトルエン－４－スルホニルクロリドから、実施例１ｅの一般法により調製した。

【０１０５】

実施例５２

（ＲＳ）－２－（２－フルオロ－フェニル）－１－（トルエン－４－スルホニル）－ピロリジン

標題化合物（白色の固体、融点１４３℃及びＭＳ：ｍ／ｅ＝３２０．３（$M+H^+$））は、（ＲＳ）－２－（２－フルオロ－フェニル）－ピロリジン及びトルエン－４－スルホニルクロリドから、実施例１ｅの一般法により調製した。

【０１０６】

実施例５３

（ＲＳ）－１－（４－クロロ－ベンゼンスルホニル）－２－（２－フルオロ－フェニル）－ピロリジン

標題化合物（白色の固体、融点１３４℃及びＭＳ：ｍ／ｅ＝３４０．２（$M+H^+$））は、（ＲＳ）－２－（２－フルオロ－フェニル）－ピロリジン及び４－クロロ－ベンゼンスルホニルクロリドから、実施例１ｅの一般法により調製した。

【０１０７】

実施例５４

（ＲＳ）－１－（４－フルオロ－ベンゼンスルホニル）－２－（２－フルオロ－フェニル）－ピロリジン

標題化合物（白色の固体、融点１０８℃及びＭＳ：ｍ／ｅ＝３２４．２（$M+H^+$））は、（ＲＳ）－２－（２－フルオロ－フェニル）－ピロリジン及び４－フルオロ－ベンゼンスルホニルクロリドから、実施例１ｅの一般法により調製した。

【０１０８】

実施例５５

（ＲＳ）－２－チエン－３－イル－１－（トルエン－４－スルホニル）－ピロリジン

標題化合物（白色の固体、融点１１４℃及びＭＳ：ｍ／ｅ＝３０８．２（$M+H^+$））は、（ＲＳ）－２－チエン－３－イル－ピロリジン及びトルエン－４－スルホニルクロリドから、実施例１ｅの一般法により調製した。

【０１０９】

実施例５６

（ＲＳ）－１－（４－クロロ－ベンゼンスルホニル）－２－チエン－３－イル－ピロリジン

標題化合物（白色の固体、融点１２０℃及びＭＳ：ｍ／ｅ＝３２８．１（$M+H^+$））は、（ＲＳ）－２－チエン－３－イル－ピロリジン及び４－クロロ－ベンゼンスルホニルク

ロリドから、実施例１ｅの一般法により調製した。
【０１１０】
実施例５７
（ＲＳ）－１－（４－フルオロ－ベンゼンスルホニル）－２－チエン－３－イル－ピロリジン
標題化合物（白色の固体、融点１３５℃及びＭＳ：ｍ／ｅ＝３１２．１（Ｍ＋Ｈ$^{+}$））は、（ＲＳ）－２－チエン－３－イル－ピロリジン及び４－フルオロ－ベンゼンスルホニルクロリドから、実施例１ｅの一般法により調製した。
【０１１１】
実施例５８
（ＲＳ）－２－（４－クロロ－３－メチル－フェニル）－１－（トルエン－４－スルホニル）－ピロリジン
標題化合物（白色の固体、融点１０３℃及びＭＳ：ｍ／ｅ＝３４９（Ｍ$^{+}$））は、（ＲＳ）－２－（４－クロロ－３－メチル－フェニル）－ピロリジン及びトルエン－４－スルホニルクロリドから、実施例１ｅの一般法により調製した。
【０１１２】
実施例５９
（ＲＳ）－２－（４－フルオロ－フェニル）－１－（４－プロピル－ベンゼンスルホニル）－ピロリジン
標題化合物（無色の油状物、ＭＳ：ｍ／ｅ＝３４７（Ｍ$^{+}$））は、（ＲＳ）－２－（４－フルオロ－フェニル）－ピロリジン及び４－プロピル－ベンゼンスルホニルクロリドから、実施例１ｅの一般法により調製した。
【０１１３】
実施例６０
（ＲＳ）－２－（４－フルオロ－フェニル）－１－（４－トリフルオロメチル－ベンゼンスルホニル）－ピロリジン
標題化合物（白色の固体、融点８５℃及びＭＳ：ｍ／ｅ＝３７３（Ｍ$^{+}$））は、（ＲＳ）－２－（４－フルオロ－フェニル）－ピロリジン及び４－トリフルオロメチル－ベンゼンスルホニルクロリドから、実施例１ｅの一般法により調製した。
【０１１４】
実施例６１
（ＲＳ）－２－（４－フルオロ－フェニル）－１－（２，４，６－トリメチル－ベンゼンスルホニル）－ピロリジン
標題化合物（白色の固体、融点１１１℃及びＭＳ：ｍ／ｅ＝３４７（Ｍ$^{+}$））は、（ＲＳ）－２－（４－フルオロ－フェニル）－ピロリジン及び２，４，６－トリメチル－ベンゼンスルホニルクロリドから、実施例１ｅの一般法により調製した。
【０１１５】
実施例６２
（ＲＳ）－１－（３－クロロ－４－メチル－ベンゼンスルホニル）－２－（４－フルオロ－フェニル）－ピロリジン
標題化合物（淡黄灰白色の固体、融点１３４℃及びＭＳ：ｍ／ｅ＝３５３（Ｍ$^{+}$））は、（ＲＳ）－２－（４－フルオロ－フェニル）－ピロリジン及び３－クロロ－４－メチル－ベンゼンスルホニルクロリドから、実施例１ｅの一般法により調製した。
【０１１６】
実施例６３
（ＲＳ）－１－（２－フルオロ－ベンゼンスルホニル）－２－（４－フルオロ－フェニル）－ピロリジン
標題化合物（淡黄灰白色の固体、融点９１℃及びＭＳ：ｍ／ｅ＝３２３（Ｍ$^{+}$））は、（ＲＳ）－２－（４－フルオロ－フェニル）－ピロリジン及び２－フルオロ－ベンゼンスルホニルクロリドから、実施例１ｅの一般法により調製した。

【０１１７】
実施例６４
（ＲＳ）－１－（３－フルオロ－ベンゼンスルホニル）－２－（４－フルオロ－フェニル）－ピロリジン
標題化合物（淡黄灰白色の固体、融点１０１℃及びＭＳ：ｍ／ｅ＝３２３（M^+））は、（ＲＳ）－２－（４－フルオロ－フェニル）－ピロリジン及び３－フルオロ－ベンゼンスルホニルクロリドから、実施例１ｅの一般法により調製した。
【０１１８】
実施例６５
（ＲＳ）－１－（２－シアノ－ベンゼンスルホニル）－２－（４－フルオロ－フェニル）－ピロリジン
標題化合物（明緑色の固体、融点１０１℃及びＭＳ：ｍ／ｅ＝３３０（M^+））は、（ＲＳ）－２－（４－フルオロ－フェニル）－ピロリジン及び２－シアノ－ベンゼンスルホニルクロリドから、実施例１ｅの一般法により調製した。
【０１１９】
実施例６６
（ＲＳ）－２－（４－フルオロ－フェニル）－１－（ナフタレン－２－スルホニル）－ピロリジン
標題化合物（淡黄灰白色の固体、融点１６６℃及びＭＳ：ｍ／ｅ＝３５５（M^+））は、（ＲＳ）－２－（４－フルオロ－フェニル）－ピロリジン及びナフタレン－２－スルホニルクロリドから、実施例１ｅの一般法により調製した。
【０１２０】
実施例６７
（ＲＳ）－２－（２，４－ジメチル－フェニル）－１－（トルエン－４－スルホニル）－ピロリジン
標題化合物（白色の固体、融点１３０℃及びＭＳ：ｍ／ｅ＝３２９（M^+））は、（ＲＳ）－２－（２，４－ジメチル－フェニル）－ピロリジン及びトルエン－４－スルホニルクロリドから、実施例１ｅの一般法により調製した。
【０１２１】
実施例６８
（ＲＳ）－２－（２，４－ジメチル－フェニル）－１－（４－フルオロ－ベンゼンスルホニル）－ピロリジン
標題化合物（白色の固体、融点１３４℃及びＭＳ：ｍ／ｅ＝３３３（M^+））は、（ＲＳ）－２－（２，４－ジメチル－フェニル）－ピロリジン及び４－フルオロ－ベンゼンスルホニルクロリドから、実施例１ｅの一般法により調製した。
【０１２２】
実施例６９
（ＲＳ）－２－フラン－２－イル－１－（トルエン－４－スルホニル）－ピロリジン
標題化合物（白色の固体、融点５８℃及びＭＳ：ｍ／ｅ＝２９１（M^+））は、（ＲＳ）－２－フラン－２－イル－ピロリジン及びトルエン－４－スルホニルクロリドから、実施例１ｅの一般法により調製した。
【０１２３】
実施例７０
（ＲＳ）－１－（４－フルオロ－ベンゼンスルホニル）－２－フラン－２－イル－ピロリジン
標題化合物（白色の固体、融点６９℃及びＭＳ：ｍ／ｅ＝２９５（M^+））は、（ＲＳ）－２－フラン－２－イル－ピロリジン及び４－フルオロ－ベンゼンスルホニルクロリドから、実施例１ｅの一般法により調製した。
【０１２４】
実施例７１

（ＲＳ）－１－（４－クロロ－ベンゼンスルホニル）－２－フラン－２－イル－ピロリジン
標題化合物（黄色の油状物、ＭＳ：ｍ／ｅ＝３１１（M^+））は、（ＲＳ）－２－フラン－２－イル－ピロリジン及び４－クロロ－ベンゼンスルホニルクロリドから、実施例１ｅの一般法により調製した。
【０１２５】
実施例７２
（ＲＳ）－２－（４－Ｎ，Ｎ－ジメチルアミノ－フェニル）－１－（トルエン－４－スルホニル）－ピロリジン
標題化合物（白色の固体、融点１３２℃及びＭＳ：ｍ／ｅ＝３４５．３（$M+H^+$））は、（ＲＳ）－２－（４－Ｎ，Ｎ－ジメチルアミノ－フェニル）－ピロリジン及びトルエン－４－スルホニルクロリドから、実施例１ｅの一般法により調製した。
【０１２６】
実施例７３
（ＲＳ）－２－（４－Ｎ，Ｎ－ジメチルアミノ－フェニル）－１－（４－フルオロ－ベンゼンスルホニル）－ピロリジン
標題化合物（白色の固体、融点１０９℃及びＭＳ：ｍ／ｅ＝３４９．４（$M+H^+$））は、（ＲＳ）－２－（４－Ｎ，Ｎ－ジメチルアミノ－フェニル）－ピロリジン及び４－フルオロ－ベンゼンスルホニルクロリドから、実施例１ｅの一般法により調製した。
【０１２７】
実施例７４
（ＲＳ）－２－（４－Ｎ，Ｎ－ジメチルアミノ－フェニル）－１－（４－クロロ－ベンゼンスルホニル）－ピロリジン
標題化合物（白色の固体、融点１１７℃及びＭＳ：ｍ／ｅ＝３６５．２（$M+H^+$））は、（ＲＳ）－２－（４－Ｎ，Ｎ－ジメチルアミノ－フェニル）－ピロリジン及び４－クロロ－ベンゼンスルホニルクロリドから、実施例１ｅの一般法により調製した。
【０１２８】
実施例７５
（ＲＳ）－１－ベンゼンスルホニル－２－（４－トリフルオロメチル－フェニル）－ピロリジン
標題化合物（白色の固体、融点９５℃及びＭＳ：ｍ／ｅ＝３５５（M^+））は、（ＲＳ）－２－（４－トリフルオロメチル－フェニル）－ピロリジン及びベンゼンスルホニルクロリドから、実施例１ｅの一般法により調製した。
【０１２９】
実施例７６
（Ｒ）－１－（４－クロロ－ベンゼンスルホニル）－２－（４－フルオロ－フェニル）－ピロリジン
標題化合物（白色の固体、融点１１９℃及びＭＳ：ｍ／ｅ＝３３９（M^+））は、（Ｒ）－２－（４－フルオロ－フェニル）－ピロリジン及び４－クロロ－ベンゼンスルホニルクロリドから、実施例１ｅの一般法により調製した。
【０１３０】
実施例７７
（Ｓ）－１－（４－クロロ－ベンゼンスルホニル）－２－（４－フルオロ－フェニル）－ピロリジン
標題化合物（白色の固体、融点１２０℃及びＭＳ：ｍ／ｅ＝３３９（M^+））は、（Ｓ）－２－（４－フルオロ－フェニル）－ピロリジン及び４－クロロ－ベンゼンスルホニルクロリドから、実施例１ｅの一般法により調製した。
【０１３１】
実施例７８
（ＲＳ）－２－（４－エチル－フェニル）－１－（トルエン－４－スルホニル）－ピロリ

ジン
標題化合物（白色の固体、融点９２℃及びＭＳ：ｍ／ｅ＝３３０．３（Ｍ＋Ｈ$^{+}$））は、（ＲＳ）－２－（４－エチル－フェニル）－ピロリジン及びトルエン－４－スルホニルクロリドから、実施例１ｅの一般法により調製した。
【０１３２】
実施例７９
（ＲＳ）－２－（４－エチル－フェニル）－１－（４－クロロ－ベンゼンスルホニル）－ピロリジン
標題化合物（白色の固体、融点９４℃及びＭＳ：ｍ／ｅ＝３５０．３（Ｍ$^{+}$））は、（Ｓ）－２－（４－エチル－フェニル）－ピロリジン及び４－クロロ－ベンゼンスルホニルクロリドから、実施例１ｅの一般法により調製した。
【０１３３】
実施例８０
（ＲＳ）－２－（４－エチル－フェニル）－１－（４－フルオロ－ベンゼンスルホニル）－ピロリジン
標題化合物（白色の固体、融点９３℃及びＭＳ：ｍ／ｅ＝３３４．２（Ｍ＋Ｈ$^{+}$））は、（Ｓ）－２－（４－エチル－フェニル）－ピロリジン及び４－フルオロ－ベンゼンスルホニルクロリドから、実施例１ｅの一般法により調製した。
【０１３４】
実施例８１
（Ｒ）－２－（４－フルオロ－フェニル）－１－（トルエン－４－スルホニル）－ピロリジン
標題化合物（白色の固体、融点１３６℃、〔α〕$_{D}^{20}$＝＋１７４°（ＣＨＣｌ$_{3}$中ｃ＝０．１）及びＭＳ：ｍ／ｅ＝３１９（Ｍ$^{+}$））は、（Ｒ）－２－（４－フルオロ－フェニル）－ピロリジン及びトルエン－４－スルホニルクロリドから、実施例１ｅの一般法により調製した。
【０１３５】
実施例８２
（Ｓ）－２－（４－フルオロ－フェニル）－１－（トルエン－４－スルホニル）－ピロリジン
標題化合物（白色の固体、融点１３６℃、〔α〕$_{D}^{20}$＝－１７２°（ＣＨＣｌ$_{3}$中ｃ＝０．１）及びＭＳ：ｍ／ｅ＝３１９（Ｍ$^{+}$））は、（Ｓ）－２－（４－フルオロ－フェニル）－ピロリジン及びトルエン－４－スルホニルクロリドから、実施例１ｅの一般法により調製した。
【０１３６】
実施例８３
（ＲＳ）－３－〔１－（トルエン－４－スルホニル）－ピロリジン－２－イル〕－ピリジン
標題化合物（白色の固体、融点１１２℃、及びＭＳ：ｍ／ｅ＝３０２（Ｍ$^{+}$））は、３－（ピロリジン－２－イル）－ピリジン及びトルエン－４－スルホニルクロリドから、実施例１ｅの一般法により調製した。
【０１３７】
実施例８４
（ＲＳ）－２－（４－フルオロ－フェニル）－１－（４－ヒドロキシメチル－ベンゼンスルホニル）－ピロリジン
標題化合物（白色の固体、融点１０７℃、及びＭＳ：ｍ／ｅ＝３３６．２（Ｍ＋Ｈ$^{+}$））は、（ＲＳ）－２－（４－フルオロ－フェニル）－ピロリジン及び４－ヒドロキシメチル－ベンゼンスルホニルクロリドから、実施例１ｅの一般法により調製した。
【０１３８】
実施例８５

（ＲＳ）－２－（４－フルオロ－フェニル）－１－（４－メトキシメチル－ベンゼンスルホニル）－ピロリジン

（ＲＳ）－２－（４－フルオロ－フェニル）－ピロリジン及び４－ブロモメチル－ベンゼンスルホニルクロリドから、実施例１ｅの一般法により調製した、（ＲＳ）－２－（４－フルオロ－フェニル）－１－（４－クロロメチル－ベンゼンスルホニル）－ピロリジン（０．５０ｇ、１．４１ｍｍｏｌ）を、ＭｅＯＨ中でナトリウムメタノラートと５０℃で８０時間反応させることによって、ＥＥ／ヘキサンからの結晶化後、標題化合物０．２８ｇ（５２％）を白色の固体、融点１１５℃、及びＭＳ：ｍ／ｅ＝３４９（M^{+}）として得た。

【０１３９】

実施例８６

（ＲＳ）－４－｛４－〔２－（４－フルオロ－フェニル）－ピロリジン－１－スルホニル〕－ベンジル｝－モルホリン　フマル酸塩（１：１）

（ＲＳ）－２－（４－フルオロ－フェニル）－ピロリジン及び４－ブロモメチル－ベンゼンスルホニルクロリドから、実施例１ｅの一般法により調製した、（ＲＳ）－２－（４－フルオロ－フェニル）－１－（４－クロロメチル－ベンゼンスルホニル）－ピロリジン（０．５０ｇ、１．４１ｍｍｏｌ）を、モルホリン（K_2CO_3、ＤＭＦ、８０℃、１７時間）と反応させ、次いでフマル酸塩を形成（ＭｅＯＨ、ジエチルエーテル）させることによって、標題化合物を淡黄灰白色の固体、融点１３６℃、及びＭＳ：ｍ／ｅ＝４０５．４（$M+H^{+}$）として得た。

【０１４０】

実施例８７

（ＲＳ）－４－〔２－（４－フルオロ－フェニル）－ピロリジン－１－スルホニル〕－ベンジルアミン　フマル酸塩（１：０．５）

（ＲＳ）－２－（４－フルオロ－フェニル）－１－（４－シアノ－ベンゼンスルホニル）－ピロリジンを水素化（Ｒａ－Ｎｉ、ＭｅＯＨ－NH_3）し、次いでフマル酸塩を形成（ＭｅＯＨ、ジエチルエーテル）させることによって、標題化合物を白色の固体、融点２０７℃、及びＭＳ：ｍ／ｅ＝３３５．２（$M+H^{+}$）として得た。

【０１４１】

実施例８８

（２ＲＳ，３ＲＳ）－及び（２ＲＳ，３ＳＲ）－２－（４－フルオロ－フェニル）－３－メチル－１－（トルエン－４－スルホニル）－ピロリジンの混合物

標題化合物（淡黄灰白色の固体、融点９４℃及びＭＳ：ｍ／ｅ＝３３３（M^{+}））は、（２ＲＳ，３ＲＳ）－及び（２ＲＳ，３ＳＲ）－２－（４－フルオロ－フェニル）－３－メチル－ピロリジンの混合物並びにトルエン－４－スルホニルクロリドから、実施例１ｅの一般法により調製した。

【０１４２】

実施例８９

（２ＲＳ，３ＲＳ）－及び（２ＲＳ，３ＳＲ）－１－（４－クロロ－ベンゼンスルホニル）－２－（４－フルオロ－フェニル）－３－メチル－ピロリジンの混合物

標題化合物（淡黄灰白色の固体、融点８７℃及びＭＳ：ｍ／ｅ＝３５４．２（$M+H^{+}$））は、（２ＲＳ，３ＲＳ）－及び（２ＲＳ，３ＳＲ）－２－（４－フルオロ－フェニル）－３－メチル－ピロリジンの混合物並びに４－クロロベンゼン－スルホニルクロリドから、実施例１ｅの一般法により調製した。

【０１４３】

実施例９０

（２ＲＳ，３ＲＳ）－２－（４－フルオロ－フェニル）－３－メチル－１－（トルエン－４－スルホニル）－ピロリジン

標題化合物（淡黄灰白色の固体、融点１１２℃及びＭＳ：ｍ／ｅ＝３３３（M^{+}））は、（２ＲＳ，３ＲＳ）－２－（４－フルオロ－フェニル）－３－メチル－ピロリジン及びト

ルエン－４－スルホニルクロリドから、実施例１ｅの一般法により調製した。
【０１４４】
実施例Ａ
下記組成の錠剤を従来法で製造した：

	mg/錠
活性成分	１００
粉末乳糖	９５
白色トウモロコシデンプン	３５
ポリビニルピロリドン	8
Ｎaカルボキシメチルデンプン	１０
ステアリン酸マグネシウム	2
錠剤重量	２５０

【０１４５】
実施例Ｂ
下記組成の錠剤を従来法で製造した：

	mg/錠
活性成分	２００
粉末乳糖	１００
白色トウモロコシデンプン	６４
ポリビニルピロリドン	１２
Ｎaカルボキシメチルデンプン	２０
ステアリン酸マグネシウム	4
錠剤重量	４００

【０１４６】
実施例Ｃ
下記組成のカプセル剤を製造した：

	mg/カプセル
活性成分	５０
結晶乳糖	６０
微結晶セルロース	３４
タルク	5
ステアリン酸マグネシウム	1
カプセル充填重量	１５０

【０１４７】
適切な粒径を有する活性成分、結晶乳糖及び微結晶セルロースを相互に均質に混合し、篩過し、次にタルク及びステアリン酸マグネシウムを混合した。最終混合物を適切な大きさの硬ゼラチンカプセルに充填した。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.[7]	ＦＩ
Ａ６１Ｐ 25/00	Ａ６１Ｐ 25/00
Ａ６１Ｐ 25/06	Ａ６１Ｐ 25/06
Ａ６１Ｐ 25/14	Ａ６１Ｐ 25/14
Ａ６１Ｐ 25/18	Ａ６１Ｐ 25/18
Ａ６１Ｐ 25/24	Ａ６１Ｐ 25/24
Ａ６１Ｐ 25/28	Ａ６１Ｐ 25/28
Ａ６１Ｐ 25/34	Ａ６１Ｐ 25/34
Ａ６１Ｐ 25/36	Ａ６１Ｐ 25/36
Ｃ０７Ｄ 207/08	Ｃ０７Ｄ 207/08
Ｃ０７Ｄ 207/09	Ｃ０７Ｄ 207/09
Ｃ０７Ｄ 401/04	Ｃ０７Ｄ 401/04
Ｃ０７Ｄ 405/04	Ｃ０７Ｄ 405/04
Ｃ０７Ｄ 409/04	Ｃ０７Ｄ 409/04

(72)発明者 フィエイラ，エリック
スイス国、ツェーハー－４１２３ アルシュヴィル、ブルクフェルダーマットヴェーク ６３
(72)発明者 ヴィッヒマン，ユルゲン
ドイツ国、デー－７９５８５ シュタイネン、イム・ヴォルフィシュビュール ３２

審査官 内藤 伸一

(58)調査した分野(Int.Cl.[7]，ＤＢ名)

C07D207/06
A61K 31/40
A61K 31/4025
A61K 31/4439
C07D207/08
C07D207/09
C07D401/04
C07D405/04
C07D409/04
CA(STN)
REGISTRY(STN)