

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2007-508394

(P2007-508394A)

(43) 公表日 平成19年4月5日(2007.4.5)

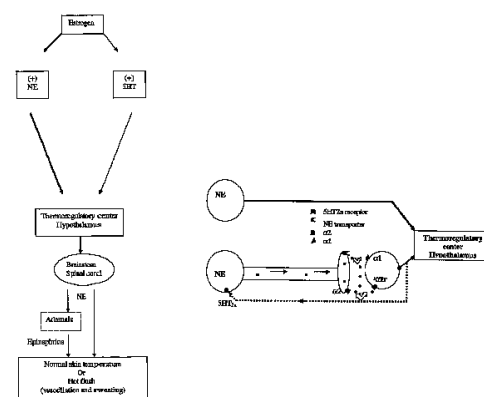
(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
C O 7 D 241/04 (2006.01)	C O 7 D 241/04	4 C O 8 6
C O 7 D 295/08 (2006.01)	C O 7 D 295/08 C S P	
A 6 1 K 31/495 (2006.01)	A 6 1 K 31/495	
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 1 1	
A 6 1 P 9/00 (2006.01)	A 6 1 P 9/00	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 48 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2006-535601 (P2006-535601)	(71) 出願人	591011502
(86) (22) 出願日	平成16年10月13日 (2004.10.13)		ワイス
(85) 翻訳文提出日	平成18年6月13日 (2006.6.13)		W y e t h
(86) 国際出願番号	PCT/US2004/033674		アメリカ合衆国07940-0874 ニ
(87) 国際公開番号	W02005/037808		ュージャージー州マディソン、ファイブ・
(87) 国際公開日	平成17年4月28日 (2005.4.28)		ジラルダ・ファームズ
(31) 優先権主張番号	60/511, 542	(74) 代理人	100081422
(32) 優先日	平成15年10月14日 (2003.10.14)		弁理士 田中 光雄
(33) 優先権主張国	米国 (US)	(74) 代理人	100116311
(31) 優先権主張番号	60/561, 469		弁理士 元山 忠行
(32) 優先日	平成16年4月12日 (2004.4.12)	(74) 代理人	100122301
(33) 優先権主張国	米国 (US)		弁理士 富田 憲史
(31) 優先権主張番号	60/570, 040	(72) 発明者	ページ・エリン・マヘイニー
(32) 優先日	平成16年5月11日 (2004.5.11)		アメリカ合衆国19465ペンシルベニア
(33) 優先権主張国	米国 (US)		州ポッツタウン、フリー・レイン4番
		最終頁に続く	

(54) 【発明の名称】 フェニルピペラジンシクロアルカノール誘導体およびその使用方法

(57) 【要約】

本発明は、フェニルピペラジンシクロアルカノール誘導体、これら誘導体を含有する組成物、およびモノアミン再取り込みにより改善される症状、とりわけ、血管運動症状 (VMS)、性的機能不全、胃腸および泌尿生殖器障害、慢性疲労症候群、線維筋肉痛症候群、神経系障害およびその組み合わせ、特に大鬱病性障害、血管運動症状、緊張性および急迫性尿失禁、線維筋痛、疼痛、糖尿病性ニューロパシーおよびその組み合わせからなる群より選択される症状の予防および治療に用いる方法に関する。

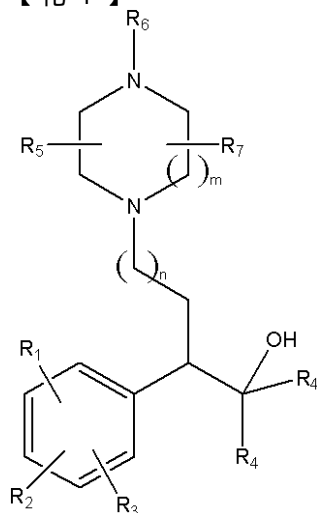


【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 I :

【化 1】



I

[式中 :

R_1 、 R_2 および R_3 は、独立して、H、OH、アルキル、アルコキシ、アルカノイルオキシ、 CF_3 、ハロまたはメチレンジオキシであり；

R_4 はその結合する炭素原子と一緒に炭素数 4 ないし 8 のシクロアルキル環を形成し；

R_5 、 R_6 および R_7 は、独立して、H または (C_1 - C_4) アルキルである；ただし、 R_5 、 R_6 および R_7 のうち少なくとも一つは H 以外の基であるか；または

R_5 および R_6 は R_6 の結合する窒素原子と一緒に複素環式環を形成し；

m は 1、2 または 3 であり；および

n は 0、1、2 または 3 である]

で示される化合物またはその医薬上許容される塩。

【請求項 2】

R_1 がハロゲン、メトキシおよびトリフルオロメチルであるところの、請求項 1 記載の化合物。

【請求項 3】

R_2 が水素、ハロゲン、メトキシまたはトリフルオロメチルであるところの、請求項 1 または請求項 2 記載の化合物。

【請求項 4】

R_3 が水素であるところの、請求項 1 ないし 3 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 5】

n が 0 であるところの、請求項 1 ないし 4 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 6】

m が 1 であるところの、請求項 1 ないし 5 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 7】

R_5 および R_7 が、各々、水素およびメチルから選択されるところの、請求項 1 ないし 6 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 8】

R_6 が水素またはメチルであるところの、請求項 1 ないし 7 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 9】

n が 0 であり、1 S - エナンチオマーであるところの、請求項 1 ないし 8 のいずれか一

10

20

30

40

50

項に記載の化合物。

【請求項 10】

1 - [1 - (3 - クロロフェニル) - 2 - ピペラジン - 1 - イルエチル] シクロヘキサノール；

1 - { 1 - (3 - クロロフェニル) - 2 - [(3 R , 5 S) - 3 , 5 - ジメチルピペラジン - 1 - イル] エチル } シクロヘキサノール；

1 - [1 - (3 - ブロモフェニル) - 2 - ピペラジン - 1 - イルエチル] シクロヘキサノール；

1 - { 1 - (3 - クロロフェニル) - 2 - [(3 S) - 3 - メチルピペラジン - 1 - イル] エチル } シクロヘキサノール；

1 - { 1 - (3 - クロロフェニル) - 2 - [(3 R) - 3 - メチルピペラジン - 1 - イル] エチル } シクロヘキサノール；

1 - [1 - (3 , 4 - ジクロロフェニル) - 2 - ピペラジン - 1 - イルエチル] シクロヘキサノール；

1 - [1 - (3 - ブロモフェニル) - 2 - ピペラジン - 1 - イルエチル] シクロヘプタノール；

1 - [1 - (3 - クロロフェニル) - 2 - ピペラジン - 1 - イルエチル] シクロヘプタノール；

1 - [1 - (3 - フルオロフェニル) - 2 - ピペラジン - 1 - イルエチル] シクロヘキサノール；

1 - [1 - (3 - クロロフェニル) - 2 - ピペラジン - 1 - イルエチル] シクロペントノール；

1 - [1 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - ピペラジン - 1 - イルエチル] シクロヘキサノール；

1 - [1 - (4 - ブロモフェニル) - 2 - ピペラジン - 1 - イルエチル] シクロブタノール；

1 - [1 - (3 - ブロモ - 4 - メトキシフェニル) - 2 - ピペラジン - 1 - イルエチル] シクロペントノール；

1 - { 2 - ピペラジン - 1 - イル - 1 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] エチル } シクロブタノール；

1 - { 2 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) - 1 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] エチル } シクロブタノール；

1 - [1 - (3 - ブロモフェニル) - 2 - ピペラジン - 1 - イルエチル] シクロペントノール；

1 - [1 - (4 - ブロモフェニル) - 2 - ピペラジン - 1 - イルエチル] シクロヘキサノール；

1 - [1 - (4 - クロロフェニル) - 2 - ピペラジン - 1 - イルエチル] シクロブタノール；

1 - [1 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - ピペラジン - 1 - イルエチル] シクロブタノール；

1 - [1 - (4 - ブロモフェニル) - 2 - ピペラジン - 1 - イルエチル] シクロブタノール；

1 - [1 - (4 - ブロモフェニル) - 2 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) エチル] シクロブタノール；

1 - [1 - (3 - フルオロフェニル) - 2 - ピペラジン - 1 - イルエチル] シクロブタノール；

1 - [1 - (3 - クロロフェニル) - 2 - ピペラジン - 1 - イルエチル] シクロブタノール；

1 - [1 - (3 - クロロフェニル) - 2 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) エチル] シクロブタノール；

10

20

30

40

50

1 - [1 - (2 - フルオロフェニル) - 2 - ピペラジン - 1 - イルエチル] シクロヘキサノール ;
 1 - [1 - (4 - クロロフェニル) - 2 - ピペラジン - 1 - イルエチル] シクロヘキサノール ;
 1 - [1 - (3 - ブロモフェニル) - 2 - ピペラジン - 1 - イルエチル] シクロブタノール ;
 1 - [1 - (2 - フルオロフェニル) - 2 - ピペラジン - 1 - イルエチル] シクロブタノール ;
 1 - [1 - (3 - フルオロフェニル) - 2 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) エチル] シクロブタノール ;
 1 - [1 - (4 - クロロフェニル) - 2 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) エチル] シクロブタノール ;
 1 - [1 - (2 - フルオロフェニル) - 2 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) エチル] シクロブタノール ;
 1 - [1 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) エチル] シクロブタノール ;
 1 - [1 - (2 - ブロモフェニル) - 2 - ピペラジン - 1 - イルエチル] シクロヘキサノール ;
 1 - [(1 S) - 1 - (3 - クロロフェニル) - 2 - ピペラジン - 1 - イルエチル] シクロヘキサノール ;
 1 - [(1 R) - 1 - (3 - クロロフェニル) - 2 - ピペラジン - 1 - イルエチル] シクロヘキサノール ;
 1 - [1 - (3 - クロロフェニル) - 2 - ピペラジン - 1 - イルエチル] シクロオクタノール ;
 1 - [1 - (3 - ブロモフェニル) - 2 - ピペラジン - 1 - イルエチル] シクロオクタノール ;
 1 - [1 - (3 - ブロモ - 4 - メトキシフェニル) - 2 - ピペラジン - 1 - イルエチル] シクロオクタノール ;
 1 - [1 - (3 - クロロフェニル) - 2 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) エチル] シクロオクタノール ;
 1 - [1 - (3 - ブロモフェニル) - 2 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) エチル] シクロオクタノール ; または
 その医薬上許容される塩であるところの、請求項 1 記載の化合物。

10

20

30

40

50

【請求項 1 1】

二塩酸塩の形態であるところの、請求項 1 ないし 1 0 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 1 2】

a : 請求項 1 ないし 1 1 に記載の少なくとも一つの化合物 ; および

b : 少なくとも一つの医薬上許容される担体

を含む、組成物。

【請求項 1 3】

その必要とする対象におけるモノアミン再取り込みにより改善される症状の治療または予防方法であって、該対象に請求項 1 ないし 1 1 のいずれか一項に記載の化合物またはその医薬上許容される塩を有効量投与する工程を含む、方法。

【請求項 1 4】

モノアミン再取り込みにより改善される症状が、血管運動症状、性的機能不全、胃腸および泌尿生殖器障害、慢性疲労症候群、線維筋肉痛症候群、神経系障害およびそれらの組み合わせからなる群より選択されるところの、請求項 1 3 記載の方法。

【請求項 1 5】

モノアミン再取り込みにより改善される症状が、大鬱病性障害、血管運動症状、腹圧性および急迫性尿失禁、線維筋痛、疼痛、糖尿病性ニューロパシーおよびそれらの組み合わせ

せからなる群より選択されるところの、請求項 1 4 記載の方法。

【請求項 1 6】

その必要とする対象における少なくとも一つの血管運動症状を治療または予防する方法であって、該対象に請求項 1 ないし 1 1 のいずれか一項に記載の化合物またはその医薬上許容される塩を有効量投与する工程を含む、方法。

【請求項 1 7】

該血管運動症状が体熱感であるところの、請求項 1 6 記載の方法。

【請求項 1 8】

対象がヒトであるところの、請求項 1 3 ないし 1 7 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 1 9】

ヒトが女性であるところの、請求項 1 8 記載の方法。

10

【請求項 2 0】

女性が月経閉止前であるところの、請求項 1 9 記載の方法。

【請求項 2 1】

女性が閉経前後であるところの、請求項 1 9 記載の方法。

【請求項 2 2】

女性が閉経後であるところの、請求項 1 9 記載の方法。

【請求項 2 3】

ヒトが男性であるところの、請求項 1 8 記載の方法。

【請求項 2 4】

男性が自然に、化学的に、または術的に男性更年期であるところの、請求項 2 3 記載の方法。

20

【請求項 2 5】

その必要とする対象における少なくとも一つの鬱病性障害を治療または予防する方法であって、該対象に請求項 1 ないし 1 1 のいずれか一項に記載の化合物またはその医薬上許容される塩を有効量投与する工程を含む、方法。

【請求項 2 6】

鬱病性障害が大鬱病性障害、不安、睡眠障害または対人恐怖であるところの、請求項 2 5 記載の方法。

【請求項 2 7】

その必要とする対象における少なくとも一つの性的機能不全を治療または予防する方法であって、該対象に請求項 1 ないし 1 1 のいずれか一項に記載の化合物またはその医薬上許容される塩を有効量投与する工程を含む、方法。

30

【請求項 2 8】

該性的機能不全が欲望に関連するか、または性的興奮に関連するところの、請求項 2 7 記載の方法。

【請求項 2 9】

その必要とする対象における疼痛を治療または予防する方法であって、該対象に請求項 1 ないし 1 1 のいずれか一項に記載の化合物またはその医薬上許容される塩を有効量投与する工程を含む、方法。

40

【請求項 3 0】

その必要とする対象における胃腸または泌尿生殖器障害を治療または予防する方法であって、該対象に請求項 1 ないし 1 1 のいずれか一項に記載の化合物またはその医薬上許容される塩を有効量投与する工程を含む、方法。

【請求項 3 1】

該障害が腹圧性尿失禁および急迫性尿失禁であるところの、請求項 3 0 記載の方法。

【請求項 3 2】

その必要とする対象における慢性疲労症候群を治療または予防する方法であって、該対象に請求項 1 ないし 1 1 のいずれか一項に記載の化合物またはその医薬上許容される塩を有効量投与する工程を含む、方法。

50

【請求項 3 3】

その必要とする対象における線維筋肉痛症候群を治療または予防する方法であって、該対象に請求項 1 ないし 1 1 のいずれか一項に記載の化合物またはその医薬上許容される塩を有効量投与する工程を含む、方法。

【請求項 3 4】

該対象がヒトであるところの、請求項 2 5 ないし 3 3 のいずれか一項に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【発明の詳細な説明】

【0001】

10

(関連出願の相互参照)

本願は、その内容を出典明示により本明細書の一部とする、2003年10月14日付け出願の米国出願番号60/511542、2004年4月12日付け出願の米国出願番号60/561469、および2004年5月11日付け出願の米国出願60/570040号の利益を主張する、2004年10月12日付け出願の米国出願番号10/_____に基づく優先権を主張するものである。

【0002】

(技術分野)

本発明は、フェニルピペラジンシクロアルカノール誘導体、これら誘導体を含有する組成物、およびモノアミン再取り込みにより改善される症状、とりわけ、血管運動症状(VMS)、性的機能不全、胃腸および泌尿生殖器障害、慢性疲労症候群、線維筋肉痛症候群、神経系障害およびその組み合わせ、特に大鬱病性障害、血管運動症状、緊張性および急迫性尿失禁、線維筋痛、疼痛、糖尿病性ニューロパシーおよびその組み合わせからなる群より選択される症状の予防および治療に用いる方法に関する。

20

【0003】

(従来技術)

体熱感および寝汗と称される、血管運動症状(VMS)は更年期に伴う最も一般的な症状であり、天然または術誘発の更年期に続き、女性すべての60%ないし80%にて発生する。VMSは中枢神経系(CNS)の性ステロイドの減少に対する適応反応である可能性がある。今日まで、VMSの最も効果的な療法は、エストロゲンおよび/またはプロゲスチンを含む、ホルモンを基礎とする療法である。ホルモン療法はVMSの緩和に極めて効果的であるが、すべての女性に適合するものではない。VMSは性ステロイドの濃度が変動することで惹起され、それが男性および女性の両方にて破壊的かつ無効化であることが十分に認識されている。体熱感は最大30分間続き、その頻度は一週間に数回から一日に複数回の発生まで、変化する。患者は、顔から胸および背中へと、ついで体の残りの部分に急速に広がる、突然の熱い感覚としての体熱感を経験する。それは、通常、大量の発汗の惹起を伴う。時には1時間に数回起こる可能性もあり、夜に起こることも多い。夜間に生じる体熱感および発汗は睡眠不足を引き起こしうる。緊張感、疲労、神経過敏、不眠症、鬱病、記憶喪失、頭痛、不安、神経質または集中力の欠如などの精神的および情緒的な観察される症状は、体熱感および寝汗に伴う睡眠不足により引き起こされると考えられる(Kramerら、In: Murphyら、3版 Int'l Symposium on Recent Advances in Urological Cancer Diagnosis and Treatment - Proceedings, Paris, France: SCI: 3 - 7 (1992))。

30

40

【0004】

体熱感は、いくつかの理由: 1) 乳癌の手術をした患者の多くはタモキシフェンを服用しており、その最も一般的な副作用が体熱感である、2) 乳癌の治療を受けた女性の多くは化学療法に由来する初期更年期を経験する、3) 乳癌の病歴のある女性は、乳癌の再発を心配するため、一般にエストロゲン療法を拒絶する(Loprinziら、Lancet、2000、356(9247): 2059 - 2063)から、乳癌の治療を受けた女性ではなおのこと厳しいものである。

50

【 0 0 0 5 】

男性もステロイドホルモン（アンドロゲン）の使用中止後に体熱感を経験する。このことは、加齢に伴ったアンドロゲン減少のケースにおいて（Katovichら、*Proceedings of the Society for Experimental Biology & Medicine*、1990、193（2）：129 - 35）ならびに前立腺癌の治療に付随するホルモン不足の極端なケースにおいて（Berendsenら、*European Journal of Pharmacology*、2001、419（1）：47 - 54）実際に起こる。これらのうち三分の一の患者は著しい不快および不便を引き起こすのに十分な強度の持続的かつ頻出な症状を経験するであろう。

【 0 0 0 6 】

これら症状の正確な作用機序は不明であるが、一般に、体温調節および血管運動活性を制御する正常な恒常性維持機構に対して障害を示すと考えられる（Kronenbergら、"Thermoregulatory Physiology of Menopausal Hot Flashes: A Review" *Can. J. Physiol. Pharmacol.*、1987、65：1312 - 1324）。

【 0 0 0 7 】

エストロゲン治療（例えば、エストロゲン置換療法）が該症状を緩和するという事実が、これら症状とエストロゲン欠乏との間の関係を確立している。例えば、更年期は広範囲に及ぶ上記の他の急性症状と関係しており、これらの症状は一般にエストロゲンに対して感受的である。

【 0 0 0 8 】

エストロゲンがノルエピネフリン（NE）および/またはセロトニン（5-HT）系の両方の活性を刺激していると可能性があると示唆されている（*J. Pharmacology & Experimental Therapeutics*、1986、236（3）646 - 652）。エストロゲンがNEおよび5-HTレベルを制御し、視床下部の体温調節中枢にて恒常性を付与すると仮定されている。視床下部から脳幹/脊髄および副腎を介して皮膚に至る下行経路は皮膚の温度を正常に維持するのに関係している。NEおよび5-HT再吸収阻害剤の作用がCNSおよび末梢神経系（PNS）の両方にて影響を及ぼすことが知られている。VMSの病態生理学には中枢機構および末梢機構の両方が介在し、したがって、CNSとPNSの間にある相互作用により体温調節機能不全の治療における二元作用性のSRI/NRIの効能が説明されうる。実際、VMSにおける生理学的観点およびCNS/PNSの関係により、鬱病の行動的側面を治療するのに使用される用量と比べて、VMSを治療するのに提案される用量が低いことが説明されうる（Loprinziら、*Lancet*、2000、356：2059 - 2063；Stearnsら、*JAMA*、2003、289：2827 - 2834）。VMSの病態生理学におけるCNS/PNSの相互作用およびこの書類に示されるデータは、VMSを治療するのにノルエピネフリン系を標的としうる、主張を支持するのに使用された。

【 0 0 0 9 】

VMSは、通常、（経口、経皮またはインプラントを介する）ホルモン療法で治療されるが、患者の何人かはエストロゲン治療に耐えることができない（Berendsen、*Maturitas*、2000、36（3）：155 - 164、Finkら、*Nature*、1996、383（6598）：306）。加えて、ホルモン置換療法は、一般に、ホルモン活性に感受的な癌（例えば、乳癌または前立腺癌）の、あるいはその危険のある男性または女性には薦められない。かくして、臨床的には、非ホルモン療法（例えば、フルオキセチン、パロキセチン[SRI]およびクロニジン）が評価されている。WO9944601はフルオキセチンを投与することで女性の体熱感を減少させる方法を開示する。ステロイド、アルファ-アドレナリン作動性アゴニスト、およびベータブロッカーを含む、体熱感の治療について、成功の程度が様々な別の選択肢も研究されてきた（Waldingerら、*Maturitas*、2000、36（3）：165 - 168）。

【 0 0 1 0 】

2 - アドレナリン作動性受容体が体温調節機能不全にて一の役割を果たすことが報告されている（Freedmanら、*Fertility & Sterility*、2000、74（1）：20 - 3）。これらの受容体はシナプス前部および後部の両方に存在し、中枢および末梢神経系にお

10

20

30

40

50

ける阻害作用を媒介する。アドレナリン作動性 α_2 受容体には4種のサブタイプ、すなわち、 α_{2A} 、 α_{2B} 、 α_{2C} および α_{2D} がある(Mackinnonら、TIPS、1994、15:119; French、Pharmacol. Ther. 1995、68:175)。非選択的 α_2 -アドレノセプターアンタゴニスト、ヨヒンビンが紅潮を誘発し、 α_2 -アドレナリン作動性受容体アゴニスト、クロニジンがヨヒンビンの作用を軽減すると報告されている(Katovichら、Proceedings of the Society for Experimental Biology & Medicine 1990、193(2):129-35、Freedmanら、Fertility & Sterility 2000、74(1):20-3)。体熱感を治療するのにクロニジンが使用されてきた。しかしながら、かかる治療法の使用は、本明細書に記載され、かつ関連する分野にて知られている体熱感を和らげるのに高用量を必要とするため望ましくない多くの副作用を惹起する。

10

【0011】

体温調節の複雑な多面的性質および体温調節の恒常性の維持におけるCNSとPNSの間の相互作用を考慮すれば、複数の療法および解決法を開発し、血管運動症状を標的とすることもできる。本発明は、これらのおよび他の重要な使用に向けられる、新規な化合物に、および該化合物を含有する組成物に焦点を当てるものである。

【0012】

発明の開示

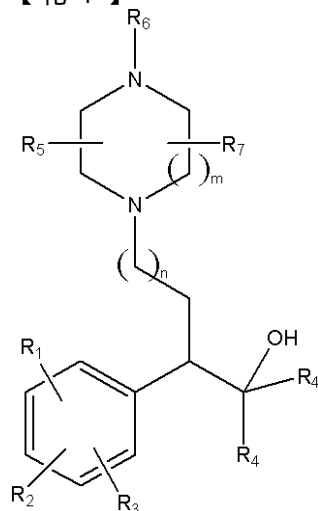
本発明はフェニルピペラジンシクロアルカノール誘導体、これら誘導体を含有する組成物、ならびにモノアミン再取り込みにより改善される症状、とりわけ、血管運動症状(VMS)、性的機能不全、胃腸および泌尿生殖器障害、慢性疲労症候群、線維筋肉痛症候群、神経系障害およびそれらの組み合わせ、特に、大鬱病性障害、血管運動症状、腹圧性および急迫性尿失禁、線維筋痛、疼痛、糖尿病性ニューロパシーおよびそれらの組み合わせからなる群より選択される症状の予防および治療のためのそれらの使用に向けられる。

20

【0013】

一の実施形態において、本発明は、式I:

【化1】



30

I

[式中:]

R_1 、 R_2 および R_3 は、独立して、H、OH、アルキル、アルコキシ、アルカノイルオキシ、 CF_3 、ハロまたはメチレンジオキシであり;

R_4 はその結合する炭素原子と一緒に炭素数4ないし8のシクロアルキル環を形成し;

R_5 、 R_6 および R_7 は、独立して、Hまたは($C_1 - C_4$)アルキルである:ただし、 R_5 、 R_6 および R_7 のうち少なくとも一つはH以外の基であるか;または

R_5 および R_6 は R_6 の結合する窒素原子と一緒に炭素環式環を形成し;

mは1、2または3であり;および

50

n は 0、1、2 または 3 である]

で示される化合物またはその医薬上許容される塩に向けられる。

【0014】

もう一つ別の実施形態において、本発明は、

その必要とする対象における血管運動症状の治療または予防方法であって、

該対象に式 I の少なくとも一つの化合物またはその医薬上許容される塩を有効量投与する工程を含む、方法に向けられる。

【0015】

もう一つ別の実施形態において、本発明は、

その必要とする対象における鬱障害の治療または予防方法であって、

該対象に式 I の少なくとも一つの化合物またはその医薬上許容される塩を有効量投与する工程を含む、方法に向けられる。

10

【0016】

もう一つ別の実施形態において、本発明は、

その必要とする対象における性的機能不全の治療または予防方法であって、

該対象に式 I の少なくとも一つの化合物またはその医薬上許容される塩を有効量投与する工程を含む、方法に向けられる。

【0017】

もう一つ別の実施形態において、本発明は、

その必要とする対象における疼痛の治療または予防方法であって、

該対象に式 I の少なくとも一つの化合物またはその医薬上許容される塩を有効量投与する工程を含む、方法に向けられる。

20

【0018】

(図面の簡単な記載)

本発明は、本願の一部を形成する、以下の詳細な記載および添付した図面を用いてさらに理解されう。

【0019】

図 1 はノルエピネフリン/セロトニン介在の体温調節におけるエストロゲン作用の概観を示す。

【0020】

図 2 はノルエピネフリンおよびセロトニンと、その個々の受容体 (5-HT_{2a} 、 1 および 2 - アドレナリン作動性受容体) の相互作用を示す略図である。

30

【0021】

(発明の詳細な記載)

本発明はフェニルピペラジンシクロアルカノール誘導体、これら誘導体を含有する組成物、ならびにモノアミン再取り込みにより改善される症状、とりわけ、血管運動症状 (VMS)、性的機能不全、胃腸および泌尿生殖器障害、慢性疲労症候群、線維筋肉痛症候群、神経系障害およびそれらの組み合わせ、特に、大鬱病性障害、血管運動症状、腹圧性および急迫性尿失禁、線維筋痛、疼痛、糖尿病性ニューロパシーおよびそれらの組み合わせからなる群より選択される症状の予防および治療のためのそれらの使用に向けられる。

40

【0022】

以下の定義は本願明細書にて使用される用語を最大限理解するために提供される。

【0023】

本願明細書および添付した特許請求の範囲にて使用される場合の単数形は、その内容を明記しない限り、複数形を包含するものである。かくして、例えば、「一のアнтаゴニスト」への言及は複数のかかるアンタゴニストを含むものであり、「一の化合物」への言及は一またはそれ以上の化合物および当業者に公知の均等物等に言及するものである。

【0024】

本明細書中の略語は、以下のように、尺度、技法、性質または化合物の単位に相当するものである。「min」は分を意味し、「h」は時間を意味し、「 μL 」はマイクロリッ

50

トルを意味し、「mL」はミリリットルを意味し、「mM」はミリモルを意味し、「M」はモルを意味し、「mmole」はミリモルを意味し、「cm」はセンチメートルを意味し、「SEM」は平均の標準誤差を意味し、「IU」は国際単位を意味する。「」および「ED₅₀値」は観察される症状または作用を50%減少させる用量(50%平均最大終点)を意味する。

【0025】

「ノルエピネフリン輸送体」はNETと略する。
 「ヒトノルエピネフリン輸送体」はhNETと略する。
 「セロトニン輸送体」はSERTと略する。
 「ヒトセロトニン輸送体」はhSERTと略する。
 「ノルエピネフリン再取り込み阻害剤」はNRIと略する。
 「選択的ノルエピネフリン再取り込み阻害剤」はSNRIと略する。
 「セロトニン再取り込み阻害剤」はSRIと略する。
 「選択的セロトニン再取り込み阻害剤」はSSRIと略する。
 「ノルエピネフリン」はNEと略する。
 「セロトニン」は5-HTと略する。
 「皮下」はscと略する。
 「腹腔内」はipと略する。
 「経口」はpoと略する。

10

【0026】

本明細書の開示において、多数の用語を使用する。本明細書中で使用する「治療」なる語は防御的(例えば、予防的)、治癒的または緩和的治療を含み、本明細書中で使用する「治療する」なる語もまた防御的、治癒的または緩和的治療を包含する。

20

【0027】

本明細書中で使用する「有効量」なる語は、血管運動症状、鬱病、性的機能不全または疼痛の予防または治療に関して所望の結果を得るのに必要な投与量および期間で、有効な量をいう。特に、血管運動症状について、「有効量」とは、ノルエピネフリン濃度を増加させ、血管運動症状を患っている対象におけるステロイド利用能の欠如を部分的または全体的に補う、化合物または化合物の組成物の量をいう。ホルモン濃度の変化は本発明にて必要とされる化合物の量に影響するであろう。例えば、更年期前の状態は更年期の状態よりもホルモン濃度が高いため化合物の濃度は少なくともよい。

30

【0028】

本発明の化合物の有効量は、選択される個々の化合物、成分または組成物で、投与経路で、個体にて所望の応答を惹起するための成分(単独で、あるいは1またはそれ以上の併用薬剤との組み合わせでの成分)の能力で変化するだけでなく、緩和されるべき病態または症状の重度、個体のホルモン濃度、年齢、性別、体重、患者の状態、治療される病理学的症状の重度、個々の患者により遂行される同時薬物療法または特別な食事、および当業者ならば理解するであろう他の因子で、患者毎に変化し、その適量は最終的には顧問医が判断する。投与方法を調整し、治療応答を改良することもできる。有効量はまた、治療上効果的な作用が成分の毒性または有害な作用を上回る量でもある。

40

【0029】

治療を開始する前の体熱感の人数と比べて体熱感の人数が減少するように、本発明の化合物を一定の用量で、一定期間投与することが好ましい。かかる治療はまた、治療を開始する前の体熱感の重度と比べて依然として経験している体熱感の全体としての重度または強度の分配を減少させるのに有益である。鬱病、性的機能不全および疼痛に関して、本発明の化合物は、症状または状態の予防、軽減または排除があるような用量で一定期間投与される。

【0030】

例えば、罹患した患者の場合、式Iの化合物を、好ましくは、約0.1mg/日ないし約200mg/日、より好ましくは約1mg/日ないし約100mg/日、最も好ましく

50

は約 1 m g / 日ないし 5 0 m g / 日の用量で、体熱感の回数および / または重度あるいは鬱障害、性的機能障害または疼痛の症状または状態が軽減および / または実質的に解消するのに十分な期間投与してもよい。

【 0 0 3 1 】

「成分」、「化合物の組成物」、「化合物」、「薬物」または「薬理学的に活性な物質」または「活性物質」あるいは「医薬」なる語は、本明細書中、互換的に、対象（ヒトまたは動物）に投与されると、局所的および / または全身的作用により所望の薬理学的および / または生理学的作用を誘発する、内容の化合物または化合物類あるいは組成物をいうのに用いられる。

【 0 0 3 2 】

「成分」、「薬物」または「薬理学的に活性な物質」または「活性物質」あるいは「医薬」なる語は、本明細書中、互換的に、生物（ヒトまたは動物）に投与されると、局所的および / または全身的作用により所望の薬理学的および / または生理学的作用を誘発する、内容の化合物または化合物類あるいは組成物をいうのに用いられる。

【 0 0 3 3 】

「調節」なる語は、生物学的活性の機能特性または工程、例えば、受容体結合またはシグナル化活性を強化または阻害するかのいずれかの能力をいう。かかる強化または阻害は、信号変換経路の活性化などの特異的な事象の発生に付随してもよく、および / または特定の細胞型においてのみ出現するものであってもよい。調節物質は、例えば、抗体、小分子、ペプチド、オリゴペプチド、ポリペプチドまたは蛋白、好ましくは小分子またはペプチドを含むことを意図とする。

【 0 0 3 4 】

本明細書で用いる場合の「阻害剤」なる語は、セロトニン再取り込み活性またはノルエピネフリン再取り込み活性などの特定の活性を阻害し、抑制し、抑圧し、または減少させるいずれかの物質をいう。

【 0 0 3 5 】

「阻害剤」なる語は、哺乳動物、好ましくはヒトのノルエピネフリン再取り込み、またはセロトニン再取り込みとノルエピネフリン再取り込みの両方に対して、部分的な、完全な、競合的な、および / または阻害的な作用を示し、そうして内因的ノルエピネフリン再取り込みあるいはセロトニン再取り込みとノルエピネフリン再取り込みの両方の生物学的作用をある程度またはすべて減少させるか、または遮断する、好ましくは減少させる、いずれの化合物、例えば、抗体、小分子、ペプチド、オリゴペプチド、ポリペプチドまたは蛋白、好ましくは小分子またはペプチドをも含むことを意図とする。

【 0 0 3 6 】

本発明の範囲内において、式 I の化合物は、医薬上許容される塩の形態にて調製され得る。本明細書中で使用される際の「医薬上許容される塩」なる語は、無機塩および有機塩を含む、医薬上許容される非毒性の酸より調製される塩をいう。適当な非毒性塩は、酢酸、ベンゼンスルホン酸、安息香酸、カンファースルホン酸、クエン酸、エタンスルホン酸、フマル酸、グルコン酸、グルタミン酸、臭化水素酸、塩酸、イセチオン酸、乳酸、リンゴ酸、マレイン酸、マンデル酸、メタンスルホン酸、粘液酸、硝酸、パモン酸、パントテン酸、リン酸、コハク酸、硫酸、酒石酸、p - トルエンスルホン酸等などの無機および有機酸を含む。塩酸、臭化水素酸、リン酸および硫酸が特に好ましく、塩酸塩が最も好ましい。

【 0 0 3 7 】

本明細書中で使用する場合の「投与する」なる語、本発明の化合物または組成物を直接投与するか、または体内にて等量の活性化合物または活性物質を形成するであろう、プロドラッグ、誘導体またはアナログを投与するかのいずれかを意味する。

【 0 0 3 8 】

「対象」または「患者」なる語は、本発明の組成物および / または方法で治療可能なヒトを含む動物をいう。「対象」なる語は、特に一の性を特定しない限り、雄および雌の両

10

20

30

40

50

方の性に言及することを意図とする。したがって、「患者」なる語は、ヒトなどの、特に哺乳動物が雌の場合、月経閉止前、閉経前後または閉経後のいずれかの血管運動症状、鬱障害、性的機能不全または疼痛の治療または予防より利益を受けうるいずれの哺乳動物をも含む。さらには、患者なる語は、ヒトを含む雌の動物、とりわけヒトを含み、更年期を経験した年輩の女性だけでなく、子宮摘出術を受けた女性、あるいは他の理由から、エストロゲン産生が抑制されている女性、例えばコルチコステロイドを長期間投与している女性、クッシング症候群を患っている女性または性腺発育障害のある女性を包含する。しかしながら、「患者」なる語は女性に限定されることを意図とはしない。

【0039】

「早発閉経期」または「人工閉経期」なる語は、40歳前に起こりうる原因の不明な卵巣障害をいう。それは喫煙、高所での生活または栄養不足状態と関係している可能性がある。人工閉経期は卵巣摘除術、化学療法、骨盤への照射、または卵巣の血液供給損傷をもたらすいずれかの工程で生じるかもしれない。

10

【0040】

「月経閉止前」なる語は閉経の前を意味し、「閉経前後」なる語は閉経の間を意味し、「閉経後」なる語は閉経の後を意味する。卵巣摘除術は、Merchenthalerら、Maturitas、1998、30(3):307-316に従って行われうる、卵巣の摘出を意味する。

【0041】

「副作用」とは、一の試薬または対策を用いる組織または器官系以外での一の結果であって、一の薬物により、特にその投与により益を得たいと考える組織または器官系とは異なるところで生じる有害な作用としての、結果をいう。例えば、高用量のNRIまたはNRI/SRI化合物単独の場合には、「副作用」なる語は、例えば、嘔吐、吐き気、発汗および紅潮などのかかる状態をいう(Janowskyら、Journal of Clinical Psychiatry、1984、45(10 Pt 2):3-9)。

20

【0042】

本明細書中で用いる場合の「アルキル」なる語は、炭素数1ないし約20の、好ましくは炭素数1ないし10の、より好ましくは炭素数1ないし6の、そのうえさらに好ましくは炭素数1ないし4の脂肪族炭化水素鎖をいい、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、t-ブチル、n-ペンチル、イソペンチル、neo-ペンチル、n-ヘキシルおよびイソヘキシルなどの直鎖および分岐鎖を含む

30

【0043】

本明細書中で用いる場合の「アルコキシ」とは、R-O-基をいい、Rとは炭素数1-6のアルキル基をいう。

【0044】

本明細書中で用いる場合の「アルコシカルボニル」とは、R-O-C(=O)-基をいい、Rとは炭素数1ないし6のアルキル基をいう。

【0045】

本明細書中で用いる場合の「アルカノイル」とは、R-C(=O)-基をいい、Rとは炭素数1ないし6のアルキル基をいう。

40

【0046】

本明細書中で用いる場合の「アルカノイルオキシ」とは、R-C(=O)-O-基をいい、Rとは炭素数1ないし6のアルキル基をいう。

【0047】

本明細書中で用いる場合の「アルキルアミノカルボニル」とはR-NH-C(=O)-基をいい、Rとは炭素数1ないし6のアルキル基をいう。

【0048】

本明細書中で用いる場合の「アルキルカルボニルアミノ」とはR-C(=O)-NH基をいい、Rとは炭素数1ないし6のアルキル基をいう。

【0049】

50

本明細書中で用いる場合の「アルケニル」または「オレフィン」とは、少なくとも2個の炭素原子が一またはそれ以上の二重結合を有するアルキル基であって、アルキルが本明細書の記載と同意義である、基をいう。アルケニル基は所望により置換されていてもよい。

【0050】

本明細書中で用いる場合の「アルキニル」とは、少なくとも2個の炭素原子が一またはそれ以上の三重結合を有するアルキル基であって、アルキルが本明細書の記載と同意義である、基をいう。アルキニル基は所望により置換されていてもよい。

【0051】

本明細書中で用いる場合の「アリール」とは、炭素数約5ないし約50の所望により置換されていてもよいモノ-ジ-、トリ-または他の多環式芳香族環系をいい(炭素原子の範囲内にある、特定の数のすべてのコンビネーションおよびサブコンビネーションを含む)、そのうち炭素数約6ないし約10の環系が好ましい。限定するものではないが、例えば、フェニル、ナフチル、アントラセニルおよびフェナントレニルを包含する。

10

【0052】

本明細書中で用いる場合の「ヘテロアリール」とは、少なくとも1個の、好ましくは1個ないし約4個の硫黄、酸素または窒素のヘテロ原子の環原子を含む、所望により置換されていてもよい、モノ-、ジ-、トリ-または他の多環式芳香族環系をいう。ヘテロアリール基は、例えば、約3個ないし約50個の炭素原子を有することができ(炭素原子の範囲内にある、特定の数のすべてのコンビネーションおよびサブコンビネーションを含む)、そのうち約4個ないし約10個の炭素原子が好ましい。限定するものではないが、ヘテロアリール基は、例えば、ピリル、フリル、ピリジル、1,2,4-チアジアゾリル、ピリミジル、チエニル、イソチアジアゾリル、イミダゾリル、テトラゾリル、ピラジニル、ピリミジル、キノリル、イソキノリル、チオフェニル、ベンゾチエニル、イソベンゾフリル、ピラゾリル、インドリル、プリニル、カルバゾリル、ベンズイミダゾリルおよびイソキサゾリルを包含する。

20

【0053】

本明細書中で用いる場合の「複素環式環」とは、安定した5-ないし7-員の単環式または二環式あるいは7-ないし10-員の二環式複素環式環をいい、それは飽和されていても、部分的に不飽和であっても、または不飽和(芳香族)であってもよく、炭素原子およびN、OおよびSからなる群より独立して選択される1ないし4個のヘテロ原子を含有し、上記した複素環式環がベンゼン環に縮合しているいずれの二環式基も包含する。窒素および硫黄ヘテロ原子は所望により酸化されていてもよい。複素環式環は安定した構造をもたらすいずれかのヘテロ原子または炭素原子でのペンダント基に結合してもよい。本明細書に記載の複素環式環は、その得られる化合物が安定しているならば、炭素または窒素原子にて置換されていてもよい。具体的に言えば、ヘテロサイクル中の窒素原子は所望により四級化されていてもよい。ヘテロサイクル中のSおよびO原子の総数が1を越えている場合、その時はこれらのヘテロ原子は互いに隣接していないことが好ましい。ヘテロサイクル中のSおよびO原子の総数は1以下であることが好ましい。ヘテロサイクルの例として、限定されるものではないが、1H-インダゾール、2-ピロリドニル、2H,6H-1,5,2-ジチアジニル、2H-ピロリル、3H-インドリル、4-ピペリドニル、4aH-カルバゾール、4H-キノリジニル、6H-1,2,5-チアジアジニル、アクリジニル、アゾシニル、ベンズイミダゾリル、ベンゾフラニル、ベンゾチオフラニル、ベンゾチオフェニル、ベンゾキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンズトリアゾリル、ベンズテトラゾリル、ベンズイソキサゾリル、ベンズイソチアゾリル、ベンズイミダザロニル、カルバゾリル、4H-カルバゾリル、-、-または-カルボリニル、クロマニル、クロメニル、シンノリニル、デカヒドロキノリニル、2H,6H-1,5,2-ジチアジニル、ジヒドロフロ[2,3-b]テトラヒドロフラン、フラニル、フラザニル、イミダゾリジニル、イミダゾリニル、イミダゾリル、1H-インダゾリル、インドレニル、インドリニル、インドリジニル、インドリル、イソベンゾフラニル、イソクロマニル、イソインダゾ

30

40

50

リル、イソインドリニル、イソインドリル、イソキノリニル、イソチアゾリル、イソキサ
 ゴリル、モルホリニル、ナフチリジニル、オクタヒドロイソキノリニル、オキサジアゾリ
 ル、1,2,3 - オキサジアゾリル、1,2,4 - オキサジアゾリル、1,2,5 - オキサジア
 ゴリル、1,3,4 - オキサジアゾリル、オキサゾリジニル、オキサゾリル、オキサゾリ
 ジニル、ピリミジニル、フェナンスリジニル、フェナントロリニル、フェノキサジニル、フ
 ェナジニル、フェノチアジニル、フェノキサチニル、フェノキサジニル、フタラジニル
 、ピペラジニル、ピペリジニル、プテリジニル、ピペリドニル、4 - ピペリドニル、プテ
 リジニル、プリニル、ピラニル、ピラジニル、ピラゾリジニル、ピラゾリニル、ピラゾリ
 ル、ピリダジニル、ピリゾオキサゾール、ピリドイミダゾール、ピリドチアゾール、ピリ
 ジニル、ピリジル、ピリミジニル、ピロリジニル、ピロリニル、ピロリル、キナゾリニル 10
 、キノリニル、4H - キノリジニル、キノキサリニル、キヌクリジニル、カルボリニル、
 テトラヒドロフラニル、テトラヒドロイソキノリニル、テトラヒドロキノリニル、6H -
 1,2,5 - チアジアジニル、1,2,3 - チアジアゾリル、1,2,4 - チアジアゾリル、1
 ,2,5 - チアジアゾリル、1,3,4 - チアジアゾリル、チアントレニル、チアゾリル、チ
 エニル、チエノチアゾリル、チエノオキサゾリル、チエノイミダゾリル、チオフェニル、
 トリアジニル、1,2,3 - トリアゾリル、1,2,4 - トリアゾリル、1,2,5 - トリアゾ
 リル、1,3,4 - トリアゾリル、キサンテニルが挙げられる。好ましいヘテロサイクルと
 して、限定されるものではないが、ピリジニル、フラニル、チエニル、ピロリル、ピラゾ
 リル、イミダゾリル、インドリル、ベンズイミダゾリル、1H - インダゾリル、オキサゾ
 リジニル、ベンゾトリアゾリル、ベンズイソキサゾリル、オキシインドリル、ベンズオキ 20
 サゾリニルまたはイサチノイルが挙げられる。また、例えば、上記のヘテロサイクルを含
 有する縮合環およびスピロ化合物も包含される。

【0054】

本明細書中で用いる場合の「ヘテロアリールメチル」とは、R が上記したヘテロアリ
 ール基であるところの、 $R - CH_2 -$ 基をいう。

【0055】

本明細書中で用いる場合の「ヘテロアリールメチルオキシ」とは、R が上記したヘテロ
 アリール基であるところの、 $R - CH_2 - O -$ 基をいう。

【0056】

本明細書中で用いる場合の「ヘテロアリールオキシ」とは、R が上記したヘテロアリ
 ール基であるところの、 $R - O -$ 基をいう。 30

【0057】

本明細書中で用いる場合の「ヘテロアリールメチルオキシ」とは、R が上記したヘテロ
 アリール基であるところの、 $R - CH_2 - O -$ 基をいう。

【0058】

本明細書中で用いる場合の「シクロアルキル」とは、その構造中に炭素数3ないし約2
 0の1個またはそれ以上の環を有する、所望により置換されていてもよいアルキル基をい
 い（炭素原子の範囲内にある、特定の数のすべてのコンビネーションおよびサブコンビネ
 ーションを含む）、そのうち炭素数3ないし約10のものが好ましい。複数の環構造は架
 橋または縮合した環構造であってもよい。限定されるものではないが、基として、シクロ 40
 プロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロオクチル、2 - [4
 - イソプロピル - 1 - メチル - 7 - オキサ - ビシクロ[2.2.1]ヘプタニル]、2 - [1
 ,2,3,4 - テトラヒドロ - ナフタレニル]およびアダマンチルが挙げられる。

【0059】

本明細書中で用いる場合の「シクロアルキルメチル」とは、R が上記したヘテロアルキ
 ル基であるところの、 $R - CH_2 -$ 基をいう。

【0060】

本明細書中で用いる場合の「シクロアルケニル」とは、その構造中に炭素数3ないし約
 20の1個またはそれ以上の環を有する、所望により置換されていてもよいアルケン基を
 いい（炭素原子の範囲内にある、特定の数のすべてのコンビネーションおよびサブコンビ 50

ネーションを含む)、そのうち炭素数3ないし約10のものが好ましい。複数の環構造は架橋または縮合した環構造であってもよい。限定されるものではないが、基として、シクロプロペニル、シクロブテニル、シクロペンテニル、シクロヘキセニル、シクロオクテニルが挙げられる。

【0061】

本明細書中で用いる場合の「シクロアルケニルメチル」とは、Rが上記したシクロアルケニルであるところの、 $R-CH_2-$ 基をいう。

【0062】

本明細書中で用いる場合の「スルホキシド」とは、 $-S(=O)$ 基を含有する化合物または部分をいう。

10

【0063】

本明細書中で用いる場合の「スルホンアミド」とは、 $-S(O)_2-NH-$ 基を含有する部分をいう。

【0064】

本明細書中で用いる場合の「スルホニル」とは、 $-S(O)_2-$ 基を含有する部分をいう。

【0065】

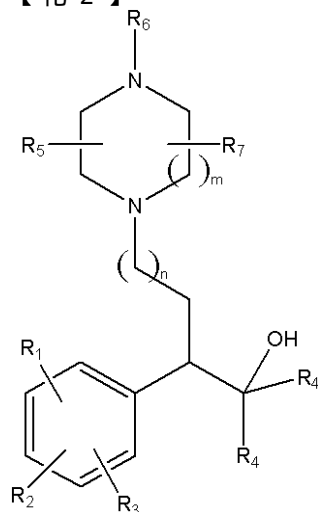
本明細書中で用いる場合の「ハロ」または「ハロゲン」とは、クロロ、ブロモ、フルオロおよびヨードをいう。

【0066】

20

一の実施形態において、本発明は、式I:

【化2】



30

I

[式中:]

R_1 、 R_2 および R_3 は、独立して、H、OH、アルキル、アルコキシ、アルカノイルオキシ、 CF_3 、ハロまたはメチレンジオキシであり;

40

R_4 はその結合する炭素原子と一緒に炭素数4ないし8のシクロアルキル環を形成し;

R_5 、 R_6 および R_7 は、独立して、Hまたは (C_1-C_4) アルキルである:ただし、 R_5 、 R_6 および R_7 のうち少なくとも一つはH以外の基であるか;または

R_5 および R_6 は R_6 の結合する窒素原子と一緒に炭素環式環を形成し;

mは1、2または3であり;および

nは0、1、2または3である]

で示される化合物またはその医薬上許容される塩に向けられる。

【0067】

特定の好ましい実施形態においては、 R_1 、 R_2 および R_3 が、独立して、H、OH、

50

アルキル（特に、メチル、エチル、ブチルおよびプロピル）およびアルコキシ（特に、メトキシおよびエトキシ）である。好ましくは、 R_1 が水素、メトキシまたはトリフルオロメチルである。好ましくは、 R_2 が水素、ハロゲン、メトキシまたはトリフルオロメチルである。好ましくは、 R_3 が水素である。

【0068】

特定の好ましい実施形態においては、 R_4 基が一緒になって炭素数 4 ないし 8 のシクロアルキル（特に、シクロブチル、シクロペンチルまたはシクロヘキシル）を形成する。

【0069】

特定の好ましい実施形態においては、 R_5 、 R_6 および R_7 が、独立して、H または ($C_1 - C_4$) アルキル（特に、メチルまたはエチル）である。好ましくは、 R_5 および R_7 が、独立して、水素またはメチルである。好ましくは、 R_6 が水素またはメチルである。

10

【0070】

特定の好ましい実施形態においては、 R_5 および R_6 が R_6 の結合する窒素原子と一緒になって複素環式環、例えば、5 ないし 10 員で、飽和、部分飽和または不飽和の一または二環式環、好ましくは 5 - 7 員の環原子の一環式環を形成する。

【0071】

特定の好ましい実施形態においては、 m が 1 である。特定の好ましい実施形態においては、 m が 2 である。特定の好ましい実施形態においては、 m が 3 である。

【0072】

特定の好ましい実施形態においては、 n が 0 または 1 である。特定の好ましい実施形態においては、 n が 2 である。特定の好ましい実施形態においては、 n が 3 である。

20

【0073】

式 I の好ましい化合物は：

1 - [1 - (3 - クロロフェニル) - 2 - ピペラジン - 1 - イルエチル] シクロヘキサノール；

1 - { 1 - (3 - クロロフェニル) - 2 - [(3 R , 5 S) - 3 , 5 - ジメチルピペラジン - 1 - イル] エチル } シクロヘキサノール；

1 - [1 - (3 - ブロモフェニル) - 2 - ピペラジン - 1 - イルエチル] シクロヘキサノール；

30

1 - { 1 - (3 - クロロフェニル) - 2 - [(3 S) - 3 - メチルピペラジン - 1 - イル] エチル } シクロヘキサノール；

1 - { 1 - (3 - クロロフェニル) - 2 - [(3 R) - 3 - メチルピペラジン - 1 - イル] エチル } シクロヘキサノール；

1 - [1 - (3 , 4 - ジクロロフェニル) - 2 - ピペラジン - 1 - イルエチル] シクロヘキサノール；

1 - [1 - (3 - ブロモフェニル) - 2 - ピペラジン - 1 - イルエチル] シクロヘプタノール；

1 - [1 - (3 - クロロフェニル) - 2 - ピペラジン - 1 - イルエチル] シクロヘプタノール；

40

1 - [1 - (3 - フルオロフェニル) - 2 - ピペラジン - 1 - イルエチル] シクロヘキサノール；

1 - [1 - (3 - クロロフェニル) - 2 - ピペラジン - 1 - イルエチル] シクロペンタノール；

1 - [1 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - ピペラジン - 1 - イルエチル] シクロヘキサノール；

1 - [1 - (4 - ブロモフェニル) - 2 - ピペラジン - 1 - イルエチル] シクロブタノール；

1 - [1 - (3 - ブロモ - 4 - メトキシフェニル) - 2 - ピペラジン - 1 - イルエチル] シクロペンタノール；

50

1 - { 2 - ピペラジン - 1 - イル - 1 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] エチル } シクロブタノール ;
 1 - { 2 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) - 1 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] エチル } シクロブタノール ;
 1 - [1 - (3 - ブロモフェニル) - 2 - ピペラジン - 1 - イルエチル] シクロペンタノール ;
 1 - [1 - (4 - ブロモフェニル) - 2 - ピペラジン - 1 - イルエチル] シクロヘキサノール ;
 1 - [1 - (4 - クロロフェニル) - 2 - ピペラジン - 1 - イルエチル] シクロブタノール ;
 1 - [1 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - ピペラジン - 1 - イルエチル] シクロブタノール ;
 1 - [1 - (4 - ブロモフェニル) - 2 - ピペラジン - 1 - イルエチル] シクロブタノール ;
 1 - [1 - (4 - ブロモフェニル) - 2 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) エチル] シクロブタノール ;
 1 - [1 - (3 - フルオロフェニル) - 2 - ピペラジン - 1 - イルエチル] シクロブタノール ;
 1 - [1 - (3 - クロロフェニル) - 2 - ピペラジン - 1 - イルエチル] シクロブタノール ;
 1 - [1 - (3 - クロロフェニル) - 2 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) エチル] シクロブタノール ;
 1 - [1 - (2 - フルオロフェニル) - 2 - ピペラジン - 1 - イルエチル] シクロヘキサノール ;
 1 - [1 - (4 - クロロフェニル) - 2 - ピペラジン - 1 - イルエチル] シクロヘキサノール ;
 1 - [1 - (3 - ブロモフェニル) - 2 - ピペラジン - 1 - イルエチル] シクロブタノール ;
 1 - [1 - (2 - フルオロフェニル) - 2 - ピペラジン - 1 - イルエチル] シクロブタノール ;
 1 - [1 - (3 - フルオロフェニル) - 2 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) エチル] シクロブタノール ;
 1 - [1 - (4 - クロロフェニル) - 2 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) エチル] シクロブタノール ;
 1 - [1 - (2 - フルオロフェニル) - 2 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) エチル] シクロブタノール ;
 1 - [1 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) エチル] シクロブタノール ;
 1 - [1 - (2 - ブロモフェニル) - 2 - ピペラジン - 1 - イルエチル] シクロヘキサノール ;
 1 - [(1 S) - 1 - (3 - クロロフェニル) - 2 - ピペラジン - 1 - イルエチル] シクロヘキサノール ;
 1 - [(1 R) - 1 - (3 - クロロフェニル) - 2 - ピペラジン - 1 - イルエチル] シクロヘキサノール ;
 1 - [1 - (3 - クロロフェニル) - 2 - ピペラジン - 1 - イルエチル] シクロオクタノール ;
 1 - [1 - (3 - ブロモフェニル) - 2 - ピペラジン - 1 - イルエチル] シクロオクタノール ;
 1 - [1 - (3 - ブロモ - 4 - メトキシフェニル) - 2 - ピペラジン - 1 - イルエチル] シクロオクタノール ;

10

20

30

40

50

1 - [1 - (3 - クロロフェニル) - 2 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) エチル] シクロオクタノール ;

1 - [1 - (3 - プロモフェニル) - 2 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) エチル] シクロオクタノール ; およびその医薬上許容される塩を包含する。

医薬上許容される塩は二塩酸塩が好ましい。

【 0 0 7 4 】

本発明の化合物のいくつかは不斉中心を有していてもよく、かかる化合物は立体異性体（すなわち、エナンチオマー）の形態において存在してもよい。本発明はかかるすべての立体異性体およびラセミ混合物を包含するその混合物を含むものである。立体異性体のラセミ混合物ならびに実質的に純粋な立体異性体は本発明の範囲内にある。本明細書中使用する「実質的に純粋な」なる語は、他の可能な立体異性体に対して、少なくとも約 90 モル %、より好ましくは少なくとも約 95 モル %、最も好ましくは少なくとも約 98 モル % の所望の立体異性体が存在することをいう。好ましいエナンチオマーは、高性能液体クロマトグラフィー（HPLC）ならびにキラル塩の形成および結晶化を含む、当業者に既知の方法によりラセミ混合物より単離されてもよく、あるいは本明細書に記載の方法により調製されてもよい。例えば、Jacquesら、Enantiomers, Racemates and Resolutions (Wiley Interscience, New York, 1981) ; Wilen, S.H.ら、Tetrahedron, 33 : 2725 (1977) ; Eliel, E.L., Stereochemistry of Carbon Compounds, (McGraw-Hill, NY, 1962) ; Wilen, S.H., Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions, 268 頁 (E.L. Eliel編、University of Notre Dame Press, Notre Dame, IN 1972) を参照のこと。

【 0 0 7 5 】

本発明は式 I の化合物のプロドラッグを包含する。本明細書中使用する「プロドラッグ」とは、代謝作用により（例えば、加水分解により）インビボにて式 I の化合物に変換可能な化合物を意味する。例えば、Bundgaard (編)、Design of Prodrugs, Elsevier (1985) ; Widderら (編)、Methods in Enzymology, vol. 4, Academic Press (1985) ; Krogsgaard-Larsenら (編)、「Design and Application of Prodrugs」 Text book of Drug Design and Development, 第 5 章、113 - 191 (1991) ; Bundgaardら、Journal of Drug Deliver Reviews, 1992, 8 : 1 - 38, Bundgaard, J. of Pharmaceutical Sciences, 1988, 77 : 285 以下参照 ; および Higuchi および Stella (編) Prodrugs as Novel Drug Delivery Systems, American Chemical Society (1975) に開示されるように、種々の形態のプロドラッグが当該分野にて知られている。

【 0 0 7 6 】

さらには、式 I の化合物は非溶媒和ならびに水、エタノール等の医薬上許容される溶媒との溶媒和の形態にて存在しうる。一般に、溶媒和の形態は本発明の目的として非溶媒和の形態との均等物であると考えられる。

【 0 0 7 7 】

本発明の化合物は当業者に周知の多くの方法にて調製されうる。該化合物は、例えば、以下に記載の方法により、あるいは当業者により認識されるようなその変法により合成されうる。本発明と関連して開示される方法はすべて、ミリグラム、グラム、マルチグラム、キログラム、マルチクログラムまたは商業的生産規模を含む、どのような規模で行うことをも意図とする。

【 0 0 7 8 】

容易に理解されるように、合成の間、官能基は保護基を含有していてもよい。保護基はそれ自体、ヒドロキシ基およびカルボキシル基などの、官能基に選択的に結合し、かつ除去され得る、化学官能基として知られている。これらの基は化合物中にてかかる官能基をその化合物が曝される化学反応条件に対して不活性とするために存在する。種々のいずれの保護基も本発明にて利用することができる。本発明に従って利用されうる保護基は Greene, T.W. および Wuts, P.G.M., Protective Groups in Organic Synthesis 第 2 版、Wiley & Sons, 1991 に記載されている。

10

20

30

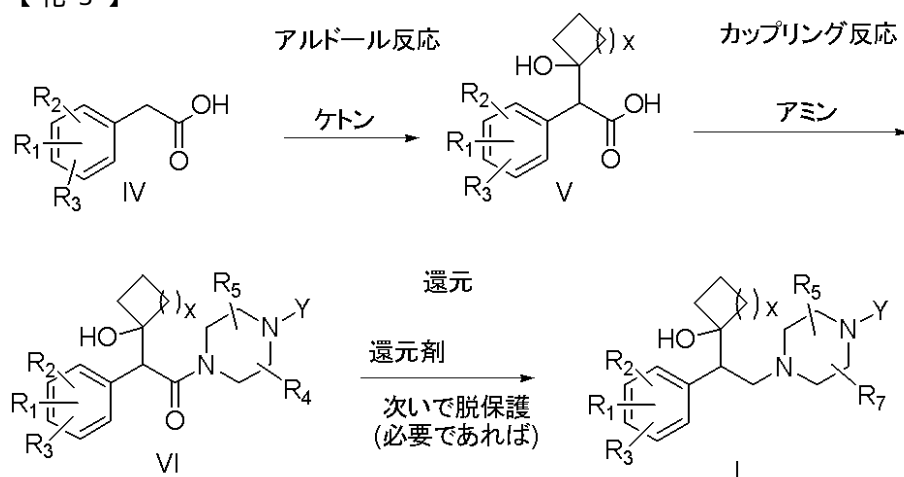
40

50

【 0 0 7 9 】

本発明の化合物は、適当には、以下の一般的記載および具体的な実施例に従って調製される。使用される可変基は、特に限定しない限り、式 I の記載と同じである。本発明の化合物の調製に使用される試薬は市販されているか、あるいは文献に記載の標準的操作により調製することができる。本発明によれば、式 I の化合物は以下の反応スキーム（スキーム 1 - 2）により製造される。

【 化 3 】



ここで、

Y = H、R⁶ または P である；

X = 1、2、3、4 または 5 である；

P = アミン保護基、好ましくは、限定されるものではないが、tert - ブトキシカルボニルである。

【 0 0 8 0 】

式 I の化合物は、式 VI の化合物を還元し、つづいて Y が P の場合に脱保護する（Y が P でなければ、脱保護工程は省略される）ことにより調製することができる。P が tert - ブトキシカルボニルである場合、カルバマートを脱保護する一般的方法をこの変換に利用しうる。本発明の好ましい実施形態によれば、脱保護はプロトン酸、すなわち、塩酸を用いて行われる。還元はアミドをアミンに還元する一般的方法を用いて行われる。本発明の好ましい実施形態によれば、式 VI の化合物は、ボランのテトラヒドロフラン中溶液で処理され、70 - 80 に加熱される。

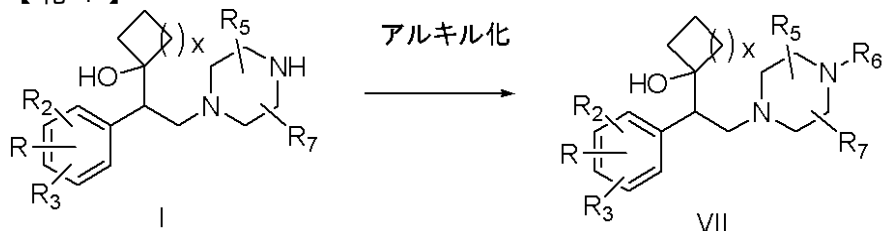
【 0 0 8 1 】

式 VI の化合物は式 V の化合物を適宜置換された第二または第三アミンとカップリングさせることで調製される。反応はカルボン酸を活性化し、アミドを形成する一般的方法により行われる。本発明の好ましい実施形態において、カルボン酸は、適宜置換された第二または第一アミンとトリエチルアミンの存在下、ベンゾトリアゾール - 1 - イルオキシトリス（ジメチルアミノ）ホスホニウムヘキサフルオロホスファートで処理される。

【 0 0 8 2 】

式 V の化合物は、適宜置換されたケトンと式 IV のフェニル酢酸とアルドール反応を介して反応させることで調製される。式 IV のフェニル酢酸は商業上入手可能であるか、あるいは文献記載の標準的方法により調製されうる。式 IV の化合物は、ケトンとの反応がこのカルボン酸のアルファ炭素原子で起こるように、アルファ炭素原子を有する有機酸である。この反応はカルボン酸のアルファ炭素原子をケトンと反応させるいずれか一般的な方法により行われる。一般に、これらアルドール反応においては、ケトンと酢酸のジアニオンと反応させる。該アニオンはリチウムジイソプロピルアミドなどの強有機塩基、ならびに他の有機リチウム塩基を用いて生成されうる。この反応は、テトラヒドロフランなどの低沸点溶媒中、好ましくは - 80 ないし約 - 50 の低温で行われる。

【化 4】



スキーム 2

【0083】

10

式VIIの化合物を生成することを意図とする場合、その化合物は式Iの化合物をアルキルハライドでのアルキル化を介して、あるいはアルデヒドまたはケトンでの還元アミノ化を介して形成されうる。第二アミンをアルキルハライドでアルキル化するいずれの一般的方法も利用しうる。加えて、還元的アミノ化を行ういずれの一般的方法も利用しうる。本発明の好ましい実施形態によれば、 R_3 がメチルである式VIIの化合物を形成することを意図とする場合、アミンとホルムアルデヒドのギ酸中混合物を60ないし80で加熱する。 R_3 がメチル以外の低級アルキルである式VIIの化合物を形成することを意図とする場合、アミンと適宜置換されたアルデヒドまたはケトンの塩化メチレン中混合物をホウ水素化トリスアセトキシで処理する。

【0084】

20

式Iの化合物は不斉炭素原子を有する。本発明によれば、好ましい立体配置はS配置である。式Iの化合物のRまたはS異性体を生成することを意図とする場合、これらの化合物は一般的手段により所望の異性体として単離されうる。好ましい手段には、式Vのアミドまたは式VIまたは式VIIのアミンのいずれかを超臨界流体クロマトグラフィーを介してその異性体を分離するものがある。

【0085】

RおよびS異性体の分離は、式IVのフェニル酢酸の低級アルキルエステルを形成することにより達成されうる。カルボン酸からエステルを形成するいずれの一般的方法も利用されうる。分離は式IVの化合物に対応する低級アルキルエステルを接触エステル加水分解に付して行われ（例えば、Ahmar, M.; Girard, C.; Bloch, R. Tetrahedron Lett., 1989, 7053）、それにより対応するキラル酸とキラルエステルが形成される。エステルと酸はエステルから酸を分離する一般的方法により分離される。

30

【0086】

他の実施形態において、該発明は、

a. 少なくとも一つの式Iの化合物またはその医薬上許容される塩；および

b. 少なくとも一つの医薬上許容される担体

を含む、医薬組成物に向けられる。

一般に、式Iの化合物またはその医薬上許容される塩は、医薬組成物の全重量に基づいて、約0.1重量%ないし約90重量%の濃度で存在するであろう。好ましくは、式Iの化合物またはその医薬上許容される塩は、医薬組成物の全重量に基づいて、少なくとも約1重量%の濃度で存在するであろう。より好ましくは、式Iの化合物またはその医薬上許容される塩は、医薬組成物の全重量に基づいて、少なくとも約5重量%の濃度で存在するであろう。さらにより好ましくは、ノルエピネフリン再取り込み阻害剤またはその医薬上許容される塩は、医薬組成物の全重量に基づいて、少なくとも約10重量%の濃度で存在するであろう。その上さらに好ましくは、式Iの化合物またはその医薬上許容される塩は、医薬組成物の全重量に基づいて、少なくとも約25重量%の濃度で存在するであろう。

40

【0087】

かかる組成物は、Remington's Pharmaceutical Sciences、第17版、Alfonoso R. Genaro, Mack Publishing Company, Easton, PA (1985)に開示されているような、許容される製剤操作に従って調製される。医薬上許容される担体はその処方中の他の成分と

50

適合し、生物学的に許容されるものである。

【0088】

本発明の化合物は、ニートにて、あるいは通常の医薬担体と組み合わせて、経口または非経口的に投与されてもよい。適用しうる固体担体は、矯味矯臭剤、滑沢剤、可溶化剤、沈殿防止剤、充填剤、流動促進剤、圧縮助剤、結合剤または錠剤崩壊剤あるいはカプセル化材料としても作用しうる1種またはそれ以上の物質を包含しうる。散剤においては、担体は微細化活性成分と混合される微細化固体である。錠剤においては、活性成分は必要な圧縮特性を有する担体と適当な割合で混合され、所望の形状および大きさに圧縮される。散剤および錠剤は99%までの活性成分を含有することが好ましい。適当な固体担体として、例えば、リン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、タルク、ショ糖、ラクトース、デキストリン、澱粉、ゼラチン、セルロース、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ポリビニルピロリドン、低融点ワックスおよびイオン交換樹脂が挙げられる。

10

【0089】

液体担体は、溶液、懸濁液、エマルジョン、シロップおよびエリキシルを調製するのに用いられてもよい。本発明の活性成分は、水、有機溶媒、その混合物または医薬上許容される油脂などの医薬上許容される液体担体中に溶解または懸濁させることができる。液体担体は可溶化剤、乳化剤、緩衝剤、保存剤、甘味剤、矯味矯臭剤、沈殿防止剤、増粘剤、着色剤、粘度調節剤、安定化剤または浸透圧調節剤などの他の適当な添加剤を含有しうる。経口または非経口投与用の液体担体の適当な例として、水（特に、上記した添加剤、例えばセルロース誘導体、好ましくはカルボキシメチルセルロースナトリウム溶液を含有する）、アルコール（一価アルコールおよび多価アルコール、例えばグリコールを含む）およびその誘導体、および油類（例えば、分別ココヤシ油および落花生油）が挙げられる。非経口投与の場合、担体はまた、オレイン酸エチルおよびミリスチン酸イソプロピルなどの油状エステルでもありうる。滅菌液体担体は非経口投与用の滅菌液体形態の組成物に用いられる。

20

【0090】

滅菌溶液または懸濁液である、液体医薬処方は、例えば、筋肉内、腹腔内または皮下注射により投与されうる。滅菌溶液はまた、静脈内に投与することもできる。経口投与用組成物は液体または固体のいずれかの形態の組成物でありうる。

30

【0091】

医薬組成物は単位剤形、例えば、錠剤、カプセル、散剤、溶液、懸濁液、エマルジョン、顆粒または坐剤であることが好ましい。かかる形態において、組成物は、適量の活性成分を含有する単位用量に細分割されており、単位剤形は包装組成物、例えば小包散剤、バイアル、アンプル、予め充填されたシリンジまたは液体含有のサッシュでありうる。単位剤形は、例えば、カプセルまたは錠剤そのものであってもよく、あるいはパッケージ形態のかかる組成物を適当な数からなるものであってもよい。

【0092】

本発明のもう一つ別の実施形態において、本発明において有用な化合物は、哺乳動物が罹患する1またはそれ以上の別の病態を治療するのに使用される薬剤などの1またはそれ以上の他の医薬活性な物質と一緒に哺乳動物に投与されうる。かかる医薬活性な物質として、例えば、鎮痛剤、抗血管形成剤、抗腫瘍剤、抗糖尿病剤、抗感染剤または胃腸剤、あるいはそれらの組み合わせが挙げられる。

40

【0093】

一またはそれ以上の医薬活性な薬剤は、本発明の一またはそれ以上の化合物と、治療的に有効な量にて同時に（例えば、個々同時に、または医薬組成物にて一緒に）、および/または連続的に投与されてもよい。

【0094】

「併用療法」なる語は、本明細書に記載の病態または障害、例えば、体熱感、発汗、体温調節関連症状または障害などを治療するための2種またはそれ以上の治療薬または化合

50

物を投与することをいう。かかる投与は一の治療剤の各タイプを同時方法にて用いることを包含する。いずれのケースにおいても、該治療方法は本明細書に記載の症状または障害の治療において薬物を併用する有益な効果を提供するであろう。

【0095】

投与形路は、式 I の活性な化合物を適当なまたは所望の活性部位に効果的に送達する、経口、経鼻、経肺、経皮、例えば、受動的またはイオン導入デリバリー、あるいは非経口、例えば、経直腸、デポー、皮下、静脈内、尿道内、筋肉内、鼻腔内、点眼剤または軟膏などの、いずれの経路であってもよい。さらには、式 I の化合物を他の活性成分との投与は連続的であっても同時であってもよい。

【0096】

本発明は、モノアミン再取り込みにより改善される症状、とりわけ、血管運動症状 (VMS)、性的機能不全、胃腸および泌尿生殖器障害、慢性疲労症候群、線維筋肉痛症候群、神経系障害およびその組み合わせ、特に大鬱病性障害、血管運動症状、緊張性および急迫性尿失禁、線維筋痛、疼痛、糖尿病性ニューロパシーおよびその組み合わせからなる群より選択される症状の治療、軽減、阻害および/または予防の分野において実質的な飛躍的進歩を付与する。

【0097】

したがって、一の実施形態において、本発明は、モノアミン再取り込みにより改善される症状を治療または予防する方法であって、

式 I の化合物またはその医薬上許容される塩を有効量、該対象に投与することを含む方法に向けられる。

モノアミン再取り込みにより改善される症状として、血管運動症状、性的機能不全、胃腸および泌尿生殖器障害、慢性疲労症候群、線維筋肉痛症候群、神経系障害およびその組み合わせからなる群より選択される症状、特に大鬱病性障害、血管運動症状、緊張性および急迫性尿失禁、線維筋痛、疼痛、糖尿病性ニューロパシーおよびその組み合わせからなる群より選択される症状が挙げられる。

【0098】

「血管運動症状」、「血管運動不安定症状」および「血管運動障害」とは、限定されるものではないが、とりわけ、体温調節機能不全により惹起される、体熱感 (ほてり)、不眠症、睡眠障害、気分障害、興奮性、過度の発汗、寝汗、疲労などを包含する。

【0099】

「体熱感」なる語は、典型的には、一般に、一の対象において発汗を伴う、突然の皮膚の紅潮からなる体温の一時的な障害をいう。

【0100】

「性的機能不全」なる語は、欲望および/または性的興奮に関連する症状を包含するが、これに限定されない。

【0101】

本明細書にて使用される「胃腸および泌尿生殖器障害」は、過敏性腸症候群、症候性 GERD、食道過敏症、非潰瘍性消化不良、非心臓性胸痛、胆管ジスキネジア、オッディ括約筋の機能不全、尿失禁 (すなわち、急迫性尿失禁、腹圧性尿失禁、真性腹圧性尿失禁および混合尿失禁) (無意識の排便および排尿、ならびに括約筋支配の病理変化、認知機能の喪失、膀胱の過度の膨満、過反射および/または無意識の尿道括約筋弛緩、膀胱または神経的異常に伴う筋肉の低下を含むが、これに限定されるものではない、一またはそれ以上の原因による可能性のある糞または尿の滴下または漏れを含む)、間質性膀胱炎 (神経性膀胱) および慢性の骨盤痛 (外陰病変、前立腺痛および直腸痛を含むが、これに限定されない) を包含する。

【0102】

本明細書にて使用される「慢性疲労症候群」(CFS) は、衰弱、筋肉痛、過剰な眠気、倦怠感、発熱、のどの痛み、有通性リンパ節、記憶および/または精神集中の障害、不眠症、睡眠障害、局限性圧痛、散乱性の痛み、疲労およびその組み合わせから選択される

10

20

30

40

50

生理学的症状により特徴付けられる状態である。

【0103】

本明細書にて使用される「線維筋痛症候群」(FMS)は、FMS、ならびに鬱病、身体化障害、転換性障害、疼痛性障害、心気症、身体醜形障害、未分化身体表現性障害、および身体表現性NOSに付随するFMSを含む、他の身体表現性障害を包含する。FMSおよび他の身体表現性障害は、感覚刺激の全身性知覚の高揚、異痛症の形態における疼痛知覚の異常(疼痛刺激に対する感度の亢進)およびそれらの組み合わせから選択される生理学的症状により関連付けられる。

【0104】

本明細書にて使用される「神経系障害」は、嗜癮障害(アルコール、ニコチンおよび他の精神活性物質による障害を含む)および禁断症候群、加齢関連の学習および精神障害(アルツハイマー病を含む)、拒食症、過食症、注意力欠如障害(多動性障害を伴うまたは伴わない)、双極性障害、疼痛(腰痛、非典型的胸痛、群発性頭痛などの頭痛、片頭痛、ヘルペス神経痛、幻肢痛、骨盤痛、筋膜面痛、異痛、頸痛、中心性疼痛、歯痛、オピオイド耐性痛、内臓痛、手術性痛、骨損傷痛、陣痛と出産の間の疼痛、やけどに由来する疼痛、産後の痛み、狭心症の痛み、末梢神経障害および糖尿病性神経障害などの神経障害性の痛み、術後の痛みおよび本明細書に記載の神経系障害との共同の病的な疼痛からなる群より選択される慢性の痛みを含む)、循環病、鬱病(大鬱病性障害、難治性の鬱病、青年期の鬱病および小鬱病を含む)、気分変調性障害、全身性不安障害(GAD)、肥満(すなわち、肥満体または太りすぎの患者の体重を減少させる)、強迫障害および関連スペクトル障害、反抗的行動障害、パニック障害、外傷後ストレス障害、月経前不快気分障害(すなわち、月経前症候群および後期黄体期不快気分障害)、精神異常(統合失調症、統合失調性感情障害および統合失調症様障害を含む)、季節性情動障害、睡眠障害(例えば、ナルコレプシーおよび夜尿症)、対人恐怖(社会不安障害を含む)、選択性セロトニン再取り込み阻害(SSRI)「ポップアウト」症候群(すなわち、初期の満足のいく反応の後に、患者がSSRI治療に対して満足のいく反応を維持できないところの障害)を包含する。

【0105】

一の実施形態において、本願発明は、その必要とする対象における血管運動症状を治療または予防する方法であって、該対象に有効量の少なくとも一の式Iで示される化合物またはその医薬上許容される塩を投与することを含む方法に向けられる。

【0106】

エストロゲンの濃度が低い、あるいはエストロゲンが無い場合、NEと5-HTの間の正常な濃度が修正され、神経伝達物質の濃度におけるこの修正された変化が体温調節中枢の感度にて変化をもたらす。その修正された化合物の濃度は、体温調節中枢にて熱感として、および応答として翻訳され、視床下部は下行自律神経経路を活性化させ、血管拡張および発汗(体熱感)を介して放熱をもたらす可能性がある(図1)。したがって、エストロゲン欠乏はノルエピネフリン活性の修正をもたらすかもしれない。

【0107】

脳幹の周核体にて合成されるノルエピネフリンは視床下部および脳幹にある神経末端で放出される。視床下部にて、NEは体温調節中枢に存在するニューロンの活性を調節する。脳幹において、NEはセロトニン作動性ニューロン(5HT)を刺激し、アドレナリン作動性₁およびアドレナリン作動性₂後シナプス受容体を介して作用し、セロトニン作動性システムの活性を刺激する。応答において、5-HTニューロンも、体温調節中枢およびNEニューロンへのフィードバックを調節する。このフィードバックとの関係を介して、5-HT₂受容体を介して作用する5-HTはNEニューロンの活性を阻害する。シナプス間隙にあるノルエピネフリンはまた、NEニューロンに位置するNE輸送体(NET)により吸収される。該輸送体はNEをリサイクルし、複数の神経伝達に利用できるようにする(図2)。

【0108】

本発明は、ノルエピネフリンの減少した活性を回復させることで、血管運動症状と治療する方法を提供する。視床下部または脳幹におけるノルエピネフリンの活性は、(i) N E 輸送体の活性を遮断すること、(i i) 前シナプスアドレナリン作動性₂受容体の活性をアンタゴニストで遮断すること、または(i i i) N E ニューロンに対する5 - H T の活性を5 - H T_{2a}アンタゴニストで遮断すること、により亢進されうる。

【 0 1 0 9 】

もう一つ別の実施形態において、本発明は、その必要とする対象における鬱障害を治療または予防する方法であって、該対象に有効量の少なくとも一の式 I で示される化合物またはその医薬上許容される塩を投与することを含む方法に向けられる。

【 0 1 1 0 】

もう一つ別の実施形態において、その必要とする対象における性的機能不全を治療または予防する方法であって、該対象に有効量の少なくとも一の式 I で示される化合物またはその医薬上許容される塩を投与することを含む方法に向けられる。

【 0 1 1 1 】

もう一つ別の実施形態において、その必要とする対象における胃腸または泌尿生殖器障害、特に腹圧性尿失禁または急迫性尿失禁を治療または予防する方法であって、該対象に有効量の少なくとも一の式 I で示される化合物またはその医薬上許容される塩を投与することを含む方法に向けられる。

【 0 1 1 2 】

もう一つ別の実施形態において、その必要とする対象における慢性疲労症候群を治療または予防する方法であって、該対象に有効量の少なくとも一の式 I で示される化合物またはその医薬上許容される塩を投与することを含む方法に向けられる。

【 0 1 1 3 】

もう一つ別の実施形態において、その必要とする対象における線維筋肉痛症候群を治療または予防する方法であって、該対象に有効量の少なくとも一の式 I で示される化合物またはその医薬上許容される塩を投与することを含む方法に向けられる。

【 0 1 1 4 】

もう一つ別の実施形態において、その必要とする対象における疼痛を治療または予防する方法であって、該対象に有効量の少なくとも一の式 I で示される化合物またはその医薬上許容される塩を投与することを含む方法に向けられる。

【 0 1 1 5 】

疼痛は、例えば、急性の痛み（短期間）または慢性の痛み（定期的に再発するか、または持続的）であってもよい。疼痛はまた、集中していても、周辺的であってもよい。

【 0 1 1 6 】

急性または慢性とすることができ、本発明の方法に従って治療されうる疼痛の例として、炎症性痛覚、筋骨格系疼痛、骨痛、仙腰痛、頸部または背中上部の痛み、内臓痛、体性痛、神経因性疼痛、癌の痛み、外傷または手術により引き起こされる痛み、例えば、やけどの痛みまたは歯痛、または片頭痛または緊張性頭痛などの頭痛、あるいはこれらの疼痛の組み合わせが挙げられる。当業者であれば、これらの痛みが相互に重複しうることを理解するであろう。例えば、炎症により引き起こされる痛みはまた、現実には、内臓痛または筋骨格系疼痛であってもよい。

【 0 1 1 7 】

本発明の好ましい実施形態において、本発明にて有用な化合物は、例えば、末梢神経系または中枢神経系に対する損傷または該神経系における病変に付随する神経因性疼痛などの慢性の痛み；癌の痛み；例えば、腹部、骨盤および/または会陰の部位または膀胱と関連する内臓痛；例えば、背中上部または腰部、脊椎、線維筋、側頭骨顎関節または筋筋膜疼痛症候群に關係する筋骨格系疼痛；例えば、変形性関節症、関節リウマチまたは脊髄の狭窄などの骨または関節の変性疾患に關係する骨痛；片頭痛または緊張性頭痛などの頭痛；またはH I Vなどの感染症、鎌状赤血球貧血、自己免疫疾患、多発性硬化症または変形性関節症または関節リウマチなどの炎症に關係する疼痛を治療するのに哺乳動物に投与さ

10

20

30

40

50

れる。

【0118】

より好ましい実施形態において、本発明の有用な化合物は、本願明細書に記載の方法に従って、神経因性疼痛、内臓痛、筋骨格系疼痛、骨痛、癌性疼痛または炎症性痛覚あるいはそれらの組み合わせである慢性の痛みを治療するのに用いられる。炎症性痛覚は変形性関節症、関節リウマチ、手術または外傷などの種々の病状と関連しうる。神経因性疼痛は、例えば、糖尿病性ニューロパシー、末梢神経障害、ヘルペス後神経痛、三叉神経痛、腰部または頸椎根症、線維筋痛、舌咽神経痛、反射性交感神経性ジストロフィー、カジュアルギア (casualgia)、視床症候群、神経根剥離または幻肢痛、反射性交感神経性ジストロフィーまたは開胸術後の痛みなどの末梢性および/または中枢性感作をもたらす損傷により惹起される神経損傷、癌、化学的損傷、トキシン、栄養不足あるいはヘルペスもしくはHIVなどのウイルスまたは細菌感染、あるいはその組み合わせに関連していてもよい。本発明の化合物を用いる方法は、さらには、神経因性疼痛が転移性浸潤、有痛脂肪症、やけどまたは視床状態に関連する中枢性疼痛の症状に対して二次的な症状であるところの症状の治療を包含する。

10

【0119】

上記したように、本発明の方法は、実際には、体性痛および/または内臓痛である疼痛の治療に使用されうる。例えば、本発明の方法に従って治療されうる体性痛は、手術、歯科処理、やけどまたは外傷性身体損傷の間に経験した構造組織または軟組織の損傷に付随する疼痛を包含する。本発明の方法に従って治療されうる内臓痛の例が、潰瘍性結腸炎、過敏性腸症候群、神経性膀胱、クローン病、リウマチ (関節痛)、腫瘍、胃炎、膵炎、器官の炎症または胆管疾患あるいはそれらの組み合わせなどの内部器官の疾患に関連するか、またはかかる疾患から由来の型の疼痛を包含する。当業者であればまた、本発明の方法により治療される疼痛がまた痛覚過敏、異痛またはその両方の症状に関連付けられることを理解するであろう。加えて、慢性の痛みは末梢性および/または中枢性感作を伴ってもよく、あるいは伴わなくてもよい。

20

【0120】

本発明の有用な化合物はまた、女性の症状と関連する急性および/または慢性の痛み (女性特有の痛みとも称される) を治療するのに使用され得る。かかる種の痛みは、女性だけがあるいは主に女性が直面する痛み、例えば、生理、排卵、妊娠または出産、流産、子宮外妊娠、逆行性月経、卵胞嚢胞または黄体嚢胞の破裂、骨盤内臓器の炎症、子宮筋腫、腺筋症、子宮内膜症、感染および炎症、骨盤内器官虚血、閉塞、腹腔内癒着、骨盤内臓器の解剖学的捻れ、卵巣膿瘍、骨盤支持体の喪失、腫瘍、骨盤鬱血に付随する痛み、または非婦人科病因から由来の痛みを包含する。

30

【0121】

(実施例)

本発明はさらには以下の実施例にて特定される。その中で、特に限定しない限り、すべての部および%は重量によるものであり、温度は摂氏である。これらの実施例は、本発明の好ましい実施形態を表すが、単なる例示に過ぎないと理解すべきである。上記およびこれらの実施例から、当業者であれば、本発明の精神および範囲を逸脱することなく、本発明の必要不可欠な特徴を解明することができ、該発明が種々の使用および条件に合致するように種々変形および修飾しうる。

40

参考例 1 - a : アルドール反応 : 酸中間体の調製

【0122】

窒素下、ジイソプロピルアミン (7.87 mL、56.2 ミリモル) の乾燥テトラヒドロフラン (50 mL) 中溶液を -78 に冷却し、n-ブチルリチウムの溶液 (ヘキサン中 2.5 M、22 mL、55.0 ミリモル) で滴下処理した。得られた溶液を 0 に加温し、15 分間攪拌した。該溶液を -78 に再び冷却し、カニューレを介して、3-クロロフ

50

エニル酢酸 (4.0 g、23.4 ミリモル) のテトラヒドロフラン (20 mL) 中溶液で処理した。ついで、該反応物を 25 にまで加温させて、それを 45 分間攪拌し、ついで -78 に再び冷却した。ついで、シクロヘキサノン (3.65 mL、35.3 mL) のテトラヒドロフラン (10 mL) 中溶液をカニューレを介して添加し、得られた混合物を -78 で 1.5 時間攪拌した。ついで、飽和塩化アンモニウム水溶液を添加して反応物をクエンチさせ、テトラヒドロフランを真空下で除去した。得られた残渣を水酸化ナトリウムの 2 N 水溶液 (30 mL) に溶かし、酢酸エチル (1 x 30 mL) で洗浄した。ついで、該水層に 2 N 塩酸水溶液を添加して pH 1 となるまで酸性化した。生成物を酢酸エチル (3 x 30 mL) で抽出し、合した有機抽出物を硫酸マグネシウム上で乾燥させ、真空下で濃縮し、6.05 g (96%) の純粋な (3-クロロフェニル) (1-ヒドロキシシクロヘキシル) 酢酸を白色固体として得た。HRMS: $C_{14}H_{17}ClO_3$ として、計算値: 268.0866; 測定値 (ESI-FT): 291.0748。

b) 同様の方法において、(3-プロモフェニル) (1-ヒドロキシシクロヘキシル) 酢酸を 3-プロモフェニル酢酸およびシクロヘキサノンから調製した。HRMS: $C_{14}H_{17}BrO_3$ として、計算値: 312.0361; 測定値 (ESI-FT): 350.99924。

c) 同様の方法において、3,4-ジクロロ-アルファ-(1-ヒドロキシシクロヘキシル)ベンゼン酢酸を 3,4-ジクロロフェニル酢酸およびシクロヘキサノンから調製した。MS (ESI) m/z 301/303/305 ($[M-H]^-$); 元素分析: $C_{14}H_{16}Cl_2O_3$ として: 計算値 (%): C, 55.46; H, 5.32; N, 0.00; 測定値 (%): C, 55.42; H, 5.30; N, 0.00。

d) 同様の方法において、(4-プロモフェニル) (1-ヒドロキシシクロヘキシル) 酢酸を 4-プロモフェニル酢酸およびシクロヘキサノンから調製した。MS (ESI) m/z 313/315 ($[M+H]^+$); 元素分析: $C_{14}H_{17}BrO_3$ として: 計算値 (%): C, 53.69; H, 5.47; N, 0.00; 測定値: C, 53.87; H, 5.42; N, 0.00。

e) (3-プロモフェニル) (1-ヒドロキシシクロブチル) 酢酸を 3-プロモフェニル酢酸およびシクロブタンより調製した。HRMS: $C_{12}H_{13}BrO_3$ として、計算値: 284.0048; 測定値 (ESI-FT): 306.99337。

f) (3-プロモ-4-メトキシフェニル) (1-ヒドロキシシクロヘキシル) 酢酸を 3-プロモ-4-メトキシフェニル酢酸およびシクロヘキサノンより調製した。MS (ESI) m/z 341/343 ($[M-H]^-$); HRMS: $C_{15}H_{19}BrO_4$ として、計算値: 342.0467; 測定値 (ESI-FT): 341.03897。

g) 同様の方法において、(1-ヒドロキシシクロヘキシル) [3-(トリフルオロメチル)フェニル] 酢酸を 3-トリフルオロメチルフェニル酢酸およびシクロヘキサノンより調製した。MS (ESI) m/z 301 ($[M-H]^-$); HRMS: $C_{15}H_{17}F_3O_3$ として、計算値: 302.1130; 測定値 (ESI-FT): 325.1024。

h) 同様の方法において、(3,4-ジクロロフェニル) (1-ヒドロキシシクロブチル) 酢酸を 3,4-ジクロロフェニル酢酸およびシクロブタンより調製した。HRMS: $C_{12}H_{12}Cl_2O_3$ として、計算値: 274.0163; 測定値 (ESI-FT): 273.00881。

i) 同様の方法において、(3-プロモフェニル) (1-ヒドロキシシクロヘプチル) 酢酸を 3-プロモフェニル酢酸およびシクロヘプタンより調製した。MS m/z 325/327 ($[M-H]^-$)。

j) 同様の方法において、(3-クロロフェニル) (1-ヒドロキシシクロヘプチル) 酢酸を 3-クロロフェニル酢酸およびシクロヘプタンより調製した。MS (ESI) m/z 281/283 ($[M-H]^-$)。

k) 同様の方法において、(3-フルオロフェニル) (1-ヒドロキシシクロヘキシル) 酢酸を 3-フルオロフェニル酢酸およびシクロヘキサノンより調製した。HRMS: $C_{14}H_{17}FO_3$ として、計算値: 252.1162; 測定値 (ESI): 251.108

3。

l) 同様の方法において、(4 - フルオロフェニル) (1 - ヒドロキシシクロヘキシル) 酢酸を4 - フルオロフェニル酢酸およびシクロヘキサノンより調製した。HRMS: $C_{14}H_{17}FO_3$ として、計算値: 252.1162; 測定値 (ESI): 251.1077。

m) 同様の方法において、(4 - ブロモフェニル) (1 - ヒドロキシシクロブチル) 酢酸を4 - ブロモフェニル酢酸およびシクロブタノンより調製した。

n) 同様の方法において、(3 - ブロモ - 4 - メトキシフェニル) (1 - ヒドロキシシクロペンチル) 酢酸を3 - ブロモ - 4 - メトキシフェニル酢酸およびシクロペンタノンより調製した。HRMS: $C_{14}H_{17}BrO_4$ として、計算値: 328.0310; 測定値 (ESI-FT): 351.02036。 10

o) 同様の方法において、(1 - ヒドロキシシクロブチル) [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] 酢酸を3 - トリフルオロメチルフェニル酢酸およびシクロブタノンより調製した。MS (ESI) m/z 273.1 ($[M - H]^+$); HRMS: $C_{13}H_{13}F_3O_3$ として、計算値: 274.0817; 測定値 (ESI): 273.0736。

p) 同様の方法において、(3 - ブロモフェニル) (1 - ヒドロキシシクロペンチル) 酢酸を3 - ブロモフェニル酢酸およびシクロペンタノンより調製した。MS (ESI) m/z 297/299 ($[M + H]^+$); HRMS: $C_{13}H_{15}BrO_3$ として、計算値: 298.0205; 測定値 (ESI-FT): 321.00963。 20

q) 同様の方法において、(4 - クロロフェニル) (1 - ヒドロキシシクロブチル) 酢酸を4 - クロロフェニル酢酸およびシクロブタノンより調製した。HRMS: $C_{12}H_{13}ClO_3$ として、計算値: 240.0553; 測定値 (ESI): 239.0486。 20

r) 同様の方法において、(4 - フルオロフェニル) (1 - ヒドロキシシクロブチル) 酢酸を4 - フルオロフェニル酢酸およびシクロブタノンより調製した。HRMS: $C_{12}H_{13}FO_3$ として、計算値: 224.0849; 測定値 (ESI): 223.0777。

s) 同様の方法において、(2 - ブロモフェニル) (1 - ヒドロキシシクロヘキシル) 酢酸を2 - ブロモフェニル酢酸およびシクロヘキサノンより調製した。MS (ESI) m/z 311/313 ($[M - H]^+$)。 30

t) 同様の方法において、(3 - フルオロフェニル) (1 - ヒドロキシシクロブチル) 酢酸を3 - フルオロフェニル酢酸およびシクロブタノンより調製した。HRMS: $C_{12}H_{13}FO_3$ として、計算値: 224.0849; 測定値 (ESI): 223.0778。 30

u) 同様の方法において、(3 - クロロフェニル) (1 - ヒドロキシシクロブチル) 酢酸を3 - クロロフェニル酢酸およびシクロブタノンより調製した。MS (ESI) m/z 239/241 ($[M - H]^+$); HRMS: $C_{12}H_{13}ClO_3$ として、計算値: 240.0553; 測定値 (ESI): 239.0472; 元素分析: $C_{12}H_{13}ClO_3$ として: 計算値 (%): C, 59.88; H, 5.44; N, 0.00、測定値 (%): C, 59.71; H, 5.28; N, 0.00。

w) 同様の方法において、(2 - フルオロフェニル) (1 - ヒドロキシシクロヘキシル) 酢酸を2 - フルオロフェニル酢酸およびシクロヘキサノンより調製した。MS (ESI) m/z 251.1 ($[M - H]^+$); HRMS: $C_{14}H_{17}FO_3$ として、計算値: 252.1162; 測定値 (ESI): 251.107。 40

x) 同様の方法において、(4 - クロロフェニル) (1 - ヒドロキシシクロヘキシル) 酢酸を4 - クロロフェニル酢酸およびシクロヘキサノンより調製した。HRMS: $C_{14}H_{17}ClO_3$ として、計算値: 268.0866; 測定値 (ESI): 267.0792。

y) 同様の方法において、(2 - フルオロフェニル) (1 - ヒドロキシシクロブチル) 酢酸を2 - フルオロフェニル酢酸およびシクロブタノンより調製した。MS (ESI) m/z 223.1 ($[M - H]^+$); HRMS: $C_{12}H_{13}FO_3$ として、計算値: 224.0849; 測定値 (ESI): 223.0763。

z) 同様の方法において、(3 - クロロフェニル) (1 - ヒドロキシシクロペンチル) 酢酸 50

酢酸を 3 - クロロフェニル酢酸およびシクロペンタノンより調製した。

【0123】

実施例 1 :

実施例 1 : 1 - [1 - (3 - クロロフェニル) - 2 - ピペラジン - 1 - イルエチル] シクロヘキサノール・二塩酸塩

工程 1 : (3 - クロロフェニル) (1 - ヒドロキシシクロヘキシル) 酢酸 (参考例 1 - a) (5.4 g、20.1 ミリモル)、ベンゾトリアゾール - 1 - イルオキシトリス (ジメチルアミノ) ホスホニウムヘキサフルオロホスファート (14.22 g、32.15 ミリモル) および 1 - ピペラジincarボン酸 tert - ブチル (5.99 g、32.15 ミリモル) の塩化メチレン (20 mL) 中溶液をトリエチルアミン (8.4 mL、60.3 ミリモル) と反応させた。反応物を 25 で 16 時間攪拌させ、その後で溶媒を真空下で除去し、生成物を Biotage Horizon (FLASH40 M、シリカ、0 % EtOAc / ヘキサンから 30 % EtOAc / ヘキサンへの勾配) を介して精製し、7.10 g (81 %) の 4 - [(3 - クロロフェニル) (1 - ヒドロキシシクロヘキシル) アセチル] ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルを白色泡沫体として得た。HRMS : $C_{23}H_{33}ClN_2O_4$ として、計算値 : 436.2129 ; 測定値 (ESI-FT) : 437.21996。

10

【0124】

工程 2 : 4 - [(3 - クロロフェニル) (1 - ヒドロキシシクロヘキシル) アセチル] ピペラジン - 1 - カルボン酸エステル (200 mg、0.46 ミリモル) の乾燥テトラヒドロフラン (3 mL) 中溶液を、窒素下、ボラン溶液 (テトラヒドロフラン中 1.0 M、1.60 mL、1.60 ミリモル) で滴下処理した。得られた溶液を 70 で 2 時間加熱し、その時間の経過後に該反応物を氷浴で冷却し、2 N 塩酸水溶液 (1 mL) で滴下処理した。該反応物を再び 70 で 1 時間加熱し、ついで冷却し、メタノール (1 mL) で処理した。溶媒を真空下で除去した後、得られた残渣を水 (5 mL) に溶かし、酢酸エチル (1 x 4 mL) で洗浄した。2 N 水酸化ナトリウム水溶液を添加して pH が 10 になるまで該水層を塩基性とした。生成物を酢酸エチル (4 x 5 mL) で抽出し、合した有機抽出液を硫酸マグネシウム上で乾燥させ、真空下で濃縮して 146 mg (99 %) の 1 - [1 - (3 - クロロフェニル) - 2 - ピペラジン - 1 - イルエチル] シクロヘキサノールを無色油として得た。HRMS : $C_{18}H_{27}ClN_2O$ として、計算値 : 322.1812 ; 測定値 (ESI-FT) : 323.18977。1 - [1 - (3 - クロロフェニル) - 2 - ピペラジン - 1 - イルエチル] シクロヘキサノール (146 mg) をメタノール (0.5 mL) に溶かし、塩酸の飽和メタノール性溶液 (0.5 mL) で、つづいてジエチルエーテルで処理した。冷蔵庫中で 16 時間結晶化させた後、得られた固体をフィルターで集め、ジエチルエーテルで洗浄し、真空下で乾燥させて 110 mg (60 %) の 1 - [1 - (3 - クロロフェニル) - 2 - ピペラジン - 1 - イルエチル] シクロヘキサノール・二塩酸塩を白色固体として得た。MS (ESI) m/z 323 / 325 ([M+H]⁺) ; HRMS : $C_{18}H_{27}ClN_2O \cdot 2.00HCl$ として、計算値 : 394.1345 ; 測定値 (ESI-FT) : 323.18831。

20

30

【0125】

実施例 2 : 1 - { 1 - (3 - クロロフェニル) - 2 - [(3 R, 5 S) - 3, 5 - ジメチルピペラジン - 1 - イル] エチル } シクロヘキサノール・二塩酸塩

40

実施例 1、工程 1 と同様の方法にて、1 - { 1 - (3 - クロロフェニル) - 2 - [(3 R, 5 S) - 3, 5 - ジメチルピペラジン - 1 - イル] - 2 - オキシエチル } シクロヘキサノールを (3 - クロロフェニル) (1 - ヒドロキシシクロヘキシル) 酢酸 (参考例 1 - a) および 2, 6 - ジメチルピペラジンより調製した。

【0126】

実施例 1、工程 2 と同様の方法にて、1 - { 1 - (3 - クロロフェニル) - 2 - [(3 R, 5 S) - 3, 5 - ジメチルピペラジン - 1 - イル] エチル } シクロヘキサノール・二塩酸塩を 1 - { 1 - (3 - クロロフェニル) - 2 - [(3 R, 5 S) - 3, 5 - ジメチルピペラジン - 1 - イル] - 2 - オキシエチル } シクロヘキサノールより調製した。MS (ESI

50

I) m/z 351 / 353 ($[M+H]^+$); HRMS: $C_{20}H_{31}ClN_2O$ として、計算値: 351.2203; 測定値 (ESI): 351.2192。

【0127】

実施例3: 1-[1-(3-ブロモフェニル)-2-ピペラジン-1-イルエチル]シクロヘキサノール・二塩酸塩

実施例1、工程1と同様の方法にて、4-[(3-ブロモフェニル)(1-ヒドロキシシクロヘキシル)アセチル]ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルを(3-ブロモフェニル)(1-ヒドロキシシクロヘキシル)酢酸(参考例1-b)および1-ピペラジンカルボン酸 tert-ブチルより調製した。HRMS: $C_{23}H_{33}BrN_2O_4$ として、計算値: 480.1624; 測定値 (ESI-FT): 481.16857。

10

【0128】

実施例1、工程2と同様の方法にて、1-[1-(3-ブロモフェニル)-2-ピペラジン-1-イルエチル]シクロヘキサノール・二塩酸塩を4-[(3-ブロモフェニル)(1-ヒドロキシシクロヘキシル)アセチル]ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルより調製した。HRMS: $C_{18}H_{27}BrN_2O \cdot 2 \cdot 00HCl$ として、計算値: 438.0840; 測定値 (ESI-FT): 367.13874。

【0129】

実施例4: 1-{1-(3-クロロフェニル)-2-[(3S)-3-メチルピペラジン-1-イル]エチル}シクロヘキサノール・二塩酸塩

実施例1、工程1と同様の方法にて、1-{1-(3-クロロフェニル)-2-[(3S)-3-メチルピペラジン-1-イル]-2-オキソエチル}シクロヘキサノールを(3-クロロフェニル)(1-ヒドロキシシクロヘキシル)酢酸(参考例1-a)および(S)-(+) - 2-メチルピペラジンより調製した。

20

【0130】

実施例1、工程2と同様の方法にて、1-{1-(3-クロロフェニル)-2-[(3S)-3-メチルピペラジン-1-イル]エチル}シクロヘキサノール・二塩酸塩を1-{1-(3-クロロフェニル)-2-[(3S)-3-メチルピペラジン-1-イル]-2-オキソエチル}シクロヘキサノールより調製した。MS (ESI) m/z 337 / 339 ($[M+H]^+$); HRMS: $C_{19}H_{29}ClN_2O \cdot 2 \cdot 00HCl$ として、計算値: 408.1502; 測定値 (ESI): 337.202。

30

【0131】

実施例5: 1-{1-(3-クロロフェニル)-2-[(3R)-3-メチルピペラジン-1-イル]エチル}シクロヘキサノール・二塩酸塩

実施例1、工程1と同様の方法にて、1-{1-(3-クロロフェニル)-2-[(3R)-3-メチルピペラジン-1-イル]-2-オキソエチル}シクロヘキサノールを(3-クロロフェニル)(1-ヒドロキシシクロヘキシル)酢酸(参考例1-a)および(R)-(-) - 2-メチルピペラジンより調製した。

【0132】

実施例1、工程2と同様の方法にて、1-{1-(3-クロロフェニル)-2-[(3R)-3-メチルピペラジン-1-イル]エチル}シクロヘキサノール・二塩酸塩を1-{1-(3-クロロフェニル)-2-[(3R)-3-メチルピペラジン-1-イル]-2-オキソエチル}シクロヘキサノールより調製した。MS (ESI) m/z 337 / 339 ($[M+H]^+$); HRMS: $C_{19}H_{29}ClN_2O \cdot 2 \cdot 00HCl$ として、計算値: 408.1502; 測定値 (ESI): 337.2021。

40

【0133】

実施例6: 1-[1-(3,4-ジクロロフェニル)-2-ピペラジン-1-イルエチル]シクロヘキサノール・二塩酸塩

実施例1、工程1と同様の方法にて、4-[(3,4-ジクロロフェニル)(1-ヒドロキシシクロヘキシル)アセチル]ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルを3,4-ジクロロ-アルファ-(1-ヒドロキシシクロヘキシル)ベンゼン酢酸(参考例1-c)

50

および 1 - ピペラジンカルボン酸 tert - ブチルより調製した。H R M S : $C_{23}H_{32}Cl_2N_2O_4$ として、計算値 : 470.1739 ; 測定値 (E S I _ F T) : 471.18034。

【 0 1 3 4 】

実施例 1、工程 2 と同様の方法にて、1 - [1 - (3 , 4 - ジクロロフェニル) - 2 - ピペラジン - 1 - イルエチル] シクロヘキサノール・二塩酸塩を 4 - [(3 , 4 - ジクロロフェニル) (1 - ヒドロキシシクロヘキシル) アセチル] ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルより調製した。M S (E S I) m / z 357 / 359 / 361 ([M + H] ⁺) ; H R M S : $C_{18}H_{26}Cl_2N_2O \cdot 2 \cdot 00HCl$ として、計算値 : 428.0956 ; 測定値 (E S I _ F T) : 357.14983。

10

【 0 1 3 5 】

実施例 7 : 1 - [1 - (3 - ブロモフェニル) - 2 - ピペラジン - 1 - イルエチル] シクロヘプタノール・二塩酸塩

実施例 1、工程 1 と同様の方法にて、4 - [(3 - ブロモフェニル) (1 - ヒドロキシシクロヘプチル) アセチル] ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルを (3 - ブロモフェニル) (1 - ヒドロキシシクロヘプチル) 酢酸 (参考例 1 - i) および 1 - ピペラジンカルボン酸 tert - ブチルより調製した。M S (E S) m / z 495.3 ([M + H] ⁺)。

【 0 1 3 6 】

実施例 1、工程 2 と同様の方法にて、1 - [1 - (3 - ブロモフェニル) - 2 - ピペラジン - 1 - イルエチル] シクロヘプタノール・二塩酸塩を 4 - [(3 - ブロモフェニル) (1 - ヒドロキシシクロヘプチル) アセチル] ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルより調製した。M S (E S) m / z 381.2 ([M + H] ⁺) ; H R M S : $C_{19}H_{29}BrN_2O \cdot 2 \cdot 00HCl$ として、計算値 : 452.0997 ; 測定値 (E S I) : 381.1534。

20

【 0 1 3 7 】

実施例 8 : 1 - [1 - (3 - クロロフェニル) - 2 - ピペラジン - 1 - イルエチル] シクロヘプタノール・二塩酸塩

実施例 1、工程 1 と同様の方法にて、4 - [(3 - クロロフェニル) (1 - ヒドロキシシクロヘプチル) アセチル] ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルを (3 - クロロフェニル) (1 - ヒドロキシシクロヘプチル) 酢酸 (参考例 1 - j) および 1 - ピペラジンカルボン酸 tert - ブチルより調製した。M S (E S) m / z 451.4 ([M + H] ⁺)。

30

【 0 1 3 8 】

実施例 1、工程 2 と同様の方法にて、1 - [1 - (3 - クロロフェニル) - 2 - ピペラジン - 1 - イルエチル] シクロヘプタノール・二塩酸塩を 4 - [(3 - クロロフェニル) (1 - ヒドロキシシクロヘプチル) アセチル] ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルより調製した。M S (E S) m / z 337.2 ([M + H] ⁺) ; H R M S : $C_{19}H_{29}ClN_2O \cdot 2 \cdot 00HCl$ として、計算値 : 408.1502 ; 測定値 (E S I) : 337.2037。

40

【 0 1 3 9 】

実施例 9 : 1 - [1 - (3 - フルオロフェニル) - 2 - ピペラジン - 1 - イルエチル] シクロヘキサノール・二塩酸塩

実施例 1、工程 1 と同様の方法にて、4 - [(3 - フルオロフェニル) (1 - ヒドロキシシクロヘキシル) アセチル] ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルを (3 - フルオロフェニル) (1 - ヒドロキシシクロヘキシル) 酢酸 (参考例 1 - k) および 1 - ピペラジンカルボン酸 tert - ブチルより調製した。H R M S : $C_{23}H_{33}FN_2O_4$ として、計算値 : 420.2424 ; 測定値 (E S I) : 421.25。

【 0 1 4 0 】

実施例 1、工程 2 と同様の方法にて、1 - [1 - (3 - フルオロフェニル) - 2 - ピペ

50

ラジン - 1 - イルエチル]シクロヘキサノール・二塩酸塩を4 - [(3 - フルオロフェニル)(1 - ヒドロキシシクロヘキシル)アセチル]ピペラジン - 1 - カルボン酸tert - ブチルより調製した。HRMS: $C_{18}H_{27}FN_2O \cdot 2 \cdot 00HCl$ として、計算値: 378.1641; 測定値(ESI): 307.2179。

【0141】

実施例10: 1 - [1 - (3 - クロロフェニル) - 2 - ピペラジン - 1 - イルエチル]シクロペンタノール・二塩酸塩

実施例1、工程1と同様の方法にて、4 - [(3 - クロロフェニル)(1 - ヒドロキシシクロペンチル)アセチル]ピペラジン - 1 - カルボン酸tert - ブチルを(3 - クロロフェニル)(1 - ヒドロキシシクロペンチル)酢酸(参考例1 - y)および1 - ピペラジンカルボン酸tert - ブチルより調製した。MS m/z 423/425 ($[M+H]^+$)

10

【0142】

実施例1、工程2と同様の方法にて、1 - [1 - (3 - クロロフェニル) - 2 - ピペラジン - 1 - イルエチル]シクロペンタノール・二塩酸塩を4 - [(3 - クロロフェニル)(1 - ヒドロキシシクロペンチル)アセチル]ピペラジン - 1 - カルボン酸tert - ブチルより調製した。MS(ESI) m/z 309 ($[M+H]^+$); HRMS: $C_{17}H_{25}ClN_2O \cdot 2 \cdot 00HCl$ として、計算値: 380.1189; 測定値(ESI): 309.1744。

【0143】

実施例11: 1 - [1 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - ピペラジン - 1 - イルエチル]シクロヘキサノール・二塩酸塩

実施例1、工程1と同様の方法にて、4 - [(4 - フルオロフェニル)(1 - ヒドロキシシクロヘキシル)アセチル]ピペラジン - 1 - カルボン酸tert - ブチルを(4 - フルオロフェニル)(1 - ヒドロキシシクロヘキシル)酢酸(参考例1 - l)および1 - ピペラジンカルボン酸tert - ブチルより調製した。HRMS: $C_{23}H_{33}FN_2O_4$ として、計算値: 420.2424; 測定値(ESI): 479.2578。

20

【0144】

実施例1、工程2と同様の方法にて、1 - [1 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - ピペラジン - 1 - イルエチル]シクロヘキサノール・二塩酸塩を4 - [(4 - フルオロフェニル)(1 - ヒドロキシシクロヘキシル)アセチル]ピペラジン - 1 - カルボン酸tert - ブチルより調製した。HRMS: $C_{18}H_{27}FN_2O \cdot 2 \cdot 00HCl$ として、計算値: 378.1641; 測定値(ESI): 307.2166。

30

【0145】

実施例12: 1 - [1 - (4 - ブロモフェニル) - 2 - ピペラジン - 1 - イルエチル]シクロブタノール・二塩酸塩

実施例1、工程1と同様の方法にて、4 - [(4 - ブロモフェニル)(1 - ヒドロキシシクロブチル)アセチル]ピペラジン - 1 - カルボン酸tert - ブチルを(4 - ブロモフェニル)(1 - ヒドロキシシクロブチル)酢酸(参考例1 - m)および1 - ピペラジンカルボン酸tert - ブチルより調製した。

40

【0146】

実施例1、工程2と同様の方法にて、1 - [1 - (4 - ブロモフェニル) - 2 - ピペラジン - 1 - イルエチル]シクロブタノール・二塩酸塩を4 - [(4 - フルオロフェニル)(1 - ヒドロキシシクロヘキシル)アセチル]ピペラジン - 1 - カルボン酸tert - ブチルより調製した。MS(ESI) m/z 339 ($[M+H]^+$); HRMS: $C_{16}H_{23}BrN_2O \cdot 2 \cdot 00HCl$ として、計算値: 410.0527; 測定値(ESI): 339。

【0147】

実施例13: 1 - [1 - (3 - ブロモ - 4 - メトキシフェニル) - 2 - ピペラジン - 1 - イルエチル]シクロペンタノール・二塩酸塩

50

実施例 1、工程 1 と同様の方法にて、4 - [(3 - ブロモ - 4 - メトキシフェニル) (1 - ヒドロキシシクロペンチル) アセチル] ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルを (3 - ブロモ - 4 - メトキシフェニル) (1 - ヒドロキシシクロペンチル) 酢酸 (参考例 1 - n) および 1 - ピペラジンカルボン酸 tert - ブチルより調製した。MS (ESI) m/z 497 / 499 ($[M+H]^+$) ; HRMS : $C_{23}H_{33}BrN_2O_5$ として、計算値 : 496 . 1573 ; 測定値 (ESI) : 497 . 1631。

【0148】

実施例 1、工程 2 と同様の方法にて、1 - [1 - (3 - ブロモ - 4 - メトキシフェニル) - 2 - ピペラジン - 1 - イルエチル] シクロペンタノール・二塩酸塩を 4 - [(3 - ブロモ - 4 - メトキシフェニル) (1 - ヒドロキシシクロペンチル) アセチル] ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルより調製した。MS (ESI) m/z 383 / 385 ($[M+H]^+$) ; HRMS : $C_{18}H_{27}BrN_2O_2 \cdot 2 \cdot 00HCl$ として、計算値 : 454 . 0789 ; 測定値 (ESI) : 383 . 1321。

10

【0149】

実施例 14 : 1 - { 2 - ピペラジン - 1 - イル - 1 - [3 - (トリフルオロメチル)フェニル] エチル } シクロブタノール・二塩酸塩

実施例 1、工程 1 と同様の方法にて、4 - { (1 - ヒドロキシシクロブチル) [3 - (トリフルオロメチル)フェニル] アセチル } ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルを (1 - ヒドロキシシクロブチル) [3 - (トリフルオロメチル)フェニル] 酢酸 (参考例 1 - o) および 1 - ピペラジンカルボン酸 tert - ブチルより調製した。MS (ESI) m/z 443 . 3 ($[M+H]^+$) ; HRMS : $C_{22}H_{29}F_3N_2O_4$ として、計算値 : 442 . 2079 ; 測定値 (ESI) : 443 . 2159 ; 元素分析 : $C_{22}H_{29}F_3N_2O_4$ として、計算値 (%) : C , 59 . 72 ; H , 6 . 61 ; N , 6 . 33 ; 測定値 (%) : C , 59 . 98 ; H , 6 . 82 ; N , 6 . 16。

20

【0150】

実施例 1、工程 2 と同様の方法にて、1 - { 2 - ピペラジン - 1 - イル - 1 - [3 - (トリフルオロメチル)フェニル] エチル } シクロブタノール・二塩酸塩を 4 - { (1 - ヒドロキシシクロブチル) [3 - (トリフルオロメチル)フェニル] アセチル } ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルより調製した。MS (ESI) m/z 329 ($[M+H]^+$) ; HRMS : $C_{17}H_{23}F_3N_2O \cdot 2 \cdot 00HCl$ として、計算値 : 400 . 1296 ; 測定値 (ESI) : 329 . 1815。

30

【0151】

実施例 15 : 1 - { 2 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) - 1 - [3 - (トリフルオロメチル)フェニル] エチル } シクロブタノール・二塩酸塩

1 - { 2 - ピペラジン - 1 - イル - 1 - [3 - (トリフルオロメチル)フェニル] エチル } シクロブタノール (60 mg、0 . 17 ミリモル) (実施例 14 を参照) のギ酸 (0 . 33 mL) 中 50 での溶液をホルムアルデヒド水溶液 (水中 37 %、0 . 14 mL、0 . 21 ミリモル) で処理した。該反応物を 70 で 1 . 5 時間加熱し、その後、該反応物を水 (5 mL) 中に注ぎ、2 N の水酸化ナトリウム水溶液を添加して pH を 10 の塩基性とした。ついで、該生成物を酢酸エチル (3 x 4 mL) で抽出し、合した有機抽出液を硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濃縮して 1 - { 2 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) - 1 - [3 - (トリフルオロメチル)フェニル] エチル } シクロブタノールを無色油として得た。該生成物をメタノール (0 . 5 mL) に溶かし、得られた溶液を塩酸のメタノール性飽和溶液 (0 . 5 mL) で、つづいてジエチルエーテル (2 mL) で処理した。該溶液を冷蔵庫中に 16 時間貯蔵した。得られた沈殿物を濾過し、ジエチルエーテルで洗浄し、52 mg (69 %) の 1 - { 2 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) - 1 - [3 - (トリフルオロメチル)フェニル] エチル } シクロブタノール・二塩酸塩を白色固体として得た。MS (ESI) m/z 343 ($[M+H]^+$) ; HRMS : $C_{18}H_{25}F_3N_2O \cdot 2 \cdot 00HCl$ として、計算値 : 414 . 1453 ; 測定値 (ESI) : 343 . 2007。

40

50

【0152】

実施例16：1 - [1 - (3 - ブロモフェニル) - 2 - ピペラジン - 1 - イルエチル] シクロペンタノール・二塩酸塩

実施例1、工程1と同様の方法にて、4 - [(3 - ブロモフェニル) (1 - ヒドロキシシクロペンチル) アセチル] ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルを (3 - ブロモフェニル) (1 - ヒドロキシシクロペンチル) 酢酸 (参考例 1 - p) および 1 - ピペラジンカルボン酸 tert - ブチルから調製した。MS (ESI) m/z 467 / 469 ([M + H] ⁺) ; HRMS : C₂₂H₃₁BrN₂O₄として、計算値 : 466.1467 ; 測定値 (ESI) : 467.1515。

【0153】

実施例1、工程2と同様の方法にて、1 - [1 - (3 - ブロモフェニル) - 2 - ピペラジン - 1 - イルエチル] シクロペンタノール・二塩酸塩を 4 - [(3 - ブロモフェニル) (1 - ヒドロキシシクロペンチル) アセチル] ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルより調製した。MS (ESI) m/z 353 / 355 ([M + H] ⁺) ; HRMS : C₁₇H₂₅BrN₂O・2・00HClとして、計算値 : 424.0684 ; 測定値 (ESI) : 353.1223。

【0154】

実施例17：1 - [1 - (4 - ブロモフェニル) - 2 - ピペラジン - 1 - イルエチル] シクロヘキサノール・二塩酸塩

実施例1、工程1と同様の方法にて、4 - [2 - (4 - ブロモフェニル) - 2 - (1 - ヒドロキシシクロヘキシル) エチル] ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルを (4 - ブロモフェニル) (1 - ヒドロキシシクロヘキシル) 酢酸 (参考例 1 - d) および 1 - ピペラジンカルボン酸 tert - ブチルより調製した。MS (ESI) m/z 467 / 469 ([M + H] ⁺) 。

【0155】

実施例1、工程2と同様の方法にて、1 - [1 - (4 - ブロモフェニル) - 2 - ピペラジン - 1 - イルエチル] シクロヘキサノール・二塩酸塩を 4 - [2 - (4 - ブロモフェニル) - 2 - (1 - ヒドロキシシクロヘキシル) エチル] ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルより調製した。MS (ESI) m/z 367 / 369 ([M + H] ⁺) ; HRMS : C₁₈H₂₇BrN₂O・2・00HClとして、計算値 : 438.0840 ; 測定値 (ESI) : 367.1365。

【0156】

実施例18：1 - [1 - (4 - クロロフェニル) - 2 - ピペラジン - 1 - イルエチル] シクロブタノール・二塩酸塩

実施例1、工程1と同様の方法にて、4 - [(4 - クロロフェニル) (1 - ヒドロキシシクロブチル) アセチル] ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルを (4 - クロロフェニル) (1 - ヒドロキシシクロブチル) 酢酸 (参考例 1 - q) および 1 - ピペラジンカルボン酸 tert - ブチルより調製した。HRMS : C₂₁H₂₉ClN₂O₄として、計算値 : 408.1816 ; 測定値 (ESI) : 409.1878。

【0157】

実施例1、工程2と同様の方法にて、1 - [1 - (4 - クロロフェニル) - 2 - ピペラジン - 1 - イルエチル] シクロブタノール・二塩酸塩を 4 - [(4 - クロロフェニル) (1 - ヒドロキシシクロブチル) アセチル] ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルより調製した。HRMS : C₁₆H₂₃ClN₂O・2・00HClとして、計算値 : 366.1032 ; 測定値 (ESI) : 295.1556。

【0158】

実施例19：1 - [1 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - ピペラジン - 1 - イルエチル] シクロブタノール・二塩酸塩

実施例1、工程1と同様の方法にて、4 - [(4 - フルオロフェニル) (1 - ヒドロキシシクロブチル) アセチル] ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルを (4 - フルオロ

10

20

30

40

50

フェニル) (1 - ヒドロキシシクロブチル) 酢酸 (参考例 1 - r) および 1 - ピペラジンカルボン酸 tert - ブチルより調製した。HRMS : $C_{21}H_{29}FN_2O_4$ として、計算値 : 392.2111 ; 測定値 (ESI) : 393.2187。

【0159】

実施例 1、工程 2 と同様の方法にて、1 - [1 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - ピペラジン - 1 - イルエチル] シクロブタノール・二塩酸塩 を 4 - [(4 - クロロフェニル) (1 - ヒドロキシシクロブチル) アセチル] ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルより調製した。HRMS : $C_{16}H_{23}FN_2O \cdot 2 \cdot 00HCl$ として、計算値 : 350.1328 ; 測定値 (ESI) : 279.1863。

【0160】

実施例 20 : 1 - [1 - (4 - ブロモフェニル) - 2 - ピペラジン - 1 - イルエチル] シクロブタノール・二塩酸塩

実施例 1、工程 1 と同様の方法にて、4 - [(4 - ブロモフェニル) (1 - ヒドロキシシクロブチル) アセチル] ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル を (4 - ブロモフェニル) (1 - ヒドロキシシクロブチル) 酢酸 (参考例 1 - m) および 1 - ピペラジンカルボン酸 tert - ブチルより調製した。

【0161】

実施例 1、工程 2 と同様の方法にて、1 - [1 - (4 - ブロモフェニル) - 2 - ピペラジン - 1 - イルエチル] シクロブタノール・二塩酸塩 を 4 - [(4 - ブロモフェニル) (1 - ヒドロキシシクロブチル) アセチル] ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルより調製した。MS (ESI) m/z 339 ($[M+H]^+$) ; HRMS : $C_{16}H_{23}BrN_2O \cdot 2 \cdot 00HCl$ として、計算値 : 410.0527 ; 測定値 (ESI) : 339。

【0162】

実施例 21 : 1 - [1 - (4 - ブロモフェニル) - 2 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) エチル] シクロブタノール・二塩酸塩

実施例 15 と同様の方法にて、1 - [1 - (4 - ブロモフェニル) - 2 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) エチル] シクロブタノール・二塩酸塩 を 1 - [1 - (4 - ブロモフェニル) - 2 - ピペラジン - 1 - イルエチル] シクロブタノール (実施例 20 を参照) より調製した。MS (ESI) m/z 353 / 355 ($[M+H]^+$) ; HRMS : $C_{17}H_{25}BrN_2O \cdot 2 \cdot 00HCl$ として、計算値 : 424.0684 ; 測定値 (ESI) : 353.1205。

【0163】

実施例 22 : 1 - [1 - (3 - フルオロフェニル) - 2 - ピペラジン - 1 - イルエチル] シクロブタノール・二塩酸塩

実施例 1、工程 1 と同様の方法にて、4 - [(3 - フルオロフェニル) (1 - ヒドロキシシクロブチル) アセチル] ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル を (3 - フルオロフェニル) (1 - ヒドロキシシクロブチル) 酢酸 (参考例 1 - t) および 1 - ピペラジンカルボン酸 tert - ブチルより調製した。HRMS : $C_{21}H_{29}FN_2O_4$ として、計算値 : 392.2111 ; 測定値 (ESI) : 393.218。

【0164】

実施例 1、工程 2 と同様の方法にて、1 - [1 - (3 - フルオロフェニル) - 2 - ピペラジン - 1 - イルエチル] シクロブタノール・二塩酸塩 を 4 - [(3 - フルオロフェニル) (1 - ヒドロキシシクロブチル) アセチル] ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルより調製した。HRMS : $C_{16}H_{23}FN_2O \cdot 2 \cdot 00HCl$ として、計算値 : 350.1328 ; 測定値 (ESI) : 279.1842。

【0165】

実施例 23 : 1 - [1 - (3 - クロロフェニル) - 2 - ピペラジン - 1 - イルエチル] シクロブタノール・二塩酸塩

実施例 1、工程 1 と同様の方法にて、4 - [(3 - クロロフェニル) (1 - ヒドロキシ

10

20

30

40

50

シクロブチル) アセチル] ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルを (3 - クロロフェニル) (1 - ヒドロキシシクロブチル) 酢酸 (参考例 1 - u) および 1 - ピペラジンカルボン酸 tert - ブチルより調製した。HRMS : $C_{21}H_{29}FN_2O_4$ として、計算値 : 392.2111 ; 測定値 (ESI) : 393.218。

【0166】

実施例 1、工程 2 と同様の方法にて、1 - [1 - (3 - クロロフェニル) - 2 - ピペラジン - 1 - イルエチル] シクロブタノール・二塩酸塩 を 4 - [(3 - クロロフェニル) (1 - ヒドロキシシクロブチル) アセチル] ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルより調製した。MS (ESI) m/z [$M+H$]⁺ (295 / 297) ; HRMS : $C_{16}H_{23}ClN_2O \cdot 2 \cdot 00HCl$ として、計算値 : 366.1032 ; 測定値 (ESI) : 295.1541。

10

【0167】

実施例 24 : 1 - [1 - (3 - クロロフェニル) - 2 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) エチル] シクロブタノール・二塩酸塩

実施例 15 と同様の方法にて、1 - [1 - (3 - クロロフェニル) - 2 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) エチル] シクロブタノール・二塩酸塩 を 1 - [1 - (3 - クロロフェニル) - 2 - ピペラジン - 1 - イルエチル] シクロブタノール (実施例 23 を参照) より調製した。MS (ESI) m/z 309 / 311 ([$M+H$]⁺) ; HRMS : $C_{17}H_{25}ClN_2O \cdot 2 \cdot 00HCl$ として、計算値 : 380.1189 ; 測定値 (ESI) : 309.1711。

20

【0168】

実施例 25 : 1 - [1 - (2 - フルオロフェニル) - 2 - ピペラジン - 1 - イルエチル] シクロヘキサノール・二塩酸塩

実施例 1、工程 1 と同様の方法にて、4 - [(2 - フルオロフェニル) (1 - ヒドロキシシクロヘキシル) アセチル] ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル を (2 - フルオロフェニル) (1 - ヒドロキシシクロヘキシル) 酢酸 (参考例 1 - v) および 1 - ピペラジンカルボン酸 tert - ブチルより調製した。HRMS : $C_{21}H_{29}FN_2O_4$ として、計算値 : 392.2111 ; 測定値 (ESI) : 393.218。MS (ESI) m/z 421 ([$M+H$]⁺) ; HRMS : $C_{23}H_{33}FN_2O_4$ として、計算値 : 420.2424 ; 測定値 (ESI) : 421.2509 ; 元素分析 : $C_{23}H_{33}FN_2O_4$ として、計算値 (%) : C , 65.69 ; H , 7.91 ; N , 6.66 ; 測定値 (%) : C , 65.77 ; H , 7.95 ; N , 6.63。

30

【0169】

実施例 1、工程 2 と同様の方法にて、1 - [1 - (2 - フルオロフェニル) - 2 - ピペラジン - 1 - イルエチル] シクロヘキサノール・二塩酸塩 を 4 - [(2 - フルオロフェニル) (1 - ヒドロキシシクロヘキシル) アセチル] ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルより調製した。MS (ESI) m/z 307 ([$M+H$]⁺) ; HRMS : $C_{18}H_{27}FN_2O \cdot 2 \cdot 00HCl$ として、計算値 : 378.1641 ; 測定値 (ESI) : 307.2156。

【0170】

40

実施例 26 : 1 - [1 - (4 - クロロフェニル) - 2 - ピペラジン - 1 - イルエチル] シクロヘキサノール・二塩酸塩

実施例 1、工程 1 と同様の方法にて、4 - [(4 - クロロフェニル) (1 - ヒドロキシシクロヘキシル) アセチル] ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル を (4 - クロロフェニル) (1 - ヒドロキシシクロヘキシル) 酢酸 (参考例 1 - w) および 1 - ピペラジンカルボン酸 tert - ブチルより調製した。HRMS : $C_{23}H_{33}ClN_2O_4$ として、計算値 : 436.2129 ; 測定値 (ESI) : 437.2213。

【0171】

実施例 1、工程 2 と同様の方法にて、1 - [1 - (4 - クロロフェニル) - 2 - ピペラジン - 1 - イルエチル] シクロヘキサノール・二塩酸塩 を 4 - [(4 - クロロフェニル)

50

(1-ヒドロキシシクロヘキシル)アセチル]ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルより調製した。HRMS: $C_{18}H_{27}ClN_2O \cdot 2.00HCl$ として、計算値: 394.1345; 測定値(ESI): 323.1868。

【0172】

実施例27: 1-[1-(3-ブロモフェニル)-2-ピペラジン-1-イルエチル]シクロブタノール・二塩酸塩

実施例1、工程1と同様の方法にて、4-[(3-ブロモフェニル)(1-ヒドロキシシクロブチル)アセチル]ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルを(3-ブロモフェニル)(1-ヒドロキシシクロブチル)酢酸(参考例1-e)および1-ピペラジンカルボン酸tert-ブチルより調製した。HRMS: $C_{21}H_{29}BrN_2O_4$ として、計算値: 452.1311; 測定値(ESI-FT): 453.13746。 10

【0173】

実施例1、工程2と同様の方法にて、1-[1-(3-ブロモフェニル)-2-ピペラジン-1-イルエチル]シクロブタノール・二塩酸塩を4-[(3-ブロモフェニル)(1-ヒドロキシシクロブチル)アセチル]ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルより調製した。HRMS: $C_{16}H_{23}BrN_2O \cdot 2.00HCl$ として、計算値: 410.0527; 測定値(ESI-FT): 339.10725。

【0174】

実施例28: 1-[1-(2-フルオロフェニル)-2-ピペラジン-1-イルエチル]シクロブタノール・二塩酸塩 20

実施例1、工程1と同様の方法にて、4-[(2-フルオロフェニル)(1-ヒドロキシシクロブチル)アセチル]ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルを(2-フルオロフェニル)(1-ヒドロキシシクロブチル)酢酸(参考例1-x)および1-ピペラジンカルボン酸tert-ブチルより調製した。MS(ESI)m/z 393([M+H]⁺); HRMS: $C_{21}H_{29}FN_2O_4$ として、計算値: 392.2111; 測定値(ESI): 393.2182。元素分析: $C_{21}H_{29}FN_2O_4$ として、計算値(%): C, 64.27; H, 7.45; N, 7.14; 測定値(%): C, 63.89; H, 7.43; N, 6.99。

【0175】

実施例1、工程2と同様の方法にて、1-[1-(2-フルオロフェニル)-2-ピペラジン-1-イルエチル]シクロブタノール・二塩酸塩を4-[(2-フルオロフェニル)(1-ヒドロキシシクロブチル)アセチル]ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルより調製した。MS(ESI)m/z 351([M+H]⁺); HRMS: $C_{16}H_{23}FN_2O \cdot 2.00HCl$ として、計算値: 350.1328; 測定値(ESI): 279.1872。 30

【0176】

実施例29: 1-[1-(3-フルオロフェニル)-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)エチル]シクロブタノール・二塩酸塩

実施例15と同様の方法にて、1-[1-(3-フルオロフェニル)-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)エチル]シクロブタノール・二塩酸塩を1-[1-(3-フルオロフェニル)-2-ピペラジン-1-イルエチル]シクロブタノール(実施例22を参照)より調製した。HRMS: $C_{17}H_{25}FN_2O \cdot 2.00HCl$ として、計算値: 364.1484; 測定値(ESI): 293.1999。 40

【0177】

実施例30: 1-[1-(4-クロロフェニル)-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)エチル]シクロブタノール・二塩酸塩

実施例15と同様の方法にて、1-[1-(4-クロロフェニル)-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)エチル]シクロブタノール・二塩酸塩を1-[1-(4-クロロフェニル)-2-ピペラジン-1-イルエチル]シクロブタノール(実施例18を参照)より調製した。HRMS: $C_{17}H_{25}ClN_2O \cdot 2.00HCl$ として、計算値: 3 50

80.1189; 測定値 (ESI): 309.1717。

【0178】

実施例 31: 1 - [1 - (2 - フルオロフェニル) - 2 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) エチル] シクロブタノール・二塩酸塩

実施例 15 と同様の方法にて、1 - [1 - (2 - フルオロフェニル) - 2 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) エチル] シクロブタノール・二塩酸塩を 1 - [1 - (2 - フルオロフェニル) - 2 - ピペラジン - 1 - イルエチル] シクロブタノール (実施例 28 を参照) より調製した。MS (ESI) m/z 293 ([M+H]⁺); HRMS: C₁₇H₂₅FN₂O・2.00HCl として、計算値: 364.1484; 測定値 (ESI): 293.2015。

10

【0179】

実施例 32: 1 - [1 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) エチル] シクロブタノール・二塩酸塩

実施例 15 と同様の方法にて、1 - [1 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) エチル] シクロブタノール・二塩酸塩を 1 - [1 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - ピペラジン - 1 - イルエチル] シクロヘキサノール (実施例 11 を参照) より調製した。HRMS: C₁₇H₂₅FN₂O・2.00HCl として、計算値: 364.1484; 測定値 (ESI): 293.1999。

【0180】

実施例 33: 1 - [1 - (2 - ブロモフェニル) - 2 - ピペラジン - 1 - イルエチル] シクロヘキサノール・二塩酸塩

実施例 1、工程 1 と同様の方法にて、4 - [(2 - ブロモフェニル) (1 - ヒドロキシシクロヘキシル) アセチル] ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルを (2 - ブロモフェニル) (1 - ヒドロキシシクロヘキシル) 酢酸 (参考例 1 - s) および 1 - ピペラジンカルボン酸 tert - ブチルより調製した。MS (ESI) m/z 481 / 483 ([M+H]⁺); HRMS: C₂₃H₃₃BrN₂O₄ として、計算値: 480.1624; 測定値 (ESI): 481.1689。

20

【0181】

実施例 1、工程 2 と同様の方法にて、1 - [1 - (2 - ブロモフェニル) - 2 - ピペラジン - 1 - イルエチル] シクロヘキサノール・二塩酸塩を 4 - [(2 - ブロモフェニル) (1 - ヒドロキシシクロヘキシル) アセチル] ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルより調製した。MS (ESI) m/z 367 / 369 ([M+H]⁺); HRMS: C₁₈H₂₇BrN₂O・2.00HCl として、計算値: 438.0840; 測定値 (ESI): 367.1385。

30

【0182】

実施例 34: 1 - [(1S) - 1 - (3 - クロロフェニル) - 2 - ピペラジン - 1 - イルエチル] シクロヘキサノール・二塩酸塩

ラセミ体の 4 - [(3 - クロロフェニル) (1 - ヒドロキシシクロヘキシル) アセチル] ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル (実施例 1、工程 1 を参照) をメタノールに略 50 mg / mL の濃度で溶かした。得られた溶液を 750 μ L の注入容量で超臨界流体クロマトグラフィー装置に注入した。以下の条件を用いて基線分割のエナンチオマーを集めた。各エナンチオマーのエナンチオマー純度を、同じ超臨界流体クロマトグラフィー条件下、Chiralpak AD-H、5 μ 、250 mm x 4.6 mm ID カラムを 2.0 mL / 分の流速で、分析用超臨界流体クロマトグラフィー (Berger Instruments, Inc. Newark, DE USA) を用いて測定した。

40

SFC 装置: Berger MultiGram Prep SFC (Berger Instruments, Inc. Newark, DE 19702)

カラム: Chiralpak AD-H; 5 μ ; 250 mm L x 2.0 mm ID (Chiral Technologies, Inc, Exton, PA, USA)

カラム温度: 35

50

S F C 修飾剤 : 4 0 % M e O H

流速 : 5 0 m L / 分

出口圧 : 1 0 0 バール

検出因子 : 2 2 0 n m での U V

【 0 1 8 3 】

4 - [(2 S) - 2 - (3 - クロロフェニル) - 2 - (1 - ヒドロキシシクロヘキシル) アセチル] ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル をピーク 1 で単離した。H R M S : $C_{23}H_{33}ClN_2O_4$ として、計算値 : 436.2129 ; 測定値 (E S I) : 495.2272 ; $[]_D^{25} = +14.0^\circ$ ($c = 0.0062$ G / M L 、 E t O H) 。

【 0 1 8 4 】

4 - [(2 R) - 2 - (3 - クロロフェニル) - 2 - (1 - ヒドロキシシクロヘキシル) アセチル] ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル をピーク 2 で単離した。H R M S : $C_{23}H_{33}ClN_2O_4$ として、計算値 : 436.2129 ; 測定値 (E S I) : 437.2203 ; $[]_D^{25} = -24^\circ$ ($c = 0.0046$ G / M L 、 E t O H) 。

実施例 1、工程 2 と同様の方法にて、1 - [(1 S) - 1 - (3 - クロロフェニル) - 2 - ピペラジン - 1 - イルエチル] シクロヘキサノール・二塩酸塩を 4 - [(2 R) - 2 - (3 - クロロフェニル) - 2 - (1 - ヒドロキシシクロヘキシル) アセチル] ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル より調製した。M S (E S I) m/z 323 / 325 ($[M+H]^+$) ; H R M S : $C_{18}H_{27}ClN_2O \cdot 2 \cdot 00HCl$ として、計算値 : 394.1345 ; 測定値 (E S I) : 323.1867 ; $[]_D^{25} = +12.5^\circ$ ($c = 0.0049$ G / M L 、 E t O H) 。

【 0 1 8 5 】

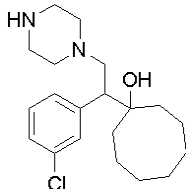
実施例 35 : 1 - [(1 R) - 1 - (3 - クロロフェニル) - 2 - ピペラジン - 1 - イルエチル] シクロヘキサノール・二塩酸塩

実施例 1、工程 2 と同様の方法にて、1 - [(1 R) - 1 - (3 - クロロフェニル) - 2 - ピペラジン - 1 - イルエチル] シクロヘキサノール・二塩酸塩を 4 - [(2 S) - 2 - (3 - クロロフェニル) - 2 - (1 - ヒドロキシシクロヘキシル) アセチル] ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル (実施例 34 を参照) より調製した。M S (E S I) m/z 323 / 325 ($[M+H]^+$) ; H R M S : $C_{18}H_{27}ClN_2O \cdot 2 \cdot 00HCl$ として、計算値 : 394.1345 ; 測定値 (E S I) : 323.1873 ; $[]_D^{25} = -7.0^\circ$ ($c = 0.0051$ G / M L 、 E t O H) 。

【 0 1 8 6 】

実施例 36 : 1 - [1 - (3 - クロロフェニル) - 2 - ピペラジン - 1 - イルエチル] シクロオクタノール・二塩酸塩

【 化 5 】



【 0 1 8 7 】

実施例 1、工程 1 と同様の方法にて、4 - [(3 - クロロフェニル) (1 - ヒドロキシシクロオクチル) アセチル] ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル を (3 - クロロフェニル) (1 - ヒドロキシシクロオクチル) 酢酸 (参考例 1 - a a) および 1 - ピペラジンカルボン酸 tert - ブチル より調製した。M S (E S I) m/z 465。

【 0 1 8 8 】

実施例 1、工程 2 と同様の方法にて、1 - [1 - (3 - クロロフェニル) - 2 - ピペラジン - 1 - イルエチル] シクロオクタノール・二塩酸塩を 4 - [(3 - クロロフェニル) (1 - ヒドロキシシクロオクチル) アセチル] ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル より調製した。M S (E S) m/z 351.2 ; H R M S : $C_{20}H_{31}ClN_2O +$

10

20

30

40

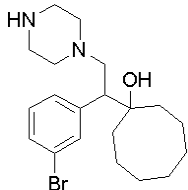
50

Hとして、計算値：351.22031；測定値（ESI、 $[M+H]^+$ ）：351.2191。

【0189】

実施例37：1-[1-(3-ブロモフェニル)-2-ピペラジン-1-イルエチル]シクロオクタノール・二塩酸塩

【化6】



10

実施例1、工程1と同様の方法にて、4-[(3-ブロモフェニル)(1-ヒドロキシシクロオクチル)アセチル]ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルを(3-ブロモフェニル)(1-ヒドロキシシクロオクチル)酢酸(参考例1-bb)および1-ピペラジンカルボン酸tert-ブチルより調製した。MS(ESI)m/z 509。

【0190】

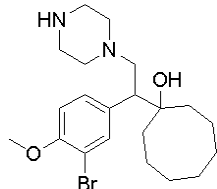
実施例1、工程2と同様の方法にて、1-[1-(3-ブロモフェニル)-2-ピペラジン-1-イルエチル]シクロオクタノール・二塩酸塩を4-[(3-ブロモフェニル)(1-ヒドロキシシクロオクチル)アセチル]ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルより調製した。MS m/z 395；HRMS： $C_{20}H_{31}BrN_2O + H$ として、計算値：395.16980；測定値（ESI、 $[M+H]^+$ ）：395.1686。

20

【0191】

実施例38：1-[1-(3-ブロモ-4-メトキシフェニル)-2-ピペラジン-1-イルエチル]シクロオクタノール・二塩酸塩

【化7】



30

実施例1、工程1と同様の方法にて、4-[(3-ブロモ-4-メトキシフェニル)(1-ヒドロキシシクロオクチル)アセチル]ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルを(3-ブロモ-4-メトキシフェニル)(1-ヒドロキシシクロオクチル)酢酸(参考例1-cc)および1-ピペラジンカルボン酸tert-ブチルより調製した。MS(ESI)m/z 539。

【0192】

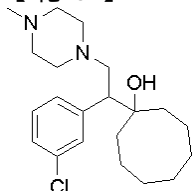
実施例1、工程2と同様の方法にて、1-[1-(3-ブロモ-4-メトキシフェニル)-2-ピペラジン-1-イルエチル]シクロオクタノール・二塩酸塩を4-[(3-ブロモ-4-メトキシフェニル)(1-ヒドロキシシクロオクチル)アセチル]ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルより調製した。MS(ESI)m/z 425；HRMS： $C_{21}H_{33}BrN_2O_2 \cdot 2 \cdot 00HCl$ として、計算値：496.1259；測定値（ESI、 $[M+H]^+$ ）：425.1801。

40

【0193】

実施例39：1-[1-(3-クロロフェニル)-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)エチル]シクロオクタノール・二塩酸塩

【化 8】

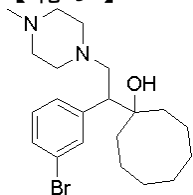


実施例 24 と同様の方法にて、1 - [1 - (3 - クロロフェニル) - 2 - (4 - メチル
ピペラジン - 1 - イル) エチル] シクロオクタノール・二塩酸塩を 1 - [1 - (3 - クロ
ロフェニル) - 2 - ピペラジン - 1 - イルエチル] シクロオクタノール (実施例 36 を参
 照) より調製した。MS (ESI) m/z 365 ; HRMS : $C_{21}H_{33}ClN_2O + H$ として、計算値 : 365 . 23597 ; 測定値 (ESI、 $[M+H]^+$) : 365 .
 235。

【0194】

実施例 40 : 1 - [1 - (3 - ブロモフェニル) - 2 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イ
ル) エチル] シクロオクタノール・二塩酸塩

【化 9】



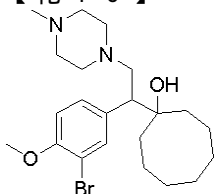
【0195】

実施例 24 と同様の方法にて、1 - [1 - (3 - ブロモフェニル) - 2 - (4 - メチル
ピペラジン - 1 - イル) エチル] シクロオクタノール・二塩酸塩を 1 - [1 - (3 - ブロ
モフェニル) - 2 - ピペラジン - 1 - イルエチル] シクロオクタノール (実施例 37 を参
 照) より調製した。MS (ESI) m/z 409 ; HRMS : $C_{21}H_{33}BrN_2O + H$ として、計算値 : 409 . 18545 ; 測定値 (ESI、 $[M+H]^+$) : 409 .
 1856。

【0196】

実施例 41 : 1 - [1 - (3 - ブロモ - 4 - メトキシフェニル) - 2 - (4 - メチルピペ
ラジン - 1 - イル) エチル] シクロオクタノール・二塩酸塩

【化 10】



実施例 24 と同様の方法にて、1 - [1 - (3 - ブロモ - 4 - メトキシフェニル) - 2
- (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) エチル] シクロオクタノール・二塩酸塩を 1 - [

1 - (3 - ブロモ - 4 - メトキシフェニル) - 2 - ピペラジン - 1 - イルエチル] シクロ
 オクタノール (実施例 38 を参照) より調製した。MS (ESI) m/z 439 ; HR
 MS : $C_{22}H_{35}BrN_2O_2 + H$ として、計算値 : 439 . 19601 ; 測定値 (ESI、 $[M+H]^+$) : 439 . 1961。

【0197】

細胞系、培養試薬およびアッセイ

ヒト hNET を用いて安定してトランスフェクトされた MDCK - Net6 細胞 (Pacholczyk, T., R.D. Blakely および S.G. Amara, Nature, 1991, 350 (6316) : 350 - 4 頁) を高グルコース DMEM (Gibco、カタログ番号 11995)、10% FBS (透析され、熱不活化された FBS、US Bio-Technologies、Lot FBD1129HI) および 500 $\mu g / ml$ G418 (Gibco、カタログ番号 10131) を含有する成長培地で

培養した。300,000個/T75フラスコの細胞をプレートし、週に2回細胞を分割させた。ATCCからJAR細胞系(ヒト胎盤絨毛癌)(カタログ番号HTB-144)を購入した。該細胞をRPMI 1640(Gibco、カタログ番号72400)、10%FBS(Irvine、カタログ番号3000)、1%ピルビン酸ナトリウム(Gibco、カタログ番号1136)および0.25%グルコース含有の成長培地にて培養した。250,000個/T75フラスコの細胞をプレートし、週に2回細胞を分割させた。すべてのアッセイにおいて、ウォーレス(Wallac)96-ウェル滅菌プレート(PerkinElmer、カタログ番号3983498)にて細胞を培養した。

【0198】

ノルエピネフリン(NE)吸収アッセイ

一日目に、3,000個/ウェルの細胞を成長培地にてプレートし、セルインキュベーター(37、5%CO₂)中に維持した。二日目に、成長培地を0.2mg/mlのアスコルビン酸および10μMパーズリン含有の200μlのアッセイバッファー(25mM HEPES; 120mM NaCl; 5mM KCl; 2.5mM CaCl₂; 1.2mM MgSO₄; 2mg/mlのグルコース(pH 7.4、37))と置換した。200μlのアッセイバッファーと一緒に細胞を含有するプレートを、化合物を添加する前に、37で10分間平衡状態とした。デシプラミンのDMSO中ストック溶液(10mM)を調製し、細胞を含有する3つのウェルに1μMの最終試験濃度にてデリバーした。これらのウェルからのデータを用いて非特異的NE吸収(最小NE吸収)を明確にした。DMSO中の試験化合物(10mM)を調製し、試験範囲(1ないし10000nM)に応じてアッセイバッファーで希釈した。25μlのアッセイバッファー(最大NE吸収)または試験化合物を細胞を200μlのアッセイバッファー中に含有する3つのウェルに直接加えた。試験化合物を含むアッセイバッファー中の細胞を37で20分間インキュベートした。アッセイバッファーにて希釈された[³H]NE(120nM最終アッセイ濃度)を25μlのアリコートにて各ウェルにデリバーしてNE吸収を開始させ、プレートを5分間(37)インキュベートした。該プレートから上澄をデカントして反応を停止させた。細胞含有のプレートを200μlのアッセイバッファー(37)で2回洗浄し、遊離放射性リガンドを除去した。ついで、該プレートを反転させ、2分間乾燥させ、ついで再度反転させ、さらに10分間風乾させた。細胞を25μlの0.25N NaOH溶液(4)に溶解させ、振盪テーブルに置き、5分間激しく振盪させた。細胞溶解の後、75μlのシンチレーションカクテルを各ウェルに加え、該プレートをフィルムテープで密封した。該プレートを振盪テーブルに戻し、最低10分間激しく振盪させ、有機溶液と水溶液の適切な分配を確保した。該プレートをウォーレスマイクロベータカウンター(Wallac Microbeta counter)(PerkinElmer)にて計数し、未処理cpmデータを集めた。

【0199】

セロトニン(5-HT)吸収アッセイ

先行文献(Prasadら、Placenta、1996.17(4):201-7)を用いて、JAR細胞系を用いる5-HT機能再吸収についての方法を修飾した。一日目に、成長培地(10%FBSを含むRPMI 1640)を含有する96-ウェルプレートに15,000個/ウェルの細胞をプレートし、セルインキュベーター(37、5%CO₂)中に維持した。二日目に、細胞をスタウロスポリン(40nM)で刺激し、5-HTトランスポーター[17]の発現を向上させた。3日目、アッセイの2時間前に細胞をセルインキュベーターから取り出し、室温に維持して成長培地を外界の酸素濃度と平衡状態に維持した。その後、成長培地を0.2mg/mlのアスコルビン酸および10μMパーズリン含有の200μlのアッセイバッファー(25mM HEPES; 120mM NaCl; 5mM KCl; 2.5mM CaCl₂; 1.2mM MgSO₄; 2mg/mlグルコース(pH 7.4、37))と置換した。パロキセチン(AHR-4389-1)のDMSO中ストック溶液(10mM)を調製し、細胞を含有する3つのウェルに1μMの最終試験濃度にてデリバーした。これらのウェルからのデータを用いて非特異的5-HT吸収

(最小5-H T吸収)を明確にした。DMSO中の試験化合物(10 mM)を調製し、試験範囲(1ないし1000 nM)に応じてアッセイバッファーで希釈した。25 µLのアッセイバッファー(最大5-H T吸収)または試験化合物を細胞を200 µLのアッセイバッファー中に含有する3つのウェルに直接加えた。細胞を試験化合物と一緒に10分間(37)インキュベートした。アッセイバッファーにて希釈された15 nMの最終試験濃度の[³H]ヒドロキシトリプタミン・クレアチニン硫酸塩を25 µLのアリコートにて各ウェルにデリバーして反応を開始させた。細胞を反応混合物と一緒に5分37 にてインキュベートした。アッセイバッファーをデカントして5-H T吸収反応を停止させた。細胞を200 µLのアッセイバッファー(37)で2回洗浄し、遊離放射性リガンドを除去した。プレートを反転させ、2分間乾燥させ、ついで再度反転させ、さらに10分間風乾させた。その後、細胞を25 µLの0.25 N NaOH(4)に溶解させ、振盪テーブルに置き、5分間激しく振盪させた。細胞溶解の後、75 µLのシンチレーションカクテルをウェルに加え、該プレートをフィルムテープで密封し、最低10分間振盪テーブルに戻した。該プレートをウォールスマイクロベータカウンター(PerkinElmer)にて計数し、未処理cpmデータを集めた。

10

【0200】

結果の評価

各実験について、ウォールスマイクロベータカウンターから収集したcpm値のデータ・ストリームを、マイクロソフトエクセル統計適用プログラムにダウンロードした。EC₅₀値の計算を、ワイス・バイオメトリックス・デパートメントにより作成された、変換両側ロジスティック用量応答プログラムを用いて行った。統計プログラムは、結合または吸収の最大を示すウェル(アッセイバッファー)からの平均cpm値と、結合または吸収の最小を示すウェル(1 µMのデシプラミン(hNET)または1 µMのパロキセチン(hSERT))からの平均cpm値とを用いる。EC₅₀値の推定を対数スケールで終え、そのラインを最大および最小結合または吸収値の間で適合させた。各データを最大および最小結合または吸収値を基礎とする平均パーセントに正規化させることですべてのグラフィックデータ表示を作成した。複数の実験から報告されるEC₅₀値は、各実験からの未処理のデータをプールし、そのプールされたデータを一の実験として分析することで算定された。

20

【0201】

その結果を表1にて報告する。

表1

30

【表 1】

実施例	%阻害@1 μ M (hNET)	hNET EC ₅₀ (nM)
1	93	18
2	97	150
3	96	100
4	95	59
5	94	110
6	87	210
7	86	
8	81	
9	79	720
10	63	
11	60	6400
12	55	
13	53	
14	27	
15	51	
16	51	
17	46	
18	44	
19	43	
20	55	
21	36	
22	34	
23	28	
24	34	
25	31	
26	29	
27	22	
28	14	
29	12	
30	—1	
31	—6	
32	—10	
33	35	
34		25
35		540
36	28	
37	28	
38	42	
39	42	
40	44	
41	48	

10

20

30

40

【0202】

本明細書において分子量などの物理的特性または化学式などの化学的特性について一定の範囲がある場合、その中の具体的な形態のいずれのコンビネーションおよびサブコンビ

50

ネーションも包含されるものである。

【 0 2 0 3 】

本願明細書中に引用されているか、または開示されている特許、特許出願および刊行物の開示は、各々、その内容を出典明示により本明細書の一部とする。

【 0 2 0 4 】

当業者であれば、数値の変形および修飾が本発明の好ましい実施形態を作り出し得ることを、本願発明の精神を逸脱することなく、かかる変形および修飾をなし得ることを理解するであろう。したがって、添付した特許請求の範囲は、本願発明の真の精神および範囲内にあるような、かかるすべての均等なバリエーションを含むことを意図とするものである。

【図面の簡単な説明】

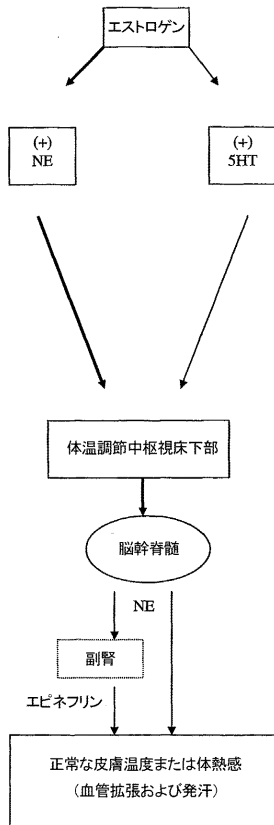
【 0 2 0 5 】

【図 1】 ノルエピネフリン / セロトニン介在の体温調節におけるエストロゲン作用の概観を示す。

【図 2】 ノルエピネフリンおよびセロトニンと、その個々の受容体（5 - H T _{2 a}、₁ および ₂ - アドレナリン作動性受容体）の相互作用を示す。

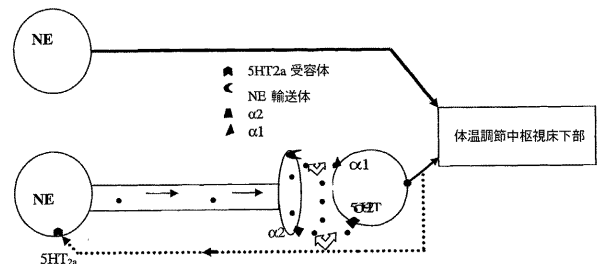
【 図 1 】

FIGURE 1



【 図 2 】

FIGURE 2



【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/US2004/033674

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 C07D295/092 C07D241/04 A61K31/496

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 7 C07D A61K

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

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

EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data, PAJ, BEILSTEIN Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P,X	WO 2004/035058 A1 (WYETH; DEECHER, DARLENE, COLEMAN; MERCHENTHALER, ISTVAN, JOSEPH; LEVEN) 29 April 2004 (2004-04-29) the whole document	1-34
P,X	WO 2004/035036 A1 (WYETH; DEECHER, DARLENE, COLEMAN; MERCHENTHALER, ISTVAN, JOSEPH) 29 April 2004 (2004-04-29) the whole document	1-34
P,X	WO 2004/035035 A1 (WYETH; DEECHER, DARLENE, COLEMAN; MERCHENTHALER, ISTVAN, JOSEPH; LEVEN) 29 April 2004 (2004-04-29) the whole document	1-34
	----- -/--	

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

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

"E" earlier document but published on or after the International filing date

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

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

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

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

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

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

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

1 February 2005

Date of mailing of the international search report

09/02/2005

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Scruton-Evans, I

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/US2004/033674

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP 0 310 268 A2 (AMERICAN HOME PRODUCTS CORPORATION) 5 April 1989 (1989-04-05)	1-13,25
Y	see general formula, especially definition of R3 as alkyl, and examples 25-28 and page 24, lines 41-44	1-34
X	US 2 971 955 A (ZAUGG HAROLD E ET AL) 14 February 1961 (1961-02-14) see general formula and example V,	1,3-8,12
A	LOPRINZI C L ET AL: "PILOT EVALUATION OF VENLAFAXINE HYDROCHLORIDE FOR THE THERAPY OF HOT FLASHES IN CANCER SURVIVORS" JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY, GRUNE AND STRATTON, NEW YORK, NY, US, vol. 16, no. 7, July 1998 (1998-07), pages 2377-2381, XP000997950 ISSN: 0732-183X the whole document	1-34
Y	STEARNS V ET AL: "Hot flushes" LANCET, XX, XX, vol. 360, no. 9348, 7 December 2002 (2002-12-07), pages 1851-1861, XP004397574 ISSN: 0140-6736 the whole document	1-34

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/US2004/033674

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2004035058 A1	29-04-2004	US 2004152710 A1 WO 2004035035 A1 US 2004143008 A1	05-08-2004 29-04-2004 22-07-2004
WO 2004035036 A1	29-04-2004	US 2004180879 A1	16-09-2004
WO 2004035035 A1	29-04-2004	US 2004143008 A1 WO 2004035058 A1 US 2004152710 A1	22-07-2004 29-04-2004 05-08-2004
EP 0310268 A2	05-04-1989	US 4826844 A AT 101140 T AU 2215588 A CA 1301757 C DE 3887614 D1 DE 3887614 T2 ES 2061670 T3 GB 2210366 A ,B IE 60916 B1 JP 1121281 A ZA 8806798 A	02-05-1989 15-02-1994 06-04-1989 26-05-1992 17-03-1994 11-05-1994 16-12-1994 07-06-1989 24-08-1994 12-05-1989 30-05-1990
US 2971955 A	14-02-1961	NONE	

フロントページの続き

(51) Int.Cl.		F I	テーマコード(参考)
A 6 1 P 15/00 (2006.01)		A 6 1 P 15/00	
A 6 1 P 1/00 (2006.01)		A 6 1 P 1/00	
A 6 1 P 13/00 (2006.01)		A 6 1 P 13/00	
A 6 1 P 21/00 (2006.01)		A 6 1 P 21/00	
A 6 1 P 25/00 (2006.01)		A 6 1 P 25/00	
A 6 1 P 25/24 (2006.01)		A 6 1 P 25/24	
A 6 1 P 13/02 (2006.01)		A 6 1 P 13/02	
A 6 1 P 25/04 (2006.01)		A 6 1 P 25/04	
A 6 1 P 3/10 (2006.01)		A 6 1 P 3/10	

(31)優先権主張番号 10/963,458

(32)優先日 平成16年10月12日(2004.10.12)

(33)優先権主張国 米国(US)

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

(72)発明者 ユージーン・ジョン・トライバルスキー

アメリカ合衆国 1 9 0 0 6 ペンシルベニア州ハンティンドン・バレー、マナー・ロード 3 4 3 2 番

(72)発明者 ロリ・ダニエル・クリム

アメリカ合衆国 1 9 1 3 1 ペンシルベニア州フィラデルフィア、プレジデンシャル・ブルバード・ナンバー 2 5 1 0、4 0 4 0 番

(72)発明者 アン・ティエン・ブ

アメリカ合衆国 1 9 4 6 5 ペンシルベニア州ポッツタウン、チェスターシャー・ドライブ 1 2 1 2 番

F ターム(参考) 4C086 AA01 AA02 AA03 BC50 MA02 MA05 NA14 ZA01 ZA05 ZA08
ZA12 ZA21 ZA36 ZA81 ZA94 ZC35