

(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2008-525400

(P2008-525400A)

(43) 公表日 平成20年7月17日(2008.7.17)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
C O 7 C 233/78 (2006.01)	C O 7 C 233/78 C S P	4 C O 3 7
C O 7 C 235/60 (2006.01)	C O 7 C 235/60	4 C O 6 9
C O 7 C 323/62 (2006.01)	C O 7 C 323/62	4 C O 8 6
C O 7 C 235/50 (2006.01)	C O 7 C 235/50	4 C 2 0 4
C O 7 C 231/02 (2006.01)	C O 7 C 231/02	4 C 2 0 6
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 116 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号 特願2007-547628 (P2007-547628)
 (86) (22) 出願日 平成17年12月21日 (2005.12.21)
 (85) 翻訳文提出日 平成19年8月21日 (2007.8.21)
 (86) 国際出願番号 PCT/GB2005/004951
 (87) 国際公開番号 W02006/067423
 (87) 国際公開日 平成18年6月29日 (2006.6.29)
 (31) 優先権主張番号 0428231.5
 (32) 優先日 平成16年12月23日 (2004.12.23)
 (33) 優先権主張国 英国 (GB)
 (31) 優先権主張番号 0509204.4
 (32) 優先日 平成17年5月5日 (2005.5.5)
 (33) 優先権主張国 英国 (GB)
 (31) 優先権主張番号 0524320.9
 (32) 優先日 平成17年11月29日 (2005.11.29)
 (33) 優先権主張国 英国 (GB)

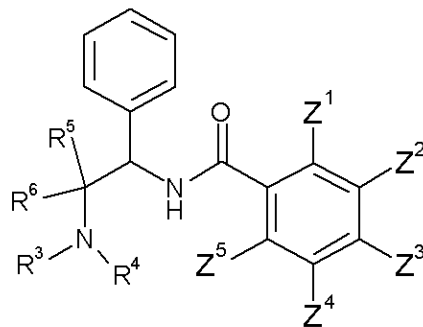
(71) 出願人 397009934
 グラクソ グループ リミテッド
 GLAXO GROUP LIMITED
 イギリス ミドルセックス ユービー6
 オエヌエヌ グリーンフォード パークレ
 ー アベニュー グラクソ ウェルカム
 ハウス (番地なし)
 Glaxo Wellcome Hous
 e, Berkeley Avenue G
 reenford, Middlesex
 UB6 ONN, Great Brita
 in
 (74) 代理人 100081422
 弁理士 田中 光雄

最終頁に続く

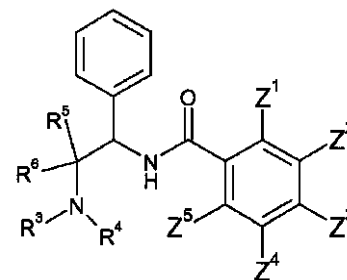
(54) 【発明の名称】 グリシン輸送阻害剤

(57) 【要約】

本発明は、式 (I) で示される化合物またはその塩もしくは溶媒和物、神経障害および神経精神障害、特に、精神病、認知症または注意欠陥障害の治療薬の製造におけるそれらの使用に関する。本発明はまた、これらの化合物の製造方法およびそれらの医薬処方物を含む。



(I)



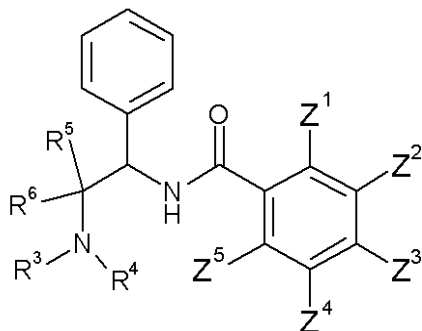
(II)

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I) :

【化 1】



(I)

10

[式中、

Z^1 は、 C_{1-4} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{1-4} アルコキシ、 C_{1-4} アルキルチオ、ハロ C_{1-4} アルキル、フェニル、ハロ C_{1-4} アルコキシ、ハロフェニル、 C_{1-4} アルキルスルホキシ、 C_{1-4} アルキルスルホニル、ブromoおよびクロロからなる群から選択され；

20

Z^2 は、水素、ハロゲン、シアノ、 C_{1-4} アルキル、フェニル、ハロ C_{1-4} アルキル、ハロ C_{1-4} アルコキシ、ハロフェニル、 C_{1-4} アルコキシ C_{1-4} アルキルおよび C_{3-6} シクロアルキルからなる群から選択され；

Z^3 は、水素、ハロゲン、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、 C_{1-4} アルキルチオ、ハロ C_{1-4} アルキル、ハロ C_{1-4} アルコキシおよび C_{3-6} シクロアルキルからなる群から選択され；

Z^4 は、水素、ハロゲン、 C_{1-3} アルキル、ハロ C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、 C_{1-4} アルキルチオ、フェニル、ハロ C_{1-4} アルコキシ、ハロフェニル、 C_{1-4} アルコキシ C_{1-4} アルキルおよび C_{3-6} シクロアルキルからなる群から選択され；

Z^5 は、水素、フルオロ、クロロ、ブromo、ヨード、ヒドロキシ、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、 C_{1-4} アルキルチオ、フェニル、ハロ C_{1-4} アルキル、ハロ C_{1-4} アルコキシ、ハロフェニル、 C_{1-4} アルコキシ C_{1-4} アルキルおよび C_{3-6} シクロアルキルからなる群から選択され；

30

(ここで、 $Z^1 \sim Z^5$ のうち 2 個以上がメトキシである場合、 Z^1 および Z^5 だけがメトキシである)；

R^3 および R^4 は、独立して、水素、および 1 個またはそれ以上の基 Y で置換されていてもよい C_{1-4} アルキルから選択されるか；または R^3 および R^4 はそれらが結合している窒素原子と一緒にあって基 Y' で置換されていてもよい飽和または部分不飽和 4 員、5 員、6 員または 7 員炭素環を形成し；

Y は、 C_{1-4} アルコキシ、ヒドロキシ、ハロ C_{1-4} アルコキシおよび C_{3-5} シクロアルキルからなる群から選択され；

40

Y' は、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、ハロ C_{1-4} アルコキシ、 C_{3-5} シクロアルキルおよび C_{5-10} アリールからなる群から選択されるか、または Y' は、4 員、5 員、6 員または 7 員炭素環上の 2 個の原子の間で $-CH_2-$ または $-CH_2-CH_2-$ 橋を形成し；

R^5 および R^6 は、独立して、1 個またはそれ以上の基 X で置換されていてもよい C_{1-4} アルキルであるか；または R^5 および R^6 はそれらが結合している炭素原子と一緒にあって 1 個またはそれ以上の基 X' で置換されていてもよい飽和 5 員または 6 員炭素環を形成し、 R^5 および R^6 がそれらが結合している炭素原子と一緒にあって 5 員飽和炭素環を形成する場合、この環は、O、N および $S(O)_m$ (ここで、m は、0、1 または 2 である) から

50

選択されるさらなるヘテロ原子団を含んでいてもよく；

X は、ハロゲン、ヒドロキシ、 C_{1-4} アルコキシ、ハロ C_{1-4} アルキル、ハロ C_{1-4} アルコキシおよび C_{5-10} アリールからなる群から選択され；

X' は、ハロゲン、ヒドロキシ、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、ハロ C_{1-4} アルキル、ハロ C_{1-4} アルコキシおよび C_{5-10} アリールからなる群から選択される；

(ここで、 R^3 、 R^4 、 R^5 および R^6 のすべてが同時に非置換メチルであることはない)；
ただし、

同時に、 Z^1 がプロピルオキシであり、 Z^3 がクロロであり、 $Z^2 = Z^4 = Z^5 = H$ であり、 R^5 および R^6 が共にメチルである場合、 R^3 および R^4 はそれらが結合している窒素原子と一緒にあって2 - メチルピロリジン基を形成することはない；

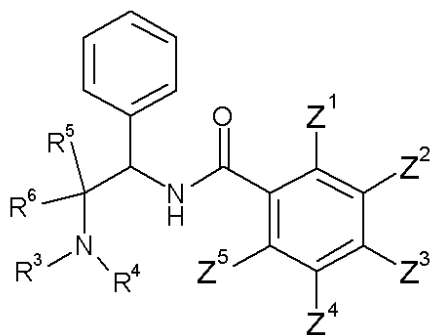
同時に、 Z^1 がメチルであり、 Z^3 がメトキシであり、 $Z^2 = Z^4 = Z^5 = H$ であり、 R^5 および R^6 が共にメチルである場合、 R^3 および R^4 はそれらが結合している窒素原子と一緒にあってピロリジン基を形成することはない]

で示される化合物またはその塩もしくは溶媒和物。

【請求項 2】

式 (I a)：

【化 2】



(I a)

[式中、

Z^1 は、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-2} アルコキシ、 C_{1-4} アルキルチオ、ハロ C_{1-4} アルキルおよびクロロからなる群から選択され；

Z^2 は、水素、ハロゲン、ハロ C_{1-4} アルキルおよび C_{1-4} アルキルからなる群から選択され；

Z^3 は、水素、ハロゲン、ハロ C_{1-4} アルキルおよび C_{1-4} アルキルからなる群から選択され；

Z^4 は、水素およびハロゲンからなる群から選択され；

Z^5 は、ブromo、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシおよびハロ C_{1-4} アルキルからなる群から選択され；

R^3 および R^4 は、独立して、非置換メチルまたはエチルであるか、または R^3 および R^4 はそれらが結合している窒素原子と一緒にあって飽和 5 員または 6 員炭素環を形成し；

R^5 および R^6 は、独立して、メチルまたはエチルであるか、または R^5 および R^6 はそれらが結合している炭素原子と一緒にあって飽和 5 員炭素環を形成し；

基 R^3 / R^4 の組および基 R^5 / R^6 の組のうち少なくとも 1 組は、それらがそれぞれ結合している窒素原子または炭素原子と共に環状の基を形成する]

で示される化合物またはその塩もしくは溶媒和物である、請求項 1 記載の化合物。

【請求項 3】

実施例 1 ~ 260 のいずれかまたはその塩もしくは溶媒和物である、請求項 1 または請求項 2 記載の化合物。

【請求項 4】

治療に用いるための、請求項 1 ~ 3 いずれか 1 項記載の化合物。

【請求項 5】

G l y T 1 によって媒介される障害の治療に用いるための、請求項 4 記載の化合物。

【請求項 6】

障害が、統合失調症を包含する精神病、認知症または注意欠陥障害である、請求項 5 記載の化合物。

【請求項 7】

G l y T 1 によって媒介される障害に罹患しているかまたは罹患しやすいヒトを含む哺乳動物の治療方法であって、請求項 4 記載の化合物の有効量を投与することを含む方法。

【請求項 8】

障害が、統合失調症を包含する精神病、認知症または注意欠陥障害である、請求項 7 記載の方法。

【請求項 9】

G l y T 1 によって媒介される障害の治療のための薬物の調製における請求項 1 記載の化合物の使用。

【請求項 10】

障害が、統合失調症を包含する精神病、認知症または注意欠陥障害である、請求項 9 記載の使用。

【請求項 11】

請求項 4 記載の化合物、および少なくとも 1 つの医薬上許容される担体、希釈剤または賦形剤を含む医薬組成物。

【請求項 12】

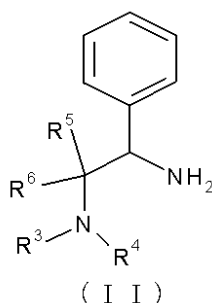
さらに、5 H T 3 アンタゴニスト、セロトニン作動薬、N K - 1 アンタゴニスト、選択的セロトニン再取り込み阻害薬 (S S R I)、ノルアドレナリン再取り込み阻害薬 (S N R I)、三環系抗うつ薬、ドーパミン作動性抗うつ薬、H 3 アンタゴニスト、5 H T 1 A アンタゴニスト、5 H T 1 B アンタゴニスト、5 H T 1 D アンタゴニスト、D 1 作動薬、M 1 作動薬、抗痙攣薬から選択される抗うつ薬；非定型抗精神病薬および向知性薬から選択される 1 つまたはそれ以上の他の治療薬を含む、請求項 11 記載の医薬組成物。

【請求項 13】

請求項 1 ~ 3 いずれか 1 項記載化合物の製造方法であって、

式 (I I) :

【化 3】



[式中、R³、R⁴、R⁵およびR⁶は、請求項 1 ~ 3 いずれか 1 項にて式 (I) において定義したとおりである]

で示される化合物を式 (I I I) :

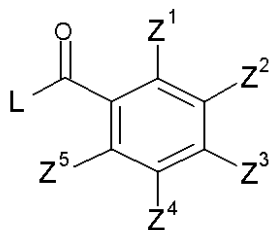
10

20

30

40

【化 4】



(I I I)

[式中、 Z^1 、 Z^2 、 Z^3 、 Z^4 および Z^5 は、請求項 1 ~ 3 いずれか 1 項にて式 (I) において定義したとおりであり、L は、適当な脱離基を表す] 10
 で示される化合物と反応させ；

次いで、

いずれもの保護基を除去してもよく；および / または

式 (I) で示される化合物を式 (I) で示される別の化合物に変換してもよく；および / または

塩または溶媒和物を形成してもよい

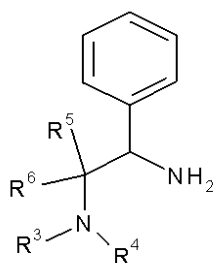
工程を含む方法。

【請求項 1 4】

式 (I I)：

20

【化 5】



(I I)

30

[式中、 R^3 、 R^4 、 R^5 および R^6 は、請求項 1 ~ 3 いずれか 1 項にて式 (I) において定義したとおりである]

で示される化合物 (ここで、該化合物 (I I) は、同時に、 R^3 および R^4 がそれらが結合している窒素原子と一緒にあって非置換ピペリジン環を形成し、かつ、 R^5 および R^6 がそれらが結合している炭素原子と一緒にあって非置換シクロペンチル環を形成する化合物ではない)。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、グリシン輸送体阻害化合物、神経障害および神経精神障害、特に、精神病、認知症または注意欠陥障害を治療するための薬物の製造におけるそれらの使用に関する。本発明は、また、これらの化合物およびその製剤処方物を調製する方法を含む。 40

【背景技術】

【0002】

分子クローニングにより、哺乳動物の脳には Gly T 1 および Gly T 2 と呼ばれる 2 種類のグリシン輸送体が存在することが明らかになっている。Gly T 1 は主に前脳中に見られ、その分布は、グルタミン酸作動性経路および NMDA 受容体の分布と一致している (Smith, et al., Neuron, 8, 1992: 927-935 (非特許文献 1))。さらに、分子クローニングにより、脳および末梢組織中でそれぞれ独特の分布を示す Gly T - 1 a、Gly T - 1 b および Gly T - 1 c と呼ばれる Gly T 1 の 3 つの変種が存在することが明 50

らかになっている (Kim et al., Molecular Pharmacology, 45, 1994: 608-617 (非特許文献 2))。これらの変種は、差示的なスプライシングおよびエキソン使用により生じ、それらの N 末端領域が異なる。一方、G l y T 2 は主に脳幹および脊髄中に見られ、その分布は、ストリキニーネ感受性グリシン受容体の分布とぴたりと一致している (Liu et al., J. Biological Chemistry, 268, 1993: 22802-22808 (非特許文献 3) ; Jursky and Nelson, J. Neurochemistry, 64, 1995 : 1026-1033 (非特許文献 4))。G l y T 2 によって媒介されるグリシン輸送の別の際立った特徴は、それが、G l y T 1 によって媒介されるグリシン輸送の場合のように、サルコシンによって阻害されないということである。これらのデータは、シナプスにおけるグリシンのレベルを調節することにより、G l y T 1 および G l y T 2 がそれぞれ N M D A 受容体およびストリキニーネ感受性グリシン受容体の活性に選択的に影響を及ぼすという見解と一致する。

10

【 0 0 0 3 】

N M D A 受容体は、記憶および学習に非常に関与しており (Rison and Staunton, Neurosci. Biobehav. Rev., 19 533-552 (1995) (非特許文献 5) ; Danysz et al, Behaviora l Pharmacol., 6 455-474 (1995) (非特許文献 6)) ; さらにまた、N M D A 媒介神経伝達の機能の低下が統合失調症の症状の根底にあるか、またはその一因となっていると考えられる (Olney and Farber, Archives General Psychiatry, 52, 998-1007 (1996) (非特許文献 7))。かくして、G l y T 1 を阻害し、それにより N M D A 受容体のグリシン活性化を増大させる作用物質は、新規な抗精神病薬および抗認知症薬として、ならびに注意欠陥障害および器質性脳症候群のような認知過程が損なわれる他の疾患を治療するために用いることができる。逆に、N M D A 受容体の過剰な活性化は、多くの病態、特に、脳卒中に関連する神経細胞死、およびおそらくは神経変性疾患、例えば、アルツハイマー病、多発梗塞性認知症、A I D S 認知症、ハンチントン病、パーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症、または脳卒中もしくは頭部外傷のような神経細胞死が生じる他の病状に関与している。Coyle & Puttfarcken, Science, 262, 689-695 (1993) (非特許文献 8) ; Lipton and Rosenberg, New Engl. J. of Medicine, 330, 613-622 (1993) (非特許文献 9) ; Choi, Neuron, 1, 623-634 (1988) (非特許文献 1 0)。かくして、G l y T 1 の活性を増大させる薬理作用のある物質は、N M D A 受容体のグリシン活性化の低下をもたらし、この活性は、これらの病態および関連のある病態を治療するために用いることができる。同様に、N M D A 受容体のグリシン部位を直接遮断する薬物は、これらの病態および関連する病態を治療するために用いることができる。

20

30

【 0 0 0 4 】

グリシン輸送阻害剤は、例えば、国際特許出願公開 W O 0 3 / 0 5 5 4 7 8 (SmithKline Beecham) (特許文献 1) に記載されているように、当該技術分野ではすでに知られている。

【 特 許 文 献 1 】 W O 0 3 / 0 5 5 4 7 8

【 非 特 許 文 献 1 】 Smith, et al., Neuron, 8, 1992: 927-935

【 非 特 許 文 献 2 】 Kim et al., Molecular Pharmacology, 45, 1994: 608-617

【 非 特 許 文 献 3 】 Liu et al., J. Biological Chemistry, 268, 1993: 22802-22808

【 非 特 許 文 献 4 】 Jursky and Nelson, J. Neurochemistry, 64, 1995 : 1026-1033

40

【 非 特 許 文 献 5 】 Rison and Staunton, Neurosci. Biobehav. Rev., 19 533-552 (1995)

【 非 特 許 文 献 6 】 Danysz et al, Behavioral Pharmacol., 6 455-474 (1995)

【 非 特 許 文 献 7 】 Olney and Farber, Archives General Psychiatry, 52, 998-1007 (1996)

【 非 特 許 文 献 8 】 Coyle & Puttfarcken, Science, 262, 689-695 (1993)

【 非 特 許 文 献 9 】 Lipton and Rosenberg, New Engl. J. of Medicine, 330, 613-622 (1993)

【 非 特 許 文 献 1 0 】 Choi, Neuron, 1, 623-634 (1988)

【 発 明 の 開 示 】

【 発 明 が 解 決 し よ う と す る 課 題 】

50

【 0 0 0 5 】

しかしながら、G l y T 2 輸送体よりも G l y T 1 輸送体を選択的に阻害する化合物を含む、G l y T 1 輸送体を阻害することができるさらなる化合物を同定することが依然として必要とされている。

【 課題を解決するための手段 】

【 0 0 0 6 】

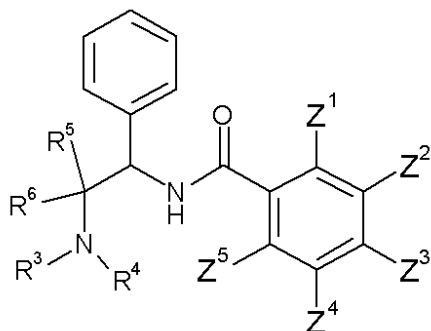
この度、一連の新規な化合物が G l y T 1 輸送体を阻害し、かくして、統合失調症を含むある種の神経障害および神経精神障害の治療に有用であることが見出された。

【 0 0 0 7 】

かくして、第 1 の態様では、式 (I) :

10

【 化 1 】



(I)

20

[式中、

Z¹は、C₁₋₄アルキル、C₃₋₆シクロアルキル、C₁₋₄アルコキシ、C₁₋₄アルキルチオ、ハロC₁₋₄アルキル、フェニル、ハロC₁₋₄アルコキシ、ハロフェニル、C₁₋₄アルキルスルホキシ、C₁₋₄アルキルスルホニル、ブromoおよびクロロからなる群から選択され；

Z²は、水素、ハロゲン、シアノ、C₁₋₄アルキル、フェニル、ハロC₁₋₄アルキル、ハロC₁₋₄アルコキシ、ハロフェニル、C₁₋₄アルコキシC₁₋₄アルキルおよびC₃₋₆シクロアルキルからなる群から選択され；

30

Z³は、水素、ハロゲン、C₁₋₄アルキル、C₁₋₄アルコキシ、C₁₋₄アルキルチオ、ハロC₁₋₄アルキル、ハロC₁₋₄アルコキシおよびC₃₋₆シクロアルキルからなる群から選択され；

Z⁴は、水素、ハロゲン、C₁₋₃アルキル、ハロC₁₋₄アルキル、C₁₋₄アルコキシ、C₁₋₄アルキルチオ、フェニル、ハロC₁₋₄アルコキシ、ハロフェニル、C₁₋₄アルコキシC₁₋₄アルキルおよびC₃₋₆シクロアルキルからなる群から選択され；

Z⁵は、水素、フルオロ、クロロ、ブromo、ヨード、ヒドロキシ、C₁₋₄アルキル、C₁₋₄アルコキシ、C₁₋₄アルキルチオ、フェニル、ハロC₁₋₄アルキル、ハロC₁₋₄アルコキシ、ハロフェニル、C₁₋₄アルコキシC₁₋₄アルキルおよびC₃₋₆シクロアルキルからなる群から選択され；

40

(ここで、Z¹ ~ Z⁵のうち少なくとも2個以上がメトキシである場合、Z¹およびZ⁵だけがメトキシである)；

R³およびR⁴は、独立して、水素、および1個またはそれ以上の基Yで置換されていてもよいC₁₋₄アルキルから選択されるか；またはR³およびR⁴はそれらが結合している窒素原子と一緒に基Y'で置換されていてもよい飽和または部分不飽和4員、5員、6員または7員炭素環を形成し；

Yは、C₁₋₄アルコキシ、ヒドロキシ、ハロC₁₋₄アルコキシおよびC₃₋₅シクロアルキルからなる群から選択され；

Y'は、C₁₋₄アルキル、C₁₋₄アルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、ハロC₁₋₄アルコキシ、C₃₋₅シクロアルキルおよびC₅₋₁₀アリールからなる群から選択されるか、またはY'

50

は、4員、5員、6員または7員炭素環上の2個の原子の間で - C H₂ - または - C H₂ - C H₂ - 橋を形成し；

R⁵およびR⁶は、独立して、1個またはそれ以上の基Xで置換されていてもよいC₁₋₄アルキルであるか；またはR⁵およびR⁶はそれらが結合している炭素原子と一緒にあって1個またはそれ以上の基X'で置換されていてもよい飽和5員または6員炭素環を形成し、R⁵およびR⁶がそれらが結合している炭素原子と一緒にあって5員飽和炭素環を形成する場合、この環は、O、NおよびS(O)_m（ここで、mは、0、1または2である）から選択されるさらなるヘテロ原子団を含んでいてもよく；

Xは、ハロゲン、ヒドロキシ、C₁₋₄アルコキシ、ハロC₁₋₄アルキル、ハロC₁₋₄アルコキシおよびC₅₋₁₀アリールからなる群から選択され；

X'は、ハロゲン、ヒドロキシ、C₁₋₄アルキル、C₁₋₄アルコキシ、ハロC₁₋₄アルキル、ハロC₁₋₄アルコキシおよびC₅₋₁₀アリールからなる群から選択される；

（ここで、R³、R⁴、R⁵およびR⁶はすべてが同時に非置換メチルであることはない）；ただし、

同時に、Z¹がプロピルオキシであり、Z³がクロロであり、Z² = Z⁴ = Z⁵ = Hであり、R⁵およびR⁶が共にメチルである場合、R³およびR⁴はそれらが結合している窒素原子と一緒にあって2 - メチルピロリジン基を形成することはない；

同時に、Z¹がメチルであり、Z³がメトキシであり、Z² = Z⁴ = Z⁵ = Hであり、R⁵およびR⁶が共にメチルである場合、R³およびR⁴はそれらが結合している窒素原子と一緒にあってピロリジン基を形成することはない；

で示される化合物またはその塩もしくは溶媒和物が提供される。

【0008】

本明細書では、「アルキル」なる用語は全ての異性体形態の直鎖状または分枝状アルキル基をいう。C₁₋₄アルキルの例としては、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec - ブチルおよびtert - ブチルが挙げられる。

【0009】

本明細書では、「シクロアルキル」なる用語は非芳香環状飽和炭化水素環をいう。C₃₋₆シクロアルキルの例としては、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチルおよびシクロヘキシルが挙げられる。

【0010】

本明細書では、「アルコキシ」なる用語は - O - アルキル基をいう（ここで、アルキルは上記で定義したとおりである）。「メトキシ」なる用語は、- O - メチル基をいう。

【0011】

本明細書では、「アルキルチオ」なる用語は - S - アルキル基をいう（ここで、アルキルは上記で定義したとおりである）。「メチルチオ」なる用語は、- S - メチル基をいう。

【0012】

本明細書では、「アルキルスルホキシ」なる用語は - S(O) - アルキル基をいう（ここで、アルキルは上記で定義したとおりである）。

【0013】

本明細書では、「アルキルスルホニル」なる用語は - S(O)₂ - アルキル基をいう（ここで、アルキルは上記で定義したとおりである）。

【0014】

本明細書では、「C₅₋₁₀アリール」なる用語は5員もしくは6員単環式芳香族基または8員～10員二環式芳香族基をいう。C₅₋₁₀アリールの例としては、フェニル、インデニル、アズレニルおよびナフチルが挙げられる。

【0015】

本明細書では、「ハロゲン」およびその略語「ハロ」なる用語はフッ素、塩素、臭素またはヨウ素をいう。

【0016】

10

20

30

40

50

本明細書では、「ハロアルキル」なる用語は、いくつものフッ素原子、塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子で置換されている（これらの原子の混在を含む）上記で定義したアルキル基をいう。ハロアルキル基は、例えば、ハロゲン原子を1、2または3個含有してよい。例えば、ハロアルキル基は、全ての水素原子がハロゲン原子に置き換わったものであってよい。ハロアルキル基の例としては、フルオロメチル、ジフルオロメチルおよびトリフルオロメチルが挙げられる。

【0017】

本明細書では、「塩」なる用語は、無機または有機の酸または塩基から調製される本発明の化合物の塩、4級アンモニウム塩および内部形成塩をいう。生理学的に許容される塩は、親化合物と比べて水溶性が高いために医薬用途に特に適している。かかる塩は、明らかに、生理学的に許容される陰イオンまたは陽イオンを有していなければならない。適当には、本発明の化合物の生理学的に許容される塩としては、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、リン酸、メタリン酸、硝酸および硫酸のような無機酸で形成された酸付加塩、および酒石酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、クエン酸、リンゴ酸、乳酸、フマル酸、安息香酸、ギ酸、プロピオン酸、グリコール酸、グルコン酸、マレイン酸、コハク酸、カンファー硫酸、イソチオン酸、粘液酸、ゲンチシン酸、イソニコチン酸、糖酸、グルクロン酸、フル酸、グルタミン酸、アスコルビン酸、アントラニル酸、サリチル酸、フェニル酢酸、マンデル酸、エンボン酸（パモン酸）、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、パントテン酸、ステアリン酸、スルフィニル酸、アルギン酸、ガラクトン酸およびアリアルスルホン酸（例えば、ベンゼンスルホン酸およびp-トルエンスルホン酸）のような有機酸で形成された酸付加塩；アルカリ金属およびアルカリ土類金属、およびN,N-ジベンジルエチレンジアミン、クロロプロカイン、コリン、ジエタノールアミン、エチレンジアミン、メグルミン（N-メチルグルカミン）、リジンおよびプロカインのような有機塩基で形成された塩基付加塩；ならびに内部形成塩が挙げられる。生理学的に許容されない陰イオンまたは陽イオンを有する塩は、生理学的に許容される塩の製造のための、および/または非治療的な状況（例えば、インビトロでの状況）で用いるための有用な中間体として本発明の範囲内にある。塩は、いずれもの適当な化学量論を有していてもよい。例えば、塩は、1:1または2:1の化学量論を有していてもよい。非整数の化学量論比もまた起こり得る。

10

20

30

【0018】

本明細書では、「溶媒和物」なる用語は、溶質（本発明では、式(I)で示される化合物またはその塩）および溶媒によって形成される様々な化学量論の複合体をいう。本発明の目的のかかる溶媒は、溶質の生物学的活性を妨害してはならない。適当な溶媒の例としては、水、メタノール、エタノールおよび酢酸が挙げられるが、これらに限定されるものではない。好ましくは、使用される溶媒は、医薬上許容される溶媒である。適当な医薬上許容される溶媒の例としては、水、エタノールおよび酢酸が挙げられる。最も好ましくは、使用される溶媒は水である。

【0019】

一の実施態様では、 R^3 および R^4 の両方が同時に、同一の C_{1-4} アルキル、または同一の、1個またはそれ以上の基Yで置換されている C_{1-4} アルキルであるか、または R^3 および R^4 はそれらが結合している窒素原子と一緒にあって基Y'で置換されていてもよい飽和5員または6員炭素環を形成する。

40

【0020】

一の実施態様では、 R^3 および R^4 は共に C_{1-4} アルキルであり、例えば、メチルまたはエチルであり、例えば、メチルである。

【0021】

Yは、例えば、 C_{1-4} アルコキシ、ハロ C_{1-4} アルコキシおよび C_{5-10} アリールからなる群から選択され得る。一の実施態様では、Yは、 C_{1-4} アルコキシ、 C_{5-10} アリールからなる群から選択される。

【0022】

50

Y'は、例えば、ハロゲン、C₁₋₄アルキル、C₁₋₄アルコキシ、ハロC₁₋₄アルコキシおよびC₅₋₁₀アリールからなる群から選択され得る。一の実施態様では、Y'は、C₁₋₄アルキル、C₁₋₄アルコキシ、C₅₋₁₀アリールからなる群から選択される。

【0023】

一の実施態様では、R³およびR⁴は、独立して、水素、基Yで置換されていてもよいメチルおよびエチルから選択されるか、R³およびR⁴はそれらが結合している窒素原子と一緒にあって基Y'で置換されていてもよい飽和または部分不飽和（例えば、飽和）4員、5員、6員または7員炭素環を形成する。

【0024】

さらなる実施態様では、R³およびR⁴は、基Yで置換されていてもよいメチルおよびエチルから選択されるか、またはR³およびR⁴はそれらが結合している窒素原子と一緒にあって基Y'で置換されていてもよい飽和4員、5員または6員炭素環を形成する。例えば、R³およびR⁴は共に非置換メチルであるか、またはR³およびR⁴はそれらが結合している窒素原子と一緒にあって飽和5員または6員炭素環を形成する。

10

【0025】

Yは、例えば、C₁₋₄アルコキシ、ヒドロキシおよびC₃₋₅シクロアルキルからなる群から選択され得る。

【0026】

Y'は、例えば、ハロゲンおよびC₁₋₄アルキルからなる群から選択され得るか、またはY'は、5員または6員炭素環上の2個の原子の間で-CH₂-橋を形成してもよい。

20

【0027】

一の実施態様では、R⁵およびR⁶は共に同時に同一のC₁₋₄アルキル、または同一の、1個またはそれ以上の基Xで置換されているC₁₋₄アルキルであるか、またはR⁵およびR⁶はそれらが結合している炭素原子と一緒にあって基X'で置換されていてもよい飽和5員または6員炭素環を形成し、この5員または6員飽和炭素環は、さらに、O、NおよびS(O)_m（ここで、mは、0、1または2である）から選択されるさらなるヘテロ原子団を含んでいてもよい。

【0028】

さらなる実施態様では、R⁵およびR⁶はそれらが結合している炭素原子と一緒にあって飽和5員または6員炭素環、例えば、5員炭素環を形成する。

30

【0029】

Xは、例えば、ハロゲン、C₁₋₄アルコキシ、ハロC₁₋₄アルキル、ハロC₁₋₄アルコキシおよびC₅₋₁₀アリールからなる群から選択される。

【0030】

一の実施態様では、R⁵およびR⁶は、独立して、1個またはそれ以上の基Xで置換されていてもよいメチルおよびエチルから選択されるか；またはR⁵およびR⁶はそれらが結合している炭素原子と一緒にあって飽和5員または6員炭素環を形成し、R⁵およびR⁶がそれらが結合している炭素原子と一緒にあって5員飽和炭素環を形成する場合、この環は、さらに酸素ヘテロ原子を含んでいてもよい。一の実施態様では、R⁵およびR⁶の一方がエチルであり、他方がメチルである。

40

【0031】

例えば、一の実施態様では、R⁵およびR⁶は、独立して、メチルおよびエチルから選択されるか、またはR⁵およびR⁶はそれらが結合している炭素原子と一緒にあって飽和5員炭素環を形成する。例えば、さらなる実施態様では、R⁵およびR⁶は共にメチルであるか、またはR⁵およびR⁶はそれらが結合している炭素原子と一緒にあって飽和5員炭素環を形成する。

【0032】

Xは、例えば、ヒドロキシおよびC₁₋₄アルコキシからなる群から選択され得る。

【0033】

X'は、例えば、ヒドロキシおよびC₁₋₄アルコキシからなる群から選択され得る。

50

【 0 0 3 4 】

一の実施態様では、基 R^3 / R^4 の組および R^5 / R^6 の組のうち少なくとも 1 組は、それぞれ結合している窒素原子または炭素原子と共に環状の基を形成する。例えば、この環状の基は、5 員炭素環であり得る。

【 0 0 3 5 】

本発明の一の実施態様では、 Z^1 は、クロロ、 C_{1-4} アルキル、ハロ C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、ハロ C_{1-4} アルコキシ、 C_{1-4} アルキルチオ、フェニルおよびハロフェニルからなる群から選択され；

Z^2 は、水素、ヨード、ブロモ、クロロ、フルオロ、 C_{1-4} アルキル、ハロ C_{1-4} アルキル、ハロ C_{1-4} アルコキシ、フェニルおよびハロフェニルからなる群から選択され；

10

Z^3 は、水素、ヨード、ブロモ、クロロ、 C_{1-4} アルキル、ハロ C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、ハロ C_{1-4} アルコキシからなる群から選択され；

Z^4 は、水素、ヨード、ブロモ、クロロ、フルオロ、 C_{1-4} アルコキシ、ハロ C_{1-4} アルコキシ、フェニルおよびハロフェニルからなる群から選択され；

Z^5 は、水素、ヨード、ブロモ、クロロ、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、ハロ C_{1-4} アルコキシ、フェニルおよびハロフェニルからなる群から選択され；

ここで、 Z^1 、 Z^2 、 Z^3 、 Z^4 および Z^5 のうち水素であるのは 3 個以内である。

【 0 0 3 6 】

別の実施態様では、 Z^1 は、クロロ、ハロ C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、ハロ C_{1-4} アルコキシ、フェニルおよびハロフェニルからなる群から選択され、 Z^2 、 Z^3 、 Z^4 およ

20

【 0 0 3 7 】

さらなる実施態様では、

Z^1 は、クロロ、 C_{1-4} アルキルおよび C_{1-4} アルコキシからなる群から選択され；

Z^2 は、水素、ハロ C_{1-4} アルキルおよび C_{1-4} アルキルからなる群から選択され；

Z^3 は、水素であり；

Z^4 は、水素であり；

Z^5 は、水素および C_{1-4} アルキルからなる群から選択され；

ここで、 Z^1 、 Z^2 、 Z^3 、 Z^4 および Z^5 のうち水素であるのは 3 個以内である。

【 0 0 3 8 】

30

一の実施態様では、 Z^1 は、 C_{1-4} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{1-2} アルコキシ、 C_{1-4} アルキルチオ、ハロ C_{1-4} アルキル、フェニル、ハロ C_{1-4} アルコキシ、ハロフェニル、 C_{1-4} アルキルスルホキシ、 C_{1-4} アルキルスルホニル、ブロモおよびクロロからなる群から選択される。

【 0 0 3 9 】

一の実施態様では、 Z^1 は、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-2} アルコキシ、 C_{1-4} アルキルチオ、ハロ C_{1-4} アルキル、フェニル、ハロ C_{1-4} アルコキシ、ハロフェニルおよびクロロからなる群から選択される。

【 0 0 4 0 】

40

例えば、 Z^1 は、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-2} アルコキシ、 C_{1-4} アルキルチオ、ハロ C_{1-4} アルキルおよびクロロからなる群から選択され、特に、 C_{1-4} アルキルおよび C_{1-2} アルコキシからなる群から選択される。例えば、 Z^1 は、メチル、メチルチオ、エトキシおよびメトキシから選択され得る。

【 0 0 4 1 】

一の実施態様では、 Z^2 は、水素、ハロゲン、 C_{1-4} アルキル、フェニルおよびハロ C_{1-4} アルキルからなる群から選択される。例えば、 Z^2 は、水素、ハロゲンおよび C_{1-4} アルキルからなる群から選択され得る。例えば、 Z^2 は、水素、ブロモおよびメチルから選択され得る。例えば、 Z^2 は、水素であり得る。

【 0 0 4 2 】

一の実施態様では、 Z^3 は、水素、ハロゲン、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシおよび

50

ハロ C₁₋₄アルキルからなる群から選択される。例えば、Z³は、水素、ハロゲン、C₁₋₄アルキルおよびハロ C₁₋₄アルキルからなる群から選択され得る。例えば、Z³は、水素、フルオロ、クロロおよびトリフルオロメチルから選択され得る。

【 0 0 4 3 】

一の実施態様では、Z⁴は、水素、ハロゲン、C₁₋₃アルキル、フェニル、C₁₋₄アルコキシおよびハロ C₁₋₄アルキルからなる群から選択される。例えば、Z⁴は、水素およびハロゲンからなる群から選択され得る。例えば、Z⁴は、水素であり得る。

【 0 0 4 4 】

一の実施態様では、Z⁵は、水素、ヒドロキシ、フルオロ、クロロ、ブロモ、C₁₋₄アルキル、C₁₋₄アルコキシ、ハロ C₁₋₄アルキルおよびハロ C₁₋₄アルコキシからなる群から選択される；Z⁵は、クロロ、ブロモ、C₁₋₄アルキル、C₁₋₄アルコキシおよびハロ C₁₋₄アルキルからなる群から選択され得る。例えば、Z⁵は、ブロモ、メチルおよびトリフルオロメチルからなる群から選択され得る。

10

【 0 0 4 5 】

一の実施態様では、Z¹およびZ⁵の両方が同時に水素であることはない。さらなる実施態様では、Z¹、Z³およびZ⁵のすべてが同時に水素であることはない。

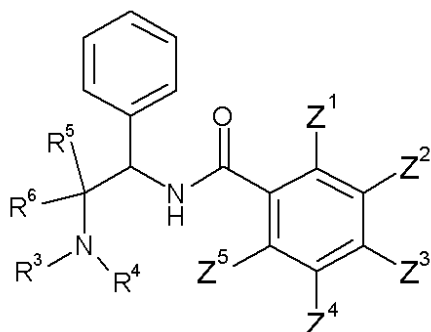
【 0 0 4 6 】

したがって、一の実施態様では、本発明は、式 (I a) :

【 0 0 4 7 】

【 化 2 】

20



(I a)

30

[式中、

Z¹は、C₁₋₄アルキル、C₁₋₂アルコキシ、C₁₋₄アルキルチオ、ハロ C₁₋₄アルキルおよびクロロからなる群から選択され；

Z²は、水素、ハロゲン、ハロ C₁₋₄アルキルおよびC₁₋₄アルキルからなる群から選択され；

Z³は、水素、ハロゲン、ハロ C₁₋₄アルキルおよびC₁₋₄アルキルからなる群から選択され；

Z⁴は、水素およびハロゲンからなる群から選択され；

40

Z⁵は、ブロモ、C₁₋₄アルキル、C₁₋₄アルコキシおよびハロ C₁₋₄アルキルからなる群から選択され；

R³およびR⁴は、独立して、非置換メチルまたはエチルであるか、またはR³およびR⁴はそれらが結合している窒素原子と一緒にあって飽和 5 員または 6 員炭素環を形成し；

R⁵およびR⁶は、独立して、メチルまたはエチルであるか、またはR⁵およびR⁶はそれらが結合している炭素原子と一緒にあって飽和 5 員炭素環を形成し；

基 R³ / R⁴の組およびR⁵ / R⁶の組のうち少なくとも 1 組は、それらがそれぞれ結合している窒素原子または炭素原子と共に環状の基を形成する]

で示される化合物またはその塩もしくは溶媒和物を提供する。

【 0 0 4 8 】

50

1つのパラメーターを用いて記載された本発明の実施態様の特徴は、別の実施態様の特征と組み合わせることができると解すべきである。かくして、本明細書の記載は、記載されているいずれか1つの実施態様の特征と他の実施態様の特征との組み合わせを含む。式(I)で示される化合物の全ての実施態様および特徴は、式(Ia)で示される化合物に当てはまる。

【0049】

本発明の化合物の例としては、以下に示される実施例1～260ならびにその塩および溶媒和物が挙げられる。

【0050】

式(I)で示される化合物は、2種類以上の形態で結晶化する能力を有することがある。これは、多形として知られる特徴であり、このような多形性形態(「多形体」)が式(I)の範囲内にあることが理解される。多形は、一般に、温度もしくは圧力または双方の変化に対する反応として起こることがあり、結晶化過程の変動に起因することもある。多形体は、X線回折図形、溶解性および融点のような当該技術分野で知られている様々な物理的特徴によって区別することができる。

10

【0051】

本明細書に記載した化合物のあるものは、立体異性体の形態で存在することがある(すなわち、それらは1個またはそれ以上の不斉炭素原子を含むことがあるか、またはシス-トランス異性を示すことがある)。個々の立体異性体(エナンチオマーおよびジアステレオ異性体)およびこれらの混合物は、本発明の範囲内に含まれる。同様に、式(I)で示される化合物は、この式で示される形態以外の互変異性体の形態で存在することがあり、これらもまた本発明の範囲内に含まれると解される。

20

【0052】

上記したように、式(I)で示される化合物の個々のエナンチオマーを調製することができる。好ましい実施形態では、光学的に純粋なエナンチオマーが望ましい。「光学的に純粋なエナンチオマー」なる用語は、化合物が、約90重量%を超えて所望の異性体を含み、好ましくは約95重量%を超えて所望の異性体を含み、最も好ましくは約99重量%を超えて所望の異性体を含むことを意味している(この重量パーセントは化合物の異性体の全重量をもとにしている)。場合によっては、特定構造の1のエナンチオマーは、同一構造の他のエナンチオマーよりも有意に高い活性を有することがある。キラルに純粋な化合物またはキラルに富んでいる化合物は、キラル選択的合成により、または、エナンチオマーの分離により製造することができる。エナンチオマーの分離は、最終生成物に対して行うことができ、別法としては、適当な中間体に対して行うことができる。

30

【0053】

本発明の化合物は、標準的な化学を含む様々な方法により製造することができる。先に定義したあらゆる可変要素は、他に示されない限り引き続き先に定義した意味を有する。以下に例示的な一般的合成方法を記載し、次に、実施例において本発明の特定の化合物を製造する。

【0054】

一般式(I)で示される化合物は、一部が以下の合成スキームによって記載されているような有機合成の技術分野で知られている方法により調製することができる。以下に記載するスキームの全てにおいて化学の一般的原理に従って必要に応じて感受性基または反応性基に対する保護基を使用することが十分に理解されることも認識される。保護基は標準的な有機合成方法に従って操作される(T. W. Greene and P. G. M. Wuts (1991) Protecting Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons)。これらの基は、化合物の合成の好都合な段階で当業者にとって容易に明らかな方法を用いて除去する。プロセスの選択、ならびに反応条件およびそれらを行う順序は、式(I)で示される化合物の製造と整合するものとする。当業者は、式(I)で示される化合物に立体中心が存在するか否かを理解するであろう。したがって、本発明は、両方の起こり得る立体異性体を含み、ラセミ化合物だけではなく個々のエナンチオマーも含む。立体化学が特定の位置で可変的である

40

50

と示されている場合、立体異性体の混合物を得ることができ、この混合物は示される場合には分離されている。立体異性体は、高速液体クロマトグラフィーまたは他の適当な手段により分離することができる。化合物が単一のエナンチオマーとして望まれる場合には、立体特異的合成により、または最終化合物もしくはいずれかの好都合な中間体の分割により得ることができる。最終生成物、中間体または出発物質の分割は、当該技術分野で知られているいずれかの適当な方法により行うことができる。例えば、Stereochemistry of Organic Compounds by E. L. Eliel, S. H. Wilen, and L. N. Mander (Wiley-Interscience, 1994)を参照されたい。

【0055】

上記にて定義した式(I)で示される化合物の製造のための典型的な反応経路を以下のスキームに示す。出発物質および試薬は、当業者に知られているか、および/または当該技術分野で知られている方法を用いて製造することができる。

10

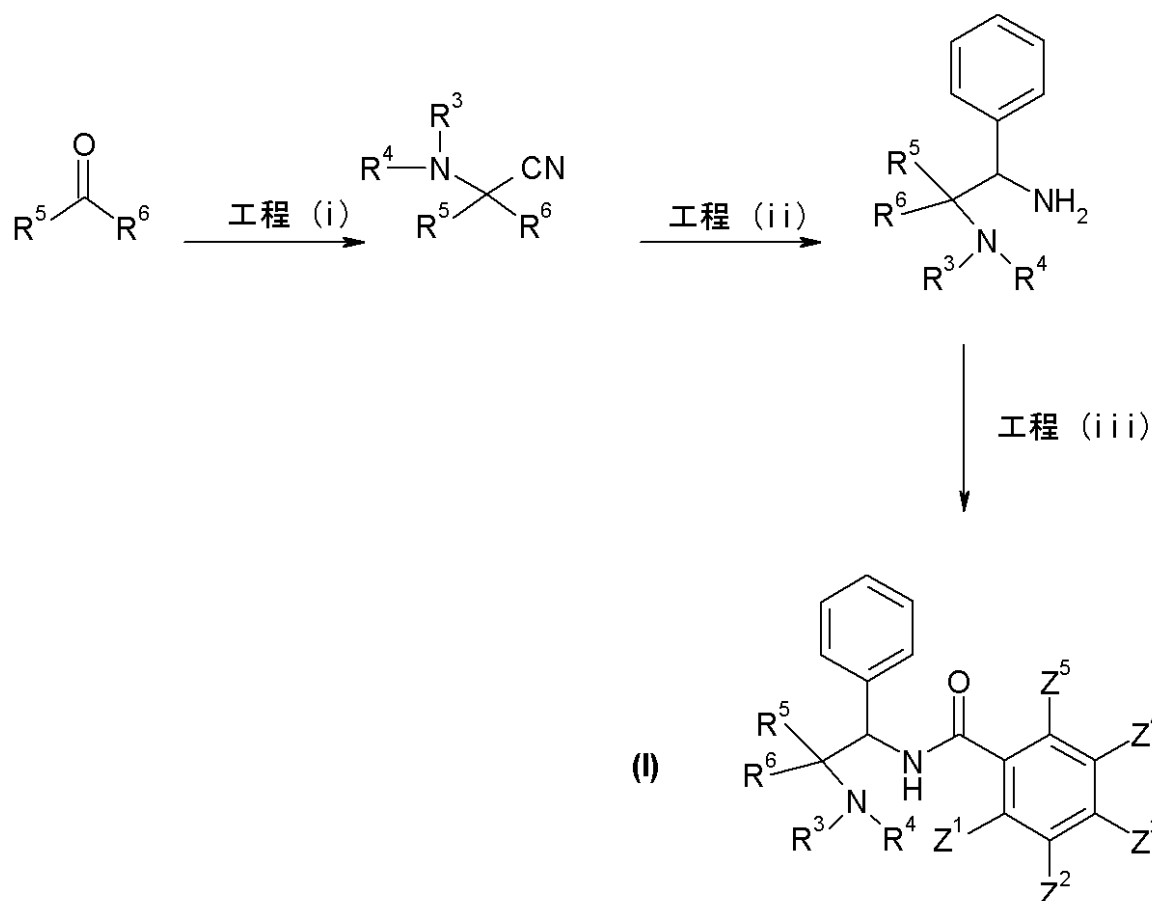
【0056】

式(I)で示される化合物は、公知の方法により(例えば、限定されないが下記スキームに概略記載される合成経路により)合成することができる。

【0057】

【化3】

スキーム1



20

30

40

ここで、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 Z^1 、 Z^2 、 Z^3 、 Z^4 および Z^5 は、式(I)で示される化合物について定義したとおりである。

【0058】

工程(i)は、例えば、水のような溶媒中、無機シアン化物(例えば、シアン化カリウム)の存在下でのケトンとアミンまたはアミン塩との反応により、または溶媒の不在下または酢酸のような溶媒中でのケトンとアミンおよびトリメチルシリルシアニドとの反応により行われる。

50

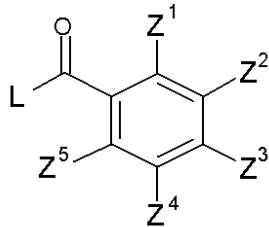
【 0 0 5 9 】

工程 (i i) は、適当な不活性溶媒 (例えば、テトラヒドロフラン) 中での適当な有機金属試薬 (例えば、フェニルリチウム) との逐次反応、次いで、適当な溶媒 (例えば、メタノール) 中での還元剤 (例えば、水素化ホウ素ナトリウム) による還元により行うことができる。

【 0 0 6 0 】

アシル化工程 (i i i) は、式 (I I I) :

【 化 4 】



(I I I)

10

[式中、 Z^1 、 Z^2 、 Z^3 、 Z^4 および Z^5 は、式 (I) において定義したとおりであり、 L は、適当な脱離基である]

で示される化合物との反応により行うことができる。脱離基の例としては、ハロゲン、ヒドロキシ、 $OC(=O)$ アルキル、 $OC(=O)O$ -アルキルおよび OSO_2Me が挙げられる。 L は、ハロゲンであってよく、工程 (i i i) におけるアシル化は、トリエチルアミンのような塩基の存在下にてジクロロメタンのような不活性溶媒中で行うことができる。 L がヒドロキシを表す場合、この反応は、好ましくは、カップリング試薬 (例えば、ジイミド試薬、例えば、 N,N -ジシクロヘキシルカルボジイミド (DCC)、 N -(3-(ジメチルアミノ)プロピル)- N -エチルカルボジイミド・塩酸塩 (EDC)、ポリマー担持 EDC 、ポリマー担持 DCC または O -(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-1,1,3,3-テトラメチルウロニウム・六フッ化リン酸塩 ($HATU$)) の存在下でのジクロロメタンのような不活性溶媒中で行われる。

20

【 0 0 6 1 】

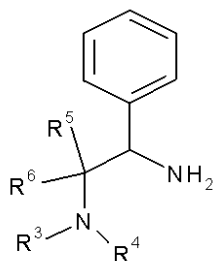
基 R^3 を別の基 R^3 に変換すること、ならびに基 R^4 、 R^5 および R^6 、および Z^1 、 Z^2 、 Z^3 、 Z^4 および Z^5 についても同様に変換することもこのスキームの範囲内にある。

30

【 0 0 6 2 】

したがって、第 2 の態様では、本発明は、式 (I I) :

【 化 5 】

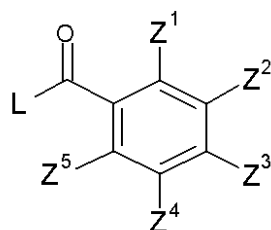


(I I)

40

[式中、 R^3 、 R^4 、 R^5 および R^6 は、式 (I) において定義したとおりである]
で示される化合物を式 (I I I) :

【化 6】



(I I I)

[式中、 Z^1 、 Z^2 、 Z^3 、 Z^4 および Z^5 は、式 (I) において定義したとおりであり、 L は、適当な脱離基を表す] 10

で示される化合物と反応させ；

次いで、

いずれもの保護基を除去してもよく；および／または

式 (I) で示される化合物を式 (I) で示される別の化合物に変換してもよく；および／または

塩または溶媒和物を形成してもよい

工程を含む、式 (I) で示される化合物の製造方法を提供する。

【 0 0 6 3 】

適当な脱離基 L としては、ハロゲン、ヒドロキシ、 $OC(=O)$ アルキル、 $OC(=O)O$ - アルキルおよび OSO_2Me が挙げられる。 20

【 0 0 6 4 】

式 (I) で示される化合物は、標準的な技術を用いて式 (I) で示されるさらなる化合物に変換することができる。例えば、限定ではなく例示であるが、起こり得る変換反応としては、塩化アセチルのような適当なアシル化剤によるアシル化、ヨウ化メチルのような適当なアルキル化剤を用いるアルキル化、およびメタンスルホン酸無水物のようなスルホニル化剤を用いるスルホニル化、およびトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウムのような還元剤の存在下でケトンまたはアルデヒドを用いる還元アミノ化による N - アルキル化が挙げられる。

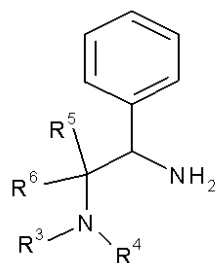
【 0 0 6 5 】

医薬上許容される塩は、適当な酸または酸誘導体との反応により慣用的に製造され得る。 30

【 0 0 6 6 】

さらなる態様では、本発明は、式 (I I)：

【化 7】



(I I)

[式中、 R^3 、 R^4 、 R^5 および R^6 は、式 (I) において定義したとおりである]
 で示される化合物 (ただし、式 (I I) で示される化合物は、同時に、 R^3 および R^4 がそれらが結合している窒素原子と一緒にあって非置換ピペリジン環を形成し、かつ、 R^5 および R^6 がそれらが結合している炭素原子と一緒にあって非置換シクロペンチル環を形成する化合物ではない) を提供する。

【 0 0 6 7 】

式 (I I) で示される化合物は、本発明の化合物の合成における中間体として有用である。

【 0 0 6 8 】

本発明の化合物は、G l y T 1 輸送体を阻害する。該化合物は、G l y T 2 輸送体よりもG l y T 1 を選択的に阻害することができる。

【 0 0 6 9 】

かかる化合物は、ある種の神経障害および神経精神障害の治療に適している。本明細書では、「治療」および「治療すること」なる用語は、確立された症状の軽減および/または治癒ならびに予防をいう。

【 0 0 7 0 】

G l y T 1 輸送体に対する本発明の化合物の親和性は、以下のアッセイによって決定することができる：

【 0 0 7 1 】

グリシン (タイプ 1) 輸送体を発現する H E K 2 9 3 細胞を細胞培養培地 [2 m M L - グルタミン、0 . 8 m g / m L G 4 1 8 および 1 0 % 熱不活化ウシ胎仔血清を含有する D M E M / N U T m i x F 1 2] 中にて 3 7 および 5 % C O ₂ で増殖させた。T 1 7 5 フラスコ中にて集密度 7 0 ~ 8 0 % に増殖した細胞を回収し、アッセイバッファー [1 4 0 m M N a C l 、5 . 4 m M K C l 、1 . 8 m M C a C l ₂ 、0 . 8 m M M g S O ₄ 、2 0 m M H E P E S 、5 m M グルコースおよび 5 m M アラニン、p H 7 . 4] に $1 . 3 2 \times 1 0 ^ 6$ 細胞 / m L で再懸濁させた。化合物を D M S O で最高濃度 2 . 5 m M から 2 . 5 倍に段階希釈し、各化合物から 1 1 データポイントの容量 - 応答を得た。各濃度の化合物 1 0 0 n L をアッセイプレートに加えた。該細胞懸濁液 ($1 . 3 2 \times 1 0 ^ 6$) に等容量の L e a d s e e k e r TM W G A S P A ビーズ (アッセイバッファーに懸濁した 1 2 . 5 m g / m l) を加え、この細胞 / ビーズ懸濁液 5 μ L を、試験化合物 1 0 0 n L を含有する 3 8 4 ウェル白色固体底プレートの各ウェルに移した (3 3 0 0 細胞 / ウェル) 。各ウェルに基質 (5 μ L) を加えた [2 . 5 μ M グリシンを含有するアッセイバッファーによる [³ H] - グリシンストックの 1 : 1 0 0 希釈] 。最終 D M S O 濃度は、1 % v / v であった。P e r k i n E l m e r V i e w l u x を用いてデータを集めた。A c t i v i t y B a s e を用いて p I C ₅₀ 値を決定した。

【 0 0 7 2 】

以下のアッセイを用いることもできる：

グリシン (タイプ 1) 輸送体を発現する H E K 2 9 3 細胞を、2 m M L - グルタミン、0 . 8 m g / m L G 4 1 8 および 1 0 % 熱不活化ウシ胎仔血清 (G i b c o B R L) を含有する細胞培養培地 (D M E M / N U T m i x F 1 2) 中にて 5 % C O ₂ 中、3 7 で増殖させる。T 1 7 5 フラスコ中にて集密度 7 0 ~ 8 0 % に増殖した細胞を回収し、アッセイバッファー [N a C l (1 4 0 m M) 、K C l (5 . 4 m M) 、C a C l ₂ (1 . 8 m M) 、M g S O ₄ (0 . 8 m M) 、H E P E S (2 0 m M) 、グルコース (5 m M) およびアラニン (5 m M) 、p H 7 . 4] に $4 \times 1 0 ^ 5$ 細胞 / m l で再懸濁させる。該細胞懸濁液に等容量の L e a d s e e k e r TM S P A ビーズ (アッセイバッファーに懸濁した 1 2 . 5 m g / m l) を添加する。化合物を D M S O 中 1 0 m M のストックとして調製する。化合物の 2 . 5 倍段階希釈を最高濃度 2 . 5 m M から D M S O で調製する。ハミングバードディスペンサーを用いてアッセイプレート (3 8 4 ウェル白色固体底プレート) に各濃度の化合物 1 0 0 n L を加える。次いで、マルチドロップディスペンサーを用いて化合物の上に細胞 / ビーズ混合物 5 μ L を加える。次いで、各ウェルに基質 (5 μ L) を加える (2 . 5 μ M グリシンを含有するアッセイバッファーによる H 3 - グリシンの 1 : 1 0 0 希釈) 。5 分間曝露して、P e r k i n E l m e r V i e w l u x を用いてデータを集める。A c t i v i t y B a s e を用いて p I C ₅₀ データ値を決定する。

【 0 0 7 3 】

化合物は、それらの遊離塩基形態または塩形態 (例えば、塩酸塩またはギ酸塩) でアッセイすることができる。上記アッセイは、一般に、 ± 3 標準偏差 = $\pm 0 . 5$ に修正される

10

20

30

40

50

データを提供すると考えられる。

【0074】

5.0またはそれ以上のGlyT1輸送体でのpIC₅₀を有する化合物はGlyT1輸送体で活性があるとみなされる。以下の実施例化合物は、5.0またはそれ以上のGlyT1輸送体でのpIC₅₀を有することが見出された。

【0075】

したがって、本発明のさらなる態様では、治療に用いるための式(I)で示される化合物またはその塩もしくは溶媒和物が提供される。

【0076】

本発明の別の態様では、GlyT1によって媒介される障害の治療に用いるための上記式(I)で示される化合物またはその塩もしくは溶媒和物が提供される。

10

【0077】

本明細書では、「GlyT1によって媒介される障害」なる用語は、GlyT1輸送体の活性を変更する薬物の投与により治療され得る障害をいう。上記のように、GlyT1輸送体の作用は、NMDA受容体周囲のグリシンの局部濃度に影響を及ぼす。NMDA受容体が効率よく機能するためにはある量のグリシンが必要とされるので、この局所濃度に対するいかなる変化もNMDA媒介神経伝達に影響を及ぼす可能性がある。上記したように、NMDA媒介神経伝達の変化は、ある種の神経精神障害、例えば、認知症、うつ病および精神病（例えば、統合失調症）、および学習および記憶障害、例えば、注意欠陥障害および自閉症に関係している。かくして、GlyT1輸送体の活性の変更はかかる障害に影響を及ぼすと考えられる。

20

【0078】

本明細書で言及するGlyT1により媒介される障害としては、統合失調症のような精神病、認知症、ならびに注意欠陥障害および器質脳症候群のような他の形態の認知障害を含む神経障害および神経精神障害が挙げられる。他の神経精神障害としては、薬物（フェンシクリジン、ケタミンおよび他の解離麻酔薬、アンフェタミンおよび他の精神刺激薬およびコカイン）誘発性精神病、情動障害に関連する精神病、短期反応精神病、統合失調感情性精神病、および精神病NOS、統合失調質もしくは統合失調型人格障害のような「統合失調症スペクトル」障害、または精神病に関連する疾病（例えば、大うつ病、躁うつ性（双極性）障害、アルツハイマー病および外傷後ストレス症候群）、ならびに自閉症、うつ病、良性の健忘症、小児学習障害および閉鎖性頭部損傷のようなNMDA受容体関連障害が挙げられる。

30

【0079】

式(I)で示される化合物は、例えば、統合失調症、統合失調感情障害、統合失調症様疾患、精神病性うつ病、躁病、急性躁病、妄想型および妄想性障害の治療において、抗精神病薬として有用である。

【0080】

本発明の範囲内では、本明細書で用いる用語は、Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th Edition, published by the American Psychiatric Association (DSM-IV) および / または International Classification of Diseases, 10th Edition (ICD-10) において分類されている。本明細書に記載する障害の様々な亜型は、本発明の部分として企図されるものである。以下に列挙する疾患の後の括弧内の番号は、DSM-IVにおける分類番号を意味する。

40

【0081】

詳しくは、式(I)で示される化合物は、亜型である、妄想型(295.30)、解体型(295.10)、緊張型(295.20)、鑑別不能型(295.90)および残遺型(295.60)を含む統合失調症；統合失調症様障害(295.40)；亜型である双極型およびうつ病型を含む統合失調感情障害(295.70)；亜型である色情型、誇大型、嫉妬型、被害型、身体型、混合型、および特定不能型を含む妄想性障害(297.1)；短期精神病性障害(298.8)；共有精神病性障害(297.3)；妄想を伴う亜型お

50

よび幻覚を伴う亜型を含む一般身体疾患を示す精神病性障害；妄想を伴う亜型（２９３．８１）および幻覚を伴う亜型（２９３．８２）を含む物質誘発性精神病性障害；および特定不能の精神病性障害（２９８．９）の治療に有用である。

【００８２】

式（Ⅰ）で示される化合物はまた、大うつ病エピソード、躁病エピソード、混合性エピソード、および軽躁病エピソードを含む気分障害；大うつ病性障害、気分変調性障害（３００．４）、特定不能のうつ病性障害（３１１）を含むうつ病性障害；双極性Ⅰ型障害、双極性Ⅱ型障害（軽躁病エピソードを伴う反復性大うつ病エピソード）（２９６．８９）、気分循環性障害（３０１．１３）および特定不能の双極性障害（２９６．８０）を含む双極性障害；一般身体疾患による気分障害（２９３．８３）（うつ病性の特徴を伴う亜型、大うつ病様エピソードを伴う亜型、躁病性の特徴を伴う亜型および混合性の特徴を伴う亜型を含む）、物質誘発性気分障害（うつ病性の特徴を伴う亜型、躁病性の特徴を伴う亜型および混合性の特徴を伴う亜型を含む）および特定不能の気分障害（２９６．９０）を含む他の気分障害の治療にも有用である。

【００８３】

式（Ⅰ）で示される化合物はまた、パニック発作、広場恐怖、パニック障害、パニック障害の既往歴のない広場恐怖（３００．２２）、動物型、自然環境型、血液・注射・外傷型、状況型およびその他の型の亜型を含む特定の恐怖症（３００．２９）、社会恐怖（３００．２３）、強迫性障害（３００．３）、心的外傷後ストレス障害（３０９．８１）、急性ストレス障害（３０８．３）、全般性不安障害（３００．０２）、一般身体疾患による不安障害（２９３．８４）、物質誘発性不安障害および特定不能の不安障害（３００．００）を含む不安障害の治療にも有用である。

【００８４】

式（Ⅰ）で示される化合物はまた、物質依存および物質乱用のような物質使用障害；物質中毒、物質離脱、物質誘発性せん妄、物質誘発性持続性認知症、物質誘発性持続性健忘性障害、物質誘発性精神病性障害、物質誘発性気分障害、物質誘発性不安障害、物質誘発性性機能不全、物質誘発性睡眠障害および幻覚剤持続性知覚障害（フラッシュバック）のような物質誘発性障害；アルコール依存（３０３．９０）、アルコール乱用（３０５．００）、アルコール中毒（３０３．００）、アルコール離脱（２９１．８１）、アルコール中毒せん妄、アルコール離脱せん妄、アルコール誘発性持続性認知症、アルコール誘発性持続性健忘性障害、アルコール誘発性精神病性障害、アルコール誘発性気分障害、アルコール誘発性不安障害、アルコール誘発性性機能不全、アルコール誘発性睡眠障害および特定不能のアルコール関連障害（２９１．９）のようなアルコール関連障害；アンフェタミン依存（３０４．４０）、アンフェタミン乱用（３０５．７０）、アンフェタミン中毒（２９２．８９）、アンフェタミン離脱（２９２．０）、アンフェタミン中毒せん妄、アンフェタミン誘発性精神病性障害、アンフェタミン誘発性気分障害、アンフェタミン誘発性不安障害、アンフェタミン誘発性性機能不全、アンフェタミン誘発性睡眠障害および特定不能のアンフェタミン関連障害（２９２．９）のようなアンフェタミン（またはアンフェタミン様）関連障害；カフェイン中毒（３０５．９０）、カフェイン誘発性不安障害、カフェイン誘発性睡眠障害および特定不能のカフェイン関連障害（２９２．９）のようなカフェイン関連障害；大麻依存（３０４．３０）、大麻乱用（３０５．２０）、大麻中毒（２９２．８９）、大麻中毒せん妄、大麻誘発性精神病性障害、大麻誘発性不安障害および特定不能の大麻関連障害（２９２．９）のような大麻関連障害；コカイン依存（３０４．２０）、コカイン乱用（３０５．６０）、コカイン中毒（２９２．８９）、コカイン離脱（２９２．０）、コカイン中毒せん妄、コカイン誘発性精神病性障害、コカイン誘発性気分障害、コカイン誘発性不安障害、コカイン誘発性性機能不全、コカイン誘発性睡眠障害および特定不能のコカイン関連障害（２９２．９）のようなコカイン関連障害；幻覚剤依存（３０４．５０）、幻覚剤乱用（３０５．３０）、幻覚剤中毒（２９２．８９）、幻覚剤持続性知覚障害（フラッシュバック）（２９２．８９）、幻覚剤中毒せん妄、幻覚剤誘発性精神病性障害、幻覚剤誘発性気分障害、幻覚剤誘発性不安障害および特定不能の幻覚剤関連障害（２９２

. 9) のような幻覚剤関連障害 ; 吸入剤依存 (3 0 4 . 6 0) 、吸入剤乱用 (3 0 5 . 9 0) 、吸入剤中毒 (2 9 2 . 8 9) 、吸入剤中毒せん妄、吸入剤誘発性持続性認知症、吸入剤誘発性精神病性障害、吸入剤誘発性気分障害、吸入剤誘発性不安障害、および特定不能の吸入剤関連障害 (2 9 2 . 9) のような吸入剤関連障害 ; ニコチン依存 (3 0 5 . 1) 、ニコチン離脱 (2 9 2 . 0) および特定不能のニコチン関連障害 (2 9 2 . 9) などのニコチンに関連する障害 ; オピオイド依存 (3 0 4 . 0 0) 、オピオイド乱用 (3 0 5 . 5 0) 、オピオイド中毒 (2 9 2 . 8 9) 、オピオイド離脱 (2 9 2 . 0) 、オピオイド中毒せん妄、オピオイド誘発性精神病性障害、オピオイド誘発性気分障害、オピオイド誘発性性機能不全、オピオイド誘発性睡眠障害および特定不能のオピオイド関連障害 (2 9 2 . 9) のようなオピオイド関連障害 ; フェンシクリジン依存 (3 0 4 . 6 0) 、フェンシクリジン乱用 (3 0 5 . 9 0) 、フェンシクリジン中毒 (2 9 2 . 8 9) 、フェンシクリジン中毒せん妄、フェンシクリジン誘発性精神病性障害、フェンシクリジン誘発性気分障害、フェンシクリジン誘発性不安障害および特定不能のフェンシクリジン関連障害 (2 9 2 . 9) のようなフェンシクリジン (またはフェンシクリジン様) 関連障害 ; 鎮静剤、催眠剤または抗不安薬依存 (3 0 4 . 1 0) 、鎮静剤、催眠剤または抗不安薬乱用 (3 0 5 . 4 0) 、鎮静剤、催眠剤または抗不安薬中毒 (2 9 2 . 8 9) 、鎮静剤、催眠剤または抗不安薬離脱 (2 9 2 . 0) 、鎮静剤、催眠剤または抗不安薬中毒せん妄、鎮静剤、催眠剤または抗不安薬離脱せん妄、鎮静剤、催眠剤または抗不安薬持続性認知症、鎮静剤、催眠剤または抗不安薬持続性健忘性障害、鎮静剤、催眠剤または抗不安薬誘発性精神病性障害、鎮静剤、催眠剤または抗不安薬誘発性気分障害、鎮静剤、催眠剤または抗不安薬誘発性不安障害、鎮静剤、催眠剤または抗不安薬誘発性性機能不全、鎮静剤、催眠剤または抗不安薬誘発性睡眠障害および特定不能の鎮静剤、催眠剤または抗不安薬関連障害 (2 9 2 . 9) のような鎮静剤、催眠剤または抗不安薬関連障害 ; 多物質依存 (3 0 4 . 8 0) のような多物質関連障害 ; ならびに、タンパク質同化ステロイド、硝酸塩吸入剤、および亜酸化窒素のような他の (または不明の) 物質関連障害を含めた、物質関連障害の治療にも有用である。

10

20

30

40

50

【 0 0 8 5 】

式 (I) で示される化合物はまた、原発性不眠症 (3 0 7 . 4 2) 、原発性過眠症 (3 0 7 . 4 4) 、ナルコレプシー (3 4 7) 、呼吸関連睡眠障害 (7 8 0 . 5 9) 、概日リズム睡眠障害 (3 0 7 . 4 5) 、および特定不能の睡眠異常 (3 0 7 . 4 7) のような睡眠異常のような原発性睡眠障害 ; 悪夢障害 (3 0 7 . 4 7) 、睡眠驚愕障害 (3 0 7 . 4 6) 、睡眠時遊行症 (3 0 7 . 4 6) および特定不能の睡眠時随伴症 (3 0 7 . 4 7) のような睡眠時随伴症のような原発性睡眠障害 ; 他の精神障害に関連した不眠症 (3 0 7 . 4 2) および他の精神疾患に関連した過眠症 (3 0 7 . 4 4) のような他の精神疾患に関連した睡眠疾患 ; 一般身体疾患による睡眠障害、亜型である不眠症型、過眠症型、睡眠時随伴症型および混合型を含む物質誘発性睡眠障害を含めた睡眠障害の治療にも有用である。

【 0 0 8 6 】

式 (I) で示される化合物はまた、亜型である制限型およびむちゃ食い / 排出型を含む神経性無食欲症 (3 0 7 . 1) ; 亜型である排出型および非排出型を含む神経性大食症 (3 0 7 . 5 1) ; 肥満 ; 強迫性摂食障害 ; および特定不能の摂食障害 (3 0 7 . 5 0) のような摂食障害の治療にも有用である。

【 0 0 8 7 】

式 (I) で示される化合物はまた、自閉性障害 (2 9 9 . 0 0) ; 亜型である注意欠陥 / 多動性障害混合型 (3 1 4 . 0 1) 、注意欠陥 / 多動性障害不注意優勢型 (3 1 4 . 0 0) 、注意欠陥 / 多動性障害多動性 - 衝動性優勢型 (3 1 4 . 0 1) および特定不能の注意欠陥 / 多動性障害 (3 1 4 . 9) を含む注意欠陥 / 多動性障害 ; 多動性障害 ; 亜型である小児期発症型 (3 2 1 . 8 1) 、青年期発症型 (3 1 2 . 8 2) および発症年齢特定不能 (3 1 2 . 8 9) を含む行為障害、反抗挑戦性障害 (3 1 3 . 8 1) および特定不能の破壊的行動障害のような破壊的行動障害 ; ならびにトウレット障害 (3 0 7 . 2 3) のようなチック障害の治療にも有用である。

【 0 0 8 8 】

式 (I) で示される化合物はまた、亜型である妄想性人格障害 (3 0 1 . 0)、統合失調質人格障害 (3 0 1 . 2 0)、統合失調型人格障害 (3 0 1 . 2 2)、反社会性人格障害 (3 0 1 . 7)、境界性人格障害 (3 0 1 . 8 3)、演技性人格障害 (3 0 1 . 5 0)、自己愛性人格障害 (3 0 1 . 8 1)、回避性人格障害 (3 0 1 . 8 2)、依存性人格障害 (3 0 1 . 6)、強迫性人格障害 (3 0 1 . 4) および特定不能の人格障害 (3 0 1 . 9) を含む人格障害の治療にも有用である。

【 0 0 8 9 】

式 (I) で示される化合物はまた、統合失調症、双極性障害、うつ病、認知障害に関連する他の精神障害および精神病性症状のような他の疾患における認知障害の治療を含めた、認知の向上にも有用である。本発明の範囲内では、認知障害なる用語は、例えば、注意、見当識を含む認知機能の障害、学習障害、記憶 (すなわち、記憶障害、健忘症、健忘性障害、一過性全健忘症候群および加齢に伴った記憶障害) および言語機能の障害 ; 脳卒中の結果としての認知障害、アルツハイマー病、ハンチントン病、ピック病、エイズ関連認知症、または多発梗塞性認知症、アルコール性認知症、甲状腺機能低下症関連認知症、ならびに小脳萎縮症および筋萎縮性側索硬化症のような他の変性障害に関連する認知症のような他の認知症状 ; せん妄またはうつ病 (仮性痴呆症状) 心的外傷、頭部外傷、年齢関連認知低下、脳卒中、神経変性、薬物誘発性状態、神経毒性物質、軽度認知障害、年齢関連認知障害、自閉症関連認知障害、ダウン症候群、精神病に関連する失認、および電気ショック療法後関連認知障害のような認知低下を引き起こす可能性のある他の急性または亜急性病態 ; ならびにパーキンソン病、神経遮断薬誘発性パーキンソニズムおよび遅発性ジスキネジーのような運動障害性障害の治療を含む。

【 0 0 9 0 】

式 (I) で示される化合物はまた、性的欲求低下障害 (3 0 2 . 7 1) および性嫌悪障害 (3 0 2 . 7 9) のような性的欲求の障害、女性の性的興奮の障害 (3 0 2 . 7 2) および男性の勃起障害 (3 0 2 . 7 2) のような性的興奮の障害 ; 女性オルガズム障害 (3 0 2 . 7 3)、男性オルガズム障害 (3 0 2 . 7 4) および早漏 (3 0 2 . 7 5) のようなオルガズム障害、性交疼痛症 (3 0 2 . 7 6) および膣痙攣 (3 0 6 . 5 1) のような性交疼痛障害、特定不能の性機能不全 (3 0 2 . 7 0) を含む性機能不全 ; 露出症 (3 0 2 . 4)、フェティシズム (3 0 2 . 8 1)、窃触症 (3 0 2 . 8 9)、小児性愛 (3 0 2 . 2)、性的マゾヒズム (3 0 2 . 8 3)、性的サディズム (3 0 2 . 8 4)、服装倒錯的フェティシズム (3 0 2 . 3)、窃視症 (3 0 2 . 8 2) および特定不能の性嗜好異常 (3 0 2 . 9) のような性嗜好異常 ; 小児の性同一性障害 (3 0 2 . 6) および青年期または成人の性同一性障害 (3 0 2 . 8 5) のような性同一性障害 ; ならびに特定不能の性障害 (3 0 2 . 9) の治療にも有用である。

【 0 0 9 1 】

本発明はまた、統合失調症、気分障害、不安障害、物質関連障害、睡眠障害、摂食障害、自閉症性障害、注意欠陥 / 多動性障害、破壊的行動障害、チック障害、人格障害、他の疾患における認知障害、性機能不全、パーキンソン病、運動障害性障害、うつ病、双極性障害、認知障害、肥満、嘔吐、運動障害、強迫性障害、健忘症、攻撃性、めまい、認知症および概日リズム障害の治療に使用するための、上記式 (I) で示される化合物またはその医薬上許容される塩もしくは溶媒和物を提供する。

【 0 0 9 2 】

本発明はまた、精神病性障害、物質乱用、認知障害、肥満および胃運動障害の治療に使用するための上記式 (I) で示される化合物またはその医薬上許容される塩もしくは溶媒和物を提供する。

【 0 0 9 3 】

本発明の別の態様では、上記で定義した式 (I) で示される化合物またはその塩もしくは溶媒和物の有効量を投与することを含む、G l y T 1 によって媒介される障害に罹患しているかまたは罹患しやすいヒトを含む哺乳動物を治療する方法が提供される。

【 0 0 9 4 】

本発明はまた、統合失調症、気分障害、不安障害、物質関連障害、睡眠障害、摂食障害、自閉症性障害、注意欠陥／多動性障害、破壊的行動障害、チック障害、人格障害、他の疾患における認知障害、性機能不全、パーキンソン病、運動障害性障害、うつ病、双極性障害、認知障害、肥満、嘔吐、運動障害、強迫性障害、健忘症、攻撃性、めまい、認知症および概日リズム障害を治療する方法であって、該治療を必要とする哺乳動物に上記式（Ⅰ）で示される化合物またはその医薬上許容される塩もしくは溶媒和物の有効量を投与することを含む方法を提供する。

【 0 0 9 5 】

本発明は、精神病性障害、物質乱用、認知障害、肥満および胃運動障害を治療する方法であって、該治療を必要とする哺乳動物に上記式（Ⅰ）で示される化合物またはその医薬上許容される塩もしくは溶媒和物の有効量を投与することを含む方法を提供する。

【 0 0 9 6 】

式（Ⅰ）で示される化合物はまた、抗痙攣薬としても有用である。かくして、式（Ⅰ）で示される化合物は、哺乳動物における痙攣、および特にヒトにおける癲癇の治療に有用である。「癲癇」は、以下の発作を含むことを企図される：単純部分発作、複雑部分発作、二次性全般発作、欠神発作、ミオクローヌス性発作、間代性発作、強直性発作、強直性間代性発作および脱力発作を含む全般発作。本発明はまた、痙攣を治療する方法であって、該治療を必要とする哺乳動物に上記式（Ⅰ）で示される化合物またはその医薬上許容される塩もしくは溶媒和物の有効量を投与することを含む方法を提供する。癲癇の治療は、式（ⅠⅠⅠ）で示される化合物もしくはその医薬上許容される塩、または上記で定義した組成物の非毒性抗痙攣有効量の投与により行うことができる。

【 0 0 9 7 】

式（Ⅰ）で示される化合物はまた、神経因性疼痛（例えば、糖尿病性ニューロパチー、坐骨神経痛、非特異的腰痛、多発性硬化症疼痛、線維筋痛症、H I V 関連ニューロパチー、ヘルペス後神経痛および三叉神経痛のような神経痛における）および身体外傷、切断、癌、トキシンまたは慢性炎症性疾患によりもたらされる疼痛の治療における使用を見出す。

【 0 0 9 8 】

本発明の別の態様では、G l y T 1 によって媒介される障害の治療のための薬物の調製における、上記で定義した式（Ⅰ）で示される化合物またはその塩もしくは溶媒和物の使用が提供される。

【 0 0 9 9 】

好ましくは、上記の使用または方法により治療される G l y T 1 によって媒介される障害は、統合失調症を含む精神病、認知症および注意欠陥障害、特に統合失調症である。

【 0 1 0 0 】

本発明は、統合失調症、気分障害、不安障害、物質関連障害、睡眠障害、摂食障害、自閉症性障害、注意欠陥／多動性障害、破壊的行動障害、チック障害、人格障害、他の疾患における認知障害、性機能不全、パーキンソン病、運動障害性障害、うつ病、双極性障害、認知障害、肥満、嘔吐、運動障害、強迫性障害、健忘症、攻撃性、めまい、認知症および概日リズム障害を治療するための薬物の製造における、上記式（Ⅰ）で示される化合物またはその医薬上許容される塩もしくは溶媒和物の使用も提供する。

【 0 1 0 1 】

本発明は、精神病性障害、物質乱用、認知障害、肥満および胃運動障害の治療のための薬物の製造における、上記式（Ⅰ）で示される化合物またはその医薬上許容される塩もしくは溶媒和物の使用も提供する。

【 0 1 0 2 】

本明細書では、「有効量」なる用語は、例えば研究者または臨床医が求める組織、系、動物またはヒトの生物学的反応または医学的反応を誘発するであろう薬物または薬剤の量を意味する。

10

20

30

40

50

【 0 1 0 3 】

本発明にしたがって用いる化合物は、未加工の物質として投与することができるが、好ましくは、該有効成分は、医薬組成物の形態で提供される。

【 0 1 0 4 】

したがって、本発明のさらなる態様では、上記式 (I) で示される化合物またはその塩もしくは溶媒和物、および少なくとも 1 つの医薬上許容される担体、希釈剤または賦形剤を含む医薬組成物が提供される。

【 0 1 0 5 】

これらの医薬組成物は、例えば統合失調症のような G l y T 1 阻害薬が指摘される臨床的病状の治療に用いることができる。担体は、受容者にとって医薬上許容できなければならない、組成物中の他の成分と適合しなければならない、すなわち、他の成分に対して有害な影響を及ぼしてはならない。担体は、固体でも液体でもよく、好ましくは、単位投与製剤として、式 (I) で示される少なくとも 1 つの化合物またはその塩もしくは溶媒和物とともに処方される。所望により、他の生理学的に活性な成分もまた、本発明の医薬組成物に配合されてもよい。

【 0 1 0 6 】

有利には、本発明の化合物を、1つまたはそれ以上の他の治療薬、例えば、5 H T 3 アンタゴニスト、セロトニン作動薬、N K - 1 アンタゴニスト、選択的セロトニン再取り込み阻害薬 (S S R I)、ノルアドレナリン再取り込み阻害薬 (S N R I)、三環系抗うつ薬、ドーパミン作動性抗うつ薬、H 3 アンタゴニスト、5 H T 1 A アンタゴニスト、5 H T 1 B アンタゴニスト、5 H T 1 D アンタゴニスト、D 1 作動薬、M 1 作動薬および/または抗痙攣薬のような様々な抗うつ薬、ならびに非定型抗精神病薬および向知性薬と組み合わせ用いてもよいことは当業者であれば理解するであろう。

【 0 1 0 7 】

本発明の化合物と組み合わせ用いることができる適当な 5 H T 3 アンタゴニストとしては、例えば、オンダンセトロン、グラニセトロン、メトクロプラミドが挙げられる。

【 0 1 0 8 】

本発明の化合物と組み合わせ用いることができる適当なセロトニン作動薬としては、スマトリプタン、ラウオルチン (rauwolscine)、ヨヒンビン、メトクロプラミドが挙げられる。

【 0 1 0 9 】

本発明の化合物と組み合わせ用いることができる適当な S S R I としては、フルオキセチン、シタロプラム、フェモキセチン、フルボキサミン、パロキセチン、インダルピン、セルトラリン (sertraline)、ジメルジンが挙げられる。

【 0 1 1 0 】

本発明の化合物と組み合わせ用いることができる適当な S N R I としては、ベンラファキシンおよびレボキセチンが挙げられる。

【 0 1 1 1 】

本発明の化合物と組み合わせ用いることができる適当な三環系抗うつ薬としては、イミプラミン、アミトリプチリン、クロミプラミンおよびノルトリプチリンが挙げられる。

【 0 1 1 2 】

本発明の化合物と組み合わせ用いることができる適当なドーパミン作動性抗うつ薬としては、ピロピオンおよびアミネプチンが挙げられる。

【 0 1 1 3 】

本発明の化合物と組み合わせ用いることができる適当な抗痙攣薬としては、例えば、ジバルプロエクス、カルバマゼピンおよびジアゼパムが挙げられる。

【 0 1 1 4 】

本発明の化合物と組み合わせ用いることができる適当な非定型抗精神病薬としては、例えば、リスペリドン、オランザピン、ジブラシドン、アリピプラゾールおよびクロザピンが挙げられる。

10

20

30

40

50

【 0 1 1 5 】

組合せまたは組成物の化合物は、同時に（同一の医薬製剤または異なる医薬製剤のいずれかにおいて）、別々に、または逐次に投与することができることが理解されよう。

【 0 1 1 6 】

式（Ⅰ）で示される化合物ならびにそれらの医薬上許容される塩および溶媒和物はマタ、精神障害の治療の改善をもたらすための、他の定型および非定型抗精神病薬との組合せに適している。式（Ⅰ）で示される化合物ならびにそれらの医薬上許容される塩および溶媒和物の組合せ、使用および治療方法に関連する特定の利点としては、個々の成分が通常用いられるよりも低い投与量で有効性が同等であるかまたは向上していることが挙げられる。精神障害の陽性症状および／または陰性症状および／または認知症状の治療の改善も
10
見ることができる。本発明の組合せ、使用および治療方法はまた、ある神経遮断薬での治療に十分に反応できないかまたは耐性である患者の治療にも利点をもたらすことができる。

【 0 1 1 7 】

本発明の併用療法は、好ましくは、付加的に投与される。付加的投与とは、別々の医薬組成物または装置の形態での各成分の同時期または重複投与を意味する。この2つまたはそれ以上の治療薬の治療目的投与方針は、当業者によりおよび本明細書で一般に付加的治療目的投与と称される；それはアドオン式治療目的投与としても知られている。患者が式（Ⅰ）で示される化合物またはその医薬上許容される塩もしくは溶媒和物および少なくとも1つの神経遮断薬の別々であるが同時期のまたは重複する治療目的投与を受けるありと
20
あらゆる治療方針が本発明の範囲内である。本明細書に記載した付加的治療目的投与のの実施形態では、患者は、典型的には、ある期間、1つまたはそれ以上の成分の治療目的投与により安定化され、次いで、別の成分の投与を受ける。本発明の範囲内では、少なくとも1つの神経遮断薬の投与を受けている患者に式（Ⅰ）で示される化合物またはその医薬上許容される塩もしくは溶媒和物を付加的治療目的治療として投与することが好ましいが、本発明の範囲はまた、式（Ⅰ）で示される化合物またはその医薬上許容される塩もしくは溶媒和物の投与を受けている患者への少なくとも1つの神経遮断薬の付加的治療目的投与も含む。

【 0 1 1 8 】

本発明の併用療法はまた、同時に投与してもよい。同時投与とは、個々の成分が両成分を含むか含有する単一の医薬組成物の形態または装置の形態で一緒に投与されるか、またはそれぞれが1つの成分を含む別々の組成物もしくは装置として同時に投与される治療方針を意味する。このような、同時併用のための別々の個々の成分の組合せは、複数部品からなるキットの形態で提供することができる。
30

【 0 1 1 9 】

したがって、さらなる態様では、本発明は、少なくとも1つの神経遮断薬の治療目的投与を受けている患者への式（Ⅰ）で示される化合物またはその医薬上許容される塩もしくは溶媒和物の付加的治療目的投与による精神病性障害の治療方法を提供する。さらなる態様では、本発明は、少なくとも1つの神経遮断薬の治療目的投与を受けている患者における精神病性障害の治療のための付加的治療目的投与のための薬物の製造における式（Ⅰ）
40
で示される化合物またはその医薬上許容される塩もしくは溶媒和物の使用を提供する。本発明はまた、少なくとも1つの神経遮断薬の治療目的投与を受けている患者における精神病性障害の治療のための付加的治療目的投与に用いるための式（Ⅰ）で示される化合物またはその医薬上許容される塩もしくは溶媒和物を提供する。

【 0 1 2 0 】

さらなる態様では、本発明は、式（Ⅰ）で示される化合物またはその医薬上許容される塩もしくは溶媒和物の治療目的投与を受けている患者への少なくとも1つの神経遮断薬の付加的治療目的投与による精神病性障害の治療方法を提供する。さらなる態様では、本発明は、式（Ⅰ）で示される化合物またはその医薬上許容される塩もしくは溶媒和物の治療目的投与を受けている患者における精神病性障害の治療のための付加的治療目的投与のた
50

めの薬物の製造における少なくとも1つの神経遮断薬の使用を提供する。本発明はまた、式(I)で示される化合物またはその医薬上許容される塩もしくは溶媒和物の治療目的投与を受けている患者における精神病性障害の治療のための付加的治療目的投与のための少なくとも1つの神経遮断薬をさらに提供する。

【0121】

さらなる一態様では、本発明は、少なくとも1つの神経遮断薬と組み合わせた式(I)で示される化合物またはその医薬上許容される塩もしくは溶媒和物の同時治療目的投与による精神病性障害の治療方法を提供する。本発明はまた、精神病性障害の治療における同時治療目的投与のための薬物の製造における式(I)で示される化合物またはその医薬上許容される塩もしくは溶媒和物および少なくとも1つの神経遮断薬の組合せの使用を提供する。本発明はまた、精神病性障害の治療における少なくとも1つの神経遮断薬との同時治療目的投与のための薬物の製造における式(I)で示される化合物またはその医薬上許容される塩の使用を提供する。本発明はまた、精神病性障害の治療における少なくとも1つの神経遮断薬との同時治療目的投与に用いるための式(I)で示される化合物またはその医薬上許容される塩を提供する。本発明はまた、精神病性障害の治療における式(I)で示される化合物またはその医薬上許容される塩との同時治療目的投与のための薬物の製造における少なくとも1つの神経遮断薬の使用を提供する。

10

【0122】

さらなる態様では、本発明は、式(I)で示される化合物またはその医薬上許容される塩もしくは溶媒和物および少なくとも1つの気分安定薬または抗躁病薬を含む医薬組成物の同時治療目的投与による精神病性障害の治療方法、式(I)で示される化合物またはその医薬上許容される塩もしくは溶媒和物および少なくとも1つの気分安定薬または抗躁病薬を含む医薬組成物、精神病性障害の治療のための薬物の製造における式(I)で示される化合物またはその医薬上許容される塩もしくは溶媒和物および少なくとも1つの気分安定薬または抗躁病薬を含む医薬組成物の使用、ならびに精神病性障害の治療に用いるための式(I)で示される化合物またはその医薬上許容される塩もしくは溶媒和物および少なくとも1つの気分安定薬または抗躁病薬を含む医薬組成物を提供する。

20

【0123】

さらなる態様では、本発明は、式(I)で示される化合物またはその医薬上許容される塩もしくは溶媒和物を含む第1投与剤形およびそれぞれが神経遮断薬を含む1つまたはそれ以上のさらなる投与剤形を含む、精神病性障害の治療において用いるための同時治療目的投与のための複数部品からなるキットを提供する。

30

【0124】

本発明の範囲内で、精神障害なる用語は、統合失調症、気分障害、不安障害、物質関連障害、睡眠障害、摂食障害、自閉症性障害、注意欠陥/多動性障害、破壊的行動障害、チック障害、人格障害、他の疾患における認知障害、性機能不全、運動障害性障害、うつ病、双極性障害、認知障害および強迫性障害ならびに本明細書に記載した様々な形態の障害の全てのような上記のこれらの障害を含み、これらは本発明の一部として企図される。

【0125】

本発明において有用な神経遮断薬/抗精神病薬の例としては、ハロペリドール、ピモジドおよびドロペリドールのようなブチロフェノン系；クロルプロマジン、チオリダジン、メソリダジン、トリフルオペラジン、ペルフェナジン、フルフェナジン、チフルプロマジン(thiflupromazine)、プロクロルペラジンおよびアセトフェナジンのようなフェノチアジン系；チオチキセンおよびクロルプロチキセンのようなチオキサテン系；チエノベンゾジアゼピン系；ジベンゾジアゼピン系；ベンゾイソオキサゾール系；ジベンゾチアゼピン系；イミダゾリジノン系；ベンゾイソチアゾリル-ピペラジン系；ラモトリジンのようなトリアジン；ロキサピンのようなジベンゾオキサゼピン系；モリンドンのようなジヒドロインドロン系；アリピプラゾール；ならびに抗精神病活性を有するこれらの誘導体が挙げられるが、これらに限定されるものではない。

40

【0126】

50

本発明における使用に好ましい神経遮断薬の例を表 A に示す。

【 0 1 2 7 】

【 表 1 - 1 】

表 A
神経遮断薬

一般名	商品名	投与経路	剤形	投与量範囲および (中間値) *
クロザピン	CLOZARIL	経口	錠剤	1 2 . 5 ~ 9 0 0 m g / 日 (3 0 0 ~ 9 0 0 m g / 日)
オランザピン	ZYPREXA	経口	錠剤	5 ~ 2 5 m g / 日 (1 0 ~ 2 5 m g / 日)
ジプラシドン	GEODON	経口	カプセル剤	2 0 ~ 8 0 m g / 1 日 2 回 (8 0 ~ 1 6 0 m g / 日)
リスペリドン	RISPERDAL	経口	液剤 錠剤	2 ~ 1 6 m g / 日 錠剤 (4 ~ 1 2 m g / 日)
フマル酸クエチアピン	SEROQUEL	経口	錠剤	5 0 ~ 9 0 0 m g / 日 (3 0 0 ~ 9 0 0 m g / 日)
セルチンドール	SERLECT			(4 ~ 2 4 m g / 日)
アミスルプリド				
ハロペリドール	HALDOL	経口	錠剤	1 ~ 1 0 0 m g / 日 (1 ~ 1 5 m g / 日)
デカン酸ハロペリドール	HALDOL Decanoate	非経口	注射剤	
乳酸ハロペリドール	HALDOL INTENSOL	経口	液剤	
		非経口	注射剤	
クロルプロマジン	THORAZINE	直腸	坐剤	3 0 ~ 8 0 0 m g / 日 (2 0 0 ~ 5 0 0 m g / 日)
		経口	カプセル剤 液剤 錠剤	
		非経口	注射剤	
フルフェナジン	PROLIXIN			0 . 5 ~ 4 0 m g / 日 (1 ~ 5 m g / 日)
デカン酸フルフェナジン	PROLIXIN Decanoate	非経口	注射剤	(経口投与で示した投与量の 約半分)
エナント酸フルフェナジン	PROLIXIN	非経口	注射剤	(上記に同じ)
塩酸フルフェナジン	PROLIXIN	経口	エリキシル剤 液剤	
		非経口	注射剤	
チオチキセン	NAVANE	経口	カプセル剤	6 ~ 6 0 m g / 日 (8 ~ 3 0 m g / 日)
塩酸チオチキセン	NAVANE	経口	液剤	
		非経口	注射剤	
トリフルオペラジン	STELAZINE			(2 ~ 4 0 m g / 日)
ペルフェナジン	TRILAFON	経口	液剤 錠剤	1 2 ~ 6 4 m g / 日 (1 6 ~ 6 4 m g / 日)
		非経口	注射剤	
ペルペハジンおよび 塩酸アミトリプチリン	ETRAFON TRIAVIL	経口	錠剤	

【表 1 - 2】

一般名	商品名	投与経路	剤形	投与量範囲および (中間値) *
チオリダジン	MELLARIL	経口	懸濁剤 液剤 錠剤	150～800mg/日 (100～300mg/日)
メソリダジン				(30～400mg/日)
モリンドン	MOBAN			50～225mg/日 (15～150mg/日)
塩酸モリンドン	MOBAN	経口	液剤	
ロキサピン	LOXITANE			20～250mg/日 (60～100mg/日)
塩酸ロキサピン	LOXITANE	経口	液剤	
		非経口	注射剤	
コハク酸ロキサピン	LOXITANE	経口	カプセル剤	
ピモジド				(1～10mg/日)
フルペンチキソール				
プロマジン	SPARINE			
トリフルプロマジン	VESPRIN			
クロルプロチキセン	TARACTAN			
ドロペリドール	INAPSINE			
アセトフェナジン	TINDAL			
プロクロルペラジン	COMPAZINE			
メトトリメブラジン	NOZINAN			
ピボチアジン	PIPOTRIL			
アリピプラゾール				
ホペリドン				

10

20

【0128】

選択された神経遮断薬の商品名および供給業者の例は以下の通りである：クロザピン（Mylan、Zenith Goldline、UDL、Novartisから商品名CLOZARIL（登録商標）で入手可能）；オランザピン（Lillyから商品名ZYPREX（登録商標）で入手可能）；ジブラシドン（Pfizerから商品名GEODON（登録商標）で入手可能）；リスペリドン（Janssenから商品名RISPERDAL（登録商標）で入手可能）；フマル酸クエチアピン（AstraZenecaから商品名SEROQUEL（登録商標）で入手可能）；ハロペリドール（Ortho-McNeilから商品名HALDOL（登録商標）で入手可能）；クロルプロマジン（SmithKline Beecham（GSK）から商品名THORAZINE（登録商標）で入手可能）；フルフェナジン（Apothecon、Copley、Schering、TevaおよびAmerican Pharmaceutical Partners、Pasadenaから商品名PROLIXIN（登録商標）で入手可能）；チオチキセン（Pfizerから商品名NAVANE（登録商標）で入手可能）；トリフルオロペラジン（10-[3-(4-メチル-1-ピペラジニル)プロピル]-2-(トリフルオロメチル)フェノチアジン・二塩酸塩、Smith Klein Beckmanから商品名STELAZINE（登録商標）で入手可能）；ペルフェナジン（Scheringから商品名TRILAFON（登録商標）で入手可能）；チオリダジン（Novartis、Roxane、HiTech、TevaおよびAlpharmaから商品名MELLARIL（登録商標）で入手可能）；モリンドン（Endoから商品名MOBAN（登録商標）で入手可能）；およびロキサピン（Watsonから商品名LOXITANE（登録商標）で入手可能）。さらにまた、ベンペリドール（Glianimon（登録商標））、ペラジン（Taxilan（登録商標））またはメルペロン（Eunerpan（登録商標））を用いることができる。

30

40

【0129】

他の好ましい神経遮断薬としては、プロマジン（商品名SPARINE（登録商標）で入手可能）、トリフルプロマジン（商品名VESPRIN（登録商標）商品名で入手可能）、クロルプロチキセン（TARACTAN（登録商標）で入手可能）、ドロペリドール

50

ル（商品名 I N A P S I N E（登録商標）で入手可能）、アセトフェナジン（商品名 T I N D A L（登録商標）で入手可能）、プロクロルペラジン（商品名 C O M P A Z I N E（登録商標）で入手可能）、メトリメブラジン（商品名 N O Z I N A N（登録商標）で入手可能）、ピボチアジン（商品名 P I P O T R I L（登録商標）で入手可能）、ジブラシドンおよびホペリドンが挙げられる。

【 0 1 3 0 】

本発明で用いるための特に好ましい神経遮断薬は、オランザピン、リスペリドン、クエチアピン、アリピプラゾール、ハロペリドール、クロザピン、ジブラシドンおよびオサネタントである。

【 0 1 3 1 】

本発明の化合物が、有利には、1つまたはそれ以上の他の治療薬、例えば、5 H T 3 アンタゴニスト、セロトニン作動薬、N K - 1 アンタゴニスト、選択的セロトニン再取り込み阻害薬（S S R I）、ノルアドレナリン再取り込み阻害薬（S N R I）、三環系抗うつ薬、ドーパミン作動性抗うつ薬、H 3 アンタゴニスト、5 H T 1 A アンタゴニスト、5 H T 1 B アンタゴニスト、5 H T 1 D アンタゴニスト、D 1 作動薬、M 1 作動薬および/または抗痙攣薬のような様々な抗うつ薬、ならびに非定型抗精神病薬および向知性薬と組み合わせる用いることができることは、当業者であれば理解するであろう。

【 0 1 3 2 】

本発明の化合物と組み合わせる用いることができる適当な5 H T 3 アンタゴニストとしては、例えば、オンダンセトロン、グラニセトロン、メトクロプラミドが挙げられる。

【 0 1 3 3 】

本発明の化合物と組み合わせる用いることができる適当なセロトニン作動薬としては、スマトリプタン、ラウオルチン、ヨヒンビン、メトクロプラミドが挙げられる。

【 0 1 3 4 】

本発明の化合物と組み合わせる用いることができる適当なS S R Iとしては、フルオキセチン、シタロプラム、フェモキセチン、フルボキサミン、パロキセチン、インダルビン、セルトラリン、ジメルジンが挙げられる。

【 0 1 3 5 】

本発明の化合物と組み合わせる用いることができる適当なS N R Iとしては、ベンラファキシンおよびレボキセチンが挙げられる。

【 0 1 3 6 】

本発明の化合物と組み合わせる用いることができる適当な三環系抗うつ薬としては、イミプラミン、アミトリプチリン、クロミプラミンおよびノルトリプチリンが挙げられる。

【 0 1 3 7 】

本発明の化合物と組み合わせる用いることができる適当なドーパミン作動性抗うつ薬としては、ブピロピオンおよびアミネプチンが挙げられる。

【 0 1 3 8 】

本発明の化合物と組み合わせる用いることができる適当な抗痙攣薬としては、例えば、ジバルプロエクス、カルバマゼピンおよびジアゼパムが挙げられる。

【 0 1 3 9 】

本発明の化合物と組み合わせる用いることができる適当な非定型抗精神病薬としては、例えば、リスペリドン、オランザピン、ジブラシドン、アリピプラゾールおよびクロザピンが挙げられる。

【 0 1 4 0 】

組合せまたは組成物の化合物は、同時に（同一の医薬製剤または異なる医薬製剤のいずれかにおいて）、別々に、または逐次に投与することができることが理解されよう。

【 0 1 4 1 】

医薬において用いるためには、本発明の化合物は、通常、標準的な医薬組成物として投与される。したがって、さらなる態様では、本発明は、上記式（I）で示される化合物またはその医薬上（すなわち、生理学的に）許容される塩および医薬上（すなわち、生理学

10

20

30

40

50

的に)許容される担体を含む医薬組成物を提供する。当該医薬組成物は、本明細書に記載の症状のいずれかの治療において用いるためのものであり得る。

【0142】

可能な製剤としては、経口投与、舌下投与、パッカル投与、非経口(例えば、皮下、筋肉内または静脈内)投与、直腸投与、局所投与および鼻腔内投与に適するもの、ならびに吸入または通気(口または鼻のいずれかによる)による投与に適する形態のものが挙げられる。特定の患者に最も適する投与手段は、治療される病状の性質および重篤度、ならびに活性化化合物の性質によるが、可能な場合には経口投与が好ましい。

【0143】

経口投与に適する製剤は、錠剤、カプセル剤、カシェ剤またはロゼンジ剤のような各々が所定の量の活性化化合物を含む個々の単位として;散剤または顆粒剤として;水性または非水性液体での液剤または懸濁剤として;または水中油型または油中水型乳剤として提供することができる。例えば、本発明の化合物は、制御放出プロフィールを有する製剤として調製することができる。これは、上記医薬剤形のいずれかであり得る。例えば、それは、必要に応じて適当なゲル化剤(例えば、メチルセルロースまたは疎水性コロイド状シリカ)を用いる、非水性油状ビヒクル(例えば、M i g l y o l)におけるゲル製剤であり得る。

10

【0144】

舌下投与またはパッカル投与に適する製剤としては、活性化化合物および典型的には糖およびアカシアまたはトラガカントのような矯味矯臭された基剤を含むロゼンジ剤、ならびにゼラチンおよびグリセリンまたはシュークロースおよびアカシアのような不活性基剤中に活性化化合物を含む香錠が挙げられる。

20

【0145】

非経口投与に適する製剤は、典型的には、所定の濃度の活性化化合物を含む滅菌水溶液を含む;この溶液は好ましくは意図する受容者の血液と等張である。かかる溶液は、好ましくは、静脈内投与されるが、皮下注射または筋肉注射により投与することもできる。

【0146】

直腸投与に適する製剤は、好ましくは、活性成分および坐剤基剤を形成する1つまたはそれ以上の固体の担体(例えば、カカオ脂)を含む単位投与坐剤として提供される。

【0147】

局所適用または鼻腔内適用に適する製剤としては、軟膏剤、クリーム剤、ローション剤、パスタ剤、ゲル剤、噴霧剤、エアゾール剤および油剤が挙げられる。かかる製剤に適する担体としては、ワセリン、ラノリン、ポリエチレングリコール、アルコールおよびこれらの組合せが挙げられる。

30

【0148】

本発明の化合物の製剤は、例えば、本発明の化合物の曝露プロフィールを改良するように構成されてもよい。

【0149】

経皮投与に適する組成物としては、軟膏剤、ゲル剤およびパッチ剤が挙げられる。

【0150】

好ましくは、該組成物は、錠剤、カプセル剤またはアンプル剤のような単位投与剤形である。

40

【0151】

本発明の製剤は、いずれかの適当な方法により、典型的には、活性化化合物を液体もしくは微粉化した固体担体またはその両方と必要な比率で均一にかつよく混合し、次いで、必要に応じて、得られた混合物を望ましい形状に形作ることにより調製することができる。

【0152】

例えば、錠剤は、活性成分の粉末または顆粒、および1つまたはそれ以上の任意成分(例えば、結合剤、滑沢剤、不活性希釈剤または界面活性分散剤)を含むよく混ざった混合物を圧縮することにより、または粉末化した活性成分および不活性液体希釈剤のよく混ざ

50

った混合物を成形することにより、調製することができる。

【 0 1 5 3 】

非経口投与のための水溶液は、典型的には、活性化合物を十分な水に溶解して望ましい濃度にし、次いで、得られた溶液を滅菌および等張にすることにより調製する。

【 0 1 5 4 】

正確な投与量は、患者の年齢および状態ならびに投与の回数および経路によって決まり、主治医の最終判断によることが理解されよう。化合物は、1回投与または分割投与で投与することができ、1日1回またはそれ以上、例えば、1日1～4回投与することができる。

【 0 1 5 5 】

統合失調症を含む、G l y T 1 阻害物質によって媒介される神経障害および神経精神障害の治療のための、ヒト（体重約70kg）への経口投与、舌下投与、非経口投与、パッカル投与、直腸投与、鼻腔内投与または局所投与のために、本発明により使用するための活性成分の提案されている投与量は、例えば1日1～4回投与することができる単位投与量あたりの活性成分が、約1～約1000mg、好ましくは約5～約500mg、より好ましくは約10～約100mgであり得る。

10

【 0 1 5 6 】

本発明の化合物は、G l y T 1 輸送体のインビボ可視化および定量化のためのP E T リガンド（例えば、炭素 - 11またはフッ素 - 18で標識した）として、またはS P E C T リガンド（例えば、ヨウ素 - 123またはメタ安定テクネチウム - 99で標識した）として用いることができる。例えば、それらは、脳のP E TまたはS P E C T画像診断に用いることができる。本願の範囲において、P E Tは、陽電子放出断層撮影法を意味し、S P E C T（= S P E T）は、単光子放出型（コンピューター）断層撮影法を意味する。

20

【 0 1 5 7 】

本明細書にて引用した特許および特許出願を包含するがこれらに限定されない全ての刊行物は、個々の刊行物が十分に開示されているかの如く具体的かつ個別的に出典明示により本明細書の一部とすることが明示されているかのように出典明示により本明細書の一部とする。

【 0 1 5 8 】

以下の非限定的実施例により本発明をさらに説明する。

30

【 0 1 5 9 】

略語：

【表2】

THF	テトラヒドロフラン
DCM	ジクロロメタン
DMF	ジメチルホルムアミド
HATU	O-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウム・六フッ化リン酸塩
EDC	N-(3-(ジメチルアミノ)プロピル)-N-エチルカルボジイミド・塩酸塩
HOAt	3H-(1,2,3)-トリアゾロ(4,5-b)ピリジン-3-オール
NMP	N-メチルピロリジノン
DIPEA	N,N-ジイソプロピルエチルアミン
HOBt	1-ヒドロキシベンゾトリアゾール・水和物

40

【 0 1 6 0 】

分析用LC/MSクロマトグラフィー条件：
方法A

【表 3】

カラム： Waters Atlantis 50mm×4.6mm、3um粒径
 移動相： A：0.05%ギ酸+水
 B：アセトニトリル+0.05%ギ酸
 勾配： 実行時間5分：4分間で3%Bから97%B
 流速： 3ml/分
 UV波長領域： 220～330nm
 温度： 30℃

【0161】

10

方法 B*

【表 4】

カラム： Waters Atlantis 20mm×4.6mm、3um粒径
 移動相： A：0.1%ギ酸+水
 B：アセトニトリル+0.1%ギ酸
 勾配： 実行時間5.5分：5.3分間で3%Bから97%B
 流速： 1ml/分
 UV波長領域： 210～350nm
 温度： 周囲温度

20

【0162】

質量指向自動精製システムクロマトグラフィー条件：

【表 5】

カラム： Waters Atlantis 19mm×100mmまたは30mm×100mm、5um粒径
 移動相： A：0.1%ギ酸+水
 B：アセトニトリル+0.1%ギ酸
 勾配： 分析保持時間に依存して10分間勾配させながら実行時間13.5分
 流速： 20または40ml/分

30

【0163】

一般：

実施例のセクションの全体にわたって、キラル化合物に関して以下の用語が適用される。2つのエナンチオマーの混合物が製造された場合、化合物は(±)と記載する。単一のエナンチオマー（すなわち、エナンチオマーの一方がキラルに豊富な混合物）が製造された場合、「キラル」と称する。絶対立体化学は、出願時には確認されていなかった。製造されたいくつかの物質の個々のエナンチオマーは旋光度によって同定され、かかる物質は(+)または(-)エナンチオマーであると同定される。旋光度情報も入手できない場合、生成物の個々のエナンチオマーは、アミン中間体のキラルHPLC特徴付けによって個別に同定可能である。

40

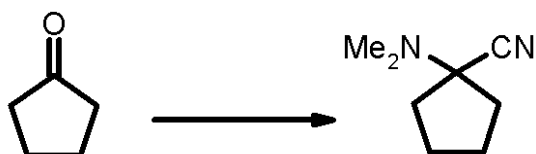
【0164】

反応が先に完全に記載されている反応と同様に行われたことが記載されている場合、用いられた一般的な反応条件は実質的に同一であった。用いた後処理条件は、当該技術分野で標準的なタイプのものであったが、反応ごとに適応可能であった。

【0165】

記載例 1： 1-(ジメチルアミノ)シクロペンタンカルボニトリル

【化 8】



ジメチルアミン・塩酸塩 (8.15 g ; 0.1 mol) の冷却した (氷浴) シクロペンタノン (8.4 g ; 0.1 mol) 中懸濁液にシアン化カリウム (6.5 g ; 0.1 mol) の水 (50 ml) 中溶液を 10 分間にわたって滴下した。室温にて 18 時間強く撹拌した後、粗反応混合物をジエチルエーテルで 3 回 (3 × 200 ml) 抽出し、合わせた抽出物を水で 2 回 (2 × 50 ml) 洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄)、蒸発させて、薄黄色油状物として標記生成物 (12.5 g) を得、それをさらなる精製は行わずに使用した。¹H NMR (CDCl₃) : 1.7 - 2.0 (6 H, m)、2.15 - 2.3 (2 H, m)、3.3 (6 H, s)。マススペクトル (エレクトロスプレー LC/MS) : 測定値 112 (MH⁺ - HCN)。C₈H₁₄N₂ の計算値 138。

10

【0166】

別法：

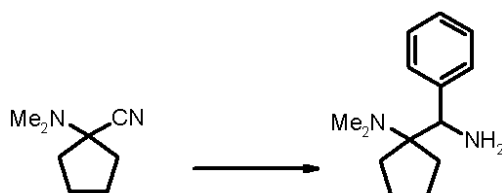
ジメチルアミン・塩酸塩 (26.32 g ; 0.323 mol) およびシクロペンタノン (27.15 g ; 0.323 mol) の撹拌した氷冷混合物にシアン化カリウム (21.02 g ; 0.323 mol) の水 (170 ml) 中溶液を 10 分間にわたって滴下した。該混合物を室温にて一夜撹拌した。次いで、該混合物をジエチルエーテル (2 × 200 ml) 中に抽出し、合わせた有機物をブライン (200 ml) で洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄)、真空中にて蒸発させて、無色の液体として標記生成物 (43 g、96.5%) を得た。

20

【0167】

記載例 2 : (±) { 1 - [アミノ(フェニル)メチル]シクロペンチル } ジメチルアミン

【化 9】



30

1 - (ジメチルアミノ)シクロペンタンカルボニトリル D1 (4 g ; 28.9 mmol) のアルゴン下で -70 °C の THF (30 ml) 中溶液にフェニルリチウムのジブチルエーテル中溶液 (1.8 M 溶液 17.7 ml ; 32 mmol) を滴下した。該反応混合物を 3 時間にわたって室温に加温し、0 °C に再冷却し、メタノール (30 ml) を添加し、次いで、水素化ホウ素ナトリウム (3.3 g ; 87 mmol) を注意深く添加した。室温にて 18 時間撹拌した後、該反応混合物を 0 °C に冷却し、重炭酸ナトリウム飽和水溶液を添加した。有機相を蒸発させ、得られたスラリーを DCM で 3 回 (3 × 150 ml) 抽出した。合わせた抽出物を乾燥させ (Na₂SO₄)、蒸発させて、黄色油状物として粗生成物 (6.8 g) を得た。該粗生成物の半分をシリカゲルクロマトグラフィー処理して DCM - メタノール (9 / 1) および DCM - メタノール中 2 M アンモニア混合物 (95 / 5 ~ 9 / 1 ~ 8 / 2) で溶離し、無色の油状物として標記生成物 (2.3 g) を得た。この油状物をジエチルエーテル (20 ml) に溶解し、0 °C でジエチルエーテル中塩化水素を添加した。20 分後、該懸濁液を濾過して、白色固体として標記生成物の二塩酸塩 (2.8 g) を得た。¹H NMR (DMSO-d₆) : 1.25 (2 H, bs)、1.36 (2 H, bs)、1.66 - 2.13 (4 H, m)、2.64 (3 H, s)、2.79 (3 H, s)、4.92 (1 H, bs)、7.32 (3 H, m)、7.54 (2 H, m)、8.95 (3 H, bs)、10.82 (1 H, bs)。

40

50

【 0 1 6 8 】

別法：

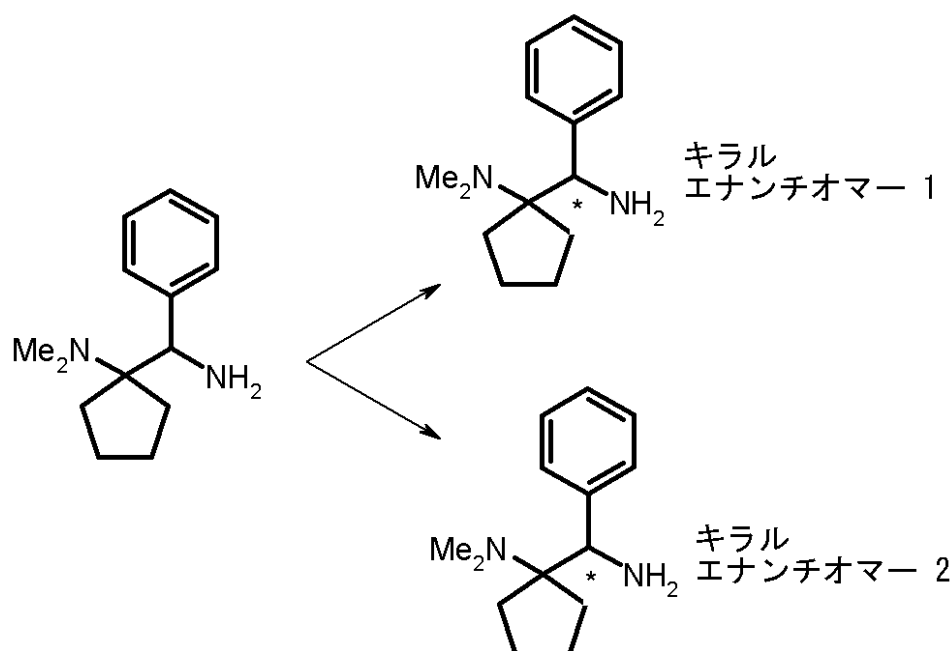
1 - (ジメチルアミノ)シクロペンタンカルボニトリル D 1 (4 3 g ; 3 1 1 m m o l) のアルゴン下で - 7 0 ° の T H F (1 L) 中溶液にフェニルリチウムのジブチルエーテル中溶液 (1 . 8 M 溶液 3 4 6 m l ; 6 2 2 m m o l) を 1 0 分間にわたって滴下した。該反応混合物を - 7 0 ° で 2 時間攪拌し、次いで、室温に加温し、一夜攪拌した。該反応混合物を氷冷し、重炭酸ナトリウム飽和水溶液を添加した。該混合物を 3 0 分間攪拌し、分取し、水性層をジエチルエーテルで抽出した。合わせた有機物を乾燥させ (N a ₂ S O ₄) 、減圧濃縮して、油状物を得た。

該油状物をメタノール (1 . 2 L) に溶解し、氷冷した。水素化ホウ素ナトリウム (2 0 g) を 4 つに分けて 5 分間にわたって添加し、該混合物を氷冷しながら 3 0 分間攪拌した。次いで、冷却を外し、攪拌を室温にて 1 . 5 時間続けた。次いで、該反応混合物を氷冷し、水を加えた。得られた混合物を真空中にて蒸発させ、2 N H C l と酢酸エチルとの間で分配させた。有機物を 2 N H C l で抽出した。合わせた酸抽出物を酢酸エチルで洗浄し、N a O H で塩基性化し、D C M 中に抽出した。合わせた D C M 抽出物を乾燥させ (N a ₂ S O ₄) 、真空中にて蒸発させて、薄緑色の液体として該生成物 (6 4 . 6 6 g 、 9 5 . 4 %) を得た。

【 0 1 6 9 】

記載例 3 : { 1 - [アミノ(フェニル)メチル]シクロペンチル } ジメチルアミン、エナンチオマー 1 およびエナンチオマー 2

【 化 1 0 】



方法 1

下記条件を用いて半分取キラル H P L C によりラセミ { 1 - [アミノ(フェニル)メチル]シクロペンチル } ジメチルアミン D 2 (0 . 6 g ; 2 . 7 5 m m o l) を分取して標記生成物のエナンチオマー 1 (0 . 2 7 g) [キラル H P L C : 9 8 % e e ; ¹H N M R (C D C l ₃) : 0 . 4 2 (1 H , m) 、 1 . 3 2 (3 H , m) 、 1 . 4 9 (1 H , m) 、 1 . 6 3 (1 H , m) 、 1 . 7 6 (1 H , m) 、 1 . 9 5 (3 H , m) 、 2 . 2 9 (6 H , s) 、 4 . 3 9 (1 H , s) 、 7 . 2 8 (3 H , m) 、 7 . 5 0 (2 H , d) ; マススペクトル (エレクトロスプレー L C / M S) : 測定値 2 1 9 (M H ⁺) ; C ₁₄ H ₂₂ N ₂ の計算値 2 1 8] ; およびエナンチオマー 2 (0 . 2 8 g) [キラル H P L C : 9 8 % e e ; ¹H N M R (C D C l ₃) : 0 . 4 2 (1 H , m) 、 1 . 3 2 (3 H , m) 、 1 . 4 9 (1 H , m) 、 1 . 6 3 (1 H , m) 、 1 . 7 6 (1 H , m) 、 1 . 9 5 (3 H , m) 、 2 . 2 9 (6 H , s

)、4.39 (1H, s)、7.28 (3H, m)、7.50 (2H, d) ; マススペクトル (エレクトロスプレー LC / MS) : 測定値 219 (MH⁺) ; C₁₄H₂₂N₂ の計算値 218] を得た。

【0170】

半分取 HPLC 条件 :

【表 6】

カラム : Chiralpak AD-H 5 μm、250×21 mm
 移動相 : A : n-ヘキサン ; B : エタノール + 0.1% イソプロピルアミン
 勾配 : 定組成 5% B
 流速 : 7 ml / 分
 UV 波長領域 : 225 nm
 溶出時間 : 30 分

10

【0171】

分析用クロマトグラフィー条件 :

【表 7】

カラム : Chiralpak AD-H 5 μm、250×4.6 mm
 移動相 : A : n-ヘキサン ; B : エタノール + 0.1% イソプロピルアミン
 勾配 : 定組成 5% B
 流速 : 1 ml / 分
 UV 波長領域 : 200 ~ 400 nm
 分析時間 : 10 分
 保持時間 : 5.9 分 (エナンチオマー 1) ; 7.6 分 (エナンチオマー 2)

20

【0172】

方法 2

塩形成 :

ラセミ { 1 - [アミノ (フェニル) メチル] シクロペンチル } ジメチルアミン D 2 (16.9 g ; 77.5 mmol) の 50 のイソプロパノール (170 ml) 中溶液に (R) - メトキシフェニル酢酸 (12.84 g ; 77.5 mmol) のイソプロパノール (75 ml) 中溶液を滴下した。20 分後、該混合物を室温に冷却し、さらに 4 時間攪拌した。沈殿した固体を濾過により回収した (13.42 g) 。

30

【0173】

キラル遊離塩基の再生 :

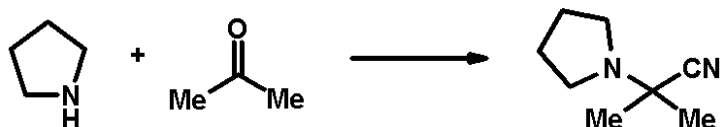
次いで、該固体を 1 M NaOH (50 ml) および DCM (167 ml) で処理した。相を分取し、水性相を DCM (4 × 167 ml) で洗浄した。合わせた有機相を 1 M NaOH (2 × 35 ml) で洗浄し、次いで、ブライン (100 ml) で洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄) 、濃縮して、無色の油状物として標記化合物のエナンチオマー 2 (7.6 g) を得た。キラル HPLC : > 96 % ee ; ¹H NMR (CDCl₃) : 0.42 (1H, m) 、 1.32 (3H, m) 、 1.49 (1H, m) 、 1.63 (1H, m) 、 1.76 (1H, m) 、 1.95 (3H, m) 、 2.29 (6H, s) 、 4.39 (1H, s) 、 7.28 (3H, m) 、 7.50 (2H, d) ; マススペクトル (エレクトロスプレー LC / MS) : 測定値 219 (MH⁺) 。 C₁₄H₂₂N₂ の計算値 218 。

40

【0174】

記載例 4 : 2 - メチル - 2 - (1 - ピロリジニル) プロパンニトリル

【化 1 1】



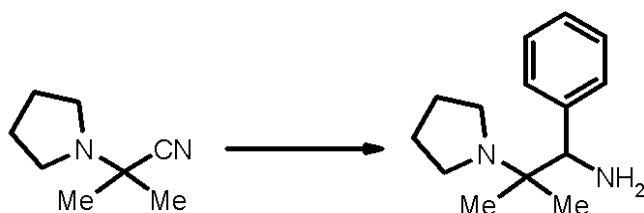
ピロリジン (8.35 ml; 0.1 mol) およびアセトン (7.34 ml; 0.1 mol) の攪拌した氷冷混合物にシアン化カリウム (6.51 g; 0.1 mol) の水 (50 ml) 中溶液を 10 分間にわたって滴下した。室温にて一夜攪拌した後、粗反応混合物をジエチルエーテル (2 × 250 ml) で抽出し、合わせた抽出物を飽和ブライン (150 ml) で洗浄し、乾燥させ (MgSO₄)、減圧下にて蒸発させて、薄緑色の液体として標記生成物 (10.7 g; 78%) を得、それをさらなる精製は行わずに使用した。¹H NMR (CDCl₃) : 1.51 (6H, s)、1.80 - 1.90 (4H, m)、2.70 - 2.80 (4H, m)。

10

【0175】

記載例 5 : (±)[2-メチル-1-フェニル-2-(1-ピロリジニル)プロピル]アミン

【化 1 2】



20

2-メチル-2-(1-ピロリジニル)プロパンニトリル D₄ (10.7 g; 77.54 mmol) のアルゴン下で -70 °C の THF (400 ml) 中溶液にフェニルリチウムのジブチルエーテル中溶液 (1.8 M 溶液 86.3 ml; 155 mmol) を 10 分間にわたって添加した。該反応混合物を -70 °C で 2 時間攪拌し、次いで、室温に加温し、一夜攪拌した。該反応混合物を氷冷し、炭酸水素ナトリウム飽和水溶液 (400 ml) を添加した。さらに 30 分間攪拌した後、層を分取し、水性層をエーテル (200 ml) で抽出した。合わせた有機物を乾燥させ (MgSO₄)、蒸発させた。残留した琥珀色の油状物をメタノール (400 ml) に溶解し、氷冷し、水素化ホウ素ナトリウム (5.2 g; 137 mmol) を 4 つに分けて 5 分間にわたって添加した。該反応混合物を 30 分間氷冷しながら攪拌し、氷を除去し、室温にて 1.5 時間攪拌した。該混合物を氷冷し、水 (50 ml) を添加した後、約 70 ml に真空濃縮した。該混合物を 2 N HCl (100 ml) と酢酸エチル (400 ml) との間で分配させ、有機物を 2 N HCl (2 × 100 ml) で抽出した。合わせた酸性水性層を酢酸エチル (200 ml) で洗浄し、50% NaOH で塩基性化し、DCM (3 × 150 ml) で抽出した。合わせた DCM 有機抽出物を乾燥させ (Na₂SO₄)、真空中にて蒸発させて、無色の固体として標記化合物 (15 g; 88%) を得た。¹H NMR (CDCl₃) : 0.75 (3H, s)、0.99 (3H, s)、1.70 - 1.76 (4H, m)、1.80 (2H, bs)、2.65 - 2.70 (4H, m)、4.08 (1H, s)、7.20 - 7.42 (5H, m)。

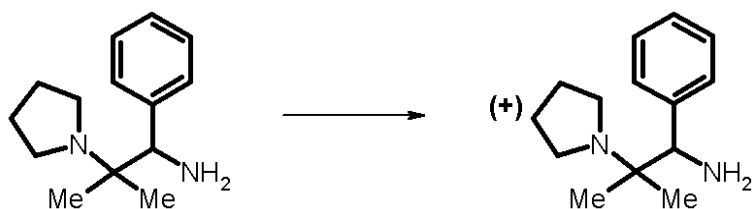
30

40

【0176】

記載例 6 : (+)-[2-メチル-1-フェニル-2-(1-ピロリジニル)プロピル]アミン

【化 1 3】



(R) - (-) - - メトキシフェニル酢酸 (8.08 g ; 49 mmol) の 2 - プロパノール (50 ml) 中溶液を [2 - メチル - 1 - フェニル - 2 - (1 - ピロリジニル) プロピル] アミン D 5 (10.64 g ; 49 mmol) の 57 の 2 - プロパノール (107 ml) 中撹拌溶液に 10 分間にわたって滴下した。添加完了後、加熱をさらに 10 分間続けた。次いで、加熱を外し、撹拌を 1.75 時間続けた。さらに 2 - プロパノール (100 ml) を添加し、該混合物を濾過し、固体を 2 - プロパノール (3 × 50 ml)、エーテル (100 ml) で洗浄し、乾燥させた。固体を沸騰している 2 - プロパノール (1 L) から再結晶し、結晶を濾過し、冷 2 - プロパノール、エーテルで洗浄し、乾燥させた。試料を炭酸水素ナトリウム飽和水溶液と DCM との間で分配させ、有機層を相分取カートリッジに通し、アルゴンでブローダウンして、無色の固体として標記化合物を得た。¹H NMR (CDCl₃) : 0.75 (3 H , s)、0.99 (3 H , s)、1.70 - 1.79 (4 H , m)、1.85 (2 H , bs)、2.65 - 2.70 (4 H , m)、4.08 (1 H , s)、7.20 - 7.42 (5 H , m)。キラル HPLC : 97.5 % ee、ゆっくりと作動するエナンチオマー 2 に相当。[α]_D = + 28.5 ° (c = 1、27.5 の CHCl₃)。残存する遊離塩基を同様に遊離させた (3.55 g、66 %)。

10

20

【 0 1 7 7 】

ラセミ化合物 D 5 の分割のための無条件は以下のとおりであった：

分析用クロマトグラフィー条件：

【表 8】

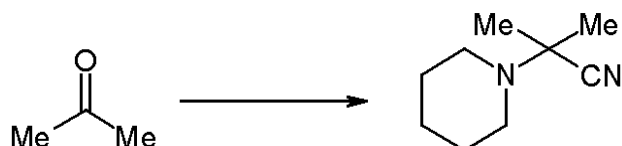
カラム：	Chiralcel OD-H 5 μ m、250 × 4.6 mm i.d. 10 ミクロン粒径
移動相：	ヘプタン：エタノール (90：10)
勾配：	定組成
流速：	1 ml / 分
UV 波長領域：	254 nm
分析時間：	10 分
保持時間：	5.4 分 (エナンチオマー 1) ; 7.0 分 (エナンチオマー 2)

30

【 0 1 7 8 】

記載例 7： 2 - メチル - 2 - (1 - ピペリジニル) プロパンニトリル

【化 1 4】



40

D 1 において記載した方法と同様に、水 (10 ml) 中でピペリジン・塩酸塩 (2.43 g、20 mmol)、アセトン (1.16 g、20 mmol) およびシアン化カリウム (1.30 g、20 mmol) から標記化合物 (2.33 g、77 %) を製造した。¹H NMR (CDCl₃) : 1.46 (2 H , m)、1.50 (6 H , s)、1.63 (4 H , m)、2.59 (4 H , m)。

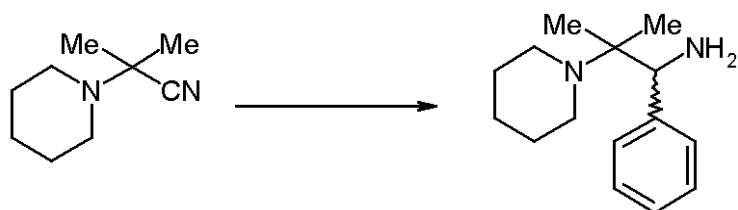
【 0 1 7 9 】

記載例 8： (±) 2 - メチル - 1 - フェニル - 2 - (1 - ピペリジニル) - 1 - プロパン

50

アミン

【化 1 5】



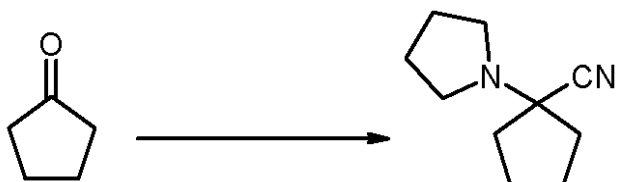
D 2 において記載した方法と同様に、THF (15 ml) 中で 2 - メチル - 2 - (1 - ピペリジニル)プロパンニトリル D 7 (1.30 g、8.6 mmol) およびジブチルエーテル中フェニルリチウム (1.8 M 溶液 5.2 ml; 9.4 mmol) から、次いで、メタノール (20 ml) 中での水素化ホウ素ナトリウム (0.975 g、25.7 mmol) との反応により標記化合物 (1.16 g、56%) を製造した。¹H NMR (CDCl₃) : 0.76 (3H, s)、0.91 (3H, s)、1.44 (2H, m)、1.54 - 1.65 (4H, m)、1.95 (2H, m)、2.57 (4H, m)、4.19 (1H, s)、7.20 - 7.31 (3H, m)、7.40 (2H, m)。

10

【0180】

記載例 9 : 1 - (1 - ピロリジニル)シクロペンタンカルボニトリル

【化 1 6】



20

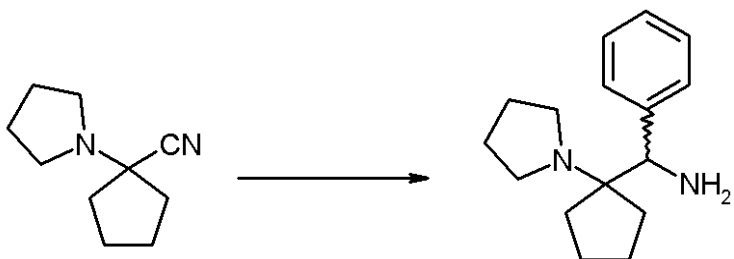
D 4 において記載した方法と同様に、水 (10 ml) 中でピロリジン (1.42 g、20 mmol)、シクロペンタノン (1.68 g、20 mmol) およびシアン化カリウム (1.30 g、20 mmol) から標記化合物 (2.50 g、76%) を製造した。¹H NMR (CDCl₃) : 1.80 - 1.90 (10H, m)、2.15 (2H, m)、2.71 (4H, m)。

30

【0181】

記載例 10 : (±) 1 - フェニル - 1 - [1 - (1 - ピロリジニル)シクロペンチル]メタンアミン

【化 1 7】



40

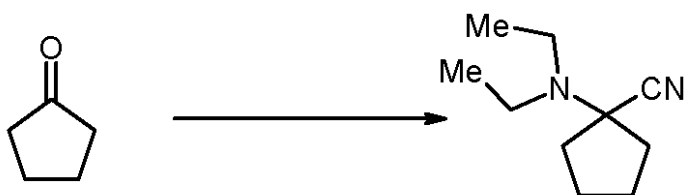
D 2 において記載した方法と同様に、THF (4 ml) 中で 1 - (1 - ピロリジニル)シクロペンタンカルボニトリル D 9 (0.66 g、4 mmol) およびジブチルエーテル中フェニルリチウム (1.8 M 溶液 2.4 ml; 4.4 mmol) から、次いで、メタノール (4 ml) 中での水素化ホウ素ナトリウム (0.456 g、12 mmol) との反応により標記化合物 (0.55 g、56%) を製造した。¹H NMR (CDCl₃) : 0.41 (1H, m)、1.17 (1H, m)、1.35 (2H, m)、1.60 (2H, m)、1.73 (5H, m)、1.84 - 2.02 (3H, m)、2.64 - 2.74 (4H, m)、4.27 (1H, s)、7.21 - 7.31 (3H, m)、7.48 (2H, m)。

50

【 0 1 8 2 】

記載例 1 1 : 1 - (ジエチルアミノ)シクロペンタンカルボニトリル

【化 1 8】



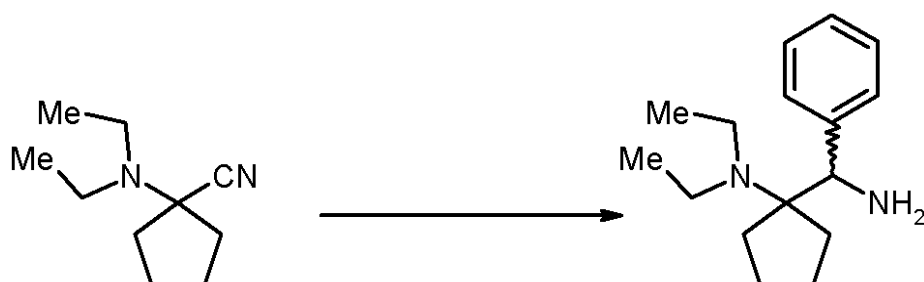
D 1 において記載した方法と同様に、水 (1 0 m l) 中でジエチルアミン・塩酸塩 (2 . 1 4 g 、 2 0 m m o l) 、シクロペンタノン (1 . 6 8 g 、 2 0 m m o l) およびシアン化カリウム (1 . 3 0 g 、 2 0 m m o l) から標記化合物 (2 . 0 6 g 、 6 2 %) を製造した。¹H NMR (C D C l ₃) : 1 . 1 1 (6 H , t , J = 7 H z) 、 1 . 7 8 - 1 . 8 8 (6 H , m) 、 2 . 2 2 (2 H , m) 、 2 . 7 1 (4 H , q , J = 7 H z) 。

10

【 0 1 8 3 】

記載例 1 2 : (±) 1 - [アミノ (フェニル) メチル] - N , N - ジエチルシクロペンタンアミン

【化 1 9】



20

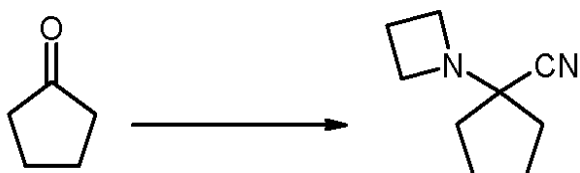
D 2 において記載した方法と同様に、T H F (4 m l) 中で 1 - (ジエチルアミノ)シクロペンタンカルボニトリル D 1 1 (0 . 6 5 g 、 3 . 9 m m o l) およびジブチルエーテル中フェニルリチウム (1 . 8 M 溶液 2 . 4 m l ; 4 . 3 m m o l) から、次いで、メタノール (4 m l) 中での水素化ホウ素ナトリウム (0 . 4 4 5 g 、 1 1 . 7 m m o l) との反応により標記化合物 (0 . 4 5 g 、 4 7 %) を製造した。¹H NMR (C D C l ₃) : 0 . 4 2 (1 H , m) 、 1 . 1 0 (6 H , m) 、 1 . 3 5 (3 H , m) 、 1 . 5 5 (1 H , m) 、 1 . 6 6 (2 H , m) 、 1 . 8 0 - 2 . 0 8 (3 H , m) 、 2 . 5 3 - 2 . 7 0 (4 H , m) 、 4 . 2 2 (1 H , s) 、 7 . 2 0 - 7 . 3 1 (3 H , m) 、 7 . 4 7 (2 H , m) 。

30

【 0 1 8 4 】

記載例 1 3 : 1 - (1 - アゼチジニル) シクロペンタンカルボニトリル

【化 2 0】



40

D 1 において記載した方法と同様に、水 (1 0 m l) 中でアゼチジン・塩酸塩 (1 . 8 5 g 、 2 0 m m o l) 、シクロペンタノン (1 . 6 8 g 、 2 0 m m o l) およびシアン化カリウム (1 . 3 0 g 、 2 0 m m o l) から標記化合物 (1 . 2 9 g 、 4 3 %) を製造した。¹H NMR (C D C l ₃) : 1 . 7 0 - 1 . 8 2 (6 H , m) 、 1 . 8 6 (2 H , m) 、 2 . 0 7 (2 H , quin , J = 7 H z) 、 3 . 3 2 (4 H , t , J = 7 H z) 。

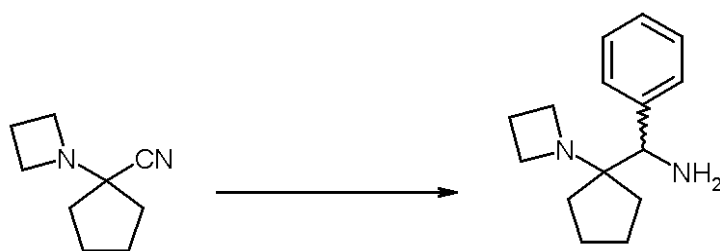
【 0 1 8 5 】

記載例 1 4 : (±) 1 - [1 - (1 - アゼチジニル) シクロペンチル] - 1 - フェニルメタ

50

ンアミン

【化 2 1】

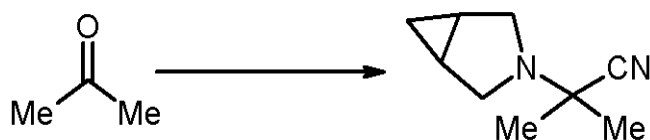


D 2 において記載した方法と同様に、THF (5 ml) 中で 1 - (1 - アゼチジニル)シクロペンタンカルボニトリル D 1 3 (0.60 g、4.0 mmol) およびエーテル中フェニルリチウム (1.7 M 溶液 2.6 ml; 4.4 mmol) から、次いで、メタノール (5 ml) 中での水素化ホウ素ナトリウム (0.456 g、12 mmol) との反応により標記化合物 (0.45 g、47%) を製造した。¹H NMR (CDCl₃) : 0.67 (1 H, m)、1.06 (1 H, m)、1.32 (4 H, m)、1.48 (2 H, m)、1.91 - 2.03 (4 H, m)、3.24 (4 H, m)、3.83 (1 H, s)、7.20 - 7.32 (3 H, m)、7.44 (2 H, m)。

【0186】

記載例 15 : 2 - (3 - アザビシクロ[3.1.0]ヘキサ - 3 - イル) - 2 - メチルプロパンニトリル

【化 2 2】

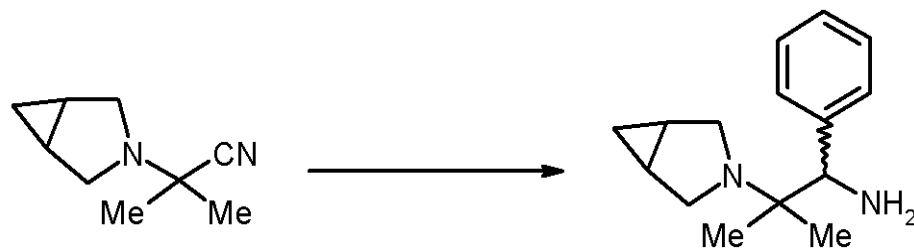


D 1 において記載した方法と同様に、水 (2.5 ml) 中で 3 - アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン・塩酸塩 (550 mg、4.6 mmol) [Pestic. Chem: Hum. Welfar Environ., Proc. Int. Congr. Pestic. Che., 5th, 1982, 1, 159-64, 1983]、アセトン (267 mg、4.6 mmol) およびシアン化カリウム (300 mg、4.6 mmol) から標記化合物 (583 mg、84%) を製造した。¹H NMR (CDCl₃) : 0.40 (1 H, m)、0.58 (1 H, m)、1.43 (8 H, m)、2.64 (2 H, m)、3.10 (2 H, d, J = 8 Hz)。

【0187】

記載例 16 : (±) 2 - (3 - アザビシクロ[3.1.0]ヘキサ - 3 - イル) - 2 - メチル - 1 - フェニル - 1 - プロパンアミン

【化 2 3】



D 2 において記載した方法と同様に、THF (7 ml) 中で 2 - (3 - アザビシクロ[3.1.0]ヘキサ - 3 - イル) - 2 - メチルプロパンニトリル D 1 5 (583 mg、3.9 mmol) およびジブチルエーテル中フェニルリチウム (2.0 M 溶液 2.15 ml; 4.3 mmol) から、次いで、メタノール (10 ml) 中での水素化ホウ素ナトリウム (445 mg、11.7 mmol) との反応により標記化合物 (393 mg、44%) を製造した。¹H NMR (CDCl₃) : 0.38 (1 H, m)、0.66 (1 H, m)、0.74

(3H, s)、0.93 (3H, s)、1.30 - 1.40 (2H, m)、1.74 (2H, bs)、2.67 (2H, m)、2.91 (2H, t, J = 8 Hz)、4.03 (1H, s)、7.20 - 7.30 (3H, m)、7.38 (2H, m)。

【0188】

記載例 17: 2-エチル-2-(1-ピロリジニル)ブタンニトリル

【化24】



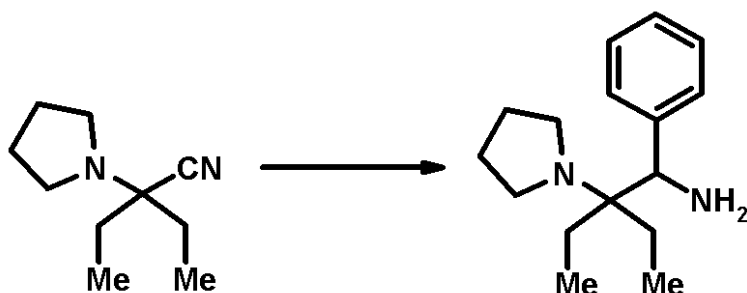
10

D4において記載した方法と同様に、水(50ml)中でピロリジン(8.96ml、0.107mol)、3-ペンタノン(8.61g、0.1mol)およびシアン化カリウム(6.51g、0.1mol)から標記化合物(8.8g、100%)を製造した。¹H NMR(CDCl₃): 0.95 (6H, t, J = 7.6 Hz)、1.67 - 1.90 (8H, m)、2.67 - 2.72 (4H, m)。

【0189】

記載例 18: (±)[2-エチル-1-フェニル-2-(1-ピロリジニル)ブチル]アミン

【化25】



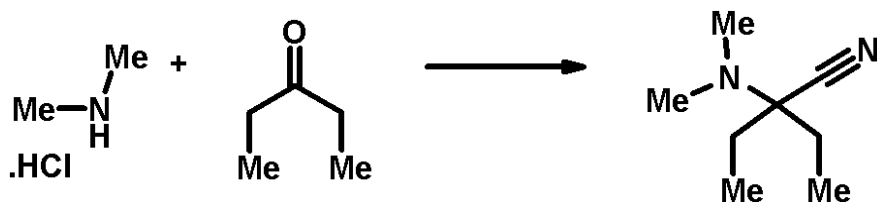
30

D5において記載した方法と同様に、THF(350ml)中で2-エチル-2-(1-ピロリジニル)ブタンニトリルD17(8.8g、0.053mol)およびジブチルエーテル中フェニルリチウム(1.8M溶液59ml; 0.106mol)から、次いで、メタノール(300ml)中での水素化ホウ素ナトリウム(3.9g、0.103mol)との反応により標記化合物(11.5g、88%)を製造した。¹H NMR(CDCl₃): 0.75 (3H, t)、0.95 (3H, t, J = 7.6 Hz)、1.50 - 1.90 (10H, m)、2.70 - 2.95 (4H, m)、4.01 (1H, s)、7.19 - 7.41 (5H, m)。

【0190】

記載例 19: 2-(ジメチルアミノ)-2-エチルブタンニトリル

【化26】



40

D1において記載した方法と同様に、水(50ml)中でジメチルアミン・塩酸塩(8.154g、0.1mol)、3-ペンタノン(8.61g、0.1mol)およびシアン化カリウム(6.51g、0.1mol)から標記化合物(8.05g、57.5%)を製造した。¹H NMR(CDCl₃): 0.96 (6H, t, J = 7.6 Hz)、1.67 - 1.

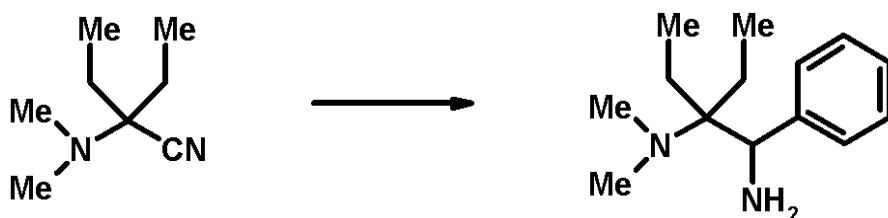
50

9.0 (4H, m)、2.33 (6H, s)。

【0191】

記載例 20： (±){1-[アミノ(フェニル)メチル]-1-エチルプロピル}ジメチルアミン

【化27】



10

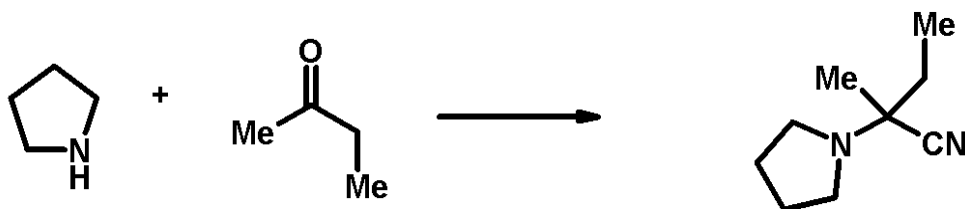
D5において記載した方法と同様に、THF (350 ml) 中で2-(ジメチルアミノ)-2-エチルブタンニトリル D19 (8.05 g、0.0575 mol) およびジブチルエーテル中フェニルリチウム (1.8 M 溶液 64 ml; 0.115 mol) から、次いで、メタノール (300 ml) 中での水素化ホウ素ナトリウム (3.9 g、0.103 mol) との反応により標記化合物 (11.12 g、88%) を製造した。¹H NMR (CDCl₃) : 0.72 (3H, t, J = 7.6 Hz)、0.97 (3H, t, J = 7.6 Hz)、1.40 - 1.68 (4H, m)、1.70 (2H, br. m)、2.43 (6H, s)、4.09 (1H, s)、7.19 - 7.43 (5H, m)。

【0192】

20

記載例 21： 2-メチル-2-(1-ピロリジニル)ブタンニトリル

【化28】



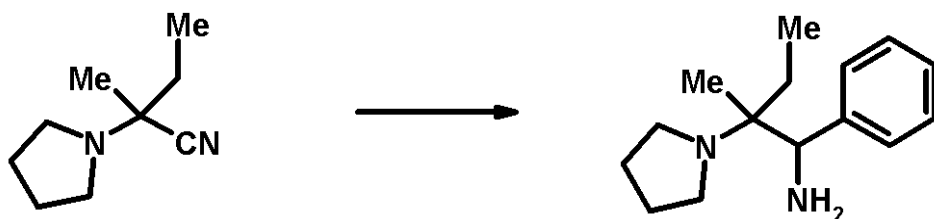
D4において記載した方法と同様に、水 (50 ml) 中でピロリジン (8.35 ml、0.1 mol)、2-ブタンオン (8.96 g、0.1 mol) およびシアン化カリウム (6.51 g、0.1 mol) から標記化合物 (9.6 g、63%) を製造した。¹H NMR (CDCl₃) : 1.06 (3H, t, J = 7.2 Hz)、1.45 (3H, s)、1.66 - 1.93 (6H, m)、2.70 - 2.75 (4H, m)。

30

【0193】

記載例 22： (±)[2-メチル-1-フェニル-2-(1-ピロリジニル)ブチル]アミン

【化29】



40

水素化ホウ素ナトリウムの添加後、氷冷しながら0.5時間、次いで、室温にて66時間撹拌を続けたこと以外はD5において記載した方法と同様に、THF (200 ml) 中で2-メチル-2-(1-ピロリジニル)ブタンニトリル D21 (9.6 g、0.063 mol) およびジブチルエーテル中フェニルリチウム (2 M 溶液 63 ml; 0.126 mol) から、次いで、メタノール (200 ml) 中での水素化ホウ素ナトリウム (3.5 g、0.092 mol) との反応により標記化合物 (13.4 g、94%) を製造した。マススペクトル (エレクトロスプレー LC/MS)、ES⁺: 測定値 233 (MH⁺)。C₁₅H₂₄N₂

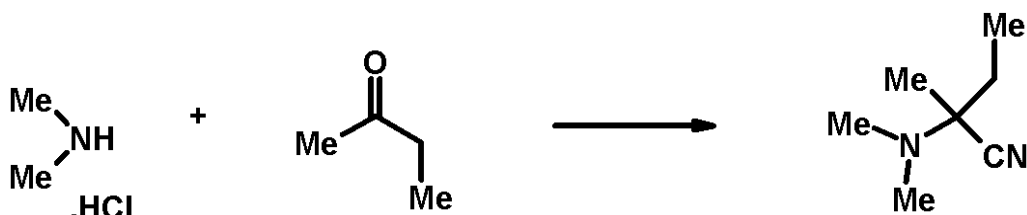
50

N₂の計算値 232。保持時間：0.78分および1.06分。

【0194】

記載例23：2-(ジメチルアミノ)-2-メチルブタンニトリル

【化30】



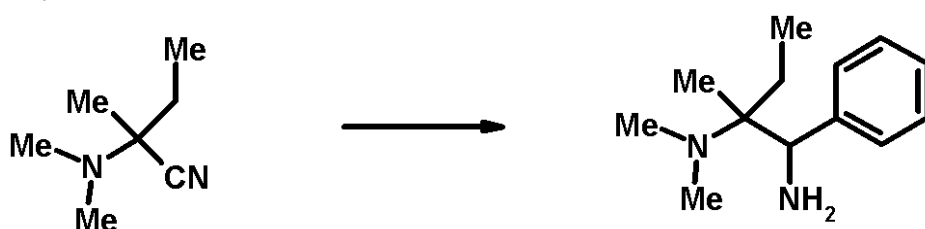
10

D1において記載した方法と同様に、水(50ml)中でジメチルアミン・塩酸塩(8.15g、0.1mol)、2-ブタノン(8.96ml、0.1mol)およびシアン化カリウム(6.51g、0.1mol)から標記化合物(9.95g、78%)を製造した。¹H NMR(CDCl₃) : 1.00(3H, t, J=7.2Hz)、1.43(3H, s)、1.75-1.87(2H, m)、2.33(6H, s)。

【0195】

記載例24：(±){1-[アミノ(フェニル)メチル]-1-メチルプロピル}ジメチルアミン

【化31】



20

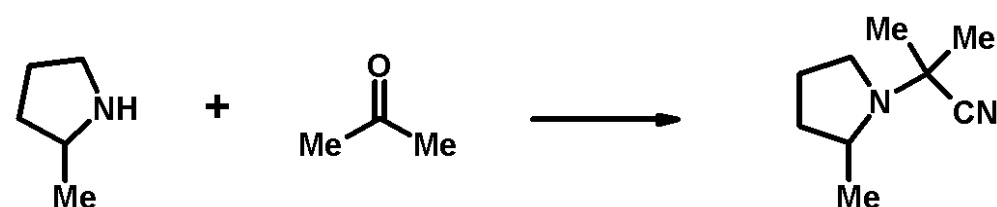
D5において記載した方法と同様に、THF(400ml)中で2-(ジメチルアミノ)-2-メチルブタンニトリルD23(9.9g、0.078mol)およびジブチルエーテル中フェニルリチウム(1.8M溶液87.3ml; 0.157mol)から、次いで、メタノール(450ml)中での水素化ホウ素ナトリウム(5.25g、0.138mol)との反応により標記化合物(15g、93%)を製造した。マスペクトル(エレクトロスプレーLC/MS)、ES⁺:測定値207(MH⁺)。C₁₃H₂₂N₂の計算値206。保持時間：0.83分および1.10分。

30

【0196】

記載例25：2-メチル-2-(2-メチル-1-ピロリジニル)プロパンニトリル

【化32】



40

2-(RS)-メチルピロリジン(4.25g; 0.05mol)およびアセトン(3.67ml; 0.05mol)の撹拌した氷冷混合物にシアン化カリウム(3.25g; 0.05mol)の水(25ml)中溶液を10分間にわたって滴下した。室温にて一夜撹拌した後、粗反応混合物をジエチルエーテル(2×200ml)で抽出し、合わせた抽出物をブライン(200ml)で洗浄し、乾燥させ(Na₂SO₄)、減圧下にて蒸発させて、薄黄色の油状物を得た。これをDCMに溶解し、PS-イソシアナート(4.5g、樹脂ローディング1.53mmol/g)を添加した。該混合物を3時間撹拌し、濾過し、濾液を蒸発させて、無色の半固体として標記化合物(2.82g; 37.5%)を得た。¹H N

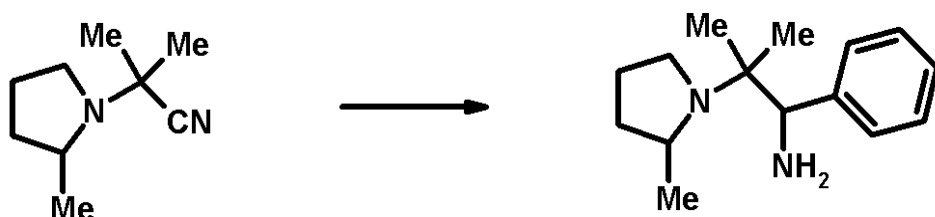
50

MR (CDCl₃) (とりわけ) : 1.10 (3H, d)、1.45 (3H, s)、1.55 (3H, s)、1.75 - 2.00 (4H, m)、2.65 (1H, m) および 3.05 - 3.20 (2H, m)。

【0197】

記載例 26 : (±)[2-メチル-2-(2-メチル-1-ピロリジニル)-1-フェニルプロピル]アミン

【化33】



10

2-メチル-2-(2-メチル-1-ピロリジニル)プロパンニトリル D 25 (2.82 g ; 18.56 mmol) のアルゴン下で -70 の THF (100 ml) 中溶液にフェニルリチウムのジブチルエーテル中溶液 (1.8 M 溶液 20.6 ml ; 37.11 mmol) を 15 分間にわたって添加した。該反応混合物を -70 で 2 時間、次いで、室温に加熱し、一夜撹拌した。炭酸水素ナトリウム飽和水溶液 (100 ml) を添加し、撹拌をさらに 10 分間続けた。該混合物をジエチルエーテル (2 × 150 ml) で抽出した。合わせた有機物を乾燥させ (Na₂SO₄)、真空中にて蒸発させた。残留する黄色油状物をメタノール (100 ml) に溶解し、水素化ホウ素ナトリウム (2.12 g ; 0.056 mol) を 5 分間にわたって滴下した。該反応混合物を室温にて 4 時間撹拌し、さらに水素化ホウ素ナトリウム (1 g ; 0.026 mol) を添加し、該混合物を 60 で 1.5 時間加熱した。該混合物を冷却し、水の滴下により過剰の水素化ホウ素ナトリウムを分解した。該反応混合物を真空中にて蒸発させ、残留物を飽和炭酸水素ナトリウム (150 ml) と DCM (150 ml) との間で分配させた。固体炭酸カリウムを添加し、水性層を DCM (150 ml) で抽出した。合わせた有機抽出物を乾燥させ (Na₂SO₄)、蒸発させて、緑色の油状物を得た。これを 8 つに分け、それぞれ、10 g SCX カラムに通した。各カラムを DCM、メタノール中 50% DCM およびメタノールで洗浄した後、生成物をメタノール中 1 M アンモニアで溶離して、薄黄色油状物として標記化合物 (3.46 g ; 80%) を得た。マススペクトル (エレクトロスプレー LC/MS)、ES⁺ : 測定値 233 (MH⁺)。C₁₅H₂₄N₂ の計算値 232。保持時間 : 0.96 分および 1.07 分。

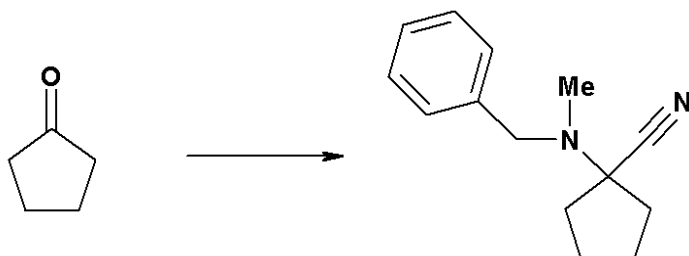
20

30

【0198】

記載例 27 : 1-[メチル(フェニルメチル)アミノ]シクロペンタンカルボニトリル

【化34】



40

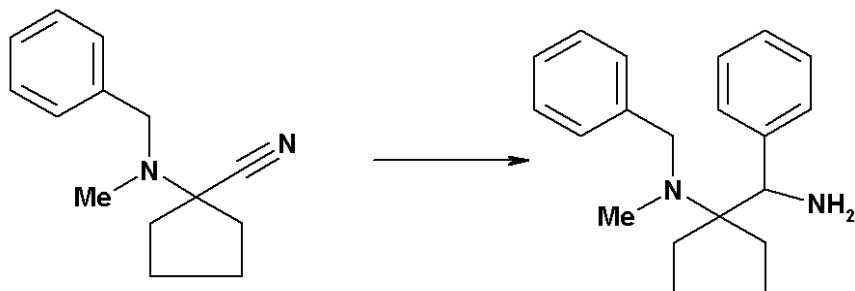
D 1 において記載した方法と同様に、水 (45 ml) 中で N-メチルベンジルアミン (10.08 g ; 83 mmol)、シクロペンタノン (7 g ; 83 mmol) およびシアン化カリウム (5.41 g ; 83 mmol) から標記化合物 (15 g ; 84%) を製造した。¹H NMR (CDCl₃) : 1.90 (6H, m)、2.20 (3H, s)、2.3 (2H, m)、3.62 (2H, s)、7.25 (1H, m)、7.32 (4H, m) ; マススペクトル (エレクトロスプレー LC/MS) : 測定値 188 (MH⁺ - HCN)。C₁₄H₁₈N₂ の計算値 214。保持時間 : 1.21 分。

50

【 0 1 9 9 】

記載例 28 : (±) - { 1 - [アミノ(フェニル)メチル]シクロペンチル } メチル(フェニルメチル)アミン

【 化 3 5 】



10

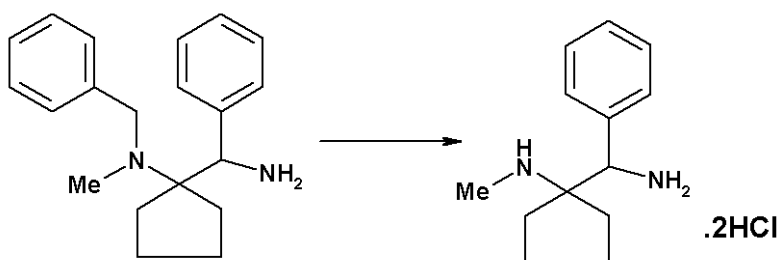
D 2 において記載した方法と同様に、THF (6 0 m l) 中で 1 - [メチル(フェニルメチル)アミノ]シクロペンタンカルボニトリル D 2 8 (6 . 0 g ; 2 8 m m o l) およびジ - n - ブチルエーテル中フェニルリチウム (1 . 9 M 溶液 1 6 . 2 1 m l ; 3 0 . 8 m m o l) から、次いで、メタノール (6 0 m l) 中での水素化ホウ素ナトリウム (3 . 2 g ; 8 4 m m o l) との反応により標記化合物 (3 . 9 0 g ; 4 7 %) を製造した。マススペクトル (エレクトロスプレー LC / MS) 、 A P I ⁺ : 測定値 2 9 5 (M H ⁺) 。 C ₂₀ H ₂₆ N ₂ の計算値 2 9 4 。 保持時間 : 2 . 1 2 分。

20

【 0 2 0 0 】

記載例 29 : (±) - { 1 - [アミノ(フェニル)メチル]シクロペンチル } メチルアミン・二塩酸塩

【 化 3 6 】



30

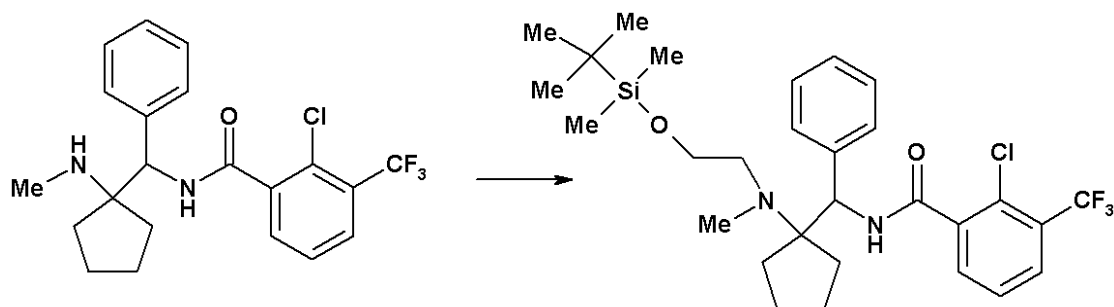
(±) - { 1 - [アミノ(フェニル)メチル]シクロペンチル } メチル(フェニルメチル)アミン D 2 8 (0 . 5 g ; 1 . 7 m m o l) のエタノール中溶液に 3 N H C l (1 m l) および 1 0 % パラジウム - 炭 (0 . 1 g) を添加した。接触水素添加を室温および大気圧にて 1 6 時間行った。触媒を珪藻土で濾去し、濾液を減圧下にて蒸発させて、標記化合物 (0 . 3 2 g ; 6 9 %) を得た。¹H NMR (DMSO) : 1 . 3 - 2 . 2 (8 H , m) 、 2 . 5 (3 H , s) 、 4 . 6 (1 H , s) 、 7 . 4 (3 H , m) 、 7 . 6 (2 H , m) 、 8 . 0 (2 H , b s) 、 9 . 0 (1 H , b s) 。

40

【 0 2 0 1 】

記載例 30 : (±) - 2 - クロロ - N - [{ 1 - [(2 - { [(1 , 1 - ジメチルエチル) (ジメチル) シリル] オキシ } エチル) (メチル) アミノ] シクロペンチル } (フェニル) メチル] - 3 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド

【化 3 7】



10

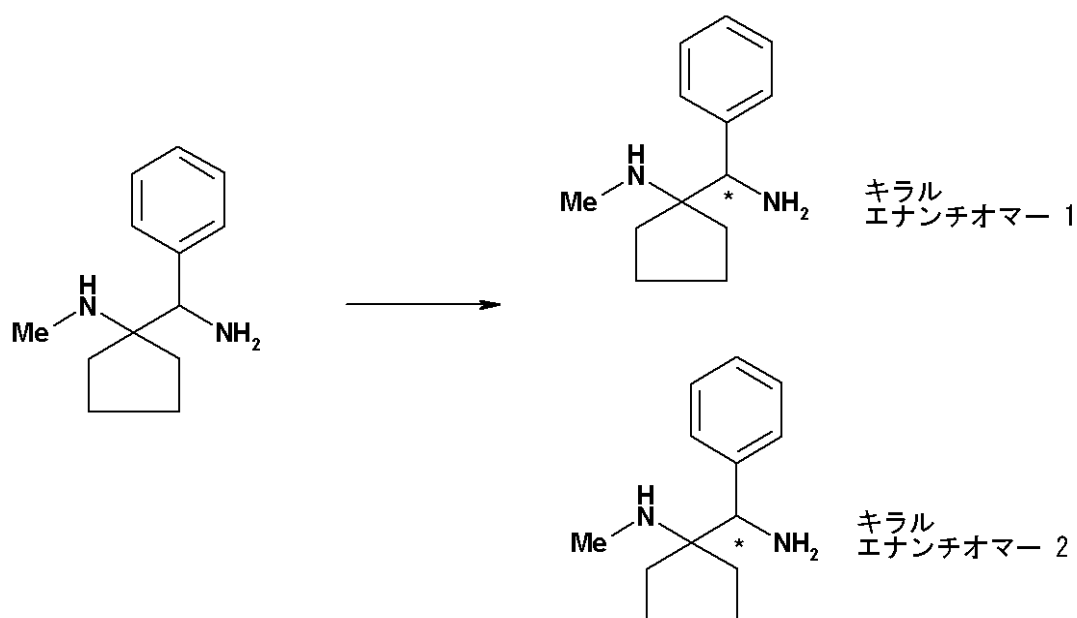
E 3 0 において記載した方法と同様に、DCM (5 m l) 中で (±) - 2 - クロロ - N - [[1 - (メチルアミノ) シクロペンチル] (フェニル) メチル] - 3 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド (0 . 2 8 2 g ; 0 . 6 8 6 m m o l) 、 (tert - ブチルジメチルシリルオキシ) アセトアルデヒド (9 0 % ; 0 . 2 6 5 g ; 1 . 5 2 m m o l) およびトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (0 . 2 9 0 g ; 1 . 5 2 m m o l) から標記化合物 (0 . 3 9 0 g 、 9 9 %) を製造した。マススペクトル (エレクトロスプレー LC / MS) : 測定値 5 6 9 (M H ⁺) 。 C ₂₉ H ₄₀ ³⁵ C l F ₃ N ₂ O ₂ S i の計算値 5 6 8 。 保持時間 : 3 . 0 4 分。

【 0 2 0 2 】

記載例 3 1 : { 1 - [アミノ (フェニル) メチル] シクロペンチル } メチルアミン、エナンチオマー 1 およびエナンチオマー 2

20

【化 3 8】



30

ラセミ (±) - { 1 - [アミノ (フェニル) メチル] シクロペンチル } メチルアミン D 2 9 (0 . 3 4 2 g ; 1 . 6 7 m m o l) を分取キラル H P L C により分離して、標記生成物のエナンチオマー 1 (0 . 1 3 4 g) [キラル H P L C : 9 9 . 8 % e e ; ¹ H N M R (C D C l ₃) : 1 . 3 0 - 1 . 7 8 (1 1 H , m) 、 2 . 3 3 (3 H , s) 、 4 . 0 8 (1 H , s) 、 7 . 2 2 (1 H , m) 、 7 . 2 8 (2 H , m) 、 7 . 3 5 (2 H , m)] およびエナンチオマー 2 (0 . 1 2 7 g) [キラル H P L C : 9 9 . 8 % e e ; ¹ H N M R (C D C l ₃) : 1 . 3 0 - 1 . 7 8 (1 1 H , m) 、 2 . 3 3 (3 H , s) 、 4 . 0 8 (1 H , s) 、 7 . 2 2 (1 H , m) 、 7 . 2 8 (2 H , m) 、 7 . 3 5 (2 H , m)] を得た。

40

【 0 2 0 3 】

分析用 H P L C 条件 :

【表 9】

カラム： Chiral OD 10ミクロン粒径 20mm i.d.×250mm
 移動相： ヘプタン：無水エタノール（90：10 v/v）
 勾配： 定組成
 UV波長： 215nm
 流速： 1ml/分
 保持時間： 7.5分（エナンチオマー1）；15.6分（エナンチオマー2）

【0204】

10

分取HPLC条件：

【表 10】

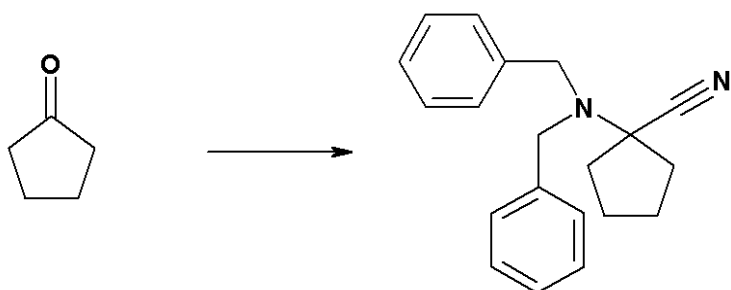
カラム： Chiral OD 10ミクロン粒径 20mm i.d.×250mm
 移動相： ヘプタン：無水エタノール（90：10 v/v）
 勾配： 定組成
 UV波長： 215nm
 流速： 17ml/分

【0205】

20

記載例 32： 1-[ビス(フェニルメチル)アミノ]シクロペンタンカルボニトリル

【化 39】



30

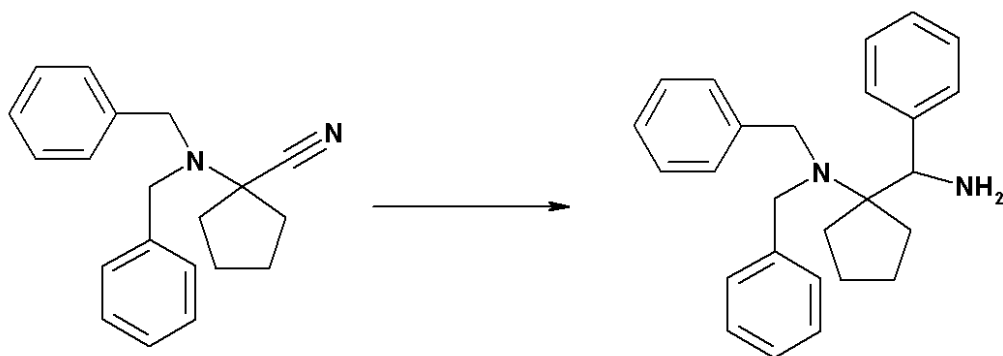
ジベンジルアミン・塩酸塩（13.5g；0.058mol）およびシクロペンタノン（4.86g；0.058mol）の水中25%エタノール（100ml）中氷冷懸濁液にエタノール（60ml）、およびシアン化カリウム（3.78g；0.058mol）の水（35ml）中溶液を撈拌しながら20分間にわたって滴下した。6日後、該反応混合物を酢酸エチルで抽出し、重炭酸ナトリウム溶液で洗浄し、乾燥させ（ Na_2SO_4 ）、真空中にて蒸発させて、オフホワイト色の固体として標記化合物（8.32g、49%）を得た。
 $^1\text{H NMR}$ （ CDCl_3 ）：1.72（6H，m）、2.12（2H，m）、3.78（4H，m）、7.1-7.3（10H，m）；マスペクトル（エレクトロスプレーLC/MS）：測定値264（ $\text{MH}^+ - \text{HCN}$ ）。 $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{N}_2$ の計算値290。保持時間：1.88分。

40

【0206】

記載例 33：（±）- { 1-[アミノ(フェニル)メチル]シクロペンチル } ビス(フェニルメチル)アミン

【化 4 0】



10

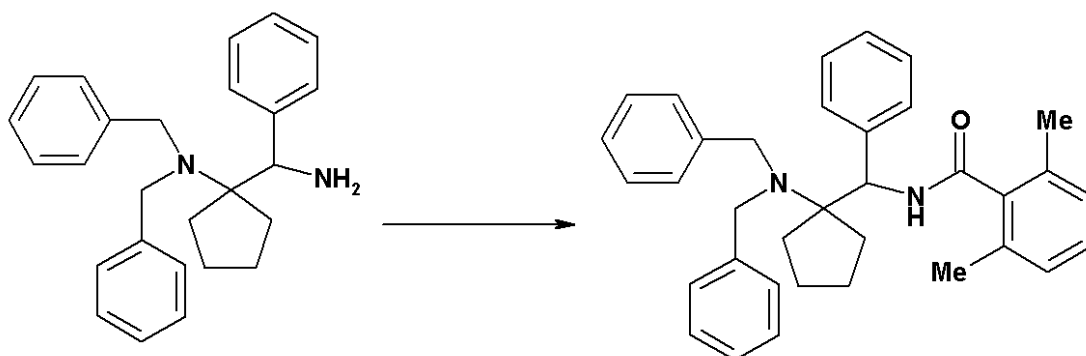
D 2 において記載した方法と同様に、THF (80 ml) 中で 1 - [ビス(フェニルメチル)アミノ]シクロペンタンカルボニトリル D 3 2 (4.0 g ; 13.8 mmol) およびジ - n - ブチルエーテル中フェニルリチウム (1.8 M 溶液 8.4 ml ; 15.2 mmol) から、次いで、メタノール (80 ml) 中での水素化ホウ素ナトリウム (1.57 g ; 41.4 mmol) との反応により標記化合物 (2.31 g ; 38%) を製造した。マススペクトル (エレクトロスプレー LC / MS)、API⁺: 測定値 371 (MH⁺)。C₂₆H₃₀N₂ の計算値 370。保持時間: 2.62 分。

【 0 2 0 7 】

記載例 3 4 : (±) - N - [{ 1 - [ビス(フェニルメチル)アミノ]シクロペンチル } (フェニル)メチル] - 2, 6 - ジメチルベンズアミド

20

【化 4 1】



30

E 13 において記載した方法と同様に、DCM (70 ml) 中で(±)-{1-[アミノ(フェニル)メチル]シクロペンチル}ビス(フェニルメチル)アミン D33 (2.31 g; 6.23 mmol)、2,6-ジメチルベンゾイルクロリド (1.15 g; 6.85 mmol)、トリエチルアミン (1.73 ml; 12.5 mmol) から標記化合物 (2.51 g; 80%) を製造した。¹H NMR (CDCl₃) : 1.40 - 2.05 (8 H, m)、2.28 (6 H, s)、3.68 (4 H, s)、5.37 (1 H, d)、6.78 (1 H, m)、6.95 - 7.36 (16 H, m)、7.45 (2 H, m); マススペクトル (エレクトロスプレー LC/MS)、API⁺: 測定値 503 (MH⁺)。C₃₅H₃₈N₂O の計算値 502。保持時間: 3.77 分。

【 0 2 0 8 】

記載例 35 : 1 - {メチル[2 - (メチルオキシ)エチル]アミノ}シクロペンタンカルボニトリル

【化 4 2】



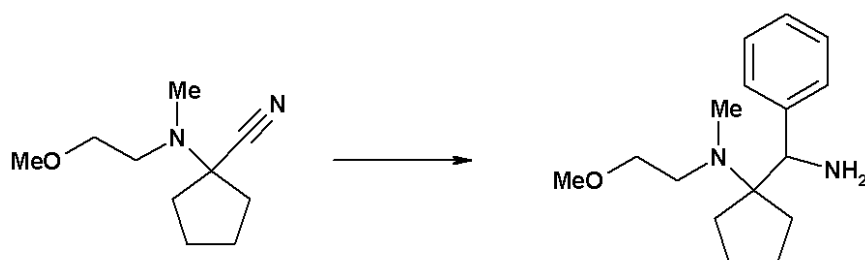
D 1 において記載した方法と同様に、水 (1 5 m l) 中で N - (2 - メトキシエチル) メチルアミン・塩酸塩 (2 . 8 4 g ; 2 2 . 6 m m o l) 、シクロペンタノン (1 . 9 0 g 、 2 2 . 6 m m o l) およびシアン化カリウム (1 . 4 7 g ; 2 2 . 6 m m o l) から標記化合物 (3 . 3 9 g ; 8 2 %) を製造した。¹H NMR (C D C l ₃) : 1 . 8 3 (6 H , m) 、 2 . 2 0 (2 H , m) 、 2 . 4 8 (3 H , s) 、 2 . 6 8 (2 H , t) 、 3 . 4 6 (3 H , s) 、 3 . 5 (2 H , t) 。

10

【 0 2 0 9 】

記載例 3 6 : (±) - { 1 - [アミノ (フェニル) メチル] シクロペンチル } メチル [2 - (メチルオキシ) エチル] アミン

【化 4 3】



20

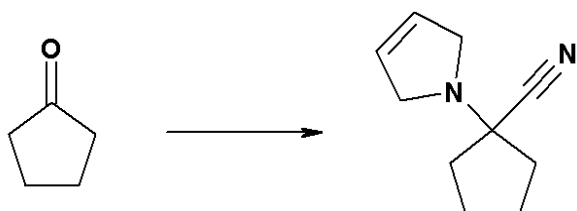
D 2 において記載した方法と同様に、T H F (2 5 m l) 中で 1 - { メチル [2 - (メチルオキシ) エチル] アミノ } シクロペンタンカルボニトリル D 3 5 (2 . 0 g ; 1 1 m m o l) およびジ - n - ブチルエーテル中フェニルリチウム (1 . 8 M 溶液 6 . 7 m l ; 1 2 m m o l) から、次いで、メタノール (2 5 m l) 中での水素化ホウ素ナトリウム (1 . 2 5 g ; 3 3 m m o l) との反応により標記化合物 (1 . 2 2 g ; 4 2 %) を製造した。マ 30
ススペクトル (エレクトロスプレー L C / M S) : 測定値 2 6 3 (M H ⁺) 。 C ₁₆ H ₂₆ N ₂ O の計算値 2 6 2 。 保持時間 : 1 . 5 7 分。

30

【 0 2 1 0 】

記載例 3 7 : 1 - (2 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピロール - 1 - イル) シクロペンタンカルボニトリル

【化 4 4】



40

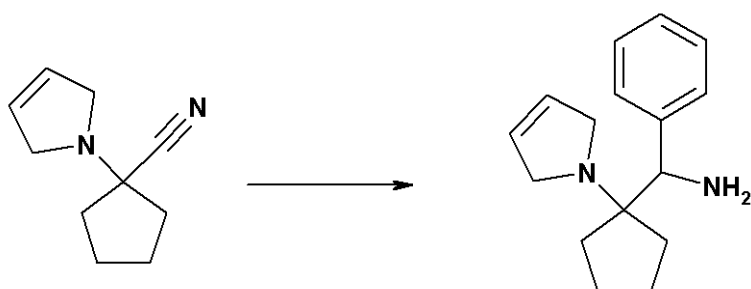
D 1 において記載した方法と同様に、水 (1 5 m l) 中で 3 - ピロリン (1 . 8 6 g ; 2 7 m m o l) 、シクロペンタノン (2 . 2 6 g ; 2 7 m m o l) およびシアン化カリウム (1 . 7 5 g ; 2 7 m m o l) から標記化合物 (2 . 8 g ; 6 4 %) を製造した。¹H NMR (C D C l ₃) : 1 . 8 5 (6 H , m) 、 2 . 0 8 (2 H , m) 、 3 . 6 1 (4 H , s) 、 5 . 7 8 (2 H , s) 。

【 0 2 1 1 】

記載例 3 8 : (±) - [[1 - (2 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピロール - 1 - イル) シクロペ

50

ンチル](フェニル)メチル]アミン
【化 4 5】



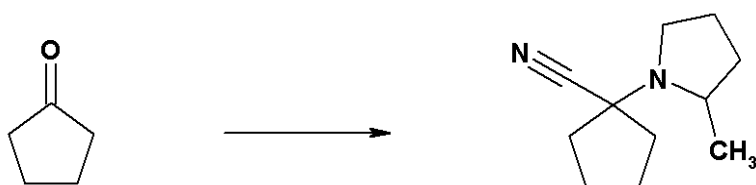
10

D 2 において記載した方法と同様に、THF (20 ml) 中で 1 - (2, 5 - ジヒドロ - 1 H - ピロール - 1 - イル)シクロペンタンカルボニトリル D 3 7 (2.0 g ; 12.3 mmol) およびジ - n - ブチルエーテル中フェニルリチウム (1.8 M 溶液 7.5 ml ; 13.5 mmol) から、次いで、メタノール (20 ml) 中での水素化ホウ素ナトリウム (1.402 g ; 36.9 mmol) との反応により標記化合物 (1.35 g ; 45%) を製造した。マススペクトル (エレクトロスプレー LC / MS) : 測定値 243 (MH⁺)。C₁₆H₂₂N₂ の計算値 242。保持時間 : 1.02 分。

【0212】

記載例 39 : (±) - 1 - (2 - メチル - 1 - ピロリジニル)シクロペンタンカルボニトリル
【化 4 6】

20

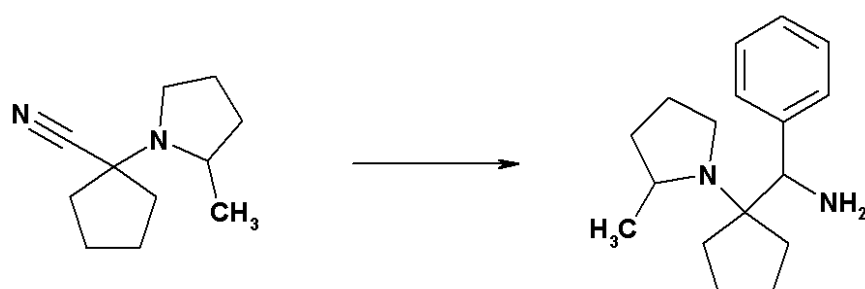


シクロペンタノン (1.34 g、16 mmol) および 2 - メチルピロリジン (1.36 g ; 16 mmol) の混合物を 0 (氷浴) に冷却した。シアン化カリウム (1.04 g、16 mmol) の水 (10 ml) 中溶液を 10 分間にわたって滴下し、混合物全体を 20 で 18 時間強く攪拌し、次いで、酢酸エチルと水との間で分配させた。有機層を乾燥させ (Na₂SO₄)、真空中にて蒸発させて、標記化合物 (2.24 g ; 79%) を得た。¹NMR (CDCl₃) : 1.1 (3H, d)、1.45 (1H, m)、1.75 - 2.05 (9H, m)、2.13 (2H, m)、2.65 (1H, m)、3.1 (2H, m)。

30

【0213】

記載例 40 : (±) - [[1 - (2 - メチル - 1 - ピロリジニル)シクロペンチル](フェニル)メチル]アミン
【化 4 7】



40

(±) - 1 - (2 - メチル - 1 - ピロリジニル)シクロペンタンカルボニトリル D 3 9 (0.997 g ; 5.6 mmol) の乾燥 THF 中溶液を -70 に冷却した。これにフェニルリチウム (C₆H₁₄ / エーテル中 1.7 M、1.1 当量) をゆっくりと添加した。混合物全体をアルゴン下にて攪拌しながら室温で 3 時間にわたってゆっくりと加温した。反応物を

50

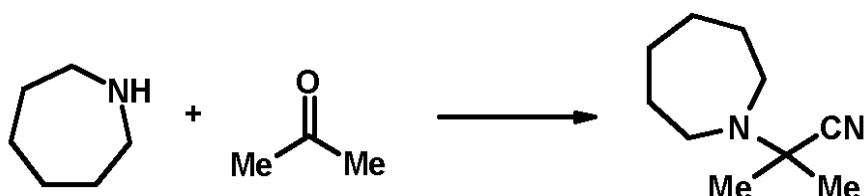
0 に冷却し、メタノールを添加し、次いで、水素化ホウ素ナトリウムを滴下し、20 で一夜反応させた。該反応物を0 に冷却し、飽和重炭酸ナトリウムでクエンチし、酢酸エチルで抽出し、乾燥させ(Na_2SO_4)、蒸発させた。該生成物を5 g S C X カラムでクロマトグラフィー処理して石油エーテル中0 ~ 100 % 酢酸エチル、酢酸エチル中0 ~ 10 % メタノール、次いで、酢酸エチル中2 % 0.880 アンモニアで溶離することにより精製して、油状物として標記化合物(0.67 g ; 46 %)を得た。マススペクトル(エレクトロスプレー LC / MS) : 測定値 259 (MH^+)。 $\text{C}_{17}\text{H}_{26}\text{N}_2$ の計算値 258。保持時間 : 1.19 分。

【0214】

記載例 41 : 2 - (ヘキサヒドロ - 1 H - アゼピン - 1 - イル) - 2 - メチルプロパンニトリル

10

【化 48】



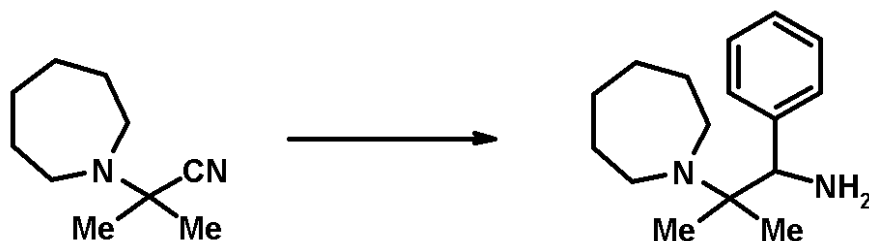
D1において記載した方法と同様に、水(25 ml)中でホモピペリジン・塩酸塩(6.7 g ; 49 mmol)、アセトン(3.67 ml ; 50 mmol)およびシアン化カリウム(3.25 g ; 50 mmol)から標記化合物(6.6 g ; 80 %)を製造した。 ^1H NMR (CDCl_3) 1.43 (6 H, s)、1.50 - 1.65 (8 H, m)、2.66 (4 H, m)。

20

【0215】

記載例 42 : (±)[2 - (ヘキサヒドロ - 1 H - アゼピン - 1 - イル) - 2 - メチル - 1 - フェニルプロピル]アミン

【化 49】



30

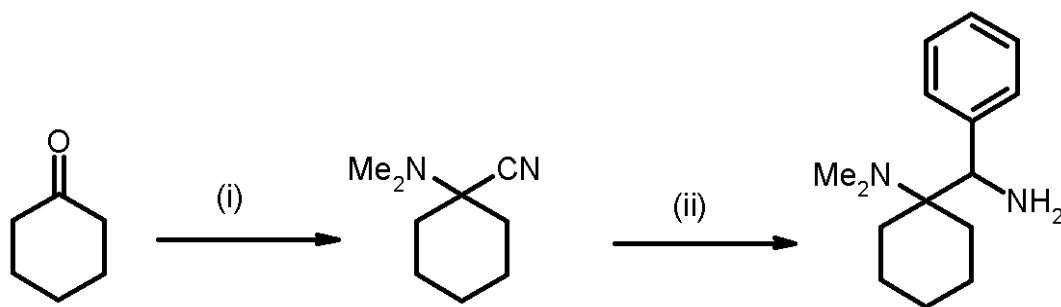
D5において記載した方法と同様に、THF(100 ml)中で2 - (ヘキサヒドロ - 1 H - アゼピン - 1 - イル) - 2 - メチルプロパンニトリルD41(3 g ; 18 mmol)およびジブチルエーテル中フェニルリチウム(2 M 溶液 18 ml ; 36 mmol)から、次いで、メタノール(100 ml)中での水素化ホウ素ナトリウム(2.13 g、54 mmol)との反応により標記化合物(3.7 g ; 83 %)を製造した。 ^1H NMR (CDCl_3) 0.78 (3 H, s)、0.98 (3 H, s)、1.55 - 1.70 (8 H, m)、1.83 (2 H, br s)、2.67 - 2.79 (4 H, m)、4.18 (1 H, s)、7.20 - 7.30 (3 H, m)、7.40 - 7.42 (2 H, m)。

40

【0216】

記載例 43 : (±){1 - [アミノ(フェニル)メチル]シクロヘキシル}ジメチルアミン

【化 5 0】



10

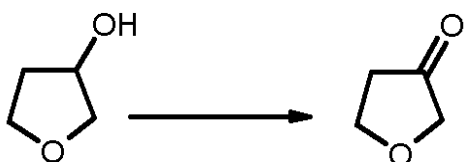
以下のように二段階で標記化合物を製造した。(i) D 1 において記載した方法と同様に、水 (25 ml) 中でジメチルアミン・塩酸塩 (3.26 g、0.04 mol)、シクロヘキサノン (3.9 g、0.04 mol) およびシアン化カリウム (2.60 g、0.04 mol) から 1-(ジメチルアミノ)シクロヘキサノール (6.6 g、100%) を製造した。(ii) D 2 において記載した方法と同様に、これを、直接、THF (30 ml) 中のジブチルエーテル中フェニルリチウム (1.9 M 溶液 10.5 ml、0.02 mol) と反応させ、次いで、水素化ホウ素ナトリウム (1.51 g、0.04 mol) と反応させて、標記化合物 (2.5 g、36%) を得た。¹H NMR (CDCl₃) : 0.85 (1H, m)、1.00 (1H, m)、1.25 (2H, m)、1.35 - 1.60 (6H, br m)、1.70 (1H, m)、2.10 (1H, m)、2.46 (6H, s)、4.15 (1H, s)、7.20 - 7.32 (5H, m)。

20

【0217】

記載例 44 : ジヒドロ - 3(2H) - フラノン

【化 5 1】



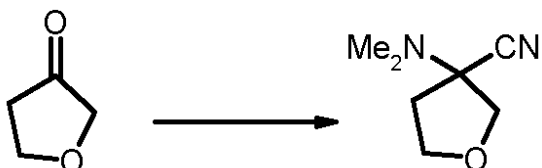
30

3 - ヒドロキシテトラヒドロフラン (3.0 g、0.034 mol) およびクロロギ酸ピリジニウム (14.7 g、0.068 mol) の DCM (100 ml) 中混合物を室温にて一夜攪拌した。粗生成物をシリカパッドに注ぎ、溶離液として酢酸エチルを用いることにより標記生成物を得た。2つの溶出液から標記生成物 (2.29 g; 79%) を得た。¹H NMR (CDCl₃) : 2.50 (2H, t)、3.87 (2H, s)、4.26 (2H, t)。

【0218】

記載例 45 : (±) 3 - (ジメチルアミノ)テトラヒドロ - 3 - フランカルボニトリル

【化 5 2】



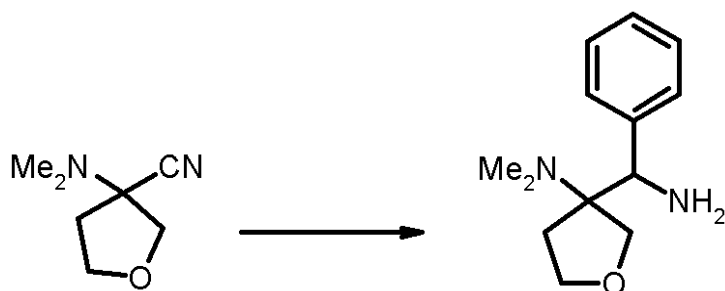
40

D 1 において記載した方法と同様に、水 (100 ml) 中でジヒドロ - 3(2H) - フラノン D 44 (4.54 g、0.053 mol)、ジメチルアミン・塩酸塩 (4.9 g、0.06 mol) およびシアン化カリウム (3.5 g、0.054 mol) から標記化合物 (6.54 g、88%) を製造した。¹H NMR (CDCl₃) : 2.15 (1H, m)、2.33 (6H, s)、2.44 (1H, m)、3.69 (1H, d)、4.02 - 4.13 (2H, m)、4.17 (1H, m)。

【0219】

50

記載例 46 : (±) { 3 - [アミノ(フェニル)メチル]テトラヒドロ - 3 - フラニル } ジメチルアミン、ジアステレオ異性体
【化 5 3】



10

3 - (ジメチルアミノ)テトラヒドロ - 3 - フランカルボニトリル D 45 (4.55 g、0.032 mol) のアルゴン下で - 70 のテトラヒドロフラン (30 ml) 中溶液にフェニルリチウムのジブチルエーテル中溶液 (1.8 M 溶液 36.1 ml ; 0.064 mol) を滴下した。該反応混合物を撹拌し、- 50 ~ - 70 に 16 時間維持し、次いで、重炭酸ナトリウム飽和水溶液を注意深く添加した。得られたスラリーを DCM で 3 回抽出した。合わせた抽出物を乾燥させ (Na₂SO₄)、蒸発させて、オレンジ色の油状物として粗生成物を得、これをシリカゲルクロマトグラフィー処理して 0 ~ 100 % 酢酸エチル / ペンタンで溶離し、黄色油状物としてイミン中間体 (5.18 g) を得た。該油状物をメタノールに溶解し、水素化ホウ素ナトリウム (1.8 g、0.047 mol) を添加し、該混合物を室温にて一夜撹拌した。メタノールを蒸発させ、該スラリーを DCM と重炭酸ナトリウム飽和水溶液との間で分配させた。該有機物を Phase - Sep カラムに通すことにより直接乾燥させ、蒸発させることにより標記化合物 (3.47 g、49 %) を得た。¹H NMR (CDCl₃) : 1.68 および 2.20 (1 H, 2 x m)、1.75 (2 H, br s)、1.90 および 2.05 (1 H, 2 x m)、2.32 および 2.35 (6 H, 2 x s)、2.70 および 3.42 (1 H, 2 x m)、3.66 - 3.98 (3 H, br m)、4.32 および 4.48 (1 H, 2 x s)、7.20 - 7.51 (5 H, m)。

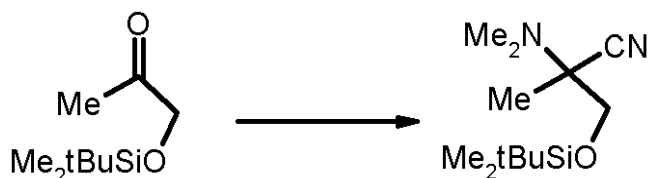
20

【 0 2 2 0 】

記載例 47 : (±) 2 - (ジメチルアミノ) - 3 - { [(1, 1 - ジメチルエチル)(ジメチル)シリル]オキシ } - 2 - メチルプロパニトリル

30

【化 5 4】



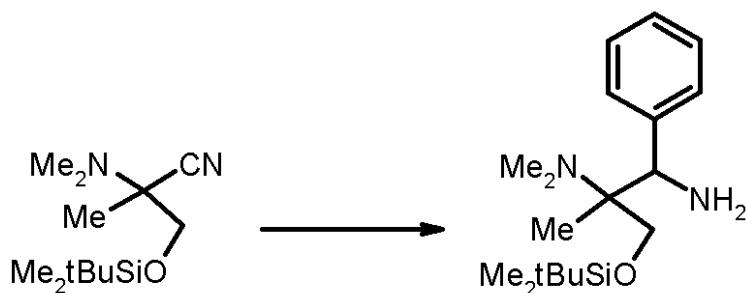
D 1 において記載した方法と同様に、水 (50 ml) 中で 1 - (t - ブチルジメチルシリルオキシ) - 2 - プロパノン (3.77 g、0.02 mol)、ジメチルアミン・塩酸塩 (1.71 g、0.02 mol) およびシアン化カリウム (1.37 g、0.02 mol) から標記化合物 (2.16 g、45 %) を製造した。さらなる精製工程は、SCX 樹脂に化合物を通し、DCM で溶離して出発物質を除去し、次いで、メタノール中 1 M アンモニアで溶離して標記化合物を溶出させることであった。¹H NMR (CDCl₃) : 0.00 (6 H, d)、0.81 (9 H, s)、1.38 (3 H, s)、2.25 (6 H, s)、3.36 (1 H, d)、3.78 (1 H, d)。

40

【 0 2 2 1 】

記載例 48 : (±) [2 - アミノ - 1 - ({ [(1, 1 - ジメチルエチル)(ジメチル)シリル]オキシ } メチル) - 1 - メチル - 2 - フェニルエチル] ジメチルアミン、ジアステレオ異性体

【化 5 5】

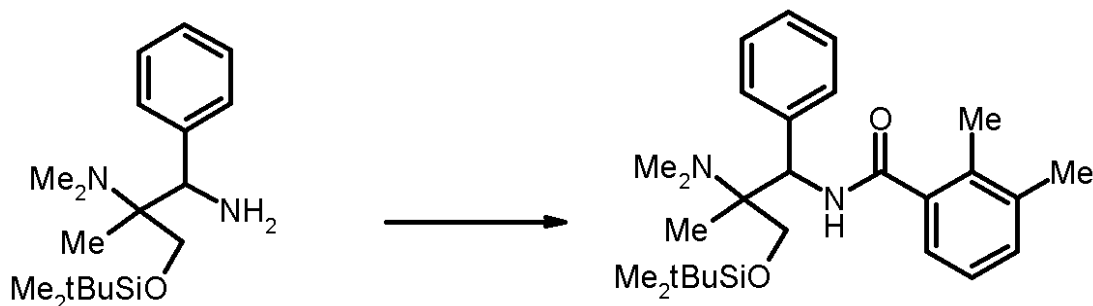


D 2 において記載した方法と同様に、THF (30 ml) 中で 2 - (ジメチルアミノ) - 3 - { [(1, 1 - ジメチルエチル)(ジメチル)シリル]オキシ } - 2 - メチルプロパンニトリル D 4 7 (2.1 g、8.67 mmol)、フェニルリチウム (ジブチルエーテル中 1.8 M 溶液 10.0 ml、18.0 mmol) から、次いで、メタノール (50 ml) 中での水素化ホウ素ナトリウム (830 mg、26.0 mmol) により標記化合物 (930 mg、33%) を製造した。標記化合物を単離するためのクロマトグラフィー (Biotage Horizon) は、(i) 0 ~ 100% 酢酸エチル / ペンタン、(ii) 100% 酢酸エチルおよび (iii) 0 ~ 20% メタノール / 酢酸エチルを用いて行った。生成物含有フラクションを合わせ、蒸発させた。マスペクトル (エレクトロスプレー LC / MS)、API⁺: 測定値 323 (MH⁺)、306 (M - 16)。C₁₈H₃₄N₂O Si の計算値 322。保持時間: 2.35 ~ 2.39 分。(幅広いピーク)。

【0 2 2 2】

記載例 4 9: (±) N - (2 - (ジメチルアミノ) - 3 - { [(1, 1 - ジメチルエチル)(ジメチル)シリル]オキシ } - 2 - メチル - 1 - フェニルプロピル) - 2, 3 - ジメチルベンズアミド、ジアステレオ異性体

【化 5 6】



E 1 において記載した方法と同様に、DCM (5 ml) 中で [2 - アミノ - 1 - ({ [(1, 1 - ジメチルエチル)(ジメチル)シリル]オキシ } メチル) - 1 - メチル - 2 - フェニルエチル]ジメチルアミン D 4 8 (150 mg; 0.46 mmol)、2, 3 - ジメチル安息香酸 (75 mg; 0.5 mmol)、PL - ジシクロヘキシルカルボジイミド (385 mg; 0.5 mmol; Polymer Labs 1.3 mmol / g)、1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール (77 mg; 0.5 mmol) から標記化合物 (64 mg; 30%) を製造した。マスペクトル (エレクトロスプレー LC / MS): 測定値 455 (MH⁺)、C₂₇H₄₂N₂O₂ Si の計算値 454。保持時間: 2.57 および 2.61 分。

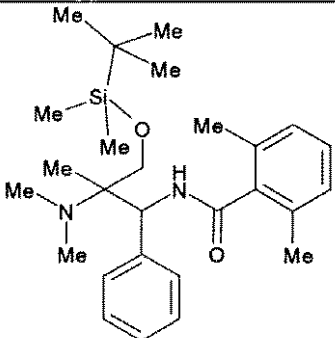
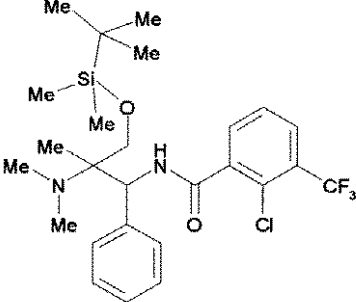
【0 2 2 3】

記載例 D 4 9 において記載した方法と同様に、下記表 1 の化合物を製造した。

【0 2 2 4】

【表 1 1】

表 1

記載例	構造	マススペクトル (エレクトロスプレー LC/MS)、API ⁺ 保持時間 (分)	名称
5 0		測定値 455 (MH ⁺) C ₂₇ H ₄₂ N ₂ O ₂ Si の計算値 454 ; 2.60 および 2.62	(±)-N-(2-(ジメチルアミノ)-3-([(1,1-ジメチルエチル)(ジメチル)シリル]オキシ)-2-メチル-1-フェニルプロピル)-2,6-ジメチルベンズアミド、ジアステレオ異性体
5 1		測定値 529 (MH ⁺) C ₂₆ H ₃₆ ³⁵ ClF ₃ N ₂ O ₂ Si の計算値 528 ; 2.72 および 2.79	(±)-2-クロロ-N-(2-(ジメチルアミノ)-3-([(1,1-ジメチルエチル)(ジメチル)シリル]オキシ)-2-メチル-1-フェニルプロピル)-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド、ジアステレオ異性体

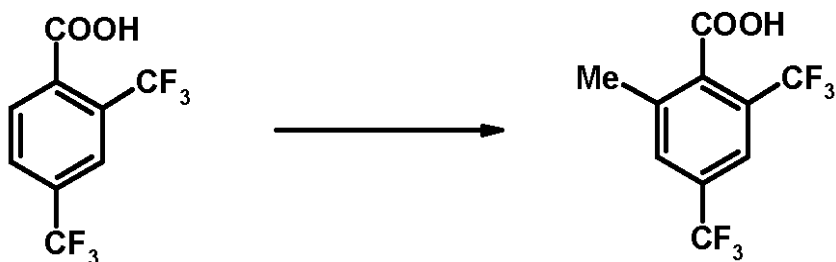
10

20

【0225】

記載例 52 : 2-メチル-4,6-ビス(トリフルオロメチル)安息香酸

【化 57】



30

アルゴン下にて - 80 で乾燥 THF (5 ml) を攪拌し、sec-ブチルリチウム (シクロヘキサン中 1.4 M 溶液 3.05 ml、4.27 mmol) および N,N,N',N'-テトラメチルエチレンジアミン (640 μl、4.27 mmol) で処理した。2,4-ビス(トリフルオロメチル)安息香酸 (0.50 g、1.94 mmol) の乾燥 THF (2 ml) 中溶液を 30 分間にわたって滴下し、- 80 でさらに 30 分間攪拌した。ヨードメタン (483 μl、7.76 mmol) を 5 分間にわたって滴下し、反応物を - 70 でさらに 20 分間攪拌し、室温に加温した。水 (1 ml) を滴下し、該混合物を酢酸エチルと水との間で分配させた。水層を 2 M 塩酸で酸性化し、酢酸エチルで 2 回抽出した。合わせた抽出物を硫酸マグネシウムで乾燥させ、蒸発させて、粗固体 (416 mg) を得た。NMR は、これが 2-メチル-4,6-ビス(トリフルオロメチル)安息香酸および回収された 2,4-ビス(トリフルオロメチル)安息香酸の混合物であることを示した。これをそれ以上は精製せずに使用した。

40

【0226】

記載例 52 : 2-メチル-4,6-ビス(トリフルオロメチル)安息香酸 - 別法

アルゴン下にて - 80 で乾燥 THF (5 ml) を攪拌し、sec-ブチルリチウム (シクロヘキサン中 1.4 M 溶液 4.0 ml、5.60 mmol) および N,N,N',N'-テトラ

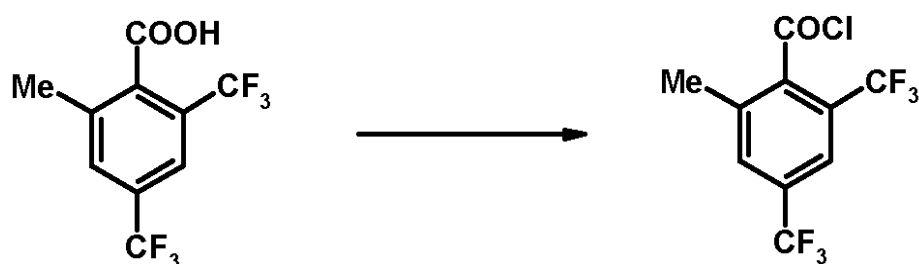
50

メチルエチレンジアミン (640 u l、4.27 mmol) で処理した。2,4 - ビス(トリフルオロメチル)安息香酸 (0.50 g、1.94 mmol) の乾燥 THF (2 ml) 中溶液を 30 分間にわたって滴下し、-80 でさらに 30 分間撹拌した。ヨードメタン (483 u l、7.76 mmol) を 5 分間にわたって滴下し、反応物を -70 でさらに 20 分間撹拌し、室温に加温した。水 (1 ml) を滴下し、混合物を酢酸エチルと水との間で分配させた。水層を 2 M 塩酸で酸性化し、酢酸エチルで 2 回抽出した。合わせた抽出物を硫酸マグネシウムで乾燥させ、蒸発させて、粗固体 (420 mg) を得た。NMR はこれが 2 - メチル - 4,6 - ビス(トリフルオロメチル)安息香酸 (約 80%) [¹H NMR (CDCl₃) : 2.54 (3H, s)、7.73 (1H, s)、7.81 (1H, s)] および回収された 2,4 - ビス(トリフルオロメチル)安息香酸 (約 20%) の混合物であることを示した。

10

【0227】

記載例 53 : 2 - メチル - 4,6 - ビス(トリフルオロメチル)ベンゾイルクロリド
【化 58】



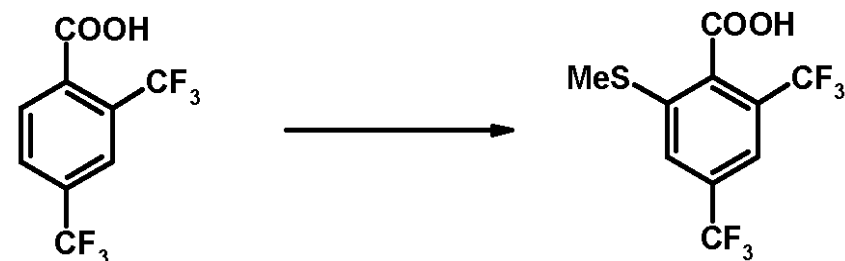
20

2 - メチル - 4,6 - ビス(トリフルオロメチル)安息香酸 (D52 別法) (400 mg、約 1.47 mmol) の DMF (1 滴) を含有する DCM (5 ml) 中溶液を塩化オキサリル (166 u l、1.91 mmol) で処理し、アルゴン下にて 1 時間撹拌した。溶媒を注意深く減圧除去し、残留物をさらなる DCM から再蒸発させた。次いで、酸塩化物の混合物をメタノール (3 ml) で処理し、室温にて 2 時間保持した後、溶媒を再度注意深く減圧除去した。NMR データは、これが標記生成物 2 - メチル - 4,6 - ビス(トリフルオロメチル)ベンゾイルクロリドおよび 2,4 - ビス(トリフルオロメチル)安息香酸メチルの混合物であることを示した。該混合物をそれ以上精製せずに使用した。

30

【0228】

記載例 54 : 2 - (メチルチオ) - 4,6 - ビス(トリフルオロメチル)安息香酸
【化 59】



40

アルゴン下にて -80 で乾燥 THF (5 ml) を撹拌し、N,N,N',N' - テトラメチルエチレンジアミン (640 u l、4.27 mmol) で処理し、次いで、sec - ブチルリチウム (シクロヘキサン中 1.4 M 溶液 3.05 ml、4.27 mmol) で処理した。2,4 - ビス(トリフルオロメチル)安息香酸 (0.50 g、1.94 mmol) の乾燥 THF (2 ml) 中溶液を 15 分間にわたって滴下し、-80 でさらに 60 分間撹拌した。ジメチルジスルフィド (687 u l、7.76 mmol) を 2 分間にわたって滴下し、反応物を -80 でさらに 40 分間撹拌し、冷却浴を外すことにより室温に加温させた。室温にて一夜撹拌した。水 (1 ml) を滴下し、混合物を酢酸エチルと水との間で分配させた。水層を 2 M 塩酸で酸性化し、酢酸エチルで 2 回抽出した。合わせた抽出物を硫酸マグ

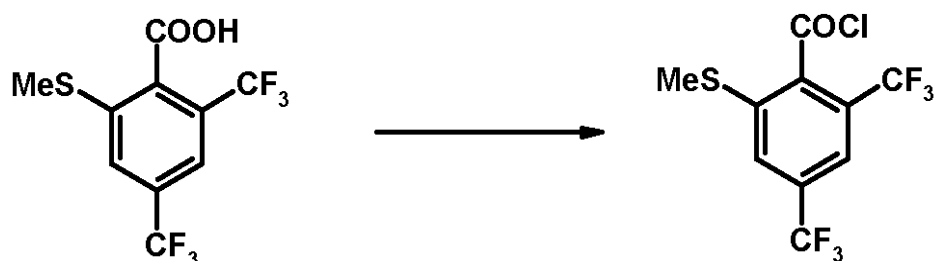
50

ネシウムで乾燥させ、蒸発させて、粗固体 (4 0 0 m g) を得た。N M R は、これが標記生成物 2 - (メチルチオ) - 4 , 6 - ビス(トリフルオロメチル)安息香酸および回収された 2 , 4 - ビス(トリフルオロメチル)安息香酸の混合物であることを示し、それをさらなる精製は行わずに使用した。

【 0 2 2 9 】

記載例 5 5 : 2 - (メチルチオ) - 4 , 6 - ビス(トリフルオロメチル)ベンゾイルクロリド

【 化 6 0 】



10

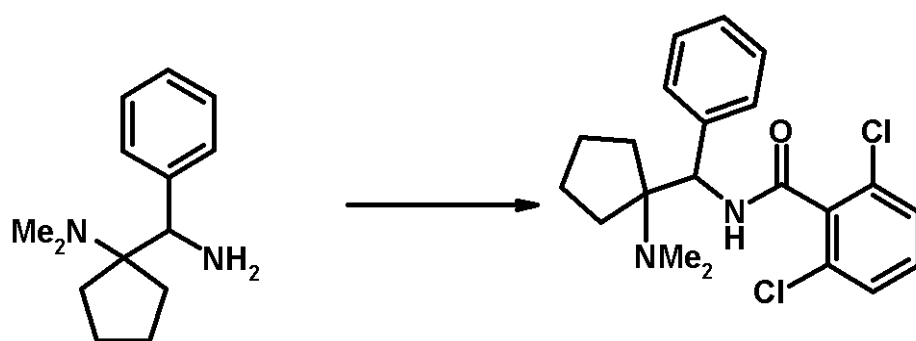
2 - (メチルチオ) - 4 , 6 - ビス(トリフルオロメチル)安息香酸 D 5 4 (2 2 5 m g) を含有する混合物の乾燥 D M F (1 滴) を含有する乾燥 D C M (4 m l) 中溶液を塩化オキサリル (8 7 u l 、 1 . 0 m m o l) で処理し、室温にて 1 時間撹拌した。溶媒を減圧除去して、粗生成物を得、これを乾燥メタノール (2 m l) で処理し、室温にて一夜撹拌した。次いで、溶媒を注意深く減圧除去した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー処理してペンタン中 0 ~ 1 0 % 酢酸エチルで溶離し、標記生成物 2 - (メチルチオ) - 4 , 6 - ビス(トリフルオロメチル)ベンゾイルクロリド (6 0 m g) を得た。¹H N M R (C D C l ₃) : 2 . 6 2 (3 H , s) 、 7 . 7 7 (1 H , s) 、 7 . 8 2 (1 H , s) 。さらに溶離して、2 , 4 - ビス(トリフルオロメチル)安息香酸メチル (1 0 0 m g) を得た。

20

【 0 2 3 0 】

実施例 1 : (±) - 2 , 6 - ジクロロ - N - [[1 - (ジメチルアミノ)シクロペンチル] (フェニル)メチル]ベンズアミド

【 化 6 1 】



30

2 , 6 - ジクロロ安息香酸 (2 0 m g ; 0 . 1 0 5 m m o l) の D C M (2 m l) および N - メチルピロリジノン (0 . 1 ~ 0 . 5 m l) 中溶液に 1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール (1 8 m g ; 0 . 1 1 m m o l) および P L - ジシクロヘキシルカルボジイミド (8 8 m g ; 0 . 1 4 m m o l ; Polymer Labs、1 . 5 9 m m o l / g) を添加した。該混合物を室温にて 1 時間振盪し、次いで、1 - [アミノ(フェニル)メチル]シクロペンチル}ジメチルアミン・二塩酸塩 D 2 (2 0 m g ; 0 . 0 7 m m o l) および P S - ジイソプロピルエチルアミン (8 2 m g ; 0 . 2 1 m m o l ; Polymer Labs、2 . 5 9 m m o l / g) を添加し、室温にて一夜振盪を続けた。次いで、過剰の P S - トリスアミンを添加し、さらに 4 時間振盪した後、該混合物を濾過し、樹脂を D C M およびメタノールで十分に洗浄した。真空中での蒸発により濾液の体積を減少させ、S C X カートリッジ (5 0 0 m g) 上に負荷した。D C M で洗浄し、次いで、メタノールで洗浄し、次いで、メタノール中 1 M アン

40

50

モニアで溶離して、標記生成物 (22.8 mg) を得た。 ^1H NMR (CDCl_3) : 0.98 (1H , m)、1.26 (1H , m)、1.40 (2H , m)、1.68 (2H , m)、1.85 (2H , m)、2.22 (6H , s)、5.08 (1H , bs)、7.27 (7H , m) および 7.47 (2H , m)。マススペクトル (エレクトロスプレー LC / MS) : 測定値 391 (MH^+)。 $\text{C}_{21}\text{H}_{24}^{35}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}$ の計算値 390。保持時間 : 1.88 分。

【 0231 】

実施例 1 について記載した方法と同様の方法を用いて下記表 2 の化合物を製造した。カップリング法 : P = ポリマー担持 DCC

【 0232 】

【表 1 2】

表 2

実施例	構造	方法	マスペクトル (エレクトロスプレー LC/MS)、API ⁺ 保持時間 (分)	名称
2		P	測定値 391 (MH ⁺) C ₂₁ H ₂₄ ³⁵ C1 ₂ N ₂ O の 計算値 390 ; 2.03	(±)-2,4-ジクロロ-N-[[1-(ジメチルアミノ)シクロペンチル](フェニル)メチル]ベンズアミド
3		P	測定値 391 (MH ⁺) C ₂₁ H ₂₄ ³⁵ C1 ₂ N ₂ O の 計算値 390 ; 2.01	(±)-2,5-ジクロロ-N-[[1-(ジメチルアミノ)シクロペンチル](フェニル)メチル]ベンズアミド
4		P	測定値 391 (MH ⁺) C ₂₁ H ₂₄ ³⁵ C1 ₂ N ₂ O の 計算値 390 ; 2.02	(±)-2,3-ジクロロ-N-[[1-(ジメチルアミノ)シクロペンチル](フェニル)メチル]ベンズアミド
5		P	測定値 399 (MH ⁺) C ₂₇ H ₃₀ N ₂ O の計算値 398 ; 2.13	(±)-N-[[1-(ジメチルアミノ)シクロペンチル](フェニル)メチル]-2-ビフェニルカルボキシアミド
6		P	測定値 351 (MH ⁺) C ₂₃ H ₃₀ N ₂ O の計算値 350 ; 1.96	(±)-N-[[1-(ジメチルアミノ)シクロペンチル](フェニル)メチル]-2,3-ジメチルベンズアミド
7		P	測定値 351 (MH ⁺) C ₂₃ H ₃₀ N ₂ O の計算値 350 ; 1.87	(±)-N-[[1-(ジメチルアミノ)シクロペンチル](フェニル)メチル]-2,6-ジメチルベンズアミド
8		P	測定値 367 (MH ⁺) C ₂₃ H ₃₀ N ₂ O ₂ の計算値 366 ; 1.80	(±)-N-[[1-(ジメチルアミノ)シクロペンチル](フェニル)メチル]-2-メチル-6-(メチルオキシ)ベンズアミド
9		P	測定値 425 (MH ⁺) C ₂₂ H ₂₄ ³⁵ C1F ₃ N ₂ O の 計算値 424 ; 2.16 および 2.19	(±)-2-クロロ-N-[[1-(ジメチルアミノ)シクロペンチル](フェニル)メチル]-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド

【0233】

実施例 10 : 2-クロロ-N-[[1-(ジメチルアミノ)シクロペンチル](フェニル)メチル]-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド、エナンチオマー 2

ラセミ 2-クロロ-N-[[1-(ジメチルアミノ)シクロペンチル](フェニル)メチル]-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド E9 (250 mg ; 0.59 mmol) を半分取キラル HPLC により分離して、標記生成物のエナンチオマー 1 (82 mg) [キラル H

10

20

30

40

50

P L C > 99.8 % e e] および標記生成物のエナンチオマー 2 (86 mg) [キラル H
P L C > 99.8 % e e] を得た。

【 0 2 3 4 】

半分取クロマトグラフィー条件

【表 1 3】

カラム：	Chiralpak AD-H 5 μm、250×21 mm
移動相：	A：n-ヘキサン；B：イソプロパノール+0.1%イソプロピルアミン
勾配：	定組成15%B
流速：	7 ml / 分
UV波長領域：	225 nm
分析時間：	45 分

10

【 0 2 3 5 】

分析用クロマトグラフィー条件

【表 1 4】

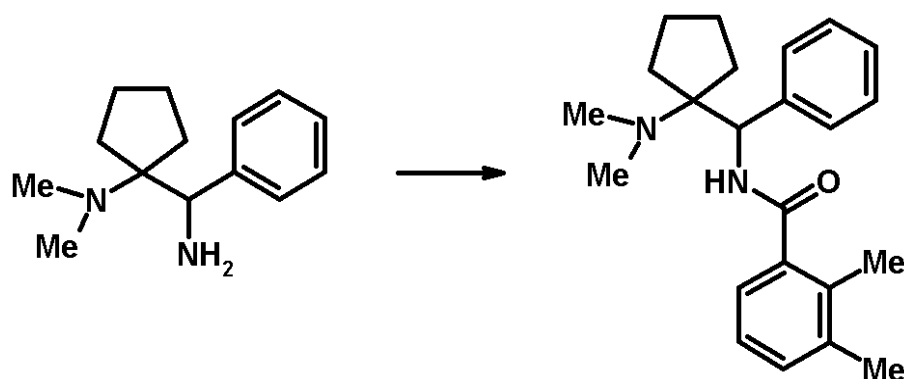
カラム：	Chiralpak AD-H 5 μm、250×4.6 mm
移動相：	A：n-ヘキサン；B：イソプロパノール
勾配：	定組成15%B
流速：	1 ml / 分
UV波長領域：	200～400 nm
分析時間：	25 分
保持時間：	6.5 分 (エナンチオマー 1) ； 10.1 分 (エナンチオマー 2)

20

【 0 2 3 6 】

実施例 11： N - [[1 - (ジメチルアミノ)シクロペンチル](フェニル)メチル] - 2 ,
3 - ジメチルベンズアミド、キラル

【化 6 2】



30

{ 1 - [アミノ(フェニル)メチル]シクロペンチル } ジメチルアミン D 3 のエナンチオマ
ー 2 (0.102 g、0.47 mmol)、2,3 - ジメチル安息香酸 (0.100 g、0.
67 mmol)、1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール・水和物 (0.092 g、0.6 mm
ol) および P S - D C C (0.63 g、ローディング 1.3 mmol / g、0.82 mm
ol) の D C M (7 ml) 中混合物を 20 時間振盪した。該混合物を濾過し、樹脂を D C
M (2 × 4 ml) で洗浄した。合わせた有機物を飽和炭酸水素ナトリウム (20 ml) で
洗浄し、層を分取し、有機層を 2 g S C X カートリッジに負荷した。カートリッジを D
C M (2 容量)、D C M 中 50 % メタノール (1 容量) およびメタノール (2 容量) で洗
浄した。メタノール中 1 M アンモニア (2 容量) で溶離し、溶媒を蒸発させて、無色のガ
ム状物を得た。シリカゲル (10 g) でクロマトグラフィー処理してペンタン中 0 ~ 10
0 % 酢酸エチル勾配液で溶離し、無色の固体として標記化合物 (0.14 g ; 86 %) を

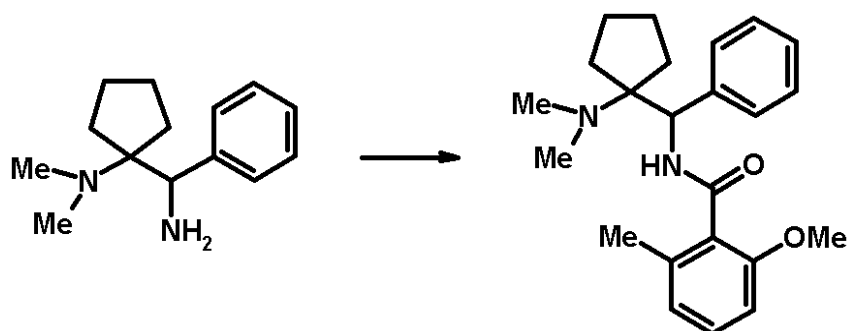
40

50

得た。 ^1H NMR (CDCl_3) : 0.90 - 1.15 (1H, m)、1.20 - 1.38 (1H, m)、1.40 - 1.55 (2H, m)、1.60 - 1.75 (2H, m)、1.79 - 1.90 (2H, m)、2.22 (6H, s)、2.28 (6H, s)、5.15 (1H, d, $J = 6\text{ Hz}$)、6.98 (1H, d, $J = 6\text{ Hz}$)、7.10 - 7.15 (1H, m)、7.19 - 7.27 (3H, m)、7.29 - 7.35 (2H, m)、7.39 - 7.43 (2H, m)。マススペクトル (エレクトロスプレー LC/MS)、 ES^+ : 測定値 351 (MH^+)。 $\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}$ の計算値 350。保持時間: 1.90 分。標記生成物を対応する塩酸塩に変換した (0.150 g)。

【0237】

実施例 12: N - [[1 - (ジメチルアミノ)シクロペンチル](フェニル)メチル] - 2 - メチル - 6 - (メチルオキシ)ベンズアミド、キラル
【化 63】

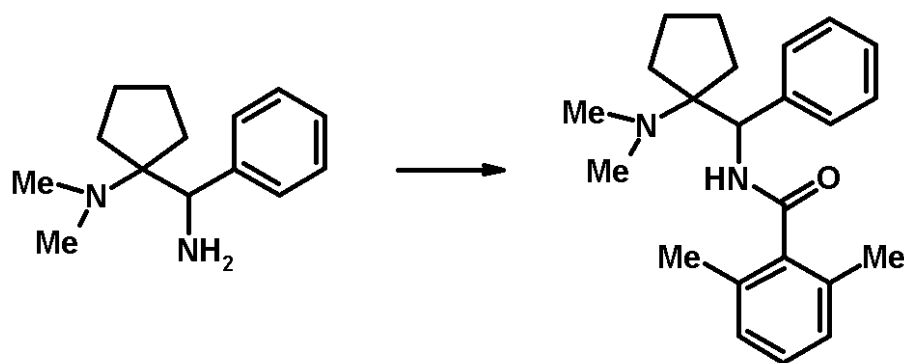


{ 1 - [アミノ(フェニル)メチル]シクロペンチル } ジメチルアミン D3 のエナンチオマー 2 (0.220 g、1 mmol)、2 - メトキシ - 6 - メチル安息香酸 (0.200 g、1.2 mmol)、1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール・水和物 (0.183 g、1.2 mmol) および PS - DCC (1 g、ローディング 1.3 mmol/g、1.3 mmol) の DCM (10 ml) 中混合物を一夜強く撹拌した。該混合物を炭酸水素ナトリウム飽和水溶液で洗浄し、層を相分取カートリッジで分離し、有機層を SCX カートリッジに負荷した。カートリッジを DCM ($\times 2$) で溶離し、次いで、メタノール ($\times 2$) で溶離し、次いで、メタノール中 1 M アンモニアで溶離した。溶媒を蒸発させて標記化合物を得、これの特徴付けた。 ^1H NMR (CDCl_3) : 1.00 - 1.10 (1H, m)、1.25 - 1.40 (1H, m)、1.40 - 1.60 (2H, m)、1.60 - 1.80 (2H, m)、1.80 - 2.00 (2H, m)、2.24 (6H, s)、2.28 (3H, s)、3.80 (3H, s)、5.17 (1H, d, $J = 6\text{ Hz}$)、6.75 (1H, d, $J = 8\text{ Hz}$)、6.79 (1H, d, $J = 8\text{ Hz}$)、7.10 (1H, br s)、7.15 - 7.30 (4H, m)、7.44 (2H, m)。マススペクトル (エレクトロスプレー LC/MS) : 測定値 367 (MH^+)。 $\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_2$ の計算値 366。保持時間: 1.92 分。標記生成物を対応する塩酸塩に変換した (0.34 g、85%)。

【0238】

実施例 13: N - [[1 - (ジメチルアミノ)シクロペンチル](フェニル)メチル] - 2, 6 - ジメチルベンズアミド、キラル

【化 6 4】



10

2, 6 - ジメチルベンゾイルクロリド (1.7 g、10.1 mmol) の DCM (10 ml) 中溶液を { 1 - [アミノ(フェニル)メチル]シクロペンチル } ジメチルアミン D3 のエナンチオマー 2 (2.0 g、9.2 mmol) およびトリエチルアミン (1.4 ml、10.0 mmol) の DCM (40 ml) 中混合物に滴下し、室温にて 2 時間撹拌した。該混合物を炭酸水素ナトリウム飽和水溶液で洗浄し、有機層を相分取カートリッジで分取し、次いで、白色固体に蒸発させた。クロマトグラフィー処理して 50 ~ 100 % 酢酸エチル / ペンタンで溶離し、次いで、0 ~ 10 % メタノール / 酢酸エチルで溶離し、白色固体として標記生成物を得た (3.1 g、97 %)。¹H NMR (CDCl₃) : 0.85 - 1.00 (1H, m)、1.30 - 1.55 (3H, m)、1.60 - 1.75 (2H, m)、1.78 - 1.90 (2H, m)、2.21 (6H, s)、2.31 (6H, s)、5.19 (1H, d, J = 6 Hz)、6.79 (1H, br d)、7.02 (2H, d, J = 8 Hz)、7.16 (1H, t, J = 8 Hz)、7.20 - 7.35 (3H, m)、7.43 (2H, m)。マスペクトル (エレクトロスプレー LC / MS) : 測定値 351 (MH⁺)。C₂₃H₃₀N₂O の計算値 350。保持時間 : 2.0 分。1 M HCl / ジエチルエーテルを用いて該白色固体生成物を HCl 塩に変換し、蒸発後に白色固体として該塩を得た。

20

【 0 2 3 9】

実施例 13b : N - [[1 - (ジメチルアミノ)シクロペンチル](フェニル)メチル] - 2, 6 - ジメチルベンズアミドのコハク酸塩、キラル

実施例 13 の化合物の遊離塩基 26.25 g およびコハク酸 9.286 g の混合物に窒素下で IPA (イソプロピルアルコール) 262 ml を添加し、該混合物を室温にて 12 時間撹拌した。次いで、該混合物を 40 °C で 1 時間加熱し、室温で冷却し、0 °C で 1 時間冷却した。室温でさらに 30 分後、濾過により固体を回収し、45 °C で一夜真空乾燥させて、白色固体として標記物質 31.92 g を得た。

30

【 0 2 4 0】

実施例 13c : N - [[1 - (ジメチルアミノ)シクロペンチル](フェニル)メチル] - 2, 6 - ジメチルベンズアミド、キラルの処方

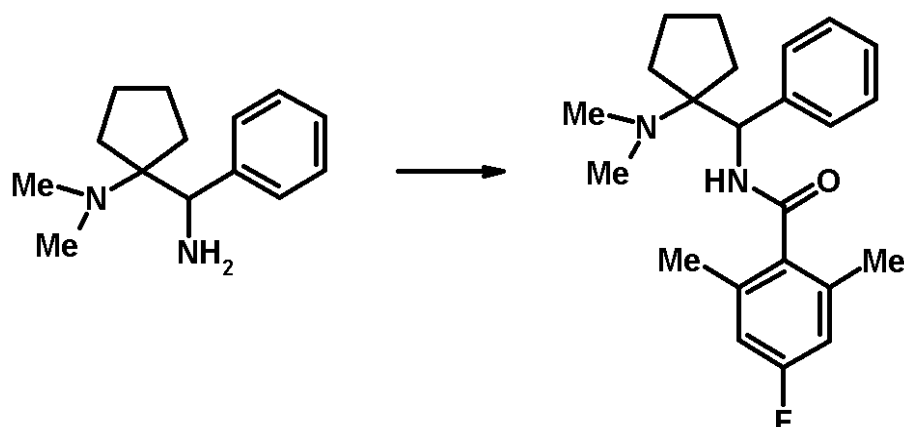
N - [[1 - (ジメチルアミノ)シクロペンチル](フェニル)メチル] - 2, 6 - ジメチルベンズアミド 10.6 mg を Miglyol 812 N (7 ml) に溶解した。Methocel K4M (217.1 mg) を添加し、懸濁液を高剪断ミキサーでホモジナイズした。得られた濃度は、活性成分 1.5 mg / ml および Methocel 賦形剤 30 mg / ml であった。

40

【 0 2 4 1】

実施例 14 : N - [[1 - (ジメチルアミノ)シクロペンチル](フェニル)メチル] - 4 - フルオロ - 2, 6 - ジメチルベンズアミド、キラル

【化 6 5】



10

アルゴン下で室温のDCM(45ml)中の{1-[アミノ(フェニル)メチル]シクロペンチル}ジメチルアミンD3のエナンチオマー2(0.904g; 4.147mmol)にトリエチルアミン(0.573ml; 4.15mmol)を添加し、次いで、4-フルオロ-2,6-ジメチルベンゾイルクロリド(0.773g; 4.144mmol)のDCM(5ml)中溶液を添加した。16時間後、反応物を水で洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、蒸発させた。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー処理して酢酸エチル-ヘキサン0~100%勾配液で溶離し、標記化合物(1.57g; 100%)を得た。¹H NMR(CDCl₃): 0.85-1.00(1H, m)、1.30-1.60(3H, m)、1.60-1.75(2H, m)、1.75-1.90(2H, m)、2.22(6H, s)、2.31(6H, m)、5.18(1H, d, J=6Hz)、6.73(2H, d, J=9.6Hz重複1H, br s)、7.20-7.35(3H, m)、7.42(2H, m)。マスマスペクトル(エレクトロスプレーLC/MS): 測定値369(MH⁺)。C₂₃H₂₉FN₂Oの計算値368。保持時間: 1.99分。遊離塩基をメタノールに溶解した。攪拌溶液に1M HCl/ジエチルエーテルを添加し、攪拌を室温にて5分間続けた。次いで、該溶液を減圧下にて蒸発させ、DCMに再溶解し、減圧下にて蒸発させた。得られた泡沫体を16時間減圧乾燥させた。白色泡沫体として塩酸塩(1.45g)を得た。

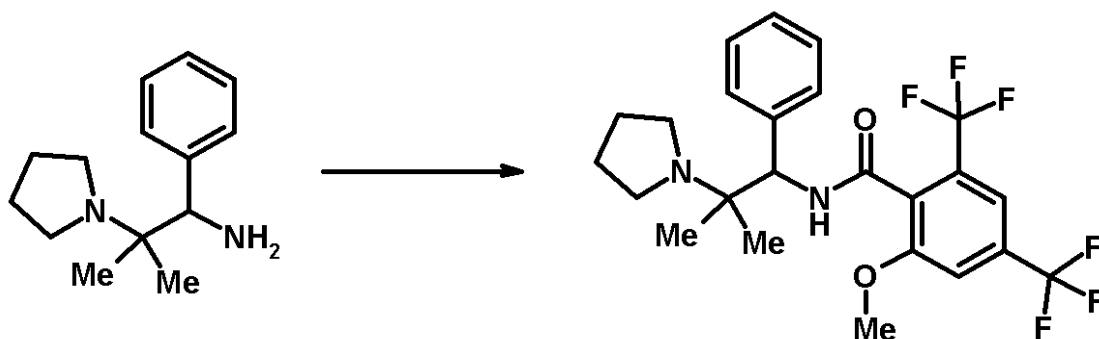
20

【0242】

30

実施例15: 2-(メチルオキシ)-N-[2-メチル-1-フェニル-2-(1-ピロリジニル)プロピル]-4,6-ビス(トリフルオロメチル)ベンズアミド、キラル

【化 6 6】



40

ジイソプロピルエチルアミン(0.915ml; 5.37mmol)、2,4-ジトリフルオロメチル-6-メトキシ-安息香酸(0.511g; 1.78mmol)および(+)-[2-メチル-1-フェニル-2-(1-ピロリジニル)プロピル]アミンD6(0.501g; 1.74mmol)のアルゴン下のDMF(50ml)中溶液にHATU(0.676g; 1.78mmol)を滴下した。室温にて3時間攪拌し、次いで、約2日間放置した後、SCXカラムを用いて該反応混合物を精製し、得られた生成物を酢酸エチルと水との間で分配させた。溶媒を真空除去して標記生成物を得た。¹H NMR(CDCl₃):

50

0.94 (6H, s)、1.60 - 1.80 (4H, m)、2.55 - 2.75 (4H, m)、3.89 (3H, s)、4.78 (1H, s)、7.20 - 7.40 (7H, m)、7.52 (1H, s)。マスペクトル(エレクトロスプレーLC/MS): 測定値 489 (M⁺)。C₂₄H₂₆F₆N₂O₂の計算値 488。保持時間: 2.06分。標記生成物を対応する塩酸塩に変換して、オフホワイト色の固体(0.893g; 96%)を得た。

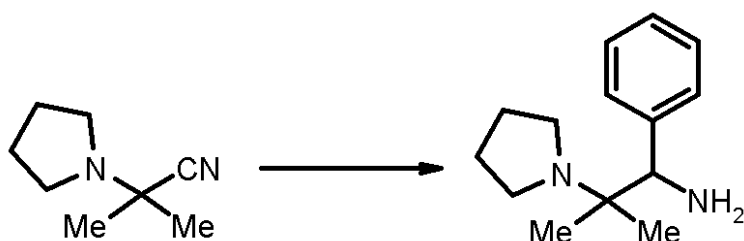
【0243】

実施例15b: 2-(メチルオキシ)-N-[2-メチル-1-フェニル-2-(1-ピロリジニル)プロピル]-4,6-ビス(トリフルオロメチル)ベンズアミド・塩酸塩、キラル(別法)

工程1: (±)[2-メチル-1-フェニル-2-(1-ピロリジニル)プロピル]アミン(D5)

10

【化67】



2-メチル-2-(1-ピロリジニル)プロパンニトリルD4(40g; 289.85 mmol)の窒素下で-78℃に冷却した乾燥THF(0.8L)中溶液にジブチルエーテル中フェニルリチウム(1.9M溶液305.1mL; 579.70 mmol)を40分間にわたって滴下した。2時間後、反応物を室温にし、次いで、この温度で一晩攪拌した。該混合物を0℃にてNaHCO₃の飽和溶液(0.8L)でクエンチし、15分間攪拌し、水(約0.6L)で希釈した。相を分取し、水性相をジエチルエーテル(2×1L)で抽出した。回収した有機物をNa₂SO₄で乾燥させ、真空中にて蒸発させて、黄色油状物として粗物質90gを得、これを0℃のメタノール(1L)に溶解し、水素化ホウ素ナトリウム(21.93g; 579.70 mmol)で滴下処理した。0℃で1時間、次いで、室温にて一晩放置した後、該混合物を冷却し、水(約0.5L)でクエンチした。メタノールを真空中にて蒸発させ、水性相を水(200mL)で希釈し、DCM(3×800mL)で抽出した。回収した有機物をNa₂SO₄で乾燥させ、真空中にて蒸発させて、黄色固体として標記生成物(51g)を得、それ以上精製せずに工程2に用いた。

20

30

【0244】

工程2: [2-メチル-1-フェニル-2-(1-ピロリジニル)プロピル]アミンR(-)-メトキシフェニル酢酸塩

工程1からの[2-メチル-1-フェニル-2-(1-ピロリジニル)プロピル]アミンD5(51g; 234 mmol)をイソプロパノール(0.765L、15容量、[2-メチル-1-フェニル-2-(1-ピロリジニル)プロピル]アミンの量に対する相対容量)に溶解した。50℃に加熱したこの攪拌溶液にR(-)-メトキシフェニル酢酸(38.83g; 234 mmol)のイソプロパノール(0.255L、5容量、[2-メチル-1-フェニル-2-(1-ピロリジニル)プロピル]アミンの量に対する相対容量)中溶液を添加した。1.5時間後、該混合物を室温に冷却し、次いで、この温度で一晩攪拌した。濾過により固体を回収し、冷イソプロパノールで洗浄した。この固体(40.5g)をイソプロパノール(0.648L、16容量、すぐ前の濾過工程で得た固体の量に対する相対容量)に懸濁し、60℃で2時間加熱し、次いで、室温にて一晩加熱し、濾過により回収した。この固体(38.5g)をイソプロパノール(0.616L、16容量、すぐ前の濾過工程で得た固体の量に対する相対容量)に懸濁し、60℃で2時間加熱し、室温にて一晩放置し、次いで、濾過により回収した。この固体(37.8g)をイソプロパノール(0.756L、20容量、すぐ前の濾過工程で得た固体の量に対する相対容量)に懸濁し、60℃で2時間加熱し、次いで、室温にて一晩加熱し、次いで、濾過により回収した。この

40

50

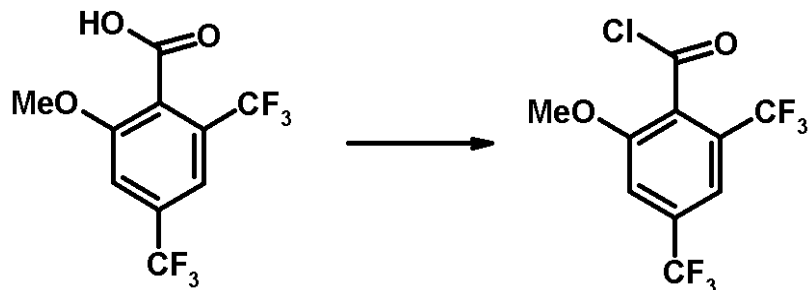
固体 (3 6 . 5 g) をイソプロパノール (0 . 9 1 2 L 、 2 5 容量、すぐ前の濾過工程で得た固体の量に対する相対容量) に懸濁し、 6 0 で 2 時間加熱し、次いで、室温にて濾過した。この固体 (3 4 g) をイソプロパノール (0 . 8 5 0 L 、 2 5 容量、すぐ前の濾過工程で得た固体の量に対する相対容量) に懸濁し、 6 0 で 2 時間加熱し、次いで、室温にて濾過した。この固体 (3 1 . 5 g) をイソプロパノール (0 . 7 8 7 L 、 2 5 容量、すぐ前の濾過工程で得た固体に対する相対容量) に懸濁し、 6 0 で 2 時間加熱し、 4 0 に冷却し、次いで、濾過して、白色固体として標記物質 (2 7 g) を得た。

【 0 2 4 5 】

工程 3 : 2 - (メチルオキシ) - 4 , 6 - ビス(トリフルオロメチル)ベンゾイルクロリド

10

【化 6 8 】



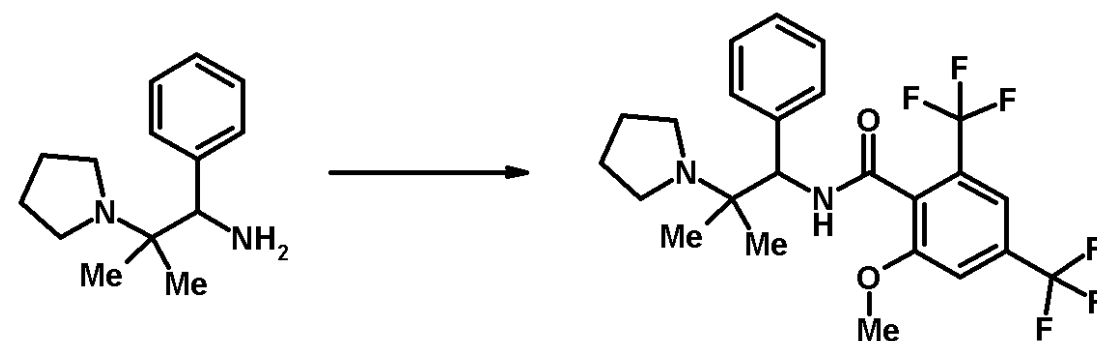
2 - (メチルオキシ) - 4 , 6 - ビス(トリフルオロメチル)安息香酸 (2 0 . 2 g ; 7 0 . 1 4 m m o l) の 0 の乾燥 D C M (4 0 0 m L) 中溶液に塩化オキサリル (1 3 . 4 m L ; 1 5 4 . 3 1 m m o l) 、次いで、乾燥 D M F (5 滴) を滴下した。反応物を室温にした。一夜攪拌した後、溶媒を真空中にて蒸発させて、黄色スラリーとして標記生成物 (2 3 . 5 g) を得、それ以上精製せずに用いた。

20

【 0 2 4 6 】

工程 4 : 2 - (メチルオキシ) - N - [2 - メチル - 1 - フェニル - 2 - (1 - ピロリジニル)プロピル] - 4 , 6 - ビス(トリフルオロメチル)ベンズアミド、キラル (E 1 5)

【化 6 9 】



30

工程 2 から [2 - メチル - 1 - フェニル - 2 - (1 - ピロリジニル)プロピル]アミン R (-) メトキシフェニル酢酸塩 (2 2 g ; 5 7 . 3 m m o l) を 0 の D C M に懸濁し、 1 M N a O H 溶液 (8 6 m L) で処理し、室温にて 2 0 分間攪拌した。この混合物に水 (2 5 0 m L) を添加し、相を分取し、水性相を D C M (2 x 3 0 0 m L) で抽出した。回収した有機物を N a 2 S O 4 で乾燥させ、真空中にて蒸発させて、白色固体 1 2 . 3 g を得、これを窒素下にて乾燥 D C M (2 0 0 m L) で希釈し、 0 で冷却した。この溶液にトリエチルアミン (2 3 . 9 2 m L ; 1 7 2 m m o l) 、および工程 3 から 2 - (メチルオキシ) - 4 , 6 - ビス(トリフルオロメチル)ベンゾイルクロリドの乾燥 D C M (工程 3 の物質の D C M 中 2 0 0 m L 溶液の 1 9 0 m l) 中溶液を 3 0 分間にわたって添加した。反応物を室温にて 2 時間攪拌し、次いで、 N a H C O 3 の飽和溶液 (約 4 5 0 m L) でクエンチした。相を分取し、有機相を水 (5 0 0 m L) で洗浄し、 N a 2 S O 4 で乾燥させ、真空中で蒸発させて、粗物質を得、これをシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー処理し

40

50

てDCM/メタノール(97/3)で溶離することにより精製した。溶媒を蒸発させて、薄黄色固体として標記物質(26g)を得た。

【0247】

工程5: 2-(メチルオキシ)-N-[2-メチル-1-フェニル-2-(1-ピロリジニル)プロピル]-4,6-ビス(トリフルオロメチル)ベンズアミド・塩酸塩、キラル

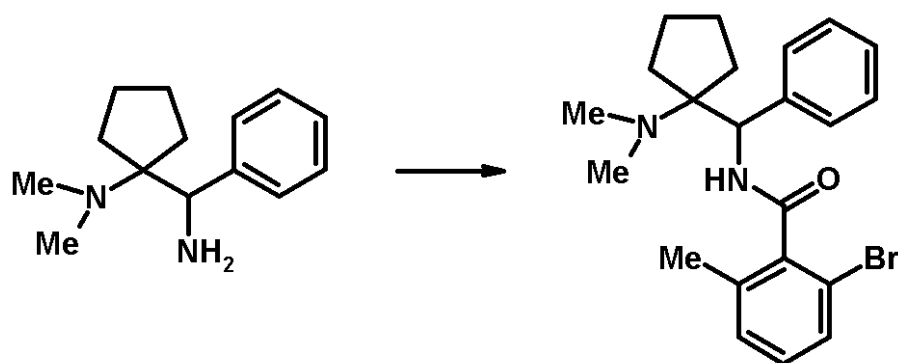
工程4からの2-(メチルオキシ)-N-[2-メチル-1-フェニル-2-(1-ピロリジニル)プロピル]-4,6-ビス(トリフルオロメチル)ベンズアミドE15(10g; 20.47mmol)を乾燥エチルエーテル(200mL)に溶解し、0℃に冷却し、HClのエチルエーテル中1M溶液(21.5mL; 21.49mmol)で処理した。0.5時間後、濾過により固体を回収し、ジエチルエーテルで洗浄し、45℃で一夜乾燥させて、薄黄色固体として標記物質(9.1g)を得た。

10

【0248】

実施例16: 2-ブロモ-N-[[1-(ジメチルアミノ)シクロペンチル](フェニル)メチル]-6-メチルベンズアミド、キラル

【化70】



20

DCM(5mL)中の{1-[アミノ(フェニル)メチル]シクロペンチル}ジメチルアミンD3のエナンチオマー2(50mg, 0.23mmol)に2-ブロモ-6-メチル安息香酸(108mg; 0.5mmol)を添加し、次いで、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(45mg; 0.3mmol)およびPS-DMC(400mg、ローディング1.3mmol/g、0.52mmol)を添加し、該混合物を室温にて約2日間振盪した。該反応混合物を相分取カートリッジで濾過し、濾液を重炭酸ナトリウム飽和水溶液と一緒に30分間攪拌した。下層を取り出し、別の相分取カートリッジに通し、SCXカートリッジに負荷し、各々2カラム容量のDCM、50%メタノール-DCM、メタノールおよびメタノール中1Mアンモニアで溶離した。生成物含有フラクションを蒸発させて、標記化合物(82mg; 82%)を得た。¹H NMR(CDCl₃): 0.95-1.10(2H, m)、1.40-1.60(2H, m)、1.60-1.80(2H, m)、1.80-1.90(2H, m)、2.23(6H, s)、2.33(3H, m)、5.13(1H, d, J=6Hz)、6.97(1H, br s)、7.10-7.15(2H, m)、7.24-7.34(3H, m)、7.38-7.41(1H, m)、7.46-7.48(2H, m)。マスペクトル(エレクトロスプレーLC/MS): 測定値415(MH⁺)。C₂₂H₂₇⁷⁹BrN₂Oの計算値414。保持時間: 1.93分。

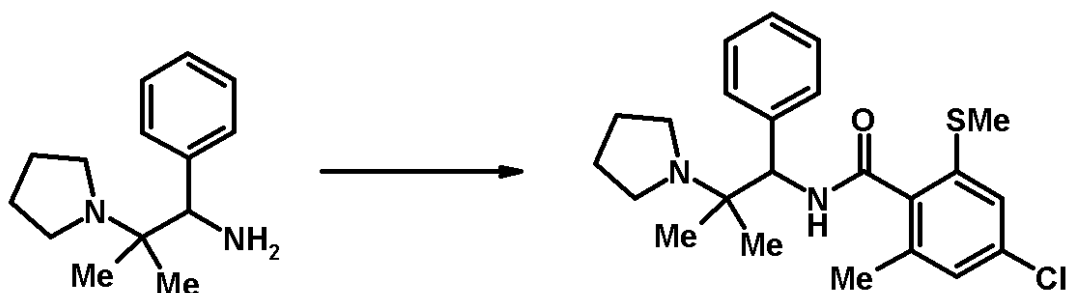
30

40

【0249】

実施例17: 4-クロロ-2-メチル-N-[2-メチル-1-フェニル-2-(1-ピロリジニル)プロピル]-6-(メチルチオ)ベンズアミド、キラル

【化 7 1】

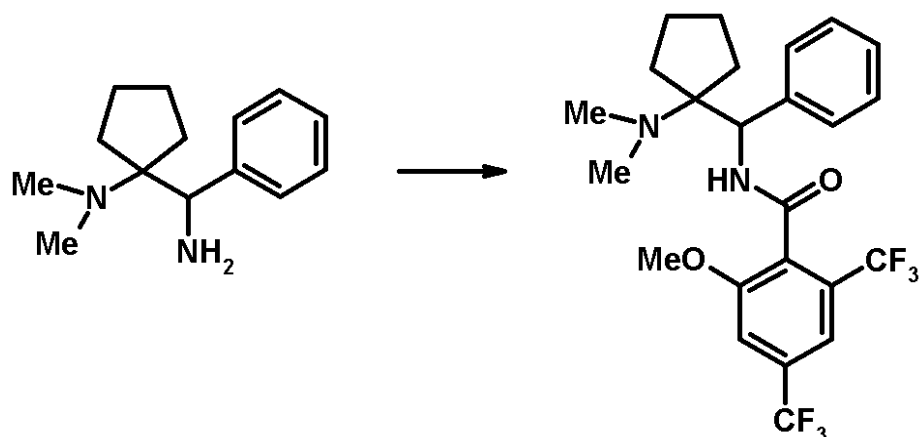


(+) - [2 - メチル - 1 - フェニル - 2 - (1 - ピロリジニル)プロピル]アミン D 6 (262 mg ; 1.2 mmol)、4 - クロロ - 2 - メチル - 6 - (メチルチオ)安息香酸 (388 mg ; 1.8 mmol)、1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール・水和物 (276 mg ; 1.8 mmol) および EDC (345 mg ; 1.8 mmol) の DCM (16 ml) 中混合物を 16 時間撹拌した。次いで、該反応混合物を DCM と炭酸水素ナトリウム飽和水溶液との間で分配させ、有機層を分取し、ブラインで洗浄し、乾燥させ、蒸発させた。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー処理して酢酸エチル - ヘキサン 0 ~ 100 % 勾配液で溶離し、無色の油状物として標記化合物 (332 mg ; 66 %) を得た。¹H NMR (CDCl₃) : 0.90 (3H, s)、0.98 (3H, s)、1.66 - 1.75 (4H, m)、2.31 (3H, s)、2.44 (3H, s)、2.60 - 2.65 (2H, m)、2.69 - 2.74 (2H, m)、4.82 (1H, d, J = 3 Hz)、7.00 (1H, m)、7.09 (1H, m)、7.11 (1H, br s)、7.23 - 7.33 (3H, m)、7.41 - 7.43 (2H, m)。マスペクトル (エレクトロスプレー LC/MS) : 測定値 417 (MH⁺)。C₂₃H₂₉³⁵ClN₂O₅ の計算値 416。保持時間 : 2.08 分。生成物をメタノールに溶解し、該撹拌溶液に 1 M HCl / ジエチルエーテル溶液を滴下した。室温にて 5 分間撹拌した後、該混合物を減圧下にて蒸発させた。それを DCM に再溶解し、減圧下にて再度蒸発させて、白色泡沫体として塩酸塩 (320 mg) を得た。

【0250】

実施例 18 : N - [[1 - (ジメチルアミノ)シクロペンチル](フェニル)メチル] - 2 - (メチルオキシ) - 4,6 - ビス(トリフルオロメチル)ベンズアミド、キラル

【化 7 2】

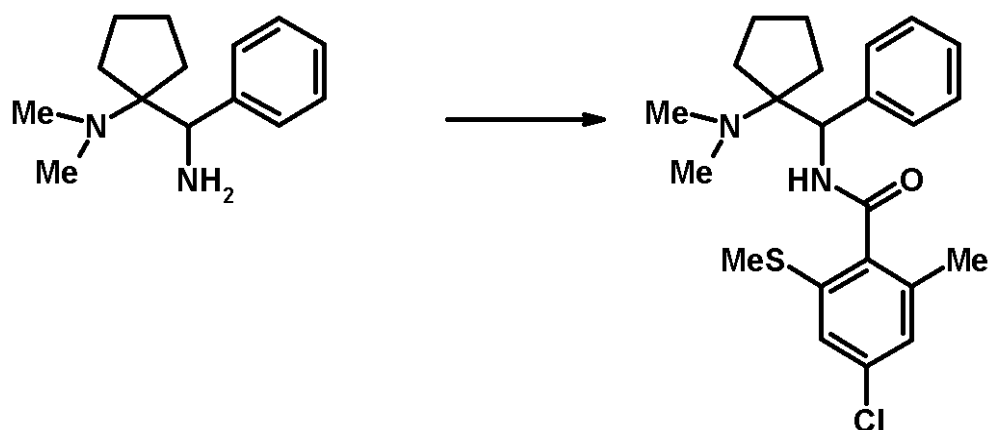


{ 1 - [アミノ(フェニル)メチル]シクロペンチル } ジメチルアミン D 3 のエナンチオマー 2 (0.8 g ; 3.67 mmol) およびトリエチルアミン (1.02 ml ; 7.34 mmol) の DCM (35 ml) 中撹拌溶液に DCM (5 ml) 中の 2,4 - ジトリフルオロメチル - 6 - メトキシ - ベンゾイルクロリド (1.12 g ; 3.67 mmol) を 5 分間にわたって滴下した。得られた溶液を室温にて 66 時間放置し、次いで、重炭酸ナトリウム飽和水溶液 (40 ml) を添加した。室温にて 0.5 時間撹拌した後、該反応混合物を相分取カートリッジに負荷し、溶出した有機相を減圧下にて蒸発させた。残留物を最少量の DCM に溶解し、シリカゲルクロマトグラフィー処理して 0 ~ 95 % 酢酸エチル - ペンタ

ン混合液で溶離した。回収したフラクションを減圧下にて蒸発させた後、DCMに再溶解し、減圧下にて蒸発させて、無色の固体として標記化合物(1.33g; 74%)を得た。 $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$: 0.90 - 1.05 (1H, m)、1.25 - 1.60 (3H, m)、1.60 - 1.75 (2H, m)、1.80 - 1.90 (2H, m)、2.20 (6H, s)、3.93 (3H, s)、5.07 (1H, d, $J = 5\text{ Hz}$)、7.14 (1H, br s)、7.20 - 7.35 (4H, m)、7.44 (2H, m)、7.53 (1H, s)。マスペクトル(エレクトロスプレーLC/MS) : 測定値489 (MH^+)。C₂₄H₂₆F₆N₂O₂の計算値488。保持時間: 2.17分。

【0251】

実施例19: 4-クロロ-N-[[1-(ジメチルアミノ)シクロペンチル](フェニル)メチル]-2-メチル-6-(メチルチオ)ベンズアミド、キラル
【化73】

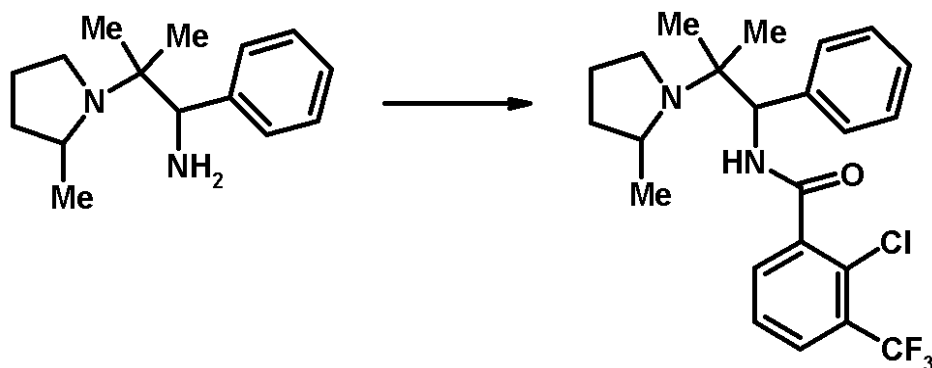


{1-[アミノ(フェニル)メチル]シクロペンチル}ジメチルアミンD3のエナンチオマー2(203mg; 0.93mmol)、4-クロロ-2-メチル-6-(メチルチオ)安息香酸(F. P. Doyle, J. H. C. Nayler, H. R. J. Waddington, J. C. Hanson and G. R. Thomas. J. Chem. Soc. 1963, 497の記載に従って入手可能)(202mg; 0.93mmol)、EDC(178mg; 0.93mmol)およびHOBt(143mg; 0.93mmol)のDCM(20ml)中混合物を室温にて4時間攪拌し、次いで、室温にて90時間放置した。得られた反応混合物を重炭酸ナトリウム飽和水溶液(50ml)で洗浄し、相分取カートリッジに通して有機層を分取した。有機層を蒸発させ、残留物を最少量のDCMに溶解し、シリカゲルクロマトグラフィー処理して0~100%酢酸エチル-ペンタンで溶離した。フラクションを合わせ、減圧下にて蒸発させて、標記化合物(200mg; 52%)を得た。 $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$: 0.90 - 1.10 (1H, m)、1.38 - 1.55 (3H, m)、1.60 - 1.76 (2H, m)、1.80 - 1.90 (2H, m)、2.21 (6H, s)、2.26 (3H, s)、2.47 (3H, s)、5.11 (1H, d, $J = 6\text{ Hz}$)、6.94 (1H, d, $J = 5.2\text{ Hz}$)、7.00 (1H, m)、7.09 (1H, m)、7.20 - 7.35 (3H, m)、7.40 - 7.50 (2H, m)。マスペクトル(エレクトロスプレーLC/MS)、ES⁺: 測定値417 (MH^+)。C₂₃H₂₉³⁵C1N₂O₅の計算値416。保持時間: 2.03分。標記生成物をその対応する塩酸塩に変換した(210mg)。

【0252】

実施例20: (±)2-クロロ-N-[2-メチル-2-(2-メチル-1-ピロリジニル)-1-フェニルプロピル]-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド、ジアステレオマ

【化 7 4】



10

[2 - メチル - 2 - (2 - メチル - 1 - ピロリジニル) - 1 - フェニルプロピル]アミン D 26 (0.150 g ; 0.647 mmol)、2 - クロロ - 3 - (トリフルオロメチル)安息香酸 (0.174 g ; 0.775 mmol)、EDC (0.149 g ; 0.777 mmol) および HOBt (0.020 g ; 0.148 mmol) の DCM (4 ml) 中混合物を室温にて 66 時間振盪した。飽和炭酸水素ナトリウム (8 ml) を添加し、振盪を 0.5 時間続けた。有機層を相分取カートリッジに通し、2 g SCX カラムに負荷した。該カラムを DCM およびメタノールで洗浄し、該生成物をメタノール中 1 M アンモニアで溶離した。粗生成物をシリカゲル (20 g) でクロマトグラフィー処理してペンタン中 0 ~ 100 % 酢酸エチル勾配液で溶離することにより精製して、2 組のエナンチオマーとして標記化合物を得た。

20

低い極性のエナンチオマーの組 (0.170 g ; 60%)。 ^1H NMR (CDCl_3) : 0.97 (6H, s)、1.05 (3H, d, $J = 6\text{ Hz}$)、1.50 (1H, br m)、1.70 - 1.85 (3H, br m)、2.76 - 2.83 (1H, m)、2.90 - 2.97 (1H, m)、3.15 - 3.20 (1H, m)、4.73 (1H, d, $J = 2\text{ Hz}$)、7.20 - 7.42 (5H, m)、7.43 (1H, t, $J = 8\text{ Hz}$)、7.75 - 7.79 (2H, m)、7.84 (1H, br s)。マスペクトル (エレクトロスプレー LC / MS)、 ES^+ : 測定値 439 (MH^+)。 $\text{C}_{23}\text{H}_{26}^{35}\text{ClF}_3\text{N}_2\text{O}$ の計算値 438。保持時間 : 2.17 分。標記生成物をその対応する塩酸塩に変換した。

30

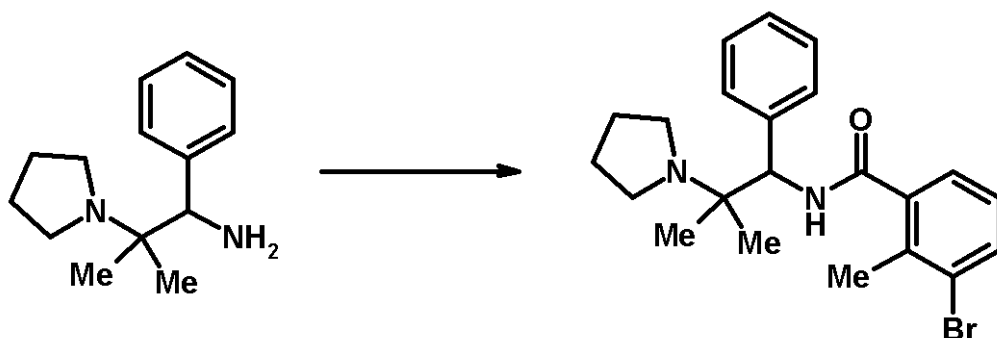
高い極性のエナンチオマーの組 (0.100 g ; 35%)。 ^1H NMR (CDCl_3) : 0.95 - 1.10 (9H, m)、1.45 (1H, br m)、1.65 - 1.82 (3H, br m)、2.60 - 2.67 (1H, m)、2.85 - 2.93 (1H, m)、3.35 - 3.40 (1H, m)、4.76 (1H, d, $J = 3.2\text{ Hz}$)、7.20 - 7.45 (5H, m)、7.60 (1H, br m)、7.70 - 7.80 (2H, m)、7.84 (1H, m)。マスペクトル (エレクトロスプレー LC / MS)、 ES^+ : 測定値 439 (MH^+)。 $\text{C}_{23}\text{H}_{26}^{35}\text{ClF}_3\text{N}_2\text{O}$ の計算値 438。保持時間 : 2.17 分。標記生成物をその対応する塩酸塩に変換した。

【0253】

実施例 21 : (±) - 3 - プロモ - 2 - メチル - N - [2 - メチル - 1 - フェニル - 2 - (1 - ピロリジニル)プロピル]ベンズアミド

40

【化 7 5】



10

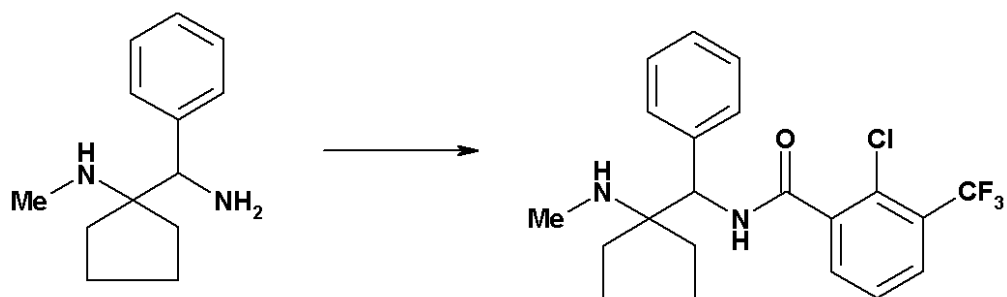
PS-EDC (0.068 g; 0.1 mmol; 1.42 mmol/g) に HOAt の溶液 (THF : DCM (1 : 1)) 0.8 ml 中 0.01 mmol) を添加し、次いで、NMP : THF (1 : 3) (0.25 ml) 中の 3-ブロモ-2-メチル-安息香酸 (0.011 g; 0.05 mmol) を添加し、次いで、DCM (0.25 ml) 中の [2-メチル-1-フェニル-2-(1-ピロリジニル)プロピル]アミン D5 (0.011 g、0.05 mmol) を添加した。反応物を 60 時間混合した。この後、PS-イソシアナート (0.068 g、0.1 mmol、1.5 mmol/g) および PS-CO₃ (0.068 g、0.1 mmol、1.5 mmol/g) を添加し、さらに 24 時間混合した。該反応混合物を濾過し、SCX ブロック (500 mg) (DCM で予め湿らせておいた) に通した。該 Robbins ブロックの内容物をさらに溶媒 (DCM : THF、1 : 1) で洗浄し、SCX に通し、次いで、DCM (2 ml × 2) およびメタノール (2 ml × 2) で洗浄した。次いで、該 SCX をメタノール中 0.5 M アンモニアで溶離し、生成物含有溶出液を蒸発させて、標記化合物 (17.4 mg; 84%) を得た。マスペクトル (エレクトロスプレー LC/MS) : 測定値 414 (MH⁺)。C₂₂H₂₇⁷⁹BrN₂O の計算値 415; 保持時間: 2.64 分*

20

【0254】

実施例 22: (±)-2-クロロ-N-[[1-(メチルアミノ)シクロペンチル](フェニル)メチル]-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド

【化 7 6】



30

2-クロロ-3-(トリフルオロメチル)安息香酸 (0.728 g; 3.24 mmol) の DMF (20 ml) および DIPEA (2.5 ml) 中溶液に (±)-{[アミノ(フェニル)メチル]シクロペンチル}メチルアミン D29 (1.0 g; 3.60 mmol) および HATU (1.23 g; 3.24 mmol) を添加した。得られた混合物を室温にて一夜攪拌し、次いで、DMF を真空下にて蒸発させた。残留物質を酢酸エチルと水との間で分配させた。有機層を乾燥させ (Na₂SO₄)、濾液を真空中にて蒸発させた。n-ペンタン中 20% ジエチルエーテル ~ 100% ジエチルエーテルを使用してシリカゲルカラムクロマトグラフィー処理することにより所望の生成物を単離して、白色固体として標記化合物 (0.908 g; 61%) を得た。¹H NMR (CDCl₃) : 1.47 - 1.83 (9H, m)、2.21 (3H, s)、5.1 (1H, m)、7.23 - 7.43 (6H, m)、7.58 (1H, m)、7.65 (1H, m)、7.73 (1H, m); マスペクトル (エレクト

40

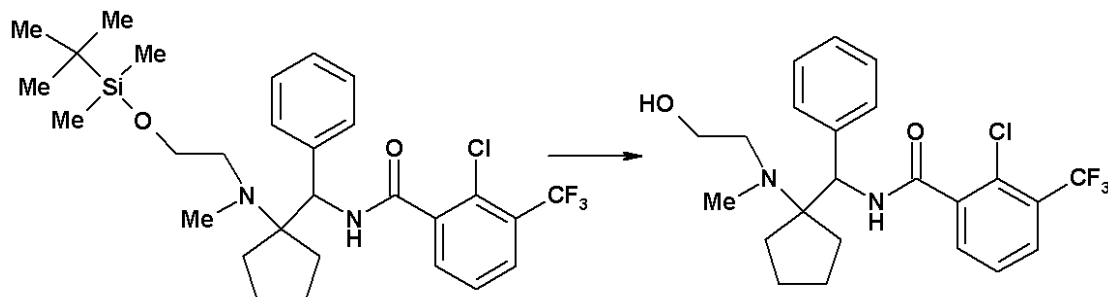
50

トロスプレー LC / MS)、API⁺: 測定値 411 (MH⁺)。C₂₁H₂₂³⁵ClF₃N₂O の計算値 410。保持時間: 2.04 分。

【0255】

実施例 23: (±)-2-クロロ-N-[{1-[(2-ヒドロキシエチル)(メチル)アミノ]シクロペンチル}(フェニル)メチル]-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド

【化77】



10

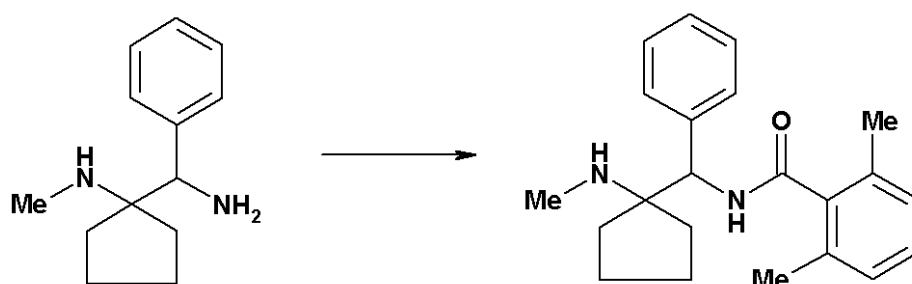
(±)-2-クロロ-N-[{1-[(2-{[(1,1-ジメチルエチル)(ジメチル)シリル]オキシ}エチル)(メチル)アミノ]シクロペンチル}(フェニル)メチル]-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド D30 (0.390 g; 0.685 mmol) の THF (10 ml) 中溶液にテトラブチルアンモニウムフルオリド (THF 中 1 M 溶液 1.6 ml; 1.6 mmol) を添加した。該反応混合物を室温にて 4 時間撹拌した。n-ペンタン中 20% ~ 50% エーテルを使用してシリカカラムクロマトグラフィー処理することにより所望の生成物を単離し、真空中にて蒸発させることにより溶媒の容量を減少させ、SCX カートリッジに負荷した。DCM で洗浄し、次いで、メタノールで洗浄し、次いで、メタノール中 1 M アンモニアで溶離して標記生成物 (170 mg, 73%) を得た。マスペクトル (エレクトロスプレー LC / MS)。測定値 455 (MH⁺)。C₂₃H₂₆³⁵ClF₃N₂O₂ の計算値 454。保持時間: 2.09 分。

20

【0256】

実施例 24: 2,6-ジメチル-N-[[1-(メチルアミノ)シクロペンチル](フェニル)メチル]ベンズアミド、キラル

【化78】



30

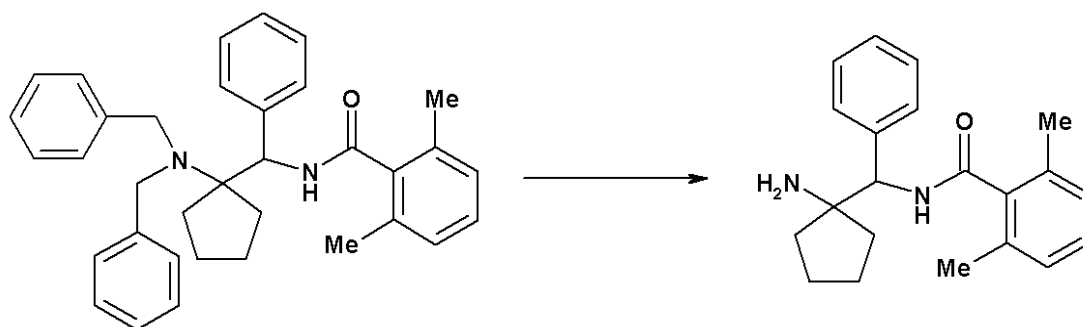
2,6-ジメチル安息香酸 (0.100 g; 0.668 mmol) の DMF (5 ml) および DIPEA (0.12 ml) 中溶液に {[アミノ(フェニル)メチル]シクロペンチル}メチルアミン D31 のエナンチオマー 2 (0.124 g; 0.608 mmol) および HATU (0.254 g; 0.668 mmol) を添加した。得られた混合物を室温にて 3 日間撹拌し、次いで、DMF を減圧下にて蒸発させた。残留物質を酢酸エチルと水との間で分配させ、水で洗浄し、有機層を乾燥させ (Na₂SO₄)、蒸発させた。残留物質を DCM (2 ml) に溶解し、SCX カートリッジに負荷した。DCM で洗浄し、次いで、メタノールで洗浄し、次いで、メタノール中 1 M アンモニアで溶離して、標記生成物 (155 mg; 76%) を得た。¹H NMR (CDCl₃): 1.3 - 1.8 (9H, m)、2.21 (3H, s)、2.28 (6H, s)、5.07 (1H, m)、7.0 (2H, m)、7.1 - 7.4 (7H, m)。マスペクトル (エレクトロスプレー LC / MS)。測定値 337 (MH⁺)。C₂₂H₂₈N₂O の計算値 336。保持時間: 1.86 分。

40

【0257】

50

実施例 25 : (±) - N - [(1 - アミノシクロペンチル)(フェニル)メチル] - 2, 6 - ジメチルベンズアミド
【化 79】



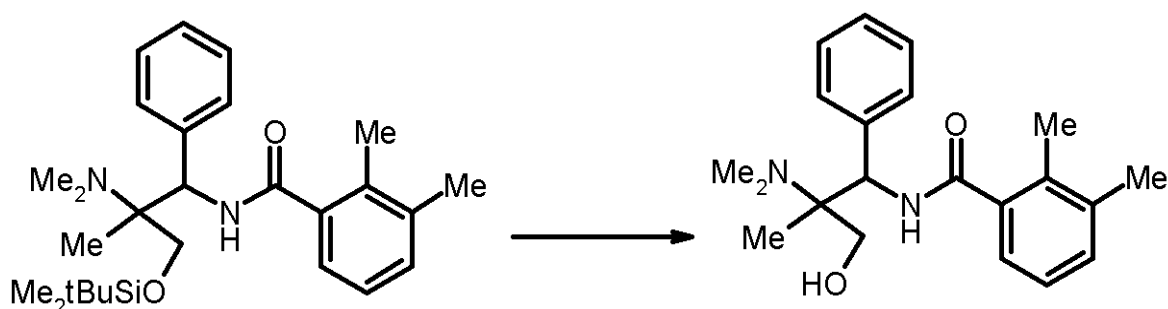
10

D 29 において記載した方法と同様に、3 M HCl (8 ml) およびエタノール (150 ml) 中の 10% Pd / 炭 (0.4 g) による (±) - N - [{1 - [ビス(フェニルメチル)アミノ]シクロペンチル}] (フェニル)メチル] - 2, 6 - ジメチルベンズアミド D 34 (2.51 g; 5 mmol) の接触水素添加により標記化合物 (1.14 g; 71%) を製造した。エタノールを真空下にて蒸発させ、残留物質を DCM と重炭酸ナトリウム溶液との間で分配させ、乾燥させた (Na₂SO₄)。真空下にて蒸発させることにより濾液の容量を減少させ、SCX カートリッジに負荷した。DCM で洗浄し、次いで、メタノールで洗浄し、次いで、メタノール中 1 M アンモニアで溶離して、標記生成物 (90 mg, 88%) を得た。¹H NMR (CDCl₃) : 0.98 - 1.96 (10 H, m)、2.23 (6 H, s)、4.97 (1 H, m)、7.0 (2 H, m)、7.16 (1 H, m)、7.22 - 7.41 (6 H, m); マススペクトル (エレクトロスプレー LC / MS)。測定値 323 (MH⁺)。C₂₁H₂₆N₂O の計算値 322。保持時間: 1.69 分。

20

【0258】

実施例 26 : (±) N - [2 - (ジメチルアミノ) - 3 - ヒドロキシ - 2 - メチル - 1 - フェニルプロピル] - 2, 3 - ジメチルベンズアミド、ジアステレオマー混合物
【化 80】



30

(±) - N - (2 - (ジメチルアミノ) - 3 - {(1, 1 - ジメチルエチル)(ジメチル)シリル}オキシ) - 2 - メチル - 1 - フェニルプロピル) - 2, 3 - ジメチルベンズアミド D 49 (56 mg; 0.12 mmol) の THF (5 ml) 中溶液をテトラブチルアンモニウムフルオリドの溶液 (THF 中 1.0 M 溶液; 0.2 ml, 0.2 mmol) で処理し、混合物を室温にて一夜攪拌した。該混合物をクロマトグラフィーカラム (Flashmaster II; 溶離液 0 ~ 100% 酢酸エチル / ペンタン) に直接注いで、標記化合物 (38 mg; 63%) を得た。¹H NMR (CDCl₃) : 0.73 および 1.14 (3 H, 2 x s)、1.70 - 2.50 (1 H, br s)、2.26 (6 H, q)、2.38 および 2.48 (6 H, 2 x s)、3.17、3.39 および 3.55 (2 H, 3 x d)、5.26 および 5.46 (1 H, 2 x d)、6.83 および 7.89 (1 H, 2 x br d)、7.07 - 7.46 (8 H, br m)。マススペクトル (エレクトロスプレー LC / MS)、API⁺: 測定値 341 (MH⁺)、C₂₁H₂₈N₂O₂Si の計算値 340。保持時間: 1.71 および 1.76 分。

40

50

【 0 2 5 9 】

実施例 E 2 6 において記載した方法と同様に、表 3 中の実施例を製造した。

【 表 1 5 】

表 3

実施例	構造	マススペクトル (エレクトロスプレー LC / MS)、API ⁺ 保持時間 (分)	名称
2 7		測定値 3 4 1 (MH ⁺) C ₂₁ H ₂₈ N ₂ O ₂ の計算値 3 4 0 ; 1.78 および 1.83	(±)-N-[2-(ジメチルアミノ)-3-ヒドロキシ-2-メチル-1-フェニルプロピル]-2,6-ジメチルベンズアミド
2 8		測定値 4 1 5 (MH ⁺) C ₂₀ H ₂₂ ³⁵ ClF ₃ N ₂ O ₂ の計算値 4 1 4 ; 1.91 および 1.94	(±)-2-クロロ-N-[2-(ジメチルアミノ)-3-ヒドロキシ-2-メチル-1-フェニルプロピル]-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド

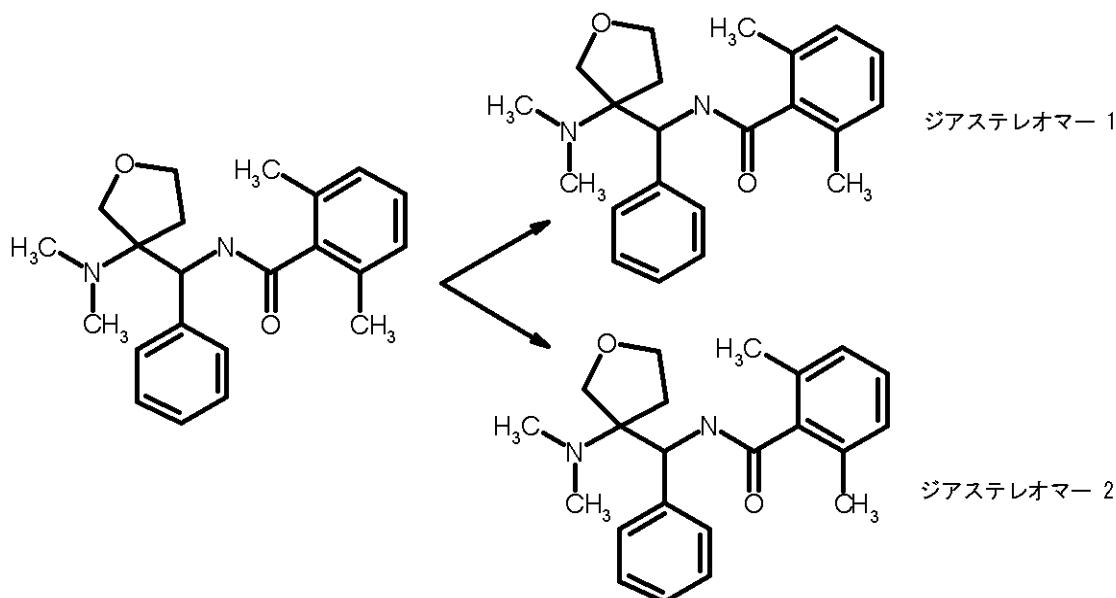
10

20

【 0 2 6 0 】

実施例 2 9 : (±)N-[[3-(ジメチルアミノ)テトラヒドロ-3-フラニル](フェニル)メチル]-2,6-ジメチルベンズアミド : ジアステレオマー 1 およびジアステレオマー 2

【 化 8 1 】



30

40

ラセミ N-[[3-(ジメチルアミノ)テトラヒドロ-3-フラニル](フェニル)メチル]-2,6-ジメチルベンズアミド E 2 0 4 (40 mg、0.11 mmol) を分取キラル HPLC により分離して、標記生成物のジアステレオマー 1 (13 mg) [キラル HPLC : > 95% de ; マススペクトル (エレクトロスプレー LC / MS) : 測定値 353 (MH⁺)。保持時間 : 1.67 分。C₂₂H₂₈N₂O₂ の計算値 352] およびジアステレオマー 2 (14 mg) [キラル HPLC : > 95% de ; マススペクトル (エレクトロスプレー LC / MS) : 測定値 353 (MH⁺) 保持時間 : 1.69 分。C₂₂H₂₈N₂O₂ の計算値 352] を得た。

50

【 0 2 6 1 】

分取 H P L C 条件 :

【 表 1 6 】

カラム :	S. F. C. E t h y l P y r i d y l 1 5 0 m m × 2 1. 1 m m i. d ; 6 ミクロン粒径
移動相 :	二酸化炭素 : エタノール (9 5 : 5) v / v ; ポンプ混合した定組成
流速 :	5 0 m l / 分
圧力 :	1 0 0 バール
温度 :	4 0 ° C
UV 波長領域 :	2 2 0 n m
溶出時間 :	1 0 分
保持時間 :	6. 3 分 (ジアステレオマー 1) ; 7. 1 分 (ジアステレオマー 2)

10

【 0 2 6 2 】

分析用クロマトグラフィー条件 :

【 表 1 7 】

カラム :	S. F. C. E t h y l P y r i d y l 1 5 0 m m × 4. 6 m m i. d ; 6 ミクロン粒径
移動相 :	二酸化炭素 : エタノール (9 8 : 2) v / v ; ポンプ混合した定組成
流速 :	2. 3 5 m l / 分
圧力 :	1 0 0 バール
温度 :	3 8 ° C
UV 波長領域 :	2 5 4 n m
溶出時間 :	1 5 分
保持時間 :	1 2. 2 分 (ジアステレオマー 1) ; 1 3. 4 分 (ジアステレオマー 2)

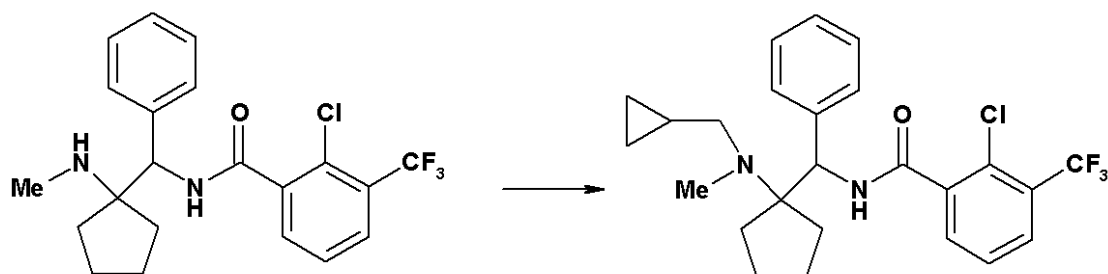
20

30

【 0 2 6 3 】

実施例 3 0 : (±) - 2 - クロロ - N - [{ 1 - [(シクロプロピルメチル) (メチル) アミノ] シクロペンチル } (フェニル) メチル] - 3 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド・塩酸塩

【 化 8 2 】



40

(±) - 2 - クロロ - N - [[1 - (メチルアミノ) シクロペンチル] (フェニル) メチル] - 3 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド E 2 2 (1 4 3 g ; 0. 3 5 m m o l)、シクロプロパンカルボキシアルデヒド (0. 0 2 6 m l ; 0. 0 3 5 m m o l) および酢酸 (3 滴) の 1, 2 - ジクロロエタン (1 0 m l) 中溶液にトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (3 0 3 m g ; 1. 4 m m o l) を添加した。得られた混合物をアルゴン下にて室温で一晩攪拌した。次いで、該反応混合物を D C M (2 0 m l) で希釈し、炭酸カリウム飽和溶液およびブラインで洗浄し、乾燥させ (N a ₂ S O ₄)、真空中にて蒸発させた。ペンタン

50

中 20 % エーテル ~ エーテル中 2 % メタノールを使用してシリカゲルカラムクロマトグラフィー処理することにより該混合物を分離した。得られた油状物をエーテル中 1 M HCl で処理して、オフホワイト色の塩酸塩として標記生成物 (0.054 g ; 33 %) を得た。マスペクトル (エレクトロスプレー LC / MS)。測定値 465 (MH⁺)。C₂₅H₂₈³⁵C1F₃N₂O の計算値 464。保持時間 : 2.30 分。

【0264】

上記実施例 30 について記載した方法と同様の方法を用いて下記表 4 の化合物を製造した。

【表 18】

表 4

実施例	構造	マスペクトル (エレクトロスプレー LC / MS)、API ⁺ 保持時間 (分)	名称
31		測定値 365 (MH ⁺) C ₂₄ H ₃₂ N ₂ O の計算値 364 ; 1.96	(±)-N-[(1-[(エチル(メチル)アミノ]シクロペンチル) (フェニル)メチル]-2,6-ジメチルベンズアミド
32		測定値 377 (MH ⁺) C ₂₅ H ₃₂ N ₂ O の計算値 376 ; 2.07	(±)-N-[(1-[(シクロプロピルメチル)アミノ]シクロペンチル) (フェニル)メチル]-2,6-ジメチルベンズアミド
33		測定値 439 (MH ⁺) C ₂₃ H ₂₆ ³⁵ C1F ₃ N ₂ O の計算値 438 ; 2.23	(±)-2-クロロ-N-[(1-[(エチル(メチル)アミノ]シクロペンチル) (フェニル)メチル]-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド
34		測定値 351 (MH ⁺) C ₂₃ H ₃₀ N ₂ O の計算値 350 ; 1.82	(±)-2-クロロ-N-[(1-[(エチルアミノ)シクロペンチル] (フェニル)メチル]-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド
35		測定値 391 (MH ⁺) C ₂₆ H ₃₄ N ₂ O の計算値 390 ; 2.19	(±)-N-[(1-[(シクロプロピルメチル)(メチル)アミノ]シクロペンチル) (フェニル)メチル]-2,6-ジメチルベンズアミド

【0265】

上記実施例について記載した方法と同様の方法を用いて下記表 5 の化合物を製造した。カップリング方法 : A = 酸塩化物 (実施例 13 に記載した方法と同様の方法を用いる) ; E = EDC (実施例 17 に記載した方法と同様の方法を用いる) ; H = HATU (実施例 15 に記載した方法と同様の方法を用いる) ; P = ポリマー担持 DCC (実施例 1 に記載した方法と同様の方法を用いる) ; PE = ポリマー担持 EDC (実施例 21 に記載した方法と同様の方法を用いる)。後処理および精製は、上記実施例に記載した方法と同様の適当な方法を用いて行った。

【0266】

安息香酸出発物質は、# を付けた実施例に用いた 2,6-ジクロロ-3-トリフルオロメチル安息香酸を DE1924766 に記載の方法で得た以外は、商業的に入手した。4-クロロ-2-メチル-6-(メチルチオ)安息香酸は、F. P. Doyle, J. H. C. Naylor, H. R. J. Waddington, J. C. Hanson and G. R. Thomas. J. Chem. Soc. 1963, 497 の記載に従って得ることができる。

【0267】

実施例の化合物名について、(±) - が表示されているものは、対応するラセミアミン D 2、D 8、D 10、D 12、D 14、D 16、D 18、D 20、D 22、D 24、D 26、D 29、D 36、D 38、D 40、D 42、D 43、D 46、D 48 から誘導され、この表示がないものは、対応するキラルアミン D 3 のエナンチオマー 2、D 6、D 31 のエナンチオマー 2 から誘導される。LCMS 保持時間は一般的に分析用 LC / MS クロマトグラフィー条件の方法 A を用いて測定された。* を表示した化合物は、実施例 23 に記載したアレーフォーマットを用いて製造され、それらは、分析用 LC / MS クロマトグラフィー条件の方法 B を用いて分析された。

【 0 2 6 8 】

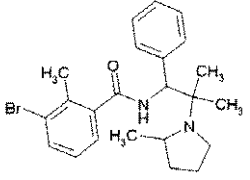
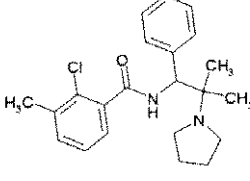
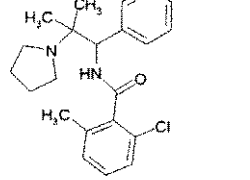
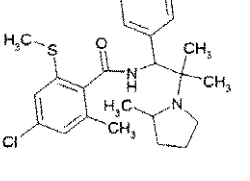
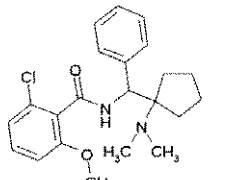
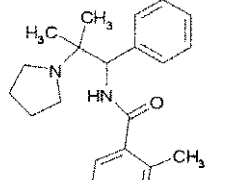
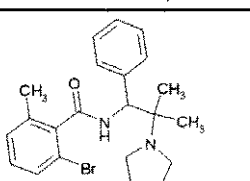
【表 19 - 1】

表 5

実施例	構造	方法	マスペクトル (エレクトロスプレー LC/MS)、API ⁺ 保持時間 (分)	名称
36		P	測定値 371 (MH ⁺) C ₂₂ H ₂₇ ³⁵ ClN ₂ O の 計算値 370 ; 2.08	3-クロロ-N-[[1-(ジメチルアミノ)シクロペンチル](フェニル)メチル]-2-メチルベンズアミド、キラル
37		P	測定値 415 (MH ⁺) C ₂₂ H ₂₇ ⁷⁹ BrN ₂ O の 計算値 414 ; 2.09	3-ブromo-N-[[1-(ジメチルアミノ)シクロペンチル](フェニル)メチル]-2-メチルベンズアミド、キラル
38		P	測定値 367 (MH ⁺) C ₂₃ H ₃₀ N ₂ O ₂ の計算値 366 ; 1.84	2-メチル-6-(メチルオキシ)-N-[[2-メチル-1-フェニル-2-(1-ピロリジニル)プロピル]ベンズアミド、キラル
39		P	測定値 351 (MH ⁺) C ₂₃ H ₃₀ N ₂ O の計算値 350 ; 2.03	(±)-2,5-ジメチル-N-[[2-メチル-1-フェニル-2-(1-ピロリジニル)プロピル]ベンズアミド
40		P	測定値 371 (MH ⁺) C ₂₂ H ₂₇ ³⁵ ClN ₂ O の 計算値 370 ; 2.01	2-クロロ-N-[[1-(ジメチルアミノ)シクロペンチル](フェニル)メチル]-3-メチルベンズアミド、キラル
41		P	測定値 405 (MH ⁺) C ₂₃ H ₂₇ F ₃ N ₂ O の計算 値 404 ; 2.20	N-[[1-(ジメチルアミノ)シクロペンチル](フェニル)メチル]-2-メチル-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド、キラル
42		P	測定値 351 (MH ⁺) C ₂₃ H ₃₀ N ₂ O の計算値 350 ; 2.04	N-[[1-(ジメチルアミノ)シクロペンチル](フェニル)メチル]-2-メチル-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド、キラル

【0269】

【表 19 - 2】

4 3		P E	測定値 429 (MH ⁺) C ₂₃ H ₂₉ ⁷⁹ Br N ₂ O の 計算値 428 ; 2.68*	(±)-3-ブロモ-2- メチル-N-[2-メ チル-2-(2-メチル -1-ピロリジニル)- 1-フェニルプロピル] ベンズアミド
4 4		P	測定値 371 (MH ⁺) C ₂₂ H ₂₇ ³⁵ Cl N ₂ O の 計算値 370 ; 1.98	(±)-2-クロロ-3- メチル-N-[2-メ チル-1-フェニル- 2-(1-ピロリジニル)プロピル]ベンズアミ ド
4 5		P	測定値 371 (MH ⁺) C ₂₂ H ₂₇ ³⁵ Cl N ₂ O の 計算値 370 ; 1.90	(±)-2-クロロ-6- メチル-N-[2-メ チル-1-フェニル- 2-(1-ピロリジニル)プロピル]ベンズアミ ド
4 6		P E	測定値 431 (MH ⁺) C ₂₄ H ₃₁ ³⁵ Cl N ₂ OS の計算値 430 ; 2.57*	(±)-4-クロロ-2- メチル-N-[2-メ チル-2-(2-メチル -1-ピロリジニル)- 1-フェニルプロピル] -6-(メチルチオ)ベン ズアミド
4 7		P	測定値 387 (MH ⁺) C ₂₂ H ₂₇ ³⁵ Cl N ₂ O ₂ の 計算値 386 ; 1.88	2-クロロ-N-[[1- (ジメチルアミノ)シ クロペンチル](フェニ ル)メチル]-6-(メチ ルオキシ)ベンズアミド 、キラル
4 8		P	測定値 355 (MH ⁺) C ₂₂ H ₂₇ F N ₂ O の計算 値 354 ; 1.96	(±)-3-フルオロ- 2-メチル-N-[2- メチル-1-フェニル -2-(1-ピロリジニ ル)プロピル]ベンズア ミド
4 9		P	測定値 415 (MH ⁺) C ₂₂ H ₂₇ ⁷⁹ Br N ₂ O の 計算値 414 ; 1.92	(±)-2-ブロモ-6- メチル-N-[2-メ チル-1-フェニル- 2-(1-ピロリジニル)プロピル]ベンズアミ ド

10

20

30

40

【0270】

【表 19 - 3】

50		P	測定値 371 (MH ⁺) C ₂₂ H ₂₇ ³⁵ ClN ₂ O の 計算値 370 ; 2.08	(±)-3-クロロ-2- メチル-N-[2-メ チル-1-フェニル- 2-(1-ピロリジニル)プロピル]ベンズアミ ド
51		P	測定値 355 (MH ⁺) C ₂₂ H ₂₇ FN ₂ O の計算 値 354 ; 1.97	N-[[1-(ジメチルア ミノ)シクロペンチル](フェニル)メチル]-3- フルオロ-2-メチ ルベンズアミド、キラ ル
52		PE	測定値 383 (MH ⁺) C ₂₃ H ₃₀ N ₂ OS の計算 値 382 ; 2.62*	(±)-N-[2-メチル -2-(2-メチル-1- ピロリジニル)-1- フェニルプロピル]-2- (メチルチオ)ベンズ アミド
53		PE	測定値 429 (MH ⁺) C ₂₃ H ₂₉ ⁷⁹ BrN ₂ O の 計算値 428 ; 2.44*	(±)-2-ブロモ-6- メチル-N-[2-メ チル-2-(2-メチル -1-ピロリジニル)- 1-フェニルプロピル] ベンズアミド
54		P	測定値 367 (MH ⁺) C ₂₃ H ₃₀ N ₂ O ₂ の計算値 366 ; 1.84	(±)-2-メチル-6- (メチルオキシ)-N- -[2-メチル-1-フ ェニル-2-(1-ピロ リジニル)プロピル]ベ ンズアミド
55		PE	測定値 385 (MH ⁺) C ₂₃ H ₂₉ ³⁵ ClN ₂ O の 計算値 384 ; 2.65*	(±)-2-クロロ-3- メチル-N-[2-メ チル-2-(2-メチル -1-ピロリジニル)- 1-フェニルプロピル] ベンズアミド
56		P	測定値 425 (MH ⁺) C ₂₁ H ₂₃ ³⁵ Cl ₃ N ₂ O の 計算値 424 ; 2.08	2,4,6-トリクロロ -N-[[1-(ジメチル アミノ)シクロペンチル (フェニル)メチル]ベン ズアミド、キラ
57		P	測定値 405 (MH ⁺) C ₂₃ H ₂₇ F ₃ N ₂ O の計算 値 404 ; 2.18	(±)-2-メチル-N- -[2-メチル-1-フ ェニル-2-(1-ピロ リジニル)プロピル]- 5-(トリフルオロメチ ル)ベンズアミド

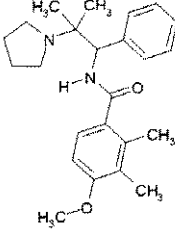
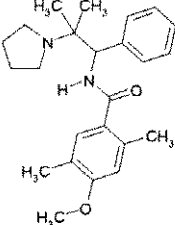
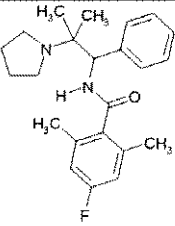
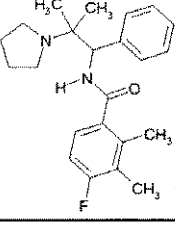
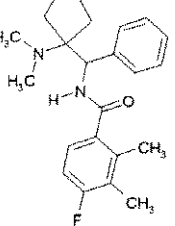
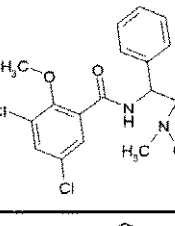
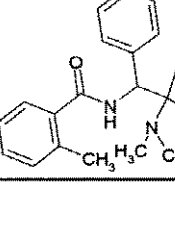
10

20

30

40

【表 19 - 4】

58		P	測定値 381 (MH ⁺) C ₂₄ H ₃₂ N ₂ O ₂ の計算値 380; 2.10	2,3-ジメチル-4-(メチルオキシ)-N-[2-メチル-1-フェニル-2-(1-ピロリジニル)プロピル]ベンズアミド、キラル
59		P	測定値 381 (MH ⁺) C ₂₄ H ₃₂ N ₂ O ₂ の計算値 380; 2.14	2,5-ジメチル-4-(メチルオキシ)-N-[2-メチル-1-フェニル-2-(1-ピロリジニル)プロピル]ベンズアミド、キラル
60		A	測定値 369 (MH ⁺) C ₂₃ H ₂₉ FN ₂ Oの計算値 368; 2.00	4-フルオロ-2,6-ジメチル-N-[2-メチル-1-フェニル-2-(1-ピロリジニル)プロピル]ベンズアミド、キラル
61		P	測定値 369 (MH ⁺) C ₂₃ H ₂₉ FN ₂ Oの計算値 368; 2.02	4-フルオロ-2,3-ジメチル-N-[2-メチル-1-フェニル-2-(1-ピロリジニル)プロピル]ベンズアミド、キラル
62		P	測定値 369 (MH ⁺) C ₂₃ H ₂₉ FN ₂ Oの計算値 368; 2.05	N-[[1-(ジメチルアミノ)シクロペンチル](フェニル)メチル]-4-フルオロ-2,3-ジメチルベンズアミド、キラル
63		PE	測定値 421 (MH ⁺) C ₂₂ H ₂₆ ³⁵ C1 ₂ N ₂ O ₂ の計算値 420; 2.55*	3,5-ジクロロ-N-[[1-(ジメチルアミノ)シクロペンチル](フェニル)メチル]-2-(メチルオキシ)ベンズアミド、キラル
64		PE	測定値 337 (MH ⁺) C ₂₂ H ₂₈ N ₂ Oの計算値 336; 2.34*	N-[[1-(ジメチルアミノ)シクロペンチル](フェニル)メチル]-2-メチルベンズアミド、キラル

【0272】

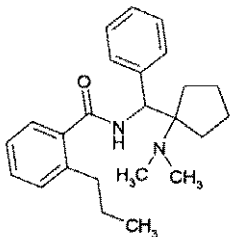
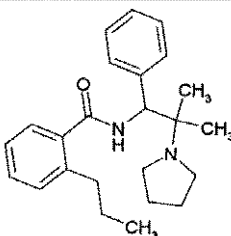
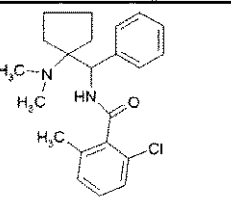
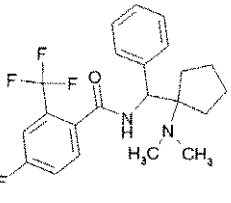
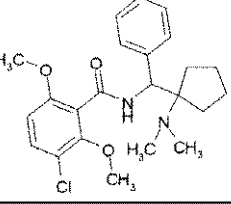
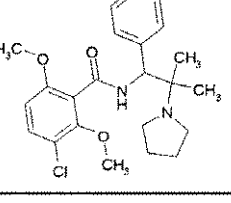
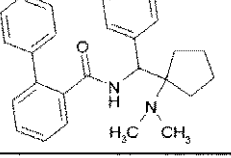
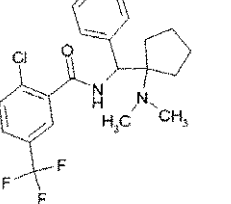
10

20

30

40

【表 19 - 5】

6 5		P E	測定値 365 (MH ⁺) C ₂₄ H ₃₂ N ₂ O の計算値 364 ; 2.48*	N-[[1-(ジメチルアミノ)シクロペンチル](フェニル)メチル]-2-プロピルベンズアミド、キラル
6 6		P E	測定値 365 (MH ⁺) C ₂₄ H ₃₂ N ₂ O の計算値 364 ; 2.45*	(±)-N-[2-メチル-1-フェニル-2-(1-ピロリジニル)プロピル]-2-プロピルベンズアミド
6 7		P	測定値 371 (MH ⁺) C ₂₂ H ₂₇ ³⁵ ClN ₂ O の計算値 370 ; 1.93	2-クロロ-N-[[1-(ジメチルアミノ)シクロペンチル](フェニル)メチル]-6-メチルベンズアミド、キラル
6 8		P E	測定値 409 (MH ⁺) C ₂₂ H ₂₄ F ₄ N ₂ O の計算値 408 ; 2.44*	N-[[1-(ジメチルアミノ)シクロペンチル](フェニル)メチル]-4-フルオロ-2-(トリフルオロメチル)ベンズアミド、キラル
6 9		P E	測定値 417 (MH ⁺) C ₂₃ H ₂₉ ³⁵ ClN ₂ O ₃ の計算値 416 ; 2.43*	3-クロロ-N-[[1-(ジメチルアミノ)シクロペンチル](フェニル)メチル]-2,6-ビス(メチルオキシ)ベンズアミド、キラル
7 0		P E	測定値 417 (MH ⁺) C ₂₃ H ₂₉ ³⁵ ClN ₂ O ₃ の計算値 416 ; 2.4*	(±)-3-クロロ-2,6-ビス(メチルオキシ)-N-[2-メチル-1-フェニル-2-(1-ピロリジニル)プロピル]ベンズアミド
7 1		P E	測定値 399 (MH ⁺) C ₂₇ H ₃₀ N ₂ O の計算値 398 ; 2.51*	N-[[1-(ジメチルアミノ)シクロペンチル](フェニル)メチル]-2-ビフェニルカルボキサミド、キラル
7 2		P E	測定値 425 (MH ⁺) C ₂₂ H ₂₄ ³⁵ ClF ₃ N ₂ O の計算値 424 ; 2.48*	2-クロロ-N-[[1-(ジメチルアミノ)シクロペンチル](フェニル)メチル]-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド、キラル

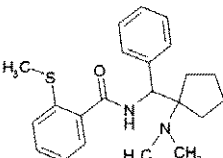
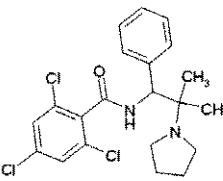
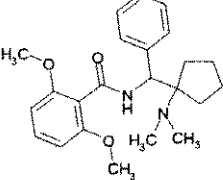
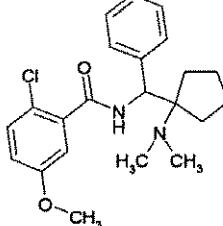
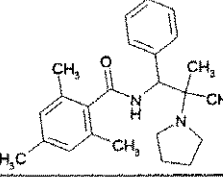
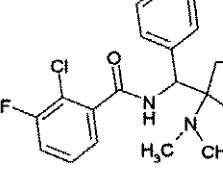
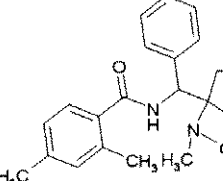
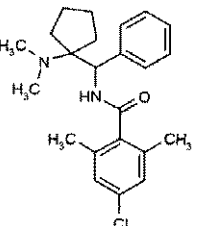
10

20

30

40

【表 19 - 6】

73		PE	測定値 369 (MH ⁺) C ₂₂ H ₂₈ N ₂ O S の計算値 368 ; 2.58*	N-[[1-(ジメチルアミノ)シクロペンチル](フェニル)メチル]-2-(メチルチオ)ベンズアミド、キラル
74		PE	測定値 425 (MH ⁺) C ₂₁ H ₂₃ ³⁵ C l ₃ N ₂ O の計算値 424 ; 2.93*	(±)-2,4,6-トリクロロ-N-[2-メチル-1-フェニル-2-(1-ピロリジニル)プロピル]ベンズアミド
75		PE	測定値 383 (MH ⁺) C ₂₃ H ₃₀ N ₂ O ₃ の計算値 382 ; 2.88*	N-[[1-(ジメチルアミノ)シクロペンチル](フェニル)メチル]-2,6-ビス(メチルオキシ)ベンズアミド、キラル
76		PE	測定値 387 (MH ⁺) C ₂₂ H ₂₇ ³⁵ C l N ₂ O ₂ の計算値 386 ; 2.56*	2-クロロ-N-[[1-(ジメチルアミノ)シクロペンチル](フェニル)メチル]-5-(メチルオキシ)ベンズアミド、キラル
77		PE	測定値 365 (MH ⁺) C ₂₄ H ₃₂ N ₂ O の計算値 364 ; 2.46*	(±)-2,4,6-トリメチル-N-[2-メチル-1-フェニル-2-(1-ピロリジニル)プロピル]ベンズアミド
78		PE	測定値 375 (MH ⁺) C ₂₁ H ₂₄ ³⁵ C l F N ₂ O の計算値 374 ; 2.99*	2-クロロ-N-[[1-(ジメチルアミノ)シクロペンチル](フェニル)メチル]-3-フルオロベンズアミド、キラル
79		PE	測定値 351 (MH ⁺) C ₂₃ H ₃₀ N ₂ O の計算値 350 ; 2.96*	N-[[1-(ジメチルアミノ)シクロペンチル](フェニル)メチル]-2,4-ジメチルベンズアミド、キラル
80		E	測定値 385 (MH ⁺) C ₂₃ H ₂₉ ³⁵ C l N ₂ O の計算値 384 ; 2.19	4-クロロ-N-[[1-(ジメチルアミノ)シクロペンチル](フェニル)メチル]-2,6-ジメチルベンズアミド、キラル

10

20

30

40

【0274】

【表 19 - 7】

8 1		E	測定値 385 (MH ⁺) C ₂₃ H ₂₉ ³⁵ ClN ₂ O の 計算値 384 ; 2.07	4-クロロ-2,6-ジ メチル-N-〔2-メチ ル-1-フェニル-2 -(1-ピロリジニル) プロピル〕ベンズアミド 、キラル
8 2		E	測定値 405 (MH ⁺) C ₂₃ H ₂₇ F ₃ N ₂ O の計算 値 404 ; 1.91	N-〔〔1-(ジメチルア ミノ)シクロペンチル〕(フェニル)メチル〕-2 -メチル-6-(トリフ ルオロメチル)ベンズア ミド、キラル
8 3		E	測定値 405 (MH ⁺) C ₂₃ H ₂₇ F ₃ N ₂ O の計算 値 404 ; 1.91	2-メチル-N-〔2- メチル-1-フェニル -2-(1-ピロリジニ ル)プロピル〕-6-(ト リフルオロメチル)ベン ズアミド、キラル
8 4		A	測定値 443 (MH ⁺) C ₂₄ H ₃₁ ⁷⁹ BrN ₂ O の 計算値 442 ; 2.27	5-ブロモ-N-〔〔1 -(ジメチルアミノ)シ クロペンチル〕(フェニル)メチル〕-2,3,4 -トリメチルベンズア ミド、キラル
8 5		E	測定値 379 (MH ⁺) C ₂₅ H ₃₄ N ₂ O の計算値 378 ; 2.07	N-〔〔1-(ジメチルア ミノ)シクロペンチル〕(フェニル)メチル〕-2, 6-ジエチルベンズア ミド、キラル
8 6		E	測定値 365 (MH ⁺) C ₂₄ H ₃₂ N ₂ O の計算値 364 ; 2.06	N-〔〔1-(ジメチルア ミノ)シクロペンチル〕(フェニル)メチル〕-2, 3,4-トリメチルベン ズアミド、キラル
8 7		E	測定値 381 (MH ⁺) C ₂₄ H ₃₂ N ₂ O ₂ の計算値 380 ; 2.00	N-〔〔1-(ジメチルア ミノ)シクロペンチル〕(フェニル)メチル〕-2, 5-ジメチル-4-(メ チルオキシ)ベンズアミ ド、キラル

10

20

30

40

【表 19 - 8】

88		E	測定値 381 (MH ⁺) C ₂₄ H ₃₂ N ₂ O ₂ の計算値 380 ; 1.96	N-[[1-(ジメチルアミノ)シクロペンチル](フェニル)メチル]-2,3-ジメチル-4-(メチルオキシ)ベンズアミド、キラル
89		E	測定値 365 (MH ⁺) C ₂₄ H ₃₂ N ₂ O の計算値 364 ; 2.02	N-[[1-(ジメチルアミノ)シクロペンチル](フェニル)メチル]-2-(1-メチルエチル)ベンズアミド、キラル
90		P	測定値 413 (MH ⁺) C ₂₈ H ₃₂ N ₂ O の計算値 412 ;	(±)-N-[[1-(ジメチルアミノ)シクロペンチル](フェニル)メチル]-2-メチル-3-ビフェニルカルボキシアミド
91		P #	測定値 459 (MH ⁺) C ₂₂ H ₂₃ ³⁵ Cl ₂ F ₃ N ₂ O の計算値 458 ; 2.11	2,6-ジクロロ-N-[[1-(ジメチルアミノ)シクロペンチル](フェニル)メチル]-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド、キラル
92		H	測定値 337 (MH ⁺) C ₂₂ H ₂₈ N ₂ O の計算値 336 ; 1.88	(±)-2,6-ジメチル-N-[[1-(メチルアミノ)シクロペンチル](フェニル)メチル]ベンズアミド
93		P	測定値 365 (MH ⁺) C ₂₄ H ₃₂ N ₂ O の計算値 364 ; 1.97	N-[[1-(ジメチルアミノ)シクロペンチル](フェニル)メチル]-2,4,6-トリメチルベンズアミド、キラル
94		P	測定値 407 (MH ⁺) C ₂₇ H ₃₈ N ₂ O の計算値 406 ; 2.34	(±)-4-(1,1-ジメチルエチル)-2,6-ジメチル-N-[[2-メチル-1-フェニル-2-(1-ピロリジニル)プロピル]ベンズアミド

10

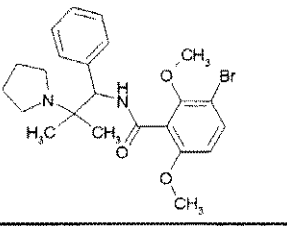
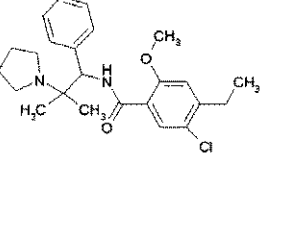
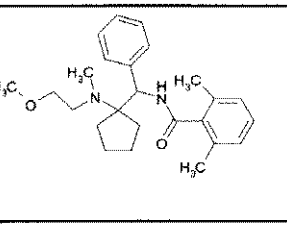
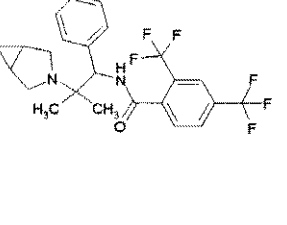
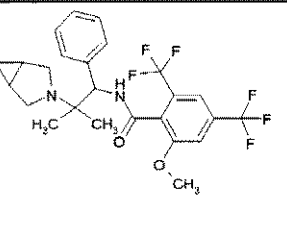
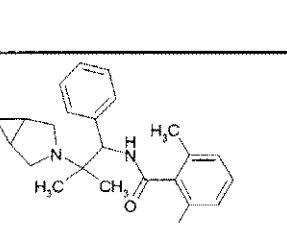
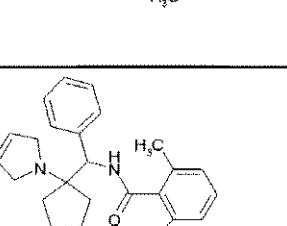
20

30

40

【0276】

【表 19 - 9】

95		P	測定値 461 (MH ⁺) C ₂₃ H ₂₉ ⁷⁹ BrN ₂ O ₃ の 計算値 460 ; 1.98	(±)-3-ブromo-2,6-ビス(メチルオキシ)-N-[2-メチル-1-フェニル-2-(1-ピロリジニル)プロピル]ベンズアミド
96		P	測定値 415 (MH ⁺) C ₂₄ H ₃₁ ³⁵ ClN ₂ O ₂ の 計算値 414 ; 2.36	(±)-5-クロロ-4-エチル-2-(メチルオキシ)-N-[2-メチル-1-フェニル-2-(1-ピロリジニル)プロピル]ベンズアミド
97		A	測定値 395 (MH ⁺) C ₂₅ H ₃₄ N ₂ O ₂ の計算値 394 ; 2.14	(±)-2,6-ジメチル-N-[(1-{メチル[2-(メチルオキシ)エチル]アミノ}シクロペンチル)(フェニル)メチル]ベンズアミド
98		A	測定値 471 (MH ⁺) C ₂₄ H ₂₄ F ₆ N ₂ Oの計算 値 470 ; 2.29	(±)-N-[2-(3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサー-3-イル)-2-メチル-1-フェニルプロピル]-2,4-ビス(トリフルオロメチル)ベンズアミド
99		H	測定値 501 (MH ⁺) C ₂₅ H ₂₆ F ₆ N ₂ O ₂ の計 算値 500 ; 2.30	(±)-N-[2-(3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサー-3-イル)-2-メチル-1-フェニルプロピル]-2-(メチルオキシ)-4,6-ビス(トリフルオロメチル)ベンズアミド
100		A	測定値 363 (MH ⁺) C ₂₄ H ₃₀ N ₂ Oの計算値 362 ; 1.94	(±)-N-[2-(3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサー-3-イル)-2-メチル-1-フェニルプロピル]-2,6-ジメチルベンズアミド
101		H	測定値 375 (MH ⁺) C ₂₅ H ₃₀ N ₂ Oの計算値 374 ; 1.94	(±)-N-[[1-(2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル)シクロペンチル](フェニル)メチル]-2,6-ジメチルベンズアミド

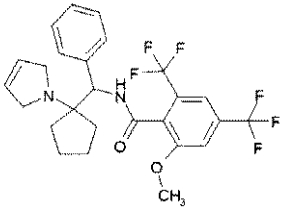
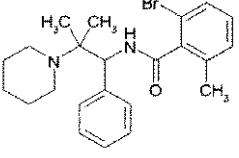
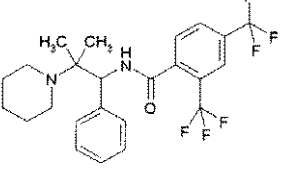
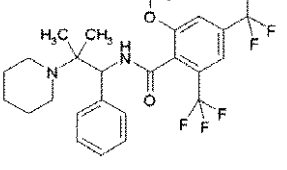
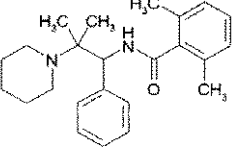
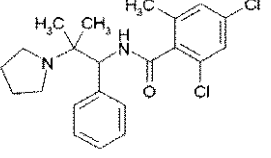
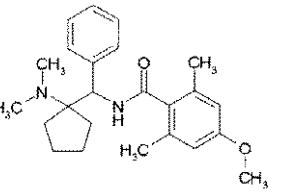
10

20

30

40

【表 19 - 10】

102		H	測定値 513 (MH ⁺) C ₂₆ H ₂₆ F ₆ N ₂ O ₂ の計算値 512 ; 2.35	(±)-N-[[1-(2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル)シクロペンチル](フェニル)メチル]-2-(メチルオキシ)-4,6-ビス(トリフルオロメチル)ベンズアミド
103		H	測定値 429 (MH ⁺) C ₂₃ H ₂₉ ⁷⁹ BrN ₂ O の計算値 428 ; 2.02	(±)-2-ブロモ-6-メチル-N-[2-メチル-1-フェニル-2-(1-ピペリジニル)プロピル]ベンズアミド
104		H	測定値 473 (MH ⁺) C ₂₄ H ₂₆ F ₆ N ₂ O の計算値 472 ; 2.18	(±)-N-[2-メチル-1-フェニル-2-(1-ピペリジニル)プロピル]-2,4-ビス(トリフルオロメチル)ベンズアミド
105		H	測定値 503 (MH ⁺) C ₂₅ H ₂₈ F ₆ N ₂ O ₂ の計算値 502 ; 2.28	(±)-2-(メチルオキシ)-N-[2-メチル-1-フェニル-2-(1-ピペリジニル)プロピル]-4,6-ビス(トリフルオロメチル)ベンズアミド
106		H	測定値 365 (MH ⁺) C ₂₄ H ₃₂ N ₂ O の計算値 364 ; 1.88	(±)-2,6-ジメチル-N-[2-メチル-1-フェニル-2-(1-ピペリジニル)プロピル]ベンズアミド
107		H	測定値 405 (MH ⁺) C ₂₂ H ₂₆ ³⁵ Cl ₂ N ₂ O の計算値 404 ; 2.10	2,4-ジクロロ-6-メチル-N-[2-メチル-1-フェニル-2-(1-ピペリジニル)プロピル]ベンズアミド、キラル
108		H	測定値 381 (MH ⁺) C ₂₄ H ₃₂ N ₂ O ₂ の計算値 380 ; 1.89	N-[[1-(ジメチルアミノ)シクロペンチル](フェニル)メチル]-2,6-ジメチル-4-(メチルオキシ)ベンズアミド、キラル

10

20

30

40

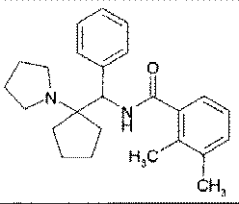
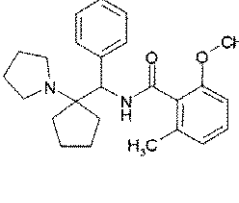
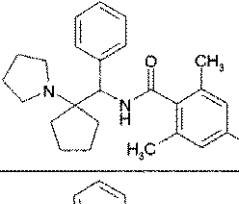
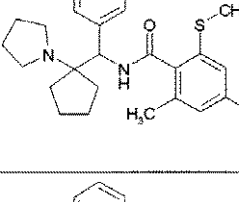
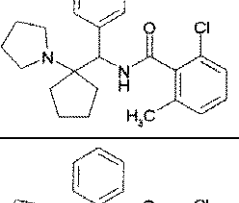
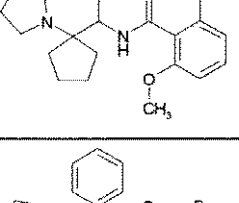
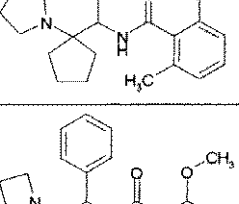
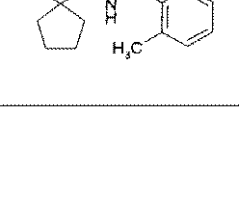
【0278】

【表 19 - 11】

109		P	測定値 385 (MH ⁺) C ₂₃ H ₂₉ ³⁵ C1N ₂ O の 計算値 384 ; 2.11	3-クロロ-2,6-ジ メチル-N-[2-メチ ル-1-フェニル-2 -(1-ピロリジニル) プロピル]ベンズアミド 、キラル
110		P	測定値 385 (MH ⁺) C ₂₃ H ₂₉ ³⁵ C1N ₂ O の 計算値 384 ; 2.12	3-クロロ-N-[[1 -(ジメチルアミノ)シ クロペンチル](フェニ ル)メチル]-2,6-ジ メチルベンズアミド、 キラル
111		H	測定値 385 (MH ⁺) C ₂₃ H ₂₉ ³⁵ C1N ₂ O の 計算値 384 ; 2.02	(±)-3-クロロ-2, 6-ジメチル-N-[2 -メチル-1-フェニ ル-2-(1-ピロリジ ニル)プロピル]ベンズ アミド
112		H	測定値 421 (MH ⁺) C ₂₂ H ₂₆ ³⁵ C1 ₂ N ₂ O ₂ の 計算値 420 ; 2.02	(±)-3,6-ジクロ ロ-2-(メチルオキシ)-N-[2-メチル-1 -フェニル-2-(1- ピロリジニル)プロピ ル]ベンズアミド
113		H	測定値 381 (MH ⁺) C ₂₄ H ₃₂ N ₂ O ₂ の計算値 380 ; 1.86	(±)-2,6-ジメチル -4-(メチルオキシ)-N-[2-メチル-1 -フェニル-2-(1- ピロリジニル)プロピ ル]ベンズアミド
114		H	測定値 397 (MH ⁺) C ₂₄ H ₂₉ ³⁵ C1N ₂ O の 計算値 396 ; 2.13	(±)-3-クロロ-2 -メチル-N-{フェ ニル[1-(1-ピロリ ジニル)シクロペンチ ル]メチル}ベンズアミド
115		H	測定値 441 (MH ⁺) C ₂₄ H ₂₉ ⁷⁹ BrN ₂ O の 計算値 440 ; 2.15	(±)-3-ブromo-2 -メチル-N-{フェ ニル[1-(1-ピロリ ジニル)シクロペンチ ル]メチル}ベンズアミド
116		H	測定値 451 (MH ⁺) C ₂₃ H ₂₅ ³⁵ C1 ₃ N ₂ O の 計算値 450 ; 2.14	(±)-2,4,6-トリ クロロ-N-{フェ ニル[1-(1-ピロリ ジニル)シクロペンチ ル]メチル}ベンズアミド

【0279】

【表 19 - 12】

117		H	測定値 377 (MH ⁺) C ₂₅ H ₃₂ N ₂ O の計算値 376 ; 2.02	(±)-2,3-ジメチル -N- {フェニル[1- (1-ピロリジニル)シクロ ペンチル]メチル} ベンズアミド
118		H	測定値 393 (MH ⁺) C ₂₅ H ₃₂ N ₂ O ₂ の計算値 392 ; 1.95	(±)-2-メチル-6- (メチルオキシ)-N- {フェニル[1-(1- ピロリジニル)シクロ ペンチル]メチル} ベン ズアミド
119		H	測定値 391 (MH ⁺) C ₂₆ H ₃₄ N ₂ O の計算値 390 ; 2.08	(±)-2,4,6-トリ メチル-N- {フェニ ル[1-(1-ピロリジ ニル)シクロペンチル] メチル} ベンズアミド
120		H	測定値 443 (MH ⁺) C ₂₅ H ₃₁ ³⁵ C1N ₂ OS の計算値 442 ; 2.18	(±)-4-クロロ-2- メチル-6-(メチル チオ)-N- {フェニル [1-(1-ピロリジニ ル)シクロペンチル]メ チル} ベンズアミド
121		H	測定値 397 (MH ⁺) C ₂₄ H ₂₉ ³⁵ C1N ₂ O の 計算値 396 ; 2.08	(±)-2-クロロ-6- メチル-N- {フェ ニル[1-(1-ピロリ ジニル)シクロペンチ ル]メチル} ベンズアミド
122		H	測定値 413 (MH ⁺) C ₂₄ H ₂₉ ³⁵ C1N ₂ O ₂ の 計算値 412 ; 1.92	(±)-2-クロロ-6- (メチルオキシ)-N- {フェニル[1-(1- ピロリジニル)シクロ ペンチル]メチル} ベン ズアミド
123		H	測定値 441 (MH ⁺) C ₂₄ H ₂₉ ⁷⁹ BrN ₂ O の 計算値 440 ; 1.97	(±)-2-ブロモ-6- メチル-N- {フェ ニル[1-(1-ピロリ ジニル)シクロペンチ ル]メチル} ベンズアミド
124		H	測定値 379 (MH ⁺) C ₂₄ H ₃₀ N ₂ O ₂ の計算値 378 ; 1.97	(±)-N-[[1-(1- アゼチジニル)シクロペ ンチル](フェニル)メチ ル]-2-メチル-6- (メチルオキシ)ベンズ アミド

10

20

30

40

【0280】

【表 19 - 13】

125		A	測定値 363 (MH ⁺) C ₂₄ H ₃₀ N ₂ O の計算値 362 ; 1.99	(±)-N-[[1-(1-アゼチジニル)シクロペンチル](フェニル)メチル]-2,3-ジメチルベンズアミド
126		A	測定値 363 (MH ⁺) C ₂₄ H ₃₀ N ₂ O の計算値 362 ; 1.90	(±)-N-[[1-(1-アゼチジニル)シクロペンチル](フェニル)メチル]-2,6-ジメチルベンズアミド
127		A	測定値 391 (MH ⁺) C ₂₆ H ₃₄ N ₂ O の計算値 390 ; 2.06	(±)-2,6-ジメチル-N-[[1-(2-メチル-1-ピロリジニル)シクロペンチル](フェニル)メチル]ベンズアミド
128		A	測定値 379 (MH ⁺) C ₂₅ H ₃₄ N ₂ O の計算値 378 ; 2.04	(±)-N-[[1-(ジエチルアミノ)シクロペンチル](フェニル)メチル]-2,6-ジメチルベンズアミド
129		A	測定値 377 (MH ⁺) C ₂₅ H ₃₂ N ₂ O の計算値 376 ; 1.90	(±)-2,6-ジメチル-N-[[1-(1-ピロリジニル)シクロペンチル]メチル]ベンズアミド
130		H	測定値 419 (MH ⁺) C ₂₃ H ₂₈ ³⁵ Cl ₂ N ₂ O の 計算値 418 ; 2.15	(±)-2,6-ジクロロ-N-[[1-(ジエチルアミノ)シクロペンチル](フェニル)メチル]ベンズアミド
131		H	測定値 453 (MH ⁺) C ₂₄ H ₂₈ ³⁵ ClF ₃ N ₂ O の計算値 452 ; 2.25	(±)-2-クロロ-N-[[1-(ジエチルアミノ)シクロペンチル](フェニル)メチル]-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド
132		H	測定値 431 (MH ⁺) C ₂₄ H ₂₈ ³⁵ Cl ₂ N ₂ O の 計算値 430 ; 1.93	(±)-2,6-ジクロロ-N-[[1-(2-メチル-1-ピロリジニル)シクロペンチル](フェニル)メチル]ベンズアミド

10

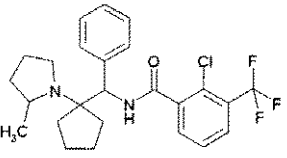
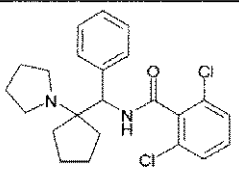
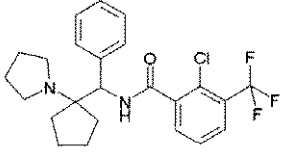
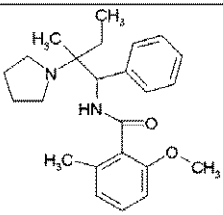
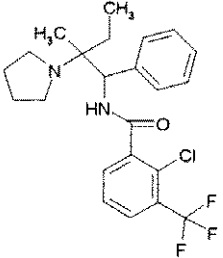
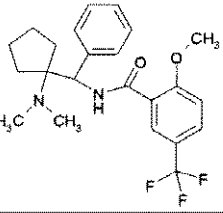
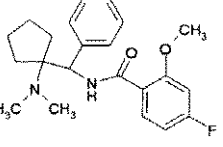
20

30

40

【0281】

【表 19 - 14】

133		H	測定値 465 (MH ⁺) C ₂₅ H ₂₈ ³⁵ C1F ₃ N ₂ O の計算値 464 ; 2.15	(±)-2-クロロ-N- -[[1-(2-メチル- 1-ピロリジニル)シク ロペンチル](フェニル) メチル]-3-(トリフル オロメチル)ベンズア ミド
134		H	測定値 417 (MH ⁺) C ₂₃ H ₂₆ ³⁵ C1 ₂ N ₂ O の計算値 416 ; 1.99	(±)-2,6-ジクロ -N- {フェニル[1- (1-ピロリジニル)シク ロペンチル]メチル} ベンズアミド
135		H	測定値 451 (MH ⁺) C ₂₄ H ₂₆ ³⁵ C1F ₃ N ₂ O の計算値 450	(±)-2-クロロ-N- - {フェニル[1-(1- ピロリジニル)シク ロペンチル]メチル} -3 -(トリフルオロメチル)ベンズアミド
136		E	測定値 381 (MH ⁺) C ₂₄ H ₃₂ N ₂ O ₂ の計算値 380 ; 1.83および1.87	(±)-2-メチル-6 -(メチルオキシ)-N- -[2-メチル-1-フェ ニル-2-(1-ピロ リジニル)ブチル]ベン ズアミド
137		A	測定値 439 (MH ⁺) C ₂₃ H ₂₆ ³⁵ C1F ₃ N ₂ O の計算値 438 ; 2.11および2.17	(±)-2-クロロ-N- -[2-メチル-1-フェ ニル-2-(1-ピロ リジニル)ブチル]-3 -(トリフルオロメチル)ベンズアミド
138		P	測定値 421 (MH ⁺) C ₂₃ H ₂₇ F ₃ N ₂ O ₂ の計 算値 420 ; 2.19	(±)-N-[[1-(ジメ チルアミノ)シクロペン チル](フェニル)メチル]-2-(メチルオキシ) -5-(トリフルオロメ チル)ベンズアミド
139		P	測定値 371 (MH ⁺) C ₂₂ H ₂₇ FN ₂ O ₂ の計算 値 370 ; 1.99	(±)-N-[[1-(ジメ チルアミノ)シクロペン チル](フェニル)メチル]-4-フルオロ-2- (メチルオキシ)ベンズ アミド

10

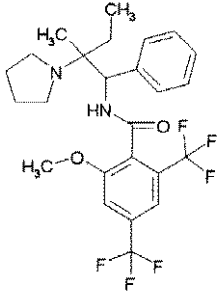
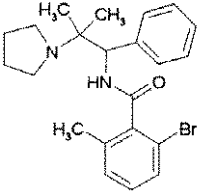
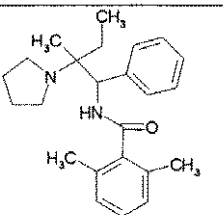
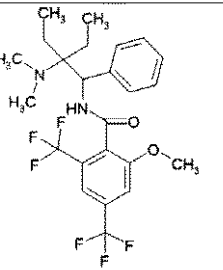
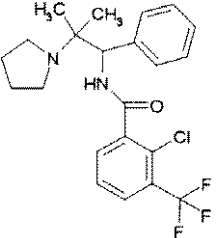
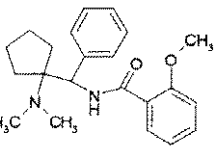
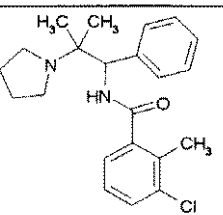
20

30

40

【0282】

【表 19 - 15】

140		E	測定値 503 (MH ⁺) C ₂₅ H ₂₈ F ₆ N ₂ O ₂ の計算値 502 ; 2.23 および 2.27	(±)-2-(メチルオキシ)-N-[2-メチル-1-フェニル-2-(1-ピロリジニル)ブチル]-4,6-ビス(トリフルオロメチル)ベンズアミド
141		E	測定値 415 (MH ⁺) C ₂₂ H ₂₇ ⁷⁹ BrN ₂ O の計算値 414 ; 1.84	2-ブロモ-6-メチル-N-[2-メチル-1-フェニル-2-(1-ピロリジニル)プロピル]ベンズアミド、キラル
142		A	測定値 365 (MH ⁺) C ₂₄ H ₃₂ N ₂ O の計算値 364 ; 1.86 および 1.94	(±)-2,6-ジメチル-N-[2-メチル-1-フェニル-2-(1-ピロリジニル)ブチル]ベンズアミド
143		E	測定値 491 (MH ⁺) C ₂₄ H ₂₈ F ₆ N ₂ O ₂ の計算値 490 ; 2.26	(±)-N-[2-(ジメチルアミノ)-2-エチル-1-フェニルブチル]-2-(メチルオキシ)-4,6-ビス(トリフルオロメチル)ベンズアミド
144		P	測定値 425 (MH ⁺) C ₂₂ H ₂₄ ³⁵ ClF ₃ N ₂ O の計算値 424 ; 2.0	(±)-2-クロロ-N-[2-メチル-1-フェニル-2-(1-ピロリジニル)プロピル]-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド
145		P	測定値 353 (MH ⁺) C ₂₂ H ₂₈ N ₂ O ₂ の計算値 352 ; 1.93	(±)-N-[[1-(ジメチルアミノ)シクロペンチル](フェニル)メチル]-2-(メチルオキシ)ベンズアミド
146		E	測定値 371 (MH ⁺) C ₂₂ H ₂₇ ³⁵ ClN ₂ O の計算値 370 ; 1.98	3-クロロ-2-メチル-N-[2-メチル-1-フェニル-2-(1-ピロリジニル)プロピル]ベンズアミド、キラル

【0283】

10

20

30

40

【表 19 - 16】

147		E	測定値 351 (MH ⁺) C ₂₃ H ₃₀ N ₂ O の計算値 350 ; 1.89	2,6-ジメチル-N- [2-メチル-1-フェ ニル-2-(1-ピロリ ジニル)プロピル]ベン ズアミド、キラル
148		P	測定値 429 (MH ⁺) C ₂₈ H ₃₂ N ₂ O ₂ の計算値 428 ; 2.32	(±)-N-[[1-(ジメ チルアミノ)シクロペン チル](フェニル)メチル]-4-(メチルオキシ) -3-ビフェニルカル ボキシアミド
149		E	測定値 351 (MH ⁺) C ₂₃ H ₃₀ N ₂ O の計算値 350 ; 1.94	2,5-ジメチル-N- [2-メチル-1-フェ ニル-2-(1-ピロリ ジニル)プロピル]ベン ズアミド、キラル
150		P	測定値 351 (MH ⁺) C ₂₃ H ₃₀ N ₂ O の計算値 350 ; 1.80	(±)-2,6-ジメチル -N-[2-メチル-1 -フェニル-2-(1- ピロリジニル)プロピル]ベンズアミド
151		E	測定値 365 (MH ⁺) C ₂₄ H ₃₂ N ₂ O の計算値 364 ; 1.88	2,4,6-トリメチル -N-[2-メチル-1 -フェニル-2-(1- ピロリジニル)プロピル]ベンズアミド、キラル
152		E	測定値 387 (MH ⁺) C ₂₂ H ₂₇ ³⁵ ClN ₂ O ₂ の 計算値 386 ; 1.84	2-クロロ-6-(メチ ルオキシ)-N-[2- メチル-1-フェニル -2-(1-ピロリジニ ル)プロピル]ベンズア ミド、キラル
153		E	測定値 499 (MH ⁺) C ₂₃ H ₂₆ ⁷⁹ BrF ₃ N ₂ O ₂ の計算値 498 ; 2.28	3-ブロモ-2-(メチ ルオキシ)-N-[2- メチル-1-フェニル -2-(1-ピロリジニ ル)プロピル]-5-(ト リフルオロメチル)ベン ズアミド、キラル

【0284】

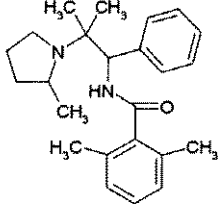
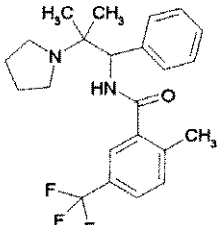
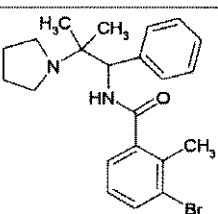
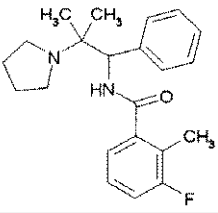
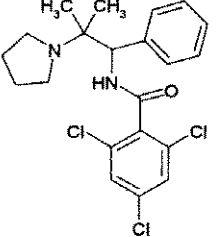
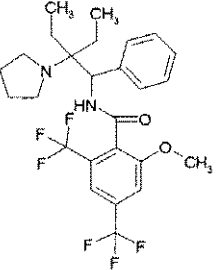
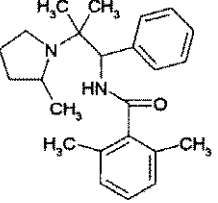
10

20

30

40

【表 19 - 17】

154		E	測定値 365 (MH ⁺) C ₂₄ H ₃₂ N ₂ O の計算値 364 ; 2.00	(±)-2,6-ジメチル -N-[2-メチル-2- (2-メチル-1-ピ ロリジニル)-1-フェ ニルプロピル]ベンズア ミド
155		E	測定値 405 (MH ⁺) C ₂₃ H ₂₇ F ₃ N ₂ O の計算 値 404 ; 2.19	2-メチル-N-[2- メチル-1-フェニル -2-(1-ピロリジニ ル)プロピル]-5-(ト リフルオロメチル)ベン ズアミド、キラル
156		E	測定値 415 (MH ⁺) C ₂₂ H ₂₇ ⁷⁹ Br N ₂ O の 計算値 414 ; 2.12	3-ブロモ-2-メチ ル-N-[2-メチル- 1-フェニル-2-(1- ピロリジニル)プロピ ル]ベンズアミド、キラ ル
157		E	測定値 355 (MH ⁺) C ₂₂ H ₂₇ F N ₂ O の計算 値 354 ; 1.96	3-フルオロ-2-メ チル-N-[2-メチル -1-フェニル-2-(1-ピロリジニル)プロ ピル]ベンズアミド、キ ラル
158		E	測定値 425 (MH ⁺) C ₂₁ H ₂₃ ³⁵ Cl ₃ N ₂ O の 計算値 424 ; 2.11	2,4,6-トリクロロ -N-[2-メチル-1 -フェニル-2-(1- ピロリジニル)プロピ ル]ベンズアミド、キラル
159		E	測定値 517 (MH ⁺) C ₂₆ H ₃₀ F ₆ N ₂ O ₂ の計 算値 516 ; 2.32	(±)-N-[2-エチル -1-フェニル-2-(1-ピロリジニル)ブチ ル]-2-(メチルオキシ)-4,6-ビス(トリ フルオロメチル)ベンズ アミド
160		E	測定値 365 (MH ⁺) C ₂₄ H ₃₂ N ₂ O の計算値 364 ; 1.96	(±)-2,6-ジメチル -N-[2-メチル-2- (2-メチル-1-ピ ロリジニル)-1-フェ ニルプロピル]ベンズア ミド

【0285】

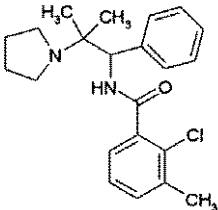
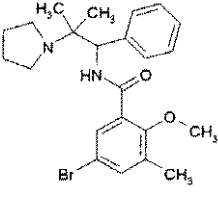
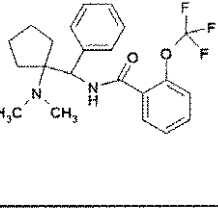
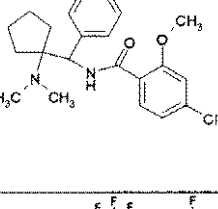
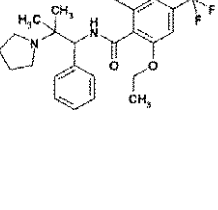
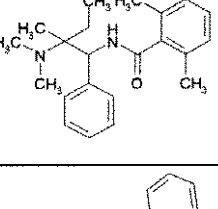
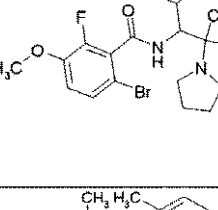
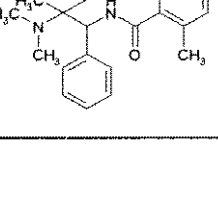
10

20

30

40

【表 19 - 18】

161		E	測定値 371 (MH ⁺) C ₂₂ H ₂₇ ³⁵ ClN ₂ O の 計算値 370 ; 1.89	2-クロロ-3-メチ ル-N-[2-メチル- 1-フェニル-2-(1- ピロリジニル)プロピ ル]ベンズアミド、キラ ル
162		E	測定値 445 (MH ⁺) C ₂₃ H ₂₉ ⁷⁹ BrN ₂ O ₂ の 計算値 444 ; 2.15	5-ブロモ-3-メチ ル-2-(メチルオキシ)-N-[2-メチル- 1-フェニル-2-(1- ピロリジニル)プロピ ル]ベンズアミド、キラ ル
163		P	測定値 407 (MH ⁺) C ₂₂ H ₂₅ F ₃ N ₂ O ₂ の計 算値 406 ; 2.05	(±)-N-[[1-(ジメ チルアミノ)シクロペン チル](フェニル)メチル]-2-[(トリフルオロ メチル)オキシ]ベンズ アミド
164		P	測定値 387 (MH ⁺) C ₂₂ H ₂₇ ³⁵ ClN ₂ O ₂ の 計算値 386 ; 2.10	(±)-4-クロロ-N- [[1-(ジメチルアミ ノ)シクロペンチル](フ ェニル)メチル]-2-(メチルオキシ)ベンズア ミド
165		E	測定値 503 (MH ⁺) C ₂₅ H ₂₈ F ₆ N ₂ O ₂ の計 算値 502 ; 2.21	2-(エチルオキシ)- N-[2-メチル-1- フェニル-2-(1-ピ ロリジニル)プロピル]-4,6-ビス(トリフ ルオロメチル)ベンズア ミド、キラル
166		A	測定値 339 (MH ⁺) C ₂₂ H ₃₀ N ₂ O の計算値 338 ; 1.75	(±)-N-[2-(ジメ チルアミノ)-2-メチ ル-1-フェニルプロピ ル]-2,6-ジメチル ベンズアミド
167		PE	測定値 463 (MH ⁺) C ₂₃ H ₂₈ ⁷⁹ BrFN ₂ O ₂ の計算値 462 ; 2.44*	(±)-6-ブロモ-2- フルオロ-N-[2- メチル-2-(2-メチ ル-1-ピロリジニル) -1-フェニルプロピ ル]-3-(メチルオキシ)ベンズアミド
168		P	測定値 339 (MH ⁺) C ₂₂ H ₃₀ N ₂ O の計算値 338 ; 1.71 および 1.76	(±)-N-[2-(ジメ チルアミノ)-2-メチ ル-1-フェニルプロピ ル]-2,6-ジメチル ベンズアミド

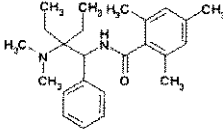
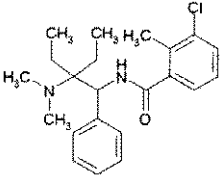
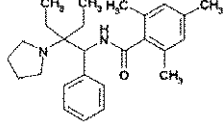
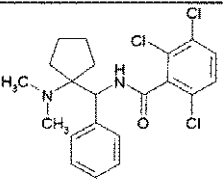
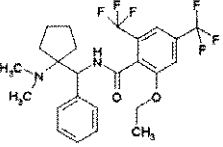
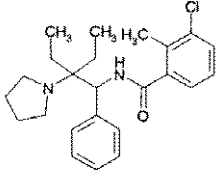
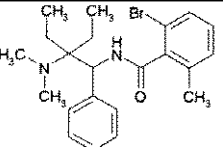
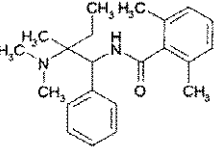
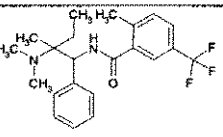
10

20

30

40

【表 19 - 19】

169		E	測定値 367 (MH ⁺) C ₂₄ H ₃₄ N ₂ O の計算値 366 ; 1.87	(±)-N-[2-(ジメチルアミノ)-2-エチル-1-フェニルブチル]-2,4,6-トリメチルベンズアミド
170		E	測定値 373 (MH ⁺) C ₂₂ H ₂₉ ³⁵ ClN ₂ O の計算値 372 ; 1.85	(±)-3-クロロ-N-[2-(ジメチルアミノ)-2-エチル-1-フェニルブチル]-2-メチルベンズアミド
171		E	測定値 393 (MH ⁺) C ₂₆ H ₃₆ N ₂ O の計算値 392 ; 2.02	(±)-N-[2-エチル-1-フェニル-2-(1-ピロリジニル)ブチル]-2,4,6-トリメチルベンズアミド
172		E	測定値 425 (MH ⁺) C ₂₁ H ₂₃ ³⁵ Cl ₃ N ₂ O の計算値 424 ; 2.25	(±)-2,3,6-トリクロロ-N-[[1-(ジメチルアミノ)シクロペンチル](フェニル)メチル]ベンズアミド
173		E	測定値 503 (MH ⁺) C ₂₅ H ₂₈ F ₆ N ₂ O ₂ の計算値 502 ; 2.18	N-[[1-(ジメチルアミノ)シクロペンチル](フェニル)メチル]-2-(エチルオキシ)-4,6-ビス(トリフルオロメチル)ベンズアミド、キラル
174		E	測定値 399 (MH ⁺) C ₂₄ H ₃₁ ³⁵ ClN ₂ O の計算値 398 ; 2.12	(±)-3-クロロ-N-[2-エチル-1-フェニル-2-(1-ピロリジニル)ブチル]-2-メチルベンズアミド
175		E	測定値 417 (MH ⁺) C ₂₂ H ₂₉ ⁷⁹ BrN ₂ O の計算値 416 ; 1.81	(±)-2-ブromo-N-[2-(ジメチルアミノ)-2-エチル-1-フェニルブチル]-6-メチルベンズアミド
176		A	測定値 339 (MH ⁺) C ₂₂ H ₃₀ N ₂ O の計算値 338 ; 1.63	(±)-N-[2-(ジメチルアミノ)-2-メチル-1-フェニルブチル]-2,6-ジメチルベンズアミド
177		P	測定値 393 (MH ⁺) C ₂₂ H ₂₇ F ₃ N ₂ O の計算値 392 ; 1.95 および 2.03	(±)-N-[2-(ジメチルアミノ)-2-メチル-1-フェニルブチル]-2-メチル-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド

【0287】

【表 19 - 20】

178		E	測定値 395 (MH ⁺) C ₂₅ H ₃₄ N ₂ O ₂ の計算値 394 ; 1.86	(±)-N-[2-エチル -1-フェニル-2-(1-ピロリジニル)ブチ ル]-2-メチル-6- (メチルオキシ)ベンズ アミド
179		A	測定値 379 (MH ⁺) C ₂₅ H ₃₄ N ₂ O の計算値 378 ; 1.89	(±)-N-[2-エチル -1-フェニル-2-(1-ピロリジニル)ブチ ル]-2,6-ジメチル ベンズアミド
180		P	測定値 339 (MH ⁺) C ₂₂ H ₃₀ N ₂ O の計算値 388 ; 1.90	N-[2-(ジメチルア ミノ)-2-メチル-1 -フェニルブチル]-2 ,3-ジメチルベンズア ミド、キラル
181		E	測定値 443 (MH ⁺) C ₂₄ H ₃₁ ⁷⁹ BrN ₂ O の 計算値 442 ; 2.00	(±)-2-ブロモ-N -[2-エチル-1-フ ェニル-2-(1-ピロ リジニル)ブチル]-6 -メチルベンズアミド
182		A	測定値 353 (MH ⁺) C ₂₃ H ₃₂ N ₂ O の計算値 352 ; 1.82	(±)-N-[2-(ジメ チルアミノ)-2-エチ ル-1-フェニルブチ ル]-2,6-ジメチル ベンズアミド
183		P	測定値 359 (MH ⁺) C ₂₁ H ₂₇ ³⁵ ClN ₂ O の 計算値 358 ; 1.88 および 1.91	(±)-2-クロロ-N -[2-(ジメチルアミ ノ)-2-メチル-1- フェニルブチル]-6- メチルベンズアミド
184		P	測定値 413 (MH ⁺) C ₂₁ H ₂₄ ³⁵ ClF ₃ N ₂ O の計算値 412 ; 2.09 および 2.21	(±)-2-クロロ-N -[2-(ジメチルアミ ノ)-2-メチル-1- フェニルブチル]-3- (トリフルオロメチル) ベンズアミド
185		E	測定値 433 (MH ⁺) C ₂₅ H ₃₁ F ₃ N ₂ O の計算 値 432 ; 2.20	(±)-N-[2-エチル -1-フェニル-2-(1-ピロリジニル)ブチ ル]-2-メチル-5- (トリフルオロメチル) ベンズアミド

10

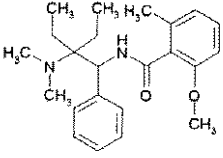
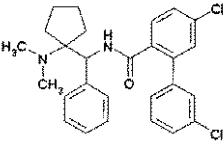
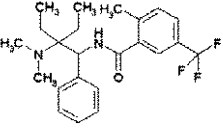
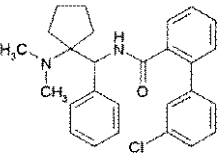
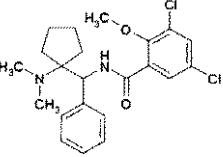
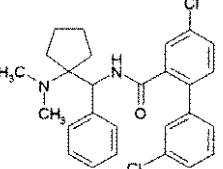
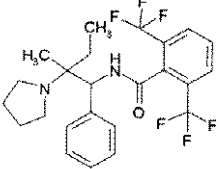
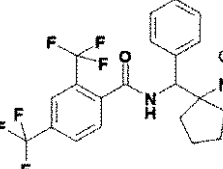
20

30

40

【0288】

【表 19 - 21】

186		E	測定値 369 (MH ⁺) C ₂₃ H ₃₂ N ₂ O ₂ の計算値 368 ; 1.74	(±)-N-[2-(ジメチルアミノ)-2-エチル-1-フェニルブチル]-2-メチル-6-(メチルオキシ)ベンズアミド
187		P	測定値 467 (MH ⁺) C ₂₇ H ₂₈ ³⁵ Cl ₂ N ₂ O の計算値 466 ; 2.3	(±)-3',5-ジクロロ-N-[[1-(ジメチルアミノ)シクロペンチル](フェニル)メチル]-2-ビフェニルカルボキシアミド
188		E	測定値 407 (MH ⁺) C ₂₃ H ₂₉ F ₃ N ₂ O の計算値 406 ; 2.08	(±)-N-[2-(ジメチルアミノ)-2-エチル-1-フェニルブチル]-2-メチル-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド
189		P	測定値 433 (MH ⁺) C ₂₇ H ₂₉ ³⁵ ClN ₂ O の計算値 432 ; 2.0	(±)-3'-クロロ-N-[[1-(ジメチルアミノ)シクロペンチル](フェニル)メチル]-2-ビフェニルカルボキシアミド
190		P	測定値 421 (MH ⁺) C ₂₂ H ₂₆ ³⁵ Cl ₂ N ₂ O ₂ の計算値 420 ; 2.12	(±)-3,5-ジクロロ-N-[[1-(ジメチルアミノ)シクロペンチル](フェニル)メチル]-2-(メチルオキシ)ベンズアミド
191		P	測定値 468 (MH ⁺) C ₂₇ H ₂₈ ³⁵ Cl ₂ N ₂ O の計算値 467 ; 2.3	(±)-3',4-ジクロロ-N-[[1-(ジメチルアミノ)シクロペンチル](フェニル)メチル]-2-ビフェニルカルボキシアミド
192		A	測定値 473 (MH ⁺) C ₂₄ H ₂₆ F ₆ N ₂ O の計算値 472 ; 1.97	(±)-N-[2-メチル-1-フェニル-2-(1-ピロリジニル)ブチル]-2,6-ビス(トリフルオロメチル)ベンズアミド
193		A	測定値 459 (MH ⁺) C ₂₃ H ₂₄ F ₆ N ₂ O の計算値 458 ; 2.20	N-[[1-(ジメチルアミノ)シクロペンチル](フェニル)メチル]-2,4-ビス(トリフルオロメチル)ベンズアミド、キラル

10

20

30

40

【表 19 - 22】

194		A	測定値 459 (MH ⁺) C ₂₃ H ₂₄ F ₆ N ₂ O の計算 値 458 ; 2.21	N-[2-メチル-1- フェニル-2-(1-ピ ロリジニル)プロピル] -2,4-ビス(トリフ ルオロメチル)ベンズ アミド、キラル
195		A	測定値 471 (MH ⁺) C ₂₄ H ₂₄ F ₆ N ₂ O の計算 値 470 ; 2.24	(±)-N-[[1-(1- アゼチジニル)シクロペ ンチル](フェニル)メチ ル]-2,4-ビス(トリ フルオロメチル)ベンズ アミド
196		A	測定値 485 (MH ⁺) C ₂₅ H ₂₆ F ₆ N ₂ O の計算 値 484 ; 2.28	(±)-N- {フェニル[1-(1-ピロリジニル) シクロペンチル]メチ ル} -2,4-ビス(トリ フルオロメチル)ベン ズアミド
197		A	測定値 447 (MH ⁺) C ₂₂ H ₂₄ F ₆ N ₂ O の計算 値 446 ; 2.16	(±)-N-[2-(ジメ チルアミノ)-2-メチ ル-1-フェニルプロ ピル]-2,4-ビス(トリ フルオロメチル)ベンズ アミド
198		A	測定値 475 (MH ⁺) C ₂₃ H ₂₄ F ₆ N ₂ O ₂ の計 算値 475 ; 1.97	N-[[1-(ジメチルア ミノ)シクロペンチル](フェニル)メチル]-2 -ヒドロキシ-4,6- ビス(トリフルオロメチ ル)ベンズアミド、キラ ル
199		P	測定値 515 (MH ⁺) C ₂₆ H ₂₈ F ₆ N ₂ O ₂ の計 算値 514 ; 2.33	(±)-2-(メチルオキ シ)-N- {フェニル[1-(1-ピロリジニル) シクロペンチル]メチ ル} -4,6-ビス(トリ フルオロメチル)ベン ズアミド
200		P	測定値 477 (MH ⁺) C ₂₃ H ₂₆ F ₆ N ₂ O ₂ の計 算値 476 ; 2.21	(±)-N-[2-(ジメ チルアミノ)-2-メチ ル-1-フェニルプロ ピル]-2-(メチルオキ シ)-4,6-ビス(トリ フルオロメチル)ベンズ アミド

10

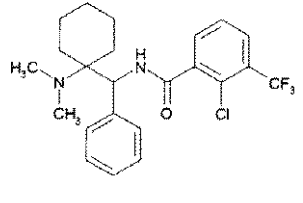
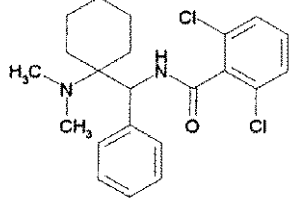
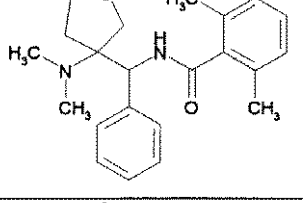
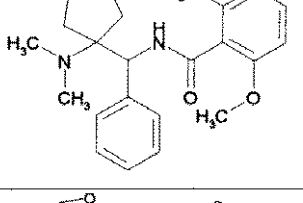
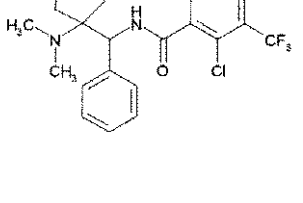
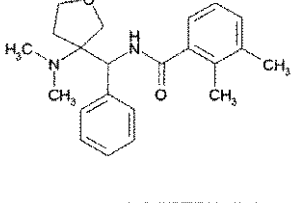
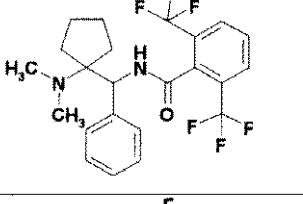
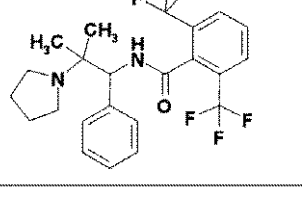
20

30

40

【0290】

【表 19 - 23】

201		P	測定値 439 (MH ⁺) C ₂₃ H ₂₆ ³⁵ ClF ₃ N ₂ O の計算値 438 ; 2.16	(±)-2-クロロ-N- -[[1-(ジメチルアミ ノ)シクロヘキシル](フ ェニル)メチル]-3-(トリフルオロメチル)ベン ズアミド
202		P	測定値 405 (MH ⁺) C ₂₂ H ₂₆ ³⁵ Cl ₂ N ₂ O の計算値 404 ; 1.90	(±)-2,6-ジクロロ -N-[[1-(ジメチルア ミノ)シクロヘキシル (フェニル)メチル]ベン ズアミド
203		P	測定値 353 (MH ⁺) C ₂₂ H ₂₈ N ₂ O ₂ の計算値 352 ; 1.70および1.72	(±)-N-[[3-(ジメ チルアミノ)テトラヒド ロ-3-フラニル](フェ ニル)メチル]-2,6- ジメチルベンズアミ ド
204		P	測定値 369 (MH ⁺) C ₂₂ H ₂₈ N ₂ O ₃ の計算値 368 ; 1.75および1.77	(±)-N-[[3-(ジメ チルアミノ)テトラヒド ロ-3-フラニル](フェ ニル)メチル]-2- メチル-6-(メチルオ キシ)ベンズアミド
205		P	測定値 427 (MH ⁺) C ₂₁ H ₂₂ ³⁵ ClF ₃ N ₂ O ₂ の計算値 426 ; 1.94および1.96	(±)-2-クロロ-N- -[[3-(ジメチルアミ ノ)テトラヒドロ-3- フラニル](フェニル)メ チル]-3-(トリフル オロメチル)ベンズアミ ド
206		P	測定値 353 (MH ⁺) C ₂₂ H ₂₈ N ₂ O ₂ の計算値 352 ; 1.74および1.76	(±)-N-[[3-(ジメ チルアミノ)テトラヒド ロ-3-フラニル](フェ ニル)メチル]-2,3- ジメチルベンズアミ ド
207		A	測定値 459 (MH ⁺) C ₂₃ H ₂₄ F ₆ N ₂ Oの計算 値 458 ; 1.97	N-[[1-(ジメチルア ミノ)シクロペンチル](フェニル)メチル]-2, 6-ビス(トリフルオロ メチル)ベンズアミド、 キラル
208		A	測定値 459 (MH ⁺) C ₂₃ H ₂₄ F ₆ N ₂ Oの計算 値 458 ; 1.92	N-[2-メチル-1- フェニル-2-(1-ピ ロリジニル)プロピル] -2,6-ビス(トリフル オロメチル)ベンズア ミド、キラル

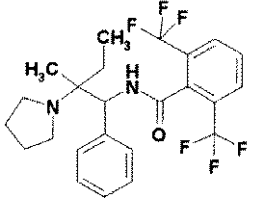
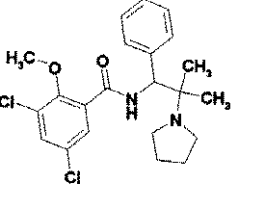
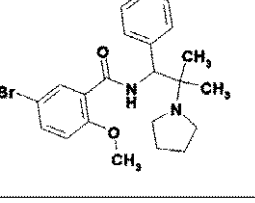
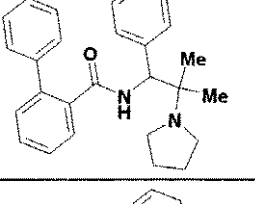
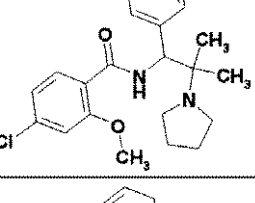
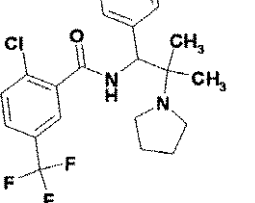
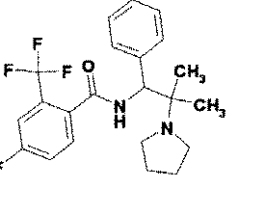
10

20

30

40

【表 19 - 24】

209		A	測定値 473 (MH ⁺) C ₂₄ H ₂₆ F ₆ N ₂ O の計算 値 472 ; 2.05 および 2.09	(±)-N-[2-メチル -1-フェニル-2-(1-ピロリジニル)プロ ピル]-2,6-ビス(トリ フルオロメチル)ベンズ アミド
210		PE	測定値 421 (MH ⁺) C ₂₂ H ₂₆ ³⁵ C1 ₂ N ₂ O ₂ の 計算値 420 ; 2.53*	(±)-3,5-ジクロロ -2-(メチルオキシ) -N-[2-メチル-1- フェニル-2-(1-ピロ リジニル)プロピル] ベンズアミド
211		PE	測定値 431 (MH ⁺) C ₂₂ H ₂₇ ⁷⁹ BrN ₂ O ₂ の 計算値 430 ; 2.57*	(±)-5-ブromo-2- (メチルオキシ)-N- [2-メチル-1-フェ ニル-2-(1-ピロ リジニル)プロピル]ベ ンズアミド
212		PE	測定値 399 (MH ⁺) C ₂₇ H ₃₀ N ₂ O の計算値 398 ; 2.47*	(±)-N-[2-メチル -1-フェニル-2-(1-ピロリジニル)プロ ピル]-2-ビフェニル カルボキシアミド
213		PE	測定値 387 (MH ⁺) C ₂₂ H ₂₇ ³⁵ C1N ₂ O ₂ の 計算値 386 ; 2.49*	(±)-4-クロロ-2- (メチルオキシ)-N- [2-メチル-1-フェ ニル-2-(1-ピロ リジニル)プロピル]ベ ンズアミド
214		PE	測定値 425 (MH ⁺) C ₂₂ H ₂₄ ³⁵ C1F ₃ N ₂ O の計算値 424 ; 2.45*	(±)-2-クロロ-N- [2-メチル-1-フェ ニル-2-(1-ピロ リジニル)プロピル]- 5-(トリフルオロメチ ル)ベンズアミド
215		PE	測定値 409 (MH ⁺) C ₂₂ H ₂₄ F ₄ N ₂ O の計算 値 408 ; 2.39*	(±)-4-フルオロ- N-[2-メチル-1- フェニル-2-(1-ピ ロリジニル)プロピル] -2-(トリフルオロメ チル)ベンズアミド

【0292】

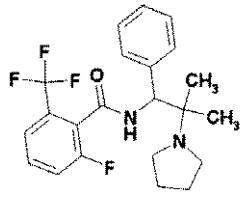
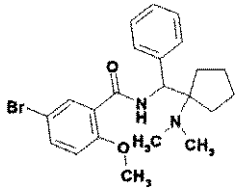
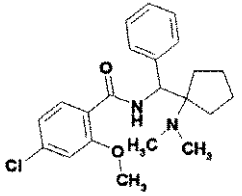
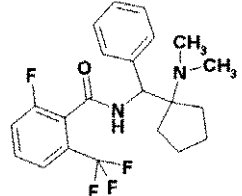
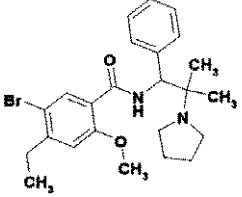
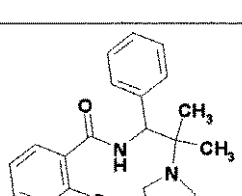
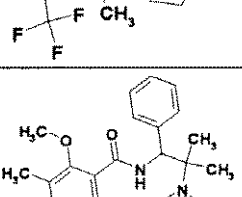
10

20

30

40

【表 19 - 25】

216		PE	測定値 409 (MH ⁺) C ₂₂ H ₂₄ F ₄ N ₂ O の計算 値 408 ; 2.56*	(±)-2-フルオロ- N-[2-メチル-1- フェニル-2-(1-ピ ロリジニル)プロピル] -6-(トリフルオロメ チル)ベンズアミド
217		PE	測定値 431 (MH ⁺) C ₂₂ H ₂₇ ⁷⁹ BrN ₂ O ₂ の 計算値 430 ; 2.54*	5-ブロモ-N-[[1- (ジメチルアミノ)シ クロペンチル](フェニ ル)メチル]-2-(メチ ルオキシ)ベンズアミド 、キラル
218		PE	測定値 387 (MH ⁺) C ₂₂ H ₂₇ ³⁵ ClN ₂ O ₂ の 計算値 386 ; 2.54*	4-クロロ-N-[[1- (ジメチルアミノ)シ クロペンチル](フェニ ル)メチル]-2-(メチ ルオキシ)ベンズアミド 、キラル
219		PE	測定値 409 (MH ⁺) C ₂₂ H ₂₄ F ₄ N ₂ O の計算 値 408 ; 2.47*	N-[[1-(ジメチルア ミノ)シクロペンチル](フェニル)メチル]-2- フルオロ-6-(トリ フルオロメチル)ベンズ アミド、キラル
220		PE	測定値 459 (MH ⁺) C ₂₄ H ₃₁ ⁷⁹ BrN ₂ O ₂ の 計算値 458 ; 2.81*	(±)-5-ブロモ-4- エチル-2-(メチル オキシ)-N-[2-メ チル-1-フェニル- 2-(1-ピロリジニル)]プロピル]ベンズアミ ド
221		PE	測定値 421 (MH ⁺) C ₂₃ H ₂₇ F ₃ N ₂ O ₂ の計 算値 420 ; 2.63*	(±)-2-(メチルオキ シ)-N-[2-メチル -1-フェニル-2-(1-ピロリジニル)プロ ピル]-3-(トリフル オロメチル)ベンズアミ ド
222		PE	測定値 381 (MH ⁺) C ₂₄ H ₃₂ N ₂ O ₂ の計算値 380 ; 2.52*	(±)-3,5-ジメチル -2-(メチルオキシ) -N-[2-メチル-1- フェニル-2-(1- ピロリジニル)プロピル]ベンズアミド

10

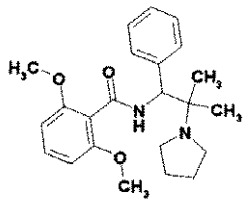
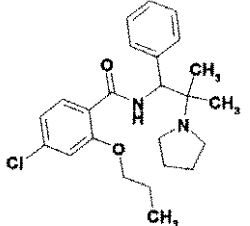
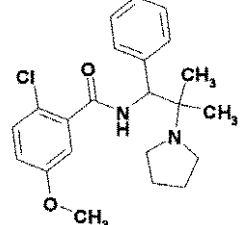
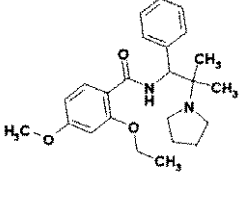
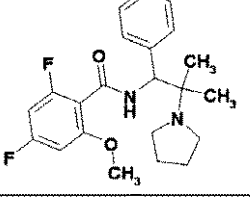
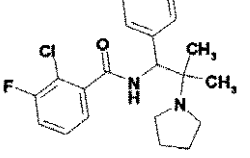
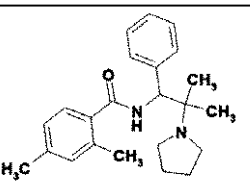
20

30

40

【0293】

【表 19 - 26】

223		PE	測定値 383 (MH ⁺) C ₂₃ H ₃₀ N ₂ O ₃ の計算値 382 ; 2.77*	(±)-2,6-ビス(メチルオキシ)-N-[2-メチル-1-フェニル-2-(1-ピロリジニル)プロピル]ベンズアミド
224		PE	測定値 415 (MH ⁺) C ₂₄ H ₃₁ ³⁵ ClN ₂ O ₂ の 計算値 414 ; 3.05*	(±)-4-クロロ-N-[2-メチル-1-フェニル-2-(1-ピロリジニル)プロピル]-2-(プロピルオキシ)ベンズアミド
225		PE	測定値 387 (MH ⁺) C ₂₂ H ₂₇ ³⁵ ClN ₂ O ₂ の 計算値 386 ; 2.53*	(±)-2-クロロ-5-(メチルオキシ)-N-[2-メチル-1-フェニル-2-(1-ピロリジニル)プロピル]ベンズアミド
226		PE	測定値 397 (MH ⁺) C ₂₄ H ₃₂ N ₂ O ₃ の計算値 396 ; 2.58*	(±)-2-(エチルオキシ)-4-(メチルオキシ)-N-[2-メチル-1-フェニル-2-(1-ピロリジニル)プロピル]ベンズアミド
227		PE	測定値 389 (MH ⁺) C ₂₂ H ₂₆ F ₂ N ₂ O ₂ の計 算値 388 ; 2.47*	(±)-2,4-ジフルオロ-6-(メチルオキシ)-N-[2-メチル-1-フェニル-2-(1-ピロリジニル)プロピル]ベンズアミド
228		PE	測定値 375 (MH ⁺) C ₂₁ H ₂₄ ³⁵ ClFN ₂ O の計算値 374 ; 2.86*	(±)-2-クロロ-3-フルオロ-N-[2-メチル-1-フェニル-2-(1-ピロリジニル)プロピル]ベンズアミド
229		PE	測定値 351 (MH ⁺) C ₂₃ H ₃₀ N ₂ Oの計算値 350 ; 2.84*	(±)-2,4-ジメチル-N-[2-メチル-1-フェニル-2-(1-ピロリジニル)プロピル]ベンズアミド

10

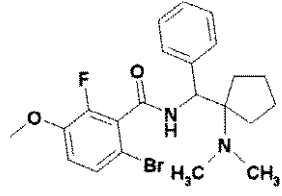
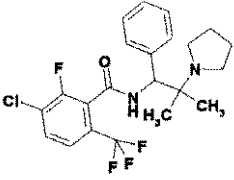
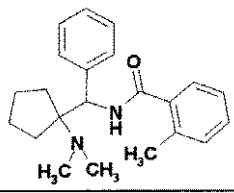
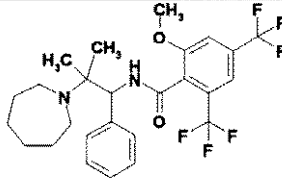
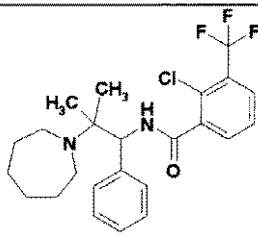
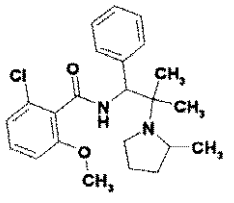
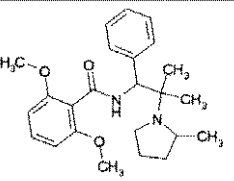
20

30

40

【0294】

【表 19 - 27】

230		PE	測定値 449 (MH ⁺) C ₂₂ H ₂₆ ⁷⁹ BrFN ₂ O ₂ の計算値 448 ; 2.45*	6-ブロモ-N-[[1-(ジメチルアミノ)シクロペンチル](フェニル)メチル]-2-フルオロ-3-(メチルオキシ)ベンズアミド、キラル
231		PE	測定値 443 (MH ⁺) C ₂₂ H ₂₃ ³⁵ ClF ₄ N ₂ O の計算値 442 ; 2.94*	(±)-3-クロロ-2-フルオロ-N-[2-メチル-1-フェニル-2-(1-ピロリジニル)プロピル]-6-(トリフルオロメチル)ベンズアミド
232		P	測定値 337 (MH ⁺) C ₂₂ H ₂₈ N ₂ Oの計算値 336 ; 1.86	(±)-N-[[1-(ジメチルアミノ)シクロペンチル](フェニル)メチル]-2-メチルベンズアミド
233		A	測定値 517 (MH ⁺) C ₂₆ H ₃₀ F ₆ N ₂ O ₂ の計 算値 516 ; 2.32	(±)-N-[2-(ヘキサヒドロ-1H-アゼピン-1-イル)-2-メチル-1-フェニルプロピル]-2-(メチルオキシ)-4,6-ビス(トリフルオロメチル)ベンズアミド
234		A	測定値 453 (MH ⁺) C ₂₄ H ₂₈ ³⁵ ClF ₃ N ₂ O の計算値 452 ; 2.21	(±)-2-クロロ-N-[2-(ヘキサヒドロ-1H-アゼピン-1-イル)-2-メチル-1-フェニルプロピル]-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド
235		PE	測定値 401 (MH ⁺) C ₂₃ H ₂₉ ³⁵ ClN ₂ O ₂ の 計算値 400 ; 2.48*	(±)-2-クロロ-N-[2-メチル-2-(2-メチル-1-ピロリジニル)-1-フェニルプロピル]-6-(メチルオキシ)ベンズアミド
236		PE	測定値 397 (MH ⁺) C ₂₄ H ₃₂ N ₂ O ₃ の計算値 396 ; 2.79*	(±)-N-[2-メチル-2-(2-メチル-1-ピロリジニル)-1-フェニルプロピル]-2,6-ビス(メチルオキシ)ベンズアミド

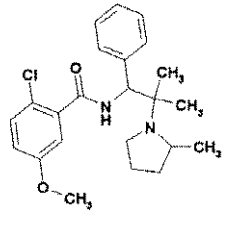
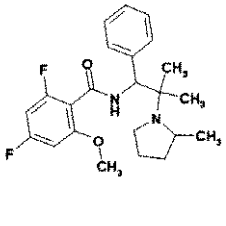
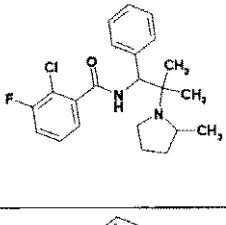
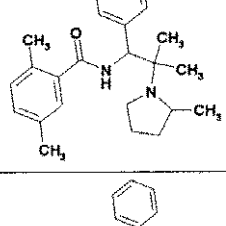
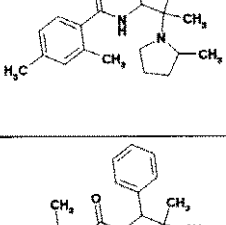
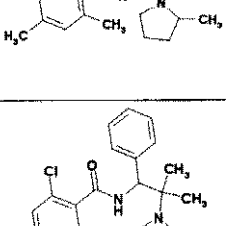
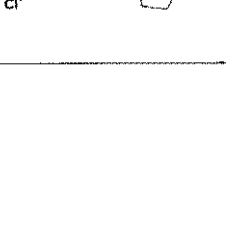
10

20

30

40

【表 19 - 28】

237		PE	測定値 401 (MH ⁺) C ₂₃ H ₂₉ ³⁶ C1N ₂ O ₂ の 計算値 400 ; 2.53*	(±)-2-クロロ-N -[2-メチル-2-(2-メチル-1-ピロ リジニル)-1-フェ ニルプロピル]-5-(メ チルオキシ)ベンズアミ ド
238		PE	測定値 403 (MH ⁺) C ₂₃ H ₂₈ F ₂ N ₂ O ₂ の計 算値 402 ; 2.52*	(±)-2,4-ジフルオ ロ-N-[2-メチル- 2-(2-メチル-1-ピ ロリジニル)-1-フ ェニルプロピル]-6- (メチルオキシ)ベンズ アミド
239		PE	測定値 389 (MH ⁺) C ₂₂ H ₂₆ ³⁵ C1FN ₂ O の計算値 388 ; 2.89*	(±)-2-クロロ-3 -フルオロ-N-[2- メチル-2-(2-メチ ル-1-ピロリジニル) -1-フェニルプロピ ル]ベンズアミド
240		PE	測定値 365 (MH ⁺) C ₂₄ H ₃₂ N ₂ Oの計算値 364 ; 2.66*	(±)-2,5-ジメチル -N-[2-メチル-2 -(2-メチル-1-ピ ロリジニル)-1-フェ ニルプロピル]ベンズア ミド
241		PE	測定値 365 (MH ⁺) C ₂₄ H ₃₂ N ₂ Oの計算値 364 ; 2.94*	(±)-2,4-ジメチル -N-[2-メチル-2 -(2-メチル-1-ピ ロリジニル)-1-フェ ニルプロピル]ベンズア ミド
242		PE	測定値 379 (MH ⁺) C ₂₅ H ₃₄ N ₂ Oの計算値 378 ; 2.5*	(±)-2,4,6-トリ メチル-N-[2-メチ ル-2-(2-メチル- 1-ピロリジニル)-1 -フェニルプロピル]ベ ンズアミド
243		PE	測定値 439 (MH ⁺) C ₂₂ H ₂₅ ³⁶ C1 ₃ N ₂ Oの 計算値 438 ; 2.91*	(±)-2,4,6-トリ クロロ-N-[2-メチ ル-2-(2-メチル- 1-ピロリジニル)-1 -フェニルプロピル]ベ ンズアミド

10

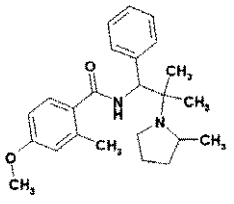
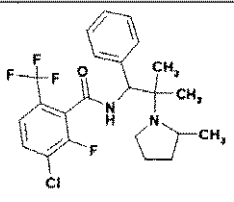
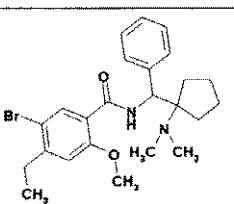
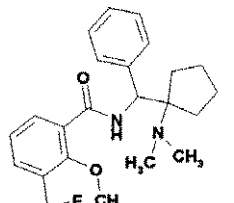
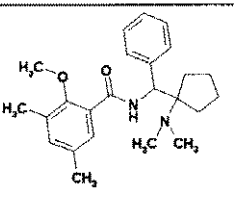
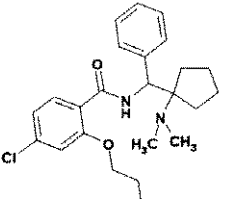
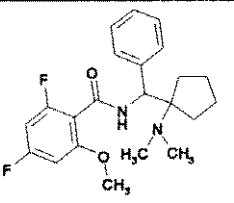
20

30

40

【0296】

【表 19 - 29】

244		PE	測定値 381 (MH ⁺) C ₂₄ H ₃₂ N ₂ O ₂ の計算値 380 ; 2.84*	(±)-2-メチル-N- -[2-メチル-2-(2-メチル-1-ピロ リジニル)-1-フェニ ルプロピル]-4-(メ チルオキシ)ベンズアミ ド
245		PE	測定値 457 (MH ⁺) C ₂₃ H ₂₅ ³⁵ ClF ₄ N ₂ O の計算値 456 ; 2.97*	(±)-3-クロロ-2- フルオロ-N-[2- メチル-2-(2-メチ ル-1-ピロリジニル) -1-フェニルプロピ ル]-6-(トリフルオ ロメチル)ベンズアミド
246		PE	測定値 459 (MH ⁺) C ₂₄ H ₃₁ ⁷⁹ BrN ₂ O ₂ の 計算値 458 ; 2.84*	5-プロモ-N-[[1- (ジメチルアミノ)シ クロペンチル](フェニ ル)メチル]-4-エチ ル-2-(メチルオキシ)ベンズアミド、キラル
247		PE	測定値 421 (MH ⁺) C ₂₃ H ₂₇ F ₃ N ₂ O ₂ の計 算値 420 ; 2.67*	N-[[1-(ジメチルア ミノ)シクロペンチル](フェニル)メチル]-2- (メチルオキシ)-3- (トリフルオロメチル)ベンズアミド、キラル
248		PE	測定値 381 (MH ⁺) C ₂₄ H ₃₂ N ₂ O ₂ の計算値 380 ; 2.54*	N-[[1-(ジメチルア ミノ)シクロペンチル](フェニル)メチル]-3, 5-ジメチル-2-(メ チルオキシ)ベンズアミ ド、キラル
249		PE	測定値 415 (MH ⁺) C ₂₄ H ₃₁ ³⁵ ClN ₂ O ₂ の 計算値 414 ; 3.21*	4-クロロ-N-[[1- (ジメチルアミノ)シ クロペンチル](フェニ ル)メチル]-2-(プロ ピルオキシ)ベンズアミ ド、キラル
250		PE	測定値 389 (MH ⁺) C ₂₂ H ₂₆ F ₂ N ₂ O ₂ の計 算値 388 ; 2.51*	N-[[1-(ジメチルア ミノ)シクロペンチル](フェニル)メチル]-2, 4-ジフルオロ-6-(メチルオキシ)ベンズア ミド、キラル

10

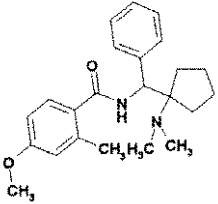
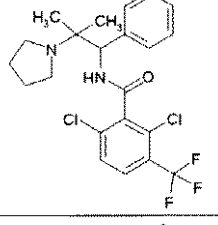
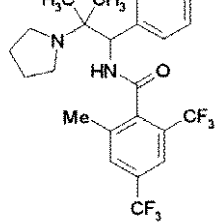
20

30

40

【0297】

【表 19 - 30】

251		PE	測定値 367 (MH ⁺) C ₂₃ H ₃₀ N ₂ O ₂ の計算値 366; 2.98*	N-[[1-(ジメチルアミノ)シクロペンチル](フェニル)メチル]-2-メチル-4-(メチルオキシ)ベンズアミド、キラル
252		P#	測定値 459 (MH ⁺) C ₂₂ H ₂₃ ³⁵ Cl ₂ F ₃ N ₂ O の計算値 458; 2.07	2,6-ジクロロ-N-[[2-メチル-1-フェニル-2-(1-ピロリジニル)プロピル]-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド、キラル
253		A	測定値 473 (MH ⁺) C ₂₄ H ₂₆ F ₆ N ₂ O の計算値 472; 2.22	2-メチル-N-[[2-メチル-1-フェニル-2-(1-ピロリジニル)プロピル]-4,6-ビス-(トリフルオロメチル)ベンズアミド、キラル

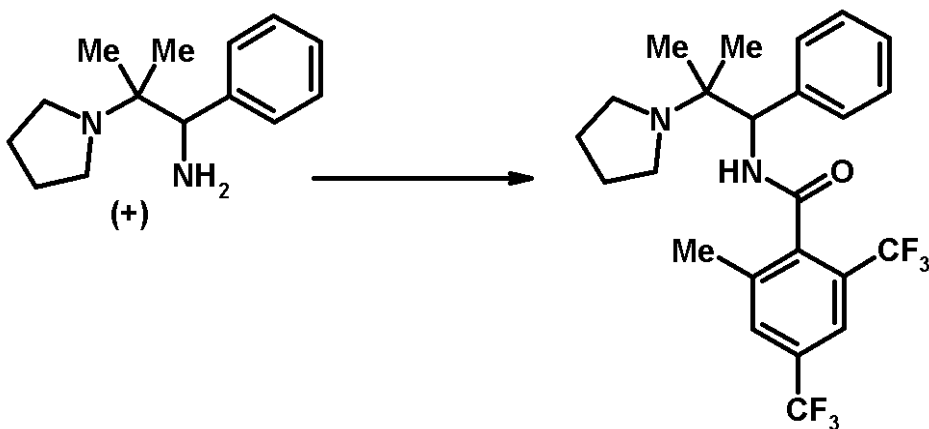
10

20

【0298】

実施例 253: 2-メチル-N-[[2-メチル-1-フェニル-2-(1-ピロリジニル)プロピル]-4,6-ビス(トリフルオロメチル)ベンズアミド、キラル - 別法

【化 83】



30

2-メチル-4,6-ビス(トリフルオロメチル)ベンゾイルクロリドおよび D53 に記載したように製造した 2,4-ビス(トリフルオロメチル)安息香酸メチル (約 0.5 mmol) の混合物を乾燥 DCM (3 ml) に溶解し、(+)-[2-メチル-1-フェニル-2-(1-ピロリジニル)プロピル]アミン D6 (109 mg、0.50 mmol) およびトリエチルアミン (140 μl、1.00 mmol) で処理し、室温にて一夜放置した。減圧下にて揮発成分を除去し、残留物をシリカゲルクロマトグラフィー処理した。ペンタン中 0~80% 酢酸エチルで溶離して、ガム状物として標記生成物 (127 mg、約 54%) を得た。¹H NMR (CDCl₃) : 0.90 (3H, s)、1.01 (3H, s)、1.70 (4H, 重複する m)、2.47 (3H, s)、2.63 (4H, 重複する m)、4.84 (1H, d, J = 2.8 Hz)、7.16 (1H, br s)、7.26 - 7.38 (5H, 重複する m)、7.67 (1H, s)、7.77 (1H, s)。マスペクトル (エレクトロスプレー LC/MS) : 測定値 473 (MH⁺) C₂₄H₂₆F₆N₂O の計算値 472。保持時間: 2.24 分。

40

該アミンのクロロホルム溶液に過剰のエーテル中 1M HCl を添加し、減圧下にて溶

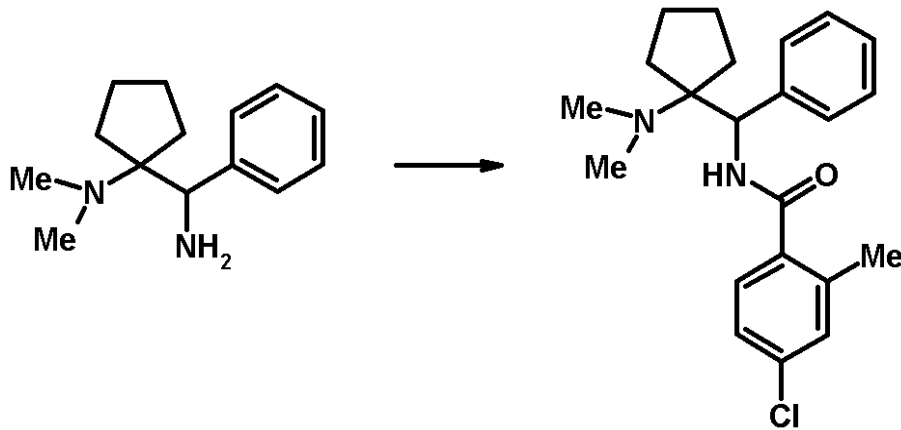
50

媒を除去することにより、これを塩酸塩（白色固体、140mg）に変換した。

【0299】

実施例254： 4-クロロ-N-[[1-(ジメチルアミノ)シクロペンチル](フェニル)メチル]-2-メチルベンズアミド、キラル

【化84】



10

{1-[アミノ(フェニル)メチル]シクロペンチル}ジメチルアミンD3のエナンチオマー2(80mg、0.37mmol)、4-クロロ-2-メチル安息香酸(68mg; 0.40mmol)、HOBt(61mg; 0.40mmol)およびPS-DCC(310mg、ローディング1.3mmol/g、0.40mmol)のDCM(4ml)中混合物を一夜振盪した。重炭酸ナトリウム飽和水溶液を添加し、該混合物を層分取カートリッジで分離し、有機物をSCX樹脂に直接負荷した。DCM、メタノール、次いで、メタノール中1Mアンモニアで溶離し、次いで、クロマトグラフィー処理して12~100%酢酸エチル-ペンタンで溶離し(SP4 Biotage)、標記生成物(64mg; 43%)を得た。¹H NMR(CDCl₃): 0.9-1.0(1H, m)、1.25-1.40(1H, m)、1.4-1.6(2H, m)、1.6-1.75(2H, m)、1.8-1.9(2H, m)、2.22(6H, s)、2.41(3H, s)、5.09(1H, d, J=5Hz)、7.07(1H, d, J=5Hz)、7.2-7.4(8H, m)。マスペクトル(エレクトロスプレーLC/MS): 測定値371(MH⁺)。C₂₂H₂₇³⁵ClN₂Oの計算値370。保持時間: 2.26分。標記生成物を対応する塩酸塩に変換した。

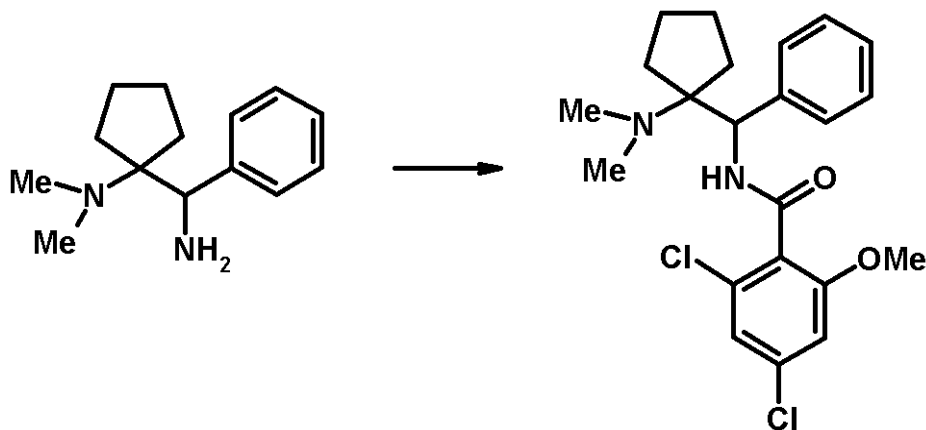
20

30

【0300】

実施例255： 2,4-ジクロロ-N-[[1-(ジメチルアミノ)シクロペンチル](フェニル)メチル]-6-(メチルオキシ)ベンズアミド、キラル

【化85】



40

{1-[アミノ(フェニル)メチル]シクロペンチル}ジメチルアミンD3のエナンチオマー2(80mg、0.37mmol)、2,4-ジクロロ-6-(メチルオキシ)安息香酸(88mg; 0.40mmol)、HOBt(61mg; 0.40mmol)およびPS-D

50

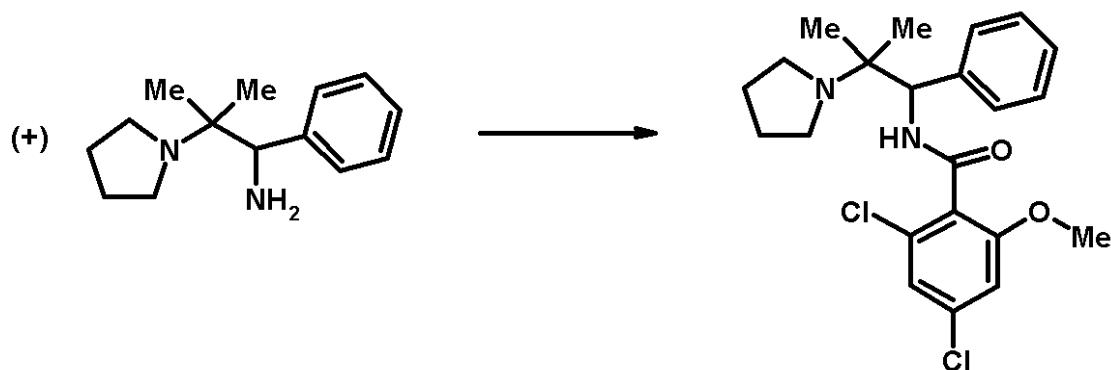
CC (310 mg、ローディング 1.3 mmol / g、0.40 mmol) の DCM (4 ml) 中混合物を一夜振盪した。重炭酸ナトリウム飽和水溶液を添加し、該混合物を層分取カートリッジで分離し、有機物を SCX 樹脂に直接負荷した。DCM、メタノール、次いで、メタノール中 1 M アンモニアで溶離し、次いで、クロマトグラフィー処理して 12 ~ 100 % 酢酸エチル - ペンタンで溶離し (SP4 Biotage)、標記生成物 (133 mg; 79 %) を得た。¹H NMR (CDCl₃) : 0.95 - 1.10 (1H, m)、1.25 - 1.35 (1H, m)、1.40 - 1.60 (2H, m)、1.60 - 1.75 (2H, m)、1.80 - 1.90 (2H, m)、2.22 (6H, s)、3.82 (3H, s)、5.08 (1H, d, J = 5 Hz)、6.82 (1H, d, J = 2 Hz)、7.02 (1H, d, J = 2 Hz)、7.07 (1H, m)、7.22 - 7.33 (3H, m)、7.44 - 7.46 (2H, m)。マスペクトル (エレクトロスプレー LC / MS) : 測定値 421 (MH⁺)。C₂₂H₂₆³⁵Cl₂N₂O₂ の計算値 420。保持時間 : 2.34 分。標記生成物に対応する塩酸塩に変換する。2,4 - ジクロロ - 6 - (メチルオキシ)安息香酸は、G. E. Stokker, A. W. Alberts, P. S. Anderson, E. J. Cragoe Jr., A. A. Deana, J. L. Gilfillan, J. Hirshfield, W. J. Holtz, W. F. Hoffman, J. W. Huff, T. J. Lee, F. C. Novello, J. D. Prugh, C. S. Rooney, R. L. Smith, A. K. Willard J Med Chem, 1986, 29(2), 170 に記載されているように製造することができる。

10

【0301】

実施例 256 : 2,4 - ジクロロ - 6 - (メチルオキシ) - N - [2 - メチル - 1 - フェニル - 2 - (1 - ピロリジニル)プロピル]ベンズアミド、キラル
【化 86】

20



30

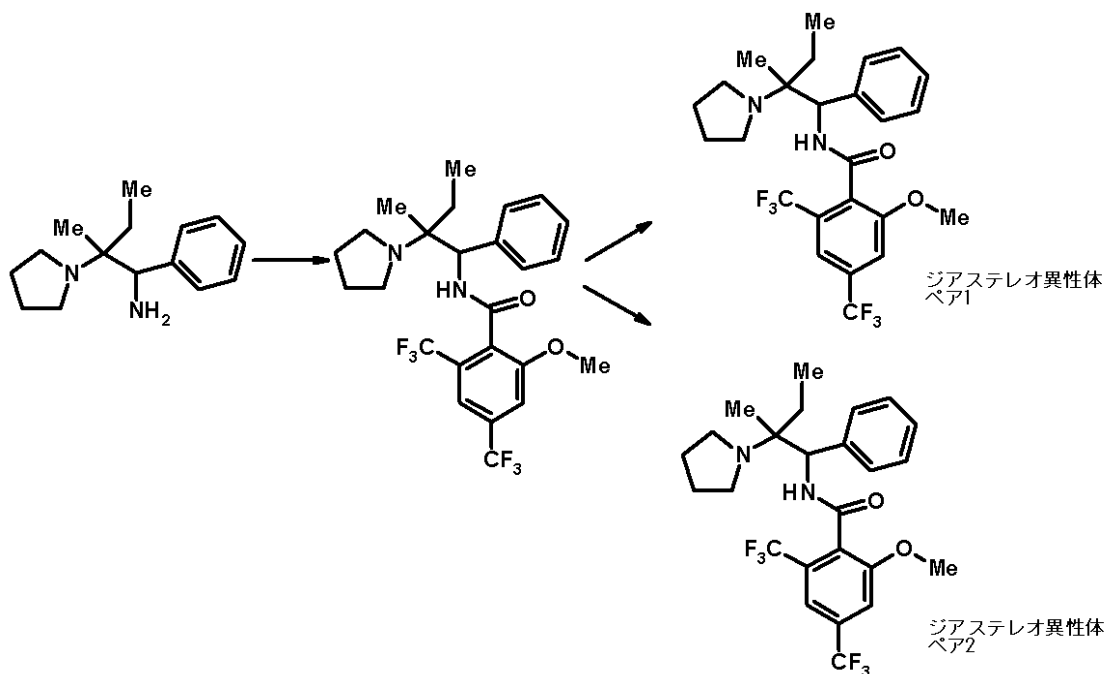
(+) - [2 - メチル - 1 - フェニル - 2 - (1 - ピロリジニル)プロピル]アミン D6 (0.10 g; 0.459 mmol) およびトリエチルアミン (0.15 ml; 1 mmol) の DCM (3 ml) 中溶液に 2,4 - ジクロロ - 6 - メチルオキシベンゾイルクロリド (0.13 g; 0.540 mmol) の DCM (2 ml) 中溶液を添加した。1 時間後、炭酸水素ナトリウム飽和水溶液 (8 ml) を添加し、該混合物を 2 分間振盪した。有機層を相分取カートリッジに通し、減圧下にて溶媒を除去した。残留物を最少量の DCM に溶解し、10 g シリカゲルカラムに負荷した。ペンタン中 0 ~ 100 % 酢酸エチル勾配液で溶離し、減圧下にて溶媒を除去して、無色のガム状物として標記化合物 (0.14 g; 72 %) を得た。¹H NMR (CDCl₃) : 0.91 (3H, s)、0.96 (3H, s)、1.60 - 1.80 (4H, m)、2.55 - 2.75 (4H, m)、3.82 (3H, s)、4.76 (1H, d, J = 2.4 Hz)、6.81 (1H, d, J = 1.6 Hz)、7.02 (1H, d, J = 1.6 Hz)、7.20 - 7.50 (6H, m)。マスペクトル (エレクトロスプレー LC / MS)。測定値 421 (MH⁺)。C₂₂H₂₆³⁵Cl₂N₂O₂ の計算値 420。保持時間 : 1.97 分。

40

【0302】

実施例 257 : (±) - 2 - (メチルオキシ) - N - [2 - メチル - 1 - フェニル - 2 - (1 - ピロリジニル)ブチル] - 4,6 - ビス(トリフルオロメチル)ベンズアミド、ジアステレオ異性体ペア 1 およびジアステレオ異性体ペア 2

【化 8 7】



(±) - [2 - メチル - 1 - フェニル - 2 - (1 - ピロリジニル)ブチル]アミン D 2 2 (2 . 3 2 g ; 1 0 m m o l) およびトリエチルアミン (2 . 7 8 m l ; 2 0 m m o l) の室温の D C M (7 5 m l) 中撹拌溶液に 2 - (メチルオキシ) - 4 , 6 - ビス(トリフルオロメチル)ベンゾイルクロリド (3 . 1 0 g ; 1 0 m m o l) の D C M (2 5 m l) 中溶液を 1 0 分間にわたって滴下した。2 0 時間後、炭酸水素ナトリウム飽和水溶液 (1 0 0 m l) を添加し、撹拌を 0 . 5 時間続けた。層を分取し、水性層を D C M (1 5 0 m l) で抽出した。合わせた有機物を乾燥させ (N a ₂ S O ₄) 、濾過し、減圧下にて溶媒を除去して、薄橙色の泡沫体 (4 . 8 g) を得た。該試料を最少量の D C M に溶解し、該溶液の半分を 4 0 M シリカカラムに負荷した。D C M 中 2 % M e O H (2 . 5 L) 、次いで、D C M 中 3 % M e O H (2 . 4 L) で溶離して、標記化合物のジアステレオ異性体ペア 1 (0 . 1 6 g) を得た。¹H N M R (C D C l ₃) : 0 . 9 7 (3 H , s) 、 1 . 0 1 (3 H , t , J = 7 . 6 H z) 、 1 . 2 5 - 1 . 3 5 (2 H , q , J = 8 H z) 、 1 . 5 5 - 1 . 7 5 (4 H , m) 、 2 . 5 5 - 2 . 7 0 (4 H , m) 、 3 . 9 3 (3 H , s) 、 4 . 8 4 (1 H , d , J = 0 . 9 H z) 、 7 . 2 0 - 7 . 4 5 (7 H , m) 、 7 . 5 4 (1 H , s) 。マスペクトル (エレクトロスプレー L C / M S) 。測定値 5 0 3 (M H ⁺) 。 C ₂₅ H ₂₈ F ₆ N ₂ O ₂ の計算値 5 0 2 。保持時間 : 2 . 2 7 分。

20

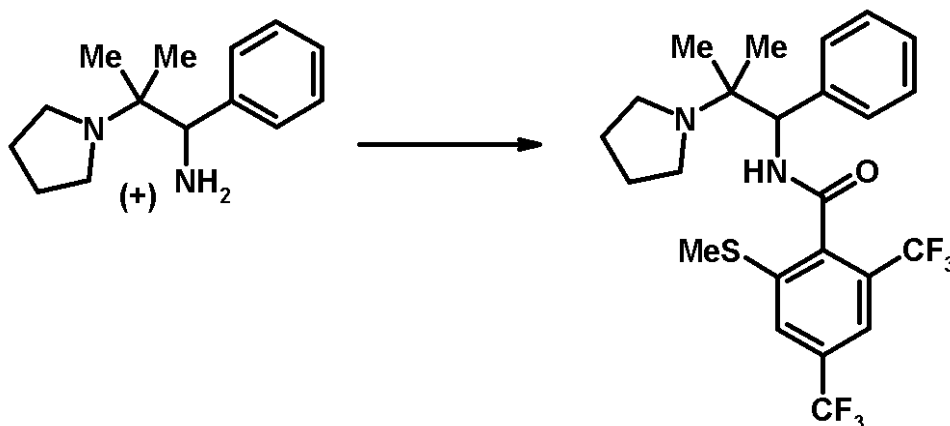
さらに D C M 中 5 % M e O H で溶離して、標記化合物のジアステレオ異性体ペア 2 (0 . 3 6 g) を得た。¹H N M R (C D C l ₃) : 0 . 7 5 - 0 . 8 5 (3 H , t) 、 1 . 0 3 (3 H , s) 、 1 . 3 5 - 1 . 5 5 (1 H , m) 、 1 . 6 0 - 1 . 7 2 (4 H , m) 、 1 . 7 2 - 1 . 9 0 (1 H , m) 、 2 . 7 0 - 2 . 8 5 (4 H , m) 、 3 . 9 2 (3 H , s) 、 4 . 8 3 (1 H , d , J = 3 . 6 H z) 、 7 . 2 0 - 7 . 4 0 (7 H , m) 、 7 . 5 3 (1 H , s) 。マスペクトル (エレクトロスプレー L C / M S) 。測定値 5 0 3 (M H ⁺) 。 C ₂₅ H ₂₈ F ₆ N ₂ O ₂ の計算値 5 0 2 。保持時間 : 2 . 3 0 分。

40

【 0 3 0 3 】

実施例 2 5 8 : N - [2 - メチル - 1 - フェニル - 2 - (1 - ピロリジニル)プロピル] - 2 - (メチルチオ) - 4 , 6 - ビス(トリフルオロメチル)ベンズアミド、キラル

【化 8 8】



10

2 - (メチルチオ) - 4, 6 - ビス(トリフルオロメチル)ベンゾイルクロリド D 5 5 (6 0 m g ; 0 . 1 9 m m o l) の乾燥 D C M (1 m l) 中溶液を (+) - [2 - メチル - 1 - フェニル - 2 - (1 - ピロリジニル)プロピル]アミン D 6 (6 0 m g 、 0 . 2 7 m m o l) 、次いで、トリエチルアミン (5 滴) で処理し、室温にて一夜放置した。減圧下にて揮発成分を除去し、残留物をシリカゲルクロマトグラフィー処理した。ペンタン中 0 ~ 8 0 % 酢酸エチルで溶離して、油状物として標記生成物 (8 0 m g 、 8 5 %) を得た。¹H NMR (C D C l ₃) : 0 . 9 4 (3 H , s) 、 1 . 0 0 (3 H , s) 、 1 . 6 9 (4 H , 重複する m) 、 2 . 5 4 (3 H , s) 、 2 . 6 2 (2 H , m) 、 2 . 7 2 (2 H , m) 、 4 . 7 8 (1 H , s) 、 7 . 2 5 - 7 . 4 5 (6 H , 重複する m) 、 7 . 6 8 (1 H , s) 、 7 . 7 2 (1 H , s) 。マスペクトル (エレクトロスプレー LC / MS) : 測定値 5 0 5 (M H ⁺) 。 C ₂₄ H ₂₆ F ₆ N ₂ O S の計算値 5 0 4 。保持時間 : 2 . 2 4 分。

20

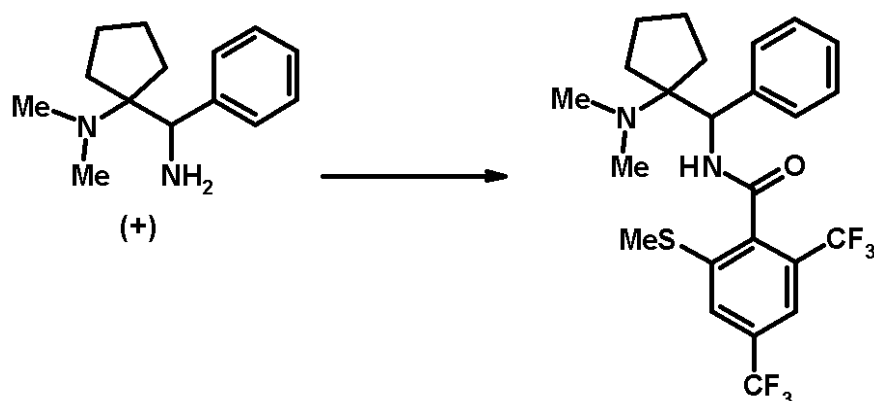
該アミンの D C M 溶液に過剰のエーテル中 1 M H C l を添加し、減圧下にて溶媒を除去することにより、標記生成物を塩酸塩 (8 5 m g) に変換した。

【 0 3 0 4 】

実施例 2 5 9 : N - [[1 - (ジメチルアミノ)シクロペンチル](フェニル)メチル] - 2 - (メチルチオ - 4, 6 - ビス(トリフルオロメチル)ベンズアミド、キラル

30

【化 8 9】



40

2 - (メチルチオ) - 4, 6 - ビス(トリフルオロメチル)ベンゾイルクロリドおよび D 5 5 に記載したように製造した 2, 4 - ビス(トリフルオロメチル)安息香酸メチル (1 1 2 m g) の混合物を乾燥 D C M (2 m l) に溶解し、 (+) - { 1 - [アミノ(フェニル)メチル]シクロペンチル } ジメチルアミン D 3 のエナンチオマー 2 (3 3 m g ; 0 . 1 5 m m o l) およびトリエチルアミン (4 2 u l 、 0 . 3 0 m m o l) で処理し、室温にて一夜放置した。減圧下にて揮発成分を除去し、残留物をシリカゲルクロマトグラフィー処理した。ペンタン中 0 ~ 8 0 % 酢酸エチルで溶離して、ぱりぱりとした泡沫体として標記生成物 (6 0 m g ; 8 6 %) を得た。¹H NMR (C D C l ₃) : 0 . 9 0 (1 H , m) 、 1 . 4 - 1 . 9 (7 H , 重複する m) 、 2 . 2 2 (6 H , s) 、 2 . 5 2 (3 H , s) 、 5 . 0 5

50

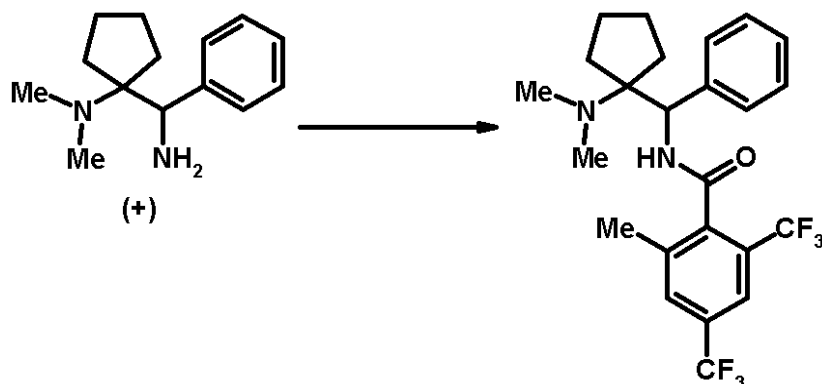
(1H, d, J = 4.4 Hz)、7.22 - 7.5 (6H, 重複する m)、7.68 (1H, s)、7.71 (1H, s)。マスペクトル (エレクトロスプレー LC/MS) : 測定値 505 (MH⁺)。C₂₄H₂₆F₆N₂O₅ の計算値 504。保持時間 : 2.35 分。

該アミンの DCM 溶液に過剰のエーテル中 1M HCl を添加し、減圧下にて溶媒を除去することにより、標記生成物を塩酸塩 (60 mg) に変換した。

【0305】

実施例 260 : N - [[1 - (ジメチルアミノ)シクロペンチル](フェニル)メチル] - 2 - メチル - 4,6 - ビス(トリフルオロメチル)ベンズアミド、キラル

【化90】



2 - メチル - 4,6 - ビス(トリフルオロメチル)ベンゾイルクロリドおよび D 53 に記載したように製造した 2,4 - ビス(トリフルオロメチル)安息香酸メチル (約 0.5 mmol) の混合物を乾燥 DCM (3 ml) に溶解し、(+)-{1 - [アミノ(フェニル)メチル]シクロペンチル}ジメチルアミン D 3 のエナンチオマー 2 (109 mg、0.50 mmol) およびトリエチルアミン (140 μ l、1.00 mmol) で処理し、室温にて一夜放置した。減圧下にて揮発成分を除去し、残留物をシリカゲルクロマトグラフィー処理した。ペンタン中 0 ~ 80 % 酢酸エチルで溶離して、標記生成物 (86 mg、約 36 %) を得た。¹H NMR (CDCl₃) : 0.95 (1H, br m)、1.44 - 1.86 (7H, 重複 m)、2.20 (6H, s)、2.41 (3H, br s)、5.10 (1H, d, J = 5.6 Hz)、7.07 (1H, br s)、7.26 - 7.42 (5H, 重複 m)、7.67 (1H, s)、7.77 (1H, s)。マスペクトル (エレクトロスプレー LC/MS) : 測定値 473 (MH⁺)。C₂₄H₂₆F₆N₂O の計算値 472。保持時間 : 2.25 分。

該アミンのクロロホルム溶液に過剰のエーテル中 1M HCl を添加し、減圧下にて溶媒を除去することにより、標記生成物を塩酸塩 (90 mg) に変換した。

【0306】

上記実施例の化合物は、親遊離塩基を DCM または DCM / メタノール混合物に溶解し、エーテル中 1M 塩化水素を添加し、次いで、蒸発させ、真空乾燥させることにより、それらの対応する塩酸塩に変換することができた。質量指向自動精製により精製した化合物は、ギ酸塩として単離した。このギ酸塩は、SCX カラムにより遊離塩基に変換し、上記のようにエーテル中 1M 塩化水素との反応により対応する塩酸塩に変換することができた。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/GB2005/004951

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
C07C233/78 A61K31/166 C07C211/36

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)
C07C 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, CHEM ABS Data, BEILSTEIN Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	P.N. BECKER ET AL.: "A New Method for 1,2-Diamination of Alkenes Using Cyclopentadienylnitrosylcobalt Dimer/NO/LiAlH ₄ " J. AM. CHEM. SOC., vol. 102, 1980, pages 5676-5677, XP002374266 Table I, third entry (2-methyl-1-phenylpropane-1,2-diamine) ----- -/--	14

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

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier 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.
- *Z* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

28 March 2006

Date of mailing of the international search report

18/04/2006

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

Bueno Torres, M

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/GB2005/004951

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	A. VISO ET AL.: "Highly Diastereoselective [3+2]Cycloadditions between Nonracemic p-Tolylsulfonimides and Iminoesters: An Efficient Entry to Enantiopure Imidazolidines and Vicinal Diaminoalcohols" CHEM. EUR. J., vol. 9, 2003, pages 2867-2876, XP002374267 Compound 18a	14
A	WO 03/055478 A (SMITHKLINE BEECHAM P.L.C.) 10 July 2003 (2003-07-10) cited in the application the whole document	1-14
X	US 3 145 209 A (KRAPCHO JOHN) 18 August 1964 (1964-08-18) Claims 1, 2, 6, examples 1, 2, example 5, example 6, example 16, ex 18, ex 24	14

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/GB2005/004951

Box II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Although claims 7 and 8 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/GB2005/004951

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 03055478	A	10-07-2003	AU 2002352483 A1	15-07-2003
			EP 1455777 A1	15-09-2004
			JP 2005519048 T	30-06-2005
			US 2005267152 A1	01-12-2005
US 3145209	A	18-08-1964	NONE	

フロントページの続き

(51)Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
C 0 7 C 231/20 (2006.01)	C 0 7 C 231/20	4 H 0 0 6
C 0 7 C 319/20 (2006.01)	C 0 7 C 319/20	
C 0 7 C 211/27 (2006.01)	C 0 7 C 211/27	
A 6 1 K 31/166 (2006.01)	A 6 1 K 31/166	
A 6 1 P 25/00 (2006.01)	A 6 1 P 25/00	1 0 1
A 6 1 P 25/18 (2006.01)	A 6 1 P 25/18	
A 6 1 P 25/28 (2006.01)	A 6 1 P 25/28	
C 0 7 D 295/12 (2006.01)	C 0 7 D 295/12	Z
A 6 1 K 31/40 (2006.01)	A 6 1 K 31/40	
C 0 7 D 209/02 (2006.01)	C 0 7 D 209/02	
A 6 1 K 31/403 (2006.01)	A 6 1 K 31/403	
C 0 7 D 207/20 (2006.01)	C 0 7 D 207/20	
A 6 1 K 31/4453 (2006.01)	A 6 1 K 31/4453	
C 0 7 D 205/04 (2006.01)	C 0 7 D 205/04	
A 6 1 K 31/397 (2006.01)	A 6 1 K 31/397	
C 0 7 D 307/14 (2006.01)	C 0 7 D 307/14	
A 6 1 K 31/341 (2006.01)	A 6 1 K 31/341	
A 6 1 K 31/55 (2006.01)	A 6 1 K 31/55	

(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,IS,IT,LT,LU,LV,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,KM,KN,KP,KR,KZ,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LV,LY,MA,MD,MG,MK,MN,MW,MX,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PG,PH,PL,PT,RO,RU,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SM,SY,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,YU,ZA,ZM,ZW

(74)代理人 100084146

弁理士 山崎 宏

(74)代理人 100116311

弁理士 元山 忠行

(74)代理人 100122301

弁理士 富田 憲史

(72)発明者 ダニエル・マーカス・ブラッドリー

英国シーエム１９・５エイダブリュー、エセックス、ハーロウ、サード・アベニュー、ニュー・フロンティアーズ・サイエンス・パーク・サウス、グラクソスミスクライン

(72)発明者 クライブ・レスリー・ブランチ

英国シーエム１９・５エイダブリュー、エセックス、ハーロウ、サード・アベニュー、ニュー・フロンティアーズ・サイエンス・パーク・サウス、グラクソスミスクライン

(72)発明者 ワイ・ヌゴ・チャン

英国シーエム１９・５エイダブリュー、エセックス、ハーロウ、サード・アベニュー、ニュー・フロンティアーズ・サイエンス・パーク・サウス、グラクソスミスクライン

(72)発明者 スティーブン・クールトン

英国シーエム１９・５エイダブリュー、エセックス、ハーロウ、サード・アベニュー、ニュー・フロンティアーズ・サイエンス・パーク・サウス、グラクソスミスクライン

(72)発明者 マーティン・レナード・ギルビン

英国シーエム１９・５エイダブリュー、エセックス、ハーロウ、サード・アベニュー、ニュー・フロンティアーズ・サイエンス・パーク・サウス、グラクソスミスクライン

- (72)発明者 アンドリュー・ジョナサン・ハリス
英国エスジー 1 2 ・ 0 ディピー、ハートフォードシャー、ウェア、パーク・ロード、グラクソスミ
スクライン
- (72)発明者 アルバート・アンドルゼジュ・ジャクサ - チャミーク
英国シーエム 1 9 ・ 5 エイダブリュー、エセックス、ハーロウ、サード・アベニュー、ニュー・フ
ロンティアーズ・サイエンス・パーク・サウス、グラクソスミスクライン
- (72)発明者 ジャスティン・イエウン・クアイ・ライ
英国シーエム 1 9 ・ 5 エイダブリュー、エセックス、ハーロウ、サード・アベニュー、ニュー・フ
ロンティアーズ・サイエンス・パーク・サウス、グラクソスミスクライン
- (72)発明者 ハワード・ロバート・マーシャル
英国シーエム 1 9 ・ 5 エイダブリュー、エセックス、ハーロウ、サード・アベニュー、ニュー・フ
ロンティアーズ・サイエンス・パーク・サウス、グラクソスミスクライン
- (72)発明者 ジャクリーン・アン・マクリッチー
英国シーピー 1 0 ・ 1 エックスエル、エセックス、サフロン・ウォールデン、チェスターフィール
ド・リサーチ・パーク、バイオフォーカス・ディスカバリー・リミテッド
- (72)発明者 デイビッド・ジョン・ナッシュ
英国シーエム 1 9 ・ 5 エイダブリュー、エセックス、ハーロウ、サード・アベニュー、ニュー・フ
ロンティアーズ・サイエンス・パーク・サウス、グラクソスミスクライン
- (72)発明者 ロデリック・アラン・ポーター
英国シーエム 1 9 ・ 5 エイダブリュー、エセックス、ハーロウ、サード・アベニュー、ニュー・フ
ロンティアーズ・サイエンス・パーク・サウス、グラクソスミスクライン
- (72)発明者 シモーネ・スパーダ
イタリア、イ - 3 1 7 3 5 ヴェローナ、ヴィア・アレッサンドロ・フレミング 2 番、グラクソスミ
スクライン・ソシエタ・ペル・アチオニ
- (72)発明者 ケビン・マイケル・シューリス
英国シーエム 1 9 ・ 5 エイダブリュー、エセックス、ハーロウ、サード・アベニュー、ニュー・フ
ロンティアーズ・サイエンス・パーク・サウス、グラクソスミスクライン
- (72)発明者 サイモン・エドワード・ウォード
英国シーエム 1 9 ・ 5 エイダブリュー、エセックス、ハーロウ、サード・アベニュー、ニュー・フ
ロンティアーズ・サイエンス・パーク・サウス、グラクソスミスクライン

F ターム(参考) 4C037 CA12

4C069 AB02 BB02 BB38 CC13
4C086 AA01 AA02 AA03 AA04 BA03 BC02 BC06 BC07 BC21 BC31
MA01 MA04 NA14 ZA02 ZA15 ZA18
4C204 BB01 CB08 DB01 EB01 FB16 GB01
4C206 AA01 AA02 AA03 AA04 GA07 GA28 MA01 MA04 NA14 ZA02
ZA15 ZA18
4H006 AA01 AA02 AB20 AB84 AC53 BJ20 BJ50 BM10 BM30 BM71
BM72 BP30 BU42 BV72 TA04