

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第6302929号
(P6302929)

(45) 発行日 平成30年3月28日(2018.3.28)

(24) 登録日 平成30年3月9日(2018.3.9)

(51) Int.Cl.

F 1

C07C 217/18	(2006.01)	C07C 217/18	C S P
C07D 207/263	(2006.01)	C07D 207/263	
C07D 333/20	(2006.01)	C07D 333/20	
C07D 265/30	(2006.01)	C07D 265/30	
C07D 211/22	(2006.01)	C07D 211/22	

請求項の数 13 (全 79 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2015-548639 (P2015-548639)
(86) (22) 出願日	平成25年12月20日(2013.12.20)
(65) 公表番号	特表2016-504992 (P2016-504992A)
(43) 公表日	平成28年2月18日(2016.2.18)
(86) 國際出願番号	PCT/EP2013/077731
(87) 國際公開番号	W02014/096377
(87) 國際公開日	平成26年6月26日(2014.6.26)
審査請求日	平成28年11月14日(2016.11.14)
(31) 優先権主張番号	12382527.5
(32) 優先日	平成24年12月21日(2012.12.21)
(33) 優先権主張国	歐州特許庁(EP)

(73) 特許権者	515170573 プロウス、インスティテュート、フォー、 バイオメディカル、リサーチ、ソシエダッ ド、アノニマ PROUS INSTITUTE FOR BIOMEDICAL RESEARCH, S. A. スペイン国バルセロナ、ランプラ、カタル ーニャ、135、テルセロ2
(74) 代理人	100107342 弁理士 横田 修孝
(74) 代理人	100155631 弁理士 榎 保幸
(74) 代理人	100137497 弁理士 大森 未知子

最終頁に続く

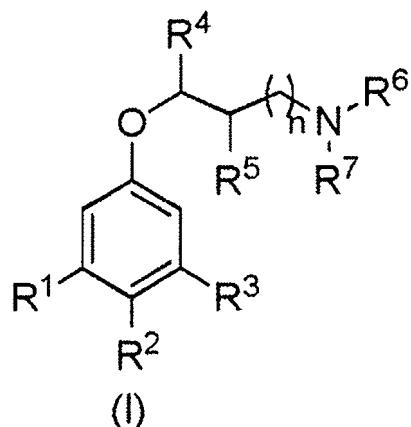
(54) 【発明の名称】ヒドロキシ脂肪族置換フェニルアミノアルキルエーテル誘導体

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式(I)を有する化合物

【化 1】



[式中、

R¹ および R³ が水素原子を表し；R² が基 A - OR⁸ であり；ここで、A は C₁ - C₆ アルキレンビラジカルを表し；R⁴ が H ; C₆ - C₁₀ アリール；ならびに環内に N、O および S からなる群から独立

に選択される 1 または 2 個のヘテロ原子を含む 5 員または 6 員の単環式ヘテロアリール基からなる群から選択され；かつ、

a) R⁵ が H であり；R⁶ が H および C₁ - C₃ アルキルからなる群から選択され；かつ、R⁷ が H およびメチルから選択されるか；

b) R⁵ および R⁶ が一緒に基 - CH(R¹) - CH₂ - CH₂ - を形成し；かつ、R⁷ が H であるか；または

c) R⁵ が H であり；かつ、R⁶ および R⁷ が一緒に基 - (CH₂)_m - CO - を形成するかのいずれかであり；

R⁸ が H であり；

R¹ が 1 以上のハロゲン原子で置換されていてもよいフェニル基であり；

n は、0、1 および 2 から選択される整数であり；

m は、3 および 4 から選択される整数であり；

ただし、R⁴ および R⁵ が両方とも H である場合には、R⁶ および R⁷ は一緒に基 - (CH₂)_m - CO - を形成する]

またはその薬学上許容される塩もしくは立体異性体。

【請求項 2】

R² が基 A - OR⁸ であり；ここで、A はエチレンビラジカルを表し、かつ、R⁸ は水素原子を表し；

R⁴ がフェニル基を表し；

R⁵ および R⁶ が水素原子を表し；

R⁷ がメチル基を表し；かつ

n が 1 の値を有する、

請求項 1 に記載の式 (I) の化合物、またはその薬学上許容される塩もしくは立体異性体。

【請求項 3】

・ 1 - [2 - [4 - (2 - ヒドロキシエチル) フェノキシ] エチル] ピロリジン - 2 - オン；

・ 2 - [4 - [3 - (メチルアミノ) - 1 - フェニルプロポキシ] フェニル] エタノール塩酸塩；

・ (R) - 2 - [4 - [3 - (メチルアミノ) - 1 - フェニルプロポキシ] フェニル] エタノール塩酸塩；

・ (S) - 2 - [4 - [3 - (メチルアミノ) - 1 - フェニルプロポキシ] フェニル] エタノール塩酸塩；

・ 2 - [4 - [3 - (メチルアミノ) - 1 - フェニルプロポキシ] フェニル] エタノール L - アスコルビン酸塩；

・ 2 - [4 - [3 - (メチルアミノ) - 1 - フェニルプロポキシ] フェニル] エタノールフェルラ酸塩；

・ 2 - [4 - [3 - (メチルアミノ) - 1 - フェニルプロポキシ] フェニル] エタノールカフェ酸塩；

・ 2 - [4 - [3 - (メチルアミノ) - 1 - フェニルプロポキシ] フェニル] エタノールバルプロ酸塩；

・ 2 - [4 - [3 - (メチルアミノ) - 1 - フェニルプロポキシ] フェニル] エタノール (R) - リポ酸塩；

・ 2 - [4 - (3 - アミノ - 1 - フェニルプロポキシ) フェニル] エタノール塩酸塩；

・ (R) - 2 - [4 - [3 - (メチルアミノ) - 1 - (チオフェン - 2 - イル) プロポキシ] フェニル] エタノール；

・ 4 - [4 - [3 - (メチルアミノ) - 1 - フェニルプロポキシ] フェニル] ブタン - 1 - オール塩酸塩；

・ 3 - [4 - [3 - (メチルアミノ) - 1 - フェニルプロポキシ] フェニル] プロパン - 1 - オール塩酸塩；

10

20

30

40

50

・ [4 - [3 - (メチルアミノ) - 1 - フェニルプロポキシ] フェニル] メタノール塩酸塩；

・ 2 - [4 - (3 - ジメチルアミノ - 1 - フェニルプロポキシ) フェニル] エタノール；

・ 6 - [4 - (3 - メチルアミノ - 1 - フェニルプロポキシ) フェニル] ヘキサン - 1 - オール；

・ (S) 2 - [4 - (3 - メチルアミノ - 1 - チオフェン - 2 - イルプロポキシ) フェニル] エタノール；および

・ 2 - [[(3 S , 4 R) - 4 - (4 - フルオロフェニル) ピペリジン - 3 - イル] メトキシ] フェニル] エタノール；

からなる群から選択される、請求項 1 または 2 に記載の式 (I) の化合物。 10

【請求項 4】

請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載の化合物と 1 種類以上の薬学上許容される担体とを含んでなる医薬組成物。

【請求項 5】

薬剤として使用するための、請求項 4 に記載の医薬組成物。

【請求項 6】

神経系疾患の治療ならびに / または認知障害に関連する発達障害、行動障害および / もしくは精神障害の治療において使用するための、請求項 4 に記載の医薬組成物。 20

【請求項 7】

前記神経系疾患ならびに / または発達障害、行動障害および / もしくは精神障害が学習障害または記憶障害に関連する、請求項 6 に記載の医薬組成物。 20

【請求項 8】

前記認知障害に関連する発達障害がダウント症候群、アンジェルマン症候群、レット症候群、自閉症性障害、脆弱 X 障害およびアスペルガー症候群からなる群から選択される、請求項 6 に記載の医薬組成物。 20

【請求項 9】

前記認知障害に関連する行動障害および / または精神障害が鬱病、双極性障害、統合失调症、脳性認知症、心的外傷後ストレス障害、ピック病および睡眠障害からなる群から選択される、請求項 6 に記載の医薬組成物。 20

【請求項 10】

前記神経系疾患が、アルツハイマー病、パーキンソン病、ハンチントン病、筋萎縮性側索硬化症、前頭側頭型認知症およびフリードライヒ運動失調症からなる群から選択される認知障害に関連する神経変性障害である、請求項 6 に記載の医薬組成物。 30

【請求項 11】

神経因性疼痛、線維筋痛症、癲癇および脳卒中からなる群から選択される病態の治療において使用するための、請求項 4 に記載の医薬組成物。

【請求項 12】

請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載の化合物と、アセチルコリンエステラーゼ阻害剤；
N M D A アンタゴニスト；ヒスタミン H₃ 受容体アンタゴニスト；- セクレターゼ 1 (B A C E 1) 阻害剤；抗アミロイド形成剤；5 - H T₆ 受容体アンタゴニスト；5 - H T₄ 受容体アゴニスト；M A O - B 阻害剤；G A B A (A) 受容体モジュレーター；ムスカリン性 M₁ 受容体アゴニスト；ならびに- セクレターゼ阻害剤からなる群から選択される別の薬物とを含んでなる組合せ製品。 40

【請求項 13】

前記アセチルコリンエステラーゼ阻害剤が、リバスチグミン、ドネペジル、ガランタミンおよびフペルジン A からなる群から選択され、前記 N M D A アンタゴニストが、メマンチンおよびラトレピルジンからなる群から選択され、前記ヒスタミン H₃ 受容体アンタゴニストが、2 - [4 ' - ((3 a R , 6 a R) - 5 - メチル - ヘキサヒドロ - ピロロ [3 , 4 - b] ピロール - 1 - イル) - ピフェニル - 4 - イル] - 2 H - ピリダジン - 3 - オンおよびピトリサントからなる群から選択され、前記 - セクレターゼ 1 (B A C E 1) 50

阻害剤が、レスベラトロールおよびベルベセstattからなる群から選択され、前記抗アミロイド形成剤が、(-) - 没食子酸エピガロカテキンおよび(+) - フェンセリンからなる群から選択され、前記 5 - HT₆ 受容体アンタゴニストが、イダロピルジンであり、前記 M A O - B 阻害剤が、ラサギリンおよびラドスチギルからなる群から選択され、G A B A (A) 受容体モジュレーターがエタゾラートであり、前記ムスカリン性 M 1 受容体アゴニストが、サブコメリンおよび 3 - エチル - 5 - (1 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロピリミジン - 5 - イル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾールハイドロクロライドからなる群から選択され、または前記 - セクレター阻害剤が、ピニトールである、請求項 1 2 に記載の組み合わせ製品。

【発明の詳細な説明】

10

【技術分野】

【0 0 0 1】

本発明は、ヒドロキシ脂肪族置換フェニルアミノアルキルエーテル化合物、ならびに神経系疾患、ならびに発達障害、行動障害および精神障害における神経可塑性、学習および記憶の増進のための医薬組成物の調製におけるそれらの使用に関する。

【背景技術】

【0 0 0 2】

神経可塑性は、神経系がその構造、機能および接続を再編成することにより内的または外的刺激に応答する能力である。神経可塑性は、現在の神経科学において最も重要な領域の1つである。神経可塑性は学習および記憶の基礎にある細胞機構であると広く考えられている(Harnessing neuroplasticity for clinical applications. Cramer, S.C. et al. Brain. 2011, ;134(Pt. 6): 1591-609)。

20

【0 0 0 3】

神経可塑性の変化は、アルツハイマー病、筋萎縮性側索硬化症、アンジェルマン症候群、アスペルガー症候群、自閉症性障害、双極性障害、脳損傷、クロイツフェルト・ヤコブ病、鬱病、ダウン症候群、癲癇、脆弱 X 症候群、フリードライヒ運動失調症、前頭側頭型認知症、前頭側頭葉変性症、ハンチントン病、レビー小体病、多発性硬化症、多系統萎縮症、パーキンソン病、ピック病、心的外傷後ストレス障害、プリオൺ障害、レット症候群、統合失調症、球脊髄性筋萎縮症、脊髄損傷、脊髄小脳失調症、脳卒中、核上麻痺、進行性および結節性硬化症などの多くの様々な疾患で観察してきた。

30

【0 0 0 4】

これらの疾患に罹患しているヒトの苦痛を緩和するために非常に多くの科学的挑戦がなされている。

【0 0 0 5】

神経変性疾患

21世紀は神経変性疾患の流行に直面している。アルツハイマー病、ハンチントン病およびパーキンソン病は、世界中で有病率が高く、社会的および経済的影响は大きい。

【0 0 0 6】

ジョン・ホプキンス・ブルムバーグ公衆衛生大学院(The Johns Hopkins Bloomberg School of Public Health)は、アルツハイマー病の有病者は世界で 2 , 6 6 0 万人と推計し、米国だけでも 5 4 0 万人と見積もっている。2 0 5 0 年までに、これらの数字はそれぞれ 1 億 6 0 0 万人および 1 6 0 0 万人にまで上昇すると予想される(Brookmeyer, R. et al. Alzheimers Dement 2007, 3(3): 186-91; Alzheimers Dement 2011, 7(2): 208-44)。パーキンソン病は、一般集団の 0 . 3 % 前後が罹患し、6 0 歳を超える集団の 1 % 、 8 5 歳を超える集団の 4 ~ 5 % が罹患している(Rao, S.S. et al. Am Fam Physician 2006, 74(12): 2046-54)。

40

【0 0 0 7】

ハンチントン病は、1 0 0 , 0 0 0 人に 5 . 7 人の世界的有病率を持つ(Pringsheim, T. et al. Mov Disord 2012, 27(9): 1083-91)。

【0 0 0 8】

50

これらの病態に関連するコストは極めて高い。2010年では、認知症の全コストは6,040億USドルに達し(World Alzheimer Report 2010: The global economic impact of dementia; Alzheimer's Disease International, 2010)、アルツハイマー病のコストは2050年には1兆1千億USドルにのぼる見込みである(2011 Alzheimer's disease facts and figures; Alzheimer's Association, March 2011)。同様に、パーキンソン病はおよそ2,300万USドルの年間コストを生じると見積もられている(Huse, D.M. et al. Mov Disord 2005, 20(11): 1449-54)。

【0009】

神経変性疾患の社会的および経済的影响を考えると、より良い、より有効な治療が差し迫って必要である。アルツハイマー病協会(The Alzheimer's Association)は、疾病の発症を5年遅らせることができる治療があったならば、米国の認知症患者の数は200万人近く減り(Brookmeyer, R. et al. Am J Publ Health 1998, 88(9): 1337-; Coley, N. et al. Epidemiol Rev 2008, 30: 35-66)、年間500億USドルの医療コストの節約となる(Mount, C. and Downton, C. Nat Med 2006, 12(7): 780-4)と述べている。10

【発明の概要】

【0010】

現在、上述の疾患の治療においては一応の利益あるいは小さな利益を達成したに過ぎないことから、種々の細胞およびシナプス経路の分子操作を介して神経可塑性を高めるための薬物療法が必要とされる。

【0011】

よって、神経系疾患、ならびに認知障害、特に学習および記憶における認知障害が疾病に伴う発達、行動障害および精神障害に関して神経可塑性を促進することができる新規な薬物を発見する必要がある。20

【0012】

これらの疾患のいくつかの治療における生薬の役割は、植物を用いた植物療法製剤の臨床的な証拠をもって十分に確立されている。本発明者らは、多くのCNS疾患、ならびに発達障害、行動障害および精神障害に対して効能のある薬物の開発の先導および足場として役立ち得る有効薬の供給源としての種々の植物およびそれらの成分を再検証した。

【0013】

サリドロサイドは、イワベンケイ(Rhodiola rosea L.)中の最も強力な化合物の1つである。サリドロサイドは、漢方薬で、強壮剤として周知であり、抗酸化薬(Prasad, D. et al. Mol Cell Biochem 2005, 275(1-2);:1-6)、抗老化(Mao, G.maoX. Biomed. Environ. Sci. 2010, 23(2): 161-6)および抗疲労(Darbinyan, V. Phytomedicine 2000, 7(5): 365-71)を含む多様な薬理活性を示すことが報告されている。多くの報告および総説が、サリドロサイドが強力な神経保護活性を示すことを明らかにしている(Zhang, L. Neurochem Int 2010, 57(5): 547-55; Li, Q.Y. et al. Neurosci Lett 2010, 481(3): 154-8. Yu, S. et al. Cell Mol. Neurobiol. 2008, 28(8): 1067-8)。本発明者らは、サリドロサイドのアグリコンであるチロソールを、神経疾患の治療用の新規化合物を設計するための出発材料として選択した。30

【0014】

銳意検討の後、本発明者らは、式(I)の化合物は、神経可塑性促進因子としての有用性を有し、記憶固定および学習の増強ならびにCNS疾患および/または認知障害に関連する精神障害において有用であることを見出した。さらに、本化合物は、種々の標的に対するそれらの作用、すなわち、受容体への結合および酵素の阻害によって機構的に説明できる多面発現性作用を示す。これらの作用は、疼痛および鬱病を含む様々な他の疾患の治療における本化合物の使用を可能とし得る。特に、式(I)の化合物は、急性投与後の記憶固定動物モデルにおいて持続的作用を伴って、ならびに疼痛および鬱病モデルにおいて、極めて有効であることが示された。これらの特性は驚くことに、文献に記載されているものから式(I)の化合物を差別化する。

【図面の簡単な説明】

10

20

30

40

50

【0015】

【図1】図1は、30mg/kg用量の実施例2の化合物の腹腔内投与後の被験マウスの海馬におけるp-ERKのレベルを対照と比較して示した。なお、対照マウスのレベルを参考値(100%p-ERKリン酸化)とした。

【図2】図2は、30mg/kg用量の実施例2の化合物の腹腔内投与後のマウス海馬におけるp-Aktのレベルを対象と比較して示す。なお、対照マウスのレベルを参考値(100%p-Aktリン酸化)とした。

【図3】図3は、BDNF(脳由来神経栄養因子)ならびに実施例3および4の化合物とともにインキュベートした後のSN56およびT48細胞株におけるCREBおよびリン酸化CREB(pCREB)の発現レベルを対照(CTR)と比較して示す。なお、対照マウスの発現のレベルを参考値(100%)とした。

【図4】図4は、社会的行動試験の結果を示す。図4Aは、10分のセッション中に、被験マウスが2つのシリンドー、すなわち、遺伝子型の一致する若齢の既知刺激マウスが入った第1のシリンドーと新奇刺激マウスが入った第2のシリンドーの探索に費やす時間と、総探索時間(両シリンドー)をプロットしたものである。図4Bは、10分のセッション中に、これら2つのシリンドーの付近で費やす時間のパーセンテージをプロットしたものである。図4Cは、識別指數(Discrimination index)([(新奇刺激探索時間 - 既知刺激探索時間) / 総探索時間] × 100)をプロットしたものである。N = 10 ~ 12個体のマウス/群。セッション24時間前に、マウスに生理食塩水(WT 1番目の棒、fmr1 KO 3番目の棒)または30mg/kgの実施例2(WT 2番目の棒、fmr1 KO 4番目の棒)の急性腹腔内(i.p.)注射を施した。データは平均 ± S.E.M.で表す。2元配置ANOVA治療効果 p < 0.05、遺伝子型 × 治療の相互作用 p < 0.05、事後検定としてのボンフェローニ *** p < 0.001、** p < 0.01、* p < 0.05。

【発明を実施するための形態】

【0016】

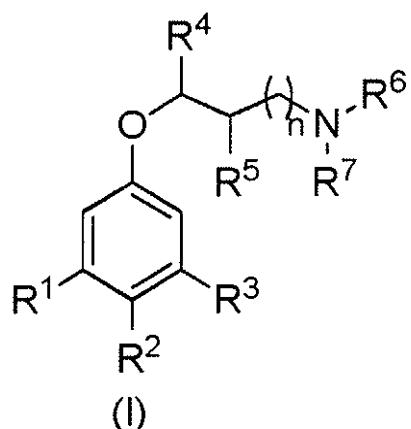
発明の説明

本発明者らは、ERKおよび/またはAktキナーゼのリン酸化を増強することができる新規なヒドロキシ脂肪族置換フェニルアミノアルキルエーテル誘導体を得た。この活性は、それらを、記憶固定および学習の増進において、ならびに認知障害に関連するCNS疾患および/または精神障害において有用な神経可塑性促進因子としての有望な候補とする。有利には、これらの新規な薬物はまた、セロトニン再取り込み阻害能(それらを疼痛治療のための候補とする)ならびに/またはノルエピネフリンおよび/もしくはセロトニン再取り込み阻害能(それらを鬱病治療のための潜在的候補とする)も有する。

【0017】

本発明は、一つの面において、式(I)を有する化合物

【化1】



[式中、

10

20

30

40

50

R^1 、 R^2 および R^3 は、HおよびA-OR⁸からなる群から独立に選択され；ここで、Aは、C₁-C₆アルキレンおよびC₂-C₆アルケニレンからなる群から選択されるピラジカルであり；

ただし、

R^2 がA-OR⁸である場合には、 R^1 および R^3 はHでなければならず；

R^2 がHである場合には、 R^1 および R^3 はA-OR⁸でなければならず；

R^4 は、H；C₅-C₇シクロアルキル；C₆-C₁₀アリール；および環内にN、OおよびSからなる群から独立に選択される1または2個のヘテロ原子を含む5員または6員单環式ヘテロアリール基からなる群から選択され；それらは総て、ハロゲン、-OH、C₁-C₈アルキル、C₁-C₈アルコキシ、-CN、-NO₂、-COOHおよび-NH₂からなる群から選択される1以上の基で置換されていてもよく；かつ、

a) R^5 は、H、ならびにN、OおよびSからなる群から独立に選択される1または2個のヘテロ原子を含む8員、9員または10員の二環式ヘテロアリール基からなる群から選択され；それらは総て、ハロゲン、-OH、C₁-C₈アルキル、C₁-C₈アルコキシ、-CN、-NO₂、-COOHおよび-NH₂からなる群から選択される1以上の基で置換されていてもよく； R^6 は、H、C₁-C₃アルキルおよびC₁-C₈アシルからなる群から選択され；かつ、 R^7 はHおよびC₁-C₃アルキルからなる群から選択されるか；

b) R^5 および R^6 は一緒に、-O-CH₂-CH₂-および-CH(R¹¹)-CH₂-からなる群から選択される基を形成し；かつ、 R^7 はHであるか；または

c) R^5 はHであり；かつ、 R^6 および R^7 は一緒に基-(CH₂)_m-CO-を形成するかのいずれかであり；

R^8 は、H、グリコシル、アセチル、バルプロイルおよびリポイルから選択され；

R^{11} は、ハロゲン、-OHおよび-NH₂からなる群から選択される1以上の置換基で置換されていてもよいフェニル基であり；

nは、0、1および2から選択される整数であり；

mは、2、3および4から選択される整数であり；

ただし、 R^4 および R^5 が両方ともHである場合には、 R^6 および R^7 は一緒に基-(CH₂)_m-CO-を形成する]

またはその薬学上許容される塩もしくは立体異性体を提供する。

【0018】

一実施形態では、本発明は、

R^1 、 R^2 および R^3 がHおよびA-OR⁸からなる群から独立に選択され；

ここで、Aは、C₁-C₆アルキレンおよびC₂-C₆アルケニレンからなる群から選択されるピラジカルであり；

ただし、

R^2 がA-OR⁸である場合には、 R^1 および R^3 はHでなければならず；

R^2 がHである場合には、 R^1 および R^3 はA-OR⁸でなければならず；

R^4 が、H；C₅-C₇シクロアルキル；C₆-C₁₀アリール；および環内にN、OおよびSからなる群から独立に選択される1または2個のヘテロ原子を含む5員または6員单環式ヘテロアリール基からなる群から選択され；それらは総て、ハロゲン、-OH、C₁-C₈アルキル、C₁-C₈アルコキシ、-CN、-NO₂、-COOHおよび-NH₂から選択される1以上の基で置換されていてもよく；かつ、

a) R^5 は、H、ならびにN、OおよびSからなる群から独立に選択される1または2個のヘテロ原子を含む8員、9員または10員の二環式ヘテロアリール基からなる群から選択され(ハロゲン、-OH、C₁-C₈アルキル、C₁-C₈アルコキシ、-CN、-NO₂、-COOHおよび-NH₂からなる群から選択される1以上の基で置換されていてもよい)； R^6 は、H、C₁-C₃アルキルおよびC₁-C₈アシルからなる群から選択され；かつ、 R^7 はHおよびC₁-C₃アルキルからなる群から選択されるか；

b) R^5 および R^6 はと一緒に、-O-CH₂-CH₂-および-CH(R¹¹)-CH₂-

$R_2 - CH_2 -$ からなる群から選択される基を形成し；かつ、 R^7 は H であるか；または
c) R^5 は H であり；かつ、 R^6 および R^7 は一緒に基 - $(CH_2)_m - CO -$ を形成するかのいずれかであり；

R^8 が、H、グリコシル、アセチル、バルプロイルおよびリポイルからなる群から選択され；

R^{1-1} が、ハロゲン、-OH および $-NH_2$ で置換されていてもよいフェニル基であり；

n が、0、1 および 2 から選択される整数であり；

m が、2、3 および 4 から選択される整数であり；

ただし、 R^4 および R^5 が両方とも H である場合には、 R^6 および R^7 は一緒に基 - $(CH_2)_m - CO -$ を形成する、
10

式(I)の化合物、またはその薬学上許容される塩もしくは立体異性体を提供する。

【0019】

別の実施形態では、本発明は、

R^1 、 R^2 および R^3 が H および A - OR⁸ からなる群から独立に選択され；

ここで、A は、C₁ - C₆ アルキレンからなる群から選択されるビラジカルであり；

ただし、

R^2 が A - OR⁸ である場合には、 R^1 および R^3 は H でなければならず；

R^2 が H である場合には、 R^1 および R^3 は A - OR⁸ でなければならず；

R⁴ が、H；C₅ - C₇ シクロアルキル；C₆ - C₁₀ アリール；および環内に N、O 20
および S からなる群から独立に選択される 1 または 2 個のヘテロ原子を含む 5 員または 6
員単環式ヘテロアリール基からなる群から選択され；それらは総て、ハロゲン、-OH、
C₁ - C₈ アルキル、C₁ - C₈ アルコキシ、-CN、-NO₂、-COOH および -NH₂ からなる群から選択される 1 以上の基で置換されていてもよく；かつ、

a) R^5 は、H、ならびに N、O および S からなる群から独立に選択される 1 または 2
個のヘテロ原子を含む 8 員、9 員または 10 員の二環式ヘテロアリール基からなる群から
選択され(ハロゲン、-OH および C₁ - C₈ アルキルからなる群から選択される 1 以上
の基で置換されていてもよい)；R⁶ は、H、C₁ - C₃ アルキルおよび C₁ - C₈ アシル
からなる群から選択され；かつ、R⁷ は H および C₁ - C₃ アルキルからなる群から選
択されるか；
30

b) R^5 および R^6 は一緒に、-O - CH₂ - CH₂ - および -CH(R¹⁻¹) - CH

$R_2 - CH_2 -$ からなる群から選択される基を形成し；かつ、R⁷ は H であるか；または

c) R^5 は H であり；かつ、 R^6 および R^7 は一緒に基 - $(CH_2)_m - CO -$ を形成するかのいずれかであり；

R^8 が、H、グリコシル、アセチル、バルプロイルおよびリポイルからなる群から選択され；

R^{1-1} が、ハロゲン、-OH および $-NH_2$ で置換されていてもよいフェニル基であり；

；

n が、0、1 および 2 から選択される整数であり；

m が、2、3 および 4 から選択される整数であり；

ただし、 R^4 および R^5 が両方とも H である場合には、 R^6 および R^7 は一緒に基 - $(CH_2)_m - CO -$ を形成する、
40

式(I)の化合物、またはその薬学上許容される塩もしくは立体異性体を提供する。

【0020】

別の実施形態では、本発明は、

R^1 、 R^2 および R^3 が H および A - OR⁸ からなる群から独立に選択され；

ここで、A は、C₁ - C₆ アルキレンからなる群から選択されるビラジカルであり；

ただし、

R^2 が A - OR⁸ である場合には、 R^1 および R^3 は H でなければならず；

R^2 が H である場合には、 R^1 および R^3 は A - OR⁸ でなければならず；
50

R^4 が、H； C_6-C_{10} アリール；および環内にN、O およびS からなる群から独立に選択される1または2個のヘテロ原子を含む5員または6員單環式ヘテロアリール基からなる群から選択され；それらは総て、ハロゲン、-OH および C_1-C_8 アルキルからなる群から選択される1以上の基で置換されていてもよく；かつ、

a) R^5 は、H、ならびにN、O およびS からなる群から独立に選択される1または2個のヘテロ原子を含む8員、9員または10員の二環式ヘテロアリール基からなる群から選択され(ハロゲン、-OH および C_1-C_8 アルキルからなる群から選択される1以上の基で置換されていてもよい)； R^6 は、H および C_1-C_3 アルキルからなる群から選択され；かつ、 R^7 はH および C_1-C_3 アルキルからなる群から選択されるか；

b) R^5 および R^6 は一緒に、-O-CH₂-CH₂- および-CH(R¹¹)-CH₂-CH₂- からなる群から選択される基を形成し；かつ、 R^7 はHであるか；または

c) R^5 はHであり；かつ、 R^6 および R^7 は一緒に基-(CH₂)_m-CO- を形成するかのいずれかであり；

R^8 が、H、アセチル、バルプロイルおよびリポイルからなる群から選択され；

R^{11} が、ハロゲンおよび-OH で置換されていてもよいフェニル基であり；

n が、0、1 および2 から選択される整数であり；

m が、3 および4 から選択される整数であり；

ただし、 R^4 および R^5 が両方ともHである場合には、 R^6 および R^7 は一緒に基-(CH₂)_m-CO- を形成する、

式(I)の化合物、またはその薬学上許容される塩もしくは立体異性体を提供する。

10

20

【0021】

さらに別の実施形態では、本発明は、

R^1 および R^3 が水素原子を表し；

R^2 が基A-O-R⁸ であり；ここで、A は、 C_1-C_6 アルキレンビラジカルを表し；

R^4 が、H； C_6-C_{10} アリール；および環内にN、O およびS からなる群から独立に選択される1または2個のヘテロ原子を含む5員または6員單環式ヘテロアリール基からなる群から選択され；かつ、

a) R^5 はHである； R^6 はH および C_1-C_3 アルキルからなる群から選択され；かつ、 R^7 はHであるか；

b) R^5 および R^6 は一緒に、-O-CH₂-CH₂- および-CH(R¹¹)-CH₂-CH₂- からなる群から選択される基を形成し；かつ、 R^7 はHであるか；または

c) R^5 はHである；かつ、 R^6 および R^7 はと一緒に基-(CH₂)_m-CO- を形成するかのいずれかであり；

R^8 がHである；

R^{11} が、ハロゲンで置換されていてもよいフェニル基であり；

n が0、1 および2 から選択される整数であり；

m が3 および4 から選択される整数であり；

ただし、 R^4 および R^5 が両方ともHである場合には、 R^6 および R^7 はと一緒に基-(CH₂)_m-CO- を形成する、

式(I)の化合物、またはその薬学上許容される塩もしくは立体異性体を提供する。

30

40

【0022】

別の実施形態では、本発明は、アスコルビン酸、カフェ酸、フェルラ酸、リポ酸およびバルプロ酸からなる群から選択される酸との塩の形態の式(I)の化合物を提供する。

【0023】

さらに別の実施形態では、本発明は、

- 1-[2-[4-(2-ヒドロキシエチル)フェノキシ]エチル]ピロリジン-2-オ

- ン；
- 2-[4-[3-(メチルアミノ)-1-フェニルプロポキシ]フェニル]エタノール

- 塩酸塩；

- (R)-2-[4-[3-(メチルアミノ)-1-フェニルプロポキシ]フェニル]エ

50

タノール塩酸塩；

- ・(S)-2-[4-[3-(メチルアミノ)-1-フェニルプロポキシ]フェニル]エタノール塩酸塩；
- ・2-[4-[3-(メチルアミノ)-1-フェニルプロポキシ]フェニル]エタノールL-アスコルビン酸塩；
- ・2-[4-[3-(メチルアミノ)-1-フェニルプロポキシ]フェニル]エタノールフェルラ酸塩；
- ・2-[4-[3-(メチルアミノ)-1-フェニルプロポキシ]フェニル]エタノールカフェ酸塩；
- ・2-[4-[3-(メチルアミノ)-1-フェニルプロポキシ]フェニル]エタノールバルプロ酸塩；
- ・2-[4-[3-(メチルアミノ)-1-フェニルプロポキシ]フェニル]エタノール(R)-リポ酸塩；
- ・酢酸4-[3-(メチルアミノ)-1-フェニルプロポキシ]フェネチル塩酸塩；
- ・N-[3-[4-(2-ヒドロキシエチル)フェノキシ]-3-フェニルプロピル]-N-メチル-2-プロピルペンタンアミド；
- ・2-[4-(3-アミノ-1-フェニルプロポキシ)フェニル]エタノール塩酸塩；
- ・(R)-2-[4-[3-(メチルアミノ)-1-(チオフェン-2-イル)プロポキシ]フェニル]エタノール；
- ・4-[4-[3-(メチルアミノ)-1-フェニルプロポキシ]フェニル]ブタン-1-オール塩酸塩；
- ・(E)-tert-ブチル[3-[4-(3-ヒドロキシプロブ-1-エニル)フェノキシ]-3-フェニルプロピル](メチル)カルバミン酸；
- ・3-[4-[3-(メチルアミノ)-1-フェニルプロポキシ]フェニル]プロパン-1-オール塩酸塩；
- ・[4-[3-(メチルアミノ)-1-フェニルプロポキシ]フェニル]メタノール塩酸塩；
- ・2-[4-(モルホリン-2-イルメトキシ)フェニル]エタノール塩酸塩；
- ・[5-[3-(メチルアミノ)-1-フェニルプロポキシ]-1,3-フェニレン]ジメタノール塩酸塩；
- ・2,2'-[5-[3-(メチルアミノ)-1-フェニルプロポキシ]-1,3-フェニレン]ジエタノール；
- ・3,3'-[5-[3-(メチルアミノ)-1-フェニルプロポキシ]-1,3-フェニレン]ジプロパン-1-オール；
- ・4,4'-[5-[3-(メチルアミノ)-1-フェニルプロポキシ]-1,3-フェニレン]ジブタン-1-オール；
- ・(2R,3S,4S,5R,6R)-2-(ヒドロキシメチル)-6-[4-[3-(メチルアミノ)-1-フェニルプロポキシ]フェネトキシ]テトラヒドロ-2H-ピラン-3,4,5-トリオール；
- ・2-[4-(3-ジメチルアミノ-1-フェニルプロポキシ)フェニル]エタノール；
- ・4-[4-(3-メチルアミノ-1-フェニルプロポキシ)フェニル]ブト-2-エン-1-オール；
- ・6-[4-(3-メチルアミノ-1-フェニルプロポキシ)フェニル]ヘキサン-1-オール；
- ・6-[4-(3-メチルアミノ-1-フェニルプロポキシ)フェニル]ヘクス-5-エン-1-オール；
- ・(S)2-[4-(3-メチルアミノ-1-チオフェン-2-イルプロポキシ)フェニル]エタノール；
- ・2-[4-(モルホリン-2-イル(フェニル)メトキシ)フェニル]エタノール；
- ・2-[4-[[(3S,4R)-4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-3-イル

10

30

40

50

] メトキシ] フェニル] エタノール；

・ 2 - [2 - ジメチルアミノ - 1 - [4 - (2 - ヒドロキシエチル) フェノキシ] エチル] シクロヘキサノール；

・ 1 - [2 - ジメチルアミノ - 1 - [4 - (2 - ヒドロキシエチル) フェノキシ] - エチル] - シクロヘキサノール；

・ 2 - [4 - [2 - (4 - フルオロインドール - 1 - イル) - 4 - メチルアミノブトキシ] フェニル] エタノール；

・ 2 - プロピルペンタン酸 2 - [4 - (3 - メチルアミノ - 1 - フェニルプロポキシ) フェニル] エチルエステル；

・ 5 (R) - [1 , 2] - ジチオラン - 3 - イルペンタン酸 2 - [4 - (3 - メチルアミノ - 1 - フェニルプロポキシ) フェニル] エチルエステル

からなる群から選択される式 (I) の化合物を提供する。

【 0 0 2 4 】

別の面において、本発明は、上記で定義された化合物と 1 種類以上の薬学上許容される担体とを含んでなる医薬組成物を提供する。

【 0 0 2 5 】

別の面において、本発明は、特に、神経系疾患の治療、ならびに / または認知障害、特に、学習障害および記憶障害に関連する発達障害、行動障害および / もしくは精神障害の治療において使用するための薬剤として使用するための、上記で定義された化合物を提供する。このような疾患および / または障害の限定されない例としては、ダウント症候群、アンジェルマン症候群、レット症候群、自閉症性障害、脆弱 X 障害、アスペルガー症候群、鬱病、双極性障害、統合失調症、脳性認知症、心的外傷後ストレス障害、ピック病および睡眠障害、筋萎縮性側索硬化症、前頭側頭型認知症およびフリードライヒ運動失調症、神経因性、アルツハイマー病、パーキンソン病、ハンチントン病、自閉症性障害、ダウント症候群、脆弱 X 症候群およびレット症候群である。

【 0 0 2 6 】

別の面において、本発明は、特に、鬱病の治療において使用するための薬剤として使用するための、上記で定義された化合物を提供する。

【 0 0 2 7 】

別の面において、本発明は、特に、疼痛の治療において使用するための薬剤として使用するための上記で定義された化合物を提供する。

【 0 0 2 8 】

別の面において、本発明は、上記で定義された式 (I) の化合物と、リバスチグミン、ドネペジル、ガランタミンおよびフェルジン A などのアセチルコリンエステラーゼ阻害剤 ; メマンチンおよびラトレビルジンなどの N M D A アンタゴニスト ; ピトリサント、 S A R - 1 1 0 8 9 4 、 A B T - 2 8 8 、 S - 3 8 0 9 3 および A Z D - 5 2 1 3 などのヒスタミン H₃ 受容体アンタゴニスト ; レスベラトロール、 H P P - 8 5 4 、 L Y - 2 8 8 6 7 2 1 、 E - 2 6 0 9 および M K - 8 9 3 1 などの - セクレターゼ 1 (B A C E 1) 阻害剤 ; (-) - 没食子酸エピガロカテキン、 (+) - フェンセリンおよび A A D - 2 0 0 4 などの抗アミロイド形成剤 ; L u - A E - 5 8 0 5 4 、 A V N - 3 2 2 、 G S K - 2 1 5 0 8 3 、 G S K - 7 4 2 4 5 7 などの 5 - H T₆ 受容体アンタゴニスト ; S L - 6 5 . 0 1 0 2 および B I M U - 1 などの 5 - H T₄ 受容体アゴニスト ; ラサギリン、ラドスチギルおよび R G - 1 5 7 7 などの M A O - B 阻害剤 ; エタゾラートおよび R G - 1 6 6 2 などの G A B A (A) 受容体モジュレーター ; サブコメリンおよび M C D - 3 8 6 などのムスカリン性 M₁ 受容体アゴニスト ; ならびにピニトールなどの - セクレターゼ阻害剤からなる群から選択される別の薬剤とを含んでなるものを提供する。

【 0 0 2 9 】

別の面において、本発明は、薬剤の製造のための、上記で定義された化合物の使用を提供する。

【 0 0 3 0 】

10

20

30

40

50

別の面において、本発明は、神経系疾患の治療、ならびに／または認知障害に関連する発達障害、行動障害および／もしくは精神障害の治療のための薬剤の製造のための、上記で定義された化合物の使用を提供する。

【0031】

別の面において、本発明は、神経系疾患ならびに／または学習障害または記憶障害に関連する発達障害、行動障害および／もしくは精神障害の治療のための薬剤の製造のための、上記で定義された化合物の使用を提供する。

【0032】

別の面において、本発明は、ダウン症候群、アンジェルマン症候群、レット症候群、自閉症性障害、脆弱X障害およびアスペルガー症候群からなる群から選択される、認知障害に関連する発達障害の治療のための薬剤の製造のための、上記で定義された化合物の使用を提供する。 10

【0033】

別の面において、本発明は、鬱病、双極性障害、統合失調症、脳性認知症、心的外傷後ストレス障害、ピック病および睡眠障害からなる群から選択される、認知障害に関連する行動障害および／または精神障害の治療のための薬剤の製造のための、上記で定義された化合物の使用を提供する。

【0034】

別の面において、本発明は、アルツハイマー病、パーキンソン病、ハンチントン病、筋萎縮性側索硬化症、前頭側頭型認知症およびフリードライヒ運動失調症からなる群から選択される、認知障害に関連する神経変性障害の治療のための薬剤の製造のための、上記で定義された化合物の使用を提供する。 20

【0035】

別の面において、本発明は、神経因性疼痛、線維筋痛症、癲癇および脳卒中からなる群から選択される病態の治療のための薬剤の製造のための、上記で定義された化合物の使用を提供する。

【0036】

別の面において、本発明は、上記で定義された化合物を投与することによる、神経系疾患の治療もしくは予防、ならびに／または認知障害に関連する発達障害、行動障害および／もしくは精神障害の治療の方法を提供する。 30

【0037】

別の面において、本発明は、上記で定義された化合物を投与することによる、神経系疾患ならびに／または学習障害または記憶障害に関連する発達障害、行動障害および／もしくは精神障害の治療または予防の方法を提供する。

【0038】

別の面において、本発明は、上記で定義された化合物を投与することによる、ダウン症候群、アンジェルマン症候群、レット症候群、自閉症性障害、脆弱X障害およびアスペルガー症候群からなる群から選択される、認知障害に関連する発達障害の治療または予防の方法を提供する。

【0039】

別の面において、本発明は、上記で定義された化合物を投与することによる、鬱病、双極性障害、統合失調症および脳性認知症からなる群から選択される、認知障害に関連する行動障害および／または精神障害の治療または予防の方法を提供する。 40

【0040】

別の面において、本発明は、上記で定義された化合物を投与することによる、アルツハイマー病、パーキンソン病、ハンチントン病および筋萎縮性側索硬化症からなる群から選択される、認知障害に関連する神経変性障害の治療または予防の方法を提供する。

【0041】

別の面において、本発明は、上記で定義された化合物を投与することによる、神経因性疼痛または線維筋痛症の治療または予防の方法を提供する。 50

【0042】

薬理活性

神経可塑性は、神経新生の基礎にあって学習および記憶のプロセスに中枢的役割を果たすプロセスである。学習および記憶、ならびに不安、鬱病、異痛、神経因性疼痛および薬物乱用における神経系の可塑性応答の基礎にある分子機構および細胞機構に対して研究が行われており、そのいくつかは神経科学における最も刺激的な研究分野である(Enciu, A. M. et al. BMC Neurology 2011, 11: 75; Caroni, P. et al. Nat Rev Neurosci 2012, 13(7): 478-90; Carlson, P.J. et al. NeuroRx 2006, 3(1): 22-41; Disner, S.G. et al. Nat Rev Neurosci 2011, 12(8): 467-77; Latremoliere, A. and Woolf, C.J. J Pain 2009, 10(9): 895-26; Madsen, H.B. et al. Front Mol Neurosci 2012, 5: 99)。

10

【0043】

扁桃体と海馬の2つの脳構造は、何がストレスなのかを判断し、適当な応答を決定する上で重要な役割を果たす。事象および前後関係の記憶に重要な構造である海馬は、それを種々のエフェクターに対して応答可能とする受容体を発現する。海馬はいくつかの精神医学的障害で萎縮を受け(Atmaca, M. and Yildirim, H. Depress Res Treat 2012, 2012: 485249; Echavarri, C. et al. Brain Struct Funct. 2011, 215(3-4): 265-71)、興奮性の変化、樹状分岐の減少および歯状回のニューロン数の減少でストレッサーに応答する(de Toledo-Morrell, L. et al. Prog Brain Res 2007, 163: 741-53)。「情動記憶」に重要な扁桃体は、心的外傷後ストレス障害(Lakshminarasimhan, H. and Chattarji, S. PLoS ONE 2012, 7(1): e30481)および鬱病(Luking, K.R. et al. Am Acad Child Adolesc Psychiatry. 2011, 50(10): 1027-41)において活性亢進となる。

20

【0044】

神経可塑性の細胞機構を調節する分子変化は、遺伝子発現とその後のタンパク質合成を調節および制御する神経伝達物質系および細胞シグナル伝達経路の活性化を含む。

【0045】

神経可塑性の誘導の分子機構とニューロンのスパインの肥大および安定化との間には有意な重複が存在する。カルシウム／カルモジュリン依存性タンパク質キナーゼII型(CAMK II)は、ニューロンスパインの肥大に寄与し(Yamagata, Y. et al. J Neurosci 2009, 29(23): 7607-18; Lisman, J. et al. Nat Rev Neurosci 2012, 13(3): 169-82)、一方、ラバマイシン(mTOR)シグナル伝達複合体の哺乳動物標的である、活性化された増殖因子受容体TrkBの下流のシグナル伝達カスケードAMPK／ERK経路またはホスホイノシチド3-キナーゼ(PINK1/Akt)経路を含むタンパク質合成の局部調節と、活性調節細胞骨格関連タンパク質(activity-regulated cytoskeleton-related protein)(ARC)またはCAMK IIなどのタンパク質をコードするmRNAの翻訳とが、スパインの安定化に関連付けられている(Caroni, P. et al. Nat Rev Neurosci 2012, 13(7): 478-90)。PKCはスパインの肥大と安定化の両方に寄与し、従って、長期増強維持および行動学習に関連付けられることが記載されている(Sacktor, T.C. Nat Rev Neurosci 2011, 12(1): 9-15)。

30

【0046】

式(I)の化合物は、神経可塑性、学習および記憶に関する以下の作用機序において有効である：ノルエピネフリン(NE)輸送体阻害、セロトニン(5-HT)輸送体阻害、およびAktおよびERKのリン酸化。

40

【0047】

抗鬱活性は、ノルエピネフリン、セロトニンおよびドーパミン再取り込み阻害剤に関連付けることができる。

【0048】

鎮痛性は、ノルエピネフリンおよびセロトニン再取り込み阻害剤に関連付けることができる。

【0049】

イン・ビボにおいて、式(I)の化合物は驚くことに、経口投与後に学習および記憶を

50

改善することが示され、持続的効果が証明された。この挙動は、長期投与（30～40日）後にのみ活性を示す他のNE/5-HT輸送体阻害剤およびMAO-B阻害剤（ラサギリンなど）の挙動とは対照的である。

【0050】

式（I）の化合物は、ヒト使用または獣医学的使用に、経口、非経口、皮下、直腸、局所、吸入および局部投与することができる。

【0051】

本発明はまた、式（I）の化合物、このような化合物を用いた医薬組成物、および上述の疾患の治療、予防またはその進行の遅延のために、このような化合物を単独で使用するまたは他の治療薬と併用する方法を提供する。

10

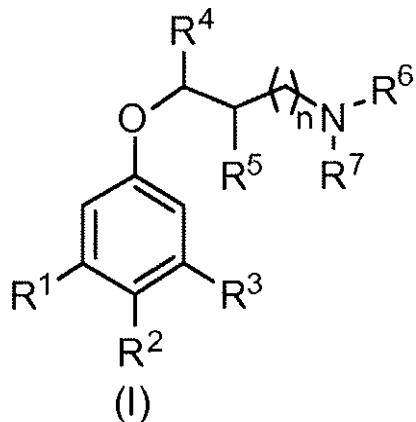
【0052】

本発明の式（I）の化合物は、下記の反応スキームおよびその説明に示されるように製造することができ、ここで、温度は摂氏度で表される。

【0053】

本発明の式（I）の化合物は、下記の反応スキームおよびその説明に示されるように製造することができる。これらのスキームに記載される化合物の総ての立体異性体も、特に断りのない限り、本発明の範囲内に包含される。

【化2】



20

【0054】

これらの反応の例示的試薬および手順は、以下および実施例に示す。以下のスキームにおける保護および脱保護は、一般手順によって行ってよい（例えば、Greene, T.W. and Wuts, P.G.M. Protecting Groups in Organic Synthesis (Third Edition), J. Wiley & Sons, 1999参照）。

【0055】

スキーム1は、R¹およびR³が水素原子であり、R²が上記で定義されたA-O-R⁸である式（I）の化合物、すなわち、式（Ia）の化合物の合成を示す。これらの式（Ia）の化合物は、市販されているかまたは一般手順に従って調製できる、対応するヒドロキシアルキル-、ヒドロキシルアルケニル-またはヒドロキシアルキニル-フェノール（II）から出発して製造することができる。ベンジル、ベンゾイル、アセテートなどのフェノール保護基（PG1）によるこのフェノール（II）の選択的保護によりヒドロキシ誘導体（III）が得られ、次にこれをtert-ブチルジメチルシリル、tert-ブチルジフェニル、トリ-イソ-プロピルシリルなどのオルソゴナルなヒドロキシル保護基（PG2）と反応させると化合物（IV）が得られる。その後、PG1の選択的切断により重要中間体（V）を得る。光延反応などの好適な条件下で（V）を、式（VI）（式中、R⁴、R⁵、R⁶およびR⁷は上記の通り）のアルコールと反応させて、式（VII）のエーテルを得る。（VII）の脱保護により、R¹およびR³が水素原子であり、R²がA-OHである、本発明による式（Ib）の化合物が得られる。この式（Ib）の化合物をまた、好適な置換基R⁸の導入により、R⁸が水素とは異なる式（Ia）の化合物に

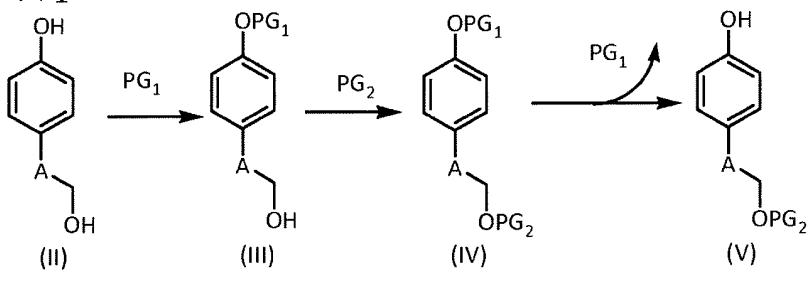
40

50

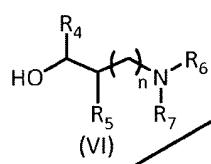
変換してもよい。R⁶がアシル基である特定の場合では、R⁶が水素原子である対応する化合物のアシル化により（すなわち、R⁶が水素であるアミン基-NR⁶R⁷の、R⁶がアシル基である対応するアミドへの変換により）、上述の式(Ia)の化合物を得ることができる。

【化3】

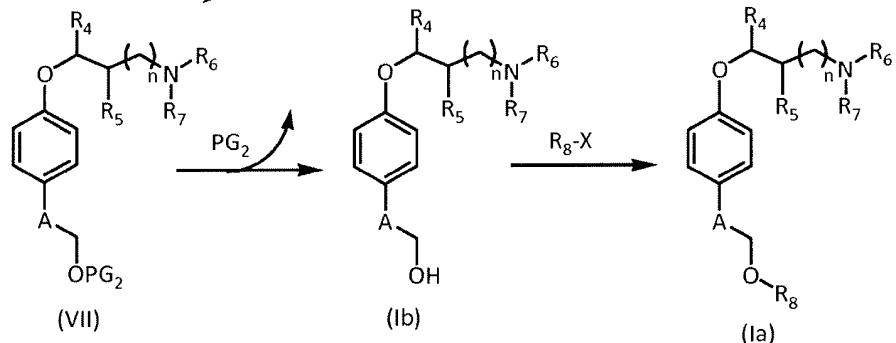
スキーム1



10



20



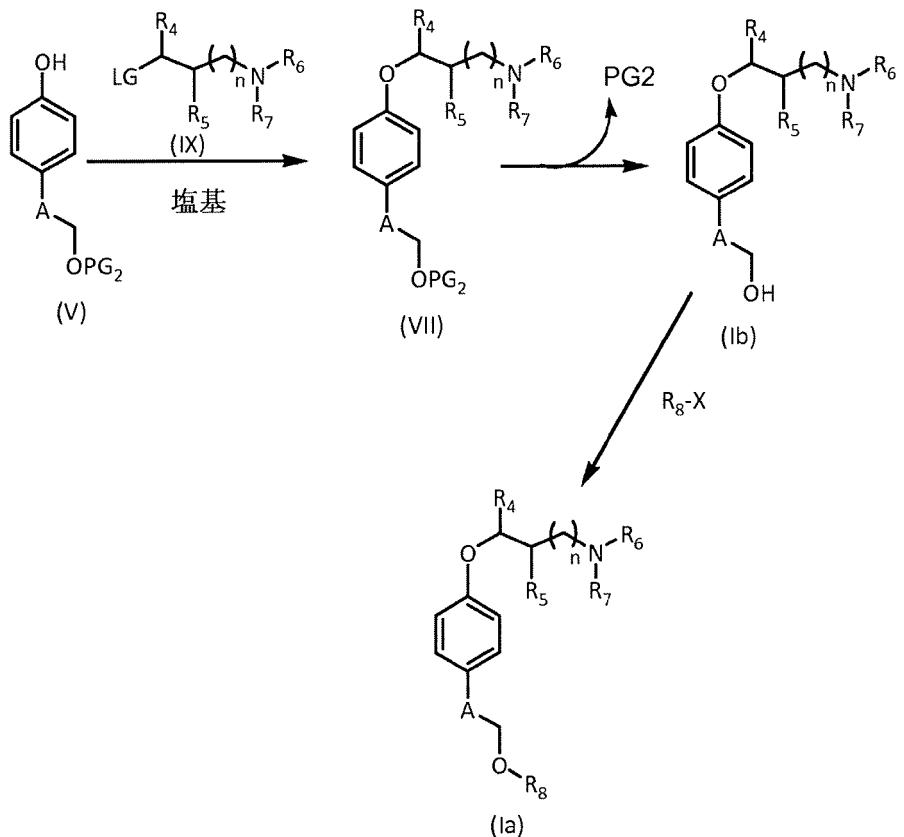
30

【0056】

スキーム2に示される別の合成経路では、重要中間体(V)を、水素化ナトリウム、ナトリウムメトキシドなどの塩基の存在下で、LGがハロゲン、メチルスルホニル、p-トルエンスルホニル、トリフルオロメチルスルホニルなどの脱離基である式(IX)の化合物と反応させて中間体(VII)を得る。前記のものを本明細書に記載の式(Ia)の化合物に変換してもよい。

【化4】

スキーム2



【0057】

スキーム3に示される別の合成経路では、本発明の式(Ia)の化合物は、R^{1~2}がアルキルまたはアリール基である対応するエステル(X)から出発して製造することもできる。市販されているかまたは一般手順に従って製造することができるエステル(X)を光延反応などの好適な条件下で式(VI)のアルコールと反応させて、式(XI)(式中、R⁴、R⁵、R⁶およびR⁷は上記の通り)の化合物を得る。このエステル部分を、水素化リチウムアルミニウム、水素化ホウ素ナトリウムなどの好適な水素化物源を用いて還元し、式(Ib)の化合物を得る。前記のものを上記のような式(Ia)の化合物に変換してもよい。

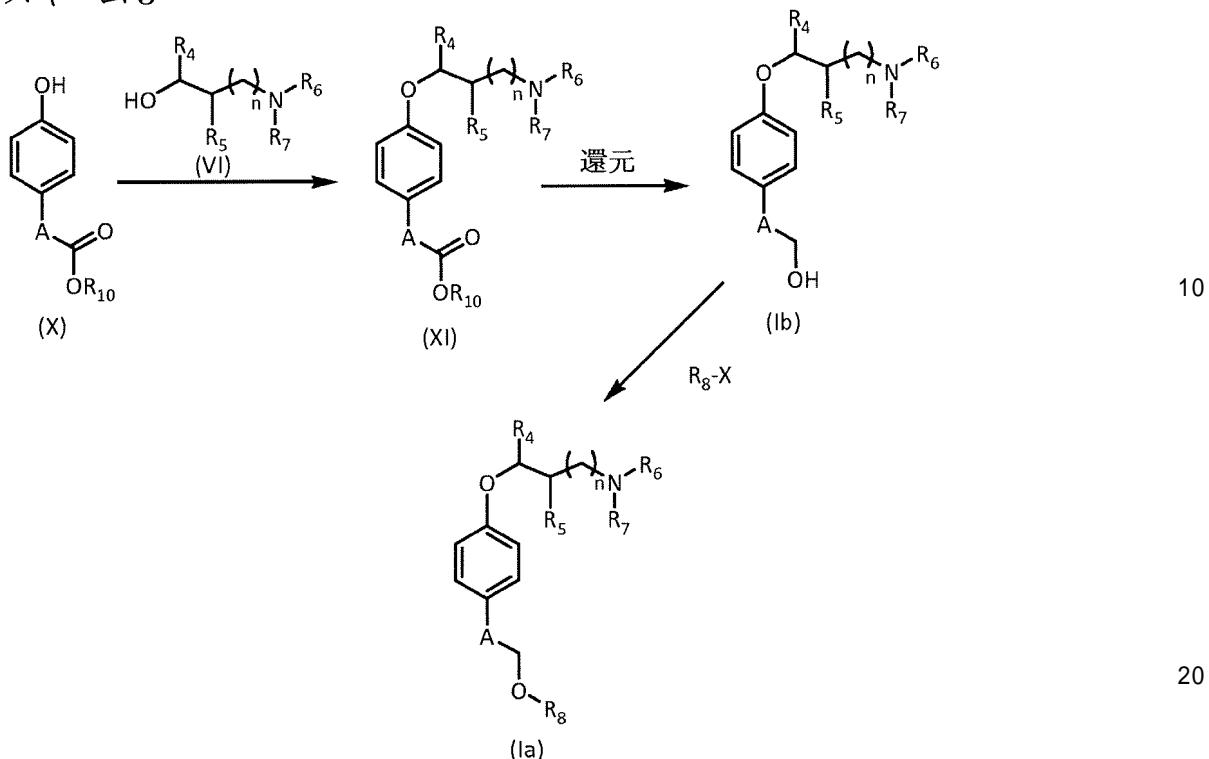
10

20

30

【化5】

スキーム3

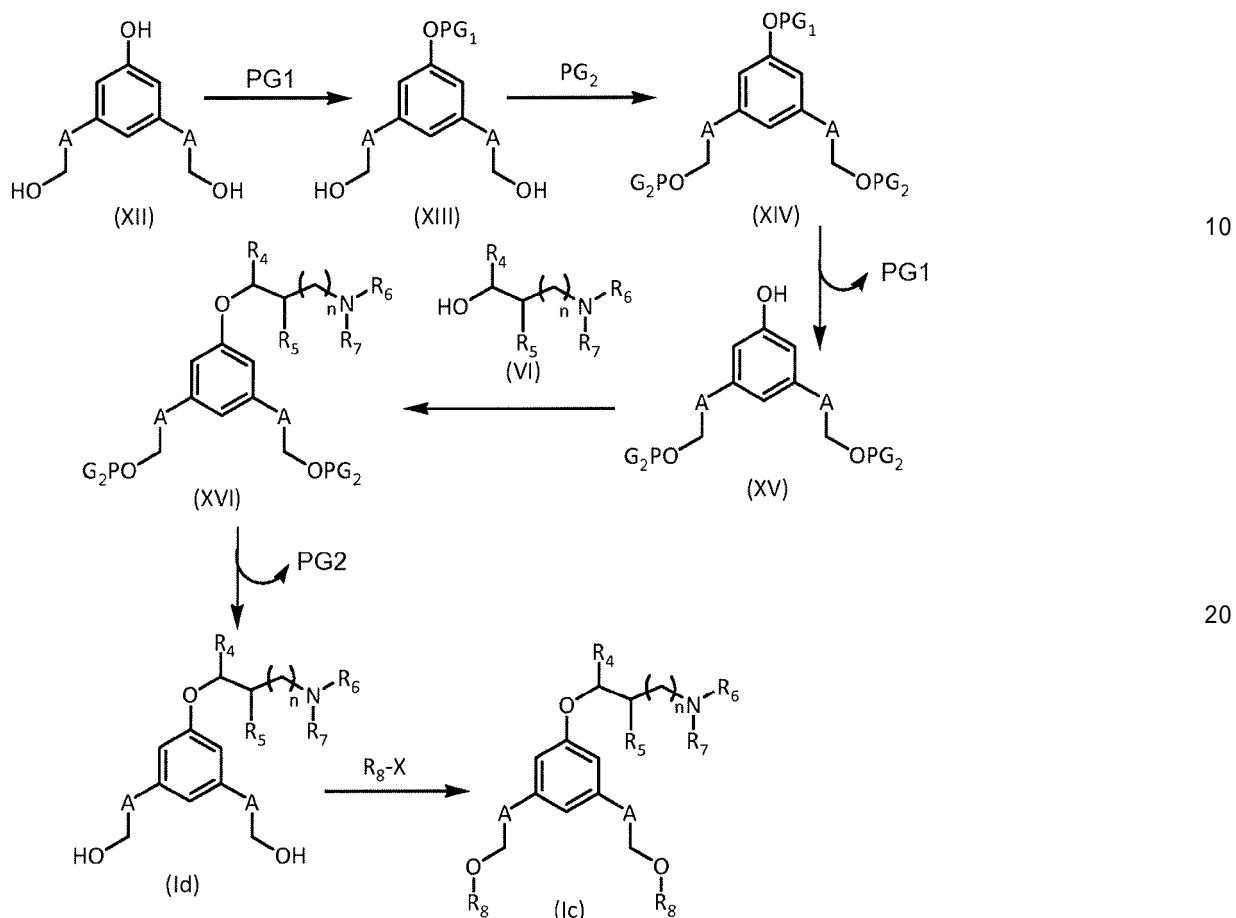


【0058】

スキーム4は、R²がHであり、R¹およびR³の両方が上記で定義されたA-O R⁸基である式(I)の化合物、すなわち、式(Ic)の化合物の合成を示す。これらの化合物(Ic)は、市販されているかまたは一般手順に従って製造することができる、対応するジヒドロキシアルキル-、ジヒドロキシリルアルケニル-またはジヒドロキシアルキニル-フェノール(XII)から出発して製造することができる。ベンジル、ベンゾイル、アセテートなどのフェノール保護基(PG1)によるこのフェノール(XII)の選択的保護によりジヒドロキシ誘導体(XIII)が得られ、次にこれをtert-ブチルジメチルシリル、tert-ブチルジフェニル、トリ-イソ-プロピルシリルなどのオルソゴナルなヒドロキシリル保護基(PG2)と反応させると化合物(XIV)が得られる。その後、PG1の選択的切断により重要中間体(XV)を得る。光延反応などの好適な条件下で(XV)を、式(VI)のアルコールと反応させて、式(XVI)(式中、R⁴、R⁵、R⁶およびR⁷は上記の通り)のエーテルを得る。(XVI)の脱保護により、R²がHであり、R¹およびR³の両方がA-OH基である、本発明による式(Id)の化合物が得られる。この式(Ib)の化合物をまた、好適な置換基R⁸の導入により、R⁸が水素とは異なる式(Ic)の化合物に変換してもよい。R⁶がアシル基である特定の場合では、R⁶が水素原子である対応する化合物のアシル化により(すなわち、R⁶が水素であるアミン基-NR⁶R⁷の、R⁶がアシル基である対応するアミドへの変換により)、上述の式(Ic)の化合物を得ることができる。

【化6】

スキーム4



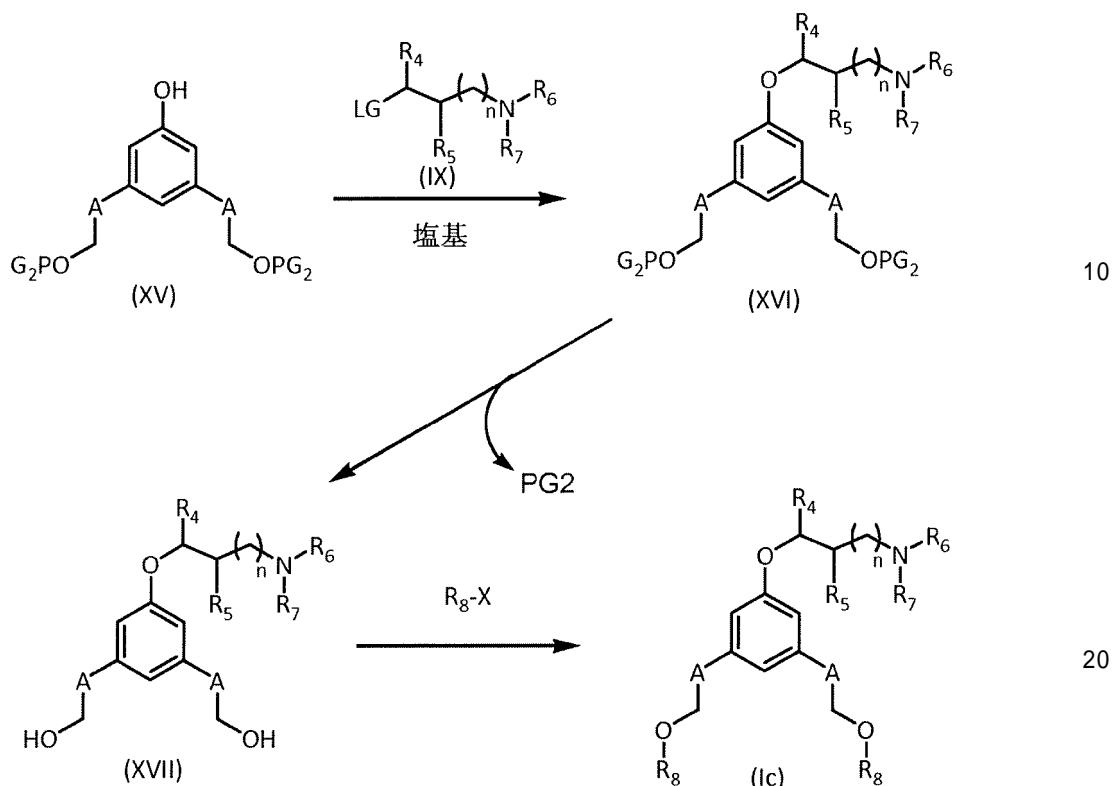
【0059】

30

スキーム5に示される別の合成経路では、重要中間体(XV)を、水素化ナトリウム、ナトリウムメトキシドなどの塩基の存在下で、LGがハロゲン、メチルスルホニル、p-トルエンスルホニル、トリフルオロメチルスルホニルなどの脱離基である式(Ix)の化合物と反応させて中間体(XVII)を得る。前記のものを本明細書に記載の式(Ic)の化合物に変換してもよい。

【化7】

スキーム5

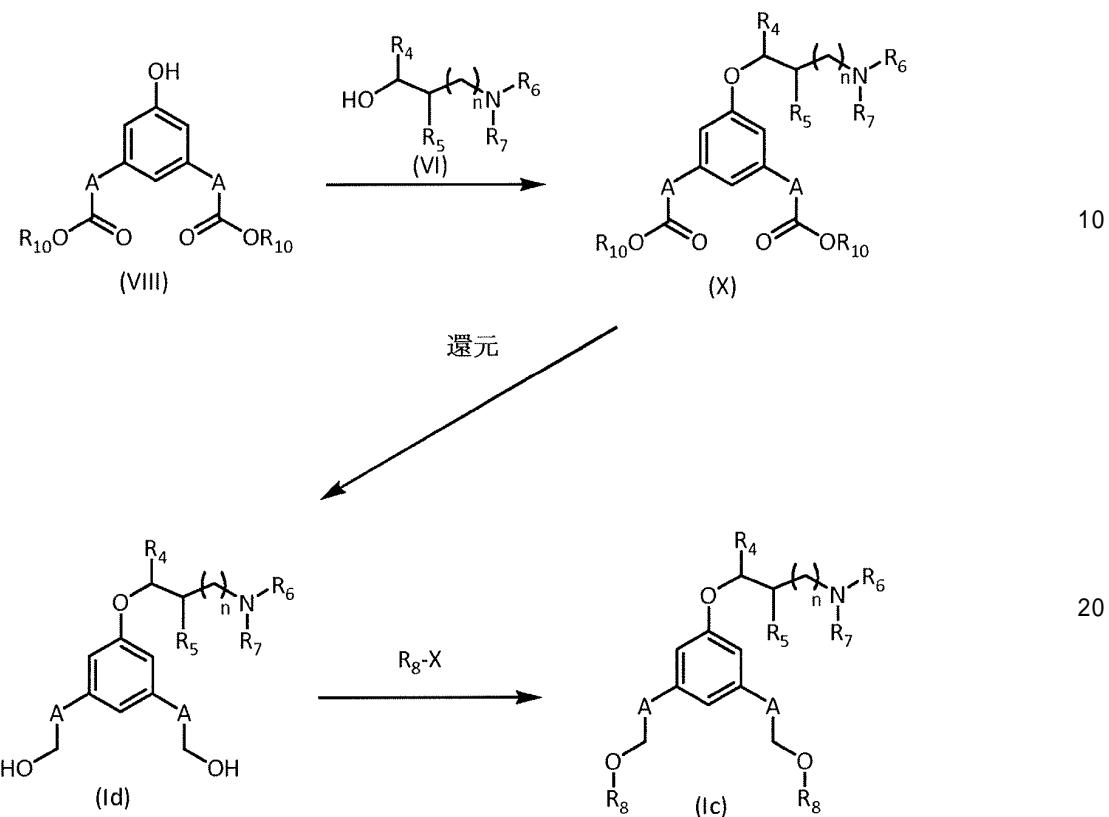


【0060】

スキーム6に示される別の合成経路では、本発明の式(Ic)の化合物は、 $R^{1\sim 2}$ がアルキルまたはアリール基である対応するジエステル(VIII)から出発して製造することもできる。市販されているかまたは一般手順に従って製造することができるジエステル(VIII)を光延反応などの好適な条件下で式(VI)のアルコールと反応させて、式(X)(式中、 R^4 、 R^5 、 R^6 および R^7 は上記の通り)の化合物を得る。両エステル部分を、水素化リチウムアルミニウム、水素化ホウ素ナトリウムなどの好適な水素化物源を用いて還元し、式(Id)の化合物を得る。前記のものを上記のような式(Ic)の化合物に変換してもよい。

【化 8】

スキーム 6



【0061】

式(I)、(V)、(VII)、(IX)および(X)および(XII)の化合物は市販されているかまたは一般法により容易に製造される。

【0062】

本明細書では下記の略号を使用する：

5-HT : 5-ヒドロキシトリプタミンまたはセロトニン

ACN : アセトニトリル

AKT (キナーゼ) : タンパク質キナーゼB (PKB)

AMPK : AMP活性化合物タンパク質キナーゼ

ANOVA : 分散分析

ARC : 活性調節細胞骨格関連タンパク質

Boc2O : 二炭酸ジ-tert-ブチル

C57BL/6マウス : C57ブラック6マウス

CAMK II : カルシウム/カルモジュリン依存性タンパク質キナーゼII型

CHO : チャイニーズハムスター卵巣

CNS : 中枢神経系

DAT : ドーパミン輸送体

DCM : ジクロロメタン

DEAD : アゾジカルボン酸ジエチル

DIBALH : 水素化ジイソブチルアルミニウム

DMF : ジメチルホルムアミド

DMSO : ジメチルスルホキシド

EGTA : エチレングリコール四酢酸

ERK (キナーゼ) : 細胞外シグナル調節キナーゼ

10

20

30

40

50

E t N 3 :	トリエチルアミン	
E t O A c :	酢酸エチル	
E t O H :	エタノール	
E t 2 O :	ジエチルエーテル	
g :	グラム	
G A B A :	アミノ酪酸	
h :	時間	
M A O - B :	モノアミンオキシダーゼB	
M e O H :	メタノール	
M e O N a :	ナトリウムメトキシド	10
m g :	ミリグラム	
m i n :	分	
m L :	ミリリットル	
m m o l :	ミリモル	
m o l :	モル	
m . p . :	融点	
M T T :	3 - (4 , 5 - ジメチルチアゾール - 2 - イル) - 2 , 5 - ジフェニルテトラゾリウムプロミド	
m T O R :	ラバマイシンの哺乳動物標的	
N E :	ノルエピネフリン	20
N M D A :	N - メチル - D - アスパラギン酸	
N M R :	核磁気共鳴	
P d / C :	パラジウム炭素	
P I 3 K :	ホスファチジルイノシチド 3 - キナーゼ	
P K C :	タンパク質キナーゼC	
P L C :	ホスホリパーゼC	
P L C - 1 :	ホスホリパーゼCアイソザイムフォーム 1	
r t :	室温	
T B A F :	フッ化テトラブチルアンモニウム	
T B S C 1 :	t e r t - ブチル - ジメチルシリルクロリド	30
T F A :	トリフルオロ酢酸	
T H F :	テトラヒドロフラン	
S D S :	ドデシル硫酸ナトリウム	
T B S :	T R I S 緩衝生理食塩水	
T R I S :	トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン	
T r k - B :	トロポミオシン受容体キナーゼB	
【 0 0 6 3 】		
用語「アルキル」は、本明細書において単独でまたは別の基の一部として使用される場合、1～20個の炭素、好ましくは1～10個の炭素、より好ましくは1～8個の炭素を含有する直鎖および分岐鎖の両方の飽和炭化水素を表す。アルキル基の例としては、メチル、エチル、n - プロピル、イソプロピル、n - ブチル、イソブチル、t e r t - ブチル、ペンチル、ヘキシル、イソヘキシル、ヘプチル、4 , 4 - ジメチルペンチル、オクチル、2 , 2 , 4 - トリメチルペンチル、ノニル、デシル、ウンデシル、ドデシル、およびその種々の分岐鎖異性体が挙げられる。	40	
【 0 0 6 4 】		
用語「アルキレン」は、本明細書において単独でまたは別の基の一部として使用される場合、1～20個の炭素、好ましくは1～10個の炭素、より好ましくは1～8個の炭素を含有する上記のようなアルキル基の二価ラジカルを意味する。アルキレン基の例としては、メチレン、エチレン、トリメチレン、テトラメチレン、ペントメチレン、ヘキサメチレン、ヘプタメチレン、オクタメチレン、およびその種々の分岐鎖異性体が挙げられる。	50	

【0065】

用語「アルケニル」に「は、本明細書において単独でまたは別の基の一部として使用される場合、2～20個の炭素、好ましくは2～12個の炭素、より好ましくは2～8個の炭素を含有し、かつ、1～6個の二重結合を含む、直鎖および分岐鎖両方の炭化水素が含まれる。アルケニル基の例としては、ビニル、2-プロペニル、2-ブテニル、3-ブテニル、3-ペンテニル、4-ペンテニル、2-ヘキセニル、3-ヘキセニル、2-ヘプテニル、4-ヘプテニル、3-オクテニル、3-ノネニル、4-デセニル、3-ウンデセニル、および4,8,12-テトラデカトリエニルが挙げられる。

【0066】

用語「アルケニレン」は、本明細書において単独でまたは別の基の一部として使用される場合、2～20個の炭素、好ましくは2～12個の炭素、より好ましくは2～8個の炭素を含有する上記のようなアルケニル基の二価ラジカルを意味する。アルケニレン基の例としては、ビニレン、2-プロペニレン、2-ブテニレン、3-ブテニレン、3-ペンテニレン、4-ペンテニレン、2-ヘキセニレン、3-ヘキセニレン、2-ヘプテニレン、4-ヘプテニレン、3-オクテニレンが挙げられる。

10

【0067】

用語「アルキニル」には、本明細書において単独でまたは別の基の一部として使用される場合、2～20個の炭素、好ましくは2～12個の炭素、より好ましくは2～8個の炭素を含有し、かつ、1～6個の三重結合と場合により1～3個の二重結合を含む、直鎖および分岐鎖両方の炭化水素が含まれる。アルキニル基の例としては、2-プロピニル、3-ブチニル、4-ペンチニル、2-ヘキシニル、4-ヘプチニル、3-オクチニル、3-ノニニル、4-デシニル、3-ウンデシニルおよび4-ドデシニルが挙げられる。

20

【0068】

用語「アルキニレン」は、本明細書において単独でまたは別の基の一部として使用される場合、2～20個の炭素、好ましくは2～12個の炭素、より好ましくは2～8個の炭素を含有する上記のようなアルキニル基の二価ラジカルを意味する。アルキニレン基の例としては、2-プロピニレン、3-ブチニレン、4-ペンチニレン、2-ヘキシニレン、4-ヘプチニレン、3-オクチニレン、3-ノニニレン、4-デシニレン、3-ウンデシニレンおよび4-ドデシニレンが挙げられる。

【0069】

30

用語「アルカノイル」または「アシリル」は、本明細書において単独でまたは別の基の一部として区別なく使用される場合、カルボニル基と結合しているアルキル基を意味する。本発明に関して、用語「アルカノイル」および「アシリル」は同じ意味を有する。従って、 C_n アルカノイル基またはアシリル基は、カルボニル基と結合している C_{n-1} アルキル基である。アルカノイル基またはアシリル基の例としては、アセチル、プロピオニルおよびブチロイルが挙げられる。

【0070】

用語「アルコキシ」は、本明細書において単独でまたは別の基の一部として使用される場合、酸素原子と連結している1～20個の炭素、好ましくは1～10個の炭素、より好ましくは1～8個の炭素を含有するアルキル基を表す。アルコキシ基の例としては、メトキシ、エトキシ、 n -プロポキシ、イソプロポキシ、 n -ブトキシ、イソブトキシ、 t e
r
t-ブトキシ、ペントキシ、ヘキシルオキシ、イソヘキシルオキシ、ヘプチルオキシ、4,4-ジメチルペントキシ、オクチルオキシ、2,2,4-トリメチルペントキシ、ノニルオキシ、デシルオキシリ、ウンデシルオキシリ、ドデシルオキシリ、およびその種々の分岐鎖異性体が挙げられる。

40

【0071】

用語「シクロアルキル」には、本明細書において単独でまたは別の基の一部として使用される場合、単環式アルキル系、二環式アルキル系および三環式アルキル系を含む1～3環を含有し、かつ、その環系の一部を形成する合計3～20個の炭素原子、好ましくは3～10個の炭素を含有する飽和環式炭化水素基が含まれる。シクロアルキル基の例として

50

は、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシリ、シクロヘプチル、シクロオクチル、シクロデシル、シクロドデシル、アダマンチルおよびビシクロ[3.3.3]ウンデカニルが挙げられる。

【0072】

用語「シクロアルケニル」には、本明細書において単独でまたは別の基の一部として使用される場合、1または2個の二重結合を含有し、かつ、単環式アルキル系、二環式アルキル系および三環式アルキル系を含む1~3環を有し、その環系の一部として合計4~12個の炭素、好ましくは5~10個の炭素を含有する、部分的に不飽和の環式炭化水素基が含まれる。シクロアルケニル基の例としては、限定されるものではないが、シクロブテン、シクロペンテニル、シクロヘキセニル、シクロヘプテニル、シクロオクテニル、シクロヘキサンジイルおよびシクロヘプタンジイルが含まれる。10

【0073】

用語「アリール」は、本明細書において単独でまたは別の基の一部として使用される場合、その環部分に6~10個の炭素を含有する単環式または二環式芳香族基、例えば、フェニルまたはナフチル(1-ナフチルおよび2-ナフチルを含む)を意味し、場合により、1~3個の付加的縮合炭素環、例えば、シクロアルキルを含んでもよい。アリール基の例としては、フェニル、1-ナフチル、2-ナフチルおよびテトラヒドロナフチルが挙げられる。

【0074】

用語「アリールアルキル」、「アリールアルケニル」および「アリールアルキニル」は、単独でまたは別の基の一部として使用される場合、アリール置換基を有する上記のようなアルキル、アルケニル、またはアルキニル基を意味する。アリールアルキル基の例としては、ベンジルおよびフェネチルが挙げられる。20

【0075】

用語「ハロゲン」は、単独でまたは別の基の一部として使用される場合、塩素、臭素、フッ素およびヨウ素を意味する。

【0076】

用語「ヘテロシクリル」は、本明細書において単独でまたは別の基の一部として使用される場合、窒素、酸素および/または硫黄からなる群から選択される1~2個のヘテロ原子を含む5員、6員、または7員の飽和または部分的不飽和環を意味し、このような環は場合によりアリール、シクロアルキル、ヘテロアリールまたはヘテロシクリル環と縮合してもよい。ヘテロシクリル基は、炭素原子またはヘテロ原子を介して連結される。30

【0077】

用語「ヘテロアリール」は、本明細書において単独でまたは別の基の一部として使用される場合、窒素、酸素または硫黄からなる群から選択される1、2、3または4個のヘテロ原子を含む5員または6員の芳香環を意味し、このような環は場合によりアリール、シクロアルキル、ヘテロアリールまたはヘテロシクリル環と縮合してもよい。ヘテロアリール基がアリールと縮合している場合、それは「二環式ヘテロアリール」と呼ばれる。

【0078】

用語「ヘテロシクリルアルキル」は、本明細書において単独でまたは別の基の一部として使用される場合、上記で定義されたヘテロシクリル基がC原子またはヘテロ原子を介して上記で定義されたアルキル基に連結されているものを意味する。40

【0079】

用語「ヘテロアリールアルケニル」は、本明細書において単独でまたは別の基の一部として使用される場合、上記で定義されたヘテロアリール基がC原子またはヘテロ原子を介して上記で定義されたアルケニル基に連結されているものを意味する。

【0080】

用語「ヘテロアリールアルキル」は、本明細書において単独でまたは別の基の一部として使用される場合、上記で定義されたヘテロアリール基がC原子またはヘテロ原子を介して上記で定義されたアルキル基に連結されているものを意味する。50

【0081】

用語「グリコシル」は、本明細書で使用される場合、1-O---D-ガラクトピラノシル(ガラクトース)、1-O---D-グルコピラノシル(グルコース)および1-O---D-グルコピラノシル---D-グルコピラノシル(トレハロース)を意味する。

【0082】

本発明に関して、ある基が1以上の置換基で置換されていると言われる場合、前記基の1以上の水素原子が前記1以上の置換基で置換されていると理解されるべきである。

【0083】

式(I)の化合物が酸形態である場合、それらは塩酸塩、L-アスコルビン酸塩、フェルラ酸塩、カフェ酸塩、バルプロ酸塩、リポ酸塩、酒石酸塩などの薬学上許容される塩を形成し得る。 10

【0084】

本明細書において使用される場合、用語「薬学上許容される塩」は、薬学上許容される酸または塩基との塩を包含する。薬学上許容される酸としては、例えば、塩酸、硫酸、リン酸、二リン酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸および硝酸などの無機酸と、例えば、クエン酸、フマル酸、マレイン酸、リンゴ酸、マンデル酸、アスコルビン酸、シュウ酸、コハク酸、酒石酸、安息香酸、酢酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、フェルラ酸、カフェ酸、バルプロ酸、リポ酸またはp-トルエンスルホン酸などの有機酸の両方が含まれる。薬学上許容される塩基としては、アルカリ金属(例えば、ナトリウムまたはカリウム)およびアルカリ土類金属(例えば、カルシウムまたはマグネシウム)水酸化物および有機塩基、例えば、アルキルアミン、アリールアルキルアミンおよび複素環式アミンが含まれる。 20

【0085】

本発明の化合物のあらゆる立体異性体が単独またはその混合物のいずれかで企図される。調製プロセスでは、出発材料としてラセミ体、鏡像異性体、またはジアステレオマーが使用できる。ジアステレオマーまたは鏡像異性体生成物が調製される場合、それらは従来の方法、例えば、クロマトグラフィーまたは分別結晶により分離することができる。

【0086】

治療という用語は、臨床徴候が現れるまたは現れた後に疾病の進行を管理するための、薬学上有効な化合物またはその組成物の投与を表して用いられる。疾病進行の管理とは、限定されるものではないが、症状の軽減、疾病期間の短縮、病的状態の安定化(具体的には、さらなる増悪の回避)、疾病進行の遅延、病的状態の改善および緩解(部分的緩解および完全緩解の両方)を含む有益なまたは望まれる臨床結果を表すことを意味する。「疾病進行の管理」はまた、治療が適用されない場合に予想される生存期間に比べての生存期間の延長を内含し得る。本発明の特定の実施形態では、本発明の化合物および組成物は、その疾患の臨床徴候の少なくとも1つがひとつ度出現した場合に、疾病進行の管理のために使用することができる。 30

【0087】

それらの薬理学的特性の結果として、式(I)の化合物は、神経系疾患、ならびに認知障害、特に、学習障害および記憶障害が疾病に関連する発達障害、行動障害および精神障害について神経可塑性を増進するために使用することができる。 40

【0088】

よって、本発明の一つの面において、式(I)の化合物は薬剤として有用である。

【0089】

本発明の一実施形態では、式(I)の化合物は、神経因性疼痛、線維筋痛症、癲癇および脳卒中からなる群から選択される病態の治療において有用である。

【0090】

本発明の別の実施形態では、式(I)の化合物は、神経系疾患の治療、ならびに/または認知障害に関連する発達障害、行動障害および/もしくは精神障害の治療において有用である。 50

【 0 0 9 1 】

本発明の別の実施形態では、式(Ⅰ)の化合物は、神経系疾患、ならびに／または学習障害または記憶障害に関連する発達障害、行動障害および／もしくは精神障害の治療において有用である。

【 0 0 9 2 】

本発明の別の実施形態では、式(Ⅰ)の化合物は、ダウン症候群、アンジェルマン症候群、レット症候群、自閉症性障害、脆弱X障害およびアスペルガー症候群からなる群から選択される、認知障害に関連する発達障害の治療において有用である。

【 0 0 9 3 】

本発明の別の実施形態では、式(Ⅰ)の化合物は、鬱病、双極性障害、統合失調症、脳性認知症、心的外傷後ストレス障害、ピック病および睡眠障害からなる群から選択される、認知障害に関連する行動障害および／または精神障害の治療において有用である。10

【 0 0 9 4 】

本発明の別の実施形態では、式(Ⅰ)の化合物は、アルツハイマー病、パーキンソン病、ハンチントン病、筋萎縮性側索硬化症、前頭側頭型認知症およびフリードライヒ運動失調症からなる群から選択される、認知障害に関連する神経変性障害の治療において有用である。

【 0 0 9 5 】

式(Ⅰ)の化合物の他の薬物を伴う使用、または併用は、記憶固定および学習の増進、ならびに認知障害に関連するCNS疾患および／または精神障害の治療に有効であることを実証可能である。所望により、式(Ⅰ)の化合物は、同じ投与形で経口により、または別個の経口投与形で、または注射により投与可能な1以上の他の治療薬と併用することができる。20

【 0 0 9 6 】

併用療法には、本発明の2種類以上の化合物の使用、および本発明の1種類の化合物の、リバスチグミン、ドネペジル、ガランタミンおよびフペルジンAなどのアセチルコリンエステラーゼ阻害剤；メマンチンおよびラトレピルジンなどのNMDAアンタゴニスト；ピトリサント、SAR-110894、ABT-288、S-38093およびAZD-5213などのヒスタミンH₃受容体アンタゴニスト；レスベラトロール、HPP-854、LY-2886721、E-2609およびMK-8931などの-セクレターゼ1(BACE1)阻害剤；(-)-没食子酸エピガロカテキン、(+)-フェンセリンおよびAAD-2004などの抗アミロイド形成剤；Lu-AE-58054、AVN-322、GSK-215083、GSK-742457などの5-HT₆受容体アンタゴニスト；SL-65.0102およびBIMU-1などの5-HT₄受容体アゴニスト；ラサギリン、ラドスチギルおよびRG-1577などのMAOB阻害剤；エタゾラートおよびRG-1662などのGABA(A)受容体モジュレーター；サブコメリンおよびMC-D-386などのムスカリン性M₁受容体アゴニスト；ならびにピニトールなどの-セクレターゼ阻害剤からなる群から選択される他の薬物との併用が含まれる。30

【 0 0 9 7 】

本発明の薬剤は、経口、非経口、皮下、直腸、局所、吸入および局部投与ができる。錠剤、コーティング錠、カプセル剤、溶液(ナノエマルションを含む)、シロップ、散剤、坐剤、クリームおよび軟膏などの、薬物に慣用されるいすれの投与方法も使用可能である。本医薬組成物は、所望の投与様式に応じ、従来の液体または固体ビヒクルまたは希釈剤および製薬用添加剤を用いて処方することができる。40

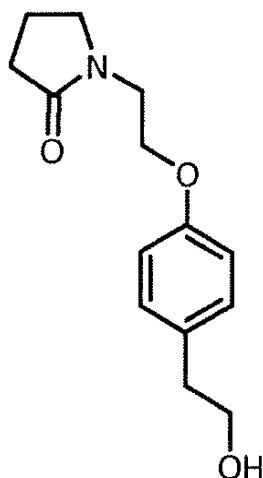
【 実施例 】**【 0 0 9 8 】**

以下の実施例は、本発明の特定の実施形態を示す。

実施例 1

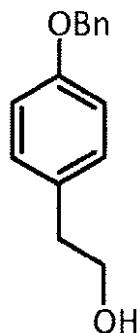
1-[2-[4-(2-ヒドロキシエチル)フェノキシ]エチル]ピロリジン-2-オン

【化9】



2 - [4 - (ベンジルオキシ) フェニル] エタノール

【化10】

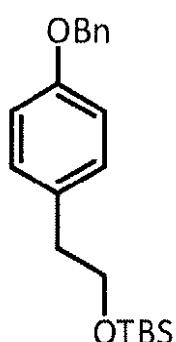


4 - (2 - ヒドロキシエチル) フエノール (7 . 0 g 、 5 0 . 7 m m o l) をアセトン (7 5 m L) に溶かし、 0 °C に冷却した。炭酸カリウム (9 . 1 g 、 6 5 . 9 m m o l) を少量ずつ加え、得られた白色懸濁液を室温で 1 0 分間激しく攪拌し、再び 0 °C に冷却した。臭化ベンジルを滴下し (7 . 2 m L 、 6 0 . 8 m m o l) 、この反応混合物を 2 2 時間還流した。次に、この懸濁液を室温まで冷却し、濾過し、蒸発乾固した。得られた白色固体を E t ₂ O に溶かし、 2 % N a O H 水溶液 (3 回) 、ブライン (3 回) で順次洗浄し、無水 M g S O ₄ で乾燥させ、蒸発乾固して 1 1 . 4 g の白色固体を得、これをそれ以上精製せずに次の工程で使用した。

【0099】

[4 - (ベンジルオキシ) フエネトキシ] (t e r t - ブチル) ジメチルシラン

【化11】

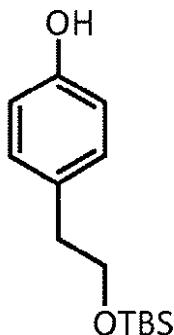


50

2 - [4 - (ベンジルオキシ) フェニル] エタノール (11 . 4 g、 50 . 7 mmol) を 100 mL の DCM に溶かし、 0 °C に冷却した。イミダゾール (4 . 2 g、 61 . 2 mmol) および TBSCL (8 . 5 g、 56 . 0 mmol) を順次、 少量ずつ加え、 得られた白色懸濁液を室温まで温め、 21 時間攪拌した。次に、 この反応物を MeOH (15 mL) で急冷し、 5 分間激しく攪拌し、 真空下で蒸発乾固した。得られた白色固体を EtOAc (5 回) で溶かし、 得られた有機相を飽和 NH₄Cl 水溶液 (3 回)、 10 % NaHCO₃ 水溶液 (3 回) およびブライン (2 回) で順次洗浄した。有機層を無水 MgSO₄ で乾燥させ、 真空下で蒸発乾固して 17 . 1 g の白色固体を得、 これをそれ以上精製せずに次の工程で使用した。

【 0100 】

4 - [2 - (t e r t - ブチルジメチルシリルオキシ) エチル] フェノール
【 化 12 】



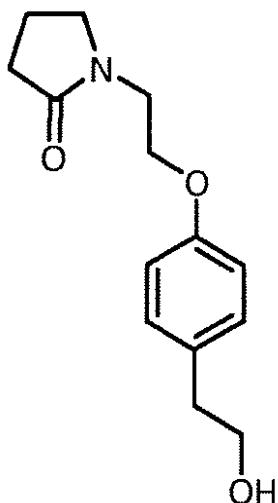
[4 - (ベンジルオキシ) フェネトキシ] (t e r t - ブチル) ジメチルシラン (17 . 1 g、 50 . 0 mmol) を耐圧反応器内で EtOAc (120 mL) に溶かし、 Pd/C (1 . 7 g) を加えた。この黒色懸濁液を水素雰囲気下 (5 . 5 バール) 、 室温で 4 時間激しく攪拌し、 初期圧力に達するようにさらなる H₂ を導入した。さらに 20 時間後、 この操作を繰り返した。最後に、 46 時間の反応の後に、 反応混合物をセライトパッドで濾過し、 真空下で蒸発乾固し、 ¹H-NMR により 4 - [2 - (t e r t - ブチルジメチルシリルオキシ) エチル] フェノールと確認された 11 . 4 g (45 . 1 mmol 、 最後の 3 工程に関する収率 89 %) の白色固体を得、 これをそれ以上精製せずに次の工程で使用した。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.07 (ddd, J = 8.8, 2.8, 2.0 Hz, 2H), 6.75 (ddd, J = 8.8, 2.8, 2.2 Hz, 2H), 3.76 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 2.75 (t, J = 7.1 Hz, 2H).

【 0101 】

1 - [2 - [4 - (2 - ヒドロキシエチル) フェノキシ] エチル] ピロリジン - 2 - オン

【化13】



トリフェニルホスフィン（0.75 g、2.85 mmol）、4-[2-(tert-ブチルジメチルシリル-オキシ)エチル]フェノール（0.40 g、1.58 mmol）および1-(2-ヒドロキシエチル)ピロリジン-2-オン（215 μL、1.90 mmol）を室温でトルエン（20 mL）に溶かした。DEAD溶液（トルエン中約40%、1.3 mL、2.9 mmol）を滴下し、この混合物を室温で21時間攪拌した。次に、この粗物質をEtOAcで希釈し、10%HCl水溶液で1時間処理し、10%HCl水溶液で洗浄した（3回）。合わせた有機画分を乾燥させ（MgSO₄）、濾過し、真空下で蒸発乾固した。得られたシロップをカラムクロマトグラフィー（SiO₂、ヘキサン中40%EtOAcから100%EtOAc、さらにEtOAc中20%MeOHへ）により精製し、1-[2-[4-(2-ヒドロキシエチル)フェノキシ]エチル]ピロリジン-2-オンと同定された158 mg（0.63 mmol、収率40%）の無色の油状物を得た。

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) 7.14 (ddd, J = 8.4, 3.2, 1.8 Hz, 2H), 6.84 (ddd, J = 8.4, 3.2, 2.0 Hz, 2H), 4.10 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 3.83 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 3.67 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 3.58 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.81 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 2.39 (t, J = 8.1 Hz, 2H), 2.06 - 1.97 (m, 2H).
30

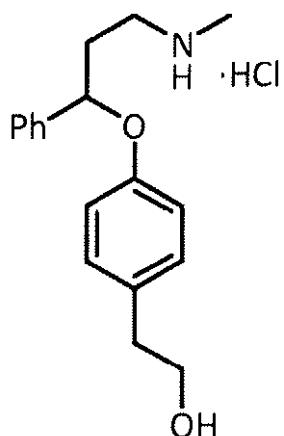
¹³C NMR (101 MHz, CD₃OD) 175.40, 156.73, 131.10, 129.80, 114.26, 66.23, 63.40, 48.71, 42.21, 38.06, 30.60, 17.90.

【0102】

実施例2

2-[4-[3-(メチルアミノ)-1-フェニルプロポキシ]フェニル]エタノール塩酸塩

【化14】

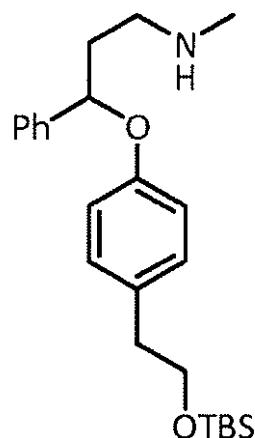


【0103】

方法A：

3 - [4 - [2 - (t e r t - プチルジメチルシリルオキシ) エチル] フエノキシ] - N - メチル - 3 - フェニルプロパン - 1 - アミン

【化15】



30

トリフェニルホスフィン(3.0g、11.4mmol)、4-[2-(tert-butylsilyl)oxy]phenyl-1-ol(2.40g、9.52mmol)および3-(メチルアミノ)-1-フェニルプロパン-1-オール(1.88g、11.40mmol)をトルエン(55mL)に溶かした。DEAD溶液(トルエン中約40%、5.2mL、11.4mmol)を室温で滴下し、この混合物を16時間攪拌した。次に、さらなるトリフェニルホスフィン(1.5g、5.7mmol)およびDEAD(トルエン中約40%、2.6mL、5.7mmol)を連続的に追加し、この混合物をさらに8時間攪拌した。トリフェニルホスフィン(0.75g、2.9mmol)およびDEAD(トルエン中約40%、1.3mL、2.9mmol)の3回目の追加を行い、この混合物をさらに16時間攪拌した。次に、粗物質を真空下で蒸発乾固し、フラッショクロマトグラフィー(SiO₂、100% EtOAcからEtOAc中25% MeOH)により精製し、2.03gの淡黄色油状物を得た。¹H-NMR分析により、少量の不純物の存在があるものの、3-[4-[2-(tert-butylsilyl)oxy]phenyl]-1-aminopropan-1-olの同定が可能であった。

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) 7.38 - 7.19 (m, 5H), 6.99 (ddd, J = 8.8, 2.8, 2.0 Hz, 2H), 6.77 (ddd, J = 8.8, 3.0, 1.8 Hz, 2H), 5.27 (dd, J = 8.1, 4.8 Hz, 1H), 3.72 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 2.79 - 2.61 (m, 5H), 2.36 (s, 3H), 2.21 - 2.10 (m, 1H), 2.06 - 1.95 (m, 1H), 0.82 (s, 9H), -0.10 (s, 3H), -0.12 (s, 3H).

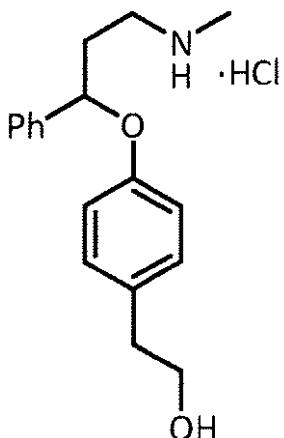
40

50

【0104】

2 - [4 - [3 - (メチルアミノ) - 1 - フェニルプロポキシ] フェニル] エタノール塩酸塩

【化16】



10

完全に純粋ではない 3 - [4 - [2 - (t e r t - プチルジメチルシリルオキシ) エチル] フェノキシ] - N - メチル - 3 - フェニルプロパン - 1 - アミン (2 . 0 3 g) を E t O H (2 0 m L) に溶かし、 0 °C に冷却し、 80 分間、 濃 H C l (1 . 0 m L , 1 2 . 2 mmol) で処理した。その後、これを真空下で蒸発乾固して粗物質を得、これをフラッシュクロマトグラフィー (S i O₂ 、 1 0 0 % E t O A c から E t O A c 中 3 0 % M e O H へ) により精製し、 1 . 4 0 g (4 . 3 5 mmol 、 最後の 2 工程に関する収率 4 6 %) のペーストを得、これは凍結乾燥したところで、 2 - [4 - [3 - (メチルアミノ) - 1 - フェニルプロポキシ] フェニル] エタノール塩酸塩と同定された非晶質の灰白色固体となつた。

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) 7.43 - 7.22 (m, 5H), 7.04 (ddd, J = 8.8, 2.8, 1.8 Hz, 2H), 6.81 (ddd, J = 8.8, 3.0, 2.0 Hz, 2H), 5.39 (dd, J = 8.4, 4.1 Hz, 1H), 3.64 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 3.28 - 3.14 (m, 2H), 2.72 (s, 3H), 2.69 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 2.37 - 2.18 (m, 2H).

20

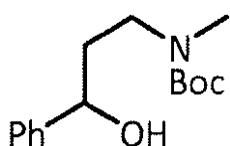
¹³C NMR (101 MHz, CD₃OD) 157.21, 141.92, 133.08, 130.80, 129.80, 129.06, 127.11, 117.07, 78.42, 64.24, 47.64, 39.24, 36.00, 33.85.

30

【0105】

方法 B :

3 - ヒドロキシ - 3 - フェニルプロピル (メチル) カルバミン酸 t e r t - プチル
【化17】



40

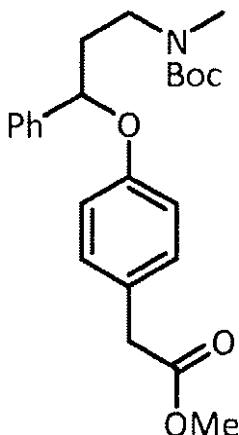
3 - (メチルアミノ) - 1 - フェニルプロパン - 1 - オール (5 . 0 g , 3 0 . 3 mmol) を 8 0 m L の T H F に溶かし、 0 °C に冷却した。 E t₃N (5 . 0 m L , 3 6 . 4 mmol) および B o c₂O (7 . 3 g , 3 3 . 3 mmol) を順次加え、 この混合物を 2 0 時間攪拌した。次に、この反応混合物を E t O A c に希釈し、 飽和 N H₄C l 水溶液 (3 回) およびブライン (3 回) で順次洗浄した。有機層を無水 M g S O₄ で乾燥させ、 真空下で蒸発乾固し、 ¹H - N M R により 3 - ヒドロキシ - 3 - フェニルプロピル (メチル) カルバミン酸 t e r t - プチルと同定された 7 . 9 g (2 9 . 7 8 mmol 、 収率 9 8 %) の無色の油状物を得、これをそれ以上精製せずに次の工程で使用した。

50

【0106】

2 - [4 - [3 - [t e r t - プトキシカルボニル (メチル) アミノ] - 1 - フェニルブロポキシ] フェニル] 酢酸メチル

【化18】



10

トリフェニルホスフィン (865 mg、3.3 mmol)、2 - (4 - ヒドロキシ - フエニル) 酢酸メチル (365 mg、2.2 mmol) および 3 - ヒドロキシ - 3 - フエニルプロピル (メチル) カルバミン酸 *t e r t* - ブチル (700 mg、2.6 mmol) をトルエン (13 mL) に溶かした。DEAD 溶液 (トルエン中約 40%、1.5 mL、3.3 mmol) を室温で滴下した。この混合物を 80 °C で 21 時間攪拌した。次に、これを室温まで冷却し、EtOAc で希釈し、10% HCl で洗浄し (3 回)、無水 MgSO₄ で乾燥させ、真空濃縮した。得られた粗物質をフラッシュクロマトグラフィー (SiO₂、100%ヘキサンからヘキサン中 50% EtOAc へ) により精製し、¹H-NMR により 2 - [4 - [3 - [*t e r t* - プトキシカルボニル (メチル) アミノ] - 1 - フエニルプロポキシ] フェニル] 酢酸メチルと同定された 640 mg (1.55 mmol、収率 70%) の無色の油状物を得た。

20

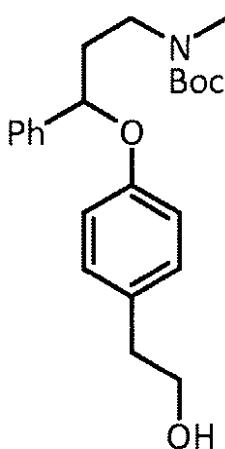
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.35 - 7.29 (m, 4H), 7.26 - 7.22 (m, 1H), 7.07 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.77 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 5.11 - 5.04 (m, 1H), 3.65 (s, 3H), 3.49 (s, 2H), 3.47 - 3.30 (m, 2H), 2.84 (s, 3H), 2.19 - 2.05 (m, 2H), 1.39 (s, 9H).

30

【0107】

3 - [4 - (2 - ヒドロキシエチル) フエノキシ] - 3 - フエニルプロピル (メチル) カルバミン酸 *t e r t* - ブチル

【化19】



40

2 - [4 - [3 - [*t e r t* - プトキシカルボニル (メチル) アミノ] - 1 - フエニルプロポキシ] フェニル] 酢酸メチル (1.08 g、2.61 mmol) を窒素下で乾燥 T

50

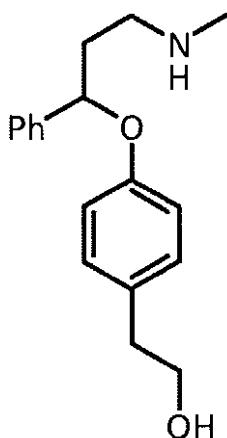
H F (30 mL) に溶かし、0℃に冷却した。水素化リチウムアルミニウム (500 mg、13.2 mmol) を少量ずつ加え、得られた懸濁液を0℃で45分間、および室温で2時間、激しく攪拌した。次に、これを0℃に冷却し、氷および0.5 mLの10%NaOH溶液で注意深く急速冷し、EtOAcで希釈し、20分間0℃で攪拌した。この懸濁液をセライトパッドで濾過し、真空濃縮し、3-[4-(2-ヒドロキシエチル)フェノキシ]-3-フェニルプロピル(メチル)カルバミン酸tert-ブチルと同定された0.93 g (2.41 mmol、収率92%) の無色の油状物を得、これをそれ以上精製せずに次の反応で使用した。

【0108】

2-[4-[3-(メチルアミノ)-1-フェニルプロポキシ]フェニル]エタノール

10

【化20】



20

3-[4-(2-ヒドロキシエチル)フェノキシ]-3-フェニルプロピル(メチル)カルバミン酸tert-ブチル (200 mg、0.52 mmol) をDCM (3 mL) に溶かし、0℃に冷却した。TFA (385 μL、5.2 mmol) を滴下し、この混合物を室温で45分間攪拌した。次に、この溶液を再び冷却し、5%NaOH水溶液の滴下によって急速冷した。有機層を5%NaOH (3回) およびブライン (2回) で連続的に洗浄した。合わせた水層をDCMで抽出した (4回)。合わせた有機層を無水MgSO₄で乾燥させ、真空下で蒸発乾固し、141 mg (0.49 mmol、収率95%) の2-[4-[3-(メチルアミノ)-1-フェニルプロポキシ]フェニル]エタノールを無色のペーストとして得、これをそれ以上精製せずに次の工程で使用した。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.38 - 7.29 (m, 4H), 7.28 - 7.22 (m, 1H), 7.03 (ddd, J = 8.4, 3.2, 1.6 Hz, 2H), 6.80 (ddd, J = 8.4, 3.2, 2.0 Hz, 2H), 5.21 (dd, J = 8.4, 4.6 Hz, 1H), 3.78 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 2.75 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.22 - 2.12 (m, 1H), 2.04 - 1.95 (m, 1H).

【0109】

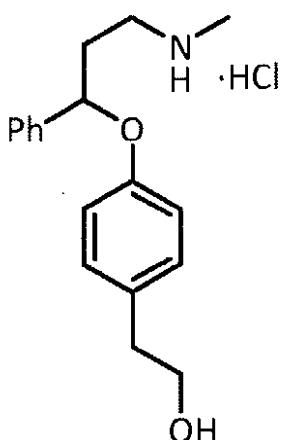
2-[4-[3-(メチルアミノ)-1-フェニルプロポキシ]フェニル]エタノール塩

酸塩

30

40

【化21】



10

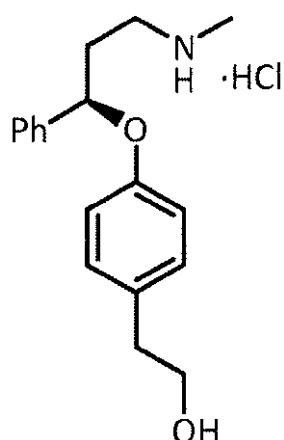
2 - [4 - [3 - (メチルアミノ) - 1 - フェニルプロポキシ] フェニル] エタノール (141 mg、 0 . 49 mmol) を室温で 30 分間、 ジオキサン中 4 M の HCl (1 mL) で処理した。次に、 EtOAc を、 白色固体が形成するまで加えた。この懸濁液を 0 に冷却し、 濾過した。次に、 この固体を還流している EtOAc 中で 1 時間消化し、 再び濾過し、 89 mg (0 . 28 mmol 、 収率 56 %) の 2 - [4 - [3 - (メチルアミノ) - 1 - フェニルプロポキシ] フェニル] エタノール塩酸塩を白色粉末 (m . p . : 1 45 ~ 147) として得た。 20

【0110】

実施例3

(R) - 2 - [4 - [3 - (メチルアミノ) - 1 - フェニルプロポキシ] フェニル] エタノール塩酸塩

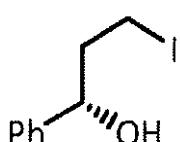
【化22】



30

(S) - 3 - ヨード - 1 - フェニルプロパン - 1 - オール [Robertson, D.W. et al. J. Med. Chem. 1988, 31 (7), 1412-1417] 40

【化23】



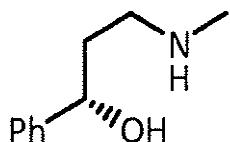
(S) - 3 - クロロ - 1 - フェニルプロパン - 1 - オール (2 . 2 g、 12 . 9 mmol) をアセトン中 NaI の飽和溶液 (150 mL) に溶かし、 12 時間還流させた。室温まで冷却したところで、これを濾過し、 真空濃縮した。残渣を EtOAc に溶かし、 ブラ 50

インで洗浄し(3回)、無水MgSO₄で乾燥させ、真空下で蒸発乾固し、3.2gの橙色の固体を得、これをそれ以上精製せずに次の工程で使用した。

【0111】

(S)-3-(メチルアミノ)-1-フェニルプロパン-1-オール[Robertson, D.W. et al. J. Med. Chem. 1988, 31 (7), 1412-1417]

【化24】



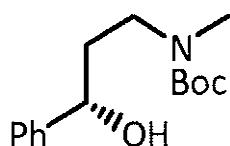
10

(S)-3-ヨード-1-フェニルプロパン-1-オール(3.2g)をTHF(5mL)に溶かし、水中40%のメチルアミン溶液(11mL、12.9mmol)で処理した。この反応混合物を22時間攪拌し、真空濃縮した。残渣をEtOAcとブラインおよび10%NaOHの(4:1)混合物とで分液した。有機層をブラインで洗浄し(2回)、無水MgSO₄で乾燥させた。減圧下で溶媒を除去し、1.84g(11.1mmol、最後の2工程に関する収率86%)の黄色油状物を得、これをそれ以上精製せずに次の反応で使用した。

【0112】

(S)-tert-ブチル 3-ヒドロキシ-3-フェニルプロピル(メチル)カルバミン酸

【化25】



20

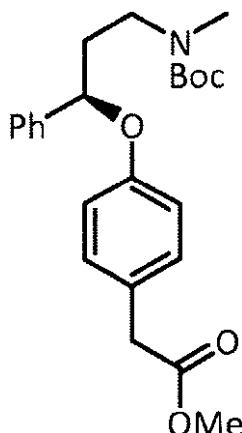
(S)-3-(メチルアミノ)-1-フェニルプロパン-1-オール(1.84g、11.1mmol)を40mLのTHFに溶かし、0℃に冷却した。Et₃N(2.2mL、15.5mmol)およびBoc₂O(2.67g、12.3mmol)を順次加え、この混合物を室温で22時間攪拌した。次に、この反応混合物をEtOAcに希釈し、飽和NH₄Cl水溶液(3回)およびブライン(3回)で順次洗浄した。次に、有機層を無水MgSO₄で乾燥させ、蒸発乾固し、¹H-NMRにより(S)-tert-ブチル3-ヒドロキシ-3-フェニルプロピル(メチル)カルバミン酸と同定された2.86g(10.8mmol、収率97%)の無色の油状物を得、これをそれ以上精製せずに次の工程で使用した。

30

【0113】

(R)-メチル 2-[4-[3-[tert-ブトキシカルボニル(メチル)アミノ]-1-フェニルプロポキシ]フェニル]酢酸

【化26】



10

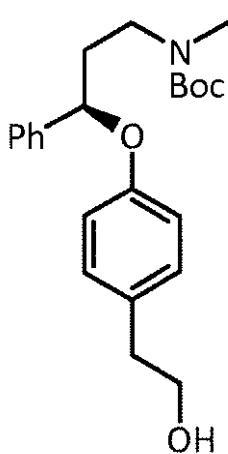
トリフェニルホスフィン（750mg、2.84mmol）、2-(4-ヒドロキシフェニル)酢酸メチル（273mg、1.64mmol）および3-ヒドロキシ-3-フェニルプロピル(メチル)カルバミン酸(S)-tert-ブチル（522mg、1.97mmol）をトルエン（8mL）に溶かした。DEAD溶液（トルエン中約40%、1.3mL、2.84mmol）を室温で滴下した。この混合物を80℃で21時間を攪拌した。次に、これを室温まで冷却し、EtOAcで希釈し、10%HClで洗浄し（3回）、無水MgSO₄で乾燥させ、真空濃縮した。得られた粗物質をフラッシュクロマトグラフィー(SiO₂、100%ヘキサンからヘキサン中50%EtOAcへ）により精製し、¹H-NMRにより(R)-2-[4-[3-[tert-ブトキシカルボニル(メチル)アミノ]-1-フェニルプロポキシ]フェニル]酢酸メチルと同定された460mg（1.11mmol、収率68%）の無色の油状物を得た。

20

【0114】

(R)-tert-ブチル 3-[4-(2-ヒドロキシエチル)フェノキシ]-3-フェニルプロピル(メチル)カルバミン酸

【化27】



30

(R)-2-[4-[3-[tert-ブトキシカルボニル(メチル)アミノ]-1-フェニルプロポキシ]フェニル]酢酸メチル（2.01g、4.86mmol）を窒素下で乾燥THF（60mL）に溶かし、0℃に冷却した。水素化リチウムアルミニウム（555mg、14.6mmol）を少量ずつ加え、得られた懸濁液を0℃で30分間、および室温で3時間、激しく攪拌した。次に、これを0℃に冷却し、氷および0.5mLの10%NaOH溶液で注意深く急冷し、EtOAcで希釈し、無水MgSO₄の存在下、0℃で20分間攪拌した。この懸濁液をセライトパッドで濾過し、真空濃縮し、1.75g（4.54mmol、収率93%）の無色の油状物を得、これをそれ以上精製せずに次の

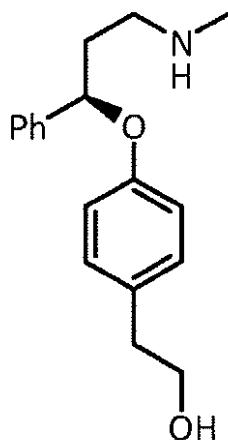
40

50

反応で使用した。

【0115】

(R)-2-[4-[3-(メチルアミノ)-1-フェニルプロポキシ]フェニル]エタノール
【化28】



10

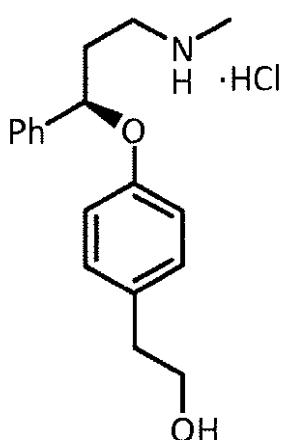
3-[4-(2-ヒドロキシエチル)フェノキシ]-3-フェニルプロピル(メチル)
カルバミン酸(R)-tert-ブチル(1.75 g、4.54 mmol)をジクロロメ
タン(35 mL)に溶かし、0℃に冷却した。TFA(3.36 mL、45.4 mmol
)を滴下し、この混合物を室温で60分間攪拌した。次に、この溶液を再び冷却し、5%
NaOH水溶液の滴下により急冷した。有機層を5%NaOH(3回)およびブライン(2回)
で連続的に洗浄した。合わせた水層をジクロロメタンで抽出した(6回)。合わせた有機層を無水MgSO₄で乾燥させ、蒸発乾固し、1.28 g(4.49 mmol、収率98%)の無色のペーストを得、これをそれ以上精製せずに次の工程で使用した。

20

【0116】

(R)-2-[4-[3-(メチルアミノ)-1-フェニルプロポキシ]フェニル]エタノール塩酸塩

【化29】



30

(R)-2-[4-[3-(メチルアミノ)-1-フェニルプロポキシ]フェニル]エタノール(1.28 g、4.49 mmol)を室温で15分間、ジオキサン中4 MのHC
l(3.4 mL)で処理した。得られた懸濁液を濾過し、EtOAcで洗浄した。固体を
還流しているEtOAc中で1時間消化し、再び濾過し、790 mg(2.45 mmol
、収率56%)の(R)-2-[4-[3-(メチルアミノ)-1-フェニルプロポキシ]
]フェニル]エタノール塩酸塩を白色粉末として得た。

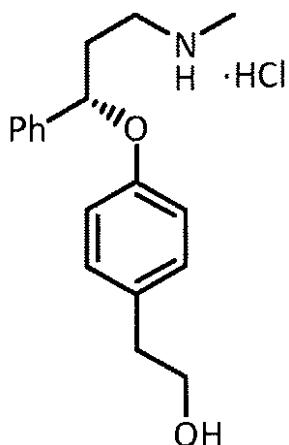
40

【0117】

実施例4

50

(S)-2-[4-[3-(メチルアミノ)-1-フェニルプロポキシ]フェニル]エタノール塩酸塩
【化30】

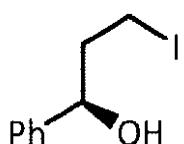


10

(R)-3-ヨード-1-フェニルプロパン-1-オール[Robertson, D.W. et al. J. Med. Chem. 1988, 31 (7), 1412-1417]

【化31】

20



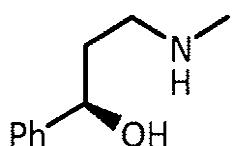
(R)-3-ヨード-1-フェニルプロパン-1-オールは、(S)-3-ヨード-1-フェニルプロパン-1-オール(実施例3参照)に関して記載したものと同じ手順に従って製造した。

【0118】

(R)-3-(メチルアミノ)-1-フェニルプロパン-1-オール[Robertson, D.W. et al. J. Med. Chem. 1988, 31 (7), 1412-1417]

【化32】

30



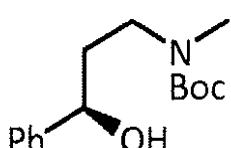
(R)-3-(メチルアミノ)-1-フェニルプロパン-1-オールは、(S)-3-(メチルアミノ)-1-フェニルプロパン-1-オール(実施例3参照)に関して記載したものと同じ手順に従って製造した。

40

【0119】

(R)-tert-ブチル 3-ヒドロキシ-3-フェニルプロピル(メチル)カルバミン酸

【化33】



(R)-tert-ブチル 3-ヒドロキシ-3-フェニルプロピル(メチル)カルバ

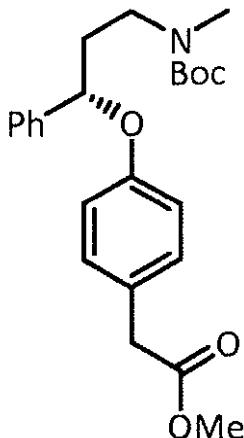
50

ミン酸は、(S)-tert-ブチル 3-ヒドロキシ-3-フェニルプロピル(メチル)カルバミン酸(実施例3参照)に関して記載したものと同じ手順に従って製造した。

【0120】

(S)-メチル 2-[4-[3-[tert-ブトキシカルボニル(メチル)アミノ]-1-フェニルプロポキシ]フェニル]酢酸

【化34】



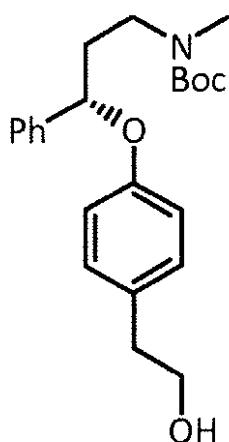
10

(S)-メチル 2-[4-[3-[tert-ブトキシカルボニル(メチル)アミノ]-1-フェニルプロポキシ]フェニル]酢酸は、(R)-メチル 2-[4-[3-[tert-ブトキシカルボニル(メチル)アミノ]-1-フェニルプロポキシ]フェニル]酢酸(実施例3参照)に関して記載したものと同じ手順に従って製造した。

【0121】

(S)-tert-ブチル 3-[4-(2-ヒドロキシエチル)フェノキシ]-3-フェニルプロピル(メチル)カルバミン酸

【化35】



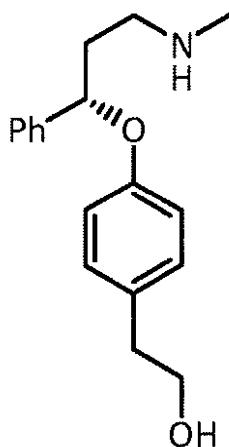
30

(S)-tert-ブチル 3-[4-(2-ヒドロキシエチル)フェノキシ]-3-フェニルプロピル(メチル)カルバミン酸は、(R)-tert-ブチル 3-[4-(2-ヒドロキシエチル)フェノキシ]-3-フェニルプロピル(メチル)カルバミン酸(実施例3参照)に関して記載したものと同じ手順に従って製造した。

【0122】

(S)-2-[4-[3-(メチルアミノ)-1-フェニルプロポキシ]フェニル]エタノール

【化36】

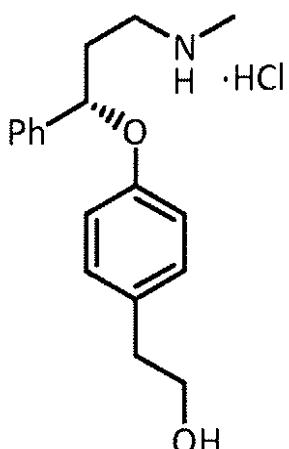


(S)-2-[4-[3-(メチルアミノ)-1-フェニルプロポキシ]フェニル]エタノールは、(R)-2-[4-[3-(メチルアミノ)-1-フェニルプロポキシ]フェニル]エタノール(実施例3参照)に関して記載したものと同じ手順に従って製造した。

【0123】

(S)-2-[4-[3-(メチルアミノ)-1-フェニルプロポキシ]フェニル]エタノール塩酸塩

【化37】



(S)-2-[4-[3-(メチルアミノ)-1-フェニルプロポキシ]フェニル]エタノール(190mg、0.67mmol)をEt₂O(0.5mL)に溶かし、0℃に冷却し、ジオキサン中4MのHCl(0.8mL)で処理した。この混合物を室温で1時間攪拌し、真空濃縮した。得られた残渣をフラッシュクロマトグラフィー(SiO₂、100% EtOAcからEtOAc中30% MeOHへ)により精製し、130mg(0.40mmol、収率61%)のペーストを得、これは凍結乾燥したところで、(S)-2-[4-[3-(メチルアミノ)-1-フェニルプロポキシ]フェニル]エタノール塩酸塩と同定された非晶質の灰白色固体となった。

【0124】

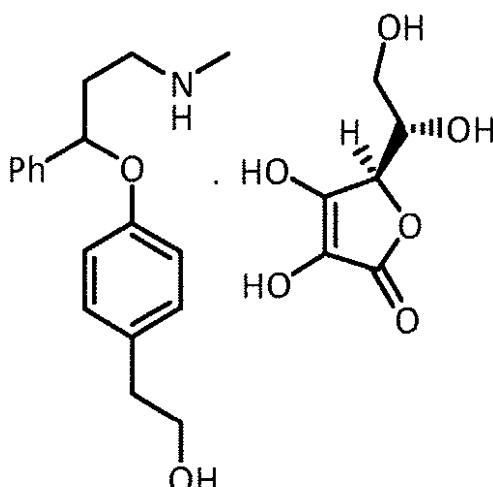
実施例5

2-[4-[3-(メチルアミノ)-1-フェニルプロポキシ]フェニル]エタノール-L-アスコルビン酸塩

30

40

【化38】



10

2 - [4 - [3 - (メチルアミノ) - 1 - フェニルプロポキシ] フェニル] エタノール (77 mg, 0.27 mmol) を MeOH (2 mL) に溶かし、 0 ℃ に冷却し、 L - アスコルビン酸 (48 mg, 0.27 mmol) を加えた。この溶液を室温で 4 時間攪拌し、 蒸発乾固し、 125 mg (0.27 mmol, 収率 100 %) の 2 - [4 - [3 - (メチルアミノ) - 1 - フェニルプロポキシ] フェニル] エタノール L - アスコルビン酸塩を灰白色固体として得た (m . p . : 134 ~ 137 ℃)。

20

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.43 - 7.22 (m, 5H), 7.04 (ddd, J = 8.8, 2.8, 1.8 Hz, 2H), 6.81 (ddd, J = 8.8, 3.0, 2.0 Hz, 2H), 5.39 (dd, J = 8.4, 4.1 Hz, 1H), 4.41 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 3.89 (td, J = 6.6, 2.9 Hz, 1H), 3.72 - 3.61 (m, 4H), 3.35 (s, 2H), 3.28 - 3.14 (m, 2H), 2.72 (s, 3H), 2.69 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 2.37 - 2.18 (m, 2H).

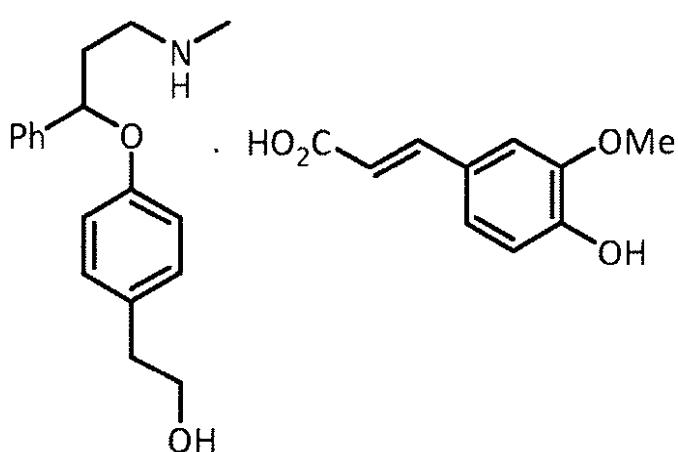
【0125】

実施例6

2 - [4 - [3 - (メチルアミノ) - 1 - フェニルプロポキシ] フェニル] エタノールフエルラ酸塩

30

【化39】



40

2 - [4 - [3 - (メチルアミノ) - 1 - フェニルプロポキシ] フェニル] エタノールフエルラ酸塩は、実施例 5 に関して記載したものと同じ手順に従って白色固体として得られた (m . p . : 100 ~ 104 ℃)。

【0126】

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.40 - 7.21 (m, 6H), 7.10 (s, 1H), 7.04 - 6.95 (m, 3H), 6.80 - 6.75 (m, 3H), 6.34 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 5.36 - 5.30 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.65 - 3.58 (m, 2H), 3.20 - 3.05 (m, 2H), 2.72 - 2.65 (m, 5H), 2.34 - 2.13

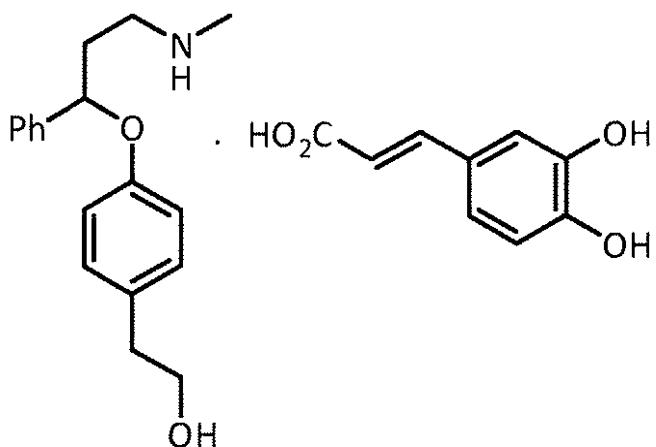
50

(m, 2H).

【0127】

実施例7
2-[4-[3-(メチルアミノ)-1-フェニルプロポキシ]フェニル]エタノールカルボ酸塩

【化40】



10

2-[4-[3-(メチルアミノ)-1-フェニルプロポキシ]フェニル]エタノールカルボ酸塩は、実施例5に関して記載したものと同じ手順に従って白色固体として得られた(m.p.: 120~122°C).

20

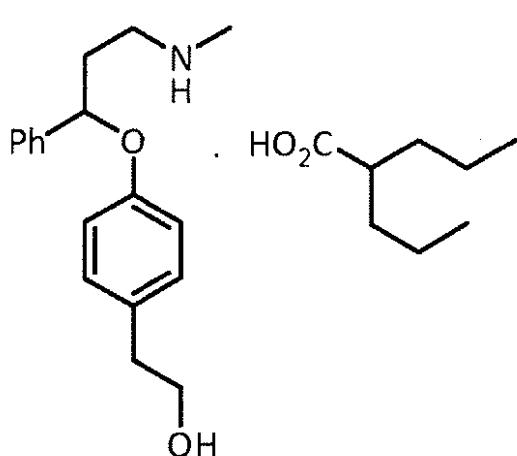
¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) 7.37 - 7.25 (m, 6H), 7.04 (ddd, J = 8.8, 2.8, 1.8 Hz, 2H), 6.99 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.86 (dd, J = 8.1, 2.0 Hz, 1H), 6.80 (ddd, J = 8.8, 3.0, 2.0 Hz, 2H), 6.74 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.27 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 5.39 (dd, J = 8.4, 4.1 Hz, 1H), 3.64 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 3.28 - 3.14 (m, 2H), 2.72 (s, 3H), 2.69 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 2.37 - 2.18 (m, 2H).

【0128】

実施例8
2-[4-[3-(メチルアミノ)-1-フェニルプロポキシ]フェニル]エタノールカルボン酸塩

30

【化41】



40

2-[4-[3-(メチルアミノ)-1-フェニルプロポキシ]フェニル]エタノールカルボン酸塩は、実施例5に関して記載したものと同じ手順に従って無色の油状物として得られた。

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) 7.42 - 7.22 (m, 5H), 7.04 (ddd, J = 8.8, 2.8, 1.8 Hz, 2H), 6.81 (ddd, J = 8.8, 3.0, 2.0 Hz, 2H), 5.35 (dd, J = 8.4, 4.2 Hz, 1H), 3.6

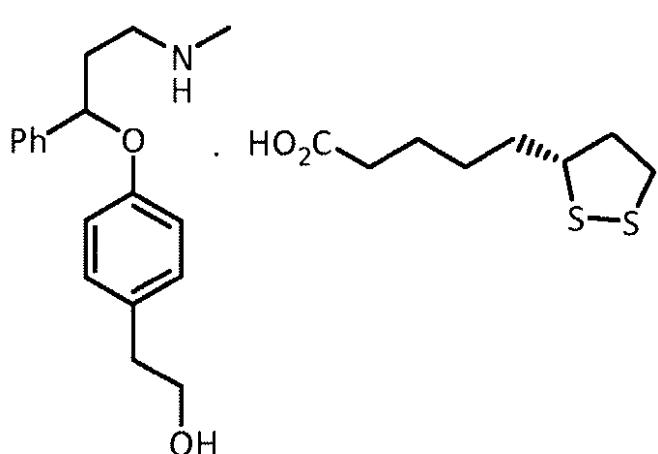
50

5 (t, J = 7.0 Hz), 3.26 - 3.11 (m, 2H), 2.74 - 2.61 (m, 5H), 2.35 - 2.13 (m, 3H), 1.61 - 1.48 (m, 2H), 1.43 - 1.24 (m, 6H), 0.92 - 0.87 (m, 6H).

【0129】

実施例9

2-[4-[3-(メチルアミノ)-1-フェニルプロポキシ]フェニル]エタノール(R)-リボ酸塩
【化42】



10

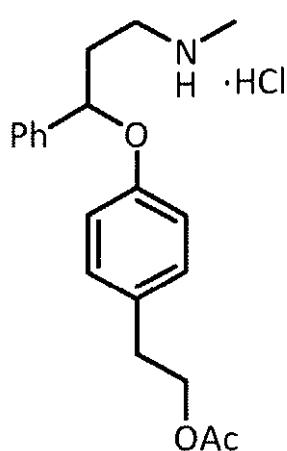
2-[4-[3-(メチルアミノ)-1-フェニルプロポキシ]フェニル]エタノール(R)-リボ酸塩は、実施例5に関して記載したものと同じ手順に従って無色の油状物として得られた。

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) 7.43 - 7.24 (m, 5H), 7.04 (ddd, J = 8.8, 2.8, 1.8 Hz, 2H), 6.81 (ddd, J = 8.8, 3.0, 2.0 Hz, 2H), 5.37 (dd, J = 8.4, 4.1 Hz, 1H), 3.65 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 3.60 - 3.52 (m, 1H), 3.26 - 3.04 (m, 4H), 2.71 - 2.65 (m, 5H), 2.49 - 2.39 (m, 1H), 2.36 - 2.25 (m, 1H), 2.25 - 2.16 (m, 3H), 1.93 - 1.82 (m, 1H), 1.76 - 1.55 (m, 4H), 1.51 - 1.39 (m, 2H).

【0130】

実施例10

酢酸4-[3-(メチルアミノ)-1-フェニルプロポキシ]フェネチル塩酸塩
【化43】

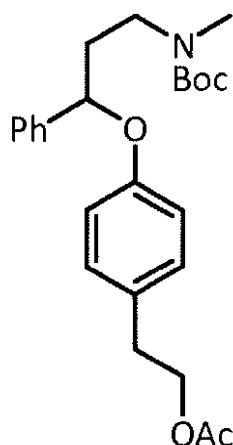


30

酢酸4-[3-[tert-ブトキカルボニル(メチル)アミノ]-1-フェニルプロポキシ]フェネチル

40

【化44】

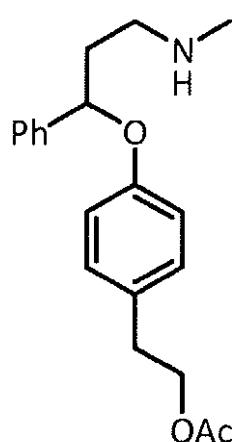


3 - [4 - (2 - ヒドロキシエチル) フェノキシ] - 3 - フェニルプロピル (メチル) カルバミン酸 *t e r t* - ブチル (262 mg、 0.68 mmol) を 5 mL の DCM に溶かし、 0 °C に冷却した。 Et₃N (141 μL、 1.02 mmol) および Ac₂O (77 μL、 0.82 mmol) を順次加え、 この混合物を室温で 19 時間攪拌した。 次に、 この反応混合物を EtOAc で希釈し、 飽和 NH₄Cl 水溶液 (3 回) およびブライン (3 回) で順次洗浄した。 次に、 有機層を無水 MgSO₄ で乾燥させ、 真空下で蒸発乾固し、 ¹H-NMR により酢酸 4 - [3 - [*t e r t* - ブトキシカルボニル (メチル) アミノ] - 1 - フェニルプロポキシ] フェネチルと同定された 281 mg (0.66 mmol 、 収率 97 %) の無色の油状物を得、 これをそれ以上精製せずに次の工程で使用した。

【0131】

酢酸 4 - [3 - (メチルアミノ) - 1 - フェニルプロポキシ] フェネチル

【化45】



酢酸 4 - [3 - (メチルアミノ) - 1 - フェニルプロポキシ] フェネチルは、 2 - [4 - [3 - (メチルアミノ) - 1 - フェニルプロポキシ] フェニル] エタノール (実施例 2 参照) に関して記載したものと同じ手順に従って、 収率 85 % で製造された。

【0132】

酢酸 4 - [3 - (メチルアミノ) - 1 - フェニルプロポキシ] フェネチル塩酸塩

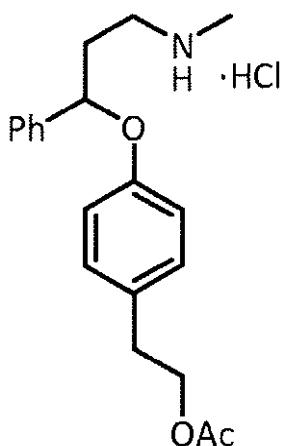
10

20

30

40

【化46】



10

酢酸4-[3-(メチルアミノ)-1-フェニルプロポキシ]フェネチル(182mg、0.56mmol)をジオキサン中4MのHCl(2mL)で処理した。この混合物を室温で3時間攪し、真空濃縮した。得られた残渣をフラッシュクロマトグラフィー(SiO₂、100%EtOAcからEtOAc中30%MeOHへ)により精製し、酢酸4-[3-(メチルアミノ)-1-フェニルプロポキシ]フェネチル塩酸塩と同定された140mg(0.38mmol、収率69%)の淡橙色の油状物を得た。

20

¹H NMR(400MHz, CDCl₃) 7.36 - 7.20(m, 5H), 7.00(ddd, J = 8.4, 2.8, 2.0, 2H), 6.75(ddd, J = 8.4, 2.8, 2.0, 2H), 5.29(dd, J = 8.2, 4.3Hz, 1H), 4.16(t, J = 7.2Hz, 2H), 3.12(t, J = 7.6Hz, 2H), 2.79(t, J = 7.1Hz, 2H), 2.61(s, 3H), 2.50 - 2.33(m, 2H), 2.00(s, 3H).

¹³C NMR(101MHz, CDCl₃) 170.96, 156.05, 139.97, 130.43, 129.76, 128.85, 128.05, 125.79, 115.85, 76.94, 64.98, 46.29, 34.64, 34.11, 32.97, 20.95.

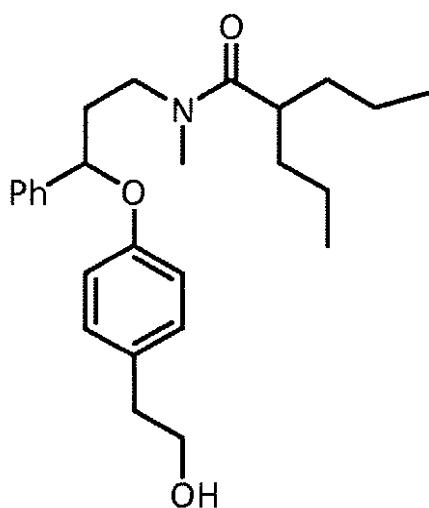
【0133】

実施例11

N-[3-[4-[(2-hydroxyethyl)フェノキシ]-3-フェニルプロピル]-N-メチル-2-プロピルペンタノンアミド

30

【化47】



40

2-[4-[3-(メチルアミノ)-1-フェニルプロポキシ]フェニル]エタノール(213mg、0.75mmol)を2mLのDCMに溶かし、0℃に冷却した。Et₃N(209μL、1.50mmol)および新たに調製した塩化バルプロイル(0.82mmol)を順次加え、この混合物を室温で48時間攪拌した。次に、この反応混合物をEtOAcで希釈し、水で急冷し、5%HCl水溶液(2回)、5%NaOH水溶液(2回)

50

回) およびブライン(2回)で順次洗浄した。有機層を無水MgSO₄で乾燥させ、真空中で蒸発乾固した。得られた粗物質をフラッシュクロマトグラフィー(SiO₂、100%ヘキサンからヘキサン中50%EtOAcへ)により精製し、¹H-NMRによりN-[3-[4-(2-ヒドロキシエチル)フェノキシ]-3-フェニルプロピル]-N-メチル-2-プロピルペンタンアミド(回転異性体の混合物)と同定された185mg(0.45mmol、収率60%)の無色の油状物を得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.37 - 7.21 (m, 5H), 7.06 - 7.00 (m, 2H), 6.79 - 6.75 (m, 2H), 5.10 (dd, J = 8.3, 4.4 Hz, 1H), 3.81 - 3.74 (m, 2H), 3.62 - 3.50 (m, 2H), 3.03 (s, 1.7H), 2.93 (s, 1.3H), 2.77 - 2.72 (m, 2H), 2.68 - 2.60 (m, 0.4H), 2.55 - 2.50 (m, 0.6H), 2.20 - 2.05 (m, 2H), 1.69 - 1.48 (m, 2H), 1.43 - 1.08 (m, 6H), 0.92 - 0.78 (m, 6H). 10

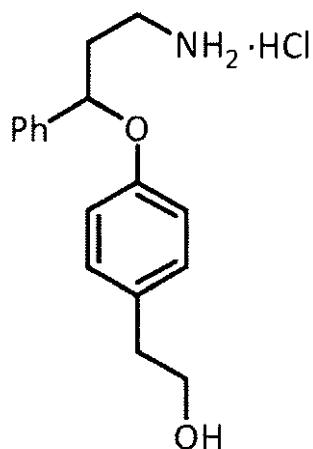
¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) 176.45, 176.20, 156.35, 156.01, 141.48, 140.83, 131.04, 130.67, 129.70, 129.62, 128.64, 128.43, 127.64, 127.35, 125.58, 125.37, 115.65, 115.49, 77.83, 76.91, 63.41, 63.39, 46.13, 45.61, 40.80, 40.74, 38.09, 38.07, 38.00, 36.38, 36.12, 35.12, 35.10, 35.05, 35.04, 33.74, 20.71, 20.61, 20.57, 14.12, 14.11, 14.07.

【0134】

実施例12

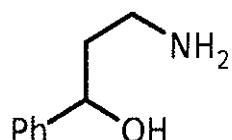
2-[4-(3-アミノ-1-フェニルプロポキシ)フェニル]エタノール塩酸塩
【化48】

20



30

3-アミノ-1-フェニルプロパン-1-オール [WO2006011837]
【化49】



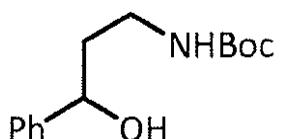
40

ベンゾイルアセトニトリル(3.3g、22.7mmol)を窒素下で乾燥THF(120mL)に溶かし、0℃に冷却した。水素化リチウムアルミニウム(4.3g、113.6mmol)を注意深く少量ずつ加え、得られた懸濁液を0℃で30分間激しく攪拌し、徐々に加熱して3.5時間還流させた。次に、これを0℃に冷却し、氷および8mLの10%NaOH溶液で注意深く急速し、EtOAcで希釈し、0℃で20分間攪拌した。この懸濁液をセライトパッドで濾過し、真空濃縮し、2.7g(17.9mmol、収率79%)の褐色油状物を得、これをそれ以上精製せずに次の反応で使用した。

【0135】

3-ヒドロキシ-3-フェニルプロピルカルバミン酸tert-ブチル

【化 5 0】



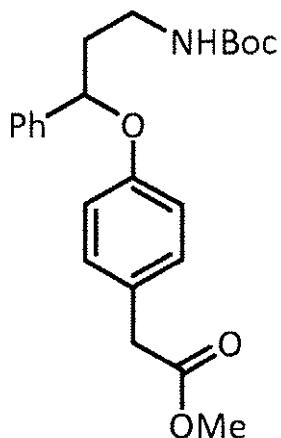
3 - ヒドロキシ - 3 - フェニルプロピルカルバミン酸 *t e r t* - ブチルは、3 - ヒドロキシ - 3 - フェニルプロピル (メチル) カルバミン酸 *t e r t* - ブチル (実施例 2 参照) に関して記載したものと同じ手順に従って、収率 95 % で製造された。

【0136】

10

2 - [4 - [3 - (*t e r t* - プトキシカルボニルアミノ) - 1 - フェニルプロポキシ] フェニル] 酢酸メチル

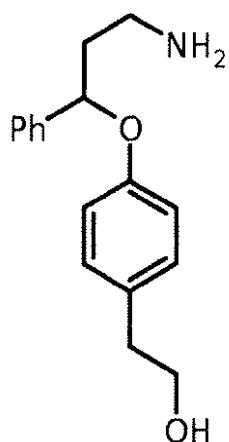
【化 5 1】



【0138】

2 - [4 - (3 - アミノ - 1 - フェニルプロポキシ) フェニル] エタノール

【化53】



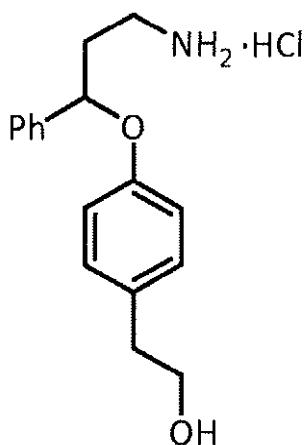
10

2 - [4 - (3 - アミノ - 1 - フェニルプロポキシ) フェニル] エタノールは、 2 - [4 - (3 - (メチルアミノ) - 1 - フェニルプロポキシ) フェニル] エタノール (実施例 2 参照) に関して記載したものと同じ手順に従って、 収率 91 % で製造された。

【0139】

2 - [4 - (3 - アミノ - 1 - フェニルプロポキシ) フェニル] エタノール塩酸塩

【化54】



20

30

2 - [4 - (3 - アミノ - 1 - フェニルプロポキシ) フェニル] エタノール (850 mg、 3.13 mmol) をジオキサン中 4 M の HCl (2 mL) で処理した。この混合物を室温で 1.5 時間攪拌し、 真空濃縮した。得られた残渣をフラッシュクロマトグラフィーにより精製し (SiO₂、 100% EtOAc から EtOAc 中 30% MeOH へ) 、 2 - [4 - (3 - アミノ - 1 - フェニルプロポキシ) フェニル] エタノール塩酸塩として同定された 400 mg (1.30 mmol 、 収率 42 %) の白色固体を得た。

40

m.p. : 68 ~ 70

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) 7.45 - 7.22 (m, 5H), 7.02 (ddd, J = 8.8, 2.8, 2.0 Hz, 2H), 6.81 (ddd, J = 8.8, 2.8, 2.0 Hz, 2H), 5.39 (dd, J = 8.3, 4.2 Hz, 1H), 3.65 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 3.21 - 3.03 (m, 2H), 2.69 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 2.35 - 2.14 (m, 2H).

¹³C NMR (101 MHz, CD₃OD) 157.25, 142.01, 133.04, 130.80, 129.79, 129.03, 127.07, 117.03, 78.54, 64.25, 39.23, 38.00, 37.24.

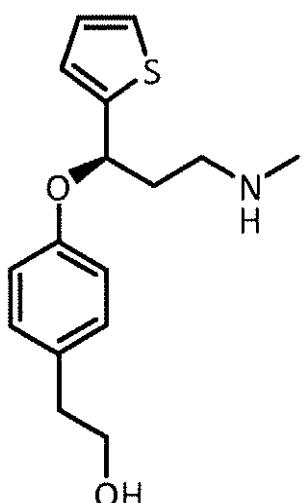
【0140】

実施例 13

(R) - 2 - [4 - [3 - (メチルアミノ) - 1 - (チオフェン - 2 - イル) プロポキシ

50

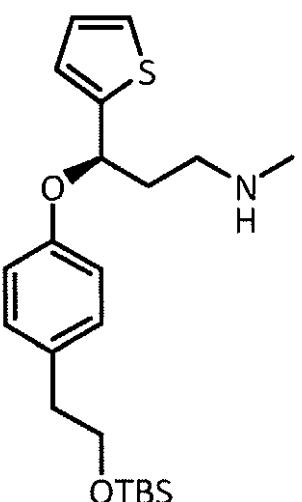
】フェニル]エタノール
【化55】



10

(R)-3-[4-[2-(tert-butylsilyl)ethyl]-3-(thiophen-2-yl)propan-1-aminium]フェノキシ] - N - メチル - 3 - (チオフェン - 2 - イル) プロパン - 1 - アミン

【化56】



20

30

トリフェニルホスフィン (2.34 g、8.92 mmol)、4-[2-(tert-butylsilyl)ethyl]フェノール (1.5 g、5.94 mmol) および (S)-3-(メチルアミノ)-1-(2-エニル)-1-プロパノール (1.22 g、7.12 mmol) をトルエン (60 mL) に溶かした。DEAD 溶液 (トルエン中約 40%、4.1 mL、8.9 mmol) を室温で 15 分かけて滴下し、この混合物を 18 時間攪拌した。次に、粗物質を真空下で蒸発乾固し、フラッシュクロマトグラフィー (SiO₂、100% EtOAc から EtOAc 中 30% MeOH へ) により精製し、(R)-3-[4-[2-(tert-butylsilyl)ethyl]-3-(thiophen-2-yl)propan-1-aminium]フェノキシ] - N - メチル - 3 - (チオフェン - 2 - イル) プロパン - 1 - アミンを淡黄色油状物として収率 52% (0.746 g、3.55 mmol) で得た。

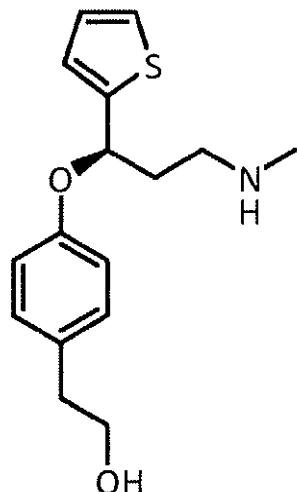
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.22 - 7.16 (m, 1H), 7.06 - 7.01 (m, 2H), 6.99 - 6.95 (m, 1H), 6.94 - 6.90 (m, 1H), 6.86 - 6.81 (m, 2H), 5.50 (dd, J = 7.7, 5.3 Hz, 1H), 3.72 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.79 - 2.58 (m, 4H), 2.43 (s, 3H), 2.33 - 2.22 (m, 1H), 2.14 - 2.05 (m, 1H), 0.85 (s, 9H), -0.04 (s, 3H), -0.05 (s, 3H).

【0141】

(R)-2-[4-[3-(メチルアミノ)-1-(チオフェン-2-イル)プロポキシ]フェニル]エタノール

50

【化57】



10

(R)-3-[4-[2-(tert-butylsilyl)ethyl]phenyl]-1-(dimethylamino)propan-1-ol (0.480 g, 1.18 mmol) を THF (10 mL) に溶かし、THF 中 1 M の TBAF 溶液 (2.36 mL, 2.36 mmol) を加えた。室温で 2 時間攪拌した後、溶媒を真空下で蒸発させた。残渣を EtOAc / 水で抽出し、水相を EtOAc で洗浄した(3回)。合わせた有機画分を水で洗浄し(3回)、無水 MgSO₄ で乾燥させ、真空下で蒸発乾固した。粗物質をカラムクロマトグラフィー(EtOAc / MeOH 10% ~ EtOAc / MeOH 30%へ)により精製し、(R)-2-[4-[3-(メチルアミノ)-1-(チオフェン-2-イル)プロポキシ]フェニル]エタノールを橙色油状物として収率 71% (0.243 g, 0.834 mmol) で得た。

20

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.22 (dd, J = 5.0, 1.2 Hz, 1H), 7.09 - 7.04 (m, 2H), 7.00 - 6.91 (m, 2H), 6.90 - 6.85 (m, 2H), 5.51 (dd, J = 7.8, 5.3 Hz, 1H), 3.79 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 2.79 - 2.72 (m, 4H), 2.42 (s, 3H), 2.33 - 2.23 (m, 1H), 2.14 - 2.06 (m, 1H).

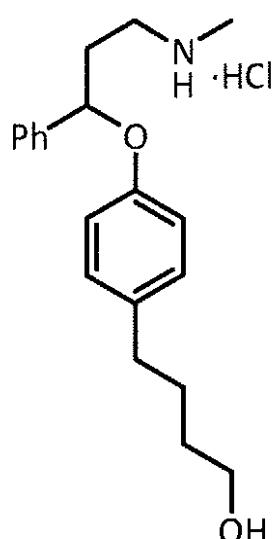
30

【0142】

実施例 14

4-[4-[3-(メチルアミノ)-1-フェニルプロポキシ]フェニル]ブタン-1-オール塩酸塩

【化58】

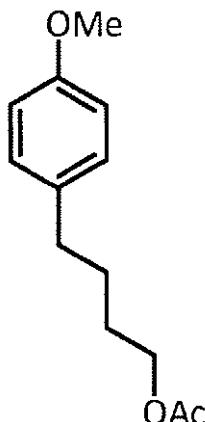


40

酢酸 4-(4-メトキシフェニル)ブチル

50

【化 5 9】



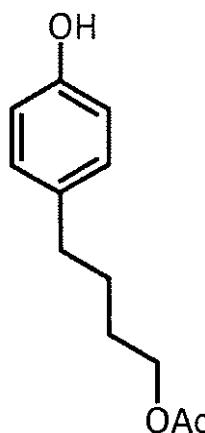
酢酸 4 - (4 - メトキシフェニル) プチルは、酢酸 4 - [3 - [t e r t - プトキシカルボニル (メチル) アミノ] - 1 - フェニルプロポキシ] フェネチル (実施例 10 参照) に関して記載したものと同じ手順に従って、収率 9 9 % で製造された。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.09 (ddd, J = 8.8, 2.8, 2.0 Hz, 2H), 6.83 (ddd, J = 8.8, 2.8, 2.0 Hz, 2H), 4.09 - 4.05 (m, 2H), 3.79 (s, 3H), 2.63 - 2.50 (m, 2H), 2.04 (s, 3H), 1.70 - 1.59 (m, 4H).

【0143】

酢酸 4 - (4 - ヒドロキシフェニル) プチル

【化 6 0】



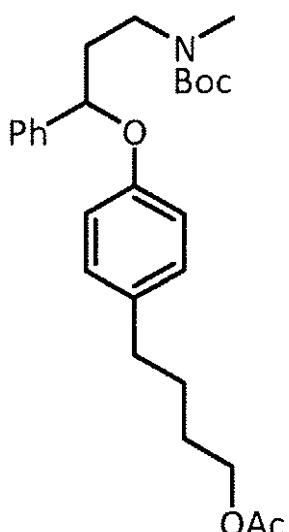
酢酸 4 - (4 - メトキシフェニル) プチル (2 . 5 0 g, 1 1 . 2 m m o l) をジクロロメタン (3 0 m L) に溶かし、窒素下 - 7 8 °C で冷却した。ジクロロメタン中 B B r₃ 溶液 (1 M) (2 4 m L, 2 4 m m o l) を滴下し、この溶液を 5 . 5 時間かけて 0 °C までゆっくり温めた。この混合物を水で注意深く急冷し、真空濃縮した。残渣を Et OAc で希釈し、飽和 Na H C O₃ 溶液 (3 回) およびブライン (3 回) で順次洗浄した。次に、有機層を無水 Mg S O₄ で乾燥させ、真空下で蒸発乾固し、酢酸 4 - (4 - ヒドロキシフェニル) プチルと同定された 2 . 1 1 g (1 0 . 1 m m o l, 収率 9 0 %) の淡緑色油状物を得、これをそれ以上精製せずに次の反応で使用した。

【0144】

酢酸 4 - [4 - [3 - [t e r t - プトキシカルボニル (メチル) アミノ] - 1 - フェニルプロポキシ] フェニル] プチル

40

【化 6 1】



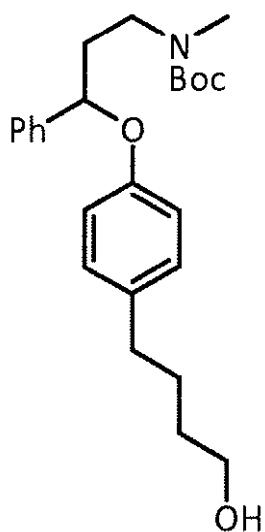
酢酸 4 - [4 - [3 - [t e r t - プトキシカルボニル (メチル) アミノ] - 1 - フエニルプロポキシ] フェニル] ブチルは、2 - [4 - [3 - [t e r t - プトキシカルボニル (メチル) アミノ] - 1 - フエニルプロポキシ] フェニル] 酢酸メチル (実施例 2 参照) に関して記載したものと同じ手順に従って、収率 53 % で製造された。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.37 - 7.24 (m, 5H), 6.96 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 6.73 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 5.08 - 5.03 (m, 1H), 4.04 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 3.48 - 3.30 (m, 2H), 2.84 (s, 3H), 2.50 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 2.13 - 1.99 (m, 5H), 1.65 - 1.56 (m, 4H), 1.41 (br s, 9H).

【0145】

3 - [4 - (4 - ヒドロキシブチル) フエノキシ] - 3 - フエニルプロピル (メチル) カルバミン酸 t e r t - ブチル

【化 6 2】



酢酸 4 - [4 - [3 - [t e r t - プトキシカルボニル (メチル) アミノ] - 1 - フエニルプロポキシ] フェニル] ブチル (1 . 37 g, 3 . 00 mmol) を MeOH (30 mL) に溶かし、触媒 MeONa (10 mg) を加えた。この溶液を 3 時間攪拌し、真空濃縮し、1 . 25 g の無色の油状物を得、これをそれ以上精製せずに次の反応で使用した。

【0146】

4 - [4 - [3 - (メチルアミノ) - 1 - フエニルプロポキシ] フェニル] ブタン - 1 -

10

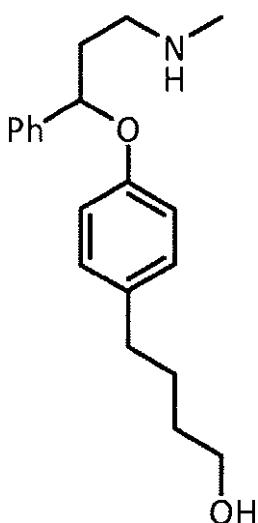
20

30

40

50

オール
【化 6 3】



10

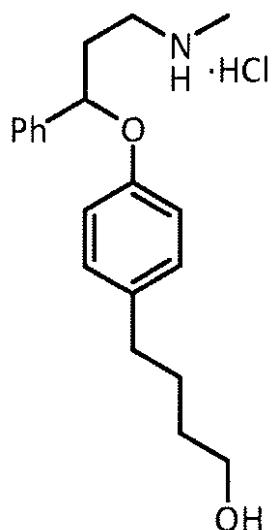
4 - [4 - [3 - (メチルアミノ) - 1 - フェニルプロポキシ] フェニル] ブタン - 1
- オールは、 2 - [4 - [3 - (メチルアミノ) - 1 - フェニルプロポキシ] フェニル]
エタノール (実施例 2 参照) に関して記載したものと同様の手順に従って製造された。

20

【 0 1 4 7 】

4 - [4 - [3 - (メチルアミノ) - 1 - フェニルプロポキシ] フェニル] ブタン - 1 -
オール塩酸塩

【化 6 4】



30

4 - [4 - [3 - (メチルアミノ) - 1 - フェニルプロポキシ] フェニル] ブタン - 1
- オール塩酸塩は、酢酸 4 - [3 - (メチルアミノ) - 1 - フェニルプロポキシ] フェニル
塩酸塩 (実施例 10 参照) に関して記載したものと同じ手順に従って、白色固体とし
て収率 61 % (最後の 3 工程) で得られた。

40

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) 7.49 - 7.22 (m, 5H), 7.01 (ddd, J = 8.8, 2.8, 2.0 Hz,
2H), 6.79 (ddd, J = 8.8, 2.8, 2.0 Hz, 2H), 5.37 (dd, J = 8.4, 4.1 Hz, 1H), 3.52
(t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.28 - 3.13 (m, 2H), 2.72 (s, 3H), 2.52 (t, J = 6.6 Hz, 2H)
, 2.37 - 2.15 (m, 2H), 1.63 - 1.54 (m, 2H), 1.53 - 1.44 (m, 2H).

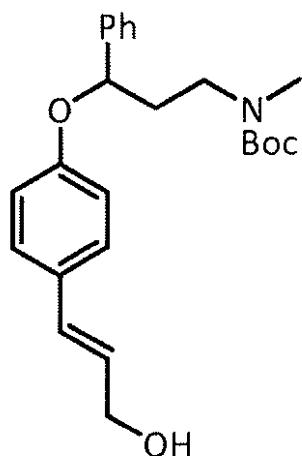
¹H NMR (101 MHz, CD₃OD) 156.89, 141.97, 136.59, 130.21, 129.83, 129.09, 127.0
8, 117.00, 78.54, 62.75, 47.70, 36.04, 35.69, 33.87, 33.10, 29.01.

【 0 1 4 8 】

50

実施例 15

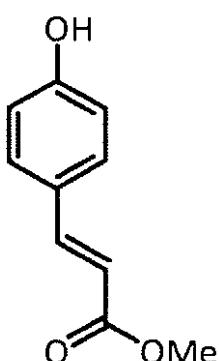
(E) - tert - プチル [3 - [4 - (3 - ヒドロキシプロプ - 1 - エニル) フェノキシ] - 3 - フェニルプロピル] (メチル) カルバミン酸
【化 6 5】



10

(E) - メチル 3 - (4 - ヒドロキシフェニル) アクリル酸

【化 6 6】



20

p - クマリン酸 (3 . 0 g 、 18 . 3 mmol) を M e O H (12 mL) に懸濁させ、
3 滴の濃 H ₂ S O ₄ で処理した。この混合物を 21 時間還流させた。得られた透明な溶液
を室温まで冷却し、真空濃縮して白色固体を得、これを E t O A c に溶かし、飽和 N a H
C O ₃ 溶液 (3 回) およびブライン (3 回) で順次洗浄した。有機層を無水 M g S O ₄ で
乾燥させ、真空下で蒸発乾固し、N M R により (E) - メチル 3 - (4 - ヒドロキシフ
エニル) アクリル酸と同定された 3 . 22 g (18 . 1 mmol 、 収率 99 %) の白色固
体を得た。

¹H N M R (400 MHz, C D C l ₃) 7.64 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 7.43 (ddd, J = 8.8, 2.8, 2
.0 Hz, 2H), 6.86 (ddd, J = 8.8, 2.8, 2.0 Hz, 2H), 6.30 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 5.4
7 (br s, 1H), 3.80 (s, 3H).

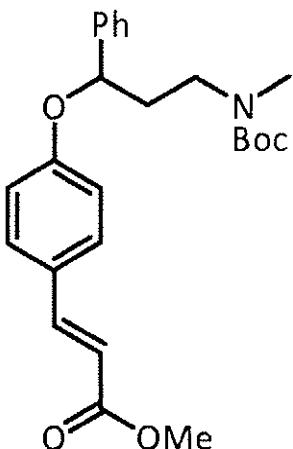
【 0149 】

(E) - メチル 3 - [4 - [3 - [t e r t - プトキシカルボニル (メチル) アミノ]
- 1 - フェニルプロポキシ] フェニル] アクリル酸

30

40

【化67】



10

(E)-メチル 3-[4-[3-[tert-butylcarbamoyl]phenyl]prop-1-enyl]アクリル酸は、2-(4-[3-(tert-butylcarbamoyl)phenyl]prop-1-enyl)酢酸メチル(実施例2参照)に関して記載したものと同じ手順に従って、収率67%で製造された。

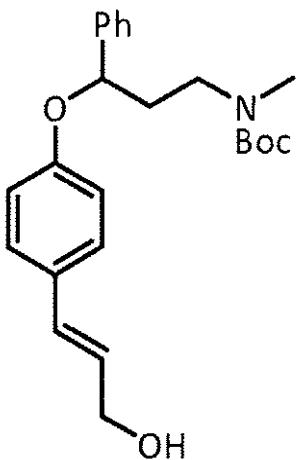
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.57 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 7.38 - 7.28 (m, 7H), 6.82 (ddd, J = 8.8, 2.8, 2.0 Hz, 2H), 6.24 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 5.18 - 5.12 (m, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.52 - 3.28 (m, 2H), 2.85 (s, 3H), 2.24 - 2.06 (m, 2H), 1.39 (br s, 9H).

20

【0150】

(E)-tert-butyl [3-[4-(3-hydroxyprop-1-enyl)phenyl]propyl] (methyl) carbamoyl acid

【化68】



30

(E)-メチル 3-[4-[3-[tert-butylcarbamoyl]phenyl]prop-1-enyl]アクリル酸(1.61g、3.79mmol)を窒素下で乾燥THF(40mL)に溶かし、0℃に冷却した。トルエン中のDIBAL-H溶液(1M)(22.7mL、22.7mmol)を滴下し、得られた溶液を3時間、10℃までゆっくり温めた。次に、これを飽和NH₄Cl溶液で急冷し、EtOAcで希釈し、濾過した。濾液をブラインで洗浄し(3回)、無水MgSO₄で乾燥させ、真空濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー(ヘキサンからヘキサン中40%EtOAcへ)により精製し、(E)-tert-butyl [3-[4-(3-hydroxyprop-1-enyl)phenyl]propyl] (methyl) carbamoyl acidと同定された1.37g(3.45mmol、91%)の無色の油状物を得た。

40

50

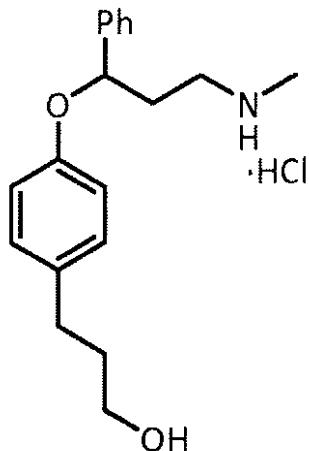
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.39 - 7.15 (m, 7H), 6.81 - 6.76 (m, 2H), 6.48 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 6.17 (dt, J = 16.0, 6.0 Hz, 1H), 5.15 - 5.09 (m, 1H), 4.26 (d, J = 5.4 Hz, 2H), 3.50 - 3.28 (m, 2H), 2.84 (s, 3H), 2.21 - 1.99 (m, 2H), 1.39 (br s, 9H).

【0151】

実施例 16

3 - [4 - [3 - (メチルアミノ) - 1 - フェニルプロポキシ] フェニル] プロパン - 1 - オール塩酸塩

【化69】

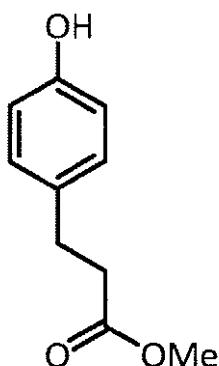


10

20

3 - (4 - ヒドロキシフェニル) プロパン酸メチル

【化70】



30

E t O H (2 0 m L) 中、(E) - メチル 3 - (4 - ヒドロキシフェニル) アクリル酸 (1 . 0 g、5 . 6 m m o l) の溶液に、P d / C (0 . 1 g) を加えた。この反応混合物を水素雰囲気 (1 バール) 下、室温で 2 1 時間、激しく攪拌した。この懸濁液をセライトパッドで濾過し、真空下で蒸発乾固し、3 - (4 - ヒドロキシフェニル) プロパン酸メチルと同定された 1 . 0 g (5 . 6 m m o l 、収率 9 9 %) の油状物を得た。

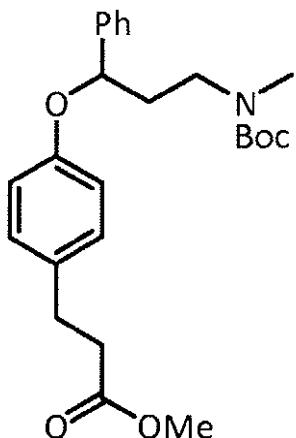
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.07 (ddd, J = 8.8, 2.8, 2.0 Hz, 2H), 6.76 (ddd, J = 8.8, 2.8, 2.0 Hz, 2H), 4.72 (br s, 1H), 3.67 (s, 3H), 2.88 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 2.60 (t, J = 7.8 Hz, 2H).

【0152】

3 - [4 - [3 - [t e r t - プトキシカルボニル (メチル) アミノ] - 1 - フェニルプロポキシ] フェニル] プロパン酸メチル

40

【化71】



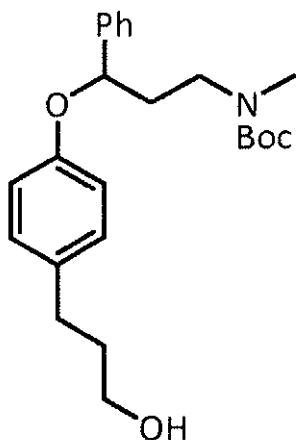
3-[4-[3-[tert-butylcarbamoyl]phenyl]propyl]acetateは、2-[4-[3-[tert-butylcarbamoyl]phenyl]propyl]acetate（実施例2参照）に関して記載したものと同じ手順に従って、収率63%で製造された。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.34 - 7.22 (m, 5H), 6.98 (ddd, J = 8.8, 2.8, 2.0 Hz, 2H), 6.73 (ddd, J = 8.8, 2.8, 2.0 Hz, 2H), 5.06 (dd, J = 8.4, 4.0 Hz, 1H), 3.64 (s, 3H), 3.48 - 3.27 (m, 2H), 2.85 - 2.79 (m, 5H), 2.53 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 2.18 - 2.00 (m, 2H), 1.39 (br s, 9H). 20

【0153】

3-[4-(3-hydroxypropyl)fenoxymethyl]-3-phenylpropanoate (メチルカルバミン酸tert-ブチル)

【化72】

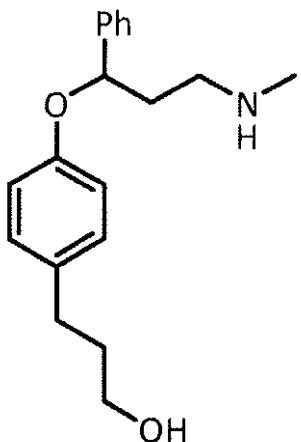


3-[4-(3-hydroxypropyl)phenyl]propanoateは、3-[4-(2-hydroxyethyl)fenoxymethyl]-3-phenylpropanoate（実施例2参照）に関して記載したものと同じ手順に従って、収率90%で製造された。 40

【0154】

3-[4-[3-(methylamino)-1-phenylpropyl]fenoxymethyl]propanoate (メチルカルバミン酸tert-ブチル)

【化73】

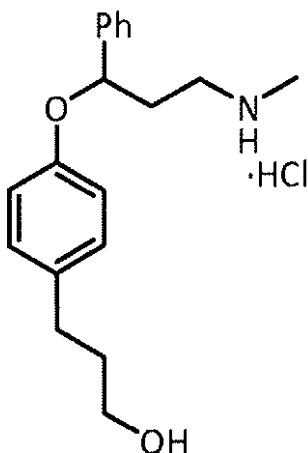


3-[4-[3-(メチルアミノ)-1-フェニルプロポキシ]フェニル]プロパン-1-オールは、2-[4-[3-(メチルアミノ)-1-フェニルプロポキシ]フェニル]エタノール（実施例2参照）に関して記載したものと同じ手順に従って、収率95%で製造された。

【0155】

3-[4-[3-(メチルアミノ)-1-フェニルプロポキシ]フェニル]プロパン-1-オール塩酸塩

【化74】



3-[4-[3-(メチルアミノ)-1-フェニルプロポキシ]フェニル]プロパン-1-オール塩酸塩は、酢酸4-[3-(メチルアミノ)-1-フェニルプロポキシ]フェネチル塩酸塩（実施例10参照）に関して記載したものと同じ手順に従って、白色固体として収率48%で製造された。

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) 7.45 - 7.24 (m, 5H), 7.02 (ddd, J = 8.8, 2.8, 2.0 Hz, 2H), 6.80 (ddd, J = 8.8, 2.8, 2.0 Hz, 2H), 5.36 (dd, J = 8.3, 4.1 Hz, 1H), 3.50 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 3.27 - 3.14 (m, 2H), 2.72 (s, 3H), 2.57 - 2.51 (m, 2H), 2.38 - 2.16 (m, 2H), 1.77 - 1.69 (m, 2H).

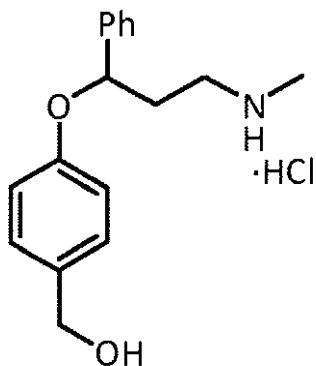
¹³C NMR (101 MHz, CD₃OD) 156.91, 141.94, 136.17, 130.22, 129.82, 129.09, 127.09, 117.06, 78.54, 62.14, 47.69, 36.02, 35.55, 33.87, 32.09.

【0156】

実施例17

[4-[3-(メチルアミノ)-1-フェニルプロポキシ]フェニル]メタノール塩酸塩

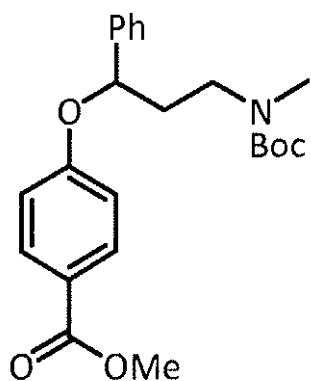
【化75】



10

4 - [3 - [t e r t - プトキシカルボニル (メチル) アミノ] - 1 - フェニルプロポキシ] 安息香酸メチル

【化76】



20

4 - [3 - [t e r t - プトキシカルボニル (メチル) アミノ] - 1 - フェニルプロポキシ] 安息香酸メチルは、2 - [4 - [3 - [t e r t - プトキシカルボニル (メチル) アミノ] - 1 - フェニルプロポキシ] フェニル] 酢酸メチル（実施例2参照）に関して記載したものと同じ手順に従って、収率62%で製造された。

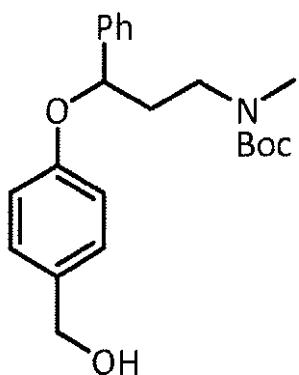
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.90 - 7.84 (m, 2H), 7.37 - 7.23 (m, 5H), 6.86 - 6.81 (m, 2H), 5.21 - 5.18 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.54 - 3.29 (s, 1H), 2.85 (br s, 3H), 2.25 - 2.05 (m, 2H), 1.48 - 1.32 (br s, 9H).

30

【0157】

3 - [4 - (ヒドロキシメチル)フェノキシ] - 3 - フェニルプロピル (メチル) カルバミン酸 t e r t - ブチル

【化77】



40

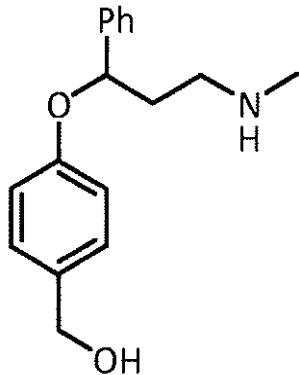
3 - [4 - (ヒドロキシメチル)フェノキシ] - 3 - フェニルプロピル (メチル) カルバミン酸 t e r t - ブチルは、3 - [4 - (2 - ヒドロキシエチル)フェノキシ] - 3 - フェニルプロピル (メチル) カルバミン酸 t e r t - ブチル（実施例2参照）に関して記

50

載したものと同じ手順に従って、収率 90 % で製造された。

【0158】

[4 - [3 - (メチルアミノ) - 1 - フェニルプロポキシ] フェニル] メタノール
【化78】

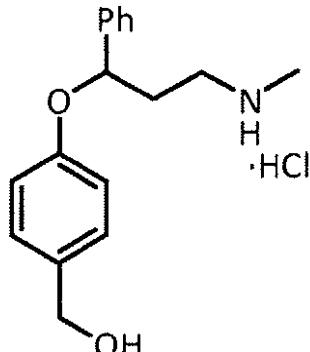


10

[4 - [3 - (メチルアミノ) - 1 - フェニルプロポキシ] フェニル] メタノールは、
2 - [4 - [3 - (メチルアミノ) - 1 - フェニルプロポキシ] フェニル] エタノール（
実施例 2 参照）に関して記載したものと同じ手順に従って製造された。

【0159】

[4 - [3 - (メチルアミノ) - 1 - フェニルプロポキシ] フェニル] メタノール塩酸塩
【化79】



20

30

[4 - [3 - (メチルアミノ) - 1 - フェニルプロポキシ] フェニル] メタノール塩酸塩は、酢酸 4 - [3 - (メチルアミノ) - 1 - フェニルプロポキシ] フェネチル塩酸塩（
実施例 10 参照）に関して記載したものと同じ手順に従って、白色固体として最後の 2 工
程に関する収率 24 % で得られた。

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) 7.41 - 7.31 (m, 4H), 7.29 - 7.24 (m, 1H), 7.16 (ddd,
J = 8.8, 2.8, 2.0 Hz, 2H), 6.85 (ddd, J = 8.8, 2.8, 2.0 Hz, 2H), 5.41 (dd, J = 8
.4, 4.1 Hz, 1H), 4.45 (s, 2H), 3.28 - 3.13 (m, 2H), 2.72 (s, 3H), 2.38 - 2.17 (m
, 2H).

¹³C NMR (101 MHz, CD₃OD) 158.10, 141.67, 135.53, 129.84, 129.48, 129.18, 127.
21, 117.09, 78.36, 64.72, 56.26, 43.70, 34.55.

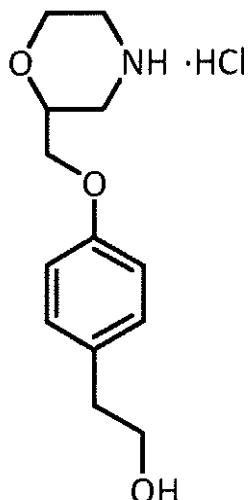
40

【0160】

実施例 18

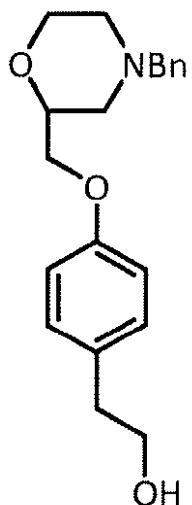
2 - [4 - (モルホリン - 2 - イルメトキシ) フェニル] エタノール塩酸塩

【化 8 0】



2 - [4 - [(4 - ベンジルモルホリン - 2 - イル) メトキシ] フェニル] エタノール

【化 8 1】



30

N a H (6 7 0 m g 、 1 6 . 8 m m o l) を窒素雰囲気下、乾燥 D M F (8 m L) に懸濁させた。この混合物を 0 に冷却した後、乾燥 D M F (8 m L) 中、 4 - (2 - ヒドロキシエチル) フエノール (1 . 8 6 g 、 1 3 . 5 m m o l) の溶液を滴下した。得られた懸濁液を 1 0 分間 0 に維持し、 7 0 で 1 時間攪拌した。次に、これを室温まで冷却し、 4 - ベンジル - 2 - (クロロメチル) モルホリン (1 . 5 2 g 、 6 . 7 3 m m o l) を滴下した。この反応混合物を 8 0 で 6 5 時間攪拌し、室温まで冷却した後、 E t O A c で希釈し、水で注意深く急冷した。二層に分け、水相を E t O A c で抽出した (6 回) 。合わせた有機画分をブライン (3 回) および水 (3 回) で洗浄し、無水 N a 2 S O 4 で乾燥させ、真空下で蒸発乾固した。得られた油状物 (3 . 3 4 g) をフラッシュクロマトグラフィー (ヘキサンからヘキサン中 6 0 % E t O A c へ) により精製し、 2 - [4 - [(4 - ベンジルモルホリン - 2 - イル) メトキシ] フェニル] エタノールと同定された 1 . 1 3 g (3 . 4 5 m m o l 、 5 1 %) の無色の油状物を得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.34 - 7.24 (m, 5H), 7.10 (d, J = 8.6, 2H), 6.86 - 6.80 (m, 2H), 4.00 - 3.84 (m, 4H), 3.79 (t, J = 6.6, 2H), 3.72 (m, 1H), 3.56 - 3.47 (m, 2H), 2.86 (d, J = 11.2, 1H), 2.78 (t, J = 6.6, 2H), 2.67 (d, J = 11.4, 1H), 2.21 (td, J = 11.4, 3.3, 1H), 2.11 - 2.02 (m, 1H).

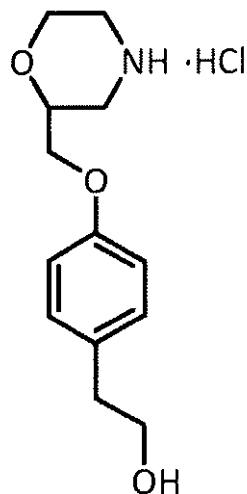
【 0 1 6 1 】

2 - [4 - (モルホリン - 2 - イルメトキシ) フェニル] エタノール塩酸塩

40

50

【化 8 2】



耐圧反応器にて、MeOH (100 mL) 中、2-[4-[(4-ベンジルモルホリン-2-イル)メトキシ]フェニル]エタノール (1.1 g, 3.45 mmol) の溶液に、濃HCl (350 μl, 4.2 mol) およびPd/C (0.1 g) を加えた。この反応混合物を水素雰囲気下 (5 バール)、室温で 24 時間、激しく攪拌した。この懸濁液をセライトパッドで濾過し、真空下で蒸発乾固し、0.85 g の淡黄色固体を得た。この固体を温イソプロピルアルコール中で再結晶させ、2-[4-(モルホリン-2-イルメトキシ)フェニル]エタノール塩酸塩と同定された 0.60 g (2.42 mmol、収率 70%) の白色固体を得た。

m.p. : 163 ~ 169

¹H NMR (400 MHz, D₂O) 7.29 (d, J = 8.3, 2H), 7.01 (d, J = 8.3, 2H), 4.24 (m, 3H), 4.19 - 4.10 (m, 1H), 3.98 (t, J = 11.8, 1H), 3.83 (t, J = 6.6, 2H), 3.52 (d, J = 12.9, 1H), 3.43 (d, J = 13.0, 1H), 3.29 (m, 2H), 2.84 (t, J = 6.6, 2H).

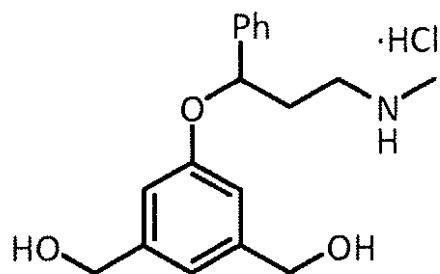
¹³C NMR (101 MHz, D₂O) 156.4, 132.6, 130.4, 115.1, 72.1, 68.1, 63.7, 62.8, 43.9, 42.7, 37.0.

【0162】

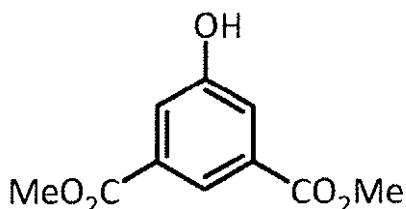
実施例 19

[5-[3-(メチルアミノ)-1-フェニルプロポキシ]-1,3-フェニレン]ジメタノール塩酸塩

【化 8 3】

5-ヒドロキシイソフタル酸ジメチル

【化 8 4】



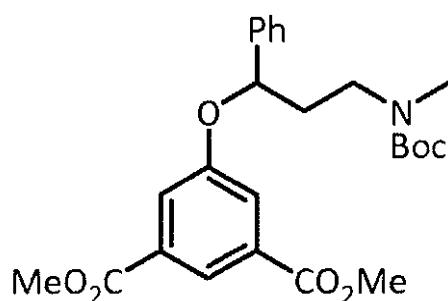
(E)-メチル 5 - ヒドロキシイソフタル酸ジメチルは、3 - (4 - ヒドロキシフェニル) アクリル酸（実施例 15 参照）に関して記載したものと同じ手順に従って、収率 80 % で製造された。 10

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 8.27 - 8.25 (m, 1H), 7.77 - 7.70 (m, 2H), 5.51 (br s, 1H), 3.94 (s, 6H).

【0163】

5 - [3 - [t e r t - プトキシカルボニル (メチル) アミノ] - 1 - フェニルプロポキシ] イソフタル酸ジメチル

【化 8 5】



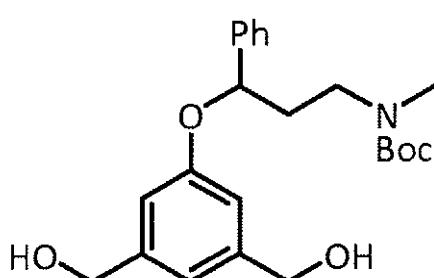
5 - [3 - [t e r t - プトキシカルボニル (メチル) アミノ] - 1 - フェニルプロポキシ] イソフタル酸ジメチルは、2 - [4 - [3 - [t e r t - プトキシカルボニル (メチル) アミノ] - 1 - フェニルプロポキシ] フェニル] 酢酸メチル（実施例 2 参照）に関して記載したものと同じ手順に従って、収率 86 % で製造された。 30

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 8.19 - 8.17 (m, 1H), 7.70 - 7.68 (m, 2H), 7.37 - 7.29 (m, 5H), 5.23 (dd, J = 7.6, 3.6 Hz, 1H), 3.89 (s, 6H), 3.50 - 3.28 (m, 2H), 2.85 (s, 3H), 2.25 - 2.14 (m, 1H), 2.14 - 2.06 (m, 1H), 1.35 (br s, 9H).

【0164】

3 - [3 , 5 - ビス (ヒドロキシメチル) フェノキシ] - 3 - フェニルプロピル (メチル) カルバミン酸 t e r t - ブチル

【化 8 6】



5 - [3 - [t e r t - プトキシカルボニル (メチル) アミノ] - 1 - フェニルプロポキシ] イソフタル酸ジメチル (1.0 g, 2.2 mmol) を窒素下、乾燥 THF (30 mL) に溶かし、0 に冷却した。水素化リチウムアルミニウム (380 mg, 10.0 mmol) を少量ずつ加え、得られた懸濁液を 0 で 2 時間、および室温で 45 分間激しく攪拌した。次に、これを 0 に冷却し、氷および 0.3 mL の 10% NaOH 溶液で注 40

10

20

30

40

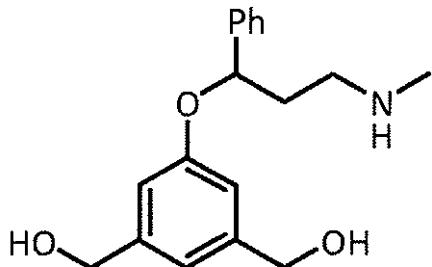
50

意深く急冷し、EtOAcで希釈し、0℃で10分間攪拌した。この懸濁液をセライトパッドで濾過し、真空濃縮し、3-[3,5-ビス(ヒドロキシメチル)フェノキシ]-3-フェニルプロピル(メチル)カルバミン酸tert-ブチルと同定された0.86g(2.1mmol、収率96%)の無色のペーストを得、これをそれ以上精製せずに次の反応で使用した。

【0165】

[5-[3-(メチルアミノ)-1-フェニルプロポキシ]-1,3-フェニレン]ジメタノール

【化87】



10

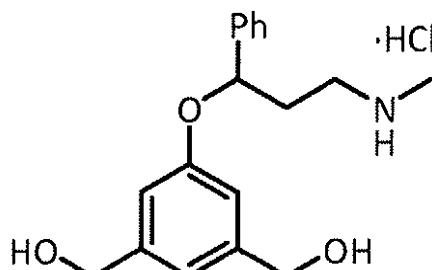
[5-[3-(メチルアミノ)-1-フェニルプロポキシ]-1,3-フェニレン]ジメタノールは、中間体2-[4-[3-(メチルアミノ)-1-フェニルプロポキシ]フェニル]エタノール(実施例2参照)に関して記載したものと同じ手順に従って製造された。

20

【0166】

[5-[3-(メチルアミノ)-1-フェニルプロポキシ]-1,3-フェニレン]ジメタノール塩酸塩

【化88】



30

[5-[3-(メチルアミノ)-1-フェニルプロポキシ]-1,3-フェニレン]ジメタノール塩酸塩は、酢酸4-[3-(メチルアミノ)-1-フェニルプロポキシ]フェニル塩酸塩(実施例10参照)に関して記載したものと同じ手順に従って、収率40%(最後の2工程)で得られた。

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.44 - 7.40 (m, 2H), 7.36 - 7.31 (m, 2H), 7.28 - 7.22 (m, 1H), 6.87 (s, 1H), 6.84 (s, 2H), 5.46 (dd, J = 8.4, 4.2 Hz, 1H), 4.48 (s, 4H), 3.27 - 3.11 (m, 2H), 2.69 (s, 3H), 2.39 - 2.19 (m, 2H).

40

¹³C NMR (101 MHz, CD₃OD) δ 159.03, 144.33, 141.77, 129.81, 129.10, 127.11, 119.18, 114.36, 78.30, 64.84, 47.59, 35.95, 33.85.

40

【0167】

実施例20~35の化合物を表1に示す。これらの化合物は、上記の反応スキーム1~6の手順を用いて製造される。これらの化合物の出発材料は、市販されているかまたは一般法を用いて合成することができる。

【0168】

【表1】
表1

実施例	構造
20	
21	
22	
23	
24	
25	
26	

表1 (続き)

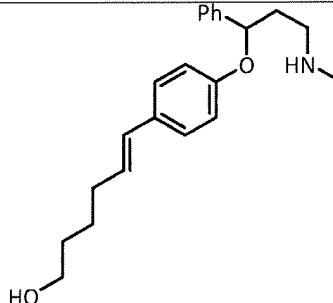
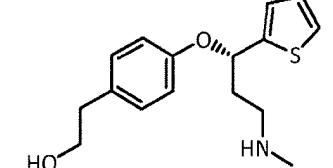
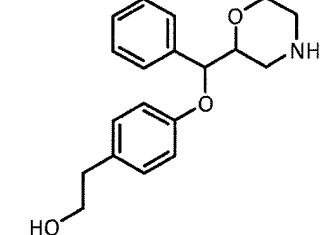
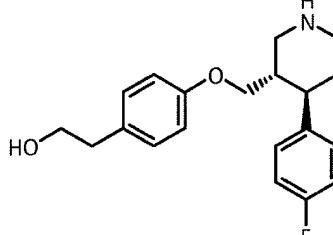
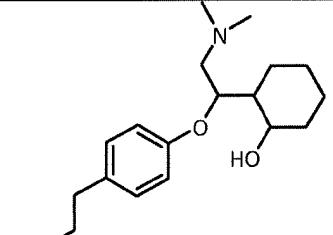
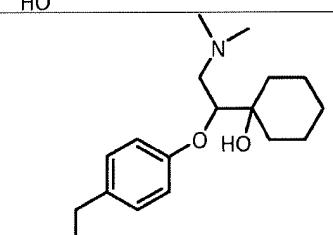
27		10
28		
29		20
30		
31		30
32		40

表1 (続き)

33		10
34		
35		20

【0169】

30

生物学的アッセイ

以下の実施例は式(I)の化合物の生物活性を示すが、本発明の範囲を限定するものとみなされるべきでない。

【0170】

ノルエピネフリン輸送体結合放射性リガンド阻害

ノルエピネフリン(NE)輸送体は、シナプス間隙からNEを除去する。NE輸送体は、セロトニンの効果を終結させ、シナプス前ニューロンによるその再利用を可能とする。本発明の化合物のこのNE輸送体へのイン・ビトロ結合および対照特異的結合(ヒト組換えCHO細胞における[³H]-ニソキセチン)の阻害率%を、Pacholczyk et al., (Nature 1991, 350(6316): 350-4に記載の方法に従って測定する。

40

【0171】

実施例2、12、13、14、16、17および19の阻害率%を表2に示す。

【0172】

【表2】

表2

実施例	濃度(μM)	ノルエピネフリン結合阻害
2	5	95%
12	10	79%
13	10	80%
14	10	85%
16	10	90%
17	10	94%
19	10	75%

10

【0173】

10 μMでの化合物1、3～11、15、18および20～32の阻害率%は、このアッセイでは65～90%の間であった。

【0174】

セロトニン輸送体結合放射性リガンド阻害

セロトニン輸送体は、シナプス間隙からセロトニンを除去する。セロトニン輸送体は、セロトニンの効果を終結させ、シナプス前ニューロンによるその再利用を可能とする。本発明の化合物のこのセロトニン輸送体への結合および対照特異的結合（ヒト組換えCHO細胞における [³H]-イミプラミン）の阻害率%を、Tatsumi et al. Eur J Pharmacol 1999, 368(2-3): 277-83に記載の方法に従って測定する。

20

【0175】

実施例12、13、14、16、17および19の阻害率%を表3に示す。

【0176】

【表3】

表3

実施例	濃度(μM)	セロトニン結合阻害
2	5	82%
12	10	78%
13	10	79%
14	10	89%
16	10	78%
17	10	97%
19	10	79%

30

【0177】

10 μMでの化合物1、3～11、15、18および20～32の阻害率%は、このアッセイでは68～82%の間であった。

40

【0178】

セロトニンおよびノルエピネフリンの取り込み阻害

10 mM～1nMの範囲の濃度での細胞アッセイにおける、本発明の化合物のノルエピネフリンおよびセロトニン取り込み阻害剤としての効果を、Galli, A. et al. J Exp Biol 1995, , 198(Pt.10): 2197-212およびGu, H. et al. J Biol Chem. 1994, 269(10):7124-30に記載の方法に従って測定する。

【0179】

50

実施例 2、12、13、14、16、17 および 19 の阻害率 % を表 4 に示す。

【0180】

【表 4】

表 4

実施例	ノルエピネフリン再取り込み阻害 (IC ₅₀ μM)	セロトニン再取り込み阻害 (IC ₅₀ μM)
2	0. 086	0. 348
12	2. 7	1. 00
13	2. 8	2. 6
14	0. 740	0. 32
16	0. 46	2. 36
17	0. 13	0. 42
19	1. 59	4. 35

【0181】

実施例 2 の生成物の場合、ノルエピネフリンの取り込みにおいて IC₅₀ 0.086 4 μM で、またセロトニンの取り込みにおいて IC₅₀ 0.328 μM で、有意な阻害が見られた。 10

【0182】

化合物 1、3 ~ 11、15、18 および 20 ~ 32 のノルエピネフリン再取り込み阻害活性は、1.6 ~ 2.9 の IC₅₀ (μM) 範囲であると測定された。 20

【0183】

化合物 1、3 ~ 11、15、18 および 20 ~ 32 のセロトニン再取り込み阻害活性は、2.5 ~ 4.8 の IC₅₀ (μM) 範囲であると測定された。 30

【0184】

マウス強制水泳試験における抗鬱活性

抗鬱活性は、Porsolt, R.-D. et al. Arch Int Pharmacodyn 1977, 229(2): 327-36 に記載されている強制水泳試験を用いて測定した。対照群に対して 50 % 以上の無動期間の減少は潜在的抗鬱活性を示す。また、一元配置 ANOVA とその後のダネット検定を、試験化合物処置群とビヒクル対照群の比較のために適用した。P < 0.05 の場合に有意と見なした。 30

【0185】

腹腔内注射により投与された用量 30 mg / kg の実施例 2 の化合物が、投与後 60 分で有意な抗鬱活性に関連していた (P < 0.05、一元配置 ANOVA とその後のダネット検定)。さらに、用量 90 mg / kg で経口 (p.o.) 投与された場合の実施例 2 の化合物も、この試験で有意な活性を示し、本化合物の抗鬱活性が示唆された。 40

【0186】

テールサスペンションアッセイにおける抗鬱活性

本発明の化合物を評価するために使用可能な、抗鬱活性を測定する別法は、Vogel, H.G. and Vogel, W.H. (Eds.) Drug Discovery and Evaluation, Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 1997, pp. 304-3059 に記載されているマウスにおけるテールサスペンション試験である。マウステールサスペンションアッセイは、投与から 60 分後に行った。テールサスペンションを開始した後 5 分間の無動期間を記録し、対照群に対する無動期間の 50 % 以上の減少が抗鬱活性を示した。また、一元配置 ANOVA とその後のダネット検定を使用することにより、試験化合物処置群とビヒクル対照群のデータを比較するための統計分析も行った。P < 0.05 の場合に有意と見なした。 50

【0187】

腹膜内に投与された用量 3.0 mg / kg の実施例 2 の化合物は、マウステールサスペンションアッセイにおいて対照群に対して有意な効果（無動期間の 50 % 以上の減少）に関連していた。陽性標品デシプラミン（3.0 mg / kg）は、経口投与後 60 分で有意な効果を惹起した（ビヒクル対照に対して $P < 0.05$ ；一元配置 ANOVA とその後のダネット検定）。さらに、9.0 mg / kg で投与された実施例 2 の化合物もこの試験において有意な活性を示し、この化合物の抗鬱効果が示唆された。実施例 3 および 4 の化合物は 9.0 mg / kg 経口投与（p.o.）で有効であった。さらに、実施例 4 は、3.0 mg / kg 経口投与（p.o.）で有意な活性を示した。

【0188】

マウスホルマリンアッセイにおける鎮痛活性

10

本発明の化合物の鎮痛活性は、Hunskaar, S. J Neurosci Methods 1985, 14(1): 69-76 に記載されているマウスホルマリン試験を用いて決定される。ホルマリン（0.02 mL、2 %）の足底注射後 30 分間、5 分間隔で後肢を舐める時間を測定した。一元配置 ANOVA とその後のダネット検定を用いた統計分析を、試験物質処置群とビヒクル対照群との比較のために適用した。 $P < 0.05$ を有意と見なした。

【0189】

実施例 2 の化合物の用量 3.0 mg / kg での腹腔内投与ならびに 9.0、3.0 および 3.0 mg / kg の経口投与は、マウスにおけるホルマリン刺激後にビヒクル対照群に比べて有意な鎮痛活性を示した。実施例 3 の化合物もまた、経口経路により 9.0 mg / kg で投与した場合に有効であり、実施例 4 の化合物は 9.0 および 3.0 mg / kg での経口摂取後に有効であった。実施例 18 の化合物は、このモデルにおいて経口経路により投与した場合に 9.0 mg / kg で鎮痛活性を示した。

20

【0190】

ドーパミン輸送体（DAT）との結合

1 つの遺伝子スーパーファミリーを構成する Na^+/Cl^- 依存性神経輸送体は、神経伝達物質活性を制限するために重要である。ドーパミンの作用は、一部には、原形質膜ノルエピネフリン輸送体（NET）によるシナプス前ドーパミンニューロンへのその取り込みを介して終結される。DATなどのモノアミン輸送体は、精神刺激薬および抗鬱薬の高親和性標的である。これらの薬剤は、輸送体を遮断し、その結果としてニューロンの取り込みを妨げることによって、中枢神経系および末梢神経系の両方において細胞外神経伝達物質濃度のレベルを上昇させ、それらの行動的および自立効果に寄与する。

30

【0191】

CHO-K1 細胞で発現されたヒトドーパミン輸送体を、変型 Tris-HCl バッファー pH 7.4 中で使用する。4.0 mg \pm アリコートを 4 度で 3 時間、0.15 nM の DAPI リガンド（[^{125}I] - RTI-55）とともにインキュベートする。非特異的結合は 1.0 mM ノミフェンシンの存在下で評価する。膜を濾過し、洗浄し、その後、そのフィルターをカウントして特異的に結合した [^{125}I] - RTI-55 を求める (Gu, H. et al. J Biol Chem 1994, 269(10): 7124-30 および Giros, B. and Caron, M.G.. Trends Pharmacol Sci 1993, 14(2): 43-9)。ノミフェンシンおよびレセルピンを対照化合物として用い、それぞれ 6.5 nM および 1.3 μM の IC_{50} 値を得た。1.0 μM での実施例 2 のインキュベーションは、[^{125}I] - RTI-55 結合の 88 % の阻害効果を示した。

40

【0192】

イン・ビトロ MTT 毒性スクリーン

本発明の化合物の 1.0 μM 濃度での毒性は、 CHO 細胞においてテトラゾリウム塩（MTT）法を用いて調べた。数グループによって報告されているように (Paimela, T. et al. Mol Vis 2012; 18: 1189-96; Hansen, M.B. et al.. J Immunol Methods 1989, 119(2): 203-10)、細胞による MTT の発色ホルマザンへの変換を含む MTT 法は、細胞増殖 / 細胞死滅の間接的測定として役立つ。

【0193】

50

MTTアッセイでは、細胞傷害性はMTTの発色と相関し、分光光度計を用いて570 nmの波長で測定される。簡単に述べれば、新鮮なMTT溶液(1×PBS中10mg/ml)を加え(1:20容量の媒体)、細胞を1.5時間インキュベートした。これらの細胞を溶解させ、紫のホルマザンを、MTT溶解バッファー(20%SDS、50%N,N-ジメチルホルムアミド、2%酢酸、25mM HCl; 媒体の容量+MTT塩溶液の容量)とともに一晩インキュベートすることにより溶液に溶かした。

【0194】

実施例2、3、4および18の化合物は、陽性対照群(10%DMSO)に比べて100%の細胞生存率を示し、これらの化合物が供試濃度では無毒であることが示唆される。

【0195】

C57BL/6マウスで評価された最大耐用量

本発明の化合物の毒性の別の評価は、Branch, D.R. *Exp Toxicol Pathol* 2009, 61(2): 133-6およびEmmenegger, U. et al. *Neoplasia* 2011, 13(1): 40-8に記載されている方法を用いて行うことができる。このアッセイの目的は、1g/kgから始まる漸増用量で本発明の化合物の毒性を評価することにより、5日間の経口投与後の無毒用量を決定することであった。

【0196】

実施例2の化合物の、5日間の経口投与後のマウスにおける経口毒性を評価したところ、5日間最大100mg/kg/日の用量で投与した場合に毒性作用を示さなかった。

【0197】

受動的回避試験

受動的回避タスクは、CNS障害の齧歯類モデルにおいて学習および記憶を評価するために使用される恐怖増大試験である。この試験では、対象は、嫌悪刺激(フットショックなど)が事前に送られた環境を避けることを学ぶ。

【0198】

これらの動物はチャンバーの明暗コンパートメントを自由に探索することができ、片側のコンパートメント内で軽度のフットショックが送られる。動物はやがてチャンバーのある種の特性をフットショックと関連付けることを学習する。刺激を回避するための、ゲートを通過するまでの潜時が学習および記憶の指標として用いられる。受動的回避タスクは、学習および記憶に対する新規な化学実体の作用を評価するため、ならびに認知に関与する機構を研究するために有用である(Cappon, G.D. *Eur J Pharmacol.* 2008 579(1-3): 225-8)。

【0199】

30mg/kgで腹腔内(i.p.)投与された実施例2を用いた受動的回避試験を行い、負の強化(0.6mAのフットショック；2秒)を用いた近時記憶および長期記憶の固定(記憶固定)を評価した。試験期間において、24時間後、実施例2で処置したマウスは、生理食塩水処置群よりもプラットフォームに有意に長い時間留まり(一元配置ANOVA F = 8.7231; P = 0.006)、近時記憶固定の有意な増強が示された。

【0200】

新奇物体認識試験

新奇物体認識タスクは、CNS障害の齧歯類モデルにおいて認識、特に記憶認識を評価するために用いられる。この試験は、既知物体よりも新奇物体の探索により長い時間を費やす齧歯類の自然傾向に基づく。新奇物体を探索するという選択は、学習および記憶認識の使用を反映する。

【0201】

新奇物体認識試験は新奇環境における活動の指標となり、海馬機能の健全性に依存する認知領域を情動的反応性、また新奇物体認識に関して試験することを可能とする。動物を、5分間のセッション1回で、2つの同じ物体(LEGO(登録商標)ピース)の存在に慣れ(訓練)、匂いをかいだいた(物体の探索は、その物体に1cm以内の距離で鼻を向ける、かつ/またはそれに鼻を付けることと定義した)。マウスに生理食塩水または供試

10

20

30

40

50

化合物を注射し、それらのホームケージに戻した。24時間の時点で、これらの動物を、同じ2つの物品の入った同じオープンフィールドに再び入れ（馴化）、各マウスの再探索を5分間記録した。1時間後、マウスをそのオープンフィールドで3分間再試験したが、この時には、「既知」の物体の一方を新奇物体（試験）に置き換えた。認識性能を解析するために、識別指数を新奇物体と既知物体を探索する時間の差として計算し、両物体の探索に費やす総時間の比として表し、これにより、総探索時間内における違いに対する補正が可能となる。この試験は、トランスジェニック系統マウスにおける認知能力の障害を評価するため、および新規な化学実体をそれらの認知に及ぼす作用に関して評価するため有用である(Zhang, R. J Alzheimers Dis 2012, 31(4): 801-12)。選択的セロトニン阻害剤としての参照薬であるフルオキセチンなどの薬物は、この動物モデルにおいて慢性投与後には向知性薬であることが記載されているが、急性投与の場合にはそうではない(Alme, M. et al. Neuroplasticity 2007, 26496)。

【0202】

実施例2で処置したマウスも新奇物体における関心を高めたが、それらは生理食塩水群に比べて有意に有効であり（実施例2：既知物体時間 = 24.4%；新奇物体時間 = 75.5%）、化合物の投与が記憶認識を増強することが示唆された。実施例2で処置したマウスは2つの物体をより良く識別し（一元配置ANOVA F = 5.433；P = 0.03）、急性条件下で処置マウスの認識能力に明らかな改善が示唆された。フルオキセチン（30mg/kg 腹腔内投与（i.p.））、モノアミンオキシダーゼ阻害剤ラサギリソルバム（3mg/kg 腹腔内投与（i.p.））およびノルエピネフリンおよびセロトニン再取り込み阻害剤ミルナシプラン（30mg/kg 腹腔内投与（i.p.））も評価したが、同じ試験条件下で認識の改善はないことが示された。

【0203】

モリス水迷路試験

家族性アルツハイマー病（AD）は、ADの特徴的なアミロイド斑診断の成分である-アミロイド42（A42）ペプチドの産生をもたらす突然変異に関連している。これらの突然変異は、アミロイドタンパク前駆体（APP）をコードする遺伝子、およびAPP切断に関する酵素プレセニリン1および2（PSEN1およびPSEN2）の遺伝子の、タンパク質分解切断部位に見られる。APP変異マウス系統J20（B6.Cg-Tg(PDGFB-APPSwInd)20Lms/2J）は、5~7か月齢までにアミロイドペプチドの沈着を生じ、海馬の歯状回および新皮質に沈着がより多く、海馬機能に依存する異常な認識特性を示す。J20マウスマodelは、これらのマウスが空間学習および空間参照記憶にロバストな障害を示すことから、認識特性に対する薬物の活性を試験するために好適な試験動物モデルである(Karl, T. et al. Behav Brain Res 2012, 228(2): 392-97; Garcia-Barroso, C. et al. Neuropharmacology 2013, 64: 114-23)。モリス水迷路試験(Vorhees, Ch. V. and Williams, M. T. Nat Protoc 2006, 1(2): 848-58)を用いたJ20マウスマodelにおける空間記憶および学習に対する実施例2の効果を、本発明者らの研究室で検討した。

【0204】

モリス水迷路試験を45個体の老齢雄マウスに適用した。21個体の野生型および25個体のJ20マウス（治療／遺伝子型の各群n = 10~11；10~14か月齢）をビヒクリまたは30mg/kgの実施例2で腹腔内（i.p.）処置した。四分割領域滞留時間%（Percent times in quadrant）、逃避潜時、ゴールまでの距離および他のパラメーターを記録し、各群間で比較し、化合物の活性を評価した。実施例2は、老齢野生型マウスにおける視空間記憶および学習の増強、ならびにいくつかのセッションでJ20にプラスの効果を示した。

【0205】

マウスにおけるニューロトロフィン可塑性シグナル伝達に対する生化学的調査

供試化合物投与後のニューロトロフィンおよびシナプス可塑性シグナル伝達における急性生化学的ニューロン変化は、投与後1時間での、海馬、線条体および皮質におけるER

10

20

30

40

50

K、Akt、ホスホリパーゼC(PLC)、TrkB、グルカゴン受容体およびCAMKIIリン酸化アッセイのウエスタンプロット評価によって検討することができる。

【0206】

生理食塩水溶液中に希釈した30mg/kg用量の供試化合物または対照生理食塩水の腹腔内(i.p.)投与によるC57BL対照マウスと処置マウスの2群の動物を用いた(各群n=6)。

【0207】

動物を、対応する時間に頸椎脱臼により屠殺し、化合物の投与から3.5~4時間後に種々の脳領域(前頭皮質、線条体、海馬、小脳)を摘出した。サンプルを回収し、-80で急速冷凍し、プロテアーゼ阻害剤(フッ化フェニルメチルスルホニル[2mm]、アブロチニン[1μg/mL]、ロイペプチド[1μg/mL]およびオルトバナジン酸ナトリウム[1mm])を含む溶解バッファー(50mM Tris-HCl[pH 7.5]、150mM NaCl、10%グリセロール、1%Triton X-100、100mM NaF、5μm ZnCl₂および10mM EGTA)中で組織をホモジナイズし、13,200gで15分間遠心分離した。これらの上清を回収し、96ウェルプレートで読み取るDcタンパク質アッセイキット(Bio-Rad、ハーキュリーズ、CA、USA)を用いてタンパク質濃度を測定した。

【0208】

62.5mM Tris-HCl(pH 6.8)、2%(w/v)SDS、10%グリセロール、140mM -メルカプトエタノールおよび0.1%(w/v)ブロモフェノールブルー中でタンパク質を変性させ、100で5分間加熱し(小胞グルタミン酸輸送体1[VGLUT1]のプロッティング:10分、60を除く)、変性ポリアクリルアミドゲル(8%アクリルアミド)にて分離し、タンパク質をニトロセルロース膜に移し、0.1%Tween-20を含有するTris緩衝生理食塩水(TBS-T)中で2回洗浄した。室温で1時間のプロッキング(5%ウシ血清アルブミンおよび5%脱脂乳を含むTBS-T溶液)の後、膜を4で一晩、以下の一次抗体:抗TrkB(1:1000)、抗ホスホ-TrkB(Y515 1:1000)、抗ERK(1:1000)、抗Akt(1:1000)、抗ホスホ-Akt(1:1000)、抗PLC-1(1:1000)および抗ホスホ-PLC-1(1:1000)でプロッティングした。

【0209】

一次抗体のインキュベーションの後、膜をTBS-Tで洗浄し、室温で1時間、適当なセイヨウワサビペルオキシダーゼコンジュゲート二次抗体(1:2000; Promega、マディソン、WI、USA)とともにインキュベートし、最後にこの反応をウエスタンプロッティングルミノール試薬(Santa Cruz Biotechnology、サンタクラーズ、CA、USA)で可視化した。ウエスタンプロット複製をスキャンし、コンピューター支援の濃度測定分析を用いて定量した。

【0210】

30mg/kg用量で腹膜内投与された実施例2の化合物の場合、図1(p-ERK)および図2(p-Akt)に示されるように、投与後1時間で、海馬に特異的なp-ERKおよびp-Aktレベルの明らかに有意な上昇が見られた。p-PLC-1には有意な変化は見られず、このことは、TrkBの下流の3つの主要な経路が上述のERK、AktおよびPLC-1であることから、起こり得る可塑性経路の活性化はTrkBの活性化に特異的ではない可能性が最も高いことを示唆する。

【0211】

よって、実施例2の化合物による処置後には、海馬におけるAktのリン酸化の増大およびERK1/2リン酸化の増大の傾向が見られた。これらの結果は実施例2の化合物をTrkBアゴニストとして同定するものではなかったが、投与1時間後のAktのシグナル伝達変換およびp-ERK傾向は、イン・ビボにおいて見られる実施例2の化合物の認識増強効果を裏付けるものである。

10

20

30

40

50

【0212】

S N 5 6 および T 4 8 細胞株におけるニューロトロフィン可塑性シグナル伝達に対するイン・ビトロ検討

本検討の目的は、S N 5 6 細胞株（マウス中隔野細胞とT R K B を発現しない神経芽腫細胞との融合物）およびT 4 8（T r k B を発現するように安定トランスフェクトされたS N 5 6）細胞株において実施例3および4のインキュベーション後のイン・ビトロでのニューロトロフィンおよびシナプス可塑性シグナル伝達における急性生化学的ニューロン変化を評価することであった。これらの変化を、E r k 、A k t 、P L C 、T r k b 、B D N F およびC R E B （c A M P 応答エレメント結合タンパク質）リン酸化アッセイのウエスタンプロット評価を用いて調べた。

10

【0213】

6 2 . 5 m M Tris - H C l (p H 6 . 8) 、 2 % (w / v) S D S 、 1 0 % グリセロール、 1 4 0 m M - メルカプトエタノールおよび 0 . 1 % (w / v) プロモフェノールブルー中でタンパク質を変性させ、 1 0 0 ℃ で 5 分間加熱し (V G L U T 1 ブロッティング： 1 0 分、 6 0 ℃ を除く) 、変性ポリアクリルアミドゲル (8 % アクリルアミド) にて分離し、タンパク質をニトロセルロース膜に移し、 0 . 1 % T w e e n - 2 0 を含有する T r i s 緩衝生理食塩水 (T B S - T) 中で 2 回洗浄した。室温で 1 時間のブロッキング (5 % ウシ血清アルブミンおよび 5 % 脱脂乳を含む T B S - T 溶液) の後、膜を 4 ℃ で一晩、以下の一次抗体：抗 T r k B 、抗ホスホ t r k B 、抗 E r k 、抗 A k t 、抗ホスホ E r k 、抗ホスホ A k t 、抗 P L C 1 、抗ホスホ P L C 1 、抗 B D N F 、抗 C R E B および抗ホスホ C R E B でプロッティングした。

20

【0214】

一次抗体のインキュベーションの後、膜を T B S - T で洗浄し、室温で 1 時間、適当なセイヨウワサビペルオキシダーゼコンジュゲート二次抗体 (P r o m e g a 、 マディソン、 W I 、 U S A) とともにインキュベートし、最後にこの反応をウエスタンプロッティングルミノール試薬 (S a n t a C r u z B i o t e c h n o l o g y 、 サンタクルーズ、 C A 、 U S A) で可視化した。ウエスタンプロット複製をスキャンし、コンピューター支援の濃度測定分析を用いて定量した。

【0215】

統計分析は、一元配置分散分析 (A N O V A) とその後の T u k e r の多重事後比較検定を用いて行った。

30

【0216】

p C R E B および C R E B に対する染色により、これらの膜にさらなるスクリーニングを行った後では、実施例3および実施例4は両細胞株で C R E B のリン酸化を有意に増大し (図 3 参照) 、このことは、それが B D N F 依存的機構ではないことを強く示唆する。

【0217】

これまでのイン・ビオ認識結果と急性アッセイにおける E r k および A k t の活性化の遅延を考慮すると、ニューロン可塑性の改善に反映され得る他の主要な経路 (例えば、他の栄養因子、神経伝達物質受容体または生化学的な細胞下経路の活性化によるもの) を排除できず、 C R E B のリン酸化は記載のイン・ビオ効果に重要な役割を果たす可能性があるが、それは多くの様式で調節され得る複数の重要な経路のうちの 1 つの主要な標的であることは注目に値する。

40

【0218】

野生型老齢マウスにおける認識欠陥に対する実施例2の化合物の慢性効果 (3 か月処置)

野生型老齢マウスにおける認識に対する、経口摂取により投与された実施例2の化合物の慢性投与 (水道水を満たした転倒させた 2 5 m L 目盛り付き容器にアクセスすることにより 3 ヶ月間、 1 0 m g / k g / 日) の効果を検討した。

【0219】

実施例2の化合物による 3 か月間の慢性処置の効果を調べるために、新奇物体認識および Y 迷路試験を用いた。

50

【0220】

実施例2の化合物による3か月間の処置は、対照マウスの識別指数を回復させることができた（野生型対照と野生型実施例2のポンフェローニ事後比較 $p = 0.055$ ）。重要なことには、実施例2の化合物は、十分な識別能を示さなかった老齢WTマウスの認識記憶にプラスの効果を持っていた。これらの結果は、実施例2の化合物が老齢マウスにおいて潜在的な認識増強特性を持ち、これが加齢に関連する認識不全を標的とするに極めて適切であり得ることを示唆する。

【0221】

脆弱Xマウス認識欠陥モデルにおける実施例2の化合物の急性効果

脆弱X症候群（FXS）は、ヒトの精神遅滞の一般的な遺伝的原因である。この障害の挙動特徴には、認知障害、多動、注意欠陥、感覚過敏、社会的孤立および不安行動が含まれる。FXSは、X染色体上にある脆弱X精神遅滞（FMR1）遺伝子のCGG反復領域の拡張から起こる。結果として、この遺伝子は高メチル化を受け、そのmRNAへの転写が不活性化される。脳においては、FMR1遺伝子のタンパク質産物（FMRP）は、シナプス機能およびシナプスの可塑性に有用な役割を持ち(Brown, Jin et al. 2001 Cell 107(4): 477-487.)、このタンパク質の欠如でFXS患者の挙動および身体の異常が説明できる。

10

【0222】

この疾患のマウスモデルが、FMR1遺伝子を欠損させることにより作出されている（ノックアウト、KOマウス）(Bakker C E 1994 Cell 78(1): 23-33)。Fmr1 KOマウスは、このヒト症候群の身体的および挙動的特徴のいくつかを再現することができる。これらのマウスは多動を示し、モリス水迷路での空間学習障害、不安様応答の変化、異常な社会的行動を示す。

20

【0223】

Fmr1 KOモデルにおける社会的障害に対する実施例2の効果を検討した。社会的行動は、プレクシグラス製のアリーナ（長さ70cm×幅70cm×高さ30cm）からなるオープンフィールドにて調べた。ビデオトラッキングソフトウェアSMART（Panlab、スペイン）に接続したオーバーヘッドカメラを用いて、動物の行動を監視した。この試験計画には3つのセッションが含まれた。

30

【0224】

1) 飼化セッション プレキシガラス製の、2つの空の透明シリンダー（直径30cm×高さ40cm）が入ったアリーナに10分間動物を馴らした。これらのシリンダーは相互作用点を設けるために孔を開け、オープンフィールドの2つの角に配置した。これらのシリンダーを探索する時間を10分の間記録した。この馴化セッションの後、マウスに生理食塩水または実施例2（30mg/kg 腹腔内投与（i.p.））の急性注射を施し、それらのケージに戻した。

【0225】

2) 社会的相互作用 24時間後に動物を、一方のシリンダーは空で、他方のシリンダーには新奇な個体（刺激）を入れた2つのシリンダーを含むアリーナに戻した。2つのシリンダーを探索する時間を10分間記録した。成体雄マウスが示す群階層および未知個体に対する攻撃性を回避するために、刺激個体は常に若齢マウス（2か月齢未満）とした。加えて、刺激個体は被験マウスと遺伝子型を一致させた。刺激個体の位置は、動物間でバランスをとった。この社交性セッションの後に、マウスに生理食塩水または実施例2（30mg/kg 腹腔内投与（i.p.））のいずれかの急性注射を施した。

40

【0226】

3) 社会的認識 24時間後に動物を、一方のシリンダーに社会的相互作用セッション中に見せた個体と同じ刺激個体（既知）を入れ、他方のシリンダーには新奇な刺激個体を入れた2つのシリンダーを含むアリーナに戻した。両刺激とも、若齢動物として、遺伝子型を一致させた。既知刺激の位置は、社会的相互作用セッション中にそれが存在していた位置のままとし、動物間でバランスをとった。被験マウスは試験を終えたところで、刺

50

激マウスからの嗅覚信号への暴露を避けるために、他のケージの相手が試験を終えるまで別のケージで個別飼育を維持した。総ての場合で、同じケージからのマウスは、既知または新奇のいずれかの同じ刺激に曝すこととはなかった。2つのシリンドーを探索する時間を10分間記録した。識別指数を、 $[(\text{新奇刺激マウス探索時間} - \text{既知刺激マウス探索時間}) / \text{総探索時間}] \times 100$ として計算した。アリーナおよびシリンドーは、嗅覚信号を避けるため、動物ごとによく洗浄した。探索の総ての測定値は、遺伝子型および処置を伏せた実験者によって手で記録された。探索行動は、動物が鼻をシリンドーに2cm以内の距離で向けることと定義した。シリンドーから14cmの近位区域は相互作用区域と定義し、これらの区域で費やす時間を探索行動指標として記録した。

【0227】

10

実施例2の急性投与は、WTマウスおよびfmr1 KOマウスが既知刺激の探索に費やす時間を有意に減らした（図4A、二元配置ANOVA、処置効果 $F_{1,47} = 6.478$ 、 $p = 0.015$ ）。興味深いことに、実施例2は、KOマウスにおいて検出された社会的行動の変化を完全に回復させた。実施例2の急性暴露は、fmr1 KOマウスが新奇刺激付近で費やす時間を有意に引き延ばす（図4B、事後検定としてのボンフェローニ KO生理食塩水対、KO実施例2 $p = 0.003$ ）とともに、既知個体付近で費やす時間を減らした（図4B、事後検定としてのボンフェローニ KO生理食塩水対、KO実施例2 $p = 0.038$ ）。加えて、実施例の投与は、fmr1 KOマウスで検出された社会的認識の欠如を完全に補償した（図4C、事後検定としてのボンフェローニ KO生理食塩水対、KO実施例2 $p = 0.006$ ）。

20

【0228】

実施例2の急性投与は、fmr1 KOマウスの社会的異常性を完全に回復させた。実施例2による処置の後、fmr1 KOマウスが新奇刺激マウスの探索に費やす減少した時間を、野生型動物で検出されたものに匹敵するレベルに引き上げた。対照的に、実施例2は、野生型マウスにおける社会的認識を改変することはなかった。

【0229】

神経可塑性と認識活性の関係

神経可塑性は、神経系がその構造および機能を再編成することにより侵害刺激に応答する能力である。神経可塑性は、脳損傷および脳卒中、精神障害および嗜癖性障害、小児発達障害、神経変性および加齢としての生理学的状態および病的状態に重要な役割を果たす。

30

神経可塑性は、機能の獲得として、または機能欠損もしくは損傷の増大などのマイナスの結果を伴って見なければならない。よって、この文脈で、神経可塑性を支持する分子機構は薬理学的脆弱性も持つ。例えば、可塑性を増進する薬理学的介入は、NMDAの遮断によって消失し（デキストロメトルファン）、またはGABA性トーンを増強させ得る（口ラゼパム）。

【0230】

40

逆に、認知両方と抗鬱投薬は神経可塑性を増進する同様の神経機構に関与している可能性があることを示唆している著者もいる。慢性投与後のセロトニンおよびノルエピネフリンなどの脳の神経伝達物質の阻害は、脳由来神経栄養因子（BDNF）の増加および扁桃体および海馬細胞のTrkB受容体の活性化を介して神経可塑性を増進し得る。ヒストンデアセチラーゼ（HDAC）阻害剤またはmTOR阻害剤などの他の神経薬理学的介入も、神経可塑性を増強すると提案されている。

【0231】

本発明の化合物は、認知障害を伴う黒質緻密部（SNc）障害の治療のために企図される。これらの化合物の一部を用いたイン・ビトロ研究は、ノルエピネフリンおよびセロトニンのバランスのとれた再取り込み阻害を示す。加えて、拳動的齧歯類モデルにおけるイン・ビトロ研究は、本発明の化合物の投与は、探索には影響を及ぼさず（活動ケージおよび馴化・脱馴化試験）、また、短期記憶および長期記憶を増強する（受動的回避および物体認識試験）ことを示す。これまでの本発明の化合物を用いた海馬試験および皮質・海馬試

50

験で決定された精神活性効果は、認識促進作用を示す。本発明の化合物の投与後の A k t および E R K 経路を評価する ex vivo 研究 (p - A k t および p - E R K の増加) および学習、認知および神経突起成長に関与する転写因子である C R E B のリン酸化 (c M A P 応答エレメント結合タンパク質) のイン・ビトロ增加は、イン・ビボで見られた認識促進効果に関する分子機構が神経可塑性の増強に関連していることを示唆する。

【 0 2 3 2 】

これらのイン・ビトロおよびイン・ビボでの結果を考え合わせると、神経可塑性により媒介される認識増強が示唆され、本発明の化合物は、アルツハイマー病、パーキンソン病またはハンチントン病などの神経変性疾患だけでなく、学習および記憶の障害を伴う疾患（自閉症性障害、脆弱 X 症候群、ダウン症候群、レット症候群など）の治療のために潜在的に有用な予知薬 (precognitive drugs) となる。

10

【 0 2 3 3 】

医薬組成物

本発明はまた、式 (I) の化合物と生理学的担体を含んでなる、薬学上活性な組成物を含む。これらの有効組成物は、経口、皮下、非経口、局所（軟膏、クリーム、粉末）的に、滴剤として、または鼻腔もしくは口内剤としてのいずれかで投与することができる。

【 0 2 3 4 】

以下、医薬組成物の例を、それらが何ら本発明の限定でないという理解のもとで示す。

【 0 2 3 5 】

処方例 1：非経口投与用組成物

20

これらの組成物は、生理学的に許容される無菌水性または非水性溶液、エマルション、懸濁液および注射溶液として再構成するための粉末を含んでなり得る。

【 0 2 3 6 】

粉末形態の本発明の化合物は、ポリソルベート 80、塩化カリウム、第一リン酸塩、塩化ナトリウム、第二リン酸ナトリウムおよび所望の容量に調製される注射水からなるリン酸緩衝生理食塩水に希釈してよい。

【 0 2 3 7 】

くも膜下腔内使用のためのリポソーム注射液は、式 (I) の化合物の無菌注射可能懸濁液に調製し、多胞体脂質に基づく粒子中に封入してよい。

【 0 2 3 8 】

30

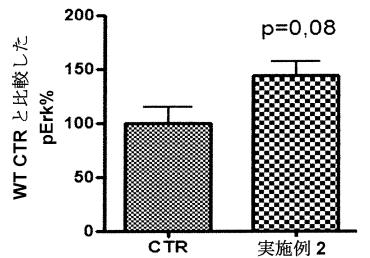
処方例 2：経口投与用の錠剤およびカプセル剤

非有効成分としてラクトース、ステアリン酸マグネシウム、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリエチレングリコール、ポビドン、グリコール酸ナトリウムデンプンおよび二酸化チタンを含有する錠剤を調製することができる。

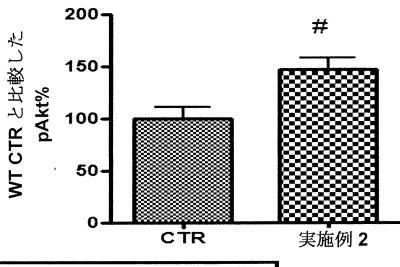
【 0 2 3 9 】

非有効成分としてタルク、ラウリル硫酸ナトリウム、セルロイド二酸化ケイ素、ステアリン酸マグネシウム、二酸化チタン (E 171) 、ゼラチン硬カプセル剤、ブラックインク、プロピレングリコールおよびセラックを含有するカプセル剤を調製することができる。

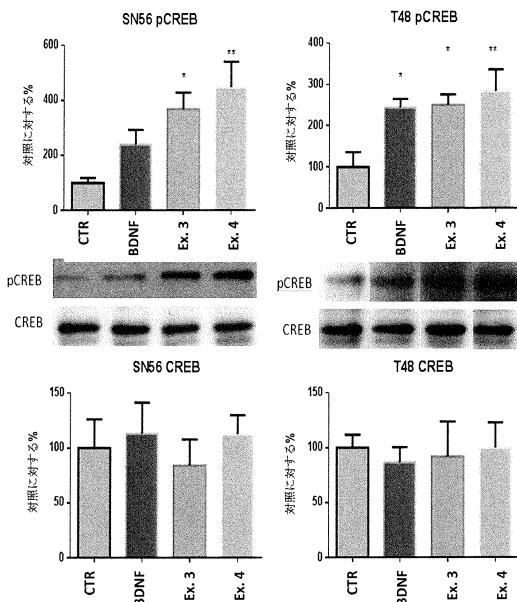
【図1】



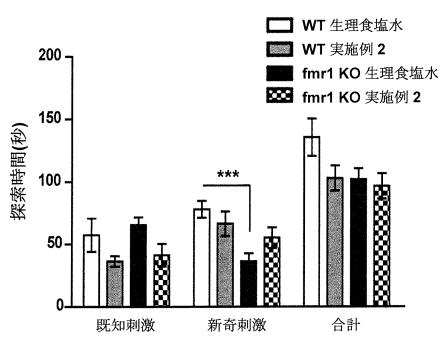
【図2】



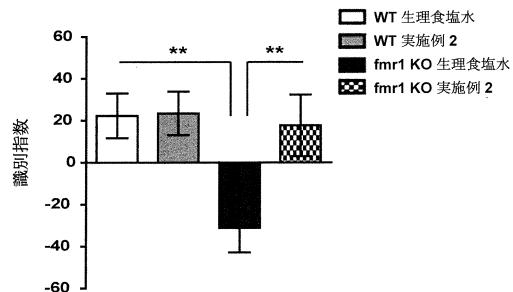
【図3】



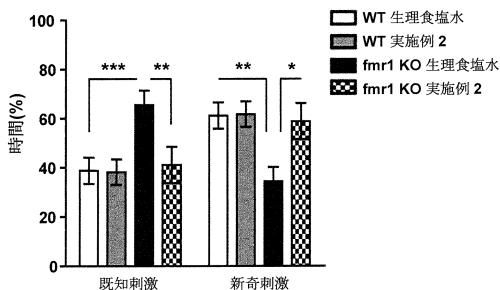
【図4 A】



【図4 C】



【図4 B】



フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I
A 6 1 K	31/4015 (2006.01)	A 6 1 K 31/4015
A 6 1 K	31/138 (2006.01)	A 6 1 K 31/138
A 6 1 K	31/381 (2006.01)	A 6 1 K 31/381
A 6 1 K	31/5375 (2006.01)	A 6 1 K 31/5375
A 6 1 K	31/445 (2006.01)	A 6 1 K 31/445
A 6 1 P	25/00 (2006.01)	A 6 1 P 25/00
A 6 1 P	25/28 (2006.01)	A 6 1 P 25/28
A 6 1 P	25/14 (2006.01)	A 6 1 P 25/14
A 6 1 P	25/18 (2006.01)	A 6 1 P 25/18
A 6 1 P	25/24 (2006.01)	A 6 1 P 25/24
A 6 1 P	25/20 (2006.01)	A 6 1 P 25/20
A 6 1 P	25/16 (2006.01)	A 6 1 P 25/16
A 6 1 P	21/00 (2006.01)	A 6 1 P 21/00
A 6 1 P	25/08 (2006.01)	A 6 1 P 25/08
A 6 1 P	9/00 (2006.01)	A 6 1 P 9/00
A 6 1 K	45/00 (2006.01)	A 6 1 K 45/00
A 6 1 K	31/165 (2006.01)	A 6 1 K 31/165
A 6 1 K	31/385 (2006.01)	A 6 1 K 31/385
A 6 1 K	31/404 (2006.01)	A 6 1 K 31/404
A 6 1 K	31/7004 (2006.01)	A 6 1 K 31/7004
C 0 7 C	217/28 (2006.01)	C 0 7 C 217/28
C 0 7 D	209/30 (2006.01)	C 0 7 D 209/30
C 0 7 D	339/04 (2006.01)	C 0 7 D 339/04

(72)発明者 ホセ、アール、プロウス

スペイン国バルセロナ、ランブラ、カタルーニャ、135、テルセロ2、プロウス、インスティテュート、フォー、バイオメディカル、リサーチ、ソシエダッド、アノニマ

(72)発明者 ネウス、セラデル

スペイン国バルセロナ、ランブラ、カタルーニャ、135、テルセロ2、プロウス、インスティテュート、フォー、バイオメディカル、リサーチ、ソシエダッド、アノニマ

(72)発明者 ラモン、フロレス

スペイン国バルセロナ、ランブラ、カタルーニャ、135、テルセロ2、プロウス、インスティテュート、フォー、バイオメディカル、リサーチ、ソシエダッド、アノニマ

(72)発明者 ノエミ、ガルシア デルガド

スペイン国バルセロナ、ランブラ、カタルーニャ、135、テルセロ2、プロウス、インスティテュート、フォー、バイオメディカル、リサーチ、ソシエダッド、アノニマ

(72)発明者 マルセル・リ、カルボ、バニユス

スペイン国バルセロナ、ランブラ、カタルーニャ、135、テルセロ2、プロウス、インスティテュート、フォー、バイオメディカル、リサーチ、ソシエダッド、アノニマ

審査官 早川 裕之

(56)参考文献 特表2007-535529(JP,A)

特表2007-535530(JP,A)

特表2004-532834(JP,A)

特表2008-538207(JP,A)

特表2005-531523(JP,A)

国際公開第2013/171281(WO,A1)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C 07 C 217/18
C 07 D 207/263
C 07 D 211/22
C 07 D 265/30
C 07 D 333/20
C 07 C 217/28
C 07 D 209/30
C 07 D 339/04
A 61 K 31/138~7004
A 61 K 45/00
A 61 P 9/00
A 61 P 21/00
A 61 P 25/00~28

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