

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2009-530274

(P2009-530274A)

(43) 公表日 平成21年8月27日(2009.8.27)

(51) Int.Cl.	F 1	テーマコード (参考)
C07D 401/10 (2006.01)	C07D 401/10	4C050
C07D 403/10 (2006.01)	C07D 403/10	C S P
C07D 401/14 (2006.01)	C07D 401/14	4C065
C07D 471/04 (2006.01)	C07D 471/04	1O4Z
C07D 403/14 (2006.01)	C07D 471/04	4C086
		1O7Z

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 83 頁) 最終頁に続く

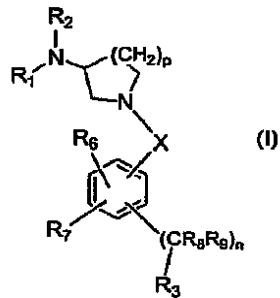
(21) 出願番号	特願2009-500385 (P2009-500385)	(71) 出願人	591011502 ワイス W y e t h アメリカ合衆国 O 7 9 4 0 - 0 8 7 4 ニュ ージャージー州マディソン、ファイブ・ジ ラルダ・ファームズ
(86) (22) 出願日	平成19年3月8日 (2007.3.8)	(74) 代理人	100092783 弁理士 小林 浩
(85) 翻訳文提出日	平成20年11月4日 (2008.11.4)	(74) 代理人	100095360 弁理士 片山 英二
(86) 國際出願番号	PCT/US2007/005776	(74) 代理人	100120134 弁理士 大森 規雄
(87) 國際公開番号	W02007/108936	(74) 代理人	100104282 弁理士 鈴木 康仁
(87) 國際公開日	平成19年9月27日 (2007.9.27)		
(31) 優先権主張番号	60/782,513		
(32) 優先日	平成18年3月15日 (2006.3.15)		
(33) 優先権主張国	米国(US)		
(31) 優先権主張番号	60/859,079		
(32) 優先日	平成18年11月15日 (2006.11.15)		
(33) 優先権主張国	米国(US)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】ヒスタミン-3アンタゴニストとしてのN-置換-アザシクリルアミン化合物

(57) 【要約】

本発明は、ヒスタミン3受容体に関連するまたはその影響を受けた中枢神経系障害の治療のための、式(I)の化合物およびその使用法を提供する。本発明は、式(I)のN-置換-アザシクリルアミン化合物、またはその立体異性体、または薬学的に許容されるその塩を提供する。本発明は、H3受容体の阻害剤であり、H3受容体に関連するまたはその影響を受けた種々の中枢神経系障害の治療における治療剤として有用な化合物を提供することを目的とする。本発明の別の目的は、H3受容体に関連するまたはその影響を受けた中枢神経系障害の治療に有用な治療方法および医薬組成物を提供することである。

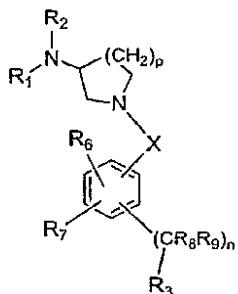


【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 I の化合物

【化 1】



(I)

[式中、

 X は、 CO 、 CH_2 、 または SO_m であり、 p および n は、 それぞれ個別に、 1、 2、 または 3 の整数であり、 m は、 0 または 1 もしくは 2 の整数であり、

20

 R_1 および R_2 は、 それぞれ独立に、 H または場合によって置換されているアルキル基であるか、 または R_1 および R_2 は、 それらが結合した原子とともに、 N 、 O 、 または S から選択される 1 個または 2 個のさらなるヘテロ原子を場合によって含有する、 場合によって置換されている 4 ~ 7 員環を形成してもよく、 R_3 は、 NR_4R_5 、 または各基が場合によって置換されているアリールもしくはヘテロアリール基であり、 R_4 および R_5 は、 それらが結合した原子とともに、 N 、 O 、 または S から選択される 1 ~ 3 個のさらなるヘテロ原子を場合によって含有する、 場合によって置換されている縮合二環式、 三環式、 または四環式の 9 ~ 15 員環系を形成し、 R_6 および R_7 は、 それぞれ独立に、 H 、 ハロゲン、 OR_{10} 、 またはそれら場合によって置換されているアルキル、 アルケニル、 アルキニル、 シクロアルキル、 シクロヘテロアルキル、 アリール、 もしくはヘテロアリール基であり、

30

 R_8 および R_9 は、 それぞれ独立に、 H またはそれら場合によって置換されているアルキル、 シクロアルキル、 もしくはアリール基であり、 R_{10} は、 H または場合によって置換されているアルキル基である]、 またはその立体異性体、 または薬学的に許容されるその塩。

【請求項 2】

 X は CO または CH_2 である、 請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 3】

 n は 1 であり、 p は 1 または 2 である、 請求項 1 または 2 に記載の化合物。

【請求項 4】

 R_8 および R_9 は、 それぞれ独立に、 H またはメチルである、 請求項 1 から 3 のいずれか一項に記載の化合物。

40

【請求項 5】

 R_1 および R_2 は、 それらが結合した原子とともに 5 員環を形成する、 請求項 1 から 4 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 6】

 R_3 は、 NR_4R_5 または場合によって置換されているインドール、 インダゾール、 フェニル、 もしくはベンズイミダゾール環である、 請求項 1 から 5 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 7】

50

R_3 は、 $N R_4 R_5$ または該ベンズイミダゾール環の 2 位に結合した、場合によって置換されているベンズイミダゾール環であり、 R_4 および R_5 は、それらが結合した原子とともに、場合によって置換されているインドール、インダゾール、またはベンズイミダゾール環を形成する、請求項 1 から 5 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 8】

下記

N, N - ジメチル - 1 - { 4 - [(2 - フェニル - 1 H - ベンズイミダゾール - 1 - イル) メチル] - ベンゾイル } ピロリジン - 3 - イルアミン ;
 (3 - S) - N, N - ジメチル - 1 - { 4 - [(2 - フェニル - 1 H - ベンズイミダゾール - 1 - イル) メチル] - ベンゾイル } ピロリジン - 3 - イルアミン ;
 (3 - R) - N, N - ジメチル - 1 - { 4 - [(2 - フェニル - 1 H - ベンズイミダゾール - 1 - イル) メチル] - ベンゾイル } ピロリジン - 3 - イルアミン ;
 N, N - ジメチル - 1 - { 4 - [(6 - フルオロ - 1 H - ベンズイミダゾール - 1 - イル) メチル] - ベンゾイル } ピロリジン - 3 - イルアミン ;
 N, N - ジメチル - 1 - { 4 - [(6 - メチル - 1 H - ベンズイミダゾール - 1 - イル) メチル] - ベンゾイル } ピロリジン - 3 - イルアミン ;
 N, N - ジメチル - 1 - { 4 - [(5 - フルオロ - 1 H - ベンズイミダゾール - 1 - イル) メチル] - ベンゾイル } ピロリジン - 3 - イルアミン ;
 N, N - ジメチル - 1 - { 4 - [(4 - フルオロ - 1 H - ベンズイミダゾール - 1 - イル) メチル] - ベンゾイル } ピロリジン - 3 - イルアミン ;
 N, N - ジメチル - 1 - [3 - (1 H - ベンズイミダゾール - 1 - イル) メチル] - ベンゾイル } ピロリジン - 3 - イルアミン ;
 N, N - ジメチル 1 - [4 - (1 H - インドール - 1 - イルメチル) ベンゾイル] ピロリジン - 3 - イルアミン ;
 N, N - ジメチル 1 - { [4 - (2 , 3 , 4 , 9 - テトラヒドロ - 1 H - カルバゾール) メチル] ベンゾイル } ピロリジン - 3 - イルアミン ;
 N, N - ジメチル 1 - { [4 - (2 - メチル - 1 H - インドール - 1 - イル) メチル] ベンゾイル } ピロリジン - 3 - イルアミン ;
 N, N - ジメチル 1 - { [4 - (5 - メトキシ - 1 H - インドール - 1 - イル) メチル] ベンゾイル } ピロリジン - 3 - イルアミン ;
 N, N - ジメチル 1 - { [4 - (5 - メトキシ - 2 - フェニル - 1 H - インドール - 1 - イル) メチル] ベンゾイル } ピロリジン - 3 - イルアミン ;
 N, N - ジメチル 1 - { [4 - (7 - アザ - 1 H - インドール - 1 - イル) メチル] ベンゾイル } ピロリジン - 3 - イルアミン ;
 N, N - ジメチル 1 - { [4 - (1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 1 - イル) メチル] ベンゾイル } ピロリジン - 3 - イルアミン ;
 N, N - ジメチル 1 - { [4 - (2 - メチル - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 1 - イル) メチル] ベンゾイル } ピロリジン - 3 - イルアミン ;
 N, N - ジメチル 1 - { [4 - (5 - ヒドロキシ - 1 H - インドール - 1 - イル) メチル] ベンゾイル } ピロリジン - 3 - イルアミン ;
 N, N - ジメチル 1 - { [4 - (1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 1 - イル) メチル] ベンゾイル } ピロリジン - 3 - イルアミン ;
 N, N - ジメチル 1 - { [4 - (5 - フルオロ - 1 H - インドール - 1 - イル) メチル] ベンゾイル } ピロリジン - 3 - イルアミン ;
 N, N - ジメチル 1 - { [4 - (3 - シアノ - 1 H - インドール - 1 - イル) メチル] ベンゾイル } ピロリジン - 3 - イルアミン ;
 N, N - ジメチル 1 - { [4 - (2 - フェニル - 1 H - イミダゾール - 1 - イル) メチル] ベンゾイル } ピロリジン - 3 - イルアミン ;
 10
 20
 30
 40
 50

1' - { 4 - [(2 - フェニル - 1H - ベンズイミダゾール - 1 - イル) メチル] ベンゾイル } - 1 , 3' - ビピロリジン ;

1' - { 4 - [(5 - クロロ - 2 - メチル - 1H - ベンズイミダゾール - 1 - イル) メチル] ベンゾイル } - 1 , 3' - ビピロリジン ;

1' - { 4 - [(6 - クロロ - 2 - メチル - 1H - ベンズイミダゾール - 1 - イル) メチル] ベンゾイル } - 1 , 3' - ビピロリジン ;

1' - { 4 - [(6 - メチル - 1H - ベンズイミダゾール - 1 - イル) メチル] ベンゾイル } - 1 , 3' - ビピロリジン ;

1' - { 4 - [(5 - フルオロ - 1H - ベンズイミダゾール - 1 - イル) メチル] ベンゾイル } - 1 , 3' - ビピロリジン ;

(2 - R) - 1' - { 4 - [(1H - ベンズイミダゾール - 1 - イルメチル) ベンゾイル] - 2 - メチル - 1 , 3' - ビピロリジン ;

(3' - R) - 1' - { 4 - [(2 - メチル - 1H - ベンズイミダゾール - 1 - イル) メチル] ベンゾイル } - 1 , 3' - ビピロリジン ;

(3' - S) - 1' - { 4 - [(2 - メチル - 1H - ベンズイミダゾール - 1 - イル) メチル] ベンゾイル } - 1 , 3' - ビピロリジン ;

(3' S) - [4 - (1H - インドール - 1 - イルメチル) ベンゾイル] - 1 , 3' - ビピロリジン ;

(3' S) - [4 - (1H - インダゾール - 1 - イルメチル) ベンゾイル] - 1 , 3' - ビピロリジン ;

(3' S) - 1' - { 4 - [(5 - クロロ - 2 - メチル - 1H - ベンズイミダゾール - 1 - イル) メチル] ベンゾイル } - 1 , 3' - ビピロリジン ;

(3' S) - 1' - { 4 - [(6 - クロロ - 2 - メチル - 1H - ベンズイミダゾール - 1 - イル) メチル] ベンゾイル } - 1 , 3' - ビピロリジン ;

(3' S) - 1' - { 4 - [(6 - フルオロ - 1H - ベンズイミダゾール - 1 - イル) メチル] ベンゾイル } - 1 , 3' - ビピロリジン ;

(3' S) - 1' - { 4 - [(6 - フルオロ - 1H - ベンズイミダゾール - 1 - イル) メチル] ベンジル } - 1 , 3' - ビピロリジン ;

(3' S) - 1' - { 4 - [(5 - フルオロ - 1H - ベンズイミダゾール - 1 - イル) メチル] ベンジル } - 1 , 3' - ビピロリジン ;

(3' S) - 1' - { 4 - [(5 - フルオロ - 1H - ベンズイミダゾール - 1 - イル) メチル] ベンゾイル } - 1 , 3' - ビピロリジン ;

(3' S) - 1' - { 4 - [(7 - クロロ - 1H - インドール - 1 - イル) メチル] ベンゾイル } - 1 , 3' - ビピロリジン ;

9 - { 4 - [(3' S) - 1 , 3' - ビピロリジン - 1 - イルカルボニル] ベンジル } - 9H - カルバゾール ;

(3' - S) - 1' - { 4 - [(1S) - 1 - (2 - メチル - 1H - ベンズイミダゾール - 1 - イル) エチル] ベンゾイル } - 1 , 3' - ビピロリジン ;

(3' - S) - 1' - { 4 - [(1R) - 1 - (2 - メチル - 1H - ベンズイミダゾール - 1 - イル) エチル] ベンゾイル } - 1 , 3' - ビピロリジン ;

(3' - S) - 1' - [4 - (1H - ベンズイミダゾール - 1 - イルメチル) ベンジル] - 1 , 3' - ビピロリジン ;

(3' - S) - 1' - [4 - (1H - ベンズイミダゾール - 1 - イルメチル) ベンゾイル] - 1 , 3' - ビピロリジン ;

N , N - ジメチル - 1 - { 4 - [(2 - フェニル - 1H - ベンズイミダゾール - 1 - イル) メチル] ベンジル } ピロリジン - 3 - イルアミン ;

(3 - S) - N , N - ジメチル - 1 - { 4 - [(2 - フェニル - 1H - ベンズイミダゾール - 1 - イル) メチル] ベンジル } ピロリジン - 3 - イルアミン ;

(3 - R) - N , N - ジメチル - 1 - { 4 - [(2 - フェニル - 1H - ベンズイミダゾール - 1 - イル) メチル] ベンジル } ピロリジン - 3 - イルアミン ;

10

20

30

40

50

N, N -ジメチル - 1 - { 4 - [(6 - フルオロ - 1 H - ベンズイミダゾール - 1 - イル) メチル] - ベンジル } ピロリジン - 3 - イルアミン ;

N, N -ジメチル - 1 - { 4 - [(6 - メチル - 1 H - ベンズイミダゾール - 1 - イル) メチル] - ベンジル } ピロリジン - 3 - イルアミン ;

N, N -ジメチル - 1 - { 4 - [(5 - フルオロ - 1 H - ベンズイミダゾール - 1 - イル) メチル] - ベンジル } ピロリジン - 3 - イルアミン ;

N, N -ジメチル - 1 - { 4 - [(4 - フルオロ - 1 H - ベンズイミダゾール - 1 - イル) メチル] - ベンジル } ピロリジン - 3 - イルアミン ;

N, N -ジメチル - 1 - { 3 - (1 H - ベンズイミダゾール - 1 - イル) メチル] - ベンジル } ピロリジン - 3 - イルアミン ;

N, N -ジメチル 1 - [4 - (1 H - インドール - 1 - イルメチル) ベンジル] ピロリジン - 3 - イルアミン ;

N, N -ジメチル 1 - { [4 - (2 , 3 , 4 , 9 - テトラヒドロ - 1 H - カルバゾール) メチル] ベンジル } ピロリジン - 3 - イルアミン ;

(3 ' S) - 1 ' - [4 - (1 H - インドール - 3 - イルメチル) ベンゾイル] - 1 , 3 ' - ビピロリジン ;

(3 ' S) - 1 ' - { 4 - [(1 - メチル - 1 H - インドール - 3 - イル) メチル] ベンゾイル } - 1 , 3 ' - ビピロリジン ;

(3 S) - N, N -ジメチル - 1 - { 4 - [(1 - メチル - 1 H - インドール - 3 - イル) メチル] ベンゾイル } ピロリジン - 3 - アミン ;

2 - { 4 - [(3 - ピペリジン - 1 - イルピロリジン - 1 - イル) カルボニル] ベンジル } - 1 H - ベンズイミダゾール ;

1 ' - { 4 - [(1 - エチル - 1 H - ベンズイミダゾール - 2 - イル) メチル] ベンゾイル } - 1 , 3 ' - ビピロリジン ;

1 ' - { 4 - [(1 - メチル - 1 H - ベンズイミダゾール - 2 - イル) メチル] ベンゾイル } - 1 , 3 ' - ビピロリジン ;

1 - メチル - 2 - { 4 - [(3 - ピペリジン - 1 - イルピロリジン - 1 - イル) カルボニル] ベンジル } - 1 H - ベンズイミダゾール ;

1 ' - [4 - (1 H - ベンズイミダゾール - 2 - イルメチル) ベンゾイル] - 1 , 3 ' - ビピロリジン ;

(3 ' S) - 1 ' - (4 - ベンジルベンゾイル) - 1 , 3 ' - ビピロリジン ;

(3 ' S) - 1 ' - { 4 - [(1 - プロピル - 1 H - ベンズイミダゾール - 2 - イル) メチル] ベンゾイル } - 1 , 3 ' - ビピロリジン ;

(3 ' S) - 1 ' - { 4 - [(1 - イソプロピル - 1 H - ベンズイミダゾール - 2 - イル) メチル] ベンゾイル } - 1 , 3 ' - ビピロリジン ;

(3 ' S) - 1 ' - { 4 - [(1 - イソプチル - 1 H - ベンズイミダゾール - 2 - イル) メチル] ベンゾイル } - 1 , 3 ' - ビピロリジン ;

(3 ' S) - 1 ' - (4 - { [1 - (シクロプロピルメチル) - 1 H - ベンズイミダゾール - 2 - イル] メチル } ベンゾイル) - 1 , 3 ' - ビピロリジン ;

(3 ' S) - 1 ' - (4 - { [1 - (フェニルスルホニル) - 1 H - ベンズイミダゾール - 2 - イル] メチル } ベンゾイル) - 1 , 3 ' - ビピロリジン ;

(3 ' S) - 1 ' - (4 - { [1 - (2 - メトキシエチル) - 1 H - ベンズイミダゾール - 2 - イル] メチル } ベンゾイル) - 1 , 3 ' - ビピロリジン ;

2 - (2 - { 4 - [(3 ' S) - 1 , 3 ' - ビピロリジン - 1 ' - イルカルボニル] ベンジル } - 1 H - ベンズイミダゾール - 1 - イル) エタノール ;

(3 ' S) - 1 ' - { 4 - [(1 - エチル - 1 H - ベンズイミダゾール - 2 - イル) メチル] ベンゾイル } - 1 , 3 ' - ビピロリジン ;

(3 ' S) - 1 ' - (4 - { [1 - (2 - フェニルエチル) - 1 H - ベンズイミダゾール - 2 - イル] メチル } ベンゾイル) - 1 , 3 ' - ビピロリジン ;

(3 ' S) - 1 ' - { 4 - [(1 - エチル - 1 H - ベンズイミダゾール - 2 - イル) メ

10

20

30

40

50

チル] ベンジル } - 1 , 3 ' - ビピロリジン ;
 (3 ' S) - 1 ' - { 4 - [(1 - フェニル - 1 H - ベンズイミダゾール - 2 - イル)
 メチル] ベンゾイル } - 1 , 3 ' - ビピロリジン ; - [(5 - メチル - 1 H - ベンズイミ
 ダゾール - 1 - イル) メチル] ベンゾイル } - 1 , 3 ' - ビピロリジン ;
 5 - メチル - 1 - { 4 - [(3 - ピペリジン - 1 - イルピロリジン - 1 - イル) カルボ
 ニル] ベンジル } - 1 H - ベンズイミダゾール ;
 4 - フルオロ - 1 - { 4 - [(3 - ピペリジン - 1 - イルピロリジン - 1 - イル) メチ
 ル] ベンジル } - 1 H - ベンズイミダゾール ;
 1 ' - [4 - (1 H - ベンズイミダゾール - 1 - イルメチル) - 3 - クロロベンジル]
 - 1 , 3 ' - ビピロリジン ;
 1 - { 4 - [(4 - フルオロ - 1 H - ベンズイミダゾール - 1 - イル) メチル] ベンジ
 ル } - N , N - ジメチルピロリジン - 3 - アミン ;
 5 - メチル - 1 - (4 - { [3 - (2 - メチルピペリジン - 1 - イル) ピロリジン - 1
 - イル] カルボニル } ベンジル) - 1 H - ベンズイミダゾール ;
 5 - メチル - 1 - { 4 - [(3 - モルホリン - 4 - イルピロリジン - 1 - イル) カルボ
 ニル] ベンジル } - 1 H - ベンズイミダゾール ;
 5 - メチル - 1 - (4 - { [3 - (4 - メチルピペリジン - 1 - イル) ピロリジン - 1
 - イル] カルボニル } ベンジル) - 1 H - ベンズイミダゾール ;
 5 - メチル - 1 - (4 - { [3 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) ピロリジン - 1
 - イル] カルボニル } ベンジル) - 1 H - ベンズイミダゾール ;
 5 - メチル - 1 - (4 - { [3 - (3 - メチルピペリジン - 1 - イル) ピロリジン - 1
 - イル] カルボニル } ベンジル) - 1 H - ベンズイミダゾール ;
 ((2 s) - 1 ' - { 4 - [(5 - メチル - 1 H - ベンズイミダゾール - 1 - イル) メ
 チル] ベンゾイル } - 1 , 3 ' - ビピロリジン - 2 - イル) メタノール ;
 N , N - ジメチル - 1 - { 4 - [(5 - メチル - 1 H - ベンズイミダゾール - 1 - イル
) メチル] ベンゾイル } ピロリジン - 3 - アミン ;
 N - エチル - N - メチル - 1 - { 4 - [(5 - メチル - 1 H - ベンズイミダゾール - 1
 - イル) メチル] ベンゾイル } ピロリジン - 3 - アミン ;
 1 - { 2 - クロロ - 4 - [(3 - ピペリジン - 1 - イルピロリジン - 1 - イル) メチル
] ベンジル } - 1 H - ベンズイミダゾール ;
 1 - [4 - (1 H - ベンズイミダゾール - 1 - イルメチル) - 2 - メトキシベンゾイル
] - N , N - ジメチルピロリジン - 3 - アミン ;
 1 - [4 - (1 H - ベンズイミダゾール - 1 - イルメチル) - 3 - クロロベンジル] -
 N - エチル - N メチルピロリジン - 3 - アミン ;
 (2 R) - 1 ' - [4 - (1 H - ベンズイミダゾール - 1 - イルメチル) - 2 - メトキ
 シベンゾイル] - 2 - メチル - 1 , 3 ' - ビピロリジン ;
 2 - ベンジル - 1 ' - { 4 - [(5 - メチル - 1 H - ベンズイミダゾール - 1 - イル)
 メチル] ベンゾイル } - 1 , 3 ' - ビピロリジン ;
 1 ' - { 4 - [(7 - メチル - 1 H - ベンズイミダゾール - 1 - イル) メチル] ベンゾ
 イル } - 1 , 3 ' - ビピロリジン ;
 (2 R) - 1 ' - { 4 - [(5 - フルオロ - 1 H - ベンズイミダゾール - 1 - イル) メ
 チル] ベンゾイル } - 2 - メチル - 1 , 3 ' - ビピロリジン ;
 (2 R) - 2 - メチル - 1 ' - { 4 - [(5 - メチル - 1 H - ベンズイミダゾール - 1
 - イル) メチル] ベンゾイル } - 1 , 3 ' - ビピロリジン ;
 1 - [4 - (1 H - ベンズイミダゾール - 1 - イルメチル) - 3 - クロロベンジル] -
 N , N - ジメチルピロリジン - 3 - アミン ;
 (2 S) - 1 ' - { 4 - [(5 - フルオロ - 1 H - ベンズイミダゾール - 1 - イル) メ
 チル] ベンゾイル } - 2 - メチル - 1 , 3 ' - ビピロリジン ;
 1 - { 4 - [(3 - アゼパン - 1 - イルピロリジン - 1 - イル) カルボニル] ベンジル
 } - 5 - メチル - 1 H - ベンズイミダゾール ;

10

20

30

40

50

5 - メチル - 1 - (4 - { [3 - (4 - メチル - 1 , 4 - ジアゼパン - 1 - イル) ピロリジン - 1 - イル] カルボニル } ベンジル) - 1 H - ベンズイミダゾール ;

(3 ' S) - 1 ' - { 4 - [(5 - フルオロ - 1 H - ベンズイミダゾール - 1 - イル) メチル] ベンゾイル } - 1 , 3 ' - ビピロリジン ;

(3 ' S) - 1 ' - { 4 - [(5 - フルオロ - 1 H - ベンズイミダゾール - 1 - イル) メチル] ベンジル } - 1 , 3 ' - ビピロリジン ;

7 - メチル - 1 - { 4 - [(3 - ピペリジン - 1 - イルピロリジン - 1 - イル) カルボニル] ベンジル } - 1 H - ベンズイミダゾール ;

(2 R) - 1 ' - { 4 - [(5 - フルオロ - 1 H - ベンズイミダゾール - 1 - イル) メチル] ベンジル } - 2 - メチル - 1 , 3 ' - ビピロリジン ;

1 - { 4 - [(3 - アゼチジン - 1 - イルピロリジン - 1 - イル) カルボニル] ベンジル } - 5 - メチル - 1 H - ベンズイミダゾール ;

1 ' - [4 - (1 H - ベンズイミダゾール - 1 - イルメチル) - 2 - フルオロベンゾイル] - 1 , 3 ' - ビピロリジン ;

(3 ' S) - 1 ' - { 4 - [(7 - フルオロ - 1 H - ベンズイミダゾール - 1 - イル) メチル] ベンゾイル } - 1 , 3 ' - ビピロリジン ;

1 - (4 - { [(3 S) - 3 - アゼパン - 1 - イルピロリジン - 1 - イル] カルボニル } ベンジル) - 7 - フルオロ - 1 H - ベンズイミダゾール ;

7 - フルオロ - 1 - (4 - { [(3 S) - 3 - ピペリジン - 1 - イルピロリジン - 1 - イル] カルボニル] ベンジル } - 1 H - ベンズイミダゾール ;

(3 S) - N - エチル - 1 - { 4 - [(7 - フルオロ - 1 H - ベンズイミダゾール - 1 - イル) メチル] ベンゾイル } - N - メチルピロリジン - 3 - アミン ;

7 - フルオロ - 1 - (4 - { [(3 S) - 3 - (3 - メチルピペリジン - 1 - イル) ピロリジン - 1 - イル] カルボニル } ベンジル) - 1 H - ベンズイミダゾール ;

1 - (4 - { [(3 S) - 3 - アゼチジン - 1 - イルピロリジン - 1 - イル] カルボニル } ベンジル) - 7 - フルオロ - 1 H - ベンズイミダゾール ;

(3 ' S) - 1 ' - (4 - { [2 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ベンズイミダゾール - 1 - イル] メチル] ベンゾイル } - 1 , 3 ' - ビピロリジン ;

(3 ' S) - 1 ' - { 4 - [1 - (7 - クロロ - 1 H - インドール - 1 - イル) エチル] ベンゾイル } - 1 , 3 ' - ビピロリジン ;

(3 ' S) - 1 ' - { 4 - [1 - (5 - クロロ - 2 - メチル - 1 H - ベンズイミダゾール - 1 - イル) エチル] ベンゾイル } - 1 , 3 ' - ビピロリジン ;

(3 ' S) - 1 ' - { 4 - [(1 S) - 1 - (1 H - ベンズイミダゾール - 1 - イル) エチル] ベンゾイル } - 1 , 3 ' - ビピロリジン ;

(3 ' S) - 1 ' - { 4 - [(1 R) - 1 - (1 H - ベンズイミダゾール - 1 - イル) エチル] ベンゾイル } - 1 , 3 ' - ビピロリジン ;

(3 ' S) - 1 ' - { 4 - [(5 - クロロ - 2 - メチル - 1 H - ベンズイミダゾール - 1 - イル) メチル] ベンゾイル } - 1 , 3 ' - ビピロリジン ;

(3 ' S) - 1 ' - { 4 - [(6 - クロロ - 2 - メチル - 1 H - ベンズイミダゾール - 1 - イル) メチル] ベンゾイル } - 1 , 3 ' - ビピロリジン ;

(3 ' S) - 1 ' - { 4 - [(1 S) - 1 - (5 - クロロ - 2 - メチル - 1 H - ベンズイミダゾール - 1 - イル) エチル] ベンゾイル } - 1 , 3 ' - ビピロリジン ;

(3 ' S) - 1 ' - { 4 - [(1 S) - 1 - (6 - クロロ - 2 - メチル - 1 H - ベンズイミダゾール - 1 - イル) エチル] ベンゾイル } - 1 , 3 ' - ビピロリジン ;

(3 ' S) - 1 ' - { 4 - [(1 R) - 1 - (5 - クロロ - 2 - メチル - 1 H - ベンズイミダゾール - 1 - イル) エチル] ベンゾイル } - 1 , 3 ' - ビピロリジン ;

(3 ' S) - 1 ' - { 4 - [(1 R) - 1 - (6 - クロロ - 2 - メチル - 1 H - ベンズイミダゾール - 1 - イル) エチル] ベンゾイル } - 1 , 3 ' - ビピロリジン ;

(3 S) - 1 - { 4 - [(1 R) - 1 - (6 - クロロ - 2 - メチル - 1 H - ベンズイミダゾール - 1 - イル) エチル] ベンゾイル } ピロリジン - 3 - アミン ;

10

20

30

40

50

(3S)-1-[4-[(1R)-1-(5-クロロ-2-メチル-1H-ベンズイミダゾール-1-イル)エチル]ベンゾイル}ピロリジン-3-アミン;

(3'S)-1'-[4-[(5-クロロ-1H-ベンズイミダゾール-1-イル)メチル]ベンゾイル]-1,3'-ビピロリジン;

(3'S)-1'-[4-[(6-クロロ-1H-ベンズイミダゾール-1-イル)メチル]ベンゾイル]-1,3'-ビピロリジン;

(3S)-1-[4-[(5-クロロ-1H-ベンズイミダゾール-1-イル)メチル]ベンゾイル}ピロリジン-3-アミン;

(3S)-1-[4-[(1S)-1-(6-クロロ-2-メチル-1H-ベンズイミダゾール-1-イル)エチル]ベンゾイル}ピロリジン-3-アミン; 10

(3S)-1-[4-[(1S)-1-(5-クロロ-2-メチル-1H-ベンズイミダゾール-1-イル)エチル]ベンゾイル}ピロリジン-3-アミン;

(3'S)-1'-[4-[(1-((5-クロロ-1H-インドール-1-イル)エチル)ベンゾイル]-1,3'-ビピロリジン;

1-(1-{4-[(3'S)-1,3'-ビピロリジン-1'-イルカルボニル]フェニル}エチル)-1H-インドール-5-カルボニトリル;

2-メチル-1-[1-(4-{[1R,4R]-5-メチル-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプト-2-イル}カルボニル)フェニル]-1H-ベンズイミダゾール;

1-{4-[(3-ピロリジン-1-イルピペリジン-1-イル)カルボニル]ベンジル}-1H-ベンズイミダゾール; 20

1'-[4-(1H-ベンズイミダゾール-1-イルメチル)ベンゾイル]-1,3'-ビピペリジン;

1-(4-{[3-(2-メチルピロリジン-1-イル)ピペリジン-1-イル]カルボニル}ベンジル)-1H-ベンズイミダゾール;

4-(1H-ベンズイミダゾール-1-イルメチル)-N-(2-ピロリジン-1-イルエチル)ベンズアミド;

4-[(2-メチル-1H-ベンズイミダゾール-1-イル)メチル]-N-(2-ピロリジン-1-イルエチル)ベンズアミド; 30

1-(4-{[3-(4-メチルピペリジン-1-イル)ピロリジン-1-イル]カルボニル}ベンジル)-1H-ベンズイミダゾール;

(2R,3'R)-1'-[4-(1H-ベンズイミダゾール-1-イルメチル)ベンゾイル]-2-メチル-1,3'-ビピロリジン;

(2S,3'R)-1'-[4-(1H-ベンズイミダゾール-1-イルメチル)ベンゾイル]-2-メチル-1,3'-ビピロリジン;

のうちの1つである、請求項1に記載の化合物、

その立体異性体、または、

薬学的に許容されるその塩。

【請求項9】

治療を必要とする患者のヒスタミン3受容体に関連するまたはその影響を受けた中枢神経系障害の治療のための方法であって、治療有効量の請求項1から8のいずれか一項に記載の式Iの化合物を該患者に与えるステップを含む方法。 40

【請求項10】

前記障害は、認知障害、発達障害、または睡眠障害である、請求項9に記載の方法。

【請求項11】

前記障害は、認知障害である、請求項9に記載の方法。

【請求項12】

前記障害は、アルツハイマー病、学習障害、注意力欠如障害、および統合失調症からなる群より選択される、請求項9に記載の方法。

【請求項13】

10

20

30

40

50

H3受容体の抑制のための方法であって、該受容体を、有効量の、請求項1から8のいずれか一項に記載の式Iの化合物、またはその立体異性体もしくは薬学的に許容される塩と接触させるステップを含む方法。

【請求項14】

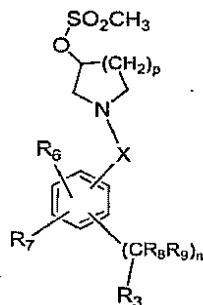
薬学的に許容される担体と、請求項1から8のいずれか一項に記載の式Iの化合物またはその立体異性体もしくは薬学的に許容される塩とを含む医薬組成物。

【請求項15】

請求項1に記載の式Iの化合物の調製のための方法であって、

式XVIIの化合物

【化2】



(XVI)

10

20

[式中、X、n、p、R₃、R₆、R₇、R₈、およびR₉は、上記で定義された通りである]をアミンHNR₁R₂ [式中、R₁およびR₂は、上記で定義された通りである]とマイクロ波照射の存在下、場合によっては溶媒の存在下で反応させるステップと、必要に応じて、薬学的に許容されるその塩に変換するステップ、

および/または、

特異的なその立体異性体を単離するステップと
を含むプロセス。

【発明の詳細な説明】

30

【背景技術】

【0001】

ヒスタミン3(H3)受容体は、4種のヒスタミン受容体サブタイプ(H1~H4)のうちの1つであり、それらはいずれも、受容体のより大きいGタンパク質共役受容体(GPCR)サブファミリーの一員である。H3受容体は、主として中枢神経系に発現する。脳内においては、大脳皮質、海馬、および線条体等、学習および記憶に関連する領域内に位置する。H3受容体は、自己受容体およびヘテロ受容体の両方として作用して、ヒスタミンおよびその他の神経伝達物質の放出を調節する。皮質内において、H3受容体は、皮質介在ニューロンからのGABA放出を直接変化させると考えられている。H3受容体の拮抗作用は、GABA放出の減少および皮質のコリン作動系の脱抑制を発生させ、その結果、アセチルコリンレベルの増加を引き起こす(非特許文献1)。コリン作動性神経伝達の直接的調節に加えて、H3受容体は、ドーパミン、セロトニン、およびノルエピネフリンの放出を調節することが分かっている(非特許文献2)。ヒトにおける剖検研究は、脳内ヒスタミンレベルの減少が、直接的にまたはコリン作動系を介して、アルツハイマー病において生じる認知低下の一因となる可能性があることを示唆している(非特許文献3)。H3アゴニストは、物体認知、受動回避等の種々の作業における記憶(非特許文献4)および社会的嗅覚記憶(非特許文献5)を損なうことが報告されており、一方、H3アンタゴニストは、薬理学的または遺伝的に発生した機能障害を救済することが報告されている(すなわち、非特許文献6; 非特許文献7; 非特許文献8; および非特許文献9)。

40

【0002】

50

神経解剖学的、神経化学的、薬理学的、および行動学的数据を蓄積することで、H3受容体アンタゴニストが、軽度認知障害およびアルツハイマー病等の疾患状態における認知能力を改善し、注意欠陥多動性障害（A D H D）、統合失調症、肥満、および睡眠障害の治療において治療的価値を有する可能性があるという概念を支持する。

【非特許文献1】Bacciottoni, L.ら、*Behavioral Brain Research*、124巻、2001年、183～194頁

【非特許文献2】Leurs, R.ら、*Trends in Pharmacological Sciences*、19巻、1998年、177～183頁

【非特許文献3】Panula, P.ら、*Neuroscience*、82巻、1998年、993～997頁

【非特許文献4】Blandina, P.ら、*British Journal of Pharmacology*、119巻8号、1996年、1656～1664頁

【非特許文献5】Prast, H.ら、734巻、1996年、316～318頁

【非特許文献6】Miyazaki, S.ら、*Life Sciences*、61巻、1997年、355～361頁

【非特許文献7】Meguro, K.ら、*Pharmacology, Biochemistry and Behavior*、50巻、1995年、321～325頁

【非特許文献8】Fox, G. B.ら、*Behavioral Brain Research*、131巻、2002年、151～161頁

【非特許文献9】Komater, V. A.ら、*Psychopharmacology*、167巻、2003年、363～372頁

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0003】

したがって、本発明は、H3受容体の阻害剤であり、H3受容体に関連するまたはその影響を受けた種々の中核神経系障害の治療における治療剤として有用な化合物を提供することを目的とする。

【0004】

本発明の別の目的は、H3受容体に関連するまたはその影響を受けた中核神経系障害の治療に有用な治療方法および医薬組成物を提供することである。

【0005】

本発明の特徴は、提供された化合物が、H3受容体をさらに研究および解明するためにも有用となる可能性があることである。

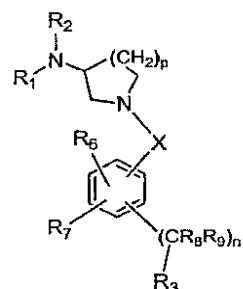
【課題を解決するための手段】

【0006】

本発明は、式IのN-置換-アザシクリルアミン化合物

【0007】

【化3】



(I)

(式中、

10

20

30

40

50

Xは、CO、CH₂、またはSO_mであり、

pおよびnは、それぞれ個別に、1、2、または3の整数であり、

mは、0または1もしくは2の整数であり、

R₁およびR₂は、それぞれ独立に、Hまたは場合によって置換されているアルキル基であるか、またはR₁およびR₂は、それらが結合した原子とともに、N、O、またはSから選択される1個または2個のさらなるヘテロ原子を場合によって含有する場合によって置換されている4~7員環を形成してもよく、

R₃は、NR₄R₅、または各基が場合によって置換されているアリールもしくはヘテロアリール基であり、

R₄およびR₅は、それらが結合した原子とともに、N、O、またはSから選択される1~3個のさらなるヘテロ原子を場合によって含有する場合によって置換されている縮合二環式、三環式、または四環式の9~15員環系を形成し、

R₆およびR₇は、それぞれ独立に、H、ハロゲン、OR₁₀、またはそれら場合によって置換されているアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロヘテロアルキル、アリール、もしくはヘテロアリール基であり、

R₈およびR₉は、それぞれ独立に、Hまたはそれら場合によって置換されているアルキル、シクロアルキル、もしくはアリール基であり、

R₁₀は、Hまたは場合によって置換されているアルキル基である]、または

その立体異性体、または薬学的に許容されるその塩を提供する。

【0008】

本発明は、ヒスタミン3受容体に関連するまたはその影響を受けた中枢神経系障害の治療的処置に有用な方法および組成物も提供する。

【発明を実施するための最良の形態】

【0009】

アルツハイマー病(AD)は、記憶および認知機能の進行性喪失を特徴とし、高齢者における認知症の最も一般的な原因である。ADは、世界中で約1500万~2000万の人々が罹患していると考えられている。ADの治療の目標は、疾患の経過を逆行させることに加え、記憶および認知の喪失を改善する、または少なくとも遅らせること、ならびに、軽度から中等度の疾患を有する患者における独立機能を維持することである。ADは、神経伝達機能における多数の欠損を特徴とし(Moller, H.-J., European Neuropsychopharmacology, 9巻, 1999年, 53~59頁)、さらに、ヒトにおける剖検研究は、脳内ヒスタミンレベルの減少が、直接的にまたはコリン作動系を介して、ADに関連する認知低下の一因となる可能性があることを示唆している(Panula, P.ら、Neuroscience, 82巻, 1998年、993~997頁)。ヒスタミン3(H3)受容体アンタゴニストは、薬理学的または遺伝的に発生した機能障害を救済することが報告されている(Miyazaki, S.ら、Life Sciences, 61巻, 1997年、355~361頁; Meguro, K.ら、Pharmacology, Biochemistry and Behavior, 50巻, 1995年、321~325頁; Fox, G. B.ら、Behavioral Brain Research, 131巻, 2002年、151~161頁; および, Komater, V. A.ら、Psychopharmacology, 167巻, 2003年、363~372頁)。神経解剖学的、神経化学的、薬理学的、および行動学的データは、H3受容体アンタゴニストが、軽度認知障害およびアルツハイマー病等の疾患状態における認知能力を改善し、注意欠陥多動性障害(ADHD)、統合失調症、肥満、および睡眠障害の治療において治療的価値を有する可能性があるという考えを支持する。そのために、H3受容体を阻害し、H3アンタゴニストとして作用する化合物が切実に求められている。

【0010】

驚くべきことに、式IのN-置換-アザシクリルアミン化合物は、顕著なサブタイプ選択性とともに、H3に対する親和性を示し、H3アンタゴニストとして機能することが現

10

20

30

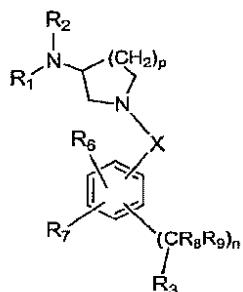
40

50

在判明している。有利なことに、前記式 I の化合物は、H 3 受容体に関連するまたはその影響を受けた中枢神経系(CNS)障害の治療のための有効な治療剤である。したがって、本発明は、式 I の N - 置換 - アザシクリルアミン化合物

【0011】

【化4】



(I)

10

20

30

40

50

(式中、

Xは、CO、CH₂、またはSO_mであり、

pおよびnは、それぞれ個別に、1、2、または3の整数であり、

mは、0または1もしくは2の整数であり、

R₁およびR₂は、それぞれ独立に、Hまたは場合によって置換されているアルキル基であるか、またはR₁およびR₂は、それらが結合した原子とともに、N、O、またはSから選択される1個または2個のさらなるヘテロ原子を場合によって含有する場合によって置換されている4~7員環を形成してもよく、

R₃は、NR₄R₅、または各基が場合によって置換されているアリールもしくはヘテロアリール基であり、

R₄およびR₅は、それらが結合した原子とともに、N、O、またはSから選択される1~3個のさらなるヘテロ原子を場合によって含有する場合によって置換されている縮合二環式、三環式、または四環式の9~15員環系を形成し、

R₆およびR₇は、それぞれ独立に、H、ハロゲン、OR₁₀、またはそれの場合によって置換されているアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロヘテロアルキル、アリール、もしくはヘテロアリール基であり、

R₈およびR₉は、それぞれ独立に、Hまたはそれの場合によって置換されているアルキル、シクロアルキル、もしくはアリール基であり、

R₁₀は、Hまたは場合によって置換されているアルキル基である]、またはその立体異性体、または薬学的に許容されるその塩を提供する。

【0012】

特許請求の範囲は、可能性があるすべての立体異性体およびプロドラッグを包含することが理解される。さらに、特に明記しない限り、各アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロヘテロアルキル、アリール、またはヘテロアリール基は、場合によって置換されているものであることが企図される。

【0013】

場合によって置換されている部分は、1個または複数の置換基で置換されていてよい。場合によって存在する置換基は、医薬化合物の開発、または、それらの構造/活性、持続性、吸収性、安定性、もしくは他の有益な特性に影響を与えるための、そのような化合物の修飾において慣習的に用いられている置換基の1つまたは複数であってよい。そのような置換基の具体例としては、ハロゲン原子、ニトロ、シアノ、チオシアネート、シアネート、オキソ、ヒドロキシル、アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、ハロアルコキシ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、ホルミル、アルコキシカルボニル、カルボキシル、C₁~C₆アルキルカルボニル等のアルカノイル、アルキルチオ、アルキルス

ルフィニル、アルキルスルホニル、カルバモイル、アルキルアミド、フェニル等のアリール、フェノキシ等のアリールオキシ、ベンジル等のアリールアルキル、ベンジルオキシ等のアリールアルコキシ、ヘテロシクリル（例えば、ヘテロアリール、シクロヘテロアルキル）、またはシクロアルキル基、好ましくは、ハロゲン原子または低級アルキルもしくは低級アルコキシ基が含まれる。特に指定しない限り、一般に、0～4個の置換基が存在し得る。前述の置換基のいずれかがアルキル置換基に相当する、またはそれを含有する場合、これは直鎖であっても分岐状であってもよく、最大12個の炭素原子、好ましくは最大6個の炭素原子、より好ましくは最大4個の炭素原子を含有することができる。

【0014】

本明細書において使用する場合、アルコキシ、アルキルスルフィニル、ハロアルコキシ、アルキルアミノ等のアルキル部分を含有する基または基の一部としてのアルキルという用語は、(C₁～C₁₀)直鎖および(C₃～C₁₂)分岐鎖（特に定義しない限り）両方の一価飽和炭化水素部分を含む。飽和炭化水素のアルキル部分の例としては、メチル、エチル、n-ブロピル、イソブロピル、n-ブチル、tert-ブチル、イソブチル、sec-ブチル等の1～6個の炭素原子を有する化学基；n-ペンチル、n-ヘキシリ等の高級同族体を含むが、これらに限定されない。具体的にアルキルの定義に含まれるのは、場合によって置換されているアルキル基である。適切なアルキル置換は、CN、OH、NR₁₀R₁₁、ハロゲン、フェニル、カルバモイル、カルボニル、アルコキシ、またはアリールオキシを含むがこれらに限定されない。

【0015】

本明細書において使用する場合、ハロアルキルという用語は、同じであっても異なっていてもよい1個から2n+1個のハロゲン原子を有するC_nH_{2n+1}基を指す。ハロアルキル基の例としては、CF₃、CH₂Cl、C₂H₃BrCl、C₃H₅F₂等が含まれる。

【0016】

ハロゲンという用語は、本明細書において使用する場合、フッ素、塩素、臭素、およびヨウ素を指す。

【0017】

アルケニルという用語は、本明細書において使用する場合、少なくとも1つの二重結合を含有する(C₂～C₁₀)直鎖または(C₃～C₁₀)分岐鎖いずれかの一価炭化水素部分のことをいう。そのような炭化水素のアルケニル部分は、一価または多価不飽和であってよく、EまたはZ配置で存在することができる。本発明の化合物は、可能性があるすべてのEおよびZ配置を含むことを意図されている。一価または多価不飽和炭化水素のアルケニル部分の例としては、ビニル、2-ブロペニル、イソブロペニル、クロチル、2-イソベンテニル、ブタジエニル、2-(ブタジエニル)、2,4-ペントジエニル、3-(1,4-ペントジエニル)等の化学基、および高級同族体、異性体等を含むがこれらに限定されない。

【0018】

アルキニルという用語は、本明細書および特許請求の範囲において使用する場合、少なくとも1つの三重結合を有する(C₂～C₁₀)直鎖または(C₃～C₁₀)分岐鎖いずれかの一価炭化水素部分を指す。そのような炭化水素のアルキニル部分は、一価または多価不飽和であってよい。一価または多価不飽和炭化水素のアルキニル部分の例としては、プロピニル、ブチニル、1,3-ブタジニル、ペンチニル、ヘキシニル等を含むがこれらに限定されない。

【0019】

シクロアルキルという用語は、本明細書において使用する場合、3～10個の炭素原子の、単環式、二環式、三環式、縮合、架橋、またはスピロ一価飽和炭化水素部分のことをいう。シクロアルキル部分の例としては、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシリ、シクロヘプチル、ノルボルニル、アダマンチル、スピロ[4.5]デカニル等の化学基を含むがこれらに限定されない。

10

20

30

40

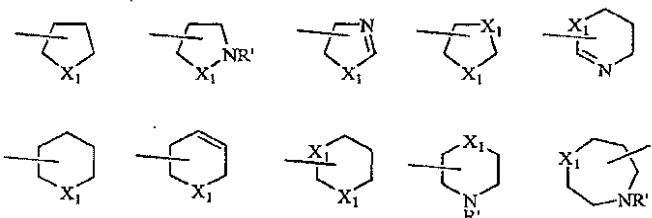
50

【0020】

シクロヘテロアルキルという用語は、本明細書において使用する場合、N、O、またはSから選択される、同じであっても異なっていてもよい、1、2、または3個のヘテロ原子を含有し、1つの二重結合を任意選択で含有する5～7員シクロアルキル環系を指す。本明細書において当該用語が指すものに含まれるシクロヘテロアルキル環系の例は、以下の環

【0021】

【化5】



10

である（式中、 X_1 は NR' 、O、またはSであり、 R' は、Hまたは上記で定義されたような任意選択の置換基である）。

【0022】

アリールという用語は、本明細書において使用する場合、単一の環（単環式）、または縮合された、もしくは共有結合で連結された複数の環（二環式、最大3つの環）であってよい、最大20個の炭素原子、例えば6～20個の炭素原子の芳香族炭素環部分のことを行う。アリール部分の例としては、フェニル、1-ナフチル、2-ナフチル、ビフェニル、アントリル、フェナントリル、フルオレニル、インダニル、アセナフテニル等の化学基を含むが、これらに限定されない。

20

【0023】

ヘテロアリールという用語は、本明細書において使用する場合、単一の環（単環式）、または、縮合された、もしくは共有結合で連結された複数の環（二環式、最大3つの環）であってよい、例えば5～11員の芳香族複素環系を指す。ヘテロアリールは、5～6員環または縮合二環式9～11員環系であることが好ましい。環は、窒素、酸素、または硫黄から選択される1～4個のヘテロ原子を含有してよく、当該窒素もしくは硫黄原子が任意選択で酸化される、または、窒素原子が任意選択で四級化される。ヘテロアリール部分の例としては、フラン、チオフェン、ピロール、ピラゾール、イミダゾール、オキサゾール、イソオキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、オキサジアゾール、トリアゾール、ピリジン、ピリミジン、ピラジン、ピリダジン、ベンズイミダゾール、ベンゾオキサゾール、ベンズイソオキサゾール、ベンゾチアゾール、ベンゾフラン、ベンゾチオフェン、チアントレン、ジベンゾフラン、ジベンゾチオフェン、インドール、インダゾール、アザインドール、アザインダゾール、イミダゾピリジン、インドリン、ピリドインドール、キノリン、イソキノリン、キナゾリン、キノキサリン、プリン、テトラヒドロカルバゾール、ヘキサヒドロインドリジノインドロン、テトラヒドロピラノインドール、テトラヒドロキノリン、ジヒドロジベンゾアゼピン等の複素環、好ましくは、ベンズイミダゾール、インドール、インダゾール、アザインドール、またはアザインダゾールを含むがこれらに限定されない。

30

【0024】

R_4 および R_5 が、それらが結合した窒素原子とともに形成した縮合二環式、三環式、または四環式の9～15員環系の例としては、インドール、インダゾール、ベンズイミダゾール、1H-カルバゾール、2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール、5,6,11,11b-テトラヒドロ-1H-インドリジノ[8,7-b]インドール、1,2,5,6,11,11b-ヘキサヒドロ-3H-インドリジノ[8,7-b]インドール、イミダゾ[4,5-b]ピリジン、インドリン、1,2,3,4-テトラヒドロキノリン、イミダゾール、またはジベンゾ[b,f]アゼピン等を含む。

40

50

【0025】

特に明記しない限り、本明細書において描写する構造は、当該構造のすべての立体化学形態、すなわち、各不斉中心についてRおよびS配置を含むことも意図されている。したがって、本発明の化合物の単一の立体化学的な異性体、さらに鏡像異性体とジアステロ異性体との混合物は、本発明の範囲内である。特に明記しない限り、本明細書において描写する構造は、1つまたは複数の同位体富化原子の存在下でのみ異なる化合物を含むことも意図されている。例えば、重水素もしくは三重水素による水素の交換、または、¹³Cもしくは¹⁴C濃縮炭素による炭素の交換を除き、本発明の構造を有する化合物は、本発明の範囲内である。

【0026】

本発明の化合物は、当該分野で認められている手順を使用して、塩、特に、薬学的に許容される塩に変換し得る。塩基との適切な塩は、例えば、アルカリ金属もしくはアルカリ土類金属塩等の金属塩、例えばナトリウム、カリウム、もしくはマグネシウム塩；または、モルホリン、チオモルホリン、ピペリジン、ピロリジン、モノ-、ジ-、もしくはトリ-低級アルキルアミン、例えば、エチル-tert-ブチル-、ジエチル-、ジイソプロピル-、トリエチル-、トリブチル-、もしくはジメチルプロピルアミン；または、モノ-、ジ-、もしくはトリヒドロキシ低級アルキルアミン、例えばモノ-、ジ-、もしくはトリエタノールアミン等、アンモニアもしくは有機アミンとの塩である。内部塩をさらに形成してもよい。「下級」という用語は、本明細書において使用する場合、1~6個の炭素原子を意味する。医薬的使用には適さないが、例えば遊離化合物または薬学的に許容されるそれらの塩の単離または精製のために用いることができる塩も含まれる。本発明の化合物が、塩基部分を含有するとき、「薬学的に許容される塩」という用語は、本明細書において使用する場合、例えば、酢酸、プロピオン酸、乳酸、クエン酸、酒石酸、コハク酸、フマル酸、マレイン酸、マロン酸、マンデル酸、リンゴ酸、フタル酸、塩酸、臭化水素酸、リン酸、硝酸、硫酸、メタンスルホン酸、ナフタリンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、トルエンスルホン酸、カンファースルホン酸、および同様に既知の許容される酸等、有機酸および無機酸に由来する塩のことをいう。本発明の化合物が、カルボン酸部分もしくはフェノール部分、または、塩基付加塩を形成することができる同様の部分を含有するとき、塩は、有機塩基および無機塩基、好ましくはアルカリ金属塩、例えば、ナトリウム、リチウム、またはカリウムから形成されてもよい。

【0027】

本発明の化合物は、エステル類、カルバメート類、またはその他の従来のプロドラッグ形態を含み、これらは概して本発明の化合物の機能的誘導体であり、in vivoで容易に本発明の活性部分に変換される。それに対応して、本発明の方法は、式Iの化合物による、または、具体的に開示されてはいないが、投与時にin vivoで式Iの化合物に変換する化合物による、上述した種々の病状の治療を包括する。生体系へのこれらの化合物の導入時に発生する活性種として定義される本発明の化合物の代謝産物も含まれる。

【0028】

基R₃- (CR₈R₉)_n-は、-X-基に対してオルト、メタ、またはパラであつてよい。

【0029】

pの例は、1および2である。

【0030】

nの例は、1である。

【0031】

R₁および/またはR₂の例は、H、メチル、エチル、プロピル、ヒドロキシエチルである。

【0032】

それらが結合した窒素とともにR₁およびR₂から形成される環の例は、2-メチルピロリジン、2-ベンジルピロリジン、2-、3-、または4-メチルピペリジン、3,5

10

20

30

40

50

-ジメチルピペリジン、シス2,6-ジメチルモルホリン、3-または4-メチルピペラジン等、場合によって置換されているピロリジン、モルホリン、ピペリジン、ピペラジン、アゼパン、1,4-ジアゼパン、アゼチジンである。

【0033】

R₃の例は、場合によって置換されているフェニル、ベンズイミダゾール（例えば、ベンズイミダゾール-2-イル）インドール（例えば、インドール-2-イル）であり、R₃がNR₄R₅である（式中、R₄およびR₅がともに縮合二環式、三環式、または四環式の環である）場合、例は、場合によって置換されているインドール、インダゾール、ベンズイミダゾール、1H-カルバゾール、2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール、5,6,11,11b-テトラヒドロ-1H-インドリジノ[8,7-b]インドール、1,2,5,6,11,11b-ヘキサヒドロ-3H-インドリジノ[8,7-b]インドール、イミダゾ[4,5-b]ピリジン、インドリン、1,2,3,4-テトラヒドロキノリン、イミダゾール、またはジベンゾ[b,f]アゼピン環を含む。 10

【0034】

例えば、-NR₁R₂上またはR₃上の任意選択の置換基の例は、アリール（例えば、フェニル）、ハロゲン（例えば、フルオロ、クロロ、ブロモ）、アルキル（例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、イソブチル）、アルコキシ（例えば、メトキシ）、アルコキシアルキル（例えば、メトキシエチル）、オキソ（例えば、環原子はC=Oである）、シアノ、カルボキサミド、COOアルキル（例えば、エトキシカルボニル）、トリフルオロメチル、ヒドロキシアルキル、フェニルアルキル（例えば、ベンジル、フェネチル）、アリールスルホニル（例えば、フェニルスルホニル）、ベンジルオキシ、およびシクロアルキルメチル（例えば、シクロプロピルメチル）である。 20

【0035】

R₆および/またはR₇の例は、H、ハロ（例えば、フルオロ、クロロ）アルキル（例えば、メチル）、アルコキシ（例えば、メトキシ）である。 20

【0036】

R₈の例は、Hおよびアルキル（例えば、メチル）である。

【0037】

本発明の好ましい化合物は、XがCOまたはCH₂である、式Iの化合物である。好ましい化合物の別の群は、nが1であり、pが1または2である、式Iの化合物である。R₈およびR₉がそれぞれ独立にHまたはメチルである、式Iの化合物も好ましい。 30

【0038】

より好ましい本発明の化合物は、XがCOまたはCH₂であり、R₁およびR₂が、それらが結合した原子とともに5員環を形成する、式Iの化合物である。より好ましい化合物の別の群は、XがCOまたはCH₂であり、R₃がNR₄R₅または場合によって置換されているインドール、インダゾール、フェニル、もしくはベンズイミダゾール環である、式Iの化合物である。より好ましい化合物のさらなる群は、XがCOであり；nが1であり；pが1または2であり；R₁およびR₂が、それらが結合した原子とともに5員環を形成し；R₃がNR₄R₅または場合によって置換されているベンズイミダゾールもしくはインドール環である、式Iの化合物である。式Iで表されるより好ましい化合物は、R₃が前記ベンズイミダゾール環の2位に結合し、場合によって置換されているベンズイミダゾール環であるか、またはR₃がNR₄R₅であり；R₄およびR₅が、それらが結合した原子とともに、場合によって置換されているインドール、インダゾール、もしくはベンズイミダゾール環を形成する、式Iの化合物でもある。 40

【0039】

中でも、本発明の好ましい化合物は、

N,N-ジメチル-1-[4-[2-フェニル-1H-ベンズイミダゾール-1-イル)メチル]-ベンゾイル}ピロリジン-3-イルアミン；
(3-S)-N,N-ジメチル-1-[4-[2-フェニル-1H-ベンズイミダゾール-1-イル)メチル]-ベンゾイル}ピロリジン-3-イルアミン； 50

(3 - R) - N , N -ジメチル - 1 - { 4 - [(2 - フェニル - 1 H - ベンズイミダゾール - 1 - イル) メチル] - ベンゾイル} ピロリジン - 3 - イルアミン;

N , N -ジメチル - 1 - { 4 - [(6 - フルオロ - 1 H - ベンズイミダゾール - 1 - イル) メチル] - ベンゾイル} ピロリジン - 3 - イルアミン;

N , N -ジメチル - 1 - { 4 - [(6 - メチル - 1 H - ベンズイミダゾール - 1 - イル) メチル] - ベンゾイル} ピロリジン - 3 - イルアミン;

N , N -ジメチル - 1 - { 4 - [(5 - フルオロ - 1 H - ベンズイミダゾール - 1 - イル) メチル] - ベンゾイル} ピロリジン - 3 - イルアミン;

N , N -ジメチル - 1 - { 4 - [(4 - フルオロ - 1 H - ベンズイミダゾール - 1 - イル) メチル] - ベンゾイル} ピロリジン - 3 - イルアミン;

N , N -ジメチル - 1 - [3 - (1 H - ベンズイミダゾール - 1 - イル) メチル] - ベンゾイル} ピロリジン - 3 - イルアミン;

N , N -ジメチル 1 - [4 - (1 H - インドール - 1 - イルメチル) ベンゾイル] ピロリジン - 3 - イルアミン;

N , N -ジメチル 1 - { [4 - (2 , 3 , 4 , 9 - テトラヒドロ - 1 H - カルバゾール) メチル] ベンゾイル} ピロリジン - 3 - イルアミン;

N , N -ジメチル 1 - { [4 - (2 - メチル - 1 H - インドール - 1 - イル) メチル] ベンゾイル} ピロリジン - 3 - イルアミン;

N , N -ジメチル 1 - { [4 - (2 - フェニル - 1 H - インドール - 1 - イル) メチル] ベンゾイル} ピロリジン - 3 - イルアミン;

N , N -ジメチル 1 - { [4 - (5 - メトキシ - 1 H - インドール - 1 - イル) メチル] ベンゾイル} ピロリジン - 3 - イルアミン;

N , N -ジメチル 1 - { [4 - (5 - メトキシ - 2 - フェニル - 1 H - インドール - 1 - イル) メチル] ベンゾイル} ピロリジン - 3 - イルアミン;

N , N -ジメチル 1 - { [4 - (7 - アザ - 1 H - インドール - 1 - イル) メチル] ベンゾイル} ピロリジン - 3 - イルアミン;

N , N -ジメチル 1 - { [4 - (1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 1 - イル) メチル] ベンゾイル} ピロリジン - 3 - イルアミン;

N , N -ジメチル 1 - { [4 - (2 - メチル - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 1 - イル) メチル] ベンゾイル} ピロリジン - 3 - イルアミン;

N , N -ジメチル 1 - { [4 - (5 - ヒドロキシ - 1 H - インドール - 1 - イル) メチル] ベンゾイル} ピロリジン - 3 - イルアミン;

N , N -ジメチル 1 - { [4 - (1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 1 - イル) メチル] ベンゾイル} ピロリジン - 3 - イルアミン;

N , N -ジメチル 1 - { [4 - (5 - フルオロ - 1 H - インドール - 1 - イル) メチル] ベンゾイル} ピロリジン - 3 - イルアミン;

N , N -ジメチル 1 - { [4 - (3 - シアノ - 1 H - インドール - 1 - イル) メチル] ベンゾイル} ピロリジン - 3 - イルアミン;

N , N -ジメチル 1 - { [4 - (2 - フェニル - 1 H - イミダゾール - 1 - イル) メチル] ベンゾイル} ピロリジン - 3 - イルアミン;

1 ' - { 4 - [(2 - フェニル - 1 H - ベンズイミダゾール - 1 - イル) メチル] ベンゾイル} - 1 , 3 ' - ビピロリジン;

1 ' - { 4 - [(5 - クロロ - 2 - メチル - 1 H - ベンズイミダゾール - 1 - イル) メチル] ベンゾイル} - 1 , 3 ' - ビピロリジン;

1 ' - { 4 - [(6 - クロロ - 2 - メチル - 1 H - ベンズイミダゾール - 1 - イル) メチル] ベンゾイル} - 1 , 3 ' - ビピロリジン;

1 ' - { 4 - [(6 - メチル - 1 H - ベンズイミダゾール - 1 - イル) メチル] ベンゾイル} - 1 , 3 ' - ビピロリジン;

1 ' - { 4 - [(5 - フルオロ - 1 H - ベンズイミダゾール - 1 - イル) メチル] ベンゾイル} - 1 , 3 ' - ビピロリジン;

10

20

30

40

50

(2 - R) - 1 ' - [4 - (1 H - ベンズイミダゾール - 1 - イルメチル) ベンゾイル] - 2 - メチル - 1 , 3 ' - ビピロリジン ;
 (3 ' - R) - 1 ' - { 4 - [(2 - メチル - 1 H - ベンズイミダゾール - 1 - イル) メチル] ベンゾイル } - 1 , 3 ' - ビピロリジン ;
 (3 ' - S) - 1 ' - { 4 - [(2 - メチル - 1 H - ベンズイミダゾール - 1 - イル) メチル] ベンゾイル } - 1 , 3 ' - ビピロリジン ;
 (3 ' S) - [4 - (1 H - インドール - 1 - イルメチル) ベンゾイル] - 1 , 3 ' - ビピロリジン ;
 (3 ' S) - [4 - (1 H - インダゾール - 1 - イルメチル) ベンゾイル] - 1 , 3 ' - ビピロリジン ;
 (3 ' S) - 1 ' - { 4 - [(5 - クロロ - 2 - メチル - 1 H - ベンズイミダゾール - 1 - イル) メチル] ベンゾイル } - 1 , 3 ' - ビピロリジン ;
 (3 ' S) - 1 ' - { 4 - [(6 - クロロ - 2 - メチル - 1 H - ベンズイミダゾール - 1 - イル) メチル] ベンゾイル } - 1 , 3 ' - ビピロリジン ;
 (3 ' S) - 1 ' - { 4 - [(6 - フルオロ - 1 H - ベンズイミダゾール - 1 - イル) メチル] ベンゾイル } - 1 , 3 ' - ビピロリジン ;
 (3 ' S) - 1 ' - { 4 - [(6 - フルオロ - 1 H - ベンズイミダゾール - 1 - イル) メチル] ベンジル } - 1 , 3 ' - ビピロリジン ;
 (3 ' S) - 1 ' - { 4 - [(5 - フルオロ - 1 H - ベンズイミダゾール - 1 - イル) メチル] ベンジル } - 1 , 3 ' - ビピロリジン ;
 (3 ' S) - 1 ' - { 4 - [(5 - フルオロ - 1 H - ベンズイミダゾール - 1 - イル) メチル] ベンゾイル } - 1 , 3 ' - ビピロリジン ;
 (3 ' S) - 1 ' - { 4 - [(7 - クロロ - 1 H - インドール - 1 - イル) メチル] ベンゾイル } - 1 , 3 ' - ビピロリジン ;
 9 - { 4 - [(3 ' S) - 1 , 3 ' - ビピロリジン - 1 - イルカルボニル] ベンジル } - 9 H - カルバゾール ;
 (3 ' - S) - 1 ' - { 4 - [(1 S) - 1 - (2 - メチル - 1 H - ベンズイミダゾール - 1 - イル) エチル] ベンゾイル } - 1 , 3 ' - ビピロリジン ;
 (3 ' - S) - 1 ' - { 4 - [(1 R) - 1 - (2 - メチル - 1 H - ベンズイミダゾール - 1 - イル) エチル] ベンゾイル } - 1 , 3 ' - ビピロリジン ;
 (3 ' - S) - 1 ' - [4 - (1 H - ベンズイミダゾール - 1 - イルメチル) ベンジル] - 1 , 3 ' - ビピロリジン ;
 (3 ' - S) - 1 ' - [4 - (1 H - ベンズイミダゾール - 1 - イルメチル) ベンゾイル] - 1 , 3 ' - ビピロリジン ;
 N , N - ジメチル - 1 - { 4 - [(2 - フェニル - 1 H - ベンズイミダゾール - 1 - イル) メチル] - ベンジル } ピロリジン - 3 - イルアミン ;
 (3 - S) - N , N - ジメチル - 1 - { 4 - [(2 - フェニル - 1 H - ベンズイミダゾール - 1 - イル) メチル] - ベンジル } ピロリジン - 3 - イルアミン ;
 (3 - R) - N , N - ジメチル - 1 - { 4 - [(2 - フェニル - 1 H - ベンズイミダゾール - 1 - イル) メチル] - ベンジル } ピロリジン - 3 - イルアミン ;
 N , N - ジメチル - 1 - { 4 - [(6 - フルオロ - 1 H - ベンズイミダゾール - 1 - イル) メチル] - ベンジル } ピロリジン - 3 - イルアミン ;
 N , N - ジメチル - 1 - { 4 - [(6 - メチル - 1 H - ベンズイミダゾール - 1 - イル) メチル] - ベンジル } ピロリジン - 3 - イルアミン ;
 N , N - ジメチル - 1 - { 4 - [(5 - フルオロ - 1 H - ベンズイミダゾール - 1 - イル) メチル] - ベンジル } ピロリジン - 3 - イルアミン ;
 N , N - ジメチル - 1 - { 4 - [(4 - フルオロ - 1 H - ベンズイミダゾール - 1 - イル) メチル] - ベンジル } ピロリジン - 3 - イルアミン ;
 N , N - ジメチル - 1 - [3 - (1 H - ベンズイミダゾール - 1 - イル) メチル] - ベンジル } ピロリジン - 3 - イルアミン ;

10

20

30

40

50

N , N - ジメチル 1 - [4 - (1 H - インドール - 1 - イルメチル) ベンジル] ピロリジン - 3 - イルアミン ;

N , N - ジメチル 1 - { [4 - (2 , 3 , 4 , 9 - テトラヒドロ - 1 H - カルバゾール) メチル] ベンジル } ピロリジン - 3 - イルアミン ;

(3 ' S) - 1 ' - [4 - (1 H - インドール - 3 - イルメチル) ベンゾイル] - 1 , 3 ' - ピピロリジン ;

(3 ' S) - 1 ' - { 4 - [(1 - メチル - 1 H - インドール - 3 - イル) メチル] ベンゾイル } - 1 , 3 ' - ピピロリジン ;

(3 S) - N , N - ジメチル - 1 - { 4 - [(1 - メチル - 1 H - インドール - 3 - イル) メチル] ベンゾイル } ピロリジン - 3 - アミン ;

2 - { 4 - [(3 - ピペリジン - 1 - イルピロリジン - 1 - イル) カルボニル] ベンジル } - 1 H - ベンズイミダゾール ;

1 ' - { 4 - [(1 - エチル - 1 H - ベンズイミダゾール - 2 - イル) メチル] ベンゾイル } - 1 , 3 ' - ピピロリジン ;

1 ' - { 4 - [(1 - メチル - 1 H - ベンズイミダゾール - 2 - イル) メチル] ベンゾイル } - 1 , 3 ' - ピピロリジン ;

1 - メチル - 2 - { 4 - [(3 - ピペリジン - 1 - イルピロリジン - 1 - イル) カルボニル] ベンジル } - 1 H - ベンズイミダゾール ;

1 ' - [4 - (1 H - ベンズイミダゾール - 2 - イルメチル) ベンゾイル] - 1 , 3 ' - ピピロリジン ;

(3 ' S) - 1 ' - (4 - ベンジルベンゾイル) - 1 , 3 ' - ピピロリジン ;

(3 ' S) - 1 ' - { 4 - [(1 - プロピル - 1 H - ベンズイミダゾール - 2 - イル) メチル] ベンゾイル } - 1 , 3 ' - ピピロリジン ;

(3 ' S) - 1 ' - { 4 - [(1 - イソプロピル - 1 H - ベンズイミダゾール - 2 - イル) メチル] ベンゾイル } - 1 , 3 ' - ピピロリジン ;

(3 ' S) - 1 ' - { 4 - [(1 - イソブチル - 1 H - ベンズイミダゾール - 2 - イル) メチル] ベンゾイル } - 1 , 3 ' - ピピロリジン ;

(3 ' S) - 1 ' - (4 - { [1 - (シクロプロピルメチル) - 1 H - ベンズイミダゾール - 2 - イル] メチル } ベンゾイル) - 1 , 3 ' - ピピロリジン ;

(3 ' S) - 1 ' - (4 - { [1 - (フェニルスルホニル) - 1 H - ベンズイミダゾール - 2 - イル] メチル } ベンゾイル) - 1 , 3 ' - ピピロリジン ;

(3 ' S) - 1 ' - (4 - { [1 - (2 - メトキシエチル) - 1 H - ベンズイミダゾール - 2 - イル] メチル } ベンゾイル) - 1 , 3 ' - ピピロリジン ;

2 - (2 - { 4 - [(3 ' S) - 1 , 3 ' - ピピロリジン - 1 ' - イルカルボニル] ベンジル } - 1 H - ベンズイミダゾール - 1 - イル) エタノール ;

(3 ' S) - 1 ' - { 4 - [(1 - エチル - 1 H - ベンズイミダゾール - 2 - イル) メチル] ベンゾイル } - 1 , 3 ' - ピピロリジン ;

(3 ' S) - 1 ' - (4 - { [1 - (2 - フェニルエチル) - 1 H - ベンズイミダゾール - 2 - イル] メチル } ベンゾイル) - 1 , 3 ' - ピピロリジン ;

(3 ' S) - 1 ' - { 4 - [(1 - エチル - 1 H - ベンズイミダゾール - 2 - イル) メチル] ベンジル } - 1 , 3 ' - ピピロリジン ;

(3 ' S) - 1 ' - { 4 - [(1 - フェニル - 1 H - ベンズイミダゾール - 2 - イル) メチル] ベンゾイル } - 1 , 3 ' - ピピロリジン ;

1 ' - { 4 - [(5 - メチル - 1 H - ベンズイミダゾール - 1 - イル) メチル] ベンゾイル } - 1 , 3 ' - ピピロリジン ;

5 - メチル - 1 - { 4 - [(3 - ピペリジン - 1 - イルピロリジン - 1 - イル) カルボニル] ベンジル } - 1 H - ベンズイミダゾール ;

4 - フルオロ - 1 - { 4 - [(3 - ピペリジン - 1 - イルピロリジン - 1 - イル) メチル] ベンジル } - 1 H - ベンズイミダゾール ;

1 ' - [4 - (1 H - ベンズイミダゾール - 1 - イルメチル) - 3 - クロロベンジル]

10

20

30

40

50

- 1 , 3 ' - ビピロリジン ;
 1 - { 4 - [(4 - フルオロ - 1 H - ベンズイミダゾール - 1 - イル) メチル] ベンジル } - N , N - ジメチルピロリジン - 3 - アミン ;
 5 - メチル - 1 - (4 - { [3 - (2 - メチルピペリジン - 1 - イル) ピロリジン - 1 - イル] カルボニル } ベンジル) - 1 H - ベンズイミダゾール ;
 5 - メチル - 1 - { 4 - [(3 - モルホリン - 4 - イルピロリジン - 1 - イル) カルボニル] ベンジル } - 1 H - ベンズイミダゾール ;
 5 - メチル - 1 - (4 - { [3 - (4 - メチルピペリジン - 1 - イル) ピロリジン - 1 - イル] カルボニル } ベンジル) - 1 H - ベンズイミダゾール ;
 5 - メチル - 1 - (4 - { [3 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) ピロリジン - 1 - イル] カルボニル } ベンジル) - 1 H - ベンズイミダゾール ;
 5 - メチル - 1 - (4 - { [3 - (3 - メチルピペリジン - 1 - イル) ピロリジン - 1 - イル] カルボニル } ベンジル) - 1 H - ベンズイミダゾール ;
 ((2 s) - 1 ' - { 4 - [5 - メチル - 1 H - ベンズイミダゾール - 1 - イル) メチル] ベンゾイル } - 1 , 3 ' - ビピロリジン - 2 - イル) メタノール ;
 N , N - ジメチル - 1 - { 4 - [(5 - メチル - 1 H - ベンズイミダゾール - 1 - イル) メチル] ベンゾイル } ピロリジン - 3 - アミン ;
 N - エチル - N - メチル - 1 - { 4 - [(5 - メチル - 1 H - ベンズイミダゾール - 1 - イル) メチル] ベンゾイル } ピロリジン - 3 - アミン ;
 1 - { 2 - クロロ - 4 - [(3 - ピペリジン - 1 - イルピロリジン - 1 - イル) メチル] ベンジル } - 1 H - ベンズイミダゾール ;
 1 - [4 - (1 H - ベンズイミダゾール - 1 - イルメチル) - 2 - メトキシベンゾイル] - N , N - ジメチルピロリジン - 3 - アミン ;
 1 - [4 - (1 H - ベンズイミダゾール - 1 - イルメチル) - 3 - クロロベンジル] - N - エチル - N メチルピロリジン - 3 - アミン ;
 (2 R) - 1 ' - { 4 - (1 H - ベンズイミダゾール - 1 - イルメチル) - 2 - メトキシベンゾイル] - 2 - メチル - 1 , 3 ' - ビピロリジン ;
 2 - ベンジル - 1 ' - { 4 - [(5 - メチル - 1 H - ベンズイミダゾール - 1 - イル) メチル] ベンゾイル } - 1 , 3 ' - ビピロリジン ;
 1 ' - { 4 - [(7 - メチル - 1 H - ベンズイミダゾール - 1 - イル) メチル] ベンゾイル } - 1 , 3 ' - ビピロリジン ;
 (2 R) - 1 ' - { 4 - [(5 - フルオロ - 1 H - ベンズイミダゾール - 1 - イル) メチル] ベンゾイル } - 2 - メチル - 1 , 3 ' - ビピロリジン ;
 (2 R) - 2 - メチル - 1 ' - { 4 - [(5 - メチル - 1 H - ベンズイミダゾール - 1 - イル) メチル] ベンゾイル } - 1 , 3 ' - ビピロリジン ;
 1 - [4 - (1 H - ベンズイミダゾール - 1 - イルメチル) - 3 - クロロベンジル] - N , N - ジメチルピロリジン - 3 - アミン ;
 (2 S) - 1 ' - { 4 - [(5 - フルオロ - 1 H - ベンズイミダゾール - 1 - イル) メチル] ベンゾイル } - 2 - メチル - 1 , 3 ' - ビピロリジン ;
 1 - { 4 - [(3 - アゼパン - 1 - イルピロリジン - 1 - イル) カルボニル] ベンジル } - 5 - メチル - 1 H - ベンズイミダゾール ;
 5 - メチル - 1 - (4 - { [3 - (4 - メチル - 1 , 4 - ジアゼパン - 1 - イル) ピロリジン - 1 - イル] カルボニル } ベンジル) - 1 H - ベンズイミダゾール ;
 (3 ' S) - 1 ' - { 4 - [(5 - フルオロ - 1 H - ベンズイミダゾール - 1 - イル) メチル] ベンゾイル } - 1 , 3 ' - ビピロリジン ;
 (3 ' S) - 1 ' - { 4 - [(5 - フルオロ - 1 H - ベンズイミダゾール - 1 - イル) メチル] ベンジル } - 1 , 3 ' - ビピロリジン ;
 7 - メチル - 1 - { 4 - [(3 - ピペリジン - 1 - イルピロリジン - 1 - イル) カルボニル] ベンジル } - 1 H - ベンズイミダゾール ;
 (2 R) - 1 ' - { 4 - [(5 - フルオロ - 1 H - ベンズイミダゾール - 1 - イル) メ

10

20

30

40

50

チル] ベンジル } - 2 - メチル - 1 , 3 ' - ビピロリジン ;
 1 - { 4 - [(3 - アゼチジン - 1 - イルピロリジン - 1 - イル) カルボニル] ベンジル } - 5 - メチル - 1 H - ベンズイミダゾール ;
 1 ' - [4 - (1 H - ベンズイミダゾール - 1 - イルメチル) - 2 - フルオロベンゾイル] - 1 , 3 ' - ビピロリジン ;
 (3 ' S) - 1 ' - { 4 - [(7 - フルオロ - 1 H - ベンズイミダゾール - 1 - イル) メチル] ベンゾイル } - 1 , 3 ' - ビピロリジン ;
 1 - (4 - { [(3 S) - 3 - アゼパン - 1 - イルピロリジン - 1 - イル] カルボニル } ベンジル) - 7 - フルオロ - 1 H - ベンズイミダゾール ;
 7 - フルオロ - 1 - (4 - { [(3 S) - 3 - ピペリジン - 1 - イルピロリジン - 1 - イル] カルボニル } ベンジル) - 1 H - ベンズイミダゾール ;
 (3 S) - N - エチル - 1 - { 4 - [(7 - フルオロ - 1 H - ベンズイミダゾール - 1 - イル) メチル] ベンゾイル } - N - メチルピロリジン - 3 - アミン ;
 7 - フルオロ - 1 - (4 - { [(3 S) - 3 - (3 - メチルピペリジン - 1 - イル) ピロリジン - 1 - イル] カルボニル } ベンジル) - 1 H - ベンズイミダゾール ;
 1 - (4 - { [(3 S) - 3 - アゼチジン - 1 - イルピロリジン - 1 - イル] カルボニル } ベンジル) - 7 - フルオロ - 1 H - ベンズイミダゾール ;
 (3 ' S) - 1 ' - (4 - { [2 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ベンズイミダゾール - 1 - イル] メチル } ベンゾイル) - 1 , 3 ' - ビピロリジン ;
 (3 ' S) - 1 ' - { 4 - [1 - (7 - クロロ - 1 H - インドール - 1 - イル) エチル] ベンゾイル } - 1 , 3 ' - ビピロリジン ;
 (3 ' S) - 1 ' - { 4 - [(1 S) - 1 - (1 H - ベンズイミダゾール - 1 - イル) エチル] ベンゾイル } - 1 , 3 ' - ビピロリジン ;
 (3 ' S) - 1 ' - { 4 - [(1 R) - 1 - (1 H - ベンズイミダゾール - 1 - イル) エチル] ベンゾイル } - 1 , 3 ' - ビピロリジン ;
 (3 ' S) - 1 ' - { 4 - [(5 - クロロ - 2 - メチル - 1 H - ベンズイミダゾール - 1 - イル) メチル] ベンゾイル } - 1 , 3 ' - ビピロリジン ;
 (3 ' S) - 1 ' - { 4 - [(6 - クロロ - 2 - メチル - 1 H - ベンズイミダゾール - 1 - イル) メチル] ベンゾイル } - 1 , 3 ' - ビピロリジン ;
 (3 ' S) - 1 ' - { 4 - [(1 S) - 1 - (5 - クロロ - 2 - メチル - 1 H - ベンズイミダゾール - 1 - イル) エチル] ベンゾイル } - 1 , 3 ' - ビピロリジン ;
 (3 ' S) - 1 ' - { 4 - [(1 S) - 1 - (6 - クロロ - 2 - メチル - 1 H - ベンズイミダゾール - 1 - イル) エチル] ベンゾイル } - 1 , 3 ' - ビピロリジン ;
 (3 ' S) - 1 ' - { 4 - [(1 R) - 1 - (5 - クロロ - 2 - メチル - 1 H - ベンズイミダゾール - 1 - イル) エチル] ベンゾイル } - 1 , 3 ' - ビピロリジン ;
 (3 ' S) - 1 ' - { 4 - [(1 R) - 1 - (6 - クロロ - 2 - メチル - 1 H - ベンズイミダゾール - 1 - イル) エチル] ベンゾイル } - 1 , 3 ' - ビピロリジン ;
 (3 S) - 1 - { 4 - [(1 R) - 1 - (6 - クロロ - 2 - メチル - 1 H - ベンズイミダゾール - 1 - イル) エチル] ベンゾイル } ピロリジン - 3 - アミン ;
 (3 S) - 1 - { 4 - [(1 R) - 1 - (5 - クロロ - 2 - メチル - 1 H - ベンズイミダゾール - 1 - イル) エチル] ベンゾイル } ピロリジン - 3 - アミン ;
 (3 ' S) - 1 ' - { 4 - [(5 - クロロ - 1 H - ベンズイミダゾール - 1 - イル) メチル] ベンゾイル } - 1 , 3 ' - ビピロリジン ;
 (3 ' S) - 1 ' - { 4 - [(6 - クロロ - 1 H - ベンズイミダゾール - 1 - イル) メチル] ベンゾイル } - 1 , 3 ' - ビピロリジン ;
 (3 S) - 1 - { 4 - [(5 - クロロ - 1 H - ベンズイミダゾール - 1 - イル) メチル] ベンゾイル } ピロリジン - 3 - アミン ;
 (3 S) - 1 - { 4 - [(1 S) - 1 - (6 - クロロ - 2 - メチル - 1 H - ベンズイミダゾール - 1 - イル) メチル] ベンゾイル } - 1 , 3 ' - ビピロリジン ;
 10

ダゾール - 1 - イル) エチル] ベンゾイル } ピロリジン - 3 - アミン ;
 (3 S) - 1 - { 4 - [(1 S) - 1 - (5 - クロロ - 2 - メチル - 1 H - ベンズイミ
 ダゾール - 1 - イル) エチル] ベンゾイル } ピロリジン - 3 - アミン ;
 (3 ' S) - 1 ' - { 4 - [1 - (5 - クロロ - 1 H - インドール - 1 - イル) エチル
] ベンゾイル } - 1 , 3 ' - ビピロリジン ;
 1 - (1 - { 4 - [(3 ' S) - 1 , 3 ' - ビピロリジン - 1 ' - イルカルボニル] フ
 ェニル } エチル) - 1 H - インドール - 5 - カルボニトリル ;
 2 - メチル - 1 - [1 - (4 - { [1 R , 4 R) - 5 - メチル - 2 , 5 - ジアザビシ
 クロ [2 . 2 . 1] ヘプト - 2 - イル] カルボニル } フェニル] - 1 H - ベンズイミダゾ
 ル ;
 1 - { 4 - [(3 - ピロリジン - 1 - イルピペリジン - 1 - イル) カルボニル] ベンジ
 ル } - 1 H - ベンズイミダゾール ;
 1 ' - [4 - (1 H - ベンズイミダゾール - 1 - イルメチル) ベンゾイル] - 1 , 3 '
 - ピペリジン ;
 1 - (4 - { [3 - (2 - メチルピロリジン - 1 - イル) ピペリジン - 1 - イル] カル
 ボニル } ベンジル) - 1 H - ベンズイミダゾール ;
 4 - (1 H - ベンズイミダゾール - 1 - イルメチル) - N - (2 - ピロリジン - 1 - イ
 ルエチル) ベンズアミド ;
 4 - [(2 - メチル - 1 H - ベンズイミダゾール - 1 - イル) メチル] - N - (2 - ピ
 ロリジン - 1 - イルエチル) ベンズアミド ;
 1 - (4 - { [3 - (4 - メチルピペリジン - 1 - イル) ピロリジン - 1 - イル] カル
 ボニル } ベンジル) - 1 H - ベンズイミダゾール ;
 (2 R , 3 ' R) - 1 ' - [4 - (1 H - ベンズイミダゾール - 1 - イルメチル) ベン
 ゾイル] - 2 - メチル - 1 , 3 ' - ビピロリジン ;
 (2 S , 3 ' R) - 1 ' - [4 - (1 H - ベンズイミダゾール - 1 - イルメチル) ベン
 ゾイル] - 2 - メチル - 1 , 3 ' - ビピロリジン ;

その立体異性体、または薬学的に許容されるその塩である。

【 0 0 4 0 】

本発明の化合物は、従来の合成法、および、必要に応じて、標準的な単離または分離技術を使用して調製できる。例えば、XがCOであり、pが1である、式Iの化合物(Ia)は、1-ヒドロキシベンゾトリニアゾール(HOBT)の存在下、ジクロロメタン等の溶媒中、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド等の適切なカルボジイミドを有するカルボン酸の活性化等、標準的なペプチド形成条件を利用して、式IIの安息香酸を3-ヒドロキシピロリジンと反応させて、式IIIのアミドを生じさせ；ジクロロメタン等の溶媒中、ジイソプロピルエチルアミン等の塩基の存在下、式IIIのアミドを塩化メタンスルホニルと反応させて、対応するメシレートエステルを生じさせ；マイクロ波条件下、N,N-ジメチルホルムアミド(DMF)等の溶媒中、前記エステルをアミンHNR₁R₂と置き換えて、式Iaの所望の化合物を生じさせることによって調製し得る。有利なことに、初期結合ステップにおけるキラル3-ヒドロキシピロリジンの使用は、式IIIの化合物の立体特異的合成を可能にする。配置の反転を伴う立体特異的な様式で置換反応が生じるため、式IIIのキラル化合物の使用は、式Iaの所望の化合物を立体特異的にもたらす。当然ながら、ラセミ3-ヒドロキシピロリジンの使用は、最終的に式Iaの所望のラセミ生成物をもたらすであろうことが理解される。この反応がスキームIに示されている。

【 0 0 4 1 】

スキームI

【 0 0 4 2 】

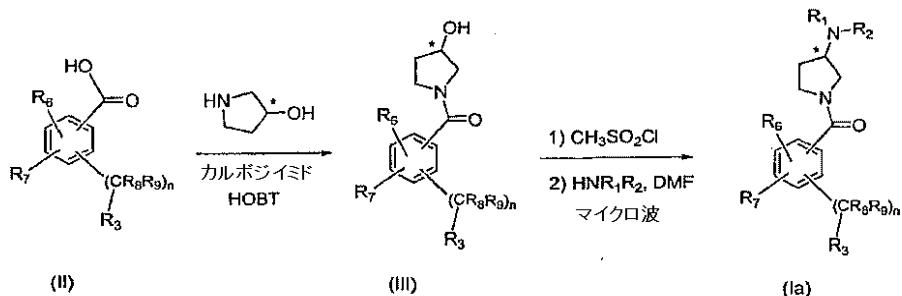
10

20

30

40

【化 6】



10

R_3 が場合によって置換されているベンズイミダゾール-2-イル基である、式ⅠⅠの化合物(ⅠⅠa)は、ジメチルスルホキシド(DMSO)等の溶媒中、式ⅠⅤのプロモメチルベンゾエートをシアノ化ナトリウムと反応させて、対応するニトリル化合物を生じさせ；前記ニトリルをメタノールHClで加水分解して、対応するジエステルを生じさせ；前記ジエステルを選択的に鹼化して、式Ⅴのカルボン酸を生じさせ；1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(HOBT)の存在下、ジクロロメタン等の溶媒中、例えば1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド等の適切なカルボジイミドを有するカルボン酸の活性化等、標準的なペプチド形成条件を利用して、式Ⅴの酸を式ⅤⅠのフェニレンジアミンと結合して、対応するアミドをもたらし；前記アミドを140°での酢酸による処理によって環化し、続いて塩基加水分解し、式ⅠⅠaの所望のベンズイミダゾール-2-イル化合物を提供することによって調製できる。この反応がスキームⅠⅠに示されており、式中、 R' は $C_1 \sim C_4$ アルキルであり、Rは上述したような任意選択の置換基であり、pは0、1、または2である。

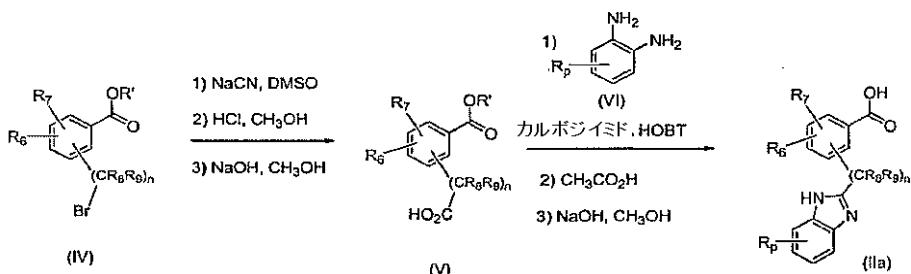
20

[0 0 4 3]

スキーム I I

[0 0 4 4]

【化 7】



30

X が C〇であり、p が 1 であり、R₃ が N R₄ R₅ である、式 I の化合物 (I b) は、水素化ナトリウムまたはカリウム t - プトキシド等の塩基の存在下、式 I V のプロモメチルベンゾエートを式 V I I の環状アミンと反応させて、式 V I I I の化合物を生じさせ；メタノール / 水等の適切な溶媒中、酸または塩基加水分解のいずれか、例えば硫酸または水酸化リチウムによって式 V I I I のエステルを加水分解して、対応する式 I X の酸を生じさせ；ジイソプロピルカルボジイミド等の適切な結合剤の存在下、式 I X の酸を式 X の 3 - アミノピロリジン化合物と結合して、式 I b の所望の化合物を生じさせることによって調製できる。この反応がスキーム I I I に示されており、式中、R' は C₁ ~ C₄ アルキルである。

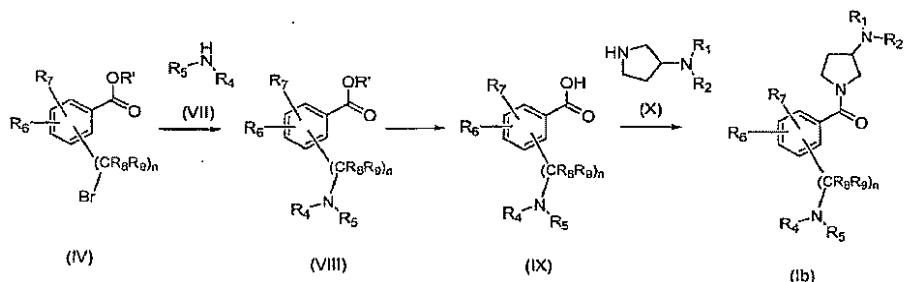
40

【 0 0 4 5 】

スキーム I I I

【 0 0 4 6 】

【化 8】



場合によって、式IXの酸を、塩化オキサリルを用いた処理により対応する酸塩化物、または塩化ピバロイルおよびトリエチルアミンを用いた処理により、混合無水物等の活性部分に変換してもよく、活性化された酸は、式Xの3-アミノピロリジンと結合させて、所望の式Ibの化合物を生じさせることができる。

(0 0 4 7)

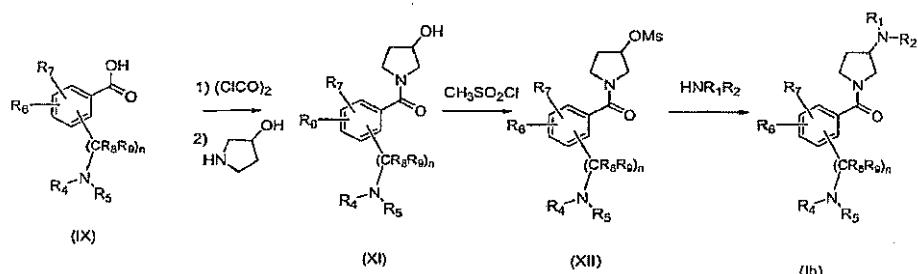
あるいは、式 I b の化合物は、式 IX の安息香酸を塩化オキサリルと反応させて対応する酸塩化物を形成し；前記酸塩化物を 3 - ピロリジノールと結合して式 XI の化合物を生じさせ；式 XI の化合物をメタンスルホニルクロリドと反応させて、対応する式 XII のメシレートを生じさせ；前記メシレートをアミン H N R₁ R₂ と反応させて式 I b の所望の化合物を生じさせることによって調製できる。この反応がスキーム IV に示されており、式中、M_s は C₆H₅SO₂ に相当する。

【 0 0 4 8 】

スキーマIV

[0 0 4 9]

【化 9】



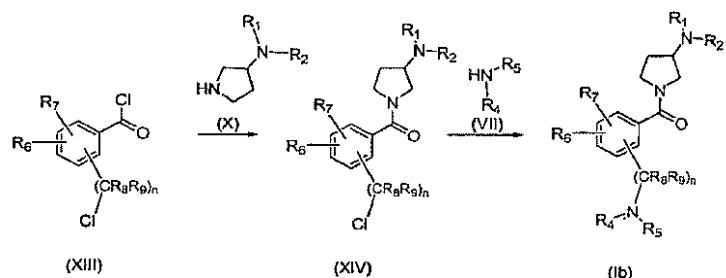
式 I b の化合物は、一連の反応を逆行させることによって調製してもよく、例えば、式 X III のクロロメチルベンゾイルクロリドを、ジイソプロピルエチルアミン等の適切な塩基の存在下、式 X の 3 - アミノピロリジンと結合させて、式 X IV のクロロメチルベンズアミドを生じさせることができ、式 X IV の前記クロロメチル化合物は、反応スキーム I II において上述したように、式 V II の環状アミンと結合させて、式 I b の所望の化合物を生じさせることができる。この反応がスキーム V に示されている。

[0 0 5 0]

スキームV

[0 0 5 1]

【化10】



10

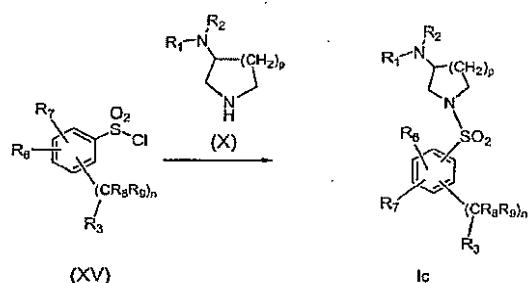
X が $S O_2$ であるもの (Ic)、式 I の化合物は、式 XV のフェニルスルホニルクロリドを式 X の 3 - アミノピロリジンまたは - ピペリジンと反応させて式 Ic の所望の化合物を生じさせることによって調製できる。この反応がスキーム V I に示されている。

【0052】

スキーム V I

【0053】

【化11】



20

X が $C H_2$ であり、 p が 1 であるもの (Id)、式 I の化合物は、 $L i A l H_4$ またはボラン等の適切な還元剤によって式 Ia の化合物を還元して式 Id の所望の化合物を生じさせることによって容易に調製できる。この反応がスキーム V I I に示されている。

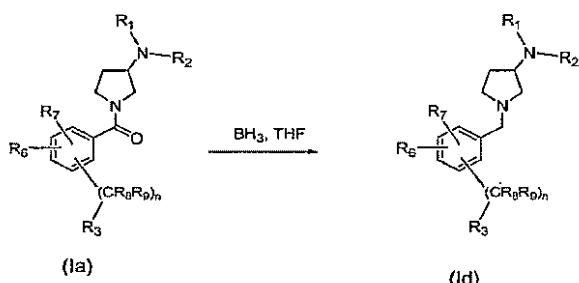
【0054】

30

スキーム V I I

【0055】

【化12】



40

式 Ia、 Ib、 および Id の化合物であって、式中、 p が 2 または 3 であるものは、スキーム I、 II I、 IV、 V、 および VI I に示すように、 3 - ヒドロキシピロリジンまたはピロリジン - 3 - イルアミンを、対応する 3 - ヒドロキシペリジンもしくは - ホモピペリジンまたはピペリジン - 3 - イルアミンもしくはホモピペリジン - 3 - イルアミン化合物と交換して調製できる。

【0056】

有利なことに、本発明は、式 I の化合物の調製ための方法であって、マイクロ波照射の存在下、任意選択で溶媒の存在下、式 XV I の化合物をアミン $H N R_1 R_2$ と反応させるステップを含む方法を提供する。このプロセスがスキーム VI I I に示されている。

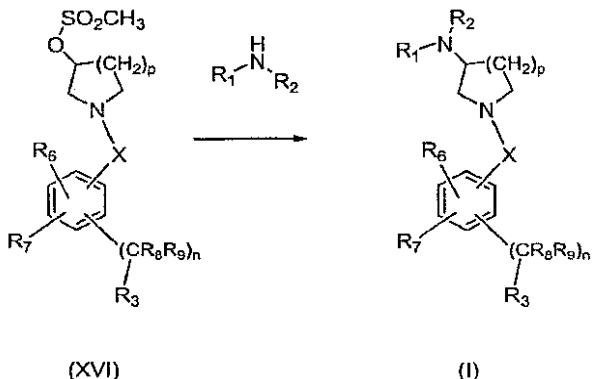
50

【 0 0 5 7 】

スキー - ム V I I I

【 0 0 5 8 】

【化 1 3】



10

20

30

40

本発明の方法において使用するのに適した溶媒は、ジメチルホルムアミド、アセトニトリル、テトラヒドロフラン等を含む。

【 0 0 5 9 】

有益なことに、本発明の式Iの化合物は、認知障害、例えば、アルツハイマー病、軽度認知障害、注意欠陥多動性障害、統合失調症、記憶喪失、睡眠障害、肥満等を含む、ヒスタミン-3受容体に関連するまたはその影響を受けたCNS障害の治療に有用である。したがって、本発明は、治療を必要とする患者の、ヒスタミン-3受容体に関する、またはその影響を受けた中枢神経系の障害の治療のための方法であって、治療有効量の、上述したような式Iの化合物を前記患者に提供するステップを含む、方法を提供する。当該化合物は、経口もしくは非経口的投与によって、または、治療剤の有効な投与であることが知られている任意の一般的な様式で、それを必要とする患者に提供され得る。

[0 0 6 0]

「提供する」という用語は、本明細書において、本発明に包括される化合物または物質を提供することに関する使用する場合、そのような化合物もしくは物質を直接投与すること、または、同等量の当該化合物もしくは物質を体内で形成するプロドラッグ、誘導体、もしくはアナログを投与することのいずれかを指す。

【 0 0 6 1 】

本発明の方法は、統合失調症の治療のための方法と、記憶、認知、もしくは学習の欠損に関連する疾患、または、アルツハイマー病もしくは注意欠陥多動性障害等の認知障害の治療のための方法と、軽度認知障害の治療のための方法と、統合失調症等の発達障害の治療のための方法と、睡眠障害またはH3受容体に関連もしくは関係するその他任意のCNS疾患もしくは障害の治療のための方法とを含む。

【 0 0 6 2 】

一実施形態において、本発明は、小児および成人の両方における注意欠陥多動性障害（A D H D 、注意力欠如障害または A D D としても知られる）を治療するための方法を提供する。したがって、本実施形態において、本発明は、小児患者における注意力欠如障害を治療するための方法を提供する。

[0 0 6 3]

したがって、本発明は、患者における、好ましくはヒトにおける、上記に記載した病状のそれぞれの治療のための方法を提供し、前記方法は、治療有効量の、上述したような式Iの化合物を前記患者に提供するステップを含む。当該化合物は、経口もしくは非経口的投与によって、または、治療剤の有効な投与であることが知られている任意の一般的な様式で、それを必要とする患者に提供され得る。

〔 0 0 6 4 〕

特定のCNS障害の治療において提供される治療有効量は、治療されている特定の病状

、患者の大きさ、年齢、および反応パターン、障害の重症度、主治医の判断等によって異なる可能性がある。概して、連日経口投与のための有効量は、約0.01～1,000mg/kg、好ましくは約0.5～500mg/kgであってよく、非経口的投与のための有効量は、約0.1～100mg/kg、好ましくは約0.5～50mg/kgであってよい。

【0065】

実際の実務において、本発明の化合物は、当該化合物またはその前駆体を、そのまま、または、1つもしくは複数の従来の薬学的な担体もしくは賦形剤と組み合わせて、固体または液体の形態で投与することによって提供される。したがって、本発明は、薬学的に許容される担体と、上述したような有効量の式Iの化合物とを含む医薬組成物を提供する。

10

【0066】

一実施形態において、本発明は、少なくとも1つの式Iの化合物、または薬学的に許容されるその塩、および、1つまたは複数の薬学的に許容される担体、賦形剤、または希釈剤を含む組成物に関する。そのような組成物は、中枢神経系の疾患状態または病状を治療または制御するための医薬組成物を含む。いくつかの実施形態において、当該組成物は、1つまたは複数の式Iの化合物の混合物を含む。

【0067】

いくつかの実施形態において、本発明は、少なくとも1つの式Iの化合物、または薬学的に許容されるその塩および1つまたは複数の薬学的に許容される担体、賦形剤、または希釈剤を含む組成物に関する。そのような組成物は、許容される薬学的手順に従って調製される。薬学的に許容される担体は、配合物中のその他の成分と混合可能であり、かつ生物学的に許容される担体である。

20

【0068】

式Iの化合物は、経口または非経口で、そのまま、または、従来の薬学的な担体と組み合わせて、投与され得る。許容される固体担体は、着香料、潤滑剤、可溶化剤、懸濁化剤、增量剤、流動促進剤、圧縮助剤、結合剤、錠剤崩壊剤、または封入材料としても作用し得る、1つまたは複数の物質を含み得る。粉末の場合、担体は、微粉化した活性成分と混和された、微粉化した固体である。錠剤の場合、活性成分は、必要な圧縮特性を適切な比率で有し、所望の形状および大きさに凝縮された担体と混合される。粉末および錠剤は、最大99%の活性成分を含有することが好ましい。適切な固体担体としては、例えば、リン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、タルク、砂糖、乳糖、デキストリン、デンプン、ゼラチン、セルロース、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ポリビニルピロリジン、低融点ろう材、およびイオン交換樹脂を含む。

30

【0069】

いくつかの実施形態において、式Iの化合物は、小児投与に適した崩壊性錠剤配合物で提供される。

【0070】

液体担体は、液剤、懸濁液、乳剤、シロップ、およびエリキシル剤を調製するときに使用し得る。活性成分は、水、有機溶媒、両方の混合物、または薬学的に許容される油もしくは脂等、薬学的に許容される液体担体中に溶解または懸濁させることができる。液体担体は、例えば、可溶化剤、乳化剤、緩衝液、保存料、甘味料、着香料、懸濁化剤、増粘剤、着色料、粘度調節剤、安定剤、または浸透圧調節剤等、その他適切な医薬品添加物を含有し得る。経口および非経口的投与のための液体担体の適切な例としては、水(特に上述のような添加物、例えば、セルロース誘導体、好ましくはカルボキシメチルセルロースナトリウム溶液を含有する)、アルコール(一価アルコールおよび多価アルコール、例えばグリコールを含む)、およびそれらの誘導体、ならびに油(例えば、ヤシ油およびラッカセイ油)を含む。非経口的投与の場合、担体は、オレイン酸エチルおよびミリスチン酸イソプロピル等の油性エステルであってよい。非経口的投与には、滅菌液体担体が滅菌液体形態の組成物で使用される。加圧された組成物のための液体担体は、ハロゲン化炭化水素またはその他の薬学的に許容される噴射剤であってよい。

40

50

【0071】

いくつかの実施形態において、液体医薬組成物が提供され、前記組成物は小児投与に適している。その他の実施形態において、液体組成物は、シロップまたは懸濁液である。

【0072】

滅菌溶液または懸濁液である液体医薬組成物は、例えば、筋肉内、腹腔内、または皮下注射によって投与され得る。滅菌溶液は、静脈内投与されてもよい。経口投与のための組成物は、液体形態または固体形態のいずれであってもよい。

【0073】

式Iの化合物は、従来の坐薬の形態で、経直腸的または経膣的に投与され得る。鼻腔内もしくは気管支吸入または吹送による投与のために、式Iの化合物は水溶液または部分的に水性の溶液に配合され、その後、エアロゾルの形態で利用される場合がある。式Iの化合物は、活性化合物と、当該活性化合物に対して不活性であり、皮膚に対して非毒性であり、皮膚を介して体内吸収用の剤の血流中への送達を可能にする担体とを含有する経皮貼布を使用することにより、経皮的に投与されてもよい。担体は、クリームおよび軟膏、パスタ剤、ゲル、ならびに閉塞デバイス(*occlusive devices*)等、任意の形態をとり得る。クリームおよび軟膏は、粘性液体、または、水中油もしくは油中水型いずれかの半固体乳剤であってよい。活性成分を含有する石油または親水性石油中に分散させた吸収性粉末で構成されるパスタ剤が適切となる場合もある。担体または活性成分を含有する基質の有無にかかわらず、活性成分を収納するリザーバを覆う半透膜等、種々の閉塞デバイスを使用して、活性成分を血流中へ放出することができる。その他の閉塞デバイスは、文献において既知である。

10

20

30

【0074】

医薬組成物は、単位用量形態、例えば、錠剤、カプセル剤、粉末、液剤、懸濁液、乳剤、顆粒、または坐薬であることが好ましい。そのような形態において、組成物は適量の活性成分を含有する単位用量に細分され、単位容量形態は、パッケージ化された組成物、例えば、粉末小包、バイアル、アンプル、プレフィルドシリンジ、または液体を収納したサシェであってよい。単位用量形態は、例えばそれ自体がカプセル剤もしくは錠剤であってもよいし、または、適切な数の、パッケージ形態のそれら任意の組成物であってもよい。

【0075】

患者に提供される式Iの化合物の治療有効量は、投与されているもの、予防または治療等の投与の目的、患者の状態、投与の様式等に応じて変動することになる。治療的応用において、式Iの化合物は、ある病状を患っている患者に、当該病状の症状およびその合併症を治療するため、または少なくとも部分的に治療するために十分な量で、提供される。これを実現するために妥当な量が、本明細書において前述したような「治療有効量」である。特定の症例の治療において使用される用量は、主治医によって主観的に判断されなくてはならない。関与する变数は、特定の病状、ならびに患者の大きさ、年齢、および反応パターンを含む。概して、患者における望ましい用量レベルを提供するために、開始用量は1日約5mgであり、日用量を1日約150mgまで漸増する。

【0076】

いくつかの実施形態において、本発明は、式Iの化合物のプロドラッグを対象とする。「プロドラッグ」という用語は、本明細書において使用する場合、代謝手段によって(例えば、加水分解によって)式Iの化合物に*in vivo*で変換可能な化合物を意味する。例えば、Bundgaard(編)、Design of Prodrugs、Elsevier(1985年)、Widderら(編)、Methods in Enzymology、4巻、Academic Press(1985年)、Krogsgaard-Larsenら(編)、「Design and Application of Prodrugs」Textbook of Drug Design and Development、第5章、113~191頁(1991年)、Bundgaardら、Journal of Drug Delivery Reviews、8巻、1~38頁(1992年)、Bundgaard、J. of Pharmaceutical

40

50

Sciences、77巻、285頁以下参照(1988年)、ならびに、HiguchiおよびStella(編)、Prodrugs as Novel Drug Delivery Systems、American Chemical Society(1975年)において論じられているもの等、種々の形態のプロドラッグが当該技術分野において既知である。

【0077】

より明確な理解のために、また本発明をより明確に例示するために、その具体例について以下で説明する。以下の実施例は例示にすぎず、何らかの手法で本発明の範囲および基本原理を限定するものとして理解されるべきではない。HPLCおよび¹H NMRという用語は、それぞれ、高速液体クロマトグラフィーおよびプロトン核磁気共鳴を指す。MSという用語は、一般にM+1(またはM+H)吸収(式中、M=分子量)を生じさせるポジティブモードに関する、(+)を用いる質量分析を指す。すべての化合物が、少なくともMSおよび¹H NMRによって分析される。DMFおよびTHFという用語は、それぞれ、ジメチルホルムアミドおよびテトラヒドロフランを指す。化学構造図において、Phという用語はフェニルを表現する。特に注記しない限り、部はすべて重量部である。

10

【実施例】

【0078】

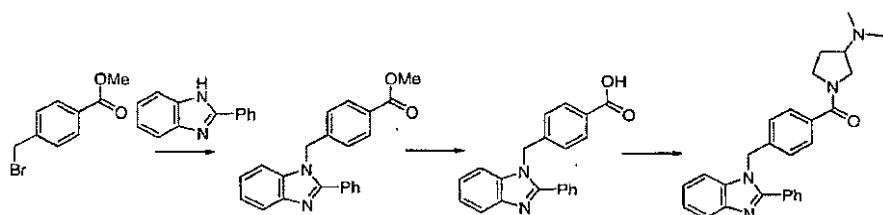
(実施例1)

N,N-ジメチル-1-{4-[2-(フェニル-1H-ベンズイミダゾール-1-イル)メチル]-ベンゾイル}ピロリジン-3-イルアミンの調製

20

【0079】

【化14】



ステップ1.

2-フェニルベンズイミダゾール(5mmol、0.97g)をTHF/DMF(5:1、20mL)中に溶解し、水素化ナトリウム(0.5g)を添加する。室温で10分間攪拌後、4-(ブロモメチル)安息香酸メチル(1.4g、6mmol)を添加する。反応物を室温で終夜攪拌後、EtOAc(100mL)で希釈し、飽和NaHCO₃で洗浄し、MgSO₄で乾燥し、濃縮する。得られた残留物をHPLC*およびMS[343.2m/e(M+H)]によって同定し、次のステップで使用する。

30

【0080】

ステップ2.

ステップ1で得られた4-(2-フェニル-ベンゾイミダゾール-1-イルメチル)-安息香酸メチルエステルをMeOH/水(2:1、30mL)中に溶解し、水酸化リチウム(0.42g、10mmol)で処理し、室温で終夜攪拌し、蒸発させてMeOHを除去し、1N水酸化ナトリウム(50mL)で希釈し、EtOAcで洗浄し、濃縮HClで酸性化し、EtOAcで抽出する。抽出物を複合し、MgSO₄で乾燥し、濃縮した。得られた残留物をHPLC*およびMS[329.2m/e(M+H)]によって同定し、次のステップで使用する。

40

【0081】

ステップ3.

ステップ2で得られた4-(2-フェニル-ベンゾイミダゾール-1-イルメチル)-安息香酸(0.2mmol)をDCM(5mL)中に溶解し、塩化オキサリル(0.2mL、0.4mmol、2MのDCM溶液)およびDMF(2滴)を添加する。溶液を室温

50

で2時間攪拌後、真空で濃縮する。残留物をT H F 中に溶解し、ジイソプロピルエチルアミン (D I E A) (0.09mL、0.5mmol) および3-(ジメチルアミノ)ピロリジン (0.22mmol、22μL) で処理し、室温で終夜攪拌後、濃縮する。この残留物を、D M S O、M e O H、および水 (1.5mL) の混合物中に溶解し、逆相分取H P L C¹によって精製することにより、表題生成物を白色粉末 (13mg) として生じさせ、H P L C² およびM S [425.2m / e (M + H)] によって同定する。

【0082】

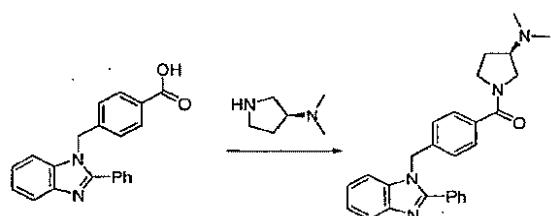
(実施例2)

(3-S)-N,N-ジメチル-1-[{4-[2-フェニル-1H-ベンズイミダゾール-1-イル]メチル}-ベンゾイル]ピロリジン-3-イルアミンの調製

10

【0083】

【化15】



実施例1において記載したものと本質的に同じ手順を使用し、ステップ3で(3-S)-ジメチルアミノピロリジンを用いて、表題化合物を得て、H P L C および質量スペクトル分析によって同定した。M S [425.2] m / e (M + H)、保持時間2.94分。

20

【0084】

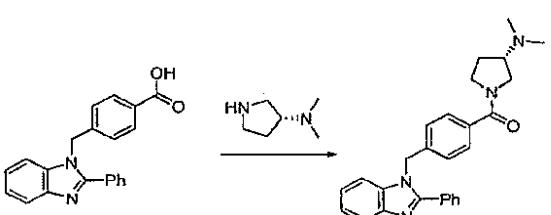
(実施例3)

(3-R)-N,N-ジメチル-1-[{4-[2-フェニル-1H-ベンズイミダゾール-1-イル]メチル}-ベンゾイル]ピロリジン-3-イルアミンの調製

30

【0085】

【化16】



実施例1において記載したものと本質的に同じ手順を使用し、ステップ3で(3-R)-ジメチルアミノピロリジンを用いて、表題化合物を得て、H P L C および質量スペクトル分析によって同定した。M S [425.2] m / e (M + H)、保持時間2.92分。

30

【0086】

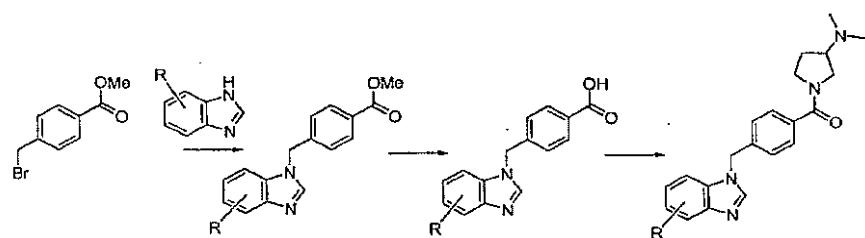
(実施例4～7)

N,N-ジメチル-1-[{4-[置換-1H-ベンズイミダゾール-1-イル]メチル}-ベンゾイル]ピロリジン-3-イルアミンの調製

40

【0087】

【化17】

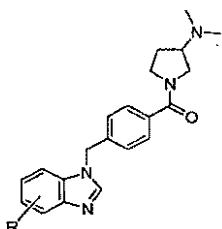


実施例1において記載したものと本質的に同じ手順を使用し、ステップ1で適切なベンズイミダゾールを用いて、表Iに示す化合物を得て、HPLCおよび質量スペクトル分析によって同定した。HPLC条件：A = 0.02% TFAを含む水、B = 0.02% TFAを含むアセトニトリル、Bを5分間で10~95%、1.0mL/分、50、215nm検出、ウォーターズ社製エクステラ(Xterra)(商標)2×50mmカラム。

【0088】

【表1】

表I



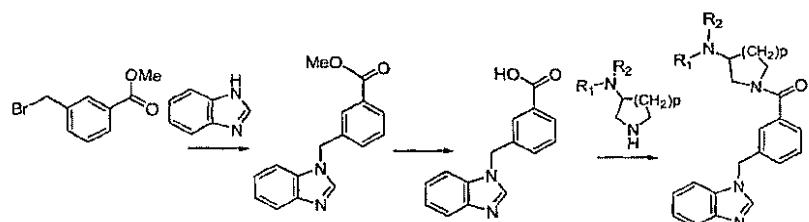
Ex. No.	R	[M+H]	時間 (分)
4	6-F	367.3	3.84
5	6-メチル	363.3	4.02
6	5-F	367.4	4.14
7	4-F	367.3	4.62

(実施例8~11)

N-置換-1-[3-(1H-ベンズイミダゾール-1-イル)メチル]-ベンゾイルアザシク-3-イルアミンの調製

【0089】

【化18】



実施例1において記載したものと本質的に同じ手順を使用し、ステップ1で3-ブロモメチル)安息香酸メチルを、ステップ3で適切なピロリジン-3-イル-またはピペリジン-3-イル-アミンを用いて、表IIに示す化合物を得て、HPLCおよび質量スペクトル分析によって、または¹H NMRおよび質量スペクトル分析によって同定した。

【0090】

10

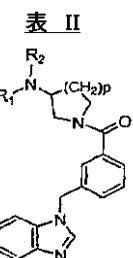
20

30

40

50

【表2】



Ex. No.	p	NR1R2	[M+H] ⁺	時間 (分)
8	1	ジメチルアミン	349.3	3.96
9	2	ピロリジン	389.2	—
10	2	2-メチルピロリジン	403.3	—
11	2	ピペリジン	403.3	—

10

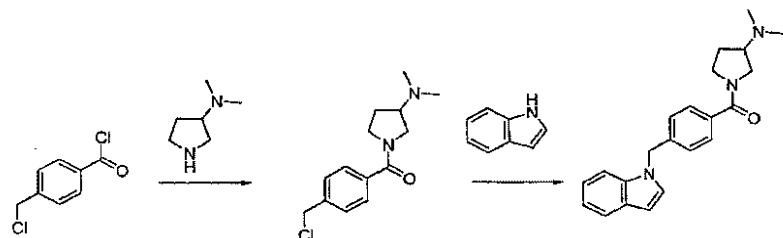
(実施例12)

1 - [4 - (1 H - インドール - 1 - イルメチル) ベンゾイル] - N , N - ジメチルピロリジン - 3 - イルアミンの調製

【0091】

【化19】

20



30

ステップ1.

アセトニトリル中の3 - (ジメチルアミノ)ピロリジン(2.5 g、22 mmol)の溶液を、アセトニトリル中の4 - (クロロメチル)ベンゾイルクロリド(5.0 g、26 mmol)の氷冷溶液に添加し、室温まで加温しながら2時間攪拌後、真空中で濃縮する。得られた残留物をエーテル中に懸濁し、ろ過して1 - (4 - クロロメチルベンゾイル) - 3 - (N,N - ジメチルアミノ)ピロリジン塩酸塩を白色固体として生じさせ、NMRおよびMS[267 m/e (M + H)⁺]によって同定する。

【0092】

ステップ2.

DMF(5 mL)中のインドール(29 mg、0.25 mmol)の室温の溶液を、水素化ナトリウム(30 mg)で処理し、10分間攪拌し、1 - (4 - クロロメチルベンゾイル) - 3 - (N,N - ジメチルアミノ)ピロリジン塩酸塩(113 mg、0.37 mmol)で処理し、室温で終夜攪拌し、真空中で濃縮する。得られた残留物を、DMSO、MeOH、および水(1.5 mL)の混合物中に溶解し、逆相分取HPLCによって精製することにより、表題生成物を白色粉末(63 mg)として生じさせ、HPLCおよび質量スペクトル分析によって同定する。MS[348.2 m/e (M + H)⁺]、保持時間2.58分。

【0093】

(実施例13～39)

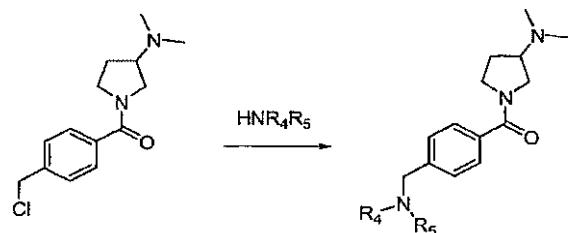
40

50

N, N - ジメチル 1 - [4 - (1 H - インドール - 1 - イルメチル) ベンゾイル] ピロリジン - 3 - イルアミンの調製

【 0 0 9 4 】

【 化 2 0 】

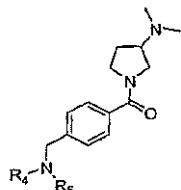


実施例 1 2 において記載したものと本質的に同じ手順を使用し、ステップ 2 で適切な二環式アミン HNR_4R_5 を用いて、表 III に示す化合物を得て、HPLC および質量スペクトル分析によって同定する。

【 0 0 9 5 】

【 表 3 - 1 】

表 III



20

Ex. No.	NR4R5	[M+H] ⁺	時間 (分)
13	2, 3, 4, 9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール	402.2	2.89
14	N, N-ジエチル-2, 3, 4, 9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-3-カルボキサミド	501.3	2.64
15	エチル2, 3, 4, 9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-3-カルボキシレート	474.3	2.81
16	2, 3, 4, 9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-3-カルボン酸	446.2	2.64
17	2-メチルインドール	362.2	2.67
18	2-フェニルインドール	424.2	2.86
19	5-メトキシインドール	378.2	2.53
20	2-メチル-5-メトキシインドール	392.2	2.62
21	5-メトキシ-2-フェニルインドール	454.2	2.83
22	11b-メチル-5, 6, 11, 11b-テトラヒドロ-1H-インドリジノ[8, 7-b]インドール-3(2H)-オノン	471.3	2.37
23	1, 1-ジメチル-1, 3, 4, 9-テトラヒドロピラノ[3, 4-b]インドール	432.3	2.65
24	7-アザインドール	664	2.20
25	1H-ベンゾ[d]イミダゾール	382	2.10
26	1H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン	353	1.90
27	インドリン	429	2.30

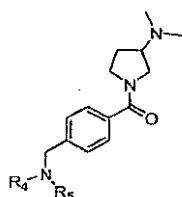
30

40

【 0 0 9 6 】

【表3-2】

表III. 続き



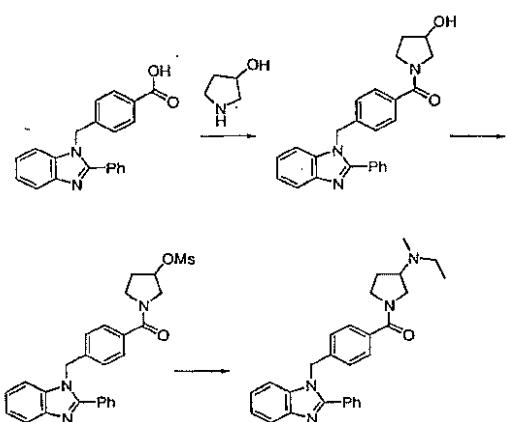
Ex. No.	NR4R5	[M+H]	時間 (分)	
28	2-メチルベンゾ[d]イミダゾール	508	2.50	10
29	5-ヒドロキシインドール	312	1.60	
30	1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン	328	1.70	
31	5-フルオロインドール	341	1.70	
32	3-シアノインドール	341	1.70	
33	2-フェニル-1H-イミダゾール	659	2.00	
34	6-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン	348	1.60	
35	1-メチル-9H-ピリド[3, 4-b]インドール	424	2.10	
36	2-(2-ピリジル)-ベンゾ[d]イミダゾール	503	2.30	
37	10, 11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[b, f]アゼピン	426.2	2.08	20
38	5-プロモインドリン	428.1	2.00	
39	5-プロモインドール	426.1	1.96	

(実施例40)

N-エチル-N-メチル-1-[4-[(2-フェニル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)メチル]ベンゾイル]ピロリジン-3-アミンの調製

【0097】

【化21】



30

40

ステップ1.

D C M 中の 4 - (2 - フェニル - ベンゾイミダゾール - 1 - イルメチル) - 安息香酸 (1 g 、 3 mmol) の溶液を、 2 滴の D M F 、 続いて塩化オキサリル (3 mL 、 6 mmol 、 2 M の D C M 溶液) で処理し、 室温で 2 時間攪拌し、 真空で濃縮する。得られた残留物を D C M 中に溶解し、 3 - ピロリジノール (0 . 3 mL 、 3 . 6 mmol) で処理し、 室温で 8 時間攪拌後、 濃縮して 1 - { 4 - [(2 - フェニル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル) メチル] ベンゾイル } ピロリジン - 3 - オールを生じさせ、 H P L C および M S [398 . 4 m / e (M + H)] によって同定する。

【0098】

50

ステップ2.

D C M 中の $1 - \{ 4 - [(2 - \text{フェニル} - 1 \text{H} - \text{ベンズイミダゾール} - 1 - \text{イル}) \text{メチル}] \text{ベンゾイル} \} \text{ピロリジン} - 3 - \text{オール}$ (0.85 g 、 3 mmol) の 0°C の溶液を、トリエチルアミン (0.91 mL 、 6.6 mmol)、続いてメチルスルホニルクロリド (0.25 mL 、 3.3 mmol) で処理し、室温で終夜攪拌し、濃縮して、メタンスルホン酸 $1 - [4 - (2 - \text{フェニル} - \text{ベンゾイミダゾール} - 1 - \text{イルメチル}) - \text{ベンゾイル}] - \text{ピロリジン} - 3 - \text{イルエステル}$ を白色粉末 (1.4 g) として生じさせ、HPLC および MS [$476.3 \text{ m/e} (\text{M} + \text{H})$] によって同定する。

【0099】

ステップ3.

D M F 中のメタンスルホン酸 $1 - [4 - (2 - \text{フェニル} - \text{ベンゾイミダゾール} - 1 - \text{イルメチル}) - \text{ベンゾイル}] - \text{ピロリジン} - 3 - \text{イルエステル}$ (71 mg 、 0.15 mmol) の溶液を、N-エチルメチルアミン (0.038 mL 、 0.45 mmol) で処理し、室温で終夜攪拌し、真空で濃縮する。得られた残留物を、DMSO、MeOH、および水 (1.5 mL) の混合物中に溶解し、逆相分取 HPLC¹ によって精製することにより、表題生成物を白色粉末 (6.4 mg) として生じさせ、HPLC² および MS [$439.6 \text{ m/e} (\text{M} + \text{H})$]、保持時間 1.48 分 によって同定する。

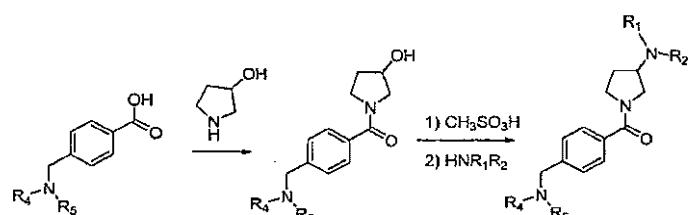
【0100】

(実施例 41 ~ 85)

N-置換-1-[(ヘテロアリールメチル) ベンゾイル] ピロリジン-3-イルアミン化合物の調製

【0101】

【化22】



10

20

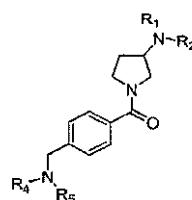
30

実施例 40において記載したものと本質的に同じ手順を使用し、ステップ1で所望の安息香酸を、ステップ3で適切なアミン HNR_1R_2 を用いて、表IVに示す化合物を得て、質量スペクトルおよび HPLC または ^1H -NMR 分析のいずれかによって同定する。

【0102】

【表4-1】

表IV

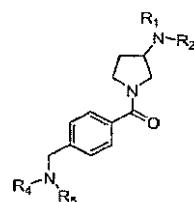


Ex. No.	NR1R2	NR4R5	[M+H]	時間 (分)	
41	ピロリジン	2-フェニル-1H-ベンズイミダゾール	451.6	1.50	10
42	N-メチルエタノールアミン	2-フェニル-1H-ベンズイミダゾール	455.6	1.45	
43	N-メチル1-(フラン-2-イル) -N-メチル-メタンアミン	2-フェニル-1H-ベンズイミダゾール	491.6	1.58	
44	3, 5-ジメチルピペリジン	2-フェニル-1H-ベンズイミダゾール	493.7	1.62	
45	シス-2, 6-ジメチル モルホリン	2-フェニル-1H-ベンズイミダゾール	495.6	1.55	

【0103】

【表4-2】

表IV. 続き

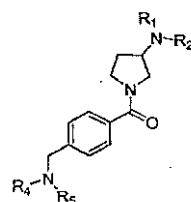


Ex. No.	NR1R2	NR4R5	[M+H]	時間 (分)	
46	2-メチルピロリジン	2-フェニル-1H-ベンズイミダゾール	465.6	1.53	10
47	ピロリジン	6-クロロ-1H-ベンズイミダゾール	423.1	--	
48	ピロリジン	2-(トリフルオロメチル)-1H-ベンズイミダゾール	443.1	--	
49	ピペリジン	1H-ベンズイミダゾール	389.2	--	
50	3-メチルピペリジン	1H-ベンズイミダゾール	403.2	--	
51	2-メチルピペリジン	1H-ベンズイミダゾール	403.2	--	
52	N-メチルプロピルアミン	1H-ベンズイミダゾール	377.2	--	
53	(R)-ピロリジン	2-(トリフルオロメチル)-1H-ベンズイミダゾール	443.2	--	
54	ピロリジン	6-フルオロ-1H-ベンズイミダゾール	393.3	4.74	
55	ピロリジン	1H-ベンズイミダゾール	375.1	--	20
56	3-メチルピペリジン	1H-ベンズイミダゾール	403.2	--	
57	N-メチルプロピルアミン	1H-ベンズイミダゾール	377.2	--	
58	ピペリジン	6-フルオロ-1H-ベンズイミダゾール	407.1	4.8	
59	ピロリジン	6-メチル-1H-ベンズイミダゾール	389.3	4.4	
60	ピペリジン	6-メチル-1H-ベンズイミダゾール	403.3	4.7	
61	N,N-ジエチルアミン	1H-ベンズイミダゾール	377.2	--	
62	N-メチルエチルアミン	6-メチル-1H-ベンズイミダゾール	377.3	4.38	
63	N-メチルエチルアミン	6-フルオロ-1H-ベンズイミダゾール	381.3	3.35	
64	N-メチルエチルアミン	5-フルオロ-1H-ベンズイミダゾール	381.3	4.39	
65	ピロリジン	5-フルオロ-1H-ベンズイミダゾール	393.3	4.46	30
66	ピペリジン	5-フルオロ-1H-ベンズイミダゾール	407.3	4.565	
67	N-メチルエチルアミン	4-フルオロ-1H-ベンズイミダゾール	381.3	4.75	
68	ピロリジン	4-フルオロ-1H-ベンズイミダゾール	393.3	4.67	

【0104】

【表4-3】

表IV. 続き



Ex. No.	NR1R2	NR4R5	[M+H]	時間 (分)	
69	ピペリジン	4-フルオロ-1H-ベンズイミダゾール	407.3	4.84	10
70	(S)-ピロリジン	6-フルオロ-1H-ベンズイミダゾール	393.3	4.81	
71	(R)-N-メチルエチルアミン	1H-ベンズイミダゾール	363.2	--	
72	(R)-ピペリジン	1H-ベンズイミダゾール	389.2	--	
73	(R)-ピペリジン	2-メチル-1H-ベンズイミダゾール	403.2	--	
74	(S)-ピペリジン	1H-ベンズイミダゾール	389.2	--	
75	(S)-ピペリジン	2-メチル-1H-ベンズイミダゾール	403.3	--	
76	(2R, 5R)-2, 5-ジメチル ピロリジン	2-メチル-1H-ベンズイミダゾール	417.2	--	
77	(R)-2-メチルピロリジン	2-メチル-1H-ベンズイミダゾール	403.2	--	
78	3, 5-ジメチルピペリジン	2-メチル-1H-ベンズイミダゾール	431.2	--	20
79	(R)-2-メチルピロリジン	1H-ベンズイミダゾール	389.2	--	
80	(R)-ピロリジン	1H-ベンズイミダゾール	375.2	--	
81	(R)-ピロリジン	2-メチル-1H-ベンズイミダゾール	389.2	--	
82	(S)-2-メチルピロリジン	2-メチル-1H-ベンズイミダゾール	289.2	--	
83	(S)-2-メチルピロリジン	2-メチル-1H-ベンズイミダゾール	403.2	--	
84	4-メチルピペリジン	1H-ベンズイミダゾール	403		
85	(S)-ピロリジン	2-(トリフルオロメチル)-1H- ベンズイミダゾール	479.9	、	

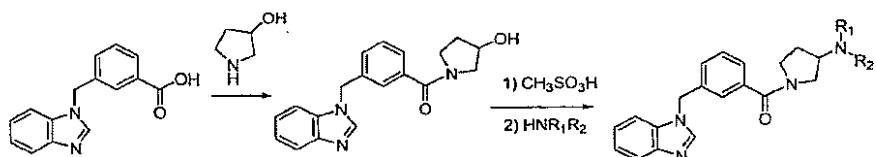
(実施例86～88)

30

N-置換-1-[3-(1H-ベンズイミダゾール-1-イル)メチル]ベンゾイル]-
ピロリジン-3-イルアミン化合物の調製

【0105】

【化23】



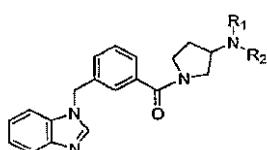
40

実施例40において記載したものと本質的に同じ手順を使用し、ステップ1で3-(ベンズイミダゾール-1-イルメチル)安息香酸を、ステップ3で適切なアミンHNR₁R₂を用いて、表Vに示す化合物を得て、HPLCおよび質量スペクトル分析によって同定する。

【0106】

【表5】

表V



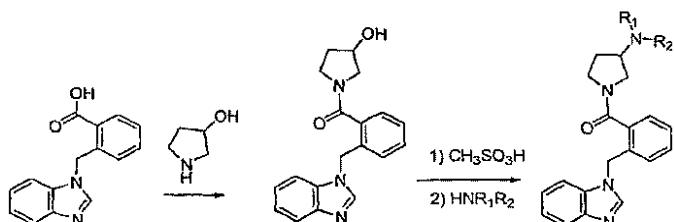
Ex. No.	NR ₁ R ₂	[M+H]	時間 (分)	
86	N-メチルエチルアミン	363.2	4.71	10
87	ピロリジン	375.2	4.73	
88	ピペリジン	389.3	4.82	

(実施例89および90)

N-置換-1-[2-(1H-ベンズイミダゾール-1-イル)メチル]ベンゾイル]-ピロリジン-3-イルアミン化合物の調製

【0107】

【化24】



実施例40において記載したものと本質的に同じ手順を使用し、ステップ1で2-(ベンズイミダゾール-1-イルメチル)安息香酸を、ステップ3で適切なアミンHNR₁R₂を用いて、表VIに示す化合物を得て、HPLCおよび質量スペクトル分析によって同定する。

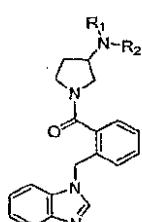
20

30

【0108】

【表6】

表VI



Ex. No.	NR ₁ R ₂	[M+H]	時間 (分)	
89	ピペリジン	389.2	4.70	40
90	ピロリジン	375.3	4.87	

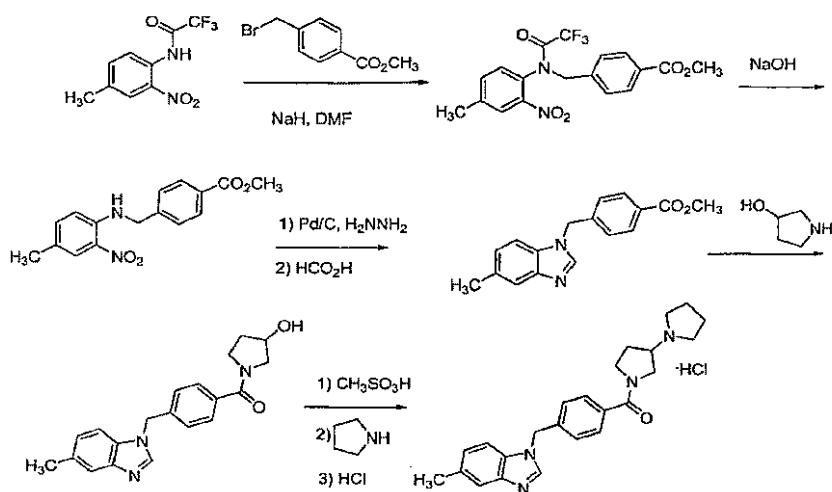
(実施例91)

1'-{4-[5-メチル-1H-ベンズイミダゾール-1-イル]メチル}ベンゾイル}-1,3'-ビピロリジン塩酸塩(bipyrrolidine Hydrochloride)の調製

50

【0109】

【化25】



ステップ1)

4 - { [(4 - メチル - 2 - ニトロフェニル) - (2 , 2 , 2 - トリフルオロアセチル) アミノ] メチル } - 安息香酸メチルエステル

鉱油 (2 . 9 g 、 7 1 . 8 mmol 、 1 . 1 当量) 中の 6 0 % N a H の一部をヘキサンで予め洗浄し、窒素下で乾燥 D M F 中に懸濁した。スラリーを氷浴中で冷却し、乾燥 D M F 中の 2 , 2 , 2 - トリフルオロアセトアミド (1 6 . 2 g 、 6 5 . 3 mmol 、 1 . 0 当量) の溶液を 1 5 分かけて滴下した。冷却槽を除去し、混合物を 3 0 分間攪拌した。反応混合物を再度冷却し、乾燥 D M F 中の 4 - ブロモメチル安息香酸メチルエステル (2 0 g 、 6 5 . 3 mmol 、 1 . 0 当量) の溶液を 1 0 分かけて滴下した。反応混合物を室温で 1 8 時間攪拌し、減圧下で蒸発させて残留物を生じさせた。当該残留物を酢酸エチルと水とに分配した。有機層を水およびブラインで順次洗浄し、乾燥し (N a 2 S O 4) 、濃縮して、黄色固体を生じさせた。当該黄色固体をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル 2 3 0 ~ 4 0 0 メッシュ : 溶離液 C H C l 3 M e O H : 0 ~ 5 %) によって精製し、4 - { [(4 - メチル - 2 - ニトロフェニル) - (2 , 2 , 2 - トリフルオロアセチル) アミノ] メチル } 安息香酸メチルエステル (収率 : 5 9 %) を生じさせた。 ¹ H N M R (4 0 0 M H z , C D C l 3) : 7 . 9 7 (m , 3 H) ; 7 . 2 7 (m , 3 H) ; 6 . 7 6 (d , J = 8 H z , 1 H) ; 5 . 6 6 & 4 . 2 6 (2 H) ; 3 . 9 2 (s , 3 H) ; 2 . 4 6 (s , 3 H) 。

【0110】

ステップ2)

4 - [(4 - メチル - 2 - ニトロフェニルアミノ) メチル] 安息香酸メチルエステル C H 2 C l 2 中の 4 - { [(4 - メチル - 2 - ニトロフェニル) (2 , 2 , 2 - トリフルオロアセチル) - アミノ] メチル } 安息香酸メチルエステル (1 4 . 0 g 、 3 5 mmol 1) の攪拌溶液を、臭化テトラブチルアンモニウム (1 . 1 3 g 、 3 . 5 mmol) および 2 0 % K O H 水溶液 (1 0 0 mL) で処理した。反応混合物を 3 8 ℃ まで 3 時間加熱し、室温まで冷却した。相を分離し、水相を C H 2 C l 2 で抽出した。複合抽出物および有機相をブラインで洗浄し、無水 N a 2 S O 4 で乾燥し、真空で濃縮して 4 - [(4 - メチル - 2 - ニトロフェニルアミノ) メチル] - 安息香酸メチルエステルを橙黄色固体としてもたらした。収率 : 9 0 % 。 ¹ H N M R (4 0 0 M H z , C D C l 3) : 8 . 3 7 (b s , 1 H) ; 8 . 0 2 (m , 3 H) ; 7 . 4 0 (d , J = 8 H z , 2 H) ; 7 . 1 9 (d , J = 8 H z , 1 H) ; 6 . 6 3 (d , J = 8 H z , 1 H) ; 4 . 6 0 (d , J = 8 H z , 2 H) ; 3 . 9 1 (s , 3 H) ; 2 . 3 5 (s , 1 H) 。

【0111】

10

20

30

40

50

ステップ3)

4-[(5-メチルベンズイミダゾール-1-イル)メチル]安息香酸メチルエステル C H₃ O H 中の 4-[(4-メチル-2-ニトロフェニルアミノ)メチル]安息香酸メチルエステル (7.0 g、23 mmol) の攪拌溶液を、5% Pd/C (50% 含水、30% w/w) およびヒドラジン水和物 (5.8 g、116 mmol) で処理した。反応混合物を還流温度まで2時間加熱し、室温まで冷却し、セライトでろ過した。ろ液を蒸発させて残留物を生じさせた。当該残留物を C H₂ C l₂ 中に溶解し、水で洗浄し、無水 N a₂ S O₄ で乾燥し、蒸発させて 4-[(2-アミノ-4-メチルフェニルアミノ)メチル] 安息香酸メチルエステルをもたらし、これをさらに精製することなく次のステップで使用した。収率：93%。¹ H N M R (400 MHz, C D C l₃) 8.0 (d, J = 8 Hz, 2H); 7.70 (d, J = 8 Hz, 2H); 6.60 (m, 2H); 6.49 (d, 1H); 4.3 (s, 2H); 3.90 (d, 3H); 2.21 (s, 3H). L C M S (E S I⁺) 271 (M H⁺). オルトギ酸トリメチル中の粗 4-[(2-アミノ-4-メチルフェニルアミノ)メチル] 安息香酸メチルエステル (6 g、22 mmol) の攪拌溶液を、ギ酸 (1.0 g) で処理し、2時間還流させ、室温まで冷却し、減圧下で蒸発させた。得られた残留物を、1% M e O H / C H C l₃ を使用するカラムクロマトグラフィーによって精製することにより、4-[(5-メチルベンズイミダゾール-1-イル)メチル] 安息香酸メチルエステル (収率：61%) をもたらした。¹ H N M R (400 MHz, C D C l₃): 8.0 (d, J = 8 Hz, 1H); 7.93 (s, 1H); 7.62 (s, 1H); 7.26 (s, 1H); 7.21 (d, J = 8 Hz, 2H); 7.08 (m, 2H); 5.39 (s, 2H); 3.90 (s, 3H); 2.47 (s, 3H). L C M S (E S I⁺) 281 (M H⁺).

【0112】

ステップ4)

メタンスルホン酸 1-[[4-(5-メチルベンズイミダゾール-1-イル)メチル] ベンゾイル] - ピロリジン-3-イルエステル

4-[(5-メチルベンズイミダゾール-1-イル)メチル] 安息香酸メチルエステルを対応する安息香酸に加水分解し、実施例37のステップ1および2において記載したものと本質的に同じ手順を使用し、メタンスルホン酸 1-[[4-(5-メチルベンズイミダゾール-1-イル)メチル] ベンゾイル] - ピロリジン-3-イルエステルを得た。¹ H N M R (400 MHz, C D C l₃): 7.93 (s, 1H); 7.62 (s, 1H); 7.46-7.53 (m, 2H); 7.07-7.22 (m, 4H); 5.37 (s, 2H); 5.37 & 5.24 (b s, 1H); 3.55-3.93 (m, 4H); 3.08 & 3.01 (s, 3H); 2.47 (s, 3H); 2.17-2.34 (m, 2H). L C M S (E S I⁺) 414 (M H⁺).

【0113】

ステップ5)

1'--[4-[(5-メチル-1H-ベンズイミダゾール-1-イル)メチル] ベンゾイル]-1,3'-ビピロリジン塩酸塩

実施例37のステップ3において記載したものと本質的に同じ手順を使用し、メタンスルホン酸 1-[[4-(5-メチルベンズイミダゾール-1-イル)メチル] ベンゾイル] - ピロリジン-3-イルエステルおよびピロリジンを出発原料として用いて、表題生成物を得て、N M R および質量スペクトル分析によって同定した。¹ H N M R (300 MHz, 353 K, D M S O - d₆): 11.81 (s br, 1H); 9.64 (s, 1H); 7.72 (d, 1H); 7.68 (m, 1H); 7.57 (d, 2H); 7.50 (d, 2H); 7.39 (dd, 1H); 5.78 (s, 2H); 3.97-3.67 (m, 4H); 3.52-2.95 (m br, 5H); 2.50 (s, 3H); 2.29 (m, 2H); 2.05-1.91 (m, 4H). L C M S (E S I⁺) 389.3 (M H⁺).

10

20

30

40

50

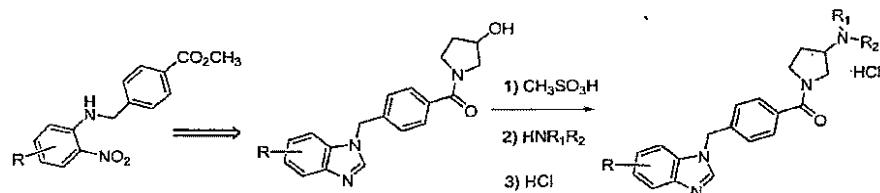
【0114】

(実施例92～117)

1' - {4-[（置換-1H-ベンズイミダゾール-1-イル）メチル]ベンゾイル}-ピロリジン-3-イルアミンの調製

【0115】

【化26】

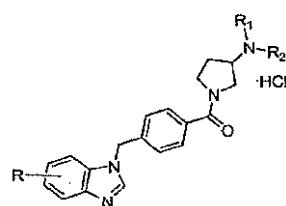


実施例91において記載したものと本質的に同じ手順を使用し、ステップ1で適切に置換されたオルト-ニトロベンズアミドを、ステップ5で所望のアミンHNR₁R₂を用いて、表VIIに示す化合物を得て、¹H NMRおよび質量スペクトル分析によって同定した。

【0116】

【表7-1】

表VII



Ex. No.	R	NR1R2	[M+H] 10
92	5-CH ₃	ピペリジン	403.4
93	4-F	ピペリジン	393.4
94	5-CH ₃	2-メチルピペリジン	417.4
95	5-CH ₃	モルホリン	405.3
96	5-CH ₃	4-メチルピペリジン	417.4
97	5-CH ₃	4-メチルピペラジン	418.3
98	5-CH ₃	3-メチルピペラジン	417.3
99	5-CH ₃	(2S)-2-(ヒドロキシメチル)ピロリジンメチル	419.3
100	5-CH ₃	ジメチルアミン	363.3
101	5-CH ₃	エチルメチルアミン	377.3
102	5-CH ₃	2-ベンジルピロリジン	479.4
103	7-CH ₃	ピロリジン	389.3
104	5-F	(2R)-2-メチルピロリジン	407.4
105	5-CH ₃	(2R)-2-メチルピロリジン	403.4
106	5-F	(2R)-2-メチルピロリジン	407.3
107	5-CH ₃	アザパン	417.3
108	5-CH ₃	4-メチル-1,4-ジアザパン	432.2
109	5-F	(3'S)-ピロリジン	393.2
110	7-CH ₃	ピペリジン	403.3
111	5-CH ₃	アゼチジン	355.3
112	7-F	(3'S)-ピロリジン	393.2
113	7-F	アザパン	421.2
114	7-F	(3S)-ピペリジン	407.2

【0 1 1 7】

【表7-2】

表VII、続き

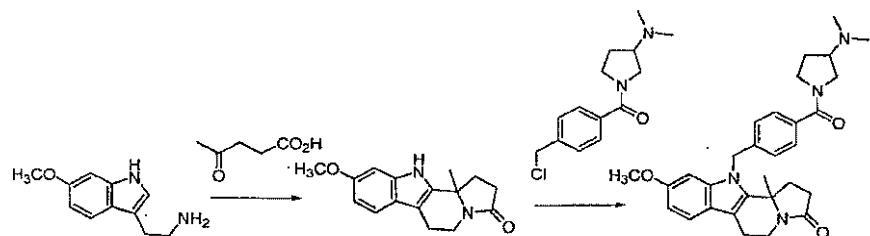
Ex. No.	R	NR1R2	[M+H] 10
115	7-F	(3S)-エチルメチルアミン	381.2
116	7-F	(3S)3-メチルピペリジン	421.2
117	7-F	(3S)-アゼチジン	379.2

(実施例118)

11-(4-{[3-(ジメチルアミノ)ピロリジン-1-イル]カルボニル}ベンジル)-9-メトキシ-11b-メチル-1,2,5,6,11,11b-ヘキサヒドロ-3H-インドリジノ[8,7-b]インドール-3-オンの調製
20

【0118】

【化27】



30

ステップ1.

エトキシエタノール中の、6-メトキシトリプタミン(0.95g、5mmol)とレブリン酸(0.7g、6mmol)との混合物を、還流温度で16時間加熱し、室温まで冷却し、真空で濃縮して9-メトキシ-11b-メチル-1,2,5,6,11,11b-ヘキサヒドロ-インドリジノ[8,7-b]インドール-3-オン(0.97g)を生じさせ、NMR、HPLC、およびMS[271.2m/e(M+H)]によって同定する。

【0119】

ステップ2.

DMF中の9-メトキシ-11b-メチル-1,2,5,6,11,11b-ヘキサヒドロ-インドリジノ[8,7-b]インドール-3-オン(54mg、0.2mmol)の溶液を、水素化ナトリウム(50mg)で処理し、室温で10分間攪拌し、(4-クロロメチル-ベンゾイル)-N,N-ジメチルアミノピロリジン-3-アミン塩酸塩(72mg、0.24mmol)で処理し、室温で終夜攪拌し、真空で濃縮する。得られた残留物を、DMSO、MeOH、および水(1.5mL)の混合物中に溶解し、逆相分取HPLC¹によって生成することにより、表題生成物を白色粉末(49mg)として生じさせ、HPLCおよびMS[501.7m/e(M+H)]によって同定する。
40

【0120】

(実施例119～126)

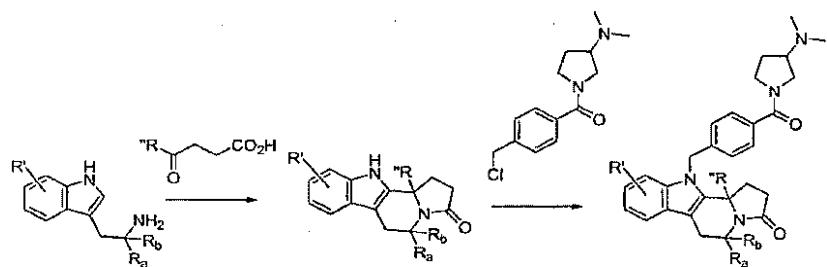
11-(4-{[3-(ジメチルアミノ)ピロリジン-1-イル]カルボニル}ベンジ

50

ル) - 9 , 11b - 二置換 - 1 , 2 , 5 , 6 , 11 , 11b - ヘキサヒドロ - 3H - イン
ドリジノ [8 , 7 - b] インドール - 3 - オン化合物の調製

【0121】

【化28】



10

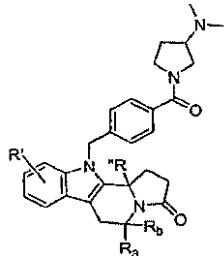
実施例 118において記載したものと本質的に同じ手順を使用し、ステップ1で、適切に置換されたトリプタミンおよびレブリン酸を用いて、表VIIIに示す化合物を得て、質量スペクトルおよびHPLC分析によって同定する。

【0122】

【表8】

表VIII

20



Ex. No.	R'	Ra	Rb	R''	[M+H]	時間 (分)
119	H	H	H	メチル	501.3	1.80
120	5, 5-ジメチル	H	H	メチル	485.3	1.86
121	H	CH ₃	CH ₃	メチル	499.3	1.98
122	5-メチル	H	H	エチル	485.3	1.85
123	8-ベンジルオキシ	H	H	メチル	485.7	1.88
124	9-メトキシ	H	H	メチル	577.8	2.06
125	9-フルオロ	H	H	メチル	489.6	1.86
126	10-メチル	H	H	メチル	485.7	1.73

30

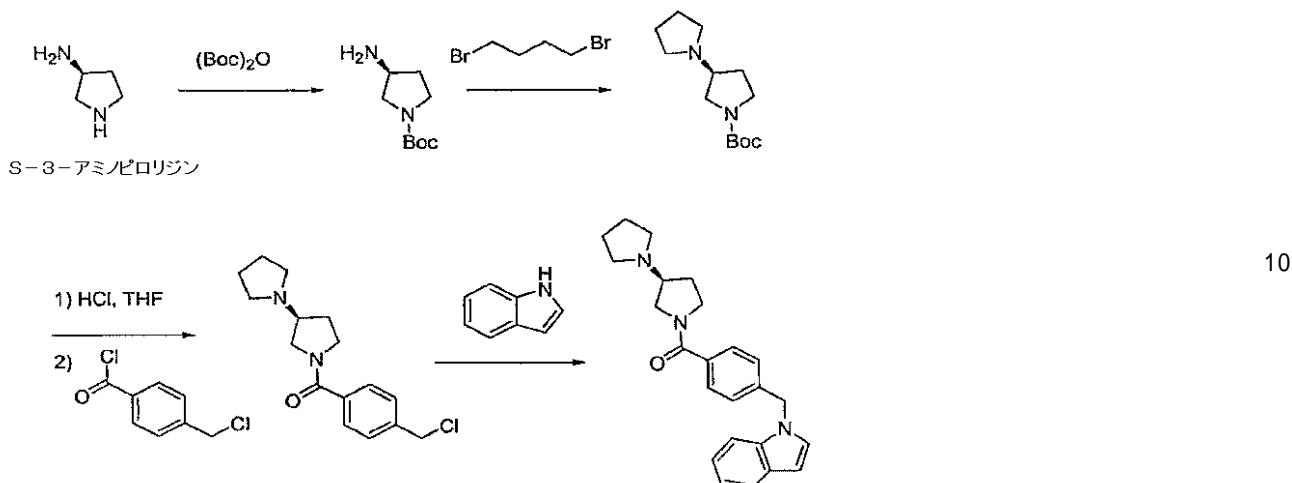
(実施例 127)

40

(3'S) - 1' - [4 - (1H - インドール - 1 - イルメチル) ベンゾイル] - 1 ,
3' - ビピロリジンの調製

【0123】

【化29】



ステップ1.

M e O H 中の (S) - 3 - アミノピロリジン (1 mL、11.6 mmol) の 0 の溶液を、ジ - t e r t - ブチルジカーボネート [(B o c)₂ O] (2.5 g、1 当量) で処理し、室温で終夜攪拌し、真空で濃縮して残留物を生じさせる。

20

【0124】

ステップ2.

トルエン中のステップ1の残留物の溶液を、1,4 - ジブロモブタン (13.9 mmol、1.7 mL) および K₂ C O₃ (3.2 g、23.2 mmol) で処理し、110 で終夜攪拌し、室温まで冷却し、E t O A c で希釈し、水で洗浄し、M g S O₄ で乾燥し、真空で濃縮して B o c - ピロリジノ - ピロリジンを生じさせる。

20

【0125】

ステップ3.

ジオキサン中の、ステップ2の B o c - ピロリジノ - ピロリジン (1 g、粗、4.2 mmol) と 2 N H C l との混合物を、室温で3時間攪拌し、濃縮して濃い油とする。当該油を D C M 中に溶解し、0 まで冷却し、ジイソプロピルエチルアミン (5当量) および 4 - (クロロメチル) ベンゾイルクロリド (0.8 g、4.2 mmol) で処理し、室温まで加温しながら2時間攪拌し、E t O A c で希釈し、飽和 N a H C O₃ で洗浄し、M g S O₄ で乾燥し、真空で濃縮して、[1,3']ビピロリジニル - 1' - イル - (4 - クロロメチル - フェニル) - メタノンを褐色油 (1.3 g) として生じさせ、H P L C および M S [293 m / e (M + H)] によって同定する。

30

【0126】

ステップ4.

D M F / T H F (1 : 4、2 mL) の混合物中のインドール (0.15 mmol、19 mg) の溶液を、水素化ナトリウム (50 mg)、続いて [1,3']ビピロリジニル - 1' - イル - (4 - クロロメチル - フェニル) - メタノン (0.15 mmol、43 mg) で処理し、室温で終夜攪拌し、真空で濃縮する。得られた残留物を、D M S O、M e O H、および水 (1.5 mL) の混合物中に溶解し、逆相分取 H P L C¹ によって精製することにより、表題生成物を白色粉末 (8 mg) として生じさせ、H P L C および質量スペクトル分析によって同定する。保持時間 1.86 分、M S [374.2 m / e (M + H)]。

40

【0127】

(実施例 128 ~ 144)

40

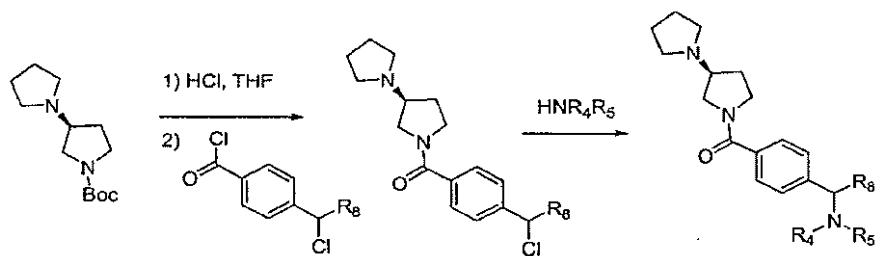
(3' S) - 1' - [4 - (ヘテロアリールアルキル) ベンゾイル] - 1,3' - ビピ

50

ロリジンの調製

【0128】

【化30】



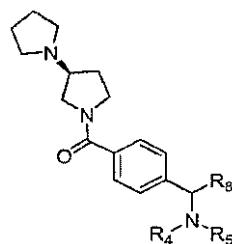
10

実施例 127において記載したものと本質的に同じ手順を使用し、ステップ 3で、適切に置換された4-クロロメチルベンゾイルクロリドを、ステップ 4で所望の環状アミンHNR₄R₅を用いて、表IXに示す化合物を得て、質量スペクトルおよび¹H-NMRまたはHPLC分析のいずれかによって同定する。標準的なキラルHPLC技術を使用した、対応するラセミ化合物のキラル分離により、表IXの化合物（式中、R₈が（R）または（S）鏡像異性体である）を得た。

【0129】

【表9-1】

表IX



Ex. No.	NR4R5	R8	[M+H]	時間 (分)
128	インダゾール	H	375.2	1.74
129	1H-ベンズイミダゾール	H	375.2	1.29
130	4-アザ-1H-ベンズイミダゾール	H	376.2	1.88
131	インドリン	H	376.2	1.86
132	7-アザインドール	H	375.2	1.68
133	2-メチル-1H-ベンズイミダゾール	H	389.2	1.28
134	6-クロロインドール	H	408.2	1.98
135	5-クロロインドール	H	408.2	1.99
136	7-クロロインドール	H	408.2	1.97
137	9H-カルバゾール	H	424.2	2.06
138	2, 3, 4, 9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール	H	428.3	2.12
139	2-フェニルインドール	H	450.2	2.15
140	2-メチル-1H-ベンズイミダゾール	CH ₃	403.2	--
141	2-メチル-1H-ベンズイミダゾール	(S)-CH ₃	403.3	--
142	2-メチル-1H-ベンズイミダゾール	(R)-CH ₃	403.2	--
143	1H-ベンズイミダゾール	CH ₃	389.2	--
144	1H-ベンズイミダゾール	(S)-CH ₃	389.2	
145	1H-ベンズイミダゾール	(R)-CH ₃	389.2	
146	7-クロロ-1H-ベンズイミダゾール	CH ₃	422.2	--
147	5-クロロ-2-メチル-1H-ベンズイミダゾール	H	460.4	
148	6-クロロ-2-メチル-1H-ベンズイミダゾール	H	460.4	

10

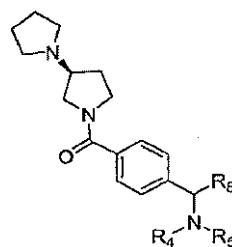
20

30

【0130】

【表 9 - 2】

表 IX、続き



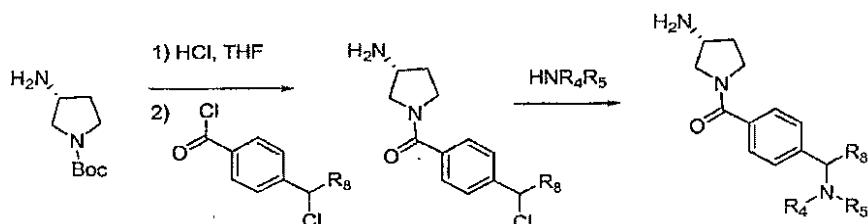
Ex. No.	NR4R5	R8	[M+H] ⁺	時間 (分)
149	5-クロロ-1H-ベンズイミダゾール	H	446.4	10
150	6-クロロ-1H-ベンズイミダゾール	H	446.4	
151	5-クロロ-2-メチル-1H-ベンズイミダゾールと6-クロロ-2-メチル-1H-ベンズイミダゾールとの1:1混合物	CH ₃	474.4	
152	5-クロロ-2-メチル-1H-ベンズイミダゾール	(S)-CH ₃	474.4	
153	5-クロロ-2-メチル-1H-ベンズイミダゾール	(R)-CH ₃	474.4	
154	6-クロロ-2-メチル-1H-ベンズイミダゾール	(S)-CH ₃	474.4	
155	6-クロロ-2-メチル-1H-ベンズイミダゾール	(R)-CH ₃	474.4	
156	7-クロロ-1H-インドール	CH ₃	459.4	20
157	5-クロロ-1H-インドール	CH ₃	459.4	
158	5-シアノ-1H-インドール	CH ₃	450.0	

(実施例 159 ~ 163)

(3S)-1-[4-(ヘテロアリールアルキル)ベンゾイル]-ピロリジン-3-アミンの調製

【0131】

【化31】



実施例 127において記載したものと本質的に同じ手順を使用し、ステップ 3 で、(S)-3-アミノピロリジンを出発原料として、および適切に置換された 4-クロロメチルベンゾイルクロリドを、ステップ 4 で所望の二環式アミン HNR₄R₅ を用いて、表 X に示す化合物を得て、質量スペクトルおよび¹H-NMR 分析によって同定する。標準的なキラル HPLC 技術を使用した、対応するラセミ化合物のキラル分離により、表 X の化合物（式中、R₈ が (R) または (S) 鏡像異性体である）を得た。

【0132】

10

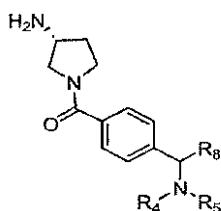
20

30

40

【表10】

表X



10

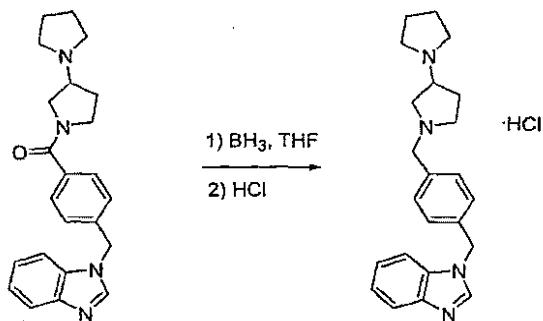
Ex. No.	NR4R5	R8	[M+H]
159	5-クロロ-2-メチル-1H-ベンズイミダゾール	(S)-CH ₃	420.4
160	5-クロロ-2-メチル-1H-ベンズイミダゾール	(R)-CH ₃	420.4
161	6-クロロ-2-メチル-1H-ベンズイミダゾール	(S)-CH ₃	420.4
162	6-クロロ-2-メチル-1H-ベンズイミダゾール	(R)-CH ₃	420.4
163	5-クロロ-1H-ベンズイミダゾール	CH ₃	392.3

(実施例164)

1' - [4 - (1H-ベンズイミダゾール-1-イルメチル)ベンジル] - 1, 3' - 20
ビピロリジン塩酸塩の調製

【0133】

【化32】



30

無水テトラヒドロフラン中、1' - [4 - (1H-ベンズイミダゾール-1-イルメチル)ベンジル] - 1, 3' - ビピロリジン(0.16 mmol)の溶液を、窒素下、ボラン(テトラヒドロフラン中1.0M、0.8mL)で処理し、還流温度で1.5時間加熱し、さらなるボラン(テトラヒドロフラン中1.0M、0.8mL、0.8mmol)で処理し、還流温度で6時間加熱し、室温まで冷却し、メタノール(5mL)で処理し、真空で濃縮する。得られた残留物を塩化水素メタノール(5mL)で処理し、還流温度で1時間加熱し、真空で濃縮する。この残留物を水酸化ナトリウム水溶液(2.5M、5mL)中に分散させ、ジクロロメタンで抽出する。抽出物を複合し、乾燥し(硫酸ナトリウム)、蒸発させる。得られた残留物の、フラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカ、ジクロロメタン:メタノール9:1)による精製、続いて塩酸塩の形成により、表題生成物を綿毛状固体としてもたらし、NMRおよび質量スペクトル分析、[M+H] 361.2によって同定する。

40

【0134】

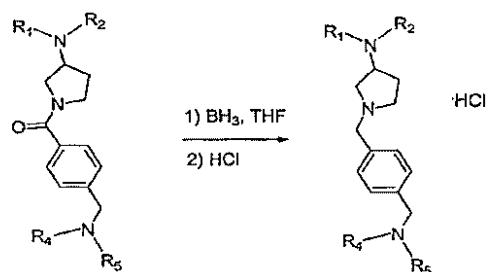
(実施例165～172)

1 - [4 - (ヘテロアリールメチル)ベンジル]ピロリジン-3-イルアミン塩酸塩化合物の調製

【0135】

50

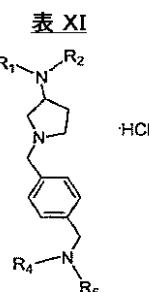
【化33】



実施例 164において記載したものと本質的に同じ手順を使用し、適切な 1-[4-(ヘテロアリールメチル)ベンゾイル]ピロリジン-3-イルアミン出発原料を用いて、表 X I に示す化合物を得て、質量スペクトルおよび¹H NMRまたはHPLC分析のいずれかによって同定する。 10

【0136】

【表11】



20

Ex. No.	NR1R2	NR4R5	[M+H]	時間 (分)
165	ピロリジン	6-メチル-1H-ベンズイミダゾール	375.3	5.06
166	ピロリジン	5-フルオロ-1H-ベンズイミダゾール	379.4	5.42
167	ピペリジン	5-フルオロ-1H-ベンズイミダゾール	393.4	5.69
168	(S)-ピロリジン	1H-ベンズイミダゾール	361.2	--
169	(S)-ピロリジン	2-メチル-1H-ベンズイミダゾール	375.2	--
170	ピロリジン	4-フルオロ-1H-ベンズイミダゾール	379.3	5.85
171	N-メチルエチルアミン	4-フルオロ-1H-ベンズイミダゾール	367.4	5.71
172	(S)-ピロリジン	6-フルオロ-1H-ベンズイミダゾール	379.3	5.89

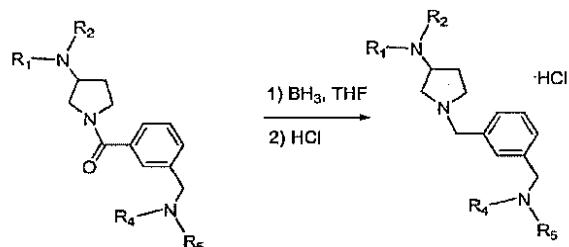
30

(実施例 173～179)

1-[3-(ヘテロアリールメチル)ベンジル]ピロリジン-3-イルアミン塩酸塩化合物の調製

【0137】

【化34】



40

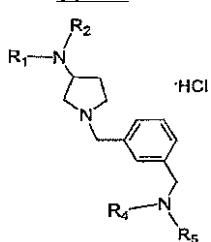
実施例 164において記載したものと本質的に同じ手順を使用し、適切な 1-[3-(ヘテロアリールメチル)ベンゾイル]ピロリジン-3-イルアミン出発原料を用いて、表 X I I に示す化合物を得て、¹H NMR、HPLC、および質量スペクトル分析によって同定する。

50

【0138】

【表12】

表 XII



Ex. No.	NR1R2	NR4R5	[M+H]	時間 (分)
173	ピロリジン	1H-ベンズイミダゾール	361.3	4.9
174	メチルエチルアミン	1H-ベンズイミダゾール	349.3	4.64
175	ジメチルアミン	1H-ベンズイミダゾール	335.3	4.39
176	ピペリジン	1H-ベンズイミダゾール	375.3	4.86
177	ジメチルアミン	4-フルオロ-1H-ベンズイミダゾール		
178	(3'S)-ピロリジン	4-フルオロ-1H-ベンズイミダゾール		
179	(2R)-2-メチルピロリジン	5-フルオロ-1H-ベンズイミダゾール		

(実施例180)

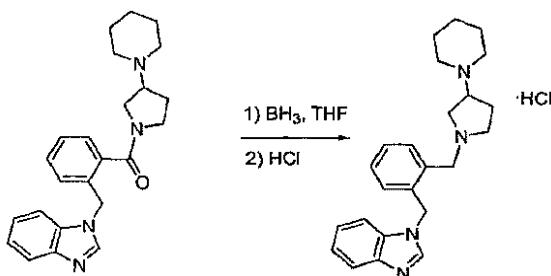
10

20

1 - [2 - (1 H - ベンズイミダゾール - 1 - イルメチル) ベンジル] ピロリジン - 3 - イルピペリジン塩酸塩の調製

【0139】

【化35】



30

実施例113において記載したものと本質的に同じ手順を使用し、1 - [2 - (1 H - ベンズイミダゾール - 1 - イルメチル) ベンジル] ピロリジン - 3 - イルピペリジンを出発原料として用いて、表題化合物を得て、¹H NMR、HPLC、および質量スペクトル分析、[M + H] 375 . 3 によって同定する。

【0140】

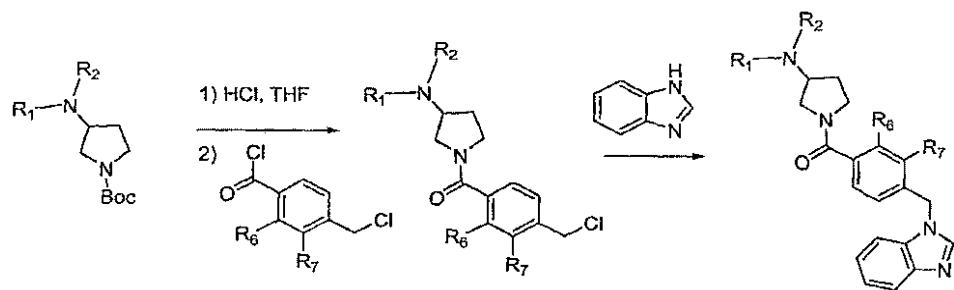
(実施例181～201)

置換 - 1 - [2 - (1 H - ベンズイミダゾール - 1 - イル) メチル) ベンジル] - ピロリジン - 3 - イルアミン化合物の調製

40

【0141】

【化36】



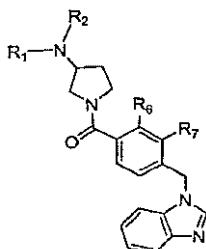
10

実施例 127において記載したものと本質的に同じ手順を使用し、ステップ3で適切なBoc-保護ピロリジンおよび所望の4-クロロメチル-ベンゾイルクロリドを用いて、表XIIIに示す化合物を得て、¹H NMR、HPLC、および質量スペクトル分析によって同定する。

【0142】

【表13】

表 XIII



20

Ex. No.	NR1R2	R6	R7	[M+H]	時間 (分)
181	ピロリジン	H	OCH ₃	405.3	4.72
182	ピベリジン	H	OCH ₃	419.3	4.92
183	ジメチルアミン	H	OCH ₃	379.3	4.46
184	ピロリジン	H	F	393.4	4.69
185	メチルエチルアミン	H	OCH ₃	393.3	4.88
186	ジメチルアミン	H	Cl	383.3	4.94
187	ピロリジン	H	Cl	409.3	5.02
188	ピベリジン	H	Cl	423.3	5.74
189	ピロリジン	OCH ₃	H	405.3	5.26
190	ピベリジン	OCH ₃	H	419.4	5.39
191	(2R)-2-メチルピロリジン	H	F	407.3	5.72
192	ピベリジン	H	F	393.4	5.87
193	メチルエチルアミン	H	F	381.3	5.23
194	ジメチルアミン	H	F	367.3	5.03
195	メチルエチルアミン	H	Cl	397.2	5.40
196	ピロリジン	H	F	379.3	5.87
197	メチルエチルアミン	OCH ₃	H	393.3	5.07
198	ジメチルアミン	OCH ₃	H		
199	(2R)-2-メチルピロリジン	OCH ₃	H		
200	ピロリジン	F	H		
201	ピベリジン	H	F	407.4	4.88

30

40

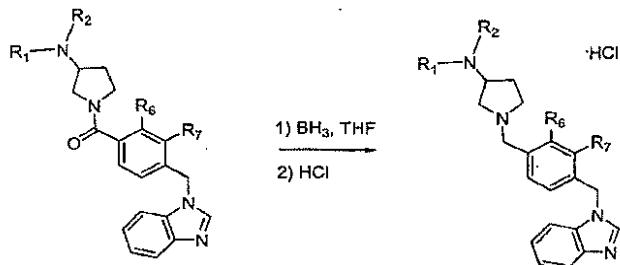
50

(実施例 202 ~ 205)

1 - [4 - (1H - ベンズイミダゾール - 1 - イルメチル) ベンゾイル] ピロリジン - 3 - イルアミン塩酸塩化合物の調製

【0143】

【化37】



10

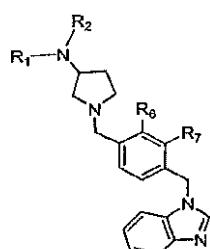
実施例 164において記載したものと本質的に同じ手順を使用し、適切に置換された1 - [4 - (1H - ベンズイミダゾール - 1 - イルメチル) ベンゾイル] - ピロリジン - 3 - イルアミンを出発原料として用いて、表 XIV に示す化合物を得て、¹H NMRおよび質量スペクトル分析によって同定した。

【0144】

【表14】

表 XIV

20



Ex. No.	NR1R2	R6	R7	[M+H] ⁺
202	ピロリジン	H	Cl	
203	ピペリジン	H	Cl	
204	エチルメチルアミン	H	Cl	
205	ジメチルアミン	H	Cl	

30

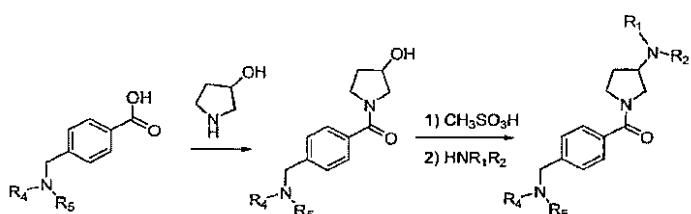
(実施例 206 および 207)

N - 置換 - 1 - [(ヘテロアリールメチル) ベンゾイル] ピロリジン - 3 - イルアミン化合物の調製

【0145】

【化38】

40



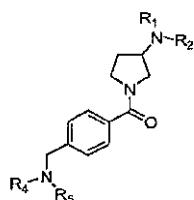
実施例 40において記載したものと本質的に同じ手順を使用し、ステップ 1 で所望の安息香酸を、ステップ 3 で適切なアミン HNR₁R₂ を用いて、表 XV に示す化合物を得て、¹H NMRおよび質量スペクトル分析によって同定する。

50

【0146】

【表15】

表 XV



Ex. No.

NR1R2

NR4R5

[M+H]

10

206 ピロリジン

5-クロロ-2-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール

424.9

207 ピロリジン

6-クロロ-2-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール

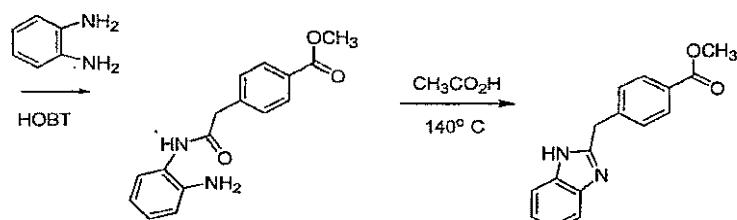
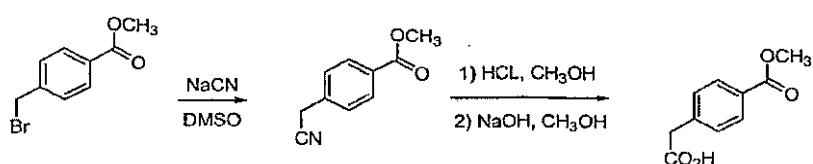
424.9

(実施例208)

4-(4-(1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)メチル)安息香酸メチルの調製

【0147】

【化39】



ステップ1：

4-(シアノメチル)安息香酸メチル

ジメチルスルホキシド中のシアノ化ナトリウム(20g、0.41mol)の40%の溶液に、ジメチルスルホキシド中の4-(プロモメチル)安息香酸メチル(52g、0.227mol)の溶液を滴下して処理し、90分間攪拌し、室温まで冷却し、飽和塩化ナトリウム水溶液でクエンチし、酢酸エチルで抽出した。複合抽出物を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で濃縮した。当該濃縮物の、カラムクロマトグラフィー(シリカ、ヘキサン：酢酸エチル0~5%)による精製により、4-(シアノメチル)安息香酸メチル(55%)が提供された。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ = 8.05 (d, J = 8 Hz, 2H); 7.42 (d, J = 8 Hz, 2H); 3.93 (s, 3H); 3.81 (s, 2H). [M + H] 176.

40

【0148】

ステップ2：

2-(4-(メトキシカルボニル)フェニル)酢酸

メタノール(550mL)中の4-(シアノメチル)安息香酸メチル(22.0g、0.125mol)の攪拌溶液に、還流条件下、塩化水素ガスを通して8時間泡立てた。反応混合物を20%まで冷却し、さらに24時間攪拌し、ろ過した。ろ液を減圧下で蒸発させた。得られた残留物をジエチルエーテル中に溶解し、水および飽和炭酸水素ナトリウム

50

水溶液で順次洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、蒸発させてメチルエステルを固体残留物としてもたらした。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : 8.00 (d, J = 8 Hz, 2H); 7.35 (d, J = 8.4 Hz, 2H); 3.91 (s, 3H); 3.70 (s, 3H); 3.68 (s, 2H). GCMS: 209 (M+H). メチルエステル (8.21 g, 0.039 mmol) をメタノール中に溶解し、水酸化ナトリウム (1.58 g, 0.039 mol) で処理し、50まで加熱し、4時間攪拌し、室温まで冷却し、さらに24時間攪拌し、真空で濃縮した。得られた残留物をジエチルエーテルと水とに分配した。水相を濃縮 HCl で酸性化した。得られた沈殿物をろ過によって除去し、真空下、終夜乾燥して、2-(4-(メトキシカルボニル)フェニル)-酢酸 (80%) をオフホワイトの固体としてもたらした。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : 7.90 (d, J = 8 Hz, 2H); 7.422 (d, J = 8 Hz, 2H); 3.85 (s, 3H); 3.68 (s, 2H). [M+H] 195.

10

20

30

40

【0149】

ステップ3および4:

4-(1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)メチル)安息香酸メチルジクロロメタン中の2-(4-(メトキシカルボニル)フェニル)酢酸 (0.2 g, 1.03 mmol) の0の懸濁液を、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩 (0.236 g, 1.237 mmol) および1-ヒドロキシベンゾトリシアゾール (HOBT) (0.153 g, 1.13 mmol) で処理し、30分間攪拌し、フェニレンジアミン (0.12 g, 1.12 mmol) で処理し、室温で24時間攪拌し、水でクエンチした。有機相を分離し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で濃縮乾固して、所望のアミド (68%) をオフホワイトの固体として得た。[M+H] 285。酢酸中のアミド (12.0 g, 0.04 mol) の溶液を140まで1時間加熱し、室温まで冷却し、減圧下で濃縮した。得られた残留物を水酸化ナトリウム水溶液 (1.0 N, 100 mL) で中和し、酢酸エチルで抽出した。抽出物を複合し、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で濃縮した。当該濃縮物の、カラムクロマトグラフィー (シリカ、クロロホルム:メタノール 0~5%) による精製により、表題生成物 (47%) を白色固体としてもたらした。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : 7.95 (d, J = 8 Hz, 2H); 7.52 (s, 2H); 7.325 (d, J = 8 Hz, 2H); 7.23 (m, 2H); 4.30 (s, 2H); 3.89 (s, 3H). [M+H] 267。

30

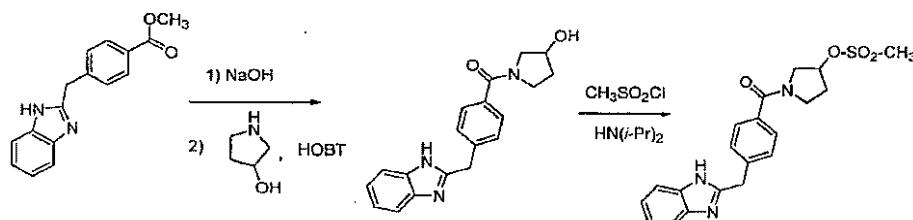
【0150】

(実施例209)

1-(4-(1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)メチル)ベンゾイル)ピロリジン-3-イルメタンスルホネートの調製

【0151】

【化40】



ステップ1:

[4-(1H-ベンゾイミダゾール-2-イルメチル)-フェニル]- (3-ヒドロキシ-ピロリジン-1-イル)-メタノン

メタノール中の4-(1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)メチル)安息香

50

酸メチル (5 g、0.019 mol) の溶液を、水酸化ナトリウム (1.50 g、0.037 mol) および水で処理し、65まで加熱し、3時間攪拌し、減圧下で濃縮した。得られた残留物を水中に溶解し、濃縮HClで酸性化した。得られた沈殿物をろ過によって除去し、真空下、終夜乾燥して、4-(1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)メチル)安息香酸 (82.0%) を提供した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : 7.96 (d, J = 8 Hz, 2H), 7.91 (m, J = 9 Hz, 2H), 7.60 (d, J = 8 Hz, 2H), 7.52 (m, J = 6 Hz, 2H), 4.65 (s, 2H). LCMS (ESI⁺) 253 (M+H). 4-(1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)メチル)安息香酸 (5.0 g、0.020 mol) の一部をジクロロメタン中に溶解し、0まで冷却し、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩 (4.50 g、0.023 mol)、1-ヒドロキシベンゾトリニアゾール (HOBT) (3.21 g、0.024 mol)、およびジイソプロピルエチルアミン (6.41 g、0.049 mol) で処理し、室温で30分間攪拌し、0まで冷却し、ジクロロメタン中の3-ピロリジノール (1.89 g、0.021 mol) の溶液で処理し、室温で24時間攪拌し、水で希釈した。相を分離し、有機相を飽和NaHCO₃水溶液、飽和NaCl水溶液で順次洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で濃縮乾固して、[4-(1H-ベンゾイミダゾール-2-イルメチル)-フェニル]- (3-ヒドロキシ-ピロリジン-1-イル)-メタノン (34%) を黄色固体として提供した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : 7.47 (s, 4H), 7.38 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 4.87 (s, J = 4.2 Hz, 1H), 4.21 (d, 2H), 3.48 (m, 4H), 1.85 (m, 2H). LCMS (ESI⁺) 322 (M+H).

【0152】

ステップ2:

1-(4-(1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)メチル)ベンゾイル)ピロリジン-3-イルメタンスルホネート

[4-(1H-ベンゾイミダゾール-2-イルメチル)-フェニル]- (3-ヒドロキシ-ピロリジン-1-イル)-メタノン (1.00 g、3.1 mmol) の一部をジクロロメタン中に溶解し、ジイソプロピルエチルアミン (0.60 g、4.6 mmol) で処理し、0まで冷却し、ジクロロメタン中の塩化メタンスルホニル (0.49 g、4.3 mmol) の溶液を滴下して処理し、0で10分間攪拌し、真空下で濃縮して固体残留物を提供した。この残留物のカラムクロマトグラフィー (シリカ、クロロホルム:メタノール 0~5%) による精製により、表題生成物を黄色固体 (62%) として生じさせた。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : 7.58 (m, 2H), 7.56 (m, 4H), 7.22 (m, 2H), 5.27 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 4.35 (s, 2H), 3.93 (s, 1H), 3.80 (s, 1H), 3.63 (m, 4H), 3.09 (m, 3H), 2.31 (m, 2H). [M+H] 400.

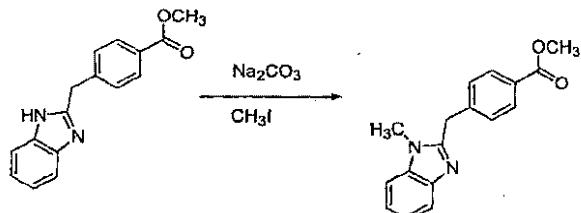
【0153】

(実施例210)

4-(1-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)メチル)安息香酸メチルの調製

【0154】

【化41】



10

20

30

40

50

アセトン中の 4 - ((1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)メチル) 安息香酸メチル(0.2 g、0.75 mmol)の溶液を、炭酸カリウム(0.31 g、2.2 mol)で処理し、0まで冷却し、ヨウ化メチル(0.070 mL、1.1 mmol)を滴下して処理し、40で12時間加熱し、室温まで冷却し、ろ過した。ろ液を減圧下で蒸発させた。得られた残留物のカラムクロマトグラフィー(シリカ、クロロホルム)による精製により、表題生成物(28%)を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ 7.98 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.7 (m, 1H), 7.37 (m, 5H), 4.38 (s, 2H), 3.9 (s, 3H), 3.5 (s, 3H). [M + H] 281.

【0155】

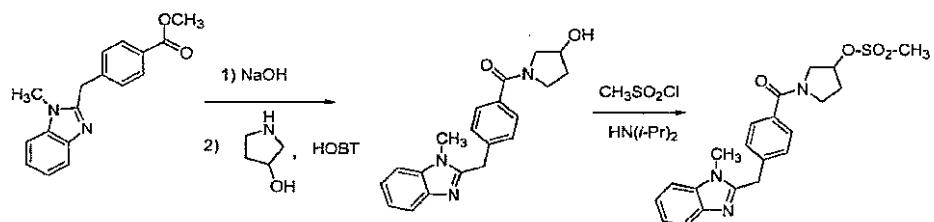
10

(実施例211)

1 - ((1 - メチル - 1H - ベンゾ[d]イミダゾール - 2 - イル)メチル) ベンゾイル) ピロリジン - 3 - イルメタンスルホネートの調製

【0156】

【化42】



20

実施例209において記載したものと本質的に同じ手順を使用し、ステップ1で4 - ((1 - メチル - 1H - ベンゾ[d]イミダゾール - 2 - イル)メチル) 安息香酸メチルを用いて、表題生成物を黄色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.77 (m, 1H), 7.44 - 7.50 (m, 2H), 7.21 - 7.30 (m, 5H), 5.23 & 5.37 (bs, 1H), 4.37 (s, 2H), 3.93 (s, 1H), 3.75 - 3.82 (bs, 1H), 3.70 - 3.80 (m, 2H), 3.58 - 3.65 (m, 1H), 3.61 (s, 3H), 3.08 & 2.98 (s, 3H), 2.33 - 2.35 (m, 1H). [M + H] 414.

30

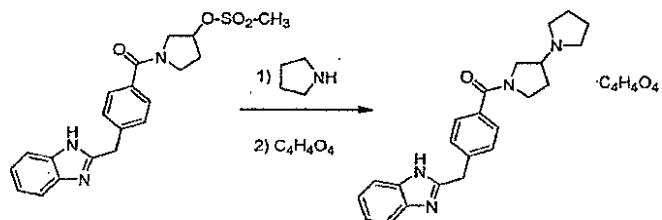
【0157】

(実施例212)

1 , 3' - ピピロリジン - 1' - イル { 4 - [(1H - ベンゾ[d]イミダゾール - 2 - イル)メチル] - フェイル } メタノンフルマル酸塩の調製

【0158】

【化43】



40

1 - ((1 - ベンゾ[d]イミダゾール - 2 - イル)メチル) ベンゾイル) ピロリジン - 3 - イルメタンスルホネート(0.8 g、2.0 mmol)とピロリジン(1.14 g、1.6 mmol)との混合物を封管に入れ、110まで3時間加熱した。当該管を冷却し、慎重に開け、余分なピロリジンを減圧下で蒸発させた。得られた残留物をカラムクロマトグラフィー(中性アルミナ、クロロホルム:メタノール 0 5%)によって

50

精製した。精製した原料をメタノール / ジクロロメタン中のフマル酸で処理し、表題生成物を白色固体として生じさせた。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) : 7.48 (m, 2H) ; 7.45 (d, 2H) ; 7.39 (d, 2H) ; 7.12 (m, 2H) ; 6.64 (s, 2H) ; 4.23 (s, 2H) ; 3.75 - 3.22 (m, 6H) ; 2.89 (m, 1H) ; 2.59 - 2.49 (m, 2H) ; 2.08 - 1.79 (m, 2H) ; 1.70 (m, 4H) . [M+H] 375.2.

【0159】

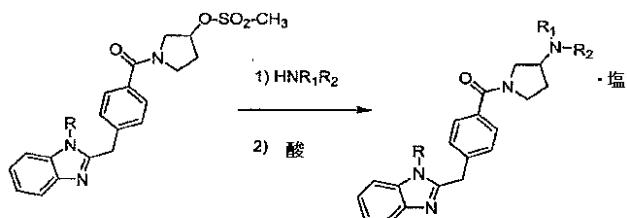
(実施例 213 ~ 215)

{4-[(1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)メチル]フェニル}[(3-アザシクリル)ピロリジン-1-イル]メタノンの調製

10

【0160】

【化44】



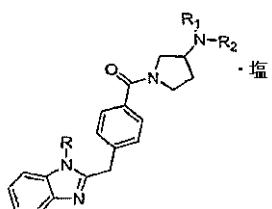
20

実施例 212において記載したものと本質的に同じ手順を使用し、適切な 1 - (4 - (1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)メチル)ベンゾイル)ピロリジン-3-イルメタノンスルホネートおよび所望のアミンを用いて、表 XVI に示す化合物を得て、¹H NMR および質量スペクトル分析によって同定した。

【0161】

【表16】

表 XVI



30

Ex. No.	R	NR1R2	塩	[M+H] ⁺
213	H	ピペリジン-1-イル	HCl	389.3
214	CH ₃	ピロリジン-1-イル	C ₄ H ₄ O ₄	389.2
215	CH ₃	ピペリジン-1-イル	C ₄ H ₄ O ₄	403.2

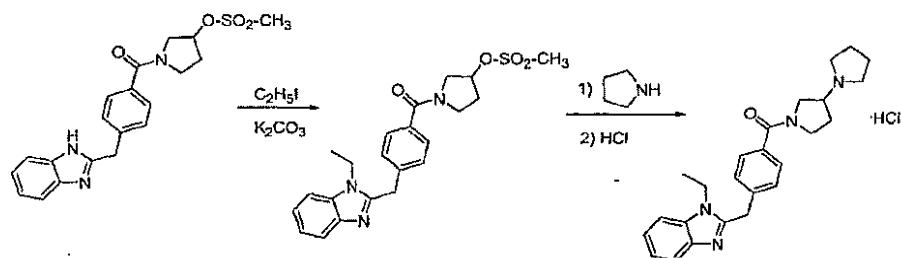
40

(実施例 216)

{1,3'-ビピロリジン-1'-イル{4-[(1-エチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)メチル]フェニル}}メタノン塩酸塩の調製

【0162】

【化45】



10

ステップ1：

1 - { 4 - [(1 - エチル - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 2 - イル) メチル] ベンゾイル } ピロリジン - 3 - イルメタンスルホネート

DMF 中の 1 - { 4 - [(1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 2 - イル) メチル] ベンゾイル } - ピロリジン - 3 - イルメタンスルホネート (0 . 250 g, 0 . 6 mmol) の攪拌溶液を、炭酸カリウム (0 . 260 g, 1 . 9 mmol) で処理し、 - 5 ℃ まで冷却し、 0 ℃ でヨウ化エチル (0 . 24 g, 1 . 5 mmol) を 20 分かけて滴下して処理し、室温まで加温し、 50 ℃ で 3 時間加熱し、室温まで冷却し、ろ過した。ろ液を真空で濃縮した。得られた残留物を酢酸エチル中に溶解し、水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、真空で濃縮した。この残留物の、カラムクロマトグラフィー (中性アルミナ、クロロホルム : メタノール 100 : 0 98 : 2) による精製により、 1 - { 4 - [(1 - エチル - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 2 - イル) メチル] ベンゾイル } ピロリジン - 3 - イルメタンスルホネート (19 %) をもたらした。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : 7 . 79 - 7 . 77 (m, 1 H), 7 . 44 - 7 . 51 (m, 3 H), 7 . 32 - 7 . 25 (m, 4 H), 5 . 37 & 5 . 23 (bs, 1 H), 4 . 36 (s, 2 H), 4 . 05 - 4 . 10 (q, J = 8 Hz, 2 H), 3 . 93 (bs, 1 H), 3 . 82 (m, 1 H), 3 . 57 - 3 . 71 (bs, 2 H), 3 . 08 & 3 . 00 (s, 3 H), 2 . 33 - 2 . 36 (m, 1 H), 2 . 17 - 2 . 21 (m, 1 H), 1 . 18 - 1 . 22 (t, J = 8 Hz, 3 H). [M + H] 428.

20

【0163】

30

ステップ2：

{ 1 , 3 ' - ビピロリジン - 1 ' - イル { 4 - [(1 - エチル - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 2 - イル) メチル] フェニル } } メタノン塩酸塩

1 - { 4 - [(1 - エチル - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 2 - イル) メチル] ベンゾイル } ピロリジン - 3 - イルメタンスルホネート (0 . 06 g, 0 . 14 mmol) とピロリジン (0 . 08 g, 1 . 12 mmol) との混合物を、マイクロ波試験管に入れ、 110 ℃ で 15 分間、マイクロ波照射によって加熱した。余分なピロリジンを減圧下で蒸発させ、得られた残留物をカラムクロマトグラフィー (中性アルミナ、クロロホルム : メタノール 100 : 0 95 : 5) によって精製した。精製した原料をエーテル HCl で処理し、表題生成物を生じさせた。¹H NMR (300 MHz, DMSO - d₆) : 7 . 83 - 7 . 73 (m, 2 H); 7 . 56 (d, 2 H); 7 . 48 (d, 2 H); 7 . 48 - 7 . 43 (m, 2 H); 4 . 63 (s, 2 H); 4 . 44 (q, 2 H); 4 . 03 - 3 . 25 (m, 7 H); 3 . 07 (m, 2 H); 2 . 30 (m, 2 H); 2 . 14 - 1 . 84 (m, 4 H); 1 . 27 (t, 3 H). [M + H] 403 . 2.

40

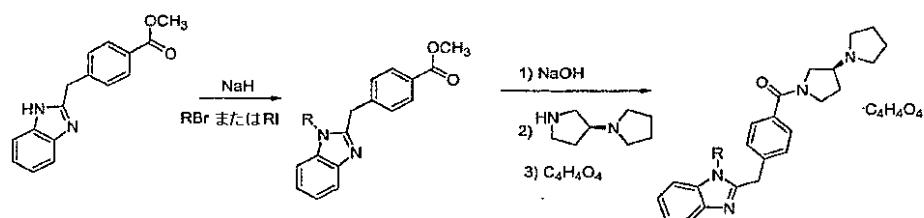
【0164】

(実施例 217 ~ 222)

(3 ' S) - 1 ' - { 4 - [(1 - アルキル - 1 H - ベンズイミダゾール - 2 - イル) メチル] ベンゾイル } - 1 , 3 ' - ビピロリジンフマル酸塩の調製

【0165】

【化46】



ステップ1：

4-[(1-アルキル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)メチル]安息香酸メチル 10
酸メチル

水素化ナトリウム(60%鉱油分散物、48mg、1.24mmol)を石油エーテルで洗浄し、N,N-ジメチルホルムアミド中に懸濁し、0まで冷却し、DMF中の4-[(1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)メチル]安息香酸メチル(300mg、1.13mmol)の溶液で処理し、0で10分間攪拌し、室温で15分間攪拌し、0まで冷却し、DMF中の選択された臭化またはヨウ化アルキル(1.24mmol)の溶液を10分かけて滴下して処理し、室温で5時間攪拌し、減圧下で濃縮した。得られた残留物を水とジクロロメタンとに分配した。有機相を分離し、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で蒸発乾固した。この残留物を、フラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカ、石油エーテル：酢酸エチル8:2~1:1)によって精製し、4-[(1-アルキル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)メチル]安息香酸メチルを生じさせた。 20

【0166】

ステップ2：

(3'S)-1'-(4-[(1-アルキル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)メチル]ベンゾイル)-1,3'-ビピロリジンフマル酸塩

ベンゾエート(0.8mmol)をメタノール中に溶解し、水酸化ナトリウム水溶液(2.5M、2.0mmol)で処理し、還流温度で4時間加熱し、真空で濃縮した。残留物を水中に分散させ、余分なギ酸で酸性化した。得られた沈殿物をろ過によって除去し、水で洗浄し、真空下、終夜乾燥して、対応する安息香酸を生じさせた。当該安息香酸(0.381mmol)をDMF中に溶解し、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩(87.7mg、0.457mmol)および1-ヒドロキシベンゾトリニアゾール(56.6mg、0.419mmol)で処理し、室温で30分間攪拌し、DMF中の(3'S)-1,3'-ビピロリジン(79.8mg、0.57mmol)の溶液で処理し、室温で6時間攪拌し、真空で濃縮した。この残留物を炭酸カリウム水溶液(1.0M)とジクロロメタンとに分配した。有機物を分離し、水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で濃縮した。この濃縮物の、フラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカ、ジクロロメタン：メタノール20:1~10:1)による精製、続いてジクロロメタン/メタノール中のフマル酸での処理により、表XVIIに示す化合物をもたらした。表XVIIに示す化合物を、¹H NMRおよび質量スペクトル分析によって同定した。 30

【0167】

10

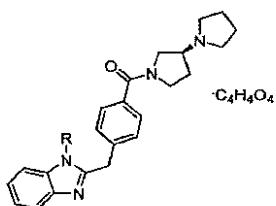
20

30

40

【表17】

表 XVII



Ex. No.	R	[M+H]
217	プロピル	417.4
218	イソプロピル	417.3
219	イソブチル	431.2
220	シクロプロピルメチル	429.3
221	2-メトキシエチル	433.17
222	エチル	403.13

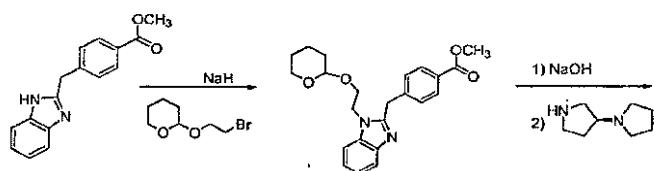
10

(実施例 223)

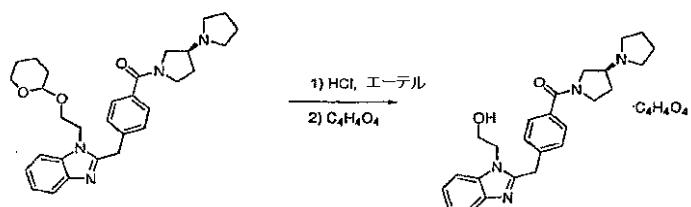
2 - (2 - { 4 - [(3 ' S) - 1 , 3 ' - ビピロリジン - 1 ' - イルカルボニル] ベ
ンジル } - 1 H - ベンズイミダゾール - 1 - イル) エタノールフマル酸塩の調製 20

【0168】

【化47】



30



実施例 217 ~ 222 のために記載したものと本質的に同じ手順を使用し、4 - ((1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 2 - イル) メチル) 安息香酸メチルおよび 2 - (2 - ブロモエトキシ) テトラヒドロ - 2 H - ピランを出発原料として用いて、(3 ' S) - 1 ' - { 4 - [(1 - (2 - (テトラヒドロ - ピラン - 2 - イルオキシ) - エチル) - 1 H - ベンズイミダゾール - 2 - イル) メチル] ベンゾイル } - 1 , 3 ' - ビピロリジンを得た。[M + H] 503.2。 (3 ' S) - 1 ' - { 4 - [(1 - (2 - (テトラヒドロ - ピラン - 2 - イルオキシ) - エチル) - 1 H - ベンズイミダゾール - 2 - イル) メチル] ベンゾイル } - 1 , 3 ' - ビピロリジンの一部を、ジエチルエーテル / エタノール中の塩化水素で処理し、室温で攪拌し、真空で濃縮した。得られた残留物を炭酸カリウム水溶液 (1 . 0 M) とジクロロメタンとに分配した。有機相を分離し、水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で濃縮した。この残留物をジクロロメタン / メタノール中のフマル酸で処理し、表題生成物を生じさせた。¹ H NMR (300 MHz, DMSO - d₆ + TFA) : 7 . 94 (m , 1 H) , 7 . 79 (m , 1 H) , 7 . 57 (d , 2 H) , 7 . 57 (m , 2 H) , 7 . 49 (d , 2 H) , 6 . 65 (s , 2 H) , 4 . 74 40

40

50

(s , 2 H) , 4 . 5 8 (t , 2 H) , 3 . 9 2 (m , 2 H) , 3 . 8 0 (t , 2 H) , 3 . 7 4 (m , 2 H) , 3 . 5 1 (m , 2 H) , 3 . 4 4 - 3 . 0 6 (b r . s , 3 H) , 2 . 3 3 (m , 1 H) , 2 . 2 1 (m , 1 H) , 1 . 9 9 (m , 4 H) . [M + H] 419 . 17.

【0169】

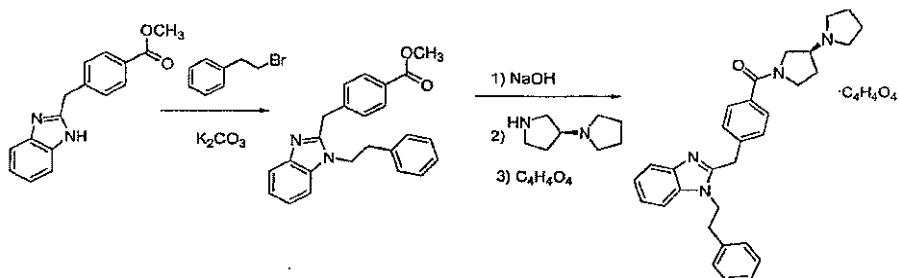
(実施例224)

(3'S)-1'-(4-[1-フェネチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イルメチル]ベンゾイル)-1,3'-ビピロリジンフマル酸塩の調製

【0170】

【化48】

10



ステップ1：

20

4-(1-フェネチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イルメチル)安息香酸メチルアセトニトリル中の4-((1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)メチル)安息香酸メチル(200mg、0.75mmol)の溶液を、(2-ブロモエチル)ベンゼン(209mg、1.13mmol)および炭酸カリウム(143mg、0.90mmol)で処理した。反応混合物を100で2時間、マイクロ波照射によって加熱した。減圧下で溶媒を除去し、残留物を水とジクロロメタンとに分配した。有機相を分離し、硫酸ナトリウムで乾燥し、真空で濃縮した。得られた残留物の、フラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカ、石油エーテル：酢酸エチル8:2~1:1)による精製により、4-(1-フェネチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イルメチル)-安息香酸メチルエステル(30%)をもたらした。[M+H] 371.2。

30

【0171】

ステップ2：

(3'S)-1'-(4-[1-フェネチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イルメチル]ベンゾイル)-1,3'-ビピロリジンフマル酸塩

実施例217~222のステップ2において記載したものと本質的に同じ手順を使用し、4-(1-フェネチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イルメチル)-安息香酸メチルを出発原料として用いて、表題生成物を得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) : 7.54-7.61(m, 1H), 7.41-7.49(m, 3H), 7.16-7.32(m, 7H), 7.08(dd, 2H), 6.64(s, 2H), 4.34-4.43(m, 2H), 4.06-4.20(m, 2H), 3.38-3.62(m, 5H), 3.32(dd, 1H), 2.80-2.94(m, 3H), 2.42-2.58(m, 2H), 1.93-2.08(m, 1H), 1.76-1.90(m, 1H), 1.63-1.74(m, 4H), [M+H] 379.22。

40

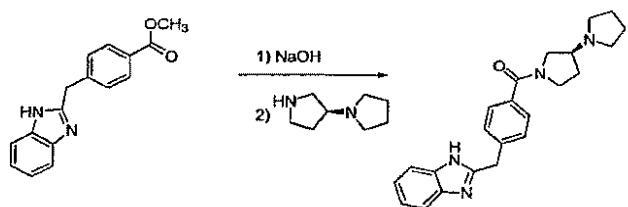
【0172】

(実施例225)

(3'S)-1'-(4-(1H-ベンズイミダゾール-2-イルメチル)ベンゾイル)-1,3'-ビピロリジンの調製

【0173】

【化49】



メタノール中の 4 - ((1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 2 - イル) メチル) 安息香酸メチル (4 0 0 m g 、 1 . 5 m m o l) の溶液を、水酸化ナトリウム水溶液 (2 . 5 M 、 3 . 7 5 m m o l) で処理し、還流温度で 3 時間加熱し、真空で濃縮した。得られた残留物を水中に分散させ、余分なギ酸で酸性化した。得られた沈殿物をろ過によって除去し、水で洗浄し、真空下で終夜乾燥して、4 - ((1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 2 - イル) メチル) 安息香酸 (9 2 %) を白色固体として提供した。 [M + H] 2 5 3 . 2 。 D M F 中の 4 - ((1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 2 - イル) メチル) 安息香酸 (2 0 0 m g 、 0 . 7 9 m m o l) の溶液を、 1 - (3 - ジメチルアミノプロピル) - 3 - エチルカルボジイミド塩酸塩 (1 8 3 m g 、 0 . 9 5 2 m m o l) および 1 - ヒドロキシベンゾトリニアゾール (1 3 4 m g 、 0 . 8 7 3 m m o l) で処理し、室温で 3 時間攪拌し、D M F 中の (3 ' S) - 1 , 3 ' - ビピロリジン (1 6 6 . 6 m g 、 1 . 1 9 m m o l) の溶液で処理し、室温で 6 時間攪拌し、真空で濃縮した。この残留物を炭酸カリウム水溶液 (1 . 0 M) とジクロロメタンとに分配した。有機相を水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で濃縮した。当該濃縮物の、フラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカ、ジクロロメタン : メタノール 2 0 : 1 ~ 1 0 : 1) による精製により、表題化合物 (7 3 %) をもたらし、質量スペクトル分析によって同定した。 [M + H] 2 5 3 . 2 。

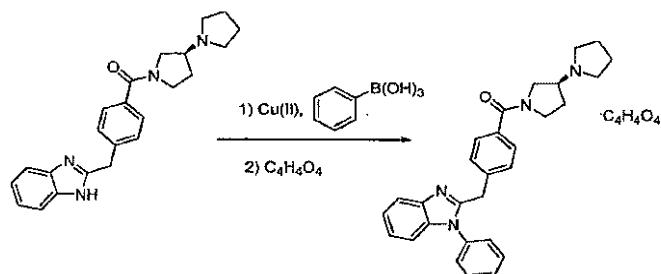
【0174】

(実施例 226)

(3 ' S) - 1 ' - { 4 - [(1 - フェニル - 1 H - ベンズイミダゾール - 2 - イル) メチル] ベンゾイル } - 1 , 3 ' - ビピロリジンフマル酸塩の調製

【0175】

【化50】



ジクロロメタン中の (3 ' S) - 1 ' - [4 - (1 H - ベンズイミダゾール - 2 - イル メチル) ベンゾイル] - 1 , 3 ' - ビピロリジン (7 8 m g 、 0 . 2 1 m m o l) の溶液を、ピリジン (3 4 μ L 、 0 . 4 2 m m o l) 、続いてフェニルボロン酸 (5 0 . 7 m g 、 0 . 4 2 m m o l) 、酢酸銅 (I I) (5 6 m g 、 0 . 3 1 m m o l) 、および 4 分子ふるいで処理し、室温で 2 4 時間攪拌し、ろ過した。ろ液を減圧下で蒸発させ、得られた残留物を炭酸カリウム水溶液 (1 . 0 M) とジクロロメタンとに分配した。有機相を分離し、水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で濃縮した。得られた残留物を、フラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカ、ジクロロメタン : メタノール 9 8 : 2 ~ 9 0 : 1 0) によって精製した。精製した原料をジクロロメタン / メタノール中のフマル酸で処理し、表題生成物を生じさせた。¹ H N M R (3 0 0 M H z , D M S O - d₆) : 7 . 6 5 - 7 . 7 3 (m , 1 H) , 7 . 4 9 - 7 . 6 2 (m , 3 H) , 7 . 3 9

10

20

20

30

40

50

- 7 . 4 8 (m , 2 H) , 7 . 3 5 (d , 2 H) , 7 . 1 6 - 7 . 2 9 (m , 2 H) , 7 . 0 5 - 7 . 1 5 (m , 3 H) , 6 . 6 1 (s , 2 H) , 4 . 2 2 (s , 2 H) , 3 . 0 0 - 3 . 7 8 (m , 7 H) , 2 . 5 4 - 2 . 6 6 (m , 2 H) , 1 . 9 7 - 2 . 1 1 (m , 1 H) , 1 . 6 3 - 1 . 8 9 (m , 5 H) . [M + H] 4 5 1 . 3 3 。

【0176】

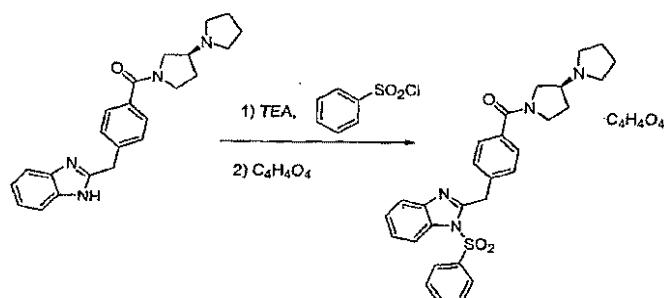
(実施例227)

(3'S)-1'-(4-{[1-(フェニルスルホニル)メチル]-1H-ベンズイミダゾール-2-イル]メチル}-ベンゾイル)-1,3'-ビピロリジンフマル酸塩の調製

【0177】

【化51】

10



20

無水ジクロロメタン中の(3'S)-1'-(4-(1H-ベンズイミダゾール-2-イルメチル)ベンゾイル)-1,3'-ビピロリジン(100mg、0.267mmol)の溶液を、不活性雰囲気下で0まで冷却し、トリエチルアミン(TEA)(32mg、0.32mmol)、続いて無水ジクロロメタン中のベンゼンスルホニルクロリド(51.7mg、0.293mmol)の溶液の滴下添加によって処理し、0で1時間攪拌し、室温まで1時間加温し、減圧下で濃縮した。得られた残留物をジクロロメタンと5%NaHCO₃水溶液とに分配した。有機相を分離し、水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で濃縮して、残留物を生じさせた。この残留物をジクロロメタン/メタノール中のフマル酸で処理し、表題化合物をもたらした。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆, + TFA): 7.96 (d, 1H), 7.90 (d, 2H), 7.78 - 7.66 (m, 2H), 7.59 (m, 2H), 7.49 (d, 2H), 7.45 - 7.29 (m, 4H), 6.63 (s, 2H), 4.67 (s, 2H), 3.58 - 3.41 (m, 4H), 3.10 - 2.76 (m, 5H), 2.19 (m, 1H), 2.00 (m, 1H), 1.91 - 1.73 (m, 4H). [M + H] 515.1.

【0178】

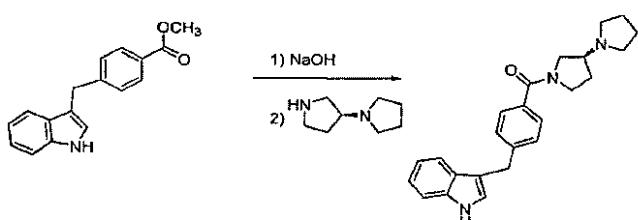
(実施例228)

(3'S)-1'-(4-(1H-インドール-1-イルメチル)ベンゾイル)-1,3'-ビピロリジンの調製

【0179】

【化52】

30



40

メタノール中の4-((1H-インドール-3-イル)メチル)安息香酸メチル(Tet. Lett., 44卷(2003年)4589~4591頁)(0.50g、1.88mmol)の溶液を、NaOH(4.15mL、1N、4.15mmol)の水溶液で

50

処理し、還流温度まで3時間加熱し、真空で濃縮する。得られた固体残留物をH₂O中に溶解し、HClで酸性化する。得られた沈殿物をろ過によって除去し、乾燥して、4-(1H-インドール-3-イル)メチル)安息香酸を白色固体0.468g(99%)として産出する。マイクロ波バイアルをPS-カルボジイミド(0.275g、1.2mmol/g、0.33mmol)で満たす。当該バイアルに、CH₃CN中の4-(1H-インドール-3-イル)メチル)-安息香酸(0.070g、0.28mmol)の溶液、CH₃CN中の(S)-1,3'-ビピロリジン(0.065g、0.31mmol)の溶液、および0.11mLのトリエチルアミンを添加する。反応混合物に対し、エムリスオプティマイザ(Emary's Optimizer)内において110℃で6分間、放射線照射後、減圧下で濃縮する。得られた残留物を、フラッシュクロマトグラフィーによって精製して、表題生成物を白色固体0.064g(68%)、融点141~153として産出し、H¹NMRおよび質量スペクトル分析によって同定する。MS(ES)m/z372.2。

10

【0180】

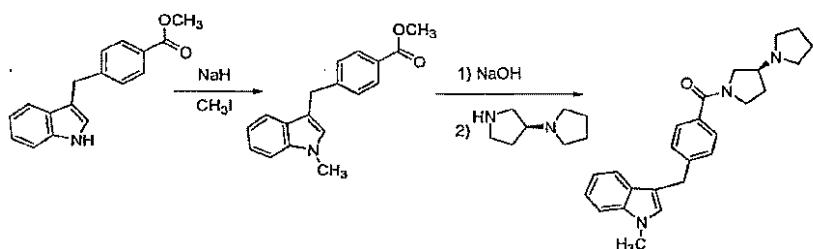
(実施例229)

(3'S)-1'-(4-[1-メチル-1H-インドール-3-イル]メチル)ベンゾイル}-1,3'-ビピロリジンの調製

【0181】

【化53】

20



ステップ1：

4-(1H-インドール-3-イル)メチル)安息香酸メチル
THF中の4-(1H-インドール-3-イル)メチル)安息香酸メチル(0.250g、0.94mmol)の溶液を、THF中のNaH(0.048g、1.19mmol)の懸濁液に滴下する。混合物を15分間攪拌し、ヨウ化メチル(0.154g、1.08mmol)で処理し、30分間攪拌し、真空で濃縮する。得られた固体残留物をCH₂Cl₂とH₂Oとに分配する。有機相を分離し、Na₂SO₄で乾燥し、濃縮乾固してメチル4-(1H-インドール-3-イル)メチル)ベンゾエートを産出する。

30

【0182】

ステップ2：

(3'S)-1'-(4-[1-メチル-1H-インドール-3-イル]メチル)ベンゾイル}-1,3'-ビピロリジン

40

実施例167において記載したものと本質的に同じ手順を使用し、4-(1H-インドール-3-イル)メチル)安息香酸メチルを出発原料として用いて、表題生成物を白色固体(融点73~78)として得て、H¹NMRおよび質量スペクトル分析によって同定する。MS(ES)m/z388.2; MS(ES)m/z410.2。

【0183】

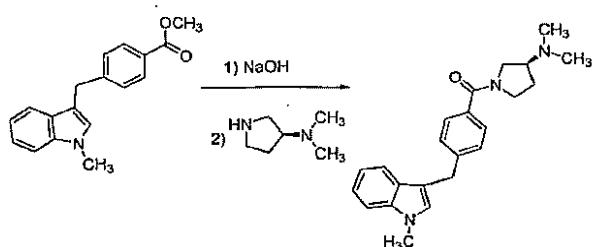
(実施例230)

(3S)-N,N-ジメチル-1-{4-[1-メチル-1H-インドール-3-イル]メチル}ベンゾイル}ピロリジン-3-アミンの調製

50

【0184】

【化54】



実施例 228において記載したものと本質的に同じ手順を使用し、4-(4-(1-メチル-1H-インドール-3-イル)メチル)安息香酸メチルおよび(S)-N,N-ジメチルピロリジン-3-アミンを出発原料として用いて、表題化合物を白色固体(融点101~105)として得て、 H^1 NMRおよび質量スペクトル分析によって同定する。MS(ES) m/z 362.2; MS(ES) m/z 723.4。

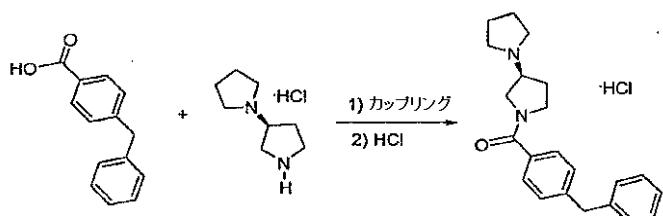
【0185】

(実施例 231)

(3'S)-1'-(4-ベンジルベンゾイル)-1,3'-ビピロリジン塩酸塩の調製

【0186】

【化55】



3-(ピロリジノ)ピロリジン(0.44g、2.1mmmol)のHCl塩と4-ベンジル安息香酸(0.34g、1.6mmmol)CH₂Cl₂との混合物を、室温で、0.85mLのトリエチルアミンおよび固体ベンゾトリアゾール-1-イル-オキシトリピロリジノホスホニウムヘキサフルオロリン酸塩(1.2g、2.4mmol)で順次処理し、窒素下で16時間攪拌し、CH₂Cl₂で希釈し、水およびブライインで順次洗浄し、MgSO₄で乾燥し、真空で濃縮する。当該濃縮物をクロマトグラフィーで精製する。精製した原料をエーテルHClで処理して、表題化合物をもたらし、 H^1 NMRおよび質量スペクトル分析によって同定する。

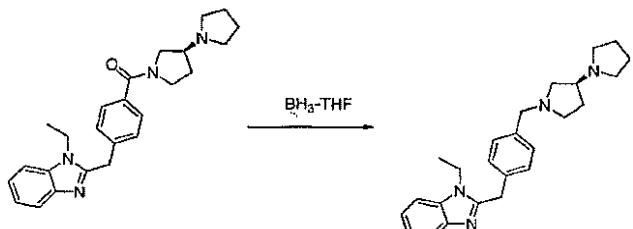
【0187】

(実施例 232)

(3'S)-1'-(4-[[(1-エチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)メチル]ベンジル)-1,3'-ビピロリジンの調製

【0188】

【化56】



10

20

30

40

50

無水テトラヒドロフラン(3 mL)中の1,3'-ビピロリジン-1'-イル(4-(1-エチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)メチル)フェニル)メタノン(69 mg、0.172 mmol、1当量)の溶液に、ボラン-テトラヒドロフラン錯体(860 μL、0.860 mmol、テトラヒドロフラン中1M)を添加し、反応混合物を還流まで加熱し、3時間攪拌させた。反応混合物を室温まで冷却し、メタノール(5 mL)中の塩化水素で処理し、還流で1時間加熱した。減圧下で溶媒を蒸発させ、残留物をジクロロメタンと1.0 N水酸化ナトリウム水溶液とに分配した。有機相を分離し、乾燥し(硫酸ナトリウム)、真空で溶媒を除去した。残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製し、表題生成物(65%)をもたらした。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) : 7.74 - 7.86 (m, 2H), 7.43 - 7.56 (m, 6H), 6.64 (s, 2H), 4.62 (s, 2H), 4.46 (q, 2H), 4.22 (s, 2H), 4.00 - 4.10 (m, 1H), 3.44 - 3.55 (m, 1H), 3.24 - 3.40 (m, 6H), 3.09 - 3.18 (m, 1H), 2.35 - 2.45 (m, 1H), 2.12 - 2.24 (m, 1H), 1.91 - 2.02 (m, 4H), 1.27 (t, 3H). 389.22 (M + H).

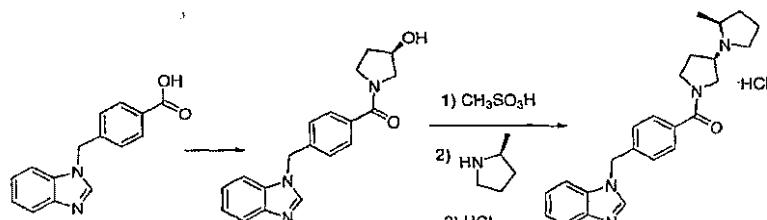
【0189】

(実施例233)

(2R,3'R)-1'-(4-(1H-ベンゾイミダゾール-1-イルメチル)ベンゾイル)-2-メチル-1,3'-ビピロリジン塩酸塩の調製

【0190】

【化57】



実施例40において記載したものと本質的に同じ手順を使用し、ステップ1で4-(1H-ベンゾイミダゾール-1-イルメチル)安息香酸を、ステップ3で(2R)-2-メチルピロリジンを用いて、表題生成物を黄色固体として得て、質量スペクトルおよび¹H NMR分析によって同定した。MS [389.2 m/e (M + H)]。

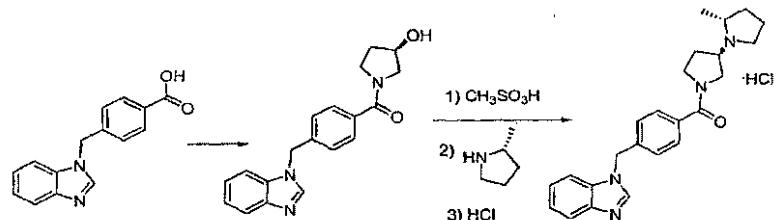
【0191】

(実施例234)

(2S,3'R)-1'-(4-(1H-ベンゾイミダゾール-1-イルメチル)ベンゾイル)-2-メチル-1,3'-ビピロリジン塩酸塩の調製

【0192】

【化58】



実施例40において記載したものと本質的に同じ手順を使用し、ステップ1で4-(1H-ベンゾイミダゾール-1-イルメチル)安息香酸を、ステップ3で(2S)-2-メ

10

20

30

40

50

チルピロリジンを用いて、表題生成物を黄色固体として得て、質量スペクトルおよび¹H NMR分析によって同定した。MS [389 . 2 m / e (M + H)]。

【0193】

(実施例235)

ヒトヒスタミンH3受容体細胞株におけるメチルヒスタミン結合の評価

ヒスタミン3(H3)受容体に対する試験化合物の親和性を、以下の様式で評価する。熱不活性化した10%FBSおよびGY18(500μg/ml)を含有するD MEM中で、安定に導入されたHEK293T細胞を成長させる。プレートから細胞をかき取り、遠心分離管に移し、ソーバル(Sorvall)社製RT7プラス遠心分離機内における遠心分離(2000rpmで10分間、4°)によって、PBS中に1度洗浄する。結果として生じたペレットを、使用準備が整うまで-80°で保管する。細胞を緩衝液(50mMトリス、pH=7.5)中に再懸濁し、ダウンスホモジナイザーに入れ、10回ダウンシングして、細胞をホモジナイズする。遠心分離(ソーバル社製RT7プラス、18000rpmで10分間、4°)によってホモジネートを沈降させる。上澄みをコレクターチューブに入れ、遠心分離(ソーバル社製RC5cプラス、17,000rpmで20分間、4°)によって沈降させる。ペレットを緩衝液(50mMトリス、pH7.5)中に再懸濁する。マイクロBCAタンパク質測定法を使用してタンパク質濃度(μg/μl)を測定する。96ウェルマイクロタイタープレートに総体積250μLで結合アッセイを設定する。10μMクロベンプロピットの存在下において、非特異結合を測定する。最終放射性リガンド濃度は1nMである。ベックマン社製バイオメック2000を使用して、試験化合物を100μM~100pMの最終近似範囲まで連続的に希釈する。細胞膜を緩衝液中に懸濁し、パワー設定5に設定したビトリス(Vitris)社製機械式ホモジナイザーを使用して、2回の10秒バーストでホモジナイズする。10μグラムの細胞膜を各ウェルに添加する。30°で1時間のインキュベーション後、氷冷緩衝液の添加、および、パッカード社製フィルターメイトハーベスター(Filtermate Harvester)による、PEIに予め1時間浸漬したGF/Bフィルタを通す迅速なろ過により、反応を終了させる。プレートを37°で1時間乾燥し、60μLのマイクロシンチランクト(Microscint Scintillant)を各ウェルに添加する。パッカード社製トップカウントNEXT上で1ウェル当たりのCPMを計測する。Ki値をnMで測定する。Kiは、IC₅₀(すなわち、放射性リガンドの特定の結合の50%と置き換わる競合リガンドの濃度)から算出される。CPM値は、特異結合%として表され、化合物濃度に対して作図される。4パラメータロジスティックフィットを使用して曲線をフィットさせ、IC₅₀値を測定する。チェン・プロソフ(Cheng-Prusoff)式: pKi = IC₅₀ / 1 + (L / Kd) (式中、L = アッセイにおいて使用される遊離した放射性リガンドの濃度であり、Kdは受容体用の放射性リガンドの解離定数である)を使用して、これからKiを算出する。希釈された放射性リガンドの一定分量(各ウェルに添加されるものに対応する)を計算することにより、各実験についてLが測定され、Kdは、この細胞株/放射性リガンドの同一条件下で事前に測定されている。

【0194】

ヒスタミン受容体H3拮抗活性のサイクリックAMPアッセイ

安定なH3細胞を、高グルコース、10%FBS、1×ペニストレップ(pen/strep)、500μg/mlのGY18を有するD MEM中で細胞培養フラスコ内に実験まで維持する。培地を除去し、Ca⁺⁺およびMg⁺⁺を含むPBS、さらに500μMのIBMXで細胞を2度洗浄する。続いて、フラスコの側面をたたくことにより、細胞を脱離させ、同じ緩衝液中に再懸濁する。1ウェル当たり2千個の細胞を、96ウェルプレート内において30°で30分間、1μLのヒスタミンと、10μLのフォルスコリンと、総体積30μLの種々の濃度の化合物とともに、インキュベートする。試験化合物の最終濃度は、両対数希釈において10~4Mから10~9.5Mの範囲である。ディスカバーエックス(Discoverx)社製ヒットハンター(HitHunter)cAMPキット(カタログ番号900041)を使用し、製造業者の取扱説明書に従って、サイク

10

20

30

40

50

リックAMPレベルを計測する。トップカウント(パッカード社製)を使用して化学発光シグナルを検出する。サイクリックAMPレベルは、 $10\text{ }\mu\text{M}$ のフォルスコリンと 100 nM のヒスタミンとを受け入れた対照細胞中では 0% であると考えられ、 $10\text{ }\mu\text{M}$ のフォルスコリンと 100 nM のヒスタミンと $1\text{ }\mu\text{M}$ のクロベンプロピットとを受け入れた細胞中では 100% であると考えられる。データは制御%として表され、プリズムソフトウェアを使用して分析される。Kb値は、下式 $K_B = EC_{50}$ または $IC_{50} / [1 + (\text{リガンド} / Kd)]$ を使用して算出される。データは以下の表XVIIIに示される。

【0195】

【表18-1】

表XVIII中の記号A = $\leq 10\text{ nM}$ B = $10.1\text{ nM} - 25.0\text{ nM}$ C = $25.1\text{ nM} - 50.0\text{ nM}$ D = $50.1\text{ nM} - 100\text{ nM}$ E = $> 100\text{ nM}$ 表 XVIII

<u>実施例 番号</u>	<u>H3 結合 Ki (nM)</u>	<u>cAMP Kb (nM)</u>
1	D	B
2	D	B
3	E	E

10

20

【0196】

【表 18 - 2】

実施例番号	H3 結合 Ki (nM)	cAMP Kb (nM)	
	E	--	
4			
5	E	--	
6	D	--	
7	C	--	
8	E	--	
9	B	B	10
10	C	--	
11	D	--	
12	D	A	
13	E	B	
14	E	--	
15	E	--	
16	E	--	
17	E	B	
18	E	--	
19	E	--	20
20	E	--	
21	E	--	
22	E	A	
23	E	B	
24	E	--	
25	E	A	
26	E	--	
27	E	--	
28	B	--	
29	E	--	30
30	--	--	
31	E	--	
32	E	--	
33	E	--	
34	E	--	

【0197】

【表 18 - 3】

実施例 番号	H3 結合 Ki (nM)	cAMP Kb (nM)	
35	--	--	
36	E	--	
37	D	--	
38	E	--	
39	E	--	
40	D	--	10
41	A	A	
42	E	--	
43	E	--	
44	E	C	
45	E	--	
46	B	A	
47	A	A	
48	B	A	
49	D	A	
50	C	B	20
51	E	E	
52	D	A	
53	B	A	
54	B	A	
55	B	--	
56	B	A	
57	C	B	
58	B	A	
59	A	A	
60	C	B	30
61	C	A	
62	C	B	
63	B	A	
64	C	B	
65	A	A	

【0198】

【表 18 - 4】

実施例番号	H3 結合 Ki (nM)	cAMP Kb (nM)	
66	B	A	
67	A	—	
68	A	—	
69	C	—	
70	A	B	10
71	D	—	
72	C	—	
73	C	—	
74	—	—	
75	A	A	
76	B	—	
77	A	A	
78	B	B	
79	A	A	
80	C	—	
81	A	A	20
82	A	—	
83	A	—	
84	A	—	
85	A	A	
86	E	—	
87	E	—	
88	E	—	
89	E	—	
90	E	—	
91	A	—	30
92	B	—	
93	A	—	
94	E	—	
95	D	—	
96	E	—	

【0199】

【表 18 - 5】

実施例番号	H3 結合 Ki (nM)	cAMP Kb (nM)	
97	E	--	
98	B	--	
99	C	--	
100	D	--	
101	E	--	
102	E	--	10
103	A	A	
104	A	--	
105	A	--	
106	A	--	
107	A	--	
108	E	--	
109	A	--	
110	A	--	
111	B	--	
112	A	--	20
113	A	--	
114	A	--	
115	A	--	
116	A	--	
117	A	--	
118	E	--	
119	E	--	
120	C	--	
121	D	--	
122	E	--	
123	C	--	30
124	E	--	
125	C	B	
126	E	C	
127	B	A	

【0200】

【表 18 - 6】

実施例 番号	H3 結合 Ki (nM)	cAMP Kb (nM)	
	C	A	
128	C	A	
129	C	A	
130	D	A	
131	B	A	
132	E	A	
133	B	A	10
134	E	A	
135	E	A	
136	A	A	
137	A	A	
138	E	B	
139	--	--	
140	A	A	
141	A	A	
142	A	A	
143	A	--	20
144	A	--	
145	A	--	
146	A	--	
147	A	--	
148	A	--	
149	A	--	
150	A	--	
151	A	--	
152	A	--	
153	A	A	30
154	A	--	
155	A	A	
156	A	--	
157	A	--	
158	A	--	

【0201】

【表 18 - 7】

実施例番号	H3 結合 Ki (nM)	cAMP Kb (nM)	
159	B	--	
160	E	--	
161	D	--	
162	E	--	
163	E	--	
164	A	A	10
165	A	--	
166	A	A	
167	B	--	
168	A	A	
169	B	--	
170	A	--	
171	--	--	
172	A	--	
173	E	--	
174	E	--	20
175	E	--	
176	E	--	
177	B	--	
178	A	A	
179	A	--	
180	E	--	
181	B	--	
182	C	--	
183	B	--	
184	A	A	30
185	C	--	
186	C	--	
187	A	--	
188	B	--	
189	A	--	

【0202】

【表 18-8】

実施例番号	H3 結合 Ki (nM)	cAMP Kb (nM)	
190	A	--	
191	A	--	
192	B	--	
193	B	--	
194	C	--	
195	B	--	
196	B	--	10
197	B	--	
198	C	--	
199	A	--	
200	A	--	
201	B	--	
202	A	A	
203	B	--	
204	A	--	
205	B	--	
206	A	--	20
207	A	--	
212	B	--	
213	C	--	
214	A	--	
215	C	--	
216	A	--	
217	A	--	
218	A	--	
219	B	--	
220	B	--	30
221	C	--	
222	B	--	
223	D	--	
224	A	--	

【0203】

【表 1 8 - 9】

実施例 番号	H3 結合 Ki (nM)	cAMP Kb (nM)
225	--	--
226	B	--
227	E	--
228	A	--
229	B	--
230	E	--
231	A	--
232	C	--
233	C	
234	B	

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No PCT/US2007/005776

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. C07D401/10 C07D403/10 C07D471/04 C07D471/14 A61K31/404 A61P25/00

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07D A61K A61P

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

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

EPO-Internal, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT
--

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 2004/082779 A1 (VOS TRICIA J [US] ET AL) 29 April 2004 (2004-04-29) Table 5 first compound on page 267	1,2,4,14
A	WO 2006/011042 A (PFIZER PROD INC [US]; HOWARD HARRY RALPH JR [US]; WLODECKI BISHOP [US]) 2 February 2006 (2006-02-02) the whole document	1,9, 13-15
A	WO 2005/097740 A (LILLY CO ELI [US]; BEAVERS LISA SELSAM [US]; FINLEY DON RICHARD [US];) 20 October 2005 (2005-10-20) the whole document	1,9, 13-15
P,X	WO 2006/028269 A (ASTELLAS PHARMA INC [JP]; INOUE TAKAYUKI [JP]; TOJO TAKASHI [JP]; MORI) 16 March 2006 (2006-03-16) Example 26 step 1 and step 2	1,2,4,14

<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C.

<input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.
--

* Special categories of cited documents:
--

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the International filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

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

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

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

& document member of the same patent family

Date of the actual completion of the International search 22 August 2007	Date of mailing of the International search report 05/09/2007
---	--

Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax (+31-70) 340-3016	Authorized officer Diederens, Jeroen
--	---

INTERNATIONAL SEARCH REPORT	International application No. PCT/US2007/005776
Box II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)	
<p>This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. <input checked="" type="checkbox"/> Claims Nos.: because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely: Although claims 9–13 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition. 2. <input type="checkbox"/> Claims Nos.: because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically: 3. <input type="checkbox"/> Claims Nos.: because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a). 	
Box III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)	
<p>This International Searching Authority found multiple inventions in this International application, as follows:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. <input type="checkbox"/> As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims. 2. <input type="checkbox"/> As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee. 3. <input type="checkbox"/> As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.: 4. <input type="checkbox"/> No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.: 	
<p>Remark on Protest</p> <p><input type="checkbox"/> The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.</p> <p><input type="checkbox"/> No protest accompanied the payment of additional search fees.</p>	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/US2007/005776

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)		Publication date
US 2004082779	A1	29-04-2004	NONE		
WO 2006011042	A	02-02-2006	CA	2574361 A1	02-02-2006
			EP	1771438 A1	11-04-2007
WO 2005097740	A	20-10-2005	AU	2005230881 A1	20-10-2005
			CA	2561628 A1	20-10-2005
			EP	1735278 A1	27-12-2006
WO 2006028269	A	16-03-2006	CA	2579889 A1	16-03-2006
			EP	1791835 A2	06-06-2007

フロントページの続き

(51)Int.Cl.	F I	テーマコード(参考)
C 0 7 D 487/14 (2006.01)	C 0 7 D 471/04	1 0 3 A
A 6 1 K 31/4184 (2006.01)	C 0 7 D 403/14	
A 6 1 K 31/454 (2006.01)	C 0 7 D 487/14	
A 6 1 K 31/404 (2006.01)	A 6 1 K 31/4184	
A 6 1 K 31/403 (2006.01)	A 6 1 K 31/454	
A 6 1 K 31/437 (2006.01)	A 6 1 K 31/404	
A 6 1 K 31/4709 (2006.01)	A 6 1 K 31/403	
A 6 1 K 31/4439 (2006.01)	A 6 1 K 31/437	
A 6 1 K 31/55 (2006.01)	A 6 1 K 31/4709	
A 6 1 K 31/5377 (2006.01)	A 6 1 K 31/4439	
A 6 1 K 31/496 (2006.01)	A 6 1 K 31/55	
A 6 1 K 31/551 (2006.01)	A 6 1 K 31/5377	
A 6 1 K 31/4745 (2006.01)	A 6 1 K 31/496	
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 K 31/551	
A 6 1 P 25/00 (2006.01)	A 6 1 K 31/4745	
A 6 1 P 25/28 (2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 1 3
A 6 1 P 25/20 (2006.01)	A 6 1 P 25/00	
A 6 1 P 3/04 (2006.01)	A 6 1 P 25/28	
C 0 7 D 405/14 (2006.01)	A 6 1 P 25/20	
	A 6 1 P 3/04	
	C 0 7 D 405/14	

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

- (72)発明者 コール , デレック セシリ
アメリカ合衆国 ニューヨーク 10956 , ニュー シティー , レンフルー ロード 14
- (72)発明者 アッセリン , マグダ
アメリカ合衆国 ニュージャージー 07430 , モーウォー , アッカーマン ドライブ 6
4
- (72)発明者 ストック , ジョセフ レイモンド
アメリカ合衆国 ニューヨーク 10950 , モンロー , ハイ ストリート 439
- (72)発明者 ロビショーン , アルバート ジーン
アメリカ合衆国 ニュージャージー 08551 , リンゴーズ , リバービュー コート 3
- (72)発明者 キム , チー - イン
アメリカ合衆国 ニュージャージー 08540 , プリンストン , プロスペクト アベニュー
672
- (72)発明者 ソルビバイル , ウィリアム ロナルド
アメリカ合衆国 ニュージャージー 08520 , イースト ウィンザー , サンドストーン
ロード 49
- (72)発明者 グロス , ジョナサン レアード
アメリカ合衆国 ニュージャージー 08512 , クランベリー , ワシントン ドライブ 2
5

F ターム(参考) 4C050 AA01 AA07 BB04 CC07 DD01 EE02 FF02 GG03 HH04
 4C063 AA01 AA03 BB06 BB09 CC06 CC08 CC14 CC19 CC26 CC75
 DD03 EE01
 4C065 AA04 AA05 BB04 BB06 CC10 DD02 DD03 EE02 HH01 JJ01
 KK09 LL01 PP10
 4C086 AA01 AA02 AA03 BC07 BC12 BC13 BC21 BC28 BC32 BC39
 BC50 BC53 BC73 CB05 GA02 GA07 MA01 MA04 NA14 ZA01
 ZA05 ZA15 ZA16 ZA70 ZC13

【要約の続き】

