

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第4318744号  
(P4318744)

(45) 発行日 平成21年8月26日 (2009. 8. 26)

(24) 登録日 平成21年6月5日 (2009. 6. 5)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 D 215/38 (2006. 01)

C O 7 D 215/38 C S P

C O 7 D 221/04 (2006. 01)

C O 7 D 221/04

C O 7 D 401/04 (2006. 01)

C O 7 D 401/04

C O 7 D 401/12 (2006. 01)

C O 7 D 401/12

C O 7 D 401/14 (2006. 01)

C O 7 D 401/14

請求項の数 28 (全 90 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2008-503608 (P2008-503608)  
 (86) (22) 出願日 平成18年3月21日 (2006. 3. 21)  
 (65) 公表番号 特表2008-534568 (P2008-534568A)  
 (43) 公表日 平成20年8月28日 (2008. 8. 28)  
 (86) 国際出願番号 PCT/IB2006/000655  
 (87) 国際公開番号 W02006/103511  
 (87) 国際公開日 平成18年10月5日 (2006. 10. 5)  
 審査請求日 平成20年8月20日 (2008. 8. 20)  
 (31) 優先権主張番号 60/667, 184  
 (32) 優先日 平成17年3月31日 (2005. 3. 31)  
 (33) 優先権主張国 米国 (US)  
 (31) 優先権主張番号 60/762, 159  
 (32) 優先日 平成18年1月26日 (2006. 1. 26)  
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(73) 特許権者 397067152  
 ファイザー・プロダクツ・インク  
 アメリカ合衆国コネチカット州グロトン市  
 イースタン・ポイント・ロード  
 (74) 代理人 100096666  
 弁理士 室伏 良信  
 (74) 代理人 100131934  
 弁理士 ▲高▼橋 宏次  
 (74) 代理人 100137040  
 弁理士 宮澤 純子  
 (74) 代理人 100133927  
 弁理士 四本 能尚

早期審査対象出願

最終頁に続く

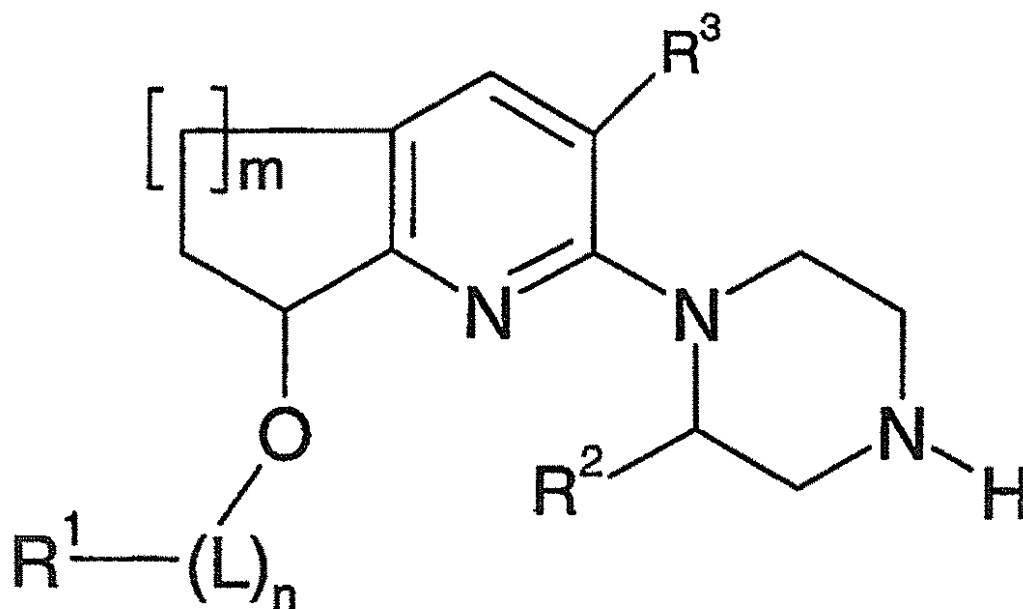
(54) 【発明の名称】 シクロペンタピリジンおよびテトラヒドロキノリン誘導体

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

次式 ( I ) の化合物

【化 1】



(I)

〔式中、

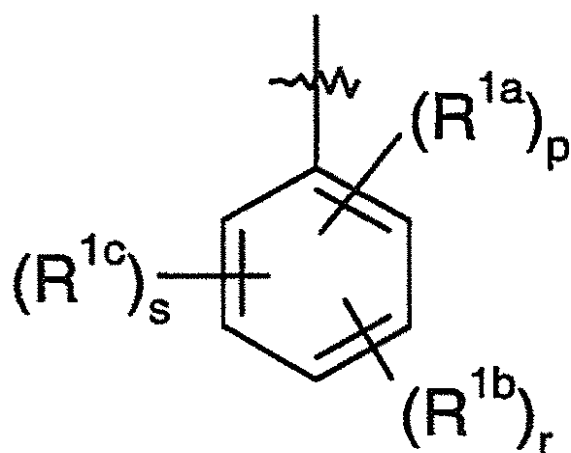
mは、1または2であり、

nは、0または1であり、

Lは、 $-CHR^{0a}-$ であり、 $R^{0a}$ は、水素または $(C_1 \sim C_4)$ アルキルであり、 $R^2$ は、水素またはメチルであり、 $R^3$ は、H、Cl、Br、F、 $CH_3$ 、およびCNからなる群から選択され、 $R^1$ は、

(a) 次式(1A)の基

【化 2】



(1A)

であって、

(i) p、r、およびsが、それぞれ独立に0または1であり、

$R^{1a}$ 、 $R^{1b}$ 、および $R^{1c}$ が、F、Cl、Br、I、シアノ、 $-CH_2-CN$ 、 $-NH_2$ 、 $-OH$ 、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_1 \sim C_6)$ アルコキシ、 $(C_1 \sim C_4)$ アルキルチオ、フルオロ置換 $(C_1 \sim C_4)$ アルキル、フルオロ置換 $(C_1 \sim C_4)$ アルコキシ、フルオロ置換 $(C_1 \sim C_4)$ アルキルチオ、 $-NH-C(O)-(C_1 \sim C_4)$ アルキル、 $-C(O)-(C_1 \sim C_4)$ アルキル、 $-C(O)-O(C_1 \sim C_4)$ アルキル、 $-C(O)-NH_2$ 、 $-C(O)-NH(C_1 \sim C_4)$ アルキル、3～6員炭素環、ならびにF、Cl、Br、またはIで置換されているフェニルからなる群からそれぞれ独立に選択されるもの、

あるいは

(ii) p および r が、それぞれ 0 であり、  
s が 1 であり、

10

$R^{1c}$ が、フェニル；F、Cl、Br、またはIで置換されていてもよいフェノキシ；ベンジル；ベンジロキシ； $-NH(C_1 \sim C_4)$ アルキル； $-N[(C_1 \sim C_4)$ アルキル]<sub>2</sub>； $-CH_2-NH(C_1 \sim C_4)$ アルキル； $-CH_2-N[(C_1 \sim C_4)$ アルキル]<sub>2</sub>； $-NH$ (フェニル)； $-NH$ (O、N、およびSからそれぞれ独立に選択される1～3個のヘテロ原子を含み、1～3個のハロ基で置換されていてもよい5～6員ヘテロアリール)； $-N(CH_3)-SO_2(C_1 \sim C_4)$ アルキル； $-NH-SO_2(C_1 \sim C_4)$ アルキル； $-NHC(O)NH_2$ ； $-C(O)-N[(C_1 \sim C_4)$ アルキル]<sub>2</sub>； $-C(O)-(O、N、およびSからそれぞれ独立に選択される1～3個のヘテロ原子を含む5～6員複素環)$ ； $-C(O)-NH(O、N、およびSからそれぞれ独立に選択される1～3個のヘテロ原子を含む5～6員複素環)$ ； $-C(O)-(5～6員炭素環)$ ； $-CH_2-C(O)-O(C_1 \sim C_4)$ アルキル；O、N、またはSからそれぞれ独立に選択される1～3個のヘテロ原子を含む3～6員複素環；ならびにO、N、またはSからそれぞれ独立に選択される1～3個のヘテロ原子を含み、F、Cl、Br、I、および $-CF_3$ からそれぞれ独立に選択される1個～3個の置換基で置換されていてもよい5～6員ヘテロアリールからなる群からそれぞれ独立に選択されるもの、

20

(b) O、S、またはNからそれぞれ独立に選択される1～3個のヘテロ原子を含む5～6員ヘテロアリールであって、前記ヘテロアリールが、5～6員炭素環または6員芳香環に縮合していてもよく、前記ヘテロアリールが、シアノ、F、Cl、Br、I、 $(C_1 \sim C_4)$ アルキル、 $(C_1 \sim C_4)$ アルコキシ、および $-C(O)-O(C_1 \sim C_4)$ アルキルからなる群からそれぞれ独立に選択される1～2個の置換基で置換されていてもよいものである]、

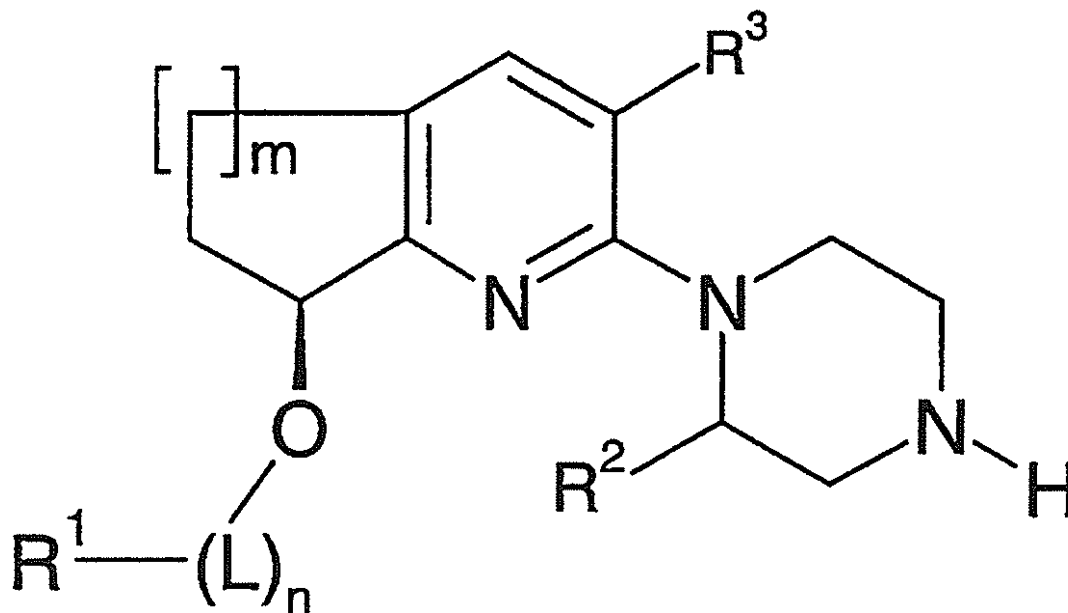
30

あるいは薬学的に許容できるその塩または前記化合物もしくは前記塩の溶媒和物もしくは水和物。

#### 【請求項2】

前記式(I)の化合物が、次式(II)

【化 3】



(II)

【式中、 $m$ 、 $n$ 、 $L$ 、 $R^1$ 、 $R^2$ 、および $R^3$ は請求項1で規定したとおりである】の化合物、

あるいは薬学的に許容できるその塩または前記化合物もしくは前記塩の溶媒和物もしくは水和物である、請求項1に記載の化合物。

【請求項3】

$R^2$ が( R ) - メチルである請求項1に記載の化合物、

あるいは前記化合物の薬学的に許容できる塩または前記化合物もしくは前記塩の溶媒和物もしくは水和物。

【請求項4】

$R^2$ が( R ) - メチルである請求項2に記載の化合物、

あるいは前記化合物の薬学的に許容できる塩または前記化合物もしくは前記塩の溶媒和物もしくは水和物。

【請求項5】

$R^0$ がHまたは $CH_3$ である請求項1に記載の化合物、

あるいは前記化合物の薬学的に許容できる塩または前記化合物もしくは前記塩の溶媒和物もしくは水和物。

【請求項6】

$R^3$ がHである請求項1に記載の化合物、

あるいは前記化合物の薬学的に許容できる塩または前記化合物もしくは前記塩の溶媒和物もしくは水和物。

【請求項7】

$m$ が1であり、 $n$ が1である請求項1に記載の化合物、

あるいは前記化合物の薬学的に許容できる塩または前記化合物もしくは前記塩の溶媒和物もしくは水和物。

【請求項8】

( 7 S ) - 7 - [ ( 2 , 5 - ジフルオロベンジル ) オキシ ] - 2 - ピペラジン - 1 - イル - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - シクロペンタ [ b ] ピリジン、

( 7 S ) - 7 - [ ( 3 - フルオロベンジル ) オキシ ] - 2 - [ ( 2 R ) - 2 - メチルピペ

ラジン - 1 - イル] - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - シクロペンタ [ b ] ピリジン、  
 ( 7 S ) - 7 - [ ( 2 - クロロベンジル ) オキシ ] - 2 - [ ( 2 R ) - 2 - メチルピペラ  
 ジン - 1 - イル] - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - シクロペンタ [ b ] ピリジン、  
 3 - [ ( { ( 7 S ) - 2 - [ ( 2 R ) - 2 - メチルピペラジン - 1 - イル] - 6 , 7 - ジ  
 ヒドロ - 5 H - シクロペンタ [ b ] ピリジン - 7 - イル } オキシ ) メチル ] ベンゾニトリ  
 ル、

( 7 S ) - 7 - [ ( 2 , 5 - ジフルオロベンジル ) オキシ ] - 2 - [ ( 2 R ) - 2 - メチ  
 ルピペラジン - 1 - イル] - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - シクロペンタ [ b ] ピリジン、  
 ( 7 S ) - 7 - [ ( 2 , 5 - ジクロロベンジル ) オキシ ] - 2 - [ ( 2 R ) - 2 - メチル  
 ピペラジン - 1 - イル] - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - シクロペンタ [ b ] ピリジン、  
 ( 7 S ) - 7 - [ ( 2 - クロロ - 5 - フルオロベンジル ) オキシ ] - 2 - [ ( 2 R ) - 2  
 - メチルピペラジン - 1 - イル] - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - シクロペンタ [ b ] ピリジ  
 ン、

( 7 S ) - 7 - [ ( 2 - メチル - 5 - クロロベンジル ) オキシ ] - 2 - [ ( 2 R ) - 2 -  
 メチルピペラジン - 1 - イル] - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - シクロペンタ [ b ] ピリジン  
 、

( 7 S ) - 7 - [ ( 5 - フルオロ - 2 - メチル - ベンジル ) オキシ ] - 2 - [ ( 2 R ) -  
 2 - メチルピペラジン - 1 - イル] - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - シクロペンタ [ b ] ピリ  
 ジン、および

4 - メチル - 3 - [ ( { ( 7 S ) - 2 - [ ( 2 R ) - 2 - メチルピペラジン - 1 - イル ]  
 - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - シクロペンタ [ b ] ピリジン - 7 - イル } オキシ ) メチル ]  
 ベンゾニトリルからなる群から選択される請求項 7 に記載の化合物、

あるいは前記化合物の薬学的に許容できる塩または前記化合物もしくは前記塩の溶媒和物  
 もしくは水和物。

#### 【請求項 9】

m が 1 であり、n が 0 である請求項 1 に記載の化合物、

あるいは前記化合物の薬学的に許容できる塩または前記化合物もしくは前記塩の溶媒和物  
 もしくは水和物。

#### 【請求項 10】

( 7 S ) - 7 - ( 2 - クロロフェノキシ ) - 2 - ピペラジン - 1 - イル - 6 , 7 - ジヒ  
 ドロ - 5 H - シクロペンタ [ b ] ピリジン、

( 7 S ) - 7 - ( 3 - クロロフェノキシ ) - 2 - ピペラジン - 1 - イル - 6 , 7 - ジヒド  
 ロ - 5 H - シクロペンタ [ b ] ピリジン、

3 - { [ ( 7 S ) - 2 - ピペラジン - 1 - イル - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - シクロペンタ  
 [ b ] ピリジン - 7 - イル ] オキシ } ベンゾニトリル、

3 - { [ ( 7 R ) - 2 - ピペラジン - 1 - イル - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - シクロペンタ  
 [ b ] ピリジン - 7 - イル ] オキシ } ベンゾニトリル、

( 7 R ) - 7 - ( 3 , 5 - ジフルオロフェノキシ ) - 2 - ピペラジン - 1 - イル - 6 , 7  
 - ジヒドロ - 5 H - シクロペンタ [ b ] ピリジン、および

7 - ( 2 - クロロフェノキシ ) - 2 - [ ( 2 R ) - 2 - メチルピペラジン - 1 - イル ] -  
 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - シクロペンタ [ b ] ピリジン

からなる群から選択される請求項 9 に記載の化合物、

あるいは前記化合物の薬学的に許容できる塩または前記化合物もしくは前記塩の溶媒和物  
 もしくは水和物。

#### 【請求項 11】

7 - ( 2 - クロロフェノキシ ) - 2 - [ ( 2 R ) - 2 - メチルピペラジン - 1 - イル ]  
 - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - シクロペンタ [ b ] ピリジンである請求項 10 に記載の化合  
 物、あるいは前記化合物の薬学的に許容できる塩または前記化合物もしくは前記塩の溶媒  
 和物もしくは水和物。

#### 【請求項 12】

10

20

30

40

50

mが2でありnが0である請求項1に記載の化合物、  
あるいは前記化合物の薬学的に許容できる塩または前記化合物もしくは前記塩の溶媒和物  
もしくは水和物。

【請求項13】

8 - (2 - フルオロフェノキシ) - 2 - ピペラジン - 1 - イル - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロキノリン、

(8S) - 8 - (3 - フルオロフェノキシ) - 2 - ピペラジン - 1 - イル - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロキノリン、

3 - { [(8R) - 2 - ピペラジン - 1 - イル - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロキノリン - 8 - イル] オキシ } ベンゾニトリル、

10

3 - { [(8S) - 2 - ピペラジン - 1 - イル - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロキノリン - 8 - イル] オキシ } ベンゾニトリル、

(8S) - 8 - (5 - フルオロ - 2 - メチルフェノキシ) - 2 - ピペラジン - 1 - イル - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロキノリン、

(8S) - 8 - (2 - クロロ - 5 - メチルフェノキシ) - 2 - ピペラジン - 1 - イル - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロキノリン、

(8S) - 8 - (3, 5 - ジフルオロフェノキシ) - 2 - ピペラジン - 1 - イル - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロキノリン、および

(8S) - 8 - (3 - クロロ - 2 - フルオロフェノキシ) - 2 - ピペラジン - 1 - イル - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロキノリン、

20

からなる群から選択される請求項12に記載の化合物、

あるいは前記化合物の薬学的に許容できる塩または前記化合物もしくは前記塩の溶媒和物  
もしくは水和物。

【請求項14】

R<sup>3</sup>がCl、Br、F、CH<sub>3</sub>、またはCNである、請求項1に記載の化合物、

あるいは前記化合物の薬学的に許容できる塩または前記化合物もしくは前記塩の溶媒和物  
もしくは水和物。

【請求項15】

3 - クロロ - 7 (S) - (2, 5 - ジフルオロ - ベンジルオキシ) - 2 - (2 - (R) - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - 6, 7 - ジヒドロ - 5H - シクロペンタ [b] ピリジン、

30

3 - クロロ - 7 - (5 - フルオロ - 2 - メチル - ベンジルオキシ) - 2 - (2 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - 6, 7 - ジヒドロ - 5H - シクロペンタ [b] ピリジン、

3 - [3 - クロロ - 2 - (2 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - 6, 7 - ジヒドロ - 5H - シクロペンタ [b] ピリジン - 7 - イルオキシメチル] - 4 - メチル - ベンゾニトリル、

3 - クロロ - 8 - (2, 3 - ジクロロ - フェノキシ) - 2 - ピペラジン - 1 - イル - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - キノリン、

3 - クロロ - 8 - (2 - フルオロ - フェノキシ) - 2 - ピペラジン - 1 - イル - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - キノリン、

40

3 - クロロ - 8 - (5 - フルオロ - 2 - メチル - フェノキシ) - 2 - ピペラジン - 1 - イル - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - キノリン、

3 - クロロ - 8 - (3, 5 - ジフルオロ - フェノキシ) - 2 - ピペラジン - 1 - イル - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - キノリン、

3 - クロロ - 8 - (3 - フルオロ - フェノキシ) - 2 - ピペラジン - 1 - イル - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - キノリン、

3 - クロロ - 8 - (3 - クロロ - 2 - フルオロ - フェノキシ) - 2 - ピペラジン - 1 - イル - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - キノリン、

3 - クロロ - 7 - (2 - クロロ - フェノキシ) - 2 - ピペラジン - 1 - イル - 6, 7 - ジヒドロ - 5H - シクロペンタ [b] ピリジン、および

50

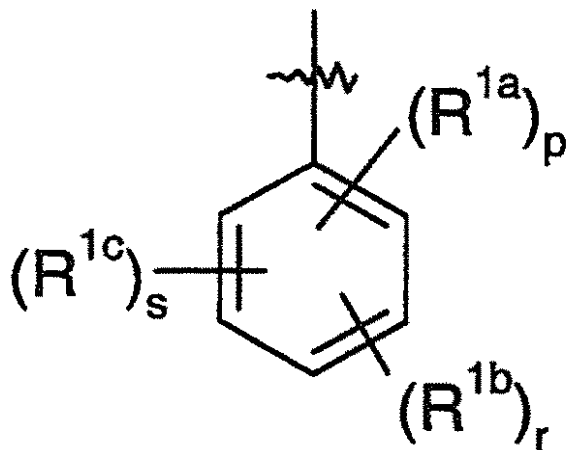
3 - クロロ - 7 - ( 3 - クロロ - フェノキシ ) - 2 - ピペラジン - 1 - イル - 6 , 7 - ジ  
ヒドロ - 5 H - シクロペンタ [ b ] ピリジンからなる群から選択される請求項 1 4 に記載  
の化合物、

あるいは前記化合物の薬学的に許容できる塩または前記化合物もしくは前記塩の溶媒和物  
もしくは水和物。

【請求項 1 6】

$R^1$  が次式 ( I A ) の基

【化 4】



(1A)

[ 式中、

( i )  $p$ 、 $r$ 、および  $s$  は、それぞれ独立に 0 または 1 であり、

$R^{1a}$ 、 $R^{1b}$ 、および  $R^{1c}$  は、クロロ、フルオロ、ブromo、シアノ、 $-CH_2-CN$   
、 $-NH_2$ 、 $-OH$ 、 $(C_1 \sim C_4)$  アルキル、 $(C_1 \sim C_4)$  アルコキシ、 $(C_1 \sim C_4)$   
アルキルチオ、 $(1 \sim 3)$  フルオロ置換  $(C_1 \sim C_4)$  アルキル、 $(1 \sim 3)$  フルオ  
ロ置換  $(C_1 \sim C_4)$  アルコキシ、および  $(1 \sim 3)$  フルオロ - 置換  $(C_1 \sim C_4)$  アル  
キルチオからなる群からそれぞれ独立に選択される ] である、請求項 1 に記載の化合物、  
あるいは前記化合物の薬学的に許容できる塩または前記化合物もしくは前記塩の溶媒和物  
もしくは水和物。

【請求項 1 7】

$R^2$  がメチルであり、 $R^{0a}$  が H または  $CH_3$  であり、 $R^3$  が H または Cl である請求  
項 1 6 に記載の化合物、

あるいは前記化合物の薬学的に許容できる塩または前記化合物もしくは前記塩の溶媒和物  
もしくは水和物。

【請求項 1 8】

$p$  および  $r$  がそれぞれ 0 であり、 $s$  が 1 であり、

$R^{1c}$  が、フェニル；F、Cl、Br、または I で置換されていてもよいフェノキシ；ベ  
ンジル；ベンジルオキシ； $-NH(C_1 \sim C_4)$  アルキル； $-N[(C_1 \sim C_4)$  アルキ  
ル] $_2$ ； $-CH_2-NH(C_1 \sim C_4)$  アルキル； $-CH_2-N[(C_1 \sim C_4)$  アルキ  
ル] $_2$ ； $-NH$  (フェニル)； $-NH$  (O、N、および S からそれぞれ独立に選択される  
1 ~ 3 個のヘテロ原子を含み、1 ~ 3 個のハロ基で置換されていてもよい 5 ~ 6 員ヘテロ  
アリアル)； $-N(CH_3)-SO_2(C_1 \sim C_4)$  アルキル； $-NH-SO_2(C_1 \sim C_4)$   
アルキル； $-NHC(O)NH_2$ ； $-C(O)-N[(C_1 \sim C_4)$  アルキル] $_2$   
； $-C(O)-(O、N、および S からそれぞれ独立に選択される 1 \sim 3 個のヘテロ原子$   
を含む 5 ~ 6 員複素環)； $-C(O)-NH(O、N、および S からそれぞれ独立に選択$   
される 1 ~ 3 個のヘテロ原子を含む 5 ~ 6 員複素環)； $-C(O)-(5 \sim 6 員炭素環)$

; -CH<sub>2</sub>-C(O)-O(C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>)アルキル; O、N、またはSからそれぞれ独立に選択される1~3個のヘテロ原子を含む3~6員複素環; ならびにO、N、またはSからそれぞれ独立に選択される1~3個のヘテロ原子を含み、F、Cl、Br、I、および-CF<sub>3</sub>からそれぞれ独立に選択される1個~3個の置換基で置換されていてもよい5~6員ヘテロアリアルからなる群からそれぞれ独立に選択される、請求項1に記載の化合物、

あるいは前記化合物の薬学的に許容できる塩または前記化合物もしくは前記塩の溶媒和物もしくは水和物。

【請求項19】

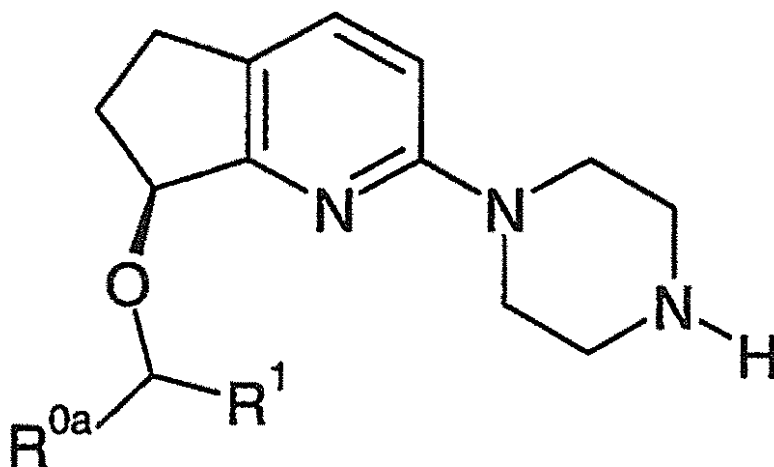
R<sup>1</sup>が、ピリジルまたはピリミジニルである5~6員ヘテロアリアルであり、前記ピリジルおよび前記ピリミジニルが、シアノ、F、Cl、Br、I、メチル、メトキシ、または-C(O)OCH<sub>3</sub>で置換されていてもよい請求項1に記載の化合物、

あるいは前記化合物の薬学的に許容できる塩または前記化合物もしくは前記塩の溶媒和物もしくは水和物。

【請求項20】

次式の化合物

【化5】



[式中、各化合物のR<sup>0a</sup>は水素であり、

R<sup>1</sup>は2-エチル-フェニル、フェニル、2-クロロ-フェニル、3-クロロ-フェニル、2-フルオロ-フェニル、3-フルオロ-フェニル、3-ブromo-フェニル、2-メチル-フェニル、3-メチル-フェニル、2-イソプロピル-フェニル、2-トリフルオロメチル-フェニル、3-トリフルオロメチル-フェニル、2-シアノ-フェニル、3-シアノ-フェニル、2-トリフルオロメトキシ-フェニル、3-トリフルオロメトキシ-フェニル、2-(フルオロメチル)-フェニル、3-(フルオロメチル)-フェニル、3-フェノキシ-フェニル、3-ベンジルオキシ-フェニル、3-(p-フルオロフェノキシ)-フェニル、3-(トリフルオロメチル-チオ)-フェニル、ビフェニル-2-イル、4-(N-メチル(メタンスルホン-アミド))-フェニル、ピラゾール-1-イル-フェニル、[1,2,4]トリアゾール-1-イル-フェニル、3-ベンズアミド、3-(N-メチルベンズアミド)、2,4-ジフルオロフェニル、2,3-ジフルオロフェニル、2,5-ジフルオロフェニル、3,5-ジフルオロフェニル、2,6-ジフルオロフェニル、2,5-ジクロロフェニル、2,6-ジクロロフェニル、2,3-ジクロロフェニル、2-クロロ-6-フルオロフェニル、3-クロロ-2-フルオロフェニル、2,3-ジメチルフェニル、2,6-ジメチルフェニル、3,5-ジメチルフェニル、3,5-ビス-トリフルオロメチルフェニル、2,5-ビス-トリフルオロメチルフェニル、3,5-ジメトキシフェニル、2,3-ジメトキシフェニル、3-フルオロ-5-メチルフェニル、2-フルオロ-3-メチルフェニル、5-フルオロ-2-メチルフェニル、3-フル



オロ - 2 - メチルフェニル、5 - クロロ - 2 - メチルフェニル、5 - フルオロ - 2 - トリフルオロメチル - フェニル、2 - フルオロ - 6 - トリフルオロメチル - フェニル、2 - フルオロ - 3 - トリフルオロメチル - フェニル、3 - フルオロ - 2 - トリフルオロメチル - フェニル、2 - クロロ - 5 - トリフルオロメチル - フェニル、2 - クロロ - 5 - メトキシ - フェニル、2 - メトキシ - 5 - アセチル - フェニル、2, 3, 5 - トリフルオロフェニル、2 - クロロ - 3, 6 - ジフルオロフェニル、2 - エチル - 3, 5 - ジフルオロフェニル、2 - メチル - 3, 5 - ジフルオロフェニル、ピリジン - 3 - イル、ピリジン - 6 - イル、3, 5 - ジメチル - イソキサゾール - 4 - イル、6 - クロロ - ピリジン - 3 - イル、3 - メチル - ピリジン - 2 - イル、または 3 - (N - モルホリン - 4 - イル - ベンズアミド) ;

10

$R^{0a}$  は  $CH_3$  であり、

$R^1$  は 2 - クロロフェニル、3 - クロロフェニル、2 - フルオロフェニル、3 - フルオロフェニル、2 - メチルフェニル、3 - メチルフェニル ; または

$R^{0a}$  は (S) -  $CH_3$  または (R) -  $CH_3$  であり、

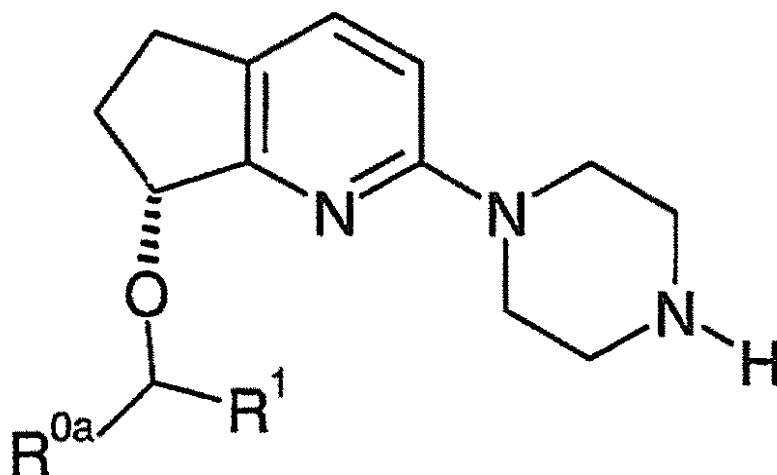
$R^1$  は 2 - クロロフェニル ;

である ]、

次式の化合物

【化 6】

20



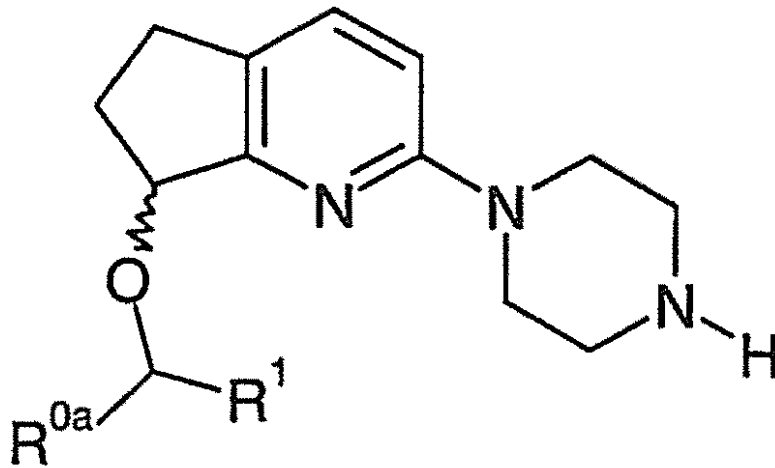
30

[ 式中、各化合物の  $R^{0a}$  は  $CH_3$  であり、

$R^1$  は 3 - クロロフェニル、2 - クロロフェニル ; である ]、および

次式の化合物

## 【化 7】



10

[ 式中、各化合物の  $R^{0a}$  は H であり、  
 $R^1$  は 2 - クロロフェニル、3 - クロロフェニル、4 - クロロフェニル、2 - フルオロフェニル、2 - ブロモフェニル、2 - シアノフェニル、3 - シアノフェニル、4 - シアノフェニル、または、2 - メトキシフェニル；である ] からなる群から選択される請求項 1 に記載の化合物、

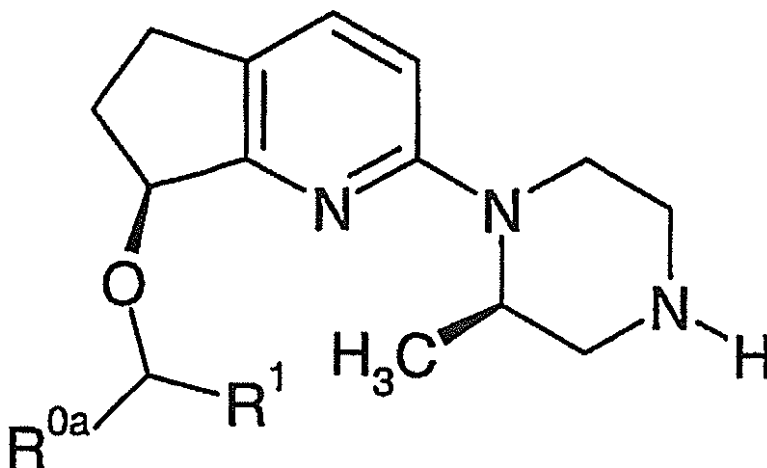
20

あるいは前記化合物の薬学的に許容できる塩または前記化合物もしくは前記塩の溶媒和物もしくは水和物。

## 【請求項 2 1】

次式の化合物

## 【化 8】



30

[ 式中、各化合物の  $R^{0a}$  は H であり、  
 $R^1$  は 3 - フルオロフェニル、2 - クロロフェニル、2 - シアノフェニル、3 - シアノフェニル、2 - トリフルオロメチルフェニル、2, 5 - ジフルオロフェニル、2, 5 - ジクロロフェニル、2 - クロロ - 5 - フルオロフェニル、5 - フルオロ - 2 - メチルフェニル、5 - クロロ - 2 - メチルフェニル、2 - フルオロ - 5 - トリフルオロメチルフェニル、5 - フルオロ - 2 - トリフルオロメチルフェニル、2 - クロロ - 5 - トリフルオロメチルフェニル、  
 2 - フルオロフェニル、3 - クロロフェニル、2 - フルオロ - 5 - クロロフェニル、2 - フルオロ - 5 - シアノフェニル、または、2 - メチル - 5 - シアノフェニル；である ] からなる群から選択される請求項 1 に記載の化合物、

40

あるいは前記化合物の薬学的に許容できる塩または前記化合物もしくは前記塩の溶媒和物

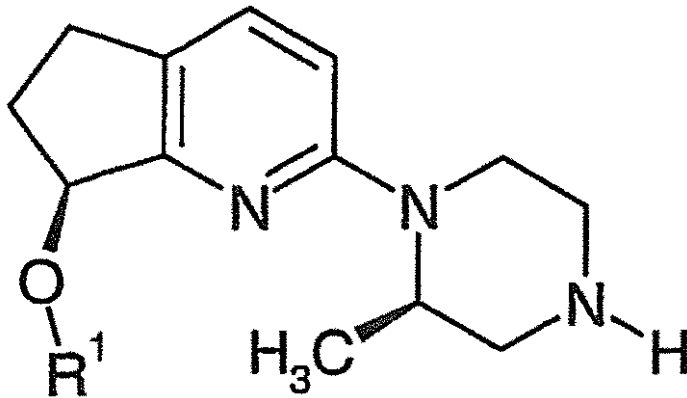
50

もしくは水和物。

【請求項 2 2】

次式の化合物

【化 1 2】



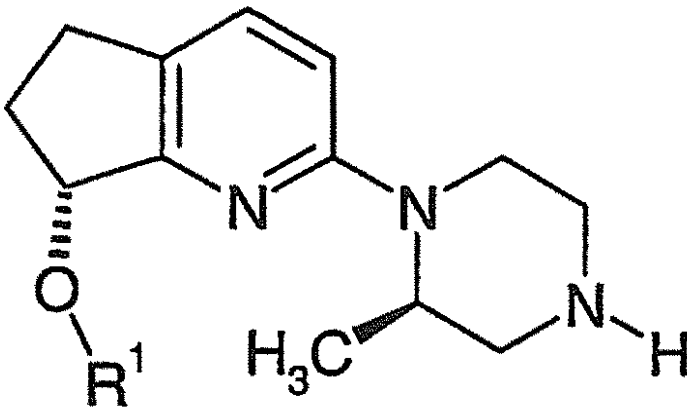
10

[ 式中、各化合物の  $R^1$  は 2, 3 - ジクロロフェニル、2 - クロロフェニル、3 - クロロフェニル、2 - フルオロフェニル、3 - フルオロフェニル、2 - メチルフェニル、3 - メチルフェニル、2 - トリフルオロメチルフェニル、2 - シアノフェニル、3 - シアノフェニル、3, 5 - ジフルオロフェニル、2, 5 - ジフルオロフェニル、2, 3 - ジフルオロフェニル、2, 5 - ジメチルフェニル、2 - フルオロ - 5 - メチルフェニル、5 - フルオロ - 2 - メチルフェニル、または、6 - メチル - ピリジン - 2 - イルである ]、

20

次式の化合物

【化 1 3】



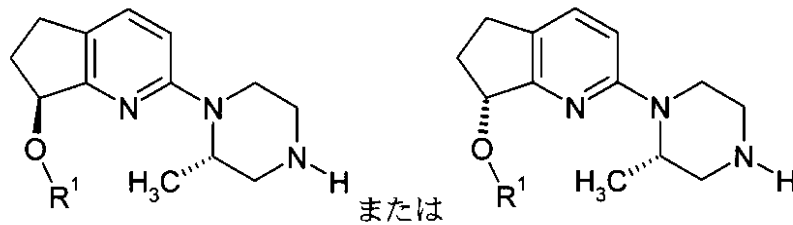
30

[ 式中、各化合物の  $R^1$  は 2 - クロロフェニル、3 - クロロフェニル、2 - フルオロフェニル、3 - フルオロフェニル、2 - メチルフェニル、3 - メチルフェニル、2 - トリフルオロメチルフェニル、2 - シアノフェニル、3 - シアノフェニル、2, 5 - ジフルオロフェニル、3, 5 - ジフルオロフェニル、2, 3 - ジフルオロフェニル、5 - フルオロ - 2 - メチルフェニル、2 - フルオロ - 5 - メチルフェニル、2 - クロロ - 5 - メチルフェニル、または、6 - メチル - ピリジン - 2 - イルである ]、および

40

次式の化合物

## 【化 1 4】



[ 式中、各化合物の  $R^1$  は 2 - クロロフェニルである ] からなる群から選択される請求項 1 に記載の化合物、

あるいは前記化合物の薬学的に許容できる塩または前記化合物もしくは前記塩の溶媒和物もしくは水和物。

## 【請求項 2 3】

( a ) 請求項 1 に記載の化合物、薬学的に許容できるその塩、または前記化合物もしくは前記塩の溶媒和物もしくは水和物と、

( b ) 薬学的に許容できる担体とを含む医薬組成物。

## 【請求項 2 4】

哺乳動物における  $5 - H T_{2c}$  受容体が関与する疾患、状態、または障害を治療するための医薬組成物であって、当該疾患、状態、または障害を治療することにおいて有効な量の請求項 1 に記載の化合物、薬学的に許容できるその塩、または前記化合物もしくは前記塩の溶媒和物もしくは水和物を含む、医薬組成物。

## 【請求項 2 5】

疾患、状態、または障害が、不安、パニック障害、広場恐怖、特定恐怖症、対人恐怖、強迫性障害、外傷後ストレス障害、急性ストレス障害、および全般性不安障害からなる群から選択される、請求項 2 4 に記載の医薬組成物。

## 【請求項 2 6】

疾患、状態、または障害が統合失調症である、請求項 2 4 に記載の医薬組成物。

## 【請求項 2 7】

哺乳動物における  $5 - H T_{2c}$  受容体が関与する疾患、状態、または障害を治療するための医薬組成物であって、当該疾患、状態、または障害を治療することにおいて有効な量の請求項 1 に記載の化合物、薬学的に許容できるその塩、または前記化合物もしくは前記塩の溶媒和物もしくは水和物と、薬学的に活性のある薬剤を含む、医薬組成物。

## 【請求項 2 8】

薬学的に活性のある薬剤が抗精神病薬である、請求項 2 7 に記載の医薬組成物 [ ここで、抗精神病薬は、クロルプロマジン、フルフェナジン、ハロペリドール、ロキサピン、メソリダジン、モリンドン、ペルフェナジン、ピモジド、チオリダジン、チオチキセン、トリフルオペラジン、アセナピン、ジプラシドン、オランザピン、クロザピン、リスペリドン、セルチンドール、クエチアピン、アリピプラゾール、アミスルプリド、パリペリドン、および、ピフェプルノックスから成る群から選択される ] 。

## 【発明の詳細な説明】

## 【技術分野】

## 【0001】

本発明は、6, 7 - ジヒドロ - 5 H - シクロペンタ [ b ] ピリジンおよび 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロキノリン誘導体に関する。これらの化合物は、 $5 - H T$  受容体リガンド、特に  $5 - H T_{2c}$  受容体アゴニストとして作用することがわかっており、したがって、本発明はまた、動物における  $5 - H T_{2c}$  受容体の活性化と結び付けられる疾患の治療でのその使用に関する。

## 【背景技術】

## 【0002】

セロトニン（5 - ヒドロキシトリプタミン、5 - HT）の受容体は、重要なクラスのGタンパク質共役型受容体である。セロトニンは、学習および記憶、睡眠、体温調節、気分、運動能、疼痛、性的および攻撃的な行動、食欲、神経変性の調節、ならびにバイオリズムに関連する過程において役割を果たすと考えられている。予想されるように、セロトニンは、不安、うつ病、強迫性障害、統合失調症、自殺、自閉症、偏頭痛、嘔吐、アルコール中毒、神経変性障害などの病態生理学的な状態と結び付けられる。

## 【0003】

セロトニン受容体は、現在7つのサブファミリー（5 - HT<sub>1</sub>から5 - HT<sub>7</sub>）に分類されている。Hoyer, D.ら、「VII International Union of Pharmacology classification of receptors for 5 - hydroxytryptamine」、Pharmacol. Rev., 第56巻、157~203ページ（1994年）を参照されたい。サブファミリーは、さらにサブタイプに分けられた。たとえば、5 - HT<sub>2</sub>受容体は、現在3つのサブタイプ：5 - HT<sub>2a</sub>、5 - HT<sub>2b</sub>、および5 - HT<sub>2c</sub>に分けられている。これらの5 - HT<sub>2</sub>受容体サブタイプは、ホスホリパーゼCに結合し、2種のセカンドメッセンジャー、すなわち（プロテインキナーゼCを活性化する）ジアシルグリセロールおよび（細胞内に蓄えられたCa<sup>2+</sup>を放出する）イノシトール三リン酸を生成する。脈絡叢、すなわち、脳脊髄液産生の主要な部位である上皮性組織は、超高密度の5 - HT<sub>2c</sub>受容体を含む。Sanders - Bush, E.およびS. E. Mayer、「5 - Hydroxytryptamine (Serotonin) Receptor agonists and Antagonists」、出典：「Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics」、第11章、第9版、McGraw - Hill、米ニューヨーク州ニューヨーク（1996年）を参照されたい。

## 【0004】

Bishop, M. J. およびNilsson, B. M., 「New 5 - HT<sub>2c</sub> Receptor Agonists」、Expert Opin. Ther. Patents, 2003年、第13巻（11）：1691~1705ページでは、5 - HT<sub>2c</sub>受容体でアゴニスト活性を有する化合物について述べている特許出願が総説されている。この総説は、特に肥満、統合失調症、不安、うつ病、強迫性障害、性機能不全、てんかん、尿失禁などの、その治療における5 - HT<sub>2c</sub>作動薬の使用を支持する証拠が存在する適応症も扱っている。

## 【0005】

Juliusらは、5 - HT<sub>2c</sub>受容体を単離し、特徴付けを行い、後に、5 - HT<sub>2c</sub>受容体を欠いているトランスジェニックマウスが、てんかん、および食物摂取の増大をもたらす摂食障害を示すことを報告した（それぞれ米国特許第4985352号および同第5698766号を参照されたい）。したがって、5 - HT<sub>2c</sub>受容体に選択的な化合物は、通常リガンドの非選択性に関する副作用なしで、てんかんおよび摂食障害の治療に有用な療法をもたらし得る。

## 【0006】

哺乳動物における肥満およびセロトニンの神経伝達の低下と関連付けられる他の関連した疾患の治療で使用するために、いくつかの化合物が5 - HT<sub>2c</sub>受容体作動薬または拮抗薬として提案されている。たとえば、EP863136（アゼチジンおよびピロリジン誘導体）、EP657426（三環式ピロール誘導体）、EP655440（置換1 - アミノエチルインドール）、EP572863（ピラジノインドール誘導体）、WO98/030548（アミノアルキルインダゾール化合物）、WO98/56768（三環式ピロールおよびピラゾール誘導体）、WO99/43647（アゼチジンおよびピロリジン誘導体）、WO99/58490（アリール - ヒドロナフタレンアルカンアミン誘導体）、WO00/12475（インドリン誘導体）、WO00/12482（インダゾール誘

10

20

30

40

50

導体)、WO00/12502(ピロロキノリン誘導体)、WO00/12510(ピロロインドール、ピリドインドール、およびアゼピノインドール誘導体)、WO00/28993(ナフチルアセチルピペラジン誘導体)、WO00/44737(アミノアルキルベンゾフラン誘導体)、WO00/76984(2,3-二置換のピラジン)、米国特許公開第2002/0147200A1号またはWO02/40456(ピラジン、ピリジン、およびピリミジン誘導体)、WO03/000666(ピラジン誘導体)、および米国特許公開第2003/0105106A1号またはWO03/000663(ピリミジン誘導体)を参照されたい。肥満薬物療法の総説については、A. HalpernおよびM. C. Mancini、「Treatment of obesity: an update on anti-obesity medications」、Obesity Reviews、第4巻、25~42ページ(2003年)を参照されたい。

10

#### 【0007】

統合失調症は、広範な種類の症状を生み出す、遺伝的および非遺伝的なリスクファクターによって引き起こされる複雑な多因子性の疾病である。歴史的に見て、この疾患は、陽性および陰性の症状を特徴とするものであった。陽性症状には妄想および幻覚が含まれ、陰性症状には感情鈍麻、引きこもり、意欲および喜びの欠如が含まれる。より最近では、情動、注意、認知、および情報処理の欠陥が、この複雑な障害の鍵となる病態として認められている。この疾患では、単一の生物学的要素が優勢な病原要素として出現したことはない。統合失調症はおそらく、多くの低浸透度リスクファクターの組合せによって生み出される症候群である。しかし、統合失調症の症状は、中脳辺縁系におけるドーパミン神経伝達の増強と相関がある。

20

#### 【0008】

5-HT<sub>2c</sub>作動薬は、うつ病の前臨床モデル(ラット強制水泳試験、学習性無力感、嗅球摘出モデル、居住者-侵入者モデル)において活性を有することが示された。「Antidepressant-like Effects of the 5-HT<sub>2c</sub> Selective Agonist WAY-163909 in Rodents」、Rosenzweig-Lipson S.ら、Society for Neuroscience第34回年会、サンディエゴ、2004年のポスター、Society for Neuroscience Abstracts 2004、第34回:サンディエゴ(Abs 394.6)。5-HT<sub>2c</sub>作動薬は、統合失調症と関連付けられる陰性症状および感情鈍麻を改善し得る。Rosenzweig-Lipson S.らの選択的5-HT<sub>2c</sub>作動薬は、げっ歯類行動モデルにおいて非定型抗精神病薬様のプロフィールを示すことも報告されている。「WAY-163909, A 5-HT<sub>2c</sub> Agonist, Exhibits an Atypical Antipsychotic-Like Profile in a Battery of Rodent Behavioral Models」、Grauer, S.ら、Society for Neuroscience第34回年会、サンディエゴ、2004年のポスター、Society for Neuroscience Abstracts 2004、第34回:サンディエゴ(Abs 394.7)。統合失調症の治療の理論的根拠は、5-HT<sub>2c</sub>作動薬が、中脳辺縁系のドーパミン作動性経路においてドーパミンの発射および放出を選択的に減少させることを認めている。Grauer, S.ら、前掲書。

30

40

#### 【0009】

Rosenzweig-Lipson S.らおよびGrauer, S.ら、前掲書によって研究された5-HT<sub>2c</sub>作動薬が、ラットにおいて食物摂取を用量依存的に減少させることが報告されたのは、注目すべきである。「Pharmacological Characterization of WAY-163909, a Novel 5-HT<sub>2c</sub> Receptor Selective Agonist」、Dunlop, J.ら、Society for Neuroscience第34回年会、サンディエゴ、2004年のポスター、Society for Neuroscience Abstracts 2004、第34回:サンディエゴ(Abs 394.10)。

50

## 【発明の開示】

## 【発明が解決しようとする課題】

## 【0010】

種々の 5-HT 受容体のリガンドの毒性および非選択性は、努力目標のままとなっている。ある種のリガンドの非選択性は、幻覚や循環器系合併症などの様々な有害な副作用の一因となることが推測される。したがって、5-HT<sub>2c</sub> に選択的な受容体リガンドが未だ求められている。

## 【課題を解決するための手段】

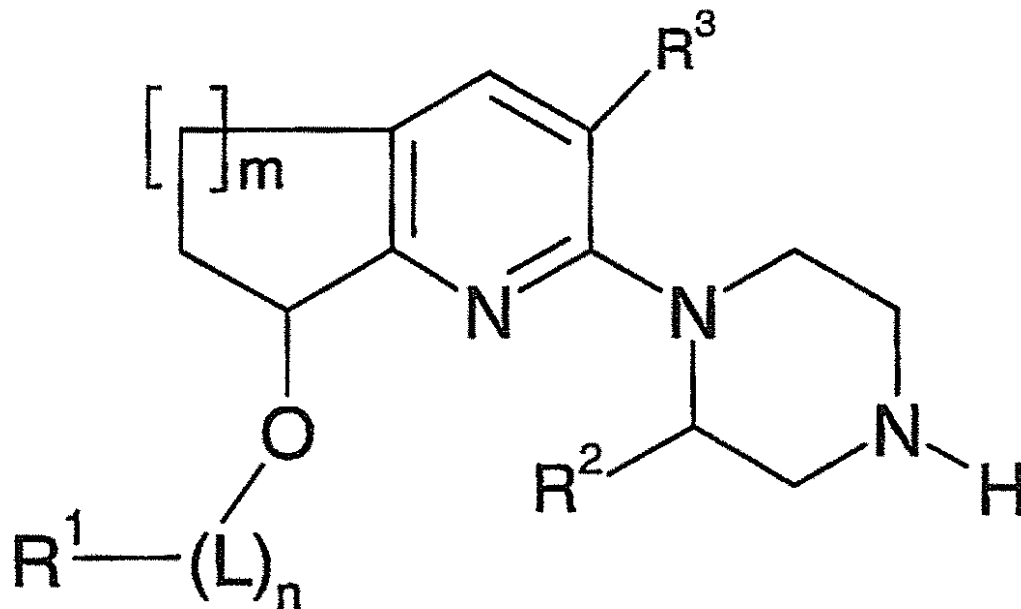
## 【0011】

本発明は、次式の化合物

10

## 【0012】

## 【化1】



20

(I)

30

[式中、

mは、1または2であり、

nは、0または1であり、

Lは、-CHR<sup>0a</sup>-であり、R<sup>0a</sup>は、水素または(C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>)アルキルであり、

R<sup>2</sup>は、水素またはメチルであり、

R<sup>3</sup>は、H、Cl、Br、F、CH<sub>3</sub>、およびCNからなる群から選択され、

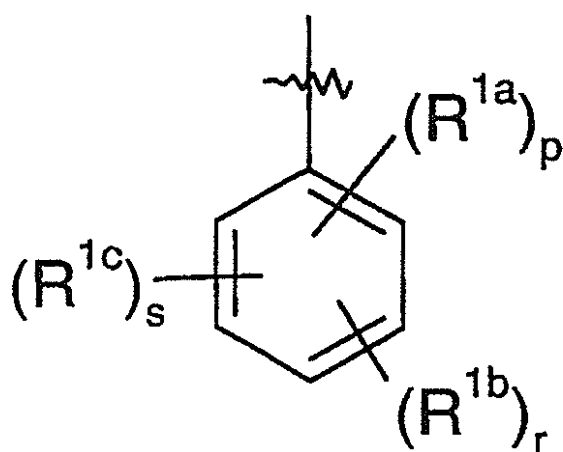
R<sup>1</sup>は、

40

(a) 次式(1A)の基

## 【0013】

## 【化 2】



(1A)

であって、

(i)  $p$ 、 $r$ 、および  $s$  が、それぞれ独立に 0 または 1 であり、  
 $R^{1a}$ 、 $R^{1b}$ 、および  $R^{1c}$  が、F、Cl、Br、I、シアノ、 $-CH_2-CN$ 、 $-NH_2$ 、 $-OH$ 、 $(C_1 \sim C_6)$  アルキル、 $(C_1 \sim C_6)$  アルコキシ、 $(C_1 \sim C_4)$  アルキルチオ、フルオロ置換  $(C_1 \sim C_4)$  アルキル、フルオロ置換  $(C_1 \sim C_4)$  アルコキシ、フルオロ置換  $(C_1 \sim C_4)$  アルキルチオ、 $-NH-C(O)-(C_1 \sim C_4)$  アルキル、 $-C(O)-(C_1 \sim C_4)$  アルキル、 $-C(O)-O(C_1 \sim C_4)$  アルキル、 $-C(O)-NH_2$ 、 $-C(O)-NH(C_1 \sim C_4)$  アルキル、3～6 員炭素環、ならびに F、Cl、Br、または I で置換されているフェニルからなる群からそれぞれ独立に選択されるもの、

(ii)  $p$  および  $r$  が、それぞれ 0 または 1 であり、  
 $s$  が 1 であり、

$R^{1a}$  および  $R^{1b}$  が、F、Cl、Br、I、シアノ、 $-NH_2$ 、 $-C(O)-(C_1 \sim C_4)$  アルキル、 $(C_1 \sim C_6)$  アルキル、 $(C_1 \sim C_6)$  アルコキシ、 $(C_1 \sim C_4)$  アルキルチオ、フルオロ置換  $(C_1 \sim C_4)$  アルキル、フルオロ置換  $(C_1 \sim C_4)$  アルコキシ、またはフルオロ置換  $(C_1 \sim C_4)$  アルキルチオからそれぞれ独立に選択され、  
 $(R^{1c})_s$  が、式 1A の基が残りの分子にそれによって結合する炭素以外の、隣接する環炭素原子に結合し、 $(R^{1c})_s$  が、その結合相手である 2 個の炭素と一緒にあって、ケト基を含んでいてもよい 5～6 員の炭素環、

O、S、または N からそれぞれ独立に選択される 1～2 個のヘテロ原子を含み、ケト基を含んでいてもよい 5～6 員の複素環、

6 員芳香環、および

O、S、または N からそれぞれ独立に選択される 1～2 個のヘテロ原子を含む 5～6 員芳香族複素環

からなる群から選択される環を形成し、

前記炭素環、前記複素環、前記芳香環、および前記芳香族複素環が、 $(C_1 \sim C_4)$  アルキル、シアノ、アセチル、F、Cl、Br、I、フェニルアミノ、 $(C_1 \sim C_4)$  アルキルアミノ；N、O、および S からそれぞれ独立に選択される 1～3 個のヘテロ原子を含み、 $(C_1 \sim C_4)$  アルキルから選択される 1～3 個の置換基で置換されていてもよい 5～6 員複素環；ならびに N、O、および S からそれぞれ独立に選択される 1～3 個のヘテロ原子を含み、 $(C_1 \sim C_4)$  アルキルから選択される 1～3 個の置換基で置換されていて



もよい5～6員ヘテロアリール環からなる群から選択される1～2個の置換基で置換されていてもよいもの、あるいは

(iii) pおよびrが、それぞれ0であり、  
sが1であり、

$R^{1c}$ が、フェニル；F、Cl、Br、またはIで置換されていてもよいフェノキシ；ベンジル；ベンジロキシ；-NH(C<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>)アルキル；-N[(C<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>)アルキル]<sub>2</sub>；-CH<sub>2</sub>-NH(C<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>)アルキル；-CH<sub>2</sub>-N[(C<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>)アルキル]<sub>2</sub>；-NH(フェニル)；-NH(O、N、およびSからそれぞれ独立に選択される1～3個のヘテロ原子を含み、1～3個のハロ基で置換されていてもよい5～6員ヘテロアリール)；-N(CH<sub>3</sub>)-SO<sub>2</sub>(C<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>)アルキル；-NH-SO<sub>2</sub>(C<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>)アルキル；-NHC(O)NH<sub>2</sub>；-C(O)-N[(C<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>)アルキル]<sub>2</sub>；-C(O)-(O、N、およびSからそれぞれ独立に選択される1～3個のヘテロ原子を含む5～6員複素環)；-C(O)-NH(O、N、およびSからそれぞれ独立に選択される1～3個のヘテロ原子を含む5～6員複素環)；-C(O)-(5～6員炭素環)；-CH<sub>2</sub>-C(O)-O(C<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>)アルキル；O、N、またはSからそれぞれ独立に選択される1～3個のヘテロ原子を含む3～6員の複素環；ならびにO、N、またはSからそれぞれ独立に選択される1～3個のヘテロ原子を含み、F、Cl、Br、I、および-CF<sub>3</sub>からそれぞれ独立に選択される1～3個の置換基で置換されていてもよい5～6員ヘテロアリールからなる群からそれぞれ独立に選択されるもの、

(b) O、S、またはNからそれぞれ独立に選択される1～3個のヘテロ原子を含む5～6員ヘテロアリールであって、前記ヘテロアリールが、5～6員炭素環に縮合していてもよく、または6員芳香環および前記ヘテロアリールが、シアノ、F、Cl、Br、I、(C<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>)アルキル、(C<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>)アルコキシ、および-C(O)-O(C<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>)アルキルからなる群からそれぞれ独立に選択される1～2個の置換基で置換されていてもよいものである]、

あるいは薬学的に許容できるその塩または前記化合物もしくは前記塩の溶媒和物もしくは水和物を提供する。

#### 【0014】

本発明の実施形態は、本発明の化合物と薬学的に許容できる担体とを含む医薬組成物を含む。組成物は、治療有効量の本発明の化合物を含むことが好ましい。組成物は、少なくとも1種の追加の医薬を含有していてもよい。

#### 【0015】

本発明のさらに別の実施形態は、動物において(本明細書に記載するような)5-HT<sub>2c</sub>受容体が関与する疾患、状態、または障害を治療する方法であって、そのような治療を必要とする動物に治療有効量の本発明の化合物(またはその医薬組成物)を投与するステップを含む方法を含む。

#### 【0016】

本発明の一態様は、肥満を治療し、または(減量もしくは体重維持を含めて)体重増加をコントロールする方法であって、そのような治療またはコントロールを必要とする動物に治療有効量の本発明の化合物を投与するステップを含む方法である。

#### 【0017】

本発明の別の態様は、精神病(たとえば、統合失調症)、不安、および同類の障害の治療方法であって、そのような治療を必要とする動物に治療有効量の本発明の化合物を投与するステップを含む方法である。

#### 【0018】

本発明のさらに別の態様は、女性性機能不全(FSD)の治療方法であって、そのような治療を必要とする女性に治療有効量の本発明の化合物を投与するステップを含む方法である。

#### 【0019】

本発明のさらに別の態様では、男性勃起不全(MED)の治療方法であって、そのよう

な治療を必要とする男性に治療有効量の本発明の化合物を投与するステップを含む方法が提供される。

【0020】

本発明の別の態様では、尿失禁を含む下部尿路機能不全の治療方法が提供される。

【0021】

本発明の化合物は、本明細書に記載の他の医薬（たとえば、抗肥満薬、抗精神病性薬、認知力欠如を治療するための薬剤、抗不安薬、性機能不全の治療に使用される薬剤、下部尿路機能不全を治療するための薬剤など）と組み合わせて投与することができる。併用療法は、（a）本発明の化合物、少なくとも1種の追加の医薬、および薬学的に許容できる担体を含む単一の医薬組成物として、または（b）（i）本発明の化合物および薬学的に許容できる担体を含む第1の組成物と、（ii）少なくとも1種の追加の医薬および薬学的に許容できる担体を含む第2の組成物とからなる2種の別個の医薬組成物として行うことができる。医薬組成物は、同時または逐次に、任意の順序で投与することができる。

【発明を実施するための最良の形態】

【0022】

本明細書では、用語「アルキル」とは、一般式  $C_n H_{2n+1}$  の炭化水素基を指す。アルカン基は、直線状でも分枝状でもよい。たとえば、用語「（ $C_1 \sim C_6$ ）アルキル」とは、1～6個の炭素原子を含む一価の直線状または分枝状の脂肪族基（たとえば、メチル、エチル、*n*-プロピル、*iso*-プロピル、*n*-ブチル、*iso*-ブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、*n*-ペンチル、1-メチルブチル、2-メチルブチル、3-メチルブチル、ネオペンチル、3,3-ジメチルプロピル、ヘキシル、2-メチルペンチルなど）を指す。同様に、アルコキシ、アシル（たとえばアルカノイル）、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、およびアルキルチオ基のアルキル部分（*portion*）（すなわちアルキル部分（*moiety*））も上記と同じ定義を有する。「置換されている」と示されるとき、アルカン基またはアルキル部分は、非置換でも、または以下の「置換されている」の定義の中で挙げる置換基の群からそれぞれ独立に選択される1個または複数の置換基（一般に、ペルクロロまたはペルフルオロアルキルなどのハロゲン置換基の場合を除き1個～3個の置換基）で置換されているとよい。「ハロ置換されたアルキル」とは、1個または複数のハロゲン原子で置換されているアルキル基を指す（たとえば、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、ペルフルオロエチルなど）。

【0023】

用語「部分的または完全に飽和した炭素環」（「部分的または完全に飽和したシクロアルキル」とも呼ぶ）とは、部分的または完全に水素付加され、単環、二環式の環、またはらせん状の環として存在し得る、芳香族でない環を指す。別段の指定がない限り、炭素環は、一般に3～8員環（好ましくは3～6員環）である。たとえば、部分的または完全に飽和した炭素環（またはシクロアルキル）には、シクロプロピル、シクロプロペニル、シクロブチル、シクロブテニル、シクロペンチル、シクロペンテニル、シクロペンタジエニル、シクロヘキシル、シクロヘキセニル、シクロヘキサジエニル、ノルボルニル（ビスシクロ[2.2.1]ヘプチル）、ノルボルネニル、ビスシクロ[2.2.2]オクチルなどの基が含まれる。「置換されている」と示されるとき、部分的に飽和したまたは完全に飽和したシクロアルキル基は、非置換でも、または以下の「置換されている」の定義の中で挙げる置換基の群からそれぞれ独立に選択される1個または複数の置換基（通常は、1個～3個の置換基）で置換されているとよい。置換されている炭素環には、炭素環がフェニル環に縮合している基（たとえばインダニル）も含まれる。炭素環基は、炭素環系内の炭素原子のいずれか1個によって、化学的な存在物または部分に結合しているともよい。同様に、基（たとえば、シクロアルキルアルキル、シクロアルキルアミノなど）の任意のシクロアルキル部分は、上記と同じ定義を有する。

【0024】

用語「部分的に飽和したまたは完全に飽和した複素環」（「部分的に飽和したまたは完全に飽和した複素環（*heterocycle*）」とも呼ぶ）とは、部分的または完全に

水素付加され、単環、二環式の環、またはらせん状の環として存在し得る、芳香族でない環を指す。別段の指定がない限り、複素環は、一般に、硫黄、酸素、または窒素からそれぞれ独立に選択される 1 ~ 3 個のヘテロ原子（好ましくは 1 または 2 個のヘテロ原子）を含む 3 ~ 6 員環である。部分的に飽和したまたは完全に飽和した複素環には、エポキシ、アジリジニル、テトラヒドロフラニル、ジヒドロフラニル、ジヒドロピリジニル、ピロリジニル、N - メチルピロリジニル、イミダゾリジニル、イミダゾリニル、ピペリジニル、ピペラジニル、ピラゾリジニル、2 H - ピラニル、4 H - ピラニル、2 H - クロメニル、オキサジニル、モルホリノ、チオモルホリノ、テトラヒドロチエニル、テトラヒドロチエニル 1, 1 - ジオキシドなどの基が含まれる。

【 0 0 2 5 】

10

「置換されていてよい」と示されるとき、部分的に飽和したまたは完全に飽和した複素環基は、非置換でも、または以下の「置換されている」の定義の中で挙げる置換基の群からそれぞれ独立に選択される 1 個または複数の置換基（通常は 1 個 ~ 3 個の置換基）で置換されていてよい。置換されている複素環には、複素環がアリールまたはヘテロアリール環に縮合している基（たとえば、2, 3 - ジヒドロベンゾフラニル、2, 3 - ジヒドロインドリル、2, 3 - ジヒドロベンゾチオフエニル、2, 3 - ジヒドロベンゾチアゾリルなど）が含まれる。複素環基は、複素環系内の環原子のいずれか 1 個によって化学的な存在物または部分に結合していてもよい。同様に、基（たとえば、複素環で置換されているアルキル、複素環カルボニルなど）の任意の複素環部分は、上記と同じ定義を有する。

【 0 0 2 6 】

20

用語「アリール」または「芳香環」とは、単環系を有する芳香族部分（たとえばフェニル）または縮合環系を有する芳香族部分（たとえば、ナフタレン、アントラセン、フェナントレンなど）を指す。典型的なアリール基は、6 ~ 10 員の芳香族炭素環である。「置換されていてよい」と示されるとき、アリール基は、非置換でも、または以下の「置換されている」の定義の中で挙げる置換基の群からそれぞれ独立に選択される 1 個または複数の置換基（好ましくは 3 個以下の置換基）で置換されていてよい（別段の指定がない限り）。置換されているアリール基には、芳香族部分の鎖（たとえば、ビフェニル、テルフェニル、フェニルナフタリルなど）が含まれる。アリール基は、芳香環系の炭素原子のいずれか 1 個によって化学的な部分に結合していてもよい。アロイルまたはアロイルオキシ（すなわち（アリール） - C（O） - O - ）のアリール部分（すなわち芳香族部分）は、上記と同じ定義を有する。

30

【 0 0 2 7 】

用語「ヘテロアリール」または「芳香族複素環」とは、5 ~ 10 員の芳香環系内に少なくとも 1 個のヘテロ原子（たとえば、酸素、硫黄、窒素、またはこれらの組合せ）を含む芳香族部分（たとえば、ピロリル、ピリジル、ピラゾリル、インドリル、インダゾリル、チエニル、フラニル、ベンゾフラニル、オキサゾリル、イミダゾリル、テトラゾリル、トリアジニル、ピリミジニル、ピラジニル、チアゾリル、プリニル、ベンゾイミダゾリル、キノリニル、イソキノリニル、ベンゾチオフエニル、ベンゾオキサゾリルなど）を指す。ヘテロ芳香族部分は、単環系または縮合環系からなるものでよい。典型的なヘテロアリール単環は、酸素、硫黄、および窒素からそれぞれ独立に選択される 1 個 ~ 3 個のヘテロ原子を含む 5 ~ 6 員環であり、典型的なヘテロアリール縮合環系は、酸素、硫黄、および窒素からそれぞれ独立に選択される 1 個 ~ 4 個のヘテロ原子を含む 9 ~ 10 員の環系である。「置換されていてよい」と示されるとき、ヘテロアリール基は、非置換でも、または以下の「置換されている」の定義の中で挙げる置換基の群からそれぞれ独立に選択される 1 個または複数の置換基（好ましくは 3 個以下の置換基）で置換されていてよい（別段の指定がない限り）。ヘテロアリール基は、芳香環系内の原子のいずれか 1 個によって化学的な存在物または部分に結合していてもよい（たとえば、ピリド - 2 - イル、ピリド - 3 - イル、ピリド - 4 - イル、ピリド - 5 - イル、またはピリド - 6 - イル）。同様に、ヘテロアロイルオキシ（すなわち（ヘテロアリール） - C（O） - O - ）のヘテロアリール部分（すなわちヘテロ芳香族部分）は、上記と同じ定義を有する。

40

50

## 【 0 0 2 8 】

用語「アシル」とは、アルキル、部分的に飽和したまたは完全に飽和したシクロアルキル、部分的に飽和したまたは完全に飽和した複素環、アリール、およびヘテロアリールで置換されているカルボニル基を指す。たとえば、アシルには、(C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルカノイル（たとえば、ホルミル、アセチル、プロピオニル、ブチリル、バレリル、カプロイル、tert-ブチルアセチルなど）、(C<sub>3</sub> ~ C<sub>6</sub>) シクロアルキルカルボニル（たとえば、シクロプロピルカルボニル、シクロブチルカルボニル、シクロペンチルカルボニル、シクロヘキシルカルボニルなど）、複素環式カルボニル（たとえば、ピロリジニルカルボニル、ピロリド - 2 - オン - 5 - カルボニル、ピペリジニルカルボニル、ピペラジニルカルボニル、テトラヒドロフラニルカルボニルなど）、アロイル（たとえばベンゾイル）およびヘテロアロイル（たとえば、チオフェニル - 2 - カルボニル、チオフェニル - 3 - カルボニル、フラニル - 2 - カルボニル、フラニル - 3 - カルボニル、1H - ピロイル - 2 - カルボニル、1H - ピロイル - 3 - カルボニル、ベンゾ[ b ]チオフェニル - 2 - カルボニルなど）などの基が含まれる。さらに、アシル基のアルキル、シクロアルキル、複素環、アリール、およびヘテロアリール部分は、上のそれぞれの定義に記載の基のいずれか1つでよい。「置換されている」と示されるとき、アシル基は、非置換でも、または以下の「置換されている」の定義の中で挙げる置換基の群からそれぞれ独立に選択される1個または複数の置換基（通常は1個 ~ 3個の置換基）で置換されているとよく、あるいはアシル基のアルキル、シクロアルキル、複素環、アリール、およびヘテロアリール部分が、それぞれ、好ましいおよびより好ましい置換基のリストで上述したように置換されているとよい。

10

20

## 【 0 0 2 9 】

用語「置換されている」は、詳細には、当業界で一般的な1つまたは複数の置換を想定し、可能にするものである。しかし、置換基は、化合物の薬理学的な性質に不利な影響を及ぼさず、または不利に医薬の使用の妨げとならないように選択すべきであることは、当業者に一般に理解されている。上で定義した基のいずれにも適する置換基には、(C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキル、(C<sub>3</sub> ~ C<sub>7</sub>) シクロアルキル、(C<sub>2</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルケニル、(C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキリデニル、アリール、ヘテロアリール、3 ~ 6員複素環、ハロ（たとえば、クロロ、ブロモ、ヨード、およびフルオロ）、シアノ、ヒドロキシ、(C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルコキシ、アリールオキシ、スルフヒドリル（メルカプト）、(C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキルチオ、アリールチオ、アミノ、モノもしくはジ(C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキルアミノ、四級アンモニウム塩、アミノ(C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルコキシ、アミノカルボン酸エステル（すなわち(C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキル - O - C(O) - NH -)、ヒドロキシ(C<sub>2</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキルアミノ、アミノ(C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキルチオ、シアノアミノ、ニトロ、(C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) カルバミル、ケト（オキソ）、アシル、(C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキル - CO<sub>2</sub> -、グリコリル、グリシル、ヒドラジノ、グアニル、スルファミル、スルホニル、スルフィニル、チオ(C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキル - C(O) -、チオ(C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキル - CO<sub>2</sub> -、およびこれらの組合せが含まれる。「置換されているアリール(C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキル」などの置換されている組合せの場合では、1個または複数の置換基（通常は、ペルハロ置換の場合を除き1個 ~ 3個の置換基）で、アリール基またはアルキル基のどちらかが置換されているとよく、またはアリール基およびアルキル基の両方が置換されているとよい。アリールまたはヘテロアリールで置換されている炭素環基または複素環基は、縮合環（たとえば、インダニル、ジヒドロベンゾフラニル、ジヒドロインドリルなど）でよい。

30

40

## 【 0 0 3 0 】

用語「ハロ」とは、クロロ、ブロモ、フルオロ、またはヨード基を指す。

## 【 0 0 3 1 】

用語「溶媒和物」とは、(薬学的に許容できるその塩を含む)式(I)によって表される化合物の、1個または複数の溶媒分子との分子複合体を指す。そのような溶媒分子は、レシピエントに無害であることが知られている、製薬の技術で一般に使用されるもの、たとえば、水、エタノール、および他のクラス3溶媒である(クラス3溶媒のリストについ

50

ては、US Federal Drug Administration Guidelinesを参照されたい)。用語「水和物」とは、溶媒分子が水である複合体を指す。

【0032】

用語「保護基」または「Pg」とは、化合物上の他の官能基を反応させる間、ある特定の官能基をブロックまたは保護するのに一般に使用される置換基を指す。たとえば、「アミノ保護基」は、化合物中のアミノ官能基をブロックまたは保護する、アミノ基に結合している置換基である。適切なアミノ保護基には、アセチル、トリフルオロアセチル、tert-ブトキシカルボニル(BOC)、ベンジルオキシカルボニル(CBz)、および9-フルオレニルメチレンオキシカルボニル(Fmoc)が含まれる。保護基およびその使用の一般的な記述については、T. W. Greene、「Protective Groups in Organic Synthesis」、John Wiley & Sons、米ニューヨーク、1991年を参照されたい。

10

【0033】

用語「リガンド」とは、受容体に結合する化合物を指す。本明細書では、リガンドは、部分的または完全なアゴニストまたはアンタゴニスト活性を有するものでよい。用語「アゴニスト」には、別段の指摘がない限り、部分アゴニストおよび完全アゴニストの両方が含まれる。完全アゴニストが好ましい。用語「モジュレーター」とは、受容体巨大分子上の異なる部位と結合することによってアゴニストの作用を増大または低下させるリガンドを指す。

【0034】

20

表現「治療有効量」とは、(i)本明細書に記載の特定の疾患、状態、または障害を治療または予防し、(ii)その特定の疾患、状態、または障害の1種または複数の症状を軽減し、寛解させ、または解消し、あるいは(iii)その特定の疾患、状態、または障害の1種または複数の症状の発症を予防しまたは遅らせる本発明の化合物の量を意味する。

【0035】

用語「動物」とは、ヒト、伴侶動物(たとえば、イヌ、ネコ、およびウマ)、食品供給源の動物、動物園の動物、海洋動物、鳥類、および他の同様の動物種を指す。

【0036】

表現「薬学的に許容できる」とは、物質または組成物が、製剤を構成する他の成分、および/または治療対象となる哺乳動物と化学的かつ/または中毒学的に適合性のあるものでなければならないことを示す。

30

【0037】

用語「治療すること」、「治療する」、または「治療」は、予防的(preventative)、すなわち予防的(prophylactic)治療および姑息的治療を含む。

【0038】

用語「本発明の化合物」とは、(別段具体的に特定しない限り)式(I)または(II)の化合物、薬学的に許容できるその塩、および/または化合物および/もしくは塩の水和物もしくは溶媒和物、ならびに(ジアステレオ異性体および鏡像異性体を含む)すべての立体異性体、互変異性体、および同位体標識された化合物を指す。

40

【0039】

式Iの化合物は、キラル中心を含む場合もあり、したがって異なる鏡像異性およびジアステレオ異性の形態で存在することもある。個々の異性体は、最終生成物またはその中間体の調製の際に、光学分割、光学的に選択的な反応、またはクロマトグラフィーによる分離などの既知の方法によって得ることができる。本発明は、そのような化合物のラセミ混合物としておよび個々の鏡像異性体およびジアステレオ異性体としての式Iの化合物のすべての光学異性体およびすべての立体異性体、それらの混合物、ならびに本明細書で列挙するすべてのそれらを含む医薬組成物またはそれらを使用する治療方法に関する。

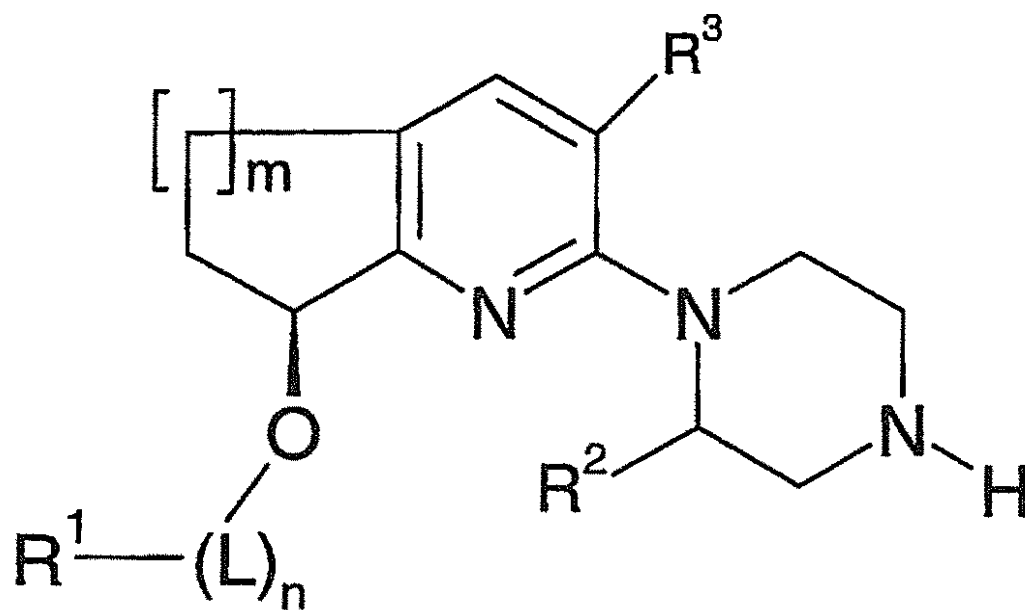
【0040】

50

式 ( I ) の化合物の好ましい立体化学は、式 ( I A ) で示される。

【 0 0 4 1 】

【 化 3 】



10

20

(IA)

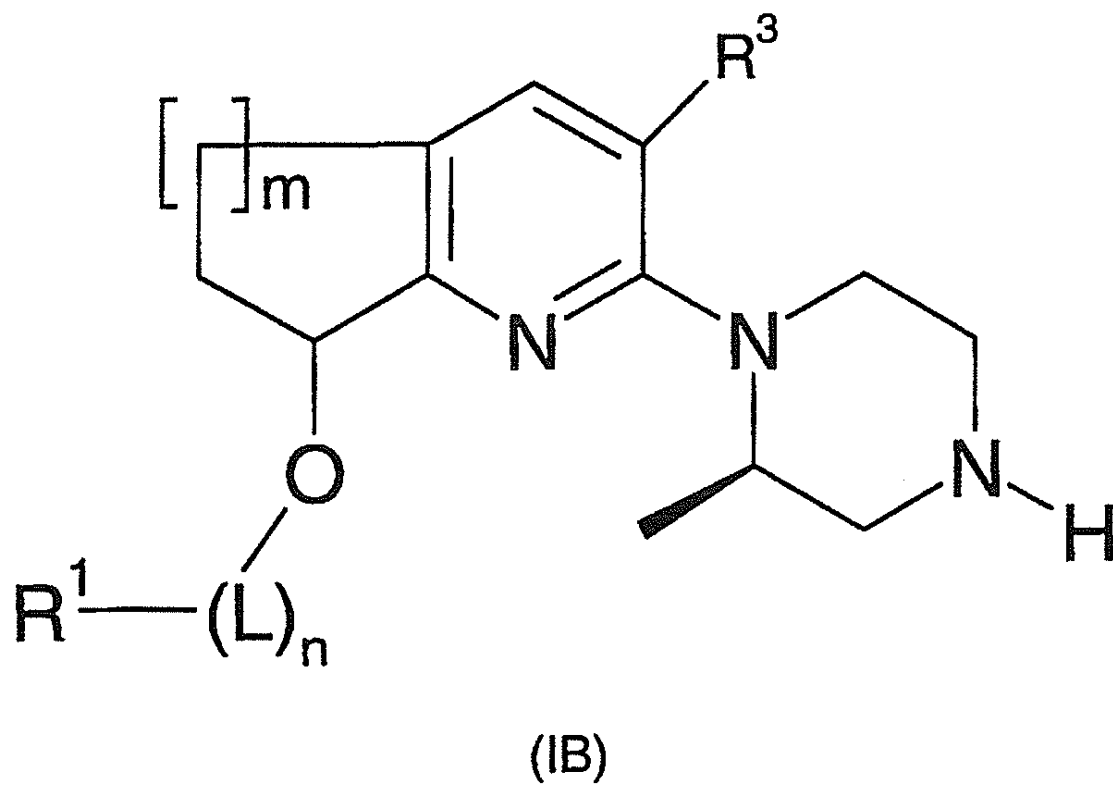
[ 式中、 $m$ 、 $n$ 、 $L$ 、 $R^1$ 、および  $R^2$  は、式 ( I ) の化合物について上で規定したとおりである。 ]

【 0 0 4 2 】

$R^2$  がメチルである場合には、式 ( I ) の化合物の好ましい立体化学は、次式 ( I B ) で示される。

【 0 0 4 3 】

【化4】



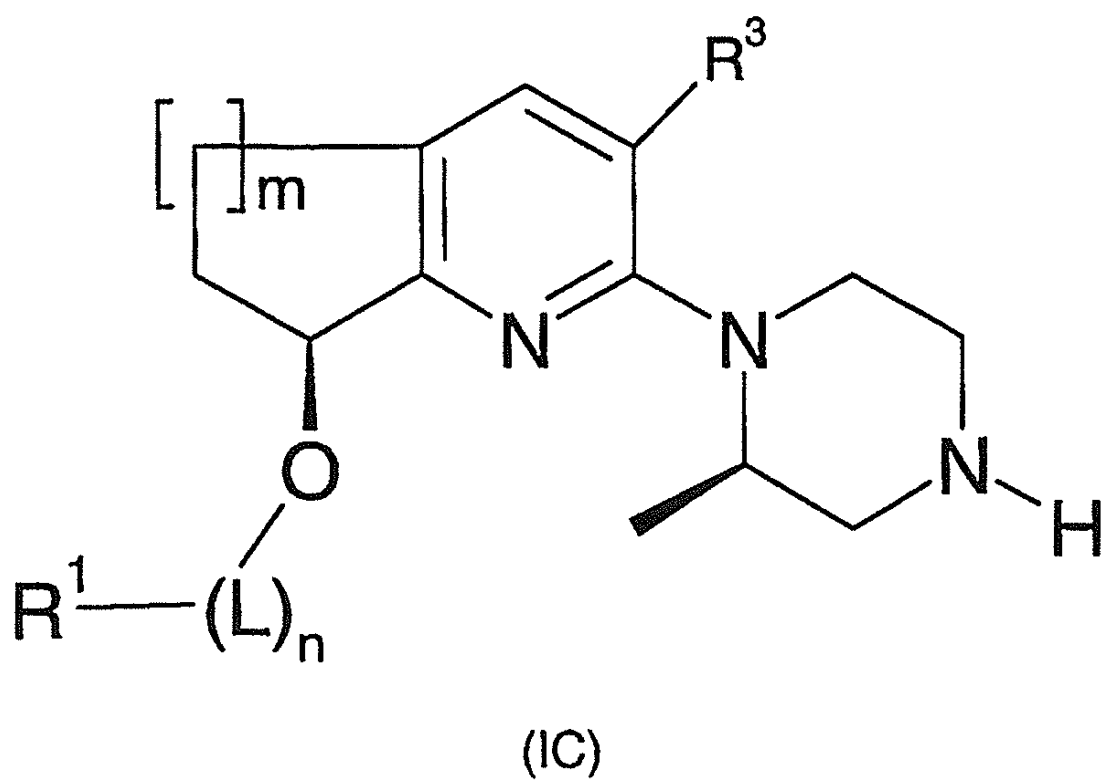
式 (IB) の R<sup>2</sup> は (R) - メチルである。

【0044】

R<sup>2</sup> がメチルである別の実施形態では、式 (I) の化合物の好ましい立体化学は、式 (IC) で示される。

【0045】

【化5】



式 ( I C ) の  $R^2$  は ( R ) - メチルである。

【 0 0 4 6 】

本発明の化合物は、化学分野で知られているものと類似の過程を含む合成経路によって、特に本明細書に含まれる記述に照らして合成することができる。出発材料は一般に、Aldrich Chemicals (米ウイスコンシン州ミルウォーキー) などの商業的な供給元から入手可能であり、または当業界でよく知られている方法を使用して容易に調製される (たとえば、Louis F. Fieser and Mary Fieser、*Reagents for Organic Synthesis* 第1~19巻、Wiley、米ニューヨーク (1967~1999年版) または *Beilsteins Handbuch der organischen Chemie*、第4版、Springer-Verlag、独ベルリン、増刊を含む (Beilsteinオンラインデータベースからも入手可能) に一般に記載されている方法によって調製される)。

10

【 0 0 4 7 】

例示目的のために、以下に示す反応スキームによって、本発明の化合物および重要な中間体を合成するための可能性のある経路を示す。当業者ならば、他の合成経路を使用して本発明の化合物を合成してもよいことはわかるであろう。特定の出発材料および試薬をスキーム中で示し、以下で論述するするとはいえ、他の出発材料および試薬を簡単に置き換えて、様々な中間体および/または反応条件を得ることができる。さらに、以下で述べる方法によって調製された化合物の多くは、当業界でよく知られている従来の化学を使用して、この開示に照らしてさらに改変することができる。

20

【 0 0 4 8 】

本発明の化合物の調製では、中間体の遠隔官能基 (たとえば、二級アミン) の保護が必要な場合もある。そのような保護の必要は、遠隔位にある官能基の性質および調製方法の条件に応じて様々となる。適切なアミノ保護基 (NH - Pg) には、アセチル、トリフルオロアセチル、tert - ブトキシカルボニル (BOC)、ベンジルオキシカルボニル (CBz)、および9 - フルオレニルメチレンオキシカルボニル (Fmoc) が含まれる。そのような保護が必要かどうかは、当業者によって容易に決定される。保護基およびその使用の一般的な記述については、T. W. Greene、*Protective Groups in Organic Synthesis*、John Wiley & Sons、米ニューヨーク、1991年を参照されたい。

30

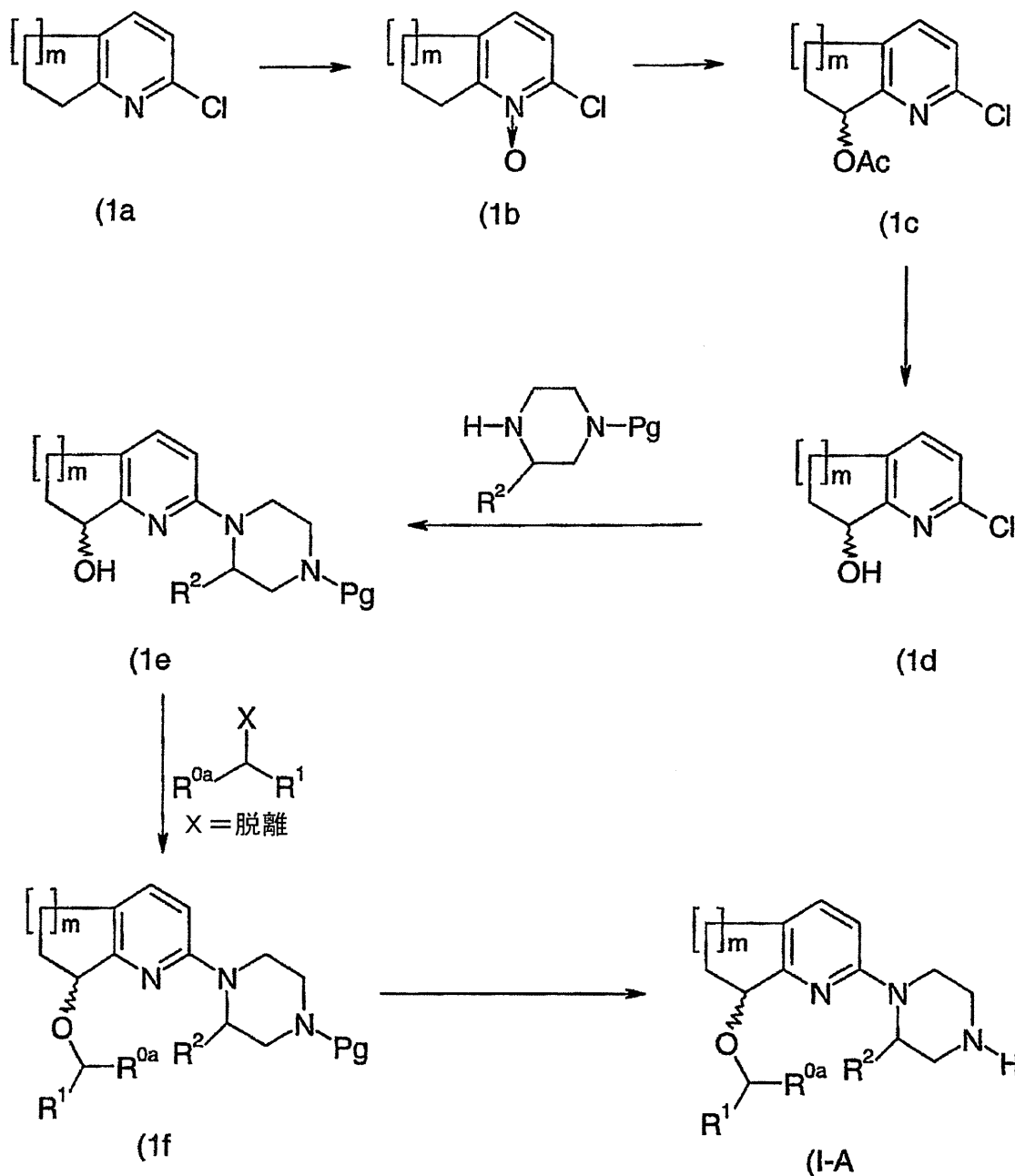
【 0 0 4 9 】

スキーム I は、m が 1 または 2 であり、n が 1 である式 ( I ) または ( II ) の化合物式 ( I - A ) の化合物と呼ぶ) を調製するための一般的な手順を例示するものである。

【 0 0 5 0 】



## 【化 6】



スキーム I

## 【0051】

N-オキシド中間体(1b)は、当業者によく知られている適切な酸化剤を用い、対応する2-クロロ-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[b]ピリジン(すなわちm=1)または2-クロロ-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン(すなわちm=2)を酸化させて生成する。たとえば、非プロトン性溶媒(たとえば塩化メチレン)中で出発材料(1a)をm-クロロ過安息香酸で処理することができる。次いで、N-オキシド(1b)を高くした温度(たとえば110℃)にて無水酢酸で処理して、酢酸中間体(1c)を生成することができる。無水酢酸/酢酸転位の一般の参考文献については、J. Am. Chem. Soc. 1991年、第113巻(1)、183~196ページを参照されたい。ラセミの酢酸中間体(1c)は、適切な溶媒を用いChiralpak ADカラム(寸法4.6mm×25cm)を使用して、この段階で2種の純粋な鏡像異性体に分離することができる。たとえば、移動相は、改質剤なしで約85%のヘプタンおよび約15%のEtOHを含んでいてよい。流速は、一般に約1mL/分に設定する。

## 【 0 0 5 2 】

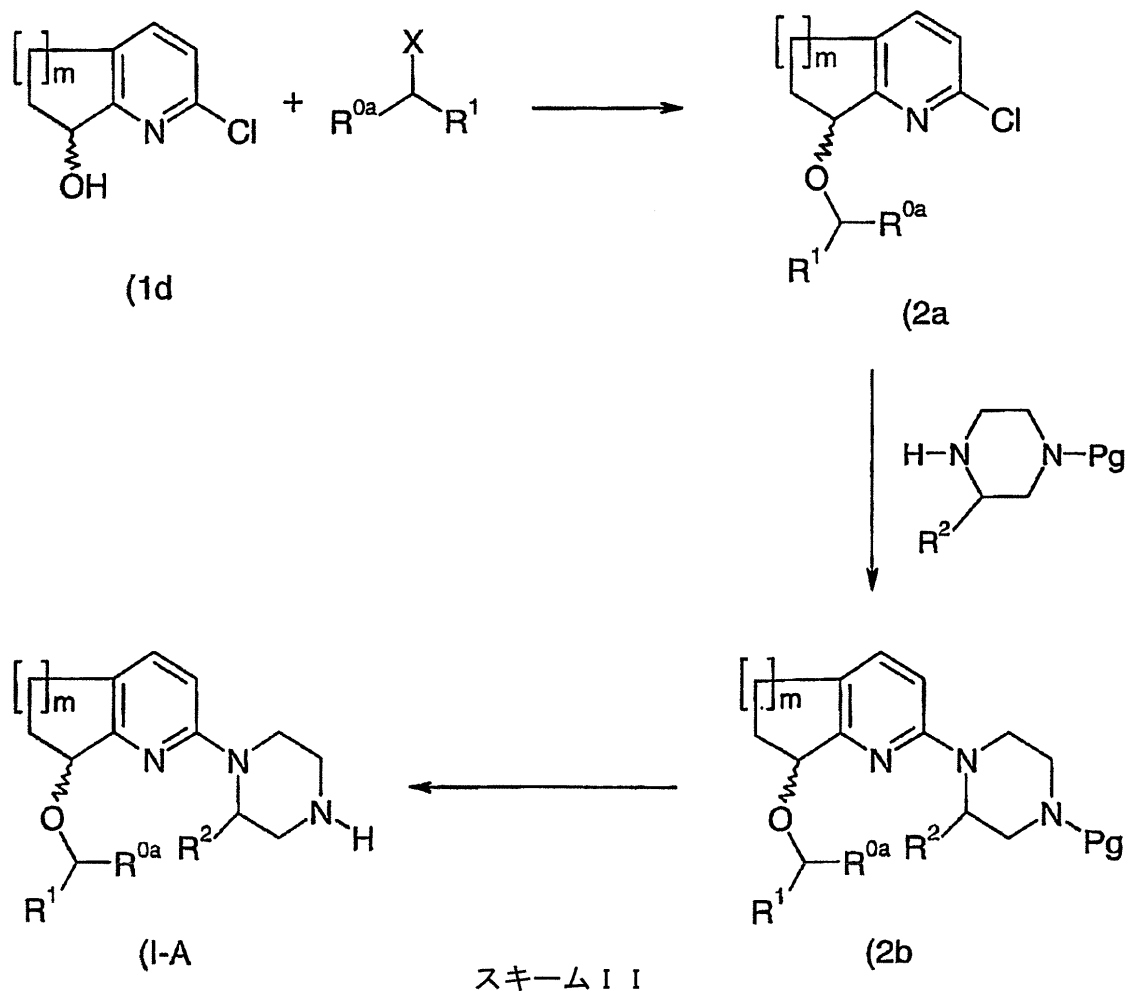
次いで、プロトン性溶媒（たとえばメタノール）中にて塩基水溶液（たとえば、水中炭酸カリウム）で処理することによって、酢酸保護基を除去することができる。次いで、パラジウム触媒アミノ化を使用して、所望の一保護されたピペラジンをクロロ中間体（1d）と結合させる。たとえば、パラジウム触媒（たとえば、 $\text{Pd}_2(\text{OAc})_2$ または $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ ）、2, 2'-ビス（ジフェニルホスフィノ）- 1, 1'-ビナフチル（BINAP）、および強塩基（たとえば、ナトリウム *tert*-ブトキシド）の存在下、非プロトン性溶媒（たとえば、トルエンまたはTHF）中で、所望のピペラジンをクロロ中間体（1d）に結合させて、中間体（1e）を得ることができる。標準のエーテル生成条件を使用して、所望のエーテル結合を中間体（1e）に組み込むことができる。たとえば、強塩基（たとえば水素化ナトリウム）およびヨウ化テトラブチルアンモニウムの存在下、極性溶媒（たとえばジメチルホルムアミド（DMF））中で、中間体（1e）を所望の $\text{R}^1 - \text{C}(\text{R}^{0a}) - \text{X}$ （ここでXは脱離基である）と反応させて、中間体（1f）を得ることができる。最後に、アミノ保護基を除去して、式（I-A）の化合物を生成する。たとえば、アミノ保護基がBOCであるとき、中間体（1f）を通常はトリフルオロ酢酸の塩化メチレン溶液で処理して、BOC保護基を切断する。

## 【 0 0 5 3 】

スキームIIは、mが1または2であり、nが1である式（I）または（II）の化合物への代替経路を例示するものである。

## 【 0 0 5 4 】

## 【 化 7 】



## 【 0 0 5 5 】

別法として、式(I-A)の化合物は、上記スキームIの中間体(1d)から出発して合成してもよいが、その場合では最初にエーテル結合を導入した後、ピペラジン基を付加する。スキームIで上述した反応と同様に、中間体(1d)を最初に極性溶媒(たとえばジメチルホルムアミド(DMF))中で、所望の $R^1-C(R^{0a})-X$ (ここでXは脱離基である)、強塩基(たとえば水素化ナトリウム)、およびヨウ化テトラブチルアンモニウムと反応させて、中間体(2a)を得ることができる。次いで、パラジウムを触媒とするアミノ化を使用して、ピペラジン基を導入することができる。最後に、アミノ保護基を除去して、式(I-A)の化合物を生成する。

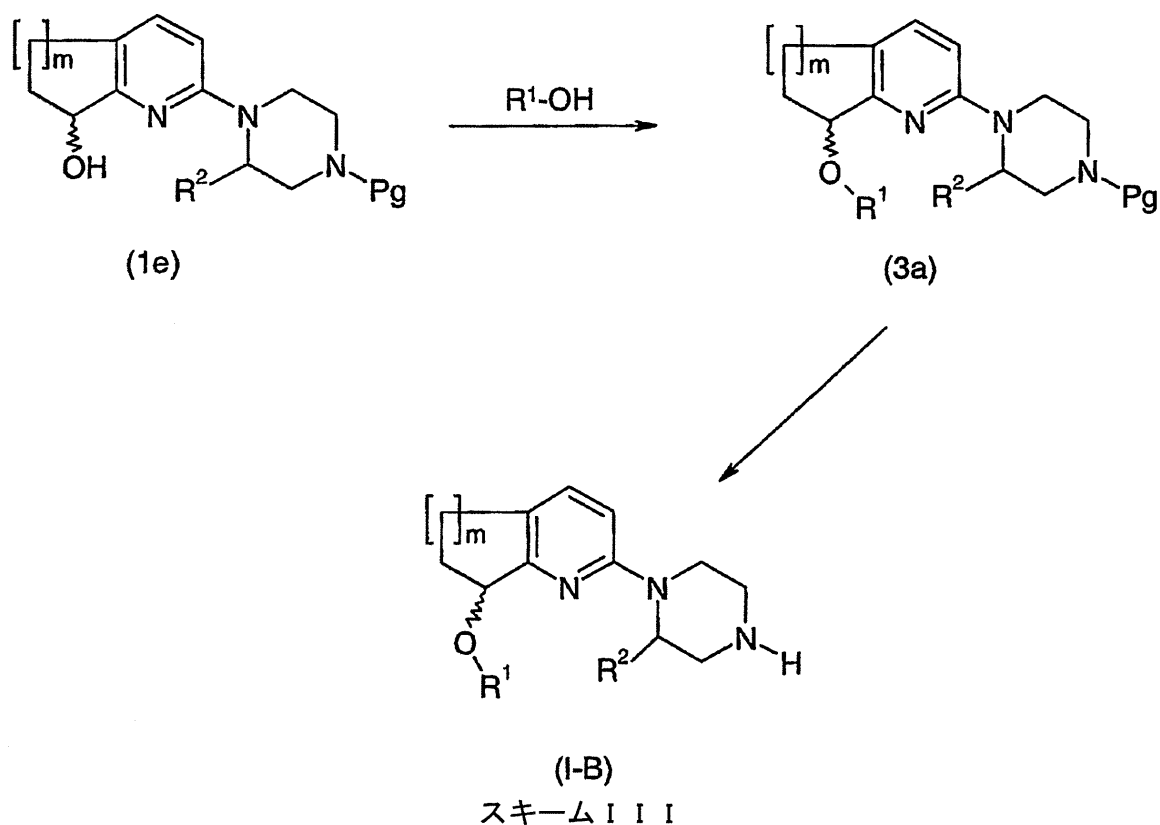
【0056】

スキームIIIは、mが1または2であり、nが0である式(I)または(II)の化合物を調製するための一般手順を例示するものである。

10

【0057】

【化8】



20

30

【0058】

ここでもスキームIおよびIIで上述した手順と同様。R<sup>1</sup>基は、変更型の光延条件を使用して導入することができる。たとえば、固相トリフェニルホスフィン(すなわち、ポリマー結合型トリフェニルホスフィン)およびアゾジカルボン酸ジエチル(DEAD)を使用して、中間体(1e)を所望のヒドロキシ化合物( $R^1-OH$ )と結合させる。次いで、使用する特定の保護基に相応しい標準の反応条件を使用して、アミノ保護基を除去することができる。たとえば、トリフルオロ酢酸を使用して、BOC保護基を除去することができる。

40

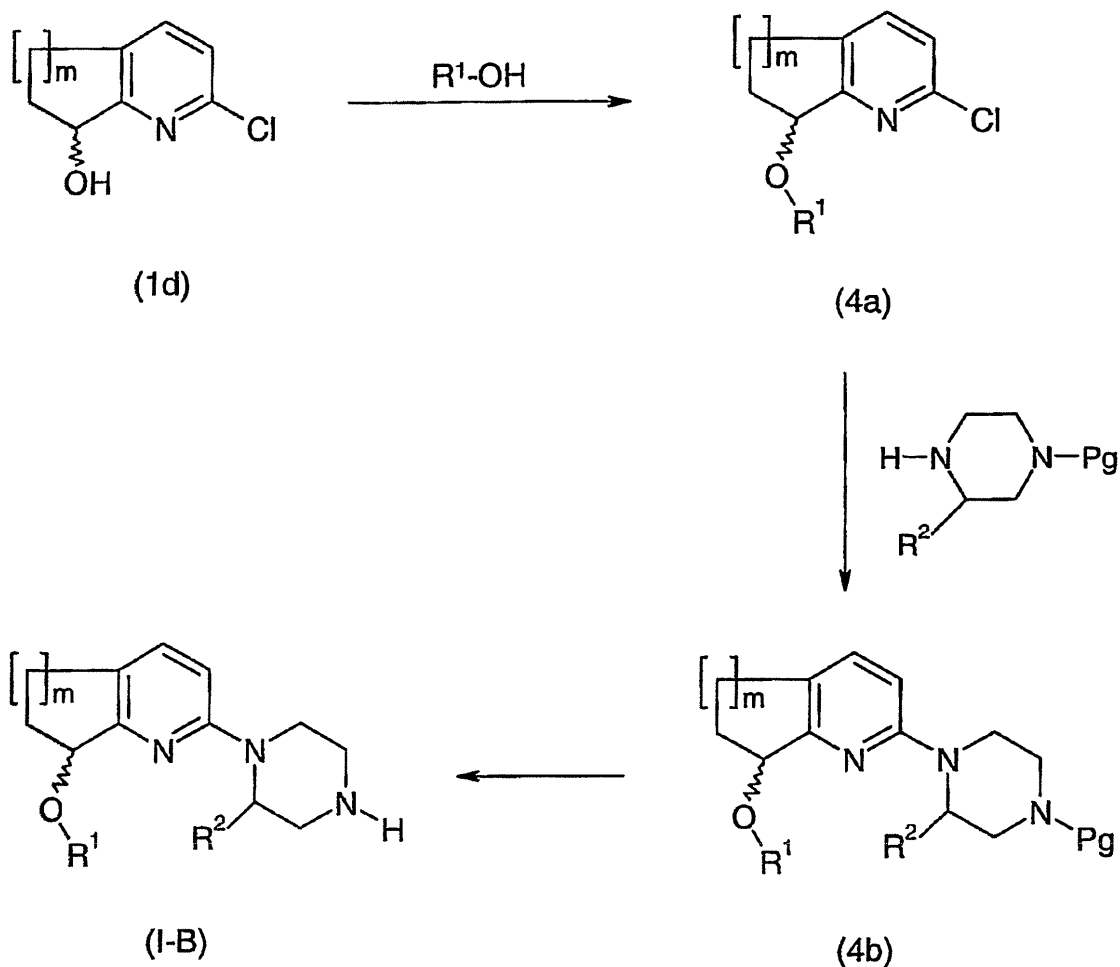
【0059】

スキームIVは、mが1または2であり、nが0である式(I)または(II)の化合物への代替経路を例示するものである。

【0060】

50

## 【化 9】



スキーム I V

## 【 0 0 6 1】

別法として、式 ( I - B ) の化合物は、最初にエーテル結合を導入した後にピペラジン基を付加して合成することもできる。スキーム I I I に記載の反応条件と同様。エーテル結合は、変更型の光延結合反応を使用して導入することができる。たとえば、固相トリフェニルホスフィン（すなわち、ポリマー結合型トリフェニルホスフィン）およびアゾジカルボン酸ジエチル ( D E A D ) を使用し、中間体 ( 1 d ) を所望のヒドロキシ化合物 (  $R^1-OH$  ) と結合させて、中間体 ( 4 a ) を生成する。次いで、スキーム I および I I で上述したように、パラジウムを触媒とするアミノ化を使用して、ピペラジン基を導入することができる。最後に、使用する特定の保護基に相応しい標準の条件を使用して、アミノ保護基を除去する。

## 【 0 0 6 2】

本発明の化合物、ならびにそれに関連した様々な中間体の単離には、当業者に知られている従来の分離および精製の方法および/または技術を使用することができる。そのような技術は、当業者によく知られ、たとえば、すべてのタイプのクロマトグラフィー（高圧液体クロマトグラフィー ( H P L C )、シリカゲルなどの一般的な吸着剤を使用するカラムクロマトグラフィー、および薄層クロマトグラフィー）、再結晶、ならびに示差（すなわち液体 - 液体）抽出技術をこれに含めることができる。

## 【 0 0 6 3】

鏡像異性体混合物は、キラルな液体クロマトグラフィーカラムや薄層クロマトグラフィーなどの当業者によく知られている技術を使用して、純粋な鏡像異性体に分離することができる。たとえば、ラセミ化合物または鏡像異性体を多く含む化合物は、改質剤（たとえ

ばTFA)を含むまたは含まない適切な移動相を流速約1 mL/分で使用して、Chiralpak(商標)ADカラム(寸法4.6 mm×25 cm)で分離することができる。鏡像異性体の分離は、中間体のうちの1つ(好ましくは酢酸中間体(1c))または最終生成物で行うことができる。

【0064】

別法として、鏡像異性体は、キラルな分子を用いる結晶化によって分割および分離することができる。純粋な鏡像異性体は、ジアステレオ異性体誘導体から回収できるはずである。

【0065】

高度の光学純度を得ることが所望されるなら、当業界でよく知られているとおり、たとえば、Chiralcel OJまたはChiralpak ADカラムで塩基または酸の改質剤を含むまたは含まないヘプタン/IPAを使用して、化合物をキラルHPLCによってさらに精製することができる。キラルな分離は、たとえば、Chiralpak ADを使用して95/5のヘプタン/IPAで実施した。

【0066】

用語「塩」とは、本発明の化合物の無機および有機の塩を指す。これらの塩は、化合物の最終の単離および精製の際に*in situ*で、または単独に化合物と適切な有機もしくは無機の酸を反応させ、そうして生成した塩を単離することで調製できる。典型となる塩には、臭化水素酸塩、塩酸塩、ヨウ化水素酸塩、硫酸塩、重硫酸塩、硝酸塩、酢酸、トリフルオロ酢酸塩、シュウ酸塩、ベシル酸塩、パルミチン酸塩、パモ酸塩、マロン酸塩、ステアリン酸塩、ラウリン酸、リンゴ酸塩、ホウ酸塩、安息香酸塩、乳酸塩、リン酸塩、ヘキサフルオロリン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、トシル酸塩、ギ酸塩、クエン酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、コハク酸塩、酒石酸塩、ナフチル酸塩、メシラート、グルコヘプトン酸塩、ラクトビオン酸塩、およびラウリルスルホン酸塩などが含まれる。たとえば、Bergeら、J. Pharm. Sci.、第66巻、1~19ページ(1977年)を参照されたい。

【0067】

本発明の化合物は、溶媒和していない形態だけでなく、水、エタノールなどの薬学的に許容できる溶媒と溶媒和した形態で存在する場合もあり、本発明は、溶媒和した形態と溶媒和していない形態の両方を含むものとする。薬学的に許容できる適切な溶媒には、United States Federal Drug Administration Guidelinesにリストされているクラス3の溶媒が含まれる。

【0068】

本発明は、1個または複数の原子が、原子質量または質量数が自然界で通常見られる原子質量または質量数と異なる原子によって置換されている以外は本明細書で列挙するものと同一である、同位体標識された本発明の化合物も含む。本発明の化合物に組み込むことのできる同位体の例には、 $^2\text{H}$ 、 $^3\text{H}$ 、 $^{13}\text{C}$ 、 $^{14}\text{C}$ 、 $^{15}\text{N}$ 、 $^{18}\text{O}$ 、 $^{17}\text{O}$ 、 $^{18}\text{F}$ 、および $^{36}\text{Cl}$ などの、水素、炭素、窒素、酸素、フッ素、および塩素の同位体が含まれる。

【0069】

ある種の同位体標識された本発明の化合物(たとえば、 $^3\text{H}$ および $^{14}\text{C}$ で標識されたもの)は、化合物および/または基質の組織分布アッセイにおいて有用である。トリチウム(すなわち $^3\text{H}$ )およびカーボン14(すなわち $^{14}\text{C}$ )同位体は、その調製が容易であり、検出可能であるために特に好ましい。さらに、ジュウテリウム(すなわち $^2\text{H}$ )などのより重い同位体での置換は、代謝安定性がより高いために得られるある種の治療上の利点(たとえば、*in vivo*半減期の延長または投与必要量の減少)をもたらす場合もあり、したがって状況によって好ましいこともある。同位体標識された本発明の化合物は、一般に、同位体標識されていない試薬の代わりに同位体標識された試薬を用いることで、スキームおよび/または以下の実施例で開示されるものと類似の手順に従って調製することができる。

## 【0070】

本発明の化合物は、選択的な  $5\text{-HT}_2\text{c}$  アゴニストである。この化合物を使用して、 $5\text{-HT}_2\text{c}$  受容体の受容体活性化作用によって効果的に治療される疾患または状態を治療することができる。この化合物は、 $5\text{-HT}_2$  受容体が関与する疾患を治療するのに使用することができる。

## 【0071】

本発明の一実施形態は、治療有効量の本発明の化合物と、薬学的に許容できる担体と、場合により薬学的に許容できる賦形剤もしくは希釈剤とを含む医薬組成物である。この医薬組成物は、 $5\text{-HT}_2$  受容体が関与する疾患を治療するのに使用することができる。

## 【0072】

典型的な製剤は、本発明の化合物と担体、さらに場合により希釈剤もしくは賦形剤とを混合して調製する。適切な担体、希釈剤、および賦形剤は、当業界でよく知られており、炭水化物、ろう、水溶性および/または膨張性のポリマー、親水性または疎水性の材料、ゼラチン、油、溶媒、水などの材料がこれに含まれる。使用する特定の担体、希釈剤、または賦形剤は、本発明の化合物が適用される手段および目的に応じて決まる。溶媒は、一般に、哺乳動物に投与することが当業者によって安全であると認識されている溶媒 (GRAS) に基づいて選択される。一般に、安全な溶媒は、水や、水に可溶性または混和性である他の非毒性溶媒などの非毒性の水性溶媒である。適切な水性溶媒には、水、エタノール、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール (たとえば、PEG 400、PEG 300) など、およびこれらの混合物が含まれる。製剤は、薬物 (すなわち、本発明の化合物またはその医薬組成物) の体裁を洗練されたものとし、または医薬製品 (すなわち医薬) の製造を助けるために、1種または複数の緩衝剤、安定剤、界面活性剤、湿潤剤、滑沢剤、乳化剤、懸濁化剤、保存剤、抗酸化剤、不透明化剤、滑剤、加工助剤、着色剤、甘味剤、着香剤、着香剤、および他の知られている添加剤も含んでよい。

## 【0073】

製剤は、従来の溶解および混合手順を使用して調製することができる。たとえば、大量の原体 (すなわち、本発明の化合物または安定化された形の化合物 (たとえば、シクロデキストリン誘導体または他の知られている複合体形成剤との複合体)) を、上述した賦形剤の1種または複数の存在下で適切な溶媒に溶解させる。本発明の化合物は、薬物の投与量を容易にコントロールできるようにし、患者に洗練され取り扱いやすい製品を与えるために、通常は、医薬品剤形に製剤される。

## 【0074】

本発明の医薬組成物は、任意の従来の経口、直腸、経皮、非経口 (たとえば、静脈内、筋肉内、または皮下)、大槽内、腔内、腹腔内、膀胱内、局所 (たとえば、粉末、軟膏、または液滴)、または頬側、または経鼻の剤形にして患者に投与することができる。

## 【0075】

本発明はさらに、そのような治療を必要とする動物において  $5\text{-HT}_2$  受容体が関与する疾患、状態、または障害を治療する方法であって、動物 (好ましくはヒト) に治療有効量の本発明の化合物、または有効量の本発明の化合物と薬学的に許容できる担体とを含む医薬組成物を投与することを含む方法を提供する。特に、本発明の化合物は、 $5\text{-HT}_2\text{c}$  受容体で強力な完全アゴニストとして、 $5\text{-HT}_2\text{a}$  および  $5\text{-HT}_2\text{b}$  受容体でアンタゴニストまたは弱い部分アゴニストとして働く。本発明の化合物は、 $5\text{-HT}_2\text{c}$  に対して  $5\text{-HT}_2\text{a}$  および/もしくは  $5\text{-HT}_2\text{b}$  に対して認められるよりもアゴニスト効力がはるかに強く ( $\text{EC}_{50}$  がより低い)、または  $5\text{-HT}_2\text{a}$  および/もしくは  $5\text{-HT}_2\text{b}$  でアゴニスト活性を欠いているために、機能上は  $5\text{-HT}_2\text{a}$  および  $5\text{-HT}_2\text{b}$  よりも  $5\text{-HT}_2\text{c}$  に選択的である。

## 【0076】

受容体結合データまたは結合選択性データは、必ずしも機能データまたは機能選択性データと相関し、またはそれを反映し得ない。たとえば、機能アッセイを分析すると、化合物は  $5\text{-HT}_2\text{c}$  受容体に選択的となり得るが、結合実験ではその化合物が他の  $5\text{-HT}$

10

20

30

40

50

受容体でも同じ効力を有する場合がある。したがって、用語「選択的」とは、本発明に関して本明細書で治療方法について使用するとき、「機能的に選択的な」を意味する。

【0077】

副作用の軽減と関連して、*in vivo*で5-HT<sub>2a</sub>拮抗作用および/または5-HT<sub>2b</sub>拮抗作用を示す本発明の化合物が好ましい。

【0078】

したがって、本明細書に記載の本発明の化合物は、5-HT<sub>2</sub>受容体が関与する疾患、状態、または障害の治療において有用である。結果的に、本発明の化合物は、本明細書に記載の治療用途向けの医薬の製造において使用することができる。

【0079】

5-HT<sub>2</sub>受容体リガンドによってモジュレートされる疾患、状態、および/または障害には、摂食障害（たとえば、大食摂食障害、食欲不振症、および過食症）、体重減少または体重抑制（たとえば、カロリーもしくは食物摂取の減少、および/または食欲抑制）、肥満、うつ病、非定型うつ病、双極性障害、精神病、統合失調症、行為嗜癖、報酬関連行動の抑制（たとえば、コカインおよびモルヒネによって誘発される条件付け場所嗜好性の抑制などの条件付け場所回避）、物質乱用、嗜癖障害、衝動性、アルコール中毒（たとえば、アルコール摂取の禁断、欲求低下、および再発予防のための治療を含めて、アルコールの乱用、中毒、および/または依存症）、タバコ乱用（たとえば、喫煙の欲求低下および再発予防のための治療を含めて、喫煙の中毒、休止、および/または依存症）、月経前症候群または黄体期遅発症候群、偏頭痛、パニック障害、不安、外傷後症候群、（記憶喪失、アルツハイマー病、加齢認知症、脳血管性痴呆、軽度認知障害、加齢関連認知機能低下、および軽度神経性認知障害を含む）認知症、発作性疾患、てんかん、消化器疾患（たとえば、消化管運動または腸の推進力の機能不全）、注意欠陥障害または注意多動性障害（ADD/ADHD）、破壊的な行動異常、衝動制御障害、境界性人格障害、強迫性障害、慢性疲労症候群、拒食症、睡眠障害（たとえば、睡眠時無呼吸）、自閉症、てんかん、無言症、脊椎損傷、中枢神経系の損傷（たとえば、外傷、脳卒中、神経変性疾患、または毒もしくは感染によるCNS疾患（たとえば脳炎または髄膜炎））、心臓血管障害（たとえば血栓症）、パーキンソン病、尿崩症、ならびにI型糖尿病が含まれる。

【0080】

別の実施形態では、本発明は、統合失調症、妄想性障害、薬物精神病などの精神病性の障害および状態、パニックや強迫性障害などの不安障害、ならびにパーキンソン病およびハンチントン病を含む運動障害の治療方法であって、前記障害または状態の治療に有効な量の式Iの化合物を含む方法に関する。

【0081】

本発明に従って治療することのできる精神病性障害の例には、その限りでないが、たとえば妄想型、解体型、緊張型、鑑別不能型、または残遺型の統合失調症；統合失調症様障害；たとえば妄想型またはうつ病型の分裂感情障害；妄想性障害；物質誘発性精神病性障害、たとえば、アルコール、アンフェタミン、大麻、コカイン、幻覚発現物質、吸入剤、オピオイド、またはフェンシクリジンによって誘発される精神病；妄想型の人格障害、ならびに統合失調質型の人格障害が含まれる。

【0082】

統合失調症型の精神病性障害を治療するための使用では、本化合物は、精神病患者において、不安、激昂、過剰な攻撃性、緊張、社会的もしくは感情的な引きこもりなどの症状を除去し、または寛解させるのに特に有用なはずである。さらに、本化合物は、セロトニンによって誘発される気管支組織および血管すなわち動脈ならびに静脈の収縮をブロックする際にも有用となり得る。本発明の化合物は、鎮静、抗不安、抗攻撃性、抗ストレス、筋肉保護、および循環器系保護の薬剤としても有用となり得、結果的に、たとえばストレス状況、たとえば輸送期間中や同様の状況にある温血動物の保護に有用となるはずである。

【0083】

本発明に従って治療することのできる運動障害の例には、その限りでないが、ドーパミン作動薬療法に関連するハンチントン病およびジスキネジア、パーキンソン病、不隠下肢症候群、ならびに本態性振戦が含まれる。

【0084】

本発明に従って治療することのできる他の障害は、強迫性障害、トゥレット症候群、および他のチック障害である。

【0085】

本発明は、哺乳動物における不安障害または状態の治療方法であって、前記哺乳動物に、前記障害または状態の治療に有効な量の式 I の化合物を投与することを含む方法も提供する。本発明に従って治療することのできる不安障害の例には、その限りでないが、パニック障害、広場恐怖、特定恐怖症、対人恐怖、強迫性障害、外傷後ストレス障害、急性ストレス障害、および全般性不安障害が含まれる。

10

【0086】

本発明はさらに、ヒトを含む哺乳動物において薬物嗜癖、たとえば、アルコール、アンフェタミン、コカイン、またはアヘン中毒を治療する方法であって、前記哺乳動物に、薬物嗜癖の治療に有効な量の式 I の化合物を投与することを含む方法を提供する。「薬物嗜癖」とは、本明細書では、薬物への異常な欲求を意味し、一般に、所望の薬物摂取の強迫や強烈な薬物欲求のエピソードなどの、動機付けの障害を特徴とする。

【0087】

本発明は、ヒトを含む哺乳動物において、注意および/または認知の欠陥を症状として含む障害または状態を治療する方法であって、前記哺乳動物に、前記障害または状態の治療に有効な量の式 I の化合物を投与することを含む方法も提供する。「症状として注意および/または認知の欠陥を含む障害」の中の表現「注意および/または認知の欠陥」とは、本明細書では、ある特定の個体において、記憶、知能、または学習および論理能力などの1つまたは複数の認知の側面の機能が、同じ一般の年齢集団内の他の個体と比較して正常以下であることを指す。「注意および/または認知の欠陥」とは、たとえば加齢関連認知機能低下で起こるような、1つまたは複数の認知の側面における任意の特定の個体の機能低下も指す。

20

【0088】

本発明に従って治療することのできる、注意および/または認知の欠陥を症状として含む障害の例は、認知症、たとえば、アルツハイマー病、多発梗塞性痴呆、アルコール依存性認知症もしくは他の薬物関連認知症、頭蓋内腫瘍もしくは脳外傷に関連する認知症、ハンチントン病もしくはパーキンソン病に関連する認知症、または A I D S に関連した認知症；せん妄；健忘性障害；外傷後ストレス障害；知能障害；学習障害、たとえば、読書障害、数学障害、または筆記表現障害；注意欠陥/多動性障害；加齢関連認知機能低下；精神病に関連する認知障害、ならびに統合失調症に関連する認知障害である。

30

【0089】

本発明は、ヒトを含む哺乳動物における気分障害または気分エピソードの治療方法であって、前記哺乳動物に、前記障害またはエピソードの治療に有効な量の式 I の化合物を投与することを含む方法も提供する。本発明に従って治療することのできる気分障害および気分エピソードの例には、その限りでないが、軽度、中等度、または重度の型のうつ病エピソード、躁病気分エピソードまたは混合性気分エピソード、軽躁病気分エピソード；非定型の特徴を有するうつ病エピソード；メランコリー型の特徴を有するうつ病エピソード；緊張病性の特徴を有するうつ病エピソード；産後の発症を伴う気分エピソード；脳卒中後うつ病；うつ病性障害；気分変調障害；軽症うつ病性障害；月経前不快気分障害；統合失調症の精神病後うつ病性障害；妄想性障害や統合失調症などの精神病性障害との混合型のうつ病性障害；双極性障害、たとえば双極 I 型障害、双極 II 型障害、ならびに気分循環性障害が含まれる。

40

【0090】

本発明はさらに、ヒトを含む哺乳動物における神経変性障害または状態の治療方法であ

50



って、前記哺乳動物に、前記障害または状態の治療に有効な量の式 I の化合物を投与することを含む方法を提供する。本明細書では、別段の指定がない限り、「神経変性障害または状態」とは、中枢神経系のニューロンの機能不全および／または死によって引き起こされる障害または状態を指す。これらの障害および状態の治療は、これらの障害もしくは状態のリスクのあるニューロンの機能不全または死を妨げ、かつ／またはリスクのあるニューロンの機能不全もしくは死によって引き起こされる機能喪失の埋め合わせをするようにして、損傷を受けたもしくは健常なニューロンの機能を強化する薬剤の投与によって促進することができる。用語「神経栄養剤」とは、本明細書では、これらの特性の一部または全部を有する物質または薬剤を指す。

#### 【0091】

10

本発明に従って治療することのできる神経変性障害および状態の例には、その限りでないが、パーキンソン病；ハンチントン病；認知症、たとえば、アルツハイマー病、多発梗塞性痴呆、AIDSに関連した認知症、および前頭側頭型認知症（Frontotemporal Dementia）；脳外傷に関連する神経変性；脳卒中に関連する神経変性；脳梗塞に関連する神経変性；低血糖によって誘発される神経変性；てんかん性痙攣に関連する神経変性；神経毒中毒に関連する神経変性；および多系統萎縮症が含まれる。

#### 【0092】

本発明の一実施形態では、神経変性障害または状態は、ヒトを含む哺乳動物の線条体の中型有棘ニューロンの神経変性を含む。本発明の別の実施形態では、神経変性障害または状態は、ハンチントン病である。

20

#### 【0093】

本発明の別の実施形態では、本発明の化合物は、性機能不全の予防および／または治療で 사용할 ことができる。性機能不全（SD）は、男性および女性のどちらもが罹患する重大な臨床上の問題である。SDの原因は、器質的なものだけでなく心理的なものである場合もある。SDの器質的な側面は通常、高血圧または真性糖尿病に関連するものなどの根底にある血管性疾患によって、処方薬投与によって、かつ／またはうつ病などの精神医学疾患によって引き起こされる。生理的な要素には、不安、遂行不安、および対人関係での葛藤が含まれる。SDは、性的な能力を損ない、自尊心をおとしめ、対人関係を混乱させ、それによって人間的な苦悩をもたらす。臨床の現場では、SD障害は、女性性機能不全（FSD）障害と男性性機能不全（MSD）障害とに分けられている（Melmanら、1999年）。FSDには、女性性的興奮障害（FSAD）、性的機能低下障害（性への興味の欠如）などの欲求障害、および無オルガスム症（オルガスムを得ることができない）などのオルガスム障害が含まれる。男性性機能不全（MSD）には、男性勃起不全（MED）、ならびに無オルガスム症（オルガスムを得ることができない）などの射精障害または性的欲求低下障害（性への興味の欠如）などの欲求障害が含まれる。

30

#### 【0094】

本発明の化合物は、男性の性機能不全（たとえば、男性勃起不全 - MED）および女性の性機能不全 - 女性性機能不全（FSD）、たとえば女性性的興奮障害（FSAD）の予防および／または治療に特に有益である。

#### 【0095】

40

別の態様では、本発明は、哺乳動物に、その障害を治療するのに有効な量で式 I の化合物を投与することによる、下部尿路機能不全の治療方法を提供する。下部尿路機能不全の状態には、過活動膀胱、日中の頻尿、夜尿症、尿意ひっ迫；ストレス性尿失禁、切迫尿失禁、および混合型尿失禁を含む尿失禁（不随意の尿もれのある任意の状態）；尿失禁を伴う過活動膀胱；遺尿症；夜尿症；持続性の尿失禁；性交中の失禁などの状況による尿失禁、ならびに前立腺肥大（BPH）に関連する下部尿路症状（LUTS）が含まれる。

#### 【0096】

本発明の化合物は、1日約0.1mg～約1,000mg（好ましくは1日約1mg～約500mg、より好ましくは1日約2.5mg～約250mg、さらにより好ましくは1日約5mg～約150mg、最も好ましくは1日約60mg～約100mg）の範囲の

50

投与量レベルで患者に投与することができる。体重約70kgの正常な成人では、体重1キログラムあたり約0.01mg～約2mgの範囲の投与量で通常は十分である。しかし、治療される対象の年齢および体重、意図する投与経路、投与する特定の化合物などに応じて、この一般の投与量範囲に若干の変動性が必要となる場合もある。ある特定の患者のための投与量範囲および最適な投与量の決定は、多分にこの開示の利益を受ける当業者の力量の範囲内である。本発明の化合物は、当業者によく知られている形態でもある、持続放出、制御放出、および遅延放出製剤中に使用できることも留意されたい。

#### 【0097】

本発明の化合物は、本明細書に記載の疾患/状態の治療向けの他の医薬と共に使用してもよい。したがって、本発明の化合物を他の医薬と組み合わせて投与することを含む治療方法も提供する。本発明の化合物と組み合わせて使用することのできる適切な医薬には、アポリポタンパク質B分泌/ミクロソームトリグリセリド転送タンパク質(apo-B/MTP)阻害剤、11β-ヒドロキシステロイド脱水素酵素1(11β-HSD1型)阻害剤、PYY<sub>3-36</sub>およびその類似体、MCR-4作動薬、コレシストキニンA(CCK-A)作動薬、(シブトラミンなどの)モノアミン再取込み阻害剤、交感神経刺激薬、 $\alpha_3$ アドレナリン受容体作動薬、(プロモクリブチンなどの)ドーパミン作動薬、メラニン細胞刺激ホルモン受容体類似体、カンナビノイド1受容体拮抗薬(たとえばリモナバント)、メラニン濃縮ホルモン拮抗薬、レプチン(OBタンパク質)、レプチン類似体、レプチン受容体作動薬、ガラニン拮抗薬、(テトラヒドロリプスタチン、すなわちオーリスタットなどの)リパーゼ阻害剤、(ボンベシン作動薬などの)食欲低下薬、ニューロペプチドY受容体拮抗薬(たとえば、米国特許第6566367号、同第6649624号、同第6638942号、同第6605720号、同第6495559号、同第6462053号、同第6388077号、同第6335345号、および同第6326375号、米国特許公開第2002/0151456号および同第2003/036652号、ならびにPCT公開WO03/010175、WO03/082190、およびWO02/048152に記載のスピロ化合物などのNPYY5受容体拮抗薬)、甲状腺模倣薬、デヒドロエピアンドロステロンまたはその類似体、グルココルチコイド受容体作動薬または拮抗薬、オレキシン受容体拮抗薬、ウロコルチン結合タンパク質拮抗薬、グルカゴン様ペプチド1受容体作動薬、(Regeneron Pharmaceuticals, Inc.、米ニューヨーク州タリータウンおよびProcter & Gamble Company、米オハイオ州シンシナティから入手可能なAxokine(商標)などの)纖毛様神経栄養因子、ヒトアグーチ関連タンパク質(AGRP)、グレリン受容体拮抗薬、ヒスタミン3受容体拮抗薬または逆作動薬、ならびにニューロメディンU受容体作動薬などの抗肥満薬が含まれる。他の抗肥満薬は、以下で記載する好ましい薬剤を含めて、当業者によく知られており、またはこの開示に照らして容易に明らかとなる。

#### 【0098】

好ましいものは、オーリスタット、シブトラミン、プロモクリブチン、エフェドリン、レプチン、リモナバント、ブソイドエフェドリン、PYY<sub>3-36</sub>またはその類似体、ならびに2-オキソ-N-(5-フェニルピラジニル)スピロ-[イソベンゾフラン-1(3H), 4'-ピペリジン]-1'-カルボキサミドからなる群から選択される抗肥満薬である。

#### 【0099】

本発明の化合物と組み合わせて投与することのできる他の適切な医薬には、タバコ乱用を治療するように設計された薬剤(たとえば、ニコチン受容体部分作動薬、(Zyban(商標)の商品名でも知られている)塩酸ブプロピオン、およびニコチン置換療法)、ADD/ADHD治療薬(たとえば、Ritalin(商標)、Strattera(商標)、Concerta(商標)、およびAdderall(商標))、ならびにオピオイド拮抗薬(たとえば、(Revia(商標)の商品名でも知られている)ナルトレキソン、およびナルメフェン)、(Antabuse(商標)の商品名でも知られている)ジスルフィラム、(Campral(商標)の商品名でも知られている)アカンプロセート)

などの、アルコール中毒を治療するための薬剤が含まれる。さらに、ベンゾジアゼピン、遮断薬、クロニジン、カルバマゼピン、プレガバリン、ギャバペンチン（Neurontin（商標））などの、アルコール禁断症状を軽減するための薬剤を共投与することもできる。アルコール中毒の治療は、動機付け強化療法、認知行動療法、および Alcohol Anonymous（AA）を含む自助集団への紹介などの構成要素を含む行動療法と組み合わせて実施することが好ましい。Zybanに加え、他の有用なニコチン受容体部分作動薬は、米国特許第6235734号、同第6410550号、および同第6462035号に記載されており、これらすべてが参照により本明細書に援用される。

【0100】

組み合わせて使用することができる他の医薬には、抗うつ剤（たとえば塩酸フルオキセチン（Prozac（商標））、および神経保護薬（たとえばメマンチン）が含まれる。

【0101】

別の実施形態では、本発明の化合物は、塩酸ドネペジル（Aricept（商標））および他のアセチルコリンエステラーゼ阻害剤；カンナビノイド受容体1（CB1）拮抗薬；および7ニコチン性アセチルコリン受容体作動薬などの認知機能改善薬と組み合わせて使用する。代表的な7作動薬化合物は、米国特許第6911543号、同第6809094号、および同第6881734号で列挙されており、これらすべてが参照により本明細書に援用される。

【0102】

さらに別の態様によれば、本発明はさらに、本発明の化合物と少なくとも1種の追加の医薬の組合せを用いる治療によって、男性性機能不全を治療および/または予防する方法を提供する。男性性機能不全（たとえば男性勃起不全）の治療で使用する好ましい追加の医薬には、（1）1種または複数のドーパミン作動性薬剤（たとえばD2、D3、もしくはD4作動薬、およびアボモルヒネ）、（2）NPY（ニューロペプチドY）のうちの1種または複数（好ましくはNPY-1および/またはNPY-5阻害剤）、（3）メラノコルチン受容体作動薬もしくはモジュレーターまたはメラノコルチン賦活薬のうちの1種または複数、（4）NEP阻害剤のうちの1種または複数、（5）PDE阻害剤のうちの1種または複数（好ましくはcGMP PDE-5阻害剤）、ならびに（6）ボンベシン受容体拮抗薬またはモジュレーターのうちの1種または複数が含まれる。

【0103】

本発明の別の態様によれば、女性性機能不全（FSH）を治療するための、本発明の化合物と1種または複数の追加の活性薬剤の使用が提供される。好ましくは、1種または複数の追加の活性薬剤は、エストロゲン受容体モジュレーター（たとえば、エストロゲン作動薬および/またはエストロゲン拮抗薬）；テストステロン補充薬および/またはテストステロン（Tostrelle）および/もしくはジヒドロテストステロンおよび/もしくはデヒドロエピアンドロステロン（DHEA）および/もしくはテストステロン植込錠；エストロゲン、（組合せとしての）エストロゲンとメドロキシプロゲステロンもしくは酢酸メドロキシプロゲステロン（MPA）、またはエストロゲンとメチルテストステロンホルモン補充療法薬の組合せ；1種または複数のドーパミン作動性薬剤；1種または複数のNPY（ニューロペプチドY）阻害剤；1種または複数のメラノコルチン受容体モジュレーターまたはメラノコルチン賦活薬；1種または複数のNEP（中性エンドペプチダーゼ）阻害剤；1種または複数のPDE（ホスホジエステラーゼ）阻害剤；ならびに1種または複数のボンベシン受容体モジュレーターからなる群から選択される。

【0104】

別の態様では、本発明の化合物は、下部尿路機能不全を治療するための他の薬剤と組み合わせて使用することができる。そのような他の薬剤には、トルテロジンなどのムスカリン性アセチルコリン受容体拮抗薬；アドレナリン受容体拮抗薬、特に1アドレナリン受容体拮抗薬または2アドレナリン受容体拮抗薬；アドレナリン受容体作動薬もしくは部分作動薬、特に1アドレナリン受容体作動薬もしくは部分作動薬、または2アドレナリン受容体作動薬もしくは部分作動薬；セロトニンおよびノルアドレナリン再取込み

10

20

30

40

50

阻害剤 ( S N R I ) ; そのラセミまたは ( S , S ) - 鏡像異性体形態のレボキセチンなどのノルアドレナリン再取込み阻害剤 ( N R I ) ; カプサイシンなどのバニロイド受容体 ( V R ) 拮抗薬 ; ギャバペンチンまたはプレガバリンなどの  $\alpha 2$  リガンド ;  $\alpha 3$  アドレナリン受容体作動薬 ; 5 H T 1 a 受容体拮抗薬または 5 H T 1 a 受容体逆作動薬 ; プロスタノイド受容体拮抗薬、たとえば E P 1 受容体拮抗薬が含まれる。

#### 【 0 1 0 5 】

追加の医薬の投与量は、一般に、治療される対象の健康状態、所望の治療の程度、あれば同時に行う療法の性質および種類、治療回数、ならびに所望の効果の性質を含むいくつかの要素に応じて決まる。投与量範囲およびある特定の患者のための最適な投与量の決定も、多分にこの開示の利益を受ける当業者の力量の範囲内である。

10

#### 【 0 1 0 6 】

本発明はまた、統合失調症または精神病に罹患している哺乳動物の治療方法であって、統合失調症または精神病の治療に有効な量の式 I の化合物または薬学的に許容できるその塩と、抗精神病薬または薬学的に許容できるその塩とを投与することを含む方法に関する。式 I の化合物と抗精神病薬は、一緒にまたは別々に、同時にまたは間隔を空けて投与することができる。本発明の一実施形態は、式 I の化合物もしくは薬学的に許容できるその塩と、抗精神病薬もしくは薬学的に許容できるその塩とを含む医薬組成物を提供する。

#### 【 0 1 0 7 】

抗精神病薬は、たとえば、クロルプロマジン、フルフェナジン、ハロペリドール、ロキサピン、メソリダジン、モリンドン、ペルフェナジン、ピモジド、チオリダジン、チオチキセン、またはトリフルオペラジンでよい。これらの薬物はすべて、ドーパミン 2 受容体に対する親和性を有する。抗精神病薬は、たとえば、アセナピン、ジブラシドン、オランザピン、クロザピン、リスペリドン、セルチンドール、クエチアピン、アリピプラゾール、またはアミスルプリドでもよい。

20

#### 【 0 1 0 8 】

組合せは、標準の用量の非定型抗精神病薬で実現されるのと少なくとも同じ向精神効果を実現しながら、投与する非定型抗精神病薬の用量をより少なくする相乗作用をもたらし得る。非定型抗精神病薬の投与量は、約 2 5 ~ 9 0 %、たとえば約 4 0 ~ 8 0 %、通常は約 5 0 ~ 7 0 % 減らすことができる。抗精神病薬の必要量の節減量は、所与の式 I の化合物の量に応じて決まる。

30

#### 【 0 1 0 9 】

各治療薬の投与量の選択は、患者の障害または状態に関連する症状の軽減または回復を尺度とした救済を患者にもたらし得るものである。よく知られているように、各構成成分の投与量は、選択される特定の化合物の効力、投与方式、患者の年齢および体重、治療する状態の重症度などのいくつかの要素に応じて決まる。用量の決定は、当業者の技量の範囲内である。完璧にする必要があるならば、組成物の構成成分の合成および投与量は、上で挙げた特許または「 P h y s i c i a n s ' D e s k R e f e r e n c e 」、第 5 7 版、T h o m p s o n、2 0 0 3 年に記載のとおりであり、これらは特に参照により本明細書に援用される。ジブラシドンが活性薬剤として選択されるとき、1 日量は約 5 m g ~ 約 4 6 0 m g を含むことが望ましい。第 1 の構成成分の各用量が、約 2 0 m g ~ 約 3 2 0 m g のジブラシドンを含むことがより好ましく、各用量が約 2 0 m g ~ 約 1 6 0 m g のジブラシドンを含むことがさらにより好ましい。小児の投与量は、たとえば 1 日約 0 . 5 m g ~ 約 4 0 m g の範囲など、より少なくてもよい。この剤形は、たとえば 1 または 2 回分の経口用量で完全な 1 日投与量の投与を可能にするものである。

40

#### 【 0 1 1 0 】

非定型抗精神病薬の投与量の一般的な概要および一部の好ましい投与量を本明細書で示す。このリストは、完全なものではなく、単に所望の本発明の組合せのいずれかについての指針に過ぎない。

#### 【 0 1 1 1 】

オランザピン : 約 0 . 2 5 ~ 約 1 0 0 m g を 1 回 / 日、好ましくは約 1 ~ 約 3 0 m g を

50

1回/日、最も好ましくは約1～約25mgを1回/日；クロザピン：1日約12.5～約900mg、好ましくは1日約150～約450mg；リスペリドン：1日約0.25～約16mg、好ましくは1日約2～8mg；セルチンドール：1日約0.0001～約1.0mg/kg；クエチアピン：約1.0～約40mg/kgを1日1回または数回に分けて与える；アセナピン：1日に合計で約0.005～約60mgを単一用量としてまたは数回に分けて与える；パリペリドン：約0.01mg/kg～約4mg/kg体重、より好ましくは約0.04～約2mg/kg体重；ピフェブルノックス。

#### 【0112】

本発明に従って使用される好ましい非定型抗精神病薬は、ジブラシドンである。ジブラシドン（5-[2-[4-(1,2-ベンズイソチアゾール-3-イル)ピペラジン-1-イル]エチル]-6-クロロインドリン-2-オン）は、5-HT<sub>1A</sub>受容体作動薬ならびにセロトニンおよびノルエピネフリン再取込みの阻害剤として*in vitro*活性を有するベンズイソチアゾリルピペラジン非定型抗精神病薬である（米国特許第4831031号）。シナプス後5-HT<sub>1A</sub>受容体は、抑うつ障害および不安障害との関連が示唆されている（NM Barnes、T Sharp、第38巻Neuropharmacology 1083～152ページ、1999年）。食品と共に服用したジブラシドンの経口での生体利用度は約60%であり、半減期は約6～7時間であり、タンパク質結合は広範囲にわたる。

#### 【0113】

ジブラシドンは、統合失調症および統合失調気分障害、難治性統合失調症、統合失調症における認知障害、分裂感情障害に関連する情動および不安症状、ならびに双極性障害の患者の治療に効果的である。この薬物は、安全かつ効果的な非定型抗精神病薬であるとみなされている（Charles Caley & Chandra Cooper、第36巻Ann. Pharmacother.、839～51ページ（2002年））。

#### 【0114】

本発明は、ジブラシドンの投与によってその治療が促進される精神疾患および状態の治療において有用である。したがって、本発明は、たとえば、米国特許第6245766号、同第6245765号、同第6387904号、同第5312925号、同第4831031号、および1999年3月17日公開のヨーロッパEP0901789にあるようなジブラシドンの使用が指示される用途を有し、これらの特許はすべて参照により本明細書に援用される。

#### 【0115】

使用することができる他の非定型抗精神病薬には、その限りでないが、以下のものが含まれる。

オランザピン、2-メチル-4-(4-メチル-1-ピペラジニル)-10H-チエノ[2,3-b][1,5]-ベンゾジアゼピン。オランザピンは、既知の化合物であり、統合失調症、統合失調症様障害、急性の躁病、軽度の不安状態、および精神病の治療に有用であるとして米国特許第5229382号に記載されている。米国特許第5229382号は、その全体が参照により本明細書に援用される。

クロザピン、8-クロロ-11-(4-メチル-1-ピペラジニル)-5H-ジベンゾ[b,e][1,4]ジアゼピン。クロザピンは、その全体が参照により本明細書に援用される米国特許第3539573号に記載されている。統合失調症の治療における臨床の有効性が記載されている（Hanesら、Psychopharmacol. Bull.、第24巻、62ページ（1988年））。

リスペリドン、3-[2-[4-(6-フルオロ-1,2-ベンズイソキサゾール-3-イル)ピペリジノ]エチル]-2-メチル-6,7,8,9-テトラヒドロ-4H-ピリド-[1,2-a]ピリミジン-4-オン。精神病性疾患の治療におけるリスペリドンおよびその使用は、その全体が参照により本明細書に援用される米国特許第4804663号に記載されている。

セルチンドール、1-[2-[4-[5-クロロ-1-(4-フルオロフェニル)-1

10

20

30

40

50

H - インドール - 3 - イル ] - 1 - ピペリジニル ] エチル ] - イミダゾリジン - 2 - オン。セルチンドールは、米国特許第 4 7 1 0 5 0 0 号に記載されている。統合失調症の治療におけるその使用は、米国特許第 5 1 1 2 8 3 8 号および同第 5 2 3 8 9 4 5 号に記載されている。米国特許第 4 7 1 0 5 0 0 号、同第 5 1 1 2 8 3 8 号、および同第 5 2 3 8 9 4 5 号は、その全体が参照により本明細書に援用される。

クエチアピン、5 - [ 2 - ( 4 - ジベンゾ [ b , f ] [ 1 , 4 ] チアゼピン - 1 1 - イル - 1 - ピペラジニル ) エトキシ ] エタノール。クエチアピン、および統合失調症治療での有用性を実証するアッセイにおけるその活性は、その全体が参照により本明細書に援用される米国特許第 4 8 7 9 2 8 8 号に記載されている。クエチアピンは通常、その ( E ) - 2 - プテン二酸塩 ( 2 : 1 ) として投与される。

10

アリピプラゾール、7 - { 4 - [ 4 - ( 2 , 3 - ジクロロフェニル ) - 1 - ピペラジニル ] - ブトキシ } - 3 - , 4 - ジヒドロカルボスチリルまたは 7 - { 4 - [ 4 - ( 2 , 3 - ジクロロフェニル ) - 1 - ピペラジニル ] - ブトキシ } - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 ( 1 H ) - キノリノン。アリピプラゾールは、統合失調症の治療に使用される非定型抗精神病薬であり、その全体が参照により本明細書に援用される米国特許第 4 7 3 4 4 1 6 号および米国特許第 5 0 0 6 5 2 8 号に記載されている。

米国特許第 4 4 0 1 8 2 2 号に記載されているアミスルプリド。米国特許第 4 4 0 1 8 2 2 号は、その全体が本明細書に援用される。

アセナピン、トランス - 5 - クロロ - 2 - メチル - 2 , 3 , 3 a , 1 2 b - テトラヒドロ - 1 H - ジベンズ [ 2 , 3 : 6 , 7 ] - オキセピノ [ 4 , 5 - c ] ピロール。アセナピンの調製および使用は、その内容全体が参照により本明細書に援用される米国特許第 4 1 4 5 4 3 4 号および同第 5 7 6 3 4 7 6 号に記載されている。

20

パリペリドン、3 - [ 2 - [ 4 - ( 6 - フルオロ - 1 , 2 - ベンズイソキサゾール - 3 - イル ) - 1 - ピペリジニル ] エチル ] - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 9 - ヒドロキシ - 2 - メチル - 4 H - ピリド [ 1 , 2 - a ] ピリミジン - 4 - オン。パリペリドンの調製および使用は、たとえば、その内容全体が参照により本明細書に援用される米国特許第 6 3 2 0 0 4 8 号、同第 5 1 5 8 9 5 2 号、および同第 5 2 5 4 5 5 6 号に記載されている。

ピフェブルノックス、2 - [ 4 - [ 4 - ( 5 - フルオロ - 1 H - インドール - 3 - イル ) - 3 , 6 - ジヒドロ - 1 ( 2 H ) - ピリジニル ] ブチル ] - 1 H - イソインドール - 1 , 3 ( 2 H ) - ジオン。ピフェブルノックスの調製および使用は、その全体が参照により援用される米国特許第 6 2 2 5 3 1 2 号に記載されている。

30

【 0 1 1 6 】

好ましい組合せは、ジブラシドンと本発明の式 I の化合物または薬学的に許容できるその塩である。

【 0 1 1 7 】

本発明には、以下の化合物のそれぞれに加えて、その化合物の薬学的に許容できる塩、ならびにその化合物または塩の溶媒和物または水和物が含まれる。

( 7 S ) - 7 - [ ( 2 , 5 - ジフルオロベンジル ) オキシ ] - 2 - ピペラジン - 1 - イル - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - シクロペンタ [ b ] ピリジン、

40

( 7 S ) - 7 - [ ( 3 - フルオロベンジル ) オキシ ] - 2 - [ ( 2 R ) - 2 - メチルピペラジン - 1 - イル ] - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - シクロペンタ [ b ] ピリジン、

( 7 S ) - 7 - [ ( 2 - クロロベンジル ) オキシ ] - 2 - [ ( 2 R ) - 2 - メチルピペラジン - 1 - イル ] - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - シクロペンタ [ b ] ピリジン、

3 - [ ( { ( 7 S ) - 2 - [ ( 2 R ) - 2 - メチルピペラジン - 1 - イル ] - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - シクロペンタ [ b ] ピリジン - 7 - イル } オキシ ) メチル ] ベンゾニトリル、

( 7 S ) - 7 - [ ( 2 , 5 - ジフルオロベンジル ) オキシ ] - 2 - [ ( 2 R ) - 2 - メチルピペラジン - 1 - イル ] - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - シクロペンタ [ b ] ピリジン、

( 7 S ) - 7 - [ ( 2 , 5 - ジクロロベンジル ) オキシ ] - 2 - [ ( 2 R ) - 2 - メチル

50

ピペラジン - 1 - イル] - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - シクロペンタ [ b ] ピリジン、  
 ( 7 S ) - 7 - [ ( 2 - クロロ - 5 - フルオロベンジル ) オキシ ] - 2 - [ ( 2 R ) - 2 -  
 - メチルピペラジン - 1 - イル] - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - シクロペンタ [ b ] ピリジ  
 ン、  
 ( 7 S ) - 7 - [ ( 2 - メチル - 5 - クロロベンジル ) オキシ ] - 2 - [ ( 2 R ) - 2 -  
 - メチルピペラジン - 1 - イル] - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - シクロペンタ [ b ] ピリジン  
 、  
 ( 7 S ) - 7 - [ ( 5 - フルオロ - 2 - メチル - ベンジル ) オキシ ] - 2 - [ ( 2 R ) -  
 2 - メチルピペラジン - 1 - イル] - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - シクロペンタ [ b ] ピリ  
 ジン、  
 4 - メチル - 3 - [ ( { ( 7 S ) - 2 - [ ( 2 R ) - 2 - メチルピペラジン - 1 - イル ]  
 - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - シクロペンタ [ b ] ピリジン - 7 - イル } オキシ ) メチル ]  
 ベンゾニトリル、  
 ( 7 S ) - 7 - ( 2 - クロロフェノキシ ) - 2 - ピペラジン - 1 - イル - 6 , 7 - ジヒド  
 ロ - 5 H - シクロペンタ [ b ] ピリジン、  
 ( 7 S ) - 7 - ( 3 - クロロフェノキシ ) - 2 - ピペラジン - 1 - イル - 6 , 7 - ジヒド  
 ロ - 5 H - シクロペンタ [ b ] ピリジン、  
 3 - { [ ( 7 S ) - 2 - ピペラジン - 1 - イル - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - シクロペンタ  
 [ b ] ピリジン - 7 - イル ] オキシ } ベンゾニトリル、  
 3 - { [ ( 7 R ) - 2 - ピペラジン - 1 - イル - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - シクロペンタ  
 [ b ] ピリジン - 7 - イル ] オキシ } ベンゾニトリル、  
 ( 7 R ) - 7 - ( 3 , 5 - ジフルオロフェノキシ ) - 2 - ピペラジン - 1 - イル - 6 , 7  
 - ジヒドロ - 5 H - シクロペンタ [ b ] ピリジン、  
 ( 7 S ) - 7 - ( 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 4 - イルオキシ ) - 2 - ピペラジ  
 ン - 1 - イル - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - シクロペンタ [ b ] ピリジン、  
 ( 7 S ) - 7 - [ ( 6 - フルオロ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 4 - イル ) オキ  
 シ ] - 2 - ピペラジン - 1 - イル - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - シクロペンタ [ b ] ピリジ  
 ン、  
 ( 7 S ) - 7 - ( 1 - ナフチルオキシ ) - 2 - ピペラジン - 1 - イル - 6 , 7 - ジヒドロ  
 - 5 H - シクロペンタ [ b ] ピリジン、  
 5 - { [ ( 7 S ) - 2 - ピペラジン - 1 - イル - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - シクロペンタ  
 [ b ] ピリジン - 7 - イル ] オキシ } イソキノリン、  
 8 - { [ ( 7 S ) - 2 - ピペラジン - 1 - イル - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - シクロペンタ  
 [ b ] ピリジン - 7 - イル ] オキシ } キノリン、  
 8 - { [ ( 7 S ) - 2 - ピペラジン - 1 - イル - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - シクロペンタ  
 [ b ] ピリジン - 7 - イル ] オキシ } キノリン - 2 - カルボニトリル、  
 4 - { [ ( 7 S ) - 2 - ピペラジン - 1 - イル - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - シクロペンタ  
 [ b ] ピリジン - 7 - イル ] オキシ } - 1 , 3 - ベンゾキサゾール、  
 7 - ( 2 - クロロフェノキシ ) - 2 - [ ( 2 R ) - 2 - メチルピペラジン - 1 - イル ] -  
 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - シクロペンタ [ b ] ピリジン、  
 ( 7 S ) - 7 - ( 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 4 - イルオキシ ) - 2 - [ ( 2 R )  
 ) - 2 - メチルピペラジン - 1 - イル] - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - シクロペンタ [ b ]  
 ピリジン、  
 ( 7 S ) - 7 - ( 6 - フルオロ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 4 - イルオキシ )  
 - 2 - [ ( 2 R ) - 2 - メチルピペラジン - 1 - イル] - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - シク  
 ロペンタ [ b ] ピリジン、  
 4 - { [ ( 7 S ) - 2 - ピペラジン - 1 - イル - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - シクロペンタ  
 [ b ] ピリジン - 7 - イル ] オキシ } イソキノリン、  
 8 - ( 2 - フルオロフェノキシ ) - 2 - ピペラジン - 1 - イル - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラ  
 ヒドロキノリン、

10

20

30

40

50

( 8 S ) - 8 - ( 3 - フルオロフェノキシ ) - 2 - ピペラジン - 1 - イル - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロキノリン、  
 3 - { [ ( 8 R ) - 2 - ピペラジン - 1 - イル - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロキノリン - 8 - イル ] オキシ } ベンゾニトリル、  
 3 - { [ ( 8 S ) - 2 - ピペラジン - 1 - イル - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロキノリン - 8 - イル ] オキシ } ベンゾニトリル、  
 ( 8 S ) - 8 - ( 5 - フルオロ - 2 - メチルフェノキシ ) - 2 - ピペラジン - 1 - イル - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロキノリン、  
 ( 8 S ) - 8 - ( 2 - クロロ - 5 - メチルフェノキシ ) - 2 - ピペラジン - 1 - イル - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロキノリン、  
 ( 8 S ) - 8 - ( 3 , 5 - ジフルオロフェノキシ ) - 2 - ピペラジン - 1 - イル - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロキノリン、および  
 ( 8 S ) - 8 - ( 3 - クロロ - 2 - フルオロフェノキシ ) - 2 - ピペラジン - 1 - イル - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロキノリン、  
 ( 8 S ) - 8 - ( 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 4 - イルオキシ ) - 2 - ピペラジン - 1 - イル - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロキノリン、  
 ( 8 S ) - 8 - ( 6 - フルオロ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 4 - イルオキシ ) - 2 - ピペラジン - 1 - イル - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロキノリン、  
 ( 8 S ) - 8 - ( 6 - フルオロ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 4 - イルオキシ ) - 2 - [ ( 2 R ) - 2 - メチルピペラジン - 1 - イル ] - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロキノリン、  
 3 - クロロ - 7 ( S ) - ( 2 , 5 - ジフルオロ - ベンジルオキシ ) - 2 - ( 2 - ( R ) - メチル - ピペラジン - 1 - イル ) - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - シクロペンタ [ b ] - ピリジン、  
 3 - クロロ - 7 - ( 5 - フルオロ - 2 - メチル - ベンジルオキシ ) - 2 - ( 2 - メチル - ピペラジン - 1 - イル ) - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - シクロペンタ [ b ] - ピリジン、  
 3 - [ 3 - クロロ - 2 - ( 2 - メチル - ピペラジン - 1 - イル ) - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - シクロペンタ [ b ] ピリジン - 7 - イルオキシメチル ] - 4 - メチル - ベンゾニトリル、  
 3 - クロロ - 8 - ( 2 , 3 - ジクロロ - フェノキシ ) - 2 - ピペラジン - 1 - イル - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - キノリン、  
 3 - クロロ - 8 - ( 2 - フルオロ - フェノキシ ) - 2 - ピペラジン - 1 - イル - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - キノリン、  
 3 - クロロ - 8 - ( 5 - フルオロ - 2 - メチル - フェノキシ ) - 2 - ピペラジン - 1 - イル - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - キノリン、  
 3 - クロロ - 8 - ( 3 , 5 - ジフルオロ - フェノキシ ) - 2 - ピペラジン - 1 - イル - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - キノリン、  
 3 - クロロ - 8 - ( 3 - フルオロ - フェノキシ ) - 2 - ピペラジン - 1 - イル - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - キノリン、  
 3 - クロロ - 8 - ( 3 - クロロ - 2 - フルオロ - フェノキシ ) - 2 - ピペラジン - 1 - イル - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - キノリン、  
 3 - クロロ - 7 - ( 2 - クロロ - フェノキシ ) - 2 - ピペラジン - 1 - イル - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - シクロペンタ [ b ] - ピリジン、および  
 3 - クロロ - 7 - ( 3 - クロロ - フェノキシ ) - 2 - ピペラジン - 1 - イル - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - シクロペンタ [ b ] - ピリジン。

# 【 0 1 1 8 】

本発明の実施形態を、以下の実施例によって例示する。しかし、本発明の実施形態は、当業者にそれらの他の変形形態が知られるところとなり、またはこの開示に照らして明らかとなるので、これらの実施例の具体的な詳細に限定されないことを理解されたい。

10

20

30

40

50



## 【実施例】

## 【0119】

別段の指定がない限り、出発材料は一般に、Aldrich Chemicals Co. (米ウイスコンシン州ミルウォーキー)、Lancaster Synthesis, Inc. (米ニューハンプシャー州Windham)、Acros Organics (米ニュージャージー州フェアローン)、Maybridge Chemical Company, Ltd. (英コーンウォール)、Tyger Scientific (米ニュージャージー州プリンストン)、およびAstraZeneca Pharmaceuticals (英ロンドン)などの、商業的な供給元から入手可能である。

## 【0120】

## 一般的な実験手順

NMRスペクトルは、Varian Unity (商標) 400 (Varian Inc.、カリフォルニア州パロアルトから入手可能) によって、プロトンについて室温にて400 MHzで記録した。化学シフトは、内部基準としての残りの溶媒に対する百万分率( )で表す。ピーク形状は、以下のとおりに表示する。すなわち、s: 一重線、d: 二重線、t: 三重線、q: 四重線、m: 多重線、br s: ブロード一重線、2s: 2本の一重線。大気圧化学イオン化質量スペクトル(APCI)は、Fisons (商標) Platform II Spectrometer (キャリアガス: アセトニトリル: Micromass Ltd、英マンチェスターから入手可能) によって得た。化学イオン化質量スペクトル(CI)は、Hewlett-Packard (商標) 5989装置 (アンモニア電離、PBMS: Hewlett-Packard Company、カリフォルニア州パロアルトから入手可能) によって得た。エレクトロスプレーイオン化質量スペクトル(ES)は、Waters (商標) ZMD装置 (キャリアガス: アセトニトリル: Waters Corp.、米マサチューセッツ州ミルフォードから入手可能) によって得た。塩素または臭素含有イオンの強度を記載する場合では、想定される強度比が認められたが( $^{35}\text{Cl} / ^{37}\text{Cl}$ 含有イオンで約3:1および $^{79}\text{Br} / ^{81}\text{Br}$ 含有イオンで1:1)、弱い方の質量イオンの強度のみを示す。場合によっては、典型となる $^1\text{H}$  NMRピークのみを示す。MSピークは、すべての実施例について報告する。旋光は、ナトリウムのD線( $\lambda = 589\text{nm}$ )を使用して、PerkinElmer (商標) 241旋光計 (PerkinElmer Inc.、米マサチューセッツ州ウェルズリーから入手可能) によって、示した温度で測定したものであり、 $[\alpha]_{\text{D}}^{25}$ 、濃度( $c = \text{g} / 100\text{mL}$ )、および溶媒のとおりに報告する。

## 【0121】

カラムクロマトグラフィーは、Baker (商標) シリカゲル(40  $\mu\text{m}$ 、J. T. Baker、米ニュージャージー州フィリップスバーグ)またはSilica Gel 50 (EM Sciences (商標)、米ニュージャージー州Gibbstown)を用い、ガラスカラムまたはFlash 40 Biotage (商標)カラム (ISC, Inc.、米コネティカット州シェルトン)において低窒素圧力下で実施した。

## 【0122】

分取薄層クロマトグラフィーは、AnaltechシリカゲルGFを使用し、UV 254インジケータ (Analtech Inc.、米デラウェア州ニューアーク) 20 cm  $\times$  20 cm  $\times$  1 mmプレートをを用いて実施した。必要なときは複数のプレートを使用する。示した溶媒でプレートから溶離した後、紫外光下で所望のバンドに印を付け、切り離した。示した溶媒を使用して、シリカから所望の生成物を抽出する。

## 【0123】

ラセミ化合物または鏡像異性体を多く含む化合物は、Chiralpak (商標) ADカラム (寸法4.6 mm  $\times$  25 cm) によって分離した。Chiralpak (商標) ADカラムは、Daicel (商標) から入手可能である。

## 【0124】

本明細書では、以下の頭字語は、対応する意味を有する。

T F A - トリフルオロ酢酸

T H F - テトラヒドロフラン

T L C - 薄層クロマトグラフィー

D M F - ジメチルホルムアミド

B O C - t e r t - ブトキシカルボニル

d b a - ジベンズ [ a , h ] アントラセン

B I N A P - 2 , 2 ' - ビス ( ジフェニルホスフィノ ) - 1 , 1 ' - ビナフチル

D E A D - アゾジカルボン酸ジエチル

【 0 1 2 5 】

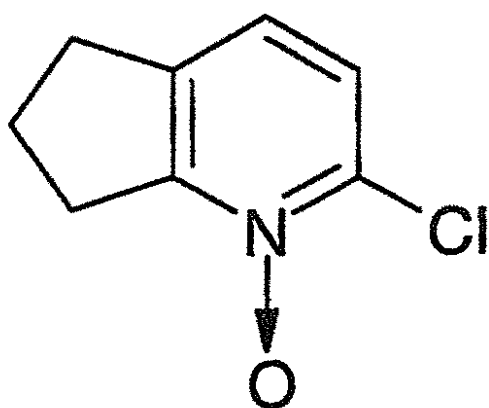
中間体の調製

10

中間体 2 - クロロ - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - シクロペンタ [ b ] ピリジン N - オキシ  
ド ( I - 1 a ) の調製 :

【 0 1 2 6 】

【 化 1 0 】



20

I-1a

2 - クロロ - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - シクロペンタ [ b ] ピリジン ( 2 9 5 m g 、 1 . 9 2 1 m m o l ) を 3 m L の  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  に溶かした攪拌溶液に、m - クロロ過安息香酸 7 0 % ( 5 2 0 . 9 m g 、 2 . 1 1 3 m m o l ) を 5 m L の  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  に溶かした溶液を滴下し、得られる溶液を室温で終夜攪拌した。反応混合物を  $\text{NaHCO}_3$  の飽和水溶液で失活させ、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  層を分離した。次いで水相を  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ( 3 回 ) で抽出し、有機抽出物を合わせてブラインで洗浄し、次いで無水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥させた。減圧下で溶媒を除去した後、残渣を分取 T L C ( 7 0 % E t O A c / ヘキサンを溶離液とする ) によって精製して、表題化合物 ( I - 1 a ) を得た。

30

M S 計算値 = 1 6 9 . 9 1 、 M S + 1 実測値 = 1 7 0 . 0

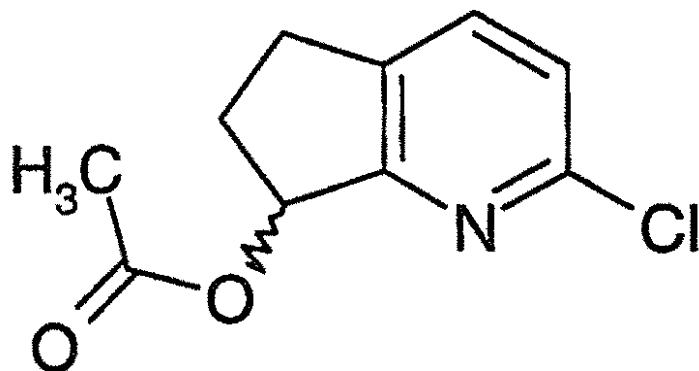
【 0 1 2 7 】

中間体酢酸 2 - クロロ - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - シクロペンタ [ b ] ピリジン - 7 -  
イルの調製 ( I - 1 b ) :

40

【 0 1 2 8 】

【化 1 1】



10

I-1b

冷却器を備え付けた丸底フラスコにおいて、中間体 (I - 1 a : 249.7 mg、1.472 mmol) を 6 mL の無水酢酸に溶解させ、110 で終夜加熱した。反応混合物を冷まし、減圧下で溶媒を除去した。得られる残渣を  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  に溶解させ、 $\text{NaHCO}_3$  (2回) の飽和水溶液およびブライン (1回) で次々に洗浄した。無水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥させた後、減圧下で溶液を除去し、分取 TLC (20% の EtOAc / ヘキサンを溶離液とする) によって精製して、表題化合物 (I - 1 b) を得た。

20

MS 計算値 = 211.65、MS + 1 実測値 = 212.0

【0129】

ラセミの酢酸をカラム Chiralpak AS (寸法 4.6 mm × 25 cm) で分離した。移動相は、改質剤なしで 85% のヘプタンおよび 15% の EtOH を含むものであった。流速は、1 mL / 分に設定した。

酢酸 7 (S) 2 - クロロ - 6, 7 - ジヒドロ - 5 H - シクロペンタ [b] ピリジン - 7 - イル :

MS 計算値 = 211.65、MS + 1 実測値 = 212.0

酢酸 7 (R) 2 - クロロ - 6, 7 - ジヒドロ - 5 H - シクロペンタ [b] ピリジン - 7 - イル :

30

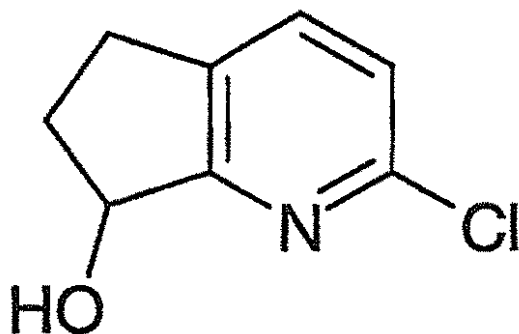
MS 計算値 = 211.65、MS + 1 実測値 = 212.0

【0130】

中間体 2 - クロロ - 6, 7 - ジヒドロ - 5 H - シクロペンタ [b] ピリジン - 7 - オールの調製 (I - 1 c) :

【0131】

【化 1 2】



40

I-1c

50

中間体 I - 1 b ( 233.6 mg、1.104 mmol ) を 3.7 mL のメタノールに溶かした溶液に、 $K_2CO_3$  の 10% 水溶液 ( 366 mg、2.649 mmol、3.7 mL の  $H_2O$  ) を加え、混合物を室温で終夜攪拌した。反応混合物を  $CH_2Cl_2$  ( 5 回 ) で抽出し、ブラインで洗浄し、無水  $MgSO_4$  で乾燥させた。減圧下で溶媒を除去した後、残渣を分取 TLC ( 25% の EtOAc / ヘキサンを溶離液とする ) によって精製して、表題化合物 ( I - 1 c ) を得た。

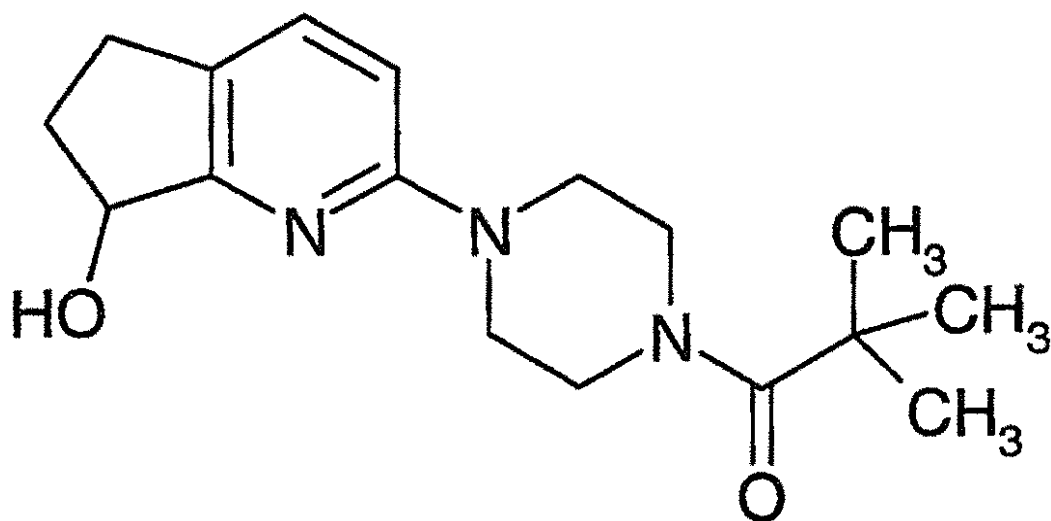
MS 計算値 = 169.91、MS + 1 実測値 = 170.0

【 0132 】

中間体 2 - [ 4 - ( 2, 2 - ジメチルプロパノイル ) ピペラジン - 1 - イル ] - 6, 7 - ジヒドロ - 5 H - シクロペンタ [ b ] ピリジン - 7 - オール ( I - 1 d ) の調製：

【 0133 】

【 化 13 】



I-1d

中間体 I - 1 c ( 163.0 mg、0.961 mmol )、ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル ( 232.6 mg、1.249 mmol )、 $Pd_2(dba)_3$  ( 17.6 mg、0.0192 mmol )、BINAP ( 23.9 mg、0.0384 mmol )、およびナトリウム tert - ブトキシド ( 129.3 mg、1.346 mmol ) を、窒素雰囲気中で、予備乾燥した反応バイアルに加えた。3 mL の無水トルエンに溶解させた後、反応混合物を攪拌し、80 で終夜加熱した。冷却後、反応液をセライトで濾過し、EtOAc で洗浄し、真空中で溶媒を除去した。残渣を分取 TLC ( 40% の EtOAc / ヘキサンを溶離液とする ) によって精製して、100 mg ( 4 ステップの合成で収率 14.8% ) の表題化合物 ( I - 1 d ) を得た。

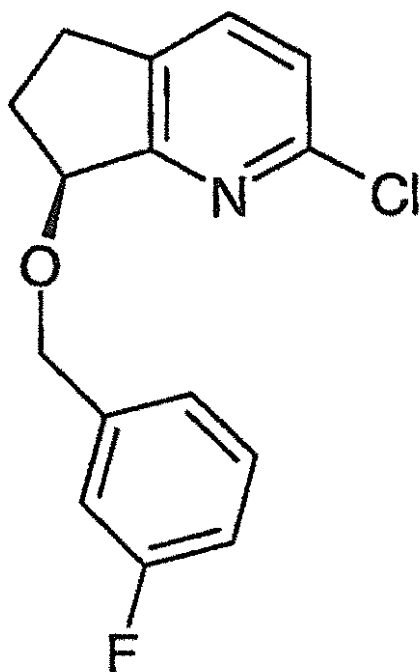
MS 計算値 = 319.41、MS + 1 実測値 = 320.2

【 0134 】

中間体 ( 7 S ) - 2 - クロロ - 7 - [ ( 3 - フルオロベンジル ) オキシ ] - 6, 7 - ジヒドロ - 5 H - シクロペンタ [ b ] ピリジン ( I - 2 a ) の調製：

【 0135 】

## 【化 1 4】



I-2a

N<sub>2</sub> 雰囲気中で、中間体 I - 1 c (30.0 mg、0.177 mmol) の (S) 鏡像異性体、1 - ブロモメチル - 3 - フルオロ - ベンゼン (57 mg、0.301 mol)、水素化ナトリウム 60% (28 mg、0.707 mmol)、およびヨウ化テトラブチルアンモニウム (0.7 mg、1.77 × 10<sup>-3</sup> mmol) を予備乾燥したバイアルに加えた。次いで、試薬を 2 mL の無水 DMF に溶解させ、室温で終夜攪拌した。反応混合物に水を加え、次いで EtOAc (3 回) で抽出した。有機抽出物を合わせて H<sub>2</sub>O (2 回) およびブライン (1 回) で次々に洗浄し、次いで無水 MgSO<sub>4</sub> で乾燥させた。真空中で溶媒を除去し、残渣を分取 TLC (20% の EtOAc / ヘキサンを溶離液とする) によって精製して、表題化合物 (I - 2 a) を得た。この化合物の合成に使用した中間体 I - 1 c の (S) 鏡像異性体は、出発材料が 1 - 1 b の調製に記載のとおり得られた中間体 I - 1 b の (S) 鏡像異性体であるとはいえ、1 - 1 c の調製に記載のとおり得たものである。

## 【0136】

中間体 (7S) - 2 - クロロ - 7 - (2,3 - ジクロロフェノキシ) - 6,7 - ジヒドロ - 5H - シクロペンタ [b] ピリジン (I - 3 a) の調製：

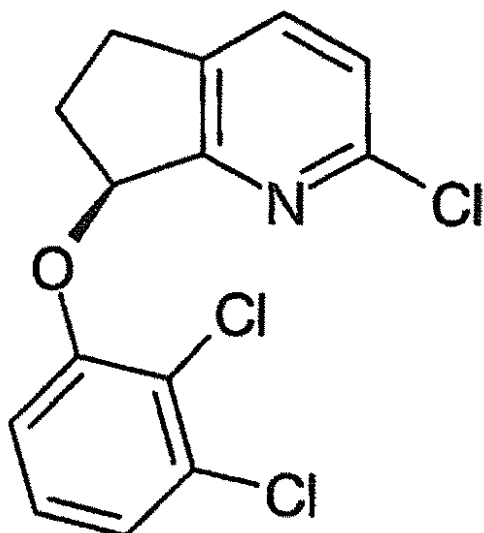
## 【0137】

10

20

30

【化 15】



I-3a

10

中間体 I - 1 c の ( R ) 鏡像異性体 ( 30 . 0 m g 、 0 . 177 m m o l ) および 2 , 3 - ジクロロ - フェノール ( 57 . 7 m g 、 0 . 354 m m o l ) を、N<sub>2</sub> 雰囲気中で、予備乾燥した反応バイアル中の 2 m L の無水 T H F に溶解させた。ポリマー結合型トリフェニルホスフィン ( 154 m g 、 使用量 2 . 3 m m o l / g 、 0 . 354 m m o l ) を加え、混合物を室温で 30 分間攪拌した。次いで反応混合物を 0 °C に冷却し、D E A D ( トルエン中 40 % 、 161 μ L 、 0 . 354 m m o l ) を導入し、次いで一晩かけて室温に到達するようにした。T H F で洗浄しながら樹脂を濾別し、真空中で溶媒を除去し、残渣を分取 T L C ( 30 % の E t O A c / ヘキサンを溶離液とする ) によって精製して、表題化合物 ( I - 3 a ) を得た。M S 計算値 = 314 . 60、M S + 1 実測値 = 314 . 1

20

【 0138】

実施例 1 は、m が 1 であり、n が 1 であり、R<sup>2</sup> が水素である式 ( I ) の化合物の調製を例示するものである。

30

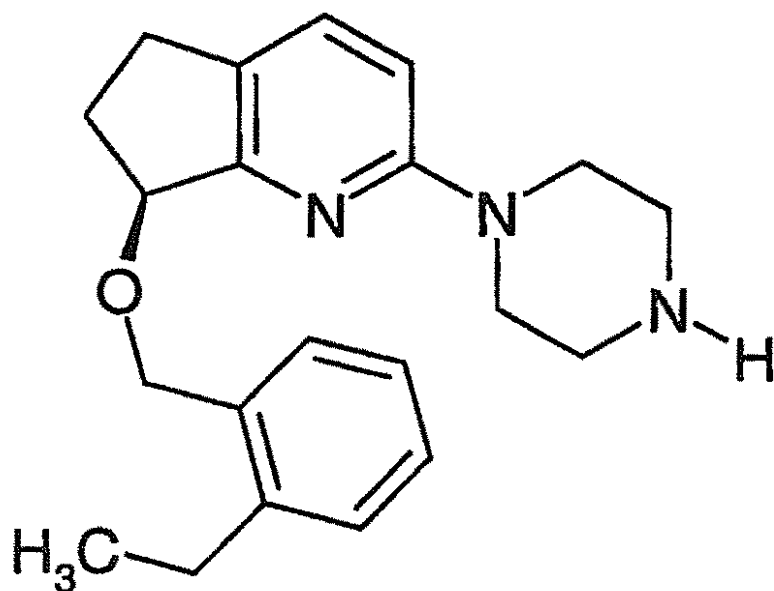
【 0139】

( 実施例 1 )

( 7 S ) - 7 - [ ( 2 - エチルベンジル ) オキシ ] - 2 - ピペラジン - 1 - イル - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - シクロペンタ [ b ] ピリジン ( 1 A - 1 ) の調製 :

【 0140】

## 【化 16】



1A-1

$N_2$  雰囲気中で、中間体 (S) - I - 1 d (25.0 mg、0.0783 mmol)、1-プロモメチル-2-エチル-ベンゼン (26.5 mg、0.133 mmol)、水素化ナトリウム 60% (12.5 mg、0.313 mmol)、およびヨウ化テトラブチルアンモニウム (0.29 mg、 $7.83 \times 10^{-4}$  mmol) を予備乾燥したバイアルに加えた。試薬を 0.6 mL の無水 DMF に溶解させ、反応混合物を週末にかけて室温で攪拌した。混合物に水を加え、次いで EtOAc (3 回) で抽出した。有機抽出物を合わせて  $H_2O$  (2 回) およびブライン (1 回) で次々に洗浄した。無水  $MgSO_4$  で乾燥させた後、真空中で溶媒を除去し、残渣を分取 TLC (20% の EtOAc / ヘキサンを溶離液とする) によって精製して、BOC 保護された (7S) - 7 - [(2-エチルベンジル) オキシ] - 2 - ピペラジン - 1 - イル - 6, 7 - ジヒドロ - 5H - シクロペンタ [b] ピリジンを得た。

## 【0141】

上記の BOC 保護された化合物 (29.7 mg、0.0679 mmol) を 1.5 mL の  $CH_2Cl_2$  に溶かした溶液に、トリフルオロ酢酸 (52.3  $\mu$ L、0.679 mmol) を加え、混合物を室温で終夜攪拌した。真空中で溶媒を除去し、残渣を分取 TLC (10% の MeOH、1% の  $NH_4OH$  /  $CH_2Cl_2$  を溶離液とする) によって精製して、19.3 mg (2 ステップの合成で 73.0%) の表題化合物 (1A-1) を得た。

MS 計算値 = 337.47、MS + 1 実測値 = 338.2

$^1H$  NMR (400 MHz、 $CD_3OD$ ) :  $\delta$  7.44 (d, 1H)、7.33 (d, 1H)、7.21 ~ 7.09 (m, 3H)、6.70 (d, 1H)、4.98 (d, 1H)、4.77 (m, 1H)、4.71 (d, 1H)、3.45 (m, 4H)、2.90 (m, 4H)、2.70 ~ 2.61 (m, 4H)、2.38 ~ 2.29 (m, 1H)、2.09 ~ 2.02 (m, 1H)、1.14 (t, 3H)。

## 【0142】

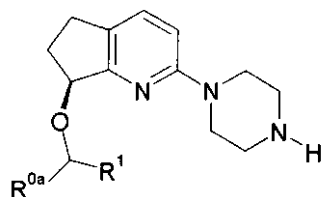
以下の表 1A、1B、および 1C で一覧にした化合物は、市販品として入手でき、当業者によく知られている調製法を使用して調製され、または他の中間体について上述した経路と同様にして調製される適切な出発材料を使用し、化合物 1A-1 の合成について上述したものと類似の手順を使用して調製した。ラセミの中間体から調製した化合物については、ラセミ化合物または鏡像異性体を多く含む化合物をカラム Chiralpak AD (

寸法 4 . 6 mm × 2 5 cm ) で分離した。移動相は、ヘプタンおよび E t O H を改質剤として T F A と共に含むものであった。流速は 1 m L / 分に設定した。

【 0 1 4 3 】

【 表 1 - 1 】

表 1A



実施例 番号	R <sup>0a</sup>	R <sup>1</sup>	MS 計算値	MS 実測値 (M+1)
1A-1	H	2-エチル-フェニル	337.47	338.2
1A-2	H	フェニル	309.41	310.2
1A-3	H	ナフタレン-1-イル	359.47	360.2
1A-4	H	キノリン-5-イル	360.46	361.1
1A-5	H	キノリン-8-イル	360.46	361.1
1A-6	H	2-クロロ-フェニル	343.86	344.1
1A-7	H	3-クロロ-フェニル	343.86	344.1
1A-8	H	2-フルオロ-フェニル	327.40	328.2
1A-9	H	3-フルオロ-フェニル	327.40	328.2
1A-10	H	3-ブロモ-フェニル	388.31	389.9
1A-11	H	2-メチル-フェニル	323.44	324.4
1A-12	H	3-メチル-フェニル	323.44	324.2
1A-13	H	2-イソプロピル-フェニル	351.49	352.1
1A-14	H	2-トリフルオロメチル-フェニル	377.41	378.2
1A-15	H	3-トリフルオロメチル-フェニル	377.41	378.2
1A-16	H	2-シアノ-フェニル	334.42	335.2
1A-17	H	3-シアノ-フェニル	334.42	335.2
1A-18	H	2-トリフルオロメトキシ-フェニル	393.41	394.2
1A-19	H	3-トリフルオロメトキシ-フェニル	393.41	394.2
1A-20	H	2-(フルオロメチル)-フェニル	375.42	376.2
1A-21	H	3-(フルオロメチル)-フェニル	375.42	376.2
1A-22	H	3-フェノキシ-フェニル	401.51	402.3
1A-23	H	3-ベンジルオキシ-フェニル	415.53	416.2
1A-24	H	3-(p-フルオロフェノキシ)-フェニル	419.50	420.2
1A-25	H	3-(トリフルオロメチル-チオ)-フェニル	409.47	410.1
1A-26	H	ビフェニル-2-イル	385.51	386.2
1A-27	H	4'-(トリフルオロメチル)ビフェニル-2-イル	453.51	454.2

【 0 1 4 4 】



【表 1 - 2】

実施例 番号	R <sup>0a</sup>	R <sup>1</sup>	MS 計算値	MS 実測値 (M+1)
1A-28	H	3-(6-ブロモ-2-クロロ-ピリミ ジン 4-アミノ)-フェニル	515.84	515.1
1A-29	H	4-(N-メチル(メタンスルホン- アミド))-フェニル	416.54	417.2
1A-30	H	2-(2,2,2-トリフルオロアセト アミド)-フェニル	420.43	421.2
1A-31	H	ピラゾール-1-イル-フェニル	375.47	376.2
1A-32	H	[1,2,4]トリアゾール-1-イル-フ ェニル	376.46	377.2
1A-33	H	3-ベンズアミド	352.44	353.2
1A-34	H	3-(N-メチルベンズアミド)	366.46	367.2
1A-35	N	2,4-ジフルオロフェニル	345.39	346.2
1A-36	H	2,3-ジフルオロフェニル	345.39	346.2
1A-37	H	2,5-ジフルオロフェニル	345.39	346.0
1A-38	H	3,5-ジフルオロフェニル	345.39	346.2
1A-39	H	2,6-ジフルオロフェニル	345.39	346.2
1A-40	H	2,5-ジクロロフェニル	378.30	378.1
1A-41	H	2,6-ジクロロフェニル	378.30	378.1
1A-42	H	2,3-ジクロロフェニル	378.30	378.1
1A-43	H	2-クロロ-6-フルオロフェニル	361.85	362.1
1A-44	H	3-クロロ-2-フルオロフェニル	361.85	362.4
1A-45	H	2,3-ジメチルフェニル	337.46	338.2
1A-46	H	2,6-ジメチルフェニル	337.46	338.2
1A-47	H	3,5-ジメチルフェニル	337.46	338.2
1A-48	H	3,5-ビス-トリフルオロメチル フェニル	445.41	446.1
1A-49	H	2,5-ビス-トリフルオロメチル フェニル	445.41	446.1
1A-50	H	3,5-ジメトキシフェニル	369.46	370.2
1A-51	H	2,3-ジメトキシフェニル	369.46	370.2
1A-52	H	3-フルオロ-5-メチルフェニル	341.43	342.2
1A-53	H	2-フルオロ-3-メチルフェニル	341.43	342.0
1A-54	H	5-フルオロ-2-メチルフェニル	341.43	342.2
1A-55	H	3-フルオロ-2-メチルフェニル	341.43	342.2
1A-56	H	5-クロロ-2-メチルフェニル	357.88	358.2
1A-57	H	5-フルオロ-2-トリフルオロメ チル-フェニル	395.40	396.2
1A-58	H	2-フルオロ-6-トリフルオロメ チル-フェニル	395.40	396.2
1A-59	H	2-フルオロ-3-トリフルオロメ チル-フェニル	395.40	396.2
1A-60	H	3-フルオロ-2-トリフルオロメ チル-フェニル	395.40	396.2
1A-61	H	2-クロロ-5-トリフルオロメチ ル-フェニル	411.85	412.1
1A-62	H	2-クロロ-5-メトキシ-フェニル	373.88	374.1

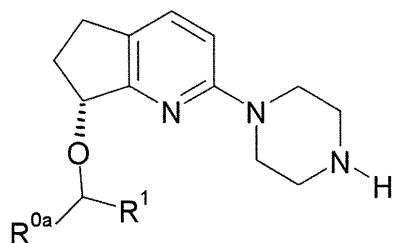
【表 1 - 3】

実施例 番号	R <sup>0a</sup>	R <sup>1</sup>	MS 計算値	MS 実測値 (M+1)
1A-63	H	2-メトキシ-5-アセチル-フェニ ル	381.47	382.2
1A-64	H	4'-クロロ-4-メトキシ-ビフェ ニル	449.98	450.2
1A-65	H	2,3,5-トリフルオロフェニル	363.38	364.1
1A-66	H	2-クロロ-3,6-ジフルオロフェ ニル	379.84	380.1
1A-67	H	2-エチル-3,5-ジフルオロフェ ニル	373.44	374.1
1A-68	H	2-メチル-3,5-ジフルオロフェ ニル	359.42	360.2
1A-69	H	6-フルオロ-4H-ベンゾ[1,3]ジ オキシン-8-イル	385.44	386.2
1A-70	H	6,7-ジクロロ-4H-ベンゾ[1,3]- ジオキシン-8-イル	436.34	436.1
1A-71	CH <sub>3</sub>	2-クロロフェニル	357.88	358.0
1A-72	(S)CH <sub>3</sub>	2-クロロフェニル	357.88	358.0
1A-73	(R)CH <sub>3</sub>	2-クロロフェニル	357.88	358.0
1A-74	CH <sub>3</sub>	3-クロロフェニル	357.88	358.0
1A-75	CH <sub>3</sub>	2-フルオロフェニル	341.43	342.1
1A-76	CH <sub>3</sub>	3-フルオロフェニル	341.43	342.1
1A-77	CH <sub>3</sub>	2-メチルフェニル	337.46	338.1
1A-78	CH <sub>3</sub>	3-メチルフェニル	337.46	338.1
1A-79	H	ピリジン-3-イル	310.40	311.2
1A-80	H	ピリジン-6-イル	310.40	311.2
1A-81	H	3,5-ジメチル-イソキサゾール- 4-イル	328.41	329.2
1A-82	H	6-クロロ-ピリジン-3-イル	344.84	345.1
1A-83	H	3-メチル-ピリジン-2-イル	324.43	325.2
1A-84	H	3-(N-モルホリン-4-イル-ベン ズアミド)	437.54	438.2

【 0 1 4 6 】

## 【表 2】

表 1B

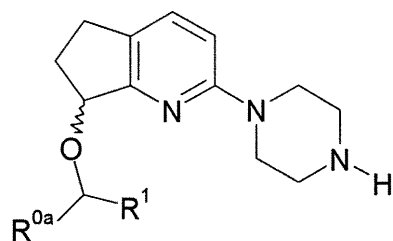


実施例番号	R <sup>0a</sup>	R <sup>1</sup>	MS 計算値	MS 実測値 (M+1)
1B-1	CH <sub>3</sub>	3-クロロフェニル	357.88	358.4
1B-2	CH <sub>3</sub>	2-クロロフェニル	357.88	358.4

【 0 1 4 7 】

## 【表 3】

表 1C



実施例番号	R <sup>0a</sup>	R <sup>1</sup>	MS 計算値	MS 実測値 (M+1)
1C-1	H	2-クロロ-フェニル	343.86	344.1
1C-2	H	3-クロロ-フェニル	343.86	344.1
1C-3	H	4-クロロ-フェニル	343.86	344.1
1C-4	H	2-フルオロ-フェニル	419.50	420.2
1C-5	H	2-ブromo-フェニル	388.31	389.9
1C-6	H	2-シアノ-フェニル	334.42	335.2
1C-7	H	3-シアノ-フェニル	334.42	335.1
1C-8	H	4-シアノ-フェニル	334.42	335.1
1C-9	H	2-メトキシ-フェニル	339.44	340.4

【 0 1 4 8 】

実施例 2 は、m が 1 であり、n が 1 であり、R<sup>2</sup> がメチルである式 (I) の化合物の調製を例示するものである。

【 0 1 4 9 】

( 実施例 2 )

( 7 S ) - 7 - [ ( 3 - フルオロベンジル ) オキシ ] - 2 - [ ( 2 R ) - 2 - メチルピペラジン - 1 - イル ] - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - シクロペンタ [ b ] ピリジン ( 2 A - 1 ) の調製 :

【 0 1 5 0 】

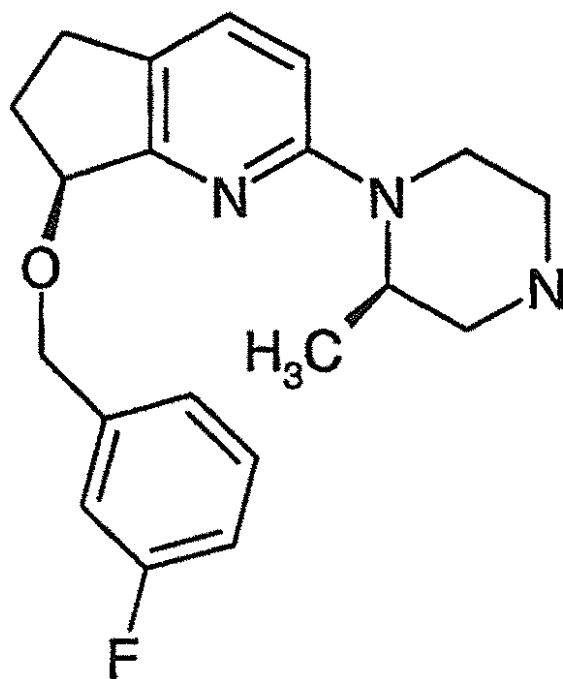
10

20

30

40

【化 17】



2A-1

$N_2$  雰囲気中で、中間体 I - 2a (47.1 mg、0.169 mmol)、(R) - 3 - メチル - ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル (43.9 mg、0.220 mmol)、 $Pd_2(dba)_3$  (3.1 mg、 $3.38 \times 10^{-3}$  mmol)、BINAP (4.2 mg、 $6.76 \times 10^{-3}$  mmol)、およびナトリウム tert - ブトキシド (21.1 mg、0.220 mmol) を予備乾燥した反応バイアルに加えた。次いでその試薬を 2 mL の無水トルエンに溶解させ、還流温度で終夜攪拌した。反応混合物を冷まし、次いで EtOAc で洗浄しながらセライトで濾過した。次いで、真空中で溶媒を除去し、残渣を分取 TLC (33% の EtOAc / ヘキサンを溶離液とする) によって精製して、BOC - 保護された (7S) - 7 - [(3 - フルオロベンジル) オキシ] - 2 - [(2R) - 2 - メチルピペラジン - 1 - イル] - 6, 7 - ジヒドロ - 5H - シクロペンタ [b] ピリジンを得た。

【0151】

上記の BOC 保護された化合物 (36.8 mg、0.0833 mmol) を 2 mL の  $CH_2Cl_2$  に溶かした溶液に、トリフルオロ酢酸 (150  $\mu$ L) を加え、反応混合物を室温で終夜攪拌した。真空中で溶媒を除去し、残渣を分取 TLC (10% MeOH /  $CH_2Cl_2$  を溶離液とする) によって精製した。所望のバンドをプレートから除去した後、10% MeOH、1%  $NH_4OH$  /  $CH_2Cl_2$  の溶液中で攪拌して、TFA 塩状態の生成物を中和した。表題化合物 (2A - 1) を単離して、22.8 mg (3ステップ合成で 37.7%) を得た。

MS 計算値 = 341.43、MS + 1 実測値 = 342.0

$^1H$  NMR (400 MHz、 $CD_3OD$ ) :  $\delta$  7.47 (d, 1H)、7.32 (m, 1H)、7.16 (m, 2H)、6.95 (dt, 1H)、6.69 (d, 1H)、4.78 (m, 2H)、3.96 (M, 1H)、3.20 ~ 3.04 (m, 5H)、2.94 ~ 2.88 (M, 3H)、2.70 ~ 2.72 (m, 1H)、2.34 ~ 2.38 (m, 1H)、2.12 ~ 2.07 (m, 1H)、1.17 (d, 3H)。

【0152】

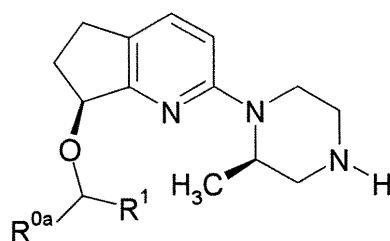
以下の表 2A および 2B で一覧にした化合物は、市販品として入手でき、当業者によく

知られている調製法を使用して調製され、または他の中間体について上述した経路と同様にして調製される適切な出発材料を使用し、化合物 2A-1 の合成について上述したものと類似の手順を使用して調製した。ラセミの中間体から調製した化合物については、ラセミ化合物または鏡像異性体を多く含む化合物をカラム Chiralpak AD (寸法 4.6 mm × 25 cm) で分離した。移動相は、ヘプタンおよび EtOH と共に改質剤として TFA を含むものであった。流速は 1 mL / 分に設定した。

【 0 1 5 3 】

【 表 4 】

表 2A



実施例 番号	R <sup>0a</sup>	R <sup>1</sup>	MS 計算値	MS 実測値 (M+1)
2A-1	H	3-フルオロフェニル	341.43	342.0
2A-2	H	2-クロロフェニル	357.88	358.0
2A-3	H	2-シアノフェニル	348.45	349.0
2A-4	H	3-シアノフェニル	348.45	349.0
2A-5	H	2-トリフルオロメチル-フェニル	391.43	392.0
2A-6	H	2,5-ジフルオロフェニル	359.42	360.1
2A-7	H	2,5-ジクロロフェニル	392.33	391.9
2A-8	H	2-クロロ-5-フルオロフェニル	375.87	376.2
2A-9	H	5-フルオロ-2-メチルフェニル	355.45	356.3
2A-10	H	5-クロロ-2-メチルフェニル	371.91	372.0
2A-11	H	2-フルオロ-5-トリフルオロメチル-フェニル	409.42	410.0
2A-12	H	5-フルオロ-2-トリフルオロメチル-フェニル	409.42	410.0
2A-13	H	2-クロロ-5-トリフルオロメチル-フェニル	425.88	426.0
2A-14	H	2-フルオロフェニル	341.43	342
2A-15	H	3-クロロフェニル	357.88	358
2A-16	H	2-フルオロ-5-クロロフェニル	375.87	376.2
2A-17	H	2-フルオロ-5-シアノフェニル	366.43	367
2A-18	H	2-メチル-5-シアノフェニル	362.47	363

【 0 1 5 4 】

実施例 3 は、m が 1 であり、n が 0 であり、R<sup>2</sup> が水素である式 (I) の化合物の調製を例示するものである。

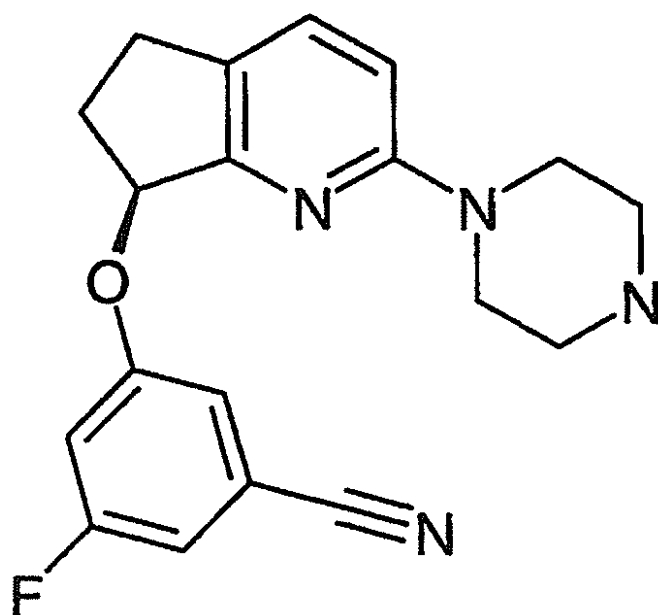
【 0 1 5 5 】

( 実施例 3 )

3 - フルオロ - 5 - { [ ( 7 S ) - 2 - ピペラジン - 1 - イル - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - シクロペンタ [ b ] ピリジン - 7 - イル ] オキシ } ベンゾニトリル ( 3 A - 1 ) の調製 :

【 0 1 5 6 】

【 化 1 8 】



3A-1

中間体 ( R ) - I - 1 d ( 20 . 0 m g 、 0 . 0 6 2 6 m m o l ) および 3 - フルオロ - 5 - ヒドロキシ - ベンゾニトリル ( 17 . 1 m g 、 0 . 1 2 5 ) を、 $N_2$  雰囲気中で、予備乾燥した反応バイアル中の 1 m L の無水 T H F に溶解させた。次いで、ポリマー結合型トリフェニルホスフィン ( 57 . 1 m g 、 使用量 2 . 1 9 m m o l / g 、 0 . 1 2 5 m m o l ) を加え、混合物を室温で 30 分間攪拌した。反応液を 0 に冷却し、D E A D ( トルエン中 40 % 、 56 . 8  $\mu$  L 、 0 . 1 2 5 m m o l ) を加え、反応混合物を一晩かけて室温に到達させた。樹脂を T H F で洗浄しながら濾別し、溶媒を真空中で除去し、次いで残渣を分取 T L C ( 20 % E t O A c / ヘキサンを溶離液とする ) によって精製して、B O C 保護された 3 - フルオロ - 5 - { [ ( 7 S ) - 2 - ピペラジン - 1 - イル - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - シクロペンタ [ b ] ピリジン - 7 - イル ] オキシ } ベンゾニトリルを得た。

【 0 1 5 7 】

上記の B O C 保護された化合物 ( 14 . 0 m g 、 0 . 0 3 1 9 m m o l ) を 0 . 5 m L の  $CH_2Cl_2$  に溶かした溶液に、トリフルオロ酢酸 ( 24 . 6  $\mu$  L 、 0 . 3 1 9 m m o l ) を加え、混合物を室温で終夜攪拌した。真空中で反応溶媒を除去し、得られる残渣を分取 T L C ( 10 % M e O H 、 1 %  $NH_4OH$  /  $CH_2Cl_2$  を溶離液とする ) によって精製して、11 . 4 m g の表題化合物 3 A - 1 ( 2 ステップ合成で 53 . 8 % ) を得た。

M S 計算値 = 338 . 39、M S + 1 実測値 = 339 . 2

$^1H$  NMR ( 400 M H z 、  $CD_3OD$  ) :  $\delta$  7 . 59 ( s , 1 H ) 、 7 . 51 ( d , 1 H ) 、 7 . 31 ( d , 1 H ) 、 7 . 28 ( d , 1 H ) 、 6 . 87 ( m , 1 H ) 、 6 . 77 ( d , 1 H ) 、 5 . 65 ( m , 1 H ) 、 3 . 48 ( m , 4 H ) 、 2 . 99 ( m , 1 H ) 、 2 . 93 ( m , 4 H ) 、 2 . 80 ( m , 1 H ) 、 2 . 56 ( m , 1 H ) 、 2 . 22 ( m , 1 H ) 。

【 0 1 5 8 】

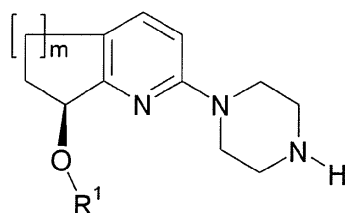
以下の表 3 A 、 3 B 、 および 3 C で一覧にした化合物は、市販品として入手でき、当業者によく知られている調製法を使用して調製され、または他の中間体について上述した経路と同様にして調製される適切な出発材料を使用し、化合物 3 A - 1 の合成について上述

したのと類似の手順を使用して調製した。ラセミの中間体から調製した化合物については、ラセミ化合物または鏡像異性体を多く含む化合物をカラムC h i r a l p a k A D (寸法4 . 6 m m × 2 5 c m ) で分離した。移動相は、ヘプタンおよびE t O Hと共に改質剤としてT F Aを含むものであった。流速は1 m L / 分に設定した。

【 0 1 5 9 】

【表 5 - 1】

表 3A



実施例 番号	m	R <sup>1</sup>	MS 計算値	MS 実測値 (M+1)
3A-1	1	3-フルオロ-5-ベンゾニトリル	338.39	339.2
3A-2	1	2-クロロフェニル	329.83	330.1
3A-3	1	3-クロロフェニル	329.83	330.1
3A-4	1	4-クロロフェニル	329.83	330.1
3A-5	1	2-フルオロフェニル	313.37	314.1
3A-6	1	3-フルオロフェニル	313.37	314.1
3A-7	1	4-フルオロフェニル	313.37	314.1
3A-8	1	2-メチルフェニル	309.41	310.1
3A-9	1	2-エチルフェニル	323.44	324.2
3A-10	1	2-( <i>n</i> -プロピル)フェニル	337.46	338.2
3A-11	1	3-メチルフェニル	309.41	310.1
3A-12	1	3-(イソ-プロピル)フェニル	337.46	338.2
3A-13	1	4-メチルフェニル	309.41	310.1
3A-14	1	2-トリフルオロメチル-フェニル	363.38	364.1
3A-15	1	3-トリフルオロメチル-フェニル	363.38	364.1
3A-16	1	2-シアノフェニル	320.39	321.1
3A-17	1	3-シアノフェニル	320.39	321.1
3A-18	1	4-フェノキシフェニル	387.48	388.2
3A-19	1	3-フェノキシフェニル	387.48	388.2
3A-20	1	2-メトキシフェニル	325.41	326.2
3A-21	1	3-メトキシフェニル	325.41	326.2
3A-22	1	4-( <i>n</i> -プロピルオキシ)フェニル	353.46	354.2
3A-23	1	2-(トリフルオロメトキシ)フェニル	379.38	380.2
3A-24	1	3-(トリフルオロメトキシ)フェニル	379.38	380.2
3A-25	1	2-ベンズアミド	338.41	339.2
3A-26	1	3-ベンズアミド	338.41	339.2
3A-27	1	4-ベンズアミド	338.41	339.2
3A-28	1	[1,3,4]オキサジアゾール-2-イル	363.42	364.1
3A-29	1	ナフタレン-1-イル	345.44	346.1
3A-30	1	7-メチル-ナフタレン-1-イル	359.47	360.2
3A-31	1	2,6-ジフルオロフェニル	331.36	332.1
3A-32	1	2,3-ジフルオロフェニル	331.36	332.1



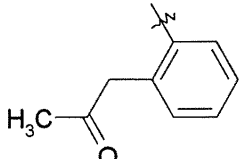
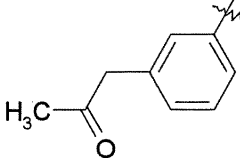
【表 5 - 2】

実施例 番号	m	R <sup>1</sup>	MS 計算値	MS 実測値 (M+1)
3A-33	1	2,5-ジフルオロフェニル	331.36	332.1
3A-34	1	3,5-ジフルオロフェニル	331.36	332.1
3A-35	1	2,6-ジクロロフェニル	364.27	364.1
3A-36	1	2,3-ジクロロフェニル	364.27	364.1
3A-37	1	2,4-ジクロロフェニル	364.27	364.1
3A-38	1	2,5-ジクロロフェニル	364.27	364.1
3A-39	1	3,4-ジクロロフェニル	364.27	364.1
3A-40	1	3,5-ジクロロフェニル	364.27	364.1
3A-41	1	4-ブromo-2-フルオロフェニル	392.27	394.1
3A-42	1	4-クロロ-2-フルオロフェニル	347.82	348.0
3A-43	1	2-クロロ-5-フルオロフェニル	347.82	348.0
3A-44	1	2,6-ジメチルフェニル	323.44	324.1
3A-45	1	2,3-ジメチルフェニル	323.44	324.1
3A-46	1	3,4-ジメチルフェニル	323.44	324.1
3A-47	1	3,5-ジメチルフェニル	323.44	324.1
3A-48	1	2,5-ジメチルフェニル	323.44	324.1
3A-49	1	5-クロロ-2-メチルフェニル	343.86	344.1
3A-50	1	2-クロロ-5-メチルフェニル	343.86	344.1
3A-51	1	2-フルオロ-5-メチルフェニル	327.40	328.1
3A-52	1	5-フルオロ-2-メチルフェニル	327.40	328.1
3A-53	1	2-フルオロ-3-(トリフルオロ メチル)-フェニル	381.37	382.1
3A-54	1	3-クロロ-2-シアノフェニル	354.84	355.0
3A-55	1	2-クロロ-3-シアノフェニル	354.84	355.0
3A-56	1	4-クロロ-2-シアノフェニル	354.84	355.0
3A-57	1	4-ブromo-2-シアノフェニル	399.29	399.3
3A-58	1	4-フルオロ-3-シアノフェニル	338.38	339.3
3A-59	1	3-クロロ-5-シアノフェニル	354.84	355.0
3A-60	1	3-シアノ-5-メチルフェニル	334.42	335.3
3A-61	1	2-フルオロ-6-メチルフェニル	343.40	344.1
3A-62	1	2-(4-クロロベンズアミド)	372.85	373.1
3A-63	1	2,3,6-トリフルオロフェニル	349.35	350.1
3A-64	1	2,3,6-トリメチルフェニル	337.46	338.2
3A-65	1	ピリジン-2-イル	296.37	297.1
3A-66	1	ピリジン-3-イル	296.37	297.1
3A-67	1	6-メチルピリジン-2-イル	310.40	311.2
3A-68	1	6-シアノピリジン-2-イル	321.38	322.0
3A-69	1	5-クロロピリジン-2-イル	330.82	331.1
3A-70	1	5-クロロピリジン-3-イル	330.82	331.1
3A-71	1	3-クロロ-5,6,7,8-テトラヒド ロ-イソキノリン-1-イル	384.91	385.0
3A-72	1	5,6,7,8-テトラヒドロ-ナフタ レン-1-イル	349.47	350.2
3A-73	1	インダン-4-イル	335.45	336.2
3A-74	1	インダン-5-イル	335.45	336.2
3A-75	1	5-メトキシ-インダン-4-イル	365.47	365.9

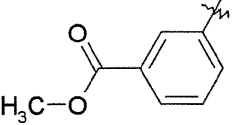
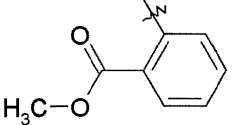
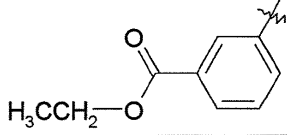
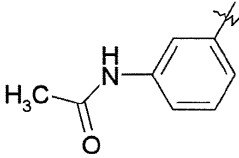
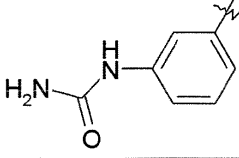
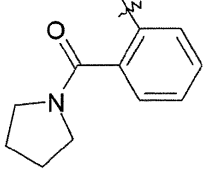
【表 5 - 3】

実施例 番号	m	R <sup>1</sup>	MS 計算値	MS 実測値 (M+1)
3A-76	1	6-フルオロ-インダン-4-イル	353.44	354.2
3A-77	1	2,2-ジメチル-2,3-ジヒドロベンゾフラン-7-イル	365.47	366.1
3A-78	1	1,3-ジヒドロ-インドール-2-オン-7-イル	350.42	351.1
3A-79	1	N-エチル-(1,3-ジヒドロ-インドール-2-オン-4-イル)	378.47	380.2
3A-80	1	1,2-ベンゾイソキサゾール-3(2H)-オン-7-イル	352.39	353.1
3A-81	1	1,3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-オン-4-イル	351.41	352.1
3A-82	1	1,3-ベンゾオキサチオール-2-オン-4-イル	369.44	369.9
3A-83	1	イソキノリン-4-イル	346.43	347.0
3A-84	1	キノリン-8-イル	346.43	347.2
3A-85	1	イソキノリン-5-イル	346.43	347.0
3A-86	1	キノリン-5-イル	346.43	347.0
3A-87	1	2-ブromo-キノリン-8-イル	425.33	424.9
3A-88	1	2-メチル-キノリン-8-イル	360.46	361.0
3A-89	1	5,7-ジクロロ-2-メチル-キノリン-8-イル	429.35	429.1
3A-90	1	7-(n-プロピル)-キノリン-8-イル	388.51	389.2
3A-91	1	2-シアノ-キノリン-8-イル	371.44	372.2
3A-92	1	2-メトキシ-キノリン-8-イル	376.46	377.0
3A-93	1	2-(n-ブチルアミノ)-キノリン-8-イル	417.55	418.2
3A-94	1	2-(フェニルアミノ)-キノリン-8-イル	437.54	437.8
3A-95	1	2-ピペリジン-1-イルキノリン-8-イル	429.57	430.2
3A-96	1	2-モルホリン-4-イルキノリン-8-イル	431.54	432.2
3A-97	1	2-(3,5-ジメチル-ピラゾール-1-イル)キノリン-8-イル	440.55	441.2
3A-98	1	4-クロロ-キノリン-8-イル	380.88	381.1
3A-99	1	1,3-ベンゾオキサゾール-4-イル	336.39	337.0
3A-100	1	2-メチル-1,3-ベンゾオキサゾール-4-イル	350.42	351.1
3A-101	1	2-メチル-1,3-ベンゾチアゾール-7-イル	366.49	367.3
3A-102	2	フェニル	309.41	310.2
3A-103	2	3-クロロフェニル	343.86	344.1
3A-104	2	3-フルオロフェニル	327.40	328.0
3A-105	2	2-ブromoフェニル	388.31	388.1

【表 5 - 4】

実施例 番号	m	R <sup>1</sup>	MS 計算値	MS 実測値 (M+1)
3A-106	2	3-ブロモフェニル	388.31	388.1
3A-107	2	4-メチルフェニル	323.44	324.2
3A-108	2	2-( <i>n</i> -プロピル)フェニル	351.49	352.2
3A-109	2	3-( <i>n</i> -プロピル)フェニル	351.49	352.2
3A-110	2	2-(イソプロピル)フェニル	351.49	352.2
3A-111	2	2-( <i>tert</i> -ブチル)フェニル	365.52	366.2
3A-112	2	3-( <i>tert</i> -ブチル)フェニル	365.52	366.2
3A-113	2	2-( <i>sec</i> -ブチル)フェニル	365.52	366.2
3A-114	2	2-(1-メチルブチル)フェニル	379.54	380.3
3A-115	2	2-シクロペンチルフェニル	377.53	378.2
3A-116	2	2-シクロヘキシルフェニル	391.56	392.3
3A-117	2	3-エチルフェニル	337.46	338.2
3A-118	2	2-[( <i>N,N</i> -ジメチルアミノ)-メチル]フェニル	366.51	367.2
3A-119	2		381.47	382.2
3A-120	2		381.47	382.2
3A-121	2	2-ベンジルフェニル	399.53	400.2
3A-122	2	2-シアノフェニル	334.42	335.1
3A-123	2	3-シアノフェニル	334.42	335.1
3A-124	2	2-メトキシフェニル	339.44	340.2
3A-125	2	2-エトキシフェニル	353.46	354.2
3A-126	2	2-(イソプロピルオキシ)フェニル	367.49	368.2
3A-127	2	3-メトキシフェニル	339.44	340.2
3A-128	2	3-エトキシフェニル	353.46	354.2
3A-129	2	3-( <i>n</i> -ブチルオキシ)フェニル	381.52	382.2
3A-130	2	4-( <i>n</i> -プロピルオキシ)フェニル	367.49	368.2
3A-131	2	3-(トリフルオロメトキシ)フェニル	393.41	394.2
3A-132	2	3-フェノキシフェニル	401.51	402.2
3A-133	2	4-フェノキシフェニル	401.51	402.2
3A-134	2	3-( <i>N,N</i> -ジメチルアミノ)フェニル	352.48	353.2
3A-135	2	3-アセチルフェニル	351.45	352.2
3A-136	2	2-アセチルフェニル	351.45	352.2

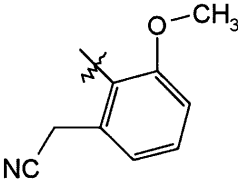
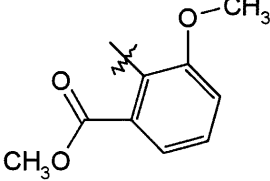
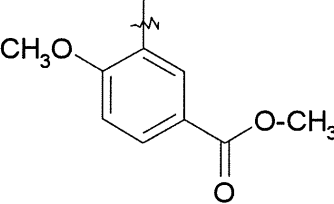
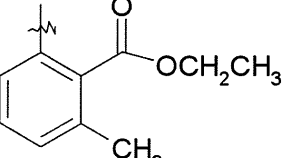
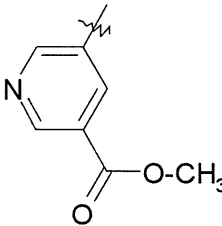
【表 5 - 5】

実施例 番号	m	R <sup>1</sup>	MS 計算値	MS 実測値 (M+1)
3A-137	2		367.48	368.2
3A-138	2		367.48	368.2
3A-139	2		381.47	382.2
3A-140	2		366.46	367.2
3A-141	2		367.45	368.2
3A-142	2	3-ベンズアミド	352.44	353.2
3A-143	2	2-ベンズアミド	352.44	353.2
3A-144	2	N-( <i>n</i> -プロピル)-2-ベンズアミド	394.52	395.2
3A-145	2		406.53	407.2
3A-146	2	3-ビフェニル	385.51	386.2
3A-147	2	2-ビフェニル	385.51	386.2
3A-148	2	2-(1 <i>H</i> -ピロール-1-イル)フェニル	374.48	375.2
3A-149	2	2-イソキサゾール-5-イルフェニル	376.46	377.2
3A-150	2	2-(1,2,3-チアジアゾール-4-イル)フェニル	393.51	394.2
3A-151	2	2,6-ジクロロフェニル	378.30	378.2
3A-152	2	3,5-ジクロロフェニル	378.30	378.2
3A-153	2	2,6-ジフルオロフェニル	345.39	346.2
3A-154	2	2,3-ジフルオロフェニル	345.39	346.1
3A-155	2	2,4-ジフルオロフェニル	345.39	346.1
3A-156	2	2,5-ジフルオロフェニル	345.39	346.1
3A-157	2	3,5-ジフルオロフェニル	345.39	346.2

【表 5 - 6】

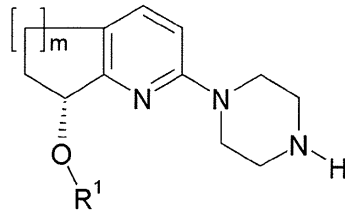
実施例 番号	m	R <sup>1</sup>	MS 計算値	MS 実測値 (M+1)
3A-158	2	2-クロロ-6-フルオロフェニル	361.85	362.1
3A-159	2	3-クロロ-2-フルオロフェニル	361.85	362.1
3A-160	2	4-クロロ-2-フルオロフェニル	361.85	362.1
3A-161	2	4-ブromo-2-フルオロフェニル	406.30	408.0
3A-162	2	2-ブromo-5-フルオロフェニル	406.30	406.1
3A-163	2	2,6-ジメチルフェニル	337.46	338.2
3A-164	2	2-( <i>n</i> -プロピル)-6-メチルフェ ニル	365.52	366.2
3A-165	2	2,3-ジメチルフェニル	337.46	338.2
3A-166	2	3,4-ジメチルフェニル	337.46	338.2
3A-167	2	2,5-ジメチルフェニル	337.46	338.2
3A-168	2	3,5-ジメチルフェニル	337.46	338.2
3A-169	2	5-(イソ-プロピル)-2-メチルフ ェニル	365.52	366.2
3A-170	2	2-(イソ-プロピル)-5-メチルフ ェニル	365.52	366.2
3A-171	2	2-( <i>tert</i> -ブチル)-5-メチルフェ ニル	379.55	380.3
3A-172	2	2-シクロヘキシル-5-メチルフ ェニル	405.58	406.3
3A-173	2	2,5-(ジ-イソ-プロピル)フェニ ル	393.57	394.3
3A-174	2	3-エチル-5-メチルフェニル	351.49	352.2
3A-175	2	2,6-ジメトキシフェニル	369.46	370.2
3A-176	2	2,3-ジメトキシフェニル	369.46	370.2
3A-177	2	3,5-ジメトキシフェニル	369.46	370.2
3A-178	2	2-クロロ-6-メチルフェニル	357.88	358.2
3A-179	2	2-クロロ-5-メチルフェニル	357.88	358.2
3A-180	2	5-クロロ-2-メチルフェニル	357.88	358.2
3A-181	2	5-フルオロ-2-メチルフェニル	341.43	342.2
3A-182	2	2-フルオロ-3-(トリフルオロ メチル)-フェニル	395.40	396.1
3A-183	2	2-クロロ-3-(トリフルオロメ チル)-フェニル	411.85	412.1
3A-184	2	2-フルオロ-5-(トリフルオロ メチル)-フェニル	395.40	396.2
3A-185	2	2-クロロ-5-(トリフルオロメ チル)-フェニル	411.85	412.1
3A-186	2	2-クロロ-5-メトキシフェニル	373.88	374.2
3A-187	2	2-フルオロ-6-メトキシフェニ ル	357.43	358.1
3A-188	2	5-メチル-2-メトキシフェニル	353.46	354.2
3A-189	2	3-メトキシ-5-メチルフェニル	353.46	354.2

【表 5 - 7】

実施例 番号	m	R <sup>1</sup>	MS 計算値	MS 実測値 (M+1)
3A-190	2		378.47	379.2
3A-191	2		397.42	398.2
3A-192	2		397.42	398.2
3A-193	2		395.50	396.2
3A-194	2	3-ヒドロキシ-5-アセチルフェ ニル	367.45	368.2
3A-195	2	2-アセチル-3-メトキシフェ ニル	381.47	382.2
3A-196	2	2-アセチル-5-メトキシフェ ニル	381.47	382.2
3A-197	2	2,2-ジメチル-2,3-ジヒドロ-1- ベンゾフラン-7-イル	379.50	380.2
3A-198	2	2,3,6-トリクロロフェニル	412.75	414.0
3A-199	2	2,3,6-トリフルオロフェニル	363.38	364.1
3A-200	2	2-ブロモ-ピリジン-3-イル	389.29	389.1
3A-201	2	2-メチル-ピリジン-3-イル	324.43	325.1
3A-202	2		368.43	369.2
3A-203	2	ピリジン-2-イル	310.40	311.1
3A-204	2	6-メチル-ピリジン-2-イル	324.43	325.1
3A-205	2	2-アセチル-ベンゾフラン-7- イル	391.47	392.2

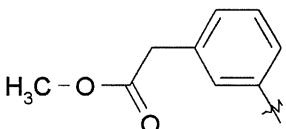
【表 6 - 1】

表3B



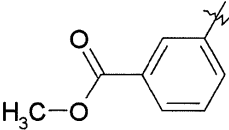
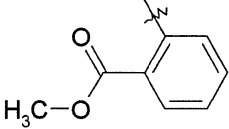
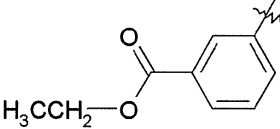
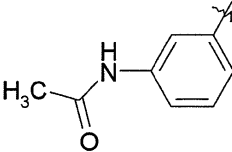
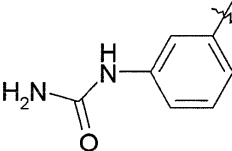
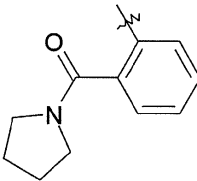
実施例 番号	m	R <sup>1</sup>	MS 計算値	MS 実測値 (M+1)
3B-1	1	2-クロロフェニル	329.83	330.1
3B-2	1	3-クロロフェニル	329.83	330.1
3B-3	1	4-クロロフェニル	329.83	330.1
3B-4	1	2-フルオロフェニル	313.37	314.1
3B-5	1	3-フルオロフェニル	313.37	314.1
3B-6	1	4-フルオロフェニル	313.37	314.1
3B-7	1	2-メチルフェニル	309.41	310.1
3B-8	1	2-エチルフェニル	323.44	324.1
3B-9	1	3-メチルフェニル	309.41	310.1
3B-10	1	4-メチルフェニル	309.41	310.1
3B-11	1	2-トリフルオロメチル-フェ ニル	363.38	364.1
3B-12	1	3-トリフルオロメチル-フェ ニル	363.38	364.1
3B-13	1	2-シアノフェニル	320.39	321.1
3B-14	1	3-シアノフェニル	320.39	321.1
3B-15	1	ナフタレン-1-イル	345.44	346.1
3B-16	1	2,6-ジフルオロフェニル	331.36	332.1
3B-17	1	2,3-ジフルオロフェニル	331.36	332.1
3B-18	1	2,5-ジフルオロフェニル	331.36	332.1
3B-19	1	3,5-ジフルオロフェニル	331.36	332.1
3B-20	1	2,6-ジクロロフェニル	364.27	364.1
3B-21	1	2,3-ジクロロフェニル	364.27	364.1
3B-22	1	2,4-ジクロロフェニル	364.27	364.1
3B-23	1	2,5-ジクロロフェニル	364.27	364.1
3B-24	1	3,4-ジクロロフェニル	364.27	364.1
3B-25	1	3,5-ジクロロフェニル	364.27	364.1
3B-26	1	2,6-ジメチルフェニル	323.44	324.1
3B-27	1	2,3-ジメチルフェニル	323.44	324.1
3B-28	1	2,5-ジメチルフェニル	323.44	324.1
3B-29	1	3,4-ジシアノフェニル	345.40	346.2
3B-30	1	2-クロロ-5-メチルフェニル	343.86	344.0
3B-31	1	2-フルオロ-5-メチルフェニル	327.40	328.1
3B-32	1	2-フルオロ-3-トリフルオロメ チル-フェニル	381.37	382.1
3B-33	1	4-クロロ-2-シアノフェニル	354.84	355.1
3B-34	1	4-ブromo-2-シアノフェニル	399.29	401.1
3B-35	1	2-シアノ-4-メトキシフェニル	350.42	351.2

【表 6 - 2】

実施例 番号	m	R <sup>1</sup>	MS 計算値	MS 実測値 (M+1)
3B-36	1	3-シアノ-4-フルオロフェニル	338.38	339.2
3B-37	1	2-フルオロ-6-メトキシフェニル	343.40	344.1
3B-38	1	2-(5-メトキシベンズアミド)	368.43	369.2
3B-39	1	ピリジン-2-イル	296.37	297.1
3B-40	1	ピリジン-3-イル	296.37	297.1
3B-41	2	フェニル	309.41	310.2
3B-42	2	3-クロロフェニル	343.86	344.1
3B-43	2	2-ブロモフェニル	388.31	388.1
3B-44	2	3-ブロモフェニル	388.31	388.1
3B-45	2	4-メチルフェニル	323.44	324.1
3B-46	2	2-( <i>n</i> -プロピル)フェニル	351.49	352.2
3B-47	2	2-(イソ-プロピル)フェニル	351.49	352.2
3B-48	2	2-( <i>tert</i> -ブチル)フェニル	365.52	366.2
3B-49	2	2-(1-メチル- <i>n</i> -ブチル)フェニル	379.54	380.2
3B-50	2	2-シクロペンチルフェニル	377.53	378.2
3B-51	2	2-シクロヘキシルフェニル	391.56	392.3
3B-52	2	3-エチルフェニル	337.46	338.2
3B-53	2	3-( <i>n</i> -プロピル)フェニル	351.49	352.2
3B-54	2	3-( <i>tert</i> -ブチル)フェニル	365.52	366.2
3B-55	2		381.47	382.2
3B-56	2	2-ベンジル	399.54	400.2
3B-57	2	2-シアノフェニル	334.42	335.1
3B-58	2	3-シアノフェニル	334.42	335.1
3B-59	2	2-メトキシフェニル	339.44	340.2
3B-60	2	2-エトキシフェニル	353.46	354.2
3B-61	2	2-(イソ-プロピルオキシ)フェニル	367.49	368.2
3B-62	2	3-メトキシフェニル	339.44	340.2
3B-63	2	3-エトキシフェニル	353.46	354.2
3B-64	2	3-( <i>n</i> -ブチルオキシ)フェニル	381.52	382.2
3B-65	2	4-( <i>n</i> -プロピルオキシ)フェニル	367.49	368.2
3B-66	2	3-トリフルオロメトキシフェニル	393.41	394.2
3B-67	2	4-フェノキシ	401.51	402.2
3B-68	2	3-フェノキシ	401.51	402.2
3B-69	2	3-( <i>N,N</i> -ジメチル-アミノ)フェニル	352.48	353.2
3B-70	2	3-アセチルフェニル	351.45	352.2



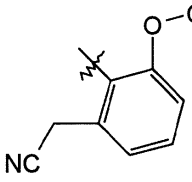
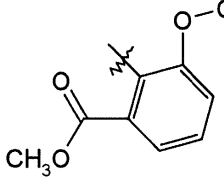
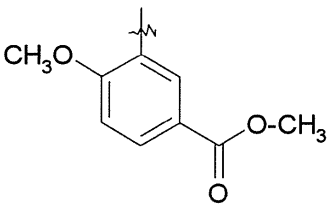
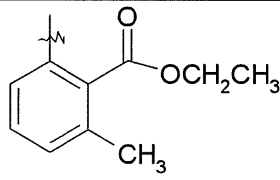
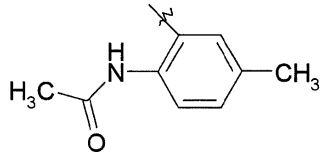
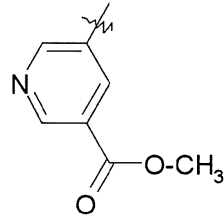
【表 6 - 3】

実施例 番号	m	R <sup>1</sup>	MS 計算値	MS 実測値 (M+1)
3B-71	2		367.45	368.2
3B-72	2		367.45	368.2
3B-73	2		381.47	382.2
3B-74	2		366.46	367.2
3B-75	2		367.45	368.2
3B-76	2	3-ベンズアミド	352.44	353.2
3B-77	2	2-ベンズアミド	352.44	353.2
3B-78	2	N-(n-プロピル)-2-ベンズアミド	394.52	395.2
3B-79	2		406.53	407.2
3B-80	2	2-ビフェニル	385.51	386.2
3B-81	2	3-ビフェニル	385.51	386.2
3B-82	2	2-イソキサゾール-5-イルフェニル	376.46	377.2
3B-83	2	2-(1,2,3-チアジアゾール-4-イル)フェニル	393.51	394.2
3B-84	2	2-(1H-ピロール-1-イル)フェニル	374.49	375.2
3B-85	2	2,6-ジクロロフェニル	378.30	378.1
3B-86	2	3,5-ジクロロフェニル	378.30	378.1
3B-87	2	2,6-ジフルオロフェニル	345.39	346.2
3B-88	2	2,3-ジフルオロフェニル	345.39	346.2
3B-89	2	2,4-ジフルオロフェニル	345.39	346.2
3B-90	2	2,5-ジフルオロフェニル	345.39	346.2
3B-91	2	3,5-ジフルオロフェニル	345.39	346.2

【表 6 - 4】

実施例 番号	m	R <sup>1</sup>	MS 計算値	MS 実測値 (M+1)
3B-92	2	2-クロロ-6-フルオロフェニル	361.85	362.1
3B-93	2	3-クロロ-2-フルオロフェニル	361.85	362.1
3B-94	2	4-クロロ-2-フルオロフェニル	361.85	362.1
3B-95	2	4-ブromo-2-フルオロフェニル	406.30	408.0
3B-96	2	2-ブromo-5-フルオロフェニル	406.30	408.0
3B-97	2	2,6-ジメチルフェニル	337.40	338.2
3B-98	2	2-( <i>n</i> -プロピル)-6-メチルフェ ニル	365.52	366.2
3B-99	2	2,3-ジメチルフェニル	337.46	338.2
3B-100	2	3,4-ジメチルフェニル	337.46	338.2
3B-101	2	2,5-ジメチルフェニル	337.46	338.2
3B-102	2	5-(イソプロピル)-2-メチルフ ェニル	365.52	366.2
3B-103	2	2-(イソプロピル)-5-メチルフ ェニル	365.52	366.2
3B-104	2	2-( <i>tert</i> -ブチル)-5-メチルフェ ニル	379.54	380.3
3B-105	2	2-シクロヘキシル-5-メチルフ ェニル	405.58	406.3
3B-106	2	2,5-ジ-イソプロピル)フェニ ル	393.57	394.3
3B-107	2	3,5-ジメチルフェニル	337.46	338.2
3B-108	2	3-エチル-5-メチルフェニル	351.49	352.2
3B-109	2	2,6-ジメトキシフェニル	369.46	370.2
3B-110	2	2,3-ジメトキシフェニル	369.46	370.2
3B-111	2	3,5-ジメトキシフェニル	369.46	370.2
3B-112	2	2-クロロ-6-メチルフェニル	357.88	358.2
3B-113	2	2-クロロ-5-メチルフェニル	357.88	358.2
3B-114	2	2-フルオロ-5-メチルフェニル	341.43	342.1
3B-115	2	5-クロロ-2-メチルフェニル	357.88	358.1
3B-116	2	2-フルオロ-3-トリフルオロメ チルフェニル	395.40	396.1
3B-117	2	2-クロロ-3-トリフルオロメチ ルフェニル	411.85	412.1
3B-118	2	2-フルオロ-5-トリフルオロメ チルフェニル	395.40	396.2
3B-119	2	2-クロロ-5-トリフルオロメチ ルフェニル	411.85	412.1
3B-120	2	2-クロロ-5-メトキシフェニル	373.88	374.1
3B-121	2	2-フルオロ-6-メトキシフェニ ル	357.43	358.2
3B-122	2	2-メトキシ-5-メチルフェニル	353.46	354.2
3B-123	2	3-メトキシ-5-メチルフェニル	357.88	358.2

【表 6 - 5】

実施例 番号	m	R <sup>1</sup>	MS 計算値	MS 実測値 (M+1)
3B-124	2		351.49	352.2
3B-125	2		397.47	398.2
3B-126	2		397.47	398.2
3B-127	2		395.50	396.2
3B-128	2		380.49	381.2
3B-129	2	3-ヒドロキシ-5-アセチルフエ ニル	367.45	368.2
3B-130	2	2-アセチル-3-メトキシフェニ ル	381.47	382.2
3B-131	2	2-アセチル-5-メトキシフェニ ル	381.47	382.2
3B-132	2	2,2-ジメチル-2,3-ジヒドロ-1- ベンゾフラン-7-イル	379.50	380.2
3B-133	2	2,3,6-トリクロロフェニル	412.75	414.0
3B-134	2	2,3,6-トリフルオロフェニル	363.38	364.1
3B-135	2	5-クロロ-ピリジン-3-イル	344.84	345.1
3B-136	2	2-ブロモ-ピリジン-3-イル	389.30	389.1
3B-137	2	2-メチル-ピリジン-3-イル	324.43	325.1
3B-138	2	2-メチル-ピリジン-3-イル	324.43	325.2
3B-139	2		368.44	369.2

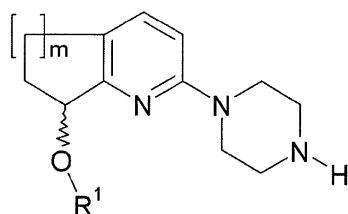
【表 6 - 6】

実施例 番号	m	R <sup>1</sup>	MS 計算値	MS 実測値 (M+1)
3B-140	2	ピリジン-2-イル	310.40	311.3
3B-141	2	2-アセチル-ベンゾフラン-7- イル	391.47	392.2

【 0 1 7 2 】

【表 7 - 1】

表 3C



実施例 番号	m	R <sup>1</sup>	MS 計算値	MS 実測値 (M+1)
3C-1	1	2-クロロフェニル	329.83	330.1
3C-2	1	3-クロロフェニル	329.83	330.1
3C-3	1	2-メチルフェニル	309.41	310.2
3C-4	1	3-メチルフェニル	309.41	310.2
3C-5	1	6-クロロ-ピラジン-2-イル	331.81	332.3
3C-6	2	2-クロロフェニル	343.86	344.1
3C-7	2	3-クロロフェニル	343.86	344.1
3C-8	2	4-クロロフェニル	343.86	344.1
3C-9	2	2-フルオロフェニル	327.40	328.2
3C-10	2	3-フルオロフェニル	327.40	328.2
3C-11	2	4-フルオロフェニル	327.40	328.2
3C-12	2	2-メチルフェニル	323.44	324.2
3C-13	2	2-エチルフェニル	337.46	338.2
3C-14	2	3-メチルフェニル	323.44	324.2
3C-15	2	3-(イソプロピル)フェニル	351.49	352.2
3C-16	2	2-トリフルオロメチル-フェニル	377.41	378.2
3C-17	2	3-トリフルオロメチル-フェニル	377.41	378.2
3C-18	2	2-シアノフェニル	334.42	335.2
3C-19	2	3-シアノフェニル	334.42	335.2
3C-20	2	2-メトキシフェニル	339.44	340.2
3C-21	2	3-ベンズアミド	352.44	353.2
3C-22	2	2,6-ジクロロフェニル	378.30	378.2
3C-23	2	2,4-ジクロロフェニル	378.30	378.2
3C-24	2	2,3-ジクロロフェニル	378.30	378.2
3C-25	2	3,4-ジクロロフェニル	378.30	378.2
3C-26	2	2,5-ジクロロフェニル	378.30	378.2
3C-27	2	3,5-ジクロロフェニル	378.30	378.2
3C-28	2	2,3-ジフルオロフェニル	345.39	346.2
3C-29	2	3-エチル-5-メチルフェニル	351.49	352.2
3C-30	2	2-クロロ-6-メチルフェニル	357.88	358.2
3C-31	2	2-クロロ-5-メチルフェニル	357.88	358.2
3C-32	2	2-フルオロ-6-メトキシフェニル	357.43	358.2
3C-33	2	インダン-4-イル	349.47	350.2
3C-34	2	5,6,7,8-テトラヒドロ-ナフタレン-1-イル	363.50	364.2

【表 7 - 2】

実施例 番号	m	R <sup>1</sup>	MS 計算値	MS 実測値 (M+1)
3C-35	2	ピリジン-3-イル	310.40	311.3
3C-36	2	ピリジン-2-イル	310.40	311.3
3C-37	2	6-メトキシ-ピリジン-2-イル	340.43	341.4
3C-38	2	3-クロロ-ピラジン-2-イル	345.83	346.3
3C-39	2	6-クロロ-ピラジン-2-イル	345.83	346.3
3C-40	2	キノリン-8-イル	360.46	361.2

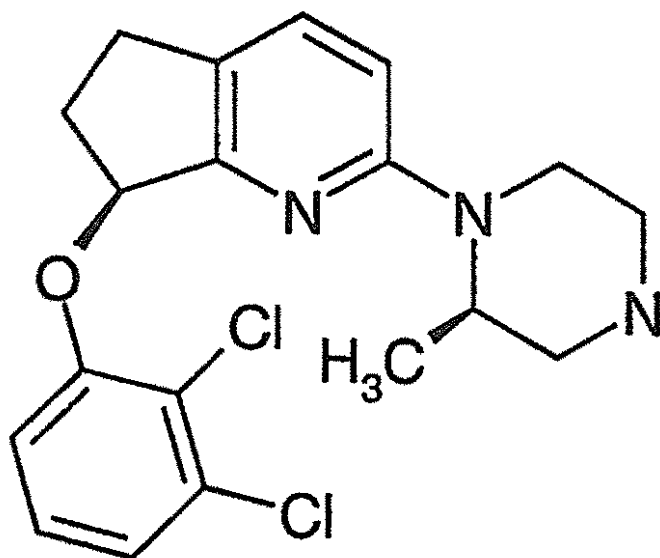
【 0 1 7 4 】

( 実施例 4 )

( 7 S ) - 7 - ( 2 , 3 - ジクロロフェノキシ ) - 2 - [ ( 2 R ) - 2 - メチルピペラジン - 1 - イル ] - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - シクロペンタ [ b ] ピリジン ( 4 A - 1 ) の調製 :

【 0 1 7 5 】

【 化 1 9 】



4A-1

$N_2$  雰囲気中で、中間体 I - 3 a ( 30 . 0 mg、0 . 0954 mmol )、( R ) - 3 - メチル - ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル ( 24 . 8 mg、0 . 124 mmol )、 $Pd_2(dba)_3$  ( 1 . 7 mg、 $1.907 \times 10^{-3}$  mmol )、Amphos ( 1 . 5 mg、 $3.814 \times 10^{-3}$  mmol )、およびナトリウム tert - ブトキシド ( 12 . 8 mg、0 . 134 mmol ) を予備乾燥した反応バイアルに加えた。試薬を 1 mL の無水トルエンに溶解させ、90 で加熱しながら終夜攪拌した。反応混合物を EtOAc で洗浄しながらセライトで濾過し、溶媒を真空中で除去し、次いで残渣を分取 TLC ( 25 % EtOAc / ヘキサンを溶離液とする ) によって精製して、BOC 保護されたものを得た。

【 0 1 7 6 】

上記の BOC 保護された化合物 ( 24 . 9 mg、0 . 0520 mmol ) を 1 . 0 mL の  $CH_2Cl_2$  に溶かした溶液に、トリフルオロ酢酸 ( 59 . 3  $\mu$ L、0 . 520 mmol ) を加え、反応混合物を室温で終夜攪拌した。真空中で溶媒を除去し、残渣を分取 TLC ( 10 % MeOH、1 %  $NH_4OH$  /  $CH_2Cl_2$  を溶離液とする ) によって精製して、10 . 4 mg ( 3 ステップの収率 31 . 1 % ) の表題化合物 ( 4 A - 1 ) を得た。

MS 計算値 = 378 . 30、MS + 1 実測値 = 378 . 2

 $^1H$  NMR ( 400 MHz、 $CDCl_3$  ) : d 7 . 79 ( d , 1 H )、7 . 20 ~ 7 .

0.8 (m, 3H)、6.88 (d, 1H)、5.78 (m, 1H)、4.64 (bs, 1H)、4.04 (d, 1H)、3.62 (t, 1H)、3.53 (d, 1H)、3.38 (m, 2H)、3.17 (m, 2H)、2.90 (m, 1H)、2.56 (m, 1H)、2.36 (m, 1H)、1.32 (d, 3H)。

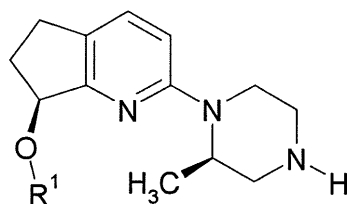
【0177】

以下の表4A、4B、および4Cで一覧にした化合物は、市販品として入手でき、当業者によく知られている調製法を使用して調製され、または他の中間体について上述した経路と同様にして調製される適切な出発材料を使用し、化合物4A-1の合成について上述したのと類似の手順を使用して調製した。ラセミの中間体から調製した化合物については、ラセミ化合物または鏡像異性体を多く含む化合物をカラムChiralpak AD (寸法4.6 mm x 25 cm) で分離した。移動相は、ヘプタンおよびEtOHと共に改質剤としてTFAを含むものであった。流速は1 mL / 分に設定した。

【0178】

【表8】

表 4A

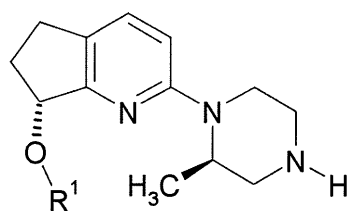


実施例 番号	R¹	MS 計算値	MS 実測値 (M+1)
4A-1	2,3-ジクロロフェニル	378.30	378.2
4A-2	2-クロロフェニル	343.86	344.1
4A-3	3-クロロフェニル	343.86	344.1
4A-4	2-フルオロフェニル	327.40	328.2
4A-5	3-フルオロフェニル	327.40	328.2
4A-6	2-メチルフェニル	323.44	324.2
4A-7	3-メチルフェニル	323.44	324.2
4A-8	2-トリフルオロメチルフェニル	377.41	378.2
4A-9	2-シアノフェニル	334.42	335.2
4A-10	3-シアノフェニル	334.42	335.2
4A-11	3,5-ジフルオロフェニル	345.39	346.2
4A-12	2,5-ジフルオロフェニル	345.39	346.2
4A-13	2,3-ジフルオロフェニル	345.39	346.2
4A-14	2,5-ジメチルフェニル	357.88	358.2
4A-15	2-フルオロ-5-メチルフェニル	341.43	342.2
4A-16	5-フルオロ-2-メチルフェニル	341.43	342.2
4A-17	イソキノリン-8-イル	360.46	361.1
4A-18	2-メチル-キノリン-8-イル	374.48	374.8
4A-19	インダン-4-イル	349.47	350.0
4A-20	6-フルオロ-インダン-4-イル	367.46	368.1
4A-21	6-メチル-ピリジン-2-イル	324.43	325.2

【0179】

【表 9】

表 4B

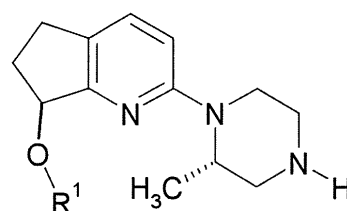


実施例 番号	R <sup>1</sup>	MS 計算値	MS 実測値 (M+1)
4B-1	2-クロロフェニル	343.86	344.1
4B-2	3-クロロフェニル	343.86	344.1
4B-3	2-フルオロフェニル	327.40	328.1
4B-4	3-フルオロフェニル	327.40	328.1
4B-5	2-メチルフェニル	323.44	324.1
4B-6	3-メチルフェニル	323.44	324.1
4B-7	2-トリフルオロメチルフェニル	377.41	378.2
4B-8	2-シアノフェニル	334.42	335.1
4B-9	3-シアノフェニル	334.42	335.1
4B-10	2,5-ジフルオロフェニル	345.39	346.1
4B-11	3,5-ジフルオロフェニル	345.39	346.1
4B-12	2,3-ジフルオロフェニル	345.39	346.1
4B-13	5-フルオロ-2-メチルフェニル	341.43	342.2
4B-14	2-フルオロ-5-メチルフェニル	341.43	342.2
4B-15	2-クロロ-5-メチルフェニル	357.88	358.1
4B-16	6-メチルピリジン-2-イル	324.43	325.2

【 0 1 8 0 】

【表 10】

表 4C



実施例 番号	R <sup>1</sup>	MS 計算値	MS 実測値 (M+1)
4C-1	(S) 2-クロロフェニル	343.86	344.1
4C-2	(R) 2-クロロフェニル	343.86	344.1

【 0 1 8 1 】

以下の化合物は、合成においてN - B o c 脱保護の前にクロル化ステップを加えたことを除き、実施例 2 および 3 と同様に製造した。クロル化は、N C S または当業界で知られている他の試薬を用いて実現することができる。

【 0 1 8 2 】

10

20

30

40

50

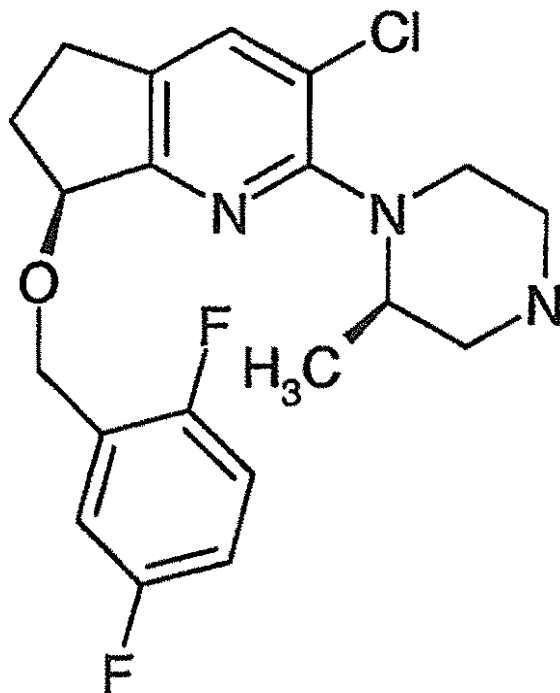


(実施例 5)

3 - クロロ - 7 ( S ) - ( 2 , 5 - ジフルオロ - ベンジルオキシ ) - 2 - ( 2 - ( R ) - メチル - ピペラジン - 1 - イル ) - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - [ 1 ] - ピリジン ( 5 A - 1 ) の調製 :

【 0 1 8 3 】

【 化 2 0 】



5A-1

対応する 4 - [ 7 - ( S ) - ( 2 , 5 - ジフルオロ - ベンジルオキシ - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - [ 1 ] ピリジン - 2 - イル ) - 3 - ( R ) - メチル - ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル ( 実施例 2 の手順に従って調製したもの、20 mg、0.044 mmol ) を、1 mL のアセトニトリル中の NCS ( 6.1 mg、0.046 mmol ) で処理した。混合物を 2 時間還流させ、次いで室温に冷却した。反応混合物を EtOAc で洗浄しながらセライトで濾過し、溶媒を真空中で除去し、次いで残渣を分取 TLC ( 20 % EtOAc / ヘキサンを溶離液とする ) によって精製して、3 - クロロ - ピリジン中間体を得た。その後、上記の 3 - クロロ - ピリジン化合物 ( 7 mg、0.014 mmol ) を 0.5 mL の CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> に溶かした溶液にトリフルオロ酢酸 ( 10.7 μL、0.14 mmol ) を加え、反応混合物を室温で終夜攪拌した。真空中で溶媒を除去し、残渣を分取 TLC ( 10 % MeOH、1 % NH<sub>4</sub>OH / CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> を溶離液とする ) によって精製して、4.3 mg ( 2 ステップの収率 25 % ) の表題化合物 ( 5 A - 1 ) を得た。

MS 計算値 = 393.9、MS + 1 実測値 = 394.2

<sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz、CDCl<sub>3</sub> ) : δ 7.67 ( s, 1 H )、7.20 ~ 7.28 ( m, 1 H )、6.88 ~ 7.15 ( m, 2 H )、4.88 ( m, 2 H )、3.71 ( m, 1 H )、3.1 ~ 2.65 ( m, 9 H )、2.42 ( m, 1 H )、2.18 ( m, 1 H )、1.02 ( d, 3 H )。

【 0 1 8 4 】

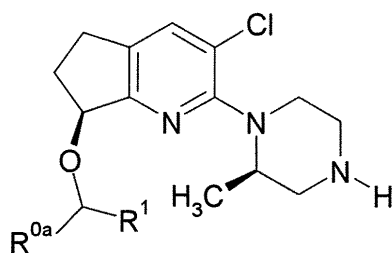
以下の表 5 A および 5 B で一覧にした化合物は、市販品として入手でき、当業者によく知られている調製法を使用して調製され、または他の中間体について上述した経路と同様に調製される適切な出発材料を使用し、化合物 5 A - 1 の合成について上述したのと

類似の手順を使用して調製した。ラセミの中間体から調製した化合物については、ラセミ化合物または鏡像異性体を多く含む化合物をカラムChiralpak AD (寸法4.6 mm × 25 cm) で分離した。移動相は、ヘプタンおよびEtOHと共に改質剤としてTFAを含むものであった。流速は1 mL / 分に設定した。

【0185】

【表11】

表 5A

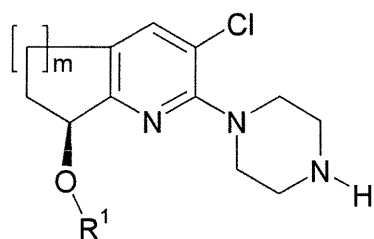


実施例 番号	R <sup>0a</sup>	R <sup>1</sup>	MS 計算値	MS 実測値 (M+1)
5A-1	H	2,5-ジフルオロ-フェニル	393.9	394.2
5A-2	H	2-メチル-5-フルオロフェニル	389.9	390.2
5A-3	H	2-メチル-5-シアノフェニル	396.9	397.2

【0186】

【表12】

表 5B



実施例 番号	m	R <sup>1</sup>	MS 計算値	MS 実測値 (M+1)
5B-1	2	2,3-クロロ-フェニル	412.7	413.2
5B-2	2	2-フルオロ-フェニル	361.8	362.4
5B-3	2	2-メチル-5-フルオロフェニル	375.9	376.2
5B-4	2	3,5-ジフルオロ-フェニル	379.8	380.2
5B-5	2	3-フルオロ-フェニル	361.8	362.4
5B-6	2	2-フルオロ-3-クロロフェニル	396.3	397.2
5B-7	1	2-クロロ-フェニル	364.3	365.2
5B-8	1	3-クロロ-フェニル	364.3	365.2

【0187】

アッセイ

本発明を実施する際の本発明の化合物の有用性は、以下に記載するプロトコルの1つまたは複数での活性によって証明された。

【0188】

以下では次の頭字語を使用する。

D M E M - ダルベッコ変法イーグル培地

H E P E S - N - 2 - ヒドロキシエチル - ピペラジン - N ' - 2 - エタンスルホン酸

E D T A - エチレンジアミン四酢酸

E G T A - エチレングリコール - ビス ( - アミノエチルエーテル ) - N , N , N ' , N ' - 四酢酸

P E I - ポリエチレンイミン

D M S O - ジメチルスルホキシド

N C S - N - クロロスクシンイミド

F l u o 4 - A M ( 商 標 ) - M o l e c u l a r P r o b e s , I n c . 、 米オレゴン州ユージーンから入手可能な蛍光プローブ

P e r k i n E l m e r ( 商 標 ) とは、P e r k i n E l m e r L i f e a n d A n a l y t i c a l S c i e n c e s , I n c . , 米マサチューセッツ州ボストンを指す。

S i g m a ( 商 標 ) とは、S i g m a - A l d r i c h C o r p . 、 米ミズーリ州セントルイスを指す。

【0189】

5 H T <sub>2c</sub> 結合手順

セロトニン 5 H T <sub>2c</sub> 結合部位での化合物の親和性は、ヒト 5 H T <sub>2c</sub> 受容体を形質移入した S w i s s 3 T 3 マウス細胞 ( アメリカ培養細胞系統保存機関 ( A T C C ) 、 米バージニア州マナッサスから入手可能 ) における <sup>3</sup> H - 5 H T に対する競合結合によって測定する。細胞を、D M E M 高グルコース培地 ( 収集の 18 時間前に 10 % 透析ウシ胎児血清を含む培地に切り替える ) で増殖させ、収集し、遠心分離し、モジナイズ緩衝液 ( 以下のプロテアーゼ阻害剤、すなわち 0 . 1 m g / m l のベンズアミジン ( S i g m a ( 商標 ) B 6 5 0 6 ) 、 0 . 1 m g / m l のバシトラシン ( S i g m a ( 商標 ) B 0 1 2 5 ) 、 0 . 0 0 5 m g / m l のロイペプチン ( S i g m a ( 商標 ) L 8 5 1 1 ) 、 0 . 5 m g / m l のアプロチニン ( S i g m a ( 商標 ) A 1 1 5 3 ) を含む、10 m M の H E P E S 、 p H 7 . 5 、 1 m M の E D T A 、 1 m M の E G T A ) に再懸濁する。細胞を氷上の遠心管中で 10 分間インキュベートし、次いで P o l y t r o n ( 商標 ) ホモジナイザー ( B r i n k m a n ( 商標 ) 、 米ニューヨーク州ウェストベリー ) の 4 回の 10 秒間バーストを使用してホモジナイズし、次いで 4 で 10 分間、1000 × g で遠心分離する。上清を慎重に取り除き、新しい遠心管に移し、次いで 4 で 20 分間、25000 × g で遠心分離した。上清を除去して廃棄し、ペレットをホモジナイズ緩衝液に再懸濁し、次いで 4 で 20 分間、25000 × g で遠心分離した。上清を廃棄し、ペレット ( 膜を含む ) をホモジナイズ緩衝液に再懸濁し、膜を等分し、- 80 で凍結させた。試験化合物の 5 H T <sub>2c</sub> 受容体への結合活性は、2 μ l の試験化合物 ( 100 % D M S O 中 ) 、次にアッセイ緩衝液 ( 50 m M のトリス p H 7 . 7 、 10 m M の M g C l <sub>2</sub> 、 3 m M の C a C l <sub>2</sub> 、 1 m M の E D T A 、 10 μ M のパーズリン、0 . 1 % のアスコルビン酸 ) で希釈した 100 μ l の <sup>3</sup> H - 5 H T ( A m e r s h a m B i o s c i e n c e s 、 米ニュージャージー州 P i s c a t a w a y 、 最終濃度 2 n M ) 、続いてアッセイ緩衝液で希釈した 100 μ l の膜 ( ウェルあたり約 10 μ g の膜タンパク質 ) を含む 96 ウェルプレートにおいて測定した。1 μ M のミアンセリンを使用して、非特異的な結合を算出した。アッセイプレートを 37 で 60 分間インキュベートし、その後 0 . 3 % の P E I に予浸しておいた U n i F i l t e r ( 商標 ) プレート ( P e r k i n E l m e r ( 商標 ) の G F / C フィルターを備えた ) で濾過してアッセイを終了した。フィルタープレートを冷洗浄緩衝液 ( 50 m M のトリス、p H 7 . 4 ) で 2 回洗浄し、次いで乾燥させ、シンチレーション液を加え、および W a l l a c M i c r o b e t a ( 商標 ) プレートシンチレーション計数器 (

10

20

30

40

50

PerkinElmer (商標))で放射能を測定した。試験化合物による特異的結合の阻害%対試験化合物濃度の濃度 - 応答曲線を使用して各化合物の $IC_{50}$ を決定し、Cheng - Prusoffの式( $Ki = IC_{50} / (1 + (L / Kd))$  [式中、Lは、結合実験で使用した放射性リガンドの濃度であり、Kdは、放射性リガンドを用いた以前の飽和度調査によるものである])に基づきKi値を算出した。

#### 【0190】

##### 5HT<sub>2a</sub> 結合手順

セロトニン5HT<sub>2a</sub> 結合部位での化合物の親和性は、<sup>125</sup>I - DOIを使用する、ラット5HT<sub>2a</sub> 受容体を形質移入したNIH3T3マウス細胞での競合結合によって測定される。細胞を、DMEM高グルコース培地(収集の18時間前に10%透析ウシ胎児血清を含む培地に切り替える)で増殖させ、収集し、遠心分離し、およびホモジナイズ緩衝液(以下のプロテアーゼ阻害剤、すなわち0.1mg/mlのベンズアミジン(Sigma(商標)B6506)、0.1mg/mlのバシトラシン(Sigma(商標)B0125)、0.005mg/mlのロイペプチン(Sigma(商標)L8511)、0.5mg/mlのアプロチニン(Sigma(商標)A1153)を含む10mMのHEPES、pH7.5、1mMのEDTA、1mMのEGTA)に再懸濁する。細胞を氷上の遠心管中で10分間インキュベートし、次いでPolytron(商標)ホモジナイザー(Brinkman(商標))の4回の10秒間バーストを使用してホモジナイズし、次いで4で10分間、1000×gで遠心分離する。上清を慎重に取り除き、新しい遠心管に移し、次いで4で20分間、25000×gで遠心分離した。上清を取り除いて廃棄し、ペレットをホモジナイズ緩衝液に再懸濁し、次いで4で20分間、25000×gで遠心分離した。上清を廃棄し、ペレット(膜を含む)をホモジナイズ緩衝液に再懸濁し、膜を等分し、-80で凍結させた。試験化合物の結合活性は、2μlの試験化合物(100%DMSO中)、次にアッセイ緩衝液(50mMのHEPES pH7.4、0.5mMのEDTA、0.5mMのEGTA、37.5mMのKCl、2.5mMのMgCl<sub>2</sub>)で希釈しておいた100μlの[<sup>125</sup>I] - DOI(カタログ番号NEX255、PerkinElmer(商標)Life Sciences、最終濃度0.1nM)、続いてアッセイ緩衝液で希釈しておいた100μlの5HT<sub>2a</sub>を発現させる膜を含む96ウェルプレートで測定した。1μMのミアンセリンを使用して、非特異的な結合を算出した。アッセイプレートを37で60分間インキュベートし、その後、0.3%PEIに予浸しておいたUniFilter(商標)プレート(GF/Cフィルターを備えたもの、PerkinElmer(商標)より)で濾過してアッセイを終了した。フィルタープレートを冷洗浄緩衝液(50mMのトリス、pH7.4)で2回洗浄し、次いで乾燥させ、シンチレーション液を加え、Wallac Microbeta(商標)プレートシンチレーション計数器(PerkinElmer(商標))で放射能を測定した。試験化合物による特異的結合の阻害%対試験化合物濃度の濃度 - 応答曲線を使用して各化合物の $IC_{50}$ を決定し、Cheng - Prusoffの式( $Ki = IC_{50} / (1 + (L / Kd))$  [式中、Lは、結合実験で使用した放射性リガンドの濃度であり、Kdは、放射性リガンドを用いた以前の飽和度調査によるものである])に基づき、Ki値を算出した。

#### 【0191】

##### 5HT<sub>2b</sub> 結合手順

ヒト5HT<sub>2b</sub> 受容体に対する化合物の親和性は、ヒト5HT<sub>2b</sub> 受容体を発現させるように操作されたテトラサイクリンオペレーター(Flp-In Trexシステム-In vitrogen)を含むチャイニーズハムスター卵巣(CHO)細胞から調製した膜を使用する競合結合によって測定される。膜は、1μMのドキシサイクリンの存在下、透析ウシ胎仔血清(FBS)中で前もって18時間インキュベートしておいた細胞から調製し、-80で貯蔵した。膜を調製するために、遠心分離によって細胞をフラスコから収集し、次いで氷上でホモジナイズ緩衝液(以下のプロテアーゼ阻害剤、すなわち0.1mg/mlのベンズアミジン(Sigma(商標)B6506)、0.1mg/mlのバシ

トラシン (Sigma (商標) B0125)、0.005 mg/ml のロイペプチン (Sigma (商標) L8511)、0.5 mg/ml のアプロチニン (Sigma (商標) A1153) を含む、10 mM の HEPES、pH 7.5、0.25 M のスクロース、1 mM の EDTA、1 mM の EGTA に再懸濁した。細胞を氷上の遠心管中で 10 分間インキュベートし、次いで Polyttron (商標) ホモジナイザー (Brinkman (商標)) の 4 回の 10 秒間バーストを使用してホモジナイズし、次いで 4 で 10 分間 1000 × g で遠心分離した。上清を慎重に取り除き、新しい遠心管に移し、次いで 4 で 20 分間、25000 × g で遠心分離した。上清を取り除いて廃棄し、ペレットをホモジナイズ緩衝液に再懸濁し、次いで 4 で 20 分間 25000 × g で遠心分離した。上清を廃棄し、ペレット (膜を含む) をホモジナイズ緩衝液に再懸濁し、膜を等分し、-80 で凍結させた。2 μl の試験化合物 (100% DMSO 中)、アッセイ緩衝液 (50 mM のトリス pH 7.4、4 mM の CaCl<sub>2</sub>、0.1% のアスコルビン酸) で希釈した 100 μl の <sup>3</sup>H-LSD (最終濃度 = 3 nM) を含む 96 ウェルプレートにおいて結合実験を準備した後、5 HT<sub>2b</sub> を発現させる細胞からの膜 (約 15 μg の膜タンパク質、アッセイ緩衝液で希釈したもの) 100 μl を加えた。1 μM のミアンセリンを使用して、非特異的な結合を算出した。アッセイプレートを 37 で 60 分間インキュベートし、次いで 0.3% PEG に予浸した 96 ウェル UniFilter (商標) プレート (GF/C フィルターを備えたもの - PerkinElmer (商標) より) で濾過して、アッセイを終了した。フィルタープレートを冷洗浄緩衝液 (50 mM のトリス、pH 7.4) で 2 回洗浄し、次いで乾燥させ、シンチレーション液を加え、Wallac Microbeta (商標) プレートシンチレーション計数器 (PerkinElmer (商標)) で放射能を測定した。試験化合物による特異的結合の阻害% 対試験化合物濃度の濃度 - 応答曲線を使用して、各化合物の IC<sub>50</sub> を決定し、Cheng-Prusoff の式 ( $K_i = IC_{50} / (1 + (L / K_d))$  [式中、L は、結合実験で使用した放射性リガンドの濃度であり、K<sub>d</sub> は、放射性リガンドを用いた以前の飽和度調査によるものである]) に基づき K<sub>i</sub> 値を算出した。

#### 【0192】

結合実験における効力の測定は、化合物が受容体の活性部位から別の化合物を外す能力の指標となる。換言すれば、結合実験は、試験化合物が受容体と相互作用し得るかについての情報を提供するものであり、試験化合物が受容体を活性化し、またはその活性化をブロックし得るかについてのものではない。一方、機能アッセイは、化合物が先の結合の結果として受容体を活性化し、または受容体の活性化をブロックする指標となり得る。受容体の活性化またはその活性化のブロックは、リガンドの生理活性をもたらすものである。受容体でのアゴニスト活性と受容体でのアンタゴニスト活性は、互いに完全に異なるものであり、非常に異なりかつしばしば反対の薬理学的応答をもたらす。したがって、活性化の方式に関しては以下のアッセイが有用な情報となる。

#### 【0193】

##### 機能アッセイ

##### in vitro 機能アッセイ

r-5HT<sub>2c</sub>、r-5HT<sub>2a</sub>、h-5HT<sub>2c</sub>、h-5HT<sub>2a</sub> を発現させる Swiss 3T3 細胞、または (G16 を同時発現させる) Tet 誘導性の h-5HT<sub>2b</sub> 受容体を発現させる CHO 細胞を、コラーゲンコートされた黒色 / 透明の 384 ウェルプレートに、5HT<sub>2c</sub> および 5HT<sub>2a</sub> 細胞は 12500 細胞 / ウェルの密度で、5HT<sub>2b</sub> 細胞は 25000 細胞 / ウェルで播種した。すべての細胞を、10% ウシ胎児血清を補充した培地で増殖させた。24 時間後、培地を、10% の透析血清を補充した培地と交換した。5HT<sub>2b</sub> 細胞を、1 μg/ml のドキシサイクリンの存在下、透析血清を含む培地で誘導した。24 時間後、CO<sub>2</sub> インキュベーターにおいて、プロベネシド (2.6 mM) 存在下、血清を含まない DMEM 中の細胞にカルシウム感応性色素 Fluo4-AM (商標) (pluronic acid を含む 4 μM の DMSO に溶解させたもの) を 37 で 75 分間かけて負荷する。EMBLA 細胞ウォッシャーを使用し、プロベネシド

(2.6 mM)を含むH E P E S緩衝液で3回洗浄して、取り込まれない色素を除去した(最終体積30  $\mu$  l)。

【0194】

プレートを個々に蛍光イメージングプレートリーダー(Molecular Devices Corporationから入手可能なFLIPR384(商標))に加え、90秒間かけて2秒毎に蛍光測定値を計る。基線を記録してから20秒後に、すべての384ウェルに同時に試験化合物を加えた。X L D Aを使用して濃度-応答曲線を作成し、アゴニスト効力を10  $\mu$  Mの5-HT(100%として考える)に対する応答の%として導き出す。アンタゴニスト効力(機能 $K_i$ )の推定は、5-HT(5-HT<sub>2c</sub>および5-HT<sub>2b</sub>では10 nM、5-HT<sub>2a</sub>では50 nM)に対する試験化合物の応答の阻害を測定し、Cheng Prusoffの式を適用して導き出す。

10

【0195】

本発明の化合物は、ヒト5-HT<sub>2c</sub>受容体での結合 $K_i$ が1000 nM未満かつ0.1 nM超である。本発明の化合物は通常、結合 $K_i$ が500 nMより低く、セロトニン受容体2cアゴニスト活性を示す。

【0196】

好ましい化合物は、ヒト5-HT<sub>2c</sub>受容体での結合 $K_i$ が200 nM未満である。より好ましい化合物は、結合 $K_i$ が100 nMより低い。

【0197】

本発明の化合物は、5-HT<sub>2a</sub>および5-HT<sub>2b</sub>受容体では完全アゴニストでない。本発明の化合物は、5-HT<sub>2a</sub>および5-HT<sub>2b</sub>受容体ではアンタゴニストまたは弱い部分アゴニストである。本発明の化合物はまた、5-HT<sub>2c</sub>受容体に対して良好な選択性を示す。本発明の化合物は、5-HT<sub>2c</sub>に対するアゴニスト効力が5-HT<sub>2a</sub>および/または5-HT<sub>2b</sub>で認められるものよりもはるかに強く( $EC_{50}$ がより低い)、または5-HT<sub>2a</sub>および/または5-HT<sub>2b</sub>でアゴニスト活性を欠いているので、5-HT<sub>2a</sub>および5-HT<sub>2b</sub>よりも5-HT<sub>2c</sub>に機能的に選択的である。

20

【0198】

本発明の化合物の一部は、以下のとおりの受容体結合データを有することがわかった。

【0199】

【表13】

30

実施例番号	2cKi (nM)	2aKi (nM)	2bKi (nM)
1A-37	26.6	25.0	159
2A-4	6.9	33.9	803
3A-79	12.9	43.9	332
3A-76	3.0	2.8	53
3A-83	17.9	46.8	145
4A-4	5.11	4.14	21
5B-6	5.82	7.11	12

40

【0200】

肥満および関連障害

自発的な食物摂取

以下のスクリーンを使用して、SD(Sprague-Dawley)系ラットにおける自発的な食物摂取の抑制について試験化合物の効果を評価する。

【0201】

オスのSD系ラットは、Charles River Laboratories, Inc.(米マサチューセッツ州Wilmington)から得ることができる。ラットを個々に収容し、粉末にした固形飼料を与える。ラットを12時間の明/暗サイクルに維持し、食物および水を自由に与える。試験を行う前に動物を1週間かけて飼育器に馴化させ

50

る。試験の30時間前にラットを個々の試験ケージに移す。暗サイクル開始の15～30分前にラットに試験化合物または媒体のみ（化合物なし）を投与する。試験化合物は、化合物に応じて0.1～100mg/kgの間の範囲で服用させる。標準の媒体は、0.5%（w/v）メチルセルロース水溶液または30% シクロデキストリン水溶液であり、標準の投与経路は経口である。しかし、必要時には、様々な化合物に配慮するために種々の媒体および投与経路を使用する。

#### 【0202】

自動化されたColumbus Instrumentsシステム（米オハイオ州コロンバス）を使用して、食物摂取をモニターする。個々のラットの食物摂取を、投薬時から開始して10分間隔で少なくとも12時間かけて継続的に記録する。化合物の有効性は、化合物で処置したラットの食物摂取パターンを媒体と比較することで判定する。

10

#### 【0203】

##### 統合失調症および関連障害

本発明の化合物は、統合失調症および関連障害の治療において有用である。この活性は、十分に確立した手順を使用して、モデルにおいて実証することができる。たとえば、本発明の化合物は、抗精神病薬活性を予測するいくつかの標準の行動試験において評価することができる。たとえば、アボモルヒネによって誘発されるマウスのよじ登り行動および低体温（たとえば、Moore, N. A.ら、Psychopharmacology第94巻（2）、263～266ページ（1988年）、および第96巻、539ページ（1988年）を参照されたい）。Conditioned Avoidance Responding（CARの抑制）は、本来ドーパミン受容体をブロックすることで作用する神経弛緩薬を試験するために開発された、潜在的な抗精神病薬活性を有する薬物の検出に使用される古典的で有効な試験となっている。同様に、d-アンフェタミン歩行運動（ドーパミン受容体のブロックを示すd-アンフェタミンによって生じる活性の増大という拮抗作用）およびPCP歩行運動（非競合的なN-メチルD-アスパラギン酸（NMDA）受容体拮抗薬であるフェンシクリジン（PCP）によるドーパミンニューロン機能の活性化によって生じる活性の増大という拮抗作用）アッセイにおける効果を使用して、抗精神病薬活性を予測することができる。本発明の少なくとも1種の化合物は、以下のプロトコルにおいて活性があることが示された。

20

#### 【0204】

##### 歩行運動および刺激薬によって誘発される歩行活動

歩行活動ボックスは、音を和らげる小室に収まった48の個々のplexiglass行動チャンバー（30cm×30cm）からなる。各小室にある単一の10ワット電球が、24時間タイマーによって制御され、それによって所望の明/暗サイクルでの行動の維持が可能になる。plexiglassチャンバーには、四分円に分けられている格子の床が装着され、チャンバーの4方すべての壁の床から7cmのところに金属タッチプレートが配置されている。水平な歩行活動は、動物がある四分円からそのチャンバー内の別の四分円へと横断した数として測定される。動物が立ち上がり（後ろ足で立ち）、金属タッチプレートに接触するとき、それがコンピュータによって垂直の歩行活動として記録される。

40

#### 【0205】

対象を実験前に一晚（約15時間）チャンバーに入れる。翌日、各動物を秤量し、試験化合物で処置し、次いですぐに試験チャンバーに戻す。設定された前処理時間に、対象を試験チャンバーから取り出し、塩酸フェンシクリジン（3.2mg/kg、sc）または硫酸d-アンフェタミン（1mg/kg、sc）で処置し、次いですぐに試験チャンバーに戻す。3時間の試験期の間、水平運動（横断）をコンピュータによって記録する。

#### 【0206】

自発的な歩行活動を測定するために、各動物を秤量し、活動ボックスに入れる1時間前に試験化合物で処置した。この試験は、動物の最も活発な時間中に化合物の効果が観察できるよう、常に暗サイクル後（4pm）できるだけすぐに開始する。装置は、12時間か

50

けて終夜データを収集するようにプログラミングする。

【0207】

コンピュータを、所与の間隔で統計分析を実施するようにプログラミングする。一元配置ANOVAを使用して処置による差が存在するかどうかを判定し、その後Dunnettの多重検定を使用して対照群と実験群間の差を判定する。記録されたデータ（横断）間隔を、実験期間の間、個々および累積的に分析する。

【0208】

条件回避応答

オスのCFラット（Charles River、Fisher-344系統）をすべての実験で使用する。試験時の体重は、約350～400グラムである。環境的に制御された動物収容部屋（明/暗-4am/4pm）において、1ケージあたり2匹の動物を収容する。条件回避シャトルチャンバーは、2側面へのギロチンドアによってそれぞれが分割され、音を和らげる小室に収められた、8つの個々のPlexiglas行動チャンバー（Coulbourn Instruments（商標））からなる。Plexiglasチャンバーには、無秩序ノード電流ショッカーを備え付けた金属格子床が装着されている。

【0209】

チャンバーの反対側に移動することによってフットショックの発症を回避するようにラットを訓練する（1.5ミリアンペア、室内光、キューライト、およびギロチンドアの開口部の活性化を5秒間先に行う）。1日のセッションあたり30の試験を完了し、回避（最大30）、逃避（最大30）、逃避失敗（最大30）、回避待ち（最大5秒）、逃避待ち（最大10秒）、および適応横断（試験開始前の5分間の横断数、暗チャンバー）の数をコンピュータプログラムによって記録する。試験間の間隔は、ギロチンドアを閉じて30秒とする。薬物適用は、セッション毎にラットが80%回避の判定基準に到達したときに始める（セッション、s.c.の30分前）。試験は、明/暗サイクルの期間の明の間、通常は8am～10amの間に実施する。

【0210】

媒体処置は、週1日実施し、別々の日のそれぞれの薬物処置対その週の媒体処置を比較して統計分析を行う。試験は、明/暗サイクルの期間の明るい間、通常は8am～10amの間に実施する。データは、スプレッドシートにインポートしてから、tert-検定を使用して分析する。

【0211】

不安および関連障害

不安および関連障害の治療についての本発明の化合物の活性は、十分に確立した手順を使用して、モデルにおいて実証することができる。たとえば、以下のモデルを使用することができる。

【0212】

急性ストレスに関連した小脳cGMPアッセイ

急性ストレス手順：体重19～22gのCF-1マウス（Charles River Laboratories）を試験の1週間前に注文し、実験前に2日間、基礎cGMPレベルのストレス関連の変化を低減するように取り扱う。動物を、温度および湿度が制御された部屋に、12時間の明：暗スケジュール（6a～6p）で収容し、食物および水は自由に摂取させる。

【0213】

投薬後（通常は薬物に応じて30～60分）、ストレスを受ける動物を、鋼格子床を備えたCoulbournチャンバーに入れ、1mAで10秒間ショックを与える。そのストレスの後直ちに、マウスをプラスチック製拘束チューブに入れ、Gerling-Moore Metabostatを用い、頭部に焦点を当てたマイクロ波照射ビーム（2.0kWを0.9秒間）を使用して屠殺する。次いで小脳を迅速に取り出し、液体窒素中で急速冷凍し（snap frozen）、cGMPアッセイの前に-80℃で貯蔵す

10

20

30

40

50



る。ストレスを与えていない動物は、そのホームケージから直接に取り上げ、マイクロ波照射によって屠殺し、同じ処理を施す。

#### 【0214】

cGMPアッセイ：小脳全体を秤量し、次いで、重水素減少水(dd-water)中の1%過塩素酸1ml中で、Brinkman Polyttronを使用して15000rpmでそれぞれ約15秒間ホモジナイズし、すべてのサンプルがホモジナイズされるまで氷上に置く。

#### 【0215】

次いで、サンプルを85℃の水浴中に5分間入れ、4℃で15分間、2500×gで遠心分離し、約0.5mlの上清を分析用に収集する。

#### 【0216】

上清を0.05Mの酢酸ナトリウム緩衝液(pH5.8)で1:5に希釈する。他のすべてのアッセイステップは、cGMP EIAキットの製造者(Amersham Biosciences)の説明書に従って進行させる。希釈したサンプルを、処置した96ウェルプレート中で終夜インキュベートし、翌日に処理する。450nmの光学波長でサンプルを読みとり、同じ実験で作成される検量線を使用してcGMP pmol/組織mgに変換する。

#### 【0217】

性機能不全

MEDの治療

本発明の化合物は、以下で本明細書に記載する方法に従って、意識下のオスのラットにおいて陰茎海綿体圧(ICP)の効果があるかどうかスクリーニングすることができる。

#### 【0218】

ICPプロトコル：陰茎海綿体圧(ICP)は、意識下ラットにおいて遠隔測定記録によって測定することができる。カテーテルを海綿体に外科的に移植する。カテーテルの末端を、情報を感知し、処理し、動物内からデジタル方式で伝達する装置に連結する。受信機は、移植体からの高周波信号を、データ収集システムによって読取り可能なデジタルパルス流に変換する。PCシステムが、遠隔計測器で伝えられる動物からのデータを収集する。

#### 【0219】

手術：麻酔を誘導するために0.5リットル/分の酸素および1リットル/分の亜酸化窒素からなるキャリアガス中5%のIsoflurane(登録商標)を使用し、麻酔維持のためにイソフルランを2%に減らして、全身麻酔を誘導し維持する。麻酔時、手術日の終わり、および手術後最初の日の朝に、5mg/kgのカルプロフェン(Rimadyl(登録商標) Large Animal Injection、50mg/ml、Pfizer Animal Health)を皮下(s.c.)投与して、疼痛および不快感を最小限に抑える。

#### 【0220】

陰茎海綿体プローブの移植：-腹部腹側の皮膚を剪毛し、陰茎および腹側の陰嚢の周囲の区域が含まれるように広げる。剪毛した範囲を清掃し殺菌する。ラットを仰向けに置く。陰茎の外側の基部から尾側に約2cm進めて中線切開を行う。陰茎の内部構造の位置を捜し当て、露出し、海綿体を確認する。長さ約4cmの中線開腹術を行い、腹腔に接近する。内臓を損傷しないように気を付けながら、適切な外套針およびカニューレで尾側の切り口から腹壁を突き刺す。尾側に方向付けられたカテーテルを用いて移植体本体を腹腔に入れ、カテーテル先端部が予め配置されたカニューレを介して体壁を通過するようにする。改変された3mmの先端部を備えた、TA11PA-C40モデル、8mmカテーテル移植体を使用することができる(Data Sciences International Inc.)。非吸収性の縫合糸を使用して移植体本体を腹壁に固定し、腹部の切り口を部分的に閉じる。陰茎先端部を頭側に折り返し、尾側の切り口を収縮させ、外科的な領域を最大にする。約10mmの陰茎内部構造を周囲組織から慎重に切り離す。尿道海綿

10

20

30

40

50

体を慎重に片側に折り返して、海綿体への接近を可能にする。改変された注射針内筒型カテーテルを使用して膜に穴をあけ、海綿体に接近する。カテーテル先端部を、予め配置されたカテーテルを介して導入し、完全に挿入されるまで前進させる。アクセスカテーテルを慎重に取り除き、挿入部位に適切な組織接着剤を適用する。漏れがないか観察する。尾側の切り口の皮下脂肪層を閉じた後、適切な吸収性縫合糸で閉じる。腹部の切り口を通して約 5 ml の温かい生理食塩水を染み込ませ、中線の切り口の閉鎖を完了する。皮膚の切り口を適切な吸収性縫合糸で閉じる。

#### 【0221】

手術後の世話：食物および水分摂取を測定し、手術後少なくとも 7 日間は毎日、次いで毎週 2 ~ 3 回体重をモニターする。手術後 3 日間 Lectade (登録商標) (Pfizer Animal Health) を飲料水に入れて与える。ラットは単独で収容し、手術の 5 日後に逆の明 / 暗所条件に移す。手術の 2 日後に、指定の獣外科医 (または代理人) に、継続が適格であることの証明書を発行してもらう。手術の 7 日後にラットの実験での使用を開始する。

10

#### 【0222】

実験手順：実験は、明 / 暗所条件が逆の部屋で実施する。実験日に、ラットを受信機パッド (PhysioTel (登録商標) モデル RPC - 1、Data Sciences International Inc.) 上のホームケージに入れ、約 1 時間放置して気候順化させる。ラットが確実に食物および水分を自由に取れるようにする。陰茎海綿体圧 (ICP) の基線の読みを約 5 分間計る。データを、フロッピー (登録商標) ディスクを介して Excel スプレッドシートに移す。ラットに皮下または頸静脈カテーテル (JVC) から化合物を注射する。JVC を使用するならば、投薬後に無菌生理食塩水を流し込み、生理食塩水 / グルコースロック液でシールする。化合物の投与と ICP 測定の間隔は、試験する化合物によって様々となる。皮下注射後 30 ~ 60 分の間隔が好適な規準である。試験化合物は、生理食塩水中 50 % シクロデキストリンに溶解させる。試験化合物は、5 ~ 10 mg / kg の用量で皮下 (s.c.) 投与する。塩酸アボモルヒネ半水和物 (Sigma (商標) A - 4393) は、勃起推進的な特性を有するので、これを 60 µg / kg s.c. で正の対照として使用する。ICP を、注射後 30 分、すなわち 30 ~ 35 分で開始して 15 分間記録し、それぞれ注射後 60 分および注射後 120 分で開始してさらに 15 分間を 2 回繰り返す。ICP を 15 分間記録する。受信機パッドからの信号は、Data Exchange Matrix (登録商標) に、したがってソフトウェア (Dataquest ART (登録商標) 取得システム、Data Sciences International Inc.) に送り込まれる。データは、解析するためにフロッピー (登録商標) ディスクを介して Excel スプレッドシートに移す。

20

30

#### 【0223】

MED 治療のための PDE5 阻害剤との組合せ

本発明の化合物を PDE5 阻害剤 (PDE5i) と組み合わせた同時投与が麻酔下ウサギ勃起モデルにおける陰茎海綿体圧 (ICP) に与える効果は、以下のプロトコルに従って測定することができる。

#### 【0224】

40

実験プロトコル

オスのニュージールランドウサギ (約 2.5 kg) に、メドミジン (Domitor (登録商標)) 0.5 ml / kg 筋肉内 (i.m.) とケタミン (Vetalar (登録商標)) 0.25 ml / kg i.m. の組合せを予め投薬し、その間顔面マスクからの酸素摂取を維持する。Portex (商標) カフなし気管内チューブ 3 ID (内径) を使用してウサギに気管切開を施し、人工呼吸器に接続し、毎分 30 ~ 40 呼吸の換気率、18 ~ 20 ml のおおよその 1 回呼吸量、および 10 cm H<sub>2</sub>O の最大気道内圧を維持する。次いで、麻酔を Isoflurane (登録商標) に切り換え、2 リットル / 分の O<sub>2</sub> で人工呼吸を続ける。23 G または 24 G カテーテルを使用して右耳翼辺縁静脈をカニューレ処置し、乳酸リンゲル液を 0.5 ml / 分で灌流する。観血手術の間はウサギを 3 % の

50

I s o f l u r a n eで麻酔し続け、維持麻酔では2 %に下げる。左頸静脈を露出し、切り離し、次いで薬物および試験化合物注入用のP V Cカテーテル( 1 7ゲージ / 1 7 G )を用いてカニユーレ処置する。

【 0 2 2 5 】

ウサギの左鼠径区域を剪毛し、大腿に沿って長さ約5 c mの垂直方向の切開を行う。大腿静脈および動脈を露出し、切り離し、次いで薬物および化合物注入用の塩化ポリビニル( P V C )カテーテル( 1 7 G )を用いてカニユーレ処置する。大腿動脈でカニユーレ処置を繰り返して奥行き1 0 c mまでカテーテルを挿入して、カテーテルが確実に腹大動脈に到達するようにする。この動脈カテーテルをG o u l dシステムに連結して、血圧を記録する。血液ガス分析用のサンプルも動脈カテーテルから採取する。収縮期圧および拡張期圧を測定し、式( 拡張期  $\times$  2 + 収縮期 ) / 3を使用して平均動脈圧を算出する。心拍数は、パルスオキシメーターおよびP o - n e - m a hデータ取得ソフトウェアシステム( P o n e m a h P h y s i o l o g y P l a t f o r m、G o u l d I n s t r u m e n t S y s t e m s I n c )によって測定する。

10

【 0 2 2 6 】

腹側正中切開を腹腔へ行う。切り口は、恥骨の真上で長さ約5 c mである。脂肪および筋肉を鈍的に切り離して、体腔を下る下腹神経を露出させる。恥骨の上に位置する大腿静脈および動脈の損傷を回避するために、恥骨の壁の側面の曲線に隣接するようにしておくことが不可欠である。坐骨および骨盤神経は、より深くにあるので、ウサギの背側でさらに解体した後に位置を捜し当てる。坐骨神経が確認されたなら、骨盤神経の位置は容易に捜し当てられる。骨盤神経という用語は、大ざっぱに適用され、この題目についての解剖学の本では、この神経が十分に詳しくは同定されていない。しかし、この神経を刺激すると、陰茎海綿体圧および海綿体血流の増加、ならびに骨盤領域の神経支配が引き起こされる。骨盤神経を周囲の組織から外し、H a r v a r d双極刺激電極を神経の周囲に置く。神経をかすかに持ち上げて若干の緊張を与え、次いで電極を固定する。神経および電極の周りに約1 m lの軽パラフィン油を載せる。これは、神経の保護的な潤滑剤として働き、血液による電極の汚染を防ぐ。電極をG r a s s S 8 8刺激装置に接続する。次のパラメータ、すなわち、- 5 V、パルス幅0 . 5 m s、周波数1 6 H zで刺激持続時間2 0秒を使用して骨盤神経を刺激する。神経を1 5 ~ 2 0分毎に刺激すると、再現性のある応答が得られる。上記パラメータを使用して幾度か刺激を与えて、平均対照応答を確立する。持続的な1 5分間の刺激サイクルを可能にするH a r v a r d 2 2注入ポンプを使用して、試験する化合物を頸静脈から注入する。陰茎周辺の皮膚および結合組織を除去して、陰茎を露出する。カテーテルセット( I n s y t e - W、B e c t o n - D i c k i n s o n 2 0ゲージ1 . 1  $\times$  4 8 m m )を、左陰茎海綿体の間隙に白膜を通して挿入し、フレキシブルカテーテルを残して針を取り外す。このカテーテルを、圧力変換器( O h m e d a 5 2 9 9 - 0 4 )を介してG o u l dシステムに連結して、陰茎海綿体圧( I C P )を記録する。陰茎海綿体圧が確立されたなら、V e t b o n d ( 組織接着剤、3 M )を使用してその場でカテーテルをシールする。パルスオキシメーターおよびP o - n e - m a hデータ取得ソフトウェアシステム( P o n e m a h P h y s i o l o g y P l a t f o r m、G o u l d I n s t r u m e n t S y s t e m s I n c )によって心拍数を測定する。

20

30

40

【 0 2 2 7 】

陰茎海綿体の血流は、P o - n e - m a hデータ取得ソフトウェア( P o n e m a h P h y s i o l o g y P l a t f o r m、G o u l d I n s t r u m e n t S y s t e m s I n c )を使用して流量計から直接に、またはG o u l dチャートレコーダーのトレースから間接的に数値として記録する。較正は実験開始時に行う( 0 ~ 1 2 5 m l / 分 / 1 0 0 g 組織 )。

【 0 2 2 8 】

すべてのデータは、平均 + s . e . m . ( 平均値の標準誤差 ) として報告する。有意な変化は、スチューデントの t e r t - 検定を使用して特定する。試験化合物は、生理食塩

50

水中の50% シクロデキストリンに溶解させる。試験化合物は、5～10mg/kgの用量で皮下(s.c.)投与する。

#### 【0229】

上述のプロトコルを使用して、本発明の化合物(5～10mg/kg s.c.)と(WO98/491066に記載の)PDE5の選択的阻害剤(3-エチル-5-{5-[4-エチルpiperzino)スルホニル-2-プロポキシフェニル}-2-(2-ピリジルメチル)-6,7-ジヒドロ-2H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-7-オン(1mg/kg i.v.(静脈内))との同時投与について、ICPに対する有益な効果を実証することができる。PDE5阻害剤と本発明の化合物の同時投与によるいくつかの臨床的な利益が得られる。そのような利益には、有効性の増大および他のMED単独療法に应答しないMEDサブグループを治療する機会が含まれる。

10

#### 【0230】

##### F S A D の治療

セロトニン5HT<sub>2c</sub>受容体作動薬は、性的な覚醒状態にある麻酔下のウサギモデルにおいて、骨盤神経によって刺激される女性器の血流増加を増強することが知られている。

#### 【0231】

正常な性的覚醒反応は、性的な興奮の際に認められるいくつかの生理的応答からなる。膣、口唇、および陰核の充血などの変化は、生殖器の血流が増加する結果として生じる。充血は、血漿浸出物による膣の潤滑を増し、膣の伸展性(膣平滑筋の弛緩)を増大させ、膣および陰核の感受性を高める。

20

#### 【0232】

女性性的興奮障害(F S A D)は、閉経前、閉経間近、および閉経後(±HRT)の40%に上る女性が罹患している、著しく蔓延した性的な障害である。F S A Dの主な成り行きは、生殖器の充血または膨張の低下であり、それ自体が膣の潤滑の欠如および快い性器の感覚の欠如として現れる。第2の成り行きには、性欲の低下、性交時の痛み、およびオルガスムを得難いことが含まれる。F S A Dの最も一般的な原因は、膣、口唇、および陰核の充血の低下をもたらす生殖器の血流の減少である(Berman, J., Goldstein, I., Werbin, T.ら(1999a)、「Double blind placebo controlled study with crossover to assess effect of sildenafil on physiological parameters of the female sexual response」、J. Urol., 第161巻、805ページ; Goldstein, I.およびBerman, J. R. (1998年)、「Vasculogenic female sexual dysfunction: vaginal engorgement and clitoral erectile insufficiency syndromes」、Int. J. Impot. Res., 第10巻、S84～S90ページ; Park, K., Goldstein, I., Andry, C.ら(1997年)、「Vasculogenic female sexual dysfunction: The hemodynamic basis for vaginal engorgement insufficiency and clitoral erectile insufficiency」、Int. J. Impotence Res., 第9巻、27～37ページ; Werbin, T., Salimpour, P., Berman, L.ら(1999年)、「Effect of sexual stimulation and age on genital blood flow in women with sexual stimulation」、J. Urol., 第161巻、688ページ)。

30

40

#### 【0233】

本明細書で説明するように、本発明は、生殖器の血流を増強することによって、F S A Dに罹患している女性において正常な性的覚醒反応を回復させまたは強化する手段を提供する。以下では、そのような応答を試験する方法について述べる。

50

## 【0234】

## F S A D 法

メスのニュージールランドウサギ（約2.5 kg）に、メデトミジン（Domitor（登録商標））0.5 ml/kg 筋肉内（i.m.）とケタミン（Vetalar（登録商標））0.25 ml/kg i.m.の組合せを予め投薬し、その間顔面マスクから酸素摂取を維持する。Portex（商標）カフなし気管内チューブ3 ID（内径）を使用してウサギに気管切開を施し、人工呼吸器に接続し、毎分30～40呼吸の換気率、18～20 mlのおおよそ1回呼吸量、および10 cmH<sub>2</sub>Oの最大気道内圧を維持する。次いで、麻酔をIsoflurane（登録商標）に切り換え、2 l/分のO<sub>2</sub>で人工呼吸を続ける。23 Gまたは24 Gカテーテルを使用して右耳翼辺縁静脈をカニューレ処置し、乳酸リンゲル液を0.5 ml/分で灌流する。観血手術の間はウサギを3%のIsoflurane（登録商標）で麻酔し続け、維持麻酔では2%に下げる。

10

## 【0235】

ウサギの左鼠径区域を剪毛し、大腿に沿って長さ約5 cmの垂直方向の切開を行う。大腿静脈および動脈を露出し、切り離し、次いで薬物および化合物注入用のPVCカテーテル（17 G）を用いてカニューレ処置する。大腿動脈でカニューレ処置を繰り返して奥行き10 cmまでカテーテルを挿入して、カテーテルが確実に腹大動脈に到達するようにする。この動脈カテーテルをGouldシステムに連結して、血圧を記録する。血液ガス分析用のサンプルも動脈カテーテルから採取する。収縮期圧および拡張期圧を測定し、式（拡張期×2 + 収縮期）/ 3を使用して平均動脈圧を算出する。心拍数は、パルスオキシメーターおよびPo - ne - mahデータ取得ソフトウェアシステム（Ponemah Physiology Platform、Gould Instrument Systems Inc）によって測定する。

20

## 【0236】

腹側正中切開を腹腔へ行う。切り口は、恥骨の真上で長さ約5 cmである。脂肪および筋肉を鈍的に切り離して、体腔を下る下腹神経を露出させる。恥骨の上に位置する大腿静脈および動脈の損傷を回避するために、恥骨の壁の側面の曲線に隣接するようにしておくことが不可欠である。坐骨および骨盤神経は、より深くにあるので、ウサギの背側でさらに解体した後に位置を捜し当てる。坐骨神経が確認されたなら、骨盤神経の位置は容易に捜し当てられる。骨盤神経という用語は、大ざっぱに適用され、この題目についての解剖学の本では、この神経を十分に詳しくは同定していない。しかし、この神経を刺激すると、膣および陰核の血流の増加、ならびに骨盤領域の神経支配が引き起こされる。骨盤神経を周囲の組織から外し、Harvard双極刺激電極を神経の周囲に置く。神経をかすかに持ち上げて若干の緊張を与え、次いで電極を固定する。神経および電極の周りに約1 mlの軽パラフィン油を載せる。これは、神経の保護的な潤滑剤として働き、血液による電極の汚染を防ぐ。電極をGrass S88刺激装置に接続する。次のパラメータ、すなわち、-5 V、パルス幅0.5 ms、刺激持続時間10秒、および2～16 Hzの周波数範囲を使用して骨盤神経を刺激する。神経を15～20分毎に刺激すると、再現性のある応答が得られる。最大下の応答として使用する最適な周波数、通常は4 Hzを決定するために、各実験開始時に周波数応答曲線を決定する。恥骨の尾側末端で腹側正中切開を行って、恥骨部位を露出させる。壁が小さい血管から確実に離れるようにしながら、結合組織を除去して陰核の膜を露出させる。結合組織を除去して膣の外壁も露出させる。一方のレーザードップラー血流プローブを、プローブシャフトの半分がまだ目に見えるように膣に3 cm挿入する。第2のプローブを、陰核の外壁の真上に乗るように配置する。次いで、信号が得られるまでこれらのプローブの位置を調整する。第2のプローブは、膣の外壁上の血管表面の真上に置く。両方のプローブを固定する。

30

40

## 【0237】

膣および陰核の血流は、Po - ne - mahデータ取得ソフトウェア（Ponemah Physiology Platform、Gould Instrument Systems Inc）を使用して流量計から直接に、またはGouldチャートレコーダ

50

一のトレースから間接的に数値として記録する。較正は実験開始時に行う(0 ~ 125 ml / 分 / 100 g 組織)。すべてのデータは、平均 ± 平均値の標準誤差 (s . e . m . ) として報告する。有意な変化は、スチューデントの t e r t - 検定を使用して特定する。

#### 【0238】

(尿失禁を含む) 下部尿路機能不全

下部尿路機能に対する本発明の化合物の活性、したがって下部尿路機能不全が関与する状態の治療におけるその潜在的な有用性は、当業者に知られており、しばしば文献に記載されているいくつかの標準の *in vivo* モデルを利用して検討および評価することができる (Morrison, J. ら、「Neurophysiology and Neuropharmacology」、出典: Incontinence、Abrams, P., Cardozo, C., Khoury, S., および Wein, A 編、Report of the World Health Organisation Consensus Conference、Health Publications Ltd.、仏パリ、2002年: 83 ~ 163 ページ; Brune ME ら、「Comparison of alpha 1-adrenoceptor agonists in canine urethral pressure profilometry and abdominal leak point pressure models」、J Urol. 2001年、第166巻: 1555 ~ 9 ページ; Schröder ら (2003年) J. Urol. 第170巻、1017 ~ 1021 ページ)。例として、本発明の化合物は、以下で本明細書に記載するモデルにおいてそのような効果があるかどうか試験

#### 【0239】

モルモットにおける膀胱容量および外尿道括約筋 (EUS) 機能:

実験は、体重が約 500 g であるメスの成体モルモットで実施する。すべての動物を、最初に酸素をキャリアガスとするハロタン (4%) (3 ~ 4 L / 分) で麻酔し、ウレタン (25% w / v、0.5 ml / 体重 100 g) を用いて適切な外科的平面に保つ。気管、頸静脈、および頸動脈を、それぞれ呼吸器の換気、試験化合物の注射、および血圧のモニタリングのためにカニューレ処置する。正中腹壁切除を行って膀胱を露出させ、膀胱内圧測定チューブを膀胱ドームの小さな切り口から挿入し、固定する。次いで、それぞれ膀胱を満たし、膀胱内圧を記録するための注入ポンプおよび圧力変換器に接続された、外部に出ている膀胱内圧測定チューブ周囲で腹部の創傷を強く閉じる。筋電図記録 (EMG) の導線を、恥骨結合の背面と向かい合った EUS 横紋筋層に挿入する。EMG 導線は、適切な増幅および電気フィルターシステムに接続されており、EUS 電気活性の変化がオシロスコープに示され、適切なコンピュータソフトウェアを通して記録される。

#### 【0240】

30 分間の術後安定化期間の後、排尿反射の開始が認められるまで、膀胱を生理食塩水 (室温) で 150  $\mu$  l / 分の速度で満たす。排尿に従って、外部に出ている膀胱内圧測定チューブから膀胱の排水をする。次いで、排尿開始の平均膀胱閾値容量を確立するために、膀胱の充足を少なくとも 3 回 (または繰返し可能な充足サイクルが実現されるまで) 繰り返す。EUS EMG 活性および膀胱内 (膀胱) 圧を、膀胱を満たす間終始記録する。その後、試験化合物または媒体を、大量瞬時投与量または一定注入を利用して静脈内注射し、排尿が起こるまで膀胱の充足を再開し (150  $\mu$  l / 分)、次いで前のように膀胱の排水をし、この過程を、試験化合物の用量を増やしていくことを加えて繰り返す (各化合物濃度で 2 通りの排尿応答を測定する)。排尿開始の閾値膀胱容量および / または EUS EMG 活性の変化は、下部尿路機能に対する化合物の活性を示すものである。

#### 【0241】

モルモットにおける腹部漏出点圧力:

実験は、体重が約 500 g であるメスの成体モルモットで実施する。すべての動物を、最初に酸素をキャリアガスとするハロタン (4%) (3 ~ 4 L / 分) で麻酔し、ウレタン (25% w / v、0.5 ml / 体重 100 g) を用いて適切な外科的平面に保つ。気管、

頸静脈、および頸動脈を、それぞれ呼吸器の換気、試験化合物の注射、および血圧のモニタリングのためにカニューレ処置する。正中腹壁切除を行って膀胱を露出させ、膀胱内圧測定チューブを膀胱ドームの小さな切り口から挿入し、固定する。次いで、それぞれ膀胱を満たし、膀胱内圧を記録するための注入ポンプおよび圧力変換器に接続された、外部に出ている膀胱内圧測定チューブ周囲で腹部の創傷を強く閉じる。筋電図記録 ( E M G ) の導線を、恥骨結合の背面と向かい合った E U S 横紋筋層に挿入する。 E M G 導線は、適切な増幅および電気フィルターシステムに接続されており、 E U S 電気活性の変化がオシロスコープに示され、適切なコンピュータソフトウェアを通して記録される。

#### 【 0 2 4 2 】

30 分間の術後安定化期間の後、排尿反射の開始が認められるまで、膀胱を生理食塩水 ( 室温 ) で  $150 \mu\text{l}$  / 分の速度で満たす。排尿に従って、外部に出ている膀胱内圧測定チューブから膀胱の排水をする。次いで、排尿開始の平均膀胱閾値容量を確立するために、少なくとも 3 回 ( または繰返し可能な充足サイクルが実現されるまで ) 膀胱の充足を繰り返す。 E U S E M G 活性および膀胱内 ( 膀胱 ) 圧を、膀胱を満たす間終始記録する。その後、膀胱をこの閾値体積の 75 % まで生理食塩水で満たし (  $150 \mu\text{l}$  / 分 ) 、特別に構成された枠を使用して、動物の腹の膀胱の位置のすぐ頭側の腹部表面に、尿道の管のところで液体の漏出が認められるまで段々と重量をかけていく。対照応答を確立するために、この過程を少なくとも 3 回繰返し、 E U S E M G 活性および膀胱内圧を終始記録する。その後、段々と増す濃度の試験化合物または媒体を、大量瞬時投与量または一定注入を利用して静脈内注射し、重量によって誘発された漏出応答を各濃度で再検討する。漏出および / または漏出直前に記録される最大 E U S E M G 活性を誘発するのに必要な腹部の重量の変化は、下部尿路機能に対する化合物の活性を示すものである。

#### 【 0 2 4 3 】

モルモットの尿道圧プロフィロメトリー :

実験は、体重が約 500 g であるメスの成体モルモットで実施する。すべての動物を、最初に酸素をキャリアガスとするハロタン ( 4 % ) で麻酔し ( 3 ~ 4 L / 分 ) 、ウレタン ( 25 % w / v , 0 . 5 m l / 体重 100 g ) を用いて適切な外科的平面に保つ。気管、頸静脈、および頸動脈を、それぞれ呼吸器の換気、試験化合物の注射、および血圧のモニタリングのためにカニューレ処置する。正中腹壁切除を行って膀胱を露出させ、膀胱内圧測定チューブを膀胱のドームの小さな切り口から挿入し、固定する。次いで、それぞれ膀胱を満たし、膀胱内圧を記録するための注入ポンプおよび圧力変換器に接続された、外部に出ている膀胱内圧測定チューブの周囲で腹部の創傷を強く閉じる。筋電図記録 ( E M G ) の導線を、恥骨結合の背面と向かい合った E U S 横紋筋層に挿入する。 E M G 導線は、適切な増幅および電気フィルターシステムに接続されており、 E U S 電気活性の変化がオシロスコープに示され、適切なコンピュータソフトウェアを通して記録される。

#### 【 0 2 4 4 】

30 分間の術後安定化期間の後、排尿反射の開始が認められるまで、膀胱を生理食塩水 ( 室温 ) で  $150 \mu\text{l}$  / 分の速度で満たす。排尿に従って、外部に出ている膀胱内圧測定チューブから膀胱の排水をする。次いで、排尿開始の平均膀胱閾値容量を確立するために、膀胱の充足を少なくとも 3 回 ( または繰返し可能な充足サイクルが実現されるまで ) 繰り返す。その後、膀胱をこの閾値体積の 75 % まで満たし (  $150 \mu\text{l}$  / 分 ) 、尿道の緊張度 ( ピーク尿道圧 ( P U P ) 、機能的尿道長 ( F U L ) 、および閉鎖圧 ( C P ) ) を、外側の管を通して膀胱に挿入された 3 F M i l l a r 圧力変換器 ( M i l l a r I n s t r u m e n t s , 米テキサス州 ) を採用して評価する。次いで、尿道の M i l l a r 圧力変換器を、 P U P 、 F U L 、および C P の測定を可能にする 1 c m / 分の速度で尿道の長さに沿って引っ込める ( 尿道貫通 ) 。尿道貫通は、再現性のある 4 通りの尿道プロフィールが観察されるまで 2 分毎に繰り返す。その後、段々と増す濃度の試験化合物または媒体を、大量瞬時投与量または一定注入を利用して静脈内注射し、各濃度で実施した別の 4 通りの尿道貫通を検討する。 P U P 、 F U L 、 C P 、または E U S E M G 活性の変化は、下部尿路機能に対する化合物の活性を示すものである。

## 【0245】

イヌの尿道圧プロフィロメトリー：

メスのビーグル犬(10~15kg)を、右橈側皮静脈から0.5ml/kgで静脈内投与する(IV)ナトリウムペントバルビトン(60mg/溶液mL)によって麻酔する。麻酔を誘導した後直ちに、イヌに挿管し、酸素による人工呼吸によって呼吸を補助する。呼気終末CO<sub>2</sub>は、Datex CO<sub>2</sub>/O<sub>2</sub>モニターを使用して継続的にモニターし、4.5~4.8%の間に保ち、体温は、37~38の間に保つ。右大腿中央で切開を行い、化合物投与および液体維持のためのポリエチレンカテーテル(6F)を右大腿静脈に挿入し、静脈への接触を実現した後直ちに、大量瞬時投与IV用量のクロラロース(1%w/v)を35mg/kgで投与する。ポリエチレンカテーテル(4F)を血液サンプル採取のために右大腿動脈に挿入する。右前肢で切開を行い、上腕静脈および動脈を切り離し、右上腕静脈に挿入されたポリエチレンカテーテル(6F)から10mg/kg/hの速度でIV投与するクロラロース/ハウ砂によって麻酔の維持を実現する。膀胱を露出させるために、臍から恥骨結合上部へと正中を通して開腹術を行って、腹膜を露出させる。両方の尿管を、腎臓に向かってポリエチレンカテーテル(6F)でカニューレ処置し、尿を外部に収集し、圧力変換器に接続されたポリエチレンカテーテル(6F)でドームを通して膀胱をカテーテル処置する。10~15mmHgの一定の膀胱圧を維持するために、尿を除去し、周囲温度の生理食塩水を膀胱に注入する。外科的な手順を完了した後直ちに、別の大量瞬時投与量のクロラロース/ハウ砂溶液を35mg/kgでIV投与し、動物を約1時間かけて安定させ、その1時間の間に血行動態および泌尿器科のパラメータをモニターした。

10

20

## 【0246】

尿道の緊張度(ピーク尿道圧(PUP)、機能的尿道長(FUL)、および閉鎖圧(CP))は、外側の管を通して膀胱に挿入された8F Millar圧力変換器(Millar Instruments、米テキサス州)を採用して評価する。次いで、尿道のMillar圧力変換器を、PUP、FUL、およびCPの測定を可能にする1cm/分の速度で尿道の長さに沿って引っ込める(尿道貫通)。尿道貫通は、再現性のある4通りの尿道プロフィールが観察されるまで6分毎に繰り返す。その後、段々と増す濃度の試験化合物または媒体を、大量瞬時投与量または一定注入を利用して静脈内注射し、各濃度で実施した別の4通りの尿道貫通を検討する。PUP、FUL、またはCPの変化は、下部尿路機能に対する化合物の活性を示すものである。

30

## 【0247】

自然発症高血圧ラットにおける膀胱容量および外尿道括約筋(EUS)機能：

実験は、体重約250~300gであるメスの成体自然発症高血圧ラット(SHR)で実施する。すべての動物を、最初に酸素をキャリアガスとするイソフルラン(4%)で麻酔し(3~4L/分)、ウレタン(25%w/v、0.5ml/体重100g)を用いて適切な外科的平面に保つ。気管、頸静脈、および頸動脈を、それぞれ呼吸器の換気、試験化合物の注射、および血圧のモニタリングのためにカニューレ処置する。正中腹壁切除を行って膀胱を露出させ、膀胱内圧測定チューブを膀胱のドームの小さな切り口から挿入し、固定する。次いで、それぞれ膀胱を満たし、膀胱内圧を記録するための注入ポンプおよび圧力変換器に接続された、外部に出ている膀胱内圧測定チューブの周囲で腹部の創傷を強く閉じる。筋電図記録(EMG)の導線を、恥骨結合の背面と向かい合ったEUS横紋筋層に挿入する。EMG導線は、適切な増幅および電気フィルターシステムに接続されており、EUS電気活性の変化がオシロスコープに示され、適切なコンピュータソフトウェアを通して記録される。

40

## 【0248】

30分間の術後の安定化期間の後、排尿反射の開始が認められるまで、膀胱を生理食塩水(室温)で45~100μl/分の速度で満たす。排尿に従って、外部に出ている膀胱内圧測定チューブから膀胱の排水をする。次いで、排尿開始の平均膀胱閾値容量を確立するために、膀胱の充足を少なくとも3回(または繰返し可能な充足サイクルが実現される

50



まで)繰り返す。EUS EMG 活性および膀胱内(膀胱)圧を、膀胱を満たす間終始記録する。その後、試験化合物または媒体を、大量瞬時投与量または一定注入を利用して静脈内注射し、排尿が起こるまで膀胱の充足を再開し、次いで前のように膀胱の排水をし、この過程を、試験化合物の用量を増やしていくことを加えて繰り返す(各化合物濃度で2通りの排尿応答を測定する)。排尿開始の閾値膀胱容量および/またはEUS EMG 活性の変化は、下部尿路機能に対する化合物の活性を示すものである。

【0249】

意識下の卵巣切除マウスにおける排尿量:

卵巣切除したメスの成体マウスに、媒体または段々と増す濃度の化合物を(経口または皮下)投与し、個々のメタボール(metabole)に入れ、水は3時間自由に入手できるようにする。各マウスによって排泄される尿を、各メタボールの真下に置かれた容器内の円錐形のスポンジ上で捕捉するが、このスポンジは、糞便のペレットものけるものである。3時間以内に排泄された尿の総体積および排泄1回あたりの尿体積を、収集容器の真下に直に置かれたはかりによって測定する。排泄1回あたりの平均尿体積および排尿事象の頻度を媒体処置群と化合物処置群(1群あたり最高で $n = 16$ )とで比較するが、合計尿排出量の変化なしのこれらのパラメータの変化は、下部尿路機能に対する化合物の活性を示すものである。

10

【0250】

排尿量および膀胱活動 in Conscious Telemeterised Spontaneously:

20

メスの成体自然発症高血圧ラットに、媒体または段々と増す濃度の化合物を(経口または皮下)投与し、個々のメタボールに入れ、水は3時間自由に入手できるようにする。各ラットによって排泄された尿を、各メタボールの真下に置かれた容器内の円錐形のスポンジ上で捕捉するが、このスポンジは、糞便のペレットものけるものである。3時間以内に排泄された尿の総体積および排泄1回あたりの尿体積を、収集容器の真下に直に置かれたはかりによって測定する。排泄1回あたりの平均尿体積および排尿事象の頻度を、媒体処置群および化合物処置群(1群あたり最高で $n = 16$ )とで比較するが、合計尿排出量の変化なしのこれらのパラメータの変化は、下部尿路機能に対する化合物の活性を示すものである。

## フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I
C 0 7 D 405/12	(2006.01)	C 0 7 D 405/12
C 0 7 D 411/12	(2006.01)	C 0 7 D 411/12
C 0 7 D 413/12	(2006.01)	C 0 7 D 413/12
C 0 7 D 417/12	(2006.01)	C 0 7 D 417/12
A 6 1 K 31/496	(2006.01)	A 6 1 K 31/496
A 6 1 K 31/506	(2006.01)	A 6 1 K 31/506
A 6 1 K 31/5377	(2006.01)	A 6 1 K 31/5377
A 6 1 P 25/00	(2006.01)	A 6 1 P 25/00
A 6 1 P 25/18	(2006.01)	A 6 1 P 25/18
A 6 1 P 25/20	(2006.01)	A 6 1 P 25/20
A 6 1 P 25/22	(2006.01)	A 6 1 P 25/22
A 6 1 P 25/24	(2006.01)	A 6 1 P 25/24
A 6 1 P 43/00	(2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 1 1

- (72)発明者 ホウ チェン  
アメリカ合衆国 0 6 3 4 0 コネチカット州 グロトン市 イースタン・ポイント・ロード (番地なし) ファイザー・グローバル・リサーチ・アンド・デベロップメント内
- (72)発明者 スティーヴン ブレア コフィ  
アメリカ合衆国 0 6 3 4 0 コネチカット州 グロトン市 イースタン・ポイント・ロード (番地なし) ファイザー・グローバル・リサーチ・アンド・デベロップメント内
- (72)発明者 ブルース アレン レフカー  
アメリカ合衆国 0 6 3 4 0 コネチカット州 グロトン市 イースタン・ポイント・ロード (番地なし) ファイザー・グローバル・リサーチ・アンド・デベロップメント内
- (72)発明者 ケヴィン ケイ・シー・リウ  
アメリカ合衆国 0 6 3 4 0 コネチカット州 グロトン市 イースタン・ポイント・ロード (番地なし) ファイザー・グローバル・リサーチ・アンド・デベロップメント内

審査官 鳥居 福代

- (56)参考文献 国際公開第03/091257(WO, A1)  
国際公開第03/097636(WO, A1)  
特表2005-501821(JP, A)  
特開平09-040648(JP, A)  
国際公開第2004/108682(WO, A1)

## (58)調査した分野(Int.Cl., D B名)

C07D 215/00  
C07D 221/00  
C07D 401/00  
C07D 405/00  
C07D 411/00  
C07D 413/00  
C07D 417/00  
A61K 31/33-33/44  
A61P 1/00-43/00