

(19) 日本国特許庁(JP)

## (12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第4942654号  
(P4942654)

(45) 発行日 平成24年5月30日(2012.5.30)

(24) 登録日 平成24年3月9日(2012.3.9)

(51) Int.Cl.

F 1

C07D 401/14	(2006.01)	C07D 401/14
C07D 409/10	(2006.01)	C07D 409/10 C S P
A61K 31/4025	(2006.01)	A61K 31/4025
A61P 3/04	(2006.01)	A61P 3/04
A61P 25/00	(2006.01)	A61P 25/00

請求項の数 11 (全 117 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2007-529947 (P2007-529947)  
 (86) (22) 出願日 平成17年8月15日 (2005.8.15)  
 (65) 公表番号 特表2008-510808 (P2008-510808A)  
 (43) 公表日 平成20年4月10日 (2008.4.10)  
 (86) 國際出願番号 PCT/US2005/029032  
 (87) 國際公開番号 WO2006/023462  
 (87) 國際公開日 平成18年3月2日 (2006.3.2)  
 審査請求日 平成20年7月15日 (2008.7.15)  
 (31) 優先権主張番号 60/603,628  
 (32) 優先日 平成16年8月23日 (2004.8.23)  
 (33) 優先権主張国 米国(US)

(73) 特許権者 594197872  
 イーライ リリー アンド カンパニー  
 アメリカ合衆国 インディアナ州 462  
 85 インディアナポリス リリー コー  
 ポレイト センター (番地なし)  
 (74) 代理人 100068526  
 弁理士 田村 恒生  
 (74) 代理人 100100158  
 弁理士 鮫島 瞳  
 (74) 代理人 100087114  
 弁理士 斎藤 みの里  
 (74) 代理人 100126778  
 弁理士 品川 永敏

最終頁に続く

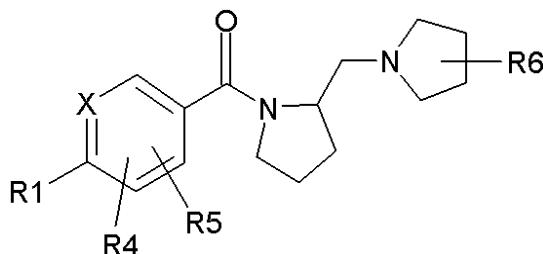
(54) 【発明の名称】ヒスタミンH3受容体薬剤、製剤及び治療的使用

## (57) 【特許請求の範囲】

## 【請求項1】

式Iで構造的に表される化合物、又はその薬理学的に許容できる塩。

## 【化1】

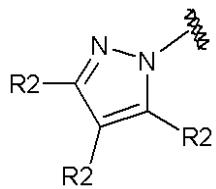


10

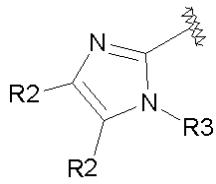
(I)

[式中、Xは、炭素(水素又はR4もしくはR5で置換される)又は窒素であり、R1は、

【化 2】

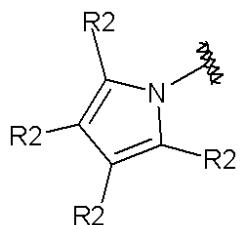


【化 3】



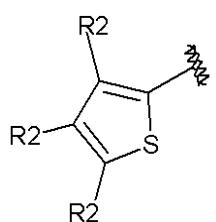
10

【化 4】

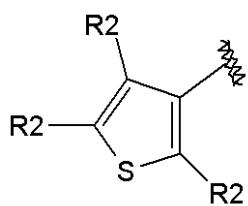


20

【化 5】

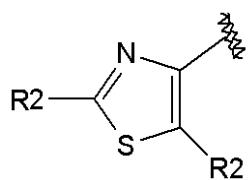


【化 6】



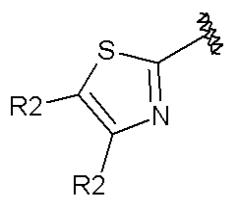
30

【化 7】



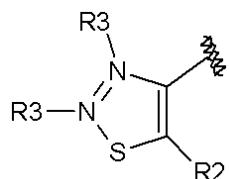
40

【化 8】

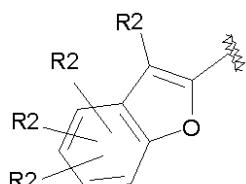


50

## 【化9】

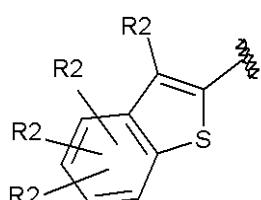


## 【化10】



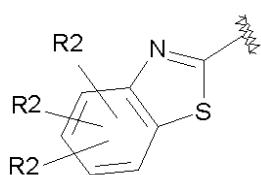
10

## 【化11】

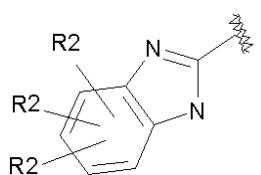


20

## 【化12】



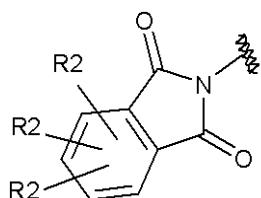
## 【化13】



30

及び

## 【化14】



40

から選ばれ（ジグザグラインに示される結合は、式IにおけるR1によって示される位置への付着位置を示す）、

R2は、-H、-Br、-Cl、-CH<sub>3</sub>、-CN、-C(O)CH<sub>3</sub>、-C(O)C  
 H(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-C(O)OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-C(O)NH<sub>2</sub>、-C(O)N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-C(O)-ピロリジニル、-C(O)N-アゼチジニル、-C(O)N-ピペリジニル、-OCH<sub>3</sub>、-SCH<sub>3</sub>、-SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-SO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、-オキサゾリル、-フェニル、-3-エトキシフェニル、-4-クロロフェニル、-4-ピリジニル、-3-ピリジニル、-N-イソプロピルアセトアミド、-N-イソプロピルベンズアミド、又は-2-カルバルデヒド-O-メチル-オキシムから選ばれ、

R3は、それれにおいて独立して、-H、-(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)アルキル、-SO<sub>2</sub>R7

50

、 - C ( O ) R 7 、 - C ( O ) N R 7 R 8 、 又は - C ( O ) O R 7 であり、  
R 4 及び R 5 は、独立して、 - H 、 - OH 、 - ハロゲン、 - ( C <sub>1</sub> - C <sub>3</sub> ) アルキルまたは - OR 9 であり、但し、X が窒素である場合、R 4 及び R 5 は X に付着されず、

R 6 は、 - H 、 - ハロゲン、 - ( C <sub>1</sub> - C <sub>3</sub> ) アルキル、 - NH <sub>2</sub> 、 - NR 7 R 8 、 - OH 、又は - OR 7 であり、

R 7 及び R 8 は、独立して、 - H 、 - フェニル、 - ( C <sub>1</sub> - C <sub>7</sub> ) アルキル、或いは、R 7 及び R 8 は、これらが付着する原子と結合して 4 ~ 7 員環を形成し、

R 9 は、 - H 、 - ハロゲン、 - ( C <sub>1</sub> - C <sub>3</sub> ) アルキル、又は - OR 7 であり；  
ここで、 - ( C <sub>1</sub> - C <sub>3</sub> ) アルキルおよび - ( C <sub>1</sub> - C <sub>7</sub> ) アルキルは、それぞれにおいて、1 ~ 3 個のハロゲンで任意に置換される。]

10

【請求項 2】

X が、炭素（水素又は R 4 もしくは R 5 で置換される）である請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 3】

X が、窒素である請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 4】

R 6 が、 - ( C <sub>1</sub> - C <sub>3</sub> ) アルキルである請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 つに記載の化合物。

【請求項 5】

R 6 が、 - CH <sub>3</sub> である請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 つに記載の化合物。

20

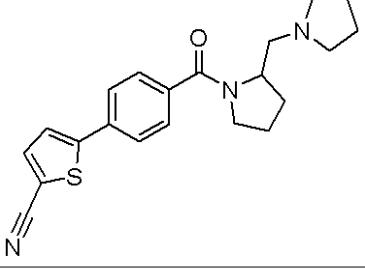
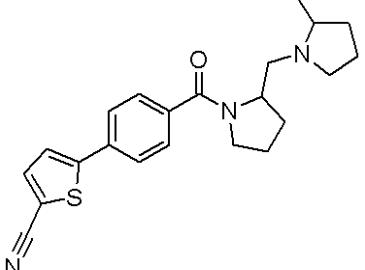
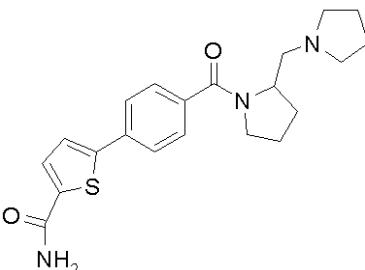
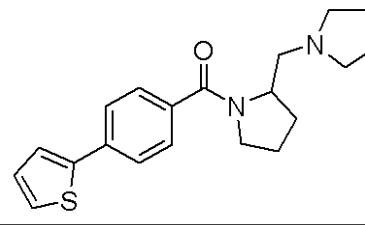
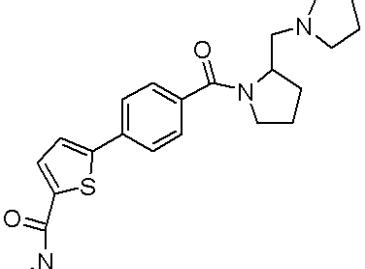
【請求項 6】

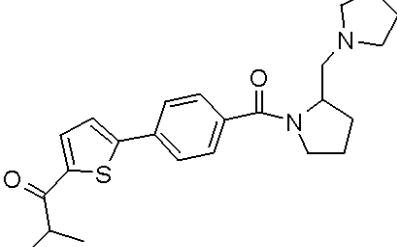
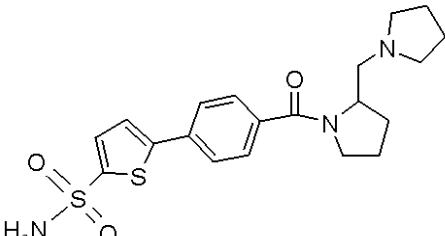
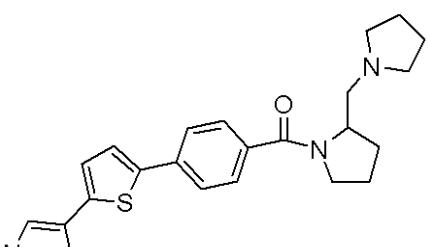
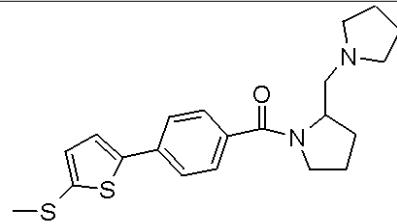
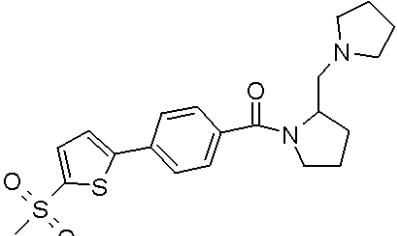
R 3 が、 - 水素又は - CH <sub>3</sub> であり、R 4 が、 - 水素であり、R 5 が、 - 水素又は - F であり、R 6 が、水素又は - CH <sub>3</sub> である請求項 1 に記載の化合物。

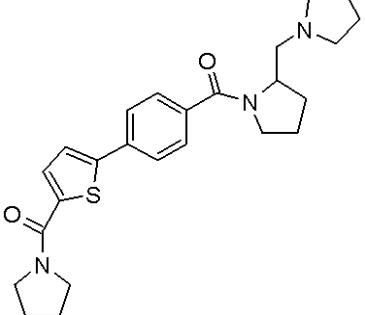
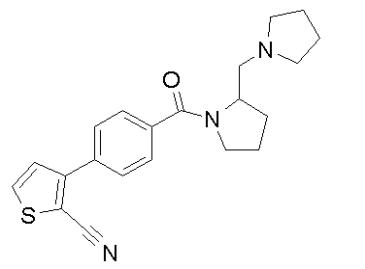
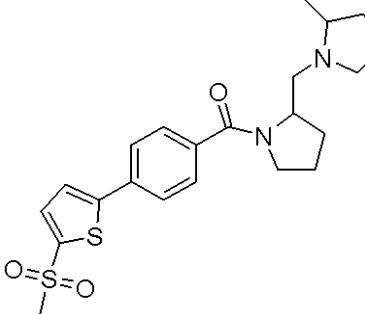
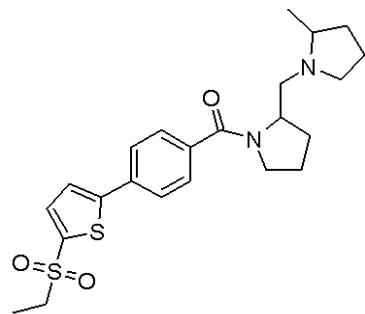
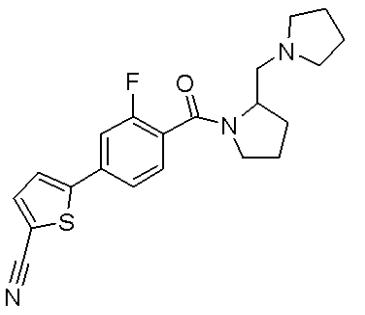
【請求項 7】

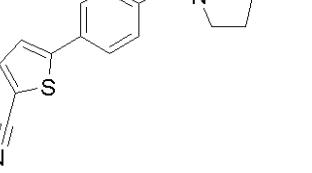
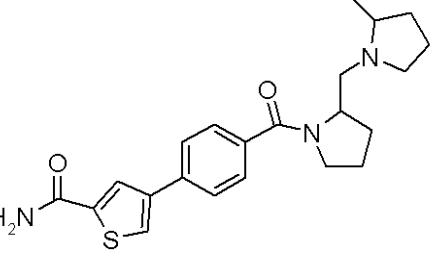
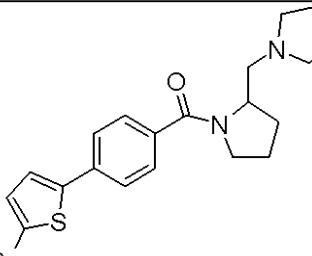
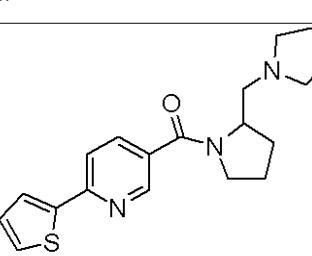
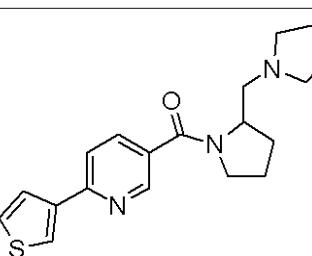
式 X 1 から X 5 6 から選ばれる請求項 1 記載の化合物、又はその薬理学的に許容できる塩。

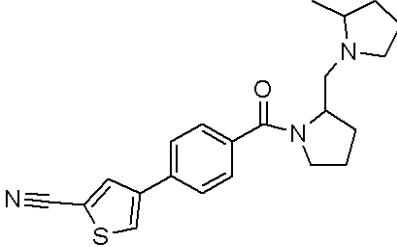
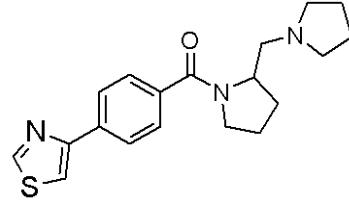
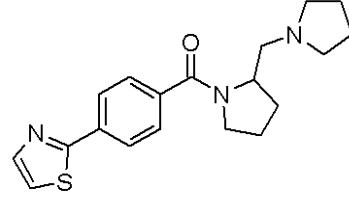
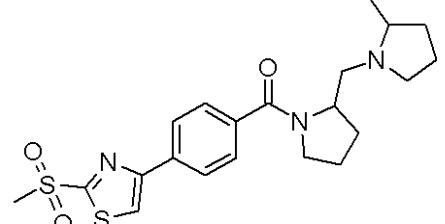
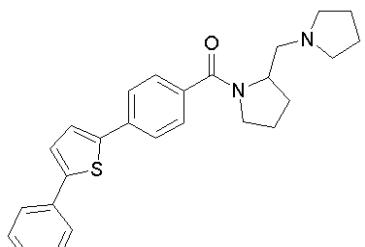
【表1】

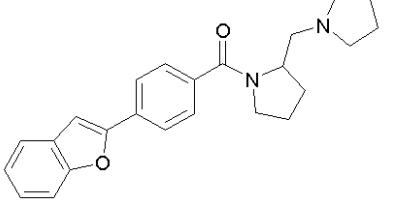
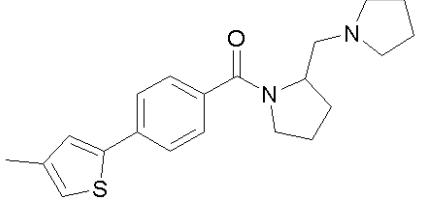
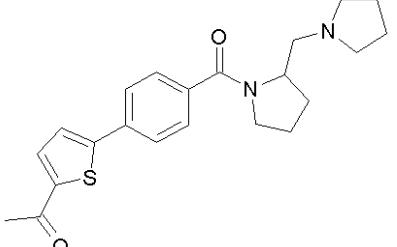
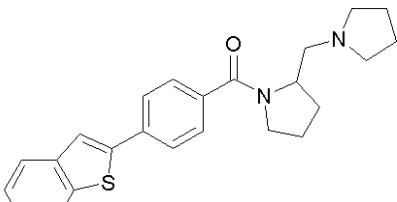
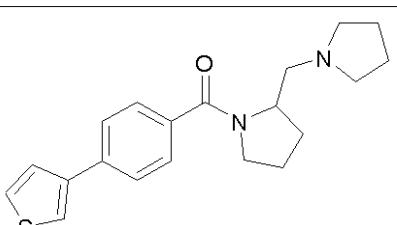
式番号	構造式	
X 1		10
X 2		
X 3		20
X 4		30
X 5		40

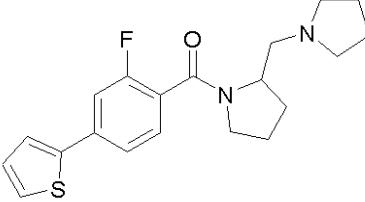
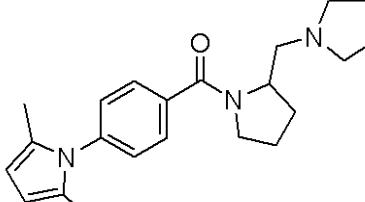
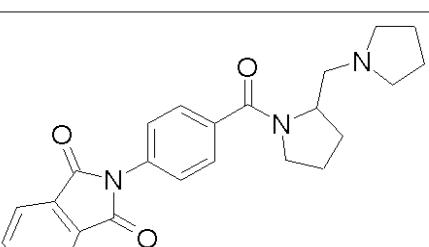
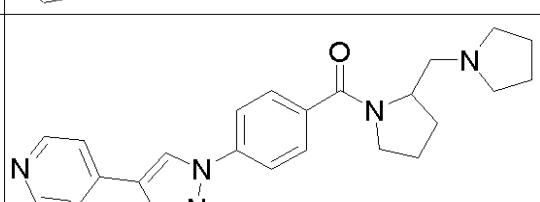
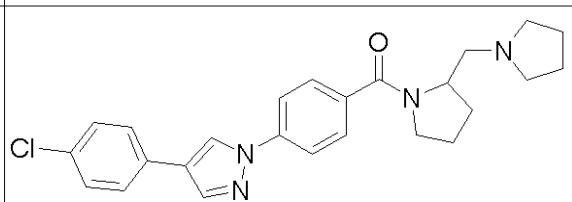
X 6		
X 7		10
X 8		20
X 9		
X 10		30

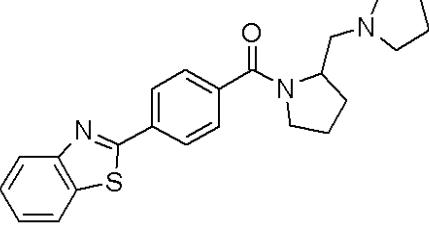
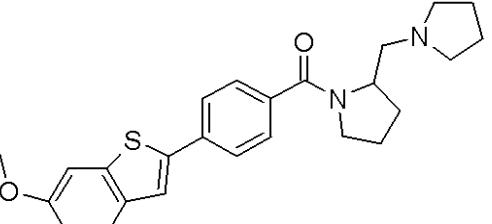
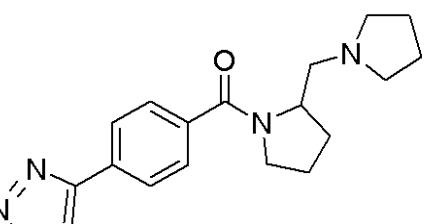
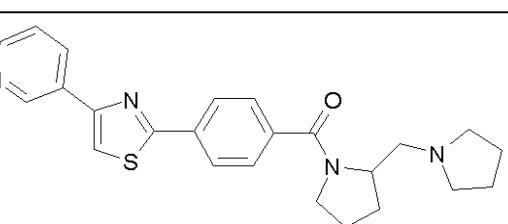
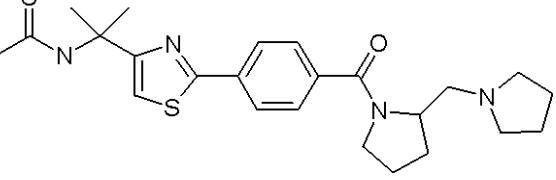
X 1 1		
X 1 2		10
X 1 3		20
X 1 4		30
X 1 5		40

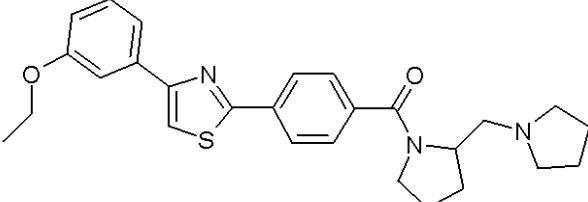
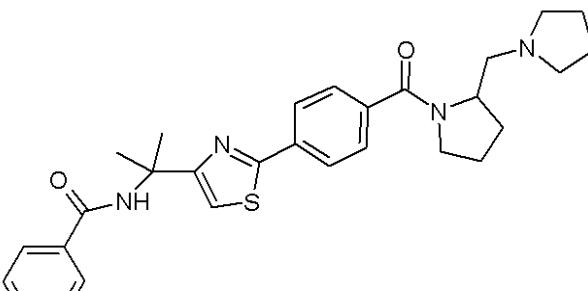
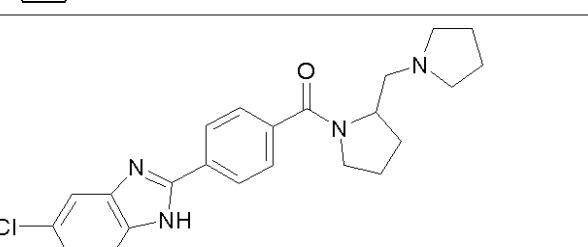
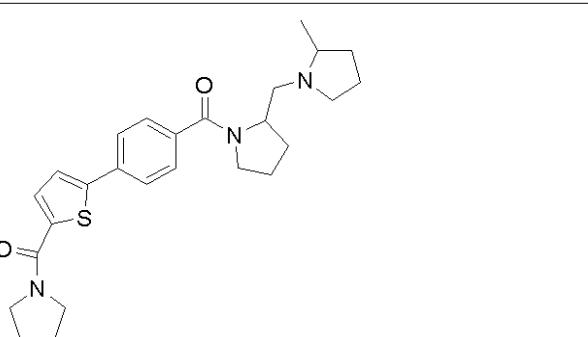
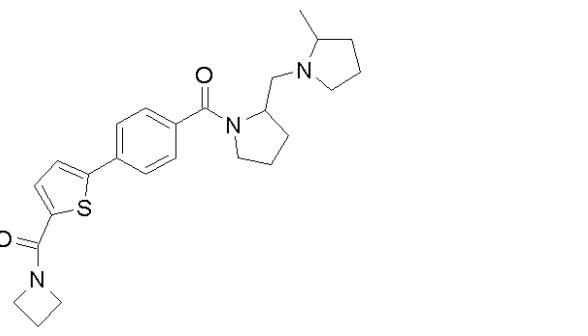
X 1 6		
X 1 7		10
X 1 8		20
X 1 9		30
X 2 0		

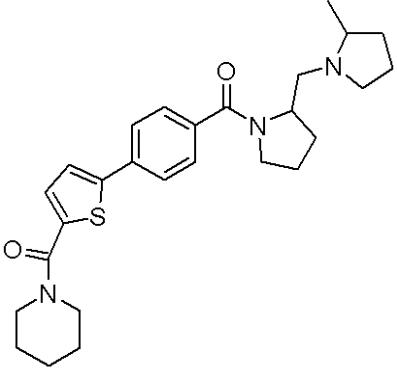
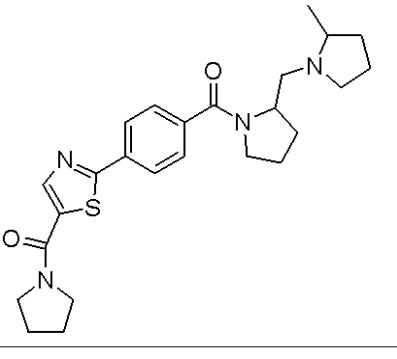
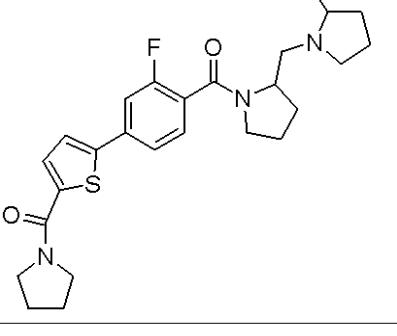
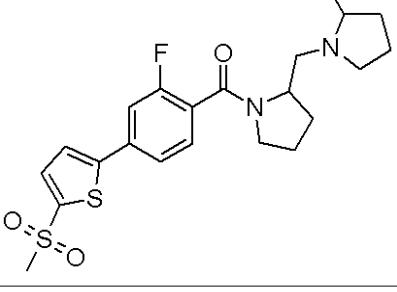
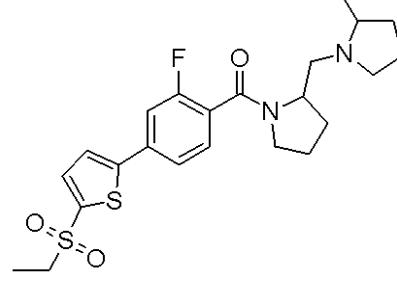
X 2 1		
X 2 2		10
X 2 3		
X 2 4		20
X 2 5		30

X 2 6		
X 2 7		10
X 2 8		
X 2 9		20
X 3 0		30

X 3 1		
X 3 2		10
X 3 3		
X 3 4		20
X 3 5		30

X 3 6		
X 3 7		10
X 3 8		20
X 3 9		
X 4 0		30

X 4 1		
X 4 2		10
X 4 3		20
X 4 5		30
X 4 6		40

X 4 7		10
X 4 8		20
X 4 9		30
X 5 0		40
X 5 1		

X 5 2		
X 5 3		10
X 5 4		20
X 5 5		30
X 5 6		
X 5 7		40

## 【請求項 8】

5 - [ 4 - ( 2 ( S ) - ピロリジン - 1 - イルメチル - ピロリジン - 1 - カルボニル )  
 - フェニル ] - チオフェン - 2 - カルボニトリル、  
 5 - { 4 - [ 2 - ( 2 ( S ) - ( 2 - ( R ) - メチル - ピロリジン - 1 - イルメチル )

- ピロリジン - 1 - カルボニル ] - フェニル } - チオフェン - 2 - カルボニトリル、  
 5 - [ 4 - ( 2 ( S ) - ピロリジン - 1 - イルメチル - ピロリジン - 1 - カルボニル )  
 - フェニル ] - チオフェン - 2 - カルボン酸アミド、  
 ( 2 ( S ) - ピロリジン - 1 - イルメチル - ピロリジン - 1 - イル ) - ( 4 - チオフェ  
 ン - 2 - イル - フェニル ) - メタノン、  
 5 - [ 4 - ( 2 ( S ) - ピロリジン - 1 - イルメチル - ピロリジン - 1 - カルボニル )  
 - フェニル ] - チオフェン - 2 - カルボン酸ジメチルアミド、  
 2 - メチル - 1 - { 5 - [ 4 - ( 2 ( S ) - ピロリジン - 1 - イルメチル - ピロリジン  
 - 1 - カルボニル ) - フェニル ] - チオフェン - 2 - イル } - プロパン - 1 - オン、  
 5 - [ 4 - ( 2 ( S ) - ピロリジン - 1 - イルメチル - ピロリジン - 1 - カルボニル ) 10  
 - フェニル ] - チオフェン - 2 - スルホン酸アミド、  
 [ 4 - ( 5 - オキサゾール - 5 - イル - チオフェン - 2 - イル ) - フェニル ] - ( 2 ( S ) - ピロリジン - 1 - イルメチル - ピロリジン - 1 - イル ) - メタノン、  
 [ 4 - ( 5 - メチルスルファニル - チオフェン - 2 - イル ) - フェニル ] - ( 2 ( S ) - ピロリジン - 1 - イルメチル - ピロリジン - 1 - イル ) - メタノン、  
 [ 4 - ( 5 - メタンスルホニル - チオフェン - 2 - イル ) - フェニル ] - ( 2 ( S ) - ピロリジン - 1 - イルメチル - ピロリジン - 1 - イル ) - メタノン、  
 { 4 - [ 5 - ( ピロリジン - 1 - カルボニル ) - チオフェン - 2 - イル ] - フェニル }  
 - ( 2 ( S ) - ピロリジン - 1 - イルメチル - ピロリジン - 1 - イル ) - メタノン、  
 3 - [ 4 - ( 2 ( S ) - ピロリジン - 1 - イルメチル - ピロリジン - 1 - カルボニル ) 20  
 - フェニル ] - チオフェン - 2 - カルボニトリル、  
 [ 4 - ( 5 - メタンスルホニル - チオフェン - 2 - イル ) - フェニル ] - [ 2 - ( S ) - ( 2 - ( R ) - メチル - ピロリジン - 1 - イルメチル ) - ピロリジン - 1 - イル ] - メ  
 タノン、  
 [ 4 - ( 5 - エタンスルホニル - チオフェン - 2 - イル ) - フェニル ] - [ 2 - ( S ) - ( 2 - ( R ) - メチル - ピロリジン - 1 - イルメチル ) - ピロリジン - 1 - イル ] - メ  
 タノン、  
 5 - [ 3 - フルオロ - 4 - ( 2 - ピロリジン - 1 - イルメチル - ピロリジン - 1 - カル  
 ボニル ) - フェニル ] - チオフェン - 2 - カルボニトリル、  
 5 - { 3 - フルオロ - 4 - [ 2 - ( S ) - ( 2 - ( R ) - メチル - ピロリジン - 1 - イル  
 メチル ) - ピロリジン - 1 - カルボニル ] - フェニル } - チオフェン - 2 - カルボニト  
 リル、  
 4 - { 4 - [ 2 - ( S ) - ( 2 - ( R ) - メチル - ピロリジン - 1 - イルメチル ) - ピ  
 ロリジン - 1 - カルボニル ] - フェニル } - チオフェン - 2 - カルボン酸アミド、  
 [ 4 - ( 5 - ブロモ - チオフェン - 2 - イル ) - フェニル ] - ( 2 ( S ) - ピロリジン  
 - 1 - イルメチル - ピロリジン - 1 - イル ) - メタノン、  
 ( 2 ( S ) - ピロリジン - 1 - イルメチル - ピロリジン - 1 - イル ) - ( 6 - チオフェ  
 ン - 2 - イル - ピリジン - 3 - イル ) - メタノン、  
 ( 2 ( S ) - ピロリジン - 1 - イルメチル - ピロリジン - 1 - イル ) - ( 6 - チオフェ  
 ン - 3 - イル - ピリジン - 3 - イル ) - メタノン、  
 4 - { 4 - [ 2 - ( S ) - ( 2 - ( R ) - メチル - ピロリジン - 1 - イルメチル ) - ピ  
 ロリジン - 1 - カルボニル ] - フェニル } - チオフェン - 2 - カルボニトリル、  
 ( 2 - ( S ) - ピロリジン - 1 - イルメチル - ピロリジン - 1 - イル ) - ( 4 - チアゾ  
 ール - 4 - イル - フェニル ) - メタノン、  
 ( 2 - ( S ) - ピロリジン - 1 - イルメチル - ピロリジン - 1 - イル ) - ( 4 - チアゾ  
 ール - 2 - イル - フェニル ) - メタノン、  
 [ 4 - ( 2 - メタンスルホニル - チアゾール - 4 - イル ) - フェニル ] - [ 2 - ( S ) - ( 2 - ( R ) - メチル - ピロリジン - 1 - イルメチル ) - ピロリジン - 1 - イル ] - メ  
 タノン、  
 [ 4 - ( 5 - フェニル - チオフェン - 2 - イル ) - フェニル ] - ( ( S ) - 2 - ピロリ 50

ジン - 1 - イルメチル - ピロリジン - 1 - イル) - メタノン、  
 (4 - ベンゾフラン - 2 - イル - フェニル) - ((S) - 2 - ピロリジン - 1 - イルメチル - ピロリジン - 1 - イル) - メタノン、  
 [4 - (4 - メチル - チオフェン - 2 - イル) - フェニル] - ((S) - 2 - ピロリジン - 1 - イルメチル - ピロリジン - 1 - イル) - メタノン、  
 1 - {5 - [4 - ((S) - 2 - ピロリジン - 1 - イルメチル - ピロリジン - 1 - カルボニル) - フェニル] - チオフェン - 2 - イル} - エタノン、  
 4 - ベンゾ [b] チオフェン - 2 - イル - フェニル) - ((S) - 2 - ピロリジン - 1 - イルメチル - ピロリジン - 1 - イル) - メタノン、  
 ((S) - 2 - ピロリジン - 1 - イルメチル - ピロリジン - 1 - イル) - (4 - チオフェン - 3 - イル - フェニル) - メタノン、  
 (2 - フルオロ - 4 - チオフェン - 2 - イル - フェニル) - ((S) - 2 - ピロリジン - 1 - イルメチル - ピロリジン - 1 - イル) - メタノン、  
 [4 - (2, 5 - ジメチル - ピロール - 1 - イル) - フェニル] - (2 - (S) - ピロリジン - 1 - イルメチル - ピロリジン - 1 - イル) - メタノン、  
 (S) - 2 - [4 - (2 - ピロリジン - 1 - イルメチル - ピロリジン - 1 - カルボニル) - フェニル] - イソインドール - 1, 3 - ジオン、  
 (S) - [4 - (4 - ピリジン - 4 - イル - ピラゾール - 1 - イル) - フェニル] - (2 - ピロリジン - 1 - イルメチル - ピロリジン - 1 - イル) - メタノン、  
 (S) - {4 - [4 - (4 - クロロ - フェニル) - ピラゾール - 1 - イル] - フェニル} - (2 - ピロリジン - 1 - イルメチル - ピロリジン - 1 - イル) - メタノン、  
 (S) - (4 - ベンゾチアゾール - 2 - イル - フェニル) - (2 - ピロリジン - 1 - イルメチル - ピロリジン - 1 - イル) - メタノン、  
 (S) - [4 - (6 - メトキシ - ベンゾ [b] チオフェン - 2 - イル) - フェニル] - (2 - ピロリジン - 1 - イルメチル - ピロリジン - 1 - イル) - メタノン、  
 (S) - (2 - ピロリジン - 1 - イルメチル - ピロリジン - 1 - イル) - (4 - [1, 2, 3] チアジアゾール - 4 - イル - フェニル) - メタノン、  
 [4 - (4 - ピリジン - 3 - イル - チアゾール - 2 - イル) - フェニル] - (2 - ピロリジン - 1 - イルメチル - ピロリジン - 1 - イル) - メタノン、  
 N - (1 - メチル - 1 - {2 - [4 - (2 - ピロリジン - 1 - イルメチル - ピロリジン - 1 - カルボニル) - フェニル] - チアゾール - 4 - イル} - エチル) - アセトアミド、  
 {4 - [4 - (3 - エトキシ - フェニル) - チアゾール - 2 - イル] - フェニル} - (2 - ピロリジン - 1 - イルメチル - ピロリジン - 1 - イル) - メタノン、  
 N - (1 - メチル - 1 - {2 - [4 - (2 - ピロリジン - 1 - イルメチル - ピロリジン - 1 - カルボニル) - フェニル] - チアゾール - 4 - イル} - エチル) - ベンズアミド、  
 [4 - (5 - クロロ - 1H - ベンゾイミダゾール - 2 - イル) - フェニル] - (2 - ピロリジン - 1 - イルメチル - ピロリジン - 1 - イル) - メタノン、  
 [4 - (5 - クロロ - 1H - ベンゾイミダゾール - 2 - イル) - フェニル] - (2 - ピロリジン - 1 - イルメチル - ピロリジン - 1 - イル) - メタノン、  
 [2 - (S) - (2 - (R) - メチル - ピロリジン - 1 - イルメチル) - ピロリジン - 1 - イル] - {4 - [5 - (ピロリジン - 1 - カルボニル) - チオフェン - 2 - イル] - フェニル} - メタノン、  
 {4 - [5 - (アゼチジン - 1 - カルボニル) - チオフェン - 2 - イル] - フェニル} - [2 - (S) - (2 - (R) - メチル - ピロリジン - 1 - イルメチル) - ピロリジン - 1 - イル] - メタノン、  
 [2 - (S) - (2 - (R) - メチル - ピロリジン - 1 - イルメチル) - ピロリジン - 1 - イル] - {4 - [5 - (ピペリジン - 1 - カルボニル) - チオフェン - 2 - イル] - フェニル} - メタノン、  
 [2 - (S) - (2 - (R) - メチル - ピロリジン - 1 - イルメチル) - ピロリジン - 1 - イル] - {4 - [5 - (ピロリジン - 1 - カルボニル) - チアゾール - 2 - イル] - 50

フェニル} - メタノン、

{ 2 - フルオロ - 4 - [ 5 - ( ピロリジン - 1 - カルボニル ) - チオフェン - 2 - イル ] - フェニル } - [ 2 - ( S ) - ( 2 - ( R ) - メチル - ピロリジン - 1 - イルメチル ) - ピロリジン - 1 - イル ] - メタノン、

[ 2 - フルオロ - 4 - ( 5 - メタンスルホニル - チオフェン - 2 - イル ) - フェニル ] - [ 2 - ( S ) - ( 2 - ( R ) - メチル - ピロリジン - 1 - イルメチル ) - ピロリジン - 1 - イル ] - メタノン、

[ 4 - ( 5 - エタンスルホニル - チオフェン - 2 - イル ) - 2 - フルオロ - フェニル ] - [ 2 - ( S ) - ( 2 - ( R ) - メチル - ピロリジン - 1 - イルメチル ) - ピロリジン - 1 - イル ] - メタノン、

5 - { 4 - [ 2 - ( S ) - ( 2 - ( R ) - メチル - ピロリジン - 1 - イルメチル ) - ピロリジン - 1 - カルボニル ] - フェニル } - チオフェン - 3 - カルボニトリル、

[ 4 - ( 1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 2 - イル ) - フェニル ] - [ 2 - ( S ) - ( 2 - ( R ) - メチル - ピロリジン - 1 - イルメチル ) - ピロリジン - 1 - イル ] - メタノン、

{ 2 - フルオロ - 4 - [ 5 - ( ピロリジン - 1 - カルボニル ) - チアゾール - 2 - イル ] - フェニル } - [ 2 - ( S ) - ( 2 - ( R ) - メチルピロリジン - 1 - イルメチル ) - ピロリジン - 1 - イル ] - メタノン、

5 - { 4 - [ 2 - ( S ) - ( 2 - ( R ) - メチル - ピロリジン - 1 - イルメチル ) - ピロリジン - 1 - カルボニル ] - フェニル } - チオフェン - 2 - カルバルデヒド O - メチル - オキシム、

5 - メチル - 1 - [ 4 - ( 2 - ( S ) - ピロリジン - 1 - イルメチル - ピロリジン - 1 - カルボニル ) - フェニル ] - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸エチルエステル L - 酒石酸塩、及び

{ 5 - メチル - 1 - [ 4 - ( 2 - ( S ) - ピロリジン - 1 - イルメチル - ピロリジン - 1 - カルボニル ) - フェニル ] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル } - ピロリジン - 1 - イル - メタノンから選択される請求項 1 に記載の化合物又はその薬理学的に許容できる塩。

**【請求項 9】**

請求項 1 ~ 8 のいずれか 1 つに記載の化合物またはその薬理学的に許容できる塩および薬理学的に許容できる担体を含む医薬組成物。

**【請求項 10】**

医薬として用いる請求項 1 ~ 8 のいずれか 1 つに記載の式 I の化合物又はその薬理学的に許容できる塩。

**【請求項 11】**

神経系障害の治療に用いる請求項 1 ~ 8 のいずれか 1 つに記載の式 I の化合物又はその薬理学的に許容できる塩。

**【発明の詳細な説明】**

**【技術分野】**

**【0001】**

本出願は、2004年8月23日に出願された米国特許仮出願第 60 / 603,628 号の利益を主張する。

**【0002】**

本発明は、新規な複素芳香族アリール化合物及び医薬組成物としてこれらの化合物の使用に関し、更には化合物を含む医薬組成物、これらの化合物及び組成物を使用する治療の方法、並びに、中間体及びこれらの化合物を生成する方法に関する。

**【背景技術】**

**【0003】**

ヒスタミン H 3 受容体は、比較的にニューロン特異的であり、ヒスタミンを含む多数のモノアミンの放出を阻害する。ヒスタミン H 3 受容体は、中枢及び末梢神経系の双方に位置するシナプス前自己受容体及びヘテロ受容体である。ヒスタミン H 3 受容体は、ヒスタ

10

20

30

40

50

ミン並びに例えばセロトニン及びアセチルコリンのような他の神経伝達物質の放出を制御する。ヒスタミンH3受容体により仲介される応答の例が存在する。最近のエビデンスにより、H3受容体は、インビトロ及びインビボにて、固有の、構成的な活性を示す（即ち、アゴニストの不在下で活性である）ことが示唆されている。この活性は、インバースアゴニストとして作用する化合物により阻害することができる。従って、ヒスタミンH3受容体アンタゴニスト又はインバースアゴニストは、脳内でH3受容体により制御される神経伝達物質の放出を増大させることが期待できる。それに対して、ヒスタミンH3受容体アゴニストは、ヒスタミン生合成の阻害、並びにヒスタミン及び例えはセロトニン及びアセチルコリン等の他の神経伝達物質の放出の阻害を招く。これらの発見は、ヒスタミンH3受容体アゴニスト、インバースアゴニスト、及びアンタゴニストが、ニューロンの活性、及びヒスタミンH3受容体を発現し得る他の細胞の活性の重要なメディエータであることを示唆している。ヒスタミンH3受容体の逆作動又は選択的拮抗は、脳内のヒスタミン及び他のモノアミンの濃度を上昇させ、例えは食物消費のような活動を阻害すると共に、非特異的な末梢的結果を最小限にする。この機構を介して、H3Rのアゴニスト又はアンタゴニストは、覚醒の延長、認知機能の改善、食物摂取の低下、及び前庭反射の正常化を引き起こす。したがって、ヒスタミンH3受容体は、アルツハイマー病、気分及び注意力の調整、認知欠損、肥満症、めまい、統合失調症、てんかん、睡眠障害、睡眠発作及び動搖病の新しい治療法のための重要なターゲットである。

## 【0004】

ヒスタミンは、4種の受容体サブタイプ、H1R、H2R、H3R、及び新たに確認されたGPRv53と指定された受容体[(Oda T.等, J. Biol. Chem. 275(47):36781-6(2000)]を介してその活性を仲介する。この受容体の別名は、PORT3又はH4Rである。H1R、H2R及びH3Rに関しては比較的選択性を有するリガンドが開発されているが、H3RをH4Rから区別できる特異的リガンドは殆ど開発されていない。H4Rは、人の白血球中に高いレベルで発見される、広く分布した受容体である。H3R受容体の拮抗をターゲットとした場合、GPRv53受容体の活性化又は阻害は望ましくない副作用を生じる場合がある。H4R受容体の確認は、ヒスタミン生物学を根本的に変化させており、この問題はヒスタミンH3受容体アンタゴニストの開発において考慮する必要がある。

## 【0005】

数種のヒスタミンH3受容体アンタゴニストが生成されており、これらは概ね4(5)位が置換されたイミダゾール環を有する点で、ヒスタミンと類似している(Ganelin等, Ars Pharmaceutica, 1995, 36:3, 455-468)。このような構造を有するアンタゴニスト及びアゴニストに関する様々な特許及び特許出願には、特許文献1、特許文献2、特許文献3、特許文献4、及び特許文献5がある。これらのイミダゾール含有化合物は、血液脳関門の通過が乏しく、チトクロムP-450タンパクと相互作用し、また肝臓毒性及び眼毒性を有するという欠点がある。最近、ヒスタミンH3受容体の他のイミダゾール及び非イミダゾールリガンドが開示されている。本発明の化合物は、当該技術分野にて開示されている化合物とは異なる構造を有する。

## 【0006】

ヒスタミンH3受容体アゴニスト、インバースアゴニスト又はアンタゴニストとして作用してH3受容体の活性を調節し、H3受容体の調節により利益を受け得る疾病を治療する代替的な又は改良された医薬を使用した、改良された治療法が今もなお必要とされている。本発明は、新規なクラスの複素芳香族アリール化合物が、ヒスタミンH3受容体と高い親和性、選択的且つ強力な活性を有するという発見に基づき、このような貢献を当該技術に提供するものである。本発明は独特の構造、及びその活性において他の化合物と異なっている。

【特許文献1】欧州特許第EP197840号明細書

【特許文献2】欧州特許第EP494010号明細書

【特許文献3】国際公開第97/29092号パンフレット

10

20

30

40

50

【特許文献4】国際公開第96/38141号パンフレット

【特許文献5】国際公開第96/38142号パンフレット

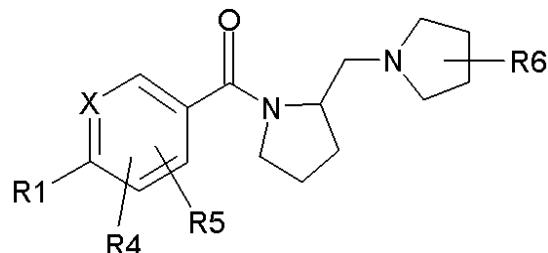
【発明の開示】

【課題を解決するための手段】

【0007】

本発明は、式Iによって構造的に示される化合物又はその薬学的に許容できる塩を提供する。

【化1】



(I)

[式中、Xは、独立して炭素(水素又は本願明細書で示される任意の置換基で置換される)又は窒素であり、

R1は、-HET(炭素上で任意に置換され、独立して、R2で一置換から三置換され、並びに窒素上でR3と任意で一置換される)、又は、ベンゾ縮合複素環(炭素上で任意に置換され、独立して、R2で一置換から三置換され、かつ、窒素上でR3と任意に一置換される)であり、

R2は、それぞれにおいて独立して、-H、-ハロゲン、-(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)アルキル(1~3個のハロゲンで任意に置換される)、-CN、-C(O)R7、-C(O)OR7、-C(O)(C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>)シクロアルキル(1~3個のハロゲンで任意に置換される)、-C(O)NR7R8、-OR7、-NO<sub>2</sub>、-NR7R8、-NR9SO<sub>2</sub>R7、-NR9C(O)R7、-NR9CO<sub>2</sub>R7、-NR9C(O)NR7R8、-SR7、-SO<sub>2</sub>R7、-SO<sub>2</sub>NR7R8、-S(O)R7、-フェニル-R9、-C(H)=N-O-R7、-ピリジニル、-HET-R9、又は(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)アルキル-NHC(O)R7(但し、1以下のR2は、HET-R9又は-フェニル-R9)であり、

R3は、それぞれにおいて独立して、-H、-(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)アルキル(1~3個のハロゲンで任意に置換される)、-SO<sub>2</sub>R7、-C(O)R7、-C(O)NR7R8、又は-C(O)OR7であり、

R4及びR5は、独立して、-H、-OH、-ハロゲン、-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)アルキル(1~3個のハロゲンで任意に置換される)又は-OR9であり、但し、Xが窒素である場合、R4及びR5はXに付着されず、

R6は、独立して、-H、-ハロゲン、-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)アルキル(1~3個のハロゲンで任意に置換される)、-NH<sub>2</sub>、-NR7R8、-OH、又は-OR7であり、

R7及びR8は、独立して、-H、-フェニル、-(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)アルキル(1~3個のハロゲンで任意に置換される)、或いは、R7及びR8は、これらが付着する原子と結合して4~7員環を形成し、

R9は、-H、-ハロゲン、-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)アルキル(1~3個のハロゲンで任意に置換される)、又は-OR7である。]

【0008】

本発明は、ヒスタミンH3受容体に対する選択的で高い親和性を示し、従ってヒスタミンH3受容体アンタゴニスト又はインバースアゴニストとして有用な化合物を提供する。別の態様において、本発明はヒスタミンH3受容体の選択的アンタゴニスト又はインバースアゴニストとして有用であるが、GPRV53に対しては殆ど又は全く結合親和性を有さない化合物を提供する。更に、本発明は、神経系疾患の治療方法であって、該治療を必要とする患者に対して、有効量の式Iの化合物を投与することを含む方法を提供する。本

10

20

30

40

50

発明は更に、肥満症又は認知障害の治療方法であって、該治療を必要とする患者に対して、有効量の式 I の化合物を投与することを含む方法を提供する。また更に別の一態様では、本発明は、ヒスタミン H 3 受容体のアンタゴニスト又はインバースアゴニストを含有する医薬組成物を提供する。

【発明を実施するための最良の形態】

【0009】

本願明細書において、化合物、組成物、及び方法の説明に使用する一般的な用語は、通常の意味を有する。本願明細書全体を通して、以下の用語は指定した意味を有する。用語「G P R v 5 3」は、O d a 等(前出)に記載されているような最近確認された新規なヒスタミン受容体を意味する。この受容体の別名は、P O R T 3 又はH 4 R である。 10

【0010】

用語「H 3 R」は、ヒスタミンを含む多数のモノアミンの放出を阻害するヒスタミン H 3 受容体を意味する。用語「H 1 R」は、ヒスタミン H 1 受容体サブタイプを意味する。用語「H 2 R」は、ヒスタミン H 2 受容体サブタイプを意味する。

【0011】

用語「H 3 R アンタゴニスト」は、アゴニスト R - ( - ) メチルヒスタミンに応答したホルスコリン刺激による c A M P 産生を遮断する能力を有する化合物として定義する。用語「H 3 R インバースアゴニスト」は、H 3 R の構成的活性を阻害する能力を有する本発明の化合物として定義する。用語「選択的 H 3 R アンタゴニスト又は逆作動薬」は、G P R v 5 3 ヒスタミン受容体との親和性より大きな H 3 ヒスタミン受容体との親和性を有する本発明の化合物を意味する。 20

【0012】

本明細書の式において、一般的な化学用語は、他に示されない限り、それらの通常の意味を有する。例えば、「(C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub>) アルキル」は、メチル、エチル、プロピル等の 1 ~ 3 個の炭素原子であり、1 ~ 3 個のハロゲンで任意に置換され、「(C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) アルキル」は、メチル、エチル、プロピル、ブチル等の 4 個の炭素原子であり、1 ~ 4 個のハロゲンで任意に置換され、並びに、「(C<sub>1</sub> - C<sub>7</sub>) アルキル」は、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル等の 1 ~ 7 個の炭素原子であり、1 ~ 3 個のハロゲンで任意に置換される。本願明細書で定義されるように「アルキル」は、分枝又は異性体の形状を含む。「(C<sub>3</sub> - C<sub>5</sub>) シクロアルキル」は、3 ~ 7 個の炭素原子を有する環、例えばシクロプロピル、シクロブチル、及びシクロペンチル等を意味する。 30

【0013】

用語「H E T」は、安定した芳香族複素環を示し、5 個の原子のうち 1 ~ 4 個はヘテロ原子であり、これらのヘテロ原子は同一又は異なり、N、O、及びS から選択される。「H E T」の複素環は、安定した構造を与える位置に付着される。代表的な「H E T」環は、フラン、イミダゾール、イソチアゾール、イソオキサゾール、オキサジアゾール、オキサゾール、ピラゾール、ピロール、テトラゾール、チアジアゾール、チアゾール、チオフェン、及びトリアゾール等を含む。5 員複素環の更なる具体例は、以下に記され、更に、調製及び実施例の節において記載される。 40

【0014】

用語「ベンゾ縮合複素環」は、それぞれにおいて独立して、本明細書で定義される R 2 、又は、本明細書で定義される R 3 によって、任意に一置換から三置換されるベンゾ縮合複素環を含み、代表的なベンゾ縮合複素環は、ベンゾキサゾール、ベンズイミダゾール、ベンゾフラン、ベンゾチオフェン、ベンゾチアゾール、アザインドール、インドール、及びフタルイミド等を含む。ベンゾ縮合複素環の更なる具体例は、以下に記され、更に、調製及び実施例の節において記載される。

【0015】

「ハロゲン」又は「ハロ」は、フルオロ、クロロ、ブロモ及びヨードを意味する。

【0016】

本願明細書で使用される場合、「任意に置換される」という用語は、対象となる基が、 50

特定した 1 又は複数の置換基で置換される、或いは、置換されないという意味である。対象となる基が 1 又は複数の置換基で置換される場合、置換基は同一でも異なっていてもよい。更に、「独立して」、「独立して～である」、及び「～から独立して選択される」が用いられる場合、対象とする基が同一又は異なっていてもよいと理解される。

【 0 0 1 7 】

用語「患者」は、ヒト及び非ヒト動物（例えば、伴侶動物（イヌ及びネコ等）及び家畜動物）を含む。家畜動物は、食物生産のために飼育される動物である。ウシ、雄牛、雌牛、食用牛、ヒツジ、バッファロ、バイソン、ヤギ、及びレイヨウのような反芻類又は「反芻動物」は、家畜の例である。家畜の他の例は、豚、及び例えば鶏、家鴨、七面鳥及び鶩鳥のような鳥類（家禽類）を含む。家畜の更なる他の例は、水産養殖で飼育される魚、貝及び甲殻類を含む。ワニ、水牛、及び走鳥類（例えば、エミュー、レア、又はダチョウ）等、食糧生産における珍しい動物も含まれる。治療される患者は、好ましくは哺乳類、特にヒトである。

【 0 0 1 8 】

本願明細書に使用されているように、用語「治療」「処置」及び「治療する」は、それらが一般に認知されている意味、即ち本願明細書に記載する疾患、障害、又は病的状態の進行又は重症度を予防、制止、阻害、緩和、改善、遅延、停止、又は逆行するように患者の管理又は治療することであり、症状又は複雑化の緩和又は軽減、或いは、疾患、障害、症状の治療又は除去を含む。

【 0 0 1 9 】

「組成物」は医薬組成物を意味し、式 I の活性成分（1 又は複数）と、担体を構成する不活性成分（1 又は複数）とを含有する医薬製品を包含することを意図する。従って、本発明の医薬組成物は、本発明の化合物及び薬理学的に許容できる担体を混合して形成された任意の組成物を包含する。

【 0 0 2 0 】

用語「単位剤形」は、ヒト被験者及びヒトではない他の動物のための単位用量に適した、物理的に分離した単位を意味し、各単位は適切な医薬担体に関連して所望の治療効果を出すように計算された所定量の活性物質を含有する。

【 0 0 2 1 】

一実施形態において、本発明は、上記にて詳細に説明したような式 I の化合物を提供する。本発明の全化合物が有用であるが、特定の化合物は特に興味深く、また好ましい。以下に好ましい化合物のいくつかの数個のグループを列挙する。各列挙された各グループを組み合わせて、好ましい実施形態の更なるグループを形成し得ることが理解されよう。

【 0 0 2 2 】

別の実施形態において、本発明は、式 I によって構造的に示される化合物を提供し、X は、炭素（水素又は本願明細書で示される任意の置換基で置換される）を示す。

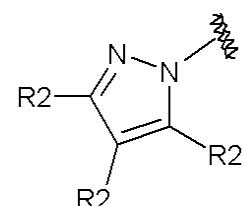
【 0 0 2 3 】

別の実施形態において、本発明は、式 I によって構造的に示される化合物を提供し、X は、窒素を示す。

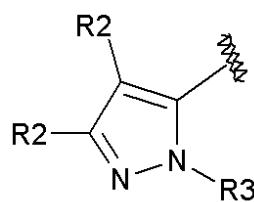
【 0 0 2 4 】

別の実施形態において、本発明は、式 I で構造的に示される化合物又はその薬学的に許容できる塩を提供し、R 1 は、独立して、

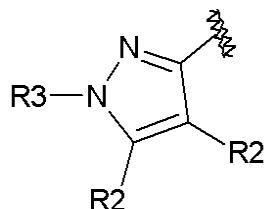
【 化 2 】



【化 3】

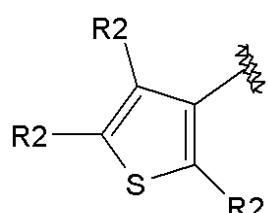


【化 4】



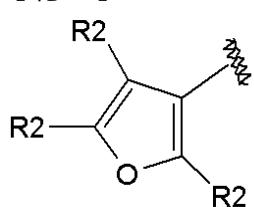
10

【化 5】



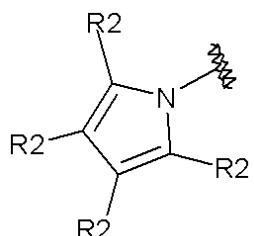
20

【化 6】

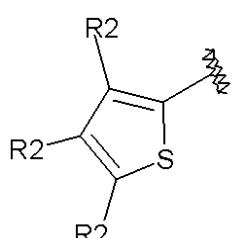


30

【化 7】

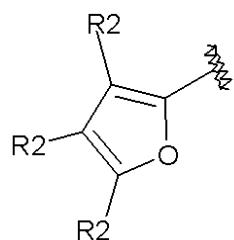


【化 8】

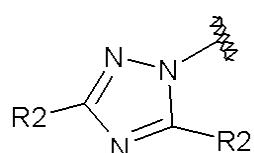


40

【化 9】

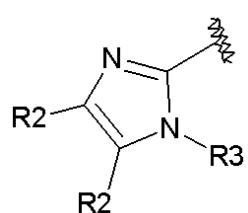


【化 10】



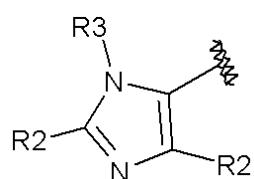
10

【化 11】

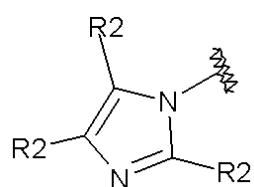


20

【化 12】

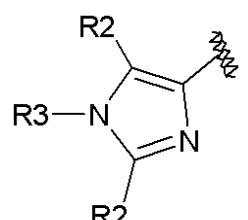


【化 13】



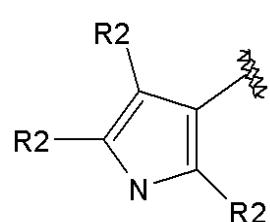
30

【化 14】

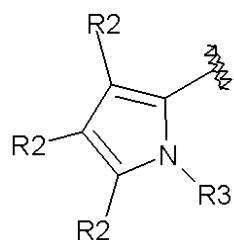


40

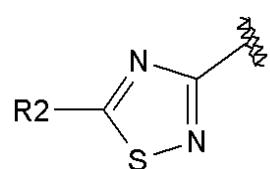
【化 15】



【化 1 6】

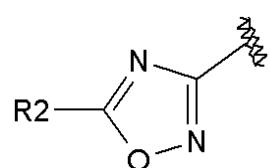


【化 1 7】



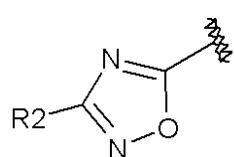
10

【化 1 8】

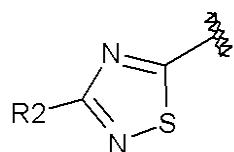


20

【化 1 9】

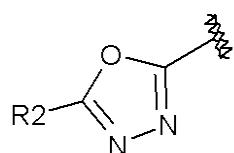


【化 2 0】

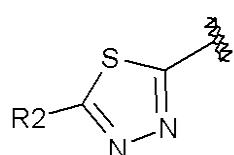


30

【化 2 1】

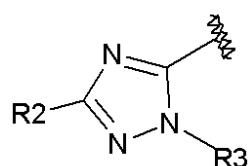


【化 2 2】



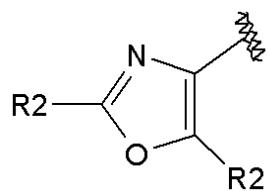
40

【化 2 3】

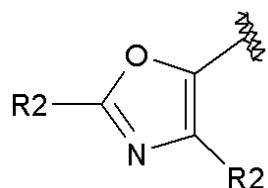


50

【化 2 4】

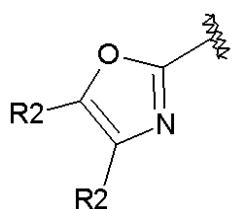


【化 2 5】



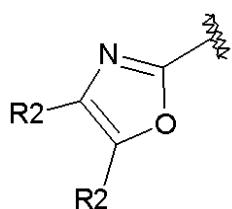
10

【化 2 6】

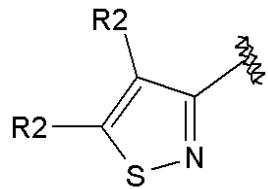


20

【化 2 7】

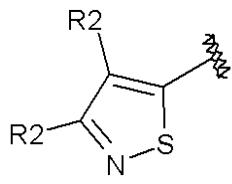


【化 2 8】



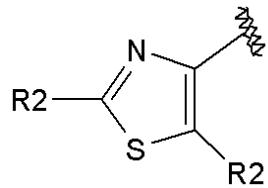
30

【化 2 9】

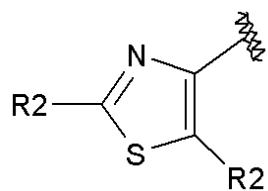


40

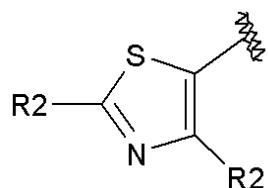
【化 3 0】



【化 3 1】

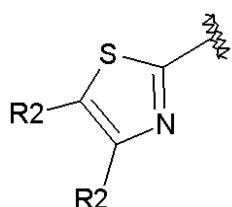


【化 3 2】



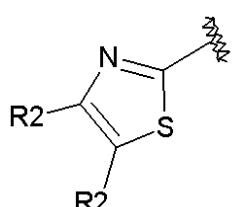
10

【化 3 3】



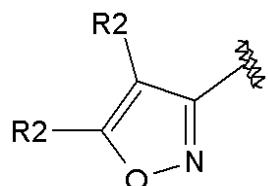
20

【化 3 4】



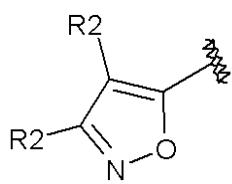
30

【化 3 5】

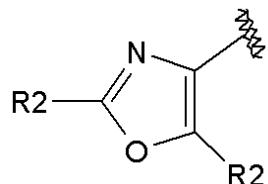


40

【化 3 6】



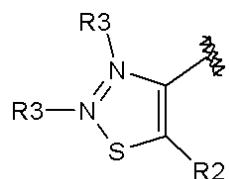
【化 3 7】



60

又は

## 【化38】

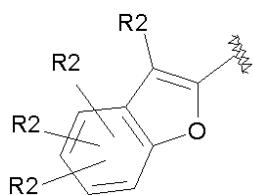


であり、ジグザグラインに示される結合は、式IにおけるR1によって示される位置への付着位置を示す。

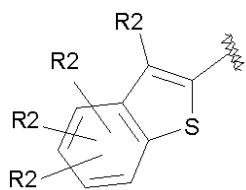
## 【0025】

別の実施形態において、本発明は、式Iで構造的に示される化合物又はその薬学的に許容できる塩を提供し、R1は、独立して、

## 【化39】

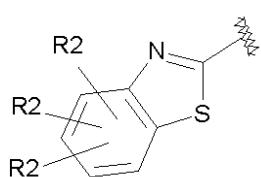


## 【化40】



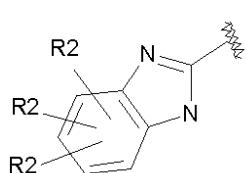
20

## 【化41】



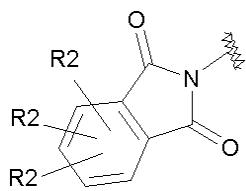
30

## 【化42】



又は

## 【化43】



40

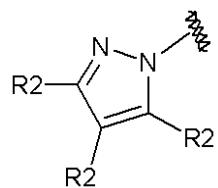
であり、ジグザグラインに示される結合は、式IにおけるR1によって示される位置への付着位置を示す。

## 【0026】

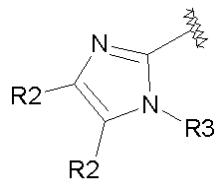
別の実施形態において、本発明は、式Iで構造的に示される化合物又はその薬学的に許容できる塩を提供し、R1は、

50

【化 4 4】

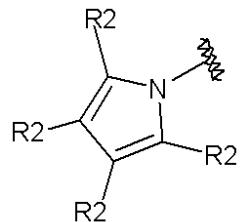


【化 4 5】



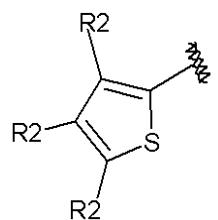
10

【化 4 6】

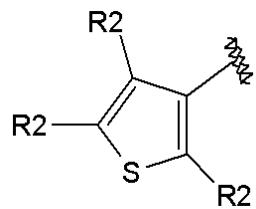


20

【化 4 7】

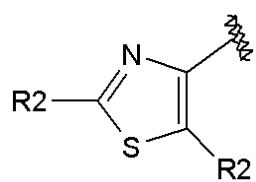


【化 4 8】



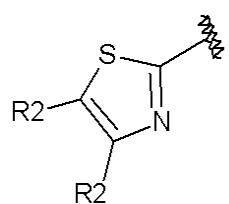
30

【化 4 9】



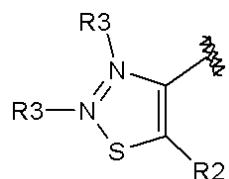
40

【化 5 0】

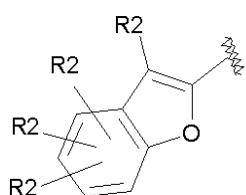


50

【化 5 1】

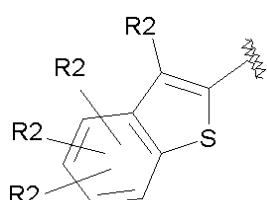


【化 5 2】



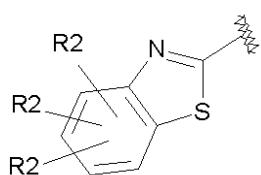
10

【化 5 3】

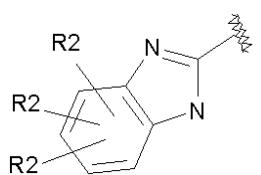


20

【化 5 4】



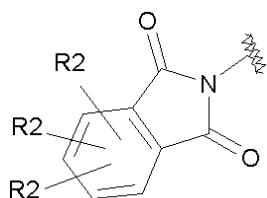
【化 5 5】



30

及び

【化 5 6】



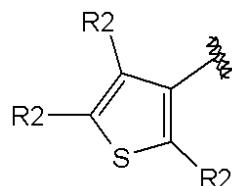
40

からなる群から選択される。

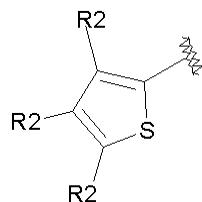
【0027】

別の実施形態において、本発明は、式Iで構造的に示される化合物又はその薬学的に許容できる塩を提供し、R1は、

## 【化 5 7】

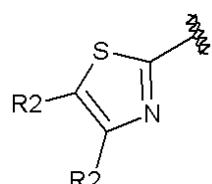


## 【化 5 8】



10

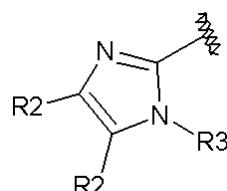
## 【化 5 9】



20

及び

## 【化 6 0】



からなる群から選択され、ジグザグラインに示される結合は、式 I における R 1 によって示される位置への付着位置を示す。

30

## 【0028】

別の実施形態において、本発明は、式 I で構造的に示される化合物又はその薬学的に許容できる塩を提供し、R 6 は、- (C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub>) アルキル (1 ~ 3 個のハロゲンで任意に置換される) である。

## 【0029】

別の実施形態において、本発明は、式 I で構造的に示される化合物又はその薬学的に許容できる塩を提供し、R 6 は、- CH<sub>3</sub> である。

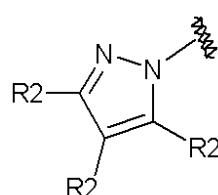
## 【0030】

別の実施形態において、本発明は、式 I で構造的に示される化合物又はその薬学的に許容できる塩を提供し、X は、独立して炭素 (水素又は本願明細書で示される任意の置換基で置換される) 又は窒素であり、

40

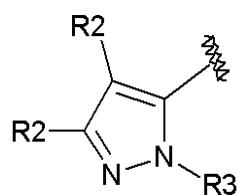
R 1 は、独立して、

## 【化 6 1】

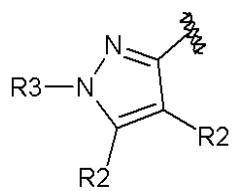


50

【化 6 2】

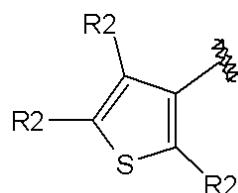


【化 6 3】



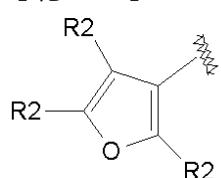
10

【化 6 4】

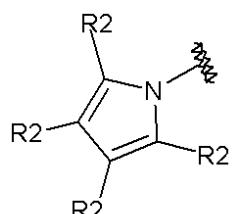


20

【化 6 5】

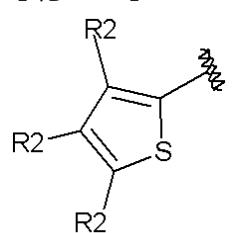


【化 6 6】



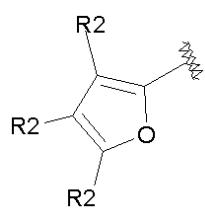
30

【化 6 7】

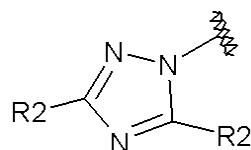


40

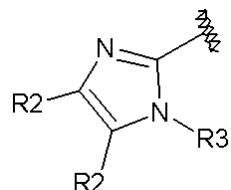
【化 6 8】



【化 6 9】

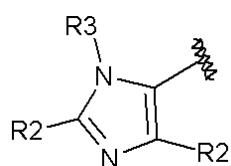


【化 7 0】

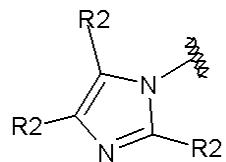


10

【化 7 1】

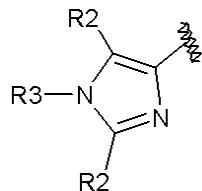


【化 7 2】



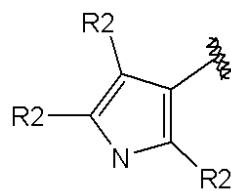
20

【化 7 3】

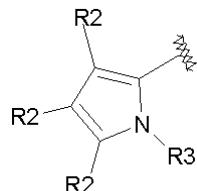


30

【化 7 4】

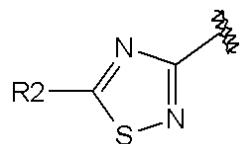


【化 7 5】

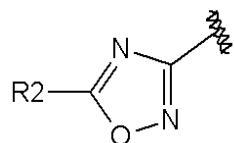


40

【化 7 6】

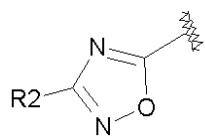


【化 7 7】

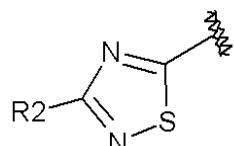


10

【化 7 8】

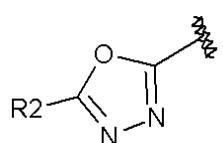


【化 7 9】



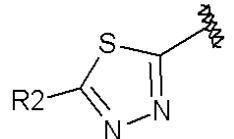
20

【化 8 0】

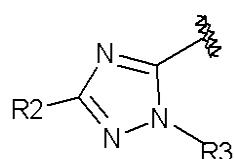


30

【化 8 1】

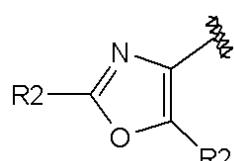


【化 8 2】

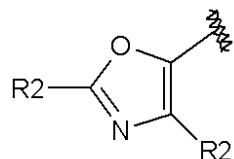


40

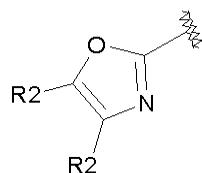
【化 8 3】



【化 8 4】

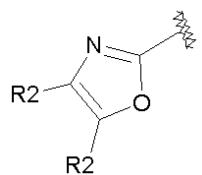


【化 8 5】

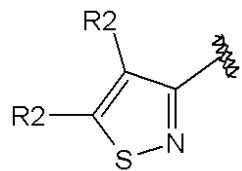


10

【化 8 6】

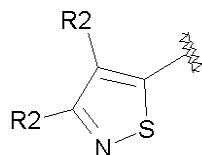


【化 8 7】



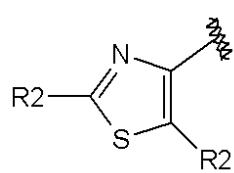
20

【化 8 8】

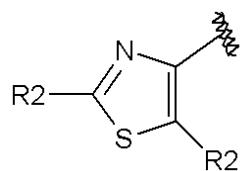


30

【化 8 9】

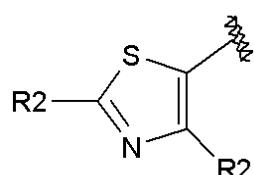


【化 9 0】

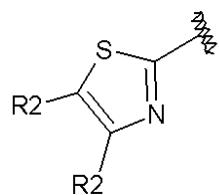


40

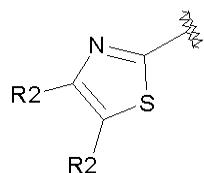
【化 9 1】



【化92】

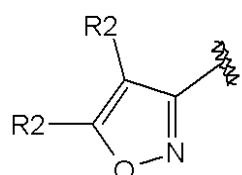


【化93】

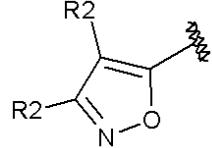


10

【化94】

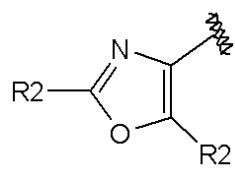


【化95】



20

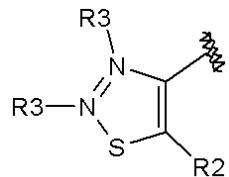
【化96】



30

又は

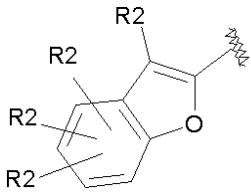
【化97】



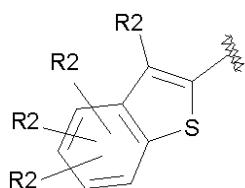
であり、ジグザグラインに示される結合は、式IにおけるR1によって示される位置への付着位置を示し、或いは、

40

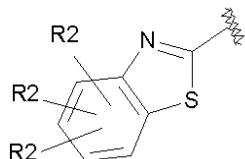
【化98】



## 【化 9 9】

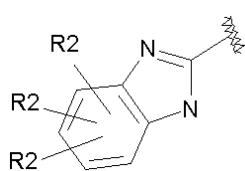


## 【化 1 0 0】



10

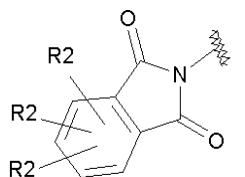
## 【化 1 0 1】



又は

20

## 【化 1 0 2】



ジグザグラインに示される結合は、式 I における R 1 によって示される位置への付着位置を示す。

R 2 は、それぞれにおいて独立して、-H、-ハロゲン、-(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)アルキル(1~3個のハロゲンで任意に置換される)、-CN、-C(O)R<sub>7</sub>、-C(O)OR<sub>7</sub>、-C(O)(C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>)シクロアルキル、-C(O)NR<sub>7</sub>R<sub>8</sub>、-OR<sub>7</sub>、-NO<sub>2</sub>、-NR<sub>7</sub>R<sub>8</sub>、-NR<sub>9</sub>SO<sub>2</sub>R<sub>7</sub>、-NR<sub>9</sub>C(O)R<sub>7</sub>、-NR<sub>9</sub>CO<sub>2</sub>R<sub>7</sub>、-NR<sub>9</sub>C(O)NR<sub>7</sub>R<sub>8</sub>、-SR<sub>7</sub>、-SO<sub>2</sub>R<sub>7</sub>、-SO<sub>2</sub>NR<sub>7</sub>R<sub>8</sub>、-S(O)R<sub>7</sub>、-フェニル-R<sub>9</sub>、-C(H)=NO-R<sub>7</sub>、-ピリジニル、-HET-R<sub>9</sub>、又は(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)アルキル-NHC(O)R<sub>7</sub>(但し、1以下のR<sub>2</sub>は、HET-R<sub>9</sub>、-フェニル-R<sub>9</sub>、又は-ピリジニル)であり、

30

R 3 は、それぞれにおいて独立して、-H、-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)アルキル(1~3個のハロゲンで任意に置換される)、-SO<sub>2</sub>R<sub>7</sub>、-C(O)R<sub>7</sub>、-C(O)NR<sub>7</sub>R<sub>8</sub>、又は-C(O)OR<sub>7</sub>であり、

R 4 及び R 5 は、独立して、-H、-OH、-ハロゲン、-CH<sub>3</sub>、-CF<sub>2</sub>H、-CF<sub>3</sub>、又は-OCH<sub>3</sub>であり、但し、Xが窒素である場合、R 4 及び R 5 は X に付着されず、

40

R 6 は、独立して、-H、-ハロゲン、又は-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)アルキル(1~3個のハロゲンで任意に置換される)であり、

R 7 及び R 8 は、独立して、-H、-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)アルキル(1~3個のハロゲンで任意に置換される)、或いは、R 7 及び R 8 は、これらが付着する原子と結合して4~6員環を形成し、

R 9 は、-H、-ハロゲン、-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)アルキル(1~3個のハロゲンで任意に置換される、又は-OR<sub>7</sub>である。

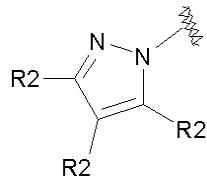
## 【0031】

50

別の実施形態において、本発明は、式Iで構造的に示される化合物又はその薬学的に許容できる塩を提供し、Xは、独立して炭素(水素又は本願明細書で示される任意の置換基で置換される)又は窒素であり、

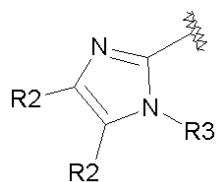
R1は、

【化103】

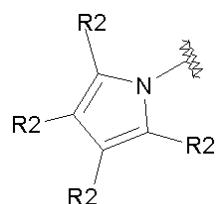


10

【化104】

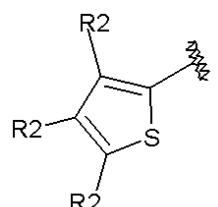


【化105】



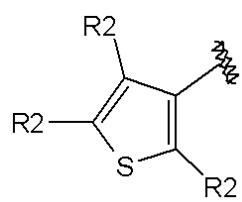
20

【化106】

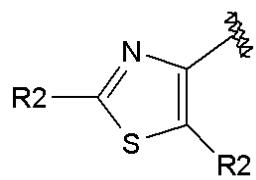


30

【化107】

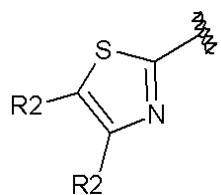


【化108】

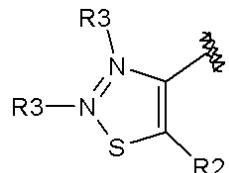


40

## 【化109】

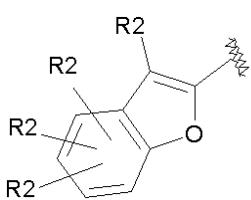


## 【化110】



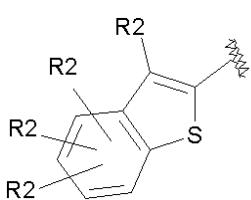
10

## 【化111】

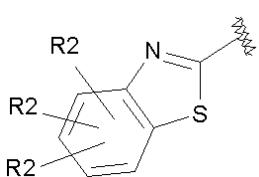


20

## 【化112】

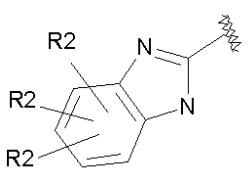


## 【化113】



30

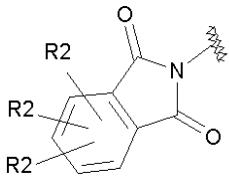
## 【化114】



又は

40

## 【化115】



であり、R2は、H、-ハロゲン、-(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)アルキル、-CN、-C(O)R<sub>7</sub>、-C(O)OR<sub>7</sub>、-C(O)NR<sub>7</sub>R<sub>8</sub>、-OR<sub>7</sub>、SR<sub>7</sub>、SO<sub>2</sub>R<sub>7</sub>、-SO<sub>2</sub>NR<sub>7</sub>R<sub>8</sub>、-C(H)=NO-R<sub>7</sub>、-ピリジニル、-HET-R<sub>9</sub>、又は(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)アルキル-NHC(O)R<sub>7</sub>であり、R3は、-水素又は-(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)アルキ

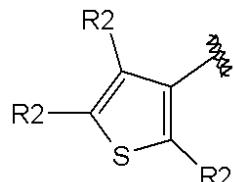
50

ルであり、R 4 は、- 水素であり、R 5 は、- 水素又は - ハロゲンであり、R 6 は、水素又は - (C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub>) アルキルであり、R 7 及び R 8 は、独立して、水素、- フェニル、- (C<sub>1</sub> - C<sub>7</sub>) アルキル、又は R 7 であり、或いは R 7 及び R 8 は、これらが付着する窒素原子と結合して 4 ~ 6 員環を形成し、かつ、R 9 は、水素、- ハロゲン、(C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub>) アルキル、又は - OR<sub>7</sub> である。

## 【0032】

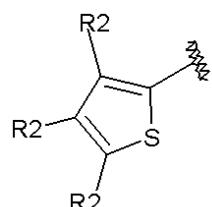
別の実施形態において、本発明は、式 I で構造的に示される化合物又はその薬学的に許容できる塩を提供し、R 1 は、

## 【化116】



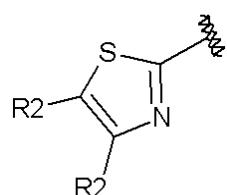
10

## 【化117】



20

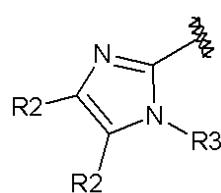
## 【化118】



及び

30

## 【化119】



からなる群から選択され、ジグザグラインに示される結合は、式 I における R 1 によって示される位置への付着位置を示し、R 2 は、- 水素、C N、- C (O) R<sub>7</sub>、- C (O) N R<sub>7</sub> R<sub>8</sub>、- SO<sub>2</sub> R<sub>7</sub>、- SO<sub>2</sub> N R<sub>7</sub> R<sub>8</sub>、又は - C (H) = NO - R<sub>7</sub> であり、R 3 は、- 水素又は - (C<sub>1</sub> - C<sub>7</sub>) アルキルであり、R 4 は、水素であり、R 5 は、水素又はハロゲンであり、R 6 は、- H 又は - (C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub>) アルキルであり、R 7 及び R 8 は、独立して、水素、- (C<sub>1</sub> - C<sub>7</sub>) アルキルであるか、或いは、R 7 及び R 8 は、これらが付着する窒素原子と結合して 4 ~ 6 員環を形成する。

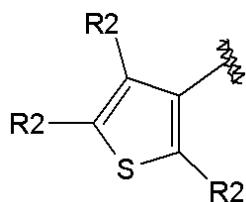
## 【0033】

別の実施形態において、本発明は、式 I で構造的に示される化合物又はその薬学的に許容できる塩を提供し、X は、水素で置換される炭素であり、

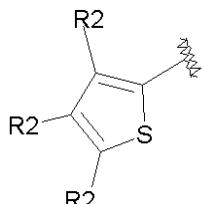
R 1 は、

40

## 【化120】

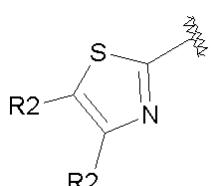


## 【化121】



10

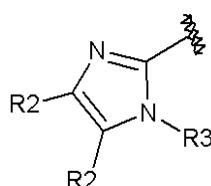
## 【化122】



20

及び

## 【化123】



30

からなる群から選択され、ジグザグラインに示される結合は、式IにおけるR1によって示される位置への付着位置を示し、R2は、-水素、-CN、-C(O)R7、-C(O)NR7R8、-SO2R7、-SO2NR7R8、又は-C(H)=NO-R7であり、R3は、-水素又は-(C1-C7)アルキルであり、R4は、-水素であり、R5は、水素又はハロゲンであり、R6は、-H又は-(C1-C3)アルキルであり、R7及びR8は、-水素、-(C1-C7)アルキルであり、R7及びR8は、これらが付着する窒素原子と結合して4~6員環を形成する。

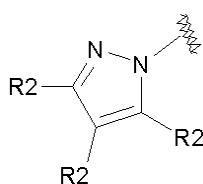
## 【0034】

別の実施形態において、本発明は、式Iで構造的に示される化合物又はその薬学的に許容できる塩を提供し、Xは、独立して炭素(水素又は本願明細書で示される任意の置換基で置換される)又は窒素であり、

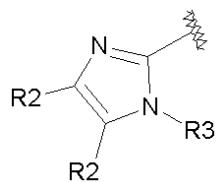
40

R1は、

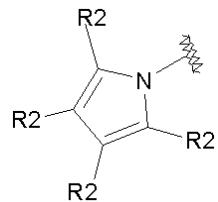
## 【化124】



【化 1 2 5】

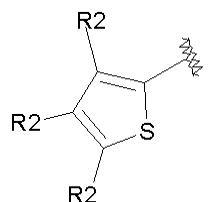


【化 1 2 6】



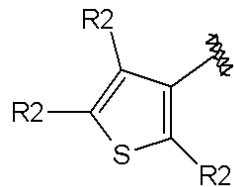
10

【化 1 2 7】

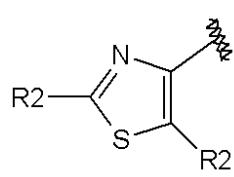


20

【化 1 2 8】

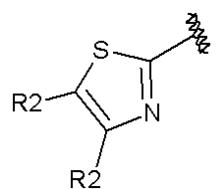


【化 1 2 9】



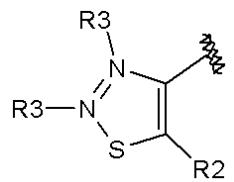
30

【化 1 3 0】

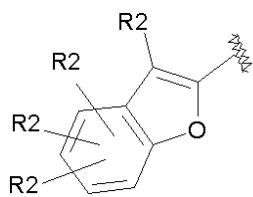


40

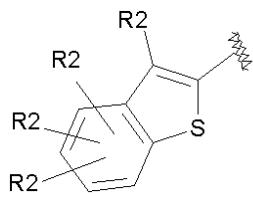
【化 1 3 1】



## 【化 1 3 2】

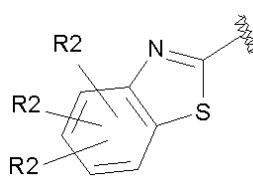


## 【化 1 3 3】



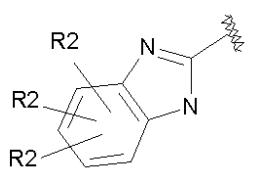
10

## 【化 1 3 4】



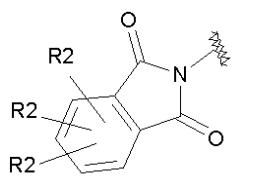
20

## 【化 1 3 5】



又は

## 【化 1 3 6】



30

であり、

R 2 は、 - H、 - Br、 - Cl、 - CH<sub>3</sub>、 - CN、 - C(O)CH<sub>3</sub>、 - C(O)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、 - C(O)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、 - C(O)NH<sub>2</sub>、 - C(O)N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、 - C(O) - ピロリジニル、 - C(O)N - アゼチジニル、 - C(O)N - ピペリジニル、 - OCH<sub>3</sub>、 - SCH<sub>3</sub>、 - SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、 - SO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、 - SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、 - オキサゾリル、 - フェニル、 - 3 - エトキシフェニル、 - 4 - クロロフェニル、 - 4 - ピリジニル、 - 3 - ピリジニル、 - N - イソプロピルアセトアミド、 - N - イソプロピルベンズアミド、又は - 2 - カルバルデヒド - O - メチル - オキシムであり、

R 3 は、 - 水素又は - CH<sub>3</sub> であり、

R 4 は、 - 水素であり、

R 5 は、 - 水素又は - F であり、

R 6 は、 水素又は - CH<sub>3</sub> である。

## 【0035】

以下に好ましい実施形態のいくつかのグループを列挙する。列挙された各グループと組み合わせて、好ましい実施形態の異なる群を形成し得ることが理解されよう。従って、好ましい実施形態において、本発明は、上記の実施例の式で構造的に示される化合物又はその薬学的に許容できる塩を提供し、

40

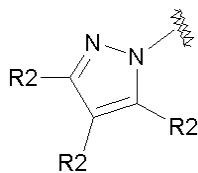
50

1. Xは、炭素(水素又は本願明細書で示される任意の置換基で置換される)である。

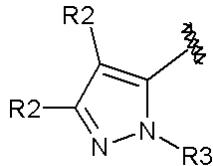
2. Xは窒素である。

3. R1は、

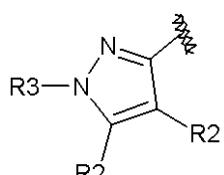
【化137】



【化138】



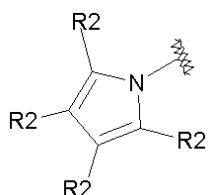
【化139】



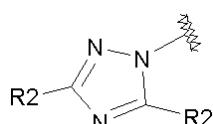
10

20

【化140】

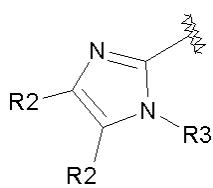


【化141】



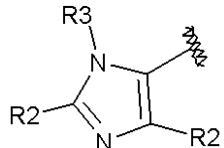
30

【化142】

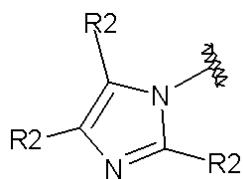


40

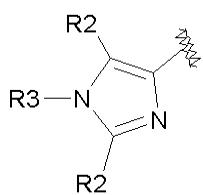
【化143】



## 【化 1 4 4】

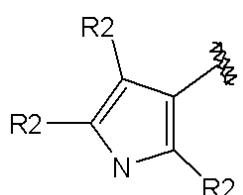


## 【化 1 4 5】



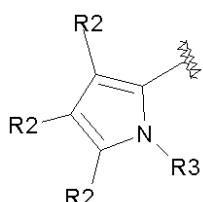
10

## 【化 1 4 6】



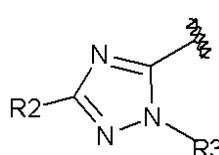
20

## 【化 1 4 7】



及び

## 【化 1 4 8】

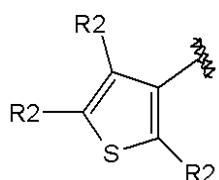


30

からなる群から選択され、ジグザグラインに示される結合は、式 I における R 1 によって示される位置への付着位置を示す。

4. R 1 は、

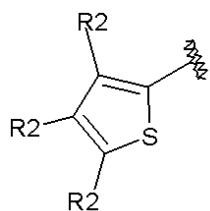
## 【化 1 4 9】



40

及び

## 【化150】

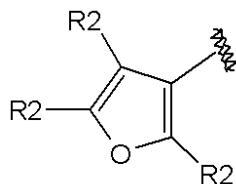


からなる群から選択され、ジグザグラインに示される結合は、式IにおけるR1によって示される位置への付着位置を示す。

5. R1は、

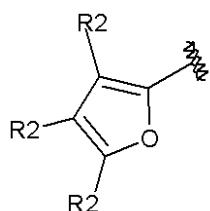
10

## 【化151】



及び

## 【化152】

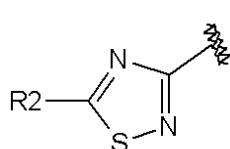


からなる群から選択され、ジグザグラインに示される結合は、式IにおけるR1によって示される位置への付着位置を示す。

6. R1は、

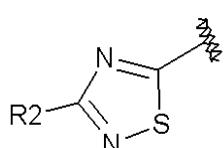
20

## 【化153】



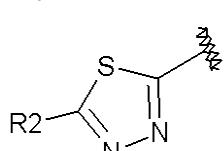
30

## 【化154】

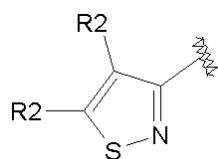


40

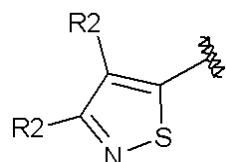
## 【化155】



【化 1 5 6】

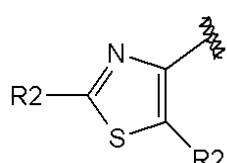


【化 1 5 7】

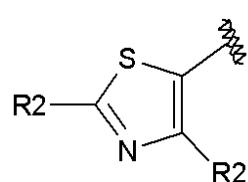


10

【化 1 5 8】

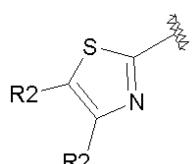


【化 1 5 9】



20

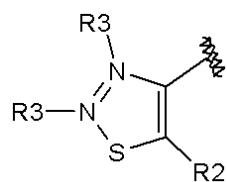
【化 1 6 0】



30

及び

【化 1 6 1】

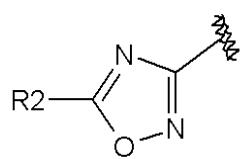


からなる群から選択され、ジグザグラインに示される結合は、式 I における R 1 によって示される位置への付着位置を示す。

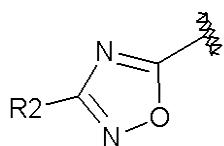
40

7. R 1 は、

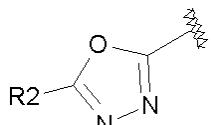
【化 1 6 2】



【化163】

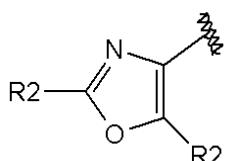


【化164】

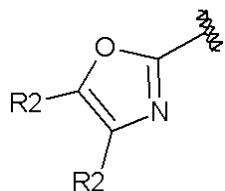


10

【化165】

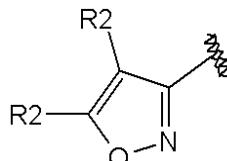


【化166】



20

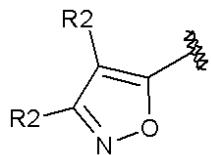
【化167】



30

及び

【化168】



からなる群から選択され、ジグザグラインに示される結合は、式IにおけるR1によって示される位置への付着位置を示す。

8. R2は、-H、-ハロゲン、-(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)アルキル、-CN、-C(O)R7、-C(O)OR7、-C(O)NR7R8、-OR7、-SR7、-SO<sub>2</sub>R7、-SO<sub>2</sub>NR7R8、-C(H)=NO-R7、-ピリジニル、-HET-R9、及び-(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)アルキル-NHC(O)R7からなる群から選択される。

9. R2は、-H、-Br、-Cl、-CH<sub>3</sub>、-CN、-C(O)CH<sub>3</sub>、-C(O)CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-C(O)OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-C(O)NH<sub>2</sub>、-C(O)N(CC<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-C(O)-ピロリジニル、-C(O)N-アゼチジニル、-C(O)N-ピペリジニル、-OCH<sub>3</sub>、-SCH<sub>3</sub>、-SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-SO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-S<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、-オキサゾリル、-フェニル、-3-エトキシフェニル、-4-クロロフェニル、-4-ピリジニル、-3-ピリジニル、-N-イソプロピルアセトアミド、-N-イソプロピルベンズアミド、及び-2-カルバルデヒド-O-メチル-オキシムである。

40

50

10. R<sub>3</sub>は、-水素又は-(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)アルキルである。

11. R<sub>3</sub>は、-水素又は-CH<sub>3</sub>である。

12. R<sub>4</sub>は、-OH、-ハロゲン、-CF<sub>2</sub>H、-CF<sub>3</sub>、-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)アルキル、又は-OR<sub>9</sub>であり、但し、Xが窒素である場合、R<sub>4</sub>及びR<sub>5</sub>はXに付着されず、

13. R<sub>4</sub>は、-水素であり、R<sub>5</sub>は、-水素又は-ハロゲンである。

14. R<sub>4</sub>は、-水素であり、R<sub>5</sub>は、-水素又は-Fであり、

15. R<sub>6</sub>は、-ハロゲン、-CF<sub>3</sub>、又は-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)アルキルである。

16. R<sub>6</sub>は、水素又は-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)アルキルである。

17. R<sub>6</sub>は、水素又は-CH<sub>3</sub>である。

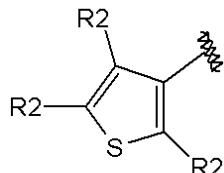
18. R<sub>7</sub>及びR<sub>8</sub>は、独立して、-水素、-フェニル、-(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)アルキルであるか、或いは、R<sub>7</sub>及びR<sub>8</sub>は、それらが結合する窒素原子と一緒にになって、3~7員環を形成してもよい。

19. R<sub>7</sub>及びR<sub>8</sub>は、独立して、-水素、-フェニル、-(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)アルキルであり、R<sub>7</sub>及びR<sub>8</sub>は、これらが付着する窒素原子と結合して4~6員環を形成する。

20. R<sub>9</sub>は、-水素、-ハロゲン、-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)アルキル、又は-OR<sub>7</sub>である。

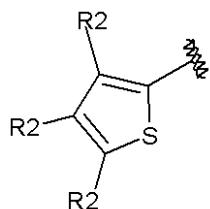
21. R<sub>1</sub>は、

【化169】



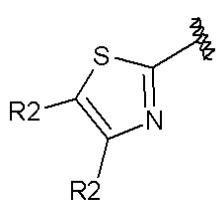
20

【化170】



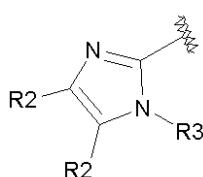
30

【化171】



及び

【化172】



40

からなる群から選択され、ジグザグラインに示される結合は、式IにおけるR<sub>1</sub>によって示される位置への付着位置を示し、R<sub>2</sub>は、-水素、-CN、-C(O)R<sub>7</sub>、-C(O)NR<sub>7</sub>R<sub>8</sub>、-SO<sub>2</sub>R<sub>7</sub>、-SO<sub>2</sub>NR<sub>7</sub>R<sub>8</sub>、及びC(H)=NO-R<sub>7</sub>からなる群から選択され、R<sub>3</sub>は、-水素又は-(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)アルキルであり、

R<sub>4</sub>は、-水素であり、R<sub>5</sub>は、水素又はハロゲンであり、R<sub>6</sub>は、-H又は-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)アルキルであり、R<sub>7</sub>及びR<sub>8</sub>は、-水素、-(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)アルキルであるか

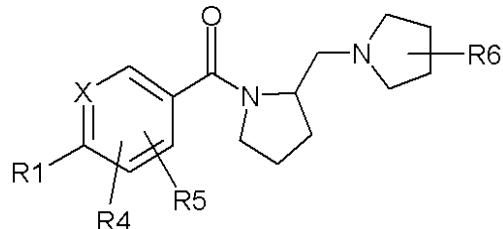
50

、或いは、R 7 及び R 8 は、これらが付着する窒素原子と結合して 4 ~ 6 員環を形成する。

【0036】

別の実施形態において、本発明は、式 I によって構造的に示される化合物、又はその薬理学的に許容できる塩を提供し、

【化173】



10

(I)

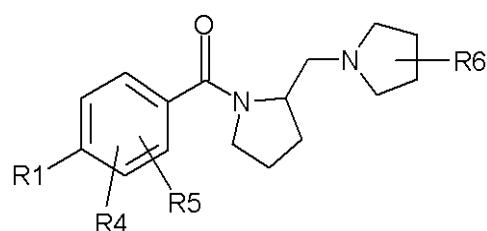
X は、独立して、炭素又は窒素を示し、R 1 は、独立して、-HET、又は-ベンゾ縮合複素環であり、R 2 は、それぞれにおいて独立して、-H、-ハロゲン、-(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)アルキル、-CN、-C(O)R<sub>7</sub>、-C(O)OR<sub>7</sub>、-C(O)(C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>)シクロアルキル、-C(O)NR<sub>7</sub>R<sub>8</sub>、-OCF<sub>3</sub>、-OR<sub>7</sub>、-NO<sub>2</sub>、-NR<sub>7</sub>R<sub>8</sub>、-NR<sub>9</sub>SO<sub>2</sub>R<sub>7</sub>、-NR<sub>9</sub>C(O)R<sub>7</sub>、-NR<sub>9</sub>CO<sub>2</sub>R<sub>7</sub>、-NR<sub>9</sub>C(O)NR<sub>7</sub>R<sub>8</sub>、-SR<sub>7</sub>、-SO<sub>2</sub>R<sub>7</sub>、-SO<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>、-SO<sub>2</sub>NR<sub>7</sub>R<sub>8</sub>、-S(O)R<sub>7</sub>、又は-フェニル-R<sub>9</sub>であり、R 3 は、それぞれにおいて独立して、-H、-(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)アルキル、-フェニル、-ベンジル、-SO<sub>2</sub>R<sub>7</sub>、-C(O)R<sub>7</sub>、-C(O)NR<sub>7</sub>R<sub>8</sub>、又は-C(O)OR<sub>7</sub>であり、R 4 及び R 5 は、独立して、-H、-OH、-ハロゲン、-CF<sub>2</sub>H、-CF<sub>3</sub>、-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)アルキル、又は-OR<sub>9</sub>であり、但し、X が窒素である場合、R 4 及び R 5 は X に付着されず、R 6 は、独立して、-H、-ハロゲン、-CF<sub>3</sub>、-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)アルキル、-NH<sub>2</sub>、-NR<sub>7</sub>R<sub>8</sub>、-OH、-OR<sub>7</sub>であり、R 7 及び R 8 は、独立して、-H、-(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)アルキルであり、ここで、R 7 及び R 8 は、それらが結合する原子と一緒にになって、3 ~ 7 員環を形成してもよく、R 9 は、-H、-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)アルキルである。

【0037】

30

別の実施形態において、本発明は、式 II によって構造的に示される化合物、又はその薬理学的に許容できる塩を提供し、

【化174】



40

(II)

R 1 は、独立して、HET であり、R 2 は、それぞれにおいて独立して、-H、-ハロゲン、-(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)アルキル、-CN、-C(O)R<sub>7</sub>、-C(O)OR<sub>7</sub>、-C(O)(C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>)シクロアルキル、-C(O)NR<sub>7</sub>R<sub>8</sub>、-OCF<sub>3</sub>、-OR<sub>7</sub>、-NO<sub>2</sub>、-NR<sub>7</sub>R<sub>8</sub>、-NR<sub>9</sub>SO<sub>2</sub>R<sub>7</sub>、-NR<sub>9</sub>C(O)R<sub>7</sub>、-NR<sub>9</sub>CO<sub>2</sub>R<sub>7</sub>、-NR<sub>9</sub>C(O)NR<sub>7</sub>R<sub>8</sub>、-SR<sub>7</sub>、-SO<sub>2</sub>R<sub>7</sub>、-SO<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>、-SO<sub>2</sub>NR<sub>7</sub>R<sub>8</sub>、-S(O)R<sub>7</sub>、又は-フェニル-R<sub>9</sub>であり、R 3 は、それぞれにおいて独立して、-H、-(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)アルキル、-フェニル、-ベンジル、-SO<sub>2</sub>R<sub>7</sub>、-C(O)R<sub>7</sub>、-C(O)NR<sub>7</sub>R<sub>8</sub>、又は-C(O)OR<sub>7</sub>であり、R 4 及び R 5 は、独立して、-H、-OH、-ハロゲン、-CF<sub>2</sub>H、-CF<sub>3</sub>、-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)アルキル

50

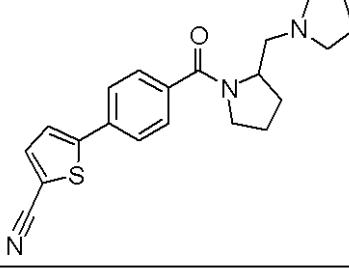
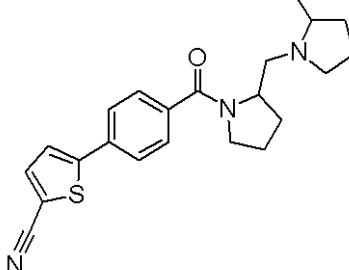
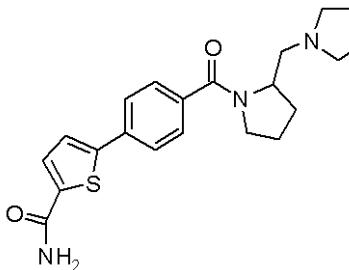
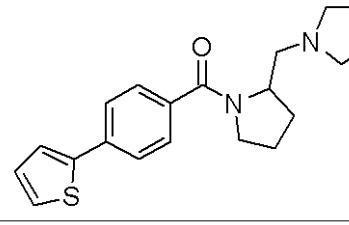
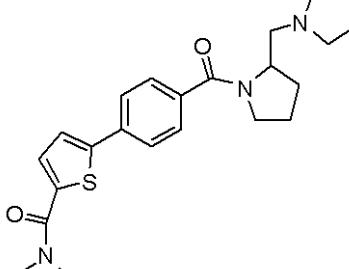
キル、又は - O R 9 であり、但し、X が窒素である場合、R 4 及び R 5 は X に付着されず、R 6 は、独立して、- H、- ハロゲン、- C F 3、- ( C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub> ) アルキル、- N H<sub>2</sub>、- N R 7 R 8、- O H、又は - O R 7 であり、R 7 及び R 8 は、独立して、- H、- ( C<sub>1</sub> - C<sub>7</sub> ) アルキルであり、ここで R 7 及び R 8 は、それらが結合する原子と一緒になって、3 ~ 7 員環を形成してもよく、R 9 は、- H 又は - ( C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub> ) アルキルである。

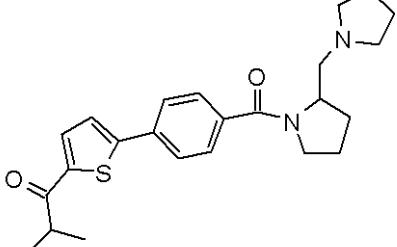
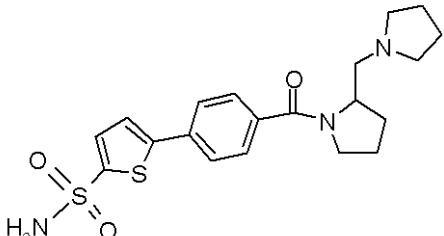
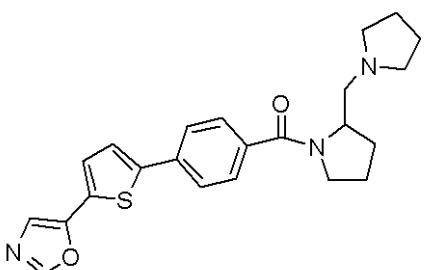
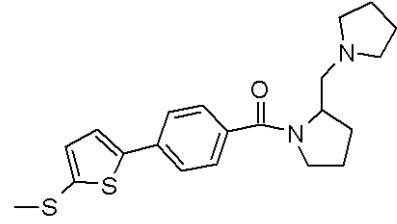
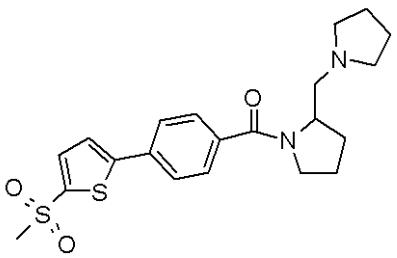
【 0 0 3 8 】

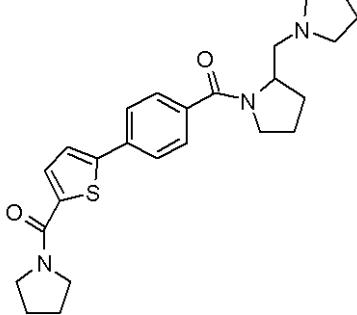
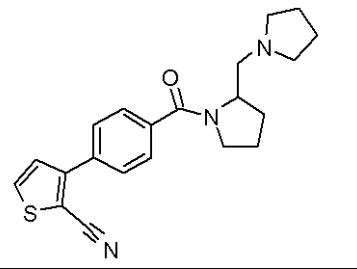
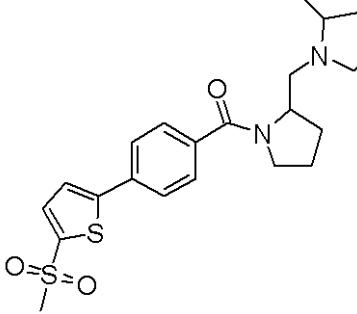
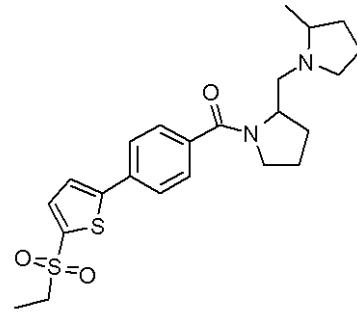
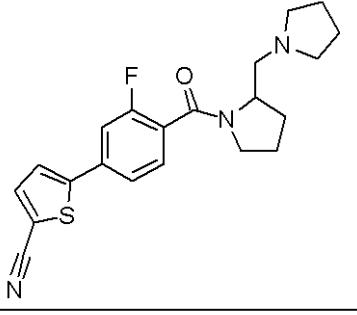
好ましい実施形態において、本発明は、式 X 1 ~ X 5 7 で構造的に表される化合物を提供し、それらのラセミ体並びにエナンチオマー、又はそれらの薬学的に許容できる塩を提供する。

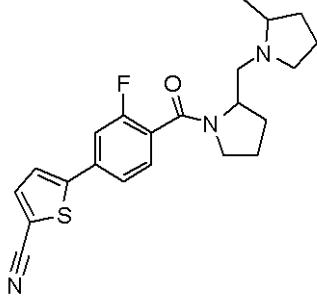
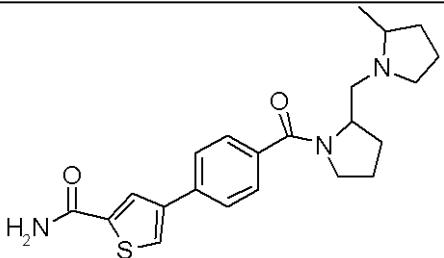
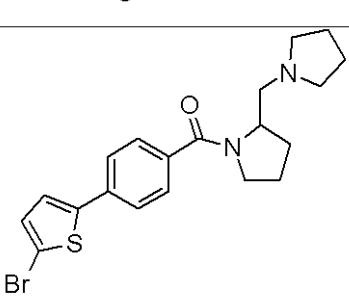
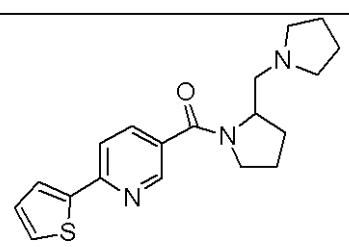
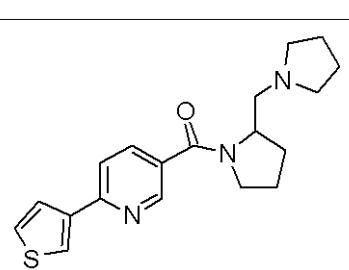
【 0 0 3 9 】

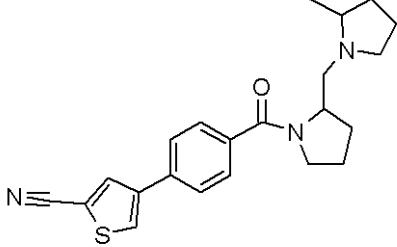
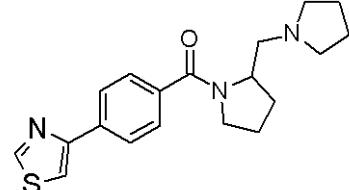
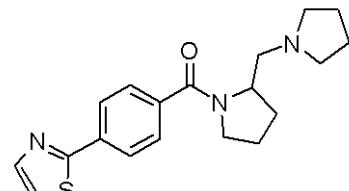
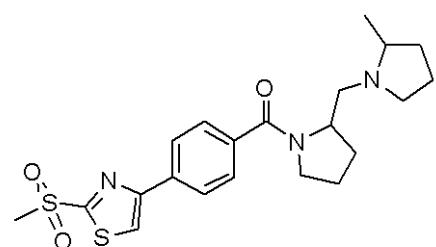
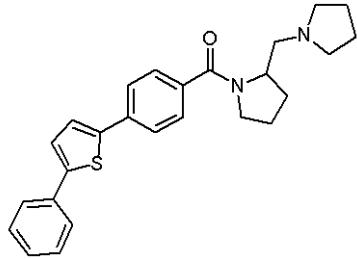
【表 1】

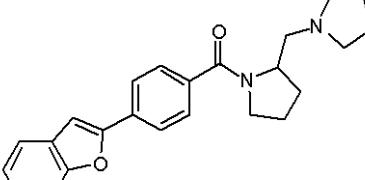
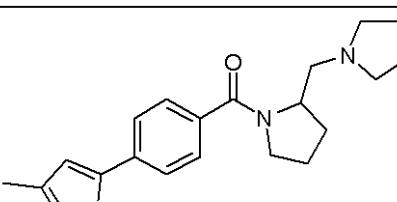
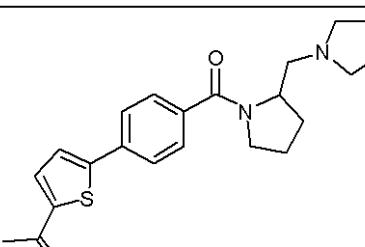
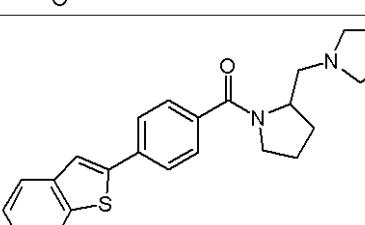
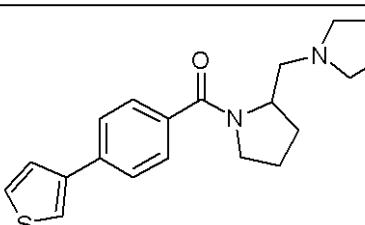
式番号	構造式	
X1		10
X2		
X3		20
X4		30
X5		40

X6		
X7		10
X8		20
X9		
X10		30

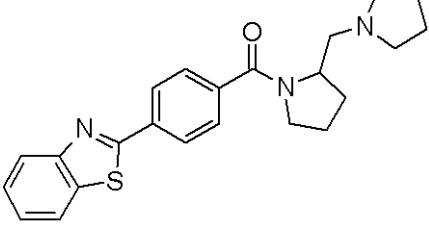
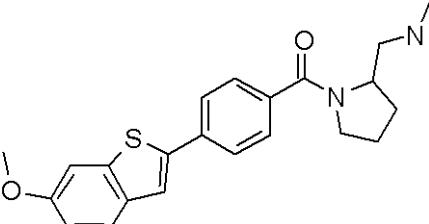
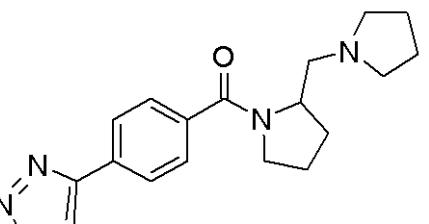
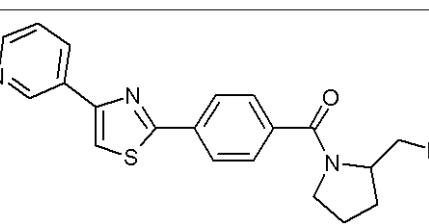
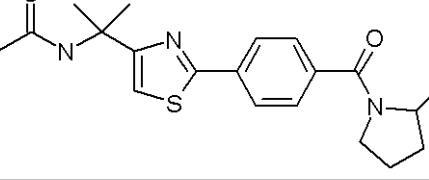
X11		
X12		10
X13		20
X14		30
X15		40

X16		
X17		10
X18		20
X19		
X20		30

X21		
X22		10
X23		
X24		20
X25		30

X26		
X27		10
X28		
X29		20
X30		30

X31	
X32	
X33	
X34	
X35	

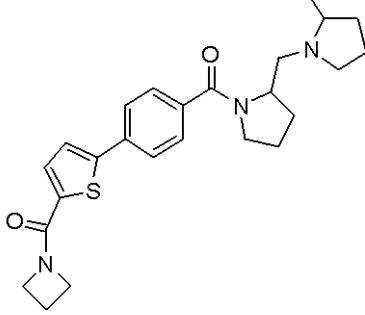
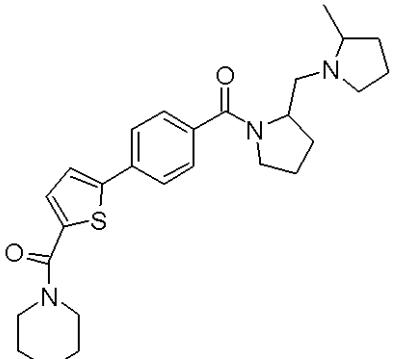
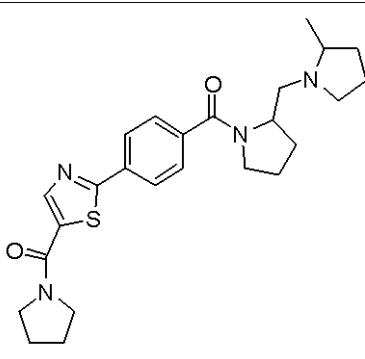
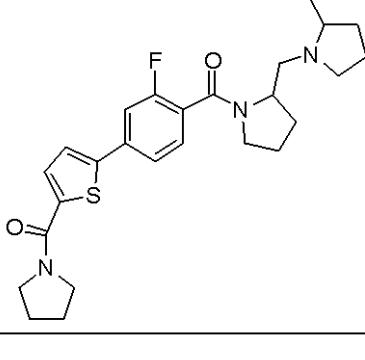
X36		
X37		10
X38		20
X39		
X40		30

10

20

30

40

X46		
X47		10
X48		20
X49		30
		40

X51		
X52		10
X53		20
X54		30
X55		40

X56	
X57	

10

## 【0040】

ヒスタミンH3受容体との相互作用のため、本発明の化合物はヒスタミンH3受容体との相互作用が有益である幅広い症状及び疾患の治療に有用である。従って、本発明の化合物は、例えば中枢神経系、末梢神経系、心血管系、肺系、胃腸系及び内分泌系の疾患又は症状の予防、治療及び/又は緩和に用途を有し得ると共に、現在の治療に関連した望ましくない副作用の1つ又は2つ以上を軽減及び/又は除去する。これらの疾患又は症状には、例えば肥満症、認知障害、注意力欠如障害、記憶障害、例えばアルツハイマー病及び注意欠陥多動性障害のような痴呆症及び認知障害、双極性障害、認知能力の向上、精神疾患における認知欠損、記憶欠損、学習障害、痴呆症、軽度認知機能障害、偏頭痛、気分及び注意力の変化、動搖病、睡眠発作、神経原性炎症、強迫性障害、パーキンソン病、統合失調症、鬱病、てんかん、及び発作又はてんかん性発作、例えば睡眠発作のような睡眠障害、例えばメニエール病のような前庭機能障害、偏頭痛、動搖病、疼痛、薬物乱用、鬱病、てんかん、時差ぼけ、覚醒、トゥーレット症候群、めまい等を含むがこれらに限定されない神経系疾患、並びに例えば急性心筋梗塞のような心血管疾患、例えば皮膚癌、甲状腺腫瘍及び黒色腫のような癌、例えば喘息のような呼吸器疾患、胃腸疾患、炎症、及び感染性ショック、糖尿病、2型糖尿病、インシュリン抵抗性症候群、メタボリック症候群、多囊胞性卵巣症候群、X症候群等のヒスタミンH3受容体の調節に反応するものが含まれる。

20

## 【0041】

本発明はまた、式I又は式IIの化合物、及び薬理学的に許容できる担体を含有する医薬組成物を提供する。式I又は式IIの医薬製剤は、式I又は式IIの化合物であるヒスタミンH3受容体のアンタゴニスト又はインバースアゴニストと細胞を接触させることによって、細胞中のヒスタミンレベルを選択的に上昇させるか、又は細胞によって放出されるヒスタミンを選択的に増加させる方法を提供することができる。従って、本発明の方法は、式I又は式IIの化合物の予防的及び治療的投与を包含する。

30

## 【0042】

本発明は、更に、ヒスタミン受容体GPRv53に対する結合親和性を殆ど又は全くないことを特徴とする式I又は式IIのアンタゴニスト又はインバースアゴニストを提供する。

40

## 【0043】

従って、式I又は式IIの医薬製剤は、肥満症、認知障害、注意力欠如障害、記憶障害、例えばアルツハイマー病及び注意欠陥多動性障害のような痴呆症及び認知障害、双極性障害、認知機能の向上、精神疾患における認知欠損、記憶欠損、学習障害、痴呆症、軽度認知機能障害、偏頭痛、気分及び注意力の変化、動搖病、睡眠発作、神経原性炎症、強迫性障害、パーキンソン病、統合失調症、鬱病、てんかん、及び発作又はてんかん性発作、

50

例えば睡眠発作のような睡眠障害、例えばメニエール病のような前庭機能障害、偏頭痛、動搖病、疼痛、薬物乱用、鬱病、てんかん、時差ぼけ、覚醒、トゥーレット症候群、めまい等の治療又は予防に有用であり、該治療又は予防は、そのような治療又は予防を必要とする被験者に対して、治療的有効量の式Ⅰ又は式ⅠⅠの化合物を投与することを含む。更に、式Ⅰ又は式ⅠⅠの医薬製剤は、ヒスタミンH3受容体の活性の調節が、摂食障害の治療又は予防に有利な効果を奏する疾患又は疾病的治療又は予防に有用であり、該治療又は予防は、そのような治療又は予防を必要とする対象に対して、有効量の式Ⅰ又は式ⅠⅠの化合物を投与することを含む。また別の態様において、本発明は、ヒスタミンH3受容体に関連した神経系疾患及び他の疾患の治療に有用な化合物、医薬組成物、及び方法を提供する。

10

#### 【0044】

更に、本発明は、ヒスタミンH3受容体の阻害、哺乳動物においてヒスタミンH3受容体により仲介される細胞応答の阻害、哺乳動物においてH3受容体により調節される神経伝達物質の放出の増大、ヒスタミンH3受容体の過剰活性化から生じる疾病的治療、並びに、肥満症、認知障害、注意力欠如障害、記憶障害、例えばアルツハイマー病及び注意欠陥多動性障害のような痴呆症及び認知障害、双極性障害、認知能力の向上、精神疾患における認知欠損、記憶欠損、学習障害、痴呆症、軽度認知機能障害、偏頭痛、気分及び注意力の変化、動搖病、睡眠発作、神経原性炎症、強迫性障害、パーキンソン病、統合失調症、鬱病、てんかん、及び発作又はてんかん性発作、例えば睡眠発作のような睡眠障害、例えばメニエール病のような前庭機能障害、偏頭痛、動搖病、疼痛、薬物乱用、鬱病、てんかん、時差ぼけ、覚醒、トゥーレット症候群、及びめまいを含むがこれらに限定されない、哺乳動物における神経系疾患の治療に使用される式Ⅰ若しくは式ⅠⅠの化合物、又はその薬理学的な塩、又は式Ⅰ若しくは式ⅠⅠの化合物若しくはその薬理学的な塩、及び薬理学的に許容できる担体、希釈剤、又は賦形剤を含有する医薬組成物に関する。従って、本発明の使用及び方法は、式Ⅰ又は式ⅠⅠの化合物の予防的及び治療的な投与を包含する。

20

#### 【0045】

本発明は更に、ヒスタミンH3受容体の阻害、哺乳動物においてヒスタミンH3受容体により仲介される細胞応答の阻害、哺乳動物の脳内においてH3受容体により調節される神経伝達物質の放出の増大、ヒスタミンH3受容体の過剰活性化から生じる疾病的治療、哺乳動物における認知障害の治療、並びに肥満症、認知障害、注意力欠如障害、記憶障害、例えばアルツハイマー病及び注意欠陥多動性障害のような痴呆症及び認知障害、双極性障害、認知能力の向上、精神疾患における認知欠損、記憶欠損、学習障害、痴呆症、軽度認知機能障害、偏頭痛、気分及び注意力の変化、動搖病、睡眠発作、神経原性炎症、強迫性障害、パーキンソン病、統合失調症、鬱病、てんかん、及び発作又はてんかん性発作、例えば睡眠発作のような睡眠障害、例えばメニエール病のような前庭機能障害、偏頭痛、動搖病、疼痛、薬物乱用、鬱病、てんかん、時差ぼけ、覚醒、トゥーレット症候群、及びめまいを含むがこれらに限定されない、哺乳動物における神経系疾患の治療のための医薬品の製造における式Ⅰ若しくは式ⅠⅠの化合物、又はその薬理学的な塩、又は式Ⅰ若しくはⅠⅠの化合物若しくはその薬理学的な塩、及び薬理学的に許容できる担体、希釈剤、又は賦形剤を含有する医薬組成物の使用に関する。

30

#### 【0046】

本発明は更に、哺乳動物においてヒスタミンH3受容体の過剰な活性化より生じる症状を治療する方法、哺乳動物においてヒスタミンH3受容体の活性を阻害する方法、哺乳動物においてヒスタミンH3受容体により仲介される細胞応答を阻害する方法、哺乳動物の脳内においてH3受容体により調節される神経伝達物質の放出を増大させる方法、哺乳動物における認知障害の治療方法、肥満症、認知障害、注意力欠如障害、記憶障害、学習、痴呆症、アルツハイマー病、注意欠陥多動性障害、パーキンソン病、統合失調症、鬱病、てんかん、及び発作又はてんかん性発作を含むがこれらに限定されない、哺乳動物における神経系疾患の治療方法であって、そのような治療を必要とする哺乳動物に対して、ヒスタミンH3受容体阻害量の式Ⅰ若しくは式ⅠⅠの化合物、又はその薬理学的に許容できる

40

50

塩、又は式Ⅰ若しくは式ⅠⅠの化合物若しくはその薬理学的な塩、及び薬理学的に許容できる担体、希釈剤、又は賦形剤を含有する医薬組成物を投与することを含む方法を提供する。

【0047】

本発明は更に、哺乳動物においてヒスタミンH3受容体の過剰な活性化より生じる症状を治療する方法であって、そのような治療を必要とする哺乳動物に対して、ヒスタミンH3受容体阻害量の式Ⅰ若しくは式ⅠⅠの化合物、又はその薬理学的な塩、及び薬理学的に許容できる担体、希釈剤、又は賦形剤を含有する医薬組成物を投与することを含む方法を提供する。また、式Ⅰ又は式ⅠⅠの化合物の医薬組成物は、ヒスタミンH3受容体の活性の調節が有利な効果を奏する疾患又は疾病の治療又は予防に有用である。本発明は更に、ヒスタミンH1R、H2R、又はH4R受容体に対する親和性と比較して、ヒスタミンH3受容体に対して高い親和性を有することを特徴とする式Ⅰ若しくは式ⅠⅠのアンタゴニスト又はインバースアゴニストを提供する。更に、本発明の実施形態は、本願明細書に記載されている方法並びにヒスタミンH3受容体に結合してPET撮像に有用なポジトロン断層撮影法(PET)のリガンドを形成する、当該技術分野にて周知の方法による本願明細書で列挙される化合物例の合成を含む。

10

【0048】

本発明は、本発明の化合物の互変異性体、エナンチオマー、及び他の立体異性体を含む。このように、当業者に周知のように、特定のアリールは互変異性体形態で存在し得る。このような変形は、本発明の範囲に含まれるものとする。本願明細書で使用されるように、式Ⅰ又は式ⅠⅠの化合物の引用は、エナンチオマー並びにラセミ混合物及びそれらの薬理学的な塩も含むことを意味するものと理解されたい。

20

【0049】

本願明細書で使用されるように、用語「立体異性体」は、同一の原子から構成され、同一の結合で結合されているが、異なる三次元構造を有する化合物を指す。三次元構造は、立体配置と称される。本願明細書で使用されるように、用語「エナンチオマー」は、分子が互いに重ね会わせることができない鏡像体である2つの立体異性体を指す。用語「キラル中心」は、異なる4個の基が結合した炭素原子を指す。本願明細書で使用されるように、用語「ジアステレオマー」は、エナンチオマーではない立体異性体を指す。また、1つのキラル中心においてのみ異なる立体配置を有する2つのジアステレオマーは、本願明細書にて「エピマー」と称する。用語「ラセミ体(racemate)」、「ラセミ混合物」又は「ラセミ体(racemic modification)」は、同じ割合のエナンチオマーからなる混合物を指す。

30

【0050】

本願明細書で使用される用語「エナンチオマー濃縮」は、一方のエナンチオマーの量を他方と比較して増大させることを意味する。達成されるエナンチオマー濃縮を表現する便利な方法は、方程式： $ee = (E^1 - E^2) \times 100 / (E^1 + E^2)$ であり、式中、E1は、第1のエナンチオマーの量であり、E2は第2のエナンチオマーの量である。従つて、例えばラセミ混合物中に存在する2種のエナンチオマーの最初の比が50:50から最終の比が70:30となるように十分なエナンチオマー濃縮を行なう場合、第1のエナンチオマーに関するeeは40%である。しかしながら、最終の比が90:10である場合、第1のエナンチオマーに関するeeは80%である。90%を越えるeeが好ましく、95%を越えるeeが最も好ましく、また99%を越えるeeが特に最も好ましい。エナンチオマー濃縮は、例えばキラルカラムを用いたガス又は高速液体クロマトグラフィーのような標準的な手順を用いて、当業者により容易に測定される。エナンチオマー対の分離に必須である適切なキラルカラム、溶離液、及び条件の選択は、当業者の知識の範囲内にある。更に、式Ⅰ又は式ⅠⅠの化合物の特定の立体異性体及びエナンチオマーは、例えばJ. Jacques等、「Enantiomers, Racemates, and Resolutions」John Wiley and Sons, Inc., 1981、並びにE. L. Eliel及びS. H. Wilen、「Stereochimist

40

50

ry of Organic Compounds」(Wiley-Interscience 1994)、及び1998年4月29日に発行された欧州特許出願公開第838448号明細書に開示されている当業者周知の技術及び工程を用いて製造することができる。分解法の例には、再結晶法やキラルクロマトグラフィーが含まれる。

【0051】

本発明の化合物のいくつかは1又は複数のキラル中心を有し、多様な立体異性体にて存在し得る。これらキラル中心を原因として、本発明の化合物はラセミ体、エナンチオマーの混合物、及び個々のエナンチオマーとして、またジアステレオマー及びジアステレオマーの混合物としても存在する。これらラセミ体、エナンチオマー、及びジアステレオマーの全部は本発明の範囲内に含まれる。

10

【0052】

用語「R」及び「S」は、有機化学にて通常使用されているように、本願明細書ではキラル中心の特定の立体配置を示すものとして使用する。用語「R」(rectus)は、最も優先度の低い基に向かう結合に沿って見た場合、基の優先度が時計回り(優先度の最も高いものから、2番目に低いものへ)であるキラル中心の立体配置を指す。用語「S」(sinister)は、最も優先度の低い基に向かう結合に沿って見た場合、基の優先度が反時計回り(優先度の最も高いものから、2番目に低いものへ)であるキラル中心の立体配置を指す。基の優先度は、その原子番号に基づく(原子番号が減少する順)。優先度の部分的なリスト、及び立体化学についての説明は、「Nomenclature of Organic Compounds: Principles and Practice」,(J. H. Fletcher等、eds., 1974), 103~120ページに記載されている。

20

【0053】

記号

【化175】

———は、頁の平面から前方に突き出る結合を指す。記号

【化176】

·····は、頁の平面から後方に突き出る結合を指す。記号

30

【化177】

~~~~~

は、立体化学が規定されない結合を指す。

【0054】

一般に、用語「薬理学的」は、形容詞として使用される場合、生体にとって実質的に無毒であることを意味する。例えば、本願明細書で使用されるように、用語「薬理学的な塩」は、生体にとって実質的に無毒な式I又は式IIの化合物の塩を指す。例えばBerge, S. M., Bighley, L. D., 及びMonkhouse, D. C., 「Pharmaceutical Salts」J. Pharm. Sci., 66:1, 1977を参照されたい。典型的な薬理学的な塩には、式I又は式IIの化合物を無機酸或いは有機酸又は無機塩基或いは有機塩基と反応させることにより製造される塩が含まれる。このような塩は各々、酸付加塩又は塩基付加塩として周知である。これら薬理学的な塩は、それらが誘導される化合物と比較して高い溶解性を有し、従って、液剤又は乳剤としての製剤に適している場合が多い。

40

【0055】

用語「酸付加塩」は、式I又は式IIの化合物を無機酸又は有機酸と反応させることにより製造される式I又は式IIの化合物の塩を指す。薬理学的な酸付加塩の例としては、例えばBerge, S. M., Bighley, L. D., 及びMonkhouse, D. C., J. Pharm. Sci., 66:1, 1977を参照されたい。本発明の化合物は本来塩基性であり得るため、多数の無機酸及び有機酸のいずれとも反応して、薬理学的

50

な酸付加塩を形成する。

【0056】

本発明の薬理学的な酸付加塩は、一般に、式I又は式IIの化合物を、等モル又は過剰量の酸と反応させることにより形成される。反応物質は、一般的に、例えば、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、メタノール、エタノール、イソプロパノール、ベンゼン、等の共溶媒中で混合される。塩は通常、約1時間～約10日以内に溶液から沈殿し、濾過又は従来の他の方法により単離され得る。

【0057】

酸付加塩の形成に通常使用される酸は、例えば塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸、リン酸等のような無機酸、並びに例えばp-トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸、シュウ酸、p-ブロモフェニルスルホン酸、炭酸、コハク酸、クエン酸、安息香酸、酢酸等の有機酸である。従って、そのような薬理学的に許容できる塩の例には、硫酸塩、ピロ硫酸塩、重硫酸塩、亜硫酸塩、重亜硫酸塩、リン酸塩、リン酸一水素塩、リン酸二水素塩、メタリン酸塩、ピロリン酸塩、塩化物、臭化物、ヨウ化物、酢酸塩、プロピオン酸塩、デカン酸塩、カプリル酸塩、アクリル酸塩、蟻酸塩、イソ酪酸塩、カプロン酸塩、ヘプタン酸塩、プロピオール酸塩、シュウ酸塩、マロン酸塩、コハク酸塩、スペリン酸塩、セバシン酸塩、フマル酸塩、マレイン酸塩、ブチン-1,4-ジオエート、ヘキシン-1,6-ジオエート、安息香酸塩、クロロ安息香酸塩、メチル安息香酸塩、ジニトロ安息香酸塩、ヒドロキシ安息香酸塩、メトキシ安息香酸塩、フタル酸塩、スルホン酸塩、キシレンスルホン酸塩、フェニル酢酸塩、フェニルプロピオン酸塩、フェニル酪酸塩、クエン酸塩、乳酸塩、-ヒドロキシ酪酸塩、グリコール酸塩、酒石酸塩、メタンスルホン酸塩、プロパンスルホン酸塩、ナフタレン-1-スルホン酸塩、ナフタレン-2-スルホン酸塩、マンデル酸塩等がある。

10

【0058】

用語「塩基付加塩」は、式I又は式IIの化合物を無機塩基又は有機塩基と反応させることにより製造される、式I又は式IIの化合物の塩を指す。薬理学的な塩基付加塩の例としては、例えばBerge, S. M., Bighley, L. D., 及びMonkhouse, D. C., J. Pharm. Sci., 66:1, 1977を参照されたい。本発明は、式I又は式IIの化合物の薬理学的な塩基付加塩も意図する。当業者は、式I又は式IIの化合物のいくつかは本来酸性であるため、多数の無機及び有機塩基のいずれとも反応して薬理学的な塩基付加塩を形成することが理解されるであろう。薬理学的な塩基付加塩の例には、式I又は式IIの化合物のアンモニウム塩、リチウム塩、カリウム塩、ナトリウム塩、カルシウム塩、マグネシウム塩、メチルアミノ塩、ジエチルアミノ塩、エチレンジアミノ塩、シクロヘキシルアミノ塩、及びエタノールアミノ塩等がある。

20

【0059】

式I又は式IIの化合物は、ジアステレオマー混合物として存在する場合、例えばメタノール若しくは酢酸エチル又はそれらの混合物等の適切な溶媒から分別再結晶することにより、エナンチオマーのジアステレオ異性体対に分離することができる。このように得られたエナンチオマー対は、例えば分割剤として光学活性酸を使用する従来の手段により、個々の立体異性体に分離され得る。代替的に、式I又は式IIの化合物のいずれかのエナンチオマーは、周知の立体配置を有する光学的に純粋な出発物質又は試薬を使用する立体特異的な合成、又はエナンチオ選択的な合成によって得ることができる。

30

【0060】

当業者により様々な手順に従って、式I又は式IIの化合物を製造することができ、そのいくつかは以下に示す手順及びスキームにて説明する。式I又は式IIの化合物の製造に必要な工程の特定の順序は、合成される特定の化合物、出発化合物、及び置換された部分の相対的な障害性に依存する。試薬又は出発物質は当業者により容易に入手可能であり、商業的に入手が不可能なものについては、当該技術分野で通常使用されている標準的な手順、かつ、以下に示す手順及びスキームに従って、当業者によって容易に合成される。

【0061】

40

50

以下の製造及び実施例は、本発明の実施形態をより詳細に説明するために提供するものであり、本発明の範囲を限定するものと解釈すべきではない。当業者は本発明の趣旨及び範囲から逸脱せずに、様々な変更を為し得ることを認識するであろう。明細書中に言及する全刊行物は、本発明が属する技術分野の当業者の水準を表すものである。

#### 【0062】

本明細書の製造及び実施例で使用されている用語及び略語は、別に示さない限り、それらの通常の意味を有する。例えば、本願明細書において使用されるように、用語及びその意味を以下に示す。「eq」は、当量に言及し、「N」は、規定又は規定度に言及し、「M」は、モル又は容量モル濃度に言及し、「g」は、グラムに言及し、「mg」は、ミリグラムに言及し、「L」は、リットルに言及し、「mL」は、ミリリットルに言及し、「 $\mu L$ 」は、マイクロリットルに言及し、「モル」は、モルに言及し、「mmol」、ミリモルに言及し、「psi」は、平方インチあたりのポンドに言及し、「min」は、分に言及し、「h」又は「hr」は、時間に言及し、「」は、摂氏温度に言及し、「TLC」は、薄層クロマトグラフィーに言及し、「HPLC」は、高速液体クロマトグラフィーに言及し、「Rf」は、保持因子に言及し、「RT」は、保持時間に言及し、「」は、テトラメチルシランから低磁場側での百万分の1に言及し、「MS」は、質量スペクトル分析に言及し、他に示されない限り、観測質量は、(M+1)を示す。「MS(FD)」は、フィールドディソープション質量分析法に言及し、「MS(IMS)」はイオンスプレー質量分析法に言及し、「MS(FIA)」はフローインジェクション分析質量分析法に言及し、「MS(FAB)」は高速原子衝撃質量分析に言及し、「MS(EI)」は質量分析計に言及し、「MS(ES)」は電子スプレー質量分析法に言及し、「UV」は、紫外線分光法に言及し、「<sup>1</sup>H NMR」は、プロトン核磁気共鳴分光法に言及する。更に、「IR」は赤外分光法を指し、IRスペクトルについて列挙した吸収極大は、対象の吸収極大のみであり、観測された吸収極大の全てではない。「RT」は室温を指す。

#### 【0063】

「HOBt」は、1-ヒドロベンゾトリアゾールである。「PS-カルボジイミド」又は「PS-CDI」は、N-シクロヘキシルカルボジイミド-N' - プロピルオキシメチルポリスチレンである。「EDC」は、1-エチル-3-[3-ジメチルアミノプロピル]カルボジイミド塩酸塩である。「HATU」は、O-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N-N-N'-N' - テトラメチルウロニウムヘキサフルオロリン酸塩である。「TBTU」は、<sup>1</sup>H-ベンゾトリアゾリウム、1-[ビス(ジメチルアミノ)メチレン]-, テトラフルオロホウ酸塩(1-), 3-オキシドO-(ベンゾトリアゾル-1-イル)-N,N,N',N' - テトラメチルウロニウムテトラフルオロホウ酸塩である。「THF」は、テトラヒドロフランである。「DMF」は、ジメチルホルムアミドである。「エタノール」は、エチルアルコール又はエタノールである。「EtOAc」は、酢酸エチルである。「DIEA」は、ジイソプロピルエチルアミンである。「SCX」は、強力な陽イオン交換である。「MeOH」は、メチルアルコール又はメタノールである。「DCC」は、ジシクロヘキシルカルボジイミドである。「DME」は、エチレングリコールジメチルエーテルである。

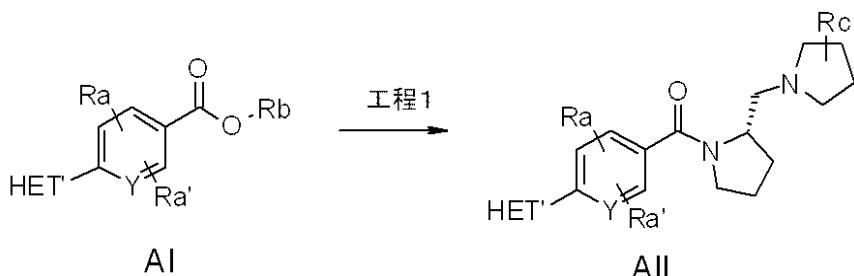
#### 【0064】

一般スキーム：実施例において特定して記載されるように、本発明の化合物は形成される。更なる、多くの化合物は、後述する一般スキームを使用して調製される。特に明記しない限り、全ての変数は、本願明細書で定義される通りであり、本願明細書で同様に位置づけられる。また、代替的な合成法は、有効であり、当業者に公知である。

#### 【0065】

スキームA

【化 1 7 8 】



スキーム A で、  $R_a$  及び  $R_{a'}$  はそれぞれ独立しているが、 F、 Cl、 CF<sub>3</sub>、 アルキルに制限されず、かつ、二基置換の化合物を含むことができ、

$R_b$  は、H 又は対応する塩であり、

R<sub>1</sub> は、アルキル、アミノ、ヒドロキシルに限定されず、

HET'は、フラン、イミダゾール、イソチアゾール、イソオキサゾール、オキサジアゾール、オキサゾール、ピラゾール、ピロール、テトラゾール、チアジアゾール、チアゾール、チオフェン及びトリアゾール、ベンゾキサゾール、ベンズイミダゾール、ベンゾフラン、ベンゾチオフェン、ベンゾチアゾール、アザインドール、及びインドール、インダゾールに限定されない5員芳香族複素環又はベンゾ縮合複素環であり、さらに、本願明細書のR1として示される構造であり、

及び、Yは、窒素又は炭素である。スキームA、工程1において、式A-Iのカルボン酸、又はR<sub>b</sub>がH、Li、Na又はKである、そのカルボン酸のリチウム塩、ナトリウム塩、又はカリウム塩を、文献において公知の多くの異なる方法を使用して、構造式A-IIの対応するアミドに転換する。これらの方法は、Klausner & Bodansky, Synthesis, 1972, 9, 453-463によるペプチド合成におけるカップリング試薬についての概要の記載に見られる。

〔 0 0 6 6 〕

例えば、4-(チオフェン-2-イル)-安息香酸(HEAT'=チオフェン-2-イル)又は対応するリチウム塩又はナトリウム塩を、ジクロロメタン、DMF又はその混合物等の適切な有機溶媒に懸濁する。適切なアミドカップリング試薬、即ちEDC、DCC、TBTU等を室温で加え、続いてHOBT、HATU等を加える。この場合、ジイソプロピルエチルアミン、適切なアミン、及び((S)(+)-1-(2-ピロリジニルメチル)ピロリジンをその混合物に添加する。この混合物を室温で8~48時間攪拌する。水を加えて反応をクエンチする。得られた混合物を、周知の技術によって抽出、濃縮及び精製してもよい。

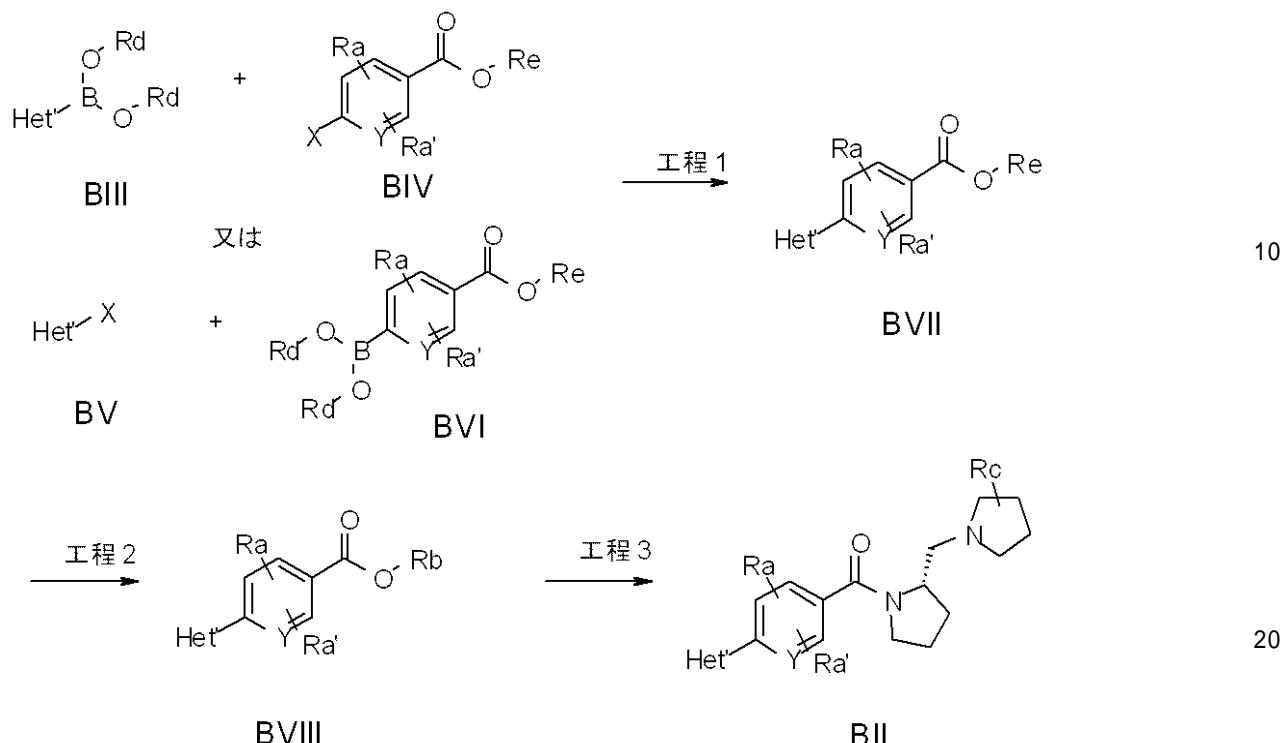
( 0 0 6 7 )

あるいは、例えば、THF、トルエン、ジクロロメタン、又はクロロホルム等の適切な溶媒において、塩化チオニル又は塩化オキサリル及び数滴のDMFを使用して、0.5~24時間、10~100の温度範囲において攪拌し、対応する酸クロリドを、構造式Iの対応する酸又は塩から形成することができる。反応物を濃縮し、粗酸クロリドを適切なアミン及びプロトン捕捉剤、例えば、トリエチルアミン、ピリジン等で処理し、所望のアミド(AII)を得る。

( 0 0 6 8 )

たとえば、ナトリウム - 4 - ( 4 - ピリジン - 3 - イル - チアゾール - 2 - イル ) - 安息香酸は、適切な溶媒（例えば塩化オキサリル及び触媒ジメチルホルムアミドを有するトルエン）においてスラリーに変換する。混合物を 2 分加熱還流して、2 時間の外気温度で攪拌することができる。反応物を濃縮し、ジクロロメタンで練和し、その後、濃縮して酸クロリド中間体を得るが、精製しないで使用される。酸クロリドを、ジクロロメタンに溶解し、( S ) - ( + ) - 1 - ( 2 - ピロリジニル - メチル ) ピロリジン及びピリジンの混合物に添加して、20 分間攪拌する。得られた混合物を、周知の方法により濃縮、抽出、及び精製し得る。

【0069】  
スキームB  
【化179】



スキームBにおいて、 $R_a$ 、 $R_{a'}$ 、 $R_b$ 、 $R_c$ 、 $H_{et'}$ 及びYは、上記で定義される。 $R_d$ は、H、アルキル又はシクロアルキルである。

R<sub>d</sub> は、H 又は対応するメチル、エチル、ベンジルエステルである。スキーム B (ステップ 1)において、ハロゲン X (X は、式 B I I I の芳香族複素環ボロン酸 (R<sub>d</sub> = H) 又はエステル (R<sub>d</sub> = ピナコール) と結合される C<sub>1</sub>、B<sub>r</sub>、又は I であり得る) で置換された式 B I V のアリールエステル又は酸 (R<sub>e</sub> = メチル、エチル、H) を、対応する式 B V I I の複素芳香族アリール化合物に転換する。代替的に、スキーム B (ステップ 1) にて、式 B V の複素環芳香族の塩化物、臭化物、又はヨウ化物を、アリール酸又はエステル置換ボロン酸エステル (R<sub>d</sub> = ピナコール) 又は式 B V I のボロン酸 (R<sub>d</sub> = H) と混合して、対応する式 B V I I のアリール・芳香族複素環化合物を得てもよい。これらアリール・芳香族アリール化合物 (B V I I) の双方の経路は、以下の概説のセクション IV - 14 に説明されているようなパラジウム触媒による多様なスズキ反応法により実施し得る (Hassan, Jwanro, Sevignon, Marc, Gozzi, Christel, Schulz, Emmanuel, Lemaire, Marc, Aryl-Aryl Bond Formation One Century after the Discovery of the Ullmann Reaction. Chemical Reviews (Washington, D. C.) (2002), 102 (5), 1359 - 1469)。例えば、5 - ブロモ - チオフェン - 2 - スルホン酸アミド及び 4 - メトキシカルボニルフェニルボロン酸をジオキサン、アセトニトリル、DME、THF、エタノール、又はそれらの混合物等の適切な有機溶媒に溶解する。適切なパラジウム触媒、例えばテトラキス - (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0)、二塩化パラジウム (I I) (dppf) のジクロロメタン複合体、ジクロロパラジウムジ - トリフェニルホスフィン等を加えた後、適切な塩基、例えば炭酸ナトリウム又は炭酸カリウム水溶液、フッ化セシウム又はフッ化カリウム無水物、炭酸カリウム又は炭酸セシウム無水物等を加える。反応物を 70 ~ 100 の温度範囲で 4 ~ 24 時間加熱する。この反応物を当業者周知の方法により濃縮精製する。

〔 0 0 7 0 〕

代替的に、アリール-芳香族複素環化合物 (BVI) 形成 (ステップ1) は、マイクロ波補助スズキカップリングにより実行することもできる。例えば、1-(5-ブロモ-チオフェン-2-イル)-2-メチル-プロパン-1-オン及び4-メトキシカルボニルフェニルボロン酸をジオキサン、アセトニトリル、DME、THF、エタノール、又はそれらの混合物等の適切な有機溶媒に溶解する。適切なパラジウム触媒、例えばテトラキス-(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)、二塩化パラジウム(II)(dppf)のジクロロメタン複合体、ジクロロパラジウムジ-トリフェニルホスフィン等を加えた後、適切な塩基、例えば炭酸ナトリウム又は炭酸カリウム水溶液、フッ化セシウム又はフッ化カリウム無水物、炭酸カリウム又は炭酸セシウム無水物等を加える。CEM(登録商標)又はMARS(登録商標)のマイクロ波反応装置において、10~40分90~120、電力75Wで、冷却装置で温度範囲を維持させながら反応させる。この反応物を当業者周知の方法により濃縮精製する。 10

## 【0071】

スキームB、ステップ2において、標準的な条件を用いて、得られたエステル(BVI)(Re = Me、Et、Bz等)を鹹化して、対応するアリール-複素環芳香族のカルボン酸、又は、対応する式BVIのリチウム塩、ナトリウム塩、又はカリウム塩(Rbは、H、Li、Na又はKであり得る)を得てもよい。例えば、4-(5-イソブチリル-チオフェン-2-イル)-安息香酸メチルエステルをメタノール又はジオキサンの適切な有機溶媒に溶解し、その後、LiOH水溶液を添加する。反応混合物を室温で一夜攪拌するか、又は50℃で30分間~18時間加熱し得る。溶媒を真空下で除去し、当業者周知の方法に従って酸又は塩を単離する。 20

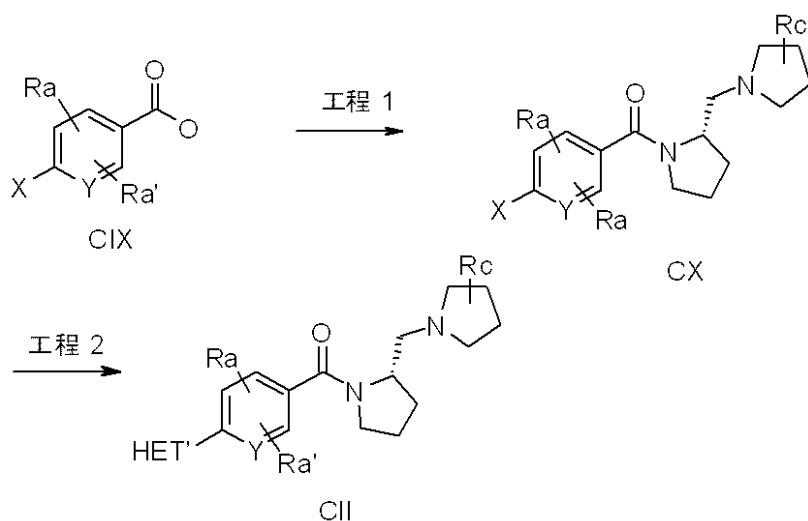
## 【0072】

スキームB(ステップ3)において、カルボン酸又は対応するリチウム、ナトリウム若しくはカリウム塩(Rb = H、Li、Na、K)を、スキームA(ステップ1)に記載した方法により、アミド(BII)に転換する。

## 【0073】

## スキームC

## 【化180】



スキームCにおいて、Ra、Ra'、Rc、Ar、X及びYは、上記で定義される。スキームC(ステップ1)において、スキームA(ステップ1)に記載した方法により、式CIXのカルボン酸を式CXのアミドに転換する。

## 【0074】

例えば、適切な溶媒、例えばテトラヒドロフラン中の4-ブロモ安息香酸-2,5-ジオキソ-ピロリジン-1-イルエステル、[4-ブロモ安息香酸及びN-ヒドロキシスクシンアミドから標準的条件により製造することができる(C. Mitsos, Chem Pharm Bull 48(2), 211-214(2000))に、適切なアミン、 50

この場合 (S) - (+) - 1 - (2-ピロリジニルメチル) ピロリジンを加え、反応混合物を 1 ~ 12 時間加熱還流する。この反応物を当業者周知の方法により濃縮精製する。

## 【0075】

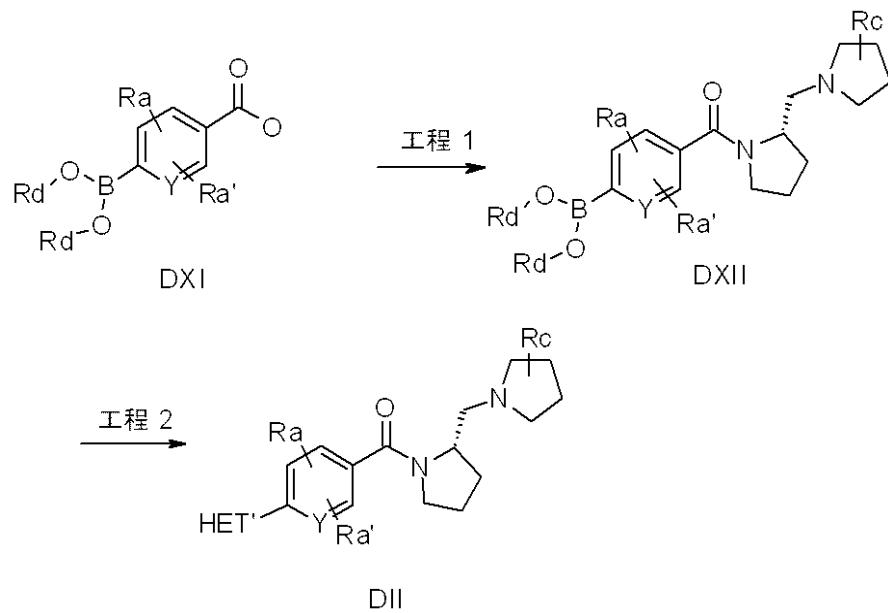
スキーム C (ステップ 2)において、これらの複素環芳香族 - アリールアミドを、スキーム B に記載したように、パラジウム触媒による多様なスズキ反応法で得てもよい。例えば、4 - (2 - ピロリジン - 1 - イルメチル - ピロリジン - 1 - カルボニル) - フェニルプロマイド及び 5 - フェニル - 2 - チエニルボロン酸をジオキサン、アセトニトリル、DME、THF、エタノール、又はそれらの混合物等の適切な有機溶媒に溶解する。適切なパラジウム触媒、例えばテトラキス - (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0)、二塩化パラジウム (I I) (dppf) のジクロロメタン複合体、ジクロロパラジウムジ - 10 トライフェニルホスフィン等を加えた後、適切な塩基、例えば炭酸ナトリウム又は炭酸カリウム水溶液、フッ化セシウム又はフッ化カリウム無水物、炭酸カリウム又は炭酸セシウム無水物等を加える。反応物を 70 ~ 100 の温度範囲で 4 ~ 24 時間加熱し、あるいは

CEM (登録商標) 又は MARS (登録商標) のマイクロ波反応装置において、10 ~ 40 分で 90 ~ 110 、電力 75 W で、冷却装置で温度範囲を維持させながら反応させる。この反応物を当業者周知の方法により濃縮精製する。

## 【0076】

スキーム D

## 【化 181】



スキーム Dにおいて、 $R_a$ 、 $R_{a'}$ 、 $R_c$  及び  $R_d$  並びに  $Y$  及び  $HET'$  は、上記で定義される。スキーム D (工程 1)において、商業的に入手可能な 4 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - [1, 3, 2] ジオキサボラン - 2 - イル) - 安息香酸のピロリジニルメチルピロリジン (adrich) 又はメチルピロリジニルメチルピロリジンアミド (DXII) を、スキーム A、工程 1 の酸クロリド化の手順で調整してもよい。たとえば、4 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - [1, 3, 2] ジオキサボラン - 2 - イル) - 安息香酸を、4 ~ 5 滴の DMF と共に 10 mL の  $CH_2Cl_2$  に溶解し、塩化オキサリルを添加しながらこれらを攪拌する。反応物を 1 ~ 12 時間還流し、過剰な塩化オキサリルを真空除去する。残留物を適切な溶媒、この場合  $CH_2Cl_2$  に溶解して酸塩化物溶液を形成し、適切なアミン、この場合 2 - (R) - メチル - 1 - (2 - (S) - ピロリジニルメチル) ピロリジン及びプロトンスカベンジャー、即ちトリエチルアミンの  $CH_2Cl_2$  溶液に加える。混合物を室温で 30 分間 ~ 12 時間攪拌する。得られた混合物を、周知の方法により濃縮、抽出、及び精製することができる。

## 【0077】

10

20

30

40

50

スキーム D (ステップ2)において、スキーム D (ステップ1)で形成したボロン酸エステル (DXII) を、スキーム B 及びスキーム C に記載したスズキカップリング法を用いて複素環芳香族-アリールアミド (DII) に転換してもよい。例えば、4-プロモ-チオフェン-2-カルボニトリル及び [2-(S)-(2-(R)-メチル-ピロリジン-1-イルメチル)-ピロリジン-1-イル]-[4-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-フェニル]-メタノンをジオキサン、アセトニトリル、DME、THF、EtOH (エタノール)、又はそれらの混合物等の適切な有機溶媒に溶解する。適切なパラジウム触媒、例えばテトラキス-(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)、二塩化パラジウム(II) (dppf) のジクロロメタン複合体、ジクロロパラジウムジ-トリフェニルホスフィン等を加えた後、適切な塩基、例えば炭酸ナトリウム水溶液又は炭酸カリウム水溶液、フッ化セシウム無水物又はフッ化カリウム無水物、炭酸カリウム無水物又は炭酸セシウム無水物等を加える。反応物を70~100の温度範囲で4~24時間加熱するか、或いは、CEM (登録商標) 又はMARS (登録商標) のマイクロ波反応装置において、10~40分で90~120、電力75Wで、冷却装置で温度範囲を維持させながら反応させる。この反応物を当業者周知の方法により濃縮精製する。

【0078】

スキーム E

【化182】



EXIII

EXIV

スキーム Eにおいて、 $R_a$ 、 $R_{a'}$ 、 $R_c$  及び  $Y$  は、上記で定義される。 $R_g$  は、アルキル化、アシル化、酸化、還元、スルホニル化、鹼化等を介して更に  $R_h$  に変換され得る任意の官能基であり得る。スキーム E (ステップ1)において ( $R_g$  = ニトリル)、 $R_g$  を周知の酸化条件を使用して、第1アミドに転換し得る。例えば、5-[4-(2(S)-ピロリジン-1-イルメチル-ピロリジン-1-カルボニル)-フェニル]-チオフェン-2-カルボニトリル ( $R_g$  = CN) の1.5mLDMSO溶液を、 $K_2CO_3$  (55mg, 0.4mmol) 及び 0.2mL  $H_2O$  を添加しながら室温で攪拌し、次に 30%  $H_2O_2$  を添加して1時間攪拌する。この反応物を当業者周知の方法により濃縮精製する。

【0079】

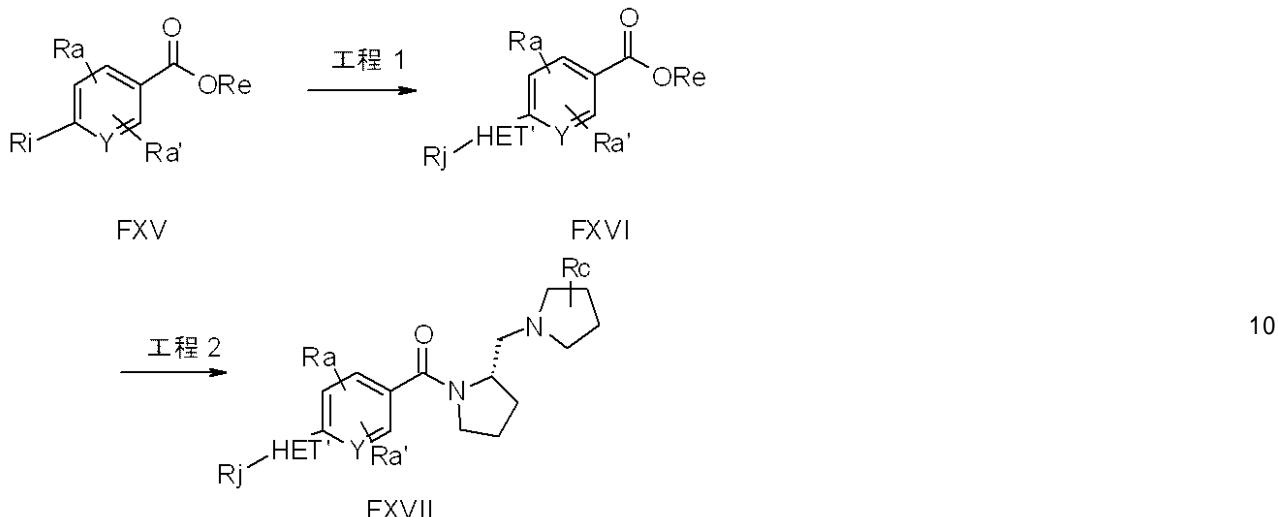
スキーム F

10

20

30

## 【化183】



スキーム Fにおいて、 $R_a$ 、 $R_{a'}$ 、 $R_e$ 及び $Y$ は、上記で定義される。 $R_i$ は、酸塩化物、酸、アミド、尿素、チオ尿素等に制限されない複素環を形成する適切な試薬によって更に環化される官能基であり、 $R_j$ は、アルキル、アリール、シアノ、スルホン、スルホンアミド、アミド等に制限されない。例えば、スキーム F（工程 1）において、4-チオカルバモイル-安息香酸エチルエステル（ $R_i$  = チオアミド）を、2-ブロモ-1-ピリジン-3-イル-エタノン；臭化水素酸塩で加熱し、対応するチアゾール（FXV） $(R_j = \text{ピリジン})$ を得る。この反応物を当業者周知の方法により濃縮精製する。スキーム F（工程 2）において、化合物（FXV）は、スキーム A 及び B に記載される方法によって、アミド（FXVI）に転換される。

## 【0080】

## 手順：一般手順 A：スズキカップリング A

$E_{tO}H$  / ジオキサン（真空脱気して窒素置換される）中のハロゲン化アリール（1当量）、ボロン酸又はボロンエステル（1.1 ~ 1.2当量）に記載の混合物、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（0）（0.05 ~ 0.1当量）、及び0 ~ 20%の2Mの $Na_2CO_3$ （2.2当量）を、80 ~ 90で8 ~ 48時間攪拌する。反応物を冷却して、例えば、 $CH_2Cl_2$ 又は $E_{tOAc}$ 等の有機溶媒で希釈し、 $NaHCO_3$ 水溶液及び食塩水で洗浄して（ $Na_2SO_4$ で）乾燥し、その後真空濃縮する。その粗混合物をクロマトグラフィーで生成して目的生成物を得る。

## 【0081】

## 一般手順 B：スズキカップリング B

0 ~ 20%  $E_{tO}H$  / ジオキサン中のハロゲン化アリール（1当量）、ボロン酸又はボロンエステル（1.1 ~ 1.2当量）、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（0）（0.05 ~ 0.1当量）、及び2Mの $Na_2CO_3$ （2.2当量）の混合物を、80 ~ 90でCEM（登録商標）マイクロ波反応装置において30 ~ 40分攪拌する。ハロゲン化アリールが消滅するまで、マイクロ波による処理を繰り返す。反応物、例えば、 $CH_2Cl_2$ 又は $E_{tOAc}$ 等の有機溶媒で希釈し、 $NaHCO_3$ 水溶液及び食塩水で洗浄して（ $Na_2SO_4$ で）乾燥し、その後真空濃縮する。その粗混合物をクロマトグラフィーで生成して目的生成物を得る。

## 【0082】

## 一般手順 C：メチルエステルの加水分解

メチルエステル及び水酸化リチウム-水和物の混合物を、メチルエステルが消滅するまで、4 ~ 96時間、10 ~ 25%ジオキサン水溶液又は10 ~ 25%テトラヒドロフラン水溶液で攪拌する。その反応混合物を真空濃縮及び真空乾燥する。カルボン酸リチウム塩を、更なる精製行なわないで使用するか、又は、 $H_2O$ を添加してカルボン酸に転換し、ジエチルエーテルで洗浄し、1N $HCl$ で水性層のpHを2.0以上に調整し、その後、

真空濾過及び真空乾燥する。

【0083】

一般手順D：アミド形成

カルボン酸又はカルボン酸リチウム塩（1.1～1.2当量）を、EDC-HCl（1.5当量）を添加しながら0～50%DMF/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>において攪拌し、HOBT（1.5当量）及び反応物を、30～60分、室温で攪拌する。DIEA（2.5当量）及びアミン（1当量）を添加し、反応物を8～72時間攪拌する。反応物をCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>で希釈し、NaHCO<sub>3</sub>水溶液及び食塩水で洗浄し、その後、乾燥（Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>）させて真空濃縮する。その粗混合物をSCXクロマトグラフィー（MeOH洗浄、そして2MのNH<sub>3</sub>/MeOHで溶離）及び/又はシリカゲルカラムクロマトグラフィー（勾配：MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>中の100%CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>～10%2MのNH<sub>3</sub>）で生成して目的生成物を得る。10

【0084】

一般手順E：アミド形成

CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>でカルボン酸（1.1当量）を、N<sub>2</sub>下の室温で攪拌し、DMFを数滴添加して塩化オキサリル（2.5eq）を滴下する。反応物を22～40で30～120分間攪拌して濃縮し、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>に再溶解して濃縮する。粗酸クロリドのCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>溶液にアミン（1の式）及びトリエチルアミン（2.1の式）のCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>溶液を滴下し、その後、4～24時間、室温で攪拌する。反応物をCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>で希釈し、NaHCO<sub>3</sub>水溶液及び食塩水で洗浄し、その後、乾燥（Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>）させて真空濃縮する。所望の生成物を得るために、SCXクロマトグラフィー（MeOH洗浄、そして2MのNH<sub>3</sub>/MeOHを有する溶出）及び/又はシリカゲルカラムクロマトグラフィー（勾配：MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>中の100%CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>から10%2MのNH<sub>3</sub>）によって、粗混合物を精製する。20

【0085】

一般手順：クロマトグラフィー精製

SCXクロマトグラフィー-（MeOH洗浄後、2MのNH<sub>3</sub>/MeOHで遊離）

【0086】

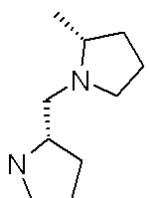
シリカゲルカラム-（勾配：MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>中の100%CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>～10%2M NH<sub>3</sub>）；（勾配：100%ヘキサン～50%EtOAc/ヘキサン）；又は（勾配：100%CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>～20%EtOAc/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>）30

【0087】

中間体調整1

2-(R)-メチル-1-(2-(S)-ピロリジニルメチル)ピロリジン

【化184】



(S)-Bocプロリン（CAS 15761-39-4）及び2-(R)-メチル-ピロリジン塩酸塩（CAS 135324-85-5）を、ジクロロメタンにおいて一般手順Dに実質的に類似した方法で結合し、2(S)-(2(R)-メチル-ピロリジン-1-カルボニル)-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル（233179）を得る。この物質をトリフルオロ酢酸（10当量）に加えながら、ジクロロメタン中で5～10で攪拌して脱保護し、次いで室温で18時間攪拌する。反応物を濃縮し、H<sub>2</sub>Oに溶解する。K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>でpH 8～9に調整し、水性層をCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>で数回抽出する。抽出物を一緒にし、乾燥（Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>）して、真空下で濃縮して、(2(R)-メチル-ピロリジン-1-イル)-ピロリジン-2-イル-メタノン（2336180）を得る40

。1Mの水素化アルミニウムリチウム／T H F溶液（3の式）をT H Fの等容積で希釈し、N<sub>2</sub>の下で攪拌される。（2の（R）-メチル-ピロリジン-1-イル）-ピロリジン-2-イル-メタノンを滴下し、反応物を穏やかに加熱する。反応物を40度45分、次いで室温で18時間攪拌する。反応物を氷浴内で冷却し、反応温度を15度未満に保持しながらH<sub>2</sub>O（3当量）、4NNaOH（3当量）、次いでH<sub>2</sub>O（9当量）でクエンチする。反応物を一夜攪拌して濾過し、沈殿をT H Fで3回洗浄する。濾液と洗浄液を一緒にし、濃縮して2-（R）-メチル-1-（2-（S）-ピロリジニルメチル）ピロリジンを得る。MS（ES+）169.3（M+H）<sup>+</sup>。中間体をそのまま使用するか、又はS C Xクロマトグラフィー若しくは蒸留により精製する。

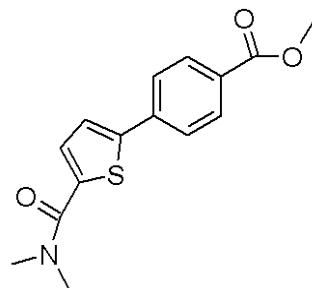
【0088】

10

中間体調整2

4-（5-ジメチルカルバモイル-チオフェン-2-イル）-安息香酸メチルエステル

【化185】



20

5-プロモ-チオフェン-2-カルボン酸ジメチルアミド（C A S 474711-51-8）（163mg, 1.0mmol）、4-メトキカルボニルフェニルボロン酸（198、1.1mmol）、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（0）（58mg, 0.05mmol）、及び2MのNa<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>（1.1mL, 2.20mmol）の混合物を使用して、30分のマイクロ波による処理を2回連続して行ない、6mLのジオキサンにおいて、一般手順Bに実質的に類似の方法で標記中間体を調製し、所望の中間体を得る。（150mg, 52%収率）MS（ES+）290.3（M+H）<sup>+</sup>

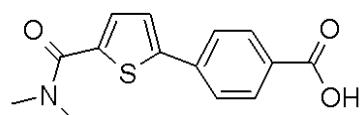
【0089】

30

中間体調整3

4-（5-ジメチルカルバモイル-チオフェン-2-イル）-安息香酸

【化186】



6mL 20%ジオキサン水溶液において、4-（5-ジメチルカルバモイル-チオフェン-2-イル）-安息香酸メチルエステル（130mg, 0.45mmol）及び水酸化リチウム-水和物の混合物を使用し、一般手順Cに実質的に類似の方法で標記中間体を調製して得る。（23mg, 1.2mmol）。リチウム塩を遊離したカルボン酸に転換し、標記中間体を得る（100mg, 80%収率）。MS（ES+）276.2（M+H）<sup>+</sup>

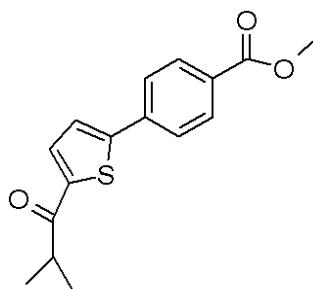
40

【0090】

中間体調製4

4-（5-イソブチリル-チオフェン-2-イル）-安息香酸メチルエステル

## 【化187】



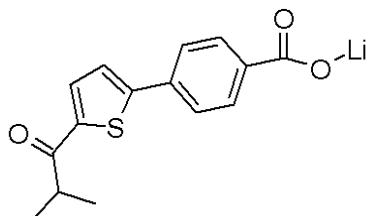
1 - ( 5 - ブロモ - チオフェン - 2 - イル ) - 2 - メチル - プロパン - 1 - オン ( C A 10  
 S 3 2 4 1 2 - 4 5 - 6 ) ( 1 2 4 m g , 0 . 5 3 m m o l ) , 4 - メトキシカルボニルフェニルボロン酸 ( 1 1 5 , 0 . 6 4 m m o l ) 、 テトラキス ( トリフェニルホスフィン ) パラジウム ( 0 ) ( 3 0 m g , 0 . 0 3 m m o l ) 、 及び  $2\text{M Na}_2\text{CO}_3$  ( 0 . 6 m L , 1 . 2 0 m m o l ) の混合物を使用して、 3 0 分のマイクロ波による処理を 3 回連続して行ない、 4 m L のジオキサンにおいて、 一般手順 B に実質的に類似の方法で標記中間体を調製し、 所望の中間体を得る ( 1 1 0 m g , 7 2 % 収率 ) 。 M S ( E S + ) 2 8 9 . 2 ( M + H ) <sup>+</sup>

## 【0091】

## 中間体調製 5

4 - ( 5 - イソブチリル - チオフェン - 2 - イル ) - 安息香酸 ( リチウム塩 ) 20

## 【化188】



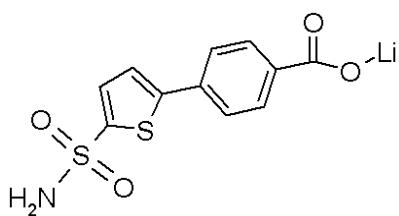
3 m L 2 0 % デオキサン水溶液において、 4 - ( 5 - イソブチリル - チオフェン - 2 - イル ) - 安息香酸メチルエステル ( 1 0 1 m g , 0 . 3 5 m m o l ) 及び水酸化リチウム一水和物 ( 1 7 m g , 0 . 4 1 m m o l ) の混合物を使用して、 一般手順 C に実質的に類似した方法でリチウム塩を調製して得る。 ( 9 8 m g , 1 0 0 % 収率 ) 。 M S ( E S + ) 2 7 5 . 3 ( M + H ) <sup>+</sup>

## 【0092】

## 中間体調製 6

4 - ( 5 - スルファモイル - チオフェン - 2 - イル ) - 安息香酸 ( リチウム塩 )

## 【化189】



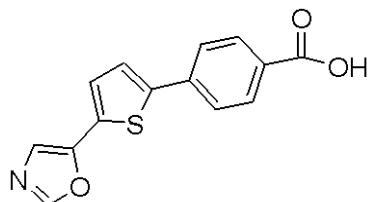
標記化合物は、 5 - ブロモ - チオフェン - 2 - スルホン酸アミド ( C A S 5 3 5 9 5 - 6 5 - 6 ) 及び 4 - メトキシカルボニルフェニルボロン酸を使用して、 一般手順 C に従って、 一般手順 A に実質的に類似した方法で目的中間体を調製して得る。 ( 1 8 0 m g ) M S ( E S ) 2 8 2 . 0 ( M - H ) <sup>-</sup>

## 【0093】

## 中間体調製 7

4 - ( 5 - オキサゾール - 5 - イル - チオフェン - 2 - イル ) - 安息香酸 50

## 【化190】



標記中間体は、5-(5-ブロモ-チオフェン-2-イル)-オキサゾール(CAS 321309-25-5)及び4-メトキシカルボニルフェニルボロン酸を使用して、一般手順Cに従って、一般手順Bに実質的に類似した方法で目的中間体(140mg)を調製して得る。MS(ES)270.0(M-H)<sup>-</sup>

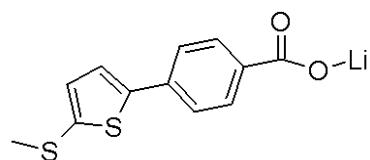
10

## 【0094】

中間体調製8

4-(5-メチルスルファニル-チオフェン-2-イル)-安息香酸(リチウム塩)

## 【化191】



20

手順F：シクロヘキサン(0.38mL, 0.6mmol)中の1.5Mリチウムジイソプロピルアミドを添加しながら、4-チオフェン-2-イル-安息香酸メチルエステル(CAS 17595-86-7)(109mg, 0.5mmol)の5mL THF溶液を、-70℃でN<sub>2</sub>下において攪拌し、反応温度を-30℃まで暖める。反応物を冷却して-70℃に戻し、1時間攪拌する。二硫化メチル(0.3mL, 6.6mmol)を添加して、20分攪拌して10~15℃に暖める。反応を0℃に冷却し、EtOAcで希釈して、NaHCO<sub>3</sub>水溶液でクエンチする。有機層を分離し、食塩水で洗浄して乾燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)し、その後真空濃縮する。その粗混合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(勾配：0~25%EtOAc/ヘキサン)で生成して目的のメチルエステルを得る。リチウム塩は、一般手順Dに実質的に類似した方法で調製する。(51mg)MS(ES)249.10(M-H)<sup>-</sup>

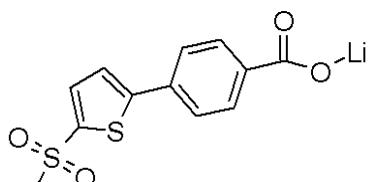
30

## 【0095】

中間体調製9

4-(5-メタンスルホニル-チオフェン-2-イル)-安息香酸(リチウム塩)

## 【化192】



40

5.0~55% m-クロロプロキシ(chloropropoxy)安息香酸(1000mg, 2.9mmol)を添加しながら、4-(5-メタンスルホニル-チオフェン-2-イル)-安息香酸メチルエステル(103mg, 0.39mmol)の10mLジクロロメタン溶液を攪拌する。18時間後、反応物をEtOAcで希釈して、NaHCO<sub>3</sub>水溶液、1NNaOH、食塩水で洗浄し、乾燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)して、真空濃縮してスルホンを得る。リチウム塩を、一般手順Dに実質的に類似した方法で調製する。(51mg)

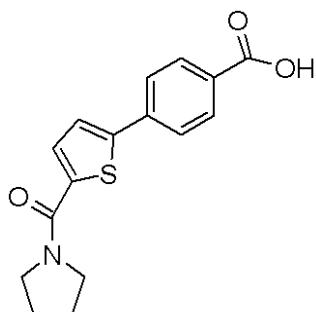
## 【0096】

MS(ES)281.0(M-H)<sup>-</sup>

中間体調製10

50

4 - [ 5 - ( ピロリジン - 1 - カルボニル ) - チオフェン - 2 - イル ] - 安息香酸  
【化 193】



10

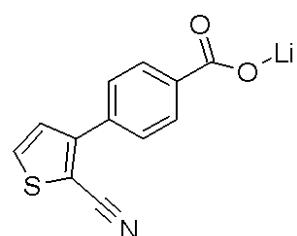
標記化合物は、(5 - ブロモ - チオフェン - 2 - イル) - ピロリジン - 1 - イル - メタノン ( C A S 3 2 6 8 7 5 - 6 4 - 3 ) 及び 4 - メトキシカルボニルフェニルボロン酸を使用して、一般手順 C に従って、一般手順 B に実質的に類似した方法で目的中間体 ( 1 2 5 m g ) を調製して得る。 M S ( E S ) 3 0 0 . 0 ( M - H ) -

【0097】

中間体調製 1 1

4 - ( 2 - シアノ - チオフェン - 3 - イル ) - 安息香酸 ( リチウム塩 )

【化 194】



20

標記化合物は、3 - ブロモ - チオフェン - 2 - カルボニトリル及び 4 - メトキシカルボニルフェニルボロン酸を使用して、一般手順 C に従って一般手順 A に実質的に類似した方法で目的中間体を調製して得る。 ( 3 9 0 m g )

M S ( E S ) 2 2 8 . 2 ( M - H ) -

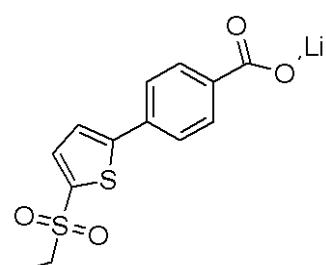
30

【0098】

中間体調製 1 2

4 - ( 5 - エタンスルホニル - チオフェン - 2 - イル ) - 安息香酸 ( リチウム塩 )

【化 195】



40

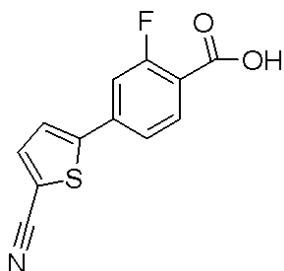
標記化合物は、4 - チオフェン - 2 - イル - 安息香酸メチルエステル及びエチルジスルフィドを使用して、一般手順 F に実質的に類似した方法で調製し、次に、一般手順 O に従ってエチルスルホンを調製して得て、一般手順 C に従って、リチウム塩を得る ( 1 1 8 m g )。 M S ( E S ) 2 9 5 . 0 ( M - H ) -

【0099】

中間体調製 1 3

4 - ( 5 - シアノ - チオフェン - 2 - イル ) - 2 - フルオロ - 安息香酸

## 【化196】



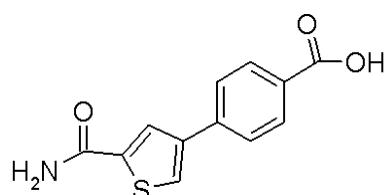
5 - プロモ - チオフェン - 2 - カルボニトリル及び4 - カルボキシ - 3 - フルオロフェニルボロン酸を使用して、一般手順Aに実質的に類似した方法で目的中間体を調製して得る。(440mg) MS (ES) 246.0 (M - H) 10

## 【0100】

中間体調製14

4 - (5 - カルバモイル - チオフェン - 3 - イル) - 安息香酸

## 【化197】



20

標記中間体は、4 - プロモ - チオフェン - 2 - カルボニトリル (CAS 18791-99-6) 及び4 - メトキシカルボニルフェニルボロン酸を使用し、実質的に類似の一般手順Aで調製し、次に、ニトリルを第1アミドに転換してエステルを酸に転換する一般手順Cに従って混合物として中間体を得る。(360mg)

MS (ES) 246.0 (M - H) -

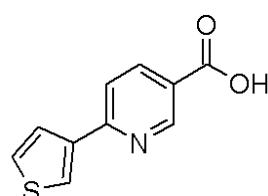
## 【0101】

中間体調製15

6 - チオフェン - 3 - イル - ニコチン酸

30

## 【化198】



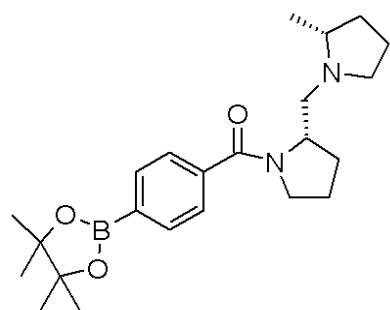
手順V: 6 - チオフェン - 3 - イル - ピリジン - 3 - カルバルデヒド (0.475g, 2.5mmol) は蟻酸 (3.5mL) で懸濁され、溶液を氷浴で入れる。過酸化水素 (0.875mL, 7.5mmol) を加え、反応容器を冷蔵庫内に配置して、1日間放置する。水の添加により、白色固体を析出し、その固体を濾過して、冷水で洗浄し、真空オーブンで乾燥させて、所望の生成物を得る (0.35g, 68%)。MS (ES) 204.1。 40

## 【0102】

中間体調製16

[2 - (S) - (2 - (R) - メチル - ピロリジン - 1 - イルメチル) - ピロリジン - 1 - イル] - [4 - (4,4,5,5 - テトラメチル - [1,3,2]ジオキサボロラン - 2 - イル) - フェニル] - メタノン

## 【化199】



10

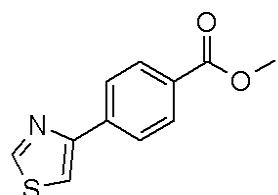
2 - ( R ) - メチル - 1 - ( 2 - ( S ) - ピロリジニルメチル ) ピロリジン及び 4 - ( 4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - [ 1 , 3 , 2 ] ジオキサボロラン - 2 - イル ) - 安息香酸 ( C A S 180516 - 87 - 4 ) を使用して、一般手順 E に実質的に類似の方法で標記中間体を調製する。その粗生成物を N M R で確認し、更なる精製を行なわずに使用する。

## 【0103】

中間体調製 17

4 - チアゾール - 4 - イル - 安息香酸メチルエステル

## 【化200】



20

手順 M : ジオキサン ( 45 mL ) 及び 2 M の  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  ( 17.2 mL ) で 4 - プロモチアゾール ( 1.13 g , 6.89 mmol ) 、 4 - メトキシカルボニルフェニルボロン酸 ( 1.85 g , 10.3 mmol ) 、 及びテトラキス ( トリフェニルホスフィン ) パラジウム ( 0 ) ( 0.35 g , 0.30 mmol ) の懸濁液を 18 時間加熱還流する。反応物を冷却して濾過する。濾過液を真空蒸発させ、残渣を酢酸エチルに溶解し、水 ( 2 X ) 及び食塩水 ( 2 X ) で洗浄する。混合した有機層を、  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  を介して乾燥させ真空濃縮する。その粗物質をフラッショクロマトグラフィー ( 100% ヘキサン - 40% 酢酸エチル / ヘキサン ) で生成して白色固体 ( 0.68 g , 45% ) の 4 - チアゾール - 4 - イル - 安息香酸メチルエステルを得る。 M S ( E S + ) 220.2

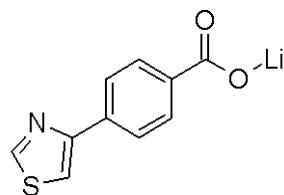
30

## 【0104】

中間体調製 18

4 - チアゾール - 4 - イル - 安息香酸 ( リチウム塩 )

## 【化201】



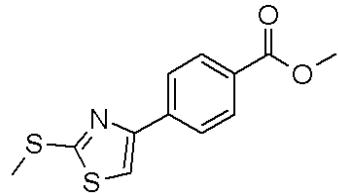
40

手順 N : 4 - チアゾール - 4 - イル - 安息香酸メチルエステル ( 0.68 g , 3.11 mmol ) をジオキサン ( 30 mL ) 及びリチウム水酸化物水和物 ( 0.14 g , 3.43 mmol ) に溶解し、次いで、水 ( 10 mL ) を添加する。反応物を超音波で分解して水酸化リチウムに溶解し、その反応混合物を一晩室温で攪拌する。溶媒を真空除去して標記化合物を得て、更なる精製を行なわずに使用する ( 0.66 , 100% ) 。 M S ( E S ) 204.2

50

## 【0105】

中間体調製 19

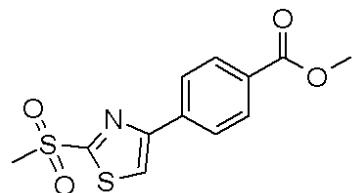
4 - (2 - メチルスルファニル - チアゾール - 4 - イル) - 安息香酸メチルエステル  
【化202】

10

4 - プロモ - 2 - メチルスルファニル - チアゾール ( C A S 2 0 4 5 1 3 - 6 2 - 2 ) 及び 4 - メトキシカルボニルフェニルボロン酸から出発し、手順 M に実質的に類似した方法で標記化合物を調製する。 M S ( E S + ) 2 6 6 . 2 。

## 【0106】

中間体調製 20

4 - (2 - メタンスルホニル - チアゾール - 4 - イル) - 安息香酸メチルエステル  
【化203】

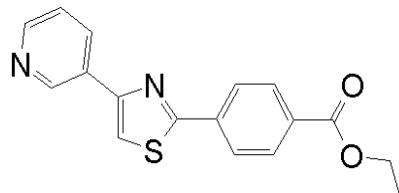
20

手順 O : 0 における M e O H ( 5 m L ) 、 T H F ( 1 0 m L ) 、 及び水 ( 5 m L ) 中の 4 - ( 2 - メチルスルファニル - チアゾール - 4 - イル ) - 安息香酸メチルエステル ( 0 . 6 8 g , 3 . 7 7 m m o l ) を、 1 部において固体のオキソン ( モノ過硫酸カリウム , 6 . 9 5 g , 1 1 . 3 0 m m o l ) で処理する。氷浴を除去し、反応物を室温まで暖め、3 時間攪拌する。水及び酢酸エチルを添加して層を分離し、水層を酢酸エチルで抽出した ( 2 X ) 。混合した有機層を食塩水で洗浄し、 N a 2 S O 4 を介して乾燥して濃縮し、白色固体を得る。粗固体をエーテルで練和して濾過し、標記化合物を得る ( 0 . 6 7 g , 8 8 % ) 。 M S ( E S + ) 2 9 8 . 3 。

30

## 【0107】

中間体調製 21

4 - (4 - ピリジン - 3 - イル - チアゾール - 2 - イル) - 安息香酸エチルエステル  
【化204】

40

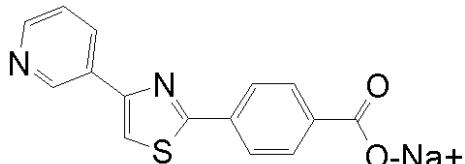
4 - チオカルバモイル - 安息香酸エチルエステル ( C A S 7 8 9 5 0 - 3 1 - 9 ) ( 0 . 4 g , 1 . 9 1 m m o l ) 、 及び 2 - プロモ - 1 - ピリジン - 3 - イル - エタノン ; 臭化水素酸塩 ( C A S 1 7 6 9 4 - 6 8 - 7 ) ( 0 . 5 3 7 g , 1 . 9 1 m m o l ) を 1 0 0 m L フラスコに入れ、 2 0 m L のイソプロピルアルコールに溶解する。混合物を、 1 . 5 時間加熱還流して冷却して、 4 0 m L のジエチルエーテルで希釈する。得られる固体を濾過し、ジクロロメタン及び飽和炭酸水素ナトリウム溶液の混合物に溶解する。その有機物を分離し、硫酸ナトリウムを介して乾燥して濾過し、濃縮して 0 . 5 6 5 g の標記化合物得る。 M S ( m / e ) 3 1 1 . 1 ( M + 1 )

## 【0108】

50

## 中間体調製 2 2

ナトリウム - 4 - ( 4 - ピリジン - 3 - イル - チアゾール - 2 - イル ) - 安息香酸  
【化 2 0 5】



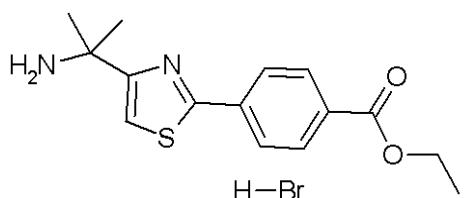
4 - ( 4 - ピリジン - 3 - イル - チアゾール - 2 - イル ) - 安息香酸エチルエステル ( 0 . 5 6 0 g , 1 . 8 m m o l ) を 1 0 0 m L フラスコに入れ、 5 m L テトラヒドロフラン及び 5 m L のエタノールの混合物に溶解する。 2 N NaOH ( 0 . 9 5 m L ( 1 . 8 9 m m o l ) を追加する。 そして、 その混合物を 4 時間加熱還流する。 反応物を濃縮乾燥し、 標記化合物 5 2 8 m g を得る。 MS ( m / e ) 2 8 1 ( M - 1 ) ( 2 8 3 ( M + 1 ) ) 。

## 【 0 1 0 9 】

## 中間体調製 2 3

4 - [ 4 - ( 1 - アミノ - 1 - メチル - エチル ) - チアゾール - 2 - イル ] - 安息香酸エチルエステル : 臭化水素酸塩

## 【化 2 0 6】



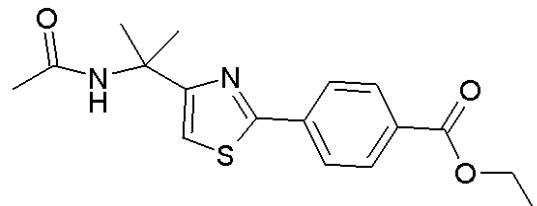
4 - チオカルバモイル - 安息香酸エチルエステル ( 0 . 8 0 2 g , 3 . 8 3 m m o l ) 及び 1 - プロモ - 3 - t e r t - ブチルアミノ - 3 - メチル - ブタン - 2 - オン ; 臭化水素酸塩 ( 1 . 0 g , 3 . 8 3 m m o l ) [ W . H a r g r o v e 、 米国特許第 3 4 9 4 9 6 4 号の方法によって調製される ] を、 1 0 0 m L フラスコに入れて、 3 0 m L のイソブロピルアルコールに溶解する。 混合物を、 1 . 5 時間加熱還流して冷却し、 その後、 6 0 m L のジエチルエーテルで希釈する。 得られる個体を濾過して乾燥し、 1 . 2 3 g の標記化合物を得る。 MS ( m / e ) : 2 9 1 . 1 ( M + 1 )

## 【 0 1 1 0 】

## 中間体調製 2 4

4 - [ 4 - ( 1 - アセチルアミノ - 1 - メチル - エチル ) - チアゾール - 2 - イル ] - 安息香酸エチルエステル

## 【化 2 0 7】



4 - [ 4 - ( 1 - アミノ - 1 - メチル - エチル ) - チアゾール - 2 - イル ] - 安息香酸エチルエ斯特ル : 臭化水素酸塩 ( 0 . 2 0 8 g , 0 . 5 6 m m o l ) を 5 0 m L フラスコに入れ、 5 m L のジクロロメタンに溶解する。 ピリジン ( 4 . 4 8 m m o l , 0 . 3 6 2 m L ) 及び塩化アセチル ( 1 . 7 9 m m o l , 0 . 1 2 8 m L ) を追加して 2 0 分間攪拌する。 反応物を酢酸エチルで希釈し、 0 . 1 N H C l 及び重炭酸ナトリウム溶液で連続して洗浄する。 有機物を分離し、 硫酸ナトリウム介して乾燥して濾過し、 その後、 濃縮して油として標記化合物を得る。 MS ( m / e ) 3 3 3 . 2 ( M + 1 )

10

20

30

40

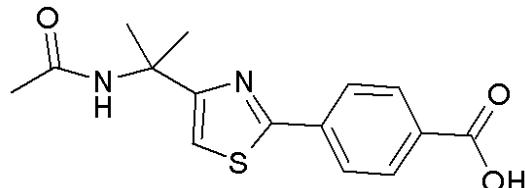
50

## 【0111】

中間体調製 25

4 - [ 4 - ( 1 - アセチルアミノ - 1 - メチル - エチル ) - チアゾール - 2 - イル ] - 安息香酸

## 【化208】



10

4 - [ 4 - ( 1 - アセチルアミノ - 1 - メチル - エチル ) - チアゾール - 2 - イル ] - 安息香酸エチルエステル ( 0 . 1 3 g , 0 . 3 9 m m o l ) は、 2 m L テトラハイドロフラン及び 2 m L エタノールに溶解する。 2 N 水酸化ナトリウム ( 1 . 1 7 m m o l , 0 . 5 8 7 m L ) を追加して混合物を 1 時間加熱還流する。 反応物を乾燥して濃縮し、その後、得られた残渣を 0 . 1 N H C l で分離した 9 5 : 5 のジクロロメタン / イソプロパノールに溶解する。 有機物を分離し、硫酸ナトリウムを介して乾燥して濾過し、その後、濃縮して 0 . 1 0 6 g の標記化合物を得る。 M S ( m / e ) 3 0 3 . 2 ( M - H ) -

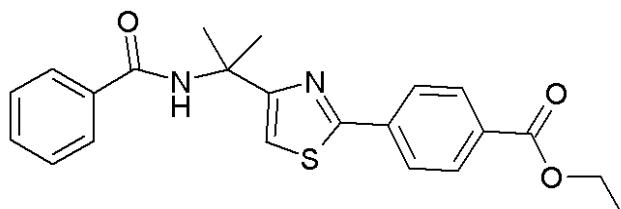
## 【0112】

中間体調整 26

20

4 - [ 4 - ( 1 - ベンゾイルアミノ - 1 - メチル - エチル ) - チアゾール - 2 - イル ] - 安息香酸エチルエステル

## 【化209】



ジクロロメタン ( 0 . 1 0 M ) 中の 4 - [ 4 - ( 1 - アミノ - 1 - メチル - エチル ) - チアゾール - 2 - イル ] - 安息香酸エチルエステル : 臭化水素酸塩 ( 1 . 0 m m o l ) 及び n - メチルモルホリン ( 2 . 0 m m o l ) の攪拌溶液に、塩化ベンゾイル ( 1 . 0 m m o l ) を添加して、 2 m L のジクロロメタンで希釈する。 2 0 分間の室温で攪拌する。 水で反応物を洗浄し、ジクロロメタンで抽出する。 有機層を硫酸ナトリウムで乾燥して濾過し、真空下で濃縮する。 ラジアルクロマトグラフィーにおいて酢酸エチル及びヘキサンで溶離して精製する。 M S ( m / e ) : 3 9 5 . 2 の ( M + H ) +

30

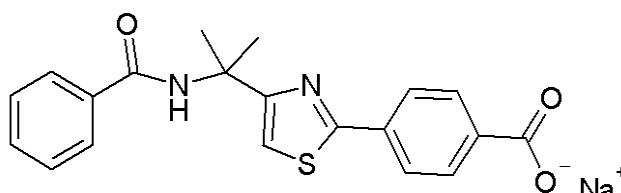
## 【0113】

中間体調整 27

ナトリウム - 4 - [ 4 - ( 1 - ベンゾイルアミノ - 1 - メチル - エチル ) - チアゾール - 2 - イル ] - 安息香酸

40

## 【化210】



4 - [ 4 - ( 1 - ベンゾイルアミノ - 1 - メチル - エチル ) - チアゾール - 2 - イル ] - 安息香酸エチルエステルを使用し、中間体調製 2 の手順に実質的に従って、標記化合物を調製する。

50

[ 0 1 1 4 ]

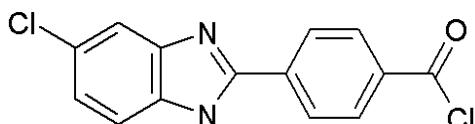
MS (m/e) : 367.2 (M + 1) (365.2) (M - H)

[ 0 1 1 5 ]

中間體調製 2 8

塩化4-(5-クロロ-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-ベンゾイル

【化 2 1 1】



10

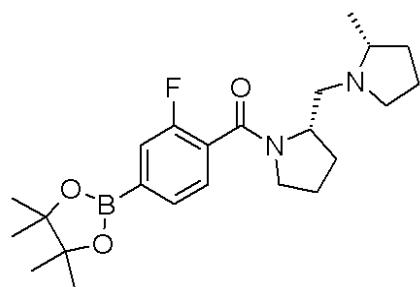
ジクロロメタン (0.10 M) 中の 4-(5-クロロ-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-安息香酸 (1.0 mmol) (CAS 204514-08-9) 及び塩化オキサリル (2.0 mmol) の搅拌溶液に、触媒としてジメチルホルムアミドを 2 滴添加する。室温で 2 時間搅拌する。次に反応物を真空濃縮する。酸塩化物への完全な転換が想定される。

[ 0 1 1 6 ]

中間体調製 29

[ 2 - フルオロ - 4 - ( 4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - [ 1 , 3 , 2 ] ジオキサボラン - 2 - イル ) - フェニル ] - [ 2 - ( S ) - ( 2 - ( R ) - メチル - 1 - ピロリジン - 1 - イルメチル ) - ピロリジン - 1 - イル ] - メタノン

【化 2 1 2 】



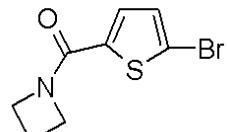
市販の4-カルボキシ-3-フェニルボロン酸及びピナコールの100mLトルエン/EtOH混合物を75-80°Cで2時間攪拌して濃縮し、トルエンでスラリーに変換して濃縮し、その後、真空乾燥して、2-フルオロ-4-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-安息香酸を得て、更なる精製を行なわずに使用する。2-(R)-メチル-1-(2-(S)-ピロリジニルメチル)ピロリジン及び2-フルオロ-4-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-安息香酸を使用して、一般手順Eに実質的に類似した方法で標記中間体を調製する。その粗生成物をNMRで確認するMS(MS+)<sub>417.5</sub>(M+H)<sup>+</sup>。その後、更なる精製を行なわずに使用する。

【 0 1 1 7 】

中間体調製 30

アゼチジン - 1 - イル - ( 5 - ブロモ - チオフェン - 2 - イル ) - メタノン

【化 2 1 3 】



標記中間体は、5-プロモ-チオフェン-2-カルボン酸（C A S 7 3 1 1 - 6 3 - 9）及びアゼチジンを使用して、一般手順Eに実質的に類似した方法で調製して、粗中間体を得る。この材料は、その後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（勾配：0 - 2 0

50

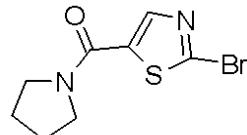
% E t O A c / C H<sub>2</sub> C l<sub>2</sub> ) で生成して透明な生成物を得る。その生成物を N M R で確認する。

## 【 0 1 1 8 】

中間体調製 3 1

( 2 - ブロモ - チアゾール - 5 - イル ) - ピロリジン - 1 - イル - メタノン

## 【 化 2 1 4 】



10

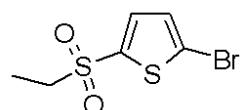
標記中間体は、 2 - ブロモ - チアゾール - 5 - カルボン酸 ( C A S 5 4 0 4 5 - 7 6 - 0 ) 及びピロリジンを使用して、一般手順 D に実質的に類似した方法で調製して、粗中間体を得る。この材料は、その後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー ( 勾配 : 0 ~ 2 0 % E t O A c / C H<sub>2</sub> C l<sub>2</sub> ) で生成して透明な生成物を得る。その生成物を N M R で確認する。

## 【 0 1 1 9 】

中間体調製 3 2

2 - ブロモ - 5 - エタンスルホニル - チオフェン

## 【 化 2 1 5 】



20

8 m L H<sub>2</sub> O、3 当量のオキソソルホニル - 2 - ブロモ - 5 - エチルスルファニル - チオフェン ( C A S 1 9 9 9 1 - 6 0 - 7 ) の 2 5 m L T H F / M e O H ( 2 : 1 ) 溶液を、0 ~ 1 0 で攪拌する。反応混合物を室温で 3 時間攪拌し、その後、C H<sub>2</sub> C l<sub>2</sub> で希釈して濾過し、N a H C O<sub>3</sub> 水溶液及び食塩水で洗浄して、乾燥 ( N a<sub>2</sub> S O<sub>4</sub> ) し、そして真空濃縮する。粗混合物を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー ( 勾配 : 0 ~ 2 0 % E t O A c / C H<sub>2</sub> C l<sub>2</sub> ) で精製し、N M R で確認して標記中間体を得る。

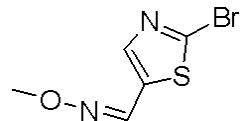
30

## 【 0 1 2 0 】

中間体調製 3 3

2 - ブロモ - チアゾール - 5 - カルバルデヒド O - メチル - オキシム

## 【 化 2 1 6 】



メトキシルアミン H C l ( 1 当量 ) を、5 - ブロモ - 2 - チオフェンカルボキサルデヒド ( 1 当量 ) ( C A S 4 7 0 1 - 1 7 - 1 ) のピリジン ( 1 当量 ) 搅拌溶液に添加する。1 8 時間後、反応物を C H<sub>2</sub> C l<sub>2</sub> で希釈して食塩水で洗浄し、乾燥 ( N a<sub>2</sub> S O<sub>4</sub> ) して真空濃縮する。粗混合物を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー ( 勾配 : 0 ~ 2 0 % E t O A c / ヘキサン ) で精製し、N M R で確認して標記中間体を得る。

40

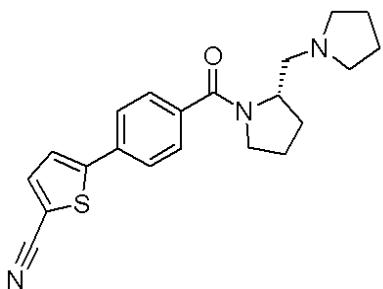
## 【 実施例 】

## 【 0 1 2 1 】

実施例 1

5 - [ 4 - ( 2 ( S ) - ピロリジン - 1 - イルメチル - ピロリジン - 1 - カルボニル ) - フェニル ] - チオフェン - 2 - カルボニトリル

【化 2 1 7 】



100 mL 10% DMF / ジクロロメタンにおいて、4-(5-シアノ-チオフェン-2-イル)-安息香酸 (CAS 402765-55-9) (2.75 g, 12.0 mmol), EDC-HCl (3.44 g, 18.0 mmol)、HOBT (2.43 g, 18.0 mmol)、DIEA (5.22 mL, 30 mmol)、及び (S)(+)-1-(2-ピロリジニルメチル)ピロリジン (1.54 g, 10.0 mmol) を使用して、一般手順 D に実質的に類似した方法で標記化合物を調製して得る。(2.33 g (64% 収率))。MS (ES+) 366.2 (M+H)<sup>+</sup>

10

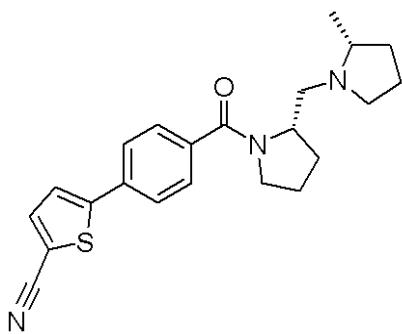
[ 0 1 2 2 ]

## 実施例 2

5 - { 4 - [ 2 - ( 2 ( S ) - ( 2 - ( R ) - メチル - ピロリジン - 1 - イルメチル ) - ピロリジン - 1 - カルボニル ) - フェニル ] - チオフェン - 2 - カルボニトリル

20

【化 2 1 8 】



10 mL 10% DMF / ジクロロメタンにおいて、4-(5-シアノ-チオフェン-2-イル)-安息香酸 (CAS 402765-55-9) (360 mg, 1.57 mmol), EDC-HCl (451 mg, 2.36 mmol)、HOBT (319 mg, 2.36 mmol)、DIEA (1.14 mL, 6.5 mmol)、及び2-(R)-メチル-1-(2-(S)-ピロリジニルメチル)ピロリジン 二塩酸 (314 mg, 1.31 mmol) を使用して、一般手順Dに実質的に類似した方法で標記化合物を調製して得る。(60 mg, 13% 収率)。MS (ES+) 380.3 (M+H)<sup>+</sup>

30

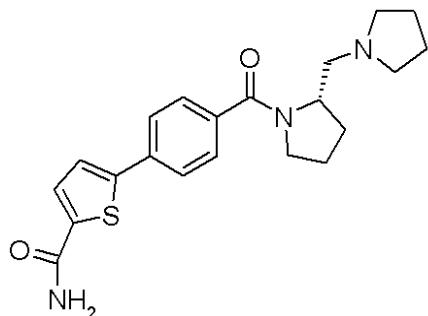
[ 0 1 2 3 ]

### 寒施例 3

5 - [ 4 - ( 2 ( S ) - ピロリジン - 1 - イルメチル - ピロリジン - 1 - カルボニル ) - フェニル ] - チオフェン - 2 - カルボン酸アミド

40

【化 2 1 9】



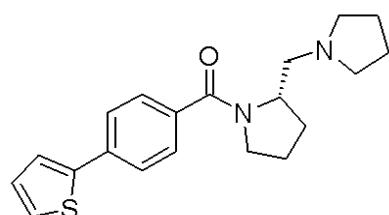
$\text{K}_2\text{CO}_3$  (55 mg, 0.4 mmol) 及び 0.2 mL の  $\text{H}_2\text{O}$  を添加しながら、5-[4-[2(S)-ピロリジン-1-イルメチル-ピロリジン-1-カルボニル]-フェニル]-チオフェン-2-カルボニトリル (102 mg, 0.28 mmol) の 1.5 mL の DMSO 溶液を室温で攪拌し、その後、30% の  $\text{H}_2\text{O}_2$  (40 mg, 0.33 mmol) を追加して 1 時間攪拌する。反応混合物を MeOH で希釈し、その後、SCX カラムに入れ (MeOH 洗浄、そして 2 M の  $\text{NH}_3$  / MeOH で溶離)、濃縮して部分的に精製された物質を得る。この材料は、シリカゲルクロマトグラフィー (勾配:  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  中の 0-4% (2 M  $\text{NH}_3$  / MeOH) で生成して標記化合物 (60 mg, 56%) を得た。MS (ES+) 384.2。

( 0 1 2 4 )

### 实施例 4

(2(S)-ピロリジン-1-イルメチル-ピロリジン-1-イル)-(4-チオフェン-2-イル-フェニル)-メタノン

【化 2 2 0 】



10 mL 10% DMF / ジクロロメタンにおいて、4-(チオフェン-2-イル)-安息香酸 (CAS 29886-62-2) (182 mg, 0.89 mmol)、EDC-HCl (254 mg, 1.33 mmol)、HOBT (180 mg, 1.33 mmol)、DIEA (0.39 mL, 2.22 mmol)、及び (S)(+)-1-(2-ピロリジニルメチル)ピロリジン (116 mg, 10.0 mmol) を使用し、一般手順Dに実質的に類似の方法に従って標記化合物を調整した (90 mg, 35% 収率)。

〔 0 1 2 5 〕

## 実施例 5

5 - [ 4 - ( 2 ( S ) - ピロリジン - 1 - イルメチル - ピロリジン - 1 - カルボニル ) - フェニル ] - チオフェン - 2 - カルボン酸ジメチルアミド

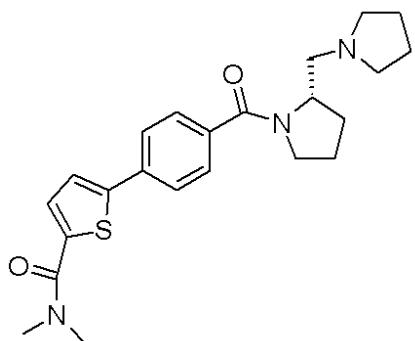
10

20

30

40

## 【化221】



10

10 mL 10% DMF / ジクロロメタンにおいて、4-(5-(ジメチルカルバモイル-チオフェン-2-イル)-安息香酸(88 mg, 0.32 mmol)、EDC-HCl(86 mg, 0.45 mmol)、HOBT(61 mg, 0.45 mmol)、DIEA(0.14 mL, 0.80 mmol)、及び(S)(+)-1-(2-ピロリジニルメチル)ピロリジン(46 mg, 0.30 mmol)を使用して、一般手順Dに実質的に類似した方法で標記化合物を調製して得る。(100 mg, 81%収率)。MS(ES+) 412.3 (M+H)<sup>+</sup>

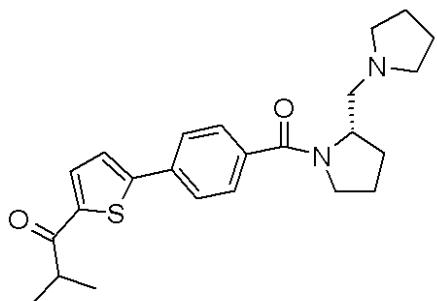
## 【0126】

## 実施例6

20

2-メチル-1-{5-[4-(2(S)-ピロリジン-1-イルメチル-ピロリジン-1-カルボニル)-フェニル]-チオフェン-2-イル}-プロパン-1-オン

## 【化222】



30

10 mL 50% DMF / ジクロロメタンにおいて、4-(5-イソブチリル-チオフェン-2-イル)-安息香酸、リチウム塩(96 mg, 0.34 mmol)、EDC-HCl(97 mg, 0.51 mmol)、HOBT(69 mg, 0.51 mmol)、DIEA(0.09 mL, 0.51 mmol)、及び(S)(+)-1-(2-ピロリジニルメチル)ピロリジン(48 mg, 0.31 mmol)を使用して、一般手順Dに実質的に類似した方法で標記化合物を調製して得る。(90 mg, 71%収率)。MS(ES+) 411.2 (M+H)<sup>+</sup>

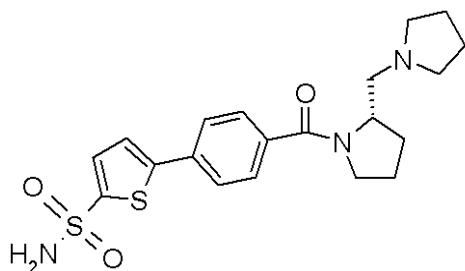
## 【0127】

40

## 実施例7

5-[4-(2(S)-ピロリジン-1-イルメチル-ピロリジン-1-カルボニル)-フェニル]-チオフェン-2-スルホン酸アミド

## 【化223】



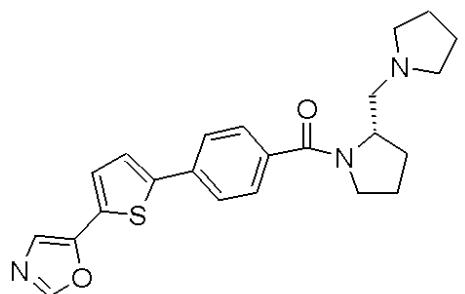
9 mL 50% DMF / ジクロロメタンにおいて、4 - (5 - スルファモイル - チオフェン - 2 - イル) - 安息香酸、リチウム塩 (173 mg, 0.61 mmol), EDC - HCl (174 mg, 0.91 mmol)、HOBT (123 mg, 0.91 mmol)、DIEA (0.26 mL, 1.5 mmol)、及び (S) (+) - 1 - (2 - ピロリジニルメチル) ピロリジン (79 mg, 0.51 mmol) を使用し、一般手順Dに実質的に類似の方法に従って標記化合物を調整する。(74 mg, 34% 収率)。MS (ES+) 420.2 (M+H)<sup>+</sup>

## 【0128】

## 実施例8

[4 - (5 - オキサゾール - 5 - イル - チオフェン - 2 - イル) - フェニル] - (2 (S) - ピロリジン - 1 - イルメチル - ピロリジン - 1 - イル) - メタノン

## 【化224】



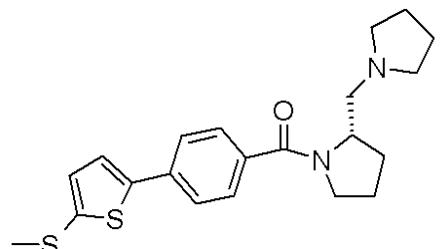
9 mL 50% DMF / ジクロロメタンにおいて、4 - (5 - オキサゾール - 5 - イル - チオフェン - 2 - イル) - 安息香酸 (133 mg, 0.49 mmol), EDC - HCl (143 mg, 0.75 mmol)、HOBT (101 mg, 0.75 mmol)、DIEA (0.22 mL, 1.5 mmol)、及び (S) (+) - 1 - (2 - ピロリジニルメチル) ピロリジン (63 mg, 0.41 mmol) を使用して、一般手順Dに実質的に類似した方法で標記化合物を調製して得る。(80 mg, 48% 収率)。MS (ES+) 408.3 (M+H)<sup>+</sup>

## 【0129】

## 実施例9

[4 - (5 - メチルスルファニル - チオフェン - 2 - イル) - フェニル] - (2 (S) - ピロリジン - 1 - イルメチル - ピロリジン - 1 - イル) - メタノン

## 【化225】



10

20

30

40

50

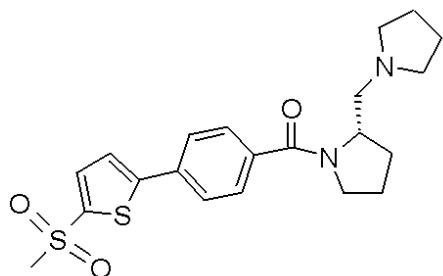
8 mL 37% DMF / ジクロロメタンにおいて、4-(5-メチルスルファニル-チオフェン-2-イル)-安息香酸、リチウム塩 (51 mg, 0.20 mmol), EDC-HCl (57 mg, 0.30 mmol)、HOBT (41 mg, 0.30 mmol)、DIEA (0.09 mL, 0.5 mmol)、及び (S)(+)-1-(2-ピロリジニルメチル)ピロリジン (28 mg, 0.18 mmol) を使用して、一般手順 D に実質的に類似した方法で標記化合物を調製して得る。(50 mg, 71% 収率)。MS (ES+) 387.7 (M+H)<sup>+</sup>

【 0 1 3 0 】

## 実施例 10

[ 4 - ( 5 - メタンスルホニル - チオフェン - 2 - イル ) - フェニル ] - ( 2 ( S ) - ピロリジン - 1 - イルメチル - ピロリジン - 1 - イル ) - メタノン

【化 2 2 6 】



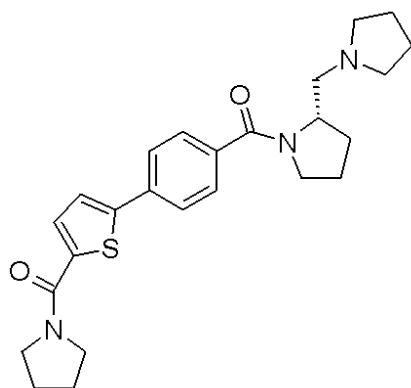
8 mL 3.7% DMF / ジクロロメタンにおいて、4-(5-メチルスルファニル-チオフェン-2-イル)-安息香酸、リチウム塩 (51 mg, 0.20 mmol), EDC-HCl (57 mg, 0.30 mmol)、HOBT (41 mg, 0.30 mmol)、DIEA (0.09 mL, 0.5 mmol)、及び (S)(+)-1-(2-ピロリジニルメチル)ピロリジン (28 mg, 0.18 mmol) を使用して、一般手順 D に実質的に類似した方法で標記化合物を調製して得る。(60 mg, 57% 収率)。MS (ES+) 419.2 (M+H)<sup>+</sup>

【 0 1 3 1 】

## 実施例 1 1

{ 4 - [ 5 - ( ピロリジン - 1 - カルボニル ) - チオフェン - 2 - イル ] - フェニル } - ( 2 ( S ) - ピロリジン - 1 - イルメチル - ピロリジン - 1 - イル ) - メタノン

【化 227】

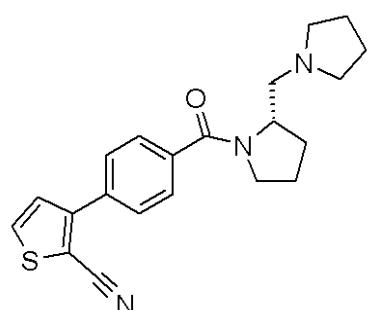


5 mL 20% MF / ジクロロメタンにおいて、4-[5-(ピロリジン-1-カルボニル)-チオフェン-2-イル]-安息香酸 (121 mg, 0.40 mmol)、EDC-HCl (115 mg, 0.60 mmol)、HOBT (81 mg, 0.60 mmol)、DIEA (0.17 mL (1.0 mmol))、及び (S)(+)-1-(2-ピロリジンメチル)ピロリジン (52 mg, 0.34 mmol) を使用して、一般手順Dに実質的に類似した方法で標記化合物を調製して得る。(85 mg, 57% 収率)。MS (ES+) 438.3 (M+H)<sup>+</sup>

## 【0132】

## 実施例12

3-[4-[2-(S)-ピロリジン-1-イルメチル-ピロリジン-1-カルボニル]-フェニル]-チオフェン-2-カルボニトリル  
【化228】



10

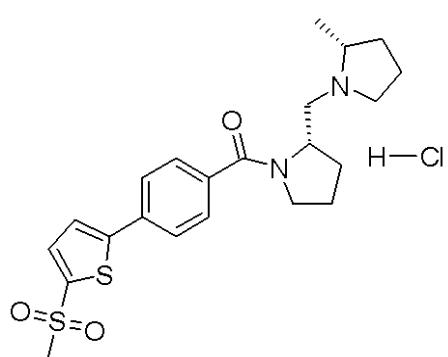
5 mL 20% DMF / ジクロロメタンにおいて、4-(2-シアノ-チオフェン-3-イル)-安息香酸、リチウム塩(141 mg, 0.60 mmol), EDC-HCl(143 mg, 0.75 mmol)、HOBT(101 mg, 0.75 mmol)、DIEA(0.24 mL, 1.4 mmol)、及び(S)(+)-1-(2-ピロリジニルメチル)ピロリジン(77 mg, 0.50 mmol)を使用して、一般手順Dに実質的に類似した方法で標記化合物を調製して得る。(120 mg, 66%収率)。

20

## 【0133】

## 実施例13

[4-(5-メタンスルホニル-チオフェン-2-イル)-フェニル]-[2-(S)-[2-(R)-メチル-ピロリジン-1-イルメチル]-ピロリジン-1-イル]-メタノン(塩酸塩)  
【化229】



30

5 mL 50% DMF / ジクロロメタンにおいて、4-(5-メタンスルホニル-チオフェン-2-イル)-安息香酸、リチウム塩(119 mg, 0.42 mmol)、EDC-HCl(115 mg, 0.60 mmol)、HOBT(81 mg, 0.60 mmol)、DIEA(0.17 mL(1.0 mmol))、及び2-(R)-メチル-1-(2-(S)-ピロリジニルメチル)ピロリジン(61 mg, 0.36 mmol)を使用して、一般手順Dに実質的に類似した方法で塩酸塩の標記化合物を調製して得る。(65 mg, 40%収率)。MS(ES+) 433.3(遊離塩基) (M+H)<sup>+</sup>

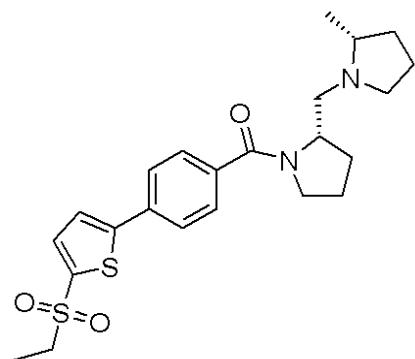
40

## 【0134】

## 実施例14

[4-(5-エタンスルホニル-チオフェン-2-イル)-フェニル]-[2-(S)-[2-(R)-メチル-ピロリジン-1-イルメチル]-ピロリジン-1-イル]-メタノン

【化 2 3 0】



10

5 mL 5.0% DMF / ジクロロメタンにおいて、4-(5-エタヌルホニル-チオフェン-2-イル)-安息香酸、リチウム塩 (118 mg, 0.39 mmol)、EDC-HCl (115 mg, 0.60 mmol)、HOBT (81 mg, 0.60 mmol)、DIEA (0.17 mL (1.0 mmol))、及び 2-(R)-メチル-1-(2-(S)-ピロリジニルメチル)ピロリジン (61 mg, 0.36 mmol) を使用して、一般手順 D に実質的に類似した方法で標記化合物を調製する。(80 mg, 50% 収率)。

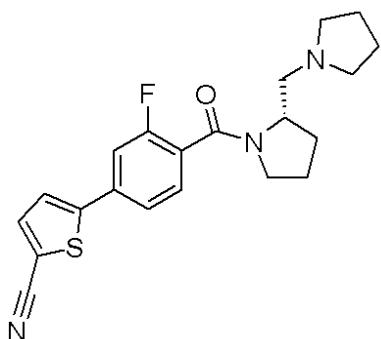
【 0 1 3 5 】

### 実施例 1 5

5 - [ 3 - フルオロ - 4 - ( 2 - ピロリジン - 1 - イルメチル - ピロリジン - 1 - カルボニル ) - フェニル ] - チオフェン - 2 - カルボニトリル

20

【化 2 3 1 】



30

6 mL の DMF において、4-(5-シアノ-チオフェン-2-イル)-2-フルオロ-安息香酸 (248 mg, 1.0 mmol)、EDC-HCl (287 mg, 1.5 mmol)、HOBT (203 mg, 1.5 mmol)、DIEA (0.43 mL (2.5 mmol))、及び (S)(+)-1-(2-ピロリジニルメチル)ピロリジン (131 mg, 0.85 mmol) を使用して、一般手順 D に実質的に類似した方法で標記化合物を調製して得る。(30 mg, 10% 収率)。MS (ES+) 384.2 (M+H)<sup>+</sup>

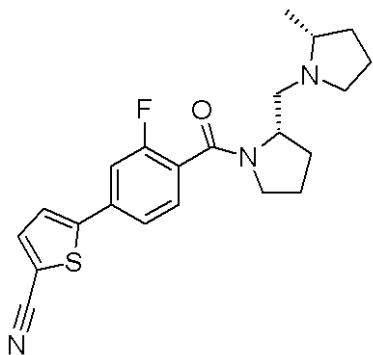
【 0 1 3 6 】

### 実施例 1 6

5 - { 3 - フルオロ - 4 - [ 2 - ( S ) - ( 2 - ( R ) - メチル - ピロリジン - 1 - イルメチル ) - ピロリジン - 1 - カルボニル ] - フェニル } - チオフェン - 2 - カルボニトリル

10

【化 2 3 2】



10

6 mL の DMF において、4-(5-シアノ-チオフェン-2-イル)-2-フルオロ-  
- 安息香酸 (181 mg, 0.73 mmol)、EDC-HCl (210 mg, 1.1 mmol)、  
HOBT (149 mg, 1.1 mmol)、DIEA (0.31 mL (1.8 mmol))、及び 2-(R)-メチル-1-(2-(S)-ピロリジニルメチル)ピロリジン (101 mg, 0.60 mmol) を使用して、一般手順 D に実質的に類似した方法  
で標記化合物を調製して得る。(30 mg, 12% 収率)。MS (ES+) 398.3 (M+H)<sup>+</sup>

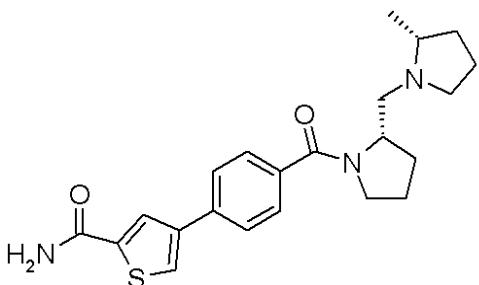
【 0 1 3 7 】

### 実施例 1.7

20

4 - { 4 - [ 2 - ( S ) - ( 2 - ( R ) メチル - ピロリジン - 1 - イルメチル ) - ピロリジン - 1 - カルボニル ] - フェニル } - チオフェン - 2 - カルボン酸アミド

【化 2 3 3 】



30

10 mL の 30% DMF / CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> において、4-(5-カルバモイル-チオフェン-3-イル)-安息香酸 (360 mg, 1.6 mmol)、EDC-HCl (439 mg, 2.3 mmol)、HOBT (311 mg, 2.3 mmol)、DIEA (0.70 mL (4.0 mmol))、及び 2-(R)-メチル-1-(2-(S)-ピロリジニルメチル)ピロリジン (236 mg, 1.4 mmol) を使用して、一般手順 D に実質的に類似した方法で標記化合物を調製して得る。(80 mg, 14% 収率)。MS (ES+) 398.3 (M+H)<sup>+</sup>

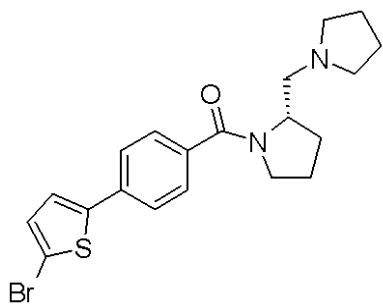
[ 0 1 3 8 ]

### 寒施例 1 8

40

[ 4 - ( 5 - プロモ - チオフェン - 2 - イル ) - フェニル ] - ( 2 ( S ) - ピロリジン - 1 - イルメチル - ピロリジン - 1 - イル ) - メタノン

## 【化234】



10

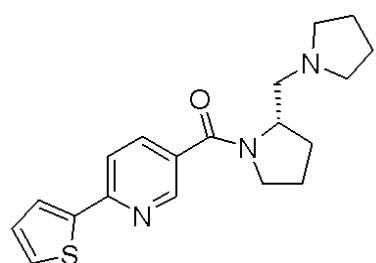
4 - (5 - ブロモ - チオフェン - 2 - イル) - 安息香酸 (C A S 1 5 4 5 2 0 8 - 5 4 - 4 ) 及び (S) (+) - 1 - (2 - ピロリジニルメチル) ピロリジンを使用して、一般手順Dに実質的に類似した方法で標記化合物を調製して得る (5 . 4 2 g)。M S (E S + ) 4 1 9 . 0 (M + H) <sup>+</sup>

## 【0139】

## 実施例19

(2 (S) - ピロリジン - 1 - イルメチル - ピロリジン - 1 - イル) - (6 - チオフェン - 2 - イル - ピリジン - 3 - イル) - メタノン

## 【化235】



20

6 - チオフェン - 2 - イル - ニコチン酸 (C A S 1 7 9 4 0 8 - 5 4 - 9 ) 及び (S) (+) - 1 - (2 - ピロリジニルメチル) ピロリジンを使用して、一般手順Dに実質的に類似した方法で標記化合物を調製して得る (5 8 m g)。M S (E S + ) 3 4 2 . 1 (M + H) <sup>+</sup>

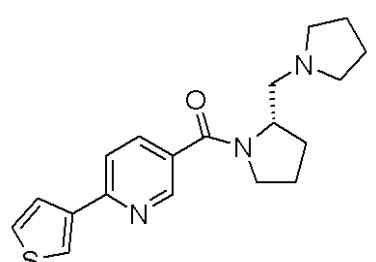
30

## 【0140】

## 実施例20

(2 (S) - ピロリジン - 1 - イルメチル - ピロリジン - 1 - イル) - (6 - チオフェン - 3 - イル - ピリジン - 3 - イル) - メタノン

## 【化236】



40

6 - チオフェン - 3 - イル - ニコチン酸及び (S) (+) - 1 - (2 - ピロリジニルメチル) ピロリジンを使用して、一般手順Dに実質的に類似した方法で標記化合物を調製して得る (3 5 m g)。

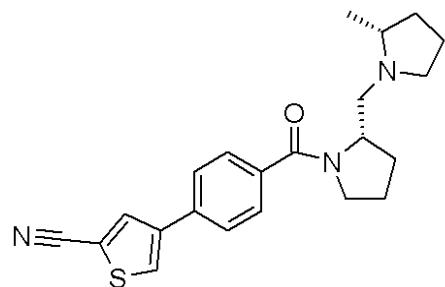
## 【0141】

## 実施例21

4 - { 4 - [ 2 - (S) - (2 - (R) - メチル - ピロリジン - 1 - イルメチル) - ピ

50

ロリジン - 1 - カルボニル] - フェニル} - チオフェン - 2 - カルボニトリル  
【化 237】



10

4 - ブロモ - チオフェン - 2 - カルボニトリル ( C A S 1 8 7 9 1 - 9 9 - 6 ) 及び - メタノン [ 2 - ( S ) - ( 2 - ( R ) - メチル - ピロリジン - 1 - イルメチル ) - ピロリジン - 1 - イル ] - [ 4 - ( 4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - [ 1 , 3 , 2 ] ジオキサボロラン - 2 - イル ) - フェニル ] を使用して、一般手順 A に実質的に類似した方法で標記化合物を調製して得る ( 1 5 0 m g , 3 0 % 収率 ) 。 M S ( E S + ) 3 8 0 . 2 ( M + H ) <sup>+</sup>

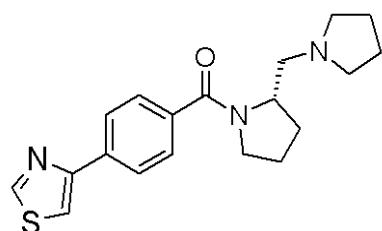
【 0142】

実施例 22

( 2 - ( S ) - ピロリジン - 1 - イルメチル - ピロリジン - 1 - イル ) - ( 4 - チアゾール - 4 - イル - フェニル ) - メタノン

20

【化 238】



手順 P : 4 - チアゾール - 4 - イル - 安息香酸、リチウム塩 ( 0 . 1 0 g , 0 . 4 7 m m o l ) を、ジメチルホルムアミド ( 5 m L ) で懸濁する。 E D C ( 0 . 1 1 g , 0 . 5 6 m m o l ) 、 H O B t ( 0 . 0 7 7 g , 0 . 5 6 m m o l ) の順で、室温において添加する。 D I E A ( 0 . 1 6 m L , 0 . 9 5 m m o l ) 及び ( S ) ( + ) - 1 - ( 2 - ピロリジニルメチル ) ピロリジン ( 0 . 0 8 g , 0 . 5 2 m m o l ) を、混合物に添加する。混合物を室温で一夜攪拌する。水及び酢酸エチルを混合物に加える。水性層を酢酸エチルで数回洗浄する。一緒にした有機層をブライン ( 2 X ) で洗浄し、 N a <sub>2</sub> S O <sub>4</sub> 上で乾燥し、蒸発させる。粗残留物を S C X クロマトグラフィー ( M e O H で洗浄、次いで 2 M N H <sub>3</sub> / M e O H で溶出 ) で精製して、一部精製された物質を得る。次に、この物質をシリカゲルカラムクロマトグラフィー ( 傾斜 : 1 0 0 % C H <sub>2</sub> C l <sub>2</sub> ~ 1 0 % M e O H / C H <sub>2</sub> C l <sub>2</sub> 中 2 M N H <sub>3</sub> ) で精製して表題の化合物 ( 8 4 . 5 m g , 収率 5 2 % ) を得る。 M S ( E S + ) 3 4 2 . 3 。

30

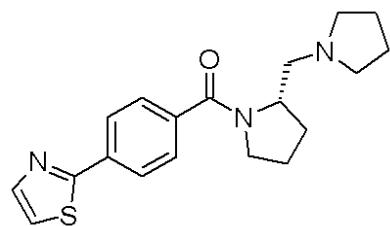
【 0143】

実施例 23

( 2 - ( S ) - ピロリジン - 1 - イルメチル - ピロリジン - 1 - イル ) - ( 4 - チアゾール - 2 - イル - フェニル ) - メタノン

40

【化 2 3 9】



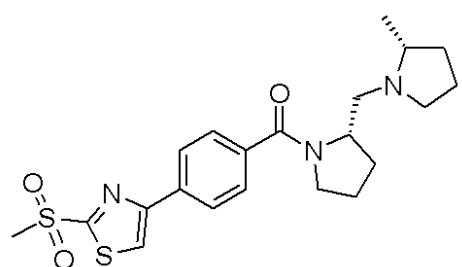
手順 N : 4 - チアゾール - 2 - イル - 安息香酸、リチウム塩 ( C A S 2 6 6 3 6 9 - 4 9 - 7 ) 、及び ( S ) ( + ) - 1 - ( 2 - ピロリジニルメチル ) ピロリジンから出発し、手順 P に実質的に類似した方法で標記化合物を調製する。 M S ( E S + ) 3 4 2 . 3

[ 0 1 4 4 ]

## 寒施例 2 4

[ 4 - ( 2 - メタンスルホニル - チアゾール - 4 - イル ) - フェニル ] - [ 2 - ( S ) - ( 2 - ( R ) - メチル - ピロリジン - 1 - イルメチル ) - ピロリジン - 1 - イル ] - メタノン

【化 2 4 0 】



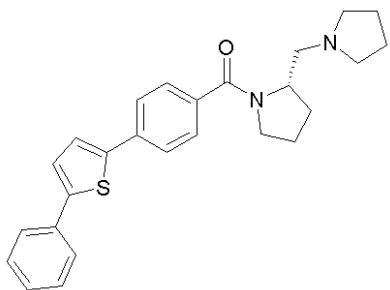
4 - ( 2 - メタンスルホニル - チアゾール - 4 - イル ) - 安息香酸メチルエステル及び 2 - ( R ) - メチル - 1 - ( 2 - ( S ) - ピロリジニルメチル ) ピロリジンから出発し、 手順 N 及び手順 P に実質的に類似した方法で標記化合物を調製する。 M S ( E S + ) 4 3 4 , 1 3 。

〔 0 1 4 5 〕

## 実施例 2.5

[ 4 - ( 5 - フェニル - チオフェン - 2 - イル ) - フェニル ] - ( ( S ) - 2 - ピロリジン - 1 - イルメチル - ピロリジン - 1 - イル ) - メタノン

【化 2 4 1 】



手順Q：窒素下におけるトルエン（5 mL）、水（1 mL）、及びエタノール（1.5 mL）中の4-（2-ピロリジン-1-イルメチル-ピロリジン-1-カルボニル）-フェニルブロミド（100 mg, 0.297 mmol）、炭酸ナトリウム（94.4 mg, 0.890 mmol）、及び5-フェニル-2-チエニルボロン酸（302 mg, 1.48 mmol）の攪拌溶液に、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（0）（34.3 mg, 0.030 mmol）を添加する。反応物を48時間加熱還流する。反応物を冷却し、SCX-2カートリッジ（10 g）に結合する。そのカートリッジをカートリッジの当量分のジメチルホルムアミド、及びカートリッジの1倍量のメタノールで洗浄

10

20

30

40

50

する。メタノール中 2 M アンモニアを使用してその生成物を溶離する。そのアンモニア / メタノール溶液を、Genevac (登録商標) HT 4 上で蒸発させる。試料を prep - LCMS で更に精製する。得られるアセトニトリル / 水画分を結合させ、Genevac (登録商標) を使用して 15 mg の無色の油 (12%) を蒸発させる。MS (ES+) 417.2

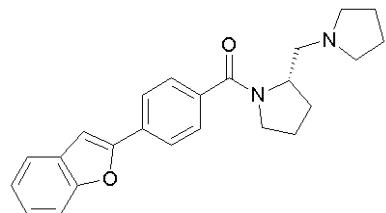
【 0 1 4 6 】

## 実施例 2 6

(4-ベンゾフラン-2-イル-フェニル)-((S)-2-ピロリジン-1-イルメチル-ピロリジン-1-イル)-メタノン

【化 2 4 2】

10



2 - ベンゾフランボロン酸及び 4 - ( 2 - ピロリジン - 1 - イルメチル - ピロリジン - 1 - カルボニル ) - フェニルブロマイドから出発し、手順 Q に実質的に類似した方法で標記化合物 5.2 mg ( 4.7 % ) を調製する。 MS ( E S + ) 375.2

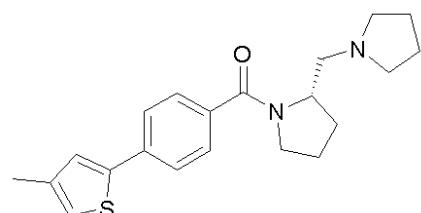
[ 0 1 4 7 ]

20

## 実施例 2.7

[ 4 - ( 4 - メチル - チオフェン - 2 - イル ) - フェニル ] - ( ( S ) - 2 - ピロリジン - 1 - イルメチル - ピロリジン - 1 - イル ) - メタノン

【化 2 4 3 】



30

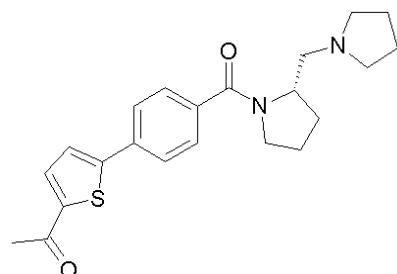
4 - メチル - 2 - チオフェンボロン酸及び 4 - ( 2 - ピロリジン - 1 - イルメチル - ピロリジン - 1 - カルボニル ) - フェニルプロマイドから出発し、手順 Q に実質的に類似した方法で標記化合物 70 mg ( 67 % ) を調製する。 MS ( E S + ) 355.2

[ 0 1 4 8 ]

### 寒施例 2 8

1 - { 5 - [ 4 - ( ( S ) - 2 - ピロリジン - 1 - イルメチル - ピロリジン - 1 - カルボニル ) - フェニル ] - チオフェン - 2 - イル } - エタノン

【化 2 4 4】



40

5 - アセチル - 2 - チオフェンボロン酸及び 4 - ( 2 - ピロリジン - 1 - イルメチル - ピロリジン - 1 - カルボニル ) - フェニルプロマイドから出発し、手順 Q に実質的に類似した方法で標記化合物 4.2 mg ( 3.7 % ) を調製する。 M S ( E S + ) 383.2

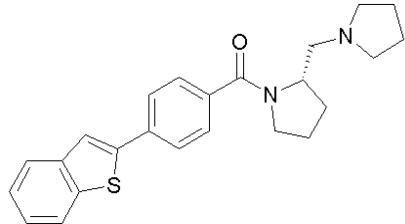
【 0 1 4 9 】

50

## 実施例 2 9

4 - ベンゾ [ b ] チオフェン - 2 - イル - フェニル ) - ( ( S ) - 2 - ピロリジン - 1 - イルメチル - ピロリジン - 1 - イル ) - メタノン  
【化 245】

【化 2 4 5 】



10

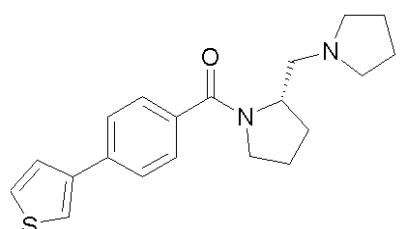
2 - ベンゾチオフェンボロン酸及び 4 - ( 2 - ピロリジン - 1 - イルメチル - ピロリジン - 1 - カルボニル ) - フェニルプロマイドから出発し、手順 Q に実質的に類似した方法で標記化合物 4.0 mg ( 3.4 % ) を調製して得る。MS ( ESI + ) 391.2

【 0 1 5 0 】

### 寒施例 3 0

((S)-2-ピロリジン-1-イルメチル-ピロリジン-1-イル)-(4-チオフェン-3-イル-フェニル)-メタノン

【化 2 4 6 】



20

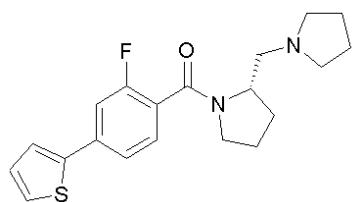
3 - チオフェンボロン酸及び 4 - ( 2 - ピロリジン - 1 - イルメチル - ピロリジン - 1 - カルボニル ) - フェニルプロマイドから出発し、手順 Q に実質的に類似した方法で標記化合物 5.6 mg ( 5.6 % ) を調製する。 M S ( E S + ) 341.2

【 0 1 5 1 】

### 实施例 3 1

( 2 - フルオロ - 4 - チオフェン - 2 - イル - フェニル ) - ( ( S ) - 2 - ピロリジン - 1 - イルメチル - ピロリジン - 1 - イル ) - メタノン

【化 2 4 7 】



40

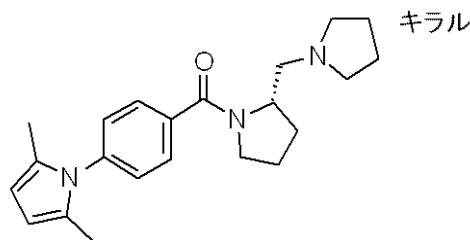
2 - チオフェンボロン酸及び (4 - プロモ - 2 - フルオロ - フェニル) - ((S) - 2 - ピロリジン - 1 - イルメチル - ピロリジン - 1 - イル) - メタノンから出発し、手順 Q に実質的に類似した方法で標記化合物を調製する。 29 mg (58%) MS (ES+) 359.1

【 0 1 5 2 】

### 実施例 3 2

[ 4 - ( 2 , 5 - ジメチル - ピロール - 1 - イル ) - フェニル ] - ( 2 - ( S ) - ピロリジン - 1 - イルメチル - ピロリジン - 1 - イル ) - メタノン

## 【化248】



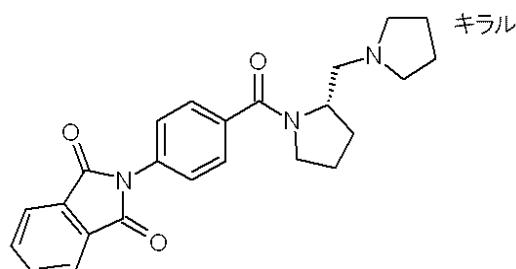
手順 R : 151 mg の 4 - ( 2 , 5 - ジメチル - ピロール - 1 - イル ) - 安息香酸 ( C A S 15898 - 26 - 7 ) ( 0 . 7 mmol ) 、 154 mg の ( S ) ( + ) - 1 - ( 2 - ピロリジニルメチル ) ピロリジン ( 1 . 0 mmol ) 、 及び 720 mg の PS - カルボジイミド ( 1 . 0 mmol , mmol / g = 1 . 32 ) を、ジクロロメタン中の 5 . 0 mL の 5 % の DMF の入った 7 mL のバイアルに入れる。そのバイアルを覆い、一晩室温において振る。反応混合物を濾過し、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>で洗浄する。濾液を、N<sub>2</sub>ガス下で濃縮する。粗生成物を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー ( MeOH 中の CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> : 2 M の NH<sub>3</sub> = 40 : 1 ) に加えて生成物を得る。68.2 mg。収率 28 %。MS ( E S + ) : 352 の ( M + H )<sup>+</sup>。

## 【0153】

## 実施例33

( S ) - 2 - [ 4 - ( 2 - ピロリジン - 1 - イルメチル - ピロリジン - 1 - カルボニル ) - フェニル ] - イソインドール - 1 , 3 - ジオン

## 【化249】



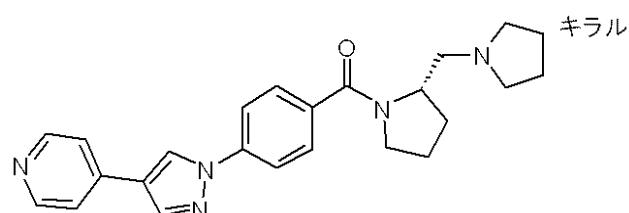
手順 R に実質的に類似した方法で、N - ( 4 - カルボキシフェニル ) フタルイミド酸 ( C A S レジストリー番号 5383 - 82 - 4 ) から標記化合物を調製する。MS ( E S + ) 404。

## 【0154】

## 実施例34

( S ) - [ 4 - ( 4 - ピリジン - 4 - イル - ピラゾール - 1 - イル ) - フェニル ] - ( 2 - ピロリジン - 1 - イルメチル - ピロリジン - 1 - イル ) - メタノン

## 【化250】



手順 R に実質的に類似した方法で、4 - ( 4 - ピリジン - 4 - イル - ピラゾール - 1 - イル ) 安息香酸から標記化合物を調製する。MS ( E S + ) 402。

## 【0155】

## 実施例35

( S ) - { 4 - [ 4 - ( 4 - クロロ - フェニル ) - ピラゾール - 1 - イル ] - フェニル } - ( 2 - ピロリジン - 1 - イルメチル - ピロリジン - 1 - イル ) - メタノン

10

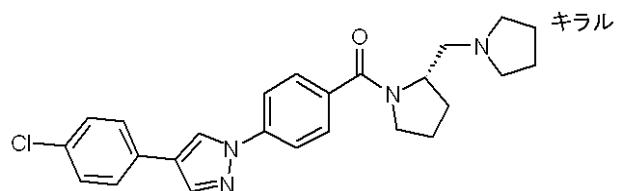
20

30

40

50

## 【化251】



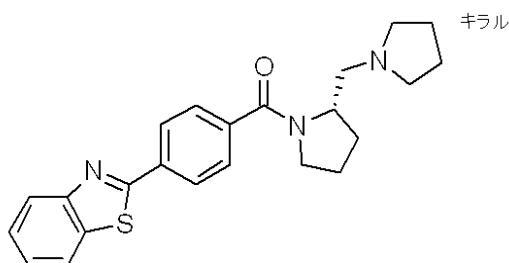
手順 R に実質的に類似した方法で、4 - [ 4 - ( 4 - クロロフェニル ) - ピラゾール - 1 - イル ] 安息香酸から標記化合物を調製する。MS ( E S + ) 435。

## 【0156】

## 実施例 3 6

( S ) - ( 4 - ベンゾチアゾール - 2 - イル - フェニル ) - ( 2 - ピロリジン - 1 - イルメチル - ピロリジン - 1 - イル ) - メタノン

## 【化252】



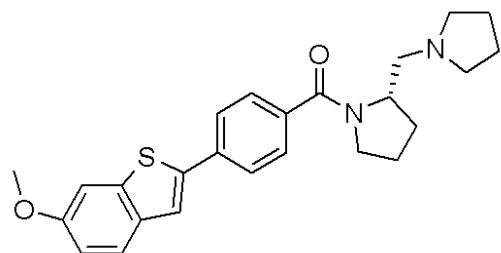
手順 R に実質的に類似した方法で、4 - ベンゾチアゾール - 2 - イル - 安息香酸 ( CAS 2182 - 78 - 7 ) から標記化合物を調製する。MS ( E S + ) 392。

## 【0157】

## 実施例 3 7

( S ) - [ 4 - ( 6 - メトキシ - ベンゾ [ b ] チオフェン - 2 - イル ) - フェニル ] - ( 2 - ピロリジン - 1 - イルメチル - ピロリジン - 1 - イル ) - メタノン

## 【化253】



手順 R に実質的に類似した方法で、4 - ( 6 - メトキシ - ベンゾ [ b ] チオフェン - 2 - イル ) - 安息香酸 ( CAS 588730 - 73 - 8 ) から標記化合物を調製する。MS ( E S + ) 421。

## 【0158】

## 実施例 3 8

( S ) - ( 2 - ピロリジン - 1 - イルメチル - ピロリジン - 1 - イル ) - ( 4 - [ 1 , 2 , 3 ] チアジアゾール - 4 - イル - フェニル ) - メタノン

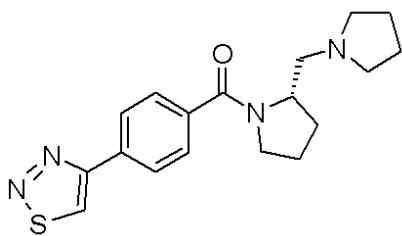
10

20

30

40

【化 2 5 4】



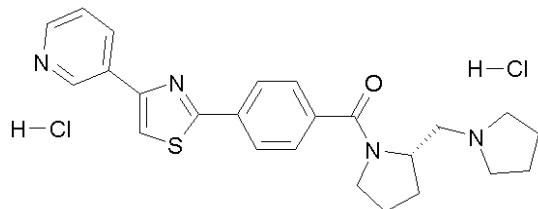
手順 R に実質的に類似した方法で、4-(1,2,3-チアジアゾール-4-イル)安息香酸 (C A S 18799-31-1) から標記化合物を調製する。M S (E S +) 343。

〔 0 1 5 9 〕

### 実施例 3 9

[ 4 - ( 4 - ピリジン - 3 - イル - チアゾール - 2 - イル ) - フェニル ] - ( 2 - ピロリジン - 1 - イルメチル - ピロリジン - 1 - イル ) - メタノン ; 二塩化水素化物

【化 2 5 5】



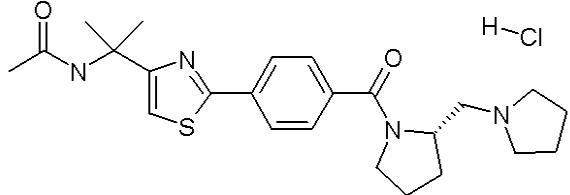
手順 S : ナトリウム - 4 - ( 4 - ピリジン - 3 - イル - チアゾール - 2 - イル ) - 安息香酸 ( 0 . 2 0 1 g , 0 . 6 6 1 m m o l ) を、塩化オキサリル ( 1 . 3 2 2 m m o l , 0 . 1 1 6 m L ) 及び 1 0 マイクロリットルのジメチルホルムアミド 1 2 m L のトルエンにおいてにおいてスラリーに変換する。混合物を 2 分間加熱還流し、2 時間、大気温度で攪拌する。反応物を油性の固体に濃縮し、ジクロロメタンで練和する。そのジクロロメタンを油性の酸クロリド中間体に濃縮し、精製を行なわずに使用する。酸クロリドをジクロロメタンに溶解し、( S ) - ( + ) - 1 - ( 2 - ピロリジニル - メチル ) ピロリジン ( A l d r i c h ) ( 0 . 0 8 m m o l , 0 . 0 1 3 5 m L ) 及びピリジン ( 0 . 2 m m o l , 0 . 0 1 7 m L ) の混合物に添加して 2 0 分間攪拌する。反応物を酢酸エチルで希釈し、重炭酸ナトリウム水溶液で洗浄する。有機物を分離し、硫酸ナトリウムを介して乾燥して濾過して油に濃縮する。油は、1 : 1 ヘキサン / ジエチルエーテルで練和し、純粋な遊離塩基の固体得る。遊離塩基は、1 m L のメタノールに溶解し、ジエチルエーテル中の 1 M の H C l 0 . 1 5 m L を添加して濃縮し、標記化合物を得る。 M S ( m / e ) 4 1 9 . 2 ( M + 1 )

〔 0 1 6 0 〕

## 实施例 4 0

N - ( 1 - メチル - 1 - { 2 - [ 4 - ( 2 - ピロリジン - 1 - イルメチル - ピロリジン - 1 - カルボニル ) - フェニル ] - チアゾール - 4 - イル } - エチル ) - アセトアミド；  
塩酸塩

【化 2 5 6 】



手順 T : 4 - [ 4 - ( 1 - アセチルアミノ - 1 - メチル - エチル ) - チアゾール - 2 - イル ] - 安息香酸 ( 0 . 0 9 9 g , 0 . 3 2 5 m m o l ) 、 N - メチルモルホリン ( 1 .

0 mmol, 0.110 mL) 及び 2-クロロ-4,6-ジメトキシ-[1,3,5]トリアジン (0.88 g, 0.5 mmol) をフラスコに入れ、6 mL ジクロロメタンに溶解する。反応物を 40 分間攪拌し、(S)-(+) - 1-(2-ピロリジニル-メチル)ピロリジン (0.069 g, 0.45 mmol) を添加して 1.5 時間攪拌する。反応物を酢酸エチルで希釈し、重炭酸ナトリウム水溶液で洗浄する。有機物を分離し、硫酸ナトリウムを介して乾燥して濾過し、次に、油状残渣に濃縮する。残渣を 3:1 ジエチルエーテル/ヘキサンで練和し、乾燥して純粋な遊離塩基を得る。遊離塩基を 1 mL のジクロロメタンに溶解し、ジエチルエーテル中の 1 M の HCl を添加して純粋な標記化合物を析出する。MS (m/e) 441.3 (M+1)

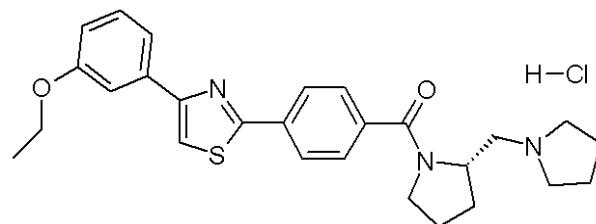
【0161】

10

実施例 4-1

{4-[4-(3-エトキシ-フェニル)-チアゾール-2-イル]-フェニル}-(2-ピロリジン-1-イルメチル-ピロリジン-1-イル)-メタノン；塩酸塩

【化257】



20

手順 U : 4-[4-(3-エトキシ-フェニル)-チアゾール-2-イル]-安息香酸 (0.05 g, 0.154 mmol) [2-プロモ-1-(3-エトキシ-フェニル)-エタノン (CAS 103793-40-4) 及び 4-チオカルバモイル安息香酸エチルエステルを使用して、中間体調製 2-1 及び中間体調製 2-2 で詳述される手順と同様の方法で得られる] を 3 mL のジメチルホルムアミド及び 1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチル-カルボジイミド塩酸塩 (0.03 g, 0.157 mmol) に溶解し、(S)-(+) - 1-(2-ピロリジニル-メチル)ピロリジン (0.023 g, 0.150 mmol) を添加して大気温度で 18 時間攪拌する。反応物を酢酸エチルで希釈し、重炭酸ナトリウム溶液、食塩水で連続して洗浄する。有機物を分離し、硫酸ナトリウムを介して乾燥して濾過し、粗残渣に濃縮する。残渣を、逆相クロマトグラフィーで精製する。精製された物質を 0.5 mL のメタノールに溶解し、ジエチルエーテル中の 1 M の HCl を添加し、標記化合物を得る。MS (m/e) 462.5 (M+1)

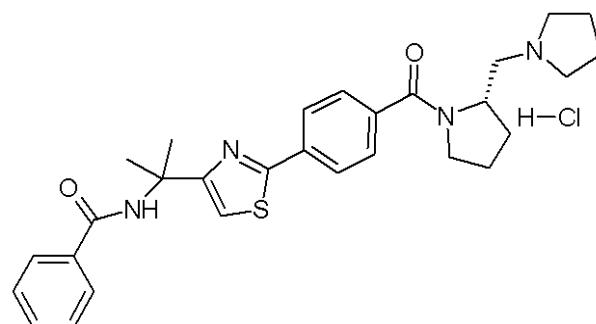
30

【0162】

実施例 4-2

N-(1-メチル-1-{2-[4-(2-ピロリジン-1-イルメチル-ピロリジン-1-カルボニル)-フェニル]-チアゾール-4-イル}-エチル)-ベンズアミド塩酸塩

【化258】



40

ナトリウム-4-[4-(1-ベンゾイルアミノ-1-メチル-エチル)-チアゾール-2-イル]-安息香酸を使用し、手順 T に見られる方法に従って、標記化合物を実質的

50

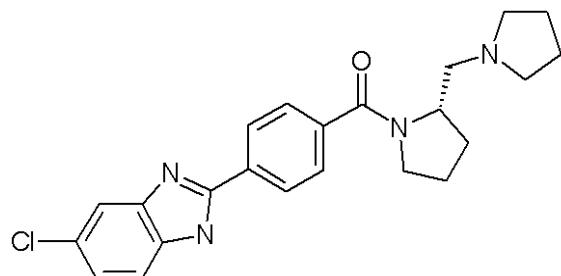
に調製する。MS (m/e) : 503.3 (M + 1)

【0163】

実施例43

[4 - (5 - クロロ - 1H - ベンゾイミダゾール - 2 - イル) - フェニル] - (2 - ピロリジン - 1 - イルメチル - ピロリジン - 1 - イル) - メタノン

【化259】



10

ジクロロメタン (0.10M) 中の (S) - (+) - 1 - (2 - ピロリジニルメチル) ピロリジン (1.0mmol) 及び n - メチルモルホリン (1.0mmol) の攪拌溶液に、ジクロロメタンに希釈される 4 - (5 - クロロ - 1H - ベンゾイミダゾール - 2 - イル) - ベンゾイルクロリド (1.0mmol) からの生成物をゆっくり添加する。室温で 2 時間、反応物を攪拌する。その後、10% イソプロパノール / ジクロロメタンによって抽出しながら、重炭酸ナトリウム飽和水溶液で反応物を洗浄する。有機物を真空濃縮する。メタノール中 2M アンモニア及びジクロロメタンで溶解するラジアルクロマトグラフィーで精製する。MS (m/e) : 409.3 (M + 1)

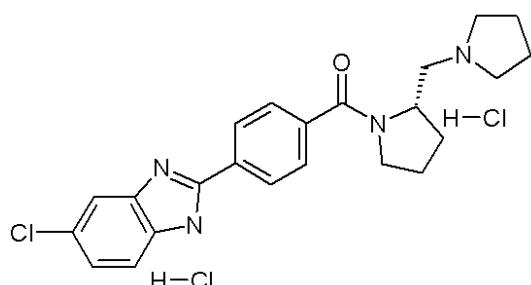
20

【0164】

実施例44

[4 - (5 - クロロ - 1H - ベンゾイミダゾール - 2 - イル) - フェニル] - (2 - ピロリジン - 1 - イルメチル - ピロリジン - 1 - イル) - メタノン二塩化水素化物塩

【化260】



30

最少量のジクロロメタンに [4 - (5 - クロロ - 1H - ベンゾイミダゾール - 2 - イル) - フェニル] - (2 - ピロリジン - 1 - イルメチル - ピロリジン - 1 - イル) - メタノン二塩化水素化物塩を溶解し、溶液が濁るまで 1M の塩酸をエーテルに添加する。1 : 1 エーテル / ヘキサンを加え、真空下で濃縮してその塩を得る。MS (m/e) : 409.3 (M + 1)

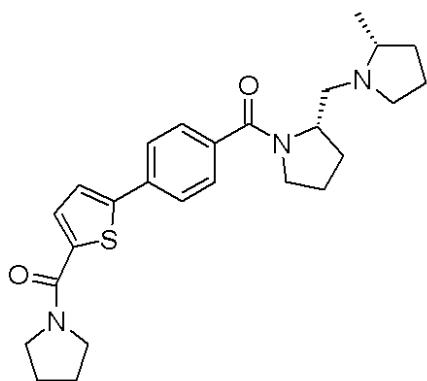
40

【0165】

実施例45

[2 - (S) - (2 - (R) - メチル - ピロリジン - 1 - イルメチル) - ピロリジン - 1 - イル] - {4 - [5 - (ピロリジン - 1 - カルボニル) - チオフェン - 2 - イル] - フェニル} - メタノン

## 【化261】



10

[2-(S)-(2-(R)-メチル-ピロリジン-1-イルメチル)-ピロリジン-1-イル]-[4-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-フェニル]-メタノン(398mg, 1.0mmol)及び(5-ブロモ-チオフェン-2-イル)-ピロリジン-1-イル-メタノン(CAS 326875-64-3)261mg, 1.0mmol)を使用して、一般手順Aに実質的に類似した方法で標記化合物150mgを調製して得る。(34%収率)。MS(ES+)452.2(M+H)<sup>+</sup>

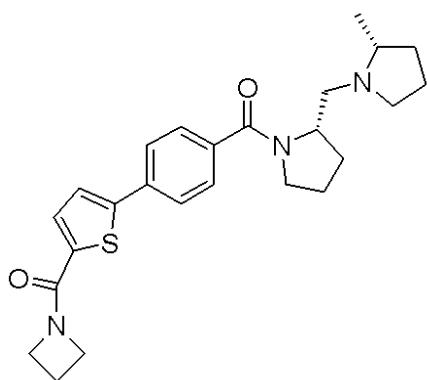
## 【0166】

20

## 実施例46

{4-[5-(アゼチジン-1-カルボニル)-チオフェン-2-イル]-フェニル}-[2-(S)-(2-(R)-メチル-ピロリジン-1-イルメチル)-ピロリジン-1-イル]-メタノン

## 【化262】



30

[2-(S)-(2-(R)-メチル-ピロリジン-1-イルメチル)-ピロリジン-1-イル]-[4-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-フェニル]-メタノン(367mg, 0.92mmol)及びアゼチジン-1-イル-(5-ブロモ-チオフェン-2-イル)-メタノン(226mg, 0.92mmol)を使用して、一般手順Aに実質的に類似した方法で標記化合物80mgを調製して得る。(21%収率)。MS(ES+)438.3(M+H)<sup>+</sup>

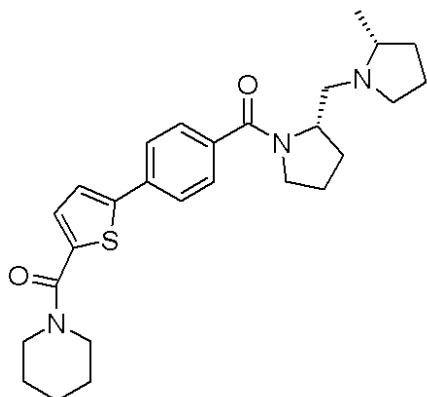
40

## 【0167】

## 実施例47

[2-(S)-(2-(R)-メチル-ピロリジン-1-イルメチル)-ピロリジン-1-イル]-{4-[5-(ピペリジン-1-カルボニル)-チオフェン-2-イル]-フェニル}-メタノン

【化 2 6 3】



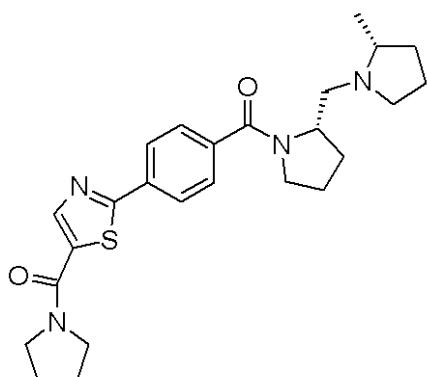
[ 2 - ( S ) - ( 2 - ( R ) - メチル - ピロリジン - 1 - イルメチル ) - ピロリジン - 1 - イル ] - [ 4 - ( 4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - [ 1 , 3 , 2 ] ジオキサボロラン - 2 - イル ) - フェニル ] - メタノン ( 550 mg , 1.4 mmol ) 及び ( 5 - ブロモ - チオフェン - 2 - イル ) - ピペリジン - 1 - イル - メタノン ( CAS 626242 - 11 - 3 ) ( 315 mg , 1.2 mmol ) を使用して、一般手順 A に実質的に類似した方法で標記化合物 260 mg を調製して得る。 ( 48 % 収率 )。 MS ( ESI ) 466 . 2 ( M + H )<sup>+</sup>

( 0 1 6 8 )

### 実施例 4 8

[ 2 - ( S ) - ( 2 - ( R ) - メチル - ピロリジン - 1 - イルメチル ) - ピロリジン - 1 - イル ] - { 4 - [ 5 - ( ピロリジン - 1 - カルボニル ) - チアゾール - 2 - イル ] - フェニル } - メタノン

【化 2 6 4】



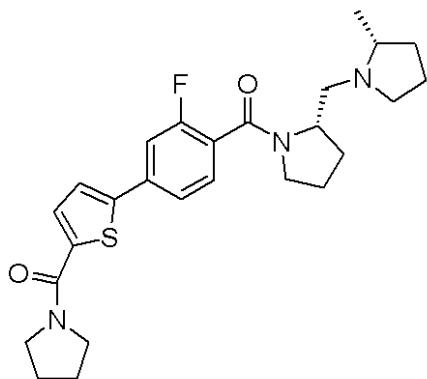
[2-(S)-(2-(R)-メチル-ピロリジン-1-イルメチル)-ピロリジン-1-イル]-[4-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-フェニル]-メタノン(199mg, 0.5mmol)及び(2-ブロモ-チアゾール-5-イル)-ピロリジン-1-イル-メタノン(120mg, 0.46mmol)を使用して、一般手順Aに実質的に類似した方法で標記化合物30mgを調製して得る。(14%収率)。MS(ES+) 453.3 (M+H)<sup>+</sup>

〔 0 1 6 9 〕

### 実施例 4 9

{ 2 - フルオロ - 4 - [ 5 - ( ピロリジン - 1 - カルボニル ) - チオフェン - 2 - イル ] - フェニル } - [ 2 - ( S ) - ( 2 - ( R ) - メチル - ピロリジン - 1 - イルメチル ) - ピロリジン - 1 - イル ] - メタノン

【化 2 6 5】



[ 2 - フルオロ - 4 - ( 4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - [ 1 , 3 , 2 ] ジオキサボロラン - 2 - イル ) - フェニル ] - [ 2 - ( S ) - ( 2 - ( R ) - メチル - ピロリジン - 1 - イルメチル ) - ピロリジン - 1 - イル ] - メタノン ( 408 mg , 0.98 mmol ) 及び ( 5 - プロモ - チオフェン - 2 - イル ) - ピロリジン - 1 - イル - メタノン を使用して、一般手順 A に実質的に類似の方法で標記化合物を調製する。 ( C A S 326875 ) ( 256 mg )

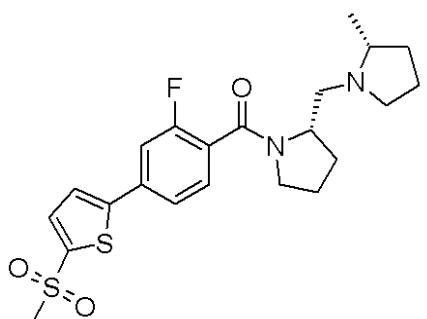
MS 470 . 2 (M + H) +

〔 0 1 7 0 〕

## 実施例 5 0

[ 2 - フルオロ - 4 - ( 5 - メタンスルホニル - チオフェン - 2 - イル ) - フェニル ]  
- [ 2 - ( S ) - ( 2 - ( R ) - メチル - ピロリジン - 1 - イルメチル ) - ピロリジン -  
1 - イル ] - メタノン

【化 2 6 6 】



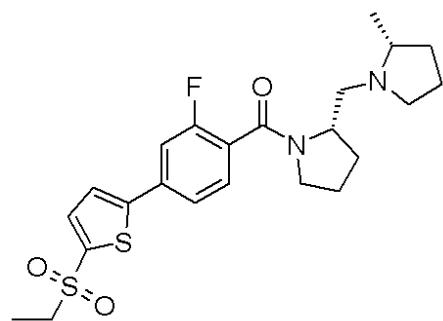
[2-フルオロ-4-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボラン-2-イル)-フェニル]-[2-(S)-(2-(R)-メチル-ピロリジン-1-イルメチル)-ピロリジン-1-イル]-メタノン(458mg, 1.1mmol)及び(CAS 2160-61-4)(255mg, 1.0mmol)(CAS 2160-61-4)(255mg, 1.0mmol)を使用して、一般手順Aに実質的に類似した方法で標記化合物350mgを調製して得る(78%収率)。MS(ES+)451.2(M+H)<sup>+</sup>

【 0 1 7 1 】

## 実施例 5 1

[ 4 - ( 5 - エタンスルホニル - チオフェン - 2 - イル ) - 2 - フルオロ - フェニル ]  
- [ 2 - ( S ) - ( 2 - ( R ) - メチル - ピロリジン - 1 - イルメチル ) - ピロリジン -  
1 - イル ] - メタノン

## 【化267】



10

[2-フルオロ-4-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-フェニル]-[2-(S)-(2-(R)-メチル-ピロリジン-1-イルメチル)-ピロリジン-1-イル]-メタノン(458mg, 1.1mmol)及び2-プロモ-5-エタンスルホニル-チオフェン(255mg, 1.0mmol)を使用して、一般手順Aに実質的に類似した方法で標記化合物165mgを調製して得る(35%収率)。MS(ES+) 465.2 (M+H)<sup>+</sup>

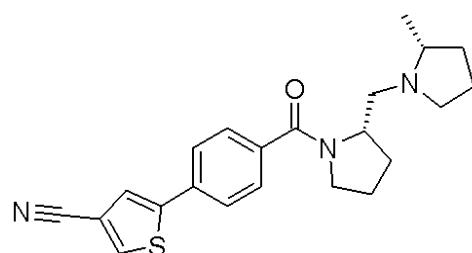
## 【0172】

## 実施例52

5-[4-[2-(S)-(2-(R)-メチル-ピロリジン-1-イルメチル)-ピロリジン-1-カルボニル]-フェニル]-チオフェン-3-カルボニトリル

20

## 【化268】



[2-(S)-(2-(R)-メチル-ピロリジン-1-イルメチル)-ピロリジン-1-イル]-[4-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-フェニル]-メタノン(351mg, 0.88mmol)及び5-ヨード-チオフェン-3-カルボニトリル(CAS 18800-02-7)(165mg, 0.88mmol)を使用して、一般手順Aに実質的に類似した方法で標記化合物100mgを調製して得る(30%収率)。MS(ES+) 380.2 (M+H)<sup>+</sup>

30

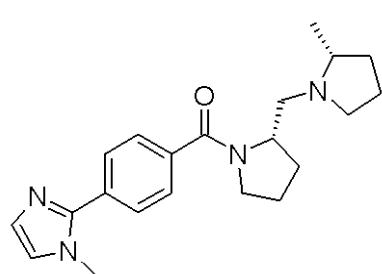
## 【0173】

## 実施例53

[4-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)-フェニル]-[2-(S)-(2-(R)-メチル-ピロリジン-1-イルメチル)-ピロリジン-1-イル]-メタノン

40

## 【化269】



[2-(S)-(2-(R)-メチル-ピロリジン-1-イルメチル)-ピロリジン-

50

1 - イル] - [ 4 - ( 4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - [ 1 , 3 , 2 ] ジオキサボロラン - 2 - イル) - フェニル] - メタノン ( 439 mg , 1.1 mmol ) 及び 2 - ブロモ - 1 - メチル - 1H - イミダゾール ( CAS 16681 - 59 - 7 ) ( 161 mg , 1.0 mmol ) を使用して、一般手順 A に実質的に類似した方法で標記化合物 39 mg を調製して得る。 ( 11 % 収率 )。 MS ( ES+ ) 353.2 ( M+H )<sup>+</sup>

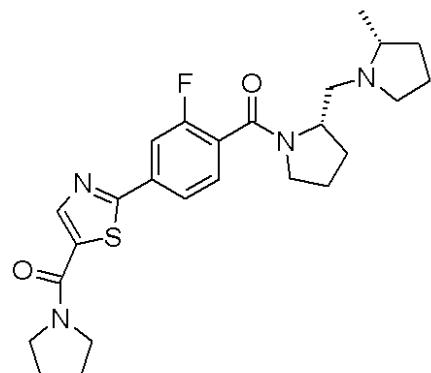
## 【0174】

## 実施例 54

{ 2 - フルオロ - 4 - [ 5 - ( ピロリジン - 1 - カルボニル ) - チアゾール - 2 - イル ] - フェニル } - [ 2 - ( S ) - ( 2 - ( R ) - メチルピロリジン - 1 - イルメチル ) - ピロリジン - 1 - イル ] - メタノン

10

## 【化270】



20

[ 2 - フルオロ - 4 - ( 4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - [ 1 , 3 , 2 ] ジオキサボロラン - 2 - イル ) - フェニル [ 2 - ( S ) - ( 2 - ( R ) - メチル - ピロリジン - 1 - イルメチル ) - ピロリジン - 1 - イル ] - メタノン ( 354 mg , 0.85 mmol ) 及び ( 2 - ブロモ - チアゾール - 5 - イル ) - ピロリジン - 1 - イル - メタノン ( 222 mg , 0.85 mmol ) を使用して、一般手順 A に実質的に類似した方法で標記化合物 130 mg を調製して得る ( 32 % 収率 )。 MS ( ES+ ) 471.3 ( M+H )<sup>+</sup>

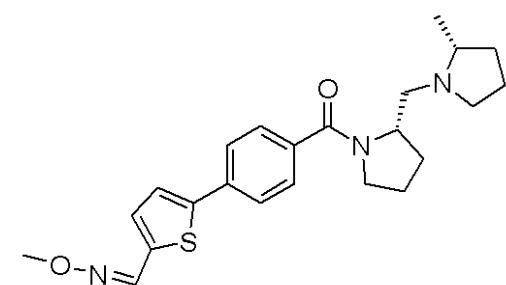
## 【0175】

## 実施例 55

5 - { 4 - [ 2 - ( S ) - ( 2 - ( R ) - メチル - ピロリジン - 1 - イルメチル ) - ピロリジン - 1 - カルボニル ] - フェニル } - チオフェン - 2 - カルバルデヒド - メチル - オキシム

30

## 【化271】



40

[ 2 - ( S ) - ( 2 - ( R ) - メチル - ピロリジン - 1 - イルメチル ) - ピロリジン - 1 - イル ] - [ 4 - ( 4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - [ 1 , 3 , 2 ] ジオキサボロラン - 2 - イル ) - フェニル ] - メタノン ( 351 mg , 0.88 mmol ) 及び 2 - ブロモ - チアゾール - 5 - カルバルデヒド - メチル - オキシム ( 176 mg , 0.80 mmol ) を使用して、一般手順 A に実質的に類似した方法で標記化合物 166 mg を調製して得る ( 59 % 収率 )。 MS ( ES+ ) 412.3 ( M+H )<sup>+</sup>

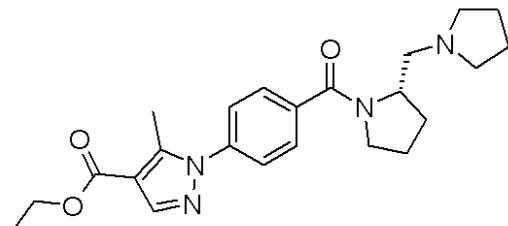
## 【0176】

## 実施例 56

50

5 - メチル - 1 - [ 4 - ( 2 - ( S ) - ピロリジン - 1 - イルメチル - ピロリジン - 1 - カルボニル ) - フェニル ] - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸エチルエステル L - 酒石酸塩

【化 272】



10

ジメチルホルムアミド (15 mL) 中のエチル 1 - (4 - カルボキシフェニル) - 5 - メチル - ピラゾール - 4 - カルボン酸塩 (548 mg, 2 mmol e)、(S) - (+) - 1 - (2 - ピロリジニル - メチル) ピロリジン (308 mg, 2 mmol e)、TBTU (700 mg, 2.2 mmol e)、及びトリエチルアミン (300 mg, 3 mmol e) の混合物を室温で 6 時間攪拌する。水を加え、酢酸エチルで抽出して生成物を得る。溶媒を水で洗浄し、乾燥して真空蒸発させる。生成物は、ジクロロメタン中の 10% メタノールで抽出して、シリカゲル上のクロマトグラフィーで精製する。メタノール中の L - 酒石酸を使用して生成物を標記化合物に転換する。MS (m/e) : 411.2 (M + 1)。

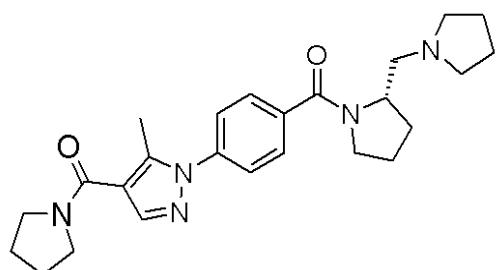
20

【0177】

実施例 57

{ 5 - メチル - 1 - [ 4 - ( 2 - ( S ) - ピロリジン - 1 - イルメチル - ピロリジン - 1 - カルボニル ) - フェニル ] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル } - ピロリジン - 1 - イル - メタノン

【化 273】



30

実施例 56 (270 mg, 0.66 mmol e) からの 5 - メチル - 1 - [ 4 - ( 2 - ( S ) - ピロリジン - 1 - イルメチル - ピロリジン - 1 - カルボニル ) - フェニル ] - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸エチルエステルを、メタノール水溶液中の水酸化リチウムを使用して加水分解し、得られるリチウム塩を凍結乾燥によって回収する。リチウム塩、ピロリジン (140 mg, 2 mmol e)、TBTU (325 mg, 1 mmol e)、及びトリエチルアミン (212 mg, 2 mmol e) をジメチルホルムアミド (10 mL) に溶解し、混合物を 18 時間攪拌する。反応物を水で希釈して酢酸エチルで抽出し、水で洗浄して乾燥状態になるまで乾燥して蒸発させた。生成物を、ジクロロメタン中の 10% のメタノールを使用して、シリカゲル上のクロマトグラフィーで精製し、標記化合物を酢酸エチルから結晶化して回収した。MS (m/e) : 436.3 (M + 1)。

40

【0178】

本発明の薬理学的な塩は、一般に式 I 又は式 II の化合物を、等モル又は過剰量の酸又は塩基と反応させて形成される。反応物質は一般に、共溶媒、例えば酸付加塩の場合、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、メタノール、エタノール、イソプロパノール、ベンゼン等、或いは、塩基付加塩の場合、水、アルコール、若しくは例えばジクロロメタンのようなクロロ化溶媒中で混合される。塩は通常、約 1 時間～約 10 日以内に溶液から析

50

出され、濾過又は従来の他の方法により単離される。

【0179】

薬理学的な酸付加塩の形成に通常使用される酸は、例えば塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸、リン酸等の無機酸、並びに例えばp-トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、シュウ酸、p-ブロモフェニルスルホン酸、炭酸、コハク酸、クエン酸、酒石酸、安息香酸、酢酸等の有機酸である。好ましい薬理学的な酸付加塩は、例えば塩酸、臭化水素酸及び硫酸のような鉱酸と共に形成された塩、並びに例えばマレイン酸、酒石酸、及びメタンスルホン酸のような有機酸と共に形成された塩である。

【0180】

薬理学的な塩基付加塩の形成に通常使用される塩基は、例えばアンモニウム又はアルカリ若しくはアルカリ土類金属の水酸化物、炭酸塩、重炭酸塩等の無機塩基である。従って、本発明の塩を製造するに有用な塩基には、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化アンモニウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、重炭酸ナトリウム、重炭酸カリウム、水酸化カルシウム、炭酸カルシウム等が含まれる。カリウム塩及びナトリウム塩の形態が特に好ましい。

【0181】

スキーム、製造及び手順の反応を実施する最適時間は、従来のクロマトグラフ技術により反応の進行を監視することによって決定される。更に、本発明の反応は、例えばアルゴン、又は特に窒素のような不活性雰囲気下で実施することが好ましい。溶媒の選択は、その溶媒が進行中の反応に対して不活性であり、反応物を十分に溶解して所望の反応を達成させる限り、一般的に重要ではない。化合物は、続く反応に使用する前に単離及び精製することが好ましい。数種の化合物は、その形成中に反応溶液から結晶化する場合があり、その後濾過により収集するか、又は反応溶媒を抽出、蒸発若しくはデカンテーションにより除去する。式I又は式IIの中間体及び最終生成物は、所望であれば、例えば再結晶化、又は例えばシリカゲル若しくはアルミナ等の固体支持体上のクロマトグラフィーのような通常の技術を用いて、更に精製してもよい。

【0182】

当業者は全ての置換基が全ての反応条件に適合するものではないことを理解するであろう。これらの化合物は、合成中、都合のよい時点で周知の方法により保護又は修飾される。

【0183】

式I又は式IIの化合物は、投与前に単位剤形に製剤化されることが好ましい。従って、本発明の更なる別の実施形態は、式I又は式IIの化合物と、一種又は二種以上の薬理学的に許容できる担体、希釈剤又は賦形剤とを含有する医薬組成物である。本発明の医薬組成物は、周知かつ容易に入手可能な成分を使用して、周知の手順により製造される。化合物は、経口投与されることが好ましい。医薬製剤は、単位剤形にあることが好ましい。この形態にて、製剤は、適切な量、例えば所望の目的を達成するための有効量の活性成分を含有する、適切な寸法の単位用量に更に分割される。

【0184】

一般に、製剤の単位用量中に含まれる本発明の活性組成物の量は、特定の用途に従って、約0.01mg～約1,000mg、好ましくは約0.01～約950mg、より好ましくは約0.01～約500mg、一般には約1～約250mgの間で変化又は調整される。使用される実際の用量は、患者の年齢、性別、体重及び治療する症状の重篤さに応じて変更することができる。そのような技術は、当業者に周知である。一般的には、活性成分を含有するヒト用の経口剤形は、一日に1回又は2回投与される。

【0185】

有用性

式I又は式IIの化合物は、ヒスタミンH3受容体のアンタゴニスト又はインバースアゴニストとして有効であり、従ってH3受容体の活性を阻害する。より詳細には、これら化合物は、ヒスタミンH3受容体の選択的アンタゴニスト又はインバースアゴニストである

10

20

30

40

50

。選択的アンタゴニスト又はインバースアゴニストとして、式 I 又は式 I I の化合物は、肥満症及び他の摂食に関連した疾患、並びに認知障害を含むがこれらに限定されない、ヒスタミン H 3 受容体の不活性化に応答する疾病、疾患、又は症状の治療に有用である。 H 3 R の選択的アンタゴニスト又はインバースアゴニストは、脳のヒスタミンレベル及びおそらく他のモノアミンのレベルを上昇させる結果、食物消費を阻害すると共に末梢的結果を最小限にすると仮定される。多数の H 3 R アンタゴニストが公知であるが、肥満症又は認知障害の満足すべき薬として証明されているものは全く存在しない。ヒスタミンがエネルギー恒常性に重要な役割を果たしているとの証拠が益々増大している。視床下部内で神経伝達物質として作用するヒスタミンは、食欲を阻害した。ヒスタミンは、多数の細胞型で見られるほぼ普遍的なアミンであり、 G タンパク共役受容体 ( G P C R ) のファミリーと共に役する。このファミリーは、それによりヒスタミンが受容体の分布に基づいて異なる細胞応答を誘導することができる機構を提供する。 H 1 R 及び H 2 R の両方は幅広く分布している。 H 3 R は、主として脳内、特に視床及び尾状核内に発現する。 H 3 R は、脳の摂食中枢内にて高密度で発現することが発見された。最近、新規なヒスタミン受容体 G P R v 5 3 が確認されている。 G P R v 5 3 は、末梢白血球中に高いレベルで見出されているが、脳内において、ある研究者は低いレベルでのみ確認されているが、他の研究者は脳内で確認することができない。しかしながら、 H 3 R 周辺で開始された薬物発見のいずれの取り組みにおいても、 G P R v 5 3 及び他のサブタイプを考慮する必要がある。

## 【 0186 】

本発明の化合物は、 [ 3 H ] メチルヒスタミンをリガンドとして使用する H 3 R 結合アッセイに基づいた、競合的阻害シンチレーション近接アッセイ ( S P A ) を用いて容易に評価され得る。 H E K を含むがこれに限定されない安定な細胞株を、 H 3 R をコードする c D N A でトランスフェクトして、結合アッセイに使用する膜を調製することができる。このヒスタミン受容体サブタイプに関する技術を、以下 ( ヒスタミン受容体サブタイプ膜の調製 ) に説明する。

## 【 0187 】

( ヒスタミン受容体サブタイプ膜の調製 ) に説明されているように単離された膜を、 [ 3 5 S ] G T P S 機能アッセイに使用した。 [ 3 5 S ] G T P S の膜に対する結合は、アゴニスト活性を示す。式 I 又は式 I I の本発明の化合物について、アゴニストの存在下で結合阻害能を試験した。また、同一のトランスフェクト細胞株を、 H 3 R アゴニストがホルスコリン - 活性化 c A M P 合成を阻害する c A M P アッセイにおいて使用した。式 I 又は式 I I の化合物について、アゴニストの存在下でホルスコリン刺激 c A M P 合成を行なう能力を試験した。

## 【 0188 】

## ヒスタミン受容体サブタイプ膜の調製

## A . H 1 R 膜の調製

ヒトヒスタミン 1 受容体 ( H 1 R ) のための c D N A を、 C M V プロモーター ( p c D N A 3 . 1 ( + ) 、 I n v i t o g e n ) を含む哺乳動物の発現ベクター内にクローニ化し、 F u G E N E トランスフェクション試薬 ( R o c h e D i a g n o s t i c s 社 ) を使用して H E K 2 9 3 細胞内にトランスフェクトした。 G 4 1 8 ( 5 0 0  $\mu$  / m l ) を使用してトランスフェクト細胞を選択した。選択に耐えたコロニーを増殖させ、放射性リガンド結合アッセイに基づくシンチレーション近接アッセイ ( S P A ) を用いて、 9 6 - ウエル皿内で増殖した細胞に対するヒスタミン結合を試験した。即ち、個々の選択されたクローニを発現している細胞を、ウエルに 2 5 , 0 0 0 細胞にて播種し、 4 8 時間増殖させることにより ( 3 7 、 5 % C O 2 ) 、 9 6 - ウエル皿 ( クリアボトムプレート ( C o s t a r ) 、 # 3 6 3 2 ) 内でコンフルエントな単層として増殖させた。増殖培地を除去し、ウエルを P B S ( - C a 2 + 又は M g 2 + ) で 2 回濯いだ。全結合のために、 5 0 m M トリス - H C L ( アッセイバッファ ) 、 p H 7 . 6 、 1 m g 小麦胚芽レクチン S P A ビーズ ( A m e r s h a m P h a r m a c i a B i o t e c h 、 # R P N Q 0 0 0 1 ) 、及び 0 . 8 n M 3 H - ピリラミン ( N e t - 5 9 4 、 N E N ) を含有する S P A 反応

10

20

30

40

50

内(1 ウエル当たり総容積 = 200  $\mu$ l)で細胞をアッセイした。アステミゾール(10  $\mu$ M、Sigma # A 6 4 2 4)を適切なウエルに加えて、非特異的結合を測定した。プレートをF a s C a lでカバーし、室温で120分間インキュベートした。インキュベートの後、プレートを1,000 rpm(800 g以下)にて室温で10分間、遠心分離した。プレートをW a l l a c T r i l u x 1 4 5 0マイクロベータシンチレーションカウンター内で計数した。結合が陽性の数個のクローンを選択し、単一のクローン(H 1 R 4 0)を用いて、結合試験のための膜を調製した。10 g以下の細胞ペレットを30 mlアッセイバッファに再懸濁させ、ボルテックスにより混合し、(4で40,000 g)10分間遠心分離した。ペレットの再懸濁、ボルテックス、及び遠心分離は、更に2回繰り返した。最終的な細胞ペレットを30 mlに再懸濁し、ポリトロン組織ホモジナイザーでホモジナイズした。Coomassie Plusプロテインアッセイ試薬(P i e r c e)を用いてタンパク質を決定した。SPA受容体-結合アッセイにて、1ウエルにつき5  $\mu$ gのタンパク質を使用した。

#### 【0189】

##### B . H 2 R 膜の調製

上述したようにヒトヒスタミン2受容体のためのcDNAをクローン化、発現及びHEK 293細胞内にトランスフェクトした。細胞に結合しているヒスタミンを、上述したSPAによりアッセイした。全結合のために、50 mMトリス-HCL(アッセイバッファ)、pH 7.6、1 mg小麦胚芽レクチンSPAビーズ(Amersham Pharmacia Biotech、# R P N Q 0 0 0 1)、及び6.2 nM 3H-チオチジン(Net-594、NEN)を含有するSPA反応内(1ウエル当たり総容積 = 200  $\mu$ l)で細胞をアッセイした。シメチジン(10  $\mu$ M、Sigma # 4 5 2 2)を適切なウエルに加えて、非特異的結合を測定した。

#### 【0190】

結合が陽性のいくつかのクローンを選択し、単一のクローン(H 2 R 1 0)を用いて、結合試験のための膜を調製した。SPA受容体-結合アッセイにて、1ウエルにつき5  $\mu$ gのタンパク質を使用した。

#### 【0191】

##### C . H 3 R 膜の調製

ヒトヒスタミン3受容体のためのcDNAを、上記の(A H 1 R膜の調製)に説明したようにクローン化、及び発現させた。G 4 1 8(500  $\mu$ /ml)を使用してトランスフェクト細胞を選択し、増殖させ、上述したSPAによりヒスタミン結合を試験した。全結合のために、50 mMトリス-HCL(アッセイバッファ)、pH 7.6、1 mg小麦胚芽レクチンSPAビーズ(Amersham Pharmacia Biotech、# R P N Q 0 0 0 1)、及び1 nM(3H)-n--メチルヒスタミン(NEN、NET 1 0 2 7)を含有する、上述したSPA反応内(ウエル当たり総容量 = 200  $\mu$ l)で細胞をアッセイした。チオベリミドを加えて、非特異的結合を測定した。結合が陽性の数個のクローンを選択し、単一のクローン(H 3 R 8)を用いて、上述した結合試験のための膜を調製した。SPA受容体-結合アッセイにて、1ウエルにつき5  $\mu$ gのタンパク質を使用した。

#### 【0192】

##### D . G P R v 5 3 膜の調製

ヒトG P R v 5 3受容体のためのcDNAを、上記の(A H 1 R膜の調製)に説明したようにクローン化し発現させた。トランスフェクト細胞を選択し、ヒスタミン結合を試験し、選択した。HEK 293 G P R v 5 3 5 0細胞を、5% F B S及び500  $\mu$ g/ml G 4 1 8で補充したD M E M / F 1 2(G i b c o)内でコンフルエントまで増殖させ、D e l b e c c oのP B S(G i b c o)で洗浄し、スクレーピングにより回収した。全細胞をポリトロン組織ホモジナイザーより結合バッファ、50 mMトリスpH 7.5中でホモジナイズした。細胞溶解物50  $\mu$ gを、96ウエル皿内において、結合バッファ中で3 nM(3H)ヒスタミン及び化合物と共に室温で2時間インキュベートした。A t

o m t e c セルハーベスターを用いて、グラスファイバーフィルター (Perkin Elmer) を介して溶解物を濾過した。融解するシンチレーターシート (Perkin Elmer) を用いて、フィルターを Wallac Trilux 1450 マイクロベータシンチレーションカウンターにおいて 5 分間計数した。

【0193】

薬理学的な結果

cAMP E L I S A

上述したように調製した HEK293 H3R8 細胞を 50,000 細胞 / ウエルの密度にて播種し、5% FBS 及び 500 ug / ml G418 で補充した DMEM / F12 (Gibco) 中で一夜増殖させた。翌日、組織培地を除去し、4 mM 3-イソブチル 1-メチルキサンチン (Sigma) を含有する 50 μl 細胞培地で代替して、室温で 20 分間インキュベートした。50 μl の細胞培地にアンタゴニストを加えて、室温で 20 分間インキュベートした。次に、 $1 \times 10^{-10}$  ~  $1 \times 10^{-5}$  M の用量応答における R (-) メチルヒスタミン ( RBI ) を 50 μl 細胞培地中にてウエルに加え、室温で 5 分間インキュベートした。次いで、20 μM ホルスコリン (Sigma) を含有する 50 μl の細胞培地を各ウエルに加え、室温で 20 分間インキュベートした。組織培地を除去し、細胞を 0.1 M HCl に溶解し、cAMP を E L I S A (Assay Designs, Inc.) により測定した。

【0194】

[35S] GTP [S] 結合アッセイ

アゴニスト存在下での H3R 膜に対する [35S] GTP [S] 結合の阻害に関して、選択された化合物のアンタゴニスト活性を試験した。96-ウエルのプレート (Costar) 内で、2000 u1 の最終容積の 20 mM の HEPES、100 mM の NaCl、5 mM の MgCl<sub>2</sub> 及び 10 uM の GDP、pH 7.4 中にて室温でアッセイを実施した。H3R8 を発現している HEK293 細胞株 (200 ug / ウエル) から単離した膜及び GDP を、50 μl 容積のアッセイバッファ中にて各ウエルに加えた。次いで、アンタゴニストを 50 μl 容積のアッセイバッファ中にてウエルへ加え、室温で 15 分間インキュベートした。次いで、用量応答  $1 \times 10^{-10}$  ~  $1 \times 10^{-5}$  M 又は 100 nM の固定濃度のいすれかのアゴニスト R (-) メチルヒスタミン ( RBI ) を 50 μl 容積のアッセイバッファ中にてウエルに加え、室温で 5 分間インキュベートした。200 pM の最終濃度の GTP [35S] を 50 μl 容積のアッセイバッファ中にて各ウエルに加えた後、20 mg / ml の WGA を被覆した SPA ビーズ (Amersham) 50 μl を加えた。プレートを Wallac Trilux 1450 マイクロベータシンチレーションカウンター内で 1 分間計数した。放射性リガンドの受容体に対する特異的結合を 50% より大きく阻害した化合物を連続的に希釈して K<sub>i</sub> (nM) を決定した。

【0195】

実施例に記載した全化合物は、H3R 結合アッセイにおいて、1 μM を越える H3 受容体に対する親和性を示した。本発明の好ましい化合物は、H3 受容体に対して 200 nM を越える親和性を示した。本発明の最も好ましい化合物は、H3 受容体に対して 20 nM を越える親和性を示した。指定した化合物についての結果を以下に示す。

【0196】

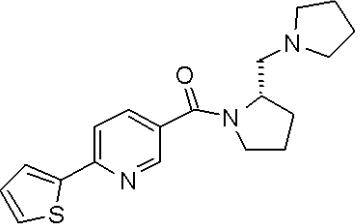
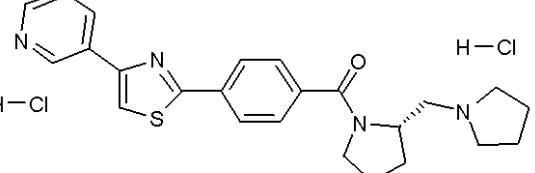
10

20

30

40

【表 2】

| 実施例                                                                               | Ki (nM) |
|-----------------------------------------------------------------------------------|---------|
|  | 13.8    |
|  | 3.1     |
|                                                                                   | 10      |

前記の説明から、当業者は、本発明の基本的特性を確認することができ、その趣旨及び範囲から逸脱することなく、さまざまな使用及び症状に適合するように、本発明のさまざまな改変及び修正することができる。このように、他の実施形態も請求項の範囲内である。

## フロントページの続き

| (51)Int.Cl.               | F I             |
|---------------------------|-----------------|
| C 0 7 D 409/14 (2006.01)  | C 0 7 D 409/14  |
| C 0 7 D 413/14 (2006.01)  | C 0 7 D 413/14  |
| A 6 1 K 31/422 (2006.01)  | A 6 1 K 31/422  |
| A 6 1 K 31/4439 (2006.01) | A 6 1 K 31/4439 |
| C 0 7 D 417/10 (2006.01)  | C 0 7 D 417/10  |
| A 6 1 K 31/427 (2006.01)  | A 6 1 K 31/427  |
| C 0 7 D 417/14 (2006.01)  | C 0 7 D 417/14  |
| C 0 7 D 407/10 (2006.01)  | C 0 7 D 407/10  |
| C 0 7 D 403/10 (2006.01)  | C 0 7 D 403/10  |
| A 6 1 K 31/4035 (2006.01) | A 6 1 K 31/4035 |
| A 6 1 K 31/433 (2006.01)  | A 6 1 K 31/433  |
| A 6 1 K 31/4184 (2006.01) | A 6 1 K 31/4184 |
| A 6 1 K 31/454 (2006.01)  | A 6 1 K 31/454  |
| A 6 1 K 31/4178 (2006.01) | A 6 1 K 31/4178 |

(72)発明者 ドン・リチャード・フィンレイ  
アメリカ合衆国4 6 1 4 2 インディアナ州グリーンウッド、メイシー・ドライブ4 6 4 4番

(72)発明者 テリー・パトリック・フィン  
スイス、ツェーハー-1 2 0 5 ジェニーヴァ、ブルヴァール、サン・ジョルジュ5 8番

(72)発明者 フィリップ・アーサー・ヒップスカインド  
アメリカ合衆国4 6 1 6 3 インディアナ州ニュー・パレスタイン、キャビン・コート4 2 5 5番

(72)発明者 ウィリアム・ジョセフ・ホーンバック  
アメリカ合衆国4 6 0 3 8 インディアナ州フィッシャーズ、ベント・ツリー・レイン1 0 0 6 3番

(72)発明者 シンシア・ダーシニ・ジェスダソン  
アメリカ合衆国4 6 2 2 8 インディアナ州インディアナポリス、フリートウッド・ドライブ1 0 9 0番

(72)発明者 高 桑 貴子  
アメリカ合衆国4 6 2 3 7 インディアナ州インディアナポリス、ジャーマンダー・レイン7 6 5 3番

審査官 熊谷 祥平

(56)参考文献 特表2 0 0 7 - 5 3 0 6 9 8 (JP, A)  
国際公開第0 2 / 0 7 6 9 2 5 (WO, A 1)  
国際公開第0 3 / 0 6 4 4 1 1 (WO, A 1)

## (58)調査した分野(Int.Cl. , DB名)

C07D 401/14  
A61K 31/4025  
A61K 31/4035  
A61K 31/4178  
A61K 31/4184  
A61K 31/422  
A61K 31/427  
A61K 31/433  
A61K 31/4439  
A61K 31/454

A61P 3/04  
A61P 25/00  
C07D 403/10  
C07D 407/10  
C07D 409/10  
C07D 409/14  
C07D 413/14  
C07D 417/10  
C07D 417/14  
CAplus(STN)  
REGISTRY(STN)