

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第5271087号

(P5271087)

(45) 発行日 平成25年8月21日 (2013.8.21)

(24) 登録日 平成25年5月17日 (2013.5.17)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 C 237/06	(2006.01)	C O 7 C 237/06	C S P
A 6 1 P 43/00	(2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 1 1
A 6 1 P 25/04	(2006.01)	A 6 1 P 25/04	
A 6 1 P 25/00	(2006.01)	A 6 1 P 25/00	
A 6 1 P 25/08	(2006.01)	A 6 1 P 25/08	

請求項の数 28 (全 90 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2008-546171 (P2008-546171)
 (86) (22) 出願日 平成18年11月29日 (2006.11.29)
 (65) 公表番号 特表2009-521417 (P2009-521417A)
 (43) 公表日 平成21年6月4日 (2009.6.4)
 (86) 国際出願番号 PCT/EP2006/011443
 (87) 国際公開番号 W02007/071311
 (87) 国際公開日 平成19年6月28日 (2007.6.28)
 審査請求日 平成21年8月31日 (2009.8.31)
 (31) 優先権主張番号 05028147.6
 (32) 優先日 平成17年12月22日 (2005.12.22)
 (33) 優先権主張国 欧州特許庁 (EP)

(73) 特許権者 504082069
 ニューロン・ファーマシューティカルズ・
 エッセ・ビー・アー
 イタリア国、イー・20091・プレツソ (ミラノ)、ピア・エル・アリオスト、21
 (74) 代理人 100103920
 弁理士 大崎 勝真
 (74) 代理人 100114188
 弁理士 小野 誠
 (74) 代理人 100140523
 弁理士 渡邊 千尋
 (74) 代理人 100119253
 弁理士 金山 賢教
 (74) 代理人 100124855
 弁理士 坪倉 道明

最終頁に続く

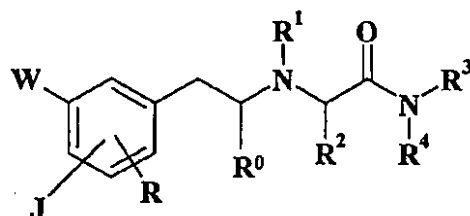
(54) 【発明の名称】 カルシウム及び／又はナトリウムチャネル調節物質としての2-フェニルエチルアミノ誘導体

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

場合によっては (i f t h e c a s e)、単一の鏡像異性体もしくはジアステレオ異性体としての、又はその混合物としての、一般式 I の化合物、あるいは医薬として許容されるその塩

【化1】



I

10

[式中、

(a)

J が、エチルアミノ鎖に関してパラ位の A - [(C H 2) n - O] r - 基であり { 式中、

n は 1 であり、

r は 1 であり、

A は、フルオロ基で置換されたフェニルである }、

W がメトキシであり、

20

R が水素であり、
 R^0 が水素であり、
 R^1 は水素；(C₁ - C₄) アルキル、シクロプロピルメチル、ベンジル、又はヘテロシクリルメチル { ヘテロシクリル基はメトキシ基で置換されていても良いフラニル、テトラヒドロフラニル及びピリジニルから選択される } であり、
 R^2 は水素、(C₁ - C₄) アルキル、又はフェニルであり、
 R^3 は水素、又は(C₁ - C₄) アルキルであり、
 R^4 は水素、アミノ、ジメチルアミノ及びピロリジニル { ピロリジニルは、メチル基で置換されていても良い } から選択される基で置換されていても良い(C₁ - C₄) アルキルであり、又は
 R^3 と R^4 が、隣接する窒素原子と一緒に、ピロリジニルもしくはモルホリニル環を形成する；あるいは

10

(b)

J が水素であり、
W が A - [(CH₂)_n - O]_r - 基であり { 式中、
n は 1 であり、
r は 1 であり、
A は、(C₁ - C₄) アルキル；又はフルオロ基で置換されたフェニルである }、
R が水素であり、
 R^0 が水素であり、
 R^1 が、フラニルメチル又はテトラヒドロフラニルメチルであり、
 R^2 が水素であり、
 R^3 が水素又は(C₁ - C₄) アルキルであり、
 R^4 が、水素；又はアミノ及びジメチルアミノから選択される基で置換されていても良い(C₁ - C₄) アルキルである }。

20

【請求項 2】

前記 (b) のグループにおいて、
J が水素であり、
W が A - [(CH₂)_n - O]_r - 基であり { 式中、
n は 1 であり、
r は 1 であり、
A は (C₁ - C₄) アルキルである }、
R が水素であり、
 R^0 が水素であり、
 R^1 がフラニルメチル又はテトラヒドロフラニルメチルであり、
 R^2 が水素であり、
 R^3 が水素又は(C₁ - C₄) アルキルであり、
 R^4 が (C₁ - C₄) アルキルである、
場合によっては、単一の鏡像異性体としての、もしくはジアステレオ異性体としての、又はその混合物としての、請求項 1 に記載の化合物、あるいは医薬として許容されるその塩。

30

40

【請求項 3】

2 - [[2 - [4 - (3 - フルオロ - ベンジルオキシ) - 3 - メトキシ - フェニル] - エチル] - イソブチルアミノ] - N - メチル - アセトアミド
2 - [[2 - [4 - (3 - フルオロ - ベンジルオキシ) - 3 - メトキシ - フェニル] - エチル] - (テトラヒドロフラン - 3 - イルメチル) アミノ] - N - メチル - アセトアミド
2 - [[2 - [4 - (3 - フルオロ - ベンジルオキシ) - 3 - メトキシ - フェニル] - エチル] - ベンジルアミノ] - N, N - ジメチル - アセトアミド
2 - [2 - [4 - (3 - フルオロ - ベンジルオキシ) - 3 - メトキシ - フェニル] - エ

50

チルアミノ] - N, N - ジメチル - 2 - フェニル - アセトアミド

2 - [2 - [4 - (3 - フルオロ - ベンジルオキシ) - 3 - メトキシ - フェニル] - エチルアミノ] - 1 - (モルホリン - 4 - イル) - 2 - フェニル - エタノン

2 - [[2 - [4 - (3 - フルオロ - ベンジルオキシ) - 3 - メトキシ - フェニル] - エチル] - ベンジルアミノ] - 1 - (ピロリジン - 1 - イル) - エタノン

2 - [[2 - [4 - (3 - フルオロ - ベンジルオキシ) - 3 - メトキシ - フェニル] - エチル] - ベンジルアミノ] - N - (2 - アミノ - 2 - メチル - プロピル) - アセトアミド

2 - [[2 - [4 - (3 - フルオロ - ベンジルオキシ) - 3 - メトキシ - フェニル] - エチル] - ベンジルアミノ] - N - (2 - ジメチルアミノ - エチル) - アセトアミド

10

2 - [[2 - [4 - (3 - フルオロ - ベンジルオキシ) - 3 - メトキシ - フェニル] - エチル] - ベンジルアミノ] - N - [2 - (1 - メチル - ピロリジン - 2 - イル) エチル] - アセトアミド

2 - [[2 - [4 - (3 - フルオロ - ベンジルオキシ) - 3 - メトキシ - フェニル] - エチル] - (シクロプロピルメチル) アミノ] - N - エチルアセトアミド

2 - [[2 - [3 - (3 - フルオロ - ベンジルオキシ) - フェニル] - エチル] - (フラン - 2 - イルメチル) アミノ] - N - (2 - ジメチルアミノ - エチル) - アセトアミド

2 - [[2 - [3 - (3 - フルオロ - ベンジルオキシ) - フェニル] - エチル] - (フラン - 2 - イルメチル) アミノ] - N - (2 - アミノ - 2 - メチル - プロピル) - アセトアミド

20

2 - [[2 - [(3 - ブトキシ - フェニル)] - エチル] - (テトラヒドロフラン - 3 - イルメチル) アミノ] - N, N - ジメチル - アセトアミド

2 [[2 - [4 - (3 - フルオロ - ベンジルオキシ) - 3 - メトキシ - フェニル] - エチル] - (シクロプロピルメチル) アミノ] - N - メチル - アセトアミド

(S) - 2 - [2 - [4 - (3 - フルオロ - ベンジルオキシ) - 3 - メトキシ - フェニル] - エチルアミノ] - N - メチル - 4 - メチル - パレラアミド

2 - [[2 - [4 - (3 - フルオロ - ベンジルオキシ) - 3 - メトキシ - フェニル] - エチル] - (フラン - 3 - イルメチル) アミノ] - N - メチル - アセトアミド

2 - [[2 - [4 - (3 - フルオロ - ベンジルオキシ) - 3 - メトキシ - フェニル] - エチル] - ベンジルアミノ] - N - エチル - アセトアミド及び

30

2 - [[2 - [4 - (3 - フルオロ - ベンジルオキシ) - 3 - メトキシ - フェニル] - エチル] - (6 - メトキシ - ピリジン - 3 - イルメチル) アミノ] - N - メチル - アセトアミド

から選択される、場合によっては、単一の鏡像異性体、又はその混合物としての請求項 1 に記載の化合物あるいは医薬として許容されるその塩。

【請求項 4】

2 - [[2 - (3 - ブトキシ - フェニル) - エチル] - (テトラヒドロフラン - 3 - イルメチル) アミノ] - N, N - ジメチル - アセトアミド、あるいは医薬として許容されるその塩である請求項 3 に記載の化合物。

【請求項 5】

40

[]_D = - 10 °、c = 0.1、MeOH (20) である単一の鏡像異性体、もしくは []_D = + 10 °、c = 0.1、MeOH (20) である単一の鏡像異性体、又はその任意の割合の混合物、あるいは医薬として許容されるその塩である請求項 4 に記載の化合物。

【請求項 6】

医薬として許容される塩が塩酸塩である請求項 1 ~ 5 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 7】

2 - [[2 - (3 - ブトキシ - フェニル) - エチル] - (テトラヒドロフラン - 3 - イルメチル) アミノ] - N, N - ジメチル - アセトアミド塩酸塩である請求項 6 に記載の化合物。

50

【請求項 8】

医薬品の製造のための、請求項 1 ~ 7 のいずれか一項に記載の化合物の使用。

【請求項 9】

電位開口型カルシウム及び / 又はナトリウムチャネルの機能不全によって引き起こされる障害に対するカルシウム及び / 又はナトリウムチャネル調節物質として活性である医薬品の製造のための、請求項 1 ~ 7 のいずれか一項に記載の化合物の使用。

【請求項 10】

前記障害が、神経因性とう痛、慢性痛、急性痛、頭痛、神経症状、認知障害、精神障害、任意の体内システムに影響を及ぼす炎症過程、胃腸管障害、尿生殖器障害、眼疾患、肝疾患、心血管障害及び神経変性疾患からなる群より選択される請求項 9 に記載の使用。

10

【請求項 11】

前記認知障害および精神障害が、双極性障害、精神病、不安および耽溺からなる群より選択される請求項 10 に記載の使用。

【請求項 12】

神経因性とう痛、慢性痛及び急性痛を治療するための医薬品の製造のための、請求項 1 ~ 7 のいずれか一項に記載の化合物の使用。

【請求項 13】

神経疾患を治療するための医薬品の製造のための、請求項 1 ~ 7 のいずれか一項に記載の化合物の使用。

【請求項 14】

前記神経疾患が頭痛である請求項 13 に記載の使用。

20

【請求項 15】

神経症状を治療するための医薬品の製造のための、請求項 1 ~ 7 のいずれか一項に記載の化合物の使用。

【請求項 16】

前記神経症状がてんかんである請求項 15 に記載の使用。

【請求項 17】

認知障害及び精神障害を治療するための医薬品の製造のための、請求項 1 ~ 7 のいずれか一項に記載の化合物の使用。

【請求項 18】

電位開口型カルシウム及び / 又はナトリウムチャネルの機能不全によって引き起こされる障害を治療するための医薬品の製造のための、請求項 1 ~ 7 のいずれか一項に記載の化合物の使用。

30

【請求項 19】

前記障害が、任意の体内システムに影響を及ぼす炎症過程、胃腸管障害、尿生殖器障害、眼疾患、肝疾患、心血管障害及び神経変性疾患からなる群より選択される請求項 18 に記載の使用。

【請求項 20】

電位開口型カルシウム及び / 又はナトリウムチャネルの機能不全によって引き起こされる障害に対するカルシウム及び / 又はナトリウムチャネル調節物質として活性である医薬品の製造のための、請求項 1 ~ 7 のいずれか一項に記載の化合物の使用であって、電位開口型カルシウム及び / 又はナトリウムチャネルの機能不全によって引き起こされている異常に苦しむ患者の治療に有効な前記化合物の薬用量が MAO 阻害活性を示さず、又はかなり低い MAO 阻害活性しか示さないことを特徴とする、前記使用。

40

【請求項 21】

前記障害が、神経因性とう痛、慢性痛、急性痛、頭痛、神経症状、認知障害、精神障害、任意の体内システムに影響を及ぼす炎症過程、胃腸管障害、尿生殖器障害、眼疾患、肝疾患、心血管障害及び神経変性疾患からなる群より選択される請求項 20 に記載の使用。

【請求項 22】

前記認知障害および精神障害が、双極性障害、精神病、不安および耽溺からなる群より

50

選択される請求項 2 1 に記載の使用。

【請求項 2 3】

医薬として許容される賦形剤と一緒に、活性成分として請求項 1 ～ 7 のいずれか一項に記載の化合物を含む、医薬組成物。

【請求項 2 4】

更なる治療薬を含む、請求項 2 3 に記載の医薬組成物。

【請求項 2 5】

鎮痛剤、抗けいれん薬、抗そう病薬および抗統合失調症薬用の医薬の製造のための請求項 4 ～ 7 のいずれか 1 項に記載の化合物の使用。

【請求項 2 6】

医薬として許容される塩が塩酸塩である、請求項 2 5 に記載の医薬の製造のための請求項 4 ～ 7 のいずれか 1 項に記載の化合物の使用。

【請求項 2 7】

MAO 酵素の阻害の利点がないか、又は MAO 抑制性副作用が負の制限を課す、電位開口型カルシウム及び / 又はナトリウムチャネルの機能不全によって引き起こされている異常に苦しむ患者の治療における請求項 9 ～ 22 のいずれか 1 項に記載の医薬の製造のための請求項 1 ～ 7 のいずれか 1 項にの化合物の使用。

【請求項 2 8】

MAO 酵素の阻害の利点がないか、又は MAO 抑制性副作用が負の制限を課す、電位開口型カルシウム及び / 又はナトリウムチャネルの機能不全によって引き起こされている異常に苦しむ患者の治療における請求項 9 ～ 22、25 および 26 のいずれか 1 項に記載の医薬の製造のための請求項 4 ～ 7 のいずれか 1 項に記載の化合物の使用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、フェニルエチルアミノ誘導体、薬剤として許容されるその塩、それらを含む薬剤組成物、及びナトリウム及び / 又はカルシウムチャネル調節物質としてのその使用に関する。

【0002】

本発明の目的であるフェニルエチルアミノ誘導体は、カルシウム及び / 又はナトリウムチャネル調節物質として活性であり、したがって、神経 (neurological) 疾患、精神障害、心血管疾患、炎症性疾患、眼疾患、泌尿生殖器疾患及び胃腸疾患を含めて、ただしこれらだけに限定されない、上記機序が病理学的役割を果たすと記述されている広範囲の病態の防止 軽減及び治療に有用である。

【0003】

本発明の化合物は、上記異常 (affection) の防止、軽減及び / 又は治療に治療上有効である投与量において、MAO 阻害作用が実質的になく、又はかなり低い MAO 阻害作用を示す。

【背景技術】

【0004】

化学的背景

国際公開第 90 / 14334 号は、以下の一般式の一置換 N - フェニルアルキルアルファ - アミノカルボキサミド誘導体、並びに抗てんかん剤、抗パーキンソン薬、神経保護薬、抗うつ薬、鎮けい剤及び / 又は催眠薬としてのその使用を記述している。

【0005】

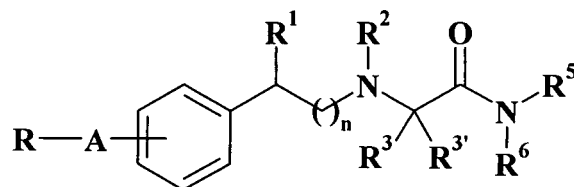
10

20

30

40

【化 2】



式中、

R は、ハロ、(C₁ - C₆) アルキル、(C₁ - C₆) アルコキシ及びトリフルオロメチルから独立に選択される 1 から 4 個の置換基で置換されているいてもよい、(C₁ - C₈)
 アルキル、(C₃ - C₈) シクロアルキル、フリル、チエニル、ピリジル又はフェニル環
 であり、A は - (CH₂)_m - 、 - (CH₂)_p - X - (CH₂)_q - 基 (式中、m は 1
 から 4 の整数であり、p 及び q の一方は 0 であり、他方は 0 であり、又は 1 から 4 の整数
 であり、X は - O - 、 - S - 又は - NR⁴ - (式中、R⁴ は、水素又は (C₁ - C₄) アル
 キルである。) である。) であり、n は 0 又は 1 であり、R¹ 及び R² の各々は独立に
 水素又は (C₁ - C₄) アルキルであり、R³ は水素、ヒドロキシで置換されているてもよ
 い (C₁ - C₄) アルキル、又は上記のように置換されているてもよいフェニルであり、R³
 は水素であり、又は R³ と R³ ' は一緒に (C₃ - C₆) シクロアルキル環を形成し
 、R⁵ 及び R⁶ の各々は独立に水素又は (C₁ - C₆) アルキルである。

【0006】

化合物 2 - [2 - [4 - (3 - クロロベンジルオキシ) - フェニル] - エチルアミノ]
 - アセトアミド、その塩酸塩及びその製剤が、上記特許出願に具体的に記載されている。
 (P . P e v a r e l l o a n d a l . J . M e d . C h e m 1 9 9 8 ,
 4 1 , 5 7 9 - 5 9 0 も参照されたい。)

化合物 (S) - 2 - [2 - [4 - ベンジルオキシ - フェニル] - エチルアミノ] - アセ
 トアミド、(S) - 2 - [2 - [4 - (2 - クロロ (c h o l o r o) ベンジルオキシ)
 - フェニル] - エチルアミノ] - アセトアミド、2 - [2 - (4 - ベンジル - フェニル)
 - エチルアミノ] - アセトアミド及び 2 - [2 - (4 - ベンジルアミノ - フェニル) - エ
 チルアミノ] - アセトアミドは、国際公開第 9 0 / 1 4 3 3 4 号に記載されているが、特
 徴づけられてはいない。

【0007】

国際公開第 0 4 / 0 8 9 3 5 3 号は、サフィナミド (s a f i n a m i d e) ((S)
 - (+) - 2 - [4 - (3 - フルオロ - ベンジルオキシ) - ベンジルアミノ] - プロパン
 アミド)、サフィナミド誘導体又は MAO - B 阻害剤を抗パーキンソン薬と一緒に使用す
 る、パーキンソン病の治療方法及び併用療法を記載している。化合物 2 - [2 - [4 - (3 -
 クロロ - ベンジルオキシ) - フェニル] - エチルアミノ] - アセトアミドは、本発明
 で例示されている。

【0008】

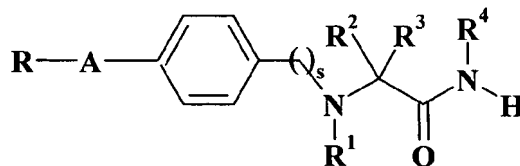
上記化合物は調製もされ、抗けいれん毒剤 (a n t i c o n v u l s i v a n t) とし
 て記述されてもいる (P e v a r e l l o P . , B o n s i g n o r i A . , D
 o s t e r t P . , H e i d e m p e r g h e r F . , P i n c i r o l i V
 . , C o l o m b o M . , M c A r t h u r R . A . , S a l v a t i P .
 , P o s t C , F a r i e l l o R . G . , V a r a s i M . J . M e
 d . C h e m . (1 9 9 8) 4 1 : 5 7 9 - 5 9 0) 。

【0009】

国際公開第 9 9 / 3 5 1 2 5 号は、一般式

【0010】

【化3】



のアルファ - アミノアミド誘導体、及び鎮痛剤としてのその使用を記載している。式中、
Rはフリル、チエニル、ピリジル又はフェニル環であり、Aは - (CH₂)_m -、 - (CH₂)_n - X - 又は - (CH₂)_v - O - 基（式中、mは1から4の整数であり、nは0
であり、又は1から4の整数であり、Xは - S - 又は - NH - であり、vは0であり、又は1から5の整数である。）であり、sは1又は2であり、R¹は水素又は(C₁ - C₄)
アルキルであり、R²及びR³の一方は水素であり、他方は水素であり、又はヒドロキシ若しくはフェニルで置換されていてもよい(C₁ - C₄)アルキルであり、又はR²と
R³は一緒に(C₃ - C₆)シクロアルキル環を形成し、又はR²とR³はどちらもメチルであり、R⁴は水素又はC₁ - C₄アルキルである。

【0011】

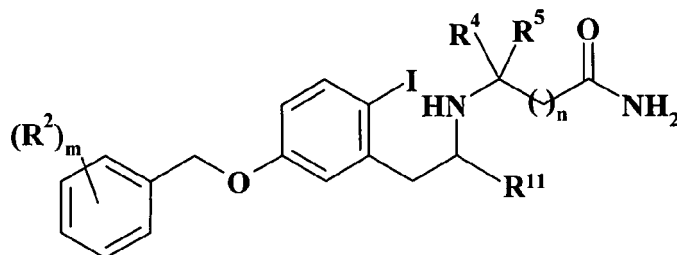
上記特許出願の化合物2 - [2 - [4 - (3 - クロロ - ベンジルオキシ) - フェニル] - エチルアミノ] - プロパンアミドは述べられている。

【0012】

国際公開第03/091219号は、アルツハイマー病及び老年認知症に有用であるモノアミノオキシダーゼB阻害剤としてのイソキノリンの調製における中間体として使用される5 - (ベンジルオキシ) - 2 - (ヨードフェニル) - エチルアミノ誘導体（式XII参照）を記載している。

【0013】

【化4】



式中、とりわけ、mは1、2又は3であり、R²はハロゲン、ハロゲン - (C₁ - C₆)アルキル、シアノ、(C₁ - C₆)アルコキシ又はハロゲン - (C₁ - C₆)アルコキシから選択され、R¹¹は水素であり、nは0、1又は2であり、R⁴及びR⁵は水素、(C₁ - C₆)アルキル、- (CH₂)_p - OR⁸、- (CH₂)_p - SR⁸又はベンジル（式中、pは1又は2であり、R⁸は水素又は(C₁ - C₆)アルキルである。）から独立に選択される。

【0014】

国際公開第99/26614号は、置換2 - (ベンジリアミノ)アセトアミド、及び神経因性とう痛の防止又は改善を含めて、ナトリウムイオンチャネルの遮断に応答性である障害の治療に対するその使用を開示している。

【0015】

国際公開第03/037865号は、一般式

【0016】

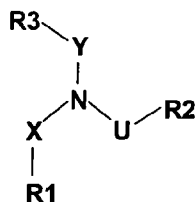
10

20

30

40

【化5】



の癌の治療に有用である化合物に関する。式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 X 、 U 及び Y は、多様な意味を有し得る。前記広範な一般的意味の一部の組合せとしてはフェネチルアミノ誘導体が挙げられるが、本願に記載の化合物は、国際公開第03/037865号には実際に開示されていない。

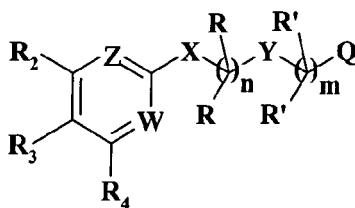
10

【0017】

米国特許5,366,982号(国際公開第92/01675号)は、一般式

【0018】

【化6】



20

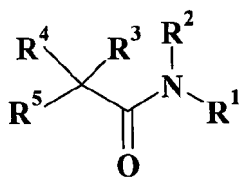
に包含される選択的ロイコトリエン B_4 (LTB_4)拮抗物質の諸性質を有する化合物に関する。式中、 R 、 R' 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 X 、 Y 、 Z 、 W 、 n 、 m 及び Q は、多様な意味を有し得る。前記一般的意味の一部の組合せはフェネチルアミノ誘導体も包含し得るにもかかわらず、本願に記載の化合物は、米国特許5,366,982号には実際に開示されていない。

【0019】

国際公開第98/35957号は、ニューロペプチド Y 受容体の拮抗物質として活性であり、特に肥満治療に有用である、一般式

【0020】

【化7】



のアセトアミド誘導体を開示している。式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 及び R^5 は、多様な意味を有し得る。本願に記載の化合物は、国際公開第98/35957号には実際に開示されていない。

【0021】

EP 1588704Aは、下肢静止不能症候群治療用の(S)-(+)-2-[4-(2-フルオロ-ベンジルオキシ)-ベンジルアミノ]-プロパンアミド、すなわちラルフィンアミド(ralfinamide)を含めた、アルファ-アミノアミド誘導体を開示している。

40

【0022】

国際公開第2005/018627号は、抗炎症治療薬として用いられる、ラルフィンアミドを含めた、アルファ-アミノアミド誘導体を開示している。

【0023】

生物学的背景

カルシウムチャネルは、細胞外液から細胞中へのカルシウムイオンの流入を制御する膜

50

貫通型多サブユニットタンパク質である。一般に、カルシウムチャンネルは、電位依存性であり、電位開口型カルシウムチャンネル (VGCC) と称される。VGCC は、ほ乳動物の神経系全体に存在し、細胞の生存及び機能に重要である細胞内カルシウムイオンレベルを調節する。細胞内カルシウムイオン濃度は、神経伝達物質放出、筋収縮、ペースメーカー作用、ホルモン分泌など、動物における幾つかの重要なプロセスに関係している。中枢神経系 (CNS) ニューロン、末梢神経細胞、並びに骨格筋、心筋、静脈平滑筋及び動脈平滑筋の筋細胞を含めた筋細胞など、動物の全「興奮性」細胞は、電位依存性カルシウムチャンネルを有する。

【0024】

カルシウムチャンネルは、遺伝的、生理的及び薬理学的に異なる多数のサブタイプを有する大きいファミリーである。個々のニューロンによって記録されるカルシウム電流の生物物理学的諸性質に基づいて、2つのスーパーファミリー、すなわち、高いき値活性型 (HV A) と低いき値活性型 (LV A) カルシウムチャンネルが記述されている。L型、P型、Q型、N型、R型と称されるカルシウム電流はHV Aであり、T型と称されるカルシウム電流はLV Aである。特に、「L型」という用語は、大きい単一チャンネルコンダクタンス及び長い開口時間を有するチャンネルに元来使用され、「T型」は、小さい単一チャンネルコンダクタンス及び過渡的開口時間を有するチャンネルに適用された。機能的カルシウムチャンネルの多様性を更に調査して、ニューロンにおいて発現される「N型」チャンネル、及び「P型」チャンネルが特定された。「P型」チャンネルは、小脳プルキンエニューロンにおいて発現される主要な型であり、L型及びN型カルシウムチャンネルの公知遮断薬に対して薬理的に抵抗性である。分子の独自性 (identity) から、10個の異なるカルシウムサブタイプが特定され、クローン化され、発現され、3つのファミリーに分類された。すなわち、Cav 1ファミリー (Cav 1.1、1.2、1.3、1.4) はL型Ca電流に機能的に関係し、Cav 2ファミリー (Cav 2.1、2.2、2.3) はP/Q、N、R型電流に機能的に関係し、Cav 3 (Cav 3.1、3.2、3.3) ファミリーはT型電流に機能的に関係する。

【0025】

カルシウムチャンネルは、ある種の病態に関連すると考えられる。ヒトを含めて、ほ乳動物における種々の循環器疾患の治療に有用である幾つかの化合物は、心臓平滑筋及び/又は血管平滑筋に存在する電圧依存性カルシウムチャンネルの機能を調節することによって、その有益な効果を発揮すると考えられる。カルシウムチャンネルに対して活性を有する化合物は、とう痛の治療にも関係づけられる。特に、神経伝達物質放出の調節を担うN型カルシウムチャンネル (Cav 2.2) は、その組織分布のために、また、幾つかの薬理的試験結果から、侵害受容伝達に重要な役割を果たすと考えられる。N型カルシウムチャンネルは、傷害の神経因性とう痛モデルにおける同側の後角において増加することが見いだされた (Cizkova D., Marsala J., Lukacova N., Marsala M., Jergova S., Orendacova J., Yaksh T.L. Exp. Brain Res. (2002) 147:456-463)。特異的N型カルシウムチャンネル遮断薬は、神経因性とう痛モデル (Matthews E.A., Dickenson A.H. Pain (2001) 92:235-246) において、ホルマリン試験の第二相 (Diaz A., Dickenson A.H. Pain (1997) 69:93-100) において、また、膝関節炎症によって惹起される痛覚過敏 (Nebe J., Vanegas H., Schauble H.G. Exp. Brain Res. (1998) 120:61-69) において、とう痛反応の軽減に有効であることが判明した。N型カルシウムチャンネルを欠く変異マウスは、ホルマリン試験の第二相中のとう痛反応の減少によって見られるように、持続痛に対する反応が低下し (Kim C., Jun K., Lee T., Kim S.S., Mcenery M.W., Chin H., Kim H.L., Park J.M., Kim D.K., Jung S.J., Kim J., Shin H.S. Mol. Cell Neurosci. (2001)

10

20

30

40

50

18:235-245; Hatakeyama S., Wakamori M, Ino M., Miyamoto N., Takahashi E., Yoshinaga T., Sawada K., Imoto K., Tanaka I., Yoshizawa T., Nishizawa Y., Mori Y., Nidome T., Shoji S. Neuroreport (2001) 12:2423-2427)、また、脊髄神経結さつモデルにおける機械的アロディニア及び熱性痛覚過敏の減少によって評価される神経因性とう痛に対する反応が低下することが見いだされた。興味深いことに、これらのマウスは、野生型に比べ不安レベルも低下した (Sae gusa H., Kurihara T., Zong S., Kazuno A., Matsuda Y. Nonaka T., Han W., Toriyama H., Tanabe T., EMBO J. (2001) 20:2349-2356)。とう痛へのN型カルシウムチャネルの関与は、海カタツムリのイモガイ (Conus Magnus) の毒液から誘導されるペプチドであるジコノタイドによって、臨床で (in the clinic) 更に確認された。このペプチドの治療上の使用における制約は、ヒトにおいて髄腔内投与しなければならないことである (Bowersox S.S. and Luther R. Toxicol., (1998) 36:1651-1658)。

【0026】

ナトリウムチャネルは、ニューロンネットワークにおいて、電氣的刺激を細胞及び細胞ネットワーク全体に迅速に伝達し、それによって歩行運動から認知までのより高度なプロセスを調整する重要な役割を果たす。ナトリウムチャネルは、大きい膜貫通タンパク質であり、異なる状態を切り換えて、ナトリウムイオンを選択的に透過させることができる。この過程では、膜を脱分極するのに活動電位が必要であり、したがってこれらのチャネルは電位開口型である。過去数年間で、ナトリウムチャネル、及びナトリウムチャネルと相互作用する薬物の理解がかなり進んだ。

【0027】

電位開口型ナトリウムチャネルは、当初、テトロドトキシンに対するその感受性に基づいて、低ナノモル (テトロドトキシン感受性、TTXs) から高マイクロモル (テトロドトキシン抵抗性、TTXr) に分類された。10種類の異なるナトリウムチャネルサブユニットがこれまでに特定され、Nav1.1からNav1.9に分類された。Nav1.1からNav1.4、Nav1.6及びNav1.7はTTXsであるのに対して、Nav1.5、Nav1.8及びNav1.9はTTXrであり、感受性が異なる。Nav1.1からNav1.3及びNav1.6は主にCNSにおいて発現されるのに対して、Nav1.4及びNav1.5は主に筋肉 (それぞれ骨格筋及び心筋) において発現され、Nav1.8及びNav1.9は小さいDRGにおいて主として発現される。

【0028】

局所麻酔薬、I群抗不整脈薬及び抗けいれん薬を含めて、作用機序の不明な幾つかの薬物が、ナトリウムチャネルコンダクタンスを調節することによって実際に作用することが明らかになった。ニューロンナトリウムチャネル遮断薬は、てんかん (フェニトイン及びカルバマゼピン)、双極性障害 (ラモトリジン) の治療、神経変性の防止、及び神経因性とう痛の軽減に使用されている。ニューロンの興奮を安定化する種々の抗てんかん薬は、神経因性とう痛に有効である (ガバペンチン、カルバマゼピン)。

【0029】

また、ナトリウムチャネル発現又は活性の増加は、幾つかの炎症性とう痛モデルにおいても認められ、炎症性とう痛におけるナトリウムチャネルの役割を示唆している。

【0030】

これら全体の知見によれば、ナトリウム及び/又はカルシウムチャネル遮断化合物は、神経疾患、精神障害、心血管疾患、泌尿生殖器疾患及び胃腸疾患を含めて、上記機序が病理学的役割を果たすと記述されている広範囲の病態の防止、改善及び治療に高い潜在的治療能力を有する。局所麻酔薬、抗不整脈薬、制吐薬、抗そううつ薬 (antimanic

10

20

30

40

50

anti-depressant)、単極性うつ病、循環器疾患、尿失禁、下痢、炎症、てんかん、神経変性症状、神経細胞死、神経因性とう痛、片頭痛、急性痛覚過敏及び炎症、腎疾患、アレルギー、ぜん息、気管支けいれん、月経困難症、食道けいれん、緑内障、尿路障害、胃腸運動障害、早産、肥満の治療薬としての使用など、極めて多数の障害の治療又は調節のためのナトリウムチャンネル及び／又はカルシウムチャンネル調節物質又は拮抗物質を記載した多数の論文及び特許がある。

【0031】

ナトリウム及び／又はカルシウムチャンネル遮断薬及びその使用を記載したかかる論文及び特許／特許出願の一部としては、以下の参考文献が挙げられる。

【0032】

C. Alzheimerは、Adv. Exp. Med. Biol. 2002, 513, 161-181で、ナトリウム及びカルシウムチャンネルを神経保護物質の標的として記述した。

【0033】

Vanegas e Schaible (Pain 2000, 85, 9-18)は、とう痛、痛覚過敏及び異痛症の脊髄性機序に対するカルシウムチャンネル拮抗物質の効果を考察した。

【0034】

米国特許第5,051,403号は、結合性／抑制性オメガコノトキシンペプチドの投与によって、脳卒中などの虚血症状に付随したニューロン損傷を軽減する方法に関する。該ペプチドは、ニューロン組織において選択的に電位開口型カルシウムチャンネル電流を特異的に阻害することを特徴とする。

【0035】

米国特許第5,587,454号は、特にとう痛及び神経因性とう痛の治療において鎮痛をもたらす組成物及び方法に関する。

【0036】

米国特許第5,863,952号は、虚血性脳卒中の治療用カルシウムチャンネル拮抗物質に関する。

【0037】

米国特許第6,011,035号は、脳卒中、とう痛などの症状の治療に有用であるカルシウムチャンネル遮断薬に関する。

【0038】

米国特許第6,117,841号は、脳卒中、脳虚血、とう痛、頭部外傷又はてんかんの治療におけるカルシウムチャンネル遮断薬、及びその使用に関する。

【0039】

米国特許第6,362,174号は、脳卒中、脳虚血、とう痛、てんかん及び頭部外傷の治療におけるN型カルシウムチャンネル遮断薬に関する。

【0040】

米国特許第6,380,198号は、緑内障の局所治療に対するカルシウムチャンネル遮断薬フルナリジンの使用に関する。

【0041】

米国特許第6,420,383号及び米国特許第6,472,530号は、過敏症、アレルギー、ぜん息、気管支けいれん、月経困難症、食道けいれん、緑内障、早産、尿路障害、胃腸運動障害、心血管障害などの幾つかの障害の治療及び防止に有用である新規カルシウムチャンネル遮断薬に関する。

【0042】

米国特許第6,458,781号は、カルシウムチャンネルを遮断するように作用する化合物、及び脳卒中、脳虚血、とう痛、頭部外傷又はてんかんを治療するためのその使用に関する。

【0043】

米国特許第 6, 5 2 1, 6 4 7 号は、動物における腎疾患、特に慢性腎不全の治療におけるカルシウムチャネル遮断薬の使用に関する。

【 0 0 4 4 】

国際公開第 9 7 / 1 0 2 1 0 号は、療法における、例えば虚血、特に虚血性脳卒中の治療に対する、特にカルシウムチャネル拮抗物質としての三環式複素環誘導体及びその使用に関する。

【 0 0 4 5 】

国際公開第 0 3 / 0 1 8 5 6 1 号は、N型カルシウムチャネル拮抗物質としてのキノリン化合物、及びとう痛又は痛覚の治療又は防止にかかる化合物を使用する方法に関する。

【 0 0 4 6 】

国際公開第 0 3 / 0 5 7 2 1 9 号は、神経因性とう痛、炎症性とう痛、炎症に関係したとう痛、てんかんなどの中枢神経系障害を治療又は調節する薬剤として有用であるナトリウムチャネル遮断薬に関する。

【 0 0 4 7 】

国際公開第 9 9 / 1 4 1 9 9 号は、脳卒中、神経変性疾患、アルツハイマー病、パーキンソン病、心血管障害などの幾つかの疾患の治療に有用である強力なナトリウムチャネル遮断薬として置換 1, 2, 3, 4, 5, 6 - ヘキサヒドロ - 2, 6 - メタノ - 3 - ベンゾアゾシン (b e n z a z o c i n e s) - 1 0 - オールを開示している。

【 0 0 4 8 】

国際公開第 0 1 / 7 4 7 7 9 号は、筋萎縮性側索硬化症 (A L S) などの神経変性症状の治療又は防止、急性又は慢性とう痛の治療又は防止、及び糖尿病性神経障害の治療又は防止のための抗けいれん薬、局所麻酔薬、抗不整脈薬として、新しいアミノピリジンナトリウムチャネル遮断薬及びその使用を開示している。

【 0 0 4 9 】

国際公開第 0 4 / 0 8 7 1 2 5 号は、慢性及び急性痛、耳鳴、腸障害、ぼうこう機能不全並びに脱髄疾患の治療に有用である、ほ乳動物のナトリウムチャネルの阻害剤としてアミノ酸誘導体を開示している。

【 0 0 5 0 】

モノアミンオキシダーゼ (M A O) は、神経細胞及び非神経細胞のミトコンドリア外膜に存在する酵素である。M A O には 2 つのアイソフォーム M A O - A 及び M A O - B が存在する。M A O 酵素は、内因性アミン、及び生体異物のアミンの酸化的脱アミノの原因であり、異なる基質優先性、阻害剤特異性及び組織分布を有する。M A O - A の場合、セロトニン、ノルアドレナリン及びアドレナリンが優先的な基質であり、クロルジリンは選択的 M A O - A 阻害剤である。一方、M A O - B は、 α -フェニルエチルアミンを基質として好み、セレギリンによってほぼ選択的に阻害される。ドパミン、チラミン及びトリプタミンは、M A O - A と M A O - B の両方で酸化され、特にヒトの脳においては、ドパミンは M A O - B によって 8 0 % 脱アミノされる。

【 0 0 5 1 】

M A O の阻害によって、内因性及び外因性基質が蓄積し、それによって、ほぼ完全に阻害されたときに (> 9 0 %)、正常なモノアミン伝達物質の動力学が変化し得る。M A O は、情動、不安及び運動に関係するノルアドレナリン、セロトニン、ドパミンなどの最も重要な神経伝達物質の脳中濃度を調節する。したがって、M A O は、うつ病、不安、パーキンソン病 (P D) などの種々の精神障害及び神経疾患に密接に関連すると考えられる。

【 0 0 5 2 】

M A O - A 阻害剤は、低下したセロトニン及びノルアドレナリンの脳レベルを増加させ得るので、精神科において主要な難治性及び非定型性うつ病の治療に対して主に使用される。より最近では、M A O - A 阻害剤は、社会恐怖、恐慌性障害、心的外傷後ストレス障害、強迫性障害などの不安障害の患者の治療に使用される。

【 0 0 5 3 】

M A O - B 阻害剤は、P D 治療のために神経内科で主に使用される。

10

20

30

40

50

【0054】

アルツハイマー病（AD）などの他の病的症状におけるMAO-Bの役割における最近の証拠及び関心もある。コレシストキニン（colecystokinin）、サブスタンスP、ソマトスタチン、ニューロテンシンなど、痛覚の調節に關与する共存伝達物質の代謝にMAO-Bが關与する証拠はこれまで報告されていない。そのため、とう痛症候群におけるMAO-B阻害剤の使用に対する科学的理論的根拠はない。

【0055】

MAO阻害剤による診療中の薬物副作用が報告されている。トラニルシプロミド（tranylcypromide）、フェネルジンなどの第1世代の非選択的不可逆的MAO阻害剤は、肝毒性、起立性低血圧、及び最も重要な副作用として、チラミンを含む食物の摂取後に起こる高血圧性緊急症を含めて、重大な副作用を有する（Cooper A J . - Tyramine and irreversible monoamine oxidase inhibitors in clinical practice . - Br J Psych Suppl 1989 : 38 - 45 ）。

【0056】

これらの非選択的不可逆的MAO阻害剤を使用するときには、厳格な低チラミン食を順守しなければならない。チラミンに対する昇圧薬の感受性は、トラニルシプロミン療法の休止後4週間で正常化し、フェネルジン療法の休止後11週間を超える期間で正常化する。

【0057】

セレギリンは、ほぼ選択的で不可逆的なMAO-B阻害剤であり、特にレボドパと併用したときに、PD患者において摂食障害／悪心、口内乾燥、ジスキネジア及び起立性低血圧を引き起こすおそれがあり、起立性低血圧が最も問題になる（Volz H . P . and Gleiter C . H . - Monoamine oxidase inhibitors . A perspective on their use in the elderly . - Drugs Aging 13 (1998) , pp . 341 - 355 ）。

【0058】

単独療法では、摂食障害／悪心、筋骨格傷害及び心不整脈（arrhythmia）が、プラセボを投与した患者よりもセレギリンを投与した患者においてより頻繁に生じた。これらの有害作用とは別に、高血清AST及びALTレベルの割合の増加が注目された。

【0059】

選択的可逆的MAO-A阻害剤であるモクロベマイドの最も頻繁に報告されている有害作用は、睡眠障害、不安の増大、不隠及び頭痛である。

【0060】

選択的セロトニン再取り込み阻害薬（SSRI）とモクロベマイドの併用は、難治性うつ病の場合に良好な効力を有するが、セロトニン作動性（serotonergic）症候群などの有毒な副作用がこの併用に起因するかどうかについての論議がある（Baumann P . - Pharmacokinetic - pharmacodynamic relationship of the selective serotonin reuptake inhibitors . Clin Pharmacokinet 31 (1996) , pp 444 - 469 ）。

【0061】

加齢による多数の生理的变化が、MAO阻害剤の薬力学及び薬物動態学に影響を及ぼす。実際、高齢者における薬物動態変数は、より若年の患者における薬物動態変数とは著しく異なる。吸収、分布、代謝及び排せつを含めたこれらの変数を、ある種の有害作用及び薬物 - 薬物相互作用を回避又は最小化するように考慮しなければならない。高齢患者は、薬物副作用を含めた副作用を若年患者よりも一般に受けやすい。高血圧性緊急症は、若年患者よりも高齢者においてより頻繁に起こり得る。というのは、高齢者の心血管系は加齢

10

20

30

40

50

によって既に損なわれているからである。

【 0 0 6 2 】

MAO阻害剤と交感神経模倣薬の併用も血圧を上昇させ得る。また、プラセボと比較して、フェネルジン、傾眠、振戦、ジスキネジア、下痢、排尿困難、起立性作用、及び皮膚の有害作用のかなり高い発生率と関連があった。高齢者では、モクロベマイドによる治療中に若年患者よりも高い頻度で頭痛が報告されていることは注目に値する (Volz H. P. and Gleiter C. H. - Monoamine oxidase inhibitors. A perspective on their use in the elderly. Drugs Aging 13 (1998), pp. 341 - 355)。

10

【 0 0 6 3 】

MAO阻害剤は、うつ病に対して処方されることがある。自殺の危険性があるので、過量による薬物副作用及び毒性は、抗うつ薬を選択するときに考慮すべき重要な因子である。また、MAO阻害剤を高投与量で使用すると、心血管の有害作用がかなり増加すると考えられる。MAO選択性にかかる高用量では失われるので、チラミンは、潜在的に危険な高血圧性反応を誘発し得る。短時間の過量のMAO阻害剤によって、激越、幻覚、異常高熱、反射亢進及びけいれんが生じる。異常血圧は、毒性の徴候でもあり、したがって胃洗浄、及び心肺機能の維持が必要になり得る。従来の非選択的不可逆的MAO阻害剤の過量は、かなり危険であり、致命的な場合もある (David JR, Snyder L., editors. Handbook of pharmacology of aging. Boca Raton: CRC Press 1996中のYamada and Richelson, 1996. Pharmacology of antidepressants in the elderly.)。

20

【 0 0 6 4 】

ナトリウム及びカルシウムチャネル機序が病理学的役割を果たす異常、特に(神経障害型又は炎症型)とう痛症候群の治療においては、MAO酵素の阻害は利点がない。最も臨床的に活性な抗侵害受容薬は、MAOを阻害しない。逆に、MAO抑制性副作用は、少なくとも2つのタイプの負の制限を課し得る。

【 0 0 6 5 】

1)食餌性：高チラミン含量の食物を食べると、重度の、生命にさえかわる体血圧の上昇(いわゆる「チーズ効果」)を生じ得る。

30

【 0 0 6 6 】

2)薬理的：とう痛は、オピオイド誘導体と三環系抗うつ薬などの薬物の組合せによって治療されることが多い。MAO阻害剤を用いると、かかる連合(association)は、セロトニン作動性(serotoninergetic)症候群(激越、振戦、幻覚、高体温及び不整脈)を引き起こし得るので危険である。

【 0 0 6 7 】

したがって、神経疾患、精神障害、心血管疾患、炎症性疾患、眼(ophthalmic)疾患、泌尿生殖器疾患及び胃腸疾患を含めて、前記機序が病理学的役割を果たす広範囲の病態の防止、改善及び治療に有用であるナトリウム及び/又はカルシウムチャネル調節物質として活性な医薬品におけるMAO阻害活性を排除すること、又はかなり低下させることは、類似の効力を有するが上記副作用を有する化合物に対して、予想外の実質的な治療上の向上である。前記向上は、特にとう痛症候群の治療に有用であるナトリウム及び/又はカルシウムチャネル調節物質として活性な医薬品に特に望ましい。

40

【 0 0 6 8 】

MAO阻害剤に関するこれらの知見を考慮し、特に、とう痛、片頭痛、心血管疾患、炎症性疾患、泌尿生殖器疾患及び胃腸疾患のような病理学的異常におけるMAO-Bの役割についての証拠がないことから、MAO-B阻害は、慢性的及び/又は長期の治療中に起こり得る副作用を回避する、上記病態に必要とされる化合物の本質的特徴ではないと考えられる。

50

【 0 0 6 9 】

上記問題に対する有利な解決策は、「ナトリウム及び／又はカルシウム調節物質として選択的に活性」である医薬品、又はナトリウム及び／又はカルシウムチャネル機序が病理学的役割を果たす異常、障害若しくは疾患の「選択的治療」に有用である医薬品を提供することである。この表現は、上記機序が病理学的役割を果たす上記異常の治療に有効な量でそれを必要とする患者に投与したときに、M A O 阻害活性を示さず、又はかなり低いM A O 阻害活性しか示さず、したがって内因性及び外因性モノアミン伝達物質の蓄積による副作用が回避される医薬品を意図する。

【 0 0 7 0 】

本発明の第1の目的は、上記機序が病理学的役割を果たす病態の治療に対してナトリウム及び／又はカルシウムチャネル調節物質として活性な医薬品を製造するためのフェニルエチルアミノ誘導体の使用である。前記医薬品は、M A O 阻害活性が実質的になく、又はかなり低いM A O 阻害活性しか持たず、したがって、望ましくない副作用の可能性が低い。前記使用は、上記病理学的異常の防止、軽減及び／又は治療の選択的方策を向上させる。

【 発明の開示 】

【 発明が解決しようとする課題 】

【 0 0 7 1 】

本発明者らは、神経疾患、精神障害、心血管疾患、炎症性疾患、眼疾患、泌尿生殖器疾患及び胃腸疾患を含めて、ただしこれらだけに限定されない、上記機序が病理学的役割を果たすと記述されている広範囲の病態の防止、改善及び治療において、ナトリウム及び／又はカルシウムチャネル調節物質として極めて強力であり、M A O 阻害活性が実質的になく、又はかなり低いM A O 阻害活性しか持たず、したがって潜在的に低い副作用しか持たない、新しいクラスのフェニルエチルアミノ誘導体を今回見いだした。

【 0 0 7 2 】

本文及び特許請求の範囲では、「ナトリウム及び／又はカルシウムチャネル調節物質」という表現は、ナトリウム及び／又はカルシウム電流を電位依存的に遮断することができる化合物を意味する。

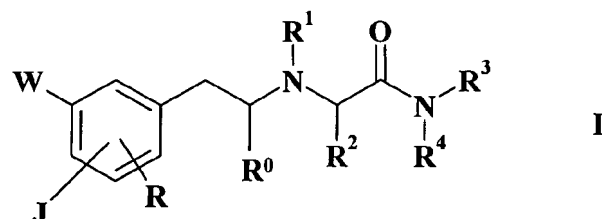
【 課題を解決するための手段 】

【 0 0 7 3 】

したがって、本発明の目的は、場合によっては、単一の鏡像異性体若しくはジアステレオ異性体としての、又はその混合物としての、一般式 I の化合物、及び薬剤として許容されるその塩である。

【 0 0 7 4 】

【 化 8 】



式中、

(a)

J は、エチルアミノ鎖に関してパラ位の A - [(C H ₂) _n - O] _r - 基であり（式中、

n は 0 又は 1 であり、

r は 1 であり、

A は、トリフルオロメチルであり、又はハロ基で置換されていてもよいフェニルである。）

Wは(C₁ - C₄)アルコキシであり、

Rは水素であり、

R⁰は、水素又は(C₁ - C₂)アルキルであり、

R¹は、水素、ヒドロキシ基で置換されていてもよい(C₁ - C₄)アルキル、シクロプロピルメチル、2 - プロピン - 1 - イル、ベンゼン環上で1若しくは2個の(C₁ - C₂)アルコキシ基で置換されていてもよいベンジル、チアゾリル、(C₁ - C₂)アルキル基で置換されていてもよい含窒素原子5 - 6員飽和ヘテロシクリル、又はヘテロシクリルメチル(ヘテロシクリル基は、(C₁ - C₂)アルキル、ヒドロキシメチル及び(C₁ - C₂)アルコキシから選択される1又は2個の基で置換されていてもよい、窒素、酸素及び硫黄から選択される1から3個のヘテロ原子を含む5 - 6員ヘテロシクリル(heterocyclyl)である。)であり、

10

R²は、水素、(C₁ - C₄)アルキル又はフェニルであり、

R³は、水素又は(C₁ - C₄)アルキルであり、

R⁴は、水素；アミノ、(C₁ - C₄)アルキルアミノ、ジ - (C₁ - C₄)アルキルアミノ、イミダゾリル及びピロリジニル(イミダゾリル及びピロリジニル基は、(C₁ - C₂)アルキル基で置換されていてもよい。)から選択される基で置換されていてもよい(C₁ - C₄)アルキル；若しくはベンジルであり、又は

R³とR⁴は、隣接する窒素原子と一緒に、(C₁ - C₂)アルキル基で置換されていてもよい、ピロリジニル、モルホリニル若しくはピペラジニル環を形成する、

又は

20

(b)

Jは水素であり、

WはA - [(CH₂)_n - O]_r - 基であり(式中、

nは0、1又は2であり、

rは0又は1であり、

Aは、(C₁ - C₄)アルキル、トリフルオロメチル；シクロプロピル；シクロペンチル；ハロ、メチル、メトキシ、トリフルオロメチル、アセチルアミノ及びジメチルアミノメチルから選択される基で置換されていてもよいフェニル；クロロ基で置換されていてもよいチエニル；フラニル；1又は2個のメチル基で置換されていてもよいイソオキサゾリル；ピペリジニル；モルホリニル；ピリジニル又はピリミジニル(ピリジニル及びピリミジニル環は1又は2個のメトキシ基で置換されていてもよい。)である。)、

30

Rは、水素又はフルオロであり、

R⁰は、水素又は(C₁ - C₂)アルキルであり、

R¹は、シクロプロピルメチル、フラニルメチル、テトラヒドロフラニル又はテトラヒドロフラニルメチルであり、

R²は、水素又は(C₁ - C₄)アルキルであり、

R³は、水素又は(C₁ - C₄)アルキルであり、

R⁴は、水素；(C₁ - C₂)アルコキシ、アミノ、(C₁ - C₄)アルキルアミノ及びジ(C₁ - C₄)アルキルアミノから選択される基で置換されていてもよい(C₁ - C₄)アルキル；若しくはヘテロシクリル(ヘテロシクリルは、イソオキサゾリル、ピラゾリル、イミダゾリル、チアゾリル及び1, 3, 4チアジアゾリルから選択され、(C₁ - C₂)アルキル基で置換されていてもよい。)であり、又は

40

R³とR⁴は、隣接する窒素原子と一緒にピロリジン環を形成し、

ただし、Aが(C₁ - C₄)アルキル、トリフルオロメチル、シクロプロピル又はシクロペンチルであるときには、rは1である。

【0075】

本文及び特許請求の範囲では、他の置換基における(例えば、アルコキシ、モノ及びジアルキルアミノという用語における)「(C₁ - C₄)アルキル」又は「(C₁ - C₄)アルキル」部分という用語は、特に指定しない限り、直鎖又は分枝アルキル基又は部分を指す。前記基又は部分の例としては、それぞれ、メチル、エチル、プロピル、イソプロピ

50

ル、ブチル、イソブチル及び *tert*-ブチル又はメトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ及び *tert*-ブトキシが挙げられる。

【0076】

「ハロ」いう用語は、本明細書で特に指定しない限り、フルオロ、クロロ、ブロモ、ヨードなどのハロゲン原子基を意味する。

【0077】

「複素環」及び「ヘテロシクリル」という用語は、本明細書で特に指定しない限り、窒素、酸素及び硫黄から選択される1から3個のヘテロ原子を含む、完全不飽和、部分不飽和又は飽和の単環式5又は6員複素環式を指す。窒素、酸素及び硫黄から選択される1から3個のヘテロ原子を含む単環式5又は6員完全不飽和複素環の例は、例えば、ピロール、フラン、チオフェン、ピラゾール、イミダゾール、イソオキサゾール、オキサゾール、イソチアゾール、チアゾール、1,2,3及び1,3,4チアジアゾール、ピリジン、ピラン、ピリダジン、ピリミジン、ピラジン並びにトリアジンを含む。

10

【0078】

窒素、酸素及び硫黄から選択される1から3個のヘテロ原子を含む単環式5-6員部分不飽和複素環の例は、例えば、ピロリン、ピラゾリン、イミダゾリン、オキサゾリン、イソオキサゾリン及びチアゾリンを含む。

【0079】

窒素、酸素及び硫黄から選択される1から3個のヘテロ原子を含む単環式5又は6員飽和複素環の例は、例えば、ピロリジン、ピラゾリジン、イミダゾリジン、オキサゾリジン、イソオキサゾリジン、ピペリジン、ピペラジン、テトラヒドロフラン、テトラヒドロピラン、モルホリン及びチオモルホリンを含む。

20

【0080】

本発明の化合物が少なくとも1個の不斉炭素原子を含む場合、本発明の化合物は単一の鏡像異性体若しくはジアステレオ異性体又はその混合物として存在し得る。本発明は、前記化合物の可能な全部の単一鏡像異性体又はジアステレオ異性体及びその混合物、例えば、ラセミ混合物をその範囲に含む。

【0081】

式Iの化合物の薬剤として許容される塩の例は、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硝酸、硫酸、リン酸、酢酸、プロピオン酸、酒石酸、フマル酸、クエン酸、安息香酸、コハク酸、ケイ皮酸、マンデル酸、サリチル酸、グリコール酸、乳酸、シュウ酸、リンゴ酸、マレイン酸、マロン酸、フマル酸、酒石酸、p-トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸、グルタル酸などの有機酸及び無機酸の塩である。

30

【0082】

式Iの化合物は、カルシウム及び/又はナトリウムチャンネル調節物質として活性であり、したがって、神経疾患、精神障害、心血管疾患、炎症性疾患、眼疾患、泌尿器疾患及び胃腸疾患を含めて、ただしこれらだけに限定されない、上記機序が病理学的役割を果たすと記述されている広範囲の病態の防止、軽減及び治療に有用である。

【0083】

本発明の式Iの化合物の好ましい群は、場合によっては、単一の鏡像異性体若しくはジアステレオ異性体としての、又はその混合物としての、上記グループ(a)の化合物、及び薬剤として許容されるその塩を含む。式中、

40

Jは、エチルアミノ鎖に関してパラ位の $A - [(CH_2)_n - O]_r -$ 基であり(式中、

nは1であり、

rは1であり、

Aは、フェニル；又はフルオロ若しくはクロロ基で置換されたフェニルである。)、

Wはメトキシであり、

Rは水素であり、

R^0 は水素であり、

50

R^1 は、水素；($C_1 - C_4$) アルキル；シクロプロピルメチル；ベンジル；又はヘテロシクリルメチル（ヘテロシクリル基は、フラニル、テトラヒドロフラニル、及びメトキシ基で置換されていてもよいピリジニルから選択される。）であり、

R^2 は、水素、($C_1 - C_4$) アルキル又はフェニルであり、

R^3 は、水素又は($C_1 - C_4$) アルキルであり、

R^4 は、水素；アミノ、ジメチルアミノ、及びピロリジニル（ピロリジニルは、メチル基で置換されていてもよい。）から選択される基で置換されていてもよい($C_1 - C_4$) アルキルであり、又は

R^3 と R^4 は、隣接する窒素原子と一緒に、ピロリジニル、若しくはモルホリニル環を形成する。

10

【0084】

本発明の式 I の化合物の好ましい更に別の群は、場合によっては、単一の鏡像異性体若しくはジアステレオ異性体としての、又はその混合物としての、上記グループ (b) の化合物、及び薬剤として許容されるその塩を含む。式中、

J は水素であり、

W は $A - [(CH_2)_n - O -]_r$ - 基であり（式中、

n は 0、1 又は 2 であり、

r は 0 又は 1 であり、

A は、($C_1 - C_4$) アルキル；トリフルオロメチル；シクロプロピル；シクロペンチル；フルオロ、クロロ、メチル、メトキシ、トリフルオロメチル、アセチルアミノ及びジメチルアミノメチルから選択される基で置換されていてもよいフェニル；クロロ基で置換されていてもよいチエニル；フラニル；1 又は 2 個のメチル基で置換されていてもよいイソオキサゾリル；ピペリジニル；モルホリニル；ピリジニル又はピリミジニル（ピリジニル及びピリミジニル基は、1 又は 2 個のメトキシ基で置換されていてもよい。）である。）

20

R は、水素又はフルオロであり、

R^0 は水素であり、

R^1 は、シクロプロピルメチル、フラニルメチル、テトラヒドロフラニル又はテトラヒドロフラニルメチルであり、

R^2 は、水素又はメチルであり、

30

R^3 は、水素又は($C_1 - C_4$) アルキルであり、

R^4 は、水素；メトキシ、アミノ、メチルアミノ及びジメチルアミノから選択される基で置換されていてもよい($C_1 - C_4$) アルキル；メチル基で置換されていてもよいイソオキサゾリル；ピラゾリル；イミダゾリル；チアゾリル；若しくは 1, 3, 4 チアジアゾリルであり、又は

R^3 と R^4 は、隣接する窒素原子と一緒にピロリジン環を形成し、

ただし、A が ($C_1 - C_4$) アルキル、トリフルオロメチル、シクロプロピル又はシクロペンチルであるときには、r は 1 である。

【0085】

上記グループ (b) に包含される式 I の化合物のより好ましい群は、

40

J が水素であり、

W が $A - [(CH_2)_n - O]_r$ - 基であり（式中、

n は 1 又は 2 であり、

r は 1 であり、

A は、($C_1 - C_4$) アルキル；トリフルオロメチル；シクロプロピル；シクロペンチル；フルオロ、クロロ、メチル、メトキシ及びトリフルオロメチル (m e t h y l) から選択される基で置換されていてもよいフェニル；クロロ基で置換されていてもよいチエニル；1 若しくは 2 個のメチル基で置換されていてもよいイソオキサゾリル；ピリジニル；ピペリジニル又はモルホリニルである。）

R が水素又はフルオロであり、

50

R^0 が水素であり、
 R^1 がシクロプロピルメチル、フラニルメチル、テトラヒドロフラニル又はテトラヒドロフラニルメチルであり、
 R^2 が水素であり、
 R^3 が水素又は ($C_1 - C_4$) アルキルであり、
 R^4 が、水素；メトキシ、アミノ、メチルアミノ及びジメチルアミノから選択される基で置換されていてもよい ($C_1 - C_4$) アルキル；メチル基で置換されていてもよいイソオキサゾリル；ピラゾリル；イミダゾリル；チアゾリル；若しくは 1, 3, 4 チアジアゾリルであり、又は
 R^3 と R^4 が、隣接する窒素原子と一緒にピロリジン環を形成する、
 場合によっては、単一の鏡像異性体若しくはジアステレオ異性体としての化合物、又はその混合物としての、及び薬剤として許容されるその塩を含む。

10

【0086】

上記グループ (b) の式 I のより好ましい化合物群の中で最も好ましい化合物群は、
 J が水素であり、
 W が $A - [(CH_2)_n - O]_r$ - 基であり (式中、
 n は 1 であり、
 r は 1 であり、
 A は ($C_1 - C_4$) アルキルである。)、
 R が水素であり、
 R^0 が水素であり、
 R^1 がフラニルメチル又はテトラヒドロフラニルメチルであり、
 R^2 が水素であり、
 R^3 が水素又は ($C_1 - C_4$) アルキルであり、
 R^4 が ($C_1 - C_4$) アルキルである、
 場合によっては、単一の鏡像異性体としての、若しくはジアステレオ異性体としての、又はその混合物としての化合物、及び薬剤として許容されるその塩を含む。

20

【0087】

上記グループ (b) に包含される式 I の化合物の更により好ましい群は、
 J が水素であり、
 W が $A - [(CH_2)_n - O]_r$ - 基であり (式中、
 n は 0 であり、
 r は 1 であり、
 A は、シクロペンチルであり、又はフルオロ基で置換されていてもよいフェニルである。)、
 R が水素であり、
 R^1 がフラニルメチルであり、
 R^2 が水素であり、
 R^3 が水素又は ($C_1 - C_4$) アルキルであり、
 R^4 が水素又は ($C_1 - C_4$) アルキルである、
 場合によっては、単一の鏡像異性体若しくはジアステレオ異性体としての、又はそれらの混合物としての化合物、及び薬剤として許容されるその塩を含む。

30

40

【0088】

上記グループ (b) に包含される式 I の化合物の更により好ましい群は、
 J が水素であり、
 W が $A - [(CH_2)_n - O]_r$ - 基であり (式中、
 n は 0 であり、
 r は 0 であり、
 A は、フルオロ、メトキシ、アセチルアミノ及びジメチルアミノメチルから選択される基で置換されていてもよいフェニル；チエニル；フラニル；1 若しくは 2 個のメチル基で

50

置換されていてもよいイソオキサゾリル；ピペリジニル；ピリジニル又はピリミジニル（ピリジニル及びピリミジニル基は、1又は2個のメトキシ基で置換されていてもよい。）である。）、

R が水素であり、

R⁰ が水素であり、

R¹ がフラニルメチル又はテトラヒドロフラニルメチルであり、

R² が水素であり、

R³ が水素又は（C₁ - C₄）アルキルであり、

R⁴ が水素又は（C₁ - C₄）アルキルである、

場合によっては、単一の鏡像異性体若しくはジアステレオ異性体としての、又はそれらの混合物としての化合物、及び薬剤として許容されるその塩を含む。

10

【0089】

最も好ましくは、本発明による式 I の化合物は、場合によっては、単一の鏡像異性体又はそれらの混合物としての、

2 - [2 - [4 - (3 - フルオロ - ベンジルオキシ) - 3 - メトキシ - フェニル] - エチルアミノ] - N - メチル - アセトアミド、

2 - [[2 - [4 - (3 - フルオロ - ベンジルオキシ) - 3 - メトキシ - フェニル] - エチル] - イソブチルアミノ] - N - メチル - アセトアミド、

2 - [[2 - [4 - (3 - フルオロ - ベンジルオキシ) - 3 - メトキシ - フェニル] - エチル] - (テトラヒドロフラン - 3 - イルメチル) アミノ] - N - メチル - アセトアミド、

20

2 - [2 - [4 - (3 - フルオロ - ベンジルオキシ) - 3 - メトキシ - フェニル] - エチルアミノ] - N, N - ジメチル - アセトアミド、

2 - [[2 - [4 - (3 - フルオロ - ベンジルオキシ) - 3 - メトキシ - フェニル] - エチル] - ベンジルアミノ] - N, N - ジメチル - アセトアミド、

2 - [2 - [4 - (3 - フルオロ - ベンジルオキシ) - 3 - メトキシ - フェニル] - エチルアミノ] - N, N - ジメチル - プロピオンアミド、

2 - [2 - [4 - (3 - フルオロ - ベンジルオキシ) - 3 - メトキシ - フェニル] - エチルアミノ] - N, N - ジメチル - 2 - フェニル - アセトアミド、

2 - [2 - [4 - (3 - フルオロ - ベンジルオキシ) - 3 - メトキシ - フェニル] - エチルアミノ] - 1 - (モルホリン - 4 - イル) - 2 - フェニル - エタノン、

30

2 - [[2 - [4 - (3 - フルオロ - ベンジルオキシ) - 3 - メトキシ - フェニル] - エチル] - ベンジルアミノ] - アセトアミド、

2 - [[2 - [4 - (3 - フルオロ - ベンジルオキシ) - 3 - メトキシ - フェニル] - エチル] - ベンジルアミノ] - 1 - (ピロリジン - 1 - イル) - エタノン、

2 - [[2 - [4 - (3 - フルオロ - ベンジルオキシ) - 3 - メトキシ - フェニル] - エチル] - ベンジルアミノ] - N - (2 - アミノ - 2 - メチル - プロピル) - アセトアミド、

2 - [[2 - [4 - (3 - フルオロ - ベンジルオキシ) - 3 - メトキシ - フェニル] - エチル] - ベンジルアミノ] - N - (2 - ジメチルアミノエチル) - アセトアミド、

40

2 - [[2 - [4 - (3 - フルオロ - ベンジルオキシ) - 3 - メトキシ - フェニル] - エチル] - ベンジルアミノ] - N - [2 - (1 - メチル - ピロリジン - 2 - イル) - エチル] - アセトアミド、

2 - [[2 - [4 - (3 - フルオロ - ベンジルオキシ) - 3 - メトキシ - フェニル] - エチル] - (シクロプロピルメチル) アミノ] - N - エチル - アセトアミド、

2 - [[2 - [4 - (ベンジルオキシ) - 3 - メトキシ - フェニル] - エチル] - (シクロプロピルメチル) アミノ] - N - メチル - アセトアミド、

2 - [[2 - (3 - ベンジルオキシ - フェニル) - エチル] - (シクロプロピルメチル) アミノ] - N - メチル - アセトアミド、

2 - [[2 - (3 - ベンジルオキシ - フェニル) - エチル] - (フラン - 2 - イルメチ

50

ル) アミノ] - N - メチル - アセトアミド、

2 - [[2 - [3 - (2 - フルオロ - ベンジルオキシ) - フェニル] - エチル] - (フラン - 2 - イルメチル) アミノ] - N - メチル - アセトアミド、

2 - [[2 - [3 - (3 - フルオロ - ベンジルオキシ) - フェニル] - エチル] - (フラン - 2 - イルメチル) アミノ] - アセトアミド、

2 - [[2 - [3 - (3 - フルオロ - ベンジルオキシ) - フェニル] - エチル] - (フラン - 2 - イルメチル) アミノ] - N - (2 - ジメチルアミノエチル) - アセトアミド、

2 - [[2 - [3 - (3 - フルオロ - ベンジルオキシ) - フェニル] - エチル] - (フラン - 2 - イルメチル) アミノ] - N - (2 - アミノ - 2 - メチル - プロピル) - アセトアミド、

10

2 - [[2 - (3 - ベンジルオキシ - フェニル) - エチル] - (シクロプロピルメチル) アミノ] - N - メチル - プロピオンアミド、

2 - [[2 - [3 - メトキシ - 4 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロ - エトキシ) - フェニル] - エチル] - (シクロプロピルメチル) アミノ] - N - メチル - アセトアミド、

2 - [[2 - (3 ' - フルオロ - ビフェニル - 3 - イル) - エチル] - (フラン - 2 - イルメチル) アミノ] - N - メチル - アセトアミド、

2 - [[2 - (3 - ベンジルオキシ - フェニル) - エチル] - (テトラヒドロフラン - 3 - イルメチル) アミノ] - N , N - ジメチル - アセトアミド、

2 - [[2 - [(3 - ブトキシ - フェニル)] - エチル] - (テトラヒドロフラン - 3 - イルメチル) アミノ] - N , N - ジメチル - アセトアミド、

20

2 - [[2 - (3 - ブトキシ - フェニル) - エチル] - (フラン - 2 - イルメチル) アミノ] - N - メチル - アセトアミド、

2 - [[2 - [4 - フルオロ - 3 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロ - エトキシ) - フェニル] - エチル] - (テトラヒドロフラン - 3 - イルメチル) アミノ] - N , N - ジメチル - アセトアミド、

2 - [[2 - [3 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロ - エトキシ) - フェニル] - エチル] - (テトラヒドロフラン - 3 - イル) アミノ] - N , N - ジメチル - アセトアミド、

2 - [[2 - [3 - (3 , 5 - ジメチル - イソオキサゾール - 4 - イル) - フェニル] - エチル] - (テトラヒドロフラン - 3 - イル) アミノ] - N , N - ジメチル - アセトアミド、

30

2 - [[2 - (3 - ピペリジン - 1 - イル - フェニル) - エチル] - (テトラヒドロフラン - 3 - イルメチル) アミノ] - N , N - ジメチル - アセトアミド、

2 - [[2 - [4 - (3 - フルオロ - ベンジルオキシ) - 3 - メトキシ - フェニル] - エチル] - (シクロプロピルメチル) アミノ] - N - メチル - アセトアミド、

(S) - 2 - [2 - [4 - (3 - フルオロ - ベンジルオキシ) - 3 - メトキシ - フェニル] - エチルアミノ] - N - メチル - 4 - メチル - バレルアミド、

2 - [[2 - [4 - (3 - フルオロ - ベンジルオキシ) - 3 - メトキシ - フェニル] - エチル] - (フラン - 3 - イルメチル) アミノ] - N - メチル - アセトアミド、

2 - [[2 - [4 - (3 - フルオロ - ベンジルオキシ) - 3 - メトキシ - フェニル] - エチル] - ベンジルアミノ] - N - エチル - アセトアミド、及び

40

2 - [[2 - [4 - (3 - フルオロ - ベンジルオキシ) - 3 - メトキシ - フェニル] - エチル] - (6 - メトキシ - ピリジン - 3 - イルメチル) アミノ] - N - メチル - アセトアミド、

並びに薬剤として許容されるその塩、好ましくはその塩酸塩からなる群から選択される。

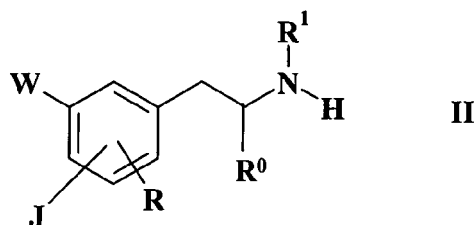
【 0 0 9 0 】

本発明の目的である式 I の化合物は、

a) 式 I I の化合物

【 0 0 9 1 】

【化 9】

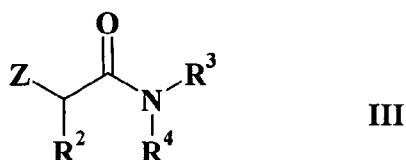


(式中、J、W、R、R⁰及びR¹は、上記式Iにおいて定義した同じ意味を有する。)
)と、式IIIの化合物

10

【0092】

【化10】



(式中、R²、R³及びR⁴は、上記式Iにおいて定義した同じ意味を有し、Zはハロゲン原子であり、又は、例えば、メタンスルホニルオキシ基、p-トルエンスルホニルオキシ基若しくはトリフルオロメタンスルホネート基などの良好な脱離基である。)
)との反応を含む合成方法に従って調製される。

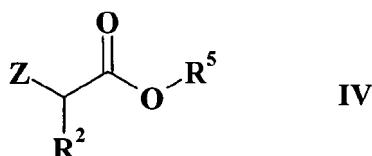
20

【0093】

或いは、前記反応を式IIの化合物と式IVの化合物の間で実施して

【0094】

【化11】

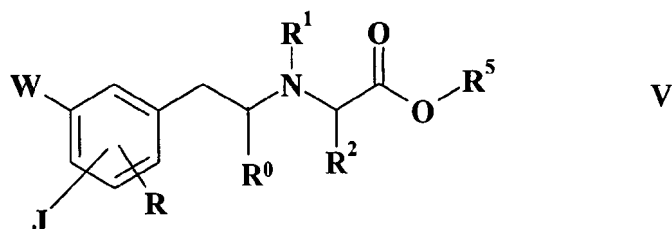


30

(式中、R²及びZは上記意味を有し、R⁵は(C₁-C₄)アルキル基である。)、
 式Vの化合物を得る。

【0095】

【化12】



40

(式中、J、W、R、R⁰、R¹、R²及びR⁵は、上記と同じ意味を有する。)式V
 の化合物を式HN(R³)(R⁴) (式中、R³及びR⁴は上記のとおりである。)のアミンと更
 に反応させて、本発明の化合物を得る。

【0096】

置換基-N(R³)(R⁴)を導入するアミド化反応を、従来のアミド化技術に従って実施し、
 それによって、選択したアミンとの反応によってエステルを対応するアミドに転化する。
 本発明の実践的な実施形態に従って、アミド化をトリメチルアルミニウムの存在下で実施
 する。

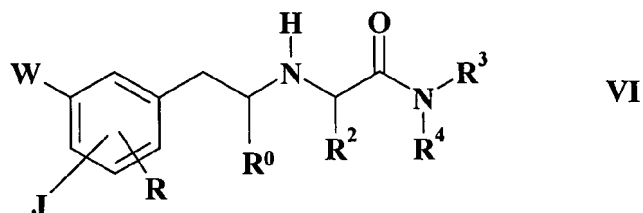
【0097】

50

(J、W、R、R⁰、R²、R³ 及び R⁴ が上記と同じ意味を有し、R¹ が、水素を別にして、上記と同じ意味を有する) 式 I の化合物は、式 V I の化合物

【 0 0 9 8 】

【 化 1 3 】



10

(式中、J、W、R、R⁰、R²、R³ 及び R⁴ は、上記式 I と同じ意味を有する。) と、化合物 R¹ - Z (式中、R¹ は、水素を別にして、上記意味を有し、Z はハロゲン原子であり、又は良好な脱離基、例えば、メタンスルホニルオキシ、p - トルエンスルホニルオキシ又はトリフルオロメタンスルホニルオキシである。) との塩基の存在下での反応によっても調製することができ、又は式 R⁶ R⁷ CO (式中、R⁶ は、水素 ; ヒドロキシ基で置換されていてもよい (C₁ - C₃) アルキル ; シクロプロピル ; エチニル ; 1 若しくは 2 個の (C₁ - C₂) アルコキシ基で置換されていてもよいフェニル ; 窒素、酸素及び硫黄から選択される 1 から 3 個のヘテロ原子を含む 5 若しくは 6 員ヘテロシクリル (ヘテロシクリルは、(C₁ - C₂) アルキル、ヒドロキシメチル及び (C₁ - C₂) アルコキシから選択される 1 又は 2 個の基で置換されていてもよい。) であり、R⁷ は水素であり、又は R⁶ と R⁷ は、隣接するカルボニル基と一緒に、(C₁ - C₂) アルキル基で置換されていてもよい、窒素若しくは酸素原子を含む、(C₃ - C₄) 脂肪族、ケトン若しくは 5 - 6 員飽和複素環式ケトン、例えば、1 - メチル - ピペリジン - 4 - オン若しくはジヒドロフラン - 3 (2 H) - オンである。) のカルボニル化合物との還元剤の存在下での反応によっても調製することができる。

20

【 0 0 9 9 】

本発明の化合物は、本発明の別の化合物に転化することができる。

【 0 1 0 0 】

例えば、J がベンジルオキシ基である式 I の化合物を、接触水素化によって対応するヒドロキシ誘導体に転換し、次いで適切な試薬と反応させて、元のベンジル部分を異なる基、例えば、上記トリフルオロメチルベンジル、フェニルエチル、トリフルオロエチル、シクロペンチル、シクロプロピルメチル及びヘテロシクリルメチル基で置換することができる。必要に応じて、本発明の化合物を薬剤として許容される塩に転化することができ、及び / 又は、必要に応じて、塩を遊離化合物に転化することができ、及び / 又は、必要に応じて、本発明の化合物の鏡像異性体又はジアステレオ異性体の混合物を対応する単一の異性体に分離することができる。

30

【 0 1 0 1 】

式 I I、I I I、I V 及び V I の化合物は、市販されており、又は周知の方法によって市販化合物から調製される。

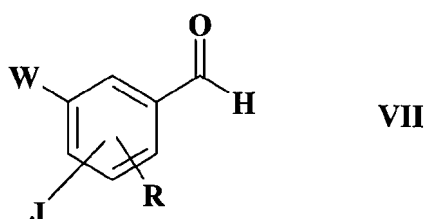
【 0 1 0 2 】

本発明の実際的な実施形態に従って、式 I I の化合物の調製は、式 V I I の化合物

40

【 0 1 0 3 】

【 化 1 4 】

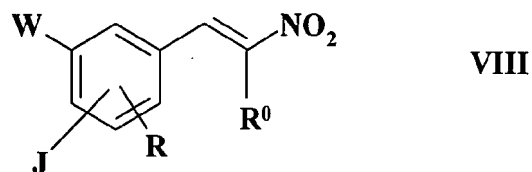


50

(式中、J、W、及びRは、式Iにおいて定義した意味を有する。)を、式 $R^0 - CH_2 - NO_2$ (式中、 R^0 は、式Iにおいて定義した同じ意味を有する。)のニトロアルカンと反応させて、式VIIIの化合物

【0104】

【化15】



10

(式中、J、W、R及び R^0 は式Iと同じ意味を有する。)を生成し、式VIIIの化合物を $LiAlH_4$ などの還元剤を用いて還元して、又はPt/ H_2 若しくはPd/ H_2 を用いた接触還元によって還元して、 R^1 が水素である式IIの化合物を得ることによって、実施される。

【0105】

R^1 が、水素を別にして、上記と同じ意味を有する、式IIの化合物が所望であるときには、 R^1 が水素である式IIの化合物を式 R^1Z (式中、 R^1 は、水素を別にして、上記と同じ意味を有する。)の化合物と塩基の存在下で反応させ、又は式 R^6R^7CO (式中、 R^6 及び R^7 は上記と同じ意味を有する。)のカルボニル化合物と還元剤の存在下で反応させる。

20

【0106】

本発明の化合物を生成する式IIの化合物と式IIIの化合物との反応は、公知の方法によって実施される。

【0107】

本発明の好ましい実施形態によれば、前記反応を塩基の存在下で実施し、より好ましくは、前記塩基を K_2CO_3 、トリエチルアミン又はジイソプロピルエチルアミンから選択する。

【0108】

R^1 が水素である式Iの化合物(すなわち、式VIの化合物)を得るときには、上で定義した、水素以外の R^1 基の導入は、アルキル化技術、還元的アミノ化技術などの第二級又は第三級アミンを調製する従来の方法によって実施される。

30

【0109】

本発明の好ましい実施形態によれば、前記アルキル化反応を塩基の存在下で実施し、より好ましくは、前記塩基を K_2CO_3 、トリエチルアミン及びジイソプロピルエチルアミンから選択する。

【0110】

本発明の別の好ましい実施形態によれば、化合物 R^6R^7CO (式中、 R^6 及び R^7 は上記と同じ意味を有する。)による前記還元的アミノ化を、 $NaBH_4$ 、 $NaBH_3CN$ 及び(ポリスチリルメチル)-トリメチルアンモニウムシアノ水素化ホウ素から選択される還元剤の存在下で実施する。

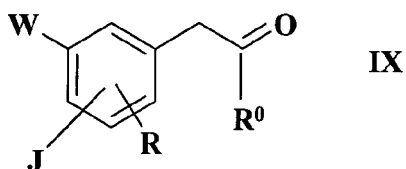
40

【0111】

代替法として、式Iの化合物は、式IXの化合物

【0112】

【化16】



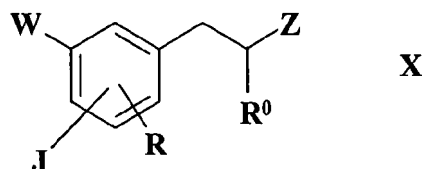
(式中、J、W、R及び R^0 は、式Iにおいて定義した同じ意味を有する。)、又は式

50

Xの化合物

【0113】

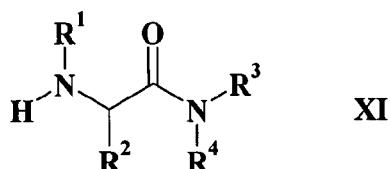
【化17】



(式中、J、W、R及びR⁰は、式Iにおいて定義した同じ意味を有し、Zは上記のとおりである。)と、式XIの化合物

【0114】

【化18】



(式中、R¹、R²、R³及びR⁴は、式Iにおいて定義した意味を有する。)との、IXとXIの反応の場合には還元剤の存在下での、又はXとXIの反応の場合には塩基の存在下での、反応を含む合成方法によって調製される。

【0115】

本発明の化合物を生成する式IXの化合物と式XIの化合物との反応は還元的アミノ化であり、式Xの化合物と式XIの化合物との反応はアルキル化反応である。これらの反応は、従来技術によって実施される。

【0116】

式IXの化合物とXIの反応に用いられる好ましい還元剤は、NaBH₄、NaBH₃CN及び(ポリスチリルメチル)-トリメチルアンモニウムシアノ水素化ホウ素から選択される。

【0117】

本発明の好ましい実施形態によれば、式Xの化合物とXIの反応を塩基の存在下で実施し、より好ましくは、前記塩基をK₂CO₃、トリエチルアミン又はジイソプロピルエチルアミンから選択する。

【0118】

本明細書に記載の式Iの化合物並びに出発材料及び/又は中間体の調製においては、反応条件に敏感であるある種の基を保護することが有用であり得る。任意選択の保護の有用性の評価、及び適切な保護剤の選択は、本発明の化合物の調製において実施される反応、及び保護すべき官能基に応じて、当業者の一般知識の範囲内である。

【0119】

任意選択の保護基は、従来技術によって除去される。

【0120】

有機化学における保護基の使用についての一般的参考文献は、Theodora W. Greene and Peter G.M. Wuts "Protective groups in organic synthesis", John Wiley & Sons, Inc., II Ed., 1991を参照されたい。

【0121】

式Iの化合物の塩は、公知の方法によって調製される。

【0122】

場合によっては、式Iの化合物の単一の鏡像異性体又はジアステレオ異性体を調製する場合、前記化合物は立体制御合成によって、又は適切な鏡像異性を有する試薬を用いて、又は所望の異性体をその鏡像異性体混合物若しくはジアステレオ異性体混合物から従来の

10

20

30

40

50

手順に従って分離することによって、得ることができる。例えば、単一の光学活性鏡像異性体は、そのラセミ体からキラルクロマトグラフィーによって、又はラセミ体をジアステレオ異性誘導体の混合物に転化し、ジアステレオ異性誘導体を分離し、それぞれの鏡像異性体を再生することによって、得ることができる。

【0123】

ジアステレオ異性体は、クロマトグラフィー、蒸留、分別結晶など、その異なる物理化学的性質に基づく従来技術によって、その混合物から分離することができる。

【0124】

薬理学

本発明の化合物は、電位開口型カルシウム及び／又はナトリウムチャネルの機能不全によって引き起こされる障害に対するカルシウム及び／又はナトリウムチャネル調節物質として活性である医薬品の製造に使用することができる。

【0125】

本発明の代表的化合物の活性を、本発明者らの内部標準「ラルフィンアミド」(S) - (+) - 2 - [4 - (2 - フルオロ - ベンジルオキシ) - ベンジルアミノ] - プロパンアミド及び／又は「サフィナミド」(S) - (+) - 2 - [4 - (3 - フルオロ - ベンジルオキシ) - ベンジルアミノ] - プロパンアミドと比較した。

【0126】

かかる化合物は、カルシウム及び／又はナトリウム流入の遮断（蛍光アッセイ）及び電流の電位依存性遮断（パッチクランプ技術）によって実証されるように、低マイクロモル範囲において効力を有する、カルシウム及び／又はナトリウムチャネルの電位依存性遮断薬である。フェニルエチルアミノ誘導体のN型及びL型カルシウムチャネル調節活性を、蛍光カルシウム流入アッセイ（N型については表1、L型については表2）、並びに構成細胞系及び／又はCav 2.2移入細胞系におけるパッチクランプ技術によって測定した（表4）。

【0127】

フェニルエチルアミノ誘導体のナトリウムチャネル調節活性を、蛍光ナトリウム流入アッセイ（表3）、構成細胞系及び／又はNav 1.3移入細胞系（表5）並びに皮質ニューロン（表6）におけるパッチクランプ技術によって測定した。

【0128】

上記化合物のMAO - B活性を放射酵素アッセイによって測定した（表7）。

【0129】

上記化合物のインビボでの鎮痛活性を「ラットフロイント完全アジュバントモデル」及び「ラットにおける神経因性とう痛のBennettモデル」において評価した（表8）。

【0130】

抗けいれん薬活性をマウスにおける「最大電気ショック試験」によって測定した（表9）。

【0131】

抗そう(anti mania)活性を「マウスにおけるアンフェタミン及びクロルジアゼポキシド誘発性運動亢進(hyperlocomotion)」モデルによって測定した（図1）。

【0132】

抗統合失調症(anti - schizophrenia)活性及び抗耽溺(anti - addiction)活性を、ラットにおける「統合失調症における認知障害試験」（表10）及び「コカイン誘発性行動的増感現象試験」によって評価した。

【0133】

「ラットにおける酢酸による鋭敏なぼうこう刺激」試験及び「ラットにおけるシクロホスファミドによる中程度のぼうこう刺激」試験を泌尿器疾患のモデルとして用いた。

【0134】

10

20

30

40

50

抗片頭痛活性をラットにおける「片頭痛試験」によって測定した。

【0135】

かかる物質は、ニューロンの病的症状などの不活性化状態において多数のチャネル蓄積があるときに、「使用及び頻度依存性」、すなわち、高頻度刺激中の遮断の増強も示す。機能的に、使用依存性遮断は、高頻度発火におけるニューロン活性を抑制する。正常な発火頻度における遮断能力の低下は、本発明の化合物が、カルシウム及び/又はナトリウムチャネルの異常な活性を選択的に抑制し、生理活性が影響されないようにし、したがってCNS抑制作用を抑えることができることを示唆している(W. A. Catterall, Trends Pharmacol. Sci. (1987) 8: 57-65)。

【0136】

本発明の化合物は、下記の異なる動物モデルにおいて0.1から100mg/kgの範囲で経口又は腹腔内投与したときにインビボで活性である。

【0137】

上記作用機序から考えて、本発明の化合物は、神経因性とう痛の予防又は治療に有用である。神経因性とう痛症候群としては、糖尿病性神経障害；坐骨神経症；非特異性腰痛；多発性硬化症とう痛；線維筋痛；HIV関連神経障害；帯状疱疹後神経痛、三叉神経痛、モートン病、灼熱痛などの神経痛；身体的外傷、切断、幻肢、癌、毒素又は慢性炎症性症状に起因するとう痛；視床症候群において認められるものなどの中枢性とう痛、反射性交感神経性ジストロフィーとも称される複合性局所とう痛症候群(CRPS)などのとう痛の中枢と末梢の混合形態などが挙げられるが、これらだけに限定されない。

【0138】

本発明の化合物は、慢性痛の治療にも有用である。慢性痛としては、炎症若しくは炎症性関連症状、骨関節炎、リウマチ様関節炎、急性傷害若しくは外傷によって引き起こされる慢性痛、(神経根障害などの系統的、局所性又は原発性脊椎疾患に起因する)上背痛若しくは腰痛、(骨関節炎、骨粗しょう症、骨転移又は不明な理由による)骨痛、骨盤痛、脊髄損傷に付随するとう痛、心臓性胸痛、非心臓性胸痛、中枢性卒中後痛、筋筋膜性とう痛、鎌状赤血球とう痛、癌とう痛、ファブリー病、AIDSとう痛、老人性とう痛、又は頭痛、顎関節症候群、痛風、線維症若しくは胸郭出口症候群によって引き起こされるとう痛、特にリウマチ様関節炎及び骨関節炎などが挙げられるが、これらだけに限定されない。

【0139】

本発明の化合物は、(急性傷害、疾病、スポーツ医学傷害、手根管症候群、火傷、筋骨格の捻挫及び挫傷(strain)、筋腱の挫傷、頸腕痛症候群、消化不良(dyspepsis)、胃潰瘍、十二指腸潰瘍、月経困難症、子宮内膜症又は(開心術、バイパス手術などの)手術、術後痛、腎結石とう痛、胆嚢とう痛、胆石とう痛、産科のとう痛又は歯痛によって引き起こされる急性痛の治療にも有用である。

【0140】

本発明の化合物は、片頭痛、緊張型頭痛、変容性片頭痛又は進行性(evolutionary)頭痛、群発性頭痛、並びに感染、代謝障害又は他の全身的疾病に由来する頭痛などの二次性頭痛障害、上記一次性及び二次性頭痛の悪化に起因する他の急性頭痛、発作性片側頭痛などの頭痛の治療にも有用である。

【0141】

本発明の化合物は、単純部分発作、複雑部分発作、続発性全身発作を含めたてんかん、欠神発作、ミオクローヌス発作、間代発作、強直発作、強直間代発作及び無緊張発作を更に含めたてんかんなどの神経症状の治療にも有用である。本発明の化合物は、アルツハイマー病及びレビ(Lewy)小体、前頭側頭型認知症、神経原線維変化型認知症(tauopathy)などの他の認知症；筋萎縮性側索硬化症、パーキンソン病及び他のパーキンソン症候群；他の脊髄小脳変性症及びシャルコー・マリー・トゥース(Charcot-Marie-Toot)神経障害などの種々の起源の神経変性疾患の治療にも有用である。

【0142】

本発明の化合物は、認知障害及び精神障害の治療にも有用である。精神障害としては、大うつ病、情緒異常、そう病、(I型双極性障害、II型双極性障害などの)双極性障害、循環病、急速交代型、超概日性交代型(ultradian cycling)、そう病、軽そう病、統合失調症、統合失調症様障害、分裂感情障害、人格障害、過活動を伴う、若しくは伴わない注意障害、妄想性障害、短期の精神病性障害、共有精神病性障害、一般的病状(general medical condition)による精神病性障害、物質誘発性精神病性障害、又は不特定の精神病性障害、全般性不安障害などの不安障害、恐慌性障害、心的外傷後ストレス障害、衝動調節障害、恐怖症、解離状態、さらに喫煙、薬物し癮及びアルコール依存症などが挙げられるが、これらだけに限定されない。特に

10

【0143】

本発明の化合物は、めまい、耳鳴、筋けいれん、筋硬化症、及び(心不整脈、心筋梗塞又は狭心症、高血圧症、心虚血、脳虚血などの)循環器疾患(末端肥大症、尿崩症などの)内分泌障害 障害の病態生理が(カテコールアミン、ホルモン、成長因子などの)内因性物質の過剰分泌若しくは過分泌、又は不適当な細胞分泌を含む疾患を含めて、ただしこれらだけに限定されない他の障害などの疾患の治療にも有用である。

【0144】

本発明の化合物は、炎症性肝疾患、例えば慢性ウイルス性B型肝炎、慢性ウイルス性C型肝炎、アルコール性肝障害、原発性胆汁性肝硬変、自己免疫性肝炎、非アルコール性脂肪性肝炎、肝臓移植拒絶などの肝疾患の選択的治療にも有用である。

20

【0145】

本発明の化合物は、全体内システムに影響を及ぼす炎症過程を阻害する。したがって、対象となる全部の障害を包含するものではないが、以下に例示する筋骨格系の炎症過程の治療に有用である：強直性(ankylosing)脊椎炎、頸部関節炎、線維筋痛、腸(gut)、若年性関節リウマチ、腰仙骨関節炎、骨関節炎、骨粗しょう症、乾せん性関節炎、リウマチ性疾患などの関節炎症状；皮膚及び関連組織が罹患する障害：湿疹、乾せん、皮膚炎、及び日焼けなどの炎症性症状；呼吸器系の障害：ぜん息、アレルギー性鼻炎及び呼吸窮迫症候群、ぜん息、気管支炎などの炎症が関与する肺疾患；慢性閉塞性肺疾患；免疫系及び内分泌系の障害：結節性関節周囲炎(periarthritis nodosa)、甲状腺炎、再生不良性貧血、強皮症(scleroderma)、重症筋無力症、多発性硬化症及び他の脱髄(demyelinating)障害、脳脊髄炎、サルコイドーシス、腎炎症候群、ベーチェット(Bechet's)症候群、多発性筋炎、歯肉炎。

30

【0146】

本発明の化合物は、潰瘍性大腸炎、クローン病、回腸炎、直腸炎、セリアック病、腸疾患、顕微鏡的結腸炎、膠原性大腸炎、好酸球性胃腸炎、又は直腸結腸切除前及び回盲(ileonatal)吻合後に生じた嚢炎を含めて、ただしこれらだけに限定されない炎症性腸疾患、腹痛、及び/又は幽門けいれん、神経性消化不良、けいれん性結腸、けいれん性大腸炎、けいれん性腸、腸神経症、機能性大腸炎、粘液性大腸炎、下痢性(laxative)結腸炎、機能性消化不良などの腹部不快感に関連する障害を含めた過敏性大腸症候群などの胃腸(GI)管障害の治療にも有用であり、萎縮性胃炎、ゆう状胃炎(gastritis variationaliforme)、潰瘍性大腸炎、消化性潰瘍、発熱(pyresis)、及び例えばヘリコバクター・ピロリ(Helicobacter pylori)によるGI管に対する他の損傷、胃食道逆流症、糖尿病性胃不全麻ひなどの胃不全麻ひ；非潰瘍性消化不良(NUD)などの他の機能性腸疾患；おう吐、下痢及び内臓炎症の治療にも有用である。

40

【0147】

本発明の化合物は、過活動ぼうこう、前立腺炎(慢性細菌性及び慢性非細菌性前立腺炎)、前立腺痛(prostadenia)、間質性ぼうこう炎、尿失禁及び良性前立腺肥

50

大症、子宮付属器炎 (annexities)、骨盤内炎症、バルトリン腺炎 (bartolinitis)、膣炎などの尿生殖器障害の治療にも有用である。特に、過活動ぼうこう及び尿失禁。

【0148】

本発明の化合物は、網膜炎、網膜症、ブドウ膜炎、眼組織の急性傷害、黄斑変性症又は緑内障、結膜炎などの眼疾患の治療にも有用である。

【0149】

本発明の化合物は、1種類以上の他の治療薬と有利に併用し得ることを理解されたい。補助的療法に適切な薬剤の例としては、トリプタン（例えば、スマトリプタン又はナラトリプタン）などの5HT_{1B}/1D作動物質を含めたセロトニン受容体調節物質；アデノシンA₁作動物質；アデノシンA₂拮抗物質；プリン作動性P_{2X}拮抗物質、EPリガンド；グリシン拮抗物質などのNMDA調節物質；AMPA調節物質；サブスタンスP拮抗物質（例えば、NK₁拮抗物質）；カンナビノイド；ニコチン受容体作動物質；アルファ-1若しくは2アドレナリン作動物質；アセトアミノフェン若しくはフェナセチン；5-リボキシゲナーゼ阻害剤；ロイコトリエン受容体拮抗物質；DMARD（例えば、メトトレキセート）；ガバペンチン及び関連化合物；Lドーパ及び/又はドパミン作動物質；カテコール-O-メチルトランスフェラーゼ阻害剤；三環系抗うつ薬（例えば、アミトリプチリン (amitryptiline)）；神経細胞安定化抗てんかん剤；モノアミン作動性吸収阻害剤（例えば、ベンラファキシン）；マトリックスメタロプロテイナーゼ阻害剤；iNOS、nNOS阻害剤などの一酸化窒素シンターゼ (NOS) 阻害剤；遊離基捕捉剤；アルファ-シヌクレイン凝集阻害剤；コリンエステラーゼ阻害剤、コレステロール降下剤；アルファ-セクレターゼ調節物質；ベータ-セクレターゼ調節物質；ベータ-アミロイド凝集阻害剤；腫瘍壊死因子アルファの放出若しくは作用の阻害剤；モノクローナル抗体療法などの抗体療法；ヌクレオシド阻害剤（例えば、ラミブジン）、免疫系調節物質（例えば、インターフェロン）などの抗ウイルス薬；モルフィンなどのオピオイド鎮痛薬；パニロイド受容体拮抗物質；シクロオキシゲナーゼ1及び/又はシクロオキシゲナーゼ2阻害剤などの鎮痛薬；リドカイン及び誘導体などの局所麻酔薬；カフェインを含めた刺激薬；H₂拮抗物質（例えば、ラニチジン）；プロトンポンプ阻害剤（例えば、オメプラゾール）；制酸剤（例えば、水酸化アルミニウム又は水酸化マグネシウム；抗鼓腸薬（例えば、シメチコン (simethicone)）；うっ血除去薬（例えば、フェニレフリン、フェニルプロパノールアミン、プソイドエフェドリン、オキシメタゾリン、エピネフリン、ナファゾリン、キシロメタゾリン、プロピルヘキセドリン若しくは左旋性デスオキシエフェドリン、ナファゾリン、キシロメタゾリン、プロピルヘキセドリン若しくは左旋性デスオキシエフェドリン）；鎮咳薬（例えば、コデイン、ヒドロコドン、カラビフェン (carbiphen)、カルベタペンタン又はデキストロメトルファン (dextromethorphan)）；利尿薬；又は鎮静性若しくは非鎮静性抗ヒスタミン薬；他のカルシウム若しくはナトリウムチャネル遮断薬が挙げられる。本発明は、1種類以上の治療薬と組み合わせた、式(I)の化合物、又は薬剤として許容されるその塩の使用を包含することを理解されたい。

【0150】

本発明の化合物は、ヒト及び動物の医薬品に有用である。本明細書では「治療」又は「治療すること」という用語は、特に断らない限り、病理学的異常の防止、軽減及び治癒を含み、特に、定着した症候の治療と予防処置の両方を含むことを理解されたい。上記病態における治療用又は予防用の本発明の化合物は、薬剤組成物中の活性成分として好ましくは使用される。

【0151】

したがって、本発明の別の目的は、薬剤として許容される担体との混合物として本発明の化合物又はその塩の治療上有効な量を含む薬剤組成物である。

【0152】

したがって、本発明の化合物の「量」、「用量」又は「投与量」に関して「治療上有効

10

20

30

40

50

な」という表現は、上記病理学的異常の定着した症候の治療と予防処置の両方に使用するのに十分な任意の前記化合物の「量」、「用量」又は「投与量」である。

【0153】

本発明の薬剤組成物対象は、種々の速効性(immediate release)及び改変放出(modified release)剤形で投与することができ、例えば経口的に、錠剤、トローチ剤、カプセル剤、糖衣錠又はフィルムコート錠、溶液剤、乳濁液剤又は懸濁液剤の形で；直腸に、坐剤の形で；非経口的に、例えば、筋肉内製剤及び／又はデポー剤によって；静脈内注射又は注入；貼付剤、ゲル剤及びクリーム剤の形で局所的及び経皮的に投与することができる。

【0154】

かかる組成物の調製に有用である、適切な薬剤として許容される治療上不活性な有機及び／又は無機担体材料としては、例えば、水、ゼラチン、アラビアゴム、ラクトース、デンプン、セルロース、ステアリン酸マグネシウム、タルク、植物油、シクロデキストリン、ポリアルキレングリコールなどが挙げられる。

【0155】

上記式Iのフェニルエチルアミノ誘導体を含む組成物は、滅菌することができ、例えば、防腐剤、安定剤、湿潤剤又は乳化剤、例えば、パラフィン油、モノオレイン酸マンニド、浸透圧を調節する塩、緩衝剤などの周知成分を更に含み得る。

【0156】

例えば、固体経口剤形は、活性成分と一緒に、希釈剤、例えば、ラクトース、デキストロース、サッカロース、セルロース、コーンスターチ又はジャガイモデンプン；潤滑剤、例えば、シリカ、タルク、ステアリン酸、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム及び／又はポリエチレングリコール；結合剤、例えば、デンプン、アラビアゴム、ゼラチン、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロース又はポリビニルピロリドン；分解(disintegrating)剤、例えば、デンプン、アルギン酸、アルギナート又はデンプングリコール酸ナトリウム；起泡(effervescing)混合物；色素；甘味料；レシチン、ポリソルベート、ラウリル硫酸塩などの湿潤剤；及び一般に、無毒の薬理学的に不活性な薬剤用物質を含み得る。前記薬剤は、公知の方法によって、例えば、混合、顆粒化、錠剤化、糖衣又はフィルムコーティング方法によって製造することができる。

【0157】

本発明の薬剤組成物対象は、一般的技術によって調製することができる。

【0158】

経口製剤は、従来の方法で、例えば、錠剤及び顆粒剤に腸溶コーティングを施すことによって調製することができる、徐放性製剤を含む。

【0159】

経口投与用分散液剤は、例えば、シロップ剤、乳濁液剤及び懸濁液剤であり得る。

【0160】

シロップ剤は、例えば、サッカロース又はサッカロースとグリセリン及び／又はマンニトール及び／又はソルビトールを担体として含み得る。

【0161】

懸濁液剤及び乳濁液剤は、例えば、天然ゴム、寒天、アルギン酸ナトリウム、ペクチン、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロース又はポリビニルアルコールを担体として含み得る。筋肉内注射用懸濁液剤又は溶液剤は、活性化化合物と一緒に、薬剤として許容される担体、例えば、滅菌水、オリーブ油、オレイン酸エチル、グリコール、例えばプロピレングリコール、及び必要に応じて、適切な量の塩酸リドカインを含み得る。静脈内注射又は注入用溶液剤は、例えば滅菌水を担体として含み得、又は好ましくは、無菌溶液、水溶液、等張性食塩水の形であり得る。

【0162】

坐剤は、活性成分と一緒に、薬剤として許容される担体、例えば、カカオ脂、ポリエチ

10

20

30

40

50

レングリコール、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル界面活性剤又はレシチンを含み得る。

【0163】

上記式Ⅰのフェニルエチルアミノ誘導体を含む薬剤組成物は、単位用量当たり、例えば、カプセル剤、錠剤、粉末注射（powder injection）、茶さじ量、坐剤当たり、1種類以上の活性成分約0.1から約500mg、最も好ましくは1から10mgを含む。

【0164】

投与する治療上有効な最適量は、当業者が容易に決定することができ、製剤の効力、投与方法、及び治療する症状又は障害の進行に応じて基本的に変わる。また、対象の年齢、10
体重、食事及び投与時間を含めて、治療を受ける特定の対象に関連した要因に応じて、適切な治療上有効なレベルに用量を調節する必要がある。

【0165】

本発明をその好ましい実施形態に関連して記述したが、当業者は、本発明の精神から逸脱することなく他の実施形態をなし得ることを認識していることを理解されたい。

【0166】

実験の部

¹H-NMRスペクトルは、Varian Gemini 200MHz分光計を用いてCDCl₃又はDMSO-d₆溶液中で蓄積された。化学シフトは、CDCl₃又はDMSO-d₆及びD₂Oを内部標準として用いてδとして規定される。20

【0167】

HPLC/MS分析は、UV検出器（220nm）とFinnigan Aqua質量分析計（エレクトロスプレー、ポジティブイオン化モード）に接続されたX-Terra RP18カラム（5μm、4.6×50mm）を利用したGilson装置を用いて蓄積される。分析に利用した条件：流速：1.2ml/min；カラム温度：50；A/B溶出勾配（溶離剤A：0.1%ギ酸水溶液；溶離剤B：0.1%ギ酸のアセトニトリル溶液）：B 5-95% 0から8.0分間、B 95% 8.0から9.5分間。

【0168】

本発明をより良く説明するために、以下に実施例を示す。

【実施例】

30

【0169】

（実施例1）

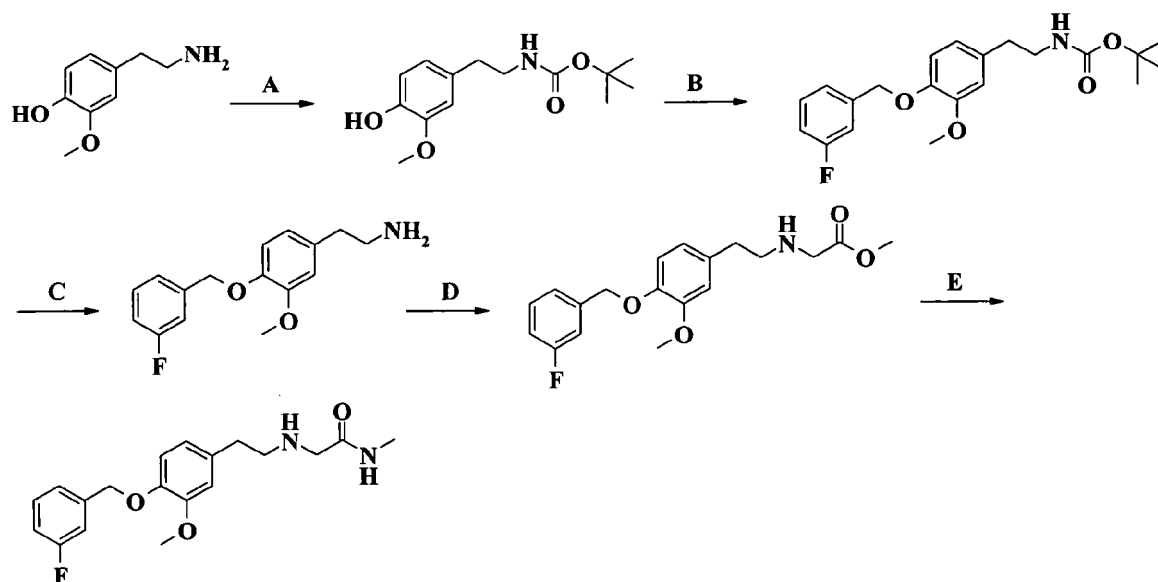
2-[2-[4-(3-フルオロ-ベンジルオキシ)-3-メトキシ-フェニル]-エチルアミノ]-N-メチル-アセトアミド塩酸塩

上記化合物をスキーム1に従って合成した。

【0170】

【化 19】

スキーム1



10

【0171】

段階 A [2-(4-ヒドロキシ-3-メトキシ-フェニル)-エチル]-カルバミン酸 *tert*-ブチルエステル

20

ジオキサン 100 ml に溶解させた (Boc)₂O 5.4 g (0.24 mol) を、1 M 水酸化ナトリウム 230 ml 及びジオキサン 390 ml 中に 2-(4-ヒドロキシ-3-メトキシ-フェニル)-エチルアミン 3.9 g (0.23 mol) を含有する溶液に 0 で添加した。反応物 (reaction) を室温で終夜撹拌した。ジオキサンを除去し、pH 値が 6 になるまで KHSO₄ 水溶液を残渣に添加した。酢酸エチルで抽出してオイルを得た。このオイルをヘキサンによって微分散 (trituration) させた。白色固体 5.47 g (収率 88%) を得た。

【0172】

¹H-NMR CDCl₃: 7.26 (s, 1H); 6.88-6.64 (m, 2H); 5.51 (s, 1H); 4.54 (bs, 1H); 3.80 (s, 3H); 3.41-3.27 (m, 2H); 2.72 (t, 2H, J = 7.25 Hz); 1.44 (s, 9H)。

30

【0173】

段階 B [2-[4-(3-フルオロ-ベンジルオキシ)-3-メトキシ-フェニル]-エチル]-カルバミン酸 *tert*-ブチルエステル

1-クロロメチル-3-フルオロ-ベンゼン 3.46 g (0.23 mol) の無水ジメチルホルムアミド 50 ml 溶液を、[2-(4-ヒドロキシ-3-メトキシ-フェニル)-エチル]-カルバミン酸 *tert*-ブチルエステル 5.59 g (0.209 mol)、K₂CO₃ 4.3 g 及びヨウ化カリウム 3.4 g の無水ジメチルホルムアミド 400 ml 懸濁液に添加した。反応物を室温で終夜撹拌した。溶媒を除去し、水を残渣に添加し、生成物を酢酸エチルで抽出した。得られた粗製オイルをジエチルエーテルによって微分散させた。固体をろ別し、標記生成物 5.82 g (収率 7.4%) を得た。

40

【0174】

¹H-NMR CDCl₃: 7.40-6.60 (m, 7H); 5.10 (s, 2H); 4.50-4.60 (bs, 1H); 3.90 (s, 3H); 3.30-3.40 (m, 2H); 3.75 (t, 2H, J = 7.2 Hz); 1.44 (s, 9H)。

【0175】

段階 C 2-[4-(3-フルオロ-ベンジルオキシ)-3-メトキシ-フェニル]-エチルアミン塩酸塩

50

2 - [4 - (3 - フルオロ - ベンジルオキシ) - 3 - メトキシ - フェニル] - エチル] - カルバミン酸 *tert* - ブチルエステル 58.2 g (0.155 mol) を酢酸エチル 300 ml に溶解させた。無水 2 M 塩酸の酢酸エチル溶液 150 ml を添加し、混合物を室温で終夜撹拌した。固体をろ別し、酢酸エチル及びジエチルエーテルで洗浄し、白色固体 44.2 g (収率 91%) を得た。

【 0176 】

^1H - NMR D_2O : 7.31 - 7.17 (m, 1 H) ; 7.11 - 6.80 (m, 5 H) ; 6.69 - 6.61 (m, 1 H) ; 5.02 (s, 2 H) ; 3.69 (s, 3 H) ; 3.05 (t, 2 H, $J = 6.85 \text{ Hz}$) ; 2.74 (t, 2 H, $J = 6.85 \text{ Hz}$) 。

10

【 0177 】

段階 D [2 - [4 - (3 - フルオロ - ベンジルオキシ) - 3 - メトキシ - フェニル] - エチルアミノ] - 酢酸メチルエステル塩酸塩

2 - [4 - (3 - フルオロ - ベンジルオキシ) - 3 - メトキシ - フェニル] - エチルアミン 1 g (3.2 mmol)、 K_2CO_3 833 mg (6 mmol)、ヨウ化カリウム 50 mg 及びブromo - 酢酸メチルエステル 0.27 ml (2.9 mmol) を、ジメチルホルムアミド 10 ml に溶解させ、混合物を室温で終夜撹拌した。溶媒を除去し、水を残渣に添加し、残渣を酢酸エチルで抽出した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー (ジクロロメタン / メタノール / NH_3 100 : 0 : 0 100 : 2.5 : 0.25 勾配 $v : v : v$) によって精製した。得られた生成物を無水塩酸の酢酸エチル溶液に溶解させた。溶媒を除去し、ジエチルエーテルを用いて、残渣をすりつぶした。標記化合物 482 mg (収率 39%) を褐色固体として得た。

20

【 0178 】

^1H - NMR CDCl_3 : 7.39 - 7.28 (m, 2 H) ; 7.22 - 6.92 (m, 2 H) ; 7.04 - 6.92 (m, 1 H) ; 6.86 - 6.74 (m, 3 H) ; 5.10 (s, 2 H) ; 3.88 (s, 3 H) ; 3.87 - 3.80 (m, 2 H) ; 3.78 (s, 3 H) ; 3.41 - 3.19 (m, 4 H) 。

【 0179 】

段階 E 2 - [2 - [4 - (3 - フルオロ - ベンジルオキシ) - 3 - メトキシ - フェニル] - エチルアミノ] - *N* - メチル - アセトアミド塩酸塩

30

[2 - [4 - (3 - フルオロ - ベンジルオキシ) - 3 - メトキシ - フェニル] - エチルアミノ] - 酢酸メチルエステル 900 mg (2.34 mmol) を無水トルエン 10 ml に溶解させ、2 M メチルアミンのテトラヒドロフラン溶液 5 ml (10 mmol) を 0 で添加し、続いて 2 M トリメチルアルミニウムのヘプタン溶液 5 ml (10 mmol) を添加した。反応物を室温で終夜撹拌した。溶液を 0 に冷却し、メタノールに注いだ。溶媒を除去し、粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー (ジクロロメタン / メタノール / NH_3 100 : 0 : 0 100 : 4 : 0.4 勾配 $v : v : v$) によって精製した。生成物を無水塩酸の酢酸エチル溶液に溶解させ、固体をろ別した。標記化合物 590 mg (収率 66%) を吸湿性固体として単離した。

【 0180 】

40

^1H - NMR ジメチルスルホキシド - d_6 : 9.06 (m, 2 H) ; 8.46 (bm, 1 H) ; 7.49 - 6.67 (m, 7 H) ; 5.07 (s, 2 H) ; 3.76 (s, 3 H) ; 3.73 - 3.63 (bm, 2 H) ; 3.23 - 3.04 (m, 2 H) ; 2.94 - 2.80 (bm, 2 H) ; 2.65 (d, 3 H, $J = 4.36 \text{ Hz}$) 。

LC - MS : $\text{MH}^+ = 347.4$

【 0181 】

(実施例 2)

2 - [[2 - [4 - (3 - フルオロ - ベンジルオキシ) - 3 - メトキシ - フェニル] - エチル] - イソブチルアミノ] - *N* - メチル - アセトアミド塩酸塩

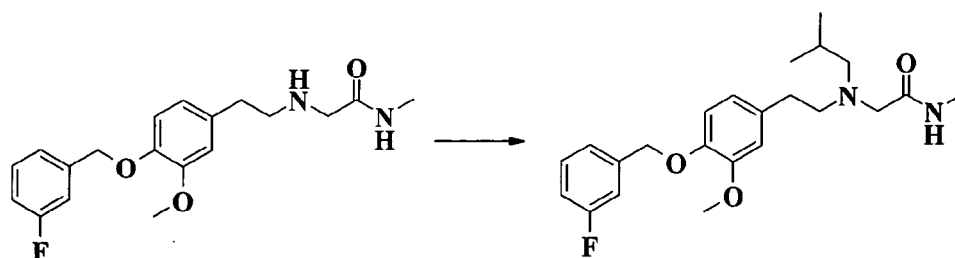
上記化合物をスキーム 2 に従って合成した。

50

【 0 1 8 2 】

【 化 2 0 】

スキーム2



10

【 0 1 8 3 】

2 - [2 - [4 - (3 - フルオロ - ベンジルオキシ) - 3 - メトキシ - フェニル] - エチルアミノ] - N - メチル - アセトアミド 90 mg (0 . 2 3 5 mmol) 及び 2 - メチル - プロピオンアルデヒド 19 mg (0 . 2 6 3 mmol) を、ジクロロメタン / 酢酸 (8 : 2、v : v) 混合物 6 ml 及びメタノール 1 . 5 ml に溶解させた。(ポリスチリルメチル)トリメチルアンモニウムシアノ水素化ホウ素 100 mg (0 . 4 2 5 mmol) (添加量 (loading) : 4 . 2 5 mmol / g) を添加し、混合物を室温で終夜撹拌した。樹脂をろ別し、溶媒を除去した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー (ジクロロメタン / メタノール / NH₃ 100 : 0 : 0 100 : 2 : 0 . 2 勾配 v : v : v) によって精製した。生成物を無水塩酸の酢酸エチル溶液に溶解させ、溶媒を除去し、ジエチルエーテルを用いて、残渣をすりつぶした。標記化合物 80 mg (収率 77 %) を吸湿性固体として単離した。

20

【 0 1 8 4 】

¹ H - NMR ジメチルスルホキシド - d₆ : 9 . 4 2 (bm、1 H) ; 8 . 7 3 (bm、1 H) ; 7 . 4 9 - 6 . 7 2 (m、7 H) ; 5 . 0 7 (s、2 H) ; 4 . 1 4 - 3 . 8 7 (m、2 H) ; 3 . 7 7 (s、3 H) ; 3 . 4 2 - 3 . 2 4 (m、2 H) ; 3 . 1 0 - 2 . 8 6 (m、4 H) ; 2 . 6 9 - 2 . 6 5 (m、3 H) ; 2 . 1 6 - 1 . 9 2 (m、1 H) ; 0 . 9 5 (d、6 H) 。

LC - MS : MH⁺ = 403

30

【 0 1 8 5 】

(実施例 3 - 13)

これらの化合物をスキーム2に記載の手順に従って同様に調製した。

(実施例 3)

2 - [[2 - [4 - (3 - フルオロ - ベンジルオキシ) - 3 - メトキシ - フェニル] - エチル] - (2 - プロピン - 1 - イル) アミノ] - N - メチル - アセトアミド塩酸塩

LC - MS : MH⁺ = 385

(実施例 4)

2 - [[2 - [4 - (3 - フルオロ - ベンジルオキシ) - 3 - メトキシ - フェニル] - エチル] - (3 - メチル - イソオキサゾル - 5 - イルメチル) アミノ] - N - メチル - アセトアミド塩酸塩

40

LC - MS : MH⁺ = 442

(実施例 5)

2 - [[2 - [4 - (3 - フルオロ - ベンジルオキシ) - 3 - メトキシ - フェニル] - エチル] - (3 - メトキシ - イソオキサゾル - 5 - イルメチル) アミノ] - N - メチル - アセトアミド塩酸塩

(実施例 6)

2 - [[2 - [4 - (3 - フルオロ - ベンジルオキシ) - 3 - メトキシ - フェニル] - エチル] - (1 - メチル - イミダゾル - 5 - イルメチル) アミノ] - N - メチル - アセトアミド塩酸塩

50

LC - MS : MH⁺ = 441

(実施例7)

2 - [[2 - [4 - (3 - フルオロ - ベンジルオキシ) - 3 - メトキシ - フェニル] - エチル] - (テトラヒドロフラン - 3 - イルメチル) アミノ] - N - メチル - アセトアミド塩酸塩

LC - MS : MH⁺ = 431

(実施例8)

2 - [[2 - [4 - (3 - フルオロ - ベンジルオキシ) - 3 - メトキシ - フェニル] - エチル] - (シクロプロピルメチル) アミノ] - N - メチル - アセトアミド塩酸塩

LC - MS : MH⁺ = 401

(実施例9)

2 - [[2 - [4 - (3 - フルオロ - ベンジルオキシ) - 3 - メトキシ - フェニル] - エチル] - (フラン - 2 - イルメチル) アミノ] - N - メチル - アセトアミド塩酸塩

LC - MS : MH⁺ = 427

(実施例10)

2 - [[2 - [4 - (3 - フルオロ - ベンジルオキシ) - 3 - メトキシ - フェニル] - エチル] - (フラン - 3 - イルメチル) アミノ] - N - メチル - アセトアミド塩酸塩

LC - MS : MH⁺ = 427

(実施例11)

2 - [[2 - [4 - (3 - フルオロ - ベンジルオキシ) - 3 - メトキシ - フェニル] - エチル] - (5 - ヒドロキシメチル - フラン - 2 - イルメチル) アミノ] - N - メチル - アセトアミド塩酸塩

LC - MS : MH⁺ = 457

(実施例12)

2 - [[2 - [4 - (3 - フルオロ - ベンジルオキシ) - 3 - メトキシ - フェニル] - エチル] - [(1 , 2 , 3 - チアジアゾル - 4 - イルメチル) アミノ] - N - メチル - アセトアミド塩酸塩

LC - MS : MH⁺ = 445

(実施例13)

2 - [[2 - [4 - (3 - フルオロ - ベンジルオキシ) - 3 - メトキシ - フェニル] - エチル] - (1 , 3 - ジメチル - ピラゾル - 5 - イルメチル) アミノ] - N - メチル - アセトアミド塩酸塩

LC - MS : MH⁺ = 455

(実施例14 - 15)

これらの化合物をスキーム2に記載の手順に従って、ただし塩酸で塩化しないで、同様に調製した。

(実施例14)

2 - [[2 - [4 - (3 - フルオロ - ベンジルオキシ) - 3 - メトキシ - フェニル] - エチル] - (6 - メトキシ - ピリジン - 3 - イルメチル) アミノ] - N - メチル - アセトアミド

LC - MS : MH⁺ = 468

(実施例15)

2 - [[2 - [4 - (3 - フルオロ - ベンジルオキシ) - 3 - メトキシ - フェニル] - エチル] - (3 , 5 - ジメトキシ - ベンジル) アミノ] - N - メチル - アセトアミド

LC - MS : MH⁺ = 497

(実施例16 - 25)

これらの化合物を、2 - [2 - [4 - (3 - フルオロ - ベンジルオキシ) - 3 - メトキシ - フェニル] - エチルアミノ] - N - メチル - アセトアミドの代わりに2 - [2 - [4 - (3 - フルオロ - ベンジルオキシ) - 3 - メトキシ - フェニル] - エチルアミノ] - N , N - ジメチル - アセトアミドから出発して、実施例2のスキーム2に記載の手順に従っ

10

20

30

40

50

て同様に調製した。

(実施例 16)

2 - [[2 - [4 - (3 - フルオロ - ベンジルオキシ) - 3 - メトキシ - フェニル] - エチル] - メチルアミノ] - N , N - ジメチル - アセトアミド塩酸塩

LC - MS : MH⁺ = 375

(実施例 17)

2 - [[2 - [4 - (3 - フルオロ - ベンジルオキシ) - 3 - メトキシ - フェニル] - エチル] - (シクロプロピルメチル) アミノ] - N , N - ジメチル - アセトアミド塩酸塩

LC - MS : MH⁺ = 415

(実施例 18)

2 - [[2 - [4 - (3 - フルオロ - ベンジルオキシ) - 3 - メトキシ - フェニル] - エチル] - イソプロピルアミノ] - N , N - ジメチル - アセトアミド塩酸塩

LC - MS : MH⁺ = 403

(実施例 19)

2 - [[2 - [4 - (3 - フルオロ - ベンジルオキシ) - 3 - メトキシ - フェニル] - エチル] - (1 - メチル - ピペリジン - 4 - イル) アミノ] - N , N - ジメチル - アセトアミド塩酸塩

LC - MS : MH⁺ = 458

(実施例 20)

2 - [[2 - [4 - (3 - フルオロ - ベンジルオキシ) - 3 - メトキシ - フェニル] - エチル] - ベンジルアミノ] - N , N - ジメチル - アセトアミド塩酸塩

LC - MS : MH⁺ = 451

(実施例 21)

2 - [[2 - [4 - (3 - フルオロ - ベンジルオキシ) - 3 - メトキシ - フェニル] - エチル] - エチルアミノ] - N , N - ジメチル - アセトアミド塩酸塩

LC - MS : MH⁺ = 389

(実施例 22)

2 - [[2 - [4 - (3 - フルオロ - ベンジルオキシ) - 3 - メトキシ - フェニル] - エチル] - (フラン - 2 - イルメチル) アミノ] - N , N - ジメチル - アセトアミド塩酸塩

LC - MS : MH⁺ = 441

(実施例 23)

2 - [[2 - [4 - (3 - フルオロ - ベンジルオキシ) - 3 - メトキシ - フェニル] - エチル] - (チエン - 2 - イルメチル) アミノ] - N , N - ジメチル - アセトアミド塩酸塩

LC - MS : MH⁺ = 457

(実施例 24)

2 - [[2 - [4 - (3 - フルオロ - ベンジルオキシ) - 3 - メトキシ - フェニル] - エチル] - (チアゾル - 2 - イルメチル) アミノ] - N , N - ジメチル - アセトアミド塩酸塩

LC - MS : MH⁺ = 458

(実施例 25)

2 - [[2 - [4 - (3 - フルオロ - ベンジルオキシ) - 3 - メトキシ - フェニル] - エチル] - (ピリジン - 3 - イルメチル) アミノ] - N , N - ジメチル - アセトアミド塩酸塩

LC - MS : MH⁺ = 452

(実施例 26 - 27)

これらの化合物を、2 - [2 - [4 - (3 - フルオロ - ベンジルオキシ) - 3 - メトキシ - フェニル] - エチルアミノ] - N - メチル - アセトアミドの代わりに 2 - [2 - [4 - (3 - フルオロ - ベンジルオキシ) - 3 - メトキシ - フェニル] - エチルアミノ] - N

10

20

30

40

50

, N - ジメチル - アセトアミドから出発して、スキーム 2 に記載の手順に従って、ただし塩酸で塩化しないで、同様に調製した。

(実施例 26)

2 - [[2 - [4 - (3 - フルオロ - ベンジルオキシ) - 3 - メトキシ - フェニル] - エチル] - (2 - ヒドロキシ - エチル) アミノ] - N , N - ジメチル - アセトアミド
LC - MS : $MH^+ = 405$

(実施例 27)

2 - [[2 - [4 - (3 - フルオロ - ベンジルオキシ) - 3 - メトキシ - フェニル] - エチル] - (チアゾル - 2 - イル) アミノ] - N , N - ジメチル - アセトアミド

(実施例 28)

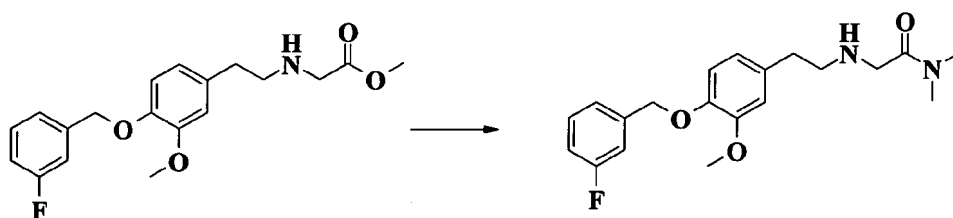
2 - [2 - [4 - (3 - フルオロ - ベンジルオキシ) - 3 - メトキシ - フェニル] - エチルアミノ] - N , N - ジメチル - アセトアミド塩酸塩

上記化合物をスキーム 3 に従って合成した。

【0186】

【化21】

スキーム3



【0187】

2 - [2 - [4 - (3 - フルオロ - ベンジルオキシ) - 3 - メトキシ - フェニル] - エチルアミノ] - 酢酸メチルエステル 100 mg (0 . 26 mmol) を、無水トルエン 5 ml に溶解させた。2 M ジメチルアミンのテトラヒドロフラン溶液 0 . 4 ml (0 . 8 mmol) を 0 で添加し、続いて 2 M トリメチルアルミニウム のヘプタン溶液 0 . 4 ml (0 . 8 mmol) を添加した。反応物を室温で 4 時間撹拌した。溶液を 0 に冷却し、メタノールに注いだ。溶媒を除去し、粗製残渣をフラッシュクロマトグラフィー (ジクロロメタン / メタノール / NH_3 100 : 5 : 0 . 5 v : v : v) によって精製した。生成物を酢酸エチル / 塩酸に溶解させた。溶媒を除去し、ジエチルエーテルを用いて、残渣をすりつぶした。標記化合物 70 mg (収率 68%) を吸湿性固体として単離した。

【0188】

1H - NMR $CDCl_3$: 9 . 56 (bs , 1 H) ; 7 . 38 - 7 . 27 (m , 2 H) ; 7 . 21 - 7 . 10 (m , 2 H) ; 7 . 04 - 6 . 86 (m , 2 H) ; 6 . 79 - 6 . 76 (m , 2 H) ; 5 . 10 (s , 2 H) ; 3 . 93 (t ブロード , 2 H) ; 3 . 89 (s , 3 H) ; 3 . 41 - 3 . 15 (m , 4 H) ; 2 . 94 (s , 6 H)

LC - MS : $MH^+ = 361$

【0189】

(実施例 29)

2 - [2 - [4 - (3 - フルオロ - ベンジルオキシ) - 3 - メトキシ - フェニル] - エチルアミノ] - 1 - (ピロリジン - 1 - イル) - エタノン塩酸塩

この化合物を、N , N - ジメチルアミンの代わりにピロリジンのジメチルホルムアミド溶液を用いて、スキーム 3 に記載のように調製して、所望の化合物を白色固体として得た (収率 48%) 。

【0190】

1H - NMR $CDCl_3$: 9 . 57 (s ブロード , 1 H) ; 7 . 38 - 7 . 27 (m , 2 H) ; 7 . 21 - 7 . 10 (m , 2 H) ; 7 . 04 - 6 . 76 (m , 4 H) ; 5 . 10 (s , 2 H) ; 3 . 89 (s , 3 H) ; 3 . 84 (t ブロード , 2 H) ; 3 . 50

- 3.14 (m, 8H); 2.07 - 1.80 (m, 4H)

LC-MS: $MH^+ = 387$

【0191】

(実施例30)

2-[2-[4-(3-フルオロ-ベンジルオキシ)-3-メトキシ-フェニル]-エチルアミノ]-N,N-ジメチル-プロピオンアミド塩酸塩

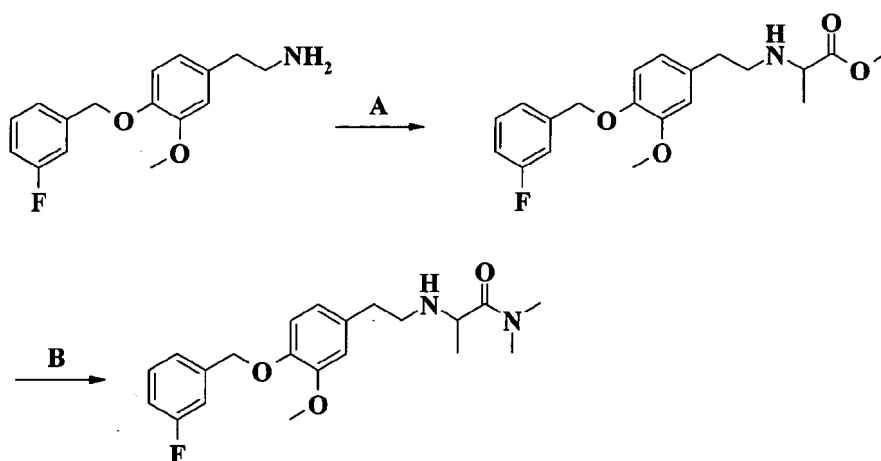
上記化合物をスキーム4に従って合成した。

【0192】

【化22】

スキーム4

10



20

【0193】

段階A 2-[2-[4-(3-フルオロ-ベンジルオキシ)-3-メトキシ-フェニル]-エチルアミノ]-プロピオン酸メチルエステル塩酸塩

2-[4-(3-フルオロ-ベンジルオキシ)-3-メトキシ-フェニル]-エチルアミン0.75g(2.4mmol)、ジイソプロピルエチルアミン0.88ml(5.05mmol)及び2-ブロモ-プロピオン酸メチルエステル0.294ml(2.64mmol)の無水テトラヒドロフラン10ml溶液を75℃で48時間維持した。反応混合物を水に注ぎ、生成物を酢酸エチルで抽出した。溶媒を除去し、粗製残渣をフラッシュクロマトグラフィー(ジクロロメタン/メタノール/ NH_3 100:0:0 100:2:0.2勾配)によって精製した。生成物を酢酸エチル/塩酸に溶解させた。溶媒を除去し、ジエチルエーテルを用いて、残渣をすりつぶした。白色固体300mg(収率31%)を単離した。

30

【0194】

1H -NMR D_2O : 7.35 - 7.18 (m, 1H); 7.16 - 6.80 (m, 5H); 6.75 - 6.62 (m, 1H); 5.05 (s, 2H); 4.06 - 3.88 (m, 1H); 3.77 - 3.64 (m, 6H); 3.18 (bt, 2H)、2.83 (bt, 2H); 1.43 - 1.34 (m, 3H)

40

【0195】

段階B 2-[2-[4-(3-フルオロ-ベンジルオキシ)-3-メトキシ-フェニル]-エチルアミノ]-N,N-ジメチル-プロピオンアミド塩酸塩

2-[2-[4-(3-フルオロ-ベンジルオキシ)-3-メトキシ-フェニル]-エチルアミノ]-プロピオン酸メチルエステル125mg(0.31mmol)を、無水トルエン5mlに溶解させた。2Mジメチルアミンのテトラヒドロフラン溶液0.785ml(1.57mmol)を0℃で添加し、続いて2Mトリメチルアルミニウムのヘプタン溶液0.47ml(0.94mmol)を添加した。反応物を室温で5時間攪拌した。溶液を0℃に冷却し、メタノールに注いだ。溶媒を除去し、粗生成物をフラッシュクロマト

50

グラフィー（ジクロロメタン／メタノール／ NH_3 100：5：0.5）によって精製した。生成物を酢酸エチル／塩酸に溶解させた。溶媒を除去し、固体をろ別した。標記化合物 94 mg（収率 74%）を吸湿性固体として単離した。

【0196】

^1H -NMR CDCl_3 : 8.01 (bs, 1H) ; 7.38 - 7.09 (m, 3H) ; 7.03 - 6.72 (m, 4H) ; 5.08 (s, 2H) ; 4.49 - 4.30 (m, 1H) ; 3.86 (s, 3H) ; 3.42 - 3.07 (m, 4H) ; 2.98 (d, 6H, $J = 7.51 \text{ Hz}$) ; 1.69 - 1.60 (m, 3H)。

【0197】

（実施例 31）

（S）- 2 - [2 - [4 - （3 - フルオロ - ベンジルオキシ） - 3 - メトキシ - フェニル] - エチルアミノ] - N - メチル - 4 - メチル - パレルアミド

LC - MS : $\text{MH}^+ = 403$

この化合物をスキーム 4 に記載の手順に従って同様に調製した。

【0198】

（実施例 32）

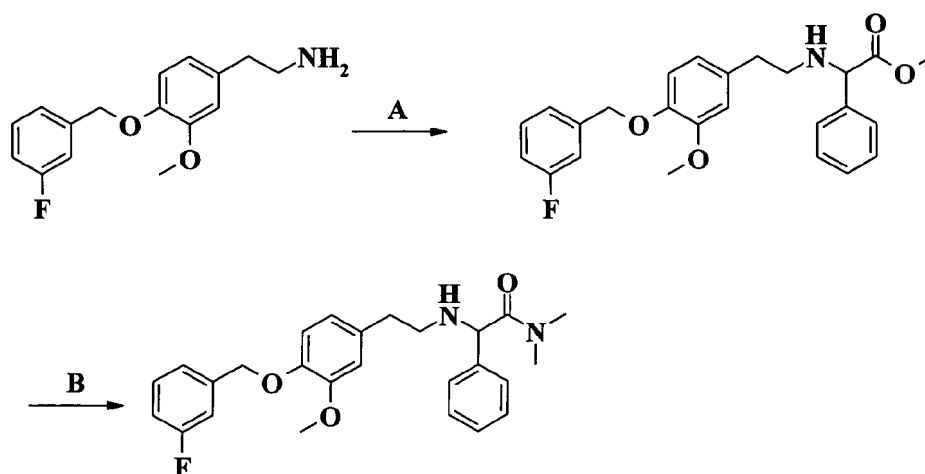
2 - [2 - [4 - （3 - フルオロ - ベンジルオキシ） - 3 - メトキシ - フェニル] - エチルアミノ] - 2 - フェニル - N, N - ジメチル - アセトアミド塩酸塩

上記化合物をスキーム 5 に従って合成した。

【0199】

【化 23】

スキーム 5



【0200】

段階 A 2 - [2 - [4 - （3 - フルオロ - ベンジルオキシ） - 3 - メトキシ - フェニル] - エチルアミノ] - 2 - フェニル - 酢酸メチルエステル

2 - [4 - （3 - フルオロ - ベンジルオキシ） - 3 - メトキシ - フェニル] - エチルアミン 0.75 g (2.4 mmol)、ジイソプロピルエチルアミン 0.88 ml (5.05 mmol) 及び 2 - ブロモ - 2 - フェニル - 酢酸メチルエステル 0.416 ml (2.64 mmol) の無水テトラヒドロフラン 10 ml 溶液を 75℃ で 48 時間維持した。反応混合物を水に注ぎ、生成物を酢酸エチルで抽出した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー（ジクロロメタン／メタノール／ NH_3 100：0：0 100：2：0.2 勾配 v : v : v）によって精製した。標記化合物 600 mg（収率 50%）を黄色オイルとして得た。

【0201】

^1H -NMR D_2O : 7.45 - 7.16 (m, 6H) ; 7.10 - 6.84 (m,

3 H) ; 6 . 8 1 - 6 . 7 0 (m、2 H) ; 6 . 5 7 (d d、1 H、J = 8 . 3 7 及び 2 . 1 6 H z) ; 4 . 9 9 (s、2 H) ; 4 . 9 3 (s、1 H) ; 3 . 6 3 (d、6 H、J = 2 . 3 8 H z) ; 3 . 1 3 - 2 . 6 8 (m、4 H)。

【 0 2 0 2 】

段階 B 2 - [2 - [4 - (3 - フルオロ - ベンジルオキシ) - 3 - メトキシ - フェニル] - エチルアミノ] - N , N - ジメチル - 2 - フェニル - アセトアミド

この化合物を、2 - [2 - [4 - (3 - フルオロ - ベンジルオキシ) - 3 - メトキシ - フェニル] - エチルアミノ] - 2 - フェニル - 酢酸メチルエステル 1 1 5 m g (0 . 2 7 m m o l)、2 M ジメチルアミンのテトラヒドロフラン溶液 1 . 0 6 m l (2 . 1 m m o l) 及び 2 M トリメチルアルミニウムのヘプタン溶液 0 . 5 3 m l (1 . 0 6 m m o l) を用いて、スキーム 6、段階 B に記載の手順に従って合成した。標記化合物 6 6 m g (収率 5 2 %) を白色固体として単離した。

10

【 0 2 0 3 】

^1H - NMR CDCl_3 : 8 . 5 2 (b s、1 H) ; 7 . 4 7 - 7 . 1 0 (m、9 H) ; 7 . 0 3 - 6 . 9 2 (m、2 H) ; 6 . 8 1 - 6 . 6 2 (m、3 H) ; 5 . 4 2 (b s、1 H) ; 5 . 1 0 (s、2 H) ; 3 . 5 8 (s、3 H) ; 3 . 2 4 - 2 . 9 9 (m、4 H) ; 2 . 9 1 (d、6 H)

【 0 2 0 4 】

(実施例 3 3 - 3 5)

これらの化合物を、スキーム 5 に記載の手順に従い、段階 B において関連するアミンを用いて調製した。

20

【 0 2 0 5 】

(実施例 3 3)

2 - [2 - [4 - (3 - フルオロ - ベンジルオキシ) - 3 - メトキシ - フェニル] - エチルアミノ] - 1 - (モルホリン - 4 - イル) - 2 - フェニル - エタノン塩酸塩 (収率 5 1 %)。

【 0 2 0 6 】

^1H - NMR CDCl_3 : 8 . 5 9 (b s、1 H) ; 7 . 4 8 - 7 . 2 6 (m、6 H) ; 7 . 2 1 - 7 . 1 0 (m、2 H) ; 7 . 0 4 - 6 . 9 2 (m、2 H) ; 6 . 7 9 - 6 . 6 3 (m、3 H) ; 5 . 5 0 (b s、1 H) ; 5 . 0 9 (s、2 H) ; 3 . 8 5 (s、3 H) ; 3 . 7 6 - 3 . 3 3 (m、6 H) ; 3 . 2 3 - 2 . 9 1 (m、6 H)。

30

【 0 2 0 7 】

(実施例 3 4)

2 - [2 - [4 - (3 - フルオロ - ベンジルオキシ) - 3 - メトキシ - フェニル] - エチルアミノ] - 1 - (ピロリジン - 1 - イル) - 2 - フェニル - エタノン塩酸塩

LC - MS : $\text{MH}^+ = 463$

【 0 2 0 8 】

(実施例 3 5)

2 - [2 - [4 - (3 - フルオロ - ベンジルオキシ) - 3 - メトキシ - フェニル] - エチルアミノ] - 1 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - 2 - フェニル - エタノン塩酸塩

40

LC - MS : $\text{MH}^+ = 492$

【 0 2 0 9 】

(実施例 3 6)

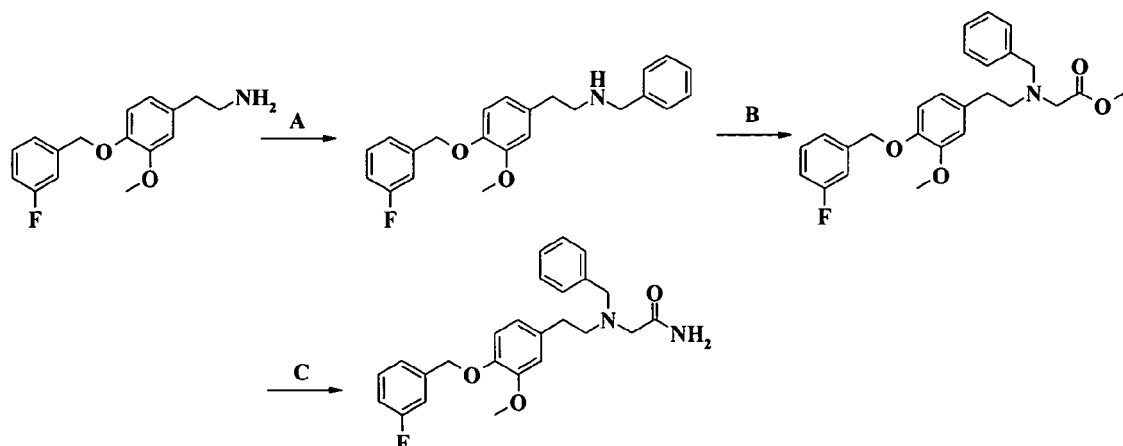
2 - [[2 - [4 - (3 - フルオロ - ベンジルオキシ) - 3 - メトキシ - フェニル] - エチル] - ベンジルアミノ] - アセトアミド塩酸塩

上記化合物をスキーム 6 に従って合成した。

【 0 2 1 0 】

【化 2 4】

スキーム 6



10

【0211】

段階 A [2-[4-(3-フルオロ-ベンジルオキシ)-3-メトキシ-フェニル]-エチル]-ベンジルアミン

2-[4-(3-フルオロ-ベンジルオキシ)-3-メトキシ-フェニル]-エチルアミン 4.4 g (16 mmol)、ベンズアルデヒド 1.72 g (16 mmol)、エタノール 100 ml 及び 4 モレキュラーシーブ 30 g の混合物を終夜還流させた。反応混合物を室温に冷却し、PtO₂ 50 mg を添加し、混合物を 15 psi (100 kPa) で 5 時間水素化した。触媒をろ過除去し、溶媒を減圧除去した。粗製反応生成物をフラッシュクロマトグラフィー（ジクロロメタン/メタノール/NH₃ 85:15:1.5、v:v:v）によって精製し、標記化合物 2.72 g (収率 46%) を黄色オイルとして単離した。

20

【0212】

¹H-NMR CDCl₃: 10.12 (bs, 1H); 7.60-7.26 (m, 8H); 7.19-7.09 (m, 2H); 7.03-6.91 (m, 1H); 6.77-6.59 (m, 3H); 5.08 (s, 2H); 4.01 (t ブロード, 2H); 3.18-2.88 (m, 4H)。

30

【0213】

段階 B 2-[[2-[4-(3-フルオロ-ベンジルオキシ)-3-メトキシ-フェニル]-エチル]-ベンジルアミノ]-酢酸メチルエステル

[2-[4-(3-フルオロ-ベンジルオキシ)-3-メトキシ-フェニル]-エチル]-ベンジルアミン 1.7 g (4.65 mmol)、ジイソプロピルエチルアミン 1.74 ml (10 mmol) 及び 2-ブロモ-酢酸メチルエステル 0.5 ml (5.11 mmol) をアセトニトリル 20 ml に溶解させ、反応物を 70 °C で終夜撹拌した。溶媒を減圧除去し、水を残渣に添加し、生成物を酢酸エチルで抽出した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー（ヘキサン/酢酸エチル 100:0 80:20 勾配 v:v）によって精製し、標記化合物 1.94 g (収率 95%) を黄色オイルとして単離した。

40

【0214】

¹H-NMR CDCl₃: 7.72-7.65 (m, 2H); 7.47-7.28 (m, 5H); 7.21-7.10 (m, 2H); 7.04-6.93 (m, 1H); 6.85-6.67 (m, 3H); 5.11 (s, 2H); 4.68-4.30 (m, 2H); 3.89 (s, 3H); 3.72 (s, 3H); 3.68-3.15 (m, 6H)。

【0215】

段階 C 2-[[2-[4-(3-フルオロ-ベンジルオキシ)-3-メトキシ-フェニル]-エチル]-ベンジルアミノ]-アセトアミド塩酸塩

2-[[2-[4-(3-フルオロ-ベンジルオキシ)-3-メトキシ-フェニル]-

50

エチル] - ベンジルアミノ] - 酢酸メチルエステル 80 mg (0.18 mmol) を、ジオキサン 3 ml 及び 30% NH₃ 2 ml に溶解させた。溶液を 100 で 8 時間マイクロ波加熱した。溶媒を除去し、粗製反応残渣をフラッシュクロマトグラフィー (ジクロロメタン/メタノール/NH₃ 100:0:0 95:5:0.5 勾配 v:v:v) によって精製した。生成物を無水塩酸の酢酸エチル溶液に溶解させた。溶媒を除去し、ジエチルエーテルを用いて、残渣をすりつぶした。標記化合物 30 mg (収率 36%) を黄色固体として単離した。

【0216】

¹H - NMR ジメチルスルホキシド - d₆ : 10.00 (bs, 1H); 7.95、7.69 (2 bs, 2H); 7.63 - 6.67 (m, 12H); 5.06 (s, 2H); 4.42 (bs, 2H); 3.86 (bs, 2H); 3.75 (s, 3H); 3.38 - 3.12 (bs, 2H); 3.10 - 2.87 (bs, 2H)。

LC - MS : MH⁺ = 423

【0217】

(実施例 37 - 45)

これらの化合物を、関連するアミンを用い、スキーム 6 段階 C に記載の手順に従って調製した。

【0218】

(実施例 37)

2 - [[2 - [4 - (3 - フルオロ - ベンジルオキシ) - 3 - メトキシ - フェニル] - エチル] - ベンジルアミノ] - N - エチル - アセトアミド塩酸塩

LC - MS : MH⁺ = 451

(実施例 38)

2 - [[2 - [4 - (3 - フルオロ - ベンジルオキシ) - 3 - メトキシ - フェニル] - エチル] - ベンジルアミノ] - N - イソプロピル - アセトアミド塩酸塩

LC - MS : MH⁺ = 465

(実施例 39)

2 - [[2 - [4 - (3 - フルオロ - ベンジルオキシ) - 3 - メトキシ - フェニル] - エチル] - ベンジルアミノ] - N - エチル - N - メチル - アセトアミド塩酸塩

LC - MS : MH⁺ = 465

(実施例 40)

2 - [[2 - [4 - (3 - フルオロ - ベンジルオキシ) - 3 - メトキシ - フェニル] - エチル] - ベンジルアミノ] - 1 - (ピロリジン - 1 - イル) - エタノン塩酸塩

LC - MS : MH⁺ = 477

(実施例 41)

2 - [[2 - [4 - (3 - フルオロ - ベンジルオキシ) - 3 - メトキシ - フェニル] - エチル] - ベンジルアミノ] - N - ベンジル - アセトアミド塩酸塩

LC - MS : MH⁺ = 513

(実施例 42)

2 - [[2 - [4 - (3 - フルオロ - ベンジルオキシ) - 3 - メトキシ - フェニル] - エチル] - ベンジルアミノ] - N - (2 - アミノ - 2 - メチル - プロピル) - アセトアミド塩酸塩

LC - MS : MH⁺ = 494

(実施例 43)

2 - [[2 - [4 - (3 - フルオロ - ベンジルオキシ) - 3 - メトキシ - フェニル] - エチル] - ベンジルアミノ] - N - (2 - ジメチルアミノエチル) - アセトアミド塩酸塩

LC - MS : MH⁺ = 494

(実施例 44)

2 - [[2 - [4 - (3 - フルオロ - ベンジルオキシ) - 3 - メトキシ - フェニル] - エチル] - ベンジルアミノ] - N - [2 - (1 - メチル - ピロリジン - 2 - イル) - エチ

10

20

30

40

50

ル] - アセトアミド塩酸塩

LC - MS : $MH^+ = 534$

(実施例 45)

2 - [[2 - [4 - (3 - フルオロ - ベンジルオキシ) - 3 - メトキシ - フェニル] - エチル] - ベンジルアミノ] - N - (3 - イミダゾル - 1 - イル - プロピル) - アセトアミド塩酸塩

LC - MS : $MH^+ = 531$

(実施例 46)

2 - [[2 - [4 - (3 - フルオロ - ベンジルオキシ) - 3 - メトキシ - フェニル] - エチル] - ベンジルアミノ] - N - メチル - アセトアミド

この化合物を、スキーム 6 段階 C に記載の順に従い、関連するアミンを用いて、ただし塩酸で塩化しないで、同様に調製した。

LC - MS : $MH^+ = 437.4$

【0219】

(実施例 47)

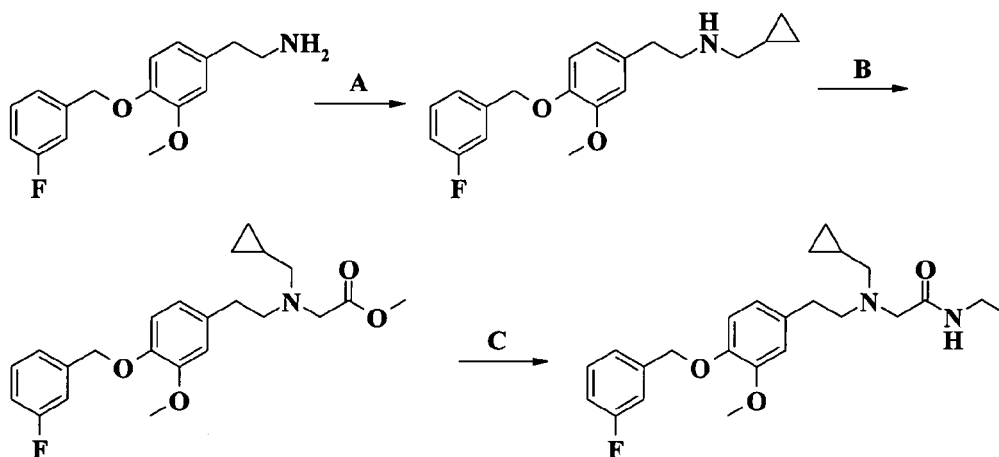
2 - [[2 - [4 - (3 - フルオロ - ベンジルオキシ) - 3 - メトキシ - フェニル] - エチル] - (シクロプロピルメチル) アミノ] - N - エチル - アセトアミド塩酸塩

上記化合物をスキーム 7 に従って合成した。

【0220】

【化 25】

スキーム 7



【0221】

段階 A [2 - [4 - (3 - フルオロ - ベンジルオキシ) - 3 - メトキシ - フェニル] - エチル] - (シクロプロピルメチル) アミン

2 - [4 - (3 - フルオロ - ベンジルオキシ) - 3 - メトキシ - フェニル] - エチルアミン 0.66 g (2.1 mmol)、シクロプロパンカルボアルデヒド 0.151 g (2.1 mmol)、トリエチルアミン 0.3 ml 及びモレキュラーシーブ 3 g のエタノール 6 ml 懸濁液を還流下で 3 時間撹拌した。混合物を 0 に冷却し、 $NaBH_4$ 0.2 g (5 mmol) を分割添加した。反応混合物を室温で終夜撹拌した。塩化アンモニウム水溶液 3 ml を添加し、溶媒を減圧除去し、残渣を酢酸エチルで抽出した。粗製残渣をフラッシュクロマトグラフィー (ジクロロメタン / メタノール / NH_3 100 : 0 : 0 95 : 5 : 0.5 勾配 v : v : v) によって精製して、所望の化合物 0.3 g をオイルとして得た (収率 43%)。

【0222】

1H - NMR $CDCl_3$: 9.80 (bm, 2H) ; 7.37 - 6.67 (m, 7H) ; 5.09 (s, 2H) ; 3.86 (s, 3H) ; 3.22 (bs, 4H) ; 2.92

- 2.80 (m, 2H); 0.93 - 0.78 (m, 1H); 0.75 - 0.63 (m, 2H); 0.49 - 0.38 (m, 2H)。

【0223】

段階B 2 - [[2 - [4 - (3 - フルオロ - ベンジルオキシ) - 3 - メトキシ - フェニル] - エチル] - (シクロプロピルメチル) - アミノ] - 酢酸メチルエステル

[2 - [4 - (3 - フルオロ - ベンジルオキシ) - 3 - メトキシ - フェニル] - エチル] - (シクロプロピルメチル)アミン 0.271 g (0.82 mmol)、トリエチルアミン 0.140 ml (1 mmol) 及びプロモ - 酢酸メチルエステル 0.155 g (0.89 mmol) をアセトニトリル 5 ml に溶解させ、反応を 70 °C で終夜実施した。溶媒を減圧除去し、水を残渣に添加し、生成物を酢酸エチルで抽出した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル 100:0-80:20 勾配 v:v) によって精製し、標記化合物 0.32 g (収率 97%) を黄色オイルとして単離した。

10

【0224】

¹H - NMR CDCl₃: 7.38 - 7.28 (m, 1H); 7.22 - 7.10 (m, 2H); 7.04 - 6.91 (m, 1H); 6.80 - 6.62 (m, 3H); 5.11 (s, 2H); 3.88 (s, 3H); 3.70 (s, 3H); 3.59 - 3.50 (m, 2H); 3.00 - 2.53 (m, 6H); 0.96 - 0.78 (m, 1H); 0.58 - 0.46 (m, 2H); 0.18 - 0.07 (q ブロード, 2H)。

【0225】

段階C 2 - [[2 - [4 - (3 - フルオロ - ベンジルオキシ) - 3 - メトキシ - フェニル] - エチル] - (シクロプロピルメチル)アミノ] - N - エチル - アセトアミド

2 - [[2 - [4 - (3 - フルオロ - ベンジルオキシ) - 3 - メトキシ - フェニル] - エチル] - (シクロプロピルメチル)アミノ] - 酢酸メチルエステル 105 mg (0.26 mmol) を無水トルエン 5 ml に溶解させた。2 M エチルアミンのテトラヒドロフラン溶液 0.5 ml (1 mmol) を 0 °C で添加し、続いて 2 M トリメチルアルミニウムのヘプタン溶液 0.4 ml (0.8 mmol) を添加した。反応物を室温で 4 時間攪拌した。溶液を 0 °C に冷却し、メタノールに注いだ。溶媒を除去し、粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン 0:100-85:15 勾配 v:v) によって精製して、標記化合物 52 mg (収率 48%) を吸湿性固体として得た。

20

LC - MS: MH⁺ = 415

30

【0226】

¹H - NMR CDCl₃: 8.85 (bs, 1H); 7.39 - 6.64 (m, 7H); 5.09 (s, 2H); 4.19 (m, 2H); 3.86 (s, 3H); 3.61 - 3.42 (m, 2H); 3.42 - 3.09 (m, 6H); 1.36 - 1.17 (m, 1H); 1.22 (t, 3H, J = 7.3 Hz); 0.81 - 0.65 (m, 2H); 0.53 - 0.41 (m, 2H)。

【0227】

(実施例 48)

2 - [[2 - [4 - (3 - フルオロ - ベンジルオキシ) - 3 - メトキシ - フェニル] - エチル] - (シクロプロピルメチル)アミノ] - N - イソプロピル - アセトアミド塩酸塩

この化合物を、上記手順に従い、エチルアミンの代わりにイソプロピルアミンを用いて調製した。所望の化合物 63 mg (収率 52%) を吸湿性固体として単離した。

40

LC - MS: MH⁺ = 429

【0228】

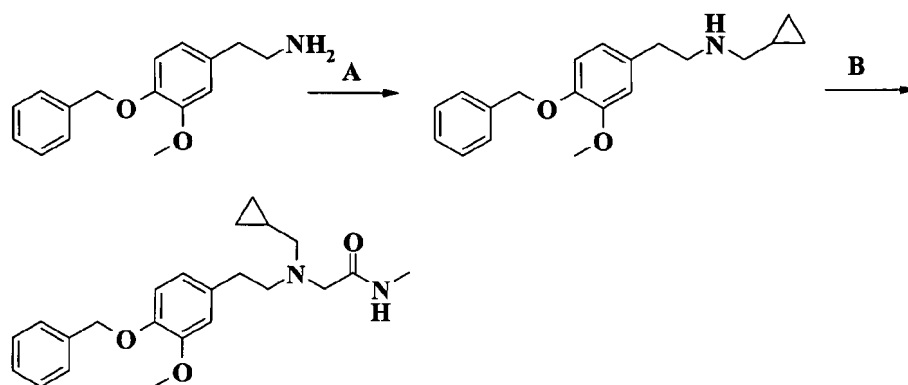
(実施例 49)

2 - [[2 - [4 - (ベンジルオキシ) - 3 - メトキシ - フェニル] - エチル] - (シクロプロピルメチル)アミノ] - N - メチル - アセトアミド

上記化合物をスキーム 8 に従って合成した。

【0229】

【化 26】
スキーム 8



10

【0230】

段階 A [2-(4-ベンジルオキシ-3-メトキシ-フェニル)-エチル]-(シクロプロピルメチル)アミン

2-(4-ベンジルオキシ-3-メトキシ-フェニル)-エチルアミン 1.5 g (5.1 mmol)、シクロプロパンカルボキシアルデヒド 0.365 g (5.1 mmol)、トリエチルアミン 0.7 ml 及びモレキュラーシーブ 8 g のエタノール 15 ml 懸濁液を還流下で 3 時間撹拌した。混合物を 0 に冷却し、 NaBH_4 0.19 g (5 mmol) を分割添加した。反応混合物を室温で終夜撹拌した。塩化アンモニウム水溶液 3 ml を添加し、溶媒を減圧除去し、残渣を酢酸エチルで抽出した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー(ジクロロメタン/メタノール/ NH_3 100:0:0 95:5:0.5 勾配 v:v:v)によって精製して、所望の化合物 0.850 g (収率 53%) をオイルとして得た。

20

LC-MS: $\text{MH}^+ = 312$

【0231】

段階 B 2-[[2-[4-(ベンジルオキシ)-3-メトキシ-フェニル]-エチル]-(シクロプロピルメチル)アミノ]-N-メチル-アセトアミド

30

[2-(4-ベンジルオキシ-3-メトキシ-フェニル)-エチル]-(シクロプロピルメチル)アミン 0.5 g (1.6 mmol)、トリエチルアミン 0.27 ml (1.92 mmol)、2-クロロ-N-メチル-アセトアミド 0.207 g (1.92 mmol) の混合物のジメチルホルムアミド 4 ml 溶液を 120 で 2 時間マイクロ波加熱した。溶媒を減圧除去し、粗製物をフラッシュクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン 0:10 9:1 勾配)によって精製した。標記化合物 0.52 g (収率 84%) を黄色固体として単離した。

【0232】

$^1\text{H-NMR}$ CDCl_3 : 7.49-6.62 (m, 8H); 5.14 (s, 2H); 3.88 (s, 3H); 3.14 (s, 2H); 2.83-2.58 (m, 4H); 2.52 (d, 3H, $J = 5.58 \text{ Hz}$); 2.43 (d, 2H, $J = 6.62 \text{ Hz}$); 0.91-0.69 (m, 1H); 0.57-0.44 (m, 2H); 0.1-0.05 (m, 2H)

40

LC-MS: $\text{MH}^+ = 383$

【0233】

(実施例 50)

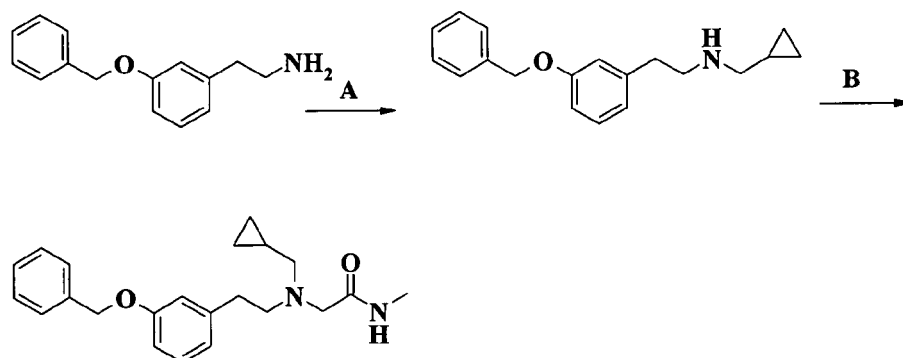
2-[[2-(3-ベンジルオキシ-フェニル)-エチル]-(シクロプロピルメチル)アミノ]-N-メチル-アセトアミド塩酸塩

上記化合物をスキーム 9 に従って合成した。

【0234】

50

【化 27】
スキーム 9



10

【0235】

段階 A [2-(3-ベンジルオキシ-フェニル)-エチル]-(シクロプロピルメチル)アミン

2-(3-ベンジルオキシ-フェニル)-エチルアミン 0.264 g (1 mmol)、シクロプロパンカルボキシアルデヒド 70 mg (1 mmol) 及びモレキュラーシーブ 5 g のエタノール 4 ml 懸濁液を還流下で 3 時間撹拌した。混合物を 0 に冷却し、NaBH₄ 37.8 mg (1 mmol) を分割添加した。反応混合物を室温で終夜撹拌した。塩化アンモニウム水溶液 3 ml を添加し、溶媒を減圧除去し、残渣を酢酸エチルで抽出した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー(ジクロロメタン/メタノール/NH₃ 100:0:0 95:5:0.5 勾配 v:v:v) によって精製して、所望の化合物 0.24 g (収率 85%) を黄色オイルとして得た。

20

【0236】

¹H-NMR CDCl₃; 7.48-6.78 (m, 9H); 5.06 (s, 2H); 3.00-2.71 (m, 4H); 2.50 (d, 2H); 1.03-0.81 (m, 1H); 0.55-0.41 (m, 2H); 0.16-0.06 (m, 2H)。

【0237】

段階 B 2-[[2-(3-ベンジルオキシ-フェニル)-エチル]-(シクロプロピルメチル)アミノ]-N-メチル-アセトアミド塩酸塩

[2-(3-ベンジルオキシ-フェニル)-エチル]-(シクロプロピルメチル)アミン 0.24 g (0.85 mmol)、トリエチルアミン 0.14 ml (1.00 mmol)、2-クロロ-N-メチル-アセトアミド 0.11 g (1.02 mmol) の混合物のジメチルホルムアミド 3 ml 溶液を 120 で 2 時間マイクロ波加熱した。溶媒を除去し、粗製残渣をフラッシュクロマトグラフィー(ジクロロメタン/メタノール/NH₃ 100:0:0 95:5:0.5 勾配) によって精製した。得られた生成物を無水塩酸の酢酸エチル溶液に溶解させ、溶媒を減圧除去し、ジエチルエーテルを用いて、残渣をすりつぶした。標記化合物 0.24 g (収率 80%) を黄色固体として単離した。

30

40

【0238】

¹H-NMR CDCl₃: 7.47-6.68 (m, 9H); 5.06 (s, 2H); 3.15 (s, 2H); 2.86-2.62 (m, 4H); 2.56 (d, 3H); 2.43 (d, 2H); 0.92-0.67 (m, 1H); 0.59-0.44 (m, 2H); 0.16-0.04 (m, 2H)

LC-MS: MH⁺ = 353

【0239】

(実施例 51)

2-[[2-(3-ベンジルオキシ-フェニル)-エチル]-(フラン-2-イルメチル)アミノ]-N-メチル-アセトアミド塩酸塩

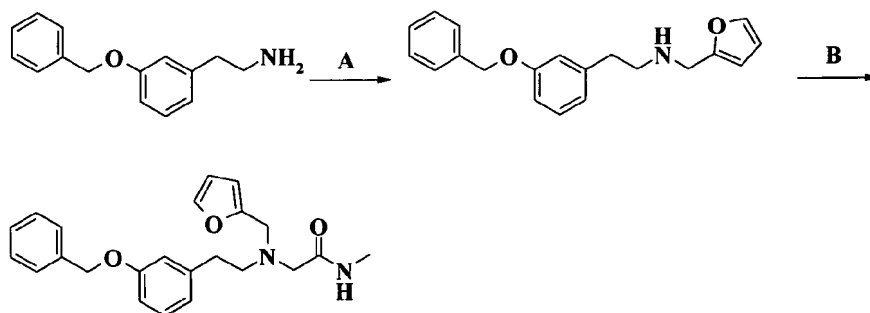
50

上記化合物をスキーム 10 に従って合成した。

【0240】

【化28】

スキーム 10



10

【0241】

段階 A [2-(3-ベンジルオキシ-フェニル)-エチル]-(フラン-2-イルメチル)アミン

2-(3-ベンジルオキシ-フェニル)-エチルアミン 30.2 g (133 mmol)、フラン-2-カルボキシアルデヒド 11.0 ml (133 mmol) 及び 4 モレキュラーシーブ 60 g のエタノール 300 ml 懸濁液を還流下で 3 時間保持した。混合物を 0 に冷却し、 NaBH_4 10.8 g (286 mmol) を分割添加した。反応混合物を室温で終夜撹拌した。塩化アンモニウム水溶液 60 ml を添加し、溶媒を減圧除去し、残渣を酢酸エチルで抽出した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー (ジクロロメタン/メタノール/ NH_3 100:1:0.1 v:v:v) によって精製し、標記化合物 22.4 g (収率 55%) を黄色オイルとして単離した。

20

【0242】

$^1\text{H-NMR}$ CDCl_3 : 10.1 (b, 1H); 7.4-6.3 (m, 12H); 5 (s, 2H); 4.2 (t, 2H, $J = 4.9 \text{ Hz}$); 3.2-3.0 (m, 4H)。

【0243】

段階 B 2-[[2-(3-ベンジルオキシ-フェニル)-エチル]-(フラン-2-イルメチル)アミノ]-N-メチル-アセトアミド塩酸塩

[2-(3-ベンジルオキシ-フェニル)-エチル]-(フラン-2-イルメチル)アミン 3.0 g (9.8 mmol)、2-クロロ-N-メチル-アセトアミド 15.0 g (10.7 mmol) 及びジイソプロピルエチルアミン 1.87 ml (10.7 mmol) のアセトニトリル 50 ml 溶液を還流下で 24 時間撹拌した。溶媒を減圧除去し、粗製反応混合物をフラッシュクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン 1:1 v:v) によって精製した。単離した生成物を無水塩酸の酢酸エチル溶液に溶解させた。溶媒を減圧除去し、ジエチルエーテルを用いて、残渣をすりつぶした。標記化合物 2.66 g (収率 65%) を吸湿性固体として単離した。

40

【0244】

$^1\text{H-NMR}$ CDCl_3 : 8.8 (b, 1H); 7.5-7.2 (m, 7H); 6.9-6.8 (m, 4H); 6.5 (m, 1H); 5.0 (s, 2H); 4.5-4.3 (m, 2H); 4.0-3.8 (m, 2H); 3.2 (m, 4H); 3-2.8 (m, 3H)

LC-MS: $\text{MH}^+ = 379$

【0245】

(実施例 52)

2-[[2-[3-(2-フルオロ-ベンジルオキシ)-フェニル]-エチル]-(フラン-2-イルメチル)アミノ]-N-メチル-アセトアミド塩酸塩

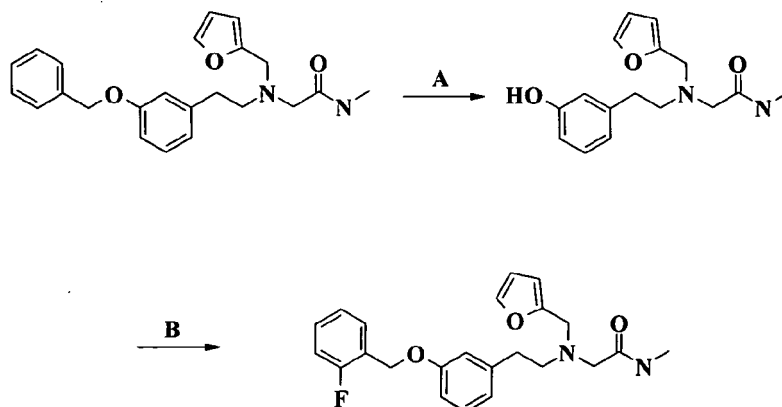
50

上記化合物をスキーム 11 に従って合成した。

【0246】

【化29】

スキーム11



10

【0247】

段階A 2-[2-(3-ヒドロキシ-フェニル)-エチル]-(フラン-2-イルメチル)アミノ]-N-メチル-アセトアミド

20

Pd/C (10%) 400 mg を 2-[2-(3-ベンジルオキシ-フェニル)-エチル]-(フラン-2-イルメチル)アミノ]-N-メチル-アセトアミド塩酸塩 4.12 g (10.9 mmol) のメタノール 100 ml 溶液に添加した。水素化を 30 psi (210 kPa) で室温で 90 分間実施した。触媒をろ過除去し、溶媒を除去し、粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン 1:1 + トリエチルアミン) によって精製した。標記化合物 2.1 g (収率 67%) を白色固体として単離した。

【0248】

¹H-NMR CDCl₃: 7.37 (d, 1H, J = 2.1); 7.20 (t, 1H, J = 7.2); 6.75 - 6.67 (m, 4H); 6.33 - 6.31 (m, 1H); 6.20 (m, 1H); 5.72 (b, 1H); 3.72 (s, 2H); 3.14 (s, 2H); 2.74 (m, 4H); 2.56 (d, 3H, J = 4.1)。

30

LC-MS: MH⁺ = 289

【0249】

段階B 2-[2-[3-(2-フルオロ-ベンジルオキシ)-フェニル]-エチル]-(フラン-2-イルメチル)アミノ]-N-メチル-アセトアミド塩酸塩

2-[2-(3-ヒドロキシ-フェニル)-エチル]-(フラン-2-イルメチル)アミノ]-N-メチル-アセトアミド 60 mg (0.21 mmol)、1-クロロメチル-2-フルオロ-ベンゼン 36 mg (0.25 mmol)、K₂CO₃ 44 mg (0.32 mmol) 及びヨウ化カリウム 3 mg のジメチルホルムアミド 4 ml 溶液を終夜還流させた。溶媒を減圧除去し、粗生成物を分取 HPLC によって精製した。単離した生成物を酢酸エチル/塩酸に溶解させた。溶媒を減圧除去し、ジエチルエーテルを用いて、残渣をすりつぶした。標記化合物 65 mg (収率 72%) を白色固体として単離した。

40

【0250】

¹H-NMR CDCl₃: 12.67 (b, 1H); 8.79 (m, 1H); 7.55 - 7.05 (m, 5H); 6.88 (m, 4H); 6.49 (m, 1H); 5.11 (s, 2H); 4.45 (m, 2H); 3.72 (m, 2H); 3.24 (m, 4H); 2.88 (d, 3H, J = 4.56 Hz)。

LC-MS: MH⁺ = 397.3

【0251】

(実施例 53 - 68)

50

これらの化合物を、関連する試薬を用い、スキーム 11 に記載の手順に従って調製した。

【 0 2 5 2 】

(実施例 5 3)

2 - [[2 - [3 - (3 - フルオロ - ベンジルオキシ) - フェニル] - エチル] - (フラン - 2 - イルメチル) アミノ] - N - メチル - アセトアミド塩酸塩

(実施例 5 4)

2 - [[2 - [3 - (2 - クロロ - ベンジルオキシ) - フェニル] - エチル] - (フラン - 2 - イルメチル) アミノ] - N - メチル - アセトアミド塩酸塩

LC - MS : MH⁺ = 413

10

(実施例 5 5)

2 - [[2 - [3 - (3 - クロロ - ベンジルオキシ) - フェニル] - エチル] - (フラン - 2 - イルメチル) アミノ] - N - メチル - アセトアミド塩酸塩

LC - MS : MH⁺ = 413

(実施例 5 6)

2 - [[2 - [3 - (3 - メチル - ベンジルオキシ) - フェニル] - エチル] - (フラン - 2 - イルメチル) アミノ] - N - メチル - アセトアミド塩酸塩

LC - MS : MH⁺ = 393

(実施例 5 7)

2 - [[2 - [3 - (4 - メチル - ベンジルオキシ) - フェニル] - エチル] - (フラン - 2 - イルメチル) アミノ] - N - メチル - アセトアミド塩酸塩

LC - MS : MH⁺ = 393

20

(実施例 5 8)

2 - [[2 - [3 - (3 - トリフルオロメチル - ベンジルオキシ) - フェニル] - エチル] - (フラン - 2 - イルメチル) アミノ] - N - メチル - アセトアミド塩酸塩

LC - MS : MH⁺ = 447

(実施例 5 9)

2 - [[2 - [3 - (3 - フルオロ - フェノキシ) - フェニル] - エチル] - (フラン - 2 - イルメチル) アミノ] - N - メチル - アセトアミド塩酸塩

LC - MS : MH⁺ = 383

30

(実施例 6 0)

2 - [[2 - [3 - (2 - フェニル - エトキシ) - フェニル] - エチル] - (フラン - 2 - イルメチル) アミノ] - N - メチル - アセトアミド塩酸塩

LC - MS : MH⁺ = 393

(実施例 6 1)

2 - [[2 - (3 - シクロプロピルメトキシ - フェニル) - エチル] - (フラン - 2 - イルメチル) アミノ] - N - メチル - アセトアミド塩酸塩

LC - MS : MH⁺ = 343

(実施例 6 2)

2 - [[2 - [3 - (2 - ピペリジン - 1 - イル - エトキシ) - フェニル] - エチル] - (フラン - 2 - イルメチル) アミノ] - N - メチル - アセトアミド塩酸塩

LC - MS : MH⁺ = 340

40

(実施例 6 3)

2 - [[2 - [3 - (2 - モルホリン - 4 - イル) - エトキシ) - フェニル] - エチル] - (フラン - 2 - イルメチル) アミノ] - N - メチル - アセトアミド塩酸塩

LC - MS : MH⁺ = 402

(実施例 6 4)

2 - [[2 - [3 - (2, 2, 2 - トリフルオロ - エトキシ) - フェニル] - エチル] - (フラン - 2 - イルメチル) アミノ] - N - メチル - アセトアミド塩酸塩

LC - MS : MH⁺ = 371

50

(実施例 65)

2 - [[2 - [3 - (3 , 5 - ジメチル - イソオキサゾル - 4 - イルメトキシ) - フェニル] - エチル] - (フラン - 2 - イルメチル) アミノ] - N - メチル - アセトアミド塩酸塩

LC - MS : $MH^+ = 398$

(実施例 66)

2 - [[2 - [3 - (5 - クロロ - チエン - 2 - イルメトキシ) - フェニル] - エチル] - (フラン - 2 - イルメチル) アミノ] - N - メチル - アセトアミド塩酸塩

LC - MS : $MH^+ = 419$

(実施例 67)

2 - [[2 - [3 - (ピリジン - 2 - イルメトキシ) - フェニル] - エチル] - (フラン - 2 - イルメチル) アミノ] - N - メチル - アセトアミド塩酸塩

LC - MS : $MH^+ = 380$

(実施例 68 - 69)

これらの化合物を、スキーム 11 に記載の手順に従い、関連する試薬を用いて、ただし塩酸で塩化しないで、同様に調製した。

(実施例 68)

2 - [[2 - [3 - (4 - トリフルオロメチル - ベンジルオキシ) - フェニル] - エチル] - (フラン - 2 - イルメチル) アミノ] - N - メチル - アセトアミド

LC - MS : $MH^+ = 447$

(実施例 69)

2 - [[2 - (3 - シクロペンチルオキシ - フェニル) - エチル] - (フラン - 2 - イルメチル) アミノ] - N - メチル - アセトアミド

LC - MS : $MH^+ = 357$

(実施例 70)

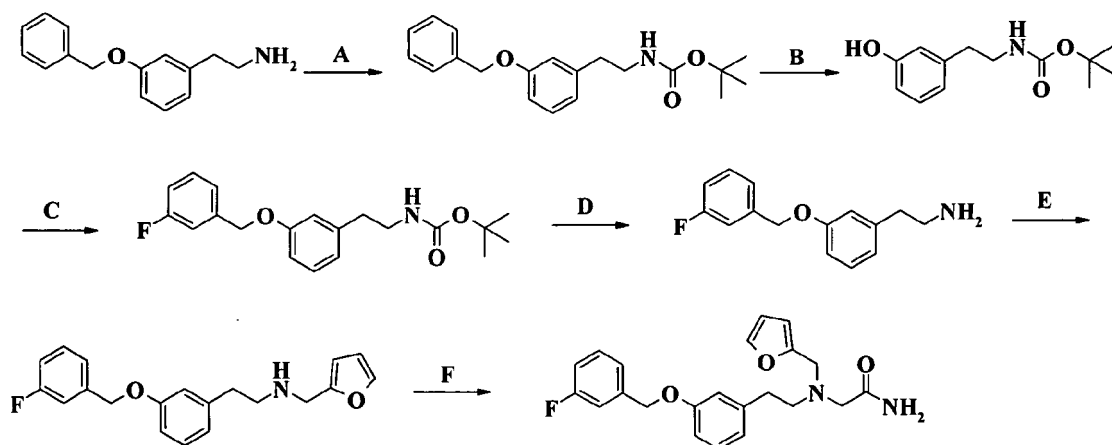
2 - [[2 - [3 - (3 - フルオロ - ベンジルオキシ) - フェニル] - エチル] - (フラン - 2 - イルメチル) アミノ] - アセトアミド

上記化合物をスキーム 12 に従って合成した。

【0253】

【化30】

スキーム12



【0254】

段階 A [2 - (3 - ベンジルオキシ - フェニル) - エチル] - カルバミン酸 tert - ブチルエステル

(Boc)₂O 4.8 g (22 mmol) のジクロロメタン 10 ml 溶液を、ジクロロメタン 20 ml とトリエチルアミン 2.78 ml (20 mmol) 中の 2 - (3 - ベン

10

20

30

40

50

ジルオキシ - フェニル) - エチルアミン HCl 5.27 g (20 mmol) の懸濁液に添加した。反応物を室温で 1 時間撹拌した。溶媒蒸発後、5 % クエン酸を含有する水溶液を残渣に添加し、生成物を酢酸エチルで抽出した。標記生成物を無色オイルとして定量収率で単離した。

【0255】

^1H - NMR CDCl_3 : 7.45 - 6.78 (m, 9H); 5.05 (s, 2H); 4.54 (bs, 1H); 3.48 - 3.28 (m, 2H); 2.77 (t, 2H); 1.44 (s, 9H)。

【0256】

段階 B [2 - (3 - ヒドロキシ - フェニル) - エチル] - カルバミン酸 tert - ブチルエステル 10

Pd/C 10% 1 g を [2 - (3 - ベンジルオキシ - フェニル) - エチル] - カルバミン酸 tert - ブチルエステル 13 g (0.039 mmol) のエタノール 100 ml 溶液に添加した。混合物を 40 psi (280 kPa) で終夜水素化した。触媒をろ過除去し、エタノールで洗浄した。溶媒を減圧除去し、標記化合物 9.4 g を無色オイルとして定量収率で得た。

【0257】

^1H - NMR CDCl_3 : 7.22 - 7.12 (m, 1H); 6.78 - 6.66 (m, 3H); 4.56 (bs, 1H); 3.42 - 3.30 (m, 2H); 2.74 (t, 2H); 1.44 (s, 9H)。

20

【0258】

段階 C [2 - [3 - (3 - フルオロ - ベンジルオキシ) - フェニル] - エチル] - カルバミン酸 tert - ブチルエステル

1 - クロロメチル - 3 - フルオロ - ベンゼン 2.87 g (19.8 mmol) の無水ジメチルホルムアミド 5 ml 溶液を、[2 - (3 - ヒドロキシ - フェニル) - エチル] - カルバミン酸 tert - ブチルエステル 4.66 g (19.6 mmol)、 K_2CO_3 4 g 及びヨウ化カリウム 0.3 g の無水ジメチルホルムアミド 50 ml 懸濁液に添加した。反応物をまず室温で終夜撹拌し、次いで 50 °C まで 6 時間加熱した。溶媒蒸発後、水を残渣に添加し、生成物を酢酸エチルで抽出した。粗製オイル 7 g を得た。酢酸エチル / ヘキサン混合物 (1 : 9 2 : 8 勾配) を用いてフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、標記生成物 5.9 g (収率 86%) を無色オイルとして得た。

30

【0259】

^1H - NMR CDCl_3 : 7.40 - 6.68 (m, 8H); 5.05 (s, 2H); 4.53 (bs, 1H); 3.44 - 3.30 (m, 2H); 2.77 (t, 2H); 1.44 (s, 9H)。

【0260】

段階 D 2 - [3 - (3 - フルオロ - ベンジルオキシ) - フェニル] - エチルアミン [2 - [3 - (3 - フルオロ - ベンジルオキシ) - フェニル] - エチル] - カルバミン酸 tert - ブチルエステル 10.36 g (30 mmol) のジクロロメタン 100 ml とトリフルオロ酢酸 15 ml の溶液を室温で終夜撹拌した。溶媒を除去し、5 % K_2CO_3 水溶液を添加し、生成物を酢酸エチルで抽出して、標記化合物を粘着性オイルとして定量収率で得た。

40

【0261】

^1H - NMR ジメチルスルホキシド - d_6 : 8.04 (bs, 3H); 7.49 - 6.72 (m, 8H); 5.09 (s, 2H); 3.08 - 2.75 (m, 4H)。

【0262】

段階 E [2 - [3 - (3 - フルオロ - ベンジルオキシ) - フェニル] - エチル] - (フラン - 2 - イルメチル) アミン

フラン - 2 - カルボキシアルデヒド 1.44 g (15 mmol) 及びモレキュラーシーブ 3 7.5 g を、2 - [3 - (3 - フルオロ - ベンジルオキシ) - フェニル] - エチル

50

アミン 2.45 g (10 mmol) の無水エタノール 50 ml 溶液に添加した。反応混合物を 3 時間還流させた。モレキュラーシーブをろ過除去し、溶液を 5 に冷却した。NaBH₄ 0.57 g (15 mmol) を N₂ 下で添加し、反応物を室温で終夜撹拌した。溶媒を除去し、5% NaHCO₃ 水溶液を残渣に添加し、生成物を酢酸エチルで抽出した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー (ジクロロメタン/メタノール/NH₃ 100:0:0 100:2:0.2、v:v:v) によって精製した。オイル 2.2 g (収率 68%) を得た。

【0263】

¹H-NMR CDCl₃: 7.44-6.12 (m, 11H); 5.04 (s, 2H); 3.79 (s, 2H); 2.96-2.73 (m, 4H)。

10

【0264】

段階 F 2 - [[2 - [3 - (3 - フルオロ - ベンジルオキシ) - フェニル] - エチル] - (フラン - 2 - イルメチル) アミノ] - アセトアミド

[2 - [3 - (3 - フルオロ - ベンジルオキシ) - フェニル] - エチル] - (フラン - 2 - イルメチル) アミン 1.8 g (5.53 mmol)、2 - クロロ - アセトアミド 0.57 g (6.08 mmol) 及びトリエチルアミン 0.92 ml (6.62 mmol) の無水ジメチルホルムアミド 5 ml 溶液を 120 で 2 時間マイクロ波加熱した。溶媒を減圧除去し、水を添加し、生成物を酢酸エチルで抽出した。粗製反応混合物をフラッシュクロマトグラフィー (ジクロロメタン/メタノール 95:5 v:v) によって精製した。黄色オイル 2.1 g (収率 99%) を単離した。

20

【0265】

¹H-NMR DMSO-d₆: 7.84-6.48 (m, 11H); 5.08 (s, 2H); 4.48 (s, 2H); 3.87 (s, 2H); 3.33-2.87 (m, 4H)。

【0266】

(実施例 71)

2 - [[2 - [3 - (3 - フルオロ - ベンジルオキシ) - フェニル] - エチル] - (フラン - 2 - イルメチル) アミノ] - N - (2 - ジメチルアミノエチル) - アセトアミド二塩酸塩

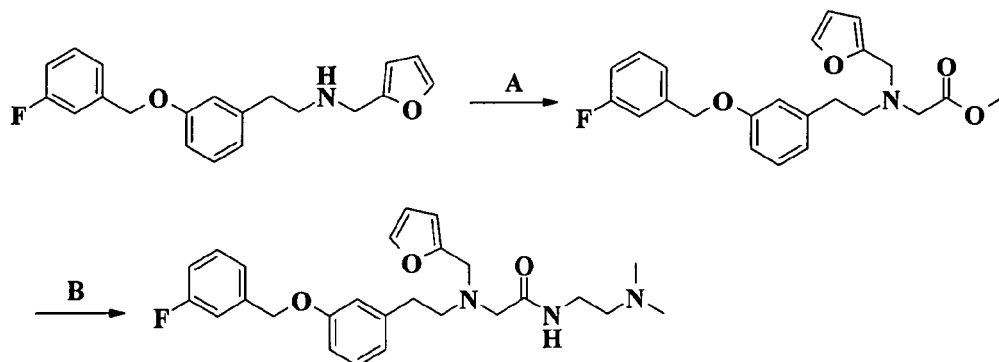
上記化合物をスキーム 13 に従って合成した。

30

【0267】

【化 31】

スキーム 13



40

【0268】

段階 A 2 - [[2 - [3 - (3 - フルオロ - ベンジルオキシ) - フェニル] - エチル] - (フラン - 2 - イルメチル) アミノ] - 酢酸メチルエステル

2 - ブロモ - 酢酸メチルエステル 0.46 g (3.05 mmol) を、[2 - [3 - (3 - フルオロ - ベンジルオキシ) - フェニル] - エチル] - (フラン - 2 - イルメチル) アミン 0.9 g (2.76 mmol) とジイソプロピルエチルアミン 0.39 g (3.0

50

5 mmol) のアセトニトリル 15 ml 溶液に添加した。溶媒を除去し、水を残渣に添加し、生成物を酢酸エチルで抽出した。フラッシュクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン 1:9 2:8 勾配 v:v) によって精製して、透明オイル 0.9 g (収率 82%) を得た。

【0269】

$^1\text{H-NMR}$ CDCl_3 : 7.40 - 7.11 (m, 5H); 7.06 - 6.94 (m, 1H); 6.83 - 6.74 (m, 3H); 6.33 - 6.29 (m, 1H); 6.20 (d, 1H, $J = 3.34 \text{ Hz}$); 5.04 (s, 2H); 3.90 (s, 2H); 3.70 (s, 3H); 3.40 (s, 2H); 2.92 - 2.72 (m, 4H)。

【0270】

段階 B 2 - [[2 - [3 - (3 - フルオロ - ベンジルオキシ) - フェニル] - エチル] - (フラン - 2 - イルメチル) アミノ] - N - (2 - ジメチルアミノエチル) - アセトアミド二塩酸塩

2 - [[2 - [3 - (3 - フルオロ - ベンジルオキシ) - フェニル] - エチル] - (フラン - 2 - イルメチル) - アミノ] - 酢酸メチルエステル 100 mg (0.25 mmol) を無水トルエン 5 ml に溶解させた。N, N - ジメチル - エタン - 1, 2 - ジアミン 66 mg (0.75 mmol) を 0 で添加し、続いて 2 M トリエチルアルミニウムのヘプタン溶液 0.4 ml (0.8 mmol) を添加した。反応混合物を 60 に終夜加熱した。溶液を 0 で冷却し、メタノールに注いだ。溶媒を減圧除去し、粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー (ジクロロメタン/メタノール/ NH_3 100:2:0.2, v:v:v) によって精製した。生成物を酢酸エチル/塩酸に溶解させ、得られた固体をろ別した。標記化合物 80 mg (収率 65%) を吸湿性固体として単離した。

【0271】

$^1\text{H-NMR}$ D_2O : 7.48 - 6.29 (m, 11H); 4.95 (s, 2H); 4.33 (s, 2H); 3.88 (s, 2H); 3.48 - 3.34 (m, 2H); 3.32 - 3.17 (m, 2H); 3.15 - 3.04 (m, 4H); 2.97 - 2.77 (m, 2H); 2.72 (s, 6H)

(実施例 72)

2 - [[2 - [3 - (3 - フルオロ - ベンジルオキシ) - フェニル] - エチル] - (フラン - 2 - イルメチル) アミノ] - N - (2 - アミノ - 2 - メチル - プロピル) - アセトアミド二塩酸塩

2 - [[2 - [3 - (3 - フルオロ - ベンジルオキシ) - フェニル] - エチル] - (フラン - 2 - イルメチル) アミノ] - 酢酸メチルエステル 100 mg (0.25 mmol) 及び 2 - メチル - プロパン - 1, 2 - ジアミン 1 ml を 120 で 3 時間マイクロ波加熱した。反応混合物を室温に冷却し、水を添加し、生成物を酢酸エチルで抽出した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー (ジクロロメタン/メタノール 95:5 v:v) によって精製した。生成物を酢酸エチル/塩酸に溶解させ、溶媒を除去し、生成した塩をジエチルエーテルを用いてすりつぶした。標記化合物 95 mg (収率 72%) を吸湿性固体として単離した。

【0272】

$^1\text{H-NMR}$ CDCl_3 : 10.95 (bs, 1H); 9.13 (bs, 1H); 8.46 (bs, 3H); 7.47 - 6.32 (m, 11H); 4.99 (s, 2H); 4.89 - 4.45 (m, 2H); 4.45 - 4.09 (bs, 2H); 3.87 - 3.00 (m, 6H); 1.52 (s, 6H)。

LC-MS: $\text{MH}^+ = 454$

【0273】

(実施例 73 - 76)

これらの化合物を、関連するアミンを用い、スキーム 13 に記載の手順に従って調製した。

【0274】

(実施例 73)

2 - [[2 - [3 - (3 - フルオロ - ベンジルオキシ) - フェニル] - エチル] - (フラン - 2 - イルメチル) アミノ] - N - (2 - メトキシ - エチル) - アセトアミド塩酸塩
LC - MS : $MH^+ = 441$

(実施例 74)

2 - [[2 - [3 - (3 - フルオロ - ベンジルオキシ) - フェニル] - エチル] - (フラン - 2 - イルメチル) アミノ] - N - (1 , 3 , 4 - チアジアゾル - 2 - イル) - アセトアミド塩酸塩

LC - MS : $MH^+ = 467$

(実施例 75)

2 - [[2 - [3 - (3 - フルオロ - ベンジルオキシ) - フェニル] - エチル] - (フラン - 2 - イルメチル) アミノ] - N - (3 - メチル - イソオキサゾル - 5 - イル) - アセトアミド塩酸塩

LC - MS : $MH^+ = 464$

(実施例 76)

2 - [[2 - [3 - (3 - フルオロ - ベンジルオキシ) - フェニル] - エチル] - (フラン - 2 - イルメチル) アミノ] - N - (1H - ピラゾル - 3 - イル) - アセトアミド塩酸塩

LC - MS : $MH^+ = 449$

(実施例 77 - 78)

これらの化合物を、スキーム 13 に記載の手順に従い、関連するアミンを用いて、ただし塩酸で塩化しないで、調製した。

(実施例 77)

2 - [[2 - [3 - (3 - フルオロ - ベンジルオキシ) - フェニル] - エチル] - (フラン - 2 - イルメチル) アミノ] - N - (1H - イミダゾル - 2 - イル) - アセトアミド
LC - MS : $MH^+ = 449$

(実施例 78)

2 - [[2 - [3 - (3 - フルオロ - ベンジルオキシ) - フェニル] - エチル] - (フラン - 2 - イルメチル) アミノ] - N - チアゾル - 2 - イル - アセトアミド

LC - MS : $MH^+ = 466$

【0275】

(実施例 79)

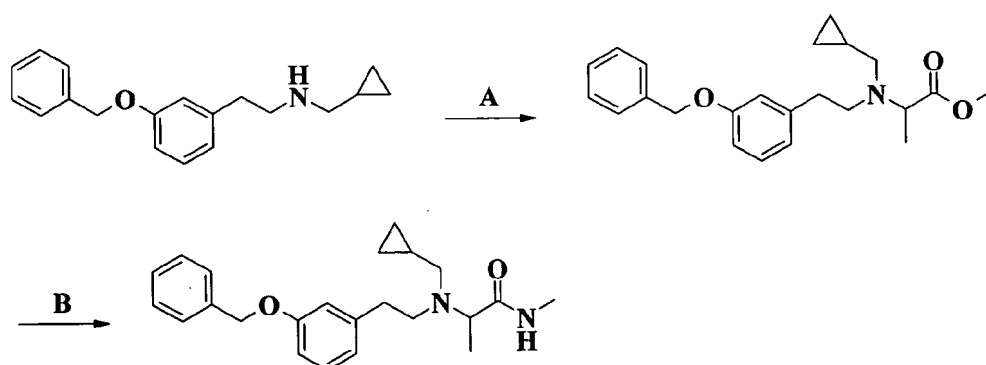
2 - [[2 - (3 - ベンジルオキシ - フェニル) - エチル] - (シクロプロピルメチル) アミノ] - N - メチル - プロピオンアミド塩酸塩

上記化合物をスキーム 14 に従って合成した。

【0276】

【化32】

スキーム 14



【0277】

段階 A 2 - [[2 - (3 - ベンジルオキシ - フェニル) - エチル] - (シクロプロピル

10

20

30

40

50

ルメチル)アミノ]-プロピオン酸メチルエステル

[2-(3-ベンジルオキシ-フェニル)-エチル]-(シクロプロピルメチル)アミン562mg(2mmol)、トリエチルアミン0.3ml(2.2mmol)及び2-プロモ-プロピオン酸メチルエステル367mg(2.2mmol)のアセトニトリル20ml溶液を24時間還流させた。溶媒を除去し、水を添加し、生成物を酢酸エチルで抽出した。標記化合物730mgを無色オイルとして定量収率で単離した。

【0278】

$^1\text{H-NMR}$ CDCl_3 : 7.48-6.75 (m, 9H); 5.05 (s, 2H); 3.74 (q, 1H); 3.67 (s, 3H); 3.00-2.37 (m, 6H); 1.24 (d, 3H); 0.96-0.74 (m, 1H); 0.60-0.40 (m, 2H); 0.22-0.04 (m, 2H)。

LC-MS: $\text{MH}^+ = 368$

【0279】

段階B 2-[[2-(3-ベンジルオキシ-フェニル)-エチル]-(シクロプロピルメチル)アミノ]-N-メチル-プロピオンアミド塩酸塩

2-[[2-(3-ベンジルオキシ-フェニル)-エチル]-(シクロプロピルメチル)-アミノ]-プロピオン酸メチルエステル730mg(2mmol)を無水トルエン10mlに溶解させた。2Mメチルアミンのテトラヒドロフラン溶液4ml(8mmol)を添加し、続いて2Mトリメチルアルミニウムのヘプタン溶液4ml(8mmol)を添加した。反応物を室温で終夜撹拌した。溶液を0℃に冷却し、メタノールに注いだ。溶媒を減圧除去し、粗製反応混合物をフラッシュクロマトグラフィー(ジクロロメタン/メタノール100:5 v:v)によって精製した。生成物を無水塩酸の酢酸エチル溶液に溶解させ、生成した塩をろ別した。標記化合物500mg(収率62%)を吸湿性固体として単離した。

【0280】

$^1\text{H-NMR}$ CDCl_3 : 7.48-6.69 (m, 9H); 5.06 (s, 2H); 3.56 (q, 1H); 2.80-2.14 (m, 6H); 2.47 (d, 3H); 1.17 (d, 3H); 0.89-0.65 (1H); 0.63-0.37 (m, 2H); 0.21-0.02 (m, 2H)。

LC-MS: $\text{MH}^+ = 366$

【0281】

(実施例80)

2-[[2-[3-メトキシ-4-(2,2,2-トリフルオロ-エトキシ)-フェニル]-エチル]-(シクロプロピルメチル)アミノ]-N-メチル-アセトアミド塩酸塩
上記化合物をスキーム15に従って合成した。

【0282】

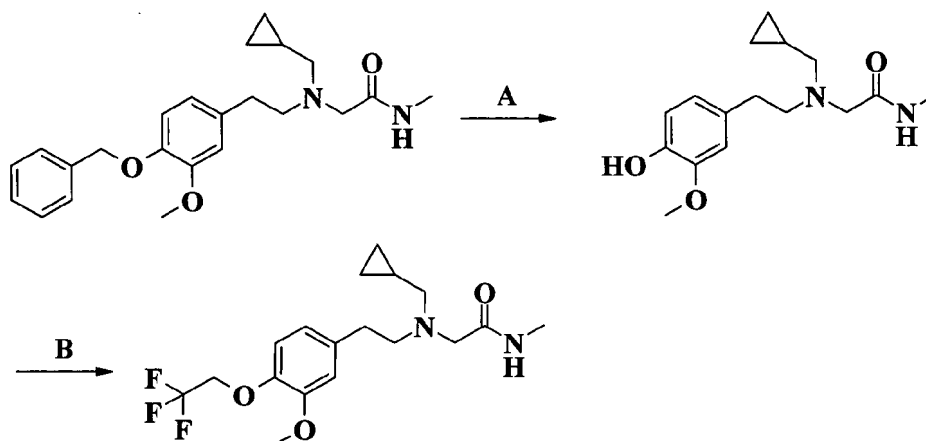
10

20

30

【化 3 3】

スキーム 15



10

【0283】

段階 A 2 - [[2 - (4 - ヒドロキシ - 3 - メトキシ - フェニル) - エチル] - (シクロプロピルメチル) アミノ] - N - メチル - アセトアミド

エタノール 10 ml 中の 2 - [[2 - (4 - ベンジルオキシ - 3 - メトキシ - フェニル) - エチル] - (シクロプロピルメチル) アミノ] - N - メチル - アセトアミド 0.49 g (1.28 mmol) と Pd / C 10 % 50 mg の混合物を 40 psi (280 kPa) で 2 時間水素化した。触媒をろ過除去し、溶媒を除去した。黄色オイル 0.366 g (収率 98 %) を単離した。

LC - MS : $MH^+ = 293$

【0284】

段階 B : 2 - [[2 - (3 - メトキシ - 4 - (2, 2, 2 - トリフルオロ - エトキシ) - フェニル) - エチル] - (シクロプロピルメチル) アミノ] - N - メチル - アセトアミド塩酸塩

2 - [[2 - (4 - ヒドロキシ - 3 - メトキシ - フェニル) - エチル] - (シクロプロピルメチル) アミノ] - N - メチル - アセトアミド 90 mg (0.3 mmol)、1, 1, 1 - トリフルオロ - 2 - ヨード - エタン 107 mg (0.51 mmol)、 K_2CO_3 71 mg (0.51 mmol) 及びヨウ化カリウム 5 mg の混合物のジメチルホルムアミド 5 ml 溶液を 120 ° で終夜加熱した。混合物をセライトに通してろ過し、溶媒を減圧除去した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー (ジクロロメタン / メタノール 100 : 0 → 100 : 1.5 勾配、v : v) によって精製した。生成物を無水塩酸の酢酸エチル溶液に溶解させ、溶媒を減圧除去し、生成物をジエチルエーテルを用いてすりつぶした。標記化合物 30 mg (収率 27 %) を白色吸湿性固体として単離した。

【0285】

1H - NMR $CDCl_3$: 11.49 (bs, 1 H) ; 8.48 (bs, 1 H) ; 6.92 - 6.70 (m, 3 H) ; 4.35 (q, 2 H, $J_{HF} = 8.89$ Hz) ; 4.21 (d, 2 H) ; 3.84 (s, 3 H) ; 3.66 - 3.10 (m, 6 H) ; 2.85 (d, 3 H, $J = 4.62$ Hz) ; 1.37 - 1.17 (m, 1 H) ; 0.81 - 0.69 (m, 2 H) ; 0.53 - 0.42 (m, 2 H)

LC - MS : $MH^+ = 374$

(実施例 81)

2 - [[2 - (3' - フルオロ - ビフェニル - 3 - イル) - エチル] - (フラン - 2 - イルメチル) アミノ] - N - メチル - アセトアミド塩酸塩

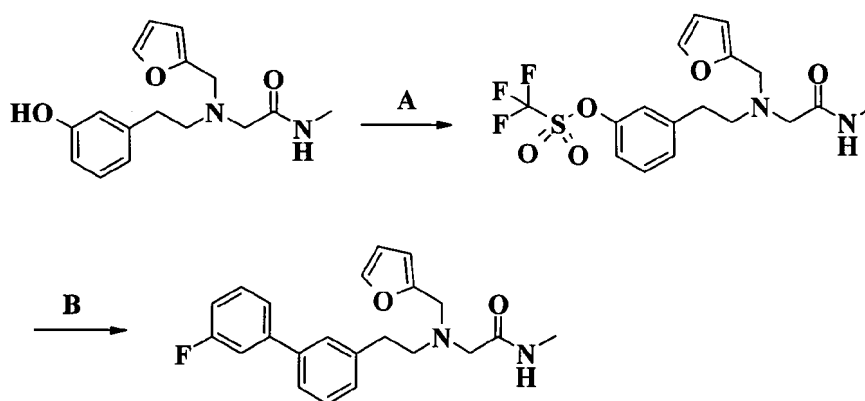
上記化合物をスキーム 16 に従って合成した。

【0286】

50

【化 3 4】

スキーム 16



10

【0287】

段階 A 2 - [[2 - (3 - トリフルオロメチルスルホニルオキシ - フェニル) - エチル] - (フラン - 2 - イルメチル) アミノ] - N - メチル - アセトアミド

N - フェニル - ビス(トリフルオロメチルスルホンイミド) 1.36 g (3.8 mmol) のアセトニトリル 10 ml 溶液を、2 - [[2 - (3 - ヒドロキシ - フェニル) - エチル] - (フラン - 2 - イルメチル) アミノ] - N - メチル - アセトアミド 1 g (3.5 mmol) と K_2CO_3 960 mg (7 mmol) の混合物のアセトニトリル/ジクロロメタン 2 : 1 混合物 30 ml 溶液に N_2 下で添加した。溶液を室温で終夜撹拌した。溶媒を減圧除去し、水を添加し、生成物を酢酸エチルで抽出した。粗製反応混合物をフラッシュクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル/ジメチルホルムアミド 1 : 2 : 0.2) によって精製した。標記化合物 1.3 g (収率 90%) を黄色オイルとして単離した。

20

LC - MS : $MH^+ = 421$

【0288】

段階 B 2 - [[2 - (3' - フルオロ - ビフェニル - 3 - イル) - エチル] - (フラン - 2 - イルメチル) アミノ] - N - メチル - アセトアミド塩酸塩

2 - [N - (3 - トリフルオロメチルスルホニルオキシフェニル) - エチル] - (フラン - 2 - イルメチル) アミノ] - N - メチル - アセトアミド 100 mg (0.24 mmol)、3 - フルオロ - フェニル - ボロン酸 48 mg (0.34 mmol)、 K_2CO_3 46 mg (0.34 mmol) 及び $Pd(PPh_3)_4$ 10 mg の混合物のエタノール 2 ml 溶液を 110 ° で 15 分間マイクロ波加熱した。混合物をセライトに通してろ過し、溶媒を減圧除去した。粗生成物を分取 HPLC によって精製した。生成物を無水塩酸の酢酸エチル溶液に溶解させた。溶媒を減圧除去し、生成物をジエチルエーテルを用いてすりつぶした。標記化合物 34 mg (収率 36%) を白色固体として単離した。

30

【0289】

1H - NMR $CDCl_3$: 8.79 (b, 1H) ; 7.56 - 6.81 (m, 10H) ; 6.51 - 6.48 (m, 1H) ; 4.61 - 4.35 (m, 2H) ; 3.77 (bs, 2H) ; 3.40 - 3.25 (m, 4H) ; 2.89 (d, 3H, $J = 4.6$ Hz)

40

LC - MS : $MH^+ = 367$

【0290】

(実施例 82 - 89)

これらの化合物を、関連するボロン酸試薬を用いて、スキーム 16 に記載の手順に従って調製した。

【0291】

(実施例 82)

2 - [[2 - [3 - (チエン - 3 - イル) - フェニル] - エチル] - (フラン - 2

50

- イルメチル) アミノ] - N - メチル - アセトアミド塩酸塩

LC - MS : MH⁺ = 355

(実施例 83)

2 - [[2 - (3' - メトキシ - ビフェニル - 3 - イル) - エチル] - (フラン - 2 - イルメチル) アミノ] - N - メチル - アセトアミド塩酸塩

LC - MS : MH⁺ = 379

(実施例 84)

2 - [[2 - (3' - アセチルアミノ - ビフェニル - 3 - イル) - エチル] - (フラン - 2 - イルメチル) アミノ] - N - メチル - アセトアミド塩酸塩

LC - MS : MH⁺ = 406

(実施例 85)

2 - [[2 - (2' - ジメチルアミノメチル - ビフェニル - 3 - イル) - エチル] - (フラン - 2 - イルメチル) アミノ] - N - メチル - アセトアミド塩酸塩

LC - MS : MH⁺ = 406

(実施例 86)

2 - [[2 - [3 - (ピリジン - 3 - イル) - フェニル] - エチル] - (フラン - 2 - イルメチル) アミノ] - N - メチル - アセトアミド塩酸塩

LC - MS : MH⁺ = 350

(実施例 87)

2 - [[2 - [3 - (6 - メトキシ - ピリジン - 3 - イル) - フェニル] - エチル] - (フラン - 2 - イルメチル) アミノ] - N - メチル - アセトアミド塩酸塩

LC - MS : MH⁺ = 380

(実施例 88)

2 - [[2 - [3 - (2, 4 - ジメトキシ - ピリジン - 5 - イル) - フェニル] - エチル] - (フラン - 2 - イルメチル) アミノ] - N - メチル - アセトアミド塩酸塩

LC - MS : MH⁺ = 411

(実施例 89)

2 - [[2 - [3 - (フラン - 3 - イル) - フェニル] - エチル] - (フラン - 2 - イルメチル) - アミノ] - N - メチル - アセトアミド塩酸塩

LC - MS : MH⁺ = 339

(実施例 90)

2 - [[2 - [3 - (3, 5 - ジメチル - イソオキサゾル - 4 - イル) - フェニル] - エチル] - (フラン - 2 - イルメチル) アミノ] - N - メチル - アセトアミド

この化合物を、スキーム 16 に記載の手順に従い、関連するボロン酸試薬を用いて、ただし塩酸で塩化しないで、調製した。

LC - MS : MH⁺ = 368

【0292】

(実施例 91)

2 - [[2 - [3 - (ピペリジン - 1 - イル) - フェニル] - エチル] - (フラン - 2 - イルメチル) アミノ] - N - メチル - アセトアミド塩酸塩

2 - [2 - [(3 - トリフルオロメチルスルホニルオキシ - フェニル) - エチル] - (フラン - 2 - イルメチル) アミノ] - N - メチル - アセトアミド 100 mg (0.24 mmol)、ピペリジン 41 mg (0.48 mmol)、ナトリウム *tert* - ブトキシド 28 mg (0.29 mmol)、Pd(CH₃COO)₂ 10 mg 及び N - フェニル - 2 - (ジ - *t* - ブチルホスフィニル) - インドール 10 mg の混合物のトルエン 2 ml 溶液を 100 で 15 分間マイクロ波加熱した。反応混合物をセライトに通してろ過し、溶媒を減圧除去した。粗製反応混合物を分取 HPLC によって精製した。生成物を無水塩酸の酢酸エチル溶液に溶解させ、溶媒を減圧除去し、生成物をジエチルエーテルを用いてすりつぶした。標記化合物 51 mg (収率 55%) を黄色固体として単離した。

【0293】

10

20

30

40

50

^1H -NMR CDCl_3 : 8.66 (m, 1H); 8.10 (bs, 1H); 7.72 - 7.66 (m, 2H); 7.51 - 7.33 (m, 2H); 6.86 - 6.84 (m, 1H); 6.50 - 6.47 (m, 1H); 4.55 - 4.52 (m, 2H); 3.86 - 3.65 (m, 4H); 3.34 (bs, 6H); 2.83 (d, 3H, $J = 4.9$ Hz); 2.72 - 2.65 (m, 2H); 2.09 - 1.92 (m, 5H)

LC-MS: $\text{MH}^+ = 356$

(実施例 92)

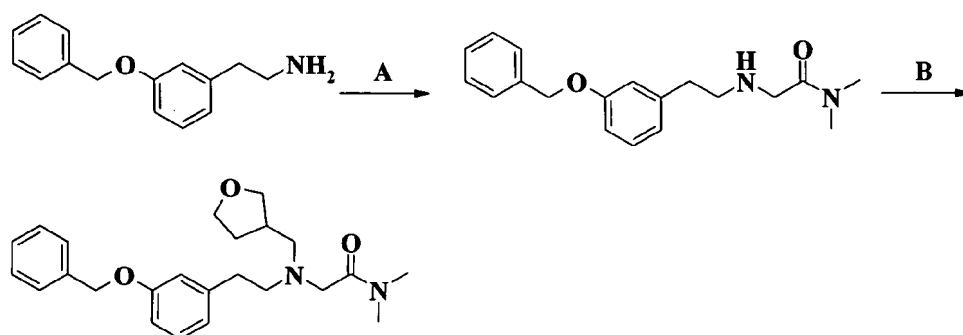
2 - [[2 - (3 - ベンジルオキシ - フェニル) - エチル] - (テトラヒドロフラン - 3 - イルメチル) アミノ] - N , N - ジメチル - アセトアミド塩酸塩

上記化合物をスキーム 17 に従って合成した。

【 0294 】

【 化 35 】

スキーム 17



【 0295 】

段階 A 2 - [2 - (3 - ベンジルオキシ - フェニル) - エチルアミノ] - N , N - ジメチル - アセトアミド

2 - (3 - ベンジルオキシ - フェニル) - エチルアミン 4.32 g (19 mmol)、トリエチルアミン 7.9 ml (57 mmol)、2 - クロロ - N , N - ジメチル - アセトアミド 1.95 ml (19 mmol) 及びヨウ化カリウム 332 mg (2 mmol) の混合物の無水ジメチルホルムアミド 110 ml 溶液を 80 で 3 時間加熱した。溶媒を減圧除去し、粗製反応混合物をフラッシュクロマトグラフィー (ジクロロメタン / メタノール / NH_3 100 : 3 : 0.5、v : v : v) によって精製した。標記化合物 3 g (収率 51%) を黄色固体として単離した。

LC-MS: $\text{MH}^+ = 313$

【 0296 】

段階 B 2 - [[2 - (3 - ベンジルオキシ - フェニル) - エチル] - (テトラヒドロフラン - 3 - イルメチル) アミノ] - N , N - ジメチル - アセトアミド塩酸塩

NaBH_4 1.06 g (22 mmol) を、2 - [2 - (3 - ベンジルオキシ - フェニル) - エチルアミノ] - N , N - ジメチル - アセトアミド 2.9 g (9.3 mmol)、テトラヒドロフラン - 3 - カルボアルデヒド 1.28 ml (14.1 mmol) 及び 4

モレキュラーシーブ 4 g の混合物の 1, 2 - ジクロロエタン 130 ml 溶液に分割添加した。反応混合物を室温で終夜撹拌した。塩化アンモニウム水溶液を添加し、溶媒を減圧除去し、残渣を酢酸エチルで抽出し、有機相を K_2CO_3 飽和水溶液で洗浄した。溶媒を減圧除去し、生成物を無水無水塩酸の酢酸エチル溶液に溶解させた。溶媒を除去し、生成物をジエチルエーテルを用いてすりつぶした。標記化合物 3.2 g (収率 80%) を黄色固体として単離した。

【 0297 】

^1H -NMR CDCl_3 : 7.45 - 7.32 (m, 5H); 7.23 - 7.19 (m, 1H); 6.89 - 6.85 (m, 3H); 5.05 (s, 2H); 4.14 - 2.

9.8 (m, 14 H); 2.92 及び 2.86 (2 s, 6 H); 2.82 - 2.71 (m, 1 H)。

LC-MS: $MH^+ = 397$

【0298】

(実施例 93)

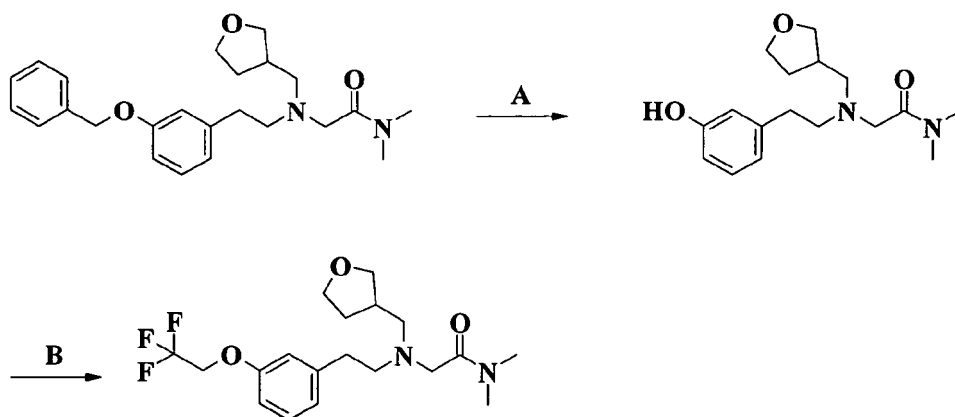
2 - [[2 - [3 - (2, 2, 2 - トリフルオロ - エトキシ) - フェニル] - エチル] - (テトラヒドロフラン - 3 - イルメチル) アミノ] - N, N - ジメチル - アセトアミド塩酸塩

上記化合物をスキーム 18 に従って合成した。

【0299】

【化 36】

スキーム 18



【0300】

段階 A 2 - [[2 - (3 - ヒドロキシ - フェニル) - エチル] - (テトラヒドロフラン - 3 - イルメチル) アミノ] - N, N - ジメチル - アセトアミド

メタノール / 酢酸 10 : 1 (70 ml) 中の 2 - [[2 - (3 - ベンジルオキシ - フェニル) - エチル] - (テトラヒドロフラン - 3 - イルメチル) アミノ] - N, N - ジメチル - アセトアミド 2.4 g (6.05 mmol) と Pd / C 10% 200 mg の混合物を 60 psi (410 kPa) で 18 時間水素化した。触媒をろ過除去し、溶媒を減圧除去した。粗製反応混合物をフラッシュクロマトグラフィー (ジクロロメタン / メタノール / NH_3 97 : 3 : 0.3、v : v : v) によって精製した。標記化合物 1.63 g (収率 88%) を黄色オイルとして単離した。

LC-MS: $MH^+ = 307$

【0301】

段階 B 2 - [[2 - [3 - (2, 2, 2 - トリフルオロ - エトキシ) - フェニル] - エチル] - (テトラヒドロフラン - 3 - イルメチル) アミノ] - N, N - ジメチル - アセトアミド塩酸塩

2 - [[2 - (3 - ヒドロキシ - フェニル) - エチル] - (テトラヒドロフラン - 3 - イルメチル) アミノ] - N, N - ジメチル - アセトアミド 100 mg (0.33 mmol)、1, 1, 1 - トリフルオロ - 2 - ヨード - エタン 139 mg (0.66 mmol)、 K_2CO_3 90 mg (0.66 mmol) 及びヨウ化カリウム 5 mg の混合物のジメチルホルムアミド 4 ml 溶液を終夜還流させた。混合物をセライトに通してろ過し、溶媒を減圧除去した。粗製反応混合物を分取 HPLC によって精製した。生成物を酢酸エチル / 塩酸に溶解させ、溶媒を除去し、生成物をジエチルエーテルを用いてすりつぶした。標記化合物 18 mg (収率 13%) を黄色固体として単離した。

LC-MS: $MH^+ = 389$

【0302】

(実施例 94)

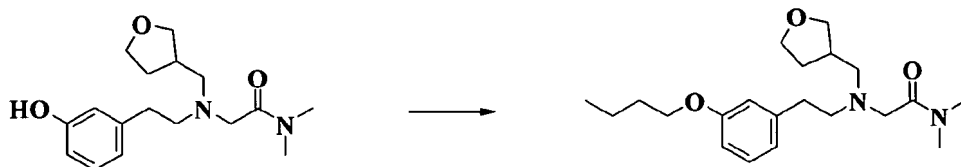
2 - [[2 - (3 - ブトキシ - フェニル) - エチル] - (テトラヒドロフラン - 3 - イルメチル) アミノ] - N , N - ジメチル - アセトアミド塩酸塩

上記化合物をスキーム 19 に従って合成した。

【 0 3 0 3 】

【 化 3 7 】

スキーム 19



10

【 0 3 0 4 】

2 - [[2 - (3 - ヒドロキシ - フェニル) - エチル] - (テトラヒドロフラン - 3 - イルメチル) アミノ] - N , N - ジメチル - アセトアミド (1 . 0 g 3 . 3 m m o l) 、 1 - ブロモブタン (0 . 4 3 m l 、 4 m m o l) 、 炭酸カリウム (6 8 0 m g 5 m m o l) 、 カリウムヨウ素 (5 0 m g 、 0 . 3 m m o l) の D M F (3 0 m l) 溶液を 1 6 時間還流させた。セライトパッドによるろ過後、溶液を溶媒から蒸発させ、得られた粗製オイルを分取 H P L C によって精製した。エチルエーテルに溶解させた遊離アミンに 1 N H C l の A c O E t 溶液を添加することによって、塩酸塩を調製した。ろ過後、標記化合物 6 9 0 m g (収率 5 0 %) を純度 9 9 % の白色固体として得た。

20

【 0 3 0 5 】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) 1 2 , 5 4 (ブロードシグナル、1 H) ; 7 , 2 5 - 6 , 7 3 (m 、 4 H) ; 4 , 2 8 - 3 , 1 6 (m 、 1 2 H) ; 3 , 9 3 (t 、 2 H) ; 2 , 9 2 (s 、 3 H) ; 2 , 8 7 (s 、 3 H) ; 2 , 8 5 - 2 , 6 7 (m 、 1 H) ; 2 , 3 6 - 1 , 8 6 (m 、 2 H) ; 1 , 8 3 - 1 , 6 6 (m 、 2 H) ; 1 , 5 8 - 1 , 3 8 (m 、 2 H) ; 0 , 9 7 (t 、 3 H $J = 8 . 3 \text{ Hz}$)

L C - M S : $\text{MH}^+ = 3 6 3 . 4 3$

(実施例 9 4 b i s)

30

2 - [[2 - (3 - ブトキシ - フェニル) - エチル] - (テトラヒドロフラン - 3 - イルメチル) アミノ] - N , N - ジメチルアセトアミドの (R) 及び (S) 鏡像異性体

実施例 9 4 によって得られた 2 - [[2 - (3 - ブトキシ - フェニル) - エチル] - (テトラヒドロフラン - 3 - イルメチル) アミノ] - N , N - ジメチル - アセトアミド塩酸塩のラセミ混合物を、キラルカラム C H I R A L P A C (登録商標) A D 2 0 μm - 2 5 0 \times 2 1 m m 、移動相メタノール / ジエチルアミン 1 0 0 / 0 . 1 (v / v) 、流量 2 0 m l / m i n 検出 U V 2 7 5 n m 、温度 2 5 で分離した。蜂蜜状の黄色がかった塩基として得られた、最初に溶出した鏡像異性体と、次に溶出した鏡像異性体の保持時間は、それぞれ 5 . 2 分と 6 . 7 分であった。最初に溶出した鏡像異性体の $[\alpha]_D$ は、 -10° 、 $c = 0 . 1$ 、MeOH (2 0) であり、次に溶出した鏡像異性体の $[\alpha]_D$ は、 $+10^\circ$ 、 $c = 0 . 1$ 、MeOH (2 0) である。

40

【 0 3 0 6 】

両方の鏡像体過剰率は $> 9 9 . 5 \%$ であった。

【 0 3 0 7 】

(実施例 9 5)

2 - [[2 - (3 - ブトキシ - フェニル) - エチル] - (フラン - 2 - イルメチル) アミノ] - N - メチル - アセトアミド塩酸塩

この化合物を、実施例 5 2 に記載のように調製した 2 - [[2 - (3 - ヒドロキシ - フェニル) - エチル] - (フラン - 2 - イルメチル) アミノ] - N - メチル - アセトアミドから出発して、スキーム 2 0 に記載の手順に従って調製した。

50

LC - MS : $MH^+ = 345$

【0308】

(実施例96)

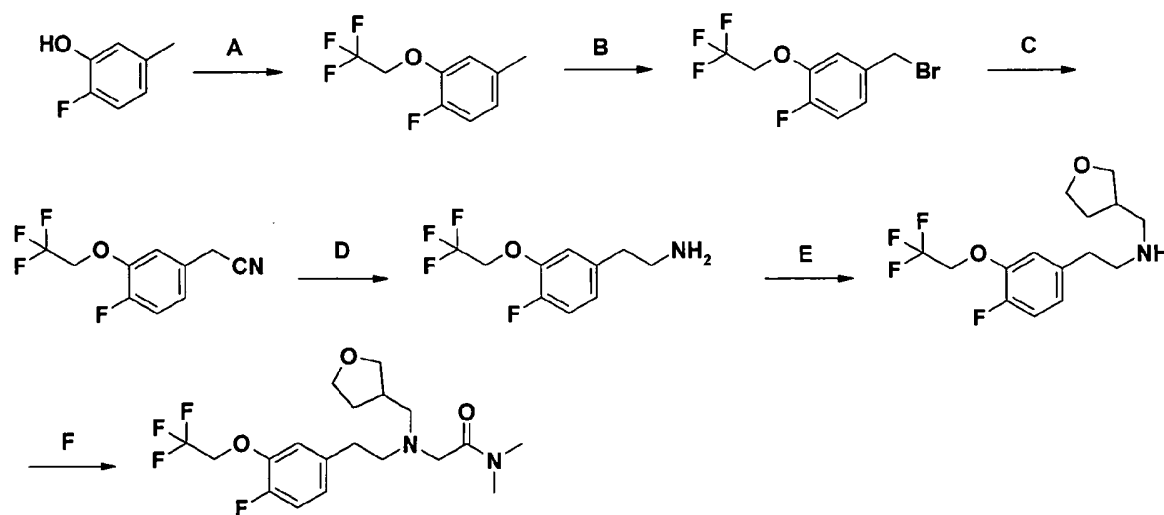
2 - [[2 - [4 - フルオロ - 3 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロ - エトキシ) - フェニル] - エチル] - (テトラヒドロフラン - 3 - イルメチル) アミノ] - N , N - ジメチル - アセトアミド塩酸塩

上記化合物をスキーム20に従って合成した。

【0309】

【化38】

スキーム20



【0310】

段階A 1 - フルオロ - 4 - メチル - 2 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロ - エトキシ) - ベンゼン

60% NaH 1.05 g (26 mmol) を 2 - フルオロ - 5 - メチル - フェノール 2.9 g (23 mmol) の無水ジメチルホルムアミド 15 ml 溶液に分割添加した。混合物を室温で30分間攪拌した。トルエン - 4 - スルホン酸 2, 2, 2 - トリフルオロ - エチルエステル 6.35 g (25 mmol) を添加し、反応混合物を室温で終夜攪拌した。反応混合物を水に注ぎ、ジエチルエーテルで抽出した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー (ヘキサン / 酢酸エチル 9 : 1, v : v) によって精製して、標記化合物 2.7 g (収率 56%) を得た。

【0311】

1H - NMR $CDCl_3$: 7.05 - 6.77 (m, 3H); 4.40 (q, 2H, $J_{H-F} = 8.48$ Hz); 2.31 (s, 3H)

段階B 4 - ブロモメチル - 1 - フルオロ - 2 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロ - エトキシ) - ベンゼン

1 - フルオロ - 4 - メチル - 2 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロ - エトキシ) - ベンゼン 2.68 g (12.8 mmol)、NBS 2.3 g (12.9 mmol) 及び過酸化ベンゾイル 140 mg の混合物の CCl_4 60 ml 溶液を6時間還流させた。溶媒を除去し、粗製残渣を更に精製せずに次の段階に使用した。

【0312】

段階C [4 - フルオロ - 3 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロ - エトキシ) - フェニル] - アセトニトリル

KCN 900 mg (13.8 mmol) を、4 - ブロモ (bromo) メチル - 1 - フルオロ - 2 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロ - エトキシ) - ベンゼン 3.3 g (11.5 mmol) の無水ジメチルスルホキシド 30 ml 溶液に添加した。反応混合物を室温で1時

10

20

30

40

50

間攪拌した。水を添加し、生成物をジエチルエーテルで抽出した。溶媒を減圧除去し、粗製残渣をフラッシュクロマトグラフィー（ヘキサン/酢酸エチル 8 : 2 v : v）によって精製した。標記化合物 1.4 g（収率 52 %）を白色固体として単離した。

【0313】

$^1\text{H-NMR}$ CDCl_3 : 7.21 - 6.92 (m, 3H) ; 4.41 (q, 2H, $\text{JH-F} = 8.48 \text{ Hz}$) ; 3.68 (s, 2H)

段階D 2 - [4 - フルオロ - 3 - (2, 2, 2 - トリフルオロ - エトキシ) - フェニル] - エチルアミン

ボラン - 硫化メチル錯体 800 mg (10 mmol) を、[4 - フルオロ - 3 - (2, 2, 2 - トリフルオロ - エトキシ) - フェニル] - アセトニトリル 1.23 g (5.27 mmol) の無水テトラヒドロフラン 50 ml 溶液に添加した。反応混合物を 4 時間還流させた。溶媒を除去し、次いで水を添加した。ジエチルエーテルでまず抽出して、粗製反応混合物をある程度精製した。次いで、生成した水層を NH_4OH で塩基性にし、生成物をジクロロメタンで抽出した。溶媒除去後、標記化合物 1 g（収率 80 %）を黄色固体として単離した。

【0314】

$^1\text{H-NMR}$ CDCl_3 : 7.10 - 6.98 (m, 1H) ; 6.92 - 6.80 (m, 2H) ; 4.42 (q, 2H, $\text{JH-F} = 8.5 \text{ Hz}$) ; 4.42 (q, 2H) ; 2.95 (t, 2H, $\text{J} = 6.55 \text{ Hz}$) ; 2.70 (t, 2H, $\text{J} = 6.55 \text{ Hz}$)

段階E [2 - [4 - フルオロ - 3 - (2, 2, 2 - トリフルオロ - エトキシ) - フェニル] - エチル] - (テトラヒドロフラン - 3 - イルメチル) アミン

無水ジクロロメタン 30 ml 中の 2 - [4 - フルオロ - 3 - (2, 2, 2 - トリフルオロ - エトキシ) - フェニル] - エチルアミン 500 mg (2.1 mmol)、テトラヒドロフラン - 3 - カルボアルデヒド 210 mg (2.1 mmol) 及び 4 - モレキュラーシーブ 2 g の混合物を室温で 30 分間攪拌した。 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ 630 mg (2.9 mmol) を分割添加した。反応混合物を室温で 4 時間攪拌した。5 % NaHCO_3 水溶液を添加し、生成物をジクロロメタンで抽出した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー（ジクロロメタン/メタノール/ NH_3 100 : 9 : 0.5 v : v : v）によって精製した。標記化合物 300 mg（収率 44 %）をオイルとして単離した。

【0315】

$^1\text{H-NMR}$ CDCl_3 : 7.09 - 6.97 (m, 1H) ; 6.92 - 6.81 (m, 2H) ; 4.41 (q, 2H, $\text{JH-F} = 8.7 \text{ Hz}$) ; 3.90 - 3.66 (m, 3H) ; 3.51 - 4.40 (m, 1H) ; 2.91 - 2.59 (m, 6H) ; 2.54 - 2.24 (m, 1H) ; 2.11 - 1.92 (m, 1H) ; 1.64 - 1.46 (m, 1H)

段階F 2 - [[2 - [4 - フルオロ - 3 - (2, 2, 2 - トリフルオロ - エトキシ) - フェニル] - エチル] - (テトラヒドロフラン - 3 - イルメチル) アミノ] - N, N - ジメチル - アセトアミド塩酸塩

[2 - [4 - フルオロ - 3 - (2, 2, 2 - トリフルオロ - エトキシ) - フェニル] - エチル] - (テトラヒドロフラン - 3 - イルメチル) アミン 85 mg (0.26 mmol)、トリエチルアミン 0.06 ml 及び 2 - クロロ - N, N - ジメチル - アセトアミド 48 mg (0.39 mmol) の混合物のジメチルホルムアミド 3 ml 溶液を 120 °C に 1 時間マイクロ波加熱した。溶媒を減圧除去した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー（ジクロロメタン/メタノール/ NH_3 100 : 3 : 0.3 v : v : v）によって精製した。生成物を無水塩酸の酢酸エチル溶液に溶解させ、溶媒を減圧除去し、生成物をジエチルエーテルを用いてすりつぶした。標記化合物 74 mg（収率 65 %）を褐色固体として単離した。

【0316】

$^1\text{H-NMR}$ CDCl_3 : 7.07 - 6.80 (m, 3H) ; 4.41 (q, 2H) ; 3.77 (m, 3H) ; 3.50 (m, 1H) ; 3.33 (bm, 2H) ; 2.98 -

2.32 (m, 1.3 H); 1.94 (m, 1 H); 1.54 (m, 1 H)

LC-MS: $MH^+ = 407$

(実施例 97)

2-[[2-[4-フルオロ-3-(2,2,2-トリフルオロ-エトキシ)-フェニル]-エチル]-(テトラヒドロフラン-3-イルメチル)アミノ]-1-ピロリジン-1-イル-エタノン塩酸塩

この化合物を、試薬として2-クロロ-N,N-ジメチル-アセトアミドの代わりに2-クロロ-1-ピロリジン-1-イル-エタノンを用いて、2-[[2-[4-フルオロ-3-(2,2,2-トリフルオロ-エトキシ)-フェニル]-エチル]-(テトラヒドロフラン-3-イルメチル)アミノ]-N,N-ジメチル-アセトアミドの合成のスキーム20に記載の同じ手順に従って、褐色固体として収率74%で得た。

10

【0317】

1H -NMR $CDCl_3$: 7.05-6.81 (m, 3 H)、4.43 (q, 2 H)、3.77 (m, 3 H)、3.54-3.31 (m, 7 H)、3.01-2.33 (m, 7 H)、2.06-1.77 (m, 5 H)、1.58 (m, 1 H)

LC-MS: $MH^+ = 433$

(実施例 98)

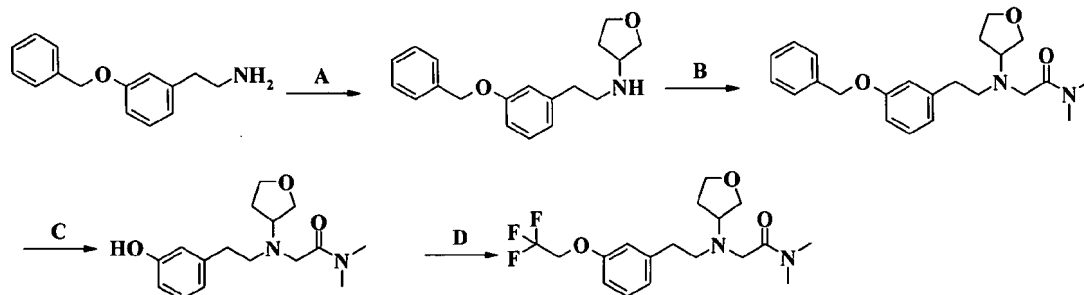
2-[[2-[3-(2,2,2-トリフルオロ-エトキシ)-フェニル]-エチル]-(テトラヒドロフラン-3-イル)アミノ]-N,N-ジメチル-アセトアミド塩酸塩
上記化合物をスキーム21に従って合成した。

20

【0318】

【化39】

スキーム21



30

【0319】

段階 A [2-(3-ベンジルオキシ-フェニル)-エチル]-(テトラヒドロフラン-3-イル)アミン

ジヒドロ-フラン-3(2H)-オンのジクロロメタン50ml溶液を、2-(3-ベンジルオキシ-フェニル)-エチルアミン1.99g(7.5mmol)とトリエチルアミン1.05ml(7.5mmol)の1,2-ジクロロエタン70ml懸濁液に添加した。混合物を、室温で15分間攪拌し、次いで $NaBH(CH_3COO)_3$ 3.2g(15.1mmol)を分割添加した。反応混合物を室温で終夜攪拌した。水を添加し、反応混合物をジクロロメタンで抽出した。溶媒を減圧除去し、粗製残渣をフラッシュクロマトグラフィー(ジクロロメタン/メタノール/ NH_3 100:3:0.9 v:v:v)によって精製した。標記化合物1.35g(収率60%)を褐色固体として単離した。

40

【0320】

1H -NMR $CDCl_3$: 7.47-7.15 (m, 6 H)、6.87-6.79 (m, 3 H)、5.03 (s, 2 H)、4.07-3.93 (m, 1 H)、3.86-3.69 (m, 3 H)、3.59-3.47 (m, 1 H)、3.03-2.93 (m, 4 H)、2.26-1.85 (m, 2 H)

50

LC-MS: $MH^+ = 298$

段階B 2 - [[2 - (3 - ベンジルオキシ - フェニル) - エチル] - (テトラヒドロフラン - 3 - イル) アミノ] - N , N - ジメチル - アセトアミド

[2 - (3 - ベンジルオキシ - フェニル) - エチル] - (テトラヒドロフラン - 3 - イル) アミン 0.8 g (2.69 mmol)、トリエチルアミン 0.56 ml (4.03 mmol) 及び 2 - クロロ - N , N - ジメチル - アセトアミド 0.415 ml (4.03 mmol) の混合物の無水ジメチルホルムアミド 5 ml 溶液を 120 に 2 時間マイクロ波加熱した。溶媒を減圧除去し、粗製残渣をフラッシュクロマトグラフィー (ジクロロメタン / メタノール : 100 : 3、v : v) によって精製した。標記化合物 0.611 g (収率 59%) を黄色オイルとして単離した。

10

LC-MS: $MH^+ = 383$

【 0321 】

段階C 2 - [[2 - (3 - ヒドロキシ - フェニル) - エチル] - (テトラヒドロフラン - 3 - イル) アミノ] - N , N - ジメチル - アセトアミド

エタノール 10 ml 中の 2 - [[2 - (3 - ベンジルオキシ - フェニル) - エチル] - (テトラヒドロフラン - 3 - イル) アミノ] - N , N - ジメチル - アセトアミド 0.61 g (1.59 mmol) と Pd / C 10% 60 mg の混合物を 40 psi (280 kPa) で 2 時間水素化した。触媒をろ過除去し、溶媒を減圧除去した。粗製ジエチルエーテルを用いて、残渣をすりつぶし、ろ過した。黄色固体 0.45 g (収率 96%) を単離した。

20

【 0322 】

1H -NMR $CDCl_3$: 7.18 - 7.06 (m、1H) ; 6.78 - 6.65 (m、3H) ; 6.50 (bs、1H) ; 4.04 - 3.90 (m、1H) ; 3.84 - 3.64 (m、4H) ; 3.59 - 3.35 (m、2H) ; 3.03 - 2.87 (s + m、7H) ; 2.80 - 2.67 (m、2H) ; 2.13 - 1.83 (m、2H)

LC-MS: $MH^+ = 293$

段階D 2 - [[2 - [3 - (2, 2, 2 - トリフルオロ - エトキシ) - フェニル] - エチル] - (テトラヒドロフラン - 3 - イル) アミノ] - N , N - ジメチル - アセトアミド塩酸塩

[[2 - (3 - ヒドロキシ - フェニル) - エチル] - (テトラヒドロフラン - 3 - イル) アミノ] - N , N - ジメチル - アセトアミド 124 mg (0.424 mmol)、1, 1, 1 - トリフルオロ - 2 - ヨード - エタン 178 mg (0.848 mmol)、 K_2CO_3 117 mg (0.854 mmol) 及びヨウ化カリウム 5 mg の混合物のジメチルホルムアミド 4 ml 溶液を 120 に 2 時間マイクロ波加熱した。混合物をセライトに通してろ過し、溶媒を減圧除去した。粗製残渣をフラッシュクロマトグラフィー (ジクロロメタン / メタノール 100 : 0 100 : 2 勾配、v : v) によって精製した。生成物を無水塩酸の酢酸エチル溶液に溶解させ、溶媒を減圧除去し、生成物をジエチルエーテルを用いてすりつぶした。標記化合物 20 mg (収率 13%) を白色固体として単離した。

30

LC-MS: $MH^+ = 375$

【 0323 】

40

(実施例 99)

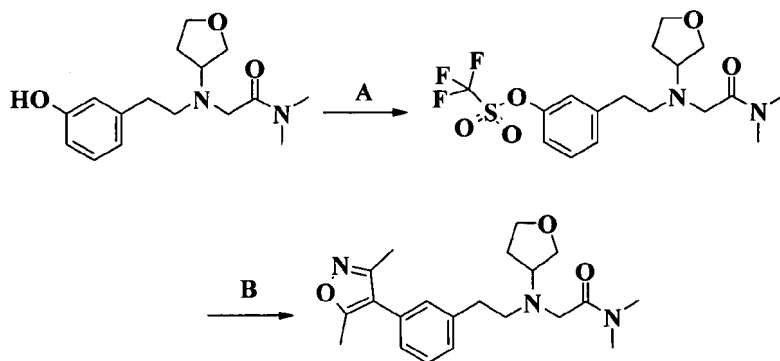
2 - [[2 - [3 - (3, 5 - ジメチル - イソオキサゾル - 4 - イル) - フェニル] - エチル] - (テトラヒドロフラン - 3 - イル) アミノ] - N , N - ジメチル - アセトアミド

上記化合物をスキーム 22 に従って合成した。

【 0324 】

【化 40】

スキーム22



10

【0325】

段階A 2-[[2-(3-トリフルオロメチルスルホニルオキシ-フェニル)-エチル]- (テトラヒドロフラン-2-イル) アミノ] -N,N-ジメチル-アセトアミド N-フェニル-ビス(トリフルオロメタンスルホンイミド) 164 mg (0.451 mmol) のアセトニトリル 2 ml 溶液を、2-[[2-(3-ヒドロキシ-フェニル)-エチル]- (テトラヒドロフラン-3-イル) アミノ] -N,N-ジメチル-アセトアミド 120 mg (0.41 mmol) と K_2CO_3 113 mg (0.82 mmol) の混合物のアセトニトリル 3 ml 溶液に N_2 下で添加した。反応混合物を室温で終夜撹拌した。溶媒を減圧除去し、水を添加し、生成物を酢酸エチルで抽出した。標記化合物 150 mg (収率 86%) を黄色オイルとして単離した。

20

LC-MS: $MH^+ = 425$

【0326】

段階B 2-[[2-[3-(3,5-ジメチル-イソオキサゾール-4-イル)-フェニル]-エチル]- (テトラヒドロフラン-3-イル) アミノ] -N,N-ジメチル-アセトアミド塩酸塩

2-[[(3-トリフルオロメチルスルホニルオキシ-フェニル)-エチル] - (テトラヒドロフラン-2-イル) アミノ] -N,N-ジメチル-アセトアミド 280 mg (0.66 mmol)、3,5-ジメトキシイソオキサゾール-4-ボロン酸 81 mg (0.57 mmol)、 K_2CO_3 80 mg (0.58 mmol) 及び $Pd(PPh_3)_4$ 10 mg の混合物のエタノール 4 ml 溶液を 110 で 15 分間マイクロ波加熱した。混合物をセライトに通してろ過し、溶媒を減圧除去した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー (ジクロロメタン/メタノール 100:0 100:3 勾配) によって精製した。生成物を無水 HCl の酢酸エチル溶液に溶解させた。次いで、溶媒を減圧除去し、生成物をジエチルエーテルを用いてすりつぶした。標記化合物 85 mg (0.21 mmol、収率: 31%) を白色固体として単離した。

30

【0327】

1H -NMR $CDCl_3$: 7.44 - 7.12 (m, 4H); 4.57 - 4.39 (bs, 1H); 4.39 - 3.72 (m, 7H); 3.61 - 3.05 (m, 3H); 2.99 (m, 6H); 2.74 - 2.51 (m, 1H); 2.41 (s, 3H); 2.37 - 2.24 (m, 1H); 2.27 (s, 3H)

40

LC-MS: $MH^+ = 372$

(実施例 100)

2-[[2-(3-ピペリジン-1-イル-フェニル)-エチル]- (テトラヒドロフラン-3-イル) アミノ] -N,N-ジメチル-アセトアミド塩酸塩

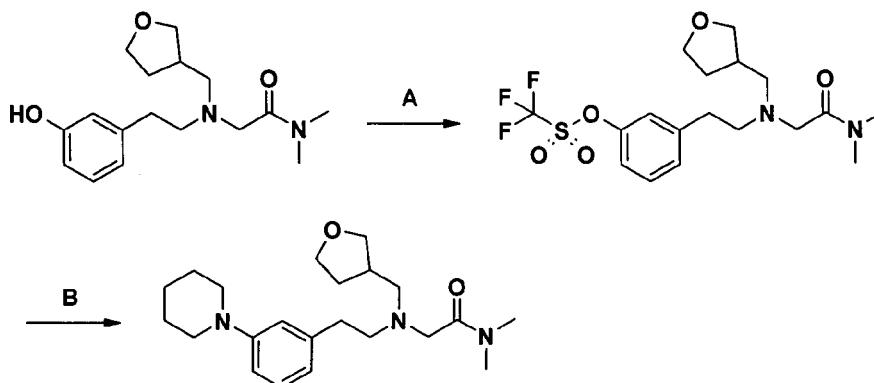
上記化合物をスキーム23に従って合成した。

【0328】

50

【化 4 1】

スキーム 23



10

【0329】

段階 A 2 - [[2 - (3 - トリフルオロメチルスルホニルオキシ - フェニル) - エチル] - (テトラヒドロフラン - 3 - イル) アミノ] - N , N - ジメチル - アセトアミド

N - フェニル - ビス (トリフルオロメタンスルホンイミド) 943 mg (2.64 mmol) のアセトニトリル 4 ml 溶液を、2 - [[2 - (3 - ヒドロキシ - フェニル) - エチル] - (テトラヒドロフラン - 3 - イルメチル) アミノ] - N , N - ジメチル - アセトアミド 735 mg (2.4 mmol) と K_2CO_3 664 mg (4.8 mmol) の混合物のアセトニトリル 15 ml 溶液に N_2 下で添加した。反応混合物を室温で終夜撹拌した。溶媒を減圧除去し、水を添加し、生成物を酢酸エチルで抽出した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー (ヘキサン / 酢酸エチル / トリエチルアミン 1 : 2 : 0.2 , v : v : v) によって精製した。標記化合物 399 mg (収率 38%) を黄色オイルとして単離した。

20

LC - MS : $MH^+ = 439$

【0330】

段階 B 2 - [[2 - (3 - ピペリジン - 1 - イル - フェニル) - エチル] - (テトラヒドロフラン - 3 - イルメチル) アミノ] - N , N - ジメチル - アセトアミド

30

2 - [[(3 - トリフルオロメチル - スルホニルオキシ - フェニル) - エチル] - (テトラヒドロフラン - 3 - イル) アミノ] - N , N - ジメチル - アセトアミド 129 mg (0.29 mmol)、ピペリジン 50 mg (0.58 mmol)、ナトリウム *tert*-ブトキシド 34 mg (0.35 mmol)、 $Pd(OAc)_2$ 10 mg 及び N - フェニル - 2 - (ジ - *t* - ブチルホスフィニル) - インドール 10 mg の混合物のトルエン 2 ml 溶液を 110 に 15 分間マイクロ波加熱した。混合物をセラライトに通してろ過し、溶媒を減圧除去した。粗生成物を分取 HPLC によって精製し、無水 HCl の酢酸エチル溶液に溶解させ、溶媒を減圧除去した。生成物をジエチルエーテルを用いてすりつぶした。標記化合物 23 mg (収率 19%) を黄色固体として単離した。

【0331】

40

1H - NMR $CDCl_3$: 7.94 - 7.91 (m , 2 H) ; 7.49 - 7.29 (m , 2 H) ; 4.00 - 3.10 (m , 17 H) ; 3.01 (s , 3 H) ; 2.99 (s , 3 H) ; 2.80 - 2.60 (m , 3 H) ; 2.29 - 2.19 (m , 1 H) ; 1.97 - 1.90 (m , 4 H)

LC - MS : $MH^+ = 374$

(実施例 101)

2 - [[2 - [3 - (3 , 5 - ジメチル - イソオキサゾール - 4 - イル) - フェニル] - エチル] - (テトラヒドロフラン - 3 - イルメチル) アミノ] - N , N - ジメチル - アセトアミド塩酸塩

2 - [[(3 - トリフルオロメチルスルホニルオキシ - フェニル) - エチル] - (テト

50

ラヒドロフラン - 3 - イル) アミノ] - N, N - ジメチル - アセトアミド 135 mg (0.31 mmol)、3, 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - ボロン酸 61 mg (0.43 mmol)、 K_2CO_3 59 mg (0.43 mmol) 及び $Pd(PPh_3)_4$ 10 mg の混合物のエタノール 3 ml 溶液を 110 で 15 分間マイクロ波加熱した。混合物をセライトに通してろ過し、溶媒を除去した。粗製残渣を分取 HPLC によって精製した。生成物を酢酸エチル / 塩酸に溶解させ、溶媒を除去し、生成物をジエチルエーテルを用いてすりつぶした。標記化合物 44 mg (収率 34%) を白色固体として単離した。

【0332】

1H - NMR $CDCl_3$: 7.43 - 7.13 (m, 4H); 4.17 - 3.28 (m, 12H); 2.98 (s, 3H); 2.96 (s, 3H); 2.88 - 2.72 (m, 1H); 2.40 (s, 3H); 2.26 (s, 3H); 2.42 - 2.16 (m, 2H)

LC - MS: $MH^+ = 386$

【0333】

(実施例 102)

N型カルシウムチャネル流入アッセイ

IMR32 ヒト神経芽細胞腫細胞は、L型チャネルとN型チャネルの両方を恒常的に発現する。分化条件下で、IMR32 細胞は、膜表面で、N型カルシウムチャネルを優先的に発現する。残りのL型カルシウムチャネルを選択的L型遮断薬ニフェジピンによって遮断した。これらの実験条件においては、N型チャネルのみを検出することができる。IMR32 細胞を、1 mM ジブチリル (dibutyryl) - cAMP 及び 2.5 μ M プロモデオキシウリジンを用いて 225 cm^2 フラスコ中で 8 日間 (4 回) 分化させ、次いで剥離し、96 ポリ - L - リジン被覆プレートに 200, 000 細胞 / ウェルで蒔き、使用前に分化緩衝剤の存在下で 18 - 24 時間更に温置した。

【0334】

蛍光性カルシウム指示薬に基づき、脱分極条件によって決まるカルシウム流入を検出することができる Ca^{2+} Kit Assay (Molecular Devices) をアッセイに使用した。分化細胞を色素添加剤 (dye loading) と一緒に 37 で 30 分間温置し、次いで、ニフェジピンを単独 (1 μ M) で、又は (比較基準としての) - コノトキシン若しくは試験化合物の存在下で、更に 15 分間添加した。

【0335】

蛍光 (励起: 485 nm、発光: 535 nm 波長) を、100 mM KCl 脱分極溶液の自動注入前後 (30 - 40 秒) に、Victor プレートリーダー (Perkin Elmer) を用いて測定した。

【0336】

阻害曲線を 5 つの濃度から各 3 つ組で計算し、線形回帰分析によって IC_{50} を求めた。

【0337】

本発明の化合物は、薬理的に有意な IC_{50} 値で N型カルシウムチャネルを阻害する。

【0338】

本発明の化合物クラス全体を代表する幾つかの化合物を用いて得られた結果を、内部標準のラルフィンアミドと比較して、表 1 に示す。

【0339】

【表 1】

表 1

化合物	IC ₅₀ [μM]
2-[[2-[3-(3-フルオロ-ベンジルオキシ)-フェニル]-エチル]- (フラン-2-イルメチル) アミノ]-N-(2-アミノ-2-メチル-プロピル)-アセトアミド二塩酸塩	2.6
2-[[2-[4-(3-フルオロ-ベンジルオキシ)-3-メトキシ-フェニル]-エチル]- (シクロプロピルメチル) アミノ]-N-メチル-アセトアミド塩酸塩	2.1
2-[2-[4-(3-フルオロ-ベンジルオキシ)-3-メトキシ-フェニル]-エチルアミノ]-1-(モルホリン-4-イル)-2-フェニル-エタノン塩酸塩	6.0
2-[[2-[4-(3-フルオロ-ベンジルオキシ)-3-メトキシ-フェニル]-エチル]-イソブチルアミノ]-N-メチル-アセトアミド塩酸塩	4.8
2-[[2-[4-(3-フルオロ-ベンジルオキシ)-3-メトキシ-フェニル]-エチル]-ベンジルアミノ]-1-(ピロリジン-1-イル)-エタノン塩酸塩	2.2
2-[[2-[4-(3-フルオロ-ベンジルオキシ)-3-メトキシ-フェニル]-エチル]-ベンジルアミノ]-N-(2-アミノ-2-メチル-プロピル)-アセトアミド塩酸塩	2.6
2-[[2-[4-(3-フルオロ-ベンジルオキシ)-3-メトキシ-フェニル]-エチル]-ベンジルアミノ]-N-(2-ジメチルアミノエチル)-アセトアミド塩酸塩	1.9
2-[[2-[3-(3-フルオロ-ベンジルオキシ)-フェニル]-エチル]- (フラン-2-イルメチル) アミノ]-N-(2-ジメチルアミノエチル)-アセトアミド二塩酸塩	1.9
2-[[2-[4-(3-フルオロ-ベンジルオキシ)-3-メトキシ-フェニル]-エチル]-ベンジルアミノ]-N,N-ジメチル-アセトアミド塩酸塩	1.1
(S)-(+)-2-[4-(2-フルオロ-ベンジルオキシ)-ベンジルアミノ]-プロパンアミド (ラルフィンアミド)	23

【0340】

IC₅₀ 値として μM 濃度で表されるデータによれば、本発明の化合物は、N型カルシウムチャネル阻害剤として極めて効力がある。

【0341】

(実施例 103)

L型カルシウムチャネル流入アッセイ

A t T 2 0 / D 1 6 v - F 2 マウス下垂体腫よう細胞系は、L型カルシウムチャネルを

10

20

30

40

50

優先的に発現する。残りのN型カルシウムチャネルを選択的N型遮断薬 - コノトキシンによって遮断した。これらの実験条件においては、L型チャネルのみを検出することができる。A t T 2 0 細胞を、1 0 % F B S、4 m M グルタミンを含むD M E M中で増殖させた。細胞を9 6 ポリ - L - リジン被覆プレートに2 0 0 , 0 0 0 細胞/ウェルで蒔き、使用前に1 8 - 2 4 時間更に温置した。

【0 3 4 2】

蛍光性カルシウム指示薬に基づき、脱分極条件によって決まるカルシウム流入を検出することができるC a ⁺⁺ K i t A s s a y (M o l e c u l a r D e v i c e s) をアッセイに使用した。

【0 3 4 3】

10

細胞をカルシウム色素添加剤と一緒に3 7 で3 0 分間温置した。次いで、 - コノトキシンを単独で(1 μ M)、又は(比較基準としての) ニフェジピン若しくは試験化合物の存在下で、更に1 5 分間添加した。

【0 3 4 4】

蛍光(励起: 4 8 5 n m - 発光: 5 3 5 n m 波長) を、1 0 0 m M K C l 脱分極溶液の自動注入前後(3 0 - 4 0 秒) に、V i c t o r プレートリーダー(P e r k i n E l m e r) を用いて測定した。

【0 3 4 5】

阻害曲線を5 つの濃度から各3 つ組で計算し、線形回帰分析によってI C ₅₀ を求めた。

20

【0 3 4 6】

本発明の化合物クラス全体を代表する幾つかの化合物を用いて得られた結果を、内部標準のラルフィンアミドと比較して、表2 に示す。

【0 3 4 7】

【表 2】

表 2

化合物	I C ₅₀ [μM]
2- [[2- [3- (3-フルオロ-ベンジルオキシ) -フェニル] -エチル] - (フラン-2-イルメチル) アミノ] -N- (2-アミノ-2-メチル-プロピル) -アセトアミド塩酸塩	2. 9
2- [[2- [4- (3-フルオロ-ベンジルオキシ) -3-メトキシ-フェニル] -エチル] - (シクロプロピルメチル) アミノ] -N-メチル-アセトアミド塩酸塩	3. 8
2- [2- [4- (3-フルオロ-ベンジルオキシ) -3-メトキシ-フェニル] -エチルアミノ] -1- (モルホリン-4-イル) -2-フェニル-エタノン塩酸塩	7. 1
2- [[2- [4- (3-フルオロ-ベンジルオキシ) -3-メトキシ-フェニル] -エチル] -イソブチルアミノ] -N-メチル-アセトアミド塩酸塩	3. 1
2- [[2- [4- (3-フルオロ-ベンジルオキシ) -3-メトキシ-フェニル] -エチル] -ベンジルアミノ] -1- (ピロリジン-1-イル) -エタノン塩酸塩	1. 6
2- [[2- [4- (3-フルオロ-ベンジルオキシ) -3-メトキシ-フェニル] -エチル] -ベンジルアミノ] -N- (2-アミノ-2-メチル-プロピル) -アセトアミド塩酸塩	2. 4
2- [[2- [4- (3-フルオロ-ベンジルオキシ) -3-メトキシ-フェニル] -エチル] -ベンジルアミノ] -N- (2-ジメチルアミノエチル) -アセトアミド塩酸塩	1. 2
2- [[2- [4- (3-フルオロ-ベンジルオキシ) -3-メトキシ-フェニル] -エチル] - (シクロプロピルメチル) アミノ] -N-エチル-アセトアミド塩酸塩	1. 8
(S) -2- [2- [4- (3-フルオロ-ベンジルオキシ) -3-メトキシ-フェニル] -エチルアミノ] -N-メチル-4-メチル-バレルアミド	1. 0
2- [[2- [4- (3-フルオロ-ベンジルオキシ) -3-メトキシ-フェニル] -エチル] - (フラン-3-イルメチル) アミノ] -N-メチル-アセトアミド塩酸塩	1. 7

10

20

30

40

2-[[2-[3-(3-フルオロ-ベンジルオキシ)-フェニル]-エチル]- (フラン-2-イルメチル) アミノ]-N-(2-ジメチルアミノエチル)-アセトアミド二塩酸塩	3. 4
2-[[2-[4-(3-フルオロ-ベンジルオキシ)-3-メトキシ-フェニル]-エチル]-ベンジルアミノ]-N, N-ジメチル-アセトアミド塩酸塩	4. 6
(S)-(+)-2-[4-(2-フルオロ-ベンジルオキシ)-ベンジルアミノ]-プロパンアミド (ラルフィンアミド)	2 6

10

【0348】

IC₅₀ 値として μ M 濃度で表されるデータによれば、本発明の化合物は、L 型カルシウムチャンネルをかなり妨害する。

【0349】

(実施例 104)

TTXs - ナトリウムチャンネル流入アッセイ

ND7/23 ラット後根神経節由来の細胞系は、(Nav1.3、Nav1.2、Nav1.1、Nav1.6 などの) TTXs ナトリウムチャンネルの混合集団を内因的に発現する。これらの細胞は、それぞれの転写物が存在しないことによって示されるように、TTXr ナトリウムチャンネルを欠く。

20

【0350】

ND7/23 細胞を、10% FBS 及び 1 mM ピルビン酸 (pyruvate) ナトリウムを補充した DMEM 中で増殖させた。細胞を 96 ポリ-L-リジン被覆プレートに 50,000 細胞/ウェルで蒔き、使用前に 18-24 時間更に温置した。

【0351】

チャンネル開口によるナトリウム流入に起因する膜電位変化をモニターすることができる、負に帯電した蛍光色素に基づく Membrane Potential Kit Assay (Molecular Devices) をアッセイに使用した。

【0352】

細胞を色素添加剤と一緒に 25℃ で 30 分間温置した。次いで、(チャンネル開口物質応答の促進剤として用いられる) 100 nM ヘビイソギンチャク (Anemonia sulcata) 毒素を単独で、又は (比較基準として) TTX 若しくは試験化合物の存在下で、更に 15 分間添加した。

30

【0353】

蛍光 (励起: 530 nm、発光: 565 nm 波長) を、ナトリウムチャンネル開口物質ベラトリジン (100 μ M) の自動注入前後 (40-45 秒) に、Victor プレートリーダー (Perkin Elmer) を用いて測定した。

【0354】

阻害曲線を 5 つの濃度から各 3 つ組で計算し、線形回帰分析によって IC₅₀ を求めた。

40

【0355】

本発明の化合物は、薬理的に有意な IC₅₀ 値で TTXs ナトリウムチャンネルを阻害する。

【0356】

本発明の化合物クラス全体を代表する幾つかの化合物を用いて得られた結果を、内部標準のラルフィンアミドと比較して、表 3 に示す。

【0357】

【表 3】

表 3

化合物	I C ₅₀ [μM]
2- [2- [4- (3-フルオロ-ベンジルオキシ) -3-メトキシ-フェニル] -エチルアミノ] -1- (モルホリン-4-イル) -2-フェニル-エタノン塩酸塩	2. 1
2- [[2- [4- (3-フルオロ-ベンジルオキシ) -3-メトキシ-フェニル] -エチル] -ベンジルアミノ] -N-エチル-アセトアミド塩酸塩	1. 2
2- [[2- [4- (3-フルオロ-ベンジルオキシ) -3-メトキシ-フェニル] -エチル] - (シクロプロピルメチル) アミノ] -N-メチル-アセトアミド塩酸塩	3. 5
2- [[2- [4- (3-フルオロ-ベンジルオキシ) -3-メトキシ-フェニル] -エチル] - (6-メトキシ-ピリジン-3-イルメチル) アミノ] -N-メチル-アセトアミド	2. 9
2- [[2- (3-ブトキシ-フェニル) -エチル] - (テトラヒドロフラン-3-イルメチル) アミノ] -N, N-ジメチル-アセトアミド塩酸塩	2. 0
(S) - (+) - 2- [4- (2-フルオロ-ベンジルオキシ) -ベンジルアミノ] -プロパンアミド (ラルフィンアミド)	9. 5

【0358】

(実施例105)

カルシウム電流阻害のパッチクランプ試験

細胞及び方法：

h 1B (h Cav 2. 2) + 1b + 2 - 1サブユニットの一時的な移入後に得られた、組換えヒトN型チャネルを発現するHEK 293細胞上で、ホールセルパッチクランプ法 (Hamill O. P., Marty A., Neher E., Sakmann B., Sigworth F. J. Pflugers Arch. (1981) 391: 85 - 100) によって、N型Ca電流の機能阻害を試験した。

【0359】

膜電流を記録し、Axon Axopatch 200B増幅器を用いて5kHzでフィルターをかけ、Axon Digidata 1322A (Axon Instruments, CA, USA) によってデジタル化した。膜電位の電位固定、及びデータ収集をAxon pClamp 8ソフトウェアによってオンラインで制御した。測定電極及び基準電極は、AgCl - Ag電極であった。細胞は、初期シール抵抗が> 1G であり、アクセス抵抗が4. 2 ± 0. 2M であった。Biologic RSC - 200を用いて、細胞を細胞外溶液で連続的に灌流した。

【0360】

カルシウム電流記録用に対照バス溶液は、塩化コリン (70)、MgCl₂ (1)、BaCl₂ (20)、TEA・Cl (50)、Hepes (10)、グルコース (10) (mM) を含んだ。内部ピペット溶液は、CsCl (140)、EGTA (10)、MgCl₂ (2)、Hepes (10)、MgATP (1)、GTP Tris (0. 3) (m

10

20

30

40

50

M) からなった。

【0361】

化合物を20mM原液としてDMSOに溶解させ、次いで外部溶液で最終濃度に希釈した。

【0362】

電圧プロトコル及びデータ解析：

二段階プロトコルによって、遮断の電圧依存性を求めた。

【0363】

N型電流を600msステップパルスによって、-110mV（静止状態）又は-50/-55mV（半値定常不活性化状態（half maximal steady-state inactivated condition））の5000msプレコンディショニング電位からそれぞれ+10mV（試験パルス）に活性化した。

【0364】

周波数0.06Hzのそれぞれの試験パルスによって誘発されるカルシウム電流ピークの振幅を、試験物質への曝露の前後に測定した。電流のトニックブロック（tonic block）を、対照外部バス溶液における安定化期間の最後に測定したピークカルシウム電流と試験物質灌流期間の最後（定常状態に到達したとき）に測定したピーク電流との差を対照ピークで除算して計算した。トニックブロックと薬物濃度をプロットすることによって、薬物濃度-阻害曲線を得た。ロジスティック式： $y = A_2 + (A_1 - A_2) / [1 + (x / IC_{50})^p]$ に従って、用量反応曲線をトニックブロックデータに合わせた。A1及びA2は、0及び100%電流阻害に対応する0及び1の固定値である。xは薬物濃度である。IC₅₀は、50%電流阻害をもたらす薬物濃度である。pは、対応する傾き係数である。

【0365】

本発明の化合物は、薬理学的に有意なIC₅₀値でN型カルシウムチャネルを阻害する。

【0366】

本発明の化合物クラス全体を代表する幾つかの化合物を用いて得られた結果を、内部標準のラルフィンアミドと比較して、表4に示す。

【0367】

【表4】

表4

化合物	IC ₅₀ [μM] (Vhalf)
2-[[2-[4-(3-フルオロベンジルオキシ)-3-メトキシフェニル]-エチル]-（シクロプロピルメチル）アミノ]-N-メチル-アセトアミド塩酸塩	5.2
2-[[2-[4-(3-フルオロベンジルオキシ)-3-メトキシフェニル]-エチル]-（テトラヒドロフラン-3-イルメチル）アミノ]-N-メチル-アセトアミド塩酸塩	11
(S)-(+)-2-[4-(2-フルオロベンジルオキシ)-ベンジルアミノ]-プロパンアミド（ラルフィンアミド）	15

【0368】

IC₅₀ 値として μ M 濃度で表されるデータによれば、本発明の化合物は、N 型カルシウムチャンネル阻害剤として極めて効力がある。

【0369】

(実施例 106)

ナトリウム電流阻害のパッチクランプ試験

細胞及び方法：ナトリウム電流の機能阻害を、組換え Nav 1.3 チャンネルを発現する HEK293 細胞上で、ホールセルパッチクランプ法 (Hamill O. P., Marty A., Neher E., Sakmann B., Sigworth F. J., Pflugers Arch. (1981) 391(2): 85-100) によって試験した。膜電流を上記実施例に記載のように記録した。

10

【0370】

ナトリウム電流記録用に対照バス溶液は、NaCl (80)、塩化コリン (38)、CaCl₂ (1.3)、MgCl₂ (2)、KCl (2)、CdCl₂ (0.4)、NiCl₂ (0.3)、TEA·Cl (20)、Hepes (10)、グルコース (10) (mM) を含んだ。内部ピペット溶液は、EGTA (10)、NaCl (10)、CaCl₂ (1.3)、MgCl₂ (2)、Hepes (10)、CsF (130)、MgATP (1) (mM) からなった。

【0371】

化合物を 20 mM 原液として DMSO に溶解させ、次いで外部溶液で最終濃度に希釈した。

20

【0372】

電圧プロトコル及びデータ解析：二段階プロトコルによって、遮断の電圧依存性を求めた。

【0373】

ナトリウム電流を 30 ms ステップパルスによって、-100 mV (静止状態) 又は -50 mV (半値定常不活性化状態) の 2000 ms プレコンディショニング電位からそれぞれ 10 mV (試験パルス) に活性化した。

【0374】

周波数 0.06 Hz のそれぞれの試験パルスによって誘発されるナトリウム電流ピークの振幅を、試験物質への曝露の前後に測定した。電流のトニックブロックを、対照外部バス溶液における安定化期間の最後に測定した Na 電流ピークと試験物質灌流期間の最後 (定常状態に到達したとき) に測定した電流ピークとの差を対照ピークで除算して計算した。トニックブロックと薬物濃度をプロットすることによって、薬物濃度 - 阻害曲線を得た。ロジスティック式： $y = A_2 + (A_1 - A_2) / [1 + (x / IC_{50})^p]$ に従って、用量反応曲線をトニックブロックデータに合わせた。A₁ 及び A₂ は、0 及び 100 % 電流阻害に対応する 0 及び 1 の固定値である。x は薬物濃度である。IC₅₀ は、50 % 電流阻害をもたらす薬物濃度である。p は、対応する傾き係数である。

30

【0375】

本発明の化合物は、薬理学的に有意な IC₅₀ 値でナトリウムチャンネルを阻害する。

40

【0376】

本発明の化合物クラス全体を代表する化合物を用いて得られた結果を、内部標準のラルフィンアミドと比較して、表 5 に示す。

【0377】

【表 5】

表 5

化合物	IC ₅₀ [μ M] (V h a l f)
2- [[2- [4- (3-フルオロ-ベンジルオキシ) -3-メトキシ-フェニル] -エチル] - (シクロプロピルメチル) アミノ] -N-メチル-アセトアミド塩酸塩	9. 8
2- [[2- (3-ブトキシ-フェニル) -エチル] - (テトラヒドロフラン-3-イルメチル) アミノ] -N, N-ジメチル-アセトアミド塩酸塩	3. 1
(S) - (+) - 2- [4- (2-フルオロ-ベンジルオキシ) -ベンジルアミノ] -プロパンアミド (ラルフィンアミド)	15

【0378】

IC₅₀ 値として μ M 濃度で表されるデータによれば、本発明の化合物は、ナトリウムチャンネル阻害剤として効力がある。

【0379】

(実施例 107)

皮質ニューロンにおけるナトリウム電流の阻害

細胞調製及び培養：皮質ニューロンをウイスターラット胎仔 (E17 - E19) から調製した。E17 / E19 ラットの脳を取り出し、氷冷ハンクス液 (ハンクス液 (Life tech. 14170 - 088) + 30% グルコース + Pen - Strep 100 x (Life Tech. 15140 - 122) 100 U - 100 μ g / ml 及び HEPES - NaOH 5 mM) 中に置いた。

【0380】

皮質を単離し、小片に切断し、ハンクス液で 2 回洗浄した。溶液を 1 - 2 ml を残して除去し、組織を機械的に解離させた。機械的解離後、完全 DMEM (ダルベッコ改変イーグル培地) (Gibco 41966 - 029) 5 ml + 10% FBS (Hyclone) + 2 mM グルタミン (Life Tech. 25030 - 024) + Pen - Strep 100 U - 100 μ g / ml を添加し、細胞懸濁液を 1000 rpm で 5 分間遠心分離した。上清を除去し、完全 Neurobasal 培地 (Neurobasal 培地 (Life tech. 21103 - 049) + 2% B27 (Life tech. 17504 - 044) + 2 mM グルタミン + Pen - Strep 100 U - 100 μ g / ml) 5 ml を添加した。

【0381】

細胞を数え、400000 細胞 / ポリ - D - リジン 5 μ g / ml 処理ペトリ皿の濃度に Neurobasal 培地で希釈した。

【0382】

皮質ニューロンを平板培養後第 6 日から第 11 日まで使用し、Neurobasal 培地を週 1 回交換した。

【0383】

ホールセルパッチクランプ記録：皮質ニューロンに対する実験を標準ホールセルパッチクランプ法 (Hamill et al., 1981) によって実施した。膜電流を記録し、Axon Axopatch 200B 増幅器を用いて 5 kHz でフィルターをか

け、Axon Digidata 1322A (Axon Instruments、CA、USA) を用いてデータをデジタル化した。プロトコルの実行 (protocol playing) 及びデータ収集をAxon pClamp8ソフトウェアによってオンラインで制御した。測定電極及び基準電極は、AgCl - Ag電極であった。Sutter Instrument P-87 Puller (CA、USA) を使用して、抵抗2 - 3M でHarwardハウケイ酸ガラス管からパッチクランプピペットを引き抜いた。溶液交換機Biologic RSC-200を用いて、細胞を細胞外溶液で連続的に灌流した。

【0384】

溶液：ナトリウム電流記録用対照バス溶液は、NaCl 60、コリンCl 60、CaCl₂ 1.3、MgCl₂ 2、KCl 2、CdCl₂ 0.4、NiCl₂ 0.3、TEACl 20、Hepes 10、グルコース10 (mM) を含んだ。内部ピペット溶液は、CsF 65、CsCl 65、NaCl 10、CaCl₂ 1.3、MgCl₂ 2、Hepes 10、EGTA 10、MgATP 1 (mM) からなった。

【0385】

電圧プロトコル及びデータ解析：細胞を - 90 mV で固定し、次いで二段階プロトコルによって、遮断の電圧依存性を求めた。ナトリウム電流を30 ms ステップパルスによって、- 110 mV (静止状態) の2000 ms プレコンディショニング電位、及び約 - 50 mV (半値定常状態) の電位から - 10 mV (試験パルス) に活性化した。

【0386】

静止及び脱分極状態におけるトニックブロックと薬物濃度をプロットすることによって、薬物濃度 - 阻害曲線を得た。ロジスティック式： $y = A_2 + (A_1 - A_2) / [1 + (x / IC_{50})^p]$ に従って、用量反応曲線をトニックブロックデータに合わせた。A₁ 及びA₂ は、0 及び100 % 電流阻害に対応する0 及び1の固定値である。x は薬物濃度である。IC₅₀ は、50 % 電流阻害をもたらす薬物濃度である。p は、対応する傾き係数である。

【0387】

本発明の化合物は、薬理学的に有意なIC₅₀ 値で皮質ニューロンのナトリウム電流を阻害する。

【0388】

本発明の化合物クラス全体を代表する化合物を用いて得られた結果を、内部標準のラルフィンアミドと比較して、表6に示す。

【0389】

【表6】

表6

化合物	IC ₅₀ [μM] (Vhalf)
2 - [[2 - (3 - ブトキシフェニル) - エチル] - (テトラヒドロフラン - 3 - イルメチル) アミノ] - N, N - ジメチル - アセトアミド塩酸塩	0.5
(S) - (+) - 2 - [4 - (2 - フルオロベンジルオキシ) - ベンジルアミノ] - プロパンアミド (ラルフィンアミド)	9

【0390】

(実施例108)

インビトロでのMAO-A及びMAO-B酵素活性アッセイ

膜標本(粗製ミトコンドリア画分)

雄性ウイスターラット(Harlan, Italy - 175-200g)を浅麻酔下で屠殺し、脳を迅速に取り出し、0.1M EDTA、pH7.4を含む氷冷0.32Mスクロース緩衝剤8体積中でホモジナイズした。粗製ホモジネートを2220rpmで10分間遠心分離し、上清を回収した。ペレットをホモジナイズし、再度遠心分離した。2つの上清をプールし、+4で9250rpmで10分間遠心分離した。ペレットを新しい緩衝剤に再懸濁させ、+4で11250rpmで10分間遠心分離した。生成したペレットを-80で保存した。

10

【0391】

インビトロ酵素活性アッセイ

酵素活性を、MAO-A及びMAO-Bそれぞれの基質¹⁴C-セロトニン(5-HT)及び¹⁴C-フェニルエチルアミン(PEA)を用いた放射酵素アッセイによって評価した。ミトコンドリアのペレット(タンパク質500μg)を0.1Mリン酸緩衝剤(pH7.4)に再懸濁させた。懸濁液500μlを試験化合物又は緩衝剤の溶液50μlに添加し、37で30分間温置し(プレ温置)、次いで基質(50μl)を添加した。温置を37で30分間(¹⁴C-5-HT、5μM)、又は37で10分間(¹⁴C-PEA、0.5μM)実施した。

20

【0392】

37% HCl又は過塩素酸0.2mlを添加して反応を停止させた。遠心分離後、脱アミノ代謝産物をジエチルエーテル(5-HT)又はトルエン(PEA)3mlで抽出し、放射性有機相を液体シンチレーション分光測定によって効率90%で測定した。MAO活性の結果として形成された中性及び/又は酸性代謝産物を、溶出物の放射能を測定することによって得た。

【0393】

阻害剤の非存在下の対照活性に対する放射能の割合に対応する、試料中のMAOの活性を、転換された基質のナノモル/タンパク質mg/分として表した。

【0394】

MAO-B阻害が関係する限り、本発明の化合物クラス全体を代表する幾つかの化合物を用いて得られた結果を表7に示す。

30

【0395】

【表 7】

表 7

化合物	100 μ MにおけるMAO-B阻害%
2-[[2-[3-(3-フルオロ-ベンジルオキシ)-フェニル]-エチル]- (フラン-2-イルメチル) アミノ]-N-(2-アミノ-2-メチル-プロピル)-アセトアミド二塩酸塩	31
2-[2-[4-(3-フルオロ-ベンジルオキシ)-3-メトキシ-フェニル]-エチルアミノ]-N,N-ジメチル-2-フェニル-アセトアミド塩酸塩	0
2-[2-[4-(3-フルオロ-ベンジルオキシ)-3-メトキシ-フェニル]-エチルアミノ]-1-(モルホリン-4-イル)-2-フェニル-エタノン塩酸塩	0
2-[[2-[4-(3-フルオロ-ベンジルオキシ)-3-メトキシ-フェニル]-エチル]-イソブチルアミノ]-N-メチル-アセトアミド塩酸塩	53
2-[[2-[4-(3-フルオロ-ベンジルオキシ)-3-メトキシ-フェニル]-エチル]-ベンジルアミノ]-1-(ピロリジン-1-イル)-エタノン塩酸塩	11
2-[[2-[4-(3-フルオロ-ベンジルオキシ)-3-メトキシ-フェニル]-エチル]-ベンジルアミノ]-N-(2-アミノ-2-メチル-プロピル)-アセトアミド二塩酸塩	32
2-[[2-[4-(3-フルオロ-ベンジルオキシ)-3-メトキシ-フェニル]-エチル]-ベンジルアミノ]-N-(2-ジメチルアミノエチル)-アセトアミド塩酸塩	33

10

20

30

2- [[2- [4- (3-フルオロ-ベンジルオキシ) -3-メトキシ-フェニル] -エチル] -ベンジルアミノ] -N- [2- (1-メチル-ピロリジン-2-イル) -エチル] -アセトアミド塩酸塩	3 9
2- [[2- [3- (3-フルオロ-ベンジルオキシ) -フェニル] -エチル] - (フラン-2-イルメチル) アミノ] -N- (2-ジメチルアミノエチル) -アセトアミド二塩酸塩	3 4
2- [[2- [4- (3-フルオロ-ベンジルオキシ) -3-メトキシ-フェニル] -エチル] -ベンジルアミノ] -N, N-ジメチル-アセトアミド塩酸塩	3. 0
2- [[2- [4- (3-フルオロ-ベンジルオキシ) -3-メトキシ-フェニル] -エチル] -ベンジルアミノ] -N-エチル-アセトアミド塩酸塩	4. 0
(S) - (+) - 2- [4- (3-フルオロ-ベンジルオキシ) -ベンジルアミノ] -プロパンアミド (サフィナミド)	1 0 0

10

20

【0396】

化合物100 μ Mの存在下で観察されるMAO-B阻害率として表されるデータによれば、本発明の化合物は、内部標準サフィナミドと比較して弱いMAO-B阻害剤である。

【0397】

(実施例109)

慢性炎症性とう痛のフロイント完全アジュバントモデル

パラフィン油と乳化剤モノオレイン酸マンニドの混合物中に加熱殺菌し、乾燥させたマイコバクテリウム テュバキュロシス (*Mycobacterium tuberculosis*) を含むフロイント完全アジュバント (CFA) 100 μ l を左後足の足底内に注射することによって、ラット (体重200 g) に単関節炎を誘発させた。CFA注射によって、ある面積の局所的な浮腫が生じ、炎症が注射後数時間で始まり、機械的逃避いき値が次第に減少した。

30

【0398】

各動物に試験前8-9日間にわたって関節炎を発症させた。

【0399】

機械誘発性異痛

機械誘発性異痛いき値をChaplan等の方法によって求めた (Chaplan S. R., Bach F. W., Pogrel J. W., Chung J. M., Yaksh T. L. *J Neurosci Methods* (1994) 53: 55-63)。24 x 10 x 15 cmの個々のプラスチック製箱内の金網の床の上にラットを置き、試験前に約30分間順応させた。Log₁₀ [10 x 力 (mg)] で表して2.83から5.88まで堅さが対数的に増加する一連の較正されたvon Frey毛 (Stoelting, Wood Dale, IL) を、改変上げ下げ法によって足に適用した (Dixon W. J. *Am. Stat. Assoc.* (1965) 60: 967-978)。最初に選択した毛に対する足の逃避反応の非存在下で、明確な逃避が記録されるまで、より強い刺激に対応するより太い毛を適用した。手順を2回繰り返した。各毛を、わずかに折れ曲がるのに十分な力で、足に垂直に適用し、2-3秒保持した。同じ強度の刺激を後足に数秒間隔で5/6回適用した。機械的いき値は、Log₁₀ [10 x 力 (mg)] で表され、動物が反応する (足を引っ込める、なめる、又は振る) V

40

50

on Frey 毛の力を示す。

【0400】

機械誘発性異痛いき値を、処理前（投薬前（pre-drug））並びに処理後30、60、90、120、240及び360分に測定した。24時間のいき値も測定した。

【0401】

本発明の化合物を用量0.1-100mg/kgで投与した。

【0402】

（実施例110）

ラットにおける神経因性とう痛のBennettモデル

神経因性とう痛に対する効果をラットの慢性絞やく性神経損傷モデルで試験する（Bennett, G. J. and Xie, Y. K., A peripheral mononeuropathy in rat that produces disorders of pain sensation like those seen in man, Pain, 33 (1988) 87-107）。ペントバルビタール麻酔（Nembutal、50mg/kg、i.p.）下で、片側の複数の結さつを、雄性スプラインドーリーラット（140-160g）の右総（common）坐骨神経に施す。大腿中央部の鈍的切開によって坐骨神経を露出させ、神経弓上の循環を中断しないように配慮しながら、4本の緩い結さつ系（5-0クローム腸線）を神経の周囲に巻く。術後、動物を1週間回復させる。動物は、少なくとも5週間安定である冷感異痛を発症する。水浴によって4の恒温に冷却した金属板上で冷感異痛を試験する。動物を、各試験用量及びビヒクルに対して無作為に10群に割り当て、試験化合物の適用前後2分間観察し、活発な逃避反応を計数する。適用後、幾つかの時点で試験する。各時点の可能な最大効果（maximal possible effect）率（%MPE）、及び平均値の標準誤差（SEM）を求める。試験前（pre-test）の値を100%MPEとして用いる。観察期間のデータ下面積（area under the data）（AUD）を計算し、表8に示すビヒクル対照の阻害率として表す。パーセントAUD値についての対応のあるt検定によって有意性を計算する。

【0403】

【表8】

表8

化合物	用量 [mg / kg] p.o.	対照に対する変化 [%]
2- [[2- (3-ブトキシフェニル) -エチル] - (テトラヒドロフラン-3-イルメチル) アミノ] - N, N-ジメチルーアセトアミド塩酸塩	0.1	35.7
(S) - (+) - 2- [4- (2-フルオロベンジルオキシ) -ベンジルアミノ] -プロパンアミド（ラルフィンアミド）	1.0	23.7

【0404】

（実施例111）

マウスにおける最大電気ショック試験（MES）

最大電気ショック試験（MES）は、げっ歯類モデルにおける抗てんかん薬のスクリーニングに一般に用いられる。

【0405】

動物及び装置：体重25gの雄性CD1マウスを用いた。White等(White H.S., Woodhead J.H., Franklin M.R., Swinyard E.A., and Wolf H.H. Antiepileptic Drugs (1995) 4th ed:99-110, Raven Press, Ltd., New York)によって記述された手順に従った。Ugo Basile電撃発生機(モデルECT UNIT 7801)を用いて、対照動物の少なくとも97%において後肢の強直性伸筋反応を生じるのに十分な電気刺激を送った。刺激をクリップ電極によってマウスの耳内に(intra-aurally)送った(40mA電撃0.7秒、パルス持続時間0.4msの80Hzのパルス列)。MESを起こす15-60分前に腹腔内又は経口的に投与した化合物の急性効果を試験し、ビヒクル対照群と比較した。10匹/群のマウスを試験した。けいれんの後肢強直性伸筋成分の完全抑制を抗けいれん活性の証拠とみなした。

10

【0406】

本発明の化合物を0.1-100mg/kgの用量でi.v.、経口又は腹腔内投与した。

【0407】

試験5分前にi.v.投与した、本発明の化学クラス全体を代表する化合物を用いて得られ、内部サフィナミドと比較して表9に示した結果によれば、これらの化合物は抗けいれん薬として活性である。

【0408】

20

【表9】

表9

化合物	50%保護
2-[[2-(3-ブトキシフェニル)-エチル]- -(テトラヒドロフラン-3-イルメチル)アミノ] -N,N-ジメチルアセトアミド塩酸塩	(0.8mg/kg/i v)
(S)-(+)-2-[4-(3-フルオロベンジ ルオキシ)-ベンジルアミノ]-プロパンアミド(サ フィナミド)	(4.0mg/kg/i v)

30

【0409】

(実施例112)

マウスにおけるアンフェタミン及びクロルジアゼポキシド誘発性運動亢進

このモデルでは、d-アンフェタミン+抗不安用量(anxiolytic dose)のベンゾジアゼピン、クロルジアゼポキシドの混合物でマウスを処理する(Rushton R, Steinberg H. Combined effects of chlordiazepoxide and d-amphetamine on activity of rats in an unfamiliar environment. Nature 1966;211:1312-3;R. Arban, G. Maraia, K. Brackenborough, L. Winyard, A. Wilson, P. Gerrard, C. Large, . Evaluation of the effects of lamotrigine, valproate and carbamazepine in a rodent model of mania Behavioral Brain Research, 158:123-132)。このモデルは、双極性障害におけるそう病の一部の側面を模倣すると主張されている。重要なことには、d-アンフェタミンとクロルジアゼポキシドの混合物によって誘発される活動亢進は、既成の気分安定薬、リチウム及び他の気分安定薬(例

40

50

えば、バルプロ酸マグネシウム及びカルバマゼピン)の前投与によって防止することができる。したがって、このモデルは、双極性障害モデルとして表面的妥当性及び予測的妥当性を有し、試験化合物が気分安定薬候補となり得るかどうかを判定する貴重なツールである。

【0410】

アンフェタミン(AMP)(2.5mg/kg)+クロルジアゼポキシド塩酸塩(CDZ)(3mg/kg/ip)を雄性Albino Swissマウス(25-32g)に10ml/kgの量で投与した。自発運動活性を、多チャネル活性モニターであるOpto-M3 System(Columbus Instruments)によって記録した。Opto-M3システムは、10個の赤外エミッタとそれぞれの受信機(0.5"ビーム間隔)を有し、PCコンピュータに接続され、歩行活性と全カウントの両方を計算する。したがって、このシステムは、前方への運動(歩行)を常同的な類似の動き(全カウント)から区別する。マウスを試験化合物(5mg/kg)で前処理し、10分後にAMP(2.5mg/kg)又はAMPとCDZ(3mg/kg)で前処理した。その30分後、マウスを同じ用量の試験化合物で再度処理し、運動活性おり内に個別に入れた。歩行運動活性(歩行及び全活性カウント)を30分間評価した。各群は8-10匹のマウスからなった。

【0411】

統計解析：データを分散分析(ANOVA)によって評価し、必要に応じて、続いてダネット検定によって対照と個々に比較した。

【0412】

アンフェタミン-クロルジアゼポキシドの投与によって、歩行運動活性がかなり増加した。

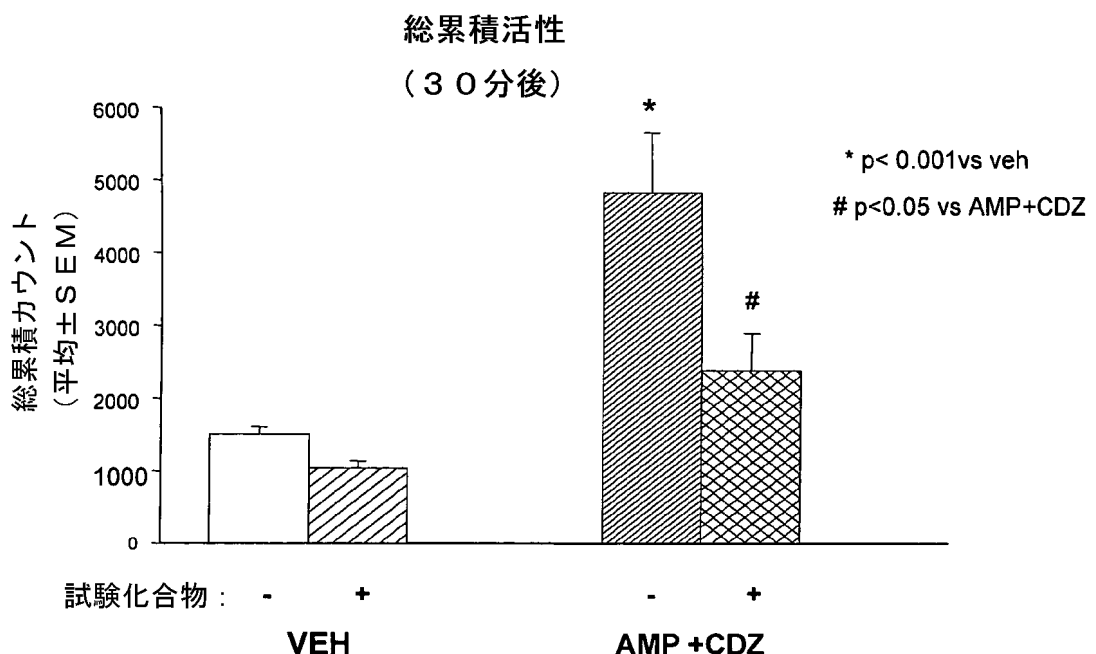
【0413】

図1に示すように、本発明の化学クラス全体を代表する化合物2-[2-(3-ブトキシ-フェニル)-エチル]-(テトラヒドロフラン-3-イルメチル)アミノ]-N,N-ジメチル-アセトアミド塩酸塩の効果を、アンフェタミン-クロルジアゼポキシドによって誘発される歩行運動活性の増加を防止する能力として評価した。

【0414】

【表10】

図 1



【0415】

(実施例 113)

統合失調症法における認知障害

認知障害は、統合失調症に付随することが多く、患者の回復及び社会復帰 (re-integration) に関係する、統合失調症の中核的要素と認識されるようになった。

【0416】

最近、統合失調症における認知障害の薬理学的モデルが、特別な関心を呼んでいる。このモデルは、複雑な課題を行うマウスにおいて注意を損ない、「衝動性」及び「強迫性」の保続を増大させる (Greco et al., 2005)、フェンシクリジン (PCP)、ケタミンなどのグルタミン酸 NMDA 受容体拮抗物質の効果に基づく (Javitt et al., 1991)。

10

【0417】

材料及び方法

動物：雄性 DBA/2N マウス (Charles River, Italy) を用いた。マウスは、実験開始時 25 - 30 g であり、温度制御条件 (21 °C) 下で 12 時間明 12 時間暗サイクル (7:00 am - 7:00 pm 明) で飼育された。餌 (Rieper, Italy) を自由に摂取した。毎日の試験の最後に動物が水を 2 時間摂れるようにした。

【0418】

5 選択反応時間課題装置：試験装置は、以前に記述されたように [Greco, 2005 #26]、4 個の 21.6 × 17.8 × 12.7 cm チャンバ (Med Associates Inc., USA) からなった。刺激及び反応記録を、MED-PC for Windows (登録商標) (Med Associates Inc., USA) による追加のインタフェーシングを備えた SmartCtrl (商標) Package 8 In/16 Out (Med Associates Inc., USA) によって管理した。5 - CSRT 課題用運転プログラムを特別制作した。

20

【0419】

行動上の手順：液体強化因子に対する習慣、及び穴に鼻を突っ込む (nose-poking) 習慣マウスを 1 週間処理し、その体重を記録した。次いで、体重が安定化するまで (8 日間) タ方 2 時間水を摂らせることによって、マウスを水分不足にした。次いで、次の 2 日間にわたり、マウスを自分のおりの中で、オペラント手順にその後用いる強化因子 (10% スクロース溶液) に順化させた。次の 2 日間、マウスをオペラントの箱に順化させた。この段階中、箱の受け口の穴の下に置かれた小さな椀から 10% スクロース溶液を摂ることができた。まず、マウスは、ほうびの液体を受け口の穴の小さなカップから 5 秒ごとに摂ることができることを学習しなければならなかった。この期間中に、頭部の進入を記録した。次の期間中に、照明された穴に鼻を突っ込むようにマウスを訓練した。水の容器に突っ込んだ直後に穴の 1 つの後部の LED が点灯した。点灯した穴に鼻を突っ込むと光刺激が消え、ほうびの液体 0.01 mL が受け口の穴にひしゃくで与えられた。他の 4 個の穴の 1 つにおける反応は、成果がなく、記録されなかった。光刺激を、全 5 個の穴で無作為な順序で与えた。1 回 30 分間のセッション中に鼻を突き出す試行に少なくとも 50 回成功した後、5 - CSRT 課題にマウスを切り換えた。

30

40

【0420】

5 選択反応時間課題。セッションの開始は、おりの照明と、ほうびの液体 0.01 mL の送達とによって知らせられた。受け口の穴への鼻の突っ込みによって、最初の試行を開始した。既定の遅延 (試行間隔、ITI) 後、穴の 1 つの後部の LED が短時間点灯した。全セッション中、各穴において同数の LED 刺激が与えられ、その順番はコンピュータによって無作為化された。点灯中、及びその後の短時間に (制限保持 (limited hold))、照明された穴に反応すると (適正反応)、ほうびの液体が得られた。照明されない穴に反応すると (不適正反応)、又は制限保持内に反応しないと (怠慢)、おりの照明を短時間消した (時間切れ)。おりの照明が消えている間に穴に反応すると、時間切れが再始動された。ほうびの液体の送達後、又は時間切れの最後に、マウスは、その鼻

50

を受け口の穴に突っ込むことによって、次の試行を開始した。適正反応後に（保続反応）、又は時間切れの最後から受け口の穴に鼻を突っ込むまでに、穴においてなされた反応は、時間切れ期間という結果になった。ITI中の穴における反応（予期反応）も、時間切れ期間という結果になった。予期反応後、受け口の穴に鼻を突っ込むと、現在の試行が再開された。毎日の各セッションは100試行、又は30分間の試験からなり、どちらか早く終了した後、全照明が消され、更なる反応は効果がなかった。試験スケジュールの最初のセッションにおいては、刺激及び制限保持が各々1分間続き、個々の成績に応じて、刺激及び制限保持を1秒まで次第に減少させた。刺激持続時間を以下の順序で減少させた：60、30、10、5、2.5、2、1.5及び1秒（ベースライン）。ITIと時間切れは最初のセッション中にどちらも2秒間続き、それに続くセッションでITIを5秒に延長し、時間切れは変えなかった。訓練及び実験の期間全体を通して、各マウスは、5 - CSRT課題について1セッション/日を有した。

10

【0421】

薬物及び処理スケジュール。試験化合物を水に溶解させ、10mg/kgの用量で腹腔内投与（IP）した。処理から5分後に、マウスにビヒクル（食塩水）又はPCP（1.5mg/kg）を注射し、10分後に試験セッションを開始した。各実験においては、試験化合物とビヒクル又はPCPとの種々の組合せを、ラテン方格法に従って投与した。薬物試験日間は少なくとも48時間置いた。これらの間の日には、マウスを5 - CSRT課題で試験して、ベースライン性能を回復させ、薬物の残留作用がないかどうか点検した。

【0422】

20

統計解析：解析用に選択した主な従属変数は、（a）適正反応率（全適正反応/全適正反応+全不適正反応×100）、（b）怠慢率（全怠慢/全適正反応+全不適正反応+全怠慢×100）、（c）ITI中の穴における予期反応数、（d）適正反応後の穴における保続反応数であった。百分率としての適正反応及び怠慢を、式 $2 \arcsin(\sqrt{SQRT(\%X/100)})$ によって変換して、ANOVAモデルに従って分布を正規化した（Winer、1971）。

【0423】

5 - CSRT課題におけるPCP誘発性欠陥に対する試験化合物（n=12）の効果を、薬物（試験化合物）及びPCPを要因とした対象内（within subjects）2×2 ANOVAによって、独立に解析した。続いて、投与群平均をpost-hoc Tukey-Kramer検定によって比較した。統計ソフトウェア（SAS Institute Inc.、USA）をMicro VAX 3500コンピュータ（Digital、USA）上で実行した。

30

【0424】

表10に示すように、PCPは、予期反応及び保続反応の増大によって示されるように、DBA/2Nマウスの注意性能に重大な効果をもたらした。10mg/kg i.p.投与した本発明の代表的化合物は、PCPにより誘導された予期反応及び保続反応の増大を逆転させることができる。これらの結果は、精神障害治療に対するこの種の化合物の使用を支持する。

【0425】

40

【表 1 1】

表 1 0

	予期反応数	保続反応数
V e h + v e h	1. 8 ± 0. 5	1 9. 3 ± 1. 4
2- [[2- (3-ブトキシフェニル) - エチル] - (テトラヒドロフラン-3-イ ルメチル) アミノ] -N, N-ジメチルー アセトアミド塩酸塩 1 0 m g / K g	3. 3 ± 0. 7	2 0. 9 ± 1. 3
V e h + P C P	1 0. 2 ± 2. 8 *	3 1. 2 ± 5. 8 *
2- [[2- (3-ブトキシフェニル) - エチル] - (テトラヒドロフラン-3-イ ルメチル) アミノ] -N, N-ジメチルー アセトアミド塩酸塩 1 0 m g / K g + P C P	3. 7 ± 1. 6 #	1 5. 7 ± 3. 1 #

10

20

【 0 4 2 6 】

(実施例 1 1 4)

コカイン誘発性行動的増感現象試験

薬物し癖は、強迫的な薬物要求及び摂取を特徴とする病理挙動である。これらの行動変化の一動物モデルは、薬物性行動的増感現象として知られる、げっ歯類における精神刺激薬の反復投与によって誘発される歩行運動活性の持続性の増加である (Robinson T. E. and Berridge K. C. Brain Res. Brain Res. Rev. (1993) 18, 247 - 91)。試験化合物の効果を、ラ

30

【 0 4 2 7 】

歩行運動活性装置：到着時体重 2 0 0 - 2 5 0 g の雄性ウィスターラットを用いた。歩行運動活性を、各々 3 6 c m (L) × 2 5 c m (W) × 2 0 c m (H) の 1 6 個の同一の金属線懸垂 (h a n g i n g) おり中で測定した。各おりは、長軸に沿って格子の床の上 1 c m、及びおりの前後から 8 c m に位置する 2 組の赤外エミッタ - 検出器フォトセルを備えた。白色雑音発生機によって暗騒音を与えた。おり内の動きは、フォトセルを遮断し、I B M 互換コンピュータによって自動的に記録された。

【 0 4 2 8 】

感作手順及び処理：動物を歩行運動活性チャンバに実験前に連続して 2 - 3 日順化させた。ラットに、コカイン (1 5 m g / k g) 又は食塩水及び試験化合物 (0 . 1 - 1 0 0 m g / k g) 又はそのビヒクルを毎日 5 回 i . p . 注射し、歩行運動活性を 3 時間記録した。コカイン又は食塩水の最後の注射から 1 0 日後 (第 1 5 日) に、動物に試験化合物なしでコカイン 1 5 m g / k g を投与し、歩行運動活性を 3 時間再度モニターした。

40

【 0 4 2 9 】

コカイン処理の第 5 日までに、ビヒクルで i . p . 前処理した動物は歩行運動反応が増加した (第 1 日より 2 0 % 高い。p < 0 . 0 5)。コカイン又は食塩水の最後の注射から 1 0 日後に、動物に試験化合物なしでコカイン 1 5 m g / k g を投与し、歩行運動活性を 3 時間再度モニターした。コカインであらかじめ処理し、試験化合物を投与しなかったラットは、コカインに対して歩行運動活性反応が増加すると予想される (第 1 日より 3

50

0 % 高い。 $p < 0.05$)。5 日間のコカイン処理中に試験化合物で前処理したラットが、歩行運動活性の増加を示さなかった場合には、試験化合物は、精神刺激薬耽溺の防止に効果があるとみなせる。(Koob G.F., Sanna P.P., Bloom F.E. Neuron (1998) 21:467-476; Robinson T.E., Berridge K.C. Brain Res Brain Res Rev (1993) 18:247-291)

統計解析：データ(3時間の総光線中断数)を二元配置ANOVAによって、4つの実験群(すなわち、食塩水/ビヒクル、食塩水/試験化合物、コカイン/ビヒクル及びコカイン/試験化合物)及び2つの時点(第1日及び第5日)を含めて1個の要因について測定を繰り返し、続いて単純効果分析によって解析した。1個の要因について測定を繰り返した第2の二元配置ANOVAによって、第1日と投与日と比較し、続いてNewman-Keuls post hoc検定を用いた。

10

【0430】

(実施例115)

ラットにおける酢酸による鋭敏なぼうこう刺激

麻酔下の成体雌性スプレーグドローラット(170-200g)を用いて実験を行った。カテーテル(PE-50)を腹部縦切開によってぼうこう体部を通してぼうこうに挿入し、次いでぼうこう内圧を測定して、0.15%酢酸の連続注入中のぼうこう活性をモニターした。酢酸の連続ぼうこう内注入は、麻酔下のラットにおいて、ぼうこうを刺激し、排尿間隔(intercontraction interval)(ICI)を短縮する。本発明の化合物で処理したラットにおいて、ICI、最大収縮圧力、及び反射ぼうこう収縮を誘発する圧力いき値を、酢酸のぼうこう内注入前後に測定した。

20

【0431】

(実施例116)

ラットにおけるシクロホスファミド(CYP)による中程度のぼうこう刺激

覚醒している成体雌性スプレーグドローラット(170-200g)と、麻酔下の雌性スプレーグドローラット(170-200g)との両方を用いて実験を実施した。化学的ぼうこう炎をCYPによって誘発させた。CYPは、尿として排出される刺激物であるアクロレインへと代謝される。CYP(150mg/kg i.p.)を実験前日に投与した。CYPで前処理すると、ぼうこうを刺激し、排尿(void)間のICIが約150-200秒である極めて頻繁な排尿をもたらす。

30

【0432】

活性化化合物は、この実験のモデルに用いた覚醒ラットと麻酔下のラットの両方でICIを延長する。

【0433】

(実施例117)

ラットにおける片頭痛試験

動物及び手術：雄性ウィスターラット(250-350g)を、食塩水に溶解させたペントバルビタールナトリウム(50mg/kg i.p.)によって麻酔した。

【0434】

気管及び左大腿動脈を、それぞれ人工呼吸(55拍/分)、及び平均血圧(MBP)の測定のためにカニューレ処置した。試験薬の静脈内投与のために大腿静脈をカニューレ処置した。

40

【0435】

加温パッドを自動制御して、体温を37-38に維持した。動物を定位固定枠に配置し、頭皮を縦に切開した。穿頭孔を頭蓋骨に開け、ステンレススチール製双極電極(Plastic One MS 306)を三叉神経節の左眼枝(プレグマの3.8mm背側、正中から2.5mm側方及び硬膜表面下9.5mm)中に降下させ、歯科用セメントで固定した。三叉神経線維を活性化することによって顎を動かす短時間の電気刺激によって、電極が適正に配置されたことを確認した。脳を取り出した後、線維中の電極の位置が適

50

正であることを各実験の最後に目視確認した。

【0436】

第2の穴を電極の同側（ブレグマの1.5mm吻側、及び矢状縫合から1.5mm側方）に開け、レーザー式ドップラー流量計のニードルプローブ（先端径0.8mm）を、その先端が中大脳動脈（MCA）の分岐部上を指すように固定した。脳血流（CBF）変化をPeriFlux 4001 Laser Dopplerシステムによってオンラインで記録した。

【0437】

三叉神経節の電気刺激中の筋肉の動きによるレーザー式ドップラーの読みのアーチファクトを、神経筋遮断薬臭化パンクロニウムのi.v.注射の大量瞬時投与（0.6mg/kg i.v.）によって防止した。

10

【0438】

ペントバルビタールナトリウム及びパンクロニウム（それぞれ12.5mg/kg/h + 2.4mg/kg/h）を注入して、麻酔及び神経筋遮断を実験を通して維持した。実験プロトコル：手術の最後に、測定パラメータを安定化するために30分間の休止を取った。

【0439】

安静時CBFは、長さ0.5ms、1-10Hz、0.5-1mAの矩形波の30秒間の電気刺激によって増加した。2つの平均された投薬前刺激後、ビヒクル又は薬物を投与した。

20

【0440】

活性化化合物は、三叉神経の刺激によって引き起こされた血流の増加を減少させる。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.

A 6 1 P 25/28 (2006.01)
 A 6 1 P 25/18 (2006.01)
 A 6 1 P 1/04 (2006.01)
 A 6 1 P 13/00 (2006.01)
 A 6 1 P 15/00 (2006.01)
 A 6 1 P 27/02 (2006.01)
 A 6 1 P 1/16 (2006.01)
 A 6 1 P 9/10 (2006.01)
 A 6 1 K 31/165 (2006.01)
 C 0 7 D 261/08 (2006.01)
 A 6 1 K 31/42 (2006.01)
 C 0 7 D 233/64 (2006.01)
 A 6 1 K 31/4164 (2006.01)
 C 0 7 D 307/22 (2006.01)
 A 6 1 K 31/341 (2006.01)
 C 0 7 D 307/52 (2006.01)
 C 0 7 D 285/06 (2006.01)
 A 6 1 K 31/433 (2006.01)
 C 0 7 D 231/12 (2006.01)
 A 6 1 K 31/415 (2006.01)
 C 0 7 D 213/36 (2006.01)
 A 6 1 K 31/44 (2006.01)
 C 0 7 D 211/26 (2006.01)
 A 6 1 K 31/445 (2006.01)
 C 0 7 D 333/20 (2006.01)
 A 6 1 K 31/381 (2006.01)
 C 0 7 D 277/28 (2006.01)
 A 6 1 K 31/426 (2006.01)
 C 0 7 D 295/12 (2006.01)
 A 6 1 K 31/40 (2006.01)
 A 6 1 K 31/5375 (2006.01)
 A 6 1 K 31/495 (2006.01)
 A 6 1 K 31/4525 (2006.01)
 A 6 1 K 31/5377 (2006.01)
 C 0 7 D 413/12 (2006.01)
 A 6 1 K 31/422 (2006.01)
 C 0 7 D 409/12 (2006.01)
 C 0 7 D 401/12 (2006.01)
 C 0 7 D 417/12 (2006.01)
 C 0 7 D 405/12 (2006.01)
 A 6 1 K 31/4155 (2006.01)
 A 6 1 K 31/4178 (2006.01)
 A 6 1 K 31/427 (2006.01)
 A 6 1 K 31/506 (2006.01)
 C 0 7 D 307/14 (2006.01)

F I

A 6 1 P 25/28
 A 6 1 P 25/18
 A 6 1 P 1/04
 A 6 1 P 13/00
 A 6 1 P 15/00
 A 6 1 P 27/02
 A 6 1 P 1/16
 A 6 1 P 9/10
 A 6 1 K 31/165
 C 0 7 D 261/08
 A 6 1 K 31/42
 C 0 7 D 233/64 1 0 5
 A 6 1 K 31/4164
 C 0 7 D 307/22
 A 6 1 K 31/341
 C 0 7 D 307/52
 C 0 7 D 285/06
 A 6 1 K 31/433
 C 0 7 D 231/12 E
 A 6 1 K 31/415
 C 0 7 D 213/36
 A 6 1 K 31/44
 C 0 7 D 211/26
 A 6 1 K 31/445
 C 0 7 D 333/20
 A 6 1 K 31/381
 C 0 7 D 277/28
 A 6 1 K 31/426
 C 0 7 D 295/12 Z
 A 6 1 K 31/40
 A 6 1 K 31/5375
 C 0 7 D 295/12 A
 A 6 1 K 31/495
 A 6 1 K 31/4525
 A 6 1 K 31/5377
 C 0 7 D 413/12
 A 6 1 K 31/422
 C 0 7 D 409/12
 C 0 7 D 401/12
 C 0 7 D 417/12
 C 0 7 D 405/12
 A 6 1 K 31/4155
 A 6 1 K 31/4178
 A 6 1 K 31/427
 A 6 1 K 31/506
 C 0 7 D 307/14

- (72)発明者 ターラー, フロリアン
 イタリア国、イ - 2 1 0 4 0 ・ジエレンツアーノ (パレーゼ)、ピア・フラテツリ・チエルビー・
 4 ・ア
- (72)発明者 ナポレターノ, マウロ
 イタリア国、イ - 2 0 1 2 7 ・ミラノ (ミラノ)、ピア・ベニーニ、3 7
- (72)発明者 サビド・デービツド, シベール
 イタリア国、イ - 2 0 1 2 4 ・ミラノ (ミラノ)、ピア・カルロ・デ・クリストーフオリ、1 3
- (72)発明者 モリツジ, エルマンノ
 イタリア国、イ - 2 1 0 1 3 ・ガツララーテ (パレーゼ)、ピア・エージョ、3 7
- (72)発明者 カツチア, カルラ
 イタリア国、イ - 2 1 0 1 0 ・カルダノ・アル・カンポ (パレーゼ)、ピア・ロゴラツツア、2 9
 ・デー
- (72)発明者 ファラベツリ, ローラ
 イタリア国、イ - 2 0 0 2 4 ・ガルバニヤーテ・ミラネーゼ (ミラノ)、ピア・ローマ、4
- (72)発明者 レステイーボ, アレッツサンドラ
 イタリア国、イ - 2 0 1 4 9 ・ミラノ (ミラノ)、ピア・ドメニキーノ、2
- (72)発明者 サルバツテイ, パトリシア
 イタリア国、イ - 2 0 0 2 0 ・アレーゼ (ミラノ)、ピア・バレーラ、1 6 / チ

審査官 前田 憲彦

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

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C 0 7 C 2 3 7 / 0 0
 A 6 1 K 3 1 / 0 0
 C 0 7 D 2 1 1 / 0 0
 C 0 7 D 2 1 3 / 0 0
 C 0 7 D 2 3 1 / 0 0
 C 0 7 D 2 3 3 / 0 0
 C 0 7 D 2 6 1 / 0 0
 C 0 7 D 2 7 7 / 0 0
 C 0 7 D 2 8 5 / 0 0
 C 0 7 D 2 9 5 / 0 0
 C 0 7 D 3 0 7 / 0 0
 C 0 7 D 3 3 3 / 0 0
 C 0 7 D 4 0 1 / 0 0
 C 0 7 D 4 0 5 / 0 0
 C 0 7 D 4 0 9 / 0 0
 C 0 7 D 4 1 3 / 0 0
 C 0 7 D 4 1 7 / 0 0
 CA / REGISTRY (STN)