

(19) 日本国特許庁(JP)

## (12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第5394252号  
(P5394252)

(45) 発行日 平成26年1月22日(2014.1.22)

(24) 登録日 平成25年10月25日(2013.10.25)

(51) Int.Cl.

F 1

C07D 207/08	(2006.01)	C07D 207/08	C S P
A61K 31/404	(2006.01)	A61K 31/404	
C07D 403/06	(2006.01)	C07D 403/06	
C07D 409/06	(2006.01)	C07D 409/06	
C07D 417/06	(2006.01)	C07D 417/06	

請求項の数 11 (全 166 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2009-541988 (P2009-541988)
(86) (22) 出願日	平成19年12月11日 (2007.12.11)
(65) 公表番号	特表2010-513379 (P2010-513379A)
(43) 公表日	平成22年4月30日 (2010.4.30)
(86) 國際出願番号	PCT/EP2007/063736
(87) 國際公開番号	W02008/074703
(87) 國際公開日	平成20年6月26日 (2008.6.26)
審査請求日	平成21年8月11日 (2009.8.11)
(31) 優先権主張番号	60/875,969
(32) 優先日	平成18年12月19日 (2006.12.19)
(33) 優先権主張国	米国(US)
(31) 優先権主張番号	60/999,561
(32) 優先日	平成19年10月19日 (2007.10.19)
(33) 優先権主張国	米国(US)

(73) 特許権者	591003013 エフ. ホフマン-ラ ロシュ アーゲー F. HOFFMANN-LA ROCHE E AKTIENGESELLSCHAFT T スイス・シーエイチ-4070バーゼル・ グレンツアーヘルストラツセ124
(74) 代理人	100078662 弁理士 津国 雄
(74) 代理人	100113653 弁理士 東田 幸四郎
(74) 代理人	100116919 弁理士 斎藤 房幸

最終頁に続く

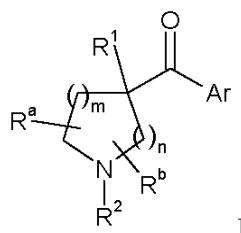
(54) 【発明の名称】ヘテロアリールピロリジニル及びピペリジニルケトン誘導体

## (57) 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

鬱病、不安、又は両方を処置するための医薬を製造するための式 I :

## 【化 1】



10

## [式中 :

m は、1 であり ;

n は、1 であり ;

Ar は :

場合により置換されているフェニルであり ;

R<sup>1</sup> は :C<sub>1</sub> -<sub>6</sub> アルキルであり ;R<sup>2</sup> は :

20

水素；又は

$C_{1-6}$  アルキルであり；そして

$R^a$  及び  $R^b$  は、それぞれ独立して：

水素；

$C_{1-6}$  アルキル；

$C_{1-6}$  アルコキシ；

ハロ；

ヒドロキシ；又は

オキソであるか；あるいは

$R^a$  及び  $R^b$  は一緒に、 $C_{1-2}$  アルキレンを形成し；

10

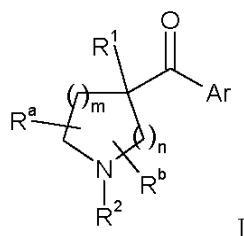
ここで、場合により置換されているは、アルキル、シクロアルキル、アルコキシ、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、シアノ、ニトロ、ヘテロアルキル、アミノ、アシリアルミノ、モノ-アルキルアミノ、ジ-アルキルアミノ、ヒドロキシアルキル、アルコキシアリル、ベンジルオキシ、シクロアルキルアルキル、シクロアルコキシ、シクロアルキルアルコキシ、アルキルスルホニルオキシ、チオフェニル、ピラゾリル、ピリジニル、モルホリノカルボニル、 $-(CH_2)_q-S(O)_rR^f$ ； $-(CH_2)_q-NR^gR^h$ ； $-(CH_2)_q-C(=O)-NR^gR^h$ ； $-(CH_2)_q-SO_2-NR^gR^h$ ； $-(CH_2)_q-N(R^f)-C(=O)-R^i$ ； $-(CH_2)_q-C(=O)-R^i$ ；又は $-(CH_2)_q-N(R^f)-SO_2-R^g$ から選択される、1～4個の置換基を意味し；ここで、 $q$  は、0 又は 1 であり、 $r$  は、0～2 であり、 $R^f$ 、 $R^g$ 、及び  $R^h$  は、それぞれ独立して、水素又はアルキルであり、そして各  $R^i$  は、独立して、水素、アルキル、ヒドロキシ、又はアルコキシである]で示される化合物又はその薬学的に許容しうる塩の使用。

20

### 【請求項 2】

式 I :

### 【化 2】



### [式中：

$m$  は、1 であり；

$n$  は、1 であり；

$A_r$  は：

場合により置換されているフェニルであり；

$R^1$  は：

40

$C_{1-6}$  アルキルであり；

$R^2$  は：

水素；又は

$C_{1-6}$  アルキルであり；そして

$R^a$  及び  $R^b$  は、それぞれ独立して：

水素；

$C_{1-6}$  アルキル；

$C_{1-6}$  アルコキシ；

ハロ；

ヒドロキシ；又は

50

オキソであるか；あるいは

$R^a$  及び  $R^b$  は一緒に、 $C_{1-2}$  アルキレンを形成し；

ここで、場合により置換されているは、アルキル、シクロアルキル、アルコキシ、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、シアノ、ニトロ、ヘテロアルキル、アミノ、アシリアルミノ、モノ-アルキルアミノ、ジ-アルキルアミノ、ヒドロキシアルキル、アルコキシアリル、ベンジルオキシ、シクロアルキルアルキル、シクロアルコキシ、シクロアルキルアルコキシ、アルキルスルホニルオキシ、チオフェニル、ピラゾリル、ピリジニル、モルホリノカルボニル、 $-(CH_2)_q-S(O)_rR^f$ ； $-(CH_2)_q-NR^gR^h$ ； $-(CH_2)_q-C(=O)-NR^gR^h$ ； $-(CH_2)_q-C(=O)-C(=O)-N$   $R^gR^h$ ； $-(CH_2)_q-SO_2-NR^gR^h$ ； $-(CH_2)_q-N(R^f)-C(=O)-R^i$ ；又は $-(CH_2)_q-N(R^f)-SO_2-R^g$ から選択される、1~4個の置換基を意味し；ここで、 $q$ は、0又は1であり、 $r$ は、0~2であり、 $R^f$ 、 $R^g$ 、及び $R^h$ は、それぞれ独立して、水素又はアルキルであり、そして各 $R^i$ は、独立して、水素、アルキル、ヒドロキシ、又はアルコキシである]で示される化合物又はその薬学的に許容しうる塩。10

【請求項3】

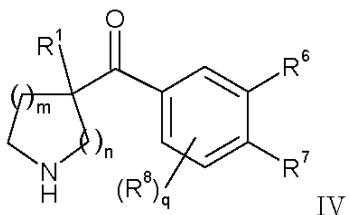
$A^r$  が、場合により置換されているフェニルである、請求項2記載の化合物。

【請求項4】

式IV：

【化3】

20



[式中、

$q$ は、0又は1であり；

30

$R^6$ 、 $R^7$ 及び $R^8$ は、それぞれ独立して：

ハロ；

アミノ；

$C_{1-6}$  アルキル；

$C_{3-6}$  シクロアルキル；

$C_{1-6}$  アルキルカルボニル；

$C_{1-6}$  アルキルスルホニル；

$C_{1-6}$  アルキルスルファニル；

ハロ- $C_{1-6}$  アルキル；

$C_{1-6}$  アルコキシ；

40

ハロ- $C_{1-6}$  アルコキシ；

$C_{1-6}$  アルコキシ- $C_{1-6}$  アルキル；

ヒドロキシ；

シアノ；

場合により置換されているフェニル；

場合により置換されているフェノキシ；又は

場合により置換されているヘテロアリールであるか；あるいは

$R^6$ と $R^7$ は、一緒に、 $C_{1-2}$  アルキレン又は $C_{1-2}$  アルキレン-ジオキシを形成するか；あるいは

$R^7$ と $R^8$ は、一緒に、 $C_{1-2}$  アルキレン又は $C_{1-2}$  アルキレン-ジオキシを形成

50

し；そして

m、n 及び R<sup>1</sup> は、請求項 2 と同義である] で示される化合物である、請求項 2 記載の化合物。

【請求項 5】

R<sup>1</sup> が C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub> アルキルである、請求項 2 記載の化合物。

【請求項 6】

R<sup>2</sup> が水素である、請求項 2 記載の化合物。

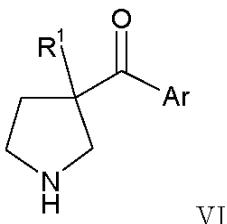
【請求項 7】

R<sup>a</sup> 及び R<sup>b</sup> が、水素である、請求項 2 記載の化合物。

【請求項 8】

化合物が、式VI：

【化 4】



10

[式中、Ar 及び R<sup>1</sup> は、請求項 2 と同義である]

で示される、請求項 2 記載の化合物。

【請求項 9】

以下：

フェニル - (3 - プロピル - ピロリジン - 3 - イル) - メタノン、

(4 - メトキシ - フェニル) - (3 - プロピル - ピロリジン - 3 - イル) - メタノン、

(4 - フルオロ - フェニル) - (3 - プロピル - ピロリジン - 3 - イル) - メタノン、

(3, 4 - ジクロロ - フェニル) - (3 - プロピル - ピロリジン - 3 - イル) - メタノン

、

(3 - クロロ - フェニル) - (3 - プロピル - ピロリジン - 3 - イル) - メタノン、

30

(4 - クロロ - 3 - メトキシ - フェニル) - (3 - プロピル - ピロリジン - 3 - イル) - メタノン、

N - [2 - クロロ - 4 - (3 - プロピル - ピロリジン - 3 - カルボニル) - フェニル] - アセトアミド、

(3 - クロロ - 4 - メトキシ - フェニル) - (3 - プロピル - ピロリジン - 3 - イル) - メタノン、

(3, 4 - ジクロロ - フェニル) - ((S) - 3 - プロピル - ピロリジン - 3 - イル) - メタノン、

(3, 4 - ジクロロ - フェニル) - ((R) - 3 - プロピル - ピロリジン - 3 - イル) - メタノン、

40

(4 - クロロ - 3 - フルオロ - フェニル) - (3 - プロピル - ピロリジン - 3 - イル) - メタノン、

(3 - クロロ - 4 - フルオロ - フェニル) - (3 - プロピル - ピロリジン - 3 - イル) - メタノン、

(3, 5 - ジクロロ - フェニル) - (3 - プロピル - ピロリジン - 3 - イル) - メタノン

、

(3, 4 - ジフルオロ - フェニル) - (3 - プロピル - ピロリジン - 3 - イル) - メタノン、

(3 - プチル - ピロリジン - 3 - イル) - (3, 4 - ジクロロ - フェニル) - メタノン、

(4 - クロロ - フェニル) - (3 - プロピル - ピロリジン - 3 - イル) - メタノン、

50

(3-クロロ-4-メチル-フェニル)-(3-プロピル-ピロリジン-3-イル)-メチル

(4-クロロ-3-メチル-フェニル)-(3-プロピル-ピロリジン-3-イル)-メタノン

(3-プロピル-ピロリジン-3-イル)- (4-トリフルオロメトキシ-フェニル)-メタノン、

(4-クロロ-3-トリフルオロメチル-フェニル)- (3-プロピル-ピロリジン-3-イル)-メタノン、

(3-プロピル-ピロリジン-3-イル)-(3,4,5-トリフルオロ-フェニル)-メタノン、

( 3 , 4 - ジクロロ - 5 - フルオロ - フェニル ) - ( 3 - プロピル - ピロリジン - 3 - イル ) - メタノン、

(4-ブロモ-3-クロロ-フェニル)- (3-ブロピル-ピロリジン-3-イル)-メタノン、

(4-クロロ-3-イソプロポキシ-フェニル)-(3-プロビル-ピロリジン-3-イル)-メタノン、

(3,4-ジクロロ-フェニル)-[3-(3,3-ジメチル-ブチル)-ヒドリシン-3-イル]-メタノン、

(4-アミノ-3-クロロ-フェニル)- (3-プロピル-ヒドリジン-3-イル)-メタノン、

(2,3-ブロロ-2-フェニル)-[3-ブロモ-2-ヒドロキシ-3-イソル]-メタノン  
(3-プロピル-2-プロリジン-3-イル)-[3-(4-5-トリクロロ-2-エニル)-メ

(3-アクリル酸セルロースラクトル) - (3-アクリル酸セルロースラクトル) - メタノン、  
 (3-アクリル酸セルロースラクトル) - (3-アクリル酸セルロースラクトル) - メタノン

(3,4-ジクロロ-5-フルオロ-フェニル)-((S)-3-プロピル-ピロリジン

( 3 , 4 - ジクロロ - 5 - フルオロ - フェニル ) - ( ( R ) - 3 - プロピル - ピロリジン

( 4 - クロロ - 3 - エチル - フェニル ) - ( 3 - プロピル - ピロリジン - 3 - イル ) - メタノン、

タノン、  
( 3 - プロモ - 4 - クロロ - フェニル ) - ( 3 - プロピル - ピロリジン - 3 - イル ) - メ

タノン、  
( 4 - プロモ - 3 - メチル - フェニル ) - ( 3 - プロピル - ピロリジン - 3 - イル ) - メ

タノン、  
( 4 - アミノ - 3 - クロロ - 5 - フルオロ - フェニル ) - ( 3 - プロピル - ピロリジン -

( 4 - ブロモ - 3 - クロロ - 5 - フルオロ - フェニル ) - ( 3 - プロピル - ピロリジン -

( 3 - ブチル - ピロリジン - 3 - イル ) - ( 3 , 4 - ジクロロ - 5 - フルオロ - フェニル  
エチル )

( ( R ) - 3 - ブチル - ピロリジン - 3 - イル ) - ( 3 , 4 - ジクロロ - 5 - フルオロ - フタリル ) - オクチル

( ( S ) - 3 - ブチル - ピロリジン - 3 - イル ) - ( 3 , 4 - ジクロロ - 5 - フルオロ - フェニル ) - スタノブ。

( ( S ) - 3 - ブチル - ピロリジン - 3 - イル ) - ( 3 , 4 - ジクロロ - フェニル ) - メタノン

( ( R ) - 3 - ブチル - ピロリジン - 3 - イル ) - ( 3 , 4 - ジクロロ - フェニル ) - メタノン

10

20

30

40

50

( 3 - プチル - ピロリジン - 3 - イル ) - ( 3 - クロロ - 5 - フルオロ - 4 - ヒドロキシ - フェニル ) - メタノン、  
 ( 3 , 4 - ジクロロ - フェニル ) - ( 3 - イソブチル - ピロリジン - 3 - イル ) - メタノン、  
 ( 3 , 4 - ジクロロ - 5 - フルオロ - フェニル ) - ( 3 - イソブチル - ピロリジン - 3 - イル ) - メタノン、  
 ( 3 , 4 - ジクロロ - フェニル ) - [ ( S ) - 3 - ( 3 - メチル - ブチル ) - ピロリジン - 3 - イル ] - メタノン、  
 ( 3 , 4 - ジクロロ - フェニル ) - ( 3 - イソプロピル - ピロリジン - 3 - イル ) - メタノン、  
 ( 3 , 4 - ジクロロ - フェニル ) - [ ( S ) - 3 - ( 3 , 3 - ジメチル - ブチル ) - ピロリジン - 3 - イル ] - メタノン、  
 ( 3 , 4 - ジクロロ - フェニル ) - [ ( R ) - 3 - ( 3 , 3 - ジメチル - ブチル ) - ピロリジン - 3 - イル ] - メタノン、  
 ( 3 , 4 - ジクロロ - フェニル ) - ( ( S ) - 3 - イソブチル - ピロリジン - 3 - イル ) - メタノン、  
 ( 3 , 4 - ジクロロ - 5 - フルオロ - フェニル ) - [ 3 - ( 3 - メチル - ブチル ) - ピロリジン - 3 - イル ] - メタノン、  
 ( 3 , 4 - ジクロロ - フェニル ) - ( ( R ) - 3 - イソブチル - ピロリジン - 3 - イル ) - メタノン、  
 ( 3 , 4 - ジクロロ - 5 - フルオロ - フェニル ) - [ 3 - ( 3 , 3 - ジメチル - ブチル ) - ピロリジン - 3 - イル ] - メタノン、  
 ( 3 , 4 - ジクロロ - フェニル ) - [ ( R ) - 3 - ( 3 - メチル - ブチル ) - ピロリジン - 3 - イル ] - メタノン、  
 ( 3 , 4 - ジクロロ - 5 - フルオロ - フェニル ) - [ ( S ) - 3 - ( 3 , 3 - ジメチル - ブチル ) - ピロリジン - 3 - イル ] - メタノン、  
 ( 3 , 4 - ジクロロ - 5 - フルオロ - フェニル ) - [ ( R ) - 3 - ( 3 , 3 - ジメチル - ブチル ) - ピロリジン - 3 - イル ] - メタノン、  
 ( 3 , 4 - ジクロロ - 5 - フルオロ - フェニル ) - [ ( S ) - 3 - ( 3 , 3 - ジメチル - ブチル ) - ピロリジン - 3 - イル ] - メタノン、  
 ( 4 - アミノ - 3 - クロロ - 5 - フルオロ - フェニル ) - [ 3 - ( 3 , 3 - ジメチル - ブチル ) - ピロリジン - 3 - イル ] - メタノン、  
 ( 4 - アミノ - 3 - クロロ - 5 - フルオロ - フェニル ) - ( 3 - イソブチル - ピロリジン - 3 - イル ) - メタノン、  
 ( 4 - アミノ - 3 - クロロ - フェニル ) - [ 3 - ( 3 , 3 - ジメチル - ブチル ) - ピロリジン - 3 - イル ] - メタノン、  
 ( 4 - アミノ - 3 - クロロ - フェニル ) - ( 3 - イソブチル - ピロリジン - 3 - イル ) - メタノン、  
 ( 4 - アミノ - 3 - クロロ - フェニル ) - [ 3 - ( 3 - メチル - ブチル ) - ピロリジン - 3 - イル ] - メタノン、  
 ( 3 , 4 - ジクロロ - 5 - フルオロ - フェニル ) - ( ( S ) - 3 - イソブチル - ピロリジン - 3 - イル ) - メタノン、  
 ( 4 - アミノ - 3 - クロロ - 5 - フルオロ - フェニル ) - [ 3 - ( 3 - メチル - ブチル ) - ピロリジン - 3 - イル ] - メタノン、  
 ( 3 , 4 - ジクロロ - フェニル ) - [ 3 - ( 2 , 2 - ジメチル - プロピル ) - ピロリジン - 3 - イル ] - メタノン、  
 ( 2 - アミノ - 3 , 4 - ジクロロ - フェニル ) - ( 3 - イソブチル - ピロリジン - 3 - イル ) - メタノン、  
10  
20  
30  
40  
50

(3-クロロ-4-メチル-フェニル)-[3-(3,3-ジメチル-ブチル)-ピロリジン-3-イル]-メタノン、  
 (2-アミノ-3,4-ジクロロ-フェニル)-((S)-3-エチル-ピロリジン-3-イル)-メタノン、  
 (4-アミノ-3-クロロ-フェニル)-[(S)-3-(3,3-ジメチル-ブチル)-  
 -ピロリジン-3-イル]-メタノン、  
 (4-アミノ-3-クロロ-フェニル)-[(R)-3-(3,3-ジメチル-ブチル)-  
 -ピロリジン-3-イル]-メタノン、  
 (2-アミノ-3,4-ジクロロ-フェニル)-((R)-3-エチル-ピロリジン-3-イル)-メタノン、  
 (4-アミノ-3-クロロ-フェニル)-[(S)-3-(3-メチル-ブチル)-  
 -ピロリジン-3-イル]-メタノン、  
 (4-アミノ-3-クロロ-フェニル)-[(R)-3-(3-メチル-ブチル)-  
 -ピロリジン-3-イル]-メタノン、及び  
 (2,4-ジクロロ-フェニル)-(3-プロピル-ピロリジン-3-イル)-メタノン  
 、  
 の塩酸塩からなる群より選択される、請求項2記載の化合物。

## 【請求項10】

(3,4-ジクロロ-フェニル)-((S)-3-プロピル-ピロリジン-3-イル)-  
 -メタノンの塩酸塩より選択される、請求項2記載の化合物。

## 【請求項11】

請求項2記載の化合物及び薬学的に許容しうる担体を含む、医薬組成物。

## 【発明の詳細な説明】

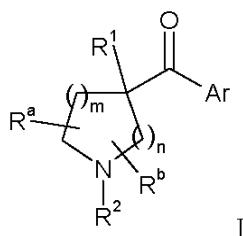
## 【技術分野】

## 【0001】

本発明は、式I：

## 【0002】

## 【化1】



## [式中：

mは、0～3であり；

nは、0～2であり；

Arは：

場合により置換されているインドリル；

場合により置換されているインダゾリル；

場合により置換されているアザインドリル；

場合により置換されているアザインダゾリル；

場合により置換されている2,3-ジヒドロ-インドリル；

場合により置換されている1,3-ジヒドロ-インドール-2-オン-イル；

場合により置換されているベンゾチオフェニル；

場合により置換されているベンゾイミダゾリル；

場合により置換されているベンゾオキサゾリル；

場合により置換されているベンゾイソオキサゾリル；

場合により置換されているベンゾイソオキサゾリル；

10

20

30

40

50

場合により置換されているベンゾチアゾリル；  
 場合により置換されているベンゾイソチアゾリル；  
 場合により置換されているキノリニル；  
 場合により置換されている1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリニル；  
 場合により置換されているキノリン-2-オン-イル；  
 場合により置換されているイソキノリニル；  
 場合により置換されているナフタレニル；  
 場合により置換されているピリジニル；  
 場合により置換されているチオフェニル；  
 場合により置換されているピロリル；又は  
 場合により置換されているフェニルであり；

R<sup>1</sup> は：

C<sub>1</sub> - 6 アルキル；  
 C<sub>2</sub> - 6 アルケニル；  
 C<sub>2</sub> - 6 アルキニル；  
 ヘテロ-C<sub>1</sub> - 6 アルキル；  
 ハロ-C<sub>1</sub> - 6 アルキル；  
 ハロ-C<sub>2</sub> - 6 アルケニル；  
 C<sub>3</sub> - 7 シクロアルキル；

C<sub>3</sub> - 7 シクロアルキル-C<sub>1</sub> - 6 アルキル；

C<sub>1</sub> - 6 アルキル-C<sub>3</sub> - 6 シクロアルキル-C<sub>1</sub> - 6 アルキル；

C<sub>1</sub> - 6 アルコキシ；

C<sub>1</sub> - 6 アルキルスルホニル；

C<sub>1</sub> - 6 アルキルスルファニル；

場合により置換されているアリール；

場合により置換されているヘテロアリール；

ヘテロシクリル-C<sub>1</sub> - 6 アルキル；

アリール-C<sub>1</sub> - 3 アルキル（ここで、アリール部分は、場合により置換されている）；

ヘテロアリール-C<sub>1</sub> - 3 アルキル（ここで、ヘテロアリール部分は、場合により置換されている）；

アリールオキシ；

アリール-C<sub>1</sub> - 6 アルコキシ；

ヘテロアリールオキシ；又は

ヘテロアリール-C<sub>1</sub> - 6 アルコキシであり；

R<sup>2</sup> は：

水素；又は

C<sub>1</sub> - 6 アルキルであり；そして

R<sup>a</sup> 及び R<sup>b</sup> は、それぞれ独立して：

水素；

C<sub>1</sub> - 6 アルキル；

C<sub>1</sub> - 6 アルコキシ；

ハロ；

ヒドロキシ；又は

オキソであるか；あるいは

R<sup>a</sup> 及び R<sup>b</sup> は一緒に、C<sub>1</sub> - 2 アルキレンを形成するが；

但し、mが、1であり、nが、2であり、A<sub>r</sub>が、場合により置換されているフェニルである場合、R<sup>1</sup>は、メチルでもエチルでもない】

で示されるヘテロアリールピロリジニル及びピペリジニルケトン化合物又はその薬学的に許容しうる塩に関する。

10

20

30

40

50

## 【0003】

本発明はまた、医薬組成物、前記化合物の使用方法、及びその調製方法を提供する。

## 【0004】

特に、本発明の化合物は、モノアミン再取り込み阻害薬に関する疾患の処置に有用である。

## 【0005】

モノアミン欠乏は、長い間、抑鬱、抗不安及び他の障害に関連付けられてきた（例えば、Charney et al., J. Clin. Psychiatry (1998) 59, 1-14; Delgado et al., J. Clin. Psychiatry (2000) 67, 7-11; Resser et al., Depress. Anxiety (2000) 12 (Suppl 1) 2-19; and Hirschfeld et al., J. Clin. Psychiatry (2000) 61, 4-6を参照）。特に、  
セロトニン（5-ヒドロキシトリプタミン）及びノルエピネフリンは、気分調節に重要な役割を果たす、主要な調節性神経伝達物質として認識されている。選択的セロトニン再取り込み阻害薬（SSRI）、例えば、フルオキセチン(fluoxetine)、セルトラリン(sertraline)、パロキセチン(paroxetine)、フルボキサミン(fluvoxamine)、シタロプラム(citalopram)及びエスシタロプラム(escitalopram)は、抑鬱障害のための処置を提供している  
(Masand et al., Harv. Rev. Psychiatry (1999) 7, 69-84)。ノルアドレナリン又はノルエピネフリン再取り込み阻害薬、例えば、レボキセチン(reboxetine)、アトモキセチン(atomoxetine)、デシプラミン(desipramine)及びノルトリptyline(nortriptyline)は、  
抑鬱、注意欠陥及び多動性障害に対する有効な処置を提供している (Scates et al., Ann. Pharmacother. (2000) 34, 1302-1312; Tatsumi et al., Eur. J. Pharmacol. (1997) 340, 249-258)。

## 【0006】

セロトニン又はノルエピネフリン神経伝達の単独での増強と比較して、抑鬱及び抗不安障害の薬物療法においてセロトニン及びノルエピネフリン神経伝達の増強は、相乗的であることが認められる (Thase et al., Br. J. Psychiatry (2001) 178, 234, 241; Tran et al., J. Clin. Psychopharmacology (2003) 23, 78-86)。セロトニン及びノルエピネフリン両者の二重再取り込み阻害薬、例えば、デュロキセチン(duloxetine)、ミルナシップラン(milnacipran)及びベンラファキシン(venlafaxine)は、現在、抑鬱及び抗不安障害の処置用に市販されている (Mallinckrodt et al., J. Clin. Psychiatry (2003) 5(1) 19-28; Bymaster et al., Expert Opin. Investig. Drugs (2003) 12(4) 531-543)。セロトニン及びノルエピネフリンの二重再取り込み阻害薬はまた、統合失調症及び他の精神疾患、運動障害、薬物中毒、認知障害、アルツハイマー病、強迫性行動、注意欠陥障害、パニック発作、社会恐怖症、摂食障害、例えば、肥満、食欲不振、大食症及び「過食症」、ストレス、高血糖症、高脂血症、インスリン非依存型糖尿病、てんかんなどの発作性障害に対する処置の可能性、ならびに卒中、脳外傷、脳虚血、頭部損傷及び出血に起因する神経損傷に関する病態の処置を提供する。セロトニン及びノルエピネフリンの二重再取り込み阻害薬はまた、尿管の障害及び病状、ならびに疼痛及び炎症に対する処置の可能性を提供する。

## 【0007】

更に最近になって、ノルエピネフリン、セロトニン、及びドーパミンの再取り込みを阻害する「三重再取り込み」阻害薬（「広範囲スペクトル抗鬱薬」）は、鬱病及び他のCNS適応症の処置に有用であると認識されている (Beer et al., J. Clinical Pharmacology (2004) 44:1360-1367; Skolnick et al., Eur J Pharmacol. (2003) Feb 14;461(2-3):99-104)。

## 【0008】

モノアミン再取り込み阻害薬は、疼痛の処置にも使用する。セロトニンは、末梢神経系での疼痛過程における役割を有し、炎症及び神経損傷における末梢感作及び痛覚過敏に貢献することが見出されている (Sommer et al., Molecular Neurobiology (2004) 30(2), 117-125)。セロトニン・ノルエピネフリン再取り込み阻害薬デュロキセチンは、動物モデルにおける疼痛の処置に効果的であることが示されている (Iyengar et al., J. Pharm

. Exper. Therapeutics (20040, 311, 576-584) )。

【0009】

したがって、セロトニン再取り込み阻害薬、ノルエピネフリン再取り込み阻害薬、ドーパミン再取り込み阻害薬、ならびに / あるいはセロトニン、ノルエピネフリン及び / 又はドーパミンの二重再取り込み阻害薬、あるいはノルエピネフリン、セロトニン、及びドーパミンの三重再取り込み阻害薬として有効な化合物、更にはそのような化合物の、製造、及び抑鬱、抗不安、泌尿生殖器、疼痛、及び他の障害の処置における使用方法に対する必要性が存在する。本発明はこれらの必要性を満たす。

【0010】

他に記載がない限り、明細書及び特許請求の範囲を包む本願で使用される以下の用語は 10 、下記の定義を有する。本明細書及び添付の特許請求の範囲で使用される、単数形の「a」、「an」及び「the」は、文脈が明確に他のことを示していない限り、複数形の指示対象を包含することに留意しなければならない。

【0011】

「アゴニスト」は、別の化合物又は受容体部位の活性を増強する化合物を指す。

【0012】

「アルキル」は、炭素及び水素原子のみからなり、1～12個の炭素原子を有する、一価の直鎖状又は分岐の飽和炭化水素部分を意味する。

【0013】

「低級アルキル」は、1～6個の炭素原子のアルキル基、すなわちC<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキル 20 を指す。アルキル基の例には、非限定的に、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、n-ヘキシル、オクチル、ドデシルなどが含まれる。「分岐アルキル」は、イソプロピル、イソブチル、tert-ブチル等を意味する。

【0014】

「アルキレン」は、1～6個の炭素原子の直鎖状飽和二価炭化水素基、又は3～6個の炭素原子の分岐飽和二価炭化水素基、例えば、メチレン、エチレン、2,2-ジメチルエチレン、プロピレン、2-メチルプロピレン、ブチレン、ペンチレン等を意味する。

【0015】

「アルコキシ」は、式 - OR (ここで、Rは、本明細書で定義されたアルキル部分である)の部分を意味する。アルコキシ部分の例には、非限定的に、メトキシ、エトキシ、イソプロポキシ、tert-ブトキシなどが含まれる。 30

【0016】

「アルコキシアルキル」は、式 - R' - R" (ここで、本明細書で定義されたように、R'は、アルキレンであり、そしてR"は、アルコキシである)の部分を意味する。例示的なアルコキシアルキル基には、例として、2-メトキシエチル、3-メトキシプロピル、1-メチル-2-メトキシエチル、1-(2-メトキシエチル)-3-メトキシプロピル、及び1-(2-メトキシエチル)-3-メトキシプロピルが含まれる。

【0017】

「アルキルカルボニル」は、式 - C(O) - R' (ここで、R'は、本明細書で定義されたアルキルである)の部分を意味する。 40

【0018】

「アルキルスルホニル」は、式 - SO<sub>2</sub> - R' (ここで、R'は、本明細書で定義されたアルキルである)の部分を意味する。

【0019】

「アルキルスルファニル」は、式 - S - R' (ここで、R'は、本明細書で定義されたアルキルである)の部分を意味する。

【0020】

「アルキルスルホニルアルキル」は、式 - R<sup>b</sup> - SO<sub>2</sub> - R<sup>a</sup> (ここで、本明細書で定義されたように、R<sup>a</sup>は、アルキルであり、そしてR<sup>b</sup>は、アルキレンである)の部分を 50

意味する。例示的なアルキルスルホニルアルキル基には、例として、3 - メタンスルホニルプロピル、2 - メタンスルホニルエチル、2 - メタンスルホニルプロピルなどが含まれる。

【0021】

「アルキルスルファニルアルキル」は、式 - R<sup>b</sup> - S - R<sup>a</sup> (ここで、本明細書で定義されたように、R<sup>a</sup>は、アルキルであり、そしてR<sup>b</sup>はアルキレンである)の部分を意味する。

【0022】

「アルキルスルホニルオキシ」は、式 R<sup>a</sup> - SO<sub>2</sub> - O - (ここで、R<sup>a</sup>は、本明細書で定義されたアルキルである)の部分を意味する。

10

【0023】

「アミノ」は、式 - N R R' (ここで、R及びR'は、それぞれ独立して、水素又は本明細書で定義されたアルキルである)の部分を意味する。したがって、「アミノ」には、「アルキルアミノ」(ここで、R及びR'の一方はアルキルであり、他方は水素である)及び「ジアルキルアミノ」(ここで、R及びR'は、共にアルキルである)が含まれる。

【0024】

「アルキルカルボニルアミノ」は、式 - N R - C (O) - R' (ここで、本明細書で定義されたように、Rは、水素又はアルキルであり、そしてR'は、アルキルである)の基を意味する。

【0025】

「アンタゴニスト」は、別の化合物又は受容体部位の作用を減少させるか、又は妨げる化合物を指す。

20

【0026】

「アリール」は、単環、二環又は三環式芳香環からなる一価の環状芳香族炭化水素部分を意味する。アリール基は、本明細書で定義されるように、場合により置換することができる。アリール部分の例には、非限定的に、場合により置換されている、フェニル、ナフチル、フェナントリル、フルオレニル、インデニル、アズレニル、オキシジフェニル、ビフェニル、メチレンジフェニル、アミノジフェニル、ジフェニルスルフィジル、ジフェニルスルホニル、ジフェニルイソプロピリデニル、ベンゾジオキサン、ベンゾジオキシリル、ベンゾオキサジニル、ベンゾオキサジノニル、ベンゾピペラジニル (benzopiperadinyl)、ベンゾピペラジニル (benzopiperazinyl)、ベンゾピロリジニル、ベンゾモルホリニル、メチレンジオキシフェニル、エチレンジオキシフェニル等が含まれる。好ましいアリールには、場合により置換されているフェニル及び場合により置換されているナフチルが含まれる。

30

【0027】

「アリールオキシ」は、式 - O R (ここで、Rは、本明細書で定義されたアリール部分である)の部分を意味する。

【0028】

交換可能に使用されうる「アリールアルキル」及び「アラルキル」は、基 - R<sup>a</sup> R<sup>b</sup> (ここで、R<sup>a</sup>は、アルキレン基であり、そしてR<sup>b</sup>は、本明細書で定義されたアリール基である)を意味し；例えば、ベンジル、フェニルエチル、3 - (3 - クロロフェニル) - 2 - メチルベンチルなどのフェニルアルキルが、アリールアルキルの例である。

40

【0029】

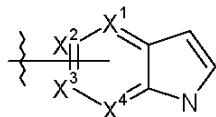
「アラルコキシ」は、式 - O R (ここで、Rは、本明細書で定義されたアラルキル部分である)の部分を意味する。

【0030】

「アザインドリル」は、式：

【0031】

## 【化2】



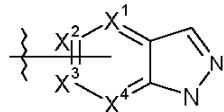
[式中、 $X^1$ 、 $X^2$ 、 $X^3$ 及び $X^4$ のいずれかの1又は2個は、N(アザ)であり、そして他は炭素である]で示される基を意味する。「アザインドール」は、ヘテロアリールについて本明細書で定義されたとおり、1、2及び3位で、ならびに窒素でない4～7位のいずれかの位置で、場合により置換されていてもよい。したがって、「アザインドリル」は： $X^2$ 及び $X^4$ が、Nである、上記式の「ピロロピリミジン」； $X^1$ 及び $X^3$ が、Nである、上記式の「ピロロピリミジン」； $X^1$ 及び $X^4$ が、Nである、上記式の「ピロロピラジン」； $X^1$ がNである、上記式の「ピロロピリジン」； $X^2$ がNである、上記式の「ピロロピリジン」； $X^3$ がNである、上記式の「ピロロピリジン」；及び $X^4$ がNである、上記式の「ピロロピリジン」を含む。1つの好ましいアザインドリルは、7-アザインドリル( $X^1$ 、 $X^2$ 、 $X^3$  = Cであり、 $X^4$  = Nである)又はピロロ[2,3-b]ピリジニルである。別の好ましいアザインドールは、4-アザインドリル又はピロロ[3,2-b]ピリジニルである。

## 【0032】

「アザインダゾリル」は、式：

## 【0033】

## 【化3】



[式中、 $X^1$ 、 $X^2$ 、 $X^3$ 及び $X^4$ のいずれかの1又は2個は、N(アザ)であり、そして他は、炭素である]で示される基を意味する。

## 【0034】

「アザインダゾール」は、ヘテロアリールについて本明細書で定義されたとおり、1、2及び3位で、ならびに窒素でない4～7位のいずれかの位置で、場合により置換されていてもよい。したがって、「アザインダゾリル」は： $X^2$ 及び $X^4$ が、Nである、上記式の「ピラゾロピリミジン」； $X^1$ 及び $X^3$ が、Nである、上記式の「ピラゾロピリミジン」； $X^1$ 及び $X^4$ が、Nである、上記式の「ピラゾロピラジン」； $X^1$ がNである、上記式の「ピラゾロピリジン」； $X^2$ がNである、上記式の「ピラゾロピリジン」； $X^3$ がNである、上記式の「ピラゾロピリジン」；及び $X^4$ がNである、上記式の「ピラゾロピリジン」を含む。

## 【0035】

「シアノアルキル」は、式-R'-R''(ここで、R'は、本明細書で定義されたアルキレンであり、R''は、シアノ又はニトリルである)の部分を意味する。

## 【0036】

「シクロアルキル」は、単環式又は二環式環からなる一価の飽和炭素環式部分を意味する。シクロアルキルは、場合により、1個以上の置換基(ここで、各置換基は、他に特に示さない限り、独立して、ヒドロキシ、アルキル、アルコキシ、ハロ、ハロアルキル、アミノ、モノアルキルアミノ、又はジアルキルアミノである)で置換されることができる。シクロアルキル部分の例には、非限定的に、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル等(これらの部分的に不飽和の誘導体も含む)が含まれる。

## 【0037】

10

20

30

40

50

交換可能に使用されうる「シクロアルキルオキシ」及び「シクロアルコキシ」は、式 - O R (ここで、Rは、本明細書で定義されたシクロアルキルである)の基を意味する。例示的なシクロアルキルオキシには、シクロプロピルオキシ、シクロブチルオキシ、シクロペンチルオキシ、シクロヘキシルオキシ等が含まれる。

## 【0038】

「シクロアルキルアルキル」は、式 - R' - R'' (ここで、本明細書で定義されたように、R'は、アルキレンであり、R''は、シクロアルキルである)の部分を意味する。

## 【0039】

「アルキルシクロアルキルアルキル」は、式：

## 【0040】

## 【化4】

10



[式中、nは、1～4であり、Rは、アルキレンであり、R'は、本明細書で定義されたアルキルである]で示される部分を意味する。例示的なアルキルシクロアルキルアルキルは、2-(1-メチル-シクロプロピル)-エチルである。例示的なアルキルシクロアルキルアルキルには、2-(1-メチル-シクロプロピル)-エチル及び3-(1-メチル-シクロプロピルメチル)が含まれる。

20

## 【0041】

交換可能に使用されうる「シクロアルキルアルキルオキシ」及び「シクロアルキルアルコキシ」は、式 - O R (ここで、Rは、本明細書で定義されたシクロアルキルアルキルである)の基を意味する。例示的なシクロアルキルオキシには、シクロプロピルメトキシ、シクロブチルメトキシ、シクロペンチルメトキシ、シクロヘキシルメトキシ等が含まれる。

## 【0042】

「ヘテロアルキル」は、1、2又は3個の水素原子が、- O R<sup>a</sup>、- N R<sup>b</sup> R<sup>c</sup> 及び- S (O)<sub>n</sub> R<sup>d</sup> (ここでnは、0～2の整数である)からなる群より独立して選択される置換基に置き換えられている、分岐C<sub>4</sub>-C<sub>7</sub>-アルキルを含む、本明細書中で定義されているアルキル基を意味し、ここで、ヘテロアルキル基の結合点は、炭素原子を介することが理解され、ここで、R<sup>a</sup>は、水素、アシル、アルキル、シクロアルキル又はシクロアルキルアルキルであり；R<sup>b</sup>及びR<sup>c</sup>は、互いに独立して、水素、アシル、アルキル、シクロアルキル又はシクロアルキルアルキルであり；そしてnが0の場合、R<sup>d</sup>は、水素、アルキル、シクロアルキル又はシクロアルキルアルキルであり、またnが1又は2の場合、R<sup>d</sup>は、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アミノ、アシルアミノ、モノアルキルアミノ又はジアルキルアミノである。代表的な例には、非限定的に、2-ヒドロキシエチル、3-ヒドロキシプロピル、2-ヒドロキシ-1-ヒドロキシメチルエチル、2,3-ジヒドロキシプロピル、1-ヒドロキシメチルエチル、3-ヒドロキシブチル、2,3-ジヒドロキシブチル、2-ヒドロキシ-1-メチルプロピル、2-アミノエチル、3-アミノプロピル、2-メチルスルホニルエチル、アミノスルホニルメチル、アミノスルホニルエチル、アミノスルホニルプロピル、メチルアミノスルホニルメチル、メチルアミノスルホニルエチル、メチルアミノスルホニルプロピルなどが含まれる。

30

## 【0043】

「ヘテロアリール」は、N、O、又はSより選択される1、2、又は3個の環ヘテロ原子を含み、残りの環原子がCである、少なくとも1個の芳香環を有する5～12個の環原子の単環式、二環式又は三環式基を意味し、ここで、ヘテロアリール基の結合点が芳香環上にあることが理解される。ヘテロアリール環は、本明細書において定義されるように、場合により置換されうる。ヘテロアリール部分の例には、非限定的に、場合により置換されている、イミダゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリ

40

50

ル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、ピラジニル、ピリダジニル、チオフェニル、フランニル、ピラニル、ピリジニル、ピロリル、ピラゾリル、ピリミジル、キノリニル、イソキノリニル、キナゾリニル、ベンゾフラニル、ベンゾチオフェニル、ベンゾチオピラニル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾオキサジアゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾチアジアゾリル、ベンゾピラニル、インドリル、イソインドリル、インダゾリル、トリアゾリル、トリアジニル、キノキサリニル、プリニル、キナゾリニル、キノリジニル、ナフチリジニル、ブテリジニル、カルバゾリル、アゼピニル、ジアゼピニル、アクリジニル等が含まれる。

## 【0044】

交換可能に使用されうる「ヘテロアリールアルキル」及び「ヘテロアラルキル」は、基 <sup>10</sup>  $R^a R^b$  (ここで、本明細書で定義されるように、 $R^a$  は、アルキレン基であり、 $R^b$  は、ヘテロアリール基である)を意味する。

## 【0045】

交換可能に使用されうる用語「ハロ」及び「ハロゲン」は、置換基である、フルオロ、クロロ、プロモ、又はヨードを表す。

## 【0046】

「ハロアルキル」は、1個以上の水素が、同じ又は異なるハロゲンに置き換えられている、本明細書で定義されたアルキルを意味する。例示的なハロアルキルには、 $-CH_2C_1$ 、 $-CH_2CF_3$ 、 $-CH_2CCl_3$ 、ペルフルオロアルキル(例えば、 $-CF_3$ )等が含まれる。

## 【0047】

「ハロアルコキシ」は、 $R$  が、本明細書で定義されたハロアルキル部分である、式  $-OR$  の部分を意味する。ハロアルコキシ部分の例には、非限定的に、トリフルオロメトキシ、ジフルオロメトキシ、2,2,2-トリフルオロエトキシ等が含まれる。

## 【0048】

「ヒドロキシアルキル」は、ヘテロアルキルのサブセットを指し、特に、1個以上、好みしくは1、2又は3個のヒドロキシ基で置換されている本明細書で定義されたアルキル部分を指すが、但し、同じ炭素原子は、1個より多いヒドロキシ基を有さない。代表的な例には、非限定的に、ヒドロキシメチル、2-ヒドロキシエチル、2-ヒドロキシプロピル、3-ヒドロキシプロピル、1-(ヒドロキシメチル)-2-メチルプロピル、2-ヒドロキシブチル、3-ヒドロキシブチル、4-ヒドロキシブチル、2,3-ジヒドロキシプロピル、2-ヒドロキシ-1-ヒドロキシメチルエチル、2,3-ジヒドロキシブチル、3,4-ジヒドロキシブチル及び2-(ヒドロキシメチル)-3-ヒドロキシプロピルが含まれる。

## 【0049】

「ヘテロシクロアミノ」は、少なくとも1個の環原子が、N、NH又はN-アルキルであり、残りの環原子がアルキレン基を形成する、飽和環を意味する。

## 【0050】

「ヘテロシクリル」は、1、2、又は3又は4個のヘテロ原子(窒素、酸素、又は硫黄より選択される)が組み込まれている、1~3個の環からなる一価の飽和部分を意味する。ヘテロシクリル環は、本明細書で定義されるように、場合により置換されうる。ヘテロシクリル部分の例には、非限定的に、場合により置換されている、ピペリジニル、ピペラジニル、ホモピペラジニル、アゼパニル、ピロリジニル、ピラゾリジニル、イミダゾリニル、イミダゾリジニル、オキサゾリジニル、イソオキサゾリジニル、モルホリニル、チアゾリジニル、イソチアゾリジニル、チアジアゾリリジニル、ベンゾチアゾリジニル、ベンゾアゾリリジニル、ジヒドロフラニル、テトラヒドロフリル、ジヒドロピラニル、テトラヒドロピラニル、チアモルホリニル、チアモルホリニルスルホキシド、チアモルホリニルスルホン、ジヒドロキノリニル、ジヒドロイソキノリニル、テトラヒドロキノリニル、テトラヒドロイソキノリニル等が含まれる。好みしいヘテロシクリルには、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロフラニル、ピペリジニル、ピペラジニル及びピロリジニルが含まれ

10

20

30

40

50

る。

【0051】

「場合により置換されている」は、「アリール」、「フェニル」、「ヘテロアリール」(インドール-1-イル、インドール-2-イル及びインドール-3-イルなどのインドリル、2,3-ジヒドロインドール-1-イル、2,3-ジヒドロインドール-2-イル及び2,3-ジヒドロインドール-3-イルなどの2,3-ジヒドロインドリル、インダゾール-1-イル、インダゾール-2-イル及びインダゾール-3-イルなどのインダゾリル、ベンゾイミダゾール-1-イル及びベンゾイミダゾール-2-イルなどのベンゾイミダゾリル、ベンゾチオフェン-2-イル及びベンゾチオフェン-3-イルなどのベンゾチオフェニル、ベンゾオキサゾール-2-イル、ベンゾチアゾール-2-イル、チエニル、フラニル、ピリジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、ピラジニル、オキサゾリル、チアゾリル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、イミダゾリル、ピラゾリルならびにキノリニルを含む)又は「ヘテロシクリル」に関連して使用される場合、場合により、アルキル、シクロアルキル、アルコキシ、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、シアノ、ニトロ、ヘテロアルキル、アミノ、アシルアミノ、モノ-アルキルアミノ、ジ-アルキルアミノ、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、ベンジルオキシ、シクロアルキルアルキル、シクロアルコキシ、シクロアルキルアルコキシ、アルキルスルホニルオキシ、場合により置換されているチオフェニル、場合により置換されているピラゾリル、場合により置換されているピリジニル、モルホリノカルボニル、- $(CH_2)_q-S(O)_rR^f$ ；- $(CH_2)_q-NR^gR^h$ ；- $(CH_2)_q-C(=O)-NR^gR^h$ ；- $(CH_2)_q-C(=O)-C(=O)-NR^gR^h$ ；- $(CH_2)_q-SO_2-NR^gR^h$ ；- $(CH_2)_q-N(R^f)-C(=O)-R^i$ ；- $(CH_2)_q-C(=O)-R^i$ ；又は- $(CH_2)_q-N(R^f)-SO_2-R^g$ から選択される、1~4個の置換基、好ましくは1又は2個の置換基で独立して置換されている、アリール、フェニル、ヘテロアリール又はヘテロシクリルを意味し；ここで、qは、0又は1であり、rは、0~2であり、R<sup>f</sup>、R<sup>g</sup>、及びR<sup>h</sup>は、それぞれ独立して、水素又はアルキルであり、そして各R<sup>i</sup>は、独立して、水素、アルキル、ヒドロキシ、又はアルコキシである。「アリール」、「フェニル」、「ヘテロアリール」、「シクロアルキル」又は「ヘテロシクリル」についての特定の好ましい任意の置換基は、アルキル、ハロ、ハロアルキル、アルコキシ、シアノ、アミノ及びアルキルスルホニルを含む。より好ましい置換基は、メチル、フルオロ、クロロ、トリフルオロメチル、メトキシ、アミノ及びメタンスルホニルである。

【0052】

「脱離基」は、有機合成化学において、それに従来付随する意味を有する基、すなわち、置換反応条件下で置き換え可能な原子又は基を意味する。脱離基の例には、非限定的に、ハロゲン、アルカン-又はアリーレンスルホニルオキシ、例えば、メタンスルホニルオキシ、エタンスルホニルオキシ、チオメチル、ベンゼンスルホニルオキシ、トシリオキシ、及びチエニルオキシ、ジハロホスフィノイルオキシ、場合により置換されているベンジルオキシ、イソプロピルオキシ、アシルオキシ等が含まれる。

【0053】

「モジュレーター」は、標的と相互作用する分子を意味する。相互作用には、非限定的に、本明細書で定義されたアゴニスト、アンタゴニストなどが含まれる。

【0054】

「任意の」又は「場合により」は、その後に記載される事象又は状況が生じてもよいが、生じる必要はないと、ならびにその記載は、事象又は状況が生じる場合と、生じない場合とを含んでいることを意味する。

【0055】

「疾患」及び「病状」は、任意の疾患、病状、症状、障害又は徵候を意味する。

【0056】

「不活性有機溶媒」又は「不活性溶媒」は、溶媒が、それに関連して記述される反応の条件下で不活性であることを意味し、例えば、ベンゼン、トルエン、アセトニトリル、

10

20

30

40

50

テトラヒドロフラン、N,N-ジメチルホルムアミド、クロロホルム、塩化メチレンもしくはジクロロメタン、ジクロロエタン、ジエチルエーテル、酢酸エチル、アセトン、メチルエチルケトン、メタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール、tert-ブタノール、ジオキサン、ピリジンなどが含まれる。特記のない限り、本発明の反応において使用される溶媒は、不活性溶媒である。

【0057】

「薬学的に許容しうる」は、一般に安全で、非毒性であり、生物学的にも他の面でも有害でない、医薬組成物の調製において有用なものを意味し、獣医学的ならびにヒトにおける薬学的使用に許容されるものを含む。

【0058】

化合物の「薬学的に許容しうる塩」は、本明細書で定義されるように薬学的に許容される塩であって、親化合物の所望の薬理学的活性を有する塩を意味する。そのような塩には、以下のものが含まれる：塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸等のような無機酸を用いて形成されるか；又は酢酸、ベンゼンスルホン酸、安息香酸、ショウノウスルホン酸、クエン酸、エタンスルホン酸、フマル酸、グルコヘプトン酸、グルコン酸、グルタミン酸、グリコール酸、ヒドロキシナフト酸、2-ヒドロキシエタンスルホン酸、乳酸、マレイン酸、リンゴ酸、マロン酸、マンデル酸、メタンスルホン酸、ムコン酸、2-ナフタレンスルホン酸、プロピオン酸、サリチル酸、コハク酸、酒石酸、p-トルエンスルホン酸、トリメチル酢酸等のような有機酸で形成される酸付加塩；あるいは親化合物中に存在する酸性プロトンが、金属イオン、例えば、アルカリ金属イオン、アルカリ土類イオン、もしくはアルミニウムイオンにより置き換えられるか；又は有機もしくは無機塩基と配位した場合に形成される塩。許容しうる有機塩基には、ジエタノールアミン、エタノールアミン、N-メチルグルカミン、トリエタノールアミン、トロメタミンなどが含まれる。許容しうる無機塩基には、水酸化アルミニウム、水酸化カルシウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウム、及び水酸化ナトリウムが含まれる。

【0059】

好みしい薬学的に許容しうる塩は、酢酸、塩酸、硫酸、メタンスルホン酸、マレイン酸、リン酸、酒石酸、クエン酸、ナトリウム、カリウム、カルシウム、亜鉛、及びマグネシウムから形成される塩である。

【0060】

薬学的に許容しうる塩に対する全ての言及には、同じ酸付加塩の、本明細書で定義される溶媒付加形態（溶媒和物）又は結晶形態（多形）が含まれることを理解すべきである。

【0061】

「保護基（Protective group 又は protecting group）」は、合成化学においてこの語に従来付随する意味で、化学反応が別の非保護反応部位において選択的に行われ得るように、多官能化合物における1つの反応部位を選択的でプロックする基を意味する。本発明の特定の方法は、反応物中に存在する反応性の窒素及び/又は酸素原子をプロックするための保護基に依存する。例えば、用語「アミノ保護基」及び「窒素保護基」は、本明細書において交換可能に使用され、合成手順の間の望ましくない反応から窒素原子を保護することを目的とする有機基を指す。例示的な窒素保護基には、非限定的に、トリフルオロアセチル、アセトアミド、ベンジル（Bn）、ベンジルオキシカルボニル（カルボベンジルオキシ、CBZ）、p-メトキシベンジルオキシカルボニル、p-ニトロベンジルオキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル（BOC）などが含まれる。当業者は、除去の容易性及びその後の反応に耐える能力について、基を選択する方法を知るであろう。

【0062】

「溶媒和物」は、化学量論的な量又は非化学量論的な量のいずれかの溶媒を含有する溶媒付加形態を意味する。いくつかの化合物は、一定のモル比の溶媒分子を結晶固体状態に捕捉する傾向を有し、従って溶媒和物を形成する。溶媒が水である場合、形成される溶媒和物は水和物であり、溶媒がアルコールである場合、形成される溶媒和物はアルコラートである。水和物は、1個以上の水分子と1つの物質との組み合わせにより形成され、その

10

20

30

40

50

中でその水がH<sub>2</sub>Oとしてその分子状態を保持し、そのような組み合わせは1つ以上の水和物を形成することができる。

【0063】

「被検体」は、哺乳動物及び非哺乳動物を意味する。哺乳動物は、非限定的に、ヒト；チンパンジーと他の類人猿及びサル類などの非ヒト靈長類；ウシ、ウマ、ヒツジ、ヤギ、及びブタなどの家畜；ウサギ、イヌ、及びネコなどの家庭動物；ラット、マウス、及びモルモットなどのげっ歯類を含む実験動物などを含む、哺乳類の任意のメンバーを意味する。非哺乳動物の例には、非限定的に、鳥類などが含まれる。「被検体」という用語は、特定の年齢又は性別を示さない。

【0064】

セロトニン、ノルエピネフリン及び／又はドーパミン神経伝達に関連する「病状」には、抑鬱及び抗不安障害、さらには統合失調症及び他の精神病、ジスキネジア、薬物中毒、認知障害、アルツハイマー病、ADHDなどの注意欠陥障害、強迫性行動、パニック発作、社会恐怖症、摂食障害、例えば、肥満、食欲不振、大食症及び「過食症」、ストレス、高血糖症、高脂血症、インスリン非依存型糖尿病、てんかんなどの発作性障害、ならびに脳卒中、脳外傷、脳虚血、頭部損傷、出血に起因する神経損傷に関連する症状、及び尿路の障害及び病状の処置が含まれる。セロトニン、ノルエピネフリン及び／又はドーパミン神経伝達に関連する「病状」にはまた、被検体における炎症症状が含まれる。本発明の化合物は、関節炎、例えば、非限定的に、関節リウマチ、脊椎関節症、痛風性関節炎、骨関節症、全身性エリテマトーデス及び若年性関節炎、骨関節症、痛風性関節炎及び他の関節炎症状の処置に対して有用である。

10

【0065】

本明細書において使用される「鬱病」には、非限定的に、大鬱病、長期抑圧、気分変調；悲しみ、絶望、落胆、「ふさぎこみ(blues)」、憂鬱、低い自尊心、罪悪及び自責の気持ち、人間同士の交流からの離脱、ならびに摂食及び睡眠障害などの身体症状を特徴とする抑鬱気分の精神状態が含まれる。

【0066】

本明細書において使用される「不安」には、非限定的に、非現実的な、想像による又は肥大した危険又は危害の予期に対する精神生理学的応答に関連する不快又は望ましくない情動状態、ならびに心拍数上昇、呼吸数の変化、発汗、震え、脱力感及び疲労などの生理的付随症状、切迫した危険、無力感、心配及び緊張の感情が含まれる。

30

【0067】

「尿路の症状」と交換可能に使用される「尿路の障害」又は「泌尿器系疾患」は、尿路の病的変化を意味する。尿路障害の例には、非限定的に、緊張性尿失禁、切迫尿失禁、前立腺肥大症(BPH)、前立腺炎、排尿筋過反射、排尿開口部閉塞、頻尿、夜間頻尿、尿意逼迫、過活動膀胱、骨盤過敏症、尿道炎、前立腺痛、膀胱炎、特発性膀胱過敏症等が含まれる。

【0068】

「尿路の症状」と交換可能に使用される「尿路に関連する病状」又は「尿路病状」又は「泌尿器系疾患」は、尿貯蔵もしくは排尿の障害を引き起こす、尿路の病的変化あるいは膀胱平滑筋又はその神経支配の機能不全を意味する。尿路の症状には、非限定的に、過活動膀胱(排尿筋活動亢進としても知られている)、排尿開口部閉塞、排尿開口部不全、及び骨盤過敏症が含まれる。

40

【0069】

「過活動膀胱」又は「排尿筋過活動」には、非限定的に、尿意切迫、頻尿、膀胱容量変化、尿失禁、排尿閾値、不安定膀胱収縮、括約筋痙攣、排尿筋過反射(神経性膀胱)、排尿筋不安定等として症候が現れる変化が含まれる。

【0070】

「排尿開口部閉塞」には、非限定的に、前立腺肥大症(BPH)、尿道狭窄症、腫瘍、低流量、排尿開始困難、尿意切迫、恥骨上部痛等が含まれる。

50

## 【0071】

「排尿開口部不全」には、非限定的に、尿道の過可動性、内因性括約筋欠損症、混合型尿失禁、緊張性尿失禁等が含まれる。

## 【0072】

「骨盤過敏症」には、非限定的に、骨盤痛、間質（細胞）性膀胱炎、前立腺痛、前立腺炎、外陰部痛、尿道炎、精巣痛、過活動膀胱等が含まれる。

## 【0073】

「疼痛」は、特殊な神経終末の刺激に起因する、不快、苦痛、又は苦悩のほぼ限局性の感覚を意味する。非限定的に、電撃痛、幻想痛、疼くような痛み、急性疼痛、炎症性疼痛、神経因性疼痛、複合性局所疼痛、神経痛、神経障害等を含む、多数の種類の疼痛が存在する（Dorland's Illustrated Medical Dictionary, 28<sup>th</sup> Edition, W. B. Saunders Company, Philadelphia, PA）。疼痛の処置の目的は、処置を受ける被検体により感知される疼痛の重篤度の程度を軽減することである。10

## 【0074】

「神経因性疼痛」は、末梢神経系における機能障害及び／又は病的変化、ならびに非炎症病変に起因する疼痛を意味する。神経因性疼痛の例には、非限定的に、温熱性又は機械性痛覚過敏症、温熱性又は機械性異痛症、糖尿病性疼痛、絞扼性疼痛等が含まれる。

## 【0075】

「治療有効量」は、病状を処置するために被検体に投与する場合、病状のそのような処置をもたらすのに十分である化合物の量を意味する。「治療有効量」は、化合物、処置される病状、処置される疾患の重篤度、被検体の年齢及び相対的な健康状態、投与の経路及び形態、従事する医師又は獣医の判断、ならびに他の要素に応じて変動する。20

## 【0076】

変数に言及する場合、「上記で定義されたもの」及び「本明細書において定義されたもの」という用語は、変数の広範囲の定義、ならびに、好み、より好み、及び最も好み定義（もし、あれば）を参照により組み入れる。

## 【0077】

病状を「処置すること」又は病状の「処置」には、以下のものが含まれる：

- (i) 病状の予防、すなわち病状に暴露され又は罹患しうるが、まだ病状の症状を経験又は示していない被検体において、病状の臨床症状が発症しないようにすること。30
- (ii) 病状の阻害、すなわち病状又はその臨床症状の発症を抑止すること、あるいは
- (iii) 病状の緩和、すなわち病状又はその臨床症状を一時的又は永久的に後退させること。

## 【0078】

化学反応を言及する場合の「処理」、「接触」、及び「反応」という用語は、二つ以上の試薬を、適切な条件下で加えるか又は混合して、表示する及び／又は所望の生成物を製造することを意味する。表示する及び／又は所望の生成物を生成する反応が、最初に加えられた二つの試薬を組み合わせたことの直接の結果である必要はないと、すなわち最終的にそれが表示する及び／又は所望の生成物の形成を導く混合物中に生成された一つ以上の中間体が存在しうることが理解されるべきである。40

## 【0079】

一般に、本出願書において使用される命名法は、IUPACの体系的命名法を生み出すBeilstein InstituteコンピュータシステムであるAUTONOM（商標）v.4.0に基づく。本明細書において示される化学構造を、ISIS（登録商標）version 2.2を用いて作成した。本明細書における構造中の炭素、酸素、硫黄又は窒素原子上に現れるあらゆる開放原子価は、水素原子の存在を示す。不斉炭素が化学構造中に存在する場合は常に、その不斉炭素原子に関連する全ての立体異性体が、その構造に包含されることが意図される。

## 【0080】

本明細書において同定される全ての特許及び刊行物は、その全体が参照として本明細書に組み込まれる。

10

20

30

40

50

## 【0081】

本発明の化合物は、上記の式Iの化合物である。

## 【0082】

式Iの特定の実施態様において、Arは：

場合により置換されているインドリル；

場合により置換されているインダゾリル；

場合により置換されている2,3-ジヒドロ-インドリル；

場合により置換されている1,3-ジヒドロ-インドール-2-オン-イル；

場合により置換されているベンゾチオフェニル；

場合により置換されているキノリニル；

場合により置換されている1,2,3,4-テトラヒドロキノリニル；

場合により置換されているアザインドリル；

場合により置換されているナフタレニル；

場合により置換されているベンゾチアゾリル；

場合により置換されているベンゾイソチアゾリル；

場合により置換されているチオフェニル；又は

場合により置換されているフェニルである。

10

## 【0083】

式Iの特定の実施態様において、Arは：

場合により置換されているインドリル；又は

場合により置換されているインダゾリルである。

20

## 【0084】

式Iの特定の実施態様において、Arは：

場合により置換されているナフタレニル；又は

場合により置換されているフェニルである。

## 【0085】

式Iの特定の実施態様において、Arは、場合により置換されているインドリルである

。

## 【0086】

式Iの特定の実施態様において、Arは、場合により置換されているインダゾリルである。

30

## 【0087】

式Iの特定の実施態様において、Arは、場合により置換されているアザインドリルである。

## 【0088】

式Iの特定の実施態様において、Arは、場合により置換されているベンゾチオフェニルである。

## 【0089】

式Iの特定の実施態様において、Arは、場合により置換されているベンゾイミダゾリルである。

40

## 【0090】

式Iの特定の実施態様において、Arは、場合により置換されているベンゾオキサゾリルである。

## 【0091】

式Iの特定の実施態様において、Arは、場合により置換されているベンゾチアゾリルである。

## 【0092】

式Iの特定の実施態様において、Arは、場合により置換されているキノリニルである。

## 【0093】

50

式 I の特定の実施態様において、Ar は、場合により置換されているイソキノリニルである。

【0094】

式 I の特定の実施態様において、Ar は、場合により置換されているナフタレニルである。

【0095】

式 I の特定の実施態様において、Ar は、場合により置換されている 2,3-ジヒドロ-インドリルである。

【0096】

式 I の特定の実施態様において、Ar は、場合により置換されているアザインダゾリル 10 である。

【0097】

式 I の特定の実施態様において、Ar は、場合により置換されているピリジニルである。

【0098】

式 I の特定の実施態様において、Ar は、場合により置換されているチオフェニルである。

【0099】

式 I の特定の実施態様において、Ar は、場合により置換されているピロリルである。

【0100】

式 I の特定の実施態様において、Ar は、場合により置換されているベンゾチアゾリルである。

【0101】

式 I の特定の実施態様において、Ar は、場合により置換されているベンゾイソチアゾリルである。

【0102】

式 I の特定の実施態様において、Ar は、場合により置換されているフェニルである。

【0103】

式 I の特定の実施態様において、Ar は、置換されているフェニルである。

【0104】

式 I の特定の実施態様において、Ar は、2 又は 3 回置換されているフェニルである。

【0105】

式 I の特定の実施態様において、Ar は、それぞれが場合により置換されている、インドール-2-イル、インドール-3-イル、インドール-4-イル、インドール-5-イル又はインドール-6-イルである。

【0106】

式 I の特定の実施態様において、Ar は、それぞれが場合により置換されている、インドール-2-イル、インドール-5-イル又はインドール-6-イルである。

【0107】

式 I の特定の実施態様において、Ar は、場合により置換されているインドール-5-イルである。

【0108】

式 I の特定の実施態様において、Ar は、場合により置換されているインダゾール-5-イルである。

【0109】

式 I の特定の実施態様において、Ar は、場合により置換されているベンゾチオフェン-5-イルである。

【0110】

式 I の特定の実施態様において、Ar は、場合により置換されているベンゾチオフェン-2-イルである。

10

20

30

40

50

## 【0111】

式Iの特定の実施態様において、Arは、場合により置換されているベンゾチオフェン-3-イルである。

## 【0112】

式Iの特定の実施態様において、Arは、場合により置換されているベンゾチオフェン-5-イルである。

## 【0113】

式Iの特定の実施態様において、Arは、場合により置換されているベンゾチオフェン-6-イルである。

## 【0114】

式Iの特定の実施態様において、Arは、場合により置換されているチエン-2-イルである。

10

## 【0115】

式Iの特定の実施態様において、Arは、場合により置換されているチエン-3-イルである。

## 【0116】

式Iの特定の実施態様において、Arは、場合により置換されているベンゾチアゾール-2-イルである。

## 【0117】

式Iの特定の実施態様において、Arは、場合により置換されているベンゾイソチアゾール-3-イルである。

20

## 【0118】

式Iの特定の実施態様において、Arは、場合により置換されているナフタレン-2-イルである。

## 【0119】

式Iの特定の実施態様において、Arは、場合により置換されているキノリン-6-イルである。

## 【0120】

式Iの特定の実施態様において、Arは、場合により置換されているキノリン-2-イルである。

30

## 【0121】

式Iの特定の実施態様において、Arは、場合により置換されているイソキノリン-6-イルである。

## 【0122】

式Iの特定の実施態様において、Arは、場合により置換されている2,3-ジヒドロ-インドール-5-イルである。

## 【0123】

式Iの特定の実施態様において、Arは、場合により置換されている1,3-ジヒドロ-インドール-2-オン-5-イルである。

## 【0124】

式Iの特定の実施態様において、Arは、場合により置換されているベンゾイミダゾール-5-イルである。

40

## 【0125】

式Iの特定の実施態様において、Arは、場合により置換されているベンゾオキサゾール-5-イルである。

## 【0126】

式Iの特定の実施態様において、Arは、場合により置換されているベンゾチアゾール-5-イルである。

## 【0127】

式Iの特定の実施態様において、Arは、場合により置換されている1,2,3,4-

50

テトラヒドロキノリン - 6 - イルである。

【0128】

式Iの特定の実施態様において、Arは、場合により置換されているキノリン - 2 - オン - 6 - イルである。

【0129】

式Iの特定の実施態様において、Arは、場合により置換されているピリジン - 2 - イルである。

【0130】

Arが、場合により置換されているアザインドリルである、式Iの実施態様において、そのようなアザインドリルは、好ましくはピロロ[2,3-b]ピリジン - イルである。

10

【0131】

Arが、場合により置換されているアザインドリルである、式Iの特定の実施態様において、そのようなアザインドリルは、好ましくはピロロ[2,3-b]ピリジン - 5 - イルである。

【0132】

Arが、場合により置換されている、インドリル、インダゾリル、アザインドリル、アザインダゾリル、2,3-ジヒドロ-インドリル、1,3-ジヒドロ-インドール-2-オン - イル、ベンゾチオフェニル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾイソオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾイソチアゾリル、キノリニル、1,2,3,4-テトラヒドロキノリニル、キノリン - 2 - オン - イル、イソキノリニル、ピリジニル、チオフェニル、ピロリル、ナフタレニル又はフェニルのいずれかである場合、そのような任意の置換基は、以下：

20

ハロ；

C<sub>1</sub> - <sub>6</sub> アルキル；

ハロ - C<sub>1</sub> - <sub>6</sub> アルキル；

ハロ - C<sub>1</sub> - <sub>6</sub> アルコキシ；

C<sub>1</sub> - <sub>6</sub> アルコキシ；

ヒドロキシ；

ヘテロ - C<sub>1</sub> - <sub>6</sub> アルキル；

シアノ；

30

ニトロ；

アミノ；

N - C<sub>1</sub> - <sub>6</sub> アルキル - アミノ；

N, N - ディ - C<sub>1</sub> - <sub>6</sub> アルキルアミノ；又は

- (CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub> - Y - (CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub> - Z - (CH<sub>2</sub>)<sub>t</sub> - Q - (CH<sub>2</sub>)<sub>u</sub> - R<sup>c</sup>

(ここで：

r, s, t 及び u は、それぞれ独立して、0 又は 1 であり；

Z は、-C(O)- 又は -SO<sub>2</sub>- であり；

X 及び Y は、それぞれ独立して、-O-、-NR<sup>d</sup>- 又は結合であり；

R<sup>c</sup> は：

40

水素；

C<sub>1</sub> - <sub>6</sub> アルキル；

ハロ - C<sub>1</sub> - <sub>6</sub> アルキル；

ハロ - C<sub>1</sub> - <sub>6</sub> アルコキシ；

C<sub>1</sub> - <sub>6</sub> アルコキシ；

ヒドロキシ；

ヘテロ - C<sub>1</sub> - <sub>6</sub> アルキル；

シアノ；

アミノ；

C<sub>1</sub> - <sub>6</sub> アルキル - アミノ；又は

50

$N, N$  - ジ -  $C_{1-6}$  アルキルアミノであり；  
 $R^d$  は：

水素；又は

$C_{1-6}$  アルキルである) よりそれぞれ独立して選択される、1、2 又は 3 個の基を含みうる。

【0133】

Ar が、場合により置換されている、インドリル、インダゾリル、アザインドリル、アザインダゾリル、2, 3 - ジヒドロ - インドリル、1, 3 - ジヒドロ - インドール - 2 - オン - イル、ベンゾチオフェニル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾイソオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾイソチアゾリル、キノリニル、1, 2, 3, 4 - テトラヒドロキノリニル、キノリン - 2 - オン - イル、イソキノリニル、ピリジニル、チオフェニル、ピロリル、ナフタレニル又はフェニルのいずれかである場合、そのような任意の置換基は、以下：

ハロ；

$C_{1-6}$  アルキル；

ハロ -  $C_{1-6}$  アルキル；

ハロ -  $C_{1-6}$  アルコキシ；

$C_{1-6}$  アルコキシ；

ヒドロキシ；

ヘテロ -  $C_{1-6}$  アルキル (ヒドロキシ -  $C_{1-6}$  アルキル； $C_{1-6}$  アルキルスルホニル -  $C_{1-6}$  アルキル；及び  $C_{1-6}$  アルコキシ -  $C_{1-6}$  アルキルより選択される)；

シアノ；

ニトロ；

アミノ；

$N - C_{1-6}$  アルキル - アミノ；

$N, N$  - ジ -  $C_{1-6}$  アルキルアミノ；

$C_{1-6}$  アルキル - スルホニル；又は

-  $C(O)R^c$

(ここで、 $R^c$  は：

$C_{1-6}$  アルキル；

アミノ；

$C_{1-6}$  アルキル - アミノ；又は

$N, N$  - ジ -  $C_{1-6}$  アルキルアミノである) よりそれぞれ独立して選択される、1、2 又は 3 個の基を含みうる。

【0134】

Ar が、場合により置換されている、インドリル、インダゾリル、アザインドリル、アザインダゾリル、2, 3 - ジヒドロ - インドリル、1, 3 - ジヒドロ - インドール - 2 - オン - イル、ベンゾチオフェニル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾイソオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾイソチアゾリル、キノリニル、1, 2, 3, 4 - テトラヒドロキノリニル、キノリン - 2 - オン - イル、イソキノリニル、ピリジニル、チオフェニル、ピロリル、ナフタレニル又はフェニルのいずれかである場合、そのような任意の置換基は、以下：

ハロ；

アミノ；

$C_{1-6}$  アルキル；

ハロ -  $C_{1-6}$  アルキル；

$C_{1-6}$  アルコキシ；

ヒドロキシ；又は

シアノより、それぞれ独立して選択される、1 又は 2 個の基を含みうる。

10

20

30

40

50

## 【0135】

好ましくは、Arが、場合により置換されている、インドリル、インダゾリル、アザイ  
ンドリル、アザインダゾリル、2,3-ジヒドロ-インドリル、1,3-ジヒドロ-イン  
ドール-2-オン-イル、ベンゾチオフェニル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾオキサゾリ  
ル、ベンゾイソオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾイソチアゾリル、キノリニル、  
1,2,3,4-テトラヒドロキノリニル、キノリン-2-オン-イル、イソキノリニル  
、ピリジニル、チオフェニル、ピロリル、ナフタレニル又はフェニルのいずれかである場  
合、そのような任意の置換基は、ハロ、アミノ、C<sub>1</sub>-<sub>6</sub>アルキル、及びハロ-C<sub>1</sub>-<sub>6</sub>  
アルキルよりそれぞれ独立して選択される、1又は2個の基を含みうる。いくつかの実施  
態様において、Arは、ハロ、好ましくはフルオロで、1又は2回置換されている。 10

## 【0136】

式Iの特定の実施態様において、Arは、以下：

ハロ；

アミノ；

C<sub>1</sub>-<sub>6</sub>アルキル；

C<sub>3</sub>-<sub>6</sub>シクロアルキル；

C<sub>1</sub>-<sub>6</sub>アルキルカルボニル；

C<sub>1</sub>-<sub>6</sub>アルキルスルホニル；

C<sub>1</sub>-<sub>6</sub>アルキルスルフアニル；

ハロ-C<sub>1</sub>-<sub>6</sub>アルキル；

C<sub>1</sub>-<sub>6</sub>アルコキシ；

ハロ-C<sub>1</sub>-<sub>6</sub>アルコキシ；

C<sub>1</sub>-<sub>6</sub>アルコキシ-C<sub>1</sub>-<sub>6</sub>アルキル；

ヒドロキシ；

シアノ；

場合により置換されているフェニル；

場合により置換されているフェノキシ；

フェニルスルホニル；又は

場合により置換されているヘテロアリール

より独立して選択される基で、1、2又は3回置換されているフェニルである。 30

## 【0137】

式Iの特定の実施態様において、Arは、以下：

ハロ；

アミノ；

C<sub>1</sub>-<sub>6</sub>アルキル；

ハロ-C<sub>1</sub>-<sub>6</sub>アルキル；

C<sub>1</sub>-<sub>6</sub>アルコキシ；

ヒドロキシ；又は

シアノ

より独立して選択される基で、2又は3回置換されているフェニルである。 40

## 【0138】

式Iの特定の実施態様において、Arは、ハロで、2又は3回置換されているフェニル  
である。

## 【0139】

式Iの特定の実施態様において、Arは、以下：

ハロ；

アミノ；

C<sub>1</sub>-<sub>6</sub>アルキル；

C<sub>3</sub>-<sub>6</sub>シクロアルキル；

C<sub>1</sub>-<sub>6</sub>アルキルカルボニル；

50

C<sub>1</sub> - <sub>6</sub> アルキルスルホニル；  
 C<sub>1</sub> - <sub>6</sub> アルキルスルファニル；  
 ハロ - C<sub>1</sub> - <sub>6</sub> アルキル；  
 C<sub>1</sub> - <sub>6</sub> アルコキシ；  
 ハロ - C<sub>1</sub> - <sub>6</sub> アルコキシ；  
 C<sub>1</sub> - <sub>6</sub> アルコキシ - C<sub>1</sub> - <sub>6</sub> アルキル；  
 ヒドロキシ；  
 シアノ；  
 場合により置換されているフェニル；  
 場合により置換されているフェノキシ；又は

10  
場合により置換されているヘテロアリール

より独立して選択される基で、3位及び4位にて置換されており、ならびに2位又は5位にて場合により置換されているフェニルである。

【0140】

式Iの特定の実施態様において、Arは、以下：

ハロ；  
 アミノ；  
 C<sub>1</sub> - <sub>6</sub> アルキル；  
 ハロ - C<sub>1</sub> - <sub>6</sub> アルキル；  
 C<sub>1</sub> - <sub>6</sub> アルコキシ；  
 ヒドロキシ；又は  
 シアノ

より独立して選択される基で、3位及び4位にて置換されている、ならびに場合により2位又は5位にて置換されている、フェニルである。

【0141】

式Iの特定の実施態様において、Arは、ハロで、3位及び4位にて置換されている、ならびに場合により2位又は5位にて置換されている、フェニルである。

【0142】

式Iの特定の実施態様において、Arは、ハロ又はアミノで、3位及び4位にて置換されている、ならびに場合により2位又は5位にて置換されている、フェニルである。

【0143】

式Iの特定の実施態様において、Arは、以下：

ハロ；  
 アミノ；  
 C<sub>1</sub> - <sub>6</sub> アルキル；  
 C<sub>3</sub> - <sub>6</sub> シクロアルキル；  
 C<sub>1</sub> - <sub>6</sub> アルキルカルボニル；  
 C<sub>1</sub> - <sub>6</sub> アルキルスルホニル；  
 C<sub>1</sub> - <sub>6</sub> アルキルスルファニル；  
 ハロ - C<sub>1</sub> - <sub>6</sub> アルキル；  
 C<sub>1</sub> - <sub>6</sub> アルコキシ；  
 ハロ - C<sub>1</sub> - <sub>6</sub> アルコキシ；  
 C<sub>1</sub> - <sub>6</sub> アルコキシ - C<sub>1</sub> - <sub>6</sub> アルキル；  
 ヒドロキシ；  
 シアノ；  
 場合により置換されているフェニル；  
 場合により置換されているフェノキシ；又は

40  
場合により置換されているヘテロアリール  
より独立して選択される基で1又は2回置換されているピリジニルである。

【0144】

50

式 I の特定の実施態様において、Ar は、以下：

ハロ；

アミノ；

C<sub>1</sub> - 6 アルキル；

ハロ - C<sub>1</sub> - 6 アルキル；

C<sub>1</sub> - 6 アルコキシ；

ヒドロキシ；又は

シアノ

より独立して選択される基で 1 又は 2 回置換されているピリジニルである。

【0145】

10

式 I の特定の実施態様において、Ar は、以下：

ハロ；

アミノ；

C<sub>1</sub> - 6 アルキル；

C<sub>3</sub> - 6 シクロアルキル；

C<sub>1</sub> - 6 アルキルカルボニル；

C<sub>1</sub> - 6 アルキルスルホニル；

C<sub>1</sub> - 6 アルキルスルファニル；

ハロ - C<sub>1</sub> - 6 アルキル；

C<sub>1</sub> - 6 アルコキシ；

ハロ - C<sub>1</sub> - 6 アルコキシ；

C<sub>1</sub> - 6 アルコキシ - C<sub>1</sub> - 6 アルキル；

ヒドロキシ；

シアノ；

場合により置換されているフェニル；

場合により置換されているフェノキシ；又は

場合により置換されているヘテロアリール

より独立して選択される基で 1、2 又は 3 回置換されているチオフェニルである。

【0146】

20

式 I の特定の実施態様において、Ar は、以下：

ハロ；

アミノ；

C<sub>1</sub> - 6 アルキル；

ハロ - C<sub>1</sub> - 6 アルキル；

C<sub>1</sub> - 6 アルコキシ；

ヒドロキシ；又は

シアノ

より独立して選択される基で 1 又は 2 回置換されているチオフェニルである。

【0147】

40

式 I の特定の実施態様において、Ar は、ハロで 1 又は 2 回置換されているチオフェニルである。

【0148】

式 I の特定の実施態様において、Ar は、以下：

ハロ；

アミノ；

C<sub>1</sub> - 6 アルキル；

C<sub>3</sub> - 6 シクロアルキル；

C<sub>1</sub> - 6 アルキルカルボニル；

C<sub>1</sub> - 6 アルキルスルホニル；

C<sub>1</sub> - 6 アルキルスルファニル；

50

ハロ - C<sub>1</sub> - 6 アルキル；  
 C<sub>1</sub> - 6 アルコキシ；  
 ハロ - C<sub>1</sub> - 6 アルコキシ；  
 C<sub>1</sub> - 6 アルコキシ - C<sub>1</sub> - 6 アルキル；  
 ヒドロキシ；  
 シアノ；

場合により置換されているフェニル；  
 場合により置換されているフェノキシ；又は  
 場合により置換されているヘテロアリール

より独立して選択される基で、4位及び5位にて置換されている、ならびに場合により3位にて置換されている、チオフェン-2-イルである。 10

【0149】

式Iの特定の実施態様において、Arは、以下：

ハロ；  
 アミノ；  
 C<sub>1</sub> - 6 アルキル；  
 ハロ - C<sub>1</sub> - 6 アルキル；  
 C<sub>1</sub> - 6 アルコキシ；  
 ヒドロキシ；又は  
 シアノ

より独立して選択される基で、4位及び5位にて置換されている、ならびに場合により3位にて置換されている、チオフェン-2-イルである。 20

【0150】

式Iの特定の実施態様において、Arは、ハロで、4位及び5位にて置換されている、ならびに場合により3位にて置換されている、チオフェン-2-イルである。

【0151】

式Iの特定の実施態様において、Arは、ハロ又はアミノで、4位及び5位にて置換されている、ならびに場合により3位にて置換されている、チオフェン-2-イルである。 30

【0152】

式Iの特定の実施態様において、Arは、以下：

ハロ；  
 アミノ；  
 C<sub>1</sub> - 6 アルキル；  
 C<sub>3</sub> - 6 シクロアルキル；  
 C<sub>1</sub> - 6 アルキルカルボニル；  
 C<sub>1</sub> - 6 アルキルスルホニル；  
 C<sub>1</sub> - 6 アルキルスルファニル；  
 ハロ - C<sub>1</sub> - 6 アルキル；  
 C<sub>1</sub> - 6 アルコキシ；  
 ハロ - C<sub>1</sub> - 6 アルコキシ；  
 C<sub>1</sub> - 6 アルコキシ - C<sub>1</sub> - 6 アルキル；  
 ヒドロキシ；  
 シアノ；

場合により置換されているフェニル；  
 場合により置換されているフェノキシ；又は  
 場合により置換されているヘテロアリール

より独立して選択される基で1、2又は3回置換されているピロリルである。 40

【0153】

式Iの特定の実施態様において、Arは、以下：

ハロ；

50

アミノ；

C<sub>1</sub> - 6 アルキル；

ハロ - C<sub>1</sub> - 6 アルキル；

C<sub>1</sub> - 6 アルコキシ；

ヒドロキシ；又は

シアノより独立して選択される基で、1又は2回置換されているピロリルである。

【0154】

式Iの特定の実施態様において、Arは、ハロで1又は2回置換されているピロリルである。

【0155】

式Iの特定の実施態様において、Arは、以下：

ハロ；

アミノ；

C<sub>1</sub> - 6 アルキル；

C<sub>3</sub> - 6 シクロアルキル；

C<sub>1</sub> - 6 アルキルカルボニル；

C<sub>1</sub> - 6 アルキルスルホニル；

C<sub>1</sub> - 6 アルキルスルファニル；

ハロ - C<sub>1</sub> - 6 アルキル；

C<sub>1</sub> - 6 アルコキシ；

ハロ - C<sub>1</sub> - 6 アルコキシ；

C<sub>1</sub> - 6 アルコキシ - C<sub>1</sub> - 6 アルキル；

ヒドロキシ；

シアノ；

場合により置換されているフェニル；

場合により置換されているフェノキシ；又は

場合により置換されているヘテロアリール

より独立して選択される基で4位及び5位にて置換されている、ならびに場合により3位にて置換されている、ピロール-2-イルである。

【0156】

式Iの特定の実施態様において、Arは、以下：

ハロ；

アミノ；

C<sub>1</sub> - 6 アルキル；

ハロ - C<sub>1</sub> - 6 アルキル；

C<sub>1</sub> - 6 アルコキシ；

ヒドロキシ；又は

シアノ

より独立して選択される基で4位及び5位にて置換されている、ならびに場合により3位にて置換されている、ピロール-2-イルである。

【0157】

式Iの特定の実施態様において、Arは、ハロで、4位及び5位にて置換されている、ならびに場合により3位にて置換されている、ピロール-2-イルである。

【0158】

式Iの特定の実施態様において、Arは、ハロ又はアミノで、4位及び5位にて置換されている、ならびに場合により3位にて置換されている、ピロール-2-イルである。

【0159】

式Iの特定の実施態様において、Arは、ハロで1又は2回置換されているピリジニルである。

【0160】

10

20

30

40

50

式Iの特定の実施態様において、Arは：3, 4-ジクロロ-フェニル；4-メトキシ-フェニル；4-メチル-フェニル；4-フルオロ-フェニル；3-クロロ-フェニル；4-クロロ-フェニル；4-ヨード-フェニル；4-シアノ-フェニル；4-イソプロピル-フェニル；4-フェニル-フェニル(ビフェニル-4-イル)；4-(ピラゾール-3-イル-フェニル；4-クロロ-3-メトキシ-フェニル；4-クロロ-3-エチル-フェニル；4-クロロ-3-シアノ-フェニル；4-クロロ-3-フェニル-フェニル(6-クロロ-ビフェニル-3-イル)；3-クロロ-4-メトキシ-フェニル；3-クロロ-4-メトキシメチル-フェニル；3-クロロ-4-ヒドロキシ-フェニル；3-クロロ-4-メチルスルファニル-フェニル；3-クロロ-4-メチルスルホニル-フェニル；4-アセチル-3-クロロ-フェニル；4-クロロ-3-フルオロ-フェニル；4-クロロ-3-シクロプロピル-フェニル；4-クロロ-3-アセチル-フェニル；4-クロロ-3-シアノ-フェニル；3-クロロ-4-フルオロ-フェニル；3-クロロ-5-フルオロ-フェニル；2, 3-ジクロロ-フェニル；3, 5-ジクロロ-フェニル；3, 4-ジフルオロ-フェニル；3, 4-ジブロモ-フェニル；3, 4-ジ-シアノ-フェニル；3-クロロ-4-メチル-フェニル；3-ブロモ-4-クロロ-フェニル；4-クロロ-3-メチル-フェニル；4-クロロ-3-トリフルオロメチル-フェニル；4-トリフルオロメチル-フェニル；4-トリフルオロメトキシ-フェニル；3, 4, 5-トリフルオロ-5-フルオロ-フェニル；3, 4, 5-トリクロロ-フェニル；3, 4-ジクロロ-5-フルオロ-フェニル；3, 4-ジクロロ-5-メチル-フェニル；4, 5-ジクロロ-2-フルオロ-フェニル；4-ブロモ-3-クロロ-フェニル；4-クロロ-3-イソプロポキシ-フェニル；3-(4-フルオロ-フェノキシ)-フェニル；4-アミノ-3-クロロ-フェニル；4-アミノ-3-フルオロ-フェニル；4-ブロモ-3-メチル-フェニル；4-アミノ-3-クロロ-5-フルオロ-フェニル；4-ブロモ-3-クロロ-5-フルオロ-フェニル；2-アミノ-3, 4-ジクロロ-フェニル；4-クロロ-5-フルオロ-4-ヒドロキシ-フェニル；4-クロロ-3-フェノキシ-フェニル；又は3-クロロ-4-フェノキシ-フェニルである。

## 【0161】

式Iの特定の実施態様において、Arは：3, 4-ジクロロ-フェニル；4-クロロ-3-フルオロ-フェニル；3-クロロ-4-フルオロ-フェニル；3, 4-ジフルオロ-フェニル；3, 4-ジブロモ-フェニル；3-ブロモ-4-クロロ-フェニル；3, 4, 5-トリフルオロ-フェニル；3, 4, 5-トリクロロ-フェニル；3, 4-ジクロロ-5-フルオロ-フェニル；4, 5-ジクロロ-2-フルオロ-フェニル；4-ブロモ-3-クロロ-フェニル；4-クロロ-3-イソプロポキシ-フェニル；4-アミノ-3-クロロ-フェニル；4-アミノ-3-フルオロ-フェニル；4-ブロモ-3-メチル-フェニル；4-アミノ-3-クロロ-5-フルオロ-フェニル；4-ブロモ-3-クロロ-5-フルオロ-フェニル；2-アミノ-3, 4-ジクロロ-フェニル；又は4-ブロモ-3-クロロ-5-フルオロ-フェニルである。

## 【0162】

式Iの特定の実施態様において、Arは：3, 4-ジクロロ-フェニル；3, 4-ジクロロ-5-フルオロ-フェニル；4-アミノ-3-クロロ-フェニル；又は4-アミノ-3-クロロ-5-フルオロ-フェニルである。

## 【0163】

式Iの特定の実施態様において、Arは、3, 4-ジクロロ-フェニルである。

## 【0164】

式Iの特定の実施態様において、Arは、3, 4-ジクロロ-5-フルオロ-フェニルである。

## 【0165】

式Iの特定の実施態様において、Arは、4-アミノ-3-クロロ-フェニルである。

## 【0166】

式Iの特定の実施態様において、Arは、4-アミノ-3-クロロ-5-フルオロ-フェニルである。

## 【0167】

式Iの特定の実施態様において、Arは：インドール-5-イル；1-メチル-インドール-5-イル；7-フルオロ-インドール-5-イル；2-メチル-インドール-5-イル；インドール-4-イル；7-クロロ-インドール-5-イル；インドール-3-イル；7-トリフルオロメチル-インドール-5-イル；6-フルオロ-インドール-5-イル；6,7-ジフルオロ-インドール-5-イル；インドール-2-イル；5-フルオロ-インドール-2-イル；1-フェニルスルホニル-インドール-2-イル；1-メチル-インドール-2-イル；6-フルオロ-インドール-2-イル；7-フルオロ-インドール-2-イル；又は4-フルオロ-インドール-2-イルである。

## 【0168】

式Iの特定の実施態様において、Arは：ベンゾチオフェン-5-イル；ベンゾチオフェン-2-イル；ベンゾチオフェン-3-イル；5-フルオロ-ベンゾチオフェン-2-イル；6-フルオロ-ベンゾチオフェン-2-イル；5-クロロ-ベンゾチオフェン-2-イル；7-フルオロ-ベンゾチオフェン-2-イル；又は4-フルオロ-ベンゾチオフェン-2-イルである。

## 【0169】

式Iの特定の実施態様において、Arは：4,5-ジクロロ-チオフェン-2-イル；4-クロロ-チオフェン-2-イル；3-クロロ-チオフェン-2-イル；又は4-クロロ-5-メチル-チオフェン-2-イルである。

## 【0170】

式Iの特定の実施態様において、R<sup>2</sup>は、水素である。

## 【0171】

式Iの特定の実施態様において、R<sup>2</sup>は、C<sub>1-6</sub>アルキルである。

## 【0172】

式Iの特定の実施態様において、R<sup>2</sup>は、メチルである。

## 【0173】

Arが場合により置換されているフェニルである、式Iの特定の実施態様において、Arは、好ましくは、ハロ、C<sub>1-6</sub>アルキル、ハロ-C<sub>1-6</sub>アルキル、C<sub>1-6</sub>アルコキシ、ヒドロキシ又はシアノのいずれかで、1、2又は3回、より好ましくは、2又は3回置換されているフェニルである。

## 【0174】

式Iの特定の実施態様において、mは、1であり、nは、1であり、Arは、場合により置換されているインドール-5-イルであり、R<sup>1</sup>は、場合により置換されているベンジルであり、そしてR<sup>2</sup>は、水素である。

## 【0175】

式Iの特定の実施態様において、mは、1であり、nは、1であり、Arは、場合により置換されているインドール-5-イルであり、R<sup>1</sup>は、C<sub>3-6</sub>アルキルであり、そしてR<sup>2</sup>は、水素である。

## 【0176】

式Iの特定の実施態様において、mは、1であり、nは、2であり、Arは、場合により置換されているインドール-5-イルであり、R<sup>1</sup>は、場合により置換されているベンジルであり、そしてR<sup>2</sup>は、水素である。

## 【0177】

式Iの特定の実施態様において、mは、1であり、nは、2であり、Arは、場合により置換されているインドール-5-イルであり、R<sup>1</sup>は、C<sub>3-6</sub>アルキルであり、そしてR<sup>2</sup>は、水素である。

## 【0178】

式Iの特定の実施態様において、mは、2であり、nは、1であり、Arは、場合により置換されているインドール-5-イルであり、そしてR<sup>1</sup>は、場合により置換されているベンジルであり、そしてR<sup>2</sup>は、水素である。

10

20

30

40

50

## 【0179】

式Iの特定の実施態様において、mは、2であり、nは、1であり、Arは、場合により置換されているインドール-5-イルであり、R<sup>1</sup>は、C<sub>3-6</sub>アルキルであり、そしてR<sup>2</sup>は、水素である。

## 【0180】

式Iの特定の実施態様において、mは、1であり、nは、1であり、Arは、場合により置換されているインダゾール-5-イルであり、R<sup>1</sup>は、場合により置換されているベンジルであり、そしてR<sup>2</sup>は、水素である。

## 【0181】

式Iの特定の実施態様において、mは、1であり、nは、1であり、Arは、場合により置換されているインダゾール-5-イルであり、R<sup>1</sup>は、C<sub>3-6</sub>アルキルであり、そしてR<sup>2</sup>は、水素である。 10

## 【0182】

式Iの特定の実施態様において、mは、1であり、nは、2であり、Arは、場合により置換されているインダゾール-5-イルであり、R<sup>1</sup>は、場合により置換されているベンジルであり、そしてR<sup>2</sup>は水素である。

## 【0183】

式Iの特定の実施態様において、mは、1であり、nは、2であり、Arは、場合により置換されているインダゾール-5-イルであり、R<sup>1</sup>は、C<sub>3-6</sub>アルキルであり、そしてR<sup>2</sup>は、水素である。 20

## 【0184】

式Iの特定の実施態様において、mは、2であり、nは、1であり、Arは、場合により置換されているインダゾール-5-イルであり、R<sup>1</sup>は、場合により置換されているベンジルであり、そしてR<sup>2</sup>は、水素である。

## 【0185】

式Iの特定の実施態様において、mは、2であり、nは、1であり、Arは、場合により置換されているインダゾール-5-イルであり、R<sup>1</sup>は、C<sub>3-6</sub>アルキルであり、そしてR<sup>2</sup>は、水素である。

## 【0186】

式Iの特定の実施態様において、mは、1であり、nは、1であり、Arは、場合により置換されているフェニルであり、R<sup>1</sup>は、場合により置換されているベンジルであり、そしてR<sup>2</sup>は、水素である。 30

## 【0187】

式Iの特定の実施態様において、mは、1であり、nは、1であり、Arは、場合により置換されているフェニルであり、R<sup>1</sup>は、C<sub>3-6</sub>アルキルであり、そしてR<sup>2</sup>は、水素である。

## 【0188】

式Iの特定の実施態様において、mは、1であり、nは、2であり、Arは、場合により置換されているインダゾール-5-イルであり、R<sup>1</sup>は、場合により置換されているベンジルであり、そしてR<sup>2</sup>は、水素である。 40

## 【0189】

式Iの特定の実施態様において、mは、1であり、nは、2であり、Arは、場合により置換されているフェニルであり、R<sup>1</sup>は、C<sub>3-6</sub>アルキルであり、そしてR<sup>2</sup>は、水素である。

## 【0190】

式Iの特定の実施態様において、mは、2であり、nは、1であり、Arは、場合により置換されているフェニルであり、R<sup>1</sup>は、場合により置換されているベンジルであり、そしてR<sup>2</sup>は、水素である。

## 【0191】

式Iの特定の実施態様において、mは、2であり、nは、1であり、Arは、場合によ 50





[式中、m、n、p、R<sup>1</sup>、R<sup>4</sup>及びR<sup>5</sup>は、式Iについて本明細書で定義されたとおりである]で示される化合物でありえる。

【0209】

式II又はIIIの特定の実施態様において、pは、0、1又は2である。

【0210】

式II又はIIIの特定の実施態様において、pは、0、1又は2であり、R<sup>6</sup>は、ハロである。

【0211】

式II又はIIIの特定の実施態様において、pは、0、1又は2であり、R<sup>6</sup>は、フルオロである。

10

【0212】

式II又はIIIの特定の実施態様において、pは、1であり、R<sup>6</sup>は、フルオロである。

【0213】

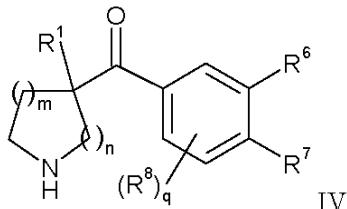
式II又はIIIの特定の実施態様において、pは0である。

【0214】

式Iの特定の実施態様において、対象化合物は、式IV：

【0215】

【化7】



20

[式中、

qは、0又は1であり；

R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>及びR<sup>8</sup>は、それぞれ独立して：

ハロ；

30

アミノ；

C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>アルキル；

C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub>シクロアルキル；

C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>アルキルカルボニル；

C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>アルキルスルホニル；

C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>アルキルスルファニル；

ハロ-C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>アルキル；

C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>アルコキシ；

ハロ-C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>アルコキシ；

C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>アルコキシ-C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>アルキル；

40

ヒドロキシ；

シアノ；

場合により置換されているフェニル；

場合により置換されているフェノキシ；又は

場合により置換されているヘテロアリールであるか；あるいは

R<sup>6</sup>とR<sup>7</sup>は、一緒に、C<sub>1</sub> - C<sub>2</sub>アルキレン又はC<sub>1</sub> - C<sub>2</sub>アルキレン-ジオキシを形成するか；あるいは

R<sup>7</sup>とR<sup>8</sup>は、一緒に、C<sub>1</sub> - C<sub>2</sub>アルキレン又はC<sub>1</sub> - C<sub>2</sub>アルキレン-ジオキシを形成し；そして

m、n及びR<sup>1</sup>は、式Iについて本明細書で定義されたとおりである]で示される化合

50

物でありえる。

【0216】

式IVの特定の実施態様において、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>及びR<sup>8</sup>は、それぞれ独立して：ハロ；アミノ；C<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルキル；C<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルキルカルボニル；ハロ-C<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルキル；C<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルコキシ；ハロ-C<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルコキシ；ヒドロキシ；又はシアノである。

【0217】

式IVの特定の実施態様において、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>及びR<sup>8</sup>の1つは、アミノであり、他は、ハロである。

【0218】

式IVの特定の実施態様において、qは、1であり、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>及びR<sup>8</sup>の1つは、アミノであり、他は、ハロである。 10

【0219】

式IVの特定の実施態様において、qは、1であり、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>及びR<sup>8</sup>は、ハロである。 15

【0220】

式IVの特定の実施態様において、qは、0であり、R<sup>6</sup>及びR<sup>7</sup>の一方は、アミノであり、他方はハロである。

【0221】

式IVの特定の実施態様において、qは、0であり、R<sup>6</sup>及びR<sup>7</sup>は、ハロである。 20

【0222】

式IVの特定の実施態様において、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>及びR<sup>8</sup>の1つは、フルオロ口であり、他は、クロロ口である。

【0223】

式IVの特定の実施態様において、qは、1であり、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>及びR<sup>8</sup>の1つは、アミノであり、他は、クロロ口又はフルオロ口である。

【0224】

式IVの特定の実施態様において、qは、0である。

【0225】

式IVの特定の実施態様において、qは、1である。 30

【0226】

式IVの特定の実施態様において、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>及びR<sup>8</sup>は、ハロである。

【0227】

式IVの特定の実施態様において、qは、1であり、R<sup>7</sup>は、アミノであり、R<sup>6</sup>及びR<sup>8</sup>は、独立してフルオロ口又はクロロ口である。

【0228】

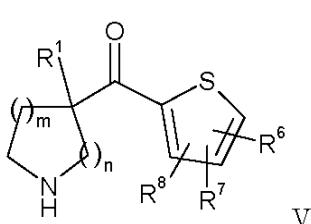
式IVの特定の実施態様において、qは、0であり、R<sup>7</sup>は、アミノであり、R<sup>6</sup>は、フルオロ口又はクロロ口である。

【0229】

式Iの特定の実施態様において、対象化合物は、式V：

【0230】

【化8】



$R^6$ 、 $R^7$ 及び $R^8$ は、それぞれ独立して：

水素；

ハロ；

アミノ；

$C_{1-6}$ アルキル；

$C_{3-6}$ シクロアルキル；

$C_{1-6}$ アルキルカルボニル；

$C_{1-6}$ アルキルスルホニル；

$C_{1-6}$ アルキルスルファニル；

ハロ- $C_{1-6}$ アルキル；

10

$C_{1-6}$ アルコキシ；

ハロ- $C_{1-6}$ アルコキシ；

$C_{1-6}$ アルコキシ- $C_{1-6}$ アルキル；

ヒドロキシ；

シアノ；

場合により置換されているフェニル；

場合により置換されているフェノキシ；又は

場合により置換されているヘテロアリールであるか；あるいは

$R^7$ と $R^8$ は、一緒に、 $C_{1-2}$ アルキレン又は $C_{1-2}$ アルキレン-ジオキシを形成し；そして

20

$m$ 、 $n$ 及び $R^1$ は、式Iについて本明細書で定義されたとおりである]で示される化合物でありえる。

【0231】

式Vの特定の実施態様において、 $R^8$ は、水素であり、 $R^6$ 及び $R^7$ は、それぞれ独立して：ハロ；アミノ； $C_{1-6}$ アルキル； $C_{1-6}$ アルキルカルボニル；ハロ- $C_{1-6}$ アルキル； $C_{1-6}$ アルコキシ；ハロ- $C_{1-6}$ アルコキシ；ヒドロキシ；又はシアノである。

【0232】

式Vの特定の実施態様において、 $R^8$ は、水素であり、 $R^6$ 及び $R^7$ は、ハロである。

【0233】

30

式Vの特定の実施態様において、 $R^8$ は、水素であり、 $R^6$ 及び $R^7$ は、クロロ又はフルオロである。

【0234】

式Vの特定の実施態様において、 $R^8$ は、水素であり、 $R^6$ 及び $R^7$ は、クロロである。

【0235】

式Vの特定の実施態様において、 $R^8$ は、水素であり、 $R^6$ 及び $R^7$ の一方は、アミノであり、他方はハロである。

【0236】

式Vの特定の実施態様において、 $R^6$ は、ハロであり、 $R^7$ 及び $R^8$ は、水素である。

40

【0237】

式Vの特定の実施態様において、 $R^6$ 、 $R^7$ 及び $R^8$ の1つは、アミノであり、他は、ハロである。

【0238】

式I、II、III、IV又はVのいずれかの特定の実施態様において、 $m$ は、0である。

【0239】

式I、II、III、IV又はVのいずれかの特定の実施態様において、 $m$ は、1である。

【0240】

式I、II、III、IV又はVのいずれかの特定の実施態様において、 $m$ は、2である。

【0241】

50

式I、II、III、IV又はVのいずれかの特定の実施態様において、mは、3である。

【0242】

式I、II、III、IV又はVのいずれかの特定の実施態様において、nは、0である。

【0243】

式I、II、III、IV又はVのいずれかの特定の実施態様において、nは、1である。

【0244】

式I、II、III、IV又はVのいずれかの特定の実施態様において、nは、2である。

【0245】

式I、II、III、IV又はVのいずれかの特定の実施態様において、mは、1であり、nは、1である。

10

【0246】

式I、II、III、IV又はVのいずれかの特定の実施態様において、mは、2であり、nは、1である。

【0247】

式I、II、III、IV又はVのいずれかの特定の実施態様において、mは、2であり、nは、0である。

【0248】

式I、II、III、IV又はVのいずれかの特定の実施態様において、mは、3であり、nは、0である。

【0249】

式I、II、III、IV又はVのいずれかの特定の実施態様において、mは、1であり、nは、0である。

20

【0250】

式I、II、III、IV又はVのいずれかの特定の実施態様において、mは、1であり、nは2である。

【0251】

式I、II、III、IV又はVのいずれかの特定の実施態様において、mは、0であり、nは、1である。

【0252】

式I、II、III、IV又はVのいずれかの特定の実施態様において、R<sup>1</sup>は：

30

C<sub>1</sub> -<sub>6</sub> アルキル；

C<sub>1</sub> -<sub>6</sub> アルケニル；

C<sub>1</sub> -<sub>6</sub> アルキニル；

C<sub>1</sub> -<sub>6</sub> アルコキシ；

C<sub>3</sub> -<sub>7</sub> シクロアルキル - C<sub>1</sub> -<sub>6</sub> アルキル；

ヘテロ - C<sub>1</sub> -<sub>6</sub> アルキル；

ハロ - C<sub>1</sub> -<sub>6</sub> アルキル；

場合により置換されているアリール；

アリール - C<sub>1</sub> -<sub>3</sub> アルキル（ここで、アリール部分は、場合により置換されている）

；

40

ヘテロアリール - C<sub>1</sub> -<sub>3</sub> アルキル（ここで、ヘテロアリール部分は、場合により置換されている）である。

【0253】

式I、II、III、IV又はVのいずれかの特定の実施態様において、R<sup>1</sup>は：

C<sub>1</sub> -<sub>6</sub> アルキル；

C<sub>1</sub> -<sub>6</sub> アルケニル；又は

アリール - C<sub>1</sub> -<sub>3</sub> アルキル（ここで、アリール部分は、場合により置換されている）である。

【0254】

式I、II、III、IV又はVのいずれかの特定の実施態様において、R<sup>1</sup>は：

50

$C_{3-6}$  アルキル；  
 $C_{3-6}$  ハロアルキル；  
 $C_{3-6}$  シクロアルキル -  $C_{1-3}$  アルキル；  
 $C_{1-2}$  アルコキシ -  $C_{1-3}$  アルキル；  
 $C_{1-2}$  アルキル -  $C_{3-6}$  シクロアルキル -  $C_{1-3}$  アルキル；  
 場合により置換されているベンジルである。

## 【0255】

式I、II、III、IV又はVのいずれかの特定の実施態様において、 $R^1$  は： $n$  - プロピル；イソプロピル；tert - ブチル； $n$  - ブチル；イソブチル； $n$  - ペンチル；イソペンチル；2,2 - ジメチル - プロピル；3,3 - ジメチル - ブチル；シクロペンチル；シクロプロピル - メチル；シクロブチル - メチル；シクロペンチル - メチル；シクロヘキシリ - メチル；シクロプロピル - エチル；シクロヘキシリ - エチル；2 - (1 - メチル - シクロプロピル) - エチル；3 - (1 - メチル - シクロプロピルメチル；3,3,3 - トリフルオロ - プロピル；4,4,4 - トリフルオロ - ブチル；3,3 - ジフルオロ - アリル；ベンジル；3 - フルオロ - ベンジル；4 - フルオロ - ベンジル；3 - メトキシ - ベンジル；4 - メトキシ - ベンジル；3,4 - ジクロロ - ベンジル；3,4 - ジフルオロ - ベンジル；ピラジン - 2 - イル - メチル；チアゾール - 4 - イル - メチル；ピラゾール - 1 - イル - メチル；メトキシ - メチル；エトキシ - メチル；イソプロポキシ - メチル；2 - メトキシ - エチル；2 - エトキシ - エチル；3 - メトキシ - 3 - メチル - ブチル；3 - エタンスルホニル - メチル；又はテトラヒドロピラン - 4 - イルメチルである。 20

## 【0256】

式I、II、III、IV又はVのいずれかの特定の実施態様において、 $R^1$  は： $n$  - プロピル；イソプロピル；tert - ブチル； $n$  - ブチル；イソブチル； $n$  - ペンチル；イソペンチル；2,2 - ジメチル - プロピル；3,3 - ジメチル - ブチル；シクロペンチル；シクロプロピル - メチル；シクロブチル - メチル；シクロペンチル - メチル；シクロヘキシリ - メチル；シクロプロピル - エチル；シクロヘキシリ - エチル；2 - (1 - メチル - シクロプロピル) - エチル；3 - (1 - メチル - シクロプロピルメチル；3,3,3 - トリフルオロ - プロピル；又は4,4,4 - トリフルオロ - ブチルである。

## 【0257】

式I、II、III、IV又はVのいずれかの特定の実施態様において、 $R^1$  は： $n$  - プロピル；イソプロピル；tert - ブチル； $n$  - ブチル；イソブチル；イソペンチル；2,2 - ジメチル - プロピル；3,3 - ジメチル - ブチル；シクロペンチル；シクロプロピル - メチル；シクロブチル - メチル；シクロペンチル - メチル；シクロヘキシリ - メチル；シクロプロピル - エチル；シクロヘキシリ - エチル；2 - (1 - メチル - シクロプロピル) - エチル；又は3 - (1 - メチル - シクロプロピルメチルである。 30

## 【0258】

$R^1$  が、ヘテロアリール -  $C_{1-3}$  アルキル、ヘテロアリールオキシ、ヘテロアリール -  $C_{1-6}$  アルコキシである、式I、II、III、IV又はVのいずれかの特定の実施態様において、ヘテロアリール部分は、ピリジニル、ピラジニル、チアゾリル又はピラゾリルでありえる。 40

## 【0259】

式I、II、III、IV又はVのいずれかの特定の実施態様において、 $R^1$  は： $C_{1-6}$  アルキル；アリール -  $C_{1-6}$  アルキル； $C_{3-6}$  シクロアルキル -  $C_{1-6}$  アルキル；ヘテロ -  $C_{1-6}$  アルキル；ハロ -  $C_{1-6}$  アルキル；又は $C_{1-6}$  - アルキル -  $C_{1-3}$  シクロアルキル -  $C_{1-6}$  アルキルである。

## 【0260】

式I、II、III、IV又はVのいずれかの特定の実施態様において、 $R^1$  は： $C_{1-6}$  アルキル；アリール -  $C_{1-6}$  アルキル； $C_{3-6}$  シクロアルキル -  $C_{1-6}$  アルキル；又は $C_{1-6}$  - アルキル -  $C_{1-3}$  シクロアルキル -  $C_{1-6}$  アルキルである。

## 【0261】

式I、II、III、IV又はVのいずれかの特定の実施態様において、R<sup>1</sup>は、C<sub>3</sub>~<sub>6</sub>アルキルである。

【0262】

式I、II、III、IV又はVのいずれかの特定の実施態様において、R<sup>1</sup>は、C<sub>3</sub>~<sub>6</sub>アルケニルである。

【0263】

式I、II、III、IV又はVのいずれかの特定の実施態様において、R<sup>1</sup>は、C<sub>3</sub>~<sub>6</sub>アルキニルである。

【0264】

式I、II、III、IV又はVのいずれかの特定の実施態様において、R<sup>1</sup>は、C<sub>2</sub>~<sub>6</sub>アルコキシである。 10

【0265】

式I、II、III、IV又はVのいずれかの特定の実施態様において、R<sup>1</sup>は、C<sub>3</sub>~<sub>7</sub>シクロアルキル-C<sub>1</sub>~<sub>6</sub>アルキルである。

【0266】

式I、II、III、IV又はVのいずれかの特定の実施態様において、R<sup>1</sup>は、C<sub>3</sub>~<sub>7</sub>シクロアルキルである。

【0267】

式I、II、III、IV又はVのいずれかの特定の実施態様において、R<sup>1</sup>は、C<sub>1</sub>~<sub>6</sub>アルキル-C<sub>3</sub>~<sub>6</sub>シクロアルキル-C<sub>1</sub>~<sub>6</sub>アルキルである。 20

【0268】

式I、II、III、IV又はVのいずれかの特定の実施態様において、R<sup>1</sup>は、ヘテロ-C<sub>1</sub>~<sub>6</sub>アルキルである。

【0269】

式I、II、III、IV又はVのいずれかの特定の実施態様において、R<sup>1</sup>は、ヘテロシクリル-C<sub>1</sub>~<sub>6</sub>アルキルである。

【0270】

式I、II、III、IV又はVのいずれかの特定の実施態様において、R<sup>1</sup>は、テトラヒドロピラニルメチル、テトラヒドロフラニルメチル及びピペリジニルメチルより選択されるヘテロシクリル-C<sub>1</sub>~<sub>6</sub>アルキルである。 30

【0271】

式I、II、III、IV又はVのいずれかの特定の実施態様において、R<sup>1</sup>は、テトラヒドロピラニルメチルである。

【0272】

式I、II、III、IV又はVのいずれかの特定の実施態様において、R<sup>1</sup>は、以下：

ヒドロキシ-C<sub>1</sub>~<sub>6</sub>アルキル；

C<sub>1</sub>~<sub>6</sub>アルキルスルホニル-C<sub>1</sub>~<sub>6</sub>アルキル；

C<sub>1</sub>~<sub>6</sub>アルキルスルファニル-C<sub>1</sub>~<sub>6</sub>アルキル；及び

C<sub>1</sub>~<sub>6</sub>アルコキシ-C<sub>1</sub>~<sub>6</sub>アルキル

より選択されるヘテロ-C<sub>1</sub>~<sub>6</sub>アルキルである。 40

【0273】

式I、II、III、IV又はVのいずれかの特定の実施態様において、R<sup>1</sup>は、ヒドロキシ-C<sub>1</sub>~<sub>6</sub>アルキルである。

【0274】

式I、II、III、IV又はVのいずれかの特定の実施態様において、R<sup>1</sup>は、C<sub>1</sub>~<sub>6</sub>アルキルスルホニル-C<sub>1</sub>~<sub>6</sub>アルキルである。

【0275】

式I、II、III、IV又はVのいずれかの特定の実施態様において、R<sup>1</sup>は、C<sub>1</sub>~<sub>6</sub>アルキルスルファニル-C<sub>1</sub>~<sub>6</sub>アルキルである。

【0276】

式I、II、III、IV又はVのいずれかの特定の実施態様において、R<sup>1</sup>は、C<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルコキシ-C<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルキルである。

## 【0277】

式I、II、III、IV又はVのいずれかの特定の実施態様において、R<sup>1</sup>は、ハロ-C<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルキルである。

## 【0278】

式I、II、III、IV又はVのいずれかの特定の実施態様において、R<sup>1</sup>は、場合により置換されているアリールである。

## 【0279】

式I、II、III、IV又はVのいずれかの特定の実施態様において、R<sup>1</sup>は、場合により置換されているヘテロアリールである。 10

## 【0280】

式I、II、III、IV又はVのいずれかの特定の実施態様において、R<sup>1</sup>は、アリール部分が、場合により置換されている、アリール-C<sub>1</sub>～<sub>3</sub>アルキルである。

## 【0281】

式I、II、III、IV又はVのいずれかの特定の実施態様において、R<sup>1</sup>は、ヘテロアリール部分が、場合により置換されている、ヘテロアリール-C<sub>1</sub>～<sub>3</sub>アルキルである。

## 【0282】

式I、II、III、IV又はVのいずれかの特定の実施態様において、R<sup>1</sup>は、ピリジニル-C<sub>1</sub>～<sub>3</sub>アルキル、ピラジニル-C<sub>1</sub>～<sub>3</sub>アルキル、チアゾリル-C<sub>1</sub>～<sub>3</sub>アルキル及びピラゾリル-C<sub>1</sub>～<sub>3</sub>アルキルより選択される、ヘテロアリール-C<sub>1</sub>～<sub>3</sub>アルキルである。 20

## 【0283】

式I、II、III、IV又はVのいずれかの特定の実施態様において、R<sup>1</sup>は、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、n-ペンチル又はイソペンチルである。

## 【0284】

式I、II、III、IV又はVのいずれかの特定の実施態様において、R<sup>1</sup>は、n-プロピルである。

## 【0285】

式I、II、III、IV又はVのいずれかの特定の実施態様において、R<sup>1</sup>は、イソプロピルである。 30

## 【0286】

式I、II、III、IV又はVのいずれかの特定の実施態様において、R<sup>1</sup>は、n-ブチルである。

## 【0287】

式I、II、III、IV又はVのいずれかの特定の実施態様において、R<sup>1</sup>は、イソブチルである。

## 【0288】

式I、II、III、IV又はVのいずれかの特定の実施態様において、R<sup>1</sup>は、tert-ブチルである。 40

## 【0289】

式I、II、III、IV又はVのいずれかの特定の実施態様において、R<sup>1</sup>は、n-ペンチルである。

## 【0290】

式I、II、III、IV又はVのいずれかの特定の実施態様において、R<sup>1</sup>は、イソペンチルである。

## 【0291】

式I、II、III、IV又はVのいずれかの特定の実施態様において、R<sup>1</sup>は、2,2-ジメチル-プロピルである。

## 【0292】

式I、II、III、IV又はVのいずれかの特定の実施態様において、R<sup>1</sup>は、3,3-ジメチル-ブチルである。

## 【0293】

式I、II、III、IV又はVのいずれかの特定の実施態様において、R<sup>1</sup>は、シクロプロピル-メチルである。

## 【0294】

式I、II、III、IV又はVのいずれかの特定の実施態様において、R<sup>1</sup>は、2-(1-メチル-シクロプロピル)-エチルである。

## 【0295】

式I、II、III、IV又はVのいずれかの特定の実施態様において、R<sup>1</sup>は、3-(1-メチル-シクロプロピルメチル)である。 10

## 【0296】

式I、II、III、IV又はVのいずれかの特定の実施態様において、R<sup>1</sup>は：

場合により置換されているベンジル；

チアゾリルメチル；

ピラジニルメチル；

場合により置換されているフェニル；又は

C<sub>1</sub>-<sub>6</sub>アルキルである。

## 【0297】

式I、II、III、IV又はVのいずれかの特定の実施態様において、R<sup>1</sup>は：

20

場合により置換されているベンジル；

場合により置換されているフェニル；又は

C<sub>3</sub>-<sub>6</sub>アルキルである。

## 【0298】

式I、II、III、IV又はVのいずれかの特定の実施態様において、R<sup>1</sup>は、場合により置換されているベンジルである。

## 【0299】

式I、II、III、IV又はVのいずれかの特定の実施態様において、R<sup>1</sup>は、場合により置換されているフェニルである。

## 【0300】

30

式I、II、III、IV又はVのいずれかの特定の実施態様において、R<sup>1</sup>は、C<sub>3</sub>-<sub>6</sub>アルキルである。

## 【0301】

式I、II、III、IV又はVのいずれかの特定の実施態様において、R<sup>1</sup>は、場合により置換されているフェニルエチルである。

## 【0302】

式I、II、III、IV又はVのいずれかの特定の実施態様において、R<sup>1</sup>は、チアゾリルメチル及びピラゾリルメチルより選択される、場合により置換されているヘテロアリール-C<sub>1</sub>-<sub>6</sub>アルキルである。

## 【0303】

40

式IIの特定の実施態様において、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>及びR<sup>c</sup>は、好ましくは、それぞれ独立して、以下：

ハロ；

C<sub>1</sub>-<sub>6</sub>アルキル；

ハロ-C<sub>1</sub>-<sub>6</sub>アルキル；

ハロ-C<sub>1</sub>-<sub>6</sub>アルコキシ；

C<sub>1</sub>-<sub>6</sub>アルコキシ；

ヒドロキシ；

ヘテロ-C<sub>1</sub>-<sub>6</sub>アルキル(ヒドロキシ-C<sub>1</sub>-<sub>6</sub>アルキル；C<sub>1</sub>-<sub>6</sub>アルキルスルホニル-C<sub>1</sub>-<sub>6</sub>アルキル；及びC<sub>1</sub>-<sub>6</sub>アルコキシ-C<sub>1</sub>-<sub>6</sub>アルキルより選択される)

50

;

シアノ；

ニトロ；

アミノ；

N - C<sub>1</sub> -<sub>6</sub> アルキル - アミノ；

N, N - ジ - C<sub>1</sub> -<sub>6</sub> アルキルアミノ；

C<sub>1</sub> -<sub>6</sub> アルキル - スルホニル；又は

- C (O) R<sup>c</sup>

(ここで、R<sup>c</sup>は：

C<sub>1</sub> -<sub>6</sub> アルキル；

アミノ；

C<sub>1</sub> -<sub>6</sub> アルキル - アミノ；又は

N, N - ジ - C<sub>1</sub> -<sub>6</sub> アルキルアミノである)より選択される。

【0304】

式IIのいずれかの特定の実施態様において、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>及びR<sup>c</sup>は、より好ましくは、それぞれ独立して、以下：

ハロ；

C<sub>1</sub> -<sub>6</sub> アルキル；

ハロ - C<sub>1</sub> -<sub>6</sub> アルキル；

C<sub>1</sub> -<sub>6</sub> アルコキシ；

ヒドロキシ；又は

シアノより選択される。

【0305】

R<sup>1</sup>が、場合により置換されているアリール、場合により置換されているヘテロアリール、場合により置換されているアリール - C<sub>1</sub> -<sub>3</sub> アルキル(場合により置換されているベンジルを含む)又は場合により置換されているヘテロアリール - C<sub>1</sub> -<sub>3</sub> アルキルである、式I、II、III、IV又はVの実施態様において、そのような任意の置換基は、以下：

ハロ；

C<sub>1</sub> -<sub>6</sub> アルキル；

ハロ - C<sub>1</sub> -<sub>6</sub> アルキル；

ハロ - C<sub>1</sub> -<sub>6</sub> アルコキシ；

C<sub>1</sub> -<sub>6</sub> アルコキシ；

ヒドロキシ；

ヘテロ - C<sub>1</sub> -<sub>6</sub> アルキル；

シアノ；

ニトロ；

アミノ；

N - C<sub>1</sub> -<sub>6</sub> アルキル - アミノ；

N, N - ジ - C<sub>1</sub> -<sub>6</sub> アルキルアミノ；又は

- (CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub> - Y - (CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub> - Z - (CH<sub>2</sub>)<sub>t</sub> - Q - (CH<sub>2</sub>)<sub>u</sub> - R<sup>c</sup>

(ここで、

r、s、t及びuは、それぞれ独立して、0又は1であり；

Zは、-C(O)-又は-SO<sub>2</sub>-であり；

X及びYは、それぞれ独立して、-O-、-NR<sup>d</sup>-又は結合であり；

R<sup>c</sup>は：

水素；

C<sub>1</sub> -<sub>6</sub> アルキル；

ハロ - C<sub>1</sub> -<sub>6</sub> アルキル；

ハロ - C<sub>1</sub> -<sub>6</sub> アルコキシ；

C<sub>1</sub> -<sub>6</sub> アルコキシ；

10

20

30

40

50

ヒドロキシ；  
 ヘテロ - C<sub>1</sub> -<sub>6</sub> アルキル；  
 シアノ；  
 アミノ；  
 C<sub>1</sub> -<sub>6</sub> アルキル - アミノ；又は  
 N, N - ジ - C<sub>1</sub> -<sub>6</sub> アルキルアミノであり；  
 R<sup>d</sup> は：  
 水素；又は  
 C<sub>1</sub> -<sub>6</sub> アルキルである）

よりそれぞれ独立して選択される 1、2 又は 3 個の基を含みうる。

10

## 【0306】

R<sup>1</sup> が、場合により置換されているアリール、場合により置換されているヘテロアリール、場合により置換されているアリール - C<sub>1</sub> -<sub>3</sub> アルキル（場合により置換されているベンジルを含む）又は場合により置換されているヘテロアリール - C<sub>1</sub> -<sub>3</sub> アルキルである、式 I、II、III、IV 又は V の実施態様において、そのような任意の置換基は、より好ましくは、以下：

ハロ；  
 C<sub>1</sub> -<sub>6</sub> アルキル；  
 ハロ - C<sub>1</sub> -<sub>6</sub> アルキル；  
 ハロ - C<sub>1</sub> -<sub>6</sub> アルコキシ；  
 C<sub>1</sub> -<sub>6</sub> アルコキシ；  
 ヒドロキシ；

ヘテロ - C<sub>1</sub> -<sub>6</sub> アルキル（ヒドロキシ - C<sub>1</sub> -<sub>6</sub> アルキル；C<sub>1</sub> -<sub>6</sub> アルキルスルホニル - C<sub>1</sub> -<sub>6</sub> アルキル；及び C<sub>1</sub> -<sub>6</sub> アルコキシ - C<sub>1</sub> -<sub>6</sub> アルキルより選択される）；

シアノ；  
 ニトロ；  
 アミノ；  
 N - C<sub>1</sub> -<sub>6</sub> アルキル - アミノ；  
 N, N - ジ - C<sub>1</sub> -<sub>6</sub> アルキルアミノ；  
 C<sub>1</sub> -<sub>6</sub> アルキル - スルホニル；又は  
 - C (O) R<sup>c</sup>

（ここで、R<sup>c</sup> は：

C<sub>1</sub> -<sub>6</sub> アルキル；  
 アミノ；  
 C<sub>1</sub> -<sub>6</sub> アルキル - アミノ；又は  
 N, N - ジ - C<sub>1</sub> -<sub>6</sub> アルキルアミノである）

よりそれぞれ独立して選択される、1、2 又は 3 個の基を含む。

## 【0307】

R<sup>1</sup> が、場合により置換されているアリール、場合により置換されているヘテロアリール、場合により置換されているアリール - C<sub>1</sub> -<sub>3</sub> アルキル（場合により置換されているベンジルを含む）又は場合により置換されているヘテロアリール - C<sub>1</sub> -<sub>3</sub> アルキルである、式 I、II、III、IV 又は V の実施態様において、そのような任意の置換基は、よりいっそう好ましくは、以下：

ハロ；  
 C<sub>1</sub> -<sub>6</sub> アルキル；  
 ハロ - C<sub>1</sub> -<sub>6</sub> アルキル；  
 C<sub>1</sub> -<sub>6</sub> アルコキシ；  
 ヒドロキシ；又は  
 シアノ

50

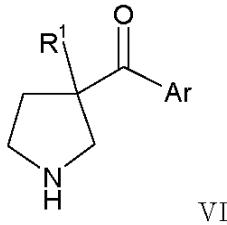
よりそれぞれ独立して選択される 1 又は 2 個の基を含む。

【0308】

式 I の特定の実施態様において、対象化合物は、より詳細には、式 VI :

【0309】

【化 9】



10

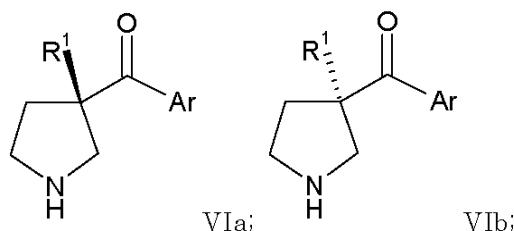
[式中、Ar 及び R<sup>1</sup> は、式 I について本明細書で定義されたとおりである] で示される化合物でありえる。

【0310】

式 VI の特定の実施態様において、対象化合物は、より詳細には、式 VI a 又は式 VI b :

【0311】

【化 10】



20

[式中、Ar 及び R<sup>1</sup> は、式 I について本明細書で定義されたとおりである] で示される化合物でありえる。

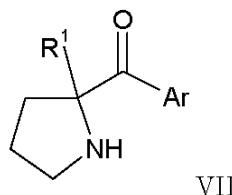
【0312】

30

式 I の特定の実施態様において、対象化合物は、より詳細には、式 VII :

【0313】

【化 11】



40

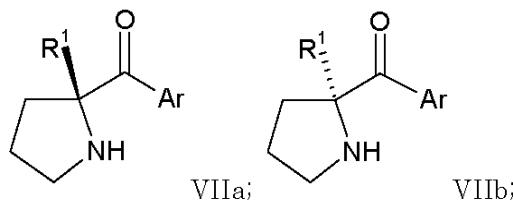
[式中、Ar 及び R<sup>1</sup> は、式 I について本明細書で定義されたとおりである] で示される化合物でありえる。

【0314】

式 VII の特定の実施態様において、対象化合物は、より詳細には、式 VII a 又は式 VII b :

【0315】

【化12】



[式中、Ar及びR<sup>1</sup>は、式Iについて本明細書で定義されたとおりである]で示される化合物でありえる。

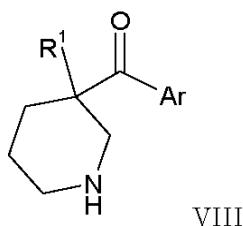
10

【0316】

式Iの特定の実施態様において、対象化合物は、より詳細には、式VIII：

【0317】

【化13】



20

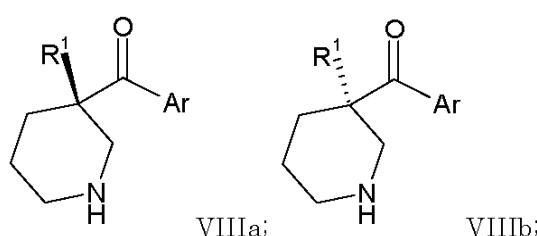
[式中、Ar及びR<sup>1</sup>は、式Iについて本明細書で定義されたとおりである]で示される化合物でありえる。

【0318】

式VIIIの特定の実施態様において、対象化合物は、より詳細には、式VIIIa又は式VIIIb：

【0319】

【化14】



30

[式中、Ar及びR<sup>1</sup>は、式Iについて本明細書で定義されたとおりである]で示される化合物でありえる。

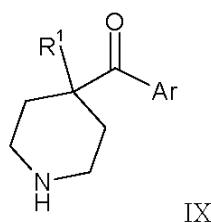
【0320】

40

式Iの特定の実施態様において、対象化合物は、より詳細には、式IX：

【0321】

【化15】



50

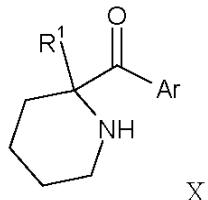
[式中、Ar及びR<sup>1</sup>は、式Iについて本明細書で定義されたとおりである]で示される化合物でありえる。

【0322】

式Iの特定の実施態様において、対象化合物は、より詳細には、式X：

【0323】

【化16】



10

[式中、Ar及びR<sup>1</sup>は、式Iについて本明細書で定義されたとおりである]で示される化合物でありえる。

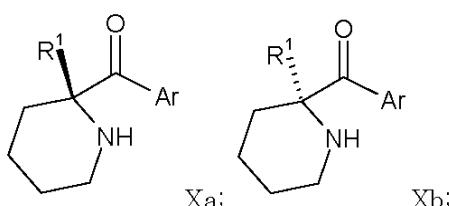
【0324】

式Xの特定の実施態様において、対象化合物は、より詳細には、式Xa又は式Xb：

【0325】

【化17】

20



[式中、Ar及びR<sup>1</sup>は、式Iについて本明細書で定義されたとおりである]で示される化合物でありえる。

【0326】

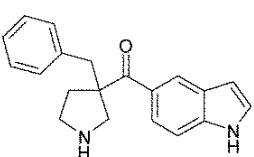
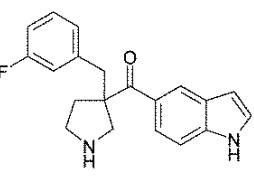
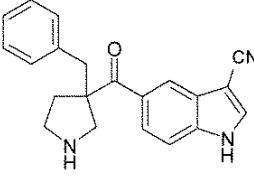
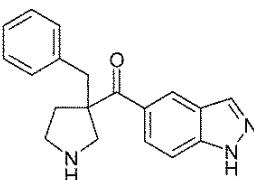
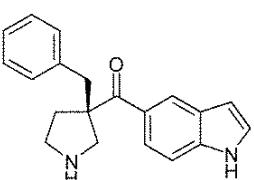
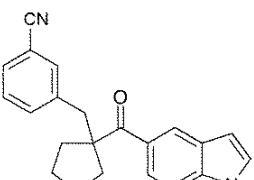
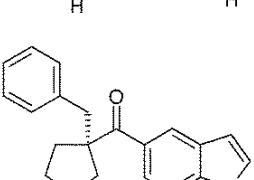
30

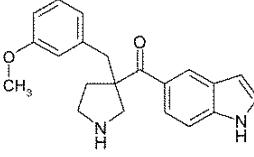
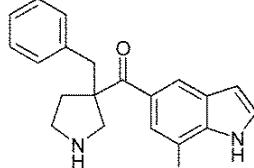
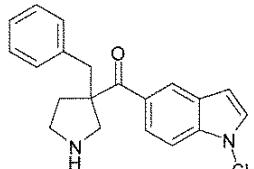
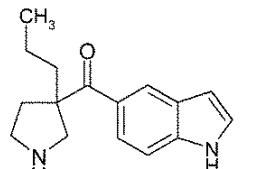
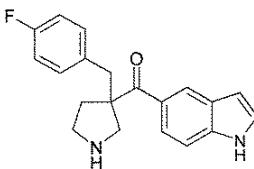
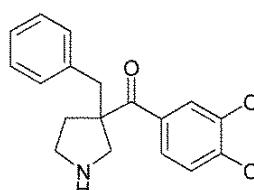
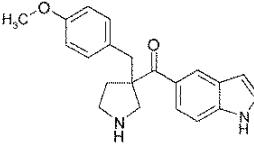
本発明の方法に従った代表的な化合物を表1に示す。他に示さない限り、表1中の融点( )は、塩酸塩のものである。

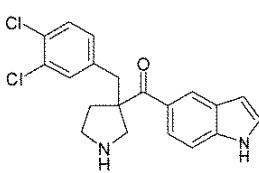
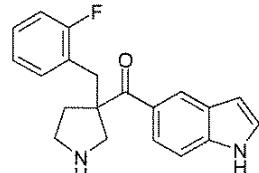
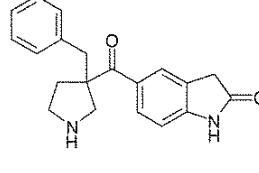
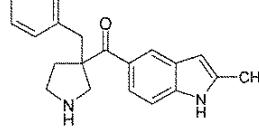
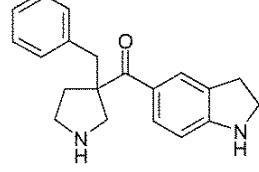
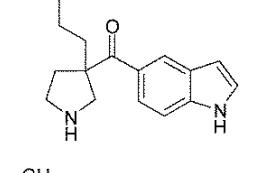
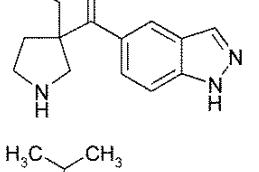
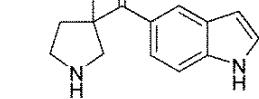
【0327】

【表1】

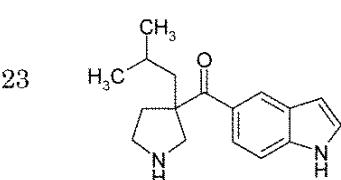
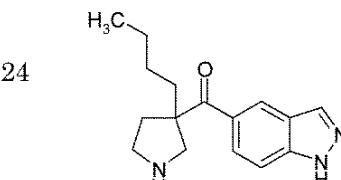
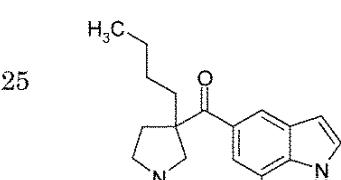
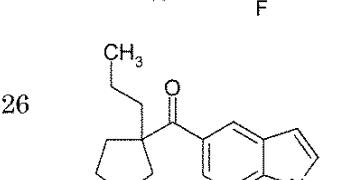
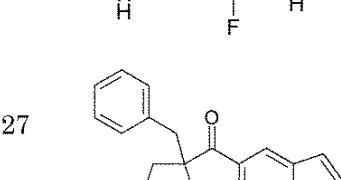
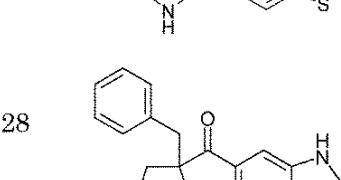
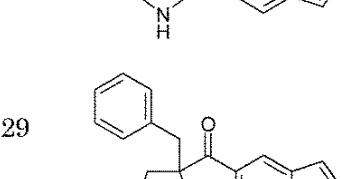
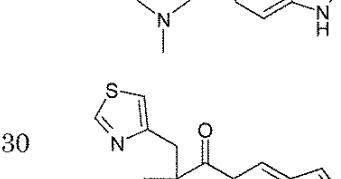
表1

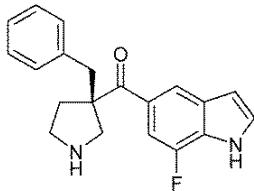
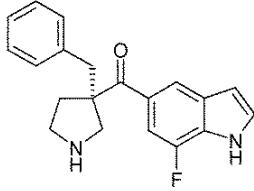
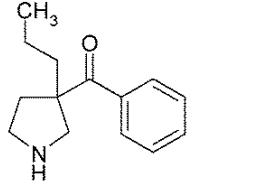
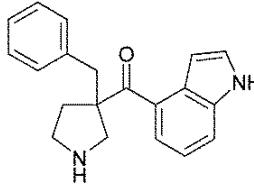
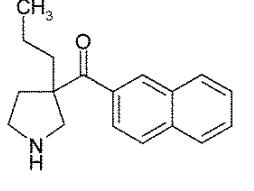
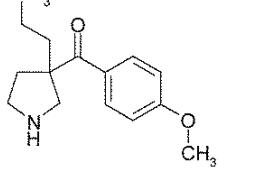
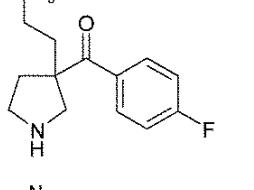
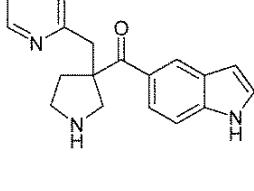
実施例	構造	名称	融点 /M+H	SERT	NET	DAT
1		(3-ヘンジル-ヒドロジン-3-イル)-(1H-イント-ル-5-イル)-メタノン	8.17	7.73	8.06	
2		[3-(3-フルオロ-ヘンジル)-ヒドロジン-3-イル]- (1H-イント-ル-5-イル)-メタノン	7.9	7.68	8.31	10
3		5-(3-ヘンジル-ヒドロジン-3-カルボニル)-2-(3-フルオロ-ヘンジル)-1H-イント-ル-3-カルボニトリアル	9.25	6.65	6.33	
4		(3-ヘンジル-ヒドロジン-3-イル)-(1H-イント-ル-5-イル)-メタノン	8.03	6.92	6.91	20
5		(S)-3-ヘンジル-ヒドロジン-3-イル-(1H-イント-ル-5-イル)-メタノン	8.3	7.88	8.31	
6		3-[3-(1H-イント-ル-5-カルボニル)-ヒドロジン-3-イルメチル]-ヘンジルニトリル	8.1	7.15	7.86	30
7		((R)-3-ヘンジル-ヒドロジン-3-イル)-(1H-イント-ル-5-イル)-メタノン	6.96	7.32	6.94	40

実施例	構造	名称	融点 /M+H	SERT	NET	DAT
8		(1 <i>H</i> -インドール-5-イル)-[3-(3-エチル-1-メチル-1 <i>H</i> -インドール-5-イル)-エチル]-メタノン	335 8.07		7.38	8.16
9		(3-エチル-1 <i>H</i> -インドール-3-イル)-[7-フルオロ-1 <i>H</i> -インドール-5-イル]-メタノン	323 8.21		7.96	7.94
10		(3-エチル-1 <i>H</i> -インドール-3-イル)-[1-メチル-1 <i>H</i> -インドール-5-イル]-メタノン	319 8.67		7.39	7.36
11		(1 <i>H</i> -インドール-5-イル)-(3-フロロ-1 <i>H</i> -インドール-7-イル)-メタノン	257 8.55	8	7.63	20
12		[3-(4-フルオロ-フェニル)-1 <i>H</i> -インドール-7-イル]-[1 <i>H</i> -インドール-5-イル]-メタノン	323 7.77		7.42	7.88
13		(3-エチル-1 <i>H</i> -インドール-5-イル)-[3,4-ジクロロフェニル]-メタノン	334 8.42		8.04	7.69
14		(1 <i>H</i> -インドール-5-イル)-[3-(4-メトキシフェニル)-1 <i>H</i> -インドール-5-イル]-メタノン	335 7.92		7.22	8.32

実施例	構造	名称	融点 /M+H	SERT	NET	DAT
15		[3-(3,4-ジクロロベニシジル)-ビロジン-3-イル]-[1H-イントール-5-イル]-メタノン	7.7	7.57	7.51	
16		[3-(2-フルオロベニシジル)-ビロジン-3-イル]-[1H-イントール-5-イル]-メタノン	7.88	7.7	8.32	10
17		5-(3-ベンジルビロジン-3-カルボニル)-1,3-ジヒドロ-1,3-ベンゾドキソール-2-オノン	7.83	6.12	5.82	
18		(3-ベンジルビロジン-3-イル)-[2-メチル-1H-イントール-5-イル]-メタノン	9.17	6.52	6.73	20
19		(3-ベンジルビロジン-3-イル)-[2,3-ジヒドロ-1H-イントール-5-イル]-メタノン	7.3	6.69	6.63	
20		(3-ブチルビロジン-3-イル)-[1H-イントール-5-イル]-メタノン	8.89	8.45	8.36	30
21		(1H-イントール-5-イル)-(3-エチルビロジン-3-イル)-メタノン	8.15	6.89	6.56	
22		(1H-イントール-5-イル)-[3-(3-イソブチルビロジン-3-イル)-メタノン	8.88	8.65	8.74	40

実施例	構造	名称	融点 /M+H	SERT	NET	DAT
-----	----	----	------------	------	-----	-----

23		(1 <i>H</i> -イントール-5-イル)-(3-イソブチル- <i>H</i> -ピロリジン-3-イル)-メタノン	8.85	8.12	8.1	
24		(3-ブチル- <i>H</i> -ピロリジン-3-イル)-(1 <i>H</i> -イントール-5-イル)-メタノン	8.77	7.71	7.35	10
25		(3-ブチル- <i>H</i> -ピロリジン-3-イル)-(7-フロロ-1 <i>H</i> -イントール-5-イル)-メタノン	8.86	8.58	8.2	
26		(7-フロロ-1 <i>H</i> -イントール-5-イル)-(3-ブチル- <i>H</i> -ピロリジン-3-イル)-メタノン	8.51	8.18	7.84	20
27		ヘンゾ[ <i>b</i> ]チオフェン-5-イル-(3-ベンジル- <i>H</i> -ピロリジン-3-イル)-メタノン	8.89	8.69	8.07	
28		(3-ヘンゾ[ <i>b</i> ]チオフェン-5-イル)-(1 <i>H</i> -イントール-6-イル)-メタノン	7.87	8.57	7.34	30
29		(3-ヘンゾ[ <i>b</i> ]チオフェン-5-イル)-(1 <i>H</i> -イントール-5-イル)-メタノン	7.07	8.48	7.09	
30		(1 <i>H</i> -イントール-5-イル)-(3-チアリジン-4-イル)-メタノン	7.96	7.68	7.39	40

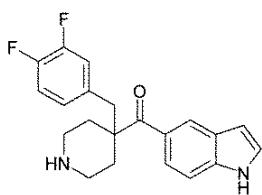
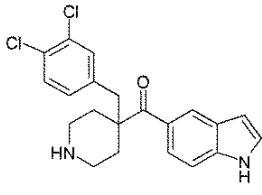
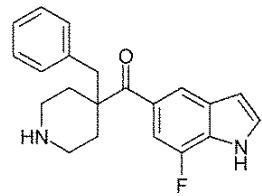
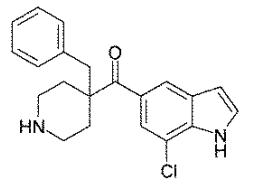
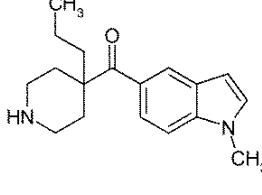
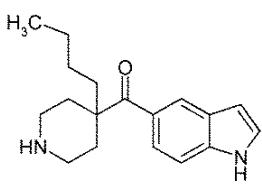
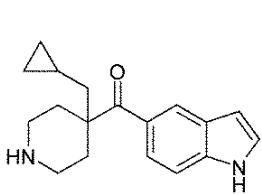
実施例	構造	名称	融点 /M+H	SERT	NET	DAT
31		((S)-3-ヘンジル-ヒドロジン-3-イル)-(7-フルオロ-1H-インド-5-イル)-メタノン	6.72	7.73	6.68	
32		((R)-3-ヘンジル-ヒドロジン-3-イル)-(7-フルオロ-1H-インド-5-イル)-メタノン	8.4	8.07	8.14	10
33		フェニル-(3-ブチル-ヒドロジン-3-イル)-メタノン	7.33	5.77	5.73	
34		(3-ヘンジル-2-イル-(3-(3-ブチル-ヒドロジン-3-イル)-1H-インド-5-イル)-メタノン	8.03	7.76	6.73	20
35		ナフタレン-2-イル-(3-ブチル-ヒドロジン-3-イル)-メタノン	9.82	8.13	7.71	
36		(4-メキシフェニル)-(3-ブチル-ヒドロジン-3-イル)-メタノン	8.34	5.99		30
37		(4-フルオロフェニル)-(3-ブチル-ヒドロジン-3-イル)-メタノン	7.36	5.93	5.73	
38		(1H-インド-5-イル)-(3-(3-(2-メチルエチル)ヒドロジン-3-イル)-1H-インド-5-イル)-メタノン	7.34	6.91	7.6	40

実施例	構造	名称	融点 /M+H	SERT	NET	DAT
39		((S)-3- $\alpha$ -チル- $\beta$ -メリゾン-3-イル)- (1H-インドール-5-イル)-メタノン	271	9	8.61	8.54
40		((R)-3- $\alpha$ -チル- $\beta$ -メリゾン-3-イル)- (1H-インドール-5-イル)-メタノン	271	7.96	7.69	7.18
41		((S)-3- $\alpha$ -チル- $\beta$ -メリゾン-3-イル)- (1H-インダゾール-5-イル)-メタノン	272	9.07	8.01	7.63
42		((R)-3- $\alpha$ -チル- $\beta$ -メリゾン-3-イル)- (1H-インダゾール-5-イル)-メタノン	272	7.21	6.69	6.04
43		(3,4-ジクロロフェニル)- (3- $\alpha$ -チル- $\beta$ -メリゾン-3-イル)-メタノン	286	9.03	7.95	7.06
44		6-((3- $\alpha$ -チル- $\beta$ -メリゾン-3-カルボニル)- 1H-キノリン-2-オキノン	285	7.81	5.27	5.25
45		(3-クロロフェニル)- (3- $\alpha$ -チル- $\beta$ -メリゾン-3-イル)-メタノン	252	7.85	7	6.52
46		(3-シクロプロパンメチル- $\beta$ -メチル- $\beta$ -メリゾン-3-イル)- (1H-インドール-5-イル)-メタノン	269	8.52	7.46	7.43

実施例	構造	名称	融点 /M+H	SERT	NET	DAT
47		(6-メキシ-ナフタレン-2-イル)-(3-ブロモ-2-メチル-ヒドロ-ヒドロキシ-3-イル)-メタノン	9.41	7.34	7.03	
48		((S)-3-ブロモ-2-メチルヒドロ-ヒドロキシ-3-イル)-(7-フルオロ-1H-イント-アル-5-イル)-メタノン	9.09	8.9	8.43	10
49		(3-ブロモ-2-メチルヒドロ-ヒドロキシ-3-イル)-キノリン-6-イル-メタノン	9.38	6.21	5.72	
50		(3-ブロモ-2-メチルヒドロ-ヒドロキシ-3-イル)-(1,2,3,4-テトラヒドロ-キノリン-6-イル)-メタノン	8.4	6.44	5.25	20
51		((R)-3-ブロモ-2-メチルヒドロ-ヒドロキシ-3-イル)-(7-フルオロ-1H-イント-アル-5-イル)-メタノン	7.78	7.67	6.88	
52		(4-ヘンゼンジル-ヒドロ-ヒドロキシ-4-イル)-(1H-イント-アル-5-イル)-メタノン	8.09	6.98	8.02	30
53		(4-ヘンゼンジル-ヒドロ-ヒドロキシ-4-イル)-フェニル-メタノン	6.76	5.32	5.95	
54		(4-ヘンゼンジル-ヒドロ-ヒドロキシ-4-イル)-(1H-イント-アル-5-イル)-メタノン	7.88	6.41	7.1	40

実施例	構造	名称	融点 /M+H	SERT	NET	DAT
55		(1 <i>H</i> -イントール-5-イル)-[4-(3-メトキ-ヘンゼンジル)-ビペリジン-4-イル]-メタノン	8.41	6.93	8	
56		(4-ヘンゼンジル-ビペリジン-4-イル)- (1-メチル-1 <i>H</i> -イントール-5-イル)-メタノン	8.52	6.21	7.45	10
57		4-(3-フルオロ-ヘンゼンジル)-ビペリジン-4-イル]- (1 <i>H</i> -イントール-5-イル)-メタノン	8.09	7.06	8.14	
58		[4-(2-フルオロ-ヘンゼンジル)-ビペリジン-4-イル]- (1 <i>H</i> -イントール-5-イル)-メタノン	7.93	6.85	8.04	20
59		(1 <i>H</i> -イントール-5-イル)-[4-(4-メトキ-ヘンゼンジル)- ビペリジン-4-イル]-メタノン	7.97	6.3	7.84	
60		(1 <i>H</i> -イントール-5-イル)-[4-(4-エチル- ヘンゼンジル-ビペリジン-4-イル)-メタノン	8.99	7.82	8.05	30
61		[4-(4-フルオロ-ヘンゼンジル)-ビペリジン-4-イル]- (1 <i>H</i> -イントール-5-イル)-メタノン	7.5	6.12	7.03	40

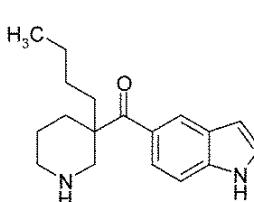
実施例 構造 名称 融点 /M+H SERT NET DAT

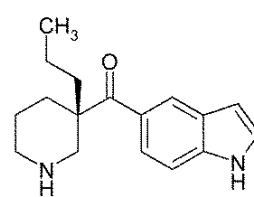
62		[4-(3,4-ジフルオロ-ヘンジル)-ビ <sup>°</sup> ヘリジン-4-イル]- <i>(1H-イント-ル-5-イル)-メタノン</i>	7.34	6.11	6.9
63		[4-(3,4-ジクロロ-ヘンジル)-ビ <sup>°</sup> ヘリジン-4-イル]- <i>(1H-イント-ル-5-イル)-メタノン</i>	7.51	6.37	7.1
64		(4-ヘンジル-ビ <sup>°</sup> ヘリジン-4-イル)- <i>(7-フルオロ-1H-イント-ル-5-イル)-メタノン</i>	8.05	7.07	8.09
65		(4-ヘンジル-ビ <sup>°</sup> ヘリジン-4-イル)- <i>(7-クロロ-1H-イント-ル-5-イル)-メタノン</i>	8.02	7.16	7.44
66		(1-メチル-1H-イント-ル-5-イル)- <i>(4-ブチル-ビ<sup>°</sup>ヘリジン-4-イル)-メタノン</i>	9.18	6.34	7.11
67		(4-ブチル-ビ <sup>°</sup> ヘリジン-4-イル)- <i>(1H-イント-ル-5-イル)-メタノン</i>	130.6	8.78	7.98
68		(4-シクロプロピルメチル-ビ <sup>°</sup> ヘリジン-4-イル)- <i>(1H-イント-ル-5-イル)-メタノン</i>	169.4	8.93	7.59
			170.2		8.12
					40

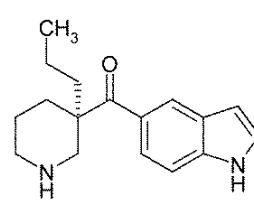
## 実施例 構造

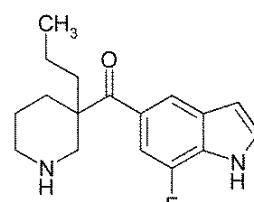
	名称	融点 /M+H	SERT	NET	DAT
69		6.43	6.19	6.95	
	(1 <i>H</i> -イントール-5-イル)-(1-メチル-4-フロロビュロヒドリゾン-4-イル)-メタノン	285			
70		7.93	7.55	7.16	10
	(3-ヘンジル-ビュロヒドリゾン-3-イル)-(1 <i>H</i> -イントール-5-イル)-メタノン	319			
71		7.47	6.78		
	(1 <i>H</i> -イントール-5-イル)-[3-(4-メトキシ-4-メチルフェニル)-ビュロヒドリゾン-3-イル]-メタノン	349			
72		8.13	8.14	7.19	20
	(1 <i>H</i> -イントール-5-イル)-(3-フロロビュロヒドリゾン-3-イル)-メタノン	132.0-137.0			
73		8.08	7.39	7.04	
	((S)-3-ヘンジル-ビュロヒドリゾン-3-イル)-(1 <i>H</i> -イントール-5-イル)-メタノン	319			
74		5.92	6.93	6.24	30
	((R)-3-ヘンジル-ビュロヒドリゾン-3-イル)-(1 <i>H</i> -イントール-5-イル)-メタノン	319			
75		7.56	7.07	6.98	
	[3-(3-フルオロ-ヘンジル)-ビュロヒドリゾン-3-イル]- (1 <i>H</i> -イントール-5-イル)-メタノン	337			
					40

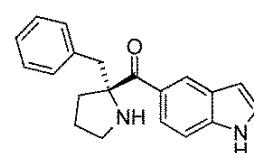
実施例	構造	名称	融点 /M+H	SERT	NET	DAT
-----	----	----	------------	------	-----	-----

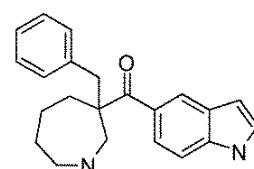
76   
(3-エチル-2-ヒドロ-3-オキソ-1-フェニルプロピル)-  
(1H-インド-5-イル)-メタノン  
166.8-  
170.8

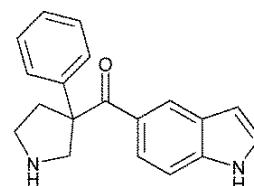
77   
(1H-インド-5-イル)-((S)-3-  
エチル-2-ヒドロ-3-オキソ-1-フェニルプロピル)-  
メタノン  
115.0-  
117.0

78   
(1H-インド-5-イル)-((R)-3-  
エチル-2-ヒドロ-3-オキソ-1-フェニルプロピル)-  
メタノン  
271

79   
(7-フルオロ-1H-インド-5-イル)-  
(3-エチル-2-ヒドロ-3-オキソ-1-フェニルプロピル)-  
メタノン  
289

80   
(2-アミノシクロペントメチル)-  
(1H-インド-5-イル)-メタノン  
405

81   
(3-アミノシクロヘキシメチル)-  
(1H-インド-5-イル)-メタノン  
333

82   
(1H-インド-5-イル)-(3-フェニル-  
プロピル)-メタノン  
291

10

20

30

40

実施例	構造	名称	融点 /M+H	SERT	NET	DAT		
83		(1H-インドール-5-イル)-(4-フェニル-2-ピペリジン-4-イル)-メタノン	7.13	8.54	7.0			
84		(3-ヘンジル-2-ピリジン-3-イル)-(1H-ビロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)-メタノン	7.63	6.8	6.53		10	
85		(3-ブチル-2-ピリジン-3-イル)-(1H-ビロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)-メタノン	8.02	7.09	6.79			
86		(3-ヘンジル-アセチル-2-ピリジン-3-イル)-(1H-インドール-5-イル)-メタノン		6.08	6.8		20	
87		(1H-インドール-5-イル)-(3-メキシ-2-ピリジン-3-イル)-メタノン	59.1- 61.0	7.66	6.79	6.71		
88		(3-エトキシメチル-2-ピリジン-3-イル)-(1H-インドール-5-イル)-メタノン	98.6- 99.6	8.28	7.64	7.37		30
89		(7-フルオロ-1H-インドール-5-イル)-(3-イソブチル-2-ピリジン-3-イル)-メタノン	154.5- 155.4					40
90		(3-エトキシ-2-ピリジン-3-イル)-(1H-インドール-5-イル)-メタノン	259					

実施例	構造	名称	融点 /M+H	SERT	NET	DAT	
91		(3-エキシメチル-ヒペリジン-3-イル)-N-(7-フルオロ-1H-イントール-5-イル)-メタノン	7.58	7.93	7.11		
92		(7-フルオロ-1H-イントール-5-イル)- (3-エキシメチル-ヒペリジン-3-イル)- メタノンメタノン	7.7	7.72	6.56	10	
93		(1H-イントール-3-イル)-(3-フロロヒペリジン-3-イル)-メタノン	257				
94		(3,4-ジクロロフェニル)-(2-フロロヒペリジン-2-イル)-メタノン	300	6.82	6.38	7.32	20
95		[3-(3,3-ジメチルブチル)-ヒペリジン-3-イル]-N-(1H-イントール-5-イル)-メタノン	299	8.85	8.74	8.84	
96		[3-(2-シクロプロピロヒペリジン-2-イル)-ヒペリジン-3-イル]-N-(1H-イントール-5-イル)-メタノン	283	8.72	8.48	8.72	30
97		(1H-イントール-5-イル)-((S)-3-ブロヒペリジン-3-イル)-メタノン	257	8.66	8	7.85	40
98		(3-フロロヒペリジン-3-イル)-N-(1H-イントール-5-イル)-メタノン	269	8.92	5.82	5.71	

実施例	構造	名称	融点 /M+H	SERT	NET	DAT
99		(1 <i>H</i> -イントール-5-イル)-((R)-3- プロピル-ビ-ロリジン-3-イル)-メタノン	257	7.84	7.11	7.04
100		(3,4-ジクロロフェニル)-3-エトキシ- 2-オキソブチル-ビ-ロリジン-3-イル)-メタノン	303	8.96	7.49	7.27
101		(7-クロロ-1 <i>H</i> -イントール-5-イル)- (3-フッ素-2-オキソブチル-ビ-ロリジン-3-イル)-メタノン	291	8.52	8.84	7.49
102		(1 <i>H</i> -イントール-5-イル)-[3- (3,3,3-トリフルオロ-3-ヒドロロリジン-3-イル)-メタノン	311	8.8	8.1	7.78
103		(4-クロロ-3-メトキシフェニル)-3-フッ素- 2-オキソブチル-ビ-ロリジン-3-イル)-メタノン	282	9.32	7	6.02
104		N-[2-クロロ-4-(3-フッ素-2-オキソブチル-ビ-ロリジン-3-カルボニル)-3-カルボニル]アセトアミド	309	7.64	5.76	5.92
105		(3-エトキシメチル-ビ-ロリジン-3-イル)- (7-フルオロ-1 <i>H</i> -イントール-5-イル)-メタノン	162.5- 163.0	8.54	7.74	7.1
106		(3-クロロ-4-メトキシフェニル)-3-フッ素- 2-オキソブチル-ビ-ロリジン-3-イル)-メタノン	282	9.04	6.32	5.73

実施例	構造	名称	融点 /M+H	SERT	NET	DAT
107		(3,4-ジクロロフェニル)-((S)-3-プロピル-ヒドロジン-3-イル)-メタノン	9.41	7.73	7.54	

108		(3,4-ジクロロフェニル)-((R)-3-プロピル-ヒドロジン-3-イル)-メタノン	7.25	6.28	6.32	10
109		(4-クロロ-3-フルオロフェニル)-((3-プロピル-ヒドロジン-3-イル)-メタノン	8.62	7.14	6.56	
110		(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-((3-プロピル-ヒドロジン-3-イル)-メタノン	8.14	6.64	6.47	20
111		(3,5-ジクロロフェニル)-((3-プロピル-ヒドロジン-3-イル)-メタノン	7.74	7.6		
112		(3,4-ジフルオロフェニル)-((3-プロピル-ヒドロジン-3-イル)-メタノン	7.88	6		30
113		(3,4-ジクロロフェニル)-((3-イソブチル-ヒドロジン-3-イル)-メタノン	9.26	8.11	7.51	
114		(3-ブチル-ヒドロジン-3-イル)-((3,4-ジクロロフェニル)-メタノン	8.96	8.1	7.76	40

実施例	構造	名称	融点 /M+H	SERT	NET	DAT
115		(4-クロロ-フェニル)-(3-フ <sup>3</sup> ムビ <sup>2</sup> ル-ヒ <sup>1</sup> ロリジン-3-イル)-メタノン	252	8.16	6.82	6.31
116		(3-クロロ-4-メチルフェニル)-(3-フ <sup>3</sup> ム ビ <sup>2</sup> ル-ヒ <sup>1</sup> ロリジン-3-イル)-メタノン	266	9	7.24	6.96
117		(3-フ <sup>3</sup> ムビ <sup>2</sup> ル-ヒ <sup>1</sup> ロリジン-3-イル)- (7-トリフルオロメチル-1H-インド-5-イル)-メタノン	325	7.4	7.6	5.75
118		(4-クロロ-3-メチルフェニル)-(3-フ <sup>3</sup> ム ビ <sup>2</sup> ル-ヒ <sup>1</sup> ロリジン-3-イル)-メタノン	266	8.96	7.44	6.9
119		(3-フ <sup>3</sup> ムビ <sup>2</sup> ル-ヒ <sup>1</sup> ロリジン-3-イル)- (4-トリフルオロメトキシフェニル)-メタノン	302	8.43		5.27
120		(4-クロロ-3-トリフルオロメチルフェニル)- (3-フ <sup>3</sup> ムビ <sup>2</sup> ル-ヒ <sup>1</sup> ロリジン-3-イル)-メ タノン	320	9.03	6.25	5.91
121		(3-フ <sup>3</sup> ムビ <sup>2</sup> ル-ヒ <sup>1</sup> ロリジン-3-イル)- (3,4,5-トリフルオロフェニル)-メタノン	172.0- 173.5	7.2	6.18	
122		(3,4-ジクロロ-5-フルオロフェニル)- (3-フ <sup>3</sup> ムビ <sup>2</sup> ル-ヒ <sup>1</sup> ロリジン-3-イル)-メ タノン	305	8.79	7.13	7.46

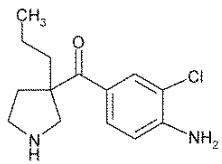
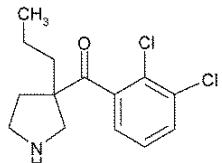
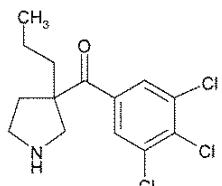
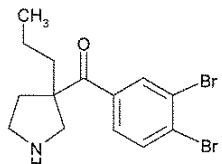
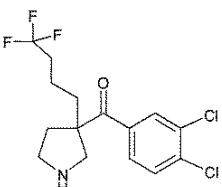
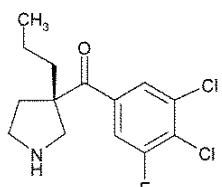
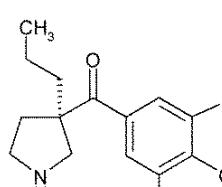
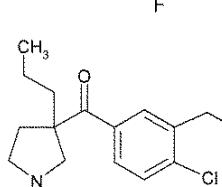
10

20

30

40

実施例	構造	名称	融点 /M+H	SERT	NET	DAT
123		(3-エタノカルボニルメチル-ヒドロキシ-3-イル)-(7-フルオロ-1H-インド-5-イル)-メタノン	8.09	6.5	6.34	
124		(4-ブロモ-3-クロロ-フェニル)-(3-フローブロヒドロキシ-3-イル)-メタノン	9.4	7.71	7.83	10
125		(4-フェニキシ-フェニル)-(3-フローブロヒドロキシ-3-イル)-メタノン	7.5	6.08	6.1	
126		(4-クロロ-3-イソブロモキシフェニル)-(3-フローブロヒドロキシ-3-イル)-メタノン	8.84	6.28	5.32	20
127		(6-フルオロ-1H-インド-5-イル)-(3-フローブロヒドロキシ-3-イル)-メタノン	8.32	8.46	7.08	
128		[3-(2-シクロヘキシル-エチル)-ヒドロキシ-3-イル]-[3,4-ジクロロ-フェニル]-メタノン	8.42	7.24	7.66	30
129		[3-(4-フルオロフェノキシ)-フェニル]-[3-フローブロヒドロキシ-3-イル]-メタノン	7.53	7.08	6.82	
130		(3,4-ジクロロ-フェニル)-[3-(3,4-ジメチル-ブチル)-ヒドロキシ-3-イル]-メタノン	8.58	8.17	8.16	40

実施例	構造	名称	融点 /M+H	SERT	NET	DAT
131		(4-アミノ-3-クロロフェニル)-(3-ブロモ-2-クロロ-3-イソブチル-2-ヒドロ-2-メチル-3-オキソ-3-イソブチル)-メタノン	81.0- 82.0	8.4	7.24	6.86
132		(2,3-ジクロロフェニル)-(3-ブロモ-2-クロロ-3-イソブチル-2-ヒドロ-2-メチル-3-オキソ-3-イソブチル)-メタノン	287	8.78	7.74	6.83
133		(3-ブロモ-2-クロロ-3-イソブチル-2-ヒドロ-2-メチル-3-オキソ-3-イソブチル)-(3,4,5-トリクロロフェニル)-メタノン	174.0- 175.0	8.97	7.48	6.4
134		(3,4-ジブロモフェニル)-(3-ブロモ-2-クロロ-3-イソブチル-2-ヒドロ-2-メチル-3-オキソ-3-イソブチル)-メタノン	82.5- 83.0	9.18	7.82	7.64
135		(3,4-ジクロロフェニル)-[3-(4,4,4-トリフルオロブチル)-2-ヒドロ-2-メチル-3-イソブチル]-メタノン	355	8.91	8.14	7.1
136		(3,4-ジクロロ-5-フルオロフェニル)-[(S)-3-ブロモ-2-ヒドロ-2-メチル-3-イソブチル]-メタノン	149.5- 150.5	8.96	7.7	7.37
137		(3,4-ジクロロ-5-フルオロフェニル)-[(R)-3-ブロモ-2-ヒドロ-2-メチル-3-イソブチル]-メタノン	305	7.58	6.27	6.36
138		(4-クロロ-3-エチルフェニル)-(3-ブロモ-2-クロロ-3-イソブチル-2-ヒドロ-2-メチル-3-オキソ-3-イソブチル)-メタノン	280	8.77	6.95	

10

20

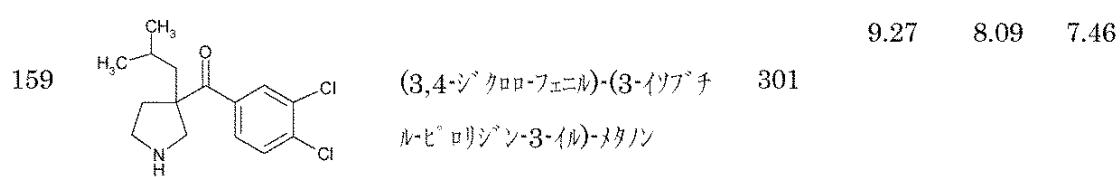
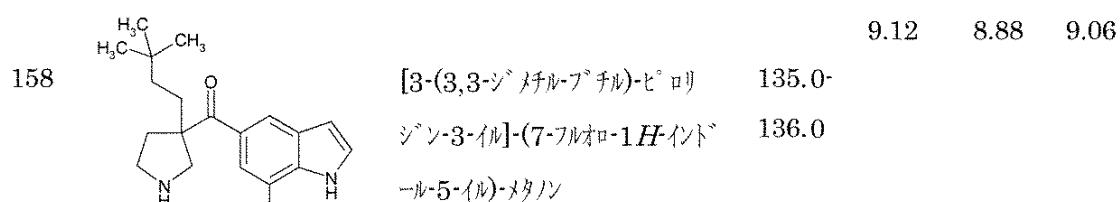
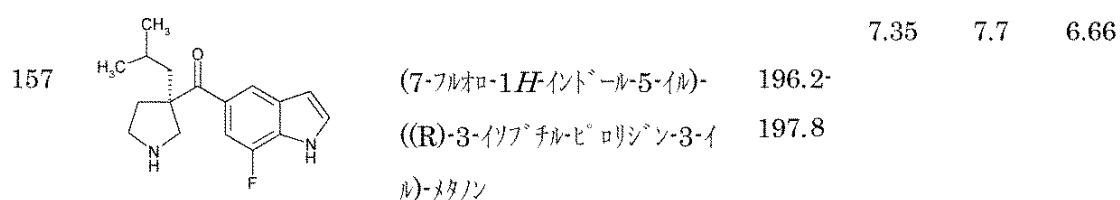
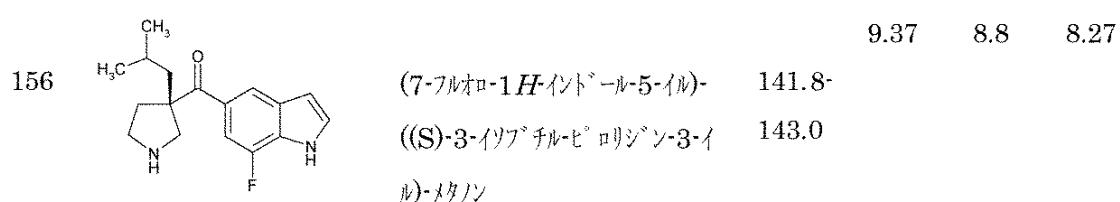
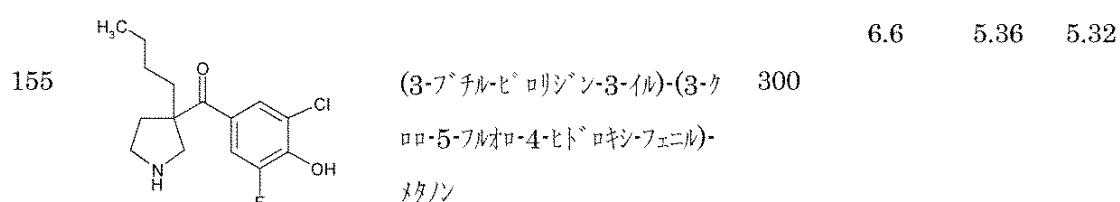
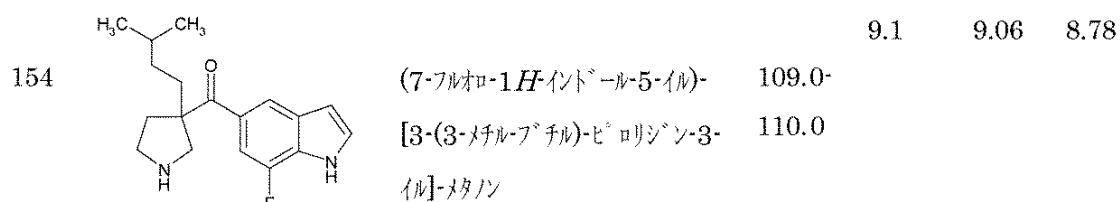
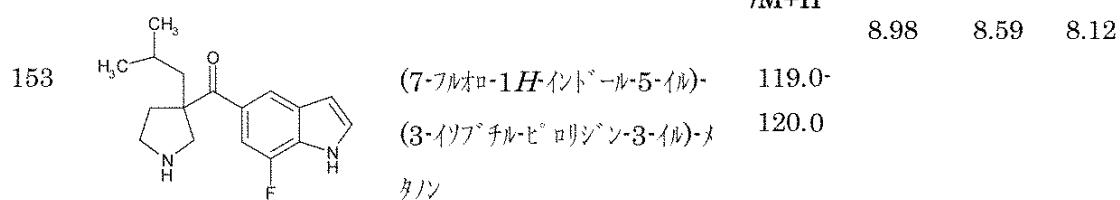
30

40

実施例	構造	名称	融点 /M+H	SERT	NET	DAT
139		(3-ブロモ-4-クロロフェニル)-(3-ブロモ-4-クロロフェニル)-ビニル-ビニルロジン-3-イル-メタノン	9.21	7.52	7.32	
140		(3-シクロプロピルビニルメチルビニルロジン-3-イル)-(3,4-ジクロロフェニル)-メタノン	8.98	7.59	7.12	10
141		(3,4-ジクロロフェニル)-[3-(テトラヒドロ-2-オキソ-4-イルメチル)-ビニルロジン-3-イル]-メタノン	8.96	8.04	7.56	
142		(4-ブロモ-3-メチルフェニル)-(3-ブロモ-4-ブロモフェニル)-ビニルビニルロジン-3-イル-メタノン	9.06	7.47	6.72	20
143		(7-フルオロ-1H-イントール-5-イル)-((S)-3-ブロビニルビニルロジン-3-イル)-メタノン	8.76	8.72	7.8	
144		(4-アミノ-3-クロロ-5-フルオロフェニル)-(3-ブロビニルビニルロジン-3-イル)-メタノン	7.6	8.07	7.62	30
145		(7-フルオロ-1H-イントール-5-イル)-((R)-3-ブロビニルビニルロジン-3-イル)-メタノン	7.73	7.52	6.61	40

実施例	構造	名称	融点 /M+H	SERT	NET	DAT
146		(4-ブロモ-3-クロロ-5-フルオロ-フェニル)-(3-ブロモ-4-フルオロ-5-フルオロ-フェニル)-3-イソブチル-1-メタノン	9.08	7.55	7.38	
147		(3-ブチル-7-フルオロ-4-フルオロ-5-フルオロ-フェニル)-3-イソブチル-1-メタノン	8.86	7.87	7.58	10
148		((R)-3-ブチル-7-フルオロ-4-フルオロ-5-フルオロ-フェニル)-3-イソブチル-1-メタノン	7.5	6.76	6.85	
149		((S)-3-ブチル-7-フルオロ-4-フルオロ-5-フルオロ-フェニル)-3-イソブチル-1-メタノン	9.1	8.16	7.82	20
150		((S)-3-ブチル-7-フルオロ-4-フルオロ-5-フルオロ-フェニル)-3-イソブチル-1-メタノン	9.41	8.58	8.02	
151		((R)-3-ブチル-7-フルオロ-4-フルオロ-5-フルオロ-フェニル)-3-イソブチル-1-メタノン	7.5	7	6.61	
152		(3,4-ジフルオロ-2-ヒドロキシフェニル)-(3-ブロモ-4-フルオロ-5-フルオロ-フェニル)-3-イソブチル-1-メタノン	7.79	6.97	5.77	40
			180.0	181.0		

実施例 構造 名称 融点 /M+H SERT NET DAT



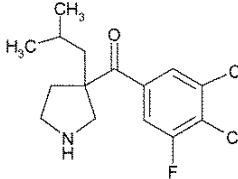
10

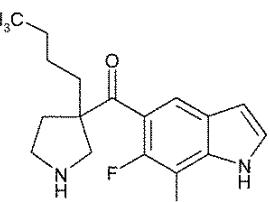
20

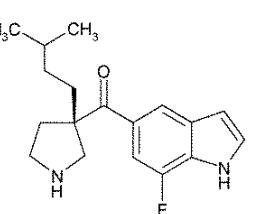
30

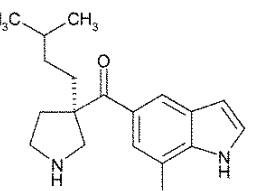
40

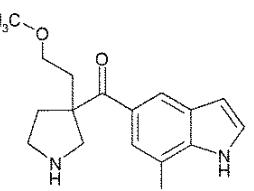
実施例	構造	名称	融点 /M+H	SERT	NET	DAT
-----	----	----	------------	------	-----	-----

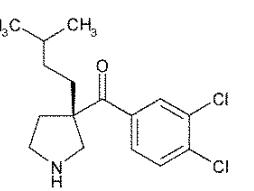
160   
(3,4-ジクロロ-5-フルオロ-フェニル)-  
(3-イソブチル-ヒドロジン-3-イル)-メタノン

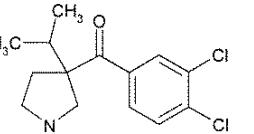
161   
(3-ブチル-ヒドロジン-3-イル)-  
(6,7-ジフルオロ-1H-インド-5-イル)-メタノン

162   
(7-フルオロ-1H-インド-5-イル)-  
[(S)-3-(3-メチルブチル)-ヒドロジン-3-イル]-メタノン

163   
(7-フルオロ-1H-インド-5-イル)-  
[(R)-3-(3-メチルブチル)-ヒドロジン-3-イル]-メタノン

164   
(7-フルオロ-1H-インド-5-イル)-  
[3-(2-メトキシエチル)-ヒドロジン-3-イル]-メタノン

165   
(3,4-ジクロロフェニル)-  
[(S)-3-(3-メチルブチル)-ヒドロジン-3-イル]-メタノン

166   
(3,4-ジクロロフェニル)-(3-イソブチルヒドロジン-3-イル)-メタノン

10

20

30

40

実施例	構造	名称	融点 /M+H	SERT	NET	DAT
167		((S)-3-フлуオロ-1H-インド-5-イル)- (6,7-ジフлуオロ-1H-インド-5-イル)-メタノン	9.12	9.62	7.68	

168		((R)-3-フлуオロ-1H-インド-5-イル)- (6,7-ジフлуオロ-1H-インド-5-イル)-メタノン	7.64	6.63	6.24	10
-----	--	---	------	------	------	----

169		(7-フлуオロ-1H-インド-5-イル)- {3-[2-(1-メチルシクロペニル)-3-オキソ-3-((S)-3-メチルブチル)-2-メチルプロパノイル]プロパノイル}-メタノン	9.06	8.91	8.75	20
-----	--	---	------	------	------	----

170		[(S)-3-(3,3-ジメチルブチル)-2-メチルプロパノイル]- [7-フлуオロ-1H-インド-5-イル]- [3-(3-メチルブチル)-2-メチルプロパノイル]-メタノン	9.32	8.93	9.21	20
-----	--	---	------	------	------	----

171		[(R)-3-(3,3-ジメチルブチル)-2-メチルプロパノイル]- [7-フлуオロ-1H-インド-5-イル]- [3-(3-メチルブチル)-2-メチルプロパノイル]-メタノン	7.2	7.76	7.16	30
-----	--	---	-----	------	------	----

172		(3,4-ジクロロフェニル)-[(S)-3- (3,3-ジメチルブチル)-2-メチルプロパノイル]- [3-(3-メチルブチル)-2-メチルプロパノイル]-メタノン	8.96	8.39	8.44	40
-----	--	--	------	------	------	----

173		(3,4-ジクロロフェニル)-[(R)-3- (3,3-ジメチルブチル)-2-メチルプロパノイル]- [3-(3-メチルブチル)-2-メチルプロパノイル]-メタノン	7.37	7.42	6.99	40
-----	--	--	------	------	------	----

実施例	構造	名称	融点 /M+H	SERT	NET	DAT
174		(3,4-ジクロロフェニル)-((S)-3-イソブチル-ビニルシソ-3-イル)-メタノン	9.52	8.17	7.85	

175		(3,4-ジクロロ-5-フルオロフェニル)- [3-(3-メチルブチル)-ビニルシソ-3- イル]-メタノン	8.58	8.08	7.84	10
176		(3,4-ジクロロフェニル)-((R)-3-イソブチル- ビニルシソ-3-イル)-メタノン	7.58	6.99	6.78	

177		(3,4-ジクロロ-5-フルオロフェニル)- [3-(3,3-ジメチルブチル)-ビニル シソ-3-イル]-メタノン	8.4	7.98	7.98	20
-----	--	---	-----	------	------	----

178		(3,4-ジクロロフェニル)-[(R)-3-(3- メチルブチル)-ビニルシソ-3-イル]- メタノン	7.09	7.01	6.28	
-----	--	---	------	------	------	--

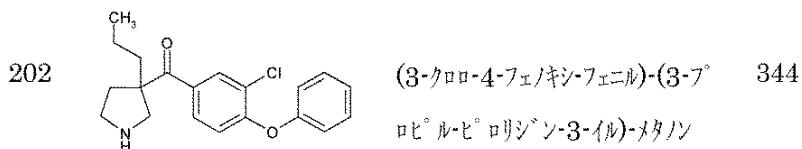
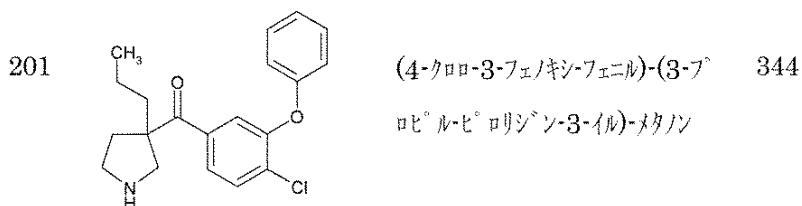
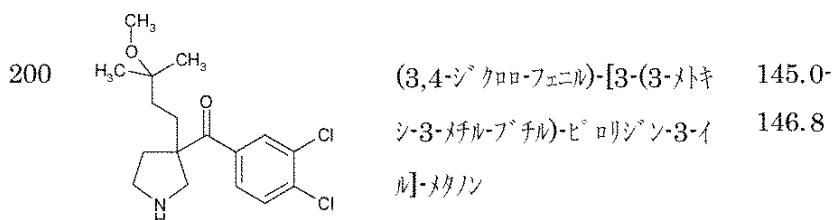
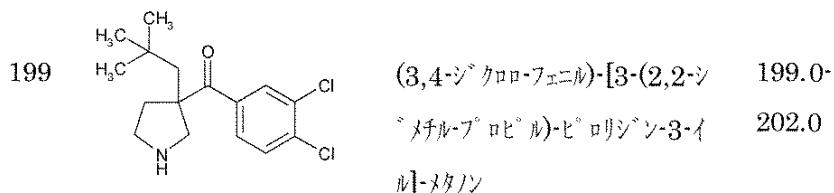
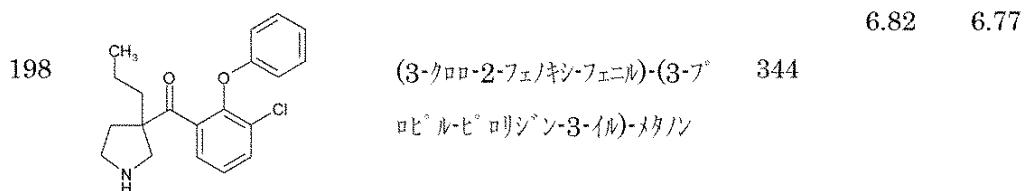
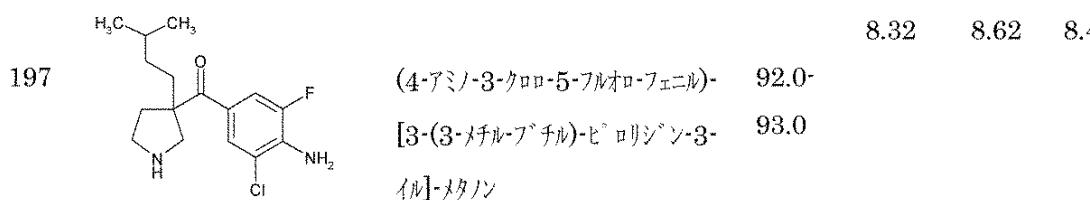
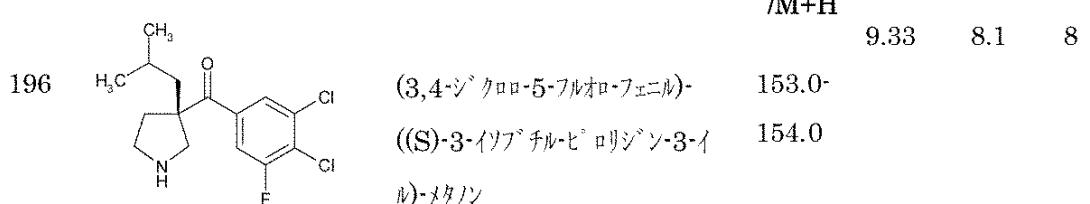
179		(3,4-ジクロロ-5-フルオロフェニル)- [(R)-3-(3-メチルブチル)-ビニル シソ-3-イル]-メタノン	6.86	6.6	6.31	
-----	--	--	------	-----	------	--

180		(3,4-ジクロロ-5-フルオロフェニル)- [(S)-3-(3-メチルブチル)-ビニル シソ-3-イル]-メタノン	8.96	8.32	8.21	40
-----	--	--	------	------	------	----

実施例	構造	名称	融点 /M+H	SERT	NET	DAT	
181		(3-シクロプロピル-2-メチル-2-オキソ-1 <i>H</i> -インド-5-イル)-5-フルオロ-ベンゾイク酸	8.41	7.63	7.2		
182		(3,4-ジクロロ-フェニル)-[3-(2-エキシ-2-オキソ-1 <i>H</i> -インド-5-イル)-5-chlロ-ブチル]-メタノン	8.08	7.24	6.43		10
183		(7-フルオロ-1 <i>H</i> -インド-5-イル)-[3-(7-フルオロ-1 <i>H</i> -インド-5-イル)-5-chlロ-2-chlロ-ブチル]-メタノン	8.51	8	7.85		
184		(3,4-ジクロロ-フェニル)-{3-[2-(1-メチル-1-シクロプロピル-2-メチルプロピル)-2-オキソ-1 <i>H</i> -インド-5-イル]-メタノン	8.78	8.22	8.1		20
185		(3,4-ジクロロ-5-フルオロ-フェニル)-[(R)-3-(3,3-ジメチル-ブチル)-2-オキソ-1 <i>H</i> -インド-5-イル]-メタノン	7.16	6.82	6.66		
186		(3,4-ジクロロ-5-フルオロ-フェニル)-[(S)-3-(3,3-ジメチル-ブチル)-2-オキソ-1 <i>H</i> -インド-5-イル]-メタノン	8.78	8.32	8.36		30
187		[3-(3,3-ジメチル-ブチル)-2-オキソ-1 <i>H</i> -インダゾリジン-5-イル]-1 <i>H</i> -インダゾリジン-5-イル-メタノン	9.2	8.18	8.14		40

実施例	構造	名称	融点 /M+H	SERT	NET	DAT
188		(4-アミノ-3-クロロ-5-フルオロ-フェニル)-[3-(3,3-ジメチルブチル)-ヒドロシジン-3-イル]-メタノン	8.46	8.74	8.66	
189		(4-アミノ-3-クロロ-5-フルオロ-フェニル)-[3-(イソプロピルヒドロシジン-3-イル)-メタノン	8.03	8.29	7.92	10
190		(3,4-ジクロロ-5-フルオロ-フェニル)-[3-(テトラヒドロヒドロシジン-4-イルメチル)-ヒドロシジン-3-イル]-メタノン	8.47	7.44	7.17	
191		(4-アミノ-3-クロロ-フェニル)-[3-(3,3-ジメチルブチル)-ヒドロシジン-3-イル]-メタノン	9	8.28	8.47	20
192		(4-アミノ-3-クロロ-フェニル)-(3-イソプロピルヒドロシジン-3-イル)-メタノン	8.88	7.68	7.37	
193		(3,4-ジクロロ-フェニル)-(3-ヒドロ-1-イソチルヒドロシジン-3-イル)-メタノン	8.19	7.03	6.49	30
194		(3-シクロヘキソニルヒドロシジン-3-イル)-(3,4-ジクロロ-フェニル)-メタノン	9.07	7.54	7.28	
195		(4-アミノ-3-クロロ-フェニル)-[3-(3-シクロヘキソニルヒドロシジン-3-イル)-メタノン	8.94	8.36	8.25	40

実施例 構造 名称 融点 /M+H SERT NET DAT



10

20

30

40



実施例	構造	名称	融点 /M+H	SERT	NET	DAT
210		(2-エチル-2H-クロメン-3-イル)- (3,4-ジクロロフェニル)-メタノン	8.8	8.16	8.2	

211		(3,4-ジクロロフェニル)- (2-エトキシメチル-2H-クロメン-2-イル)-メタノン	8.33	7.3	7.64	10
-----	--	--	------	-----	------	----

212		(2-エチル-2H-クロメン-2-イル)- (1H-インダゾール-5-イル)-メタノン	>300	8.24	8.15	8.28
-----	--	--	------	------	------	------

213		(3,4-ジクロロフェニル)-[2-(3,3-ジフルオロアリル)-2H-クロメン-2-イル]- メタノン	7.98	7.1	7.12	20
-----	--	---	------	-----	------	----

214		(3,4-ジクロロフェニル)-((2R,4R)- 4-ヒドロエチル-2-エチル-2H-クロメン-2-イル)- メタノン	7.56	6.51	7.09
-----	--	---	------	------	------

215		(3,4-ジクロロフェニル)-((2S,4R)- 4-ヒドロエチル-2-エチル-2H-クロメン-2-イル)- メタノン	6.54	6.7	6.49	30
-----	--	---	------	-----	------	----

216		(7-フルオロ-1H-インドール-5-イル)- (2-エチル-2H-クロメン-2-イル)-メタノン	8.2	8.68	8.44	40
-----	--	--	-----	------	------	----

実施例	構造	名称	融点 /M+H	SERT	NET	DAT	
217		(3,4-ジクロロフェニル)-(5,5-ジメチル-2-ブチル-ルビルロリジン-2-イル)-メタノン (3,4-ジクロロフェニル)-(5,5-ジメチル-2-ブチル-ルビルロリジン-2-イル)-メタノン	6.59	6.24	7.14		
218		(4-アミノ-3-クロロフェニル)-(2-ブチルビルロリジン-2-イル)-メタノン	8.7	8.1	8.2		10
219		(1H-インダゾール-5-イル)-(2-ブチルビルロリジン-2-イル)-メタノン (1H-インダゾール-5-イル)-(2-ブチルビルロリジン-2-イル)-メタノン	8.17	7.74	7.79		
220		(4-アミノ-3-クロロフェニル)-(2-ブチルビルロリジン-2-イル)-メタノン	8.98	8.62	8.58		20
221		(1H-インダゾール-5-イル)-(2-イソブチルビルロリジン-2-イル)-メタノン	7.98	7.79	7.82		
222		(3,4-ジクロロフェニル)-((S)-4-ブチル-2-ブチルビルロリジン-2-イル)-メタノン	5.97	5.84	6.6		30
223		(1H-インダゾール-5-イル)-(2-ブチルビルロリジン-2-イル)-メタノン	8.69	8.45	8.61		
224		(3,4-ジクロロフェニル)-((R)-4-ブチル-2-ブチルビルロリジン-2-イル)-メタノン	5.97	5.81	6.38		40

実施例	構造	名称	融点 /M+H	SERT	NET	DAT	
225		(3,4-ジクロロフェニル)-(4,4-ジメチル-2-ブチル-2-ヒドロシジン-2-イル)-メタノン	5.97	5.81	6.29		
226		(1H-イントリゾール-5-イル)-(2-イソブチル-2-ヒドロシジン-2-イル)-メタノン	8.25	7.88	7.85	10	
227		(2-シクロプロピルメチル-2-ヒドロシジン-2-イル)-(1H-イントリゾール-5-イル)-メタノン	7.94	7.34	7.6		
228		(3,4-ジクロロフェニル)-((R)-4-ヒドロ-2-ヒドロシジン-2-イル)-メタノン	6.35	6.36		20	
229		5-(3,4-ジクロロフェニル)-3-ヒドロシジン-3-オール	5.37	6.08			
230		(4-アミノ-3-クロロフェニル)-(2-イソブチル-2-ヒドロシジン-2-イル)-メタノン	9.13	8.26	8.3	30	
231		(1H-イントリゾール-5-イル)-(2-ブチル-2-ヒドロシジン-2-イル)-メタノン	7.77	7.88	7.89		
			258				40

実施例	構造	名称	融点 /M+H	SERT	NET	DAT
232		(1H-インダゾール-5-イル)-((S)-2-アミノビニル-2-ヒドロシジン-2-イル)-メタノン	6.39	6.7	6.5	
233		(4-アミノ-3-クロロフェニル)-(2-シクロプロパン-2-アミノ-2-ヒドロシジン-2-イル)-メタノン	8.52	7.66	7.86	10
234		(3,4-ジクロロフェニル)-((S)-4-ヒドロキシ-2-アミノ-2-ヒドロシジン-2-イル)-メタノン	6.43	6.28	6.68	
235		(2-エトキシメチル-2-ヒドロシジン-2-イル)-((1H-インダゾール-5-イル)-メタノン	7.2	6.96	7.38	20
236		[2-(3,3-ジメチルブチル)-2-ヒドロシジン-2-イル]-((1H-インダゾール-5-イル)-メタノン	8.32	8.07	8.46	
237		(1H-インダゾール-5-イル)-[2-(3-メチルブチル)-2-ヒドロシジン-2-イル]-メタノン	8.5	8.62	8.59	
238		(4-アミノ-3-クロロフェニル)-[2-(3-メチルブチル)-2-ヒドロシジン-2-イル]-メタノン	8.72	8.66	8.63	40

実施例	構造	名称	融点 /M+H	SERT	NET	DAT
239		(4-アミノ-3-クロロ-フェニル)-(2-イソプロピルメチル-ビニルジソ-2-イル)-メタノン	8.58	8.21	8.28	

240		(4-アミノ-3-クロロ-5-フルオロ-フェニル)-(2-イソプロピルメチル-ビニルジソ-2-イル)-メタノン	6.38	6.38	6.46	10
-----	--	---	------	------	------	----

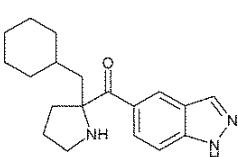
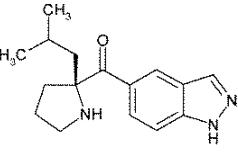
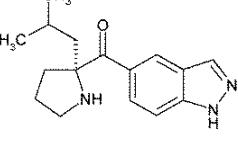
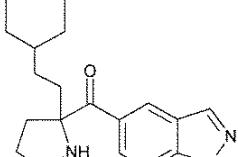
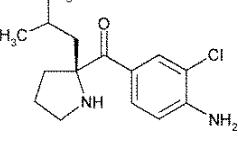
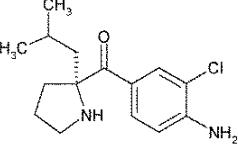
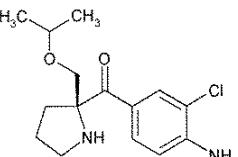
241		(4-アミノ-3-クロロ-フェニル)-(2-エトキシメチル-ビニルジソ-2-イル)-メタノン	7.88	7.82	7.6	
242		(4-アミノ-3-クロロ-フェニル)-[2-(3,3-ジメチルブチル)-ビニルジソ-2-イル]-メタノン	8.98	9.02	8.77	20

243		(1H-インダゾール-5-イル)-(2-チアソール-4-イルメチル-ビニルジソ-2-イル)-メタノン	7.34	6.68	6.62	
-----	--	--	------	------	------	--

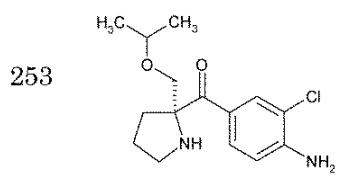
244		(2-シクロヘキシルメチル-ビニルジソ-2-イル)-(1H-インダゾール-5-イル)-メタノン	>300	7.82	7.86	30
-----	--	---	------	------	------	----

245		(2-シクロヘキシルメチル-ビニルジソ-2-イル)-(1H-インダゾール-5-イル)-メタノン	>300	8.18	8.32	
-----	--	---	------	------	------	--

実施例	構造	名称	融点 /M+H	SERT	NET	DAT
-----	----	----	------------	------	-----	-----

246		(2-シクロヘキシルメチル-ヒドロジン-2-イル)-1H-インダゾール-5-イル-メタノン	104.0-105.0	8.54	8	8.53
247		(1H-インダゾール-5-イル)-((S)-2-イソブチルヒドロジン-2-イル)-メタノン	272	8.63	8.1	8.05
248		(1H-インダゾール-5-イル)-((R)-2-イソブチルヒドロジン-2-イル)-メタノン	272	7.39	7.28	7.1
249		[2-(2-シクロヘキシル-エチル)-ヒドロジン-2-イル]-1H-インダゾール-5-イル-メタノン	326	20		
250		(4-アミノ-3-クロロフェニル)-((S)-2-イソブチルヒドロジン-2-イル)-メタノン	114.0-115.0	30		
251		(4-アミノ-3-クロロフェニル)-((R)-2-イソブチルヒドロジン-2-イル)-メタノン	114.0-115.0			
252		(4-アミノ-3-クロロフェニル)-((S)-2-イソブチルヒドロキシメチルヒドロジン-2-イル)-メタノン	297	40		

実施例	構造	名称	融点	SERT	NET	DAT
-----	----	----	----	------	-----	-----

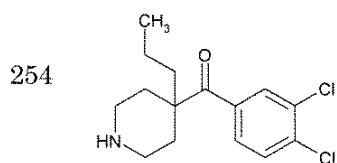


(4-アミノ-3-クロロ-フェニル)-((R)-2-イソブチル-2-ヒドロキシメチル-ヒドロキシ-2-イソブチル)-メタノン

融点 /M+H

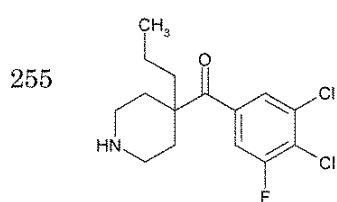
297

9.52 7.3 8.2



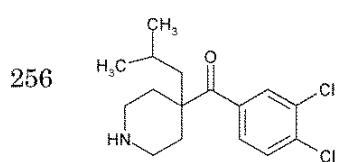
(3,4-ジクロロ-フェニル)-((4-ブチル-2-ヒドロキシ-2-ヒドロキシ-4-イソブチル)-メタノン

10



(3,4-ジクロロ-5-フルオロ-フェニル)-((4-ブチル-2-ヒドロキシ-2-ヒドロキシ-4-イソブチル)-メタノン

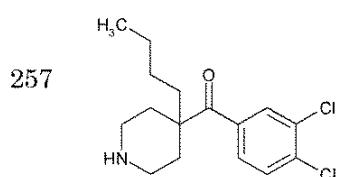
9.18 7.8 8.06



(3,4-ジクロロ-フェニル)-((4-イソブチル-2-ヒドロキシ-2-ヒドロキシ-4-イソブチル)-メタノン

20

9.27 7.41 8.18

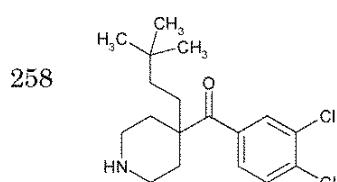


(4-ブチル-2-ヒドロキシ-2-ヒドロキシ-4-イソブチル)-メタノン

8.88 7.27 8.08

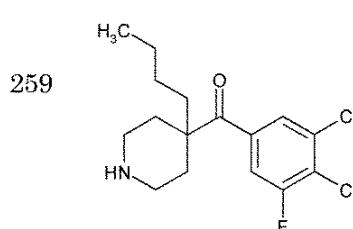
30

115.0- 116.0



(3,4-ジクロロ-フェニル)-[4-(3,3-ジメチル-ブチル)-2-ヒドロキシ-2-ヒドロキシ-4-イソブチル]-メタノン

8.06 7.14



(4-ブチル-2-ヒドロキシ-2-ヒドロキシ-4-イソブチル)-メタノン

8.8 7.57 8.18

40

141.0-

142.0

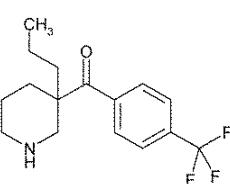
実施例	構造	名称	融点 /M+H	SERT	NET	DAT
260		(3,4-ジクロロ-5-フルオロ-フェニル)- [4-(3-メチル-ブチル)-ビペリジン- 4-イル]-メタノン	181.0- 182.0	8.3	7.46	7.9
261		(4-アミノ-3-クロロ-フェニル)-[4-(3-メチル-ブチル)-ビペリジン-4-イル]-メタノン	180.0- 181.0	8.42	7.56	8.38
262		(3,4-ジクロロ-5-フルオロ-フェニル)- [4-(3,3-ジメチル-ブチル)-ビペリジン-4-イル]-メタノン	205.0- 206.0	8.21	7.31	8.23
263		(4-アミノ-3-クロロ-5-フルオロ-フェニル)- (4-ブチル-ビペリジン-4-イル)-メタノン	184.0- 185.0	8.06	8.16	8.72
264		(4-アミノ-3-フルオロ-フェニル)-[4-(3,3-ジメチル-ブチル)-ビペリジン-4-イル]-メタノン	236.0- 237.0	8.05	7.41	8.48
265		(4-アミノ-3-クロロ-フェニル)-(4-ブチル-ビペリジン-4-イル)-メタノン	135.0- 136.0	8.58	7.42	8.01
266		(4-アミノ-3-クロロ-フェニル)-(4-イソブチル-ビペリジン-4-イル)-メタノン	159.0- 160.0	9.21	7.46	8.14

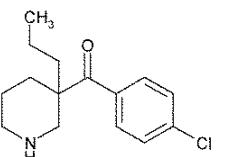
## 実施例 構造

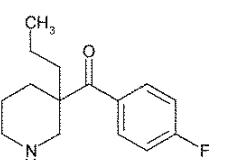
	名称	融点 /M+H	SERT	NET	DAT	
267	 (3,4-ジクロロ-5-フルオロ-フェニル)- (4-イソブチルヒドロキシソ-4-イル)- メタノン	9.24	7.66	8.3		
268	 (4-アミノ-3-クロロ-フェニル)-[4-(3,3- ジメチルブチル)-ヒドロキシソ-4-イル]- メタノン	8.32	7.58	8.62		10
269	 (4-アミノ-3-クロロ-フェニル)-(4-ブロヒドロキシソ-4-イル)- メタノン	8.84	7.28	7.7		
270	 (4-アミノ-3-クロロ-5-フルオロ-フェニル)- (4-イソブチルヒドロキシソ-4-イル)- メタノン	8.51	8.17	8.52		
271	 (3,4-ジクロロ-フェニル)-((1R,5S)- 3-ブロヒドロキシ-8-アザ-ヒドロキシ- [3.2.1]オクタ-3-イル)-メタノン	7.16	7.04	7.83		30
272	 (4-アミノ-3-クロロ-5-フルオロ-フェニル)- [4-(3,3-ジメチルブチル)-ヒドロキシソ-4-イル]- メタノン	341				
723	 (4-アミノ-3-クロロ-5-フルオロ-フェニル)- (4-ブロヒドロキシソ-4-イル)- メタノン	299				40

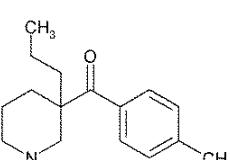
実施例	構造	名称	融点 /M+H	SERT	NET	DAT
274		(4-アミノ-3-クロロ-5-フルオロ-フェニル)- [4-(3-メチル-ブチル)-ビペリジン- 4-イル]-メタノン	197.0- 205.0			
275		(3,4-ジクロロ-フェニル)-(3-ブチル-ビペリジン-3-イル)-メタノン	191.0- 192.6	8.77	7.4	7.36
276		(4-クロロ-3-フルオロ-フェニル)-(3-ブチル-ビペリジン-3-イル)-メタノン	284	8.28	6.6	6.28
277		(3,4-ジクロロ-フェニル)-(3-エトキシ- フル-ビペリジン-3-イル)-メタノン	317	8.3	6.93	7.68
278		(3,4-ジクロロ-フェニル)-((S)-3-ブチル- ビペリジン-3-イル)-メタノン	167.0- 170.0	9.12	8.03	7.76
279		(3,4-ジクロロ-フェニル)-((R)-3-ブチル- ビペリジン-3-イル)-メタノン	162.0- 164.0	7.58	6.28	6.8
280		(3-クロロ-5-フルオロ-フェニル)-(3-ブチル- ビペリジン-3-イル)-メタノン	196.0- 197.0	7.32	7.72	5.98

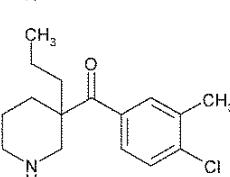
実施例	構造	名称	融点 /M+H	SERT	NET	DAT
-----	----	----	------------	------	-----	-----

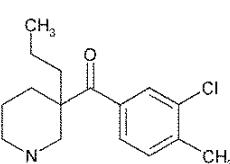
281  (3-フロロ-3-ヒドロ-3-メチル-2-フェニル-3-イソブチル)-4-メチル-1-ピペラジン  
(4-トリフルオロメチル-フェニル)-メタノン 300

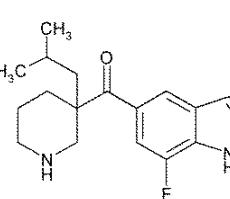
282  (4-クロロ-フェニル)-(3-フロロ-3-ヒドロ-3-メチル-2-フェニル-3-イソブチル)-1-ピペラジン  
メタノン 7.81 6.16 6.1 10

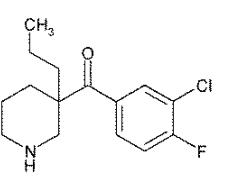
283  (4-フルオロ-フェニル)-(3-フロロ-3-ヒドロ-3-メチル-2-フェニル-3-イソブチル)-1-ピペラジン  
メタノン 6.66 5.77 5.28

284  (3-フロロ-3-ヒドロ-3-メチル-2-フェニル-3-イソブチル)-4-メチル-1-ピペラジン  
メタノン 7.26 6.18 5.8 20

285  (4-クロロ-3-メチル-フェニル)-(3-フロロ-3-ヒドロ-3-メチル-2-フェニル-3-イソブチル)-1-ピペラジン  
メタノン 8.56 7.28 6.86

286  (3-クロロ-4-メチル-フェニル)-(3-フロロ-3-ヒドロ-3-メチル-2-フェニル-3-イソブチル)-1-ピペラジン  
メタノン 8.5 7.51 6.72 30

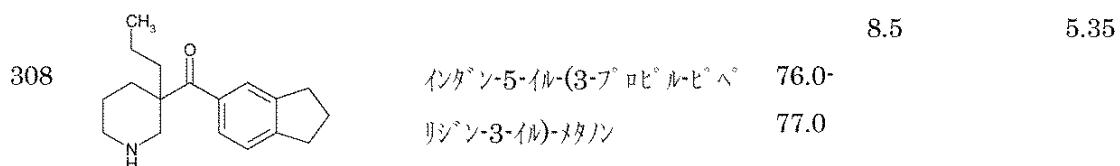
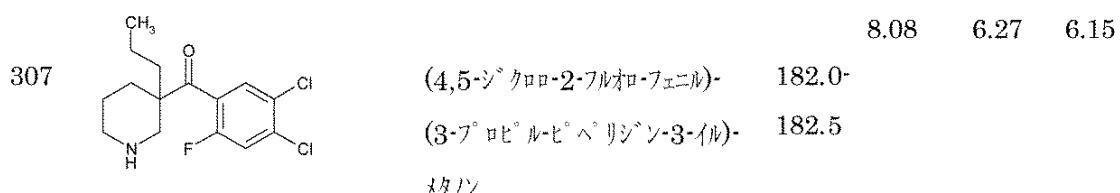
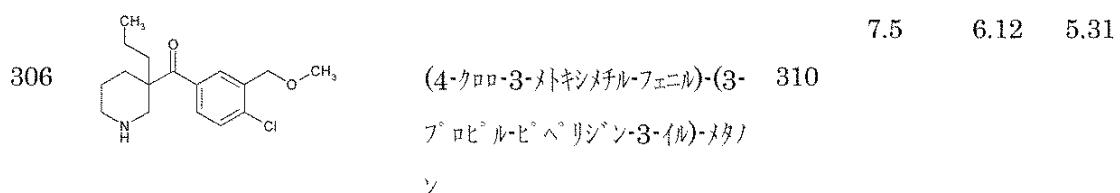
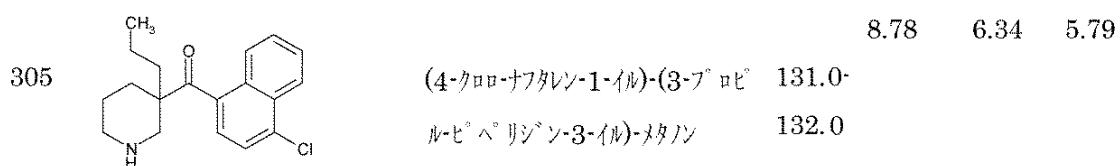
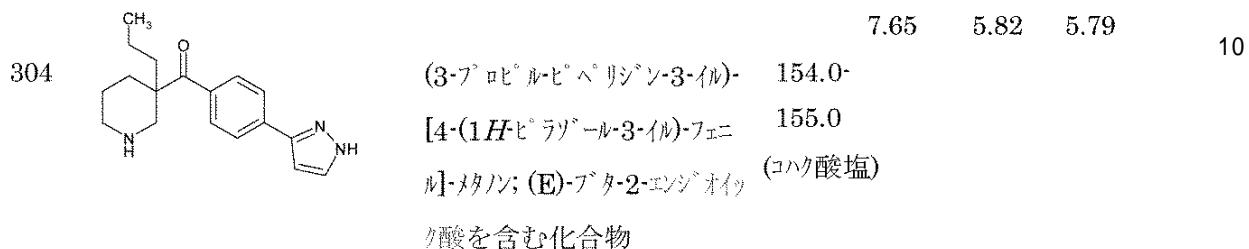
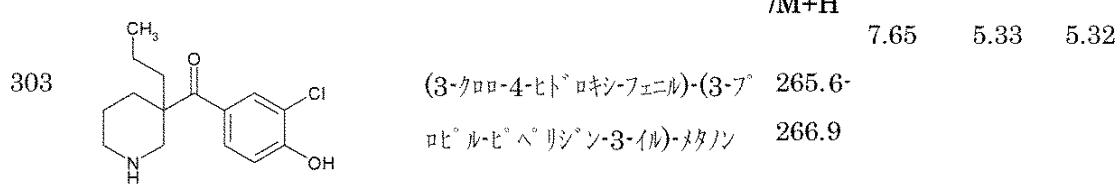
287  (7-フルオロ-1H-イントール-5-イル)-  
(3-イソブチル-3-ヒドロ-3-メチル-2-フェニル-3-イソブチル)-1-ピペラジン  
メタノン 8.48 8.83 7.59

288  (3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)-(3-フロロ-3-ヒドロ-3-メチル-2-フェニル-3-イソブチル)-1-ピペラジン  
メタノン 7.81 7.27 6.52 40

実施例	構造	名称	融点 /M+H	SERT	NET	DAT
289		(4-イソプロピルフェニル)-3-アリル-2-メチル-3-イソブチル-4-オキソ-1-メタノン	7.37	5.8	5.3	
290		(4-クロロ-2-メチルフェニル)-3-アリル-2-メチル-3-イソブチル-4-オキソ-1-メタノン	8.07	5.8	5.3	10
291		(3-ブロモ-2-メチルフェニル)-3-アリル-2-メチル-3-イソブチル-4-オキソ-1-メタノン	6.97	6.28	5.78	
292		(3-シクロプロピル-2-メチル-3-イソブチル-4-オキソ-1-メタノン	8.31	8.5	7.47	20
293		(3-ブロモ-4-イソブチル-3-アリル-2-メチル-3-イソブチル-4-オキソ-1-メタノン	7.6		5.92	
294		(4-ヨウ素-4-ブロモ-3-アリル-2-メチル-3-イソブチル-4-オキソ-1-メタノン	9.04	6.2	6.41	
295		(7-フルオロ-1H-茚-2-メチル-5-イソブチル-3-アリル-2-メチル-3-イソブチル-4-オキソ-1-メタノン	7.7	8.23	7.22	40

実施例	構造	名称	融点 /M+H	SERT	NET	DAT
296	 296	(7-フルオロ-1 <i>H</i> -イントール-5-イル)- ( <i>S</i> )-3- $\beta$ -ピペリル- $\beta$ -ヘリジン-3- イル)-メタノン	319.6- 320.7	6.42	7.25	6.56
297	 297	4-(3- $\beta$ -ピペリル- $\beta$ -ヘリジン-3-カルボニル)- ボニル)-ペソツニトリル	115.0- 116.0	7.03	5.36	5.3
298	 298	(3,4-ジクロロ-5-フルオロ-フェニル)- (3- $\beta$ -ピペリル- $\beta$ -ヘリジン-3-イル)- メタノン	199.0- 200.0	8.93	8	7.14
299	 299	ナフタレン-1-イル-(3- $\beta$ -ピペリル- $\beta$ -ヘリジン-3-イル)-メタノン	109.0- 110.0	8.8	7.24	5.95
300	 300	フェニル-(3- $\beta$ -ピペリル- $\beta$ -ヘリジン-3-イル)-メタノン	232	6.61	5.9	5.32
301	 301	(3,4-ジクロロ-2-フルオロ-フェニル)- (3- $\beta$ -ピペリル- $\beta$ -ヘリジン-3-イル)- メタノン	130.0- 132.0	8.32	7.14	6.99
302	 302	(3- $\beta$ -ピペリル- $\beta$ -ヘリジン-3-イル)- (3,4,5-トリクロロ-フェニル)-メタノン	241.0- 215.0	9.26	8.24	6.36

実施例 構造 名称 融点 /M+H SERT NET DAT



10

20

30

40

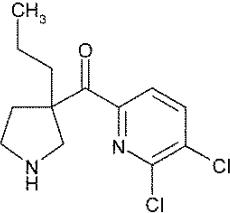
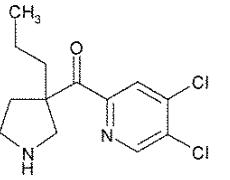
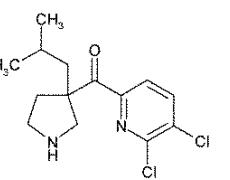
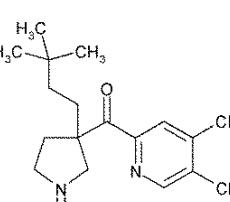
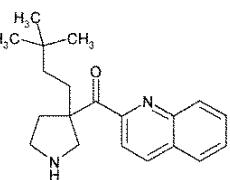
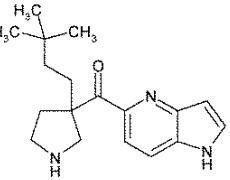
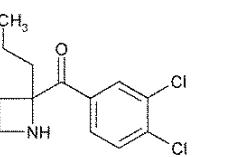
実施例	構造	名称	融点 /M+H	SERT	NET	DAT
309		(4-クロロ-3-シクロプロピルビニルフェニル)-(3-ブチルビニルリジン-3-イル)-メタノン	84.5-85.5	8.98	8.46	6.16
310		1-[2-クロロ-5-(3-ブチルビニルリジン-3-カルボニル)-フェニル]-エタノン	308	7.46	5.83	5.31
311		(3,4-ジクロロ-5-メチルフェニル)-(3-ブチルビニルリジン-3-イル)-メタノン	220.0-221.0	9.18	7.86	5.93
312		2-クロロ-N,N-ジメチル-5-(3-ブチルビニルリジン-3-カルボニル)-ヘキサン-3-アミド	337	5.43	5.35	5.31
313		2-クロロ-N-メチル-5-(3-ブチルビニルリジン-3-カルボニル)-ヘキサン-3-アミド	323	5.46	5.35	5.31
314		(3-クロロ-4-メチルスルfonylphenyl)-(3-ブチルビニルリジン-3-イル)-メタノン	312	8.98	6.82	6.05
315		(3-クロロ-4-メチ磺酰基苯基)-(3-ブチルビニルリジン-3-イル)-メタノン	344	6.08	5.35	5.31
316		(4-クロロ-3-メトキシフェニル)-(3-ブチルビニルリジン-3-イル)-メタノン	296	8.78	6.62	6.07

実施例	構造	名称	融点 /M+H	SERT	NET	DAT
317		(3,4-シクロ-フェニル)- ((1R,2S,5R)-2-メチル-8-アザ-ビ- シクロ[3.2.1]オクタ-2-イル)-メタノン	299 6.02	5.96	5.98	
318		(3,4-シクロ-フェニル)- ((1R,2R,5R)-2-メチル-8-アザ-ビ- シクロ[3.2.1]オクタ-2-イル)-メタノン	299 7.94	6.16	6.47	10
319		((1R,2S,5R)-2-ブチル-8-アザ- ビ-シクロ[3.2.1]オクタ-2-イル)- (3,4-シクロ-フェニル)-メタノン	90.0- 91.0 5.88	5.98	6.62	
320		(3,4-シクロ-フェニル)- ((1R,2S,5R)-2-ブチル-8-アザ- ビ-シクロ[3.2.1]オクタ-2-イル)- メタノン	145.0- 146.0 5.9		6.36	20
321		(3,4-シクロ-フェニル)- ((1R,2R,5R)-2-ブチル-8-アザ- ビ-シクロ[3.2.1]オクタ-2-イル)- メタノン	238.0- 239.0 8.1		6.47	7.46
322		2-クロロ-5-(3-ブチル-ビペリジン-3-カルボニル)-ベンゾニトリル	197.0- 198.0 8.93		6.18	5.29
323		4-(3-ブチル-ビペリジン-3-カルボニル)-フタロニトリル	186.0- 187.0 7.55		5.3	5.29
						40

実施例	構造	名称	融点 /M+H	SERT	NET	DAT
324		(6-クロロ-ヒュフェニル-3-イル)-(3-ブロヒル-ヒュリジン-3-イル)-メタノン	7.74	7.67	6.56	

325		(3,4-ジクロロ-フェニル)- ((1R,2R,5R)-2-イソブチル-8-ア ゼ-ビシクロ[3.2.1]オクタ-2-イル)- メタノン	341	10		
326		((1R,2R,5R)-2-ブチル-8-アゼ- ビシクロ[3.2.1]オクタ-2-イル)- (3,4-ジクロロ-フェニル)-メタノン	100.0- 114.0	20		
363		(2-ブロヒル-ヒュリジン-2-イル)- (1H-ヒュリジノ[2,3-b]ヒュリジン-5-イ ル)-メタノン	258	7.82	7	7.24
364		(4,5-ジクロロ-ヒュリジン-2-イル)- (2-ブロヒル-ヒュリジン-2-イル)-メ タノン	288	7.98	7.81	6.68
365		(5,6-ジクロロ-ヒュリジン-2-イル)- (2-ブロヒル-ヒュリジン-2-イル)-メ タノン	288	7.5	7.16	7.75
366		(5-クロロ-ヒュリジン-2-イル)-(3-ブロヒ ル-ヒュリジン-3-イル)-メタノン	253	7.54	7.66	6.22

実施例 構造 名称 融点 /M+H SERT NET DAT

367		(5,6-ジクロロ-ヒドロジン-2-イル)- (3-フロロヒル-ヒドロジン-3-イル)-メタノン	7.64	7.04	7.08	
368		(4,5-ジクロロ-ヒドロジン-2-イル)- (3-フロロヒル-ヒドロジン-3-イル)-メタノン	7.9	8.58	6.84	10
369		(5,6-ジクロロ-ヒドロジン-2-イル)- (3-イソブチル-ヒドロジン-3-イル)-メタノン	7.96	7.4	7.37	
370		(4,5-ジクロロ-ヒドロジン-2-イル)- [3-(3,3-ジメチルブチル)-ヒドロジン-3-イル]-メタノン	7.89	8.04	7.95	20
371		[3-(3,3-ジメチルブチル)-ヒドロジン-3-イル]-キノリン-2-イル-メタノン	8.69	8.52	8.36	
372		[3-(3,3-ジメチルブチル)-ヒドロジン-3-イル]-[1H-ヒドロ[3,2-b]ヒドロジン-5-イル]-メタノン	8	8.42	8.14	30
373		(3,4-ジクロロフェニル)-(2-フロロヒル-アセチルジン-2-イル)-メタノン	252.6			
			254.0			40

実施例	構造	名称	融点 /M+H	SERT	NET	DAT
374		(4,5-ジクロロフェノ-2-イル)-(3-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-1H-ピリジン-3-イル)-メタノン	8.1	7.24	7.31	
375		(4-クロロフェノ-2-イル)-(3-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-1H-ピリジン-3-イル)-メタノン	7.32	6.48	6.05	10
376		ヘンツ [b]チオフェノ-2-イル-(3-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-1H-ピリジン-3-イル)-メタノン	8.8	7.78	7.42	
377		(3-クロロフェノ-2-イル)-(3-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-1H-ピリジン-3-イル)-メタノン	7.56	5.94	5.75	20
378		(5-フルオロヘンツ [b]チオフェノ-2-イル)-(3-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-1H-ピリジン-3-イル)-メタノン	8.98	7.32	6.37	
379		(4,5-ジクロロフェノ-2-イル)-(3-エキシメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-1H-ピリジン-3-イル)-メタノン	8.02	7.68	7.41	30
380		(3-エキシメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-1H-ピリジン-3-イル)-(5-フルオロヘンツ [b]チオフェノ-2-イル)-メタノン	9.36	7.4	6.58	
381		(6-フルオロヘンツ [b]チオフェノ-2-イル)-(3-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-1H-ピリジン-3-イル)-メタノン	9	6.48	6.22	40

実施例	構造	名称	融点 /M+H	SERT	NET	DAT
382		(3-ブチル-7-ヒドロ-3-イソ-3-イソ-4,5-ジクロロ-チオフェン-2-イル)-メタノン	8.34	7.76	8.16	
383		(4,5-ジクロロ-チオフェン-2-イル)-[(S)-3-ブチル-7-ヒドロ-3-イソ-3-イソ-4,5-ジクロロ-チオフェン-2-イル]-メタノン	8.54	7.66	7.73	10
384		(4,5-ジクロロ-チオフェン-2-イル)-[(R)-3-ブチル-7-ヒドロ-3-イソ-3-イソ-4,5-ジクロロ-チオフェン-2-イル]-メタノン	6.83		6.24	
385		(4,5-ジクロロ-チオフェン-2-イル)-[3-(3-メチル-ブチル)-ヒドロ-3-イソ-3-イソ-4,5-ジクロロ-チオフェン-2-イル]-メタノン	8.5	8.04	8.57	20
386		ベンゾ[b]チオフェン-2-イル-(3-イソブチル-7-ヒドロ-3-イソ-3-イソ-4,5-ジクロロ-チオフェン-2-イル)-メタノン	9.2	7.94	7.97	
387		ベンゾ[b]チオフェン-2-イル-[3-(3,3-ジメチル-ブチル)-ヒドロ-3-イソ-3-イソ-4,5-ジクロロ-チオフェン-2-イル]-メタノン	8.92	8.58	8.9	30
388		(4,5-ジクロロ-チオフェン-2-イル)-(3-イソブチル-7-ヒドロ-3-イソ-3-イソ-4,5-ジクロロ-チオフェン-2-イル)-メタノン	8.66	7.64	8.1	40

実施例	構造	名称	融点 /M+H	SERT	NET	DAT
-----	----	----	------------	------	-----	-----

389		(4,5-ジクロロ-チオフェン-2-イル)-[3-(3,3-ジメチル-ブチル)-ヒドロジン-3-イル]-メタノン	335	8.34	8.08	8.66
390		(5-メチル-ペソツ-[b]チオフェン-2-イル)-[3-(3-ブチルヒドロジン-3-イル)-メタノン	288	9.17	6.62	6.39
391		(5-クロロ-ペソツ-[b]チオフェン-2-イル)-[3-(3-ブチルヒドロジン-3-イル)-メタノン	308	9.21	6.92	6.75
392		ペソツ-[b]チオフェン-2-イル-((S)-3-ブチルヒドロジン-3-イル)-メタノン	274	9.08	7.76	7.41
393		ペソツ-[b]チオフェン-2-イル-((R)-3-ブチルヒドロジン-3-イル)-メタノン	274	7.3	6.48	5.88
394		((S)-3-ブチルヒドロジン-3-イル)-(4,5-ジクロロ-チオフェン-2-イル)-メタノン	307	8.42	7.9	8.34
395		((R)-3-ブチルヒドロジン-3-イル)-(4,5-ジクロロ-チオフェン-2-イル)-メタノン	307	6.94	6.34	6.66
396		ペソツ-[b]チオフェン-2-イル-[3-(4-メチル-1-ヒドロ-4-イルメチル)-ヒドロジン-3-イル]-メタノン	330	8.69	7.92	7.91

実施例	構造	名称	融点 /M+H	SERT	NET	DAT
397		(7-フルオロ-ヘンゾー[b]チオフェン-2-イ)ノ-(3-ブ <sup>3</sup> メチル-ブ <sup>2</sup> リジン-3-イ)ノ-メタノン	9.09	7.22	7.27	
398		(4-フルオロ-ヘンゾー[b]チオフェン-2-イ)ノ-(3-ブ <sup>3</sup> メチル-ブ <sup>2</sup> リジン-3-イ)ノ-メタノン	8.47	6.92	7.04	10
399		ヘンゾー[b]チオフェン-2-イル-[(R)-3-(3,3-ジメチルブチル)-ビ <sup>2</sup> リジン-3-イル]-メタノン	7.05	7.42	6.52	
400		ヘンゾー[b]チオフェン-2-イル-[(S)-3-(3,3-ジメチルブチル)-ビ <sup>2</sup> リジン-3-イル]-メタノン	9.08	8.62	8.79	20
401		(4,5-ジクロロチオフェン-2-イル)-[3-(4-(4-クロロフェニル)-3-オキソブチル)-ビ <sup>2</sup> リジン-3-イル]-メタノン	8.1	7.65	7.9	
402		[3-(3,3-ジメチルブチル)-ビ <sup>2</sup> リジン-3-イル]-[5-フルオロ-ヘンゾー[b]チオフェン-2-イル]-メタノン	8.75	8.33	8.08	
403		[3-(3,3-ジメチルブチル)-ビ <sup>2</sup> リジン-3-イル]-[4-フルオロ-ヘンゾー[b]チオフェン-2-イル]-メタノン	8.62	8.36	8.54	40

実施例	構造	名称	融点 /M+H	SERT	NET	DAT
404		(3-エチル-2-メチルプロピル)-2-メチル-3-((7-(4-フルオロフェニル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-チエノ[3,2-エ]チエノラ-3-イル)メチル)プロパノアート メタノン	8.66	7.95	8	
405		[3-(3,3-ジメチルブチル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-チエノ[3,2-エ]チエノラ-3-イル]-3-((7-(4-フルオロフェニル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-チエノ[3,2-エ]チエノラ-3-イル)メチル)プロパノアート メタノン	8.33		8.1	10
406		(3-エチル-2-メチルプロピル)-2-メチル-3-((7-(4-フルオロフェニル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-チエノ[3,2-エ]チエノラ-3-イル)メチル)プロパノアート メタノン	9	8.07	7.92	
407		(4-フルオロ-2-メチル-2-イソブチリル)-3-((7-(4-フルオロフェニル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-チエノ[3,2-エ]チエノラ-3-イル)メチル)プロパノアート メタノン	8.58	7.54	7.8	20
408		エチル-3-((7-(4-フルオロフェニル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-チエノ[3,2-エ]チエノラ-3-イル)メチル)プロパノアート アミノ-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-チエノ[3,2-エ]チエノラ-3-イルメタノン	7.61	6.6	6.3	
409		(7-フルオロ-2-メチル-2-イソブチリル)-3-((7-(4-フルオロフェニル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-チエノ[3,2-エ]チエノラ-3-イル)メチル)プロパノアート メタノン	9.16	7.68	7.69	
410		(7-フルオロ-2-メチル-2-イソブチリル)-3-((7-(4-フルオロフェニル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-チエノ[3,2-エ]チエノラ-3-イル)メチル)プロパノアート メタノン	9.12	8	8.06	

## 実施例 構造 名称 融点 /M+H SERT NET DAT

411		(4-フルオロ-ベンジル-[b]チオフェン-2-イル)-(3-イソプロピル-1H-ピラジン-4-イル)-メタノン	174.0- 175.0	8.82	7.7	7.78
412		(4-フルオロ-ベンジル-[b]チオフェン-2-イル)-(4-フェニル-1H-ピラジン-4-イル)-メタノン	288	9.38	7.62	7.78
413		(4,5-ジクロロ-ベンジル-[b]チオフェン-2-イル)-(4-イソプロピル-1H-ピラジン-4-イル)-メタノン	307	9.11	7.84	8.2
414		(4,5-ジクロロ-ベンジル-[b]チオフェン-2-イル)-[4-(3,3-ジメチルブチル)-1H-ピラジン-4-イル]-メタノン	349	8	7.58	8.46
415		(4,5-ジクロロ-ベンジル-[b]チオフェン-2-イル)-[4-(3,3-ジメチルブチル)-1H-ピラジン-4-イル]-メタノン	330	8.13	7.56	8.08
416		(4,5-ジクロロ-ベンジル-[b]チオフェン-2-イル)-[(S)-3-イソプロピル-1H-ピラジン-4-イル]-メタノン	166.0- 168.0	9.02	8.02	8.38
417		(4,5-ジクロロ-ベンジル-[b]チオフェン-2-イル)-[(R)-3-イソプロピル-1H-ピラジン-4-イル]-メタノン	165.0- 167.0	7.66	7.02	7.49

実施例	構造	名称	融点 /M+H	SERT	NET	DAT
418		(4-クロロ-5-メチル-チオフェン-2-イル)- (3-フ <sup>ロ</sup> ロビ <sup>ン</sup> ル-ヒ <sup>ド</sup> ロジ <sup>ン</sup> -3-イル)-メタノン	272			
419		ベンゾ <sup>ア</sup> [b]チオフェン-3-イル-(3-フ <sup>ロ</sup> ロビ <sup>ン</sup> ル-ヒ <sup>ド</sup> ロジ <sup>ン</sup> -3-イル)-メタノン	9.49	8.68	7.78	10
420		(5-フルオロ-ベンゾ <sup>ア</sup> [b]チオフェン-3-イル)- (3-フ <sup>ロ</sup> ロビ <sup>ン</sup> ル-ヒ <sup>ド</sup> ロジ <sup>ン</sup> -3-イル)-メタノン	9.08	8.26	7.49	
421		ベンゾ <sup>ア</sup> [b]チオフェン-3-イル-(3-エキ <sup>ア</sup> シメチル-ヒ <sup>ド</sup> ロジ <sup>ン</sup> -3-イル)-メタノン	9.18	8.49	7.14	20
422		ベンゾ <sup>ア</sup> [b]チオフェン-3-イル-(3-フ <sup>ロ</sup> ロ ル-ヒ <sup>ド</sup> ロジ <sup>ン</sup> -3-イル)-メタノン	9.28	9	8.25	
423		ベンゾ <sup>ア</sup> [b]チオフェン-3-イル-[3-(3-メチ <sup>ル</sup> -ブ <sup>チ</sup> ル)-ヒ <sup>ド</sup> ロジ <sup>ン</sup> -3-イル]-メタノン	9.24	9	8.72	30
424		ベンゾ <sup>ア</sup> [b]チオフェン-3-イル-(3-イリ <sup>ブ</sup> チル-ヒ <sup>ド</sup> ロジ <sup>ン</sup> -3-イル)-メタノン	9.56	8.97	8.12	
425		ベンゾ <sup>ア</sup> [b]チオフェン-3-イル-[3-(3,3-ジ <sup>メチル</sup> -ブ <sup>チ</sup> ル)-ヒ <sup>ド</sup> ロジ <sup>ン</sup> - 3-イル]-メタノン	8.92	8.74	8.7	40

実施例	構造	名称	融点 /M+H	SERT	NET	DAT
426		[3-(3,3-ジメチルブチル)-2-ヒドロ-2-(5-フルオロ-2H-チエノ[3,2-c]チエオフェン-3-イル)-メタノン]	8.42	8.44	8.26	
427		(5-フルオロ-2H-チエノ[3,2-c]チエオフェン-3-イル)-[3-(3-イソブチルヒドロ-2H-チエノ[3,2-c]チエオフェン-3-イル)-メタノン]	9.04	8.28	7.72	10
428		(3-ブチルヒドロ-2H-チエノ[3,2-c]チエオフェン-3-イル)-(5-フルオロ-2H-チエノ[3,2-c]チエオフェン-3-イル)-メタノン	8.7	8.36	7.86	
429		ヘンゾー-[3-(3-イソブチルヒドロ-4-フルオロ-2H-チエノ[3,2-c]チエオフェン-4-イル)-メタノン]	10.02	9.16	8.09	20
430		ヘンゾー-[3-(3-ブチルヒドロ-4-フルオロ-2H-チエノ[3,2-c]チエオフェン-4-イル)-メタノン]	8.8	8.59	8.29	
431		(3-ブチルヒドロ-2H-チエノ[3,2-c]チエオフェン-3-イル)-(4-フルオロ-2H-チエノ[3,2-c]チエオフェン-3-イル)-メタノン	306			
432		(3-ブチルヒドロ-2H-チエノ[3,2-c]チエオフェン-3-イル)-(7-フルオロ-2H-チエノ[3,2-c]チエオフェン-3-イル)-メタノン	306			
433		[3-(3,3-ジメチルブチル)-2-ヒドロ-2-(5-フルオロ-2H-チエノ[3,2-c]チエオフェン-3-イル)-メタノン]	334			40



実施例	構造	名称	融点 /M+H	SERT	NET	DAT
-----	----	----	------------	------	-----	-----

442		[4-(3,3-ジメチルブチル)-2-イソヘキサノン-4-イル]-[1H-イント-2-イル-2-メタノン]	7.94	7.57	8.32	
443		(1-ベンゼンスルホニル-1H-イント-2-イル)-2-(4-イソブチル-ビニルジ-4-イル)-メタノン	7.68	6.52	6.6	10
444		[4-(3-メチルブチル)-2-イソヘキサノン-4-イル]-[1-メチル-1H-イント-2-イル-2-メタノン]	8.98	7.74	7.44	
445		[4-(3,3-ジメチルブチル)-2-イソヘキサノン-4-イル]-[1-メチル-1H-イント-2-イル-2-メタノン]	8.64	7.63	7.58	20
446		(1H-イント-2-イル)-2-(4-イソブチル-ビニルジ-4-イル)-メタノン	8.98	7.74	8.03	
447		(2-ピペリジン-2-イル)-2-(4-イソブチル-2-メタノン-1H-イント-2-イル)-メタノン	8.61	7.78	7.76	30
448		(4-クロロ-1H-イント-2-イル)-2-(3,3-ジメチルブチル)-4-(4-クロロフェニル)-ビニルジ-4-イル-メタノン	8.31	7.74	7.73	
449		(5-フルオロ-1H-イント-2-イル)-2-(3,3-ジメチルブチル)-4-(4-フルオロフェニル)-ビニルジ-4-イル-メタノン	289			40

実施例	構造	名称	融点 /M+H	SERT	NET	DAT
450		(6-フルオロ-1 <i>H</i> -イント-2-イル)- (4-フローネル-ヒドロキシ-4-イル)- メタノン	289			
451		(7-フルオロ-1 <i>H</i> -イント-2-イル)- (4-フローネル-ヒドロキシ-4-イル)- メタノン	289		10	
452		(4-フルオロ-1 <i>H</i> -イント-2-イル)- (4-フローネル-ヒドロキシ-4-イル)- メタノン	289			
453		[3-(3,3-ジメチルブチル)-2-ヒドロキシ-3-イル]- (1 <i>H</i> -ヒドロ[3,2- <i>b</i> ]- リゾン-2-イル)-メタノン	300			20
454		(1 <i>H</i> -イント-2-イル)- ((1 <i>R</i> ,2 <i>R</i> ,5 <i>R</i> )-2-フローネル-8-ア ザ-ヒドロシクロ[3.2.1]オクタ-2-イル)- メタノン	297			30
455		[3-(3,3-ジメチルブチル)-2-ヒドロキシ-3-イル]- キノリン-2-イル-メタノン	8.69	8.52	8.36	
456		(4-フローネル-ヒドロキシ-4-イル)- キノリン-2-イル-メタノン	283			40

実施例	構造	名称	融点 /M+H	SERT	NET	DAT
457		(5-クロロ-キノリン-2-イル)-[3-(3,3-ジ-メチル-ブチル)-ヒドロジン-3-イル]-メタノン	345			
458		[4-(3,3-ジ-メチル-ブチル)-ヒドロジン-4-イル]-[4-(3,3-ジ-メチル-ブチル)-ヒドロジン-3-イル]-メタノン	339			10
459		[3-(3,3-ジ-メチル-ブチル)-ヒドロジン-3-イル]-[4-(3,3-ジ-メチル-ブチル)-ヒドロジン-3-イル]-メタノン	345			
460		(3,4-ジ-クロロ-フェニル)-(3-ブチル-ヒドロジン-3-イル)-メタノン	59.0-60.0			
461		ペソソ <sup>d</sup> [d]イソチアゾール-3-イル-(3-ブチル-ヒドロジン-3-イル)-メタノン	289			
462		ペソソ <sup>d</sup> チアゾール-2-イル-(3-ブチル-ヒドロジン-3-イル)-メタノン	275			30
463		(2-アミノ-3,4-ジ-クロロ-フェニル)-[(S)-3-エチル-ヒドロジン-3-イル]-メタノン	288			
464		(4-アミノ-3-クロロ-フェニル)-[(S)-3-(3,3-ジ-メチル-ブチル)-ヒドロジン-3-イル]-メタノン	226.2-232.5			40

実施例	構造	名称	融点	SERT	NET	DAT
-----	----	----	----	------	-----	-----

/M+H

465		(4-アミノ-3-クロロ-フェニル)-[(R)-3-(3,3-ジメチルブチル)-ヒドロジン-3-イル]-メタノン	223.3-			
466		(2-アミノ-3,4-ジクロロ-フェニル)-[(R)-3-エチルヒドロジン-3-イル]-メタノン	288			10
467		(4-アミノ-3-クロロ-フェニル)-[(S)-3-(3-メチルブチル)-ヒドロジン-3-イル]-メタノン	193.1-			
468		(4-アミノ-3-クロロ-フェニル)-[(R)-3-(3-メチルブチル)-ヒドロジン-3-イル]-メタノン	295			
469		(3-クロロ-4-メチルフェニル)-[4-(3,3-ジメチルブチル)-ヒドロジン-4-イル]-メタノン	237.6-			
470		(4-クロロ-3-メチルフェニル)-[4-(3,3-ジメチルブチル)-ヒドロジン-4-イル]-メタノン	223.0-			
471		(3-クロロ-4-ジメチルアミノフェニル)-[4-(3,3-ジメチルブチル)-ヒドロジン-4-イル]-メタノン	351			40

実施例	構造	名称	融点 /M+H	SERT	NET	DAT
-----	----	----	------------	------	-----	-----

472		(4-クロロ-3-フェノキシ-フェニル)-[4-(3,3-ジメチルプロピル)-2-メチル-2-フェニルプロピル]-メタノン	400			
473		[4-クロロ-5-(4-フルオロ-フェニル)-チオフェン-2-イル]-[3-ブロモ-2-メチル-2-フェニルプロピル]-メタノン	60.0-71.0			10
474		(3-メチル-ヘキソード)[3-チオフェン-2-イル]-[3-(3-ブロモ-2-メチル-2-フェニルプロピル)-3-メチル-3-イル]-メタノン	288			
475		(3-クロロ-ヘキソード)[3-チオフェン-2-イル]-[3-(3-ブロモ-2-メチル-2-フェニルプロピル)-3-メチル-3-イル]-メタノン	308			20
476		(3,4-ジクロロ-フェニル)-[3-(1-メチル-3-シクロプロピロヒルメチル)-2-ブロミノ-3-イル]-メタノン	313			
477		(2,4-ジクロロ-フェニル)-[3-ブロモ-2-メチル-2-フェニルプロピル]-[3-メチル-3-イル]-メタノン	287			30
478		(3-シクロヘキシルメチル-2-ブロミノ-3-イル)-[3-(3,3-ジクロロ-フェニル)-メタノン	327			
479		(4-クロロ-3-フェノキシ-フェニル)-[3-(3,3-ジメチルプロピル)-2-ブロミノ-3-イル]-メタノン	386			40

実施例	構造	名称	融点	SERT	NET	DAT
			/M+H			
480		(3,4-ジクロロフェニル)-[3-(2-メチル-3-メチルオキシ-2-メチルプロピル)-2-メチル-3-メチルオキシ-2-メチルプロピル]メタノン	331			

## 【0328】

10

合成

本発明の化合物は、以下に示し、記載した例示的な合成反応スキームに示される多様な方法により生成することができる。

## 【0329】

これらの化合物の調製に使用される出発物質及び試薬は、一般に、Aldrich Chemical Co.などの商業的な供給元から入手可能であるか、又はFieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis; Wiley & Sons: New York, 1991, Volumes 1-15; Rodd's Chemistry of Carbon Compounds, Elsevier Science Publishers, 1989, Volumes 1-5 and Supplements; 及びOrganic Reactions, Wiley & Sons: New York, 1991, Volumes 1-40などの参考文献に示された手順に従い、当業者に既知の方法により調製される。以下の合成反応スキームは、本発明の化合物を合成することができるいくつかの方法を例示するに過ぎず、これらの合成反応スキームに対する様々な変更を行うことができ、また本出願に含まれる開示を参照した当業者に示唆されるであろう。

20

## 【0330】

合成反応スキームの出発物質及び中間体は、所望であれば、従来技術、例えば、非限定的に、濾過、蒸留、結晶化、クロマトグラフィーなどを使用して、単離及び精製することができる。そのような物質は、物理定数及びスペクトルデータを含む従来の手段を使用して特徴付けることができる。

## 【0331】

30

特記のない限り、本明細書に記載された反応は、好ましくは、約-78 ~ 約150、より好ましくは約0 ~ 約125の反応温度範囲で、最も好ましくかつ好都合には室温(又は周囲温度)程度、例えば約20にて、大気圧で、不活性雰囲気下に実施される。

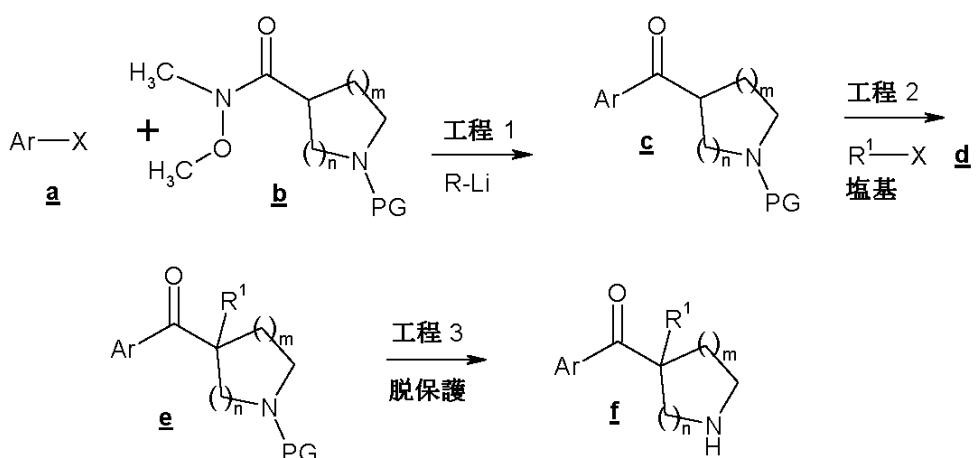
## 【0332】

下記スキームAは、本発明の化合物(ここで、Xは、ハロ又は他の脱離基であり、それぞれの場合に同じであっても又は異なってもよく、PGは、保護基であり、そしてm、n、Ar及びR<sup>1</sup>は、本明細書で定義されたとおりである)を調製するために使用可能な1つの合成手順を例示する。

## 【0333】

## 【化18】

スキーム A



## 【0334】

スキーム A の工程 1において、ハロゲン化アリールなどのアリール化合物 a を、アルキルリチウム試薬などの強塩基の存在下、N - 保護複素環アミド化合物 b と反応させて、アリール複素環ケトン c を得る。化合物 b 中の  $m$  及び  $n$  の値を選択して、ピロリジニル、ペリジニル、アゼチジニル、アゼピニル、又は同様の複素環部分を得てもよい。工程 2において、アリール複素環ケトン c をアルキル化剤 d と反応させて、アルキル化を行い、化合物 e を得る。アルキル化剤 d は、例えば、ハロゲン化ベンジル、ハロゲン化アルケニル又は他のアルキル化試薬を含みうる。次に、工程 3において、化合物 e を脱保護して、化合物 f を得ることができ、それが、本発明の式 I の化合物である。

## 【0335】

スキーム A の手順に対する多数の変形が可能で、それらは当業者には直ちに明らかとなるであろう。例えば、化合物 f の N - アルキル化により、 $R^2$  がアルキルである化合物を得ることができる。工程 2 で導入される  $R^1$  基が、アルケニル又はアルキニルである場合、水素化反応を実施して、 $R^1$  を、アルキルに変えうる。

## 【0336】

スキーム B は、本発明の化合物（ここで、 $R$  は、低級アルキルであり、 $PG$  は、保護基であり、 $X$  は、脱離基であり、 $m$ 、 $n$ 、 $Ar$  及び  $R^1$  は、本明細書で定義されたとおりである）に至る別の合成経路を示す。

## 【0337】

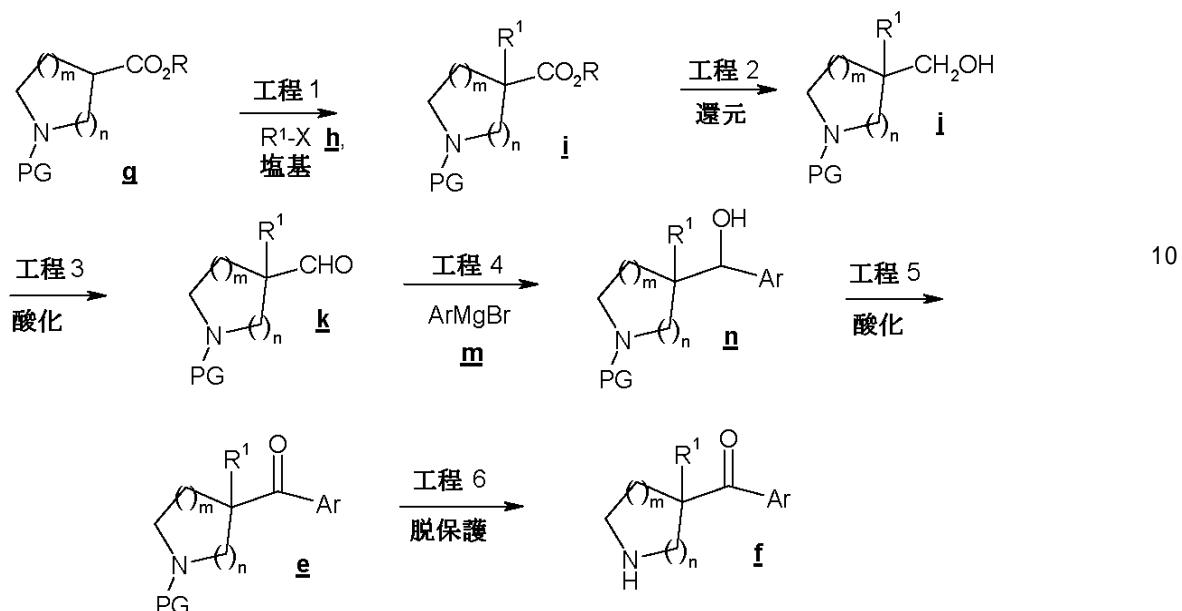
10

20

30

## 【化19】

スキーム B



## 【0338】

20

スキーム B の工程 1 において、環状アミンカルボン酸エステル g を、アルキルリチウム試薬などの強塩基の存在下、アルキル化剤 h で処理して、アルキル化環状アミン i を得る。環状アミン g は、上記のとおり、 $m$  及び  $n$  の値に従って、ピロリジニル、ピペリジニル、アゼチジニル、アゼピニル等であります。工程 2 において、化合物 i のエステル基を還元して、第 1 級アルコール化合物 j を得る。工程 2 の還元は、例えば、 $\text{LiAlH}_4$  を使用して達成してもよい。次に、工程 4 において、アルコール化合物 j を、部分酸化に付して、アルデヒド化合物 k を得る。工程 3 の酸化は、例えば、デス・マーチン・ペルヨージナン (Dess Martin Periodinane) 又はクロム酸塩試薬を使用して実施しうる。工程 4 において、アルデヒド化合物 k をアリールマグネシウムプロミド m と反応させて、アルキル化を実施して、アリールアルコール化合物 n を得る。工程 5 において、アルコール n を、対応するアリールケトン化合物 e に酸化させる。酸化は、例えば、 $\text{MnO}_2$ 、スワン試薬 (Swern's reagent)、又は同様の酸化剤を使用して実施してもよい。工程 6 において、アリールケトン化合物 e を脱保護して、化合物 f を得るが、それが本発明の式 I の化合物である。

30

## 【0339】

スキーム B の手順に対する多くの変形が可能であり、それらは本発明の範囲内であると考えられる。例えば、アリールリチウム試薬を工程 4 で使用しうる。本発明の化合物を製造するための特定の詳細を、下記の実施例の項に記載する。

## 【0340】

40

## 有用性

本発明の化合物は、セロトニン神経伝達、ノルエピネフリン神経伝達及び / 又はドーパミン神経伝達に関連する疾患又は症状の処置に使用可能である。そのような疾患及び症状には、抑鬱及び抗不安障害、さらには統合失調症及び他の精神病、ジスキネジア、薬物中毒、認知障害、アルツハイマー病、ADHD などの注意欠陥障害、強迫性行動、パニック発作、社会恐怖症、摂食障害、例えば、肥満、食欲不振、大食症及び「過食症」、ストレス、高血糖症、高脂血症、インスリン非依存型糖尿病、てんかんなどの発作性障害、ならびに脳卒中、脳外傷、脳虚血、頭部損傷、及び出血に起因する神経損傷に関連する症状の処置が含まれる。本発明の化合物はまた、緊張性尿失禁、切迫尿失禁、前立腺肥大症 (BPH)、前立腺炎、排尿筋過反射、排尿開口部閉塞、頻尿、夜間頻尿、尿意逼迫、過活動膀胱、骨盤過敏症、尿道炎、前立腺痛、膀胱炎、特発性膀胱過敏症などの、尿路の障害及

50

び病状の処置に使用可能である。

【0341】

本発明の化合物はまた、インビボの抗炎症及び／又は鎮痛特性を持つため、多様な原因に起因する疼痛症状、例えば、非限定的に、神経因性疼痛、炎症性疼痛、術後疼痛、内臓痛、歯痛、月経前痛、中枢性疼痛、火傷による疼痛、片頭痛又は群発頭痛、神経損傷、神経炎、神経痛、中毒、虚血性損傷、間質性膀胱炎、癌疼痛、ウイルス性、寄生性又は細菌性感染症、外傷後損傷（骨折及びスポーツ損傷を含む）、及び過敏性腸症候群などの機能性腸障害に関連する疼痛、に関連する病状の処置における有用性を見出すことが期待される。

【0342】

本発明の化合物はまた、関節炎、例えば、非限定的に、関節リウマチ、脊椎関節症、痛風性関節炎、骨関節症、全身性エリテマトーデス及び若年性関節炎、骨関節症、痛風性関節炎及び他の関節炎症状の処置に対して有用である。

【0343】

投与及び医薬組成物

本発明は、少なくとも1つの本発明の化合物、又は個々の異性体、異性体のラセミもしくは非ラセミ混合物、又はその薬学的に許容しうる塩もしくは溶媒和物を、少なくとも1つの薬学的に許容しうる担体、ならびに場合により他の治療用及び／又は予防用成分と共に含む医薬組成物を包含する。

【0344】

一般に、本発明の化合物は、類似の有用性を果たす薬剤の許容される任意の投与方法により、治療有効量で投与される。適切な用量範囲は、処置される疾患の重篤度、被検体の年齢及び相対的な健康状態、使用する化合物の効力、投与経路及び形態、投与が目的とする適応症、ならびに関与する医師の選択及び経験などの多数の要因に依って、典型的には1日あたり1～500mg、好ましくは1日あたり1～100mg、最も好ましくは1日あたり1～30mgである。そのような疾患を処置する当業者は、過度の実験を行うことなく、かつ個人的な知識及び本願の開示に依拠して、所与の疾患に対する本発明の化合物の治療有効量を確定することが可能となる。本発明の化合物は、経口（口腔及び舌下を含む）、直腸、鼻、局所、肺、膣、又は非経口（筋肉内、動脈内、くも膜下腔内、皮下、及び静脈内を含む）投与に適したものを含む医薬製剤として、あるいは吸入もしくは通気による投与に適した形態で投与される。好ましい投与の方法は、一般に、苦痛の程度に従って調整することができる、好都合な1日用量レジメンを使用する経口である。

【0345】

本発明の化合物は、1つ以上の従来の佐剤、担体、又は希釈剤と共に、医薬組成物及び単位投薬の形態にしうる。医薬組成物及び単位投薬形態は、追加の活性化合物もしくは成分の存在下、または不在下で、従来の成分を従来の割合で含むことができ、単位投薬形態は、意図する1日の使用投薬量の範囲に相応するあらゆる適切な有効量の活性成分を含有しうる。医薬組成物は、経口使用のための錠剤もしくは充填カプセル剤などの固体、半固体、粉末、徐放性製剤、又は液剤、懸濁剤、乳剤、エリキシル剤、もしくは充填カプセル剤などの液体として；あるいは直腸もしくは膣内投与のための坐剤の形態で；あるいは非経口使用のための注射用滅菌液剤の形態で使用しうる。したがって、1錠あたり約1ミリグラム、又はより広く約0.01～約100ミリグラムの活性成分を含有する処方が、適切で代表的な単位投薬形態である。

【0346】

本発明の化合物は、広範囲な経口投与投薬形態で処方しうる。医薬組成物及び投薬形態は、活性成分として、1個又は複数の本発明の化合物又はその薬学的に許容しうる塩を含みうる。薬学的に許容しうる担体は、固体又は液体でありえる。固体製剤には、粉末、錠剤、丸剤、カプセル剤、カシェ剤、坐剤、及び分散性顆粒剤が含まれる。固体担体は、希釈剤、風味剤、可溶化剤、滑沢剤、懸濁剤、結合剤、防腐剤、錠剤崩壊剤、又はカプセル材料としても機能しうる1種以上の物質でありえる。粉剤において、担体は、一般に、微

10

20

30

40

50

粉化した活性成分との混合物である微粉化した固体である。錠剤において、活性成分は、一般に、必要な結合能力を有する担体と適切な割合で混合され、所望の形状及びサイズに圧縮される。粉末及び錠剤は、好ましくは、約1～約70パーセントの活性化合物を含有する。適切な担体には、非限定的に、炭酸マグネシウム、ステアリン酸マグネシウム、タルク、糖、乳糖、ベクチン、デキストリン、デンプン、ゼラチン、トラガカント、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、低融点ロウ、カカオ脂などが含まれる。「製剤」という用語には、担体を有する又は有しない活性成分が、それと関連する担体により包囲されているカプセルを提供する、担体としてのカプセル材料を有する活性化合物の処方が含まれることを意図する。同様に、カシェ剤及びトローチ剤が含まれる。錠剤、粉末、カプセル剤、丸剤、カシェ剤、及びトローチは、経口投与に適した固体の形態でありえる。

## 【0347】

経口投与に適した他の形態には、乳剤、シロップ剤、エリキシル剤、水性液剤、水性懸濁剤を含む液状製剤、又は使用直前に液状製剤に変換することを意図した固形製剤が含まれる。乳剤は、溶液中、例えば水性プロピレングリコール溶液として調製してもよく、あるいは例えばレシチン、モノオレイン酸ソルビタン、もしくはアラビアゴムなどの乳化剤を含有してもよい。水性液剤は、活性成分を水に溶解し、適切な着色剤、風味剤、安定剤、及び増粘剤を添加することにより調製することができる。水性懸濁剤は、天然又は合成ゴム、樹脂、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、及び他の周知の懸濁剤などの粘性材料と共に、微粉化した活性成分を水に分散させることにより調製することができる。固形製剤には、液剤、懸濁剤、及び乳剤が含まれ、活性成分に加え、着色剤、風味剤、安定剤、緩衝剤、人工及び天然甘味料、分散剤、増粘剤、可溶化剤などを含有してもよい。

## 【0348】

本発明の化合物は、（例えば、注射、例としては、ボーラス注射又は連続注入による）非経口投与用に処方もよく、防腐剤を添加した、アンプル、充填済注射器、小量注入容器又は多用量容器に単位用量形態で存在しうる。組成物は、油性又は水性のビヒクル中の懸濁剤、液剤、又は乳剤、例えば、水性ポリエチレングリコール液剤などの形態をとりうる。油性又は非水性の担体、希釈剤、溶媒、又はビヒクルの例には、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、植物油（例えば、オリーブ油）、及び注射用有機エステル（例えば、オレイン酸エチル）が含まれ、保存剤、湿潤剤、乳化剤、懸濁剤、安定剤、及び／又は分散剤などの配合剤を含有してもよい。代替的には、活性成分は、滅菌固体の無菌分離によるか、又は適切なビヒクル、例えば滅菌した、発熱物質を含まない水を用いて、使用前の構成用溶液から凍結乾燥することにより得られる粉末形態であってもよい。

## 【0349】

本発明の化合物は、軟膏、クリームもしくはローションとして、又は経皮パッチとして、表皮への局所投与用に処方もする。軟膏及びクリームは、例えば、適切な増粘剤及び／又はゲル化剤が添加された水性又は油性の基剤と共に処方もされる。ローションは、水性又は油性の基剤と共に処方もでき、一般に、1種以上の乳化剤、安定剤、分散剤、懸濁剤、増粘剤、又は着色剤をも含有する。口内への局所投与に適した製剤には、風味付けした基剤、通常、ショ糖及びアカシア又はトラガカント中に活性薬剤を含むトローチ；ゼラチン及びグリセリン又はショ糖及びアカシアなどの不活性基剤中に活性成分を含むパステル剤；ならびに適切な液体担体中に活性成分を含む洗口液が含まれる。

## 【0350】

本発明の化合物は、坐剤としての投与用に処方もする。脂肪酸グリセリドの混合物又はココアバターなどの低融点ロウを最初に溶融し、活性成分を、例えば攪拌により均質に分散する。次に、溶融した均質な混合物を、好都合な大きさの鋳型に注入し、冷却し、凝固させる。

## 【0351】

本発明の化合物は、腔投与用に処方もする。活性成分に加えて、そのような担体を含有

10

20

30

40

50

するペッサリー、タンポン、クリーム、ゲル、ペースト、フォーム又はスプレーが適切であることは、当該技術で既知である。対象化合物は、経鼻投与用に処方しうる。液剤又は懸濁剤を、従来の手段、例えば、滴瓶、ピペット又はスプレーにより、鼻腔に直接適用する。本処方は、単一用量形態又は多用量形態で提供しうる。後者の滴瓶又はピペットの場合、これは、患者が、適切な所定の容量の液剤又は懸濁剤を投与することにより達成しうる。スプレーの場合、これは、例えば、計量噴霧スプレーポンプにより達成しうる。

#### 【0352】

本発明の化合物は、鼻腔内投与を含む、特に気道へのエアロゾル投与用に処方しうる。化合物は、一般に、例えば、5ミクロン以下のオーダーの小さな粒径を有する。そのような粒子サイズは、当該技術分野において既知の手段、例えば微粒子化により得られる。活性成分は、クロロフルオロカーボン(CFC)、例えば、ジクロロジフルオロメタン、トリクロロフルオロメタン、もしくはジクロロテトラフルオロエタン、又は二酸化炭素、あるいは他の適切なガスなどの適切な噴射剤を含む加圧パック中で提供される。エアロゾルは、好都合には、レシチンなどの界面活性剤を含有しうる。薬物の用量は、計量弁により制御しうる。代替的には、活性成分は、乾燥粉末の形態、例えば、乳糖、デンプン、デンプン誘導体、例えば、ヒドロキシプロピルメチルセルロース及びポリビニルピロリジン(PVP)などの適切な粉末基剤中の化合物の粉末混合物の形態で提供しうる。粉末担体は、鼻腔内でゲルを形成する。粉末組成物は、例えばゼラチンのカプセル又はカートリッジ、又はプリスター・パックなどの単位用量形態で存在してよく、これから粉末を吸入器により投与してもよい。

10

#### 【0353】

所望であれば、活性成分の徐放投与又は制御放出投与に適合するように、腸溶コーティングを用いて処方を調製することができる。例えば本発明の化合物は、経皮又は皮下薬剤送達装置に処方することができる。これらの送達系は、化合物の徐放が必要であり、かつ治療計画に対する患者の承諾が重要である場合に有利である。経皮送達系における化合物はしばしば、皮膚接着性の固体支持体に結合される。対象となる化合物はまた、浸透促進剤、例えばアゾン(1-ドデシルアザシクロヘプタン-2-オン)と組み合わせることができる。徐放送達系は、手術又は注入により皮下層に皮下的に挿入される。皮下インプラントは、化合物を、脂溶性膜、例えばシリコンゴム、又は、生分解性ポリマー、例えばポリ乳酸中に封入する。

20

#### 【0354】

医薬製剤は、好ましくは、単位投薬形態である。そのような形態において、製剤は、適切な量の活性成分を含有する単位用量へと分割されている。単位投薬形態は、パッケージ製剤であることができ、そのパッケージは、パケット錠剤、カプセル剤及びバイアル又はアンプル中の粉末などの製剤の個々の分量を含有する。また、単位投薬形態は、カプセル、錠剤、カシェ、もしくはトローチ自体ができることができるか、又はこれらのいずれかが適切な数のパッケージ形態であることができる。

30

#### 【0355】

他の適切な医薬担体及びそれらの処方は、Remington: The Science and Practice of Pharmacy 1995, edited by E. W. Martin, Mack Publishing Company, 19th edition, Easton, Pennsylvaniaに記載されている。本発明の化合物を含有する代表的な医薬製剤を、以下に記載する。

40

#### 【0356】

##### 実施例

下記の調製及び実施例は、当業者が本発明をより明確に理解し、実施するために示されている。それらは、本発明の範囲を制限すると考えられるべきではなく、本発明の例示及び代表例としてのみ考えられるべきである。下記の略語が、実施例で使用されうる。

#### 【0357】

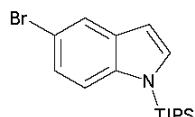
##### 略語

A c O H

酢酸

50

B n	ベンジル	
( B O C ) <sub>2</sub> O	二炭酸ジ - tert - ブチル	
t - B u L i	tert - ブチルリチウム	
t - B u O H	tert - ブチルアルコール	
m - C P B A	3 - クロロペルオキシ安息香酸	
D C M	ジクロロメタン / メチレンクロリド	
D E A	ジエチルアミン	
D I P E A	ジイソプロピルエチルアミン	
D I B A L H	水素化ジイソブチルアルミニウム	
D M F	N , N - ジメチルホルムアミド	10
D M P	デス・マーチン・ペルヨージナン (Dess Martin Periodinane) ( 酢酸 1 , 1 - ジアセトキシ - 3 - オキソ - 1 * 5 * - ヨード - 2 - オキサ - インダン - 1 - イルエステル )	
D p p f	1 , 1 ' - ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン	
E D C	1 - ( 3 - ジメチルアミノプロピル ) - 3 - エチルカルボジイミド塩酸塩	
E t O A c	酢酸エチル	
H P L C	高圧液体クロマトグラフィー	
H O B t	1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール	
L A H	水素化アルミニウムリチウム	20
L H M D S	リチウムビス (トリメチルシリル) アミド	
M e O H	メタノール	
M s C l	メタンスルホニルクロリド	
N B S	N - プロモスクシンイミド	
P F B S F	フッ化ペルフルオロブタンスルホニル	
T B A F	フッ化テトラブチルアンモニウム	
T B A H S	テトラブチルアンモニウム硫酸水素	
T B D M S	tert - ブチルジメチルシリル	
T M S I	ヨードトリメチルシラン	
T E A	トリエチルアミン	30
T I P S	トリイソプロイルシリル	
T F A	トリフルオロ酢酸	
T H F	テトラヒドロフラン	
T M A F	フッ化テトラメチルアンモニウム	
T M S	トリメチルシリル	
【 0 3 5 8 】		
<u>調製 1</u>		
5 - プロモ - 1 - トリイソプロピルシラニル - 1 H - インドール		
【 0 3 5 9 】		
【 化 2 0 】		40



## 【 0 3 6 0 】

リチウムビス (トリメチルシリル) アミド (T H F 中の 1 . 0 M、 2 8 mL、 2 8 mmol) を、 T H F (6 0 mL) 中の 5 - プロモインドール (5 . 0 0 g、 2 5 . 5 mmol) の溶液に - 7 8 で窒素雰囲気下、 ゆっくりと加えた。反応混合物を - 7 8 で 2 0 分間攪拌し、 次にトリイソプロピルシリルクロリド (5 . 7 mL、 2 6 . 8 mmol) を加えた。得られた混合物を - 7 8 で 2 0 分間攪拌し、 次に 1 時間かけて室温に温めた。N H<sub>4</sub> C l の飽和水

溶液を加えることにより反応物をクエンチし、水で希釈し、得られた混合物を *E t O A c* で抽出した。有機層を分離し、*MgSO<sub>4</sub>* で乾燥させ、濾過し、減圧下で蒸発させ、粗油状物を得、それをフラッシュクロマトグラフィー（ヘキサン 100%）により精製して、5-プロモ-1-トリイソプロピルシラニル-1H-インドール 8.94 g（収率 99%）を、無色の油状物として得た。

【0361】

同様の方法で、適切な出発物質を使用して、下記の化合物を調製した：

5-プロモ-1-トリイソプロピルシラニル-1H-インドール（収率 86%、黄色の固体）；

5-プロモ-1-トリイソプロピルシラニル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン（10 収率 87%、黄色の固体）；

5-プロモ-2-メチル-1-トリイソプロピルシラニル-1H-インドール；

5-プロモ-1-トリイソプロピルシラニル-2,3-ジヒドロ-1H-インドール（収率 100%、白色の固体）；

5-プロモ-1-(tert-ブチル-ジメチル-シラニル)-1H-インドール；及び

5-プロモ-7-フルオロ-1-トリイソプロピルシラニル-1H-インドール。

【0362】

調製 2

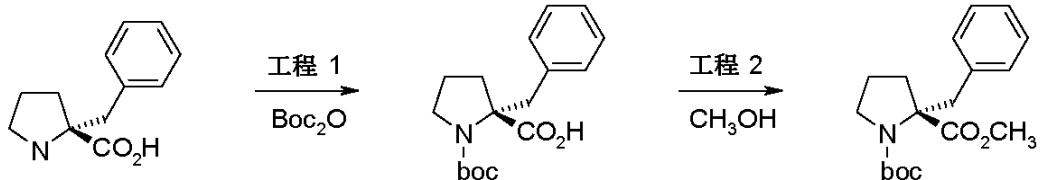
(R)-2-ベンジル-ピロリジン-1,2-ジカルボン酸 1-tert-ブチルエステル 20  
2-メチルエステル

(R)-2-ベンジル-ピロリジン-1,2-ジカルボン酸 1-tert-ブチルエステル 2-メチルエステルの合成を、スキーム C に示される方法に従って実行した。

【0363】

【化 21】

スキーム C



【0364】

工程 1 (R)-2-ベンジル-ピロリジン-1,2-ジカルボン酸 1-tert-ブチルエステル

アセトニトリル（100 mL）中の (R)-2-ベンジル-ピロリジン-2-カルボン酸（2.07 g、10.1 mmol）と水酸化テトラメチルアンモニウム五水和物（1.83 g、10.1 mmol）の混合物を、窒素下で 90 分間攪拌し、次に (Boc)<sub>2</sub>O（3.31 g、15.2 mmol）を加えた。48 時間後、(Boc)<sub>2</sub>O（1.10 g、5.0 mmol）の第二の部分を加えた。24 時間後、反応混合物を減圧下で濃縮し、次にエーテル（100 mL）と水（50 mL）に分配した。水相をエーテル（50 mL）で洗浄し、次に 10% クエン酸水溶液（20 mL）で pH 4 に酸性化した。得られた溶液を *E t O A c* で抽出し、合わせた抽出物をブライン（30 mL）で洗浄し、乾燥（*MgSO<sub>4</sub>*）させ、濾過し、減圧下で濃縮して、(R)-2-ベンジル-ピロリジン-1,2-ジカルボン酸 1-tert-ブチルエステル（1.26 g、4.13 mmol、41%）を泡状物として得た。

【0365】

工程 2 (R)-2-ベンジル-ピロリジン-1,2-ジカルボン酸 1-tert-ブチルエステル 2-メチルエステル

THF（10 mL）及びメタノール（10 mL）中の (R)-2-ベンジル-ピロリジン-1,2-ジカルボン酸 1-tert-ブチルエステル（1.23 g、4.0 mmol）の攪拌した溶液に、TMS-ジアゾメタン（ヘキサン類中の 2.0 M 溶液、5.0 mL、5.0 mmol）

20

20

30

40

50

)を0℃で窒素下、滴下した。反応混合物を周囲温度に温め、次に減圧下で濃縮して、油状物(1.36g)とした。クロマトグラフィー(シリカ、ヘキサン類中の5~15%EtOAc)により精製して、(R)-2-ベンジル-ピロリジン-1,2-ジカルボン酸1-tert-ブチルエステル2-メチルエステル(1.03g、3.23mmol、81%)を油状物として得た。

## 【0366】

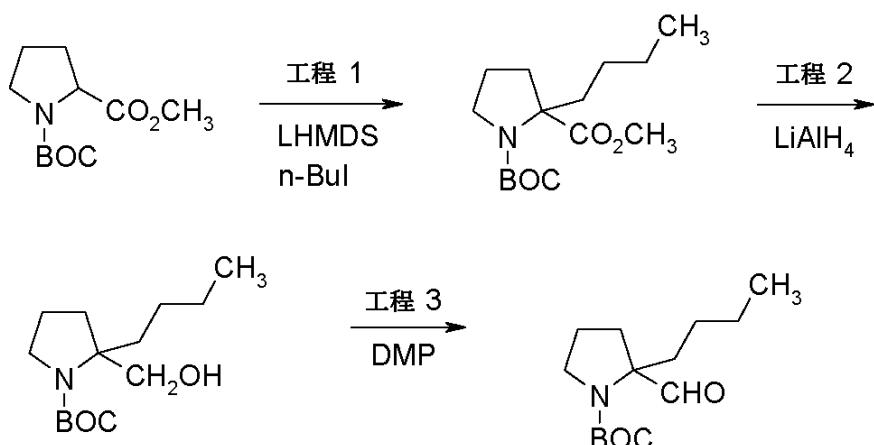
## 調製3

2-n-ブチル-2-ホルミル-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル2-ブチル-2-ホルミル-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステルの合成を、スキームDに示される方法に従って実行した。

## 【0367】

## 【化22】

スキームD



## 【0368】

## 工程1 2-n-ブチル-ピロリジン-1,2-ジカルボン酸 1-tert-ブチルエステル2-メチルエステル

THF(50mL)中のピロリジン-1,2-ジカルボン酸1-tert-ブチルエステル2-メチルエステル(3.00g、13.1mmol)の攪拌した溶液に、LHMDS(THF中の1.0M溶液、14.4mL、14.4mmol)を-78℃で窒素下、滴下した。30分後、THF(1mL)中の1-ヨードブタン(2.23mL、19.7mmol)の溶液を滴下した。反応混合物を-78℃で30分間攪拌し、90分間かけて周囲温度に温め、次にNH4Cl1飽和水溶液を加えることによりクエンチし、EtOAcで抽出した。合わせた抽出物をNaHCO3飽和水溶液及びブラインで洗浄し、次に乾燥(MgSO4)させ、濾過し、減圧下で濃縮して、黄色の油状物(4.5g)とした。クロマトグラフィー(シリカ、ヘキサン類中の10%EtOAc)により精製して、2-ブチル-ピロリジン-1,2-ジカルボン酸1-tert-ブチルエステル2-メチルエステル(2.57g、9.01mmol、69%)を清澄な無色の油状物として得た。

## 【0369】

上記の手順及び適切な出発物質を利用して、下記を同様にして調製した：

2-プロピル-ピロリジン-1,2-ジカルボン酸1-tert-ブチルエステル2-メチルエステル(無色の油状物、85%)を、1-ヨードプロパンを使用して調製；

2-エトキシメチル-ピロリジン-1,2-ジカルボン酸1-tert-ブチルエステル2-メチルエステル(無色の油状物、76%)を、クロロメトキシ-エタンを使用して調製；

2-(3,3-ジフルオロ-アリル)-ピロリジン-1,2-ジカルボン酸1-tert-ブチルエステル2-メチルエステル(無色の油状物、11%)を、1,1,1-トリフルオロオロ-3-ヨードプロパンを使用して調製；

10

20

30

40

50

2 - イソプロポキシメチル - ピロリジン - 1 , 2 - ジカルボン酸 1 - tert - プチルエステル 2 - エチルエステル (無色の油状物、49%) を、クロロメトキシイソプロピルエーテル及びピロリジン - 1 , 2 - ジカルボン酸 1 - tert - プチルエステル 2 - エチルエステルから調製；

2 - イソブチル - ピロリジン - 1 , 2 - ジカルボン酸 1 - tert - プチルエステル 2 - エチルエステル (無色の油状物、67%) を、1 - ヨード - 2 - メチルプロパン及びピロリジン - 1 , 2 - ジカルボン酸 1 - tert - プチルエステル 2 - エチルエステルから調製；

2 - シクロプロピルメチル - ピロリジン - 1 , 2 - ジカルボン酸 1 - tert - プチルエステル 2 - エチルエステル (無色の油状物、50%) を、シクロプロピルメチルプロミド及びピロリジン - 1 , 2 - ジカルボン酸 1 - tert - プチルエステル 2 - エチルエステルから調製；

5 , 5 - ジメチル - 2 - プロピル - ピロリジン - 1 , 2 - ジカルボン酸 1 - tert - プチルエステル 2 - メチルエステル (無色の油状物、76%) を、1 - ヨードプロパン及び 5 , 5 - ジメチル - ピロリジン - 1 , 2 - ジカルボン酸 1 - tert - プチルエステル 2 - メチルエステルから調製；

(2R, 4R) - 4 - (tert - プチル - ジメチル - シラニルオキシ) - 2 - プロピル - ピロリジン - 1 , 2 - ジカルボン酸 1 - tert - プチルエステル 2 - メチルエステル (26%無色の油状物) 及び (2S, 4R) - 4 - (tert - プチル - ジメチル - シラニルオキシ) - 2 - プロピル - ピロリジン - 1 , 2 - ジカルボン酸 1 - tert - プチルエステル 2 - メチルエステル (無色の油状物、30%) を、1 - ヨードプロパン及び (2S, 4R) - 4 - (tert - プチル - ジメチル - シラニルオキシ) - ピロリジン - 1 , 2 - ジカルボン酸 1 - tert - プチルエステル 2 - メチルエステルから調製；

2 - プロピル - アゼチジン - 1 , 2 - ジカルボン酸 1 - tert - プチルエステル 2 - メチルエステル (無色の油状物、80%) を、1 - ヨードプロパン及びアゼチジン - 1 , 2 - ジカルボン酸 1 - tert - プチルエステル 2 - メチルエステルから調製；

2 - プロピル - ピペリジン - 1 , 2 - ジカルボン酸 1 - tert - プチルエステル 2 - エチルエステル (無色の油状物、38%) を、1 - ヨードプロパン及びピペリジン - 1 , 2 - ジカルボン酸 1 - tert - プチルエステル 2 - エチルエステルから調製；及び

2 - (テトラヒドロ - ピラン - 4 - イルメチル) - ピロリジン - 1 , 2 - ジカルボン酸 1 - tert - プチルエステル 2 - メチルエステル。

### 【0370】

#### 工程2 2 - n - プチル - 2 - ヒドロキシメチル - ピロリジン - 1 - カルボン酸tert - プチルエステル

THF (30mL) 中の 2 - プチル - ピロリジン - 1 , 2 - ジカルボン酸 1 - tert - プチルエステル 2 - メチルエステル (0.842g, 2.95mmol) の攪拌した溶液に、LiAlH<sub>4</sub> (THF 中の 1.0M 溶液、2.95mL, 2.95mmol) を 0 度窒素下、滴下した。15 分後、硫酸ナトリウム十水和物 (2.5g) を加えることにより反応混合物をクエンチし、次に濾過した。フィルターケーキを DCM (50mL) で洗浄し、次に合わせた濾液を減圧下で濃縮して、2 - プチル - 2 - ヒドロキシメチル - ピロリジン - 1 - カルボン酸tert - プチルエステル (0.763g) を清澄な無色の油状物として得て、それを更なる精製をしないで直接使用した。

### 【0371】

上記の手順及び適切な出発物質を利用して、下記を同様にして調製した：

2 - ヒドロキシメチル - 2 - プロピル - ピロリジン - 1 - カルボン酸tert - プチルエステル (黄色の油状物、94%)；

2 - ヒドロキシメチル - 2 - イソプロポキシメチル - ピロリジン - 1 - カルボン酸tert - プチルエステル (無色の油状物、89%)；

2 - ヒドロキシメチル - 2 - イソブチル - ピロリジン - 1 - カルボン酸tert - プチルエステル (無色の油状物、100%)；

2 - シクロプロピルメチル - 2 - ヒドロキシメチル - ピロリジン - 1 - カルボン酸tert - ブチルエステル (無色の油状物、100%) ;  
 2 - ヒドロキシメチル - 5,5 - ジメチル - 2 - プロピル - ピロリジン - 1 - カルボン酸tert - ブチルエステル (無色の油状物、100%) ;  
 (2S,4R) - 2 - ヒドロキシメチル - 2 - プロピル - 4 - (1,1,2,2 - テトラメチル - プロポキシ) - ピロリジン - 1 - カルボン酸tert - ブチルエステル (無色の油状物、100%) 及び  
 2 - ヒドロキシメチル - 2 - (テトラヒドロ - ピラン - 4 - イルメチル) - ピロリジン - 1 - カルボン酸tert - ブチルエステル。

【0372】

10

工程3 2 - n - ブチル - 2 - ホルミル - ピロリジン - 1 - カルボン酸tert - ブチルエステル

D C M (30mL) 中の 2 - 2 - ブチル - 2 - ヒドロキシメチル - ピロリジン - 1 - カルボン酸tert - ブチルエステル (0.763g、約2.95mmol) の攪拌した溶液に、D M P (2.50g、5.90mmol) を0で窒素下、一度に加え、次に反応混合物を周囲温度に温めた。14時間後、反応混合物をD C M (70mL) で希釈し、1N NaOH (2×30mL) 及びブライン (30mL) で洗浄し、次に乾燥 (MgSO<sub>4</sub>) させ、濾過し、減圧下で濃縮した。クロマトグラフィー (シリカ、ヘキサン類中の10~20% EtOAc) により精製して、2 - ブチル - 2 - ホルミル - ピロリジン - 1 - カルボン酸tert - ブチルエステル (0.359g、1.41mmol、48%) を淡黄色の油状物として得た。

20

【0373】

上記の手順及び適切な出発物質を利用して、下記を同様にして調製した：

2 - ホルミル - 2 - プロピル - ピロリジン - 1 - カルボン酸tert - ブチルエステル (無色の油状物、92%) ;

2 - ホルミル - 2 - イソプロポキシメチル - ピロリジン - 1 - カルボン酸tert - ブチルエステル (無色の油状物、77%) ;

2 - ホルミル - 2 - イソブチル - ピロリジン - 1 - カルボン酸tert - ブチルエステル (無色の油状物、79%) ;

2 - シクロプロピルメチル - 2 - ホルミル - ピロリジン - 1 - カルボン酸tert - ブチルエステル (黄色の油状物、85%) ;

30

2 - ホルミル - 5,5 - ジメチル - 2 - プロピル - ピロリジン - 1 - カルボン酸tert - ブチルエステル (無色の油状物、85%) :

(2S,4R) - 4 - (tert - ブチル - ジメチル - シラニルオキシ) - 2 - ホルミル - 2 - プロピル - ピロリジン - 1 - カルボン酸tert - ブチルエステル (無色の油状物、63%) ; 及び

2 - ホルミル - 2 - (テトラヒドロ - ピラン - 4 - イルメチル) - ピロリジン - 1 - カルボン酸tert - ブチルエステル。

【0374】

調製4

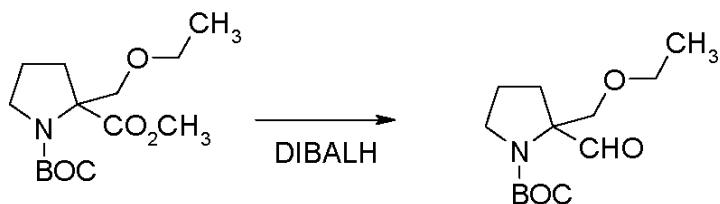
2 - エトキシメチル - 2 - ホルミル - ピロリジン - 1 - カルボン酸tert - ブチルエステル  
 この調製に関する合成手順を下記のスキームEで概説する。

40

【0375】

## 【化23】

スキームE



## 【0376】

10

THF (40mL) 中の 2 - エトキシメチル - ピロリジン - 1 , 2 - ジカルボン酸 1 - *tert* - ブチルエステル 2 - メチルエステル (1.00g, 3.48mmol、調製3の工程1の手順を使用して調製した) の攪拌した溶液に、内部温度が -75 を超えないようにして、DIBALH (PhCH<sub>3</sub> 中の 1.7M 溶液、4.09mL, 6.96mmol) を、-78 で窒素下、15分間かけて滴下した。4.5時間後、硫酸ナトリウム十水和物 (4g) 及び MeOH (0.5mL) を加えることにより反応混合物をクエンチし、次に周囲温度に温めた。反応混合物を EtOAc (50mL) で希釈し、濾過した。フィルター-ケーキを EtOAc (200mL) で洗浄し、合わせた濾液を減圧下で濃縮し、無色の油状物とした。クロマトグラフィー (シリカ、ヘキサン類中の 10~30% EtOAc) により精製して、2 - エトキシメチル - 2 - ホルミル - ピロリジン - 1 - カルボン酸 *tert* - ブチルエステル (0.528g, 2.05mmol, 59%) を清澄な無色の油状物として得た。

20

## 【0377】

上記の手順及び適切な出発物質を利用して、下記を同様にして調製した：

2 - (3,3 - ジフルオロ - アリル) - 2 - ホルミル - ピロリジン - 1 - カルボン酸 *tert* - ブチルエステル (無色の油状物、100%) ;  
(2R,4R) - 4 - (*tert* - ブチル - ジメチル - シラニルオキシ) - 2 - ホルミル - 2 - プロピル - ピロリジン - 1 - カルボン酸 *tert* - ブチルエステル (無色の油状物、36%) ;

2 - ホルミル - 2 - プロピル - アゼチジン - 1 - カルボン酸 *tert* - ブチルエステル (無色の油状物、53%) ; 及び

30

2 - ヒドロキシメチル - 2 - プロピル - ピペリジン - 1 - カルボン酸 *tert* - ブチルエステル (無色の油状物、72%) 。

## 【0378】

## 調製5

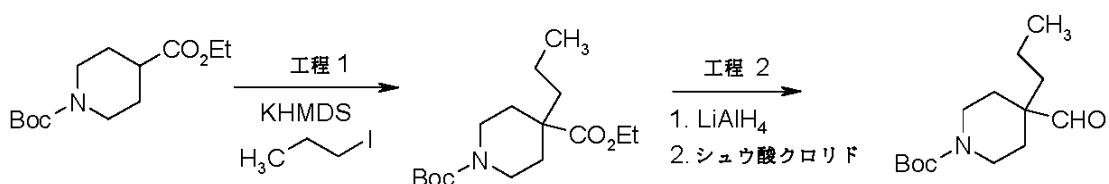
4 - ホルミル - 4 - プロピル - ピペリジン - 1 - カルボン酸 *tert* - ブチルエステル

この調製に関する合成手順を下記のスキームFで概説する。

## 【0379】

## 【化24】

スキームF



## 【0380】

40

工程1 4 - プロピル - ピペリジン - 1 , 4 - ジカルボン酸 1 - *tert* - ブチルエステル  
4 - エチルエステル

THF (200mL) 中のカリウムヘキサメチルジシラジド (29.1g, 146mmol) の溶液に、N - Boc - ピペリジン - 4 - カルボキシラートエチル (25g, 97mmol)

50

を、-78で加えた。反応混合物を-78で30分間攪拌し、次に1-ヨードプロパン(14.2mL、14.6mmol)をゆっくりと加えた。反応混合物を-78でさらに20分間攪拌し、次に室温に温め、1時間かけて攪拌した。NH<sub>4</sub>C<sub>1</sub>飽和水溶液を加えることにより反応物をクエンチし、EtOAcで抽出した。合わせた有機抽出物をブラインで洗浄し、MgSO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、減圧下で蒸発させた。残留物を、フラッシュクロマトグラフィー(ヘキサン類中の0%~50%EtOAc)により精製して、4-プロピル-ピペリジン-1,4-ジカルボン酸1-tert-ブチルエステル4-エチルエステル19.3g(66%)を黄色の油状物として得た。

## 【0381】

工程2 4-ホルミル-4-プロピル-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル

THF(120mL)中の4-プロピル-ピペリジン-1,4-ジカルボン酸1-tert-ブチルエステル4-エチルエステル(19.3g、64.3mmol)の溶液に、水素化アルミニウムリチウム(THF中の1.0M、65mL、65mmol)を0でゆっくりと加えた。反応混合物を0で1時間攪拌し、次に固体のNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>・10H<sub>2</sub>Oをゆっくりと加えることによりクエンチし、室温で1時間激しく攪拌した。EtOAcですすぎながら、固体をセライトで濾過して除去した。濾液を減圧下で濃縮して、黄色の油状物を得た。

## 【0382】

別のフラスコ内で、シュウ酸クロリド(5.4mL、64.3mmol)を、ジクロロメタン(150mL)に溶解し、-78に冷却した。ジメチルスルホキシド(9.1mL、130mmol)をゆっくりと加え、反応混合物を-78で15分間攪拌した。ジクロロメタン(50mL)に溶解した上記黄色の油状物をゆっくりと加えた。-78で15分間攪拌した後、Et<sub>3</sub>N(45mL、32.2mmol)を加えた。反応混合物を1時間かけて室温に温まるにまかせて、次にH<sub>2</sub>Oでクエンチし、ジクロロメタンで抽出した。合わせた有機抽出物をMgSO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物を、フラッシュクロマトグラフィー(ヘキサン類中の0%~50%EtOAc)により精製して、4-ホルミル-4-プロピル-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル12.3g(75%)を無色の油状物として得た。

## 【0383】

実施例1  
(3-ベンジル-ピロリジン-3-イル)-(1H-インドール-5-イル)-メタノン  
この実施例で記述された合成手順を、スキームGに示された方法に従って実行した。

## 【0384】

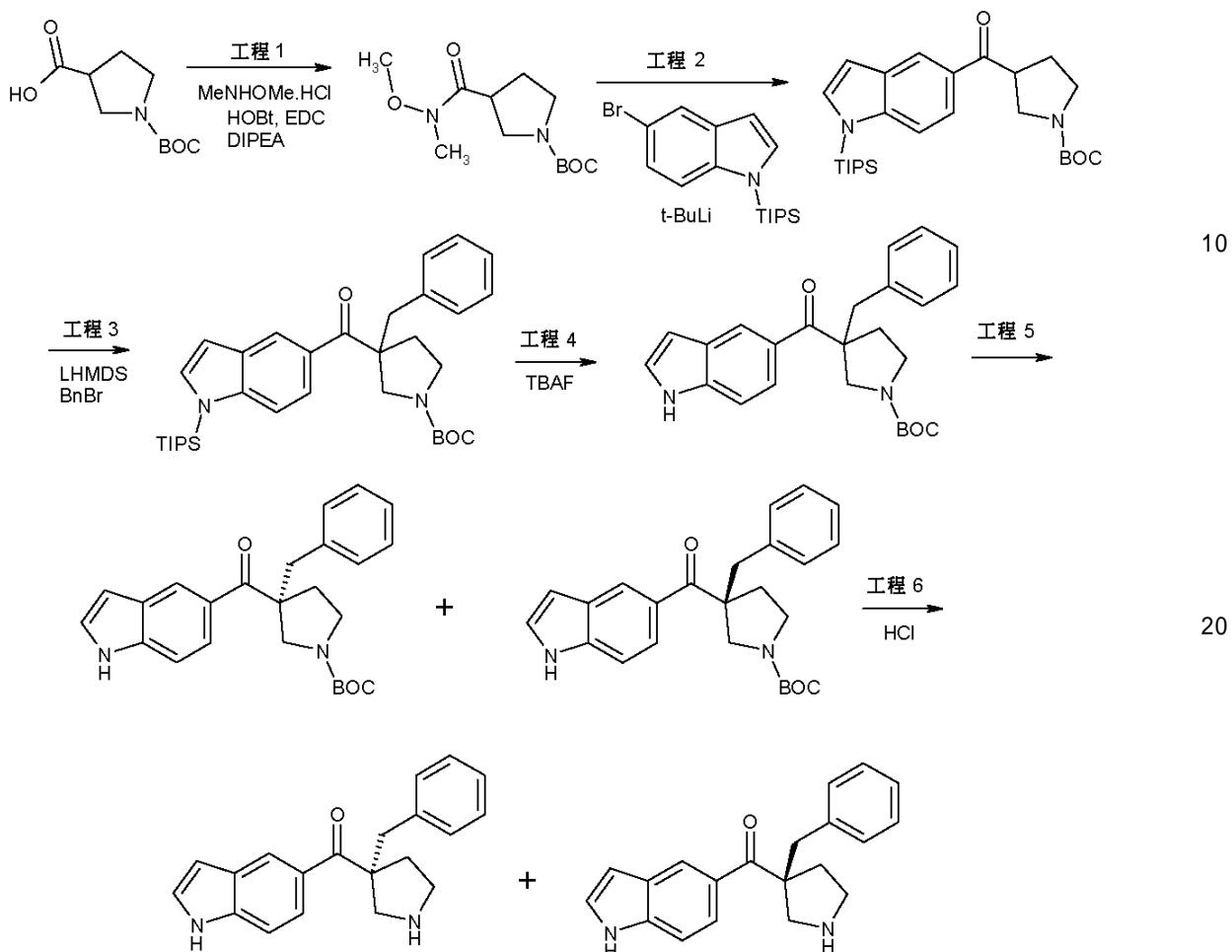
10

20

30

## 【化25】

スキーム G



## 【0385】

30

工程 1 3 - (メトキシ - メチル - カルバモイル) - ピロリジン - 1 - カルボン酸tert - プチル

ピロリジン - 1 , 3 - ジカルボン酸 1 - tert - プチルエステル (3.00 g, 13.93 mmol) 、 N , O - ジメチルヒドロキシリルアミン塩酸塩 (1.63 g, 16.72 mmol) 、 1 - (3 - ジメチルアミノプロピル) - 3 - エチルカルボジイミド塩酸塩 (2.94 g, 15.32 mmol) 及び 1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール (2.07 g, 15.32 mmol) を、 100 mL の丸底のフラスコに入れ、 DMF (30 mL) に溶解した。ジイソプロピルエチルアミン (6.1 mL, 34.82 mmol) をゆっくりと加え、反応混合物を室温で 24 時間攪拌した。水加えることにより反応物をクエンチし、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機抽出物を水及びブライントで洗浄し、 MgSO<sub>4</sub> で乾燥させ、濾過し、減圧で蒸発させ、 3 - (メトキシ - メチル - カルバモイル) - ピロリジン - 1 - カルボン酸tert - プチルエステル 2.60 g (収率 72 %) を淡黄色の油状物として得て、それを次の工程で更なる精製をしないで使用した。

## 【0386】

工程 1 の手順を使用して同様にして調製した：

4 - (メトキシ - メチル - カルバモイル) - ピペリジン - 1 - カルボン酸tert - プチルエステル；

3 - (メトキシ - メチル - カルバモイル) - ピペリジン - 1 - カルボン酸tert - プチルエステル；

2 - (メトキシ - メチル - カルバモイル) - アゼチジン - 1 - カルボン酸tert - プチル

40

50

エステル；及び

3 - (メトキシ - メチル - カルバモイル) - アゼピン - 1 - カルボン酸tert - プチルエステル。

【0387】

工程2 3 - (1 - トリイソプロピルシラニル - 1H - インドール - 5 - カルボニル) - ピロリジン - 1 - カルボン酸tert - プチルエステル

tert - プチルリチウム(ペンタン中の1.7M、13mL、22.13mmol)を、THF(35mL)中の5 - ブロモ - 1 - トリイソプロピルシラニル - 1H - インドール(3.54g、10.06mmol)の溶液に - 78 で窒素雰囲気下、加えた。淡黄色の反応混合物を - 78 で15分間攪拌し、次にTHF(5mL)中の3 - (メトキシ - メチル - カルバモイル) - ピロリジン - 1 - カルボン酸tert - プチルエステル(2.60g、10.06mmol)の溶液を、ゆっくりと加えた。得られた混合物を - 78 で30分間攪拌し、次に1時間かけて室温に温まるにまかせた。NH<sub>4</sub>Cl飽和水溶液を加えることにより反応物をクエンチし、水とEtOAcに分配した。有機層をMgSO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、減圧下で蒸発させた。粗残留物を、フラッシュクロマトグラフィー(ヘキサン中の10%~25%EtOAc)により精製して、3 - (1 - トリイソプロピルシラニル - 1H - インドール - 5 - カルボニル) - ピロリジン - 1 - カルボン酸tert - プチルエステル 2.66g(収率56%)を無色の油状物として得た。

【0388】

工程3 3 - ベンジル - 3 - (1 - トリイソプロピルシラニル - 1H - インドール - 5 - カルボニル) - ピロリジン - 1 - カルボン酸tert - プチルエステル

リチウムビス(トリメチルシリル)アミド(THF中の1.0M、12.1mL)を、THF(25mL)中の3 - (1 - トリイソプロピルシラニル - 1H - インドール - 5 - カルボニル) - ピロリジン - 1 - カルボン酸tert - プチルエステル(1.90g、4.03mmol)の溶液に0 にて窒素雰囲気下で加えた。反応混合物を0 で10分間攪拌し、次に臭化ベンジル(1.9mL、16.12mmol)を加えた。得られた混合物を室温に温め、1.5時間攪拌した。NH<sub>4</sub>Cl飽和水溶液を加えることにより反応物をクエンチし、次に水で希釈して、EtOAcで抽出した。有機層をMgSO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、減圧下で蒸発させた。残留物を、フラッシュクロマトグラフィー(ヘキサン中の10%~20%EtOAc)により精製して、3 - ベンジル - 3 - (1 - トリイソプロピルシラニル - 1H - インドール - 5 - カルボニル) - ピロリジン - 1 - カルボン酸tert - プチルエステル 1.55g(収率69%)を白色の泡状物として得た。

【0389】

工程4 3 - ベンジル - 3 - (1H - インドール - 5 - カルボニル) - ピロリジン - 1 - カルボン酸tert - プチルエステル

フッ化テトラブチルアンモニウム(THF中の1.0M、1.2mL)の溶液を、THF(15mL)中の3 - ベンジル - 3 - (1 - トリイソプロピルシラニル - 1H - インドール - 5 - カルボニル) - ピロリジン - 1 - カルボン酸tert - プチルエステル(670mg、1.19mmol)の溶液に、0 でゆっくりと加えた。得られた鮮黄色の混合物を0 で20分間攪拌し、次に水を加えることによりクエンチした。得られた混合物をEtOAcで抽出し、合わせた有機層をMgSO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、減圧下で蒸発した。残留物を、フラッシュクロマトグラフィー(ヘキサン中の30%~50%EtOAc)により精製して、3 - ベンジル - 3 - (1H - インドール - 5 - カルボニル) - ピロリジン - 1 - カルボン酸tert - プチルエステル 447mg(収率93%)を白色の泡状物として得た。

【0390】

工程5 (+) - 3 - ベンジル - 3 - (1H - インドール - 5 - カルボニル) - ピロリジン - 1 - カルボン酸tert - プチルエステル及び(-) - 3 - ベンジル - 3 - (1H - インドール - 5 - カルボニル) - ピロリジン - 1 - カルボン酸tert - プチルエステルの分離

3 - ベンジル - 3 - (1H - インドール - 5 - カルボニル) - ピロリジン - 1 - カルボン酸tert - プチルエステルの二つの鏡像異性体を、キラルHPLC(90/10ヘキサン

10

20

30

40

50

/ EtOHを用いて、Chiralpak IAカラムを使用、1.4mL/分)により分離した。

鏡像異性体A:

[ ]<sub>D</sub> = +8.6° (EtOH 5.2mg/1.0mL)。

鏡像異性体B:

[ ]<sub>D</sub> = -10.2° (EtOH 5.2mg/1.0mL)。

【0391】

工程6 (+) - (3-ベンジル-ピロリジン-3-イル) - (1H-インドール-5-イル) - メタノン及び(-) - (3-ベンジル-ピロリジン-3-イル) - (1H-インドール-5-イル) - メタノン

HC1溶液(MeOH中の1.0M、12mL)を、MeOH(5mL)中の3-ベンジル-3-(1H-インドール-5-カルボニル)-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル 鏡像異性体A (257mg、0.635mmol)の溶液に加えた。得られた淡黄色の溶液を、室温で6時間攪拌し、次に0に冷却し、NaOH水溶液(1.0M)を加えることによりクエンチした。混合物を水で希釈し、DCMで抽出した。合わせた有機層をMgSO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、減圧下で蒸発させた。残留物を、フラッシュクロマトグラフィー(0.5%NH<sub>4</sub>OHを含む、DCM中の5%~10%MeOH)により精製して、(3-ベンジル-ピロリジン-3-イル) - (1H-インドール-5-イル) - メタノン 179mg(収率93%)を得て、それをDCM/MeOHの混合物に溶解した。HC1溶液(Et<sub>2</sub>O中の1M)を加え、得られた混合物を減圧下で蒸発させ、残留物をEt<sub>2</sub>Oで粉碎して、(3-ベンジル-ピロリジン-3-イル) - (1H-インドール-5-イル) - メタノン塩酸塩 鏡像異性体A 173mgを白色の粉末として得た。MS = 305 [M+H]<sup>+</sup>; [ ]<sub>D</sub> = -26.3° (MeOH 5.40mg/1.0mL)。

【0392】

同様の方法で、(3-ベンジル-ピロリジン-3-イル) - (1H-インドール-5-イル) - メタノン塩酸塩 鏡像異性体Bを調製した: [ ]<sub>D</sub> = +24.4° (MeOH 5.45mg/1.0mL)。

【0393】

適切な出発物質を用いて実施例1の手順を利用して、以下の化合物を調製した:

(3-ベンジル-ピロリジン-3-イル) - (7-フルオロ-1H-インドール-5-イル) - メタノン塩酸塩、ピンク色の粉末、MS = 324 [M+H]<sup>+</sup>; (1H-インドール-5-イル) - [3-(3-メトキシ-ベンジル)-ピロリジン-3-イル] - メタノン塩酸塩、明ピンク色の粉末、MS = 335 [M+H]<sup>+</sup>; 3-[3-(1H-インドール-5-カルボニル)-ピロリジン-3-イルメチル]-ベンゾニトリル塩酸塩、白色の固体、MS = 330 [M+H]<sup>+</sup>; [3-(3-フルオロ-ベンジル)-ピロリジン-3-イル] - (1H-インドール-5-イル) - メタノン塩酸塩、ピンク-橙色の固体、MS = 323 [M+H]<sup>+</sup>; [3-(4-フルオロ-ベンジル)-ピロリジン-3-イル] - (1H-インドール-5-イル) - メタノン塩酸塩、赤色の粉末、MS = 323 [M+H]<sup>+</sup>; (1H-インドール-5-イル) - [3-(4-メトキシ-ベンジル)-ピロリジン-3-イル] - メタノン塩酸塩、MS = 335 [M+H]<sup>+</sup>; [3-(3,4-ジクロロ-ベンジル)-ピロリジン-3-イル] - (1H-インドール-5-イル) - メタノン塩酸塩、オフホワイトの粉末、MS = 374 [M+H]<sup>+</sup>; [3-(2-フルオロ-ベンジル)-ピロリジン-3-イル] - (1H-インドール-5-イル) - メタノン塩酸塩、ピンク色の固体、MS = 323 [M+H]<sup>+</sup>; (3-ベンジル-ピロリジン-3-イル) - (2-メチル-1H-インドール-5-イル) - メタノン塩酸塩、黄色の固体、MS = 319 [M+H]<sup>+</sup>; (3-ベンジル-ピロリジン-3-イル) - (2,3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル) - メタノン塩酸塩、明黄色の粉末、MS = 307 [M+H]<sup>+</sup>; (4-ベンジル-ピペリジン-4-イル) - (1H-インドール-5-イル) - メタノン、オフホワイトの粉末、MS = 319 [M+H]<sup>+</sup>;

10

20

30

40

50

(3-ベンジル-ピペリジン-3-イル)-(1H-インドール-5-イル)-メタノン、白色の固体、MS = 319 [M + H]<sup>+</sup>：二つの鏡像異性体を、65/35 ヘキサン/EtOH + 0.1% DEA、1.0mL/分を用いるChiralpak IBカラムのキラルHPLCにより分離した；

鏡像異性体A塩酸塩(白色の粉末)、[ ]<sub>D</sub> = -126.4°(MeOH 5.12mg/1.024mL)、

鏡像異性体B塩酸塩(白色の粉末)、[ ]<sub>D</sub> = +129.4°(MeOH 5.26mg/1.052mL)。

(1H-インドール-5-イル)-[3-(4-メトキシ-ベンジル)-ピペリジン-3-イル]-メタノン塩酸塩、淡黄色の粉末、MS = 349 [M + H]<sup>+</sup>；

[3-(3-フルオロ-ベンジル)-ピペリジン-3-イル]- (1H-インドール-5-イル)-メタノン塩酸塩、白色の固体、MS = 337 [M + H]<sup>+</sup>。

【0394】

上記手順により調製された更なる化合物を、表1に示す。

【0395】

実施例2

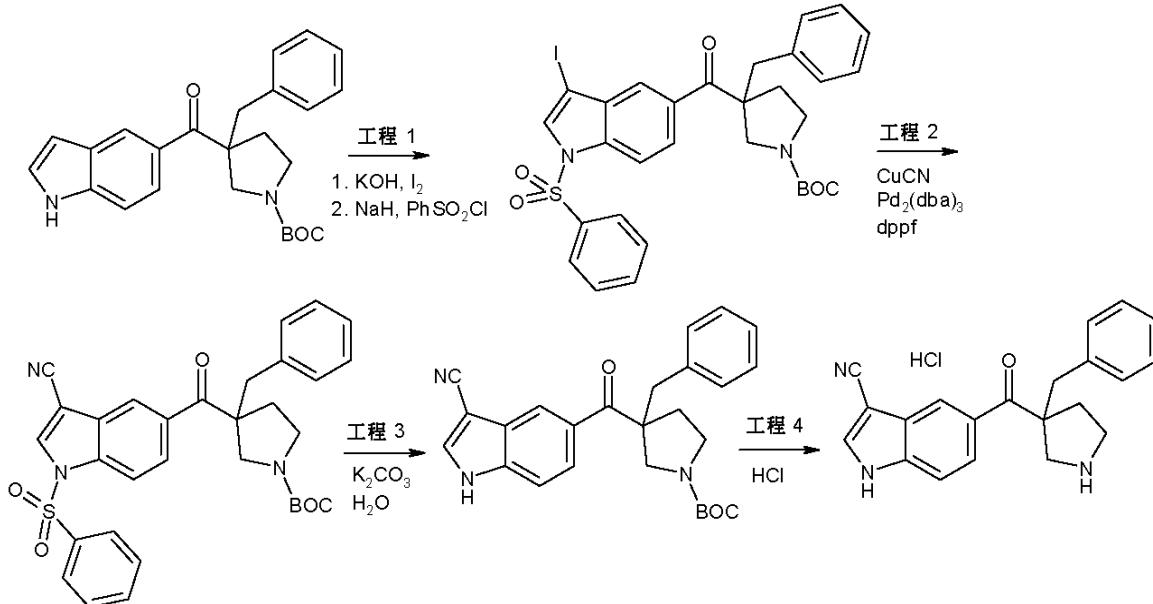
5-(3-ベンジル-ピロリジン-3-カルボニル)-1H-インドール-3-カルボニトリル

この実施例で記載された合成手順を、スキームHに示された方法に従って実行した。

【0396】

【化26】

スキームH



【0397】

工程1 3-(1-ベンゼンスルホニル-3-ヨード-1H-インドール-5-カルボニル)-3-ベンジル-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル

新たに粉碎した水酸化カリウム(35mg, 0.617mmol)を、DMF(1.5mL)中の3-ベンジル-3-(1H-インドール-5-カルボニル)-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル(100mg, 0.247mmol)の溶液に加えた。次にDMF(0.5mL)中のヨウ素(63mg, 0.247mmol)の溶液を滴下し、反応混合物を室温で45分間攪拌した。Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>水溶液を加えることにより反応物をクエンチし、水で希釈した。得られた混合物をEtOAcで抽出した；合わせた有機抽出物を水で洗浄し、MgSO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、減圧下で蒸発させた。残留物を、DMF(2mL)に直ちに溶解し、NaH(鉱油中60%, 12mg, 0.296mmol)を溶液に加えた。得られた

10

20

30

40

50

混合物を20分間攪拌し、その後次にベンゼンスルホニルクロリド(38  $\mu$ L、0.296 mmol)を滴下した。反応混合物を30分間攪拌し、次に水を加えることによりクエンチした。得られた混合物をEtOAcで抽出し、合わせた有機抽出物を水で洗浄し、MgSO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、減圧下で蒸発させた。残留物を、フラッシュクロマトグラフィー(ヘキサン中の10%~30% EtOAc)により精製して、3-(1-ベンゼンスルホニル-3-ヨード-1H-インドール-5-カルボニル)-3-ベンジル-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル150mg(収率91%)を白色の泡状物として得た。

## 【0398】

工程2 3-(1-ベンゼンスルホニル-3-シアノ-1H-インドール-5-カルボニル)-3-ベンジル-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル

シアノ化銅(I)(76mg, 0.852 mmol)を、3-(1-ベンゼンスルホニル-3-ヨード-1H-インドール-5-カルボニル)-3-ベンジル-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル(143mg, 0.213 mmol)を仕込んだ25mLの丸底のフラスコに加え、続いて1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン(24mg, 0.043 mmol)及びトリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)(10mg, 0.011 mmol)を加えた。次に1,4-ジオキサン(1.5mL)を加え、混合物を、窒素雰囲気下、一時間加熱還流した。反応混合物を室温に冷まし、セライトパッドを通して濾過した。フィルターケーキをEtOAcですすぎ、濾液を減圧下で濃縮した。残留物を、フラッシュクロマトグラフィー(ヘキサン中の30% EtOAc)により精製して、3-(1-ベンゼンスルホニル-3-シアノ-1H-インドール-5-カルボニル)-3-ベンジル-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル115mg(収率95%)を淡黄色の泡状物として得た。

## 【0399】

工程3 3-ベンジル-3-(3-シアノ-1H-インドール-5-カルボニル)-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル

水(1mL)を、MeOH(4mL)中の3-(1-ベンゼンスルホニル-3-シアノ-1H-インドール-5-カルボニル)-3-ベンジル-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル(100mg, 0.175 mmol)の溶液に加え、続いて炭酸カリウム(73mg, 0.525 mmol)を加えた。反応混合物を50℃で10分間加熱し、次に室温に冷まし、水及びブラインで希釈した。得られた混合物をDCMで抽出し、MgSO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、減圧下で蒸発させた。残留物を、フラッシュクロマトグラフィー(ヘキサン中の30%~50% EtOAc)により精製して、3-ベンジル-3-(3-シアノ-1H-インドール-5-カルボニル)-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステルを白色の泡状の固体として得た。

## 【0400】

工程4 5-(3-ベンジル-ピロリジン-3-カルボニル)-1H-インドール-3-カルボニトリル

HCl溶液(MeOH中の1.0M、8mL)を、MeOH(2mL)中の3-ベンジル-3-(3-シアノ-1H-インドール-5-カルボニル)-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル(169mg, 0.393 mmol)の溶液に0℃でゆっくりと加えた。得られた淡黄色の混合物を室温で4時間攪拌し、次に0℃のNaOH(1.0M)水溶液を加えることによりクエンチした。得られた混合物を水で希釈し、DCMで抽出した。合わせた有機抽出物をMgSO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、減圧下で蒸発させた。粗生成物を、フラッシュクロマトグラフィー(0.5% NH<sub>4</sub>OHを含むDCM中のMeOH)により精製して、5-(3-ベンジル-ピロリジン-3-カルボニル)-1H-インドール-3-カルボニトリル42mgを白色の泡状物固体として得た。この生成物を、DCMに溶解し、HCl溶液(Et<sub>2</sub>O中の1.0M、1当量)を加えた。MeOHを加え、得られた混合物を減圧下で蒸発させた。残留物をEt<sub>2</sub>Oで粉碎して、5-(3-ベンジル-ピロリジン-3-カルボニル)-1H-インドール-3-カルボニトリル塩酸塩32mgを白色の

10

20

30

40

50

固体として回収した。MS = 330 [M + H]<sup>+</sup>。

【0401】

上記手順により調製された更なる化合物を、表1に示す。

【0402】

実施例3

(1H-インダゾール-5-イル)-(3-プロピル-ピロリジン-3-イル)-メタノン塩酸塩

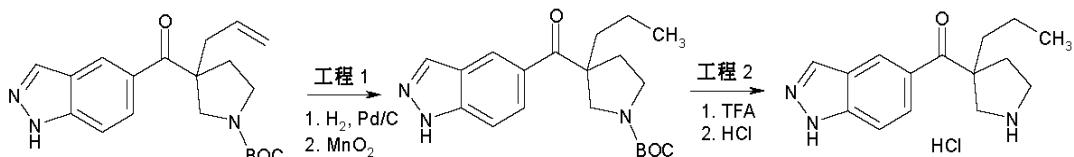
この実施例で記載された合成手順を、スキームIに示された方法に従って実行した。

【0403】

【化27】

10

スキームI



工程1 5-(3-プロピル-ピロリジン-3-カルボニル)-インダゾール-1-カルボン酸tert-ブチルエステル

20

5-(3-アリル-ピロリジン-3-カルボニル)-インダゾール-1-カルボン酸tert-ブチルエステルを、実施例1の工程3及び4に記載されたように調製したが、しかし臭化ベンジルをヨウ化アリルに代えた。Pd/C(10%、Degussa触媒タイプE101NE/W、100mg)を、MeOH(10mL)中の5-(3-アリル-ピロリジン-3-カルボニル)-インダゾール-1-カルボン酸tert-ブチルエステル(200mg、0.56mmol)の溶液に加えた。得られた混合物を、水素雰囲気下(バルーン圧)、2.5時間攪拌した。次に反応混合物を、セライトパッドを通して濾過し、濾液を減圧下で蒸発させて、粗5-[ヒドロキシ-(3-プロピル-ピロリジン-3-イル)-メチル]-インダゾール-1-カルボン酸tert-ブチルエステル207mgをオフホワイト色の泡状物として得た。この物質を、トルエン(8mL)に溶解し、活性化二酸化マンガン(85%、240mg、2.80mmol)を加えた。得られた混合物を、100で3時間加熱し、次に室温に冷まし、セライトパッドを通して濾過した。濾液を減圧下で蒸発させ、得られた残留物を、フラッシュクロマトグラフィーにより精製して、5-(3-プロピル-ピロリジン-3-カルボニル)-インダゾール-1-カルボン酸tert-ブチルエステル86mgを白色の泡状固体として得た。

【0404】

工程2 (1H-インダゾール-5-イル)-(3-プロピル-ピロリジン-3-イル)-メタノン塩酸塩

5-(3-プロピル-ピロリジン-3-カルボニル)-インダゾール-1-カルボン酸tert-ブチルエステルを、実施例2の工程4に記載された手順に従って脱保護して、(1H-インダゾール-5-イル)-(3-プロピル-ピロリジン-3-イル)-メタノン塩酸塩を白色の粉末として得た；MS = 258 [M + H]<sup>+</sup>。

40

【0405】

上記に記載した手順及び適切な出発物質を利用して、下記の化合物を調製した：

(1H-インドール-5-イル)-(3-プロピル-ピロリジン-3-イル)-メタノン塩酸塩、MS = 257 [M + H]<sup>+</sup>；

(3-ブチル-ピロリジン-3-イル)-(1H-インドール-5-イル)-メタノン塩酸塩、MS = 271 [M + H]<sup>+</sup>；及び

(1H-インドール-5-イル)-[3-(3-メチル-ブチル)-ピロリジン-3-イル]-メタノン塩酸塩、MS = 285 [M + H]<sup>+</sup>。

50

## 【0406】

上記手順により調製された更なる化合物を、表1に示す。

## 【0407】

## 実施例4

(1H-インドール-5-イル)- (3-フェニル-ピロリジン-3-イル)-メタノン

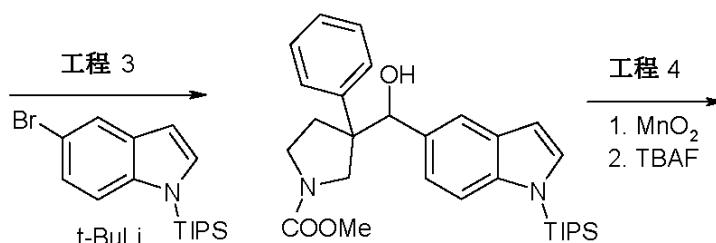
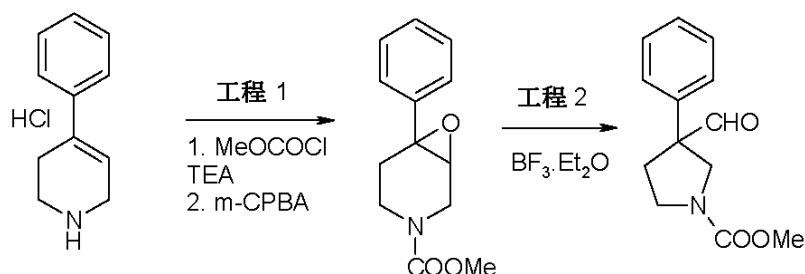
この実施例に記載された合成手順を、スキームJに示された方法に従って実行した。

## 【0408】

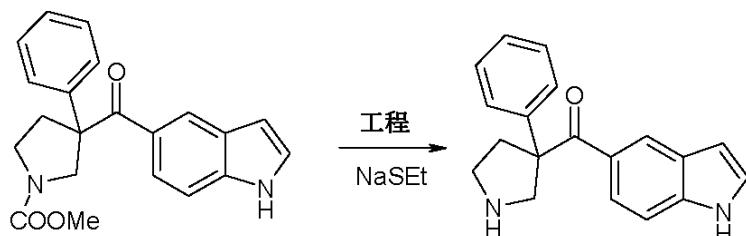
## 【化28】

スキームJ

10



20



30

## 【0409】

工程1 6-フェニル-7-オキサ-3-アザ-ビシクロ[4.1.0]ヘプタン-3-カルボン酸メチルエステル

トリエチルアミン (2.6 mL, 19.15 mmol) を、DCM (30 mL) 中の 4-フェニル-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン塩酸塩 (1.50 g, 7.66 mmol) の懸濁液に加えた。固体が完全に溶解するまで、得られた混合物を5分間攪拌し、次に0に冷却し、クロロギ酸メチル (0.65 mL, 8.43 mmol) を滴下した。高粘度で白色の沈殿物が形成された。反応混合物を室温に温め、1時間攪拌し、次に水を加えることによりクエンチし、DCMで抽出した。合わせた有機抽出物を、 $\text{MgSO}_4$ で乾燥させ、濾過し、減圧下で蒸発させて、4-フェニル-3,6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-カルボン酸メチルエス 1.75 g を淡黄色の油状物として得た。この粗生成物 (7.66 mmol) をクロロホルム (30 mL) に溶解し、3-クロロペルオキシ安息香酸 (77%, 2.22 g, 9.95 mmol) を加えた。得られた溶液を、室温で18時間攪拌した。 $\text{Na}_2\text{SO}_3$ 水溶液 (20%, 30 mL) を加え、得られた混合物を1時間激しく攪拌した。相を分離し、水層をDCMで抽出した。合わせた有機抽出物を $\text{NaHCO}_3$ 飽和水溶液で洗浄し、 $\text{MgSO}_4$ で乾燥させ、濾過し、減圧下で蒸発させて、淡黄色の油状物を得た。この粗油状物を、フラッシュクロマトグラフィー (ヘキサン中の10%~20% EtOAc) により精製して、6-フェニル-7-オキサ-3-アザ-ビシクロ[4.1.0]ヘプタン-3-カルボン酸メチルエス 1.68 g (2工程で収率94%) を無色の油状物として

40

50

得た。

【0410】

工程2 3 - ホルミル - 3 - フェニル - ピロリジン - 1 - カルボン酸メチルエステル

三フッ化ホウ素ジエチルエーテラート (1.82mL, 14.40mmol) を、6 - フェニル - 7 - オキサ - 3 - アザ - ビシクロ [4.1.0] ヘプタン - 3 - カルボン酸メチルエステル (1.68g, 7.20mmol) の溶液に室温でゆっくりと加えた。僅かに発熱反応を観察し、5分間後、NaHCO<sub>3</sub>飽和水溶液 (50mL) をゆっくり加えることにより反応混合物をクエンチした。得られた混合物をEtOAcで抽出し、合わせた有機抽出物を水で洗浄し、MgSO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、減圧下で蒸発させて、3 - ホルミル - 3 - フェニル - ピロリジン - 1 - カルボン酸メチルエステル 1.63g (収率 97%) を淡黄色の油状物として得て、それを更なる精製をしないで使用した。 10

【0411】

工程3 3 - [ヒドロキシ - (1 - トリイソプロピルシラニル - 1H - インドール - 5 - イル) - メチル] - 3 - フェニル - ピロリジン - 1 - カルボン酸メチルエステル

tert - プチルリチウム (ペンタン中の 1.7M, 8.9mL, 15.10mmol) を、-78 で窒素雰囲気下、THF (25mL) 中の 5 - プロモ - 1 - トリイソプロピルシラニル - 1H - インドール (2.42g, 6.86mmol) の溶液に加えた。得られた淡黄色の溶液を、-78 で 15 分間攪拌し、次に THF (5mL) 中の 3 - ホルミル - 3 - フェニル - ピロリジン - 1 - カルボン酸メチルエステル (1.60g, 6.86mmol) の溶液をゆっくりと加えた。反応混合物を、-78 で 30 分間攪拌し、次に 1 時間かけて室温に温めた。NH<sub>4</sub>Cl 飽和水溶液を加えることにより、反応物をクエンチし、水で希釈した。得られた混合物を EtOAc で抽出し、合わせた有機抽出物を MgSO<sub>4</sub> で乾燥させ、濾過し、減圧下で蒸発させた。残留物を、フラッシュクロマトグラフィー (ヘキサン 10% ~ 50% EtOAc) により精製して、3 - [ヒドロキシ - (1 - トリイソプロピルシラニル - 1H - インドール - 5 - イル) - メチル] - 3 - フェニル - ピロリジン - 1 - カルボン酸メチルエステル 1.76g (収率 51%) を白色の泡状物固体として得た。 20

【0412】

工程4 3 - (1H - インドール - 5 - カルボニル) - 3 - フェニル - ピロリジン - 1 - カルボン酸メチルエステル

二酸化マンガン (85%、256mg、2.95mmol) を、トルエン (8mL) 中の 3 - [ヒドロキシ - (1 - トリイソプロピルシラニル - 1H - インドール - 5 - イル) - メチル] - 3 - フェニル - ピロリジン - 1 - カルボン酸メチルエステル (300mg、0.59mmol) の溶液に加えた。反応混合物を 100 で 2 時間加熱し、次に室温に冷まし、セライトパッドを通して濾過した。濾液を減圧下で蒸発させ、3 - フェニル - 3 - (1 - トリイソプロピルシラニル - 1H - インドール - 5 - カルボニル) - ピロリジン - 1 - カルボン酸メチルエステル 326mg を無色の泡状油状物として得た。この生成物の一部分 (298mg、0.59mmol) を、THF (8mL) に溶解し、フッ化テトラブチルアンモニウム (THF 中の 1.0M、0.60mL、0.59mmol) の溶液を 0 で加えた。反応混合物を 0 で 20 分間攪拌し、次に水を加えることによりクエンチした。得られた混合物を EtOAc 抽出し、合わせた有機抽出物を MgSO<sub>4</sub> で乾燥させ、濾過し、減圧下で蒸発させた。 30

残留物を、フラッシュクロマトグラフィー (ヘキサン中の 30% ~ 50% EtOAc) により精製して、3 - (1H - インドール - 5 - カルボニル) - 3 - フェニル - ピロリジン - 1 - カルボン酸メチルエステル 167mg (2 工程で収率 81%) を白色の泡状物として得た。 40

【0413】

4 - (1H - インドール - 5 - カルボニル) - 4 - フェニル - ピペリジン - 1 - カルボン酸tert - プチルエステルを、上記に記載された手順に従って 4 - ホルミル - 4 - フェニル - ピペリジン - 1 - カルボン酸tert - プチルエステル (調製 5 に記載されたように調製した) を使って調製した。

【0414】

工程 5 (1H-インドール-5-イル)- (3-フェニル-ピロリジン-3-イル)-メタノン

ナトリウムエタンチオラート (113mg, 1.35mmol) を、D M F (3mL) 中の 3-(1H-インドール-5-カルボニル)-3-フェニル-ピロリジン-1-カルボン酸メチルエステル (157mg, 0.45mmol) の溶液に加えた。得られた混合物を100で2時間加熱し、次に120で更に2時間加熱した。反応混合物を室温に冷まし、水を加えることでクエンチした。得られた混合物を、E t O A c で抽出し、合わせた有機抽出物を水で洗浄し、M g S O 4 で乾燥させ、濾過し、減圧下で蒸発させ、油状物 230mgを得て、それをフラッシュクロマトグラフィー (M e O H / D C M / N H 4 O H) により精製して、(1H-インドール-5-イル)- (3-フェニル-ピロリジン-3-イル)-メタノン 15mgを得た。M S = 291 [M + H] +。 10

【0415】

(1H-インドール-5-イル)- (4-フェニル-ピペリジン-4-イル)-メタノンを同様にして調製した。M S = 305 [M + H] +。

【0416】

上記手順により調製した更なる化合物を、表1に示す。

【0417】

実施例5

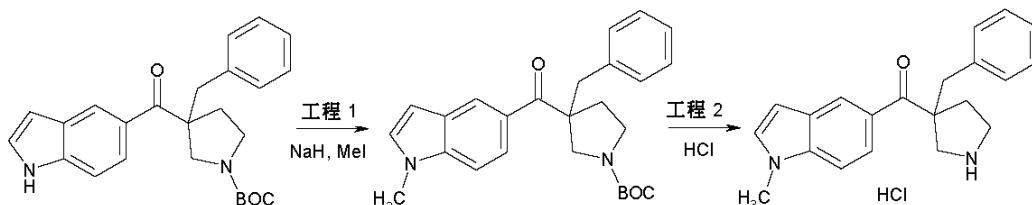
(3-ベンジル-ピロリジン-3-イル)- (1-メチル-1H-インドール-5-イル)-メタノン 20

この実施例に記載された合成手順を、スキームKに示される方法に従って実行した。

【0418】

【化29】

スキームK



20

30

【0419】

工程1 3-ベンジル-3-(1-メチル-1H-インドール-5-カルボニル)-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル

水素化ナトリウム (鉛油中 60%、12mg、0.296mmol) を、D M F (3mL) 中の 3-ベンジル-3-(1H-インドール-5-カルボニル)-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル (100mg、0.247mmol) の溶液に室温で加えた。得られた混合物を室温で20分間攪拌し、次にヨウ化メチル (1.8 μL、0.296mmol) を加えた。次に反応混合物を30分間攪拌し、次に水を加えることによりクエンチし、E t O A c で抽出した。合わせた有機抽出物を水及びブライントで洗浄し、M g S O 4 で乾燥させ、濾過し、減圧下で蒸発させて、3-ベンジル-3-(1-メチル-1H-インドール-5-カルボニル)-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル 105mgを白色の泡状物として得て、それを更なる精製をしないで使用した。 40

【0420】

工程2 (3-ベンジル-ピロリジン-3-イル)- (1-メチル-1H-インドール-5-イル)-メタノン

3-ベンジル-3-(1-メチル-1H-インドール-5-カルボニル)-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステルを、実施例1の工程4に記載したように脱保護して、(3-ベンジル-ピロリジン-3-イル)- (1-メチル-1H-インドール-5-イル)-メタノンを塩酸塩として得た。M S = 319 [M + H] +。 50

〔 0 4 2 1 〕

上記手順により調製した更なる化合物を、表 1 に示す。

【 0 4 2 2 】

## 実施例 6

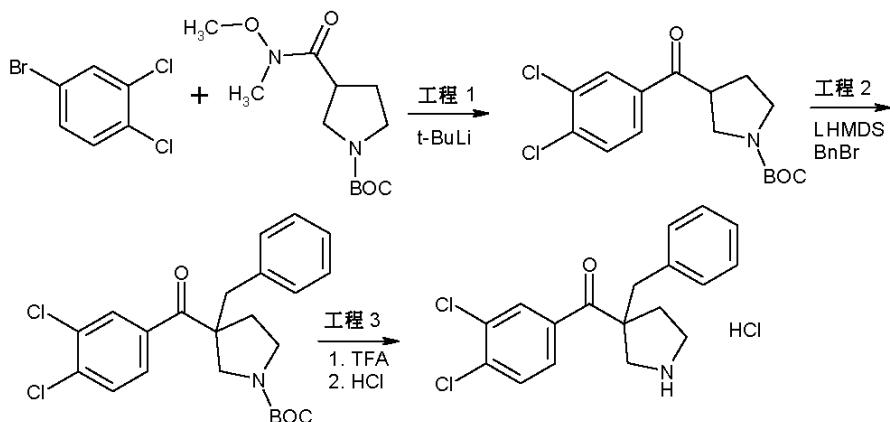
( 3 - ベンジル - ピロリジン - 3 - イル ) - ( 3 , 4 - ジクロロ - フェニル ) - メタノン  
この実施例に記載された合成手順を、スキーム L に示された方法に従って実行した。

【 0 4 2 3 】

【化 3 0 】

## スキーム L

10



20

[ 0 4 2 4 ]

## 工程 1 3 - ( 3 , 4 - ジクロロ - ベンゾイル ) - ピロリジン - 1 - カルボン酸tert - プチルエステル

tert-ブチルリチウム(ペンタン中の1.7M、2.5mL、4.25mmol)を、THF(10mL)中の4-ブロモ-1,2-ジクロロベンゼン(435mg、1.93mmol)の溶液に-78で窒素雰囲気下、加えた。得られた溶液を-78で15分間攪拌し、次にTHF(2mL)中の3-(メトキシ-メチル-カルバモイル)-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル(500mg、1.93mmol)の溶液をゆっくりと加えた。反応混合物を-78で20分間攪拌し、次に30分間かけて室温に温めた。NH<sub>4</sub>C1飽和水溶液を加えることにより、反応物をクエンチし、次に水で希釈し、EtOAcで抽出した。合わせた有機抽出物をMgSO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、減圧下で蒸発させて、油状物を得、それをフラッシュクロマトグラフィー(ヘキサン中の10%~30%EtOAc)により精製して、3-(3,4-ジクロロ-ベンゾイル)-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル143mg(収率22%)を無色の油状物として得た。

30

【 0 4 2 5 】

工程 2 3 - ベンジル - 3 - ( 3 , 4 - ジクロロ - ベンゾイル ) - ピロリジン - 1 - カルボン酸tert - プチルエステル

臭化ベンジル (0.19 mL, 1.60 mmol) を、THF (5 mL) 中の 3-(3,4-ジクロロ-ベンゾイル)-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル (138 mg, 0.40 mmol) の溶液に加え、次にリチウムビス(トリメチルシリル)アミド (THF 中の 1.0 M, 1.2 mL, 1.20 mmol) を室温でゆっくりと加えた。反応混合物を室温で 1.5 時間攪拌し、次に  $\text{NH}_4\text{Cl}$  飽和水溶液を加えることによりクエンチし、水で希釈し、EtOAc で抽出した。合わせた有機抽出物を  $\text{MgSO}_4$  で乾燥させ、濾過し、減圧下で蒸発させた。残留物を、フラッシュクロマトグラフィー (ヘキサン 10% ~ 20% EtOAc) により精製して、3-ベンジル-3-(3,4-ジクロロ-ベンゾイル)-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル 40 mg (収率 23%) を無色の油状物として得た。

40

( 0 4 2 6 )

工程 3 3 - ベンジル - ピロリジン - 3 - イル) - (3, 4 - ジクロロ - フェニル) - メタノン

トリフルオロ酢酸 (0.3 mL) を、 D C M (3 mL) 中の 3 - ベンジル - 3 - (3, 4 - ジクロロ - ベンゾイル) - ピロリジン - 1 - カルボン酸tert - プチルエステル (40 mg, 0.092 mmol) の溶液に室温で加えた。反応混合物を室温で 1 時間攪拌し、次に NaOH 水溶液 (1.0 M) に注ぎ、水で希釈し、 D C M で抽出した。合わせた有機抽出物を MgSO<sub>4</sub> で乾燥させ、濾過し、減圧下で蒸発させた。残留物を、フラッシュクロマトグラフィー (D C M 中の 3% ~ 10% MeOH + 0.5% NH<sub>4</sub>OH) により精製して、3 - ベンジル - ピロリジン - 3 - イル) - (3, 4 - ジクロロ - フェニル) - メタノン 15 mg (収率 48%) を黄色の油状物として得た。この物質を D C M に溶解し、 HCl 溶液 (Et<sub>2</sub>O 中の 1.0 M, 1.1 当量) を加え、得られた混合物を減圧下で濃縮し、残留物を Et<sub>2</sub>O で粉碎して、3 - ベンジル - ピロリジン - 3 - イル) - (3, 4 - ジクロロ - フェニル) - メタノン塩酸塩 17 mg を白色の固体として得た。MS = 334 [M + H]<sup>+</sup>。

## 【0427】

上記手順により調製した更なる化合物を、表 1 に示す。

## 【0428】

実施例 7

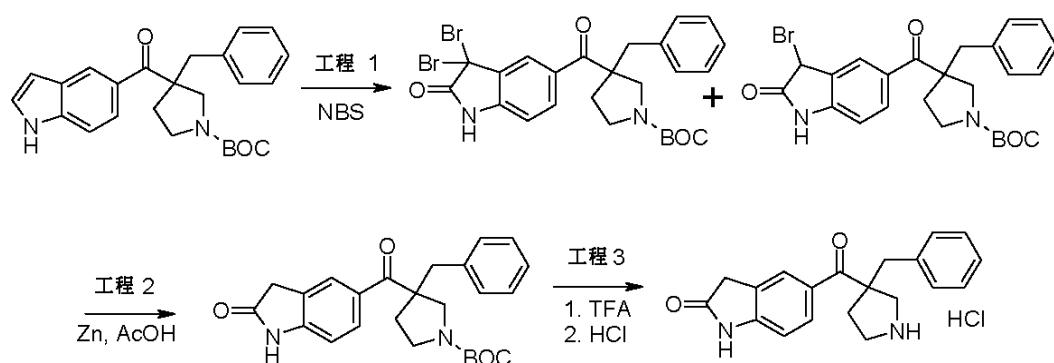
5 - (3 - ベンジル - ピロリジン - 3 - カルボニル) - 1, 3 - ジヒドロ - インドール - 2 - オン塩酸塩

この実施例に記載された合成手順を、スキーム M に示された方法に従って実行した。

## 【0429】

## 【化 31】

スキーム M



## 【0430】

工程 1 3 - ベンジル - 3 - (3, 3 - ジブロモ - 2 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インドール - 5 - カルボニル) - ピロリジン - 1 - カルボン酸tert - プチルエステル及び 3 - ベンジル - 3 - (3 - ブロモ - 2 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インドール - 5 - カルボニル) - ピロリジン - 1 - カルボン酸tert - プチルエステル

新たに再結晶化した N - ブロモスクシンイミド (278 mg, 1.56 mmol) を、 t - BuOH / 水 (5% 水、8.40 mL) の混合物中の 3 - ベンジル - 3 - (1H - インドール - 5 - カルボニル) - ピロリジン - 1 - カルボン酸tert - プチルエステル (210 mg, 0.52 mmol) の溶液に、室温で 5 分間かけて少量ずつ加えた。反応混合物を室温で 1.5 時間攪拌し、次に減圧下で濃縮した。残留物を水と D C M に分配し、合わせた有機抽出物を MgSO<sub>4</sub> で乾燥させ、濾過し、減圧下で蒸発させた。残留物を、フラッシュクロマトグラフィー (ヘキサン中の 30% ~ 60% Et<sub>2</sub>O / Ac) により精製して、3 - ベンジル - 3 - (3, 3 - ジブロモ - 2 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インドール - 5 - カルボニル) - ピロリジン - 1 - カルボン酸tert - プチルエステル 129 mg (収率 43%) を淡黄色の泡状固体として、及び 3 - ベンジル - 3 - (3 - ブロモ - 2 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インドール - 5 - カルボニル) - ピロリジン - 1 - カルボン酸tert - プ

10

20

30

40

50

チルエステル 6.7 mg (収率 26%) を淡黄色の泡状固体として得た。

【0431】

工程 2 3 - ベンジル - 3 - (2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インドール - 5 - カルボニル) - ピロリジン - 1 - カルボン酸tert - プチルエステル

亜鉛粉末 (130 mg, 2.00 mmol) を、酢酸 (4 mL) 中の 3 - ベンジル - 3 - (3, 3 - ジプロモ - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インドール - 5 - カルボニル) - ピロリジン - 1 - カルボン酸tert - プチルエステル (115 mg, 0.20 mmol) の溶液に加えた。反応混合物を室温で 1 時間激しく攪拌した。固体を濾過により除去し、濾液を減圧下で濃縮し、3 - ベンジル - 3 - (2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インドール - 5 - カルボニル) - ピロリジン - 1 - カルボン酸tert - プチルエステルを泡状物として得た。3 - ベンジル - 3 - (3 - プロモ - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インドール - 5 - カルボニル) - ピロリジン - 1 - カルボン酸tert - プチルエステルを使い同様の手順を繰り返して、更なる 3 - ベンジル - 3 - (2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インドール - 5 - カルボニル) - ピロリジン - 1 - カルボン酸tert - プチルエステルを得た。

【0432】

工程 3 5 - (3 - ベンジル - ピロリジン - 3 - カルボニル) - 1 , 3 - ジヒドロ - インドール - 2 - オン塩酸塩

3 - ベンジル - 3 - (2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インドール - 5 - カルボニル) - ピロリジン - 1 - カルボン酸tert - プチルエステルを、実施例 3 に記載された手順に従って脱保護し、5 - (3 - ベンジル - ピロリジン - 3 - カルボニル) - 1 , 3 - ジヒドロ - インドール - 2 - オン塩酸塩をオフホワイトの粉末として得た。MS = 321 [M + H]<sup>+</sup>。

【0433】

上記手順により調製した更なる化合物を、表 1 に示す。

【0434】

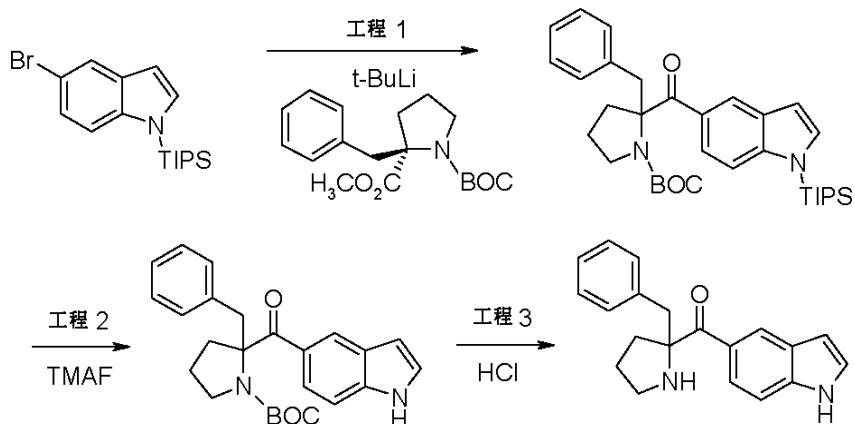
実施例 8

(2 - ベンジル - ピロリジン - 2 - イル) - (1 H - インドール - 5 - イル) - メタノン  
この実施例に記載された合成手順を、スキーム N に示された方法に従って実行した。

【0435】

【化 32】

スキーム N



【0436】

工程 1 2 - ベンジル - 2 - (1 - トリイソプロピルシラニル - 1 H - インドール - 5 - カルボニル) - ピロリジン - 1 - カルボン酸tert - プチルエステル

THF (10 mL) 中の 5 - プロモ - 1 - トリイソプロピルシラニル - 1 H - インドール (0.55 g, 1.57 mmol) の攪拌した溶液に、tert - プチルリチウム (ペンタン類中

の 1 . 5 5 M 溶液、 2 . 0 2 mL、 3 . 1 3 mmol ) を、 - 7 8 で窒素雰囲気下、滴下した。1 時間後、反応混合物を、 T H F ( 1 0 mL ) 中の ( R ) - 2 - ベンジル - ピロリジン - 1 , 2 - ジカルボン酸 1 - tert - プチルエステル 2 - メチルエステル ( 0 . 5 0 g、 3 . 1 3 mmol ) の冷たい ( - 7 8 ) 溶液に急いで加えた。反応混合物を - 7 8 で 1 時間攪拌し、次に室温に温め、2 時間攪拌した。 N H <sub>4</sub> C 1 飽和水溶液 ( 2 0 mL ) を加えることにより、反応混合物をクエンチし、次に E t O A c で抽出した。合わせた抽出物をブラインで洗浄し、次に乾燥 ( M g S O <sub>4</sub> ) させ、濾過し、減圧下で濃縮した。クロマトグラフィー ( シリカ、ヘキサン類中の 0 ~ 2 0 % E t O A c ) により精製して、 2 - ベンジル - 2 - ( 1 - トリイソプロピルシラニル - 1 H - インドール - 5 - カルボニル ) - ピロリジン - 1 - カルボン酸tert - プチルエステル ( 0 . 1 4 5 g、 0 . 2 5 9 mmol、 1 6 % ) を無色のガム状物として得た。 10

## 【 0 4 3 7 】

適切な出発物質を利用して、下記の化合物もまた調製した：

2 - プチル - 2 - ( 1 - トリイソプロピルシラニル - 1 H - インドール - 5 - カルボニル ) - ピロリジン - 1 - カルボン酸tert - プチルエステル ( 黄色の油状物、 3 1 % ) 。

## 【 0 4 3 8 】

工程 2 2 - ベンジル - 2 - ( 1 H - インドール - 5 - カルボニル ) - ピロリジン - 1 - カルボン酸tert - プチルエステル

T H F ( 5 mL ) 中の 2 - ベンジル - 2 - ( 1 - トリイソプロピルシラニル - 1 H - インドール - 5 - カルボニル ) - ピロリジン - 1 - カルボン酸tert - プチルエステル ( 0 . 1 4 5 g、 0 . 2 5 9 mmol ) の攪拌した溶液に、 T M A F ( 0 . 0 2 6 g、 0 . 2 8 5 mmol ) を周囲温度で窒素下、加えた。1 時間後、反応混合物を減圧下で濃縮した。残留物を、クロマトグラフィー ( シリカ、ヘキサン類中の 2 5 ~ 5 0 % E t O A c ) により精製して、 2 - ベンジル - 2 - ( 1 H - インドール - 5 - カルボニル ) - ピロリジン - 1 - カルボン酸tert - プチルエステル ( 0 . 0 4 5 g、 0 . 1 1 1 mmol、 4 3 % ) を無色の泡状物として得た。 20

## 【 0 4 3 9 】

適切な出発物質を利用して、下記の化合物もまた調製した：

2 - プチル - 2 - ( 1 H - インドール - 5 - カルボニル ) - ピロリジン - 1 - カルボン酸tert - プチルエステル ( 黄色の固体、 2 5 % ) 。

## 【 0 4 4 0 】

工程 3 ( 2 - ベンジル - ピロリジン - 2 - イル ) - ( 1 H - インドール - 5 - イル ) - メタノン

M e O H ( 2 . 2 mL ) 中の 1 N H C 1 中の 2 - ベンジル - 2 - ( 1 H - インドール - 5 - カルボニル ) - ピロリジン - 1 - カルボン酸tert - プチルエステル ( 0 . 0 4 5 g、 0 . 1 1 1 mmol ) の溶液を、周囲温度で窒素下、 1 4 時間攪拌した。 N a O H 水溶液 ( 4 N 、 0 . 6 mL ) を加え、反応混合物を D C M 中に抽出した。合わせた抽出物をブラインで洗浄し、次に乾燥 ( M g S O <sub>4</sub> ) させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物を、クロマトグラフィー ( シリカ、 D C M 中の 9 : 1 M e O H : N H <sub>4</sub> O H の 0 ~ 1 0 % 溶液 ) により精製して、 ( 2 - ベンジル - ピロリジン - 2 - イル ) - ( 1 H - インドール - 5 - イル ) - メタノン ( 0 . 0 2 1 g、 0 . 0 6 9 mmol、 6 2 % ) を無色の固体として得た。 M S = 3 0 5 [ M + H ] <sup>+</sup> 。 40

## 【 0 4 4 1 】

適切な出発物質を利用して、下記の化合物もまた調製した：

( 2 - プチル - ピロリジン - 2 - イル ) - ( 1 H - インドール - 5 - イル ) - メタノン ( 黄色の固体、 1 0 0 % ) 、 M S = 3 0 6 [ M + H ] <sup>+</sup> 。

上記手順により調製した更なる化合物を表 1 に示す。

## 【 0 4 4 2 】

実施例 9

( 2 - プチル - ピロリジン - 2 - イル ) - ( 3 , 4 - ジクロロ - フェニル ) - メタノン

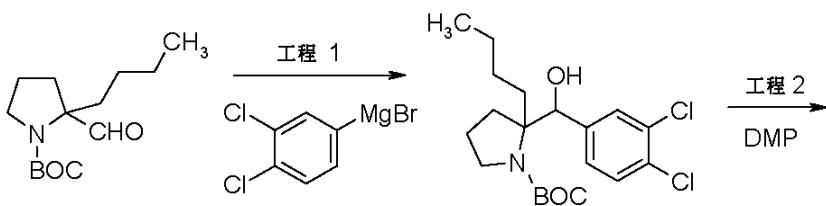
50

この実施例に記載された合成手順を、スキームOに示された方法に従って実行した。

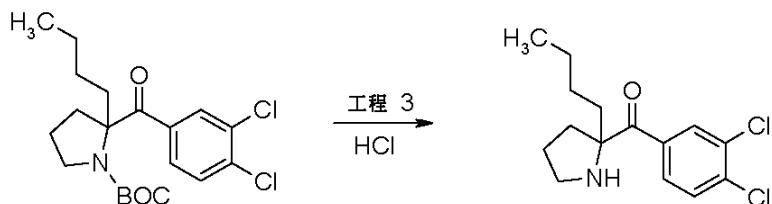
【0443】

【化33】

スキームO



10



【0444】

工程1 2 - ブチル - 2 - [ ( 3 , 4 - ジクロロ - フェニル ) - ヒドロキシ - メチル ] - 20  
ピロリジン - 1 - カルボン酸tert - ブチルエステル

T H F ( 1 2 mL ) 中の 2 - ブチル - 2 - ホルミル - ピロリジン - 1 - カルボン酸tert - ブチルエステル ( 0 . 7 5 3 g, 2 . 9 5 mmol ) の攪拌した溶液に、 3 , 4 - ジクロロフェニルマグネシウムプロミド ( ペンタン類中の 0 . 5 M 溶液、 1 1 . 8 mL, 5 . 9 mmol ) を 0 °C で窒素下、 1 0 分間かけて滴下した。 2 0 分間後、 N H 4 C l 飽和水溶液 ( 3 0 mL ) を加えることにより、反応混合物をクエンチし、次に E t O A c で抽出した。合わせた抽出物をブラインで洗浄し、次に乾燥 ( M g S O 4 ) させ、濾過し、減圧下で濃縮して、黄色の油状物 ( 1 . 9 g ) とした。クロマトグラフィー ( シリカ、ヘキサン類中の 5 ~ 2 0 % E t O A c ) により精製して、 2 - ブチル - 2 - [ ( 3 , 4 - ジクロロ - フェニル ) - ヒドロキシ - メチル ] - ピロリジン - 1 - カルボン酸tert - ブチルエステル ( 0 . 5 4 8 g, 1 . 3 6 mmol, 4 6 % ) を無色のガム状物として、及び分離できないジアステロマーの混合物として得た。

30  
30  
30

【0445】

適切な出発物質を利用して、下記の化合物もまた調製した：

2 - [ ( 3 , 4 - ジクロロ - フェニル ) - ヒドロキシ - メチル ] - 2 - プロピル - ピロリジン - 1 - カルボン酸tert - ブチルエステル ( 淡黄色の油状物、 4 7 % ) ；

2 - [ ( 3 , 4 - ジクロロ - フェニル ) - ヒドロキシ - メチル ] - 2 - エトキシメチル - ピロリジン - 1 - カルボン酸tert - ブチルエステル ( 無色の油状物、 5 9 % ) ；

2 - [ ( 3 , 4 - ジクロロ - フェニル ) - ヒドロキシ - メチル ] - 2 - ( 3 , 3 - ジフルオロ - アリル ) - ピロリジン - 1 - カルボン酸tert - ブチルエステル ( 無色のガム状物、 4 2 % ) ；

2 - [ ( 3 , 4 - ジクロロ - フェニル ) - ヒドロキシ - メチル ] - 5 , 5 - ジメチル - 2 - プロピル - ピロリジン - 1 - カルボン酸tert - ブチルエステル ( 無色の泡状物、 8 1 % ) ；

( 2 R , 4 R ) - 4 - ( tert - ブチル - ジメチル - シラニルオキシ ) - 2 - [ ( 3 , 4 - ジクロロ - フェニル ) - ヒドロキシ - メチル ] - 2 - プロピル - ピロリジン - 1 - カルボン酸tert - ブチルエステル ( 無色のガム状物、 7 0 % ) ；

( 2 S , 4 R ) - 4 - ( tert - ブチル - ジメチル - シラニルオキシ ) - 2 - [ ( 3 , 4 - ジクロロ - フェニル ) - ヒドロキシ - メチル ] - 2 - プロピル - ピロリジン - 1 - カルボン酸tert - ブチルエステル ( 無色の油状物、 4 5 % ) ；

40  
50

単一のジアステロマーとして、2-[ (3,4-ジクロロ-フェニル) - ヒドロキシ-メチル] - 2 - プロピル - アゼチジン - 1 - カルボン酸tert - ブチルエステル(無色の油状物、21%)；

2-[ (3,4-ジクロロ-フェニル) - ヒドロキシ-メチル] - 2 - プロピル - ピペリジン - 1 - カルボン酸tert - ブチルエステル(無色の油状物、10%)。

【0446】

工程2 2 - ブチル - 2 - (3,4 - ジクロロ - ベンゾイル) - ピロリジン - 1 - カルボン酸tert - ブチルエステル

D C M (20mL) 中の 2 - ブチル - 2 - [ (3,4 - ジクロロ - フェニル) - ヒドロキシ - メチル] - ピロリジン - 1 - カルボン酸tert - ブチルエステル (0.520g、1.29mmol) の攪拌した溶液に、0 で窒素下、D M P (0.658g、1.55mmol) を一度に加えた。反応混合物を周囲温度に温め、30分間攪拌し、次に D C M で希釈し、1 N NaOH 及びブラインで洗浄し、次に乾燥 (MgSO<sub>4</sub>) させ、濾過し、減圧下で濃縮して、黄色の油状物 (0.62g) とした。クロマトグラフィー(シリカ、ヘキサン類中の10~20% EtOAc)により精製して、2 - ブチル - 2 - (3,4 - ジクロロ - ベンゾイル) - ピロリジン - 1 - カルボン酸tert - ブチルエステル (0.441g、1.10mmol、85%) を清澄な無色のガム状物として得た。

【0447】

適切な出発物質を利用して、下記の化合物もまた調製した：

2 - (3,4 - ジクロロ - ベンゾイル) - 2 - プロピル - ピロリジン - 1 - カルボン酸tert - ブチルエステル(白色の固体、88%)；

2 - (3,4 - ジクロロ - ベンゾイル) - 2 - エトキシメチル - ピロリジン - 1 - カルボン酸tert - ブチルエステル(無色の残留物、75%)；

2 - (3,4 - ジクロロ - ベンゾイル) - 2 - (3,3 - ジフルオロ - アリル) - ピロリジン - 1 - カルボン酸tert - ブチルエステル(黄色の油状物、81%)；

2 - (3,4 - ジクロロ - ベンゾイル) - 5,5 - ジメチル - 2 - プロピル - ピロリジン - 1 - カルボン酸tert - ブチルエステル(無色のガム状物、83%)；

(2R,4R) - 4 - (tert - ブチル - ジメチル - シラニルオキシ) - 2 - (3,4 - ジクロロ - ベンゾイル) - 2 - プロピル - ピロリジン - 1 - カルボン酸tert - ブチルエステル(無色のガム状物、73%)；

(2S,4R) - 4 - (tert - ブチル - ジメチル - シラニルオキシ) - 2 - (3,4 - ジクロロ - ベンゾイル) - 2 - プロピル - ピロリジン - 1 - カルボン酸tert - ブチルエステル(無色の油状物、83%)；

2 - (3,4 - ジクロロ - ベンゾイル) - 2 - プロピル - アゼチジン - 1 - カルボン酸tert - ブチルエステル(無色の残留物、58%)；

2 - (3,4 - ジクロロ - ベンゾイル) - 2 - プロピル - ピペリジン - 1 - カルボン酸tert - ブチルエステル(無色の油状物、80%)。

【0448】

工程3 (2 - ブチル - ピロリジン - 2 - イル) - (3,4 - ジクロロ - フェニル) - メタノン

M e O H (10.9mL) 中の 1N H C l 2 - ブチル - 2 - (3,4 - ジクロロ - ベンゾイル) - ピロリジン - 1 - カルボン酸tert - ブチルエステル (0.435g、1.09mmol) の溶液を、周囲温度で窒素下、14時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、次に D C M に再溶解し、減圧下で濃縮し、過剰量の H C l を除去した。クロマトグラフィー(シリカ、D C M 中の 0~10% MeOH) により精製して、(2 - ブチル - ピロリジン - 2 - イル) - (3,4 - ジクロロ - フェニル) - メタノン (0.249g、0.740mmol、68%) を白色の粉末として得た。M S = 300 [M + H]<sup>+</sup>。

【0449】

適切な出発物質を利用して、下記の化合物を同様にして調製した：

(3,4 - ジクロロ - フェニル) - (2 - プロピル - ピロリジン - 2 - イル) - メタノ

10

20

30

40

50

ン（オフホワイトの固体、81%）；MS = 286 [M + H]<sup>+</sup>；  
 (3,4-ジクロロ-フェニル)- (2-エトキシメチル-ピロリジン-2-イル)-  
 メタノン（白色の固体、99%）；MS = 302 [M + H]<sup>+</sup>；  
 (3,4-ジクロロ-フェニル)- [2- (3,3-ジフルオロ-アリル)-ピロリジ  
 ン-2-イル]-メタノン（白色の粉末、97%）；MS = 320 [M + H]<sup>+</sup>；  
 (3,4-ジクロロ-フェニル)- (5,5-ジメチル-2-プロピル-ピロリジン-  
 2-イル)-メタノン（淡黄色の粉末、97%）；MS = 314 [M + H]<sup>+</sup>；  
 分析用HPLC精製の後で、(3,4-ジクロロ-フェニル)- (2-プロピル-アゼ  
 チジン-2-イル)-メタノン（白色の粉末、30%）；MS = 272 [M + H]<sup>+</sup>；及  
 び  
 (3,4-ジクロロ-フェニル)- (2-プロピル-ピペリジン-2-イル)-メタノン  
 (黄色の固体、97%)、MS = 300 [M + H]<sup>+</sup>。

## 【0450】

上記手順により調製した更なる化合物を、表1に示す。

## 【0451】

## 実施例10

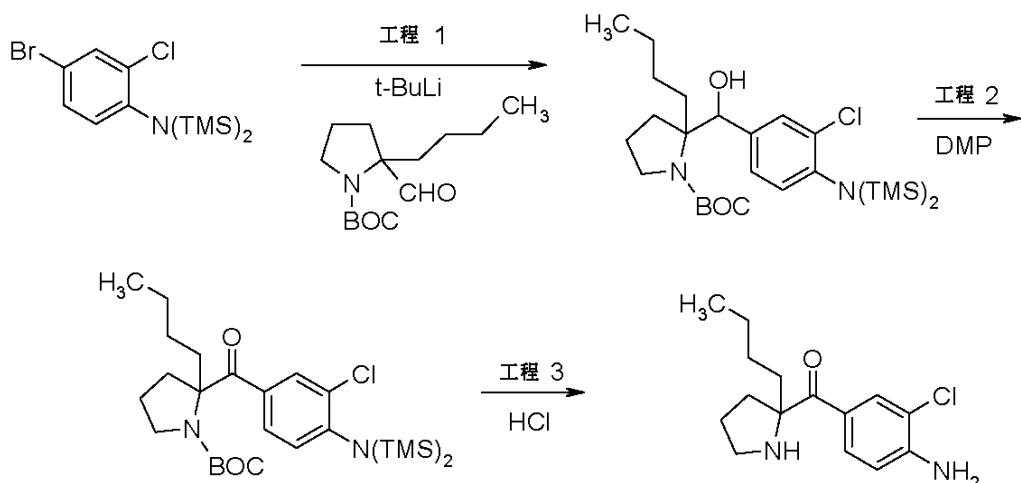
(4-アミノ-3-クロロ-フェニル)- (2-ブチル-ピロリジン-2-イル)-メタノン

この実施例に記載された合成手順を、スキームPに示された方法に従って実行した。

## 【0452】

## 【化34】

スキームP



## 【0453】

工程1 2-ブチル-2-{[3-クロロ-4-(1,1,1,3,3,3-ヘキサメチル-ジシラザン-2-イル)-フェニル]-ヒドロキシ-メチル}-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル

エーテル(14mL)中の2-(4-ブロモ-2-クロロ-フェニル)-1,1,1,3,3,3-ヘキサメチル-ジシラザン(0.484g、1.38mmol)の攪拌した溶液に、tert-ブチルリチウム(2.03mL、ペンタン類中1.43Mの溶液、2.91mmol)を-78℃窒素下、滴下した。90分間後、エーテル(3mL)中の2-ブチル-2-ホルミル-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル(0.353g、1.38mmol)の溶液を、反応混合物に滴下した。1時間後、反応混合物を周囲温度に温め、周囲温度で30分間攪拌した。NH<sub>4</sub>Cl1飽和水溶液(10mL)を加えることにより、反応混合物をクエンチし、EtOAcで抽出した。合せた抽出物をブラインで洗浄し、次に乾燥(MgSO<sub>4</sub>)させ、濾過し、減圧下で濃縮して、油状物(0.75g)とした。クロマトグラフィー(シリカ、ヘキサン類中の5~20%EtOAc)により精製して、2-ブチ

10

20

30

40

50

ル - 2 - { [ 3 - クロロ - 4 - ( 1 , 1 , 1 , 3 , 3 , 3 - ヘキサメチル - ジシラザン - 2 - イル ) - フェニル ] - ヒドロキシ - メチル } - ピロリジン - 1 - カルボン酸tert - ブチルエステル ( 0 . 357 g , 0 . 678 mmol , 49 % ) を無色の油状物として得た。

【 0454 】

適切な出発物質を利用して、下記の化合物もまた調製した：

2 - { [ 3 - クロロ - 4 - ( 1 , 1 , 1 , 3 , 3 , 3 - ヘキサメチル - ジシラザン - 2 - イル ) - フェニル ] - ヒドロキシ - メチル } - 2 - プロピル - ピロリジン - 1 - カルボン酸tert - ブチルエステル ( 無色の泡状物、43 % ) ；

2 - [ ヒドロキシ - ( 1 - トリイソプロピルシラニル - 1H - インダゾール - 5 - イル ) - メチル ] - 2 - プロピル - ピロリジン - 1 - カルボン酸tert - ブチルエステル ( 黄色の泡状物、50 % ) ； 10

2 - { [ 1 - ( tert - ブチル - ジメチル - シラニル ) - 7 - フルオロ - 1H - インドール - 5 - イル ] - ヒドロキシ - メチル } - 2 - プロピル - ピロリジン - 1 - カルボン酸tert - ブチルエステル ( 白色の固体、49 % ) ；及び

2 - シクロプロピルメチル - 2 - [ ヒドロキシ - ( 1 - トリイソプロピルシラニル - 1H - インダゾール - 5 - イル ) - メチル ] - ピロリジン - 1 - カルボン酸tert - ブチルエステル ( 無色のガム状物、62 % ) 。

【 0455 】

工程 2 2 - ブチル - 2 - [ 3 - クロロ - 4 - ( 1 , 1 , 1 , 3 , 3 , 3 - ヘキサメチル - ジシラザン - 2 - イル ) - ベンゾイル ] - ピロリジン - 1 - カルボン酸tert - ブチルエステル 20

DCM ( 10 mL ) 中の 2 - ブチル - 2 - { [ 3 - クロロ - 4 - ( 1 , 1 , 1 , 3 , 3 , 3 - ヘキサメチル - ジシラザン - 2 - イル ) - フェニル ] - ヒドロキシ - メチル } - ピロリジン - 1 - カルボン酸tert - ブチルエステル ( 0 . 357 g , 0 . 678 mmol ) の攪拌した溶液に、DMP ( 0 . 575 g , 1 . 36 mmol ) を、周囲温度で窒素下、一度に加えた。1時間後、反応混合物をDCMで希釈し、1N NaOH及びブラインで洗浄し、次に乾燥 ( MgSO<sub>4</sub> ) させ、濾過し、減圧下で濃縮し、褐色の残留物 ( 0 . 290 g ) とした。クロマトグラフィー ( シリカ、ヘキサン類中の 10 % EtOAc ) により精製して、2 - ブチル - 2 - [ 3 - クロロ - 4 - ( 1 , 1 , 1 , 3 , 3 , 3 - ヘキサメチル - ジシラザン - 2 - イル ) - ベンゾイル ] - ピロリジン - 1 - カルボン酸tert - ブチルエステル ( 0 . 208 g , 0 . 397 mmol , 58 % ) を清澄な無色の残留物として得た。 30

【 0456 】

適切な出発物質を利用して、下記の化合物もまた調製した：

2 - [ 3 - クロロ - 4 - ( 1 , 1 , 1 , 3 , 3 , 3 - ヘキサメチル - ジシラザン - 2 - イル ) - ベンゾイル ] - 2 - プロピル - ピロリジン - 1 - カルボン酸tert - ブチルエステル ( 黄色の油状物、96 % ) ；

2 - プロピル - 2 - ( 1 - トリイソプロピルシラニル - 1H - インダゾール - 5 - カルボニル ) - ピロリジン - 1 - カルボン酸tert - ブチルエステル ( 黄色の泡状物、77 % ) ；

2 - [ 1 - ( tert - ブチル - ジメチル - シラニル ) - 7 - フルオロ - 1H - インドール - 5 - カルボニル ] - 2 - プロピル - ピロリジン - 1 - カルボン酸tert - ブチルエステル ( 黄色の油状物、75 % ) ； 40

2 - シクロプロピルメチル - 2 - ( 1 - トリイソプロピルシラニル - 1H - インダゾール - 5 - カルボニル ) - ピロリジン - 1 - カルボン酸tert - ブチルエステル ( 無色のガム状物、27 % ) 。

【 0457 】

工程 3 ( 4 - アミノ - 3 - クロロ - フェニル ) - ( 2 - ブチル - ピロリジン - 2 - イル ) - メタノン

メタノール性 1N HCl ( 7 . 8 mL ) 中の 2 - ブチル - 2 - [ 3 - クロロ - 4 - ( 1 , 1 , 1 , 3 , 3 , 3 - ヘキサメチル - ジシラザン - 2 - イル ) - ベンゾイル ] - ピロリジ

ン - 1 - カルボン酸tert - プチルエステル (0.205 g, 0.391 mmol) の溶液を、50 で窒素下、2 時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、(4 - アミノ - 3 - クロロ - フェニル) - (2 - プチル - ピロリジン - 2 - イル) - メタノン (0.249 g、定量的收率)を、明褐色の粉末として、かつ一塩酸塩として得た。

〔 0 4 5 8 〕

適切な出発物質を利用して、下記の化合物もまた上記手順により調製した：

(4-アミノ-3-クロロ-フェニル)- (2-プロピル-ピロリジン-2-イル)-メタノン(ベージュ色の固体、83%)、MS = 267 [M + H]<sup>+</sup>;

(1H-インダゾール-5-イル)-(2-プロピル-ピロリジン-2-イル)-メタノン(黄色の固体、57%)、MS = 258 [M+H]<sup>+</sup>;

(7 - フルオロ - 1H - インドール - 5 - イル) - (2 - プロピル - ピロリジン - 2 - イル) - メタノン(明褐色の泡状物、60%)、MS = 275 [M + H]<sup>+</sup>;

(2-シクロプロピルメチル-ピロリジン-2-イル)-(1H-インダゾール-5-イル)-メタノン(白色の粉末、99%)、MS = 270 [M + H]<sup>+</sup>。

[ 0 4 5 9 ]

上記手順により調製した更なる化合物を表 1 に示す。

[ 0 4 6 0 ]

### 実施例 1 1

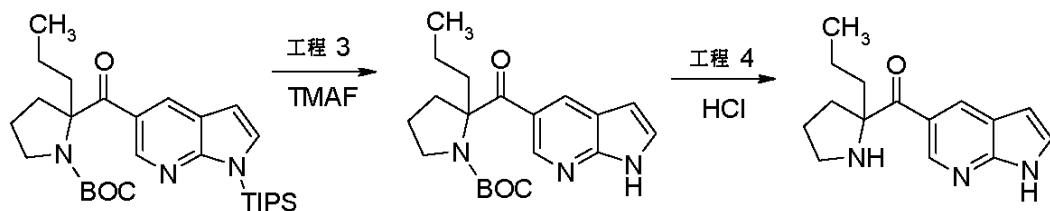
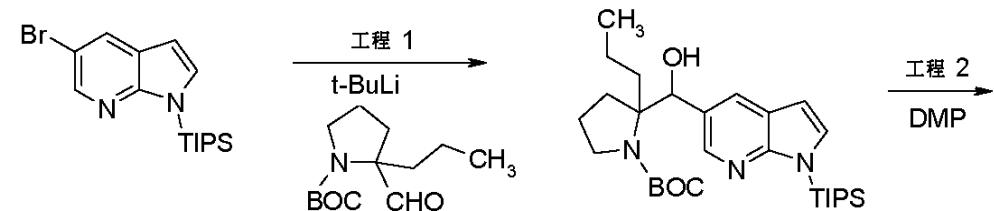
(2-プロピル-ピロリジン-2-イル)- (1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)-メタノン

この実施例に記載された合成手順を、スキームQに示された方法に従って実行した。

( 0 4 6 1 )

【化 3 5 】

## スキーム Q



【 0 4 6 2 】

工程 1 2 - [ ヒドロキシ - ( 1 - トライソプロピルシラニル - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 5 - イル ) - メチル ] - 2 - プロピル - ピロリジン - 1 - カルボン酸 tert - プチルエステル

エーテル (20 mL) 中の 5 - ブロモ - 1 - トリイソプロピルシラニル - 1 H - ピロ口 [2, 3 - b] ピリジン (0.587 g, 1.66 mmol) の攪拌した溶液に、tert - プチルリチウム (ペンタン類中 1.51 M 溶液、2.30 mL, 3.49 mmol) を -78 °C で窒素下、滴下した。90 分間後、エーテル (1 mL) 中の 2 - ホルミル - 2 - プロピル - ピロリジン - 1 - カルボン酸 tert - プチルエステル (0.400 g, 1.66 mmol) の溶液を、反応混合物に滴下した。1 時間攪拌した後、反応混合物を周囲温度に 30 分間かけて温めた。NH<sub>4</sub>Cl 飽和水溶液 (20 mL) を加えることにより、反応混合物をクエンチし、次に EtOAc で抽出した。合わせた抽出物を、NaHCO<sub>3</sub> 飽和水溶液及びブラインで洗

浄し、次に乾燥 ( $MgSO_4$ ) させ、濾過し、減圧下で濃縮し、黄色の油状物 (0.90 g) とした。クロマトグラフィー (シリカ、ヘキサン類中の 5~20% EtOAc) により精製して、2-[ヒドロキシ-(1-トリイソプロピルシラニル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)-メチル]-2-プロピル-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル (0.576 g, 1.12 mmol, 53%) を無色のガム状物として得た。

#### 【0463】

適切な出発物質を利用して、下記の化合物もまた調製した：

2-[ヒドロキシ-(1-トリイソプロピルシラニル-1H-インダゾール-5-イル)-メチル]-2-イソプロポキシメチル-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル (黄色の油状物、79%)；及び

2-[ヒドロキシ-(1-トリイソプロピルシラニル-1H-インダゾール-5-イル)-メチル]-2-イソブチル-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル (無色の油状物、56%)。

#### 【0464】

工程2 2-プロピル-2-(1-トリイソプロピルシラニル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-カルボニル)-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル

DCM (15 mL) 中の 2-[ヒドロキシ-(1-トリイソプロピルシラニル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)-メチル]-2-プロピル-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル (0.528 g, 1.03 mmol) の攪拌した溶液に、DMP (0.652 g, 1.54 mmol) を周囲温度で窒素下、一度に加えた。90分間後、反応混合物を DCM で希釈し、1N NaOH 及びブラインで洗浄し、次に乾燥 ( $MgSO_4$ ) させ、濾過し、減圧下で濃縮し、褐色の油状物とした。クロマトグラフィー (シリカ、ヘキサン類中の 5~10% EtOAc) により精製して、2-プロピル-2-(1-トリイソプロピルシラニル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-カルボニル)-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル (0.415 g, 0.809 mmol, 79%) を黄色のガム状物として得た。

#### 【0465】

適切な出発物質を利用して、下記の化合物もまた調製した：

2-イソプロポキシメチル-2-(1-トリイソプロピルシラニル-1H-インダゾール-5-カルボニル)-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル (黄色の固体、96%)；及び

2-イソブチル-2-(1-トリイソプロピルシラニル-1H-インダゾール-5-カルボニル)-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル (無色のガム状物、49%)。

#### 【0466】

工程3 2-プロピル-2-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-カルボニル)-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル

THF (7.5 mL) 中の 2-プロピル-2-(1-トリイソプロピルシラニル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-カルボニル)-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル (0.415 g, 0.809 mmol) の攪拌した溶液に、周囲温度で窒素下、TMAF (0.753 g, 8.09 mmol) を加えた。反応混合物を 1 時間攪拌し、次に  $NaHCO_3$  飽和水溶液 (30 mL) 及び水 (15 mL) で希釈し、EtOAc で抽出した。合わせた有機抽出物をブラインで洗浄し、乾燥 ( $MgSO_4$ ) させ、濾過し、減圧下で濃縮し、淡黄色のガム状物とした。クロマトグラフィー (シリカ、ヘキサン類中の 50~100% EtOAc) により精製して、2-プロピル-2-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-カルボニル)-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル (0.247 g, 0.692 mmol, 86%) を無色の泡状物として得た。.

#### 【0467】

適切な出発物質を利用して、下記の化合物もまた調製した：

10

20

30

40

50

2 - ( 1 H - インダゾール - 5 - カルボニル ) - 2 - イソプロポキシメチル - ピロリジン - 1 - カルボン酸tert - ブチルエステル ( 白色の泡状物、 68 % ) ;

2 - ( 1 H - インダゾール - 5 - カルボニル ) - 2 - イソブチル - ピロリジン - 1 - カルボン酸tert - ブチルエステル ( 黄色の泡状物、 30 % ) ;

( 2 R , 4 R ) - 2 - ( 3 , 4 - ジクロロ - ベンゾイル ) - 4 - ヒドロキシ - 2 - プロピル - ピロリジン - 1 - カルボン酸tert - ブチルエステル ( 無色の残留物、 79 % ) ;

( 2 S , 4 R ) - 2 - ( 3 , 4 - ジクロロ - ベンゾイル ) - 4 - ヒドロキシ - 2 - プロピル - ピロリジン - 1 - カルボン酸tert - ブチルエステル ( 無色のガム状物、 79 % ) 。

【 0468 】

工程 4 ( 2 - プロピル - ピロリジン - 2 - イル ) - ( 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 5 - イル ) - メタノン 10

1N メタノール性 H C 1 ( 10 . 1mL ) 中の 2 - プロピル - 2 - ( 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 5 - カルボニル ) - ピロリジン - 1 - カルボン酸tert - ブチルエステル ( 0 . 240 g 、 0 . 672 mmol ) の溶液を、 20 で窒素下、 18 時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、 次に D C M ( 5mL ) で粉碎し、 減圧下で濃縮して、 ( 2 - プロピル - ピロリジン - 2 - イル ) - ( 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 5 - イル ) - メタノン ( 0 . 215 g 、 0 . 652 mmol 、 97 % ) を白色の粉末として、 かつ一塩酸塩として得た。 M S = 258 [ M + H ] + 。

【 0469 】

適切な出発物質を利用して、 下記の化合物もまた調製した：

( 1 H - インダゾール - 5 - イル ) - ( 2 - イソプロポキシメチル - ピロリジン - 2 - イル ) - メタノン ( 白色の固体、 94 % ) 、 M S = 288 [ M + H ] + ；

( 1 H - インダゾール - 5 - イル ) - ( 2 - イソブチル - ピロリジン - 2 - イル ) - メタノン ( 黄色の粉末、 100 % ) 、 M S = 272 [ M + H ] + ；

( 3 , 4 - ジクロロ - フェニル ) - ( ( 2 R , 4 R ) - 4 - ヒドロキシ - 2 - プロピル - ピロリジン - 2 - イル ) - メタノン ( 白色の固体、 61 % ) 、 M S = 302 [ M + H ] + ； 及び

( 3 , 4 - ジクロロ - フェニル ) - ( ( 2 S , 4 R ) - 4 - ヒドロキシ - 2 - プロピル - ピロリジン - 2 - イル ) - メタノン ( 白色の固体、 97 % ) 、 M S = 302 [ M + H ] + 。

【 0470 】

上記手順により調製した更なる化合物を、 表 1 に示す。

【 0471 】

実施例 12

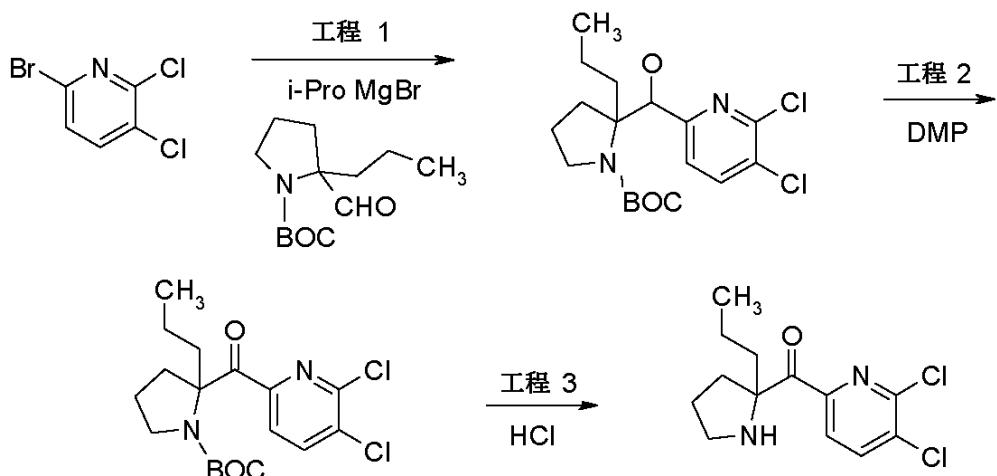
( 5 , 6 - ジクロロ - ピリジン - 2 - イル ) - ( 2 - プロピル - ピロリジン - 2 - イル ) - メタノン

この実施例に記載された合成手順を、 スキーム R に示された方法に従って実行した。

【 0472 】

## 【化36】

スキーム R



10

## 【0473】

工程1 2-[ (5,6-ジクロロ-ピリジン-2-イル)-ヒドロキシ-メチル]-2-プロピル-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル

T H F (6 mL) 中の 2 - ブロモ - 5 , 6 - ジクロロ - ピリジン (0 . 5 0 0 g、2 . 2 0 mmol) の攪拌した溶液に、0 で窒素下、イソプロピルマグネシウムクロリド (T H F 中の 2 M 溶液、1 . 2 1 mL、2 . 4 2 mmol) を滴下した。2 時間後、T H F (1 mL) 中の 2 - ホルミル - 2 - プロピル - ピロリジン - 1 - カルボン酸tert - ブチルエステル (0 . 3 1 7 g、1 . 3 2 mmol) の溶液を、反応混合物に滴下した。3 0 分間後、反応混合物を周囲温度に温め、1 時間攪拌し、次に N H 4 C 1 飽和水溶液 (1 0 mL) を加えることによりクエンチし、E t O A c で抽出した。合わせた有機抽出物をブラインで洗浄し、乾燥 (M g S O 4 ) させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物を、クロマトグラフィー (シリカ、ヘキサン類中の 0 ~ 4 0 % E t O A c ) により精製して、2 - [ (5,6-ジクロロ-ピリジン-2-イル)-ヒドロキシ-メチル]-2-プロピル-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル (0 . 2 8 9 g、0 . 7 4 5 mmol、5 6 %) を黄色の油状物として、かつ分離できないジアステレオマー混合物として得た。

20

## 【0474】

適切な出発物質を利用して、2 - [ (4,5-ジクロロ-ピリジン-2-イル)-ヒドロキシ-メチル]-2-プロピル-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル (橙色の油状物、1 9 %) もまた上記手順を使用して調製した。

30

## 【0475】

工程2 2-(5,6-ジクロロ-ピリジン-2-カルボニル)-2-プロピル-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル

D C M (1 2 mL) 中の 2 - [ (5,6-ジクロロ-ピリジン-2-イル)-ヒドロキシ-メチル]-2-プロピル-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル (0 . 2 8 8 g、0 . 7 4 2 mmol) の攪拌した溶液に、D M P (0 . 3 1 5 g、0 . 7 4 2 mmol) を 0 で窒素下、一度に加えた。反応混合物を 1 時間攪拌し、次に 1 0 % N a 2 S 2 O 3 水溶液と N a H C O 3 飽和水溶液の 1 : 1 の混合物 (5 0 mL) でクエンチし、D C M (3 × 3 0 mL) で抽出した。合わせた有機相を減圧下で濃縮して、2 - (5,6-ジクロロ-ピリジン-2-カルボニル)-2-プロピル-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル (0 . 2 8 0 g、0 . 7 2 5 mmol、9 8 %) を黄色の固体として得て、更なる精製をしないで直接使用した。

40

## 【0476】

適切な出発物質を利用して、2 - (4,5-ジクロロ-ピリジン-2-カルボニル)-2-プロピル-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル (無色の油状物、4

50

3 % ) もまた調製した。

【0477】

工程3 (5,6-ジクロロ-2-イル)-(2-プロピル-ピロリジン-2-イル)-メタノン

M e O H ( 3 m L ) 中の 1 N H C l 中の 2 - ( 5 , 6 - ジクロロ - ピリジン - 2 - カルボニル ) - 2 - プロピル - ピロリジン - 1 - カルボン酸tert - ブチルエステル ( 0 . 2 8 0 g 、 0 . 7 2 5 mmol ) の溶液を、周囲温度で窒素下、20時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、得られた残留物を、クロマトグラフィー(シリカ、D C M 中の 0 ~ 3 0 % M e O H ) により精製して、( 5 , 6 - ジクロロ - ピリジン - 2 - イル ) - ( 2 - プロピル - ピロリジン - 2 - イル ) - メタノン ( 0 . 1 6 7 g 、 0 . 5 2 2 mmol 、 7 2 % ) を黄色の固体として、かつ一塩酸塩として得た。M S = 2 8 7 [ M + H ] <sup>+</sup> 10

【0478】

適切な出発物質を利用して、( 4 , 5 - ジクロロ - ピリジン - 2 - イル ) - ( 2 - プロピル - ピロリジン - 2 - イル ) - メタノン(黄色のガム状物、37%)もまた調製した。M S = 2 8 7 [ M + H ] <sup>+</sup> 。

【0479】

上記手順により調製した更なる化合物を、表1に示す。

【0480】

実施例13

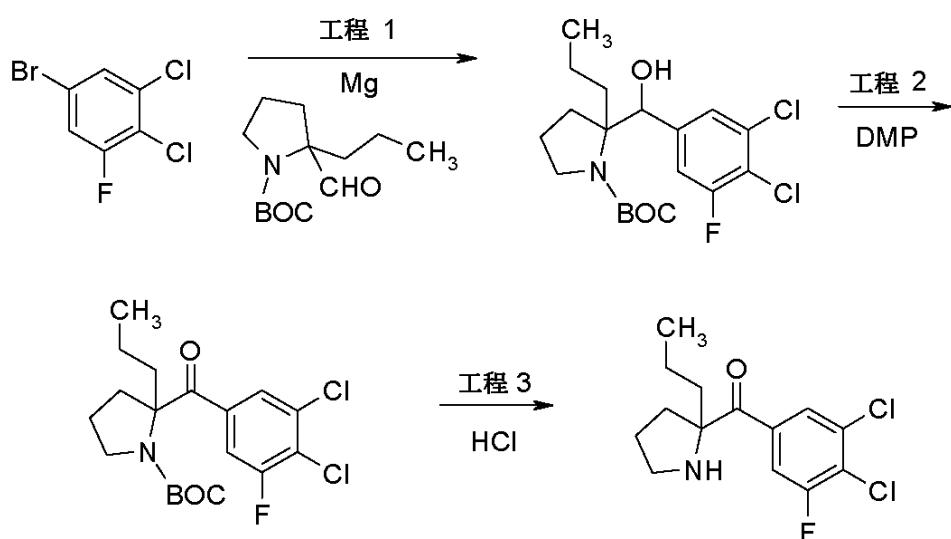
( 3 , 4 - ジクロロ - 5 - フルオロ - フェニル ) - ( 2 - プロピル - ピロリジン - 2 - イル ) - メタノン 20

この実施例に記載された合成手順を、スキームSに示された方法に従って実行した。

【0481】

【化37】

スキームS



【0482】

工程1 2 - [ ( 3 , 4 - ジクロロ - 5 - フルオロ - フェニル ) - ヒドロキシ - メチル ] - 2 - プロピル - ピロリジン - 1 - カルボン酸tert - ブチルエステル

T H F ( 8 m L ) 中の 3 , 4 - ジクロロ - 5 - フルオロフェニルブロミド ( 1 . 3 8 g 、 5 . 6 6 mmol ) とマグネシウムの削りくず ( 0 . 1 4 5 g 、 5 . 9 4 mmol ) の攪拌した混合物を、窒素下、30分間加熱還流し、次に0℃に冷却した。反応混合物に、T H F ( 2 m L ) 中の 2 - ホルミル - 2 - プロピル - ピロリジン - 1 - カルボン酸tert - ブチルエステル ( 0 . 6 8 2 g 、 2 . 3 8 mmol ) の溶液を、15分間かけて滴下した。冷反応混合物を1時間攪拌し、次に N H <sub>4</sub> C l 飽和水溶液 ( 2 0 m L ) を加えることによりクエンチし、E 50

t O A c で抽出した。合わせた有機抽出物をブラインで洗浄し、乾燥 (MgSO<sub>4</sub>) させ、濾過し、減圧下で濃縮して、黄色の油状物 (1.7 g) とした。クロマトグラフィー (シリカ、ヘキサン類中の 0 ~ 20% EtOAc) により精製して、2-[ (3,4-ジクロロ-5-フルオロ-フェニル) - ヒドロキシ-メチル] - 2-プロピル-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル (0.571 g, 1.41 mmol, 50%) を白色の固体として得た。

【0483】

工程 2 2 - (3,4 - ジクロロ - 5 - フルオロ - ベンゾイル) - 2 - プロピル - ピロリジン - 1 - カルボン酸tert - ブチルエステル

DCM (20 mL) 中の 2-[ (3,4-ジクロロ-5-フルオロ-フェニル) - ヒドロキシ-メチル] - 2-プロピル-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル (0.533 g, 1.31 mmol) の攪拌した溶液に、DMP (0.557 g, 1.55 mmol) を 0 で窒素下、一度に加えた。反応混合物を周囲温度に温め、90 分間攪拌した。DMP の第二の部分 (0.110 g, 0.26 mmol) を加え、反応混合物を 30 分間攪拌し、次に DCM で希釈し、1N NaOH、ブライン (20 mL) で洗浄し、乾燥 (MgSO<sub>4</sub>) させ、濾過し、減圧下で濃縮して、清澄な無色の油状物 (0.55 g) とした。クロマトグラフィー (シリカ、ヘキサン類中の 5 ~ 20% EtOAc) により精製して、2-(3,4-ジクロロ-5-フルオロ-ベンゾイル) - 2-プロピル-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル (0.358 g, 0.886 mmol, 68%) を清澄な無色のガム状物として得た。

10

【0484】

工程 3 (3,4 - ジクロロ - 5 - フルオロ - フェニル) - (2 - プロピル - ピロリジン - 2 - イル) - メタノン

1N メタノール性 HCl (8.6 mL) 中の 2-(3,4-ジクロロ-5-フルオロ-ベンゾイル) - 2-プロピル-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル (0.346 g, 0.856 mmol) の溶液を、周囲温度で窒素下、15 時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、次に DCM に再溶解し、減圧下で再濃縮し、過剰量の HCl を除去し、(3,4-ジクロロ-5-フルオロ-フェニル) - (2-プロピル-ピロリジン-2-イル) - メタノン (0.294 g、定量的収率) を白色の粉末として得た。MS = 304 [M + H]<sup>+</sup>。

20

【0485】

上記手順により調製した更なる化合物を、表 1 に示す。

【0486】

実施例 14

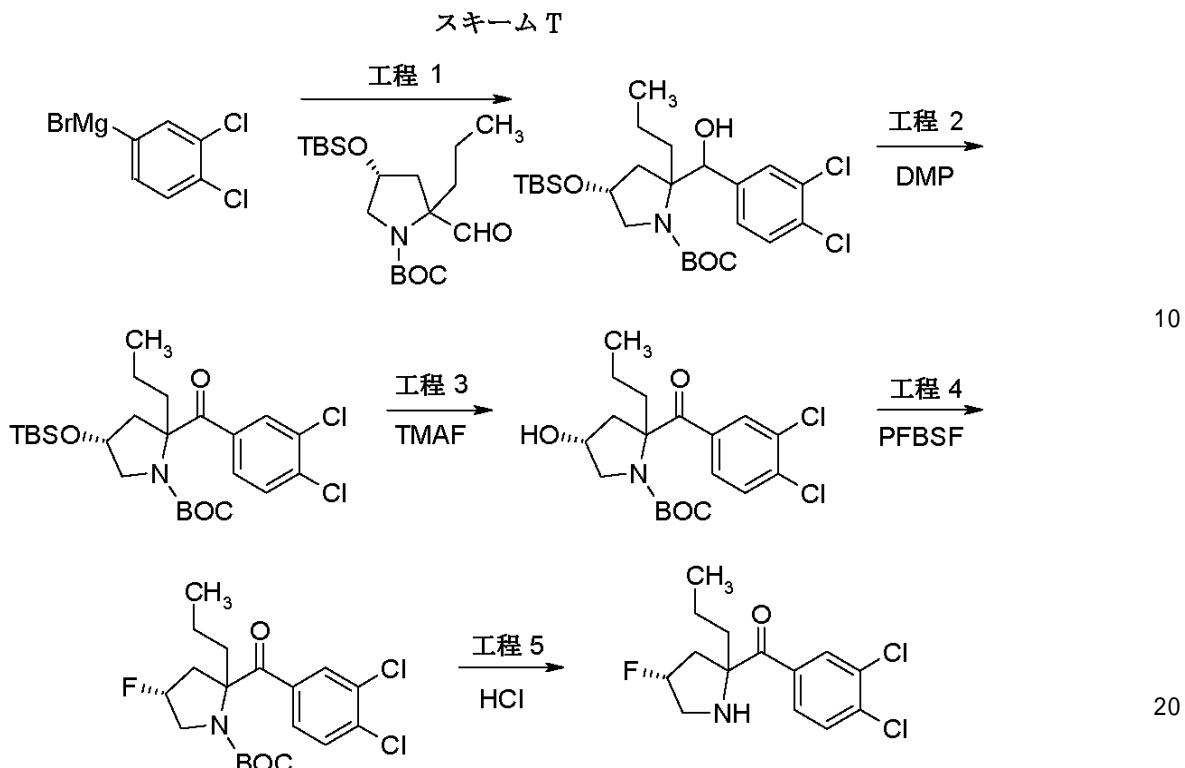
(3,4 - ジクロロ - フェニル) - ((2R,4S) - 4 - フルオロ - 2 - プロピル - ピロリジン - 2 - イル) - メタノン及び (3,4 - ジクロロ - フェニル) - ((2S,4S) - 4 - フルオロ - 2 - プロピル - ピロリジン - 2 - イル) - メタノン

30

この実施例に記載された合成手順を、スキーム T に示された方法に従って実行した。

【0487】

## 【化38】



## 【0488】

工程1 (R)-4-(tert-ブチル-ジメチル-シラニルオキシ)-2-プロピル-2-[ (3,4-ジクロロ-フェニル)-ヒドロキシ-メチル]-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル

実施例11の工程1の手順に従って、(R)-4-(tert-ブチル-ジメチル-シラニルオキシ)-2-プロピル-2-[ (3,4-ジクロロ-フェニル)-ヒドロキシ-メチル]-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステルを、3,4-ジクロロフェニルマグネシウムプロミドと(R)-4-(tert-ブチル-ジメチル-シラニルオキシ)-2-ホルミル-2-プロピル-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステルを反応させることにより調製した。

## 【0489】

工程2 (R)-4-(tert-ブチル-ジメチル-シラニルオキシ)-2-プロピル-2-(3,4-ジクロロ-ベンゾイル)-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル

実施例11の工程2の手順に従って、(R)-4-(tert-ブチル-ジメチル-シラニルオキシ)-2-プロピル-2-(3,4-ジクロロ-ベンゾイル)-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステルを、(R)-4-(tert-ブチル-ジメチル-シラニルオキシ)-2-プロピル-2-[ (3,4-ジクロロ-フェニル)-ヒドロキシ-メチル]-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステルをDMPで酸化させることにより調製した。

## 【0490】

工程3 (R)-2-(3,4-ジクロロ-ベンゾイル)-4-ヒドロキシ-2-プロピル-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル

実施例11の工程3の手順に従って、(R)-2-(3,4-ジクロロ-ベンゾイル)-4-ヒドロキシ-2-プロピル-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステルを、(R)-4-(tert-ブチル-ジメチル-シラニルオキシ)-2-プロピル-2-(3,4-ジクロロ-ベンゾイル)-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステルをTMAFで処理することにより調製した。

30

40

50

## 【0491】

工程4 (S)-2-(3,4-ジクロロ-ベンゾイル)-4-フルオロ-2-プロピル-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル

THF (3mL) 中の (R)-2-(3,4-ジクロロ-ベンゾイル)-4-ヒドロキシ-2-プロピル-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル (0.222g, 0.554mmol) の攪拌した溶液に、フッ化ペルフルオロブタンスルホニル (0.195mL, 1.11mmol)、トリエチルアミン三フッ化水素酸塩 (0.181mL, 1.11mmol) 及びトリエチルアミン (0.46mL, 3.32mmol) を周囲温度で窒素下、加えた。反応混合物を18時間攪拌し、次にシリカパッドを通して濾過し、EtOAcで洗浄し、減圧下で濃縮して、(S)-2-(3,4-ジクロロ-ベンゾイル)-4-フルオロ-2-プロピル-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル (0.222g, 0.551mmol, 99%) を黄色の泡状物として得て、次の工程で更なる精製をしないで直接使用した。 10

## 【0492】

工程5 (3,4-ジクロロ-フェニル)-((2R,4S)-4-フルオロ-2-プロピル-ピロリジン-2-イル)-メタノン及び(3,4-ジクロロ-フェニル)-((2S,4S)-4-フルオロ-2-プロピル-ピロリジン-2-イル)-メタノン

1N メタノール性HCl (3mL) 中の (S)-2-(3,4-ジクロロ-ベンゾイル)-4-フルオロ-2-プロピル-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル (0.220g, 0.545mmol) の溶液を、20で窒素下、18時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、次にクロマトグラフィー(シリカ、DCM中の0~20%MeOH)により精製して、(3,4-ジクロロ-フェニル)-((2R,4S)-4-フルオロ-2-プロピル-ピロリジン-2-イル)-メタノン (0.048g, 0.158mmol, 29%) を第一画分として(黄色の油状物)、次に(3,4-ジクロロ-フェニル)-((2S,4S)-4-フルオロ-2-プロピル-ピロリジン-2-イル)-メタノン (0.072g, 0.238mmol, 44%) を第二画分として(黄色の油状物)、かつそれぞれ一塩酸塩として得た。MS = 304 [M+H]<sup>+</sup>。 20

## 【0493】

上記手順により調製した更なる化合物を、表1に示す。

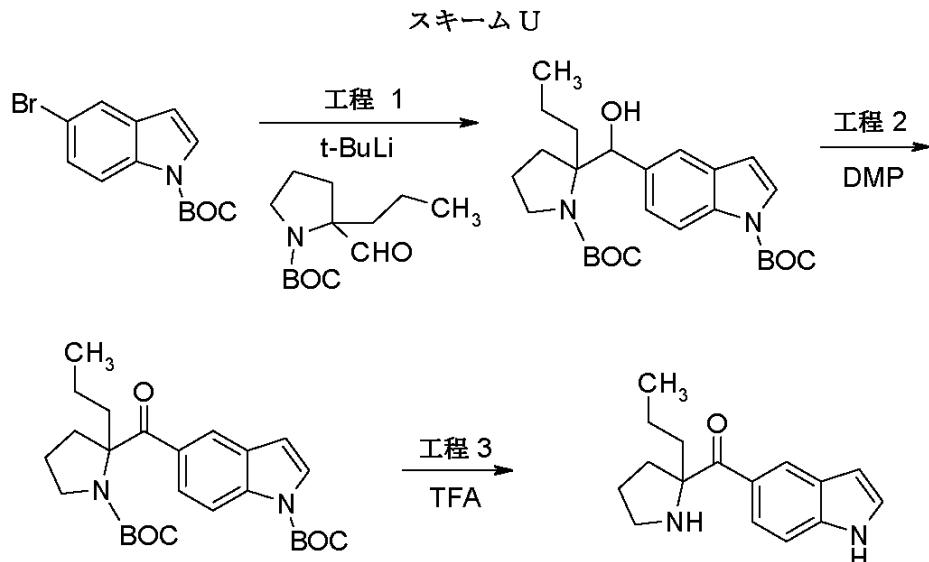
## 【0494】

実施例15

(1H-インドール-5-イル)-((2-プロピル-ピロリジン-2-イル)-メタノン  
この実施例に記載された合成手順を、スキームUに示された方法に従って実行した。

## 【0495】

## 【化39】



10

## 【0496】

工程1 5 - [ ( 1 - tert - プトキシカルボニル - 2 - プロピル - ピロリジン - 2 - イル ) - ヒドロキシ - メチル ] - インドール - 1 - カルボン酸tert - プチルエステル

20

エーテル (20mL) 中の 5 - プロモ - インドール - 1 - カルボン酸tert - プチルエステル (0.700g、2.37mmol) の攪拌した溶液に、tert - プチルリチウム (ペンタン類中の 1.43M 溶液、3.64mL、5.21mmol) を、-78 で窒素下、滴下した。

30 分間後、エーテル (5mL) 中の 2 - ホルミル - 2 - プロピル - ピロリジン - 1 - カルボン酸tert - プチルエステル (0.569g、2.37mmol) の溶液を、反応混合物に滴下した。反応混合物を 1 時間攪拌し、次に  $\text{NH}_4\text{C}_1$  飽和水溶液を加えることによりクエンチし、EtOAc で抽出した。合わせた有機抽出物を  $\text{NaHCO}_3$  飽和水溶液及びブラインで洗浄し、次に乾燥 ( $\text{MgSO}_4$ ) させ、濾過し、減圧下で濃縮した。クロマトグラフィー (シリカ、ヘキサン類中の 0 ~ 60% EtOAc) により精製して、5 - [ ( 1 - tert - プトキシカルボニル - 2 - プロピル - ピロリジン - 2 - イル ) - ヒドロキシ - メチル ] - インドール - 1 - カルボン酸tert - プチルエステル (0.466g、1.02mmol、43%) を黄色の油状物として得た。

30

## 【0497】

工程2 5 - ( 1 - tert - プトキシカルボニル - 2 - プロピル - ピロリジン - 2 - カルボニル ) - インドール - 1 - カルボン酸tert - プチルエステル

40

DCM (10mL) 中の 5 - [ ( 1 - tert - プトキシカルボニル - 2 - プロピル - ピロリジン - 2 - イル ) - ヒドロキシ - メチル ] - インドール - 1 - カルボン酸tert - プチルエステル (0.460g、1.00mmol) の攪拌した溶液に、DMP (0.652g、1.54mmol) を 0 で窒素下、一度に加えた。反応混合物を周囲温度に温め、90 分間攪拌し、次に DCM で希釈し、10%  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$  水溶液と  $\text{NaHCO}_3$  の 1 : 1 の混合物で洗浄し、続いてブラインで洗浄し、次に乾燥 ( $\text{MgSO}_4$ ) させ、濾過し、減圧下で濃縮して、黄色の油状物とした。クロマトグラフィー (シリカ、ヘキサン類中の 0 ~ 80% EtOAc) により精製して、5 - ( 1 - tert - プトキシカルボニル - 2 - プロピル - ピロリジン - 2 - カルボニル ) - インドール - 1 - カルボン酸tert - プチルエステル (0.132g、0.289mmol、29%) を黄色の油状物として得た。

## 【0498】

工程3 ( 1H - インドール - 5 - イル ) - ( 2 - プロピル - ピロリジン - 2 - イル ) - メタノン

DCM (3mL) 中の 5 - ( 1 - tert - プトキシカルボニル - 2 - プロピル - ピロリジン - 2 - カルボニル ) - インドール - 1 - カルボン酸tert - プチルエステル (0.132g

50

、0.289 mmol)の攪拌した溶液に、TFA (1 mL)を20で窒素下、加えた。14時間後、反応混合物をNaHCO<sub>3</sub>飽和水溶液でクエンチし、DCMで抽出した。合わせた有機相を減圧下で濃縮し、次にクロマトグラフィー(シリカ、DCM中の0~30%MeOH)により精製して、(1H-インドール-5-イル)- (2-プロピル-ピロリジン-2-イル)-メタノン(0.053 g、0.207 mmol、72%)をベージュ色の泡状物として得た。MS = 257 [M + H]<sup>+</sup>。

## 【0499】

上記手順により調製した更なる化合物を、表1に示す。

## 【0500】

## 実施例16

10

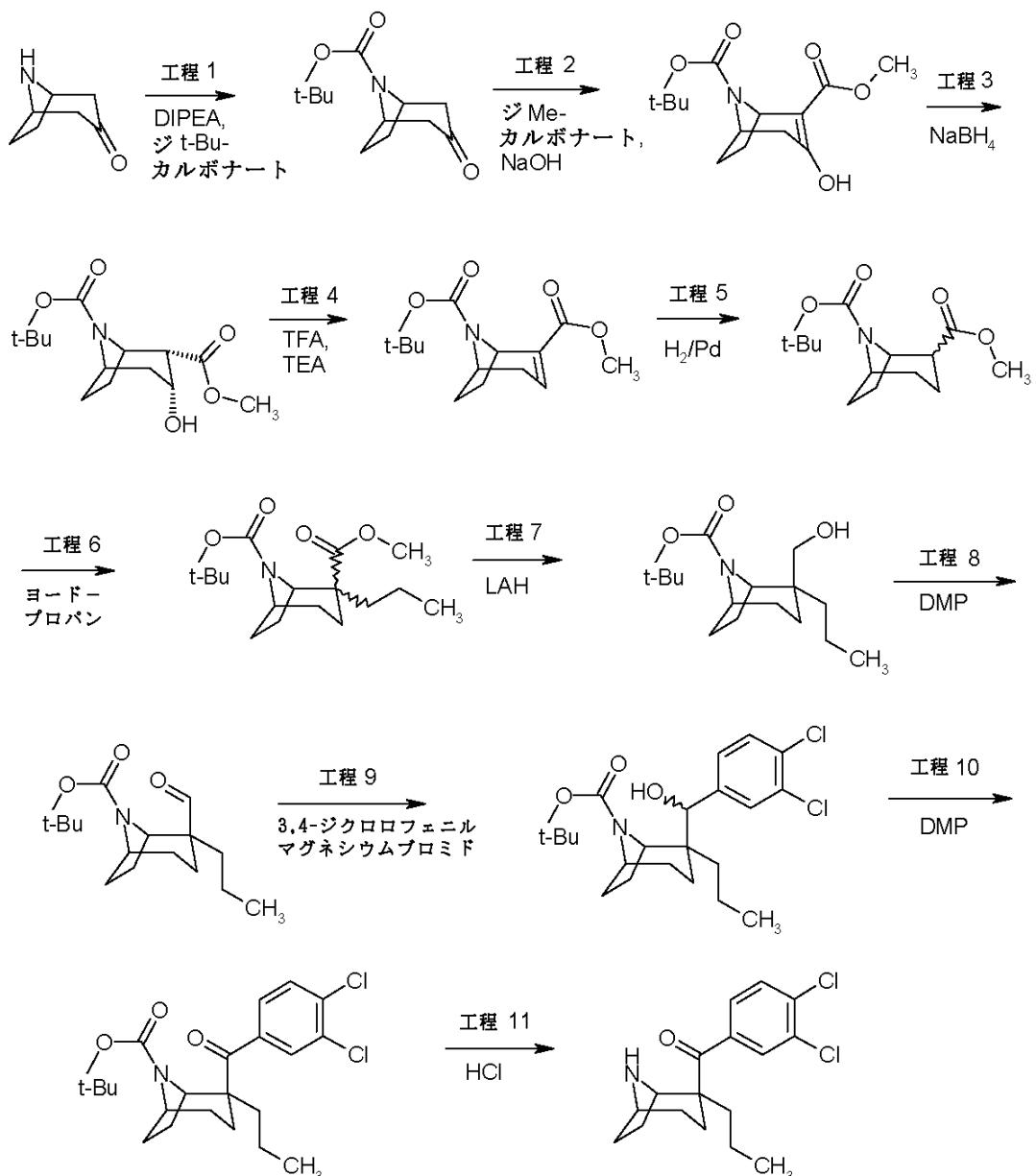
exo-(3,4-ジクロロ-フェニル)-(2-プロピル-8-アザ-ビシクロ[3.2.1]オクタ-2-イル)-メタノン

この実施例に記載された合成手順を、スキームVに示された方法に従って実行した。

## 【0501】

## 【化40】

スキームV



## 【0502】

50

工程 1 3 - オキソ - 8 - アザビシクロ [ 3 . 2 . 1 ] オクタン - 8 - カルボン酸tert - プチルエステル

8 - アザビシクロ [ 3 . 2 . 1 ] オクタン - 3 - オン塩酸塩 (ノルトロピノン塩酸塩、10.0 g、6.2 mmol) を、1,4 - ジオキサン (200 mL) 及び水 (50 mL) に溶解した。N,N - デイソプロピルエチルアミン (20.0 g、15.5 mmol) 及び二炭酸ジ - tert - プチル (20.3 g、9.3 mmol) を加え、反応混合物を室温で3時間攪拌した。混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機抽出物を水及びブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物を、フラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル、酢酸エチル / ヘキサン) により精製して、3 - オキソ - 8 - アザビシクロ [ 3 . 2 . 1 ] オクタン - 8 - カルボン酸tert - プチルエステルをオフホワイト色の固体 (14 g、収率99%) として得た。 10

【 0503 】

工程 2 3 - ヒドロキシ - 8 - アザビシクロ [ 3 . 2 . 1 ] オクタ - 2 - エン - 2 , 8 - ジカルボン酸 8 - tert - プチルエステル 2 - メチルエステル

工程 1 からの 3 - オキソ - 8 - アザビシクロ [ 3 . 2 . 1 ] オクタン - 8 - カルボン酸tert - プチルエステル (14.1 g、6.2 mmol) を、シクロヘキサン (550 mL) に溶解し、それに炭酸ジメチルカルボナート (12.4 g、13.7 mmol) を、続いて水素化ナトリウム (5.0 g、12.5 mmol) 及びメタノール (0.2 mL) を加えた。反応混合物を還流下、15時間攪拌し、次に室温に冷まし、水 (25 mL) を加えた。反応混合物を減圧下で50 mLの体積に濃縮し、次にそれを酢酸エチル及び塩化アンモニウム飽和水溶液に分配した。合わせた有機抽出物を水及びブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物を、フラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル、酢酸エチル / ヘキサン) により精製して、3 - ヒドロキシ - 8 - アザビシクロ [ 3 . 2 . 1 ] オクタ - 2 - エン - 2 , 8 - ジカルボン酸 8 - tert - プチルエステル 2 - メチルエステルを明黄色の油状物として (15.4 g、収率87%) 得た。 20

【 0504 】

工程 3 endo - 3 - ヒドロキシ - 8 - アザビシクロ [ 3 . 2 . 1 ] オクタン - 2 , 8 - ジカルボン酸 8 - tert - プチルエステル exo - 2 - メチルエステル

工程 2 からの 3 - ヒドロキシ - 8 - アザビシクロ [ 3 . 2 . 1 ] オクタ - 2 - エン - 2 , 8 - ジカルボン酸 8 - tert - プチルエステル 2 - メチルエステル (15.4 g、5.4 mol) を、メタノール (350 mL) に溶解した。得られた溶液を、アセトニトリル / ドライアイス浴中 (-45) で冷却した。水素化ホウ素ナトリウム (5.15 g、13.6 mmol、10 ~ 40 メッシュ) を加え、反応混合物を -45 で 1.5 時間攪拌し、その後塩化アンモニウム飽和水溶液 (50 mL) を加えた。混合物を室温に温め、次に減圧下で50 mLの体積に濃縮し、次にそれをジクロロメタン及び塩化アンモニウム飽和水溶液に分配した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮し。残留物を、フラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル、酢酸エチル / ヘキサン) により精製し、endo - 3 - ヒドロキシ - 8 - アザビシクロ [ 3 . 2 . 1 ] オクタン - 2 , 8 - ジカルボン酸 8 - tert - プチルエステル exo - 2 - メチルエステルを無色の油状物 (8.1 g、収率52%) として得た。 40

【 0505 】

工程 4 8 - アザビシクロ [ 3 . 2 . 1 ] オクタ - 2 - エン - 2 , 8 - ジカルボン酸 8 - tert - プチルエステル 2 - メチルエステル

工程 3 からの endo - 3 - ヒドロキシ - 8 - アザビシクロ [ 3 . 2 . 1 ] オクタン - 2 , 8 - ジカルボン酸 8 - tert - プチルエステル exo - 2 - メチルエステル (8.1 g、2.8 mmol) を、1,2 - ジクロロエタン (120 mL) に溶解し、そこにトリエチルアミン (17.2 g、17.0 mmol) 及びトリフルオロ酢酸無水物 (17.8 g、8.5 mmol) を加えた。反応混合物を室温で15時間攪拌し、次に重炭酸ナトリウム飽和水溶液 (150 mL) 及びジクロロメタン (280 mL) を加えた。有機相を分離し、ブラインで洗浄した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物を、フラッシュ 50

ユクロマトグラフィー(シリカゲル、酢酸エチル/ヘキサン)により精製して、8-アザビシクロ[3.2.1]オクタ-2-エン-2,8-ジカルボン酸 8-tert-ブチルエステル 2-メチルエステルを黄色の油状物(6.0 g、収率79%)として得た。

【0506】

工程5 8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-2,8-ジカルボン酸 8-tert-ブチルエステル 2-メチルエステル

工程4からの8-アザビシクロ[3.2.1]オクタ-2-エン-2,8-ジカルボン酸 8-tert-ブチルエステル 2-メチルエステル(5.9 g、22 mmol)を、エタノール(100 mL)に溶解し、それにパラジウム(10%担持炭、0.59 g)を加えた。得られた混合物を水素雰囲気(50 psi)下、室温で2時間振とうし、次にセライトベッドを通して濾過し、それを酢酸エチルで洗浄した。濾液を減圧下で濃縮し、得られた残留物を、フラッシュクロマトグラフィー(シリカゲル、酢酸エチル/ヘキサン)により精製して、8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-2,8-ジカルボン酸 8-tert-ブチルエステル 2-メチルエステルをendo異性体とexo異性体の混合物として、かつ無色の油状物(5.8 g、率97%)として得た。

【0507】

工程6 2-プロピル-8-アザ-ビシクロ[3.2.1]オクタン-2,8-ジカルボン酸 8-tert-ブチルエステル

工程5からのendo異性体とexo異性体の混合物としての8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-2,8-ジカルボン酸 8-tert-ブチルエステル 2-メチルエステル(1.0 g、3.7 mmol)を、テトラヒドロフラン(30 mL)に溶解し、1-ヨードプロパン(3.2 g、19 mmol)を加えた。得られた溶液を-76に冷却し、トルエン(0.5 M、1.1 mL、5.6 mmol)中のカリウムビス(トリメチルシリル)アミドの溶液を使用して15分間かけて滴下して処理した。搅拌を-76で1.5時間続け、次に反応混合物を3時間かけてゆっくりと0に温まるにまかせた。塩化アンモニウム飽和水溶液を加え、得られた混合物を酢酸エチルで抽出した。合わせた有機抽出物を水及びブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物を、フラッシュクロマトグラフィー(シリカゲル、酢酸エチル/ヘキサン)により精製して、2-プロピル-8-アザ-ビシクロ[3.2.1]オクタン-2,8-ジカルボン酸 8-tert-ブチルエステル 2-メチルエステルをendo異性体とexo異性体の混合物として、かつ淡黄色の油状物(0.99 g、収率85%)として得た。

【0508】

工程7 2-ヒドロキシメチル-2-プロピル-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボン酸tert-ブチルエステル

2-プロピル-8-アザ-ビシクロ[3.2.1]オクタン-2,8-ジカルボン酸 8-tert-ブチルエステル 2-メチルエステル(工程6からのendo異性体とexo異性体の混合物、0.98 g、3.1 mmol)を、テトラヒドロフラン(15 mL)に溶解し、得られた混合物を0に冷却した。テトラヒドロフラン(1 M、3.3 mL、3.3 mmol)中の水素化アルミニウムリチウムの溶液を、10分間かけて滴下し、搅拌を0で1.5時間続けた。酒石酸ナトリウムカリウムの飽和水溶液(10 mL)を加え、混合物を室温に温め、1.5時間搅拌した。更なる酒石酸ナトリウムカリウム飽和水溶液(10 mL)を加え、混合物を酢酸エチルで抽出した。合わせた有機抽出物を水及びブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物を、フラッシュクロマトグラフィー(シリカゲル、酢酸エチル/ヘキサン)により精製して、2-ヒドロキシメチル-2-プロピル-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボン酸tert-ブチルエステルをendo異性体とexo異性体の分離可能な混合物として、かつ両方とも無色の油状物(それぞれ0.68 g及び0.17 g、収率76%及び19%)として得た。

【0509】

工程8 exo-2-ホルミル-2-プロピル-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボン酸tert-ブチルエステル

10

20

30

40

50

工程 7 からの exo - 2 - ヒドロキシメチル - 2 - プロピル - 8 - アザビシクロ [ 3 . 2 . 1 ] オクタン - 8 - カルボン酸 tert - プチルエステル ( 0 . 67 g, 2 . 4 mmol ) を、ジクロロメタン ( 25 mL ) に溶解した。溶液を 0 に冷却し、デス・マーチン・ペルヨージナン ( D M P ) ( 1 . 0 g, 2 . 4 mmol ) を加えた。搅拌を 0 で 5 分間、次に室温で 1 . 5 時間続けた。反応混合物に、ジエチルエーテル ( 50 mL ) 及び水酸化ナトリウム水溶液 ( 1M, 20 mL ) を、続けて更なるジエチルエーテル ( 30 mL ) を加えた。相を分離し、有機相を水及びブラインで洗浄した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。残留物を、フラッシュクロマトグラフィー ( シリカゲル、酢酸エチル / ヘキサン ) により精製して、exo - 2 - ホルミル - 2 - プロピル - 8 - アザビシクロ [ 3 . 2 . 1 ] オクタン - 8 - カルボン酸 tert - プチルエステルを無色の油状物 ( 0 . 61 g、収率 90 % ) として得た。 10

【 0510 】

工程 9 exo - 2 - [ ( 3 , 4 - ジクロロフェニル ) - ヒドロキシメチル ] - 2 - プロピル - 8 - アザビシクロ [ 3 . 2 . 1 ] オクタン - 8 - カルボン酸 tert - プチルエステル

工程 8 からの exo - 2 - ホルミル - 2 - プロピル - 8 - アザビシクロ [ 3 . 2 . 1 ] オクタン - 8 - カルボン酸 tert - プチルエステル ( 0 . 45 g, 1 . 6 mmol ) を、テトラヒドロフラン ( 4 mL ) に溶解した。得られた溶液を 0 に冷却し、テトラヒドロフラン ( 0 . 5M, 6 . 4 mL, 3 . 2 mmol ) 中の 3 , 4 - ジクロロフェニルマグネシウムプロミド溶液を 10 分間かけて滴下した。搅拌を 0 で 1 . 5 時間続け、次に塩化アンモニウム飽和水溶液 ( 20 mL ) を加えた。得られた混合物を酢酸エチルで抽出し、合わせた有機抽出物を水及びブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物を、フラッシュクロマトグラフィー ( シリカゲル、酢酸エチル / ヘキサン ) により精製して、exo - 2 - [ ( 3 , 4 - ジクロロフェニル ) - ヒドロキシメチル ] - 2 - プロピル - 8 - アザビシクロ [ 3 . 2 . 1 ] オクタン - 8 - カルボン酸 tert - プチルエステルをエピマーの混合物として、かつ白色の固体 ( 0 . 57 g、収率 83 % ) として得た。 20

【 0511 】

工程 10 exo - 2 - ( 3 , 4 - ジクロロベンゾイル ) - 2 - プロピル - 8 - アザビシクロ [ 3 . 2 . 1 ] オクタン - 8 - カルボン酸 tert - プチルエステル

工程 9 からのエピマーの混合物としての exo - 2 - [ ( 3 , 4 - ジクロロフェニル ) - ヒドロキシメチル ] - 2 - プロピル - 8 - アザビシクロ [ 3 . 2 . 1 ] オクタン - 8 - カルボン酸 tert - プチルエステル ( 0 . 56 g, 1 . 3 mmol ) を、アセトニトリル ( 14 mL ) 中で懸濁した。ジクロロメタン ( 4 mL ) を加え、得られた均質な溶液にデス・マーチン・ペルヨージナン ( D M P ) ( 0 . 56 g, 1 . 3 mmol ) を加え、続けて室温で 1 時間搅拌した。この反応混合物に、ジエチルエーテル ( 80 mL ) 及び水酸化ナトリウム水溶液 ( 1M, 20 mL ) を加えた。相を分離し、合わせた有機抽出物を水及びブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物を、フラッシュクロマトグラフィー ( シリカゲル、酢酸エチル / ヘキサン ) により精製して、exo - 2 - ( 3 , 4 - ジクロロベンゾイル ) - 2 - プロピル - 8 - アザビシクロ [ 3 . 2 . 1 ] オクタン - 8 - カルボン酸 tert - プチルエステルをオフホワイト色の固体 ( 0 . 53 g、収率 95 % ) として得た。 30

【 0512 】

工程 11 exo - ( 3 , 4 - ジクロロ - フェニル ) - ( 2 - プロピル - 8 - アザビシクロ [ 3 . 2 . 1 ] オクタ - 2 - イル ) メタノン

工程 10 からの exo - 2 - ( 3 , 4 - ジクロロベンゾイル ) - 2 - プロピル - 8 - アザビシクロ [ 3 . 2 . 1 ] オクタン - 8 - カルボン酸 tert - プチルエステル ( 0 . 15 g, 0 . 35 mmol ) を、メタノール中の塩化水素の溶液 ( 1M, 3 . 5 mL ) に溶解し、得られた溶液を 40 で 2 時間搅拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、exo - ( 3 , 4 - ジクロロ - フェニル ) - ( 2 - プロピル - 8 - アザビシクロ [ 3 . 2 . 1 ] オクタ - 2 - イル ) メタノン塩酸塩を白色の泡状物 ( 0 . 13 g、収率 99 % ) として得た。 40

【 0513 】

10

20

30

40

50

工程 8 ~ 11 に従い、工程 7 からの endo - 2 - ヒドロキシメチル - 2 - プロピル - 8 - アザビシクロ [3.2.1] オクタン - 8 - カルボン酸 tert - ブチルエステルから、endo - (3,4 - ジクロロ - フェニル) - (2 - プロピル - 8 - アザビシクロ [3.2.1] オクタ - 2 - イル) メタノン塩酸塩を同様にして調製した。MS = 326 [M + H]<sup>+</sup>。

## 【0514】

上記手順により調製した更なる化合物を、表 1 に示す。

## 【0515】

## 実施例 17

(5 - フルオロ - 1H - インドール - 2 - イル) - (4 - プロピル - ピペリジン - 4 - イル) - メタノン

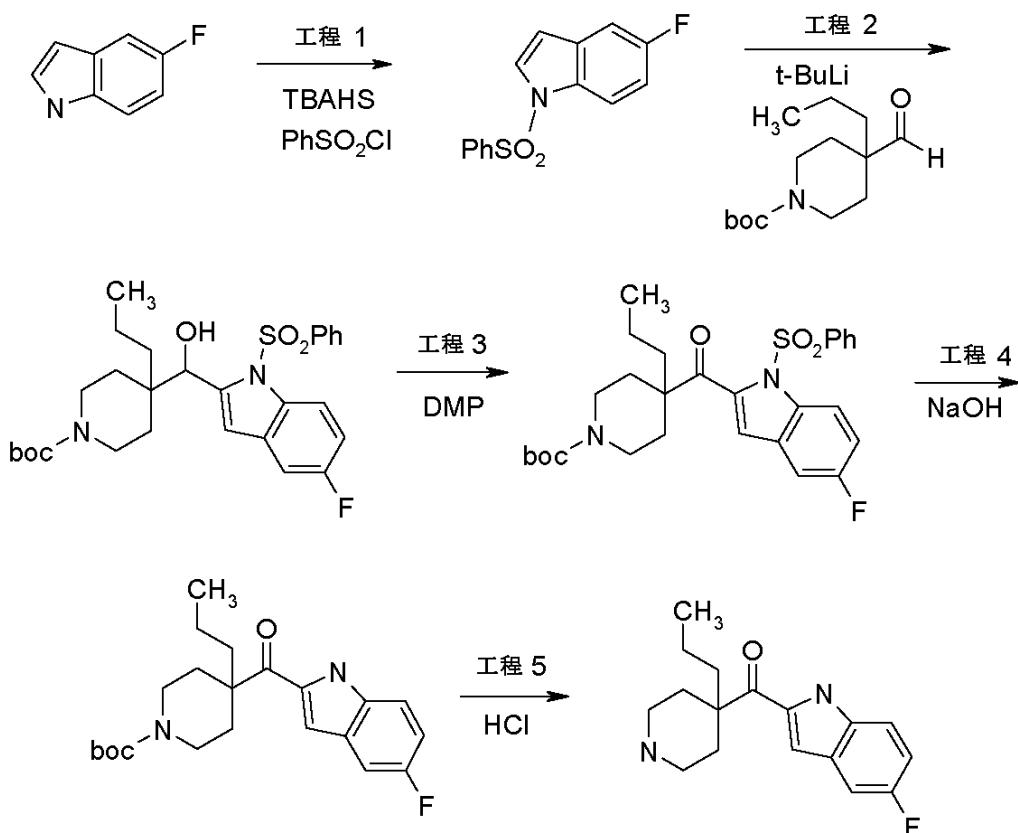
10

この実施例に記載された合成手順を、スキーム W に示された方法に従って実行した。

## 【0516】

## 【化41】

スキーム W



## 【0517】

## 工程 1 1 - ベンゼンスルホニル - 5 - フルオロ - 1H - インドール

トルエン 200mL 中の 5 - フルオロインドール (10g, 74mmol) 及び硫酸水素テトラブチルアンモニウム (3.8g, 11mmol) の 0 の溶液に、50% NaOH 水溶液 200mL を、続いてベンゼンスルホニルクロリド (14mL, 111mmol) を加えた。反応混合物を一晩、室温に温まるにまかせた。反応混合物を酢酸エチルで抽出し、1M HCl、重炭酸ナトリウム水溶液、水及びブラインで洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残りの残留物を、酢酸エチル及びヘキサン類から再結晶化し、1 - ベンゼンスルホニル - 5 - フルオロ - 1H - インドール 1.9g (収率 9.6%) を白色の結晶質固体として得た。

## 【0518】

## 工程 2 4 - [(1 - ベンゼンスルホニル - 5 - フルオロ - 1H - インドール - 2 - イル) - ヒドロキシ - メチル] - 4 - プロピル - ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエ

40

50

ステル

T H F 3 0 mL中の1 - ベンゼンスルホニル - 5 - フルオロ - 1 H - インドール(53 9 mg、1 . 9 6 mmol)の-78 の溶液に、t - B u L i (1 . 5 mL、2 . 5 4 mmol)をゆっくりと加えた。反応混合物を30分間攪拌し、次にT H F 5 mL中の4 - ホルミル - 4 - プロピル - ピペリジン - 1 - カルボン酸tert - ブチルエステル(500 mg、1 . 9 6 mmol)の溶液を加えた。反応物を-78 で2時間攪拌し、次に-20 に温め、塩化アンモニウム飽和水溶液でクエンチした。反応混合物を酢酸エチルで抽出し、合わせた有機層をブラインで洗浄し、乾燥(M g S O 4 )させ、濾過し、濃縮し、シリカに吸着させた。物質を、20%酢酸エチル/80%ヘキサン類で溶離する25 g Thomson カラムのクロマトグラフィーに付して、4 - [ (1 - ベンゼンスルホニル - 5 - フルオロ - 1 H - インドール - 2 - イル) - ヒドロキシ - メチル] - 4 - プロピル - ピペリジン - 1 - カルボン酸tert - ブチルエステル(319 mg、0 . 6 mmol)を収率53%でベージュ色の泡状物として得た。  
10

## 【0519】

工程3 4 - (1 - ベンゼンスルホニル - 5 - フルオロ - 1 H - インドール - 2 - カルボニル) - 4 - プロピル - ピペリジン - 1 - カルボン酸tert - ブチルエステル

ジクロロメタン20 mL中の4 - [ (1 - ベンゼンスルホニル - 5 - フルオロ - 1 H - インドール - 2 - イル) - ヒドロキシ - メチル] - 4 - プロピル - ピペリジン - 1 - カルボン酸tert - ブチルエステル(319 mg、0 . 6 mmol)の溶液に、デス・マーチン・ペルヨージナン(D M P)(255 mg、0 . 6 mmol)を加えた。反応物を室温で30分間攪拌し、次に5%Na 2 S 2 O 3 水溶液:Na H C O 3 鮫和水溶液の1:1の混合物でクエンチした。混合物をすべての固体が溶解するまで攪拌し、次にジエチルエーテルで抽出した。合わせた有機層をNa H C O 3 鮫和水溶液及びブラインで洗浄し、乾燥(M g S O 4 )させ、濾過し、減圧下で濃縮して、粗4 - (1 - ベンゼンスルホニル - 5 - フルオロ - 1 H - インドール - 2 - カルボニル) - 4 - プロピル - ピペリジン - 1 - カルボン酸tert - ブチルエステル(300 mg、0 . 5 7 mmol)を収率95%でベージュ色の固体として得た。  
20

## 【0520】

工程4 4 - (5 - フルオロ - 1 H - インドール - 2 - カルボニル) - 4 - プロピル - ピペリジン - 1 - カルボン酸tert - ブチルエステル

メタノール30 mL中の4 - (1 - ベンゼンスルホニル - 5 - フルオロ - 1 H - インドール - 2 - カルボニル) - 4 - プロピル - ピペリジン - 1 - カルボン酸tert - ブチルエステル(290 mg、0 . 5 5 mmol)の溶液に、1M Na O H 10 mLを加えた。反応混合物を80 に温め、1時間攪拌し、次に減圧下で濃縮し、メタノールを除去した。残りの残留物を酢酸エチルで抽出し、合わせた有機層をブラインで洗浄し、乾燥(M g S O 4 )させ、濾過し、減圧下で濃縮して、黄色の油状物を得た。油状物を、20%酢酸エチル/80%ヘキサン類で溶離するS i O 2 12 gのカラムでクロマトグラフィーに付して、4 - (5 - フルオロ - 1 H - インドール - 2 - カルボニル) - 4 - プロピル - ピペリジン - 1 - カルボン酸tert - ブチルエステル162 mgを収率76%で白色の固体として得た。  
30

## 【0521】

工程5 (5 - フルオロ - 1 H - インドール - 2 - イル) - (4 - プロピル - ピペリジン - 4 - イル) - メタノン

4 - (5 - フルオロ - 1 H - インドール - 2 - カルボニル) - 4 - プロピル - ピペリジン - 1 - カルボン酸tert - ブチルエステル162 mgを、1Mメタノール性H C l に溶解し、室温で24時間攪拌した。溶媒を除去し、油状物を得て、それをジエチルエーテルから沈殿して、(5 - フルオロ - 1 H - インドール - 2 - イル) - (4 - プロピル - ピペリジン - 4 - イル) - メタノン；塩酸塩132 mgを、収率97%で固体として得た。M S = 289 [M + H] + 。

## 【0522】

上記手順により調製した更なる化合物を、表1に示す。

## 【0523】

### 実施例 1 8

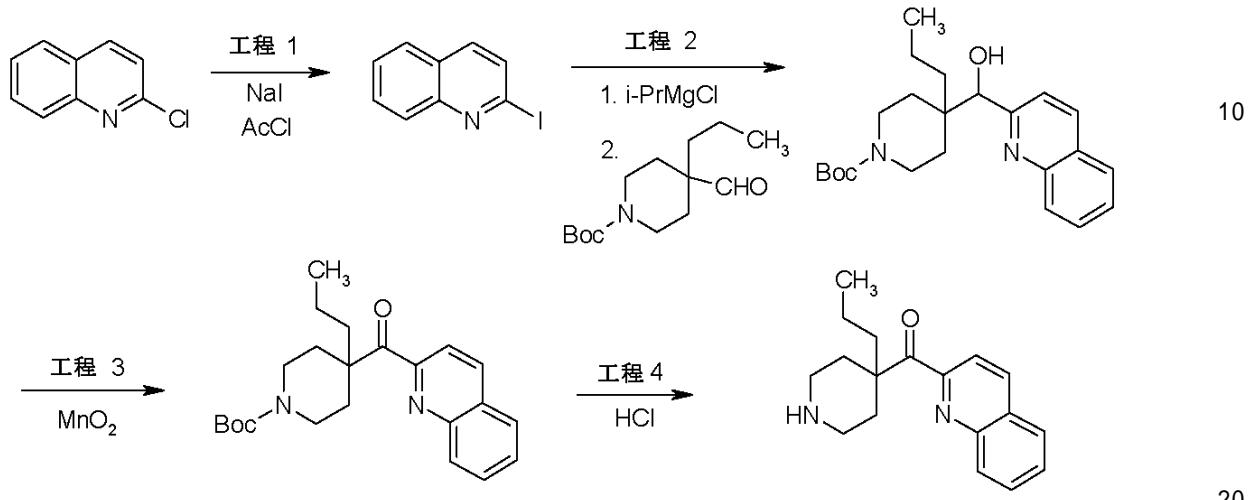
(4-プロピル-ピペリジン-4-イル)-キノリン-2-イル-メタノン

この実施例に記載された合成手順を、スキームXに示された方法に従って実行した。

【 0 5 2 4 】

### 【化 4 2】

## スキーム X



【 0 5 2 5 】

## 工程 1 2 - ヨードキノリン

2 - ヨードキノリンを、Kimber らの手順に従って調製した (Tetrahedron 2000, 56, 3575)。CH<sub>3</sub>CN (100 mL) 中の 2 - クロロキノリン (10.0 g, 61.5 mmol) の溶液に、ヨウ化ナトリウム (14 g, 92.3 mmol) 及びアセチルクロリド (8.8 mL, 12.3 mmol) を加えた。反応混合物を 100 °C で 5 時間攪拌し、次に室温に冷まし、10 % K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 水溶液 (100 mL) 及び 5 % NaHSO<sub>3</sub> 水溶液 (50 mL) でクエンチした。水層をジクロロメタンで 2 回抽出し、次に合わせた有機抽出物を MgSO<sub>4</sub> で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物を、フラッシュクロマトグラフィー (ヘキサン類中の 0 % ~ 20 % EtOAc) により精製して、2 - ヨードキノリン 9.7 g (70 %) を黄色の固体として得た。

【 0 5 2 6 】

## 工程2 4-(ヒドロキシ-キノリン-2-イル-メチル)-4-プロピル-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル

T H F ( 1 0 mL ) 中の 2 - ヨードキノリン ( 6 7 0 mg、 2 . 6 mmol ) の溶液に、イソブロピルマグネシウムクロリド ( T H F 中の 2 . 0 M、 1 . 6 mL、 3 . 2 mmol ) を、 0 度ゆっくりと加えた。反応混合物を 0 度で 3 0 分間攪拌し、次に T H F ( 3 mL ) 中の 4 - ホルミル - 4 - プロピル - ピペリジン - 1 - カルボン酸 *tert* - ブチルエステル ( 6 7 0 mg、 2 . 6 mmol ) の溶液をゆっくりと加えた。反応混合物を 0 度で 3 0 分間攪拌し、次に室温に温め、 N H <sub>4</sub> C 1 飽和水溶液でクエンチし、 E t O A c で抽出した。合わせた有機抽出物をブラインで洗浄し、 M g S O <sub>4</sub> で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物を、フラッシュクロマトグラフィー ( ヘキサン類中の 0 ~ 2 0 % E t O A c ) により精製して、 4 - ( ヒドロキシ - キノリン - 2 - イル - メチル ) - 4 - プロピル - ピペリジン - 1 - カルボン酸 *tert* - ブチルエステル 1 9 0 mg ( 1 9 ) を黄色の油状物として得た。

【 0 5 2 7 】

## 工程3 4 - プロピル - 4 - (キノリン - 2 - カルボニル) - ピペリジン - 1 - カルボン酸tert - ブチルエステル

トルエン ( 5 mL ) 中の 4 - ( ヒドロキシ - キノリン - 2 - イル - メチル ) - 4 - プロピル - ピペリジン - 1 - カルボン酸 *tert* - ブチルエステル ( 190 mg, 0.5 mmol ) の溶液に、酸化マンガン ( IV ) ( 活性化、 260 mg, 3.0 mmol ) を加えた。反応混合物を 1

00 で3時間加熱し、次に室温に冷却し、セライトを通して濾過し、EtOAcですすいだ。濾液を濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー（ヘキサン類中の0%~20%EtOAc）により精製して、4-プロピル-4-(キノリン-2-カルボニル)-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル124mg(67%)を無色の油状物として得た。

【0528】

工程4 (4-プロピル-ピペリジン-4-イル)-キノリン-2-イル-メタノン

4-プロピル-4-(キノリン-2-カルボニル)-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル(124mg、0.32mmol)を、MeOH(5mL)中の1.0M HCl無水溶液に溶解した。反応混合物を室温で15時間攪拌し、次に減圧下で濃縮し、(4-プロピル-ピペリジン-4-イル)-キノリン-2-イル-メタノン塩酸塩82mg(80%)を黄色の固体として得た。MS = 283 [M + H]<sup>+</sup>。

【0529】

上記手順により調製した更なる化合物を、表1に示す。

【0530】

実施例19

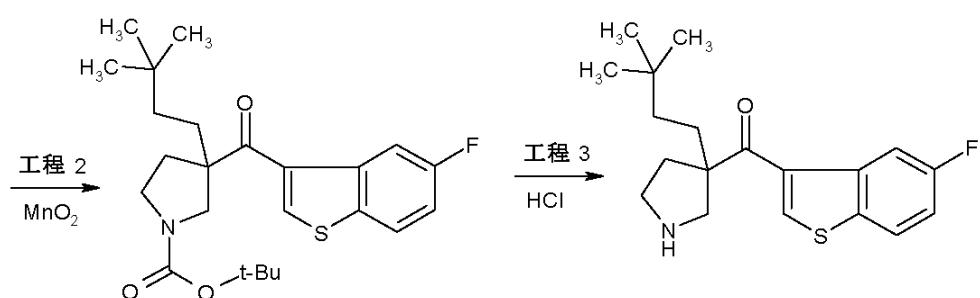
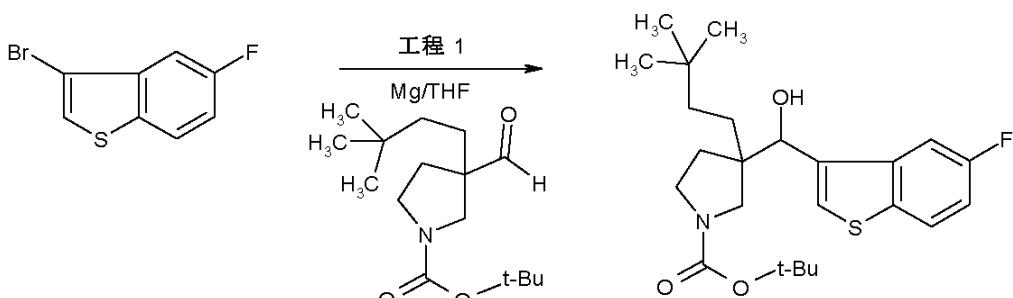
[3-(3,3-ジメチル-ブチル)-ピロリジン-3-イル]-〔5-フルオロ-ベンゾ[b]チオフェン-3-イル〕-メタノン

この実施例に記載された合成手順を、スキームYに示された方法に従って実行した。

【0531】

【化43】

スキームY



工程2



工程3

【0532】

工程1 3-(3,3-ジメチル-ブチル)-3-〔(5-フルオロ-ベンゾ[b]チオフェン-3-イル)-ヒドロキシ-メチル〕-ピロリジン-1-カルボン酸tertブチルエステル

無水テトラヒドロフラン(10mL)中の3-ブロモ-5-フルオロ-ベンゾチオフェン(0.4g、1.73mmoles)、マグネシウム(0.051g、2.1mmoles)及びヨウ素の数粒の混合物を、7時間還流し、次に氷浴中で冷却した。反応混合物に、無水テトラヒドロフラン(9mL)中の3-(3,3-ジメチル-ブチル)-3-ホルミル-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル(0.39g、1.38mmoles)の溶液をゆっ

20

30

40

50

くりと加えた。反応混合物を氷浴温度で1時間攪拌し、塩化アンモニウム飽和水溶液でクエンチした。水溶液を酢酸エチル中に抽出し、それをブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。乾燥剤を除去した後、有機溶液を減圧下で濃縮した。残留物を、シリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン中の0~20%酢酸エチル)により精製して、3-(3,3-ジメチル-ブチル)-3-[ (5-フルオロ-ベンゾ[*b*]チオフェン-3-イル)-ヒドロキシ-メチル]-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステルを黄色の泡状物(0.13g、21%)として得た。MS = 436 [M + H]<sup>+</sup>。

## 【0533】

工程2 3-(3,3-ジメチル-ブチル)-3-(5-フルオロ-ベンゾ[*b*]チオフェン-3-カルボニル)-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル

10

実施例18の工程3の手順を使用して、3-(3,3-ジメチル-ブチル)-3-(5-フルオロ-ベンゾ[*b*]チオフェン-3-カルボニル)-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステルを、3-(3,3-ジメチル-ブチル)-3-[ (5-フルオロ-ベンゾ[*b*]チオフェン-3-イル)-ヒドロキシ-メチル]-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステルから出発し、MnO<sub>2</sub>で酸化させて調製した。

## 【0534】

工程3 [3-(3,3-ジメチル-ブチル)-ピロリジン-3-イル]- (5-フルオロ-ベンゾ[*b*]チオフェン-3-イル)-メタノン

実施例18の工程4の手順を使用して、[3-(3,3-ジメチル-ブチル)-ピロリジン-3-イル]- (5-フルオロ-ベンゾ[*b*]チオフェン-3-イル)-メタノンを、3-(3,3-ジメチル-ブチル)-3-(5-フルオロ-ベンゾ[*b*]チオフェン-3-カルボニル)-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステルから調製した。MS = 334 [M + H]<sup>+</sup>。

20

## 【0535】

上記手順により調製した更なる化合物を、表1に示す。

## 【0536】

実施例20

(7-フルオロ-ベンゾ[*b*]チオフェン-2-イル)-[3-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルメチル)-ピロリジン-3-イル]-メタノン

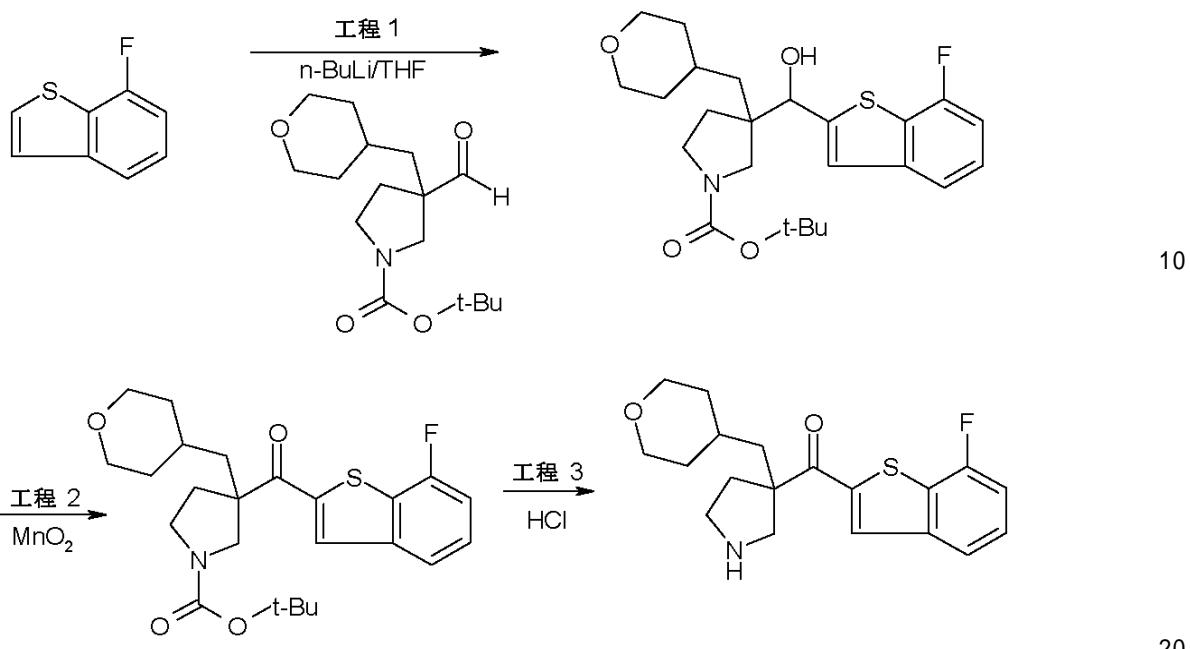
この実施例に記載された合成手順を、スキームZに示された方法に従って実行した。

30

## 【0537】

## 【化44】

スキームZ



## 【0538】

工程1 3 - [ (7 - フルオロ - ベンゾ [ b ] チオフェン - 2 - イル) - ヒドロキシ - メチル ] - 3 - ( テトラヒドロ - ピラン - 4 - イルメチル ) - ピロリジン - 1 - カルボン酸tert - プチルエステル

無水テトラヒドロフラン (10ml) 中の 7 - フルオロ - ベンゾチオフェン (0.22g、1.44mmoles) の溶液に、ヘキサン中の n - BuLi の溶液 (1.6M、0.9ml、1.44mmoles) を -78 度で滴下した。反応混合物を -78 度で 1 時間攪拌し、次に無水テトラヒドロフラン (5ml) 中の 3 - ホルミル - 3 - ( テトラヒドロ - ピラン - 4 - イルメチル ) - ピロリジン - 1 - カルボン酸tert - プチルエステル (0.3g、1.01mmoles) の溶液を加えた。反応混合物を -78 度で 3 時間攪拌し、塩化アンモニウム飽和水溶液でクエンチし、酢酸エチル及び塩化アンモニウム飽和水溶液に分配した。有機相をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン中の 10 ~ 45% 酢酸エチル) により精製して、3 - [ (7 - フルオロ - ベンゾ [ b ] チオフェン - 2 - イル) - ヒドロキシ - メチル ] - 3 - ( テトラヒドロ - ピラン - 4 - イルメチル ) - ピロリジン - 1 - カルボン酸tert - プチルエステルを無色の半固体 (0.138g、30%) として得た。MS = 450 [M + H]<sup>+</sup>。

## 【0539】

工程2 3 - ( 7 - フルオロ - ベンゾ [ b ] チオフェン - 2 - カルボニル ) - 3 - ( テトラヒドロ - ピラン - 4 - イルメチル ) - ピロリジン - 1 - カルボン酸tert - プチルエステル

実施例 18 の工程 3 の手順を使用して、3 - ( 7 - フルオロ - ベンゾ [ b ] チオフェン - 2 - カルボニル ) - 3 - ( テトラヒドロ - ピラン - 4 - イルメチル ) - ピロリジン - 1 - カルボン酸tert - プチルエステルを、3 - [ ( 7 - フルオロ - ベンゾ [ b ] チオフェン - 2 - イル ) - ヒドロキシ - メチル ] - 3 - ( テトラヒドロ - ピラン - 4 - イルメチル ) - ピロリジン - 1 - カルボン酸tert - プチルエステルから出発し、MnO<sub>2</sub> で酸化させて調製した。

## 【0540】

工程3 ( 7 - フルオロ - ベンゾ [ b ] チオフェン - 2 - イル ) - [ 3 - ( テトラヒドロ - ピラン - 4 - イルメチル ) - ピロリジン - 3 - イル ] - メタノン

10

20

30

40

50

実施例 18 の工程 4 の手順を使用して、(7-フルオロ-ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)-[3-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルメチル)-ピロリジン-3-イル]-メタノンを、3-(7-フルオロ-ベンゾ[b]チオフェン-2-カルボニル)-3-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルメチル)-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステルから調製した。MS = 348 [M + H]<sup>+</sup>。

## 【0541】

上記手順により調製した更なる化合物を、表 1 に示す。

## 【0542】

## 実施例 2 1

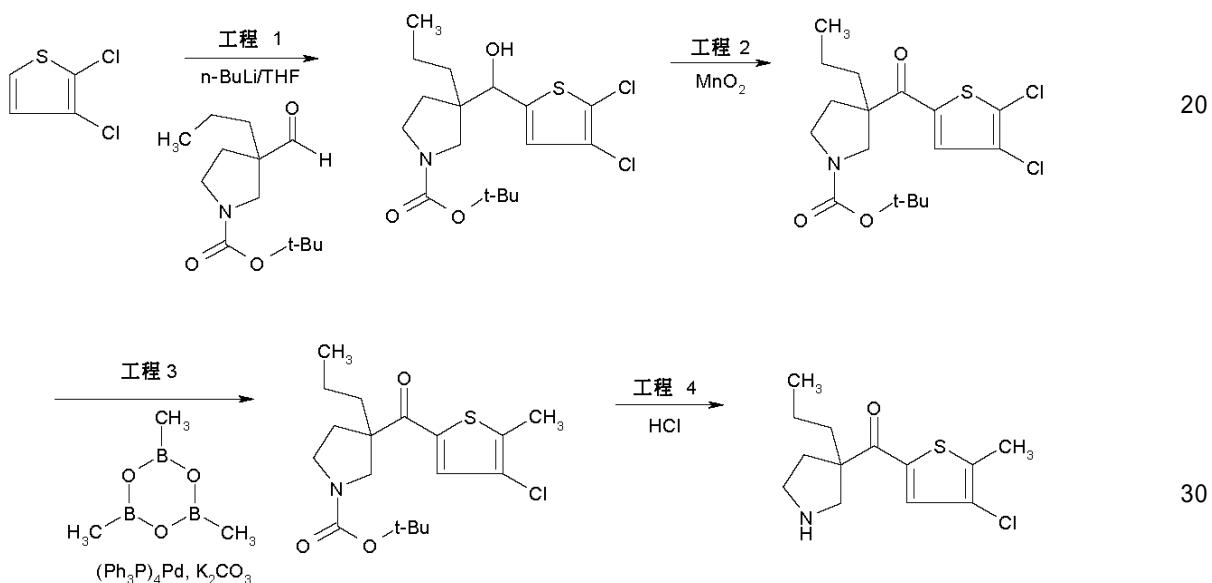
(4-クロロ-5-メチル-チオフェン-2-イル)- (3-プロピル-ピロリジン-3-イル)-メタノン 10

この実施例に記載された合成手順を、スキーム AA に示された方法に従って実行した。

## 【0543】

## 【化45】

スキーム AA



## 【0544】

## 工程 1 3-[ (4,5-ジクロロ-チオフェン-2-イル)-ヒドロキシ-メチル]-3-プロピル-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル

実施例 20 の工程 1 の手順を使用して、3-[ (4,5-ジクロロ-チオフェン-2-イル)-ヒドロキシ-メチル]-3-プロピル-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステルを、2,3-ジクロロ-チオフェン及び3-ホルミル-3-プロピル-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステルから調製した。40

## 【0545】

## 工程 2 3-(4,5-ジクロロ-チオフェン-2-カルボニル)-3-プロピル-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル

トルエン (20ml) 中の3-[ (4,5-ジクロロ-チオフェン-2-イル)-ヒドロキシ-メチル]-3-プロピル-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル (0.423g、1.07mmoles) と酸化マンガン (IV) (1.3g、12.7mmoles) の混合物を、2 時間還流し、セライトパッドを通して濾過した。濾液をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物を、シリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン中の 10% �酢酸エチル) により精製して、3-(4,5-ジクロロ-チオフェン-2-カルボニル)-3-プロピル-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル 50

- プチルエステルを淡黄色の固体 (0.27 g、64%) として得た。M + N a : 414。

【0546】

工程3 3 - (4 - クロロ - 5 - メチル - チオフェン - 2 - カルボニル) - 3 - プロピル - ピロリジン - 1 - カルボン酸tert - プチルエステル

ジオキサン (10ml) 中の 3 - (4, 5 - ジクロロ - チオフェン - 2 - カルボニル) - 3 - プロピル - ピロリジン - 1 - カルボン酸tert - プチルエステル (0.2 g、0.512 mmoles)、トリメチルボロキシン (0.24 g、1.91 mmoles)、炭酸カリウム (0.22 g、1.59 mmoles) 及びテトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) (0.06 g、0.051 mmoles) の混合物を、3時間還流し、次に室温に冷ました。混合物を、セライトを通して濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。残留物を、シリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン中の 0~10% 酢酸エチル) により精製して、3 - (4 - クロロ - 5 - メチル - チオフェン - 2 - カルボニル) - 3 - プロピル - ピロリジン - 1 - カルボン酸tert - プチルエステルを固体 (0.166 g、87%) として得た。M + N a : 394。

【0547】

工程4 (4 - クロロ - 5 - メチル - チオフェン - 2 - イル) - (3 - プロピル - ピロリジン - 3 - イル) - メタノン

メタノール及びジクロロメタン (3ml / 3ml) の混合溶媒中の 3 - (4 - クロロ - 5 - メチル - チオフェン - 2 - カルボニル) - 3 - プロピル - ピロリジン - 1 - カルボン酸tert - プチルエステル (0.16 g、0.43 mmoles) の溶液を、無水エーテル中の塩酸塩溶液 (1M、10ml) に加えた。溶液を室温で一晩攪拌し、減圧下で濃縮した。残留物を、ヘキサン類及びジエチルエーテルで粉碎して、(4 - クロロ - 5 - メチル - チオフェン - 2 - イル) - (3 - プロピル - ピロリジン - 3 - イル) - メタノン塩酸塩を固体 (0.129 g、97%) として得た。[M + H]<sup>+</sup> : 272。

【0548】

工程3の省略により、(4, 5 - ジクロロ - チオフェン - 2 - イル) - (3 - プロピル - ピロリジン - 3 - イル) - メタノンを同様にして調製した。M S = 292 [M + H]<sup>+</sup>。

【0549】

上記手順により調製した更なる化合物を、表1に示す。

【0550】

実施例22

処方

種々の経路で送達される医薬製剤が下記の表で示されるように処方される。表中で使用される「活性成分」又は「活性化合物」は、1つ以上の式Iの化合物を意味する。

【0551】

【表2】

経口投与組成物

成分	% wt./wt.
活性成分	20.0%
乳糖	79.5%
ステアリン酸マグネシウム	0.5%

【0552】

成分を混合し、それぞれ約100mgを含有するカプセルに調剤する。1カプセルが1日用量のほぼ全てとなる。

10

20

30

40

50

【0553】

【表3】

経口投与組成物

成分	% wt./wt.
活性成分	20.0%
ステアリン酸マグネシウム	0.5%
クロスカルメロースナトリウム	2.0%
乳糖	76.5%
PVP (ポリビニルピロリジン)	1.0%

【0554】

成分を合わせ、メタノールなどの溶媒を使用して粒状にする。次に製剤を乾燥させ、適切な錠剤成形機を用いて錠剤（活性化合物約20mg含有）を形成する。

【0555】

【表4】

経口投与組成物

成分	量
活性化合物	1.0 g
フマル酸	0.5 g
塩化ナトリウム	2.0 g
メチルパラベン	0.15 g
プロピルパラベン	0.05 g
グラニュー糖	25.5 g
ソルビトール（70%溶液）	12.85 g
Veegum K (Vanderbilt Co.)	1.0 g
風味料	0.035 ml
着色剤	0.5 mg
蒸留水	100 ml にするのに十分な量

【0556】

成分を混合して、経口投与用の懸濁剤を形成する。

【0557】

【表5】

非経口用処方

成分	% wt./wt.
活性成分	0.25 g
塩化ナトリウム	等張にするのに十分な量
注射用水	100 ml

【0558】

10

20

30

40

50

活性成分を注射用の水の一部に溶解する。次に塩化ナトリウムの十分な量を搅拌しながら加えて、溶液を等張にする。注射用の水の残りで溶液の重量にして、0.2 μm 膜フィルタを通して濾過し、滅菌条件下で包装する。

【0559】

【表6】

坐剤用処方

成分	% wt./wt.
活性成分	1.0%
ポリエチレングリコール 1000	74.5%
ポリエチレングリコール 4000	24.5%

10

【0560】

成分を蒸気浴で一緒に溶融し、混合し、全重量 2.5 g を含有する型に注ぐ。

【0561】

【表7】

局所用処方

成分	g
活性化合物	0.2-2
Span 60	2
Tween 60	2
鉱油	5
ペテロラタム	10
メチルパラベン	0.15
プロピルパラベン	0.05
BHA (ブチル化ヒドロキシアニソール)	0.01
水	100 にする十分な量

20

30

【0562】

水以外の全ての成分を合わせ、搅拌しながら約 60 ℃ に加熱する。次に、十分な量の水を激しく搅拌しながら約 60 ℃ で加え、成分を乳化し、次に、約 100 g にするのに十分な量の水を加える。

【0563】

鼻腔スプレー用処方

活性化合物を約 0.025 ~ 0.5 % 含有するいくつかの水性懸濁液を、鼻腔スプレー用処方として調製する。製剤は、場合により例えば、微晶質セルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、デキストロースなどの不活性成分を含有する。塩酸を加えて pH を調整してもよい。鼻腔スプレー用処方は、典型的には 1 回の作動で製剤を約 50 ~ 100 μL 送達する鼻腔スプレー計量ポンプを介して、送達されてもよい。一般的な投与スケジュールは、4 ~ 12 時間毎に 2 ~ 4 回のスプレーである。

40

【0564】

実施例 23

シンチレーション近接アッセイ (SPA) を用いるヒト・セロトニン・トランスポーター (hSERT) アンタゴニストのスクリーニング

本実施例のスクリーニングアッセイを使用して、[<sup>3</sup>H] - シタロプラム (Citalopram

50

)との競合により、hSERTトランスポーターでのリガンドの親和性を測定した。

【0565】

シンチレーション近接アッセイ(SPA)は、発光を刺激するために放射性リガンドをビーズのシンチラントにごく近接させることにより機能する。このアッセイでは、受容体含有膜をSPAビーズに前もって結合させ、このトランスポーターへの適切な放射性リガンドの結合を測定した。発光は、結合した放射性リガンドの量に比例した。非結合放射性リガンドは、シンチラントの近傍から遠位である結果、シグナルを発生させなかった(エネルギー移動の欠如)。

【0566】

組換えhSERTを安定的に発現しているHEK-293細胞(Tatsumi et al., Eur. J. Pharmacol. 1997, 30, 249-258)を、培地(10%FBS、300μg/mlG418及び2mM L-グルタミンを含むDMEM高グルコース)で維持培養して、37で、5%CO<sub>2</sub>にてインキュベートした。細胞を、1~2分間PBSを用いて培養フラスコから遊離させる。続いて細胞を1000gで5分間遠心分離し、PBSに再懸濁し、次いで膜調製に使用した。

【0567】

細胞膜を50mMトリス(pH7.4)の膜調製緩衝液を用いて調製した。細胞膜は、単一立方体から調製した(全部で7.5×10<sup>9</sup>細胞)。ポリトロン(Polytron)を用いて細胞をホモジエナイズした(4秒のバーストには中程度の設定)。次にこのホモジエナートを48,000×gで15分間遠心分離し、続いて上清を除去し、廃棄して、ペレットを新鮮な緩衝液で再懸濁した。2回目の遠心分離後、ペレットを再びホモジエナイズして、アッセイ中に求めた最終容量とした。典型的には、膜部分は、3mg/ml(w:v)にアリコートにして、-80で貯蔵した。

【0568】

シンチレーション近接アッセイのIC<sub>50</sub>/K<sub>i</sub>測定には、50mMトリス-HCl及び300mMNaCl(pH7.4)緩衝液を利用した。本発明の化合物を、連続希釈プロトコルを用いて、Beckman Biomek 2000を介して10mMから0.1nM FACに希釈した(10点曲線、全対数/半対数希釈)。次に試験化合物を移して(20μL/ウェル)、[<sup>3</sup>H]-シタロプラム放射性リガンドを50μL/ウェルで加えた。膜及びビーズを、10μg:0.7mgの比に調製し、1ウェル当たり0.7mg PV-T-WGA Amershamビーズ(カタログ番号RPQ0282V)を加えた。130μLの膜:ビーズ混合物をアッセイプレートに加えた。混合物を室温で1時間静置して、次に、一般的なシンチレーション近接アッセイ計数プロトコル設定[エネルギー範囲:低、効率モード:標準、領域A:1.50~35.00、領域B:1.50~256.00、計数時間(分):0.40、バックグラウンド減算:なし、半減期補正:なし、消光インジケーター:tSIS、プレートマップ(Platemap)プランク減算:なし、クロストークリダクション:オフ]のPackard TopCount LCSで計数を行った。

【0569】

%阻害を、各試験化合物について算出した[(最大濃度での1分当たりの化合物のカウント(CPM)-非特異CPM)/全CPM\*100]。50%阻害を生じる濃度(IC<sub>50</sub>)は、下記等式:

【0570】

【数1】

$$y = \frac{\max - \min}{1 + (IC50/x)^n} + \min$$

[式中、max=全結合、min=非特異結合、x=試験化合物の濃度(M)、そしてn=ヒル(Hill)の傾きである]を用いるアクティビティ・ベース(Activity Base)/X1フィットにより、反復性の非線形曲線当てはめ技法を用いて求めた。各化合物の阻害解離定数(K<sub>i</sub>)

10

20

30

40

50

$i$  ) は、 チエン・ブルソフ (Cheng-Prusoff) の方法により求めて、 次に  $K_i$  の負の対数 ( $pK_i$ ) に変換した。

【 0 5 7 1 】

上記手順を用いて、 本発明の化合物が、 ヒト・セロトニン・トランスポーターに対する親和性を有することが見出された。 例えば、 ナフタレン - 2 - イル - ( 3 - プロピル - ピロリジン - 3 - イル ) - メタノンは、 上記アッセイを用いると、 およそ 9 . 8 2 の  $pK_i$  を示した。

【 0 5 7 2 】

実施例 2 4

シンチレーション近接アッセイ ( S P A ) を用いるヒト・ノルエピネフリン・トランスポーター ( h N E T ) で活性な化合物のスクリーニング 10

本アッセイを使用して、 [  $^3$  H ] - ニソキセチン ( Nisoxetine ) との競合により h N E T トランスポーターに対するリガンドの親和性を測定した。 上記実施例の h S E R T アッセイと同様に、 受容体含有膜を S P A ビーズに前もって結合させ、 トランスポーターへの適切な放射性リガンドの結合を測定した。 発光は、 結合した放射性リガンドの量に比例し、 非結合放射性リガンドは、 シグナルを発生させなかった。

【 0 5 7 3 】

組換え h N E T を安定的に発現している H E K - 2 9 3 細胞 ( クローン : H E K - h N E T # 2 ) ( Tatsumi et al., Eur. J. Pharmacol. 1997, 30, 249-258 ) を、 培地 ( 1 0 % F B S 、 3 0 0  $\mu$ g/ml G 4 1 8 及び 2 mM L - グルタミンを含む D M E M 高グルコース ) で維持培養して、 3 7 で、 5 % C O <sub>2</sub> にてインキュベートした。 1 ~ 2 分間 P B S を用いて培養フラスコから細胞を遊離させた。 続いて細胞を 1 0 0 0 g で 5 分間遠心分離して、 P B S に再懸濁し、 次いで膜調製に使用した。

【 0 5 7 4 】

細胞膜を 5 0 mM トリス ( p H 7 . 4 ) の膜調製緩衝液を用いて調製した。 細胞膜は、 単一立方体から調製した ( 全部で 7 . 5  $\times$  1 0 <sup>9</sup> 細胞 )。 細胞をポリトロンを用いてホモジエナライズした ( 4 秒のバーストには中程度の設定 )。 次にこのホモジエネートを 4 8 , 0 0 0 x g で 1 5 分間遠心分離し、 続いて上清を除去し、 廃棄して、 ペレットを新鮮な緩衝液で再懸濁した。 2 回目の遠心分離後、 ペレットを再びホモジエナライズして、 アッセイ中に求めた最終容量とした。 典型的には、 膜部分は、 3 ~ 6 mg/ml ( w:v ) にアリコートにして、 - 8 0 で貯蔵した。

【 0 5 7 5 】

シンチレーション近接アッセイの I C <sub>5 0</sub> / K <sub>i</sub> 測定には、 [  $^3$  H ] - ニソキセチン放射性リガンド ( Amersham、 カタログ番号 TRK942 又は Perkin Elmer カタログ番号 NET1084、 比活性 : 7 0 ~ 8 7 Ci/mmol 、 原液濃度 : 1 . 2 2 e - 5 M 、 最終濃度 : 8 . 2 5 e - 9 M ) 、 及び 5 0 mM トリス - H C l 、 3 0 0 mM N a C l ( p H 7 . 4 ) 緩衝液を利用した。 本発明の化合物を、 連続希釈プロトコルを用いて Beckman Biomek 2000 を介して 1 0 mM から 0 . 1 nM F A C に希釈した ( 1 0 点曲線、 全対数 / 半対数希釈 )。 次に試験化合物を移して ( 2 0  $\mu$ L/ ウェル ) 、 放射性リガンドを 5 0  $\mu$ L/ ウェルで加えた。 膜及びビーズを 1 0  $\mu$ g : 0 . 7 mg の比に調製し、 1 ウェル当たり 0 . 7 mg P V T - W G A Amersham ビーズ ( カタログ番号 RPQ0282V ) を加えた。 1 3 0  $\mu$ L の膜 : ビーズ混合物をアッセイプレートに加えた。 混合物を室温で 1 時間静置して、 次に、 一般的な S P A 計数プロトコル設定 [ エネルギー範囲 : 低、 効率モード : 標準、 領域 A : 1 . 5 0 ~ 3 5 . 0 0 、 領域 B : 1 . 5 0 ~ 2 5 6 . 0 0 、 計数時間 ( 分 ) : 0 . 4 0 、 バックグラウンド減算 : なし、 半減期補正 : なし、 消光インジケーター : t S I S 、 プレートマッププランク減算 : なし、 クロストークリダクション : オフ ] の Packard TopCount LCS で計数を行った。

【 0 5 7 6 】

% 阻害は、 各試験化合物について算出した [ ( 最大濃度での化合物の C P M - 非特異 C P M ) / 全 C P M  $\times$  1 0 0 ] 。 5 0 % 阻害を生じる濃度 ( I C <sub>5 0</sub> ) は、 下記等式 :

【 0 5 7 7 】

10

20

30

40

50

## 【数2】

$$y = \frac{\max - \min}{1 + (IC50/x)^n} + \min$$

[式中、 $\max$  = 全結合、 $\min$  = 非特異結合、 $x$  = 試験化合物の濃度 (M)、そして $n$  = ヒルの傾きである]を用いるアクティビティー・ベース / X1フィットにより、反復性の非線形曲線当てはめ法を用いて求めた。各化合物の阻害解離定数 ( $K_i$ ) は、チェン・プルソフの方法により求めて、次に  $K_i$  の負の対数 ( $pK_i$ ) に変換した。

## 【0578】

10

上記手順を用いて、本発明の化合物が、ヒト・ノルエピネフリン・トランスポーターに対する親和性を有することが見出された。例えば、(7-フルオロ-1H-インドール-5-イル)-[(S)-3-(3-メチル-ブチル)-ピロリジン-3-イル]-メタノンは、上記アッセイを用いると、およそ9.2の  $pK_i$  を示した。

## 【0579】

実施例25

シンチレーション近接アッセイ (SPA) を用いるヒト・ドーパミン・トランスポーターで活性な化合物のスクリーニング

本アッセイを使用して、[ $^3$ H]-バノキセリン (Vanoxerine) との競合によりドーパミン・トランスポーターに対するリガンドの親和性を測定した。

20

## 【0580】

組換えhDATを安定的に発現しているHEK-293細胞 (Tatsumi et al., Eur. J. Pharmacol. 1997, 30, 249-258) を、培地 (10% FBS、300  $\mu$ g/ml G418 および2mM L-グルタミンを含むDMEM高グルコース) で維持培養して、37で、5%  $\text{CO}_2$  にてインキュベートした。実験に先立ち、1ウェル当たりおよそ30,000細胞 (PBS中) を、白い不透明のセル・タック (Cell-Tak) をコーティングした96ウェルプレートに播くことにより、細胞を4時間平板培養した。余分な緩衝液は、ELx405プレート洗浄機を用いて細胞プレートから吸引した。

## 【0581】

シンチレーション近接アッセイの  $IC_{50}/K_i$  測定には、[ $^3$ H]-バノキセリン (GBR12909) 放射性リガンド (比活性:およそ59 Ci/mmol、原液濃度:400 nM)、および50mMトリス-HCl、300mM NaCl (pH 7.4) 緩衝液を利用した。本発明の化合物を、10点希釈プロトコルを用いてBeckman Biomek 2000を介して10mMから0.1nM FACに希釈した (10点曲線、全対数/半対数希釈)。この混合物を室温で30分間静置して、次に、一般的なSPA計数プロトコル設定 [計数時間(分):0.40、バックグラウンド減算:なし、半減期補正:なし、消光インジケーター:tSIS、プレートマップブランク減算:なし、クロストークリダクション:オフ] のPackard TopCount LCSで計数を行った。

30

## 【0582】

%阻害は、各試験化合物について算出した [(最大濃度での化合物のCPM - 非特異CPM) / 全CPM × 100]。50%阻害を生じる濃度 ( $IC_{50}$ ) は、下記式:

40

## 【0583】

## 【数3】

$$y = \frac{\max - \min}{1 + (IC50/x)^n} + \min$$

[式中、 $\max$  = 全結合、 $\min$  = 非特異結合、 $x$  = 試験化合物の濃度 (M)、そして $n$  = ヒルの傾きである]を用いるアクティビティー・ベース / X1フィットにより、反復性の非線形曲線当てはめ法を用いて求めた。各化合物の阻害解離定数 ( $K_i$ ) は、チェン・プルソフ

50

の方法により求めて、次に  $K_i$  の負の対数 ( $pK_i$ ) に変換した。

【0584】

上記手順を用いて、本発明の化合物が、ヒト・ドーパミン・トランスポーターに対する親和性を有することが見出された。例えば、[ (S) - 3 - (3,3-ジメチル-ブチル) - ピロリジン - 3 - イル] - (7 - フルオロ - 1H - インドール - 5 - イル) - メタノンは、上記アッセイを用いると、およそ 9.2 の  $pK_i$  を示した。

【0585】

実施例 26

ホルマリン疼痛アッセイ

オスのスプレーグ・ドーリーラット (Sprague Dawley rats) (180 ~ 220 g) を個別のプレキシガラス (Plexiglas) シリンダーに入れて、30分間試験環境に順応させる。ビヒクル、薬物又は陽性対照 (モルヒネ 2 mg/kg) を 5 mL/kg で皮下投与する。投与の 15 分後、26 ゲージ針を用いてホルマリン (50  $\mu$ L 中 5 %) を右後肢の足底面に注射する。直ちにラットを観察チャンバに戻す。チャンバ周囲に置いた鏡によって、ホルマリン注射した肢を妨害されずに観察することが可能となる。各ラットの生体防御行動 (nocifensive behavior) の持続時間を、自動行動タイマーを用いて盲検の観察者が記録する。合計 60 分間、後足舐め及び後足振動 / 後足持ち上げを 5 分 2 連 (5 min bin) で別々に記録する。0 ~ 5 分の時間で舐めまたは振動に費やした時間の合計 (秒) は、初期相と考えられ、それに対して、後期相は、15 ~ 40 分間に、舐めまたは振動に費やした秒の合計とみなされる。血漿試料を採取する。

10

【0586】

実施例 27

結腸疼痛アッセイ

成体オスのスプレーグ・ドーリーラット (350 ~ 425 g; Harlan, Indianapolis, IN) を、動物飼育施設でケージ当たり 1 ~ 2 匹収容する。ラットを、腹腔内投与のペントバルビタールナトリウム (45 mg/kg) により深麻酔する。筋電図 (EMG) 記録のために、外腹斜筋組織内に電極を入れて固定する。電極のリード線は、皮下を通り抜け、後でアクセスするために襟首で体外に出す。手術後、ラットを別々に収容して、試験前 4 ~ 5 日間回復させておく。

20

【0587】

下行結腸及び直腸を、可撓性チューブの周りに結びつけた長さ 7 ~ 8 cm の可撓性ラテックスバルーンの圧力制御膨張により膨張させる。バルーンを潤滑にし、肛門を介して結腸に挿入して、尾の基部にバルーンカテーテルをテープで巻くことにより繋ぎ止める。結腸直腸膨満 (CRD) は、ソレノイドゲートを定圧空気だめに対して開くことにより達成される。結腸内圧は、圧力制御装置により制御し、連続的にモニターする。応答は、腹筋系及び後肢筋組織の収縮である、内臓運動応答 (VMR) として定量化する。外腹斜筋組織の収縮により生成する EMG 活性は、スパイク 2 (Spike2) ソフトウェア (Cambridge Electronic Design) を用いて定量化する。各膨張試験を 60 秒間持続し、EMG 活性を、膨張前 20 秒間 (基準)、膨張中 20 秒間、及び膨張後 20 秒間定量化する。基準を上まわる、膨張中に記録されたカウントの総数の増加を応答として定義する。CRD (10、20、40 及び 80 mmHg、20 秒間、4 分間隔) に対する安定な基準応答が、処理前の、意識があり、鎮静状態にないラットで得られる。

30

【0588】

最初に、急性内臓痛覚のモデル、及び約 6 cm の深さに挿入されたガバージュ針で結腸に注入されたザイモサン (1 mL、2.5 mg/mL) での結腸内処理により生じた結腸過敏のモデルでの、初期の結腸膨張に対する応答に及ぼす効果について、化合物を評価する。実験群は、それぞれラット 8 匹からなる。

40

【0589】

急性内臓痛覚： 急性内臓痛覚に及ぼす薬物の効果を試験するために、基準応答の確立後、3 用量の薬物のうちの 1 つ、ビヒクル又は陽性対照 (モルヒネ、2.5 mg/kg) を投与

50

する。膨張に対する応答を、続く 60 ~ 90 分間にわたって追跡する。

#### 【0590】

内臓過敏：ザイモサンでの結腸内処理後の薬物又はビヒクルの効果を試験するために、結腸内処理は、基準応答が確立した後に行う。薬物試験の4時間前に、過敏の存在を確立するために、膨張に対する応答を評価する。ザイモサン処理ラットには、ザイモサン処理の4時間後に、3用量の薬物のうちの1つ、ビヒクル又は陽性対照（モルヒネ、2.5 mg/kg）を投与し、膨張に対する応答を、続く 60 ~ 90 分間にわたって追跡する。

#### 【0591】

##### 実施例 28

坐骨神経の慢性絞扼性損傷を伴うラットにおける冷感異痛

10

冷感異痛に及ぼす本発明の化合物の効果は、ラットにおける神経因性疼痛の慢性絞扼性損傷（C C I）モデルを用いて決定されるが、ここで冷感異痛は、金属板の床を備え、水深 1.5 ~ 2.0 cm で温度が 3 ~ 4 の冷水浴中で測定する（Gogas, K.R. et al., *Analgesia*, 1997, 3, 1-8）。

#### 【0592】

具体的には、C C I ラットを麻酔し、坐骨神経の三分岐を見つけ、三分岐に近接した坐骨神経の周りに円周状に 4 本の結紮糸（4 - 0、又は 5 - 0 クロム腸線）を入れる。次にラットを手術から回復させる。手術の 4 ~ 7 日後、ラットを個別に冷水浴に入れて、そして 1 分間の損傷肢の持ち上げ総数を記録することにより、ラットを、低温誘発性異痛について初期評価する：損傷肢は、水から持ち上げられる。移動や身体位置直しに伴う肢の持ち上げは記録しない。手術の 4 ~ 7 日後に 1 分間当たり 5 回以上の持ち上げを示したラットが冷感異痛を示していると考え、その後の研究に使用する。急性試験では、ビヒクル、対照化合物又は本発明の化合物を試験の 30 分前に皮下投与する。冷感異痛に及ぼす本発明の化合物の反復投与の効果を、以下の投与計画の最後の経口投与の 14、20 又は 38 時間後に測定する：約 12 時間間隔（B I D（1 日 2 回））で 7 日間、ビヒクル、対照又は本発明の化合物の経口投与。

20

#### 【0593】

本発明は、その特定の実施態様を参照して記述されているが、当業者は、本発明の真の精神と範囲を逸することなく、種々の変更を行うことができ、同等物に置き換えることを理解すべきである。更に、特定の状況、材料、組成物、製造法、製造工程を本発明の目的の精神と範囲に適合させるために、多数の改変を加えることができる。全てのこのような改変は、本明細書に添付される特許請求の範囲内にあることが意図される。

30

## フロントページの続き

(51)Int.Cl.	F I
A 6 1 K 31/4025 (2006.01)	A 6 1 K 31/4025
A 6 1 K 31/427 (2006.01)	A 6 1 K 31/427
A 6 1 K 31/40 (2006.01)	A 6 1 K 31/40
A 6 1 K 31/497 (2006.01)	A 6 1 K 31/497
C 0 7 D 403/14 (2006.01)	C 0 7 D 403/14
C 0 7 D 401/06 (2006.01)	C 0 7 D 401/06
A 6 1 K 31/4709 (2006.01)	A 6 1 K 31/4709
A 6 1 K 31/454 (2006.01)	A 6 1 K 31/454
A 6 1 K 31/55 (2006.01)	A 6 1 K 31/55
C 0 7 D 405/06 (2006.01)	C 0 7 D 405/06
A 6 1 K 31/4465 (2006.01)	A 6 1 K 31/4465
A 6 1 K 31/46 (2006.01)	A 6 1 K 31/46
A 6 1 K 31/4439 (2006.01)	A 6 1 K 31/4439
C 0 7 D 471/04 (2006.01)	C 0 7 D 471/04 104Z
A 6 1 K 31/397 (2006.01)	A 6 1 K 31/397
C 0 7 D 409/14 (2006.01)	C 0 7 D 409/14
C 0 7 D 417/14 (2006.01)	C 0 7 D 417/14
A 6 1 P 25/22 (2006.01)	A 6 1 P 25/22
A 6 1 P 25/24 (2006.01)	A 6 1 P 25/24
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00 111
<hr/>	
(72)発明者 アイヤー, ブラヴィン	
アメリカ合衆国、カリフォルニア 94040、マウンテン・ビュー、クリサント・アベニュー	
1929、アパートメント721	
(72)発明者 リン, クララ・ジュー・ジェン	
アメリカ合衆国、カリフォルニア 94301、パロ・アルト、ケロッグ・アベニュー 136	
(72)発明者 ルーカス, マシュー・シー	
アメリカ合衆国、カリフォルニア 94089、サニーベール、ミュニック・テラス 1106	
(72)発明者 リンチ, スティーヴン・エム	
アメリカ合衆国、カリフォルニア 95118、サンノゼ、ダグラ・ウェイ 3115	
(72)発明者 マデラ, アン・マリー	
アメリカ合衆国、カリフォルニア 94568、ダブリン、ゲート・ウェイ 7892	
(72)発明者 オズボヤ, ケレン・エロール	
アメリカ合衆国、カリフォルニア 94040、マウンテン・ビュー、エスクエラ・アベニュー	
222、ナンバー42	
(72)発明者 ショーエンフェルド, ライアン・クレイグ	
アメリカ合衆国、カリフォルニア 95117、サンノゼ、サニーレイク・コート 3594	
(72)発明者 ウェイカート, ロバート・ジェームズ	
アメリカ合衆国、カリフォルニア 95006、ボルダー・クリーク、ドエグ・ロード 102	
7	

審査官 井上 明子

(56)参考文献 国際公開第2001/022964 (WO, A1)  
 英国特許第00584877 (GB, B)  
 Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 2001年, vol.11, p.1113-1118  
 RHODEN, J.B., BIOORG. MED. CHEM., 2005年10月 1日, V13 N19, P5623-5634

Helvetica Chimica Acta, 1972年, vol.55, p.748-752  
Journal of Medicinal Chemistry, 1977年, vol.20, p.405-409  
Chem. Pharm. Bull., 1974年, vol.22, p.1526-1541  
The Journal of Organic Chemistry, 1964年, vol.29, p.3143-3146

## (58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C 07 D 207 / 08  
A 61 K 31 / 397  
A 61 K 31 / 40  
A 61 K 31 / 4025  
A 61 K 31 / 404  
A 61 K 31 / 427  
A 61 K 31 / 4439  
A 61 K 31 / 4465  
A 61 K 31 / 454  
A 61 K 31 / 46  
A 61 K 31 / 4709  
A 61 K 31 / 497  
A 61 K 31 / 55  
C 07 D 401 / 06  
C 07 D 403 / 06  
C 07 D 403 / 14  
C 07 D 405 / 06  
C 07 D 409 / 06  
C 07 D 409 / 14  
C 07 D 417 / 06  
C 07 D 417 / 14  
C 07 D 471 / 04  
C A P L U S / R E G I S T R Y ( S T N )