

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第4777974号
(P4777974)

(45) 発行日 平成23年9月21日 (2011.9.21)

(24) 登録日 平成23年7月8日 (2011.7.8)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 D 207/09 (2006.01)

C O 7 D 207/09 C S P

C O 7 D 401/10 (2006.01)

C O 7 D 401/10

C O 7 D 401/14 (2006.01)

C O 7 D 401/14

C O 7 D 403/10 (2006.01)

C O 7 D 403/10

C O 7 D 403/14 (2006.01)

C O 7 D 403/14

請求項の数 18 (全 149 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2007-506412 (P2007-506412)
 (86) (22) 出願日 平成17年3月25日 (2005.3.25)
 (65) 公表番号 特表2007-530698 (P2007-530698A)
 (43) 公表日 平成19年11月1日 (2007.11.1)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2005/010240
 (87) 国際公開番号 W02005/097740
 (87) 国際公開日 平成17年10月20日 (2005.10.20)
 審査請求日 平成20年3月25日 (2008.3.25)
 (31) 優先権主張番号 60/558,542
 (32) 優先日 平成16年4月1日 (2004.4.1)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)
 (31) 優先権主張番号 60/617,101
 (32) 優先日 平成16年10月8日 (2004.10.8)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(73) 特許権者 594197872
 イーライ リリー アンド カンパニー
 アメリカ合衆国 インディアナ州 462
 85 インディアナポリス リリー コー
 ポレイト センター (番地なし)
 (74) 代理人 100068526
 弁理士 田村 恭生
 (74) 代理人 100076521
 弁理士 坪井 有四郎
 (74) 代理人 100126778
 弁理士 品川 永敏
 (72) 発明者 リサ・セルサム・ビーバーズ
 アメリカ合衆国 46131 インディアナ州
 フランクリン、ノース・エドワーズ・スト
 リート74番

最終頁に続く

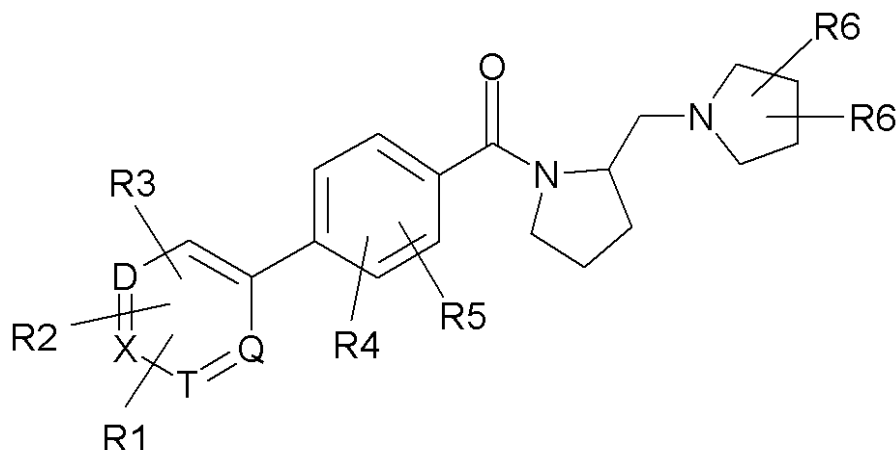
(54) 【発明の名称】 ヒスタミンH3受容体作用物質、製剤および治療の使用

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

式 I

【化1】



(I)

[式中、

Q、T、X、およびDは、独立して炭素または窒素を表し、但しQ、T、X、およびDのうちの3個以上が窒素であることはないことを条件とし；

R 1、R 2、および R 3 は、各々独立して

- H、
- ハロゲン、
- (C₁ - C₇) アルキル、
- CN、
- C(O)R₇、
- C(O)(C₃ - C₅) シクロアルキル、
- C(O)NR₇R₈、
- OCF₃、
- OR₇、
- NO₂、
- NR₇R₈、
- NR₉SO₂R₇、
- NR₉C(O)R₇、
- NR₉CO₂R₇、
- NR₉C(O)NR₇R₈、
- SR₇、
- SO₂R₇、
- SO₂CF₃、
- SO₂NR₇R₈、
- S(O)R₇、
- O(CH₂)_mNR₇R₈、
- ヘテロアリール - R₉、
- フェニル - R₉であるが、

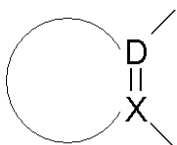
10

但し、D が窒素の場合、R 1、R 2 または R 3 は D に結合せず、X が窒素の場合 R 1、R 2 または R 3 は X に結合せず、T が窒素の場合、R 1、R 2 または R 3 は T に結合せず、Q が窒素の場合、R 1、R 2 または R 3 は Q に結合しないことを条件とし、

また更に、D および X が炭素の場合、R 1 および R 2 は一緒になって、D および X と共に

【化 2】

30



で表される 5 または 6 員環を形成してもよいことを条件とし、ここでかように形成された環は、5 員環の場合には 1 個の二重結合を含んでいてもよく、または 6 員環の場合には 2 個の二重結合を含んでいてもよく、またここで 1 ~ 3 個の環原子が N、O または S から独立して選択されたヘテロ原子であってもよく、

m は、1、2、3 または 4 であり；

40

R 4 および R 5 は、各々独立して、

- H、
- OH、
- ハロゲン、
- CF₂H、
- CF₃、
- (C₁ - C₃) アルキル、
- O - (C₁ - C₃) アルキルであり；

R 6 は、各々独立して、

- H、

50

- ハロゲン、
- CF_3 、
- $(\text{C}_1 - \text{C}_3)$ アルキル、
- NH_2 、
- NR_7R_8 、
- OH 、
- OR_7 であり；

R_7 および R_8 は、各々独立して、

- H 、
- $(\text{C}_1 - \text{C}_6)$ アルキルであり、

ここで R_7 および R_8 は、それらが結合する原子と一緒になって 3 ~ 7 員環を形成してもよく；

R_9 は、各々独立して、

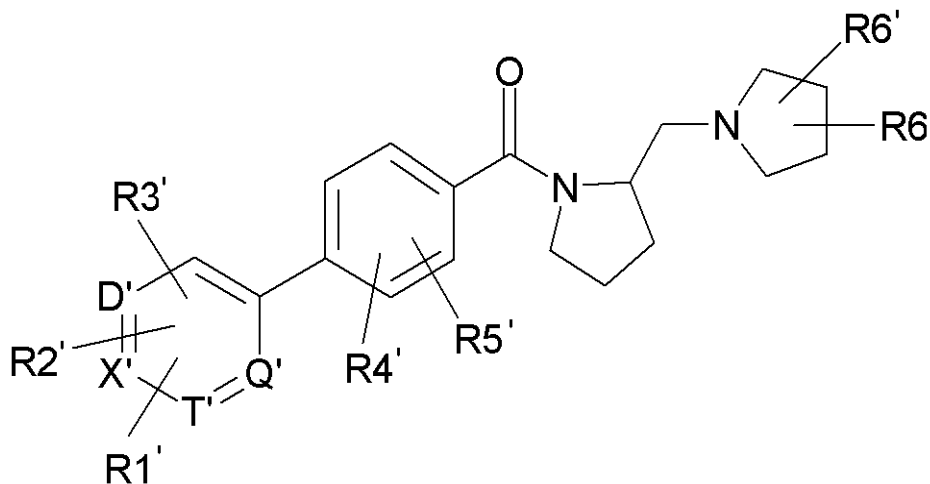
- H 、
- $(\text{C}_1 - \text{C}_3)$ アルキルである]

で表される化合物、またはその製薬的に許容し得る塩（但し、4 - (6 - アミノ - 5 - ヒドロキシ - ピリジン - 3 - イル) - フェニル] - (2 - ピロリジン - 1 - イルメチル - ピロリジン - 1 - イル) - メタノンを除く）。

【請求項 2】

式 (II)

【化 3】



(II)

(式中、

Q' 、 T' 、 X' および D' は、独立して炭素または窒素を表し、但し Q' 、 T' 、 X' および D' のうちの 3 個以上が窒素であることはないことを条件とし、

R_1' は、

- ハロゲン、
- $(\text{C}_1 - \text{C}_7)$ アルキル、
- CN 、
- $\text{C}(\text{O})\text{R}_7'$ 、
- $\text{C}(\text{O})(\text{C}_3 - \text{C}_5)$ シクロアルキル、
- $\text{C}(\text{O})\text{NR}_7'\text{R}_8'$ 、
- OCF_3 、
- OR_7' 、
- NO_2 、
- $\text{NR}_7'\text{R}_8'$ 、
- $\text{NR}_9'\text{SO}_2\text{R}_7'$ 、

- NR^{9'} C(O) R^{7'}、
 - NR^{9'} CO₂ R^{7'}、
 - NR^{9'} C(O) NR^{7'} R^{8'}、
 - SR^{7'}、
 - SO₂ R^{7'}、
 - SO₂ CF₃、
 - SO₂ NR^{7'} R^{8'}、
 - S(O) R^{7'}、
 - O(CH₂)_m NR^{7'} R^{8'}、
 - ヘテロアリアル - R^{9'} であり、
- R^{2'} および R^{3'} は、各々独立して、
- H、
 - ハロゲン、
 - (C₁ - C₇) アルキル、
 - CN、
 - C(O) R^{7'}、
 - C(O) (C₃ - C₅) シクロアルキル、
 - C(O) NR^{7'} R^{8'}、
 - OCF₃、
 - OR^{7'}、
 - NO₂、
 - NR^{7'} R^{8'}、
 - NR^{9'} SO₂ R^{7'}、
 - NR^{9'} C(O) R^{7'}、
 - NR^{9'} CO₂ R^{7'}、
 - NR^{9'} C(O) NR^{7'} R^{8'}、
 - SR^{7'}、
 - SO₂ R^{7'}、
 - SO₂ CF₃、
 - SO₂ NR^{7'} R^{8'}、
 - S(O) R^{7'}、
 - O(CH₂)_m NR^{7'} R^{8'}、
 - ヘテロアリアル - R^{9'} であるが、
- 但し、D' が窒素の場合、R^{1'}、R^{2'} または R^{3'} は D' に結合せず、X' が窒素の場合、R^{1'}、R^{2'} または R^{3'} は X' に結合せず、T' が窒素の場合、R^{1'}、R^{2'} または R^{3'} は T' に結合せず、Q' が窒素の場合、R^{1'}、R^{2'} または R^{3'} は Q' に結合しないことを条件とし、
- m は 1、2、3 または 4 であり；
- R^{4'} および R^{5'} は、各々独立して
- H、
 - OH、
 - ハロゲン、
 - CF₂H、
 - CF₃、
 - (C₁ - C₃) アルキル、
 - OR^{9'} であり、
- 但し、R^{4'} が - H の場合、R^{5'} は - H ではなく、
- R^{6'} は、各々独立して、
- H、
 - ハロゲン、

10

20

30

40

50

- CF_3 、
- CH_3 、
- ($\text{C}_1 - \text{C}_3$) アルキル、
- NH_2 、
- $\text{NR}^{7'}\text{R}^{8'}$ 、
- OH 、
- $\text{OR}^{7'}$ であり；

$\text{R}^{7'}$ および $\text{R}^{8'}$ は、各々独立して、

- H 、

3 個以下のハロゲンで任意に置換されてもよい - ($\text{C}_1 - \text{C}_6$) アルキルであり、

ここで $\text{R}^{7'}$ および $\text{R}^{8'}$ は、それらが結合する原子と一緒にあって 3 ~ 7 員環を形成してもよく；

$\text{R}^{9'}$ は、各々独立して、

- H 、

- ($\text{C}_1 - \text{C}_3$) アルキルである)

で表される化合物、またはその製薬的に許容し得る塩（但し、4 - (6 - アミノ - 5 - ヒドロキシ - ピリジン - 3 - イル) - フェニル] - (2 - ピロリジン - 1 - イルメチル - ピロリジン - 1 - イル) - メタノンを除く)。

【請求項 3】

D、X、Q および T が炭素である、請求項 1 記載の化合物。

【請求項 4】

D、X、Q または T の 1 つが窒素である、請求項 1 記載の化合物。

【請求項 5】

D、X、Q または T の 2 つが窒素である、請求項 1 記載の化合物。

【請求項 6】

X が炭素であり、 R^1 が X に結合している、請求項 1 記載の化合物。

【請求項 7】

R^4 がハロゲンである、請求項 6 記載の化合物。

【請求項 8】

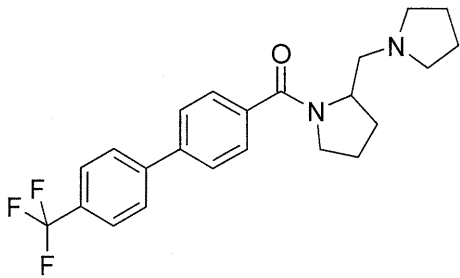
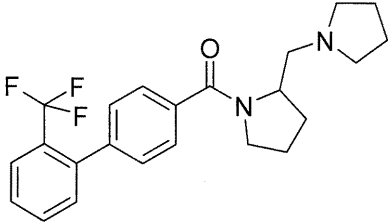
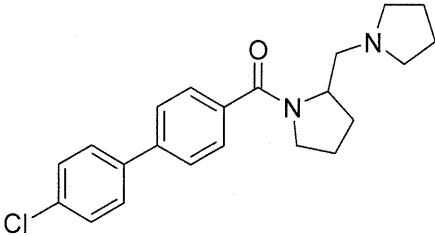
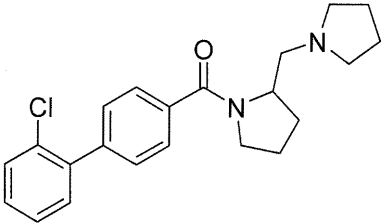
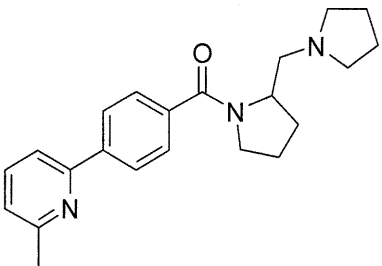
式 X 1 から X 1 1 5 からなる群より選ばれる請求項 1 記載の化合物：

10

20

30

【表 1】

式	構造
X1	
X2	
X3	
X4	
X5	

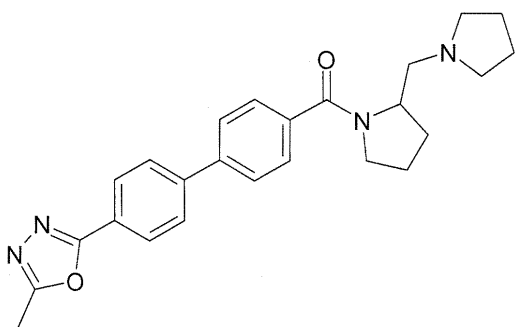
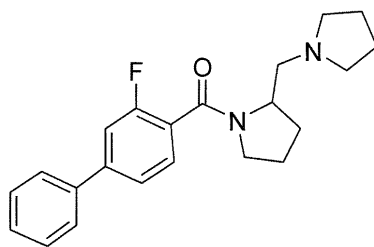
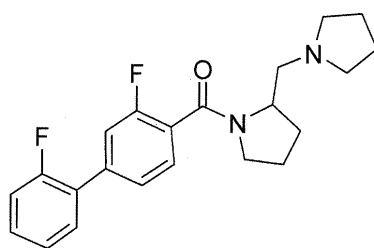
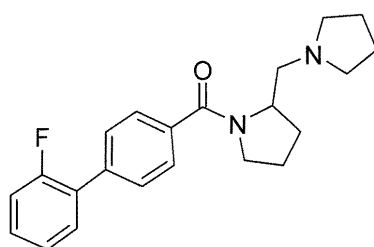
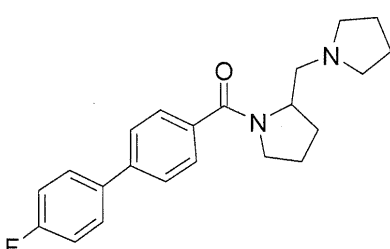
10

20

30

40

【表 2】

X6	
X7	
X8	
X9	
X10	

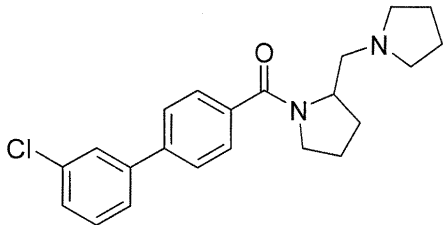
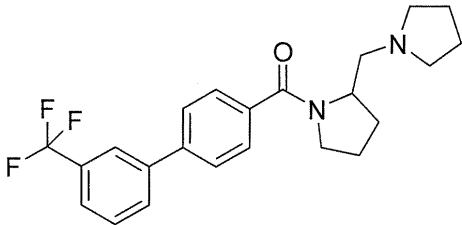
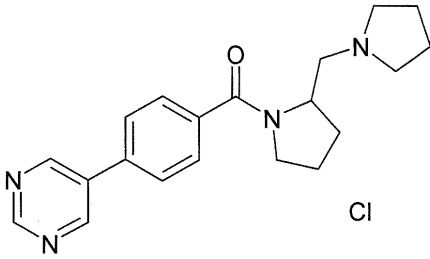
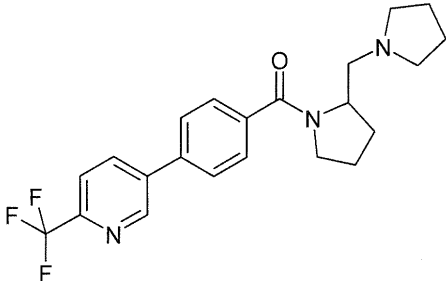
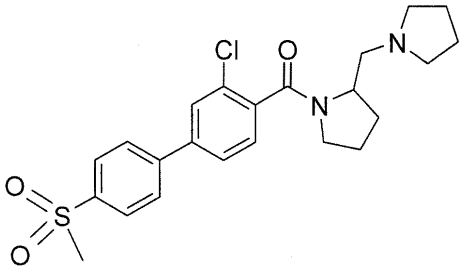
10

20

30

40

【表 3】

X11	
X12	
X13	
X14	
X15	

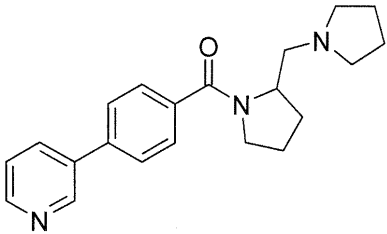
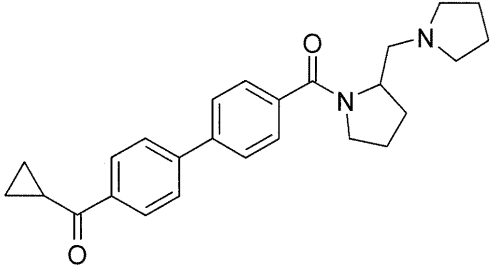
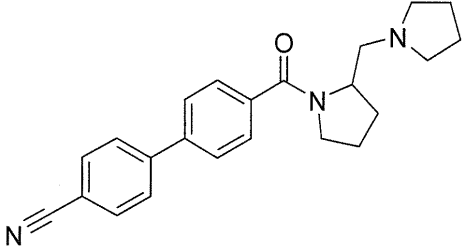
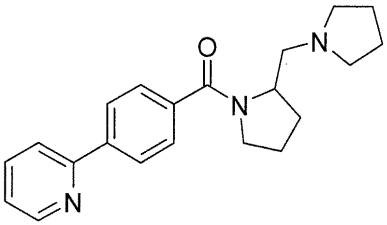
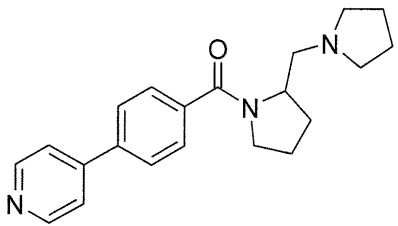
10

20

30

40

【表 4】

X16	
X17	
X18	
X19	
X20	

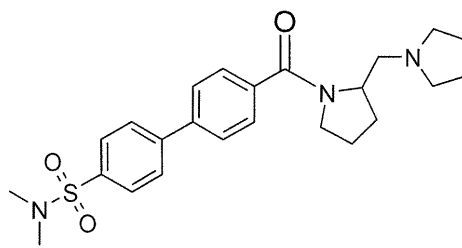
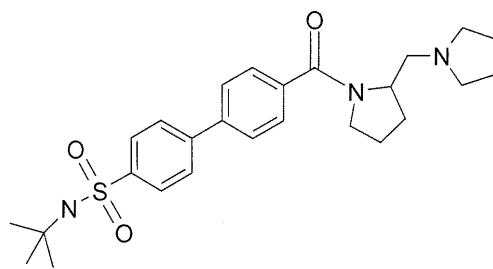
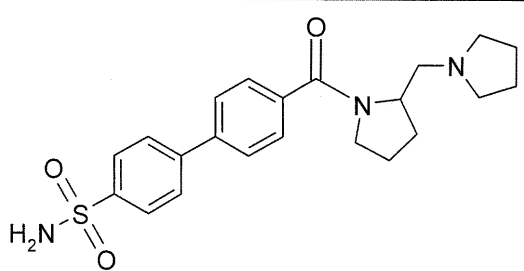
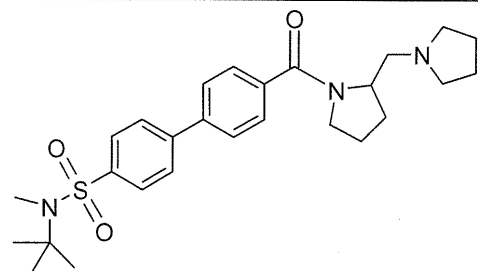
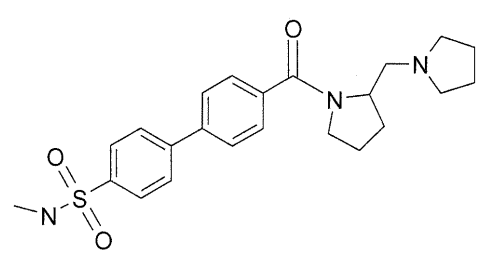
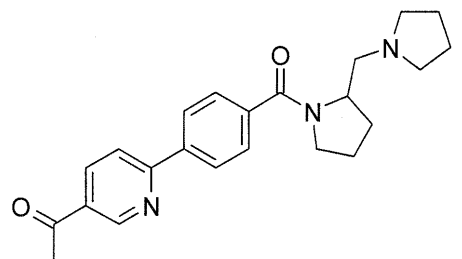
10

20

30

40

【表 5】

X21	
X22	
X23	
X24	
X25	
X26	

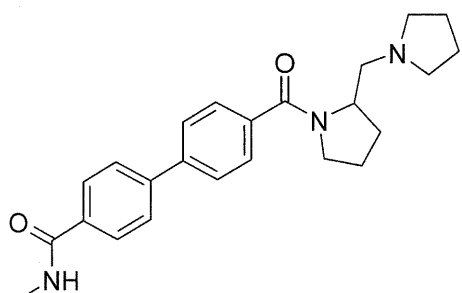
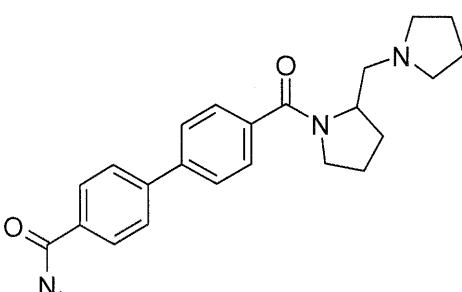
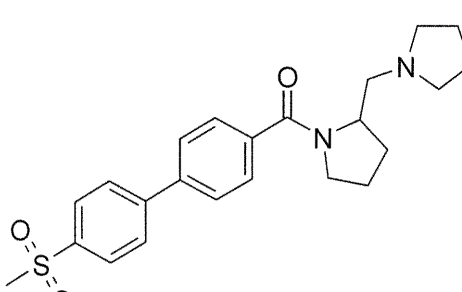
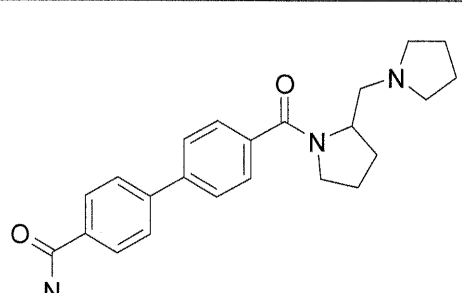
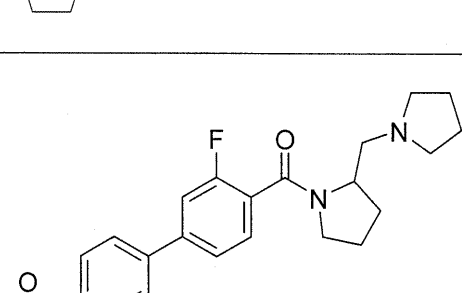
10

20

30

40

【表 6】

X27	
X28	
X29	
X30	
X31	

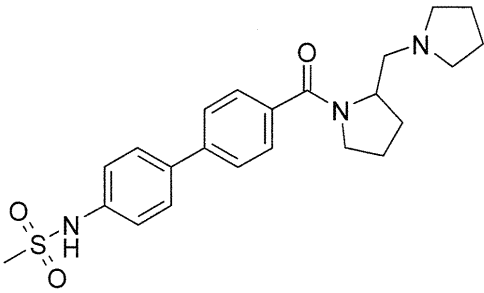
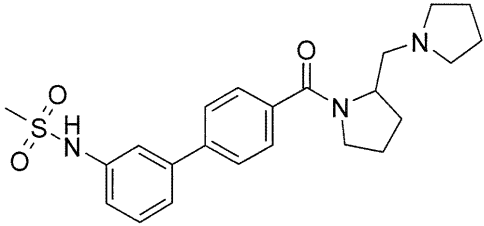
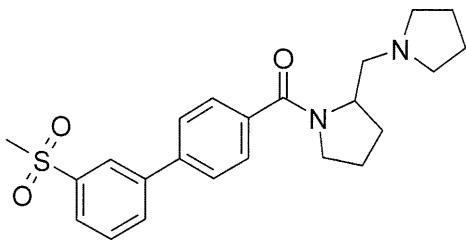
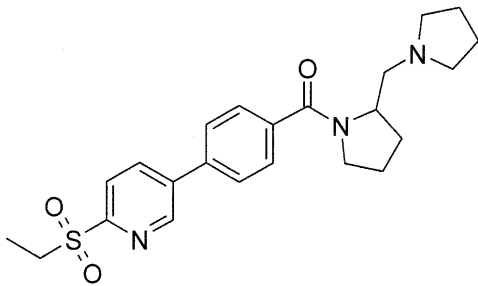
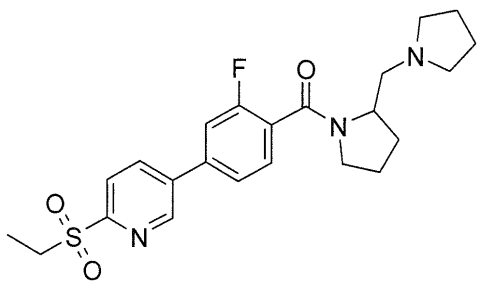
10

20

30

40

【表 7】

X32	
X33	
X34	
X35	
X36	

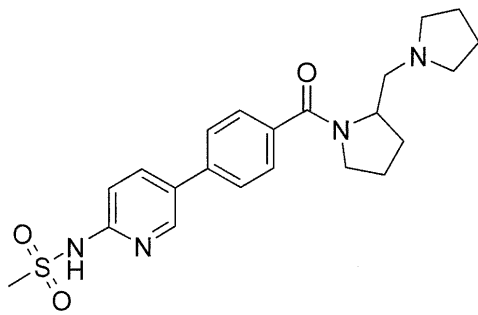
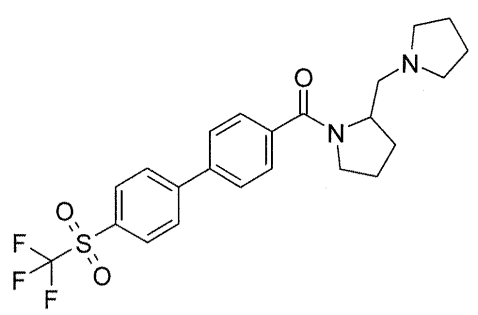
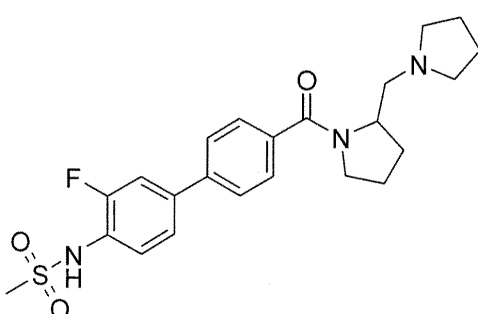
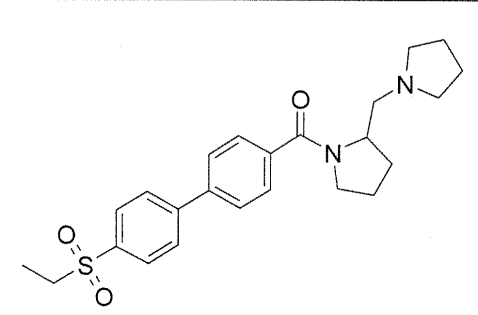
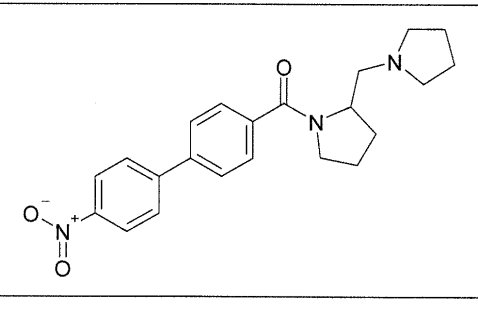
10

20

30

40

【表 8】

X37	
X38	
X39	
X40	
X41	

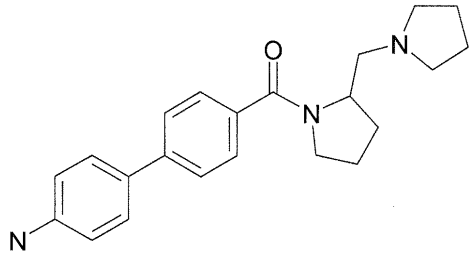
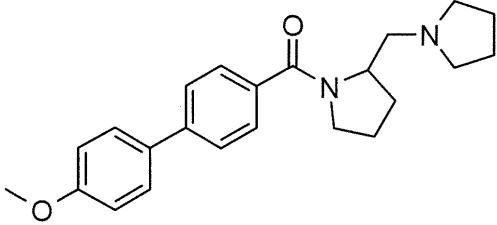
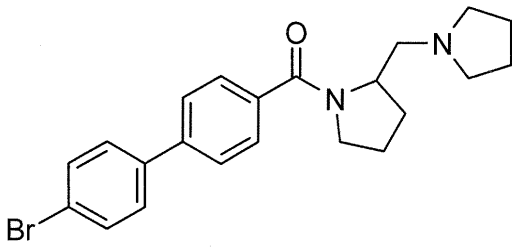
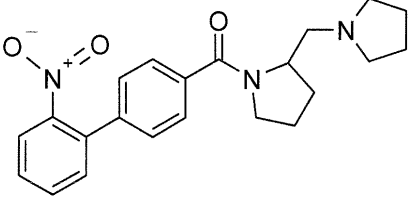
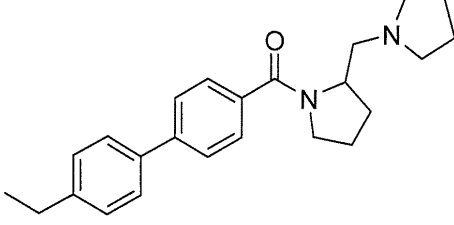
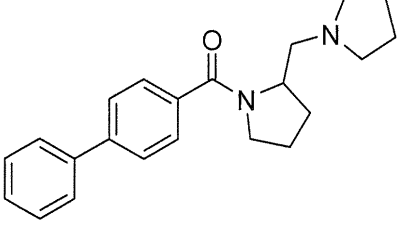
10

20

30

40

【表 9】

X42	
X43	
X44	
X45	
X46	
X47	

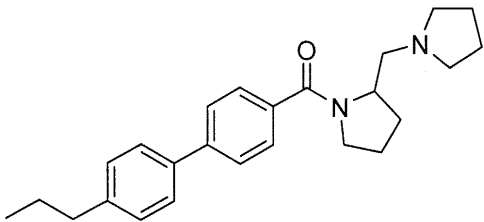
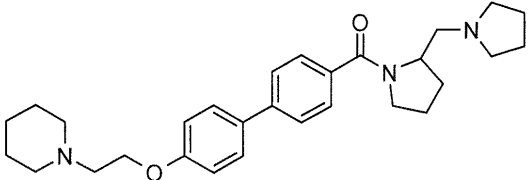
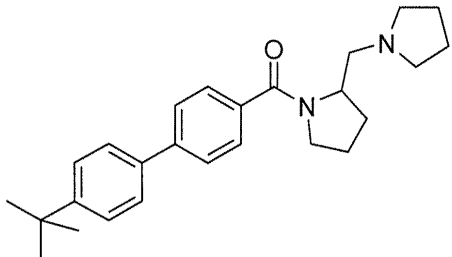
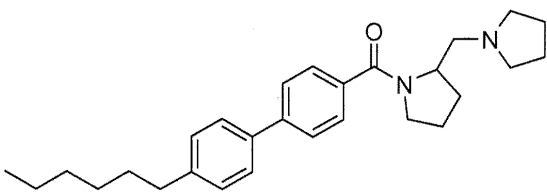
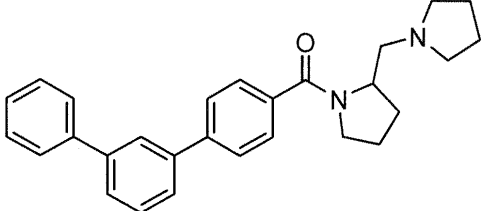
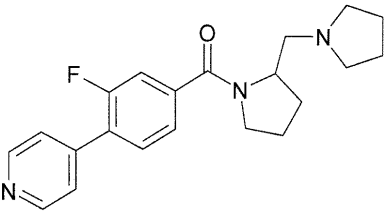
10

20

30

40

【表 10】

X48	
X49	
X50	
X51	
X52	
X53	

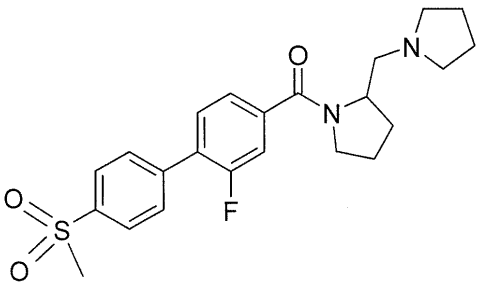
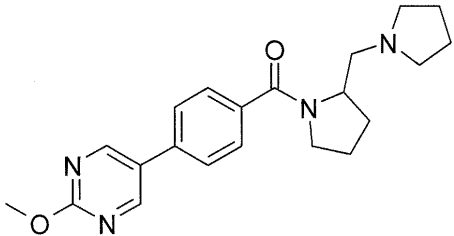
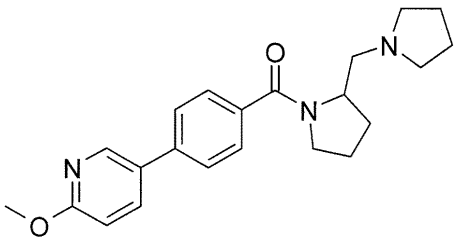
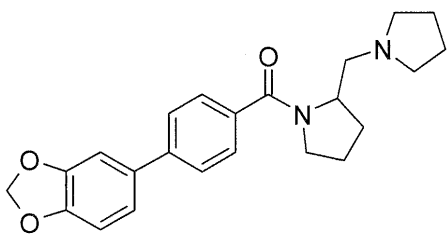
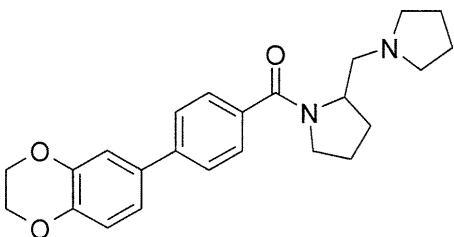
10

20

30

40

【表 1 1】

X54	
X55	
X56	
X57	
X58	

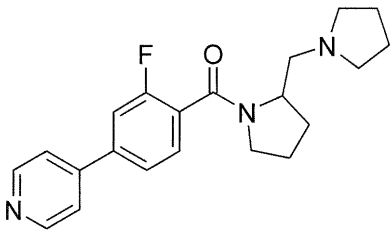
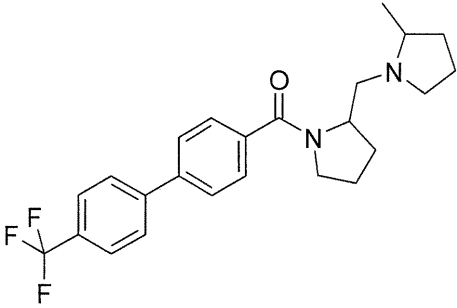
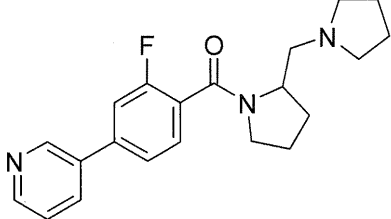
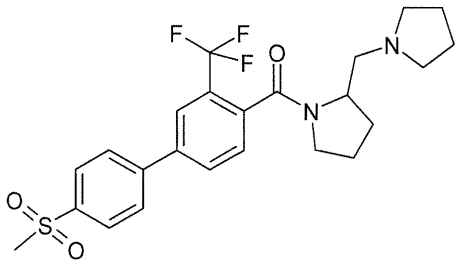
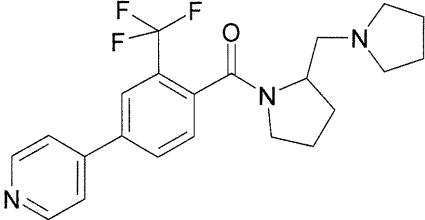
10

20

30

40

【表 1 2】

X59	
X60	
X61	
X62	
X63	

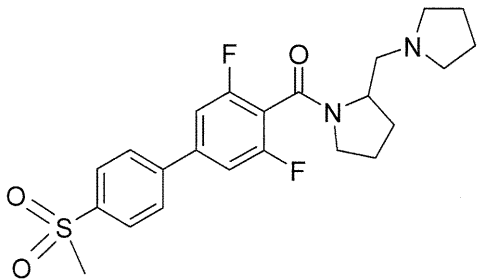
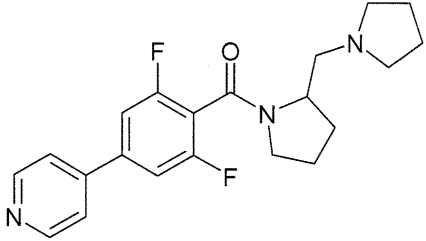
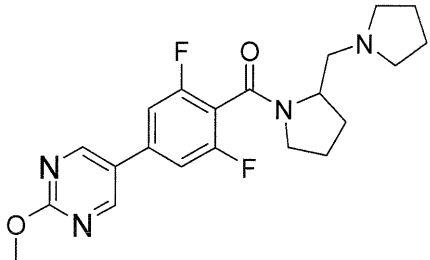
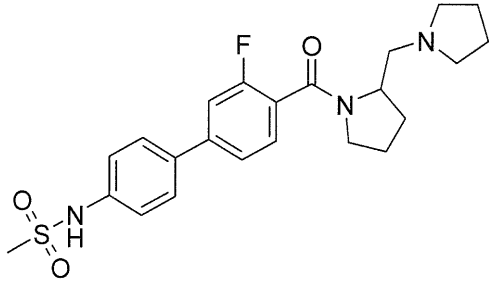
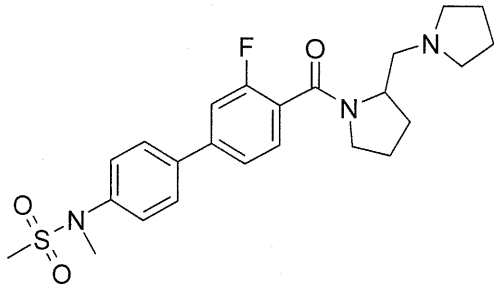
10

20

30

40

【表 1 3】

X64	
X65	
X66	
X67	
X68	

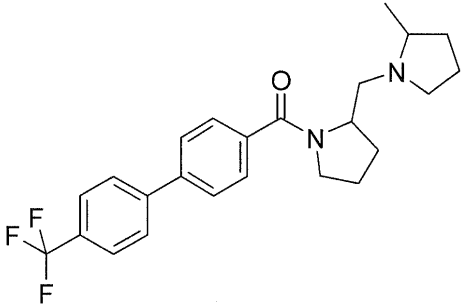
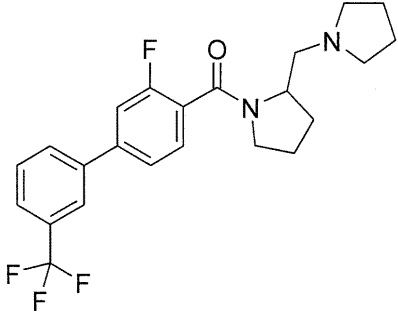
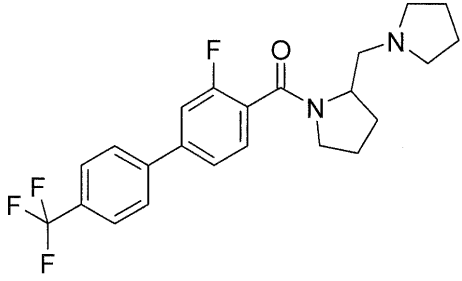
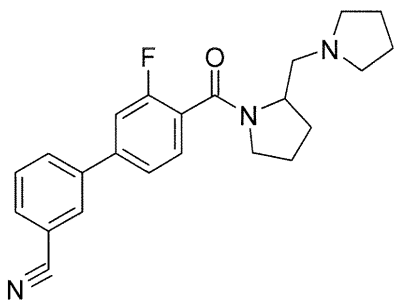
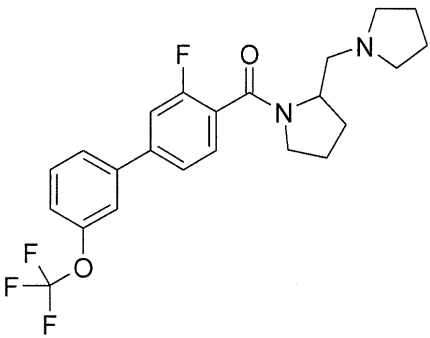
10

20

30

40

【表 1 4】

X69	
X70	
X71	
X72	
X73	

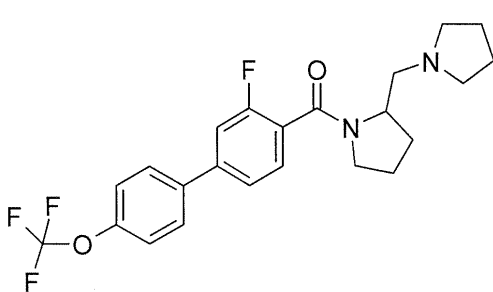
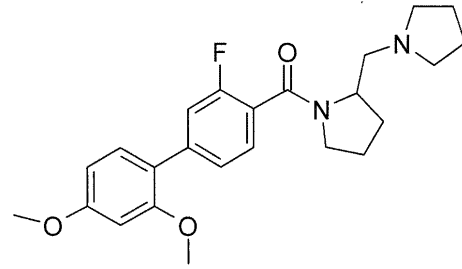
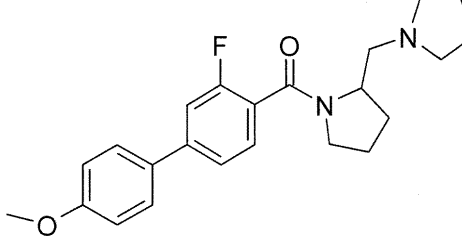
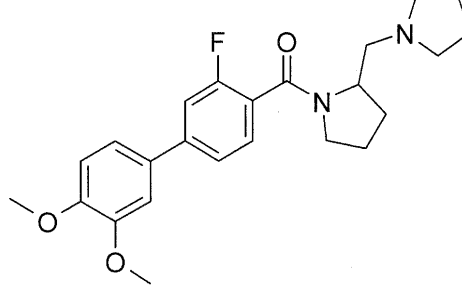
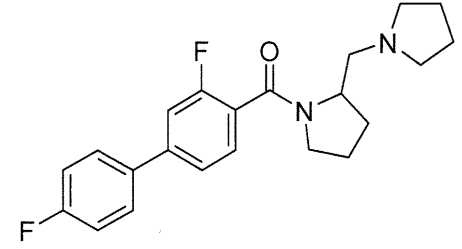
10

20

30

40

【表 15】

X74	
X75	
X76	
X77	
X78	

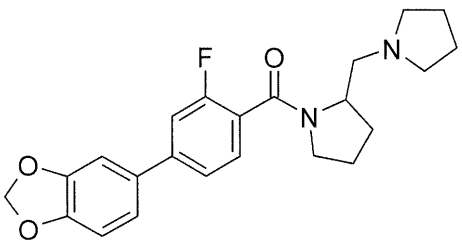
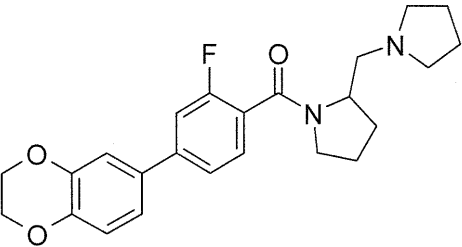
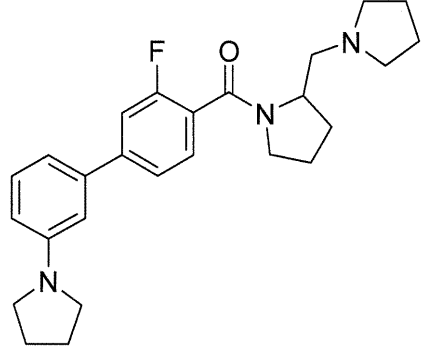
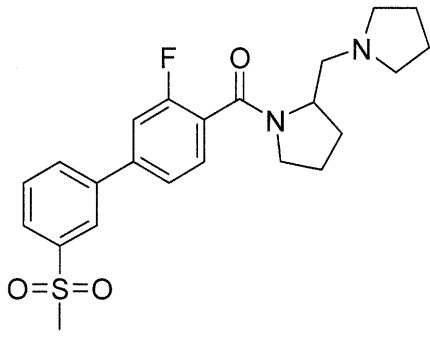
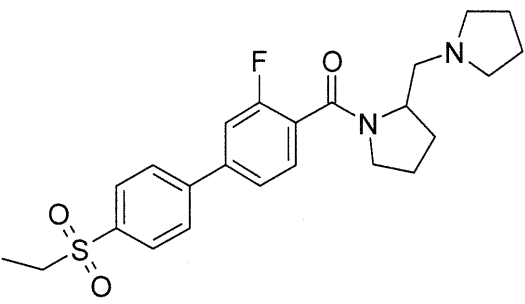
10

20

30

40

【表 16】

X79	
X80	
X81	
X82	
X83	

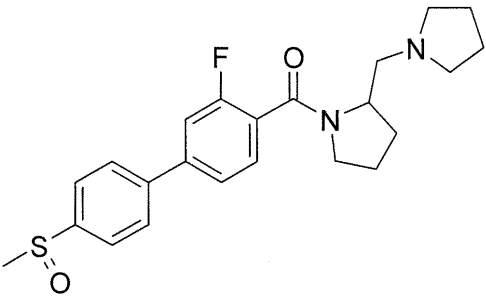
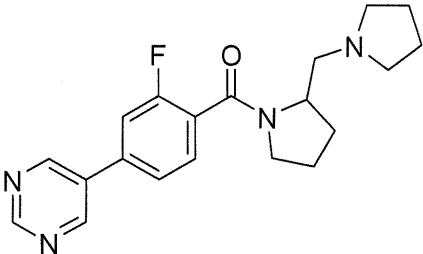
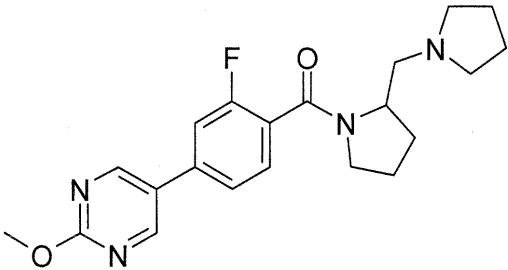
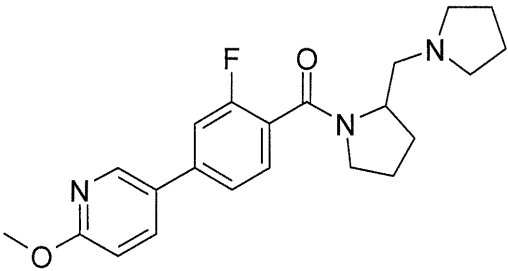
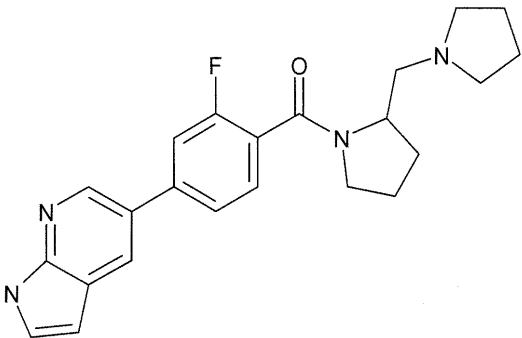
10

20

30

40

【表 17】

X84	
X85	
X86	
X87	
X88	

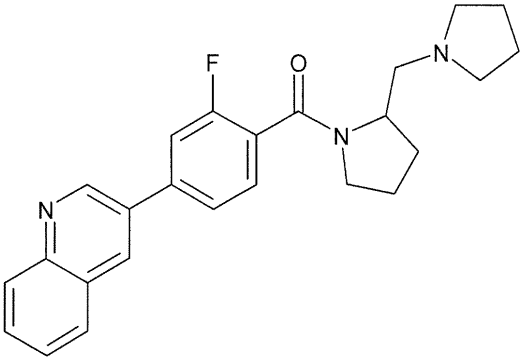
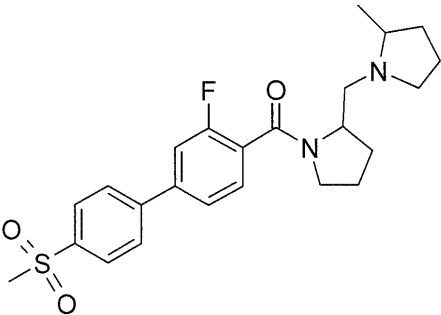
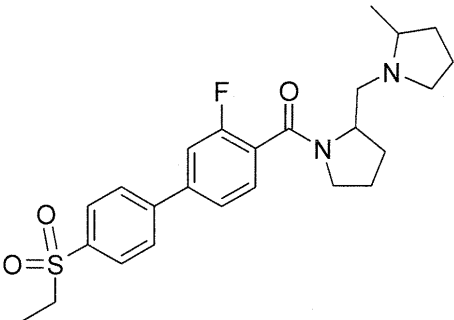
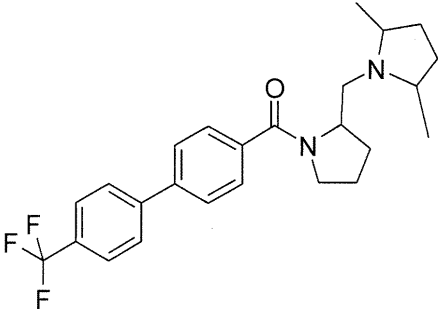
10

20

30

40

【表 18】

X89	
X90	
X91	
X92	

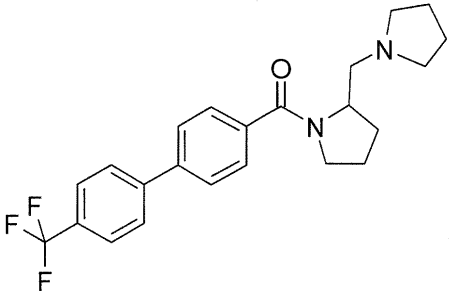
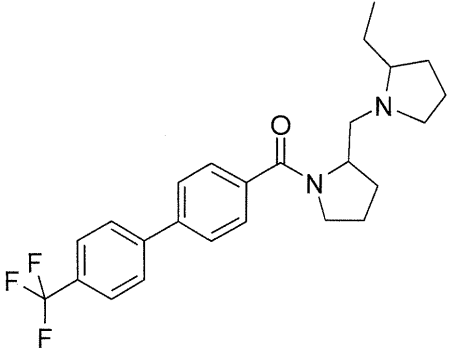
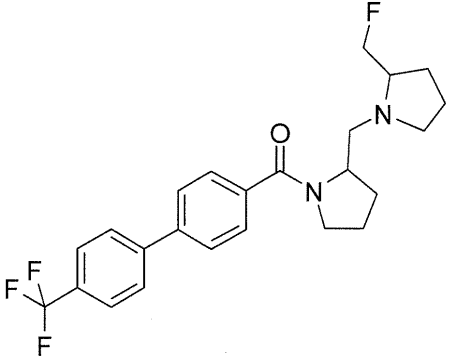
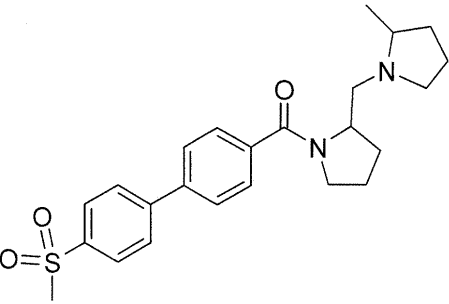
10

20

30

40

【表 19】

X93	
X94	
X95	
X96	

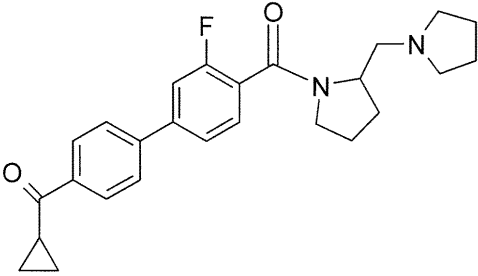
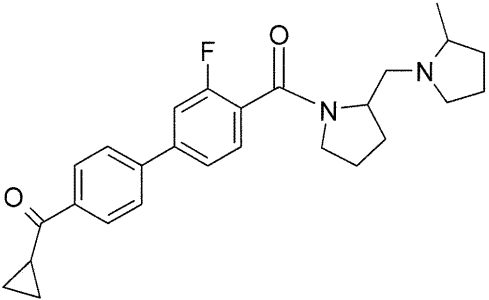
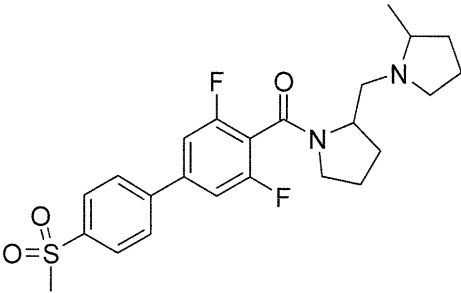
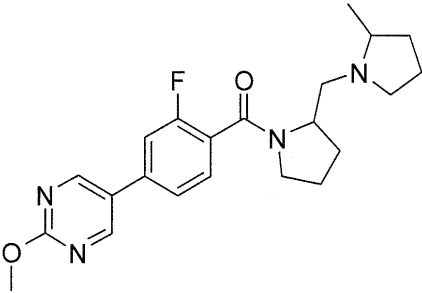
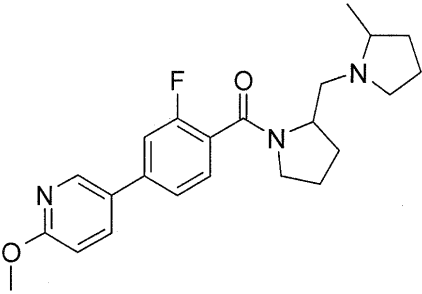
10

20

30

40

【表 2 0】

X97	
X98	
X99	
X100	
X101	

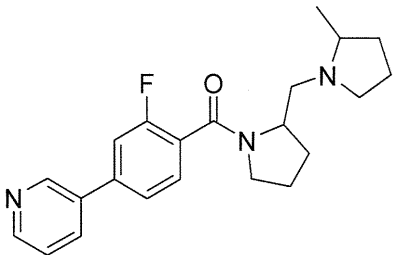
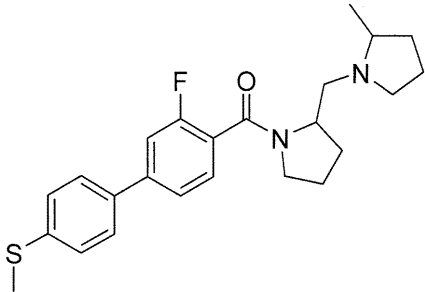
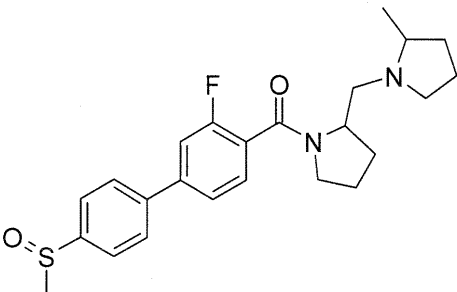
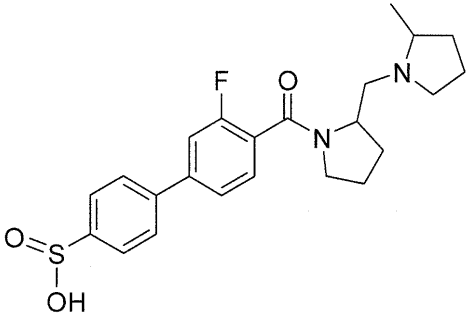
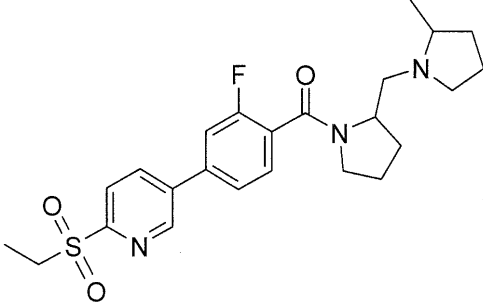
10

20

30

40

【表 2 1】

X102	
X103	
X104	
X105	
X106	

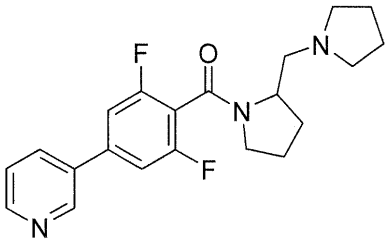
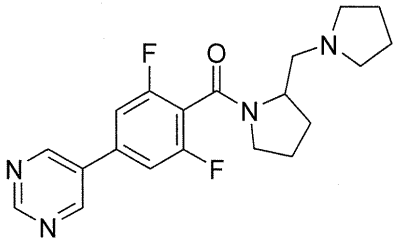
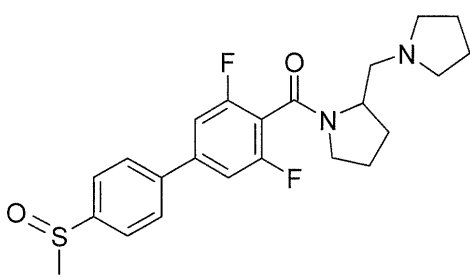
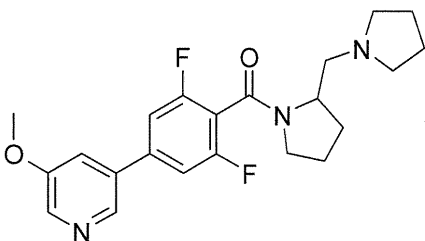
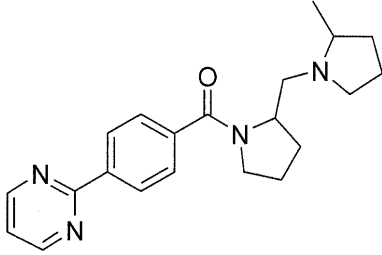
10

20

30

40

【表 2 2】

X107	
X108	
X109	
X110	
X111	

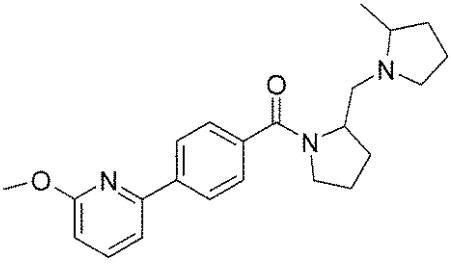
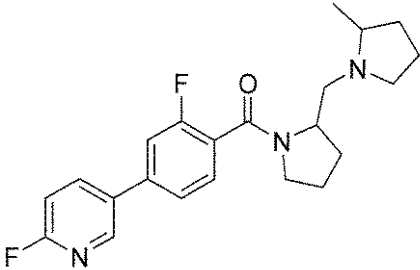
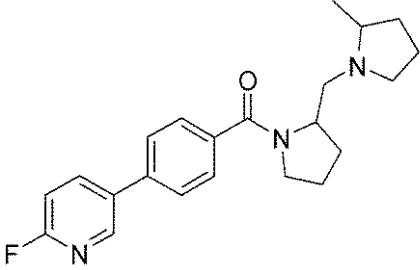
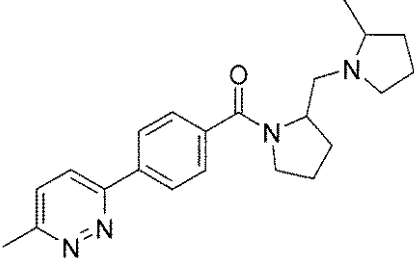
10

20

30

40

【表 2 3】

X112	
X113	
X114	
X115	

10

20

30

またはそれらの製薬的に許容し得る塩。

【請求項 9】

以下からなる群より選ばれる化合物：

(2 - (S) - ピロリジン - 1 - イルメチル - ピロリジン - 1 - イル) - (4' - トリフルオロメチル - ビフェニル - 4 - イル) - メタノン；

40

(2 - (S) - ピロリジン - 1 - イルメチル - ピロリジン - 1 - イル) - (2' - トリフルオロメチル - ビフェニル - 4 - イル) - メタノン；

(4' - クロロ - ビフェニル - 4 - イル) - (2 - (S) - ピロリジン - 1 - イルメチル - ピロリジン - 1 - イル) - メタノン；

(2' - クロロ - ビフェニル - 4 - イル) - (2 - (S) - ピロリジン - 1 - イルメチル - ピロリジン - 1 - イル) - メタノン；

[4 - (6 - メチル - ピリジン - 2 - イル) - フェニル] - (2 - (S) - ピロリジン - 1 - イルメチル - ピロリジン - 1 - イル) - メタノン；

[4' - (5 - メチル - [1,3,4] オキサジアゾール - 2 - イル) - ビフェニル - 4 - イル] - (2 - ピロリジン - 1 - イルメチル - ピロリジン - 1 - イル) - メタノン；

50

(3 - フルオロ - ビフェニル - 4 - イル) - (2 - (S) - ピロリジン - 1 - イルメチル
 - ピロリジン - 1 - イル) - メタノントリフルオロアセテート ;
 (3 , 2 ' - ジフルオロ - ビフェニル - 4 - イル) - (2 - (S) - ピロリジン - 1 - イ
 ルメチル - ピロリジン - 1 - イル) - メタノントリフルオロアセテート ;
 (2 ' - フルオロ - ビフェニル - 4 - イル) - (2 - (S) - ピロリジン - 1 - イルメチ
 ル - ピロリジン - 1 - イル) - メタノントリフルオロアセテート ;
 (4 ' - フルオロ - ビフェニル - 4 - イル) - (2 - (S) - ピロリジン - 1 - イルメチ
 ル - ピロリジン - 1 - イル) - メタノントリフルオロアセテート ;
 (2 S - ピロリジン - 1 - イルメチル - ピロリジン - 1 - イル) - (3 ' - クロロ - ビフ
 ェニル - 4 - イル) - メタノン ;
 (2 S - ピロリジン - 1 - イルメチル - ピロリジン - 1 - イル) - (3 ' - トリフルオロ
 メチル - ビフェニル - 4 - イル) - メタノン ;
 (4 - ピリミジン - 5 - イル - フェニル) - (2 S - ピロリジン - 1 - イルメチル - ピロ
 リジン - 1 - イル) - メタノン ;
 (2 S - ピロリジン - 1 - イルメチル - ピロリジン - 1 - イル) - [4 - (6 - トリフル
 オロメチル - ピリジン - 3 - イル)] - メタノン ;
 (3 - クロロ - 4 ' - メタンスルホニル - ビフェニル - 4 - イル) - (2 S - ピロリジン
 - 1 - イルメチル - ピロリジン - 1 - イル) - メタノン ;
 (4 - ピリジン - 3 - イル - フェニル) - (2 S - ピロリジン - 1 - イルメチル - ピロリ
 ジン - 1 - イル) - メタノン ;
 (4 - ピリジン - 2 - イル - フェニル) - (2 S - ピロリジン - 1 - イルメチル - ピロリ
 ジン - 1 - イル) - メタノン ;
 4 ' - (2 S - ピロリジン - 1 - イルメチル - ピロリジン - 1 - カルボニル) - ビフェニ
 ル - 4 - カルボニトリル ;
 (4 - ピリジン - 2 - イル - フェニル) - (2 S - ピロリジン - 1 - イルメチル - ピロリ
 ジン - 1 - イル) - メタノン ;
 (4 - ピリジン - 4 - イル - フェニル) - (2 S - ピロリジン - 1 - イルメチル - ピロリ
 ジン - 1 - イル) - メタノン ;
 4 ' - (2 S - ピロリジン - 1 - イルメチル - ピロリジン - 1 - カルボニル) - ビフェニ
 ル - 4 - スルホン酸ジメチルアミド ;
 4 ' - (2 S - ピロリジン - 1 - イルメチル - ピロリジン - 1 - カルボニル) - ビフェニ
 ル - 4 - スルホン酸 t e r t - ブチルアミド ;
 4 ' - (2 S - ピロリジン - 1 - イルメチル - ピロリジン - 1 - カルボニル) - ビフェニ
 ル - 4 - スルホン酸アミド ;
 4 ' - (2 S - ピロリジン - 1 - イルメチル - ピロリジン - 1 - カルボニル) - ビフェニ
 ル - 4 - スルホン酸 t e r t - ブチル - メチル - アミド ;
 4 ' - (2 S - ピロリジン - 1 - イルメチル - ピロリジン - 1 - カルボニル) - ビフェニ
 ル - 4 - スルホン酸メチルアミド ;
 1 - { 6 - [4 - (2 - (S) - ピロリジン - 1 - イルメチル - ピロリジン - 1 - カルボ
 ニル) - フェニル] - ピリジン - 3 - イル } - エタノン ;
 4 ' - (2 - (S) - ピロリジン - イルメチル - ピロリジン - 1 - カルボニル) - ビフェ
 ニル - 4 - カルボン酸メチルアミド塩酸塩 ;
 4 ' (2 - (S) - ピロリジン - イルメチル - ピロリジン - 1 - カルボニル) - ビフェニ
 ル - 4 - カルボン酸ジメチルアミド塩酸塩 ;
 4 ' - (メタンスルホニル - ビフェニル - 4 - イル) - (2 - (S) - ピロリジン - 1 -
 イルメチル - ピロリジン - 1 - イル) - メタノン ;
 [4 ' - (ピロリジン - 1 - カルボニル) - ビフェニル - 4 - イル] - (2 - (S) - ピ
 ロリジン - 1 - イルメチル - ピロリジン - 1 - イル) - メタノン ;
 (3 - フルオロ - 4 ' - メタンスルホニル - ビフェニル - 4 - イル) - (2 - (S) - ピ
 ロリジン - 1 - イルメチル - ピロリジン - 1 - イル) - メタノン ;

10

20

30

40

50

- N - [4' - (2 - (S) - ピロリジン - 1 - イルメチル - ピロリジン - 1 - カルボニル) - ビフェニル - 4 - イル] - メタンスルホンアミド ;
- N - [4' - (2 - (S) - ピロリジン - 1 - イルメチル - ピロリジン - 1 - カルボニル) - ビフェニル - 3 - イル] - メタンスルホンアミド ;
- (3' - メタンスルホニル - ビフェニル - 4 - イル) - (2 - (S) - ピロリジン - 1 - イルメチル - ピロリジン - 1 - イル) - メタノン ;
- [4 - (6 - エタンスルホニル - ピリジン - 3 - イル) - フェニル] - (2 - (S) - ピロリジン - 1 - イルメチル - ピロリジン - 1 - イル) - メタノン二塩酸塩 ;
- [4 - (6 - エタンスルホニル - ピリジン - 3 - イル) - 2 - フルオロ - フェニル] - (2 - (S) - ピロリジン - 1 - イルメチル - ピロリジン - 1 - イル) - メタノン二塩酸塩 ;
- N - { 5 - [4 - (2 - (S) - ピロリジン - 1 - イルメチル - ピロリジン - 1 - カルボニル) - フェニル] - ピリジン - 2 - イル } - メタンスルホンアミド二塩酸塩 ;
- (2 - (S) - ピロリジン - 1 - イルメチル - ピロリジン - 1 - イル) - (4' - トリフルオロメタンスルホニル - ビフェニル - 4 - イル) - メタノン塩酸塩 ;
- N - [3 - フルオロ - 4' - (2 - (S) - ピロリジン - 1 - イルメチル - ピロリジン - 1 - カルボニル) - ビフェニル - 4 - イル] - メタンスルホンアミド ;
- (4' - エタンスルホニル - ビフェニル - 4 - イル) - (2 - (S) - ピロリジン - 1 - イルメチル - ピロリジン - 1 - イル) - メタノン ;
- (S) - (4' - ニトロ - ビフェニル - 4 - イル) - (2 - ピロリジン - 1 - イルメチル - ピロリジン - 1 - イル) - メタノン ;
- (S) - (4' - アミノ - ビフェニル - 4 - イル) - (2 - ピロリジン - 1 - イルメチル - ピロリジン - 1 - イル) - メタノン ;
- (S) - (4' - メトキシ - ビフェニル - 4 - イル) - (2 - ピロリジン - 1 - イルメチル - ピロリジン - 1 - イル) - メタノン ;
- (S) - (4' - ブロモ - ビフェニル - 4 - イル) - (2 - ピロリジン - 1 - イルメチル - ピロリジン - 1 - イル) - メタノン ;
- (S) - (2' - ニトロ - ビフェニル - 4 - イル) - (2 - ピロリジン - 1 - イルメチル - ピロリジン - 1 - イル) - メタノン ;
- (S) - (4' - エチル - ビフェニル - 4 - イル) - (2 - ピロリジン - 1 - イルメチル - ピロリジン - 1 - イル) - メタノン ;
- (S) - ビフェニル - 4 - イル - (2 - ピロリジン - 1 - イルメチル - ピロリジン - 1 - イル) - メタノン ;
- (S) - (4' - プロピル - ビフェニル - 4 - イル) - (2 - ピロリジン - 1 - イルメチル - ピロリジン - 1 - イル) - メタノン ;
- (S) - [4' - (2 - ピペリジン - 1 - イル - エトキシ) - ビフェニル - 4 - イル] - (2 - ピロリジン - 1 - イルメチル - ピロリジン - 1 - イル) - メタノン ;
- (S) - (4' - tert - ブチル - ビフェニル - 4 - イル) - (2 - ピロリジン - 1 - イルメチル - ピロリジン - 1 - イル) - メタノン ;
- (S) - (4' - ヘキシル - ビフェニル - 4 - イル) - (2 - ピロリジン - 1 - イルメチル - ピロリジン - 1 - イル) - メタノン ;
- (S) - (2 - ピロリジン - 1 - イルメチル - ピロリジン - 1 - イル) - [1, 1' ; 3', 1''] terフェニル - 4 - イル - メタノン ;
- 3 - フルオロ - 4 - ピリジン - 4 - イル - フェニル) - (2 S - ピロリジン - 1 - イルメチル - ピロリジン - 1 - イル) - メタノン ;
- (2 - フルオロ - 4' - メタンスルホニル - ビフェニル - 4 - イル) - (2 S - ピロリジン - 1 - イルメチル - ピロリジン - 1 - イル) - メタノン ;
- [4 - (2 - メトキシ - ピリミジン - 5 - イル) - フェニル] - (2 - (S) - ピロリジン - 1 - イルメチル - ピロリジン - 1 - イル) - メタノン ;
- [4 - (6 - メトキシ - ピリジン - 3 - イル) - フェニル] - (2 - (S) - ピロリジン

- 1 - イルメチル - ピロリジン - 1 - イル) - メタノン ;
- (4 - ベンゾ [1, 3] ジオキソール - 5 - イル - フェニル) - (2 - (S) - ピロリジン - 1 - イルメチル - ピロリジン - 1 - イル) - メタノン ;
- [4 - (2, 3 - ジヒドロ - ベンゾ [1, 4] ジオキシン - 6 - イル) - フェニル] - (2 - (S) - ピロリジン - 1 - イルメチル - ピロリジン - 1 - イル) - メタノン ;
- (2 - フルオロ - 4 - ピリジン - 4 - イル - フェニル) - (2 (S) - ピロリジン - 1 - イルメチル - ピロリジン - 1 - イル) - メタノン ;
- [2 - (S) - (2 - メチル - ピロリジン - 1 - イルメチル) - ピロリジン - 1 - イル] - (4 ' - トリフルオロメチル - ビフェニル - 4 - イル) - メタノンアイソマー 1 ;
- [2 - (S) - (2 - メチル - ピロリジン - 1 - イルメチル) - ピロリジン - 1 - イル] - (4 ' - トリフルオロメチル - ビフェニル - 4 - イル) - メタノンアイソマー 2 ;
- (2 - フルオロ - 3 - ピリジン - 4 - イル - フェニル) - (2 (S) - ピロリジン - 1 - イルメチル - ピロリジン - 1 - イル) - メタノン ;
- (4 ' - メタンスルホニル - 4 - トリフルオロメチル - ビフェニル - 3 - イル) - (2 - (S) - ピロリジン - 1 - イルメチル - ピロリジン - 1 - イル) - メタノン ;
- (5 - ピリジン - 4 - イル - 2 - トリフルオロメチル - フェニル) - (2 - (S) - ピロリジン - 1 - イルメチル - ピロリジン - 1 - イル) - メタノン ;
- (3, 5 - ジフルオロ - 4 ' - メタンスルホニル - ビフェニル - 4 - イル) - (2 - (S) - ピロリジン - 1 - イルメチル - ピロリジン - 1 - イル) - メタノン ;
- (2, 6 - ジフルオロ - 4 - ピリジン - 4 - イル - フェニル) - (2 - (S) - ピロリジン - 1 - イルメチル - ピロリジン - 1 - イル) - メタノン ;
- [2, 6 - ジフルオロ - 4 - (2 - メトキシ - ピリミジン - 5 - イル) - フェニル] - (2 - (S) - ピロリジン - 1 - イルメチル - ピロリジン - 1 - イル) - メタノン ;
- N - [3 ' - フルオロ - 4 ' - (2 - (S) - ピロリジン - 1 - イルメチル - ピロリジン - 1 - カルボニル) - ビフェニル - 4 - イル] - メタンスルホンアミド ;
- N - [3 ' - フルオロ - 4 ' - (2 - (S) - ピロリジン - 1 - イルメチル - ピロリジン - 1 - カルボニル) - ビフェニル - 4 - イル] - N - メチル - メタンスルホンアミド ;
- [2 - (S) - (2 - (R) - メチル - ピロリジン - 1 - イルメチル) - ピロリジン - 1 - イル] - (4 ' - トリフルオロメチル - ビフェニル - 4 - イル) - メタノン ;
- (3 - フルオロ - 3 ' - トリフルオロメチル - ビフェニル - 4 - イル) - (2 - (S) - ピロリジン - 1 - イルメチル - ピロリジン - 1 - イル) - メタノン ;
- (3 - フルオロ - 4 ' - トリフルオロメチル - ビフェニル - 4 - イル) - (2 - (S) - ピロリジン - 1 - イルメチル - ピロリジン - 1 - イル) - メタノン ;
- 3 ' - フルオロ - 4 ' - (2 - (S) - ピロリジン - 1 - イルメチル - ピロリジン - 1 - カルボニル) - ビフェニル - 3 - カルボニトリル ;
- (3 - フルオロ - 3 ' - トリフルオロメトキシ - ビフェニル - 4 - イル) - (2 - (S) - ピロリジン - 1 - イルメチル - ピロリジン - 1 - イル) - メタノン ;
- (3 - フルオロ - 4 ' - トリフルオロメトキシ - ビフェニル - 4 - イル) - (2 - (S) - ピロリジン - 1 - イルメチル - ピロリジン - 1 - イル) - メタノン ;
- (3 - フルオロ - 2 ' , 4 ' - ジメトキシ - ビフェニル - 4 - イル) - (2 - (S) - ピロリジン - 1 - イルメチル - ピロリジン - 1 - イル) - メタノン ;
- (3 - フルオロ - 4 ' - メトキシ - ビフェニル - 4 - イル) - (2 - (S) - ピロリジン - 1 - イルメチル - ピロリジン - 1 - イル) - メタノン ;
- (3 - フルオロ - 3 ' , 4 ' - ジメトキシ - ビフェニル - 4 - イル) - (2 - (S) - ピロリジン - 1 - イルメチル - ピロリジン - 1 - イル) - メタノン ;
- (3, 4 ' - ジフルオロ - ビフェニル - 4 - イル) - (2 - (S) - ピロリジン - 1 - イルメチル - ピロリジン - 1 - イル) - メタノン ;
- (4 - ベンゾ [1, 3] ジオキソール - 5 - イル - 2 - フルオロ - フェニル) - (2 - (S) - ピロリジン - 1 - イルメチル - ピロリジン - 1 - イル) - メタノン ;
- [4 - (2, 3 - ジヒドロ - ベンゾ [1, 4] ジオキシン - 6 - イル) - 2 - フルオロ - フ

エニル] - (2 - (S) - ピロリジン - 1 - イルメチル - ピロリジン - 1 - イル) - メタノン ;

(3 - フルオロ - 3' - ピロリジン - 1 - イル - ビフェニル - 4 - イル) - (2 - (S) - ピロリジン - 1 - イルメチル - ピロリジン - 1 - イル) - メタノン ;

(3 - フルオロ - 3' - メタンスルホニル - ビフェニル - 4 - イル) - (2 - (S) - ピロリジン - 1 - イルメチル - ピロリジン - 1 - イル) - メタノン ;

(4' - エタンスルホニル - 3 - フルオロ - ビフェニル - 4 - イル) - (2 - (S) - ピロリジン - 1 - イルメチル - ピロリジン - 1 - イル) - メタノン ;

(3 - フルオロ - 4' - メタンスルフィニル - ビフェニル - 4 - イル) - (2 - (S) - ピロリジン - 1 - イルメチル - ピロリジン - 1 - イル) - メタノン ;

(2 - フルオロ - 4 - ピリミジン - 5 - イル - フェニル) - (2 - (S) - ピロリジン - 1 - イルメチル - ピロリジン - 1 - イル) - メタノン ;

[2 - フルオロ - 4 - (2 - メトキシ - ピリミジン - 5 - イル) - フェニル] - (2 - (S) - ピロリジン - 1 - イルメチル - ピロリジン - 1 - イル) - メタノン ;

[2 - フルオロ - 4 - (6 - メトキシ - ピリジン - 3 - イル) - フェニル] - (2 - (S) - ピロリジン - 1 - イルメチル - ピロリジン - 1 - イル) - メタノン ;

[2 - フルオロ - 4 - (1H - インドール - 5 - イル) - フェニル] - (2 - (S) - ピロリジン - 1 - イルメチル - ピロリジン - 1 - イル) - メタノン ;

(2 - フルオロ - 4 - キノリン - 3 - イル - フェニル) - (2 - (S) - ピロリジン - 1 - イルメチル - ピロリジン - 1 - イル) - メタノン ;

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

(4' - エタンスルホニル - 3 - フルオロ - ビフェニル - 4 - イル) - [2 - (S) - (2 - (R) - メチル - ピロリジン - 1 - イルメチル) - ピロリジン - 1 - イル] - メタノン ;

[2 - (2,5 - トランス - ジメチル - ピロリジン - 1 - イルメチル) - ピロリジン - 1 - イル] - (4' - トリフルオロメチル - ビフェニル - 4 - イル) - メタノン ;

[2 - (2,5 - シス - ジメチル - ピロリジン - 1 - イルメチル) - ピロリジン - 1 - イル] - (4' - トリフルオロメチル - ビフェニル - 4 - イル) - メタノン ;

(2 - (R) - ピロリジン - 1 - イルメチル - ピロリジン - 1 - イル) - (4' - トリフルオロメチル - ビフェニル - 4 - イル) - メタノン ;

[2 - (S) - (2 - (R) - エチル - ピロリジン - 1 - イルメチル) - ピロリジン - 1 - イル] - (4' - トリフルオロメチル - ビフェニル - 4 - イル) - メタノン ;

[2 - (S) - (2 - (S) - フルオロメチル - ピロリジン - 1 - イルメチル) - ピロリジン - 1 - イル] - (4' - トリフルオロメチル - ビフェニル - 4 - イル) - メタノン ;

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

(4' - シクロプロパンカルボニル - 3 - フルオロ - ビフェニル - 4 - イル) - (2 - (S) - ピロリジン - 1 - イルメチル - ピロリジン - 1 - イル) - メタノン ;

シクロプロピル - {3' - フルオロ - 4' - [2 - (S) - (2 - (R) - メチル - ピロリジン - 1 - イルメチル) - ピロリジン - 1 - カルボニル] - ビフェニル - 4 - イル} - メタノン ;

(3,5 - ジフルオロ - 4' - メタンスルホニル - ビフェニル - 4 - イル) - (2 - (R) - メチル - 1 - (2 - (S) - ピロリジニルメチル) ピロリジン - 1 - イル) - メタノン ;

(2 - フルオロ - 4 - [2 - メトキシ - ピリミジン - 5 - イル] - フェニル) - (2 - (R) - メチル - 1 - (2 - (S) - ピロリジニルメチル) ピロリジン - 1 - イル) - メタノン L - 酒石酸塩 ;

(2 - フルオロ - 4 - [6 - メトキシ - ピリジン - 3 - イル] - フェニル) - (2 - (R

10

20

30

40

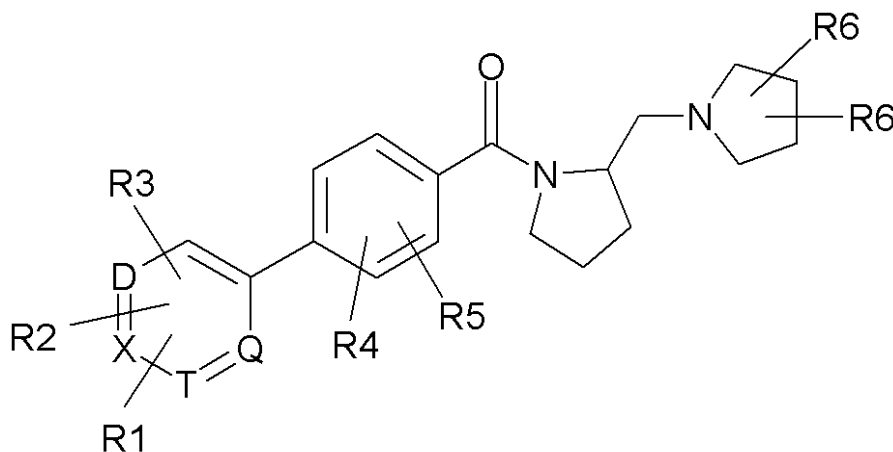
50

) - メチル - 1 - (2 - (S) - ピロリジニルメチル) ピロリジン - 1 - イル) - メタノ
 ン ;
 (2 - フルオロ - 4 - ピリジン - 3 - イル - フェニル) - (2 - (R) - メチル - 1 - (2 - (S) - ピロリジニルメチル) ピロリジン - 1 - イル) - メタノン ;
 (3 - フルオロ - 4 ' - メチルチオ - ビフェニル - 4 - イル) - (2 - (R) - メチル - 1 - (2 - (S) - ピロリジニルメチル) ピロリジン - 1 - イル) - メタノン ;
 (3 - フルオロ - 4 ' - メタンスルフィニル - ビフェニル - 4 - イル) - (2 - (R) -
 メチル - 1 - (2 - (S) - ピロリジニルメチル) ピロリジン - 1 - イル) - メタノン ;
 3 ' - フルオロ - 4 - [(2 - (R) - メチル - 1 - (2 - (S) - ピロリジニルメチル)
) ピロリジン - 1 - カルボニル] - ビフェニル - 4 - スルフィン酸 ;
 [4 - (6 - エタンスルホニル - ピリジン - 3 - イル) - 2 - フルオロ - フェニル] - [10
 2 - (S) - (2 - (R) - メチル - ピロリジン - 1 - イルメチル) - ピロリジン - 1 -
 イル] - メタノン二塩酸塩 ;
 (2 , 6 - ジフルオロ - 4 - ピリジン - 3 - イル - フェニル) - ((S) - 2 - ピロリジ
 ン - 1 - イルメチル - ピロリジン - 1 - イル) - メタノン ;
 (2 , 6 - ジフルオロ - 4 - ピリミジン - 5 - イル - フェニル) - ((S) - 2 - ピロリ
 ジン - 1 - イルメチル - ピロリジン - 1 - イル) - メタノン ;
 (3 , 5 - ジフルオロ - 4 ' - メタンスルフィニル - ビフェニル - 4 - イル) - ((S)
 - 2 - ピロリジン - 1 - イルメチル - ピロリジン - 1 - イル) - メタノン ;
 ([2 , 6 - ジフルオロ - 4 - (5 - メトキシ - ピリジン - 3 - イル) - フェニル] - (20
 (S) - 2 - ピロリジン - 1 - イルメチル - ピロリジン - 1 - イル) - メタノン ;
 [2 - (S) - (2 - (R) - メチル - ピロリジン - 1 - イルメチル] - (4 - ピリミジ
 ン - 2 - イル - フェニル) - メタノン ;
 [4 - (6 - メトキシ - ピリジン - 2 - イル) - フェニル] - [2 - (S) - (2 - (R)
) - メチル - ピロリジン - 1 - イルメチル) - ピロリジン - 1 - イル] - メタノン ;
 [2 - フルオロ - 4 - (6 - フルオロ - ピリジン - 3 - イル) - フェニル] - [2 - (S)
) - (2 - (R) - メチル - ピロリジン - 1 - イルメチル) - ピロリジン - 1 - イル] -
 メタノン ;
 [4 - (6 - フルオロ - ピリジン - 3 - イル) - フェニル] - [2 - (S) - (2 - (R)
) - メチル - ピロリジン - 1 - イルメチル) - ピロリジン - 1 - イル] - メタノン ; およ
 び
 [4 - (6 - メチル - ピリダジン - 3 - イル) - フェニル] - [2 - (S) - (2 - (R)
) - メチル - ピロリジン - 1 - イルメチル) - ピロリジン - 1 - イル] - メタノン。

【請求項 10】

製薬的に許容し得る担体および式 I

【化 4】



(I)

[式中、

10

20

30

40

50

Q、T、X、およびDは、独立して炭素または窒素を表し、但しQ、T、X、およびDのうちの3個以上が窒素であることはないことを条件とし、

R 1、R 2、およびR 3は、各々独立して

- H、
- ハロゲン、
- (C₁ - C₇) アルキル、
- CN、
- C(O)R₇、
- C(O)(C₃ - C₅) シクロアルキル、
- C(O)NR₇R₈、
- OCF₃、
- OR₇、
- NO₂、
- NR₇R₈、
- NR₉SO₂R₇、
- NR₉C(O)R₇、
- NR₉CO₂R₇、
- NR₉C(O)NR₇R₈、
- SR₇、
- SO₂R₇、
- SO₂CF₃、
- SO₂NR₇R₈、
- S(O)R₇、
- O(CH₂)_mNR₇R₈、
- ヘテロアリール - R₉、
- フェニル - R₉であるが、

10

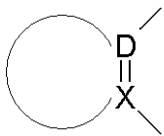
20

但し、Dが窒素の場合、R 1、R 2またはR 3はDに結合せず、Xが窒素の場合R 1、R 2またはR 3はXに結合せず、Tが窒素の場合、R 1、R 2またはR 3はTに結合せず、Qが窒素の場合、R 1、R 2またはR 3はQに結合しないことを条件とし、

また更に、DおよびXが炭素の場合、R 1およびR 2は一緒になって、DおよびXと共に

30

【化5】



で表される5または6員環を形成してもよいことを条件とし、ここでかように形成された環は、5員環の場合1個の二重結合を含んでもよく、または6員環の場合2個の二重結合を含んでもよく、ここで1～3個の環原子は、N、O、またはSから独立して選択されたヘテロ原子であってもよく、

40

mは、1、2、3または4であり；

R 4およびR 5は、各々独立して、

- H、
- OH、
- ハロゲン、
- CF₂H、
- CF₃、
- (C₁ - C₃) アルキル、
- O - (C₁ - C₃) アルキルであり；

50

R 6 は、各々独立して、

- H、
- ハロゲン、
- CF_3 、
- ($\text{C}_1 - \text{C}_3$) アルキル、
- NH_2 、
- NR_7R_8 、
- OH、
- OR 7 であり；

R 7 および R 8 は、各々独立して、

- H、
- ($\text{C}_1 - \text{C}_6$) アルキルであり、

ここで R 7 および R 8 は、それらが結合する原子と一緒にあって、3 ~ 7 員環を形成してもよく；

R 9 は、各々独立して、

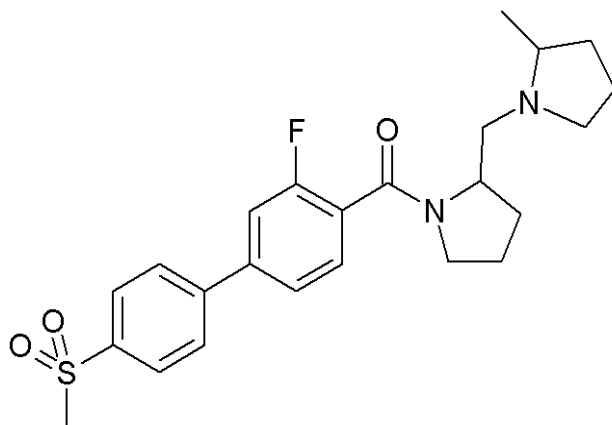
- H、
- ($\text{C}_1 - \text{C}_3$) アルキルである]

で表される化合物を含む医薬組成物。

【請求項 11】

次式：

【化 6】



で示される化合物またはその製薬的に許容し得る塩。

【請求項 12】

(3 - フルオロ - 4' - メタンスルホニル - ビフェニル - 4 - イル) - [2 - (S) - (2 - (R) - メチル - ピロリジン - 1 - イルメチル) - ピロリジン - 1 - イル] - メタノンまたはその製薬的に許容し得る塩。

【請求項 13】

請求項 11 に記載の化合物または塩および製薬的に許容し得る担体を含有する医薬組成物。

【請求項 14】

請求項 12 に記載の化合物または塩および製薬的に許容し得る担体を含有する医薬組成物。

【請求項 15】

次式：

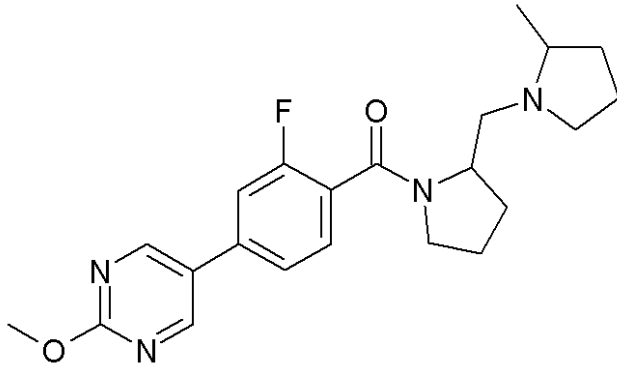
10

20

30

40

【化 7】



10

で示される化合物またはその製薬的に許容し得る塩。

【請求項 16】

(2-フルオロ-4-[2-メトキシ-ピリミジン-5-イル]-フェニル)-(2-(R)-メチル-1-(2-(S)-ピロリジニルメチル)ピロリジン-1-イル)-メタノンまたはその製薬的に許容し得る塩。

【請求項 17】

請求項 15 に記載の化合物または塩および製薬的に許容し得る担体を含有する医薬組成物。

【請求項 18】

請求項 16 に記載の化合物または塩および製薬的に許容し得る担体を含有する医薬組成物。

20

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、新規なピアリアル化合物、これら化合物の医薬組成物としての使用、該化合物を含有する医薬組成物、これら化合物および組成物を使用した治療方法、並びに中間体およびこれら化合物の製造方法に関する。

【背景技術】

【0002】

30

ヒスタミン H₃ 受容体は、比較的ニューロン特異的であり、ヒスタミンを含む多数のモノアミンの放出を阻害する。ヒスタミン H₃ 受容体は、中枢および抹消神経系の双方に位置するシナプス前自己受容体およびヘテロ受容体である。ヒスタミン H₃ 受容体は、ヒスタミン並びに例えばセロトニンおよびアセチルコリンのような他の神経伝達物質の放出を制御する。ヒスタミン H₃ 受容体により仲介される応答の例が存在する。最近の証拠により、H₃ 受容体は、インビトロおよびインビボにて、固有の、構成的な活性を示す（即ち、アゴニストの不在下で活性である）ことが示唆されている。この活性は、インバースアゴニストとして作用する化合物により阻害することができる。従って、ヒスタミン H₃ 受容体アンタゴニストまたはインバースアゴニストは、脳内で H₃ 受容体により制御される神経伝達物質の放出を増大させることが期待できる。それに対して、ヒスタミン H₃ 受容体アゴニストは、ヒスタミン生合成の阻害、並びにヒスタミンおよび例えばセロトニンおよびアセチルコリン等の他の神経伝達物質の放出の阻害を招く。これらの発見は、ヒスタミン H₃ 受容体アゴニスト、インバースアゴニスト、およびアンタゴニストが、ニューロンの活性、およびヒスタミン H₃ 受容体を発現し得る他の細胞の活性の重要なメディエータであり得ることを示唆している。ヒスタミン H₃ 受容体の逆作動または選択的拮抗は、脳内のヒスタミンおよび他のモノアミンの濃度を上昇させ、例えば食物消費のような活動を阻害すると共に、非特異的な末梢的結果を最小限にする。この機構を介して、ヒスタミン H₃ 受容体の逆作動または選択的拮抗は、覚醒の延長、認知機能の改善、食物摂取の低下、および前庭反射の正常化を引き起こす。従って、ヒスタミン H₃ 受容体は、アルツハイマー病、気分および注意力の調整 (mood and attention adju

40

50

statements)、認知欠損、肥満症、めまい、統合失調症、てんかん、睡眠障害、睡眠発作および動揺病の新しい治療法のための重要なターゲットである。

【0003】

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

10

【0004】

数種のヒスタミンH3受容体アンタゴニストが作成されており、これらは概ね4(5)位が置換されたイミダゾール環を有する点で、ヒスタミンと類似している(Ganellin等、Ars Pharmaceutica、1995、36:3、455-468)。このような構造を有するアンタゴニストおよびアゴニストに関する多様な特許および特許出願には、EP197840号、EP494010号、WO97/29092号、WO96/38141号およびWO96/38142号がある。これらのイミダゾール含有化合物は、血液脳関門の通過が乏しく、チトクロムP-450タンパクと相互作用し、また肝臓および眼毒性を有するという欠点がある。最近、ヒスタミンH3受容体の他のイミダゾールおよび非イミダゾールリガンドが開示されている。本発明の化合物は、当該技術分野にて開示されている化合物とは異なる構造を有する。

20

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0005】

ヒスタミンH3受容体アゴニスト、インバースアゴニストまたはアンタゴニストとして作用してH3受容体の活性を調節し、H3受容体の調節により利益を受け得る疾病を治療する代替的なまたは改良された医薬を使用した、改良された治療法が今尚必要とされている。本発明は、ヒスタミンH3受容体にて高い親和性、選択性および強力な活性を有するピアリアルアミン化合物の新規なクラスの発見に基づいて、当該技術分野に貢献するものである。本発明は独特の構造、およびその活性において他の化合物と異なっている。

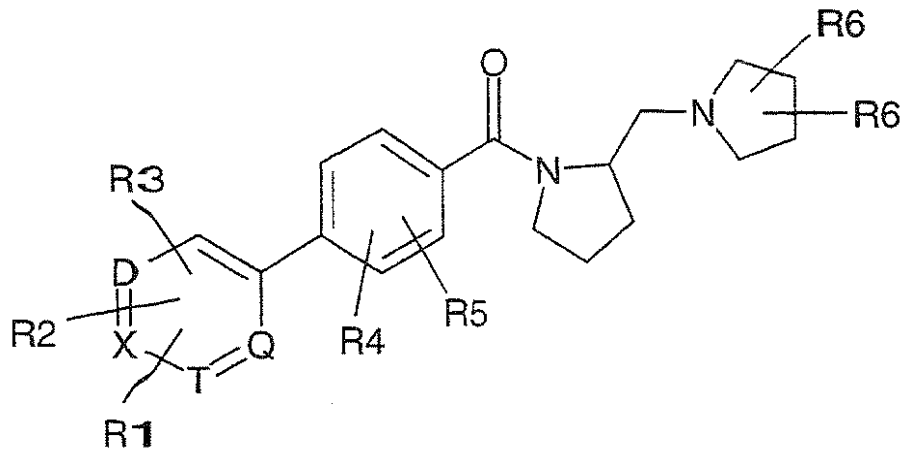
30

【課題を解決するための手段】

【0006】

本発明は、式I

【化 1】



10

(I);

[式中、

Q、T、X、およびDは、独立して炭素または窒素を表し、但しQ、T、X、およびDのうちの3個以上が窒素であることはないことを条件とし、

R 1、R 2、およびR 3は、各々独立して

20

- H、
- ハロゲン、
- (C₁ - C₇) アルキル、
- CN、
- C(O)R₇、
- C(O)(C₃ - C₅) シクロアルキル、
- C(O)NR₇R₈、
- OCF₃、
- OR₇、
- NO₂、
- NR₇R₈、
- NR₉SO₂R₇、
- NR₉C(O)R₇、
- NR₉CO₂R₇、
- NR₉C(O)NR₇R₈、
- SR₇、
- SO₂R₇、
- SO₂CF₃、
- SO₂NR₇R₈、
- S(O)R₇、
- O(CH₂)_mNR₇R₈、
- ヘテロアリール - R₉、
- フェニル - R₉であるが、

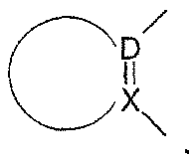
30

但し、Dが窒素の場合、R 1、R 2またはR 3はDに結合せず、Xが窒素の場合R 1、R 2またはR 3はXに結合せず、Tが窒素の場合、R 1、R 2またはR 3はTに結合せず、Qが窒素の場合、R 1、R 2またはR 3はQに結合しないことを条件とし、

また更に、DおよびXが炭素の場合、R 1およびR 2は一緒になって、DおよびXと共に

40

【化 2】



で表される 5 または 6 員環を形成してもよいことを条件とし、ここでかように形成された環は、5 員環の場合、1 個の二重結合を任意にて含み、または 6 員環の場合、2 個の二重結合を任意にて含んでもよく、またここで 1 ~ 3 個の環原子は、任意にて、N、O、または S から独立して選択されたヘテロ原子であってもよく、

10

m は、1、2、3 または 4 であり

R 4 および R 5 は、各々独立して、

- H、
- OH、
- ハロゲン、
- CF_2H 、
- CF_3 、
- $(\text{C}_1 - \text{C}_3)$ アルキル、
- $\text{O} - (\text{C}_1 - \text{C}_3)$ アルキルであり、

R 6 は、各々独立して、

20

- H、
- ハロゲン、
- CF_3 、
- $(\text{C}_1 - \text{C}_3)$ アルキル、
- NH_2 、
- NR_7R_8 、
- OH、
- OR_7 であり、

R 7 および R 8 は、各々独立して、

- H、
- $(\text{C}_1 - \text{C}_6)$ アルキルであり、

30

ここで R 7 および R 8 は、それらが結合する原子と一緒にあって、3 ~ 7 員環を形成してもよく、

R 9 は、各々独立して、

- H、
- $(\text{C}_1 - \text{C}_3)$ アルキルである]

で表される化合物、またはその製薬的に許容し得る塩に関する。

【0007】

本発明は、ヒスタミン H₃ 受容体に対する選択性および高い親和性を示し、従ってヒスタミン H₃ 受容体アンタゴニストまたはインバースアゴニストとして有用な化合物を提供する。他の一局面において、本発明はヒスタミン H₃ 受容体の選択的アンタゴニストまたはインバースアゴニストとして有用であるが、GPR_v53 に対しては殆どまたは全く結合親和性を有さない化合物を提供する。更に、本発明は、神経系疾患の治療方法であって、該治療を必要とする患者に対して、式 I の化合物の有効量を投与することを含む方法を提供する。本発明は更に、肥満症または認知障害の治療方法であって、該治療を必要とする患者に対して、式 I の化合物の有効量を投与することを含む方法を提供する。また更に別の一局面では、本発明は、ヒスタミン H₃ 受容体のアンタゴニストまたはインバースアゴニストを含有する医薬組成物を提供する。

40

【0008】

(発明の詳細な説明)

本願で化合物、組成物、および方法の説明に使用する一般的な用語は、通常の意味を有

50

する。本願全体を通して、以下の用語は指定した意味を有する。

【 0 0 0 9 】

用語「GPRv53」は、Oda等（前出）に記載されているような最近確認された新規なヒスタミン受容体を意味する。この受容体の別名は、PORT3またはH4Rである。

【 0 0 1 0 】

用語「H3R」は、ヒスタミンを含む多数のモノアミンの放出を阻害するヒスタミンH3受容体を意味する。

【 0 0 1 1 】

用語「H1R」は、ヒスタミンH1受容体サブタイプを意味する。

10

【 0 0 1 2 】

用語「H2R」は、ヒスタミンH₂受容体サブタイプを意味する。

【 0 0 1 3 】

用語「選択的H3Rアンタゴニスト」は、本発明の化合物の、アゴニストR(-)メチルヒスタミンに応答したホルスコリン刺激によるcAMP産生を遮断する能力として定義する。

【 0 0 1 4 】

用語「H3Rインバースアゴニスト」は、本発明の化合物の、H3Rの構成的活性を阻害する能力として定義する。

【 0 0 1 5 】

20

本明細書の一般式において、一般的な化学用語はそれらの通常の意味を有する。例えば、「C₁-C₃アルキル」は、1~3個の炭素原子、例えばメチル、エチル、プロピル、および同様物、並びにその分岐または異性体形態であり、また本願では1~3個のハロゲンで任意に置換されてもよいと定義される。「C₁-C₇アルキル」は、1~7個の炭素原子、例えばメチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、および同様物、並びにその分岐または異性体形態であり、また本願では1~3個のハロゲンで任意に置換されてもよいと定義される。

【 0 0 1 6 】

「シクロアルキル」は、3~7個の炭素原子を有する環、例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチルおよびシクロヘキシル、シクロヘプチル、および同様物を意味する。

30

【 0 0 1 7 】

「ヘテロアリアル」は、5個の原子を含み、かつN、OおよびS(SOおよびSO₂を含む)から選択された少なくとも1個の環ヘテロ原子を含む単環式芳香族環を意味する。ヘテロアリアル例には、ピロリル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、ピラゾリル、オキサゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、チアゾリル、イミダゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、フラニル、チエニル、および同様物が含まれる。

【 0 0 1 8 】

「Boc」または「BOC」は、t-ブチルカルバメートを指す。

【 0 0 1 9 】

40

「HOBt」は、1-ヒドロベンゾトリアゾールである。

【 0 0 2 0 】

「PS-トリスアミン」は、トリス-(2-アミノエチル)アミンポリスチレンである。「PS-カルボジイミド」または「PS-CDI」は、N-シクロヘキシルカルボジイミド-N'-プロピルオキシメチルポリスチレンである。「PS-DIEA」は、N,N-(ジイソプロピル)アミノメチルポリスチレン(1%無機帯電防止剤)である。「PS-DMAP」は、N-(メチルポリスチレン)-4-(メチルアミノ)ピリジンである。

【 0 0 2 1 】

「ハロゲン」または「ハロ」は、フルオロ、クロロ、ブロモおよびヨードを意味する。

【 0 0 2 2 】

50

「組成物」は医薬組成物を意味し、式 I の活性成分（一つまたは複数）と、担体を構成する不活性成分（一つまたは複数）とを含有する医薬製品を包含することを意図する。従って、本発明の医薬組成物は、本発明の化合物および製薬的に許容し得る担体を混合して形成された任意の組成物を包含する。

【0023】

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

【0024】

本願に使用されているように、用語「治療」および「治療する」は、それらが一般に受容されている意味、即ち本願に記載する病的状態の進行または重症さを予防、制止、阻害、緩和、改善、遅延、停止、または逆行させることを含む。

【発明を実施するための最良の形態】

【0025】

一実施態様において、本発明は、上記にて詳細に説明したような式 I の化合物を提供する。本発明の全化合物が有用であるが、特定の化合物は特に興味深く、また好ましい。以下に好ましい化合物の数個のグループのリストを示す。各リストを他のリストと組み合わせて、好ましい実施態様の更なるグループを形成し得ることを理解されよう。他の実施態様は、

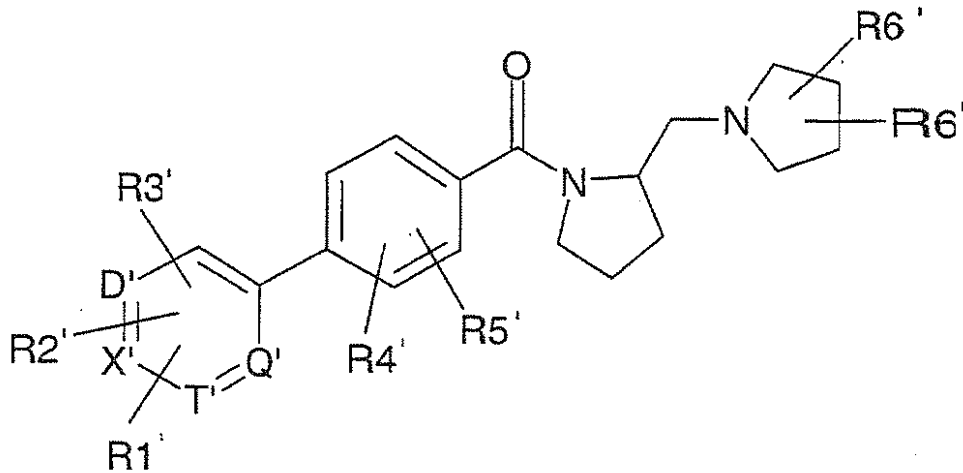
1. D、X、Q および T は、炭素である、
2. X は炭素であり、R 1 は X に結合している、
3. D は炭素であり、R 1 は D に結合している、
4. X は炭素であり、R 1 は X に結合し、R 1 は -NR₉SO₂R₇、-SO₂R₇、-SO₂CF₃、-SO₂NR₇R₈、-S(O)R₇ からなる群から選択される、D は炭素であり、R 1 は D に結合している、
5. D、X、Q および T のうちの 하나가窒素である、
6. D は窒素である、
7. X は窒素である、
8. Q は窒素である、
9. D、X、Q および T のうちの二つが窒素である、
10. D および T は、窒素である、
11. Q および X は、窒素である、
12. R 4 はハロゲンである、
13. R 4 はハロゲンであり、R 5 もハロゲンである、
14. 独立した 1 個の R 6 は、-(C₁-C₃)アルキルである、
15. 独立した 1 個の R 6 は、-CH₃ である、
16. 式 (I I)

10

20

30

【化 3】



10

(II)

(式中、

Q' 、 T' 、 X' 、および D' は、独立して炭素または窒素を表し、但し Q' 、 T' 、 X' 、および D' のうちの3個以上が窒素であることはないことを条件とし、

$\text{R}1'$ は、

20

- ハロゲン、
- $(\text{C}_1 - \text{C}_7)$ アルキル、
- CN 、
- $\text{C}(\text{O})\text{R}7'$ 、
- $\text{C}(\text{O})(\text{C}_3 - \text{C}_5)$ シクロアルキル、
- $\text{C}(\text{O})\text{NR}7' \text{R}8'$ 、
- OCF_3 、
- $\text{OR}7'$ 、
- NO_2 、
- $\text{NR}7' \text{R}8'$ 、
- $\text{NR}9' \text{SO}_2 \text{R}7'$ 、
- $\text{NR}9' \text{C}(\text{O})\text{R}7'$ 、
- $\text{NR}9' \text{CO}_2 \text{R}7'$ 、
- $\text{NR}9' \text{C}(\text{O})\text{NR}7' \text{R}8'$ 、
- $\text{SR}7'$ 、
- $\text{SO}_2 \text{R}7'$ 、
- $\text{SO}_2 \text{CF}_3$ 、
- $\text{SO}_2 \text{NR}7' \text{R}8'$ 、
- $\text{S}(\text{O})\text{R}7'$ 、
- $\text{O}(\text{CH}_2)_m \text{NR}7' \text{R}8'$ 、
- ヘテロアリール - $\text{R}9'$ であり、

30

$\text{R}2'$ および $\text{R}3'$ は、各々独立して、

- H 、
- ハロゲン、
- $(\text{C}_1 - \text{C}_7)$ アルキル、
- CN 、
- $\text{C}(\text{O})\text{R}7'$ 、
- $\text{C}(\text{O})(\text{C}_3 - \text{C}_5)$ シクロアルキル、
- $\text{C}(\text{O})\text{NR}7' \text{R}8'$ 、
- OCF_3 、

40

50

- OR 7'、
- NO₂、
- NR 7' R 8'、
- NR 9' SO₂ R 7'、
- NR 9' C(O) R 7'、
- NR 9' CO₂ R 7'、
- NR 9' C(O) NR 7' R 8'、
- SR 7'、
- SO₂ R 7'、
- SO₂ CF₃、
- SO₂ NR 7' R 8'、
- S(O) R 7'、
- O(CH₂)_m NR 7' R 8'、
- ヘテロアリアル - R 9' であるが、

10

但し、D' が窒素の場合、R 1'、R 2' または R 3' は D' に結合せず、X' が窒素の場合、R 1'、R 2' または R 3' は X' に結合せず、T' が窒素の場合、R 1'、R 2' または R 3' は T' に結合せず、Q' が窒素の場合、R 1'、R 2' または R 3' は Q' に結合しないことを条件とし、

m は 1、2、3 または 4 であり、

R 4' および R 5' は、各々独立して

20

- H、
- ハロゲン、
- CF₃、
- (C₁ - C₃) アルキルであり、

但し、R 4' が - H の場合、R 5' は - H ではなく、

R 6' は、各々独立して、

- H、
- ハロゲン、
- CF₃、
- (C₁ - C₃) アルキルであり、

30

R 7' および R 8' は、各々独立して、

- H、
- (C₁ - C₆) アルキルであり、

ここで R 7' および R 8' は、それらが結合する原子と一緒にあって、3 ~ 7 員環を形成してもよく、

R 9' は、各々独立して、

- H、
- (C₁ - C₃) アルキルである) の化合物、またはその製薬的に許容し得る塩である

。

【0026】

40

ヒスタミン H₃ 受容体との相互作用のために、本発明の化合物はヒスタミン H₃ 受容体との相互作用が有益な、幅広い症状および疾患の治療に有用である。従って、本発明の化合物は、例えば中枢神経系、末梢神経系、心血管系、肺系、胃腸系および内分泌系の疾病または症状の予防、治療および / または緩和に用途を有し得ると共に、現在の治療に関連した望ましくない副作用の一つまたは二つ以上を軽減および / または除去する。これらの疾病または症状には、例えば肥満症、認知障害、注意力欠如障害、記憶障害 (memory processes)、例えばアルツハイマー病および注意欠陥多動性障害のような痴呆症および認知障害、双極性障害、認知能力の向上、精神疾患における認知欠損、記憶欠損、学習障害、痴呆症、軽度認知機能障害、偏頭痛、気分および注意力の变化 (mood and attention alteration)、動揺病、睡眠発作、神経原

50

性炎症、強迫性障害、パーキンソン病、統合失調症、鬱病、てんかん、および発作またはてんかん性発作、例えば睡眠発作のような睡眠障害、例えばメニエール病のような前庭機能障害、偏頭痛、動揺病、疼痛、薬物乱用、鬱病、てんかん、時差ぼけ、覚醒、トゥーレット症候群、めまい、および同様物を含むがこれらに限定されない神経系疾患、並びに例えば急性心筋梗塞のような心血管疾患、例えば皮膚癌、甲状腺髄様癌および黒色腫のような癌、例えば喘息のような呼吸器疾患、胃腸疾患、炎症、および感染性ショック、糖尿病、2型糖尿病、インシュリン抵抗性症候群、メタボリック症候群、多嚢胞性卵巣症候群、症候群X、および同様物のような、ヒスタミンH₃受容体の調節に反応するものが含まれる。

【0027】

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

【0028】

本発明は更に、ヒスタミン受容体GPRv53に対する結合親和性を殆どまたは全く有さないことにより特徴付けられる、式Iまたは式IIのアンタゴニストまたはインバースアゴニストを提供する。

【0029】

従って、式Iまたは式IIの医薬製剤は、肥満症、認知障害、注意力欠如障害、記憶障害、例えばアルツハイマー病および注意欠陥多動性障害のような痴呆症および認知障害、双極性障害、認知機能の向上、精神疾患における認知欠損、記憶欠損、学習障害、痴呆症、軽度認知機能障害、偏頭痛、気分および注意力の変化、動揺病、睡眠発作、神経原性炎症、強迫性障害、パーキンソン病、統合失調症、鬱病、てんかん、および発作またはてんかん性発作、例えば睡眠発作のような睡眠障害、例えばメニエール病のような前庭機能障害、偏頭痛、動揺病、疼痛、薬物乱用、鬱病、てんかん、時差ぼけ、覚醒、トゥーレット症候群、めまい、および同様物の治療または予防に有用であり得、該治療または予防は、そのような治療または予防を必要とする対象に対して、治療的有効量の式Iまたは式IIの化合物を投与することを含む。加えて式Iまたは式IIの医薬製剤は、ヒスタミンH₃受容体の活性の調節が、摂食障害の治療または予防に有利な効果を奏する疾患または疾病の治療または予防に有用であり得、該治療または予防は、そのような治療または予防を必要とする対象に対して、有効量の式Iまたは式IIの化合物を投与することを含む。また別の一局面において、本発明は、ヒスタミンH₃受容体に関連した神経系疾患および他の疾患の治療に有用な化合物、医薬組成物、および方法を提供する。

【0030】

加えて、本発明は、ヒスタミンH₃受容体を阻害するために使用される、哺乳動物においてヒスタミンH₃受容体により仲介される細胞応答の阻害に使用される、哺乳動物においてH₃受容体により調節される神経伝達物質の放出を増大させるために使用される、ヒスタミンH₃受容体の過剰活性化から生じる疾病の治療に使用される、並びに肥満症、認知障害、注意力欠如障害、記憶障害、例えばアルツハイマー病および注意欠陥多動性障害のような痴呆症および認知障害、双極性障害、認知能力の向上、精神疾患における認知欠損、記憶欠損、学習障害、痴呆症、軽度認知機能障害、偏頭痛、気分および注意力の変化、動揺病、睡眠発作、神経原性炎症、強迫性障害、パーキンソン病、統合失調症、鬱病、てんかん、および発作またはてんかん性発作、例えば睡眠発作のような睡眠障害、例えばメニエール病のような前庭機能障害、偏頭痛、動揺病、疼痛、薬物乱用、鬱病、てんかん、時差ぼけ、覚醒、トゥーレット症候群、およびめまいを含むがこれらに限定されない、哺乳動物における神経系疾患の治療に使用される式I若しくは式IIの化合物、またはその製薬的な塩、または式I若しくは式IIの化合物若しくはその製薬的な塩、および製薬

10

20

30

40

50

的に許容し得る担体、希釈剤、または賦形剤を含有する医薬組成物に関する。従って、本発明の使用および方法は、式 I または式 I I の化合物の予防的および治療的な投与を包含する。

【 0 0 3 1 】

本発明は更に、ヒスタミン H 3 受容体を阻害するための医薬品の製造、哺乳動物においてヒスタミン H 3 受容体により仲介される細胞応答の阻害のための医薬品の製造、哺乳動物の脳内において H 3 受容体により調節される神経伝達物質の放出を増大させるための医薬品の製造、ヒスタミン H 3 受容体の過剰活性化から生じる疾病の治療のための医薬品の製造、哺乳動物における認知障害の治療のための医薬品の製造、並びに肥満症、認知障害、注意力欠如障害、記憶障害、例えばアルツハイマー病および注意欠陥多動性障害のような痴呆症および認知障害、双極性障害、認知能力の向上、精神疾患における認知欠損、記憶欠損、学習障害、痴呆症、軽度認知機能障害、偏頭痛、気分および注意力の变化、動揺病、睡眠発作、神経原性炎症、強迫性障害、パーキンソン病、統合失調症、鬱病、てんかん、および発作またはてんかん性発作、例えば睡眠発作のような睡眠障害、例えばメニエール病のような前庭機能障害、偏頭痛、動揺病、疼痛、薬物乱用、鬱病、てんかん、時差ぼけ、覚醒、トゥレット症候群、およびめまいを含むがこれらに限定されない、哺乳動物における神経系疾患の治療のための医薬品の製造における式 I 若しくは式 I I の化合物、またはその製薬的な塩、または式 I 若しくは I I の化合物若しくはその製薬的な塩、および製薬的に許容し得る担体、希釈剤、または賦形剤を含有する医薬組成物の使用に関する。

【 0 0 3 2 】

本発明は更に、哺乳動物においてヒスタミン H 3 受容体の過剰な活性化より生じる症状を治療する方法、哺乳動物においてヒスタミン H 3 受容体の活性を阻害する方法、哺乳動物においてヒスタミン H 3 受容体により仲介される細胞応答を阻害する方法、哺乳動物の脳内において H 3 受容体により調節される神経伝達物質の放出を増大させる方法、哺乳動物における認知障害の治療方法、肥満症、認知障害、注意力欠如障害、記憶障害、学習、痴呆症、アルツハイマー病、注意欠陥多動性障害、パーキンソン病、統合失調症、鬱病、てんかん、および発作またはてんかん性発作を含むがこれらに限定されない、哺乳動物における神経系疾患の治療方法であって、そのような治療を必要とする哺乳動物に対して、ヒスタミン H 3 受容体阻害量の式 I 若しくは式 I I の化合物、またはその製薬的に許容し得る塩、または式 I 若しくは式 I I の化合物若しくはその製薬的な塩、および製薬的に許容し得る担体、希釈剤、または賦形剤を含有する医薬組成物を投与することを含む方法を提供する。

【 0 0 3 3 】

本発明は更に、哺乳動物においてヒスタミン H 3 受容体の過剰な活性化より生じる症状を治療する方法であって、そのような治療を必要とする哺乳動物に対して、ヒスタミン H 3 受容体阻害量の式 I 若しくは式 I I の化合物、またはその製薬的な塩、および製薬的に許容し得る担体、希釈剤、または賦形剤を含有する医薬組成物を投与することを含む方法を提供する。また、式 I または式 I I の化合物の医薬組成物は、ヒスタミン H 3 受容体の活性の調節が有利な効果を奏する疾患または疾病の治療または予防に有用であり得る。本発明は更に、ヒスタミン H 1 R、H 2 R、または H 4 R 受容体に対する親和性と比較して、ヒスタミン H 3 受容体に対してより高い親和性を有することに特徴付けられた式 I 若しくは式 I I のアンタゴニストまたはインバースアゴニストを提供する。加えて、本発明の実施態様は、ヒスタミン H 3 受容体に結合するポジトロン断層撮影法 (P E T) のリガンドを形成するための、P E T 撮像に有用な当該技術分野にて周知の方法が追加された本願に記載されている方法を用いた、本願に指名された化合物例の合成を含む。

【 0 0 3 4 】

本発明は、本発明の化合物の互変異性体、エナンチオマー、および他の立体異性体も含む。このように、当業者に周知のように、特定のアリアルは互変異性体形態で存在し得る。このような変形物は、本発明の範囲に含まれるものとする。本願で使用されるように、

式 I または式 I I の化合物の引用は、その製薬的な塩、そのエナンチオマーおよびラセミ混合物も含むことを意味するものと理解されたい。

【 0 0 3 5 】

本願で使用されるように、用語「立体異性体」は、同一の原子から構成され、同一の結合で結合されているが、交換不可能な異なる三次元構造を有する化合物を指す。三次元構造は、立体配置と称される。本願で使用されるように、用語「エナンチオマー」は、分子が互いに重ね合わせることができない鏡像体である 2 つの立体異性体を指す。用語「キラル中心」は、異なる 4 個の基が結合した炭素原子を指す。本願で使用されるように、用語「ジアステレオマー」は、エナンチオマーではない立体異性体を指す。また、一つのキラル中心においてのみ異なる立体配置を有する 2 つのジアステレオマーは、本願にて「エビマー」と称する。用語「ラセミ体 (racemate)」、「ラセミ混合物」または「ラセミ体 (racemic modification)」は、等しい割合のエナンチオマーからなる混合物を指す。

10

【 0 0 3 6 】

本願で使用される用語「エナンチオマー濃縮」は、一方のエナンチオマーの量を他方と比較して増大させることを意味する。達成されるエナンチオマー濃縮を表現する便利な方法は、以下の方程式により求められるエナンチオマー過剰率、または「ee」の概念である。

【 化 4 】

$$ee = \frac{E^1 - E^2}{E^1 + E^2} \times 100$$

20

式中、E 1 は、第一エナンチオマーの量であり、E 2 は第二エナンチオマーの量である。従って、二種のエナンチオマーの最初の比が、例えばラセミ混合物中に存在するように 50 : 50 であり、最終的な比 70 : 30 を生成するに十分なエナンチオマー濃縮を達成する場合、第一エナンチオマーに関する ee は 40 % である。しかしながら、もし最終的な比が 90 : 10 である場合、第一エナンチオマーに関する ee は 80 % である。90 % を越える ee が好ましく、95 % を越える ee が最も好ましく、また 99 % を越える ee が特に最も好ましい。エナンチオマー濃縮は、例えばキラルカラムを用いたガスまたは高速液体クロマトグラフィのような標準的な手順を用いて、当業者により容易に測定される。エナンチオマー対の分離に必須である適切なキラルカラム、溶離液、および条件の選択は、当業者の知識の範囲内にある。加えて、式 I または式 I I の化合物の特定の立体異性体およびエナンチオマーは、例えば J. Jacques 等、「Enantiomers, Racemates, and Resolutions」John Wiley and Sons, Inc., 1981、並びに E. L. Eliel および S. H. Wilen、「Stereochemistry of Organic Compounds」(Wiley-Interscience 1994)、および 1998 年 4 月 29 日に発行された欧州特許出願公開第 EP - A - 838448 号に開示されている当業者周知の技術および工程を用いて製造することができる。分割法の例には、再結晶法やキラルクロマトグラフィが含まれる。

30

40

【 0 0 3 7 】

本発明の化合物のいくつかは一つまたは二つ以上のキラル中心を有し、多様な立体異性体にて存在し得る。これらキラル中心を原因として、本発明の化合物はラセミ体、エナンチオマーの混合物、および個々のエナンチオマーとして、またジアステレオマーおよびジアステレオマーの混合物としても存在する。これらラセミ体、エナンチオマー、およびジアステレオマーの全部は本発明の範囲内に含まれる。

【 0 0 3 8 】

用語「R」および「S」は、有機化学にて通常使用されているように、本願ではキラル中心の特定の立体配置を示すものとして使用する。用語「R」(rectus)は、最も優先度の低い基に向かう結合に沿って見た場合、基の優先度が時計回り(優先度の最も高

50

いものから、2番目に低いものへ)であるキラル中心の立体配置を指す。用語「S」(sinister)は、最も優先度の低い基に向かう結合に沿って見た場合、基の優先度が反時計回り(優先度の最も高いものから、2番目に低いものへ)であるキラル中心の立体配置を指す。基の優先度は、その原子番号に基づく(原子番号が減少する順)。優先度の部分的なリスト、および立体化学についての説明は、「Nomenclature of Organic Compounds: Principles and Practice」、(J. H. Fletcher等、eds.、1974)、103~120ページに収録されている。

【0039】

記号

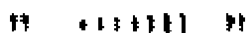
【化5】



10

は、頁の平面から前方に突き出る結合を指す。記号

【化6】



は、頁の平面から後方に突き出る結合を指す。記号

【化7】



20

は、立体化学が規定されない結合を指す。

【0040】

一般に、用語「製薬的な」は、形容詞として使用される場合、生体にとって実質的に無毒であることを意味する。例えば、本願で使用されるように、用語「製薬的な塩」は、生体にとって実質的に無毒な式Iまたは式IIの化合物の塩を指す。例えばBerge、S. M.、Bighley、L. D.、およびMonkhouse、D. C.、「Pharmaceutical salts」J. Pharm. Sci.、66:1、1977を参照されたい。典型的な製薬的な塩には、式Iまたは式IIの化合物を無機または有機の酸または塩基と反応させることにより製造された塩が含まれる。このような塩は各々、酸付加塩または塩基付加塩として周知である。これら製薬的な塩は、それらが誘導された化合物と比較して高い溶解性を有し、従って、液剤または乳剤としての製剤により適している場合が多い。

30

【0041】

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

40

【0042】

本発明の製薬的な酸付加塩は、一般に、式Iまたは式IIの化合物を、等モルまたは過剰量の酸と反応させることにより形成される。反応物質は、一般に例えばジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、メタノール、エタノール、イソプロパノール、ベンゼン、および同様物のような共溶媒中で混合される。塩は通常、約1時間~約10日以内に溶液から沈殿し、濾過または他の従来の方法により単離され得る。

【0043】

酸付加塩の形成に通常使用される酸には、例えば塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸、リン酸、および同様物のような無機酸、並びに例えばp-トルエンスルホン酸、メタ

50

ンスルホン酸、シュウ酸、p - ブロモフェニルスルホン酸、炭酸、コハク酸、クエン酸、安息香酸、酢酸および同様物のような有機酸がある。従って、そのような製薬的に許容し得る塩の例には、硫酸塩、ピロ硫酸塩、重硫酸塩、亜硫酸塩、重亜硫酸塩、リン酸塩、リン酸一水素塩、リン酸二水素塩、メタリン酸塩、ピロリン酸塩、塩化物、臭化物、ヨウ化物、酢酸塩、プロピオン酸塩、デカン酸塩、カプリル酸塩、アクリル酸塩、ギ酸塩、イソ酪酸塩、カブロン酸塩、ヘプタン酸塩、プロピオール酸塩、シュウ酸塩、マロン酸塩、コハク酸塩、スベリン酸塩、セバシン酸塩、フマル酸塩、マレイン酸塩、ブチン - 1, 4 - ジオエート、ヘキシシン - 1, 6 - ジオエート、安息香酸塩、クロロ安息香酸塩、メチル安息香酸塩、ジニトロ安息香酸塩、ヒドロキシ安息香酸塩、メトキシ安息香酸塩、フタル酸塩、スルホン酸塩、キシレンスルホン酸塩、フェニル酢酸塩、フェニルプロピオン酸塩、フェニル酪酸塩、クエン酸塩、乳酸塩、 α - ヒドロキシ酪酸塩、グリコール酸塩、酒石酸塩、メタンスルホン酸塩、プロパンスルホン酸塩、ナフタレン - 1 - スルホン酸塩、ナフタレン 2 - スルホン酸塩、マンデル酸塩および同様物がある。

10

【0044】

用語「塩基付加塩」は、式 I 又式 I I の化合物を無機または有機塩基と反応させることにより製造される、式 I または式 I I の化合物の塩を指す。製薬的な塩基付加塩の例としては、例えば Berge, S. M., Bighley, L. D., および Monkhouse, D. C., J. Pharm. Sci., 66: 1, 1977 を参照されたい。本発明は式 I または式 I I の化合物の製薬的な塩基付加塩も想定している。当業者は、式 I または式 I I の化合物のいくつかは本来酸性であり得るため、多数の無機および有機塩基のいずれとも反応して製薬的な塩基付加塩を形成することを理解するであろう。製薬的な塩基付加塩の例には、式 I または式 I I の化合物のアモニウム塩、リチウム塩、カリウム塩、ナトリウム塩、カルシウム塩、マグネシウム塩、メチルアミノ塩、ジエチルアミノ塩、エチレンジアミノ塩、シクロヘキシルアミノ塩、およびエタノールアミノ塩、および同様物がある。

20

【0045】

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

30

【0046】

式 I または式 I I の化合物は、当業者により様々な手順に従って製造され得、そのいくつかは以下に示す手順およびスキームにて説明する。式 I または式 I I の化合物の製造に必要なステップの特定の順序は、合成する特定の化合物、出発化合物、および置換された部分の相対的な障害性に依存する。試薬または出発物質は当業者により容易に入手可能であり、商業的に入手が不可能なものについては、当該技術分野で通常使用されている標準的な手順を、以下に示す手順およびスキームと共に従って、当業者により容易に合成される。

40

【0047】

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

【0048】

本明細書の製造および実施例で使用されている用語および略語は、別を示さない限り、それらの通常の意味を有する。例えば、本願に使用されているように、以下の用語はここに示す意味を有する。「eq」は等量を指し、「N」は規定のまたは規定度を指し、「M

50

「 μ 」はモルまたはモル濃度を指し、「g」はグラム（1または複数）を指し、「mg」はミリグラムを指し、「L」はリットルを指し、「mL」はミリリットルを指し、「 μ L」はマイクロリットルを指し、「mol」はモルを指し、「mmol」はミリモルを指し、「psi」は1平方インチ当たりのポンドを指し、「min」は分を指し、「h」または「hr」は時間を指し、「 $^{\circ}$ C」は摂氏温度を指し、「TLC」は薄層クロマトグラフィを指し、「HPLC」は、高速液体クロマトグラフィを指し、「Rf」は保持因子を指し、「Rt」は保持時間を指し、「 δ 」はテトラメチルシランから低磁場側での百万分の一を指し、「MS」は質量分析法を指し、観測質量（Observed Mass）は別に示さない限り（M + 1）を示す。「MS（FD）」は電解脱離質量分析法を指し、「MS（IS）」はイオンスプレー質量分析法を指し、「MS（FIA）」はフローインジェクション分析質量分析法を指し、「MS（FAB）」は、高速原子衝撃質量分析法を指し、「MS（EI）」は、電子衝撃質量分析法を指し、「MS（ES）」は電子スプレー質量分析法を指し、「UV」は紫外分光法を指し、「 1 H NMR」は、プロトン核磁気共鳴分光法を指す。更に、「IR」は赤外分光法を指し、IRスペクトルについて列挙した吸収極大は、関心の吸収極大のみであり、観測された全吸収極大ではない。「RT」は室温を指す。

10

【実施例】

【0049】

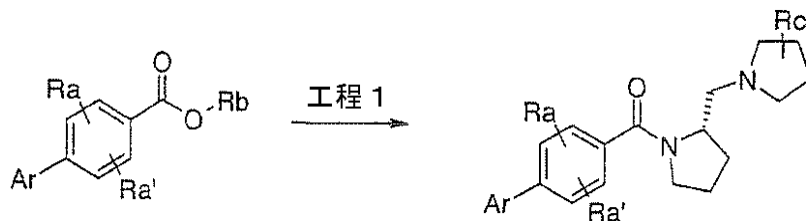
製造および実施例

一般的調製

スキーム A

20

【化8】



【0050】

スキーム A において、 R_a および $R_{a'}$ は各々独立して F、Cl、 CF_3 アルキルであるがこれらに限定されるものではなく、二置換化合物を含んでもよい。 R_b は H、または対応する塩であり、 R_c はアルキル、アミノ、ヒドロキシであり得るがこれらに限定されるものではなく、Ar はフェニル、ピリジン、ピリミジン、ピラジン、ピリダジンに限定されない任意の一、二または三置換の 6 員環芳香族またはヘテロ芳香族環である。スキーム 1、ステップ 1 において、ピアリールカルボン酸または酸のリチウム、ナトリウムまたはカリウム塩（ここで R_b は H、Li、Na または K であり得る）を文献にて周知の多数の異なる方法を用いて、対応するアミドに転換する。これらの方法の数個は、Klausner & Bodansky、Synthesis、1972、9、453 - 463 によるペプチド合成のカップリング試薬に関する概説中に見出すことができる。

30

40

【0051】

例えば、4'-トリフルオロメチル-ビフェニル-4-カルボン酸（ここで Ar = 4'-トリフルオロメチルフェニル）、または対応するリチウム若しくはナトリウム塩を、適切な有機溶媒、例えばジクロロメタン、DMF またはそれらの混合物中に懸濁させる。適切なアミドカップリング試薬、即ち EDC、DCC、TBTU 等を室温に加え、続いて HOBt、HATU 等を加える。ジイソプロピルエチルアミンおよび適切なアミン、この場合（S）(+)-1-(2-ピロリジニルメチル)ピロリジン混合物を加える。この混合物を室温で 8 ~ 48 時間撹拌する。水を加えて反応をクエンチする。得られた混合物を、周知の技術によって抽出、濃縮および精製し得る。

【0052】

50

代替的に、塩化チオニルまたは塩化オキザリルおよび数滴のDMFを用いて、対応する酸またはその塩から対応する酸塩化物を形成することができ、これを適切なアミンで処理して所望のアミドを与える。

【0053】

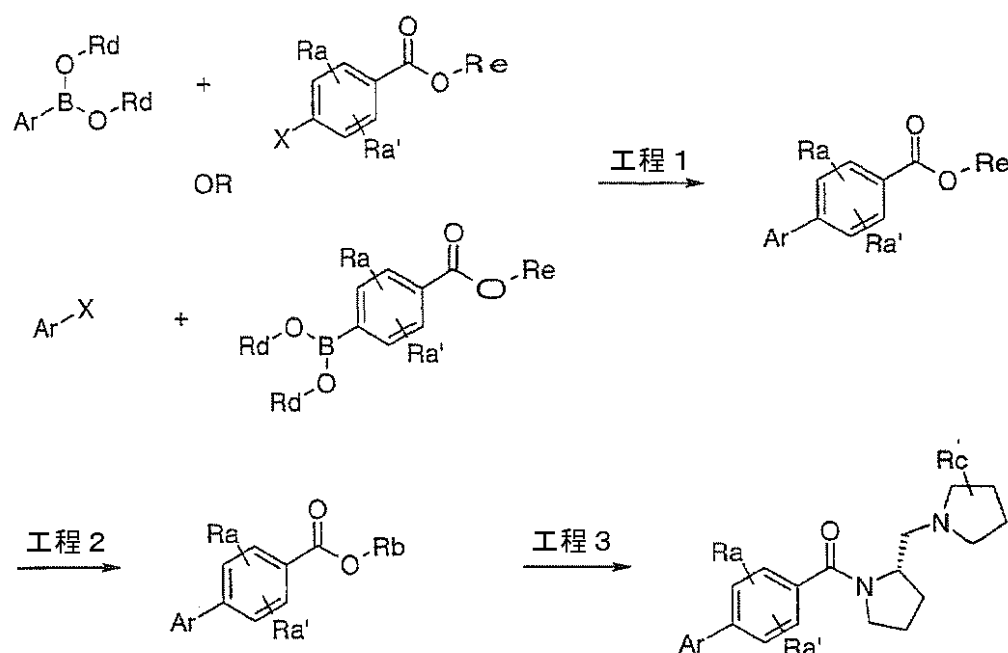
例えば、4'-シクロプロパンカルボニル-ビフェニル-4-カルボン酸（ここでAr = 4-シクロプロピルフェニル）を10mlの塩化チオニルに溶解し、還流下で1~12時間攪拌し、過剰の塩化チオニルを真空下で除去する。残留物を適切な溶媒、この場合CH₂Cl₂に溶解して酸塩化物溶液を形成し、適切なアミン、この場合(S)(+)-1-(2-ピロリジニルメチル)ピロリジン、およびプロトンスカベンジャー、即ちトリエチルアミンのCH₂Cl₂溶液に加える。混合物を室温で30分間~12時間攪拌する。得られた混合物を、周知の方法により濃縮、抽出、および精製し得る。

10

【0054】

スキームB

【化9】



20

30

【0055】

スキームBにおいて、R_a、R_{a'}、R_b、R_cおよびArは以前に定義された通りである。R_dはH、アルキルまたはシクロアルキルであってもよく、R_eはHまたは対応するMe、Et、Bzエステルであり得るが、これらに限定されるものではない。スキームB（ステップ1）において、アリールボロン酸またはエステル（R_d=ピナコール）と混合された（ここでR_d=H）、ハロゲンXで置換された（XはCl、Br、またはIであり得る）安息香酸エステルまたは酸（R_e=Me、Et、H）を、対応するピアリールに転換する。代替的に、スキームB（ステップ1）にて、塩化、臭化またはヨウ化アリールを安息香酸またはエステル置換ボロン酸エステル（R_d=ピナコール）またはボロン酸（R_d=H）と混合して、対応するピアリールを与えてもよい。これらピアリールの双方の経路は、以下の概説のセクションIV-14に説明されているようなパラジウム触媒による多様なスズキ反応法により実施し得る（Hassan、Jwanro、Sevignon、Marc、Gozzi、Christel、Schulz、Emmanuelle、Lemaire、Marc、Aryl-Aryl Bond Formation One Century after the Discovery of the Ullmann Reaction, Chemical Reviews (Washington, D.C.) (2002), 102(5), 1359-1469)。例えば、1-(6-クロロ-ピリジン-3-イル)-エタノンおよび4-メトキシカルボニルフェニルボ

40

50

ロン酸を、適切な有機溶媒、例えばジオキサン、アセトニトリル、DME、THF、EtOH、またはそれらの混合物に溶解する。適切なパラジウム触媒、例えばテトラキス-(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)、二塩化パラジウム(II)(dppf)のジクロロメタン複合体、ジクロロパラジウムジ-トリフェニルホスフィン等を加え、次に適切な塩基、例えば炭酸ナトリウムまたは炭酸カリウム水溶液、フッ化セシウムまたはフッ化カリウム無水物、炭酸カリウムまたは炭酸セシウム無水物等を加える。反応物を70~100の温度範囲で4~24時間加熱する。この反応物を当業者周知の方法により濃縮精製する。

【0056】

代替的に、ビアリアル形成(ステップ1)は、マイクロ波補助スズキカップリングにより実行することもできる。例えば、ピリジン3-ボロン酸および4-プロモ安息香酸を適切な有機溶媒、例えばジオキサン、アセトニトリル、DME、THF、EtOH、またはそれらの混合物中に溶解する。適切なパラジウム触媒、例えばテトラキス-(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)、二塩化パラジウム(II)(dppf)のジクロロメタン複合体、ジクロロパラジウムジ-トリフェニルホスフィン等を加え、次に適切な塩基、例えば炭酸ナトリウムまたは炭酸カリウム水溶液、フッ化セシウムまたはフッ化カリウム無水物、炭酸カリウムまたは炭酸セシウム無水物等を加える。CEMまたはMARSマイクロ波反応器内で10~40分間、90~120、75Wにて、および温度範囲を維持するための冷却制御下で反応を進行させる。反応物を当業者周知の方法により濃縮精製する。

【0057】

スキームB、ステップ2において、得られたエステル($R_e = Me, Et, Bz$ 等)を標準的条件により鹸化して、対応するビアリアルカルボン酸、または酸のリチウム、ナトリウム若しくはカリウム塩(R_b はH、Li、NaまたはKであり得る)を得てもよい。例えば、4-ピリジン-3-イル-安息香酸メチルエステルを適切な溶媒、例えばMeOHまたはジオキサンに溶解し、1M NaOHを加える。反応混合物を室温で一夜攪拌するか、または50で30分間~18時間加熱し得る。溶媒を真空下で除去し、当業者周知の方法に従って酸または塩を単離する。

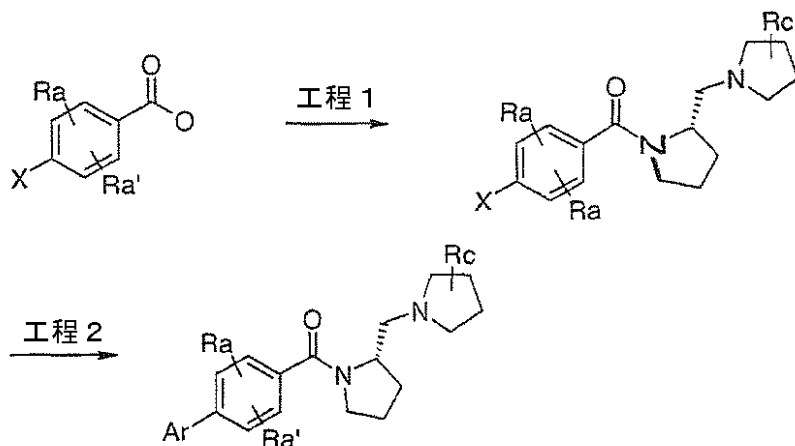
【0058】

スキームB(ステップ3)において、カルボン酸または対応するリチウム、ナトリウム若しくはカリウム塩($R_b = H, Li, Na, K$)を、スキームA(ステップ1)に記載した方法により、ピロリジニルメチルピロリジンアミドに転換する。

【0059】

スキームC

【化10】



【0060】

スキームCにおいて、 R_a 、 $R_{a'}$ 、 R_c 、 Ar およびXは、以前に定義した通りである。スキームC(ステップ1)において、スキームA(ステップ1)に記載した方法により

、カルボン酸をピロリジニルメチルピロリジンアミドに転換する。

【 0 0 6 1 】

例えば、適切な溶媒、例えばテトラヒドロフラン中の 4 - ブロモ安息香酸 - 2、5 - ジオキソ - ピロリジン - 1 - イルエステル (3 . 5 g、11 . 7 mmol)、[4 - ブロモ安息香酸および N - ヒドロキシスクシンアミドから標準的条件により製造することができる (C . Mitsos、Chem Pharm Bull 48 (2)、211 - 214 (2000)] に、適切なアミン、この場合 (S) - (+) - 1 - (2 - ピロリジニルメチル) ピロリジンを加え、反応混合物を 1 ~ 12 時間加熱還流する。反応物を当業者周知の方法により濃縮精製する。

【 0 0 6 2 】

スキーム C (ステップ 2) において、これらのピアリールは、スキーム B に記載したように、パラジウム触媒による多様なスズキ反応法で獲得され得る。例えば、(4 - ブロモ - フェニル) - (2 - (S) - ピロリジン - 1 - イルメチル - ピロリジニル) メタノンおよび 4 - メチルスルホニルフェニルボロン酸を適切な有機溶媒、例えばジオキサン、アセトニトリル、DME、THF、EtOH、またはそれらの混合物中に溶解する。適切なパラジウム触媒、例えばテトラキス - (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0)、二塩化パラジウム (II) (dppf) のジクロロメタン複合体、ジクロロパラジウムジ - トリフェニルホスフィン等を加えた後、適切な塩基、例えば炭酸ナトリウムまたは炭酸カリウム水溶液、フッ化セシウムまたはフッ化カリウム無水物、炭酸カリウムまたは炭酸セシウム無水物等を加える。反応物を 70 ~ 100 の温度範囲で 4 ~ 24 時間加熱する。この反応物を当業者周知の方法により濃縮精製する。

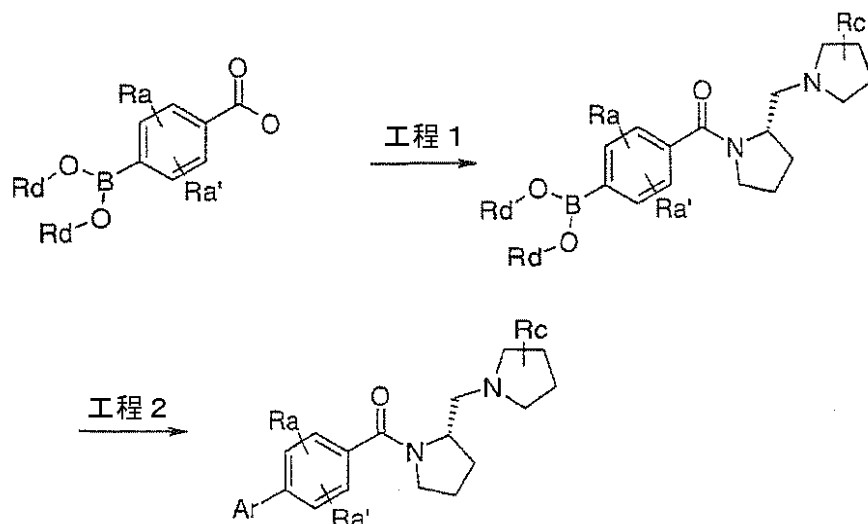
【 0 0 6 3 】

代替的に、ピアリール形成のスキーム C (ステップ 2) は、マイクロ波補助スズキカップリングを用いて実行してもよい。例えば、(4 - ブロモ - 2 - フルオロ - フェニル) - (2 - (S) - ピロリジン - 1 - イルメチル - ピロリジニル) メタノン (R₂ = F) および 4 - メタンスルホニルフェニルボロン酸をマイクロ波反応器の容器内に配置し、適切な有機溶媒、例えばジオキサン、アセトニトリル、DME、THF、EtOH、またはそれらの混合物中に溶解する。適切なパラジウム触媒、例えばテトラキス - (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0)、二塩化パラジウム (II) (dppf) のジクロロメタン複合体、ジクロロパラジウムジ - トリフェニルホスフィン等を加えた後、適切な塩基、例えば炭酸ナトリウムまたは炭酸カリウム水溶液、フッ化セシウムまたはフッ化カリウム無水物、炭酸カリウムまたは炭酸セシウム無水物等を加える。CEMまたはMARSマイクロ波反応器内で 10 ~ 40 分間、90 ~ 110、75 W で、および温度範囲を維持するための冷却制御下で、反応を進行させる。反応物を当業者周知の方法により濃縮精製する。

【 0 0 6 4 】

スキーム D

【化 1 1】



10

【0065】

スキームDにおいて、 R_a 、 $R_{a'}$ 、 R_c および R_d 並びに A_r は、以前に定義した通りである。スキームD（ステップ1）において、商業的に入手可能な（aldrich）4-（4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル）-安息香酸のピロリジニルメチルピロリジンアミドを、Kaminski（Tetrahedron Lett., 26, 2901-2904, 1985）法により製造し得る。例えば、4-（4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル）-安息香酸を、適切な溶媒、例えば CH_2Cl_2 、アセトニトリル、THF、またはそれらの混合物中に溶解する。適切な塩基、例えば *n*-メチルモルホリン、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン等を0～周囲温度で加えた後、2-クロロ-4,6-ジメトキシ-1,3,5-トリアゼンを加え、20～45分間攪拌する。次いで反応混合物に（S）（+）-1-（2-ピロリジニルメチル）ピロリジンを加え、反応物を周囲温度で2～6時間攪拌する。この反応混合物を重炭酸ナトリウム水溶液で洗浄し、当業者周知の方法に従って精製する。

20

30

【0066】

スキームD（ステップ2）において、スキームD（ステップ1）で形成したボロン酸エステルを、スキームBおよびスキームCに記載したスズキカップリング法を用いてピアリールに転換し得る。例えば、（2-ピロリジン-1-イルメチル-ピロリジン-1-イル）-[4-（4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル）-フェニル]-メタノンおよび5-ヨード-ピリジン-2-イルアミンを適切な有機溶媒、例えばジオキサン、アセトニトリル、DME、THF、EtOH、またはそれらの混合物中に溶解する。適切なパラジウム触媒、例えばテトラキス-（トリフェニルホスフィン）パラジウム（0）、二塩化パラジウム（II）（dppf）のジクロロメタン複合体、ジクロロパラジウムジ-トリフェニルホスフィン等を加えた後、適切な塩基、例えば炭酸ナトリウムまたは炭酸カリウム水溶液、フッ化セシウムまたはフッ化カリウム無水物、炭酸カリウムまたは炭酸セシウム無水物等を加える。CEMまたはMARSマイクロ波反応器内で10～40分間、90～120℃、75Wで、および温度範囲を維持するための冷却制御下で、反応を進行させる。反応物を当業者周知の方法に従って濃縮精製する。

40

【0067】

スキームE

【化 1 2】



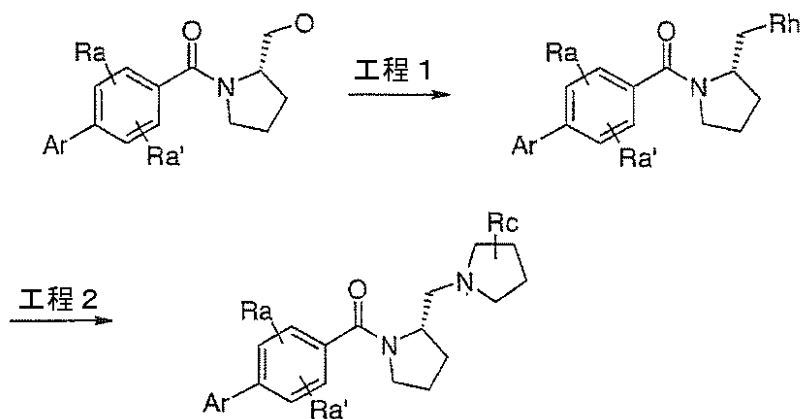
【 0 0 6 8 】

スキーム E において、 R_a 、 $R_{a'}$ 、 R_c は以前に定義した通りである。 R_f は、アルキル化、アシル化、酸化、還元、スルホニル化等により更に R_g に変更され得る任意の官能基である。スキーム E (ステップ 1) において (R_f = アミノ)、 R_f を周知のスルホニル化条件を使用して、スルホンアミドに転換し得る。例えば、[4 - (6 - アミノ - ピリジン - 3 - イル) - フェニル] - (2 - (S) - ピロリジン - 1 - イル) - メタノン、20 ~ 50 容積%のピリジンを組み合わせた適切な溶媒、例えば CH_2Cl_2 、アセトニトリル、またはそれらの混合物中に溶解する。反応混合物に適切なスルホニル化試薬、例えば塩化メタンスルホン、塩化エタンスルホン、または塩化フェニルスルホンを加え、周囲温度で 24 ~ 48 時間撹拌する。反応物を当業者周知の方法に従って濃縮精製する。

【 0 0 6 9 】

スキーム F

【化 1 3】



工程 2

【 0 0 7 0 】

スキーム F において、 R_a 、 $R_{a'}$ 、 R_c および Ar は、以前に定義した通りである。スキーム F、ステップ 1 において、文献に記載されている標準的な手順を用いて、アルコールを脱離基、即ちメシラート、トシラート、ヨウ化物 ($R_h = OMs$ 、 OTs 、 I) 等に転換し得る。例えば、(2 - (S) - ヒドロキシメチル - ピロリジン - 1 - イル) - (4' - トリフルオロメチル - ビフェニル - 4 - イル) - メタノン ($Ar = 4$ - トリフルオロフェニル) および適切な塩基、この場合トリエチルアミンの非プロトン性溶媒、例えばジクロロメタン中の混合物を 0 に冷却し、塩化メタンスルホンで処理する。混合物を室温で 2 ~ 8 時間撹拌する。反応物を当業者周知の方法により濃縮精製するか、またはそのままで次の反応に使用する。

【 0 0 7 1 】

ステップ 2 において、この活性化アルコールを適切な溶媒中で過剰のアミンで処理して、所望のアミンを与える。例えば、粗メタンスルホン酸 1 - (4' - トリフルオロメチル - ビフェニル - 4 - カルボニル) - ピロリジン - 2 - イルメチルエステル ($Ar = 4$ - トリフルオロフェニル) を、適切な溶媒、例えば THF 中に溶解し、2 ~ 10 等量のメチルピロリジン ($R_c = Me$) を加える。この混合物を室温で撹拌するか、または 70 で 8

～ 48 時間加熱する。反応物を当業者周知の方法により濃縮精製する。

【 0 0 7 2 】

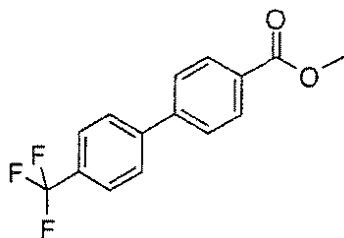
本発明の更なる実施態様は、式 I 若しくは式 I I、または X 1 ～ X 1 1 5 のヒスタミン H 3 受容体アンタゴニストまたはインバースアゴニストの製造に有用な、本願に記載される新規な中間体の製造の全てである。

【 0 0 7 3 】

中間体調製 1

4' - トリフルオロメチル - ビフェニル - 4 - カルボン酸メチルエステル

【 化 1 4 】



10

【 0 0 7 4 】

手順 A' : 4 - (トリフルオロメチル)フェニルボロン酸 (7.3 g、38.4 mmol)、4 - ブロモ安息香酸メチル (7.44 g、36.4 mmol)、トリフェニルホスフィン (1.21 g、4.6 mmol)、フッ化セシウム (11.7 g、76.8 mmol) および酢酸パラジウム (0.26 g、1.15 mmol) の脱気した DME およびメタノール中の懸濁液を、24 時間加熱還流した。懸濁液を室温に冷却し、濾過し、得られた濾液を真空下で濃縮して暗色固体を得た。この物質をアセトン中に取り上げ、シリカゲル上に吸着させ、2% 増加量の各々 500 mL の 2% ～ 20% 酢酸エチル/ヘキサンを用いて、フラッシュ濾過により精製した。生成物を含有する分画を一緒にして、表題の化合物を収率 92% で得た。NMR (CDCl₃) 8.10 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.99 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.92 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.83 (d, 8.4 Hz, 2H), 3.58 (s, 3H)。

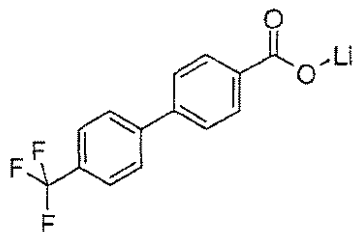
20

【 0 0 7 5 】

中間体調製 2

4' - トリフルオロメチル - ビフェニル - 4 - カルボン酸, リチウム塩

【 化 1 5 】



40

【 0 0 7 6 】

4' - トリフルオロメチル - ビフェニル - 4 - カルボン酸メチルエステル (8.9 g、31.8 mmol) をジオキサン (300 mL) に溶解し、水酸化リチウム一水和物 (1.46 g、34.9 mmol) を加え、次いで水 (75 mL) を加えた。反応物を超音波処理して水酸化リチウムを溶解し、反応混合物を室温で一夜攪拌した。溶媒を真空下で除去して表題の化合物 (8.8 g、100%) を得た。MS (ES-) 265.1

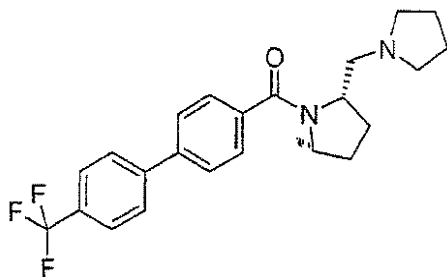
【 0 0 7 7 】

実施例 1

(2 - (S) - ピロリジン - 1 - イルメチル - ピロリジン - 1 - イル) - (4' - トリフルオロメチル - ビフェニル - 4 - イル) - メタノン

50

【化 16】



【0078】

10

手順B' : 4'-トリフルオロメチル-ビフェニル-4-カルボン酸 (2.7 g、10.1 mmol) をジクロロメタン (100 mL) および DMF (100 mL) 中に懸濁させた。EDC (2.33 g、12.2 mmol) および HOBt (1.64 g、12.2 mmol) を、室温でその順番にて加えた。この混合物に、DIEA (4.4 mL、25.3 mmol) および (S) (+)-1-(2-ピロリジニルメチル)ピロリジン (1.56 g、10.1 mmol) を加えた。混合物を室温で一夜攪拌した。混合物に水および酢酸エチルを加えた。水性層をジクロロメタン (2 ×)、次いで酢酸エチル (2 ×) で抽出した。一緒にした有機層をブライン (3 ×) で洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥し、蒸発させた。粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィ (傾斜: 100% CH₂Cl₂ ~ 10% MeOH / CH₂Cl₂ 中 2 M NH₃) で精製して生成物を得た。MS (ES +) 403.2

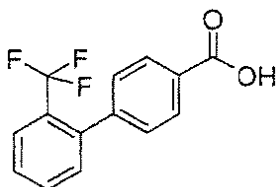
20

【0079】

中間体調製 3

2'-トリフルオロメチル-ビフェニル-4-カルボン酸

【化 17】



30

【0080】

手順C' : 2'-トリフルオロメチル-ビフェニル-4-カルバルデヒド (Array 4PNL-S04-0) (0.63 g、2.5 mmol) をギ酸 (3.5 mL) 中に懸濁させ、この溶液を氷浴内に配置した。過酸化水素を加え (0.875 mL、7.5 mmol)、反応容器を冷蔵庫内に配置して、1~2日間放置した。溶液から沈殿した黄色固体を濾過し、冷水で洗浄し、真空オーブン中で乾燥して表題の化合物 (0.45 g、69%) を得た。MS (ES -) 265.1

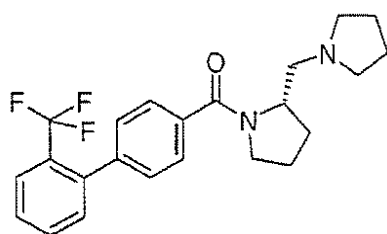
【0081】

実施例 2

40

(2-(S)-ピロリジン-1-イルメチル-ピロリジン-1-イル)-(2'-トリフルオロメチル-ビフェニル-4-イル)-メタノン

【化 18】



50

【 0 0 8 2 】

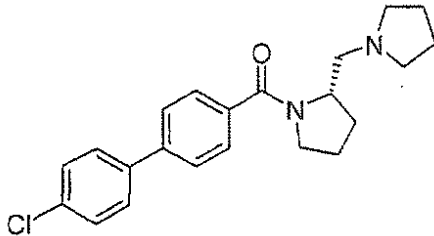
表題の化合物は、基本的に手順 B' に類似する方法で、2'-トリフルオロメチル-ピフェニル-4-カルボン酸から調製した。MS (ES+) 403.2

【 0 0 8 3 】

実施例 3

(4'-クロロ-ピフェニル-4-イル)-(2-(S)-ピロリジン-1-イルメチル-ピロリジン-1-イル)-メタノン

【 化 1 9 】



10

【 0 0 8 4 】

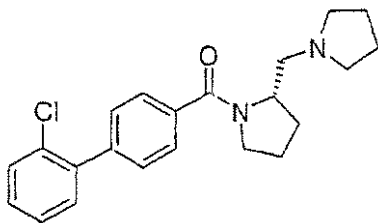
表題の化合物は、基本的に手順 C' および B' に類似する方法で、4'-クロロ-ピフェニル-4-カルバルデヒド (Array 4PNL-Q02-0) から調製した。MS (ES+) 369.2

【 0 0 8 5 】

実施例 4

(2'-クロロ-1,1'-biphenyl-4-yl)-(2-(S)-pyrrolidin-1-ylmethyl)pyrrolidine-1-ylmethanone

【 化 2 0 】



30

【 0 0 8 6 】

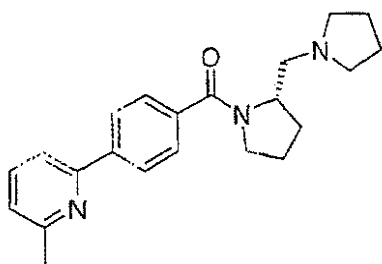
表題の化合物は、基本的に手順 C' および B' に類似する方法で、2'-クロロ-ピフェニル-4-カルバルデヒド (Array 4PNL-S02-0) から調製した。MS (ES+) 369.2

【 0 0 8 7 】

実施例 5

[4-(6-methylpyridin-2-yl)-phenyl]-(2-(S)-pyrrolidin-1-ylmethyl)pyrrolidine-1-ylmethanone

【 化 2 1 】



40

【 0 0 8 8 】

表題の化合物は、基本的に手順 B' に類似する方法で、4-(6-methyl-2-pyridyl)

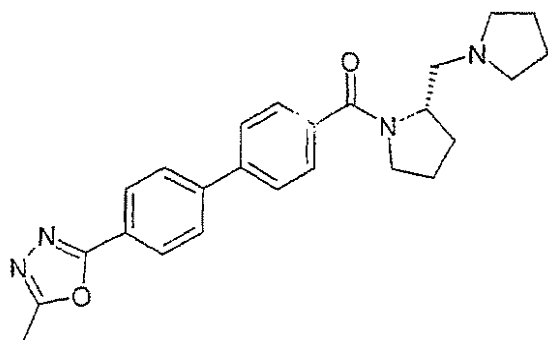
50

ニル) - 安息香酸 [CAS 582325-11-9] から調製した。MS (ES+) 350.2

【0089】

実施例 6

[4' - (5 - メチル - [1, 3, 4] オキサジアゾール - 2 - イル) - ビフェニル - 4 - イル] - (2 - ピロリジン - 1 - イルメチル - ピロリジン - 1 - イル) - メタノン
【化22】



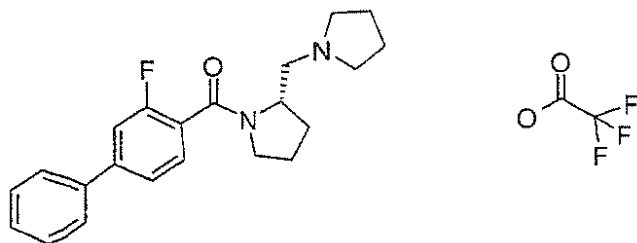
【0090】

手順 D' : マイクロ波反応器の容器に、2 - (4 - クロロ - フェニル) - 5 - メチル - [1, 3, 4] オキサジアゾール (1.0 mmol, CAS (22815-98-1)、(2 - (S) - ピロリジン - 1 - イルメチル - ピロリジン - 1 - イル) - [4 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - [1, 3, 2] ジオキサボロラン - 2 - イル) - フェニル] - メタノン (中間体調製 23 を参照) (2.5 mmol)、酢酸パラジウム (II) (0.025 mmol)、トリシクロヘキシルホスフィン (0.05 mmol)、炭酸カリウム (5.0 mmol) およびエタノール (0.10 M) を加えた。CEM マイクロ波反応器内で 90 にて 4 時間、80 W および冷却下で、反応を進行させた。その後、反応物を 1 N 塩酸で洗浄すると共にジクロロメタンで抽出した。有機物を硫酸ナトリウムで乾燥し、デカントし、真空下で濃縮した。表題の化合物を、メタノール中の 2 M アンモニアおよびジクロロメタンで溶出するラジアルクロマトグラフィにより精製した。MS (m/e) : 417.3 (M + 1)

【0091】

実施例 7

(3 - フルオロ - ビフェニル - 4 - イル) - (2 - (S) - ピロリジン - 1 - イルメチル - ピロリジン - 1 - イル) - メタノントリフルオロアセテート
【化23】



【0092】

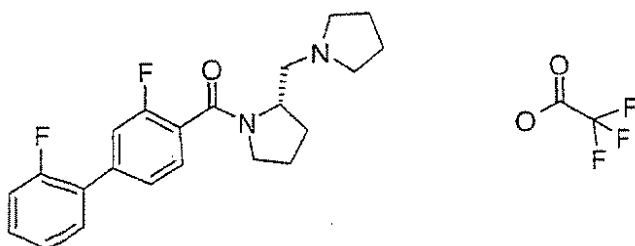
表題の化合物は、基本的に手順 B' に類似する方法で、3 - フルオロ - [1, 1' - ビフェニル] - 4 - カルボン酸 [CAS 505082-76-8] から調製し、逆相クロマトグラフィによって精製することで、トリフルオロアセテート塩を得た。MS (ES+) 353.4

【0093】

実施例 8

(3, 2' - ジフルオロ - ビフェニル - 4 - イル) - (2 - (S) - ピロリジン - 1 - イルメチル - ピロリジン - 1 - イル) - メタノントリフルオロアセテート

【化 2 4】



【0094】

表題の化合物は、基本的に手順 B' に類似する方法で、2', 3 - ジフルオロ - [1 , 1' - ビフェニル] - 4 - カルボン酸 [C A S 5 0 5 0 8 2 - 8 3 - 7] から調製し、逆相クロマトグラフィによって精製することで、トリフルオロアセテートを得た。MS (ES +) 3 7 1 . 4

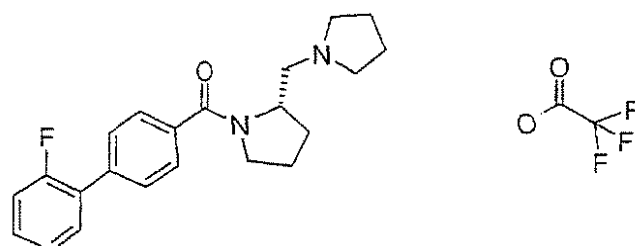
10

【0095】

実施例 9

(2' - フルオロ - ビフェニル - 4 - イル) - (2 - (S) - ピロリジン - 1 - イルメチル - ピロリジン - 1 - イル) - メタノントリフルオロアセテート

【化 2 5】



20

【0096】

表題の化合物は、基本的に手順 B' に類似する方法で、2' - ジフルオロ - [1 , 1' - ビフェニル] - 4 - カルボン酸 [C A S 3 6 5 - 1 2 - 8] から調製し、逆相クロマトグラフィによって精製することで、トリフルオロアセテート塩を得た。MS (ES +) 3 5 3 . 4

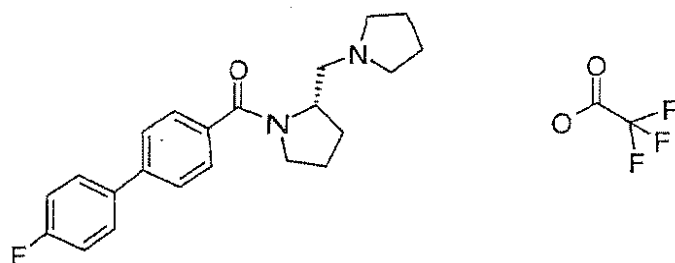
30

【0097】

実施例 1 0

(4' - フルオロ - ビフェニル - 4 - イル) - (2 - (S) - ピロリジン - 1 - イルメチル - ピロリジン - 1 - イル) - メタノントリフルオロアセテート

【化 2 6】



40

【0098】

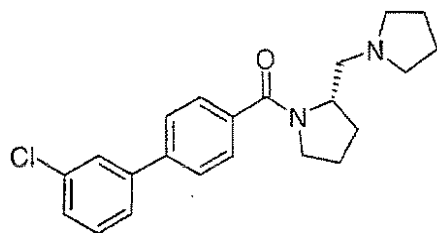
表題の化合物は、基本的に手順 B' に類似する方法で、4' - ジフルオロ - [1 , 1' - ビフェニル] - 4 - カルボン酸 [C A S 5 7 3 1 - 1 0 - 2] から調製し、逆相クロマトグラフィによって精製することで、トリフルオロアセテート塩を得た。MS (ES +) 3 5 3 . 2

【0099】

実施例 1 1

50

(2S-ピロリジン-1-イルメチル-ピロリジン-1-イル)-(3'-クロロ-ピフェニル-4-イル)-メタノン
【化27】



10

【0100】

手順E': 3'-クロロ-ビフェニル-4-カルボン酸(CAS 5728-43-8)(0.5g、2.15mmol)を、室温で攪拌しながらジメチルホルムアミド(8ml)に溶解した。TBTU(0.69g、2.15mmol)、トリエチルアミン(1ml)および(S)(+)-1-(2-ピロリジニルメチル)ピロリジン(0.33g、2.15mmol)を加え、この混合物を室温で一夜攪拌した。混合物に水および酢酸エチルを加えた。水性層を酢酸エチルで数回抽出した。一緒にした有機層をMgSO₄上で乾燥し、蒸発させた。粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィ(傾斜: 100%CH₂Cl₂~10%MeOH/CH₂Cl₂中2M NH₃)により精製して表題の化合物を得た。MS(FIA) 369/371(MH⁺)

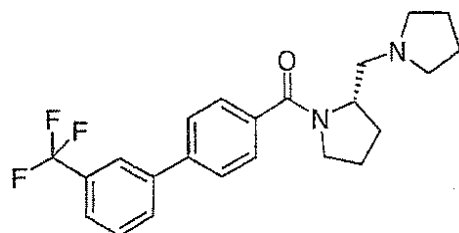
20

【0101】

実施例12

(2S-ピロリジン-1-イルメチル-ピロリジン-1-イル)-(3'-トリフルオロメチル-ビフェニル-4-イル)-メタノン

【化28】



30

【0102】

表題の化合物は、基本的に手順E'に類似する方法で、3'-トリフルオロメチル-ビフェニル-4-カルボン酸(CAS 195457-70-6)から調製した。MS(FIA) 403.1(MH⁺)

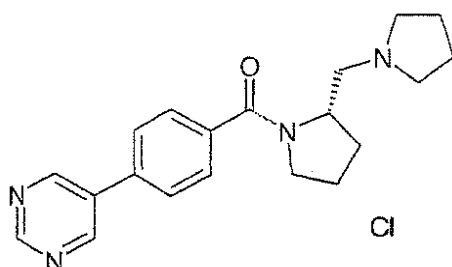
【0103】

実施例13

(4-ピリミジン-5-イル-フェニル)-(2S-ピロリジン-1-イルメチル-ピロリジン-1-イル)-メタノン

40

【化29】



【0104】

50

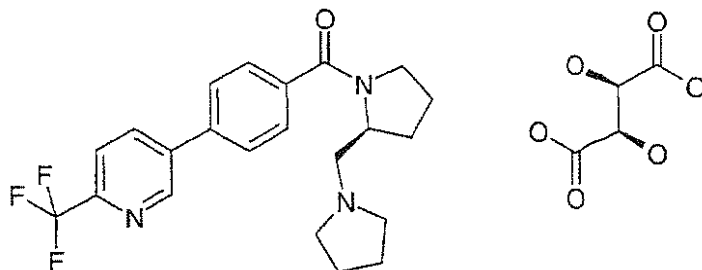
表題の化合物は、基本的に手順 E' に類似する方法で、4 - ピリジン - 5 - イル - 安息香酸 (CAS 216959-91-0) から調製した。MS (FIA) 337.4 (MH⁺)

【0105】

実施例 14

(2S - ピロリジン - 1 - イルメチル - ピロリジン - 1 - イル) - [4 - (6 - トリフルオロメチル - ピリジン - 3 - イル)] - メタノン

【化30】



10

【0106】

手順 F' : 5 - ブロモ - 2 - トリフルオロメチルピリジン (Eur J. Org Chem (2003), 1559) (.85 g, 3.7 mmol)、メトキシカルボニルフェニル - 4 - ボロン酸 (0.44 g, 2.4 mmol) および炭酸ナトリウム (1 g, 9.4 mmol) を、ジオキサン / 水 (9 : 1) (25 ml) 中に懸濁させた。混合物を窒素気流により 20 分間脱気し、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0.05 g, 0.04 mmol) を加え、混合物を窒素下で一晩加熱還流した。この混合物を減圧下で濃縮し、水と酢酸エチル間に分割した。水性層を酢酸エチルで数回抽出した。一緒にした有機層を MgSO₄ 上で乾燥し、蒸発させた。粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィ (傾斜 : シクロヘキサン中 10 % 酢酸エチル ~ 酢酸エチル中 10 % シクロヘキサン) で精製して 4 - (6 - トリフルオロメチル - ピリジン - 3 - イル) - 安息香酸メチルエステルを得た。MS (FIA) 282.0 (MH⁺)

20

【0107】

手順 G' : 4 - (6 - トリフルオロメチル - ピリジン - 3 - イル) - 安息香酸メチルエステル (0.57 g, 2 mmol) をテトラヒドロフラン / 水 (9 : 1) (25 ml) に溶解し、水酸化リチウム水和物 (0.9 g, 2.2 mmol) を加え、混合物を還流下で一晩加熱した。この混合物を減圧下で濃縮し、水と酢酸エチル間に分割した。水性層を酸性化し、得られた沈殿を濾過により収集して 4 - (6 - トリフルオロメチル - ピリジン - 3 - イル) - 安息香酸を得た。MS (FIA) 267 (MH⁻)

30

【0108】

(2S - ピロリジン - 1 - イルメチル - ピロリジン - 1 - イル) - [4 - (6 - トリフルオロメチル - ピリジン - 3 - イル)] - メタノンは、手順 E' と実質的に類似した方法を用いて、4 - (6 - トリフルオロメチル - ピリジン - 3 - イル) - 安息香酸から製造した。MS (FIA) 404.5 (MH⁺)。この生成物をメタノールに溶解し、L - 酒石酸 (1 等量) を加え、混合物を加熱して全固体を溶解した。溶媒を減圧下で除去して、得られた粘性固体を 2 - プロパノールから再結晶させた後、濾過して塩を収集した。

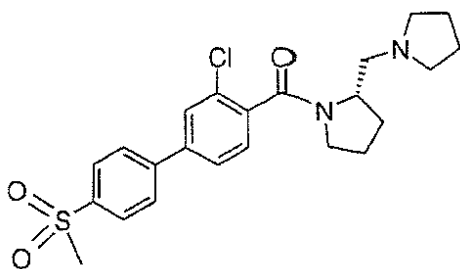
40

【0109】

実施例 15

(3 - クロロ - 4' - メタンスルホニル - ビフェニル - 4 - イル) - (2S - ピロリジン - 1 - イルメチル - ピロリジン - 1 - イル) - メタノン

【化 3 1】



【0 1 1 0】

10

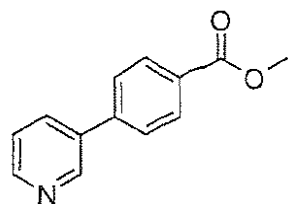
表題の化合物は、基本的に手順F'、G'、およびE'に類似する方法で、2-クロロ-4-ブロモ安息香酸メチルエステル(CAS 185312-82-7)および4-メタンシルホニルベンゼンボロン酸(CAS 149104-88-1)から調製した。MS(FIA) 447/449(MH⁺)

【0 1 1 1】

中間体調製 4

4-ピリジン-3-イル-安息香酸メチルエステル

【化 3 2】



20

【0 1 1 2】

手順H' : 750 mgのピリジン-3-ボロン酸(6.14 mmol)、1.34 gの4-ブロモ安息香酸メチル(6.22 mmol)を25 mlのDME:水:EtOH=7:3:2と共に反応容器内に入れた。6.25 mlの2M Na₂CO₃水溶液を混合物に加え、250 mgのテトラキス(トリフェニルホスフィン)を加えた。容器を密封し、マイクロ波装置(MARS)内にて110℃で40分間加熱した。冷却後、水およびCH₂Cl₂を加えた。CH₂Cl₂層を分離して、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、蒸発させた。粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィ(ヘキサン:AcOEt=3:1)にかけて4-ピリジン-3-イル-安息香酸メチルエステルを得た。収率50%。マスペクトル(m/e): 214(M+1); ¹H-NMR(CDCl₃): 8.92(m, 1H), 8.68(m, 1H), 8.18(d, 2H, J=7.6 Hz), 7.95(m, 1H), 7.69(d, 2H, J=7.6 Hz), 7.43(m, 1H), 3.99(s, 3H)。

30

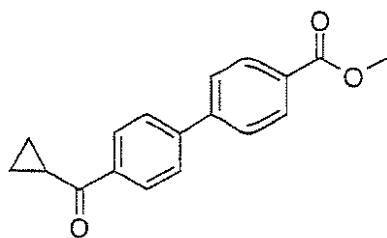
【0 1 1 3】

中間体調製 5

4'-シクロプロパンカルボニル-ビフェニル-4-カルボン酸メチルエステル

40

【化 3 3】



【0 1 1 4】

手順I' : 1.8 gの(4-ブロモフェニル)シクロプロピルメタン(8.0 mmol)

50

)、1.80 gの(4-メトキシカルボニルフェニル)ボロン酸(10.0 mmol)を、8.0 mlの2 M K_2CO_3 水溶液および90 mlのトルエン: EtOH = 20:1と共にフラスコ内に入れた。混合物を脱酸素し、室温で N_2 下にて30分間撹拌した。280 mgのテトラキス(トリフェニルホスフィン)-パラジウムを加えた。反応混合物を還流下で一夜撹拌した。有機層を水層から分離し、水層を CH_2Cl_2 で抽出した。全有機層を一緒にして、 Na_2SO_4 上で乾燥し、蒸発させた。粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィ(ヘキサン: AcOEt = 8:1 3:1)にかけ、ヘキサン/AcOEt(849 mg, 38%)から4'-シクロプロパンカルボニル-ビフェニル-4-カルボン酸メチルエステルを再結晶させた。マススペクトル(m/e): 214 (M+1)

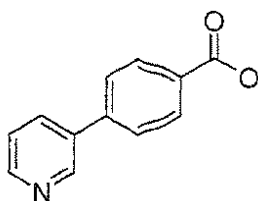
10

【0115】

中間体調製6

4-ピリジン-3-イル-安息香酸

【化34】



20

【0116】

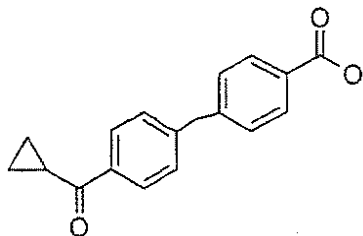
手順J': 648 mgの4-ピリジン-3-イル-安息香酸メチルエステル(3.04 mmol)を15 mlのMeOH中に溶解し、10 mlの1 N NaOHを加えた。反応混合物を50℃で30分間、および室温で一夜撹拌した。MeOHを真空下で除去し、残留物を1 N HClによりpH = 4.0に酸性化した。結晶を濾過し、水で洗浄して578 mgの4-ピリジン-3-イル-安息香酸(96%)を得た。 1H -NMR(DMSO): 13.1 (br, 1H), 8.98 (m, 1H), 8.64 (m, 1H), 8.17 (m, 1H), 8.07 (d, 2H, J = 8.0 Hz), 7.89 (d, 2H, J = 8.0 Hz), 7.57 (m, 1H).

【0117】

中間体調製7

4'-シクロプロパンカルボニル-ビフェニル-4-カルボン酸

【化35】



40

【0118】

4'-シクロプロパンカルボニル-ビフェニル-4-カルボン酸は、基本的に手順J'に類似する方法で、対応するメチルエステルから調製した。 1H -NMR(DMSO): 13.0 (br, 1H), 8.14 (d, 2H, J = 8.8 Hz), 8.04 (d, 2H, J = 8.8 Hz), 7.90 (d, 2H, J = 8.8 Hz), 7.89 (d, 2H, J = 8.8 Hz), 2.94 (m, 1H), 1.06 (m, 4H).

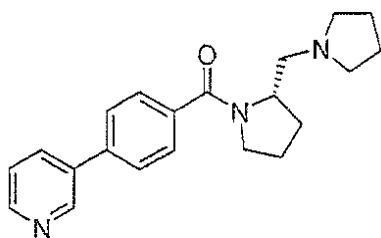
【0119】

実施例16

(4-ピリジン-2-イル-フェニル)-(2S-ピロリジン-1-イルメチル-ピロ

50

リジン - 1 - イル) - メタノン
【化 3 6】



【0120】

10

手順 K' : 377 mg の 4 - ピリジン - 3 - イル - 安息香酸 (1.89 mmol)、433 mg の EDCI (2.27 mmol)、306 mg の HOBt (2.27 mmol) を、20 ml の CH_2Cl_2 中 10% DMF に加えた。610 mg の DIEA (4.73 mmol) および 292 mg の (S)(+)-1-(2-ピロリジニルメチル)ピロリジン (1.89 mmol) をこの混合物に加えた。混合物を室温で一夜撹拌した。水および CH_2Cl_2 を混合物に加えた。分離した CH_2Cl_2 層を Na_2SO_4 上で乾燥し、蒸発させた。粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィ (CH_2Cl_2 : MeOH 中 2 M NH_3 = 20 : 1) にかけて生成物 (82%) を得た。更なる精製のために、生成物を Et₂O から再結晶させた (回収率 76%)。マスペクトル (m/e) : 336 (M+1); ¹H-NMR (CDCl_3) : 8.88 (m, 1H), 8.65 (m, 1H), 7.92 (m, 1H), 7.61 (m, 4H), 7.42 (m, 1H), 4.50 (m, 1H), 3.52 (m, 2H), 2.92 (m, 1H), 2.64 (m, 3H), 2.04 (m, 4H), 1.82 (m, 4H), 1.67 (m, 2H) .

20

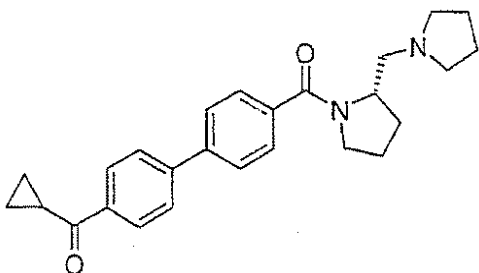
【0121】

実施例 17

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

【化 3 7】

30



【0122】

手順 L' : 317 mg の 4'-シクロプロパンカルボニル-ビフェニル-4-カルボン酸 (1.19 mmol) を 10 ml の塩化チオニルに加え、還流下で 1 時間撹拌し、過剰の塩化チオニルを真空下で除去した。残留物を 1 ml の CH_2Cl_2 に溶解して酸塩化物溶液を作成した。275 mg の (S)(+)-1-(2-ピロリジニルメチル)ピロリジン (1. mmol) および 182 mg のトリエチルアミンを 3 ml の CH_2Cl_2 中に溶解し、酸塩化物溶液を加えた。反応混合物を室温で 1 時間撹拌した。この反応混合物を濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィ (CH_2Cl_2 : MeOH 中 2 M NH_3 = 20 : 1) にかけて表題の化合物を得た。287 mg、収率 66%。マスペクトル (m/e) : 403 (M+1)

40

【0123】

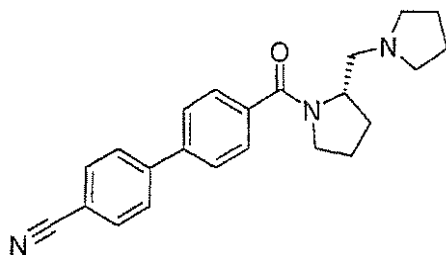
実施例 18

4'-(2S-ピロリジン-1-イルメチル-ピロリジン-1-カルボニル)-ビフェ

50

ニル - 4 - カルボニトリル

【化 3 8】



【0124】

10

手順M' : 223 mg の 4'-シアノ[1,1'-ビフェニル]-4-カルボン酸 (CAS 5728-46-1) (1.0 mmol) および 185 mg の (S)(+)-1-(2-ピロリジニルメチル)ピロリジン (1.2 mmol) および 909 mg の PS-カルボジイミド (1.2 mmol) を、8.9 ml の CH_2Cl_2 中 10% DMF と共に 10 ml バイアル内に配置した。テフロンキャップでバイアルに蓋をし、室温で一夜振とうした。反応混合物を濾過し濃縮して、シリカゲルカラムクロマトグラフィ (CH_2Cl_2 : MeOH 中 2 M NH_3 = 20 : 1) にかけて、表題の化合物を得た。65 mg。収率 18% ; マススペクトル (m/e) : 360 ($M+1$) .

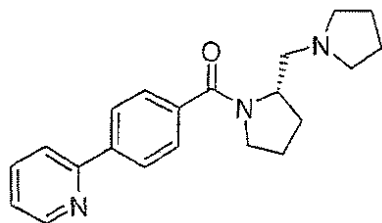
【0125】

20

実施例 19

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

【化 3 9】



30

【0126】

手順N' : 185 mg の (S)(+)-1-(2-ピロリジニルメチル)ピロリジン (1.2 mmol) を 2.0 ml の THF に溶解し、0.6 ml のトリメチルアルミニウム (トルエン中 2.0 M 溶液、1.2 mmol) を加えた。反応混合物を室温で 20 分間撹拌した。この混合物に 2.0 ml の THF 中の 213 mg の 4-ピリジン-2-イル-安息香酸メチルエステル (CAS 98061-21-3) (1.0 mmol) を加え、室温で 4 日間撹拌した。水および CH_2Cl_2 を加え、 CH_2Cl_2 層を分離し、 Na_2SO_4 上で乾燥し、蒸発させた。粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィ (CH_2Cl_2 : MeOH 中 2 M NH_3 = 20 : 1) にかけて、表題の化合物を得た。295 mg。収率 88% ; マススペクトル (m/e) : 336 ($M+1$)

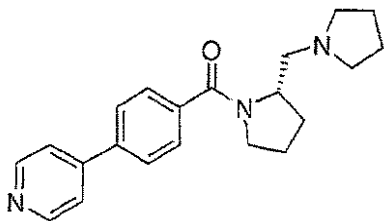
40

【0127】

実施例 20

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

【化 40】



【0128】

(4 - ピリジン - 4 - イル - フェニル) - (2S - ピロリジン - 1 - イルメチル - ピロリジン - 1 - イル) - メタノンは、基本的に手順H'、J'、およびK'に類似する方法で調製した。マススペクトル (m/e) : 336 ($M+1$)

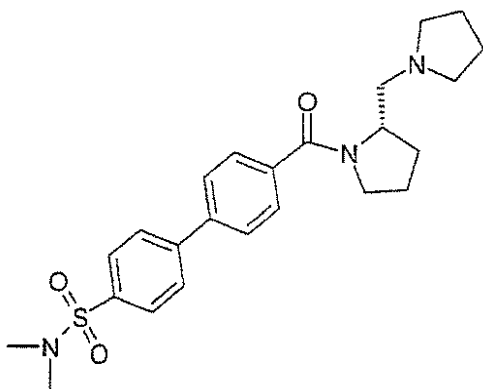
10

【0129】

実施例 21

4' - (2S - ピロリジン - 1 - イルメチル - ピロリジン - 1 - カルボニル) - ビフェニル - 4 - スルホン酸ジメチルアミド

【化 41】



20

【0130】

手順O' : N,N - ジメチル 4 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - [1, 3, 2] ジオキサボロラン - 2 - イル) - ベンゼンスルホンアミド (CAS 486422 - 04 - 2) (349 mg、1.12 mmol) および (4 - ブロモ - フェニル) - (2 - (S) - ピロリジン - 1 - イルメチル - ピロリジン - 1 - イル) - メタノン (337 mg、1.0 mmol) の 10 ~ 12 mL MeCN 溶液を脱気 (真空 / N_2 パージ 3 ×) した後、トリシクロヘキシルホスフィン (85 mg、0.3 mmol)、Pd(OAc)₂ (79 mg、0.35 mmol)、および CsF (529 mg、3.5 mmol) を加えた。反応混合物を出発物質である臭化物が消費される迄 (通常 3 ~ 6 時間)、 N_2 下にて還流下で撹拌した。反応混合物を冷却し、セライトで濾過し、濃縮した。粗残留物を SCX クロマトグラフィ (MeOH で洗浄、次いで 2 M NH_3 / MeOH で溶出) で精製して、一部精製された物質を得た。次にこの物質をシリカゲルカラムクロマトグラフィ (傾斜 : 100% CH_2Cl_2 ~ 10% MeOH / CH_2Cl_2 中 2 M NH_3) で精製して表題の化合物 (100 mg、収率 23%) を得た。MS (ES+) 442.2 ($M+H$)⁺

30

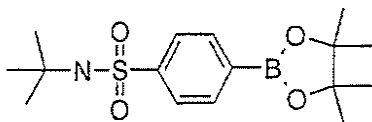
40

【0131】

中間体調製 8

N - tert - ブチル - 4 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - [1, 3, 2] ジオキサボロラン - 2 - イル) - ベンゼンスルホンアミド

【化 4 2】



【0132】

手順P' : 4 - ブロモ - N - tert - ブチル - ベンゼンスルホンアミド (CAS 93 281 - 65 - 3) (2000mg、6.84mmol)、ビス(ピナコラート)ジボロン(2090mg、8.21mmol)、[1,1ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)のCH₂Cl₂複合体(1:1)(175mg、240mmol)、およびKOAc(2020mg、20.5mmol)の25mL DMSO中の混合物を、N₂下にて90℃で7.5時間撹拌した。反応混合物を冷却し、H₂Oで希釈し、CH₂Cl₂で抽出した。CH₂Cl₂抽出物をH₂Oおよびブラインで洗浄し、乾燥し(Na₂SO₄)、蒸発させた。粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィ(傾斜:100%CH₂Cl₂~5%EtOAc/CH₂Cl₂)で精製して中間体N - tert - ブチル - 4 - (4,4,5,5 - テトラメチル - [1,3,2]ジオキサボロラン - 2 - イル) - ベンゼンスルホンアミド(2000mg、収率86%)を得た。(MS(ES-)256(ボロン酸))。

10

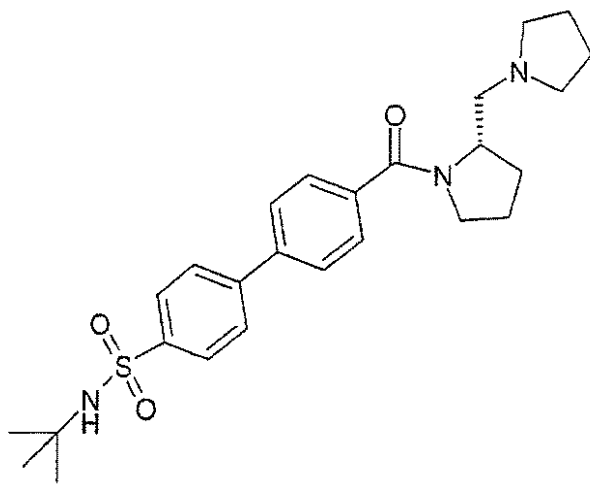
【0133】

実施例22

4' - (2S - ピロリジン - 1 - イルメチル - ピロリジン - 1 - カルボニル) - ビフェニル - 4 - スルホン酸 tert - ブチルアミド

20

【化 4 3】



30

【0134】

表題の化合物を、手順O'と実質的に類似した方法により、N - tert - ブチル - 4 - (4,4,5,5 - テトラメチル - [1,3,2]ジオキサボロラン - 2 - イル) - ベンゼンスルホンアミド(373mg、1.10mmol)および(4 - ブロモ - フェニル) - (2 - (S) - ピロリジン - 1 - イルメチル - ピロリジン - 1 - イル) - メタノン(337mg、1.0mmol)、トリシクロヘキシルホスフィン(85mg、0.3mmol)、Pd(OAc)₂(79mg、0.35mmol)、およびCsF(529mg、3.5mmol)を用いて製造して、表題の化合物(175mg、収率37%)を得た。MS(ES+)470.2(M+H)⁺

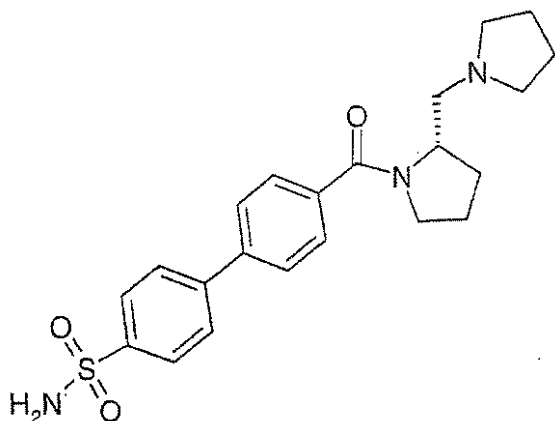
40

【0135】

実施例23

4' - (2S - ピロリジン - 1 - イルメチル - ピロリジン - 1 - カルボニル) - ビフェニル - 4 - スルホン酸アミド

【化 4 4】



10

【 0 1 3 6 】

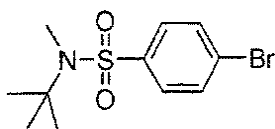
手順Q' : 4' - (2S - ピロリジン - 1 - イルメチル - ピロリジン - 1 - カルボニル) - ビフェニル - 4 - スルホン酸 tert - ブチルアミド (141 mg、0.30 mmol)、アニソール (0.33 mL、3 mmol)、およびトリフルオロ酢酸 (1 mL、13 mmol) の 1 mL CH_2Cl_2 溶液を、 N_2 下にて 50 ~ 60 °C で 5 ~ 6 時間撹拌した。反応混合物を冷却し、濃縮した。粗残留物を SCX クロマトグラフィ (MeOH で洗浄、次いで 2 M NH_3 / MeOH で溶出) で精製して、一部精製された物質を得た。次にこの物質をシリカゲルカラムクロマトグラフィ (傾斜 : 100 % CH_2Cl_2 ~ 10 % MeOH / CH_2Cl_2 中 2 M NH_3) で精製して表題の化合物 (94 mg、収率 76 %) を得た。MS (ES+) 414.2 (M+H)⁺

【 0 1 3 7 】

中間体調製 9

4 - ブロモ - N - t e r t - ブチル - N - メチル - ベンゼンスルホンアミド

【化 4 5】



30

【 0 1 3 8 】

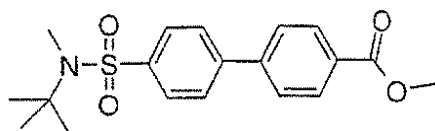
手順 R' : 4 - ブロモ - N - t e r t - ブチル - ベンゼンスルホンアミド (1 0 2 2 m g 、 3 . 5 m m o l) 、 ヨードメタン (0 . 4 4 m L 、 7 m m o l) 、 および K_2CO_3 (9 8 7 m g 、 7 m m o l) の 1 5 m L D M F 混合物を室温で一夜攪拌した。混合物に水および酢酸エチルを加えた。水性層を酢酸エチルで数回抽出した。一緒にした有機層を H_2O およびブラインで洗浄した後、 Na_2SO_4 上で乾燥し、蒸発させた。粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィ (傾斜 : 1 0 0 % CH_2Cl_2 ~ 2 0 % $EtOAc / CH_2Cl_2$) で精製して中間体 4 - ブロモ - N - t e r t - ブチル - N - メチル - ベンゼンスルホンアミド (1 0 4 0 m g 、 収率 9 7 %) を得た。MS (ES +) 2 5 1 . 9 (M - t B u) + , NMR ($CDCl_3$) .

【 0 1 3 9 】

中間体調製 10

4' - (tert - ブチル - メチル - スルファモイル) - ビフェニル - 4 - カルボン酸
メチルエステル

【化 4 6】



50

【 0 1 4 0 】

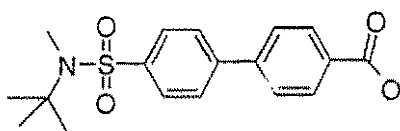
手順 S' : 4' - (tert - ブチル - メチル - スルファモイル) - ビフェニル - 4 - カルボン酸メチルエステルを、手順 O' と実質的に類似した方法により、4 - ブロモ - N - tert - ブチル - N - メチル - ベンゼンスルホンアミド (459 mg、1.5 mmol)、4 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - [1, 3, 2] ジオキサボロラン - 2 - イル) - 安息香酸メチルエステル (CAS 17136 - 80 - 0) (490 mg、1.87 mmol)、トリシクロヘキシルホスフィン (65 mg、0.23 mmol)、Pd (OAc)₂ (34 mg、0.15 mmol)、および CsF (906 mg、6 mmol) を用いて製造して、中間体 4' - (tert - ブチル - メチル - スルファモイル) - ビフェニル - 4 - カルボン酸メチルエステル (350 mg、収率 65%) を得た。MS (ES +) 384.1 (M + Na) +

10

【 0 1 4 1 】

中間体調製 11

4' - (tert - ブチル - メチル - スルファモイル) - ビフェニル - 4 - カルボン酸
【化 47】



【 0 1 4 2 】

20

手順 T' : 4' - (tert - ブチル - メチル - スルファモイル) - ビフェニル - 4 - カルボン酸メチルエステル (318 mg、0.88 mmol) および LiOH · H₂O (46 mg、1.1 mmol) の 15 mL ジオキサン / H₂O (2 : 1) 混合物を室温で一晩撹拌した。反応混合物を濃縮して EtOAc で希釈し、1 N HCl と共に振とうし、層を分離した。1 N HCl 層を EtOAc で抽出して、一緒にした有機層をブラインで洗浄した後、Na₂SO₄ 上で乾燥し、蒸発させて中間体 4' - (tert - ブチル - メチル - スルファモイル) - ビフェニル - 4 - カルボン酸 (270 mg、収率 88%) を得た。MS (ES -) 346.1 (M - H) -

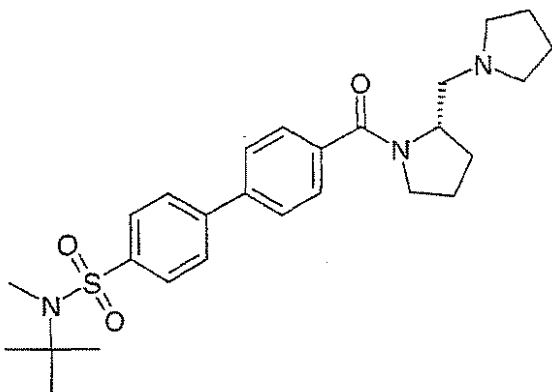
【 0 1 4 3 】

実施例 24

30

4' - (2S - ピロリジン - 1 - イルメチル - ピロリジン - 1 - カルボニル) - ビフェニル - 4 - スルホン酸 tert - ブチル - メチル - アミド

【化 48】



40

【 0 1 4 4 】

表題の化合物を、手順 B' と実質的に類似した方法により、10 mL の 10% DMF / ジクロロメタン中で 4' - (tert - ブチル - メチル - スルファモイル) - ビフェニル - 4 - カルボン酸 (243 mg、0.70 mmol)、EDC · HCl (201 mg、0.105 mmol)、HOBT (142 mg、1.05 mmol)、DIEA (0.31 mL、1.75 mmol) および (S) (+) - 1 - (2 - ピロリジニルメチル) ピロ

50

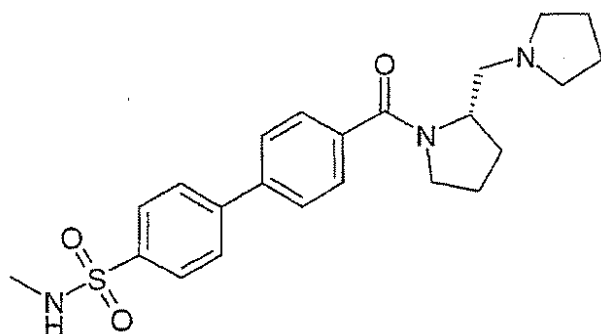
リジン (92 mg、0.60 mmol) を使用して製造し、表題の化合物 (220 mg、収率 76%) を得た。MS (ES+) 484.3 (M+H)⁺

【0145】

実施例 25

4' - (2S - ピロリジン - 1 - イルメチル - ピロリジン - 1 - カルボニル) - ビフェニル - 4 - スルホン酸メチルアミド

【化 49】



10

【0146】

表題の化合物を、手順 Q' と実質的に類似した方法により、3 mL のジクロロメタン中で 4' - (2 - (S) - ピロリジン - 1 - イルメチル - ピロリジン - 1 - カルボニル) - ビフェニル - 4 - スルホン酸 tert - ブチル - メチル - アミド (208 mg、0.43 mmol)、アニソール (0.5 mL、4.3 mmol)、およびトリフルオロ酢酸 (1.5 mL、20 mmol) を使用して製造し、表題の化合物 (130 mg、収率 70%) を得た。MS (ES+) 428.2 (M+H)⁺

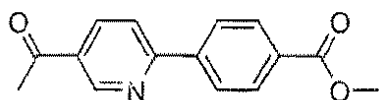
20

【0147】

中間体調製 12

4 - (5 - アセチル - ピリジン - 2 - イル) - 安息香酸メチルエステル

【化 50】



30

【0148】

手順 U' : 攪拌している 1 - (6 - クロロ - ピリジン - 3 - イル) - エタノン (1.0 mmol、CAS # 55676 - 22 - 7) および 4 - メトキシカルボニルフェニルボロン酸 (1.2 mmol) のジオキサン (0.15 M) 溶液に、テトラキス - (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0.044 mmol) および 2 M 炭酸ナトリウム (5.0 mmol) 水溶液を加えた。反応物を 90 ° で 3 時間加熱した。その後、熱を除去し、真空中で濃縮した。表題の化合物を、メタノールおよびジクロロメタンで溶出するラジアルクロマトグラフィにより精製した。MS (m/e) : 256.1 (M+1)

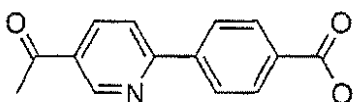
【0149】

40

中間体調製 13

4 - (5 - アセチル - ピリジン - 2 - イル) - 安息香酸ナトリウム塩

【化 51】



Na

【0150】

手順 V' : 攪拌している 4 - (5 - アセチル - ピリジン - 2 - イル) - 安息香酸メチルエステル (1.0 mmol) の 1 : 1 テトラヒドロフラン / エタノール (0.20 M) 溶

50

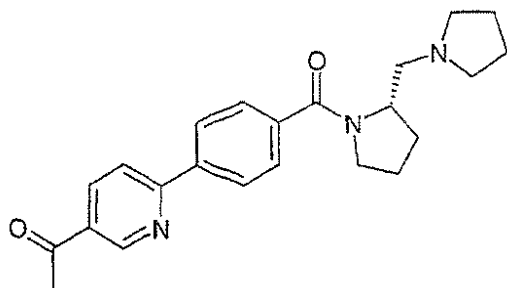
液に 2 N 水酸化ナトリウムを加え、3 時間加熱還流した。その後、反応物を真空下で濃縮した。固体をジクロロメタンで濯ぎ、デカントした。固体のまま残留した表題の化合物は、更なる精製を要さなかった。MS (m/e) : 242.1 (M+1)

【0151】

実施例 26

1 - { 6 - [4 - (2 - (S) - ピロリジン - 1 - イルメチル - ピロリジン - 1 - カルボニル) - フェニル] - ピリジン - 3 - イル } - エタノン

【化 5 2】



10

【0152】

手順 W' : 0 の氷浴内にて攪拌している 4 - (5 - アセチル - ピリジン - 2 - イル) - 安息香酸ナトリウム塩 (1.0 mmol) および n - メチルモルホリン (1.0 mmol) のジクロロメタン (0.10 M) 溶液に、2 - クロロ - 4, 6 - ジメトキシ 1, 3, 5 - トリアジン (1.0 mmol) を加えた。氷浴を除去し、45 分間攪拌した。その後、(S) - (+) - 1 - (2 - ピロリジニルメチル) ピロリジン (1.0 mmol) を加え、室温で 3 時間攪拌した。その後、反応物を飽和重炭酸ナトリウム水溶液で洗浄すると共に、10% イソプロパノール / ジクロロメタン (3 x) で抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、真空下で濃縮した。メタノール中 2 M アンモニアおよびジクロロメタンで溶解するクロマトグラフィにより表題の化合物を精製した。MS (m/e) : 378.3 (M+1)

20

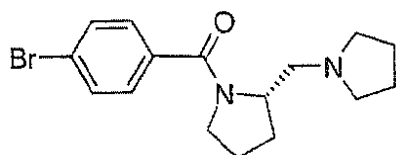
【0153】

中間体調製 14

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

30

【化 5 3】



【0154】

手順 X' : 攪拌している 4 - ブロモ安息香酸 - 2, 5 - ジオキソ - ピロリジン - 1 - イルエステル (3.5 g, 11.7 mmol) [4 - ブロモ安息香酸および N - ヒドロキシスクシンアミドから、C. Mitsos, Chem Pharm Bull 48 (2), 211-214 (2000) の方法で製造するか、または Ambinter, CAS # 80586-82-9 から購入] のテトラヒドロフラン (0.15 M) 溶液に、(S) - (+) - 1 - (2 - ピロリジニルメチル) ピロリジンを加え、4 時間加熱還流した。その後、熱を除去し、反応物を水で洗浄すると共に、10% イソプロパノール / ジクロロメタンで抽出した。有機物を硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、真空下で濃縮した。メタノール中 2 M アンモニアおよびジクロロメタンで溶解するシリカカラム上で精製して、(4 - ブロモ - フェニル) - (2 - (S) - ピロリジン - 1 - イルメチル - ピロリジニル) メタノン (収率 93%、純度 80%) を得た。MS (m/e) : 337.1 (M+1)

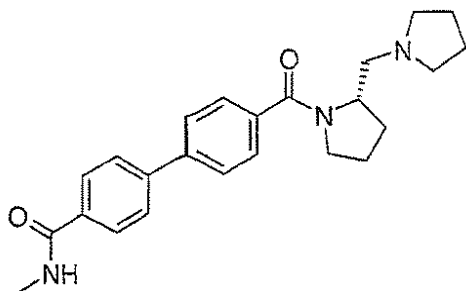
40

【0155】

50

中間体調製 15

4' - (2 - (S) - ピロリジン - イルメチル - ピロリジン - 1 - カルボニル) - ビフェニル - 4 - カルボン酸メチルアミド
【化 5 4】



10

【0156】

手順 Z' : 攪拌している 4 - ブロモフェニルメチルアミド (1.0 mmol、CAS # 27466 - 83 - 7)、ビス - (ピナコラート) ジボロン (1.1 mmol) および酢酸カリウム (3.0 mmol) のジメチルスルホキシド (0.10 M) 溶液に、ジクロロパラジウム (II) (dppf) のジクロロメタン複合体 (1:1) (0.08 mmol) を加えた。反応物を 100 で 1.5 時間加熱した。その後、反応物を室温に冷却し、(4 - ブロモ - フェニル) - (2 - (S) - ピロリジン - 1 - イルメチル - ピロリジニル) メタノン (製造 14 の生成物) (1.0 mmol)、2 M 炭酸ナトリウム (3.0 mmol) 水溶液および塩化パラジウム (II) (dppf) のジクロロメタン (1:1) 複合体 (0.08 mmol) を加えた。反応物を 100 で 18 時間加熱した。その後、熱を除去し、反応物を水で洗浄すると共に、10% イソプロパノール / ジクロロメタンで抽出した。有機物を硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、真空下で濃縮した。メタノール中 2 M アンモニアおよびジクロロメタンで溶解するラジアルクロマトグラフィで、表題の化合物を精製した。MS (m/e) : 392.3 (M + 1)

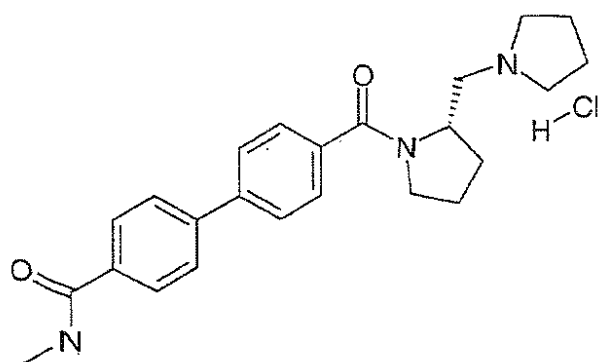
20

【0157】

実施例 27

4' - (2 - (S) - ピロリジン - イルメチル - ピロリジン - 1 - カルボニル) - ビフェニル - 4 - カルボン酸メチルアミドハイドロクロライド塩
【化 5 5】

30



40

【0158】

手順 AA : 4' - (2 - (S) - ピロリジニルメチル - ピロリジン - 1 - カルボニル) - ビフェニル - 4 - カルボン酸メチルアミドを少量のジクロロメタン中に溶解し、エーテル中 1 M 塩酸を溶液が濁るまで加えた。1:1 エーテル / ヘキサンを加え、真空下で濃縮して表題の化合物を得た。MS (m/e) : 392.3 (M + 1)

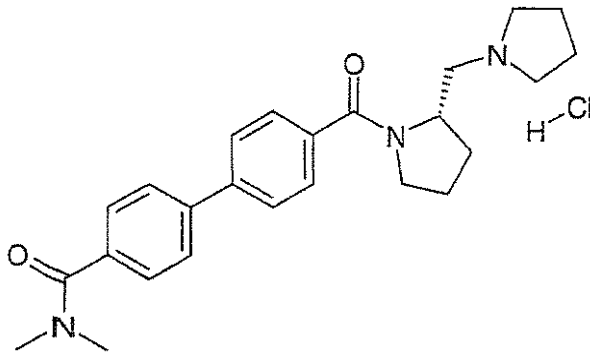
【0159】

実施例 28

4' (2 - (S) - ピロリジン - イルメチル - ピロリジン - 1 - カルボニル) - ビフェニル - 4 - カルボン酸ジメチルアミドハイドロクロライド塩

50

【化56】



10

【0160】

(4-ブロモ-フェニル)-(2-(S)-ピロリジン-1-イルメチル-ピロリジニル)メタノンおよび4-(N,N-ジメチルアミノカルボニル)フェニルボロン酸から出発して、手順U'およびAAと実質的に類似した手順を実施した。MS(m/e): 406.3(M+1)

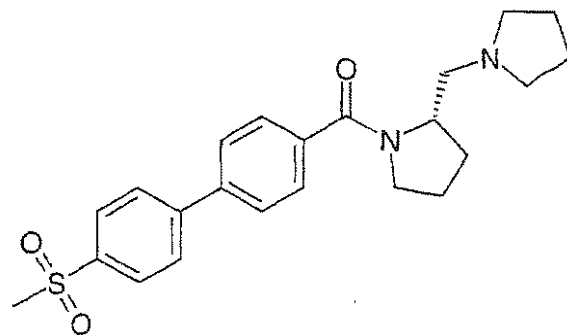
【0161】

実施例29

4'-(メタンスルホニル-ビフェニル-4-イル)-(2-(S)-ピロリジン-1-イルメチル-ピロリジン-1-イル)-メタノン

20

【化57】



30

【0162】

手順BB: 撹拌している(4-ブロモ-フェニル)-(2-(S)-ピロリジン-1-イルメチル-ピロリジニル)メタノン(1.0mmol)および4-メチルスルホニルフェニルボロン酸(1.5mmol)のアセトニトリル(0.20M)溶液に、ジクロロパラジウムジ-トリフェニルホスフィン(0.2mmol)およびフッ化セシウム(10.0mmol)を加えた。反応物を80℃で18時間加熱した。その後、熱を除去し、反応物を水で洗浄すると共に、ジクロロメタンで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、真空中で濃縮した。メタノール中2Mアンモニアおよびジクロロメタンで溶解するラジアルクロマトグラフィにより、表題の化合物を精製した。MS(m/e):

413.2(M+1)

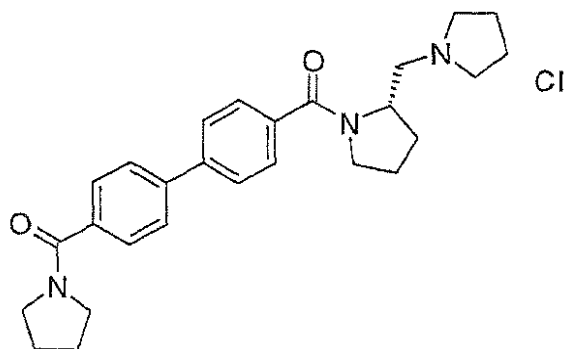
40

【0163】

実施例30

[4'-(ピロリジン-1-カルボニル)-ビフェニル-4-イル]-(2-(S)-ピロリジン-1-イルメチル-ピロリジン-1-イル)-メタノン

【化58】



10

【0164】

(4-ブromo-フェニル)-(2-(S)-ピロリジン-1-イルメチル-ピロリジニル)メタノンおよび4-メトキシカルボニルフェニルボロン酸から出発し、手順BB、V'、W'((S)-(+)-1-(2-ピロリジニルメチル)ピロリジンの代わりにピロリジンを使用)およびQと実質的に類似した手順を実施して、表題の化合物を製造した。

MS(m/e): 432.4(M+1)

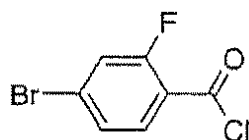
【0165】

中間体調製16

4-ブromo-2-フルオロ安息香酸クロライド

20

【化59】



【0166】

手順CC: 撹拌している4-ブromo-2-フルオロ安息香酸(1.0mmol)および塩化オキザリル(2.0mmol)のジクロロメタン(0.10M)溶液に、触媒としてジメチルホルムアミド2滴を加えた。室温で3時間撹拌した。その後、反応物を真空下で濃縮した。酸塩化物への完全な転換が想定された。

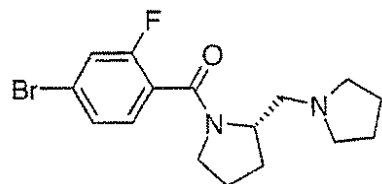
30

【0167】

中間体調製17

(4-ブromo-2-フルオロ-フェニル)-(2-ピロリジン-1-イルメチル-ピロリジン-イル)メタノン

【化60】



40

【0168】

手順DD: 撹拌している(S)-(+)-1-(2-ピロリジニルメチル)ピロリジン(1.0mmol)およびn-メチルモルホリン(1.0mmol)のジクロロメタン(0.10M)溶液に、ジクロロメタンで希釈した4-ブromo-2-フルオロ安息香酸クロライド(1.0mmol)をゆっくり加えた。反応物を室温で1時間撹拌した。その後、反応物を飽和重炭酸ナトリウム水溶液で洗浄すると共に、ジクロロメタンで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、真空下で濃縮して表題の化合物を得た。MS(m/e): 355.1/357.1(M+1)

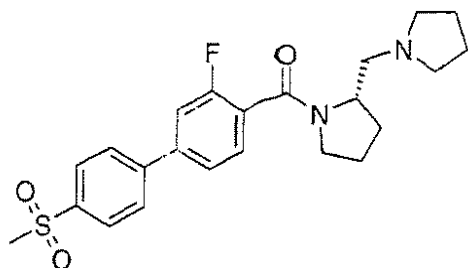
【0169】

50

実施例 3 1

(3-フルオロ-4'-メタンスルホニル-ビフェニル-4-イル)-(2-(S)-ピロリジン-1-イルメチル-ピロリジン-1-イル)-メタノン

【化 6 1】



10

【0170】

手順 E E : マイクロ波反応器の容器内に、(4-ブロモ-2-フルオロ-フェニル)-(2-(S)-ピロリジン-1-イルメチル-ピロリジニル)メタノン(1.0 mmol)、4-メタンスルホニルフェニルボロン酸(2.5 mmol)、ジクロロパラジウムジ-トリフェニルホスフィン(0.2 mmol)、フッ化セシウム(9.0 mmol)およびアセトニトリル(0.20 M)を加え、CEMマイクロ波反応器内で10分間、120

にて75 Wで、および冷却下で反応を進行させた。その後、反応物を水で洗浄すると共に、10%イソプロパノール/ジクロロメタンで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、真空下で濃縮した。メタノール中2 Mアンモニアおよびジクロロメタンで溶解するラジアルクロマトグラフィにより、表題の化合物を精製した。MS(m/e): 431.2(M+1)

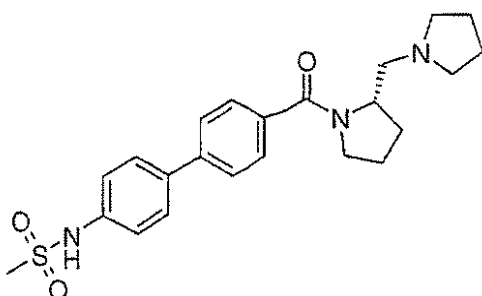
20

【0171】

実施例 3 2

N-[4'-(2-(S)-ピロリジン-1-イルメチル-ピロリジン-1-カルボニル)-ビフェニル-4-イル]-メタンスルホンアミド

【化 6 2】



30

【0172】

手順 F F : マイクロ波反応器の容器内に、(4-ブロモ-フェニル)-(2-(S)-ピロリジン-1-イルメチル-ピロリジニル)メタノン(1.0 mmol)、4-メチルスルホンアミドフェニルボロン酸(1.5 mmol)、テトラキス-(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0.044 mmol)、ジオキサン(0.10 M)および2 M炭酸ナトリウム(5.0 mmol)水溶液を配置し、CEMマイクロ波反応器内で30分間、90 にて20 Wで、および冷却下で反応を進行させた。その後、反応物を真空下で濃縮した。メタノール中2 Mアンモニアおよびジクロロメタンで溶解するラジアルクロマトグラフィにより、表題の化合物を精製した。MS(m/e): 428.2(M+1)

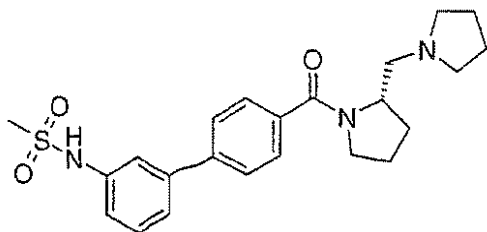
40

【0173】

実施例 3 3

N-[4'-(2-(S)-ピロリジン-1-イルメチル-ピロリジン-1-カルボニル)-ビフェニル-3-イル]-メタンスルホンアミド

【化 6 3】



【0174】

表題の化合物は、(4-プロモ-フェニル)-(2-(S)-ピロリジン-1-イルメチル-ピロリジン-イル)メタノンおよび3-メチルスルホンアミドフェニルボロン酸で開始し、基本的に手順FFに類似する方法で調製した。MS(m/e): 428.2(M+1)

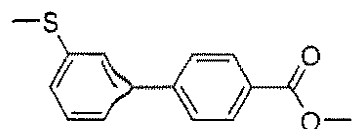
10

【0175】

中間体調製18

3'-メチルスルファニル-ビフェニル-4-カルボン酸メチルエステル

【化 6 4】



20

【0176】

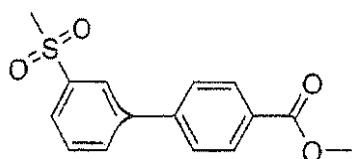
表題の化合物は、3-チオアニソールボロン酸およびメチル-4-ヨード安息香酸塩で開始し、基本的に手順U'に類似する方法で調製した。

【0177】

中間体調製19

3'-メタンスルホニル-ビフェニル-4-カルボン酸メチルエステル

【化 6 5】



30

【0178】

手順GG: 0 の氷浴内の撹拌している3'-メチルスルファニル-ビフェニル-4-カルボン酸メチルエステル(1.0mmol)のジクロロメタン(0.15M)溶液に、80%メタ-クロ濾過安息香酸(1.9mmol)を加えた。氷浴を除去して、30分間撹拌した。反応物を飽和重炭酸ナトリウム水溶液で洗浄すると共に、ジクロロメタンで抽出した。有機層を真空下で濃縮し、酢酸エチルおよびヘキサンで溶出するラジアルクロマトグラフィにより、表題の化合物を精製した。MS(m/e): 291.1(M+1)

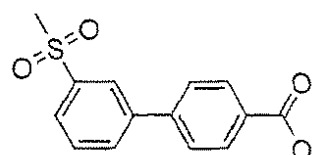
40

【0179】

中間体調製20

3'-メタンスルホニル-ビフェニル-4-カルボン酸

【化 6 6】



【0180】

50

手順HH：撹拌している3'-メタンスルホニル-ビフェニル-4-カルボン酸メチルエステル(1.0 mmol)の1:1メタノール/テトラヒドロフラン(0.15 M)溶液に2 N水酸化ナトリウム(3.0 mmol)を加え、1時間加熱還流した。その後、熱を除去し、真空下で濃縮した。1 N塩酸および水で洗浄すると共に、10%イソプロパノール/ジクロロメタンで抽出した。有機層を真空下で濃縮して、表題の化合物を得た。MS(m/e): 275.1 (M-1)

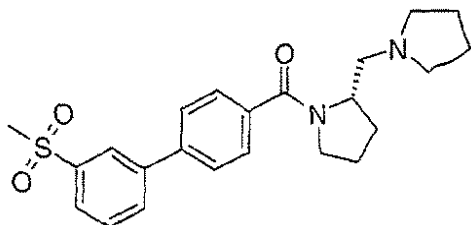
【0181】

実施例34

(3'-メタンスルホニル-ビフェニル-4-イル)-(2-(S)-ピロリジン-1-イル)メチル-ピロリジン-1-イル)-メタノン

10

【化67】



【0182】

3'-メタンスルホニル-ビフェニル-4-カルボン酸から出発し、手順CCおよびDと実質的に類似した手順に従って、表題の化合物を製造した。メタノール中2 Mアンモニアおよびジクロロメタンで溶解するラジアルクロマトグラフィで精製した。MS(m/e): 413.2 (M+1)

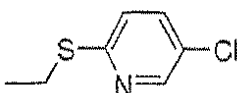
20

【0183】

中間体調製21

5-クロロ-2-エチルスルファニル-ピリジン

【化68】



30

【0184】

手順II：2,5-ジクロロピリジン(1.0 mmol)(Aldrich #19、376-3)のエタノール(0.33 M)溶液にナトリウムエタンチオレート(0.95 mmol)を加え、反応物を18時間加熱還流した。その後、熱を除去し、真空下で濃縮した。水および飽和重炭酸ナトリウム水溶液で洗浄すると共に、ジクロロメタンで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、真空下で濃縮した。酢酸エチルおよびヘキサンで溶出するシリカカラム上で、表題の化合物を精製した。

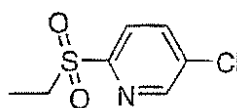
【0185】

中間体調製22

5-クロロ-2-エタンスルホニル-ピリジン

40

【化69】



【0186】

手順JJ：5-クロロ-2-エチルスルファニル-ピリジン(1.0 mmol)のエタノール(0.2 M)溶液にm-クロロ濾過安息香酸(2.95 mmol)を加え、室温で4時間撹拌した。その後、反応物を真空下で濃縮した。酢酸エチルで希釈し、0.5 N水酸化ナトリウムで洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、デカントし、真空下で濃縮

50

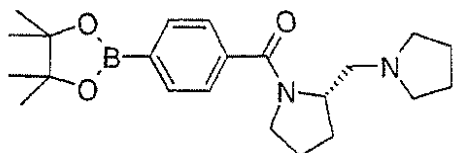
した。酢酸エチルおよびヘキサンで溶出するラジアルクロマトグラフィにより、表題の化合物を精製した。MS (m/e) : 205.9 (M+1)

【0187】

中間体調製 23

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

【化70】



10

【0188】

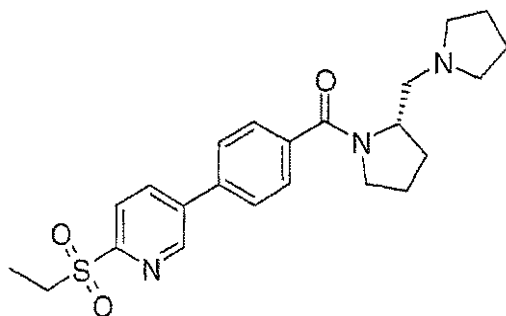
4-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-安息香酸から出発して、クロマトグラフィを実施しなかった以外は手順W'に示したものと実質的に類似した手順に従って、表題の化合物を製造した。MS (m/e) : 385.3 (M+1)

【0189】

中間体調製 24

[4-(6-エタンスルホニル-1-ピリジン-3-イル)-フェニル]-(2-(S)-ピロリジン-1-イルメチル-ピロリジン-1-イル)-メタノン

【化71】



30

【0190】

手順KK: 5-クロロ-2-エタンスルホニル-ピリジン (1.0 mmol)、(2-(S)-ピロリジン-1-イルメチル-ピロリジン-1-イル)-[4-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-フェニル]-メタノン (1.1 mmol)、エタノール (0.10 M)、炭酸カリウム (3.0 mmol) および二水素ジ-μ-クロロテトラキス (ジ-tert-ブチルホスフィノ-kP) ジパラデート (2-) (0.01 mmol、POPd1としても周知) を、スターバーと共にマイクロ波反応器容器内に配置した。CEMマイクロ波反応器内で1時間、90、65 W で、冷却しながら反応を進行させた。その後、反応物を真空下で濃縮した。2 M アンモニアおよびジクロロメタンで溶出するラジアルクロマトグラフィにより、表題の化合物を精製した。MS (m/e) : 428.2 (M+1)

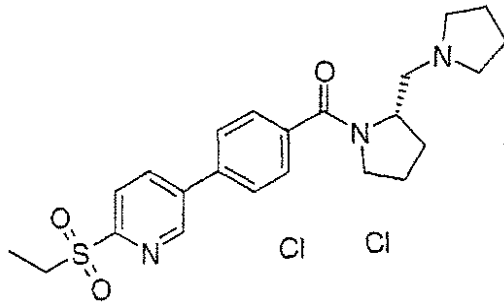
40

【0191】

実施例 35

[4-(6-エタンスルホニル-1-ピリジン-3-イル)-フェニル]-(2-(S)-ピロリジン-1-イルメチル-ピロリジン-1-イル)-メタノンジヒドロクロライド塩

【化 7 2】



10

【0192】

表題の化合物は、[4-(6-エタンスルホニル-ピリジン-3-イル)-フェニル]-(2-(S)-ピロリジン-1-イルメチル-ピロリジン-1-イル)-メタノンで開始し、基本的に手順A Aに類似する方法で調製した。MS (m/e): 428.2 (M+1)

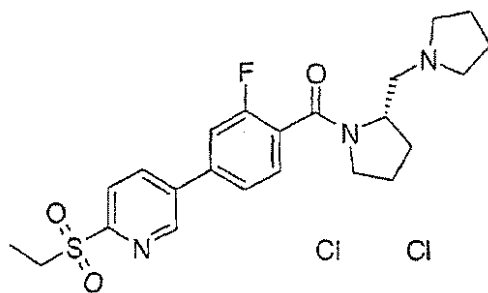
【0193】

実施例 36

[4-(6-エタンスルホニル-ピリジン-3-イル)-2-フルオロ-フェニル]-(2-(S)-ピロリジン-1-イルメチル-ピロリジン-1-イル)-メタノンジヒドロクロライド塩

20

【化 7 3】



【0194】

表題の化合物は、5-クロロ-2-エタンスルホニル-ピリジンおよび4-カルボキシ-3-フルオロフェニルボロン酸で開始し、基本的に手順K K、C C、D D、およびA Aに類似する方法で調製した。MS (m/e): 446.2 (M+1)

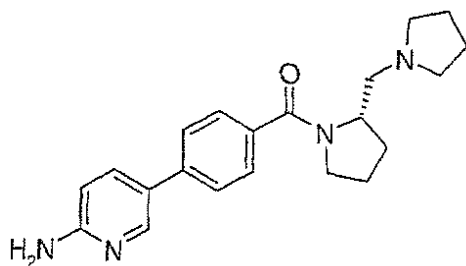
30

【0195】

中間体調製 25

[4-(6-アミノ-ピリジン-3-イル)-フェニル]-(2-(S)-ピロリジン-1-イルメチル-ピロリジン-1-イル)-メタノン

【化 7 4】



40

【0196】

表題の化合物は、5-ヨード-ピリジン-2-イルアミンおよび(2-(S)-ピロリジン-1-イルメチル-ピロリジン-1-イル)-[4-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-フェニル]-メタノンで開始し、基

50

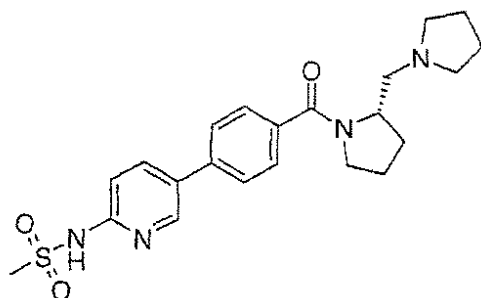
本的に手順 F F に類似する方法で調製した。MS (m/e) : 351.2 (M+1)

【0197】

中間体調製 26

N - { 5 - [4 - (2 - (S) - ピロリジン - 1 - イルメチル - ピロリジン - 1 - カルボニル) - フェニル] - ピリジン - 2 - イル } - メタンスルホンアミド

【化75】



10

【0198】

手順 LL : 撹拌している [4 - (6 - アミノ - ピリジン - 3 - イル) - フェニル] - (2 - (S) - ピロリジン - 1 - イルメチル - ピロリジン - 1 - イル) - メタノン (1.0 mmol) の 3 : 1 ジクロロメタン / ピリジン (0.10 M) 溶液に塩化メタンスルホン (1.3 mmol) を加え、室温で 48 時間撹拌した。その後、反応物を 1 N 塩酸で洗浄すると共に、ジクロロメタンで抽出した。2 N 水酸化ナトリウムを用いて水性層を塩基性化し、10 % イソプロパノール / ジクロロメタンで抽出した。酸 / 塩基処理中、生成物は水性層中に残留した。水性層を真空下で濃縮し、2 M アンモニアおよびジクロロメタンで溶出するラジアルクロマトグラフィにより表題の化合物を精製した。MS (m/e) : 429.2 (M+1)

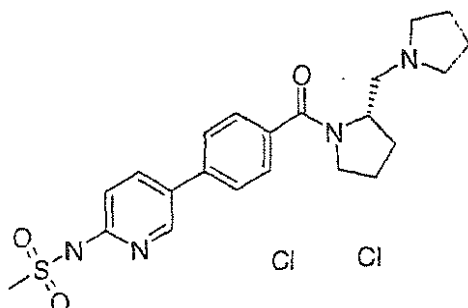
20

【0199】

実施例 37

N - { 5 - [4 - (2 - (S) - ピロリジン - 1 - イルメチル - ピロリジン - 1 - カルボニル) - フェニル] - ピリジン - 2 - イル } - メタンスルホンアミドジヒドロクロライド塩

【化76】



30

【0200】

表題の化合物は、N - { 5 - [4 - (2 - (S) - ピロリジン - 1 - イルメチル - ピロリジン - 1 - カルボニル) - フェニル] - ピリジン - 2 - イル } - メタンスルホンアミドを開始し、基本的に手順 A A に類似する方法で調製した。MS (m/e) : 429.2 (M+1)

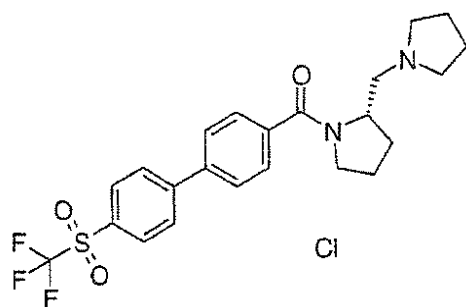
40

【0201】

実施例 38

(2 - (S) - ピロリジン - 1 - イルメチル - ピロリジン - 1 - イル) - (4' - トリフルオロメタンスルホン - ビフェニル - 4 - イル) - メタノンハイドロクロライド塩

【化 77】



10

【0202】

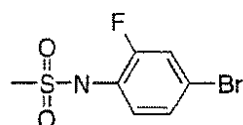
表題の化合物は、4-(トリフルオロメチルチオ)ブロモベンゼンおよび4-カルボニルフェニルボロン酸で開始し、基本的に手順U'、JJ、HH、CC、DD、およびAAに類似する方法で調製することで、所望の化合物を得た。MS (m/e): 467.1 (M+1)

【0203】

中間体調製 27

N-(4-ブロモ-2-フルオロ-フェニル)-メタンスルホンアミド

【化 78】



20

【0204】

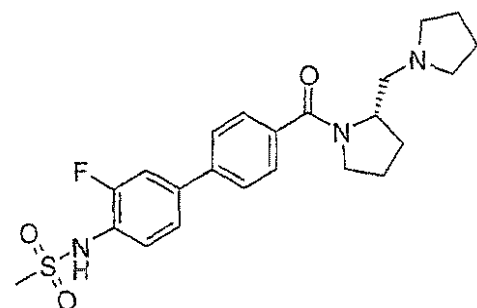
手順MM: 撹拌している4-ブロモ-2-フルオロアニリン(1.0 mmol)の3:1ジクロロメタン/ピリジン溶液に塩化メタンスルホニル(1.5 mmol)を加え、室温で18時間撹拌した。その後、反応物を1N塩酸で洗浄すると共に、ジクロロメタンで抽出した。酢酸エチルおよびヘキサンで溶出するラジアルクロマトグラフィにより、表題の化合物を精製した。

【0205】

実施例 39

N-[3-フルオロ-4'-(2-(S)-ピロリジン-1-イルメチル-ピロリジン-1-カルボニル)-ビフェニル-4-イル]-メタンスルホンアミド

【化 79】



40

【0206】

表題の化合物は、(2-(S)-ピロリジン-1-イルメチル-ピロリジン-1-イル)-[4-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-フェニル]-メタノンおよびN-(4-ブロモ-2-フルオロ-フェニル)-メタンスルホンアミドで開始し、基本的に手順FFに類似する方法で調製した。MS (m/e): 446.2 (M+1)

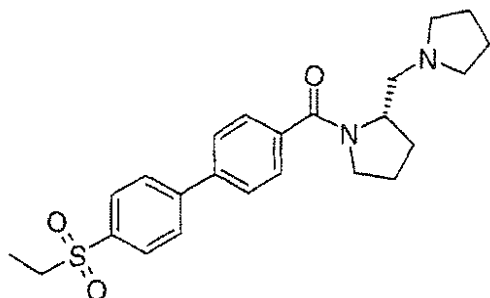
【0207】

50

実施例 40

(4'-エタンスルホニル-ビフェニル-4-イル)-(2-(S)-ピロリジン-1-イルメチル-ピロリジン-1-イル)-メタノン

【化80】



10

【0208】

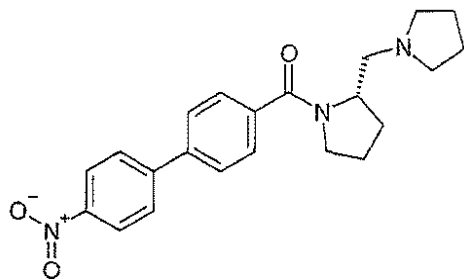
表題の化合物は、(4-ブロモ-フェニル)-(2-(S)-ピロリジン-1-イルメチル-ピロリジン-イル)メタノンおよび4-エタンスルホニルフェニルボロン酸で開始し、基本的に手順FFに類似する方法で調製した。MS(m/e): 427.2(M+1)

【0209】

実施例 41

(S)-(4'-ニトロ-ビフェニル-4-イル)-(2-ピロリジン-1-イルメチル-ピロリジン-1-イル)-メタノン

【化81】



20

30

【0210】

手順NN: 4'-ニトロ-ビフェニル-4-カルボン酸200mg(0.82mmol)、152mgの(S)(+)-1-(2-ピロリジニルメチル)ピロリジン(0.99mmol)、515mgのブロモ-トリス-ピロリジノ-ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート(PyBOP)(0.99mmol)および100mgのトリエチルアミン(0.99mmol)を5mlのジクロロメタン中に加え、室温で一夜撹拌した。反応混合物をジクロロメタンで希釈し、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、蒸発させた。粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィ(CH₂Cl₂:MeOH中2M NH₃=20:1)にかけ、次いでSCXカラムにかけて生成物を得た。163mg(52%)。観測質量; 380(M+1)

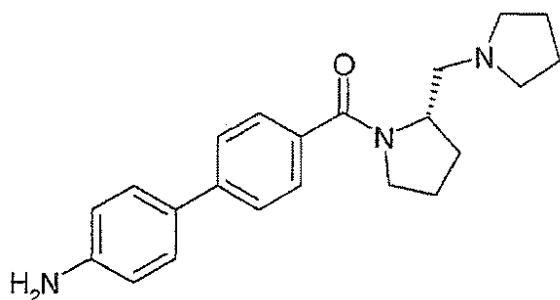
40

【0211】

実施例 42

(S)-(4'-アミノ-ビフェニル-4-イル)-(2-ピロリジン-1-イルメチル-ピロリジン-1-イル)-メタノン

【化 8 2】



10

【0 2 1 2】

手順 00: 160 mg の (4'-ニトロ-ビフェニル-4-イル)-(2-(S)-ピロリジン-1-イルメチル-ピロリジン-1-イル)-メタノン (0.43 mmol) を、 $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (2.15 mmol) 485 mg の EtOH 1.0 ml の溶液に加えた。1.0 ml の濃 HCl を混合物に加え、60 で 30 分間加熱した。EtOH を真空下で除去し、NaOH 水溶液により溶液を pH = 12.0 とした。この混合物をジクロロメタンで抽出し、 Na_2SO_4 上で乾燥し、蒸発させた。粗生成物を SCX カラムにかけ、MeOH で洗浄し、所望の生成物を MeOH 中の 2M NH_3 で溶出した。溶出物を濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィ (CH_2Cl_2 : MeOH 中 2M NH_3 = 20:1) にかけて表題の化合物を得た。77 mg (51%)。観測質量; 350 (M+1)

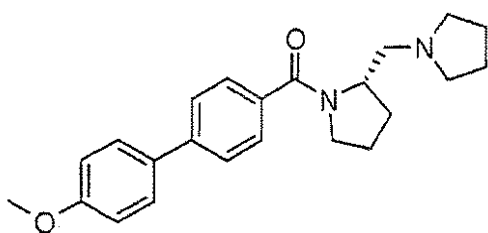
20

【0 2 1 3】

実施例 4 3

(S)-(4'-メトキシ-ビフェニル-4-イル)-(2-ピロリジン-1-イルメチル-ピロリジン-1-イル)-メタノン

【化 8 3】



30

【0 2 1 4】

表題の化合物は、4'-メトキシ-ビフェニル-4-カルボン酸から、基本的に手順 M' に類似する方法で調製した。観測質量 365

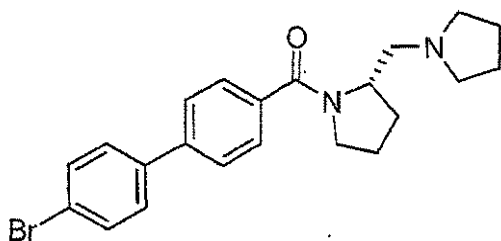
【0 2 1 5】

実施例 4 4

(S)-(4'-ブromo-ビフェニル-4-イル)-(2-ピロリジン-1-イルメチル-ピロリジン-1-イル)-メタノン

40

【化 8 4】



【0 2 1 6】

表題の化合物は、4'-ブromo[1,1'-ビフェニル]-4-カルボン酸から、基本

50

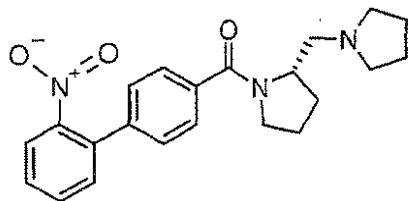
的に手順M'に類似する方法で調製した。観測質量 414

【0217】

実施例45

(S)-(2'-ニトロ-ビフェニル-4-イル)-(2-ピロリジン-1-イルメチル-ピロリジン-1-イル)-メタノン

【化85】



10

【0218】

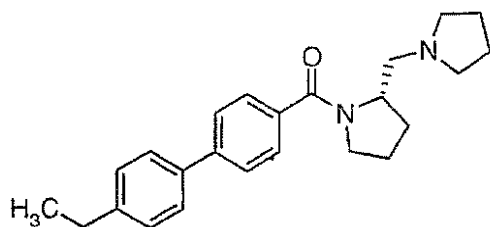
表題の化合物は、2'-ニトロ-ビフェニル-4-カルボン酸から、基本的に手順M'に類似する方法で調製した。観測質量 380

【0219】

実施例46

(S)-(4'-エチル-ビフェニル-4-イル)-(2-ピロリジン-1-イルメチル-ピロリジン-1-イル)-メタノン

【化86】



20

【0220】

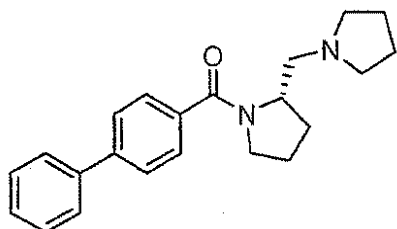
表題の化合物は、4'-エチル-4-ビフェニルカルボン酸から、基本的に手順M'に類似する方法で調製した。観測質量 363

【0221】

実施例47

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

【化87】



40

【0222】

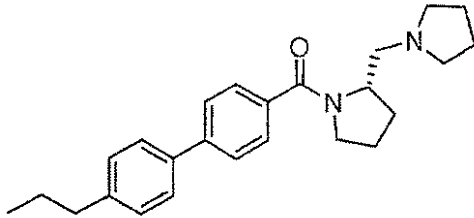
表題の化合物は、4-ビフェニルカルボン酸から、基本的に手順M'に類似する方法で調製した。観測質量 335

【0223】

実施例48

(S)-(4'-プロピル-ビフェニル-4-イル)-(2-ピロリジン-1-イルメチル-ピロリジン-1-イル)-メタノン

【化 8 8】



【 0 2 2 4】

表題の化合物は、4 - (4 - N - プロピルフェニル) 安息香酸から、基本的に手順 M ' に類似する方法で調製した。観測質量 377

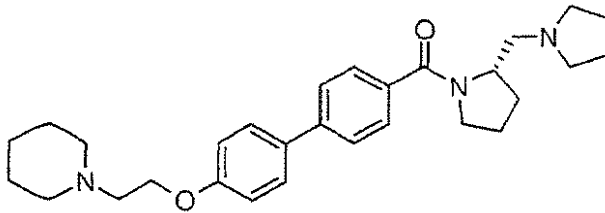
10

【 0 2 2 5】

実施例 49

(S) - [4 ' - (2 - ピペリジン - 1 - イル - エトキシ) - ビフェニル - 4 - イル] - (2 - ピロリジン - 1 - イルメチル - ピロリジン - 1 - イル) - メタノン

【化 8 9】



20

【 0 2 2 6】

表題の化合物は、4 ' - (2 - ピペリジン - 1 - イル - エトキシ) - ビフェニル - 4 - カルボン酸から、基本的に手順 M ' に類似する方法で調製した。観測質量 462

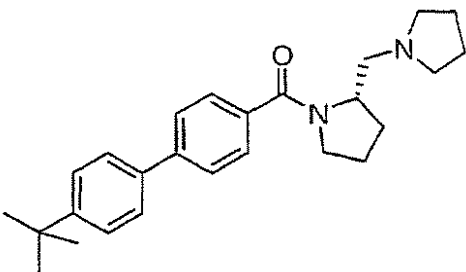
【 0 2 2 7】

実施例 50

(S) - (4 ' - tert - ブチル - ビフェニル - 4 - イル) - (2 - ピロリジン - 1 - イルメチル - ピロリジン - 1 - イル) - メタノン

30

【化 9 0】



【 0 2 2 8】

表題の化合物は、4 - (4 - t - ブチルフェニル) 安息香酸から、基本的に手順 M ' に類似する方法で調製した。観測質量 391

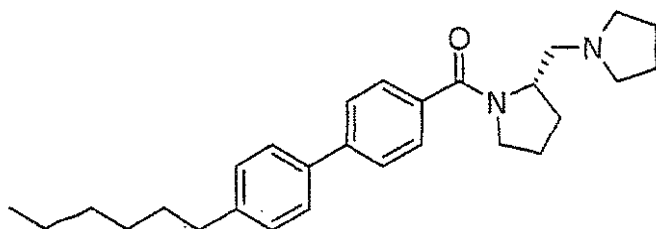
40

【 0 2 2 9】

実施例 51

(S) - (4 ' - ヘキシル - ビフェニル - 4 - イル) - (2 - ピロリジン - 1 - イルメチル - ピロリジン - 1 - イル) - メタノン

【化 9 1】



【0230】

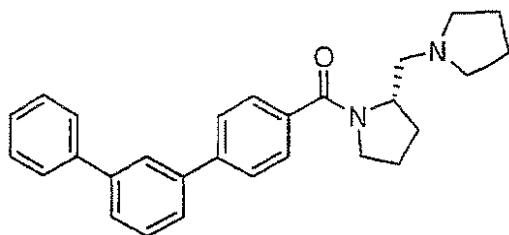
表題の化合物は、4 - n - ヘキシルピフェニル - 4' - カルボン酸から、基本的に手順 M' に類似する方法で調製した。観測質量 419 10

【0231】

実施例 52

(S) - (2 - ピロリジン - 1 - イルメチル - ピロリジン - 1 - イル) - [1, 1'; 3', 1''] テルフェニル - 4 - イル - メタノン

【化 9 2】



20

【0232】

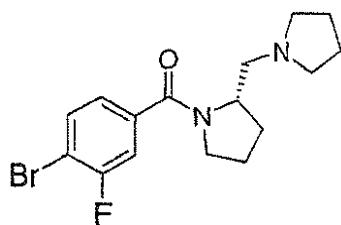
表題の化合物は、[1, 1'; 3', 1''] テルフェニル - 4 - カルボン酸 (CAS 5731-09-9) から、基本的に手順 M' に類似する方法で調製した。観測質量 411

【0233】

中間体調製 28

(2S - ピロリジン - 1 - イルメチル - ピロリジン - 1 - イル) - (-4 - ブロモ - 3 - フルオロ - フェニル - 4 - イル) - メタノン 30

【化 9 3】



【0234】

手順 PP: 4 - ブロモ - 3 - フルオロ安息香酸 (CAS 153556-42-4) (0.5 g、2.28 mmol) を、ジメチルホルムアミド (200 μl) を含むジクロロメタン (25 ml) 中に、室温で撹拌しながら溶解した。塩化オキザリル (0.5 ml、5.7 mmol) を加え、反応物を一夜撹拌したままにした。溶媒を減圧下で除去し、残留物をジクロロメタン (15 ml) 中に取り上げ、トリエチルアミン (1 ml) および (S)(+) - 1 - (2 - ピロリジニルメチル) ピロリジン (0.36 g、2.3 mmol) の溶液に滴加し、混合物を室温で2時間撹拌した。混合物に水酸化ナトリウム水溶液を加え、有機層を収集し、MgSO₄ 上で乾燥し、蒸発させて生成物を得た。MS (FIA) 354 / 356 (MH⁺)

【0235】

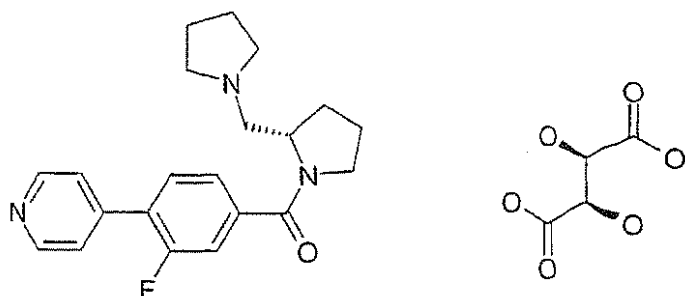
40

50

実施例 5 3

3 - フルオロ - 4 - ピリジン - 4 - イル - フェニル) - (2 S - ピロリジン - 1 - イル
メチル - ピロリジン - 1 - イル) - メタノン

【化 9 4】



10

【 0 2 3 6 】

手順 Q Q : (2 S - ピロリジン - 1 - イルメチル - ピロリジン - 1 - イル) - (- 4 -
ブromo - 3 - フルオロ - フェニル - 4 - イル) - メタノン (0 . 3 g、0 . 8 4 5 m m o l)、
ピリジン - 4 - ボロン酸 (0 . 1 1 g、0 . 8 9 m m o l) および炭酸ナトリウム
(0 . 4 6 g、4 . 2 m m o l) を、ジオキサン / 水 (9 : 1) (2 5 m l) 中に懸濁さ
せた。窒素気流を用いて混合物を 2 0 分間脱気し、テトラキス (トリフェニルホスフィン)
パラジウム (0 . 0 5 g、0 . 0 4 m m o l) を加えて、混合物を窒素下で一夜加熱還
流した。この混合物を減圧下で濃縮し、メタノール中に取り上げ、S C X - 2 カラム上に
吸収させてメタノールで洗浄し、メタノール中 2 M N H ₃ で溶出し、減圧下で濃縮して
粗生成物を得た。粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィ (傾斜 : 1 0 0 % C H ₂
C l ₂ ~ 1 0 % M e O H / C H ₂ C l ₂ 中 2 M N H ₃) により精製して生成物を得た。
M S (F I A) 3 5 4 (M H ⁺)。この生成物をメタノール中に溶解し、L - 酒石酸 (1
等量) を加え、混合物を加熱して全固体を溶解した。混合物を冷却し、ジエチルエーテル
を混合物が濁るまで加えた。この混合物を一夜放置した後、濾過して塩を収集した。

20

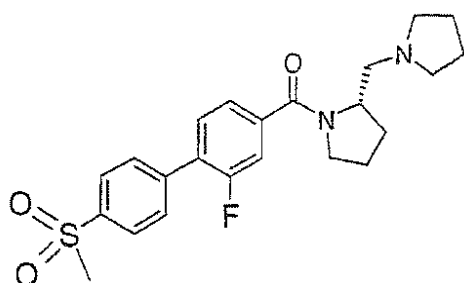
【 0 2 3 7 】

実施例 5 4

(2 - フルオロ - 4 ' - メタンスルホニル - ビフェニル - 4 - イル) - (2 S - ピロリ
ジン - 1 - イルメチル - ピロリジン - 1 - イル) - メタノン

30

【化 9 5】



【 0 2 3 8 】

40

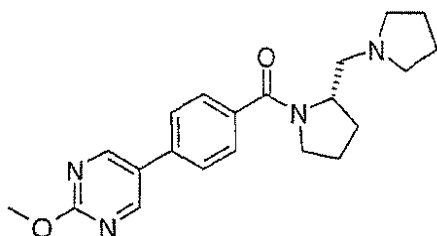
表題の化合物は、(2 S - ピロリジン - 1 - イルメチル - ピロリジン - 1 - イル) - (-
4 - ブromo - 3 - フルオロ - フェニル - 4 - イル) - メタノンおよび 4 - メチルスルホ
ニルベンゼンボロン酸で開始し、基本的に手順 Q Q に類似する方法で調製した。M S (F
I A) 4 3 1 (M H ⁺)

【 0 2 3 9 】

実施例 5 5

[4 - (2 - メトキシ - ピリミジン - 5 - イル) - フェニル] - (2 - (S) - ピロリ
ジン - 1 - イルメチル - ピロリジン - 1 - イル) - メタノン

【化 9 6】



【 0 2 4 0】

手順 S S : 窒素下で撹拌された (4 - ブロモ - フェニル) - (2 - (S) - ピロリジン - 1 - イルメチル - ピロリジン - 1 - イル) - メタノン (1 0 0 m g 、 0 . 2 9 7 m m o l) 、 炭酸ナトリウム (9 4 . 4 m g 、 0 . 8 9 0 m m o l) および 2 - メトキシ - 5 - ピリジンボロン酸 (2 3 0 m g 、 1 . 4 8 m m o l) のトルエン (5 m l) 溶液、水 (1 m l) およびエタノール (1 . 5 m l) に、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) (3 4 . 3 m g 、 0 . 0 3 0 m m o l) を加えた。次いで、反応物を 4 8 時間加熱還流した。反応物を冷却し、S C X - 2 カートリッジ (5 g) に結合させた。カートリッジを、カートリッジ二容積分のジメチルホルムアミドおよび一容積分のメタノールで洗浄した。メタノール中 2 M アンモニアにより生成物を溶出した。このアンモニア / メタノール溶液を G e n e v a c H T 4 上で蒸発させた。サンプルを更に p r e p - L C M S で精製した。得られたアセトニトリル / 水分画を一緒にして、G e n e v a c を用いて蒸発させて 5 1 m g の無色油状物 (4 7 %) を得た。M S (E S +) 3 6 7 . 3

10

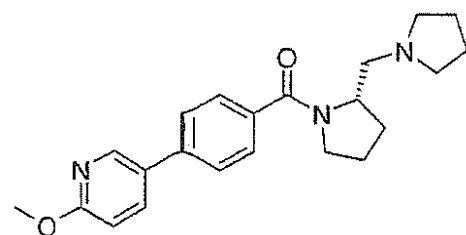
20

【 0 2 4 1】

実施例 5 6

[4 - (6 - メトキシ - ピリジン - 3 - イル) - フェニル] - (2 - (S) - ピロリジン - 1 - イルメチル - ピロリジン - 1 - イル) - メタノン

【化 9 7】



30

【 0 2 4 2】

表題の化合物は、2 - メトキシ - 5 - ピリジンボロン酸および (4 - ブロモ - フェニル) - (2 - (S) - ピロリジン - 1 - イルメチル - ピロリジン - 1 - イル) - メタノンから開始し、基本的に手順 S S に類似する方法で調製した。M S (E S +) 3 6 6 . 4

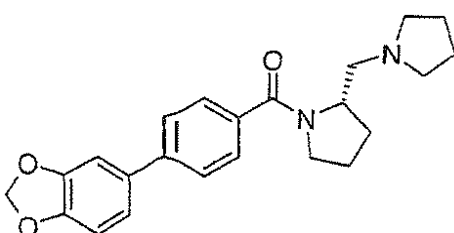
【 0 2 4 3】

実施例 5 7

(4 - ベンゾ [1 , 3] ジオキソラン - 5 - イル - フェニル) - (2 - (S) - ピロリジン - 1 - イルメチル - ピロリジン - 1 - イル) - メタノン

40

【化 9 8】



【 0 2 4 4】

50

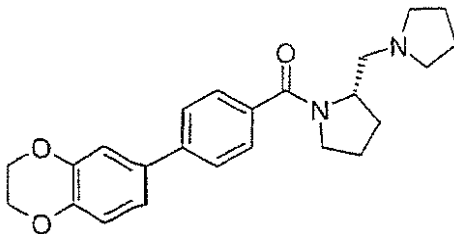
表題の化合物は、3,4-メチレンジオキシベンゼンボロン酸および(4-ブロモ-フェニル)-(2-(S)-ピロリジン-1-イルメチル-ピロリジン-1-イル)-メタノンから開始し、基本的に手順SSに類似する方法で調製した。MS(E⁺) 379.4

【0245】

実施例58

[4-(2,3-ジヒドロ-[1,4]ダイオキシシ-6-イル)-フェニル]-(2-(S)-ピロリジン-1-イルメチル-ピロリジン-1-イル)-メタノン

【化99】



10

【0246】

表題の化合物は、2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾダイオキシシ-6-イルボロン酸および(4-ブロモ-フェニル)-(2-(S)-ピロリジン-1-イルメチル-ピロリジン-1-イル)-メタノンから開始し、基本的に手順SSに類似する方法で調製した。MS(E⁺) 393.2

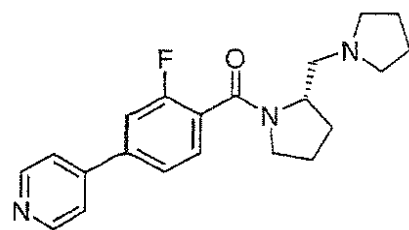
20

【0247】

実施例59

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

【化100】



30

【0248】

表題の化合物は、4-ピリジンボロン酸および4-ブロモ-2-フルオロ安息香酸メチルエステルから開始し、基本的に手順FF、T'、およびB'に類似する方法で調製した。MS(E⁺) 354.2

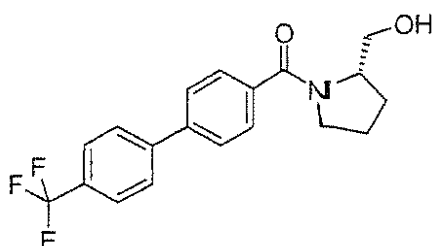
【0249】

中間体調製29

(2-(S)-ヒドロキシメチル-ピロリジン-1-イル)-(4'-トリフルオロメチル-ビフェニル-4-イル)-メタノン

40

【化101】



【0250】

50

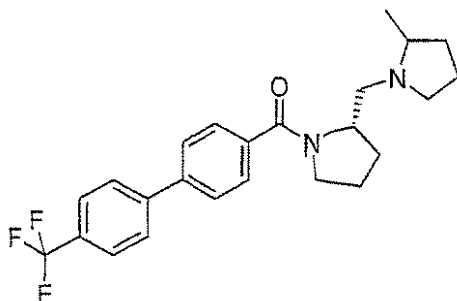
表題の化合物は、(S)-2-ピロリジンメタノールをアミンとして用いて、4'-トリフルオロメチル-ビフェニル-4-カルボン酸、リチウム塩から、基本的に手順B'に類似する方法で調製した。MS (ES+) 350.2

【0251】

実施例60(異性体1)および実施例61(異性体2)

[2-(S)-(2-メチル-ピロリジン-1-イルメチル)-ピロリジン-1-イル]- (4'-トリフルオロメチル-ビフェニル-4-イル)-メタノン

【化102】



10

【0252】

手順RR: (2-(S)-ヒドロキシメチル-ピロリジン-1-イル)- (4'-トリフルオロメチル-ビフェニル-4-イル)-メタノン (1.0 g、2.9 mmol) およびトリエチルアミン (0.48 mL、3.4 mmol) のジクロロメタン (20 mL) 中の混合物を、0 に冷却した。塩化メタンスルホニルを加え (0.28 mL、3.6 mmol)、氷浴を除去し、混合物を室温で2時間撹拌した。次いで溶媒を除去し、粗物質を更に精製することなく次の反応で使用した。

20

【0253】

粗メシラート (0.57 mmol) を THF (10 mL) 中に溶解し、メチルピロリジンを加えた (0.97 g、5.7 mmol)。混合物を 70 で 48 時間加熱した。次いで溶媒を真空中で除去し、粗残留物を酢酸エチル中に取り上げ、水で、次にブラインで数回洗浄した。有機層を Na₂SO₄ 上で乾燥し、粗反応混合物をフラッシュクロマトグラフィ (10% MeOH / CH₂Cl₂) により精製して、25 mg の各ジアステレオマーを得た。MS (ES+) 417.2 (両異性体)

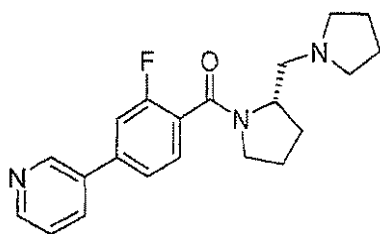
30

【0254】

実施例62

(2-フルオロ-3-ピリジン-4-イル-フェニル)- (2(S)-ピロリジン-1-イルメチル-ピロリジン-1-イル)-メタノン

【化103】



40

【0255】

表題の化合物は、3-ピリジンボロン酸および(4-ブromo-2-フルオロ-フェニル)- (2-(S)-ピロリジン-1-イルメチル-ピロリジン-1-イル)-メタノンから開始し、基本的に手順FFに類似する方法で調製した。MS (ES+) 354.2

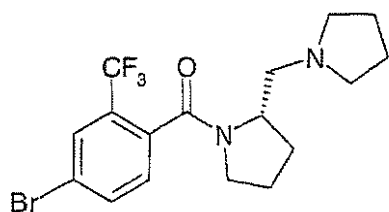
【0256】

中間体調製30

(4-ブromo-2-トリフルオロメチル-フェニル)- (2-(S)-ピロリジン-1

50

- イルメチル - ピロリジン - 1 - イル) - メタノン
【化 1 0 4】



【0 2 5 7】

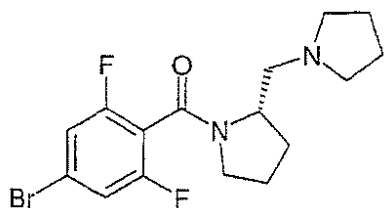
表題の化合物は、2 - トリフルオロメチル - 4 ブロモ安息香酸 (C A S 3 2 0 - 3 1 10
- 0) から、基本的に手順 E ' に類似する方法で調製した。M S (F I A) 3 7 3 / 3 7
5 (M H ⁺)

【0 2 5 8】

中間体調製 3 1

(4 - ブロモ - 2 , 6 - ジフルオロ - フェニル) - (2 - (S) - ピロリジン - 1 - イ
ルメチル - ピロリジン - 1 - イル) - メタノン

【化 1 0 5】



20

【0 2 5 9】

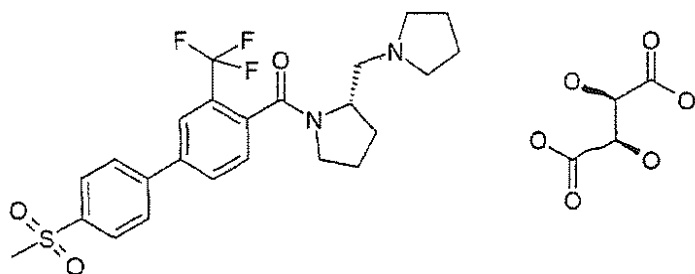
表題の化合物は、2 , 6 - ジフルオロ - 4 - ブロモ安息香酸 (C A S 1 8 3 0 6 5 -
6 8 - 1) から、基本的に手順 E ' に類似する方法で調製した。M S (F I A) 3 7 3 /
3 7 5 (M H ⁺)

【0 2 6 0】

実施例 6 3

(4 ' - メタンスルホニル - 4 - トリフルオロメチル - ビフェニル - 3 - イル) - (2 30
- (S) - ピロリジン - 1 - イルメチル - ピロリジン - 1 - イル) - メタノン

【化 1 0 6】



40

【0 2 6 1】

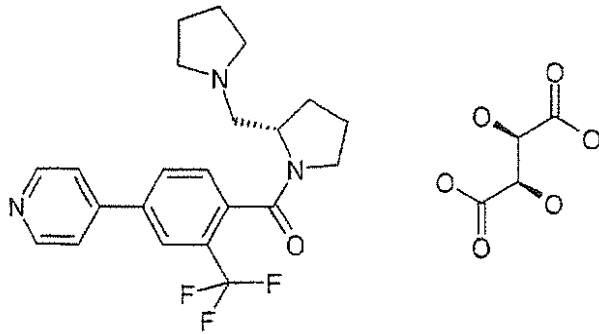
表題の化合物は、(4 - ブロモ - 2 - トリフルオロメチル - フェニル) - (2 - (S)
- ピロリジン - 1 - イルメチル - ピロリジン - 1 - イル) - メタノンおよび 4 - メタンス
ルホニルベンゼンボロン酸 (C A S 1 4 9 1 0 4 - 8 8 - 1) から、基本的に手順 F '
を通して実施例 1 4 に類似する方法で調製した。M S (F I A) 4 8 1 (M H ⁺)

【0 2 6 2】

実施例 6 4

(5 - ピリジン - 4 - イル - 2 - トリフルオロメチル - フェニル) - (2 - (S) - ピ
ロリジン - 1 - イルメチル - ピロリジン - 1 - イル) - メタノン

【化 1 0 7】



10

【 0 2 6 3】

表題の化合物は、(4-ブロモ-2-トリフルオロメチル-フェニル)-(2-(S)-ピロリジン-1-イルメチル-ピロリジン-1-イル)-メタノンおよびピリジン-4-ボロン酸から、基本的に手順F'を通して実施例14に類似する方法で調製した。MS(FIA)404(MH⁺)

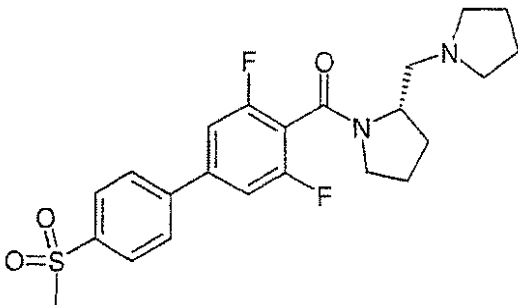
【 0 2 6 4】

実施例 6 5

(3,5-ジフルオロ-4'-メタンスルホニル-ビフェニル-4-イル)-(2-(S)-ピロリジン-1-イルメチル-ピロリジン-1-イル)-メタノン

【化 1 0 8】

20



【 0 2 6 5】

30

表題の化合物は、(4-ブロモ-2,6-ジフルオロ-フェニル)-(2-(S)-ピロリジン-1-イルメチル-ピロリジン-1-イル)-メタノンおよび4-メタンスルホニルベンゼンボロン酸(CAS 149104-88-1)から、基本的に手順F'を通して実施例14に類似する方法で調製した。MS(FIA)489(MH⁺)

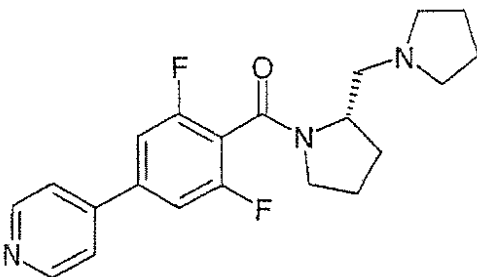
【 0 2 6 6】

実施例 6 6

(2,6-ジフルオロ-4-ピリジン-4-イル-フェニル)-(2-(S)-ピロリジン-1-イルメチル-ピロリジン-1-イル)-メタノン

【化 1 0 9】

40



【 0 2 6 7】

表題の化合物は、(4-ブロモ-2,6-ジフルオロ-フェニル)-(2-(S)-ピロリジン-1-イルメチル-ピロリジン-1-イル)-メタノンおよびピリジン-4-ボ

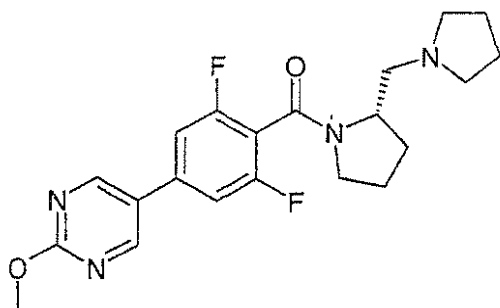
50

ロン酸から、基本的に手順 F' を通して実施例 14 に類似する方法で調製した。MS (FIA) 372 (MH⁺)

【0268】

実施例 67

[2, 6 - ジフルオロ - 4 - (2 - メトキシ - ピリミジン - 5 - イル) - フェニル] - (2 - (S) - ピロリジン - 1 - イルメチル - ピロリジン - 1 - イル) - メタノン
【化110】



10

【0269】

表題の化合物は、(4 - ブロモ - 2, 6 - ジフルオロ - フェニル) - (2 - (S) - ピロリジン - 1 - イルメチル - ピロリジン - 1 - イル) - メタノンおよび 2 - メトキシピリミジン - 5 - ボロン酸 (CAS 628692-15-9) から、基本的に手順 F' を通して実施例 14 に類似する方法で調製した。MS (FIA) 403 (MH⁺)

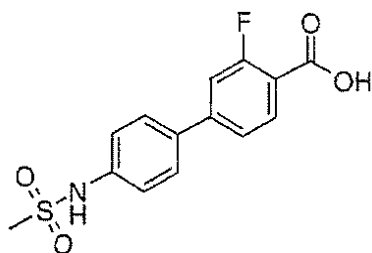
20

【0270】

中間体調製 32

3 - フルオロ - 4' - メタンスルホニルアミノ - ビフェニル - 4 - カルボン酸

【化111】



30

【0271】

表題の化合物は、4 - ブロモ - 2 - フルオロ安息香酸および 4 - メチルスルホンアミドフェニルボロン酸で開始し、基本的に手順 FF に類似する方法で調製した。水性の後処理を通して精製した。MS (m/e): 308.1 (M - 1)

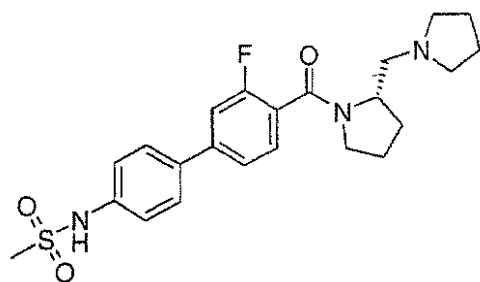
【0272】

実施例 68

N - [3' - フルオロ - 4' - (2 - (S) - ピロリジン - 1 - イルメチル - ピロリジン - 1 - カルボニル) - ビフェニル - 4 - イル] - メタンスルホンアミド

40

【化112】



【0273】

50

3 - フルオロ - 4 ' - メタンスルホニルアミノ - ビフェニル - 4 - カルボン酸 (中間体調製 3 2 を参照) から出発し、手順 C C および手順 D D と実質的に類似した手順に従って、表題の化合物を調製した。メタノール中 2 M アンモニアおよびジクロロメタンで溶出するラジアルクロマトグラフィにより、表題の化合物を精製した。MS (m / e) : 446 . 2 (M + 1)

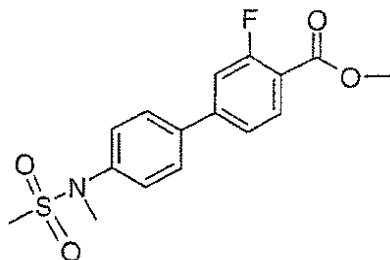
【 0 2 7 4 】

中間体調製 3 3

3 - フルオロ - 4 ' - (メタンスルホニル - メチル - アミノ) - ビフェニル - 4 - カルボン酸メチルエステル

【 化 1 1 3 】

10



【 0 2 7 5 】

手順 T T : 撹拌している 3 - フルオロ - 4 ' - メタンスルホニルアミノ - ビフェニル - 4 - カルボン酸 (中間体調製 3 2 を参照) (1 . 0 m m o l) および炭酸カリウム (2 . 2 m m o l) のジメチルホルムアミド (0 . 1 0 M) 溶液に、ヨウ化メチル (2 . 0 m m o l) をゆっくり加えた。加熱 (約 6 0) 前に反応物を室温で 1 5 分間撹拌し、更に 3 0 分間撹拌した。その後、水性処理を行うと共にジクロロメタンで抽出した。有機物を硫酸ナトリウムで乾燥し、デカントし、真空下で濃縮した。酢酸エチルおよびヘキサンで溶出するラジアルクロマトグラフィにより精製した。MS (m / e) : 338 . 1 (M + 1)

20

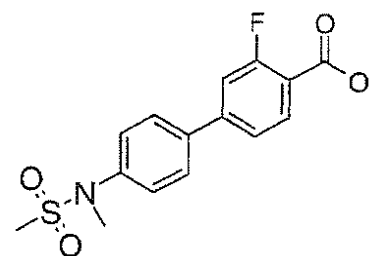
【 0 2 7 6 】

中間体調製 3 4

3 - フルオロ - 4 ' - (メタンスルホニル - メチル - アミノ) - ビフェニル - 4 - カルボン酸

30

【 化 1 1 4 】



40

【 0 2 7 7 】

手順 U U : 3 - フルオロ - 4 ' - (メタンスルホニル - メチル - アミノ) - ビフェニル - 4 - カルボン酸メチルエステル (中間体調製 3 3 を参照) (1 . 0 m m o l) の 1 : 1 メタノール / テトラヒドロフラン溶液に 2 N 水酸化ナトリウム (3 . 0 m m o l) を加え、室温で 4 時間撹拌した。その後、反応物を 1 N 塩酸で洗浄すると共にジクロロメタンで抽出した。有機物を硫酸ナトリウムで乾燥し、デカントし、真空下で濃縮した。MS (m / e) : 322 . 1 (M - 1)

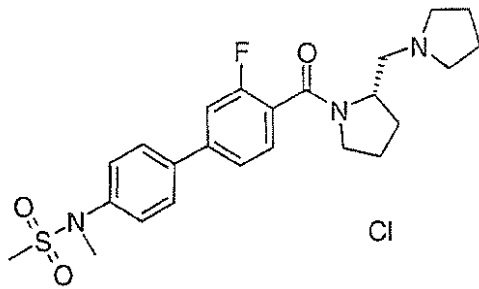
【 0 2 7 8 】

実施例 6 9

N - [3 ' - フルオロ - 4 ' - (2 - (S) - ピロリジン - 1 - イルメチル - ピロリジ

50

ン - 1 - カルボニル) - ビフェニル - 4 - イル] - N - メチル - メタンスルホンアミド
【化 1 1 5】



10

【0 2 7 9】

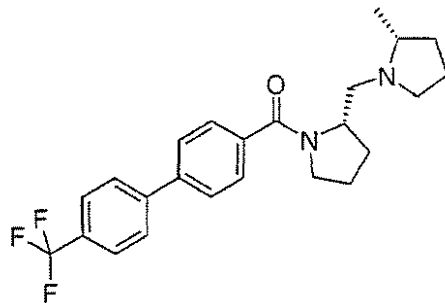
表題の化合物は、3 - フルオロ - 4' - (メタンスルホニル - メチル - アミノ) - ビフェニル - 4 - カルボン酸で開始し(中間体調製 3 4 を参照)、基本的に手順 C C、D D、および A A に類似する方法で調製した。MS (m/e): 460.2 (M + 1)

【0 2 8 0】

実施例 7 0

[2 - (S) - (2 - (R) - メチル - ピロリジン - 1 - イルメチル) - ピロリジン - 1 - イル] - (4' - トリフルオロメチル - ビフェニル - 4 - イル) - メタノン

【化 1 1 6】



20

【0 2 8 1】

表題の化合物は、(2 - (S) - ヒドロキシメチル - ピロリジン - 1 - イル) - (4' - トリフルオロメチル - ビフェニル - 4 - イル) - メタノン、およびアミンとしての(R) - メチルピロリジンから、基本的に手順 R R に類似する方法で調製した。MS (ES+) 417.2

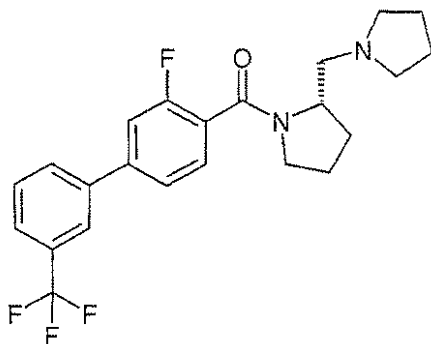
30

【0 2 8 2】

実施例 7 1

(3 - フルオロ - 3' - トリフルオロメチル - ビフェニル - 4 - イル) - (2 - (S) - ピロリジン - 1 - イルメチル - ピロリジン - 1 - イル) - メタノン

【化 1 1 7】



40

【0 2 8 3】

表題の化合物は、(4 - ブロモ - 2 - フルオロ - フェニル) - (2 - (S) - ピロリジ

50

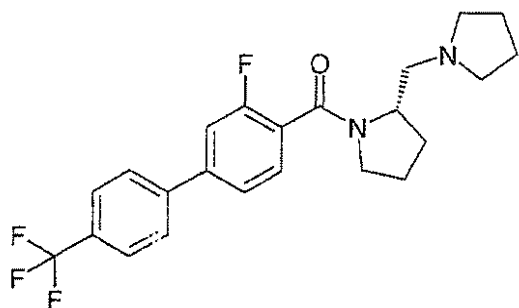
ン - 1 - イルメチル - ピロリジン - 1 - イル) - メタノンおよび 3 - トリフルオロメチルベンゼンボロン酸から開始し、基本的に手順 S S に類似する方法で調製した。MS (M + H) 421.2

【0284】

実施例 7 2

(3 - フルオロ - 4' - トリフルオロメチル - ビフェニル - 4 - イル) - (2 - (S) - ピロリジン - 1 - イルメチル - ピロリジン - 1 - イル) - メタノン

【化 118】



10

【0285】

表題の化合物は、(4 - ブロモ - 2 - フルオロ - フェニル) - (2 - (S) - ピロリジン - 1 - イルメチル - ピロリジン - 1 - イル) - メタノンおよび 3 - トリフルオロメチルベンゼンボロン酸から開始し、基本的に手順 S S に類似する方法で調製した。MS (M + H) 421.1

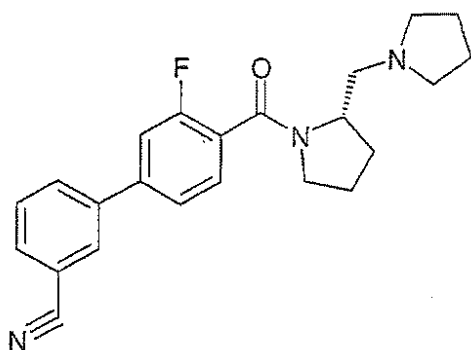
20

【0286】

実施例 7 3

3' - フルオロ - 4' - (2 - (S) - ピロリジン - 1 - イルメチル - ピロリジン - 1 - カルボニル) - ビフェニル - 3 - カルボニトリル

【化 119】



30

【0287】

表題の化合物は、(4 - ブロモ - 2 - フルオロ - フェニル) - (2 - (S) - ピロリジン - 1 - イルメチル - ピロリジン - 1 - イル) - メタノンおよび 3 - シアノベンゼンボロン酸から開始し、基本的に手順 S S に類似する方法で調製した。MS (M + H) 378.2

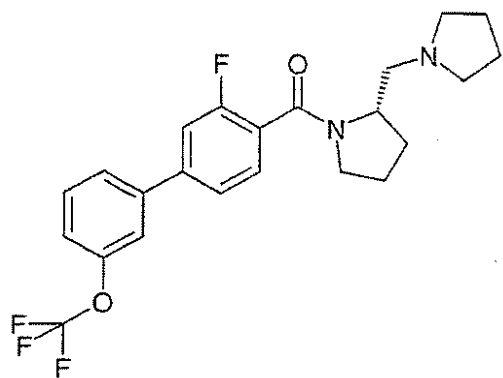
40

【0288】

実施例 7 4

(3 - フルオロ - 3' - トリフルオロメトキシ - ビフェニル - 4 - イル) - (2 - (S) - ピロリジン - 1 - イルメチル - ピロリジン - 1 - イル) - メタノン

【化 1 2 0】



10

【0 2 8 9】

表題の化合物は、(4-ブロモ-2-フルオロ-フェニル)-(2-(S)-ピロリジン-1-イルメチル-ピロリジン-1-イル)-メタノンおよび3-トリフルオロメトキシベンゼンボロン酸から開始し、基本的に手順SSに類似する方法で調製した。MS(M+H) 437.1

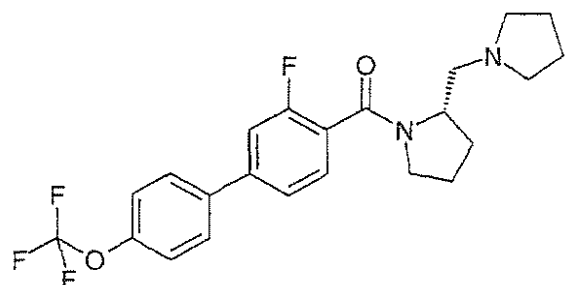
【0 2 9 0】

実施例 7 5

(3-フルオロ-4'-トリフルオロメトキシ-ビフェニル-4-イル)-(2-(S)-ピロリジン-1-イルメチル-ピロリジン-1-イル)-メタノン

20

【化 1 2 1】



【0 2 9 1】

表題の化合物は、(4-ブロモ-2-フルオロ-フェニル)-(2-(S)-ピロリジン-1-イルメチル-ピロリジン-1-イル)-メタノンおよび4-トリフルオロメトキシベンゼンボロン酸から開始し、基本的に手順SSに類似する方法で調製した。MS(M+H) 437.1

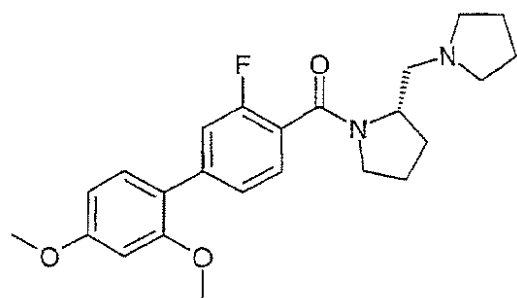
30

【0 2 9 2】

実施例 7 6

(3-フルオロ-2',4'-ジメトキシ-ビフェニル-4-イル)-(2-(S)-ピロリジン-1-イルメチル-ピロリジン-1-イル)-メタノン

【化 1 2 2】



40

【0 2 9 3】

表題の化合物は、(4-ブロモ-2-フルオロ-フェニル)-(2-(S)-ピロリジン-1-イルメチル-ピロリジン-1-イル)-メタノンおよび2,4-ジメトキシベン

50

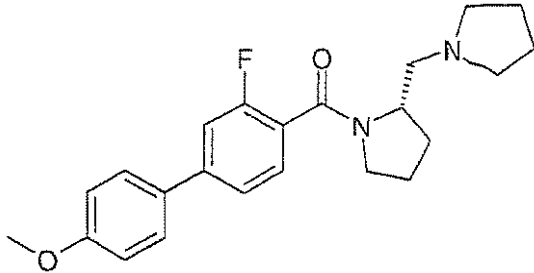
ゼンボロン酸から開始し、基本的に手順 S S に類似する方法で調製した。MS (M + H)
413.2

【0294】

実施例 77

(3-フルオロ-4'-メトキシ-ビフェニル-4-イル)-(2-(S)-ピロリジン-1-イルメチル-ピロリジン-1-イル)-メタノン

【化123】



10

【0295】

表題の化合物は、(4-ブロモ-2-フルオロ-フェニル)-(2-(S)-ピロリジン-1-イルメチル-ピロリジン-1-イル)-メタノンおよび4-メトキシベンゼンボロン酸から開始し、基本的に手順 S S に類似する方法で調製した。MS (M + H) 383.2

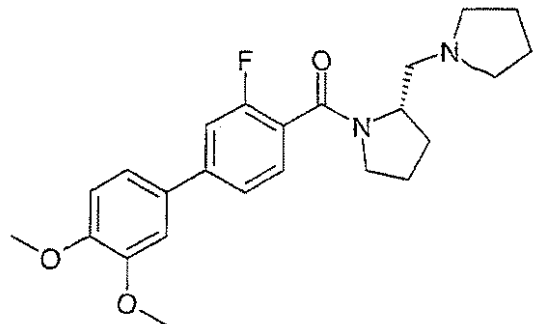
20

【0296】

実施例 78

(3-フルオロ-3',4'-ジメトキシ-ビフェニル-4-イル)-(2-(S)-ピロリジン-1-イルメチル-ピロリジン-1-イル)-メタノン

【化124】



30

【0297】

表題の化合物は、(4-ブロモ-2-フルオロ-フェニル)-(2-(S)-ピロリジン-1-イルメチル-ピロリジン-1-イル)-メタノンおよび3,4-ジメトキシベンゼンボロン酸から開始し、基本的に手順 S S に類似する方法で調製した。MS (M + H) 413.2

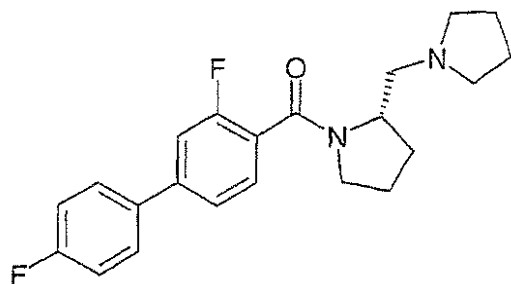
【0298】

実施例 79

(3,4'-ジフルオロ-ビフェニル-4-イル)-(2-(S)-ピロリジン-1-イルメチル-ピロリジン-1-イル)-メタノン

40

【化 1 2 5】



【0 2 9 9】

10

表題の化合物は、(4-ブロモ-2-フルオロ-フェニル)-(2-(S)-ピロリジン-1-イルメチル-ピロリジン-1-イル)-メタノンおよび4-フルオロベンゼンボロン酸から開始し、基本的に手順SSに類似する方法で調製した。MS(M+H)371.2

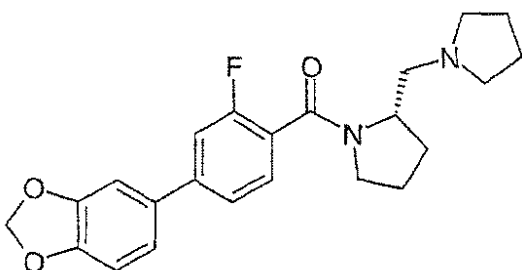
【0 3 0 0】

実施例 8 0

(4-ベンゾ[1,3]ジオキサラン-5-イル-2-フルオロ-フェニル)-(2-(S)-ピロリジン-1-イルメチル-ピロリジン-1-イル)-メタノン

【化 1 2 6】

20



【0 3 0 1】

表題の化合物は、(4-ブロモ-2-フルオロ-フェニル)-(2-(S)-ピロリジン-1-イルメチル-ピロリジン-1-イル)-メタノンおよび3,4-メチレンジオキシベンゼンボロン酸から開始し、基本的に手順SSに類似する方法で調製した。MS(M+H)397.2

30

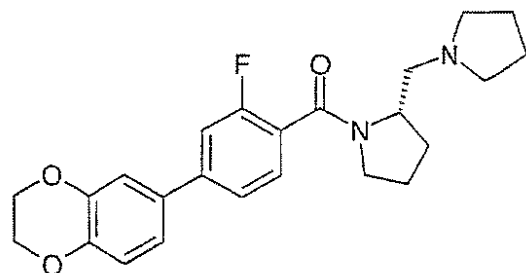
【0 3 0 2】

実施例 8 1

[4-(2,3-ジヒドロ-ベンゾ[1,4]ダイオキシシ-6-イル)-2-フルオロ-フェニル]-(2-(S)-ピロリジン-1-イルメチル-ピロリジン-1-イル)-メタノン

【化 1 2 7】

40



【0 3 0 3】

表題の化合物は、(4-ブロモ-2-フルオロ-フェニル)-(2-(S)-ピロリジン-1-イルメチル-ピロリジン-1-イル)-メタノンおよび2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾダイオキシシ-6-イルボロン酸から開始し、基本的に手順SSに類似する方

50

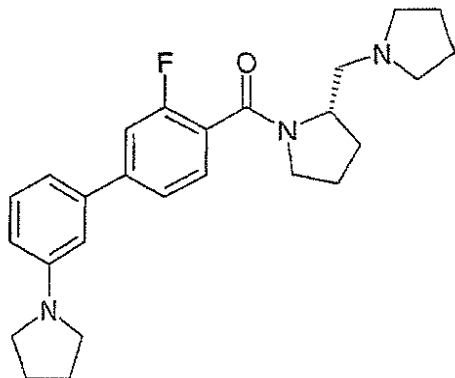
法で調製した。MS (M + H) 411.2

【0304】

実施例 82

(3-フルオロ-3'-ピロリジン-1-イル-ビフェニル-4-イル)-(2-(S)-ピロリジン-1-イルメチル-ピロリジン-1-イル)-メタノン

【化128】



10

【0305】

表題の化合物は、(4-ブロモ-2-フルオロ-フェニル)-(2-(S)-ピロリジン-1-イルメチル-ピロリジン-1-イル)-メタノンおよび3-ピロリジンベンゼンボロン酸から開始し、基本的に手順SSに類似する方法で調製した。MS (M + H) 422.2

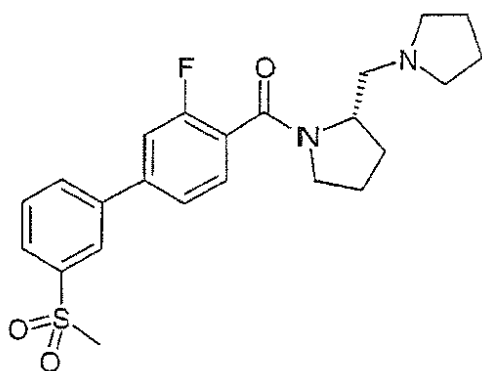
20

【0306】

実施例 83

(3-フルオロ-3'-メタンスルホニル-ビフェニル-4-イル)-(2-(S)-ピロリジン-1-イルメチル-ピロリジン-1-イル)-メタノン

【化129】



30

【0307】

表題の化合物は、(4-ブロモ-2-フルオロ-フェニル)-(2-(S)-ピロリジン-1-イルメチル-ピロリジン-1-イル)-メタノンおよび3-メチルスルホニルベンゼンボロン酸から開始し、基本的に手順SSに類似する方法で調製した。MS (M + H) 431.1

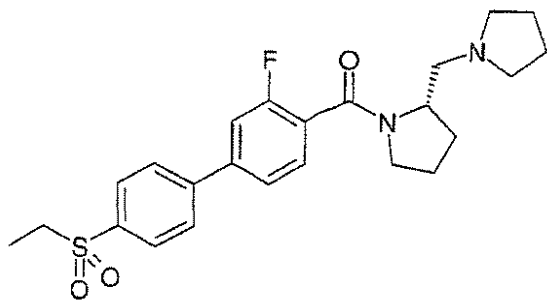
40

【0308】

実施例 84

(4'-エタンスルホニル-3-フルオロ-ビフェニル-4-イル)-(2-(S)-ピロリジン-1-イルメチル-ピロリジン-1-イル)-メタノン

【化 1 3 0】



10

【 0 3 0 9】

表題の化合物は、(4-ブromo-2-フルオロ-フェニル)-(2-(S)-ピロリジン-1-イルメチル-ピロリジン-1-イル)-メタノンおよび4-エチルスルホニルベンゼンボロン酸から開始し、基本的に手順SSに類似する方法で調製した。MS(M+H) 445.2

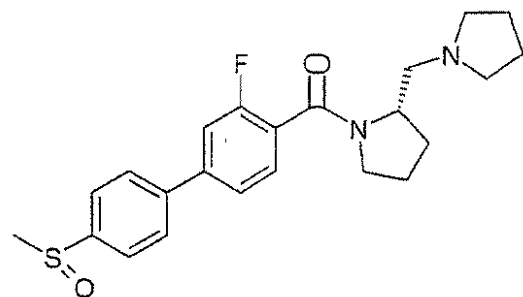
【 0 3 1 0】

実施例 8 5

(3-フルオロ-4'-メタンスルフィニル-ビフェニル-4-イル)-(2-(S)-ピロリジン-1-イルメチル-ピロリジン-1-イル)-メタノン

【化 1 3 1】

20



【 0 3 1 1】

表題の化合物は、(4-ブromo-2-フルオロ-フェニル)-(2-(S)-ピロリジン-1-イルメチル-ピロリジン-1-イル)-メタノンおよび4-メチルスルフィニルベンゼンボロン酸から開始し、基本的に手順SSに類似する方法で調製した。MS(M+H) 415.1

30

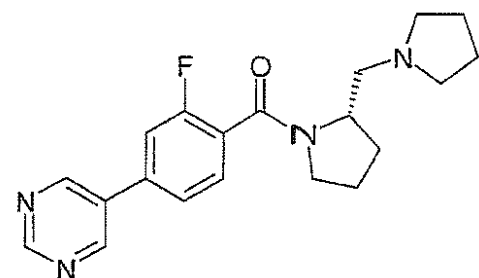
【 0 3 1 2】

実施例 8 6

(2-フルオロ-4-ピリミジン-5-イル-フェニル)-(2-(S)-ピロリジン-1-イルメチル-ピロリジン-1-イル)-メタノン

【化 1 3 2】

40



【 0 3 1 3】

表題の化合物は、(4-ブromo-2-フルオロ-フェニル)-(2-(S)-ピロリジン-1-イルメチル-ピロリジン-1-イル)-メタノンおよび5-ピリミジンボロン酸から開始し、基本的に手順SSに類似する方法で調製した。MS(M+H) 355.2

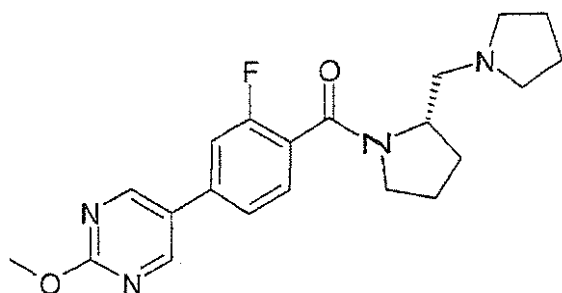
50

【 0 3 1 4 】

実施例 8 7

[2 - フルオロ - 4 - (2 - メトキシ - ピリミジン - 5 - イル) - フェニル] - (2 - (S) - ピロリジン - 1 - イルメチル - ピロリジン - 1 - イル) - メタノン

【 化 1 3 3 】



10

【 0 3 1 5 】

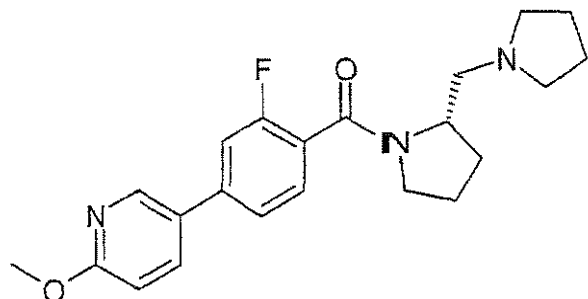
表題の化合物は、(4 - ブロモ - 2 - フルオロ - フェニル) - (2 - (S) - ピロリジン - 1 - イルメチル - ピロリジン - 1 - イル) - メタノンおよび 2 - メトキシ - 5 - ピリミジンボロン酸から開始し、基本的に手順 S S に類似する方法で調製した。MS (M + H) 385 . 2

【 0 3 1 6 】

実施例 8 8

[2 - フルオロ - 4 - (6 - メトキシ - ピリジン - 3 - イル) - フェニル] - (2 - (S) - ピロリジン - 1 - イルメチル - ピロリジン - 1 - イル) - メタノン

【 化 1 3 4 】



30

【 0 3 1 7 】

表題の化合物は、(4 - ブロモ - 2 - フルオロ - フェニル) - (2 - (S) - ピロリジン - 1 - イルメチル - ピロリジン - 1 - イル) - メタノンおよび 2 - メトキシ - 5 - ピリジンボロン酸から開始し、基本的に手順 S S に類似する方法で調製した。MS (M + H) 384 . 2

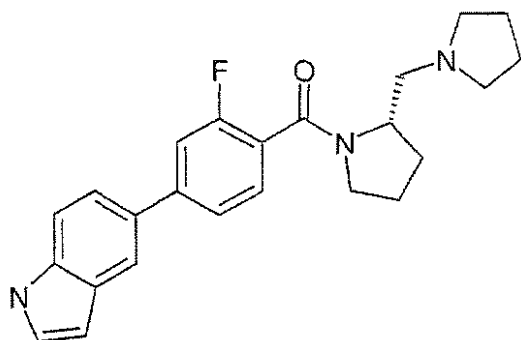
【 0 3 1 8 】

実施例 8 9

[2 - フルオロ - 4 - (1 H - インドール - 5 - イル) - フェニル] - (2 - (S) - ピロリジン - 1 - イルメチル - ピロリジン - 1 - イル) - メタノン

40

【化 1 3 5】



10

【0 3 1 9】

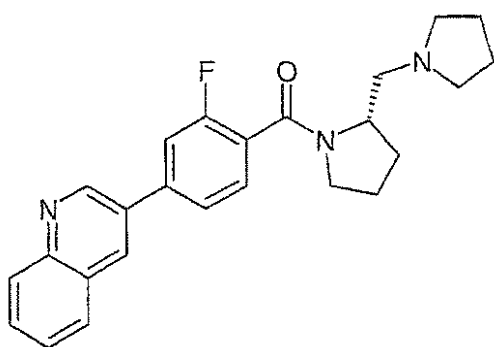
表題の化合物は、(4-ブロモ-2-フルオロ-フェニル)-(2-(S)-ピロリジン-1-イルメチル-ピロリジン-1-イル)-メタノンおよび5-インドールボロン酸から開始し、基本的に手順SSに類似する方法で調製した。MS(M+H)392.2

【0 3 2 0】

実施例90

(2-フルオロ-4-キノリン-3-イル-フェニル)-(2-(S)-ピロリジン-1-イルメチル-ピロリジン-1-イル)-メタノン

【化 1 3 6】



20

【0 3 2 1】

表題の化合物は、(4-ブロモ-2-フルオロ-フェニル)-(2-(S)-ピロリジン-1-イルメチル-ピロリジン-1-イル)-メタノンおよび2-キノリンボロン酸から開始し、基本的に手順SSに類似する方法で調製した。MS(M+H)404.2

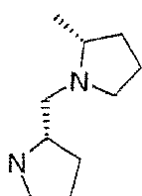
30

【0 3 2 2】

中間体調製35

2-(R)-メチル-1-(2-(S)-ピロリジンイルメチル)ピロリジン

【化 1 3 7】



40

【0 3 2 3】

(S)BOCプロリン(CAS15761-39-4)および2-(R)メチル-ピロリジン塩酸(CAS135324-85-5)を、ジクロロメタン中で手順B'と実質的に類似した方法により連結して、2(S)-(2(R)-メチル-ピロリジン-1-カルボニル)-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステルを得た。この物質をトリフルオロ酢酸(10当量)を加えると共にジクロロメタン中で5~10で攪拌して脱保護し、次いで室温で18時間攪拌した。反応物を濃縮し、H₂O中に溶解し、K₂CO

50

3 を用いて pH を 8 ~ 9 に調整し、 CH_2Cl_2 で数回抽出した。抽出物を一緒にし、乾燥して (Na_2SO_4)、真空下で濃縮して (2 (R) - メチル - ピロリジン - 1 - イル) - ピロリジン - 2 - イル - メタノンを得た。1 M 水素化リチウムアルミニウム / THF 溶液 (3 当量) を等容積の THF で希釈して、 N_2 下で (2 (R) - メチル - ピロリジン - 1 - イル) - ピロリジン - 2 - イル - メタノンの THF 溶液を滴加しながら攪拌して、反応物を穏やかに発熱させた。反応混合物を 40 で 45 分、次いで室温で 18 時間攪拌した。混合物を氷浴内で冷却し、反応温度を 15 未満に保持しながら H_2O (3 当量)、4 N NaOH (3 当量)、次いで H_2O (9 当量) でクエンチした。混合物を一夜攪拌し、濾過し、沈殿を THF で 3 回洗浄した。濾液と洗浄液を一緒にし濃縮して 2 - (R) - メチル - 1 - (2 - (S) - ピロリジニルメチル) ピロリジンを得た。MS (ES +) 169 . 3 (M + H) ⁺。表題の化合物をそのまま使用するか、または SCX クロマトグラフィ若しくは蒸留により精製した。

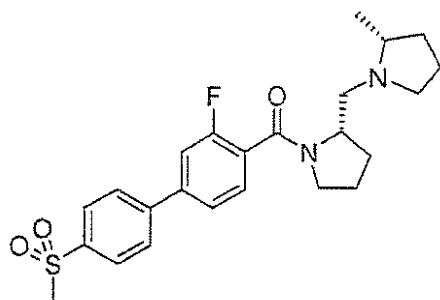
10

【0324】

実施例 9 1

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

【化 138】



20

【0325】

表題の化合物は、4 - ブロモ - 2 - フルオロ安息香酸、4 - メタンスルホニルフェニルボロン酸、および 2 - (R) - メチル - 1 - (2 - (S) - ピロリジニルメチル) ピロリジンから開始し、基本的に手順 A'、T'、および B' に類似する方法で調製した。MS (M + H) 445 . 2

30

【0326】

代替的に、 NaH およびヨードメタンを用いて、0 で 3' - フルオロ - 4 - [(2 - (R) - メチル - 1 - (2 - (S) - ピロリジニルメチル) ピロリジン - 1 - カルボニル] - ビフェニル - 4 - 硫酸をメチル化することにより、表題の化合物を製造してもよい。

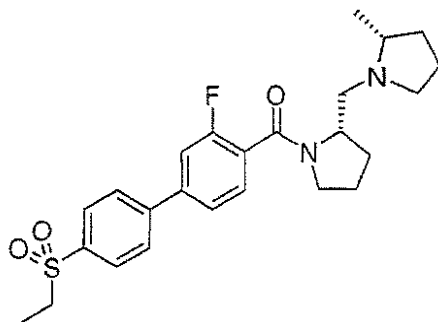
【0327】

実施例 9 2

(4' - エタンスルホニル - 3 - フルオロ - ビフェニル - 4 - イル) - [2 - (S) - (2 - (R) - メチル - ピロリジン - 1 - イルメチル) - ピロリジン - 1 - イル] - メタノン

40

【化 1 3 9】



10

【0 3 2 8】

表題の化合物は、4 - ブロモ - 2 - フルオロ安息香酸，4 - エタンスルホニルフェニルボロン酸および 2 - (R) - メチル - 1 - (2 - (S) - ピロリジンイルメチル) ピロリジンから開始し、基本的に手順 A'、T'、および B' に類似する方法で調製した。MS (M + H) 4 5 9 . 2

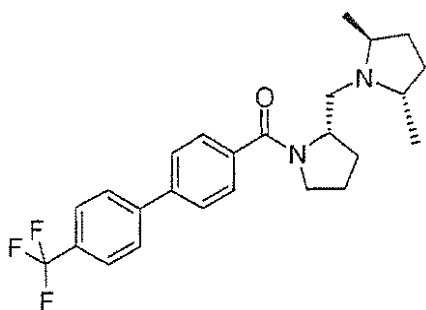
【0 3 2 9】

実施例 9 3

[2 - (2 , 5 - トランス - ジメチル - ピロリジン - 1 - イルメチル) - ピロリジン - 1 - イル] - (4' - トリフルオロメチル - ビフェニル - 4 - イル) - メタノン

【化 1 4 0】

20



【0 3 3 0】

30

表題の化合物は、(2 - (S) - ヒドロキシメチル - ピロリジン - 1 - イル) - (4' - トリフルオロメチル - ビフェニル - 4 - イル) - メタノンおよびトランス - 2 , 5 - ジメチル - ピロリジンから開始し、基本的に手順 R R に類似する方法で調製した。MS (M + H) 4 3 1 . 2

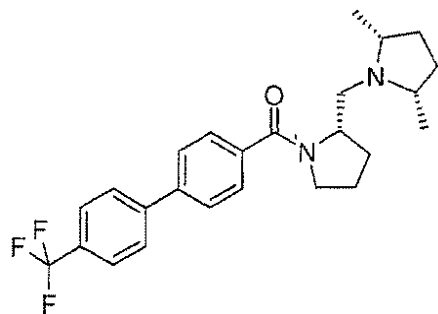
【0 3 3 1】

実施例 9 4

[2 - (2 , 5 - シス - ジメチル - ピロリジン - 1 - イルメチル) - ピロリジン - 1 - イル] - (4' - トリフルオロメチル - ビフェニル - 4 - イル) - メタノン

【化 1 4 1】

40



【0 3 3 2】

表題の化合物は、(2 - (S) - ヒドロキシメチル - ピロリジン - 1 - イル) - (4' -

50

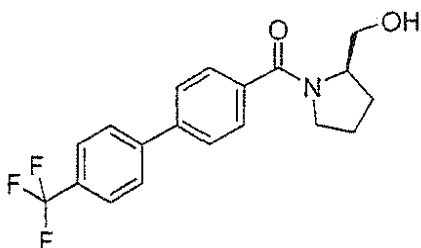
- トリフルオロメチル - ビフェニル - 4 - イル) - メタノン、および、シスおよびトランス - 2, 5 - ジメチル - ピロリジンの混合物から開始し、基本的に手順 R R に類似する方法で調製した。MS (M + H) 431.2

【0333】

中間体調製 36

(2 - (R) - ヒドロキシメチル - ピロリジン - 1 - イル) - (4' - トリフルオロメチル - ビフェニル - 4 - イル) - メタノン

【化142】



10

【0334】

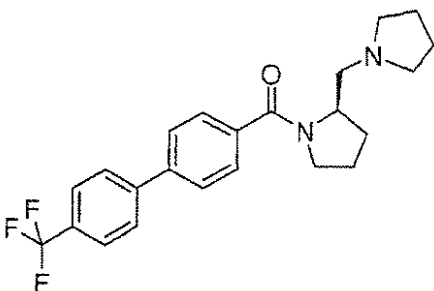
表題の化合物は、アミンとして(R) - 2 - ピロリジンメタノールを用い、4' - トリフルオロメチル - ビフェニル - 4 - カルボン酸、リチウム塩から、基本的に手順 B' に類似する方法で調製した。MS (ES+) 350.2

【0335】

実施例 95

(2 - (R) - ピロリジン - 1 - イルメチル - ピロリジン - 1 - イル) - (4' - トリフルオロメチル - ビフェニル - 4 - イル) - メタノン

【化143】



30

【0336】

表題の化合物は、(2 - (R) - ヒドロキシメチル - ピロリジン - 1 - イル) - (4' - トリフルオロメチル - ビフェニル - 4 - イル) - メタノンおよびピロリジンから開始し、基本的に手順 R R に類似する方法で調製した。MS (M + H) 403.2

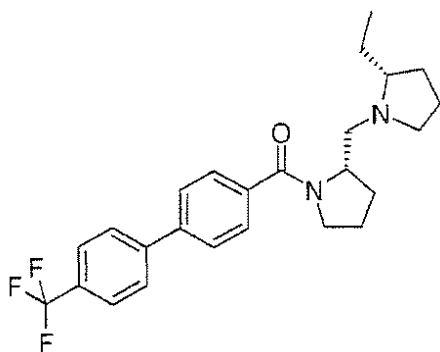
【0337】

実施例 96

[2 - (S) - (2 - (R) - エチル - ピロリジン - 1 - イルメチル) - ピロリジン - 1 - イル] - (4' - トリフルオロメチル - ビフェニル - 4 - イル) - メタノン

40

【化 1 4 4】



10

【0 3 3 8】

表題の化合物は、(2-(S)-ヒドロキシメチル-ピロリジン-1-イル)-(4'-トリフルオロメチル-ビフェニル-4-イル)-メタノンおよび2-(R)-エチル-ピロリジン(CAS 460748-80-5)から開始し、基本的に手順RRに類似する方法で調製した。MS(M+H)431.3

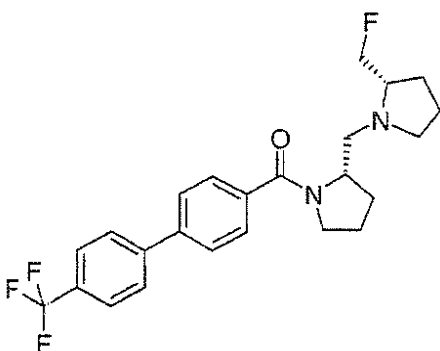
【0 3 3 9】

実施例97

[2-(S)-(2-(S)-フルオロメチル-ピロリジン-1-イルメチル)-ピロリジン-1-イル]-(4'-トリフルオロメチル-ビフェニル-4-イル)-メタノン

20

【化 1 4 5】



30

【0 3 4 0】

表題の化合物は、(2-(S)-ヒドロキシメチル-ピロリジン-1-イル)-(4'-トリフルオロメチル-ビフェニル-4-イル)-メタノンおよび2-(S)-フルオロメチル-ピロリジン(CAS 460748-85-0)から開始し、基本的に手順RRに類似する方法で調製した。MS(M+H)435.2

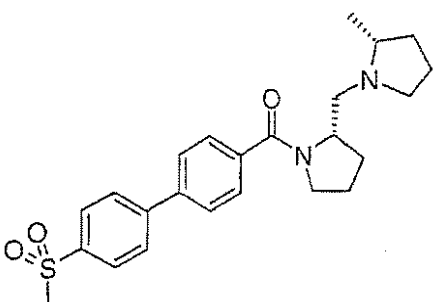
【0 3 4 1】

実施例98

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

40

【化 1 4 6】



50

【 0 3 4 2 】

表題の化合物は、4'-メタンスルホニル-ビフェニル-4-カルボン酸(CAS 16734-98-8)および2-(R)-メチル-1-(2-(S)-ピロリジンイルメチル)ピロリジンから開始し、基本的に手順B'に類似する方法で調製した。MS(M+H) 427.2

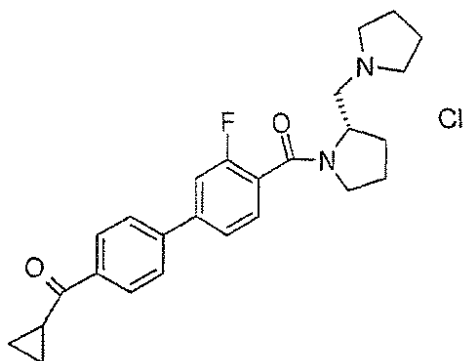
【 0 3 4 3 】

実施例 99

(4'-シクロプロパンカルボニル-3-フルオロ-ビフェニル-4-イル)-(2-(S)-ピロリジン-1-イルメチル-ピロリジン-1-イル)-メタノン

【化147】

10



20

【 0 3 4 4 】

表題の化合物は、(4-ブromo-2-フルオロ-フェニル)-(2-(S)-ピロリジン-1-イルメチル-ピロリジン-イル)メタノン、商業的に入手できる(4-ブromo-フェニル)-シクロプロピル-メタノンおよびビス(ピナコラート)ジボロンから開始し、基本的に手順P'およびFFに類似する方法で調製した。MS(M+H) 421.3

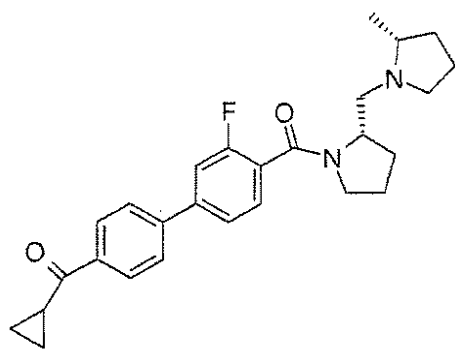
【 0 3 4 5 】

実施例 100

シクロプロピル-{3'-フルオロ-4'-[2-(S)-(2-(R)-メチル-ピロリジン-1-イルメチル)-ピロリジン-1-カルボニル]-ビフェニル-4-イル}-メタノン

30

【化148】



40

【 0 3 4 6 】

表題の化合物は、商業的に入手できる(4-ブromo-フェニル)-シクロプロピル-メタノンおよび(4-カルボキシ-3-フルオロフェニル)ボロン酸(CAS # 120153-08-4),次に2-(R)-メチル-1-(2-(S)-ピロリジンイルメチル)ピロリジンから開始し、基本的に手順QQおよびB'に類似する方法で調製した。MS(M+H) 435.2

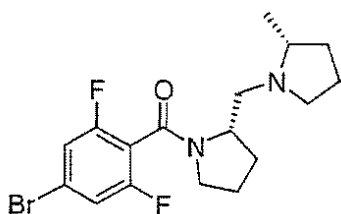
【 0 3 4 7 】

中間体調製 37

(4-ブromo-2,6-ジフルオロ-フェニル)-(2-(R)-メチル-1-(2-

50

(S) - ピロリジンイルメチル) ピロリジン - 1 - イル) - メタノン
【化 1 4 9】



【0 3 4 8】

表題の化合物は、2, 6 - ジフルオロ - 4 - ブロモ安息香酸 (CAS 183065 - 68 - 1) および 2 - (R) - メチル - 1 - (2 - (S) - ピロリジンイルメチル) ピロリジンから、基本的に手順 E' に類似する方法で調製した。MS (FIA) 387 / 389 (MH⁺)

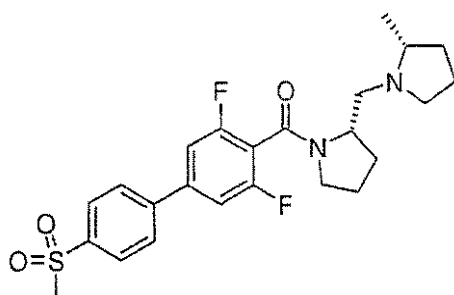
10

【0 3 4 9】

実施例 101

(3, 5 - ジフルオロ - 4' - メタンスルホニル - ビフェニル - 4 - イル) - (2 - (R) - メチル - 1 - (2 - (S) - ピロリジンイルメチル) ピロリジン - 1 - イル) - メタノン

【化 1 5 0】



20

【0 3 5 0】

表題の化合物は、(4 - ブロモ - 2, 6 - ジフルオロ - フェニル) - (2 - (R) - メチル - 1 - (2 - (S) - ピロリジンイルメチル) ピロリジン - 1 - イル) - メタノンおよび 4 - メタンスルホニルベンゼンボロン酸 (CAS 149104 - 88 - 1) から、手順 F' を通して基本的に実施例 14 に類似する方法で調製した。MS (FIA) 463 . 0 (MH⁺)

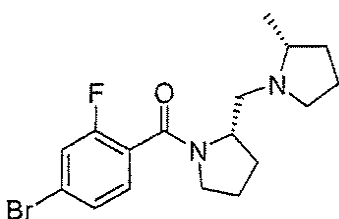
30

【0 3 5 1】

中間体調製 38

(4 - ブロモ - 2 - フルオロ - フェニル) - (2 - (R) - メチル - 1 - (2 - (S) - ピロリジンイルメチル) ピロリジン - 1 - イル) - メタノン

【化 1 5 1】



40

【0 3 5 2】

表題の化合物は、4 - ブロモ - 2 - フルオロ安息香酸 (CAS 112704 - 79 - 7) および 2 - (R) - メチル - 1 - (2 - (S) - ピロリジンイルメチル) ピロリジンから、基本的に手順 P P に類似する方法で調製した。MS (FIA) 369 / 371 (MH⁺)

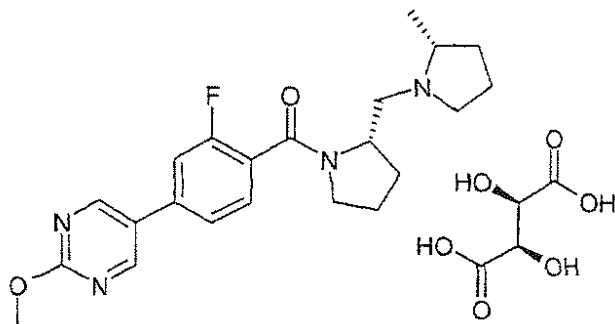
50

【 0 3 5 3 】

実施例 1 0 2

(2 - フルオロ - 4 - [2 - メトキシ - ピリミジン - 5 - イル] - フェニル) - (2 - (R) - メチル - 1 - (2 - (S) - ピロリジンイルメチル) ピロリジン - 1 - イル) - メタノン L - タルトレート

【 化 1 5 2 】



10

【 0 3 5 4 】

表題の化合物は、(4 - ブロモ - 2 - フルオロ - フェニル) - (2 - (R) - メチル - 1 - (2 - (S) - ピロリジンイルメチル) ピロリジン - 1 - イル) - メタノンおよび 2 - メトキシピリミジン - 5 - ボロン酸 (C A S 6 2 8 6 9 2 - 1 5 - 9) から、手順 F ' を通して基本的に実施例 1 4 に類似する方法で調製した。遊離塩基を 1 等量の L - 酒石酸と共にメタノール中に溶解した。溶媒を減圧下で除去し、プロパン - 2 - オールで代替した。完全に溶解するまで混合物を加熱した後、冷却した。(2 - フルオロ - 4 - [2 - メトキシ - ピリミジン - 5 - イル] - フェニル) - (2 - (R) - メチル - 1 - (2 - (S) - ピロリジンイルメチル) ピロリジン - 1 - イル) - メタノン L - 酒石酸を、濾過により収集した。MS (F I A) 3 9 9 (M H ⁺)

20

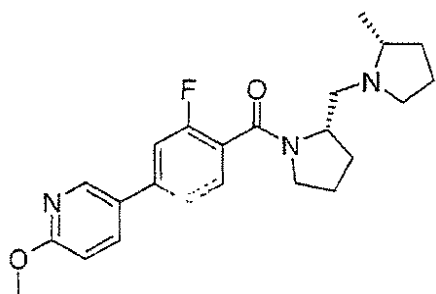
【 0 3 5 5 】

実施例 1 0 3

(2 - フルオロ - 4 - [6 - メトキシ - ピリジン - 3 - イル] - フェニル) - (2 - (R) - メチル - 1 - (2 - (S) - ピロリジンイルメチル) ピロリジン - 1 - イル) - メタノン

30

【 化 1 5 3 】



【 0 3 5 6 】

表題の化合物は、(4 - ブロモ - 2 - フルオロ - フェニル) - (2 - (R) - メチル - 1 - (2 - (S) - ピロリジンイルメチル) ピロリジン - 1 - イル) - メタノンおよび 2 - メトキシピリジン - 5 - ボロン酸 (C A S 1 6 3 1 0 5 - 8 9 - 3) から、手順 F ' を通して基本的に実施例 1 4 に類似する方法で調製した。MS (F I A) 3 9 8 (M H ⁺)

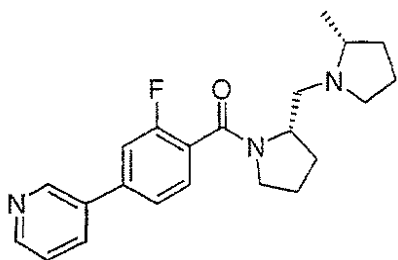
40

【 0 3 5 7 】

実施例 1 0 4

(2 - フルオロ - 4 - ピリジン - 3 - イル - フェニル) - (2 - (R) - メチル - 1 - (2 - (S) - ピロリジンイルメチル) ピロリジン - 1 - イル) - メタノン

【化 1 5 4】



【0 3 5 8】

10

表題の化合物は、(4-ブロモ-2-フルオロ-フェニル)-(2-(R)-メチル-1-(2-(S)-ピロリジンイルメチル)ピロリジン-1-イル)-メタノンおよびピロリジン-3-ボロン酸(CAS 1692-25-7)から、手順F'を通して基本的に実施例14に類似する方法で調製した。MS(FIA)368(MH⁺)

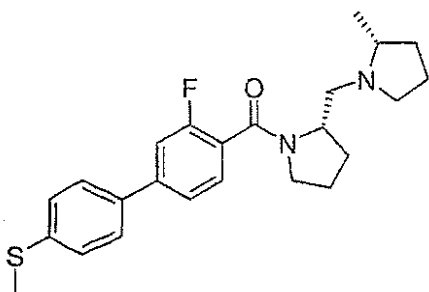
【0 3 5 9】

実施例105

(3-フルオロ-4'-メチルチオ-ビフェニル-4-イル)-(2-(R)-メチル-1-(2-(S)-ピロリジンイルメチル)ピロリジン-1-イル)-メタノン

【化 1 5 5】

20



【0 3 6 0】

表題の化合物は、(4-ブロモ-2-フルオロ-フェニル)-(2-(R)-メチル-1-(2-(S)-ピロリジンイルメチル)ピロリジン-1-イル)-メタノンおよび4-(メチルチオ)ベンゼンボロン酸(CAS 98546-51-1)から、手順F'を通して基本的に実施例14に類似する方法で調製した。MS(FIA)413(MH⁺)

30

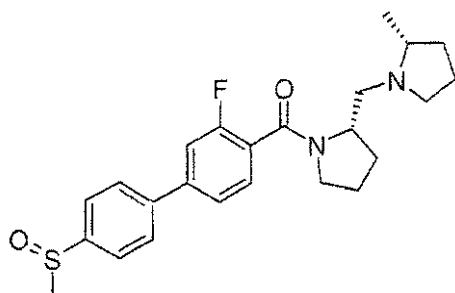
【0 3 6 1】

実施例106

(3-フルオロ-4'-メタンスルフィニル-ビフェニル-4-イル)-(2-(R)-メチル-1-(2-(S)-ピロリジンイルメチル)ピロリジン-1-イル)-メタノン

【化 1 5 6】

40



【0 3 6 2】

(3-フルオロ-4'-メチルチオ-ビフェニル-4-イル)-(2-(R)-メチル-1-(2-(S)-ピロリジンイルメチル)ピロリジン-1-イル)-メタノンをジオキサン中に溶解し、室温で撹拌した。Oxone(登録商標)水溶液を滴加し、大部分の出

50

発物質が消費されるまで反応をTLCで監視した。反応混合物を濃縮した。粗残留物をSCXクロマトグラフィ(MeOHで洗浄、次いで2M NH₃/MeOHで溶出)で精製して、一部精製された物質を得た。次に、この物質をシリカゲルカラムクロマトグラフィ(傾斜: 100% CH₂Cl₂ ~ 10% MeOH/CH₂Cl₂ 中2M NH₃)で精製して表題の化合物(94mg、収率76%)を得た。MS(FIA) 429 (MH⁺)

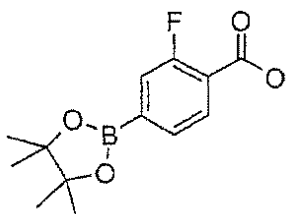
【0363】

中間体調製39

2-フルオロ-4-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-安息香酸

【化157】

10



【0364】

3-フルオロ-4-カルボキシ-フェニルボロン酸(CAS 120153-08-4)(1.0g、5.4mmol)およびピナコール(0.645g、5.4mmol)を、トルエン/EtOH(1:1)(30ml)中で加熱しながら攪拌して、高粘度の白色スラリーを得た。混合物を減圧下で濃縮し、トルエン(30ml)を加え、混合物を減圧下で再度濃縮して白色固体を得た。LCMS(負イオンモード)は265(M-HRP)に単一のピークトレースを示した。物質を高真空下で一夜乾燥して、1.42gを得た。

20

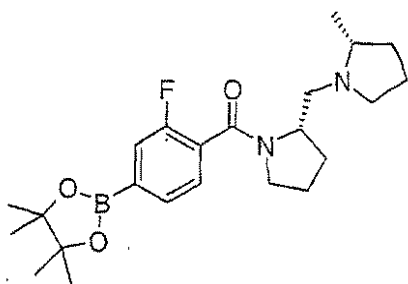
【0365】

中間体調製40

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

【化158】

30



【0366】

表題の化合物は、2-フルオロ-4-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-安息香酸および2-(R)-メチル-1-(2-(S)-ピロリジンイルメチル)ピロリジンから、基本的に手順PPに類似する方法で調製した。MS(FIA) 417 (MH⁺)

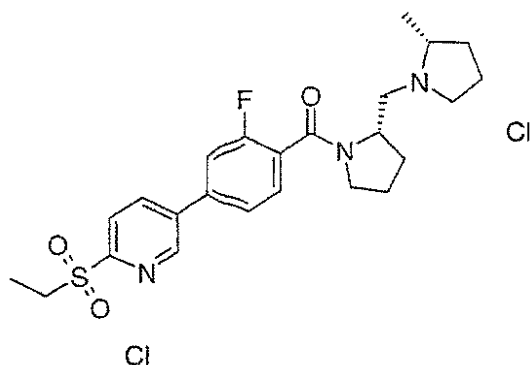
40

【0367】

実施例107

3'-フルオロ-4-[(2-(R)-メチル-1-(2-(S)-ピロリジンイルメチル)ピロリジン-1-カルボニル]-ビフェニル-4-スルフィン酸

[4 - (6 - エタンスルホニル - ピリジン - 3 - イル) - 2 - フルオロ - フェニル] -
 [2 - (S) - (2 - (R) - メチル - ピロリジン - 1 - イルメチル) - ピロリジン - 1
 - イル] - メタノンジヒドロクロライド
 【化 1 6 1】



10

【 0 3 7 2 】

表題の化合物は、4 - (6 - エタンスルホニル - ピリジン - 3 - イル) - 2 - フルオロ
 安息香酸および 2 - (R) - メチル - 1 - (2 - (S) - ピロリジンイルメチル) ピロリ
 ジンから開始し、基本的に手順 C C、D D、および A A に類似する方法で調製した。M S
 (m / e) : 4 6 0 . 2 (M + 1)

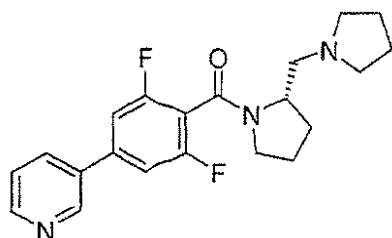
【 0 3 7 3 】

20

実施例 1 0 9

(2 , 6 - ジフルオロ - 4 - ピリジン - 3 - イル - フェニル) - ((S) - 2 - ピロリ
 ジン - 1 - イルメチル - ピロリジン - 1 - イル) - メタノン

【化 1 6 2】



30

【 0 3 7 4 】

手順 W W : 撹拌している (4 - ブロモ - 2 , 6 - ジフルオロ - フェニル) - ((S) -
 2 - ピロリジン - 1 - イルメチル - ピロリジン - 1 - イル) - メタノン (1 0 0 m g 、 0
 . 2 6 8 m m o l) 、炭酸ナトリウム (8 5 m g 、 0 . 8 0 2 m m o l) および 3 - ピリ
 ジンボロン酸 (1 6 4 m g 、 1 . 3 4 m m o l) のトルエン (5 m l) 溶液、水 (1 m l)
) およびエタノール (1 . 5 m l) に、窒素下でテトラキス (トリフェニルホスフィン)
 パラジウム (0) (3 1 . 0 m g 、 0 . 0 2 7 m m o l) を加えた。反応物を 4 8 時間加
 熱還流した。反応物を冷却し、S C X - 2 カートリッジ (1 0 g) に結合した。カートリ
 ッジをカートリッジの一容積分のジメチルホルムアミドと二容積分のメタノールで洗浄し
 た。生成物をメタノール中 2 M アンモニアで溶出した。アンモニア / メタノール溶液を、
 G e n e v a c H T 4 上で蒸発させた。このサンプルを更に p r e p - L C M S で精製
 した。得られたアセトニトリル / 水分画と一緒にし、G e n e v a c を用いて蒸発させて
 2 . 2 m g の無色油状物 (2 %) を得た。M S (E S +) 3 7 2 . 2 m / z

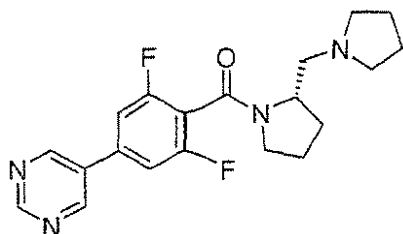
40

【 0 3 7 5 】

実施例 1 1 0

(2 , 6 - ジフルオロ - 4 - ピリミジン - 5 - イル - フェニル) - ((S) - 2 - ピロ
 リジン - 1 - イルメチル - ピロリジン - 1 - イル) - メタノン

【化 1 6 3】



【 0 3 7 6】

表題の化合物は、5 - ピリミジンボロン酸および (4 - ブロモ - 2 , 6 - ジフルオロ - フェニル) - ((S) - 2 - ピロリジン - 1 - イルメチル - ピロリジン - 1 - イル) - メタノンから開始し、基本的に手順WWに類似する方法で調製することで、8 m g (8 %) を得た。MS (ES +) 373 m / z

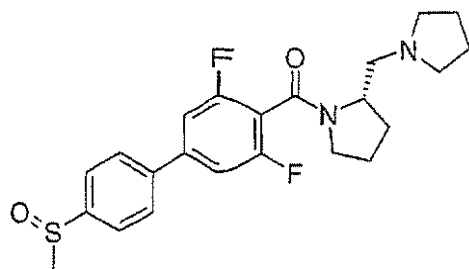
10

【 0 3 7 7】

実施例 1 1 1

(3 , 5 - ジフルオロ - 4 ' - メタンсульフィニル - ビフェニル - 4 - イル) - ((S) - 2 - ピロリジン - 1 - イルメチル - ピロリジン - 1 - イル) - メタノン

【化 1 6 4】



20

【 0 3 7 8】

表題の化合物は、4 - (メチルスルフィニル) フェニルボロン酸および (4 - ブロモ - 2 , 6 - ジフルオロ - フェニル) - ((S) - 2 - ピロリジン - 1 - イルメチル - ピロリジン - 1 - イル) - メタノンから開始し、基本的に手順WWに類似する方法で調製することで、2 m g (2 %) を得た。MS (ES +) 433 m / z

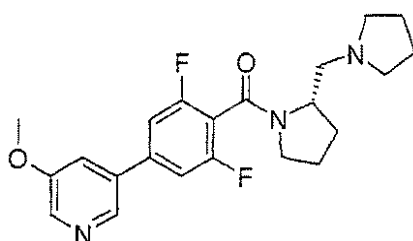
30

【 0 3 7 9】

実施例 1 1 2

([2 , 6 - ジフルオロ - 4 - (5 - メトキシ - ピリジン - 3 - イル) - フェニル] - ((S) - 2 - ピロリジン - 1 - イルメチル - ピロリジン - 1 - イル) - メタノン

【化 1 6 5】



40

【 0 3 8 0】

表題の化合物は、3 - メトキシピリジン - 5 - ボロン酸および (4 - ブロモ - 2 , 6 - ジフルオロ - フェニル) - ((S) - 2 - ピロリジン - 1 - イルメチル - ピロリジン - 1 - イル) - メタノンから開始し、基本的に手順WWに類似する方法で調製することで、20 m g (19 %) を得た。MS (ES +) 402 m / z

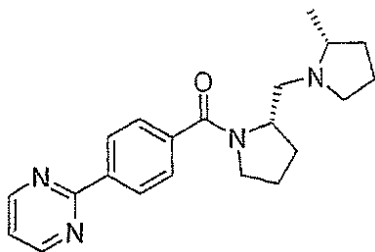
【 0 3 8 1】

実施例 1 1 3

50

[2 - (S) - (2 - (R) - メチル - ピロリジン - 1 - イルメチル) - (4 - ピリミジン - 2 - イル - フェニル) - メタノン

【化 1 6 6】



10

【 0 3 8 2 】

表題の化合物は、[2 - (S) - (2 - (R) - メチル - ピロリジン - 1 - イルメチル) - ピロリジン - 1 - イル] - [4 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - [1 , 3 , 2] ジオキサボロラン - 2 - イル) - フェニル] - メタノン (3 1 9 m g 、 0 . 8 m m o l) および 2 - ブロモ - ピリミジン (C A S 4 5 9 5 - 6 0 - 2) (1 2 7 m g 、 0 . 8 m m o l) を用い、基本的に一般の手順 F ' に類似する方法で調製することで、1 3 7 m g (4 9 % 収率) を得た。M S (E S +) 3 5 1 . 0 (M + H) ⁺

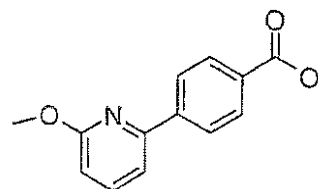
【 0 3 8 3 】

中間体調製 4 2

4 - (6 - メトキシ - ピリジン - 2 - イル) - 安息香酸

20

【化 1 6 7】



【 0 3 8 4 】

表題の化合物は、4 - (6 - メトキシ - ピリジン - 2 - イル) - ベンズアルデヒド (C A S 6 1 8 0 9 2 - 1 6 - 3) を用い、基本的に一般の手順 C ' に類似する方法で調製し、NMRにより確認した。NMR (D M S O) 1 3 . 0 5 (s , 1 H) , 8 . 3 5 - 7 . 6 5 (m , 6 H) , 6 . 8 5 (m , 1 H) , 3 . 9 5 (s , 3 H) .

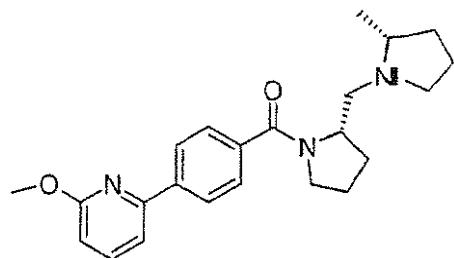
30

【 0 3 8 5 】

実施例 1 1 4

[4 - (6 - メトキシ - ピリジン - 2 - イル) - フェニル] - [2 - (S) - (2 - (R) - メチル - ピロリジン - 1 - イルメチル) - ピロリジン - 1 - イル] - メタノン

【化 1 6 8】



40

【 0 3 8 6 】

表題の化合物は、4 - (6 - メトキシ - ピリジン - 2 - イル) - 安息香酸 (5 7 3 m g 、 2 . 5 m m o l) および 2 - (R) - メチル - 1 - (2 - (S) - ピロリジンイルメチル) ピロリジン (3 3 7 m g 、 2 . 0 m m o l) を用い、基本的に一般の手順 B ' に類似する方法で調製することで、5 8 0 m g (7 6 % 収率) を得た。M S (E S +) 3 8 0 . 2 (M + H) ⁺

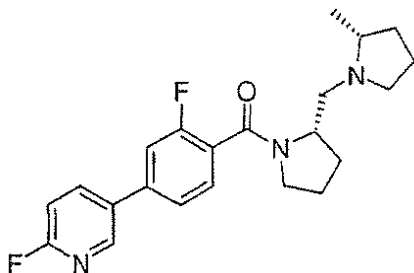
50

【 0 3 8 7 】

実施例 1 1 5

[2 - フルオロ - 4 - (6 - フルオロ - ピリジン - 3 - イル) - フェニル] - [2 - (S) - (2 - (R) - メチル - ピロリジン - 1 - イルメチル) - ピロリジン - 1 - イル] - メタノン

【 化 1 6 9 】



10

【 0 3 8 8 】

表題の化合物は、(4 - ブロモ - 2 - フルオロ - フェニル) - (2 - (R) - メチル - 1 - (2 - (S) - ピロリジンイルメチル) ピロリジン - 1 - イル) - メタノン (4 5 4 m g 、 1 . 2 3 m m o l) および 2 - フルオロ - 5 - ピリジンボロン酸 (C A S 3 5 1 0 1 9 - 1 8 - 6) (2 0 7 m g 、 1 . 4 7 m m o l) を用い、基本的に一般的手順 F ' に類似する方法で調製することで、3 8 6 m g (8 1 % 収率) を得た。MS (ES +) 3 8 6 . 2 (M + H) +

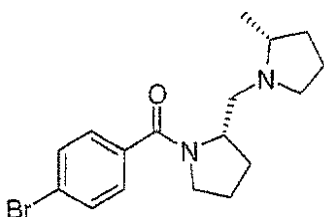
20

【 0 3 8 9 】

中間体調製 4 3

(4 - ブロモ - フェニル) - [2 - (S) - (2 - (R) - メチル - ピロリジン - 1 - イルメチル) - ピロリジン - 1 - イル] - メタノン

【 化 1 7 0 】



30

【 0 3 9 0 】

表題の化合物は、オキサリルクロライドの代わりに、商業的に入手できる 4 - ブロモ安息香酸、2 - (R) - メチル - 1 - (2 - (S) - ピロリジンイルメチル) ピロリジン、およびチオニルクロライドを用い、基本的に一般的手順 P P に類似する方法で調製した。(MS (ES +) 3 5 2 . 3 (M + H) +

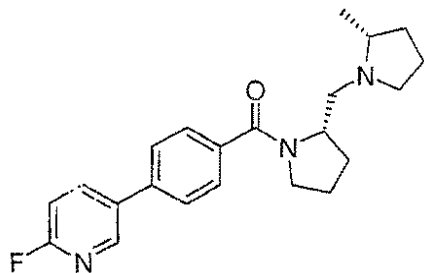
【 0 3 9 1 】

実施例 1 1 6

[4 - (6 - フルオロ - ピリジン - 3 - イル) - フェニル] - [2 - (S) - (2 - (R) - メチル - ピロリジン - 1 - イルメチル) - ピロリジン - 1 - イル] - メタノン

40

【化 1 7 1】



【0 3 9 2】

10

表題の化合物は、(4 - ブロモ - フェニル) - [2 - (S) - (2 - (R) - メチル - ピロリジン - 1 - イルメチル) - ピロリジン - 1 - イル] - メタノンおよび (2 - フルオロ - 5 - ピリジンボロン酸 (C A S 3 5 1 0 1 9 - 1 8 - 6) を用い、基本的に一般的手順 F ' に類似する方法で調製することで、3 2 4 m g (6 3 % 収率) を得た。M S (E S +) 3 6 8 . 3 (M + H) ⁺

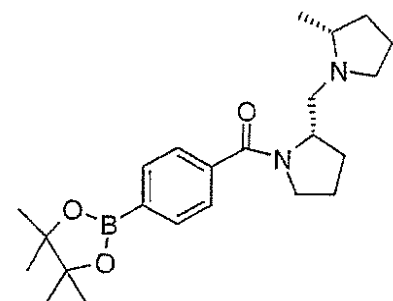
【0 3 9 3】

中間体調製 4 4

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

20

【化 1 7 2】



30

【0 3 9 4】

表題の化合物は、2 - (R) - メチル - 1 - (2 - (S) - ピロリジンイルメチル) ピロリジンおよび 4 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - [1 , 3 , 2] ジオキサボロラン - 2 - イル) - 安息香酸 (C A S 1 8 0 5 1 6 - 8 7 - 4) を用い、オキサリルクロライドの代わりにチオニルクロライドを用いた点を除き基本的に一般的手順 P P に類似する方法で調製した。M S (E S +) 3 9 9 . 5 (M + H) ⁺

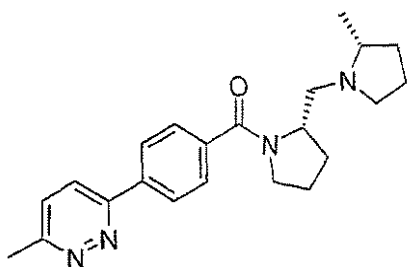
【0 3 9 5】

実施例 1 1 7

[4 - (6 - メチル - ピリダジン - 3 - イル) - フェニル] - [2 - (S) - (2 - (R) - メチル - ピロリジン - 1 - イルメチル) - ピロリジン - 1 - イル] - メタノン

40

【化 1 7 3】



【0 3 9 6】

50

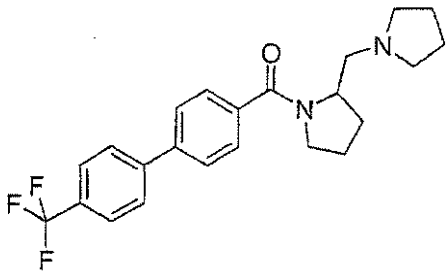
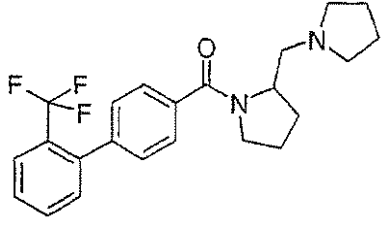
表題の化合物は、[2 - (S) - (2 - (R) - メチル - ピロリジン - 1 - イルメチル) - [4 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - [1 , 3 , 2] ジオキサボロラン - 2 - イル) - フェニル] - メタノン (399 mg、1.0 mmol) および 3 - ヨード - 6 - メチル - ピリダジン (CAS 1618 - 47 - 9) (220 mg、1.0 mmol) を用い、基本的に一般的手順 F ' に類似する方法で調製することで、125 mg (34 % 収率) を得た。MS (ES +) 365.2 (M + H) ⁺

【 0397 】

本発明の更なる態様には、式 X1 ~ X115 の化合物が含まれる。

【 0398 】

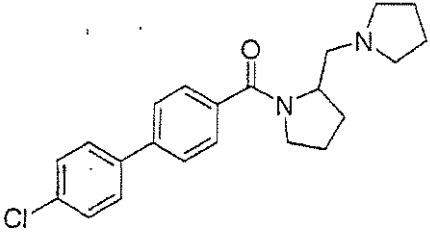
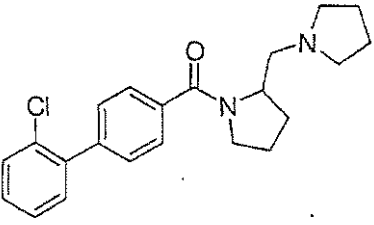
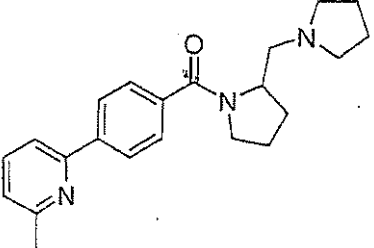
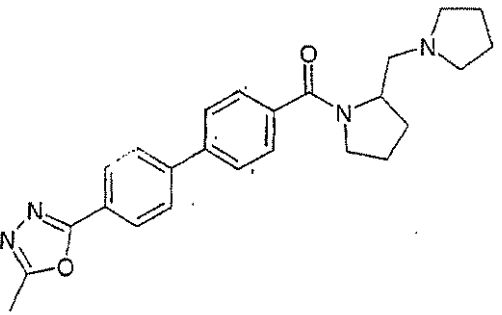
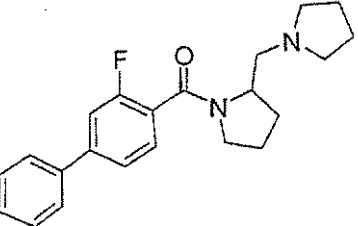
【 表 1 - 1 】

式番号	構造式
X1	
X2	

10

20

【表 1 - 2】

X3	
X4	
X5	
X6	
X7	

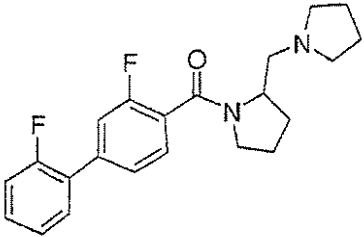
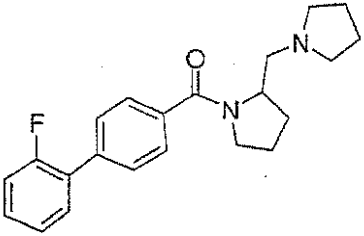
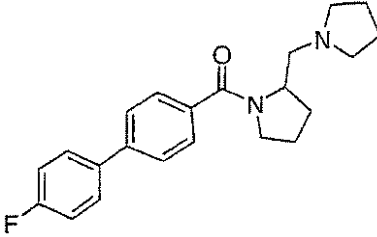
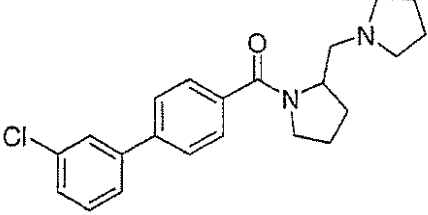
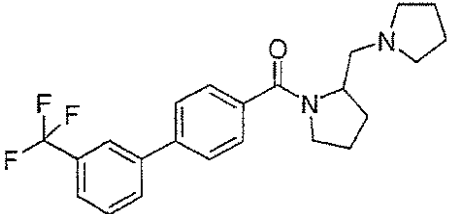
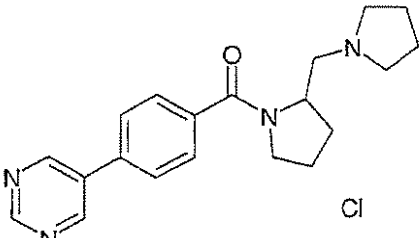
10

20

30

40

【表 1 - 3】

X8	
X9	
X10	
X11	
X12	
X13	

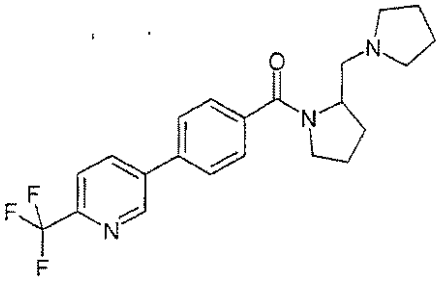
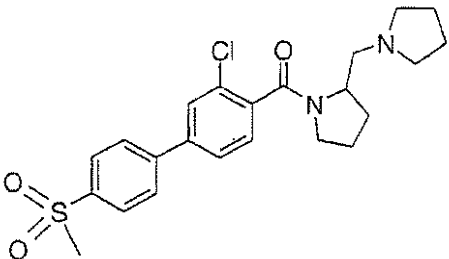
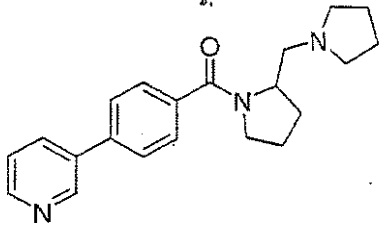
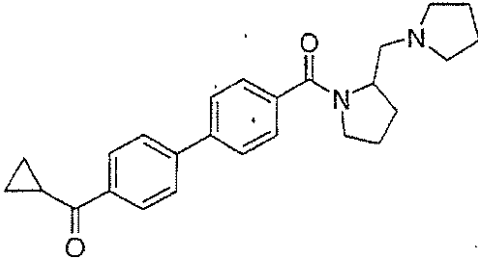
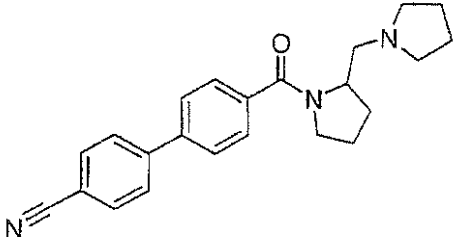
10

20

30

40

【表 1 - 4】

X14	
X15	
X16	
X17	
X18	

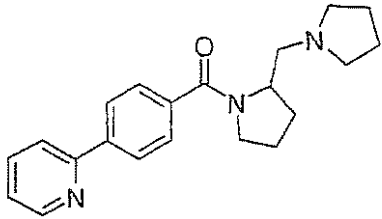
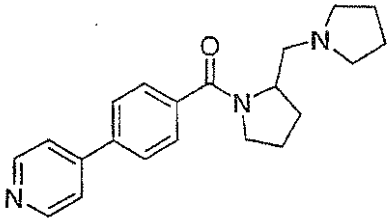
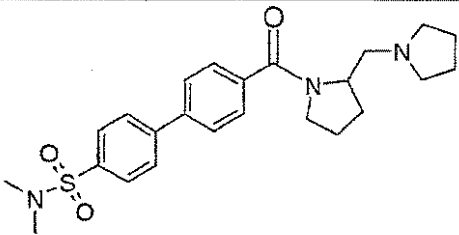
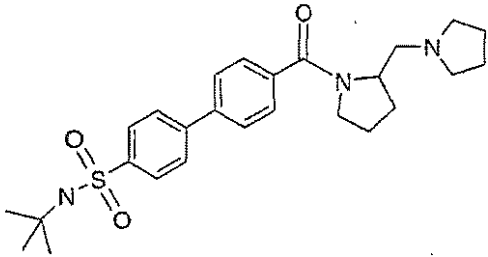
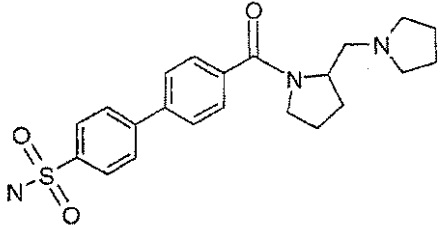
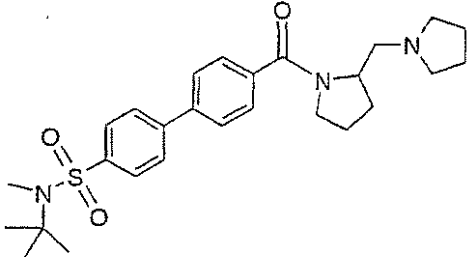
10

20

30

40

【表 1 - 5】

X19	
X20	
X21	
X22	
X23	
X24	

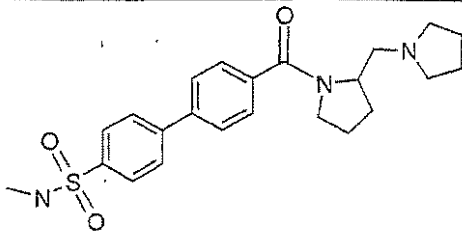
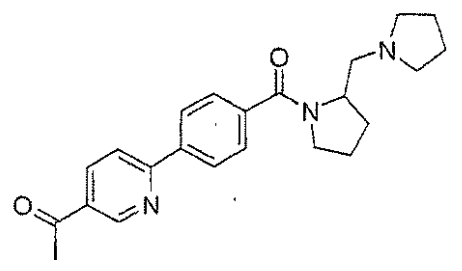
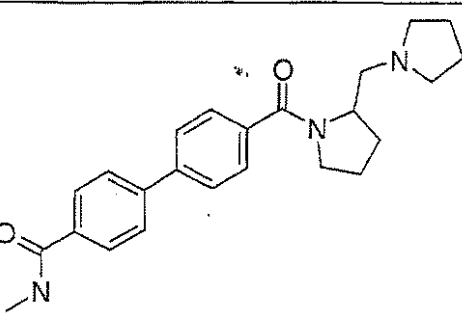
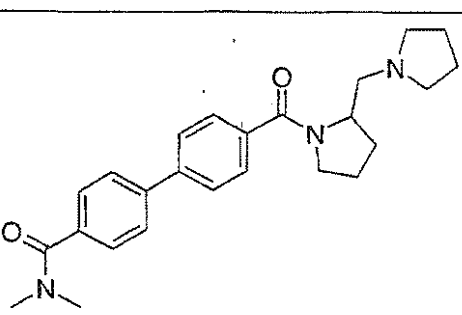
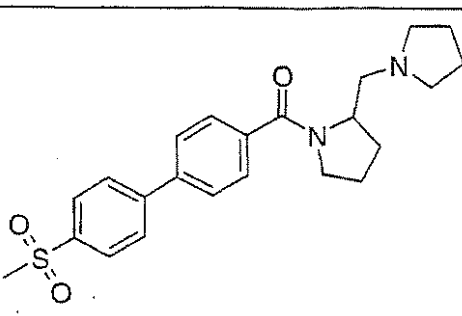
10

20

30

40

【表 1 - 6】

X25	
X26	
X27	
X28	
X29	

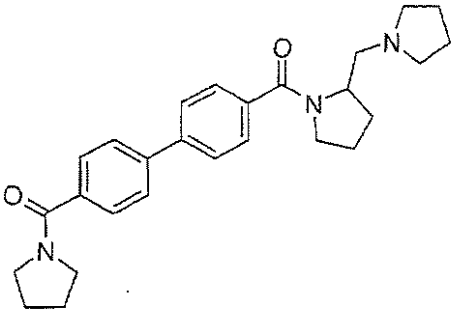
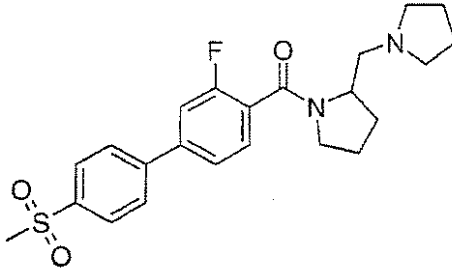
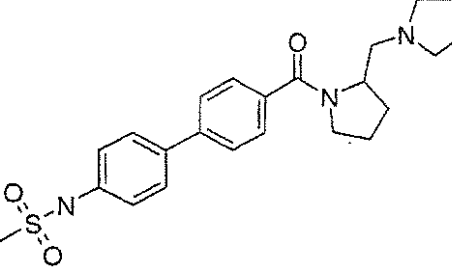
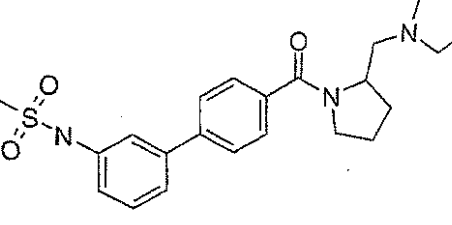
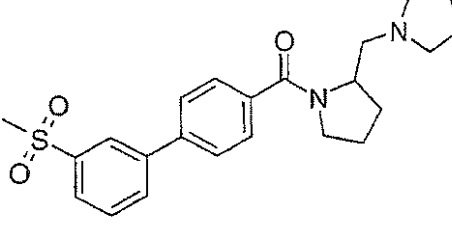
10

20

30

40

【表 1 - 7】

X30	
X31	
X32	
X33	
X34	

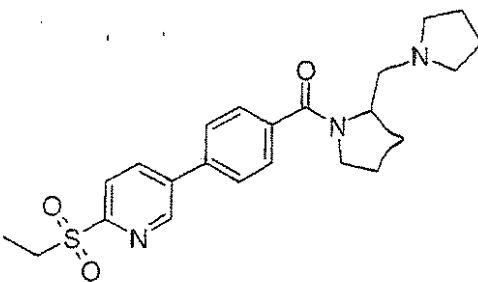
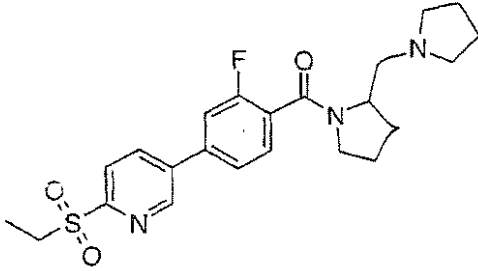
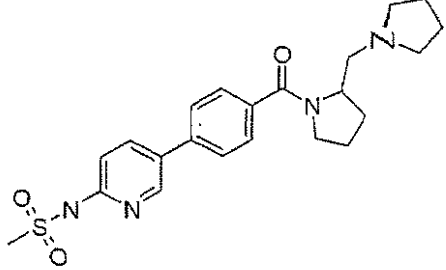
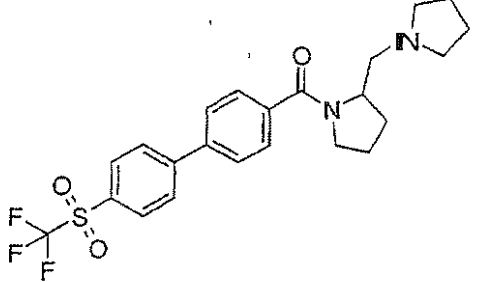
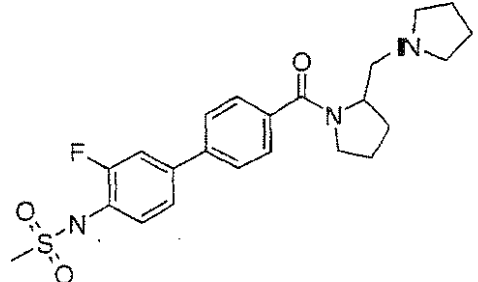
10

20

30

40

【表 1 - 8】

X35	
X36	
X37	
X38	
X39	

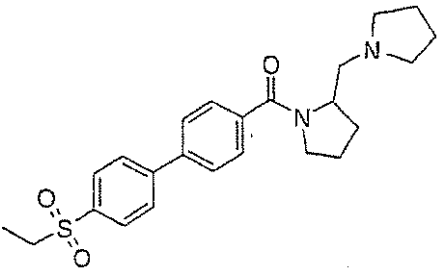
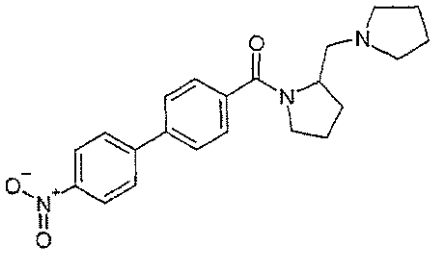
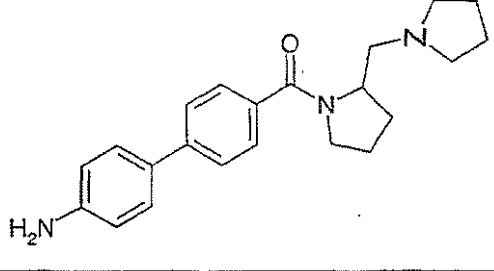
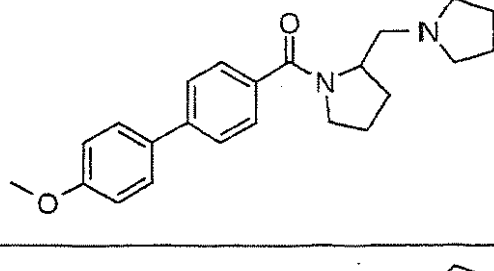
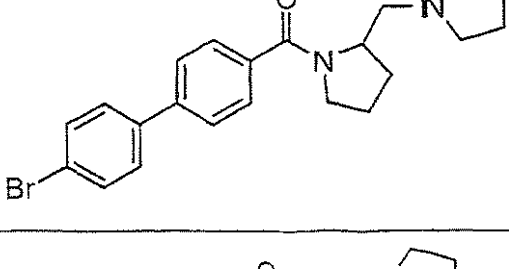
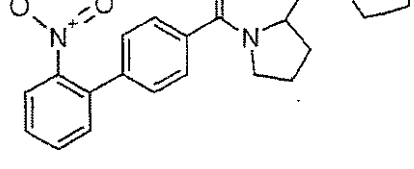
10

20

30

40

【表 1 - 9】

X40	
X41	
X42	
X43	
X44	
X45	

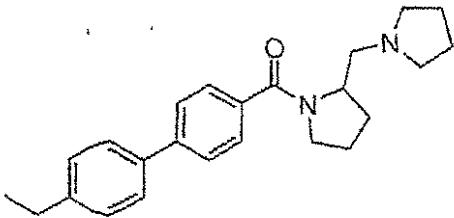
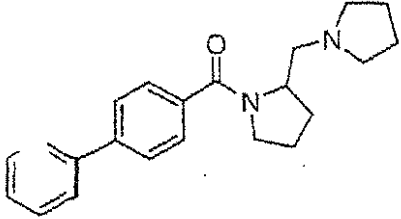
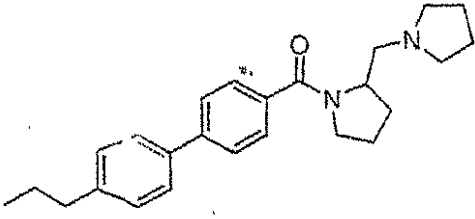
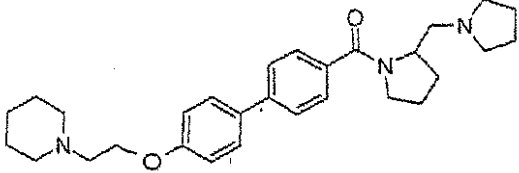
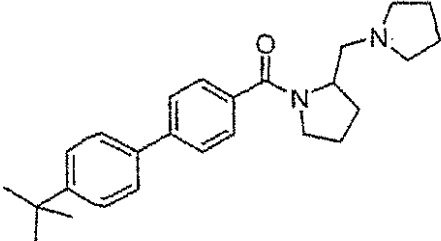
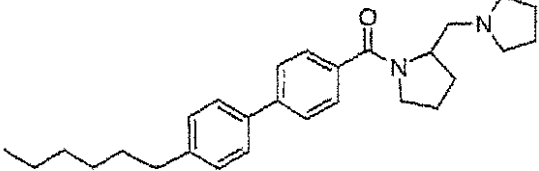
10

20

30

40

【表 1 - 10】

X46	
X47	
X48	
X49	
X50	
X51	

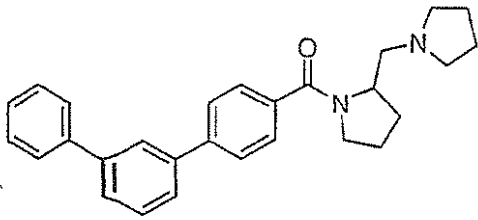
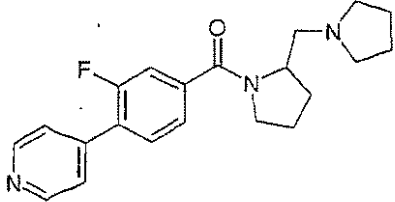
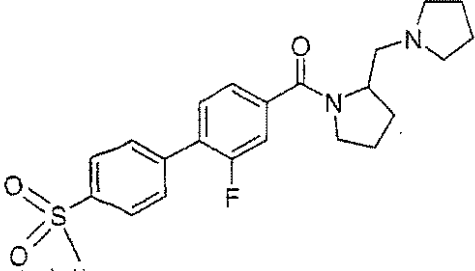
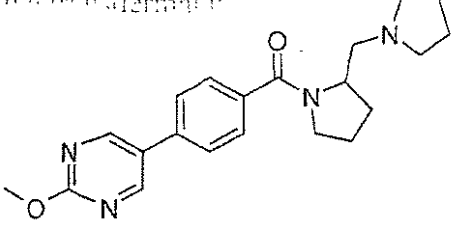
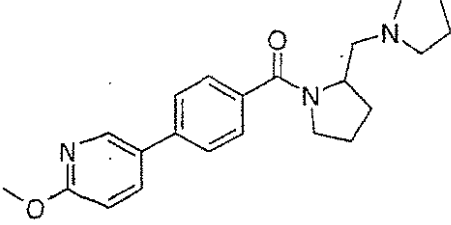
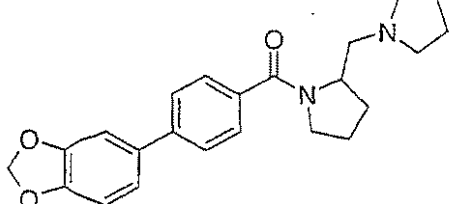
10

20

30

40

【表 1 - 1 1】

X52	
X53	
X54	
X55	
X56	
X57	

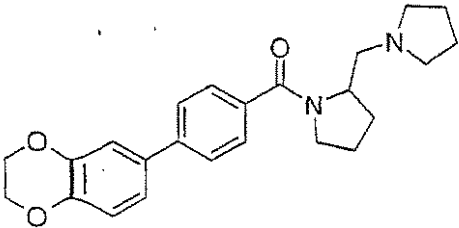
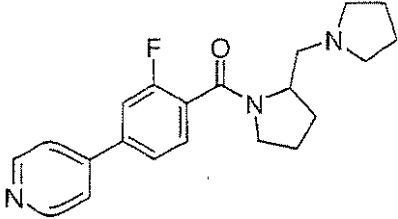
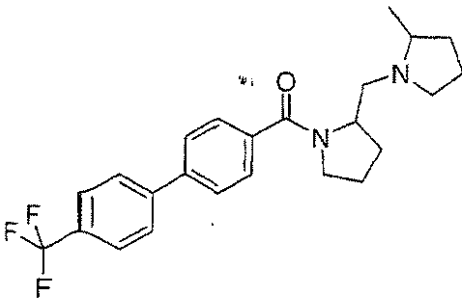
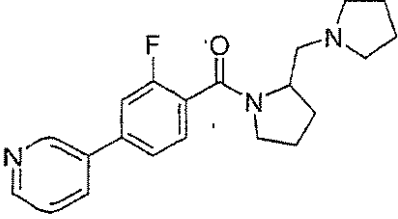
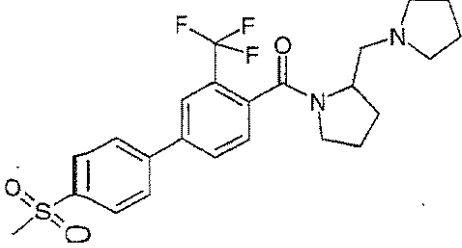
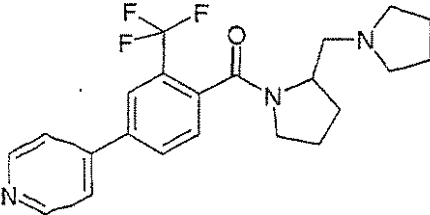
10

20

30

40

【表 1 - 1 2】

X58	
X59	
X60	
X61	
X62	
X63	

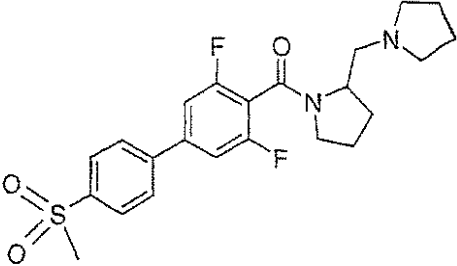
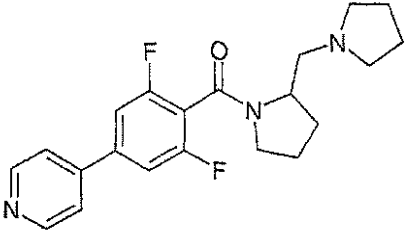
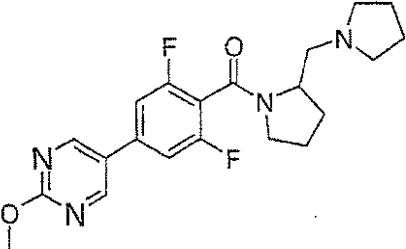
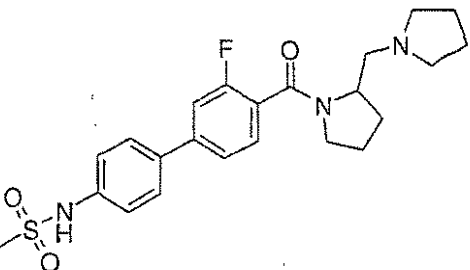
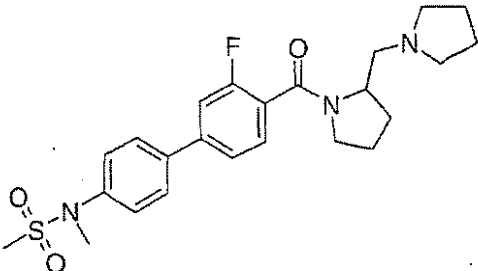
10

20

30

40

【表 1 - 1 3】

X64	
X65	
X66	
X67	
X68	

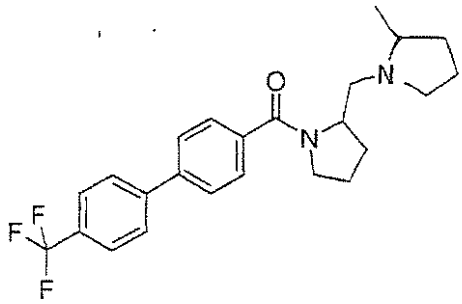
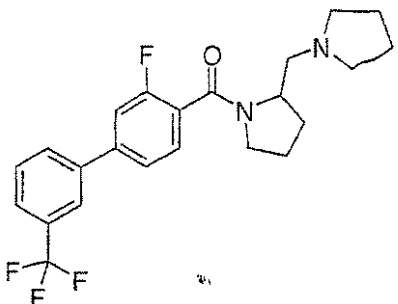
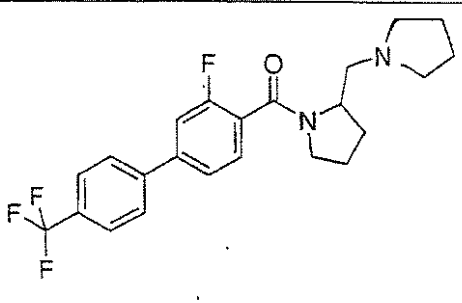
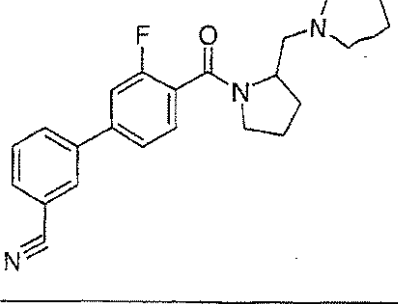
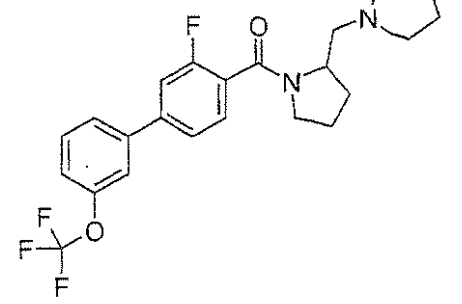
10

20

30

40

【表 1 - 1 4】

X69	
X70	
X71	
X72	
X73	

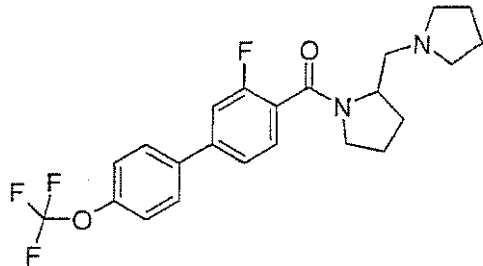
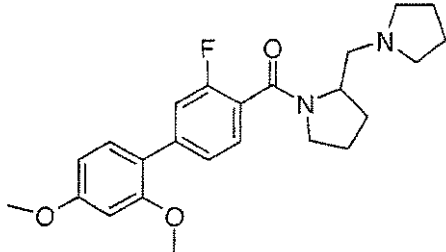
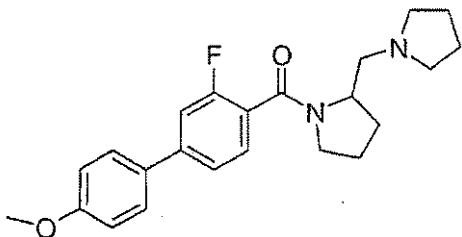
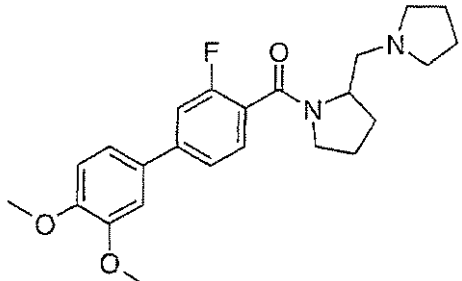
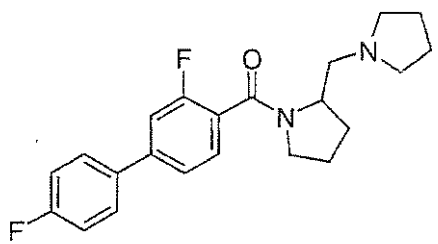
10

20

30

40

【表 1 - 15】

X74	
X75	
X76	
X77	
X78	

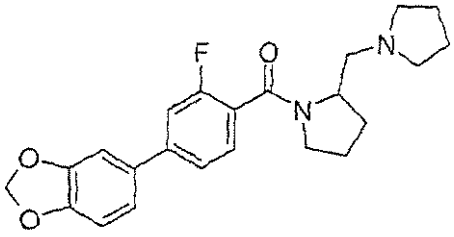
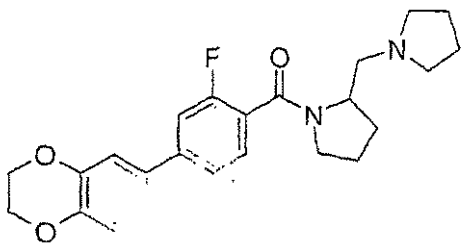
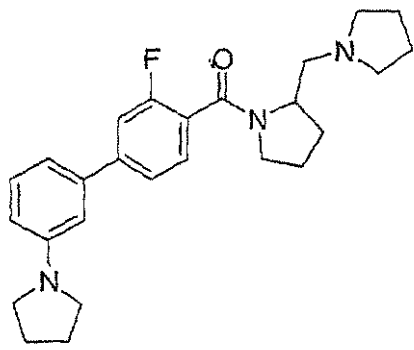
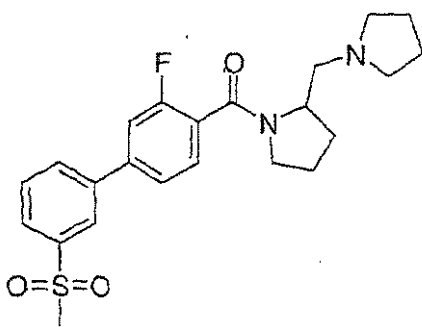
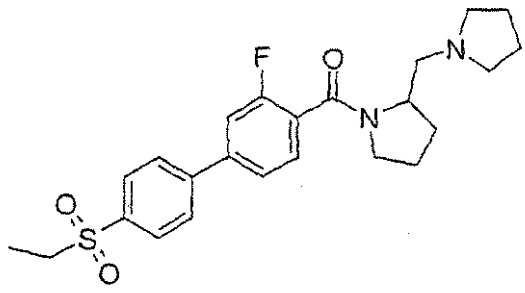
10

20

30

40

【表 1 - 16】

X79	
X80	
X81	
X82	
X83	

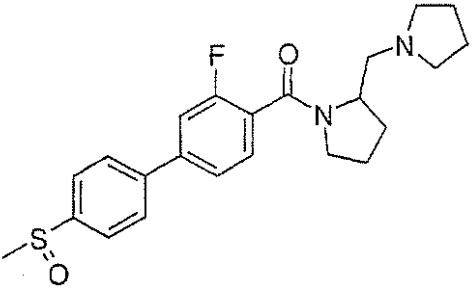
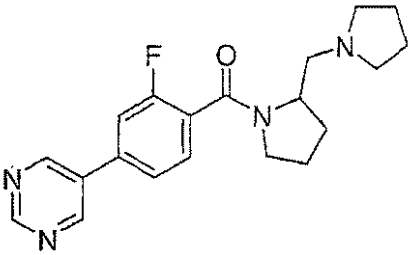
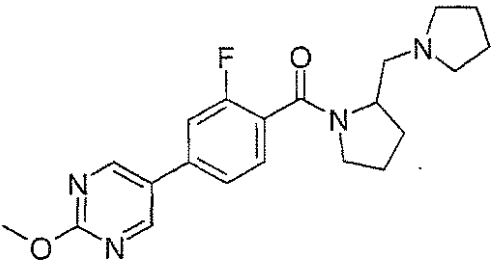
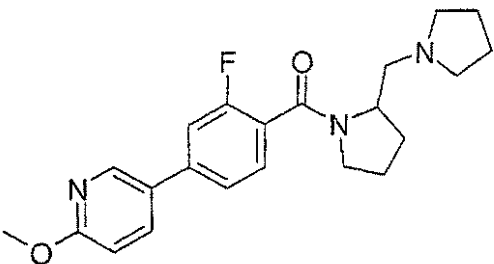
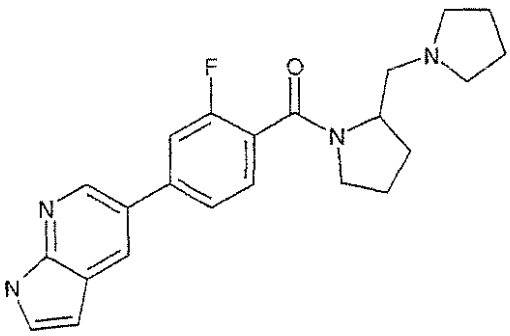
10

20

30

40

【表 1 - 17】

X84	
X85	
X86	
X87	
X88	

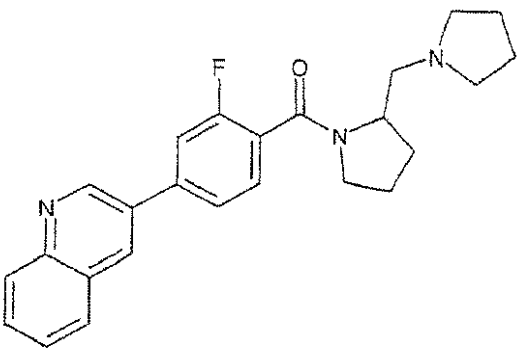
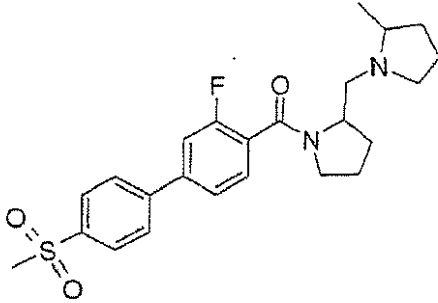
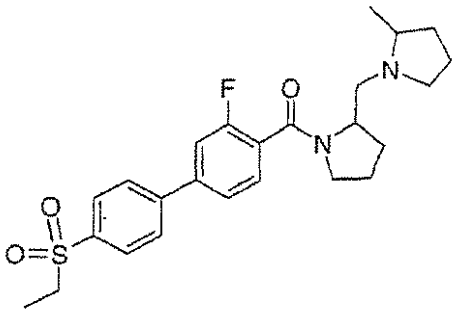
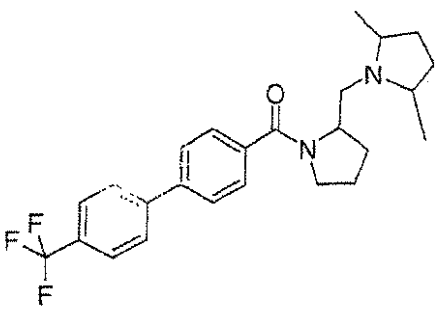
10

20

30

40

【表 1 - 18】

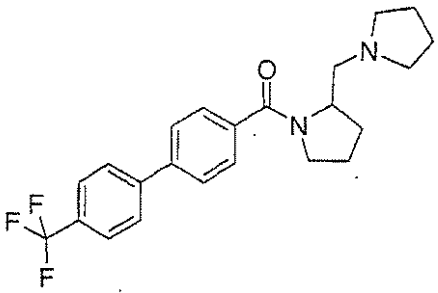
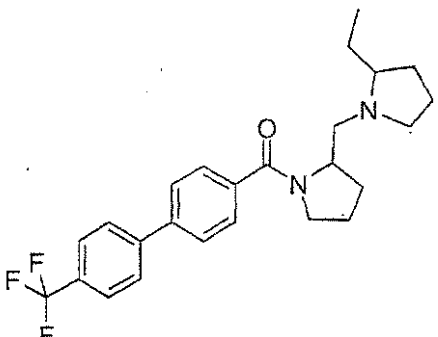
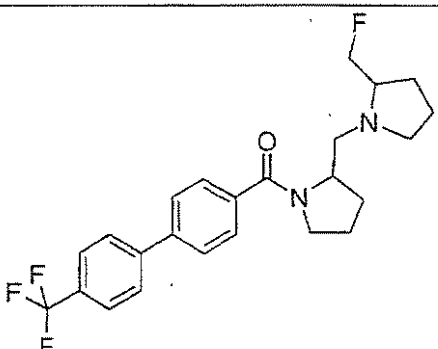
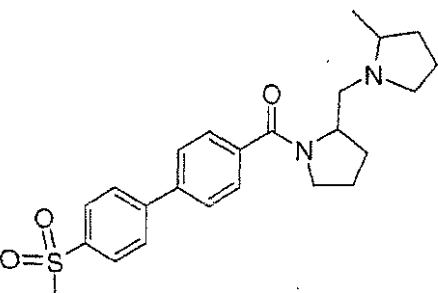
X89	
X90	
X91	
X92	

10

20

30

【表 1 - 19】

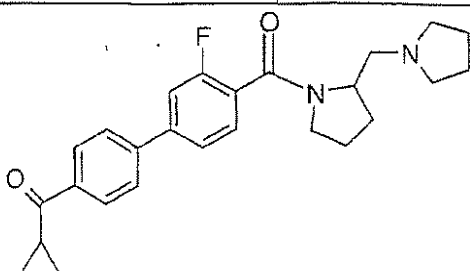
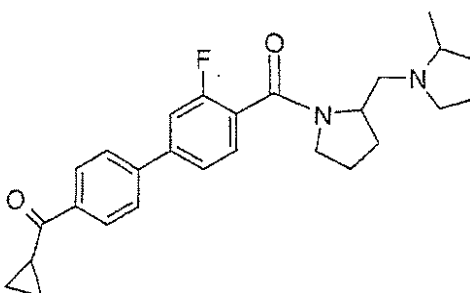
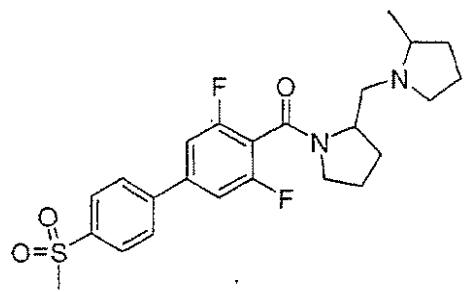
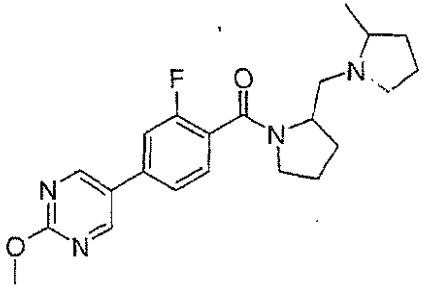
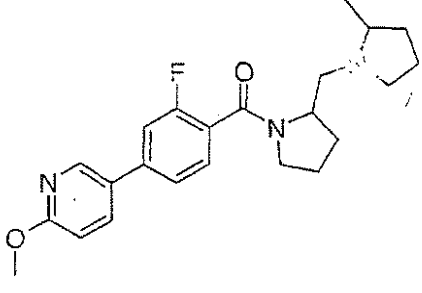
X93	 <chem>FC1(F)C(F)C1c2ccc(cc2)-c3ccc(cc3)C(=O)N1CCCC1CN1CCCC1</chem>
X94	 <chem>CC1CCCC1N1CCCC1CN1CCCC1C(=O)c2ccc(cc2)-c3ccc(cc3)C(F)(F)F</chem>
X95	 <chem>FCC1CCCC1N1CCCC1C(=O)c2ccc(cc2)-c3ccc(cc3)C(F)(F)F</chem>
X96	 <chem>CS(=O)(=O)c1ccc(cc1)-c2ccc(cc2)C(=O)N1CCCC1CN1CCCC1</chem>

10

20

30

【表 1 - 2 0】

X97	
X98	
X99	
X100	
X101	

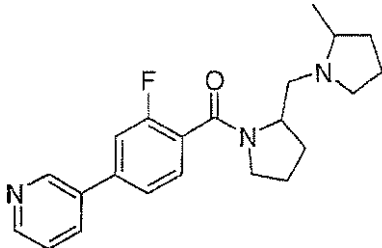
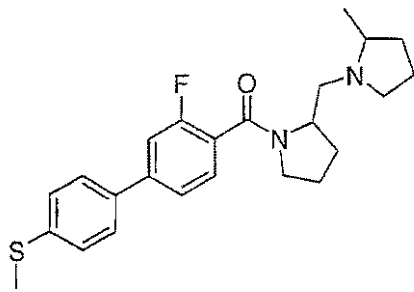
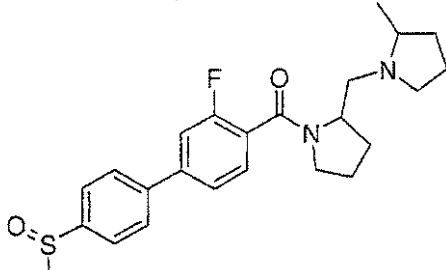
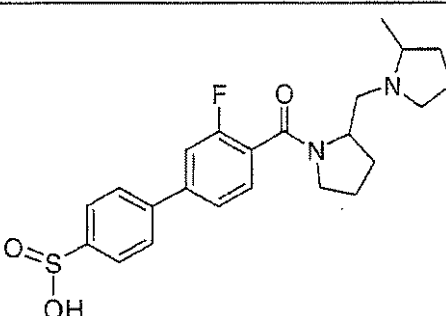
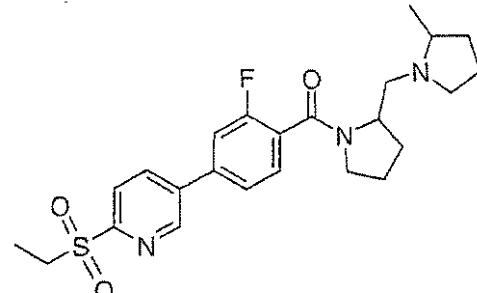
10

20

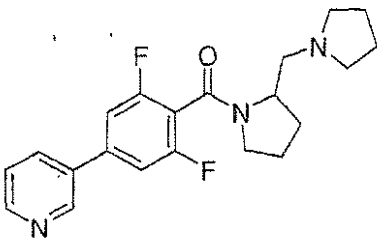
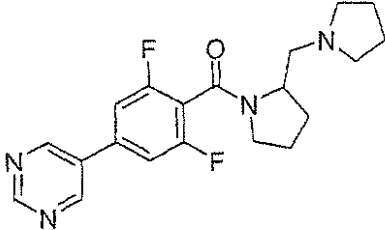
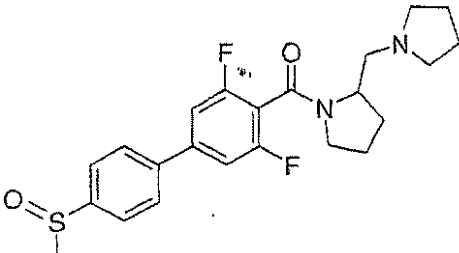
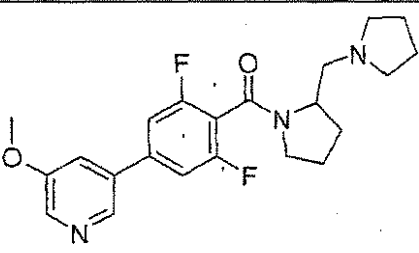
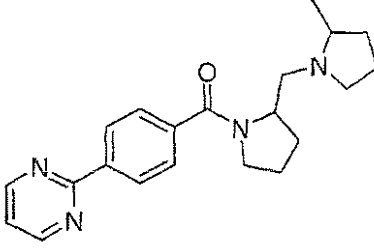
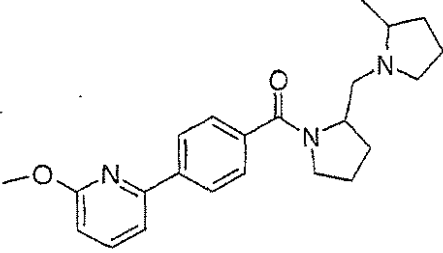
30

40

【表 1 - 2 1】

X102		
X103		10
X104		20
X105		30
X106		40

【表 1 - 2 2】

X107	
X108	
X109	
X110	
X111	
X112	

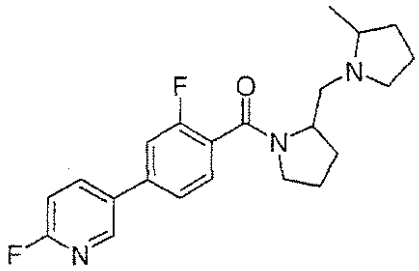
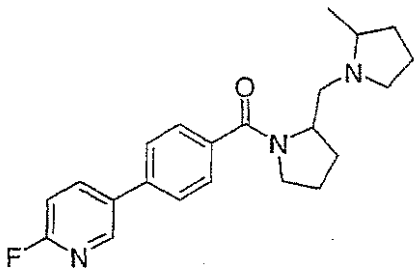
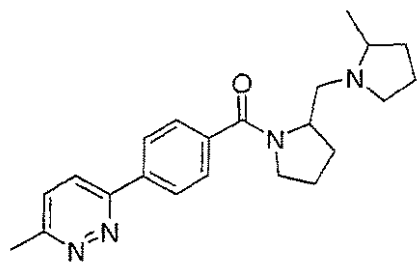
10

20

30

40

【表 1 - 2 3】

X113	
X114	
X115	

10

20

【 0 3 9 9 】

本発明の製薬的な塩は、一般に式 I または式 I I の化合物を、等モルまたは過剰量の酸または塩基と反応させて形成される。反応物質は一般に、共溶媒、例えば酸付加塩の場合、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、メタノール、エタノール、イソプロパノール、ベンゼンおよび同様物、または塩基付加塩の場合、水、アルコール、若しくは例えばジクロロメタンのようなクロロ化溶媒中で混合される。塩は通常、約 1 時間 ~ 約 10 日以内に溶液から沈殿し、濾過または従来の他の方法により単離され得る。

30

【 0 4 0 0 】

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

40

【 0 4 0 1 】

製薬的な塩基付加塩の形成に通常使用される塩基は、例えばアンモニウムまたはアルカリ若しくはアルカリ土類金属の水酸化物、炭酸塩、重炭酸塩、および同様物のような無機塩基である。従って、本発明の塩を製造するに有用な塩基には、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化アンモニウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、重炭酸ナトリウム、重炭酸カリウム、水酸化カルシウム、炭酸カルシウム、および同様物が含まれる。カリウム塩およびナトリウム塩の形態が特に好ましい。

【 0 4 0 2 】

本発明のいずれかの塩の一部を形成する特定のカウンターイオンは、全体としての塩が

50

製薬的に許容され、カウンターイオンが全体としての塩に望ましくない性質を付与しない限り、重要な性質を有するものではないことを認識すべきである。本発明の実施態様は、表 1 に示した各化合物の、化学的に適合性を有する本願に記載した各カウンターイオンとの塩形態を含む。

【0403】

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

10

【0404】

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

【0405】

式 I または式 II の化合物は、投与前に単位剤形に処方されることが好ましい。従って、本発明の更なる別の実施態様は、式 I または式 II の化合物と、一種または二種以上の製薬的に許容し得る担体、希釈剤または賦形剤とを含有する医薬組成物である。

20

【0406】

本発明の医薬組成物は、周知かつ容易に入手可能な成分を使用して、周知の手順により製造される。本発明の製剤を製造する際、活性成分（式 I または式 II の化合物）は通常、担体と共に混合され、または担体により希釈され、またはカプセル、小袋、紙若しくは他の容器の形態であり得る担体内に封入されるであろう。担体が希釈剤の役割を果たす場合、該担体はビヒクル、賦形剤、または活性成分の媒体として作用する固体、半固体または液体材料であり得る。従って、組成物は錠剤、ピル、散剤、ロゼンジ、小袋、カシェ、エリキシル、懸濁剤、乳剤、液剤、シロップ、エアゾル（固体または液体媒体として）、軟および硬カプセル、坐薬、無菌注射液、並びに無菌包装散剤の形態を有し得る。

30

【0407】

適切な担体、賦形剤、および希釈剤のいくつかの例には、乳糖、デキストロース、蔗糖、ソルビトール、マンニトール、澱粉、アカシアガム、リン酸カルシウム、アルギナート、トラガカント、ゼラチン、ケイ酸カルシウム、微結晶セルロース、ポリビニルピロリドン、セルロース、水、シロップ、メチルセルロース、メチルおよびプロピルヒドロキシベンゾエート、タルク、ステアリン酸マグネシウムおよび鉱油が含まれる。製剤は更に、滑沢剤、湿潤剤、乳化剤および懸濁剤、保存剤、甘味料または香料を含有してもよい。本発明の組成物は、患者に投与された後に活性成分を迅速、持続または遅延放出するように処方することができる。

40

【0408】

本発明の組成物は、持続放出形態で処方されて、任意の一種または二種以上の成分または活性成分の速度放出制御を提供して治療的效果、即ち抗ヒスタミン活性および同様物を最適化するようにしてもよい。持続放出に適した剤形には、様々な崩壊速度を有する層を含む多層錠、または活性成分を含浸し、錠剤形に形成された放出制御ポリマーマトリクス、またはそのような含浸若しくは封入した多孔質ポリマーマトリクスを有するカプセルが含まれる。

【0409】

液体形態の製剤には、液剤、懸濁剤および乳剤が含まれる。例として、非経口注入用に

50

は水若しくはプロピレングリコール水溶液、または経口用の液剤、懸濁剤および乳剤には甘味料および乳白剤をこれに更に追加したものが挙げられる。液体形態の製剤には、鼻腔内投与用の液剤も含まれる。

【0410】

吸入に適したエアゾル製剤には、溶液、および粉末形態の固体が含まれ得、これらは例えば不活性圧縮気体、例えば窒素のような製薬的に許容し得る担体と一緒にされ得る。

【0411】

坐薬を製造する際、最初に低融点ワックス、例えばココアバターのような脂肪酸グリセリドの混合物等を融解し、攪拌または同様の混合により活性成分を内部に均質に分散させる。次いで溶融した均質混合物を都合のよい寸法の鋳型に注ぎ、冷却して固化させる。

10

【0412】

経口または非経口投与のいずれかのために、使用直前に液体形態に変換されることを意図した固体形態の製剤も、固体形態の製剤に含まれる。その液体形態には液剤、懸濁剤および乳剤が含まれる。

【0413】

本発明の化合物は、経皮的に送達することもできる。経皮組成物はクリーム、ローション、エアゾルおよび/または乳液の形態をとり得、この目的のための当該技術分野にて慣習的なマトリクスまたはリザーバ型の経皮パッチに含ませることができる。

【0414】

化合物は、経口投与されることが好ましい。

20

医薬製剤は、単位剤形にあることが好ましい。この形態にて、製剤は、適切な量、例えば所望の目的を達成するための有効量の活性成分を含有する、適切な寸法の単位用量に更に分割される。

【0415】

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

30

【0416】

有用性

式Iまたは式IIの化合物は、ヒスタミンH₃受容体のアンタゴニストまたはインバーサゴニストとして有効であり、従ってH₃受容体の活性を阻害する。より詳細には、これら化合物は、ヒスタミンH₃受容体の選択的アンタゴニストまたはインバーサゴニストである。選択的アンタゴニストまたはインバーサゴニストとして、式Iまたは式IIの化合物は、肥満症および他の摂食に関連した疾患、並びに認知障害を含むがこれらに限定されない、ヒスタミンH₃受容体の不活性化に応答する疾病、疾患、または症状の治療に有用である。H₃Rの選択的アンタゴニストまたはインバーサゴニストは、脳のヒスタミンレベルおよびおそらく他のモノアミンのレベルを上昇させる結果、食物消費を阻害すると共に抹消的結果を最小限にすると仮定される。多数のH₃Rアンタゴニストが公知であるが、肥満症または認知障害の満足すべき薬として証明されているものは全く存在しない。ヒスタミンがエネルギー恒常性に重要な役割を果たしているとの証拠が益々増大している。視床下部内で神経伝達物質として作用するヒスタミンは、食欲を阻害した。ヒスタミンは、多数の細胞タイプで見られる殆ど普遍的なアミンであり、Gタンパク共役受容体(GPCR)のファミリーと共役する。このファミリーは、それによりヒスタミンが受容体の分布に基づいて異なる細胞応答を誘導することができる機構を提供する。H₁RおよびH₂Rの両方は幅広く分布している。H₃Rは、主として脳内、特に視床および尾状核内に発現する。H₃Rは、脳の摂食中枢内にて高密度で発現することが発見された。最近、新規なヒスタミン受容体GPRv53が確認されている。GPRv53は、末梢白血

40

50

球中に高いレベルで見出されているが、脳内ではある研究者によって低いレベルでのみ確認されている一方、他の研究者は脳内で確認することができない。しかしながら、H3R周辺で開始された薬物発見のいずれの取り組みにおいても、GPRv53および他のサブタイプを考慮する必要がある。

【0417】

本発明の化合物は、[3H]メチルヒスタミンをリガンドとして使用するH3R結合アッセイに基づいた、競合的阻害シンチレーション近接アッセイ(SPA)を用いて容易に評価され得る。HEKを含むがこれに限定されない安定な細胞株を、H3RをコードするcDNAでトランスフェクトして、結合アッセイに使用する膜を調製することができる。ヒスタミン受容体サブタイプについてのこの技術を、以下(ヒスタミン受容体サブタイプ膜の調製)に説明する。

10

【0418】

(ヒスタミン受容体サブタイプ膜の調製)に説明されているように単離された膜を、[35S]GTP S機能アッセイに使用した。[35S]GTP Sの膜に対する結合は、アゴニスト活性を示す。式Iまたは式IIの本発明の化合物について、アゴニストの存在下で結合阻害能を試験した。交互にて、同一のトランスフェクト細胞株を、H3Rアゴニストがホルスコリン-活性化cAMP合成を阻害するcAMPアッセイにて使用した。式Iまたは式IIの化合物について、アゴニストの存在下でホルスコリン刺激cAMP合成を可能にする能力を試験した。

【0419】

20

ヒスタミン受容体サブタイプ膜の調製

A. H1R膜の調製

ヒトヒスタミン1受容体(H1R)のためのcDNAを、CMVプロモーター(p cDNA3.1(+)、Invitrogen)を含む哺乳動物の発現ベクター内にクローン化し、FuGENE Transfection Reagent (Roche Diagnostics Corporation)を使用してHEK293細胞内にトランスフェクトした。G418(500 µ/ml)を使用してトランスフェクト細胞を選択した。選択に耐えたコロニーを増殖させ、放射性リガンド結合アッセイに基づくシンチレーション近接アッセイ(SPA)を用いて、96-ウエル皿内で増殖した細胞に対するヒスタミン結合を試験した。即ち、個々の選択されたクローンを発現している細胞を、ウエルに25、000細胞にて播種し、48時間増殖させることにより(37、5%CO₂)、96-ウエル皿(Costar Clear Bottom Plates、#3632)内でコンフルエントな単層として増殖させた。増殖培地を除去し、ウエルをPBS(マイナスCa²⁺またはMg²⁺)で2回濯いだ。全結合のために、50 mM トリス-HCL(アッセイバッファ)、pH 7.6、1 mg 小麦胚芽レクチンSPAビーズ(Amersham Pharmacia Biotech、#RPNQ0001)、および0.8 nM ³H-ピリラミン(Net-594、NEN)を含有するSPA反応内(1ウエル当たり総容積=200 µl)で細胞をアッセイした。アステミゾール(10 µM、Sigma #A6424)を適切なウエルに加えて、非特異的結合を測定した。プレートをFasCalでカバーし、室温で120分間インキュベートした。インキュベートの後、プレートを1、000 rpm(〜800 g)にて室温で10分間、遠心分離した。プレートをWallac Trilux 1450 Microbetaシンチレーションカウンター内で計数した。結合が陽性の数個のクローンを選択し、単一のクローン(H1R40)を用いて、結合試験のための膜を調製した。〜10 gの細胞ペレットを30 mlアッセイバッファに再懸濁させ、ボルテックスにより混合し、(40、000 g、4)10分間遠心分離した。ペレットの再懸濁、ボルテックス、および遠心分離は、更に2回繰り返した。最終的な細胞ペレットを30 mlに再懸濁し、Polytron Tissue Homogenizerでホモジナイズした。Coomassie Plus Protein Assay Reagent(Pierce)を用いてタンパク質を決定した。SPA受容体-結合アッセイにて、1ウエルにつき5 µgのタンパク質を使用した。

30

40

50

【0420】

B. H2R膜の調製

ヒトヒスタミン2受容体のためのcDNAを、上述したようにクローン化、発現およびHEK293細胞内にトランスフェクトした。細胞に結合しているヒスタミンを、上述したSPAによりアッセイした。全結合のために、50mMトリス-HCl（アッセイバッファ）、pH7.6、1mg小麦胚芽レクチンSPAビーズ（Amersham Pharmacia Biotech、#RPNQ0001）、および6.2nM³H-チオチジン（Net-688、NEN）を含有するSPA反応内（1ウエル当たり総容量=200μl）で細胞をアッセイした。シメチジン（10μM、Sigma #C4522）を適切なウエルに加えて、非特異的結合を測定した。

10

【0421】

結合が陽性の数個のクローンを選択し、単一のクローン（H2R10）を用いて、結合試験のための膜を調製した。SPA受容体結合アッセイにて、1ウエルにつき5μgのタンパク質を使用した。

【0422】

C. H3R膜の調製

ヒトヒスタミン3受容体のためのcDNAを、上記の（A H1R膜の調製）に説明したようにクローン化、および発現させた。G418（500μ/ml）を使用してトランスフェクト細胞を選択し、増殖させ、上述したSPAによりヒスタミン結合を試験した。全結合のために、50mMトリス-HCl（アッセイバッファ）、pH7.6、1mg小麦胚芽レクチンSPAビーズ（Amersham Pharmacia Biotech、#RPNQ0001）、および1nM（³H）-n-メチルヒスタミン（NEN、NET1027）を含有する、上述したSPA反応内（ウエル当たり総容量=200μl）で細胞をアッセイした。チオペリミドを加えて、非特異的結合を測定した。結合が陽性の数個のクローンを選択し、単一のクローン（H3R8）を用いて、上述した結合試験のための膜を調製した。SPA受容体結合アッセイにて、1ウエルにつき5μgのタンパク質を使用した。

20

【0423】

実施例に挙げた全化合物が、H3受容体に対して1μMを越える親和性を示した。本発明の好ましい化合物は、H3受容体に対して200nMを越える親和性を示した。本発明の最も好ましい化合物は、H3受容体に対して20nMを越える親和性を示した。

30

【0424】

D. GPRv53膜の調製

ヒトGPRv53受容体のためのcDNAを、上記の（A H1R膜の調製）に説明したようにクローン化し、発現させた。トランスフェクト細胞を選択し、ヒスタミン結合を試験し、選択した。HEK293 GPRv5350細胞を、5%FBSおよび500ug/ml G418で補充したDMEM/F12（Gibco）内でコンフルエントまで増殖させ、DelbeccoのPBS（Gibco）で洗浄し、スクレーピングにより回収した。全細胞をPolytron tissue mixerにより結合バッファ、50mMトリスpH7.5中でホモジナイズした。細胞溶解物50ugを、96ウエル皿内において、結合バッファ中で3nM（³H）ヒスタミンおよび化合物と共に室温で2時間インキュベートした。Atomtecセルハーベスターを用いて、グラスファイバーフィルター（PerkinElmer）を介して溶解物を濾過した。メルトオン（melt-on）シンチレーターシート（PerkinElmer）を用いて、フィルターをWallac Trilux 1450 Microbetaシンチレーションカウンター内で5分間計数した。

40

【0425】

薬理学的結果

cAMP ELISA

上述したように調製したHEK293 H3R8細胞を50、000細胞/ウエルの密

50

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

10

【0426】

[35S] GTP [S] 結合アッセイ

アゴニスト存在下でのH3R膜に対する[35S] GTP [S] 結合の阻害に関して、選択された化合物のアンタゴニスト活性を試験した。96-ウエルのCostarプレート内で、200 μl の最終容積の20 mM HEPES、100 mM NaCl、5 mM MgCl_2 および10 μM GDP、pH 7.4中にて室温でアッセイを実施した。H3Rを発現しているHEK293細胞株(20 μg /ウエル)から単離した膜およびGDPを、50 μl 容積のアッセイバッファ中にて各ウエルに加えた。次いで、アンタゴニストを50 μl 容積のアッセイバッファ中にてウエルへ加え、室温で15分間インキュベートした。次いで、用量応答 $1 \times 10^{-10} \sim 1 \times 10^{-5}$ Mまたは100 nMの固定濃度のいずれかのアゴニストR(-) メチルヒスタミン (RBI) を50 μl 容積のアッセイバッファ中にてウエルに加え、室温で5分間インキュベートした。200 pMの最終濃度のGTP [35S] を50 μl 容積のアッセイバッファ中にて各ウエルに加えた後、20 mg/ml WGAを被覆したSPAビーズ (Amersham) 50 μl を加えた。プレートをWallac Trilux 1450 Microbetaシンチレーションカウンター内で1分間計数した。放射性リガンドの受容体に対する特異的結合を50%を越えて阻害した化合物を、連続的に希釈してK_i (nM) を決定した。指定した化合物についての結果を、以下に示す。

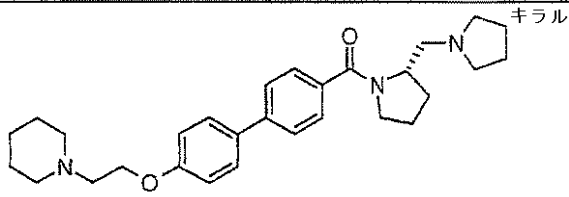
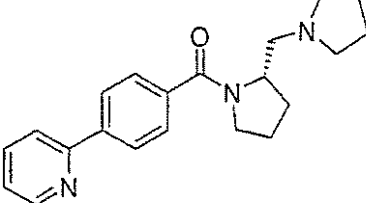
20

【0427】

【表2】

30

表2

実施例	K _i (nM)
	32
	4.9

40

【0428】

前記された説明から、当業者は、本発明の基本的特性を確認することができ、その趣旨および範囲から逸脱することなく、さまざまな使用および症状に適合するように、本発明のさまざまな改変および変更態様を行うことができる。このように、他の実施形態も請求

50

項の範囲内である。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.

F I

C 0 7 D 405/10	(2006.01)	C 0 7 D 405/10	
C 0 7 D 413/10	(2006.01)	C 0 7 D 413/10	
C 0 7 D 471/04	(2006.01)	C 0 7 D 471/04	1 0 4 Z
A 6 1 K 31/4025	(2006.01)	A 6 1 K 31/4025	
A 6 1 K 31/4245	(2006.01)	A 6 1 K 31/4245	
A 6 1 K 31/437	(2006.01)	A 6 1 K 31/437	
A 6 1 K 31/4439	(2006.01)	A 6 1 K 31/4439	
A 6 1 K 31/454	(2006.01)	A 6 1 K 31/454	
A 6 1 K 31/4709	(2006.01)	A 6 1 K 31/4709	
A 6 1 K 31/501	(2006.01)	A 6 1 K 31/501	
A 6 1 K 31/506	(2006.01)	A 6 1 K 31/506	
A 6 1 P 1/04	(2006.01)	A 6 1 P 1/04	
A 6 1 P 1/08	(2006.01)	A 6 1 P 1/08	
A 6 1 P 3/04	(2006.01)	A 6 1 P 3/04	
A 6 1 P 3/10	(2006.01)	A 6 1 P 3/10	
A 6 1 P 5/50	(2006.01)	A 6 1 P 5/50	
A 6 1 P 9/10	(2006.01)	A 6 1 P 9/10	
A 6 1 P 11/06	(2006.01)	A 6 1 P 11/06	
A 6 1 P 15/08	(2006.01)	A 6 1 P 15/08	
A 6 1 P 25/00	(2006.01)	A 6 1 P 25/00	
A 6 1 P 25/04	(2006.01)	A 6 1 P 25/00	1 0 1
A 6 1 P 25/06	(2006.01)	A 6 1 P 25/04	
A 6 1 P 25/08	(2006.01)	A 6 1 P 25/06	
A 6 1 P 25/16	(2006.01)	A 6 1 P 25/08	
A 6 1 P 25/18	(2006.01)	A 6 1 P 25/16	
A 6 1 P 25/20	(2006.01)	A 6 1 P 25/18	
A 6 1 P 25/28	(2006.01)	A 6 1 P 25/20	
A 6 1 P 25/30	(2006.01)	A 6 1 P 25/28	
A 6 1 P 29/00	(2006.01)	A 6 1 P 25/30	
A 6 1 P 35/00	(2006.01)	A 6 1 P 29/00	
A 6 1 P 43/00	(2006.01)	A 6 1 P 35/00	
		A 6 1 P 43/00	1 1 1

(72)発明者 ドン・リチャード・フィンレイ

アメリカ合衆国 4 6 1 4 2 インディアナ州グリーンウッド、メイシー・ドライブ 4 6 4 4 番

(72)発明者 テリー・パトリック・フィン

英国アールジー 2 1 ・ 6 エックスエイ、ハンプシャー、ベISINGストーク、キングスクリア・ロード、イーライ・リリー・アンド・カンパニー・リミテッド

(72)発明者 ロバート・アラン・ガドスキー

アメリカ合衆国 4 6 2 0 8 インディアナ州インディアナポリス、ノース・イリノイ 4 4 3 1 番

(72)発明者 フィリップ・アーサー・ヒップスカインド

アメリカ合衆国 4 6 1 6 3 インディアナ州ニュー・パレストライン、キャビン・コート 4 2 5 5 番

(72)発明者 ウィリアム・ジョセフ・ホーンバック

アメリカ合衆国 4 6 0 3 8 インディアナ州フィッシャーズ、ベント・ツリー・レイン 1 0 0 6 3 番

(72)発明者 シンシア・ダーシニ・ジェスダソン

アメリカ合衆国 4 6 2 2 8 インディアナ州インディアナポリス、フリートウッド・ドライブ 1 0 9 0 番

- (72)発明者 リチャード・トッド・ピカード
アメリカ合衆国 4 6 0 6 0 インディアナ州ノーブルズビル、プレイリー・バプティスト・ロード 2
0 9 8 0 番
- (72)発明者 高 桑 貴子
アメリカ合衆国 4 6 2 3 7 インディアナ州インディアナポリス、ジャーマンダー・レイン 7 6 5 3
番
- (72)発明者 グラント・マシューズ・ポート
アメリカ合衆国 4 6 2 3 7 インディアナ州インディアナポリス、タラゴン・レイン 7 3 5 2 番

審査官 鳥居 福代

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

(58)調査した分野(Int.Cl. , D B 名)

C07D 207/09
C07D 401/10
C07D 401/14
C07D 403/10
C07D 403/14
C07D 405/10
C07D 413/10
C07D 471/04
A61K 31/4025
A61K 31/4245
A61K 31/437
A61K 31/4439
A61K 31/454
A61K 31/4709
A61K 31/501
A61K 31/506
CAplus/REGISTRY(STN)