

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2009-507912

(P2009-507912A)

(43) 公表日 平成21年2月26日(2009.2.26)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
C07D 207/12 (2006.01)	C07D 207/12 C S P	4C063
A61K 31/40 (2006.01)	A61K 31/40	4C069
A61P 21/00 (2006.01)	A61P 21/00	4C086
A61P 25/14 (2006.01)	A61P 25/14	
A61P 25/04 (2006.01)	A61P 25/04	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 74 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2008-530635 (P2008-530635)
 (86) (22) 出願日 平成18年9月4日 (2006.9.4)
 (85) 翻訳文提出日 平成20年5月7日 (2008.5.7)
 (86) 国際出願番号 PCT/IB2006/002457
 (87) 国際公開番号 W02007/031828
 (87) 国際公開日 平成19年3月22日 (2007.3.22)
 (31) 優先権主張番号 60/716, 706
 (32) 優先日 平成17年9月13日 (2005.9.13)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(71) 出願人 397067152
 ファイザー・プロダクツ・インク
 アメリカ合衆国コネチカット州グロトン市
 イースタン・ポイント・ロード
 (74) 代理人 100096666
 弁理士 室伏 良信
 (72) 発明者 トーマス ブルーノ ラニ, ジュニア.
 アメリカ合衆国 48105 ミシガン州
 アン・アーバー市 プリマス・ロード
 2800 ファイザー・グローバル・リサ
 ーチ・アンド・デベロップメント内

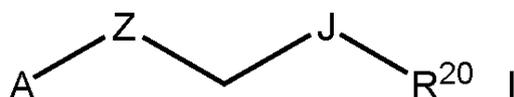
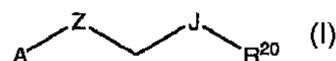
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 治療用のピロリジン

(57) 【要約】

本発明は、式 (I) の化合物、

【化1】



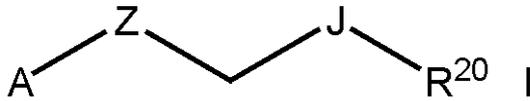
ならびにその薬学的に受容可能な塩であって、A、J、ZおよびR²⁰が本明細書においてそれについて規定される任意の値を有する化合物、ならびにその薬学的に受容可能な塩であって、注意欠陥過活動性(多動性)障害、神経因性疼痛、尿失禁、全般性不安障害、抑うつ、統合失調症、および線維筋痛を含む障害および状態の処置において因子として有用である、化合物ならびにその薬学的に受容可能な塩を提供する。さらには式(I)の1つ以上の化合物またはその薬学的に受容可能な塩を含む

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 I の化合物

【化 1】



10

またはその薬学的に受容可能な塩であって：

R^{20} が 3 - ピロリジニルであって、 $C_1 - C_4$ アルキルおよび八口からなる群より各々独立して選択される 1 ~ 8 個の置換基で置換されていてもよい 3 - ピロリジニルであり；

J が、O または $-N-R^{22}$ であって、 R^{22} が H、 $C_1 - C_4$ アルキル、または $-C(O) - C_1 - C_4$ アルキルであり；

Z は：フェニレン、ナフチレン、5 ~ 6 員のヘテロアリーレン、9 ~ 11 員の二環式アリーレン、および 8 ~ 10 員の二環式ヘテロアリーレンからなる群より選択され、そのいずれかが： $C_1 - C_4$ アルキル、 $C_1 - C_4$ アルコキシ、八口、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 、OH、 $C_1 - C_4$ アルキル - S -、および $-NR^{30}R^{31}$ からなる群より独立して選択される 1 ~ 5 個の置換基で置換されていてもよく、

20

R^{30} および R^{31} が各々独立して：H、および $C_1 - C_4$ アルキルからなる群より選択され；

A が：フェニル、ナフチル、5 ~ 6 員のヘテロアリール、9 ~ 11 員の二環式アリール、および 8 ~ 10 員の二環式ヘテロアリールからなる群より選択され、そのいずれかが： $C_1 - C_4$ アルキル、 $C_1 - C_4$ アルコキシ、八口、OH、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 CF_3O- 、 $C_1 - C_4$ アルキル - S -、フェニル、 $C_1 - C_4$ アルキル - $C(O)-$ 、5 または 6 員のヘテロアリール、5 ~ 7 員のヘテロシクロアルキル、 $C_1 - C_4$ アルキル - スルホニル、 $-C(O)O-R^{12}$ 、 $-C(O)NR^{14}R^{16}$ 、 $-NR^{10}R^{11}$ 、 $-O-$ フェニル、および $-O-CH_2-$ フェニルからなる群より独立して選択される 1 ~ 5 個の置換基で置換されていてもよく；

30

R^{10} および R^{11} は各々が独立して：H、 $-C(O) - C_1 - C_4$ アルキル、および $C_1 - C_4$ アルキルからなる群より選択され；

R^{12} が、H または $C_1 - C_4$ アルキルであり；かつ

R^{14} および R^{16} が各々独立して：H および $C_1 - C_4$ アルキルからなる群より選択される、

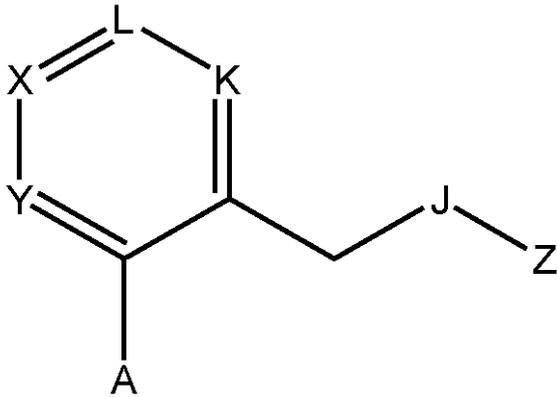
化合物またはその薬学的に受容可能な塩。

【請求項 2】

請求項 1 に記載の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩であって、該化合物が式 I の化合物

40

【化2】



10

であって、ここで：

KはCR¹またはNであり；

LはCR²またはNであり；

XはCR³またはNであり；

YはCR⁴またはNであり；

ここでK、L、XおよびYのうちの0、1または2つがNであり；

R¹、R²、R³、およびR⁴が各々独立して；

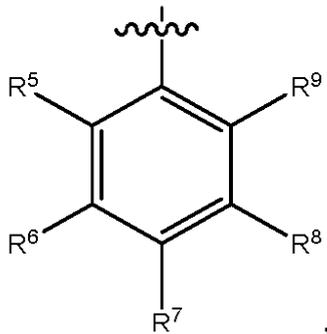
H、C₁-C₄アルキル、C₁-C₄アルコキシ、ハロ、-CF₃、-CN、OH、C₁-C₄アルキル-S-、および-NR³⁰R³¹からなる群より選択され、ここでR³⁰およびR³¹が各々独立して：H、およびC₁-C₄アルキルからなる群より選択される、化合物またはその薬学的に受容可能な塩。

20

【請求項3】

請求項2に記載の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩であって、ここでAが、

【化3】



30

であり、R⁵、R⁶、R⁷、R⁸およびR⁹が各々独立して：

H、C₁-C₄アルキル、C₁-C₄アルコキシ、ハロ、OH、-CN、-CF₃、CF₃O-、C₁-C₄アルキル-S-、フェニル、C₁-C₄アルキル-C(O)-、5または6員のヘテロアリアル、5~7員のヘテロシクロアルキル、C₁-C₄アルキル-スルホニル、-C(O)O-R¹²、-C(O)NR¹⁴R¹⁶、NR¹⁰R¹¹、および-O-CH₂-フェニルからなる群より選択され、

40

R¹⁰およびR¹¹が各々独立して：H、C(O)-C₁-C₄アルキル、およびC₁-C₄アルキルからなる群より選択され；

R¹²がH、またはC₁-C₄アルキルであり；かつ

R¹⁴およびR¹⁶が各々独立して：HおよびC₁-C₄アルキルからなる群より選択される、化合物またはその薬学的に受容可能な塩。

50

【請求項4】

前記置換されていてもよい 3 - ピロリジニルの 3 位の炭素が、S 立体配置を有する、請求項 3 に記載の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩。

【請求項 5】

J が O であり；K が CR^1 であり；L が CR^2 であり；X が CR^3 であり；Y が CR^4 であり；かつ R^{20} が未置換ピロリジニルである、請求項 3 に記載の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩。

【請求項 6】

R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、および R^9 が各々独立して、H、 $C_1 - C_4$ アルキル、 $C_1 - C_4$ アルコキシ、および八口からなる群より選択される、請求項 5 に記載の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩。

10

【請求項 7】

請求項 1 に記載の化合物であって、前記化合物が、(S) - 3 - (2', 4' - ジフルオロ - ビフェニル - 2 - イルメトキシ) - ピロリジン塩酸塩であるか、あるいは前記化合物が：

(S) - 3 - (4, 2', 4' - トリフルオロ - ビフェニル - 2 - イルメトキシ) - ピロリジン；

(S) - 3 - (4, 2', 3' - トリフルオロ - ビフェニル - 2 - イルメトキシ) - ピロリジン；

(S) - 3 - (4, 2' - ジフルオロ - ビフェニル - 2 - イルメトキシ) - ピロリジン；

(S) - 3 - (4' - メチル - ビフェニル - 2 - イルメトキシ) - ピロリジン；

20

(S) - 3 - (3' - 4' - ジフルオロ - ビフェニル - 2 - イルメチルオキシ) - ピロリジン；

(S) - 3 - (2', 3' - ジフルオロ - ビフェニル - 2 - イルメトキシ) - ピロリジン；

(S) - 3 - (ビフェニル - 2 - イルメトキシ) - ピロリジン；

(S) - 3 - (4' - フルオロ - ビフェニル - 2 - イルメトキシ) - ピロリジン；および

(S) - 3 - (2', 4' - ジフルオロ - ビフェニル - 2 - イルメトキシ) - ピロリジン；

からなる群より選択される、化合物またはその薬学的に受容可能な塩。

【請求項 8】

30

線維筋痛を処置するための方法であって、このような処置の必要な哺乳動物に対して、治療上有効な量の請求項 1 の化合物またはその薬学的に受容可能な塩を投与する工程を包含する、方法。

【請求項 9】

注意欠陥過活動性（多動性）障害、神経因性疼痛、尿失禁、全般性不安障害、抑うつおよび統合失調症からなる群より選択される疾患を処置する方法であって、このような処置の必要な哺乳動物に対して、治療上有効な量の請求項 1 の化合物またはその薬学的に受容可能な塩を投与する工程を包含する、方法。

【請求項 10】

薬学的組成物であって：治療上有効な量の請求項 1 に記載の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩、および薬学的に受容可能な賦形剤を含む、薬学的組成物。

40

【発明の詳細な説明】

【背景技術】

【0001】

モノアミンであるノルエピネフリンおよびセロトニンは、神経伝達物質として種々の効果を有する。これらのモノアミンは、シナプス間隙に放出された後にニューロンによって取り込まれる。ノルエピネフリンおよびセロトニンは、そのそれぞれのノルエピネフリンおよびセロトニンの輸送体によってシナプス間隙から取り込まれる。

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

50

【0002】

ノルエピネフリンおよびセロトニンの輸送体を阻害する薬物は、シナプスにおいて、それぞれ多数の疾患の処置をもたらす、ノルエピネフリンおよびセロトニンの効果を延長し得る。例えば、セロトニン再取り込みインヒビターであるフルオキセチンは、抑うつおよび他の神経系の障害の処置において有用であることが見出されている。ノルエピネフリン再取り込みインヒビターであるアトモキセチン (atomoxetine) は、STRATTERA (登録商標) のような注意欠陥過活動性 (多動性) 障害 (ADHD) の処置について承認されている。さらに、ノルエピネフリンおよびセロトニン輸送体インヒビターであるミルナシプラン (milnacipran) が、米国における成人の集団の約2%に罹っている疾患である線維筋痛の処置のために開発されている。しかし、FDAが現在承認している、線維筋痛の処置のための薬物はない。従って、ノルエピネフリン輸送体インヒビター、セロトニン輸送体インヒビターであり、かつ線維筋痛、ADHD、神経因性疼痛、尿失禁、全般性不安障害、抑うつ、統合失調症を含む疾患の処置のための、ノルエピネフリンおよびセロトニン輸送体の両方を阻害する化合物の必要性が、当該分野では継続して存在する。

10

【課題を解決するための手段】

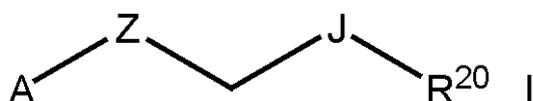
【0003】

1局面では、本発明は、式Iの化合物：

【0004】

【化1】

20



【0005】

またはその薬学的に受容可能な塩を提供し、ここで：

R^{20} は、3-ピロリジニルであって： $C_1 - C_4$ アルキルおよび八口からなる群より各々独立して選択される1~8個の置換基で置換されていてもよい3-ピロリジニルであり； J は、 O または $-N-R^{22}$ であって、 R^{22} が H 、 $C_1 - C_4$ アルキル、または $-C(O) - C_1 - C_4$ アルキルであり； Z は：フェニレン、ナフチレン、5~6員のヘテロアリーレン、9~11員の二環式アリーレン、および8~10員の二環式ヘテロアリーレンからなる群より選択され、そのいずれかが： $C_1 - C_4$ アルキル、 $C_1 - C_4$ アルコキシ、八口、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 、 OH 、 $C_1 - C_4$ アルキル- S -、および $-NR^{30}R^{31}$ からなる群より独立して選択される1~5個の置換基で置換されていてもよく、 R^{30} および R^{31} は各々独立して： H 、および $C_1 - C_4$ アルキルからなる群より選択され； A は：フェニル、ナフチル、5~6員のヘテロアリール、9~11員の二環式アリール、および8~10員の二環式ヘテロアリールからなる群より選択され、そのいずれかが： $C_1 - C_4$ アルキル、 $C_1 - C_4$ アルコキシ、八口、 OH 、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 CF_3O- 、 $C_1 - C_4$ アルキル- S -、フェニル、 $C_1 - C_4$ アルキル- $C(O)-$ 、5または6員のヘテロアリール、5~7員のヘテロシクロアルキル、 $C_1 - C_4$ アルキル-スルホニル、 $-C(O)O-R^{12}$ 、 $-C(O)NR^{14}R^{16}$ 、 $-NR^{10}R^{11}$ 、 $-O-$ フェニル、および $-O-CH_2-$ フェニルからなる群より独立して選択される1~5個の置換基で置換されていてもよく； R^{10} および R^{11} は各々が独立して： H 、 $-C(O) - C_1 - C_4$ アルキル、および $C_1 - C_4$ アルキルからなる群より選択され； R^{12} は、 H または $C_1 - C_4$ アルキルであり；かつ R^{14} および R^{16} が各々独立して： H および $C_1 - C_4$ アルキルからなる群より選択される。特定の実施形態では、 Z は： $C_1 - C_4$ アルキル、 $C_1 - C_4$ アルコキシ、八口、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 、 OH 、 $C_1 - C_4$ アルキル- S -、 $-NR^{30}R^{31}$ からなる群より独立して選択される1~5個の置換基で置換されていてもよいフェニレンであり、ここで R^{30} および R^{31} は各々が独立して： H 、および

30

40

50

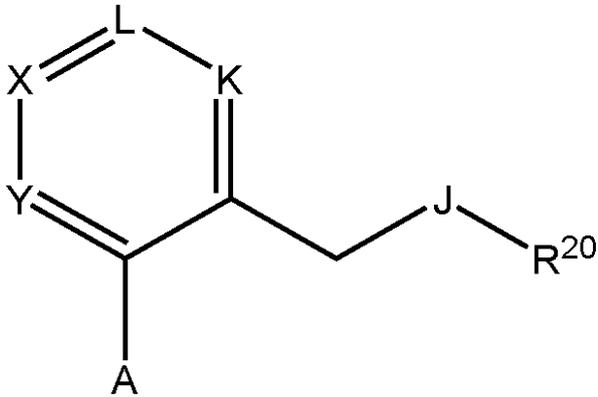
C₁ - C₄ アルキルからなる群より選択される。

【0006】

特定の実施形態では、式 I の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩であって、この式 I I の構造

【0007】

【化2】



10

20

【0008】

であって、ここで：

KはCR¹またはNであり；LはCR²またはNであり；XはCR³またはNであり；YはCR⁴またはNであり；ここでK、L、XおよびYのうちの0、1または2つがNであり；R¹、R²、R³、およびR⁴が各々独立して：H、C₁ - C₄ アルキル、C₁ - C₄ アルコキシ、ハロ、-CF₃、-CN、OH、C₁ - C₄ アルキル-S-、および-NR³⁰R³¹からなる群より独立して選択され、ここでR³⁰およびR³¹が各々独立して：H、およびC₁ - C₄ アルキルからなる群より選択される構造を有する、化合物またはその薬学的に受容可能な塩。他の実施形態では、KはCR¹であり；LはCR²であり；XはCR³であり；かつYはCR⁴である。

30

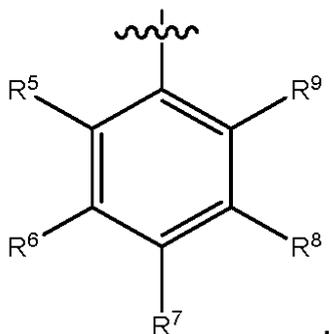
【0009】

特定の実施形態では、KはCR¹であり；LはCR²であり；XはCR³であり；かつYはNである。特定の実施形態では、KはNであり；LはCR²であり；XはCR³であり；かつYはCR⁴である。特定の実施形態では、KはCR¹であり；LはNであり；XはCR³であり；かつYはCR⁴である。特定の実施形態では、KはCR¹であり；LはCR²であり；XはNであり；かつYはCR⁴である。

【0010】

他の実施形態では、Aは、

【化3】



40

【0011】

50

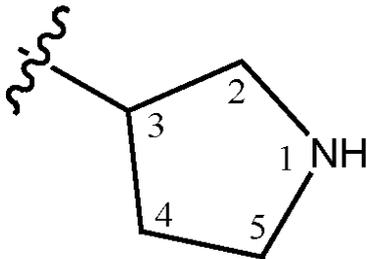
であり、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 および R^9 は各々独立して：H、 $C_1 - C_4$ アルキル、 $C_1 - C_4$ アルコキシ、ハロ、OH、-CN、 $-CF_3$ 、 CF_3O- 、 $C_1 - C_4$ アルキル-S-、フェニル、 $C_1 - C_4$ アルキル-C(O)-、5 または 6 員のヘテロアリアル、5 ~ 7 員のヘテロシクロアルキル、 $C_1 - C_4$ アルキル-スルホニル、 $-C(O)O-R^{12}$ 、 $-C(O)NR^{14}R^{16}$ 、 $NR^{10}R^{11}$ 、および $-O-CH_2-$ フェニルからなる群より選択され、 R^{10} および R^{11} は各々独立して：H、 $C(O) - C_1 - C_4$ アルキル、および $C_1 - C_4$ アルキルからなる群より選択され； R^{12} はH、または $C_1 - C_4$ アルキルであり；かつ R^{14} および R^{16} は各々独立して：H および $C_1 - C_4$ アルキルからなる群より選択される。

【0012】

本発明の化合物は、 R^{20} で未置換または置換された 3 - ピロリジニル基を含む。未置換の 3 - ピロリジニルラジカル（環原子の番号付けは、下に提供しており、この番号 3 は、3 - ピロリジニルラジカル（環原子の番号付けは、下に提供しており、この番号 3 は、3 - ピロリジニルラジカル）の 3 位の炭素を示す）

【0013】

【化 4】



【0014】

特定の実施形態では、式 I の化合物は、置換されていてもよい 3 - ピロリジニル環の 3 位で (R) および (S) 立体異性体の混合物として存在し得る。他の実施形態では、式 I の化合物は、置換されていてもよい 3 - ピロリジニル環の 3 位で (S) 立体配置として存在し得る。他の実施形態では、式 I の化合物は、置換されていてもよい 3 - ピロリジニル環の 3 位で (R) 立体配置として存在し得る。

【0015】

他の実施形態では、式 I の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩であり、J は O であり；K は CR^1 であり；L は CR^2 であり；X は CR^3 であり；Y は CR^4 であり；かつ R^{20} は未置換ピロリジニルである。他の実施形態では、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、および R^9 は各々が独立して：H、 $C_1 - C_4$ アルキル、 $C_1 - C_4$ アルコキシ、およびハロからなる群より選択される。さらに他の実施形態では、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、および R^9 のうちの 1 つまたは 2 つが、各々独立して、フルオロ、メチル、またはメトキシであり、かつ R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 および R^9 のうちの 3 つまたは 4 つは H である。さらに他の実施形態では、 R^7 はフルオロ、メチル、またはメトキシであり、そして R^5 、 R^6 、 R^8 、および R^9 は H である； R^7 および R^9 は各々独立して、フルオロ、メチル、またはメトキシであり、そして R^5 、 R^6 、および R^8 は H であるか；あるいは R^8 および R^9 は各々独立して、フルオロ、メチル、またはメトキシであり、かつ R^5 、 R^6 、および R^7 は H である。さらに他の実施形態では、 R^1 、 R^2 、 R^3 、または R^4 のうちの 1 つまたは 2 つは、ハロであり、そして R^1 、 R^2 、 R^3 、または R^4 のうちの 2 ~ 3 つは H である。他の実施形態では、 R^1 、 R^2 、 R^3 、および R^4 のうちの 1 つはハロであり、そして R^1 、 R^2 、 R^3 、および R^4 のうちの 3 つは、H である。特定の実施形態では、 R^2 、 R^3 、または R^4 がフルオロである。特定の実施形態では、 R^1 、 R^2 、 R^3 、および R^4 は H である。

【0016】

式 I の化合物の例としては以下が挙げられる：

(S) - 3 - (4, 2', 4' - トリフルオロ - ビフェニル - 2 - イルメトキシ) - ピ

10

20

30

40

50

ロリジン；

(S) - 3 - (4, 2', 3' - トリフルオロ - ビフェニル - 2 - イルメトキシ) - ピロリジン；および

(S) - 3 - (4, 2' - ジフルオロ - ビフェニル - 2 - イルメトキシ) - ピロリジン；およびその薬学的に受容可能な塩。

【0017】

式 I の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩の例としてはまた、以下も挙げられる：

(S) - 3 - (4' - メチル - ビフェニル - 2 - イルメトキシ) - ピロリジン；

(S) - 3 - (3' - 4' - ジフルオロ - ビフェニル - 2 - イルメチルオキシ) - ピロリジン；

(S) - 3 - (2', 3' - ジフルオロ - ビフェニル - 2 - イルメトキシ) - ピロリジン；

(S) - 3 - (ビフェニル - 2 - イルメトキシ) - ピロリジン；および

(S) - 3 - (4' - フルオロ - ビフェニル - 2 - イルメトキシ) - ピロリジン；ならびにその薬学的に受容可能な塩。

【0018】

式 I の化合物の別の例は、(S) - 3 - (2', 4' - ジフルオロ - ビフェニル - 2 - イルメトキシ) - ピロリジン、またはその薬学的に受容可能な塩である。1つの特別の実施形態では、この化合物は、(S) - 3 - (2', 4' - ジフルオロ - ビフェニル - 2 - イルメトキシ) - ピロリジン塩酸塩である。

【0019】

他の実施形態は、式 I の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩であって、この化合物は、(S) - 3 - (2', 4' - ジフルオロ - ビフェニル - 2 - イルメトキシ) - ピロリジン塩酸塩であるか、またはこの化合物は、以下からなる群より選択される：

(S) - 3 - (4, 2', 4' - トリフルオロ - ビフェニル - 2 - イルメトキシ) - ピロリジン；

(S) - 3 - (4, 2', 3' - トリフルオロ - ビフェニル - 2 - イルメトキシ) - ピロリジン；

(S) - 3 - (4, 2' - ジフルオロ - ビフェニル - 2 - イルメトキシ) - ピロリジン；

(S) - 3 - (4' - メチル - ビフェニル - 2 - イルメトキシ) - ピロリジン；

(S) - 3 - (3' - 4' - ジフルオロ - ビフェニル - 2 - イルメチルオキシ) - ピロリジン；

(S) - 3 - (2', 3' - ジフルオロ - ビフェニル - 2 - イルメトキシ) - ピロリジン；

(S) - 3 - (ビフェニル - 2 - イルメトキシ) - ピロリジン；

(S) - 3 - (4' - フルオロ - ビフェニル - 2 - イルメトキシ) - ピロリジン；および

(S) - 3 - (2', 4' - ジフルオロ - ビフェニル - 2 - イルメトキシ) - ピロリジン；

またはその薬学的に受容可能な塩。

【0020】

別の局面では、本発明は、ノルエピネフリン - 媒介性および/またはセロトニン - 媒介性の障害に罹患している哺乳動物を処置する方法を提供し、この方法は、このような処置の必要な哺乳動物に対して、治療上有効な量の式 I の化合物またはその薬学的に受容可能な塩を投与する工程を包含する。

別の局面では、本発明は、注意欠陥過活動性(多動性)障害(ADHD)を処置する方法を提供し、この方法は、このような処置の必要な哺乳動物に対して、治療上有効な量の式 I の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩を投与する工程を包含する。

10

20

30

40

50

別の局面では、本発明は：ADHD、神経因性疼痛、尿失禁、全般性不安障害、抑うつおよび統合失調症からなる群より選択される疾患を処置する方法を提供し、この方法は、このような処置の必要な哺乳動物に対して、治療上有効な量の式Iの化合物、またはその薬学的に受容可能な塩を投与する工程を包含する。

別の局面では、本発明は、線維筋痛を処置する方法を提供し、この方法は、このような処置の必要な哺乳動物に対して、治療上有効な量の式Iの化合物、またはその薬学的に受容可能な塩を投与する工程を包含する。特定の実施形態では、式Iの化合物は、(S)-3-(2',4'-ジフルオロ-ピフェニル-2-イルメトキシ)-ピロリジン、またはその薬学的に受容可能な塩である。特定の実施形態では、式Iの化合物は、(S)-3-(2',4'-ジフルオロ-ピフェニル-2-イルメトキシ)-ピロリジン塩酸塩である。

10

別の局面では、本発明は、ノルエピネフリン-媒介性および/またはセロトニン-媒介性の障害に罹患している哺乳動物を処置する方法を提供し、この方法は、このような処置の必要な哺乳動物に対して：(a)式Iの化合物またはその薬学的に受容可能な塩；(b)別の薬学的に活性な化合物であって、抗うつ薬または抗不安薬である化合物、またはその薬学的に受容可能な塩；および(c)薬学的に受容可能な賦形剤であって、活性な化合物「a」および「b」がこのような障害もしくは状態を処置するのに有効な組成物となる量で存在する賦形剤を投与する工程を包含する。

別の局面では、本発明は、薬学的組成物であって、治療上有効な量の式Iの化合物および薬学的に受容可能な賦形剤を含む薬学的組成物を提供する。特定の実施形態では、式Iの化合物は、(S)-3-(2',4'-ジフルオロ-ピフェニル-2-イルメトキシ)-ピロリジン、またはその薬学的に受容可能な塩である。特定の実施形態では、式Iの化合物は、(S)-3-(2',4'-ジフルオロ-ピフェニル-2-イルメトキシ)-ピロリジン塩酸塩である。

20

【発明を実施するための最良の形態】

【0021】

「アルキル基(alkyl group)」または「アルキル(alkyl)」という用語は、直鎖または分枝鎖のアルカンの一価のラジカルを意味する。例えば、「C₁₋₄アルキル(C₁₋₄alkyl)」とは、1~4個の炭素原子を有するアルキル基である。C₁-C₄直鎖アルキル基の例としては、メチル、エチル、n-プロピル、およびn-ブチルが挙げられる。分枝鎖C₁-C₄アルキル基の例としては、イソプロピル、tert-ブチル、イソブチルなどが挙げられる。

30

アルキルという用語は、「未置換アルキル(unsubstituted alkyl)」および「置換アルキル(substituted alkyl)」の両方を包含し、この後者は、鎖の上でそれぞれ1~6個の水素原子を置換する1~6個の置換を有するアルキル基をいう。この置換は、1つ以上の炭素上であってもよい。このような置換は：ハロ、-OH、-COOH、トリフルオロメチル、-NH₂、-OCF₃、および-O-C₁₋₃アルキルからなる群より独立して選択されてもよい。本発明の特定の局面では、ハロは、I、Br、Cl、またはFである。

代表的な置換アルキル基は、2-クロロプロピル、2-ヒドロキシ-エチル、2-アミノプロピル、トリフルオロメチル、メトキシエチル、1,2-ジメチル-プロピル、ペンタクロロブチル、および4-クロロブチルである。

40

【0022】

「C₁₋₄アルコキシ(C₁₋₄alkoxy)」とは、酸素に結合された直鎖または分枝したC₁₋₄アルキル基を指す(すなわち、-O-C₁₋₄アルキル)。C₁₋₄アルコキシの例としては、メトキシ、エトキシ、イソプロポキシ、tert-ブトキシ、などが挙げられる。「alkoxy(アルコキシ)」という用語は、置換されたおよび未置換のアルコキシ基の両方を含むものとする。アルコキシという用語は、「未置換アルコキシ(unsubstituted alkoxys)」および「置換アルコキシ(substituted alkoxys)」の両方を含み、この後者は、-O-アル

50

キル基をいい、このアルキルは上記のように置換される。

代表的な置換されたアルコキシ基としては、アミノメトキシ、トリフルオロメトキシ、2 - ジエチルアミノエトキシ、2 - エトキシカルボニルエトキシ、3 - ヒドロキシプロポキシなどが挙げられる。

「ハロ (h a l o) 」としては、フルオロ、クロロ、プロモおよびヨードが挙げられる。

【 0 0 2 3 】

「5員のヘテロアリール (5 - m e m b e r e d h e t e r o a r y l) 」とは、1 ~ 4 個の炭素原子、および O ; S および N からなる群より選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を有する、5員の単環の芳香族複素環の 1 価のラジカルであり ; O の最大数は 1 であり、S の最大数は 1 であり、かつ N の最大数は 4 であり、そしてこの環は炭素原子および 1 つの O ; 炭素原子および 1 つの S ; 炭素原子および 1 つの N ; 炭素原子および 2 つの N ; 炭素原子および 3 つの N ; 炭素原子および 4 つの N ; 炭素原子、1 つの S、および 1 つの N ; 炭素原子、1 つの S、および 2 つの N ; 炭素原子、1 つの O、および 1 つの N ; または炭素原子、1 つの O、および 2 つの N を有する。5員のヘテロアリールの例としては、フラニル、2 - フラニル、3 - フラニル、イミダゾリル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、オキサジアゾリル、オキサゾリル、ピラゾリル、ピロリル、2 - または 3 - ピロリル、チエニル、2 - チエニル、3 - チエニル、テトラゾリル、チアゾリル、チアジアゾリル、およびトリアゾリルが挙げられる。

【 0 0 2 4 】

「6員のヘテロアリール (6 - m e m b e r e d h e t e r o a r y l) 」とは、3 ~ 5 個の炭素原子および 1 ~ 3 個の N を有する 6員の単環の芳香族複素環の 1 価のラジカルである。6員のヘテロアリールの例としては、ピラジニル、トリアジニル、ピリジニル、ピリミジニル、ピリジン - 2 - イル、ピリジン - 4 - イル、ピリミジン - 2 - イル、ピリダジン - 4 - イル、およびピラジン - 2 - イルが挙げられる。

【 0 0 2 5 】

5員または 6員のヘテロアリールは : $C_1 - C_4$ アルキル、 $C_1 - C_4$ アルコキシ、ハロ、OH、- CN、- CF_3 、 $CF_3O -$ 、 $C_1 - C_4$ アルキル - S -、フェニル、 $C_1 - C_4$ アルキル - C (O) -、5 または 6員のヘテロアリール、5 ~ 7員のヘテロシクロアルキル、 $C_1 - C_4$ アルキル - スルホニル、- C (O) O - $R^{1,2}$ 、- C (O) N R^1 $R^{1,6}$ 、- N $R^{1,0}$ $R^{1,1}$ 、- O - フェニル、および - O - CH_2 - フェニル : からなる群より独立して選択される 1 ~ 5 個の置換基で置換されていてもよい ; $R^{1,0}$ および $R^{1,1}$ は各々独立して、H、- C (O) - $C_1 - C_4$ アルキル、および $C_1 - C_4$ アルキル からなる群より選択される ; $R^{1,2}$ は H または $C_1 - C_4$ アルキルであり ; そして $R^{1,4}$ および $R^{1,6}$ は各々が独立して : H および $C_1 - C_4$ アルキル からなる群より選択される。ヘテロアリールとしてはまた、1 つ以上の - OH 官能基 (これはまた、環 C = O 基を生じるようにさらに互変異性化し得る) によって環炭素上で置換される環系を挙げることができる。ヘテロアリールはまた、それぞれ、S = O、または SO_2 基を生じるように 1 または 2 個の酸素原子によって環のイオウ原子上で置換されていてもよい。

【 0 0 2 6 】

「5 - 員のヘテロアリーレン (5 - m e m b e r e d h e t e r o a r y l e n e) 」とは、1 ~ 4 個の炭素原子、ならびに O ; S および N からなる群より選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を有する 5員の単環の芳香族環の二価ラジカルであり ; ここで O の最大数は 1 であり、S の最大数は 1 であり、そして N の最大数は 4 であり、そしてこの環は、炭素原子および 1 つの O ; 炭素原子および 1 つの S ; 炭素原子および 1 つの N ; 炭素原子および 2 つの N ; 炭素原子および 3 つの N ; 炭素原子および 4 つの N ; 炭素原子、1 つの S、および 1 つの N ; 炭素原子、1 つの S、および 2 つの N ; 炭素原子、1 つの O、および 1 つの N ; または炭素原子、1 つの O、および 2 つの N を有する。5員のヘテロアリーレンの例としては、フラニレン、2 - フラニレン、3 - フラニレン、イミダゾリレン、イソオキサゾリレン、イソチアゾリレン、オキサジアゾリレン、オキサゾリレン、ピラゾリレ

ン、ピロリレン、2 - または 3 - ピロリレン、チエニレン、2 - チエニレン、3 - チエニレン、テトラゾリレン、チアゾリレン、チアジアゾリレン、およびトリアゾリレンが挙げられる。

【0027】

「6員のヘテロアリーレン(6-membered heteroarylene)」とは、3~5個の炭素原子および1~3個のNを有する6員の単環の芳香族環の二価ラジカルである。6員のヘテロアリーレンの例としては、ピラジニレン、トリアジニレン、ピリジニレン、ピリミジニレン、ピリジン-2-イルエン、ピリジン-4-イルエン、ピリミジン-2-イルエン、ピリダジン-4-イルエン、およびピラジン-2-イルエンが挙げられる。

10

【0028】

5員または6員のヘテロアリーレンは： $C_1 - C_4$ アルキル、 $C_1 - C_4$ アルコキシ、ハロ、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 、 OH 、 $C_1 - C_4$ アルキル-S-、および $-NR^{3^0}R^{3^1}$ からなる群より独立して選択される1~5個の置換基で置換されていてもよく、ここで R^{3^0} および R^{3^1} は各々が独立して、H、および $C_1 - C_4$ アルキルからなる群より選択される。

ヘテロアリーレンとしてはまた、1つ以上の-OH官能基(これはまた、環C=O基を生じるようにさらに互変異性化し得る)によって環炭素上で置換される環系を挙げることができる。ヘテロアリーレンはまた、それぞれ、S=O、または SO_2 基を生じるように1または2個の酸素原子によって環のイオウ原子上で置換されていてもよい。

20

【0029】

「 $C_5 - C_7$ シクロアルキル($C_5 - C_7$ cycloalkyl)」という用語は、5~7個の炭素を含む単環のアルカンの一価のラジカルをいう。「 $C_5 - C_7$ シクロアルキル」の例としては、シクロペンチル、シクロヘキシルおよびシクロヘプチルが挙げられる。「 $C_5 - C_7$ シクロアルキル」は、 $-OH$ 、 $C_1 - C_4$ アルキル、および $-O - C_1 - C_4$ アルキルから独立して選択される1または2つの基で置換されなくてもよいし、または置換されてもよい。

【0030】

「5員のヘテロシクロアルキル(5-membered heterocycloalkyl)」とは、2~4個の炭素原子、ならびにO; SおよびNからなる群より選択される1~3個のヘテロ原子を有する5員の単環のヘテロシクロアルカン環の一価のラジカルであり;ここでOの最大数は1であり、Sの最大数は1であり、そしてNの最大数は2であり、そしてこの環は、炭素原子および1つのO;炭素原子および1つのS;炭素原子および1つのN;炭素原子および2つのN;炭素原子、1つのS、および1つのN;炭素原子、1つのS、および2つのN;炭素原子、1つのO、および1つのN;または炭素原子、1つのO、および2つのNを有する。5員のヘテロシクロアルキルの例としては、テトラヒドロフラン、テトラヒドロチエニル、イミダゾリジニル、オキサゾリジニル、イミダゾリニル、イソキサゾリジニル、およびピロリジニルが挙げられる。

30

【0031】

「6員のヘテロシクロアルキル(6-membered heterocycloalkyl)」とは、3~5個の炭素原子、ならびにO; SおよびNからなる群より選択される1~3個のヘテロ原子を有する6員の単環のヘテロシクロアルカン環の一価のラジカルであり;ここでOの最大数は1であり、Sの最大数は1であり、そしてNの最大数は2であり、そしてこの環は、炭素原子および1つのO;炭素原子および1つのS;炭素原子および1つのN;炭素原子および2つのN;炭素原子、1つのS、および1つのN;炭素原子、1つのS、および2つのN;炭素原子、1つのO、および1つのN;または炭素原子、1つのO、および2つのNを有する。6員のヘテロシクロアルキルの例としては、テトラヒドロピラニル、ジオキサニル、1,3-ジオキサニル、1,4-ジチアニル、ヘキサヒドロピリミジニル、モルホリニル、ペラジニル、ペリジニル、ピラゾリジニル、ピラゾリニル、1,2,3,6-テトラヒドロピリジニル、テトラヒドロチオピラニル、1

40

50

、1 - ジオキソ - ヘキサヒドロ - 1⁶ - チオピラニル、1, 1 - ジオキソ - 1⁶ - チオモルホリニル、チオモルホリニル、チオキサニル、および 1, 3, 5 - トリチアニルが挙げられる。

【0032】

「7員のヘテロシクロアルキル(7-membered heterocycloalkyl)」とは、5または6個の炭素原子、ならびにO; SおよびNからなる群より選択される1~3個のヘテロ原子を有する7員の単環のヘテロシクロアルカンの一価のラジカルであり; ここでOの最大数は1であり、Sの最大数は1であり、そしてNの最大数は2であり、そしてこの環は、炭素原子および1つのO; 炭素原子および1つのS; 炭素原子および1つのN; 炭素原子および2つのN; 炭素原子、1つのS、および1つのN; 炭素原子、1つのS、および2つのN; 炭素原子、1つのO、および1つのN; または炭素原子、1つのO、および2つのNを有する。7員のヘテロシクロアルキルの例としては、アゼパニル、オキセパニルおよびチエパニルが挙げられる。

10

【0033】

「9~11員の二環式アリール(9 to 11-membered bicyclic aryl)」とは、以下に対するベンゼン基の縮合によって形成される9~11員の二環式芳香族環の一価ラジカルである:

(1) C₅₋₇シクロアルカン。C₅₋₇シクロアルカンに縮合されたベンゼン環の一価ラジカルの例としては、インダニル、1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - ナフタレニル、および 6, 7, 8, 9 - テトラヒドロ - 5H - ベンゾシクロヘプテニルが挙げられる。;

20

(2) 5~7員のヘテロシクロアルカン。5~7員のヘテロシクロアルカンに縮合されたベンゼン環の一価ラジカルの例としては、2, 3 - ジヒドロ - ベンゾフラン - 5 - イル、2, 3 - ジヒドロ - ベンゾ[1, 4]ジオキシン - 6 - イル、および 3, 4 - ジヒドロ - 2H - ベンゾ[b][1, 4]ジオキセピン - 7 - イルが挙げられる。

【0034】

「9~11員の二環式アリール(9 to 11-membered bicyclic aryl)」は: C₁ - C₄アルキル、C₁ - C₄アルコキシ、ハロ、OH、-CN、-CF₃、CF₃O-、C₁ - C₄アルキル - S -、フェニル、C₁ - C₄アルキル - C(O)-、5または6員のヘテロアリール、5または7員のヘテロシクロアルキル、C₁ - C₄アルキル - スルホニル、-C(O)O-R^{1 2}、-C(O)NR^{1 4}R^{1 6}、-NR^{1 0}R^{1 1}、-O-フェニル、および-O-CH₂-フェニル; からなる群より独立して選択される1~5個の置換基で置換されていてもよく; R^{1 0}およびR^{1 1}は各々独立して: H、-C(O)-C₁ - C₄アルキル、およびC₁ - C₄アルキルからなる群より選択され; R^{1 2}は、HまたはC₁ - C₄アルキルであり; そしてR^{1 4}およびR^{1 6}は各々が独立して: HおよびC₁ - C₄アルキルからなる群より選択される。

30

【0035】

9~11員の二環式アリーレンは、9~11員の二環式芳香族環の二価ラジカルである。9~11員の二環式アリーレンは: C₁ - C₄アルキル、C₁ - C₄アルコキシ、ハロ、-CF₃、-CN、OH、C₁ - C₄アルキル - S -、および-NR^{3 0}R^{3 1}からなる群より独立して選択される1~5個の置換基で置換されていてもよく、R^{3 0}およびR^{3 1}は各々が独立して: H、およびC₁ - C₄アルキルからなる群より選択される。

40

【0036】

「8~10員の二環式ヘテロアリール(8 to 10-membered heteroaryl)」とは、以下の縮合によって形成される8~10員の一価のラジカルである:

(1) 5員の芳香族複素環であって、同じタイプの5員の芳香族複素環(例えば、フロ[3, 2-b]フラニル)に対する、または種々のタイプの5員の芳香族複素環(例えば、1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジニル、など)に対する縮合;

(2) 6員の芳香族複素環であって、同じタイプの6員の芳香族複素環(例えば、1,

50

7 - ナフチリジニル) に対する、種々のタイプの 6 員の芳香族複素環 (例えば、ナフチリジニル、プテリジニル、フタラジニル、など) に対する縮合;

(3) 6 員の芳香族複素環であって、5 員の芳香族複素環 (例えば、プリニル、など) に対する縮合

(4) 5 または 6 員の芳香族複素環であって、 C_{5-7} シクロアルカン (例えば、テトラヒドロキノリニル、テトラヒドロキナゾリニル、など) に対する縮合;

(4) 5 または 6 員の芳香族複素環であって、5 ~ 7 員のヘテロシクロアルキル (例えば、テトラヒドロナフチリジニル、など) に対する縮合; あるいは

(5) 5 または 6 員の芳香族複素環であって、ベンゼン基に対する縮合。ベンゼン基に対して縮合された 5 または 6 員の芳香族複素環の一価のラジカルの例としては、ベンズイミダゾリル、ベンゾフラニル、ベンゾフラザニル、2H-1-ベンゾピラニル、ベンゾチアジアジニル、ベンゾチアジニル、ベンゾチアゾリル、ベンゾチオフエニル、ベンズオキサゾリル、シンノリニル、フロピリジニル、インドリニル、インドリジニル、インドリル、または 2-, 3-, 4-, 5-, 6- もしくは 7- インドリル、3H-インドリル、キナゾリニル、キノキサリニル、イソインドリル、キノリニル、およびイソキノリニルが挙げられ、ここで縮合の接合部は、隣接する環原子にある。この縮合接合部は、5 または 6 員のヘテロアリアルにおける窒素 (例えば、インドリジニル) または炭素原子であってもよく、ここで縮合接合部での窒素に対する結合は、 $-N<$ であって、ただし $-N=$ でなくともよい。

【0037】

「8 ~ 10 員の二環式ヘテロアリアル (8 to 10-membered bicyclic heteroaryl)」は、 $C_1 - C_4$ アルキル、 $C_1 - C_4$ アルコキシ、ハロ、OH、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 CF_3O- 、 $C_1 - C_4$ アルキル-S-、フェニル、 $C_1 - C_4$ アルキル-C(O)-、5 または 6 員のヘテロアリアル、5 ~ 7 員のヘテロシクロアルキル、 $C_1 - C_4$ アルキル-スルホニル、 $-C(O)O-R^{12}$ 、 $-C(O)NR^{14}R^{16}$ 、 $-NR^{10}R^{11}$ 、 $-O-$ フェニル、および $-O-CH_2-$ フェニルからなる群より独立して選択される 1 ~ 5 個の置換基で置換されていてもよく; R^{10} および R^{11} は各々独立して: H、 $-C(O)-C_1 - C_4$ アルキル、および $C_1 - C_4$ アルキルからなる群より選択され; R^{12} は H、または $C_1 - C_4$ アルキルであり; そして R^{14} および R^{16} は各々独立して: H および $C_1 - C_4$ アルキルからなる群より選択される。

8 ~ 10 員の二環式ヘテロアリーレンは、さらなる一価のラジカル、すなわち、二価のラジカルを有する 8 ~ 10 員の二環式ヘテロアリアル基である。8 ~ 10 員の二環式ヘテロアリーレンは: $C_1 - C_4$ アルキル、 $C_1 - C_4$ アルコキシ、ハロ、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 、OH、 $C_1 - C_4$ アルキル-S-、および $-NR^{30}R^{31}$ からなる群より独立して選択される 1 ~ 5 つの置換基で置換されていてもよく、ここで R^{30} および R^{31} は各々独立して: H、および $C_1 - C_4$ アルキルからなる群より選択される。

【0038】

フェニルとは、ベンゼンの 1 価のラジカルをいう。フェニル基は、他に注記しない限り: $C_1 - C_4$ アルキル、 $C_1 - C_4$ アルコキシ、ハロ、OH、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 CF_3O- 、 $C_1 - C_4$ アルキル-S-、フェニル、 $C_1 - C_4$ アルキル-C(O)-、5 または 6 員のヘテロアリアル、5 ~ 7 員のヘテロシクロアルキル、 $C_1 - C_4$ アルキル-スルホニル、 $-C(O)O-R^{12}$ 、 $-C(O)NR^{14}R^{16}$ 、 $-NR^{10}R^{11}$ 、 $-O-$ フェニル、および $-O-CH_2-$ フェニルからなる群より独立して選択される 1 ~ 5 個の置換基で置換されていてもよく; R^{10} および R^{11} は、各々独立して: H、 $-C(O)-C_1 - C_4$ アルキル、および $C_1 - C_4$ アルキルからなる群より選択され; R^{12} は H または $C_1 - C_4$ アルキルであり; そして R^{14} および R^{16} は各々独立して: H および $C_1 - C_4$ アルキルからなる群より選択される。

【0039】

フェニレンとは、ベンゼンの二価ラジカルをいい、そして: $C_1 - C_4$ アルキル、 C_1

- C₄ アルコキシ、ハロ、- CF₃、- CN、OH、C₁ - C₄ アルキル - S -、および - NR^{3 0} R^{3 1} からなる群より独立して選択される 1 ~ 5 の置換基で置換されていてもよく、ここで R^{3 0} および R^{3 1} は各々独立して：H、および C₁ - C₄ アルキルからなる群より選択される。

【0040】

ナフチルとは、ナフタレンの一価ラジカルをいう。ナフチル基とは、他に注記しない限り：C₁ - C₄ アルキル、C₁ - C₄ アルコキシ、ハロ、OH、- CN、- CF₃、CF₃O -、C₁ - C₄ アルキル - S -、フェニル、C₁ - C₄ アルキル - C(O) -、5 または 6 員のヘテロアリール、5 ~ 7 員のヘテロシクロアルキル、C₁ - C₄ アルキル - スルホニル、- C(O)O - R^{1 2}、- C(O)NR^{1 4} R^{1 6}、- NR^{1 0} R^{1 1}、- O 10
- フェニル、および - O - CH₂ - フェニルからなる群より独立して選択される 1 ~ 5 個の置換基で置換されていてもよい；R^{1 0} および R^{1 1} は各々独立して：H、- C(O) - C₁ - C₄ アルキル、および C₁ - C₄ アルキルからなる群より選択される；R^{1 2} は、H または C₁ - C₄ アルキルである；そして R^{1 4} および R^{1 6} は、各々独立して：H および C₁ - C₄ アルキルからなる群より選択される。

【0041】

ナフチレンとは、ナフタレンの二価のラジカルをいい、そして：C₁ - C₄ アルキル、C₁ - C₄ アルコキシ、ハロ、- CF₃、- CN、OH、C₁ - C₄ アルキル - S -、および - NR^{3 0} R^{3 1} からなる群より独立して選択される 1 ~ 5 個の置換基で置換されて 20
いてもよく、この R^{3 0} および R^{3 1} は各々独立して：H、および C₁ - C₄ アルキルからなる群より選択される。

【0042】

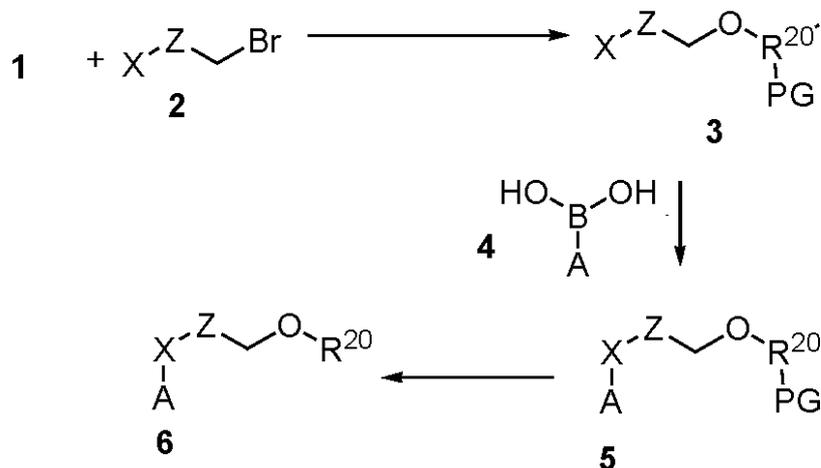
(化合物の調製)

式 I の化合物を調製するための一般的な合成スキームは、以下に示される。

スキーム 1

【0043】

【化 5】



【0044】

スキーム 1 は、ピロリジニル化合物 6 の合成を示す。アミノ保護ピロリジノール 1 (HO - R^{2 0} - PG) (N - (tert - ブトキシカルボニル) - (S) - (+) - 3 - ピロリジノール、N - (tert - ブトキシカルボニル) - (R) - (-) - 3 - ピロリジノール、など) は、無水非プロトン性溶媒 (例えば、THF (テトラヒドロフラン)、DMF (ジメチルホルムアミド)、DMSO (ジメチルスルホキシド)、トルエン、CH₃CN など) において、ヒドリド塩基 (例えば、NaH) で処理されてもよい。この反応は、約 30 分から 1 時間の間、環境温度から還流温度まで行われ得る。この記号 A および 50

R^{20} は、上記の要約で示されるような式 I のものであり、そして Z は、置換されていてもよいフェニレン基である。

【0045】

次いで、この反応混合物を、2（例えば、2-プロモベンジルブロミド）と接触させて、3（例えば、3-(2-プロモ-ベンジルオキシ)-ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル）を得てもよい。この反応は、数時間にわたって還流で行ってもよい。1のPGは、アミノ保護基に相当する。当業者は、広範な種々の保護基が、1のPGの適切なアミノ保護基として用いられ得ることを認識する（例えば、GreeneおよびWuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, Wiley-Interscience; 第3版(1999)を参照のこと。適切なアミノ保護基としては、エステル(tert-ブチルエステル(BOC)、9-フルオレニルメチルエステル(Fmoc)、ベンジルエステル、メチルエステル、およびアリルエステルなど)、およびアリールスルホニル誘導体（例えば、パラ-トルエンスルホニル、ベンジルスルホニル、およびフェニルスルホニル）が挙げられる。

10

【0046】

次いで、XがBrである3の溶液を硼酸4、例えば、フェニル硼酸（例えば、2,4-ジフルオロフェニル硼酸）と反応させ、その後に無機の炭酸塩基（例えば、 Na_2CO_3 、 K_2CO_3 、 $NaHCO_3$ など）およびパラジウム触媒、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) ($Pd(PPh_3)_4$)、または $Pd(Cl_2)dppf$ (ジクロロ(1,1-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン)パラジウム(II)) を添加して、5（例えば、(S)-3-(2',4'-ジフルオロ-ピフェニル-2-イルメトキシ)-ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル）を生成してもよい。この反応は、適切な溶媒、例えば、THFまたは1,2-ジメトキシエタン中で2~4時間または一晩の間、還流させることによって行ってもよい。対応するトリフルオロホウ酸カリウム、有機ボランまたは硼酸エステルを、硼酸4の代わりに用いてもよい。XがClである3の反応は、4とともにフッ化カリウム、酢酸パラジウムおよびジクロヘキシホスフィノピフェニルを、THFのような溶媒中で用いて行って、5を得てもよい。

20

【0047】

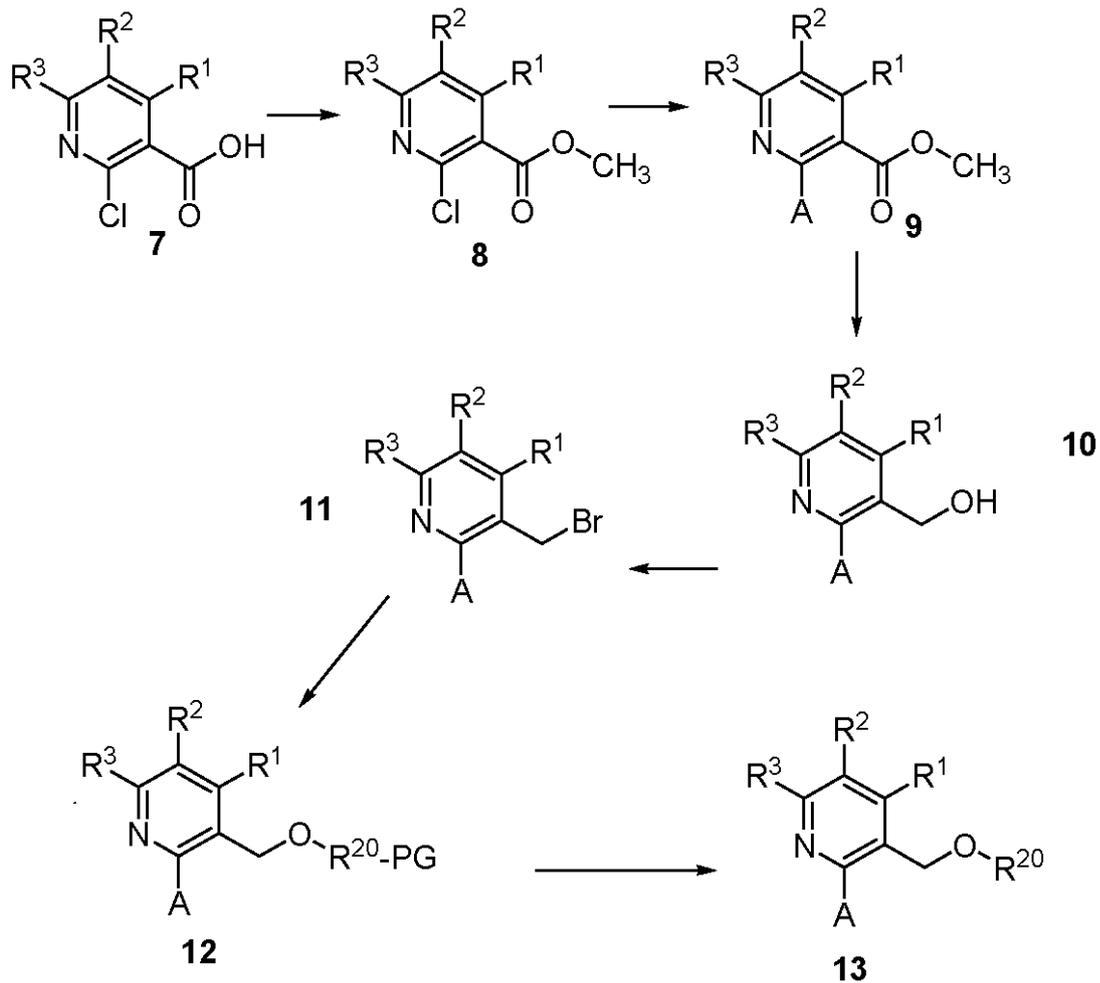
次いで、5の保護基PGを取り出して、式6の化合物（例えば、(S)-3-(2',4'-ジフルオロ-ピフェニル-2-イルメトキシ)-ピロリジン）を得てもよい。例えば、tert-ブチルエステルを、(S)-3-(2',4'-ジフルオロ-ピフェニル-2-イルメトキシ)-ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステルから加水分解して、HClまたはTFA(トリフルオロ酢酸)のような酸を用いて、(S)-3-(2',4'-ジフルオロ-ピフェニル-2-イルメトキシ)-ピロリジンを得てもよい。

30

スキーム2

【0048】

【化 6】



10

20

【0049】

スキーム 2 は、ピロリジニル化合物 13 の合成を示す。トルエン中に含まれる 10 ~ 40% (v/v) の MeOH の 7 (例えば、2-クロロニコチン酸) の溶液を、TMS ジアゾメタン (トリメチルシリルジアゾメタン) と反応させて、8 (例えば、2-クロロニコチン酸メチルエステル) を得る。この反応は、室温で行ってもよい。酸 7 はまた、メタノールに含まれる HCl (ガス) と反応させて 8 を得てもよい。記号 A、R¹、R²、R³、および R²⁰ は、上記のまとめに示されるような式 I I のものである。

30

【0050】

次いで、エステル 8 を、3 ~ 5 の反応についてスキーム 1 に記載されるように、ボロン酸 4、例えば、フェニルボロン酸 (例えば、2,4-ジフルオロフェニルボロン酸) と反応させて、9 (2-(2,4-ジフルオロフェニル)-ニコチン酸メチルエステル) を得てもよい。

40

次いで、この化合物 9 を、無水 THF に含まれる LiAlH₄ のような試薬を用いるか、またはエタノールのようなアルコール溶媒中に含まれる NaBH₄ および CaCl₂ を用いて、還元して、10 (例えば、[2-(2,4-ジフルオロフェニル)-ピリジン-3-イル]-メタノール) を得てもよい。

無水 CH₂Cl₂ に含まれる四臭化炭素を用いる 10 のブロム化、続いてトリフェニルホスフィンの添加によって、11 (例えば、3-プロモメチル-2-(2,4-ジフルオロフェニル)-ピリジン) を得る。その反応は、0 から環境温度まで行ってもよい。

次いで、無水 THF または DMF (ジメチルホルムアミド) 中に含まれる NaH 処理した 1 (スキーム 1 を参照のこと) の溶液を、還流条件下で 11 と反応させて、12 (例えば、3-[2-(2,4-ジフルオロフェニル)-ピリジン-3-イルメトキシ]-ピ

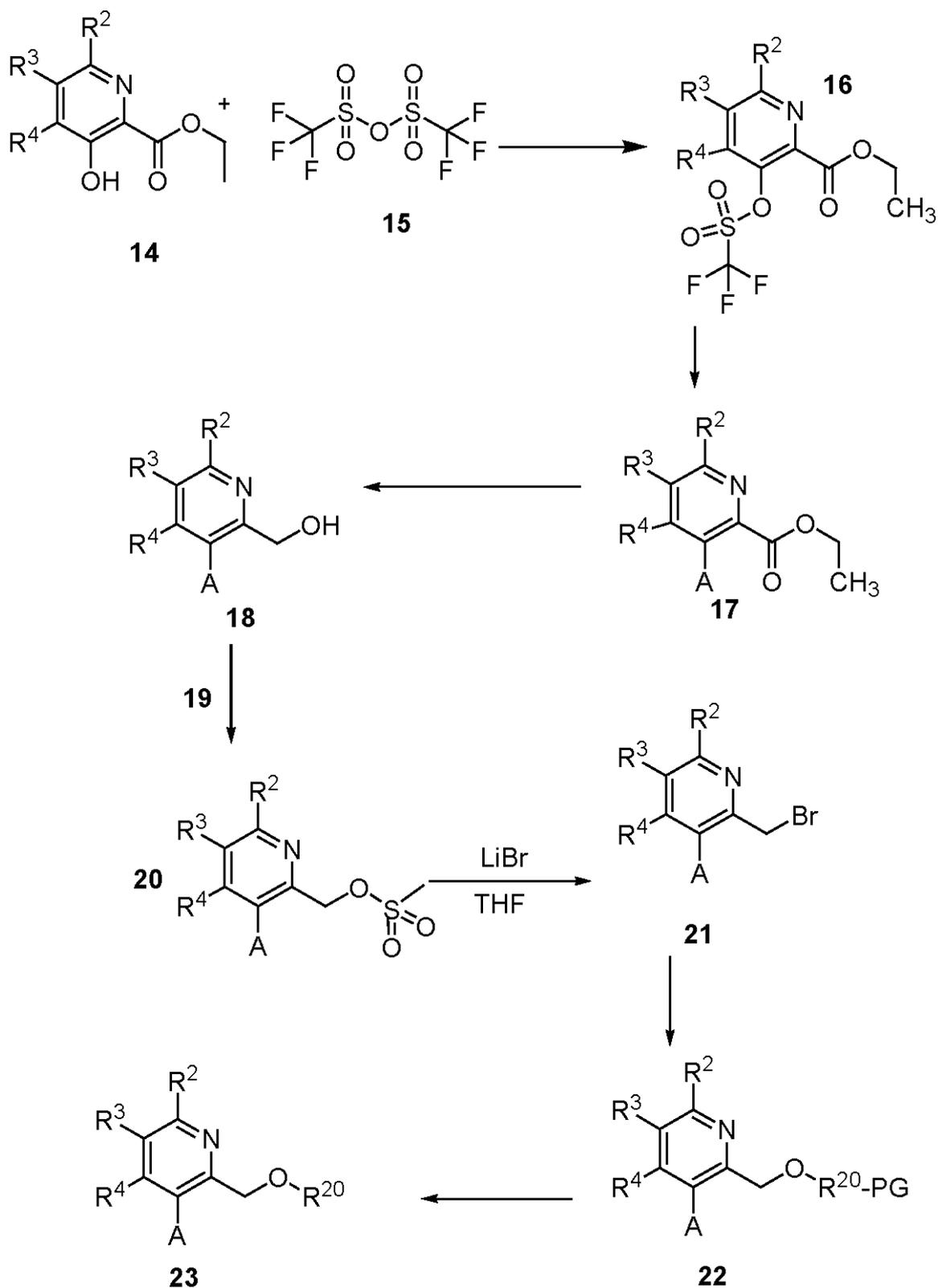
50

ロリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル) を得た。次いで、12の保護基 P G を除去して (例えば、HCl または TFA のような酸での加水分解による)、式 13 の化合物 (例えば、(S) - 3 - (2, 5 - ジフルオロ - フェニル) - 2 - (ピロリジン - 3 - イルオキシメチル) - ピリジン) を得てもよい。

スキーム 3

【0051】

【化7】



【 0 0 5 2 】

スキーム 3 は、ピロリジン化合物 2 3 の合成を示す。ピリジン 1 4 (例えば、3 - ヒドロキシ - ピリジン - 2 - カルボン酸エチルエステル) およびアミン塩基 (例えば、トリエチルアミン) を、トリフルオロメタンスルホン酸無水物 (TF_2O) と反応させて、1 6 (例えば、3 - トリフルオロメタンスルホニルオキシ - ピリジン - 2 - カルボン酸エチルエステル) を得る。代表的には、この反応は、溶媒例えば、 CHCl_3 または CH_2Cl_2 の中で - 1 0 ~ - 3 0 で、2 0 分から一晩行ってもよい。記号 A、 R^2 、 R^3 、 R^4 、および R^{20} は、上記のまとめに示されるように式 I I のものである。

【 0 0 5 3 】

次いで、エステル 1 6 を、3 ~ 5 の反応についてスキーム 1 に記載されるように、アールポロン酸 4 (例えば、フェニルポロン酸、例えば、2, 5 - ジフルオロフェニルポロン酸) と反応させて、1 7 (例えば、3 - (2, 5 - ジフルオロ - フェニル) - ピリジン - 2 - カルボン酸エチルエステル) を得てもよい。

次いで、化合物 1 7 を、無水 THF に含まれる LiAlH_4 のような試薬を用いるか、またはエタノールのような適切なアルコール溶媒に含まれる NaBH_4 および CaCl_2 を用いて、代表的には室温 ~ 6 0 で 3 0 分間から一晩の間、アルコール 1 8 (例えば、(例えば、[3 - (2, 5 - ジフルオロ - フェニル) - ピリジン - 2 - イル] - メタノール)) に還元してもよい。

【 0 0 5 4 】

無水 CH_2Cl_2 のような無水溶媒に含まれるアルコール 1 8 を、適切なアミン塩基 (例えば、 Et_3N またはジイソプロピルアミン) および脱離基試薬 1 9 (例えば、メタンスルホニルクロライドまたはトルエンスルホニルクロライド) と反応させて、2 0 (例えば、メタンスルホン酸 3 - (2, 5 - ジフルオロ - フェニル) - ピリジン - 2 - イルメチルエステル) を得てもよい。この反応は、約 - 4 0 で約 1 5 分間都合よく行い得る。無水 THF のような適切な無水溶媒に含まれる 2 0 の溶液を、 LiBr と、代表的には 4 0 ~ 7 0 で 1 時間 ~ 一晩反応させて 2 1 (例えば、2 - プロモメチル - 3 - (2, 5 - ジフルオロ - フェニル) - ピリジン) を得てもよい。

【 0 0 5 5 】

水素化物塩基 (例えば、 NaH) 処理した 1 (スキーム 1 を参照のこと) を、代表的には、還流中で 3 時間から一晩、無水 THF または無水 DMF のような無水溶媒中で 2 1 と反応させて、2 2 (例えば、3 - [3 - (2, 5 - ジフルオロ - フェニル) - ピリジン - 2 - イルメトキシ] - ピロリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル) を得てもよい。次いで、2 2 の保護基 PG を、(例えば、 HCl または TFA のような酸での加水分解を介して) 除去して、2 3 (例えば、(S) - 3 - (2, 5 - ジフルオロ - フェニル) - 2 - (ピロリジン - 3 - イルオキシメチル) - ピリジン) を得る。

スキーム 4

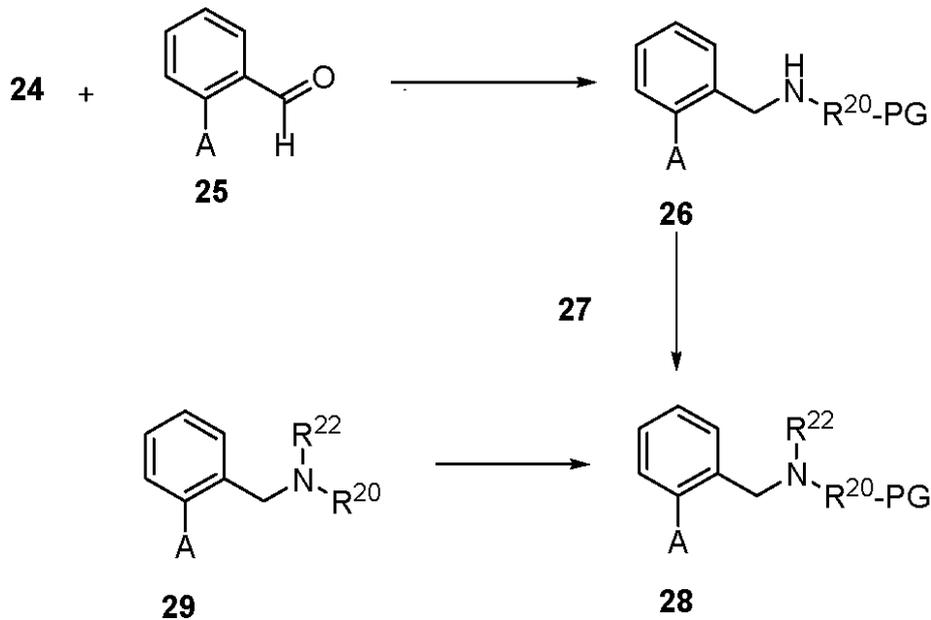
【 0 0 5 6 】

10

20

30

【化 8】



10

20

【0057】

スキーム 4 は、ピロリジニル化合物 29 の合成を示す。アルデヒド 25 (例えば、ピフェニル - 2 - カルバルデヒド) を、無水溶媒、例えば、無水 CH_2Cl_2 、無水 1, 2 - ジクロロエタン (DCE)、または無水テトラヒドロフランに含まれる、アミノ保護された 3 - アミノ - ピロリジン 24 (例えば、(S) - 3 - アミノ - 1 - N - BOC - ピロリジン)、還元剤、例えば、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム、および MgSO_4 との反応によって、還元的にアミノ化して、26 (例えば、3 - [(ピフェニル - 2 - イルメチル) - アミノ] - ピロリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル) を得る。

当業者は、広範な種々の保護基が、24 の PG の適切なアミノ保護基として用いられることを認識する (例えば、Greene および Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, Wiley - Interscience; 第 3 版 (1999))。適切なアミノ保護基としては、エステル (tert - ブチルエステル (BOC)、9 - フルオレニルメチルエステル (Fmoc)、ベンジルエステル、メチルエステル、およびアリルエステルなど) およびアリアルスルホニル誘導体 (例えば、パラ - トルエンスルホニル、ベンジルスルホニル、およびフェニルスルホニル) が挙げられる。

30

無水溶媒 (例えば、無水 CH_3CN) に含まれる化合物 26 を、炭酸塩塩基 (例えば、 Cs_2CO_3)、続いて 27 ($\text{R}^{22} - \text{X}$ 、ここで X は Cl、Br、または I であり、そして R^{22} は、 $\text{C}_1 - \text{C}_4$ アルキルである) (例えば、ヨードエタン) と反応させて、28 (例えば、3 - (ピフェニル - 2 - イルメチル - エチル - アミノ) - ピロリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル) を得る。次いで、28 の保護基 PG を除去して (例えば、HCl または TFA のような酸での加水分解を介して)、29 (例えば、ピフェニル - 2 - イルメチル - エチル - ピロリジン - 3 - イル - アミン) を得てもよい。

40

【0058】

(薬学的に受容可能な塩および溶媒)

式 I の化合物は、非溶媒和型で、そして水和型を含む溶媒和型で存在してもよい。一般には、水和型を含む溶媒和型は、本発明の範囲内に包含されるものとする。本発明のいくつかの化合物は、鏡像異性体 (エナンチオマー) およびジアステレオマーを含む立体異性体として存在してもよい。本発明のいくつかの化合物は、シクロアルキル基を有し、これは、2 つ以上の炭素原子で置換されてもよく、この場合、その全ての幾何学的形、シス (

50

c i s) およびトランス (t r a n s) の両方ならびにその混合物は、本発明の範囲内である。これらの形態の全てであって、(R)、(S)、エピマー、ジアステレオマー、シス、トランス、溶媒和化合物 (水和物を含む)、互変異性体およびそれらの混合物は、本発明の化合物と考えられる。

一般には、本発明の化合物は、1つ以上の薬学的に受容可能な賦形剤とともに処方物として投与される。「賦形剤 (e x c i p i e n t) 」という用語を用いて、本明細書においては、本発明の化合物以外の任意の成分を述べる。賦形剤の選択は、特定の投与様式、溶解度および安定性に対するその賦形剤の影響、ならびに剤形の性質のような因子にかなりの程度まで依存する。

本発明の化合物 (例えば、式 I の化合物) は、限定はしないが、酸付加塩および / または塩基塩を含む薬学的に受容可能な塩を形成し得る。式 (I) の化合物の薬学的に受容可能な塩としては、その酸付加および塩基塩 (複塩 (d i s a l t s) を含む) が挙げられる。適切な塩の例は、例えば、Stahl および Wermuth, Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, および Use, Wiley - VCH, Weinheim, Germany (2002) ; ならびに、Bergeř, 「Pharmaceutical Salts, 」 J. of Pharmaceutical Science, 1977 ; 66 : 1 ~ 19 に見出され得る。

【 0 0 5 9 】

式 I の化合物の薬学的に受容可能な酸付加塩としては、無機の酸、例えば、塩酸、硝酸、リン酸、硫酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、リンなど由来の非毒性の塩、ならびに、有機の酸、例えば、脂肪族モノカルボン酸および脂肪族ジカルボン酸、フェニル - 置換アルカン酸、ヒドロキシアルカン酸、アルカン二酸、芳香族酸、脂肪酸および芳香族スルホン酸などに由来する塩が挙げられる。従って、このような塩としては、式 I の化合物の、酢酸塩、アスパラギン酸塩、安息香酸塩、ベシレート (b e s y l a t e) (ベンゼンスルホナート)、炭酸水素塩 / 炭酸塩、重硫酸塩、カプロン酸塩、カムシレート (c a m s y l a t e) (カンファースルホナート (c a m p h o r s u l f o n a t e))、クロロベンゾエート、クエン酸塩、エジシル酸塩 (1 , 2 - エタンジスルホナート)、リン酸二水素塩、ジニトロ安息香酸塩、エシレート (e s y l a t e) (エタンズルホナート)、フマル酸塩、グルセプテート (g l u c e p t a t e)、グルコン酸塩 (g l u c o n a t e)、グルクロン酸塩、ヒベンズ酸塩、塩酸塩 / 塩化物、臭化水素酸塩 / 臭化物、ヨウ化水素酸塩 / ヨウ化物、イソ酪酸塩、一水素リン酸塩、イセチオン酸塩、D - 乳酸塩、L - 乳酸塩、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、マロン酸塩、マンデル酸塩、メシレート (メタンズルホナート)、メタリン酸塩、メチル安息香酸塩、メチル硫酸塩、2 - ナブシレート (2 - ナフタレンスルホナート)、ニコチン酸塩、硝酸塩、オロト酸塩、シュウ酸塩、パルモエート (p a l m o a t e)、フェニル酢酸塩、リン酸塩、フタル酸塩、プロピオン酸塩、ピロリン酸塩、ピロ硫酸塩、サッカレート (s a c c h a r a t e)、セバシン酸塩、ステアリン酸塩、スベリン酸塩、コハク酸塩 硫酸塩、亜硫酸塩、D - 酒石酸塩、L - 酒石酸塩、トシレート (t o s y l a t e) (トルエン スルホン酸塩)、およびキシナホ酸塩などが挙げられる。また、アルギン酸塩、グルコン酸塩、ガラクトロン酸塩などのようなアミノ酸の塩も考えられる。

【 0 0 6 0 】

塩基性化合物の酸付加塩は、特定の塩を生成するための遊離塩基型と十分な量の所望の酸との接触によって調製されてもよい。この遊離の塩基型は、塩型と塩基とを接触させること、および遊離の塩基を単離することによって再生され得る。この遊離の塩基型は、極性の溶媒における溶解度のような特定の物理的特性において、いくらかはそれぞれの塩型とは異なってもよい。

薬学的に受容可能な塩基付加塩は、金属またはアミン、例えば、アルカリおよびアルカリ土類金属水酸化物と形成されても、または有機アミンのものであってもよい。陽イオンとして用いられる金属の例は、アルミニウム、カルシウム、マグネシウム、カリウム、ナトリ

10

20

30

40

50

ウムなどである。適切なアミンの例としては、アルギニン、コリン、クロロプロカイン、N, N' - ジベンジルエチレンジアミン、ジエチルアミン、ジエタノールアミン、ジオールアミン、エチレンジアミン (エタン - 1, 2 - ジアミン)、グリシン、リジン、メグルミン、N - メチルグルカミン、オラミン、プロカイン (ベンズアチン (benzathine)) およびトロメタミン (tromethamine) が挙げられる。

酸性化合物の塩基付加塩は、遊離の酸型と十分な量の所望の塩基とを接触させて、従来の方式で塩を生成することによって調製され得る。遊離の酸型は、塩型と酸とを接触させること、および遊離の酸を単離することによって再生され得る。この遊離の酸型は、極性溶媒での溶解度のような特定の物理的な特性において、いくらかそれぞれの塩型とは異なってもよい。

10

【0061】

(薬学的組成物および投与方法)

本発明はまた、治療上有効な量の式 I の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩を、薬学的に受容可能な賦形剤とともに含む薬学的組成物を提供する。「薬学的組成物 (pharmaceutical composition)」という句は、医学的または獣医の用途での投与のために適切な組成物をいう。「治療上有効な量 (therapeutically effective amount)」という句は、特定の被験体または被験体集団において、単独でまたは別の薬剤もしくは処置と組み合わせて投与される場合、処置されている疾患を阻害、停止または改善を可能にするために十分な化合物またはその薬学的に受容可能な塩の量を意味する。例えば、ヒトまたは他の哺乳動物では、治療上有効な量は、特定の疾患および処置されている被験体について、実験室または臨床の設定で実験的に決定され得る。

20

適切な剤形、投薬量および投与経路の決定は、製薬および医学分野における当業者のレベルの範囲内であって、下に記載されることが理解されるべきである。

【0062】

本発明の化合物は、シロップ、エリキシル、懸濁剤、粉末、顆粒、錠剤、カプセル、トローチ剤 (lozenge)、トローチ (troche)、水溶液、クリーム、軟膏、ローション、ゲル、エマルジョンなどの形態で薬学的組成物として処方されてもよい。好ましくは、本発明の化合物は、定量的にまたは定性的に測定された場合、ノルエピネフリン媒介性および/またはセロトニン媒介性の障害に関連する症状および疾患の徴候の軽減を生じる。

30

本発明の化合物から薬学的組成物を調製するために、薬学的に受容可能な賦形剤は、固体または液体のいずれであってもよい。固体型調製物としては、粉末、錠剤、丸剤、カプセル、カシェ剤 (cachets)、坐剤および分散性顆粒が挙げられる。固体賦形剤は、希釈剤、香味料、結合剤、防腐剤、錠剤崩壊剤、またはカプセル化物質として作用し得る1つ以上の物質であってもよい。

【0063】

粉末では、賦形剤は代表的には、微細に分割された活性成分と混合される、微細に分割された固体である。錠剤では、この活性成分は、適切な特性で必須の結合特性を有する賦形剤と混合されて、所望の形状およびサイズに圧縮される。

40

この粉末および錠剤は、1% ~ 95% (w/w) の活性な化合物を含む。特定の実施形態では、この活性化合物は、5% ~ 70% (w/w) の範囲である。適切な賦形剤は、炭酸マグネシウム、ステアリン酸マグネシウム、滑石、糖、ラクトース、ペクチン、デキストリン、デンプン、ゼラチン、トラガカント、メチルセルロース、カルボキシルメチル・セルロース・ナトリウム、低融点ワックス、ココアバターなどである。「調製 (preparation)」という用語は、活性化合物と、活性成分が他の賦形剤を有しても無くてもよい活性成分が賦形剤によって囲まれており、これによってこの賦形剤と会合しているカプセルをもたらす賦形剤としてのカプセル化物質を有する活性成分の処方を含むものとする。同様に、カシェ剤およびトローチ剤 (lozenges) が包含される。錠剤、粉末、カプセル、丸剤、カシェ剤およびトローチ剤は、経口投与のために適切な固体剤形

50

として用いられ得る。

坐剤を調製するために、低融点ワックス、例えば、脂肪酸グリセリドまたはココアバター混合物を最初に融解して、その活性成分を、攪拌などによって、そのなかで均一分散させる。次いで、その溶融した均質な混合物を従来のサイズの型に注いで、冷却させ、それによって固化させてもよい。

【0064】

液体型調製物としては、溶液、懸濁液およびエマルジョン、例えば、水または水/プロピレングリコールの溶液が挙げられる。注射剤のために液体調製物を、ポリエチレングリコール水溶液中に処方してもよい。

経口投与に適切な水溶液は、水の中に活性な成分を溶解すること、および必要に応じて適切な着色料、香味料、安定化剤および増粘剤を添加することによって調製され得る。経口用途のために適切な水性懸濁液は、粘性物質、例えば、天然または合成のガム、樹脂、メチルセルロース、カルボキシメチル・セルロース・ナトリウムおよび他の周知の懸濁剤とともに、水の中に微細に分割された活性成分を分散させることによって行われ得る。

経口投与のための液体型調製物に、使用の直前に変換されることが意図される固体型調製物も包含される。このような液体型としては、溶液、懸濁液およびエマルジョンが挙げられる。これらの調製物は、活性な成分に加えて、着色料、香味料、安定化剤、緩衝液、人工および天然の甘味料、分散剤、増粘剤、可溶化剤などを含んでもよい。

【0065】

薬学的調製物は好ましくは、単位剤形である。このような形態では、この調製物は、適切な量の活性成分を含む単位用量に小分割される。この単位剤形は、パッケージされた調製物であってもよく、このパッケージは、別個の量の調製物、例えば、パックされた錠剤、カプセルおよび粉末をバイアルまたはアンプルに含む。また、この単位剤形は、カプセル、錠剤、カシェ、もしくはトローチ剤自体であってもよいし、またはパッケージされた形態でのこれらの任意の適切な数であってもよい。

単位投与調製物での活性成分の量は、特定の適用および活性成分の力価に従って、0.1 mg ~ 100 mg、好ましくは1.0 mg ~ 100 mg、もしくは単位用量の1% ~ 95% (w/w) にわたって変化してもよいし、または調節されてもよい。この成分は、所望の場合、また他の適合性の治療剤を含んでもよい。

薬学的に受容可能な賦形剤は、一部は投与されている特定の組成物に、そしてこの組成物を投与するために用いられる特定の方法によって決定される。従って、本発明の薬学的組成物の広範な種々の適切な処方物が存在する(例えば、Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 第20版, Genaroら編、Lippincott WilliamsおよびWilkins, 2000を参照のこと)。

【0066】

本発明の化合物は、単独で、または他の適切な成分と組み合わせて、吸入を介して投与されるべきエアロゾル処方物(すなわち、それらは、「噴霧され(nebulized)」得る)に形成されてもよい。エアロゾル処方物は、加圧された受容可能な噴霧剤、例えば、ジクロロジフルオロメタン、プロパン 窒素などに入れられてもよい。

例えば、静脈内、筋肉内、皮内、および皮下経路のような非経口的な投与に適切な処方物としては、水性および非水性の等張性無菌注射溶液であって、抗酸化剤、緩衝液、静菌剤および意図するレシピエントの血液と等張な処方物にさせる溶質を包含し得る注射液、ならびに水性および非水性の無菌性懸濁液であって、懸濁剤、可溶化剤、増粘剤、安定化剤および防腐剤を包含し得る懸濁液が挙げられる。本発明の実施においては、組成物は、例えば、静脈内注入によって、経口、局所、腹腔内、膀胱内にまたはクモ膜下腔内に投与されてもよい。化合物の処方法は、アンプルおよびバイアルのような単位用量または複数量の密閉容器で与えられてもよい。注射溶液および懸濁液は、以前に公知の滅菌の粉末、顆粒および錠剤から調製されてもよい。

代表的な錠剤、非経口およびパッチの処方物の例としては、以下が挙げられる：

10

20

30

40

50

【 0 0 6 7 】

【表 1】

実施例1の錠剤処方物

錠剤処方物	
成分	量
式Iの化合物	50 mg
ラクトース	80 mg
コーンスターチ(混合用)	10 mg
コーンスターチ(ペースト用)	8 mg
ステアリン酸マグネシウム(1%)	2 mg
	150 mg

【 0 0 6 8 】

本発明の化合物は（例えば、式 I の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩）は、ラクトースおよびコーンスタート（混合用）とともに混合されてもよく、そして粉末に均一に混合されてもよい。コーンスターチ（ペースト用）を、6 mL の水に懸濁して、ペーストを形成するために攪拌しながら加熱する。このペーストを、混合粉末に加えて、その混合物を顆粒化する。その湿った顆粒を No. 8 のハードスクリーンを通過させて、50 で乾燥する。その混合物を 1 % のステアリン酸マグネシウムで潤滑にして、錠剤に圧縮する。その錠剤を、ノルエピネフリン - 媒介性および / またはセロトニン - 媒介性の障害の処置のために 1 ~ 4 日ごとの頻度で患者に投与する。

【 0 0 6 9 】

（非経口的な溶液の処方の実施例 1）

700 mL のプロピレングリコールおよび 200 mL の注射用水の溶液に、本発明の化合物の 20.0 g を添加してもよい。この混合物を攪拌して、塩酸を用いて pH を 5.5 に調節する。この溶液の量を注射用水で 1000 mL に調節する。この溶液を滅菌して、各々が 2.0 mL（本発明の化合物の 40 mg）を含む 5.0 mL のアンプルの中に濾過して、窒素下でシールする。その溶液を、ノルエピネフリン - 媒介性および / またはセロトニン - 媒介性の障害に罹患しており、そして処置の必要な被験体へ注射によって投与する。

【 0 0 7 0 】

（パッチ処方物の実施例 1）

本発明の化合物の 10 ミリグラムを、1 mL のプロピレングリコールおよび樹脂性架橋剤を含有する 2 mg のアクリルベースのポリマー接着剤と混合してもよい。この混合物を、不浸透性の裏打ち層（30 cm²）に加えて、ノルエピネフリン - 媒介性および / またはセロトニン - 媒介性の障害の徐放性の処置のために患者の上背部に与える。

【 0 0 7 1 】

（ノルエピネフリン媒介性および / またはセロトニン媒介性の障害を処置するための方法）

10

20

30

40

50

本発明の化合物および本発明の化合物を含む薬学的組成物は、ノルエピネフリン輸送体および/またはセロトニン輸送体の阻害によって軽減される、中枢神経系の障害を含むノルエピネフリン-媒介性および/またはセロトニン-媒介性の障害に罹患している被験体を処置するために投与され得る。

ノルエピネフリン媒介性および/またはセロトニン媒介性の障害は、疾患の性質に依存して、本発明の化合物を予防的に、急性にまたは慢性に用いて処置され得る。代表的には、この被験体は、これらの方法の各々においてはヒトであるが、他の哺乳動物であってもまた、本発明の化合物の投与から利点を得ることができる。

治療適用では、本発明の化合物は、広範な種々の経口および非経口の剤形で調製されて、投与されてもよい。「投与する工程 (administering) 」という用語は、ある化合物と被験体とを接触させる方法をいう。従って、本発明の化合物は、注射によって、すなわち、静脈内に、筋肉内に、皮内に、皮下に、十二指腸内に、非経口的にまたは腹腔内に投与されてもよい。また、本明細書に記載される化合物は、吸入によって、例えば、鼻腔内に投与されてもよい。さらに、本発明の化合物は、経皮的に、局所的にそして移植を介して投与されてもよい。特定の実施形態では、本発明の化合物は、経口的に送達される。この化合物はまた、直腸に、口腔内に、腔内に、眼内に、またはガス注入によって送達されてもよい。

【0072】

本発明の薬学的方法で利用される化合物は、毎日約 0.001 mg/kg ~ 約 100 mg/kg の投薬量で投与されてもよい。特定の実施形態では、この毎日の投薬範囲は、約 0.1 mg/kg ~ 約 10 mg/kg である。

被験体に投与される用量は、本発明の状況では、経時的に被験体中の有益な治療応答をもたらすのに十分であるべきである。「被験体 (subject) 」という用語は、哺乳動物の分類の一員をいう。哺乳動物の例としては、限定はしないが、ヒト、霊長類、チンパンジー、げっ歯類、マウス、ラット、ウサギ、ウマ、家畜、イヌ、ネコ、ヒツジおよびウシが挙げられる。

特定の状況に適切な投薬量の決定は、当業者の技術の範囲内である。この用量は、使用される特定の化合物の有効性および被験体の状態、処置されている疾患の重篤度、ならびに処置される被験体の体重および体表面積によって決定される。この用量のサイズはまた、特定の被験体での特定の化合物の投与にともなう任意の有害な副作用の存在、性質および程度によって決定される。処置されている疾患の処置または予防において投与されるべき化合物の有効量を決定するのにおいて、医師は、この化合物の循環血漿レベル、化合物の毒性および/または疾患の進行などのような要因を評価し得る。さらに、本発明の化合物は、この化合物の薬物動態学的プロフィール、禁忌薬物および被験体の体重および全体的な健康度にあてはまるような、種々の濃度の化合物の副作用を含み得る要因によって決定される頻度で投与され得る。

一般には、処置は、化合物の最適用量未満である少量の投薬量で開始される。その後、環境下で最適の効果に達するまで投薬量は少量ずつ増大される。簡便のために、1日総用量は、所望の場合、1日の間に部分に分けられて投与されてもよい。「処置 (treatment) 」という用語は、処置されている疾患に関連するかまたはその疾患によって生じる少なくとも1つの症状または特徴の、急性、慢性または予防的な軽減または緩和を包含する。例えば、処置は、疾患のいくつかの症状の軽減、疾患の病理的な進行の阻害、または疾患の完全な根絶を包含し得る。

【0073】

本発明はまた、ノルエピネフリン媒介性および/またはセロトニン媒介性の障害を処置するための方法に関しており、この方法は、このような処置の必要な哺乳動物に対して治療上有効な量の式 I の化合物を投与する工程を包含する。ノルエピネフリン媒介性および/またはセロトニン媒介性の障害の例としては、線維筋痛、単一の偶発性または再発性の大うつ病性障害、気分変調性障害、抑うつ神経症および神経症性うつ病、メランコリー抑うつ (melancholic depression) であって、摂食障害、体重減少

10

20

30

40

50

、不眠症、早朝覚醒または精神運動遅延を含むもの；非定型うつ病（または反応性うつ病）であって、食欲の増大、過眠症、精神運動性激越または興奮性、季節性情動障害および小児抑うつを含むもの；双極性障害または躁鬱病、例えば、双極性Ⅰ障害、双極性Ⅱ障害および循環病；行動障害；注意欠陥過活動性（多動性）障害（ADHD）；破壊的行動障害（disruptive behavior disorder）；精神遅滞に関連する行動障害（behavioral disturbances associated with mental retardation）、自閉性障害（autistic disorder）および行動障害（conduct disorder）；不安障害（anxiety disorders）、例えば、広場恐怖症の有無を伴うパニック障害、パニック障害の既往のない広場恐怖症、特定恐怖症、例えば、特定の動物恐怖症、社会不安、対人恐怖、強迫性障害、ストレス障害であって、外傷後ストレス障害、および急性ストレス障害および全般性不安障害を含むもの；境界性型人格障害；統合失調症および他の精神異常、例えば、統合失調症様障害、統合失調性感情障害、妄想障害、短期精神異常（brief psychotic disorders）、共有精神障害（shared psychotic disorders）、妄想または幻覚を伴う精神障害、不安の精神病エピソード、精神病を伴う不安、重度の大うつ病性障害のような精神病性気分障害；双極性障害に関連する急性躁病および抑うつのような精神障害に伴う気分障害；統合失調症にともなう気分障害；譫妄、痴呆ならびに健忘症および他の認知または神経変性障害、例えば、パーキンソン病（PD）、ハンチントン病（HD）、アルツハイマー病、老年性認知症、アルツハイマー型の認知症、記憶障害、執行的職能の損失、血管性認知症および他の認知症、例えば、HIV病、頭部外傷、パーキンソン病、ハンチントン病、ピック病、クロイツフェルトヤコブ病に起因する、または多様な病因に起因する；運動障害、例えば、無運動症（akinesias）、家族性発作性運動ジスキネジアを含むジスキネジア、痙縮性、トゥレット症候群、スコット症候群、麻痺（例えば、顔面神経麻痺（Bell's palsy）、脳性（小児）麻痺（cerebral palsy）、分娩麻痺（birth palsy）、上腕麻痺（brachial palsy）、進行性筋萎縮症、虚血性麻痺（ischemic palsy）、進行性球麻痺および他の麻痺）および無動剛直（akineti-c-rigid）症候群；錐体外路系運動障害、例えば、薬剤誘発性運動障害（medication-induced movement disorders）、例えば、神経遮断薬誘発性パーキンソン症、神経弛緩（遮断薬性悪性症候群、神経遮断薬誘発性急性ジストニア、神経遮断薬誘発性急性アカシジア、神経遮断薬誘発性遅発性ジスキネジアおよび薬剤誘発性姿勢振戦；薬物依存および習慣性（例えば、アルコール、ヘロイン、コカイン、ベンゾジアゼピン、ニコチンまたはフェノバルビトールに対する依存性、または習慣性）および行動中毒、例えば、賭博に対する習慣性；ならびに眼の障害、例えば、緑内障および虚血性網膜症が挙げられる。

【0074】

1つの特定の実施形態では、線維筋痛に罹患している患者に、治療上有効な量の式Ⅰの化合物、またはその薬学的に受容可能な塩を投与する。線維筋痛に罹患している患者は代表的には、広汎性の疼痛の既往、および触診の際の18ポイントのうち11ポイントでの疼痛の存在を示す（例えば、Wolfeら、（1990）Arthritis Rheum. 33:160~172を参照のこと）。線維筋痛患者は一般には、異痛症（非侵害性の刺激由来の疼痛）および痛覚過敏（疼痛刺激に対する感度の増大）の両方の形態で疼痛知覚異常を示す。

線維筋痛患者は代表的にはまた、睡眠障害および疲労を含む、ある範囲の他の症状を示す。疼痛、疲労および睡眠問題よりも一般的ではないが、種々の他の症状も同様に生じ得る。これらとしては、頭痛、朝のこわばり（morning stiffness）、集中力の欠如、皮膚の小血管に影響する循環問題（レイノー症候群）、および過敏性腸症候群が挙げられる。同様に、慢性の頭痛、不安および抑うつを生じる多くの状態は、線維筋痛患者で共通であって、症状を悪化させ得る。症状は、去来する傾向であり得る。症状が一定であるときの期間が存在し得（フレア）、その後には、症状がない期間が続き得る（

寛解)。ある程度の線維筋痛患者では、風邪、ジメジメした天気、情緒的ストレス、努力過多および他の要因がその症状を悪化させることが分かっている。

【0075】

本発明のさらに特異的な実施形態は、上記の方法に関してあり、この処置されている障害または状態は、大うつ病、単一エピソードの抑うつ、再発性抑うつ、幼児虐待誘発性抑うつ、産後抑うつ、気分変調、循環気質、および双極性障害から選択される。

本発明の別のさらに特異的な実施形態は、処置されている障害または状態が、統合失調症、統合失調性感情障害、妄想障害、物質誘発性精神異常、短時間精神異常 (b r i e f p s y c h o t i c d i s o r d e r)、共有精神異常 (s h a r e d p s y c h o t i c d i s o r d e r)、全身的医学状態に起因する精神異常および統合失調症様障害から選択される、上記の方法に関する。

本発明の別のさらに特異的な実施形態は、処置されている障害または状態が、自閉症、広汎性発達障害および注意欠陥過活動性 (多動性) 障害から選択される、上記の方法に関する。

本発明の別のさらに特異的な実施形態は、処置されている障害または状態が、全般性不安障害、パニック障害、強迫性障害、外傷後ストレス障害、ならびに対人恐怖、広場恐怖症および特異的な恐怖症を含む恐怖症から選択される、上記の方法に関する。

本発明の別のさらに特異的な実施形態は、処置されている障害または状態が、運動障害、例えば、無動症、家族性発作性ジスキネジアを含むジスキネジア、痙縮性、トゥレット症候群、スコット症候群、麻痺 (例えば、顔面神経麻痺 (B e l l ' s p a l s y)、脳性 (小児) 麻痺 (c e r e b r a l p a l s y)、分娩麻痺 (b i r t h p a l s y)、上腕麻痺 (b r a c h i a l p a l s y)、進行性筋萎縮症、虚血性麻痺 (i s c h e m i c p a l s y)、進行性球麻痺および他の麻痺) および無動剛直 (a k i n e t i c - r i g i d) 症候群 ; ならびに錐体外路系運動障害、例えば、薬剤誘発性運動障害、例えば、神経遮断薬誘発性パーキンソン症、神経弛緩 (遮断) 薬性悪性症候群、神経遮断薬誘発性急性ジストニア、神経遮断薬誘発性急性アカシジア、神経遮断薬誘発性遅発性ジスキネジアおよび薬剤誘発性姿勢振戦から選択される、上記の方法に関する。

本発明の別のさらに特異的な実施形態は、処置されている障害または状態が、疼痛である上記の方法に関する。疼痛とは、急性および慢性の疼痛をいう。急性の疼痛は、通常、短時間性であって、交感神経系の機能亢進に関連する。例は、術後疼痛および異痛症である。慢性疼痛は通常、3 ~ 6 カ月持続する疼痛として規定され、そして体細胞性の疼痛および心因性の疼痛を包含する。他の疼痛は非侵害性である。

【0076】

本発明の式 I の化合物およびそれらの薬学的に受容可能な塩で処置され得る疼痛のタイプの例としては、軟部組織および末梢の傷害から生じる疼痛、例えば、急性外傷、変形性関節症および関節リウマチに関連する疼痛、筋骨格の疼痛、例えば、外傷後に経験される疼痛 ; 脊椎痛、歯の疼痛、筋膜疼痛症候群、会陰切開疼痛、および火傷から生じる疼痛 ; 深部および内蔵の疼痛、例えば、心臓疼痛、筋肉痛、眼の疼痛、口腔顔面痛、例えば、歯痛、腹部疼痛、婦人科疼痛、例えば、月経痛、陣痛および子宮内膜症に関連する疼痛 ; 神経および付け根の傷害に関連する疼痛、例えば、末梢神経障害に関連する疼痛、例えば、神経絞扼および腕神経叢裂離、切断術、末梢神経障害、疼痛性チック、非定型顔面疼痛、神経根損傷、三叉神経痛、神経障害性腰部疼痛、H I V 関連神経障害性疼痛、ガン関連神経障害性疼痛、糖尿病性神経障害性疼痛、およびクモ膜炎 ; しばしば癌性疼痛と呼ばれる、癌腫に関連する神経障害性および非神経障害性の疼痛 ; 中枢神経系の疼痛、例えば、脊髄または脳幹の傷害に起因する疼痛 ; 腰部疼痛 ; 坐骨神経症 ; 幻肢痛、頭痛であって片頭痛および他の血管性頭痛、急性または慢性の緊張性頭痛、群発性頭痛を含む頭痛、側頭下顎骨疼痛および上顎洞疼痛 ; 強直性脊椎関節炎および痛風から生じる疼痛 ; 膀胱収縮の増大によって生じる疼痛 ; 術後疼痛 ; 瘢痕疼痛 ; および慢性非神経障害性疼痛、例えば、線維筋痛、H I V、リウマチおよび変形性関節症、関節痛および筋肉痛、捻挫、緊張および外傷、例えば、骨折に関連する疼痛 ; ならびに術後疼痛が挙げられる。

【0077】

さらに他の疼痛が、末梢感覚神経の損傷または注射によって生じる。これには、限定はしないが、末梢神経外傷、ヘルペスウイルス感染、真性糖尿病、線維筋痛、灼熱痛、神経叢裂離、神経腫、手足の切断、および血管炎由来の疼痛が挙げられる。神経障害性疼痛はまた、慢性のアルコール依存症、ヒト免疫不全ウイルス感染、甲状腺機能低下症、尿毒症またはビタミン欠損由来の神経損傷によっても生じる。神経障害性疼痛としては、限定はしないが、例えば、糖尿病性の神経障害性疼痛のような神経損傷によって生じる疼痛が挙げられる。

心因性疼痛は、腰部疼痛、非定型的顔面疼痛および慢性頭痛のように器官には由来せずに生じる疼痛である。

【0078】

他のタイプの疼痛は：炎症性疼痛、骨関節炎の疼痛、三叉神経痛、癌の疼痛、糖尿病性神経障害、下肢静止不能症候群、急性疱疹性および疱疹後神経痛、灼熱痛、腕神経叢裂離、後頭神経痛、痛風、幻肢痛、火傷および他の形態の神経痛、神経障害性および特発性疼痛症候群である。

本発明の別のさらに特異的な実施形態は、処置されている障害または状態が、譫妄、痴呆ならびに健忘症および他の認知または神経変性障害、例えば、パーキンソン病（PD）、ハンチントン病（HD）、アルツハイマー病、老年性認知症、アルツハイマー型の認知症、記憶障害、执行的職能の損失、血管性認知症および他の認知症であって、例えば、HIV病、頭部外傷、パーキンソン病、ハンチントン病、ピック病、クロイツフェルトヤコブ病に起因する、または多様な病因に起因する病気から選択される上記の方法に関する。

【0079】

本発明の化合物は、被験体に同時投与されてもよい。「同時投与される（co-administered）」という用語は、同じ薬学的組成物または別々の薬学的組成物と組み合わせることによって被験体に投与される、2つ以上の異なる薬剤または処置（例えば、放射線処置）の投与を意味する。従って、同時投与とは、2つ以上の薬剤を含む単一の薬学的組成物の同時の投与、または2つ以上の異なる組成物の、同じもしくは異なる時点での同じ被験体への投与を包含する。例えば、本発明の化合物を含む第一の投薬量を午前8時に投与され、次いでその同じ日の1～12時間後、例えば午後6時に第二の治療剤を投与される被験体は、本発明の化合物および第二の治療剤をとともに同時投与されている。あるいは、例えば、本発明の化合物および第二の治療剤を含む単一の投薬量を午後8時の時点で投与され得る被験体は、本発明の化合物および第二の治療剤をとともに同時投与されている。

【0080】

本発明の化合物はさらに、以下からなる群より選択される1つ以上の線維筋痛を処置するために有用な1つ以上の薬剤とともに線維筋痛の処置のために同時投与されてもよい：非ステロイド性抗炎症剤（本明細書において以降ではNSAID）、例えば、ピロキシカム、ロキソプロフェン、ジクロフェナク、プロピオン酸、例えば、ナプロキセン、フルビプロフェン、フェノプロフェン、ケトプロフェンおよびイブプロフェン、ケトロラク、ニメスリド（nimesulide）、アセトミノフェン、フェナム酸塩、例えば、メフェナム酸、インドメタシン、スリンダク、アパゾン、ピラゾロン、例えば、フェニルブタゾン、サリチル酸塩、例えば、アスピリン、COX-2インヒビター、例えば、CELEBREX（登録商標）（セレコキシブ（celecoxib））およびエトリコキシブ（etoricoxib）；ステロイド、コルチゾン、プレドニゾン、シクロベンザプリンおよびチザニジンを含む筋弛緩薬；ヒドロコドン、デキストロプロボキシフェン、リドカイン、オピオイド、モルフィン、フェンタニル、トラマドール、コデイン、Paroxetine（PAXIL（登録商標））、ジアゼパム、フェモキセチン、カルバマゼピン、ミルナシプラン（IXEL（登録商標））、VESTRA（登録商標）、Venlafaxine（EFFEXOR（登録商標））、Duloxetine（CYMBALTA（登録商標））、Topisetron（NAVOBAN（登録商標））、インターフェロン

10

20

30

40

50

(Veldona)、シクロベンザプリン、CPE-215、ソディウム・オキサベート(Sodium oxbate)(XYREM(登録商標))、Celexa(商標)(シタロプラムHBr)、ZOLOFT(登録商標)(セルトラリンHCl)、抗うつ薬、三環系抗うつ薬、アミトリプチリン、フルオキセチン(PROZAC(登録商標))、トピラメート(topiramate)、エスシタロプラム(escitalopram)、ジアゼパム、プロマゼパムおよびテトラゼパムを含むベンゾジアゼピン類、ミアンセリン(mianserin)、クロミプラミン、イミプラミン、トピラメート(topiramate)、およびノルトリプチリン(nortriptyline)。本発明の化合物はまた、
 - 2 - リガンドと同時投与されてもよい。本発明での使用のための
 - 2 - リガンドの例は、米国特許第4,024,175号に一般にまたは詳細に記載される化合物、特にガバペンチン(NEURONTIN(登録商標))、欧州特許第641330、詳細には、プレガバリン(LYRICA(登録商標))、米国特許第5563175号、WO9733858、WO9733859、WO9931057、WO9931074、WO9729101、WO02085839、詳細には、[(1R,5R,6S)-6-(アミノメチル)ピシクロ[3.2.0]ヘプタ-6-イル]酢酸、WO9931075、詳細には3-(1-アミノメチル-シクロヘキシルメチル)-4H-[1,2,4]オキサジアゾール-5-オンおよびC-[1-(1H-テトラゾール-5-イルメチル)-シクロヘプチル]-メチルアミン、WO9921824、詳細には(3S,4S)-(1-アミノメチル-3,4-ジメチル-シクロペンチル)-酢酸、WO0190052、WO0128978、詳細には(1,3,5)(3-アミノ-メチル-ピシクロ[3.2.0]ヘプタ-3-イル)-酢酸、欧州特許第0641330号、WO9817627、WO0076958、詳細には(3S,5R)-3-アミノメチル-5-メチル-オクタン酸、PCT/IB03/00976、詳細には(3S,5R)-3-アミノ-5-メチル-ヘプタン酸、(3S,5R)-3-アミノ-5-メチル-ノナン酸および(3S,5R)-3-アミノ-5-メチル-オクタン酸、欧州特許第1178034号、欧州特許第1201240号、WO9931074、WO03000642、WO0222568、WO0230871、WO0230881、WO02100392、WO02100347、WO0242414、WO0232736およびWO0228881、ならびにその薬学的に受容可能な塩および溶媒和化合物、その全てが参照によって本明細書に援用される。

10

20

30

【0081】

抑うつ、不安、統合失調症などの処置のためには、本発明の化合物は、1つ以上の他の抗うつ薬または抗不安薬と組み合わせ用いられ得る。本発明の活性化合物と組み合わせ用いられ得る抗うつ薬のクラスの例としては、ノルエピネフリン再取り込みインヒビター、選択性セロトニン再取り込みインヒビター(SRI)、NK-1レセプターアンタゴニスト、モノアミンオキシダーゼインヒビター(MAOI)、モノアミンオキシダーゼの可逆性インヒビター(RIMA)、セロトニンおよびノルアドレナリン再取り込みインヒビター(SNRI)、コルチコトロピン放出因子(CRF)アンタゴニスト、
 - アドレナリン受容体アンタゴニスト、
 - 2 - リガンド(A2D)(例えば、NEURONTIN(登録商標)、およびLYRICA(登録商標))、[(1R,5R,6S)-6-(アミノメチル)ピシクロ[3.2.0]ヘプタ-6-イル]酢酸、3-(1-アミノメチル-シクロヘキシルメチル)-4H-[1,2,4]オキサジアゾール-5-オンおよびC-[1-(1H-テトラゾール-5-イルメチル)-シクロヘプチル]-メチルアミン、(3S,4S)-(1-アミノメチル-3,4-ジメチル-シクロペンチル)-酢酸、(1,3,5)(3-アミノ-メチル-ピシクロ[3.2.0]ヘプタ-3-イル)-酢酸、(3S,5R)-3-アミノメチル-5-メチル-オクタン酸、(3S,5R)-3-アミノ-5-メチル-ヘプタン酸、(3S,5R)-3-アミノ-5-メチル-ノナン酸および(3S,5R)-3-アミノ-5-メチル-オクタン酸など)、および非典型的な抗うつ薬が挙げられる。適切なノルエピネフリン再取り込みインヒビターとしては、三級アミン三環系および二級アミン三環系が挙げられる。適切な三級アミン三環系お

40

50

よび二級アミン三環系としては、アミトリプチリン、クロミプラミン、ドキセピン、イミプラミン、トリミプラミン、ドチエピン (dothiepin)、ブトリピリン (butripyline)、イプリンドール (iprindole)、ロフェブラミン (lofepramine)、ノルトリプチリン、プロトチプチリン (protriptyline)、アモキサピン (amoxapine)、デシプラミン (desipramine) およびマプロチリン (maprotiline) が挙げられる。適切な選択性セロトニン再取り込みインヒビターとしては、フルオキセチン、フルボキサミン、パロキセチン、シタロプラムおよびセルトラリン (sertraline) が挙げられる。モノアミン酸化酵素インヒビターの例としては、イソカルボキサジド (isocarboxazid)、フェネルジン (phenelzine) およびトランシルクロプラミン (tranylcyclopramine) が挙げられる。モノアミンオキシダーゼの適切な可逆性のインヒビターとしては、モクロベミド (moclobemide) が挙げられる。本発明における使用のための適切なセロトニンおよびノルアドレナリン再取り込みインヒビターとしては、ベンラファクシン (venlafaxine) およびデュロキセチン (duloxetine) が挙げられる。適切なCRFアンタゴニストとしては、国際特許出願番号WO 94/13643、WO 94/13644、WO 94/13661、WO 94/13676 およびWO 94/13677に記載される化合物が挙げられる。適切な非定型の抗うつ薬としては、プロピオン、リチウム、ネファゾドン、トラゾドン、およびピロキサジンが挙げられる。適切なNK-1レセプターアンタゴニストとしては、国際特許公開WO 01/77100号に言及されるアンタゴニストが挙げられる。適切なA2Dリガンドとしては、国際特許公開WO 99/21824、WO 01/90052、WO 01/28978、WO 98/17627、WO 00/76958、およびWO 03/082807、そして詳細にはNEURONTIN (登録商標) およびLYRICA (登録商標) に言及されるリガンドが挙げられる。

10

20

30

40

50

【0082】

本発明の活性な化合物と組み合わせて用いられ得る抗不安薬の適切なクラスとしては、ベンゾジアゼピンおよびセロトニン_{1A} (5-HT_{1A}) アゴニストまたはアンタゴニスト、特に5-HT_{1A}部分的アゴニスト、およびコルチコトロピン放出因子 (CRF) アンタゴニストが挙げられる。適切なベンゾジアゼピンとしては、アルプラゾラム (alprazolam)、クロロジアゼポキシド (chlor diazepam)、クロナゼパム (clonazepam)、クロラゼパート (chlorazepate)、ジアゼパム、ハラゼパム (halazepam)、ロラゼパム、オキサゼパムおよびパラゼパム (prazepam) が挙げられる。適切な5-HT_{1A}レセプターアゴニストまたはアンタゴニストとしては、ブスピロン、フレシノキサン、ゲピロンおよびイプサピロンが挙げられる。

適切な抗精神病薬としては、従来のおよび非定型の抗精神病薬が挙げられる。

従来抗精神病薬は、ドーパミン (D₂) レセプターのアンタゴニストである。非定型の抗精神病薬はまた、D₂拮抗性の特性を有するが、これらのレセプターに対する異なる結合動態および他のレセプター、詳細には5-HT_{2A}、5-HT_{2C} および5-HT_{2D}での活性を保有する (Schmidt B5, Soc. Neurosci. Abstr. 24:2177, 1998)。

【0083】

非定型の抗精神病薬のクラスとしては、クロザピン (CLOZARIL (登録商標))、8-クロロ-11-(4-メチル-1-ピペラジニル)-5H-ジベンゾ [b, e] [1, 4] ジアゼピン (米国特許第3, 539, 573号); リスペリドン (RISPERDAL (登録商標))、3-[2-[4-(6-フルオロ-1, 2-ベンズイソキサゾール-3-イル)ピペリジノ]エチル]-2-メチル-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-4H-ピリド-[1, 2-a]ピリミジン-4-オン (米国特許第4, 804, 663号); オランザピン (ZYPREXA (登録商標))、2-メチル-4-(4-メチル-1-ピペラジニル)-10H-チエノ [2, 3-b] [1, 5] ベンゾジアゼピン (米国特許

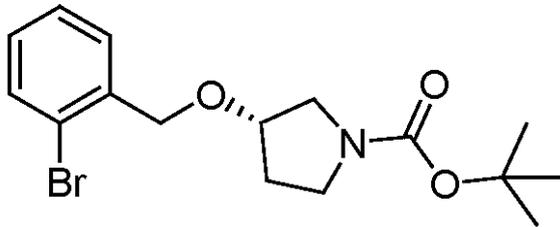
第5, 229, 382); クエチアピン(quetiapine)(SEROQUEL(登録商標))、5-[2-(4-ジベンゾ[b, f][1, 4]チアゼピン-11-イル-1-ピペラジニル)エトキシ]エタノール(米国特許第4, 879, 288); アリピプラゾール(aripiprazole)(ABILIFY(登録商標))、7-{4-[4-(2, 3-ジクロロフェニル)-1-ピペラジニル]-ブトキシ}-3, 4-ジヒドロカルボスチリルおよび7-{4-[4-(2, 3-ジクロロフェニル)-1-ピペラジニル]-ブトキシ}-3, 4-ジヒドロ-2(1H)-キノリノン(米国特許第4, 734, 416号および同第5, 006, 528号); セルチノドール(sertindole)、1-[2-[4-[5-クロロ-1-(4-フルオロフェニル)-1H-インドール-3-イル]-1-ピペリジニル]エチル]イミダゾリジン-2-オン(米国特許第4, 710, 500号); アミスルプリド(amisulpride)(米国特許第4, 410, 822号); およびジプラシドン(ziprasidone)(GEODON(登録商標))、5-[2-[4-(1, 2-ベンズイソチアゾール-3-イル)ピペラジン-3-イル]エチル]-6-クロロインドリン-2-オン塩酸塩水和物(米国特許第4, 831, 031号)が挙げられる。

10

【実施例】

【0084】

【化9】



20

【0085】

中間体1。(S)-3-(2-ブロモ-ベンジルオキシ)-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル。95%NaH(0.961g、40.1mmol)含有無水THF(テトラヒドロフラン)(227mL)の室温の攪拌懸濁液に、N-(tert-ブトキシカルボニル)-(S)-(+)-3-ピロリジノール(Sigma-Aldrich Corp., St. Louis, MO, USA)(5.00g、26.7mmol)が含有される無水THF(20mL)を滴下して加え、そしてその反応物を、室温で40分間攪拌した。次いで、2-ブロモベンジルブロミド(8.00g、32.1mmol)が含有される無水THF(20mL)の溶液を添加して、その反応物を攪拌しながら一晩還流させた。その熱を切って、その反応物を、室温まで冷却させた。その反応物を、飽和NH₄Clでクエンチし、そしてH₂Oを添加した。その水溶液を、50mLのEtOAc(酢酸エチル)で3回抽出して、その有機抽出物を合わせた。その有機相をMgSO₄で乾燥させて、濾過して、減圧下で濃縮した。その残渣を、ヘキサン:EtOAc(100:0)~ヘキサン:EtOAc(85:15)の勾配を用いて、シリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、9.23g(97.03%)の中間体1を黄色の油状物として得た。

30

40

【0086】

工程 2。DOWEX 550 Anion(OH) Resin (Sigma-Aldrich Corp., St. Louis, MO, USA) (5 g) を、メタノール (MeOH) (50 mL) に含まれるこの生成物の攪拌溶液に、ロータリーエバポレーター上で 30 分間かけて添加することによって、塩酸塩の遊離塩基を作成した。30 分後、その混合物を濾過して、その樹脂を 20 mL の MeOH で 2 回洗浄して、減圧下で濃縮し、1.209 g の遊離の塩基を得た。

工程 3。EtOAc (15 mL) を、遊離の塩基に添加し、次いでフマル酸 (0.484 g, 1.0 当量) を添加した。次いで、その混合物を濃縮して、EtOAc/Et₂O (2:1) の溶液を添加して、混合物を濾過して、その生成物を 15 mL のジエチルエーテル (Et₂O) を用いて 3 回洗浄した。この白色固体を、減圧下で一晩 60 °C で乾燥室に入れて、実施例 A-1 の表題の化合物を得た。

10

【0090】

実施例 A-3、A-5、A-6、A-9、A-10、A-13、A-15、A-16、A-19、A-20、A-22、および A-29 を、適切なボロン酸および適切なプロモベンジルプロミドを用いて実施例 A-1 と同様の方式で合成した。

実施例 A-8 は、マレイン酸を、フマル酸と置き換えて特定のマレイン酸塩を得たこと以外は、実施例 A-1 と同様の方式で合成した。

実施例 A-2、A-4、A-7、A-11、A-12、A-14、A-17、A-18、A-21、A-27、および A-28 は、工程 1 を行って特定の塩酸塩を生成したことを除いて、実施例 A-1 と同様の方式で合成した。

20

実施例 A-30、A-31、および A-33 は、適切なボロン酸および適切なプロモベンジルプロミドを用いて、実施例 A-1 と同様の方式で合成し、そして中間体 1 に相当する中間体の合成は、中間体 1A について下に記載されたのと同様の方式で THF の代わりに DMF を用いて行った。

【0091】

中間体 1A。(S)-3-(2-プロモ-4-フルオロ-ベンジルオキシ)-ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル。95% の NaH (0.257 g, 10.2 mmol) が含有される無水 DMF (ジメチルホルムアミド) (30 mL) の室温の攪拌懸濁液に N-(tert-ブトキシカルボニル)-(S)-(+)-3-ピロリジノール (Sigma-Aldrich Corp., St. Louis, MO, USA) (1.30 g, 6.8 mmol) が含有される無水 DMF (14 mL) を滴下して加え、そしてその反応物を室温で 1 時間攪拌した。2-プロモ-1-プロモメチル-4-フルオロ-ベンゼン (2.00 g, 7.50 mmol) が含有される無水 DMF (15 mL) の溶液を加えて、その反応を室温で継続させた。4 時間後、薄層クロマトグラフィーによって、出発物質が消費されたことが示された。その反応物を、飽和 NH₄Cl でクエンチして、EtOAc (酢酸エチル) で希釈した。その水層を、EtOAc (50 mL) で 3 回抽出して、その有機抽出物を合わせた。その有機層を H₂O で 2 回、ブラインで 1 回洗浄して、MgSO₄ で乾燥して濃縮した。その残滓を、10~50% EtOAc/ヘキサンを用いてシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、1.93 g (76%) の中間体 1A を透明な無色の油状物として得た。

30

40

実施例 A-23、A-24、A-25、A-26、A-32、および A-34 は、工程 1 を行って特定の塩酸塩を得たこと以外は、実施例 A-30~A-33 と同様の方式で合成した。実施例 A-2~A-34 の化合物の名称は、表 1 に示す。実施例 A-1~A-34 の化合物の ¹H NMR および MS の値は表 2 に示す。

【0092】

【表 2】

表1

実施例	構造名
A-2	(S)-3-(4'-メチル-ビフェニル-2-イルメトキシ)-ピロリジン塩酸塩
A-3	(S)-3-(4,2',4'-トリフルオロ-ビフェニル-2-イルメトキシ)-ピロリジンフマル酸塩
A-4	(S)-3-(4,2',3'-トリフルオロ-ビフェニル-2-イルメトキシ)-ピロリジン塩酸塩
A-5	(S)-3-(3'-4'-ジフルオロ-ビフェニル-2-イルメチルオキシ)-ピロリジン塩酸塩
A-6	(S)-3-(2',3'-ジフルオロ-ビフェニル-2-イルメトキシ)-ピロリジンフマル酸塩
A-7	(S)-3-(ビフェニル-2-イルメトキシ)-ピロリジン塩酸塩
A-8	(S)-3-(4'-フルオロ-ビフェニル-2-イルメトキシ)-ピロリジンマレイン酸塩
A-9	(S)-3-(4,2'-ジフルオロ-ビフェニル-2-イルメトキシ)-ピロリジンフマル酸塩
A-10	(S)-3-(4'-メトキシ-3'-メチル-ビフェニル-2-イルメトキシ)-ピロリジンフマル酸塩
A-11	(S)-3-(3'-クロロ-4'-フルオロ-ビフェニル-2-イルメトキシ)-ピロリジン塩酸塩
A-12	(S)-3-(4'-フルオロ-2'-メチル-ビフェニル-2-イルメトキシ)-ピロリジン塩酸塩
A-13	(R)-3-(3',4'-ジフルオロ-ビフェニル-2-イルメトキシ)-ピロリジンフマル酸塩
A-14	(R)-3-(ビフェニル-2-イルメトキシ)-ピロリジン塩酸塩
A-15	(R)-3-(2',3'-ジフルオロ-ビフェニル-2-イルメトキシ)-ピロリジンフマル酸塩
A-16	(R)-3-(2'-フルオロ-ビフェニル-2-イルメトキシ)-ピロリジンフマル酸塩
A-17	(S)-3-(3',5'-ジフルオロ-ビフェニル-2-イルメトキシ)-ピロリジン塩酸塩
A-18	(S)-3-(3'-トリフルオロメチル-ビフェニル-2-イルメトキシ)-ピロリジン塩酸塩
A-19	(S)-3-(2'-イソプロポキシ-ビフェニル-2-イルメトキシ)-ピロリジンフマル酸塩
A-20	(R)-3-(2',4'-ジフルオロ-ビフェニル-2-イルメトキシ)-ピロリジンフマル酸塩
A-21	(S)-3-(2'-メチルスルファニル-ビフェニル-2-イルメトキシ)-ピロリジン塩酸塩
A-22	(S)-3-(5'-フルオロ-2-メトキシ-ビフェニル-2-イルメトキシ)-ピロリジンフマル酸塩
A-23	(S)-(5,2',4'-トリフルオロ-ビフェニル-2-イルメトキシ)-ピロリジン塩酸塩
A-24	(S)-(5,2',3'-トリフルオロ-ビフェニル-2-イルメトキシ)-ピロリジン塩酸塩
A-25	(S)-(5,2'-ジフルオロ-ビフェニル-2-イルメトキシ)-ピロリジン塩酸塩
A-26	(S)-3-(6,2',3'-トリフルオロ-ビフェニル-2-イルメトキシ)-ピロリジン塩酸塩
A-27	(S)-3-[2-(ピロリジン-3-イルオキシメチル)-フェニル]-ピロリジン塩酸塩
A-28	(S)-4-[2-(ピロリジン-3-イルオキシメチル)-フェニル]-ピロリジン塩酸塩
A-29	(S)-2-メトキシ-5-[2-(ピロリジン-3-イルオキシメチル)-フェニル]-ピロリジンフマル酸塩
A-30	(3S)-3-[(2',3'-ジフルオロビフェニル-2-イル)メトキシ]ピロリジンフマル酸塩
A-31	(3S)-3-[(2',3',4,5-テトラフルオロビフェニル-2-イル)メトキシ]ピロリジンフマル酸塩
A-32	(3S)-3-[(2',6'-ジフルオロビフェニル-2-イル)メトキシ]ピロリジン塩酸塩
A-33	(3S)-3-[(2',3,3'-トリフルオロビフェニル-2-イル)メトキシ]ピロリジンフマル酸塩
A-34	(3S)-3-[(2',4',6-トリフルオロビフェニル-2-イル)メトキシ]ピロリジン塩酸塩

10

20

30

40

【表3】

表2

実施例	¹ H NMR	MS (M+1)
A-1	¹ H NMR(400MHz,メタノール-D4)δ ppm 1.9(m, 1 H)2.0(m, 1 H)3.2(m, 2 H)3.2(m, 2 H)3.3(m, 2 H)4.1(m, 1 H)4.4(m, 2 H)7.1(m, 2 H)7.2(d, J=6.8 Hz, 1 H)7.3(m, 1 H)7.4(m, 2 H)7.5(d, J=7.2 Hz, 1 H)	290
A-2	¹ H NMR(400MHz,メタノール-D4)δ ppm 1.9(m, 1 H)2.1(m, 1 H)2.4(m, 3 H)3.2(m, 1 H)3.2(m, 1 H)3.3(m, 4 H)4.2(m, 1 H)4.5(dd, 2 H)7.2(m, 5 H)7.3(m, 2 H)7.5(m, 1 H)	268
A-3	¹ H NMR(400MHz,メタノール-D4)δ ppm 1.9(m, 1 H)2.0(m, 1 H)3.2(dd, J=12.6, 4.2 Hz, 1 H)3.3(m, 4 H)4.1(s, 1 H)4.3(m, 2 H)6.6(s, 2H)7.1(m, 3 H)7.2(m, J=8.5, 5.8 Hz, 1 H)7.3(m, 2 H)	308
A-4	¹ H NMR(400MHz,メタノール-D4)δ ppm 1.9(m, 1 H)2.0(m, 1 H)3.2(dd, J=12.7, 4.3 Hz, 1 H)3.3(m, 4 H)4.1(t, J=4.3 Hz, 1 H)4.4(m, 2 H)7.1(m, 1 H)7.1(m, 1 H)7.3(m, 4 H)	308
A-5	¹ H NMR(400MHz,メタノール-D4)δ ppm 2.0(m, J=9.5, 4.4 Hz, 1 H)2.1(m, 1 H)3.2(m, 1 H)3.3(m, 3 H)4.2(m, 1 H)4.4(dd, 2 H)7.2(m, 1 H)7.3(m, 3 H)7.4(m, 2 H)7.5(m, 1 H)	290
A-6	¹ H NMR(400MHz,メタノール-D4)δ ppm 1.9(m, 1 H)2.0(m, 1 H)3.2(m, 1 H)3.2(m, 2 H)3.3(m, 3 H)4.1(m, 1 H)4.4(d, J=2.9 Hz, 2 H)6.6(s, 2H)7.1(m, 1 H)7.2(m, 3 H)7.4(m, 2 H)7.5(d, J=7.4 Hz, 1 H)	290
A-7	¹ H NMR(400MHz, DMSO-d6)δ ppm 1.79 - 1.90(m, 2 H)3.03 - 3.12(m, 3 H)3.16(m, 1H)4.06 - 4.14(m, 1 H)4.28 - 4.39(m, 2 H)7.18 - 7.26(m, 1 H)7.33 - 7.39(m, 4 H)7.41 - 7.45(m, 2 H)7.51(m, 1 H)9.19(bs, 2 H)	254
A-8	¹ H NMR(400MHz, DMSO-D6)δ ppm 1.9(m, 2 H)3.2(m, 3 H)4.1(m, J=4.1 Hz, 1 H)4.3(dd, 2 H)5.9(s, 2H)7.2(m, 3 H)7.4(m, 4 H)7.5(m, 1 H)8.8(s, 2 H)	272
A-9	¹ H NMR(400MHz,メタノール-D4)δ ppm 1.9(m, 1 H)2.0(m, 1 H)3.2(dd, 1 H)3.2(m, 2 H)3.3(m, 2 H)4.1(m, 1 H)4.4(dd, J=3.9 Hz, 2 H)6.6(s, 2H)7.1(m, 1 H)7.2(m, 1 H)7.3(m, 3 H)7.3(m, 1 H)7.4(m, 1 H)	290
A-10	¹ H NMR(400MHz,メタノール-D4)δ ppm 2.0(m, 1 H)2.1(m, 1 H)2.2(s, 3 H)3.2(dd, J=12.6, 4.2 Hz, 1 H)3.3(d, J=10.1 Hz, 1 H)3.3(m, J=2.4, 2.4 Hz, 2 H)3.9(s, 3 H)4.2(s, 1 H)4.5(m, 2 H)6.6(s, 2H)6.9(d, J=8.2 Hz, 1 H)7.1(m, 2 H)7.2(m, 1 H)7.3(m, 2 H)7.5(m, 1 H)	298
A-11	¹ H NMR(400MHz,メタノール-D4)δ ppm 2.0(m, 1 H)2.1(m, 1 H)3.2(dd, 1 H)3.3(m, 5 H)4.2(m, 1 H)4.4(dd, 2 H)7.3(m, J=3.5 Hz, 1 H)7.3(d, J=5.8 Hz, 2 H)7.4(m, 2 H)7.5(d, J=7.2 Hz, 2 H)	306
A-12	¹ H NMR(400MHz,メタノール-D4)δ ppm 1.9(m, 2 H)2.0(m, 3 H)3.2(m, 4 H)4.0(m, 1 H)4.2(m, 2 H)4.3(m, 1 H)7.0(m, 1 H)7.0(m, 1 H)7.1(t, J=4.5 Hz, 2 H)7.4(m, 2 H)7.5(d, J=1.8 Hz, 1 H)	286
A-13	¹ H NMR(400MHz,メタノール-D4)δ ppm 2.0(m, 1 H)2.1(m, 1 H)3.2(m, 1 H)3.3(m, 3 H)3.3(m, 1 H)4.2(m, 1 H)4.4(dd, 2 H)6.6(s, 2H)7.2(m, 1 H)7.3(m, 1 H)7.3(m, 2 H)7.4(m, 2 H)7.5(m, 1 H)	290
A-14	¹ H NMR(400MHz, DMSO-d6)δ ppm 1.79 - 1.90(m, 2 H)3.03 - 3.12(m, 3 H)3.16(m, 1H)4.06 - 4.14(m, 1 H)4.28 - 4.39(m, 2 H)7.18 - 7.26(m, 1 H)7.33 - 7.39(m, 4 H)7.41 - 7.45(m, 2 H)7.51(m, 1 H)9.19(bs, 2 H)	254

10

20

30

40

【表4】

A-15	¹ H NMR(400MHz,メタノール-D4)δ ppm 1.9(m, 1 H)2.0(m, 1 H)3.1(dd, J=12.6, 4.2 Hz, 1 H)3.2(m, 1 H)3.3(m, 3 H)4.1(t, J=4.4 Hz, 1 H)4.4(m, 2 H)6.6(s, 2H)7.1(dd, J=7.8, 6.1 Hz, 1 H)7.2(m, 2 H)7.3(d, J=7.4 Hz, 1 H)7.4(m, 2 H)7.5(m, 1 H)	290	
A-16	¹ H NMR(400MHz,メタノール-D4)δ ppm 1.9(m, 1 H)2.0(m, 1 H)3.1(dd, 1 H)3.2(m, 2 H)3.3(m, 2 H)4.4(dd, 2 H)6.6(s, 2H)7.2(m, 1 H)7.2(m, 2 H)7.3(m, 1 H)7.4(m, 4 H)7.5(m, 1 H)	272	
A-17	¹ H NMR(400MHz,メタノール-D4)δ ppm 2.0(m, 1 H)2.1(m, 1 H)3.3(m, 6 H)4.2(m, 1 H)4.4(m, 2 H)7.0(m, 3 H)7.3(m, 1 H)7.4(m, 2 H)7.5(m, 1 H)	290	
A-18	¹ H NMR(400MHz, DMSO-D6)δ ppm 1.9(m, 2 H)3.1(m, 1 H)3.1(d, J=4.1 Hz, 2 H)3.2(m, 1 H)4.1(m, 1 H)7.3(dd, 2 H)7.4(m, 2 H)7.6(m, 1 H)7.7(m, 3 H)7.8(m, 1 H)9.2(m, J=1.6 Hz, 2 H)	322	
A-19	¹ H NMR(400MHz,メタノール-D4)δ ppm 1.1(d, J=51.5 Hz, 6 H)1.9(m, 1 H)2.0(s, 1 H)3.1(s, 2 H)3.3(m, 2 H)4.1(s, 1 H)4.4(m, 3 H)6.6(s, 2H)7.0(m, 2 H)7.0(m, 2 H)7.1(m, 1 H)7.1(m, 2 H)7.3(m, 3 H)7.5(s, 1 H)	312	
A-20	¹ H NMR(400MHz,メタノール-D4)δ ppm 1.9(m, 1 H)2.0(m, 1 H)3.2(m, 1 H)3.2(m, 1 H)3.3(m, 3 H)4.1(m, 1 H)4.4(dd, 2 H)6.6(s, 2H)7.0(d, J=8.8 Hz, 2 H)7.2(d, J=7.0 Hz, 1 H)7.3(d, J=6.8 Hz, 1 H)7.4(dd, J=7.1, 5.4 Hz, 2 H)7.5(d, 1 H)	290	
A-21	¹ H NMR(400MHz,メタノール-D4)δ ppm 1.9(m, 1 H)2.0(m, 1 H)2.3(m, 3 H)3.1(m, 2 H)3.3(m, 3 H)4.1(m, 1 H)4.3(m, 2 H)7.1(m, 2 H)7.2(m, 1 H)7.4(m, 4 H)7.5(d, J=7.2 Hz, 1 H)	300	20
A-22	¹ H NMR(400MHz,メタノール-D4)δ ppm 1.9(m, 2 H)3.1(dd, J=12.4, 3.8 Hz, 1 H)3.2(s, 1 H)3.3(m, 3 H)3.7(s, 3 H)4.1(s, 1 H)4.3(m, 2 H)6.6(s, 2H)6.9(dd, J=8.8, 2.9 Hz, 1 H)7.1(m, 2 H)7.1(dd, J=6.9, 1.9 Hz, 1 H)7.3(m, 2 H)7.5(m, 1 H)	302	
A-23	¹ H NMR(400MHz, DMSO-d ₆)δ ppm 1.70 - 1.92(m, 2 H), 2.91 - 3.08(m, 1 H), 3.07 - 3.11(m, 2 H), 3.12 - 3.24(m, 1 H), 3.97 - 4.09(m, 1 H), 4.27(s, 2 H), 7.04 - 7.25(m, 2 H), 7.25 - 7.35(m, 1 H), 7.34 - 7.50(m, 2 H), 7.54 - 7.66(m, 1 H), 9.25(s, 2 H)	308	
A-24	¹ H NMR(400MHz, DMSO-d ₆)δ ppm 1.69 - 1.89(m, 2 H), 2.92 - 3.08(m, 1 H), 3.09(d, J=3.12 Hz, 2 H), 3.12 - 3.23(m, 1 H), 3.89 - 4.09(m, 1 H), 4.30(s, 2 H), 7.13 - 7.25(m, 2 H), 7.26 - 7.37(m, 2 H), 7.45 - 7.58(m, 1 H), 7.58 - 7.67(m, 1 H), 9.21(s, 2 H)	308	30
A-25	¹ H NMR(400MHz, DMSO-d ₆)δ ppm 1.74 - 1.87(m, 2 H), 2.94 - 3.06(m, 1 H), 3.08(d, J=3.12 Hz, 2 H), 3.11 - 3.21(m, 1 H), 3.97 - 4.06(m, 1 H), 4.28(s, 2 H), 7.15(dd, J=9.55, 2.73 Hz, 1 H), 7.20 - 7.34(m, 3 H), 7.35-7.40(m, 1 H), 7.44 - 7.54(m, 1 H), 7.61(dd, J=8.58, 6.04 Hz, 1 H), 9.25(s, 2 H)	290	
A-26	¹ H NMR(400MHz, DMSO-d ₆)δ ppm 1.65 - 1.95(m, 2 H), 2.95 - 3.09(m, 1 H), 3.08 - 3.13(m, 2 H), 3.13 - 3.24(m, 1 H), 3.91 - 4.09(m, 1 H), 4.23 - 4.39(m, 2 H), 7.15 - 7.28(m, 1 H), 7.28 - 7.40(m, 2 H), 7.44(dd, J=6.82, 2.92 Hz, 1 H), 7.49 - 7.62(m, 2 H), 9.09(s, 2 H)	308	
A-27	¹ H NMR(400MHz,メタノール-d4)δ ppm 1.99 - 2.11(m, 1 H)2.13 - 2.22(m, 1 H)3.27 - 3.32(m, 3 H)3.33 - 3.40(m, 2 H)4.30(t, J=4.39 Hz, 1 H)4.49(d, J=1.75 Hz, 2 H)7.41 - 7.48(m, 1 H)7.50 - 7.60(m, 2 H)7.61 - 7.66(m, 1 H)8.20(dd, J=8.19, 5.85 Hz, 1 H)8.64 - 8.77(m, 1 H)8.92(d, J=5.65 Hz, 1 H)8.98(d, J=1.36 Hz, 1 H)	255	40

【表 5】

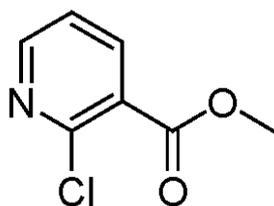
A-28	¹ H NMR(400MHz,メタノール-d4)δ ppm 1.99 - 2.11(m, 1 H)2.12 - 2.21(m, 1 H)3.27 - 3.31(m, 3 H)3.31 - 3.41(m, 2 H)4.25 - 4.34(m, 1 H)4.49 - 4.62(m, 2 H)7.44 - 7.53(m, 1 H)7.53 - 7.63(m, 2 H)7.63 - 7.70(m, 1 H)8.19(d, J=5.65 Hz, 2 H)8.94(d, J=5.65 Hz, 2 H)	255
A-29	¹ H NMR(400MHz,メタノール-d4)δ ppm 1.92 - 2.05(m, 1 H)2.08 - 2.18(m, 1 H)3.17 - 3.27(m, 1 H)3.27 - 3.38(m, 3 H)3.95(s, 3 H)4.23(s, 1 H)4.35 - 4.49(m, 2 H)6.67(s, 2 H)6.88(d, J=8.58 Hz, 1 H)7.27(dd, J=5.07, 3.90 Hz, 1 H)7.33 - 7.44(m, 2 H)7.48 - 7.54(m, 1 H)7.66 - 7.75(m, 1 H)8.12(d, J=2.53 Hz, 1 H)	285
A-30	¹ H NMR(400MHz, DMSO-D6)δ ppm 1.7(m, 2 H)2.9(m, 2 H)3.1(m, 2 H)3.9(m, 1 H)4.3(bs, 2 H)6.4(s, 2 H)7.1(m, 1 H)7.4(m, 4 H)7.5(m, 2 H)	290
A-31	¹ H NMR(400MHz, DMSO-D6)δ ppm 1.8(m, 2 H)3.1(m, 4 H)4.1(m, 1 H)4.3(s, 2 H)6.4(s, 2 H)7.2(t, J=7.1 Hz, 1 H)7.3(m, 1 H)7.5(m, 2 H)7.7(dd, J=11.7, 8.4 Hz, 1 H)	326
A-32	¹ H NMR(400MHz, DMSO-D6)δ ppm 1.8(m, 2 H)3.0(m, 1 H)3.1(m, 2 H)3.2(m, 1 H)4.0(m, 1 H)4.3(m, 2 H)7.3(m, 5 H)7.5(m, 2 H)9.2(bs, 2 H)	290
A-33	¹ H NMR(400MHz, DMSO-D6)δ ppm 1.7(m, 2 H)2.9(m, 2 H)3.1(m, 2 H)4.0(m, 1 H)4.3(bs, 2 H)6.4(s, 2 H)7.2(m, 2 H)7.3(m, 2 H)7.5(m, 2 H)	308
A-34	¹ H NMR(400MHz, DMSO-D6)δ ppm 1.8(m, 2 H)3.0(m, 1 H)3.1(s, 2 H)3.2(m, 1 H)4.0(m, 1 H)4.3(m, 2 H)7.2(t, J=10.0 Hz, 1 H)7.3(t, J=8.7 Hz, 1 H)7.5(m, 4 H)9.1(bs, 2 H)	308

10

20

【 0 0 9 6 】

【 化 1 2 】



30

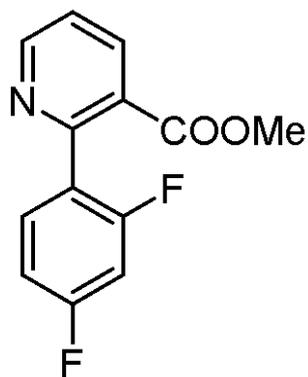
【 0 0 9 7 】

中間体 3。2 - クロロニコチン酸メチルエステル。2 - クロロニコチン酸 (5 . 0 0 g , 3 1 . 7 m m o l) が含有される 2 0 % M e O H / トルエン (1 0 0 m L) の室温の溶液に、T M S ジアゾメタン (トリメチルシリルジアゾメタン) (2 . 0 M をヘキサンに含有、3 1 . 7 m L) を滴下して加え、そしてその反応を終了するまで T L C (薄層クロマトグラフィー) によってモニターした。その反応物を、減圧下で濃縮した。その残滓を、ヘキサン : E t O A c (1 0 0 : 0) ~ ヘキサン : E t O A c (8 0 : 2 0) の勾配を用いて、シリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、4 . 6 5 g (8 5 . 4 2 %) の中間体 3 を黄色の油状物として得た。

40

【 0 0 9 8 】

【化 1 3】



10

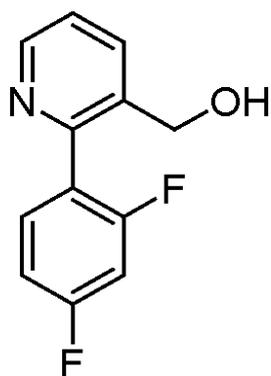
【0099】

中間体 4。2 - (2 , 4 - ジフルオロ - フェニル) - ニコチン酸メチルエステル。中間体 3 (1 . 0 0 g , 5 . 8 3 m m o l) が含有される THF (2 0 m L) の攪拌溶液に、2 , 4 - ジフルオロフェニルボロン酸 (1 . 3 8 g , 8 . 7 4 m m o l)、続いて、Pd (P P h ₃)₄ (0 . 3 3 7 g , 0 . 2 9 1 m m o l) を添加した。次いで、その混合物を 1 時間加熱還流して、次いで 2 . 0 N の Na₂CO₃ (5 . 8 3 m L , 1 1 . 7 m m o l) を添加した。その反応物を、還流下で一晩攪拌させた。その懸濁液を室温まで冷却した。その混合物を H₂O (5 0 m L) に注いで、そして 1 5 m l の CH₂Cl₂ を用いて 4 回抽出した。その有機抽出物を、合わせて、Na₂SO₄ で乾燥して、濾過して、減圧下で濃縮した。その油状物をヘキサン : EtOAc (1 0 0 : 0) ~ ヘキサン : EtOAc (7 5 : 2 5) の勾配を用いてシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、1 . 3 5 g (9 2 . 7 1 %) の中間体 4 を黄色油状物として得た。

20

【0100】

【化 1 4】



30

【0101】

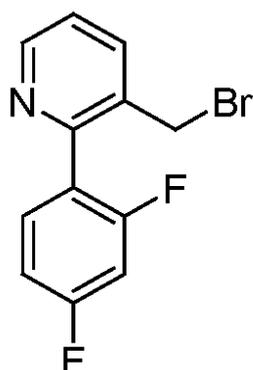
中間体 5。[2 - (2 , 4 - ジフルオロ - フェニル) - ピリジン - 3 - イル] - メタノール。中間体 4 (1 . 3 5 g , 5 . 4 0 m m o l) を含有する無水 THF (1 0 0 m L) の 0 の攪拌溶液に、LiAlH₄ (水素化アルミニウムリチウム) (1 . 0 M を THF , 1 0 . 8 m L に含有) を滴下して加えた。その反応物を、室温まで温めて、終了するまで HPLC によってモニターした。終了の際、これを飽和 NH₄Cl でゆっくりクエンチして、その層を分離させた。その水層を 1 5 m l の EtOAc で 3 回抽出して、そしてその有機抽出物を合わせた。その有機相を Na₂SO₄ で乾燥して、濾過し、そして減圧下で濃縮した。その生成物を、ヘキサン : EtOAc (1 0 0 : 0) ~ ヘキサン : EtOAc (6 0 : 4 0) の勾配を用いてシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、0 . 4 0 8 g (3 4 . 1 5 %) の中間体 5 を油状物として得た。

40

50

【 0 1 0 2 】

【 化 1 5 】



10

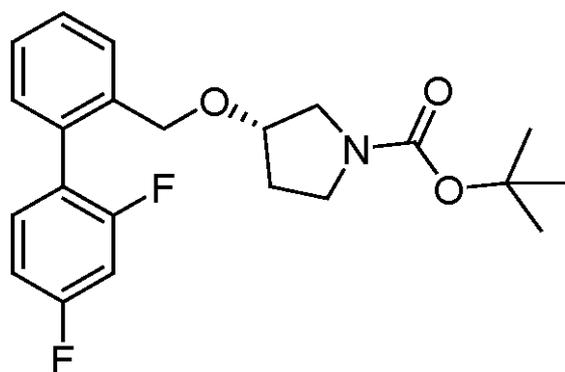
【 0 1 0 3 】

中間体 6。3 - プロモメチル - 2 - (2 , 4 - ジフルオロ - フェニル) - ピリジン。中間体 5 (0 . 4 0 8 g , 1 . 8 5 m m o l) が含有される無水 CH_2Cl_2 (2 0 m L) の 0 の攪拌溶液に、四臭化炭素 (0 . 7 3 4 g , 2 . 2 1 m m o l) を添加し、続いてトリフェニルホスフィン (0 . 6 2 9 , 2 . 4 0 m m o l) を部分的な方式で添加した。その反応物を、十分攪拌しながら一晩、室温まで温めた。その混合物を濾過して、その固体を 1 5 m l の CH_2Cl_2 を用いて 2 回洗浄した。その濾液を減圧下で濃縮し、次いで、ヘキサン : E t O A c (1 0 0 : 0) ~ ヘキサン : E t O A c (8 5 : 1 5) の勾配を用いてシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、0 . 2 0 3 g (3 8 . 7 0 %) の中間体 6 を油状物として得た。

20

【 0 1 0 4 】

【 化 1 6 】



30

【 0 1 0 5 】

中間体 7。(S) - 3 - [2 - (2 , 4 - ジフルオロ - フェニル) - ピリジン - 3 - イルメトキシ] - ピロリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル。9 5 % の N a H (0 . 0 2 1 g , 0 . 8 8 1 m m o l) が含有される無水 T H F (1 5 m L) の室温の攪拌懸濁液に、N - (tert - ブトキシカルボニル) - (S) - (+) - 3 - ピロリジノール (0 . 1 1 0 g , 0 . 5 8 8 m m o l) が含有される無水 T H F (5 m L) を滴下して加えて、その反応物を室温で 4 0 分間攪拌した。中間体 6 (0 . 2 0 0 g , 0 . 7 0 5 m m o l) の溶液に無水 T H F (5 m L) を添加して、その反応物を十分攪拌しながら一晩加熱還流させた。その反応物を室温まで冷却させた。飽和 NH_4Cl をその反応物に加え、次いで 1 5 m l の E t O A c を用いて 4 回抽出した。その有機抽出物を合わせて、 MgSO_4 で乾燥して、濾過して、減圧下で濃縮した。その残滓を、ヘキサン : E t O A c (1 0 0 : 0) ~ ヘキサン : E t O A c (8 5 : 1 5) の勾配を用いてシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、0 . 1 0 8 g (4 6 . 9 4 %) の中間体 7 を黄色の油状物

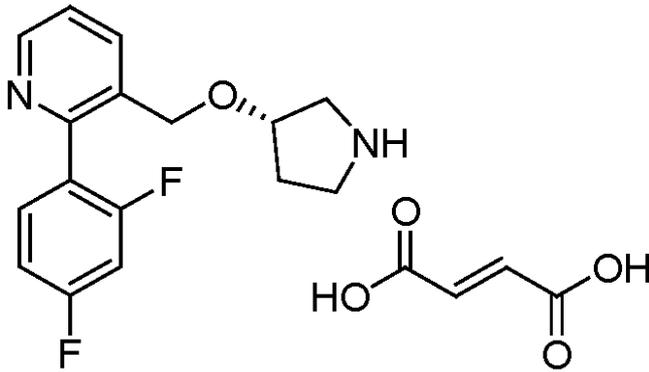
40

50

として得た。

【0106】

【化17】



10

【0107】

実施例 B - 1。(S)-2-(2,4-ジフルオロ-フェニル)-3-(ピロリジン-3-イルオキシメチル)-ピリジンフマル酸塩。中間体 7 (0.107 g, 0.275 mmol) を含有する EtOAc (1.86 mL) の室温の攪拌溶液に、HCl 溶液 (4.0 M をジオキサン, 0.895 mL に含有) を添加した。その反応物を、室温で一晩攪拌させた。その反応を HPLC によって完了させ、そして減圧下で濃縮した。EtOAc を反応物に添加して、それを減圧下で再度濃縮した。DOWEX 550 Anion(OH) Resin を、MeOH (5 mL) に含有される生成物の攪拌溶液に 30 分間加え、塩の遊離塩基を作成した。30 分後、その混合物を濾過して、その樹脂を 10 mL の MeOH を用いて 2 回洗浄し、その濾液を減圧下で濃縮して、0.057 g の生成物を得た。EtOAc (5 mL) を、遊離の塩基に添加し、次いで、フマル酸 (0.023 g, 1.0 当量) を加えた。その混合物を濾過して、固体を 10 mL の Et₂O で 2 回洗浄し、そして乾燥室において 60 °C で減圧下で乾燥させて、0.081 g の表題の化合物を白色の固体として得た。

20

実施例 B - 2 および B - 3 は、適切なボロン酸および適切なプロモベンジルブロミドを用いて、実施例 B - 1 と同様の方式で合成した。実施例 B - 2 および B - 3 の化合物の名称は、表 3 に示す。実施例 B - 1 から B - 3 の化合物についての ¹H NMR および MS の値は、表 4 に示す。

30

【0108】

【表 6】

表 3

実施例	構造の名称
B-2	(S)-2-(2,3-ジフルオロ-フェニル)-3-(ピロリジン-3-イルオキシメチル)-ピリジンフマル酸塩
B-3	(S)-2-(3,4-ジフルオロ-フェニル)-3-(ピロリジン-3-イルオキシメチル)-ピリジンフマル酸塩

40

【0109】

【表 7】

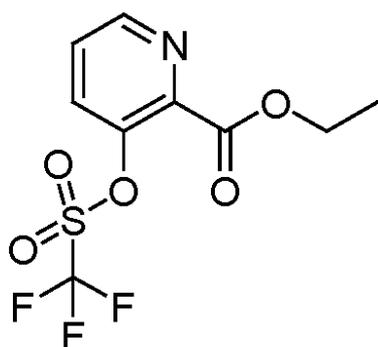
表 4

実施例	¹ H NMR ((400MHz,メタノール-d4)δ ppm)	MS (M+1)
B-1	2.0(m, 1 H)2.1(m, 1 H)3.2(m, 1 H)3.3(m, 3 H)3.3(m, 1 H)4.2(m, 1 H)4.4(dd, 2 H)6.6(s, 2H)7.1(m, 2 H)7.5(m, 1 H)7.5(dd, J=7.8, 5.1 Hz, 1 H)8.0(d, J=8.0 Hz, 1 H)8.6(d, J=4.9 Hz, 1 H)	291
B-2	2.0(m, 1 H)2.1(m, 1 H)3.2(m, 2 H)3.3(m, 3 H)4.2(s, 1 H)4.5(s, 2 H)6.6(s, 2H)7.2(m, 1 H)7.3(m, 1 H)7.4(m, 1 H)7.5(m, 1 H)8.1(d, 1 H)8.6(d, 1 H)	291
B-3	2.0(m, 1 H)2.2(m, 1 H)3.3(m, 3 H)3.4(m, 2 H)4.3(m, 1 H)4.5(dd, J=6.0 Hz, 2 H)6.6(s, 2H)7.4(m, 2 H)7.5(m, J=7.9, 4.8 Hz, 2 H)8.0(dd, J=7.8, 1.8 Hz, 1 H)8.5(d, J=4.7 Hz, 1 H)	291

10

【 0 1 1 0 】

【 化 1 8 】



20

【 0 1 1 1 】

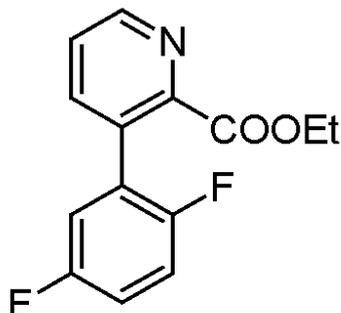
中間体 8。3 - トリフルオロメタンスルホニルオキシ - ピリジン - 2 - カルボン酸エチルエステル。3 - ヒドロキシ - ピリジン - 2 - カルボン酸エチルエステル (3 . 0 6 g , 2 0 . 0 m m o l) および E t ₃ N (トリエチルアミン) (5 . 5 8 m L , 4 0 . 0 m m o l) が含有される C H ₂ C l ₂ (1 0 0 m L) の攪拌溶液に、 - 1 5 で、 T f ₂ O (トリフルオロメタンスルホン酸無水物) (4 . 0 4 m L , 2 4 . 0 m m o l) 含有 C H ₂ C l ₂ (1 0 m L) の溶液を添加した。その反応物をこの温度で 1 時間攪拌し、次いで、 C H ₂ C l ₂ (1 0 0 m L) を、続いて H ₂ O を添加した。その層を分離して、その有機層を 3 0 m l の H ₂ O を用いて 3 回、そして 3 0 m l のブラインを用いて 2 回洗浄した。その有機相を、 N a ₂ S O ₄ で乾燥して、濾過して、減圧下で濃縮した。その残滓を、ヘキサン : E t O A c (1 0 0 : 0) ~ ヘキサン : E t O A c (7 5 : 2 5) の勾配を用いて、シリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、 1 3 . 3 g (7 4 . 5 2 %) の中間体 8 を黄色の油状物として得た。

30

【 0 1 1 2 】

40

【化19】



10

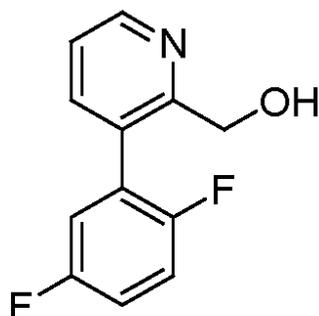
【0113】

中間体9。3-(2,5-ジフルオロ-フェニル)-ピリジン-2-カルボン酸エチルエステル。中間体8(1.58g, 10.0mmol)が含有される無水THF(67mL)の攪拌溶液に、2,5-ジフルオロフェニルボロン酸(2.00g, 6.68mmol)を、続いてPd(PPh₃)₄(0.386g, 0.334mmol)および2.0NのNa₂CO₃(6.68mL, 13.4mmol)を添加した。その混合物を、十分に攪拌しながら一晩加熱還流した。その懸濁液を室温まで冷却した。その混合物をH₂O(100mL)に注ぎ、そして25mLのCH₂Cl₂を用いて4回抽出した。その有機抽出物を合わせて、30mLのブラインで2回洗浄し、Na₂SO₄で乾燥して、濾過し、そして減圧下で濃縮した。その生成物を、ヘキサン:EtOAc(100:0)~ヘキサン:EtOAc(85:15)の勾配を用いてシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、1.62g(92.24%)の中間体9を黄色の固体として得た。

20

【0114】

【化20】



30

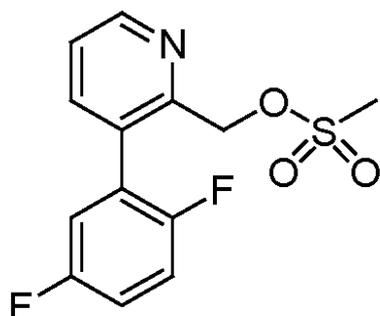
【0115】

中間体10。[3-(2,5-ジフルオロ-フェニル)-ピリジン-2-イル]-メタノール。中間体9(1.23g, 4.68mmol)を含有する無水EtOH(25mL)の室温の攪拌溶液に、NaBH₄(0.354g, 9.35mmol)部を添加し、続いて、CaCl₂(1.04g, 9.35mmol)を添加した。反応物を、十分に攪拌しながら60で一晩加熱した。この反応はHPLCによって終わらせ、それから、その反応物を、室温まで冷却して、減圧下で濃縮した。H₂O(75mL)をこの固体に添加して、その水層を1NのHClを用いてpH6まで酸性化した。その水層を20mLのEtOAcを用いて5回抽出し、そしてその有機抽出物を合わせた。その有機層をNa₂SO₄で乾燥して、濾過し、そして減圧下で濃縮して1.36g(100%)の中間体10を黄色の油状物として得た。

40

【0116】

【化 2 1】



10

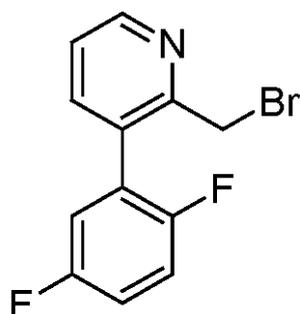
【0117】

中間体 11。メタンスルホン酸 3 - (2 , 5 - ジフルオロ - フェニル) - ピリジン - 2 - イルメチルエステル。中間体 10 (0 . 8 0 4 g , 3 . 6 3 m m o l) が含有される無水 CH_2Cl_2 (1 3 . 5 m L) の - 4 0 の攪拌溶液に、 Et_3N (0 . 7 5 9 m L , 5 . 4 5 m m o l) を滴下して加えた。その反応物を、15 分間攪拌し、そしてメタンスルホニルクロライド (0 . 3 3 7 m L , 4 . 3 6 m m o l) を添加した。その反応物を、反応が完了するまで、上記の温度で攪拌した。その反応を、TLC によって終わらせ、それから、 H_2O (1 0 0 m L) をこの混合物に添加して、20 ml の CH_2Cl_2 で 3 回抽出した。その有機抽出物を合わせて、 Na_2SO_4 で乾燥し、濾過して、減圧下で濃縮して、0 . 4 0 5 g (1 0 0 %) の中間体 10 を黄色の油状物として得た。

20

【0118】

【化 2 2】



30

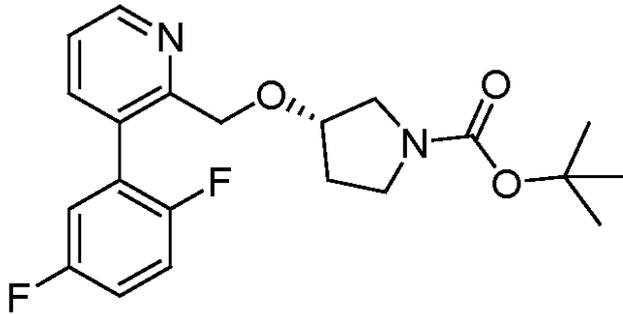
【0119】

中間体 12。2 - ブロモメチル - 3 - (2 , 5 - ジフルオロ - フェニル) - ピリジン。中間体 11 (1 . 0 9 g , 3 . 6 3 m m o l) が含有される無水 THF (1 3 . 5 m L) の攪拌溶液に、 LiBr (3 . 1 5 g , 3 6 . 3 m m o l) を添加し、そしてその反応物を 5 0 に加熱した。その反応物を、HPLC によって終了させ、それから、その反応物を室温まで冷却して、減圧下で濃縮した。飽和 NH_4Cl (5 0 m L) をその残滓に添加して、その水層を 2 0 m l の CH_2Cl_2 を用いて 4 回抽出した。その有機抽出物を合わせて、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、そして減圧下で濃縮して 0 . 3 8 5 g (1 0 0 %) の中間体 12 を黄色の油状物として得た。

40

【0120】

【化 2 3】



10

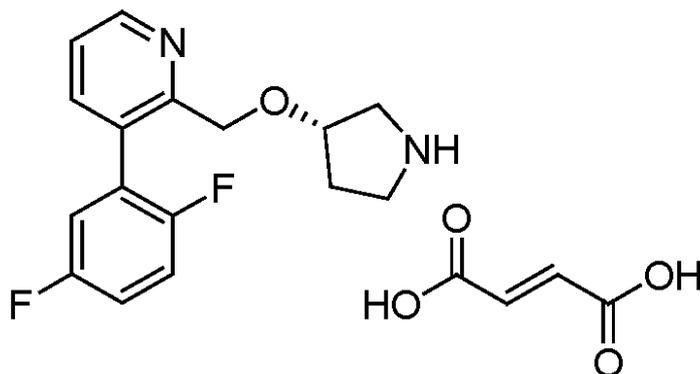
【0 1 2 1】

中間体 13。(S)-3-[3-(2,5-ジフルオロ-フェニル)-ピリジン-2-イルメトキシ]-ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル。95%の NaH (0.135 g, 5.61 mmol) が含有される無水 THF (28 mL) の室温の攪拌懸濁液に、N-(tert-ブトキシカルボニル)-(S)-(+)-3-ピロリジノール (0.525 g, 2.80 mmol) が含有される無水 THF (5 mL) を滴下して加えて、その反応物を室温で 40 分間攪拌した。中間体 12 (0.956 g, 3.37 mmol) が含有される無水 THF (5 mL) の溶液を添加して、その反応物を十分攪拌しながら一晩 85 にさせた。その反応物を、HPLC/MS によって終わらせ、それから、その反応物を室温まで冷却した。その反応物を、飽和した NH₄Cl でクエンチして、その水層を 20 mL の EtOAc で 4 回抽出した。その有機抽出物を合わせて、10 mL のブラインで 2 回洗浄した。その有機相を Na₂SO₄ で乾燥させて、濾過して、減圧下で濃縮した。その反応物を、ヘキサン:EtOAc (100:0)~ヘキサン:EtOAc (70:30) の勾配を用いてシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、0.296 g (67.76%) の中間体 13 を黄色の油状物として得た。

20

【0 1 2 2】

【化 2 4】



30

40

【0 1 2 3】

実施例 C-1。(S)-3-(2,5-ジフルオロ-フェニル)-2-(ピロリジン-3-イルオキシメチル)-ピリジンマル酸塩。中間体 13 が含有される無水 EtOAc (2.53 mL) の室温の攪拌溶液に、HCl 溶液 (4.0 M をジオキサンに含有) を添加した。その反応物を、室温で一晩攪拌した。その反応物を、減圧下で濃縮し、次いで、EtOAc を添加し (3 x 25 mL)、そして再度濃縮した。MeOH (メタノール) (20 mL) に含まれる塩の溶液中に DOWEX 550A (OH) 樹脂 (3 g) を添加することによって、塩の遊離塩基を作成した。加圧なしのロータリーエバポレーター上でのチューニングの 30 分後、樹脂を濾過して、その濾液を減圧下で濃縮して、0.1869 g

50

を得た。無水アセトン(10 mL)を遊離の塩基に添加し、続いて、フマル酸(0.075 g, 1.0当量)を添加した。その混合物を濃縮して、EtOAc/Et₂O(2:1)の溶液を添加して、混合物を濾過して、その生成物を15 mLのEt₂O(ジエチルエーテル)で3回洗浄した。その生成物を、減圧下で一晩、60℃で乾燥室に入れて、実施例C-1の0.196 gの表題の化合物を白色固体として得た。

実施例C-2は、適切なボロン酸および適切なプロモベンジルプロミドを用いて、実施例C-1と同様の方式で合成した。実施例C-2の化合物の名称は、表5に示す。実施例C-1およびC-2の化合物の¹H NMRおよびMSの値は表6に示す。

【0124】

【表8】

10

表5

表5 実施例	構造名
C-2	(S)-3-(2,3-ジフルオロ-フェニル)-2-(ピロリジン-3-イルオキシメチル)-ピロリジンフマル酸塩

【0125】

【表9】

20

表6

実施例	¹ H NMR((400MHz,メタノール-d ₄)δ ppm)	MS
C-1	2.0(m, J=9.7 Hz, 1 H)2.0(m, 1 H)3.2(d, J=12.5 Hz, 1 H)3.3(m, 4 H)4.2(s, 1 H)4.5(d, J=2.7 Hz, 2 H)6.6(s, 2H)7.2(m, 3 H)7.5(m, 1 H)7.8(d, J=7.8 Hz, 1 H)8.6(d, J=4.9 Hz, 1 H)	291
C-2	2.0(m, J=14.0, 9.6 Hz, 1 H)2.0(m, 1 H)3.2(dd, J=12.7, 4.1 Hz, 1 H)3.3(m, 4 H)4.2(m, J=4.3 Hz, 1 H)4.5(d, J=2.1 Hz, 2 H)6.6(s, 2H)7.2(m, J=7.7, 6.1 Hz, 1 H)7.4(m, J=7.6 Hz, 1 H)7.5(dd, J=7.8, 4.9 Hz, 1 H)7.8(dd, J=7.8, 1.6 Hz, 1 H)8.6(d, J=4.9, 1.6 Hz, 1 H)	291

30

【0126】

実施例D-1~D-125を、以下の方式で合成した：

(S)-3-(2-プロモ-5-フルオロ-ベンジルオキシ)-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル(0.038 g, 0.102 mmol、適切に置換したボロン酸(0.134 mmol)、Pd(PPh₃)₄(0.0088 g、0.0076 mmol)および2.0NのK₂CO₃(0.042 g, 0.305 mmol)が含有される無水DMF(0.067 M, 1.51 mL)を合わせて、各々の異なるボロン酸についてそれらの反応容器に入れた。この閉じた容器を80℃で24時間攪拌させた。その容器を減圧下で乾燥するまで濃縮して、10%のMeOH/EtOAc(2 mL)の溶液でスラリーにした。各々の容器の内容物を3~5秒間超音波処理して、Bakerbond Silicaチューブ(500 mg)にロードした。各々の容器を10%MeOH/EtOAc(2 mL)でリンスして、カラムに注ぎ、そしてより多くの10%のMeOH/EtOAc(2 mL)を用いてフラッシュした。その容器を減圧下で濃縮した。4NのHCl-ジオキサン(4 mL)を各々の反応容器に添加し、そしてそれらを室温で一晩振盪した。その容器を減圧下で濃縮した。実施例D-1~D-116、およびD-118~D-125の粗生成物を、分取-スケールHPLC(Phenomenex Fusion RP C18 100 mm x 4.6 mmカラム(Phenomenex Inc., Torrance, CA)、5~98%のアセトニトリル+0.005%ギ酸勾配含有H

40

50

$H_2O + 0.005\%$ のギ酸が4分にわたる)によって精製した。実施例D-117については、精製は、分取-スケールHPLC(Phenomenex Fusion RP C18 100mm×4.6mmカラム, 3分にわたって5~98%のアセトニトリル+0.005%の NH_4OAc の勾配が含有される H_2O)であった。実施例D-2~D-125の化合物の名称を表7に示す。

【0127】

【表 10】

表 7

実施例	構造名
D-1	(S)-3-(3'-エトキシ-ビフェニル-2-イルメトキシ)-ピロリジン
D-2	(S)-3-(4'-メトキシ-3'-メチル-ビフェニル-2-イルメトキシ)-ピロリジン
D-3	(S)-3-(2'-フルオロ-ビフェニル-2-イルメトキシ)-ピロリジン
D-4	(S)-3-(3',4'-ジクロロ-ビフェニル-2-イルメトキシ)-ピロリジン
D-5	(S)-2'-(ピロリジン-3-イルオキシメチル)-ビフェニル-2-カルボン酸ジイソプロピルアミド
D-6	(S)-3-(3'-フルオロ-ビフェニル-2-イルメトキシ)-ピロリジン
D-7	(S)-3-(3',4'-ジメチル-ビフェニル-2-イルメトキシ)-ピロリジン
D-8	(S)-3-(2',5'-ジフルオロ-ビフェニル-2-イルメトキシ)-ピロリジン
D-9	(S)-3-(5'-クロロ-2'-フルオロ-ビフェニル-2-イルメトキシ)-ピロリジン
D-10	(S)-3-(2'-フルオロ-ビフェニル-2-イルメトキシ)-ピロリジン
D-11	(S)-3-(4'-フルオロ-3'-メチル-ビフェニル-2-イルメトキシ)-ピロリジン
D-12	(S)-3-(4'-クロロ-ビフェニル-2-イルメトキシ)-ピロリジン
D-13	(S)-3-(3'-クロロ-ビフェニル-2-イルメトキシ)-ピロリジン
D-14	(S)-3-(3'-クロロ-4'-フルオロ-ビフェニル-2-イルメトキシ)-ピロリジン
D-15	(S)-3-(2-ナフタレン-1-イル-ベンジルオキシ)-ピロリジン
D-16	(S)-3-(3'-メチル-ビフェニル-2-イルメトキシ)-ピロリジン
D-17	(S)-3-(3'-トリフルオロメトキシ-ビフェニル-2-イルメトキシ)-ピロリジン
D-18	(S)-3-(2'-クロロ-5'-フルオロ-ビフェニル-2-イルメトキシ)-ピロリジン
D-19	(S)-3-(2'-クロロ-ビフェニル-2-イルメトキシ)-ピロリジン
D-20	(S)-3-(3'-メチルスルファニル-ビフェニル-2-イルメトキシ)-ピロリジン
D-21	(S)-3-(3'-フルオロ-4'-メトキシ-ビフェニル-2-イルメトキシ)-ピロリジン
D-22	(S)-3-(3'-メトキシ-ビフェニル-2-イルメトキシ)-ピロリジン
D-23	(S)-3-(2',5'-ジメチル-ビフェニル-2-イルメトキシ)-ピロリジン
D-24	(S)-3-(2'-メトキシ-ビフェニル-2-イルメトキシ)-ピロリジン
D-25	(S)-(4'-メトキシ-3',5'-ジメチル-ビフェニル-2-イルメトキシ)-ピロリジン
D-26	(S)-3-(2'-メチル-ビフェニル-2-イルメトキシ)-ピロリジン
D-27	(S)-3-(3',5'-ジメチル-ビフェニル-2-イルメトキシ)-ピロリジン
D-28	(S)-3-(4'-メトキシ-ビフェニル-2-イルメトキシ)-ピロリジン
D-29	(S)-3-(2-ナフタレン-2-イル-ベンジルオキシ)-ピロリジン
D-30	(S)-2'-(ピロリジン-3-イルメトキシ)-ビフェニル-3-カルボニトリル
D-31	(S)-3-(2'-メトキシ-ビフェニル-2-イルメトキシ)-ピロリジン
D-32	(S)-3-[2-(2,3-ジヒドロ-ベンゾフラン-5-イル)-ベンジルオキシ]-ピロリジン
D-33	(S)-3-(2',3'-ジメチル-ビフェニル-2-イルメトキシ)-ピロリジン
D-34	(S)-3-([1,1',2',1'']テルフェニル-2-イルメトキシ)-ピロリジン
D-35	(S)-3-(2',3'-ジメチル-ビフェニル-2-イルメトキシ)-ピロリジン
D-36	(S)-3-(3',4'-ジメトキシ-ビフェニル-2-イルメトキシ)-ピロリジン
D-37	(S)-3-(2'-トリフルオロメトキシ-ビフェニル-2-イルメトキシ)-ピロリジン
D-38	(S)-[2'-(ピロリジン-3-イルオキシメチル)-ビフェニル-3-イル]-メタノール
D-39	(S)-(4'-エチル-ビフェニル-2-イルメトキシ)-ピロリジン

10

20

30

40

【表 1 1】

D-40	(S)-3-(4'-エトキシ-ビフェニル-2-イルメトキシ)-ピロリジン	
D-41	(S)-1-[2'-(ピロリジン-3-イルオキシメチル)-ビフェニル-3-イル]-エタノン	
D-42	(S)-1-[2'-(ピロリジン-3-イルオキシメチル)-ビフェニル-2-イル]-エタノン	
D-43	(S)-3-(4'-トリフルオロメトキシ-ビフェニル-2-イルメトキシ)-ピロリジン	
D-44	(S)-3-(5'-クロロ-2'-メトキシ-ビフェニル-2-イルメトキシ)-ピロリジン	
D-45	(S)-1-[2'-(ピロリジン-3-イルオキシメチル)-ビフェニル-3-イル]-1H-ピラゾール	
D-46	(S)-3-[2-(2,3-ジヒドロ-ベンゾ[1,4]ジオキシン-6-イル-ベンジルオキシ)-ピロリジン	
D-47	(S)-1-[2'-(ピロリジン-3-イルオキシメチル)-ビフェニル-4-イル]-エタノン	10
D-48	(S)-3-(2'-ベンジルオキシ-ビフェニル-2-イルメトキシ)-ピロリジン	
D-49	(S)-(5'-イソプロピル-2'-メトキシ-ビフェニル-2-イルメトキシ)-ピロリジン	
D-50	(S)-3-[2-(3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]ジオキセピン-7-イル)-ベンジルオキシ]-ピロリジン	
D-51	(S)-2'-(ピロリジン-3-イルメトキシ)-ビフェニル-4-カルボニトリル	
D-52	(S)-2'-(ピロリジン-3-イルメトキシ)-ビフェニル-2-カルボニトリル	
D-53	(S)-2'-(ピロリジン-3-イルメトキシ)-ビフェニル-3-カルボニトリル	
D-54	(S)-3-(2',4'-ジメトキシ-ビフェニル-2-イルメトキシ)-ピロリジン	
D-55	(S)-3-(4'-トリフルオロメチル-ビフェニル-2-イルメトキシ)-ピロリジン	
D-56	(S)-(4'-イソプロポキシ-ビフェニル-2-イルメトキシ)-ピロリジン	20
D-57	(S)-3-(3',4',5'-トリメトキシ-ビフェニル-2-イルメトキシ)-ピロリジン	
D-58	(S)-3-(4'-エタンスルホニル-ビフェニル-2-イルメトキシ)-ピロリジン	
D-59	(S)-3,5-ジメチル-1-[2'-(ピロリジン-3-イルオキシメチル)-ビフェニル-3-イル]-1H-ピラゾール	
D-60	(S)-3-メトキシ-2'-(ピロリジン-3-イルオキシメチル)-ビフェニル-2-カルボン酸ジイソプロピルアミド	
D-61	(S)-3-(5'-クロロ-4-フルオロ-2'-メトキシ-ビフェニル-2-イルメトキシ)-ピロリジン	
D-62	(S)-4'-フルオロ-2'-(ピロリジン-3-イルオキシメチル)-ビフェニル-3-カルボニトリル	
D-63	(S)-3-(4-フルオロ-4'-メチル-ビフェニル-2-イルメトキシ)-ピロリジン	
D-64	(S)-3-(4,5'-ジフルオロ-2'-メトキシ-ビフェニル-2-イルメトキシ)-ピロリジン	30
D-65	(S)-3-(3',5'-ジクロロ-4-フルオロ-ビフェニル-2-イルメトキシ)-ピロリジン	
D-66	(S)-3-(4-フルオロ-ビフェニル-2-イルメトキシ)-ピロリジン	
D-67	(S)-3-(4-フルオロ-3',5'-ジメチル-ビフェニル-2-イルメトキシ)-ピロリジン	
D-68	(S)-3-(4-フルオロ-2',5'-ジメトキシ-ビフェニル-2-イルメトキシ)-ピロリジン	
D-69	(S)-3-(4-フルオロ-3'-メチル-ビフェニル-2-イルメトキシ)-ピロリジン	
D-70	(S)-3-(3'-エトキシ-4-フルオロ-ビフェニル-2-イルメトキシ)-ピロリジン	
D-71	(S)-(4,3',4'-トリフルオロ-ビフェニル-2-イルメトキシ)-ピロリジン	
D-72	(S)-3-(4-フルオロ-2'-メトキシ-ビフェニル-2-イルメトキシ)-ピロリジン	
D-73	(S)-3-(3'-クロロ-4,4'-ジフルオロ-ビフェニル-2-イルメトキシ)-ピロリジン	40
D-74	(S)-3-(4,4'-ジフルオロ-ビフェニル-2-イルメトキシ)-ピロリジン	
D-75	(S)-3-(4-フルオロ-3'-トリフルオロメチル-ビフェニル-2-イルメトキシ)-ピロリジン	
D-76	(S)-3-(4'-エチル-4-フルオロ-ビフェニル-2-イルメトキシ)-ピロリジン	
D-77	(S)-3-(4-フルオロ-2',4'-ジメトキシ-ビフェニル-2-イルメトキシ)-ピロリジン	
D-78	(S)-1-[4'-フルオロ-2'-(ピロリジン-3-イルオキシメチル)-ビフェニル-4-イル]-エタノン	

【表 1 2】

D-79	(S)-3-(4-フルオロ-4'-トリフルオロメチル-ビフェニル-2-イルメトキシ)-ピロリジン
D-80	(S)-3-(4,3'-ジフルオロ-ビフェニル-2-イルメトキシ)-ピロリジン
D-81	(S)-1-[4'-フルオロ-2'-(ピロリジン-3-イルオキシメチル)-ビフェニル-3-イル]-エタノン
D-82	(S)-3-(4-フルオロ-2',3'-ジメチル-ビフェニル-2-イルメトキシ)-ピロリジン
D-83	(S)-3-(3',4'-ジクロロ-4-フルオロ-ビフェニル-2-イルメトキシ)-ピロリジン
D-84	(S)-3-(4-フルオロ-3',4'-ジメトキシ-ビフェニル-2-イルメトキシ)-ピロリジン
D-85	(S)-3-(4'-エトキシ-4-フルオロ-ビフェニル-2-イルメトキシ)-ピロリジン
D-86	(S)-(4,3',5'-トリフルオロ-ビフェニル-2-イルメトキシ)-ピロリジン
D-87	(S)-[4'-フルオロ-2'-(ピロリジン-3-イルオキシメチル)-ビフェニル-3-イル]-メタノール
D-88	(S)-4'-フルオロ-2'-(ピロリジン-3-イルオキシメチル)-ビフェニル-4-カルボン酸イソプロピルエステル
D-89	(S)-3-(4-フルオロ-2',5'-ジメチル-ビフェニル-2-イルメトキシ)-ピロリジン
D-90	(S)-4'-フルオロ-2'-(ピロリジン-3-イルオキシメチル)-ビフェニル-3-オール
D-91	(S)-3-(4-フルオロ-4'-トリフルオロメトキシ-ビフェニル-2-イルメトキシ)-ピロリジン
D-92	(S)-3-(4-フルオロ-4'-メトキシ-3',5'-ジメチル-ビフェニル-2-イルメトキシ)-ピロリジン
D-93	(S)-3-(4,2'-ジフルオロ-3'-メトキシ-ビフェニル-2-イルメトキシ)-ピロリジン
D-94	(S)-3-(4,4'-ジフルオロ-3'-メチル-ビフェニル-2-イルメトキシ)-ピロリジン
D-95	(S)-3-(4-フルオロ-3'-トリフルオロメトキシ-ビフェニル-2-イルメトキシ)-ピロリジン
D-96	(S)-3-(4-フルオロ-2'-メトキシ-5'-ビフェニル-2-イルメトキシ)-ピロリジン
D-97	(S)-3-(2'-ベンジルオキシ-4-フルオロ-ビフェニル-2-イルメトキシ)-ピロリジン
D-98	(S)-3-(4-フルオロ-4'-メトキシ-3'-メチル-ビフェニル-2-イルメトキシ)-ピロリジン
D-99	(S)-4'-フルオロ-2'-(ピロリジン-3-イルオキシメチル)-ビフェニル-4-オール
D-100	(S)-3-(4,3'-ジフルオロ-4'-メトキシ-ビフェニル-2-イルメトキシ)-ピロリジン
D-101	(S)-3-(4'-フルオロ-[1,1',2',1'']テルフェニル-2''-イルメトキシ)-ピロリジン
D-102	(S)-3-(4-フルオロ-4'-メタンスルホニル-ビフェニル-2-メトキシ)-ピロリジン
D-103	(S)-4'-フルオロ-2'-(ピロリジン-3-イルオキシメチル)-ビフェニル-2-オール
D-104	(S)-3-(4-フルオロ-3',4'-ジメチル-ビフェニル-2-イルメトキシ)-ピロリジン
D-105	(S)-3-(4-フルオロ-3',4',5'-トリメトキシ-ビフェニル-2-イルメトキシ)-ピロリジン
D-106	(S)-3-(4,4'-ジフルオロ-2'-メチル-ビフェニル-2-イルメトキシ)-ピロリジン
D-107	(S)-3-(4-フルオロ-4'-イソプロポキシ-ビフェニル-2-イルメトキシ)-ピロリジン
D-108	(S)-3-(3'-クロロ-4-フルオロ-ビフェニル-2-イルメトキシ)-ピロリジン
D-109	(S)-3-(4'-エタンスルホニル-4-フルオロ-ビフェニル-2-イルメトキシ)-ピロリジン
D-110	(S)-4'-フルオロ-2'-(ピロリジン-3-イルオキシメチル)-ビフェニル-4-カルボニトリル
D-111	(S)-3-(4'-クロロ-4-フルオロ-ビフェニル-2-イルメトキシ)-ピロリジン
D-112	(S)-1-[4'-フルオロ-2'-(ピロリジン-3-イルオキシメチル)-ビフェニル-3-イル]-3,5-ジメチル-1H-ピラゾール
D-113	(S)-3-(2'-エチル-4-フルオロ-ビフェニル-2-イルメトキシ)-ピロリジン
D-114	(S)-3-(4-フルオロ-3'-メトキシ-ビフェニル-2-イルメトキシ)-ピロリジン
D-115	(S)-3-(4-フルオロ-4'-メトキシ-ビフェニル-2-イルメトキシ)-ピロリジン
D-116	(S)-1-[4'-フルオロ-2'-(ピロリジン-3-イルオキシメチル)-ビフェニル-3-イル]-1H-ピラゾール
D-117	(S)-4'-フルオロ-2'-(ピロリジン-3-イルオキシメチル)-ビフェニル-3-カルボン酸アミド

10

20

30

40

【 0 1 3 0 】

【表 1 3】

D-118	(S)-2-クロロ-3-[2-(ピロリジン-3-イルオキシメチル)-フェニル]-ピリジン
D-119	(S)-2-イソプロポキシ-3-[2-(ピロリジン-3-イルオキシメチル)-フェニル]-ピリジン
D-120	(S)-2-エトキシ-3-[2-(ピロリジン-3-イルオキシメチル)-フェニル]-ピリジン
D-121	(S)-3-[2-(ピロリジン-3-イルオキシメチル)-フェニル]-ピリジン-2-イルアミン
D-122	(S)-5-[2-(ピロリジン-3-イルオキシメチル)-フェニル]-キノリン
D-123	(S)-5-[2-(ピロリジン-3-イルオキシメチル)-フェニル]-イソキノリン
D-124	(S)-5-[2-(ピロリジン-3-イルオキシメチル)-フェニル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン
D-125	(S)-1-[3-[2-(ピロリジン-3-イルオキシメチル)-フェニル]-ピリジン-2-イル]-ピペラジン

10

【 0 1 3 1】

MS、および保持時間の値を、実施例 D 1 ~ D - 1 2 5 の化合物について、Waters Alliance ZQ LC / MS システム (Waters Corporation, Milford, MA) でアッセイした。このシステムは、Alliance HT Waters 2795 Separation Module (Waters Corporation, Milford, MA) からなり、これは 384 サンプルという最大キャパシティー、2996 の光ダイオードアレイ検出器、および Micromass ZQ 質量分析計 (Waters Corporation, Milford, MA) を備える。このシステムは、Micromass Mass Lynx 4.0 ソフトウェア (Waters Corporation, Milford, MA) を通じて制御される。用いられるイオン化方法は、大気圧化学イオン化 (APCI) であって、陽性および陰性のイオンモードであった。MS / APCI 分析は、500 のプローブ温度および 15 V のコア電圧で行った。UV シグナルは、254 nm で記録した。

20

【 0 1 3 2】

分離は、Phenomenex Fusion RP - C18 ; 100 mm x 4.6 mm ; 4 μm (Phenomenex Inc., Torrance, CA) の上で、pH 3.2 で逆相クロマトグラフィーによって行い、ここで勾配溶出を用いて、0.005 % のギ酸をアセトニトリル / 水の移動相に添加した。高水性溶媒 / 低有機溶媒の勾配は、95 ~ 2 % の水から構成され、5 ~ 98 % のアセトニトリルを用いて分離を行なった。このサンプルは、1 ml / 分の流速で、2 分のカラム平衡時間で、8 分にわたってカラムから溶出させた (総泳動時間は 10 分であった)。この注入容積は、5 μl であって、サンプルは、735 Gilson サンプラーソフトウェアを通じて制御した、Gilson 215 サンプル調製システム (sample prep system) (Gilson, Inc., Middleton, WI) を用いることによって 900 μl の CH₃CN : H₂O (1 : 1) 中に調製した。

30

【 0 1 3 3】

溶質保持時間 (t_R) は、サンプル導入の時点と検出器が保持されたピークの最大を知覚する時との間の時間である。カラムを通じて通過して、検出器から注入ポイントへ達する非保持溶質についてとった時間は、カラムデッドタイム (column dead time) またはホールドアップタイム (holdup time) (t_m) と呼ばれる。この溶出保持時間は、溶質が静止期で過ごす時間の長さ分がホールドアップタイムより大きく、そして調節保持時間 (adjusted retention time) (t_R') と呼ばれる。これらの値によって、以下の基本的な関係式がもたらされる: $t_R = t_R' + t_m$ 、これは、ガスおよび液体のクロマトグラフィーにおける保持を記す。保持は通常は、簡便のために時間の単位で測定される。実施例 D - 1 ~ D - 1 2 5 の化合物についての MS および保持時間の値は、以下の表 8 に示される:

40

【 0 1 3 4】

【表 1 4】

表 8

実施例	MS (M+1)	保持時間 (分)
D-1	298	2.51
D-2	298	2.54
D-3	272	2.36
D-4	322	2.63
D-5	381	2.53
D-6	272	2.44
D-7	282	2.58
D-8	290	2.44
D-9	306	2.49
D-10	272	2.36
D-11	286	2.55
D-12	288	2.55
D-13	288	2.52
D-14	306	2.57
D-15	304	2.60
D-16	268	2.49
D-17	338	2.63
D-18	306	2.50
D-19	288	2.44
D-20	300	2.52
D-21	302	2.46
D-22	284	2.46
D-23	282	2.55
D-24	284	2.41
D-25	312	2.52
D-26	268	2.49
D-27	282	2.61
D-28	284	2.41
D-29	304	2.61
D-30	279	2.33

10

20

30

40

【 0 1 3 5】

【表 1 5】

D-31	284	2.38
D-32	296	2.40
D-33	282	2.57
D-34	330	2.63
D-35	282	2.57
D-36	314	2.34
D-37	338	2.60
D-38	284	2.87
D-39	282	2.59
D-40	298	2.51
D-41	296	2.34
D-42	296	3.05
D-43	338	2.66
D-44	318	2.49
D-45	320	2.38
D-46	312	2.43
D-47	296	2.30
D-48	360	2.69
D-49	326	2.69
D-50	326	2.41
D-51	279	3.41
D-52	279	3.37
D-53	279	3.41
D-54	314	2.43
D-55	322	2.64
D-56	312	2.61
D-57	344	2.36
D-58	346	2.28
D-59	348	2.48
D-60	411	2.60
D-61	336	3.29
D-62	297	3.07
D-63	286	3.22
D-64	320	3.16

10

20

30

40

【 0 1 3 6 】

【表 1 6】

D-65	340	3.34
D-66	272	3.11
D-67	300	3.31
D-68	332	3.11
D-69	286	3.21
D-70	316	3.19
D-71	308	3.17
D-72	302	3.09
D-73	324	3.26
D-74	290	3.16
D-75	340	3.31
D-76	300	3.27
D-77	332	3.11
D-78	314	3.01
D-79	340	3.31
D-80	290	3.12
D-81	314	3.01
D-82	300	3.24
D-83	340	3.29
D-84	332	3.02
D-85	316	3.21
D-86	308	3.16
D-87	302	2.89
D-88	358	3.27
D-89	300	3.24
D-90	288	2.91
D-91	356	3.31
D-92	330	3.21
D-93	320	3.09
D-94	304	3.21
D-95	356	3.29
D-96	316	3.17
D-97	378	3.36
D-98	316	3.21
D-99	288	2.92

10

20

30

40

【 0 1 3 7 】

【表 17】

D-100	320	3.11
D-101	348	3.32
D-102	350	2.92
D-103	288	2.91
D-104	300	3.27
D-105	362	3.04
D-106	304	3.21
D-107	330	3.29
D-108	306	3.21
D-109	364	2.99
D-110	297	3.04
D-111	306	3.22
D-112	366	3.14
D-113	300	3.24
D-114	302	3.12
D-115	302	3.12
D-116	338	3.12
D-117	315	3.50
D-118	288	3.08
D-119	312	3.75
D-120	298	3.38
D-121	269	2.63
D-122	304	3.21
D-123	304	3.21
D-124	293	3.06
D-125	338	2.66

10

20

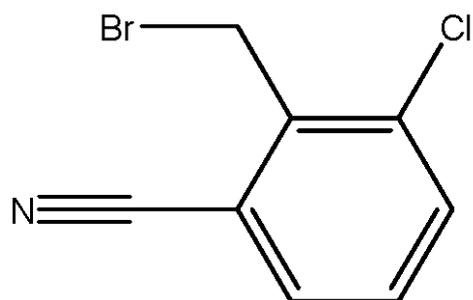
30

40

50

【 0 1 3 8 】

【 化 2 5 】



10

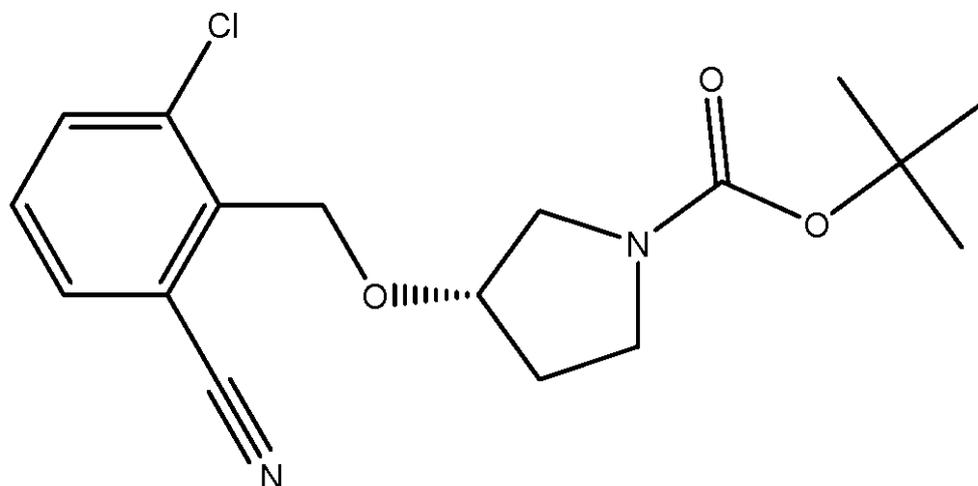
【 0 1 3 9 】

中間体 14。2 - ブロモメチル - 3 - クロロ - ベンゾニトリル。2 - メチル - 3 - クロロ - ベンゾニトリル (2 . 0 0 g , 1 3 . 2 m m o l) および新鮮に再結晶化した N - ブロモスクシンイミド (2 . 5 8 g , 1 4 . 5 m m o l) を、四塩化炭素 (5 m L) に溶解して、ベンゾイルペルオキシド (0 . 0 3 2 g , 0 . 1 3 m m o l) で処理した。その反応混合物を、窒素を用いて数回減圧下でパージして、85 に加熱した。16時間後、その混合物を冷却して、過酸化ベンゾイル (3 0 m g , 0 . 1 2 m m o l) で処理して、窒素を用いて数回、真空パージして、85 に再加熱した。16時間後、その反応混合物を冷却して、ヘキサンと攪拌して、濾過した。フィルターのケーキをエーテルで洗浄して、合わせた濾液を濃縮した。その粗生成物を、シリカゲル (9 0 : 1 0 のヘキサン : E t O A c ~ 8 0 : 2 0 のヘキサン : E t O A c) 上でフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、2 . 6 9 g (8 8 %) の所望の生成物を得た：¹H NMR (4 0 0 M H z , C D C l ₃) ppm 4 . 7 7 (s , 2 H) 7 . 3 9 (t , J = 7 . 9 9 H z , 1 H) 7 . 6 2 (d d , J = 7 . 8 0 , 1 . 3 6 H z , 1 H) 7 . 6 6 (d d , J = 8 . 0 9 , 1 . 2 7 H z , 1 H) 。

20

【 0 1 4 0 】

【 化 2 6 】



40

【 0 1 4 1 】

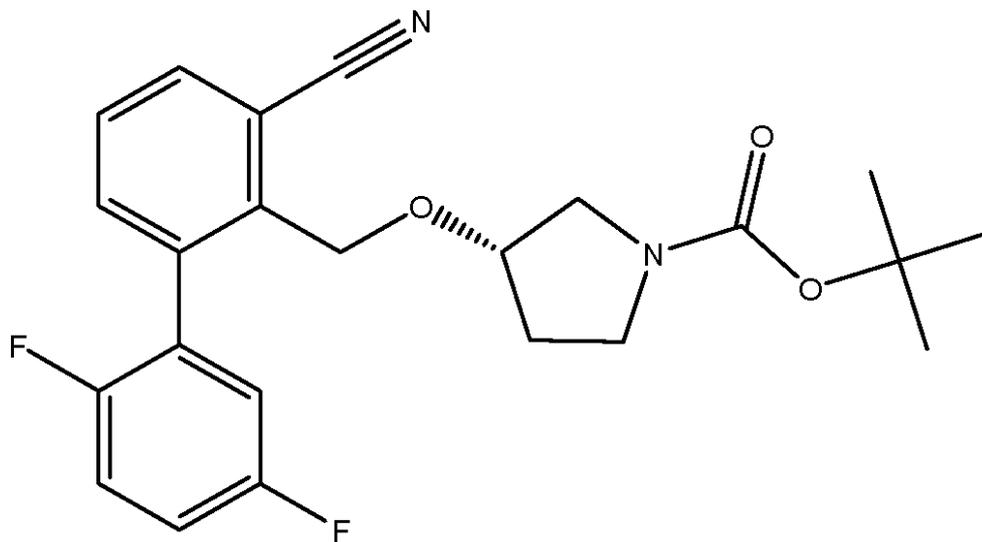
中間体 15。(S) - 3 - (2 - クロロ - 6 - シアノ - ベンジルオキシ) - ピロリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル。N - (tert - ブトキシカルボニル) - (S) - (+) - 3 - ピロリジノール (2 . 4 0 g , 1 2 . 8 m m o l) を、DMF (2 0

50

mL)に溶解し、そして水素化ナトリウム(0.513g, オイル中に60%分散、12.8mmol)を用いて緩徐に(小部で)処理した。その反応混合物を30分間攪拌して、2-ブロモメチル-3-クロロ-ベンゾニトリル(2.69g, 11.7mmol)が含有されるDMF(5mL)を添加して、DMF(5mL)のさらなる部分を用いて洗浄した。その反応混合物を周囲温度で16時間攪拌し、次いで濃縮した。その残滓を、EtOAcに溶解して、その固体を、濾過して除いた。その濾液を濃縮して、シリカゲル(90:10のヘキサン:EtOAc~60:40のヘキサン:EtOAc)でのフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、1.75g(45%)の所望の生成物を得た:¹H NMR(400MHz, CDCl₃) ppm 1.46(s, 9H) 1.90-2.08(m, 1H) 2.09-2.24(m, 1H) 3.36-3.67(m, 4H) 4.18-4.31(m, 1H) 4.67-4.87(m, 2H) 7.39(t, J=7.99Hz, 1H) 7.63(t, J=7.80Hz, 2H)。

【0142】

【化27】

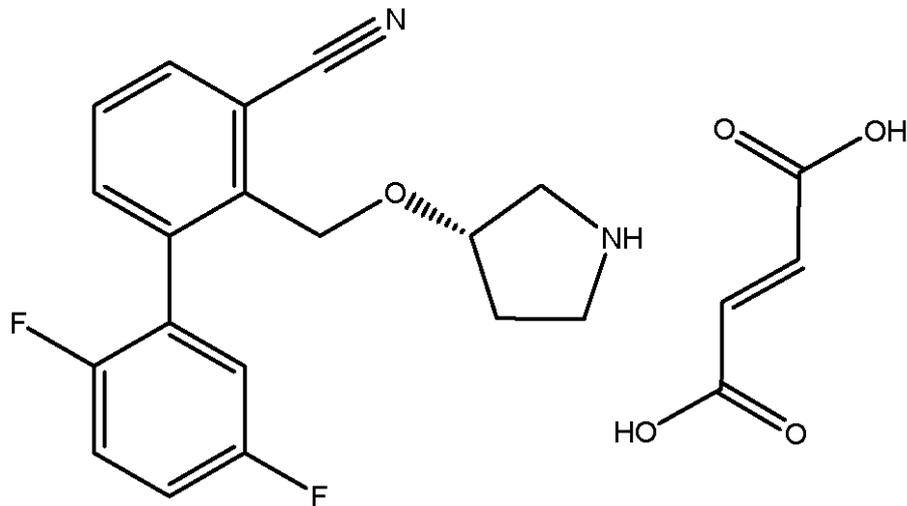


【0143】

中間体16。(S)-3-(3-シアノ-2',5'-ジフルオロ-ビフェニル-2-イルメトキシ)-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル。(S)-3-(2-クロロ-6-シアノ-ベンジルオキシ)-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル(0.311g, 0.923mmol)、2,5-ジフルオロフェニルボロン酸(0.292g, 1.85mmol)、フッ化カリウム(0.161g, 2.77mmol)、酢酸パラジウム(0.021g, 0.092mmol)およびジシクロヘキシルホスフィノビフェニル(0.065g, 0.19mmol)を合わせて、THF(3mL、窒素を用いて30分より長くパブリングすることによって事前に脱気してある)に溶解して、70℃に加熱した。16時間の攪拌後、その反応混合物を5%のNaOH水溶液で処理して、16時間攪拌した。二相性の混合物を水とジクロロメタンとの間で分画した。その有機層を分離して、その水相をジクロロメタンを用いて再度抽出した。その合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥して、濾過して、濃縮した。その残滓を、シリカゲル(90:10のヘキサン:EtOAc~65:35のヘキサン:EtOAc)上でのフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、0.326g(85%)の所望の生成物を得た:¹H NMR(400MHz, CDCl₃) ppm 1.45(s, 9H) 1.81-2.05(m, 2H) 3.24-3.49(m, 4H) 4.03-4.09(m, 1H) 4.38-4.61(m, 2H) 7.02-7.20(m, 3H) 7.47-7.56(m, 2H) 7.76(dd, J=6.82, 2.34Hz, 1H)。

【 0 1 4 4 】

【 化 2 8 】



10

【 0 1 4 5 】

実施例 E - 1。 (S) - 2 ' , 5 ' - ジフルオロ - 2 - (ピロリジン - 3 - イルオキシメチル) - ビフェニル - 3 - カルボニトリルフマル酸塩。 (S) - 3 - (3 - シアノ - 2 ' , 5 ' - ジフルオロ - ビフェニル - 2 - イルメトキシ) - ピロリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル (0 . 3 2 0 g , 0 . 7 7 2 m m o l) を、 H C l 含有エーテル (1 . 9 3 m L , 2 . 0 0 M , 3 . 8 6 m m o l) で処理したジクロロメタン (4 m L) に溶解した。その反応混合物を、キャップして、16時間撹拌した。5%のNaOH水溶液を添加して、その混合物を水とジクロロメタンとの間で分画した。その有機層を分離して、その水相をジクロロメタンを用いて再抽出した。その合わせた有機層を、硫酸ナトリウムで乾燥して、濾過して、0.225gの遊離の塩基に濃縮した。その遊離塩基をアセトン (3 m L) に再溶解して、フマル酸 (8 3 m g) 含有アセトン (1 1 . 9 m L) で処理した。その混合物を16時間撹拌して、白色沈殿を濾過して、エーテルで洗浄し、そして減圧下で乾燥して、0.226mg (6 9 %) の所望のフマル酸塩を得た。

20

30

実施例 E - 2 および E - 3 を、実施例 E - 1 と同様の方式で合成した。

実施例 E - 2 および E - 3 の化合物の名称は、表 9 に示す。実施例 E - 2 および E - 3 の化合物についての ^1H NMR および MS の値は表 1 0 に示す。

【 0 1 4 6 】

【 表 1 8 】

表 9

実施例	構造名
E-2	(S)-2',4'-ジフルオロ-2-(ピロリジン-3-イルオキシメチル)-ビフェニル-3-カルボニトリルフマル酸塩
E-3	(S)-2',3'-ジフルオロ-2-(ピロリジン-3-イルオキシメチル)-ビフェニル-3-カルボニトリルフマル酸塩

40

【 0 1 4 7 】

【表 19】

表10

実施例	¹ H NMR (400MHz,メタノール-d ₄)δ ppm)	MS (APCI: M+1)
E-1	2.0(dddd, J=14.3, 9.7, 4.5 Hz, 1 H)2.2(m, 1 H)3.3(m, 4 H)4.2(m, 1 H)4.5(m, 2 H)6.7(s, 2 H)7.2(ddd, J=8.5, 5.6, 3.0 Hz, 1 H)7.3(m, 2 H)7.6(m, 2 H)7.9(ddd, J=9.4, 4.3, 4.0 Hz, 1 H)	315
E-2	1.97(dddd, J=14.33, 9.84, 9.65, 4.58 Hz, 1 H)2.09 - 2.25(m, 1 H)3.22 - 3.37(m, 4 H)4.19 - 4.25(m, 1 H)4.41 - 4.65(m, 2 H)6.67(s, 2 H)7.07 - 7.17(m, 2 H)7.35 - 7.42(m, 1 H)7.57 - 7.63(m, 2 H)7.85(dd, J=5.46, 3.51 Hz, 1 H)	315
E-3	1.96(dddd, J=14.16, 9.75, 9.63, 4.68 Hz, 1 H)2.05 - 2.21(m, 1 H)3.21 - 3.37(m, 4 H)4.19 - 4.23(m, 1 H)4.41 - 4.67(m, 2 H)6.64(s, 1 H)7.15(ddt, J=7.75, 6.19, 1.61 Hz, 1 H)7.29(ddt, J=8.02, 5.02, 1.56 Hz, 1 H)7.35 - 7.44(m, 1 H)7.58 - 7.66(m, 2 H)7.84 - 7.91(m, 1 H)	315

【 0 1 4 8 】

中間体 17。(S)-3-[(ピフェニル-2-イルメチル)-アミノ]-ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル。(S)-3-アミノ-1-N-BOC-ピロリジン(1.00g, 5.37mmol)、ピフェニル-2-カルバルデヒド(0.978g, 5.37mmol)およびMgSO₄(0.646g, 5.37mmol)が含有される無水CH₂Cl₂(53.6mL)の0の攪拌懸濁液に、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム(1.59g, 7.52mmol)を添加した。その反応物を、十分に攪拌しながら、一晚、室温まで温めた。この反応は、LC/MSによって完了させて、それから、その反応を飽和NaHCO₃でクエンチし、そしてその層を分離した。その有機相を20mlのブラインで2回洗浄して、MgSO₄で乾燥させて、濾過し、そして減圧下で濃縮した。その残滓を、ヘキサン:EtOAc(100:0)~ヘキサン:EtOAc(60:40)の勾配を用いて、シリカゲルクロマトグラフィー(Biotage 40M, Uppsala, Sweden)によって精製して、1.22g(64.5%)の無色の油状物を得た。¹H NMR(400MHz, CHLOROFORM-d) ppm 1.40(s, 9H)1.44-1.53(m, 1H)1.80(dd, J=12.59, 6.15Hz, 1H)2.80-2.97(m, 1H)3.06-3.15(m, 1H)3.18-3.39(m, 3H)3.70(s, 2H)7.25-7.42(m, 9H)。MS: M+1(353)Da。

【 0 1 4 9 】

中間体 18。(S)-3-(ピフェニル-2-イルメチル-エチル-アミノ)-ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル。3-[(ピフェニル-2-イルメチル)-アミノ]-ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル(0.221g, 0.626mmol)が含有される無水CH₃CN(6.26mL)の攪拌溶液に、Cs₂CO₃(0.408g, 1.25mmol)、続いてヨードエタン(0.100mL, 1.25mmol)を添加した。その反応物を、攪拌しながら一晚70に加熱した。HPLC分析によって、いくつかの出発物質が示されたが、その加熱を切って、反応物を室温まで冷却させた。その混合物を濾過し、次いで減圧下で濃縮した。その固体を、EtOAc(20mL)とブライン(20mL)との間で分画した。その層を分離して、有機層をMgSO₄で乾燥させて、濾過し、そして減圧下で濃縮した。その油状物を、ヘキサン:EtOAc(100:0)~ヘキサン:EtOAc(85:15)の勾配を用いてシリカゲルクロマトグラフィー(Biotage 40S, Uppsala, Sweden)によって精製して、0.157g(66.1%)の無色の油状物を得た。¹H NMR(400MHz, CHLOROFORM-d) ppm 0.72-0.84(m, 3H)1.40(s, 9H)1.56-1.63(m, 1H)1.76(s, 1H)2.44(

q, J = 7.03 Hz, 2H) 2.83 - 3.03 (m, 1H) 3.07 - 3.17 (m, 2H) 3.27 - 3.51 (m, 3H) 3.52 - 3.59 (m, 1H) 7.16 (d, J = 7.03 Hz, 1H) 7.21 - 7.27 (m, 4H) 7.28 - 7.40 (m, 4H) 7.61 (d, J = 7.81 Hz, 1H). MS: M + 1 (381) Da.

【0150】

実施例 F - 1。(S) - ビフェニル - 2 - イルメチル - エチル - ピロリジン - 3 - イル - アミンフマル酸塩。3 - (ビフェニル - 2 - イルメチル - エチル - アミノ) - ピロリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル (0.157 g, 0.414 mmol) が含有される無水 EtOAc (1.38 mL) の室温攪拌溶液に、ジオキサン (1.34 mL, 4.0 M) に含まれる HCl 溶液を添加して、その反応物を室温で一晩攪拌させた。その反応を、HPLC によって終わらせ、そして減圧下で濃縮した。MeOH (3.2 mL) に含まれるオイルの溶液に、Dowex 550A (OH) 陰イオン樹脂 (Sigma - Aldrich Corp., St. Louis, MO, USA) を添加した。その混合物を、30 分間、減圧なしで攪拌のためにロータリーエバポレーターに入れた。その混合物を濾過して、その樹脂を 15 mL の MeOH を用いて 2 回洗浄して、減圧下で濃縮し、0.074 g の遊離塩基を得た。遊離のアミンが含有される無水アセトン (5 mL) の溶液に、フマル酸 (0.031 g, 1.0 当量) を添加し、そしてその溶液を室温で一晩攪拌した。その懸濁液を濾過して、その固体を 15 mL のジエチルエーテルを用いて 3 回洗浄し、そしてその白色固体を 60 の減圧下で乾燥室に入れて、0.067 g の表題の生成物を得た。¹H NMR (400 MHz, メタノール - d₄) ppm 0.82 (t, J = 7.02 Hz, 3H) 1.68 - 1.80 (m, 1H) 1.88 - 1.97 (m, 1H) 2.49 (q, J = 7.08 Hz, 2H) 2.83 (dd, J = 11.79, 8.09 Hz, 1H) 3.07 - 3.18 (m, 2H) 3.22 - 3.28 (m, 1H) 3.34 - 3.42 (m, 1H) 3.53 - 3.71 (m, 2H) 6.68 (s, 2H) 7.18 (d, J = 7.41 Hz, 1H) 7.26 - 7.30 (m, 2H) 7.30 - 7.38 (m, 3H) 7.41 (t, J = 7.12 Hz, 2H) 7.59 (s, 1H). MS: M + 1 (280) Da.

【0151】

(生物学的な実施例 1)

本発明の化合物 (例えば、式 I の化合物およびその薬学的に受容可能な塩) を、それらがノルエピネフリン輸送体および/またはセロトニン輸送体を阻害する能力についてアッセイしてもよい。本発明の化合物がノルエピネフリン輸送体および/またはセロトニン輸送体を阻害する能力は、従来のラジオリガンドレセプター輸送アッセイを用いて決定され得る。例えば、輸送体は、細胞株で異種発現されてもよく、そして実験は、ノルエピネフリン輸送体および/またはセロトニン輸送体を発現する細胞株由来の膜調製物で行われてもよい。

下の表 11 ~ 15 に列挙される実施例の化合物は、NET および SERT 結合アッセイについてのとおりに試験した。

【0152】

hNET レセプター結合:

ヒトノルエピネフリン輸送体 cDNA でトランスフェクトされた HEK - 293 細胞の細胞ペーストを調製した。細胞ペーストは、7 に設定した Polytron ホモジナイザーで 30 秒間、400 ~ 700 mL の Krebs - HEPEs アッセイ緩衝液 (25 mM の HEPEs、122 mM の NaCl、3 mM の KCl、1.2 mM の MgSO₄、1.3 mM の CaCl₂、および 11 mM のグルコース, pH 7.4) に再懸濁した。膜のアリコート (5 mg / mL のタンパク質) は、用いるまで液体窒素に貯蔵した。

結合アッセイは、以下を含有する 250 μL の総容積で Beckman ディープウェルポリプロピレンプレート中で設定した: 試験化合物 (10⁻⁵ M ~ 10⁻¹² M)、細胞膜、および 50 pM [¹²⁵I] - RTI - 55 (Perkin Elmer, NEX - 272; 比活性 2200 Ci / mmol)。その反応は、室温で 90 分間の穏やかな攪

拌によってインキュベートし、そしてBrandel 96 - ウェルプレートハーベスターを用いてWhatman GF/Cフィルタープレートを通じた濾過によって終わらせた。シンチレーション液(100 μ l)を各々のウェルに添加して、結合した $[^{125}\text{I}]$ -RTI-55をWallac Trilux Beta Plate Counterを用いて決定した。試験化合物は、二重に流して、特異的な結合は、10 μ Mのデシプラミンの有無における結合の間の相違として規定した。

ExcelおよびGraphPad Prismソフトウェアを、データ算出および分析のために用いた。IC₅₀値は、Cheng-Prusoff式を用いてK_i値に変換した。hNETについてのこのK_i値(nM)は、表11~15において下に報告される。

10

【0153】

hSERTレセプター結合

ヒトセロトニン輸送体のcDNAでトランスフェクトしたHEK-293細胞の細胞ペーストを調製した。その細胞ペーストを、7に設定したPolytronホモジナイザーで30秒間、400~700mlのKrebs-HEPESアッセイ緩衝液(25mMのHEPES、122mMのNaCl、3mMのKCl、1.2mMのMgSO₄、1.3mMのCaCl₂、および11mMのグルコース, pH7.4)に再懸濁した。膜のアリコート(約2.5mg/mlのタンパク質)は、用いるまで液体窒素に貯蔵した。

アッセイは、以下を含有する250 μ lの総容積で0.1%PEIでプレコーティングしたFlash Plates中で設定した: 試験化合物(10⁻⁵M~10⁻¹²M)、細胞膜、および50 pM $[^{125}\text{I}]$ -RTI-55(Perkin Elmer, NEX-272; 比活性2200 Ci/mmol)。その反応は、室温で90分間の穏やかな攪拌によってインキュベートし、そしてアッセイ容積の除去によって終わらせた。プレートをカバーして、結合した $[^{125}\text{I}]$ -RTI-55をWallac Trilux Beta Plate Counterを用いて決定した。試験化合物は、二重に流し、そして、特異的な結合を、10 μ Mのシタロプラムの有無における結合の間の相違として規定した。

20

ExcelおよびGraphPad Prismソフトウェアを、データ算出および分析のために用いた。IC₅₀値は、Cheng-Prusoff式を用いてK_i値に変換した。hSERTについてのこのK_i値(nM)は、表11~15において下に報告される。

30

【0154】

【表 2 0】

表11

実施例	NET K_i (nM)	SERT K_i (nM)
A-2	7.60	93.32
A-3	10.85	133.80
A-1	10.91	103.00
A-4	11.21	138.70
A-5	11.30	11.98
A-6	12.89	65.57
A-7	13.50	34.50
A-8	15.31	20.47
A-9	17.70	173.58
A-10	22.78	116.18
A-11	39.24	10.28
A-12	50.03	81.05
A-13	65.97	54.04
A-14	67.50	204.00
A-15	80.94	184.90
A-16	89.88	436.30
A-17	93.53	15.12
A-18	102.60	12.98
A-19	111.49	751.98
A-20	127.40	312.50
A-21	610.24	307.46
A-22	10,000.00	136.47
A-23	15.79	102.04
A-24	14.25	232.08
A-25	26.21	152.43
A-26	30.60	621.80
A-27	2,205.89	210.55
A-28	4,855.14	1,758.08
A-29	2,911.61	2,469.99
A-30	80.15	247.35
A-31	46.31	142.31
A-32	23.86	757.83
A-33	25.7	99.67
A-34	23.32	438.61

10

20

30

40

【 0 1 5 5】

【表 2 1】

表 12

実施例	NET K_i (nM)	SERT K_i (nM)
B-2	206.00	3,348.00
B-1	1,016.00	5,647.00
B-3	310.30	1,197.00

10

【 0 1 5 6 】

【表 2 2】

表 13

実施例	NET K_i (nM)	SERT K_i (nM)
C-1	382.48	108.34
C-2	845.08	74.62

20

【 0 1 5 7 】

30

【表 2 3】

表 14

実施例	NET K_i (nM)	SERT K_i (nM)
D-1	4.84	39.17
D-2	8.42	260.50
D-3	14.68	304.40
D-4	15.10	18.30
D-5	17.90	197.00
D-6	18.53	18.40
D-7	21.29	110.10
D-8	21.95	208.40
D-9	23.30	71.60
D-10	26.52	317.20
D-11	39.63	26.72
D-12	41.61	100.50
D-13	43.79	21.63
D-14	47.30	15.10
D-15	55.40	272.10
D-16	63.47	24.72
D-17	87.00	30.60
D-18	102.20	217.90
D-19	107.80	346.00
D-20	108.30	24.82
D-21	112.90	431.20
D-22	139.50	27.29
D-23	177.20	154.10
D-24	229.80	1,263.00
D-25	268.60	124.40
D-26	276.80	456.90
D-27	295.00	91.93
D-28	301.20	1,101.00
D-29	313.80	171.80
D-30	370.50	284.50
D-31	464.10	3,099.00
D-32	515.50	548.90

10

20

30

40

【 0 1 5 8 】

【表 2 4】

D-33	525.90	28.87	
D-34	554.40	2,748.40	
D-35	585.20	59.63	
D-36	635.20	149.90	
D-37	1,000.00	5,649.30	
D-38	1,189.00	39.31	
D-39	1,253.00	527.60	10
D-40	1,263.00	919.30	
D-41	1,279.00	345.40	
D-42	2,539.00	10,000.00	
D-43	2,666.70	16.90	
D-44	3,340.70	12.40	
D-45	3,340.70	12.40	
D-46	3,880.00	3,759.00	
D-47	4,123.00	906.40	20
D-48	4,182.50	10,000.00	
D-49	4,230.40	2,967.40	
D-50	4,449.00	709.00	
D-51	5,410.15	5,459.05	
D-52	10,000.00	10,000.00	
D-53	10,000.00	10,000.00	
D-54	10,000.00	10,000.00	
D-55	10,000.00	201.10	30
D-56	10,000.00	658.00	
D-57	10,000.00	588.70	
D-58	10,000.00	3,030.90	
D-59	10,000.00	57.80	
D-60	10,000.00	882.00	
D-61	992.60	793.60	
D-62	479.60	318.80	
D-63	36.60	423.20	
D-64	1,291.00	656.30	40
D-65	265.50	49.70	
D-66	65.90	125.60	
D-67	376.90	116.00	

【 0 1 5 9 】

【表 2 5】

D-68	1,161.90	1,237.70
D-69	90.40	85.80
D-70	831.90	195.40
D-71	60.00	107.80
D-72	205.10	355.60
D-73	146.00	49.70
D-74	43.40	146.00
D-75	597.50	105.80
D-76	1,278.80	733.60
D-77	1,345.20	1,401.30
D-78	6,872.80	444.40
D-79	6,783.50	206.30
D-80	36.00	44.70
D-81	1,967.90	371.00
D-82	257.90	77.10
D-83	108.90	71.60
D-84	1,916.30	70.40
D-85	706.00	324.40
D-86	278.50	76.20
D-87	3,077.50	124.40
D-88	1,028.80	1,037.30
D-89	188.90	268.40
D-90	68.30	516.20
D-91	935.30	16.50
D-92	738.30	144.00
D-93	1,116.60	1,448.90
D-94	102.00	88.40
D-95	330.90	122.20
D-96	591.10	1,384.10
D-97	147.80	286.10
D-98	187.30	291.70
D-99	43.10	658.90
D-100	403.50	485.80
D-101	962.10	3,779.90
D-102	10,000.00	10,000.00

10

20

30

40

【 0 1 6 0 】

【表 2 6】

D-103	650.20	1,086.80
D-104	112.20	219.90
D-105	1,522.60	577.30
D-106	121.50	371.70
D-107	3,830.10	386.20
D-108	102.90	57.00
D-109	10,000.00	10,000.00
D-110	1,203.00	1,322.00
D-111	97.00	155.30
D-112	9629.96	107.29
D-113	1,338.60	1,470.70
D-114	145.00	60.00
D-115	673.90	606.00
D-116	688.50	38.70
D-117	10,000.00	2,164.88
D-118	10,000.00	3,558.49
D-119	963.33	2,734.61
D-120	571.13	4,227.43
D-121	10,000.00	5,627.24
D-122	659.09	769.20
D-124	7,397.76	2,734.38
D-125	10,000.00	6,925.45

10

20

30

40

【 0 1 6 1 】

【表 27】

表 15

実施例	NET K _i (nM)	SERT K _i (nM)
E-1	336.0	1115.9
E-2	763.2	3768.9
E-3	559.8	1574.1

10

【0162】

(生物学的実施例2)

本発明の化合物は、ラットでのカプサイシン誘発性の機械的異痛症を緩和する能力について、アッセイされ得る(例えば、Sluka(2002) J of Neuroscience, 22(13):5687~5693)。例えば、カプサイシン誘発性の機械的異痛症のラットモデルは、以下のとおり行なった:

20

0日目に、雄性のSprague-Dawleyラット(~150g)を暗野サイクルで、懸垂ワイヤ・ボトム(suspended wire-bottom)のケージに入れて、暗くした静かな部屋に0.5時間順応させた。0日目の足引っ込み閾値(paw withdrawal threshold)(PWT)を、Dixonアップアンドダウンメソッド(up and down method)を用いてフォン・フライ・ヘア(Von Frey hair)アセスメントによって左後肢で決定した。アセスメント後、右後肢の足底筋に、10%エタノールに含有される100μlのカプサイシン(0.25%(w/v)、生理食塩水に含有される10%のTween80)を注射した。6日目に、左後肢(注射部位とは対側)のPWTを、各々の動物について決定した。6日目の事前読み取りが11.7g以下のPWTであった動物を、異痛症レスポナーとみなして、各々のケージが同様の平均PWT値になるように再グループ分けした。7日目に、レスポナーに、体重1kgあたり10mgの化合物を、またはビヒクル単独を皮下に投与した。そのビヒクルは、2%のCremophor(登録商標)EL(BASF)を含有するリン酸緩衝化生理食塩水であった。対側のPWT値は、単回用量の1時間後に決定し、ここで研究者は投与スキームについて盲検とした。

30

各々の動物について、6日目のPWT値を、1時間のPWT値から差引きして、1時間の薬物処置に起因するPWTの変化に相当するPWT値を得た。さらに、6日目のPWTを、0日目のPWTから差引きして、各々の動物に存在する異痛症のベースラインウィンドウを得た。ビヒクルコントロールについて正規化した各々の動物の異痛症の障害の%を決定するために、以下の式を用いた: 異痛症の障害% = 100 × [(PWT(薬物) - 平均PWT(ビヒクル)) / (ベースライン - 平均PWT(ビヒクル))]。

40

異痛症の値の平均障害パーセント(各々の化合物についてアッセイした8匹の動物について) + / - 平均値の標準誤差(SEM)を表15に示す。異痛症アッセイで30%より大きい障害を示す化合物は、活性とみなす。

【0163】

【表 28】

表 15

実施例	阻害% +/- SEM
A-1	40.90 +/- 10.2
A-3	17.40 +/- 9.9
A-4	30.20 +/- 1.8
A-6	66.20 +/- 7.8
D-8	14.50 +/- 11.4

10

【0164】

生物学的な実施例 3

いくつかの化合物を、ラジオリガンド結合アッセイで決定したラットの大脳皮質での神経 - BGT X - 非感受性中枢ニコチン受容体についてそれらの親和性について評価した。

20

実験プロトコル。大脳皮質の膜ホモジネート（タンパク質 800 μ g）を、試験化合物（10 μ M を緩衝液に含有、これは 50 mM の Tris - HCl (pH 7.4)、120 mM の NaCl、5 mM の KCl、1 mM の MgCl₂ および 2 mM の CaCl₂ を含む）の有無において、1.5 nM [³H]シチシンとともに 4 で 75 分間インキュベートする。

非特異的な結合を、10 μ M のニコチンの存在下で決定する。

インキュベーション後、そのサンプルを、0.3% の PEI（ポリエチレンイミン）に事前に浸漬したグラスファイバーのフィルター（Filtermat B, Wallac）を通して真空下で急速に濾過して、48 - サンプルセルのハーベスター（48 - sample cell harvester）（Mach II, Tomtec）を用いて、氷冷の 50 mM の Tris - HCl で数回リンスした。このフィルターを乾燥し、次いで、固体シンチレーター（Meltilex B/HS, Wallac）を用いてシンチレーションカウンター（Betaplate 1204, Wallac）中で放射能についてカウントする。

30

結果を、コントロールの放射性リガンド特異的な結合の阻害パーセントとして表す。

標準の参照化合物はニコチンであり、これを各々の実験でいくつかの濃度で試験して、競合曲線を得て、それからその IC₅₀ を算出する。実施例 A - 18、A - 17、および A - 7 の化合物は各々、表 16 に示されるように 10 μ M でコントロール活性の 21% より多く阻害することはなかった。

40

【0165】

【表 2 9】

表 16

実施例	化合物 10 μ M での 阻害パーセント
A-18	21%
A-17	15%
A-7	5%

10

【 0 1 6 6 】

本明細書に記載される実施例および実験は、例示の目的に過ぎないこと、そして種々の改変または変化がそれに照らして当業者には明らかであり、そして本出願および特許請求の範囲の趣旨および条項内に含まれるべきであることが、理解される。本明細書に引用される全ての刊行物、特許および特許出願は、全ての目的のためにそれらの全体が参照によって本明細書に援用される。

20

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

		International application No PCT/IB2006/002457
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. C07D401/12 C07D207/12 A61K31/4439 A61P25/18		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07D		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the International search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data, WPI Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2005/000811 A (LILLY CO ELI [US]; BEADLE CHRISTOPHER DAVID [GB]; CASES-THOMAS MANUEL) 6 January 2005 (2005-01-06) Scheme 15,17,19; page 1, line 3 - line 9; claim 1; examples 67,101,195,197,198	1-10
X	----- SENO K ET AL: "PYRROLIDINE INHIBITORS OF HUMAN CYTOSOLIC PHOSPHOLIPASE A2" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY. WASHINGTON, US, vol. 43, no. 6, 23 March 2000 (2000-03-23), pages 1041-1044, XP002932595 ISSN: 0022-2623 compounds 1A-1F	1-4,10
----- -/-		
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents :		
A document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance *E* earlier document but published on or after the international filing date *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed		*T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. *Z* document member of the same patent family
Date of the actual completion of the international search 8 February 2007		Date of mailing of the international search report 17/04/2007
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer SeeImann, Ingo

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/IB2006/002457

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP 0 976 748 A1 (SHIONOGI & CO [JP]) 2 February 2000 (2000-02-02) claim 1; tables 2,3,6,7	1-4, 10

INTERNATIONAL SEARCH REPORTInternational application No.
PCT/IB2006/002457**Box II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)**

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. Claims Nos.:
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:

3. Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this International application, as follows:

see additional sheet

1. As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.

2. As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.

3. As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

see annex

Remark on Protest

- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
- No protest accompanied the payment of additional search fees.

International Application No. PCT/IB2006/002457

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

This International Searching Authority found multiple (groups of) inventions in this international application, as follows:

1. claims: 1-10 (part)

compounds with J=0

2. claims: 1-4,8-10 (part)

compounds with J =NR22 and R22=H

3. claims: 1-4,8-10 (part)

compounds with J =NR22 and R22=alkyl

4. claims: 1-4,8-10(part)

compounds with J =NR22 and R22=CO-alkyl

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/IB2006/002457

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2005000811 A	06-01-2005	EP 1638934 A1	29-03-2006
EP 0976748 A1	02-02-2000	AT 255579 T	15-12-2003
		AU 719210 B2	04-05-2000
		AU 5577598 A	25-08-1998
		BR 9807132 A	25-01-2000
		CA 2277947 A1	06-08-1998
		CN 1251587 A	26-04-2000
		DE 69820248 D1	15-01-2004
		DE 69820248 T2	23-09-2004
		DK 976748 T3	22-03-2004
		ES 2210710 T3	01-07-2004
		HU 0000965 A2	28-04-2001
		WO 9833797 A1	06-08-1998
		JP 3850450 B2	29-11-2006
		NO 993706 A	30-09-1999
		PL 334915 A1	27-03-2000
		PT 976748 T	31-03-2004
		RU 2198174 C2	10-02-2003
		TR 9901847 T2	21-06-2000
		TW 577875 B	01-03-2004
		US 6147100 A	14-11-2000

フロントページの続き

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 P 13/02 (2006.01)	A 6 1 P 13/02	
A 6 1 P 25/22 (2006.01)	A 6 1 P 25/22	
A 6 1 P 25/24 (2006.01)	A 6 1 P 25/24	
A 6 1 P 25/18 (2006.01)	A 6 1 P 25/18	
C 0 7 D 405/12 (2006.01)	C 0 7 D 405/12	
A 6 1 K 31/4439 (2006.01)	A 6 1 K 31/4439	
C 0 7 D 401/12 (2006.01)	C 0 7 D 401/12	

(81) 指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), EP(AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW

(72) 発明者 スコット エドワード ラザーウィズ
 アメリカ合衆国 4 8 1 0 5 ミシガン州 アン・アーバー市 プリマス・ロード 2 8 0 0
 ファイザー・グローバル・リサーチ・アンド・デベロップメント内

(72) 発明者 スーザン マリー クルト シーハン
 アメリカ合衆国 4 8 1 0 5 ミシガン州 アン・アーバー市 プリマス・ロード 2 8 0 0
 ファイザー・グローバル・リサーチ・アンド・デベロップメント内

(72) 発明者 アンソニー ジェローム トーマス
 アメリカ合衆国 4 8 1 0 4 ミシガン州 アン・アーバー市 ブルックマン・ピーエルヴィディ
 2 9 0 9

F ターム(参考) 4C063 AA01 BB08 CC12 CC76 DD03 EE01
 4C069 AA11 BC05 CC13
 4C086 AA01 AA02 AA03 BC07 BC17 GA02 GA07 GA08 GA12 MA01
 MA04 NA14 ZA02 ZA08 ZA12 ZA18 ZA22 ZA26 ZA81 ZA94

【要約の続き】

薬学的組成物も提供される。