

(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2010-509334

(P2010-509334A)

(43) 公表日 平成22年3月25日 (2010.3.25)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
C O 7 C 211/41 (2006.01)	C O 7 C 211/41 C S P	4 C 2 0 6
A 6 1 K 31/12 (2006.01)	A 6 1 K 31/12	4 H 0 0 6
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 2 3	
A 6 1 P 25/02 (2006.01)	A 6 1 P 25/02	
A 6 1 P 25/24 (2006.01)	A 6 1 P 25/24	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 123 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2009-536293 (P2009-536293)	(71) 出願人	509127859
(86) (22) 出願日	平成19年11月7日 (2007.11.7)		ダブ・ファーマシューティカル・インコーポレイテッド
(85) 翻訳文提出日	平成21年7月7日 (2009.7.7)		DOV Pharmaceutical, Inc.
(86) 国際出願番号	PCT/US2007/023506		アメリカ合衆国08873ニュージャージー州サマーセット、ピアース・ストリート
(87) 国際公開番号	W02008/057575		150番
(87) 国際公開日	平成20年5月15日 (2008.5.15)	(74) 代理人	100081422
(31) 優先権主張番号	60/857,667		弁理士 田中 光雄
(32) 優先日	平成18年11月7日 (2006.11.7)	(74) 代理人	100084146
(33) 優先権主張国	米国 (US)		弁理士 山崎 宏
(31) 優先権主張番号	11/936,016	(74) 代理人	100116311
(32) 優先日	平成19年11月6日 (2007.11.6)		弁理士 元山 忠行
(33) 優先権主張国	米国 (US)		
		最終頁に続く	

(54) 【発明の名称】 新規アリールピシクロ [3. 1. 0] ヘキシルアミンならびにそれらの調製および使用のための方法および組成物

(57) 【要約】

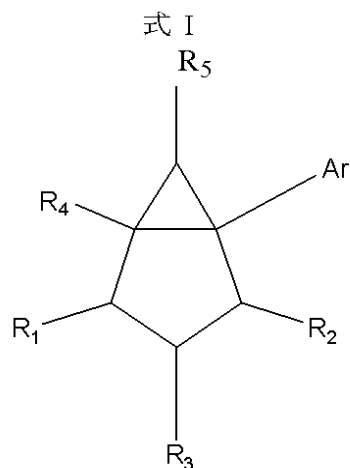
本発明は、新規アリールピシクロ [3. 1. 0] ヘキシルアミン、およびこれらの化合物を調製するための関連方法および中間体、ならびに限定されるものではないが、うつ病および不安症を含む、中枢神経系 (CNS) 障害の治療および／または予防のためのこれらの化合物を用いる組成物および方法を提供する。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

下記式 I :

【化 1】



10

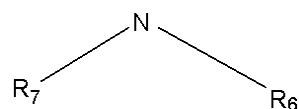
〔式中：

Ar は、置換されていないかまたはフルオロ、クロロ、ブロモ、ヨード、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 C_{1-8} アルキル、 C_{2-8} アルケニル、 C_{2-8} アルキニル、ハロ (C_{1-8}) アルキル、ヒドロキシ、トリフルオロメチル、 C_{3-8} シクロアルキル、 C_{1-3} アルコキシル、 C_{1-3} アルコキシ (C_{1-3}) アルキル、カルボキシ (C_{1-3}) アルキル、 C_{1-3} アルカノイル、ハロ (C_{1-3}) アルコキシル、 C_{1-8} アルキルアミノ、またはジ (C_{1-8}) アルキルアミノから選択される 1 個または複数の置換基で置換されているフェニル、ナフチルまたはアリール複素環基であり；および

20

R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 および R_5 は、独立して、水素または

【化 2】



30

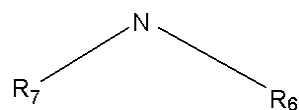
〔式中： R_6 および R_7 は、独立して、水素、非置換 C_{1-10} アルキル、 C_{3-8} シクロアルキル、 C_{2-10} アルケニル、および C_{3-10} アルキニル、または置換 C_{1-10} アルキル、 C_{3-10} アルケニルおよび C_{3-10} アルキニルから選択され、ここで、置換基は、1 個または複数のヒドロキシ、シアノ、ハロゲン、 C_{1-6} アルコキシ、アリール置換 C_{1-6} アルコキシ、アリールオキシ、1 個または複数のハロゲンで置換されたアリールオキシ、 C_{1-6} アルキル、1 個または複数のシアノおよびハロゲンで独立して置換された C_{1-6} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、および C_{1-4} ハロアルコキシである〕

であり；

40

ただし、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 および R_5 の 1 つは、

【化 3】



である必要がある〕

で示される化合物または医薬上許容される塩、エナンチオマー、多形体、溶媒和物、水和物、プロドラッグ、もしくはその組み合わせ。

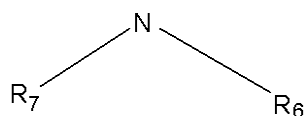
【請求項 2】

Ar が 4-メチルフェニルまたは 3, 4-ジクロロフェニルであり、 R_4 および R_5 が

50

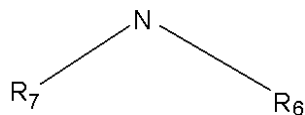
水素であり、 R_1 、 R_2 および R_3 が、独立して、水素または

【化 4】



〔式中： R_6 および R_7 は、独立して、水素またはメチルから選択され、ただし、 R_1 、 R_2 および R_3 の 1 つのみは、

【化 5】



である必要がある〕

である、請求項 1 記載の化合物。

【請求項 3】

1-p-トリルビシクロ〔3. 1. 0〕ヘキサン-2-アミン；N-メチル-1-p-トリルビシクロ〔3. 1. 0〕ヘキサン-2-アミン；N, N-ジメチル-1-p-トリルビシクロ〔3. 1. 0〕ヘキサン-2-アミン；1-(3, 4-ジクロロフェニル)ビシクロ〔3. 1. 0〕ヘキサン-2-アミン；1-(3, 4-ジクロロフェニル)-N-メチルビシクロ〔3. 1. 0〕ヘキサン-2-アミン；1-(3, 4-ジクロロフェニル)-N, N-ジメチルビシクロ〔3. 1. 0〕ヘキサン-2-アミン；1-p-トリルビシクロ〔3. 1. 0〕ヘキサン-3-アミン；N-メチル-1-p-トリルビシクロ〔3. 1. 0〕ヘキサン-3-アミン；N, N-ジメチル-1-p-トリルビシクロ〔3. 1. 0〕ヘキサン-3-アミン；1-(3, 4-ジクロロフェニル)ビシクロ〔3. 1. 0〕ヘキサン-3-アミン；1-(3, 4-ジクロロフェニル)-N-メチルビシクロ〔3. 1. 0〕ヘキサン-3-アミン；1-(3, 4-ジクロロフェニル)-N, N-ジメチルビシクロ〔3. 1. 0〕ヘキサン-3-アミン；5-p-トリルビシクロ〔3. 1. 0〕ヘキサン-2-アミン；N-メチル-5-p-トリルビシクロ〔3. 1. 0〕ヘキサン-2-アミン；N, N-ジメチル-5-p-トリルビシクロ〔3. 1. 0〕ヘキサン-2-アミン；5-(3, 4-ジクロロフェニル)ビシクロ〔3. 1. 0〕ヘキサン-2-アミン；5-(3, 4-ジクロロフェニル)-N-メチルビシクロ〔3. 1. 0〕ヘキサン-2-アミン；および 5-(3, 4-ジクロロフェニル)-N, N-ジメチルビシクロ〔3. 1. 0〕ヘキサン-2-アミンからなる群より選択される請求項 2 記載の化合物、または医薬上許容される塩、エナンチオマー、多形体、溶媒和物、水和物、プロドラッグ、もしくはその組み合わせ。

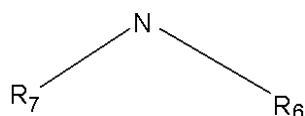
【請求項 4】

1-(3, 4-ジクロロフェニル)ビシクロ〔3. 1. 0〕ヘキサン-3-アミンから選択される請求項 3 記載の化合物、または医薬上許容される塩、エナンチオマー、多形体、溶媒和物、水和物、プロドラッグ、もしくはその組み合わせ。

【請求項 5】

A_r がナフチル基であり、 R_2 、 R_4 および R_5 が水素であり、 R_1 および R_3 が、独立して、水素または

【化 6】



〔式中： R_6 および R_7 は、独立して、水素またはメチルから選択され、ただし、 R_1 および R_3 の 1 つのみは、

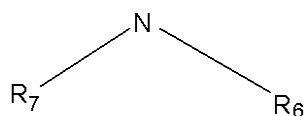
10

20

30

40

【化 7】



である必要がある]

である、請求項 1 記載の化合物。

【請求項 6】

N-メチル-1-(ナフタレン-1-イル)ピシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-アミン; N, N-ジメチル-1-(ナフタレン-1-イル)ピシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-アミン; N-メチル-1-(ナフタレン-2-イル)ピシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-アミン; N-メチル-5-(ナフタレン-1-イル)ピシクロ[3.1.0]ヘキサン-2-アミン; N, N-ジメチル-5-(ナフタレン-1-イル)ピシクロ[3.1.0]ヘキサン-2-アミン; N-メチル-5-(ナフタレン-2-イル)ピシクロ[3.1.0]ヘキサン-2-アミン; および N, N-ジメチル-5-(ナフタレン-2-イル)ピシクロ[3.1.0]ヘキサン-2-アミンからなる群より選択される請求項 5 記載の化合物、または医薬上許容される塩、エナンチオマー、多形体、溶媒和物、水和物、プロドラッグ、もしくはその組み合わせ。

10

【請求項 7】

N-メチル-1-(ナフタレン-2-イル)ピシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-アミンから選択される請求項 6 記載の化合物、または医薬上許容される塩、エナンチオマー、多形体、溶媒和物、水和物、プロドラッグ、もしくはその組み合わせ。

20

【請求項 8】

N-メチル-1-(ナフタレン-1-イル)ピシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-アミンから選択される請求項 6 記載の化合物、または医薬上許容される塩、エナンチオマー、多形体、溶媒和物、水和物、プロドラッグ、もしくはその組み合わせ。

【請求項 9】

N, N-ジメチル-1-(ナフタレン-1-イル)ピシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-アミンから選択される請求項 6 記載の化合物、または医薬上許容される塩、エナンチオマー、多形体、溶媒和物、水和物、プロドラッグ、もしくはその組み合わせ。

【請求項 10】

治療上有効な量の請求項 1 記載の化合物および医薬上許容される担体またはビヒクルを含む医薬組成物。

30

【請求項 11】

治療上有効な量の請求項 3 記載の化合物および医薬上許容される担体またはビヒクルを含む医薬組成物。

【請求項 12】

治療上有効な量の請求項 6 記載の化合物および医薬上許容される担体またはビヒクルを含む医薬組成物。

【請求項 13】

請求項 1 記載の化合物の分離(+)エナンチオマーを実質上含有しないその対応(-)エナンチオマー。

40

【請求項 14】

請求項 1 記載の化合物の分離(-)エナンチオマーを実質上含有しないその対応(+)エナンチオマー。

【請求項 15】

哺乳動物対象におけるノルエピネフリン、セロトニン、またはドーパミンから選択される 1 種または複数の生体アミン神経伝達物質(群)の細胞内取り込みを阻害するのに有効な神経生物学上活性な組成物であって、1-p-トリルピシクロ[3.1.0]ヘキサン-2-アミン; N-メチル-1-p-トリルピシクロ[3.1.0]ヘキサン-2-アミン; N, N-ジメチル-1-p-トリルピシクロ[3.1.0]ヘキサン-2-アミン;

50

1-(3,4-ジクロロフェニル)ピシクロ[3.1.0]ヘキサン-2-アミン; 1-(3,4-ジクロロフェニル)-N-メチルピシクロ[3.1.0]ヘキサン-2-アミン; 1-(3,4-ジクロロフェニル)-N,N-ジメチルピシクロ[3.1.0]ヘキサン-2-アミン; 1-p-トリルピシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-アミン; N-メチル-1-p-トリルピシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-アミン; N,N-ジメチル-1-p-トリルピシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-アミン; 1-(3,4-ジクロロフェニル)ピシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-アミン; 1-(3,4-ジクロロフェニル)-N-メチルピシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-アミン; 1-(3,4-ジクロロフェニル)-N,N-ジメチルピシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-アミン; 5-p-トリルピシクロ[3.1.0]ヘキサン-2-アミン; N-メチル-5-p-トリルピシクロ[3.1.0]ヘキサン-2-アミン; N,N-ジメチル-5-p-トリルピシクロ[3.1.0]ヘキサン-2-アミン; 5-(3,4-ジクロロフェニル)ピシクロ[3.1.0]ヘキサン-2-アミン; 5-(3,4-ジクロロフェニル)-N-メチルピシクロ[3.1.0]ヘキサン-2-アミン; および 5-(3,4-ジクロロフェニル)-N,N-ジメチルピシクロ[3.1.0]ヘキサン-2-アミンからなる群より選択される、化合物、または医薬上許容される塩、エナンチオマー、多形体、溶媒和物、水和物、もしくはその組み合わせならびに医薬上許容される担体または賦形剤を含む、組成物。

10

【請求項 16】

細胞内取り込みが哺乳動物細胞または組織中で阻害される、請求項 15 記載の神経生物学上活性な組成物。

20

【請求項 17】

哺乳動物対象におけるノルエピネフリン、セロトニン、またはドーパミンから選択される 1 種または複数の生体アミン神経伝達物質（群）の細胞内取り込みを阻害するのに有効な神経生物学上活性な組成物であって、N-メチル-1-(ナフトレン-1-イル)ピシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-アミン; N,N-ジメチル-1-(ナフトレン-1-イル)ピシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-アミン; N-メチル-1-(ナフトレン-2-イル)ピシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-アミン; N-メチル-5-(ナフトレン-1-イル)ピシクロ[3.1.0]ヘキサン-2-アミン; N,N-ジメチル-5-(ナフトレン-1-イル)ピシクロ[3.1.0]ヘキサン-2-アミン; N-メチル-5-(ナフトレン-2-イル)ピシクロ[3.1.0]ヘキサン-2-アミン; および N,N-ジメチル-5-(ナフトレン-2-イル)ピシクロ[3.1.0]ヘキサン-2-アミンからなる群より選択される、化合物、または医薬上許容される塩、エナンチオマー、多形体、溶媒和物、水和物、プロドラッグ、もしくはその組み合わせならびに医薬上許容される担体または賦形剤を含む、組成物。

30

【請求項 18】

細胞内取り込みが哺乳動物細胞または組織中で阻害される、請求項 17 記載の神経生物学上活性な組成物。

【請求項 19】

哺乳動物対象における中枢神経系（CNS）障害の治療または予防方法であって、該 CNS 障害を治療または予防、あるいは CNS 障害に付随する 1 種または複数の症状（群）を緩和するのに十分な請求項 3 または請求項 6 記載の化合物の有効量を該対象に投与することを含む、方法。

40

【請求項 20】

CNS 障害がうつ病である、請求項 19 記載の方法。

【請求項 21】

CNS 障害が不安障害である、請求項 19 記載の方法。

【請求項 22】

CNS 障害が注意力欠如障害である、請求項 19 記載の方法。

【請求項 23】

50

哺乳動物対象における中枢神経系（CNS）障害の治療または予防方法であって、該CNS障害を治療または予防、あるいはCNS障害に付随する1種または複数の症状（群）を緩和するのに十分な請求項11、12、15または17記載の化合物の有効量を該対象に投与することを含む、方法。

【請求項24】

CNS障害がうつ病である、請求項23記載の方法。

【請求項25】

CNS障害が不安障害である、請求項23記載の方法。

【請求項26】

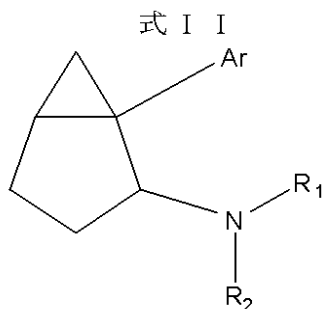
CNS障害が注意力欠如障害である、請求項23記載の方法。

10

【請求項27】

下記式I I：

【化8】



20

〔式中：Arは、置換されていないかまたはフルオロ、クロロ、ブロモ、ヨード、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 C_{1-8} アルキル、 C_{2-8} アルケニル、 C_{2-8} アルキニル、ハロ（ C_{1-8} ）アルキル、ヒドロキシ、トリフルオロメチル、 C_{3-8} シクロアルキル、 C_{1-3} アルコキシル、 C_{1-3} アルコキシ（ C_{1-3} ）アルキル、カルボキシ（ C_{1-3} ）アルキル、 C_{1-3} アルカノイル、ハロ（ C_{1-3} ）アルコキシル、 C_{1-8} アルキルアミノ、またはジ（ C_{1-8} ）アルキルアミノから選択される1個または複数の置換基で置換されているフェニル、ナフチルまたはアリール複素環基であり、および

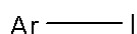
R_1 および R_2 は、独立して、水素、非置換 C_{1-10} アルキル、 C_{3-8} シクロアルキル、 C_{2-10} アルケニル、および C_{3-10} アルキニル、または置換 C_{1-10} アルキル、 C_{3-10} アルケニルおよび C_{3-10} アルキニルから選択され、ここで、置換基は、1個または複数のヒドロキシ、シアノ、ハロゲン、 C_{1-6} アルコキシ、アリール置換 C_{1-6} アルコキシ、アリールオキシ、1個または複数のハロゲンで置換されたアリールオキシ、 C_{1-6} アルキル、1個または複数のシアノおよびハロゲンで独立して置換された C_{1-6} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、および C_{1-4} ハロアルコキシである〕

30

で示されるアリールビスクロ〔3.1.0〕ヘキシルアミンの製造方法であって、

（a）下記式（i）：

【化9】

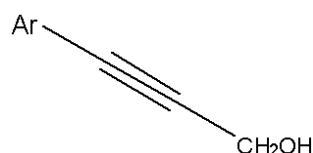


40

〔式中：Arは上記と同義である〕

で示される化合物をプロパルギル・アルコールとカップリングし、下記式（ii）：

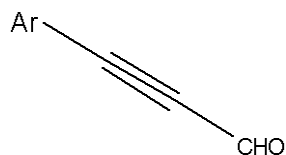
【化10】



で示される化合物を製造する工程；

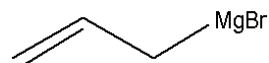
（b）式（ii）の化合物を酸化し、下記式（iii）：

【化 1 1】



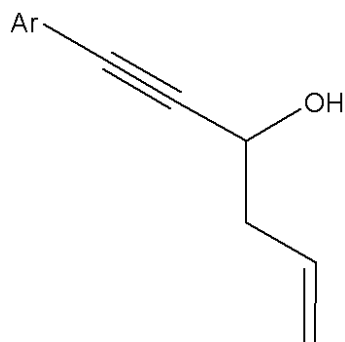
で示される化合物を製造する工程；
 (c) 式 (iii) の化合物を

【化 1 2】



と反応させ、下記式 (iv)：

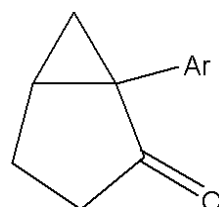
【化 1 3】



で示される化合物を製造する工程；

(d) 式 (iv) の化合物をアシル化し、次いで、環化および脱保護し、下記式 (v)：

【化 1 4】



で示される化合物を製造する工程；および

(e) 式 (v) の化合物を NHR_1R_2 (式中： R_1 および R_2 は上記と同義である) は反応させることにより式 (v) の化合物を還元的アミノ化し、アリアルビシクロ [3. 1. 0] ヘキシルアミンを製造する工程を含む、方法。

【請求項 28】

(f) アリアルビシクロ [3. 1. 0] ヘキシルアミンを医薬上許容される塩に変換することをさらに含む、請求項 27 記載の方法。

【請求項 29】

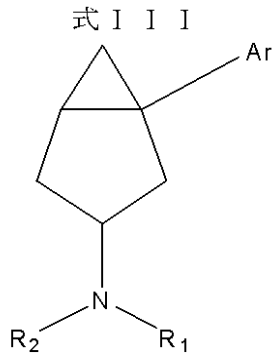
下記式 III：

10

20

30

【化 1 5】



10

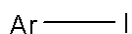
〔式中：A r は、置換されていないかまたはフルオロ、クロロ、ブロモ、ヨード、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 C_{1-8} アルキル、 C_{2-8} アルケニル、 C_{2-8} アルキニル、ハロ (C_{1-8}) アルキル、ヒドロキシ、トリフルオロメチル、 C_{3-8} シクロアルキル、 C_{1-3} アルコキシル、 C_{1-3} アルコキシ (C_{1-3}) アルキル、カルボキシ (C_{1-3}) アルキル、 C_{1-3} アルカノイル、ハロ (C_{1-3}) アルコキシル、 C_{1-8} アルキルアミノ、またはジ (C_{1-8}) アルキルアミノから選択される 1 個または複数の置換基で置換されているフェニル、ナフチルまたはアリール複素環基であり、および

R_1 および R_2 は、独立して、水素、非置換 C_{1-10} アルキル、 C_{3-8} シクロアルキル、 C_{2-10} アルケニル、および C_{3-10} アルキニル、または置換 C_{1-10} アルキル、 C_{3-10} アルケニルおよび C_{3-10} アルキニルから選択され、ここで、置換基は、1 個または複数のヒドロキシ、シアノ、ハロゲン、 C_{1-6} アルコキシ、アリール置換 C_{1-6} アルコキシ、アリールオキシ、1 個または複数のハロゲンで置換されたアリールオキシ、 C_{1-6} アルキル、1 個または複数のシアノおよびハロゲンで独立して置換された C_{1-6} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、および C_{1-4} ハロアルコキシである〕
で示されるアリールビスシクロ [3. 1. 0] ヘキシルアミンの製造方法であって、

20

(a) 下記式 (i) :

【化 1 6】

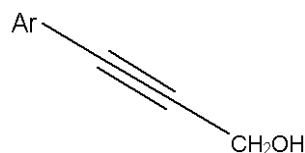


30

〔式中：A r は上記と同義である〕

で示される化合物をプロパルギル・アルコールとカップリングし、下記式 (ii) :

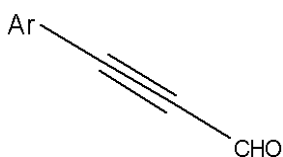
【化 1 7】



で示される化合物を製造する工程 ;

(b) 式 (iii) の化合物を酸化し、下記式 (iii) :

【化 1 8】

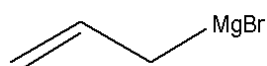


40

で示される化合物を製造する工程 ;

(c) 式 (iii) の化合物を

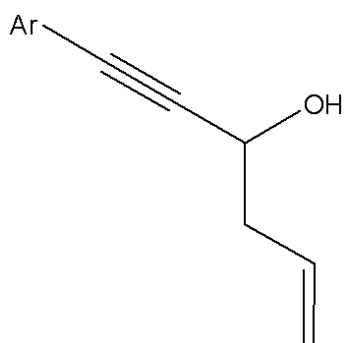
【化 1 9】



と反応させ、下記式 (iv) :

50

【化 2 0】

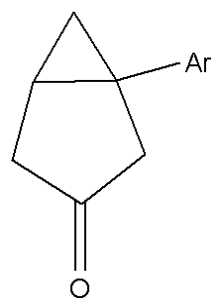


10

で示される化合物を製造する工程；

(d) 式 (i v) の化合物を環化し、下記式 (v i)：

【化 2 1】



20

で示される化合物を製造する工程；および

(e) 式 (v i) の化合物を NHR_1R_2 (式中： R_1 および R_2 は上記と同義である) と反応させることにより式 (v i) の化合物を還元的アミノ化し、アリールビスクロ [3. 1. 0] ヘキシルアミンを製造する工程を含む、方法。

【請求項 3 0】

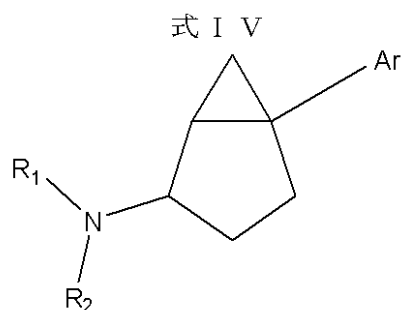
(f) アリールビスクロ [3. 1. 0] ヘキシルアミンを医薬上許容される塩に変換することをさらに含む請求項 2 9 記載の方法。

【請求項 3 1】

下記式 I V：

30

【化 2 2】



40

[式中： Ar は、置換されていないかまたはフルオロ、クロロ、ブロモ、ヨード、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 C_{1-8} アルキル、 C_{2-8} アルケニル、 C_{2-8} アルキニル、ハロ (C_{1-8}) アルキル、ヒドロキシ、トリフルオロメチル、 C_{3-8} シクロアルキル、 C_{1-3} アルコキシル、 C_{1-3} アルコキシ (C_{1-3}) アルキル、カルボキシ (C_{1-3}) アルキル、 C_{1-3} アルカノイル、ハロ (C_{1-3}) アルコキシル、 C_{1-8} アルキルアミノ、またはジ (C_{1-8}) アルキルアミノから選択される 1 個または複数の置換基で置換されているフェニル、ナフチルまたはアリール複素環基であり、および

R_1 および R_2 は、独立して、水素、非置換 C_{1-10} アルキル、 C_{3-8} シクロアルキル、 C_{2-10} アルケニル、および C_{3-10} アルキニル、または置換 C_{1-10} アルキル、 C_{3-10} アルケニルおよび C_{3-10} アルキニルから選択され、ここで、置換基

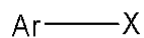
50

は、1個または複数のヒドロキシ、シアノ、ハロゲン、 $C_1 - 6$ アルコキシ、アリール置換 $C_1 - 6$ アルコキシ、アリールオキシ、1個または複数のハロゲンで置換されたアリールオキシ、 $C_1 - 6$ アルキル、1個または複数のシアノおよびハロゲンで独立して置換された $C_1 - 6$ アルキル、 $C_1 - 4$ アルコキシ、および $C_1 - 4$ ハロアルコキシである]

で示されるアリールビスクロ [3. 1. 0] ヘキシルアミンの製造方法であって、

(a) 下記式 (i) :

【化 2 3】

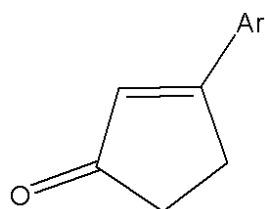


[式中: A r は上記と同義であり、X は B r または I である]

で示される化合物を 3-メトキシ-2-シクロペンテン-1-オンをカップリングし、下記式 (v i i) :

10

【化 2 4】

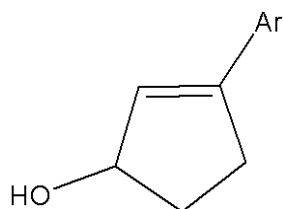


で示される化合物を製造する工程;

(b) 式 (v i i) の化合物を還元し、下記式 (v i i i) :

20

【化 2 5】

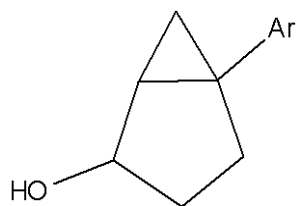


で示される化合物を製造する工程;

(c) 式 (v i i i) の化合物をシクロプロパン化し、下記式 (i x) :

【化 2 6】

30

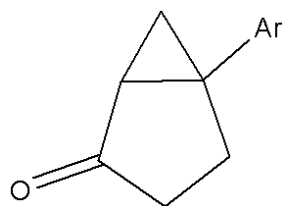


で示される化合物を製造する工程;

(d) 式 (i x) の化合物を酸化し、下記式 (x) :

【化 2 7】

40



で示される化合物を製造する工程: および

(e) 式 (x) の化合物を NHR_1R_2 (式中: R_1 および R_2 は上記と同義である) と反応させることにより式 (v i) の化合物を還元的アミノ化し、アリールビスクロ [3. 1. 0] ヘキシルアミンを製造する工程を含む、方法。

【請求項 3 2】

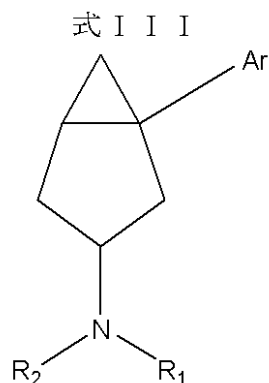
50

(f) アリールビスクロ [3. 1. 0] ヘキシルアミンを医薬上許容される塩に変換することさらに含む請求項 3 1 記載の方法。

【請求項 3 3】

下記式 I I I :

【化 2 8】



10

〔式中：A r は、置換されていないかまたはフルオロ、クロロ、ブロモ、ヨード、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 C_{1-8} アルキル、 C_{2-8} アルケニル、 C_{2-8} アルキニル、ハロ (C_{1-8}) アルキル、ヒドロキシ、トリフルオロメチル、 C_{3-8} シクロアルキル、 C_{1-3} アルコキシル、 C_{1-3} アルコキシ (C_{1-3}) アルキル、カルボキシ (C_{1-3}) アルキル、 C_{1-3} アルカノイル、ハロ (C_{1-3}) アルコキシル、 C_{1-8} アルキルアミノ、またはジ (C_{1-8}) アルキルアミノから選択される 1 個または複数の置換基で置換されているフェニル、ナフチルまたはアリール複素環基だり、および

20

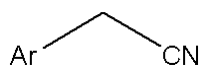
R_1 および R_2 は、独立して、水素、非置換 C_{1-10} アルキル、 C_{3-8} シクロアルキル、 C_{2-10} アルケニル、および C_{3-10} アルキニル、または置換 C_{1-10} アルキル、 C_{3-10} アルケニルおよび C_{3-10} アルキニルから選択され、ここで、置換基は、1 個または複数のヒドロキシ、シアノ、ハロゲン、 C_{1-6} アルコキシ、アリール置換 C_{1-6} アルコキシ、アリールオキシ、1 個又は複数のハロゲンで置換されたアリールオキシ、 C_{1-6} アルキル、1 個または複数のシアノおよびハロゲンで独立して置換された C_{1-6} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、および C_{1-4} ハロアルコキシである〕

30

で示されるアリールビスクロ [3. 1. 0] ヘキシルアミンの製造方法であって、

(a) 下記式 (x i) :

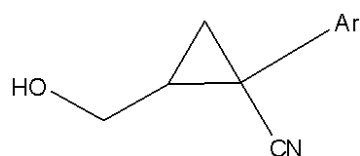
【化 2 9】



〔式中：A r は上記と同義である〕

で示される化合物をエピクロロヒドリンまたはそのエナンチオマーと反応させ、下記式 (x i i) :

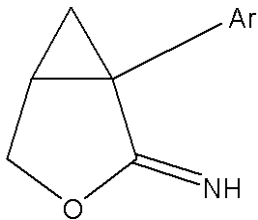
【化 3 0】



40

で示される化合物、またはそのエナンチオマーまたはジアステレオマー、あるいは下記式 (x i i i) :

【化 3 1】

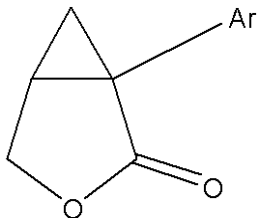


で示される化合物を製造する工程；

(b) 式 (x i i) の化合物、またはそのエナンチオマーまたはジアステレオマー、あるいは式 (x i i i) の化合物を加水分解および環化し、下記式 (x i v)：

10

【化 3 2】

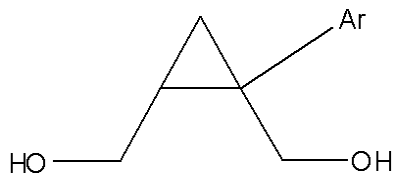


で示される化合物を製造する工程；

(c) 式 (x i v) の化合物を還元し、下記式 (x v)：

20

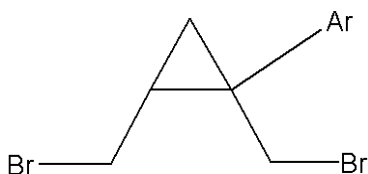
【化 3 3】



で示される化合物を製造する工程；

(d) 式 (x v) の化合物を臭素化し、下記式 (x v i)：

【化 3 4】

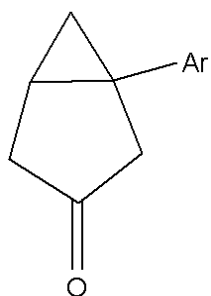


30

で示される化合物を製造する工程；

(e) 式 (x v i) の化合物を $K_2Fe(CO)_4$ と反応させ、下記式 (v i)：

【化 3 5】



40

で示される化合物を製造する工程；および

(f) 式 (v i) の化合物と NHR_1R_2 (式中： R_1 および R_2 は上記と同義である) と反応させることにより式 (v i) の化合物を還元的アミノ化し、アリールビスクロ [3 . 1 . 0] ヘキシルアミンを製造する工程を含む、方法。

【請求項 3 4】

(g) アリールビスクロ [3 . 1 . 0] ヘキシルアミンを医薬上許容される塩に変換す

50

ることをさらに含む請求項 3 3 記載の方法。

【請求項 3 5】

N, N-ジメチル-1-p-トリルビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-2-アミン; 1-(3, 4-ジクロロフェニル) ビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-2-アミン; 1-(3, 4-ジクロロフェニル)-N-メチルビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-2-アミン; 1-(3, 4-ジクロロフェニル)-N, N-ジメチルビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-2-アミン; N-メチル-1-p-トリルビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-3-アミン; N, N-ジメチル-1-p-トリルビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-3-アミン; 1-(3, 4-ジクロロフェニル) ビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-3-アミン; 1-(3, 4-ジクロロフェニル)-N-メチルビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-3-アミン; 1-(3, 4-ジクロロフェニル)-N, N-ジメチルビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-3-アミン; N-メチル-1-(ナフタレン-1-イル) ビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-3-アミン; N, N-ジメチル-1-(ナフタレン-1-イル) ビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-3-アミン; N-メチル-1-(ナフタレン-2-イル) ビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-3-アミン; 5-p-トリルビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-2-アミン; N-メチル-5-p-トリルビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-2-アミン; N, N-ジメチル-5-p-トリルビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-2-アミン; 5-(3, 4-ジクロロフェニル) ビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-2-アミン; 5-(3, 4-ジクロロフェニル)-N-メチルビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-2-アミン; 5-(3, 4-ジクロロフェニル)-N, N-ジメチルビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-2-アミン; N-メチル-5-(ナフタレン-1-イル) ビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-2-アミン; N, N-ジメチル-5-(ナフタレン-1-イル) ビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-2-アミン; N-メチル-5-(ナフタレン-2-イル) ビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-2-アミン; N, N-ジメチル-5-(ナフタレン-2-イル) ビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-2-アミン; (1R, 5R)-1-(3, 4-ジクロロフェニル) ビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-3-アミン; (1S, 5S)-1-(3, 4-ジクロロフェニル) ビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-3-アミン; (1R, 3S, 5R)-1-(3, 4-ジクロロフェニル) ビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-3-アミン; (1R, 3R, 5R)-1-(3, 4-ジクロロフェニル) ビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-3-アミン; (1R, 5R)-1-(ナフタレン-1-イル) ビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-3-アミン; (1S, 5S)-1-(ナフタレン-1-イル) ビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-3-アミン; (1R, 3S, 5R)-1-(ナフタレン-1-イル) ビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-3-アミン; および (1R, 3R, 5R)-1-(ナフタレン-1-イル) ビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-3-アミンからなる群より選択される化合物または医薬上許容される塩、エナンチオマー、多形体、溶媒和物、水和物、プロドラッグ、もしくはその組み合わせ。

【請求項 3 6】

治療上有効な量の請求項 3 5 記載の化合物および医薬上許容される担体またはビヒクルを含む医薬組成物。

【請求項 3 7】

哺乳動物対象におけるノルエピネフリン、セロトニン、またはドーパミンから選択される 1 種または複数の生体アミン神経伝達物質 (群) の細胞内取り込みを阻害するのに有用な神経生物学上活性な組成物であって、N, N-ジメチル-1-p-トリルビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-2-アミン; 1-(3, 4-ジクロロフェニル) ビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-2-アミン; 1-(3, 4-ジクロロフェニル)-N-メチルビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-2-アミン; 1-(3, 4-ジクロロフェニル)-N, N-ジメチルビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-2-アミン; N-メチル-1-p-トリルビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-3-アミン; N, N-ジメチル-1-p-トリルビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-3-アミン; 1-(3, 4-ジクロロフェニル) ビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-3-アミン; 1-(3, 4-ジクロロフェニル)-N-メチルビシ

クロ [3. 1. 0] ヘキサン-3-アミン; 1-(3, 4-ジクロロフェニル)-N, N-ジメチルピシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-3-アミン; N-メチル-1-(ナフタレン-1-イル)ピシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-3-アミン; N, N-ジメチル-1-(ナフタレン-1-イル)ピシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-3-アミン; N-メチル-1-(ナフタレン-2-イル)ピシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-3-アミン; 5-p-トリルピシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-2-アミン; N-メチル-5-p-トリルピシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-2-アミン; 5-(3, 4-ジクロロフェニル)ピシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-2-アミン; 5-(3, 4-ジクロロフェニル)-N-メチルピシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-2-アミン; 5-(3, 4-ジクロロフェニル)-N, N-ジメチルピシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-2-アミン; N-メチル-5-(ナフタレン-1-イル)ピシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-2-アミン; N, N-ジメチル-5-(ナフタレン-1-イル)ピシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-2-アミン; N-メチル-5-(ナフタレン-2-イル)ピシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-2-アミン; N, N-ジメチル-5-(ナフタレン-2-イル)ピシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-2-アミン; (1R, 5R)-1-(3, 4-ジクロロフェニル)ピシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-3-アミン; (1S, 5S)-1-(3, 4-ジクロロフェニル)ピシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-3-アミン; (1R, 3S, 5R)-1-(3, 4-ジクロロフェニル)ピシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-3-アミン; (1R, 3R, 5R)-1-(3, 4-ジクロロフェニル)ピシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-3-アミン; (1R, 5R)-1-(ナフタレン-1-イル)ピシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-3-アミン; (1S, 5S)-1-(ナフタレン-1-イル)ピシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-3-アミン; (1R, 3S, 5R)-1-(ナフタレン-1-イル)ピシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-3-アミン; および (1R, 3R, 5R)-1-(ナフタレン-1-イル)ピシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-3-アミンからなる群より選択される化合物、または医薬上許容される塩、エナンチオマー、多形体、溶媒和物、水和物、プロドラッグ、もしくはその組み合わせならびに医薬上許容される担体または賦形剤を含む、組成物。

10

20

30

40

50

【請求項 38】

細胞内取り込みが哺乳動物細胞または組織中で阻害される、請求項 37 記載の神経生物学上活性な組成物。

【請求項 39】

N, N-ジメチル-1-p-トリルピシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-2-アミン; 1-(3, 4-ジクロロフェニル)ピシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-2-アミン; 1-(3, 4-ジクロロフェニル)-N-メチルピシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-2-アミン; 1-(3, 4-ジクロロフェニル)-N, N-ジメチルピシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-2-アミン; N-メチル-1-p-トリルピシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-3-アミン; N, N-ジメチル-1-p-トリルピシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-3-アミン; 1-(3, 4-ジクロロフェニル)ピシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-3-アミン; 1-(3, 4-ジクロロフェニル)-N-メチルピシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-3-アミン; 1-(3, 4-ジクロロフェニル)-N, N-ジメチルピシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-3-アミン; N-メチル-1-(ナフタレン-1-イル)ピシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-3-アミン; N, N-ジメチル-1-(ナフタレン-1-イル)ピシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-3-アミン; N-メチル-1-(ナフタレン-2-イル)ピシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-3-アミン; 5-p-トリルピシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-2-アミン; N-メチル-5-p-トリルピシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-2-アミン; N, N-ジメチル-5-p-トリルピシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-2-アミン; 5-(3, 4-ジクロロフェニル)ピシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-2-アミン; 5-(3, 4-ジクロロフェニル)-N-メチルピシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-2-アミン; 5-(3, 4-ジクロロフェニル)-N, N-ジメチルピシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-2-アミン; N-メチル-5-(ナフタレン-1-イル)ピシクロ [3. 1. 0]

〕ヘキサン-2-アミン；N，N-ジメチル-5-（ナフタレン-1-イル）ビスクロ〔3. 1. 0〕ヘキサン-2-アミン；N-メチル-5-（ナフタレン-2-イル）ビスクロ〔3. 1. 0〕ヘキサン-2-アミン；およびN，N-ジメチル-5-（ナフタレン-2-イル）ビスクロ〔3. 1. 0〕ヘキサン-2-アミンからなる群より選択される化合物または医薬上許容される塩、エナンチオマー、多形体、溶媒和物、水和物、プロドラッグ、もしくはその組み合わせ。

【請求項40】

治療上有効な量の請求項39記載の化合物および医薬上許容される担体またはビヒクルを含む医薬組成物。

【請求項41】

10

哺乳動物対象におけるノルエピネフリン、セロトニン、またはドーパミンから選択される1種または複数の生体アミン神経伝達物質（群）の細胞内取り込みを阻害するのに有効な神経生物学上活性な組成物であって、N，N-ジメチル-1-p-トリルビスクロ〔3. 1. 0〕ヘキサン-2-アミン；1-（3，4-ジクロロフェニル）ビスクロ〔3. 1. 0〕ヘキサン-2-アミン；1-（3，4-ジクロロフェニル）-N-メチルビスクロ〔3. 1. 0〕ヘキサン-2-アミン；1-（3，4-ジクロロフェニル）-N，N-ジメチルビスクロ〔3. 1. 0〕ヘキサン-2-アミン；N-メチル-1-p-トリルビスクロ〔3. 1. 0〕ヘキサン-3-アミン；N，N-ジメチル-1-p-トリルビスクロ〔3. 1. 0〕ヘキサン-3-アミン；1-（3，4-ジクロロフェニル）ビスクロ〔3. 1. 0〕ヘキサン-3-アミン；1-（3，4-ジクロロフェニル）-N-メチルビスクロ〔3. 1. 0〕ヘキサン-3-アミン；1-（3，4-ジクロロフェニル）-N，N-ジメチルビスクロ〔3. 1. 0〕ヘキサン-3-アミン；N-メチル-1-（ナフタレン-1-イル）ビスクロ〔3. 1. 0〕ヘキサン-3-アミン；N，N-ジメチル-1-（ナフタレン-1-イル）ビスクロ〔3. 1. 0〕ヘキサン-3-アミン；N-メチル-1-（ナフタレン-2-イル）ビスクロ〔3. 1. 0〕ヘキサン-3-アミン；5-p-トリルビスクロ〔3. 1. 0〕ヘキサン-2-アミン；N-メチル-5-p-トリルビスクロ〔3. 1. 0〕ヘキサン-2-アミン；およびN，N-ジメチル-5-p-トリルビスクロ〔3. 1. 0〕ヘキサン-2-アミンからなる群より選択される化合物、または医薬上許容される塩、エナンチオマー、多形体、溶媒和物、水和物、プロドラッグ、もしくはその組み合わせならびに医薬上許容される担体または賦形剤を含む、組成物。

20

30

【請求項42】

細胞内取り込みが哺乳動物細胞または組織中で阻害される、請求項41記載の神経生物学上活性な組成物。

【請求項43】

（1R，5R）-1-（3，4-ジクロロフェニル）ビスクロ〔3. 1. 0〕ヘキサン-3-アミン；（1S，5S）-1-（3，4-ジクロロフェニル）ビスクロ〔3. 1. 0〕ヘキサン-3-アミン；（1R，3S，5R）-1-（3，4-ジクロロフェニル）ビスクロ〔3. 1. 0〕ヘキサン-3-アミン；（1R，3R，5R）-1-（3，4-ジクロロフェニル）ビスクロ〔3. 1. 0〕ヘキサン-3-アミン；（1R，5R）-1-（ナフタレン-1-イル）ビスクロ〔3. 1. 0〕ヘキサン-3-アミン；（1S，5S）-1-（ナフタレン-1-イル）ビスクロ〔3. 1. 0〕ヘキサン-3-アミン；（1R，3S，5R）-1-（ナフタレン-1-イル）ビスクロ〔3. 1. 0〕ヘキサン-3-アミン；および（1R，3R，5R）-1-（ナフタレン-1-イル）ビスクロ〔3. 1. 0〕ヘキサン-3-アミンからなる群より選択される化合物または医薬上許容される塩、エナンチオマー、多形体、溶媒和物、水和物、プロドラッグ、もしくはその組み合わせ。

40

【請求項44】

哺乳動物対象におけるノルエピネフリン、セロトニン、またはドーパミンから選択される1種または複数の生体アミン神経伝達物質（群）の細胞内取り込みを阻害するのに有効な神経生物学上活性な組成物であって、（1R，5R）-1-（3，4-ジクロロフェニ

50

ル) ビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-3-アミン; (1 S, 5 S) -1- (3, 4-ジクロロフェニル) ビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-3-アミン; (1 R, 3 S, 5 R) -1- (3, 4-ジクロロフェニル) ビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-3-アミン; (1 R, 3 R, 5 R) -1- (3, 4-ジクロロフェニル) ビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-3-アミン; (1 R, 5 R) -1- (ナフタレン-1-イル) ビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-3-アミン; (1 S, 5 S) -1- (ナフタレン-1-イル) ビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-3-アミン; (1 R, 3 S, 5 R) -1- (ナフタレン-1-イル) ビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-3-アミン; および (1 R, 3 R, 5 R) -1- (ナフタレン-1-イル) ビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-3-アミンからなる群より選択される化合物、または医薬上許容される塩、エナンチオマー、多形体、溶媒和物、水和物、プロドラッグ、もしくはその組み合わせ、ならびに医薬上許容される担体または賦形剤を含む、組成物。

10

【請求項 4 5】

細胞内取り込みが哺乳動物細胞または組織中で阻害される、請求項 4 4 記載の神経生物学上活性な組成物。

【請求項 4 6】

哺乳動物対象における中枢神経系 (CNS) 障害の治療または予防方法であって、該 CNS 障害を治療または予防、あるいは CNS 障害に付随する 1 種または複数の症状 (群) を緩和するのに十分な請求項 3 7、4 1、または 4 4 記載の組成物の有効量を該対象に投与することを含む、方法。

20

【請求項 4 7】

CNS 障害がうつ病である、請求項 4 6 記載の方法。

【請求項 4 8】

CNS 障害が不安障害である、請求項 4 6 記載の方法。

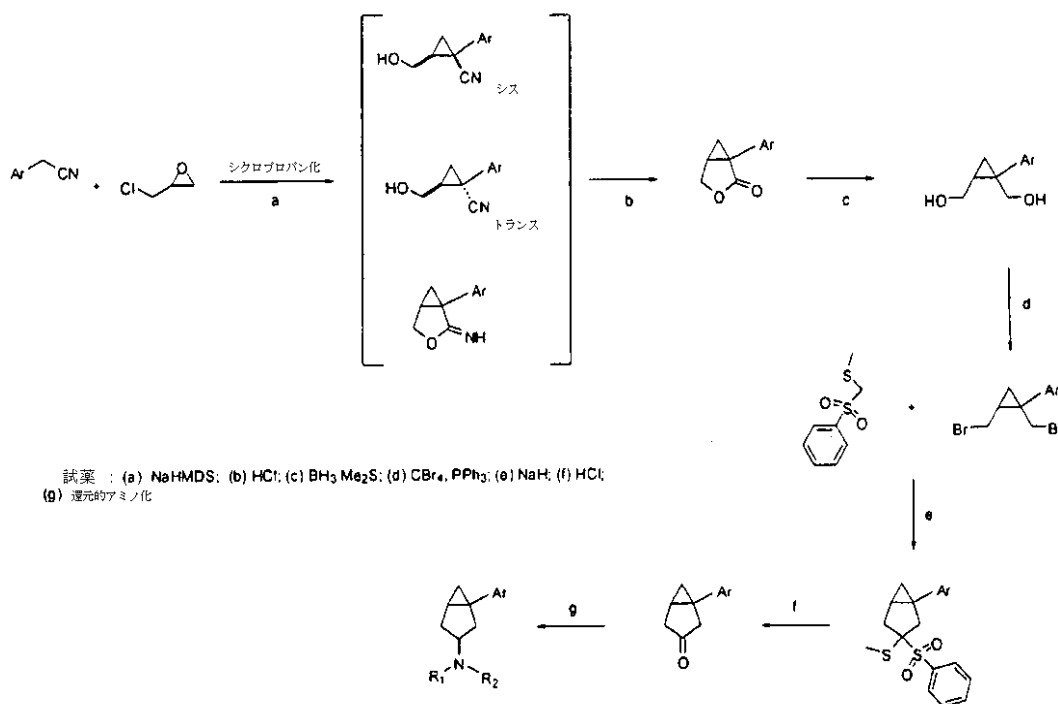
【請求項 4 9】

CNS 障害が注意力欠如障害である、請求項 4 6 記載の方法。

【請求項 5 0】

下記反応スキーム：

【化 3 6】



30

40

[式中：工程 (a) は、塩基条件下で行われる任意のシクロプロパン化工程であり、工程 (b) は、適当な酸条件下で行われる任意の加水分解および環化工程を含み、工程 (c)

50

は、還元剤を用いる任意の還元工程であり、工程（d）は、ハロゲン化剤を用いる任意のハロゲン化工程であり、工程（e）は、塩基性条件下で行われる任意のアルキル化であり、工程（f）は、塩基性条件下で行われる任意の加水分解工程であり、および工程（g）は、適当なアミンを用いる任意の還元的アミノ化であって、

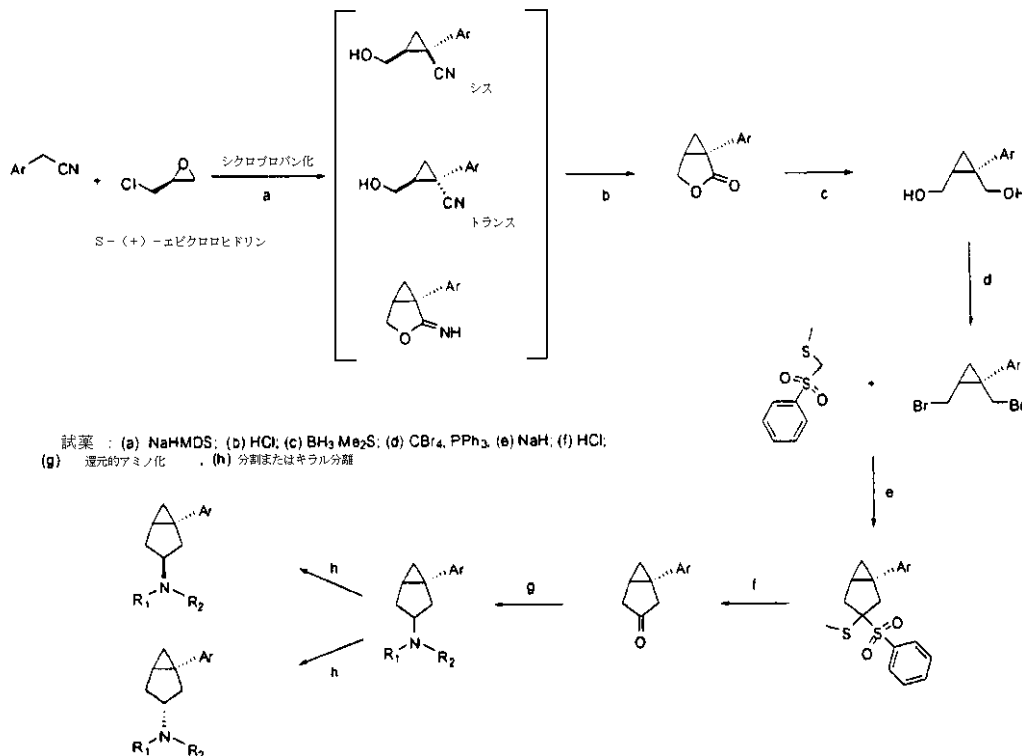
Ar は、置換されていないかまたはフルオロ、クロロ、ブロモ、ヨード、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 C_{1-8} アルキル、 C_{2-8} アルケニル、 C_{2-8} アルキニル、ハロ（ C_{1-8} ）アルキル、ヒドロキシ、トリフルオロメチル、 C_{3-8} シクロアルキル、 C_{1-3} アルコキシル、 C_{1-3} アルコキシ（ C_{1-3} ）アルキル、カルボキシ（ C_{1-3} ）アルキル、 C_{1-3} アルカノイル、ハロ（ C_{1-3} ）アルコキシル、 C_{1-8} アルキルアミノ、またはジ（ C_{1-8} ）アルキルアミノから選択される 1 個または複数の置換基で置換されているフェニル、ナフチルまたはアリール複素環基であり、および

R_1 および R_2 は、独立して、水素、非置換 C_{1-10} アルキル、 C_{3-8} シクロアルキル、 C_{2-10} アルケニル、および C_{3-10} アルキニル、または置換 C_{1-10} アルキル、 C_{3-10} アルケニルおよび C_{3-10} アルキニルから選択され、ここで、置換基は、1 個または複数のヒドロキシ、シアノ、ハロゲン、 C_{1-6} アルコキシ、アリール置換 C_{1-6} アルコキシ、アリールオキシ、1 個または複数のハロゲンで置換されたアリールオキシ、 C_{1-6} アルキル、1 個または複数のシアノおよびハロゲンで独立して置換された C_{1-6} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、および C_{1-4} ハロアルコキシである] または同等の反応スキームに記載の 1-アリールビスクロ [3. 1. 0] ヘキサン-3-アミンの製造方法。

【請求項 51】

下記反応スキーム：

【化 37】



[式中：工程（a）は、塩基条件下で行われる任意のシクロプロパン化であり、工程（b）は、適当な酸条件下で行われる任意の加水分解および環化を含み、工程（c）は、適当な還元剤を用いる任意の還元工程であり、工程（d）は、適当なハロゲン化剤を用いる任意のハロゲン化工程であり、工程（e）は、塩基性条件下で行われる任意のアルキル化であり、工程（f）は、塩基性条件下で行われる任意の加水分解工程であり、工程（g）は、適当なアミンを用いる任意の還元的アミノ化であり、および工程（h）は、分割または

キラル分離の任意の適当な方法であって、

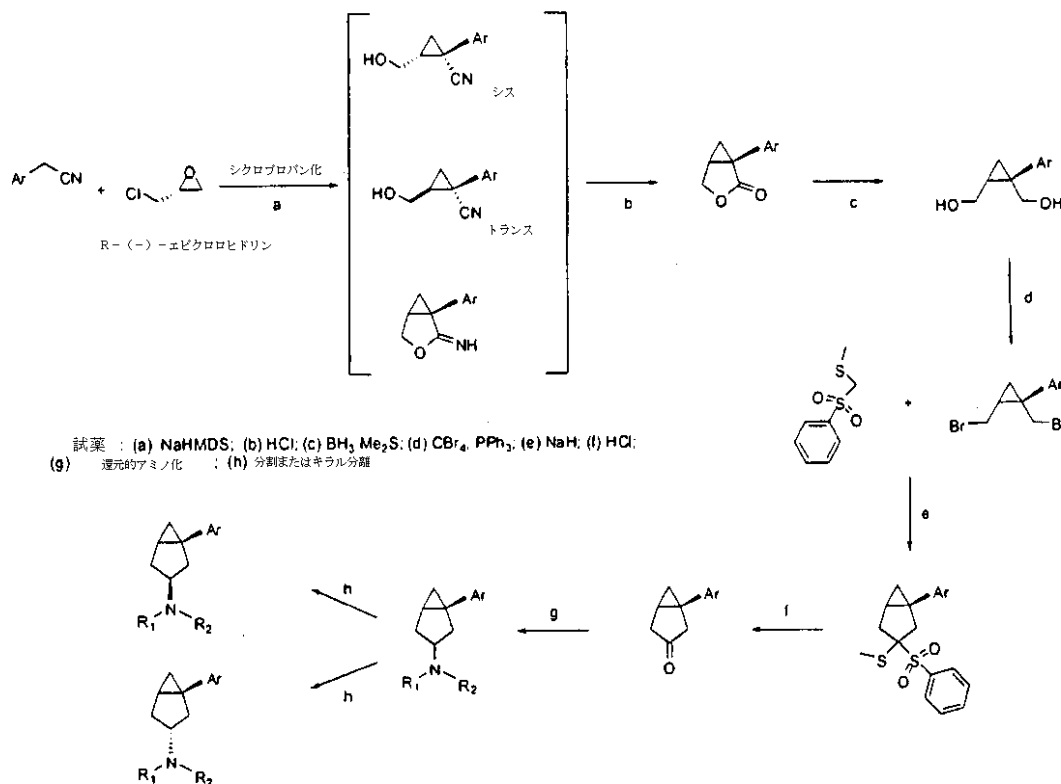
Ar は、置換されていないかまたはフルオロ、クロロ、ブロモ、ヨード、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 C_{1-8} アルキル、 C_{2-8} アルケニル、 C_{2-8} アルキニル、ハロ (C_{1-8}) アルキル、ヒドロキシ、トリフルオロメチル、 C_{3-8} シクロアルキル、 C_{1-3} アルコキシル、 C_{1-3} アルコキシ (C_{1-3}) アルキル、カルボキシ (C_{1-3}) アルキル、 C_{1-3} アルカノイル、ハロ (C_{1-3}) アルコキシル、 C_{1-8} アルキルアミノ、またはジ (C_{1-8}) アルキルアミノから選択される 1 個または複数の置換基で置換されているフェニル、ナフチルまたはアリール複素環基であり、および

R_1 および R_2 は、独立して、水素、非置換 C_{1-10} アルキル、 C_{3-8} シクロアルキル、 C_{2-10} アルケニル、および C_{3-10} アルキニル、または置換 C_{1-10} アルキル、 C_{3-10} アルケニルおよび C_{3-10} アルキニルから選択され、ここで、置換基は、1 個または複数のヒドロキシ、シアノ、ハロゲン、 C_{1-6} アルコキシ、アリール置換 C_{1-6} アルコキシ、アリールオキシ、1 個または複数のハロゲンで置換されたアリールオキシ、 C_{1-6} アルキル、1 個または複数のシアノおよびハロゲンで独立して置換された C_{1-6} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、および C_{1-4} ハロアルコキシである] または同等の反応スキームに記載のキラル 1-アリールビスクロ [3. 1. 0] ヘキサ-3-アミンの製造方法。

【請求項 5 2】

下記反応スキーム：

【化 3 8】



[式中：工程 (a) は、塩基条件下で行われる任意のシクロプロパン化であり；工程 (b) は、適当な酸条件下で行われる任意の加水分解および環化を含み；工程 (c) は、適当な還元剤を用いる任意の還元工程であり；工程 (d) は、適当なハロゲン化剤を用いる任意のハロゲン化工程であり；工程 (e) は、塩基性条件下で行われる任意のアルキル化工程であり；工程 (f) は、塩基性条件下で行われる任意の加水分解であり；工程 (g) は、適当なアミンを用いる任意の還元的アミノ化であり；および工程 (h) は、分割またはキラル分離の任意の適当な方法であって、

Ar は、置換されていないかまたはフルオロ、クロロ、ブロモ、ヨード、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 C_{1-8} アルキル、 C_{2-8} アルケニル、 C_{2-8} アルキニル、ハロ (C_{1-8}) アルキル、ヒドロキシ、トリフルオロメチル、 C_{3-8} シクロアルキル、 C_{1-3} アルコキシル、 C_{1-3} アルコキシ (C_{1-3}) アルキル、カルボキシ (C_{1-3}) アルキル、 C_{1-3} アルカノイル、ハロ (C_{1-3}) アルコキシル、 C_{1-8} アルキルアミノ、またはジ (C_{1-8}) アルキルアミノから選択される 1 個または複数の置換基で置換されているフェニル、ナフチルまたはアリール複素環基であり、および

10

20

30

40

50

CN、 $-NH_2$ 、 C_{1-8} アルキル、 C_{2-8} アルケニル、 C_{2-8} アルキニル、ハロ (C_{1-8})アルキル、ヒドロキシ、トリフルオロメチル、 C_{3-8} シクロアルキル、 C_{1-3} アルコキシル、 C_{1-3} アルコキシ (C_{1-3})アルキル、カルボキシ (C_{1-3})アルキル、 C_{1-3} アルカノイル、ハロ (C_{1-3})アルコキシル、 C_{1-8} アルキルアミノ、またはジ (C_{1-8})アルキルアミノから選択される1個または複数の置換基で置換されているフェニル、ナフチルまたはアリール複素環基であり、および

R_1 および R_2 は、独立して、水素、非置換 C_{1-10} アルキル、 C_{3-8} シクロアルキル、 C_{2-10} アルケニル、および C_{3-10} アルキニル、または置換 C_{1-10} アルキル、 C_{3-10} アルケニルおよび C_{3-10} アルキニルから選択され、ここで、置換基は、1個または複数のヒドロキシ、シアノ、ハロゲン、 C_{1-6} アルコキシ、アリール置換 C_{1-6} アルコキシ、アリールオキシ、1個または複数のハロゲンで置換されたアリールオキシ、 C_{1-6} アルキル、1個または複数のシアノおよびハロゲンで独立して置換された C_{1-6} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、および C_{1-4} ハロアルコキシである] または同等の反応スキームに記載のキラル1-アリールピシクロ [3. 1. 0] ヘキサミン-3-アミンの製造方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、精神神経疾患を含む、中枢神経系 (CNS) の障害を治療するための、新規アリールピシクロ [3. 1. 0] ヘキシルアミン、それらの調製方法およびそれらの使用方法に関する。

【背景技術】

【0002】

モノアミン再取り込み阻害薬は、最終的に所望の治療CNS効果をもたらす一連の細胞内神経化学変化を引き起こす、モノアミン神経伝達物質、すなわち、ノルエピネフリン、セロトニンおよびドーパミンの細胞外濃度を増加する (Bymasterら, *Neuropsychopharmacology* 27: 699-711. (2002); Richelson, J. *Clin. Psychiatry*. 64: 5-12. (2003))。これらの再取り込み阻害薬は、不安症およびうつ病から摂食障害および薬物またはアルコール依存症に及ぶ種々の精神神経疾患において医薬として使用する可能性がある。1つの可能性として、抗うつ薬としての使用がある。選択的セロトニン再取り込み阻害薬 (SSRI)、例えば、フルオキセチン (Prozac (登録商標)) およびセルトラリン (Zoloft (登録商標)) ならびにセロトニンおよびノルエピネフリン再取り込み阻害薬 (SNRI)、例えば、ベンラファクシン (Effexor (登録商標))、およびデュロキセチン (Cymbalta (登録商標)) は、うつ病および不安症を治療するのに広く適用されている。セロトニン、ノルエピネフリン、およびドーパミンの同時阻害が、単一またはデュアル再取り込み阻害薬を用いることより優れた所望の効果を達成しうること示す前臨床および臨床の両研究による証拠が増加している (Skolnick, J. *Clin. Psychiatry*. 63 (suppl. 2): 19-23. (2002))。本文中において、モノアミン再取り込みの「広域スペクトル」阻害を有する化合物は、セロトニンおよび/またはノルエピネフリンの単一またはデュアル再取り込みを阻害する薬剤を含む、現在入手可能な抗うつ薬より抗うつ作用の急速な出現および/または高い効果を生じうる (Skolnickら, *Eur. J. Pharmacol.* 461: 99 (2003); Skolnick, P., Popik, P., Janowsky, A., Beer, B., およびLippa, A. S.: 「Broad spectrum」 antidepressants: Is more better for the treatment of depression? *Life Sci.*, 73: 3175-3179, 2003)。

【0003】

既知の「広域スペクトル抗うつ薬」の制限された有効性および理解を考慮しても、精神

神経疾患、例えば、うつ病および不安症を含む、中枢神経系（CNS）の障害に関連する複数の生体アミンの再取り込みを阻害する複合的な再取り込み阻害の可能性を有するさらなる薬剤を同定することが当該分野において切実に必要なままである。

【先行技術文献】

【非特許文献】

【0004】

【非特許文献1】Bymasterら, Neuropsychopharmacology 27:699-711. (2002)

【非特許文献2】Richelson, J. Clin. Psychiatry. 64:5-12. (2003)

【非特許文献3】Skolnick, J. Clin. Psychiatry. 63 (suppl. 2):19-23. (2002)

【非特許文献4】Skolnickら, Eur. J. Pharmacol. 461:99 (2003)

【非特許文献5】Skolnick, P., Popik, P., Janowsky, A., Beer, B., およびLippa, A. S.: 「Broad spectrum」 antidepressants: Is more better for the treatment of depression? Life Sci., 73:3175-3179, 2003

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0005】

したがって、CNS障害に関連する1種または複数の生体アミンの再取り込みを阻害する活性を有する新規化合物を提供すること、ならびにうつ病および不安症を含む、CNS障害を治療および管理するための関連組成物および方法を提供することが本発明の目的である。

【課題を解決するための手段】

【0006】

したがって、CNS障害に関連する複数の生体アミンの再取り込みを阻害することができる新規化合物を提供すること、ならびにうつ病および不安症を含む、CNS障害を治療および管理するための関連組成物および方法を提供することが本発明の目的である。

【0007】

治療薬としてアリールピシクロ [3. 1. 0] ヘキシルアミンを製造および選択することが本発明のさらなる目的である。

【0008】

アリールピシクロ [3. 1. 0] ヘキシルアミンおよび関連化合物の製造に有用な新規合成法および組成物を提供することが本発明の別の目的である。

【0009】

新規アリールピシクロ [3. 1. 0] ヘキシルアミン組成物ならびに1種または複数の生体アミンのトランスポーターを調節することによりCNS障害を治療または管理する、例えば、ノルエピネフリンおよび／またはセロトニンおよび／またはドーパミンの再取り込みを同時に抑制または阻害するのに有用な方法を提供することが本発明のさらなる目的である。

【0010】

本発明は、生体アミントランスポーターを調節するための予期せぬ活性を有する新規アリールピシクロ [3. 1. 0] ヘキシルアミンを提供することによりこれらの目的を達成し、さらなる目的および利点を満たす。

【0011】

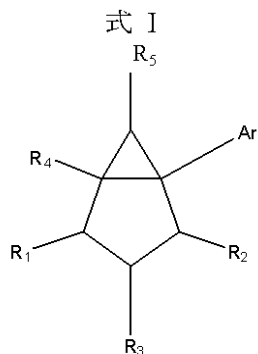
本発明の特定の実施態様において、ナフチル基で置換される新規アリールピシクロ [3. 1. 0] ヘキシルアミンが提供される。

【0012】

典型的な実施態様において、下記式 I :

【0013】

【化1】



10

〔式中：〕

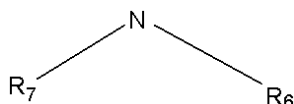
Ar は、置換されていないかまたはフルオロ、クロロ、ブロモ、ヨード、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 C_{1-8} アルキル、 C_{2-8} アルケニル、 C_{2-8} アルキニル、ハロ (C_{1-8}) アルキル、ヒドロキシ、トリフルオロメチル、 C_{3-8} シクロアルキル、 C_{1-3} アルコキシ、 C_{1-3} アルコキシ (C_{1-3}) アルキル、カルボキシ (C_{1-3}) アルキル、 C_{1-3} アルカノイル、ハロ (C_{1-3}) アルコキシ、 C_{1-8} アルキルアミノ、またはジ (C_{1-8}) アルキルアミノから選択される 1 個または複数の置換基で置換されているフェニル、ナフチルまたはアリール複素環基であり；および

20

R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 および R_5 は、独立して、水素または

【0014】

【化2】



(式中： R_6 および R_7 は、独立して、水素、非置換 C_{1-10} アルキル、 C_{3-8} シクロアルキル、 C_{2-10} アルケニル、および C_{3-10} アルキニル、または置換 C_{1-10} アルキル、 C_{3-10} アルケニルおよび C_{3-10} アルキニルから選択され、ここで、置換基は、1 個または複数のヒドロキシ、シアノ、ハロゲン、 C_{1-6} アルコキシ、アリール置換 C_{1-6} アルコキシ、アリールオキシ、1 個または複数のハロゲンで置換されたアリールオキシ、 C_{1-6} アルキル、1 個または複数のシアノおよびハロゲンで独立して置換された C_{1-6} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、および C_{1-4} ハロアルコキシである)

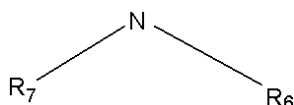
30

であり；

ただし、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 および R_5 の 1 つは、

【0015】

【化3】



である必要がある〕

を有する新規アリールビスシクロ [3.1.0] ヘキシルアミンおよびエナンチオマーおよびその医薬上許容される塩が提供される。

40

【0016】

本発明の有用なアリールビスシクロ [3.1.0] ヘキシルアミンには、本明細書に記載の置換アリールビスシクロ [3.1.0] ヘキシルアミン化合物、または医薬上許容される

50

塩、エナンチオマー、多形体、溶媒和物、水和物、プロドラッグ、もしくはその組み合わせが含まれる。

【0017】

本発明はまた、アリールピシクロ〔3. 1. 0〕ヘキシルアミンを製造するための本発明の新規中間体化合物を形成する合成法を含む、アリールピシクロ〔3. 1. 0〕ヘキシルアミンの新規製造方法を提供する。関連実施態様において、本発明は、生物活性および／または治療組成物に有用な新規化合物を得るための、アリールピシクロ〔3. 1. 0〕ヘキシルアミンの新規調製方法を提供する。さらにさらなる実施態様において、本発明は、生体アミントランスポーターを阻害するかあるいは調節する薬剤を用いて治療するのに適している哺乳動物における、種々の重篤な神経学的または精神学的疾患を含む、中枢神経系（CNS）の障害を治療するための医薬組成物および方法を提供する。

10

【0018】

本発明の前述の目的およびさらなる目的、特徴、態様および利点が、以下の詳細な説明においてさらに例示および記載されている。

【発明を実施するための形態】

【0019】

本発明は、精神神経疾患を含む、種々の中枢神経系（CNS）の障害を治療および管理するための治療薬として新規アリールピシクロ〔3. 1. 0〕ヘキシルアミンを提供することによりこれらの必要性を満たし、さらなる目的および利点を満たす。本発明の組成物および方法を用いて治療するためのCNS障害は、標的CNS障害と因果関係がある複合的な生体アミンの再取り込みを阻害することにより障害および／または関連症状（複数）の治療、予防、および／または緩和に適しており、ここで、再取り込み阻害の標的である生体アミンは、ノルエピネフリン、および／またはセロトニン、および／またはドーパミンから選択される。典型的な実施態様において、本発明の新規化合物は、精神神経疾患、例えば、うつ病または不安症を治療するための有効な組成物および方法に用いられる。

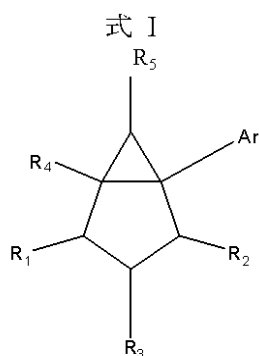
20

【0020】

1の実施態様において、本発明は、下記式I：

【0021】

【化4】



30

[式中：

Arは、置換されていないかまたはフルオロ、クロロ、ブロモ、ヨード、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 C_{1-8} アルキル、 C_{2-8} アルケニル、 C_{2-8} アルキニル、ハロ（ C_{1-8} ）アルキル、ヒドロキシ、トリフルオロメチル、 C_{3-8} シクロアルキル、 C_{1-3} アルコキシル、 C_{1-3} アルコキシ（ C_{1-3} ）アルキル、カルボキシ（ C_{1-3} ）アルキル、 C_{1-3} アルカノイル、ハロ（ C_{1-3} ）アルコキシル、 C_{1-8} アルキルアミノ、またはジ（ C_{1-8} ）アルキルアミノから選択される1個または複数の置換基で置換されているフェニル、ナフチルまたはアリール複素環基であり；および

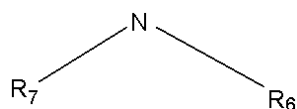
R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 および R_5 は、独立して、水素または

【0022】

40

50

【化 5】



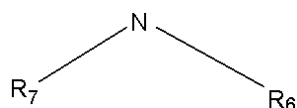
(式中：R₆ および R₇ は、独立して、水素、非置換 C₁ - 1₀ アルキル、C₃ - 8 シクロアルキル、C₂ - 1₀ アルケニル、および C₃ - 1₀ アルキニル、または置換 C₁ - 1₀ アルキル、C₃ - 1₀ アルケニルおよび C₃ - 1₀ アルキニルから選択され、ここで、置換基は、1 個または複数のヒドロキシ、シアノ、ハロゲン、C₁ - 6 アルコキシ、アリール置換 C₁ - 6 アルコキシ、アリールオキシ、1 個または複数のハロゲンで置換されたアリールオキシ、C₁ - 6 アルキル、1 個または複数のシアノおよびハロゲンで独立して置換された C₁ - 6 アルキル、C₁ - 4 アルコキシ、および C₁ - 4 ハロアルコキシである)

であり；

ただし、R₁、R₂、R₃、R₄ および R₅ の 1 つは、

【0023】

【化 6】



である必要がある]

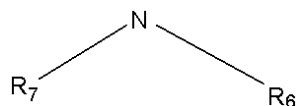
で示される化合物およびエナンチオマーおよびその医薬上許容される塩を提供する。

【0024】

特定の実施態様において、Ar は、4-メチルフェニルまたは 3, 4-ジクロロフェニルであり、R₄ および R₅ は水素であり、R₁、R₂ および R₃ は独立して、水素または

【0025】

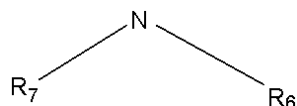
【化 7】



[式中：R₆ および R₇ は、独立して、水素またはメチルから選択され、ただし、R₁、R₂ および R₃ の 1 つは

【0026】

【化 8】



である必要がある]

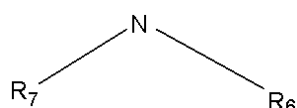
である。

【0027】

さらなる実施態様において、Ar は、ナフチル基であり、R₂、R₄ および R₅ は水素であり、R₁ および R₃ は、独立して、水素または

【0028】

【化 9】



[式中：R₆ および R₇ は、独立して、水素またはメチルから選択され、ただし、R₁ および R₃ の 1 つは、

【0029】

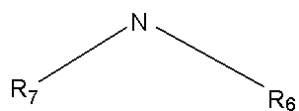
10

20

30

40

【化 1 0】



である必要がある]

である。

【0 0 3 0】

典型的な実施態様のうち、本発明は、アリール環上の置換（複数）の有無に関わらず、新規アリールビシクロ [3. 1. 0] ヘキシルアミンのアッセンブリッジ (a s s e m b l a g e) を提供する。本発明の新規アリールビシクロ [3. 1. 0] ヘキシルアミンに

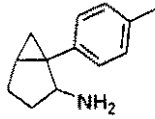
10

【0 0 3 1】

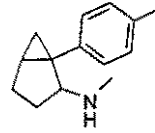
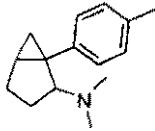
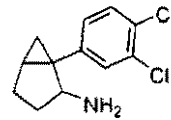
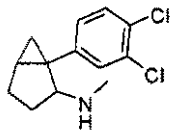
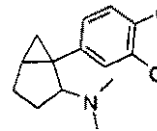
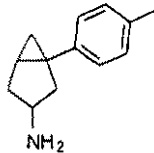
【表 1 - 1】

表 1

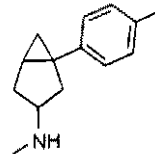
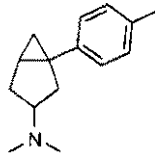
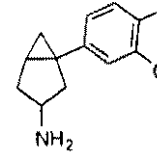
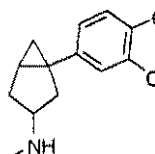
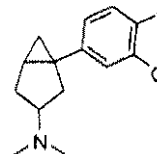
典型的なアリールビスクロ [3. 1. 0] ヘキシルアミン



1-p-tert-リルビスクロ [3. 1. 0] ヘキサン-2-アミン

N-メチル-1-p-tert-リル
ビスクロ [3. 1. 0] ヘキサン-2-アミンN, N-ジメチル-1-p-tert-リル
ビスクロ [3. 1. 0] ヘキサン-2-アミン1-(3, 4-ジクロロフェニル)
ビスクロ [3. 1. 0] ヘキサン-2-アミン1-(3, 4-ジクロロフェニル)-N-メチル
ビスクロ [3. 1. 0] ヘキサン-2-アミン1-(3, 4-ジクロロフェニル)-N, N-ジメチル
ビスクロ [3. 1. 0] ヘキサン-2-アミン

1-p-tert-リルビスクロ [3. 1. 0] ヘキサン-3-アミン

N-メチル-1-p-tert-リル
ビスクロ [3. 1. 0] ヘキサン-3-アミンN, N-ジメチル-1-p-tert-リル
ビスクロ [3. 1. 0] ヘキサン-3-アミン1-(3, 4-ジクロロフェニル)
ビスクロ [3. 1. 0] ヘキサン-3-アミン1-(3, 4-ジクロロフェニル)-N-メチル
ビスクロ [3. 1. 0] ヘキサン-3-アミン1-(3, 4-ジクロロフェニル)-N, N-ジメチル
ビスクロ [3. 1. 0] ヘキサン-3-アミン

【0032】

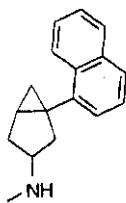
10

20

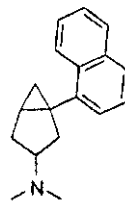
30

40

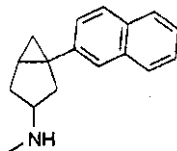
【表 1 - 2】



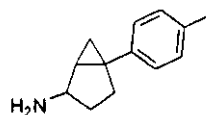
N-メチル-1-(ナフタレン-1-イル)
ビスクロ [3. 1. 0] ヘキサン-3-アミン



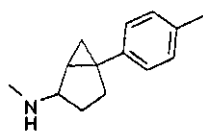
N, N-ジメチル-1-(ナフタレン-1-イル)
ビスクロ [3. 1. 0] ヘキサン-3-アミン



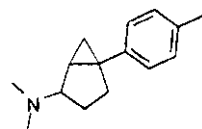
N-メチル-1-(ナフタレン-2-イル)
ビスクロ [3. 1. 0] ヘキサン-3-アミン



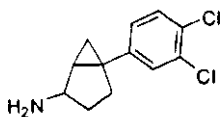
5-p-トリルビスクロ [3. 1. 0] ヘキサン-2-アミン



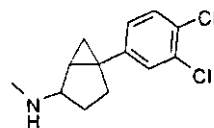
N-メチル-5-p-トリル
ビスクロ [3. 1. 0] ヘキサン-2-アミン



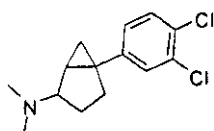
N, N-ジメチル-5-p-トリル
ビスクロ [3. 1. 0] ヘキサン-2-アミン



5-(3, 4-ジクロロフェニル)
ビスクロ [3. 1. 0] ヘキサン-2-アミン



5-(3, 4-ジクロロフェニル)-N-メチル
ビスクロ [3. 1. 0] ヘキサン-2-アミン



5-(3, 4-ジクロロフェニル)-N, N-ジメチル
ビスクロ [3. 1. 0] ヘキサン-2-アミン

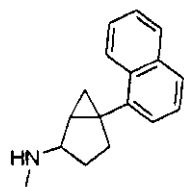
10

20

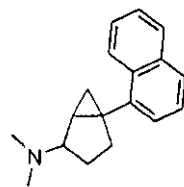
30

【0033】

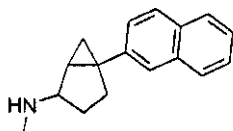
【表 1 - 3】



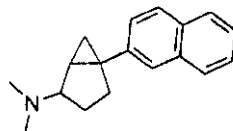
N-メチル-5-(ナフタレン-1-イル)
ビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-2-アミン



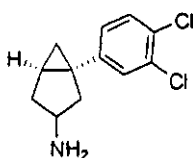
N, N-ジメチル-5-(ナフタレン-1-イル)
ビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-2-アミン



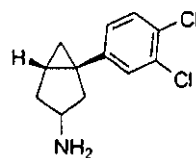
N-メチル-5-(ナフタレン-2-イル)
ビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-2-アミン



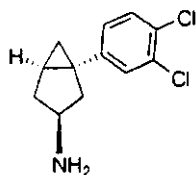
N, N-ジメチル-5-(ナフタレン-2-イル)
ビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-2-アミン



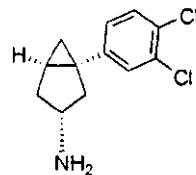
(1 R, 5 R) - 1 - (3, 4-ジクロロフェニル)
ビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-3-アミン



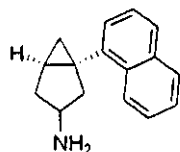
(1 S, 5 S) - 1 - (3, 4-ジクロロフェニル)
ビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-3-アミン



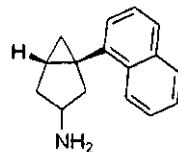
(1 R, 3 S, 5 R) - 1 - (3, 4-ジクロロフェニル)
ビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-3-アミン



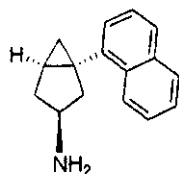
(1 R, 3 R, 5 R) - 1 - (3, 4-ジクロロフェニル)
ビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-3-アミン



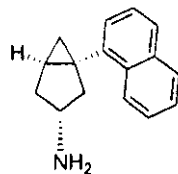
(1 R, 5 R) - 1 - (ナフタレン-1-イル)
ビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-3-アミン



(1 S, 5 S) - 1 - (ナフタレン-1-イル)
ビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-3-アミン



(1 R, 3 S, 5 R) - 1 - (ナフタレン-1-イル)
ビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-3-アミン



(1 R, 3 R, 5 R) - 1 - (ナフタレン-1-イル)
ビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-3-アミン

【0034】

表1で特定される例示化合物は一例であること、およびアリール置換を含む対象の修正が、他の置換基を含むように変更することができ、CNS障害（精神神経疾患の範囲、例えば、うつ病および不安症を含む）を治療するための本発明内のさらにさらなる化合物を得るために、互いに結合するか、または本明細書に記載の窒素原子上の置換の有無に関わらずさらに結合する、さらに付加的な置換基（すなわち、アリール環上の3または複数の置換）を含みうることは理解されるであろう。例えば、本発明は、窒素原子上の置換（複数）の有無に関わらず結合した、アリール環上で多重置換（例えば、多重クロロ置換など

10

20

30

40

50

）する新規 1-アリアルビシクロ [3, 1, 0] ヘキサン-3-アミンの具体的アッセンブリッジを提供する。別の例として、本発明は、窒素原子上の置換（複数）の有無に関わらず結合した、多重置換（例えば、多重クロロ置換など）する新規 5-アリアルビシクロ [3, 1, 0] ヘキサン-2-アミンの具体的アッセンブリッジを提供する。さらなる例として、本発明は、窒素原子上の置換（複数）の有無に関わらず結合した、多重置換（例えば、多重クロロ置換など）する新規 1-アリアルビシクロ [3, 1, 0] ヘキサン-2-アミンの具体的アッセンブリッジを提供する。さらに、本発明の有用なアリアルビシクロ [3, 1, 0] ヘキシルアミンには、本明細書に記載の置換アリアルビシクロ [3, 1, 0] ヘキシルアミン化合物、あるいはその医薬上許容される塩、エナンチオマー、多形体、溶媒和物、水和物もしくはプロドラッグまたはそれらの組み合わせが含まれる。

10

【0035】

本発明の関連態様のうち、キラル対称構造を有する、本明細書に記載のエナンチオマー型の新規化合物が提供され、CNS 障害を治療するためのさらに付加的な薬物候補を提供する。特定の実施態様において、本発明は、ラセミ体および分割型ならびにその混合物を含む、エナンチオマー、ジアステレオマー、および他の立体異性体の開示化合物を提供する。個々のエナンチオマーは、当業者に既知の方法にしたがって分離されうる。他の実施態様において、エナンチオマー、ジアステレオマーおよび他の立体異性体の開示化合物は、約 10 %、約 5 %、約 2 % または約 1 % の対応するエナンチオマー、ジアステレオマーおよび立体異性体を含むにすぎない。本明細書に記載の化合物が、オレフィン二重結合または他の幾何学的非対称の中心を含む場合、特に明記しない限り、E および Z の幾何異性体を含むことを意図とする。全ての互変異性体は、同様に、本発明に包含されることを意図とする。

20

【0036】

上記のように、特定の実施態様において、本発明は、開示化合物の医薬上許容される酸および塩基付加塩を提供する。適当な酸付加塩は、非毒性塩を形成する酸から形成され、例えば、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、硫酸塩、硫酸水素塩、硝酸塩、リン酸塩およびリン酸水素塩を含む。医薬上許容される付加塩の他の例として、無機および有機酸付加塩が挙げられる。付加的な医薬上許容される塩には、限定されるものではないが、金属塩、例えば、ナトリウム塩、カリウム塩、セシウム塩など；アルカリ土類金属塩、例えば、カルシウム塩、マグネシウム塩など；有機アミン塩、例えば、トリエチルアミン塩、ピリジン塩、ピコリン塩、エタノールアミン塩、トリエタノールアミン塩、ジシクロヘキシルアミン塩、N, N'-ジベンジルエチレンジアミン塩など；有機酸塩、例えば、酢酸塩、クエン酸塩、乳酸塩、コハク酸塩、酒石酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、マンデル酸塩、酢酸塩、ジクロロ酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、シュウ酸塩、ギ酸塩など；スルホン酸塩、例えば、メタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩など；およびアミノ酸塩、例えば、アルギン酸塩、アスパラギン酸塩、グルタミン酸塩、酒石酸塩、グルコン酸塩などが含まれる。

30

【0037】

適当な塩基性塩は、非毒性塩を形成する、塩基から形成され、例えば、アルミニウム、カルシウム、リチウム、マグネシウム、カリウム、ナトリウム、亜鉛およびジエタノールアミン塩を含む。

40

【0038】

他の詳細な実施態様において、本発明は、開示化合物のプロドラッグを提供する。プロドラッグは、インビボで活性な親薬物を放出する任意の共有結合担体であると考えられる。プロドラッグの例として、本発明の化合物と置換基としてのヒドロキシアルキルまたはアミノアルキルとのエステルまたはアミドが含まれる。これらは、かかる化合物を無水物、例えば、コハク酸無水物と反応させることにより調製されうる。

【0039】

本明細書に記載の本発明が、開示化合物のインビボ代謝産物も包含することは理解されるであろう。かかる産物は、主に酵素過程によって、例えば、投与化合物の酸化、還元、

50

加水分解、アミド化、エステル化などによって生じうる。したがって、本発明には、本発明の化合物をその代謝産物を得るのに十分な時間、哺乳動物と接触させることを含む方法により製造される化合物が含まれる。かかる産物は、典型的には、本発明の放射性標識化合物を調製すること、それを動物、例えば、ラット、マウス、モルモット、サル、またはヒトに検出可能な用量で非経口投与すること、十分な代謝時間を発生させることならびに尿、血液または他の生体サンプルからその交換産物を単離することによって同定される。

【0040】

本明細書に開示の発明がまた、異なる原子量または質量数を有する原子によって置き換えられる1個または複数の原子を有する同位体標識した開示化合物を包含することは理解されるであろう。開示化合物の一部となりうる同位体の例として、水素、炭素、窒素、酸素、リン、フッ素および塩素の同位体、それぞれ例えば、 ^2H 、 ^3H 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{18}O 、 ^{17}O 、 ^{31}P 、 ^{32}P 、 ^{35}S 、 ^{18}F 、および ^{36}Cl が挙げられる。

10

【0041】

本発明の化合物は、当業者に既知の方法を用いて、他の実施態様において、本発明の範囲内にも含まれる、例示中間体化合物と一緒に、本明細書に記載の新規合成スキームを用いることにより調製されてもよい。したがって、本発明はまた、本発明の化合物ならびに他のアリールピシクロ[3.1.0]ヘキシルアミンを製造するための新規方法および組成物を提供する。

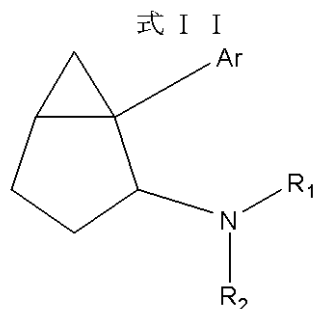
【0042】

20

特定の実施態様において、本発明は、下記式 I I :

【0043】

【化11】



30

[式中：Arは、置換されていないかまたはフルオロ、クロロ、ブロモ、ヨード、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 C_{1-8} アルキル、 C_{2-8} アルケニル、 C_{2-8} アルキニル、ハロ(C_{1-8})アルキル、ヒドロキシ、トリフルオロメチル、 C_{3-8} シクロアルキル、 C_{1-3} アルコキシル、 C_{1-3} アルコキシ(C_{1-3})アルキル、カルボキシ(C_{1-3})アルキル、 C_{1-3} アルカノイル、ハロ(C_{1-3})アルコキシル、 C_{1-8} アルキルアミノ、またはジ(C_{1-8})アルキルアミノから選択される1個または複数の置換基で置換されているフェニル、ナフチルまたはアリール複素環基であり、および

R_1 および R_2 は、独立して、水素、非置換 C_{1-10} アルキル、 C_{3-8} シクロアルキル、 C_{2-10} アルケニル、および C_{3-10} アルキニル、または置換 C_{1-10} アルキル、 C_{3-10} アルケニルおよび C_{3-10} アルキニルから選択され、ここで、置換基は、1個または複数のヒドロキシ、シアノ、ハロゲン、 C_{1-6} アルコキシ、アリール置換 C_{1-6} アルコキシ、アリールオキシ、1個または複数のハロゲンで置換されたアリールオキシ、 C_{1-6} アルキル、1個または複数のシアノおよびハロゲンで独立して置換された C_{1-6} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、および C_{1-4} ハロアルコキシである]

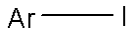
40

で示されるアリールピシクロ[3.1.0]ヘキシルアミンの製造方法であって、

(a) 下記式 (i) ;

【0044】

【化 1 2】

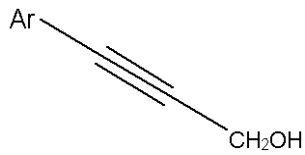


〔式中：A r は上記と同義である〕

で示される化合物をプロパルギル・アルコールとカップリングし、下記式 (i i) :

【0 0 4 5】

【化 1 3】



10

で示される化合物を製造する工程 ;

(b) 式 (i i) の化合物を酸化し、下記式 (i i i) :

【0 0 4 6】

【化 1 4】



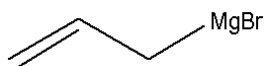
で示される化合物を製造する工程 ;

(c) 式 (i i i) の化合物を

20

【0 0 4 7】

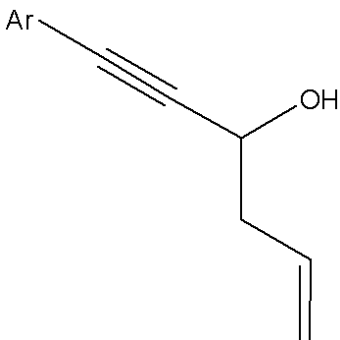
【化 1 5】



と反応させ、下記式 (i v) :

【0 0 4 8】

【化 1 6】



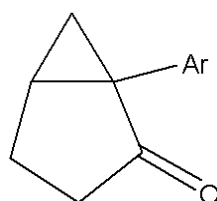
30

で示される化合物を製造する工程 ;

(d) 式 (i v) の化合物をアシル化し、次いで、環化および脱保護し、下記式 (v) :

【0 0 4 9】

【化 1 7】



40

で示される化合物を製造する工程 ; および

(e) 式 (v) の化合物を NHR_1R_2 (式中: R_1 および R_2 は上記と同義である) と反応させることにより式 (v) の化合物を還元的アミノ化し、アリールビスクロ [3. 1. 0] ヘキシルアミンを製造する工程を含む方法を提供する。

50

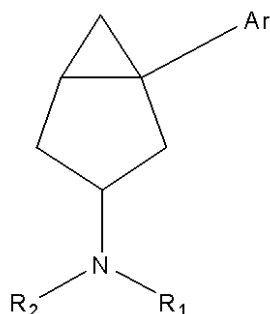
【0050】

他の実施態様において、本発明は、下記式 I I I :

【0051】

【化18】

式 I I I



10

[式中: A r は、置換されていないかまたはフルオロ、クロロ、ブロモ、ヨード、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 C_{1-8} アルキル、 C_{2-8} アルケニル、 C_{2-8} アルキニル、ハロ (C_{1-8}) アルキル、ヒドロキシ、トリフルオロメチル、 C_{3-8} シクロアルキル、 C_{1-3} アルコキシ、 C_{1-3} アルコキシ (C_{1-3}) アルキル、カルボキシ (C_{1-3}) アルキル、 C_{1-3} アルカノイル、ハロ (C_{1-3}) アルコキシ、 C_{1-8} アルキルアミノ、またはジ (C_{1-8}) アルキルアミノから選択される 1 個または複数の置換基で置換されているフェニル、ナフチルまたはアリール複素環基であり、および

20

R_1 および R_2 は、独立して、水素、非置換 C_{1-10} アルキル、 C_{3-8} シクロアルキル、 C_{2-10} アルケニル、および C_{3-10} アルキニル、または置換 C_{1-10} アルキル、 C_{3-10} アルケニルおよび C_{3-10} アルキニルから選択され、ここで、置換基は、1 個または複数のヒドロキシ、シアノ、ハロゲン、 C_{1-6} アルコキシ、アリール置換 C_{1-6} アルコキシ、アリールオキシ、1 個または複数のハロゲンで置換されたアリールオキシ、 C_{1-6} アルキル、1 個または複数のシアノおよびハロゲンで独立して置換された C_{1-6} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、および C_{1-4} ハロアルコキシである]

で示されるアリールビスクロ [3. 1. 0] ヘキシルアミンの製造方法であって、

(a) 下記式 (i) :

30

【0052】

【化19】

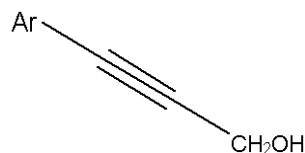
Ar — |

[式中: A r は上記と同義である]

で示される化合物をプロパルギル・アルコールとカップリングし、下記式 (i i) :

【0053】

【化20】



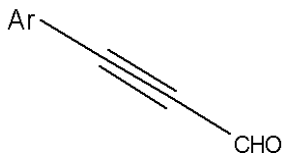
40

で示される化合物を製造する工程 ;

(b) 式 (i i) の化合物を酸化し、下記式 (i i i) :

【0054】

【化21】



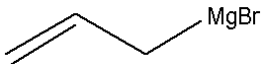
で示される化合物を製造する工程 ;

50

(c) 式 (i i i) の化合物を

【0055】

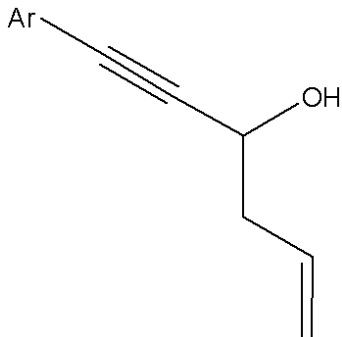
【化22】



と反応させ、下記式 (i v) :

【0056】

【化23】



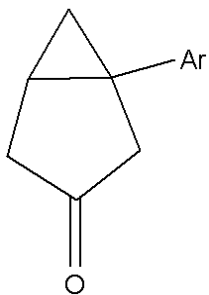
10

で示される化合物を製造する工程 ;

(d) 式 (i v) の化合物を環化し、下記式 (v i) :

【0057】

【化24】



20

で示される化合物を製造する工程 ; および

30

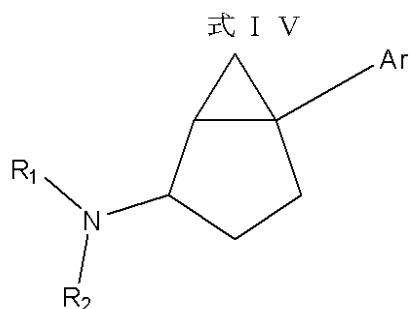
(e) 式 (v i) の化合物を NHR_1R_2 (式中 : R_1 および R_2 は上記と同義である) と反応させることにより式 (v i) の化合物を還元的アミノ化し、アリールビスクロ [3.1.0] ヘキシルアミンを製造する工程を含む、方法を提供する。

【0058】

さらなる実施態様において、本発明は、下記式 I V :

【0059】

【化25】



40

[式中 : Ar は、置換されていないかまたはフルオロ、クロロ、ブロモ、ヨード、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $\text{C}_1 - 8$ アルキル、 $\text{C}_2 - 8$ アルケニル、 $\text{C}_2 - 8$ アルキニル、ハロ ($\text{C}_1 - 8$) アルキル、ヒドロキシ、トリフルオロメチル、 $\text{C}_3 - 8$ シクロアルキル、 $\text{C}_1 - 3$ アルコキシル、 $\text{C}_1 - 3$ アルコキシ ($\text{C}_1 - 3$) アルキル、カルボキシ (C_1

50

- 3) アルキル、 C_{1-3} アルカノイル、ハロ (C_{1-3}) アルコキシル、 C_{1-8} アルキルアミノ、またはジ (C_{1-8}) アルキルアミノから選択される 1 個または複数の置換基で置換されているフェニル、ナフチルまたはアリール複素環基であり、および

R_1 および R_2 は、独立して、水素、非置換 C_{1-10} アルキル、 C_{3-8} シクロアルキル、 C_{2-10} アルケニル、および C_{3-10} アルキニル、または置換 C_{1-10} アルキル、 C_{3-10} アルケニルおよび C_{3-10} アルキニルから選択され、ここで、置換基は、ヒドロキシ、シアノ、ハロゲン、 C_{1-6} アルコキシ、アリール置換 C_{1-6} アルコキシ、アリールオキシ、1 個または複数のハロゲンで置換されたアリールオキシ、 C_{1-6} アルキル、1 個または複数のシアノおよびハロゲンで独立して選択された C_{1-6} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、および C_{1-4} ハロアルコキシである]

で示されるアリールビスクロ [3. 1. 0] ヘキシルアミンの製造方法であって、

(a) 下記式 (i) :

【0060】

【化26】

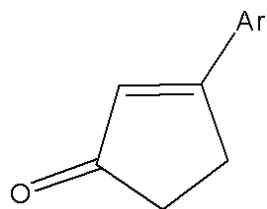
Ar—X

[式中: Ar は上記と同義であり、X は Br または I である]

で示される化合物を 3-メトキシ-2-シクロペンテン-1-オンとカップリングし、下記式 (vii) :

【0061】

【化27】

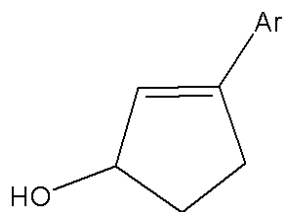


で示される化合物を製造する工程;

(b) 式 (vii) の化合物を還元し、下記式 (viii) :

【0062】

【化28】

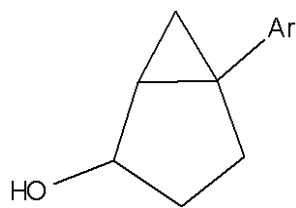


で示される化合物を製造する工程;

(c) 式 (viii) の化合物をシクロプロパン化し、下記式 (ix) :

【0063】

【化29】



で示される化合物を製造する工程;

(d) 式 (ix) の化合物を酸化し、下記式 (x) :

【0064】

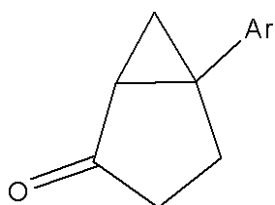
10

20

30

40

【化 3 0】



で示される化合物を製造する工程；および

(e) 式 (x) の化合物を NHR_1R_2 (式中： R_1 および R_2 は上記と同義である) と反応させることにより式 (vi) の化合物を還元的アミノ化し、アリールビスクロ [3. 1. 0] ヘキシルアミンを製造する工程を含む、方法を提供する。

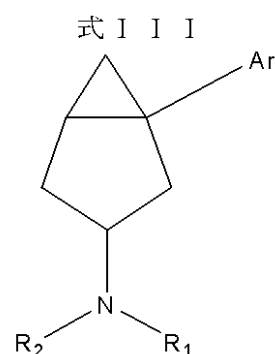
10

【0 0 6 5】

さらなる実施態様において、本発明は、下記式 IIII :

【0 0 6 6】

【化 3 1】



20

[式中： Ar は、置換されていないかまたはフルオロ、クロロ、ブロモ、ヨード、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 C_{1-8} アルキル、 C_{2-8} アルケニル、 C_{2-8} アルキニル、ハロ (C_{1-8}) アルキル、ヒドロキシ、トリフルオロメチル、 C_{3-8} シクロアルキル、 C_{1-3} アルコキシ、 C_{1-3} アルコキシ (C_{1-3}) アルキル、カルボキシ (C_{1-3}) アルキル、 C_{1-3} アルカノイル、ハロ (C_{1-3}) アルコキシ、 C_{1-8} アルキルアミノ、またはジ (C_{1-8}) アルキルアミノから選択される 1 個または複数の置換基で置換されているフェニル、ナフチルまたはアリール複素環基であり、および

30

R_1 および R_2 は、独立して、水素、非置換 C_{1-10} アルキル、 C_{3-8} シクロアルキル、 C_{2-10} アルケニル、および C_{3-10} アルキニル、または置換 C_{1-10} アルキル、 C_{3-10} アルケニルおよび C_{3-10} アルキニルから選択され、ここで、置換基は、1 個または複数のヒドロキシ、シアノ、ハロゲン、 C_{1-6} アルコキシ、アリール置換 C_{1-6} アルコキシ、アリールオキシ、1 個または複数のハロゲンで置換されたアリールオキシ、 C_{1-6} アルキル、1 個または複数のシアノおよびハロゲンで独立して置換された C_{1-6} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、および C_{1-4} ハロアルコキシである]

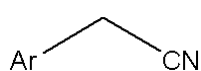
で示されるアリールビスクロ [3. 1. 0] ヘキシルアミンの製造方法であって、

40

(a) 下記式 (xi) :

【0 0 6 7】

【化 3 2】

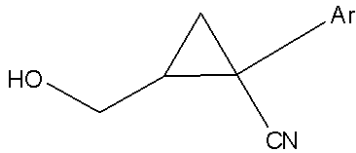


[Ar は上記と同義である]

で示される化合物をエピクロロヒドリンまたはそのエナンチオマーと反応させ、下記式 (xii) :

【0 0 6 8】

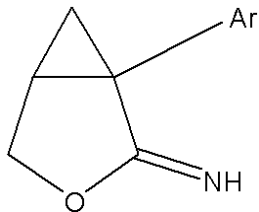
【化 3 3】



で示される化合物またはそのエナンチオマーもしくはジアステレオマー、あるいは式 (x i i i) :

【0 0 6 9】

【化 3 4】



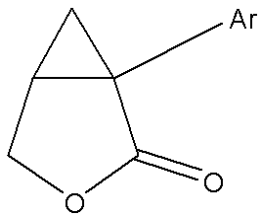
10

で示される化合物を製造する工程 ;

(b) 式 (x i i) の化合物、またはそのエナンチオマーもしくはジアステレオマー、あるいは式 (x i i i) の化合物を加水分解および環化し、下記式 (x i v) :

【0 0 7 0】

【化 3 5】



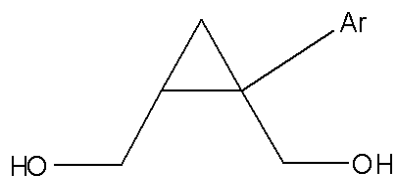
20

で示される化合物を製造する工程 ;

(c) 式 (x i v) の化合物を還元し、下記式 (x v) :

【0 0 7 1】

【化 3 6】



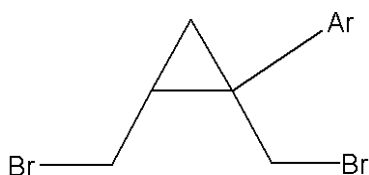
30

で示される化合物を製造する工程 ;

(d) 式 (x v) の化合物を臭素化し、下記式 (x v i) :

【0 0 7 2】

【化 3 7】



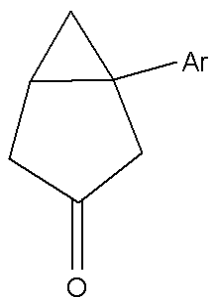
40

で示される化合物を製造する工程 ;

(e) 式 (x v i) の化合物を $K_2Fe(CO)_4$ と反応させ、下記式 (v i) :

【0 0 7 3】

【化 3 8】



で示される化合物を製造する工程；および

(f) 式 (v i) の化合物を NHR_1R_2 (式中： R_1 および R_2 は上記と同義である) と反応させることにより式 (v i) の化合物を還元的アミノ化し、アリールビスクロ [3. 1. 0] ヘキシルアミンを製造する工程を含む、方法を提供する。

【0074】

本発明の多数の新規アリールビスクロ [3. 1. 0] ヘキシルアミンは当業者に既知の方法にしたがって調製されうるけれども、それらはまた、例えば、下記の例示的な反応スキームにしたがって生成されうる。これらの新規スキームは種々の中間体および出発物質を用いるが、図示された方法がまた、これらのスキームに描かれた別の構造、置換基パターン、または立体化学を有する化合物に適用できることを理解すべきである。

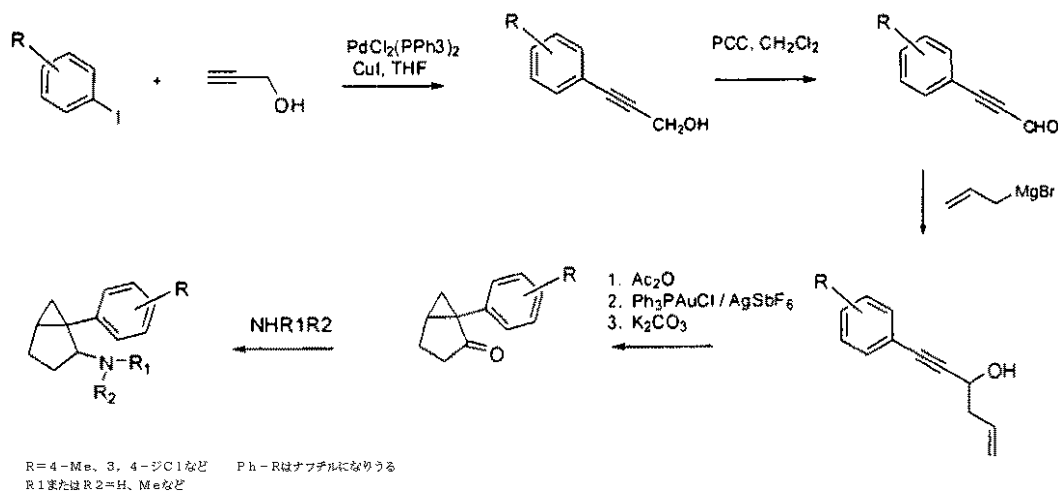
【0075】

以下の反応スキーム 1 は、一般的に、ヨードアリール出発物質から、1-アリールビスクロ [3. 1. 0] ヘキサン-2-アミンを調製する例示的な方法を説明する。

【0076】

【化 3 9】

反応スキーム 1



【0077】

以下の反応スキーム 2 は、一般的に、ヨードアリール出発物質から、1-アリールビスクロ [3. 1. 0] ヘキサン-3-アミンを調製する例示的な方法を説明する。

【0078】

10

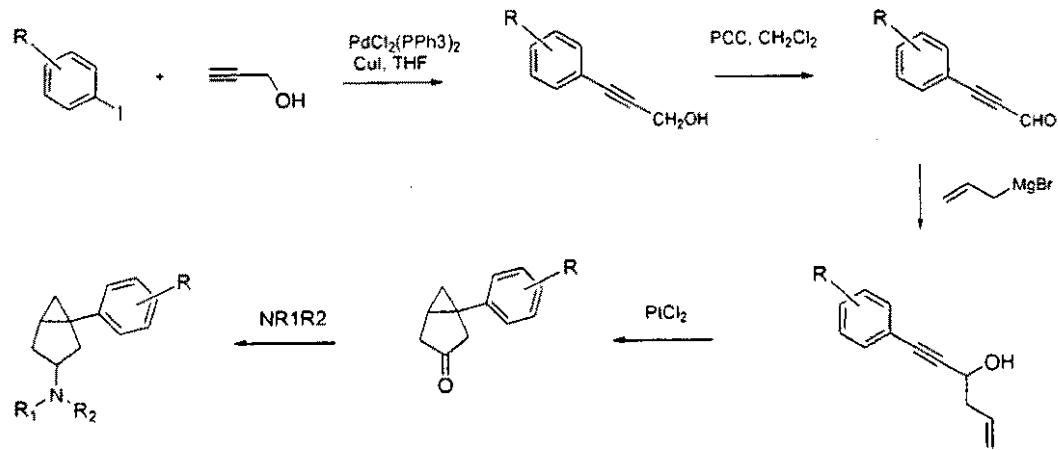
20

30

40

【化 40】

反応スキーム 2



R = 4-Me, 3, 4-ジCl など Ph-R はナフチルになりうる
R1 または R2 = H, Me など

10

【0079】

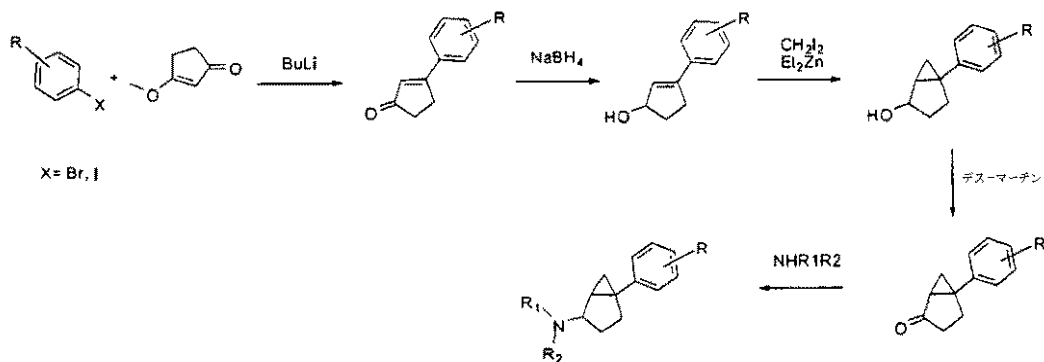
以下の反応スキーム 3 は、一般的に、ハロゲン化アリールから 5-アリールビスクロ [3.1.0] ヘキサン-2-アミンを調製する例示的な方法を説明する。

20

【0080】

【化 41】

反応スキーム 3



R = 4-Me, 3, 4-ジCl など Ph-R はナフチルになりうる
R1 または R2 = H, Me など

30

【0081】

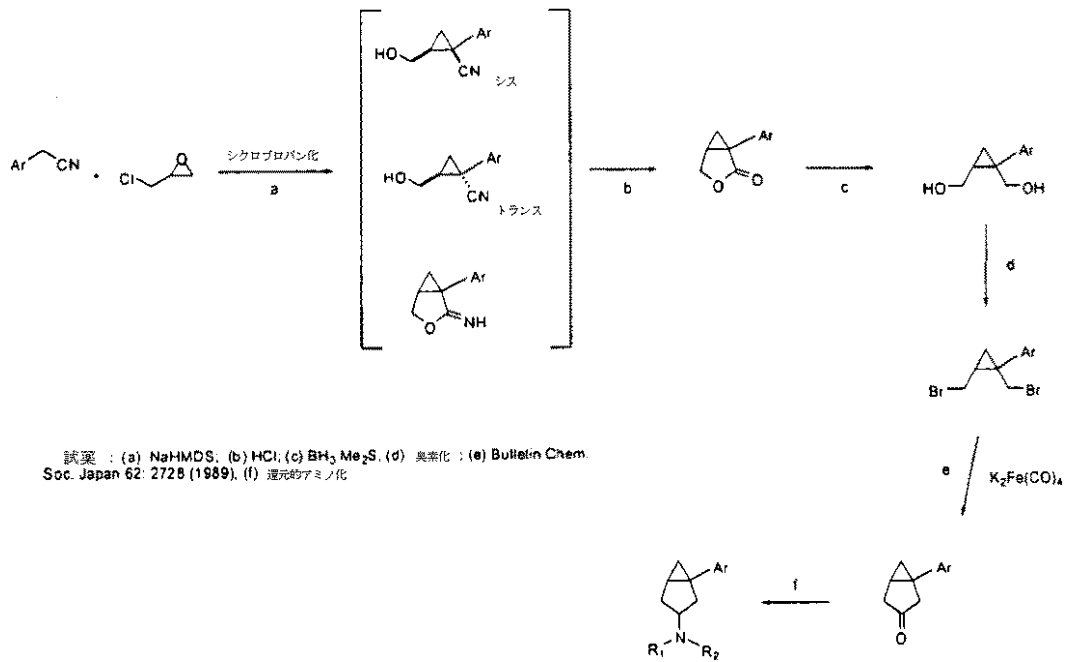
以下の反応スキーム 4 は、1-アリールビスクロ [3.1.0] ヘキサン-3-アミンの調製の別の例示的な方法を説明する。

【0082】

40

【化 4 2】

反応スキーム 4



10

20

【0083】

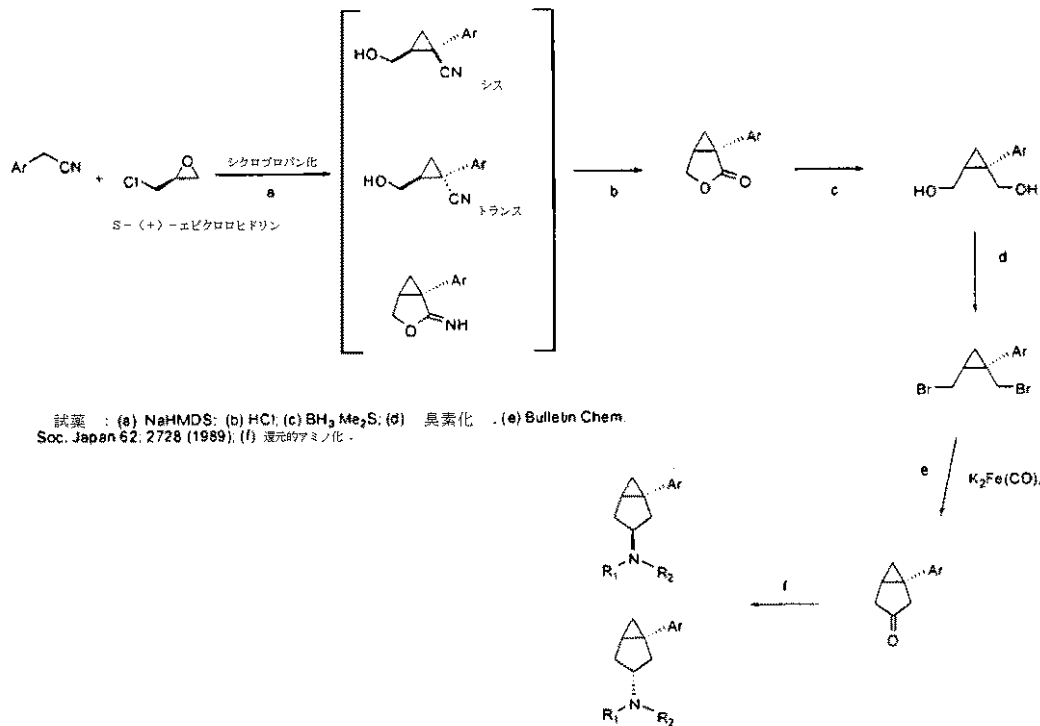
以下の反応スキーム 5 は、キラル 1-アリールビスクロ [3.1.0] ヘキサン-3-アミンの調製の例示的な方法を説明する。スキーム 5 に記載の同一方法において出発物質として (S) - (+) - エピクロロヒドリンを用いて、1-R キラリティーを有する最終生成物を確保するであろう (Skolnick, P., Basile, A. および Chen, Z., 国際特許出願公開番号 WO/2006/098101; 2006 年 9 月 14 日)。

【0084】

30

【化 4 3】

反応スキーム 5



10

20

【0085】

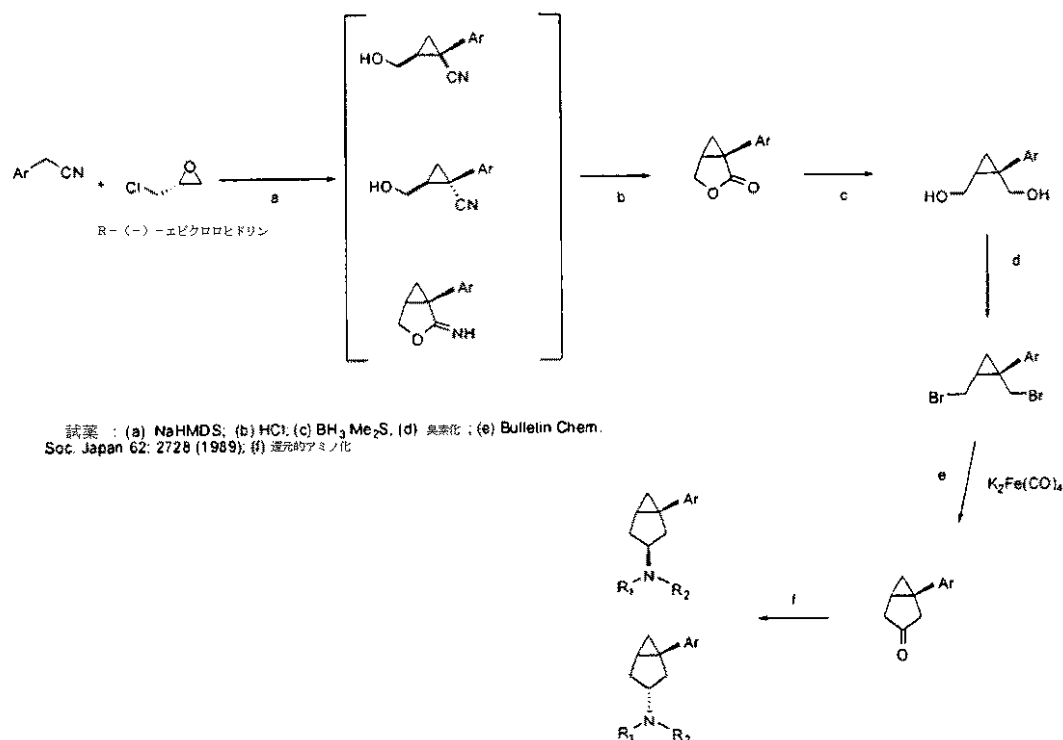
以下の反応スキーム 6 は、キラル 1-アリールビスクロ [3. 1. 0] ヘキサン-3-アミンの調製の例示的な方法を説明する。スキーム 5 に記載の同一方法において出発物質として (R) - (-) -エピクロロヒドリンを用いて、1-Sキラルティーを有する最終生成物を確保するであろう (Skolnick, P., Basile, A. および Chen, Z., 国際特許出願公開番号 WO/2006/098101; 2006 年 9 月 14 日)。

【0086】

30

【化 4 4】

反応スキーム 6



10

20

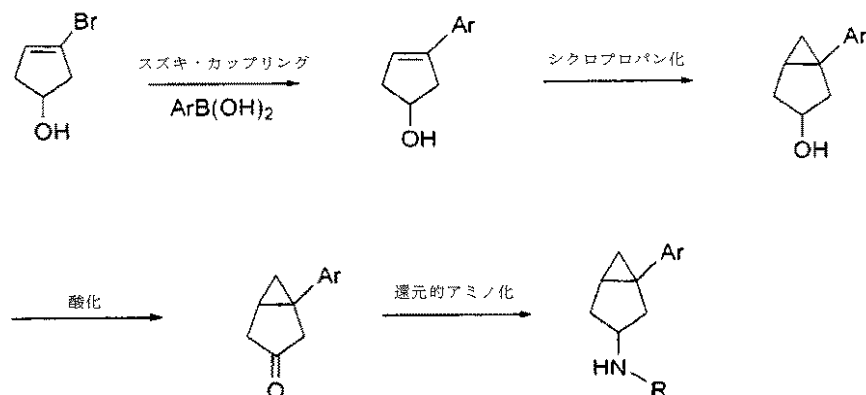
【0087】

以下の反応スキーム 7 は、1-アリールビスシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-アミンの別の例示的な方法を説明する。出発物質、3-ブロモシクロペント-3-エノールは、文献にて報告されている〔例えば、Yong, W. ら, Synlett 9: 911-912 (1996) を参照のこと〕。

【0088】

【化 4 5】

反応スキーム 7



30

40

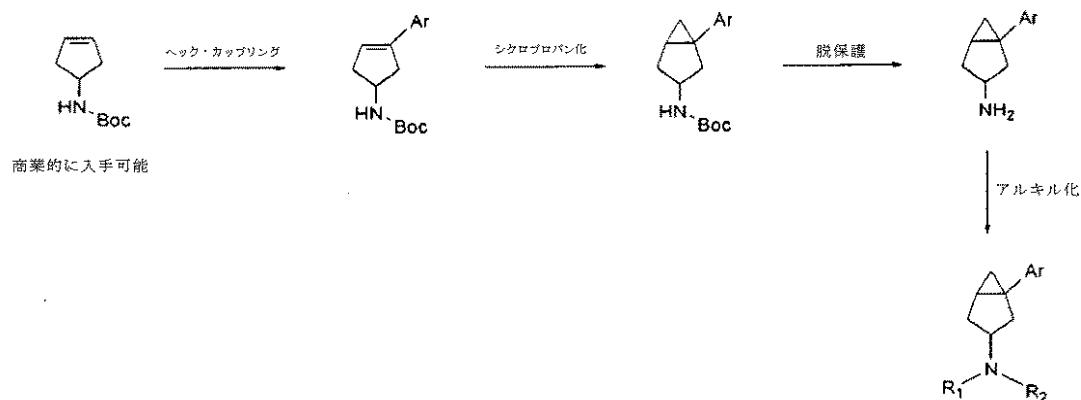
【0089】

以下の反応スキーム 8 は、1-アリールビスシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-アミンの別の例示的な方法を説明する。出発物質は、商業的に入手可能である。

【0090】

【化 4 6】

反応スキーム 8



10

【0091】

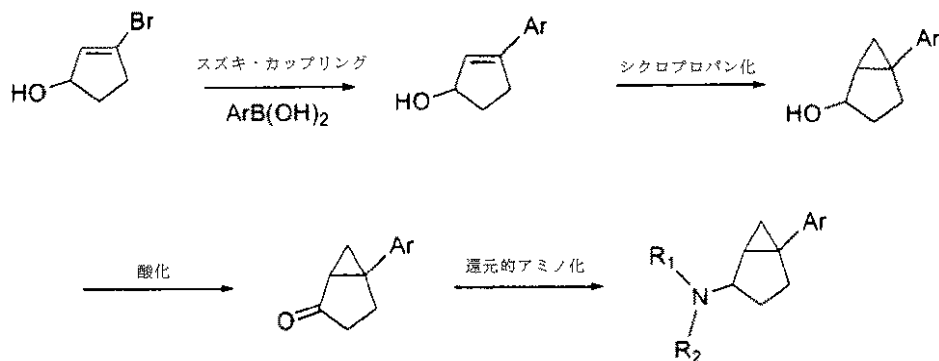
以下の反応スキーム 9 は、5-アリールビスクロ [3. 1. 0] ヘキサン-2-アミンの別の例示的な方法を説明する。出発物質、3-ブロモシクロペント-2-エノールは、文献にて報告されている [例えば、Mc Briar, M. D. ら, J. Med. Chem. 49: 2294-2310 (2006) を参照のこと]。

20

【0092】

【化 4 7】

反応スキーム 9



30

【0093】

本発明の化合物のエナンチオマーは、上記の反応スキーム 5 および 6 などの、種々の方法によって調製されうる。

【0094】

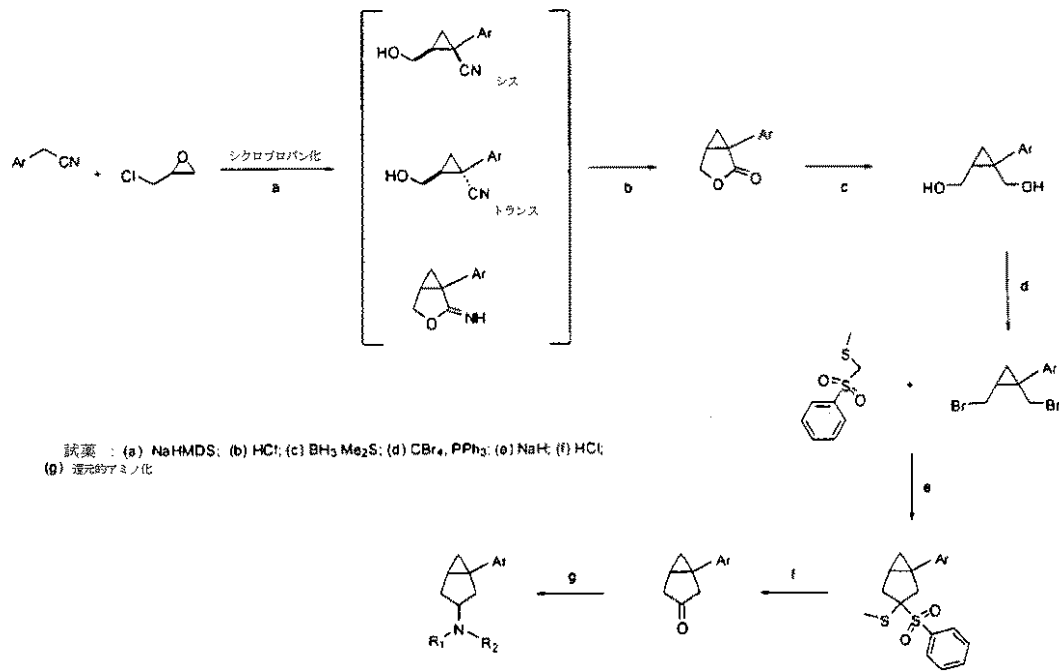
以下の反応スキーム 10 は、1-アリールビスクロ [3. 1. 0] ヘキサン-3-アミンの調製の別の例示的な方法を説明する。

40

【0095】

【化 48】

反応スキーム 10



10

20

【0096】

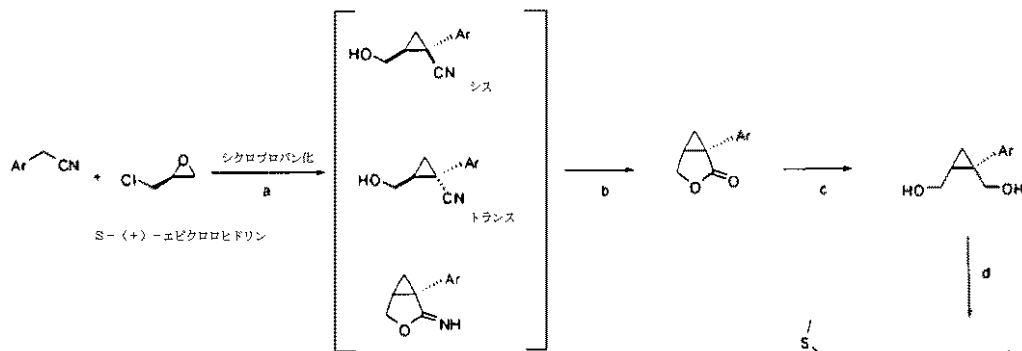
以下の反応スキーム 11 は、キラル 1-アリールビスクロ [3. 1. 0] ヘキサン-3-アミンの調製の例示的な方法を説明する。スキーム 10 に記載の同一方法における出発物質として (S) - (+) - エピクロロヒドリンを用いて、1-R キラリティーを有する最終生成物を確保するであろう (Cabadio ら, Fr. Bollettino Chimico Farmaceutico 117: 331-42, 1978)。異なるジアステレオマー (3-R および 3-S) は、カラム分離により得られうる。

【0097】

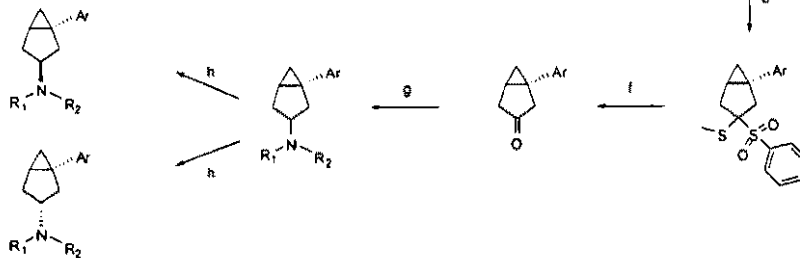
30

【化 4 9】

反応スキーム 1 1



試薬 : (a) NaHMDS; (b) HCl; (c) $\text{BH}_3 \cdot \text{Me}_2\text{S}$; (d) CBr_4 , PPh_3 ; (e) NaH ; (f) HCl ;
(g) 選択的アミノ化, (h) 分割またはキラル分離



【0098】

以下の反応スキーム 1 2 は、キラル 1-アリールビスクロ [3. 1. 0] ヘキサン-3-アミンの調製の例示的な方法を説明する。スキーム 1 0 に記載の同一方法における出発物質として (R) - (-) -エピクロロヒドリンを用いて、1-Sキラリティーを有する最終生成物を確保するであろう (Cabadioら, Fr. Bollettino Chimico Farmaceutico 117: 331-42, 1978)。異なるジアステレオマー (3-R および 3-S) はカラム分離により得られうる。

【0099】

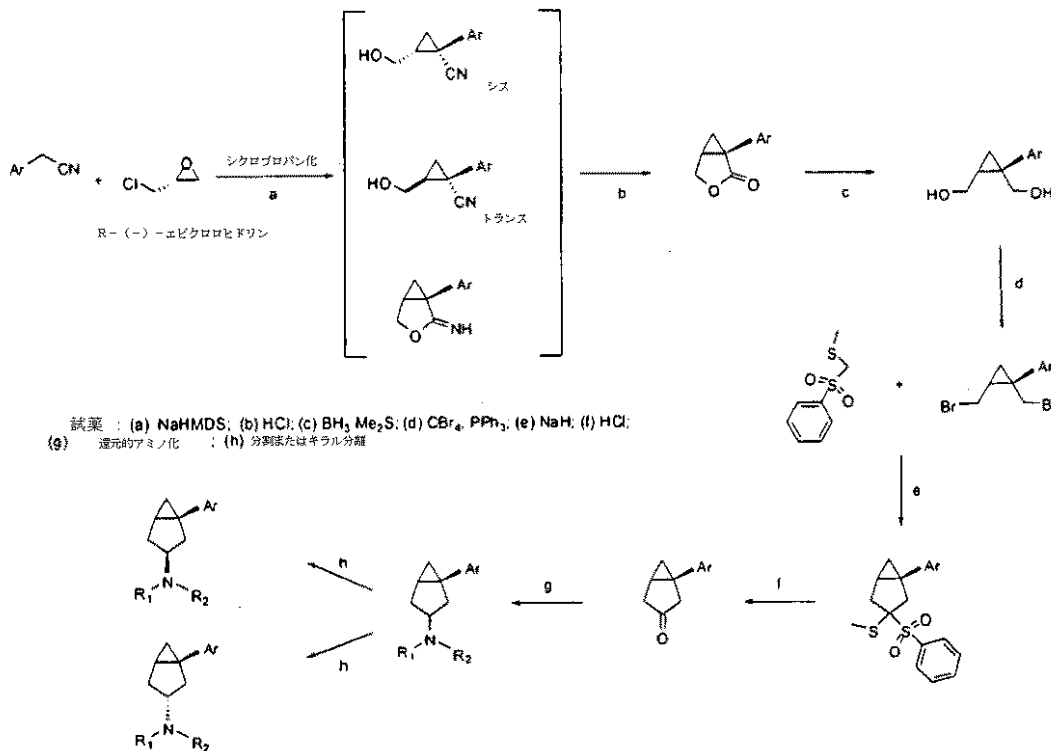
10

20

30

【化 5 0】

反応スキーム 1 2



10

20

【0 1 0 0】

前述の反応スキーム、および以下の実施例 I - X に記載の各例示的な方法は、種々の新規出発物質、成分段階、化学中間体、および最終生成物を説明し、その全てが本発明の範囲内に含まれる。

【0 1 0 1】

前述の反応スキームに記載の特定の条件および試薬は単に例示するものであり、種々の他の既知の有用な物質および条件が、本発明の反応スキームと同等の範囲内で用いられることは理解されるであろう。例えば、上記の反応スキーム 1 0 - 1 2 に記載の目的化合物の他の同等の製造方法は、工程 (a) 塩基条件下で行われた任意のシクロプロパン化工程において；工程 (b) 適当な酸条件下の任意の加水分解および環化において；工程 (c) 適当な還元剤を用いる任意の還元工程において；工程 (d) 適当なハロゲン化剤を用いる任意のハロゲン化工程において；工程 (e) 塩基性条件下で行われた任意のアルキル化工程において；工程 (f) 塩基性条件下で行われた任意の加水分解工程において；および、工程 (g) 適当なアミンを用いる任意の還元的アミノ化工程において用いられる。反応スキーム 1 1 および 1 2 について、任意の適当な分割またはキラル分離方法は、工程 (h) で用いられる。本明細書に記載の他の反応スキームにおいて、比較可能な同等物は、全ての比較可能な方法段階／工程で用いられる。

30

40

【0 1 0 2】

前述の合成スキームに関して、本明細書に特に明記しない限り、Ar は、置換されていないかまたはフルオロ、クロロ、ブロモ、ヨード、-NO₂、-CN、-NH₂、C₁-8 アルキル、C₂-8 アルケニル、C₂-8 アルキニル、ハロ (C₁-8) アルキル、ヒドロキシ、トリフルオロメチル、C₃-8 シクロアルキル、C₁-3 アルコキシル、C₁-3 アルコキシ (C₁-3) アルキル、カルボキシ (C₁-3) アルキル、C₁-3 アルカノイル、ハロ (C₁-3) アルコキシル、C₁-8 アルキルアミノ、またはジ (C₁-8) アルキルアミノから選択される 1 個または複数の置換基で置換されているフェニル、ナフチルまたはアリール複素環基であり；R₁ および R₂ は、独立して、水素、非置換 C

50

$C_1 - 10$ アルキル、 $C_3 - 8$ シクロアルキル、 $C_2 - 10$ アルケニル、および $C_3 - 10$ アルキニル、または置換 $C_1 - 10$ アルキル、 $C_3 - 10$ アルケニルおよび $C_3 - 10$ アルキニルから選択され、ここで、置換基は、1 個または複数のヒドロキシ、シアノ、ハロゲン、 $C_1 - 6$ アルコキシ、アリール置換 $C_1 - 6$ アルコキシ、アリールオキシ、1 個または複数のハロゲンで置換されたアリールオキシ、 $C_1 - 6$ アルキル、1 個または複数のシアノおよびハロゲンで独立して置換された $C_1 - 6$ アルキル、 $C_1 - 4$ アルコキシ、および $C_1 - 4$ ハロアルコキシである。

【0103】

アリールビスシクロ [3. 1. 0] ヘキシルアミンの製造方法についての本発明の方法の実施において、種々の試薬は、異なる反応工程にて利用される。一般的には、種々の反応工程についての適当な試薬は、本明細書に基づき当業者により選択されうる。適当な還元剤および方法には、例えば、水素化リチウムアルミニウム (LAH)、水素化ナトリウムアルミニウム (SAH)、 $ZnCl_2$ を伴う $NaBH_4$ および触媒水素化が含まれる。

10

【0104】

適当な窒素保護基には、例えば、ベンジル、アリル、tert-ブチルおよび 3, 4-ジメトキシベンジル基が含まれる。一般的には、窒素保護基は、当業者に周知であり、例えば、「Nitrogen Protecting Groups in Organic Synthesis」, John Wiley and Sons, New York, N. Y., 1981, Chapter 7; 「Nitrogen Protecting Groups in Organic Chemistry」, Plenum Press, New York, N. Y., 1973, Chapter 2; T. W. Green および P. G. M. Wuts の「Protective Groups in Organic Chemistry」, 第3版, John Wiley & Sons, New York, N. Y., 1999 を参照のこと。

20

【0105】

窒素保護基がもはや必要ではない場合、当該分野にて周知の方法によって除去されてもよい。例えば、ベンジルまたは 3, 4-ジメトキシベンジル基は、触媒水素化により除去されてもよい。一般的には、窒素保護基の除去方法は、当業者に周知であり、例えば、「Nitrogen Protecting Groups in Organic Synthesis」, John Wiley and Sons, New York, N. Y., 1981, Chapter 7; 「Nitrogen Protecting Groups in Organic Chemistry」, Plenum Press, New York, N. Y., 1973, Chapter 2; T. W. Green および P. G. M. Wuts の「Protective Groups in Organic Chemistry」, 第3版, John Wiley & Sons, Inc. New York, N. Y., 1999 を参照のこと。

30

【0106】

環化をもたらす適当な試薬には、例えば、 $SOCl_2$ 、 $POCl_3$ 、塩化オキサリル、三臭化リン、二臭化トリフェニルリンおよび臭化オキサリルが含まれる。

【0107】

本発明の新規化合物を製造するための本発明の種々の態様に有用な例示的な合成法、出発物質、および中間体は、実施例に記載されている。

40

【0108】

本明細書に記載の新規化合物および合成法を含む、本発明の記載の目的として、以下の用語および定義は、一例として提供される。

【0109】

本明細書に用いられる「ハロゲン」なる語は、臭素、塩素、フッ素またはヨウ素をいう。1 の実施態様において、ハロゲンは塩素である。別の実施態様において、ハロゲンは臭素である。

【0110】

50

本明細書に用いられる「ヒドロキシ」なる語は、 $-OH$ または $-O-$ をいう。

【0111】

本明細書に用いられる「アルキル」なる語は、1-20個の炭素原子、好ましくは1-7個の炭素原子、最も好ましくは1-4個の炭素原子を含有する直鎖または分岐鎖脂肪族基をいう。該定義は、アルコキシ、アルカノイルおよびアラルキル基のアルキル部分に同様に適用する。1の実施態様において、アルキルはメチル基である。

【0112】

「アルコキシ」なる語には、酸素原子と共有結合した置換および非置換アルキル、アルケニル、およびアルキニル基が含まれる。1の実施態様において、アルコキシ基は、1-4個の炭素原子を含有する。アルコキシ基の実施態様には、限定されるものではないが、メトキシ、エトキシ、イソプロピルオキシ、プロポキシ、ブトキシ、およびペントキシ基が含まれる。置換アルコキシ基の実施態様には、ハロゲン化アルコキシ基が含まれる。さらなる実施態様において、アルコキシ基は、アルケニル、アルキニル、ハロゲン、ヒドロキシル、アルキルカルボニルオキシ、アリールカルボニルオキシ、アルコキシカルボニルオキシ、アリールオキシカルボニルオキシ、カルボキシレート、アルキルカルボニル、アリールカルボニル、アルコキシカルボニル、アミノカルボニル、アルキルアミノカルボニル、ジアルキルアミノカルボニル、アルキルチオカルボニル、アルコキシル、ホスフェート、ホスホナト、ホスフィナト、シアノ、アミノ（アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アリールアミノ、ジアリールアミノ、およびアルキルアリールアミノを含む）、アシルアミノ（アルキルカルボニルアミノ、アリールカルボニルアミノ、カルバモイルおよびウレイドを含む）、アミジノ、イミノ、スルフヒドリル、アルキルチオ、アリールチオ、チオカルボキシレート、スルファート、アルキルスルフィニル、スルホナト、スルファモイル、スルホンアミド、ニトロ、トリフルオロメチル、シアノ、アジド、ヘテロシクリル、アルキルアリール、または芳香族もしくは芳香族複素環部分などの基で置換されうる。例示的なハロゲン置換アルコキシ基には、限定されるものではないが、フルオロメトキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、クロロメトキシ、ジクロロメトキシ、およびトリクロロメトキシが含まれる。

【0113】

単独でまたは組み合わせて本明細書に用いられる「ニトロ」なる語は、 $-NO_2$ 基をいう。

【0114】

本明細書に用いられる「アミノ」なる語は、基 $-NRR'$ をいい、ここで、RおよびR'は、独立して、水素、アルキル、アリール、アルコキシ、またはヘテロアリールであってもよい。本明細書に用いられる「アミノアルキル」なる語は、「アミノ」と比べてより詳細な選択を表し、RおよびR'が、独立して、水素または (C_1-C_4) アルキルであってもよい、基 $-NRR'$ をいう。

【0115】

本明細書に用いられる「トリフルオロメチル」なる語は、 $-CF_3$ をいう。

【0116】

本明細書に用いられる「トリフルオロメトキシ」なる語は、 $-OCF_3$ をいう。

【0117】

本明細書に用いられる「シクロアルキル」なる語は、所望により置換されていてもよい3-7個の炭素原子を含有する飽和環状炭化水素環をいう。例示的な実施態様には、限定されるものではないが、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチルおよびシクロヘキシルが含まれる。特定の実施態様において、シクロアルキル基はシクロプロピルである。別の実施態様において、（シクロアルキル）アルキル基は、環部分に3-7個の炭素原子およびアルキル部分に1-4個の炭素原子を含有する。特定の実施態様において、（シクロアルキル）アルキル基はシクロプロピルメチルである。アルキル基は、ハロゲン、ヒドロキシおよびアミノからなる群より選択される1-3個の置換基で所望により置換されていてもよい。

【0118】

本明細書に用いられる「アルカノイル」および「アルカノイルオキシ」なる語はそれぞれ、 $-C(O)-$ アルキル基および $-O-C(O)-$ アルキルを表し、各々、2～5個の炭素原子を所望により含有していてもよい。アルカノイルおよびアルカノイルオキシ基の特定の実施態様はそれぞれ、アセチルおよびアセトキシである。

【0119】

本明細書に用いられる「アリール」なる語は、環部分に6～12個の炭素原子を有する単環式または二環式芳香族炭化水素基、例えば、フェニル、ナフチル、ビフェニルおよびジフェニル基をいい、その各々は、例えば、1～4個の置換基、例えば、アルキル、上記の置換アルキル、ハロゲン、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、ヒドロキシ、アルコキシ、シクロアルキルオキシ、アルカノイル、アルカノイルオキシ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、ニトロ、シアノ、カルボキシ、カルボキシアルキル、カルバミル、カルバモイルおよびアリールオキシで置換されていてもよい。本発明に記載のアリール基の特定の実施態様には、フェニル、置換フェニル、ナフチル、ビフェニル、およびジフェニルが含まれる。

10

【0120】

単独または組み合わせて本明細書に用いられる「アロイル」なる語は、芳香族カルボン酸、例えば、所望により置換されていてもよい安息香酸またはナフトエ酸から生じるアリールラジカルをいう。

【0121】

本明細書に用いられる「アラルキル」なる語は、アルキル基、好ましくは1～4個の炭素原子を含有するものを介して4-ピリジニル環に結合したアリール基をいう。好ましいアラルキル基はベンジルである。

20

【0122】

本明細書に用いられる「ニトリル」または「シアノ」なる語は、基 $-CN$ をいう。「ジアルキルアミノ」なる語は、同一または相違しうる2個の結合したアルキル基を有するアミノ基をいう。

【0123】

「アルケニル」なる語は、1～3個の二重結合を有する2～10個の炭素原子の直線状または分岐アルケニル基をいう。好ましい実施態様には、エテニル、1-プロペニル、2-プロペニル、1-メチルエテニル、1-ブテニル、2-ブテニル、3-ブテニル、2-メチル-2-プロペニル、1-ペンテニル、2-ペンテニル、4-ペンテニル、3-メチル-2-ブテニル、1-ヘキセニル、2-ヘキセニル、1-ヘブテニル、2-ヘブテニル、1-オクテニル、2-オクテニル、1, 3-オクタジエニル、2-ノネニル、1, 3-ノナジエニル、2-デセニルなどが含まれる。

30

【0124】

本明細書に用いられる「アルキニル」なる語は、1～3個の三重結合を有する2～10個の炭素原子の直線状または分岐アルキニル基をいう。例示的なアルキニルには、限定されるものではないが、エチニル、1-プロピニル、2-プロピニル、1-ブチニル、2-ブチニル、3-ブチニル、1-ペンチニル、2-ペンチニル、4-ペンチニル、1-オクチニル、6-メチル-1-ヘブチニル、および2-デシニルが含まれる。

40

【0125】

単独または組み合わせの「ヒドロキシアルキル」なる語は、前記のアルキル基をいい、ここで、1個または数個の水素原子、好ましくは1個の水素原子が、ヒドロキシル基で置換されている。例として、ヒドロキシメチル、ヒドロキシエチルおよび2-ヒドロキシエチルが挙げられる。

【0126】

本明細書に用いられる「アミノアルキル」なる語は、基 $-NRR'$ をいい、ここで、RおよびR'は、独立して、水素または (C_1-C_4) アルキルであってもよい。

【0127】

50

「アルキルアミノアルキル」なる語は、アルキル基を介して結合したアルキルアミノ基（すなわち、一般構造—アルキル—NH—アルキルまたは—アルキル—N（アルキル）（アルキル）を有する基）をいう。かかる基には、限定されるものではないが、各アルキルが同一または相違していてもよい、モノ—およびジ—（ $C_1 - C_8$ アルキル）アミノ $C_1 - C_8$ アルキルが含まれる。

【0128】

「ジアルキルアミノアルキル」なる語は、アルキル基に結合したアルキルアミノ基をいう。例として、限定されるものではないが、N, N—ジメチルアミノメチル、N, N—ジメチルアミノエチル、N, N—ジメチルアミノプロピルなどが挙げられる。ジアルキルアミノアルキルなる語には、架橋アルキル部が所望により置換されていてもよい基も含まれる。

10

【0129】

「ハロアルキル」なる語は、1個または複数のハロ基で置換されたアルキル基、例えば、クロロメチル、2—ブロモエチル、3—ヨードプロピル、トリフルオロメチル、ペルフルオロプロピル、8—クロロノニルなどをいう。

【0130】

本明細書に用いられる「カルボキシアルキル」なる語は、置換基—R'—COOH（式中：R'はアルキレンである）をいい、カルボアルコキシアルキルは、—R'—COOR（式中：R'およびRはそれぞれ、アルキレンおよびアルキルである）をいう。特定の実施態様において、アルキルは、1—6個の炭素原子、例えば、メチル、エチル、n—プロピル、イソプロピル、n—ブチル、t—ブチル、n—ペンチル、2—メチルペンチル、n—ヘキシルなどの飽和直鎖または分岐鎖ヒドロカルビルラジカルをいう。アルキレンは、基が二価であるものを除くアルキルと同様である。

20

【0131】

「アルコキシアルキル」なる語は、アルコキシ基で置換されたアルキレン基をいう。例えば、メトキシエチル [$CH_3OCH_2CH_2-$] およびエトキシメチル [$CH_3CH_2OCH_2-$] は、両方 C_3 アルコキシアルキル基である。

【0132】

本明細書に用いられる「カルボキシ」なる語は式—COOH基を表す。

【0133】

「アルカノイルアミノ」なる語は、基—C(O)—、次いで、—N(H)—、例えば、アセチルアミノ、プロパノイルアミノおよびブタノイルアミノなどを含有するアルキル、アルケニルまたはアルキニル基をいう。

30

【0134】

「カルボニルアミノ」なる語は、基—NR—CO—CH₂—R'をいい、ここで、RおよびR'は、独立して、水素または（ $C_1 - C_4$ ）アルキルから選択されていてもよい。

【0135】

本明細書に用いられる「カルバモイル」なる語は—O—C(O)NH₂をいう。

【0136】

本明細書に用いられる「カルバミル」なる語は、窒素原子がカルボニルに直接結合する官能基、すなわち、—NRC(=O)R'または—C(=O)NRR'（式中：RおよびR'は、水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルコキシ、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクロ、またはヘテロアリールでありうる）のようなものをいう。

40

【0137】

「ヘテロシクロ」なる語は、少なくとも1個の炭素原子含有環に少なくとも1個のヘテロ原子を有する4～7員の単環式、または7～11員の二環式環系である所望により置換されていてもよい、不飽和、部分的に飽和した、または完全に飽和した、芳香族または非芳香族環状基をいう。ヘテロシクロ環上の置換基は、アリール基について上記のものから選択されてもよい。ヘテロ原子を含有するヘテロシクロ基の各環は、窒素原子、酸素原子

50

または硫黄原子から選択される 1、2 または 3 個のヘテロ原子を有していてもよい。所定のヘテロシクロ環における複数のヘテロ原子は、同一または相違していてもよい。ヘテロシクロ基は、任意のヘテロ原子または炭素原子で 4-ピリジニル環に結合していてもよい。1 の実施態様において、2 個の R 基は、ピリジニル環の 2 および 3 位で炭素と縮合環を形成し、7-キノリン-4-イル部が形成される。

【0138】

本明細書に用いられる、「立体異性体」なる語は、空間における原子の位置のみが異なっている個々の分子の全ての異性体についての一般的用語である。A 1 t には、化合物のエナンチオマーおよび互いに鏡像ではない 1 個以上のキラル中心を有する化合物の異性体（ジアステレオマー）が含まれる。

10

【0139】

「キラル中心」なる語は、4 個の異なる基が結合する炭素原子をいう。

【0140】

「エナンチオマー」または「エナンチオマーの」なる語は、その鏡像上で重ね合わせることができないので、光学活性である分子をいい、ここで、エナンチオマーは、ある方向における偏光面を回転させ、その鏡像は、反対方向における偏光面を回転させる。

【0141】

「ラセミ体の」なる語は、光学不活性である等量のエナンチオマーの混合物をいう。

【0142】

「分割」なる語は、分子の 2 個のエナンチオマー形態の 1 つの分離または濃縮または減少をいう。

20

【0143】

さらなる実施態様において、本発明は、限定されるものではないが、精神神経疾患、例えば、うつ病および不安症を含む、CNS 障害を治療するための医薬組成物および方法を提供する。本発明の生物学的に活性な化合物および方法に用いるための本発明の化合物の適当な形態には、本明細書に例示される化合物、またはそれらの医薬上許容される塩、多形体、溶媒和物、水和物、もしくはプロドラッグが含まれる。

【0144】

関連実施態様のうち、本発明は、哺乳動物対象における、生体アミントランスポーター、特に、1 種または複数の、あるいはいずれかの組み合わせの、ノルエピネフリン、セロトニンおよびドーパミントランスポーターの阻害に応答する CNS 障害を治療するための方法を提供する。より詳細な実施態様において、本発明は、種々の精神神経疾患、例えば、うつ病および不安症を含む、CNS 障害を治療するための本明細書に開示される新規化合物の使用法を提供する。種々の実施態様において、組成物および方法は、抗うつ薬として、または抗不安薬として効果的に処方され、投与される。

30

【0145】

本発明にしたがって、医薬上許容される組成物中の付加的な成分で所望により処方された、本明細書に開示される化合物は、ドーパミン再取り込み、および／またはノルエピネフリン再取り込み、および／またはセロトニン再取り込みを阻害することによって緩和される CNS 障害の 1 種または複数の症状（群）を治療または予防するために、哺乳動物対象、例えば、ヒト患者に投与される。特定の実施態様において、「治療」または「治療すること」は、CNS 障害の 1 種または複数の症状（群）の改善をいう、そのため、症状（群）は、ドーパミンおよび／またはノルエピネフリンおよび／またはセロトニン再取り込みを阻害することによって緩和される。他の実施態様において、「治療」または「治療すること」は、CNS 障害に関連する少なくとも 1 種の測定可能な物理的パラメータの改善をいう。さらに別の実施態様において、「治療」または「治療すること」は、ドーパミンおよび／またはノルエピネフリンおよび／またはセロトニン再取り込みを阻害することによって緩和される、例えば、物理的、生理的、および／または精神的パラメータに基づき識別される、CNS 障害（または 1 種または複数のその症状（群））の進行または重篤度を抑制または低下させることをいう。さらなる実施態様において、「治療」または「治療

40

50

すること」は、ドーパミンおよび／またはノルエピネフリンおよび／またはセロトニン再取り込みを阻害することによって緩和されるCNS障害（または1種もしくは複数のその症状（群））の発症を遅らせることをいう。

【0146】

特定の実施態様において、本発明の化合物またはその医薬上許容される塩は、ドーパミンおよび／またはノルエピネフリンおよび／またはセロトニン再取り込みを阻害することによって緩和されるCNS障害（または1種もしくは複数のその症状（群））に対する予防または予防的治療として哺乳動物対象、例えば、ヒト患者に投与される。本明細書に用いられる、「防止」、「予防すること」、予防は、対象がCNS障害または1種もしくは複数のその症状（群）に罹る危険性または可能性の低下をいい、危険性または可能性は、ドーパミンおよび／またはノルエピネフリンおよび／またはセロトニン再取り込みを阻害することによって対象において低下する。あるいは、対象が、治療されているか、正常状態に回復されているか、または対象CNS障害から寛解されていると、防止および予防は、対象におけるCNS障害またはその症状（群）の再発の危険性の低下と相関しうる。関連実施態様において、本発明の化合物または医薬組成物は、対象への再発防止として投与される。本文中における予防的治療に適している典型的な対象は、ドーパミンおよび／またはノルエピネフリンおよび／またはセロトニン再取り込みを阻害することによる治療に適しているCNS障害に対する遺伝的素因、例えば、脳の生化学的不均衡の家族歴、またはドーパミンおよび／またはノルエピネフリンおよび／またはセロトニン再取り込みを阻害することによって緩和される障害に対する非遺伝的素因を有しうる。

【0147】

本発明の化合物およびその医薬上許容される塩は、ドーパミンおよび／またはノルエピネフリンおよび／またはセロトニン再取り込みを阻害することによって緩和される内因性障害を治療または予防するのに有用である。かかる障害には、限定されるものではないが、注意力欠如障害、うつ病、不安症、肥満症、パーキンソン病、チック障害、および嗜癖障害が含まれる。

【0148】

ドーパミンおよび／またはノルエピネフリンおよび／またはセロトニン再取り込みを阻害することによって緩和される障害は、本明細書に記載の特異的疾患に限定されるものではなく、本発明の組成物および方法は、広範囲のさらなるCNS障害および関連症状を治療および／または予防するための有効な治療剤を提供することを理解または容易に確認されるであろう。例えば、本発明の化合物は、注意力欠陥過活動性障害および関連症状、ならびにアルコール乱用、薬物乱用、強迫的行動、学習障害、読解障害、ギャンブル中毒、躁症状、恐怖症、パニック発作、反抗的行動、行動障害、学校における学問障害、喫煙、異常な性行為、統合失調症的行動、身体化、うつ病、睡眠障害、一般的な不安症、吃音、およびチック障害の形態および症状の治療および／または予防のための有望な候補を提供するであろう（例えば、米国特許番号第6,132,724号を参照のこと）。これらのおよび他の症状は、根本的なCNS障害にもかかわらず、ドーパミンおよび／またはノルエピネフリンおよび／またはセロトニン再取り込みを阻害することによって治療的有用性を調節する本発明の新規組成物および方法の各有望な治療標的である。本発明の組成物および方法を用いる治療を目的とするさらなるCNS障害は、例えば、DSM-IVからの診断基準におけるクイック・リファレンス（精神障害の診断および統計学的マニュアル（Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders）、第4版）、The American Psychiatric Association, Washington, D. C., 1994, 第358頁に記載されている。本発明に記載の治療および／または予防のためのこれらの標的障害には、限定されるものではないが、注意力欠陥過活動性障害、主に不注意型；注意力欠陥過活動性障害、主に多動性－衝動型；注意力欠陥過活動性障害、混合型；特定不能（NOS）の注意力欠陥過活動性障害；行動障害；反抗的行動障害；および特定不能（NOS）の破壊的行動障害が含まれる。

【0149】

本発明に記載の治療および／または予防に適しているうつ病性障害には、限定されるものではないが、大うつ病性障害、再発性；気分変調性障害；特定不能（NOS）のうつ病性障害；および大うつ病性障害、単一エピソードが含まれる。

【0150】

本発明の方法および組成物を用いる治療および／または予防に適している嗜癖障害には、限定されるものではないが、摂食障害、衝動調節障害、アルコール関連障害、ニコチン関連障害、アンフェタミン関連障害、大麻関連障害、コカイン関連障害、幻覚剤使用障害、吸入剤関連障害、およびオピオイド関連障害が含まれ、その全て、以下に記載のようにさらに細分類される。

10

【0151】

摂食障害には、限定されるものではないが、神経性過食症、非排出型；神経性過食症、排出型；および特定不能（NOS）の摂食障害が含まれる。

【0152】

衝動調節障害には、限定されるものではないが、間欠性爆発性障害、盗癖、放火狂、病的賭博、抜毛癖、および特定不能（NOS）の衝動調節障害が含まれる。

【0153】

アルコール関連障害には、限定されるものではないが、アルコール誘導性精神病性障害、妄想を伴う；アルコール乱用；アルコール中毒；アルコール離脱、アルコール中毒せん妄；アルコール離脱せん妄；アルコール誘導性持続性認知症；アルコール誘導性持続性健忘障害；アルコール依存症；アルコール誘導性精神病性障害、幻覚を伴う；アルコール誘導性気分障害；アルコール誘導性不安障害；アルコール誘導性性機能障害；アルコール誘導性睡眠障害；特定不能（NOS）のアルコール関連障害；アルコール中毒；およびアルコール離脱が含まれる。

20

【0154】

ニコチン関連障害には、限定されるものではないが、ニコチン依存症、ニコチン離脱、および特定不能（NOS）のニコチン関連障害が含まれる。

【0155】

アンフェタミン関連障害には、限定されるものではないが、アンフェタミン依存症、アンフェタミン乱用、アンフェタミン中毒、アンフェタミン離脱、アンフェタミン中毒せん妄、妄想を伴うアンフェタミン誘導性精神病性障害、幻覚を伴うアンフェタミン誘導性精神病性障害、アンフェタミン誘導性気分障害、アンフェタミン誘導性不安障害、アンフェタミン誘導性性機能障害、アンフェタミン誘導性睡眠障害、特定不能（NOS）のアンフェタミン関連障害、アンフェタミン中毒、およびアンフェタミン離脱が含まれる。

30

【0156】

大麻関連障害には、限定されるものではないが、大麻依存症；大麻乱用；大麻中毒；大麻中毒せん妄；妄想を伴う大麻誘導性精神病性障害；幻覚を伴う大麻誘導性精神病性障害；大麻誘導性不安障害；特定不能（NOS）の大麻関連障害；および大麻中毒が含まれる。

40

【0157】

コカイン関連障害には、限定されるものではないが、コカイン依存症、コカイン乱用、コカイン中毒、コカイン離脱、コカイン中毒せん妄、妄想を伴うコカイン誘導性精神病性障害、幻覚を伴うコカイン誘導性精神病性障害、コカイン誘導性気分障害、コカイン誘導性不安障害、コカイン誘導性性機能障害、コカイン誘導性睡眠障害、特定不能（NOS）のコカイン関連障害、コカイン中毒、およびコカイン離脱が含まれる。

【0158】

幻覚剤使用障害には、限定されるものではないが、幻覚剤依存症、幻覚剤乱用、幻覚剤中毒、幻覚剤離脱、幻覚剤中毒せん妄、妄想を伴う幻覚剤誘導性精神病性障害、幻覚を伴う幻覚剤誘導性精神病性障害、幻覚剤誘導性気分障害、幻覚剤誘導性不安障害、幻覚剤誘導性性機能障害、幻覚剤誘導性睡眠障害、特定不能（NOS）の幻覚剤関連障害、幻覚剤

50

中毒、および幻覚剤持続性知覚障害（フラッシュバック）が含まれる。

【0159】

吸入剤関連障害には、限定されるものではないが、吸入剤依存症；吸入剤乱用；吸入剤中毒；吸入剤中毒せん妄；妄想を伴う、吸入剤誘導性精神病性障害；幻覚を伴う吸入剤誘導性精神病性障害；吸入剤誘導性不安障害；特定不能（NOS）の吸入剤関連障害；および吸入剤中毒が含まれる。

【0160】

オピオイド関連障害には、限定されるものではないが、オピオイド依存症、オピオイド乱用、オピオイド中毒、オピオイド中毒せん妄、妄想を伴うオピオイド誘導性精神病性障害、幻覚を伴うオピオイド誘導性精神病性障害、オピオイド誘導性不安障害、特定不能（NOS）のオピオイド関連障害、オピオイド中毒、およびオピオイド離脱が含まれる。

10

【0161】

チック障害には、限定されるものではないが、トゥレット障害、慢性運動性または声帯チック障害、一過性チック障害、特定不能（NOS）のチック障害、吃音、自閉性障害、および身体化障害が含まれる。

【0162】

したがって、それらの複合的な再取り込み阻害活性により、本発明の新規化合物は、広範囲の獣医学的およびヒト医学的用途、特に、ドーパミンおよび／またはノルエピネフリンおよび／またはセロトニン再取り込みを阻害することによって緩和される種々のCNS障害および／または関連症状（群）を治療および／または予防するのに有用である。

20

【0163】

本発明のさらなる態様のうち、有効量の本発明の化合物（またはその医薬上有効なエナンチオマー、塩、溶媒和物、水和物、多形体、またはプロドラッグ）、および本発明の化合物と組み合わせて処方されるかまたは協調的に投与される1種または複数の付加的な活性剤（群）を用いる組み合わせ処方および協調的投与方法が提供される一哺乳動物対象における、標的CNS障害、または1種もしくは複数の症状（群）を調節、緩和、治療または予防するのに有効である組み合わせ処方または協調的投与方法が得られる。本文中における典型的な組み合わせ処方および協調的治療方法は、本発明の治療化合物を標的CNS障害または症状（群）を治療するための1種または複数の付加的または補助的治療薬または方法、例えば、1種または複数の抗うつ薬または抗不安薬（群）および／または治療方法（群）と組み合わせたものである。

30

【0164】

本発明の関連実施態様において、本明細書に開示される化合物は、少なくとも1種の他の治療薬または方法との組み合わせ療法にて用いられうる。本文中における、本発明の化合物は、第2の治療剤、例えば、本発明の化合物が投与される同一、または異なるCNS障害または症状（群）を治療または予防するように作用する第2の薬剤の投与と同時にまたは連続して投与されうる。本発明の化合物および第2の治療剤は、単一組成物中で組み合わせられうるかまたは異なった組成物中で投与されうる。第2の治療剤はまた、ドーパミンおよび／またはノルエピネフリンおよび／またはセロトニン再取り込みを阻害することによってCNS障害または関連症状（群）を治療および／または予防するのに有効でありうる。協調的投与は、同時または連続のいずれか順番に行われてよく、1種のみまたは両方（または全て）の活性治療剤が、単独でおよび／または共同で、それらの生物活性および治療効果を発揮する期間があってもよい。全てのかかる協調的治療方法の特徴的な態様は、本発明の化合物が、本明細書に記載の、標的CNS障害または症状（群）の緩和または予防に関する少なくともいくつかの検出可能な治療活性を発揮し、および／または第2の治療剤により得られる第2の臨床反応と併用してもしなくてもよい、有益な臨床反応を引き起こすことである。多くの場合、本発明の化合物と本明細書に記載の第2の治療剤との協調的投与は、本発明の化合物および／または第2の治療剤単独のいずれかまたは両方により引き起こされる治療反応を超えて治療反応を促進するであろう。

40

【0165】

50

本発明の化合物を用いて治療可能または予防可能な多数の CNS 障害および症状は慢性的であるので、1の実施態様において、組み合わせ療法は、本発明の化合物および第2の治療剤の投与を交互に行うこと（すなわち、2種の薬剤間の治療方法を、例えば、1週、1月、3月、6月、または1年間隔で交互に行うこと）に参与する。本文中における投薬計画を交互に行うことは、多くの場合、1種または両方の薬剤単独の長期投与に認められる、副作用、例えば、毒性を減少、さらには除去するであろう。

【0166】

本発明の組み合わせ処方および協調的治療方法の特定の実施態様において、第2の治療剤はノルエピネフリン再取り込み阻害薬である。本文中における有用なノルエピネフリン再取り込み阻害薬の例として、第三級アミン三環系抗うつ薬、例えば、アミトリプチリン、クロミプラミン、ドクサピン、イミプラミン、（+）-トリミプラミン、およびアモキサピン、アトモキセチン、デシプラミン、マプロチリン、ノルトリプチリン、およびプロトリプチリンを含む第二級アミン三環系抗うつ薬が挙げられる。

10

【0167】

本発明の組み合わせ処方および協調的治療方法の特定の実施態様において、第2の治療剤はセロトニン再取り込み阻害薬である。本文中における有用な他のセロトニン再取り込み阻害薬の例として、シタロプラム、フルオキセチン、フルボキサミン、（-）-パロキセチン、セルトラリン、およびベンラファクシンが含まれる。

【0168】

本明細書に記載の組み合わせ処方および協調的治療方法の他の実施態様において、第2の治療剤は抗注意力欠如障害薬である。これらの実施態様に用いるための有用な抗注意力欠如障害薬の例として、限定されるものではないが、メチルフェニデート；デキストロアンフェタミン；三環系抗うつ薬、例えば、イミプラミン、デシプラミン、およびノルトリプチリン；ならびに精神刺激薬、例えば、ペモリンおよびデアノールが挙げられる。

20

【0169】

本明細書に記載の組み合わせ処方および協調的治療方法のさらなる実施態様において、第2の治療剤は抗嗜癮障害薬である。有用な抗嗜癮障害薬の例として、限定されるものではないが、三環系抗うつ薬；グルタミン酸アンタゴニスト、例えば、ケタミンHCl、デキストロメトルフアン、酒石酸デキストロファンおよびジゾシルピン（MK801）；分解酵素、例えば、麻酔薬およびアスパラギン酸アンタゴニスト；GABAアゴニスト、例えば、バクロフェンおよびムシモールHBr；再取り込み阻害薬；分解酵素阻害薬；グルタミン酸アゴニスト、例えば、D-シクロセリン、カルボキシフェニルグリシン、L-グルタミン酸、およびシス-ピペリジン-2,3-ジカルボン酸；アスパラギン酸アゴニスト；GABAアンタゴニスト、例えば、ガバジン（SR-95531）、サクロフェン、ピククリン、ピクロトキシン、および（+）アポモルフィンHCl；およびドーパミンアンタゴニスト、例えば、スピペロンHCl、ハロペリドール、および（-）スルピリドが挙げられる。

30

【0170】

本明細書に記載の組み合わせ処方および協調的治療方法の他の実施態様において、第2の治療剤は抗アルコール薬である。有用な抗アルコール薬の例として、限定されるものではないが、ジスルフィラムおよびナルトレキソンが挙げられる。

40

【0171】

本明細書に記載の組み合わせ処方および協調的治療方法の他の実施態様において、第2の治療剤は抗ニコチン薬である。有用な抗ニコチン薬の例として、限定されるものではないが、クロニジンが挙げられる。

【0172】

本明細書に記載の組み合わせ処方および協調的治療方法の他の実施態様において、第2の治療剤は抗アヘン剤薬である。有用な抗アヘン薬の例として、限定されるものではないが、メタドン、クロニジン、ロフェキシジン、酢酸レボメタジールHCl、ナルトレキソン、およびブプレノルフィンが挙げられる。

50

【0173】

本明細書に記載の組み合わせ処方および協調的治療方法の他の実施態様において、第2の治療剤は抗コカイン薬である。有用な抗コカイン薬の例として、限定されるものではないが、デシプラミン、アマンタジン、フルオキセチン、およびブプレノルフィンが挙げられる。

【0174】

本明細書に記載の組み合わせ処方および協調的治療方法の他の実施態様において、第2の治療剤は抗リゼルグ酸ジエチルアミド（「抗LSD」）薬である。有用な抗LSD薬の例として、限定されるものではないが、ジアゼパムが挙げられる。

【0175】

本明細書に記載の組み合わせ処方および協調的治療方法の他の実施態様において、第2の治療剤は抗フェンシクリジン（「抗PCP」）薬である。有用な抗PCP薬の例として、限定されるものではないが、ハロペリドールが挙げられる。

【0176】

本発明に記載の組み合わせ処方および協調的治療方法の他の実施態様において、第2の治療剤は食欲抑制剤である。有用な食欲抑制剤の例として、限定されるものではないが、フェンフルラミン、フェニルプロパノールアミン、およびマジンドールが挙げられる。

【0177】

本明細書に記載の組み合わせ処方および協調的治療方法のさらにさらなる実施態様において、第2の治療剤は抗パーキンソン病薬である。有用な抗パーキンソン病薬の例として、限定されるものではないが、ドーパミン前駆物質、例えば、レボドパ、L-フェニルアラニン、およびL-チロシン；神経防護薬；ドーパミンアゴニスト；ドーパミン再取り込み阻害薬；抗コリン作動薬、例えば、アマンタジンおよびメマンチン；および、1, 3, 5-三置換アダマンタン、例えば、1-アミノ-3, 5-ジメチル-アダマンタン（米国特許番号第4, 122, 193号を参照のこと）。

【0178】

本発明の方法にしたがって治療に適している哺乳動物対象には、限定されるものではないが、うつ病を含む本発明の方法および組成物にしたがって治療の対象とするCNS病態、ならびに種々の他の精神神経病態および疾患を阻害することによりノルエピネフリン、セロトニン、および／またはドーパミンの再取り込みを阻害する活性剤を用いて治療または有益な治療介入に適しているCNS障害に罹患しているヒトおよび他の哺乳動物が含まれる。本発明の化合物が有用でありうる他の疾患には、過敏性腸症候群；炎症性腸疾患；過食症；拒食症；肥満症および関連摂食障害；尿路疾患、例えば、腹圧性尿失禁、嗜癖障害（ニコチン、覚醒剤、アルコールおよびアヘン剤中毒を含む）；アルツハイマー病、脳萎縮性側索硬化症、およびパーキンソン病を含む、変性疾患；および、発熱症状（発熱、および閉経期後および閉経期一過性熱感を含む）が含まれる。前述の各障害について、組み合わせ処方および協調的治療方法は、第2の治療剤と協調的に投与されるかまたは組み合わせて処方される本発明の化合物あるいは対象疾患、および／またはそれに付随する1種または複数の症状（群）を治療するための既知の方法を含む本発明の範囲内で提供される。

【0179】

対象は、対象の標的CNS障害、および／またはそれに付随する1種または複数の症状（群）、例えば、うつ病を治療、緩和、予防または除去するのに有効である、本発明の化合物の有効量を対象に投与することによって予防的および／または治療的に有効に治療される。

【0180】

1種または複数の前述のCNS障害および／または症状（群）を示す哺乳動物対象への有効量の本発明の化合物の投与は、標的CNS障害および／または関連症状（群）を検出できるように減少、除去、または予防するであろう。例示的な実施態様において、適当な試験対象への本発明の化合物の投与は、プラセボ治療または他の適当なコントロール対象

10

20

30

40

50

に比べて、標的 CNS 障害、または 1 種もしくは複数のそれに付随する標的症状（群）、例えば、うつ病を少なくとも 10 %、20 %、30 %、50 % 以上、75 - 90 % 以下、または 95 % 以上減少し、1 種または複数の標的症状（群）を減少するであろう。全ての予測される神経学および精神学的障害、ならびに本発明の組成物および方法を用いて治療または予防するための本明細書で特定される全ての他の CNS 病態および症状を含む、本明細書に記載の CNS 障害の全範囲に対して同程度の有効性があると考えられる。

【0181】

本発明の活性化合物は、医薬上許容される担体および／または種々の賦形剤、ビヒクル、安定剤、緩衝剤、保存剤などと所望により処方されてもよい。「有効量」、「治療量」、「治療上有効な量」、または「有効投与量」は、哺乳動物対象において所望の薬理または治療効果を生じさせるのに一典型的には、対象における神経的または精神的疾患、病態、または障害を含む、CNS 障害に付随するかまたはそれによって生じる 1 種または複数の症状（群）の発症、頻度、または重篤度の測定可能な低下をもたらすのに十分な本明細書に記載の活性化合物の有効量または投与量である。特定の実施態様において、本発明の化合物が、CNS 障害、例えば、うつ病を治療するために投与される場合、化合物の有効量は、インビボにおいて、標的病態または障害の症状の発症を遅らせるかまたは除去するのに十分な量であろう。あるいは、治療効果は、治療される病態または障害に付随する頻度または重症度の減少により、あるいは治療される病態または障害に付随する症状の性質、再発、または存続期間を変化されることにより立証されうる。治療上有効な塩、溶媒和物、水和物、多形体またはプロドラッグを含む、本発明の組成物の、治療上有効な量、および投薬計画は、多くの場合、日常的臨床または患者特異的因子に基づき、当業者によって容易に決定されうるであろう。

【0182】

本発明の化合物の適当な投与経路には、限定されるものではないが、経口、口腔、鼻腔、エアロゾル、局所、経皮、粘膜、注射、徐放、制御放出、イオン導入、超音波療法（sonophoresis）、および他の通常の送達経路、装置および方法が含まれる。限定されるものではないが、静脈内、筋肉内、腹腔内、髄腔内、くも膜下腔、脳室内、動脈内、および皮下注射を含む、注射送達方法も考えられる。

【0183】

哺乳動物対象に対するアリールピシクロ [3. 1. 0] ヘキシルアミンの適当な有効単位投与量は、約 1 ~ 1200 mg、50 ~ 1000 mg、75 ~ 900 mg、100 ~ 800 mg、または 150 ~ 600 mg に及んでいてもよい。特定の実施態様において、有効単位投与量は、より狭い範囲、例えば、10 ~ 25 mg、30 ~ 50 mg、75 ~ 100 mg、100 ~ 150 mg、150 ~ 250 mg または 250 ~ 500 mg 内で選択されるであろう。これらのおよび他の有効単位投与量は、単回量で、または複数の 1 日量、1 週量または 1 月量の形態で、例えば、1 日当たり、1 週当たり、または 1 月当たりに投与される用量を、1 ~ 5 回、または 2 - 3 回を含む投薬計画で投与されてもよい。例示的な実施態様において、10 ~ 25 mg、30 ~ 50 mg、75 ~ 100 mg、100 ~ 200（予測投与濃度）mg、または 250 ~ 500 mg の投与量は、1 日当たり 1 回、2 回、3 回、または 4 回投与される。より詳細な実施態様において、50 - 75 mg、100 - 150 mg、150 - 200 mg、250 - 400 mg、または 400 - 600 mg の投与量は、1 回、1 日 2 回または 1 日 3 回投与される。別の実施態様において、投与量は、体重に基づき計算され、例えば、1 日当たり約 0.5 mg/kg ~ 約 30 mg/kg、1 日当たり 1 mg/kg ~ 約 15 mg/kg、1 日当たり 1 mg/kg ~ 約 10 mg/kg、1 日当たり 2 mg/kg ~ 約 20 mg/kg、1 日当たり 2 mg/kg ~ 約 10 mg/kg または 1 日当たり 3 mg/kg ~ 約 15 mg/kg の量で投与されてもよい。

【0184】

有効量の本発明の化合物を含む本発明の組成物の送達の量、時間および方法は通常、個体の体重、年齢、性別、および状態などの因子、標的 CNS 障害および／または関連症状の進行度、投与が予防法または治療法のいずれか、ならびに薬物送達、吸収、半減期を含

む、薬物動態、および有効性をもたらす既知の他の因子に基づき、個人レベルで調整されるであろう。本発明の化合物の有効量または複数回投与治療計画は通常、本明細書に記載の対象における神経的または精神的病態の1種または複数の症状（群）を実質的に予防または緩和するのに必要かつ十分である最小量投与計画に近づけるために選択されるであろう。したがって、本発明の化合物の投与後、試験対象は、プラセボ治療または他の適当なコントロール対象に比べて、任意の標的精神神経疾患、例えば、うつ病を含む、標的CNS障害に付随する1種または複数の症状の10%、20%、30%、50%以上の低下、75-90%以下、または95%以上の低下を示すであろう。

【0185】

本発明のさらなる態様のうち、本発明の化合物の有効量を用いる組み合わせ処方および協調的投与方法が提供される一哺乳動物対象におけるCNS障害の1種または複数の症状（群）を緩和または予防するための有効な処方または方法を得る。

【0186】

本発明の化合物の医薬剤形には、所望により、上記の剤形の調製に適している医薬配合の分野にて認められる賦形剤が含まれていてもよい。かかる賦形剤には、限定されるものではないが、結合剤、充填剤、潤滑剤、乳化剤、懸濁化剤、甘味料、香味料、保存剤、緩衝剤、湿潤剤、崩壊剤、発泡剤および他の通常の賦形剤および添加物が含まれる。

【0187】

したがって、うつ病を含む、CNS障害を治療するための本発明の組成物には、以下：医薬上許容される担体または賦形剤；他の薬剤（複数）；医薬品（複数）；アジュバント；緩衝剤；保存剤；希釈剤；ならびに当業者に周知の種々の他の医薬添加物および物質のいずれか1種または組み合わせが含まれる。これらのさらなる処方添加物および物質は、多くの場合、生物学的に不活性であろうし、有害な副作用または活性剤との相互作用をもたらすことなく患者に投与される。

【0188】

必要に応じて、本発明の化合物は、徐放性担体、例えば、親水性、徐放性ポリマーの使用により制御放出形態で投与される。本文中における例示的な制御放出物質には、限定されるものではないが、約100cps〜約100,000cpsの粘性を有する、ヒドロキシプロピルメチルセルロースが含まれる。

【0189】

本発明の化合物は、多くの場合、経口剤形で、所望により、担体または他の添加剤（複数）と組み合わせで処方および投与されるであろう。医薬処方技術に共通する適当な担体には、限定されるものではないが、微結晶性セルロース、ラクトース、スクロース、フルクトース、グルコース、デキストロース、または他の糖類、二塩基性リン酸カルシウム、硫酸カルシウム、セルロース、メチルセルロース、セルロース誘導チア、カオリン、マンニトール、ラクチトール、マルチトール、キシリトール、ソルビトール、または他の糖アルコール類、乾燥デンプン、デキストリン、マルトデキストリンまたは他の多糖類、イノシトール、あるいはその混合物が含まれる。本発明に用いるための例示的な単位経口剤形には、経口単位剤形を調製するのに利用される医薬経口単位剤形を調製する任意の従来方法により調製されてもよい、錠剤が含まれる。経口単位剤形、例えば、錠剤は、限定されるものではないが、放出維持剤、流動促進剤、圧縮補助剤、崩壊剤、潤滑剤、結合剤、香味料、調味料、甘味料および／または保存剤を含む、1種または複数の通常のさらなる処方成分を含有していてもよい。適当な潤滑剤には、ステアリン酸、ステアリン酸マグネシウム、タルク、ステアリン酸カルシウム、硬化植物油、安息香酸ナトリウム、ロイシンカルボワックス、ラウリル硫酸マグネシウム、コロイド状二酸化ケイ素およびモノステアリン酸グリセリンが含まれる。適当な流動促進剤には、コロイド状シリカ、ヒュームド・二酸化ケイ素、シリカ、タルク、ヒュームド・シリカ、シプサムおよびモノステアリン酸グリセリンが含まれる。コーティングに用いられる物質には、ヒドロキシプロピルセルロース、酸化チタン、タルク、甘味料および着色剤が含まれる。前述の発泡剤および崩壊剤は、当業者に周知の即効性崩壊錠の処方にも有用である。これらは、典型的には、1分未

満で、好ましくは30秒未満にて口で崩壊する。発泡剤とは、1対、典型的には、有機酸および炭酸塩または重炭酸塩を意味する。かかる即効性剤形は、例えば、パニック障害の急性発作の予防または治療に有用であろう。

【0190】

本発明の化合物および組成物は、当該分野にて既知の種々の吸入または鼻腔送達形態のいずれかで調製および投与されうる。患者の副鼻腔または肺胞において本発明の化合物のエアロゾル化処方をデポしうる装置には、定量噴霧器、ネブライザー、ドライパウダージェネレーター、噴霧器などが含まれる。肺胞上皮に通って血流中に急速に輸送するための肺への肺送達は、特に、発作の切迫エピソードまたはパニック障害を治療するのに有用でありうる。全身作用の薬物の肺送達に適している方法および組成物は、当該分野にて周知である。例えば、鼻腔スプレーまたは点鼻薬として投与するための、担体が液体である、適当な処方には、本発明の化合物の水性または油性溶液、および任意のさらなる活性または不活性成分（複数）が含まれうる。

10

【0191】

鼻腔内投与は、肺でデポーされる生成物を必要とすることなく、鼻に有効量の化合物を投与した後、直接血流に本発明の活性化合物を通過させる。さらに、鼻腔内投与は、CNSへの活性化合物の直接的、または増加した送達を達成しうる。これらのおよび他の実施態様において、本発明の化合物の鼻腔内投与は、急速な吸収およびCNS送達を提供することにより、種々のCNS障害を治療するのに有益でありうる。

【0192】

鼻腔内および肺内投与について、液体エアロゾル処方、多くの場合、分散剤および／または医薬上許容される希釈剤と組み合わせた本発明の活性化合物を含有するであろう。あるいは、ドライパウダーエアロゾル処方、ドライパウダー粒子を即時に分散せしめる、目的化合物および分散剤の微粉化固体形態を含有しうる。液体またはドライパウダーエアロゾル処方のいずれかのために、処方は、噴霧量が鼻腔または肺の粘膜に達するのを確実にするために小さい液体または固体粒子中にエアロゾル化する必要がある。「エアロゾル粒子」なる語は、標的粘膜または肺胞膜への鼻腔または肺内分布について、十分に小さい粒径、例えば、約2-5ミクロンの範囲の適当な液体または固体粒子を記載するために本明細書に用いられる。他に送達装置の構築、処方中の追加成分、および粒子特性を考慮する。薬物の鼻腔または肺内投与のこれらの態様は、当該分野に周知であり、処方の操作、エアロゾル化法、および送達装置の構築は、当業者の水準の範囲内である。

20

30

【0193】

さらにさらなる本発明の組成物および方法は、うつ病を含むCNS障害を治療するための本発明の化合物の局所投与で提供される。典型的な組成物は、本発明の化合物およびエアロゾルスプレー、パウダー、皮膚パッチ剤、スティック（stick）、顆粒、クリーム、ペースト、ゲル、ローション、シロップ、軟膏、含浸スポンジ、綿棒の形態で、あるいは水性液体中溶液または懸濁液、非水性液体、水中油型乳剤、または油中水型乳濁液として含む、皮膚科学的にまたは粘膜許容される担体に組み込まれる他の任意の活性または不活性成分（複数）を含んでいてもよい。これらの局所組成物は、局所組成物または送達装置に組み込まれるために一部の水または他の溶媒もしくは液体で溶解または分散された本発明の化合物を含んでいてもよい。経皮投与経路が、当業者に既知の皮膚透過エンハンサーの使用により促進されうることは容易に想到しうる。かかる剤形に適している処方、例えば、長時間、例えば、24時間にわたって薬物の吸収を維持するためにその中で、特に方法、例えば、構造またはマトリックスで一般的に利用された賦形剤を組み込む。1日1回経皮パッチ剤は、全般性不安障害に罹患している患者に特に有用である。

40

【0194】

処方を哺乳動物対象の血液と等張にする抗酸化剤、緩衝剤、静菌剤および／または溶質を所望により含有していてもよい水性および非水性滅菌注射溶液；ならびに、懸濁化剤および／または増粘剤を含んでいてもよい水性および非水性滅菌懸濁液を含む、本発明の化合物のさらにさらなる処方は、非経口投与で提供される。処方は、単位用量または複数回

50

用量容器で存在していてもよい。

【0195】

処方または、非経口投与後の徐放性ポリマーを含んでいてもよい。即時注射溶液、乳濁液および懸濁液は、前述の種類の滅菌粉末、顆粒および錠剤から調製されてもよい。好ましい単位用量処方、活性成分（複数）の、上記の1日量もしくは単位、1日分割量、またはその適当なフラクションを含有するものである。

【0196】

より詳細な実施態様において、本発明の化合物は、コロイド薬物送達システム（例えば、リポソーム、アルブミンマイクロスフィア、マイクロエマルジョン、ナノ粒子およびナノカプセル）でまたはマクロエマルジョンで、例えば、コアセルベーション法によりまたは界面重合により調製された、マイクロカプセル、微粒子、またはマイクロスフィア、例えば、各々、ヒドロキシメチルセルロースまたはゼラチン-マイクロカプセルおよびポリ（メチルメタクリレート）マイクロカプセルで送達するためにカプセル化されてもよい。

【0197】

本発明の医薬品は、非経口、例えば、静脈内、筋肉内、皮下または腹腔内投与されてもよい。非経口製剤は、かかる投与に適当な溶液、分散液またはエマルジョンであってもよい。目的薬剤はまた、非経口投与後に徐放性になるようにポリマー中に処方されうる。医薬上許容される処方および成分は、典型的には、滅菌またはすぐに滅菌可能な、生物学的に不活性なものであり、容易に投与されるであろう。かかるポリマー物質は、医薬化合物分野の当業者に周知である。非経口製剤は、典型的には、緩衝剤および保存剤を含有し、投与時間で復元するために凍結乾燥されうる。

【実施例】

【0198】

以下の実施例は、本発明の特定の実施態様を説明するものであって、本願の開示を限定すると解釈されるものではない。

【0199】

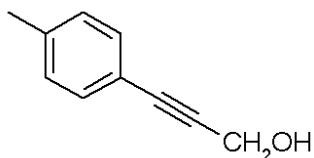
実施例 I

反応スキーム 1 および 2 を用いる 1-（4-メチルフェニル）-ビシクロ [3.1.0] ヘキサン-2-アミンおよび 1-（4-メチルフェニル）-ビシクロ [3.1.0] ヘキサン-3-アミンの調製

A. 3-p-トリルプロブ-2-イン-1-オールの合成

【0200】

【化 51】



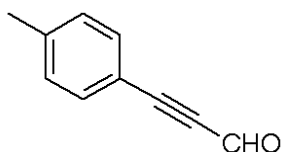
塩化ビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（II）（120 mg；0.171 mmol）を、プロパルギル・アルコール（5.38 g；95.88 mmol、1.02 当量）、1-ヨード-4-メチルベンゼン（20.50 g；94.0 mmol、1 当量）、トリエチルアミン（18.99 g；188 mmol、2 当量）、およびヨウ化銅（60 mg；0.32 mmol）の THF（50 mL）中攪拌溶液に加えた。混合物を、窒素雰囲気下 35℃で 12 時間攪拌した。次いで、混合物を、セライト層に通して濾過し、濾液を酢酸エチルで洗浄した。次いで、濾液を、回転式エバポレーターを用いて（真空＝Hg 中 28）35℃で濃縮した。残渣を、シリカゲルカラム（4：1 ヘプタン／酢酸エチル→2：1 ヘプタン／酢酸エチル）を用いて精製し、淡黄色油として所望の生成物を得た（9.62 g；65.8 mmol；70%）。¹H NMR（400 MHz，CHLOROFORM-d） δ ppm 2.34（s，3H） 4.48（s，2H） 7.11（d，2H） 7.33（d，2H）。

【0201】

B. 3-*p*-トリルプロプ-2-イル-1-アールの合成

【0202】

【化52】



クロロクロム酸ピリジニウム (22.1 g; 102.6 mmol; 2当量) を、窒素下室温で 3-*p*-トリルプロプ-2-イル-1-オール (7.5 g; 51.3 mmol) のジクロロメタン (200 mL) 中攪拌溶液に加えた。混合物を、TLC (2:1 ヘプタン/酢酸エチル) が出発物質プロパルギル・アルコールの消失を示すまで4時間攪拌した。次いで、混合物をセライト層に通して濾過し、濾過ケーキをジクロロメタン (100 mL) で洗い流した。ジクロロメタンを、回転式エバポレーターを用いて濃縮し、所望の生成物を得 (4.22 g; 29.3 mmol; 57%)、さらに精製することなく次の工程に用いた。¹H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-*d*) δ ppm 2.39 (s, 3H) 7.20 (d, 2H) 7.50 (d, 2H) 9.41 (s, 1H)。

10

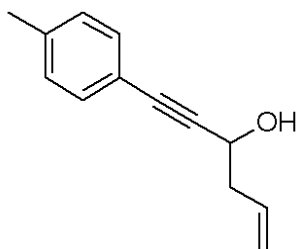
【0203】

20

C. 1-*p*-トリル-ヘキシ-5-エン-1-イル-3-オールの合成

【0204】

【化53】



30

3-*p*-トリルプロプ-2-イル-1-アール (4.69 g; 32.5 mmol; 1当量) の THF (40 mL) 中溶液を、0℃で25分かけて臭化アリルマグネシウム (49 mL; Et₂O 中 1M、1.5当量) の溶液に加えた。さらに2時間攪拌し続け、反応物を0℃にて水 (50 mL) で慎重にクエンチした。MTBE (100 mL) を加え、層を攪拌し、次いで、分離した。水相を MTBE (50 mL) で再抽出し、合した有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過した。濾液を、回転式エバポレーターを用いて濃縮し、残渣をフラッシュクロマトグラフィー (4:1 → 2:1 ヘプタン/EtOAc) に付して精製し、所望のホモアリルアルコールを得た (4.9 g; 26.3 mmol; 81%)。¹H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-*d*) δ ppm 2.34 (s, 3H) 2.56 (t, 2H) 4.64 (t, 1H) 5.19–5.26 (m, 2H) 5.88–5.99 (m, 1H) 7.10 (d, 2H) 7.31 (d, 2H)。

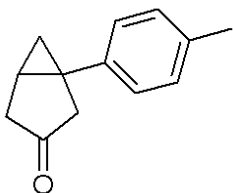
40

【0205】

D. 1-*p*-トリル-ビシクロ [3.1.0] ヘキサン-3-オンの合成

【0206】

【化 5 4】



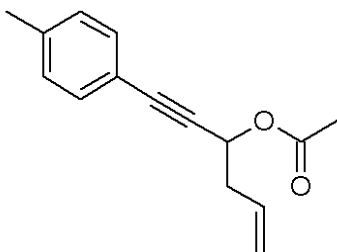
PtCl₂ (157 mg; 5 mmol) を 1-p-トリルヘキシ-5-エン-1-イン-3-オール (2.20 g; 11.8 mmol) のトルエン (60 mL) 中溶液に加え、得られた混合物を、TLCによって示されるように反応が終了するまで 80℃で 24 時間攪拌した。トルエンを回転式エバポレーターを用いて 45-50℃で濃縮し、残渣をフラッシュクロマトグラフィー (9:1→3:1 ヘプタン/EtOAc) に付して精製し、所望の生成物を得た (880 mg; 40%)。¹H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 0.68 (t, 1H) 1.26-1.30 (m, 1H) 1.92-1.97 (m, 1H) 2.33 (s, 3H) 2.39 (d, 1H) 2.60-2.65 (d, 1H) 2.75-2.86 (m, 1H) 2.88-2.93 (m, 1H) 7.07-7.14 (m, 4H)。

【0207】

E. 1-p-トリルヘキシ-5-エン-1-イル-3-イル酢酸塩の合成

【0208】

【化 5 5】



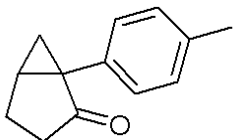
1-p-トリルヘキシ-5-エン-1-イン-3-オール (2.72 g; 14.6 mmol) のジクロロメタン (20 mL) 中溶液に、トリエチルアミン (2 mL) およびジメチルアミノピリジン (178 mg; 1.46 mmol) を加えた。氷浴を用いて溶液を 0℃に冷却し、酢酸無水物 (2.9 mL; 29.2 mmol) を徐々に溶液に加えた。混合物を室温に加温し、TLCが反応の終了を示すまで反応物をさらに 2 時間攪拌した。次いで、混合物を氷 (10 g) に注ぎ、水相をジクロロメタン (2 x 30 mL) で再抽出した。合した有機層を乾燥し、濾過し、回転式エバポレーターを用いて濃縮した。粗生成物を、フラッシュクロマトグラフィー (95:5 ヘプタン/酢酸エチル) に付して精製し、黄色油として所望の酢酸塩を得た (2.67 g; 収率 80%)。¹H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 2.10 (s, 3H) 2.33 (s, 3H) 2.61 (t, 2H) 5.15-5.22 (m, 1H) 5.59-5.68 (m, 1H) 5.80-5.96 (m, 1H) 7.10 (d, 2H) 7.32 (d, 2H)。

【0209】

F. 1-p-トリルビシクロ [3.1.0] ヘキサン-2-オンの合成

【0210】

【化 5 6】



1-p-トリルヘキシ-5-エン-1-イン-3-イル酢酸塩 (2.1 g; 9.2 mmol) のジクロロメタン (30 mL) 中溶液を、(Ph₃P)AuCl (91 mg、0.18 mmol) および AgSbF₆ (64 mg; 0.184 mmol) のジクロロメタン (160 mL) 中懸濁液に加えた。室温で30分間攪拌した後、溶媒を蒸発させ、粗生成物をメタノール (60 mL) で溶解した。炭酸カリウム (600 mg) を加え、懸濁液を4時間攪拌した後、反応物を水 (40 mL) でクエンチした。メタノールを、回転式エバポレーターを用いることにより除去した。次いで、水相をMTBE (2 x 100 mL) で抽出した。合した有機層を、硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過した。濾液を濃縮し、残渣を、フラッシュクロマトグラフィー (ヘプタン/酢酸エチル、4:1) に付して精製し、黄色液体として所望のケトンを得た (616 mg; 36%)。¹H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 1.38 (t, 1H) 1.54-1.57 (m, 1H) 2.07-2.10 (m, 1H) 2.25-2.28 (m, 2H) 2.32 (s, 3H) 2.34-2.38 (m, 2H) 7.12 (d, 2H) 7.19 (d, 2H)。

10

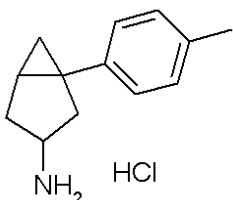
20

【0211】

G. 1-p-トリル-ビスクロ [3.1.0] ヘキサン-3-アミン塩酸塩の合成

【0212】

【化 5 7】



30

1-p-トリル-ビスクロ [3.1.0] ヘキサン-3-オン (140 mg; 0.75 mmol) のメタノール (30 mL) 中溶液に、酢酸アンモニウム (5.7 g; 100 当量) および NaCNBH₃ (472 mg; 7.5 mmol) を加えた。混合物を60℃に加熱し、2時間攪拌した。反応混合物を10℃に冷却し、フラスコがHCN発生により漂白溶液中に放出されることに注意しながら1N HCl (6 mL) で酸性化した。反応混合物を30℃で濃縮し、得られた水層をH₂O (10 mL) で希釈した。次いで、水層を酢酸エチル (15 mL) で抽出し、無極性不純物を除去した。次いで、水層を1N NaOHでpH9に調整し、水層を酢酸エチル (2 x 20 mL) で抽出した。合した有機層をMgSO₄で乾燥し、濾過し、油状残渣に濃縮した。次いで、油をジエチルエーテル (5 mL) で溶解し、HCl塩をHCl/ジエチルエーテル溶液 (0.5 mL) を徐々に加えることにより形成した。スラリーを30分間攪拌した後、濾過した。固体をジエチルエーテル (5 mL) で洗い流し、化合物を真空デシケーターにすぐに移し、真空下で12時間乾燥し、白色固体を得た (120 mg; 0.54 mmol; 72%)。¹H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 0.66-0.69 (m, 1H) 0.76-0.79 (m, 1H) 1.10-1.20 (m, 1H) 1.52-1.57 (m, 1H) 1.68-1.73 (dd, 1H) 1.90-2.05 (m, 1H) 2.11 (s, 3H) 2.19-2.29 (m, 1H) 2.36-2.71 (m, 2H) 3.08-3.29 (m, 1H) 3.44-3.89 (m, 1H) 6.71-7.01 (m, 4H)。¹³C NMR (100 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 17.10 (s, 1C) 21.16 (s, 1C) 24.33 (s, 1

40

50

C) 24.70 (s, 1C) 26.84 (s, 1C) 30.53 (s, 1C) 33.10 (s, 1C) 33.92 (s, 1C) 35.52 (s, 1C) 37.80 (s, 1C) 40.27 (s, 1C) 49.20 (s, 1C) 53.23 (s, 1C) 126.50 (s, 1C) 126.58 (s, 1C) 129.26 (s, 1C) 135.74 (s, 1C) 140.22 (s, 1C) 140.58 (s, 1C)。MS (M+1) 188、HPLC 純度99% (AUC)。

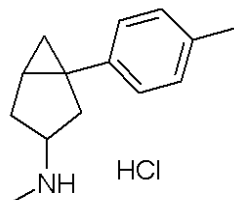
【0213】

H. N-メチル-1-p-トリルビスクロ [3.1.0] ヘキサン-3-アミン塩酸塩の合成

【0214】

10

【化58】



1-p-トリル-ビスクロ [3.1.0] ヘキサン-3-オン (90 mg; 0.48 mmol) のメタノール (3 mL) 中溶液に、メチルアミン (エタノール中33%; 1 mL) および NaCNBH₃ (39.2 mg; 0.62 mmol; 1.3 当量) を加えた。混合物を室温で一晩攪拌した。反応混合物を10℃に冷却し、1N HCl (6 mL) で酸性化した。反応混合物を30℃で濃縮し、得られた水層をH₂O (10 mL) で希釈した。次いで、水層を酢酸エチル (15 mL) で抽出し、無極性不純物を除去した。次いで、水層を1N NaOHでpH9に調整し、水層を酢酸エチル (2 x 20 mL) で抽出した。合した有機層をMgSO₄で乾燥し、濾過し、油状残渣を濃縮した。次いで、油をジエチルエーテル (5 mL) で溶解し、HCl 塩をHCl / ジエチルエーテル溶液 (0.5 mL) を徐々に加えることにより形成した。スラリーを30分間攪拌した後、濾過した。固体を、ジエチルエーテル (5 mL) で洗い流し、化合物を真空デシケーターにすぐに移し、真空下で12時間乾燥し、ベージュ色固体として標記化合物を得た (65 mg; 57%)。¹H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 0.71-0.91 (m, 1H) 1.20-1.29 (m, 1H) 1.34-1.42 (m, 1H) 1.64-1.75 (m, 1H) 2.01-2.14 (m, 1H) 2.24-2.34 (m, 4H) 2.35-2.51 (m, 2H) 2.59-2.84 (m, 6H) 3.70-3.86 (m, 1H) 6.96-7.14 (m, 4H) 9.23-9.68 (m, 1H)。¹³C NMR (100 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 16.90 (s, 1C) 21.15 (s, 1C) 24.06 (s, 1C) 26.15 (s, 1C) 26.73 (s, 1C) 30.34 (s, 1C) 31.52 (s, 1C) 32.18 (s, 1C) 32.54 (s, 1C) 33.93 (s, 1C) 36.22 (s, 1C) 38.99 (s, 1C) 57.07 (s, 1C) 63.61 (s, 1C) 126.60 (s, 2C) 129.30 (s, 2C) 135.83 (s, 1C) 140.61 (s, 1C)。MS (M+1) 202, HPLC 純度98% (AUC)。

20

30

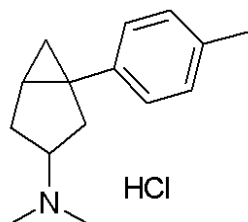
40

【0215】

I. N,N-ジメチル-1-p-トリル-ビスクロ [3.1.0] ヘキサン-3-アミン塩酸塩の合成

【0216】

【化 5 9】



1-p-トリル-ビスクロ [3. 1. 0] ヘキサン-3-オン (147 mg; 0.79 mmol) のメタノール (4 mL) 中溶液に、ジメチルアミン (THF 中 2 M; 1.6 mL) および NaCNBH₃ (64.5 mg; 1.03 mmol; 1.3 当量) を加えた。混合物を室温で一晩攪拌した。反応混合物を 10 °C に冷却し、1 N HCl (5 mL) で酸性化した。反応混合物を 30 °C で濃縮し、得られた水層を H₂O (9 mL) で希釈した、次いで、水層を酢酸エチル (10 mL) で抽出し、無極性不純物を除去した。次いで、水層を 1 N NaOH で pH 9 に調整し、水層を酢酸エチル (2 x 30 mL) で抽出した。合した有機層を MgSO₄ で乾燥し、濾過し、濃縮し、油状残渣を得た。次いで、油をジエチルエーテル (5 mL) で溶解し、HCl 塩を HCl / ジエチルエーテル溶液 (0.5 mL) を徐々に加えることにより形成した。スラリーを 30 分間攪拌した後、濾過した。固体をジエチルエーテル (5 mL) で洗い流し、化合物を真空デシケーターにすぐに移し、真空下で 12 時間乾燥し、淡黄色固体として標記化合物を得た (68 mg; 34%)。¹H

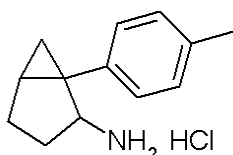
NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 0.76-0.96 (m, 1H) 1.25-1.39 (m, 1H) 1.66-1.77 (m, 1H) 2.26-2.36 (m, 4H) 2.42-2.56 (m, 1H) 2.62 (m, 2H) 2.69-2.84 (m, 6H) 3.70-3.86 (m, 1H) 6.99-7.13 (m, 4H)。¹³C NMR (100 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 16.47 (s, 1C) 21.18 (s, 1C) 24.09 (s, 1C) 24.95 (s, 1C) 29.58 (s, 1C) 30.90 (s, 1C) 33.39 (s, 1C) 35.72 (s, 1C) 38.92 (s, 1C) 42.61 (s, 1C) 65.18 (s, 1C) 72.36 (s, 1C) 126.79 (s, 2C) 129.90 (s, 2C) 129.33 (s, 1C) 136.17 (s, 1C) 139.36 (s, 1C)。MS (M+1) 216, HPLC 純度 99% (AUC)。

【0217】

J. 1-p-トリル-ビスクロ [3. 1. 0] ヘキサン-2-アミン塩酸塩の合成

【0218】

【化 6 0】



1-p-トリル-ビスクロ [3. 1. 0] ヘキサン-2-オン (178 mg; 0.96 mmol) のメタノール (21 mL) 中溶液に、酢酸アンモニウム (5.7 g; 100 当量) および NaCNBH₃ (603 mg; 9.6 mmol) を加えた。混合物を 60 °C に加熱し、3 時間攪拌した。反応混合物を 10 °C に冷却し、フラスコが HCN 発生により漂白溶液中に放出されることに注意しながら 1 N HCl (5 mL) で酸性化した。反応混合物を 30 °C で濃縮し、得られた水層を H₂O (8 mL) で希釈した。次いで、水層を酢酸エチル (15 mL) で抽出し、無極性不純物を除去した。次いで、水層を 1 N NaOH で pH 9 に調整し、水層を酢酸エチル (2 x 20 mL) で抽出した。合した有機層を Mg

SO₄で乾燥し、濾過し、油状残渣に濃縮した。次いで、油をジエチルエーテル（5 mL）で溶解し、HCl 塩をHCl / ジエチルエーテル溶液（0.5 mL）を徐々に加えることにより形成した。スラリーを30分間攪拌した後、濾過した。固体をジエチルエーテル（5 mL）で洗い流し、化合物を真空デシケーターにすぐに移し、真空下で12時間乾燥し、白色固体を得た（135 mg；76%）。¹H NMR（400 MHz，メタノール-d₄） δ ppm 0.64-0.91（m，1H） 1.07-1.22（m，1H） 1.47-1.57（m，1H） 1.79-1.95（m，2H） 2.02-2.25（m，2H） 2.29-2.34（m，3H） 3.28（m，1H） 3.95-4.03（m，1H） 7.13-7.30（m，4H）。¹³C NMR（100 MHz，メタノール-d₄） δ ppm 10.04（s，1C） 16.02（s，1C） 19.98（s，1C） 22.57（s，1C） 24.22（s，1C） 25.31（s，1C） 26.29（s，1C） 26.76（s，1C） 27.41（s，1C） 34.30（s，1C） 35.70（s，1C） 56.40（s，1C） 58.49（s，1C） 128.44（s，1C） 129.27（s，2C） 129.49（s，1C） 136.88（s，1C） 138.01（s，1C）。MS（M+1） 188，HPLC 純度96%（AUC）。

10

【0219】

K. N-メチル-1-p-トリル-ビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2-アミン酒石酸塩の合成

20

【0220】

【化61】



1-p-トリル-ビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2-オン（113 mg；0.61 mmol）のエタノール（3 mL）中溶液に、メチルアミン（エタノール中33%；2 mL）およびNaCNBH₃（50 mg；0.79 mmol；1.3当量）を加えた。混合物を室温で一晩攪拌した。反応混合物を10℃に冷却し、1N HCl（3 mL）で酸性化した。反応混合物を30℃で濃縮し、得られた水層をH₂O（10 mL）で希釈した。次いで、水層を酢酸エチル（15 mL）で抽出し、無極性不純物を除去した。次いで、水層を1N NaOHでpH9に調整し、水層を酢酸エチル（2 x 20 mL）で抽出した。合した有機層をMgSO₄で乾燥し、濾過し、油状残渣を濃縮した。次いで、油を酢酸エチル/メタノール（1：1，5 mL）で溶解し、酒石酸塩をL-酒石酸（0.6当量）を溶液に徐々に加えることにより形成した。スラリーを30分間攪拌した後、濾過した。固体をジエチルエーテル（5 mL）で洗い流し、化合物を真空デシケーターにすぐに移し、真空下で12時間乾燥し、ベージュ色固体として標記化合物を得た（98 mg；46%）。¹H NMR（400 MHz，CHLOROFORM-d） δ ppm 0.77-0.86（m，1H） 1.21-1.46（m，2H） 1.54-1.98（m，2H） 1.96-2.48（m，8H） 3.76-3.87（m，1H） 6.98-7.11（m，4H） 8.82-9.08（bs，1H）。¹³C NMR（100 MHz，CHLOROFORM-d） δ ppm 11.40（s，1C） 21.25（s，1C） 21.41（s，1C） 25.67（s，1C） 29.40（s，1C） 33.18（s，1C） 33.48（s，1C） 67.20（s，1C） 128.57（s，2C） 129.78（s，2C） 130.04（s，1C） 131.11（s，1C） 136.96（s，1C）。MS（M+1） 202，HPLC 純度98%（AUC）。

30

40

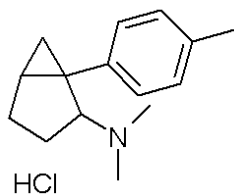
【0221】

50

L. N, N-ジメチル-1-p-トリル-ビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-2-アミン
塩酸塩の合成

【0222】

【化62】



10

1-p-トリル-ビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-2-オン (139 mg、0.75 mmol) のジクロロメタン (6 mL) 中混合物を 0 °C に冷却し、ジメチルアミン (THF 中 2 M 溶液、1.1 mL、2.2 mmol) および TiCl_4 (71 mg; 0.37 mmol) を続けて加えた。0 °C で 45 分間攪拌した後、混合物を還流温度に加熱し、一晩攪拌した。次いで、反応物を室温に冷却し、室温でトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (226 mg、1.06 mmol) にて処理した。反応混合物を 5 時間攪拌し、反応混合物を水 (10 mL) でクエンチした。層を濾過し、飽和 NaHCO_3 を用いて pH を 9 に調整した。次いで、層を分離し、水層を CH_2Cl_2 (2 x) で再抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、真空中で濃縮した。油状粗残渣を、 HCl / ジエチルエーテルを用いて HCl 塩に変換し、所望の化合物を得た (79 mg; 42%)。 ^1H NMR (400 MHz, CHCl_3) δ ppm 1.36 (m, 1H) 1.50–1.66 (m, 1H) 1.83–1.92 (m, 1H) 2.01–2.21 (m, 4H) 2.39–2.44 (m, 1H) 2.55–2.90 (m, 6H) 3.89–4.02 (m, 1H) 7.01–7.33 (m, 4H) 11.99 (bs, 1H)。 ^{13}C NMR (100 MHz, CHCl_3) δ ppm 11.54 (s, 1C) 21.18 (s, 1C) 25.78 (s, 1C) 26.25 (s, 1C) 30.67 (s, 1C) 32.84 (s, 1C) 43.01 (s, 1C) 44.82 (s, 1C) 75.27 (s, 1C) 128.06 (s, 2C) 130.02 (s, 2C) 137.04 (s, 1C) 138.76 (s, 1C)。MS ($M+1$) 216, HPLC 純度 95% (AUC)。

20

30

【0223】

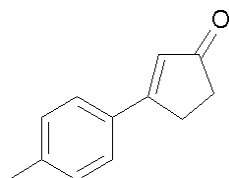
実施例 I I

反応スキーム 3 を用いる 5-(4-メチルフェニル)ビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-2-アミンの調製

A. 3-p-トリル-シクロペンテン-2-エン-1-オンの合成

【0224】

【化63】



40

反応温度が ≤ -78 °C に維持されるように、4-ヨードトルエン (10 g、45 mmol) の THF (300 mL) 中溶液を、 -78 °C で n -ブチルリチウム (ヘキサン中 2.5 M; 20 mL、50 mmol) の溶液にて処理した。15 分後、反応温度が ≤ -78 °C に維持されるように、3-メトキシ-2-シクロペンテン-1-オン (5.78 g、52 mmol) の THF (50 mL) 中溶液を加えた。反応混合物を 2 時間かけて -20 °C に加熱し、1 N HCl の溶液でクエンチし、真空中で濃縮し、THF を除去した。1 N HCl の溶液 (40 mL) を加え、溶液を 30 分間攪拌し、 EtOAc (3 x) で抽出した。合した有機抽出液を、飽和水性 NaHCO_3 、ブラインで洗浄し、 MgSO_4 で乾燥し、

50

濾過し、真空中で濃縮した。残渣を、溶出溶媒としてヘプタン／EtOAcを用いてシリカゲルクロマトグラフィーに付して精製し、白色粉末として4.92gの3-ポートリル-シクロペント-2-エノンを得た（収率63.5%）。¹H NMR（400MHz, CHLOROFORM-d） δ ppm 2.42（s, 3H）2.59（ddd, J=4.83, 2.64, 2.49Hz, 2H）3.05（td, J=4.98, 1.76Hz, 2H）6.55（t, J=1.66Hz, 1H）7.27（d, J=8.00Hz, 2H）7.57（dt, J=8.30, 1.90Hz, 2H）。

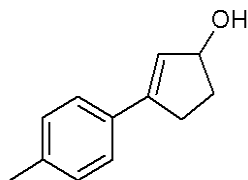
【0225】

B. 3-ポートリル-シクロペント-2-エン-1-オールの合成

【0226】

10

【化64】



3-ポートリル-シクロペント-2-エン-1-オン（5.0g、29.07mmol）のエタノール（100mL）中溶液を、室温でCeCl₃（7.15g、29.07mmol）にて、次いで、NaBH₄（1.32g、34.9mmol）にて少量ずつ処理した。反応混合物を、0.5時間攪拌し、次いで、飽和水性NH₄Clでクエンチし、濃縮し、エタノールを除去した。濃縮物をH₂Oで希釈し、DCM（3x）で抽出した。合した有機抽出液を、MgSO₄で乾燥し、濾過し、真空中で濃縮し、溶出溶媒として10-30%EtOAc／ヘプタンを用いてシリカゲルクロマトグラフィーに付して精製し、3.8g（収率75%）の3-ポートリル-シクロペント-2-エン-1-オールを得た。¹H NMR（400MHz, DMSO-d₆） δ ppm 1.15-1.31（m, 1H）1.55-1.73（m, 1H）2.17-2.26（m, 1H）2.22-2.32（m, 3H）2.41-2.54（m, 1H）2.66-2.78（m, 1H）4.72（d, 1H）4.74-4.80（m, 1H）6.12-6.17（m, 1H）7.13（d, 2H）7.36（d, 2H）。

20

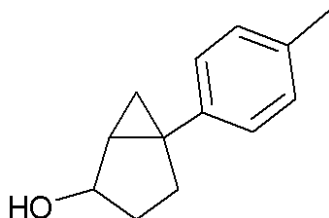
【0227】

30

C. 5-ポートリル-ビスシクロ[3.1.0]ヘキサン-2-オールの合成

【0228】

【化65】



アリルアルコール 3-ポートリル-シクロペント-2-エン-1-オール（0.6g、3.44mmol）のCH₂Cl₂（50mL）中溶液をEt₂Zn（ヘキサン中1.0M；17mL、17mmol）で処理した。10分後、反応混合物を0℃に冷却し、CH₂I₂（1.4mL、17.3mmol）のCH₂Cl₂（10mL）中溶液で10分かけて滴下処理し、常温に加温した。2時間後、反応混合物を飽和水性NH₄Clでクエンチした。反応混合物をCH₂Cl₂（3x）で抽出した。合した有機相をMgSO₄で乾燥し、真空中で濃縮した。粗物質を溶出溶媒として10-30%EtOAc／ヘプタンを用いてシリカゲルクロマトグラフィーに付して精製し、標的化合物を得た（500mg、77%）。¹H NMR（400MHz, CHLOROFORM-d） δ ppm 0.77-0.86（m, 1H）1.18-1.34（m, 2H）1.52-1.57（m, 1H）1.81-1.87（m, 1H）1.97-2.19（m, 2H）

40

50

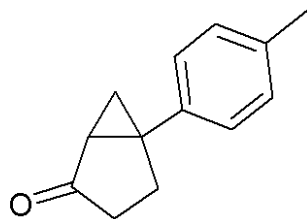
2. 29-2. 33 (m, 3H) 4. 61-4. 75 (m, 1H) 7. 00-7. 13 (m, 4H)。

【0229】

D. 5-p-トリル-ビスクロ [3. 1. 0] ヘキサン-2-オンの合成

【0230】

【化66】



10

5-p-トリル-ビスクロ [3. 1. 0] ヘキサン-2-オール (1 g、5. 3 mmol) の CH_2Cl_2 (20 mL) 中溶液を、ピリジン (0. 6 mL、7. 4 mmol)、次いで、デスマーチンペルヨージナン (2. 7 g、6. 3 mmol) で処理し、常温に加温した。2時間後、3滴の H_2O を加えた。0. 5時間後、反応物を飽和 NaHCO_3 、飽和 Na_2SO_3 でクエンチし、 CH_2Cl_2 (3 x) で抽出した。合した有機抽出液を乾燥し、真空中で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィーに付して精製し、標的化合物を得た (760 mg、77%)。 ^1H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 1. 42-1. 47 (m, 1H) 1. 53-1. 61 (m, 1H) 2. 06-2. 11 (m, 1H) 2. 20-2. 29 (m, 2H) 2. 30-2. 36 (m, 1H) 2. 32-2. 34 (m, 3H) 2. 37-2. 45 (m, 1H) 7. 08-7. 18 (m, 4H)。

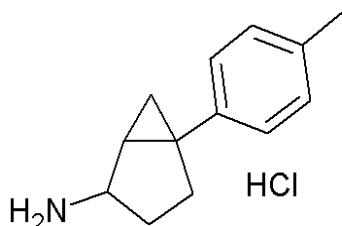
20

【0231】

E. 5-p-トリル-ビスクロ [3. 1. 0] ヘキサン-2-アミン塩酸塩の合成

【0232】

【化67】



30

5-p-トリル-ビスクロ [3. 1. 0] ヘキサン-2-オン (100 mg、0. 54 mmol) および無水 NaOAc (87. 5 mg、1. 1 mmol) の無水 MeOH (10 mL) 中溶液に、攪拌しながら $\text{NH}_2\text{OH} \cdot \text{HCl}$ (69. 5 mg、1 mmol) を加えた。得られた混合物を室温で18時間攪拌した。反応混合物を濾過し、濾液を真空中で濃縮した。残渣、ジオキシムを無水 MeOH (5 mL) 中で戻し、無水 NiCl_2 (194 mg、1. 5 mmol) を攪拌しながら加えた。反応混合物を -30°C に冷却し、 NaBH_4 (567 mg、15 mmol) を少量ずつ加えた。添加終了後、混合物を室温に加温し、真空中で濃縮した。次いで、これを NaOH の水性溶液で塩基性化し、 CH_2Cl_2 (3 x) で抽出した。有機相を濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィーに付して精製した。油状生成物を HCl 塩に変換した (62 mg、51%)。 ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0. 84-0. 91 (m, 1H) 1. 27-1. 37 (m, 1H) 1. 68-1. 74 (m, 1H) 1. 76-1. 81 (m, 1H) 1. 94-2. 03 (m, 1H) 2. 04-2. 12 (m, 1H) 2. 19-2. 25 (m, 3H) 2. 26-2. 36 (m, 1H) 3. 56-3. 62 (m, 1H) 3. 80-3. 91 (m, 1H) 6. 95-7. 19 (m, 4H) 8. 07-8. 25 (ブロード, 1H)。 ^{13}C NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 13. 77 (s, 1C) 15. 98 (s, 1C) 20. 33 (s, 1C) 25. 1

40

50

1 (s, 1C) 26.28 (s, 1C) 26.96 (s, 1C) 28.46 (s, 1C) 28.50 (s, 1C) 30.22 (s, 1C) 31.68 (s, 1C) 32.07 (s, 1C) 51.86 (s, 1C) 52.86 (s, 1C) 125.93 (s, 1C) 126.21 (s, 1C) 128.53 (s, 1C) 128.68 (s, 1C) 134.63 (s, 1C) 134.77 (s, 1C) 139.98 (s, 1C) 140.13 (s, 1C)。MS (M+1) 188。

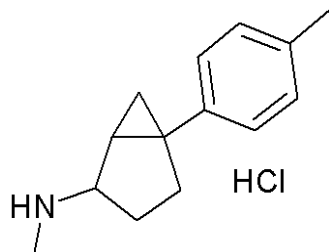
【0233】

F. N-メチル-5-p-トリル-ビスクロ[3.1.0]ヘキサン-2-アミン塩酸塩の合成

【0234】

10

【化68】



ケトン 5-p-トリル-ビスクロ[3.1.0]ヘキサン-2-オン (140mg、0.75mmol) をメチルアミン (無水エタノール中33%、30ml) の溶液で処理し、次いで、チタン (IV) イソプロポキシド (427mg、1.5mmol) を加えた。反応混合物を5時間攪拌し、水素化ホウ素ナトリウム (55mg、1.5mmol) を加えた。1時間後、反応混合物を濃縮し、水素化ホウ素ナトリウムおよび硫酸ナトリウムの水性溶液を加え、これをCH₂Cl₂ (3x) で抽出し、K₂CO₃ で乾燥し、濾過し、真空中で濃縮した。油状粗残渣をHCl 塩に変換した (134mg、75%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0.78-0.86 (m, 1H) 1.31-1.46 (m, 2H) 1.84-1.91 (m, 1H) 1.96-2.08 (m, 2H) 2.08-2.15 (m, 1H) 2.08-2.15 (m, 1H) 2.21-2.25 (m, 3H) 2.55 (t, 3H) 3.76-3.87 (m, 1H) 7.02-7.11 (m, 4H) 8.82-9.08 (m, 1H)。¹³C NMR (400MHz, メタノール-d₄) δ ppm 11.82 (s, 1C) 18.38 (s, 1C) 23.03 (s, 1C) 23.91 (s, 1C) 29.42 (s, 1C) 30.04 (s, 1C) 31.22 (s, 1C) 60.14 (s, 1C) 124.84 (s, 2C) 127.36 (s, 2C) 134.28 (s, 1C) 138.33 (s, 1C)。MS (M+1) 202。

20

30

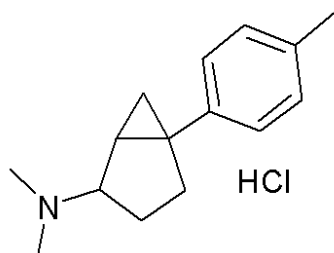
【0235】

G. N, N-ジメチル-5-p-トリル-ビスクロ[3.1.0]ヘキサン-2-アミン塩酸塩の合成

【0236】

【化69】

40



5-p-トリル-ビスクロ[3.1.0]ヘキサン-2-オン (100mg、0.535mmol) のDCE (3mL) およびジメチルアミン (THF中2M溶液、6mL、5.3mmol) 中混合物を、室温でトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (113mg

50

、0.53 mmol) にて処理した。反応混合物を5時間攪拌し、次いで、反応混合物を濃縮し、飽和NaHCO₃で希釈し、CH₂Cl₂ (3x) で抽出し、K₂CO₃で乾燥し、濾過し、真空中で濃縮した。油状粗残渣をHCl塩に変換した(124 mg、91.7%)。¹H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 1.16 (t, 1H) 1.73–1.80 (m, 1H) 1.90–1.95 (m, 1H) 2.01–2.21 (m, 3H) 2.33–2.38 (m, 1H) 2.81 (d, 2H) 2.91 (d, 3H) 3.70–3.84 (m, 1H) 7.01–7.13 (m, 4H)。¹³C NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 15.70 (s, 1C) 21.20 (s, 1C) 24.79 (s, 1C) 25.82 (s, 1C) 31.66 (s, 1C) 33.81 (s, 1C) 43.55 (s, 1C) 43.69 (s, 1C) 70.51 (s, 1C) 126.70 (s, 2C) 129.38 (s, 2C) 136.31 (s, 1C) 139.58 (s, 1C)。MS (M+1) 216。

10

【0237】

実施例 I I I

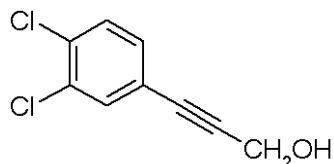
反応スキーム1および2を用いる1-(3,4-ジクロロフェニル)-ビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2-アミンおよび1-(3,4-ジクロロフェニル)-ビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-アミンの調製

A. 3-(3,4-ジクロロフェニル)プロプ-2-イン-1-オールの合成

【0238】

20

【化70】



塩化ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II) (120 mg; 0.171 mmol) を、プロパルギル・アルコール (5.24 g; 93.4 mmol; 1.02 当量)、1-ヨード-3,4-ジクロロベンゼン (25.0 g; 91.6 mmol、1 当量)、トリエチルアミン (18.5 g; 183.2 mmol、2 当量)、およびヨウ化銅 (60 mg; 0.32 mmol) の THF (50 mL) 中攪拌溶液に加えた。混合物を、窒素雰囲気下 35℃ で 12 時間攪拌した。次いで、混合物をセライト層に通して濾過し、濾液を酢酸エチルで洗浄した。次いで、濾液を、回転式エバポレーターを用いて (真空 = Hg 中 28) 35℃ で濃縮した。残渣を、シリカゲルカラム (4:1 ヘプタン/酢酸エチル → 2:1 ヘプタン/酢酸エチル) を用いて精製し、淡黄色固体として所望の生成物を得た (17.10 g; 85.2 mmol; 93%)。¹H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 4.53 (s, 2H) 7.19 (d, 1H) 7.29 (d, 1H) 7.49 (s, 1H)。

30

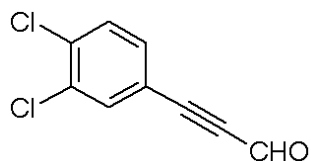
【0239】

B. 3-(3,4-ジクロロフェニル)プロプ-2-イン-1-アールの合成

40

【0240】

【化71】



クロクロム酸ピリジニウム (24.23 g; 112.4 mmol; 2 当量) を、室温で 3-(3,4-ジクロロフェニル)プロプ-2-イン-1-オール (11.3 g; 56.2 mmol) のジクロロメタン (225 mL) 中攪拌溶液に加えた。TLC (2:1

50

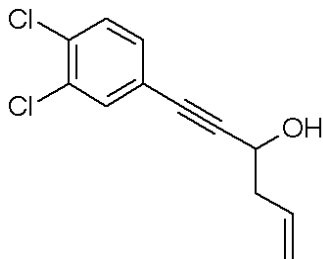
ヘプタン／酢酸エチル)が出発物質プロパルギル・アルコールの消失を示すまで、混合物を3.5時間攪拌した。次いで、混合物をセライト層に通して濾過し、濾液をジクロロメタン(150 mL)で洗い流した。ジクロロメタンを、回転式エバポレーターを用いて濃縮し、所望の生成物を得(5.48 g; 27.5 mmol; 49%)、さらに精製することなく次の工程に用いた。¹H NMR(400 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 7.20(d, 1H) 7.31(d, 1H) 7.51(s, 1H) 9.43(s, 1H)。

【0241】

C. 1-(3, 4-ジクロロフェニル)ヘキシ-5-エン-1-イン-3-オールの合成

【0242】

【化72】



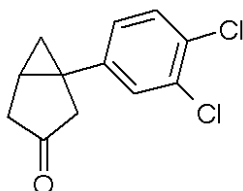
3-(3, 4-ジクロロフェニル)プロプ-2-イン-1-オール(6.46 g; 32.4 mmol; 1当量)のTHF中溶液を、0℃で25分かけて臭化アリルマグネシウム(48.5 mL; Et₂O中1M、1.5当量)の溶液に加えた。さらに2時間攪拌し続け、反応物を0℃で水(50 mL)にて慎重にクエンチした。MTBE(100 mL)を加え、層を攪拌し、分離した。水相をMTBE(50 mL)で再抽出し、合した有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過した。濾液を、回転式エバポレーターを用いて濃縮し、残渣をフラッシュクロマトグラフィー(4:1→1:1 ヘプタン/EtOAc)に付して精製し、所望のホモアリルアルコールを得た(5.86 g; 24.3 mmol; 75%)。¹H NMR(400 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 2.56(t, 2H) 4.63(t, 1H) 5.21-5.29(m, 2H) 5.85-5.97(m, 1H) 7.21(d, 1H) 7.37(d, 1H) 7.51(s, 1H)。

【0243】

D. 1-(3, 4-ジクロロフェニル)ビスクロ[3.1.0]ヘキサン-3-オンの合成

【0244】

【化73】



PtCl₂(5 mol%)を、1-(3, 4-ジクロロフェニル)ヘキシ-5-エン-1-イン-3-オール(2.98 g; 12.36 mmol)のトルエン(65 mL)中溶液に加え、TLCにより反応が終了するまで、得られた混合物を80℃で30時間攪拌した。トルエンを、回転式エバポレーターを用いて45-50℃で濃縮し、残渣をフラッシュクロマトグラフィー(9:1→2:1 ヘプタン/EtOAc)に付して精製し、所望の生成物を得た(895 mg; 30%)。¹H NMR(400 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 0.68(t, 1H) 1.25-1.30(m, 1H) 1.90-1.99(m, 1H) 2.36-2.41(d, 1H) 2.59-2.6

10

20

30

40

50

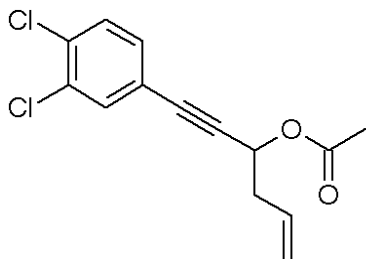
4 (d, 1H) 2.80–2.89 (m, 2H) 7.00 (d, 1H) 7.25 (s, 1H) 7.37 (d, 1H)。

【0245】

E. 1-(3,4-ジクロロフェニル)ヘキシ-5-エン-1-イル-3-イル酢酸塩の合成

【0246】

【化74】



10

アルコール 1-(3,4-ジクロロフェニル)ヘキシ-5-エン-1-イル-3-イル (3.12 g; 12.9 mmol) のジクロロメタン (20 mL) 中溶液に、トリエチルアミン (2 mL) およびジメチルアミノピリジン (315 mg; 2.58 mmol) を加えた。溶液を、氷浴を用いて 0℃ に冷却し、酢酸無水物 (3 mL; 30.7 mmol) を溶液に徐々に加えた。混合物を室温に加温し、反応が終了したことを TLC が示すまで、反応物をさらに 2 時間攪拌した。次いで、混合物を氷 (10 g) に注ぎ、水相をジクロロメタン (2 x 30 mL) で再抽出した。合した有機層を、乾燥し、濾過し、回転式エバポレーターを用いて濃縮した。粗生成物を、フラッシュクロマトグラフィー (95:5 ヘプタン/酢酸エチル) に付して精製し、黄色油として所望の酢酸塩を得た (3.03 g; 収率 83%)。¹H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 2.10 (s, 3H) 2.58 (t, 2H) 5.20 (m, 2H) 5.60 (t, 1H) 5.80–5.92 (m, 1H) 7.25 (d, 1H) 7.38 (d, 1H) 7.52 (s, 1H)。

20

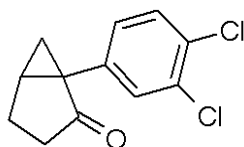
【0247】

F. 1-(3,4-ジクロロフェニル)ビスクロ [3.1.0] ヘキサ-2-オンの合成

30

【0248】

【化75】



1-(3,4-ジクロロフェニル)ヘキシ-5-エン-1-イル-3-イル酢酸塩 (2.6 g; 9.18 mmol) のジクロロメタン (30 mL) 中溶液を、Ph₃P)AuCl (91 mg; 0.18 mmol) および AgSbF₆ (64 mg; 0.18 mmol) のジクロロメタン (150 mL) 中懸濁液に加えた。室温で 50 分間攪拌した後、溶媒を蒸発させ、粗生成物をメタノール (80 mL) で溶解した。炭酸カリウム (800 mg) を加え、懸濁液を 4 時間攪拌した後、反応物を水 (50 mL) でクエンチした。メタノールを、回転式エバポレーターを用いることにより除去した。次いで、水相を MTBE (2 x 100 mL) で抽出した。次いで、合した有機層を、硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過した。濾液を濃縮し、残渣を、フラッシュクロマトグラフィー (ヘプタン/酢酸エチル 4:1) に付して精製し、黄色液体として所望のケトンを得た (553 mg; 25%)。¹H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 1.45 (t, 1H) 1.51–1.56 (m, 1H) 2.09–2.13 (m, 1H) 2.27

40

50

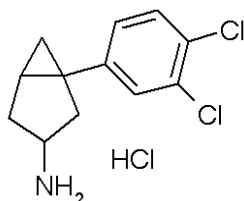
− 2. 31 (m, 3H) 2. 40 − 2. 43 (m, 1H) 7. 16 (d, 1H) 7. 36 7. 41 (m, 2H)。

【0249】

G. 1 − (3, 4 − ジクロロフェニル) ビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン − 3 − アミン塩
酸塩の合成

【0250】

【化76】



10

1 − (3, 4 − ジクロロフェニル) ビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン − 3 − オン (160 mg; 0. 66 mmol) のメタノール (20 mL) 中溶液に、酢酸アンモニウム (5. 08 g; 100 当量) および NaCNBH_3 (332 mg; 5. 28 mmol) を加えた。混合物を 60 °C に加熱し、2 時間攪拌した。反応混合物を 10 °C に冷却し、フラスコが HCN 発生により漂白溶液中に放出されることに注意しながら 1 N HCl (6 mL) で酸性化した。反応混合物を 30 °C で濃縮し、得られた水層を H_2O (10 mL) で希釈した。次いで、水層を酢酸エチル (15 mL) で抽出し、無極性不純物を除去した。次いで、水層を 1 N NaOH で pH 9 に調整し、水層を酢酸エチル (2 x 20 mL) で抽出した。合した有機層を、 MgSO_4 で乾燥し、濾過し、油状残渣に濃縮した。次いで、油をジエチルエーテル (5 mL) で溶解し、HCl 塩を HCl / ジエチルエーテル溶液 (0. 5 mL) を徐々に加えることにより形成した。スラリーを 30 分間攪拌した後、濾過した。固体をジエチルエーテル (5 mL) で洗い流し、化合物を真空デシケーターにすぐに移し、真空下で 12 時間乾燥し、白色固体を得た (146 mg; 80%)。 ^1H NMR (400 MHz, メタノール- d_4) δ ppm 0. 99 − 1. 04 (t, 2H) 1. 24 − 1. 30 (m, 1H) 1. 77 − 1. 89 (m, 3H) 2. 08 − 2. 19 (m, 2H) 2. 58 − 2. 78 (m, 3H) 3. 97 − 4. 03 (m, 1H) 7. 08 − 7. 17 (m, 1H) 7. 32 − 7. 45 (m, 2H)。 ^{13}C NMR (100 MHz, メタノール- d_4) δ ppm 17. 34 (s, 1C) 24. 74 (s, 1C) 24. 92 (s, 1C) 27. 10 (s, 1C) 32. 34 (s, 1C) 33. 18 (s, 1C) 34. 55 (s, 1C) 36. 46 (s, 1C) 39. 32 (s, 1C) 53. 20 (s, 1C) 125. 92 (s, 1C) 126. 41 (s, 1C) 128. 58 (s, 1C) 130. 31 (s, 1C) 132. 01 (s, 1C) 144. 75 (s, 1C)。MS (M+1) 242, HPLC 純度 99% (AUC)。

20

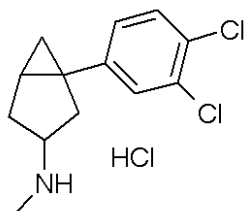
30

【0251】

H. N − メチル − 1 − (3, 4 − ジクロロフェニル) ビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン − 3 − アミン塩酸塩の合成

【0252】

【化77】



40

1 − (3, 4 − ジクロロフェニル) ビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン − 3 − オン (10

50

0 mg ; 0.41 mmol) のメタノール (3 mL) 中溶液に、メチルアミン (エタノール中 33% ; 1 mL) および NaCNBH_3 (33 mg ; 0.53 mmol ; 1.3 当量) を加えた。混合物を室温で一晩攪拌した。反応混合物を 10 °C に冷却し、1 N HCl (4 mL) で酸性化した。反応混合物を 30 °C で濃縮し、得られた水層を H_2O (10 mL) で希釈した。次いで、水層を酢酸エチル (15 mL) で抽出し、無極性不純物を除去した。次いで、水層を 1 N NaOH で pH 9 に調整し、水層を酢酸エチル (2 x 20 mL) で抽出した。合した有機層を、 MgSO_4 で乾燥し、濾過し、油状残渣に濃縮した。次いで、油をジエチルエーテル (5 mL) で溶解し、HCl 塩を HCl / ジエチルエーテル溶液 (0.5 mL) を徐々に加えることにより形成した。スラリーを 30 分間攪拌した後、濾過した。固体をジエチルエーテル (5 mL) で洗い流し、化合物を真空デシケーターにす

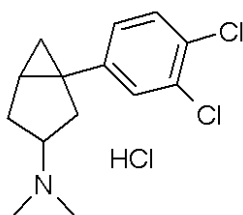
ぐに移し、真空下で 12 時間乾燥し、ベージュ色固体として標記化合物を得た (76 mg ; 64%)。 ^1H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 0.78–0.93 (m, 1H) 1.19–1.27 (m, 1H) 1.44–1.50 (m, 1H) 1.67–1.80 (m, 1H) 2.03–2.13 (m, 1H) 2.35–2.50 (m, 3H) 2.55–2.73 (m, 7H) 3.11–3.35 (m, 1H) 3.74–3.88 (m, 1H) 7.16 (dd, 1H) 7.23–7.41 (m, 2H)。 ^{13}C NMR (100 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 17.41 (s, 1C) 24.68 (s, 1C) 26.81 (s, 1C) 27.02 (s, 1C) 30.08 (s, 1C) 31.31 (s, 1C) 32.24 (s, 1C) 32.58 (s, 1C) 33.62 (s, 1C) 35.90 (s, 1C) 38.455 (s, 1C) 59.96 (s, 1C) 63.08 (s, 1C) 126.08 (s, 1C) 128.75 (s, 1C) 130.53 (s, 1C) 132.59 (s, 1C) 143.92 (s, 1C)。MS (M+1) 256.0, HPLC 純度 99% (AUC)。

【0253】

I. N, N-ジメチル-1-(3, 4-ジクロロフェニル) ビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-3-アミン塩酸塩の合成

【0254】

【化78】



1-(3, 4-ジクロロフェニル) ビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-3-オン (112 mg ; 0.46 mmol) のメタノール (4 mL) 中溶液に、ジメチルアミン (THF 中 2 M ; 2 mL) および NaCNBH_3 (37.5 mg ; 0.60 mmol ; 1.3 当量) を加えた。混合物を室温で一晩攪拌した。反応混合物を 10 °C に冷却し、1 N HCl (4 mL) で酸性化した。反応混合物を 30 °C で濃縮し、得られた水層を H_2O (8 mL) で希釈した。次いで、水層を酢酸エチル (15 mL) で抽出し、無極性不純物を除去した。次いで、水層を 1 N NaOH で pH 9 に調整し、水層を酢酸エチル (2 x 20 mL) で抽出した。合した有機層を、 MgSO_4 で乾燥し、濾過し、油状残渣に濃縮した。次いで、油をジエチルエーテル (5 mL) で溶解し、HCl 塩を HCl / ジエチルエーテル溶液 (0.5 mL) を徐々に加えることにより形成した。スラリーを 30 分間攪拌した後、濾過した。固体をジエチルエーテル (5 mL) で洗い流し、化合物を真空デシケーターにす

ぐに移し、真空下で 13 時間乾燥し、ベージュ色固体として標記化合物を得た (84 mg ; 73%)。 ^1H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 0.68–0.77 (m, 1H) 1.11 (t, 1H) 1.67–1.79 (m, 1

H) 2.03–2.14 (m, 2H) 2.36–2.55 (m, 2H) 2.57–2.72 (m, 6H) 3.09–3.17 (m, 1H) 6.88 (dd, 1H) 7.08 (dd, 2H) 12.07–12.30 (ブロード, 1H)。¹³C NMR (100MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 16.91 (s, 1C) 24.47 (s, 1C) 25.70 (s, 1C) 29.40 (s, 1C) 30.84 (s, 1C) 33.16 (s, 1C) 35.32 (s, 1C) 38.37 (s, 1C) 64.80 (s, 1C) 71.70 (s, 1C) 126.13 (s, 1C) 128.64 (s, 1C) 128.93 (s, 1C) 130.44 (s, 1C) 132.44 (s, 1C) 143.75 (s, 1C)。MS (M+1) 270.1, HPLC 純度95% (AUC)。

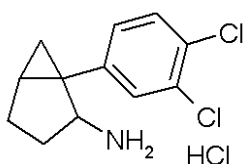
10

【0255】

J. 1-(3,4-ジクロロフェニル)ビスクロ[3.1.0]ヘキサン-2-アミン塩酸塩の合成

【0256】

【化79】



20

1-(3,4-ジクロロフェニル)ビスクロ[3.1.0]ヘキサン-2-オン (160mg; 0.66mmol) のメタノール (5mL) 中溶液に、酢酸アンモニウム (5.2g; 100当量) および NaCNBH₃ (415mg; 6.6mmol; 10当量) を加えた。混合物を 60℃ に加熱し、3時間攪拌した。反応混合物を 10℃ に冷却し、フラスコが HCN 発生により漂白溶液中に放出されることに注意しながら 1N HCl (5mL) で酸性化した。反応混合物を 30℃ で濃縮し、得られた水層を H₂O (10mL) で希釈した。次いで、水層を酢酸エチル (15mL) で抽出し、無極性不純物を除去した。次いで、水層を 1N NaOH で pH 9 に調整し、水層を酢酸エチル (2x20mL) で抽出した。合した有機層を、MgSO₄ で乾燥し、濾過し、油状残渣に濃縮した。次いで、油をジエチルエーテル (5mL) で溶解し、HCl 塩を HCl / ジエチルエーテル溶液 (0.5mL) を徐々に加えることにより形成した。スラリーを 30 分間攪拌した後、濾過した。固体をジエチルエーテル (5mL) で洗い流し、化合物を真空デシケーターにすぐに移し、真空下で 12 時間乾燥し、白色固体を得た (111mg; 61%)。 ¹H NMR (400MHz, メタノール-d₄) δ ppm 0.68–0.76 (m, 1H) 1.04–1.11 (m, 1H) 1.14–1.22 (m, 1H) 1.25–1.32 (m, 1H) 1.37–1.51 (m, 1H) 1.58–1.67 (m, 1H) 1.78–1.98 (m, 4H) 2.04–2.13 (m, 1H) 2.20–2.33 (m, 3H) 3.97–4.03 (m, 1H) 4.08–4.19 (m, 1H) 7.30–7.42 (m, 1H) 7.46–7.54 (m, 2H)。 ¹³C NMR (100MHz, メタノール-d₄) δ ppm 10.50 (s, 1C) 16.30 (s, 1C) 23.03 (s, 1C) 24.13 (s, 1C) 25.20 (s, 1C) 26.30 (s, 1C) 26.74 (s, 1C) 28.33 (s, 1C) 33.88 (s, 1C) 35.27 (s, 1C) 56.08 (s, 1C) 57.95 (s, 1C) 128.54 (s, 1C) 129.49 (s, 1C) 130.73 (s, 1C) 130.90 (s, 1C) 131.63 (s, 1C) 132.47 (s, 1C) 138.91 (s, 1C) 141.04 (s, 1C)。MS (M+1) 242, HPLC 純度95% (AUC)。

30

40

【0257】

K. N-メチル-1-(3,4-ジクロロフェニル)ビスクロ[3.1.0]ヘキサン-2-アミン酒石酸塩の合成

50

【0258】

【化80】



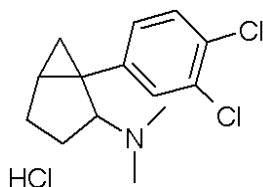
1-(3,4-ジクロロフェニル)ビスクロ[3.1.0]ヘキサネン-2-オン(169 mg; 0.70 mmol)のエタノール(3.5 mL)中溶液に、メチルアミン(エタノール中33%; 2 mL)およびNaCNBH₃(57 mg; 0.91 mmol; 1.3当量)を加えた。混合物を室温で一晩攪拌した。反応混合物を10℃に冷却し、1N HCl(4 mL)で酸性化した。反応混合物を30℃で濃縮し、得られた水層をH₂O(14 mL)で希釈した。次いで、水層を酢酸エチル(10 mL)で抽出し、無極性不純物を除去した。次いで、水層を1N NaOHでpH9に調整し、水層を酢酸エチル(2 x 30 mL)で抽出した。合した有機層を、MgSO₄で乾燥し、濾過し、油状残渣に濃縮した。次いで、油を酢酸エチル/メタノール(1:1; 5 mL)で溶解し、酒石酸塩をL-酒石酸(0.5当量)を溶液に徐々に加えることにより形成した。スラリーを30分間攪拌した後、濾過した。固体をジエチルエーテル(5 mL)で洗い流し、化合物を真空デシケーターにすぐに移し、真空下で12時間乾燥し、白色固体として標記化合物を得た(100 mg; 35%)。¹H NMR(400 MHz, CHLOROFORM) δ ppm 0.89-0.97(m, 1H) 1.34-1.50(m, 2H) 1.93-2.09(m, 3H) 2.09-2.19(m, 1H) 2.28-2.36(m, 3H) 3.25-3.35(m, 1H) 3.76-3.85(m, 1H) 7.17(dd, 1H) 7.42(d, 1H) 7.52(d, 1H) 7.90-8.42(ブロード, 1H)。¹³C NMR(100 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 25.48(s, 1C) 28.69(s, 1C) 34.16(s, 1C) 36.57(s, 1C) 40.06(s, 1C) 44.55(s, 1C) 53.36(s, 1C) 128.56(s, 1C) 130.31(s, 1C) 131.18(s, 1C) 131.41(s, 1C) 133.07(s, 1C) 136.75(s, 1C)。MS(M+1) 256.0, HPLC 純度99%(AUC)。

【0259】

L. N, N-ジメチル-1-(3,4-ジクロロフェニル)ビスクロ[3.1.0]ヘキサネン-2-アミン塩酸塩の合成

【0260】

【化81】



1-(3,4-ジクロロフェニル)ビスクロ[3.1.0]ヘキサネン-2-オン(170 mg、0.70 mmol)のジクロロメタン(6 mL)中混合物を0℃に冷却し、ジメチルアミン(THF中2M溶液、1.1 mL、2.2 mmol)およびTiCl₄(66 mg; 0.35 mmol; 0.5当量)を続けて加えた。0℃で45分間攪拌した後、混合物を還流温度に加熱し、一晩攪拌した。次いで、反応物を、室温でトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム(339 mg、1.6 mmol)にて処理した。反応混合物を5時間攪拌し、次いで、反応混合物を水(10 mL)でクエンチした。層を濾過し、飽和NaHCO₃を用いてpHを9に調整した。次いで、層を分離し、水層をCH₂Cl₂(2 x)

で再抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、真空中で濃縮した。油状粗残渣を、HCl / ジエチルエーテルを用いてHCl 塩に変換し、ベージュ色固体として標記化合物を得た (81 mg ; 38%)。¹H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 1.36-1.42 (m, 1H) 1.51-1.59 (t, 1H) 1.91-2.20 (m, 4H) 2.22-2.34 (m, 1H) 2.62 (d, 3H) 2.74 (d, 3H) 4.03-4.13 (m, 1H) 7.15 (d, 1H) 7.37-7.46 (m, 2H) 12.07-12.28 (bs, 1H)。¹³C NMR (100 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 12.10 (s, 1C) 25.73 (s, 1C) 26.34 (s, 1C) 31.69 (s, 1C) 32.70 (s, 1C) 43.47 (s, 1C) 44.49 (s, 1C) 74.93 (s, 1C) 127.47 (s, 1C) 130.12 (s, 1C) 131.31 (s, 1C) 131.47 (s, 1C) 133.44 (s, 1C) 142.35 (s, 1C)。MS (M+1) 270.1, HPLC 純度99% (AUC)。

10

【0261】

実施例 I V

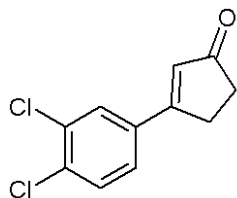
反応スキーム 3 を用いる 5-(3, 4-ジクロロフェニル) ビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-2-アミンの調製

A. 3-(3, 4-ジクロロフェニル) シクロペント-2-エン-1-オンの合成

【0262】

【化82】

20



反応温度が $\leq -78^{\circ}\text{C}$ に維持されるように、1, 2-ジクロロ-4-ヨードベンゼン (1.0 g、3.66 mmol) の THF (50 mL) 中溶液を、 -78°C で n-ブチルリチウム (ヘキサン中 2.5 M ; 1.5 mL、3.8 mmol) の溶液にて処理した。15 分後、反応温度が $\leq -78^{\circ}\text{C}$ に維持されるように、3-メトキシ-2-シクロペンテン-1-オン (0.452 g、3.96 mmol) の THF (20 mL) 中溶液を加えた。反応混合物を、2 時間かけて -20°C に加温し、1 N HCl の溶液でクエンチし、真空中で濃縮し、THF を除去した。1 N HCl の溶液 (5 mL) を加え、溶液を 30 分間攪拌し、EtOAc (2 x) で抽出した。合した有機抽出液を、飽和水性 NaHCO₃、ブラインで洗浄し、MgSO₄ で乾燥し、濾過し、真空中で濃縮した。残渣を、溶出溶媒として EtOAc / ヘプタンを用いてシリカゲルクロマトグラフィーに付して精製し、白色粉末として 0.3 g の標的化合物を得た (収率 36%)。¹H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 2.58-2.62 (m, 2H) 2.97-3.03 (m, 2H) 6.56 (t, 1H) 7.45-7.55 (m, 2H) 7.71 (d, 1H)。

30

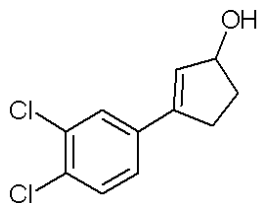
40

【0263】

B. 3-(3, 4-ジクロロフェニル) シクロペント-2-エン-1-オール の合成

【0264】

【化 8 3】



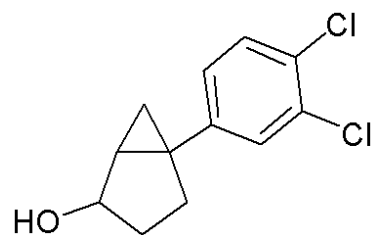
3-(3,4-ジクロロフェニル)シクロペント-2-エン-1-オン (2 g、8.8 mmol) のメタノール (40 mL) 中溶液を、0℃で $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ (4.26 g、11.4 mmol) にて、次いで、 NaBH_4 (0.43 g、11.4 mmol) にて少量ずつ処理した。反応物を室温に加温した。反応混合物を4時間攪拌し、次いで、飽和水性 NH_4Cl でクエンチし、濃縮し、メタノールを除去した。濃縮物を H_2O で希釈し、 EtOAc (3 x) で抽出した。合した有機抽出液を、ブラインで洗浄し、 MgSO_4 で乾燥し、濾過し、真空中で濃縮し、溶出溶媒として CH_2Cl_2 /メタノールを用いてシリカゲルクロマトグラフィーに付して精製し、2 g (収率99%) の標的化合物を得た。 ^1H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 1.82–1.92 (m, 1H) 2.40–2.52 (m, 1H) 2.54–2.65 (m, 1H) 2.79–2.91 (m, 1H) 4.96–5.04 (m, 1H) 6.20–6.26 (m, 1H) 7.27–7.31 (m, 1H) 7.37–7.42 (m, 1H) 7.51 (d, 1H)。

【0265】

C. 5-(3,4-ジクロロフェニル)ビスクロ [3.1.0] ヘキサン-2-オールの合成

【0266】

【化 8 4】



0℃に冷却した Et_2Zn 溶液 (ヘキサン中 1.0 M; 14 mL、14 mmol) に、 CH_2I_2 (1.13 mL、14 mmol) の CH_2Cl_2 (10 mL) 中溶液を加えた。これを5分間攪拌し、次いで、3-(3,4-ジクロロフェニル)シクロペント-2-エン-1-オール (0.5 g、2.19 mmol) の CH_2Cl_2 (50 mL) 中溶液を滴下した。反応混合物を一晩攪拌し、次いで、飽和水性 NH_4Cl でクエンチした。反応混合物を CH_2Cl_2 (3 x) で抽出した。合した有機相を MgSO_4 で乾燥し、真空中で濃縮した。粗物質を、溶出溶媒として 10–30% EtOAc /ヘプタンを用いてシリカゲルクロマトグラフィーに付して精製し、標的化合物を得た (0.3 g、64%)。 ^1H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 0.76–0.85 (m, 1H) 1.20–1.33 (m, 2H) 1.65–1.77 (ブロード, 1H) 1.83–1.90 (m, 1H) 1.93–2.17 (m, 3H) 4.64–4.73 (m, 1H) 6.93–6.97 (m, 1H) 7.22 (d, 1H) 7.29–7.34 (m, 1H)。

【0267】

D. 5-(3,4-ジクロロフェニル)ビスクロ [3.1.0] ヘキサン-2-オンの合成

10

20

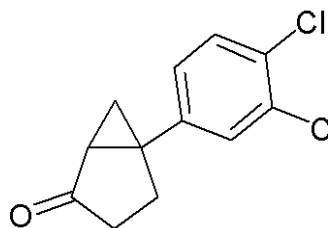
30

40

50

【0268】

【化85】



5-(3,4-ジクロロフェニル)ビスクロ[3.1.0]ヘキサネ-2-オール(455mg、1.88mmol)の CH_2Cl_2 (10mL)中溶液を、 0°C でピリジン(0.38mL、4.6mmol)、次いで、デスマーチンペルヨージナン(1.95g、4.6mmol)で処理し、常温に加温した。2時間後、3滴の H_2O を加えた。0.5時間後、反応物を飽和 NaHCO_3 、飽和 Na_2SO_3 でクエンチし、 CH_2Cl_2 (3x)で抽出した。合した有機抽出液を乾燥し、真空中で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィーに付して、標的化合物を得た(200mg、44%)。 ^1H NMR(400MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 1.45-1.50(m, 1H) 1.51-1.58(m, 1H) 2.11(dd, 1H) 2.21-2.37(m, 3H) 2.37-2.45(m, 1H) 7.04(dd, 1H) 7.32(d, 1H) 7.37(d, 1H)。

10

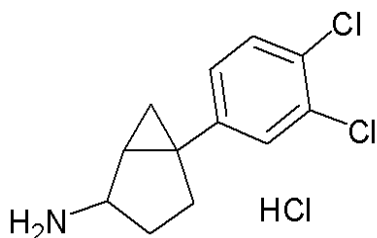
20

【0269】

E. 5-(3,4-ジクロロフェニル)ビスクロ[3.1.0]ヘキサネ-2-アミン塩酸塩の合成

【0270】

【化86】



30

5-(3,4-ジクロロフェニル)ビスクロ[3.1.0]ヘキサネ-2-オン(100mg、0.41mmol)および無水 NaOAc (84mg、1.03mmol)の無水 MeOH (5mL)中溶液に、攪拌しながら $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ (152.9mg、2.2mmol)を加えた。得られた混合物を、室温で18時間攪拌した。反応混合物を濾過し、濾液を真空中で濃縮した。残渣、ジオキシムを無水 MeOH (5mL)で戻し、無水 NiCl_2 (116.94mg、0.9mmol)の5mLの無水 MeOH 中懸濁液に攪拌しながら加えた。反応混合物を -30°C に冷却し、 NaBH_4 (340.5mg、9mmol)を少量ずつ加えた。添加終了後、混合物を室温に加温し、真空中で濃縮した。次いで、これを NaOH の水性溶液で塩基性化し、 CH_2Cl_2 (3x)で抽出した。有機相を濃縮し、粗製物を分取HPLCに付して精製した。油状生成物(異性体の混合物)を、 HCl 塩に変換した(50mg、50.4%)。 ^1H NMR(500MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.79-0.95(m, 2H) 1.18-1.34(m, 2H) 1.38-1.45(m, 1H) 1.65-1.81(m, 1H) 1.83-1.92(m, 1H) 1.95-2.05(m, 1H) 6.32(s, 2H) 7.11-7.22(m, 1H) 7.23-7.38(m, 2H) 8.50(ブロード, 1H)。 ^{13}C NMR(500MHz, DMSO-d_6) δ ppm 13.85(s, 1C) 14.52(s, 1C) 16.03(s, 1C) 18.45(s, 1C) 22.38(s, 1C) 23.24(s, 1C) 25.02(s, 1C) 26

40

50

. 22 (s, 1C) 26. 22 (s, 1C) 27. 48 (s, 1C) 28. 31 (s, 1C) 28. 51 (s, 1C) 29. 79 (s, 1C) 29. 89 (s, 1C) 31. 39 (s, 1C) 31. 99 (s, 1C) 51. 62 (s, 1C) 52. 72 (s, 1C) 55. 87 (s, 1C) 127. 88 (s, 1C) 127. 95 (s, 1C) 128. 06 (s, 1C) 128. 38 (s, 1C) 128. 60 (s, 1C) 130. 15 (s, 1C) 130. 24 (s, 1C) 131. 54 (s, 1C) 131. 70 (s, 1C) 142. 26 (s, 1C) 142. 44 (s, 1C)。MS (M+1) 242. 1。

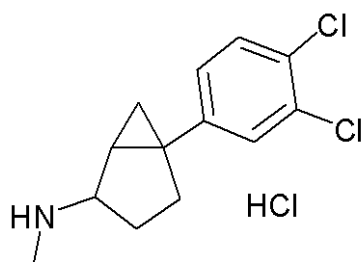
【0271】

F. N-メチル-5-(3,4-ジクロロフェニル)ビスクロ[3.1.0]ヘキサン-2-アミン塩酸塩の合成

10

【0272】

【化87】



20

ケトン 5-(3,4-ジクロロフェニル)ビスクロ[3.1.0]ヘキサン-2-オン (100mg、0.41mmol) の溶液を、メチルアミン (無水エタノール中3%、30ml) の溶液で処理し、次いで、チタン (IV) イソプロポキシド (233mg、0.82mmol) を加えた。反応混合物を5時間攪拌し、次いで、水素化ホウ素ナトリウム (31mg、0.82mmol) を加えた。1時間後、反応混合物を濃縮し、重炭酸ナトリウムおよび硫酸ナトリウムの水性溶液を加え、これをCH₂Cl₂ (3x) で抽出し、K₂CO₃ で乾燥し、濾過し、真空中で濃縮した。油状粗残渣をHCl 塩に変換した (113mg、75%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0.89-0.97 (m, 1H) 1.34-1.50 (m, 2H) 1.93-2.09 (m, 3H) 2.09-2.19 (m, 1H) 2.28-2.36 (m, 3H) 3.25-3.35 (m, 1H) 3.76-3.85 (m, 1H) 7.17 (dd, 1H) 7.42 (d, 1H) 7.52 (d, 1H) 7.90-8.42 (ブロード, 1H)。¹³C NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 15.14 (s, 1C) 23.58 (s, 1C) 24.06 (s, 1C) 26.17 (s, 1C) 29.51 (s, 1C) 31.23 (s, 1C) 31.36 (s, 1C) 59.81 (s, 1C) 126.56 (s, 1C) 128.16 (s, 1C) 128.28 (s, 1C) 130.24 (s, 1C) 130.90 (s, 1C) 144.68 (s, 1C)。MS (M+1) 256. 0。

30

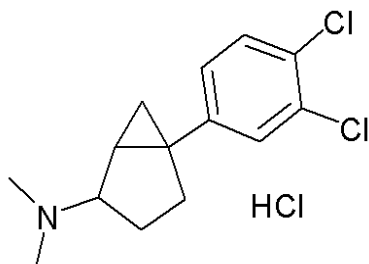
【0273】

40

G. N,N-ジメチル-5-(3,4-ジクロロフェニル)ビスクロ[3.1.0]ヘキサン-2-アミン塩酸の合成

【0274】

【化 8 8】



5-(3,4-ジクロロフェニル)ビスクロ[3.1.0]ヘキサ-2-オン(110 mg、0.45 mmol)のDCE(3 mL)およびジメチルアミン(THF中2 M溶液、5 mL、4.5 mmol)中混合物を、室温でトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム(95 mg、0.45 mmol)にて処理した。反応混合物を0.5時間攪拌し、次いで、反応混合物を飽和NaHCO₃で希釈し、CH₂Cl₂(3 x)で抽出し、K₂CO₃で乾燥し、濾過し、真空中で濃縮し、標的化合物を得た。油状粗残渣(96 mg、79%)をHCl塩に変換した。¹H NMR(400 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 1.11 (t, 1H) 1.77-1.87 (m, 1H) 1.96-2.02 (m, 1H) 2.03-2.22 (m, 3H) 2.25-2.37 (m, 1H) 2.81 (d, 3H) 2.92 (d, 3H) 3.72-3.90 (m, 1H) 6.96 (dd, 7H) 7.21 (d, 7H) 7.33 (d, 7H) 12.07-12.30 (ブロード, 1H)。¹³C NMR(126 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 15.96 (s, 1C) 24.22 (s, 1C) 25.84 (s, 1C) 31.02 (s, 1C) 33.20 (s, 1C) 42.65 (s, 1C) 42.69 (s, 1C) 69.75 (s, 1C) 125.96 (s, 1C) 128.61 (s, 1C) 130.52 (s, 1C) 130.57 (s, 1C) 132.58 (s, 1C) 142.82 (s, 1C)。¹³C NMR(400 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 15.96 (s, 1C) 24.22 (s, 1C) 25.84 (s, 1C) 31.02 (s, 1C) 33.20 (s, 1C) 42.65 (s, 1C) 42.69 (s, 1C) 69.75 (s, 1C) 125.96 (s, 1C) 128.61 (s, 1C) 130.52 (s, 1C) 130.57 (s, 1C) 132.58 (s, 1C) 142.82 (s, 1C)。MS (M+1) 270。

【0275】

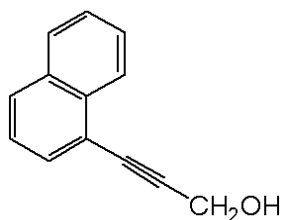
実施例 V

反応スキーム 3 を用いる 1-(ナフタレン-1-イル)-ビスクロ[3.1.0]ヘキサ-3-アミンの調製

A. 3-ナフタレン-1-イル-プロプ-2-イン-1-オール の合成

【0276】

【化 8 9】



脱気 1-ヨードナフタレン(10.00 g、39.36 mmol)、プロパルギル・アルコール(2.25 g、40.15 mmol、1.02 当量)、トリエチルアミン(7.97 g、78.72 mmol、2 当量)およびヨウ化銅(0.02 g、0.12 mmol、0.3 mol%)のテトラヒドロフラン(30 mL)中攪拌溶液に、塩化ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)(0.05 g、0.07 mmol、0.18 mol%)

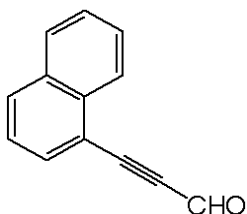
1%)を加えた。混合物を、窒素雰囲気下35℃で19時間攪拌した。混合物を真空中で濃縮し、黒色タール状残渣を得た。残渣を、フラッシュクロマトグラフィー(SiO₂、酢酸エチル：石油エーテル40-60；30%：70%)に付して精製し、黄色油として所望の化合物を得た(3.51g、49%)。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ ppm 4.64(2H, s, CH₂), 7.38-7.40(3H, m, ArH), 7.64(1H, m, ArH), 7.79(1H, d, J 8.0Hz, ArH), 7.81(1H, d, J 8.0Hz, ArH), 8.32(1H, d, J 8.0Hz, ArH)。

【0277】

B. ナフタレン-1-イル-プロピナルの合成

【0278】

【化90】



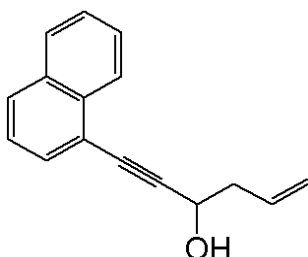
3-ナフタレン-1-イル-プロプ-2-イン-1-オール(3.51g、19.26mmol)のジクロロメタン(60mL)および過ルテニウム酸テトラプロピルアンモニウム(0.14g、0.39mmol、2mol%)の溶液を、窒素雰囲気下0℃で攪拌した。N-メチルモルホリン-N-オキシド(4.06g、34.67mmol、1.8当量)を4回に分け、第1回分(1.01g、8.67mmol)を反応混合物に加え、得られた黒色混合物を室温で1時間攪拌した。残存部分を、1時間おきに続けて加え、混合物をさらに19時間攪拌した。反応混合物のTLCは、出発物質を消費したことを示しており、反応物を飽和水性重炭酸ナトリウム(50mL)の添加によりクエンチし、反応混合物をジクロロメタン(3x50mL)で抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥し、真空中で濃縮し黒色残渣を得た。粗物質を、フラッシュクロマトグラフィー(SiO₂、酢酸エチル：石油エーテル40-60；30%：70%)に付して精製し、黄色油として所望の化合物を得た(2.85g、82%)。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ ppm 7.49-7.65(4H, m, ArH), 7.89(1H, d, J 8.0Hz, ArH), 7.99-8.01(1H, d, J 8.0Hz, ArH), 8.32-8.34(1H, d, J 8.4Hz, ArH), 9.57(1H, s, CHO)。

【0279】

C. 1-ナフタレン-1-イル-ヘキシ-5-エン-1-イン-3-オールの合成

【0280】

【化91】



ナフタレン-1-イル-プロピナル(2.50g、13.88mmol)のテトラヒドロフラン(50mL)中溶液を、窒素雰囲気下0℃で0.5時間かけて臭化アリルマグネシウム(ジエチルエーテル中1M、20.81mL、20.81mmol、1.5当量)の攪拌溶液に加えた。0℃でさらに2時間攪拌し続けた。反応物を、0℃にて水(50mL)でクエンチした。反応混合物に、ジエチルエーテル(100mL)を加え、反応混合物を攪拌し、分離した。水相をジエチルエーテル(3x100mL)で再抽出し、合し

10

20

30

40

50

た有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、真空中で濃縮し、黄色油を得た。粗物質を、フラッシュクロマトグラフィー（ SiO_2 、酢酸エチル：石油エーテル40－60；30％：70％）に付して精製し、黄色油として所望の化合物を得た（2.34 g、76％）。 ^1H NMR（400 MHz, CDCl_3 ） δ ppm 2.67－2.69（2H, m, CH_2 ）, 4.80－4.81（1H, m, CH）, 5.24－5.31（2H, m, CH_2 ）, 5.99－6.06（1H, m, CH）, 7.40－7.64（4H, m, Ar-H）, 7.66（1H, d, J 8.0 Hz, ArH）, 7.82（1H, d, J 8.0 Hz, ArH）, 8.28（1H, d, J 8.0 Hz, ArH）。

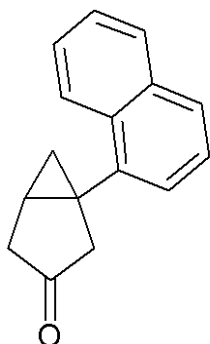
【0281】

D. 1-ナフタレン-1-イル-ビスクロ[3.1.0]ヘキサン-3-オンの合成

10

【0282】

【化92】



20

窒素雰囲気下、1-ナフタレン-1-イル-ヘキシ-5-エン-1-イン-3-オール（1.00 g、4.50 mmol）のトルエン（100 mL）中攪拌溶液に塩化白金（0.06 g、0.22 mmol、5 mol％）を加え；得られた黒色混合物を80℃で24時間攪拌した。TLCは、反応が終了したことを示した。有機物を真空中で濃縮し、黒色残渣を得た。粗物質をフラッシュクロマトグラフィー（ SiO_2 、酢酸エチル：石油エーテル40－60；10％：90％）に付して精製し、黄色油として所望の化合物を得た（0.57 g、57％）。 ^1H NMR（400 MHz, CDCl_3 ） δ ppm 0.73（1H, t, J 4.0 Hz, CH）, 0.82－0.84（1H, m, CH）, 1.17－1.24（1H, m, CH）, 2.47（1H, d, J 19.0 Hz, CH）, 2.75（2H, d, J 10 Hz, CH_2 ）, 2.95－3.09（1H, m, CH）, 7.38－7.51（4H, m, ArH）, 7.73（1H, d, J 8.0 Hz, ArH）, 7.84（1H, d, J 8.0 Hz, ArH）, 8.10（1H, d, J 8.0 Hz, ArH）。

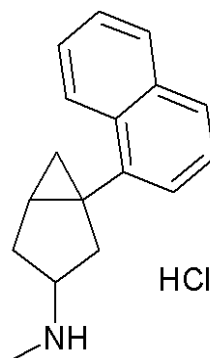
30

【0283】

E. メチル-（1-ナフタレン-1-イル-ビスクロ[3.1.0]ヘキシ-3-イル）-アミン塩酸塩の合成

【0284】

【化93】



40

ケトン 1-ナフタレン-1-イル-ビスクロ[3.1.0]ヘキサン-3-オン（0

50

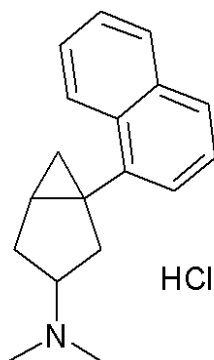
． 25 g、1.12 mmol) のメタノール (10 mL) 中攪拌溶液に、メチルアミン (エタノール中 33% ; 3 mL) およびシアノ水素化ホウ素ナトリウム (0.09 g、1.46 mmol、1.3 当量) を加えた。混合物を、窒素雰囲気下室温で 19 時間攪拌した。次いで、反応混合物を 10 °C に冷却し、1 N HCl (10 mL) で酸性化した。有機物を真空中で濃縮し、得られた水層を水 (10 mL) でさらに希釈した。水層を酢酸エチル (1 x 20 mL) で抽出し、黄色無極性不純物を除去した。その後、水層の pH を 1 N NaOH で pH 9 に調整し、次いで、水層を酢酸エチル (5 x 20 mL) で、次いで、ジクロロメタン (3 x 20 mL) で抽出した。合した有機層を、硫酸マグネシウムで乾燥し、真空中で濃縮し、油状残渣を得た。油をジエチルエーテル (10 mL) で溶解し、HCl 塩を HCl (ジエチルエーテル中 1 M、1 mL) を徐々に加えることにより形成した。スラリーを 0.5 時間攪拌した後、濾過した。淡褐色固体を、氷冷ジエチルエーテル (10 mL) で洗い流し、化合物を真空オーブンに移し、12 時間乾燥し、ベージュ色固体としてジアステレオ異性体の混合物として所望の化合物を得た (0.05 g、16%)。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 0.85–0.92 (2H, m, 2 x CH), 1.14–1.31 (4H, m, 4 x CH), 1.82–1.95 (2H, m, CH₂), 2.05–2.13 (1H, m, CH), 2.31–2.36 (2H, m, CH₂), 2.49–2.54 (2H, m, CH₂), 2.62 (3H, s, CH₃), 2.68 (3H, s, CH₃), 2.88–2.96 (1H, m, CH), 3.45–3.53 (1H, m, CH), 4.00–4.07 (1H, m, CH), 7.36–7.55 (8H, m, ArH), 7.73 (2H, d, J 7.6 Hz, ArH), 7.84 (2H, d, J 8.0 Hz, ArH), 8.22 (1H, d, J 8.0 Hz, ArH), 8.28 (1H, d, J 8.4 Hz, ArH)。¹³C NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 14.49 (s, 1C), 22.15 (s, 1C), 24.04 (s, 1C), 24.75 (s, 1C), 30.13 (s, 1C), 31.20 (s, 1C), 31.46 (s, 1C), 31.70 (s, 1C), 32.83 (s, 1C), 33.48 (s, 1C), 37.86 (s, 1C), 40.42 (s, 1C), 56.93 (s, 1C), 63.10 (s, 1C), 124.45 (s, 1C), 125.23 (s, 1C), 125.31 (s, 1C), 125.43 (s, 1C), 125.47 (s, 1C), 125.74 (s, 1C), 125.78 (s, 1C), 127.38 (s, 1C), 127.44 (s, 1C), 128.50 (s, 1C), 132.61 (s, 1C), 134.14 (s, 1C), 134.20 (s, 1C), 138.83 (s, 1C), 139.39 (s, 1C)。LCMS (M+1) 238。

【0285】

F. ジメチル- (1-ナフタレン-1-イル-ビスクロ [3.1.0] ヘキシ-3-イル) アミン塩酸塩の合成

【0286】

【化94】



ケトン 1-ナフタレン-1-イル-ビスクロ [3.1.0] ヘキサン-3-オン (0.25 g、1.12 mmol) のメタノール (10 mL) 中攪拌溶液に、ジメチルアミン (テトラヒドロフラン中 2 M ; 2.25 mL、4.50 mmol、4 当量) およびシアノ

水素化ホウ素ナトリウム (0.09 g、1.46 mmol、1.3 当量) を加えた。混合物を、窒素雰囲気下室温で 19 時間攪拌した。次いで、反応混合物を 10 °C に冷却し、1 N HCl (10 mL) で酸性化した。有機物を真空中で濃縮し、得られた水層を水 (10 mL) でさらに希釈した。水層を酢酸エチル (20 mL) で抽出し、黄色無極性不純物を除去した。その後、水層の pH を 1 N NaOH で pH 9 に調整し、水層を酢酸エチル (5 x 20 mL) で、次いで、ジクロロメタン (3 x 20 mL) で抽出した。合した有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、真空中で濃縮し、油状残渣を得た。油をジエチルエーテル (10 mL) で溶解し、HCl 塩を HCl (ジエチルエーテル中 1 M、1 mL) を徐々に加えることにより形成した。スラリーを 0.5 時間攪拌した後、濾過した。淡褐色固体を、氷冷ジエチルエーテル (10 mL) で洗い流し、化合物を真空オーブンに移し、12 時間乾燥し、ベージュ色固体としてジアステレオマーの混合物として所望の化合物を得た (0.051 g、16%)。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 0.88–0.92 (1H, m, CH), 1.01–1.03 (1H, m, CH), 1.14–1.15 (1H, m, CH), 1.18–1.21 (1H, m, CH), 1.27–1.30 (1H, m, CH), 1.83–1.90 (2H, m, 2 x CH), 1.98–1.99 (1H, m, CH), 2.15–2.21 (1H, m, CH), 2.30–2.56 (4H, m, 2 x CH₂), 2.82 (3H, s, CH₃), 2.84 (3H, s, CH₃), 2.89 (3H, s, CH₃), 2.93 (3H, s, CH₃), 3.53–3.56 (1H, m, CH), 4.15–4.19 (1H, m, CH), 7.37–7.57 (8H, m, ArH), 7.76–7.80 (2H, m, ArH), 7.88 (2H, d, J = 8.4 Hz, ArH), 8.25–8.28 (2H, m, ArH)。¹³C NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 14.08 (s, 1C), 22.11 (s, 1C), 22.75 (s, 1C), 31.09 (s, 1C), 33.11 (s, 1C), 37.53 (s, 1C), 40.19 (s, 1C), 41.85 (s, 1C), 65.05 (s, 1C), 124.28 (s, 1C), 125.46 (s, 1C), 125.15 (s, 1C), 125.29 (s, 1C), 125.45 (s, 1C), 125.53 (s, 1C), 125.76 (s, 1C), 125.82 (s, 1C), 127.44 (s, 1C), 127.56 (s, 1C), 128.47 (s, 1C), 128.56 (s, 1C), 134.14 (s, 1C), 134.20 (s, 1C), 138.83 (s, 1C), 139.39 (s, 1C)。LCMS (M+1) 252。

10

20

30

【0287】

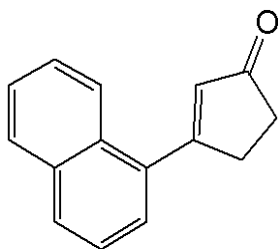
実施例 V I

反応スキーム 3 を用いる 5- (ナフタレン-1-イル) ビシクロ [3.1.0] ヘキサン-2-アミンの調製

A. 3-ナフタレン-1-イル-シクロペンテン-2-エノンの合成

【0288】

【化 95】



40

反応温度が ≤ -78 °C に維持されるように、1-ヨードナフタレン (10.00 g、39.36 mmol) のテトラヒドロフラン (300 mL) 中攪拌溶液に、-78 °C で n-ブチルリチウム (ヘキサン中 2.5 M; 17.49 mL、43.73 mmol、1.1 当量) を加えた。反応混合物を 15 分間攪拌した。反応温度が ≤ -78 °C に維持されるように、反応混合物に、3-メトキシ-2-シクロペンテン-1-オン (5.10 g、45.48 mmol、1.16 当量) のテトラヒドロフラン (50 mL) 中溶液を加えた。反応

50

混合物を、2時間かけて -20°C に加温し、反応混合物を1N HClの溶液でクエンチし、真空中で濃縮し、有機物を除去した。1N HClの溶液を加え、反応混合物をさらに0.5時間攪拌し、酢酸エチル(3 x 100 mL)で抽出した。有機層を合し、飽和水性重炭酸ナトリウム(100 mL)、次いで、ブライン(100 mL)で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、真空中で濃縮し、黄色油を得た。粗製油を、フラッシュクロマトグラフィー(SiO_2 、酢酸エチル：石油エーテル40-60；20%：80%)に付して精製し、灰白色固体として所望の化合物を得た(4.01 g、49%)。 ^1H NMR(400 MHz, CDCl_3) δ ppm 2.68(2H, dt, J 2, 4.8 Hz, CH_2), 3.16(2H, td, J 2.4, 4.8 Hz, CH_2), 6.51(1H, t, J 1.6 Hz, CH), 7.54-7.60(4H, m, ArH), 7.93-8.01(2H, m, ArH), 8.10-8.18(1H, m, ArH)。

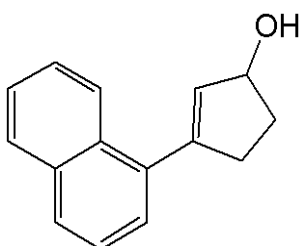
10

【0289】

B. 3-ナフタレン-1-イル-シクロペント-2-エノールの合成

【0290】

【化96】



20

3-ナフタレン-1-イル-シクロペント-2-エノン(3.36 g、16.13 mmol)のエタノール(150 mL)中攪拌溶液に、室温で三塩化セリウム(3.98 g、16.13 mmol)を、次いで、水素化ホウ素ナトリウム(0.73 g、19.36 mmol、1.2当量)を少量ずつ加えた。TLCによって反応の終了が示されるまで、反応混合物を0.5時間攪拌した。反応物を、飽和水性塩化アンモニウム(100 mL)の添加によりクエンチし、有機物を真空中で濃縮した。残存水層を、水(100 mL)でさらに希釈し、ジクロロメタン(3 x 200 mL)で抽出した。有機抽出液を合し、硫酸マグネシウムで乾燥し、真空中で濃縮した。粗製油を、フラッシュクロマトグラフィー(SiO_2 、酢酸エチル：石油エーテル40-60；20%：80%)に付して精製し、黄色油として所望の化合物を得た(2.49 g、74%)。 ^1H NMR(400 MHz, CDCl_3) δ ppm 2.01-2.04(1H, m, CH), 2.44-2.45(1H, m, CH), 2.77-2.78(1H, m, CH), 2.93-2.95(1H, m, CH), 3.60(1H, q, J 1.3 Hz, CH), 6.07(1H, q, J 1.3 Hz, CH), 7.24-7.35(4H, m, ArH), 7.75(1H, d, J 8.0 Hz, ArH), 7.78(1H, d, J 8.0 Hz, ArH), 8.15(1H, d, J 8.0 Hz, ArH)。

30

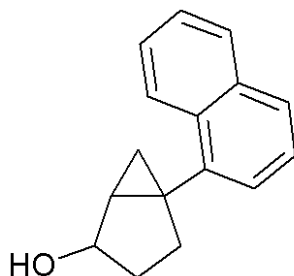
【0291】

C. 5-ナフタレン-1-イル-ビスシクロ[3.1.0]ヘキサン-2-オールの合成

40

【0292】

【化97】



50

3-ナフタレン-1-イル-シクロペント-2-エノール (1.00 g、4.79 mmol) のジクロロメタン (60 mL) 中攪拌溶液に、ジエチル亜鉛 (ヘキサン中 1.0 M; 23.6 mL、23.62 mmol、4.9 当量) を加え、反応混合物を 10 分間攪拌した。反応混合物を 0℃ に冷却し、10 分かけてジヨードメタン (1.93 mL、24.04 mmol、5 当量) のジクロロメタン (10 mL) 中溶液で滴下処理した。その後、反応混合物を常温に加温し、さらに 2 時間攪拌した。TLC は、反応が終了したことを示しており、飽和水性塩化アンモニウム (50 mL) でクエンチした。反応混合物をジクロロメタン (3 x 100 mL) で抽出し、合した有機物を硫酸マグネシウムで乾燥し、真空中で濃縮し、黄色油として所望の化合物を得た。粗物質をフラッシュクロマトグラフィー (SiO₂、酢酸エチル：石油エーテル 40-60; 20%:80%) に付して精製し、黄色油として所望の化合物を得た (1.00 g、93%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 0.92-0.99 (1H, m, CH), 1.43-1.44 (2H, m, CH₂), 1.82-1.86 (1H, m, CH), 1.93-2.07 (2H, m, CH₂), 2.15-2.23 (1H, m, CH), 5.02-5.04 (1H, m, CH), 7.24-7.35 (4H, m, ArH), 7.75 (1H, d, J 8.0 ArH), 7.87 (1H, d, J 8.0 Hz, ArH) 8.15 (1H, d, J 8.4 Hz, ArH)。

10

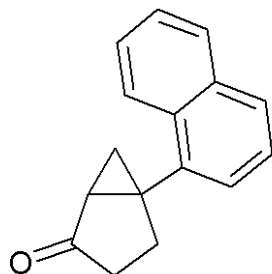
【0293】

D. 5-ナフタレン-1-イル-ビスシクロ [3.1.0] ヘキサン-2-オンの合成

【0294】

20

【化98】



5-ナフタレン-1-イル-ビスシクロ [3.1.0] ヘキサン-2-オール (1.00 g、4.46 mmol) のジクロロメタン (40 mL) 中攪拌溶液に、ピリジン (0.50 mL、6.24 mmol、1.4 当量)、次いで、デスーマーチンペルヨージナン (2.27 g、5.35 mmol、1.2 当量) を加え、反応混合物を室温に加温し、3 時間攪拌した。反応混合物に 3 滴の水を加え、反応混合物をさらに 0.5 時間攪拌した。反応混合物を、飽和水性重炭酸ナトリウム (100 mL)、次いで、飽和水性硫酸ナトリウム (100 mL) でクエンチし、ジクロロメタン (3 x 200 mL) で抽出した。合した有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、真空中で濃縮し、黄色油として所望の化合物を得た。粗物質をフラッシュクロマトグラフィー (SiO₂、酢酸エチル：石油エーテル 40-60; 30%:70%) に付して精製し、黄色油として所望の化合物を得た (0.71 g、72%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.59-1.61 (1H, m, CH), 1.68-1.70 (2H, m, CH₂), 2.21-2.23 (1H, m, CH), 2.24-2.40 (3H, m, CH および CH₂), 7.44-7.54 (4H, m, ArH), 7.79 (1H, d, J 8.0 Hz, ArH), 7.88 (1H, d, J 8.0 Hz, ArH), 8.17 (1H, d, J 8.0 Hz, ArH)。

30

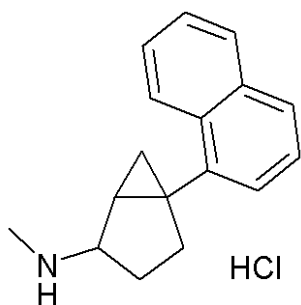
40

【0295】

E. メチル- (5-ナフタレン-1-イル-ビスシクロ [3.1.0] ヘキシ-2-イル) -アミン塩酸塩の合成

【0296】

【化 9 9】



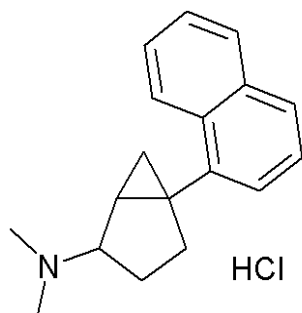
5-ナフタレン-1-イル-ビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-2-オン (0. 28 g、1. 28 mmol) を、メチルアミン (無水エタノール中 33%、50 mL) の溶液で処理し、次いで、チタン (IV) イソプロポキシド (0. 76 mL、2. 56 mmol、2 当量) を加えた。得られた混合物を 19 時間攪拌した後、水素化ホウ素ナトリウム (0. 10 g、2. 56 mmol、2 当量) を加えた。反応混合物を 1 時間攪拌し、真空中で濃縮し、残渣を得た。得られた残渣を、重炭酸ナトリウム (50 mL) および硫酸ナトリウム (50 mL) の水性溶液で希釈し、ジクロロメタン (3 x 100 mL) で抽出した。合した有機物を、炭酸カリウムで乾燥し、濾過し、真空中で濃縮し、褐色油状残渣を得た。油をジエチルエーテル (10 mL) で溶解し、HCl 塩を HCl (ジエチルエーテル中 1 M、1 mL) を徐々に加えることにより形成した。スラリーを 0. 5 時間攪拌した後、濾過した。淡褐色固体をジエチルエーテルで洗い流し、化合物を真空オーブンに移し、12 時間乾燥し、ベージュ色固体として所望の化合物を得た (0. 102 g、30%)。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 1. 14–1. 32 (3H, m, 3 x CH), 1. 87–1. 95 (1H, m, CH), 1. 96–2. 09 (2H, m, CH₂), 2. 18–2. 29 (1H, m, CH), 2. 61 (3H, s, CH₃), 3. 77 (1H, m, CH), 7. 37–7. 53 (4H, m, ArH), 7. 73 (1H, d, J 8. 0 Hz, ArH), 7. 86 (1H, d, J 8. 0 Hz, ArH), 8. 26–8. 29 (1H, d, J 8. 0 Hz, ArH)。¹³C NMR (400 MHz, CD₃OD); δ ppm 11. 66 (s, 1C), 24. 27 (s, 1C), 24. 82 (s, 1C), 31. 35 (s, 1C), 32. 86 (s, 1C), 32. 90 (s, 1C), 61. 69 (s, 1C), 124. 16 (s, 1C), 125. 24 (s, 1C), 125. 43 (s, 1C), 125. 72 (s, 1C), 127. 54 (s, 1C), 128. 55 (s, 1C), 132. 35 (s, 1C), 134. 17 (s, 1C), 138. 46 (s, 1C)。LCMS (M+1) 238。

【0297】

F. ジメチル- (5-ナフタレン-1-イル-ビシクロ [3. 1. 0] ヘキシ-2-イル) -アミン塩酸塩の合成

【0298】

【化 100】



ジクロロエタン (10 mL) およびジメチルアミン (テトラヒドロフラン中 2 M、5. 62 mL、11. 25 mmol、10 当量) 中の 5-ナフタレン-1-イル-ビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-2-オン (0. 25 g、1. 13 mmol) を、室温でトリアセ

トキシ水素化ホウ素ナトリウム (0.24 g、1.13 mmol) にて処理した。反応混合物を19時間攪拌し、濃縮し、油状残渣を得た。得られた残渣を、飽和水性重炭酸ナトリウム (50 mL) で希釈し、ジクロロメタン (3 x 100 mL) で抽出し、合した有機物を炭酸カリウムで乾燥し、濾過し、真空中で濃縮した。油をジエチルエーテル (10 mL) で溶解し、HCl 塩をHCl (ジエチルエーテル中1M、1 mL) を徐々に加えることにより形成した。スラリーを0.5時間攪拌した後、濾過した。淡褐色固体をジエチルエーテルで洗い流し、化合物を真空オーブンに移し、12時間乾燥し、褐色固体として所望の化合物を得た (0.074 g、23%)。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm. 1.17–1.44 (3H, m, 3 x CH), 1.76–1.83 (2H, m, CH₂), 1.94–2.06 (2H, m, CH₂), 2.40 (3H, s, CH₃), 2.42 (3H, s, CH₃), 3.09–3.14 (1H, m, CH), 7.37–7.57 (4H, m, ArH), 7.71 (1H, d, J 8.0 Hz, ArH), 7.85 (1H, d, J 8.0 Hz, ArH), 8.26–8.28 (1H, d, J 7.6 Hz, ArH)。¹³C NMR (400 MHz, CD₃OD); δ ppm 12.08 (s, 1C), 24.11 (s, 1C), 24.75 (s, 1C), 33.01 (s, 1C), 33.43 (s, 1C), 41.57 (s, 1C), 42.06 (s, 1C), 70.09 (s, 1C), 124.12 (s, 1C), 125.24 (s, 1C), 125.46 (s, 1C), 125.77 (s, 1C), 127.61 (s, 1C), 128.56 (s, 1C), 132.27 (s, 1C), 134.17 (s, 1C), 138.32 (s, 1C)。LCMS (M+1) 252。

10

20

【0299】

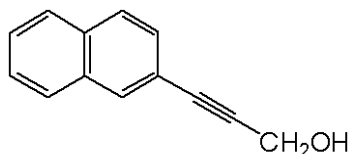
実施例 V I I

反応スキーム 2 を用いる 1-(ナフタレン-2-イル)-ビシクロ [3.1.0] ヘキサ-3-アミンの調製

A. 3-ナフタレン-2-イル-プロ-2-イン-1-オールの合成

【0300】

【化101】



30

2-ブロモナフタレン (50.0 g、242.0 mmol)、ヨウ化銅 (230.0 g、1210.0 mmol、5当量)、ヨウ化カリウム (200 g、1210.0 mmol、5当量) およびヘキサメチルホスホルアミド (500 mL) を攪拌し、8時間160℃に加熱した。これを冷却し、1N HCl (250 mL)、次いで、トルエン (300 mL) およびエーテル (300 mL) に加え、混合物をセライトに通して濾過した。有機層を分離し、水 (2 x 250 mL) で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮し、白色固体として2-ヨードナフタレンを得た (61.5 g、59%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.46–7.52 (2H, m, ArH), 7.55–7.58 (1H, m, ArH), 7.68–7.74 (2H, m, ArH), 7.76–7.82 (1H, m, ArH), 8.22–8.26 (1H, m, ArH)。

40

【0301】

塩化ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II) (0.18 g、0.26 mmol、0.18 mol%) を、プロパルギル・アルコール (8.43 mL、144.8 mmol、1当量)、2-ヨードナフタレン (36 g、142 mmol)、トリエチルアミン (39.6 mL、284 mmol、2当量) およびヨウ化銅 (0.09 g、0.49 mmol、0.3 mol%) のテトラヒドロフラン (750 mL) 中攪拌溶液に加えた。混合物を、窒素雰囲気下35℃で12時間攪拌した。次いで、混合物をセライト層に通して

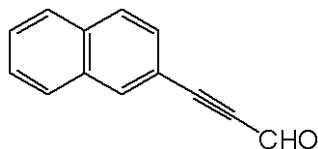
50

濾過し、濾液を酢酸エチル（200 mL）で洗浄した。次いで、濾液を真空中で濃縮した。溶出溶媒として1：6 酢酸エチル／ガソリンを用いてシリカゲルクロマトグラフィーに付して精製し、白色固体として所望の化合物を得た（2.85 g、11%）。¹H NMR（400 MHz, CDCl₃） δ ppm 4.54（2H, s, CH₂）, 7.45–7.49（3H, m, ArH）, 7.75–7.81（3H, m, ArH）, 7.95（1H, s, ArH）。

【0302】

B. ナフタレン-2-イル-プロピナールの合成

【化102】



10

3-（ナフタレン-2-イル）プロプ-2-イン-1-オール（2.48 g、13.6 mmol）、過ルテニウム酸テトラプロピルアンモニウム（0.09 g、0.27 mmol、2 mol%）、およびジクロロメタン（150 mL）を、窒素下0℃で攪拌した。一部のN-メチルモルホリン-N-オキシド（2.87 g、245 mmol）を加え、反応物を室温で1時間攪拌した。次いで、残りのN-メチルモルホリン-N-オキシドを室温で3時間かけて加え、反応物をさらに1時間攪拌した。飽和重炭酸ナトリウム（75 mL）を加え、混合物をジクロロメタン（3 x 75 mL）で抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、真空中で濃縮し、褐色固体として所望の化合物を得た（2.45 g、81%）。¹H NMR（400 MHz, CDCl₃） δ ppm 7.47–7.54（4H, m, ArH）, 7.77–7.87（3H, m, ArH）, 8.19（1H, s, ArH）, 9.48（1H, s, CHO）。

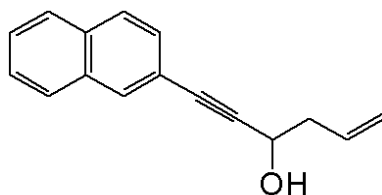
20

【0303】

C. 1-ナフタレン-2-イル-ヘキシ-5-エン-1-イン-3-オールの合成

【0304】

【化103】



30

3-（ナフタレン-2-イル）プロピオールアルデヒド（3.97 g、22.0 mmol）のテトラヒドロフラン（250 mL）中溶液を、0℃で25分かけて臭化アリルマグネシウム（33.1 mL、33.0 mmol、1.5当量）の溶液に加えた。一晩攪拌し続け、反応物を0℃で水（50 mL）にて慎重にクエンチし、tert-ブチルメチルエーテル（100 mL）を加え、層を攪拌し、分離した。水相をtert-ブチルメチルエーテル（50 mL）で再抽出し、合した有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過した。濾液を真空中で濃縮した。溶出溶媒として1：6 酢酸エチル／ガソリンを用いてシリカゲルクロマトグラフィーに付して精製し、黄色油として所望の化合物を得た（2.30 g、47%）。¹H NMR（400 MHz, CDCl₃） δ ppm 2.58–2.65（2H, m, CH₂）, 4.71（1H, t, J = 6.3 Hz, CH）, 5.24–5.31（2H, m, CH₂）, 5.95–6.06（1H, m, CH）, 7.46–7.51（3H, m, ArH）, 7.76–7.83（3H, m, ArH）, 7.96（1H, s, ArH）。

40

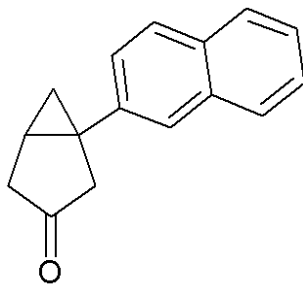
50

【0305】

D. 1-ナフタレン-2-イル-ビスクロ [3. 1. 0] ヘキサ-3-オンの合成

【0306】

【化104】



10

窒素雰囲気下、1-ナフタレン-2-イル-ヘキシ-5-エン-1-イン-3-オール (1.00 g、4.50 mmol) のトルエン (100 mL) 中攪拌溶液に、塩化白金 (0.06 g、0.22 mmol、5 mol %) を加え；得られた黒色混合物を、80 °C で 24 時間攪拌した。TLC は、反応が終了したことを示した。有機物を真空中で濃縮し、黒色残渣を得た。粗物質を、フラッシュクロマトグラフィー (SiO₂、酢酸エチル：石油エーテル 40-60；10%：90%) に付して精製し、黄色油として所望の化合物を得た (0.64 g、64%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 0.70 (1H, t, J 4.0 Hz, CH), 0.83-0.86 (1H, m, CH), 1.41-1.44 (1H, m, CH), 2.44 (1H, d, J 18.0 Hz, CH), 2.75 (1H, d, J 18 Hz, CH₂), 2.86-2.91 (1H, m, CH), 3.05 (1H, d, J 18.0 Hz, CH), 7.24-7.26 (1H, m, ArH), 7.44-7.49 (2H, m, ArH), 7.63 (1H, s, ArH), 7.80 (1H, d, J 8.0 Hz, ArH)。

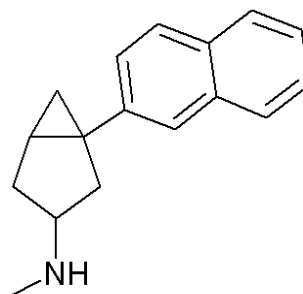
20

【0307】

E. メチル- (1-ナフタレン-2-イル-ビスクロ [3. 1. 0] ヘキシ-3-イル)-アミンの合成

【0308】

【化105】



40

ケトン 1-ナフタレン-2-イル-ビスクロ [3. 1. 0] ヘキサ-3-オン (0.25 g、1.12 mmol) のメタノール (10 mL) 中攪拌溶液に、メチルアミン (エタノール中 33%；3 mL) およびシアノ水素化ホウ素ナトリウム (0.09 g、1.46 mmol、1.3 当量) を加えた。混合物を、窒素雰囲気下室温で 19 時間攪拌した。反応混合物を水 (50 mL) の添加によってクエンチし、有機物を真空中で濃縮した。水層を酢酸エチル (3 x 50 mL) で抽出し、合した有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、真空中で濃縮し、油状残渣を得た。残渣を、フラッシュクロマトグラフィー (SiO₂、メタノール：酢酸エチル：トリエチルアミン；10%：89%：1%) に付して精製し

50

、白色固体として所望の化合物を得た (0.70 g、23%)。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 1.06–1.08 (1H, m, CH), 1.17–1.19 (1H, m, CH), 1.61–1.66 (1H, m, CH), 1.74–1.80 (1H, m, CH), 1.97–2.01 (1H, m, CH), 2.33–2.34 (3H, m, CH₃), 2.42–2.48 (1H, m, CH), 2.58–2.64 (1H, m, CH), 3.30–3.44 (1H, m, CH), 7.25–7.29 (1H, m, ArH), 7.34–7.43 (2H, m, ArH), 7.63 (1H, s, ArH), 7.72–7.77 (3H, m, ArH)。¹³C NMR (400 MHz, CD₃OD); δ ppm 24.40 (s, 1C), 26.82 (s, 1C), 33.90 (s, 1C), 35.58 (s, 1C), 40.01 (s, 1C), 63.43 (s, 1C), 124.01 (s, 1C), 124.90 (s, 1C), 125.00 (s, 1C), 125.52 (s, 1C), 127.13 (s, 1C), 127.75 (s, 1C), 132.35 (s, 1C), 132.17 (s, 1C), 133.46 (s, 1C)。LCMS (M+1) 238。

10

【0309】

実施例VII

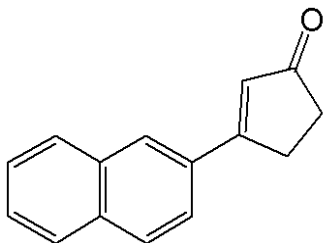
反応スキーム3を用いる5-(ナフタレン-2-イル)ビスクロ[3.1.0]ヘキサン-2-アミンの調製

A. 3-ナフタレン-2-イル-シクロペント-2-エノンの合成

【0310】

20

【化106】



反応温度が-78℃に維持されるように、2-ブロモナフタレン (8.03 g、38.8 mmol) の無水テトラヒドロフラン (200 mL) 中溶液を、-78℃でn-ブチリチウム (ヘキサン中1.6 M; 26.9 mL、43.0 mmol、1.1当量) の溶液で処理した。15分後、反応温度が-78℃以下に維持されるように、3-メトキシ-2-シクロペンテン-1-オン (5.0 g、44.6 mmol、1.1当量) の無水テトラヒドロフラン (50 mL) 中溶液を加えた。反応物を2時間かけて-20℃に加温し、1N HCl (100 mL) の溶液でクエンチし、真空中で濃縮し、テトラヒドロフランを除去した。1N HCl (100 mL) の溶液を加え、30分間攪拌し、酢酸エチル (3 x 100 mL) で抽出した。合した有機抽出液を、飽和水性炭酸水素ナトリウム (100 mL)、ブライン (100 mL) で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、真空中で濃縮した。残渣を、溶出溶媒として3:7 酢酸エチル/ガソリンを用いてシリカゲルクロマトグラフィーに付して精製し、白色固体として得た (2.77 g、28%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 2.63–2.66 (2H, m, CH₂), 3.17–3.20 (2H, m, CH₂), 6.70 (1H, t, J 1.6 Hz, CH), 7.53–7.59 (2H, m, ArH), 7.75 (1H, dd, J 1.6, 8.5 Hz, ArH), 7.85–7.93 (3H, m, ArH), 8.12 (1H, s, ArH)。

30

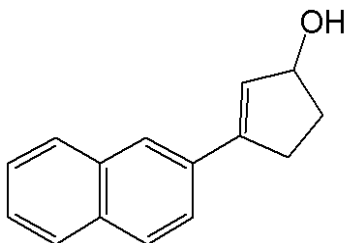
40

【0311】

B. 3-ナフタレン-2-イル-シクロペント-2-エノールの合成

【0312】

【化 1 0 7】



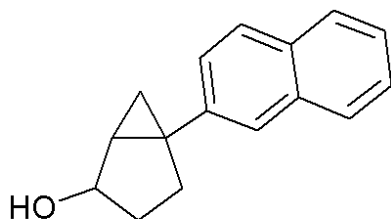
3-(ナフタレン-2-イル)シクロペント-2-エノン(2.22 g、10.7 mmol)のエタノール(250 mL)中溶液を、室温で三塩化セリウム(2.63 g、10.7 mmol、1当量)にて、次いで、水素化ホウ素ナトリウム(0.48 g、12.8 mmol、1.2当量)にて少量ずつ処理した。反応混合物を0.5時間攪拌し、次いで、飽和水性塩化アンモニウム(125 mL)でクエンチし、濃縮し、エタノールを除去した。濃縮物を水(125 mL)で希釈し、ジクロロメタン(3 x 125 mL)で抽出した。合した有機抽出液を、硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、真空中で濃縮し、白色固体として定量的収率を得、さらには精製しなかった。¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.89–1.97(1H, m, CH), 2.48–2.57(1H, m, CH), 2.75–2.83(1H, m, CH), 3.00–3.09(1H, m, CH), 3.27(1H, q, J 1.3 Hz, CH), 5.04–5.09(1H, m, OH), 6.36(1H, q, J 1.9 Hz, CH), 7.39–7.50(2H, m, ArH), 7.70(1H, dd, J 1.6, 8.5 Hz, ArH), 7.75–7.88(3H, m, ArH), 7.99(1H, s, ArH)。

【0313】

C. 5-ナフタレン-2-イル-ビスシクロ[3.1.0]ヘキサン-2-オールの合成

【0314】

【化 1 0 8】



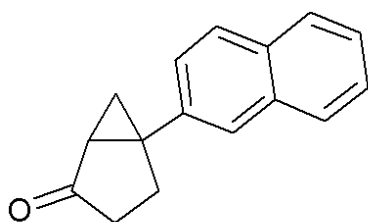
3-(ナフタレン-2-イル)シクロペント-2-エノール(2.32 g、11.0 mmol)のジクロロメタン(80 mL)中溶液を、ジエチル亜鉛(ヘキサン中1.0 M; 54.6 mL、54.6 mmol、5.0当量)で処理した。10分後、反応混合物を0℃に冷却し、10分かけてジヨードメタン(4.51 mL、55.5 mmol、5.0当量)のジクロロメタン(20 mL)中溶液で滴下処理し、常温に加温した。2時間後、反応混合物を、飽和水性塩化アンモニウム(40 mL)でクエンチした。反応混合物をジクロロメタン(3 x 40 mL)で抽出した。合した有機相を、硫酸マグネシウムで乾燥し、真空中で濃縮し、白色固体として定量的収率で所望の化合物を得、さらには精製しなかった。¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ ppm 0.94–1.01(1H, m, CH), 1.27–1.41(2H, m, CH₂), 1.98–2.02(1H, m, CH), 2.10–2.20(2H, m, CH₂), 2.24–2.33(1H, m, CH), 4.71–4.80(1H, m, CH), 7.23–7.26(1H, m, ArH), 7.40–7.48(2H, m, ArH), 7.64(1H, s, ArH), 7.72–7.84(3H, m, ArH)。

【0315】

D. 5-ナフタレン-2-イル-ビスシクロ[3.1.0]ヘキサン-2-オンの合成

【0316】

【化109】



10

5-(ナフタレン-2-イル)ビスクロ[3.1.0]ヘキサン-2-オール(2.35 g、10.5 mmol)のジクロロメタン(110 mL)中溶液を、ピリジン(1.18 mL、14.6 mmol、1.4当量)、次いで、デスーマーチンペルヨージナン(5.34 g、12.6 mmol、1.2当量)で処理し、常温に加温した。2時間後、3滴の水を加えた。0.5時間後、反応物を、飽和炭酸水素ナトリウム(50 mL)、飽和硫酸ナトリウム(50 mL)でクエンチし、ジクロロメタン(3 x 50 mL)で抽出した。合した有機抽出液を、硫酸マグネシウムで乾燥し、真空中で濃縮した。溶出溶媒として1:6 酢酸エチル/ガソリンを用いてシリカゲルクロマトグラフィーに付して精製し、黄色固体として所望の化合物を得た(1.44 g、62%)。¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.56-1.58(1H, m, CH), 1.71-1.75(1H, m, CH), 2.22-2.25(1H, m, CH), 2.30-2.34(2H, m, CH₂), 2.44-2.57(2H, m, CH₂), 7.34(1H, d, J 1.9, 8.5, ArH), 7.44-7.51(2H, m, ArH), 7.72-7.73(1H, m, ArH), 7.80-7.83(3H, m, ArH)。

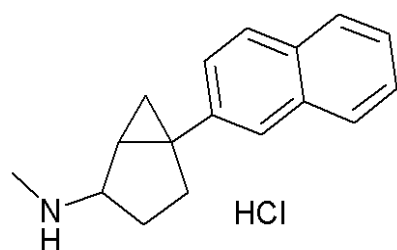
20

【0317】

E. N-メチル-5-(ナフタレン-2-イル)ビスクロ[3.1.0]ヘキサン-2-アミン塩酸塩の合成

【0318】

【化110】



30

5-(ナフタレン-2-イル)ビスクロ[3.1.0]ヘキサン-2-オン(0.72 g、3.24 mmol)のメタノール(50 mL)中溶液に、メチルアミン(エタノール中33%、6.05 mL、48.6 mmol、15.0当量)およびシアノ水素化ホウ素ナトリウム(0.26 g、4.21 mmol、1.3当量)を加えた。混合物を室温で一晩攪拌した。反応混合物を10℃に冷却し、1N HCl(25 mL)で酸性化した。反応混合物を30℃で濃縮し、得られた水層を水(25 mL)で希釈した。次いで、水層を酢酸エチル(125 mL)で抽出し、無極性不純物を除去した。次いで、水層を1N NaOH(25 mL)でpH9に調整し、水層を酢酸エチル(3 x 25 mL)で抽出した。合した有機層を、硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、真空中で濃縮した。次いで、残渣を、ジエチルエーテル(20 mL)で溶解し、HCl塩をHCl/ジエチルエーテル溶液(10 mL)を徐々に加えることにより形成した。スラリーを30分間攪拌した後、濾過した。固体を氷冷ジエチルエーテル(10 mL)で洗い流し、化合物を真空オープンにすぐに移

40

50

し、12時間乾燥し、白色固体として所望の化合物を得た(0.36g、47%)。¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ ppm 1.12–1.15 (1H, m, CH), 1.37–1.39 (1H, m, CH), 1.42–1.54 (1H, m, CH), 2.11–2.13 (1H, m, CH), 2.25–2.37 (2H, m, CH₂), 2.34–2.37 (1H, m, CH), 3.98–4.05 (1H, m, CH), 7.33 (1H, dd, J = 1.6, 8.4, ArH), 7.40–7.47 (2H, m, ArH), 7.71–7.72 (1H, m, ArH), 7.78–7.80 (3H, m, ArH)。¹³C NMR (400MHz, CD₃OD); δ ppm 13.41 (s, 1C), 24.40 (s, 1C), 24.50 (s, 1C), 30.55 (s, 1C), 31.69 (s, 1C), 33.3 (s, 1C), 61.44 (s, 1C), 124.75 (s, 1C), 125.28 (s, 1C), 125.91 (s, 1C), 127.25 (s, 1C), 127.28 (s, 1C), 127.85 (s, 1C), 132.32 (s, 1C), 133.59 (s, 1C), 140.18 (s, 1C)。LCMS (M+1) 238。

10

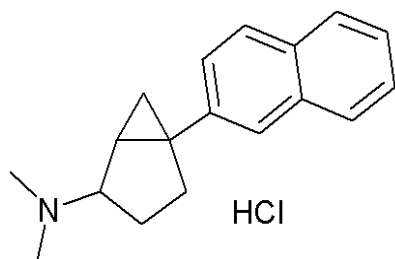
【0319】

F. N, N-ジメチル-5-(ナフタレン-2-イル)ビスクロ[3.1.0]ヘキサン-2-アミン塩酸塩の合成

【0320】

【化111】

20



5-(ナフタレン-2-イル)ビスクロ[3.1.0]ヘキサン-2-オン(0.72g、3.24mmol)のメタノール(50mL)中溶液に、ジメチルアミン(テトラヒドロフラン中2M; 6.48mL、12.96mmol、4当量)およびシアノ水素化ホウ素ナトリウム(0.26g、4.21mmol、1.3当量)を加えた。混合物を室温で一晩攪拌した。反応混合物を10℃に冷却し、1N HCl(25mL)で酸性化した。反応混合物を30℃で濃縮し、得られた水層を水(25mL)で希釈した。次いで、水層を酢酸エチル(125mL)で抽出し、無極性不純物を除去した。次いで、水層を1N NaOH(25mL)でpH9に調整し、水層を酢酸エチル(3x25mL)で抽出した。合した有機層を、硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、真空中で濃縮した。次いで、残渣をジエチルエーテル(20mL)で溶解し、HCl塩をHCl/ジエチルエーテル溶液(10mL)を徐々に加えることにより形成した。スラリーを30分間攪拌した後、濾過した。固体を氷冷ジエチルエーテル(10mL)で洗い流し、化合物を真空オープンにすぐに移し、12時間乾燥し、白色固体として所望の化合物を得た(0.81g、28%)。¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ ppm 1.18–1.21 (1H, m, CH), 1.43–1.46 (1H, m, CH), 1.57–1.61 (1H, m, CH), 2.14–2.19 (1H, m, CH), 2.27–2.36 (2H, m, CH₂), 2.37–2.43 (1H, m, CH), 2.92 (3H, s, CH₃), 3.06 (3H, s, CH₃), 4.04–4.09 (1H, m, CH), 7.34 (1H, dd, J = 1.9, 8.4, ArH), 7.39–7.47 (2H, m, ArH), 7.71–7.72 (1H, m, ArH), 7.79–7.80 (3H, m, ArH)。¹³C NMR (400MHz, CD₃OD); δ ppm 13.74 (s, 1C), 24.28 (s, 1C), 25.31 (s, 1C), 30.70 (s, 1C), 33.53 (

30

40

50

s, 1 C), 41.58 (s, 1 C), 41.89 (s, 1 C), 69.80 (s, 1 C), 124.50 (s, 1 C), 124.75 (s, 1 C), 125.33 (s, 1 C), 125.93 (s, 1 C), 127.25 (s, 1 C), 127.87 (s, 1 C), 132.35 (s, 1 C), 133.57 (s, 1 C), 140.02 (s, 1 C)。LCMS (M+1) 252。

【0321】

実施例 IX

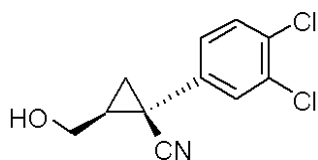
反応スキーム 11 および 12 を用いる 1-アリールビスクロ [3.1.0] ヘキサン-3-アミンのジアステレオマーの調製

A. 1-アリール-2-ヒドロキシメチル シクロプロパンカルボニトリルの合成

(1) (1R)-1-(3,4-ジクロロフェニル)-2-ヒドロキシメチル-シクロプロパンカルボニトリル

【0322】

【化112】



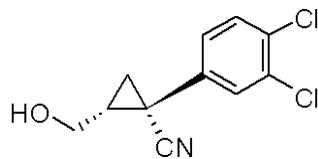
3,4-ジクロロフェニルアセトニトリル (3 g, 1.6 mmol) を、窒素雰囲気下、乾テトラヒドロフラン (THF、25 mL) で溶解した。溶液を -25℃ に冷却した。反応物の温度を -25℃ に維持しながらソーダ・アミド (Soda amide) (0.6235 g, 1.6 mmol) を少量ずつ加えた。反応混合物を室温に加温し、2 時間維持した。次いで、-25℃ に冷却した。S-(+)-エピクロロヒドリン (1.49 g, 1.6 mmol) のテトラヒドロフラン (5 mL) 中溶液を -25℃ で滴下し、次いで、ソーダ・アミド (0.6235 g, 1.6 mmol) を少量ずつ加えた。次いで、反応物の温度を、8 時間かけて室温に徐々に上昇させた。反応物を TLC (ジクロロメタン/ヘキサン (1:1)) に付してモニターした。反応物を、飽和塩化アンモニウム溶液でクエンチした。水層を、酢酸エチル (3 x 50 mL) で抽出した。合した有機層を、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で蒸発させ、4.0 g の粗製油を得た。粗製油を、カラムクロマトグラフィー (シリカゲル、ジクロロメタン/ヘキサン (9:1)) に付して精製し、1.58 g (40%) の生成物を得た。¹H NMR: δ (300 MHz, CDCl₃): 1.57–1.72 (3H, m), 1.88–1.99 (1H, m), 3.72–3.79 (1H, dd, J = 12.08, 8.4 Hz), 4.06–4.12 (1H, dd, J = 12.08, 4.95 Hz), 7.13–7.17 (1H, m), 7.39–7.52 (2H, m)。

【0323】

(2) (1S)-1-(3,4-ジクロロフェニル)-2-ヒドロキシメチル-シクロプロパンカルボニトリル

【0324】

【化113】



3,4-ジクロロフェニルアセトニトリル (40 g, 215 mmol) を、窒素雰囲気下、乾テトラヒドロフラン (THF、350 mL) で溶解した。溶液を -25℃ に冷却し、反応物の温度を -25℃ に維持しながらソーダ・アミド (8.3 g, 215 mmol) を少量ずつ加えた。反応混合物を室温に加温し、2 時間維持した。次いで、-25℃ に

冷却した。R-(-)エピクロロヒドリン(19.89g, 215mmol)のテトラヒドロフラン(50mL)中溶液を-25℃で滴下し、次いで、ソーダ・アミド(8.3g, 250mmol)を少量ずつ加えた。次いで、反応物を、8時間かけて室温に徐々に上昇させた。反応物をTLC(ジクロロメタン/ヘキサン(1:1))に付してモニターした。反応物を、飽和塩化アンモニウム溶液でクエンチした。水層を酢酸エチル(3x500mL)で抽出した。合した有機層を、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で蒸発させ、58gの粗製油を得た。粗製油を、カラムクロマトグラフィー(シリカゲル、ジクロロメタン/ヘキサン(9:1))に付して精製し、33.4g(64%)の生成物を得た。¹H NMR δ (300MHz, CDCl₃): 1.59-1.67(3H, m), 1.88-1.97(1H, m), 3.72-3.79(1H, m), 4.06-4.12(1H, m), 7.13-7.17(1H, m), 7.39-7.52(2H, m)。

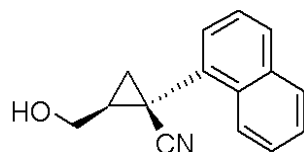
10

【0325】

(3) (1R)-2-ヒドロキシメチル-1-(1-ナフチル)-シクロプロパンカルボニトリル

【0326】

【化114】



20

1-ナフチルアセトニトリル(30g, 180mmol)を、窒素雰囲気下、乾テトラヒドロフラン(THF、300mL)で溶解し、-15℃に冷却し、1Mテトラヒドロフラン(180mL)中のナトリウムビス(トリメチルシリルアミド)を-15℃で滴下した。得られた褐色混合物を、-10℃~0℃で45分間攪拌した。次いで、反応物を-15℃に冷却した。S-(+)エピクロロヒドリン(16.6g, 180mmol)のテトラヒドロフラン(20mL)中溶液を-15℃で滴下し、30分間攪拌した。1M THF(180mL)中のナトリウムビス(トリメチルシリルアミド)を-15℃で滴下し、混合物を45分間攪拌した。次いで、反応物の温度を室温に徐々に上昇させ、室温で30分間維持した。反応物を、TLC(酢酸エチル/ヘキサン(1:1))に付してモニターする。反応物を、水(80mL)でクエンチした。水層を酢酸エチル(2x75mL)で抽出した。合した有機層を、ブライン溶液(200mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で蒸発させ、55gの粗製油を得、カラムクロマトグラフィー(シリカゲル、酢酸エチル/ヘキサン(10:90))に付して精製し、28g(69%)の生成物を得た。¹H NMRは、ジアステレオマーの混合物(2:1 シス/トランス)を示す。¹H NMR δ (300MHz, CDCl₃, 部分帰属): 1.57-1.62(2H, m), 1.92-2.03(1H, m), 3.10-3.25(1H, br, s), 3.91-3.97(1H, m), 4.22-4.27(1H, m), 7.37-7.69(4H, m), 7.82-7.92(2H, m), 8.36-8.49(1H, m)。

30

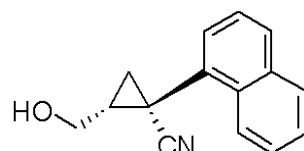
40

【0327】

(4) (1S)-2-ヒドロキシメチル-1-(1-ナフチル)-シクロプロパンカルボニトリル

【0328】

【化115】



1-ナフチルアセトニトリル(30g, 180mmol)を、窒素雰囲気下、乾テト

50

ラヒドロフラン (THF、300 mL) で溶解し、 -15°C に冷却し、1 M テトラヒドロフラン (180 mL) 中のナトリウムビス (トリメチルシリルアミド) を滴下した。得られた褐色混合物を、 -10°C ~ 0°C で45分間攪拌し、 -15°C に冷却し、R- (+) エピクロロヒドリン (16.6 g、180 mmol) のテトラヒドロフラン (20 mL) 中溶液を -15°C で滴下し、30分間攪拌した。1 M テトラヒドロフラン (180 mL) 中のナトリウムビス (トリメチルシリルアミド) を -15°C で滴下し、混合物を45分間攪拌した。次いで、反応物の温度を室温に徐々に上昇させ、室温で30分間維持した。反応物をTLC (酢酸エチル/ヘキサン (1:1)) に付してモニターする。反応物を水 (80 mL) でクエンチした。水層を酢酸エチル (2 x 75 mL) で抽出した。合した有機層を、ブライン溶液 (200 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で蒸発させ、55 g の粗製油を得た。油を、カラムクロマトグラフィー (シリカゲル、酢酸エチル/ヘキサン (10:90)) に付して精製し、25 g (62%) の生成物を得た。 ^1H NMR は、ジアステレオマーの混合物 (2:1 シス/トランス) を示す。 ^1H NMR δ (300 MHz, CDCl_3 , 部分帰属): 1.55–1.59 (2 H, m), 1.94–2.04 (1 H, m), 2.42 (1 H, m), 3.08 (1 H, br, s), 3.32 (1 H, m), 7.42–7.68 (4 H, m), 7.72–7.93 (2 H, m), 8.37–8.40 (1 H, d, $J=8.4$ Hz)。

10

【0329】

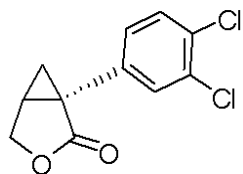
B. 1-アリール-3-オキサビシクロ [3.1.0] ヘキサン-2-オンの合成

(1) (1R, 5S) - 1 - (3, 4-ジクロロフェニル) - 3-オキサビシクロ [3.1.0] ヘキサン-2-オン

20

【0330】

【化116】



(1R) - 1 - (3, 4-ジクロロフェニル) - 2-ヒドロキシメチルシクロプロパンカルボニトリル (24 g、9.9 mmol)、エタノール (48 mL) および25 N 水酸化ナトリウム溶液 (24 mL) を、18時間加熱還流した。反応物をTLC (ジクロロメタン (100%)) に付してモニターする。反応混合物を室温に冷却し、氷冷水 (24 mL) を反応物に加え、次いで、濃塩酸を滴下し、反応物のpHを1–2に調整し、室温で一晩攪拌した。水層をジクロロメタン (100 mL) で抽出した。有機層を、3%重炭酸ナトリウム溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で蒸発させ、13 g (55%) の生成物を得た。 ^1H NMR δ (300 MHz, CDCl_3): 1.41–1.43 (1 H, t, $J=4.9$ Hz), 1.58–1.63 (1 H, dd, $J=7.8, 5.0$ Hz), 2.56–2.59 (1 H, m), 4.28–4.31 (1 H, d, $J=9.3$ Hz), 4.44–4.48 (1 H, dd, $J=9.4, 4.6$ Hz), 7.26–7.30 (1 H, dd, $J=8.4, 2.1$ Hz), 7.40–7.43 (1 H, d, $J=8.4$ Hz), 7.52–7.53 (1 H, d, $J=2$ Hz)。

30

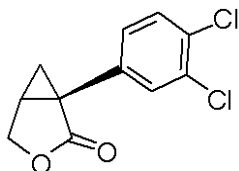
40

【0331】

(2) (1S, 5R) - 1 - (3, 4-ジクロロフェニル) - 3-オキサビシクロ [3.1.0] ヘキサン-2-オン

【0332】

【化 1 1 7】



(1S) - 1 - (3, 4 - ジクロロフェニル) - 2 - ヒドロキシメチルシクロプロパンカルボニトリル (10 g、4.13 mmol)、エタノール (20 mL) および 2.5 N 水酸化ナトリウム溶液 (10 mL) を、18 時間加熱還流した。反応物を TLC (ジクロロメタン (100%)) に付してモニターする。反応混合物を室温に冷却し、氷冷水 (10 mL) を反応物に加え、次いで、濃塩酸を滴下し、反応物の pH を 1 - 2 に調整し、室温で一晩攪拌した。水層をジクロロメタン (100 mL) で抽出した。有機層を 3% 重炭酸ナトリウム溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で蒸発させ、4.5 g (45%) の生成物を得た。¹H NMR δ (300 MHz, CDCl₃): 1.41 - 1.43 (1H, t, J = 4.9 Hz), 1.58 - 1.63 (1H, dd, J = 7.79, 4.94 Hz), 2.56 - 2.62 (1H, m), 4.28 - 4.31 (1H, d, J = 9.3 Hz), 4.44 - 4.48 (1H, dd, J = 9.34, 4.58 Hz), 7.26 - 7.30 (1H, dd, J = 8.2, 2.0 Hz), 7.40 - 7.43 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.52 - 7.53 (1H, d, J = 2 Hz)。

10

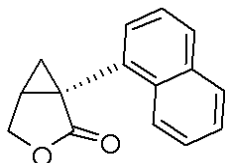
20

【0 3 3 3】

(3) (1R, 5S) - 1 - (1 - ナフチル) - 3 - オキサビシクロ [3.1.0] ヘキサン - 2 - オン

【0 3 3 4】

【化 1 1 8】



(1R) - 2 - ヒドロキシメチル - 1 (1 - ナフチル) - シクロプロパンカルボニトリル (1.10 g、4.46 mmol)、エタノール (20 mL) および 2.5 N 水酸化ナトリウム溶液 (10 mL) を、18 時間加熱還流した。反応物を TLC (ジクロロメタン (100%)) に付してモニターする。反応混合物を室温に冷却し、氷冷水 (12 mL) を反応混合物に加え、次いで、濃塩酸を滴下し、反応物の pH を 1 - 2 に調整し、一晩攪拌した。水層をジクロロメタン (200 mL) で抽出した。有機層を、3% 重炭酸ナトリウム溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で蒸発させ、5 g (50%) の生成物を得た。¹H NMR δ (300 MHz, CDCl₃): 0.78 - 0.81 (1H, m), 1.45 - 1.48 (1H, m), 1.68 - 1.72 (1H, m), 2.45 - 2.51 (1H, m), 4.37 - 4.40 (1H, d, J = 9 Hz), 4.65 - 4.69 (1H, dd, J = 9, 3 Hz), 7.34 - 7.52 (4H, m), 7.76 - 7.91 (3H, m)。

30

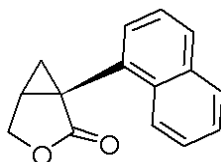
40

【0 3 3 5】

(4) (1S, 5R) - 1 - (1 - ナフチル) - 3 - オキサビシクロ [3.1.0] ヘキサン - 2 - オン

【0 3 3 6】

【化 1 1 9】



(1S) - 2 - ヒドロキシメチル - 1 - (1 - ナフチル) - シクロプロパンカルボニトリル (300 mg、1.3 mmol)、エタノール (0.6 mL) および 2.5 N 水酸化ナトリウム (0.3 mL) を、18 時間加熱還流した。反応物を TLC (ジクロロメタン (100%)) に付してモニターする。反応混合物を室温に冷却し、氷冷水 (12 mL) を反応混合物に加え、次いで、濃塩酸を滴下し、反応物の pH を 1 - 2 に調整し、一晚攪拌した。水層をジクロロメタン (25 mL) で抽出した。有機層を、3% 重炭酸ナトリウム溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で蒸発させ、128 mg (44%) の生成物を得た。¹H NMR δ (300 MHz, CDCl₃): 1.51 - 1.54 (1H, t, J = 4.58,), 1.74 - 1.78 (1H, dd, J = 7.7, 4.8 Hz), 2.53 - 2.57 (1H, m), 4.43 - 4.46 (1H, d, J = 9.5 Hz), 4.71 - 4.76 (1H, dd, J = 9.3, 4.5 Hz), 7.40 - 7.58 (4H, m), 7.83 - 7.89 (2H, m), 7.95 - 7.98 (1H, d, J = 8.2 Hz)。

10

【0337】

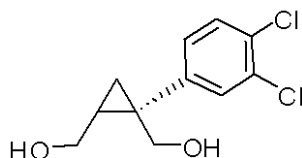
20

C. (2-アリール-2-ヒドロキシメチルシクロプロピル) メタノールの合成

(1) ((2R) - 2 - (3, 4-ジクロロフェニル) - 2-ヒドロキシメチルシクロプロピル) メタノール

【0338】

【化 1 2 0】



30

BMS (17.16 mL、18 mmol) を、窒素雰囲気下、乾テトラヒドロフラン (200 mL) 中の (1R) - 1 - (3, 4-ジクロロフェニル) - 3-オキサビシクロ [3.1.0] ヘキサン-2-オン (22 g、9 mmol) に加えた。反応物を 5 時間還流し、TLC (ジクロロメタン (100%)) に付してモニターした。反応物を 10% 炭酸カリウム溶液でクエンチした。水層をジクロロメタン (2 x 250 mL) で抽出した。合した有機層を、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で蒸発させ、20.4 g (92%) の所望の生成物を得た。¹H NMR δ (300 MHz, CDCl₃): 0.9 - 1.25 (1H, m), 1.35 - 1.52 (1H, m), 1.75 - 1.79 (1H, m), 3.32 - 3.42 (2H, m), 3.97 - 4.12 (2H, m), 7.26 - 7.30 (1H, dd, J = 8.4, 2.1 Hz), 7.40 - 7.43 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.52 - 7.53 (1H, d, J = 2 Hz)。

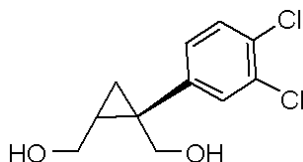
40

【0339】

(2) ((2S) - 2 - (3, 4-ジクロロフェニル) - 2-ヒドロキシメチルシクロプロピル) メタノール

【0340】

【化 1 2 1】



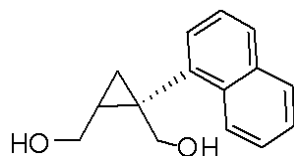
BMS (10.9 mL、115 mmol) を、窒素雰囲気下、乾テトラヒドロフラン (140 mL) 中の (1S)-1-(3,4-ジクロロフェニル)-3-オキサスピロ[3.1]ヘキサン-2-オン (14 g、57.6 mmol) に加えた。反応物を5時間還流し、TLC (ジクロロメタン (100%)) に付してモニターした。反応物を10%炭酸カリウム溶液でクエンチした。水層をジクロロメタン (2 x 250 mL) で抽出した。合した有機層を、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で蒸発させ、14 g (98.5%) の所望の生成物を得た。¹H NMR δ (300 MHz, CDCl₃): 0.9–0.98 (1H, m), 1.17 (1H, m), 1.48 (1H, m), 3.23–3.42 (2H, m), 3.92–4.03 (2H, m), 7.10–7.13 (1H, m), 7.24–7.27 (1H, m), 7.38 (1H, m)。

10

【0341】

(3) (2R)-2-(1-ナフチル)-2-ヒドロキシメチルシクロプロピル)メタノール

【化 1 2 2】



BMS (8.10 mL、107 mmol) を、窒素雰囲気下、テトラヒドロフラン (100 mL) 中の (1R)-1-(1-ナフチル)-3-オキサスピロ[3.1]ヘキサン-2-オン (12 g、53.5 mmol) に加えた。反応物を5時間還流し、TLC (ジクロロメタン (100%)) に付してモニターした。反応物を10%炭酸カリウム溶液でクエンチした。水層をジクロロメタン (2 x 150 mL) で抽出した。合した有機層を、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で蒸発させ、20.4 g (92%) の所望の生成物を得た。¹H NMR δ (300 MHz, CDCl₃): 0.87 (1H, m), 1.01–1.25 (2H, m), 1.78–1.83 (2H, m), 3.4–3.7 (2H, m), 4.12–4.18 (2H, m), 7.36–7.52 (4H, m), 7.57–7.75 (1H, m), 7.83–7.86 (1H, m), 8.25 (1H, brs)。

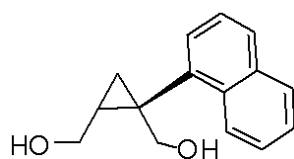
30

【0342】

(4) (2S)-2-(1-ナフチル)-2-ヒドロキシメチルシクロプロピル)メタノール

【0343】

【化 1 2 3】



BMS (0.2 mL、0.8 mmol) を、窒素雰囲気下、乾テトラヒドロフラン (1 mL) 中の (1S)-1-(1-ナフチル)-3-オキサスピロ[3.1]ヘキサン-2-オン (90 mg、0.4 mmol) に加えた。反応物を5時間還流し、TLC (ジクロロメタン (100%)) に付してモニターした。反応物を、10%炭酸カリウム

50

溶液でクエンチした。水層をジクロロメタン（2 x 10 mL）で抽出した。合した有機層を、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で蒸発させ、90 mg（98.5%）の所望の生成物を得た。¹H NMR δ（300 MHz, CDCl₃）：1.09–1.43（3H, m）, 1.67–1.69（2H, m）, 1.83–1.90（1H, m）, 3.5–3.7（2H, m）, 4.25–4.27（2H, m）, 7.4–7.65（4H, m）, （1H, m） 7.77–7.89（2H, m）, 8.25（1H, br s）。

【0344】

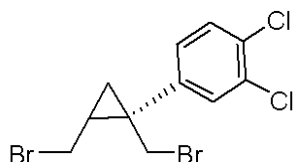
D. 1, 2-ビス（プロモメチル）-1-アリアルシクロプロパンの合成

（1）（1R）-1, 2-ビス（プロモメチル）-1-（3, 4-ジクロロフェニル）シクロプロパン

10

【0345】

【化124】



（（2R）-2-（3, 4-ジクロロフェニル）-2-ヒドロキシメチルシクロプロピル）-メタノール（20 g、8.1 mmol）のジクロロメタン（100 mL）中溶液に、室温で四臭化炭素（236 g、71.2 mmol）を加えた。窒素雰囲気下0℃でトリフェニルホスフィン（87.1、71.2 mmol）を少量ずつ加えた。反応物を室温で一晩攪拌した。反応物をTLC（ヘキサン（100%））に付してモニターし、メタノール（50 mL）でクエンチした。反応混合物を減圧下で濃縮し、粗粘性物を得た（150 g）。粗生成物を、カラムクロマトグラフィー（シリカゲル、酢酸エチル／ヘキサン（3：97））に付して精製し、10 g（33%）の所望の生成物を得た。¹H NMR δ（300 MHz, CDCl₃）：0.9–1.12（1H, t, J=6 Hz）, 1.48–1.53（1H, dd, J=9, 6 Hz）, 1.91–1.96（1H, m）, 3.48–3.63（2H, m）, 3.71–3.78（2H, m）, 7.22–7.26（1H, dd, J=8.4, 2.1 Hz）, 7.39–7.42（1H, d, J=8.4 Hz）, 7.47–7.48（1H, d, J=2 Hz）。

20

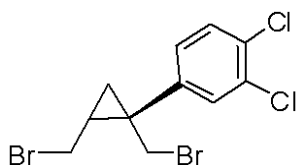
30

【0346】

（2）（1S）-1, 2-ビス（プロモメチル）-1-（3, 4-ジクロロフェニル）シクロプロパン

【0347】

【化125】



40

（（2S）-2-（3, 4-ジクロロフェニル）-2-ヒドロキシメチルシクロプロピル）メタノール（6 g、24.3 mmol）のジクロロメタン（100 mL）中溶液に、室温で四臭化炭素（70.9 g、213 mmol）を加えた。窒素雰囲気下0℃でトリフェニルホスフィン（55.8 g、213 mmol）を少量ずつ加えた。反応物を室温で一晩攪拌した。反応物をTLC（ヘキサン（100%））に付して精製し、メタノール（50 mL）でクエンチした。反応混合物を減圧下で濃縮し、粗粘性物を得た（50 g）。粗生成物を、カラムクロマトグラフィー（シリカゲル、酢酸エチル／ヘキサン（3：97））に付して精製し、4 g（45%）の所望の生成物を得た。¹H NMR δ（300 MHz, CDCl₃）：0.9–1.03（1H, t, J=0 Hz）, 1.47–1.5

50

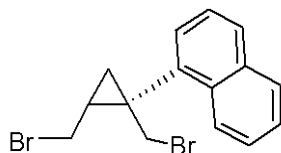
2 (1H, dd, $J = 9, 6 \text{ Hz}$), 1.93 (1H, m), 3.48–3.63 (2H, m), 3.70–3.77 (2H, m), 7.22–7.26 (1H, dd, $J = 9, 3 \text{ Hz}$), 7.39–7.42 (1H, d, $J = 9 \text{ Hz}$), 7.47–7.48 (1H, d, $J = 3 \text{ Hz}$)。

【0348】

(3) (1R)–1, 2–ビス(プロモメチル)–1–(1–ナフチル)シクロプロパン

【0349】

【化126】



10

((2R)–2–(1–ナフチル)–2–ヒドロキシメチルシクロプロピル)メタノール(8g、52.6mmol)のジクロロメタン(60mL)中溶液に、室温で四臭化炭素(153.6g、463mmol)を加えた。窒素雰囲気下0℃でトリフェニルホスフィン(121.4, 463mmol)を少量ずつ加えた。反応物を室温で一晩攪拌した。反応物をTLC(ヘキサン(100%))に付してモニターし、メタノール(50mL)でクエンチした。反応混合物を減圧下で濃縮し、粗粘性物を得た(95g)。粗生成物を、カラムクロマトグラフィー(シリカゲル、酢酸エチル/ヘキサン(3:97))に付して精製し、5g(28%)の所望の生成物を得た。 ^1H NMR δ (300MHz, CDCl_3) 1.01–1.25 (1H, m), 1.48–1.58 (1H, m), 2.01–2.14 (1H, m), 3.5–4.2 (4H, brm), 7.36–7.52 (4H, m), 7.57–7.75 (1H, m), 7.76–7.96 (2H, m), 8.25 (1H, brs)。

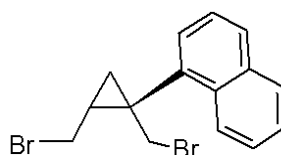
20

【0350】

(4) (1S)–1, 2–ビス(プロモメチル)–1–(1–ナフチル)シクロプロパン

【0351】

【化127】



30

((2S)–2–(1–ナフチル)–2–ヒドロキシメチルシクロプロピル)メタノール(14g、61mmol)のジクロロメタン(100mL)中溶液に、室温で四臭化炭素(179.19g、540mmol)を加えた。窒素雰囲気下0℃でトリフェニルホスフィン(141.6, 540mmol)を少量ずつ加えた。反応物を室温で一晩攪拌した。反応物をTLC(ヘキサン(100%))に付してモニターし、メタノール(50mL)でクエンチした。反応混合物を減圧下で濃縮し、粗粘性物を得た(140g)。粗生成物を、カラムクロマトグラフィー(シリカゲル、酢酸エチル/ヘキサン(3:97))に付して精製し、8.5g(39%)の所望の生成物を得た。 ^1H NMR δ (300MHz, CDCl_3) 1.01–1.25 (1H, m), 1.48–1.58 (1H, m), 2.01–2.14 (1H, m), 3.5–4.2 (4H, brm), 7.36–7.52 (4H, m), 7.57–7.75 (1H, m), 7.76–7.96 (2H, m), 8.25 (1H, brs)。

40

【0352】

E. 1–アリール–3–ベンゼンスルホニル–3–メチルスルファニル–ビスシクロ [3.1.0]ヘキサンの合成

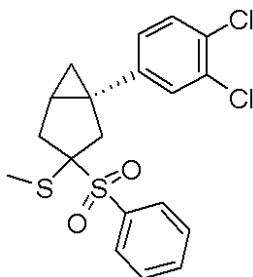
(1) (1R, 5R)–3–ベンゼンスルホニル–1–(3, 4–ジクロロフェニル)–

50

3-メチルスルファニルービスクロ [3. 1. 0] ヘキサン

【0353】

【化128】



10

1-((メチルチオ)メチルスルホニル)ベンゼン(8.12g、40.2mmol)を、乾ジメチルホルムアミド(DMF、60mL)で溶解した。窒素雰囲気下0℃で水素化ナトリウム(2.4g、100mmol)を少量ずつ加えた。反応物を徐々に40℃に加熱し、40℃で30分間維持した。(1R)-4-(1,2-ビス(ブロモメチル)シクロプロピル-1,2-ジクロロベンゼン(10g、26mmol)のDMF(40mL)中溶液を、0℃で30分間滴下した。反応物の温度を徐々に室温にし、7時間維持した。反応物をTLC(酢酸エチル/ヘキサン(10:90))に付してモニターした。反応物を水でクエンチした。水層をジエチルエーテル(2x300mL)で抽出した。合した有機層を、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で蒸発させ、18.0gの粗製油を得、カラムクロマトグラフィー(シリカゲル、酢酸エチル/ヘキサン(4:96))に付して精製し、5g(45%)の生成物を得た。¹H NMR δ (300MHz, CDCl₃): 1.73(1H, m), 1.85(2H, m), 2.09(3H, s), 2.29(2H, m), 2.54(1H, m), 2.87(1H, dd, J=15Hz), 7.12(1H, d, J=3Hz), 7.15(1H, d, J=3Hz), 7.25(1H, m), 7.3(1H, d, J=9Hz), 7.5-7.55(2H, m), 7.91(2H, m)。

20

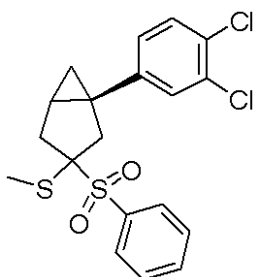
【0354】

(2) (1S, 5S)-3-ベンゼンスルホニル-1-(3,4-ジクロロフェニル)-3-メチルスルファニルービスクロ [3. 1. 0] ヘキサン

30

【0355】

【化129】



40

1-((メチルチオ)メチルスルホニル)ベンゼン(2.95g、14.6mmol)を、乾ジメチルホルムアミド(DMF、40mL)で溶解した。窒素雰囲気下0℃で水素化ナトリウム(1.75g、36.5mmol)を少量ずつ加えた。反応物を徐々に40℃に加熱し、40℃で30分間維持した。(1S)-1,2-ビス(ブロモメチル)-1-(3,4-ジクロロフェニル)シクロプロパン(5.65g、14.65mmol)のDMF(10mL)中溶液を0℃で30分間滴下した。反応物の温度を徐々に室温にし、7時間維持した。反応物をTLC(酢酸エチル/ヘキサン(10:90))に付してモニターした。反応物を水でクエンチした。水層をジエチルエーテル(2x250mL)で抽出した。合した有機層を、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で蒸発させ、8gの粗製油を得、カラムクロマトグラフィー(シリカゲル、酢酸エチル/ヘキサン(4

50

: 96)) に付して精製し、2 g (33%) の生成物を得た。 ^1H NMR δ (300 MHz, CDCl_3): 1.73 (1H, m), 1.85 (2H, m), 2.04 (3H, s), 2.29 (2H, m), 2.54 (1H, m), 2.88 (1H, dd, $J=15\text{ Hz}$), 7.12 (1H, d, $J=3\text{ Hz}$), 7.15 (1H, d, $J=3\text{ Hz}$), 7.25 (1H, m), 7.3 (1H, d, $J=9\text{ Hz}$), 7.55–7.57 (2H, m), 7.91 (2H, m)。

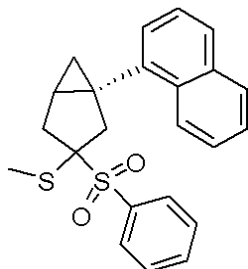
【0356】

(3) (1R, 5R) – 3 – ベンゼンスルホニル – 1 – (1 – ナフチル) – 3 – メチルスルファニル – ビシクロ [3.1.0] ヘキサン

【0357】

10

【化130】



1 – ((メチルチオ)メチルスルホニル)ベンゼン (2.85 g、14.1 mmol) を、乾ジメチルホルムアミド (DMF、15 mL) で溶解した。窒素雰囲気下 0℃ で水素化ナトリウム (1.69 g、35.3 mmol) を少量ずつ加えた。反応物を徐々に 40℃ に加熱し、30 分間 40℃ に維持した。(1R) – 1, 2 – ビス (プロモメチル) – 1 – (1 – ナフチル) シクロプロパン (2.5 g、7.0 mmol) の DMF (5 mL) 中溶液を 0℃ で 30 分間滴下した。反応物の温度を徐々に室温にし、7 時間維持した。反応物を TLC (酢酸エチル/ヘキサン (10:90)) に付してモニターした。反応物を水でクエンチした。水層をジエチルエーテル (2 x 150 mL) で抽出した。合した有機層を、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で蒸発させ、10.0 g の粗製油を得、カラムクロマトグラフィー (シリカゲル、酢酸エチル/ヘキサン (4:96)) に付して精製し、1.92 g (69%) の生成物を得た。 ^1H NMR δ (300 MHz, CDCl_3): 1.93 (2H, m), 2.01 (1H, m), 2.07 (3H, s), 2.28 (2H, m), 2.44 (2H, m), 2.88 (1H, dd, $J=15\text{ Hz}$), 7.36 (1H, m), 7.47–7.68 (7H, m), 7.74 (1H, m), 7.91–7.97 (3H, m)。

20

30

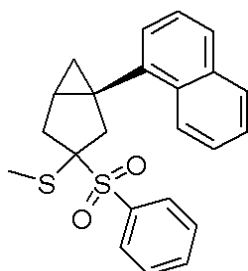
【0358】

(4) (1S, 5S) – 3 – ベンゼンスルホニル – 1 – (1 – ナフチル) – 3 – メチルスルファニル – ビシクロ [3.1.0] ヘキサン

【0359】

【化131】

40



1 – ((メチルチオ)メチルスルホニル)ベンゼン (6.54 g、32.2 mmol) を、乾ジメチルホルムアミド (DMF、40 mL) で溶解した。窒素雰囲気下 0℃ で水素化ナトリウム (3.86 g、80.5 mmol) を少量ずつ加えた。反応物を徐々に 4

50

0℃に加熱し、30分間40℃に維持した。DMF (15 mL) で溶解した (1S) - 1, 2-ビス (プロモメチル) - 1 - (1-ナフチル) シクロプロパン (5.7 g、6.1 mmol) を0℃で30分間滴下した。反応物の温度を徐々に室温にし、7時間維持した。反応物をTLC (酢酸エチル/ヘキサン (10:90)) に付してモニターした。反応物を水でクエンチした。水層をジエチルエーテル (2 x 250 mL) で抽出した。合した有機層を、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で蒸発させ、12.0 gの粗製油を得、カラムクロマトグラフィー (シリカゲル、酢酸エチル/ヘキサン (4:96)) に付して精製し、3.5 g (53%) の生成物を得た。¹H NMR δ (300 MHz, CDCl₃): 1.93 (2H, m), 2.01 (1H, m), 2.07 (3H, s), 2.28 (2H, m), 2.44 (2H, m), 2.88 (1H, dd, J = 15 Hz), 7.36 (1H, m), 7.47-7.68 (7H, m), 7.74 (1H, m), 7.91-7.97 (3H, m)。

10

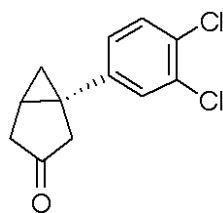
【0360】

F. 1-アリールビスシクロ [3.1.0] ヘキサン-3-オンの合成

(1) (1R, 5R) - 1 - (3, 4-ジクロロフェニル) ビシクロ [3.1.0] ヘキサン-3-オン

【0361】

【化132】



20

(1R, 5R) - 3-ベンゼンスルホニル-1-(3, 4-ジクロロフェニル)-3-メチルスルファニル-ビスシクロ [3.1.0] ヘキサン (1.4 g、3.3 mmol)、メタノール (6 mL) および濃塩酸 (1.5 mL) を7時間加熱還流した。反応物をTLC (酢酸エチル/ヘキサン (20:80)) に付してモニターした。反応混合物を減圧下で濃縮し、メタノールを除去した。反応物のpHを、飽和重炭酸ナトリウム溶液で8-9に調整した。水層をジエチルエーテル (100 mL) で抽出した。有機層を、水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で蒸発させ、1.1 gの粗製油を得、分取HPLCに付して精製し、560 mg (70%) の純度99%の生成物を得た。¹H NMR δ (300 MHz, CDCl₃): 0.67-0.70 (1H, t, J = 4 Hz), 1.25-1.35 (1H, m), 1.94-2.15 (1H, m), 2.36-2.42 (1H, d, J = 18 Hz), 2.59-2.65 (1H, d, J = 18 Hz), 2.83-2.89 (2H, m), 6.99-7.03 (1H, dd, J = 9, 3 Hz), 7.25-7.26 (1H, d, J = 3 Hz), 7.36-7.39 (1H, d, J = 9 Hz)。¹³C NMR (CDCl₃) δ: 215.25, 143.49, 132.55, 130.39, 130.06, 128.07, 125.40, 45.34, 42.08, 27.18, 23.32, 22.24。

30

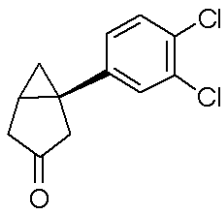
40

【0362】

(2) (1S, 5S) - 1 - (3, 4-ジクロロフェニル) ビシクロ [3.1.0] ヘキサン-3-オン

【0363】

【化 1 3 3】



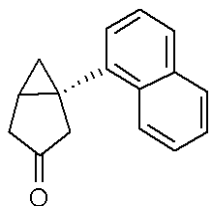
(1S, 5S) - 3 - ベンゼンスルホニル - 1 - (3, 4 - ジクロロフェニル) - 3 - メチルスルファニル - ビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン (3. 5 g、8. 4 mmol)、メタノール (15 mL) および濃塩酸 (3 mL) を 7 時間加熱還流した。反応物を TLC (酢酸エチル / ヘキサン (20 : 80)) に付してモニターした。反応混合物を減圧下で濃縮し、メタノールを除去した。反応物の pH を、飽和重炭酸ナトリウム溶液で 8 - 9 に調整した。水層をジエチルエーテル (300 mL) で抽出した。有機層を、水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で蒸発させ、3 g の粗製油を得、分取 HPLC に付して精製し、900 mg (45%) の純度 99% の生成物を得た。¹H NMR δ (300 MHz, CDCl₃) 0. 68 - 0. 70 (1H, t, J = 4 Hz), 1. 25 - 1. 35 (1H, m), 1. 94 - 2. 15 (1H, m), 2. 36 - 2. 42 (1H, d, J = 10 Hz), 2. 59 - 2. 66 (1H, d, J = 10 Hz), 2. 83 - 2. 89 (2H, m), 6. 99 - 7. 03 (1H, dd, J = 9, 3 Hz), 7. 25 - 7. 26 (1H, d, J = 3 Hz), 7. 36 - 7. 39 (1H, d, J = 9 Hz)。¹³C NMR (CDCl₃) δ : 215. 28, 143. 49, 132. 57, 130. 4, 130. 07, 128. 09, 125. 41, 45. 35, 42. 08, 27. 20, 23. 31, 22. 23。

【0 3 6 4】

(3) (1R, 5R) - 1 - (1 - ナフチル) ビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン - 3 - オン

【0 3 6 5】

【化 1 3 4】



(1R, 5R) - 3 - ベンゼンスルホニル - 1 - (1 - ナフチル) - 3 - メチルスルファニル - ビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン (620 mg、1. 6 mmol)、メタノール (4 mL) および濃塩酸 (0. 7 mL) を 7 時間加熱還流した。反応物を、TLC (酢酸エチル / ヘキサン (20 : 80)) に付してモニターした。反応混合物を減圧下で濃縮し、メタノールを除去した。反応物の pH を、飽和重炭酸ナトリウム溶液で 8 - 9 に調整した。水層をジエチルエーテル (50 mL) で抽出した。有機層を、水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で蒸発させ、458 mg の粗製油を得、分取 HPLC に付して精製し、135 mg (39%) の純度 99% の生成物を得た。¹H NMR δ (300 MHz, CDCl₃) 0. 76 - 0. 79 (1H, t, J = 4 Hz), 1. 38 (1H, m), 2. 01 (1H, m), 2. 49 - 2. 56 (1H, d, J = 10 Hz), 2. 75 (2H, d, J = 6 Hz), 3. 05 - 3. 15 (2H, dd, J = 10 Hz), 7. 40 - 7. 45 (1H, m), 7. 50 - 7. 56 (3H, m), 7. 76 - 7. 79 (1H, d, J = 9 Hz), 7. 88 - 7. 90 (1H, m), 8. 13 - 8. 15 (2H, d, J = 6 Hz)。¹³C NMR (CDCl₃) δ : 218. 25, 139. 12, 134. 01, 128. 96, 127. 80, 126. 77, 126. 17, 125. 78, 125. 33, 124. 0, 48. 18, 42. 46, 27. 80, 2

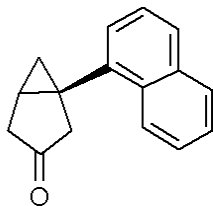
0.62, 20.05。

【0366】

(4) (1S, 5S) - 1 - (1-ナフチル) ビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン - 3 - オ
ン

【0367】

【化135】



10

(1S, 5S) - 3 - ベンゼンスルホニル - 1 - (1-ナフチル) - 3 - メチルスルファニル - ビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン (3 g、7.6 mmol)、メタノール (18 mL) および濃塩酸 (5.4 mL) を7時間加熱還流した。反応物をTLC (酢酸エチル/ヘキサン (20:80)) に付してモニターした。反応混合物を、減圧下で濃縮し、メタノールを除去した。反応物のpHを、飽和重炭酸ナトリウム溶液で8-9に調整した。水層をジエチルエーテル (300 mL) で抽出した。有機層を、水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で蒸発させ、3 gの粗製油を得、分取HPLCに付して精製し、1 g (62%) の純度99%の生成物を得た。¹H NMR δ (300 MHz, CDCl₃): 0.75-0.78 (1H, t, J=4 Hz), 1.37 (1H, m), 1.98-2.04 (1H, m), 2.49-2.55 (1H, d, J=18 Hz), 2.77-2.79 (2H, d, J=6 Hz), 3.03-3.11 (2H, dd, J=18, 6 Hz), 7.39-7.44 (1H, m), 7.48-7.57 (3H, m), 7.76-7.78 (1H, d, J=6 Hz), 7.87-7.90 (1H, m), 8.12-8.15 (2H, d, J=9 Hz)。¹³C NMR (CDCl₃) δ: 218.25, 139.05, 133.93, 132.48, 128.91, 127.75, 126.7, 126.13, 125.74, 125.45, 124.36, 48.12, 42.43, 27.74, 20.54, 19.99。

20

【0368】

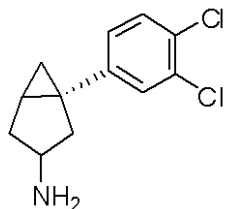
30

G. 1-アリールビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン - 3 - アミンの合成

(1) (1R, 5R) - 1 - (3, 4-ジクロロフェニル) ビシクロ [3. 1. 0] ヘキ
サン - 3 - アミン

【0369】

【化136】



40

(1R, 5R) - 1 - (3, 4-ジクロロフェニル) ビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン - 3 - オン (0.9 g、3.73 mmol) のメタノール (112 mL) 中溶液に、酢酸アンモニウム (28.3 g、373 mmol) を加え、室温で15分間攪拌し、シアノ水素化ホウ素ナトリウム (1.87 g、30.8 mmol) を加え、混合物を2時間60℃に加熱した。反応物を、TLC (酢酸エチル/メタノール/トリエチルアミン (89:10:1)) に付してモニターした。反応混合物を減圧下で濃縮し、30℃でメタノールを除去し、残渣を水 (50 mL) でクエンチし、水層を酢酸エチル (3 x 100 mL) で再度抽出した。水層を塩化ナトリウムで飽和させ、酢酸エチル (3 x 100 mL) で再抽出した。有機層を合し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で蒸発させ、2.4

50

gの粗製油を得、分取HPLCに付して精製し、600mg(66%)の純度99%の生成物を得た。¹H NMR δ (300MHz, CD₃OD): 0.92–0.99 (2H, m), 1.27 (1H, m), 1.78–1.83 (3H, m), 2.04–2.15 (2H, m), 2.57–2.74 (3H, m), 3.98–4.01 (1H, m), 7.11–7.14 (1H, m), 7.36–7.41 (2H, m)。¹³C NMR (CD₃OD) δ: 145.92, 133.22, 131.50, 130.76, 129.77, 129.30, 127.57, 127.06, 54.35, 40.52, 37.67, 35.74, 34.36, 33.53, 31.10, 28.25, 26.08, 25.87, 18.50。純度: HPLCで99.15% (a/a)。MS, M+ (241)。

10

【0370】

HCl塩: (1R, 5R)–1–(3, 4–ジクロロフェニル)ビスクロ[3.1.0]ヘキサン–3–アミン(400mg、1.65mmol)のジエチルエーテル(10mL)中溶液に、0℃でHCl/ジエチルエーテル(2mL)溶液を加え、室温で30分間攪拌した。スラリー塊を濾過し、ジエチルエーテル(10mL)で洗浄し、真空下で12時間乾燥し、320mgの白色固体を得た(69.5%)。¹H NMR δ (300MHz, CD₃OD): 0.91–0.94 (2H, m), 1.18 (1H, m), 1.74–1.75 (3H, m), 2.01–2.08 (2H, m), 2.50–2.66 (3H, m), 3.92–3.95 (1H, m), 7.03–7.06 (1H, m), 7.26–7.34 (2H, m)。¹³C NMR (CD₃OD) δ: 145.93, 133.19, 131.50, 130.72, 129.76, 129.30, 127.59, 127.09, 54.39, 40.50, 37.64, 35.73, 34.35, 33.53, 31.09, 28.27, 26.09, 25.93, 18.51。純度: HPLCで99.56% (a/a)。MS, M+ (241)。

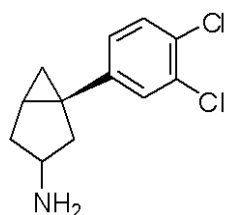
20

【0371】

(2) (1S, 5S)–1–(3, 4–ジクロロフェニル)ビスクロ[3.1.0]ヘキサン–3–アミン

【0372】

【化137】



30

(1S, 5S)–1–(3, 4–ジクロロフェニル)ビスクロ[3.1.0]ヘキサン–3–オン(0.7g、2.9mmol)のメタノール(87.5mL)中溶液に、酢酸アンモニウム(22.05g、290mmol)を加え、室温で15分間攪拌し、シアノ水素化ホウ素ナトリウム(1.45g、23mmol)を加え、混合物を2時間60℃に加熱した。反応物をTLC(酢酸エチル/メタノール/トリエチルアミン(89:10:1))に付してモニターした。反応混合物を減圧下で濃縮し、30℃でメタノールを除去し、粗製物を水(20mL)でクエンチし、水層を酢酸エチル(3x75mL)で抽出した。水層を塩化ナトリウムで飽和させ、酢酸エチル(3x75mL)で再抽出した。有機層を合し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で蒸発させ、2.4gの粗製油を得、分取HPLCに付して精製し、430mg(66%)の純度99%の生成物を得た。¹H NMR δ (300MHz, CD₃OD) 0.92–0.98 (2H, m), 1.28 (1H, m), 1.76–1.87 (3H, m), 2.08–2.14 (2H, m), 2.57–2.75 (3H, m), 3.98–4.04 (1H, m), 7.10–7.15 (1H, m), 7.35–7.42 (2H, m)。¹³C NMR (CD₃OD) δ: 145.91, 133.24, 131.51, 130.79, 129.78, 1

40

50

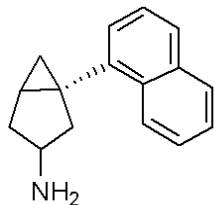
29.29, 127.58, 127.05, 54.33, 40.53, 37.67, 35.75, 34.36, 33.54, 31.10, 28.25, 26.08, 25.84, 18.53。純度：HPLCで99.53% (a/a)。MS, M+ (241)。

【0373】

(3) (1R, 5R) - 1 - (1-ナフチル) ビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-3-アミン

【0374】

【化138】



10

(1R, 5R) - 1 - (1-ナフチル) ビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-3-オン (480mg、2.1mmol) のメタノール (60mL) 中溶液に酢酸アンモニウム (16.8g、210mmol) を加え、室温で15分間攪拌し、シアノ水素化ホウ素ナトリウム (1.08g、17mmol) を加え、混合物を2時間60℃に加熱した。反応物をTLC (酢酸エチル/メタノール/トリエチルアミン (89:10:1)) に付してモニターした。反応混合物を減圧下で濃縮し、30℃でメタノールを除去し、粗製物を水 (25mL) でクエンチし、水層を酢酸エチル (3 x 100mL) で抽出した。水層を塩化ナトリウムで飽和させ、酢酸エチル (3 x 100mL) で再抽出した。有機層を合し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で蒸発させ、1.5gの粗製油を得、分取HPLCに付して精製し、280mg (58%) の純度99%の生成物を得た。¹H NMR δ (300MHz, CD3OD) : 1.10-1.23 (2H, m), 1.86-1.98 (2H, m), 2.25-2.31 (1H, m), 2.44-2.51 (1H, m), 2.90 (1H, m), 4.06-4.08 (1H, m), 7.33-7.56 (4H, m), 7.71-7.74 (1H, d, 6Hz), 7.82-7.85 (1H, d, 9Hz), 8.20-8.28 (1H, m)。¹³C NMR (CD3OD) : 140.75, 140.30, 135.49, 135.44, 133.92, 129.78, 128.61, 127.75, 127.09, 127.00, 126.72, 126.67, 126.58, 126.52, 125.68, 54.95, 43.05, 40.40, 36.35, 34.52, 33.88, 33.64, 25.86, 24.94, 23.70, 15.70。純度：HPLCで98.04% (a/a)。MS, M+ (224)。

20

30

【0375】

HCl塩：(1R, 5R) - 1 - (1-ナフチル) ビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-3-アミン (350mg、1.56mmol) のジエチルエーテル (10mL) 中溶液に、0℃でHCl/ジエチルエーテル (2mL) 溶液を加え、室温で30分間攪拌した。スラリー塊を濾過し、ジエチルエーテル (10mL) で洗浄し、真空下で12時間乾燥し、白色固体を得た (300mg)。¹H NMR δ (300MHz, CD3OD) : 1.15-1.17 (1H, m), 1.24 (1H, m), 1.88-1.92 (2H, m), 2.25-2.32 (1H, m), 2.49-2.53 (1H, m), 2.93 (1H, m), 4.11 (1H, m), 7.37-7.57 (4H, m), 7.74-7.76 (1H, d, 6Hz), 7.85-7.88 (1H, d, 9Hz), 8.21-8.30 (1H, m)。¹³C NMR (CD3OD) : 40.74, 140.30, 135.52, 133.92, 129.82, 128.65, 127.14, 127.01, 126.75, 126.54, 125.69, 55.02, 43.09, 40.43, 36.17, 34.54, 33.93, 25.88, 24.99, 23.70, 15.76。純度：HPLCで99.63% a/a。MS, M+ (224)。

40

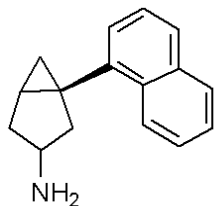
【0376】

50

(4) (1S, 5S) - 1 - (1-ナフチル) ビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-3-アミン

【0377】

【化139】



10

(1S, 5S) - 1 - (1-ナフチル) ビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-3-オン (0.7 g、3.1 mmol) のメタノール (87.5 mL) 中溶液に酢酸アンモニウム (24.3 g、310 mmol) を加え、室温で15分間攪拌し、シアノ水素化ホウ素ナトリウム (1.58 g、25 mmol) を加え、混合物を2時間60℃に加熱した。反応物をTLC (酢酸エチル/メタノール/トリエチルアミン (89:10:1)) に付してモニターした。反応混合物を減圧下で濃縮し、30℃でメタノールを除去し、粗製物を水 (50 mL) でクエンチした。水層を酢酸エチル (3 x 150 mL) で抽出した。水層を塩化ナトリウムで飽和させ、酢酸エチル (3 x 150 mL) で再抽出した。有機層を合し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で蒸発させ、2.4 gの粗製油を得、分取HPLCに付して精製し、400 mg (57%) の純度99%の生成物を得た。¹H NMR δ (300 MHz, CD₃OD) : 1.1-1.15 (1H, m), 1.21-1.24 (1H, m), 1.88-1.93 (2H, m), 2.24-2.31 (1H, m), 2.45-2.57 (1H, m), 2.90-2.92 (1H, m), 4.10-4.2 (1H, m), 7.37-7.57 (4H, m), 7.74-7.76 (1H, d, 6 Hz), 7.85-7.88 (1H, d, 9 Hz), 8.20-8.29 (1H, m)。¹³C NMR (CD₃OD) : 140.74, 140.30, 135.51, 133.93, 129.81, 128.64, 127.76, 127.12, 127.01, 126.74, 126.59, 125.67, 119.93, 54.97, 43.08, 40.42, 36.16, 34.53, 33.91, 25.88, 24.94, 23.70, 15.76。純度: HPLCで98.5% (a/a)。MS, M+ (224)。

20

30

【0378】

HCl塩: (1S, 5S) - 1 - (1-ナフチル) ビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-3-アミン (500 mg、1.56 mmol) のジエチルエーテル (10 mL) 中溶液に、0℃でHCl/ジエチルエーテル (2 mL) 溶液を加え、室温で30分間攪拌した。スラリー塊を濾過し、ジエチルエーテル (10 mL) で洗浄し、真空下で12時間乾燥し、白色固体を得た (350 mg)。¹H NMR δ (300 MHz, CD₃OD) : 1.10-1.23 (2H, m), 1.86-1.98 (2H, m), 2.25-2.31 (1H, m), 2.44-2.51 (1H, m), 2.90 (1H, m), 4.06-4.08 (1H, m), 7.33-7.56 (4H, m), 7.71-7.74 (1H, d, 6 Hz), 7.82-7.85 (1H, d, 9 Hz), 8.20-8.28 (1H, m)。¹³C NMR (CD₃OD) : 140.75, 140.31, 135.49, 135.44, 133.91, 129.79, 128.62, 127.75, 127.12, 127.01, 126.73, 126.67, 126.59, 126.53, 125.70, 55.02, 43.06, 40.39, 36.15, 34.52, 33.90, 31.65, 25.87, 24.99, 23.68, 15.76。純度: HPLCで99.09% (a/a)。MS, M+ (224)。

40

【0379】

H. (1R, 5R) - 1 - (3, 4-ジクロロフェニル) ビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-3-アミンのジアステレオマーの分離

遊離塩基を、分取キラルHPLC (CHIRALPAK ADカラム、5 x 50 cm

50

20 μ m、移動相 ヘプタン／エタノール 97：3 プレーミックス、流速118 mL／分、uv 230 nm) に付して精製した。遊離塩基を、70：30 ヘプタン／エタノールで溶解した。10 mLの溶液(85 mg)を注入し、溶出し、ジアステレオマーを分離した(画分をキラルHPLCにより分析し、純粋な画分を合し、真空中で濃縮した)。混合画分を合し、移動相で再溶解し、分離した。残渣を、真空下(50℃)で一晩乾燥した。

【0380】

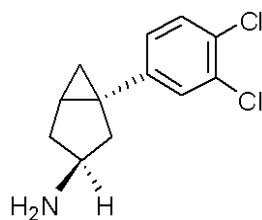
COSY 2D NMRスペクトルを、全てのプロトンの帰属を立証するために得た。入手した該情報に基づき、1D nOe相違実験を行い(メチンプロトン上で照射)、第2のジアステレオマーについて、シクロプロピルメチレンおよびアミノシクロペンタンメチンプロトンの間の大きな増大を観測した。したがって、該ジアステレオマーは、1R, 3R, 5Rジアステレオマーに対応する異性体である。

【0381】

(1) (1R, 3S, 5R) - 1 - (3, 4-ジクロロフェニル) ビシクロ [3. 1. 0]
] ヘキサン-3-アミン

【0382】

【化140】



第1のジアステレオマーは93 mg (55%)であった：¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.29 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 2 Hz, 1H), 6.95 (dd, J = 8, 2 Hz, 1H), 3.85-3.65 (m, 1H), 2.45-2.20 (m, 2H), 1.85 (dd, J = 4, 4 Hz, 1H), 1.70-1.60 (m, 1H), 1.55 (dd, J = 14, 4 Hz, 1H), 1.22 (t, J = 7 Hz, 1H), 1.00-0.90 (m, 1H); MS (ESI) m/z 242 [M+H]⁺; キラルHPLC (方法2) 98.2% (AUC)、t_R = 9.02分。

【0383】

HCl塩：第1の溶出ジアステレオマーからの(1R, 5R) - 1 - (3, 4-ジクロロフェニル) ビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-3-アミン(93 mg、0.38 mmol)のメタノール(10 mL)中攪拌溶液に、水性HCl (0.18 mL、2.0 M、0.38 mmol)を加えた。混合物を真空中で濃縮し、103 mg (96%)の白色固体を得た：¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ 7.42 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 2 Hz, 1H), 7.14 (dd, J = 8, 2 Hz, 1H), 4.10-3.09 (m, 1H), 2.80-2.60 (m, 2H), 2.12 (dd, J = 14, 4 Hz, 1H), 1.90-1.83 (m, 1H), 1.80 (dd, J = 14, 4 Hz, 1H), 1.28 (t, J = 7 Hz, 1H), 0.99 (t, J = 7 Hz, 1H); ¹³C NMR (125 MHz, CD₃OD) δ 145.89, 133.26, 131.45, 130.83, 129.82, 127.60, 54.37, 40.57, 35.78, 34.39, 28.25, 25.85; MS (ESI) m/z 242 [M+H]⁺; HPLC (方法1) >99% (AUC), t_R = 11.91分; キラルHPLC (方法2) 97.4% (AUC)、t_R = 9.19分; 施光度 [α]_D²⁵ +82.3°; 融点 222-225℃。

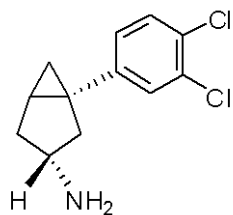
【0384】

(2) (1R, 3R, 5R) - 1 - (3, 4-ジクロロフェニル) ビシクロ [3. 1. 0]

] ヘキサン-3-アミン

【0385】

【化141】



第2のジアステレオマーは27mg (16%)であった： ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 7.31 (d, $J=8\text{Hz}$, 1H), 7.21 (d, $J=2\text{Hz}$, 1H), 6.95 (4dd, $J=8, 2\text{Hz}$, 1H), 3.25–3.00 (m, 1H), 2.50–2.35 (m, 1H), 2.25–2.15 (m, 1H), 1.80–1.50 (m, 2H), 1.90–1.83 (m, 1H), 0.90 (t, $J=5\text{Hz}$, 1H), 0.80–0.60 (m, 1H); MS (ESI) m/z 242 $[\text{M}+\text{H}]^+$; キラルHPLC (方法2) 98.9% (AUC), $t_R=13.47$ 分。

【0386】

HCl塩：第2の溶出ジアステレオマーからの(1R, 5R)-1-(3,4-ジクロロフェニル)ビスクロ[3.1.0]ヘキサン-3-アミン(27mg、0.11mmol)のメタノール(2mL)中溶液に、水性HCl(0.06mL、2.0M、0.12mmol)を加えた。混合物を真空中で濃縮し、31mg(99%)の灰白色固体を得た： ^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 7.43 (d, $J=8\text{Hz}$, 1H), 7.36 (d, $J=2\text{Hz}$, 1H), 7.13 (dd, $J=8, 2\text{Hz}$, 1H), 3.50–3.40 (m, 1H), 2.67–2.58 (m, 1H), 2.40–2.30 (m, 1H), 2.15–2.00 (m, 2H), 1.90–1.83 (m, 1H), 1.01 (t, $J=5\text{Hz}$, 1H), 0.93 (t, $J=7\text{Hz}$, 1H); ^{13}C NMR (125MHz, CD_3OD) δ 145.82, 133.27, 131.51, 130.72, 129.33, 127.09, 49.57, 37.73, 33.60, 31.14, 26.10, 18.55; MS (ESI) m/z 242 $[\text{M}+\text{H}]^+$; HPLC (方法1) 98.2% (AUC)、 $t_R=12.00$ 分; キラルHPLC (方法2) > 99% (AUC)、 $t_R=13.49$ 分; 施光度 $[\alpha]_D^{25} +68.4^\circ$; 融点 $218-220^\circ\text{C}$ 。

【0387】

I. (1R, 5R)-1-(1-ナフチル)ビスクロ[3.1.0]ヘキサン-3-アミンのジアステレオマーの分離

遊離塩基を、分取キラルHPLC (CHIRALPAK ADカラム、5x50cm 20 μm 、移動相 ヘプタン/エタノール 97:3 プレーミックス、流速118mL/分、uv 230nm)に付して精製した。遊離塩基を、70:30 ヘプタン/エタノールで溶解した。10mLの溶液(85mg)を注入し、溶出し、ジアステレオマーを分離した(画分をキラルHPLCにより分析し、純粋な画分を合し、真空中で濃縮した)。混合画分を合し、移動相で再溶解し、分離した。残渣を、真空中(50 $^\circ\text{C}$)で一晩乾燥した。

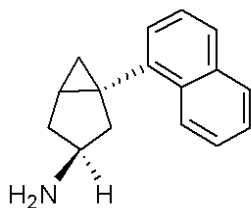
【0388】

COSY 2D NMRスペクトルを、全てのプロトンの帰属を立証するために得た。入手した該情報に基づき、1D nOe相違実験を行い(メチンプロトン上で照射)、第2のジアステレオマーについて、シクロプロピルメチレンおよびアミノシクロペンタンメチンプロトンの間の大きな増大を観測した。したがって、該ジアステレオマーは、1R, 3R, 5Rジアステレオマーに対応する異性体である。

【0389】

(1) (1R, 3S, 5R)-1-(1-ナフチル)ビスクロ[3.1.0]ヘキサン-

3-アミン
【0390】
【化142】



第1のジアステレオマーは93mg (54%)である： ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 8.26 (d, $J=7\text{Hz}$, 1H), 7.85 (d, $J=7\text{Hz}$, 1H), 7.71 (d, $J=7\text{Hz}$, 1H), 7.60–7.30 (m, 4H), 3.90–3.70 (m, 1H), 2.71–2.58 (m, 1H), 2.44–2.30 (m, 1H), 1.98 (dd, $J=14$, 4Hz, 1H), 1.80–1.60 (m, 2H), 1.39 (t, $J=7\text{Hz}$, 1H), 1.10–1.00 (m, 1H); MS (ESI) m/z 224 $[\text{M}+\text{H}]^+$; キラルHPLC (方法2) >99% (AUC). $t_R = 6.96$ 分。

【0391】

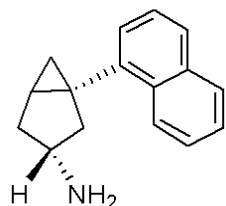
HCl塩：第1の溶出ジアステレオマーからの(1R, 5R)-1-(ナフタレン-1-イル)ビスクロ[3.1.0]ヘキサン-3-アミン(93mg、0.42mmol)のメタノール(10mL)中攪拌溶液に、水性HCl(0.21mL、2.0M、0.42mmol)を加えた。混合物を真空中で濃縮し、107mg (99%)の白色固体を得た： ^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 8.23 (d, $J=7\text{Hz}$, 1H), 7.88 (d, $J=7\text{Hz}$, 1H), 7.76 (d, $J=7\text{Hz}$, 1H), 7.58–7.53 (m, 1H), 7.52–7.47 (m, 1H), 7.44 (dd, $J=7$, 2Hz, 1H), 7.39 (t, $J=7\text{Hz}$, 1H), 4.18–4.08 (m, 1H), 3.00–2.88 (m, 1H), 2.60–2.50 (m, 1H), 2.28 (dd, $J=14$, 4Hz, 1H), 2.00–1.85 (m, 2H), 1.25 (t, $J=7\text{Hz}$, 1H), 1.14 (t, $J=7\text{Hz}$, 1H); ^{13}C NMR (125MHz, CD_3OD) δ 140.75, 135.59, 133.97, 129.90, 128.73, 127.20, 127.07, 126.81, 126.59, 125.70, 55.06, 43.17, 36.25, 34.61, 25.95, 25.04; MS (ESI) m/z 224 $[\text{M}+\text{H}]^+$; HPLC (方法1) >99% (AUC), $t_R = 11.45$ 分; キラルHPLC (方法2) >99% (AUC), $t_R = 7.06$ 分; 旋光度 $[\alpha]^{25}_D +51.5^\circ$; 融点203–205°C。

【0392】

(2) (1R, 3R, 5R)-1-(1-ナフチル)ビスクロ[3.1.0]ヘキサン-3-アミン

【0393】

【化143】



第2のジアステレオマーは24mg (14%)である： ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 8.30 (d, $J=7\text{Hz}$, 1H), 7.85 (d, $J=7\text{Hz}$, 1H), 7.72 (d, $J=7\text{Hz}$, 1H), 7.60–7.30 (m, 4H), 3.40–3.20 (m, 1H), 2.60–2.50 (m, 1H), 2.40–2.30 (m,

10

20

30

40

50

1 H), 2.02-1.90 (m, 1 H), 1.82-1.62 (m, 2 H), 1.01 (t, J = 7 Hz, 1 H), 0.82-0.72 (m, 1 H); キラル HPLC (方法 2) 98.5% (AUC), t_R = 9.87 分。

【0394】

HC1 塩：第 2 の溶出ジアステレオマーからの (1R, 5R)-1-(ナフタレン-1-イル)ピシクロ [3.1.0]ヘキサ-3-アミン (24 mg、0.11 mmol) メタノール (2 mL) 中攪拌溶液に、水性 HC1 (0.06 mL、2.0 M、0.12 mmol) を加えた。混合物を真空中で濃縮し、29 mg (103%) の灰白色固体を得た：¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ 8.29 (d, J = 7 Hz, 1 H), 7.88 (d, J = 7 Hz, 1 H), 7.77 (d, J = 7 Hz, 1 H), 7.58-7.46 (m, 3 H), 7.41 (t, J = 7 Hz, 1 H), 3.60-3.48 (m, 1 H), 2.80-2.68 (m, 1 H), 2.55-2.48 (m, 1 H), 2.40-2.28 (m, 1 H), 2.05 (t, J = 7 Hz, 1 H), 1.90-1.82 (m, 1 H), 1.15 (t, J = 7 Hz, 1 H), 0.89 (t, J = 7 Hz, 1 H); ¹³C NMR (125 MHz, CD₃OD) δ 138.79, 134.01, 132.47, 128.36, 127.24, 125.48, 125.23, 125.12, 124.17, 48.48, 38.79, 32.47, 30.20, 22.21, 14.29; MS (ESI) m/z 224 [M+H]⁺; HPLC (方法 1) 98.4% (AUC), t_R = 11.60 分; キラル HPLC (方法 2) 98.3% (AUC), t_R = 10.13 分; 施光度 [α]_D²⁵ +49.2°; 融点 260-263°C。

【0395】

実施例 X

モノアミン神経伝達物質トランスポーターを阻害するためのアリールピシクロ [3.1.0]ヘキシルアミンの活性、選択性、および有効性

ノルエピネフリン (NE) および/またはドーパミン (DA) および/またはセロトニン (5-HT) のトランスポーターを阻害するための本発明のアリールピシクロ [3.1.0]ヘキシルアミンの効果は、既に報告された方法にしたがってラット脳の異なった領域からシナプトソームの調製物を用いて評価した [Perovic, S. および Muller, W. E., *Arzneimittelforschung* 45:1145-1148 (1995); Janowsky, A. ら, *J. Neurochem.* 46:1272-1276 (1986)]。対象アッセイ方法は、哺乳動物における生体アミントランスポーターを調節する薬剤の活性を一般的に評価および予測するための技術承認モデルである。

【0396】

全脳を正常なラットから得、シナプロソーム調製物を、テフロン-ガラスホモジナイザーを用いて 10 容量 (w/v) の 0.32 M スクロース (0-4°C) で徐々に破碎することにより全脳 (5-HT)、線条体 (DA) または視床下部 (NE) のいずれかから作製した。次いで、ホモジネートを 1000 x g で 10 分間遠心分離した。浮遊物を保持し、23000 g で 20 分間遠心分離した。得られたペレットを、テフロン-ガラスホモジナイザーを用いて 200 容量の 0.32 M スクロース (0-4°C) 中で徐々に再懸濁した。アリコート (250 μ L) の該調製物を、0.2 μ Ci/mL の [³H] 5-HT、[³H] DA、または [³H] NE、200 μ L の選択した 1-アリールピシクロ [3.1.0]ヘキサ-3-アミン試験化合物 (500 nM の最終濃度を得るために) および 1 mL のクレブス-リンゲル重炭酸塩緩衝液 (pH 7.4) と一緒に、チューブに加えた。混合物を、37°C で 15 分間 (DA および 5-HT 再取り込み) または 20 分間 (NE 再取り込み) のいずれかでインキュベートした。該期間の終わりに、アッセイを、Whatman GF/C ガラス繊維フィルターにかけて急速濾過により終了した。フィルターを、4 mL のクレブス-リンゲル重炭酸塩緩衝液 (0-4°C) で 3 回洗い流し、フィルターに残る放射能を、液体シンチレーション分光法により測定した。これらのアッセイの結果は、以下の表 2 で示され、各具体例について、置換基の構造、および各々示された神経伝達物

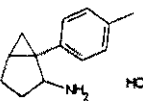
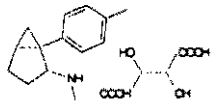
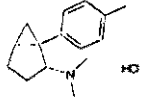
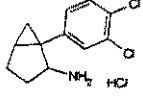
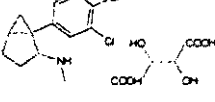
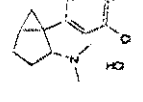
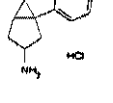
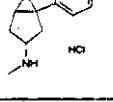
質についての観測された再取り込み阻害率の濃度を示す。

【0397】

【表2-1】

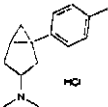
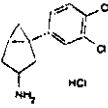
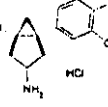
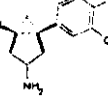
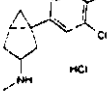
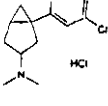
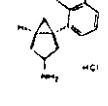
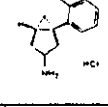
表2

典型的な置換アリールピシクロ[3.1.0]ヘキシルアミンによる生体アミン再取り込みの阻害

構 造	500 nMでの取り込み阻害%			取り込み IC50 (nM)		
	NE	5-HT	DA	NE	5-HT	DA
	14	20	18			
	8	4	33			
	71	0	70	2090	>5000	335
	34	5	86			
	94	15	101	18	3680	3
	96	38	99	11	1240	9
	38	21	44			
	73	69	43			

【0398】

【表 2 - 2】

構 造	500 nMでの取り込み阻害%			取り込み IC50 (nM)		
	NE	5-HT	DA	NE	5-HT	DA
	50	66	0			
	76	89	77	126	38	111
	92	95	95	83	37	60
	59	75	83	454	172	283
	60	92	65	464	82	312
	40	95	48			
	76	65	53	282	425	496
	42	74	39			

10

20

30

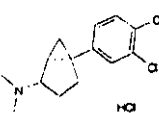
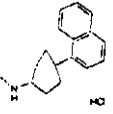
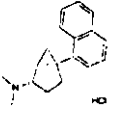
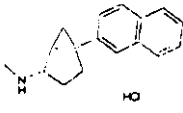
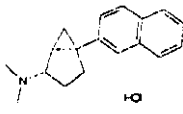
【 0 3 9 9 】

10

20

30

【表 2 - 4】

構 造	500 nMでの取り込み阻害%			取り込み IC50 (nM)		
	NE	5-HT	DA	NE	5-HT	DA
	29	95	34			
	49	90	29			
	25	76	15			
	47	90	45			
	26	96	42			

【0401】

本発明にしたがって新規アリールピシクロ〔3. 1. 0〕ヘキシルアミンを得るために置換基を差次的に変化させることにより達成された生物活性変化に関する高度の多様性は前述の結果から容易に認められる—それによって、いずれか1つのトランスポーターでの絶対的効力は、例示化合物中の特徴的パターンにおいて、著しく変化してもよい。効力比の極端な変化を、例示アリールピシクロ〔3. 1. 0〕ヘキシルアミン化合物中で明らかにした。ドーパミン、セロトニン、およびノルエピネフリントランスポーターに作用する神経伝達物質再取り込みの阻害に対する特異的効力比は、異なった、新規の本発明の化合物中で著しく特徴的な治療可能性を得る。本発明の例示化合物について本明細書で立証された効力の絶対的変化および効力「比」の変化の両方が、当業者であれば成功の期待を予期しないかまたは予測不可能であろう。

【0402】

表2で得られたデータは、数種の例示アリールピシクロ〔3. 1. 0〕ヘキシルアミンが、ノルエピネフリンおよび／またはセロトニンおよび／またはドーパミン再取り込みの強力な阻害薬であることを立証する。そのようなものとして、本発明の化合物および関連処方および方法は、哺乳動物対象における生体アミントランスポーターを調節するための神経生物学上活性なツールを得る。これらの対象には、インビトロまたはエクスビボ哺乳動物細胞、細胞培養、組織培養、または臓器移植片、ならびに精神神経疾患、例えば、不安症、またはうつ病を含む、中枢神経系(CNS)障害を示すか、またはそれを発症する危険が高まったヒトまたは他の哺乳動物個体が含まれる。

【0403】

特定の実施態様において、本発明のアリールピシクロ〔3. 1. 0〕ヘキシルアミンを含む神経生物学上活性な組成物は、哺乳動物対象におけるノルエピネフリンの細胞内再取り込みを阻害するのに有効である。他の実施態様において、これらの組成物は、哺乳動物におけるセロトニンの細胞内再取り込みを有効に阻害するであろう。本発明の他の組成物は、哺乳動物対象のドーパミンの細胞内再取り込みを阻害するのに有効であろう。

【0404】

前述の実施例によって説明したように、さらなる本発明の神経生物学上活性な組成物は、哺乳動物対象における複合的な生体アミン神経伝達物質、例えば、ノルエピネフリンおよびセロトニン、ノルエピネフリンおよびドーパミン、またはセロトニンおよびドーパミンの細胞内再取り込みを阻害するのに有効であろう。さらなる実施態様において、本発明の組成物は、哺乳動物におけるノルエピネフリン、セロトニンおよびドーパミンの細胞内再取り込みを阻害するのに有効である。

【0405】

さらなる詳細な実施態様において、表2で示される結果に例示されるように、本発明の神経生物学上活性な組成物は、驚くべきことに、複合的な生体アミン標的が影響を及ぼした範囲にわたり、哺乳動物対象におけるノルエピネフリン、セロトニンまたはドーパミンから選択される2種、または3種の、生体アミンの細胞内再取り込みを「不均一に」阻害する。本発明の例示化合物について本明細書で立証された異なる二重および三重再取り込み阻害活性プロファイルは、対象の強力かつ予期せぬ特性、化合物を説明し、種々のCNS障害を治療するために本発明の範囲内でさらなる治療用途を達成するために異なる活性プロファイルを有する本発明に記載の他の置換アリールピシクロ[3. 1. 0]ヘキシルアミンを製造、選択、および使用するための本開示の教示に従う能力をさらに示す。

【0406】

典型的な実施態様において、本発明の化合物により媒介される再取り込み阻害の差は、以下の近似阻害プロファイル／比率：(2:1:1)；(3:10:1)；(2:5:1)；(12:1:5)；(15:1:12)；(3:8:5)；(2:4:1)；(3:1:2)；または(2:4:1)から選択される、表2に例示されるような再取り込み阻害プロファイル／比率における、全3種の神経伝達物質、ノルエピネフリン、ドーパミン、およびセロトニンそれぞれの再取り込み阻害活性のプロファイル／比率を得てもよい。これらの値は近似であるが、それらは、当業者によって容易に決定されるように、測定可能な方法で新規インビボ再取り込み阻害プロファイル／比率と相関するであろう。

【0407】

関連実施態様において、神経生物学上活性な本発明の組成物は、例えば、1種または複数の異なった神経伝達物質（群）の取り込みを阻害する同一組成物の効力より2～10倍以上でノルエピネフリン、セロトニンおよびドーパミンを含む、少なくともメンバーである一群の伝達物質の取り込みを阻害することにより2種、または3種の生体アミン神経伝達物質の細胞内再取り込みを不均一に阻害する。典型的な実施態様において、アリールピシクロ[3. 1. 0]ヘキシルアミンを含む本発明の組成物は、ノルエピネフリン、ドーパミン、またはノルエピネフリンおよびドーパミン両方の取り込みを阻害する同一組成物の効力に比べて少なくとも約2倍、3倍、5倍、10倍以上でセロトニンの細胞内取り込みを阻害する。別の典型的な実施態様において、本発明の異なるアリールピシクロ[3. 1. 0]ヘキシルアミンは、ノルエピネフリン、セロトニン、またはノルエピネフリンおよびセロトニン両方の取り込みを阻害する組成物の効力に比べて少なくとも約2倍、3倍、5倍、10倍以上でドーパミンの細胞内取り込みを阻害する。さらなる典型的な実施態様において、本明細書に記載の組成物は、セロトニン取り込みを阻害する同一組成物の効力に比べて少なくとも約2倍、3倍、5倍、10倍以上でノルエピネフリン細胞内取り込みを阻害する。異なる典型的な実施態様において、セロトニンの取り込みを阻害する組成物の効力に比べて少なくとも約2倍、3倍、5倍、10倍以上でドーパミンの細胞内取り込みを阻害する組成物が提供される。さらにさらなる実施態様において、ノルエピネフリンおよびセロトニンの取り込みを阻害する組成物の効力に比べて少なくとも約2倍、3倍、5倍、10倍以上でドーパミン取り込みを同時に阻害しながら、ノルエピネフリンおよびセロトニンの細胞内取り込みを阻害するのとほぼ同等の効力を示す神経生物学上活性な組成物が提供される。また別の典型的な実施態様において、本発明の組成物は、セロトニンおよびドーパミンの取り込みを阻害する効力のほぼ半分と同程度でノルエピネフリンを同時に阻害しながら、セロトニンおよびドーパミンの細胞内取り込みを阻害するのとほぼ同等の効力を示す。特定の実施態様において、本発明の組成物は、ノルエピネフリン、セ

10

20

30

40

50

ロトニン、およびドーパミンの細胞内取り込みを阻害するのとはほぼ同等の効力を示す。

【0408】

ノルエピネフリンおよび／または、セロトニン、および／またはドーパミンの取り込みを阻害する本発明の化合物は、広範囲の治療用途、特に、上記の種々の精神神経疾患を含む、CNS障害治療することを有する。本明細書で考えられる特定のCNS障害は、うつ病のいくつかの形態の場合について、例えば、ノルエピネフリンおよび／またはセロトニン取り込みに比べてドーパミン取り込みを選択的に阻害する本発明の化合物により反応しやすいであろう。他の障害は、セロトニン再取り込みおよびドーパミン再取り込みに比べてノルエピネフリン再取り込みをより強く阻害する本発明の化合物により反応しやすいと決定されるであろう。他のCNS障害、例えば、注意欠陥過活動性障害(ADHD)は、セロトニン再取り込みに比べてドーパミンおよびノルエピネフリン再取り込みを選択的に阻害する本発明の化合物により反応しやすくてもよい。したがって、再取り込み阻害プロファイル／比率の範囲を提供する、本明細書に記載の多数の例示化合物は、種々のCNS障害についての有用な薬剤候補を提供し、現在入手可能な薬剤より少ない副作用プロファイルを有する特異的障害を有効に治療するであろう。

10

【0409】

かかる処方、方法工程、および物質は多少変化するるので、本発明が、本明細書に記載の特定の処方、方法工程、および物質に限定されるものではないことは理解されるであろう。本発明の範囲は、添付の特許請求の範囲およびそれに相当するものによってのみ限定されるので、本明細書に用いられる専門用語が、特定の実施態様を記載することのみを目的として用いられ、限定するものであることを意図としないことも理解されるべきである。

20

【0410】

本明細書に記載の全ての刊行物および特許は、記載および開示の目的として、例えば、現在記載される発明に関連して用いられてもよい、刊行物に記載される構築物および方法を出典明示により本明細書の一部とする。上記のおよび本文全体の刊行物は、本願の出願日前に単にそれらを開示するものである。本明細書は、本発明が、先行発明の効力によってかかる開示に先行する権利がないことを認めると解釈すべきものでは全くない。

【0411】

参考資料

30

Skolnick, P. ら Eur. J. Pharmacol. 461:99 (2003)

Skolnick, P. ら, Life Sci. 73:3175-3179 (2003)

Bulletin Chem. Soc. Japan 62:2728 (1989)

Yong, W. ら, Synlett 9:911-912 (1996)

McBriar, M. D. ら, J. Med. Chem. 49:2294-2310 (2006)

「Nitrogen Protecting Groups in Organic Synthesis」, John Wiley and Sons, New York, N. Y., 1981, Chapter 7

40

「Nitrogen Protecting Groups in Organic Chemistry」, Plenum Press, New York, N. Y., 1973, Chapter 2

Green, T. W. およびWuts, P. G. M. の「Protective Groups in Organic Chemistry」, 第3版, John Wiley & Sons, New York, N. Y., 1999

DSM-IVからの診断基準におけるクイック・リファレンス(精神障害の診断および統計学的マニュアル, 第4版), The American Psychiatric Association, Washington, D. C., 1994

50

Perovic, S. および Muller, W. E., *Arzneimittelforschung* 45:1145-1148 (1995)

Janowsky, A. ら, *J. Neurochem.* 46:1272-1276 (1986)

Skolnick, P., Basile, A. および Chen, Z., 国際特許出願公報番号 WO/2006/098101; 2006 年 9 月 14 日

米国特許番号第 6, 132, 724 号; Blum; 2000 年 10 月 17 日

米国特許番号第 4, 122, 193 号; Scherm ら; 1978 年 10 月 24 日

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US 07/23506

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC(8) - A01N 55/02; A61K 31/555 (2008.01)
USPC - 514/186

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)
USPC: 514/186

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched
USPC: 514/210.09; 355/53 (see search terms below)

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
PubWEST(USPT,PGPB,EPAB,JPAB); GoogleScholar
Search Terms: arylbicyclo, hexylamine, aryl bicyclo hexanes, dichlorophenyl bicyclohexane, neurological, depression, ADD, anxiety, treatment, carrier, chiral, enantiomer, uptake inhibitor

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	US 2006/0223875 A1 (SKOLNICK et al.) 5 October 2006 (05.10.2006) para [0023]-[0024], [0032]-[0033], [0083]-[0084]	1-52
Y	US 5,916,920 A (FERNANDEZ et al.) 29 June 1999 (29.06.1999) col 10, ln 17-25	1-52
Y	US 6,268,507 B1 (MASSEY et al.) 31 July 2001 (31.07.2001) col 2, ln 12-30	5-9, 12, 17-18
Y	US 4,467,102 A (TODA et al.) 21 August 1984 (21.08.1984) col 2, ln 14-40	27-30
Y	US 4,231,935 A (FANSHAW et al.) 4 November 1980 (04.11.1980) col 6, ln 10-60	33-34, 50-52

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

* 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 application or patent 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

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

23 February 2008 (23.02.2008)

Date of mailing of the international search report

11 APR 2008

Name and mailing address of the ISA/US

Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents
P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450
Facsimile No. 571-273-3201

Authorized officer:

Lee W. Young

PCT Helpdesk: 571-272-4300
PCT OSP: 571-272-7774

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 25/22	(2006.01)	A 6 1 P 25/22	
C 0 7 C 209/28	(2006.01)	C 0 7 C 209/28	

(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, MT, 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, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, 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

(74)代理人 100122301

弁理士 富田 憲史

(74)代理人 100156100

弁理士 西野 満

(74)代理人 100156155

弁理士 水原 正弘

(72)発明者 フィル・スコルニック

アメリカ合衆国 0 7 0 2 0 ニュージャージー州エッジウォーター、ナンバー・エイ、リバー・ロード 1 2 2 5 番

(72)発明者 チェンミン・チェン

アメリカ合衆国 0 8 5 2 0 ニュージャージー州ベル・ミード、ハドナット・レイン 1 1 番

(72)発明者 ジ・ヤン

アメリカ合衆国 0 8 5 5 0 ニュージャージー州プリンストン、キャンドルウッド・ドライブ 3 番

Fターム(参考) 4C206 AA01 AA02 AA03 AA04 FA29 KA04 MA01 MA04 NA14 NA15

ZA03 ZA05 ZA12 ZA18

4H006 AA01 AA03 AB21 AC22 AC23 AC24 AC28 AC30 AC41 AC44

AC45 AC59