

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第6704355号
(P6704355)

(45) 発行日 令和2年6月3日 (2020. 6. 3)

(24) 登録日 令和2年5月14日 (2020. 5. 14)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 C 211/14 (2006. 01)

C O 7 C 211/14

C O 7 C 233/78 (2006. 01)

C O 7 C 233/78

C S P

C O 7 C 235/42 (2006. 01)

C O 7 C 235/42

C O 7 C 237/30 (2006. 01)

C O 7 C 237/30

C O 7 C 311/16 (2006. 01)

C O 7 C 311/16

請求項の数 18 (全 54 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2016-573483 (P2016-573483)
 (86) (22) 出願日 平成27年6月15日 (2015. 6. 15)
 (65) 公表番号 特表2017-521392 (P2017-521392A)
 (43) 公表日 平成29年8月3日 (2017. 8. 3)
 (86) 国際出願番号 PCT/EP2015/063370
 (87) 国際公開番号 W02015/193255
 (87) 国際公開日 平成27年12月23日 (2015. 12. 23)
 審査請求日 平成30年5月22日 (2018. 5. 22)
 (31) 優先権主張番号 14305919. 4
 (32) 優先日 平成26年6月16日 (2014. 6. 16)
 (33) 優先権主張国・地域又は機関
 欧州特許庁 (EP)

(73) 特許権者 515176380
 ユニヴェルシテ・ドゥ・リール・2・ドロ
 ワ・エ・サンテ
 フランス・5 9 8 0 0・リール・リュ・ポ
 ール・デュエ・4 2
 (73) 特許権者 513005017
 サントル・ホスピタリエ・レジオナル・エ
 ・ユニヴェルシテール・ドゥ・リール
 フランス・F-5 9 8 0 0・リール・アヴ
 ニュ・オスカル・ランブレ・2
 (74) 代理人 100108453
 弁理士 村山 靖彦
 (74) 代理人 100110364
 弁理士 実広 信哉

最終頁に続く

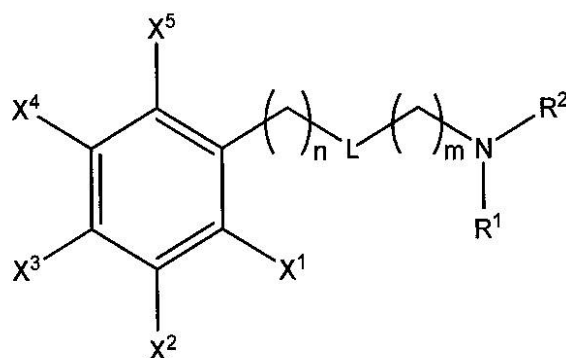
(54) 【発明の名称】 化合物、医薬組成物、及び神経変性疾患の治療におけるそれらの使用

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

下記一般式 I :

【化 1】



(I)

〔式中、

X¹ 及び X⁵ は独立に、水素、ハロゲン、C1-C4-アルキル、C1-C4-ハロアルキ

ル、シアノ、ニトロ、ジ(C1-C4-アルキル)アミノ、 $-\text{NHCOOR}'$ 、及び $-\text{COOR}'$ からなる群から選択され、 R' はメチル、エチル、n-プロピル、n-ブチル、イソプロピル、イソブチル、又はtert-ブチルであり；

X^2 、 X^3 、 X^4 は独立に、水素、クロロ、C1-C4-アルキル、C1-C4-ハロアルキル、C1-C4-アルコキシ、シアノ、ニトロ、ジ(C1-C4-アルキル)アミノ、 $-\text{NHCOOR}'$ 、及び $-\text{COOR}'$ からなる群から選択され、 R' はメチル、エチル、n-プロピル、n-ブチル、イソプロピル、イソブチル、又はtert-ブチルであり；但し、 X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 、 X^5 のうち少なくとも1つは水素ではなく、かつ、 X^2 、 X^3 、 X^4 のうち少なくとも1つはC1-C4-アルコキシではないことを条件とする；

Lは、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}-$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})-$ 、又は $-\text{SO}_2\text{NH}-$ であり；

nは、1であり；

mは、2、3、又は4であり；

R^1 はC1-C2アルキルであり、かつ、

R^2 は、5又は6員アリアル-C1-C2アルキル、5又は6員シクロアルキル-C1-C2アルキルであり、そのアリアルアルキル又はシクロアルキルアルキルの環状基は1つ以上のフルオロで置換されていてもよい；あるいは、

R^1 及び R^2 はそれらが結合している窒素原子と一緒にあってイソインドリル基を形成しており、このイソインドリル基は、任意選択によりC1-C2アルキル及びハロゲンから独立に選択される1つ以上の置換基で置換されていてもよい。]

の化合物並びに医薬として許容可能なその塩及び溶媒和物。

【請求項2】

Lは $-\text{NHC}(\text{O})-$ である、請求項1に記載の化合物、医薬として許容可能なその塩又は溶媒和物。

【請求項3】

R^1 がメチルである、請求項1または2に記載の化合物、医薬として許容可能なその塩又は溶媒和物。

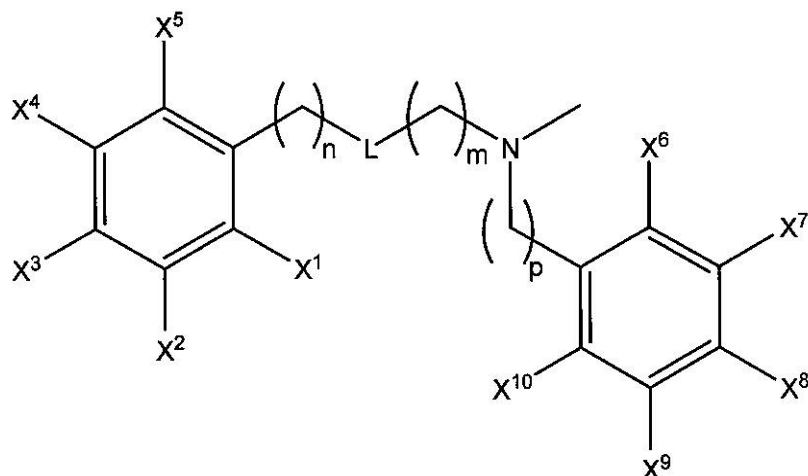
【請求項4】

R^2 が、5又は6員アリアル-C1-C2-アルキルである、請求項1～3のいずれか一項に記載の化合物、医薬として許容可能なその塩又は溶媒和物。

【請求項5】

下記式III：

【化3】



III

[式中、

X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 、 X^5 、L、n、及びmは、請求項1～4のいずれかで定義されているとおりであり；

pは1又は2であり；

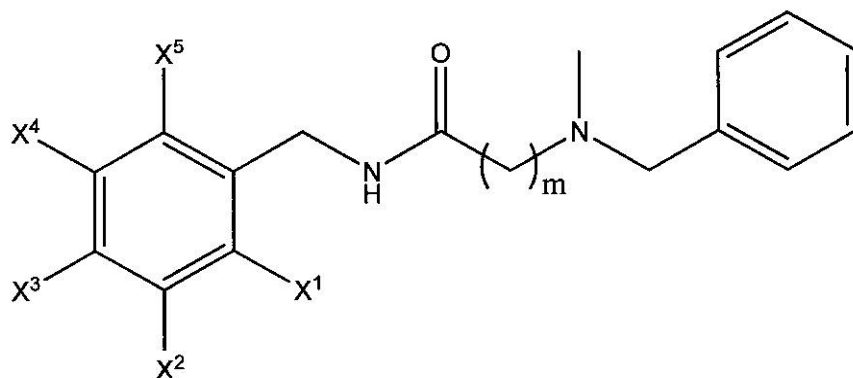
X^6 、 X^7 、 X^8 、 X^9 、 X^{10} は独立に、H、ハロゲンから選択される。]

を有する請求項1～4のいずれか一項に記載の化合物、並びに医薬として許容可能な塩及び溶媒和物。

【請求項6】

下記式V：

【化5】



(V)

を有する、請求項1に記載の化合物。

【請求項7】

以下のものからなる群から選択される請求項1に記載の化合物：

N-(4-クロロベンジル)-3-(ベンジルメチルアミノ)プロパンアミド，
 N-(4-ニトロベンジル)-3-(ベンジルメチルアミノ)プロパンアミド，
 N-(4-シアノベンジル)-3-(ベンジルメチルアミノ)プロパンアミド，
 N-(2,4-ジクロロベンジル)-3-(ベンジルメチルアミノ)プロパンアミド，
 N-(3-クロロベンジル)-3-(ベンジルメチルアミノ)プロパンアミド。

【請求項8】

以下のものからなる群から選択される化合物：

N-[3-(ベンジルメチルアミノ)プロピル]-4-プロピルベンズアミド，
 N-[3-(ベンジルメチルアミノ)プロピル]-4-ブチルベンズアミド，
 N-[4-(ベンジルメチルアミノ)ブチル]-4-クロロベンズアミド，
 N-[3-(N-メチル-2-フェニルエチルアミノ)プロピル]-4-クロロベンズアミド，
 N-[3-(イソインドリン-2-イル)メチルアミノ)プロピル]-4-クロロベンズアミド，
 N-[3-(ベンジルメチルアミノ)プロピル]-2,3-ジクロロベンズアミド，
 N-[3-(ベンジルメチルアミノ)プロピル]-2,4-ジクロロベンズアミド，
 N-[3-(ベンジルメチルアミノ)プロピル]-3,4-ジクロロベンズアミド，
 N-[3-(ベンジルメチルアミノ)プロピル]-3,5-ジクロロベンズアミド，
 N-[3-(ベンジルメチルアミノ)プロピル]-4-ニトロベンズアミド，
 N-(2-(ベンジル(メチル)アミノ)エチル)-3-クロロベンズアミド，
 N-(2-(ベンジル(メチル)アミノ)エチル)-2,4-ジクロロベンズアミド，
 N-(2-(ベンジル(メチル)アミノ)エチル)-4-シアノベンズアミド，
 N-(2-(ベンジル(メチル)アミノ)エチル)-4-ニトロベンズアミド，
 4-(ベンジルメチルアミノ)-N-(4-クロロフェニル)ブタンアミド。

【請求項9】

請求項 1 ～ 8 のいずれか一項に記載の化合物又は医薬として許容可能なその塩若しくは溶媒和物と、少なくとも 1 つの医薬として許容可能な担体、希釈剤、賦形剤、及び／又は補助剤を含む医薬組成物。

【請求項 10】

医薬として使用するための、請求項 1 ～ 8 のいずれか一項に記載の化合物又は医薬として許容可能なその塩若しくは溶媒和物を含む薬剤。

【請求項 11】

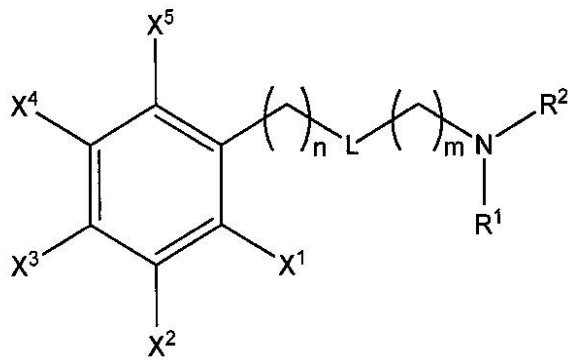
医薬として使用するための化合物を含む薬剤であって、前記化合物が以下のものからなる群から選択される薬剤：

- N-[3-(ベンジルメチルアミノ)プロピル]-4-プロピルベンズアミド， 10
 N-[3-(ベンジルメチルアミノ)プロピル]-4-ブチルベンズアミド，
 N-[3-(ベンジルメチルアミノ)プロピル]-4-tert-ブチルベンズアミド，
 N-[3-(ベンジルメチルアミノ)プロピル]-4-トリフルオロメチルベンズアミド，
 N-[3-(ベンジルメチルアミノ)プロピル]-2-クロロベンズアミド，
 N-[3-(ベンジルメチルアミノ)プロピル]-3-クロロベンズアミド，
 N-[3-(2-(N-メチルベンジル)アミノ)エチル]-4-クロロベンズアミド，
 N-[3-(ベンジルメチルアミノ)プロピル]-4-クロロベンズアミド，
 N-[4-(ベンジルメチルアミノ)ブチル]-4-クロロベンズアミド，
 N-[3-(N-メチル-2-フェニルエチルアミノ)プロピル]-4-クロロベンズアミド，
 N-[3-(イソインドリン-2-イル)メチルアミノ)プロピル]-4-クロロベンズアミド， 20
 N-[3-(ベンジルメチルアミノ)プロピル]-2-ブロモベンズアミド，
 N-[3-(ベンジルメチルアミノ)プロピル]-2,3-ジクロロベンズアミド，
 N-[3-(ベンジルメチルアミノ)プロピル]-2,4-ジクロロベンズアミド，
 N-[3-(ベンジルメチルアミノ)プロピル]-3,4-ジクロロベンズアミド，
 N-[3-(ベンジルメチルアミノ)プロピル]-3,5-ジクロロベンズアミド，
 N-[3-(ベンジルメチルアミノ)プロピル]-3-メトキシベンズアミド，
 N-[3-(ベンジルメチルアミノ)プロピル]-4-メトキシベンズアミド，
 N-[3-(ベンジルメチルアミノ)プロピル]-3-ジメチルアミノベンズアミド，
 N-[3-(ベンジルメチルアミノ)プロピル]-4-シアノベンズアミド，
 N-[3-(ベンジルメチルアミノ)プロピル]-4-ニトロベンズアミド， 30
 N-(2-(ベンジル(メチル)アミノ)エチル)-3-クロロベンズアミド，
 N-(2-(ベンジル(メチル)アミノ)エチル)-2,4-ジクロロベンズアミド，
 N-(2-(ベンジル(メチル)アミノ)エチル)-4-シアノベンズアミド，
 N-(2-(ベンジル(メチル)アミノ)エチル)-4-ニトロベンズアミド，
 N-[3-(ベンジルメチルアミノ)プロピル]-4-クロロベンゼンスルホンアミド，
 4-(ベンジルメチルアミノ)-N-(4-クロロフェニル)ブタンアミド，
 N-(4-クロロベンジル)-3-(ベンジルメチルアミノ)プロパンアミド，
 N-(4-ニトロベンジル)-3-(ベンジルメチルアミノ)プロパンアミド，
 N-(4-シアノベンジル)-3-(ベンジルメチルアミノ)プロパンアミド，
 N-(2,4-ジクロロベンジル)-3-(ベンジルメチルアミノ)プロパンアミド， 40
 N-(3-クロロベンジル)-3-(ベンジルメチルアミノ)プロパンアミド，及び
 N-(4-クロロベンジル)-3-(ベンジルメチルアミノ)プロパンアミン。

【請求項 12】

シグマ-1 受容体に関連する疾患の治療及び／又は予防における使用のための、下記一般式 I：

【化 6】



(I)

[式中、

X^1 及び X^5 は独立に、水素、ハロゲン、C1-C4-アルキル、C1-C4-ハロアルキル、シアノ、ニトロ、ジ(C1-C4-アルキル)アミノ、 $-NHCOOR'$ 、及び $-COOR'$ からなる群から選択され、 R' はメチル、エチル、n-プロピル、n-ブチル、イソプロピル、イソブチル、又はtert-ブチルであり；

X^2 、 X^3 、 X^4 は独立に、水素、クロロ、C1-C4-アルキル、C1-C4-ハロアルキル、C1-C4-アルコキシ、シアノ、ニトロ、ジ(C1-C4-アルキル)アミノ、 $-NHCOOR'$ 、及び $-COOR'$ からなる群から選択され、 R' はメチル、エチル、n-プロピル、n-ブチル、イソプロピル、イソブチル、又はtert-ブチルであり；但し、 X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 、 X^5 のうち少なくとも1つは水素ではなく、かつ、 X^2 、 X^3 、 X^4 のうち少なくとも1つはC1-C4-アルコキシではないことを条件とする；

Lは、 $-C(O)NH-$ 、 $-NHC(O)-$ 、 $-SO_2NH-$ 、又は $-NH-$ であり；

nは、0、1、又は2であり；

mは、2、3、又は4であり；

R^1 はC1-C2アルキルであり、かつ、

R^2 は、5又は6員アリアル-C1-C2アルキル、5又は6員シクロアルキル-C1-C2アルキルであり、そのアリアルアルキル又はシクロアルキルアルキルの環状基は任意選択によりハロゲンから独立に選択される1つ以上の置換基で置換されていてもよい；あるいは、

R^1 及び R^2 はそれらが結合している窒素原子と一緒になってイソインドリル基を形成しており、このイソインドリル基は、任意選択によりC1-C2アルキル及びハロゲンから独立に選択される1つ以上の置換基で置換されていてもよい。]

の化合物並びに医薬として許容可能なその塩及び溶媒和物を含む薬剤。

【請求項 13】

シグマ-1受容体に関連する疾患が神経変性疾患である、請求項12に記載の薬剤。

【請求項 14】

神経変性疾患が、多発性硬化症、アルツハイマー病、パーキンソン病、ハンチントン病、筋萎縮性側索硬化症からなる群から選択される、請求項13に記載の薬剤。

【請求項 15】

請求項12～14のいずれか一項に記載の薬剤であって、前記化合物が以下のものからなる群から選択される薬剤：

N-[3-(ベンジルメチルアミノ)プロピル]-4-プロピルベンズアミド、

N-[3-(ベンジルメチルアミノ)プロピル]-4-ブチルベンズアミド、

N-[3-(ベンジルメチルアミノ)プロピル]-4-tert-ブチルベンズアミド、

N-[3-(ベンジルメチルアミノ)プロピル]-4-トリフルオロメチルベンズアミド、

N-[3-(ベンジルメチルアミノ)プロピル]-2-クロロベンズアミド,
 N-[3-(ベンジルメチルアミノ)プロピル]-3-クロロベンズアミド,
 N-[3-(2-(N-メチルベンジル)アミノ)エチル]-4-クロロベンズアミド,
 N-[3-(ベンジルメチルアミノ)プロピル]-4-クロロベンズアミド,
 N-[4-(ベンジルメチルアミノ)ブチル]-4-クロロベンズアミド,
 N-[3-(N-メチル-2-フェニルエチルアミノ)プロピル]-4-クロロベンズアミド,
 N-[3-(イソインドリン-2-イル)メチルアミノ)プロピル]-4-クロロベンズアミド,
 N-[3-(ベンジルメチルアミノ)プロピル]-2-ブロモベンズアミド,
 N-[3-(ベンジルメチルアミノ)プロピル]-2,3-ジクロロベンズアミド,
 N-[3-(ベンジルメチルアミノ)プロピル]-2,4-ジクロロベンズアミド,
 N-[3-(ベンジルメチルアミノ)プロピル]-3,4-ジクロロベンズアミド,
 N-[3-(ベンジルメチルアミノ)プロピル]-3,5-ジクロロベンズアミド,
 N-[3-(ベンジルメチルアミノ)プロピル]-3-メトキシベンズアミド,
 N-[3-(ベンジルメチルアミノ)プロピル]-4-メトキシベンズアミド,
 N-[3-(ベンジルメチルアミノ)プロピル]-3-ジメチルアミノベンズアミド,
 N-[3-(ベンジルメチルアミノ)プロピル]-4-シアノベンズアミド,
 N-[3-(ベンジルメチルアミノ)プロピル]-4-ニトロベンズアミド,
 N-(2-(ベンジル(メチル)アミノ)エチル)-3-クロロベンズアミド,
 N-(2-(ベンジル(メチル)アミノ)エチル)-2,4-ジクロロベンズアミド,
 N-(2-(ベンジル(メチル)アミノ)エチル)-4-シアノベンズアミド,
 N-(2-(ベンジル(メチル)アミノ)エチル)-4-ニトロベンズアミド,
 N-[3-(ベンジルメチルアミノ)プロピル]-4-クロロベンゼンスルホンアミド,
 4-(ベンジルメチルアミノ)-N-(4-クロロフェニル)ブタンアミド,
 N-(4-クロロベンジル)-3-(ベンジルメチルアミノ)プロパンアミド,
 N-(4-ニトロベンジル)-3-(ベンジルメチルアミノ)プロパンアミド,
 N-(4-シアノベンジル)-3-(ベンジルメチルアミノ)プロパンアミド,
 N-(2,4-ジクロロベンジル)-3-(ベンジルメチルアミノ)プロパンアミド,
 N-(3-クロロベンジル)-3-(ベンジルメチルアミノ)プロパンアミド, 及び
 N-(4-クロロベンジル)-3-(ベンジルメチルアミノ)プロパンアミン。

10

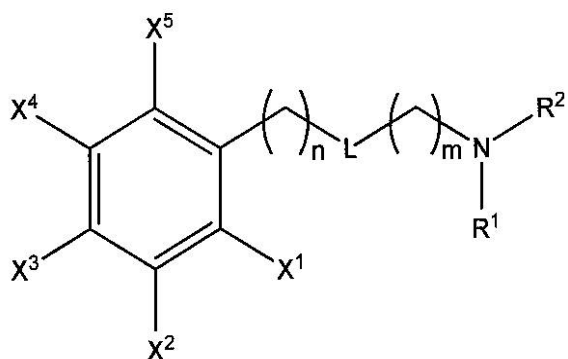
20

【請求項 16】

30

シグマー 1 受容体に関連する疾患の診断における使用のための、下記一般式 I :

【化 7】



40

(I)

〔式中、

X¹ 及び X⁵ は独立に、水素、ハロゲン、C 1 - C 4 -アルキル、C 1 - C 4 -ハロアルキル、シアノ、ニトロ、ジ (C 1 - C 4 -アルキル) アミノ、-NHCOOR'、及び-COOR' からなる群から選択され、R' はメチル、エチル、n-プロピル、n-ブチル、イソブ

50

ロピル、イソブチル、又はtert-ブチルであり；

X^2 、 X^3 、 X^4 は独立に、水素、クロロ、C1-C4-アルキル、C1-C4-ハロアルキル、C1-C4-アルコキシ、シアノ、ニトロ、ジ(C1-C4-アルキル)アミノ、-NHCOOR'、及び-COOR'からなる群から選択され、R'はメチル、エチル、n-プロピル、n-ブチル、イソプロピル、イソブチル、又はtert-ブチルであり；但し、 X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 、 X^5 のうち少なくとも1つは水素ではなく、かつ、 X^2 、 X^3 、 X^4 のうち少なくとも1つはC1-C4-アルコキシではないことを条件とする；

Lは、-C(O)NH-、-NHC(O)-、-SO₂NH-、又は-NH-であり；

nは、0、1、又は2であり；

mは、2、3、又は4であり；

R¹はC1-C2アルキルであり、かつ、

R²は、5又は6員アリアル-C1-C2アルキル、5又は6員シクロアルキル-C1-C2アルキルであり、そのアリアルアルキル又はシクロアルキルアルキルの環状基は任意選択によりハロゲンから独立に選択される1つ以上の置換基で置換されていてもよい；あるいは、

R¹及びR²はそれらが結合している窒素原子と一緒になってイソインドリル基を形成しており、このイソインドリル基は、任意選択によりC1-C2アルキル及びハロゲンから独立に選択される1つ以上の置換基で置換されていてもよい。]

の化合物又は医薬として許容可能なその塩若しくは溶媒和物を含む薬剤。

【請求項17】

請求項16に記載の薬剤であって、前記化合物が以下のものからなる群から選択される薬剤：

N-[3-(ベンジルメチルアミノ)プロピル]-4-プロピルベンズアミド，
 N-[3-(ベンジルメチルアミノ)プロピル]-4-ブチルベンズアミド，
 N-[3-(ベンジルメチルアミノ)プロピル]-4-tert-ブチルベンズアミド，
 N-[3-(ベンジルメチルアミノ)プロピル]-4-トリフルオロメチルベンズアミド，
 N-[3-(ベンジルメチルアミノ)プロピル]-2-クロロベンズアミド，
 N-[3-(ベンジルメチルアミノ)プロピル]-3-クロロベンズアミド，
 N-[3-(2-(N-メチルベンジル)アミノ)エチル]-4-クロロベンズアミド，
 N-[3-(ベンジルメチルアミノ)プロピル]-4-クロロベンズアミド，
 N-[4-(ベンジルメチルアミノ)ブチル]-4-クロロベンズアミド，
 N-[3-(N-メチル-2-フェニルエチルアミノ)プロピル]-4-クロロベンズアミド，
 N-[3-(イソインドリン-2-イル)メチルアミノ)プロピル]-4-クロロベンズアミド，N-[3-(ベンジルメチルアミノ)プロピル]-2-ブロモベンズアミド，
 N-[3-(ベンジルメチルアミノ)プロピル]-2,3-ジクロロベンズアミド，
 N-[3-(ベンジルメチルアミノ)プロピル]-2,4-ジクロロベンズアミド，
 N-[3-(ベンジルメチルアミノ)プロピル]-3,4-ジクロロベンズアミド，
 N-[3-(ベンジルメチルアミノ)プロピル]-3,5-ジクロロベンズアミド，
 N-[3-(ベンジルメチルアミノ)プロピル]-3-メトキシベンズアミド，
 N-[3-(ベンジルメチルアミノ)プロピル]-4-メトキシベンズアミド，
 N-[3-(ベンジルメチルアミノ)プロピル]-3-ジメチルアミノベンズアミド，
 N-[3-(ベンジルメチルアミノ)プロピル]-4-シアノベンズアミド，
 N-[3-(ベンジルメチルアミノ)プロピル]-4-ニトロベンズアミド，
 N-(2-(ベンジル(メチル)アミノ)エチル)-3-クロロベンズアミド，
 N-(2-(ベンジル(メチル)アミノ)エチル)-2,4-ジクロロベンズアミド，
 N-(2-(ベンジル(メチル)アミノ)エチル)-4-シアノベンズアミド，
 N-(2-(ベンジル(メチル)アミノ)エチル)-4-ニトロベンズアミド，
 N-[3-(ベンジルメチルアミノ)プロピル]-4-クロロベンゼンスルホンアミド，
 4-(ベンジルメチルアミノ)-N-(4-クロロフェニル)ブタンアミド，
 N-(4-クロロベンジル)-3-(ベンジルメチルアミノ)プロパンアミド，

10

20

30

40

50

N-(4-ニトロベンジル)-3-(ベンジルメチルアミノ)プロパンアミド,
N-(4-シアノベンジル)-3-(ベンジルメチルアミノ)プロパンアミド,
N-(2,4-ジクロロベンジル)-3-(ベンジルメチルアミノ)プロパンアミド,
N-(3-クロロベンジル)-3-(ベンジルメチルアミノ)プロパンアミド, 及び
N-(4-クロロベンジル)-3-(ベンジルメチルアミノ)プロパンアミン。

【請求項 18】

請求項 1～8 のいずれか一項に記載の化合物又は医薬として許容可能なその塩若しくは溶媒和物と、少なくとも 1 つの医薬として許容可能な担体、希釈剤、賦形剤、及び／又は補助剤とを含む診断用造影組成物。

【発明の詳細な説明】

10

【技術分野】

【0001】

本発明は、その医薬として許容可能な塩及び溶媒和物を含めた新規化合物に関し、それらはシグマ-1 受容体（シグマ-1、 $\sigma 1 R$ 、あるいは $S i g - 1 R$ ）のモジュレーター（調節因子）、有利にはアゴニストであり、かつ治療用化合物として、特に神経変性疾患の治療、予防、及び／又は診断において特に有用である。

【背景技術】

【0002】

シグマ-1 受容体は、ミトコンドリア関連 ER 膜（mitochondrion-associated ER membrane, MAM）といわれる、小胞体（ET）－ミトコンドリア界面に特異的に存在する細胞内シャペロンタンパク質である。それは、中枢神経系（CNS）内で、小膠細胞、リンパ球、ニューロン、及びオリゴデンドロサイトにおいて発現され、多くの神経伝達物質の調節に関与していることが知られている。

20

【0003】

中枢神経系（CNS）において、シグマ-1 R は、複雑な生物学的過程において役割を演じており、それには、コカイン又はメタンフェタミン依存症、学習及び記憶、疼痛及び鬱が含まれる。分子生物学的サイレンシング法を用いたいくつかの報告が、神経変性疾患、例えば、アルツハイマー病、脳卒中、及び HIV 感染による神経変性におけるこれらの受容体の関与を暗示している。

【0004】

30

$S i g - 1 R$ は、したがって、多数の CNS 疾患における可能性のある治療上の標的であり、さまざまな $S i g - 1 R$ アゴニスト及びアンタゴニストが記述されている。

【0005】

$A n a v a x 2 - 7 3$ (1-(2,2-ジフェニルテトラヒドロフラン-3-イル)-N,N-ジメチルメタンアミン塩酸塩) は、シグマ-1 受容体に対する高い親和性と選択性、及びムスカリン及びコリン作動性受容体と相乗的な作用を示す。追加の活性が、N-メチル-D-アスパラギン酸（NMDA）受容体に対して実証されている。マウスにおけるインビトロ及びインビボの前臨床試験において、 $A n a v e x 2 - 7 3$ は神経保護及び抗健忘特性を示した。 $A n a v e x 2 - 7 3$ は、酸化ストレスからの保護をもたらすことを示しており、酸化ストレスはニューロンを痛め、破壊し、アルツハイマー病の主原因であると考えられる。 $A n a v e x 2 - 7 3$ は、現在、フェーズ I 臨床試験にかけられている。

40

【0006】

$A n a v e x 1 - 4 1$ (1-(5,5-ジフェニルテトラヒドロフラン-3-イル)-N,N-ジメチルメタンアミン塩酸塩) は、シグマ-1 とムスカリン性成分の両方の調節を伴う混合薬理的活性を示し、低いシグマ-1 作動性の用量において顕著な抗健忘作用、抗鬱作用を示す。加えて、それは、ナトリウム及びクロライドチャネルの調節を伴う混合薬理的活性を示す。

【0007】

ドネペジル ((RS)-2-[(1-ベンジル-4-ピペリジル)メチル]-5,6-ジメトキシ-2,3-ジヒドロインデン-1-オン) は、非選択的シグマ-1 作動性活性を有するアセチルコリンエステ

50

ラーゼ阻害剤である。ドネペジルもまたムスカリン性及びニコチン性受容体のアゴニストであり、アルツハイマー病の一時的緩和処置に用いられる市販薬である。

【0008】

S i g - 1 R 親和性を有するその他の分子が知られているが、それらは S i g - 2 R についてのサブタイプ選択性を欠くか、あるいは A n a v e x 1 - 4 1 及び 2 - 7 3 並びにドネペジルが有するようにそれらはその他の受容体サイトに対する高い親和性を有する。

【0009】

低い選択性（すなわち、多数の受容体の活性を調節する）を有する薬剤は、有害な副作用を、特に既に他の投薬がされている患者に対して、もっと引き起こしやすい。

【先行技術文献】

10

【非特許文献】

【0010】

【非特許文献 1】 Ganapathy, M.E.; Prasad, P.D.; Huang, W.; Seth, P.; Leibach, F.H.; Ganapathy, V. Molecular and ligand-binding characterization of the sigma-receptor in the Jurkat human T lymphocyte cell line. J. Pharmacol. Exp. Ther. 1999, 289, 251-260

【非特許文献 2】 Prusoff (Cheng, Y.; Prusoff, W.H. Relationship between the inhibition constant (K_i) and the concentration of inhibitor which causes 50 per cent inhibition (IC₅₀) of an enzymatic reaction. Biochem Pharmacol. 1973, 22 (23), 3099-108

20

【非特許文献 3】 El Behi ら, (2007), J Neuroimmunol 182:80-8

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0011】

したがって、シグマ-1 受容体に関連する疾患、特に、神経変性疾患、例えば、多発性硬化症、アルツハイマー病、パーキンソン病、ハンチントン病、及び筋萎縮性側索硬化症の治療及び／又は予防のための治療価値のあるシグマ-1 受容体活性の新規な選択的調節剤、特にアゴニストに対する必要性がなお存在する。

【課題を解決するための手段】

【0012】

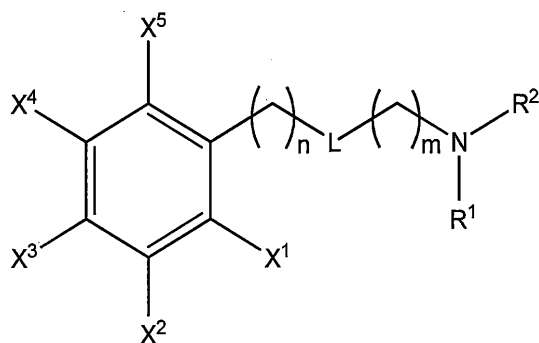
30

本発明は、一般式 I の化合物、それらの医薬として許容可能な塩及び溶媒和物、並びにそのような化合物の使用法、又はそのような化合物を調節剤（モジュレーター）、特にシグマ-1 受容体活性のアゴニストとして含む組成物を包含する。

【0013】

一般的な側面では、本発明は、一般式 I :

【化 1】



(I)

の化合物並びに医薬として許容可能なその塩及び溶媒和物を提供する。

上記式中、

X¹ 及び X⁵ は独立に、水素、ハロゲン、C 1 - C 4 - アルキル、C 1 - C 4 - ハロアルキル、シアノ、ニトロ、ジ (C 1 - C 4 - アルキル) アミノ、-NHCOOR', 及び-COOR' からなる群から選択され、R' はメチル、エチル、n-プロピル、n-ブチル、イソプロピル、イソブチル、又はtert-ブチルであり；

X²、X³、X⁴ は独立に、水素、クロロ、C 1 - C 4 - アルキル、C 1 - C 4 - ハロアルキル、C 1 - C 4 - アルコキシ、シアノ、ニトロ、ジ (C 1 - C 4 - アルキル) アミノ、-NHCOOR', 及び-COOR' からなる群から選択され、R' はメチル、エチル、n-プロピル、n-ブチル、イソプロピル、イソブチル、又はtert-ブチルであり；但し、X¹、X²、X³、X⁴、X⁵ のうち少なくとも 1 つは水素ではなく、かつ、X²、X³、X⁴ のうち少なくとも 1 つは C 1 - C 4 - アルコキシではないことを条件とする；

L は、-C(O)NH-、-NHC(O)-、-SO₂NH-、-NH-SO₂-、又は-NH-であり；

n は、0、1、又は 2 であり；

m は、1、2、3、4、又は 5 であり；

R¹ は H 又はアルキルであり、かつ、

R² は、5 又は 6 員アリアルアルキル、5 又は 6 員シクロアルキルアルキルであり、そのアリアルアルキル又はシクロアルキルアルキルの環状基は任意選択によりハロゲンから独立に選択され、好ましくはフッ素である、1 つ以上の置換基で置換されていてもよい；あるいは、

R¹ 及び R² はそれらが結合している窒素原子と一緒になって 5 員ヘテロ環基を形成しており、これは、任意選択により C 1 - C 3 アルキルから独立に選択される 1 つ以上の置換基、好ましくは 1 つ以上のメチル基で置換されていてもよく、結果として生じたヘテロ環基は任意選択によりハロゲンから独立に選択され、好ましくはフッ素である、1 つ以上の基で置換されていてもよい。

【0014】

一つの態様では、式 I の化合物は以下のもののうちの 1 つ、2 以上、又は全てである：

N-[3-[ベンジル(メチル)アミノ]プロピル]-4-クロロベンズアミド；

N-[3-[ベンジル(メチル)アミノ]プロピル]ベンズアミド；

N-[3-[ベンジル(メチル)アミノ]プロピル]-4-フルオロベンズアミド；

N-[3-[ベンジル(メチル)アミノ]プロピル]-4-ブロモベンズアミド；

N-[3-[ベンジル(メチル)アミノ]プロピル]-4-メトキシベンズアミド；

N'-ベンジル-N-[(4-クロロフェニル)メチル]-N'-メチルプロパン-1,3-ジアミン；及び

N-[3-[ベンジル(メチル)アミノ]プロピル]-4-クロロベンゼンスルホンアミド。

【0015】

別の側面では、本発明は、本発明による少なくとも1つの化合物又は医薬として許容可能なその塩若しくは溶媒和物と、少なくとも1つの医薬として許容可能な担体、希釈剤、賦形剤、及び／又は補助剤を含む医薬組成物を提供する。

【0016】

本発明はまた、シグマ-1受容体活性の調節剤(モジュレーター)としての、好ましくはシグマ-1受容体のアゴニストとしての、上の化合物又はそれらの医薬として許容可能な塩及び溶媒和物の使用にも関する。

【0017】

本発明はさらに、医薬としての、本発明による化合物又は医薬として許容可能なその塩若しくは溶媒和物の使用を提供する。好ましくは、その医薬は、シグマ-1に関連する疾患の治療及び／又は予防のために用いられる。

【発明を実施するための形態】

【0018】

上に記したとおり、本発明は、式Iの化合物、並びにそれらの医薬として許容可能な塩及び溶媒和物に関する。

【0019】

式Iの好ましい化合物及びその医薬として許容可能な塩及び溶媒和物は、 X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 、 X^5 、L、n、m、 R^1 、及び R^2 の1つ以上が以下に定義されるものである：

X^1 及び X^5 は独立に、水素、フルオロ、クロロ、ブロモ、ヨード、C1-C4-アルキル、C1-C2-ハロアルキル、シアノ、ニトロ、及びジ(C1-C2-アルキル)アミノからなる群から選択され、好ましくは、 X^1 及び X^5 は独立に、水素、フルオロ、クロロ、ブロモ、C3-C4-アルキル、トリフルオロメチル、シアノ、ニトロ、及びジメチルアミノからなる群から選択され、さらに好ましくは、 X^1 及び X^5 は独立に、水素、フルオロ、クロロ、n-プロピル、n-ブチル、t-ブチル、トリフルオロメチル、及びジメチルアミノからなる群から選択され、なおさらに好ましくは、 X^1 及び X^5 は独立に、水素、クロロ、トリフルオロメチル、及びジメチルアミノからなる群から選択され；

X^2 、 X^3 、 X^4 は独立に、水素、クロロ、C1-C4-アルキル、C1-C2-ハロアルキル、C1-C2-アルコキシ、シアノ、ニトロ、ジ(C1-C2-アルキル)アミノからなる群から選択され、好ましくは、 X^2 、 X^3 、 X^4 は独立に、水素、クロロ、C3-C4-アルキル、トリフルオロメチル、メトキシ、シアノ、ニトロ、及びジメチルアミノからなる群から選択され；さらに好ましくは、 X^2 、 X^3 、 X^4 は独立に、水素、クロロ、n-プロピル、n-ブチル、t-ブチル、トリフルオロメチル、メトキシ、及びジメチルアミノからなる群から選択され、なおさらに好ましくは、 X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 、及び X^5 は独立に、水素、クロロ、トリフルオロメチル、及びジメチルアミノからなる群から選択され；

但し、常に、 X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 、及び X^5 のうち少なくとも1つは水素ではなく、 X^2 、 X^3 、 X^4 のうち少なくとも1つはC1-C2-アルコキシ／メトキシではないことを条件とする；

nは0であり、かつ、Lは、-C(O)NH-、-NHC(O)-、-SO₂NH-から選択され、好ましくはLは-C(O)NH-であり；又は

nは1であり、かつ、Lは-NH-又は-NHC(O)-である；

mは、2、3、又は4であり、好ましくはmは2又は3である；

R^1 はH又はC1-C4-アルキルであり、好ましくは R^1 はH又はC1-C2-アルキルであり、さらに好ましくは R^1 はC1-C2-アルキルであり、なおさらに好ましくは R^1 はメチルである；

R^2 は、5又は6員アリアル-C1-C2-アルキル、5又は6員シクロアルキル-C1-C2-アルキルであり、そのアリアルアルキル又はシクロアルキルアルキル基の環状部分は任意選択によりハロゲンから独立に選択される1つ以上の置換基、好ましくは1つ以上

10

20

30

40

50

のフルオロで置換されていてもよく、好ましくは、 R^2 は、ベンジル、フェニルエチル、又はシクロヘキシルメチルであり、それらの置換基のそれぞれの環状部分は任意選択によりハロゲンから独立に選択され、好ましくはフルオロである、1つ以上の置換基で置換されていてもよく、さらに好ましくは、 R^2 は、ベンジル又はフェニルエチルであり、それら置換基のそれぞれの環状部分はハロゲンから独立に選択される1つ以上の置換基、好ましくは1つ以上のフルオロで任意選択により置換されていてもよく、なおさらに好ましくは、 R^2 はベンジルであり、これはハロゲンから独立に選択される1つ以上の置換基、好ましくは1つ以上のフルオロで任意選択により置換されていてもよい；有利には、 R^2 は、5又は6員アリアル-C 1-C 2-アルキルであり、この置換基のそれぞれの環状部分はハロゲンから独立に選択される1つ以上の置換基、好ましくは1つ以上のフルオロで任意選択により置換されていてもよく、好ましくは、 R^2 はベンジル又はフェニルエチルであり、これらの基の環状部分はハロゲンから独立に選択される1つ以上の置換基、好ましくは1つ以上のフルオロで任意選択により置換されていてもよく、さらに好ましくは、 R^2 はベンジルであり、これはハロゲンから独立に選択される1つ以上の置換基、好ましくは1つ以上のフルオロで置換されていてもよい；

R^1 及び R^2 はそれらが結合している窒素原子と一緒に5員ヘテロ環基を形成し、それはフェニル基と縮合しており、かつ、それはC 1-C 2アルキルから独立に選択され、好ましくはメチル基である、1つ以上の置換基で任意選択により置換されていてもよく、かつ、結果として生じるヘテロ環基は、ハロゲンから独立に選択される1つ以上の置換基、好ましくは1つ以上のフルオロで任意選択によって置換されていてもよく、好ましくは、 R^1 及び R^2 はそれらが結合している窒素原子と一緒にイソインドリニル基を形成し、そのイソインドリニル基は、C 1-C 2アルキル、好ましくはメチル、及びハロゲン、好ましくはフルオロから独立に選択される1つ以上の置換基で任意選択により置換されていてもよい。

【0020】

上で定義した式 I のそのほかの好ましい化合物並びにそれらの医薬として許容可能な塩及び溶媒和物は、 X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 、 X^5 が以下のとおり定義されるものである：

【0021】

X^1 、 X^2 、 X^4 、 X^5 が水素であり、 X^3 が、クロロ、C 1-C 4-アルキル、C 1-C 2-ハロアルキル、C 1-C 2-アルコキシ、シアノ、ニトロ、又はジアルキルアミノであり、好ましくは、 X^3 は、クロロ、C 3-C 4-アルキル、トリフルオロメチル、メトキシ、シアノ、ニトロ、又はジメチルアミノであり、より好ましくは、 X^3 は、クロロ、n-プロピル、n-ブチル、t-ブチル、トリフルオロメチル、又はメトキシであり、さらに好ましくは、 X^3 はクロロ又はトリフルオロメチルであり、なおさらに好ましくは、 X^3 はクロロである；

【0022】

X^2 、 X^3 、 X^4 、 X^5 が水素であり、 X^1 が、フルオロ、クロロ、ブロモ、ヨード、C 1-C 4-アルキル、C 1-C 2-ハロアルキル、シアノ、ニトロ、又はジアルキルアミノであり、好ましくは、 X^1 は、フルオロ、クロロ、ブロモ、C 3-C 4-アルキル、トリフルオロメチル、シアノ、ニトロ、又はジメチルアミノであり、より好ましくは、 X^1 は、フルオロ、クロロ、ブロモ、n-プロピル、n-ブチル、t-ブチル、トリフルオロメチル、又はジメチルアミノであり、さらに好ましくは、 X^1 は、クロロ、ブロモ、トリフルオロメチル、又はジメチルアミノであり、なおさらに好ましくは、 X^1 はクロロ又はブロモである；

【0023】

X^1 、 X^3 、 X^4 、 X^5 が水素であり、 X^2 が、クロロ、C 1-C 4-アルキル、C 1-C 2-ハロアルキル、C 1-C 2-アルコキシ、シアノ、ニトロ、又はジアルキルアミノであり、好ましくは、 X^2 は、クロロ、C 3-C 4-アルキル、トリフルオロメチル、メトキシ、シアノ、ニトロ、又はジメチルアミノであり、より好ましくは、 X^2 は、クロロ、n-プロピル、n-ブチル、t-ブチル、トリフルオロメチル、メトキシ、又はジメチルアミノで

あり、より好ましくは、 X^2 は、クロロ、トリフルオロメチル、メトキシ、又はジメチルアミノであり、なおさらに好ましくは、 X^2 はクロロ又はジメチルアミノである；

【0024】

X^3 、 X^4 、及び X^5 が水素であり、かつ、 X^1 及び X^2 が独立に、クロロ、C1-C4-アルキル、C1-C2-ハロアルキル、シアノ、ニトロ、及びジアルキルアミノからなる群から選択され、好ましくは、 X^1 及び X^2 は独立に、クロロ、C3-C4-アルキル、トリフルオロメチル、シアノ、ニトロ、及びジメチルアミノからなる群から選択され、より好ましくは、 X^1 及び X^2 は独立に、クロロ、n-プロピル、n-ブチル、t-ブチル、トリフルオロメチル、及びジメチルアミノからなる群から選択され、さらに好ましくは、 X^1 及び X^2 は独立に、クロロ、トリフルオロメチル、及びジメチルアミノからなる群から選択され、なおさらに好ましくは、 X^1 及び X^2 は両方ともクロロである；

10

【0025】

X^2 、 X^4 、及び X^5 が水素であり、かつ、 X^1 及び X^3 が独立に、クロロ、C1-C4-アルキル、C1-C2-ハロアルキル、シアノ、ニトロ、及びジアルキルアミノからなる群から選択され、好ましくは、 X^1 及び X^3 は独立に、クロロ、C3-C4-アルキル、トリフルオロメチル、シアノ、ニトロ、及びジメチルアミノからなる群から選択され、より好ましくは、 X^1 及び X^3 は独立に、クロロ、n-プロピル、n-ブチル、t-ブチル、トリフルオロメチル、及びジメチルアミノからなる群から選択され、さらに好ましくは、 X^1 及び X^3 は独立に、クロロ、トリフルオロメチル、及びジメチルアミノからなる群から選択され、なおさらに好ましくは、 X^1 及び X^3 は両方ともクロロである；

20

【0026】

X^1 、 X^4 、及び X^5 が水素であり、かつ、 X^2 及び X^3 が独立に、クロロ、C1-C4-アルキル、C1-C2-ハロアルキル、C1-C2-アルコキシ、シアノ、ニトロ、及びジアルキルアミノからなる群から選択され、好ましくは、 X^2 及び X^3 は独立に、クロロ、C3-C4-アルキル、トリフルオロメチル、メトキシ、シアノ、ニトロ、及びジメチルアミノからなる群から選択され、より好ましくは、 X^2 及び X^3 は独立に、クロロ、n-プロピル、n-ブチル、t-ブチル、トリフルオロメチル、メトキシ、及びジメチルアミノからなる群から選択され、さらに好ましくは、 X^2 及び X^3 は独立に、クロロ、トリフルオロメチル、及びジメチルアミノからなる群から選択され、なおさらに好ましくは、 X^2 及び X^3 は両方ともクロロである；

30

あるいは、

【0027】

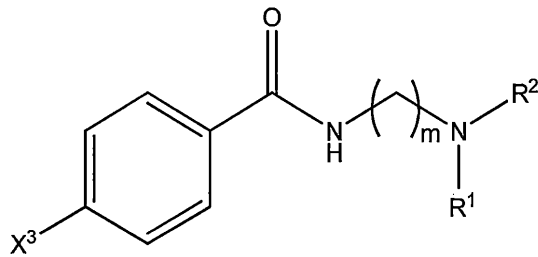
X^1 、 X^3 、及び X^5 が水素であり、かつ、 X^2 及び X^4 が独立に、クロロ、C1-C4-アルキル、C1-C2-ハロアルキル、C1-C2-アルコキシ、シアノ、ニトロ、及びジアルキルアミノからなる群から選択され、好ましくは、 X^2 及び X^4 は独立に、クロロ、C3-C4-アルキル、トリフルオロメチル、メトキシ、シアノ、ニトロ、及びジメチルアミノからなる群から選択され、より好ましくは、 X^2 及び X^4 は独立に、クロロ、n-プロピル、n-ブチル、t-ブチル、トリフルオロメチル、メトキシ、及びジメチルアミノからなる群から選択され、さらに好ましくは、 X^2 及び X^4 は独立に、クロロ、トリフルオロメチル、及びジメチルアミノからなる群から選択され、なおさらに好ましくは、 X^2 及び X^4 は両方ともクロロである。

40

【0028】

一つの態様では、式Iの好ましい化合物は、下記式IIで表される化合物並びに医薬として許容可能なその塩及び溶媒和物である。

【化 2】



II

10

式中、

X^3 、 m 、 R^1 、及び R^2 は、式 I 及びその態様のいずれかに関して上で定義したとおりであり、但し、 X^3 は水素ではないことを条件とする。

【0029】

20

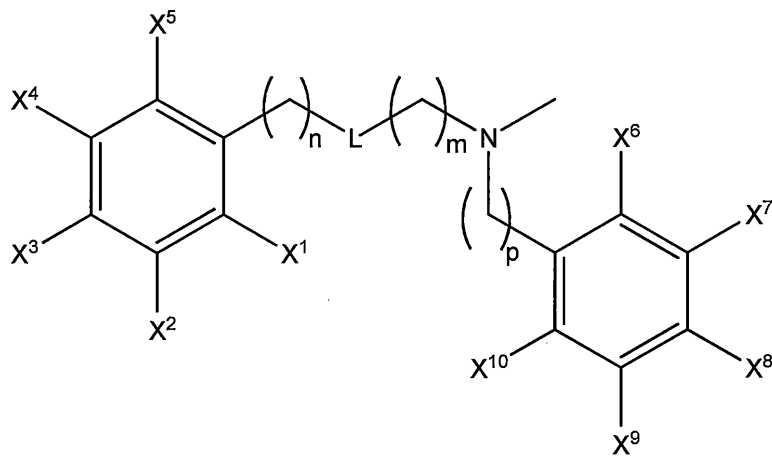
一つの態様では、式 I I の化合物は、 X^3 が、クロロ、C 1 - C 4 - アルキル、C 1 - C 2 - ハロアルキル、C 1 - C 2 - アルコキシ、シアノ、ニトロ、又はジアルキルアミノであり、好ましくは、 X^3 は、クロロ、C 3 - C 4 - アルキル、トリフルオロメチル、メトキシ、シアノ、ニトロ、又はジメチルアミノであり、より好ましくは、 X^3 は、クロロ、*n*-プロピル、*n*-ブチル、*t*-ブチル、トリフルオロメチル、メトキシ、及びジメチルアミノであり、さらに好ましくは、 X^3 はクロロ、トリフルオロメチル、又はジメチルアミノであり、なおさらに好ましくは、 X^3 はクロロであり、及び／又は m は 2、3、又は 4、好ましくは 2 又は 3 であり、及び／又は R^1 はメチルであり、及び／又は R^2 はベンジルであって、ベンジルはハロゲンからなる群から選択される 1 つ以上の置換基、好ましくは 1 つ以上のフルオロで置換されているいてもよい。

30

【0030】

一つの態様では、式 I の好ましい化合物は、式 I I I の化合物並びに医薬として許容可能な塩及び溶媒和物である。

【化 3】



10

III

式中、

X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 、 X^5 、L、n、及びmは、式 I 及びその態様のいずれに関し
て上で定義したとおりであり；

20

p は 1 又は 2、好ましくは 1 であり；

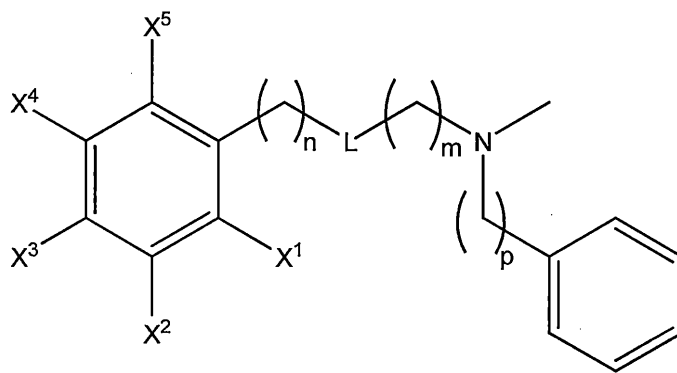
X^6 、 X^7 、 X^8 、 X^9 、 X^{10} は独立に、H、ハロゲン、好ましくは、フルオロ、か
ら選択され、好ましくは X^6 、 X^7 、 X^8 、 X^9 、 X^{10} は全て H である。

【0031】

一つの態様では、式 III の化合物は、式 III-a の化合物並びに医薬として許容可
能なその塩及び溶媒和物である。

【化 4】

30



40

III-a

式中、

X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 、 X^5 、L、n、m、及び p は、式 III に関して上で定義し
たとおりである。

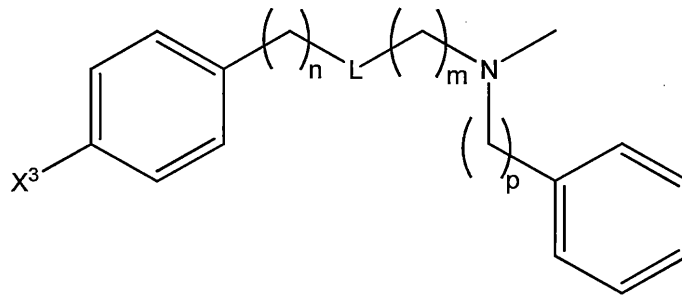
【0032】

一つの態様では、式 III-a の化合物は、式 III-a-1 の化合物並びに医薬とし

50

て許容可能なその塩及び溶媒和物である。

【化 5】



10

III-a-1

式中、

20

X^3 は、クロロ、C 1 - C 4 - アルキル、C 1 - C 2 - ハロアルキル、C 1 - C 2 - アルコキシ、シアノ、ニトロ、又はジアルキルアミノであり、好ましくは、 X^3 は、クロロ、C 3 - C 4 - アルキル、トリフルオロメチル、メトキシ、シアノ、ニトロ、又はジメチルアミノであり、より好ましくは、 X^3 は、クロロ、n-プロピル、n-ブチル、t-ブチル、トリフルオロメチル、メトキシ、又はジメチルアミノであり、さらに好ましくは、 X^3 はクロロ、トリフルオロメチル、又はジメチルアミノであり、なおさらに好ましくは、 X^3 はクロロであり；

m は、1、2、3、又は4、好ましくは1又は3、さらに好ましくは3であり；及び／又は、

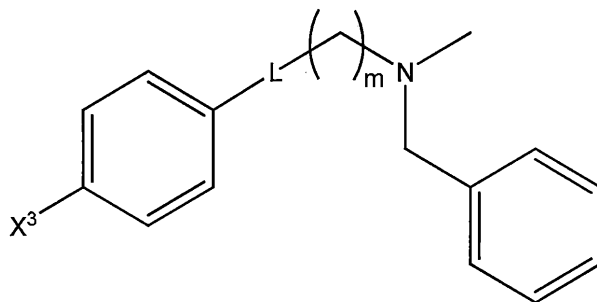
p は1又は2、好ましくは1である。

30

【0033】

一つの態様では、式 III-a の化合物は、式 III-a-2 の化合物である。

【化 6】



40

III-a-2

式中、

50

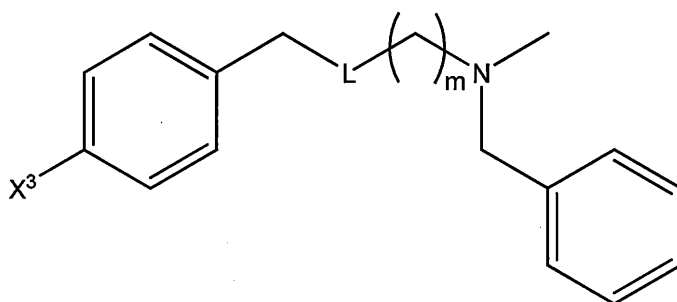
X^3 は、クロロ、C 1 - C 4 - アルキル、C 1 - C 2 - ハロアルキル、C 1 - C 2 - アルコキシ、シアノ、ニトロ、又はジアルキルアミノであり、好ましくは、 X^3 は、クロロ、C 3 - C 4 - アルキル、トリフルオロメチル、メトキシ、シアノ、ニトロ、又はジメチルアミノであり、より好ましくは、 X^3 は、クロロ、n-プロピル、n-ブチル、t-ブチル、トリフルオロメチル、メトキシ、又はジメチルアミノであり、さらに好ましくは、 X^3 はクロロ、トリフルオロメチル、又はジメチルアミノであり、なおさらに好ましくは、 X^3 はクロロであり；

L は、-NHC(O)-又は-SO₂NH-であり；及び／又は
m は 2 又は 3、好ましくは 3 である。

【0034】

一つの態様では、式 III-a の化合物は、式 III-a-3 の化合物である。

【化7】



III-a-3

式中、

X^3 は、クロロ、C 1 - C 4 - アルキル、C 1 - C 2 - ハロアルキル、C 1 - C 2 - アルコキシ、シアノ、ニトロ、又はジアルキルアミノであり、好ましくは、 X^3 は、クロロ、C 3 - C 4 - アルキル、トリフルオロメチル、メトキシ、シアノ、ニトロ、又はジメチルアミノであり、より好ましくは、 X^3 は、クロロ、n-プロピル、n-ブチル、t-ブチル、トリフルオロメチル、メトキシ、又はジメチルアミノであり、さらに好ましくは、 X^3 はクロロ、トリフルオロメチル、又はジメチルアミノであり、なおさらに好ましくは、 X^3 はクロロであり；

L は、-NHC(O)-又は-NH-であり；及び／又は
m は 1、2、又は 3、好ましくは 2 又は 3 である。

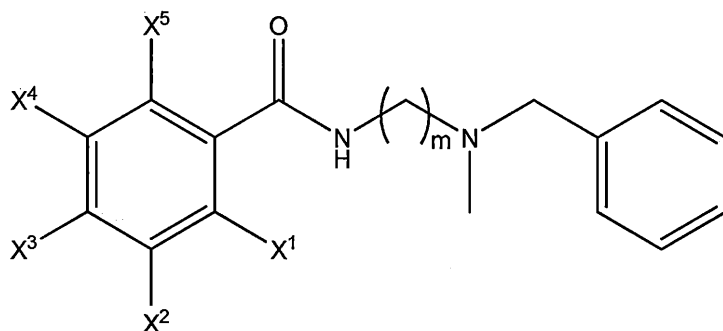
【0035】

式 III-a-3 の好ましい化合物は、L が -NHC(O)-であり、かつ m が 2 であるか、あるいは L が -HN-であり、かつ m が 3 である化合物である。

【0036】

一つの態様では、式 I の化合物は、式 IV の化合物である。

【化 8】



(IV)

10

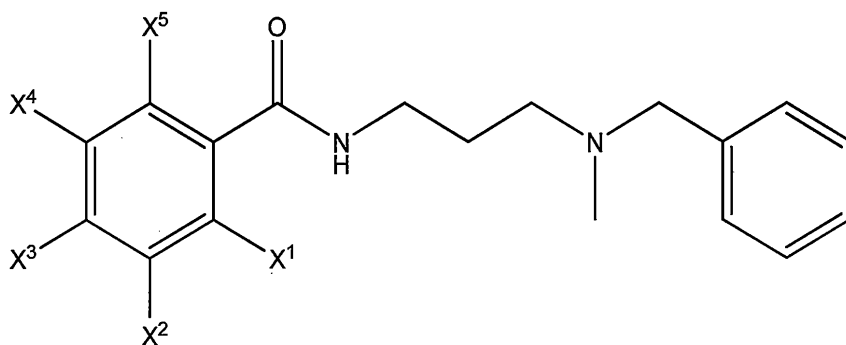
式中、

X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 、 X^5 、及び m は、式 I 及びその態様のいずれかに関して上で定義したとおりである。 20

【0037】

式 IV の好ましい化合物は、式 IV-a の化合物である。

【化 9】



(IV-a)

30

式中、

X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 、及び X^5 は、式 IV に関して上で定義したとおりである。

【0038】

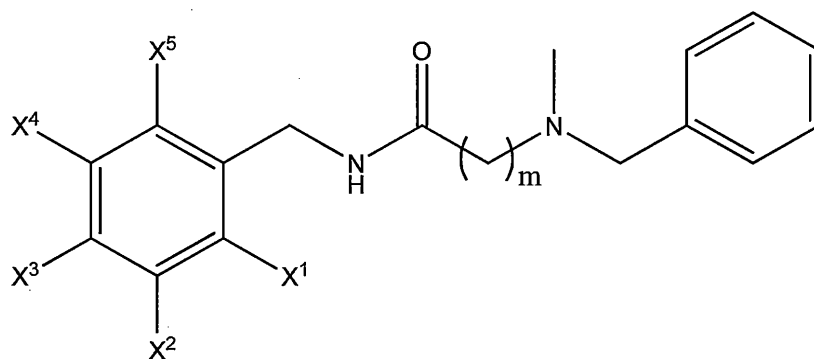
式 IV 及び IV-a の好ましい化合物は、 X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 、 X^5 が独立に、水素、クロロ、ニトロ、及びトリフルオロメチルから選択され、但し、 X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 、及び X^5 のうち少なくとも 1 つは水素ではないことを条件とする。

【0039】

一つの態様では、式 I の化合物は式 V の化合物である。

40

【化 1 0】



10

(V)

式中、

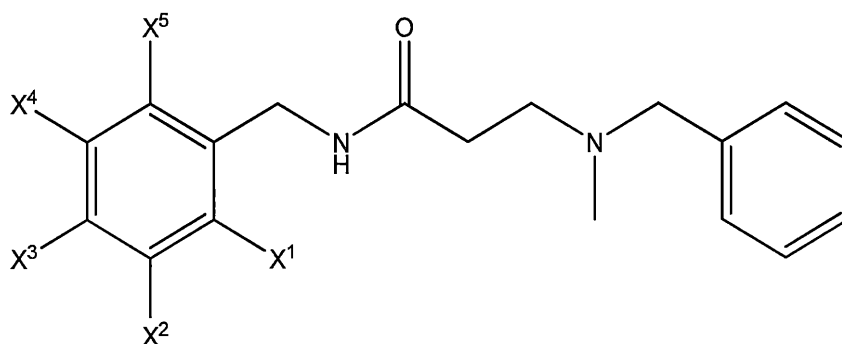
X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 、 X^5 、及び m は、式 I 及びその態様のいずれかに関して上で定義したとおりである。

20

【0040】

式 V の好ましい化合物は、式 V-a の化合物である。

【化 1 1】



30

(V-a)

40

式中、

X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 、及び X^5 は、式 V に関して上で定義したとおりである。

【0041】

式 V 及び V-a の好ましい化合物は、 X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 、及び X^5 が独立に、水素、クロロ、ニトロ、及びトリフルオロメチルから選択され、但し、 X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 、及び X^5 のうち少なくとも 1 つは水素ではないことを条件とする化合物である。

【0042】

本発明の特に好ましい化合物は下の表 1 に列挙した化合物である。

【0043】

50

【表 1】

表 1 :

化合物番号	化学名
3.1.2	N-[3-(ベンジルメチルアミノ)プロピル]-4-プロピルベンズアミド
3.1.3	N-[3-(ベンジルメチルアミノ)プロピル]-4-ブチルベンズアミド
3.1.4	N-[3-(ベンジルメチルアミノ)プロピル]-4-tert-ブチルベンズアミド
3.1.5	N-[3-(ベンジルメチルアミノ)プロピル]-4-トリフルオロメチルベンズアミド
3.1.6	N-[3-(ベンジルメチルアミノ)プロピル]-4-フルオロベンズアミド
3.1.7	N-[3-(ベンジルメチルアミノ)プロピル]-2-クロロベンズアミド
3.1.8	N-[3-(ベンジルメチルアミノ)プロピル]-3-クロロベンズアミド
3.1.9	N-[3-(2-(N-メチルベンジル)アミノ)エチル]-4-クロロベンズアミド
3.1.10	N-[3-(ベンジルメチルアミノ)プロピル]-4-クロロベンズアミド
3.1.11	N-[4-(ベンジルメチルアミノ)ブチル]-4-クロロベンズアミド
3.1.12	N-[3-(N-メチル-2-フェニルエチルアミノ)プロピル]-4-クロロベンズアミド
3.1.15	N-[3-(イソインドリン-2-イル)メチルアミノ)プロピル]-4-クロロベンズアミド
3.1.20	N-[3-(ベンジルメチルアミノ)プロピル]-2-ブロモベンズアミド
3.1.23	N-[3-(ベンジルメチルアミノ)プロピル]-2,3-ジクロロベンズアミド
3.1.24	N-[3-(ベンジルメチルアミノ)プロピル]-2,4-ジクロロベンズアミド
3.1.25	N-[3-(ベンジルメチルアミノ)プロピル]-3,4-ジクロロベンズアミド
3.1.26	N-[3-(ベンジルメチルアミノ)プロピル]-3,5-ジクロロベンズアミド
3.1.28	N-[3-(ベンジルメチルアミノ)プロピル]-3-メトキシベンズアミド
3.1.29	N-[3-(ベンジルメチルアミノ)プロピル]-4-メトキシベンズアミド
3.1.30	N-[3-(ベンジルメチルアミノ)プロピル]-3-ジメチルアミノベンズアミド
3.1.31	N-[3-(ベンジルメチルアミノ)プロピル]-4-シアノベンズアミド
3.1.32	N-[3-(ベンジルメチルアミノ)プロピル]-4-ニトロベンズアミド
3.1.33	N-(2-(ベンジル(メチル)アミノ)エチル)-3-クロロベンズアミド
3.1.34	N-(2-(ベンジル(メチル)アミノ)エチル)-2,4-ジクロロベンズアミド
3.1.36	N-(2-(ベンジル(メチル)アミノ)エチル)-4-シアノベンズアミド
3.1.37	N-(2-(ベンジル(メチル)アミノ)エチル)-4-ニトロベンズアミド
3.2a	N-[3-(ベンジルメチルアミノ)プロピル]-4-クロロベンゼンスルホンアミド
3.3a	4-(ベンジルメチルアミノ)-N-(4-クロロフェニル)ブタンアミド
3.4a	N-(4-クロロベンジル)-3-(ベンジルメチルアミノ)プロパンアミド
3.4b	N-(4-ニトロベンジル)-3-(ベンジルメチルアミノ)プロパンアミド
3.4c	N-(4-シアノベンジル)-3-(ベンジルメチルアミノ)プロパンアミド
3.4d	N-(2,4-ジクロロベンジル)-3-(ベンジルメチルアミノ)プロパンアミド
3.4e	N-(3-クロロベンジル)-3-(ベンジルメチルアミノ)プロパンアミド
3.5a	N-(4-クロロベンジル)-3-(ベンジルメチルアミノ)プロパンアミン

【0044】

本発明の化合物は、当業者に公知の反応を用いて様々な方法によって調製することができる。実施例の項に記載した反応スキームは、様々な可能性のある方法を例としての目的で説明している。

【0045】

10

20

30

40

50

本発明の化合物は、実際に、調節剤（モジュレーター）、好ましくはシグマー 1 受容体のアゴニストである。それらは、シグマー 2 受容体よりも選択的である利点をさらに有する。本発明はしたがって、シグマー 1 受容体のアゴニストとしての、本発明の化合物又は医薬として許容可能なその塩若しくは溶媒和物の使用も提供する。

【0046】

したがって、特に好ましい態様では、本発明は、式 I 及びその下位の式の化合物、特に上の表 1 のもの、又は医薬として許容可能なその塩及び溶媒和物の、シグマー 1 アゴニストとしての使用に関する。

【0047】

[応用]

本発明の化合物は、したがって、シグマー 1 受容体に関連する疾病又は疾患の予防及び／又は治療に有用である。

【0048】

本発明はしたがって、シグマー 1 受容体に関連する疾病又は疾患の治療及び／又は予防において用いるための、本発明の化合物又は医薬として許容可能なその塩若しくは溶媒和物にも関する。あるいは言い換えれば、本発明は、それを必要とする患者に対して、治療に有効な量の本発明の化合物又は医薬として許容可能な塩若しくは溶媒和物を投与することを含む、シグマー 1 受容体に関連する疾病又は疾患を治療及び／又は予防する方法にも関する。好ましくは、患者は、温血動物、より好ましくはヒトである。

【0049】

本発明の意味の範囲内のシグマー 1 受容体関連疾病又は疾患には、神経変性疾患、精神疾患、薬物依存症、疼痛、及び癌が含まれるがこれらに限定されない。

【0050】

本発明の意味の範囲内の神経変性疾患には、以下のものには限定されないが、多発性硬化症（MS）、パーキンソン病（D）、ハンチントン病（HD）、筋萎縮性側索硬化症（ALS）、脳卒中、及び認知症が含まれ、認知症には、以下のものには限定されないが、アルツハイマー病（AD）、血管性認知症、前頭側頭型認知症、意味認知症、及びレビー小体型認知症が含まれる。好ましい神経変性疾患は、多発性硬化症、アルツハイマー病、パーキンソン病、ハンチントン病、筋萎縮性側索硬化症、及び脳卒中である。特に好ましい態様では、神経変性疾患は、多発性硬化症である。

【0051】

本発明の意味の範囲内の精神疾患には、統合失調症、鬱病、不安障害が含まれるがこれらに限定されない。

【0052】

本発明は、さらに、シグマー 1 受容体に関連する疾病又は疾患の治療及び／又は予防に用いるための医薬の製造のための、本発明の化合物又は医薬として許容可能なその塩若しくは溶媒和物の使用を提供する。好ましくは、患者は、温血動物、さらに好ましくはヒトである。シグマー 1 受容体に関連する疾病又は疾患は、好ましくは上で定義したものである。

【0053】

本発明のさらなる特徴によれば、その処置を必要とする患者におけるシグマー 1 受容体活性の調節に使用するための、本発明の化合物又は医薬として許容可能なその塩若しくは溶媒和物を提供し、その使用は、その患者に、有効量の本発明の化合物又は医薬として許容可能な塩若しくは溶媒和物を投与することを含む。言い換えると、本発明はまた、その処置を必要とする患者において、シグマー 1 受容体活性を調節するための方法を提供し、その方法は、患者に有効量の本発明の化合物又は医薬として許容可能なその塩若しくは溶媒和物を投与することを含む。好ましくは、患者は温血動物、なおさらに好ましくはヒトである。

【0054】

一つの態様によれば、本発明の化合物、それらの医薬として許容可能な塩若しくは溶媒

10

20

30

40

50

和物は、併用療法の一部として投与されうる。したがって、活性成分としての本発明の化合物、医薬として許容可能なその塩若しくは溶媒和物に加えて、追加の治療剤及び／又は活性成分の共投与を含む態様、及び追加の治療剤及び／又は活性成分を含む組成物及び医薬が、本発明の範囲に含まれる。そのような多重薬剤処方（しばしば併用療法とよばれる）が、シグマー 1 受容体に関連する疾病又は疾患、特に上で定義したものの治療及び／又は予防に用いられうる。

【0055】

したがって、本発明の治療方法及び医薬組成物は、単剤療法の形態で、本発明の化合物又はそれらの医薬として許容可能な塩若しくは溶媒和物を用いるが、それらの方法及び組成物はまた、多剤療法の形態で用いることもでき、その場合、式 I の化合物又はその医薬として許容可能な塩若しくは溶媒和物の 1 つ以上が、その他の治療剤の 1 つ以上と組み合わせて共投与される。

10

【0056】

本発明はまた、本発明の化合物又は医薬として許容可能な塩若しくは溶媒和物と、少なくとも 1 つの医薬として許容可能な担体、希釈剤、賦形剤、及び／又は補助剤とを含む医薬組成物を提供する。上で示したとおり、本発明はまた、活性成分としての本発明の化合物、医薬として許容可能なその塩又は溶媒和物に加えて、追加の治療剤及び／又は活性成分を含む医薬組成物を包含する。

【0057】

本発明の別の目的は、本発明の化合物又は医薬として許容可能なその塩若しくは溶媒和物の 1 つ以上を活性成分として含む医薬である。

20

【0058】

一般に、医薬として使用するためには、本発明の化合物は、少なくとも 1 つの本発明の化合物及び少なくとも 1 つの医薬として許容可能な担体、希釈剤、賦形剤、及び／又は補助剤を含み、任意選択により 1 つ以上のさらなる医薬として活性な化合物を含む、医薬製剤として配合することができる。

【0059】

非限定的な例によれば、そのような配合物は、経口投与のため、非経口投与（例えば、静脈内、筋肉内、又は皮下の注射、又は皮下注入）のため、局所投与（目を含む）のため、脳投与のため、吸入による、皮膚パッチによる、埋め込み（インプラント）による、坐剤などによる投与のために適した形態であることができる。投与の方法に応じたそのような適した投与形態（これは、固体、半固体、又は液体であってよい）、並びに、その調製に用いるための方法及び担体、希釈剤、及び賦形剤は、当業者に明確である；Remington's Pharmaceutical Sciencesの最新版を参照されたい。

30

【0060】

本発明の化合物はまた、シグマー 1 受容体に関連する疾病又は疾患を診断するための診断薬としても有用である。本発明の化合物、医薬として許容可能な塩若しくは溶媒和物を用いて診断できる、シグマー 1 受容体に関連する疾病又は疾患は、上に記載したものである。

【0061】

本発明はまた、シグマー 1 受容体に関連する疾病又は疾患の診断、特にインビボでの診断に用いるための、本発明の化合物又は医薬として許容可能なその塩若しくは溶媒和物に関する。

40

【0062】

一つの態様において、診断は、陽電子放出型断層撮影法（PET）又は単光子放出コンピュータ断層撮影（SPECT）によって行われるインビボ診断である。これらの方法に用いられる本発明の化合物又は医薬として許容可能な塩若しくは溶媒和物は、同位体で放射性標識されており、好ましくは、 ^{11}C 、 ^{13}N 、 ^{15}O 、及び ^{18}F からなる群から選択される同位体で、より好ましくは ^{18}F で放射性標識されている。

【0063】

50

この態様の変形法においては、本発明の化合物、医薬として許容可能な塩及び溶媒和物は、式 I 及び上述した下位の式のものであり、式中、 R^2 の環状部分は、独立に、放射性ハロゲン同位体、好ましくは ^{18}F から選択される 1 つ以上の置換基で任意選択により置換されているとしてもよく、あるいは、 R^1 及び R^2 はそれらが結合している窒素原子とともに 5 又は 6 員ヘテロ環基を形成しており、これは任意選択により 5 又は 6 員アリール基と縮合しているとしてもよく、またこれは任意選択により独立に C1-C3 アルキル、好ましくはメチル基から選択される 1 つ以上の置換基で置換されているとしてもよく、その結果生じるヘテロ環基は、放射性ハロゲン同位体、好ましくは ^{18}F から独立に選択される 1 つ以上の置換基で置換されている。

【0064】

10

本発明はまた、本発明の化合物又は医薬として許容可能なその塩若しくは溶媒和物と、少なくとも 1 つの、医薬として許容可能な担体、希釈剤、賦形剤、及び／又は補助剤とを含む診断用組成物、特に、診断用造影組成物も提供する。

【0065】

一つの態様では、診断用組成物は、陽電子放出型断層撮影法 (PET) 又は単光子放出コンピュータ断層撮影 (SPECT) のための診断用組成物である。この態様において特に有用な化合物は、PET 又は SPECT によって行われるインビボ診断における本発明の化合物、医薬として許容可能な塩及び溶媒和物の使用に関して上で述べたものである。

【0066】

20

定義

下の定義及び説明は、明細書及び特許請求の範囲の両方を含めた出願全体を通して用いられる用語のためのものである。

【0067】

別段の規定のない限り、ここでの本発明の化合物に対するすべてに対する言及は、その化合物並びにそれらの医薬として許容可能な塩及び溶媒和物を意味する。

【0068】

本発明の化合物を説明する場合、用いられる用語は、別段示されていない限り、以下の定義にしたがって解釈されるべきである。

【0069】

30

用語「ハロ」又は「ハロゲン」は、フルオロ、クロロ、ブロモ、又はヨードを意味する。好ましいハロ基は、フルオロ及びクロロであり、フルオロが特に好ましい。

【0070】

用語「アルキル」(それ自体、又は他の置換基の一部として)は、式 C_nH_{2n+1} のヒドロカルビル基をいい、 n は 1 以上の数である。

【0071】

用語「ハロアルキル」は単独又は組み合わせて、1 つ以上の水素が上で規定したハロゲンで置き換えられている、上で規定した意味を有するアルキル基をいう。そのようなハロアルキル基の非限定的な例には、クロロメチル、1-ブロモエチル、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、1, 1, 1-トリフルオロエチルなどが含まれる。好ましいハロアルキル基はトリフルオロメチルである。

40

【0072】

ここで用いる用語「シクロアルキル」は、一価の、飽和又は不飽和の単環式又は二環式ヒドロカルビル基である。シクロアルキル基は、その環に 3 個以上の炭素原子を含み、かつ一般的には、本発明によれば、3~10、より好ましくは 3~8 個の炭素原子、なおさらに好ましくは 3~6 個の炭素原子を含むことができる。シクロアルキル基の例には、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、及びシクロヘキシルが含まれるが、それらに限定されない。

【0073】

それ自体又は他の基の一部としてここで用いられる用語「ヘテロ環 (ヘテロシクリル)

50

」、「ヘテロシクロアルキル」、又は「ヘテロシクロ」は、少なくとも1つの炭素含有環内に少なくとも1つのヘテロ原子を有する、非芳香族の完全に飽和又は部分的に不飽和の環状基（例えば、3～7員単環式（モノシクロ）、7～11員二環式（ビシクロ）、あるいは合計3～10の環原子を含むもの）をいう。ヘテロ原子を含むヘテロ環基の各環は、窒素、酸素、及び／又は硫黄原子から選択される1、2、3、又は4個のヘテロ原子を有することができ、その窒素及び硫黄ヘテロ原子は任意選択により酸化されていてもよく、その窒素ヘテロ原子は任意選択により第四級化されていてもよい。ヘテロ環基は、原子価が許容する場合、その環又は環システムの任意のヘテロ原子又は炭素原子で結合することができる。

【0074】

ここで用いる用語「アリール」は、典型的には5～12の原子、好ましくは6～10の原子を含み、少なくとも1つの環が芳香族である、単環（すなわちフェニル）又は一緒に縮合した複数の芳香族環（例えば、ナフチル）を有するポリ不飽和の芳香族ヒドロカルビル基をいう。

【0075】

それ自体又は他の基の一部としてここで用いる用語「ヘテロアリール」は、それに限定されないが5～12の炭素原子の芳香族環、又は典型的には5～6原子を含み一緒に縮合されている1～2の環を含む環システムであってそれらの少なくとも1つは芳香族であり、これらの環のうち1つ以上において1つ以上の炭素原子が、酸素、窒素、及び／又は硫黄原子によって置き換えられており、その窒素及び硫黄ヘテロ原子は任意選択により酸化されていてもよく、その窒素ヘテロ原子は任意選択により第四級化されていてもよい。

【0076】

塩基性官能基を含む本発明の化合物は、医薬として許容可能な塩の形態であってよい。1以上の塩基性基を含む本発明の化合物の医薬として許容可能な塩には、特に、その酸付加塩が含まれる。好適な酸付加塩は、非毒性塩を形成する酸から形成される。例には、アセテート、アジペート、アスパルテート、ベンゾエート、ベシレート、重炭酸塩／炭酸塩、重硫酸塩／硫酸塩、ボレート、カムシレート、シトレート、シクラメート、エディシレート、エシレート、ホルメート、フマレート、グルセプテート、グルコネート、グルクロネート、ヘキサフルオロホスフェート、ヒベンゼート、塩酸塩／塩化物、臭化水素酸塩／臭化物、ヨウ化水素酸塩／ヨウ化物、イセチオネート、ラクテート、マレート、マレエート、マロネート、メシレート、メチルサルフェート、ナフチレート、2-ナプシレート、ニコチネート、ナイトレート、オロテート、オキサレート、パルミテート、パモエート、リン酸塩／リン酸水素塩／リン酸二水素塩、ピログルタメート、サッカレート、ステアレート、サクシネート、タンネート、タータレート、トシレート、トリフルオロアセテート、及びキシナホエート塩類が含まれる。

【0077】

式I及び下位の式の化合物の医薬として許容可能な塩は、例えば、以下のように調製される：

(i) 式I又はその下位の式のいずれかの化合物を、所望する酸と反応させる；又は

(ii) 式I又はその下位の式のいずれかの化合物の1つの塩を、適当な酸との反応によって、あるいは適切なイオン交換カラムを用いて、別の塩に変換する。

【0078】

全てのこれらの反応は、典型的には、溶液中で行われる。塩は、溶液から沈殿することができ、ろ過によって集められ、あるいは溶媒の蒸発によって回収される。塩のなかでのイオン化の程度は、完全にイオン化されているものから、ほとんどイオン化されていないものまで変わりうる。

【0079】

用語「溶媒和物」は、本発明の化合物と、1つ以上の医薬として許容可能な溶媒分子、例えば、エタノールと、を含む分子複合体を述べるために用いられる。用語「水和物」は、その溶媒が水の場合に用いられる。

【0080】

本発明の化合物は、上で定義した本発明の化合物を含み、それには、それらの全ての結晶多形 (polymorph) 及び結晶相、それらのプロドラッグ及び異性体 (光学、幾何、及び互変異性体が含まれる)、及び放射性同位体標識された本発明の化合物が含まれる。

【0081】

加えて、一般には、本発明の化合物の塩に関して、医薬として許容可能な塩が好ましいが、その最も広い意味において本発明はまた医薬として許容されない塩も含み、これは例えば、本発明の化合物の単離及び／又は精製に用いることができる。例えば、光学活性な酸又は塩基と形成された塩類は、本発明の化合物の光学活性異性体の分離を容易にすることができるジアステレオマー塩を形成するために用いることができる。

10

【0082】

用語「患者」は、医療的ケアを待ち望む又は受けている、あるいは医療手段の対象である又は対象となる温血動物、より好ましくはヒトをいう。

【0083】

用語「ヒト」は、両方の性別及び任意の発達段階 (すなわち、新生児、乳児、子供、青年、大人) の対象をいう。一つの態様では、ヒトは青年又は大人、好ましくは大人である。

【0084】

ここで用いる場合、用語「治療する」、「治療している」、「治療」は、病気又は疾病及び／又はそれに付随する症状を緩和し又は打ち消すことを含むことを意味する。

20

【0085】

ここで用いる場合、「予防する」、「予防している」、及び「予防」は、病気又は疾病及び／又はそれに付随する症状の発症を遅らせ又は起きないようにし、患者が病気又は疾病にかかることを妨げ、あるいは病気又は疾病にかかる患者のリスクを低減する方法をいう。

【0086】

ここで用いる場合、用語「治療に有効な量」 (又はより簡単に「有効量」) は、それが投与される個体において所望する治療又は予防効果を達成するために十分な活性薬剤又は活性成分 (例えば、シグマ1Rアゴニスト) の量を意味する。

【0087】

用語「投与」又はその派生語 (例えば、投与する) は、活性薬剤又は活性成分 (例えば、シグマ1Rアゴニスト) を、単独で又は医薬として許容可能な組成物の一部として、病気、症状、又は疾病が治療され又は予防されるべき患者に与えることを意味する。

30

【0088】

「医薬として許容可能」は、医薬組成物の成分が互いに両立でき (コンパチブル)、その患者に対して有害でないことを意味する。

【0089】

ここで用いる場合、用語「アゴニスト」は、それが受容体に結合した場合に、細胞内応答を活性化するリガンドを意味する。

【0090】

ここで用いる場合、用語「医薬賦形剤」は、その中に医薬活性薬剤を配合及び／又は投与する溶媒又は希釈剤として用いられる担体又は不活性媒体を意味する。医薬賦形剤の非限定的な例には、クリーム、ゲル、ローション、溶液、及びリポソームが含まれる。

40

【0091】

本発明は、以下の例及び図面を参照してより良く理解されよう。これらの例は、本発明の具体的態様を代表することを意図しており、本発明の範囲を限定することを意図していない。

【図面の簡単な説明】

【0092】

【図1】図1は、化合物3. 1. 10に対する自発的交代行動 (a) 及び受動的回避アッ

50

セイ (b) の結果を示す。

【図2】図2は、化合物3. 1. 10のσ1作用の検証である。データは平均±標準誤差として示されている。

【図3】図3は、化合物3. 1. 10によるEAEの改善（予防的処置モデル）を示す。データは平均±標準誤差として示されている。

【図4】図4は、化合物3. 1. 10によるEAEの改善（治療的処置モデル）を示す。データは平均±標準誤差として示されている。

【実施例】

【0093】

[化学に関する例]

全ての温度は℃で表されており、全ての反応は、別段の記載がない限り、室温 (RT) で行われた。

【0094】

¹H及び¹³Cスペクトルは、300MHzのブルッカー分光装置 (Brucker Spectrometer) で記録した。化学シフト (δ) は内部標準溶媒に対し、ppmで表される。LC/MSクロマトグラムをウォーターズ・アライアンス2695システム (X-Terraカラム、イオン化マスペクトル) で記録した。いくつかの化合物については、マスペクトルを、MALDI-TOF Voyager-DE-STR装置 (アプライド・バイオシステムズ社) で記録した。

【0095】

溶媒、反応剤、及び出発物質は、周知の化学品供給会社、例えば、Sigma Aldrich社、Acros Organics社、Fluorochem社、Euritop社、VWR International社、Sopachem社、及びPolymer labs社から購入し、以下の略語を用いる。

DCM: ジクロロメタン、

DEA: N,N-ジイソプロピルエチルアミン、

DMF: N,N-ジメチルホルムアミド、

EtOH: エタノール、

MeOH: メタノール、

RT: 室温、

HOBt: ヒドロキシベンゾトリアゾール、

HBTu: 2-(1H-ベンゾトリアゾール-1-イル)-1,1,3,3-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート、

LCMS: 液体クロマトグラフィーマスペクトル、

TLC: 薄層クロマトグラフィー、

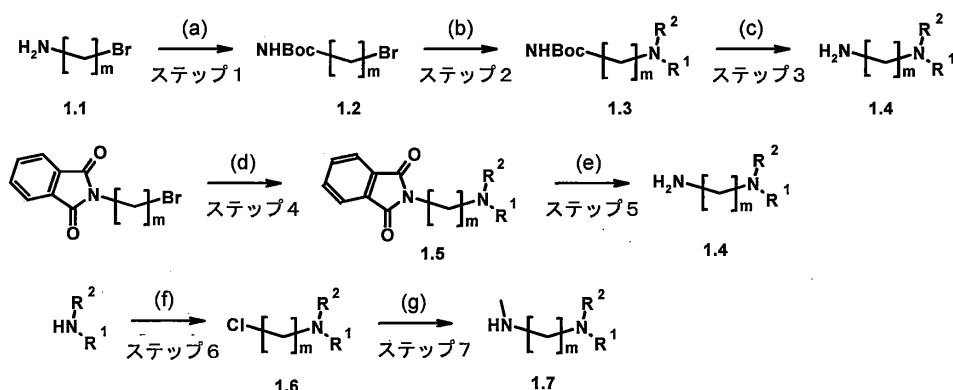
MW: 分子量、

eq: 当量

【0096】

スキーム1: ジアミン中間体の調製

【化12】



10

20

30

40

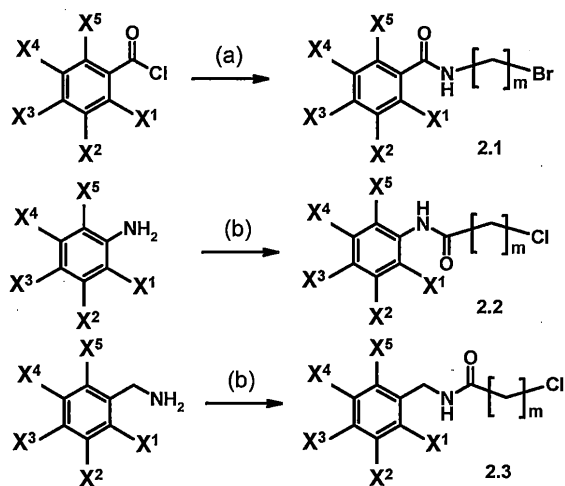
50

反応剤： (a)：ジ-*tert*-ブチルカーボネート，トリエチルアミン， CH_2Cl_2 ；(b)： HNR^1R^2 ，炭酸カリウム，DMF又は CH_3CN ；(c)：無水ジオキサン中3M HCl；(d)： HNR^1R^2 ，炭酸カリウム，DMF；(e)： $\text{H}_2\text{NNH}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ ，EtOH 96 °；(f)：ブロモクロロアルキル誘導体，炭酸カリウム， CH_3CN ；(g)： HNCH_3 40%，炭酸カリウム， CH_3CN

【0097】

スキーム2：アリール中間体の調製

【化13】



10

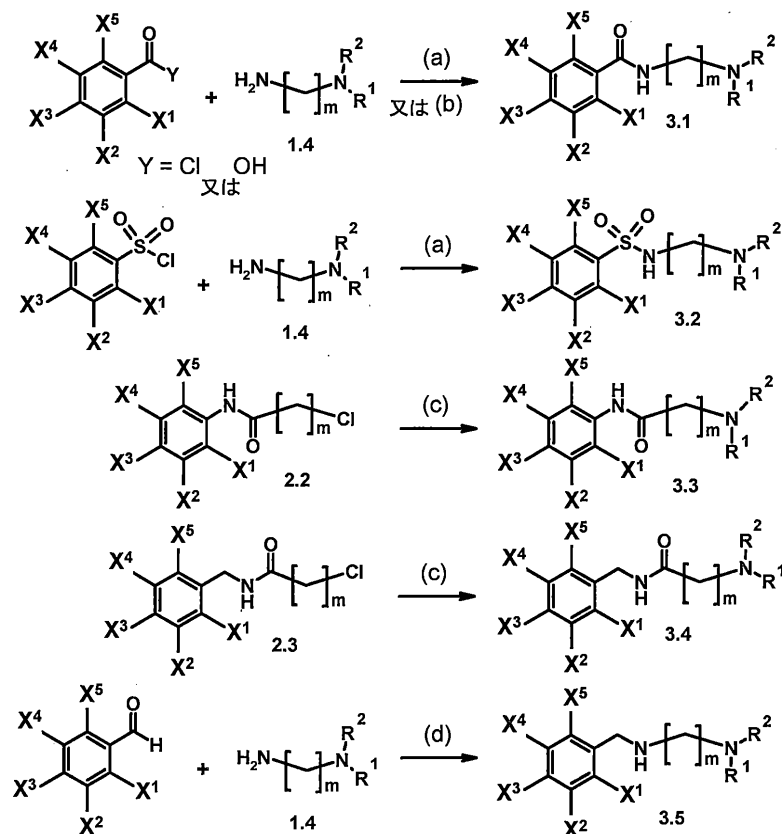
20

反応剤：(a)：ブロモアルキルアミン， CH_2Cl_2 ；(b)：クロロアルキルアシルクロライド， CH_2Cl_2

【0098】

スキーム3：本発明の化合物の調製

【化 1 4】



反応剤：(a)：トリエチルアミン， CH_2Cl_2 ($\text{Y} = \text{Cl}$)，手順 E 1；(b)：HOBT，HBtu，DIEA， CH_2Cl_2 ($\text{Y} = \text{OH}$)，手順 E 2；(c)： HNR^1R^2 ，手順 E 3；(d)： NaBH_4 ，MeOH，手順 E 4

【0099】

2. ジアミン中間体 (化合物 1. 4 ~ 1. 7) の調製：スキーム 1

ステップ 1：tert-ブチル-3-ブロモプロピルカルバメート (化合物 1. 2) の調製

3-ブロモプロピルアミン (13.70 mmol, 3.0 g) を 80 mL のジクロロメタンに溶かした。トリエチルアミン (16.4 mmol, 2.32 mL) 及びジ-tert-ブチルカーボネート (13.70 mmol, 3.0 g) の添加後、得られた混合物を室温で夜通し攪拌した。次にそれを 2×60 mL のクエン酸溶液 (5%) 及び 50 mL の飽和食塩水で洗った。有機画分を硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濃縮して、精製することなしに次の工程で用いるのに十分な純度の黄色オイルとして所望の生成物を得た。収率 97%。

【0100】

ステップ 2：化合物 1. 3 の調製

30 mL の DMF 中の tert-ブチル-3-ブロモプロピルカルバメート 1. 2 (5.6 mmol, 1.3 eq, 1.3 g) 及び N,N-ジ置換アミン (4.3 mmol, 1 eq) の混合物に、炭酸カリウム (13.0 mmol, 3 eq, 1.8 g) を添加した。得られた混合物を 70°C に 24 時間加熱した。次に、溶媒を減圧下で除去し、その残留物に水 (80 mL) を添加した。粗生成物を 3×60 mL のジクロロメタンで抽出した。一緒にした有機画分を 60 mL の水で洗い、硫酸マグネシウム上で乾燥させた。溶媒を蒸発させ、粗生成物を黄色オイルとして集めた。カラムクロマトグラフィー (DCM : MeOH(NH_3), 9.7 : 0.3 (v/v)) による精製を行った。

【0101】

例 1：tert-ブチル-3-[ベンジル(メチル)アミノ]プロピルカルバメート (化合物 1. 3 a)

化合物 1. 3 a を、tert-ブチル-3-ブロモプロピルカルバメート 1. 2 (8.44 mmol, 2.0 g) 及び N-メチルベンジルアミン (6.50 mmol, 0.9 mL) を用いることにより、上記手

順にしたがって合成した。収率74%。LCMS m/z 279.1 [M+H]⁺, 223.1 [M+H-tertBut]⁺。

【0102】

例2：tert-ブチル-3-[N-メチル-N-(2-フェニルエチル)アミノ]プロピルカルバメート (化合物1. 3b) の調製

tert-ブチル-3-ブロモプロピルカルバメート1. 2 (8.44 mmol, 2.0 g) 及びN-メチルフェニルエチルアミン (6.50 mmol, 1.0 mL) を用いることにより、上記手順にしたがって、化合物1. 3bを合成した。収率81%。LCMS (ESI⁺ - tertBut) : 237.0。

【0103】

例3：tert-ブチル-3-(イソインドリン-2-イル)プロピルカルバメート (化合物1. 3c) の調製

tert-ブチル-3-ブロモプロピルカルバメート1. 2 (8.44 mmol, 2.0 g) 及び2-イソインドリン (6.50 mmol, 0.9 mL) を用いることにより、上記手順にしたがって、化合物1. 3cを合成した。収率：65%。LCMS m/z 221.0 [M+H- tertBut]⁺。

【0104】

ステップ3：化合物1. 4の調製

化合物1. 3 (1 eq) を72 mLの無水1,4-ジオキサン中3M HClに溶かした。得られた混合物を室温で夜通し攪拌した。次に、溶媒を減圧下で除去して、精製することなく次のステップで使用するために十分な純度の所望の生成物を得た。

【0105】

例1：N¹-ベンジル-N¹-メチルプロパン-1,3-ジアミン二塩酸塩 (化合物1. 4a) の調製

tert-ブチル-3-[ベンジルメチルアミノ]プロピルカルバメート1. 3a (7.18 mmol, 1.8 g) を用いて、上記手順にしたがい、化合物1. 4aを合成した。収率98%。LCMS m/z 179.0 [M+H]⁺。

【0106】

例2：N¹-ベンジル-N¹-(2-フェニルエチル)プロパン-1,3-ジアミン二塩酸塩 (化合物1. 4b) の調製

tert-ブチル-3-[N-メチル-N-(2-フェニルエチル)アミノ]プロピルカルバメート1. 3b (7.18 mmol, 2.1 g) を用いることにより、上記手順にしたがって、tert-ブチル-3-[N-メチル-N-(2-フェニルエチル)アミノ]プロピルカルバメート1. 3b (7.18 mmol, 2.1 g) を合成した。収率：88%。LCMS m/z 193.0 [M+H]⁺

【0107】

例3：3-(イソインドリン-2-イル)プロパン-1-アミン二塩酸塩 (化合物1. 4c) の調製

tert-ブチル-3-(イソインドリン-2-イル)プロピルカルバメート1. 3c (7.18 mmol, 2.0 g) を用いることにより、上記手順にしたがって、化合物1. 4cを合成した。収率：83%。LCMS m/z 177.0 [M+H]⁺。

【0108】

ステップ4：化合物1. 5の調製

30 mLのDMF中のN-(ブロモアルキル)フタルイミド (1 eq) 及びN,N-ジ置換アミン (1.2 eq) の混合物に、炭酸カリウム (11.80 mmol, 2 eq, 1.6 g) を添加した。得られた混合物を90℃に16時間加熱した。次に、無機物を濾過によって取り除き、溶媒を減圧下で除去した。カラムクロマトグラフィー (DCM：MeOH(NH₃), 9.9：0.1 (v/v)) による精製を行った。

【0109】

例1：2-[2-(ベンジルメチルアミノ)エチル]-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1,3-ジオン (化合物1. 5a) の調製

N-(2-ブロモエチル)フタルイミド (5.9 mmol, 1.50 g) 及びN-メチルベンジルアミン (7.1 mmol, 0.9 mL) を用いることにより、上記手順にしたがって、化合物1. 5aを合成した。収率52%。LCMS m/z 295.0 [M+H]⁺。

【0110】

例2：2-[4-(ベンジルメチルアミノ)ブチル]-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1,3-ジオン（化合物1.5b）の調製

N-(4-ブロモブチル)フタルイミド（5.9 mmol, 1.66 g）及びN-メチルベンジルアミン（7.1 mmol, 0.9 mL）を用いることにより、上記手順にしたがって、化合物1.5bを合成した。収率53%。LCMS m/z 323.0 [M+H]⁺。

【0111】

例3：2-[2-(N-メチル-N-(2-フェニルエチル)アミノ)エチル]-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1,3-ジオン（化合物1.5c）の調製

N-(2-ブロモエチル)フタルイミド（5.9 mmol, 1.50 g）及びN-メチル-N-(2-フェニルエチル)アミン（7.1 mmol, 0.9 mL）を用いることにより、上記手順にしたがって、化合物1.5cを合成した。収率64%。LCMS m/z 308.98 [M+H]⁺。

【0112】

ステップ5：化合物1.4の調製

50 mLのエタノール96°に、2-[N,N-ジ置換アミノアルキル]-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1,3-ジオン（1 eq）及びヒドラジン水和物（10 eq）の混合物を添加した。生じた混合物を16時間、加熱して還流させた。溶媒を減圧下で除去した、無機物を濾過によって取り除き、酢酸エチルで洗った。濾液を減圧下で蒸発させて、油状残留物を得た。カラムクロマトグラフィー（DCM：MeOH(NH₃), 9：1 (v/v))を行った。油状の精製された生成物をEtOAcに溶かし、気体HClで飽和させたエーテルを添加した。その相当する塩酸塩生成物を濾過した。

【0113】

例1：N¹-ベンジル-N¹-メチルエタン-1,2-ジアミン二塩酸塩（化合物1.4d）の調製
2-[2-(ベンジル(メチル)アミノ)エチル]-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1,3-ジオン（3.06 mmol, 0.9 g）及びヒドラジン水和物（30.60 mmol, 1.5 mL）を用いることにより、上記手順にしたがって、化合物1.4dを合成した。収率55%。LCMS m/z 165.0 [M+H]⁺。

【0114】

例2：N¹-ベンジル-N¹-メチルブタン-1,4-ジアミン二塩酸塩（化合物1.4e）の調製
2-[4-(ベンジル(メチル)アミノ)ブチル]-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1,3-ジオン（6.2 mmol, 2.0 g）及びヒドラジン水和物（62.0 mmol, 3.1 mL）を用いることにより、上記手順にしたがって、化合物1.4eを合成した。収率73%。LCMS m/z 193.0 [M+H]⁺。

【0115】

例3：N¹-(2-フェニルエチル)-N¹-メチルエタン-1,2-ジアミン二塩酸塩（化合物1.4f）の調製

2-[2-(N-メチル-N-(2-フェニルエチル)アミノ)エチル]-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1,3-ジオン（3.06 mmol, 0.94 g）及びヒドラジン水和物（30.60 mmol, 1.5 mL）を用いることにより、上記手順にしたがって、化合物1.4fを合成した。収率67%。LCMS m/z 179.09 [M+H]⁺。

【0116】

ステップ6：化合物1.6の調製

40 mLのDMF中のN,N-ジ置換アミン（1 eq）及びブロモクロロアルキル（1 eq）の混合物に、炭酸カリウム（1 eq）を添加した。得られた混合物を室温で1日攪拌した。次に、無機物を濾過によって取り除き、溶媒を減圧下で除去して、油状残留物を得た。カラムクロマトグラフィーによる精製（DCM：MeOH(NH₃), 9.8：0.2 (v/v))を行った。

【0117】

例1：3-クロロプロピル-N-ベンジルメチルアミン（1.6a）の調製

N-メチルベンジルアミン（33.0 mmol, 4.0 mL）及び1-ブロモ-3-クロロプロパン（33.0 mmol, 9.7 mL）を用いることにより、上記手順にしたがって、化合物1.6aを合成し

た。収率：95%。LCMS m/z 196.0, 198.0 [M+H]⁺。

【0118】

ステップ7：化合物1. 7の調製

5 mLのCH₃CNに、クロロアルキル-N,N-ジ置換アミン（1 eq）及びメチルアミン40%（20 eq）の混合物を添加した。得られた混合物を18時間加熱して還流させた。溶媒を減圧下で除去して、油状残留物を得た。カラムクロマトグラフィー（DCM：MeOH(NH₃), 9：1（v/v））による精製を行った。

【0119】

例1：N¹-ベンジル-N¹,N²-ジメチルプロパン-1,3-ジアミン（化合物1. 7a）の調製
3-クロロプロピル-N-ベンジルメチルアミン（10.1 mmol, 2.0 g）及びメチルアミン40%（202.0 mmol, 15.6 mL）を用いることにより、上記手順にしたがって、化合物1. 7aを合成した。収率88%。LCMS m/z 193.0 [M+H]⁺。

10

【0120】

3. 中間体のアリアル誘導体（化合物2. 1～2. 3）の調製：スキーム2

【0121】

N-(3-ブロモプロピル)-4-クロロベンズアミド（化合物2. 1）の調製

0℃で、10 mLのジクロロメタン中の3-ブロモプロピルアミン臭化水素酸塩（2.86 mmol, 625 mg）の溶液に、5 mLのジクロロメタン中の4-クロロベンゾイルクロリド（2.86 mmol, 363 μL）の溶液をゆっくり添加した。得られた混合物を室温で12時間撹拌した。次に、その溶液をジクロロメタンで希釈し、HCl（2M）溶液、NaHCO₃飽和溶液、及びNaCl溶液で続けて洗った。有機層を硫酸マグネシウム上で乾燥させ、蒸発させた。粗生成物2. 1をカラムクロマトグラフィー（DCM：シクロヘキサン, 5:5（v/v））で精製した。収率：65%。

20

【0122】

4-クロロ-N-(4-クロロフェニル)ブチルアミド（化合物2. 2）の調製

15 mLのジクロロメタン中の4-クロロアニリン（7.8 mmol, 1.0 g）の溶液に、0℃で、5 mLのジクロロメタン中の4-クロロブチルクロリド（7.8 mmol, 878 μL）の溶液をゆっくり添加した。得られた混合物を室温で12時間撹拌した。次に、25 mLの水で反応を停止させ、生成物を3×25 mLのDCMで抽出した。一緒にした有機画分を硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濃縮して、精製することなく次のステップで用いるために十分な純度を有する所望の生成物2. 2を得た。収率：87%。

30

【0123】

化合物2. 3の調製

AcOEt/H₂O（20 mL/15 mL）中の置換ベンジルアミン（6.5 mmol, 1 eq）の溶液に、炭酸カリウム（13.1 mmol, 1.8 g, 2 eq）及び3-クロロプロピオニルクロリド（7.8 mmol, 753 μL）を添加した。得られた混合物を室温で1時間撹拌した。有機層を、HCl（2M）溶液（20 mL）、水（20 mL）で続けて洗い、硫酸マグネシウム上で乾燥させた。溶媒を減圧下で除去した。粗生成物2. 3をヘプタンで洗い、次のステップで用いた。

【0124】

例1：N-(4-クロロベンジル)-3-クロロプロパンアミド（化合物2. 3a）の調製

40

4-クロロベンジルアミン（6.5 mmol, 0.92 g）を用いることにより、上記手順にしたがって、化合物2. 3aを合成した。収率：60%。¹H NMR（300 MHz, CDCl₃）, δ：7.35-7.30（m, 2H, H_{aro}）；7.25-7.20（m, 2H, H_{aro}）；5.94（br s, 1H, NH）；4.45（d, J = 6 Hz, 2H, CH₂）；3.84（t, J = 6 Hz, 2H, CH₂）；2.67（t, J = 6 Hz, 2H, CH₂）。

【0125】

例2：N-(4-ニトロベンジル)-3-クロロプロパンアミド（化合物2. 3b）の調製

4-ニトロベンジルアミン（6.5 mmol, 1.00 g）を用いることにより、上記手順にしたがって、化合物2. 3bを合成した。収率：69%。LCMS m/z 240.8 [M-H]⁻。

【0126】

例3：N-(4-シアノベンジル)-3-クロロプロパンアミド（化合物2. 3c）の調製

50

4-シアノベンジルアミン (6.5 mmol, 0.86 g) を用いることにより、上記手順にしたがって、化合物 2. 3 c を合成した。収率：65%。LCMS m/z 220.9 [M-H]⁻。

【0127】

例 4：N-(2,4-ジクロロベンジル)-3-クロロプロパンアミド (化合物 2. 3 d) の調製
2,4-ジクロロベンジルアミン (6.5 mmol, 1.14 g) を用いることにより、上記手順にしたがって、化合物 2. 3 d を合成した。収率：79%。LCMS m/z 263.8, 265.8, 267.9 [M-H]⁻。

【0128】

例 5：N-(3-クロロベンジル)-3-クロロプロパンアミド (化合物 2. 3 e)

3-クロロベンジルアミン (6.5 mmol, 0.92 g) を用いることにより、上記手順にしたがって、化合物 2. 3 e を合成した。収率：73%。LCMS m/z 231.9, 233.9, 235.9 [M+H]⁺。

【0129】

例 6：N-(3-ブロモベンジル)-3-クロロプロパンアミド (化合物 2. 3 f) の調製

3-ブロモベンジルアミン (6.5 mmol, 1.21 g) を用いることにより、上記手順にしたがって、化合物 2. 3 f を合成した。収率：67%。LCMS m/z 275.8, 277.8, 279.8 [M+H]⁺。

【0130】

4. 一般の手順 E：本発明の化合物の合成：スキーム 3

【0131】

一般の手順 E 1：

10 mL のジクロロメタン中の N,N-ジ置換アルキルジアミン 1. 4 (1 eq) 及びトリエチルアミン (3 eq) の溶液を 0 °C に冷やした。5 mL のジクロロメタン中の置換ベンゾイルクロリド (1 eq) の溶液をゆっくり添加した。得られた混合物を室温で夜通し攪拌した。溶媒を減圧下で蒸発させた。3% の水酸化ナトリウムの水溶液 (20 mL) を添加し、その混合物を 1 時間攪拌した。その溶液をジクロロメタンで抽出した。有機画分を硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濃縮して、油状生成物を得た。その残留物を分取用薄層クロマトグラフィー又はカラムクロマトグラフィーによって精製した。

【0132】

一般の手順 E 2：

反応を窒素雰囲気下で行った。10 mL のジクロロメタン中へ、安息香酸 (1 eq)、HOBT (1.2 eq)、及び HBTU (1.2 eq) を添加し、室温で 10 分間攪拌した。ジクロロメタン中の N,N-ジ置換アルキルジアミン 1. 4 (1 eq) 及び DIEA (15 eq) の溶液を、その反応混合物に添加した。室温で 24 時間攪拌した後、溶媒を減圧下で除去し、その残留物にジクロロメタンを添加した。その溶液を、NaHCO₃ の溶液 (5%)、次に飽和 NaCl 溶液で洗った。有機層を硫酸マグネシウム上で乾燥させ、減圧下で蒸発させた。粗生成物を分取用薄層クロマトグラフィー又はカラムクロマトグラフィーで精製した。

【0133】

一般の手順 E 3：

ジ置換アミン HNR¹R² (6 eq) 中の化合物 2. 2 又は 2. 3 (1 eq) の溶液を室温で 12 時間攪拌した。5 mL の量のヘキサンを添加し、白色固体 (これはジ置換アミン塩酸塩と特定された) を濾過した。濾液を濃縮し、分取用薄層クロマトグラフィー又はカラムクロマトグラフィーで精製した。

【0134】

一般の手順 E 4：

MeOH (10 mL) 中の置換ベンゾイルクロリド (1 eq) 及び N,N-ジ置換アルキルジアミン 1. 4 (1 eq) の溶液を、室温で 16 時間攪拌した。次に、水素化ホウ素ナトリウム (1.5 eq) を添加し、3 時間攪拌した。その混合物を水 (5 mL) で失活させ、減圧下で蒸発させた。粗生成物を分取用薄層クロマトグラフィー又はカラムクロマトグラフィーで精製した。

【0135】

例1：N-[3-(ベンジルメチルアミノ)プロピル]-4-プロピルベンズアミド（化合物3.

1. 2) の合成

N¹-ベンジル-N¹-メチルプロパン-1,3-ジアミン二塩酸塩 1. 4 a (0.55 mmol, 138 mg) 及び4-プロピルベンゾイルクロリド (0.55 mmol, 100 mg) を用いることにより、手順 E 1 にしたがって、化合物 3. 1. 2 を合成した。カラムクロマトグラフィー (DCM:MeOH(NH₃), 9:1 (v/v)) による精製を行った。収率: 61%。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃), δ: 7.90 (br s, 1H, NH); 7.60 (d, J = 8.2 Hz, 2H, H₂, H₆); 7.29-7.20 (m, 5H, H_{aro}); 7.13 (d, J = 8.1 Hz, 2H, H₃, H₅); 3.55 (t, J = 6.0 Hz, 2H, CH₂); 3.50 (s, 2H, CH₂); 2.60 (m, 4H, 2 CH₂); 2.23 (s, 3H, CH₃); 1.80 (p, J = 6.0 Hz, 2H, CH₂); 1.62 (s, J = 7.5 Hz, 2H, CH₂); 0.95 (t, J = 7.3 Hz, 2H, CH₃)。 ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ: 167.2 (CO); 146.1 (C_{aro}); 138.4 (C_{aro}); 132.2 (C_{aro}); 129.3 (C_{aro}); 128.5 (C_{aro}); 128.4 (C_{aro}); 127.2 (C_{aro}); 126.9 (C_{aro}); 63.3 (CH₂); 57.1 (CH₂); 42.1 (CH₃); 40.2 (CH₂); 37.9 (CH₂); 25.5 (CH₂); 24.3 (CH₂); 14.2 (CH₃)。 LCMS m/z 325.0 [M+H]⁺。

10

【0136】

例2：N-[3-(ベンジルメチルアミノ)プロピル]-4-ブチルベンズアミド（化合物3. 1

. 3) の合成

N¹-ベンジル-N¹-メチルプロパン-1,3-ジアミン二塩酸塩 1. 4 a (0.65 mmol, 163 mg) 及び4-ブチルベンゾイルクロリド (0.65 mmol, 100 mg) を用いることにより、手順 E 1 にしたがって、化合物 3. 1. 3 を合成した。カラムクロマトグラフィー (DCM:MeOH(NH₃), 9:1 (v/v)) による精製を行った。収率: 30%。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃), δ: 7.97 (br s, 1H, NH); 7.60 (d, J = 8.2 Hz, 2H, H₂, H₆); 7.29-7.23 (m, 5H, H_{aro}); 7.13 (d, J = 8.2 Hz, 2H, H₃, H₅); 3.56 (m, 4H, 2CH₂); 2.64 (m, 4H, 2CH₂); 2.28 (s, 3H, CH₃); 1.83 (p, J = 6.1 Hz, 2H, CH₂); 1.62 (m, 2H, CH₂); 1.35 (m, 2H, CH₂); 0.97 (t, J = 7.1 Hz, 2H, CH₃)。 ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ: 167.7 (CO); 146.7 (C_{aro}); 138.0 (C_{aro}); 132.5 (C_{aro}); 129.8 (2 C_{aro}); 128.8 (4 C_{aro}); 127.9 (C_{aro}); 127.3 (2 C_{aro}); 63.5 (CH₂); 57.1 (CH₂); 41.9 (CH₃); 40.3 (CH₂); 35.9 (CH₂); 33.7 (CH₂); 25.7 (CH₂); 22.6 (CH₂); 14.3 (CH₃)。 LCMS m/z 339.0 [M+H]⁺。

20

【0137】

例3：N-[3-(ベンジルメチルアミノ)プロピル]-4-tert-ブチルベンズアミド（化合物3

. 1. 4) の合成

N¹-ベンジル-N¹-メチルプロパン-1,3-ジアミン二塩酸塩 1. 4 a (0.60 mmol, 150 mg) 及び4-tert-ブチルベンゾイルクロリド (0.60 mmol, 100 mg) を用いることにより、手順 E 1 にしたがって、化合物 3. 1. 4 を合成した。カラムクロマトグラフィー (DCM:MeOH(NH₃), 9:1 (v/v)) による精製を行った。収率: 27%。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃), δ: 8.03 (br s, 1H, NH); 7.63 (d, J = 8.5 Hz, 2H, H₂, H₆); 7.37 (d, J = 8.5 Hz, 2H, H₃, H₅); 7.29-7.24 (m, 5H, H_{aro}); 3.57 (m, 4H, 2CH₂); 2.63 (t, J = 6.0 Hz, 2H, CH₂); 2.28 (s, 3H, NCH₃); 1.84 (p, J = 5.9 Hz, 2H, CH₂); 1.32 (s, 9H, 3CH₃)。 ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ: 167.1 (CO); 154.4 (C_{aro}); 137.8 (C_{aro}); 131.8 (C_{aro}); 129.5 (2 C_{aro}); 128.4 (2 C_{aro}); 127.4 (C_{aro}); 126.8 (2 C_{aro}); 125.3 (2 C_{aro}); 63.1 (CH₂); 56.9 (CH₂); 41.5 (CH₃); 40.1 (CH₂); 34.8 (C); 31.2 (CH₃); 25.3 (CH₂)。 LCMS m/z 339.0 [M+H]⁺。

30

40

【0138】

例4：N-[3-(ベンジルメチルアミノ)プロピル]-4-トリフルオロメチルベンズアミド（化合物3. 1. 5) の合成

N¹-ベンジル-N¹-メチルプロパン-1,3-ジアミン二塩酸塩 1. 4 a (0.48 mmol, 120 mg) 及び4-トリフルオロメチルベンゾイルクロリド (0.48 mmol, 100 mg) を用いることにより、上記手順 E 1 にしたがって、化合物 3. 1. 5 を合成した。カラムクロマトグラフィー (DCM:MeOH(NH₃), 9:1 (v/v)) による精製を行った。収率: 57%。¹H NMR (300 MHz,

50

CDCl_3), δ : 8.50 (br s, 1H, NH); 7.78 (d, J = 8.2 Hz, 2H, H_2 , H_6); 7.59 (d, J = 8.2 Hz, 2H, H_3 , H_5); 7.28-7.21 (m, 5H, H_{aro}); 3.63-3.55 (m, 4H, 2 CH_2); 2.68 (t, J = 5.8 Hz, 2H, CH_2); 2.30 (s, 3H, CH_3); 1.85 (p, J = 5.7 Hz, 2H, CH_2). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ : 165.8 (CO); 138.0 (C_{aro}); 129.5 (2 C_{aro}); 128.5 (2 C_{aro}); 127.7 (C_{aro}); 127.4 (2 C_{aro}); 125.5 (2 C_{aro}); 125.4 (2 C_{aro}); 62.9 (CH_2); 57.1 (CH_2); 41.3 (CH_3); 40.5 (CH_2); 24.8 (CH_2). LCMS m/z 351.0, 352.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

【0139】

例5：N-[3-(ベンジルメチルアミノ)プロピル]-4-フルオロベンズアミド（化合物3.

1. 6）の合成

N^1 -ベンジル- N^1 -メチルプロパン-1,3-ジアミン二塩酸塩 1. 4 a (0.67 mmol, 170 mg) 及び4-フルオロ安息香酸 (0.67 mmol, 90 mg) を用いることにより、手順 E 2 にしたがって、化合物 3. 1. 6 を合成した。分取用薄層クロマトグラフィー (DCM: MeOH(NH_3), 9:1 (v/v)) による精製を行った。収率: 58%。 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 8.20 (br s, 1H, NH); 7.66 (m, 2H, H_2 , H_6); 7.28-7.24 (m, 5H, H_{aro}); 7.00 (t, J = 9.1 Hz, 2H, H_3 , H_5); 3.60-3.52 (m, 4H, 2 CH_2); 2.65 (t, J = 6.1 Hz, 2H, CH_2); 2.28 (s, 3H, CH_3); 1.83 (p, J = 6.0 Hz, 2H, CH_2). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ : 166.1 (CO); 164.5 (C_{aro}); 137.6 (C_{aro}); 130.8 (C_{aro}); 129.5 (2 C_{aro}); 129.2 (2 C_{aro}); 128.5 (2 C_{aro}); 127.6 (C_{aro}); 115.3 (2 C_{aro}); 63.1 (CH_2); 57.1 (CH_2); 41.4 (CH_3); 40.3 (CH_2); 25.0 (CH_2). LCMS m/z 301.1, 302.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

【0140】

例6：N-[3-(ベンジルメチルアミノ)プロピル]-2-クロロベンズアミド（化合物3. 1

. 7）の合成

N^1 -ベンジル- N^1 -メチルプロパン-1,3-ジアミン二塩酸塩 1. 4 a (0.57 mmol, 143 mg) 及び2-クロロベンゾイルクロリド (0.57 mmol, 100 mg) を用いることにより、手順 E 1 にしたがって、化合物 3. 1. 7 を合成した。カラムクロマトグラフィー (DCM: MeOH(NH_3), 9:1 (v/v)) による精製を行った。収率: 46%。 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 7.52 (dd, J = 7.0 Hz, J = 1.9 Hz, 1H, H_6); 7.39-7.25 (m, 4H, NH, H_3 , H_4 , H_5); 7.17-7.09 (m, 5H, H_{aro}); 3.54 (q, J = 6.2 Hz, 2H, CH_2); 3.49 (s, 2H, CH_2); 2.58 (t, J = 6.3 Hz, 2H, CH_2); 2.21 (s, 3H, NCH_3); 1.83 (p, J = 6.2 Hz, 2H, CH_2). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ : 166.7 (CO); 137.9 (C_{aro}); 136.0 (C_{aro}); 130.8 (C_{aro}); 130.7 (C_{aro}); 130.1 (C_{aro}); 129.5 (C_{aro}); 128.9 (2 C_{aro}); 128.3 (2 C_{aro}); 127.2 (C_{aro}); 126.9 (C_{aro}); 62.6 (CH_2); 56.0 (CH_2); 41.8 (CH_3); 39.7 (CH_2); 25.3 (CH_2). LC MS m/z 317.0, 319.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

【0141】

例7：N-[3-(ベンジルメチルアミノ)プロピル]-3-クロロベンズアミド（化合物3. 1

. 8）の合成

N^1 -ベンジル- N^1 -メチルプロパン-1,3-ジアミン二塩酸塩 1. 4 a (0.57 mmol, 143 mg) 及び3-クロロベンゾイルクロリド (0.57 mmol, 100 mg) を用いることにより、手順 E 1 にしたがって、化合物 3. 1. 8 を合成した。カラムクロマトグラフィー (DCM: MeOH(NH_3), 9:1 (v/v)) による精製を行った。収率: 8%。 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 8.22 (br s, 1H, NH); 7.78 (dd, J = 1.5 Hz, J = 2.0 Hz, 1H, H_2); 7.68 (d, J = 8.0 Hz, 1H, H_6); 7.52 (d, J = 7.8 Hz, 1H, H_4); 7.52 (t, J = 7.3 Hz, 1H, H_5); 7.32-7.22 (m, 5H, H_{aro}); 3.58-3.51 (m, 4H, 2 CH_2); 2.63 (t, J = 7.5 Hz, 2H, CH_2); 2.30 (s, 3H, CH_3); 1.84 (p, J = 6.4 Hz, 2H, CH_2). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ : 165.8 (CO); 136.5 (C_{aro}); 134.6 (C_{aro}); 131.2 (C_{aro}); 129.7 (C_{aro}); 129.4 (2 C_{aro}); 128.5 (2 C_{aro}); 127.7 (2 C_{aro}); 127.5 (C_{aro}); 125.0 (C_{aro}); 63.1 (CH_2); 56.7 (CH_2); 41.6 (CH_3); 40.4 (CH_2); 24.8 (CH_2). LCMS m/z 317.0, 319.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

【0142】

例8：N-[3-(2-(N-メチルベンジル)アミノ)エチル]-4-クロロベンズアミド（化合物3

. 1. 9）の合成

10

20

30

40

50

N¹-ベンジル-N¹-メチルエタン-1,2-ジアミン二塩酸塩 1. 4 d (0.57 mmol, 135 mg) 及び4-クロロベンゾイルクロリド (0.57 mmol, 100 mg) を用いることにより、手順 E 1 にしたがって、化合物 3. 1. 9 を合成した。カラムクロマトグラフィー (DCM:MeOH(NH₃), 9:1 (v/v)) による精製を行った。収率:20%。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃), δ: 7.67 (d, J = 8.6 Hz, 2H, H₂, H₆); 7.41 (d, J = 8.6 Hz, 2H, H₃, H₅); 7.23-7.33 (m, 5H, H_{aro}); 6.78 (br s, 1H, NH); 3.56 (s, 2H, CH₂); 3.51 (q, J = 5.2 Hz, 2H, CH₂); 2.62 (t, J = 5.9 Hz, 2H, CH₂); 2.31 (s, 3H, NCH₃)。 ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ: 166.4 (CO); 138.6 (C_{aro}); 137.5 (C_{aro}); 133.1 (C_{aro}); 129.4 (2 C_{aro}); 129.1 (2 C_{aro}); 128.9 (2 C_{aro}); 128.7 (2 C_{aro}); 127.4 (C_{aro}); 62.3 (CH₂); 54.9 (CH₂); 42.1 (CH₃); 37.1 (CH₂)。 LCMS m/z 303.0, 305.0 [M+H]⁺。

10

【0143】

例 9: N-[3-(ベンジルメチルアミノ)プロピル]-4-クロロベンズアミド (化合物 3. 1. 10) の合成

N¹-ベンジル-N¹-メチルプロパン-1,3-ジアミン二塩酸塩 1. 4 a (0.57 mmol, 143 mg) 及び4-クロロベンゾイルクロリド (0.57 mmol, 100 mg) を用いることにより、手順 E 1 にしたがって、化合物 3. 1. 10 を合成した。カラムクロマトグラフィー (DCM:MeOH(NH₃), 9:1 (v/v)) による精製を行った。収率:55%。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃), δ: 8.25 (br s, 1H, NH); 7.60 (d, J = 9 Hz, 2H, H₂, H₆); 7.33-7.21 (m, 7H, H₃, H₅, H_{aro}); 3.62-3.51 (m, 4H, 2CH₂); 2.65 (t, J = 5.4 Hz, 2H, CH₂); 2.27 (s, 3H, NCH₃); 1.83 (p, J = 5.5 Hz, 2H, CH₂)。 ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ: 166.0 (CO); 137.8 (C_{aro}); 137.3 (C_{aro}); 133.1 (C_{aro}); 129.4 (2 C_{aro}); 128.6 (2 C_{aro}); 128.5 (2 C_{aro}); 128.4 (2 C_{aro}); 127.5 (C_{aro}); 63.2 (CH₂); 57.2 (CH₂); 41.5 (CH₃); 40.5 (CH₂); 25.0 (CH₂)。 LCMS m/z 316.9, 318.9 [M+H]⁺。

20

【0144】

例 10: N-[4-(ベンジルメチルアミノ)ブチル]-4-クロロベンズアミド (化合物 3. 1. 11) の合成

N¹-ベンジル-N¹-メチルブタン-1,4-ジアミン二塩酸塩 1. 4 e (0.57 mmol, 151 mg) 及び4-クロロベンゾイルクロリド (0.57 mmol, 100 mg) を用いることにより、手順 E 1 にしたがって、化合物 3. 1. 11 を合成した。カラムクロマトグラフィー (DCM:MeOH(NH₃), 9:1 (v/v)) による精製を行った。収率:25%。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃), δ: 7.60 (d, J = 9.2 Hz, 2H, H₂, H₆); 7.41 (br s, 1H, NH); 7.33-7.26 (m, 7H, H₃, H₅, H_{aro}); 3.53 (s, 2H, CH₂); 3.45 (q, J = 6.2 Hz, 2H, CH₂); 2.45 (t, J = 6.4 Hz, 2H, CH₂); 2.17 (s, 3H, NCH₃); 1.73-1.62 (m, 4H, 2CH₂)。 ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ: 166.6 (CO); 137.7 (C_{aro}); 137.3 (C_{aro}); 133.3 (C_{aro}); 129.3 (2 C_{aro}); 128.6 (2 C_{aro}); 128.5 (2 C_{aro}); 128.4 (2 C_{aro}); 127.4 (C_{aro}); 61.8 (CH₂); 56.7 (CH₂); 42.1 (CH₃); 39.9 (CH₂); 27.1 (CH₂); 24.8 (CH₂)。 LCMS m/z 331.0, 333.0 [M+H]⁺。

30

【0145】

例 11: N-[3-(N-メチル-2-フェニルエチルアミノ)プロピル]-4-クロロベンズアミド (化合物 3. 1. 12) の合成

N¹-ベンジル-N¹-(2-フェニルエチル)プロパン-1,3-ジアミン二塩酸塩 1. 4 b (0.57 mmol, 151 mg) 及び4-クロロベンゾイルクロリド (0.57 mmol, 100 mg) を用いることにより、手順 E 1 にしたがって、化合物 3. 1. 12 を合成した。カラムクロマトグラフィー (DCM:MeOH(NH₃), 9:1 (v/v)) による精製を行った。収率:69%。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃), δ: 8.25 (br s, 1H, NH); 7.58 (d, J = 8.3 Hz, 2H, H₂, H₆); 7.34 (d, J = 8.4 Hz, 2H, H₃, H₅); 7.26-7.12 (m, 5H, H_{aro}); 3.53 (q, J = 6.2 Hz, 2H, CH₂); 2.82 (m, 2H, CH₂); 2.75 (m, 2H, CH₂); 2.66 (t, J = 6.0 Hz, 2H, CH₂); 2.35 (s, 3H, NCH₃); 1.80 (p, J = 5.9 Hz, 2H, CH₂)。 ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ: 165.9 (CO); 139.5 (C_{aro}); 137.2 (C_{aro}); 133.1 (C_{aro}); 128.6 (4 C_{aro}); 128.5 (2 C_{aro}); 128.3 (2 C_{aro}); 126.3 (C_{aro}); 59.6 (CH₂); 57.1 (CH₂); 41.7 (CH₃); 40.4 (CH₂); 33.3 (CH₂); 24.3 (CH₂)。 LCMS m/z 331.0, 333.0 [M+H]⁺。

40

50

【0146】

例12：N-[3-(イソインドリン-2-イル)メチルアミノ]プロピル]-4-クロロベンズアミド（化合物3. 1. 15）の合成

3-(イソインドリン-2-イル)プロパン-1-アミン二塩酸塩1. 4c (0.57 mmol, 140 mg) 及び4-クロロベンゾイルクロリド (0.57 mmol, 100 mg) を用いることによって、手順E1にしたがい、化合物3. 1. 15を合成した。カラムクロマトグラフィー (DCM:MeOH(NH₃), 9:1 (v/v)) による精製を行った。収率: 36%。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃), δ: 9.00 (br s, 1H, NH); 7.48 (d, J = 8.6 Hz, 2H, H₂, H₆); 7.31-7.21 (m, 4H, H_{aro}); 7.03 (d, J = 8.5 Hz, 2H, H₃, H₅); 4.02 (s, 4H, 2CH₂); 3.63 (q, J = 5.0 Hz, 2H, CH₂); 3.05 (t, J = 5.8 Hz, 2H, CH₂); 1.89 (p, J = 5.8 Hz, 2H, CH₂)。 ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ: 165.6 (CO); 139.2 (2 C_{aro}); 137.1 (C_{aro}); 132.6 (C_{aro}); 128.4 (2 C_{aro}); 128.2 (2 C_{aro}); 127.2 (2 C_{aro}); 122.4 (2 C_{aro}); 58.6 (2 CH₂); 55.3 (CH₂); 40.8 (CH₂); 25.9 (CH₂)。 LCMS m/z 315.0, 317.0 [M+H]⁺。

10

【0147】

例13：N-[3-(ベンジルメチルアミノ)プロピル]-2-ブロモベンズアミド（化合物3. 1. 20）の合成

N¹-ベンジル-N¹-メチルプロパン-1,3-ジアミン二塩酸塩1. 4a (0.45 mmol, 113 mg) 及び2-ブロモベンゾイルクロリド (0.45 mmol, 100 mg) を用いることにより、手順E1にしたがって、化合物3. 1. 20を合成した。カラムクロマトグラフィー (DCM:MeOH(NH₃), 9:1 (v/v)) による精製を行った。収率: 52%。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃), δ: 7.56 (dd, J = 7.8 Hz, J = 1.3 Hz, 1H, H₆); 7.47 (br s, 1H, NH); 7.37 (dd, J = 7.4 Hz, J = 2.0 Hz, 1H, H₃); 7.31 (td, J = 7.3 Hz, J = 1.2 Hz, 1H, H_{aro}); 7.24 (td, J = 7.4 Hz, J = 1.9 Hz, 1H, H_{aro}); 7.16-7.07 (m, 5H, H_{aro}); 3.52 (q, J = 6.2 Hz, 2H, CH₂); 3.48 (s, 2H, CH₂); 2.57 (t, J = 6.1 Hz, 2H, CH₂); 2.19 (s, 3H, NCH₃); 1.80 (p, J = 6.2 Hz, 2H, CH₂)。 ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ: 167.8 (CO); 138.6 (C_{aro}); 138.0 (C_{aro}); 133.2 (C_{aro}); 130.8 (C_{aro}); 129.0 (2 C_{aro}); 128.9 (2 C_{aro}); 128.3 (C_{aro}); 127.4 (C_{aro}); 127.1 (C_{aro}); 119.5 (C_{aro}); 62.6 (CH₂); 56.1 (CH₂); 41.8 (CH₃); 39.6 (CH₂); 25.3 (CH₂)。 LCMS m/z 361.0, 363.0 [M+H]⁺。

20

【0148】

例14：N-[3-(ベンジルメチルアミノ)プロピル]-3-ブロモベンズアミド（化合物3. 1. 21）の合成

N¹-ベンジル-N¹-メチルプロパン-1,3-ジアミン二塩酸塩1. 4a (0.45 mmol, 113 mg) 及び3-ブロモベンゾイルクロリド (0.45 mmol, 100 mg) を用いることにより、手順E1にしたがって、化合物3. 1. 21を合成した。カラムクロマトグラフィー (DCM:MeOH(NH₃), 9:1 (v/v)) による精製を行った。収率: 53%。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃), δ: 8.27 (br s, 1H, NH); 7.82 (t, J = 1.8 Hz, 2H, H₂); 7.55 (m, 1H, H₅); 7.28-7.17 (m, 7H, H₄, H₆, H_{aro}); 3.55 (m, 4H, 2CH₂); 2.62 (t, J = 6.0 Hz, 2H, CH₂); 2.30 (s, 3H, NCH₃); 1.83 (p, J = 5.9 Hz, 2H, CH₂)。 ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ: 165.7 (CO); 137.6 (C_{aro}); 136.7 (C_{aro}); 134.0 (C_{aro}); 130.3 (C_{aro}); 129.9 (C_{aro}); 129.4 (2 C_{aro}); 128.5 (2 C_{aro}); 127.6 (C_{aro}); 125.4 (C_{aro}); 122.6 (C_{aro}); 63.1 (CH₂); 56.8 (CH₂); 41.8 (CH₃); 40.4 (CH₂); 24.9 (CH₂)。 LCMS m/z 361.0, 363.0 [M+H]⁺。

30

40

【0149】

例15：N-[3-(ベンジルメチルアミノ)プロピル]-4-ブロモベンズアミド（化合物3. 1. 22）の合成

N¹-ベンジル-N¹-メチルプロパン-1,3-ジアミン二塩酸塩1. 4a (0.65 mmol, 164 mg) 及び4-フルオロ安息香酸 (0.65 mmol, 130 mg) を用いることによって、手順E2にしたがって、化合物3. 1. 22を合成した。分取用薄層クロマトグラフィー (DCM:MeOH(NH₃), 9:1 (v/v)) による精製を行った。収率: 67%。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃), δ: 8.29 (br s, 1H, NH); 7.54 (d, J = 9.1 Hz, 2H, H₂, H₆); 7.46 (d, J = 9.2 Hz, 2H, H₃, H₅); 7.33-7.20 (m, 5H, H_{aro}); 3.65-3.47 (m, 4H, 2CH₂); 2.66 (t, J = 5.9 Hz,

50

2H, CH₂); 2.29 (s, 3H, CH₃); 1.84 (p, J = 5.8 Hz, 2H, CH₂). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ: 166.2 (CO); 137.5 (C_{aro}); 133.5 (C_{aro}); 131.6 (2 C_{aro}); 129.5 (2 C_{aro}); 128.6 (2 C_{aro}); 128.5 (2 C_{aro}); 127.7 (C_{aro}); 125.7 (C_{aro}); 63.0 (CH₂); 57.0 (CH₂); 41.4 (CH₃); 40.3 (CH₂); 24.9 (CH₂). LCMS m/z 360.9, 362.9 [M+H]⁺.

【0150】

例16: N-[3-(ベンジルメチルアミノ)プロピル]-2,3-ジクロロベンズアミド (化合物 3. 1. 23) の合成

N¹-ベンジル-N¹-メチルプロパン-1,3-ジアミン二塩酸塩 1. 4 a (0.48 mmol, 120 mg) 及び2,3-ジクロロベンゾイルクロリド (0.48 mmol, 100 mg) を用いることにより、手順 E 1 にしたがって、化合物 3. 1. 23 を合成した。カラムクロマトグラフィー (DCM : MeOH(NH₃), 9 : 1 (v/v)) による精製を行った。収率: 66%。 ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 7.58 (br s, 1H, NH); 7.51 (dd, J = 7.9 Hz, J = 1.6 Hz, 1H, H₆); 7.32 (dd, J = 7.7 Hz, J = 1.6 Hz, 1H, H₄); 7.25 (m, 1H, H₅); 7.17-7.07 (m, 5H, H_{aro}); 3.55 (q, J = 6.7 Hz, 2H, CH₂); 3.48 (s, 2H, CH₂); 2.58 (t, J = 5.9 Hz, 2H, CH₂); 2.21 (s, 3H, NCH₃); 1.82 (p, J = 6.0 Hz, 2H, CH₂). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ: 166.2 (CO); 138.6 (C_{aro}); 137.8 (C_{aro}); 133.7 (C_{aro}); 131.3 (C_{aro}); 128.9 (C_{aro}); 128.3 (2 C_{aro}); 127.6 (2 C_{aro}); 127.5 (C_{aro}); 127.3 (C_{aro}); 127.0 (C_{aro}); 62.7 (CH₂); 56.0 (CH₂); 41.8 (CH₃); 39.7 (CH₂); 25.1 (CH₂). LCMS m/z 351.0, 353.0 [M+H]⁺。

10

【0151】

例17: N-[3-(ベンジルメチルアミノ)プロピル]-2,4-ジクロロベンズアミド (化合物 3. 1. 24) の合成

N¹-ベンジル-N¹-メチルプロパン-1,3-ジアミン二塩酸塩 1. 4 a (0.48 mmol, 120 mg) 及び2,4-ジクロロベンゾイルクロリド (0.48 mmol, 100 mg) を用いることにより、手順 E 1 にしたがって、化合物 3. 1. 24 を合成した。カラムクロマトグラフィー (DCM : MeOH(NH₃), 9 : 1 (v/v)) による精製を行った。収率: 41%。 ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 7.70 (br s, 1H, NH); 7.45 (d, J = 8.3 Hz, 1H, H₆); 7.38 (d, J = 2.0 Hz, 1H, H₃); 7.26 (dd, J = 8.3 Hz, J = 2.0 Hz, 1H, H₅); 7.19-7.07 (m, 5H, H_{aro}); 3.53 (q, J = 5.6 Hz, 2H, CH₂); 3.47 (s, 2H, CH₂); 2.56 (t, J = 6.2 Hz, 2H, CH₂); 2.20 (s, 3H, NCH₃); 1.81 (p, J = 6.0 Hz, 2H, CH₂). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ: 165.7 (CO); 137.9 (C_{aro}); 136.1 (C_{aro}); 134.5 (C_{aro}); 131.6 (C_{aro}); 130.5 (C_{aro}); 129.9 (C_{aro}); 128.9 (2 C_{aro}); 128.3 (2 C_{aro}); 127.3 (C_{aro}); 127.2 (C_{aro}); 62.6 (CH₂); 56.2 (CH₂); 41.8 (CH₃); 39.9 (CH₂); 25.1 (CH₂). LCMS m/z 351.0, 353.0 [M+H]⁺。

20

30

【0152】

例18: N-[3-(ベンジルメチルアミノ)プロピル]-3,4-ジクロロベンズアミド (化合物 3. 1. 25) の合成

N¹-ベンジル-N¹-メチルプロパン-1,3-ジアミン二塩酸塩 1. 4 a (0.78 mmol, 197 mg) 及び3,4-ジクロロ安息香酸 (0.78 mmol, 150 mg) を用いることによって、手順 E 2 にしたがって、化合物 3. 1. 25 を合成した。分取用薄層クロマトグラフィー (DCM : MeOH(NH₃), 9 : 1 (v/v)) による精製を行った。収率: 31%。 ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 8.44 (br s, 1H, NH); 7.82 (d, J = 2.0 Hz, 1H, H₂); 7.47 (dd, J = 8.2 Hz, J = 2.0 Hz, 1H, H₆); 7.38 (d, J = 8.3 Hz, 1H, H₅); 7.31-7.22 (m, 5H, H_{aro}); 3.60 (s, 2H, CH₂); 3.56 (q, J = 6.1 Hz, 2H, CH₂); 2.68 (t, J = 6.1 Hz, 2H, CH₂); 2.33 (s, 3H, CH₃); 1.86 (p, J = 6.2 Hz, 2H, CH₂). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ: 164.9 (CO); 135.4 (C_{aro}); 134.5 (C_{aro}); 132.9 (C_{aro}); 130.4 (2 C_{aro}); 129.5 (2 C_{aro}); 129.3 (C_{aro}); 128.6 (2 C_{aro}); 127.8 (C_{aro}); 126.1 (C_{aro}); 62.8 (CH₂); 56.7 (CH₂); 41.4 (CH₃); 40.3 (CH₂); 24.7 (CH₂). LCMS m/z 350.9, 352.9 [M+H]⁺。

40

【0153】

例19: N-[3-(ベンジルメチルアミノ)プロピル]-3,5-ジクロロベンズアミド (化合物 3. 1. 26) の合成

50

N¹-ベンジル-N¹-メチルプロパン-1,3-ジアミン二塩酸塩 1. 4 a (0.78 mmol, 197 mg) 及び3,5-ジクロロ安息香酸 (0.78 mmol, 150 mg) を用いることによって、手順 E 2 にしたがって、化合物 3. 1. 26 を合成した。分取用薄層クロマトグラフィー (DCM:MeOH(NH₃), 9:1 (v/v)) による精製を行った。収率:34%。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃), δ: 8.42 (br s, 1H, NH); 7.55 (m, 2H, H₂, H₆); 7.44 (m, 1H, H₄); 7.28-7.20 (m, 5H, H_{aro}); 3.57-3.51 (m, 4H, 2 CH₂); 2.63 (t, J = 6.1 Hz, 2H, CH₂); 2.32 (s, 3H, CH₃); 1.82 (p, J = 6.0 Hz, 2H, CH₂)。 ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ: 164.6 (CO); 137.7 (C_{aro}); 137.5 (C_{aro}); 135.3 (C_{aro}); 130.9 (2 C_{aro}); 129.3 (2 C_{aro}); 128.5 (2 C_{aro}); 127.6 (C_{aro}); 125.7 (2 C_{aro}); 63.0 (CH₂); 56.7 (CH₂); 41.8 (CH₃); 40.7 (CH₂); 24.8 (CH₂)。 LCMS m/z 351.0, 353.0 [M+H]⁺。

10

【0154】

例 20 : N-[3-(ベンジルメチルアミノ)プロピル]-4-ブromo-2-フルオロベンズアミド (化合物 3. 1. 27) の合成

N¹-ベンジル-N¹-メチルプロパン-1,3-ジアミン二塩酸塩 1. 4 a (0.42 mmol, 105 mg) 及び4-ブromo-2-フルオロベンゾイルクロリド (0.42 mmol, 100 mg) を用いることによって、手順 E 1 にしたがって、化合物 3. 1. 27 を合成した。カラムクロマトグラフィー (DCM:MeOH(NH₃), 9:1 (v/v)) による精製を行った。収率:22%。¹H NMR (300 MHz, MeOD), δ: 7.60 (d, J = 8.2 Hz, 1H, H₆); 7.50 (m, 1H, H_{aro}); 7.44 (m, 1H, H_{aro}); 7.22-7.34 (m, 5H, H_{aro}); 3.59 (s, 2H, CH₂); 3.43 (t, J = 6.7 Hz, 2H, CH₂); 2.56 (t, J = 7.1 Hz, 2H, CH₂); 2.28 (s, 3H, CH₃); 1.85 (p, J = 7.0 Hz, 2H, CH₂)。 ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ: 162.5 (CO); 132.9 (C_{aro}); 129.5 (C_{aro}); 128.7 (C_{aro}); 128.4 (2 C_{aro}); 128.1 (2 C_{aro}); 125.1 (C_{aro}); 119.8 (C_{aro}); 119.4 (C_{aro}); 62.4 (CH₂); 55.3 (CH₂); 41.4 (CH₃); 29.7 (CH₂); 25.4 (CH₂)。 LCMS m/z 379.0, 381.0 [M+H]⁺。

20

【0155】

例 21 : N-[3-(ベンジルメチルアミノ)プロピル]-3-メトキシベンズアミド (化合物 3. 1. 28) の合成

N¹-ベンジル-N¹-メチルプロパン-1,3-ジアミン二塩酸塩 1. 4 a (0.59 mmol, 148 mg) 及び3-メトキシベンゾイルクロリド (0.59 mmol, 100 mg) を用いることにより、手順 E 1 にしたがって、化合物 3. 1. 28 を合成した。カラムクロマトグラフィー (DCM:MeOH(NH₃), 9:1 (v/v)) による精製を行った。収率:35%。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃), δ: 8.10 (br s, 1H, NH); 7.35 (m, 1H, H₂); 7.28-7.14 (m, 7H, H₅, H₆, H_{aro}); 7.11 (m, 1H, H₄); 3.78 (s, 3H, OCH₃); 3.55 (m, 4H, 2CH₂); 2.63 (t, J = 6.2 Hz, 2H, CH₂); 2.28 (s, 3H, NCH₃); 1.83 (p, J = 6.4 Hz, 2H, CH₂)。 ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ: 165.3 (CO); 159.7 (C_{aro}); 137.6 (C_{aro}); 136.2 (C_{aro}); 129.4 (3 C_{aro}); 128.4 (2 C_{aro}); 127.4 (C_{aro}); 118.8 (C_{aro}); 117.6 (C_{aro}); 112.1 (C_{aro}); 63.0 (CH₂); 56.8 (CH₂); 55.3 (OCH₃); 41.5 (NCH₃); 40.2 (CH₂); 25.2 (CH₂)。 LCMS m/z 313.0 [M+H]⁺。

30

【0156】

例 22 : N-[3-(ベンジルメチルアミノ)プロピル]-4-メトキシベンズアミド (化合物 3. 1. 29) の合成

N¹-ベンジル-N¹-メチルプロパン-1,3-ジアミン二塩酸塩 1. 4 a (0.98 mmol, 247 mg) 及び4-メトキシ安息香酸 (0.98 mmol, 150 mg) を用いることにより、手順 E 2 にしたがって、化合物 3. 1. 29 を合成した。分取用薄層クロマトグラフィー (DCM:MeOH(NH₃), 9:1 (v/v)) による精製を行った。収率:73%。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃), δ: 7.97 (br s, 1H, NH); 7.67 (m, 2H, H₂, H₆); 7.32-7.24 (m, 5H, H_{aro}); 6.84 (m, 2H, H₃, H₅); 3.84 (s, 3H, OCH₃); 3.60-3.52 (m, 4H, 2 CH₂); 2.65 (t, J = 6.0 Hz, 2H, CH₂); 2.29 (s, 3H, CH₃); 1.85 (p, J = 6.1 Hz, 2H, CH₂)。 ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ: 166.9 (CO); 162.0 (C_{aro}); 137.2 (C_{aro}); 129.6 (2 C_{aro}); 128.8 (2 C_{aro}); 128.5 (2 C_{aro}); 127.7 (C_{aro}); 125.0 (C_{aro}); 113.6 (2 C_{aro}); 62.9 (CH₂); 56.7 (CH₂); 55

40

50

.4 (OCH₃); 41.4 (CH₃); 39.9 (CH₂); 25.3 (CH₂)。LCMS m/z 313.1 [M+H]⁺。

【0157】

例23：N-[3-(ベンジルメチルアミノ)プロピル]-3-ジメチルアミノベンズアミド（化合物3. 1. 30）の合成

N¹-ベンジル-N¹-メチルプロパン-1,3-ジアミン二塩酸塩1. 4 a (0.55 mmol, 138 mg) 及び3-ジメチルアミノベンゾイルクロリド (0.55 mmol, 100 mg) を用いることによって、手順E1にしたがって、化合物3. 1. 30を合成した。カラムクロマトグラフィー (DCM:MeOH(NH₃), 9:1 (v/v)) による精製を行った。収率:11%。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃), δ: 7.90 (br s, 1H, NH); 7.28-7.24 (m, 5H, H_{aro}); 7.22-7.19 (m, 2H, H₂, H₅); 6.92 (d, J = 7.5 Hz, 1H, H₆); 6.82 (dd, J = 8.1 Hz, J = 2.2 Hz, 1H, H₄); 3.62-3.51 (m, 4H, 2 CH₂); 2.95 (s, 6H, 2 CH₃); 2.64 (t, J = 6.0 Hz, 2H, CH₂); 2.31 (s, 3H, CH₃); 1.85 (p, J = 5.8 Hz, 2H, CH₂)。 ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ: 162.4 (CO); 138.5 (C_{aro}); 133.1 (2 C_{aro}); 129.0 (2 C_{aro}); 128.2 (2 C_{aro}); 128.0 (2 C_{aro}); 127.1 (C_{aro}); 119.7 (C_{aro}); 119.4 (C_{aro}); 63.0 (CH₂); 55.9 (CH₂); 50.9 (CH₂); 41.9 (3 CH₃); 39.9 (CH₂); 25.6 (CH₂)。LCMS m/z 326.0 [M+H]⁺。

【0158】

例24：N-[3-(ベンジルメチルアミノ)プロピル]-4-シアノベンズアミド（化合物3. 1. 31）

N¹-ベンジル-N¹-メチルプロパン-1,3-ジアミン二塩酸塩1. 4 a (0.60 mmol, 150 mg) 及び4-シアノベンゾイルクロリド (0.60 mmol, 100 mg) を用いることにより、手順E1にしたがって、化合物3. 1. 31を合成した。カラムクロマトグラフィー (DCM:MeOH(NH₃), 9:1 (v/v)) による精製を行った。収率:7%。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃), δ: 8.61 (br s, 1H, NH); 7.71 (d, J = 8.2 Hz, 2H, H₂, H₆); 7.61 (d, J = 8.3 Hz, 2H, H₃, H₅); 7.30-7.20 (m, 5H, H_{aro}); 3.62 (q, J = 6.4 Hz, 2H, CH₂); 3.55 (s, 2H, CH₂); 2.69 (t, J = 5.8 Hz, 2H, CH₂); 2.27 (s, 3H, CH₃); 1.84 (p, J = 6.0 Hz, 2H, CH₂)。 ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ: 165.3 (CO); 138.4 (C_{aro}); 136.8 (C_{aro}); 132.2 (2 C_{aro}); 129.6 (2 C_{aro}); 128.6 (2 C_{aro}); 127.7 (2 C_{aro}); 118.2 (C_{aro}); 114.6 (C_{aro}); 63.3 (CH₂); 57.6 (CH₂); 41.5 (CH₃); 40.9 (CH₂); 25.1 (CH₂)。LCMS m/z 308.0 [M+H]⁺。

【0159】

例25：N-[3-(ベンジルメチルアミノ)プロピル]-4-ニトロベンズアミド（化合物3. 1. 32）の合成

N¹-ベンジル-N¹-メチルプロパン-1,3-ジアミン二塩酸塩1. 4 a (0.53 mmol, 133 mg) 及び4-ニトロベンゾイルクロリド (0.53 mmol, 100 mg) を用いることにより、手順E1にしたがって、化合物3. 1. 32を合成した。カラムクロマトグラフィー (DCM:MeOH(NH₃), 9:1 (v/v)) による精製を行った。収率:50%。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃), δ: 8.68 (br s, 1H, NH); 8.17 (d, J = 8.8 Hz, 2H, H₂, H₆); 7.79 (d, J = 8.8 Hz, 2H, H₃, H₅); 7.32-7.22 (m, 5H, H_{aro}); 3.65-3.56 (m, 4H, 2CH₂); 2.72 (t, J = 5.6 Hz, 2H, CH₂); 2.32 (s, 3H, NCH₃); 1.88 (p, J = 5.7 Hz, 2H, CH₂)。 ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ: 166.7 (CO); 149.3 (C_{aro}); 140.1 (C_{aro}); 137.1 (C_{aro}); 129.6 (2 C_{aro}); 128.6 (2 C_{aro}); 128.1 (2 C_{aro}); 127.8 (C_{aro}); 123.6 (2 C_{aro}); 63.5 (CH₂); 57.6 (CH₂); 41.7 (CH₃); 41.1 (CH₂); 25.0 (CH₂)。LCMS m/z 328.0 [M+H]⁺。

【0160】

例26：N-[3-(ベンジルメチルアミノ)プロピル]-4-クロロベンゼンスルホンアミド（化合物3. 2 a）の合成

N¹-ベンジル-N¹-メチルプロパン-1,3-ジアミン二塩酸塩1. 4 a (0.47 mmol, 118 mg) 及び4-クロロベンゼンスルホンアミドクロリド (0.47 mmol, 100 mg) を用いることにより、手順E1にしたがって、化合物3. 2 aを合成した。カラムクロマトグラフィー (石油エーテル:DCM:MeOH(NH₃), 5:4:1 (v/v)) による精製を行った。収率:60%。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃), δ: 7.76 (d, J = 9.1 Hz, 2H, H₂, H₆); 7.47 (d, J = 9.2 Hz, 2H

, H₃, H₅); 7.36-7.22 (m, 5H, H_{aro}); 3.46 (s, 2H, CH₂); 3.05 (t, J = 7.2 Hz, 2H, CH₂); 2.45 (t, J = 7.1 Hz, 2H, CH₂); 2.18 (s, 3H, CH₃); 1.67 (p, J = 7.0 Hz, 2H, CH₂). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ: 138.8 (C_{aro}); 138.7 (C_{aro}); 137.9 (C_{aro}); 129.3 (2 C_{aro}); 129.0 (2 C_{aro}); 128.6 (2 C_{aro}); 128.5 (2 C_{aro}); 127.4 (C_{aro}); 62.8 (CH₂); 56.8 (CH₂); 44.0 (CH₃); 41.9 (CH₂); 24.7 (CH₂). LCMS m/z 353.0, 355.0 [M+H]⁺.

【0161】

例 27: 4-(ベンジルメチルアミノ)-N-(4-クロロフェニル)ブタンアミド (化合物 3. 3 a) の合成

4-クロロ-N-(4-クロロフェニル)ブチルアミド 2. 2 (1.29 mmol, 300 mg) 及びN-ベン
ジルメチルアミン (7.75 mmol, 1 mL) を用いることにより、手順 E 3 にしたがって、化
合物 3. 3 a を合成した。分取用薄層クロマトグラフィー (シクロヘキサン: 酢酸エチル
: MeOH(NH₃), 4.5:4.5:1 (v/v)) による精製を行った。収率: 70%。¹H NMR (300 MHz
, CDCl₃), 9.63 (br s, 1H, NH); 7.45 (d, J = 9.1 Hz, 2H, H₂, H₆); 7.34-7.27 (m, 5
H, H_{aro}); 7.21 (d, J = 9.0 Hz, 2H, H₃, H₅); 3.69 (s, 2H, CH₂); 2.62 (t, J = 6.2
Hz, 2H, CH₂); 2.51 (t, J = 7.0 Hz, 2H, CH₂); 2.35 (s, 3H, CH₃); 1.96 (p, J = 6.1
Hz, 2H, CH₂). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ: 171.4 (CO); 137.2 (C_{aro}); 135.9 (C_{aro}
); 129.7 (2 C_{aro}); 128.8 (2 C_{aro}); 128.7 (2 C_{aro}); 128.5 (2 C_{aro}); 128.0 (C_{aro});
120.8 (C_{aro}); 62.2 (CH₂); 56.5 (CH₂); 41.4 (CH₃); 36.2 (CH₂); 22.2 (CH₂). LCMS
m/z 317.2, 319.2 [M+H]⁺.

【0162】

例 28: N-(4-クロロベンジル)-3-(ベンジルメチルアミノ)プロパンアミド (化合物 3. 4 a) の合成

N-(4-クロロベンジル)-3-クロロプロパンアミド 2. 3 (0.21 mmol, 50 mg) 及びN-ベン
ジルメチルアミン (1.29 mmol, 166 μL) を用いることにより、手順 E 3 にしたがって
、化合物 3. 4 a を合成した。分取用薄層クロマトグラフィー (シクロヘキサン: 酢酸エ
チル: MeOH(NH₃), 4.5:4.5:1 (v/v)) を行った。収率: 67%。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃),
δ: 8.65 (br s, 1H, NH); 7.34-7.19 (m, 7H, H₂, H₆, H_{aro}); 7.09 (d, J = 9.3 Hz,
2H, H₃, H₅); 4.38 (d, J = 6.1 Hz, 2H, CH₂); 3.57 (s, 2H, CH₂); 2.79 (t, J = 6.2
Hz, 2H, CH₂); 2.56 (t, J = 6.0 Hz, 2H, CH₂); 2.25 (s, 3H, CH₃). ¹³C NMR (75 MHz,
CDCl₃) δ: 171.9 (CO); 137.2 (C_{aro}); 133.1 (C_{aro}); 129.3 (2 C_{aro}); 129.2 (3 C_{ar}
o); 128.8 (2 C_{aro}); 128.6 (2 C_{aro}); 127.9 (C_{aro}); 62.0 (CH₂); 53.0 (CH₂); 42.6 (CH₂);
40.7 (CH₃); 32.4 (CH₂). LCMS m/z 316.9, 318.9 [M+H]⁺.

【0163】

例 29: N-(4-クロロベンジル)-3-(ベンジルメチルアミノ)プロパンアミン (化合物 3. 5 a) の合成

市販の4-クロロベンズアルデヒド (0.55 mmol, 77 mg) 及びN¹-ベンジル-N¹-メチルプ
ロパン-1,3-ジアミン 1. 4 a (0.55 mmol, 100 mg) を用いることにより、手順 E 4 にし
たがって、化合物 3. 5 a を合成した。分取用薄層クロマトグラフィー (DCM: MeOH(NH₃)
, 9:1 (v/v)) を行った。収率: 35%。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃), δ: 7.80 (br s, 1H,
NH); 7.48 (d, J = 8.4 Hz, 2H, H₂, H₆); 7.33 (d, J = 8.5 Hz, 2H, H₃, H₅); 7.30-7
.26 (m, 3H, H_{aro}); 7.13 (m, 2H, H_{aro}); 4.00 (s, 2H, CH₂); 3.53 (s, 2H, CH₂); 2.9
4 (t, J = 6.5 Hz, 2H, CH₂); 2.60 (t, J = 6.3 Hz, 2H, CH₂); 2.27 (s, 3H, CH₃); 2.
02 (p, J = 6.2 Hz, 2H, CH₂). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ: 136.5 (C_{aro}); 135.3 (C_a
ro); 131.2 (2 C_{aro}); 130.3 (C_{aro}); 129.4 (2 C_{aro}); 129.3 (2 C_{aro}); 128.6 (2 C_{aro}
); 127.8 (C_{aro}); 62.2 (CH₂); 55.4 (CH₂); 50.9 (CH₂); 47.3 (CH₂); 41.5 (CH₃); 22.
6 (CH₂). LCMS m/z 303.0, 305.0 [M+H]⁺.

【0164】

例 30: N-(2-(ベンジル(メチル)アミノ)エチル)-3-クロロベンズアミド (化合物 3. 1. 3 3) の合成

10

20

30

40

50

N-(2-アミノエチル)ベンズアミド (0.91 mmol, 150 mg) および3-クロロベンゾイルクロリド (0.91 mmol, 117 μ L) を用いることにより、手順 E 3 にしたがって、化合物 3. 1. 3 3 を合成した。分取用薄層クロマトグラフィー (DCM: MeOH(NH₃), 9.1:1 (v/v)) による精製。収率: 35%。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ : 2.26 (s, 3H), 2.56 (t, 2H, J = 7.1 Hz), 3.56 (q, 2H, J = 5.0 Hz, J = 7.5 Hz), 3.60 (s, 2H), 6.85 (s, 1H), 7.31 (m, 5 H), 7.35 (t, 1H, J = 7.5 Hz, J = 7.5 Hz), 7.74 (m, 1H), 7.56 (d, 1H, J = 1.5 Hz), 7.93(m, 2H)。¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ : 44.1, 57.6, 57.9, 64.9, 127.1, 127.8, 128.6, 128.2, 129.7, 130.0, 132.2, 134.4, 135.6, 138.6, 167.3。LCMS m/z 302.1; 303.1 [M+H]⁺。

【0165】

10

例 3 1 : N-(2-(ベンジル(メチル)アミノ)エチル)-2,4-ジクロロベンズアミド (化合物 3. 1. 3 4) の合成

N-(2-アミノエチル)ベンズアミド (0.91 mmol, 150 mg) 及び2,4-ジクロロベンゾイルクロリド (0.91 mmol, 107 μ L) を用いることにより、手順 E 3 にしたがって、化合物 3. 1. 3 4 を合成した。分取用薄層クロマトグラフィー (DCM: MeOH(NH₃), 9.1:1 (v/v)) による精製。収率35%。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ : 2.26 (s, 3H), 2.56 (t, 2H, J = 7.1 Hz), 3.56 (q, 2H, J = 5.0 Hz, J = 7.5 Hz), 3.60 (s, 2H), 6.85 (s, 1H), 7.31 (m, 5 H), 7.35 (t, 1H, J = 7.5 Hz, J = 7.5 Hz), 7.74 (m, 1H), 7.56 (d, 1H, J = 1.5 Hz), 7.93(m, 2H)。¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ : 44.1, 57.6, 57.9, 64.9, 127.1, 127.8, 128.6, 128.2, 129.7, 130.0, 132.2, 134.4, 135.6, 138.6, 167.3。LCMS m/z 302.1; 303.1 [M+H]⁺。

20

【0166】

例 3 2 : N-(2-(ベンジル(メチル)アミノ)エチル)-4-シアノベンズアミド (化合物 3. 1. 3 6) の合成

N-(2-アミノエチル)ベンズアミド (0.91 mmol, 150 mg) 及び4-シアノベンゾイルクロリド (0.91 mmol, 150 mg) を用いることにより、手順 E 3 にしたがって、化合物 3. 1. 3 6 を合成した。分取用薄層クロマトグラフィー (DCM: MeOH(NH₃), 9.1:1 (v/v)) による精製。収率33%。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ : 2.34 (s, 3H), 2.65 (t, 2H, J = 5.7 Hz), 3.55 (q, 2H, J = 5.1 Hz, J = 6.3 Hz), 3.59 (s, 2H), 6.96 (s, 1H), 7.35 (m, 5 H), 7.52 (d, 2H, J = 4.8 Hz), 8.29 (d, 2H, J = 9Hz)。¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ : 43.9, 57.5, 58.0, 64.7, 115.7, 118.0, 126.9, 128.0, 128.5, 131.7, 139.1, 167.9。LCMS m/z 294.1[M+H]⁺。

30

【0167】

例 3 3 : N-(2-(ベンジル(メチル)アミノ)エチル)-4-ニトロベンズアミド (化合物 3. 1. 3 7) の合成

N-(2-アミノエチル)ベンズアミド (0.91 mmol, 150 mg) 及び4-ニトロベンゾイルクロリド (0.91 mmol, 110 mg) を用いることにより、手順 E 3 にしたがって、化合物 3. 1. 3 7 を合成した。分取用薄層クロマトグラフィー (DCM: MeOH(NH₃), 9.1:1 (v/v)) による精製。収率: 52%。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ : 2.34 (s, 3H), 2.65 (t, 2H, J = 5.7 Hz), 3.55 (q, 2H, J = 5.1 Hz, J = 6.3 Hz), 3.59 (s, 2H), 6.96 (s, 1H), 7.35 (m, 5 H), 7.52 (d, 2H, J = 4.8 Hz), 8.29 (d, 2H, J = 9Hz)。¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ : 43.9, 57.5, 58.0, 64.7, 115.7, 118.0, 126.9, 128.0, 128.5, 131.7, 139.1, 167.9。LCMS m/z 294.1[M+H]⁺。

40

【0168】

例 3 4 : N-(4-ニトロベンジル)-3-(ベンジルメチルアミノ)プロパンアミド (化合物 3. 4 b) の合成

N-(4-クロロベンジル)-3-クロロプロパンアミド 2. 3 b (0.41 mmol, 100 mg) 及びN-ベンジルメチルアミン (4.1 mmol, 531 μ L) を用いることにより、手順 E 3 にしたがって、化合物 3. 4 b を合成した。分取用薄層クロマトグラフィー (DCM: MeOH(NH₃), 9.7:0.3 (v/v)) による精製。収率: 37%。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ : 9.00 (br s, 1H, N

50

H); 8.15 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H, H_{aro}); 7.40 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H, H_{aro}); 7.20 (m, 3H, H_{aro}); 7.10 (m, 2H, H_{aro}); 4.50 (d, $J = 6.0$ Hz, 2H, CH_2); 3.50 (s, 2H, CH_2); 2.70 (t, $J = 6.2$ Hz, 2H, CH_2); 2.50 (t, $J = 6.2$ Hz, 2H, CH_2); 2.25 (s, 3H, CH_3)。 ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ : 172.6 (CO); 146.5 (C_{aro}); 146.2 (C_{aro}); 137.3 (C_{aro}); 129.1 (C_{aro}); 128.5 (C_{aro}); 128.1 (C_{aro}); 127.6 (C_{aro}); 123.8 (C_{aro}); 62.2 (CH_2); 52.8 (CH_2); 42.3 (CH_3); 41.1 (CH_2); 32.5 (CH_2); 29.7 (CH_2)。 LCMS m/z 328.9 [$\text{M} + \text{H}$] $^+$ 。

【0169】

例35: N-(4-シアノベンジル)-3-(ベンジルメチルアミノ)プロパンアミド (化合物3. 4c) の合成

N-(4-クロロベンジル)-3-クロロプロパンアミド2. 3c (0.44 mmol, 100 mg) 及びN-ベンジルメチルアミン (4.4 mmol, 579 μL) を用いることにより、手順E3にしたがって、化合物3. 4cを合成した。分取用薄層クロマトグラフィー (DCM: MeOH(NH_3), 9.7:0.3 (v/v)) による精製。収率: 80%。 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 8.90 (br s, 1H, NH); 7.58 (d, $J = 6.3$ Hz, 2H, H_{aro}); 7.32 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H, H_{aro}); 7.21 (m, 3H, H_{aro}); 7.07 (m, 2H, H_{aro}); 4.43 (d, $J = 5.9$ Hz, 2H, CH_2); 3.48 (s, 2H, CH_2); 2.68 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H, CH_2); 2.47 (t, $J = 5.5$ Hz, 2H, CH_2); 2.21 (s, 3H, CH_3)。 ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ : 172.7 (CO); 144.4 (C_{aro}); 137.5 (C_{aro}); 132.4 (C_{aro}); 129.0 (C_{aro}); 128.5 (C_{aro}); 128.1 (C_{aro}); 127.5 (C_{aro}); 118.8 (C_{aro}); 110.9 (C_{aro}); 62.2 (CH_2); 52.9 (CH_2); 42.5 (CH_3); 41.1 (CH_2); 32.6 (CH_2)。 LCMS m/z 308.0 [$\text{M} + \text{H}$] $^+$ 。

【0170】

例36: N-(2,4-ジクロロベンジル)-3-(ベンジルメチルアミノ)プロパンアミド (化合物3. 4d) の合成

N-(4-クロロベンジル)-3-クロロプロパンアミド2. 3d (0.37 mmol, 100 mg) 及びN-ベンジルメチルアミン (3.7 mmol, 483 μL) を用いることにより、手順E3にしたがって、化合物3. 4dを合成した。分取用薄層クロマトグラフィー (DCM: MeOH(NH_3), 9.7:0.3 (v/v)) による精製。収率: 80%。 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 8.90 (br s, 1H, NH); 7.38 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H, H_{aro}); 7.28 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H, H_{aro}); 7.27-7.15 (m, 4H, H_{aro}); 7.10 (m, 2H, H_{aro}); 4.45 (d, $J = 5.8$ Hz, 2H, CH_2); 3.50 (s, 2H, CH_2); 2.70 (t, $J = 6.1$ Hz, 2H, CH_2); 2.45 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H, CH_2); 2.18 (s, 3H, CH_3)。 ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ : 172.5 (CO); 137.5 (C_{aro}); 134.8 (C_{aro}); 134.3 (C_{aro}); 133.7 (C_{aro}); 131.1 (C_{aro}); 129.2 (C_{aro}); 129.0 (C_{aro}); 128.4 (C_{aro}); 127.5 (C_{aro}); 127.3 (C_{aro}); 62.2 (CH_2); 53.1 (CH_2); 41.0 (CH_3); 40.5 (CH_2); 32.6 (CH_2)。 LCMS m/z 350.97, 354.96, 352.93 [$\text{M} + \text{H}$] $^+$ 。

【0171】

例37: N-(3-クロロベンジル)-3-(ベンジルメチルアミノ)プロパンアミド (化合物3. 4e) の合成

N-(4-クロロベンジル)-3-クロロプロパンアミド2. 3e (0.43 mmol, 100 mg) 及びN-ベンジルメチルアミン (4.3 mmol, 555 μL) を用いることにより、手順E3にしたがって、化合物3. 4eを合成した。分取用薄層クロマトグラフィー (DCM: MeOH(NH_3), 9.7:0.3 (v/v)) による精製。収率: 68%。 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 8.80 (br s, 1H, NH); 7.30-7.00 (m, 9H, H_{aro}); 4.40 (d, $J = 5.6$ Hz, 2H, CH_2); 3.50 (s, 2H, CH_2); 2.70 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H, CH_2); 2.48 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H, CH_2); 2.20 (s, 3H, CH_3)。 ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ : 172.5 (CO); 140.8 (C_{aro}); 137.5 (C_{aro}); 134.4 (C_{aro}); 129.9 (C_{aro}); 129.0 (C_{aro}); 128.5 (C_{aro}); 127.8 (C_{aro}); 127.5 (C_{aro}); 127.4 (C_{aro}); 125.9 (C_{aro}); 62.2 (CH_2); 53.1 (CH_2); 42.5 (CH_3); 40.1 (CH_2); 32.6 (CH_2)。 LCMS m/z 317.1, 319.1 [$\text{M} + \text{H}$] $^+$ 。

【0172】

化合物は、MeOHに可溶化し、pH = 1まで1M HClで処理し、次に凍結乾燥さ

10

20

30

40

50

せることによって、それらの塩酸塩に変換される。

【0173】

生物学例

1. シグマ受容体 (σ 受容体) への結合アッセイ

σ 結合アッセイを、Ganapathy ら (Ganapathy, M.E.; Prasad, P.D.; Huang, W.; Seth, P.; Leibach, F.H.; Ganapathy, V. Molecular and ligand-binding characterization of the sigma-receptor in the Jurkat human T lymphocyte cell line. J. Pharmacol. Exp. Ther. 1999, 289, 251-260) にしたがって行った。 σ_1 結合アッセイは、Jurkat細胞膜 (1つのチューブ当たり10~20 mgのタンパク質) を、 $[^3\text{H}](+)\text{-ペンタゾシン}$ (15 nM) 及びさまざまな濃度の試験化合物とともに、37℃で2時間、5 mM トリス/HCl 10
緩衝液 (pH = 7.4) 中でインキュベートすることによって行った。 σ_2 結合アッセイは、Jurkat細胞膜 (1つのチューブ当たり10~20 mgのタンパク質) を、 σ_1 受容体を飽和させるための (+)-ペンタゾシン (1 μM) の存在下で $[^3\text{H}]\text{-DTG}$ (25 nM) 及びさまざまな濃度の試験化合物とともに、室温で1時間、5 mM トリス/HCl 緩衝液 (pH = 7.4) 20
中でインキュベートすることによって行った。最終的なアッセイの体積は0.5 mL だった。結合をWathman GF/Bフィルターを通して急速濾過することによって停止させ、フィルターを次に5 mLの氷冷NaCl溶液で洗い、乾燥させた後、液体シンチレーション計測を用いて結合した放射能を測定した。両方のアッセイにおいて、類似した条件下 (しかし、10 μM の放射標識していないハロペリドールの存在下) で、非特異的結合が観測された。阻害定数 (K_i) を、Cheng及びPrusoff (Cheng, Y.; Prusoff, W.H. Relation
ship between the inhibition constant (K_i) and the concentration of inhibitor which causes 50 per cent inhibition (IC_{50}) of an enzymatic reaction. Biochem Pharmacol. 1973, 22 (23), 3099-108) の方法にしたがって、 IC_{50} 値から計算した:

【数1】

$$K_i = \frac{\text{IC}_{50}}{1 + \frac{L}{K_d}}$$

式中、 $\text{IC}_{50} = 50\%$ 阻害濃度

L = 放射性リガンドの濃度

K_d = 放射性リガンドの親和性定数

【0174】

この σ_1 結合アッセイは、放射性リガンドとしての $[^3\text{H}](+)\text{-ペンタゾシン}$ ($L = 15$ nM, $K_d = 16$ nM) を用いて行い、 σ_2 結合アッセイは、 $[^3\text{H}]\text{-DTG}$ ($L = 25$ nM, $K_d = 80.84$ nM) を用いて行った。

【0175】

シグマ-1 (σ_1) 及びシグマ-2 (σ_2) 結合アッセイの結果 (すなわち、10%未満の偏差の2又は3の独立した実験に対する平均 K_i 値) を、以下の表2、3、及び4に示す。

【0176】

10

20

30

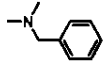
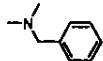
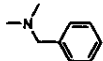
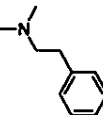
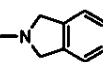
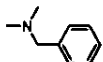
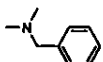
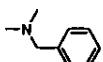
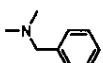
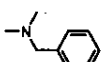
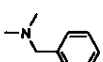
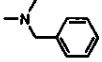
40

【表 2】

表 2 :

化合物 No.*	X	m	-NR ₁ R ₂	シグマ 1 K _i (nM)	シグマ 2 K _i (nM)	σ ₂ /σ ₁ 比
3.1.2	4- <i>n</i> -Pr	3		3.7	160	43
3.1.3	4- <i>n</i> -Bu	3		7.3	49	7
3.1.4	4- <i>t</i> -Bu	3		1.6	nd	
3.1.5	4-CF ₃	3		1.4	98	70
3.1.6	4-F	3		20	470	24
3.1.7	2-Cl	3		47	> 1200	> 26
3.1.8	3-Cl	3		10	340	34

【表 3】

3.1.9	4-Cl	2		3.6	850	236
3.1.10	4-Cl	3		3.2	190	60
3.1.11	4-Cl	4		1.7	20	12
3.1.12	4-Cl	3		4.3	200	47
3.1.15	4-Cl	3		19	nd	
3.1.20	2-Br	3		42	> 1200	> 29
3.1.21	3-Br	3		3.9	350	90
3.1.22	4-Br	3		2.1	160	76
3.1.23	2,3-Cl	3		10	310	31
3.1.24	2,4-Cl	3		1.3 ^a	310 ^a	238 ^a
3.1.25	3,4-Cl	3		1.1	59	54
3.1.26	3,5-Cl	3		23	48	2

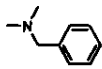
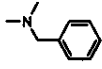
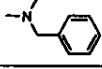
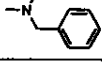
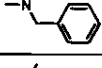
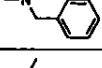
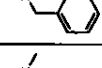
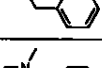
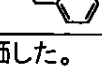
10

20

30

40

【表 4】

3.1.27	2-F-4-Br	3		2.9	Nd	
3.1.28	3-OCH ₃	3		40	> 1200	> 30
3.1.29	4-OCH ₃	3		37	> 1000	> 27
3.1.30	3-N(CH ₃) ₂	3		1.9		
3.1.31	4-CN	3		24	> 1200	> 50
3.1.32	4-NO ₂	3		4.3	360	84
3.1.34	3,4-Cl	2		6.5	110	17
3.1.36	4-CN	2		1,2	170	142
3.1.37	4-NO ₂	2		3,6	1400	389

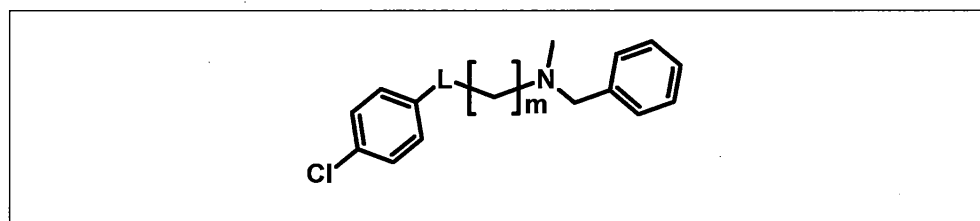
*: 化合物はそれらの塩酸塩として評価した。

注: 化合物 3.1.6、3.1.21、3.1.22、及び 3.1.27 は、参考例である。

【0177】

【表 5】

表3:



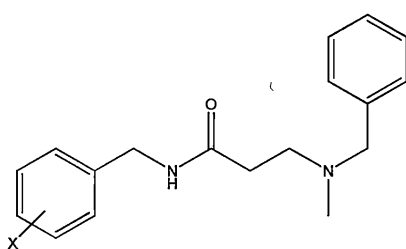
化合物 No.*	L	m	シグマ1 K _i (nM)	シグマ2 K _i (nM)	σ2/σ1 比
3.2a	SO ₂ NH	3	5.8	200	35
3.3a	NHCO	3	6.5	170	26
3.4a	CH ₂ NHCO	2	1.7	410	241
3.5a	CH ₂ NH	3	2.9	nd	-

*: 化合物はそれらの塩酸塩として評価した。

【0178】

【表6】

表4:

				
化合物 No.*	(X) _n	シグマ1 K _i (nM)	シグマ2 K _i (nM)	σ2/σ1 比
3.4b	4-NO ₂	2.3	6500	2826
3.4c	4-CN	5.6	1800	321
3.4d	2,4-Cl	2.3	120	52
3.4e	3-Cl	0.63	200	317

*: 化合物はそれらの塩酸塩として評価した。

【0179】

この試験は、本発明の化合物が良好なシグマ1親和性を有し、かつシグマ2よりも選択的であることを示している。特に、化合物3.1.9、3.1.24、3.4b、及び3.5aは、ナノモル範囲（1.3～3.6 nM）のシグマ1親和性を有し、236～2826の間の優れたシグマ2/シグマ1選択性を有する。

【0180】

2. ジゾシルピンで誘発される学習障害試験における、シグマ-1受容体リガンド3.1.10のアゴニスト活性

化合物3.1.10の活性を、2種の行動試験を用いて測定したジゾシルピン誘発学習障害の防止に対して評価した。本実験は、参照するシグマ-1受容体アゴニストNE-100による前処理によって、抗健忘活性がブロックされるかどうかを試験した。

【0181】

2.1 試験計画—プロトコル及び材料

【0182】

2.2.1 実験計画

— 60頭のマウスを用いた。その動物の到着の1週間後に、AMYLGEN動物施設内で行動試験を開始した。

— 5つの処置群を計画し、以下のように用いた：

10

20

30

40

【表 7】

処置グループ	n
1. 賦形剤1+賦形剤2	12
2. ジゾシルピン+賦形剤2	12
3. ジゾシルピン(0.15 mg/kg i.p.)+化合物3.1.10 (0.5 mg/kg)	12
4. ジゾシルピン(0.15 mg/kg i.p.) + 化合物3.1.10 (0.5 mg/kg) + NE-100 (3 mg/kg)	12
5. ジゾシルピン (0.15 mg/kg i.p.) + NE-100 (3 mg/kg)	12
マウスの合計	60

10

【0183】

－ 賦形剤1は、ジゾシルピンに対しては生理的食塩水であり、化合物3.1.10に対しては水中にDMSO2%である。

－ 動物は、第1日にY-迷路試験に、第2及び3日に受動的回避試験に用い、第2日には訓練しかつ第3日に記憶力を試験した。

20

－ 試験化合物である、化合物3.1.10及び／又はNE-100を、ジゾシルピン（腹腔内に0.15 mg/kg）又は賦形剤の10分前に投与した。

－ ジゾシルピン又は賦形剤1を、第1日のY-迷路試験期間の20分前に投与した。

－ ジゾシルピン又は賦形剤1を、第2日の受動的回避訓練期間の20分前に投与した。薬剤は、第3日の記憶力試験期間の前には注射しなかった。

－ 全ての試験計画を、単一の一連の試験内で行った。

－ 処理は無作為化した。

【0184】

2.1.2. 動物

JANVIER (Saint Berthevin、フランス国)からのオスのスイス系マウス（6週齢、体重30～35g）を、試験の間を除いて、餌と水を自由にとれるようにして集団で飼った。動物は、12h/12hの明：暗サイクル（7:00 amに点灯する）で、温度及び湿度を調節した動物施設に保った。行動試験は、防音かつ空調した試験室内で、午前09:00と午後05:00の間に行い、マウスは少なくとも30分間その試験室に慣らした。マウスには、油性マーカーペンを用いてその尾にマーキングすることによって番号を付け、受動的回避保持期間の後で直ちに犠牲にした。

30

【0185】

2.1.3. 試験化合物

－ 上の例10の化合物3.1.10

－ ジゾシルピン（(+)-MK-801マレエート、CAS #77086-22-7、バッチ9A/124751）はTocris Bioscience社からのものだった。

40

－ NE-100塩酸塩（CAS #149409-57-4、バッチ1B/124951）は、Tocris Bioscience社からのものだった。

【0186】

全ての化合物は、体重20g当たり100μLの体積（これは5mL/kgに相当する）で腹腔内（i.p.）に注射した。

【0187】

2.1.4. 処置のランダム化

順次試験される動物によって受ける処置はつり合いをとった。

【0188】

50

2. 1. 5. 死亡率

注射の後、あるいは行動試験の間にどの動物も死ななかった。

【0189】

2. 2. 行動の分析

【0190】

2. 2. 1. 自発的交代能力

Y-迷路における自発的交代能力（空間作業記憶の指標）について、動物を試験した。

Y-迷路は灰色のポリ塩化ビニルから作られている。各アームは40 cmの長さ、13 cmの高さ、底が3 cmの幅、上（トップ）が10 cmの幅であり、等しい角度で一点に合流している。各マウスを1つのアームの末端に置き、8分のセッションの間、その迷路を
10
通って自由に動けるようにしておかれる。一連のアームへの進入（同じアームへ戻って入る可能性も含まれる）を目視でチェックする。交代は、連続しての全ての3つのアームの中への進入として定義される。最大の交代の数は、したがって、アーム進入の合計数から2を引いたものであり、交代のパーセント割合は、（実際の交代／最大の交代）×100として計算した。パラメータには、交代のパーセント割合（記憶指標）及びアーム進入の合計数（探索指標）を含む。

【0191】

極端な挙動（交代<20%又は>90%、あるいはアーム進入の数<10）を示す動物は、通常、上記の計算から除かれる。したがって、2頭の動物が除かれた。

【0192】

2. 2. 2. ステップスルー型受動回避試験

この装置は、2つの区画（15×20×15 cm高さ）の箱であって、一つが白色のポリ塩化ビニルの壁で明るくされており、他方は黒いポリ塩化ビニルの壁で暗くされており、格子状の床がある。ギロチン型ドアが、各区画を分けている。その装置の40 cm上の位置にある60 Wランプが、試験の間、白色の区画を明るくする。ショック発生スクランブル装置（Lafayette Instruments社, Lafayette, 米国）を使用して、足への無秩序なショック（0.3 mAを3秒間）をその格子状の床に加えることができる。訓練期間のあいだは、ギロチン型ドアは最初閉じている。各マウスを白色の区画に入れた。5秒後、ドアを上げた。マウスが暗い区画に入り、その全ての足を格子状床の上に置いた時に、ドアを閉じ、足へのショックを3秒間与えた。足を踏み入れる（ステップスルー）潜時（この潜時が暗い
30
区画に入るために費やされる）及び発声の数を記録した。（記憶）保持試験は、24時間後に実施した。各マウスを再び白色の区画に入れた。5秒後、ドアを開けた。ステップスルー潜時を最長300秒まで記録した。マウスが暗い区画に侵入したか、300秒が経過したとき（したがってそれらは手でその中に置いた）に、逃避潜時（暗い区画から外へ出るまでの潜時）を最長300秒まで記録した。

【0193】

2. 2. 3. 統計解析

受動的回避潜時を除いて、全ての値は、平均±S.E.M.で表した。統計解析は、独立要因として遺伝子型とペプチド処置による2要因ANOVA（F値）を用い、続いてDunnの事後多重比較試験によって行った。
40

【0194】

受動的回避潜時はガウス分布に従わず、なぜなら、上限の打ち切り（カットオフ）時間が設定されているからある。それらは、したがってKruskal-WallisノンパラメトリックANOVA（H値）を用い、次にDunnの事後多重比較試験によって解析した。

【0195】

$p < 0.05$ を統計的に有意と考えた。

【0196】

2. 3 結果

【0197】

自発的交代及び受動的回避アッセイの結果は、図1a及び1bに示されている。
50

【0198】

化合物3. 1. 10は、Y-迷路試験及び受動的回避試験において、0. 5 mg/kgで、ジゾシルピンで誘発される学習欠陥を有意に弱めた。これら2つの試験における化合物3. 1. 10の有利な効果は、それ自他による効果はない3 mg/kgのシグマー1アンタゴニストNE-100での処置によって阻まれた。

【0199】

これらの結果は、したがって、化合物3. 1. 10のシグマー1受容体効果を実証している。

【0200】

3. 齧歯動物MSモデルにおける化合物3. 1. 10の活性を評価するためのインビボ
アッセイ

10

【0201】

実験的自己免疫性脳脊髄炎（EAE）は、多発性硬化症（MS）の明確な動物モデルであり、多発性硬化症は反応性T及びB細胞の不適切な効果によって特徴づけられる中枢神経系の脱髄性身体障害性疾患である。

【0202】

動物及び方法

動物： S J L/Jマウスを、Janvier社（Le Genest-St-Isle、フランス国）から購入し、パスツール研究所（Lille、フランス国）にて従来型の障壁による保護のもとで繁殖させた。全ての試験プロトコル及び手順は、1986年11月24日の欧州共同体指令（86/609/EC）を遵守しており、地元の倫理委員会によって承認された（CEEA 102009R）。用いる動物の数及びそれらの苦痛を最小にする努力を行った。重度の後肢の不全麻痺（臨床等級3）に達した動物は別に分け、給水と餌へのアクセスを容易にした。

20

【0203】

EAEの誘発及び処置

EAE誘発の方法は、これまでに出版された方法と同様だった（Lee-Changら, Immunol Lett. 2011 Mar 30; 135(1-2):108-17）。無作為化した9週齢の雌のS J L/Jマウスに、第0日に、100 µgのミエリンプロテオリビドタンパク質（PLP）₁₃₉₋₁₅₁ペプチドと、熱で不活性化したミコバクテリウム・チューバークローシス（Mycobacterium tuberculosis）H37RA（Difco Laboratories, Detroit, MI, 米国）を4 mg/ml含む同体積のフロインド（Freund）の完全アジュバント（FCA）を含むエマルジョンを、首に皮下接種（s.c.）した。さらに、マウスに、第0及び第3日に、0. 3 µgのボルデテラ・ペルトゥシス毒素（Bordetella pertussis toxin（BPT））（Sigma-Aldrich, Saint Louis, MI, 米国）を腹腔内（i.p.）に投与した。病気を装った動物には生理的食塩水を投与しただけだった。FCA及びBPTのみを投与されたS J L/Jマウスも試験に含めた。

30

【0204】

化合物3. 1. 10を生理的食塩水に溶かした。対照動物には、食塩溶液（賦形剤）の単回投与を受けさせた。

【0205】

σ1の作用を確認するために、化合物3. 1. 10（i.p.）を受けさせる20分前に、予備処置であるBD1047（N'-[2-(3,4-ジクロロフェニル)エチル]-N,N,N'-トリメチルエタン-1,2-ジアミン；Costa B.R., Radesca L., Di Paolo L., Bowen W.D. J. Med. Chem. 1992, 35, 38-47）又は食塩水（i.p.）を投与した。注射は、EAEの発症（すなわち、等級=2）時に行い、続く14日の間続けた。臨床経過を35日間追った。3つの異なるグループ、EAE-賦形剤、EAE-化合物3. 1. 10（1 mg/kg）、及びEAE-D B 1047（10 mg/kg）化合物3. 1. 10（1 mg/kg）を、1つの処置グループ当たり7頭の動物を用いる試験1つ当たり用いた。

40

【0206】

予防処置のためには、単一の化合物3. 1. 10（i.p.注射）を第0日（D0）に行っ

50

た。3つの異なるグループ、EAE-賦形剤、EAE-化合物3.1.10 (0.5 mg/kg)、及びEAE-化合物3.1.10 (1 mg/kg)を、1つの処置グループ当たり13～15頭の動物を用いる試験1つ当たりに用いた。

【0207】

治療処置のためには、EAEの発症時（すなわち、等級＝2）にp.o.投与を行い、続く14日の間処置を続けた。臨床経過を70日間追った。3つの異なるグループ、EAE-賦形剤、EAE-化合物3.1.10 (0.5 mg/kg)、及びEAE-化合物3.1.10 (1 mg/kg)を、1つの処置グループ当たり7頭の動物を用いる試験1つ当たりに用いた。

【0208】

マウスは、どの処置プロトコルでも明白な毒素による副作用を示さなかった。

【0209】

臨床評価

体重及びEAEの臨床的兆候を毎日観察した。臨床症状の重篤さは、EAEに対する標準的な神経学的採点法に基づいて採点し、それは以下のとおりである：等級0、疾患はない；等級1、中程度の尾の低血圧症及び／又はわずかにぎこちない歩き方；等級2、尾の弛緩及び／又はぎこちない歩き方；等級3、重度の後肢の不全まひ；等級4、対まひ。採点は盲検法で行った。

【0210】

血清抗-PLP酵素結合免疫吸着法 (ELISA)

ペントバルビタールのi.p.注射で、マウスを深く麻酔させた。血清サンプルを、かん流直前の心穿刺によって得た末梢血から血清サンプルを調製した。これまでに記載されているようにして (El Behiら, (2007), J Neuroimmunol 182:80-8)、抗-PLP₁₃₉₋₁₅₁ IgG抗体 (Ab) を測定することによって、能動免疫化が確かめられた。

【0211】

結果

σ1作用のアッセイの検証は、本発明の化合物が、σ1受容体を介して活性であることを裏付けている。その結果は、図2に示されている。

【0212】

予防処置における化合物3.1.10を用いるアッセイは、本発明の化合物が、マウスにおいて、EAEの発症を遅らせるのに有用であることを実証している。その結果は図3に示されている。

【0213】

治療処置における化合物3.1.10を用いるアッセイは、本発明の化合物が、マウスにおいてEAEの症状を軽減するのに有用であることを実証している。その結果は図4に示されている。

【0214】

EAEは、多発性硬化症 (MS) (反応性T及びB細胞の不適切な効果によって特徴づけられる中枢神経系の脱髄性身体障害性疾患である) の明確な動物モデルであり、上の結果は、特に多発性硬化症 (MS) 及び一般的にはσ1受容体関連疾患の治療及び予防における、本発明の化合物、特に、化合物3.1.10の有用性を示している。

【0215】

本発明の態様を説明し記載したが、これらの態様は本発明の全ての可能な形態を説明し記載していることを意図していない。むしろ、本明細書で用いた文言は、限定するよりむしろ説明のための文言であり、本発明の精神及び範囲から離れることなく、様々な変化がなされることが理解される。

10

20

30

40

【図 1】

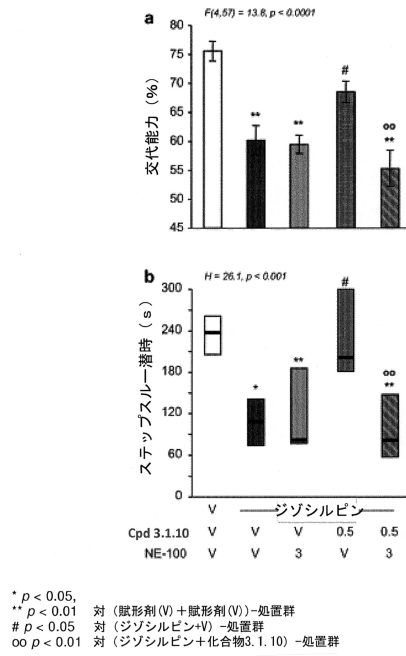


図 1

【図 2】

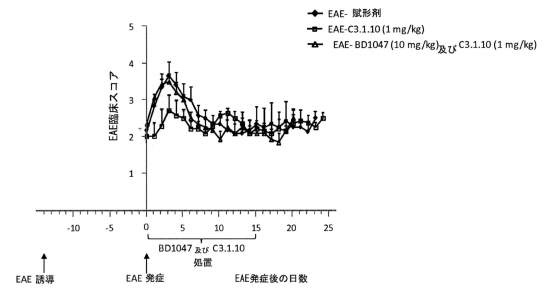


図 2

【図 3】

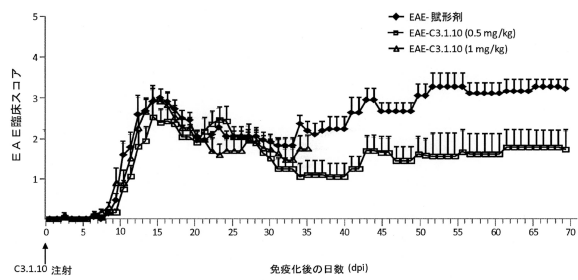


図 3

【図 4】

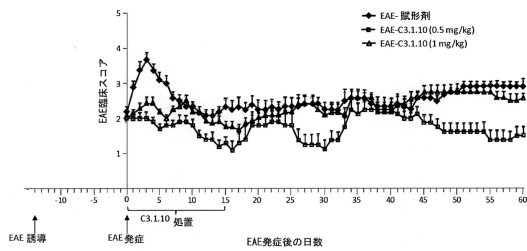


図 4

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I	
C 0 7 C 237/06	(2006.01)	C 0 7 C 237/06	
C 0 7 C 255/57	(2006.01)	C 0 7 C 255/57	
C 0 7 D 209/44	(2006.01)	C 0 7 D 209/44	
A 6 1 K 31/166	(2006.01)	A 6 1 K 31/166	
A 6 1 K 31/4035	(2006.01)	A 6 1 K 31/4035	
A 6 1 K 31/18	(2006.01)	A 6 1 K 31/18	
A 6 1 K 31/167	(2006.01)	A 6 1 K 31/167	
A 6 1 K 31/165	(2006.01)	A 6 1 K 31/165	
A 6 1 K 31/137	(2006.01)	A 6 1 K 31/137	
A 6 1 P 25/28	(2006.01)	A 6 1 P 25/28	
A 6 1 P 25/00	(2006.01)	A 6 1 P 25/00	
A 6 1 P 25/16	(2006.01)	A 6 1 P 25/16	
A 6 1 P 25/14	(2006.01)	A 6 1 P 25/14	
A 6 1 P 21/02	(2006.01)	A 6 1 P 21/02	
A 6 1 P 43/00	(2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 1 1
A 6 1 K 51/04	(2006.01)	A 6 1 K 51/04	2 0 0

(74)代理人 100133400

弁理士 阿部 達彦

(72)発明者 パトリシア・メルニーク

フランス・F-5 9 1 1 2・アノユラン・アンパッス・ドルクール・1 3

(72)発明者 パトリック・ヴェルメルシュ

フランス・F-5 9 7 0 0・マルク・アン・バルール・リュ・コペルニック・1

(72)発明者 パスカール・カラト

フランス・F-5 9 7 9 0・ロンシャン・リュ・バラ・3 0

(72)発明者 ベネディクト・オクソンプルーヴァンテエム

フランス・F-5 9 2 8 5・アルネック・ルート・ドゥ・ルドランエム・1 3

(72)発明者 ヘレス・ゼフィール

フランス・F-5 9 0 0 0・リール・リュ・ドゥ・ラ・パセ・8 0

(72)発明者 マリオン・ドニエーマレシャル

フランス・F-3 8 4 3 0・サン・ジャン・ドゥ・モワラン・ロティスモン・レ・ヴェルジェ・ド
ゥ・ラ・ビエス・4

審査官 岡谷 祐哉

(56)参考文献 特開平0 7-1 8 8 1 3 9 (J P, A)

国際公開第2 0 1 2/1 7 7 6 1 8 (W O, A 1)

特開平0 2-1 3 8 1 6 2 (J P, A)

仏国特許出願公開第0 2 7 2 9 1 4 6 (F R, A 1)

特表2 0 0 6-5 2 8 9 7 1 (J P, A)

米国特許第0 4 0 1 0 2 8 2 (U S, A)

米国特許第0 2 2 4 1 4 9 8 (U S, A)

国際公開第9 2/0 2 2 2 7 9 (W O, A 2)

Fitzsimmons, Jonathan M.; Lever, John R.; Lever, Susan Z., Synthesis and $\sigma 1$ receptor binding of halogenated N,N'-diphenylethylenediamines, Med Chem, 2 0 1 1 年, 1(102)
Sim, Edith; Stanley, Lesley; Gill, Edward W.; Jones, Alison, Metabolites of procainamide and practolol inhibit complement components C3 and C4, Biochemical Journal, 1 9 8

8年, 251, 323-326

Bieraugel, H.; Plemp, R.; Hiemstra, H. C.; Pandit, U. K., Models of folate coenzymes - VII. Synthesis and carbon transfer reactions of N5,N10-methenyl and N5,N10-methylene tetrahydrofolate models, *Tetrahedron*, 1983年, Vol.39 No.23, 3971-3979

Dal Maso, Monica; Orelli, Liliana; Perillo, Isabel A., Ring opening reaction of 1,2-diaryl-3-methyl-1,4,5,6- tetrahydropyrimidinium salts with metal hydride complexes, *Journal of Heterocyclic Chemistry*, 1994年, Vol.31, 25-31

Schoenenberger, Helmut; Petter, Alfred; Kuehling, Volker; Bindl, Ludwig, Synthesis and pharmacological test of N-(3'-methoxybenzamidomethyl)-D-norephedrine and analogous compounds, *Archiv der Pharmazie*, 1976年, 309/76, 289-301

REGISTRY (STN) [online], 2008.07.27[検索日2019.01.18]CAS登録番号1036485-99-0, 1,3-Propanediamine, N3-[(4-chlorophenyl)methyl]-N1-methyl-N1-(phenylmethyl)- (CA INDEX NAME)

REGISTRY (STN) [online], 2008.08.24[検索日2019.01.18]CAS登録番号1043061-65-9, Benzamide, 4-methoxy-N-[3-[methyl(phenylmethyl)amino]propyl]- (CA INDEX NAME)

REGISTRY (STN) [online], 2008.08.24[検索日2019.01.18]CAS登録番号1043103-24-7, Benzamide, 3-chloro-N-[3-[methyl(phenylmethyl)amino]propyl]- (CA INDEX NAME)

REGISTRY (STN) [online], 2008.08.24[検索日2019.01.18]CAS登録番号1043138-50-6, Benzamide, 3-methoxy-N-[3-[methyl(phenylmethyl)amino]propyl]- (CA INDEX NAME)

REGISTRY (STN) [online], 2008.12.28[検索日2019.01.18]CAS登録番号1090777-15-3, Benzamide, 4-cyano-N-[3-[methyl(phenylmethyl)amino]propyl]- (CA INDEX NAME)

REGISTRY (STN) [online], 2011.01.12[検索日2019.01.18]CAS登録番号1259181-34-4, Benzamide, 4-fluoro-N-[3-[methyl(phenylmethyl)amino]propyl]- (CA INDEX NAME)

REGISTRY (STN) [online], 2011.04.28[検索日2019.01.18]CAS登録番号1287146-98-8, Benzamide, 2-bromo-N-[3-[methyl(phenylmethyl)amino]propyl]- (CA INDEX NAME)

REGISTRY (STN) [online], 2011.05.17[検索日2019.01.18]CAS登録番号1295795-73-1, Benzamide, 3-bromo-N-[3-[methyl(phenylmethyl)amino]propyl]- (CA INDEX NAME)

REGISTRY (STN) [online], 2011.08.28[検索日2019.01.18]CAS登録番号1324492-71-8, Benzamide, 2-chloro-N-[3-[methyl(phenylmethyl)amino]propyl]- (CA INDEX NAME)

REGISTRY (STN) [online], 2011.09.04[検索日2019.01.18]CAS登録番号1327827-70-2, Benzamide, 4-chloro-N-[3-[methyl(phenylmethyl)amino]propyl]- (CA INDEX NAME)

REGISTRY (STN) [online], 2011.09.04[検索日2019.01.18]CAS登録番号1328023-71-7, Benzamide, 4-bromo-N-[3-[methyl(phenylmethyl)amino]propyl]- (CA INDEX NAME)

REGISTRY (STN) [online], 2011.09.05[検索日2019.01.18]CAS登録番号1328397-48-3, Benzamide, N-[3-[methyl(phenylmethyl)amino]propyl]-4-(trifluoromethyl)- (CA INDEX NAME)

REGISTRY (STN) [online], 2011.09.06[検索日2019.01.18]CAS登録番号1328902-85-7, Benzenesulfonamide, 4-chloro-N-[3-[methyl(phenylmethyl)amino]propyl]- (CA INDEX NAME)

REGISTRY (STN) [online], 2011.09.09[検索日2019.01.18]CAS登録番号1330577-08-6, Benzamide, 3-(dimethylamino)-N-[3-[methyl(phenylmethyl)amino]propyl]- (CA INDEX NAME)

REGISTRY (STN) [online], 2012.04.16[検索日2019.01.18]CAS登録番号1369055-08-2, Benzamide, 4-(1,1-dimethylethyl)-N-[3-[methyl(phenylmethyl)amino]propyl]- (CA INDEX NAME)

REGISTRY (STN) [online], 2012.08.12[検索日2019.01.18]CAS登録番号1389760-28-4, Benzamide, 4-chloro-N-[2-[methyl(phenylmethyl)amino]ethyl]- (CA INDEX NAME)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A61K

A61P

C07C

C07D

Caplus/REGISTRY (STN)