

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第4319245号
(P4319245)

(45) 発行日 平成21年8月26日 (2009. 8. 26)

(24) 登録日 平成21年6月5日 (2009. 6. 5)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 D 207/06 (2006. 01)

C O 7 D 207/06

C O 7 D 295/14 (2006. 01)

C O 7 D 295/14 C S P Z

A 6 1 K 31/40 (2006. 01)

A 6 1 K 31/40

A 6 1 K 31/4025 (2006. 01)

A 6 1 K 31/4025

C O 7 D 295/16 (2006. 01)

C O 7 D 295/16

Z

請求項の数 12 (全 75 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2008-537213 (P2008-537213)
 (86) (22) 出願日 平成18年10月16日 (2006. 10. 16)
 (65) 公表番号 特表2009-513619 (P2009-513619A)
 (43) 公表日 平成21年4月2日 (2009. 4. 2)
 (86) 国際出願番号 PCT/IB2006/002977
 (87) 国際公開番号 W02007/049123
 (87) 国際公開日 平成19年5月3日 (2007. 5. 3)
 審査請求日 平成20年6月9日 (2008. 6. 9)
 (31) 優先権主張番号 60/730, 996
 (32) 優先日 平成17年10月27日 (2005. 10. 27)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

早期審査対象出願

(73) 特許権者 397067152
 ファイザー・プロダクツ・インク
 アメリカ合衆国コネチカット州グロトン市
 イースタン・ポイント・ロード
 (74) 代理人 100096666
 弁理士 室伏 良信
 (74) 代理人 100131934
 弁理士 ▲高▼橋 宏次
 (74) 代理人 100137040
 弁理士 宮澤 純子
 (74) 代理人 100133927
 弁理士 四本 能尚

最終頁に続く

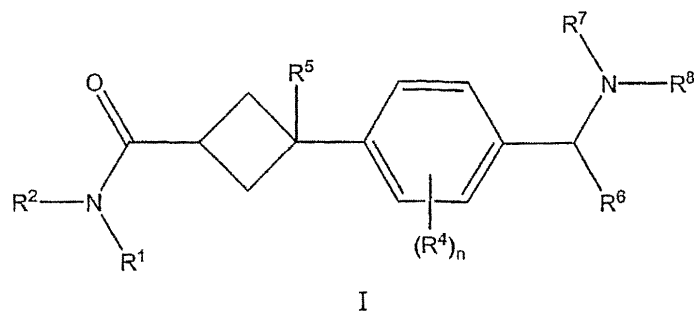
(54) 【発明の名称】 ヒスタミン-3 受容体拮抗薬

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 I の化合物

【化 1】



または薬学的に許容できるその塩

[式中、

R¹ および R² は、各々独立して、

水素、および、

C₃ ~ C₆ シクロアルキル、及び、1 個の C₁ ~ C₄ アルキル基で置換されていてもよい窒素、および酸素から選択される 1、または 2 個のヘテロ原子を含有する、5 ~ 10 個の環メンバーを有する単環式または二環式ヘテロ芳香族基からなる群から選択される置換

基で置換されていてもよい $C_1 \sim C_4$ アルキル基、からなる群から選択され、

または、 R^1 および R^2 は、それらが結合している窒素と一緒に、5、6、または7員の飽和脂肪族環を形成していてもよく、前記脂肪族環における炭素のうちの1つは、Oによって置き換えられていてもよく、前記環は、 $C_6 \sim C_{10}$ アリーレンと縮合していてもよく、

R^4 は、独立して、水素、およびハロゲンからなる群から選択され、

n は、1、または2であり、

R^5 は、OH、 $-O(C_1 \sim C_3)$ アルキル、ハロゲンまたは水素であり、

R^6 は、水素であり、

R^7 および R^8 は、それらが結合している窒素と一緒に、5員の複素環を形成し、前記複素環は、1個の $C_1 \sim C_4$ アルキルで置換されていてもよい]。 10

【請求項2】

R^5 が、HまたはFである請求項1に記載の式Iの化合物または薬学的に許容できるその塩。

【請求項3】

R^1 が、水素であり、 R^4 および R^5 が、独立して、水素またはFであり、 R^6 が、水素である請求項2に記載の式Iの化合物または薬学的に許容できるその塩。

【請求項4】

R^1 が、水素であり、 R^4 がFであり、 R^5 が、水素またはFであり、 R^6 が、水素である請求項2に記載の式Iの化合物または薬学的に許容できるその塩。 20

【請求項5】

R^7 および R^8 が、それらが結合している窒素と一緒に、1個の窒素原子を含有する、5個の環メンバーを有する飽和単環式基を形成する請求項1に記載の式Iの化合物または薬学的に許容できるその塩。

【請求項6】

前記、1個の窒素原子を含有する、5個の環メンバーを有する飽和単環式基が、ピロリジニル基である請求項5に記載の式Iの化合物または薬学的に許容できるその塩。

【請求項7】

R^5 が、HまたはFである請求項6に記載の式Iの化合物または薬学的に許容できるその塩。 30

【請求項8】

R^1 が、水素であり、 R^4 がFであり、 R^5 が、水素またはFであり、 R^6 が、水素である請求項7に記載の式Iの化合物または薬学的に許容できるその塩。

【請求項9】

請求項1に記載の式Iのシスシクロブチル異性体、トランスシクロブチル異性体、または、薬学的に許容できるそれらの塩。

【請求項10】

請求項5に記載の式Iのシスシクロブチル異性体、トランスシクロブチル異性体、または、薬学的に許容できるそれらの塩。 40

【請求項11】

cis-3-(3-フルオロ-4-ピロリジン-1-イルメチル-フェニル)-シクロブタンカルボン酸ジメチルアミド；

cis-[3-(3-フルオロ-4-ピロリジン-1-イルメチル-フェニル)-シクロブチル]-ピロリジン-1-イル-メタノン；

cis-3-(3-フルオロ-4-ピロリジン-1-イルメチル-フェニル)-シクロブタンカルボン酸エチル-メチル-アミド；

cis-3-(3-クロロ-4-ピロリジン-1-イルメチル-フェニル)-シクロブ 50

タンカルボン酸メチルアミド；

c i s - 3 - (3 - フルオロ - 4 - ピロリジン - 1 - イルメチル - フェニル) - シクロ
ブタンカルボン酸メチルアミド；

c i s - 3 - (2 , 3 - ジクロロ - 4 - ピロリジン - 1 - イルメチル - フェニル) - シ
クロブタンカルボン酸ジメチルアミド；

c i s - 3 - (3 - フルオロ - 4 - ピロリジン - 1 - イルメチル - フェニル) - シクロ
ブタンカルボン酸エチルアミド；

10

c i s - 3 - (3 - フルオロ - 4 - ピロリジン - 1 - イルメチル - フェニル) - シクロ
ブタンカルボン酸イソブチル - アミド；

c i s - 3 - アザ - ビシクロ [3 . 2 . 2] ノナン - 3 - イル (3 - (3 - フルオロ -
4 - (ピロリジン - 1 - イルメチル) フェニル) シクロブチル) メタノン；

t r a n s - 3 - (3 - フルオロ - 4 - ピロリジン - 1 - イルメチル - フェニル) - シ
クロブタンカルボン酸ジメチルアミド；

20

t r a n s - [3 - (3 - フルオロ - 4 - ピロリジン - 1 - イルメチル - フェニル) -
シクロブチル] - ピロリジン - 1 - イル - メタノン；

t r a n s - 3 - (3 - フルオロ - 4 - ピロリジン - 1 - イルメチル - フェニル) - シ
クロブタンカルボン酸エチル - メチル - アミド；

t r a n s - 3 - (3 - クロロ - 4 - ピロリジン - 1 - イルメチル - フェニル) - シク
ロブタンカルボン酸メチルアミド；

t r a n s - 3 - (3 - フルオロ - 4 - ピロリジン - 1 - イルメチル - フェニル) - シ
クロブタンカルボン酸メチルアミド；

30

t r a n s - { 3 - [3 - クロロ - 4 - ((R) - 2 - メチル - ピロリジン - 1 - イル
メチル) - フェニル] - シクロブチル } - ピロリジン - 1 - イル - メタノン；

t r a n s - 3 - (2 , 3 - ジクロロ - 4 - ピロリジン - 1 - イルメチル - フェニル)
- シクロブタンカルボン酸ジメチルアミド；

t r a n s - 3 - (3 - フルオロ - 4 - ピロリジン - 1 - イルメチル - フェニル) - シ
クロブタンカルボン酸エチルアミド；

40

t r a n s - 3 - (3 - フルオロ - 4 - ピロリジン - 1 - イルメチル - フェニル) - シ
クロブタンカルボン酸イソブチル - アミド；および

t r a n s - 3 - アザ - ビシクロ [3 . 2 . 2] ノナン - 3 - イル (3 - (3 - フルオ
ロ - 4 - (ピロリジン - 1 - イルメチル) フェニル) シクロブチル) メタノン。

c i s - [3 - フルオロ - 3 - (3 - フルオロ - 4 - ピロリジン - 1 - イルメチル - フ
ェニル) - シクロブチル] - ピロリジン - 1 - イル - メタノン；

50

c i s - 3 - (3 - クロロ - 4 - ピロリジン - 1 - イルメチル - フェニル) - 3 - フル
オロ - シクロブタンカルボン酸ジメチルアミド ;

c i s - [3 - (3 - クロロ - 4 - ピロリジン - 1 - イルメチル - フェニル) - 3 - フ
ルオロ - シクロブチル] - ピペリジン - 1 - イル - メタノン ;

c i s - 3 - (3 - クロロ - 4 - ピロリジン - 1 - イルメチル - フェニル) - 3 - フル
オロ - シクロブタンカルボン酸イソブチル - メチル - アミド ;

c i s - 3 - (3 - クロロ - 4 - ピロリジン - 1 - イルメチル - フェニル) - 3 - フル 10
オロ - シクロブタンカルボン酸シクロプロピルメチル - アミド ;

c i s - [3 - (3 , 5 - ジフルオロ - 4 - ピロリジン - 1 - イルメチル - フェニル)
- 3 - フルオロ - シクロブチル] - ピロリジン - 1 - イル - メタノン ;

c i s - 3 - (2 , 6 - ジフルオロ - 4 - ピロリジン - 1 - イルメチル - フェニル) -
3 - フルオロ - シクロブタンカルボン酸メチルアミド ;

c i s - 3 - (5 - クロロ - 2 - フルオロ - 4 - ピロリジン - 1 - イルメチル - フェニ
ル) - 3 - フルオロ - シクロブタンカルボン酸イソブチル - アミド ; 20

c i s - 3 - (3 - クロロ - 4 - ピロリジン - 1 - イルメチル - フェニル) - 3 - フル
オロ - シクロブタンカルボン酸エチルアミド ;

c i s - 3 - (3 - クロロ - 4 - ピロリジン - 1 - イルメチル - フェニル) - 3 - フル
オロ - シクロブタンカルボン酸メチル - (テトラヒドロ - ピラン - 4 - イルメチル) - ア
ミド ;

c i s - 3 - フルオロ - 3 - (3 - フルオロ - 4 - ピロリジン - 1 - イルメチル - フェ
ニル) - シクロブタンカルボン酸メチルアミド ; 30

c i s - { 3 - [3 - クロロ - 4 - ((R) - 2 - メチル - ピロリジン - 1 - イルメチ
ル) - フェニル] - 3 - フルオロ - シクロブチル } - ピロリジン - 1 - イル - メタノン ;

c i s - 3 - (3 - クロロ - 4 - ピロリジン - 1 - イルメチル - フェニル) - 3 - フル
オロ - シクロブタンカルボン酸シクロプロピルメチル - メチル - アミド ;

c i s - 3 - フルオロ - 3 - (3 - フルオロ - 4 - ピロリジン - 1 - イルメチル - フェ
ニル) - シクロブタンカルボン酸ジメチルアミド ;

40

c i s - 3 - フルオロ - 3 - [3 - フルオロ - 4 - ((S) - 2 - メチル - ピロリジン
- 1 - イルメチル) - フェニル] - シクロブタンカルボン酸エチルアミド ;

c i s - [3 - (3 - クロロ - 4 - ピロリジン - 1 - イルメチル - フェニル) - 3 - フ
ルオロ - シクロブチル] - (2 , 3 - ジヒドロ - 5 H - ベンゾ [f] [1 , 4] オキサゼ
ピン - 4 - イル) - メタノン ;

c i s - 3 - フルオロ - 3 - (3 - フルオロ - 4 - ピロリジン - 1 - イルメチル - フェ
ニル) - シクロブタンカルボン酸エチルアミド ;

50

c i s - 3 - フルオロ - 3 - (3 - フルオロ - 4 - ピロリジン - 1 - イルメチル - フェニル) - シクロブタンカルボン酸エチル - メチル - アミド ;

c i s - 3 - (3 - クロロ - 4 - ピロリジン - 1 - イルメチル - フェニル) - 3 - フルオロ - シクロブタンカルボン酸メチル - (3 - メチル - ピリジン - 2 - イルメチル) - アミド ;

c i s - 3 - フルオロ - 3 - [3 - フルオロ - 4 - ((R) - 2 - メチル - ピロリジン - 1 - イルメチル) - フェニル] - シクロブタンカルボン酸エチルアミド ;

10

c i s - 3 - フルオロ - 3 - (3 - フルオロ - 4 - ピロリジン - 1 - イルメチル - フェニル) - シクロブタンカルボン酸イソブチル - アミド ;

c i s - [3 - フルオロ - 3 - (3 - フルオロ - 4 - ピロリジン - 1 - イルメチル - フェニル) - シクロブチル] - ピロリジン - 1 - イル - メタノン ;

c i s - [3 - フルオロ - 3 - (3 - フルオロ - 4 - ピロリジン - 1 - イルメチル - フェニル) - シクロブチル] - ピロリジン - 1 - イル - メタノン ;

c i s - 3 - (2 , 3 - ジクロロ - 4 - ピロリジン - 1 - イルメチル - フェニル) - 3 - フルオロ - シクロブタンカルボン酸ジメチルアミド ;

20

t r a n s - [3 - フルオロ - 3 - (3 - フルオロ - 4 - ピロリジン - 1 - イルメチル - フェニル) - シクロブチル] - ピロリジン - 1 - イル - メタノン ;

t r a n s - 3 - (3 - クロロ - 4 - ピロリジン - 1 - イルメチル - フェニル) - 3 - フルオロ - シクロブタンカルボン酸ジメチルアミド ;

t r a n s - [3 - (3 - クロロ - 4 - ピロリジン - 1 - イルメチル - フェニル) - 3 - フルオロ - シクロブチル] - ピペリジン - 1 - イル - メタノン ;

30

t r a n s - 3 - (3 - クロロ - 4 - ピロリジン - 1 - イルメチル - フェニル) - 3 - フルオロ - シクロブタンカルボン酸イソブチル - メチル - アミド ;

t r a n s - 3 - (3 - クロロ - 4 - ピロリジン - 1 - イルメチル - フェニル) - 3 - フルオロ - シクロブタンカルボン酸シクロプロピルメチル - アミド ;

t r a n s - [3 - (3 , 5 - ジフルオロ - 4 - ピロリジン - 1 - イルメチル - フェニル) - 3 - フルオロ - シクロブチル] - ピロリジン - 1 - イル - メタノン ;

40

t r a n s - 3 - (2 , 6 - ジフルオロ - 4 - ピロリジン - 1 - イルメチル - フェニル) - 3 - フルオロ - シクロブタンカルボン酸メチルアミド ;

t r a n s - 3 - (5 - クロロ - 2 - フルオロ - 4 - ピロリジン - 1 - イルメチル - フェニル) - 3 - フルオロ - シクロブタンカルボン酸イソブチル - アミド ;

t r a n s - 3 - (3 - クロロ - 4 - ピロリジン - 1 - イルメチル - フェニル) - 3 - フルオロ - シクロブタンカルボン酸エチルアミド ;

t r a n s - 3 - (3 - クロロ - 4 - ピロリジン - 1 - イルメチル - フェニル) - 3 -

50

フルオロ - シクロブタンカルボン酸メチル - (テトラヒドロ - ピラン - 4 - イルメチル)
- アミド ;

t r a n s - 3 - フルオロ - 3 - (3 - フルオロ - 4 - ピロリジン - 1 - イルメチル -
フェニル) - シクロブタンカルボン酸メチルアミド ;

t r a n s - { 3 - [3 - クロロ - 4 - ((R) - 2 - メチル - ピロリジン - 1 - イル
メチル) - フェニル] - 3 - フルオロ - シクロブチル } - ピロリジン - 1 - イル - メタノ
ン ;

10

t r a n s - 3 - (3 - クロロ - 4 - ピロリジン - 1 - イルメチル - フェニル) - 3 -
フルオロ - シクロブタンカルボン酸シクロプロピルメチル - メチル - アミド ;

t r a n s - 3 - フルオロ - 3 - (3 - フルオロ - 4 - ピロリジン - 1 - イルメチル -
フェニル) - シクロブタンカルボン酸ジメチルアミド ;

t r a n s - 3 - フルオロ - 3 - [3 - フルオロ - 4 - ((S) - 2 - メチル - ピロリ
ジン - 1 - イルメチル) - フェニル] - シクロブタンカルボン酸エチルアミド ;

t r a n s - [3 - (3 - クロロ - 4 - ピロリジン - 1 - イルメチル - フェニル) - 3
- フルオロ - シクロブチル] - (2 , 3 - ジヒドロ - 5 H - ベンゾ [f] [1 , 4] オキ
サゼピン - 4 - イル) - メタノン ;

20

t r a n s - 3 - フルオロ - 3 - (3 - フルオロ - 4 - ピロリジン - 1 - イルメチル -
フェニル) - シクロブタンカルボン酸エチルアミド ;

t r a n s - 3 - フルオロ - 3 - (3 - フルオロ - 4 - ピロリジン - 1 - イルメチル -
フェニル) - シクロブタンカルボン酸エチル - メチル - アミド ;

t r a n s - 3 - (3 - クロロ - 4 - ピロリジン - 1 - イルメチル - フェニル) - 3 -
フルオロ - シクロブタンカルボン酸メチル - (3 - メチル - ピリジン - 2 - イルメチル)
- アミド ;

30

t r a n s - 3 - フルオロ - 3 - [3 - フルオロ - 4 - ((R) - 2 - メチル - ピロリ
ジン - 1 - イルメチル) - フェニル] - シクロブタンカルボン酸エチルアミド ;

t r a n s - 3 - フルオロ - 3 - (3 - フルオロ - 4 - ピロリジン - 1 - イルメチル -
フェニル) - シクロブタンカルボン酸イソブチル - アミド ;

t r a n s - [3 - フルオロ - 3 - (3 - フルオロ - 4 - ピロリジン - 1 - イルメチル
- フェニル) - シクロブチル] - ピロリジン - 1 - イル - メタノン ;

40

t r a n s - [3 - フルオロ - 3 - (3 - フルオロ - 4 - ピロリジン - 1 - イルメチル
- フェニル) - シクロブチル] - ピロリジン - 1 - イル - メタノン ; および

t r a n s - 3 - (2 , 3 - ジクロロ - 4 - ピロリジン - 1 - イルメチル - フェニル)
- 3 - フルオロ - シクロブタンカルボン酸ジメチルアミド

からなる群から選択される化合物または薬学的に許容できるその塩。

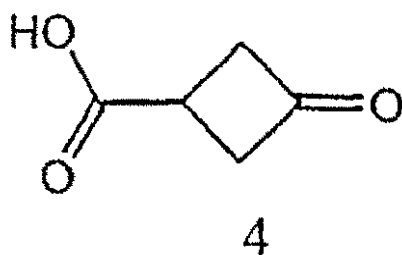
【請求項 1 2】

50

請求項 1 に記載の式 I による化合物を調製するための方法であって、

式 4 の化合物を、

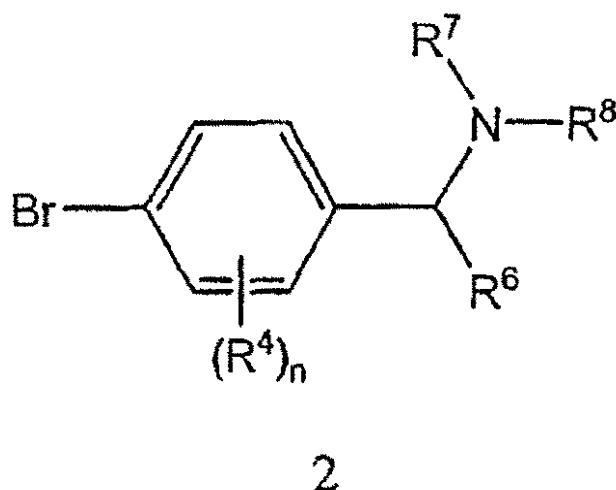
【化 2】



10

式 2 の化合物から誘導される有機金属試薬と反応させ、

【化 3】



20

続いて、アミド形成で式 I の化合物を得るステップを含む方法。

30

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、本明細書に記載されている式 I の化合物、そのような化合物を含む医薬組成物、そのような化合物を調製する方法、およびそのような化合物を用いてヒスタミン - 3 (H3) 受容体に拮抗することにより治療することができる障害または状態を治療する方法を対象とする。

【背景技術】

【0002】

ヒスタミンは、ヒスタミンの拮抗薬すなわち「抗ヒスタミン剤」で一般的に治療される過敏性反応（例えば、アレルギー、枯草熱、および喘息）においてよく知られているメディエーターである。ヒスタミン受容体は、H1 および H2 受容体と呼ばれる少なくとも 2 つの異なるタイプで存在することも明らかにされている。

40

【0003】

3 番目のヒスタミン受容体 (H3 受容体) は、中枢神経系における神経伝達で役割を果たしていると考えられており、H3 受容体は、ヒスタミン作動性神経終末上にシナプス前に配置されていると考えられている (Nature、302、532-537 (1983))。H3 受容体の存在は、選択的 H3 受容体作動薬および拮抗薬の開発により裏付けられており (Nature、327、117-123 (1987))、その後、中枢神経系と末梢器官、特に肺、心血管系および胃腸管との双方において神経伝達物質の放出を調節

50

することが明らかにされている。

【0004】

多くの疾患または状態は、ヒスタミン - 3 受容体リガンドで治療することができ、H3
リガンドは、拮抗薬、作動薬または部分作動薬であってよい。(Imamura他、Circ.
Res., (1996) 78、475~481); (Imamura他、Circ.
Res., (1996) 78、863~869); (Lin他、Brain Res.
(1990) 523、325~330); (Monti他、Neuropsychopharmacology (1996) 15、31~35); (Sakai他、Life Sci.
(1991) 48、2397~2404); (Mazurkiewicz - KwileckiおよびNsonwah、Can. J. Physiol. Pharmacol.
(1989) 67、75~78); (Panula, P. 他、Neuroscience (1998) 44、465~481); (Wada他、Trends in Neuro
science (1991) 14、415); (Monti他、Eur. J. Pharm
acol. (1991) 205、283); (Mazurkiewicz - Kwilec
kiおよびNsonwah、Can. J. Physiol. Pharmacol. (19
89) 67、75~78); (Haas他、Behav. Brain Res. (199
5) 66、41~44); (De AlmeidaおよびIzquierdo、Arch
.Int. Pharmacodyn. (1986) 283、193~198); (Kame
ei他、Psychopharmacology (1990) 102、312~318)
; (KameiおよびSakata、Japan. J. Pharmacol. (1991
) 57、437~482); (Schwartz他、Psychopharmacolo
gy; The fourth Generation of Progress、Blo
omおよびKupfer (編)、Raven Press、New York、(199
5) 3、97); (Shaywitz他、Psychopharmacology (19
84) 82、73~77); (DumeryおよびBlozovski、Exp. Bra
in Res. (1987) 67、61~69); (Tedford他、J. Pharm
acol. Exp. Ther. (1995) 275、598~604); (Tedfor
d他、Soc. Neurosci. Abstr. (1996) 22、22); (Yoko
yama他、Eur. J. Pharmacol. (1993) 234、129); (Yo
koyamaおよびIinuma、CNS Drugs (1996) 5、321); (O
noderä他、Prog. Neurobiol. (1994) 42、685); (Le
ursおよびTimmerman、Prog. Drug Res. (1992) 39、1
27); (The Histamine H3 Receptor、LuersおよびT
immerman (編)、Elsevier Science、Amsterdam、T
he Netherlands (1998); (Leurs他、Trends in P
harm. Sci. (1998) 19、177~183); (Phillips他、An
nual Reports in Medicinal Chemistry (1998
) 33、31~40); (Matsubara他、Eur. J. Pharmacol. (1
992) 224、145); (Rouleau他、J. Pharmacol. Exp.
Ther. (1997) 281、1085); (Adam Szelag、
「Role of histamine H3 - receptors in the prolifera
tion of neoplastic cells in vitro」、Med
.Sci. Monit., 4(5): 745~755、(1988)); (Fitzsi
mons, C., H. Duran, F. Labombarda, B. Molinariお
よびE. Rivera、
「Histamine receptors signaling in epidermal tumor cell lines with H
- ras gene alterations」、Inflammation Res.
、47(Suppl. 1): S50~S51、(1998)); (R. Leurs、R.
C. VollingaおよびH. Timmerman、
「The medicinal chemistry and therapeutic potentials of

10

20

30

40

50

ligand of the histamine H3 receptor」、Progress in Drug Research 45:170~165、(1995) ; (R. LeviおよびN. C. E. Smith、「Histamine H3-receptors: A new frontier in myocardial ischemia」、J. Pharm. Exp. Ther.、292:825~830、(2000)) ; (Hatta, E.、K YasudaおよびR. Levi、「Activation of histamine H3 receptors inhibits carrier-mediated norepinephrine release in a human model of protracted myocardial ischemia」、J. Pharm. Exp. Ther.、283:494~500、(1997)) ; (H. YokoyamaおよびK. Iinuma、「Histamine and Seizures: Implications for the treatment of epilepsy」、CNS Drugs、5(5):321~330、(1995)) ; (K. Hurokami、H. Yokoyama、K. Onodera、K. IinumaおよびT. Watanabe、AQ-0145、「A newly developed histamine H3 antagonist, decreased seizure susceptibility of electrically induced convulsions in mice」、Meth. Find. Exp. Clin. Pharmacol.、17(C):70~73、(1995)) ; (Delaunois A.、Gustin P.、Garbarg M.、およびAnsary M.、「Modulation of acetylcholine, capsaicin and substance P effects by histamine H3 receptors in isolated perfused rabbit lungs」、European Journal of Pharmacology 277(2~3):243~50、(1995)) ; および(Dimitriadou、他、「Functional relationship between mast cells and C-sensitive nerve fibres evidenced by histamine H3-receptor modulation in rat lung and spleen」、Clinical Science 87(2):151~63、(1994) を参照されたい。そのような疾患または状態には、急性心筋梗塞などの心血管障害；アルツハイマー病および注意欠陥多動性障害などの記憶過程、認知症および認知障害；パーキンソン病、統合失調症、うつ病、てんかん、および発作または痙攣などの神経学的障害；皮膚癌、甲状腺髄様癌および黒色腫などの癌；喘息などの呼吸器障害；ナルコレプシーなどの睡眠障害；メニエール病などの前庭機能障害；胃腸障害、炎症、片頭痛、動揺病、肥満症、疼痛、および敗血症性ショックが含まれる。

【0005】

また、H3受容体拮抗薬は、これまでに、例えば、WO03/050099、WO02/0769252、WO02/12224、および米国特許公開第2005/0171181A1号に記載されている。ヒスタミンH3受容体(H3R)は、ヒスタミンならびにセロトニンおよびアセチルコリンを含む他の神経伝達物質の放出を調節する。H3Rは、相対的にニューロン特異的であり、ヒスタミンなどの特定のモノアミンの放出を阻害する。H3R受容体の選択的拮抗作用は、脳ヒスタミンレベルを上げ、非特異的な末梢への影響を最小限に抑えながら食物消費などの活動を阻害する。この受容体の拮抗薬は、脳のヒスタミンおよび他のモノアミンの合成および放出を増加させる。この機構により、この受容体の拮抗薬は、長時間の覚醒、認知機能の改善、食物摂取の減少および前庭反射の正常化を引き起こす。したがって、この受容体は、アルツハイマー病、注意欠陥多動性障害(ADHD)、注意欠陥障害(ADD)、認知欠陥を含む気分障害および認知障害、肥満症、眩暈、統合失調症、てんかん、睡眠障害、ナルコレプシーおよび動揺病、ならびに様々な形態の不安症における新しい治療法の重要な標的である。

【 0 0 0 6 】

今日まで、ヒスタミンH₃受容体拮抗薬の大部分は、例えば、WO 9 6 / 3 8 1 4 2 に記載されているように、置換されていてよいイミダゾール環を有する点でヒスタミンに似ている。ベータヒスタミンなどの非イミダゾール神経活性化合物 (Arrang、Eur. J. Pharm. 1985、111: 72 - 84) は、ある程度のヒスタミンH₃受容体活性を示したが、効力は不十分であった。EP 9 7 8 5 1 2 および EP 0 9 8 2 3 0 0 A 2 は、ヒスタミンH₃受容体拮抗薬として非イミダゾールアルキルアミンを開示している。WO 0 2 / 1 2 2 2 4 (Ortho McNeil Pharmaceuticals) は、ヒスタミンH₃受容体リガンドとしての非イミダゾール二環式誘導体について記載している。他の受容体拮抗薬については、WO 0 2 / 3 2 8 9 3 および WO 0 2 / 0 6 2 3 3 に記載されている。

10

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【 0 0 0 7 】

本発明の化合物は、H₃受容体に対して極めて選択的であり (他のヒスタミン受容体に比べて)、注目すべきドラッグディスポジション特性 (薬物動態) を有する。特に、本発明の化合物は、H₃R と他の受容体サブタイプ H₁R、H₂R を選択的に区別する。当技術分野におけるヒスタミンH₃受容体作動薬、逆作動薬および拮抗薬に対する関心の度合いが高まっていることに鑑みて、ヒスタミンH₃受容体と相互作用する新規化合物は、当技術分野への極めて望ましい貢献になるであろう。本発明は、新規な種類のシクロブチル逆アミドが、ヒスタミンH₃受容体に対して高くかつ特異的な親和性を有し、優れた薬物プロファイルを有するという知見に基づく当技術分野へのそのような貢献を提供する。

20

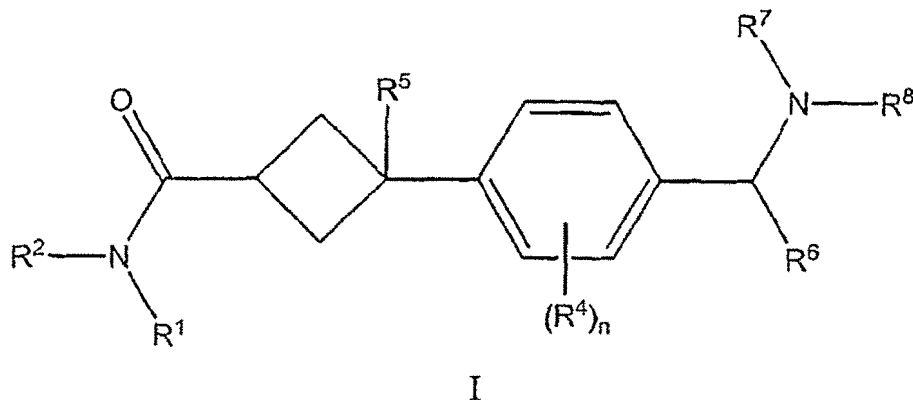
【課題を解決するための手段】

【 0 0 0 8 】

本発明は、式 I の化合物、

【 0 0 0 9 】

【化 1】



30

または薬学的に許容できるその塩を対象とし、
式中、

40

R¹ および R² は、各々独立して、

水素、

1 ~ 4 個のハロゲンで置換されていてよい C₁ ~ C₈ アルキル、

OH、1 ~ 4 個の C₁ ~ C₄ アルキル、C₃ ~ C₇ シクロアルキル、C₁ ~ C₄ ジアルキルアミノ、ハロゲンで置換されていてよく、C₆ ~ C₁₀ アリールオキシ (1 ~ 2 個のハロゲンで置換されていてよい) で置換されていてよい C₆ ~ C₁₄ アリール、および C₆ ~ C₁₀ アリール基で置換されていてよく、1 ~ 3 個の C₁ ~ C₄ アルキル基で置換されていてよい 5 ~ 10 員ヘテロアリールからなる群から選択される置換基で置換されていてよい C₁ ~ C₄ アルキル基、

50

$C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、
 $C_6 \sim C_{14}$ アリール、
 $(C_1 \sim C_3)$ アルキルで置換されていてもよい - $(C_0 \sim C_3)$ アルキル - O - $(C_1 \sim C_3)$ アルキル、
- $(C_1 \sim C_3)$ アルキル - C(=O)O - $(C_1 \sim C_3)$ アルキル、
1個または複数の $C_1 \sim C_4$ アルキル - カルボニル基で置換されていてもよい 3 ~ 8 員ヘテロシクロアルキル、
1個または複数の $C_1 \sim C_2$ アルキルで置換されていてもよい $C_6 \sim C_{10}$ アリールスルホニル、
5 ~ 10 員ヘテロアリール、および
 $C_6 \sim C_{14}$ アリール - $C_0 \sim C_4$ アルキレン - O - $C_0 \sim C_4$ アルキル (各 $C_0 \sim C_4$ アルキルおよび各 $C_0 \sim C_4$ アルキレンは、1 ~ 4 個の $C_1 \sim C_4$ アルキルで置換されていてもよい) からなる群から選択され、
または、 R^1 および R^2 は、それらが結合している窒素と一緒に、4、5、6、または 7 員の飽和または不飽和脂肪族環を形成していてもよく、前記脂肪族環における炭素のうちの 1 つは、O、S、NR³、または CO によって置き換えられていてもよく、前記環は、 $C_6 \sim C_{10}$ アリーレンと縮合していてもよく、環炭素において、
- OH、1 個または複数のハロゲンで置換されていてもよく、1 個または複数の $C_1 \sim C_2$ アルキルで置換されていてもよい 5 ~ 10 員ヘテロアリール、
1 個または複数の $C_1 \sim C_2$ アルコキシで置換されていてもよく、1 個または複数の $C_1 \sim C_4$ ジアルキルアミノカルボニルで置換されていてもよい $C_1 \sim C_4$ アルコキシ、ならびに
独立して 1 個または複数の $C_1 \sim C_2$ アルコキシで置換されていてもよい 1 または 2 個の $C_1 \sim C_4$ アルキルからなる群から選択される置換基で置換されていてもよく、
 R^3 は、
水素、
1 ~ 4 個のハロゲンで置換されていてもよい $C_1 \sim C_8$ アルキル、
ハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_1 \sim C_2$ アルコキシ、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、 $C_1 \sim C_4$ アルキルアミノカルボニル、およびシアノからなる群から選択される置換基で置換されていてもよい 5 ~ 10 員ヘテロアリール、
 $C_1 \sim C_2$ アルコキシカルボニル、1 個または複数の $C_1 \sim C_2$ アルキルで置換されていてもよい 5 ~ 10 員ヘテロアリール、1 ~ 4 個の $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、および $C_6 \sim C_{14}$ アリールからなる群から選択される置換基で置換されていてもよい $C_1 \sim C_4$ アルキル基、
1 または 2 個の $C_1 \sim C_2$ アルキルで置換されていてもよい $C_6 \sim C_{10}$ アリール、
 $C_1 \sim C_4$ アルキルカルボニル、
または、 $C_6 \sim C_{14}$ アリール - $C_0 \sim C_4$ アルキレン - O - $C_0 \sim C_4$ アルキル (各 $C_0 \sim C_4$ アルキルおよび各 $C_0 \sim C_4$ アルキレンは、1 ~ 4 個の $C_1 \sim C_4$ アルキルで置換されていてもよい) であり、
 R^4 は、独立して、水素、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ、ハロゲン、ニトリル、-SO₂ $C_1 \sim C_4$ 、-SO₂NHC₁~ C_4 、および -C(=O)NHC₁~ C_4 からなる群から選択され、
n は、0、1、2、3、または 4 であり、
 R^5 は、OH、-O($C_1 \sim C_3$) アルキル、ハロゲンまたは水素であり、
 R^6 は、水素、1 ~ 4 個のハロゲンで置換されていてもよい $C_1 \sim C_4$ アルキル、または $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル - $C_0 \sim C_4$ アルキルであり、
 R^7 は、水素、1 ~ 4 個のハロゲンで置換されていてもよい $C_1 \sim C_8$ アルキル、または $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル - $C_0 \sim C_4$ アルキルであり、各 $C_0 \sim C_4$ は、1 ~ 4 個の $C_1 \sim C_4$ アルキルで置換されていてもよく、
 R^8 は、水素、1 ~ 4 個のハロゲンで置換されていてもよい $C_1 \sim C_8$ アルキル、また

10

20

30

40

50

は $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル - $C_0 \sim C_4$ アルキルであり、

または、 R^7 および R^8 は、それらが結合している窒素と一緒に、4、5、6、または7員の複素環を形成していてもよく、前記複素環は、1または2個の $C_1 \sim C_4$ アルキルで置換されていてもよく、前記複素環における前記窒素から少なくとも2個の原子によって隔てられている前記複素環の炭素のうちの1つは、O、S、 NR^9 、または $C=O$ によって置き換えられていてもよく、 R^9 は、水素、1～4個のハロゲンで置換されていてもよい $C_1 \sim C_8$ アルキル、または $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル - $C_0 \sim C_4$ アルキルであり、各 $C_0 \sim C_4$ アルキルは、1～4個の $C_1 \sim C_4$ アルキルで置換されていてもよい。

【0010】

本発明の好ましい実施形態には、 R^7 および R^8 が、それらが結合している窒素と一緒に、4、5、6、または7員の複素環を形成し、前記複素環は、1または2個の $C_1 \sim C_4$ アルキルで置換されていてもよく、前記複素環における前記窒素から少なくとも2個の原子によって隔てられている前記複素環の炭素のうちの1つは、O、S、 NR^9 、または $C=O$ によって置き換えられていてもよく、 R^9 は、水素、1～4個のハロゲンで置換されていてもよい $C_1 \sim C_8$ アルキル、または $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル - $C_0 \sim C_4$ アルキルであり、各 $C_0 \sim C_4$ アルキルは、1～4個の $C_1 \sim C_4$ アルキルで置換されていてもよい式Iの化合物が含まれる。

10

【0011】

本発明のより好ましい実施形態には、 R^7 および R^8 が、それらが結合している窒素と一緒に、5または6員飽和複素環を形成する式Iの化合物が含まれる。

20

【0012】

本発明の最も好ましい実施形態には、 R^7 および R^8 が、それらが結合している窒素と一緒に、ピロリジニル基を形成する式Iの化合物が含まれる。

【0013】

本発明の別の実施形態には、 R^1 が、水素であり、 R^4 および R^5 が、独立して、水素またはFであり、 R^6 が、水素または $C_1 \sim C_6$ アルキルである式Iの化合物が含まれる。

【0014】

本発明の別の実施形態には、 R^5 が、Hである式Iの化合物が含まれる。

【0015】

本発明の別の実施形態には、 R^5 が、Fである式Iの化合物が含まれる。

30

【0016】

本発明の別の実施形態には、式Iのシスシクロブチル異性体が含まれる。

【0017】

本発明の別の実施形態には、式Iのトランスシクロブチル異性体が含まれる。

【0018】

本発明の最も好ましい実施形態には、以下の式Iのシス化合物とトランス化合物の両方が含まれる。

3 - (3 - フルオロ - 4 - ピロリジン - 1 - イルメチル - フェニル) - シクロブタンカルボン酸ジメチルアミド；

40

[3 - (3 - フルオロ - 4 - ピロリジン - 1 - イルメチル - フェニル) - シクロブチル] - ピロリジン - 1 - イル - メタノン；

3 - (3 - フルオロ - 4 - ピロリジン - 1 - イルメチル - フェニル) - シクロブタンカルボン酸エチル - メチル - アミド；

3 - (3 - クロロ - 4 - ピロリジン - 1 - イルメチル - フェニル) - シクロブタンカルボン酸メチルアミド；

3 - (3 - フルオロ - 4 - ピロリジン - 1 - イルメチル - フェニル) - シクロブタンカルボン酸メチルアミド；

{ 3 - [3 - クロロ - 4 - ((R) - 2 - メチル - ピロリジン - 1 - イルメチル) - フェニル] - シクロブチル } - ピロリジン - 1 - イル - メタノン；

50

3 - (2 , 3 - ジクロロ - 4 - ピロリジン - 1 - イルメチル - フェニル) - シクロブタンカルボン酸ジメチルアミド ;

3 - (3 - フルオロ - 4 - ピロリジン - 1 - イルメチル - フェニル) - シクロブタンカルボン酸エチルアミド ;

3 - (3 - フルオロ - 4 - ピロリジン - 1 - イルメチル - フェニル) - シクロブタンカルボン酸イソブチル - アミド ; および

(3 - アザ - ビシクロ [3 . 2 . 2] ノン - 3 - イル) - [3 - (3 - フルオロ - 4 - ピロリジン - 1 - イルメチル - フェニル) - シクロブチル] - メタノン。

[3 - フルオロ - 3 - (3 - フルオロ - 4 - ピロリジン - 1 - イルメチル - フェニル) - シクロブチル] - ピロリジン - 1 - イル - メタノン ;

10

3 - (3 - クロロ - 4 - ピロリジン - 1 - イルメチル - フェニル) - 3 - フルオロ - シクロブタンカルボン酸ジメチルアミド ;

[3 - (3 - クロロ - 4 - ピロリジン - 1 - イルメチル - フェニル) - 3 - フルオロ - シクロブチル] - ピペリジン - 1 - イル - メタノン ;

3 - (3 - クロロ - 4 - ピロリジン - 1 - イルメチル - フェニル) - 3 - フルオロ - シクロブタンカルボン酸イソブチル - メチル - アミド ;

3 - (3 - クロロ - 4 - ピロリジン - 1 - イルメチル - フェニル) - 3 - フルオロ - シクロブタンカルボン酸シクロプロピルメチル - アミド ;

[3 - (3 , 5 - ジフルオロ - 4 - ピロリジン - 1 - イルメチル - フェニル) - 3 - フルオロ - シクロブチル] - ピロリジン - 1 - イル - メタノン ;

20

3 - (2 , 6 - ジフルオロ - 4 - ピロリジン - 1 - イルメチル - フェニル) - 3 - フルオロ - シクロブタンカルボン酸メチルアミド ;

3 - (5 - クロロ - 2 - フルオロ - 4 - ピロリジン - 1 - イルメチル - フェニル) - 3 - フルオロ - シクロブタンカルボン酸イソブチル - アミド ;

3 - (3 - クロロ - 4 - ピロリジン - 1 - イルメチル - フェニル) - 3 - フルオロ - シクロブタンカルボン酸エチルアミド ;

3 - (3 - クロロ - 4 - ピロリジン - 1 - イルメチル - フェニル) - 3 - フルオロ - シクロブタンカルボン酸メチル - (テトラヒドロ - ピラン - 4 - イルメチル) - アミド ;

3 - フルオロ - 3 - (3 - フルオロ - 4 - ピロリジン - 1 - イルメチル - フェニル) - シクロブタンカルボン酸メチルアミド ;

30

{ 3 - [3 - クロロ - 4 - ((R) - 2 - メチル - ピロリジン - 1 - イルメチル) - フェニル] - 3 - フルオロ - シクロブチル } - ピロリジン - 1 - イル - メタノン ;

3 - (3 - クロロ - 4 - ピロリジン - 1 - イルメチル - フェニル) - 3 - フルオロ - シクロブタンカルボン酸シクロプロピルメチル - メチル - アミド ;

3 - フルオロ - 3 - (3 - フルオロ - 4 - ピロリジン - 1 - イルメチル - フェニル) - シクロブタンカルボン酸ジメチルアミド ;

3 - フルオロ - 3 - [3 - フルオロ - 4 - ((S) - 2 - メチル - ピロリジン - 1 - イルメチル) - フェニル] - シクロブタンカルボン酸エチルアミド ;

[3 - (3 - クロロ - 4 - ピロリジン - 1 - イルメチル - フェニル) - 3 - フルオロ - シクロブチル] - (2 , 3 - ジヒドロ - 5 H - ベンゾ [f] [1 , 4] オキサゼピン - 4 - イル) - メタノン ;

40

3 - フルオロ - 3 - (3 - フルオロ - 4 - ピロリジン - 1 - イルメチル - フェニル) - シクロブタンカルボン酸エチルアミド ;

3 - フルオロ - 3 - (3 - フルオロ - 4 - ピロリジン - 1 - イルメチル - フェニル) - シクロブタンカルボン酸エチル - メチル - アミド ;

3 - (3 - クロロ - 4 - ピロリジン - 1 - イルメチル - フェニル) - 3 - フルオロ - シクロブタンカルボン酸メチル - (3 - メチル - ピリジン - 2 - イルメチル) - アミド ;

3 - フルオロ - 3 - [3 - フルオロ - 4 - ((R) - 2 - メチル - ピロリジン - 1 - イルメチル) - フェニル] - シクロブタンカルボン酸エチルアミド ;

3 - フルオロ - 3 - (3 - フルオロ - 4 - ピロリジン - 1 - イルメチル - フェニル) -

50

シクロブタンカルボン酸イソブチル - アミド；

〔 3 - フルオロ - 3 - (3 - フルオロ - 4 - ピロリジン - 1 - イルメチル - フェニル) - シクロブチル 〕 - ピロリジン - 1 - イル - メタノン；

〔 3 - フルオロ - 3 - (3 - フルオロ - 4 - ピロリジン - 1 - イルメチル - フェニル) - シクロブチル 〕 - ピロリジン - 1 - イル - メタノン；および

3 - (2 , 3 - ジクロロ - 4 - ピロリジン - 1 - イルメチル - フェニル) - 3 - フルオロ - シクロブタンカルボン酸ジメチルアミド。

【 0 0 1 9 】

本発明は、ヒスタミン - 3 受容体に拮抗することにより治療することができる障害または状態を治療するための医薬組成物であって、式 I の化合物および場合により薬学的に許容できる担体を含む組成物も対象とする。

10

【 0 0 2 0 】

本発明は、ヒスタミン - 3 受容体に拮抗することにより治療することができる障害または状態を治療する方法であって、そのような治療を必要としている哺乳類に、式 I の化合物を投与することを含む方法も対象とする。

【 0 0 2 1 】

本発明は、うつ病、気分障害、統合失調症、不安障害、認知障害、アルツハイマー病、注意欠陥障害 (A D D)、注意欠陥多動性障害 (A D H D)、精神病性障害、睡眠障害、肥満症、眩暈、てんかん、動揺病、呼吸器疾患、アレルギー、アレルギー誘発性気道応答、アレルギー性鼻炎、鼻詰まり、アレルギー性うっ血、うっ血、低血圧、心血管疾患、胃腸管の疾患、胃腸管の運動過剰および運動低下ならびに酸性分泌物からなる群から選択される障害または状態を治療する方法であって、そのような治療を必要としている哺乳類に、式 I の化合物を投与することを含む方法も対象とする。

20

【 0 0 2 2 】

本発明は、(a) 式 I の H 3 受容体拮抗薬化合物または薬学的に許容できるその塩、(b) H 1 受容体拮抗薬または薬学的に許容できるその塩、および (c) 薬学的に許容できる担体を含むアレルギー性鼻炎、鼻詰まりまたはアレルギー性うっ血を治療するための医薬組成物であって、上記の活性成分 (a) および (b) が、組成物を、アレルギー性鼻炎、鼻詰まりまたはアレルギー性うっ血を治療するのに有効にする量で存在する医薬組成物も対象とする。

30

【 0 0 2 3 】

本発明は、(a) 式 I の H 3 受容体拮抗薬化合物または薬学的に許容できるその塩、(b) 神経伝達物質再取り込み遮断薬または薬学的に許容できるその塩、(c) 薬学的に許容できる担体を含む A D D、A D H D、うつ病、気分障害、または認知障害を治療するための医薬組成物であって、上記の活性成分 (a) および (b) が、組成物を、うつ病、気分障害、および認知障害を治療するのに有効にする量で存在する医薬組成物も対象とする。

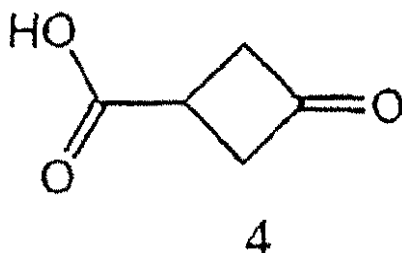
【 0 0 2 4 】

本発明は、式 I による化合物を調製するための方法であって、式 4 の化合物を、

【 0 0 2 5 】

40

【 化 2 】

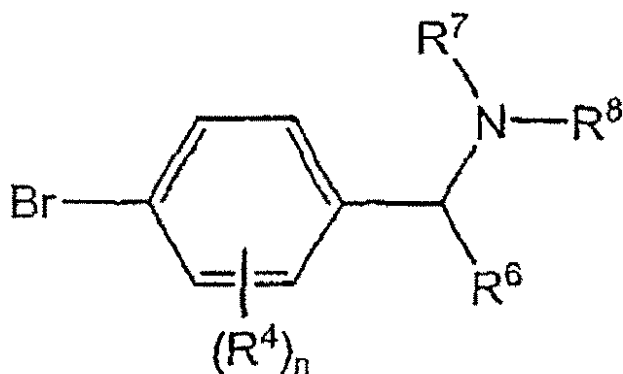


式 2 の化合物から誘導される有機金属試薬と反応させ、

50

【 0 0 2 6 】

【 化 3 】



10

続いて、直接アミド形成により式 I の化合物を得るステップを含む方法も対象とする。

【 0 0 2 7 】

本発明による一般式 I において、基が、一置換または多置換されている場合、前記 1 個または複数の置換基は、特に指定のない限り、任意の望ましい 1 個または複数の位置に位置することができる。また、基が、多置換されている場合、前記置換基は、特に指定のない限り、同一でも異なってもよい。

20

【 0 0 2 8 】

本発明のヒスタミン - 3 (H 3) 受容体拮抗薬は、特に、A D D、A D H D、肥満症、不安障害および呼吸器疾患を治療するのに有用である。本発明によって治療することができる呼吸器疾患には、成人呼吸窮迫症候群、急性呼吸窮迫症候群、気管支炎、慢性気管支炎、慢性閉塞性肺疾患、嚢胞性線維症、喘息、肺気腫、鼻炎および慢性副鼻腔炎が含まれる。

【 0 0 2 9 】

本発明の医薬組成物および方法は、前の段落に記載されている障害または状態の再発を予防するのにも使用することができる。そのような再発を予防することは、上記に記載の式 I の化合物をそのような予防を必要としている哺乳類に投与することにより達成される。

30

【 0 0 3 0 】

開示されている化合物は、アレルギー性鼻炎、鼻詰まり、およびアレルギー性うつ血を治療するための、有効投与量の一般式 I のヒスタミン H 3 拮抗薬化合物および有効投与量のセチリジン (Z y r t e c (商 標))、クロルフェニラミン (C h l o r t r i m e t o n (商 標))、ロラチジン (l o r a t i d i n e) (C l a r i t i n (商 標))、フェキソフェナジン (A l l e g r a (商 標))、またはデスロラタジン (C l a r i n e x (商 標)) などのヒスタミン H 1 拮抗薬を用いる、別個の実体としてのそれらの投与を含むか、または単一の送達系に一体化されている併用療法の一部としても使用することができる。

40

【 0 0 3 1 】

開示されている化合物は、有効投与量の一般式 I のヒスタミン H 3 拮抗薬化合物および有効投与量の神経伝達物質再取り込み遮断薬を用いる、別個の実体としてのそれらの投与を含むか、または単一の送達系に一体化されている併用療法の一部としても使用することができる。神経伝達物質再取り込み遮断薬の例には、A D D、A D H D、うつ病、気分障害、または認知障害を治療するためのセルトラリン (Z o l o f t (商 標))、フルオキセチン (P r o z a c (商 標))、およびパロキセチン (P a x i l (商 標)) のような

50

セロトニン選択的再取り込み阻害薬 (SSRI)、または非選択的セロトニン、ドーパミンもしくはノルエピネフリン再取り込み阻害薬が含まれるであろう。

【0032】

本発明の化合物は、光学中心を有することがあるため、様々な鏡像異性立体配置で存在することがある。式 I には、上記で描かれているように、構造式 I で描かれている化合物のすべての鏡像異性体、ジアステレオマー、および他の立体異性体、ならびにそれらのラセミ混合物および他の混合物が含まれる。個々の異性体は、最終生成物またはその中間体の調製における光学分割、光学選択的反応、またはクロマトグラフ分離などの知られている方法によって得ることができる。

【0033】

本発明には、1個または複数の原子が、天然において通常見いだされる原子量または質量数と異なる原子量または質量数を有する原子によって置き換えられているという事実を除いて、式 I に示される化合物と同一である同位体標識化合物も含まれる。本発明の化合物に組み入れることができる同位体の例には、それぞれ ^2H 、 ^3H 、 ^{13}C 、 ^{11}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{18}O 、 ^{17}O 、 ^{15}O 、 ^{31}P 、 ^{32}P 、 ^{35}S 、 ^{18}F 、および ^{36}Cl 、 ^{123}I 、などの水素、炭素、窒素、酸素、リン、イオウ、フッ素および塩素の同位体が含まれる。上述の同位体および/または他の原子の他の同位体を含有する本発明の化合物および薬学的に許容できる前記化合物の塩は、本発明の範囲内にある。本発明の特定の同位体標識化合物、例えば、 ^3H および ^{14}C などの放射性同位体が組み入れられている化合物は、薬物および/または基質の組織分布アッセイに有用である。トリチウム化、すなわち ^3H 、および炭素-14、すなわち ^{14}C 同位体は、それらの調製の容易さおよび検出能のため特に好ましい。さらに、重水素、すなわち ^2H などのより重い同位体による置換は、より高い代謝安定性、例えば、*in vivo* 半減期の増加または用量所要量の低減による特定の治療上の利点を提供することがあるため、一部の環境において好ましいことがある。

【0034】

^{11}C 、 ^{18}F 、 ^{15}O および ^{13}N などのポジトロン放出同位体による置換は、基質受容体占有を調べるためのポジトロン放出断層撮影 (PET) 研究において有用なことがある。

【0035】

不安障害には、例えば、全般性不安障害、パニック障害、PTSD、および社会不安障害が含まれる。気分障害には、例えば、抑うつ気分、混合型不安抑うつ気分、行為障害、および混合型行為障害抑うつ気分が含まれる。認知障害には、例えば、ADHD の他に、注意欠陥障害 (ADD) または一般的な医学的状态による他の注意適応障害または認知障害が含まれる。精神病性障害には、例えば、統合失調性感情障害および統合失調症が含まれ、睡眠障害には、例えば、ナルコレプシーおよび遺尿症が含まれる。

【0036】

また、本発明の化合物、組成物および方法によって治療することができる障害または状態の例は、以下の通りである。例えば、癌患者におけるうつ病、パーキンソン患者におけるうつ病、心筋梗塞後うつ病、ヒト免疫不全ウイルス (HIV) 患者におけるうつ病、亜症候群性症候性うつ病、不妊症女性におけるうつ病、小児うつ病、大うつ病、単一エピソードうつ病、反復性うつ病、児童虐待誘発性うつ病、分娩後うつ病、DSM-IV 大うつ病、治療抵抗性大うつ病、重度のうつ病、精神病性うつ病、脳卒中後のうつ病、神経障害性疼痛、混合エピソードを伴う躁うつ病およびうつ病性エピソードを伴う躁うつ病を含む躁うつ病、季節性感情障害、双極性うつ病 B P I、双極性うつ病 B P I I、または気分変調を伴う大うつ病を含むうつ病；気分変調；例えば、広場恐怖症、社会恐怖症または単純恐怖症を含む恐怖症；例えば、神経性食欲不振症および神経性過食症を含む摂食障害；例えば、アルコール、コカイン、アンフェタミンおよび他の神経刺激薬、モルヒネ、ヘロインおよび他のオピオイド作動薬、フェノバルビタールおよび他のバルビツール酸塩、ニコチン、ジアゼパム、ベンゾジアゼピンおよび他の精神活性物質の中毒を含む薬物依存

10

20

30

40

50

；例えば、パーキンソン病における認知症、神経遮断薬誘発性パーキンソン症または遅発性ジスキネジアを含むパーキンソン病；例えば、血管障害に伴う頭痛を含む頭痛；禁断症候群；加齢に伴う学習および精神障害；感情鈍麻；双極性障害；慢性疲労症候群；慢性または急性ストレス；行為傷害；気分循環性障害；身体化障害、転換性障害、疼痛性障害、心気症、身体醜形障害、鑑別不能型障害、および身体表現性N O Sなどの身体表現性障害；失禁；吸入障害；中毒障害；躁病；反抗的行為障害；末梢神経障害；心的外傷後ストレス障害；後期黄体期不機嫌性障害；特異的発達障害；S S R I「プープアウト（p o o p o u t）」症候群、すなわち、患者が、S S R I療法に対して、初期の満足のいく応答後に満足のいく応答を維持できないこと；ならびに、トゥーレット病を含むチック障害。

【0037】

一例として、治療または予防を必要としている哺乳類は、ヒトであってよい。別の例として、治療または予防を必要としている哺乳類は、ヒト以外の哺乳類であってよい。

【0038】

薬学的に許容できる式Iの化合物の塩には、それらの酸付加塩および塩基塩が含まれる。

【0039】

適当な酸付加塩は、無毒性塩を形成する酸から形成される。例には、酢酸塩、アスパラギン酸塩、安息香酸塩、ベシル酸塩、重炭酸塩／炭酸塩、重硫酸塩／硫酸塩、ホウ酸塩、カンシル酸塩、クエン酸塩、エジシル酸塩、エシル酸塩、ギ酸塩、フマル酸塩、グルセプテート、グルコン酸塩、グルクロン酸塩、ヘキサフルオロリン酸塩、ヒベンズ酸塩、塩酸塩／塩化物、臭化水素塩／臭化物、ヨウ化水素塩／ヨウ化物、イセチオン酸塩、乳酸塩、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、マロン酸塩、メシル酸塩、メチル硫酸塩、ナフチレート、2-ナプシル酸塩、ニコチン酸塩、硝酸塩、オロチン酸塩、シュウ酸塩、パルミチン酸塩、パモ酸塩、リン酸塩／リン酸水素塩／リン酸二水素塩、糖酸塩、ステアリン酸塩、コハク酸塩、酒石酸塩、トシル酸塩およびトリフルオロ酢酸塩が含まれる。

【0040】

適当な塩基塩は、無毒性塩を形成する塩基から形成される。例には、アルミニウム、アルギニン、ベンザチン、カルシウム、コリン、ジエチルアミン、ジオラミン、グリシン、リシン、マグネシウム、メグルミン、オラミン、カリウム、ナトリウム、トロメタミンおよび亜鉛塩が含まれる。

【0041】

酸および塩基のヘミ塩、例えば、ヘミ硫酸塩およびヘミカルシウム塩も形成することができる。

【0042】

適当な塩の総説については、S t a h lおよびW e r m u t hによる「H a n d b o o k o f P h a m a c e u t i c a l S a l t s : P r o p e r t i e s , S e l e c t i o n , a n d U s e」（W i l e y - V C H、W e i n h e i m、G e r m a n y、2002）を参照されたい。

【0043】

本発明の化合物は、非溶媒和形態と溶媒和形態の双方で存在することがある。本明細書において、用語「溶媒和物」は、本発明の化合物および化学量論的量の1種または複数の薬学的に許容できる溶媒分子、例えばエタノールを含む分子錯体について記載するために使用される。用語「水和物」は、前記溶媒が水である場合に用いられる。

【0044】

上述の溶媒和物と対照的に、薬物およびホストが化学量論的または非化学量論的な量で存在するクラスレート、薬物-ホスト包接錯体などの錯体も本発明の範囲内に含まれる。化学量論的または非化学量論的な量であってよい2種以上の有機および／または無機成分を含有する薬物の錯体も含まれる。得られる錯体は、イオン化、部分的イオン化、または非イオン化であってよい。そのような錯体の総説については、H a l e b l i a nによるJ P h a r m S c i、64(8)、1269～1288(1975年8月)を参照さ

10

20

30

40

50

りたい。

【0045】

本明細書では以後、式 I の化合物へのすべての言及には、それらの塩、溶媒和物および錯体、ならびにそれらの塩の溶媒和物および錯体への言及が含まれる。

【0046】

本発明の化合物には、それらのすべての多形体および晶癖を含む本明細書で前に定義されたような式 I の化合物、本明細書で後に定義されるようなそれらの異性体（光学異性体、幾何異性体および互変異性体を含む）ならびに式 I の同位体標識化合物が含まれる。

【0047】

1 個または複数の不斉炭素原子を含む式 I の化合物は、2 種以上の立体異性体として存在することがある。構造異性体が低いエネルギー障壁を介して相互変換可能である場合、互変異性の異性（「互変異性」）が生じることがある。これは、例えば、イミノ、ケトもしくはオキシム基を含有する式 I の化合物におけるプロトン互変異性、または芳香族部分を含有する化合物におけるいわゆる原子価互変異性の形をとることがある。その結果、単一の化合物が 2 種以上のタイプの異性を示すことがある。

10

【0048】

2 種以上のタイプの異性を示す化合物、およびそれらの 1 個または複数の混合物を含む式 I の化合物のすべての立体異性体、幾何異性体および互変異性体は、本発明の範囲内に含まれる。対イオンが光学活性である、例えば、d - 乳酸塩もしくは l - リシンであるか、またはラセミである、例えば、d l - 酒石酸塩もしくは d l - アルギニンである酸付加塩または塩基塩も含まれる。

20

【0049】

特に指定のない限り、本明細書で使用する用語「ハロ」には、フルオロ、クロロ、ブロモおよびヨードが含まれる。

【0050】

特に指定のない限り、本明細書で使用する用語「(C₁ ~ C₄) アルキル」には、1 ~ 4 個の炭素原子を有する飽和の直鎖または分岐炭化水素基が含まれ、例えば、メチル、エチル、プロピル、i - プロピル、n - ブチル、i - ブチル、sec - ブチルおよび t - ブチルが含まれる。このことは、アルキル基が、置換基を有するか、または、例えば、- O - (C₁ ~ C₄) アルキルおよび - C(O)(C₁ ~ C₄) アルキルにおける別の基の置換基であっても当てはまる。

30

【0051】

特に指定のない限り、本明細書で使用する用語「(C₁ ~ C₄) アルコキシ」には、直鎖および分岐アルコキシ基が含まれ、例えば、メトキシ、エトキシ、n - プロポキシ、i - プロポキシ、n - ブトキシ、i - ブトキシ、sec - ブトキシおよび t - ブトキシが含まれる。

【0052】

特に指定のない限り、本明細書で使用する用語「(C₂ ~ C₆) アルキレン」には、2 ~ 6 個の炭素原子を含有する直鎖または分岐アルカンから誘導される二価の基が含まれる。(C₂ ~ C₆) アルキレン基の例には、メチレン、エチレン(1, 2 - エチレンまたは 1, 1 - エチレン)、トリメチレン(1, 3 - プロピレン)、テトラメチレン(1, 4 - ブチレン)、ペンタメチレンおよびヘキサメチレンが含まれる。

40

【0053】

特に指定のない限り、本明細書で使用する用語「(C₃ ~ C₆) シクロアルキル」には、3 ~ 6 個の炭素原子を有する飽和単環式炭素環式基が含まれ、例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチルおよびシクロヘキシルが含まれる。

【0054】

特に指定のない限り、本明細書で使用する用語「飽和複素環」には、1 個の窒素原子を含有する、4 ~ 7 個の環メンバーを有する飽和単環式基が含まれる。飽和複素環の例は、アゼチジニル、ピロリジニルおよびピペリジニルである。

50

【 0 0 5 5 】

特に指定のない限り、本明細書で使用する用語「ヘテロ芳香族」には、窒素、酸素およびイオウから選択される1、2、3または4個のヘテロ原子を含有する、それぞれ5～9個および5～10個の環メンバーを有する単環式または二環式ヘテロ芳香族基が含まれる。ヘテロ芳香族基は、非置換、一置換または二置換であってよい。ヘテロアリール基の例には、チオフェニル、フラニル、ピロリル、ピラゾリル、イミダゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、トリアゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、テトラゾリル、ピラニル、ピリジニル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、トリアジニル、チアジアジニル、イソベンゾフラニル、ベンゾフラニル、クロメニル、インドリジニル、イソインドリル、インドリル、インダゾリル、プリニル、キノリニル、イソキノリル、シンノリニル、フタラジニル、ナフチリジニル、キナゾリニル、キノキサリニル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾフラニル、ベンゾチオフェニル、ピロロピラジニル、ピロロピリジニル、およびイミダゾピリジニルが含まれるが、これらに限定されるものではない。

【 発明を実施するための最良の形態 】

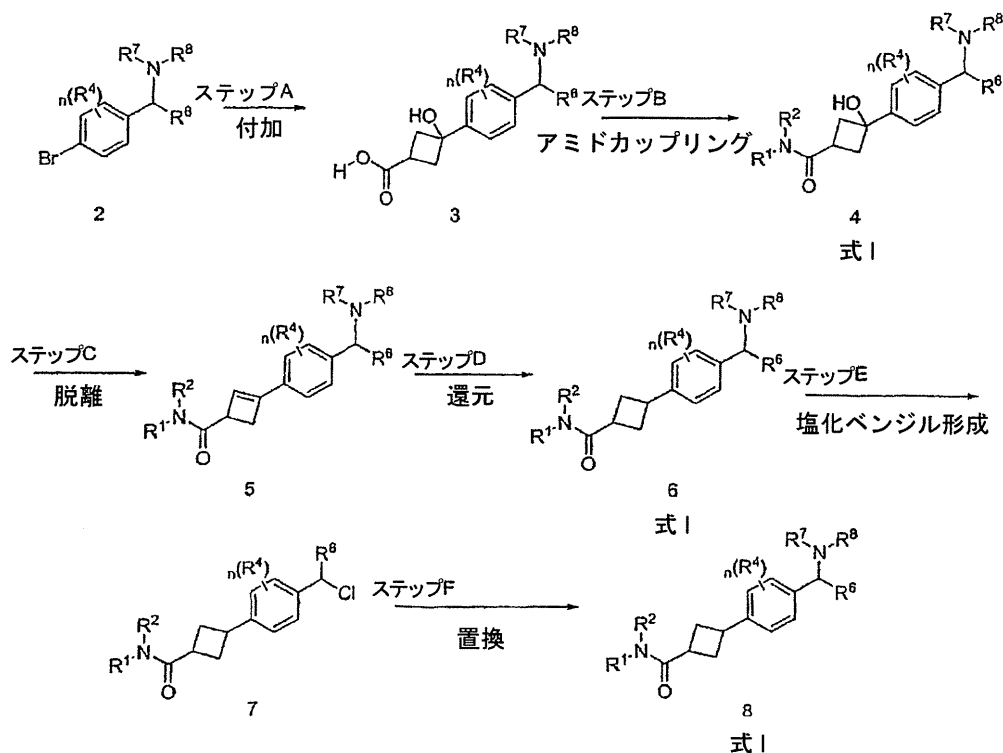
【 0 0 5 6 】

本発明による式 I の化合物は、スキーム 1 に示す一般手順により調製することができる。

【 0 0 5 7 】

【 化 4 】

スキーム 1



【 0 0 5 8 】

スキーム 1 において、式 (I) の化合物は、以下の通り調製される。

【 0 0 5 9 】

ステップ A :

一般構造 2 の臭化アリールを、有機リチウム、有機マグネシウムハロゲン化物、有機セリウム、有機チタン、有機亜鉛、有機銅、または有機アルミニウム試薬などの有機金属試薬に変換する。有機マグネシウムハロゲン化物 (グリニャール試薬) または有機リチウム

試薬が好ましい。例えば、有機リチウム試薬は、臭化アリール(2)と $n\text{BuLi}$ の反応によって調製することができる。反応は、通常、約 -78°C ～室温付近の温度にてテトラヒドロフランなどの反応不活性溶媒中で行われる。この有機リチウム試薬に、約 -78°C にて、 -78°C まで予冷した3-オキソシクロブタンカルボン酸(J. Org. Chem. 1988, 53, 3841およびJ. Org. Chem. 1996, 61, 2174)の溶液を加え、好ましい溶媒は、テトラヒドロフランである。添加終了後、反応物を室温までゆっくりと温めると、一般構造3の化合物が得られる。

【0060】

ステップB:

一般構造3の中間体を、 -78°C ～ 40°C (室温が好ましい)にて、トリエチルアミンまたはジイソプロピルエチルアミンなどのトリアルキルアミン塩基の存在下、ジシクロヘキシルカルボジイミド、カルボニルジイミダゾール、トリプロピルホスホン酸無水物、クロロギ酸アルキル、塩化ビス(2-オキソ-3-オキサゾリジニル)ホスフィン酸、ヘキサフルオロリン酸ベンゾトリアゾール-1-イルオキシ-トリス(ジメチルアミノ)ホスホニウム、またはその他のそのような標準的文献試薬などのカップリング試薬の存在下(トリプロピルホスホン酸無水物およびトリエチルアミンが、反応不活性溶媒(酢酸エチルが好ましい)における好ましい組合せである)、一般式 HNR^1R^2 (R^1 および R^2 は、明細書のアミンで定義されている通りである)の一級または二級アミンと反応させ、一般構造4のN-アシル化合物、式Iの化合物を得ることができる。

【0061】

ステップC:

ベンジルアルコール(4)の脱離は、(4)を、室温付近～用いられる溶媒の還流温度の反応温度(約 75°C が、好ましい反応温度である)にて、ニート、または塩化メチレンもしくは1,2-ジクロロエタンなどの反応不活性溶媒中のどちらかで酸、好ましくはトリフルオロ酢酸と反応させることにより行われ、一般構造5の化合物が得られる。

【0062】

ステップD:

シクロブテン(5)の還元は、反応不活性溶媒中の(5)の反応によって行うことができ、好ましい溶媒は、エチルアルコールおよび酢酸エチルである。還元は、約 45 psi (約 340 kPa)の水素ガスおよび触媒(好ましい水素化触媒は、ウィルキンソン触媒[クロロトリス(トリフェニルホスフィン)ロジウム(I)]、またはパラジウム、活性炭上 $5\sim10\text{ wt}\%$ である)を用いて行い、(6)、一般式Iの化合物を得ることができる。

【0063】

ステップE:

一般構造(6)のベンジルアミンの一般構造(7)の塩化ベンジルへの変換は、文献、例えば(Nevill, C. R.; Fuchs, P. L.; SYNCAV; Synth. Commun.; EN; 20; 5; 1990; 761~772)中に記載されている条件を用いて行われる。(6)を、約 -78°C ～室温の反応温度(室温が好ましい)にて、反応不活性溶媒(1,2-ジクロロエタン、または塩化メチレンが好ましい)中、クロロギ酸エチルと反応させると、一般構造(7)の塩化ベンジルが得られる。

【0064】

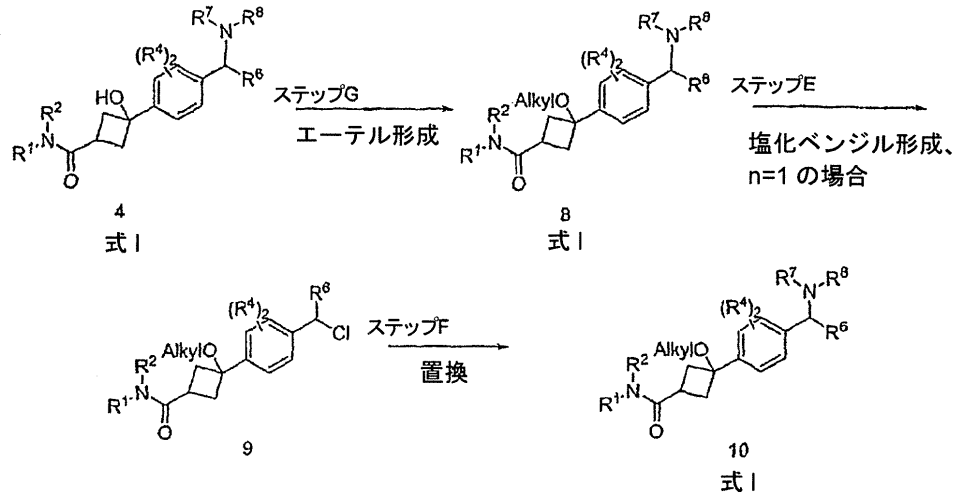
ステップF:

塩化ベンジル(7)を、室温付近～用いられる溶媒の還流温度の反応温度(約 55°C が好ましい)にて、三級アミン塩基(トリエチルアミンが好ましい)の存在下、反応不活性溶媒(1,2-ジクロロエタン、または塩化メチレンが好ましい)中、一般式 HNR^1R^2 (R^1 および R^2 は、明細書のアミンで定義されている通りである)の一級または二級アミンと反応させると、(8)、一般式Iの化合物が得られる。

【0065】

【化 5】

スキーム 2



10

【 0 0 6 6 】

スキーム 2 において、式 (I) の化合物は、以下の通り調製される。

20

【 0 0 6 7 】

ステップ G :

フィッシャーエーテル化は、文献に現れ当業者に知られている標準的条件を用いて行うことができる。例えば、ヒドロキシル (4) を、室温 ~ 1 0 0 (6 5 が好ましい) の反応温度にて、反応不活性溶媒 (ジメチルホルムアミドが好ましい) 中、塩基 (N a H が好ましい) の存在下、および N a I または N a B r の存在下、塩化アルキル、臭化アルキル、またはヨウ化アルキルなどのハロゲン化アルキルと反応させると、(8)、式 I の化合物が得られる。

【 0 0 6 8 】

ステップ E :

(上記のステップ E を参照)

30

【 0 0 6 9 】

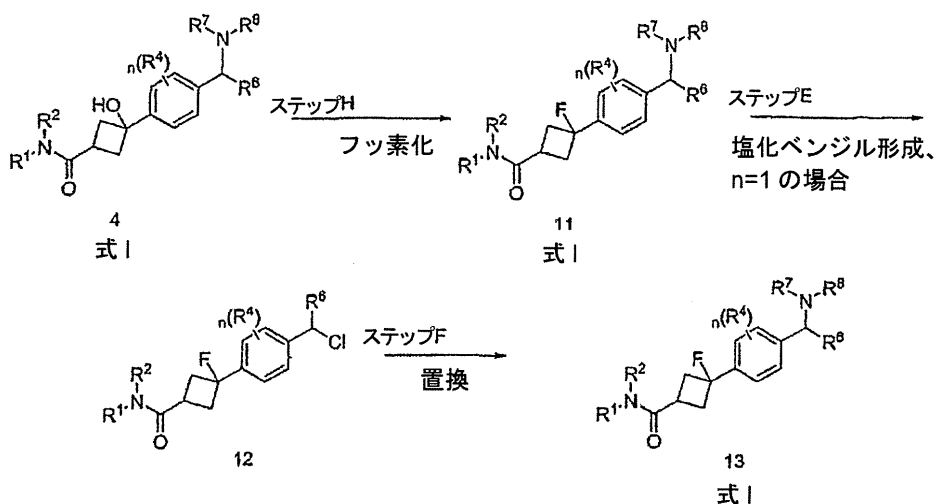
ステップ F :

(上記のステップ F を参照)

【 0 0 7 0 】

【化 6】

スキーム 3



10

【0071】

スキーム 3 において、式 (I) の化合物は、以下の通り調製される。

【0072】

20

ステップ H :

一般構造 (4) の化合物をフッ素化試薬と反応させると、一般式 13 の化合物が得られる。いくつかの試薬が、アルコールをフッ化アルキルへ変換するために使用可能であり、例えば、Caldwell, Charles G; 他 (Bioorg. Med. Chem. Lett.; EN; 14; 5; 2004; 1265 ~ 1268) は、BAST を利用している。文献中の他の例は、アルコールをフッ化アルキルへ直接変換するために DAST を利用している。ヒドロキシル (3) を、約 -78 ~ 室温の反応温度にて、反応不活性溶媒 (塩化メチレンまたはテトラヒドロフランが好ましい) 中、ビス (2 - メトキシエチル) アミノ三フッ化イオウと反応させると、(11)、式 I の化合物が得られる。

【0073】

30

ステップ E :

(上記のステップ E を参照)

【0074】

ステップ F :

(上記のステップ F を参照)

【0075】

本発明による例示的な式 I の化合物は、以下である。

N - メチル - 2 - ピロリジン - 3 - イル - N - [3 - (4 - ピロリジン - 1 - イルメチル - フェノキシ) - シクロブチルメチル] - アセトアミド ;

[3 - ヒドロキシ - 3 - (4 - ピロリジン - 1 - イルメチル - フェニル) - シクロブチル] - モルホリン - 4 - イル - メタノン ;

40

3 - (3 - クロロ - 4 - ピロリジン - 1 - イルメチル - フェニル) - 3 - ヒドロキシ - シクロブタンカルボン酸メチルアミド ;

3 - (3 - クロロ - 4 - ピロリジン - 1 - イルメチル - フェニル) - シクロブタンカルボン酸メチルアミド ;

3 - (3 - フルオロ - 4 - ピロリジン - 1 - イルメチル - フェニル) - 3 - ヒドロキシ - シクロブタンカルボン酸メチルアミド ;

3 - (3 - フルオロ - 4 - ピロリジン - 1 - イルメチル - フェニル) - シクロブタンカルボン酸メチルアミド ;

3 - (3 - クロロ - 4 - ピロリジン - 1 - イルメチル - フェニル) - 3 - ヒドロキシ -

50

シクロブタンカルボン酸ジメチルアミド；

[3 - (3 - クロロ - 4 - ピロリジン - 1 - イルメチル - フェニル) - 3 - ヒドロキシ - シクロブチル] - ピペリジン - 1 - イル - メタノン；

3 - (3 - クロロ - 4 - ピロリジン - 1 - イルメチル - フェニル) - 3 - ヒドロキシ - シクロブタンカルボン酸イソブチル - メチル - アミド；

3 - (3 - クロロ - 4 - ピロリジン - 1 - イルメチル - フェニル) - 3 - ヒドロキシ - シクロブタンカルボン酸シクロプロピルメチル - アミド；

3 - (3 - クロロ - 4 - ピロリジン - 1 - イルメチル - フェニル) - 3 - ヒドロキシ - シクロブタンカルボン酸メチル - (テトラヒドロ - ピラン - 4 - イルメチル) - アミド；

3 - (3 - クロロ - 4 - ピロリジン - 1 - イルメチル - フェニル) - 3 - ヒドロキシ - シクロブタンカルボン酸シクロプロピルメチル - メチル - アミド；

[3 - (3 - クロロ - 4 - ピロリジン - 1 - イルメチル - フェニル) - 3 - ヒドロキシ - シクロブチル] - (2 , 3 - ジヒドロ - 5 H - ベンゾ [f] [1 , 4] オキサゼピン - 4 - イル) - メタノン；

3 - (3 - クロロ - 4 - ピロリジン - 1 - イルメチル - フェニル) - 3 - ヒドロキシ - シクロブタンカルボン酸メチル - (3 - メチル - ピリジン - 2 - イルメチル) - アミド；

3 - (3 - フルオロ - 4 - ピロリジン - 1 - イルメチル - フェニル) - 3 - ヒドロキシ - シクロブタンカルボン酸ジメチルアミド；

[3 - (3 - フルオロ - 4 - ピロリジン - 1 - イルメチル - フェニル) - 3 - ヒドロキシ - シクロブチル] - ピロリジン - 1 - イル - メタノン；

3 - (3 - フルオロ - 4 - ピロリジン - 1 - イルメチル - フェニル) - 3 - ヒドロキシ - シクロブタンカルボン酸イソブチル - アミド；

3 - (3 - フルオロ - 4 - ピロリジン - 1 - イルメチル - フェニル) - 3 - ヒドロキシ - シクロブタンカルボン酸エチルアミド；

3 - (3 - フルオロ - 4 - ピロリジン - 1 - イルメチル - フェニル) - 3 - ヒドロキシ - シクロブタンカルボン酸エチル - メチル - アミド；

3 - (3 - フルオロ - 4 - ピロリジン - 1 - イルメチル - フェニル) - シクロブタンカルボン酸ジメチルアミド；

3 - (3 - クロロ - 4 - ピロリジン - 1 - イルメチル - フェニル) - 3 - フルオロ - シクロブタンカルボン酸ジメチルアミド；

[3 - (3 - フルオロ - 4 - ピロリジン - 1 - イルメチル - フェニル) - シクロブチル] - ピロリジン - 1 - イル - メタノン；

3 - (3 - フルオロ - 4 - ピロリジン - 1 - イルメチル - フェニル) - シクロブタンカルボン酸イソブチル - アミド；

3 - (3 - フルオロ - 4 - ピロリジン - 1 - イルメチル - フェニル) - シクロブタンカルボン酸エチルアミド；

3 - (3 - フルオロ - 4 - ピロリジン - 1 - イルメチル - フェニル) - シクロブタンカルボン酸エチル - メチル - アミド；

[3 - (3 - クロロ - 4 - ピロリジン - 1 - イルメチル - フェニル) - 3 - フルオロ - シクロブチル] - ピペリジン - 1 - イル - メタノン；

3 - (3 - クロロ - 4 - ピロリジン - 1 - イルメチル - フェニル) - 3 - フルオロ - シクロブタンカルボン酸イソブチル - メチル - アミド；

3 - (3 - クロロ - 4 - ピロリジン - 1 - イルメチル - フェニル) - 3 - フルオロ - シクロブタンカルボン酸シクロプロピルメチル - アミド；

3 - (3 - クロロ - 4 - ピロリジン - 1 - イルメチル - フェニル) - シクロブタンカルボン酸メチルアミド；

3 - (3 - フルオロ - 4 - ピロリジン - 1 - イルメチル - フェニル) - シクロブタンカルボン酸メチルアミド；

3 - (2 , 6 - ジフルオロ - 4 - ピロリジン - 1 - イルメチル - フェニル) - 3 - フルオロ - シクロブタンカルボン酸メチルアミド；

10

20

30

40

50

3 - (3 - クロロ - 4 - ピロリジン - 1 - イルメチル - フェニル) - 3 - フルオロ - シクロブタンカルボン酸メチル - (テトラヒドロ - ピラン - 4 - イルメチル) - アミド ;

3 - (3 - クロロ - 4 - ピロリジン - 1 - イルメチル - フェニル) - 3 - フルオロ - シクロブタンカルボン酸シクロプロピルメチル - メチル - アミド ;

[3 - (3 - クロロ - 4 - ピロリジン - 1 - イルメチル - フェニル) - 3 - フルオロ - シクロブチル] - (2 , 3 - ジヒドロ - 5 H - ベンゾ [f] [1 , 4] オキサゼピン - 4 - イル) - メタノン ;

3 - (3 - クロロ - 4 - ピロリジン - 1 - イルメチル - フェニル) - 3 - フルオロ - シクロブタンカルボン酸メチル - (3 - メチル - ピリジン - 2 - イルメチル) - アミド ;

[3 - (3 , 5 - ジフルオロ - 4 - ピロリジン - 1 - イルメチル - フェニル) - 3 - ヒドロキシ - シクロブチル] - ピロリジン - 1 - イル - メタノン ;

[3 - (3 , 5 - ジフルオロ - 4 - ピロリジン - 1 - イルメチル - フェニル) - 3 - フルオロ - シクロブチル] - ピロリジン - 1 - イル - メタノン ;

3 - (5 - クロロ - 2 - フルオロ - 4 - ピロリジン - 1 - イルメチル - フェニル) - 3 - ヒドロキシ - シクロブタンカルボン酸イソブチル - アミド ;

3 - (5 - クロロ - 2 - フルオロ - 4 - ピロリジン - 1 - イルメチル - フェニル) - 3 - フルオロ - シクロブタンカルボン酸イソブチル - アミド ;

3 - フルオロ - 3 - (3 - フルオロ - 4 - ピロリジン - 1 - イルメチル - フェニル) - シクロブタンカルボン酸メチルアミド ;

3 - フルオロ - 3 - (3 - フルオロ - 4 - ピロリジン - 1 - イルメチル - フェニル) - シクロブタンカルボン酸ジメチルアミド ;

3 - フルオロ - 3 - (3 - フルオロ - 4 - ピロリジン - 1 - イルメチル - フェニル) - シクロブタンカルボン酸エチルアミド ;

3 - フルオロ - 3 - (3 - フルオロ - 4 - ピロリジン - 1 - イルメチル - フェニル) - シクロブタンカルボン酸エチル - メチル - アミド ;

3 - フルオロ - 3 - (3 - フルオロ - 4 - ピロリジン - 1 - イルメチル - フェニル) - シクロブタンカルボン酸イソブチル - アミド ;

3 - (3 - フルオロ - 4 - ピロリジン - 1 - イルメチル - フェニル) - 3 - メトキシ - シクロブタンカルボン酸エチル - メチル - アミド ;

[3 - フルオロ - 3 - (3 - フルオロ - 4 - ピロリジン - 1 - イルメチル - フェニル) - シクロブチル] - ピロリジン - 1 - イル - メタノン ;

3 - (2 , 3 - ジクロロ - 4 - ピロリジン - 1 - イルメチル - フェニル) - 3 - フルオロ - シクロブタンカルボン酸ジメチルアミド ;

3 - (2 , 3 - ジクロロ - 4 - ピロリジン - 1 - イルメチル - フェニル) - 3 - ヒドロキシ - シクロブタンカルボン酸ジメチルアミド ;

{ 3 - [3 - クロロ - 4 - ((R) - 2 - メチル - ピロリジン - 1 - イルメチル) - フェニル] - 3 - ヒドロキシ - シクロブチル } - ピロリジン - 1 - イル - メタノン ;

3 - (3 - クロロ - 4 - ピロリジン - 1 - イルメチル - フェニル) - 3 - ヒドロキシ - シクロブタンカルボン酸エチルアミド ;

3 - (3 - クロロ - 4 - ピロリジン - 1 - イルメチル - フェニル) - 3 - フルオロ - シクロブタンカルボン酸エチルアミド ;

{ 3 - [3 - クロロ - 4 - ((R) - 2 - メチル - ピロリジン - 1 - イルメチル) - フェニル] - 3 - フルオロ - シクロブチル } - ピロリジン - 1 - イル - メタノン ;

{ 3 - [3 - クロロ - 4 - ((R) - 2 - メチル - ピロリジン - 1 - イルメチル) - フェニル] - シクロブチル } - ピロリジン - 1 - イル - メタノン ;

3 - (2 , 3 - ジクロロ - 4 - ピロリジン - 1 - イルメチル - フェニル) - シクロブタンカルボン酸ジメチルアミド ;

3 - フルオロ - 3 - [3 - フルオロ - 4 - ((S) - 2 - メチル - ピロリジン - 1 - イルメチル) - フェニル] - シクロブタンカルボン酸エチルアミド ;

3 - フルオロ - 3 - [3 - フルオロ - 4 - ((R) - 2 - メチル - ピロリジン - 1 - イ

10

20

30

40

50

ルメチル) - フェニル] - シクロブタンカルボン酸エチルアミド ;

3 - (3 - フルオロ - 4 - ピロリジン - 1 - イルメチル - フェニル) - シクロブタンカルボン酸エチルアミド ;

3 - (3 - フルオロ - 4 - ピロリジン - 1 - イルメチル - フェニル) - シクロブタンカルボン酸イソブチル - アミド ; および

3 - アザ - ビシクロ [3 . 2 . 2] ノナン - 3 - イル (3 - (3 - フルオロ - 4 - (ピロリジン - 1 - イルメチル) フェニル) - 3 - ヒドロキシシクロブチル) メタノン。

【 0 0 7 6 】

以下の実施例において、以下の用語は、以下の一般的意味を有することが意図されている。

B A S T : [ビス (2 - メトキシエチル) アミノ] 三フッ化イオウ

D e o x o - F l u o r : [ビス (2 - メトキシエチル) アミノ] 三フッ化イオウ

T₃ P : 2 , 4 , 6 - トリプロピル - 1 , 3 , 5 , 2 , 4 , 6 - トリオキサトリホスホリナン - 2 , 4 , 6 - トリオキシド

D I P E A : ジイソプロピルエチルアミン D M F : ジメチルホルムアミド

M g S O₄ : 硫酸マグネシウム D M A : ジメチルアセトアミド

L R M S : 低分解能質量分析 : セ氏温度

c a l c d : 計算値 d : 日 ; 二重線 (スペクトル) D C E : 1 , 2 - ジクロロエタン

E t O A c : 酢酸エチル g : グラム

h r : 時間 H z : ヘルツ

J : 結合定数 (N M R において) L : リットル

L A H : 水素化リチウムアルミニウム M H z : メガヘルツ

m / z : 質量電荷比 (質量分析) M i n : 分

o b s d : 実測値 P P T s : p - トルエンスルホン酸ピリジニウム

T s O : p - トルエンスルホネート R f : 保持因子 (クロマトグラフィーにおいて)

R t : 保持時間 (クロマトグラフィーにおいて) r t : 室温

s : 一重線 (N M R) ; 秒 t : 三重線

T F A : トリフルオロ酢酸 T F A A : トリフルオロ酢酸無水物

T H F : テトラヒドロフラン T L C : 薄層クロマトグラフィー

T s : トシル、p - トルエンスルホニル T s O H : p - トルエンスルホン酸

a p t : 見掛けの三重線

【 0 0 7 7 】

溶媒は、購入し、精製することなく使用した。収率は、薄層クロマトグラフィーおよび N M R により均一と判断された材料について算出した。薄層クロマトグラフィーは、指示された溶媒で溶出する M e r c k K i e s e l g e l 6 0 F 2 5 4 プレートで行い、2 5 4 n m の紫外ランプで可視化し、水性 K M n O₄ 溶液か 1 2 - モリブドリン酸のエタノール溶液のどちらかで染色した。フラッシュカラムクロマトグラフィーは、特に指定のない限り、指示されたサイズを用いるプレパック B i o t a g e (商標) カラムか I S C O (商標) カラムのどちらかを用いて行った。核磁気共鳴 (N M R) スペクトルは、それぞれ ¹ H について 4 0 0 M H z または 5 0 0 M H z で、それぞれ ¹³ C N M R について 1 0 0 M H z または 1 2 5 M H z で、U n i t y 4 0 0 または 5 0 0 で取得した。プロトン ¹ H N M R スペクトルについての化学シフトは、7 . 2 4 p p m における C D C l₃ の一重線に対して百万分率で報告する。¹³ C N M R スペクトルについての化学シフトは、7 7 . 0 p p m における C D C l₃ の三重線の中心線に対して低磁場への百万分率で報告する。質量スペクトル分析は、A P C I G i l s o n 2 1 5、マイクロマス Z M D (5 0 % アセトニトリル / 5 0 % 水) 分光計で行った。

【 0 0 7 8 】

H P L C は、以下の方法に従って行った。

【 0 0 7 9 】

方法 A : 調製条件 (W a t e r s 6 0 0 および W a t e r s 2 7 6 7 サンプルマネージ

10

20

30

40

50

ヤー) ; カラム : Waters Symmetry C₁₈、5 μm、30 × 150 mm スチールカラム、部品番号 WAT248000、製造番号 M12921A01 ; 溶媒 A - 0.1%トリフルオロ酢酸 / 水 ; 溶媒 B - アセトニトリル ; 注入量 : 850 μL ; 時間 0.0、100%溶媒 A、0%溶媒 B、流量 20 ; 時間 2.0、100%溶媒 A、0%溶媒 B、流量 20 ; 時間 12.0、0%溶媒 A、100%溶媒 B、流量 20 ; 時間 15.0、0%溶媒 A、100%溶媒 B、流量 20 ; 時間 15.1、100%溶媒 A、0%溶媒 B、流量 20 ; 時間 20.0、100%溶媒 A、0%溶媒 B、流量 20。

【0080】

質量スペクトル (マイクロマス Z0) 条件 ; キャピラリー (kV) : 3.0 ; コーン (V) : 20 ; エクストラクター (V) : 3.0 ; RF レンズ (V) : 0.5 ; ソース温度 () : 120 ; 脱溶媒温度 () : 360 ; 脱溶媒ガス流量 (L / hr) : 450 ; コーンガス流量 (L / hr) : 150 ; LM 分解能 : 15 ; HM 分解能 : 15 ; イオンエネルギー : 0.2 ; マルチプライヤー : 550。

【0081】

スプリッター ; LC Packings 社製 Accurate、1 / 10, 000 ; Upchurch ニードルバルブ設定 : 14 ; メイクアップポンプ (Waters 515) 流量 (ml / min) : 1。

【0082】

PDA (Waters 996) 設定 ; 開始 / 終了波長 (nm) : 200 / 600 ; 分解能 : 1.2 ; サンプルレート : 1 ; チャンネル : TIC、254 nm および 220 nm。

【0083】

方法 B : 調製条件 (Waters 600 および Waters 2767 サンプルマネージャー) ; カラム : Waters Xterra Prep MS C₁₈ カラム、5 μm、30 × 150 mm スチールカラム、部品番号 186001120、製造番号 T22881T09 ; 溶媒 A - 0.1%トリフルオロ酢酸 / 水 ; 溶媒 B - アセトニトリル ; 注入量 : 1050 μL ; 時間 0.0、100%溶媒 A、0%溶媒 B、流量 20 ; 時間 2.0、100%溶媒 A、0%溶媒 B、流量 20 ; 時間 12.0、0%溶媒 A、100%溶媒 B、流量 20 ; 時間 14.0、0%溶媒 A、100%溶媒 B、流量 20 ; 時間 14.1、100%溶媒 A、0%溶媒 B、流量 20 ; 時間 19.1、100%溶媒 A、0%溶媒 B、流量 20。

【0084】

質量スペクトル (マイクロマス Z0) 条件 ; キャピラリー (kV) : 3.0 ; コーン (V) : 20 ; エクストラクター (V) : 3.0 ; RF レンズ (V) : 0.5 ; ソース温度 () : 120 ; 脱溶媒温度 () : 360 ; 脱溶媒ガス流量 (L / hr) : 450 ; コーンガス流量 (L / hr) : 150 ; LM 分解能 : 15 ; HM 分解能 : 15 ; イオンエネルギー : 0.2 ; マルチプライヤー : 550。

【0085】

スプリッター ; LC Packings 社製 Accurate、1 / 10, 000 ; Upchurch ニードルバルブ設定 : 14 ; メイクアップポンプ (Waters 515) 流量 (ml / min) : 1。

【0086】

PDA (Waters 996) 設定 ; 開始 / 終了波長 (nm) : 200 / 600 ; 分解能 : 1.2 ; サンプルレート : 1 ; チャンネル : TIC、254 nm および 220 nm。

【0087】

方法 C : 調製条件 (Waters 600 および Waters 2767 サンプルマネージャー) ; カラム : Waters Symmetry C₁₈、5 μm、30 × 150 mm スチールカラム、部品番号 WAT248000、製造番号 M12921A01 ; 溶媒 A - 0.1%トリフルオロ酢酸 / 水 ; 溶媒 B - アセトニトリル ; 注入量 : 850 μL ; 時間 0.0、90%溶媒 A、10%溶媒 B、流量 20 ; 時間 10.0、0%溶媒 A、100%溶媒 B、流量 20 ; 時間 12.0、0%溶媒 A、100%溶媒 B、流量 20。

【0088】

質量スペクトル（マイクロマスZ O）条件；キャピラリー（kV）：3.0；コーン（V）：20；エクストラクター（V）：3.0；RFレンズ（V）：0.5；ソース温度（ ）：120；脱溶媒温度（ ）：360；脱溶媒ガス流量（L/hr）：450；コーンガス流量（L/hr）：150；LM分解能：15；HM分解能：15；イオンエネルギー：0.2；マルチプ라이어：550。

【0089】

スプリッター；LC Packings社製Accurate、1/10,000；Upchurchニードルバルブ設定：14；メイクアップポンプ（Waters 515）流量（ml/min）：1。

【0090】

PDA（Waters 996）設定；開始/終了波長（nm）：200/600；分解能：1.2；サンプルレート：1；チャンネル：TIC、254nmおよび220nm。

【0091】

以下の中間体は、示される手順により調製することができる。

【0092】

中間体1

1 - (2, 3 - ジクロロベンジル) ピロリジン。

NaHB(OAc)₃ (15.1g、0.0714mmol)を、CH₂Cl₂ (200mL)中の2, 3 - ジクロロベンズアルデヒド (10g、0.057mmol)およびピロリジン (5.97mL、0.0714mmol)の溶液に、激しい攪拌下で少量ずつ加えた。反応混合物を一夜激しく攪拌した。次いで、5N NaOH (50mL)を加え、層を分離した。生成物を、CH₂Cl₂ (2×50mL)で水層から抽出した。合わせた抽出液を、5N NaOH (50mL)、水、食塩水で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥し、蒸発させた。残渣を真空中で蒸留すると、無色の液体 (bp 80~84 / 0.5mmHg)として表題化合物 (10.5g、90%)が得られた。LC/MSデータ：229.9、230.9、231.9 (M+H) (C₁₁H₁₃Cl₂Nの計算値：230.14)。¹H NMRデータ (DMSO-d₆)：7.52 (dd, 1H, J₁ = 1.5Hz, J₂ = 7.8Hz)、7.46 (dd, 1H, J₁ = 1.5Hz, J₂ = 7.8Hz)、7.33 (t, 1H, J = 7.8Hz)、3.70 (s, 2H)、2.46~2.52 (m, 4H)、1.66~1.75 (m, 4H)。

【実施例】

【0093】

(実施例1)

3 - [2, 3 - ジクロロ - 4 - (ピロリジン - 1 - イルメチル)フェニル] - 3 - ヒドロキシ - N, N - ジメチルシクロブタンカルボキサミド。

シクロヘキサン中のs-BuLiの1.3M溶液 (3.7mL、4.8mmol)を、-90~-100にてアルゴンの流れの中で無水THF (10mL)中の中間体1、1 - (2, 3 - ジクロロベンジル) ピロリジン (1.0g、4.4mmol)およびTMEDA (0.73mL、4.8mmol)の溶液に5分かけて加えた。反応混合物を-85~-90にて30分間攪拌した。次いで、THF (2mL)中の3 - オキシシクロブタンカルボン酸 (250mg、2.2mmol) (J. Org. Chem. 1988、53、3841およびJ. Org. Chem. 1996、61、2174)の溶液を、-100にて2分かけて滴加した。次いで、混合物を、30分間、0まで温め、蒸発乾固させた。残渣をDMF (10mL)に溶かし、ジメチルアミン塩酸塩 (410mg、5.0mmol)を加えた。次いで、BOP (1.3g、3.0mmol)を、氷浴中の冷却下で少量ずつ加えた。反応混合物を室温にて16時間攪拌した。出発ヒドロキシ酸の消失は、LC/MSによりモニターした。反応塊を1mmHg下で蒸発乾固させた。水 (10mL)、Et₂O (15mL)、およびK₂CO₃の飽和溶液 (5mL)を加えた。層を分離し、水層に、Et₂O (2×20mL)による抽出を行った。合わせた有機層をNa₂SO₄で乾燥し、蒸発させた。残渣を、クロマトグラフィー (シリカゲル63/100μ

10

20

30

40

50

m 30 mL、CHCl₃/MeOH 100:0 90:10)により精製した。生成物を含む分画を集め、減圧下で濃縮すると、表題化合物(0.30 g、37%)が得られた。LC/MSデータ: 371.0、372.0、373.0 (M+H) (C₁₈H₂₄Cl₂N₂O₂の計算値: 371.31); ¹H NMRデータ(DMSO-d₆): 7.57 (d, 1H, ArH, J=8.0 Hz)、7.43 (d, 1H, ArH, J=8.0 Hz)、5.59 (s, 1H, OH)、3.71 (s, 2H, CH₂Ar)、2.88~2.97 (m, 2H)、2.86 (s, 3H NMe)、2.82 (s, 3H, NMe)、2.67~2.78 (m, 1H)、2.50~2.57 (m, 6H+DMSO)、1.67~1.77 (m, 4H)。HCl、エーテルを用い、HCl塩を製造した。8 mLのスクリュキャップバイアルに、3-[2, 3-ジクロロ-4-(ピロリジン-1-イルメチル)フェニル]-3-ヒドロキシ-N, N-ジメチルシクロブタンカルボキサミド(60 mg、0.161 mmol)およびMeOH 0.5 mLを充填した。次いで、エーテル中の2 M HCl 0.2 mLを加え、蒸発させて乾燥すると、油が得られ、それをDCM 1 mLに再び溶かし、蒸発させ、乾燥すると、HCl塩の白色の吸湿性固体62 mgが得られた。LCMS (M+H): 371.1; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): 10.57 (br. s, 1H)、7.80 (d, J=8.1 Hz, 1H)、7.73 (d, J=8.2 Hz, 1H)、4.57 (d, J=5.64 Hz, 2H)、3.50~3.70 (m, 3H)、3.40~3.50 (m, 3H)、2.90~2.97 (m, 2H)、2.86 (s, 3H)、2.83 (s, 3H)、2.69~2.75 (m, 1H)、2.03~2.07 (m, 2H)、1.80~1.94 (m, 2H)。

【0094】

中間体2

3-[2, 3-ジクロロ-4-(ピロリジン-1-イルメチル)フェニル]-N, N-ジメチルシクロブト-2-エン-1-カルボキサミド、トリフルオロ酢酸塩。

DCE 5 mL中の3-[2, 3-ジクロロ-4-(ピロリジン-1-イルメチル)フェニル]-3-ヒドロキシ-N, N-ジメチルシクロブタンカルボキサミド(250 mg、0.673 mmol)およびTFA(1.04 mL、13.5 mmol)の溶液を、アルゴン下で6時間還流し、次いで、追加量のTFA(1.04 mL、13.5 mmol)を加え、混合物を20時間還流した。混合物を蒸発乾固させた。LCMSデータにより、反応混合物は、70%までの表題化合物(353、354、355 (M+H) (C₁₈H₂₂Cl₂N₂Oの計算値: 353.29))を含有していた。混合物は、追加精製なしに次のステップに使用した。

【0095】

(実施例2)

トランス-3-[2, 3-ジクロロ-4-(ピロリジン-1-イルメチル)フェニル]-N, N-ジメチルシクロブタンカルボキサミド、塩酸塩。

エタノール5 mL中の中間体2、3-[2, 3-ジクロロ-4-(ピロリジン-1-イルメチル)フェニル]-N, N-ジメチルシクロブト-2-エン-1-カルボキサミド、トリフルオロ酢酸塩(0.673 mmol)の溶液に、クロロトリス(トリフェニルホスフィン)ロジウム(I)(63 mg、0.0673 mmol)を加えた。混合物を3時間水素化し(40 psi(約270 kPa) H₂、50)、反応は、LCMSによりモニターした。混合物を蒸発乾固させ、次いで、1 N HCl 5 mLを残渣に加え、溶液を、酢酸エチル(2×5 mL)で抽出し、有機層を捨てた。10 N NaOH(1 mL)を水層に加え、水溶液を酢酸エチル(3×5 mL)で抽出した。有機層を乾燥し、真空中で蒸発させた。残渣を、クロマトグラフィー(SiO₂ 63/100 μm、10 g、CHCl₃/ヘキサン 80:20 100:0、CHCl₃/MeOH 100:0 90:10)により精製した。生成物を含む分画を蒸発させた。残渣をエーテル2 mLに溶かし、4 N HCl/ジオキサン0.1 mLを攪拌下で加えた。混合物を蒸発させ、残渣を真空中で乾燥すると、白色の固体として表題化合物(74 mg、28%)が得られた

。LCMSデータ：355、356、および357 ($M+H$)⁺ ($C_{18}H_{24}Cl_2N_2O$ の計算値：355.31)。¹H NMRデータ (CD_3OD)：7.69 (d, 1H, $J=8.1$ Hz)、7.58 (d, 1H, $J=8.1$ Hz)、4.62 (s, 2H)、3.88~3.98 (m, 1H)、3.54~3.63 (m, 2H)、3.35~3.45 (m, 1H)、3.25~3.34 (m, 2H+MeOH)、2.99 (s, 6H)、2.71~2.79 (m, 2H)、2.42~2.52 (m, 2H)、2.16~2.27 (m, 2H)、1.98~2.12 (m, 2H)。

【0096】

(実施例3)

3-[2,3-ジクロロ-4-(ピロリジン-1-イルメチル)フェニル]-3-フル
オロ-N,N-ジメチルシクロブタンカルボキサミド塩酸塩。

10

磁気撹拌子およびセプタムキャップを備えた8mLのスクリュウキャップバイアルに、窒素下でDeoxo-Fluor (Aldrich、85.5mg、0.387mmol) および無水DCM 3mLを充填した。次いで、混合物を-75℃まで冷却し、無水DCM 2mL中の実施例1、3-[2,3-ジクロロ-4-(ピロリジン-1-イルメチル)フェニル]-3-ヒドロキシ-N,N-ジメチルシクロブタンカルボキサミド(130mg、0.350mmol)の溶液を加えた。混合物を-75℃にて1時間撹拌し、次いで、LCMSのためにサンプリングすると、60%の変換を示した。次いで、さらにDeoxo-Fluor (Aldrich、85.5mg、0.387mmol)を加え、-75℃にて10分間撹拌し、0℃まで温め、飽和Na₂CO₃ (2mL)でクエンチした。LCMSは、完全な変換を示した。次いで、2N NaOH 1mLを加え、DCM層を分離し、Na₂SO₄で乾燥し、蒸発させた。粗製の油を、カラム(DCM 99%、NH₄OH 1%からDCM 98%、MeOH 1%、NH₄OH 1%まで、Rf=DCM 99%、NH₄OH 1%において0.51)により精製すると、無色の油として生成物117mg (90%)が得られた。この材料をMeOH 0.5mLに溶かし、次いで、エーテル中の2M HCl 0.3mLを加え、蒸発させて乾燥すると、油が得られ、それをDCM 1mLに再び溶かし、蒸発させて乾燥すると、白色の吸湿性固体のHCl塩の表題化合物(118mg)が得られた。LCMS ($M+H$): 373.3; ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆): 10.27 (br. s, 1H)、7.81 (d, $J=7.71$ Hz, 1H)、7.65 (dd, $J_1=8.1$ Hz, $J_2=2.07$ Hz, 1H)、4.59 (d, $J=5.64$ Hz, 2H)、3.62~3.71 (m, 6H)、3.45~3.50 (m, 2H)、2.95 (s, 3H)、2.85~2.88 (m, 1H)、2.80 (s, 3H)、2.00~2.10 (m, 2H)、1.80~1.91 (m, 2H)。

20

30

【0097】

中間体3

4-プロモ-1-(プロモメチル)-2-クロロベンゼン。

4-プロモ-2-クロロ-1-メチルベンゼン(CAS 89794-02-5、30g、0.15mol)およびN-プロモスクシンイミド(26g、0.15mol)を、CCl₄ (300mL)中で混ぜた。アゾビス(2-メチルプロピオニトリル)(約0.3g)を、激しい撹拌および還流下で少量ずつ加えた。混合物を30分間還流し、冷却した。沈殿を、濾去して捨てた。濾液を蒸発させた。残渣を、1mmHg、bp 75℃にて蒸留すると、表題化合物(28g、65%)が得られた。¹H NMRデータ ($CDCl_3$): 7.57 (d, $J=1.9$ Hz, 1H, ArH)、7.39 (dd, 1H, $J_1=1.9$ Hz, $J_2=8.1$ Hz, ArH)、7.31 (d, 1H, $J=1.9$ Hz, ArH)、4.53 (s, 2H, ArCH₂)。

40

【0098】

中間体4

(2R)-1-(4-プロモ-2-クロロベンジル)-2-メチルピロリジン。

中間体3、4-プロモ-1-(プロモメチル)-2-クロロベンゼン(15.4g、5

50

5 mmol) を、氷冷下で (2R) - 2 - メチルピロリジン HBr (9.0 g、55 mmol)、炭酸カリウム (18 g、130 mmol)、およびジメチルホルムアミド 150 mL の混合物に加えた。混合物を室温まで到達させ、攪拌を一夜続けた。混合物を蒸発させた。水 (400 mL) を加え、続いて 5 M NaHSO₄ を加えて pH 約 2 とした。有機層を分離した。水相を Et₂O (2 × 200 mL) で抽出した。有機層を捨てた。水性分画を、K₂CO₃ で pH 約 12 までアルカリ化し、Et₂O (2 × 300 mL) による抽出を行った。有機層を食塩水で洗浄し、無水 Na₂SO₄ (100 g) で乾燥し、真空中で蒸発させた。残渣を、1 mmHg、bp 95 にて蒸留すると、表題化合物 (12.25 g、79%) が得られた。LC/MS データ: 289.9 および 287.9 ()⁺ (C₁₂H₁₅BrClN の計算値: 288.6)。¹H NMR データ (DMSO - d₆): 7.66 (d, 1H, J = 1.9 Hz, Ar - H); 7.52 (dd, 1H, J₁ = 1.9 Hz, J₂ = 8.0 Hz, Ar - H); 7.43 (d, 1H, J = 8.1 Hz, Ar - H); 3.91 (d, 1H, J = 14.4 Hz); 2.28 (d, 2H, J = 8.5 Hz); 2.78 ~ 2.85 (m, 1H); 2.42 ~ 2.49 (m, 1H); 2.11 (dd, 1H, J₁ = 8.8 Hz, J₂ = 17.6 Hz); 1.87 ~ 1.97 (m, 1H); 1.57 ~ 1.67 (m, 2H); 1.27 ~ 1.39 (m, 1H); 1.08 (d, 3H, J = 5.9 Hz)。

【0099】

中間体 5

ピロリジン塩酸塩。

4 N HCl / ジオキサン (70.5 mL) を、ジオキサン (20 mL) 中のピロリジン (20 g、0.28 mol) の溶液に加えた。反応混合物を蒸発させた。残渣を Et₂O から再結晶し、濾過により分離し、エーテルで洗浄し、乾燥すると、白色の結晶として表題化合物 (28.5 g、96%) が得られた。¹H NMR データ (DMSO - d₆): 9.40 (br. s, 2H, NH⁺); 3.00 ~ 3.13 (m, 4H); 1.77 ~ 1.85 (m, 4H)。

【0100】

(実施例 4)

1 - (3 - クロロ - 4 - { [(2R) - 2 - メチルピロリジン - 1 - イル] メチル } フェニル) - 3 - (ピロリジン - 1 - イルカルボニル) シクロブタノール。

ヘプタン中の n - BuLi の 2.7 M 溶液 (3.6 mL、9.6 mmol) を、-78 ~ -80 にてアルゴンの流れの中で無水 THF (20 mL) 中の中間体 4、(2R) - 1 - (4 - ブロモ - 2 - クロロベンジル) - 2 - メチルピロリジン (2.52 g、8.8 mmol) の溶液に 5 分かけて加えた。反応混合物を -78 ~ -80 にて 15 分間攪拌した。次いで、無水 THF (4 mL) 中の 3 - オキソシクロブタンカルボン酸 (500 mg、4.4 mmol) の溶液を、-80 にて 5 分かけて滴加した。混合物を、1 時間、0 まで温め、蒸発乾固させた。残渣を DMF (10 mL) に溶かし、中間体 5、ピロリジン HCl (520 mg、4.8 mmol) を加えた。次いで、BOP (2.2 g、4.8 mmol) を、氷浴中の冷却下で少量ずつ加えた。反応混合物を室温にて 16 時間攪拌した。出発ヒドロキシ酸の消失は、LC/MS によりモニターした。反応塊を 1 mmHg 下で蒸発乾固させた。水 (100 mL)、EtOAc (50 mL)、および K₂CO₃ の飽和溶液 (pH 10 まで) を加えた。層を分離し、水層に EtOAc (2 × 50 mL) による抽出を行った。合わせた有機層を水 (50 mL)、食塩水で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、蒸発させた。残渣を、クロマトグラフィー (シリカゲル 63 / 100 μm 60 mL、ヘキサン / CHCl₃ 20 : 80 0 : 100、次いで、CHCl₃ / MeOH 100 : 0 90 : 10) により精製した。生成物を含有する分画を集め、濃縮すると、表題化合物 (1.03 g、63%) が得られた。LC/MS データ: 377.2 および 379.2 ()⁺ (C₂₁H₂₉ClN₂O₂ の計算値: 376.93)。¹H NMR データ (DMSO - d₆): 7.51 (s, 1H, Ar - H); 7.42 ~ 7.49 (m, 2H, Ar - H); 5.75 (s, 1H, OH); 3.96 (d, 1H, J = 1

3.7 Hz)、3.25~3.35 (m, ?H + H₂O); 2.78~2.90 (m, 2H); 2.53~2.60 (m, 2H); 2.43~2.52 (m, ?H + DMSO); 2.06~2.16 (m, 1H); 1.88~1.97 (m, 1H); 1.80~1.87 (m, 2H); 1.72~1.79 (m, 2H); 1.57~1.67 (m, 2H); 1.29~1.40 (m, 1H); 1.11 (d, 3H, J = 5.8 Hz, CH₃)。

【0101】

中間体6

(2R) - 1 - { 2 - クロロ - 4 - [3 - (ピロリジン - 1 - イルカルボニル) シクロブト - 1 - エン - 1 - イル] ベンジル } - 2 - メチルピロリジン、トリフルオロ酢酸塩。

DCE 4 ml 中の実施例4、1 - (3 - クロロ - 4 - { [(2R) - 2 - メチルピロリジン - 1 - イル] メチル } フェニル) - 3 - (ピロリジン - 1 - イルカルボニル) シクロブタノール (400 mg、1.06 mmol) および TFA (1.64 ml、21.2 mmol) の溶液を、アルゴン下で6時間還流し、次いで、追加量の TFA (1.64 ml、21.2 mmol) を加え、混合物を24時間還流した。混合物を蒸発乾固させた。LCMS データにより、反応混合物は、80%までの表題化合物 (359、360、361 (M + H) (C₂₁H₂₇ClN₂O の計算値: 358.92)) を含有していた。得られた混合物は、追加精製なしに次のステップに使用した。

【0102】

(実施例5)

(2R) - 1 - { 2 - クロロ - 4 - [トランス - 3 - (ピロリジン - 1 - イルカルボニル) シクロブチル] ベンジル } - 2 - メチルピロリジン塩酸塩。

エタノール 5 mL 中の中間体6、(2R) - 1 - { 2 - クロロ - 4 - [3 - (ピロリジン - 1 - イルカルボニル) シクロブト - 1 - エン - 1 - イル] ベンジル } - 2 - メチルピロリジン、トリフルオロ酢酸塩 (1.06 mmol) の溶液に、クロロトリス (トリフェニルホスフィン) ロジウム (I) (100 mg、0.106 mmol) を加えた。混合物を3時間水素化した (40 psi (約 270 kPa) H₂、50)。反応は、LCMS によりモニターした。混合物を蒸発乾固させ、次いで、1N HCl 5 mL を残渣に加え、溶液を、酢酸エチル (2 x 5 mL) で抽出し、有機層を捨てた。10N NaOH (1 mL) を水層に加え、水溶液を酢酸エチル (3 x 5 mL) で抽出した。有機層を乾燥し、真空中で蒸発させた。残渣を、クロマトグラフィー (SiO₂ 63 / 100 μm、10 g、CHCl₃ / ヘキサン 80 : 20 100 : 0、CHCl₃ / MeOH 100 : 0 90 : 10) により精製した。生成物を含有する分画を集め、減圧下で濃縮した。残渣をエーテル 2 mL に溶かし、4N HCl / ジオキサン 0.1 mL を攪拌下に加えた。溶媒を蒸発させ、残渣を真空中で乾燥すると、暗い黄色の無定形固体として表題化合物の HCl 塩 (80 mg、20%) が得られた。LCMS データ: 361 および 363 (M + H)⁺ (C₂₁H₂₉ClN₂O の計算値: 360.93)。¹H NMR データ (CD₃OD): 7.63 (d, 1H, J = 7.5 Hz)、7.50 (s, 1H)、7.39 (d, 1H, J = 7.5 Hz)、4.75 (d, 1H, J = 13.3 Hz)、4.31 (d, 1H, J = 13.3 Hz)、3.63~3.77 (m, 2H)、3.34~3.52 (m, 7H)、2.64~2.75 (m, 2H)、2.33~2.49 (m, 3H)、1.72~2.20 (m, 7H)、1.51 (d, 3H, J = 6.3 Hz)。

【0103】

(実施例6)

(2R) - 1 - { 2 - クロロ - 4 - [シス - 1 - フルオロ - 3 - (ピロリジン - 1 - イルカルボニル) シクロブチル] ベンジル } - 2 - メチルピロリジン HCl。

CH₂Cl₂ 2 mL 中の実施例4、1 - (3 - クロロ - 4 - { [(2R) - 2 - メチルピロリジン - 1 - イル] メチル } フェニル) - 3 - (ピロリジン - 1 - イルカルボニル) シクロブタノール (250 mg、0.66 mmol) の溶液を、-78~-80 にてアルゴンの流れの中で CH₂Cl₂ (1 mL) 中の Deoxo-fluor (282 mg、1.27 mmol) の溶液に5分かけて加えた。反応混合物を -78~-80 にて1

時間撹拌した。混合物を0℃まで温めた。2時間後、水(50 mL)を加え、続いて10 N NaOH、pH約10を加えた。層を分離し、水層に、CH₂Cl₂(2×30 mL)による抽出を行った。合わせた有機層を食塩水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、蒸発させた。残渣を、クロマトグラフィー(シリカゲル63/100 μm 10 mL、ヘキサン/CH₂Cl₂ 20:80 0:100、次いで、CH₂Cl₂/i-PrOH 100:0 95:5)により精製した。生成物を含有する分画を集め、濃縮した。残渣をエーテル(3 mL)に溶かし、次いで、4 N HCl/ジオキサン(0.125 mL)を加え、蒸発させ、真空中で乾燥すると、黄色の油として表題化合物のHCl塩(158 mg、57%)が得られた。LC/MSデータ: 379.2および381.2 (+H)⁺ (C₂₁H₂₈ClFN₂Oの計算値: 378.92)。¹H-NMRデータ(DMSO-d₆): 7.68~7.73 (m, 2H, Ar-H); 7.55~7.60 (m, 1H, Ar-H); 4.34 (d, 1H, J=13.4 Hz)、3.63~3.75 (m, 2H); 3.34~3.53 (m, 7H); 2.77~2.92 (m, 4H); 2.36~2.46 (m, 1H); 2.10~2.19 (m, 1H); 1.96~2.07 (m, 3H); 1.87~1.94 (m, 2H); 1.72~1.84 (m, 1H); 1.52 (d, 3H, J=6.3 Hz, CH₃)。 10

【0104】

中間体7

3-(モルホリン-4-イルカルボニル)シクロブタノン。

CDI(8.1 g、50 mmol)を、0℃にて5分間、激しい撹拌および氷浴による冷却下で3-オキソ-シクロブタンカルボン酸(5 g、44 mmol)の溶液に加えた。反応混合物を25℃まで加熱し、この温度にて1時間撹拌し、0℃まで冷却し、モルホリン(4.5 mL、50 mmol)を加えた。反応混合物を25℃まで加熱し、この温度にて3時間撹拌し、真空中で蒸発させた。残渣に、SiO₂上のクロマトグラフィー(600 mL、40~63 μm、CCl₄-CHCl₃ 5% i-PrOH)を行うと、無色の油として化合物4(6.5 g、81%)が得られ、これは、冷蔵庫中で固化した。LC-MS-データ: M⁺ 184.1および185.1 (C₁₉H₁₃NO₄の計算値: 183.21)。¹H-NMR(400 MHz)-データ(dmsO-d₆): 3.54~3.60 (m, 4H)、3.43~3.52 (m, 5H)、3.16~3.32 (m, 4H)。 20

【0105】

(実施例7)

[3-ヒドロキシ-3-(4-ピロリジン-1-イルメチル-フェニル)-シクロブチル]-モルホリン-4-イル-メタノン。

THF(20 mL)中の1-(4-プロモ-ベンジル)-ピロリジン(1.6 g、6.5 mmol)の撹拌溶液に、-78℃(アセトン/ドライアイス浴)にて、nBuLiの溶液(2.6 mL、6.5 mmol、2.5 M THF)をフラスコの側面からゆっくりと滴下した。15分後、-78℃まで予冷した中間体7、3-(モルホリン-4-イルカルボニル)シクロブタノン(1.0 g、5.4 mmol、THF 7 mL中)の溶液をゆっくりと加えた。30分後、反応を1 N HCl(20 mL)でクエンチした。この混合物をEtOAcで希釈し、次いで、層を分離し、有機層を捨てた。水層を1 N NaOHで塩基性化し、CHCl₃/iPrOH(3:1)で抽出した。有機層をMgSO₄で乾燥し、濾過し、濃縮すると、黄色の油が得られた。この材料を、40 gのISCO(商標)カラムを用い、0.1% NH₄OHを添加した3%、5%、10%、20%、30% MeOH/CHCl₃のグラジエントで溶出するフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製した。生成物を含有する分画を集め、減圧下で濃縮すると、表題化合物(379 mg、収率20%)が得られた: R_f = 0.3 (30% MeOH/CH₂Cl₂); LRMS m/z C₂₀H₂₈N₂O₃の計算値: 344.4、実測値、345 (M+1) APCI; 400 MHz ¹H-NMR(CDCl₃) 7.42 (d, J=8.3 Hz, 2H)、7.29 (d, J=8.3 Hz, 2H)、4.58 (br s, 1H)、 40 50

3.62 ~ 3.55 (m, 8H)、3.34 ~ 3.32 (m, 2H)、2.87 (dddd, J = 8.3, 8.3, 8.3, 8.3 Hz, 1H)、2.77 ~ 2.71 (m, 2H)、2.64 ~ 2.59 (m, 2H)、2.48 ~ 2.45 (m, 4H)、1.75 ~ 1.70 (m, 4H); 100 MHz ^{13}C NMR (CDCl₃) 173.8、144.4、137.8、129.3、125.3、72.9、67.0、66.9、60.3、54.2、46.0、42.6、40.9、28.1、23.5。

【0106】

中間体 8

1 - (4 - ブロモ - 2 - フルオロベンジル) ピロリジン。

磁気攪拌子を備えた 4 L の R B フラスコに、ピロリジン (363 g、426 mL、5.1 mol) およびアセトニトリル (2750 mL) を充填した。混合物を、氷浴で 10 まで冷却し、次いで、温度を 20 未満に保ちながら、固体の臭化 4 - ブロモ - 2 - フルオロベンジル (MATRIX、カタログ番号: 1707、375 g、1.4 mol) を 6 回に分けて加えた。混合物を室温にて 4 時間攪拌した。溶媒を真空下で除去した。次いで、飽和水性 Na₂CO₃ 2 L および水 500 mL を加え、混合物を DCM (3 x 700 mL) で抽出した。抽出液を Na₂SO₄ で乾燥し、蒸発させた。得られた淡黄色の油を真空下 (約 1 mm、bp. 125) で蒸留すると、無色の油として生成物 324.5 (90%) が得られた。LCMS (M + H): 258.5。

^1H NMR (300 MHz, CDCl₃): 7.19 ~ 7.31 (m, 3H)、3.63 (m, 2H)、2.53 (m, 4H)、1.78 (m, 4H)。

【0107】

中間体 9

3 - [3 - フルオロ - 4 - (ピロリジン - 1 - イルメチル) フェニル] - 3 - ヒドロキシシクロブタンカルボン酸。

機械的攪拌機、添加ポート、温度計および窒素ガス注入口を備えた 2 L の 3 つ口 R B フラスコに、中間体 8、1 - (4 - ブロモ - 2 - フルオロベンジル) ピロリジン (69.8 g、0.27 mol) および無水 THF 700 mL を充填した。システムに窒素を流し、エーテル / MeOH (1:1) 浴と液体窒素で -85 まで冷却した。次いで、-80 未満の温度にて添加ポートを介して n-BuLi (ヘキサン中 1.0 M、30 mL、0.298 mol) を滴加した。混合物をこの温度にてさらに 15 分間攪拌し、次いで、-80 未満の温度を保ち、添加ポートを介して無水 THF 300 mL 中の 3 - オキシシクロブタンカルボン酸 (真空下で 2 日間乾燥した、15.4 g、0.135 mol) の溶液を滴加した。混合物を室温まで温め、蒸発させた。残渣を水 500 mL と混ぜ、エーテル (2 x 300 mL) で洗浄した。次いで、水溶液を濃 HCl で pH 1 まで酸性化し、エーテル (2 x 300 mL) で洗浄した。次いで、水溶液を NaOH で pH 6 ~ 5 まで中和し、iPrOH (毎回 300 mL) と共に 3 回共蒸発させた。次いで、混合物を THF (200 mL) と共に共蒸発させ、乾燥すると、無機塩と一緒に生成物を含有するゴム状残渣が得られた。LCMS (M + H): 294.4

この材料を次のステップに直接使用した。

【0108】

(実施例 8)

N - {2 - フルオロ - 4 - [1 - ヒドロキシ - 3 - (ピロリジン - 1 - イルカルボニル) シクロブチル] ベンジル} - ピロリジン。

機械的攪拌機、添加ポートおよび窒素ガス注入口を備えた 2 L の 3 つ口 R B フラスコに、中間体 9、3 - [3 - フルオロ - 4 - (ピロリジン - 1 - イルメチル) フェニル] - 3 - ヒドロキシシクロブタンカルボン酸 (0.135 mol、上記中間体からの粗製材料)、無水 THF 500 mL および DIEA (34.8 g、0.27 mol) を充填した。当初は不溶の混合物を、均一な懸濁液が形成するまで 1.5 時間攪拌した。次いで、2, 4, 6 - トリプロピル - 1, 3, 5, 2, 4, 6 - トリオキサトリホスホリナン - 2, 4, 6 - トリオキシド (EtOAc 中 50% 溶液、104.5 mL、0.164 mol) を

加え、5分間撹拌した。(注:発熱が観察され、約45~50に達した)。次いで、ピロリジン(28.2mL、24.0g、0.337mol)を加えた。(注:発熱が観察され、約70~80に達した)。混合物を室温にて12時間撹拌し、次いで蒸発させた。残渣を飽和 Na_2CO_3 500mLおよび水200mLと混ぜた。混合物をDCM(5×300mL)で抽出し、抽出液を Na_2SO_4 で乾燥し、蒸発させ、乾燥すると、純粋な表題化合物33.4g(2ステップで71%)が得られた(LCMS(M+H):347.1。 ^1H NMR(300MHz, CDCl_3): 7.37(t, J=7.37Hz, 1H)、7.17~7.26(m, 2H)、3.68(s, 2H)、3.53(t, J=6.78Hz, 2H)、3.44(t, J=6.58Hz, 2H)、3.03~3.14(m, 1H)、2.79~2.87(m, 2H)、2.5~2.6(m, 6H)、1.87~2.00(m, 4H)、1.75~1.80(m, 4H)。

10

【0109】

(実施例9)

N-{2-フルオロ-4-[1-フルオロ-3-(ピロリジン-1-イルカルボニル)シクロブチル]ベンジル}-ピロリジン塩酸塩。

磁気撹拌子、温度計、添加ポートおよび窒素ガス注入口を備えた2Lの3つ口RBフラスコに、窒素下で、実施例8、N-{2-フルオロ-4-[1-ヒドロキシ-3-(ピロリジン-1-イルカルボニル)シクロブチル]ベンジル}-ピロリジン(43.0g、0.124mol)および無水DCM 1Lを充填した。混合物をドライアイス/アセトン浴で-75℃まで冷却し、次いで、Deoxo-Fluor(Aldrich、33.0g、27.5mL、0.149mol)を滴加した。混合物を0℃まで温め、この温度にて30分間撹拌した。次いで、混合物を飽和 Na_2CO_3 350mLでクエンチし、DCM(3×300mL)で抽出した。抽出液を Na_2SO_4 で乾燥し、蒸発させた。得られた粗製の油を、カラム(シリカゲル、エーテル60%、ヘキサン30%、MeOH 5%、 Et_3N 5%、Rf=エーテル60%、ヘキサン30%、MeOH 5%、 NH_4OH 5%中で0.37)により精製すると、表題化合物29.0g(67%)が得られた。 ^1H NMR(300MHz, CDCl_3): 7.39(t, J=7.64Hz, 1H)、7.21(d, J=7.92Hz, 1H)、7.14(d, J=10.9Hz, 1H)、3.67(s, 2H)、3.40~3.61(m, 5H)、2.66~3.00(m, 4H)、2.50~2.55(m, 4H)、1.80~2.00(m, 4H)、1.75~1.80(m, 4H)。

20

30

【0110】

生成物の遊離塩基(29.0g)をエーテル500mLに溶かし、次いで、2M HCl/エーテル83mLを滴加し、30分間撹拌し、濾過し、真空下で乾燥すると、塩酸塩(NMR:シス異性体約4.5%を含有する)32.5gが得られた。次いで、この材料を水200mLに溶かし、NaOHでpH10まで塩基性化し、DCM(3×300mL)で抽出し、蒸発させ、カラムにより再び精製すると、遊離塩基生成物(NMR:シス異性体約3.5%を含有する)25.0gが得られた。次いで、この遊離塩基25gを、上記のようにHCl塩に変換した。HCl塩を、60℃にて EtOAc 250mL/MeOH 50mLに溶かし、室温まで冷却し、2時間撹拌することにより再結晶した。沈殿を濾過により集め、乾燥すると、第1クロップ(NMR:シス異性体約3%を含有する)8.0gが得られた。残りの母液を真空下で100mLまで濃縮し、次いで、 EtOAc 100mLを加え、30分間撹拌した。沈殿を濾過し、第1クロップと合わせ、真空下で2日乾燥すると、HCl塩(NMR:-シス異性体約3%を含有する)18.86gが得られた。(LCMS(M+H):349.5。 ^1H NMR(300MHz, CDCl_3): 12.66(br.s, 1H)、7.97(t, J=7.81Hz, 1H)、7.41(d, J=8.1Hz, 1H)、7.32(d, J=10.9Hz, 1H)、4.29(d, J=5.25Hz, 2H)、3.55~3.70(m, 3H)、3.45~3.55(m, 4H)、2.70~3.05(m, 6H)、2.20~2.30(m, 2H)、2.03~2.13(m, 2H)、1.90~2.00(m, 4H)。

40

50

【0111】

中間体10

1 - (4 - ブロモ - 2 - クロロ - 5 - フルオロベンゾイル) ピロリジン。

EtOAc 200 mL 中の4 - ブロモ - 2 - クロロ - 5 - フルオロ安息香酸 (50 g、0.25 mol) の攪拌溶液に、0 (氷/水浴) にて、トリエチルアミン (237 mL、0.50 mol)、ピロリジン (41.2 mL、0.5 mol) と、続いて2, 4, 6 - トリプロピル - 1, 3, 5, 2, 4, 6 - トリオキサトリホスホリナン - 2, 4, 6 - トリオキシド (CAS 番号 68957-94-8) (237 mL、0.37 mol、50 wt %, EtOAc) を加えた。1時間後、反応を、NaHCO₃ の飽和溶液でクエンチし、EtOAc、およびCH₂Cl₂ で抽出した。合わせた有機層をMgSO₄ で乾燥し、濾過し、濃縮した。この材料の精製は、Biotage (商標) 75 L カラムを用い、2% ~ 50% EtOAc / ヘキサンのグラジエントで溶出するフラッシュカラムクロマトグラフィーにより行った。生成物を含有する分画を集め、濃縮すると、白色の固体として表題化合物 (52 g、収率 68%) が得られた: R_f = 0.23 (40% EtOAc / ヘキサン); LRMS m/z C₁₁H₁₀BrClFNO の計算値: 306.6、実測値、306, 308, 310 (M+1) AP CI; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 7.53 (d, J = 6.2 Hz, 1H)、7.02 (d, J = 7.9 Hz, 1H)、3.54 (apt t, J = 6.6 Hz, 2H)、3.13 (apt t, J = 6.6 Hz, 2H)、1.92 ~ 1.83 (m, 4H); 100 MHz ¹³C NMR (CDCl₃) 164.5、158.1 (d, J_{C-F} = 249.5 Hz)、138.2、134.3、126.0、115.5 (d, J_{C-F} = 25.5 Hz)、110.3 (d, J_{C-F} = 22.5 Hz)、47.0、45.8、26.0、24.6。

【0112】

中間体11

1 - (4 - ブロモ - 2 - クロロ - 5 - フルオロベンジル) ピロリジン。

THF (200 mL) 中の中間体10、1 - (4 - ブロモ - 2 - クロロ - 5 - フルオロベンゾイル) ピロリジン (48.0 g、156.5 mmol) に、室温にて、BH₃・THF 錯体の溶液 (400 mL、400 mmol、1 M THF) をゆっくりと加えた。得られた溶液を16時間、65 (油浴) まで加熱し、次いで、反応物を室温まで冷却し、MeOH (滴加) でゆっくりとクエンチした。反応混合物を2時間加熱還流し、室温まで冷却し、減圧下で濃縮した。この材料を、EtOAc に取り、6N HCl でゆっくりとさらにクエンチし、次いで、水性NaOH (15%) で中和した。層を分離し、水層をEtOAc で逆抽出した。合わせた有機層をMgSO₄ で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。この材料の精製は、Biotage (商標) 75 L カラムを用い、5%、10% MeOH / CH₂Cl₂ のグラジエントで溶出するフラッシュカラムクロマトグラフィーにより行った。生成物を含有する分画を集め、濃縮すると、淡黄色の油として表題化合物 (43 g、収率 94%) が得られた: R_f = 0.6 (10% MeOH / CH₂Cl₂); LRMS m/z C₁₁H₁₂BrClFN の計算値: 292.6、実測値、292, 294, 296 (M+1) AP CI; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 7.51 (d, J = 6.6 Hz, 1H)、7.33 (d, J = 9.5 Hz, 1H)、3.66 (s, 2H)、2.59 ~ 2.55 (m, 4H)、1.82 ~ 1.79 (m, 4H); 100 MHz ¹³C NMR (CDCl₃) 158.3 (d, J_{C-F} = 247.2 Hz)、139.3、133.3、128.9、117.8 (d, J_{C-F} = 24.9 Hz)、107.3 (d, J_{C-F} = 22.6 Hz)、56.7、54.4、23.9。

【0113】

(実施例10)

3 - (5 - クロロ - 2 - フルオロ - 4 - ピロリジン - 1 - イルメチル - フェニル) - 3 - ヒドロキシ - シクロブタンカルボン酸イソブチル - アミド。

THF (34 mL) 中の中間体11、1 - (4 - ブロモ - 2 - クロロ - 5 - フルオロベ

ンジル)ピロリジン(4.0 g、13.7 mmol)に、-78 (アセトン/ドライアイス浴)にて、n-BuLiの溶液(5.5 mL、13.7 mmol、2.5 M THF)を加えた。15分後、カニユールを介して3-オキソシクロブタンカルボン酸(0.78 g、6.8 mmol、THF 5 mL中)の予冷した(-78)溶液を加えた。反応物を、一夜室温までゆっくりと温めた。約16時間後、イソブチルアミン(1.4 mL、13.7 mmol)と、続いて2,4,6-トリプロピル-1,3,5,2,4,6-トリオキサトリホスホリナン-2,4,6-トリオキシド(EtOAc中50%溶液、6.6 mL、10.2 mmol)を加えた。1時間後、反応物をEtOAcで希釈し、次いで、1N NaOHでクエンチした。層を分離し、水層をEtOAcで逆抽出した。合わせた有機層をMgSO₄で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。この材料の精製は、120 gのISCO(商標)カラムを用い、0.1% NH₄OHを添加した5% MeOH/CH₂Cl₂で溶出するフラッシュカラムクロマトグラフィーにより行った。生成物を含有する分画を集め、濃縮すると、黄色の泡として表題化合物(400 mg、収率15%)が得られた：R_f = 0.23 (10% MeOH/CH₂Cl₂)；LRMS m/z C₂₀H₂₈ClFN₂O₂の計算値：382.9、実測値、383、385 (M+H) APCI；¹H NMR (300 MHz, CDCl₃)：7.37 (d, J = 7.0 Hz, 1H)、7.20 (d, J = 11.6 Hz, 1H)、6.25 ~ 6.22 (bm, 2H)、3.68 (s, 2H)、3.09 ~ 2.84 (m, 5H)、2.57 (apt bs, 4H)、2.46 ~ 2.43 (m, 2H)、1.79 ~ 1.70 (m, 5H)；0.88 (d, J = 6.6 Hz, 6H)；100 MHz ¹³C NMR (CDCl₃) 177.5、159.5 (d, J_{C-F} = 247.2)、138.3、132.1、128.2、117.9 (d, J_{C-F} = 24.7 Hz)、73.2、56.5、54.3、47.4、40.1、34.6、28.7、23.8、20.3。

【0114】

(実施例11)

3-(5-クロロ-2-フルオロ-4-ピロリジン-1-イルメチル-フェニル)-3-フルオロ-シクロブタンカルボン酸イソブチル-アミド。

CH₂Cl₂ 3 mLに、-78 (アセトン/ドライアイス浴)にて、BAST(251 μL、1.4 mmol)と、続いて、実施例10、3-(5-クロロ-2-フルオロ-4-ピロリジン-1-イルメチル-フェニル)-3-ヒドロキシ-シクロブタンカルボン酸イソブチル-アミド(350 mg、0.91 mmol、CH₂Cl₂ 2 mL中)の溶液を加えた。1時間後、反応を、重炭酸ナトリウムの飽和溶液でクエンチし、次いで、EtOAcで希釈した。層を分離し、水層をEtOAcで逆抽出した。合わせた有機層を、MgSO₄で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。この材料の精製は、40 gのISCO(商標)カラムを用い、5% MeOH/CH₂Cl₂で溶出するフラッシュクロマトグラフィーにより行った。生成物を含有する分画を集め、濃縮すると、黄色の油として異性体の混合物としての表題化合物(223 mg、収率63%)が得られた：R_f = 0.45 (10% MeOH/CH₂Cl₂)；一塩酸塩は、表題化合物をEtOAcに溶かし、2N HClエーテル溶液(1.2当量)を加えることにより製造した。得られた固体を2時間攪拌し、次いで、濾過し、減圧下で乾燥すると、黄色の固体として表題化合物のHCl塩が得られた：LRMS m/z C₂₀H₂₇ClF₂N₂Oの計算値：384.9、実測値、386、388 (M+H) APCI；¹H NMR 異性体混合物、主異性体の診断ピーク(300 MHz, CD₃OD)：7.62 (dd, J = 7.0, 1.6 Hz, 1H)、7.54 (d, J = 11.2 Hz, 1H)、4.47 (s, 2H)、3.59 ~ 3.47 (m, 2H)、3.43 (apt pent, J = 7.3 Hz, 1H)、3.31 ~ 3.02 (m) MeOHに帰属、3.01 ~ 2.77 (m, 6H)、2.24 ~ 2.20 (m, 2H)、2.06 ~ 2.00 (m, 2H)、1.78 ~ 1.71 (m, 1H)、0.89 (d, J = 7.0 Hz, 6H)。

【0115】

(実施例12)

3 - (3 - フルオロ - 4 - ピロリジン - 1 - イルメチル - フェニル) - 3 - ヒドロキシ - シクロブタンカルボン酸エチルアミド。

n - ブチルリチウム (2 . 5 M / ヘキサン、251 mL、0 . 628 mol) を、THF (1 . 8 L) 中の 1 - (4 - ブロモ - 2 - フルオロベンジル) ピロリジン (162 . 0 g、0 . 63 mol) の - 78 の溶液に30分かけて滴加した。 - 78 にて2時間撹拌した後、THF (400 mL) 中の 3 - オキソシクロブタンカルボン酸 (35 . 8 g、0 . 31 mol) の - 78 の溶液を反応混合物中に25分かけてカニューレで注入した。得られた濃いオレンジ色の溶液を、16時間かけて室温までゆっくりと温めた。混合物の LC / MS は、中間体の酸 294 . 2 (M + H) を示した。エチルアミン (THF 中 2 M、315 mL、0 . 630 mol) および T3P (EtOAc 中 50 % w t、224 mL、0 . 376 mol) を洗浄 THF 200 mL と一緒に加えた。室温にて1時間撹拌した後、飽和 NaHCO₃ (1000 mL) と、続いて水 (約 500 mL) を加えた。相を分離し、水相を EtOAc (2 x 500 mL) で抽出した。合わせた有機物を食塩水で洗浄し、MgSO₄ で乾燥した。濃縮すると、オレンジ色の油 161 . 8 g が得られ、それを2つの部分に分け、SiO₂ フラッシュクロマトグラフィー (EtOAc でパックした 4 " x 5 . 5 " カラム) により精製した。各カラムに 3 L EtOAc を流し、高めの R_f の材料を除去し、次いで、望ましい生成物の大部分は、3 L の 25 % MeOH / EtOAc で溶出することにより得られた。両カラムからの生成物を含む分画を濃縮すると、粘稠な淡いオレンジ色の油として 3 - (3 - フルオロ - 4 - ピロリジン - 1 - イルメチル - フェニル) - 3 - ヒドロキシ - シクロブタンカルボン酸エチルアミド 48 . 8 g (収率 49 %) が得られ、排気すると、ろう状の固体へゆっくりと結晶化した：¹H NMR (CDCl₃) 7 . 35 (t , J = 7 . 9 Hz , 1 H)、7 . 20 ~ 7 . 14 (m , 2 H)、5 . 67 (br s , 1 H)、5 . 57 (br s , 1 H)、3 . 66 (d , J = 1 . 3 Hz , 2 H) 3 . 37 ~ 3 . 30 (m 2 H)、2 . 84 ~ 2 . 70 (m , 3 H)、2 . 53 ~ 2 . 44 (m , 6 H)、1 . 83 ~ 1 . 70 (m 水が重複 , 4 H)、1 . 16 (t , J = 7 . 3 Hz , 3 H) ; LRMS m / z C₁₈H₂₅FN₂O₂ の計算値 : 320 . 4、実測値、321 . 3 (M + H) APCI。

【 0 1 1 6 】

(実施例 13)

3 - (3 - フルオロ - 4 - ピロリジン - 1 - イルメチル - フェニル) - シクロブタンカルボン酸エチルアミド。

DCE 200 mL 中の実施例 12、3 - (3 - フルオロ - 4 - ピロリジン - 1 - イルメチル - フェニル) - 3 - ヒドロキシ - シクロブタンカルボン酸エチルアミド (17 g、53 . 1 mmol) に、室温にて、TFA (80 . 7 mL、1 . 1 mol) を加え、次いで、反応物を 80 (油浴) まで加熱した。15時間後、反応物を約 45 g まで濃縮し、さらに精製することなく使用した。上記反応からの粗製 TFA 塩を EtOH (500 mL) で希釈し、Parr 瓶に入れ、N₂ でパージし、次いで、10 % Pd / 炭素 (2 . 5 g、14 wt %) を加えた。得られた反応混合物を、室温にて H₂ (45 psi (約 340 kPa)) で水素化した。1 . 5 時間後、反応物を N₂ でパージし、次いで、Celite (商標) に通して濾過し、減圧下で濃縮した。得られた油を EtOAc で希釈し、次いで、重炭酸ナトリウムの飽和溶液でゆっくりとクエンチした。層を分離し、水層を EtOAc で逆抽出した。合わせた有機層を MgSO₄ で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。この材料の精製は、再結晶により行った。粗製の表題化合物を最少量の温かい EtOAc に取り、約 0 (冷蔵庫) まで冷却した。固体を濾過し、減圧下で乾燥すると、白色の固体として表題化合物 (4 g、収率 24 %) が得られた：R_f = 0 . 21 (10 % MeOH / CH₂Cl₂) ; LRMS m / z C₁₈H₂₅FN₂O の計算値 : 304 . 4、実測値、305 . 3 ; ¹H NMR (300 MHz , CDCl₃) : 7 . 30 (apt t , J = 7 . 9 Hz , 1 H)、6 . 98 (dd , J = 7 . 9 , 1 . 6 Hz , 1 H)、6 . 92 (dd , J = 12 . 0 , 1 . 6 Hz , 1 H)、5 . 36 (bs , 1 H)、3 . 67 (s , 2 H)、3 . 42 ~ 3 . 26 (m , 3 H)、2 . 94 ~ 2 . 85 (m , 1 H)

、2.57~2.50 (m, 6H)、2.42~2.33 (m, 2H)、1.82~1.74 (m, 4H)、1.14 (t, J = 7.5 Hz, 3H) ; 構造は、X線結晶解析により確認され、cisであると決定された。

【0117】

(実施例14)

3-(3-フルオロ-4-ピロリジン-1-イルメチル-フェニル)-3-ヒドロキシ-シクロブタンカルボン酸エチル-メチル-アミド。

n-ブチルリチウム(2.5M/ヘキサン、140mL、0.350mol)を、THF(1L)中の中間体8、1-(4-プロモ-2-フルオロベンジル)ピロリジン(90.0g、0.349mol)の-78の溶液に25分かけて反応フラスコ壁から滴下した。-78にて2.5時間攪拌した後、THF(200mL)中の3-オキソシクロブタンカルボン酸(19.9g、174.5mmol)の-78の溶液を反応混合物中に15分かけてカニューレで注入した。得られた濃いオレンジ色の溶液を、16時間かけて室温までゆっくりと温めた。混合物のLC/MSは、中間体の酸294.2(M+H)を示した。エチルメチルアミン(30mL、0.349mol)およびT3P(EtOAc中50%wt、125mL、0.210mol)を洗浄THF 200mLと一緒に加えた。室温にて1.5時間攪拌した後、飽和NaHCO₃(500mL)と、続いて水(約500mL)を加えた。相を分離し、水相をEtOAc(700mL)で抽出した。合わせた有機物を食塩水で洗浄し、MgSO₄で乾燥した。濃縮すると、オレンジ色の油89.0gが得られ、それを、SiO₂フラッシュクロマトグラフィー(EtOAcでパックした4"×7"カラム)により精製した。カラムに4LのEtOAcを流し、高めのRfの材料を除去し、次いで、望ましい生成物の大部分は、4Lの25% MeOH/EtOAcで溶出することにより得られた。生成物を含有する分画を濃縮すると、粘稠な淡いオレンジ色の油として表題化合物、3-(3-フルオロ-4-ピロリジン-1-イルメチル-フェニル)-3-ヒドロキシ-シクロブタンカルボン酸エチル-メチル-アミド35.15g(60%)が得られ、排気すると、ろう状の固体へゆっくりと結晶化した：NMR(CDCl₃)回転異性体の約1:1混合物、7.35(t, J = 7.7 Hz, 1H)、7.23~7.15(m, 2H)、5.08および4.84(広幅一重線, 計1H)、3.65(s, 2H)、3.45および3.30(四重線, J = 7.2 Hz, 計2H)、3.21~3.10(m, 1H)、2.97および2.95(一重線, 計3H)、2.84~2.77(m, 2H)、2.57~2.52(m, 6H)、1.79~1.72(m, 4H)、1.18~1.04(m, 3H)。

【0118】

中間体12

N-エチル-3-(3-フルオロ-4-(ピロリジン-1-イルメチル)フェニル)-N-メチルシクロブト-2-エンカルボキサミドトリフルオロ酢酸塩。

3-(3-フルオロ-4-ピロリジン-1-イルメチル-フェニル)-3-ヒドロキシ-シクロブタンカルボン酸エチル-メチル-アミド(実施例14、35.15g、105.1mmol)を、1,2-ジクロロエタン(1L)とトリフルオロ酢酸(150mL)の混合物に溶かし、16時間還流した。得られた暗褐色の溶液を冷却し、濃縮すると、残留TFAと共に、粗製の表題化合物、N-エチル-3-(3-フルオロ-4-(ピロリジン-1-イルメチル)フェニル)-N-メチルシクロブト-2-エンカルボキサミドトリフルオロ酢酸塩の褐色の油(94.46)が得られ、それを、精製することなく次のステップに使用した。

【0119】

(実施例15)

3-(3-フルオロ-4-ピロリジン-1-イルメチル-フェニル)-シクロブタンカルボン酸エチル-メチル-アミド。

水素化容器をエタノールで洗浄し、窒素でパージし、エタノール50mL、10%炭素上パラジウム(10g)およびエタノール(1.5L)中の粗製の中間体12、N-エチ

ル - 3 - (3 - フルオロ - 4 - (ピロリジン - 1 - イルメチル) フェニル) - N - メチルシクロブト - 2 - エンカルボキサミドトリフルオロ酢酸塩 (182.0 g) の溶液を充填した。次いで、この混合物を室温にて 1.5 時間、水素 (約 45 p s i (約 340 k P a)) 下で振盪させ、珪藻土の 2 " パッドに通して濾過し、エタノール (500 m L) で洗浄した。濾液を濃縮すると、オレンジ色の油が得られ、それを E t O A c (500 m L) に溶かし、水 (400 m L) 中の K_2CO_3 (60 g) の溶液と、次いで食塩水 (200 m L) で洗浄し、 $MgSO_4$ で乾燥し、濃縮すると、オレンジ色の油 66.26 g が得られた。この材料を、まず 2.5 L の CH_2Cl_2 を流し、次いで、3 L の 5 % $MeOH / CH_2Cl_2$ で溶出する 4 " × 5.5 " シリカゲルカラム (CH_2Cl_2 パック) 上のフラッシュクロマトグラフィーにより精製した。きれいな生成物分画を濃縮すると、純度が 95 % 超の表題化合物 41.75 g (58 %) が得られた。あまり純粋でない分画を濃縮すると、純度約 85 ~ 90 % の材料が別に 9.98 g 得られた: $R_f = 0.17$ (20 % $MeOH / EtOAc$); 1H NMR ($CDCl_3$) 回転異性体の約 1 : 1 混合物、7.28 ~ 7.24 ($CHCl_3$ によって部分的に隠されている m , 1 H)、6.98 ~ 6.94 (m , 1 H)、6.92 ~ 6.88 (m , 1 H)、3.62 (d , $J = 0.8$ Hz , 2 H)、3.42 ~ 3.14 (重なり合った多重線 , 4 H)、2.92 および 2.89 (一重線 , 計 3 H)、2.58 ~ 2.35 (m , 8 H)、1.80 ~ 1.70 (m , 4 H)、1.14 および 1.08 (三重線 , $J = 7.2$ Hz , 計 3 H)。

【 0120 】

よりきれいな材料 (41.75 g 、 131.11 mmol) を E t O A c (1 L) に溶かし、2 N HCl / ジエチルエーテル (80 m L 、 160 mmol) を、激しく撹拌しながら約 1 分かけて加えた。30 分後、淡いオレンジ色を帯びた沈殿を集め、E t O A c で洗浄し、窒素パージ下で乾燥すると、対応する HCl 塩 (36.15 g) が得られた。この材料を他のロット (総重量 39.72 g) と合わせ、穏やかに加熱しながら $MeOH$ (30 m L) と E t O A c (50 m L) の混合物に溶かした。次に、E t O A c (550 m L) を撹拌した混合物に約 15 分かけて滴加した。室温にてさらに 15 分間撹拌した後、固体を集め、200 m L の E t O A c で洗浄し、窒素下で乾燥すると、白色の結晶性の固体として表題化合物の塩酸塩 32.98 g が得られた: 融点 196 ~ 196.5 ; 1H NMR ($CDCl_3$) 回転異性体の約 1 : 1 混合物、12.69 (b r s , 1 H)、7.79 (t , $J = 7.9$ Hz , 1 H)、7.07 ~ 7.00 (m , 2 H)、4.20 (d , $J = 5.4$ Hz , 2 H)、3.64 ~ 3.57 (m , 2 H)、3.47 ~ 3.53 (m , 2 H)、3.30 ~ 3.16 (m , 2 H)、2.91 および 2.88 (一重線 , 計 3 H)、2.85 ~ 2.79 (m , 2 H)、2.60 ~ 2.50 (m , 2 H)、2.46 ~ 2.34 (m , 2 H)、2.26 ~ 2.14 (m , 2 H)、2.06 ~ 1.95 (m , 2 H)、1.14 および 1.07 (三重線 , $J = 7.1$ Hz , 計 3 H); ^{13}C NMR ($CDCl_3$) (回転異性体の混合物) 173.29、162.70、160.24、150.57、150.49、133.62、133.59、123.99、123.97、114.44、114.30、113.98、113.77、52.62、49.92、49.90、44.07、42.65、35.33、34.25、33.45、32.77、32.40、23.21、14.07、12.44; L R M S m/z $C_{19}H_{27}FN_2O$ の計算値: 318.4、実測値、319.4 ($M+H$) A P C I ; 元素分析 $C_{19}H_{27}FN_2O \cdot HCl$ の計算値: C 64.30、H 7.95、N 7.89。実測値 C 64.36、H 8.02、N 7.97。

【 0121 】

(実施例 16)

3 - フルオロ - 3 - (3 - フルオロ - 4 - ピロリジン - 1 - イルメチル - フェニル) - シクロブタンカルボン酸エチルアミド。

CH_2Cl_2 (450 m L) 中の実施例 12、3 - (3 - フルオロ - 4 - ピロリジン - 1 - イルメチル - フェニル) - 3 - ヒドロキシ - シクロブタンカルボン酸エチルアミド (48.7 g 、 152.0 mmol) の溶液を、 CH_2Cl_2 (375 m L) 中のビス (2

10

20

30

40

50

- メトキシエチル) アミノ三フッ化イオウ (42.0 mL、227.8 mmol) の - 78 の溶液に、反応フラスコ壁から50分かけて滴下した。 - 78 にて2.5時間撹拌した後、冷却浴を取り外し、混合物を室温にて16時間撹拌した。撹拌しながら、水性 NaHCO_3 を、すべての発泡が治まるまで少量ずつ注意深く加えた。次いで、固体 K_2CO_3 を加え、pHが8を超えるようにした。相を分離し、水相を CH_2Cl_2 100 mLでさらに2回抽出した。有機相を合わせ、 MgSO_4 で乾燥し、濃縮すると、濃いオレンジ色～褐色の油 (50.2 g) が得られた。この粗製材料を100 gのシリカゲル上で濃縮し、次いで、EtOAcでパックした4" x 6" シリカゲルカラム上のフラッシュクロマトグラフィーにより精製した。カラムをEtOAcおよび10% MeOH/EtOAc各3 Lで溶出した。最もきれいな分画を濃縮すると、オレンジ色を帯びた固体として表題化合物 20.82 g が得られ、GC/MSは、対応するトランス異性体約6%を含む約94%の純度であることを示した。このロットおよびあまり純粋でない分画の再精製は、MeOH/EtOAcカラムクロマトグラフィーを繰り返すこと、または460 mL/minの流速で93:7ヘプタン:イソプロピルアルコールを用いるChiralcel ODカラム (10 cm x 50 cm) 上のクロマトグラフィーのどちらかにより行った。次いで、これらの再びクロマトグラフにかけた材料を、10%エチルエーテル/ヘキサン (約8 mL/グラム) と共にトリチュレートすると、純度が95+%の表題化合物 28.21 g (58%) が得られた: $R_f = 0.23$ (20% MeOH/EtOAc); $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) 7.38 (t, $J = 7.7 \text{ Hz}$, 1H)、7.20 (d, $J = 8.3 \text{ Hz}$, 1H)、7.13 (dd, $J = 10.8$, 1.6 Hz, 1H)、5.43 (br s, 1H)、3.66 (s, 2H)、3.33 ~ 3.18 (m, 3H)、2.92 ~ 2.78 (m, 2H)、2.76 ~ 2.64 (m, 2H)、2.58 ~ 2.48 (m, 4H)、1.81 ~ 1.70 (m, 4H)、1.13 (t, $J = 7.3 \text{ Hz}$, 3H)。

【0122】

表題化合物の塩酸塩は、EtOAc 650 mL中の遊離塩基の撹拌溶液に2N HCl/エチルエーテル53 mLを加えることにより調製した。約2時間撹拌した後、白色の沈殿を集め、EtOAcで洗浄し、窒素の流れの下で乾燥した: 融点196.5 ~ 197.5; $^1\text{H NMR}$ (MeOH- d_4) 7.60 (t, $J = 7.7 \text{ Hz}$, 1H)、7.46 ~ 7.40 (m, 2H)、4.46 (s, 2H)、3.56 ~ 3.50 (m, 2H)、3.37 (p, $J = 8.5 \text{ Hz}$, 1H)、3.24 ~ 3.17 (m, 4H)、2.86 ~ 2.67 (m, 4H)、2.22 ~ 2.10 (m, 2H)、2.08 ~ 1.95 (m, 2H)、1.10 (t, $J = 7.3 \text{ Hz}$, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3) 173.6、161.3 (d, $J_{\text{C-F}} = 248.0 \text{ Hz}$)、147.1 (dd, $J_{\text{C-F}} = 24.0$, 7.7 Hz)、134.0 (d, $J_{\text{C-F}} = 2.3 \text{ Hz}$)、121.9 (dd, $J_{\text{C-F}} = 8.3$, 2.7 Hz)、116.4 (d, $J_{\text{C-F}} = 13.2 \text{ Hz}$)、112.6 (dd, $J_{\text{C-F}} = 24.1$, 8.8 Hz)、96.7 (d, $J_{\text{C-F}} = 197.3 \text{ Hz}$)、52.83、49.9 (d, $J_{\text{C-F}} = 3.0 \text{ Hz}$)、38.8 (d, $J_{\text{C-F}} = 24.8 \text{ Hz}$)、34.8、32.9、23.3、15.0; 元素分析 $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{F}_2\text{N}_2\text{O} \cdot \text{HCl}$ の計算値: C 60.25、H 7.02、N 7.81。実測値 C 60.15、H 7.32、N 7.60。

【0123】

中間体13

1 - (4 - ブロモ - 3, 5 - ジフルオロベンジル) ピロリジン。

3, 5 - ジフルオロベンズアルデヒド (2.0 mL、18.24 mmol)、ピロリジン (1.8 mL、21.56 mmol)、およびトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (5.8 g、27.4 mmol) を、室温にて16時間、THF (50 mL) 中で撹拌した。飽和水性 NaHCO_3 (30 mL) を加え、30分間撹拌した後、EtOAc (50 mL) を加えた。有機相を分離し、食塩水で洗浄し、 MgSO_4 で乾燥し、濃縮すると、わずかに濁った油として1 - (3, 5 - ジフルオロベンジル) ピロリジン 2.65 g (74%) が得られた: $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) 6.88 ~ 6.83 (m, 1H)、

6.68 ~ 6.63 (m, 2H)、3.59 (s, 2H)、2.53 ~ 2.48 (m, 4H)、1.80 ~ 1.77 (m, 4H)。

【0124】

中間体14

3-(2,6-ジフルオロ-4-(ピロリジン-1-イルメチル)フェニル)-3-ヒドロキシ-N-メチルシクロブタンカルボキサミド。

2,2,6,6-テトラメチルピペリジン(1.86 mL、11.0 mmol)を、ヘキサン(12 mL)およびTHF(25 mL)中のn-ブチルリチウムの-78の溶液(ヘキサン中2.5 M、4.4 mL、11.0 mmol)に加えた。得られた混合物を10分間攪拌し、次いで、THF 3 mL中の中間体13、1-(3,5-ジフルオロベンジル)ピロリジン(2.17 g、11.0 mmol)を1分かけてフラスコ壁から滴下した。2.5時間攪拌した後、THF(10 mL)中の3-オキソシクロブタンカルボン酸(0.63 g、5.5 mmol)の-78の溶液を反応混合物中にカニューレで注入した。この混合物を室温までゆっくりと温め、16時間攪拌した。次いで、メチルアミン(THF中2.0 M、5.5 mL、11.0 mmol)およびT3P(EtOAc中50% wt、3.9 mL、6.55 mmol)を加えた。2時間攪拌した後、飽和水性NaHCO₃を加え、混合物をEtOAc中に抽出し、MgSO₄で乾燥し、濃縮すると、黄褐色の油が得られた。まず3%、次いで15%のMeOH/CH₂Cl₂を用いるシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーにより、ろう状の白色の固体として表題化合物、3-(2,6-ジフルオロ-4-(ピロリジン-1-イルメチル)フェニル)-3-ヒドロキシ-N-メチルシクロブタンカルボキサミド99 mg(5.5%)が得られた：R_f = 0.036(CH₂Cl₂)；¹H NMR(CDCl₃) 6.84 ~ 6.78 (m, 2H)、6.25 ~ 6.20 (br m, 1H)、3.52 (s, 2H)、3.01 ~ 2.95 (m, 2H)、2.90 ~ 2.84 (m, 1H)、2.79 (d, J = 5.0 Hz, 3H)、2.58 ~ 2.54 (m, 2H)、2.48 ~ 2.44 (m, 4H)、1.77 ~ 1.73 (m, 4H)；¹³C NMR(CDCl₃) 222.6、178.5、161.2 (d, J_{C-F} = 240.5 Hz)、142.2、111.9 (dd, J_{C-F} = 25.6, 6.8 Hz)、73.0、59.7、54.2、40.8、37.0、26.8、23.7。

【0125】

(実施例17)

3-(2,6-ジフルオロ-4-ピロリジン-1-イルメチル-フェニル)-3-フルオロ-シクロブタンカルボン酸メチルアミド。

ビス(2-メトキシエチル)アミノ三フッ化イオウ(0.070 mL、0.380 mmol)を、CH₂Cl₂(2 mL)中の中間体14、3-(2,6-ジフルオロ-4-(ピロリジン-1-イルメチル)フェニル)-3-ヒドロキシ-N-メチルシクロブタンカルボキサミド(0.099 g、0.305 mmol)の0の溶液に加え、得られた混合物を室温まで温め、18時間攪拌した。反応物を飽和水性NaHCO₃に注加し、CH₂Cl₂(2 x 15 mL)で抽出し、MgSO₄で乾燥し、濃縮すると、淡黄色の油92 mgが得られた：R_f = 0.21(20% MeOH/EtOAc)。溶出にEtOAc、次いで5%および10% MeOH/EtOAcを用いるシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーにより、表題化合物66 mg(収率67%)が得られた：LRMS m/z C₁₇H₂₁F₃N₂Oの計算値：326.4、実測値、327.4(M+H)、307.4(M+H-HF)APCI；¹H NMR(CDCl₃) 6.87 (d, J = 8.7 Hz, 2H)、5.42 (br s, 1H)、3.56 (m, 2H)、3.32 (p, J = 8.5 Hz, 1H)、3.06 ~ 2.78 (m, 7H)、2.50 (br s, 4H)、1.79 (br s, 4H)。

【0126】

中間体15

3-(3-フルオロ-4-(ピロリジン-1-イルメチル)フェニル)-3-ヒドロキ

シクロブタンカルボン酸。

n - ブチルリチウム (2 . 5 M / ヘキサン、78 mL、0 . 195 mol) を、THF (500 mL) 中の 1 - (4 - ブロモ - 2 - フルオロベンジル) ピロリジン (50 . 0 g、0 . 194 mol) の - 78 の溶液に 5 分かけて反応フラスコ壁から滴下した。 - 78 にて 1 時間撹拌した後、THF (150 mL) 中の 3 - オキシシクロブタンカルボン酸 (11 . 0 g、96 . 4 mmol) の - 78 の溶液を反応混合物中に 10 分かけてカニューレで注入した。得られた濃いオレンジ色の溶液を 16 時間かけて室温までゆっくりと温めた。混合物の LC / MS は、表題化合物 294 . 2 (M + H) を示した。この材料は、表題化合物の約 0 . 12 M 濃度と仮定して、後処理することなく粗製の溶液として使用した。

10

【 0127 】

(実施例 18)

3 - (3 - フルオロ - 4 - ピロリジン - 1 - イルメチル - フェニル) - 3 - ヒドロキシ - シクロブタンカルボン酸メチルアミド。

約 0 . 12 M の中間体 15、3 - (3 - フルオロ - 4 - (ピロリジン - 1 - イルメチル) フェニル) - 3 - ヒドロキシシクロブタンカルボン酸の THF 溶液 (160 mL、19 . 3 mmol) を、メチルアミン (THF 中 2 . 0 M、20 mL、40 mmol) および T3P (EtOAc 中 50 % wt、13 . 8 mL、23 . 2 mmol) と合わせ、室温にて 20 時間撹拌した。混合物を、飽和水性 NaHCO₃ で塩基性とし、EtOAc (50 mL) を加えた。相を分離し、水相を EtOAc で再び抽出した。合わせた有機物を食塩水で洗浄し、MgSO₄ で乾燥し、濃縮すると、オレンジ色の油 (8 . 6 g) が得られた。まず EtOAc (1 L) および 10 % MeOH / EtOAc (500 mL) を流して高めの R_f の不純物を除去し、続いて、追加の 10 % MeOH / EtOAc 500 mL および 20 % MeOH / EtOAc 500 mL で溶出する 2 " × 4 " シリカゲルカラム上のフラッシュクロマトグラフィーにより、粘稠なオレンジ色の油として表題化合物 3 . 14 g (53 %) が得られ、ろう状の固体へゆっくりと固化した：R_f = 0 . 30、20 % MeOH / EtOAc；¹H NMR (CDCl₃) 7 . 35 (t, J = 7 . 7 Hz, 1 H)、7 . 21 ~ 7 . 13 (m, 2 H)、5 . 73 (br s, 1 H)、3 . 66 (d, J_{H - F} = 1 . 2 Hz, 2 H)、2 . 86 (d, J = 4 . 6 Hz, 3 H)、2 . 85 ~ 2 . 73 (m, 3 H)、2 . 55 ~ 2 . 45 (m, 6 H)、1 . 79 ~ 1 . 60 (m 水が重複, 4 H)；¹³C NMR (CDCl₃) 177 . 5、161 . 3 (d, J_{C - F} = 246 . 2 Hz)、147 . 3 (d, J_{C - F} = 7 . 1 Hz)、131 . 6 (d, J_{C - F} = 4 . 9 Hz)、124 . 2 (d, J_{C - F} = 15 . 0 Hz)、120 . 6 (d, J_{C - F} = 3 . 3 Hz)、112 . 3 (d, J_{C - F} = 23 . 3 Hz)、74 . 0 (d, J_{C - F} = 1 . 9 Hz)、54 . 04、52 . 6 (d, J_{C - F} = 1 . 5 Hz)、41 . 2、32 . 9、26 . 8、23 . 6；LRMS m/z C₁₇H₂₃FN₂O₂ の計算値：306 . 4、実測値、307 . 4 (M + H) APCI。

20

30

【 0128 】

(実施例 19)

3 - (3 - フルオロ - 4 - ピロリジン - 1 - イルメチル - フェニル) - 3 - ヒドロキシ - シクロブタンカルボン酸ジメチルアミド。

約 0 . 12 M の中間体 15、3 - (3 - フルオロ - 4 - (ピロリジン - 1 - イルメチル) フェニル) - 3 - ヒドロキシシクロブタンカルボン酸の THF 溶液 (160 mL、19 . 3 mmol) を、ジメチルアミン (THF 中 2 . 0 M、20 mL、40 mmol) および T3P (EtOAc 中 50 % wt、13 . 8 mL、23 . 2 mmol) と合わせ、室温にて 20 時間撹拌した。混合物を、飽和水性 NaHCO₃ で塩基性とし、EtOAc (50 mL) を加えた。相を分離し、水相を EtOAc で再び抽出した。合わせた有機物を食塩水で洗浄し、MgSO₄ で乾燥し、濃縮すると、オレンジ色の油 (8 . 6 g) が得られた。まず EtOAc (1 L) および 10 % MeOH / EtOAc (500 mL) を流して高めの R_f の不純物を除去し、続いて、追加の 10 % MeOH / EtOAc 500

40

50

mLおよび20% MeOH/EtOAc 500 mLで溶出する2"×4"シリカゲルカラム上のフラッシュクロマトグラフィーにより、粘稠なオレンジ色の油として表題化合物3.58 g (58%) が得られ、ろう状の固体へゆっくりと固化した: $R_f = 0.17$ (20% MeOH/EtOAc); $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) 7.36 (t, $J = 7.9 \text{ Hz}$, 1H)、7.23~7.15 (m, 2H)、4.70 (br s, 1H)、3.66 (s, 2H)、3.21~3.12 (m, 1H)、3.00 (3, 3H)、2.99 (s, 3H)、2.84~2.78 (m, 2H)、2.57~2.43 (m, 6H)、1.80~1.74 (m 水が重複, 4H); $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3) 175.8、161.3 (d, $J_{\text{C-F}} = 246.2 \text{ Hz}$)、147.4 (d, $J_{\text{C-F}} = 7.1 \text{ Hz}$)、131.6 (d, $J_{\text{C-F}} = 4.5 \text{ Hz}$)、124.3 (d, $J_{\text{C-F}} = 15 \text{ Hz}$)、120.7 (d, $J_{\text{C-F}} = 3.0 \text{ Hz}$)、112.4 (d, $J_{\text{C-F}} = 23.3 \text{ Hz}$)、73.3 (d, $J_{\text{C-F}} = 1.1 \text{ Hz}$)、54.03、52.6 (d, $J_{\text{C-F}} = 1.1 \text{ Hz}$)、41.1、37.4、36.2、28.5、23.6; LRMS m/z $\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{FN}_2\text{O}_2$ の計算値: 320.4、実測値、321.4 (M+H) APC I。

【0129】

(実施例20)

3-(3-フルオロ-4-ピロリジン-1-イルメチル-フェニル)-3-ヒドロキシ-シクロブタンカルボン酸イソブチル-アミド。

粗製の約0.12 Mの中間体15、3-(3-フルオロ-4-(ピロリジン-1-イルメチル)フェニル)-3-ヒドロキシシクロブタンカルボン酸のTHF溶液(160 mL、19.3 mmol)を、イソブチルアミン(3.8 mL、38.2 mmol)およびT3P(EtOAc中50%wt、13.8 mL、23.2 mmol)と合わせ、室温にて20時間攪拌した。混合物を、飽和水性 NaHCO_3 で塩基性とし、EtOAc(50 mL)を加えた。相を分離し、水相をEtOAcで再び抽出した。合わせた有機物を食塩水で洗浄し、 MgSO_4 で乾燥し、濃縮すると、オレンジ色の油が得られた。まずEtOAc(1 L)および10% MeOH/EtOAc(500 mL)を流して高めの R_f の不純物を除去し、続いて、追加の10% MeOH/EtOAc 500 mLおよび20%

MeOH/EtOAc 500 mLで溶出する2"×4"シリカゲルカラム上のフラッシュクロマトグラフィーにより、ろう状のオレンジ色の固体として表題化合物4.22 g (63%) が得られた: $R_f = 0.3$ (30% MeOH/EtOAc); $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) 7.34 (t, $J = 7.9 \text{ Hz}$, 1H)、7.20~7.13 (m, 2H)、5.84 (br s, 1H)、3.66 (d, $J_{\text{H-F}} = 1.3 \text{ Hz}$, 2H)、3.11 (t, $J = 6.4 \text{ Hz}$, 2H)、2.84~2.76 (m, 3H)、2.55~2.45 (m, 6H)、1.81~1.72 (m, 4H)、0.91~0.87 (d, 0.90 ($J = 6.6 \text{ Hz}$, 6H)とm(1H)とが重複); LRMS m/z $\text{C}_{20}\text{H}_{29}\text{FN}_2\text{O}_2$ の計算値: 348.5、実測値、349.4 (M+H) APC I。

【0130】

(実施例21)

3-フルオロ-3-(3-フルオロ-4-ピロリジン-1-イルメチル-フェニル)-シクロブタンカルボン酸メチルアミド。

ビス(2-メトキシエチル)アミノ三フッ化イオウ(0.29 mL、1.57 mmol)を、 CH_2Cl_2 (8 mL)中の実施例18、3-(3-フルオロ-4-ピロリジン-1-イルメチル-フェニル)-3-ヒドロキシ-シクロブタンカルボン酸メチルアミド(0.40 g、1.31 mmol)の0の溶液に加えた。この混合物を室温までゆっくりと温め、18時間攪拌し、次いで、飽和水性 NaHCO_3 に注加した。有機相を分離し、 MgSO_4 で乾燥し、濃縮すると、オレンジ色の油(0.40 g)が得られた。まずEtOAc、2%および5% MeOH/EtOAc各200 mLを流して高めの R_f の不純物を除去し、続いて、10% MeOH/EtOAc 400 mLおよび20% MeOH/EtOAc 200 mLで溶出する1.5"×2"シリカゲルカラム上のフラッシュ

クロマトグラフィーにより、オレンジ色の油として表題化合物 0.244 g (61%) が得られた: $R_f = 0.11$ (20% MeOH/EtOAc)。

【0131】

表題化合物の HCl 塩は、EtOAc 中で 2N HCl / エチルエーテル 1.5 当量により調製した。吸湿性の白色の固体を集め、窒素下で乾燥した: ^1H NMR (MeOH- d_4) 7.60 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H)、7.45 ~ 7.40 (m, 2H)、4.46 (s, 2H)、3.60 ~ 3.45 (m, 2H)、3.37 (p, $J = 8.7$ Hz, 1H)、3.24 ~ 3.14 (m, 2H)、2.87 ~ 2.67 (s, 2.72 (3H) と多重線 (4H) とが重複)、2.22 ~ 2.10 (m, 2H)、2.02 ~ 1.97 (m, 2H); ^{13}C NMR (MeOH- d_4) 175.6、161.5 (d, $J_{\text{C-F}} = 248.8$ Hz)、147.4 (dd, $J_{\text{C-F}} = 24.1$, 7.1)、133.1 (d, $J_{\text{C-F}} = 2.6$ Hz)、121.4 (d, $J_{\text{C-F}} = 4.9$ Hz)、117.6 (d, $J_{\text{C-F}} = 15.8$ Hz)、112.4 (dd, $J_{\text{C-F}} = 23.3$, 8.9 Hz)、96.4 (d, $J_{\text{C-F}} = 195.4$ Hz)、54.0、51.0、38.3 (d, $J_{\text{C-F}} = 25.2$ Hz)、32.2、25.3、22.7; LRMS m/z $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}$ の計算値: 308.4、実測値、309.4 (M+H) AP CI。

10

【0132】

(実施例 22)

3-フルオロ-3-(3-フルオロ-4-ピロリジン-1-イルメチル-フェニル)-シクロブタンカルボン酸ジメチルアミド。

20

CH_2Cl_2 (4 mL) 中の実施例 19、3-(3-フルオロ-4-ピロリジン-1-イルメチル-フェニル)-3-ヒドロキシ-シクロブタンカルボン酸ジメチルアミド (0.40 g、1.25 mmol) の溶液を、 CH_2Cl_2 (4 mL) 中のビス(2-メトキシエチル)アミノ三フッ化イオウ (0.28 mL、1.52 mmol) の 78 の溶液に加えた。1 時間後、追加部分のビス(2-メトキシエチル)アミノ三フッ化イオウ (0.050 mL) を加え、溶液をさらに 15 分間攪拌し、次いで、飽和水性 NaHCO_3 を加え、混合物を室温にて 16 時間攪拌した。相を分離し、水層を CH_2Cl_2 で抽出した。合わせた有機物を MgSO_4 で乾燥し、濃縮すると、淡いオレンジ色の油 296 mg が得られた。まず EtOAc 200 mL を流して高めの R_f の不純物を除去し、続いて、20% MeOH/EtOAc 200 mL で溶出する 1.5" x 1.5" シリカゲルカラム上のフラッシュクロマトグラフィーにより、淡黄色の油として表題化合物 0.244 g (61%) が得られた: $R_f = 0.10$ (20% MeOH/EtOAc)。

30

【0133】

表題化合物の HCl 塩は、EtOAc 中で 2N HCl / エチルエーテル 1.5 当量により調製すると、白色の固体が得られた: ^1H NMR (MeOH- d_4) 7.59 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H)、7.38 ~ 7.32 (m, 2H)、4.44 (s, 2H)、3.75 (p, $J = 8.7$ Hz, 1H)、3.55 ~ 3.45 (m, 2H)、3.22 ~ 3.15 (m, 2H)、3.01 (s, 3H)、2.92 (s, 3H)、2.84 ~ 2.80 (m, 2H)、2.76 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H)、2.21 ~ 2.09 (m, 2H)、2.05 ~ 1.90 (m, 2H); ^{13}C NMR (MeOH- d_4) 174.2、161.5 (d, $J_{\text{C-F}} = 248.8$ Hz)、147.4 (dd, $J_{\text{C-F}} = 24.1$, 7.5 Hz)、133.1 (d, $J_{\text{C-F}} = 3.0$ Hz)、121.3 (dd, $J_{\text{C-F}} = 7.9$, 3.2 Hz)、117.6 (d, $J_{\text{C-F}} = 15.4$ Hz)、112.3 (dd, $J_{\text{C-F}} = 23.3$, 9.0 Hz)、95.9 (dd, $J_{\text{C-F}} = 197.3$, 2.1 Hz) 53.9、50.7 (d, $J_{\text{C-F}} = 3.0$ Hz)、38.1 (d, $J_{\text{C-F}} = 24.8$ Hz)、36.0、34.8、29.8、22.6; LRMS m/z $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}$ の計算値: 322.4、実測値、323.4 (M+H) AP CI。

40

【0134】

50

(実施例 23)

3 - フルオロ - 3 - (3 - フルオロ - 4 - ピロリジン - 1 - イルメチル - フェニル) - シクロブタンカルボン酸エチル - メチル - アミド。

CH_2Cl_2 (4 mL) 中の実施例 14、3 - (3 - フルオロ - 4 - ピロリジン - 1 - イルメチル - フェニル) - 3 - ヒドロキシ - シクロブタンカルボン酸エチル - メチル - アミド (0.40 g、1.20 mmol) の溶液を、 CH_2Cl_2 (4 mL) 中のビス (2 - メトキシエチル) アミノ三フッ化イオウ (0.27 mL、1.46 mmol) の - 78 の溶液に加えた。1 時間後、飽和水性 NaHCO_3 (10 mL) を加え、混合物を室温にて 16 時間撹拌した。相を分離し、水層を CH_2Cl_2 で抽出した。合わせた有機物を MgSO_4 で乾燥し、濃縮すると、淡いオレンジ色の油 296 mg が得られた。まず EtOAc 200 mL を流して高めの R_f の不純物を除去し、続いて、10% および 20% $\text{MeOH} / \text{EtOAc}$ 各 200 mL で溶出する 1.5" \times 1.5" シリカゲルカラム上のフラッシュクロマトグラフィーにより、淡黄色の油として表題化合物 0.242 g (61%) が得られた： $R_f = 0.24$ (20% $\text{MeOH} / \text{EtOAc}$) ; $\text{LRMS } m/z$ $\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}$ の計算値：336.4、実測値、337.4 ($M+H$)、317.4 ($M+H-HF$) APCI 。

【0135】

表題化合物の HCl 塩は、 EtOAc 中で 2N $\text{HCl} / \text{エチルエーテル}$ 1.5 当量により調製すると、淡黄色の固体が得られた： $^1\text{H NMR}$ ($\text{MeOH}-d_4$) 回転異性体の約 1 : 1 混合物、7.58 (t, $J = 7.7 \text{ Hz}$, 1H)、7.40 ~ 7.33 (m, 2H)、4.44 (s, 2H)、3.79 ~ 3.67 (m, 1H)、3.49 (br s, 2H)、3.42 ~ 3.34 (m, 2H)、3.21 (br s, 2H)、2.98 および 2.90 (一重線, 計 3H)、2.86 ~ 2.74 (m, 4H)、2.23 ~ 1.90 (br m, 4H)、1.18 および 1.07 (三重線, $J = 7.1 \text{ Hz}$, 計 3H) ; $^{13}\text{C NMR}$ ($\text{MeOH}-d_4$) (回転異性体の混合物) 173.87、173.65、162.73、160.26、147.56、147.49、147.33、147.25、133.11、133.08、121.34、121.31、121.26、121.23、117.74、117.59、112.48、112.39、112.25、112.16、97.12、96.89、95.18、94.93、53.88、50.75、50.72、44.12、42.75、38.55、38.30、38.19、37.94、33.66、32.21、29.97、29.46、22.62、12.86、11.25 ; $\text{LRMS } m/z$ $\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}$ の計算値：336.4、実測値、337.4 ($M+H$) APCI 。

【0136】

(実施例 24)

3 - (3 - フルオロ - 4 - ピロリジン - 1 - イルメチル - フェニル) - 3 - メトキシ - シクロブタンカルボン酸エチル - メチル - アミド。

水素化ナトリウム (60% w t、0.040 g、1.00 mmol) を、 THF (5 mL) 中の実施例 14、3 - (3 - フルオロ - 4 - ピロリジン - 1 - イルメチル - フェニル) - 3 - ヒドロキシ - シクロブタンカルボン酸エチル - メチル - アミド (0.25 g、0.748 mmol) の溶液に加えた。15 分間撹拌した後、すべてのガス発生が止み、ヨウ化メチル (0.06 mL、0.96 mmol) を加えた。得られた混合物を室温にて 16 時間撹拌し、次いで、水でクエンチし、 EtOAc 中に抽出した。抽出液を食塩水で洗浄し、 MgSO_4 で乾燥し、濃縮すると、淡黄色の油として表題化合物 (0.13 g) が得られた： $R_f = 0.16$ (20% $\text{MeOH} / \text{EtOAc}$) ; $\text{LRMS } m/z$ $\text{C}_{20}\text{H}_{29}\text{FN}_2\text{O}_2$ の計算値：348.5、実測値、349.4 ($M+H$) APCI 。

【0137】

表題化合物の HCl 塩は、 EtOAc 中で 2N $\text{HCl} / \text{エチルエーテル}$ 1.5 当量により調製すると、白色の固体が得られた： $^1\text{H NMR}$ ($\text{MeOH}-d_4$) 回転異性体の約 1 : 1 混合物、7.67 (t, $J = 7.7 \text{ Hz}$, 1H)、7.46 (d, $J = 8$.

3 Hz, 1 H)、7.42 (dt, $J = 11.2$, 1.9 Hz, 1 H)、4.48 (s, 2 H)、3.55 (br s, 2 H)、3.42 ~ 3.18 (多重線が MeOH と重複, 4 H)、3.02 ~ 2.95 (m, 1 H)、2.94 ~ 2.90 (-OCH₃ 一重線, 2.94 と、-NCH₃ 見掛け一重線, 2.94 および 2.90 が重複, 計 6 H)、2.67 ~ 2.54 (m, 4 H)、2.18 (br s, 2 H)、2.03 (br s, 2 H)、1.13 および 1.08 (三重線, $J = 7.3$ Hz, 計 3 H); ¹³C NMR (MeOH-d₄) (回転異性体の混合物) 173.93、173.84、163.09、160.61、148.64、148.57、133.20、133.18、123.02、117.39、117.20、114.13、114.08、113.91、133.86、76.72、76.63、53.88、50.80、50.77、49.78、43.97、42.76、36.58、36.24、33.64、32.17、27.87、27.32、22.67、12.87、11.28; LRMS m/z C₂₀H₂₉FN₂O₂ の計算値: 348.5、実測値、349.4 (M+H) APCI.

【0138】

中間体 16

3-(3-フルオロ-4-(ピロリジン-1-イル)メチル)フェニル)-N-イソブチルシクロブト-2-エンカルボキサミド。

トリフルオロ酢酸 (20 mL) および 1, 2-ジクロロエタン (120 mL) 中の実施例 20、3-(3-フルオロ-4-ピロリジン-1-イルメチル-フェニル)-3-ヒドロキシ-シクロブタンカルボン酸イソブチル-アミド (3.71 g、10.64 mmol) の溶液を 21 時間還流し、濃縮すると、暗赤色 ~ 褐色の油として粗製 3-(3-フルオロ-4-(ピロリジン-1-イル)メチル)フェニル)-N-イソブチルシクロブト-2-エンカルボキサミドトリフルオロ酢酸塩および残留 TFA 8.6 g が得られた。診断 ¹H NMR シグナル: (CDCl₃) 7.48 (t, $J = 7.7$ Hz, 1 H)、7.23 (d, CHCl₃ シグナルで一部不明確, 1 H)、7.09 (dd, $J = 10.3$, 1.5 Hz, 1 H)、6.38 (d, $J = 0.8$ Hz, 1 H)、4.33 (d, $J = 5.0$ Hz, 1 H)、3.77 (br s, 2 H)、3.68 (d, $J = 4.6$ Hz, 1 H)、3.20 ~ 3.07 (m, 3 H)、2.98 (br s, 2 H)、2.83 (dd, $J = 13.3$, 1.7 Hz, 1 H)、2.19 ~ 2.07 (m, 4 H)、0.90 (d, $J = 7.1$ Hz, 6 H)。

【0139】

(実施例 25)

3-(3-フルオロ-4-ピロリジン-1-イルメチル-フェニル)-シクロブタンカルボン酸イソブチル-アミド。

上記で調製した粗製の中間体 16、3-(3-フルオロ-4-(ピロリジン-1-イル)メチル)フェニル)-N-イソブチルシクロブト-2-エンカルボキサミドを EtOH (100 mL) に溶かし、EtOH (約 5 mL) 中にスラリー化された 10% 炭素上パラジウムを含有する水素化瓶に加えた。混合物を、室温にて 2 時間、45 psi (約 340 kPa) の水素下で振盪させ、EtOH リンスと共に珪藻土に通して濾過し、濃縮すると、オレンジ色の油が得られた。これを EtOAc (150 mL) に溶かし、水性 K₂CO₃ および食塩水で洗浄し、MgSO₄ で乾燥し、濃縮すると、ろう状のオレンジ色の固体 3.29 g が得られた。EtOAc 100 mL および 10% MeOH / EtOAc 500 mL で溶出する 2.5" x 4" シリカゲルカラム上のフラッシュクロマトグラフィーにより、黄色を帯びた固体として表題化合物 1.90 g (54%) が得られた: Rf = 0.26 (20% MeOH / EtOAc)。

【0140】

表題化合物の HCl 塩は、2N HCl / エチルエーテル約 1.2 当量を EtOAc 溶液中の遊離塩基に加えることにより調製した。得られた吸湿性でガラス状の淡いオレンジ色の固体は、¹H NMR (MeOH-d₄) 7.49 (t, $J = 8.1$ Hz, 1 H)、7.20 ~ 7.17 (m, 2 H)、4.41 (s, 2 H)、3.55 ~ 3.45 (m

, 3 H)、3.21 ~ 3.15 (m, 2 H)、3.09 (p, 8.7 Hz, 1 H)、2.98 (d, J = 6.6 Hz, 2 H)、2.57 ~ 2.50 (対称的多重線, 2 H)、2.31 (dq, J = 9.7, 2.5 Hz, 2 H)、2.22 ~ 2.10 (m, 2 H)、2.05 ~ 1.95 (m, 2 H)、1.75 (hept, J = 6.8 Hz, 1 H)、0.88 (d, J = 6.6 Hz, 6 H); ^{13}C NMR (CDCl₃) 176.1、161.64 (d, J_{C-F} = 248.1 Hz)、150.7 (d, J_{C-F} = 7.9 Hz)、132.8 (d, J_{C-F} = 3.4 Hz)、123.2 (d, J_{C-F} = 3.0 Hz)、115.7 (d, J_{C-F} = 5.4 Hz)、113.8 (d, J_{C-F} = 21.8 Hz)、53.73、50.9、50.8、35.2、34.9、32.5、28.4、22.6、19.3; LRMS m/z C₂₀H₂₉FN₂Oの計算値: 332.5、実測値、333.5 (M+H) APCIを有していた。

10

【0141】

(実施例26)

3 - アザ - ビシクロ [3.2.2] ノナン - 3 - イル (3 - (3 - フルオロ - 4 - (ピロリジン - 1 - イルメチル) フェニル) - 3 - ヒドロキシシクロブチル) メタノン。

粗製の中間体15、3 - (3 - フルオロ - 4 - (ピロリジン - 1 - イルメチル) フェニル) - 3 - ヒドロキシシクロブタンカルボン酸のTHF溶液 (約5.3 mmol、約0.12 M THF) を、3 - アザ - ビシクロ [3.2.2] ノナン (1.00 g、7.99 mmol) およびT3P (EtOAc中50% wt、3.8 mL、6.38 mmol) と合わせ、室温にて30分間攪拌した。混合物を、飽和水性NaHCO₃で塩基性とし、次いで、EtOAc (50 mL) を加えた。相を分離し、水相をEtOAcで再び抽出した。合わせた有機層を食塩水で洗浄し、MgSO₄で乾燥し、濃縮すると、粘稠なオレンジ色の油 (1.86 g) が得られた。まずEtOAc (500 mL) を流し、続いて、25% MeOH / EtOAc 500 mLで溶出する2" x 5" シリカゲルカラム上のフラッシュクロマトグラフィーにより、ろう状の黄色の固体として表題化合物 (0.59 g 収率28%) が得られた: LRMS m/z C₂₄H₃₃FN₂O₂の計算値: 400.5、実測値、401.1 (M+H) APCI; ^1H NMR (CDCl₃) 7.40 (t, J = 7.5 Hz, 1 H)、7.23 ~ 7.17 (m, 2 H)、3.75 (d, J = 4.6 Hz, 2 H)、3.69 (s, 2 H)、3.29 (d, J = 3.7 Hz, 2 H)、3.25 ~ 3.19 (m, 1 H)、2.84 ~ 2.78 (m, 2 H)、2.62 ~ 2.45 (m, 6 H)、2.10 ~ 2.08 (m, 1 H)、2.03 ~ 2.00 (m, 1 H)、1.93 ~ 1.40 (m, 12 H)。

20

30

【0142】

(実施例27)

3 - アザ - ビシクロ [3.2.2] ノナン - 3 - イル (3 - (3 - フルオロ - 4 - (ピロリジン - 1 - イルメチル) フェニル) シクロブチル) メタノン。

トリフルオロ酢酸 (2.5 mL) および1, 2 - ジクロロエタン (16 mL) 中の実施例26、3 - アザ - ビシクロ [3.2.2] ノナン - 3 - イル (3 - (3 - フルオロ - 4 - (ピロリジン - 1 - イルメチル) フェニル) - 3 - ヒドロキシシクロブチル) メタノン (0.59 g、1.48 mmol) の溶液を20時間還流し、濃縮すると、残留TFAと共に、黒紫色 ~ 褐色の油として粗製の3 - アザ - ビシクロ [3.2.2] ノナン - 3 - イル (3 - (3 - フルオロ - 4 - (ピロリジン - 1 - イルメチル) フェニル) シクロブト - 2 - エニル) メタノントリフルオロ酢酸塩が得られた。この材料をEtOH (40 mL) に溶かし、EtOH (約3 mL) 中にスラリー化された10%炭素上パラジウム (93 mg) を含有する水素化瓶に加えた。混合物を、室温にて2時間、48 psi (約330 kPa) の水素下で振盪させ、EtOHリンスと共に珪藻土に通して濾過し、濃縮すると、オレンジ色の油が得られた。これをEtOAcに溶かし、水性K₂CO₃および食塩水で洗浄し、MgSO₄で乾燥し、濃縮すると、淡いオレンジ色の油0.38 gが得られた。2% MeOH / EtOAc (500 mL) を流し、次いで、5%および10% MeOH / EtOAc 各500 mLで溶出する2" x 3.5" シリカゲルカラム上のフラッシュ

40

50

クロマトグラフィーにより、淡いオレンジ色の油として表題化合物 0.256 g (45%) が得られた: $R_f = 0.21$ (20% MeOH / EtOAc)。

【0143】

HCl 塩は、2N HCl / エチルエーテル約 1.5 当量を EtOAc 溶液中の遊離塩基に加えることにより調製した。得られた白色の固体を集め、乾燥すると、表題化合物の HCl 塩が得られた: $^1\text{H NMR (CDCl}_3\text{)}$ 12.68 (br s, 1H)、7.80 (t, $J = 7.7\text{ Hz}$, 1H)、7.19 ~ 6.97 (m, 2H)、4.21 (d, $J = 4.2\text{ Hz}$, 2H)、3.80 ~ 3.56 (m, 4H)、3.55 ~ 3.37 (m, 3H)、3.28 (p, $J = 8.9\text{ Hz}$, 1H)、2.83 (br s, 2H)、2.61 ~ 2.54 (m, 2H)、2.47 ~ 2.38 (m, 2H)、2.32 ~ 2.12 (m, 2H)、2.12 ~ 1.92 (m, 4H)、1.77 ~ 1.54 (m, 8H); $^{13}\text{C NMR (CDCl}_3\text{)}$ 173.4、161.5 (d, $J_{\text{C-F}} = 248.4\text{ Hz}$)、150.6 (d, $J_{\text{C-F}} = 7.5\text{ Hz}$)、133.6 (d, $J_{\text{C-F}} = 2.3\text{ Hz}$)、124.0 (d, $J_{\text{C-F}} = 3.0\text{ Hz}$)、114.3 (d, $J_{\text{C-F}} = 13.9\text{ Hz}$)、113.8 (d, $J_{\text{C-F}} = 21.8\text{ Hz}$)、54.3、52.7、50.3、50.03、50.0、35.2、33.9、33.0、30.4、30.0、25.0、24.7、23.3; LRMS m/z $\text{C}_{24}\text{H}_{33}\text{FN}_2\text{O}$ の計算値: 384.5、実測値、385.5 (M+H) APCI。

【0144】

中間体 17

3 - (3 - クロロ - 4 - ((ピロリジン - 1 - イル)メチル)フェニル) - 3 - ヒドロキシシクロブタンカルボン酸。

ヘキサン中の $n\text{-BuLi}$ の 2.5 M 溶液 (101 mL、254 mmol) を、-78 にて窒素の流れの下で無水 THF (450 mL) 中の 1 - (4 - ブロモ - 2 - クロロベンジル)ピロリジン (69.6 g、254 mmol) の溶液に 15 分かけて加えた。反応混合物を -78 にて 30 分間撹拌した。次いで、無水 THF (150 mL) 中の 3 - オキシシクロブタンカルボン酸 (14.4 g、126.7 mmol) の -78 に冷却した溶液を -78 にて 10 分間滴加した。混合物を室温までゆっくりと温め、18 時間撹拌しておき、得られた溶液を使用した。LRMS m/z $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{NClO}_3$ の計算値: 309.8、実測値、308.1 (M-H) APCI。

【0145】

(実施例 28)

3 - (3 - クロロ - 4 - ピロリジン - 1 - イルメチル - フェニル) - 3 - ヒドロキシシクロブタンカルボン酸メチルアミド。

中間体 17、3 - (3 - クロロ - 4 - ((ピロリジン - 1 - イル)メチル)フェニル) - 3 - ヒドロキシシクロブタンカルボン酸の粗製溶液 (約 660 mL、約 121.5 mmol) に、2.0 M メチルアミン (95 mL、190 mmol、THF 中) および T_3P (EtOAc 中 50 wt% 溶液、96.6 mL、152 mmol) を加えた。得られた反応混合物を室温にて 1 時間撹拌し、次いで、1N NaOH 300 mL および EtOAc 400 mL を加え、層を分離した。水層に EtOAc 抽出 (2 x 500 mL) を再び行い、合わせた有機層を MgSO_4 で乾燥し、蒸発させた。残渣を、75 L Biota ge (商標) カラムを用い、0.25% NH_4OH を添加した 5%、8%、10%、15% MeOH / CH_2Cl_2 のグラジエントで溶出するフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製した。生成物を含有する分画を集め、減圧下で濃縮すると、表題化合物 (18.9 g、収率 48%) が得られた。 $R_f = 0.35$ (20% MeOH / CH_2Cl_2 + 0.2% NH_4OH); LRMS m/z $\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{ClN}_2\text{O}_2$ の計算値: 322.2、実測値、323.1 (M+1) APCI; 400 MHz $^1\text{H NMR (CDCl}_3\text{)}$ 7.47 ~ 7.45 (m, 2H)、7.33 (dd, $J = 7.9, 1.7\text{ Hz}$, 1H)、5.94 (br s, 1H)、5.67 (br s, 1H)、3.75 (s, 3H)、2.85 (d, $J = 4.9\text{ Hz}$, 3H)、2.86 ~ 2.73 (m, 3H)、

2.62 ~ 2.56 (m, 4H)、2.54 ~ 2.47 (m, 2H)、1.84 ~ 1.76 (m, 4H); 100 MHz ^{13}C NMR (CDCl₃) 177.6、146.0、135.5、134.0、130.8、126.3、123.6、74.3、56.8、54.3、41.1、33.3、26.9、23.7。

【0146】

(実施例29および実施例30)

トランス-3-(3-クロロ-4-ピロリジン-1-イルメチル-フェニル)-シクロブタンカルボン酸メチルアミドおよびシス-3-(3-クロロ-4-ピロリジン-1-イルメチル-フェニル)-シクロブタンカルボン酸メチルアミド。

TFA (48 ml、627 mmol) を、実施例28、3-(3-クロロ-4-ピロリジン-1-イルメチル-フェニル)-3-ヒドロキシ-シクロブタンカルボン酸メチルアミド (10 g、31.4 mmol) のDCE溶液 (202 ml) に加え、得られた混合物を18時間、75℃まで加熱し、濃縮すると、3-(3-クロロ-4-(ピロリジン-1-イル)メチル)フェニル)-N-メチルシクロブト-2-エンカルボキサミドのTFA塩が得られた。これを無水EtOH (130 ml) に再び溶かし、次いで、ウィルキンソン触媒 (1.5 g) を加え、反応混合物に、45 psi (約340 kPa) のH₂を用いて60℃にて水素化を行った。2時間の反応時間後、それを濃縮し、残渣を1N HCl (100 ml) に再び溶かし、EtOAc (2 x 100 ml) で2回抽出した。次いで、水層を1N NaOH (100 ml) で塩基性化し、EtOAc (2 x 500 ml) で抽出した。合わせた有機相をMgSO₄で乾燥し、濃縮すると、粗製材料が得られた。これを、0.25% NH₄OHを添加した5%、10%および15% MeOH/CH₂Cl₂のグラジエントで溶出する120 gのISCO (商標) カラムを用いるフラッシュクロマトグラフィーにより精製した。生成物を含有する分画を合わせ、減圧下で濃縮すると、シス異性体とトランス異性体の混合物 (4.6 g、収率48%) が得られた。異性体を、流速295 ml/minにて溶出液としてヘプタン/IPA (90/10) を用いるChiralcel OD (10 cm x 50 cm) カラム上の調製用クロマトグラフィーにより分離し、トランス (3.6 g) およびシス (0.52 g) 異性体を回収した。

【0147】

(実施例29)

トランス-3-(3-クロロ-4-ピロリジン-1-イルメチル-フェニル)-シクロブタンカルボン酸メチルアミド: R_f = 0.50 (20% MeOH/CH₂Cl₂ + 0.2% NH₄OH); LRMS m/z C₁₇H₂₃ClN₂Oの計算値: 306.8、実測値、307.4 (M+1) AP CI; 400 MHz ^1H NMR (CDCl₃) 7.42 (d, J = 7.8 Hz, 1H)、7.20 (d, J = 1.6 Hz, 1H)、7.09 (dd, J = 7.8, 1.2 Hz, 1H)、5.76 (br s, 1H)、3.83 (s, 2H)、3.76 ~ 3.67 (m, 1H)、2.98 ~ 2.90 (m, 1H)、2.82 (d, J = 5.1 Hz, 3H)、2.80 ~ 2.62 (m, 6H)、2.36 ~ 2.26 (m, 2H)、1.87 ~ 1.78 (m, 4H); 100 MHz ^{13}C NMR (CDCl₃) 146.7、134.2、131.3、176.1、127.5、125.3、56.3、54.3、54.1、36.5、36.3、32.1、26.6、23.6。

【0148】

(実施例30)

シス-3-(3-クロロ-4-ピロリジン-1-イルメチル-フェニル)-シクロブタンカルボン酸メチルアミド: R_f = 0.50 (20% MeOH/CH₂Cl₂ + 0.2% NH₄OH); LRMS m/z C₁₇H₂₃ClN₂Oの計算値: 306.8、実測値、307.4 (M+1) AP CI; 400 MHz ^1H NMR (CDCl₃) (7.30 (d, J = 7.9 Hz, 1H)、7.15 (d, J = 1.2 Hz, 1H)、7.03 (dd, J = 7.8, 1.2 Hz, 1H)、6.48 (br s, 1H)、3.63 (s, 2H)、3.30 ~ 3.19 (m, 1H)、2.94 ~ 2.84 (m, 1H)、2

. 70 (d, $J = 5.0$ Hz, 3H)、2.52 ~ 2.26 (m, 8H)、1.74 ~ 1.66 (m, 4H)。

【0149】

(実施例31)

3-(3-クロロ-4-ピロリジン-1-イルメチル-フェニル)-3-ヒドロキシ-シクロブタンカルボン酸ジメチルアミド。

粗製の中間体17、3-(3-クロロ-4-((ピロリジン-1-イル)メチル)フェニル)-3-ヒドロキシシクロブタンカルボン酸の溶液(約4.3 mL 約0.65 mmol)に、THF中のジメチルアミン(0.65 mL、1.29 mmol、2.0 M THF)およびT₃P(EtOAc中50 wt%溶液、0.62 mL、0.97 mmol)を加えた。得られた反応混合物を室温にて1時間攪拌し、次いで、1 N NaOH 25 mLおよびEtOAc 100 mLを加え、層を分離した。水層にEtOAc抽出(2×60 mL)を再び行い、合わせた有機層をMgSO₄で乾燥し、蒸発させた。残渣を、40 gのISCO(商標)カラムを用い、0.25% NH₄OHを含有する5% MeOH/CH₂Cl₂で溶出するフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製した。生成物を含有する分画を集め、減圧下で濃縮すると、表題化合物(112 mg、収率52%)が得られた。 $R_f = 0.65$ (20% MeOH/CH₂Cl₂ + 0.2% NH₄OH) ; LRMS m/z C₁₈H₂₅ClN₂O₂の計算値: 336.8、実測値、337.1 (M+1) APCI; 400 MHz ¹H NMR(CDCl₃) (d, $J = 1.7$ Hz, 1H)、7.46 ~ 7.40 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H)、7.33 (dd, $J = 7.9, 1.7$ Hz, 1H)、3.68 (s, 2H)、3.06 ~ 2.96 (m, 1H)、2.92 (s, 6H)、2.78 ~ 2.68 (m, 2H)、2.62 ~ 2.46 (m, 6H)、1.76 ~ 1.68 (m, 4H); 100 MHz ¹³C NMR(CDCl₃) 175.5、146.2、135.5、133.9、130.7、126.5、123.7、72.9、56.8、54.3、40.9、37.4、36.1、28.5、23.7。

【0150】

(実施例32)

[3-(3-クロロ-4-ピロリジン-1-イルメチル-フェニル)-3-ヒドロキシ-シクロブチル]-ピペリジン-1-イル-メタノン。

粗製の中間体17、3-(3-クロロ-4-((ピロリジン-1-イル)メチル)フェニル)-3-ヒドロキシシクロブタンカルボン酸の溶液(約4.3 mL 約0.65 mmol)に、ピペリジン(0.13 mL、1.29 mmol)およびT₃P(EtOAc中50 wt%溶液、0.62 mL、0.97 mmol)を加えた。得られた反応混合物を室温にて1時間攪拌し、次いで、1 N NaOH 25 mLおよびEtOAc 100 mLを加え、層を分離した。水層にEtOAc抽出(2×60 mL)を再び行い、合わせた有機層をMgSO₄で乾燥し、蒸発させた。残渣を、0.25% NH₄OHを含有する5% MeOH/CH₂Cl₂で溶出する40 gのISCO(商標)カラムを用いるフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製した。生成物を含有する分画を集め、減圧下で濃縮すると、表題化合物(113 mg、収率46%)が得られた。 $R_f = 0.80$ (20% MeOH/CH₂Cl₂ + 0.2% NH₄OH) ; LRMS m/z C₂₁H₂₉ClN₂O₂の計算値: 376.9、実測値、377.1 (M+1) APCI; 400 MHz ¹H NMR(CDCl₃) 7.47 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H)、7.42 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H)、7.34 (dd, $J = 7.9, 1.7$ Hz, 1H)、3.70 (s, 2H)、3.54 ~ 3.48 (m, 2H)、3.32 ~ 3.26 (m, 2H)、3.02 ~ 2.93 (m, 1H)、2.75 ~ 2.67 (m, 2H)、2.65 ~ 2.51 (m, 6H)、1.78 ~ 1.71 (m, 4H)、1.63 ~ 1.44 (m, 6H); 100 MHz ¹³C NMR(CDCl₃) 173.5、146.3、135.4、133.9、130.8、126.5、123.7、72.9、56.7、54.3、46.8、43.5、41.0、28.4、26.8、25.8、24.7、23

. 7。

【0151】

(実施例33)

3 - (3 - クロロ - 4 - ピロリジン - 1 - イルメチル - フェニル) - 3 - ヒドロキシ - シクロブタンカルボン酸イソブチル - メチル - アミド。

粗製の中間体17、3 - (3 - クロロ - 4 - ((ピロリジン - 1 - イル)メチル)フェニル) - 3 - ヒドロキシシクロブタンカルボン酸の溶液(約4.3 mL 約0.65 mmol)に、N - メチルイソブチルアミン(0.15 mL、1.29 mmol)およびT₃P (EtOAc中50 wt % 溶液、0.62 mL、0.97 mmol)を加えた。得られた反応混合物を室温にて1時間攪拌し、次いで、1N NaOH 25 mLおよびEtOAc 100 mLを加え、層を分離した。水層にEtOAc抽出(2×60 mL)を再び行い、合わせた有機層をMgSO₄で乾燥し、蒸発させた。残渣を、40 gのISCO(商標)カラムを用い、0.25% NH₄OHを含有する5% MeOH/CH₂Cl₂で溶出するフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製した。生成物を含有する分画を集め、減圧下で濃縮すると、表題化合物(108 mg、収率44%)が得られた。R_f = 0.80 (20% MeOH/CH₂Cl₂ + 0.2% NH₄OH); LRMS m/z C₂₁H₃₁ClN₂O₂の計算値: 378.9、実測値、379.1 (M+1) AP CI; 400 MHz ¹H NMR (CDCl₃) 1:1回転異性体の混合物、7.47~7.45 (m, 1H)、7.42 (d, J = 7.9 Hz, 1H)、7.36~7.30 (m, 1H)、3.71 (s, 2H)、3.20~3.02 (m, 3H)、2.92 & 2.90 (2s, 計3H)、2.80~2.70 (m, 2H)、2.60~2.50 (m, 6H)、1.95~1.80 (m, 1H)、1.78~1.70 (m, 4H)、0.76~0.58 (m, 6H); 100 MHz ¹³C NMR (CDCl₃) 1:1回転異性体の混合物、ラインリスト 176.6、175.8、146.4、135.2、135.1、134.0、130.9、130.8、126.4、123.7、123.6、73.5、73.3、57.9、56.7、55.6、54.3、41.4、41.0、36.1、35.0、29.0、28.2、27.9、26.9、23.7、20.2、20.1。

【0152】

(実施例34)

3 - (3 - クロロ - 4 - ピロリジン - 1 - イルメチル - フェニル) - 3 - ヒドロキシ - シクロブタンカルボン酸シクロプロピルメチル - アミド。

粗製の中間体17、3 - (3 - クロロ - 4 - ((ピロリジン - 1 - イル)メチル)フェニル) - 3 - ヒドロキシシクロブタンカルボン酸の溶液(約4.3 mL 約0.65 mmol)に、アミノメチルシクロプロパン(0.112 mL、1.29 mmol)およびT₃P (EtOAc中50% 溶液、0.62 mL、0.97 mmol)を加えた。得られた反応混合物を室温にて1時間攪拌し、次いで、1N NaOH 25 mLおよびEtOAc 100 mLを加え、層を分離した。水層にEtOAc抽出(2×60 mL)を再び行い、合わせた有機層をMgSO₄で乾燥し、蒸発させた。残渣を、40 gのISCO(商標)カラムを用い、0.25% NH₄OHを含有する5% MeOH/CH₂Cl₂で溶出するフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製した。生成物を含有する分画を集め、減圧下で濃縮すると、表題化合物(101 mg、収率43%)が得られた。R_f = 0.80 (20% MeOH/CH₂Cl₂ + 0.2% NH₄OH); LRMS m/z C₂₀H₂₇ClN₂O₂の計算値: 362.9、実測値、363.2 (M+1) AP CI; 400 MHz ¹H NMR (CDCl₃) 7.44~7.38 (m, 2H)、7.28 (dd, J = 7.9, 2.6 Hz, 1H)、6.40 (br apt t, J = 5.4 Hz, 1H)、3.69 (s, 2H)、3.10~3.04 (m, 2H)、2.76~2.68 (m, 3H)、2.57~2.42 (m, 6H)、1.78~1.69 (m, 4H)、0.94~0.84 (m, 1H)、0.48~0.40 (m, 2H)、0.18~0.12 (m, 2H); 100 MHz ¹³C NMR (CDCl₃) 176

. 7、146.1、135.3、133.9、130.8、126.3、123.6、74.0、56.7、54.3、44.9、41.1、40.7、33.1、23.7、10.8、3.7。

【0153】

(実施例35)

3-(3-クロロ-4-ピロリジン-1-イルメチル-フェニル)-3-ヒドロキシシクロブタンカルボン酸メチル-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルメチル)-アミド。

粗製の間mediate 17、3-(3-クロロ-4-((ピロリジン-1-イル)メチル)フェニル)-3-ヒドロキシシクロブタンカルボン酸の溶液(約4.3 mL 約0.65 mmol)に、メチル-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルメチル)-アミン塩酸塩(200 mg、1.21 mmol)、トリエチルアミン(0.108 mL、0.78 mmol)およびT₃P(EtOAc中50%溶液、0.62 mL、0.97 mmol)を加えた。得られた反応混合物を室温にて1時間攪拌し、次いで、1N NaOH 25 mLおよびEtOAc 100 mLを加え、層を分離した。水層にEtOAc抽出(2×60 mL)を再び行い、合わせた有機層をMgSO₄で乾燥し、蒸発させた。残渣を、40 gのISCO(商標)カラムを用い、0.25% NH₄OHを含有する5% MeOH/CH₂Cl₂で溶出するフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製した。生成物を含有する分画を集め、減圧下で濃縮すると、表題化合物(87 mg、収率32%)が得られた。R_f = 0.80(20% MeOH/CH₂Cl₂ + 0.2% NH₄OH); LRMS m/z C₂₃H₃₃ClN₂Oの計算値: 420.9、実測値、421.3(M+1)APCI; 400 MHz ¹H NMR(CDCl₃)回転異性体の混合物、診断ピーク、3.98~3.88(m, 2H)、3.73(s, 2H)、2.95(s, 3H)、2.62~2.54(m, 6H)、1.70~1.46(m, 2H)、1.38~1.17(m, 2H)。

【0154】

(実施例36)

3-(3-クロロ-4-ピロリジン-1-イルメチル-フェニル)-3-ヒドロキシシクロブタンカルボン酸シクロプロピルメチル-メチル-アミド。

粗製の間mediate 17、3-(3-クロロ-4-((ピロリジン-1-イル)メチル)フェニル)-3-ヒドロキシシクロブタンカルボン酸の溶液(約4.3 mL 約0.65 mmol)に、シクロプロピルメチル-メチル-アミン塩酸塩(61 mg、0.51 mmol)、トリエチルアミン(0.18 mL、1.29 mmol)およびT₃P(EtOAc中50%溶液、0.62 mL、0.97 mmol)を加えた。得られた反応混合物を室温にて1時間攪拌し、次いで、1N NaOH 25 mLおよびEtOAc 100 mLを加え、層を分離した。水層にEtOAc抽出(2×60 mL)を再び行い、合わせた有機層をMgSO₄で乾燥し、蒸発させた。残渣を、40 gのISCO(商標)カラムを用い、0.25% NH₄OHを含有する5% MeOH/CH₂Cl₂で溶出するフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製した。生成物を含有する分画を集め、減圧下で濃縮すると、表題化合物(71 mg、収率29%)が得られた。R_f = 0.50(15% MeOH/CH₂Cl₂ + 0.2% NH₄OH); LRMS m/z C₂₁H₂₉ClN₂O₂の計算値: 376.9、実測値、377.2(M+1)APCI; 400 MHz ¹H NMR(CDCl₃)1:1回転異性体の混合物、診断ピーク、3.75(s, 2H)、3.02&3.01(2重線, 計3H)、2.62~2.54(m, 6H)、1.82~1.74(m, 4H); 100 MHz ¹³C NMR(CDCl₃)1:1回転異性体の混合物、ピークリスト 175.9、175.7、146.4、146.3、135.2、134.0、130.9、130.8、126.5、126.4、123.7、73.7、73.5、56.7、54.6、54.3、52.4、41.3、41.0、35.5、34.5、29.0、28.5、23.7、10.5、9.5、3.8、3.6。

【0155】

(実施例 37)

[3-(3-クロロ-4-ピロリジン-1-イルメチル-フェニル)-3-ヒドロキシ-シクロブチル]-(2,3-ジヒドロ-5H-ベンゾ[f][1,4]オキサゼピン-4-イル)-メタノン。

粗製の間mediate 17、3-(3-クロロ-4-((ピロリジン-1-イル)メチル)フェニル)-3-ヒドロキシシクロブタンカルボン酸の溶液(約4.3 mL 約0.65 mmol)に、2,3,4,5-テトラヒドロ-ベンゾ[f][1,4]オキサゼピン塩酸塩(239 mg、1.29 mmol)、トリエチルアミン(0.18 mL、1.29 mmol)およびT₃P(EtOAc中50%溶液、0.62 mL、0.97 mmol)を加えた。得られた反応混合物を室温にて1時間攪拌し、次いで、1N NaOH 25 mLおよびEtOAc 100 mLを加え、層を分離した。水層にEtOAc抽出(2×60 mL)を再び行い、合わせた有機層をMgSO₄で乾燥し、蒸発させた。残渣を、40 gのISCO(商標)カラムを用い、0.25% NH₄OHを含有する5% MeOH/CH₂Cl₂で溶出するフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製した。生成物を含有する分画を集め、減圧下で濃縮すると、表題化合物104 mg、収率37%が得られた。R_f = 0.50(15% MeOH/CH₂Cl₂ + 0.2% NH₄OH); LRMS m/z C₂₅H₂₉ClN₂O₃の計算値: 440.9、実測値、441.2 (M+1) AP CI; 100 MHz ¹ ³C NMR(CDCl₃) 1:1回転異性体の混合物、診断ピーク、175.4、173.9、159.5、159.3、134.2、134.1、131.4、131.3、122.0、121.3、121.0、74.9、72.6、72.2、56.3、54.1、53.9、49.3、48.7、41.2、41.0、28.8、28.5、23.7、23.6。

【0156】

(実施例 38)

3-(3-クロロ-4-ピロリジン-1-イルメチル-フェニル)-3-ヒドロキシ-シクロブタンカルボン酸メチル-(3-メチル-ピリジン-2-イルメチル)-アミド。

粗製の間mediate 17、3-(3-クロロ-4-((ピロリジン-1-イル)メチル)フェニル)-3-ヒドロキシシクロブタンカルボン酸の溶液(約4.3 mL 約0.65 mmol)に、メチル-(3-メチル-ピリジン-2-イルメチル)-アミン(176 mg、1.29 mmol)およびT₃P(EtOAc中50%溶液、0.62 mL、0.97 mmol)を加えた。得られた反応混合物を室温にて1時間攪拌し、次いで、1N NaOH 25 mLおよびEtOAc 100 mLを加え、層を分離した。水層にEtOAc抽出(2×60 mL)を再び行い、合わせた有機層をMgSO₄で乾燥し、蒸発させた。残渣を、40 gのISCO(商標)カラムを用い、0.25% NH₄OHを含有する5% MeOH/CH₂Cl₂で溶出するフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製した。生成物を含有する分画を集め、減圧下で濃縮すると、表題化合物127 mg、収率46%が得られた。R_f = 0.30(15% MeOH/CH₂Cl₂ + 0.2% NH₄OH); LRMS m/z C₂₄H₃₀ClN₃O₂の計算値: 427.9、実測値、428.2 (M+1) AP CI; 400 MHz ¹ H NMR(CDCl₃) 2:1回転異性体の混合物、診断ピーク、4.72、4.53(s, 2H)、3.72 & 3.70(s, 2H)、2.97、2.93(s, 3H)、1.76~1.74(m, 4H); 100 MHz ¹ ³C NMR(CDCl₃) 2:1回転異性体の混合物、診断ピーク

177.6、175.7、154.7、153.6、146.8、146.6、126.5、126.4、122.8、122.7、73.4、73.2、56.7、56.6、54.3、54.2、51.1、41.4、40.9、35.6、35.4、28.9、28.7、23.7、23.6、18.3、18.2。

【0157】

(実施例 39)

3-(3-フルオロ-4-ピロリジン-1-イルメチル-フェニル)-シクロブタンカルボン酸ジメチルアミド。

TFA (9.9 ml、128 mmol) を、実施例 19、3 - (3 - フルオロ - 4 - ピロリジン - 1 - イルメチル - フェニル) - シクロブタンカルボン酸ジメチルアミド (2.05 g、6.4 mmol) の DCE 溶液 (64 ml) に加え、混合物を 18 時間、75 °C まで加熱し、濃縮すると、中間体 3 - (3 - フルオロ - 4 - ピロリジン - 1 - イルメチル - フェニル) - シクロブタン - 2 - エンカルボン酸ジメチルアミドの TFA 塩が得られた。これを無水 EtOH (64 ml) に再び溶かし、次いで、ウィルキンソン触媒 (296 mg) を加え、この混合物に、45 psi (約 340 kPa) の H₂ を用いて 60 °C にて水素化を行った。1 時間 45 分の反応時間後、それを濃縮し、残渣を 1 N HCl (50 ml) に再び溶かし、EtOAc (2 × 120 ml) で 2 回抽出した。次いで、水層を 15 % 水性 NaOH (40 ml) で塩基性化し、EtOAc (3 × 200 ml) で抽出した。合わせた有機相を MgSO₄ で乾燥し、濃縮すると、粗製材料が得られた。これを、120 g の ISCO (商標) カラムおよび 0.1 % NH₄OH を添加した 4 % MeOH / CH₂Cl₂ を用いるフラッシュクロマトグラフィーにより精製した。生成物を含有する分画を合わせ、減圧下で濃縮すると、表題化合物 (1.0 g、収率 51 %) が得られた。R_f = 0.40 (10 % MeOH / CH₂Cl₂ + 0.2 % NH₄OH) ; LRMS m/z C₁₈H₂₅FN₂O の計算値 : 304.4、実測値、305.4 (M + 1) AP CI ; 400 MHz ¹H NMR (CDCl₃) 7.10 (t, J = 7.8 Hz, 1H)、6.78 (dd, J = 1.2, 6.6 Hz, 1H)、6.72 (dd, J = 1.7, 11.2 Hz, 1H)、3.4 (s, 2H)、3.48 ~ 3.38 (m, 1H)、3.13 ~ 3.04 (m, 1H)、2.79 (s, 3H)、2.70 (s, 3H)、2.58 ~ 2.50 (m, 2H)、2.37 ~ 2.30 (m, 4H)、2.22 ~ 2.12 (m, 2H)、1.60 ~ 1.52 (m, 4H) ; 100 MHz ¹³C NMR (CDCl₃) 174.3、161.2 (d, J_{C-F} = 245.7 Hz)、147.0、131.4、123.4 (d, J_{C-F} = 15.0 Hz)、121.9、113.0 (d, J_{C-F} = 22.5 Hz)、54.0、52.5、36.7、35.8、35.5、33.3、31.6、23.5。

【0158】

(実施例 40)

[3 - (3 - フルオロ - 4 - ピロリジン - 1 - イルメチル - フェニル) - シクロブチル] - ピロリジン - 1 - イル - メタノン。

TFA (10.2 ml、133 mmol) を、実施例 8、N - {2 - フルオロ - 4 - [1 - ヒドロキシ - 3 - (ピロリジン - 1 - イルカルボニル) シクロブチル] ベンジル} - ピロリジン、(2.3 g、6.7 mmol) の DCE 溶液 (66 ml) に加え、混合物を 18 時間、75 °C まで加熱し、濃縮すると、[3 - (3 - フルオロ - 4 - ピロリジン - 1 - イルメチル - フェニル) - シクロブタン - 2 - エニル] - ピロリジン - 1 - イル - メタノンの TFA 塩が得られた。これを無水 EtOH (67 ml) に再び溶かし、次いで、ウィルキンソン触媒 (308 mg) を加え、混合物に、45 psi (約 340 kPa) の H₂ を用いて 60 °C にて水素化を行った。1 時間 45 分の反応時間後、それを濃縮し、残渣を 1 N HCl (50 ml) に再び溶かし、EtOAc (2 × 120 ml) で 2 回抽出した。次いで、水層を 15 % 水性 NaOH (40 ml) で塩基性化し、EtOAc (3 × 200 ml) で抽出した。合わせた有機相を MgSO₄ で乾燥し、濃縮すると、粗製材料が得られた。これを、120 g の ISCO (商標) カラムおよび 0.1 % NH₄OH を添加した 4 % MeOH / CH₂Cl₂ を用いるフラッシュクロマトグラフィーにより精製した。生成物を含有する分画を合わせ、減圧下で濃縮すると、表題化合物 (1.1 g、収率 50 %) が得られた。R_f = 0.40 (10 % MeOH / CH₂Cl₂ + 0.2 % NH₄OH) ; LRMS m/z C₂₀H₂₇FN₂O の計算値 : 330.4、実測値、331.4 (M + 1) AP CI ; 400 MHz ¹H NMR (CDCl₃) 7.30 (t, J = 7.6 Hz, 1H)、6.97 (dd, J = 1.3, 7.9 Hz, 1H)、6.91 (dd, J = 1.3, 11.2 Hz, 1H)、3.66 (s, 2H)、3.73 ~ 3.63 (m, 1H)、3.50 (t, J = 6.7 Hz, 2H)、3.31 (t, J =

6.5 Hz, 2H)、3.22~3.14 (m, 1H)、2.77~2.69 (m, 2H)、2.58~2.51 (m, 4H)、2.38~2.28 (m, 2H)、1.97~1.81 (m, 4H)、1.80~1.74 (m, 4H); 100 MHz ^{13}C NMR (CDCl₃) 173.4、161.4 (d, $J_{\text{C-F}} = 246.5$ Hz)、147.4、131.6 (d, $J_{\text{C-F}} = 4.50$ Hz)、122.1、113.2 (d, $J_{\text{C-F}} = 22.6$ Hz)、112.5、54.1、52.7、46.2、46.1、36.1、34.6、31.5、26.3、24.5、23.6。

【0159】

(実施例41)

3-(3-フルオロ-4-ピロリジン-1-イルメチル-フェニル)-シクロブタンカルボン酸イソブチル-アミド。

TFA (14 ml、184 mmol) を、実施例20、3-(3-フルオロ-4-ピロリジン-1-イルメチル-フェニル)-3-ヒドロキシ-シクロブタンカルボン酸イソブチル-アミド (3.2 g、9.2 mmol) のDCE溶液 (80 ml) に加え、混合物を18時間、75℃まで加熱し、濃縮すると、中間体3-(3-フルオロ-4-ピロリジン-1-イルメチル-フェニル)-シクロブタン-2-エンカルボン酸イソブチル-アミドのTFA塩が得られた。これを無水EtOH (90 ml) に再び溶かし、次いで、ウィルキンソン触媒 (424 mg) を加え、混合物に、45 psi (約340 kPa) のH₂を用いて60℃にて水素化を行った。2時間の反応時間後、それを濃縮し、残渣を1N HCl (60 ml) に再び溶かし、EtOAc (2×120 ml) で2回抽出した。次いで、水層を15% NaOH (40 ml) で塩基性化し、EtOAc (3×250 ml) で抽出した。合わせた有機相をMgSO₄で乾燥し、濃縮すると、粗製材料が得られた。これを、120 gのISCO (商標) カラムならびに0.1% NH₄OHを添加した4%および8% MeOH/CH₂Cl₂を用いるフラッシュクロマトグラフィーにより精製した。生成物を含有する分画を合わせ、減圧下で濃縮すると、表題化合物 (885 mg、収率26%) が得られた。R_f = 0.30 (10% MeOH/CH₂Cl₂ + 0.2% NH₄OH); LRMS m/z C₂₀H₂₉FN₂Oの計算値: 332.4、実測値、333.5 (M+1) AP CI; 400 MHz ^1H NMR (CDCl₃) 7.22 (t, J = 7.9 Hz, 1H)、6.87 (dd, J = 0.8, 8.7 Hz, 1H)、6.82 (dd, J = 1.2, 16.2 Hz, 1H)、6.08 (m) 3.72~3.61 (m, 1H)、3.57 (s, 2H)、3.04 (t, J = 6.3 Hz, 2H)、3.02~2.82 (m, 1H)、2.65~2.56 (m, 2H)、2.50~2.43 (m, 4H)、2.32~2.22 (m, 2H)、1.78~1.66 (m, 5H)、0.86 (s, 3H)、0.84 (s, 3H); 100 MHz ^{13}C NMR (CDCl₃) 175.5、161.4 (d, $J_{\text{C-F}} = 246.4$ Hz)、147.1、131.5、123.4 (d, $J_{\text{C-F}} = 14.3$ Hz)、122.1、113.1 (d, $J_{\text{C-F}} = 22.5$ Hz)、54.1、52.7、47.1、36.6、36.3、32.3、28.8、23.6、20.3。

【0160】

(実施例42)

3-(3-フルオロ-4-ピロリジン-1-イルメチル-フェニル)-シクロブタンカルボン酸エチルアミド。

TFA (13 ml、169 mmol) を、実施例12、3-(3-フルオロ-4-ピロリジン-1-イルメチル-フェニル)-3-ヒドロキシ-シクロブタンカルボン酸エチルアミド (2.7 g、8.4 mmol) のDCE溶液 (71 ml) に加え、混合物を18時間、75℃まで加熱し、濃縮すると、中間体3-(3-フルオロ-4-ピロリジン-1-イルメチル-フェニル)-シクロブタン-2-エンカルボン酸エチルアミドのTFA塩が得られた。これを無水EtOH (84 ml) に再び溶かし、次いで、ウィルキンソン触媒 (390 mg) を加え、混合物に、45 psi (約340 kPa) のH₂を用いて60℃にて水素化を行った。2時間の反応時間後、それを濃縮し、残渣を1N HCl (60 ml

10

20

30

40

50

に再び溶かし、EtOAc (2 × 120 ml) で2回抽出した。次いで、水層を15% NaOH (40 ml) で塩基性化し、EtOAc (3 × 250 ml) で抽出した。合わせた有機相をMgSO₄で乾燥し、濃縮すると、粗製材料が得られた。これを、120 gのISCO (商標) カラムならびに0.1% NH₄OHを添加した4%および8% MeOH/CH₂Cl₂を用いるフラッシュクロマトグラフィーにより精製した。生成物を含有する分画を合わせ、減圧下で濃縮すると、表題化合物 (1.0 g、収率39%) が得られた。R_f = 0.30 (10% MeOH/CH₂Cl₂ + 0.2% NH₄OH); LRMS m/z C₁₈H₂₅FN₂Oの計算値: 304.4、実測値、305.5 (M+1) API; 400 MHz ¹H NMR (CDCl₃) 7.13 (t, J = 7.9 Hz, 1H)、6.79 (dd, J = 1.2, 7.9 Hz, 1H)、6.82 (dd, J = 11.2, 0.8 Hz, 1H)、6.68 (m, 1H)、3.64 ~ 3.53 (m, 1H)、3.48 (s, 2H)、3.20 ~ 3.10 (m, 2H)、2.94 ~ 2.84 (1H)、2.58 ~ 2.50 (m, 2H)、2.44 - - 2.32 (m, 4H)、2.22 ~ 2.12 (m, 2H)、1.66 ~ 1.56 (m, 4H)、1.00 (t, J = 24.5 Hz, 3H); 100 MHz ¹³C NMR (CDCl₃) 175.4、161.2 (d, J_{C-F} = 246.5 Hz)、147.1、131.4、123.3 (d, J_{C-F} = 15.0 Hz)、121.9、113.0 (d, J_{C-F} = 21.8 Hz)、54.0、36.5、36.1、34.5、34.2、32.1、23.6、15.0。

【0161】

(実施例43)

3 - (3 - フルオロ - 4 - ピロリジン - 1 - イルメチル - フェニル) - シクロブタンカルボン酸エチル - メチル - アミド。

TFA (13.5 ml、175 mmol) を、実施例14、3 - (3 - フルオロ - 4 - ピロリジン - 1 - イルメチル - フェニル) - 3 - ヒドロキシ - シクロブタンカルボン酸エチル - メチル - アミド (2.9 g、8.74 mmol) のDCE溶液 (87 ml) に加え、混合物を18時間、75 °Cまで加熱し、濃縮すると、中間体3 - (3 - フルオロ - 4 - ピロリジン - 1 - イルメチル - フェニル) - シクロブタン - 2 - エンカルボン酸エチル - メチル - アミドのTFA塩が得られた。これを無水EtOH (87 ml) に再び溶かし、次いで、ウィルキンソン触媒 (404 mg) を加え、混合物に、45 psi (約340 kPa) のH₂を用いて60 °Cにて水素化を行った。2時間の反応時間後、それを濃縮し、残渣を1N HCl (60 ml) に再び溶かし、EtOAc (2 × 120 ml) で2回抽出した。次いで、水層を15% NaOH (40 ml) で塩基性化し、EtOAc (3 × 250 ml) で抽出した。合わせた有機相をMgSO₄で乾燥し、濃縮すると、粗製材料が得られた。これを、120 gのISCO (商標) カラムならびに0.1% NH₄OHを添加した4%および8% MeOH/CH₂Cl₂を用いるフラッシュクロマトグラフィーにより精製した。生成物を含有する分画を合わせ、減圧下で濃縮すると、表題化合物 (1.4 g、収率44%) が得られた。R_f = 0.30 (10% MeOH/CH₂Cl₂ + 0.2% NH₄OH); LRMS m/z C₁₉H₂₇FN₂Oの計算値: 318.4、実測値、319.5 (M+1) API; 400 MHz ¹H NMR (CDCl₃) 7.19 (t, J = 7.9 Hz, 1H)、6.85 (dd, J = 1.3, 7.9 Hz, 1H)、6.79 (dd, J = 1.3, 11.2 Hz, 1H)、3.58 ~ 3.44 (m, 1H)、3.52 (s, 2H)、3.33 (q, J = 2.9 Hz, 1H)、3.20 ~ 3.07 (m, 2H)、2.83 (s, 3H)、2.76 (s, 3H)、2.66 ~ 2.56 (m, 2H)、2.45 ~ 2.36 (m, 4H)、2.28 ~ 2.18 (m, 2H)、1.68 ~ 1.58 (m, 4H)、1.02 (q, J = 7.1 Hz, 3H); 100 MHz ¹³C NMR (CDCl₃) 1:1回転異性体の混合物、174.2、173.9、161.2 (d, J_{C-F} = 246.5 Hz)、147.1、131.4、123.3 (d, J_{C-F} = 15.0 Hz)、121.9、113.1 (d, J_{C-F} = 21.8 Hz)、54.0、52.6、43.9、42.6、36.0、35.8、3

4 . 1、3 3 . 6、3 3 . 0、3 2 . 7、3 1 . 8、3 1 . 6、2 3 . 6、1 3 . 8、1 2 . 4。

【 0 1 6 2 】

(実施例 4 4)

[3 - (3 - クロロ - 4 - ピロリジン - 1 - イルメチル - フェニル) - 3 - フルオロ - シクロブチル] - ピペリジン - 1 - イル - メタノン。

ジクロロメタン (5 m l) 中の実施例 3 2、[3 - (3 - クロロ - 4 - ピロリジン - 1 - イルメチル - フェニル) - 3 - ヒドロキシ - シクロブチル] - ピペリジン - 1 - イル - メタノン (1 0 6 m g、0 . 2 8 m m o l) の溶液を - 7 8 まで冷却し、窒素下で、ジクロロメタン (5 m l) 中の B A S T (0 . 1 m l、0 . 3 1 m m o l) の - 7 8 に冷却した溶液に滴加した。 - 7 8 にて 1 時間撹拌した後、反応混合物を飽和水性 N a H C O ₃ (1 5 m l) に注加し、1 5 分間撹拌した。層を分離し、C H ₂ C l ₂ (2 × 2 0 m l) で水相をさらに 2 回抽出した後、合わせた有機抽出液を M g S O ₄ で乾燥し、減圧下で濃縮すると、残留油が得られた。これを、1 2 g の I S C O (商標) カラムおよび 2 %

M e O H / C H ₂ C l ₂ を用いるフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題化合物 (2 8 m g、収率 2 6 %) を回収した。R_f = 0 . 3 0 (5 % M e O H / C H ₂ C l ₂) ; L R M S m / z C ₂₁ H ₂₈ C l F N ₂ O の計算値 : 3 7 8 . 9、実測値、3 7 9 . 4、3 5 9 . 4 (M + 1) & (M + 1 - H F) A P C I ; 4 0 0 M H z ¹ H N M R (C D C l ₃) 7 . 5 0 ~ 7 . 4 6 (m , 1 H)、7 . 4 0 (b s , 1 H)、

7 . 2 8 (d d , J = 1 . 3 , 7 . 9 H z , 1 H)、3 . 7 4 (s , 2 H)、3 . 7 0 ~ 3 . 5 2 (m , 3 H)、3 . 3 8 ~ 3 . 3 2 (m , 2 H)、2 . 9 6 ~ 2 . 8 0 (m , 2 H)、2 . 7 8 ~ 2 . 6 6 (m , 2 H)、2 . 6 4 ~ 2 . 5 4 (m , 4 H)、1 . 8 4 ~ 1 . 7 4 (m , 4 H)、1 . 6 8 ~ 1 . 6 0 (m , 2 H)、1 . 5 8 ~ 1 . 5 0 (m , 4 H)。

【 0 1 6 3 】

(実施例 4 5)

3 - (3 - クロロ - 4 - ピロリジン - 1 - イルメチル - フェニル) - 3 - フルオロ - シクロブタンカルボン酸イソブチル - メチル - アミド。

ジクロロメタン (5 m l) 中の実施例 3 3、3 - (3 - クロロ - 4 - ピロリジン - 1 - イルメチル - フェニル) - 3 - ヒドロキシ - シクロブタンカルボン酸イソブチル - メチル - アミド (1 0 2 m g、0 . 2 7 m m o l) の溶液を - 7 8 まで冷却し、窒素下で、ジクロロメタン (5 m l) 中の B A S T (0 . 0 6 m l、0 . 3 0 m m o l) の - 7 8 に冷却した溶液に滴加した。 - 7 8 にて 1 時間撹拌した後、反応混合物を飽和水性 N a H C O ₃ (1 5 m l) に注加し、1 5 分間撹拌した。層を分離し、C H ₂ C l ₂ (2 × 2 0 m l) で水相をさらに 2 回抽出した後、合わせた有機抽出液を M g S O ₄ で乾燥し、減圧下で濃縮すると、残留油が得られた。これを、1 2 g の I S C O (商標) カラムおよび 2 % M e O H / C H ₂ C l ₂ を用いるフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題化合物 (2 4 m g、収率 2 3 %) を回収した。

R_f = 0 . 3 5 (5 % M e O H / C H ₂ C l ₂) ; L R M S m / z C ₂₁ H ₃₀ C l F N ₂ O の計算値 : 3 8 0 . 9、実測値、3 8 1 . 4、3 6 1 . 4 (M + 1) & (M + 1 - H F) A P C I ; 4 0 0 M H z ¹ H N M R (C D C l ₃) 1 : 1 回転異性体の混合物、診断ピーク、3 . 7 4 (s , 2 H)、3 . 5 6 ~ 3 . 5 1 (m , 1 H)、3 . 2 1 (d , J = 7 . 9 H z , 1 H)、3 . 0 7 (d , J = 7 . 5 H z , 1 H)、2 . 6 2 ~ 2 . 5 4 (m , 4 H)、2 . 0 0 ~ 1 . 8 8 (m , 1 H)、1 . 8 5 ~ 1 . 7 5 (m , 4 H) ; 1 0 0 M H z ¹³ C N M R (C D C l ₃) 1 : 1 回転異性体の混合物、1 7 3 . 7、1 7 3 . 4、1 3 6 . 8、1 3 4 . 0、1 3 0 . 8、1 2 5 . 8、1 2 5 . 8、1 2 3 . 3、1 2 3 . 2、5 7 . 2、5 6 . 8、5 5 . 5、5 4 . 4、3 5 . 6、3 4 . 2、3 1 . 0、3 9 . 2、2 7 . 6、2 6 . 9、2 3 . 8、2 0 . 2、2 0 . 1。

【 0 1 6 4 】

(実施例 46)

3 - (3 - クロロ - 4 - ピロリジン - 1 - イルメチル - フェニル) - 3 - フルオロ - シクロブタンカルボン酸シクロプロピルメチル - アミド。

ジクロロメタン (5 ml) 中の実施例 34 3 - (3 - クロロ - 4 - ピロリジン - 1 - イルメチル - フェニル) - 3 - ヒドロキシ - シクロブタンカルボン酸シクロプロピルメチル - アミド (92 mg, 0.25 mmol) の溶液を - 78 °C まで冷却し、窒素下で、ジクロロメタン (5 ml) 中の BAST (0.05 ml, 0.28 mmol) の - 78 °C に冷却した溶液に滴加した。 - 78 °C にて 1 時間撹拌した後、反応混合物を飽和水性 NaHCO₃ (15 ml) に注加し、15 分間撹拌した。層を分離し、CH₂Cl₂ (2 × 20 ml) で水相をさらに 2 回抽出した後、合わせた有機抽出液を MgSO₄ で乾燥し、減圧下で濃縮すると、残留油が得られた。これを、12 g の ISCO (商標) カラムおよび 2 % MeOH / CH₂Cl₂ を用いるフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題化合物 (47 mg, 収率 51 %) を回収した。R_f = 0.35 (5 % MeOH / CH₂Cl₂) ; LRMS m/z C₂₀H₂₆Cl₂FN₂O の計算値: 364.9、実測値、365.4、345.4 (M+1) & (M+1 - HF) APCI ; 400 MHz ¹H NMR (CDCl₃) 7.48 (dd, J = 1.2, 7.9 Hz, 1H)、7.43 (bs, 1H)、7.33 (dd, J = 1.3, 7.9 Hz, 1H)、5.69 (bs, 1H)、3.73 (s, 2H)、3.32 ~ 3.22 (m, 1H)、3.15 ~ 3.10 (2H)、2.95 ~ 2.80 (m, 2H)、2.78 ~ 2.63 (m, 2H)、2.62 ~ 2.52 (m, 4H)、1.85 ~ 1.75 (m, 4H)、1.00 ~ 0.88 (m, 1H)、0.54 ~ 0.46 (m, 2H)、0.22 ~ 0.15 (m, 2H) ; 100 MHz ¹³C NMR (CDCl₃) 1:1 回転異性体の混合物、ピークリスト 173.6、142.0、141.8、134.0、130.7、125.8、123.3、56.9、54.4、44.8、38.9、38.6、33.4、23.8、10.9、3.6。

【0165】

(実施例 47 および実施例 48)

シス - 3 - (3 - フルオロ - 4 - ピロリジン - 1 - イルメチル - フェニル) - シクロブタンカルボン酸メチルアミドおよびトランス - 3 - (3 - フルオロ - 4 - ピロリジン - 1 - イルメチル - フェニル) - シクロブタンカルボン酸メチルアミド。

TFA (34.7 ml, 450 mmol) を、実施例 18、3 - (3 - フルオロ - 4 - ピロリジン - 1 - イルメチル - フェニル) - 3 - ヒドロキシ - シクロブタンカルボン酸メチルアミド (10 g, 31.4 mmol) の DCE 溶液 (150 ml) に加え、混合物を 18 時間、75 °C まで加熱し、濃縮すると、中間体 3 - (3 - フルオロ - 4 - (ピロリジン - 1 - イル)メチル)フェニル) - シクロブタンカルボン酸メチルアミドの TFA 塩が得られた。これを無水 EtOH (79 ml) に再び溶かし、次いで、ウィルキンソン触媒 (1000 mg) を加え、混合物に、45 psi (約 340 kPa) の H₂ を用いて 60 °C にて水素化を行った。2 時間の反応時間後、それを濃縮し、残渣を 1N HCl (100 ml) に再び溶かし、EtOAc (2 × 100 ml) で 2 回抽出した。次いで、水層を 1N NaOH (100 ml) で塩基性化し、EtOAc (2 × 500 ml) で抽出した。合わせた有機相を MgSO₄ で乾燥し、濃縮すると、粗製材料が得られた。これを、120 g の ISCO (商標) カラムならびに 0.25 % NH₄OH を添加した 5 %、10 % および 15 % MeOH / CH₂Cl₂ を用いるフラッシュクロマトグラフィーにより精製した。生成物を含有する分画を合わせ、減圧下で濃縮すると、シス異性体、トランス異性体の混合物 (4.8 g, 収率 74 %) が得られた。異性体を、流速 295 ml/min にて溶出液としてヘプタン / IPA (95 / 5) を用いる Chiralcel OD (10 cm × 50 cm) カラム上の調製用クロマトグラフィーにより分離し、トランス - 3 - (3 - フルオロ - 4 - ピロリジン - 1 - イルメチル - フェニル) - シクロブタンカルボン酸メチルアミド (2.5 g) およびシス - 3 - (3 - フルオロ - 4 - ピロリジン - 1 - イルメチル - フェニル) - シクロブタンカルボン酸メチルアミド (0.23 g)

を回収した。

【0166】

(実施例47)

シス-3-(3-フルオロ-4-ピロリジン-1-イルメチル-フェニル)-シクロブタンカルボン酸メチルアミド: $R_f = 0.50$ (25% MeOH/CH₂Cl₂ + 0.2% NH₄OH); LRMS m/z C₁₇H₂₃FN₂Oの計算値: 290.4、実測値、291.1 (M+1) AP CI; 400 MHz ¹H NMR (CDCl₃)

7.19 (t, J = 7.8 Hz, 1H)、6.89 (dd, J = 1.3, 8.2 Hz, 1H)、6.83 (dd, J = 1.3, 10.9 Hz, 1H)、3.54 (s, 2H)、3.30~3.19 (m, 1H)、2.94~2.84 (m, 1H)、2.68 (d, J = 4.7 Hz, 3H)、2.48~2.36 (m, 6H)、2.34~2.24 (m, 2H)、1.72~1.64 (m, 4H); 100 MHz ¹³C NMR (CDCl₃)

175.1、161.2 (d, J_{C-F} = 245.5 Hz)、146.4、146.2、131.4、122.1 (d, J_{C-F} = 15.0 Hz)、113.4 (d, J_{C-F} = 22.8 Hz)、54.0、52.7、35.7、35.4、32.9、26.4、23.5。

【0167】

(実施例48)

トランス-3-(3-フルオロ-4-ピロリジン-1-イルメチル-フェニル)-シクロブタンカルボン酸メチルアミド: $R_f = 0.50$ (25% MeOH/CH₂Cl₂ + 0.2% NH₄OH); LRMS m/z C₁₇H₂₃FN₂Oの計算値: 290.4、実測値、291.1 (M+1) AP CI; 400 MHz ¹H NMR (CDCl₃)

7.16 (t, J = 7.8 Hz, 1H)、6.85~6.74 (m, 2H)、4.03 (bs, 1H)、3.62~3.50 (m, 1H)、3.55 (s, 2H)、3.25 (s, 3H)、2.68~2.40 (m, 7H)、2.24~2.13 (m, 2H)、1.70~1.62 (m, 4H); 100 MHz ¹³C NMR (CDCl₃) 176.7、161.2 (d, J_{C-F} = 245.5 Hz)、147.7、147.6、131.8、122.1 (d, J_{C-F} = 15.0 Hz)、113.2 (d, J_{C-F} = 22.8 Hz)、53.7、52.3、50.0、35.6、32.0、26.4、23.3。

【0168】

(実施例49)

3-(3-クロロ-4-ピロリジン-1-イルメチル-フェニル)-3-フルオロ-シクロブタンカルボン酸メチル-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルメチル)-アミド。

ジクロロメタン (5 mL) 中の実施例35、3-(3-クロロ-4-ピロリジン-1-イルメチル-フェニル)-3-ヒドロキシ-シクロブタンカルボン酸メチル-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルメチル)-アミド (70 mg, 0.17 mmol) の溶液を -78 まで冷却し、窒素下で、ジクロロメタン (5 mL) 中の BAST (0.034 mL, 0.18 mmol) の -78 に冷却した溶液に滴加した。 -78 にて1時間攪拌した後、反応混合物を飽和水性 NaHCO₃ (15 mL) に注加し、15分間攪拌した。層を分離し、CH₂Cl₂ (2×20 mL) で水相をさらに2回抽出した後、合わせた有機抽出液を MgSO₄ で乾燥し、減圧下で濃縮すると、残留油が得られた。これを、12 g の ISCO (商標) カラムおよび 2% MeOH/CH₂Cl₂ を用いるフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題化合物のシス/トランス異性体の混合物 (40 mg、収率 57%) を回収した。

$R_f = 0.30$ (10% MeOH/CH₂Cl₂); LRMS m/z C₂₃H₃₂ClFN₂O₂の計算値: 422.9、実測値、423.4 (M+1) および 403.4 (M+1-HF)。

【0169】

(実施例50)

10

20

30

40

50

3 - (3 - クロロ - 4 - ピロリジン - 1 - イルメチル - フェニル) - 3 - フルオロ - シクロブタンカルボン酸シクロプロピルメチル - メチル - アミド。

ジクロロメタン (5 m l) 中の実施例 3 6、3 - (3 - クロロ - 4 - ピロリジン - 1 - イルメチル - フェニル) - 3 - ヒドロキシ - シクロブタンカルボン酸シクロプロピルメチル - メチル - アミド (7 5 m g、0 . 2 0 m m o l) の溶液を - 7 8 まで冷却し、窒素下で、ジクロロメタン (5 m l) 中の B A S T (0 . 0 7 4 m l、0 . 4 m m o l) の - 7 8 に冷却した溶液に滴加した。 - 7 8 にて 1 時間撹拌した後、反応混合物を飽和水性 N a H C O ₃ (1 5 m l) に注加し、1 5 分間撹拌した。層を分離し、C H ₂ C l ₂ (2 × 2 0 m l) で水相をさらに 2 回抽出した後、合わせた有機抽出液を M g S O ₄ で乾燥し、減圧下で濃縮すると、残留油が得られた。これを、1 2 g の I S C O (商標) カラムおよび 2 % M e O H / C H ₂ C l ₂ を用いるフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題化合物のシス / トランス異性体の混合物 (7 5 m g、収率 9 9 %) を回収した。R_f = 0 . 6 0 (1 5 % M e O H / C H ₂ C l ₂) ; L R M S m / z C 2 1 H 2 8 C l F N 2 O の計算値 : 3 7 8 . 9、実測値、3 7 9 . 4 (M + 1) および 3 5 9 . 4 (M + 1 - H F) 。

【 0 1 7 0 】

(実施例 5 1)

[3 - (3 - クロロ - 4 - ピロリジン - 1 - イルメチル - フェニル) - 3 - フルオロ - シクロブチル] - (2 , 3 - ジヒドロ - 5 H - ベンゾ [f] [1 , 4] オキサゼピン - 4 - イル) - メタノン。

ジクロロメタン (5 m l) 中の実施例 3 7、[3 - (3 - クロロ - 4 - ピロリジン - 1 - イルメチル - フェニル) - 3 - ヒドロキシ - シクロブチル] - (2 , 3 - ジヒドロ - 5 H - ベンゾ [f] [1 , 4] オキサゼピン - 4 - イル) - メタノン (8 2 m g、0 . 1 9 m m o l) の溶液を - 7 8 まで冷却し、窒素下で、ジクロロメタン (5 m l) 中の B A S T (0 . 0 6 9 m l、0 . 3 7 m m o l) の - 7 8 に冷却した溶液に滴加した。 - 7 8 にて 1 時間撹拌した後、反応混合物を飽和水性 N a H C O ₃ (1 5 m l) に注加し、1 5 分間撹拌した。層を分離し、C H ₂ C l ₂ (2 × 2 0 m l) で水相をさらに 2 回抽出した後、合わせた有機抽出液を M g S O ₄ で乾燥し、減圧下で濃縮すると、残留油が得られた。これを、1 2 g の I S C O (商標) カラムおよび 2 % M e O H / C H ₂ C l ₂ を用いるフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題化合物のシス / トランス異性体の混合物 (8 0 m g、収率 9 9 %) を回収した。R_f = 0 . 6 5 (1 5 % M e O H / C H ₂ C l ₂) ; L R M S m / z C 2 5 H 2 8 C l F N 2 O 2 の計算値 : 4 4 2 . 9、実測値、4 4 3 . 9 (M + 1) および 4 2 3 . 9 (M + 1 - H F)

【 0 1 7 1 】

(実施例 5 2)

3 - (3 - クロロ - 4 - ピロリジン - 1 - イルメチル - フェニル) - 3 - フルオロ - シクロブタンカルボン酸メチル - (3 - メチル - ピリジン - 2 - イルメチル) - アミド。

ジクロロメタン (5 m l) 中の実施例 3 8、3 - (3 - クロロ - 4 - ピロリジン - 1 - イルメチル - フェニル) - 3 - ヒドロキシ - シクロブタンカルボン酸メチル - (3 - メチル - ピリジン - 2 - イルメチル) - アミド (1 1 6 m g、0 . 2 7 m m o l) の溶液を - 7 8 まで冷却し、窒素下で、ジクロロメタン (5 m l) 中の B A S T (0 . 1 m l、0 . 5 4 m m o l) の - 7 8 に冷却した溶液に滴加した。 - 7 8 にて 1 時間撹拌した後、反応混合物を飽和水性 N a H C O ₃ (1 5 m l) に注加し、1 5 分間撹拌した。層を分離し、C H ₂ C l ₂ (2 × 2 0 m l) で水相をさらに 2 回抽出した後、合わせた有機抽出液を M g S O ₄ で乾燥し、減圧下で濃縮すると、残留油が得られた。これを、1 2 g の I S C O (商標) カラムおよび 2 % M e O H / C H ₂ C l ₂ を用いるフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題化合物 (8 8 m g、収率 7 6 %) を回収した。

R_f = 0 . 4 5 (1 5 % M e O H / C H ₂ C l ₂) ; L R M S m / z C 2 4 H 2 9 C l F N 3 O の計算値 : 4 2 9 . 9 6、実測値、4 3 0 . 4 (M + H) A P C I ; 代表的 ¹ H - N M R ピーク : (C D C l ₃) 4 . 7 0 (s , 2 H)、3 . 7 5 (s , 2 H)

、 1.78 (s, 4H)。

【0172】

中間体 18a

4 - ブロモ - 2, 6 - ジフルオロベンズアルデヒド

n - BuLi (ヘプタン中 2.7 M 溶液、134 mL、0.36 mol) を、-75
にて THF (300 mL) 中の (i - Pr)₂NH (51 mL、0.36 mol) の溶液
に滴加し、混合物を同じ温度にて 5 分間撹拌した。THF (100 mL) 中の 1 - ブロモ
- 3, 5 - ジフルオロベンゼン (CAS 461-91-1) (70 g、0.36 mol)
を -80 にて混合物に加え、混合物を同じ温度にて 2 時間撹拌した。DMF (28 mL、0.36 mol) を -80 にて混合物に加え、混合物を同じ温度にて 15 分間撹拌
した。Et₂O 中の AcOH の溶液 (1:1、100 mL) を加え、-80 にて pH 約
4~5 にし、反応混合物を室温にて 15 分間撹拌した。水 (500 mL) を加え、層を分離した。水層を Et₂O (300 mL) で抽出した。合わせた有機相を水、食塩水で洗浄し、無水 Na₂SO₄ (100 g) で乾燥し、蒸発させ、ヘキサンから再結晶すると、白色の結晶として表題化合物 (53.5 g、67%、0.24 mol) が得られた。GC / MS データ: 219 および 221 (M - H)⁺; 220 および 222 (M) + (C₇H₃BrF₂O の計算値: 221)。¹H NMR データ (DMSO - d₆): 10.15 (s, 1H, CHO)、7.71~7.65 (m, 2H, Ar - H)。

【0173】

中間体 18

1 - (4 - ブロモ - 2, 6 - ジフルオロベンジル) ピロリジン。

ピロリジン (25 mL、0.30 mol) および トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (64 g、0.30 mol) を、氷浴上のジクロロメタン (500 mL) 中の中間体 18a、4 - ブロモ - 2, 6 - ジフルオロベンズアルデヒド (53.5 g、0.24 mol) の撹拌した溶液に少量ずつ加えた。反応混合物を室温にて 12 時間、激しく撹拌した。水 (400 mL) を加え、続いて、5 M 水性 NaHSO₄ を加えて pH 約 2 とした。有機層を分離した。水層を CH₂Cl₂ (2 x 200 mL) で抽出した。有機層を捨てた。水性分画を K₂CO₃ で pH 約 10 までアルカリ化し、CHCl₃ (2 x 300 mL) で抽出した。有機抽出液を食塩水で洗浄し、無水 Na₂SO₄ (100 g) で乾燥し、真空中で蒸発させると、表題化合物 (52.5 g、79%、0.19 mol) が得られた。LC / MS データ: 275.9 および 277.9 (M + H)⁺ (C₁₁H₁₂BrF₂N の計算値: 276.13)。¹H NMR データ (DMSO - d₆): 7.40~7.48 (m, 2H, Ar - H)、3.66 (s, 2H, Ar - CH₂)、2.38~2.46 (m, 4H, ピロリジン (CH₂)₂N)、1.61~1.71 (m, 4H, CH₂CH₂CH₂CH₂)。

【0174】

(実施例 53)

[3 - (3, 5 - ジフルオロ - 4 - ピロリジン - 1 - イルメチル - フェニル) - 3 - ヒドロキシ - シクロブチル] - ピロリジン - 1 - イル - メタノン。

ヘキサン中の n - BuLi の 2.5 M 溶液 (4.34 mL、10.9 mmol) を、-78 にて窒素の流れの下で無水 THF (20 mL) 中の中間体 18、1 - (4 - ブロモ - 2, 6 - ジフルオロ - ベンジル) ピロリジン (3.0 g、10.9 mmol) の溶液に 15 分かけて加えた。反応混合物を -78 にて 30 分間撹拌した。次いで、無水 THF (6 mL) 中の 3 - オキソシクロブタンカルボン酸 (0.62 g、5.43 mmol) の -78 に冷却した溶液を -78 にて滴加した。混合物を室温までゆっくりと温め、18 時間撹拌しておいた。ピロリジン (0.674 mL、8.15 mmol) および T₃P (3.8 mL、5.97 mmol、EtOAc 中 50% 溶液) を加え、30 分間撹拌し、次いで、反応を 1 N NaOH (25 mL) でクエンチし、CH₂Cl₂ (3 x 100 mL) で抽出し、粗生成物 2.8 g を回収した。これを、120 g の ISCO (商標) カラムならびに 0.2% NH₄OH を添加した 5% および 8% MeOH / CH₂Cl₂ を

用いるフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製すると、表題化合物 (520 mg、収率 26%) が得られた。 $R_f = 0.75$ (20% MeOH / CH₂Cl₂ + 0.2% NH₄OH) ; LRMS m/z C₂₀H₂₆F₂N₂O₂ の計算値 : 364.2、実測値、365.4 (M+H) APCI ; ¹H - NMR (CDCl₃) 7.03 (ddd, J = 8.7, 3.7, 2.5 Hz, 2H)、3.76 (s, 2H)、3.51 (t, J = 6.8 Hz, 2H)、3.47 ~ 3.40 (m, 4H)、3.13 ~ 3.06 (m, 1H)、2.80 ~ 2.73 (m, 2H)、2.60 ~ 2.50 (m, 5H)、2.00 ~ 1.90 (m, 2H)、1.90 ~ 1.83 (m, 2H)、1.76 ~ 1.72 (m, 4H)。

【 0175 】

10

(実施例 54)

[3 - (3, 5 - ジフルオロ - 4 - ピロリジン - 1 - イルメチル - フェニル) - 3 - フルオロ - シクロブチル] - ピロリジン - 1 - イル - メタノン。

ジクロロメタン (5 ml) 中の実施例 53、[3 - (3, 5 - ジフルオロ - 4 - ピロリジン - 1 - イルメチル - フェニル) - 3 - ヒドロキシ - シクロブチル] - ピロリジン - 1 - イル - メタノン (250 mg、0.68 mmol) の溶液を - 78 まで冷却し、窒素下で、ジクロロメタン (5 ml) 中の BAST (0.25 ml、1.37 mmol) の - 78 に冷却した溶液に滴加した。 - 78 にて 1 時間攪拌した後、反応混合物を飽和水性 NaHCO₃ (20 ml) に注加し、15 分間攪拌した。層を分離し、CH₂Cl₂ (2 × 50 ml) で水相をさらに 2 回抽出した後、合わせた有機抽出液を MgSO₄ で乾燥し、減圧下で濃縮すると、残留油が得られた。これを、12 g の ISCO (商標) カラムおよび 2% MeOH / CH₂Cl₂ を用いるフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製すると、表題化合物 (130 mg、収率 52%) が得られた。 $R_f = 0.50$ (15% MeOH / CH₂Cl₂) ; LRMS m/z C₂₀H₂₅F₃N₂O の計算値 : 366.2、実測値、367.4 (M+H) APCI ; ¹H - NMR (CDCl₃)

20

6.94 (ddd, J = 7.9, 4.6, 2.5 Hz, 2H)、3.68 (s, 2H)、3.51 ~ 3.25 (m, 5H)、2.84 ~ 2.59 (m, 4H)、2.47 (br s, 4H)、1.93 ~ 1.84 (m, 2H)、1.83 ~ 1.75 (m, 2H)、1.69 ~ 1.54 (m, 4H) ; ¹³C - NMR (CDCl₃) 171.2、161.9 (dd, J_{C-F} = 248.7, 9.0 Hz)、144.4 ~ 143.9 (多重線)、113.7 ~ 113.4 (多重線)、107.8 (dd, J_{C-F} = 27.8, 8.7 Hz)、96.7 (d, J_{C-F} = 196.1 Hz)、53.4、46.3、46.1、38.4 (d, J_{C-F} = 24.8 Hz)、31.2、26.2、24.4、23.6。

30

【 0176 】

(実施例 20) - 代替調製

3 - (3 - フルオロ - 4 - ピロリジン - 1 - イルメチル - フェニル) - 3 - ヒドロキシ - シクロブタンカルボン酸イソブチル - アミド。

ヘキサン中の n - BuLi の 2.5 M 溶液 (155 ml、388 mmol) を、 - 78 にて窒素の流れの下で、2 L の丸底フラスコ内の THF (600 ml) 中の 1 - (4 - ブロモ - 2 - フルオロ - ベンジル) - ピロリジン (100 g、388 mmol) の溶液に 30 分かけて加えた。反応混合物を - 78 にて 60 分間攪拌した。次いで、THF (264 ml) 中の 3 - オキソシクロブタンカルボン酸 (22 g、194 mmol) の - 78 に冷却した溶液を、窒素下および - 78 にてカニューレで注入した。混合物を室温までゆっくりと温め、18 時間攪拌しておいた。イソブチルアミン (38.5 mL 388 mmol) および T₃P (148 ml、233 mmol、EtOAc 中 50 wt% 溶液) を加えた。混合物を 60 分間攪拌し、次いで、1N NaOH (800 ml) でクエンチし、別の EtOAc 800 ml で抽出した。層を分離し、水相を EtOAc (2 × 1 L) で抽出し、粗生成物を回収した。これを、100% EtOAc で、続いて、25%、30%、および 40% MeOH / EtOAc で溶出する 75 L Biota ge (商標) カラムを用いるフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製した。生成物を含有す

40

50

る分画を合わせ、減圧下で濃縮すると、半固体が得られ、それをEt₂O中でトリチュレートし、濾過すると、白色の固体として表題化合物(43g、収率61%)が得られた。

【0177】

(実施例55)

3-フルオロ-3-(3-フルオロ-4-ピロリジン-1-イルメチル-フェニル)-シクロブタンカルボン酸イソブチル-アミド。

無水THF(1.2L)中の実施例20、3-(3-フルオロ-4-ピロリジン-1-イルメチル-フェニル)-3-ヒドロキシ-シクロブタンカルボン酸イソブチル-アミド(32.0g、91.8mmol)のスラリーを-78℃まで冷却し、窒素下で、無水THF(500mL)中のBAST(33.8mL、183.5mmol)の-78℃に冷却した溶液を含有する2Lの丸底フラスコ中にカニューレで注入した。得られた反応スラリーを室温までゆっくりと温め、18時間撹拌を続けると、透明になった。反応混合物を飽和水性NaHCO₃(1L)に注加し、EtOAc 1.5Lで希釈し、30分間撹拌した。層を分離し、EtOAc(2×1L)で水相をさらに2回抽出した後、合わせた有機抽出液をMgSO₄で乾燥し、減圧下で濃縮すると、残留油(35g)が得られた。これを、75L Biota(商標)カラムならびにCH₂Cl₂、5%および10% MeOH/CH₂Cl₂を用いるフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題化合物のシス：トランス混合物(32g、収率91%)を回収した。シス：トランス異性体は、Chiralpak(商標)ASカラム(10cm×50cm)および溶出液としての0.2%ジエチルアミンを添加した90/10ヘプタン/IPAを用い、流速450ml/minにて分離すると、表題化合物(27g、収率85%)が得られた：R_f=0.25(10% MeOH/CH₂Cl₂)；LRMS m/z C₂₀H₂₈F₂N₂Oの計算値：350.2、実測値、351.4(M+H)&331.4(M+H-HF)APCI；¹H-NMR(CDCl₃) 7.35(t, J=7.7Hz, 1H)、7.18(d, J=7.9Hz, 1H)、7.11(d, J=10.8Hz, 1H)、5.96(br s, 1H)、3.63(s, 2H)、3.27(p, J=8.5Hz, 1H)、3.05(t, J=6.4Hz, 2H)、2.90~2.77(m, 2H)、2.72~2.61(m, 2H)、2.49(br s, 4H)、1.80~1.67(m, 5H)、0.86(d, J=6.6Hz, 6H)；¹³C-NMR(CDCl₃) 173.9、161.1、(d, J_{C-F}=246.5Hz)、143.0(dd, J_{C-F}=24.1, 7.1Hz)、131.5(d, J=4.5Hz)、125.9(d, J_{C-F}=14.3Hz)、120.3(dd, J_{C-F}=7.5, 3.0Hz)、111.9(dd, J_{C-F}=24.0, 9.0Hz)、97.2(d, J_{C-F}=193.9Hz)、54.1、52.7、47.22、38.8(d, J_{C-F}=25.6Hz)、33.24、28.7、23.6、20.3。

【0178】

(実施例9)(代替調製)

[3-フルオロ-3-(3-フルオロ-4-ピロリジン-1-イルメチル-フェニル)-シクロブチル]-ピロリジン-1-イル-メタノン。

【0179】

(実施例56)

[3-フルオロ-3-(3-フルオロ-4-ピロリジン-1-イルメチル-フェニル)-シクロブチル]-ピロリジン-1-イル-メタノン。

ジクロロメタン(10mL)中の実施例8、[3-(3-フルオロ-4-ピロリジン-1-イルメチル-フェニル)-3-ヒドロキシ-シクロブチル]-ピロリジン-1-イル-メタノン(1.2g、3.5mmol)の溶液を-78℃まで冷却し、窒素下で、ジクロロメタン(7.5mL)中のBAST(0.96mL、5.2mmol)の-78℃に冷却した溶液に滴加した。-78℃にて1時間撹拌した後、反応混合物を飽和水性NaHCO₃(50mL)に注加し、15分間撹拌した。層を分離し、CH₂Cl₂(2×75mL)で水相をさらに2回抽出した後、合わせた有機抽出液をMgSO₄で乾燥し、減圧

10

20

30

40

50

下で濃縮すると、残留油が得られた。これを、220 gのISCO (商標) カラムおよび20% MeOH/EtOAcを用いるフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題化合物のシス/トランス異性体の混合物(660 mg、収率54%)を回収した。これを、流速20 ml/minにて溶出液として0.1% DEAを添加した95/5ヘプタン/EtOHを用いるChiralcel (商標) OJ (2.1 cm x 25 cm) カラム上のクロマトグラフィーを用いて精製すると、実施例9 370 mgおよび実施例56 45 mgが得られた。

【0180】

(実施例56)

[3-フルオロ-3-(3-フルオロ-4-ピロリジン-1-イルメチル-フェニル)-シクロブチル]-ピロリジン-1-イル-メタノン: $R_f = 0.30$ (20% MeOH/EtOAc); LRMS m/z $C_{20}H_{26}F_2N_2O$ の計算値: 348.2、実測値、349.4 (M+H) & 329.4 (M+H-HF) APCI; 1H -NMR (CDCl₃) 7.43 (t, J = 7.7 Hz, 1H)、7.20 (d, J = 7.9 Hz, 1H)、7.13 (d, J = 10.8 Hz, 1H)、3.68 (s, 2H)、3.46 (t, J = 6.8 Hz, 2H)、3.32 (t, J = 6.8 Hz, 2H)、3.04 ~ 2.93 (m, 2H)、2.79 ~ 2.65 (m, 3H)、2.55 (br s, 4H)、1.95 ~ 1.88 (m, 2H)、1.86 ~ 1.80 (m, 2H)、1.79 ~ 1.72 (m, 4H); ^{13}C -NMR (CDCl₃) 171.2、161.26 (d, $J_{C-F} = 247.2$ Hz)、143.1 ~ 142.8 (多重線)、131.8 (d, $J_{C-F} = 4.5$ Hz)、126.06、120.4、112.2 (dd, $J_{C-F} = 24.1$, 6.8 Hz)、91.6 (d, $J_{C-F} = 159.3$ Hz)、54.19、52.61、46.2、38.5、38.3、28.2 (d, $J_{C-F} = 13.5$ Hz)、26.2、24.4、23.7。

【0181】

中間体19

(4-ブロモ-2-クロロ-フェニル)-ピロリジン-1-イル-メタノン。

4-ブロモ-2-クロロ-安息香酸(30 g、127.4 mmol)を3 Lの丸底フラスコに入れ、EtOAc 1.5 Lをフラスコ中に移した。次いで、トリエチルアミン(25.8 g、255 mmol)、ピロリジン(18 g、255 mmol)、およびT₃P(48.6 g、152.9 mmol、EtOAc中50 wt%)を加えた。1時間後、反応を1N NaOH 200 mLでクエンチし、10分間攪拌した。層を分離し、EtOAc(2 x 500 mL)で水相を2回抽出した後、合わせた有機抽出液をMgSO₄で乾燥し、濾過した。濾液を減圧下で濃縮すると、粘稠な油が得られた。330 gのISCO (商標) カラムおよび50%、80% EtOAc/ヘキサンを用いるフラッシュクロマトグラフィーにより、淡黄色の粘稠な油として表題化合物(35.4 g、収率96%)が得られた。 $R_f = 0.25$ (50% EtOAc/ヘキサン)、LRMS m/z $C_{11}H_{11}BrClNO$ の計算値: 288.6、実測値、289.9 (M+H) APCI; 1H -NMR (CDCl₃) 7.56 (d, J = 1.7 Hz, 1H)、7.43 (dd, J = 1.7, 8.3 Hz, 1H)、7.17 (d, J = 8.3 Hz, 1H)、3.63 (b apt t, J = 6.6 Hz, 2H)、3.17 (B apt t, J = 6.6 Hz, 2H)、2.00 ~ 1.84 (m, 4H)。 ^{13}C -NMR (CDCl₃) 166.0、136.6、132.6、131.3、130.7、128.9、123.3、48.0、45.8、26.1、24.7。

【0182】

中間体20

1-(4-ブロモ-2-クロロベンジル)ピロリジン。

4-ブロモ-2-クロロ-フェニル)-ピロリジン-1-イル-メタノン(35.3 g、122.3 mmol)の乾燥THF溶液(120 mL)に、窒素下で1.0M BH₃/THF(367 mL、376 mmol)を滴加し、得られた反応混合物を室温にて21

時間攪拌しておいた。反応をMeOH 120mlでクエンチし、18時間、80℃まで加熱した。次いで、室温まで冷却し、減圧下で濃縮すると、残留が得られ、それを、330gのISCO(商標)カラムおよび50% EtOAc/ヘキサンを用いるフラッシュクロマトグラフィーにより精製し、無色の粘稠な油として表題化合物(24.4g、収率74%)を回収した。Rf = 0.25(60% EtOAc/ヘキサン)、LRMS m/z C₁₁H₁₃BrClNの計算値: 274.6、実測値、276.0(M+H)APCI; ¹H-NMR(CDCl₃) 7.47(bs, 1H)、7.38~7.33(m, 2H)、3.66(s, 2H)、2.58~2.54(m, 4H)、1.80~1.76(m, 4H); ¹³C-NMR(CDCl₃) 136.4、134.8、132.0、131.9、130.0、120.7、56.6、54.4、23.8。

10

【0183】

(中間体17)

3-(3-クロロ-4-((ピロリジン-1-イル)メチル)フェニル)-3-ヒドロキシシクロブタンカルボン酸。

ヘキサン中のn-BuLiの2.5M溶液(60mL、150mmol)を、-78℃にて窒素の流れの下で、THF(350mL)中の中間体20、1-(4-ブromo-2-クロロベンジル)ピロリジン(41.2g、150mmol)の溶液に15分かけて加えた。反応混合物を-78℃にて30分間攪拌した。次いで、THF(100mL)中の3-オキシシクロブタンカルボン酸(8.6g、75mmol)の-78℃に冷却した溶液を、-78℃にて10分間滴加した。混合物を室温までゆっくりと温め、18時間攪拌しておき、得られた溶液を中間体として使用した。

20

【0184】

(実施例57)

3-(3-クロロ-4-ピロリジン-1-イルメチル-フェニル)-3-ヒドロキシシクロブタンカルボン酸エチルアミド。

中間体17、3-(3-クロロ-4-((ピロリジン-1-イル)メチル)フェニル)-3-ヒドロキシシクロブタンカルボン酸の粗製溶液(約30mL、約34.5mmol)に、THF中の2.0Mエチルアミン(34.5mL、69mmol)およびT₃P(EtOAc中50%溶液、33mL、51.8mmol)を加えた。得られた反応混合物を室温にて1時間攪拌し、次いで、1N NaOH 300mLおよびEtOAc 400mLを加え、層を分離した。水層に、EtOAc抽出(2×500mL)を再び行い、合わせた有機層をMgSO₄で乾燥し、蒸発させた。残渣を、75M Biotage(商標)カラムを用い、0.25% NH₄OHを添加した5%、8%、10%、15% MeOH/CH₂Cl₂のグラジエントで溶出するフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製した。生成物を含有する分画を集め、減圧下で濃縮すると、表題化合物(4.0g、収率35%)が得られた。Rf = 0.40(15% MeOH/CH₂Cl₂ + 0.2% NH₄OH)、LRMS m/z C₁₈H₂₅ClN₂O₂の計算値: 336.9、実測値、337.4(M+H)APCI; ¹H-NMR(CDCl₃) 7.54(dd, J = 8.3, 2.7Hz, 1H)、7.49~7.45(m, 1H)、7.33(d, J = 7.9Hz, 1H)、6.52~6.35(br m, 1H)、3.86(s, 2H)、3.29~3.22(m, 2H)、2.81~2.60(m, 7H)、2.48(d, J = 8.3Hz, 2H)、1.83(br s, 4H)、1.11(dt, J = 7.3, 2.9Hz, 3H); ¹³C-NMR(CDCl₃) 176.7、147.0、134.2、133.3、131.4、126.5、123.8、73.8、73.9、56.1、54.1、41.2、35.0、33.0、23.6、14.9。

30

40

【0185】

(実施例58)

3-(3-クロロ-4-ピロリジン-1-イルメチル-フェニル)-3-フルオロ-シクロブタンカルボン酸エチルアミド。

ジクロロメタン(400mL)中の実施例57、3-(3-クロロ-4-ピロリジン-

50

1 - イルメチル - フェニル) - 3 - ヒドロキシ - シクロブタンカルボン酸エチルアミド (52.2 g、155 mmol) の溶液を - 78 °C まで冷却し、窒素下で、ジクロロメタン (150 ml) 中の BAST (43 ml、233 mmol) の - 78 °C に冷却した溶液に滴加した。これを室温までゆっくりと温め、18 時間攪拌しておいた後、反応混合物を飽和水性 NaHCO₃ (1 L) に注加し、15 分間攪拌した。層を分離し、CH₂Cl₂ (2 × 1 L) で水相をさらに 2 回抽出した後、合わせた有機抽出液を MgSO₄ で乾燥し、減圧下で濃縮すると、残留油が得られた。これを、75 L Biotage Biotage (商標) カラムおよび 5%、10%、20% MeOH / EtOAc を用いるフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題化合物のシス/トランス異性体の混合物を回収した。これを、流速 435 ml/min にて溶出液としての 93/7 ヘプタン/イ
 P A による Chiralcel (商標) OD (10 cm × 50 cm) カラムを用いるクロ
 マトグラフィーによりさらに精製すると、表題化合物 (31.7 g、収率 60%) が得
 られた: Rf = 0.30、(15% MeOH / EtOAc)、LRMS m/z C₁₈
 H₂₄ClFN₂O の計算値: 338.9、実測値、339.4 (M+H) APCI; ¹H - NMR (CDCl₃) 7.46 (d, J = 7.9 Hz, 1H)、7.42 (s, 1H)、7.32 (dd, J = 7.1, 1.5 Hz, 1H)、5.76 (br s, 1H)、3.71 (s, 2H)、3.32 ~ 3.20 (m, 3H)、2.92 ~ 2.77 (m, 2H)、2.73 ~ 2.62 (m, 2H)、2.57 ~ 2.52 (m, 4H)、1.80 ~ 1.73 (m, 4H)、1.12 (t, J = 7.3 Hz, 3H); ¹³C - NMR (CDCl₃) 173.7、141.8 (d, J_{C-F} = 23.3 Hz)、137.0、134.0、130.7、125.8 (d, J_{C-F} = 9.0 Hz)、123.2 (d, J_{C-F} = 7.5 Hz)、97.2 (d, J_{C-F} = 194.6 Hz)、56.9、54.4、38.7 (d, J_{C-F} = 24.8 Hz)、34.8、33.4、23.8、15.1。構造は、X 線結晶構造解析により確認され、(1S, 3R) - N - エチル - 3 - フルオロ - 3 - (3 - フルオロ - 4 - ((S) - 2 - メチルピロリジン - 1 - イル) メチル) フェニル) シクロブタンカルボキサミドであると決定された。

【0186】

中間体 2 1

トランス - 3 - [4 - (クロロメチル) - 3 - フルオロフェニル] - N - エチル - 3 - フルオロシクロブタンカルボキサミド。

クロロギ酸エチル (0.505 ml、5.28 mmol) を、DCE (50 ml) 中の実施例 16、3 - フルオロ - 3 - (3 - フルオロ - 4 - ピロリジン - 1 - イルメチル - フェニル) - シクロブタンカルボン酸エチルアミド (1.7 g、5.28 mmol) の溶液に加えた。室温にて 1 時間攪拌した後、反応を飽和水性 NaHCO₃ (150 ml) でクエンチし、CH₂Cl₂ (3 × 100 ml) で抽出し、残留油を回収した。これを、120 g の ISCO (商標) カートリッジならびに 35% および 40% EtOAc / ヘキサンを用いるフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製すると、中間体 3 - (4 - クロロメチル - 3 - フルオロ - フェニル) - 3 - フルオロ - シクロブタンカルボン酸エチルアミド (1.1 g、収率 75%) が得られた。

Rf = 0.50、(EtOAc / ヘキサン)、LRMS m/z C₁₄H₁₆ClF₂NO の計算値: 287.7、実測値、288.3 (M+H) APCI; ¹H - NMR (CDCl₃) 7.30 (t, J = 7.9 Hz, 1H)、7.18 (d, 1H)、7.12 (dd, J = 10.8, 1.2 Hz, 1H)、6.85 (br s, 1H)、4.49 (s, 2H)、3.35 ~ 3.26 (m, 1H)、3.25 ~ 3.15 (m, 2H)、2.85 ~ 2.70 (m, 2H)、2.68 ~ 2.52 (m, 2H)、1.03 (t, J = 10.9 Hz, 3H); ¹³C - NMR (CDCl₃) 173.9、160.2 (d, J_{C-F} = 241.2 Hz)、145.2 (dd, J_{C-F} = 24.0, 7.8 Hz)、131.1、124.5、120.9、112.4、(dd, J_{C-F} = 23.3, 9.4 Hz)、96.2 (d, J_{C-F} = 196.0 Hz)、60.6、38.8、34.7、32.8、14.8。

【0187】

(実施例59)

3 - フルオロ - 3 - [3 - フルオロ - 4 - ((S) - 2 - メチル - ピロリジン - 1 - イルメチル) - フェニル] - シクロブタンカルボン酸エチルアミド。

DCE (16 ml) 中の中間体 21、トランス - 3 - [4 - (クロロメチル) - 3 - フルオロフェニル] - N - エチル - 3 - フルオロシクロブタンカルボキサミド (0.482 g、1.67 mmol) に、トリエチルアミン (0.69 ml、5.01 mmol) および 2 - S - メチルピロリジン臭化水素塩 (0.56 g、3.35 mmol) を加えた。この混合物を 3 時間、50 °C まで加熱した。反応物を室温まで冷却し、飽和水性 NaHCO₃ (200 ml) でクエンチし、CH₂Cl₂ (3 × 100 ml) で抽出し、粗製材料 600 mg を回収した。これを、40 g の ISCO (商標) カラムならびに 5 % および 10 % MeOH / EtOAc を用いるフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製すると、表題化合物 (400 mg、収率 71 %) が得られた。R_f = 0.50 (15 % MeOH / EtOAc) ; LRMS m/z C₁₉H₂₆F₂N₂O の計算値 : 336.4、実測値、337.2 (M+H) AP CI ; ¹H - NMR (CDCl₃) 7.29 (t, J = 7.7 Hz, 1H)、7.13 (d, J = 7.9 Hz, 1H)、7.06 (d, J = 10.8 Hz, 1H)、6.46 (br s, 1H)、3.86 (d, J = 13.3 Hz, 1H)、3.29 ~ 3.15 (m, 4H)、2.86 ~ 2.71 (m, 3H)、2.66 ~ 2.54 (m, 2H)、2.36 ~ 2.27 (m, 1H)、2.06 (q, J = 8.9 Hz, 1H)、1.87 ~ 1.78 (m, 1H)、1.67 ~ 1.40 (m, 2H)、1.39 ~ 1.29 (m, 1H)、1.09 ~ 1.03 (m, 6H) ; ¹³C - NMR (CDCl₃) 173.9、161.2 (d, J_{C-F} = 246.5 Hz)、142.8 (dd, J_{C-F} = 24.0, 7.5 Hz)、131.7 (d, J_{C-F} = 4.5 Hz)、126.0 (d, J_{C-F} = 15.0 Hz)、120.2 (dd, J_{C-F} = 7.5, 3.0 Hz)、111.8 (dd, J_{C-F} = 24.0, 9.0 Hz) 97.1 (d, J_{C-F} = 193.9 Hz)、59.4、54.0、50.2、38.6 (dd, J_{C-F} = 24.9, 6.4 Hz)、34.7、33.1、32.9、21.7、19.3、14.9。

【0188】

(実施例60)

3 - フルオロ - 3 - [3 - フルオロ - 4 - ((R) - 2 - メチル - ピロリジン - 1 - イルメチル) - フェニル] - シクロブタンカルボン酸エチルアミド。

DCE (16 ml) 中の中間体 21、トランス - 3 - [4 - (クロロメチル) - 3 - フルオロフェニル] - N - エチル - 3 - フルオロシクロブタンカルボキサミド (0.48 g、1.67 mmol) に、トリエチルアミン (0.69 ml、5.01 mmol) および 2 - R - メチルピロリジン臭化水素塩 (0.56 g、3.35 mmol) を加えた。この混合物を 3 時間、50 °C まで加熱した。反応物を室温まで冷却し、飽和水性 NaHCO₃ (200 ml) でクエンチし、CH₂Cl₂ (3 × 200 ml) で抽出し、粗製材料 610 mg を回収した。これを、40 g の ISCO (商標) カラムならびに 5 % および 10 % MeOH / EtOAc を用いるフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製すると、表題化合物 (406 mg、収率 72 %) が得られた。R_f = 0.50 (15 % MeOH / EtOAc) ; LRMS m/z C₁₉H₂₆F₂N₂O の計算値 : 336.4、実測値、337.2 (M+H) AP CI ; ¹H - NMR (CDCl₃) 7.29 (t, J = 7.7 Hz, 1H)、7.12 (d, J = 7.9 Hz, 1H)、7.05 (dd, J = 10.8, 1.3 Hz, 1H)、6.49 (br t, J = 5.0 Hz, 1H)、3.86 (d, J = 13.2 Hz, 1H)、3.48 ~ 3.15 (m, 4H)、2.86 ~ 2.71 (m, 3H)、2.65 ~ 2.54 (m, 2H)、2.36 ~ 2.27 (m, 1H)、2.05 (q, J = 8.7 Hz, 1H)、1.86 ~ 1.78 (m, 1H)、1.67 ~ 1.40 (m, 2H)、1.38 ~ 1.27 (m, 1H)、1.10 ~ 1.00 (m, 6H) ; ¹³C - NMR (CDCl₃) 173.9、161.2 (d, J_{C-F}

$f = 246.5 \text{ Hz}$)、 142.8 (dd , , $J_{C-F} = 23.3$, 7.5 Hz)、 131.7 (d , $J_{C-F} = 4.5 \text{ Hz}$)、 126.0 (d , $J_{C-F} = 15.0 \text{ Hz}$)、 20.2 (dd , $J_{C-F} = 7.5$, 3.0 Hz)、 111.8 (dd , $J_{C-F} = 24.0$, 9.0 Hz) 97.1 (d , $J_{C-F} = 194.6 \text{ Hz}$)、 59.4 、 54.0 、 50.2 、 38.6 (dd , $J_{C-F} = 25.6$, 6.4 Hz)、 34.7 、 33.0 、 32.9 、 21.7 、 19.3 、 14.9 。

【0189】

(実施例 61)

3 - (3 - クロロ - 4 - ピロリジン - 1 - イルメチル - フェニル) - 3 - フルオロ - シクロブタンカルボン酸ジメチルアミド。

乾燥 CH_2Cl_2 (2 ml) 中の BAST (0.072 g、0.327 mmol) の攪拌溶液に、-78 にて、乾燥 CH_2Cl_2 (5 ml) 中の実施例 31、3 - (3 - クロロ - 4 - ピロリジン - 1 - イルメチル - フェニル) - 3 - ヒドロキシ - シクロブタンカルボン酸ジメチルアミド (0.1 g、0.296 mmol) の溶液を滴加した。1 時間後、反応を冷たい飽和水性 NaHCO_3 (10 ml) でクエンチし、 CH_2Cl_2 で希釈した。層を分離し、水相を CH_2Cl_2 (25 ml) でもう一度抽出し、合わせた有機相を MgSO_4 で乾燥し、減圧下で濃縮すると、残留油が得られた。これを、10 g の ISCO (商標) カラムおよび 2.5 % $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ を用いるフラッシュクロマトグラフィーにより精製すると、表題化合物 (56 mg、収率 56 %) が得られた。 $R_f = 0.30$ 、(10 % $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$) ; $\text{LRMS } m/z$ $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{ClF}_2\text{N}_2\text{O}$ の計算値 : 338.9、実測値、339.4 ($M+H$)、319.4 ($M+H-HF$) APCI ; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) 7.46 (d , $J = 7.9 \text{ Hz}$, 1 H)、7.39 (bs , 1 H)、7.28 (m , 1 H)、3.72 (s , 2 H)、3.68 ~ 3.57 (m , 1 H)、2.97 (s , 3 H)、2.95 (s , 3 H)、2.96 ~ 2.66 (m , 4 H)、2.60 ~ 2.52 (m , 4 H)、1.82 ~ 1.74 (m , 4 H) ; $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) 173.3、141.8 (d , $J_{C-F} = 23.5 \text{ Hz}$)、137.0、134.0、130.7、125.8 (d , $J_{C-F} = 8.3 \text{ Hz}$)、123.2 (d , $J_{C-F} = 8.0 \text{ Hz}$)、97.5 (d , $J_{C-F} = 194.0 \text{ Hz}$)、56.9、54.4、38.6、38.4 36.9、35.8、30.1 23.8。

【0190】

シスおよびトランス異性体が、式 I の本発明の化合物のある実施形態について可能である場合、シス異性体とトランス異性体は共に、本発明の範囲内にある。回転異性体は、式 I の本発明の化合物のある実施形態について可能であり、本発明の範囲内にある。

【0191】

個々の鏡像異性体を調製 / 単離するための従来技法には、適当な光学的に純粋な前駆体からのキラル合成、または、例えば、キラル高速液体クロマトグラフィー (HPLC) を用いるラセミ化合物 (または塩もしくは誘導体のラセミ化合物) の分割が含まれる。

【0192】

代替方法として、ラセミ化合物 (またはラセミ前駆体) を、適当な光学活性化合物、例えばアルコールと、または、式 I の化合物が酸性もしくは塩基性部分を含有する場合には、酒石酸もしくは 1 - フェニルエチルアミンなどの酸もしくは塩基と反応させることができる。得られるジアステレオマー混合物は、クロマトグラフィーおよび / または分別結晶によって分離することができ、ジアステレオ異性体の一方または双方は、当業者によく知られている手段によって対応する純粋な 1 個または複数の鏡像異性体に変換することができる。

【0193】

本発明のキラル化合物 (およびそのキラル前駆体) は、イソプロパノール 0 ~ 50 容量 %、典型的には 2 % ~ 20 %、およびアルキルアミン 0 ~ 5 容量 %、典型的にはジエチルアミン 0.1 % を含有する炭化水素、典型的にはヘプタンまたはヘキサンからなる移動相

10

20

30

40

50

による不斉樹脂上のクロマトグラフィー、典型的にはHPLCを用い、鏡像異性的に富化された形態で得ることができる。溶出液を濃縮すると、富化された混合物が得られる。

【0194】

立体異性の集合体は、当業者に知られている従来技法によって分離することができる。例えば、E. L. Elielによる「Stereochemistry of Organic Compounds」(Wiley、New York、1994)を参照されたい。

【0195】

本発明の組成物は、1種または複数の薬学的に許容できる担体を用い、従来の方法で製剤化することができる。組成物は、経口、口腔、鼻腔内、非経口（例えば、静脈内、筋肉内、腹腔内、もしくは皮下のもしくはインプラントを介し）経鼻、膈内、舌下、直腸もしくは局所投与のためか、または吸入もしくは吹送による投与に適している形態で製剤化することができる。

10

【0196】

薬学的に許容できる式Iの化合物の塩は、3つの方法のうち1つまたは複数により、すなわち、(i)式Iの化合物を望ましい酸または塩基と反応させることにより、(ii)望ましい酸または塩基を用い、式Iの化合物の適当な前駆体から酸もしくは塩基に不安定な保護基を除去するか、または適当な環状前駆体、例えば、ラクトンもしくはラクタムを開環することにより、または(iii)適切な酸もしくは塩基との反応により、または適当なイオン交換カラムにより、式Iの化合物のある塩を別の塩に変換することにより調製することができる。

20

【0197】

通常、3つの反応はすべて、溶液中で行われる。得られる塩は、沈殿させて濾過によって集めるか、または溶媒の蒸発によって回収することができる。得られる塩におけるイオン化の程度は、完全なイオン化からほぼ非イオン化までと様々であってよい。

【0198】

式Iの化合物の代謝産物、すなわち、薬物の投与によって*in vivo*で形成される化合物も本発明の範囲内に含まれる。本発明による代謝産物のいくつかの例には、(i)式(I)の化合物がメチル基を含有する場合はそのヒドロキシメチル誘導体(-CH₃-CH₂OH)；(ii)式(I)の化合物がアルコキシ基を含有する場合はそのヒドロキシ誘導体(-OR-OH)；(iii)式(I)の化合物が三級アミノ基を含有する場合はその二級アミノ誘導体(-NR^aR^b-NHR^aまたは-NHR^b)；(iv)式(I)の化合物が二級アミノ基を含有する場合はその一級誘導体(-NHR^a-NH₂)；(v)式(I)の化合物がアミド基を含有する場合はそのカルボン酸誘導体(-CONR^cR^d-COOH)が含まれる。

30

【0199】

一般的に、本発明の式Iの同位体標識化合物は、前述のスキームおよび/または実施例および調製に開示されている手順を行い、非同位体標識試薬の代わりに、容易に入手可能な同位体標識試薬を用いることにより調製することができる。

【0200】

40

経口投与の場合、医薬組成物は、アルファ化トウモロコシデンプン、ポリビニルピロリドンもしくはヒドロキシプロピルメチルセルロースなどの結合剤；乳糖、微結晶性セルロースもしくはリン酸カルシウムなどの充填剤；ステアリン酸マグネシウム、タルクもしくはシリカなどの滑沢剤；ジャガイモデンプンもしくはデンプングリコール酸ナトリウムなどの崩壊剤；またはラウリル硫酸ナトリウムなどの湿潤剤などの薬学的に許容できる賦形剤と一緒に従来の手段により調製される、例えば、錠剤またはカプセル剤の形態をとることができる。錠剤は、当技術分野においてよく知られている方法によりコーティングすることができる。経口投与のための液状調製物は、例えば、液剤、シロップ剤もしくは懸濁剤の形態をとるか、または使用前の水または他の適当なビヒクルによる構成用の乾燥製品として提供することができる。そのような液状調製物は、ソルビトールシロップ、メチル

50

セルロースまたは水素化食用脂肪などの懸濁化剤；レシチンまたはアカシアなどの乳化剤、アーモンド油、油状エステルまたはエチルアルコールなどの非水性ビヒクル；および p - ヒドロキシ安息香酸メチルもしくはプロピルまたはソルビン酸などの保存剤などの薬学的に許容できる添加剤と一緒に従来の手段により調製することができる。

【0201】

口腔投与の場合、組成物は、従来の方法で製剤化された錠剤またはロゼンジ剤の形態をとることができる。

【0202】

本発明の組成物は、従来のカテーテル処置技法または注入を用いることを含む注射による非経口投与のために製剤化することができる。注射用の製剤は、追加の保存剤と一緒に、単位剤形で、例えば、アンプルまたはマルチドーズ容器中に提供することができる。組成物は、油状または水性ビヒクル中の懸濁剤、液剤または乳剤などの形態をとることができる。懸濁化剤、安定剤および／または分散剤などの製剤化物質を含有することができる。代替方法として、組成物中の活性な1種または複数の成分は、使用前の適当なビヒクル、例えば、滅菌したパイロジェンフリーの水による再構成用の粉末形態であってよい。本明細書で使用する用語「活性成分」は、式Iの化合物、ヒスタミンH₁拮抗薬、または神経伝達物質再取り込み遮断薬を指す。

【0203】

本発明の組成物は、例えば、カカオ脂または他のグリセリドなどの従来の坐剤基剤を含有する坐剤または保留浣腸剤などの直腸組成物に製剤化することができる。腔内投与のための組成物は、活性な1種または複数の成分の他に、カカオ脂または坐剤用ワックスなどの賦形剤を含有することができる坐剤であることが好ましい。経鼻または舌下投与のための組成物も、当技術分野においてよく知られている標準的賦形剤と一緒に調製される。

【0204】

鼻腔内投与または吸入による投与の場合、組成物は、患者によって圧搾または排出されるポンプスプレー容器からの溶液もしくは懸濁液の形態で、または適当な噴射剤、例えば、ジクロロジフルオロメタン、トリクロロフルオロメタン、ジクロロテトラフルオロエタン、二酸化炭素または他の適当なガスを用いる加圧容器またはネブライザーからのエアゾールスプレー提供物として好都合に送達することができる。加圧エアゾールの場合、用量単位は、一定量を送達するためのバルブを提供することにより決定することができる。加圧容器すなわちネブライザーは、活性な1種または複数の成分の溶液または懸濁液を含有することができる。インヘイラーまたはインサフレーターにおける使用のため、活性な1種または複数の成分と乳糖またはデンプンなどの適当な粉末基剤の粉末ミックスを含有する、例えばゼラチン製のカプセル剤およびカートリッジ剤を製剤化することができる。組成物中の活性な1種または複数の成分は、サイズがナノ粒子からマイクロ粒子まで及んでいてもよい。

【0205】

本明細書において言及されている状態の治療のために平均的な成人したヒトに経口、非経口または口腔投与するための式Iの化合物を含む本発明の組成物の例示的投与量は、単位投与量当たり式Iの化合物約0.01～約1000mgであり、例えば、1日当たり1～3回投与することができる。

【0206】

本明細書において言及されている状態の治療のために平均的な成人したヒトに経口、非経口または口腔投与するための式Iの化合物およびヒスタミンH₁拮抗薬または神経伝達物質再取り込み遮断薬を含む本発明の組成物の例示的投与量は、単位投与量当たり式Iの化合物約0.01～約500mgおよびヒスタミンH₁拮抗薬または神経伝達物質再取り込み遮断薬約0.01mg～約500mgであり、例えば、1日当たり1～3回投与することができる。

【0207】

平均的な成人したヒトで本明細書において言及されている状態を治療するためのエアゾ

10

20

30

40

50

ール製剤は、エアゾールの各一定量すなわち「パフ」が、式Ⅰの化合物約20 μg ~ 約1000 μg を含有するように構成されることが好ましい。エアゾールによる全1日投与量は、約100 μg ~ 約10 mg の範囲内とする。投与は、1日数回、例えば、2、3、4または8回であってよく、例えば、毎回1、2または3ドーズが投与される。式Ⅰの化合物およびヒスタミンH₁拮抗薬または神経伝達物質再取り込み遮断薬を含有するエアゾール製剤は、エアゾールの各一定量すなわち「パフ」が、式Ⅰの化合物約100 μg ~ 約10,000 μg およびヒスタミンH₁拮抗薬または神経伝達物質再取り込み遮断薬約100 μg ~ 約30,000 μg を含有するように構成されることが好ましい。投与は、1日数回、例えば、1、3、4または8回であってよく、例えば、毎回1、2または3ドーズが投与される。式Ⅰの化合物およびヒスタミンH₁拮抗薬または神経伝達物質再取り込み遮断薬を含む本発明の組成物は、薬学的に許容できる担体を含有していてもよく、錠剤、カプセル剤、ロゼンジ剤、トローチ剤、ハードキャンディー剤、散剤、スプレー剤、水性懸濁液、注射液剤、エリキシル剤、シロップ剤などの様々な異なる剤形として単一用量と複数用量の両方で投与することができる。薬学的に許容できる担体には、固形の希釈剤または充填剤、滅菌した水性媒質および様々な非毒性有機溶媒などが含まれる。経口医薬製剤は、そのような目的で一般に用いられるタイプの様々な物質によって適当に甘くし、かつ/または味をつけることができる。一般に、式Ⅰの化合物は、全組成物の約0.1重量% ~ 約99.9重量%の濃度レベル、すなわち、望ましい単位用量を提供するのに十分な量でそのような剤形中に存在し、ヒスタミンH₁拮抗薬または神経伝達物質再取り込み遮断薬は、全組成物の約0.1重量% ~ 約99.9重量%の濃度レベル、すなわち、望ましい単位用量を提供するのに十分な量でそのような剤形中に存在する。

【0208】

式Ⅰの化合物およびヒスタミンH₁拮抗薬は、一緒に、または別々に投与することができる。別々に投与する場合、式Ⅰの化合物およびヒスタミンH₁拮抗薬は、どのような順序でも投与することができるが、ただし、2つの活性成分のうちの第1の活性成分の投与後、第2の活性成分は、24時間以下、好ましくは12時間以下以内に投与される。

【0209】

式Ⅰの化合物および神経伝達物質再取り込み遮断薬は、一緒に、または別々に投与することができる。別々に投与する場合、式Ⅰの化合物および神経伝達物質再取り込み遮断薬は、どのような順序でも投与することができるが、ただし、2つの活性成分のうちの第1の活性成分の投与後、第2の活性成分は、24時間以下、好ましくは12時間以下以内に投与される。

【0210】

本明細書において言及されている状態を治療するための平均的な成人したヒトに経口、非経口、または口腔投与するためのヒスタミンH₁拮抗薬または神経伝達物質再取り込み遮断薬に対する式Ⅰの化合物の好ましい投与量比は、約0.001 ~ 約1000、好ましくは約0.01 ~ 約100である。

【0211】

組成物は、均一であってよく、均一とは、組成物が、錠剤、丸剤およびカプセル剤などの等しく有効な単位剤形へ容易に再分割できるように、活性な1種または複数の成分が、組成物全体に均一に分散されていることを意味する。次いで、この固形組成物は、活性な1種または複数の成分約0.1 ~ 約1000 mg を含有する本明細書に記載されているタイプの単位剤形に再分割される。典型的な単位剤形は、活性な1種または複数の成分約1 ~ 約300 mg、例えば、約1、2、5、10、25、50または100 mg を含有する。新規組成物の錠剤または丸剤は、コーティングするか、さもなければ混合し、持続性作用の利点を提供する剤形を提供することができる。例えば、錠剤または丸剤は、内部用量成分および外部用量成分を含むことができ、後者は、前者を覆う外層の形態である。2つの成分は、胃における崩壊に抵抗する役割を果たし、内部成分を無傷で十二指腸に移行させるか、または放出を遅延させる腸溶層により分離することができる。そのような腸溶層またはコーティングには様々な材料を使用することができ、そのような材料には、多くの

ポリマー酸ならびにポリマー酸とセラック、セチルアルコールおよび酢酸セルロースなどの材料との混合物が含まれる。

【0212】

本発明の組成物および方法における活性な1種または複数の成分の用量は変動するが、そのような組成物中の活性な1種または複数の成分の量は、適当な剤形が得られるような量であることが必要である。選択される用量は、望ましい治療効果、投与経路、投与される特定の化合物、治療期間、および他の要素に左右される。本明細書に記述されているすべての用量範囲および用量レベルは、本発明の医薬組成物ならびに本発明の方法において使用される医薬組成物中に存在する各活性成分に触れる。一般的に、ヒトおよび他の哺乳類には、1日当たり体重1kgにつき約0.01~約100mgの用量レベルが投与される。ヒトにおける好ましい用量範囲は、1日当たり体重1kgにつき約0.1~約50mgであり、単回投与として投与するか、または複数回投与に分割することができる。ヒト以外の哺乳類における好ましい用量範囲は、1日当たり体重1kgにつき約0.01~約10.0mgであり、単回投与として投与するか、または複数回投与に分割することができる。ヒト以外の哺乳類におけるより好ましい用量範囲は、1日当たり体重1kgにつき約0.1~約5.0mgであり、単回投与として投与するか、または複数回投与に分割することができる。

10

【0213】

式Iの化合物およびヒスタミンH₁拮抗薬または神経伝達物質再取り込み遮断薬を含む医薬組成物は、単回投与または分割投与における治療有効量の式Iの化合物および第2の活性成分の用量で投与することができる。

20

【0214】

任意の特定の患者についての具体的な治療有効投与量レベルは、治療されている障害および障害の重症度；用いられる特定の化合物の活性；用いられる特定の組成物；年齢を含む様々な要素に左右されるはずである。しかしながら、用量の何らかの変更は、治療されている対象の状態に応じて必ず生じるはずである。いずれにしても、投与を担う人が、個々の対象に適している投与量を決定するものとする。

【0215】

本説明および添付の特許請求の範囲に記載されている用量は、例えば、約65kg~約70kgの体重を有する平均的なヒト対象に使用することができる。熟練した開業医は、対象の病歴に基づき、体重が約65kg~約70kgの範囲に入らない対象に必要とされる用量のどのような変化も容易に決定することができるはずである。医薬組合せは、1日6回まで、好ましくは1日2回または1日1回などの1日1~3回の投与計画で投与することができる。

30

【0216】

生物学的活性の測定

ラットまたはヒトのヒスタミンH₃受容体における本発明中の化合物の*in vitro*親和性は、以下の手順に従って決定することができる。冷凍したラットの前脳または冷凍したヒトの死後前脳を、2mM MgCl₂を含有する冷たい50mM Tris HCl (4にてpHを7.4に) 20倍量中でホモジナイズする。次いで、ホモジネートを、45,000Gにて10分間遠心分離する。上清をデカントし、膜ペレットを、2mM MgCl₂を含有する冷たい50mM Tris HCl (4にてpHを7.4に) 中にPolystyreneにより再懸濁し、再び遠心分離する。最終ペレットを、12mg/mLの濃度で、2mM MgCl₂を含有する50mM Tris HCl (25にてpHを7.4に) 中に再懸濁する。化合物の希釈は、10%DMSO/50mM Tris緩衝液(pH7.4)中で行う(最終DMSO濃度が1%となるように、10×最終濃度にて)。インキュベーションは、薬物希釈液25マイクロリットルおよび放射性リガンド(1nM最終濃度の3H-N-メチルヒスタミン)25マイクロリットルを含有する96ウエルのV底ポリプロピレンプレートに膜(200マイクロリットル)を添加することにより開始させる。1時間のインキュベーション後、アッセイサンプルを、Whatman

40

50

an GF/Bフィルターに通して素早く濾過し、Skatronセルハーベスターを用い、氷冷した50mM Tris緩衝液(pH7.4)で洗浄する。放射能は、Beta Plateシンチレーションカウンターを用いて定量化する。次いで、特異的結合の阻害率を算出することができる。

【0217】

当業者は、上記の手順を他のアッセイに適合することができる。

【0218】

【表1】

表1. ラットヒスタミンH3受容体結合

10

実施例番号	rH3 K_i (nM)
9	18.9
11	24.1
13	10.1
15	44.1
16	20.7
23	28.8
46	10.9
50	32.3
55	10.1
59	21.4

20

フロントページの続き

(51)Int.Cl.

F I

A 6 1 K 31/5377 (2006.01)	A 6 1 K 31/5377
C 0 7 D 223/14 (2006.01)	C 0 7 D 223/14
A 6 1 K 31/55 (2006.01)	A 6 1 K 31/55
A 6 1 K 31/454 (2006.01)	A 6 1 K 31/454
C 0 7 D 267/14 (2006.01)	C 0 7 D 267/14
A 6 1 K 31/553 (2006.01)	A 6 1 K 31/553
C 0 7 D 213/40 (2006.01)	C 0 7 D 213/40
A 6 1 K 31/4439 (2006.01)	A 6 1 K 31/4439
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 1 3
A 6 1 P 25/24 (2006.01)	A 6 1 P 25/24
A 6 1 P 25/20 (2006.01)	A 6 1 P 25/20
A 6 1 P 25/18 (2006.01)	A 6 1 P 25/18
A 6 1 P 25/22 (2006.01)	A 6 1 P 25/22
A 6 1 P 25/28 (2006.01)	A 6 1 P 25/28
A 6 1 P 25/14 (2006.01)	A 6 1 P 25/14
A 6 1 P 3/04 (2006.01)	A 6 1 P 3/04
A 6 1 P 25/08 (2006.01)	A 6 1 P 25/08
A 6 1 P 25/10 (2006.01)	A 6 1 P 25/10
A 6 1 P 25/12 (2006.01)	A 6 1 P 25/12
A 6 1 P 11/00 (2006.01)	A 6 1 P 11/00
A 6 1 P 37/08 (2006.01)	A 6 1 P 37/08
A 6 1 P 11/02 (2006.01)	A 6 1 P 11/02
A 6 1 P 9/00 (2006.01)	A 6 1 P 9/00
A 6 1 P 9/02 (2006.01)	A 6 1 P 9/02
A 6 1 P 9/10 (2006.01)	A 6 1 P 9/10
A 6 1 P 1/04 (2006.01)	A 6 1 P 1/04
A 6 1 P 11/16 (2006.01)	A 6 1 P 11/16
A 6 1 P 29/00 (2006.01)	A 6 1 P 29/00
A 6 1 P 11/08 (2006.01)	A 6 1 P 11/08
A 6 1 P 11/06 (2006.01)	A 6 1 P 11/06

(72)発明者 トラヴィス ティ . ワガー

アメリカ合衆国 0 6 3 4 0 コネチカット州 グロトン市 イースタン・ポイント・ロード (番地なし) ファイザー・グローバル・リサーチ・アンド・デベロップメント内

(72)発明者 ラマラクシュミ イェグナ チャンドラセカラン

アメリカ合衆国 0 6 3 4 0 コネチカット州 グロトン市 イースタン・ポイント・ロード (番地なし) ファイザー・グローバル・リサーチ・アンド・デベロップメント内

(72)発明者 トッド ウィリアム バトラ -

アメリカ合衆国 0 6 3 4 0 コネチカット州 グロトン市 イースタン・ポイント・ロード (番地なし) ファイザー・グローバル・リサーチ・アンド・デベロップメント内

審査官 前田 憲彦

(56)参考文献 国際公開第2005/097740(WO, A1)

国際公開第2005/028438(WO, A1)

国際公開第2005/009976(WO, A1)

特開2004-131497(JP, A)

特表 2 0 0 1 - 5 0 3 0 1 3 (J P , A)

(58)調査した分野(Int.Cl. , D B 名)

C07D 207/00

A61K 31/00

C07D 213/00

C07D 223/00

C07D 267/00

C07D 295/00

CA/REGISTRY(STN)