

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2009-542707
(P2009-542707A)

(43) 公表日 平成21年12月3日(2009.12.3)

(51) Int.Cl.	F 1		テーマコード (参考)
C07C 323/20 (2006.01)	C07C 323/20	C S P	4 C 054
C07D 295/12 (2006.01)	C07D 295/12	Z	4 C 055
C07D 211/38 (2006.01)	C07D 295/12	A	4 C 084
C07D 241/08 (2006.01)	C07D 211/38		4 C 086
C07D 243/08 (2006.01)	C07D 241/08		4 C 206
	審査請求 未請求 予備審査請求 未請求	(全 65 頁)	最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2009-518463 (P2009-518463)	(71) 出願人	390033008 ジャンセン・ファーマシューチカ・ナーム ローゼ・フェンノートシャツプ JANSSEN PHARMACEUTI CA NAAMLOZE VENNOOT SCHAP ベルギー・ビー-2340-ビールセ・ト ウルンホウトセベーグ30
(86) (22) 出願日	平成19年6月21日 (2007. 6. 21)	(74) 代理人	110000741 特許業務法人小田島特許事務所
(85) 翻訳文提出日	平成21年2月4日 (2009. 2. 4)	(72) 発明者	キース, ジヨン・エム アメリカ合衆国カリフオルニア州9212 8サンディエゴ・アロンドラドライブ16 724
(86) 國際出願番号	PCT/US2007/071735		
(87) 國際公開番号	W02008/002817		
(87) 國際公開日	平成20年1月3日 (2008. 1. 3)		
(31) 優先権主張番号	60/806, 165		
(32) 優先日	平成18年6月29日 (2006. 6. 29)		
(33) 優先権主張国	米国 (US)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 プチルおよびブチニルベンジルアミン化合物

(57) 【要約】

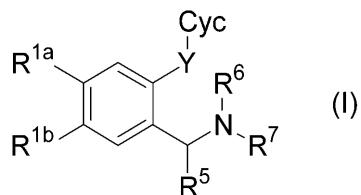
特定の置換されているプチルおよびブチニルベンジルアミン化合物は、ヒスタミンH₃受容体媒介および/またはセロトニン媒介病の治療で用いるに有用なヒスタミンH₃受容体および/またはセロトニン輸送体モジュレーターである。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式(Ⅰ)：

【化 1】



10

[式中、

R^{1-a} および R^{1-b} の中の一方は

【化 2】



であり

そしてもう一方は、日であり：

R^2 および R^3 は、各々独立して、-H；-OH、-OC₁₋₄ アルキル、-NH₂、-N(R^a)R^b または-Fで置換されているか或は置換されていない-C₁₋₆ アルキル基；-CO₂C₁₋₄ アルキル；および-C₁₋₄ アルキル、-OH、ハロまたは-CF₃ で置換されているか或は置換されていない单環式シクロアルキル基から成る群より選択され；かつ

R^a および R^b は各々独立して -H、-C₁-₆ アルキルまたは単環式シクロアルキルであるか或は R^a と R^b がこれらが結合している窒素と一緒にになって単環式ヘテロシクロアルキル基を形成しているが；但し

R^2 および R^3 の両方が H であることを条件とし；或は、

R^2 と R^3 がこれらが結合している窒素と一緒にになって炭素環員が 1、2 または 3 個の R^d 部分で置換されているか或は置換されておらずかつ窒素環員が R^e 部分で置換されている飽和單環式ヘテロシクロアルキル基を形成してあり：かつ

各 R^d 部分は独立して - C₁₋₆ アルキル ; - C₁₋₄ アルキル - OH ; ハロ ; - OH ; - OC₁₋₆ アルキル ; イプソ置換 - OC₂₋₃ アルキル O- ; - CN ; - NO₂ ; - N(R^g)R^h ; - C(O)N(R^g)R^h ; - N(R^g)SO₂C₁₋₆ アルキル ; - C(O)C₁₋₆ アルキル ; - S(O)₀₋₂-C₁₋₆ アルキル ; - SO₂N(R^g)R^h ; - SCF₃ ; - CF₃ ; - OCF₃ ; - CO₂H および - CO₂C₁₋₆ アルキルから成る群より選択され ; かつ

R^g および R^h は各々独立して -H または $-C_{1-6}$ アルキルであるか或は R^g と R^h がこれらが結合している窒素と一緒にになって単環式ヘテロシクロアルキル基を形成しており；かつ

R^eは-H；ハロ、-CN、-OH、-OC₁₋₄アルキルまたは-CF₃で置換されているか或は置換されていない-C₁₋₆アルキルもしくは-C(O)C₁₋₆アルキル基；-C(O)CF₃；-S(O)₀₋₂-C₁₋₆アルキル；-CO₂C₁₋₆アルキル；および各々が-C₁₋₄アルキル、ハロ、-CN、-OH、-OC₁₋₄アルキルまたは-CF₃で置換されているか或は置換されていないフェニル、単環式炭素結合ヘテロアリール、単環式シクロアルキルもしくは単環式炭素結合ヘテロシクロアルキル基から成る群より選択され：

R^4 は、 $-OH$ 、 $-OC_1\sim_6$ アルキル、 $-CF_3$ 、 $-C_1\sim_6$ アルキルまたはハロであり：

20

30

40

50

mは、0または1であり；

Yは、-O-、-OCH₂-、-S-、-SO-または-SO₂-であり；

Cycは、1、2または3個のR^k部分で置換されているか或は置換されていないフェニルもしくは単環式炭素結合ヘテロアリール基であり；かつ

各R^k部分は独立して-C₁₋₆アルキル、-CHF₂、-CF₃、-C₂₋₆アルケニル、-C₂₋₆アルキニル、-OH、-OC₁₋₆アルキル、-OCHF₂、-OCF₃、-OC₃₋₆アルケニル、-OC₃₋₆アルキニル、-CN、-NO₂、-N(R¹)R^m、-N(R¹)C(O)R^m、-N(R¹)SO₂C₁₋₆アルキル、-C(O)C₁₋₆アルキル、-S(O)₀₋₂-C₁₋₆アルキル、-C(O)N(R¹)R^m、-SO₂N(R¹)R^m、-SCF₃、ハロ、-CO₂Hおよび-CO₂C₁₋₆アルキルから成る群より選択されるか；或は一緒に結合している隣接炭素原子上の2個のR^k部分が1または2個のフルオロ置換基で置換されているか或は置換されていない環式環を形成している-OC₁₋₄アルキレンO-であり；かつ

R¹およびR^mは各々独立して-Hまたは-C₁₋₆アルキルであり；

R⁵は、-Hまたは-C₁₋₆アルキルであり；

R⁶は、-H；または各々が-C₁₋₄アルキル、-OH、-OC₁₋₄アルキル、ハロ、-NH₂、-NH(C₁₋₄アルキル)、-N(C₁₋₄アルキル)₂、-CN、-CO₂Hまたは-CO₂C₁₋₄アルキルで置換されているか或は置換されていない-C₁₋₆アルキル、-C₃₋₆アルケニル、-C₃₋₆アルキニル、単環式シクロアルキルもしくは-C₁₋₆アルキル-(単環式シクロアルキル)であり；そして

R⁷は、-H；または各々が-C₁₋₄アルキル、-OH、-OC₁₋₄アルキル、ハロ、-NH₂、-NH(C₁₋₄アルキル)、-N(C₁₋₄アルキル)₂、-CN、-CO₂Hまたは-CO₂C₁₋₄アルキルで置換されているか或は置換されていない-C₁₋₆アルキル、-C₃₋₆アルケニル、-C₃₋₆アルキニル、単環式シクロアルキル、-C₁₋₆アルキル-(単環式シクロアルキル)もしくは-CO₂C₁₋₄アルキルであるか；或は

R⁶とR⁷がこれらが結合している窒素と一緒にになって-C₁₋₄アルキル、-OC₁₋₄アルキルまたはハロで置換されているか或は置換されていない飽和単環式ヘテロシクロアルキル基を形成している】

で表される化合物またはこれの製薬学的に許容される塩、製薬学的に許容されるプロドラッグまたは製薬学的に有効な代謝産物。

【請求項2】

R¹^bが-(CH₂)₄-N(R²)R³または-C-C-(CH₂)₂-N(R²)R³である請求項1記載の化合物。

【請求項3】

R²およびR³が各々独立して-H；または各々が上述した如く置換されているか或は置換されていないメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、s-ブチル、2-メチルプロピル、シクロプロピル、シクロブチルもしくはシクロペンチルである請求項1記載の化合物。

【請求項4】

R²およびR³が各々独立して-H、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、s-ブチル、2-ヒドロキシエチル、2-メトキシエチル、2-メチルアミノエチル、2-ジメチルアミノエチル、2-(シクロプロピル-メチル-アミノ)-エチル、2-ピロリジン-1-イル-エチル、2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル、3-ジメチルアミノプロピル、シクロプロピル、シクロブチルまたはシクロペンチルである請求項1記載の化合物。

【請求項5】

R²およびR³が各々独立して-H、メチルまたはシクロプロピルである請求項1記載の化合物。

【請求項6】

10

20

30

40

50

R^a および R^b が各々独立して -H、メチルまたはシクロプロピルであるか或は R^a と R^b が一緒になってピロリジニルを形成している請求項 1 記載の化合物。

【請求項 7】

R² と R³ がこれらが結合している窒素と一緒にになって各々が上述した如く置換されているか或は置換されていないアゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、1,1-ジオキソ-1⁶-チオモルホリン-4-イル、ホモピペリジニル、ジアゼパニル、ピペラジノニルもしくはジアゼパノニルを形成している請求項 1 記載の化合物。

【請求項 8】

R² と R³ がこれらが結合している窒素と一緒にになってアゼチジニル、3,3-ジフルオロアゼチジニル、ピロリジニル、2-メチルピロリジニル、3-ヒドロキシピロリジニル、3-ジメチルアミノピロリジニル、2,5-ジメチルピロリジニル、2-トリフルオロメチルピロリジニル、2-ヒドロキシメチルピロリジニル、3,3-ジフルオロピロリジニル、ピペリジニル、3-フルオロピペリジニル、4-フルオロピペリジニル、3,3-ジフルオロピペリジニル、4,4-ジフルオロピペリジニル、3-トリフルオロメチルピペリジニル、4-トリフルオロメチルピペリジニル、1,4-ジオキサ-8-アザ-スピロ[4.5]デコ-8-イル、4-シアノピペリジニル、4-カルボエトキシピペリジニル、3-ヒドロキシピペリジニル、4-ヒドロキシピペリジニル、2-ヒドロキシメチルピペリジニル、3-ヒドロキシメチルピペリジニル、4-ヒドロキシメチルピペリジニル、3-ヒドロキシエチルピペリジニル、4-ヒドロキシエチルピペリジニル、4-ジメチルアミノピペリジニル、4-モルホリン-4-イル-ピペラジン-1-イル、モルホリニル、2-メチルモルホリン-4-イル、3-メチルモルホリン-4-イル、2,6-ジメチルモルホリン-4-イル、3-ヒドロキシメチルモルホリン-4-イル、2-ヒドロキシメチルモルホリン-4-イル、ピペラジニル、4-メチル-ピペラジン-1-イル、4-エチル-ピペラジン-1-イル、4-(2-フルオロエチル)-ピペラジン-1-イル、4-イソプロピル-ピペラジン-1-イル、4-シクロプロピル-ピペラジン-1-イル、4-シクロブチル-ピペラジン-1-イル、4-シクロペンチル-ピペラジン-1-イル、4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン-1-イル、4-(2-メトキシエチル)-ピペラジン-1-イル、4-(t-ブトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル、4-フェニルピペラジン-1-イル、4-(2-ヒドロキシフェニル)ピペラジニル、4-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-ピペラジン-1-イル、4-チアゾール-2-イル-ピペラジン-1-イル、4-(2-チオフェニル)ピペラジニル、4-ピリジン-4-イル-ピペラジン-1-イル、4-アセチルピペラジン-1-イル、4-イソブチリル-ピペラジン-1-イル、4-ピペラジン-2-オニル、1-イソプロピル-4-ピペラジン-2-オニル、1-シクロプロピル-4-ピペラジン-2-オニル、チオモルホリニル、1,1-ジオキソ-1⁶-チオモルホリン-4-イル、4-イソプロピル-[1,4]ジアゼパン-1-イル、4-シクロプロピル-[1,4]ジアゼパン-1-イル、1-イソプロピル-4-ジアゼパン-5-オニルまたは1-シクロプロピル-4-ジアゼパン-5-オニルを形成している請求項 1 記載の化合物。

【請求項 9】

R² と R³ がこれらが結合している窒素と一緒にになってピペリジニル、4-フルオロピペリジニル、モルホリニル、4-イソプロピル-ピペラジン-1-イル、4-シクロプロピル-ピペラジン-1-イル、4-ピペラジン-2-オニル、1-イソプロピル-4-ピペラジン-2-オニル、4-イソプロピル-[1,4]ジアゼパン-1-イルまたはチオモルホリニルを形成している請求項 1 記載の化合物。

【請求項 10】

各 R^d 部分が独立してメチル、エチル、イソプロピル、ヒドロキシエチル、フルオロ、メトキシ、ジメチルアミノ、ピペリジニル、モルホリニル、アセチル、トリフルオロメチル、-CO₂H および -CO₂-メチルから成る群より選択される請求項 1 記載の化合物。

10

20

30

40

50

【請求項 1 1】

R^g および R^h が各々独立して - H、メチル、エチルまたはイソプロピルであるか或は R^g と R^h がこれらが結合している窒素と一緒にになってピロリジニル、ピペリジニル、モルホリニルまたはチオモルホリニルを形成している請求項 1 記載の化合物。

【請求項 1 2】

R^e が - H、メチル、エチル、イソプロピル、2 - フルオロエチル、ヒドロキシエチル、メトキシプロピル、アセチル、t - ブトキシカルボニル、フェニル、4 - ピリジル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチルおよびピペリジニルから成る群より選択される請求項 1 記載の化合物。

【請求項 1 3】

R^e が - H、イソプロピルおよびシクロプロピルから成る群より選択される請求項 1 記載の化合物。

【請求項 1 4】

R^4 がヒドロキシ、メチル、メトキシ、フルオロまたは - CF₃ である請求項 1 記載の化合物。

【請求項 1 5】

m が 0 または 1 である請求項 1 記載の化合物。

【請求項 1 6】

Y が - O - または - S - である請求項 1 記載の化合物。

【請求項 1 7】

Cyc が 1、2 または 3 個の R^k 部分で置換されているか或は置換されていないフェニルもしくはピリジル基である請求項 1 記載の化合物。

【請求項 1 8】

Cyc が 1、2 または 3 個の R^k 部分で置換されているか或は置換されていないチオフェニル、オキサゾリル、チアゾリル、ピラゾリル、ピリジニルもしくはピラジニル基である請求項 1 記載の化合物。

【請求項 1 9】

Cyc がフェニル、2 - ヒドロキシフェニル、3 - ヒドロキシフェニル、4 - ヒドロキシフェニル、4 - ヒドロキシ - 2 - メチルフェニル、4 - ヒドロキシ - 3 - フルオロフェニル、3 , 4 - ジヒドロキシフェニル、2 - メトキシフェニル、3 - メトキシフェニル、4 - メトキシフェニル、4 - エトキシフェニル、2 , 4 - ジメトキシフェニル、2 , 5 - ジメトキシフェニル、3 , 4 - ジメトキシフェニル、3 , 5 - ジメトキシフェニル、3 , 4 , 5 - トリメトキシフェニル、2 - メチルフェニル、3 - メチルフェニル、4 - メチルフェニル、4 - エチルフェニル、3 - エチニルフェニル、4 - エチニルフェニル、2 - クロロフェニル、3 - クロロフェニル、4 - クロロフェニル、2 - フルオロフェニル、3 - フルオロフェニル、4 - フルオロフェニル、2 - プロモフェニル、3 - プロモフェニル、4 - プロモフェニル、3 - ヨードフェニル、4 - ヨードフェニル、2 , 3 - ジフルオロフェニル、2 , 4 - ジフルオロフェニル、3 , 4 - ジフルオロフェニル、2 , 3 - ジクロロフェニル、2 , 4 - ジクロロフェニル、2 , 5 - ジクロロフェニル、3 , 4 - ジクロロフェニル、3 , 5 - ジクロロフェニル、2 - フルオロ - 3 - クロロフェニル、2 - フルオロ - 4 - クロロフェニル、2 - クロロ - 4 - フルオロフェニル、3 - フルオロ - 4 - クロロフェニル、3 - クロロ - 4 - メトキシフェニル、2 - フルオロ - 4 - メトキシフェニル、3 - フルオロ - 4 - メトキシフェニル、3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル、4 - フルオロ - 3 - メチルフェニル、3 - クロロ - 4 - メトキシフェニル、2 - フルオロ - 4 - メトキシフェニル、3 - フルオロ - 4 - メトキシフェニル、3 - クロロ - 4 - ジフルオロメトキシフェニル、4 - クロロ - 3 - トリフルオロメチルフェニル、2 - トリフルオロメチルフェニル、3 - トリフルオロメチルフェニル、4 - トリフルオロメチルフェニル、3 - トリフルオロメトキシフェニル、4 - トリフルオロメトキシフェニル、4 - ジフルオロメトキシフェニル、2 - シアノフェニル、3 - シアノフェニル、4 - シアノフェニル、3 - アセチルフェニル、4 - アセチルフェニル、3 - ニトロフェニル、4 - ニトロフェニル、4 - アミノフェニル、4 - ジメチルアミノフェニル、4 - カルバモイルフェニル、4 - メタンスルファニルフェニル、4

10

20

30

40

50

- メタンスルフィニルフェニル、4 - メタンスルホニルフェニル、4 - トリフルオロメタ
ンスルファニルフェニル、3 - メチル - 4 - メチルスルファニルフェニル、ベンゾ[1,
3]ジオキソール - 4 - イル、ベンゾ[1,3]ジオキソール - 5 - イル、チオフェン -
2 - イル、チオフェン - 3 - イル、オキサゾール - 5 - イル、チアゾール - 5 - イル、チ
アゾール - 2 - イル、2H - ピラゾール - 3 - イル、2 - ピリジニル、3 - ピリジニル、
4 - ピリジニル、4 - トリフルオロメチル - ピリジン - 2 - イル、2,6 - ジメチル - ピ
リジン - 3 - イル、6 - メチル - ピリジン - 3 - イル、2 - クロロ - 5 - ピリジニル、2
- ジメチルアミノ - 5 - ピリジニル、6 - メトキシ - ピリジン - 3 - イル、6 - メチルス
ルファニル - ピリジン - 3 - イル、2 - ヒドロキシ - 5 - ピリジニル、6 - プロモ - ピリ
ジン - 3 - イルまたはピラジン - 2 - イルである請求項1記載の化合物。

10

【請求項20】

Cycがフェニル、3 - フルオロフェニル、3 - クロロフェニル、4 - クロロフェニル
、3,4 - デクロロフェニル、2 - クロロ - 4 - フルオロフェニル、4 - トリフルオロメ
チルフェニル、4 - クロロ - 3 - トリフルオロメチルフェニル、4 - メタンスルファニル
フェニル、3 - メチル - 4 - メタンスルファニルフェニル、2 - ピリジニル、3 - ピリジ
ニルまたは6 - メチル - 3 - ピリジニルである請求項1記載の化合物。

【請求項21】

各R^k部分が独立してメチル、メトキシ、フルオロ、クロロ、トリフルオロメチル、メ
タンスルファニル、トリフルオロメタンスルファニル、シアノおよびトリフルオロメトキ
シから成る群より選択される請求項1記載の化合物。

20

【請求項22】

R¹およびR^mが各々独立して - Hまたはメチルである請求項1記載の化合物。

【請求項23】

R⁵が - Hまたはメチルである請求項1記載の化合物。

【請求項24】

R⁵が - Hである請求項1記載の化合物。

【請求項25】

R⁶が - H、各々が上述した如く置換されているか或は置換されていないメチル、エチ
ル、イソプロピル、s - ブチル、シクロプロピル、シクロブチルもしくはシクロペンチル
である請求項1記載の化合物。

30

【請求項26】

R⁶が - Hである請求項1記載の化合物。

【請求項27】

R⁷が - H、各々が上述した如く置換されているか或は置換されていないメチル、エチ
ル、プロピル、イソプロピル、s - ブチル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペン
チル、シクロヘキシル、シクロプロピルメチル、シクロブチルメチル、シクロペンチルメ
チルもしくはt - ブトキシカルボニルである請求項1記載の化合物。

【請求項28】

R⁷がメチル、エチル、イソプロピル、s - ブチル、シクロプロピル、シクロブチル
またはシクロペンチルである請求項1記載の化合物。

40

【請求項29】

R⁷がメチルまたはシクロプロピルである請求項1記載の化合物。

【請求項30】

R⁶とR⁷がこれらが結合している窒素と一緒にになって各々が上述した如く置換されて
いるか或は置換されていないアゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル
、モルホリニル、チオモルホリニル、1,1 - デオキソ - 1⁶ - チオモルホリン - 4 -
イル、ホモペリジニル、ジアゼパニルもしくはホモモルホリニルを形成している請求項
1記載の化合物。

【請求項31】

R⁶とR⁷がこれらが結合している窒素と一緒にになってピペリジニル、ピロリジニル、

50

モルホリニルまたはホモモルホリニルを形成している請求項1記載の化合物。

【請求項 3 2】

下記：

[2 - (3 , 4 - ジクロロ - フェノキシ) - 5 - (4 - モルホリン - 4 - イル - ブト - 1 - イニル) - ベンジル] - メチル - アミン ;
メチル - [2 - (4 - メチルスルファニル - フェノキシ) - 5 - (4 - ピペリジン - 1 - イル - ブト - 1 - イニル) - ベンジル] - アミン ;
メチル - [2 - (4 - メチルスルファニル - フェノキシ) - 5 - (4 - モルホリン - 4 - イル - ブト - 1 - イニル) - ベンジル] - アミン ;
メチル - [2 - (3 - メチル - 4 - メチルスルファニル - フェノキシ) - 5 - (4 - モルホリン - 4 - イル - ブト - 1 - イニル) - ベンジル] - アミン ;
[2 - (4 - クロロ - フェノキシ) - 5 - (4 - モルホリン - 4 - イル - ブト - 1 - イニル) - ベンジル] - メチル - アミン ;
メチル - [5 - (4 - モルホリン - 4 - イル - ブト - 1 - イニル) - 2 - フェノキシ - ベンジル] - アミン ;
メチル - [5 - (4 - モルホリン - 4 - イル - ブト - 1 - イニル) - 2 - (4 - トリフルオロメチル - フェノキシ) - ベンジル] - アミン ;
[2 - (3 - フルオロ - フェノキシ) - 5 - (4 - モルホリン - 4 - イル - ブト - 1 - イニル) - ベンジル] - メチル - アミン ;
メチル - [2 - (4 - メチルスルファニル - フェノキシ) - 5 - (4 - チオモルホリン - 4 - イル - ブト - 1 - イニル) - ベンジル] - アミン ;
[5 - [4 - (4 - イソプロピル - ピペラジン - 1 - イル) - ブト - 1 - イニル] - 2 - (4 - メチルスルファニル - フェノキシ) - ベンジル] - メチル - アミン ;
[5 - [4 - (4 - フルオロ - ピペリジン - 1 - イル) - ブト - 1 - イニル] - 2 - (4 - メチルスルファニル - フェノキシ) - ベンジル] - メチル - アミン ;
[2 - (3 - クロロ - フェノキシ) - 5 - (4 - モルホリン - 4 - イル - ブト - 1 - イニル) - ベンジル] - メチル - アミン ;
[5 - [4 - (4 - シクロプロピル - ピペラジン - 1 - イル) - ブト - 1 - イニル] - 2 - (4 - メチルスルファニル - フェノキシ) - ベンジル] - メチル - アミン ;
シクロプロピル - { 4 - [3 - メチルアミノメチル - 4 - (4 - メチルスルファニル - フェノキシ) - フェニル] - ブト - 3 - イニル } - アミン ;
シクロプロピル - { 4 - [4 - (3 , 4 - ジクロロ - フェノキシ) - 3 - メチルアミノメチル - フェニル] - ブト - 3 - イニル } - アミン ;
シクロプロピル - メチル - { 4 - [3 - メチルアミノメチル - 4 - (4 - メチルスルファニル - フェノキシ) - フェニル] - ブト - 3 - イニル } - アミン ;
N , N - ジシクロプロピル - { 4 - [4 - (3 , 4 - ジクロロ - フェノキシ) - 3 - メチルアミノメチル - フェニル] - ブト - 3 - イニル } - アミン ;
シクロプロピル - { 4 - [4 - (3 , 4 - ジクロロ - フェノキシ) - 3 - メチルアミノメチル - フェニル] - ブト - 3 - イニル } - メチル - アミン ;
4 - { 4 - [3 - メチルアミノメチル - 4 - (4 - メチルスルファニル - フェノキシ) - フェニル] - ブト - 3 - イニル } - ピペラジン - 2 - オン ;
[5 - [4 - (4 - イソプロピル - [1 , 4] ジアゼパン - 1 - イル) - ブト - 1 - イニル] - 2 - (4 - メチルスルファニル - フェノキシ) - ベンジル] - メチル - アミン ;
メチル - [5 - (4 - モルホリン - 4 - イル - ブト - 1 - イニル) - 2 - (ピリジン - 3 - イルオキシ) - ベンジル] - アミン ;
[2 - (4 - クロロ - フェノキシ) - 5 - (4 - モルホリン - 4 - イル - ブト - 1 - イニル) - ベンジル] - シクロプロピル - アミン ;
シクロプロピル - [5 - (4 - モルホリン - 4 - イル - ブト - 1 - イニル) - 2 - (ピリジン - 3 - イルオキシ) - ベンジル] - アミン ;
メチル - [2 - (6 - メチル - ピリジン - 3 - イルオキシ) - 5 - (4 - モルホリン - 4

- イル - プト - 1 - イニル) - ベンジル] - アミン;
 1 - イソプロピル - 4 - { 4 - [3 - メチルアミノメチル - 4 - (4 - メチルスルファニル - フエノキシ) - フェニル] - プト - 3 - イニル} - ピペラジン - 2 - オン;
 [2 - (3 , 4 - ジクロロ - フエノキシ) - 5 - (4 - チオモルホリン - 4 - イル - プト - 1 - イニル) - ベンジル] - メチル - アミン;
 [2 - (4 - クロロ - 3 - トリフルオロメチル - フエノキシ) - 5 - (4 - モルホリン - 4 - イル - プト - 1 - イニル) - ベンジル] - メチル - アミン;
 [2 - (2 - クロロ - 4 - フルオロ - フエノキシ) - 5 - (4 - モルホリン - 4 - イル - プト - 1 - イニル) - ベンジル] - メチル - アミン;
 { 2 - (3 , 4 - ジクロロ - フエノキシ) - 5 - [4 - (4 - フルオロ - ピペリジン - 1 - イル) - プト - 1 - イニル] - ベンジル} - メチル - アミン;
 メチル - [5 - (4 - モルホリン - 4 - イル - プト - 1 - イニル) - 2 - (ピリジン - 2 - イルオキシ) - ベンジル] - アミン;
 [2 - (4 - クロロ - フェニルスルファニル) - 5 - (4 - モルホリン - 4 - イル - プト - 1 - イニル) - ベンジル] - メチル - アミン;
 [5 - [4 - (4 - シクロプロピル - ピペラジン - 1 - イル) - ブチル] - 2 - (4 - メチルスルファニル - フエノキシ) - ベンジル] - メチル - アミン;
 [5 - [4 - (4 - イソプロピル - ピペラジン - 1 - イル) - ブチル] - 2 - (4 - メチルスルファニル - フエノキシ) - ベンジル] - メチル - アミン;
 メチル - [2 - (4 - メチルスルファニル - フエノキシ) - 5 - (4 - チオモルホリン - 4 - イル - ブチル) - ベンジル] - アミン;
 メチル - [2 - (4 - メチルスルファニル - フエノキシ) - 5 - (4 - ピペリジン - 1 - イル - プト - 1 - イニル) - ベンジル] - カルバミン酸 t - ブチルエステル;
 メチル - [5 - (4 - モルホリン - 4 - イル - プト - 1 - イニル) - 2 - (4 - トリフルオロメチル - ピリジン - 2 - イルスルファニル) - ベンジル] - アミン; および
 メチル - [2 - (4 - メチルスルファニル - フエノキシ) - 4 - (4 - モルホリン - 4 - イル - プト - 1 - イニル) - ベンジル] - アミン;
 およびこれらの製薬学的に許容される塩、
 から成る群より選択される化合物。

【請求項 3 3】

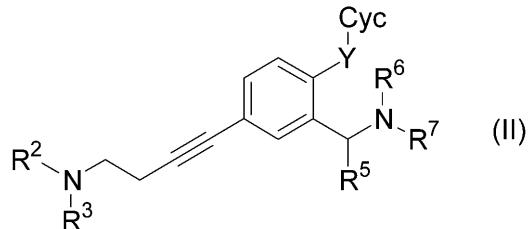
30

請求項 1 記載の化合物または製薬学的に許容される塩。

【請求項 3 4】

式 (I I) :

【化 3】



40

[式中、

R² と R³ は、これらが結合している窒素と一緒にになって炭素環員が 1、2 または 3 個の R^d 部分で置換されているか或は置換されておらずかつ窒素環員が R^e 部分で置換されている飽和单環式ヘテロシクロアルキル基を形成しており; かつ

各 R^d 部分は独立して - C_{1 - 6} アルキル; - C_{1 - 4} アルキル - OH; ハロ; - OH; - OC_{1 - 6} アルキル; イブソ置換 - OC_{2 - 3} アルキル O - ; - CN; - NO₂; - N(R^g)R^h; - C(O)N(R^g)R^h; - N(R^g)SO₂C_{1 - 6} アルキル; - C(O)C_{1 - 6} アルキル; - S(O)_{0 - 2} - C_{1 - 6} アルキル; - SO₂N(R^g)R^h; - SCF₃; - CF₃; - OC₂H および - CO₂C_{1 - 6} アルキルか

50

ら成る群より選択され；かつ

R^g および R^h は各々独立して -H または $-C_{1-6}$ アルキルであるか或は R^g と R^h がこれらが結合している窒素と一緒にになって单環式ヘテロシクロアルキル基を形成しており；かつ

R^e は -H ; ハロ、 -CN、 -OH、 -OC₁₋₄ アルキルまたは -CF₃ で置換されているか或は置換されていない $-C_{1-6}$ アルキルもしくは -C(O)C_{1-6 アルキル基 ; -C(O)CF₃ ; -S(O)₀₋₂-C_{1-6 アルキル ; -CO₂C_{1-6 アルキル ; および各々が -C_{1-4 アルキル、ハロ、 -CN、 -OH、 -OC₁₋₄ アルキルまたは -CF₃ で置換されているか或は置換されていないフェニル、单環式炭素結合ヘテロアリール、单環式シクロアルキルもしくは单環式炭素結合ヘテロシクロアルキル基から成る群より選択され；}}}}

Y は、 -O-、 -OCH₂-、 -S-、 -SO- または -SO₂- であり；

Cyc は、 1、 2 または 3 個の R^k 部分で置換されているか或は置換されていないフェニルまたは单環式炭素結合ヘテロアリール基であり；かつ

各 R^k 部分は独立して -C_{1-6 アルキル、 -CHF₂、 -CF₃、 -C_{2-6 アルケニル、 -C_{2-6 アルキニル、 -OH、 -OC_{1-6 アルキル、 -OCHF₂、 -OCF₃、 -OC_{3-6 アルケニル、 -OC_{3-6 アルキニル、 -CN、 -NO₂、 -N(R¹)R^m、 -N(R¹)SO₂C_{1-6 アルキル、 -C(O)C_{1-6 アルキル、 -S(O)₀₋₂-C_{1-6 アルキル、 -C(O)N(R¹)R^m、 -SO₂N(R¹)R^m、 -SCF₃、 ハロ、 -CO₂H および -CO₂C_{1-6 アルキルから成る群より選択されるか；或は一緒に結合している隣接炭素原子上の 2 個の R^k 部分が 1 または 2 個のフルオロ置換基で置換されているか或は置換されていない環式環を形成している -OC_{1-4 アルキレンO- であり；かつ}}}}}}}}}}}

R¹ および R^m は各々独立して -H または -C_{1-6 アルキルであり；}

R⁵ は、 -H または -C_{1-6 アルキルであり；}

R⁶ は、 -H ; または各々が -C_{1-4 アルキル、 -OH、 -OC_{1-4 アルキル、 ハロ、 -NH₂、 -NH(C_{1-4 アルキル)、 -N(C_{1-4 アルキル)₂、 -CN、 -CO₂H または -CO₂C_{1-4 アルキルで置換されているか或は置換されていない -C_{1-6 アルキル、 -C_{3-6 アルケニル、 -C_{3-6 アルキニル、 单環式シクロアルキルもしくは -C_{1-6 アルキル - (单環式シクロアルキル) であり；そして}}}}}}}}}

R⁷ は、 -H ; または各々が -C_{1-4 アルキル、 -OH、 -OC_{1-4 アルキル、 ハロ、 -NH₂、 -NH(C_{1-4 アルキル)、 -N(C_{1-4 アルキル)₂、 -CN、 -CO₂H または -CO₂C_{1-4 アルキルで置換されているか或は置換されていない -C_{1-6 アルキル、 -C_{3-6 アルケニル、 -C_{3-6 アルキニル、 单環式シクロアルキル、 -C_{1-6 アルキル - (单環式シクロアルキル) もしくは -CO₂C_{1-4 アルキルであるか；或は}}}}}}}}}}

R⁶ と R⁷ がこれらが結合している窒素と一緒にになって -C_{1-4 アルキル、 -OC_{1-4 アルキルまたはハロで置換されているか或は置換されていない飽和单環式ヘテロシクロアルキル基を形成している]}}

で表される化合物または前記化合物の製薬学的に許容される塩、 製薬学的に許容されるプロドラッグまたは製薬学的に有効な代謝産物。

【請求項 35】

Y が -O- である請求項 34 記載の化合物。

【請求項 36】

Cyc が 1、 2 または 3 個の R^k 部分で置換されているか或は置換されていないフェニルもしくはピリジル基である請求項 34 記載の化合物。

【請求項 37】

ヒスタミン H₃ 受容体および / またはセロトニン輸送体活性が媒介する病気、 障害または病状を治療するための製薬学的組成物であって、

(a) 有効な量の式 (I) :

10

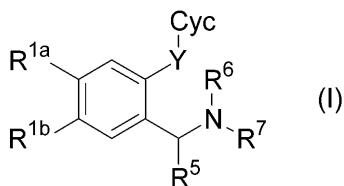
20

30

40

50

【化4】



[式中、

 R^{1a} および R^{1b} の中の一方は

【化5】

10



20

であり

そしてもう一方は-Hであり；

R^2 および R^3 は、各々独立して、-H；-OH、-OC₁₋₄アルキル、-NH₂、-N(R^a) R^b または-Fで置換されているか或は置換されていない-C₁₋₆アルキル基；-CO₂C₁₋₄アルキル；および-C₁₋₄アルキル、-OH、ハロまたは-CF₃で置換されているか或は置換されていない单環式シクロアルキル基から成る群より選択され；かつ

R^a および R^b は各々独立して-H、-C₁₋₆アルキルまたは单環式シクロアルキルであるか或は R^a と R^b がこれらが結合している窒素と一緒にになって单環式ヘテロシクロアルキル基を形成しているが；但し

R^2 および R^3 の両方がHであることはないことを条件とし；或は、

R^2 と R^3 がこれらが結合している窒素と一緒にになって炭素環員が1、2または3個の R^d 部分で置換されているか或は置換されておらずかつ窒素環員が R^e 部分で置換されている飽和单環式ヘテロシクロアルキル基を形成しており；かつ

各 R^d 部分は独立して-C₁₋₆アルキル；-C₁₋₄アルキル-OH；ハロ；-OH；-OC₁₋₆アルキル；イブソ置換-OC₂₋₃アルキルO-；-CN；-NO₂；-N(R^g) R^h ；-C(O)N(R^g) R^h ；-N(R^g)SO₂C₁₋₆アルキル；-C(O)C₁₋₆アルキル；-S(O)₀₋₂-C₁₋₆アルキル；-SO₂N(R^g) R^h ；-SCF₃；-CF₃；-OCF₃；-CO₂H および-CO₂C₁₋₆アルキルから成る群より選択され；かつ

R^g および R^h は各々独立して-Hまたは-C₁₋₆アルキルであるか或は R^g と R^h がこれらが結合している窒素と一緒にになって单環式ヘテロシクロアルキル基を形成しており；かつ

R^e は-H；ハロ、-CN、-OH、-OC₁₋₄アルキルまたは-CF₃で置換されているか或は置換されていない-C₁₋₆アルキルもしくは-C(O)C₁₋₆アルキル基；-C(O)CF₃；-S(O)₀₋₂-C₁₋₆アルキル；-CO₂C₁₋₆アルキル；および各々が-C₁₋₄アルキル、ハロ、-CN、-OH、-OC₁₋₄アルキルまたは-CF₃で置換されているか或は置換されていないフェニル、单環式炭素結合ヘテロアリール、单環式シクロアルキルもしくは单環式炭素結合ヘテロシクロアルキル基から成る群より選択され；

R^4 は、-OH、-OC₁₋₆アルキル、-CF₃、-C₁₋₆アルキルまたはハロであり；

mは、0または1であり；

Yは、-O-、-OCH₂-、-S-、-SO-または-SO₂-であり；

Cycは、1、2または3個の R^k 部分で置換されているか或は置換されていないフェニ

40

50

ルもしくは単環式炭素結合ヘテロアリール基であり；かつ各 R^k 部分は独立して -C₁₋₆ アルキル、-CHF₂、-CF₃、-C₂₋₆ アルケニル、-C₂₋₆ アルキニル、-OH、-OC₁₋₆ アルキル、-OCHF₂、-OCF₃、-OC₃₋₆ アルケニル、-OC₃₋₆ アルキニル、-CN、-NO₂、-N(R¹)R^m、-N(R¹)C(O)R^m、-N(R¹)SO₂C₁₋₆ アルキル、-C(O)C₁₋₆ アルキル、-S(O)₀₋₂-C₁₋₆ アルキル、-C(O)N(R¹)R^m、-SO₂N(R¹)R^m、-SCF₃、ハロ、-CO₂H および -CO₂C₁₋₆ アルキルから成る群より選択されるか；或は一緒に結合している隣接炭素原子上の 2 個の R^k 部分が 1 または 2 個のフルオロ置換基で置換されているか或は置換されていない環式環を形成している -OC₁₋₄ アルキレンO- であり；かつ R¹ および R^m は各々独立して -H または -C₁₋₆ アルキルであり；R⁵ は、-H または -C₁₋₆ アルキルであり；R⁶ は、-H；または各々が -C₁₋₄ アルキル、-OH、-OC₁₋₄ アルキル、ハロ、-NH₂、-NH(C₁₋₄ アルキル)、-N(C₁₋₄ アルキル)₂、-CN、-CO₂H または -CO₂C₁₋₄ アルキルで置換されているか或は置換されていない -C₁₋₆ アルキル、-C₃₋₆ アルケニル、-C₃₋₆ アルキニル、単環式シクロアルキルもしくは -C₁₋₆ アルキル - (単環式シクロアルキル) であり；そして R⁷ は、-H；または各々が -C₁₋₄ アルキル、-OH、-OC₁₋₄ アルキル、ハロ、-NH₂、-NH(C₁₋₄ アルキル)、-N(C₁₋₄ アルキル)₂、-CN、-CO₂H または -CO₂C₁₋₄ アルキルで置換されているか或は置換されていない -C₁₋₆ アルキル、-C₃₋₆ アルケニル、-C₃₋₆ アルキニル、単環式シクロアルキル、-C₁₋₆ アルキル - (単環式シクロアルキル) もしくは -CO₂C₁₋₄ アルキルであるか；或は R⁶ と R⁷ がこれらが結合している窒素と一緒にになって -C₁₋₄ アルキル、-OC₁₋₄ アルキルまたはハロで置換されているか或は置換されていない飽和単環式ヘテロシクロアルキル基を形成している] で表される化合物またはこれの製薬学的に許容される塩、製薬学的に許容されるプロドラッグまたは製薬学的に有効な代謝産物、および (b) 製薬学的に許容される賦形剤、を含有して成る製薬学的組成物。

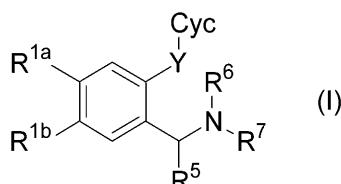
【請求項 38】

更に H₁ 受容体アンタゴニスト、H₂ 受容体アンタゴニスト、H₃ 受容体アンタゴニスト、セロトニン・ノルエピネフリン再摂取阻害剤、選択的セロトニン再摂取阻害剤、ノルアドレナリン再摂取阻害剤、非選択的セロトニン再摂取阻害剤、アセチルコリンエステラーゼ阻害剤およびモダフィニルから成る群より選択される有効成分も含有して成る請求項 37 記載の製薬学的組成物。

【請求項 39】

ヒスタミン H₃ 受容体および / またはセロトニン輸送体活性が媒介する病気、障害または病状に苦しんでいるか或はそうであると診断された被験体を治療する方法であって、前記治療を必要としている被験体に式 (I) :

【化 6】



[式中、
R^{1a} および R^{1b} の中の一方は

【化7】



であり

そしてもう一方は -H であり；

R² および R³ は、各々独立して、-H；-OH、-OC₁₋₄ アルキル、-NH₂、-N(R^a)R^b または -F で置換されているか或は置換されていない-C₁₋₆ アルキル基；
-CO₂C₁₋₄ アルキル；および -C₁₋₄ アルキル、-OH、ハロまたは -CF₃ で置換されているか或は置換されていない单環式シクロアルキル基から成る群より選択され；かつ

R^a および R^b は各々独立して -H、-C₁₋₆ アルキルまたは单環式シクロアルキルであるか或は R^a と R^b がこれらが結合している窒素と一緒にになって单環式ヘテロシクロアルキル基を形成しているが；但し

R² および R³ の両方が H であることはないことを条件とし；或は、

R² と R³ がこれらが結合している窒素と一緒にになって炭素環員が 1、2 または 3 個の R^d 部分で置換されているか或は置換されておらずかつ窒素環員が R^e 部分で置換されている飽和单環式ヘテロシクロアルキル基を形成しており；かつ

各 R^d 部分は独立して -C₁₋₆ アルキル；-C₁₋₄ アルキル-OH；ハロ；-OH；-OC₁₋₆ アルキル；イブソ置換 -OC₂₋₃ アルキルO-；-CN；-NO₂；-N(R^g)R^h；-C(O)N(R^g)R^h；-N(R^g)SO₂C₁₋₆ アルキル；-C(O)C₁₋₆ アルキル；-S(O)₀₋₂-C₁₋₆ アルキル；-SO₂N(R^g)R^h；-SCF₃；-CF₃；-OCF₃；-CO₂H および -CO₂C₁₋₆ アルキルから成る群より選択され；かつ

R^g および R^h は各々独立して -H または -C₁₋₆ アルキルであるか或は R^g と R^h がこれらが結合している窒素と一緒にになって单環式ヘテロシクロアルキル基を形成しており；かつ

R^e は -H；ハロ、-CN、-OH、-OC₁₋₄ アルキルまたは -CF₃ で置換されているか或は置換されていない-C₁₋₆ アルキルもしくは -C(O)C₁₋₆ アルキル基；-C(O)CF₃；-S(O)₀₋₂-C₁₋₆ アルキル；-CO₂C₁₋₆ アルキル；および各々が -C₁₋₄ アルキル、ハロ、-CN、-OH、-OC₁₋₄ アルキルまたは -CF₃ で置換されているか或は置換されていないフェニル、单環式炭素結合ヘテロアリール、单環式シクロアルキルもしくは单環式炭素結合ヘテロシクロアルキル基から成る群より選択され；

R⁴ は、-OH、-OC₁₋₆ アルキル、-CF₃、-C₁₋₆ アルキルまたはハロであり；

m は、0 または 1 であり；

Y は、-O-、-OCH₂-、-S-、-SO- または -SO₂- であり；

Cyc は、1、2 または 3 個の R^k 部分で置換されているか或は置換されていないフェニルもしくは单環式炭素結合ヘテロアリール基であり；かつ

各 R^k 部分は独立して -C₁₋₆ アルキル、-CHF₂、-CF₃、-C₂₋₆ アルケニル、-C₂₋₆ アルキニル、-OH、-OC₁₋₆ アルキル、-OCHF₂、-OCF₃、-OC₃₋₆ アルケニル、-OC₃₋₆ アルキニル、-CN、-NO₂、-N(R¹)R^m、-N(R¹)C(O)R^m、-N(R¹)SO₂C₁₋₆ アルキル、-C(O)C₁₋₆ アルキル、-S(O)₀₋₂-C₁₋₆ アルキル、-C(O)N(R¹)R^m、-SO₂N(R¹)R^m、-SCF₃、ハロ、-CO₂H および -CO₂C₁₋₆ アルキルから成る群より選択されるか；或は一緒に結合している隣接炭素原子上の 2 個の R^k 部分が 1 または 2 個のフルオロ置換基で置換されているか或は置換されていない環式環を形成

10

20

30

40

50

している - O C₁ -₄ アルキレン O - であり；かつ
 R¹ および R^m は各々独立して - H または - C₁ -₆ アルキルであり；
 R⁵ は、 - H または - C₁ -₆ アルキルであり；
 R⁶ は、 - H ; または各々が - C₁ -₄ アルキル、 - OH 、 - O C₁ -₄ アルキル、 ハロ、
 - NH₂ 、 - NH (C₁ -₄ アルキル) 、 - N (C₁ -₄ アルキル)₂ 、 - CN 、 - CO
₂ H または - CO₂ C₁ -₄ アルキルで置換されているか或は置換されていない - C₁ -₆
 アルキル、 - C₃ -₆ アルケニル、 - C₃ -₆ アルキニル、 单環式シクロアルキルもしくは - C₁ -₆ アルキル - (单環式シクロアルキル) であり；そして
 R⁷ は、 - H ; または各々が - C₁ -₄ アルキル、 - OH 、 - O C₁ -₄ アルキル、 ハロ、
 - NH₂ 、 - NH (C₁ -₄ アルキル) 、 - N (C₁ -₄ アルキル)₂ 、 - CN 、 - CO
₂ H または - CO₂ C₁ -₄ アルキルで置換されているか或は置換されていない - C₁ -₆
 アルキル、 - C₃ -₆ アルケニル、 - C₃ -₆ アルキニル、 单環式シクロアルキル、 - C₁ -₆ アルキル - (单環式シクロアルキル) もしくは - CO₂ C₁ -₄ アルキルであるか；或は
 R⁶ と R⁷ がこれらが結合している窒素と一緒にになって - C₁ -₄ アルキル、 - O C₁ -₄ アルキルまたはハロで置換されているか或は置換されていない飽和单環式ヘテロシクロアルキル基を形成している]
 で表される化合物またはこれの製薬学的に許容される塩、 製薬学的に許容されるプロドッグまたは製薬学的に有効な代謝産物を有効な量で投与することを含んで成る方法。
【請求項 4 0】
 前記病気、 障害または病状が認知障害、 睡眠障害、 精神障害および他の障害から成る群より選択される請求項 3 9 記載の方法。
【請求項 4 1】
 前記病気、 障害または病状が認知症、 アルツハイマー病、 認知機能障害、 軽度認知障害、 前認知症、 注意欠陥多動性障害、 注意欠陥障害および学習および記憶障害から成る群より選択される請求項 3 9 記載の方法。
【請求項 4 2】
 前記病気、 障害または病状が学習障害、 記憶障害および記憶喪失から成る群より選択される請求項 3 9 記載の方法。
【請求項 4 3】
 前記病気、 障害または病状が不眠症、 睡眠障害、 関連した脱力発作を伴うか或は伴わないナルコレプシー、 脱力発作、 睡眠 / 覚醒恒常性の障害、 突発性眠気、 日中の異様な眠気、 概日リズム障害、 疲労、 嗜眠および時差ボケから成る群より選択される請求項 3 9 記載の方法。
【請求項 4 4】
 前記病気、 障害または病状が睡眠時無呼吸、 閉経前後のホルモン変化、 パーキンソン病、 多発性硬化症、 鬱病、 化学療法および交代勤務制から成る群より選択される請求項 3 9 記載の方法。
【請求項 4 5】
 前記病気、 障害または病状が統合失調症、 双極性障害、 躁病、 鬱病、 強拍性障害および心的外傷後ストレス障害から成る群より選択される請求項 3 9 記載の方法。
【請求項 4 6】
 前記病気、 障害または病状が乗り物酔い、 目まい、 てんかん、 片頭痛、 神経性炎症、 摂食障害、 肥満症、 薬物乱用障害および性的機能不全から成る群より選択される請求項 3 9 記載の方法。
【請求項 4 7】
 前記病気、 障害または病状が鬱病、 睡眠障害、 疲労、 嗜眠、 認知障害、 記憶障害、 記憶喪失、 学習障害、 注意欠陥障害および摂食障害から成る群より選択される請求項 3 9 記載の方法。
【請求項 4 8】

10

20

30

40

50

更にトピラメートも含有して成る請求項 3 7 記載の製薬学的組成物。

【請求項 4 9】

前記病気、障害または病状が加齢に伴う認識衰退、REM行動障害、良性頭位目まい症、耳鳴り、運動障害、下肢静止不能症候群、眼関連障害、黄斑変性症および網膜色素変性症から成る群より選択される請求項 3 9 記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0 0 0 1】

本発明は、特定のブチルおよびブチニルベンジルアミン化合物、それらを含有させた製薬学的組成物およびそれらをヒスタミンH₃受容体および/またはセロトニン輸送体が媒介する病気状態、障害および疾患を治療するための使用方法に関する。 10

【背景技術】

【0 0 0 2】

ヒスタミンH₃受容体は主に哺乳動物の中枢神経系(CNS)に発現することに加えて末梢組織、例えば血管平滑筋などにも僅かであるがいくらか発現する。ヒスタミンH₃アンタゴニストおよびインバースアゴニストのいくつかの適用が動物薬理学および公知ヒスタミンH₃アンタゴニスト(例えばチオペラミド)を用いた他の実験を基に提案された(非特許文献1および2を参照)。それらには認知障害、睡眠障害、精神障害および他の障害の如き病気が含まれる。

【0 0 0 3】

ヒスタミンH₃受容体活性およびセロトニン輸送体(SERT)活性を有する化合物はSERT媒介障害、例えば薬物乱用障害および性的機能不全(早漏を含む)の治療で用いるに有用であり得、特に鬱病の治療に有益であり得る。ニューロン上のH₃受容体がヒスタミンまたはアゴニストで活性化されると数種の神経伝達物質(鬱病に関与する鍵となる神経伝達物質であるノルアドレナリンおよびセロトニンを含む)の放出が減少する(非特許文献3)。H₃受容体アンタゴニストは単独では生体内のセロトニン濃度を抗鬱効果に必要な濃度にまで増加させる能力を持たない可能性があるが、SERTを同時に阻害するとニューロンへの前記神経伝達物質分子の再取り込みが同時に低下することで、シナプス間隙内のセロトニン濃度が高くなりかつSERT活性を有する化合物単独に比べて治療効果が高くなりかつ副作用プロファイルが軽減される可能性がある。 20

【0 0 0 4】

ヒスタミンH₃アンタゴニストは鬱病の鍵となるいくつかの症状にとって適切な薬理学的活性を有することが示されており、それには上述した如き睡眠障害(例えば睡眠障害、疲労および嗜眠)および認知的困難(例えば記憶および集中障害)が含まれる。従って、H₃/SERTを一緒にモジュレートする化合物を用いると、最初の数週間の治療の間に睡眠障害、疲労および認知的問題に関する症状の軽減がもたらされ、その後にSERTモジュレーションの気分高揚効果が現れるであろう。

【0 0 0 5】

Pfizerは炭素結合置換ベンジルアミン化合物を選択的セロトニン再摂取阻害剤として記述した(特許文献1、2および3)。Glaxo SmithKlineはヘテロ原子結合アリールベンズアミドを記述した(特許文献4)。Pfizerはジフェニルエーテル化合物をモノアミン再摂取阻害剤として記述した(特許文献5)。 40

【0 0 0 6】

H₃受容体活性およびSERT活性を有する化合物が特許文献6、7および8(これらは各々引用することによって本明細書に組み入れられる)に開示された。

【0 0 0 7】

しかしながら、好ましい製薬学的特性を有する効力のあるヒスタミンH₃受容体および/またはセロトニン輸送体モジュレーターが必要とされているままである。

【先行技術文献】

【特許文献】

10

20

30

40

50

【0008】

【特許文献1】国際特許公開番号WO 01/72687

【特許文献2】国際特許公開番号WO 02/18333

【特許文献3】米国特許出願公開番号2002/0143003

【特許文献4】国際特許公開番号WO 05/040144

【特許文献5】国際特許公開番号WO 2007/036781

【特許文献6】米国特許公開US 2006/0194837 A1(2006年8月3
1日付けで公開；米国特許出願11/300,880が基になっている)【特許文献7】米国特許公開US 2006/0293316 A1(2006年12月
28日付けで公開；米国特許出願11/424,734が基になっている) 10【特許文献8】米国特許公開US 2006/0287292 A1(2006年12月
21日付けで公開；米国特許出願11/424,751が基になっている)

【非特許文献】

【0009】

【非特許文献1】“The Histamine H₃ Receptor - A Target for New Drugs”, Leurs, R. および Timmerman, H.、(編集)、Elsevier, 1998【非特許文献2】Morisset, S. 他、Nature 2000, 408, 860
- 864【非特許文献3】Hill, S. J. 他 Pharmacol. Rev. 1997, 49
(3), 253 - 278 20

【発明の概要】

【0010】

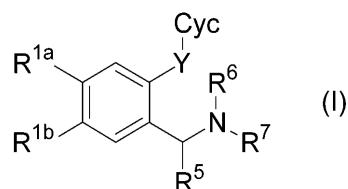
ここに、特定のブチルおよびブチニルベンジルアミン誘導体がヒスタミンH₃受容体および/またはセロトニン輸送体をモジュレートする活性を有することを見いたした。従つて、本発明は、引用することによって本明細書に組み入れる添付独立請求項および従属請求項のそれぞれで定義する一般的および好適な態様に向けたものである。

【0011】

1つの一般的アспектにおいて、本発明は、下記の式(I)で表される化合物またはこれの製薬学的に許容される塩、製薬学的に許容されるプロドラッグまたは製薬学的に有効な代謝産物に関する。 30

【0012】

【化1】



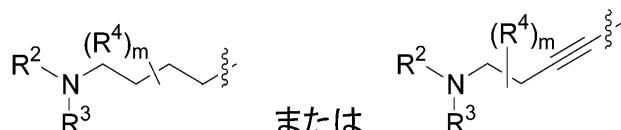
【0013】

[式中、

R^{1a} および R^{1b} の中の一方は

【0014】

【化2】



【0015】

40

10

20

30

40

50

であり

そしてもう一方は -H であり；

R^2 および R^3 は、各々独立して、-H ; -OH ; -OC₁₋₄ アルキル、-NH₂、-N(R^a)R^b または -F で置換されているか或は置換されていない-C₁₋₆ アルキル基；-CO₂C₁₋₄ アルキル；および -C₁₋₄ アルキル、-OH、ハロまたは -CF₃ で置換されているか或は置換されていない单環式シクロアルキル基から成る群より選択され；かつ

R^a および R^b は各々独立して -H 、 -C₁₋₆ アルキルまたは单環式シクロアルキルであるか或は R^a と R^b がこれらが結合している窒素と一緒にになって单環式ヘテロシクロアルキル基を形成しているが；但し

10

R^2 および R^3 の両方が H であることはないことを条件とし；或は、

R^2 と R^3 がこれらが結合している窒素と一緒にになって炭素環員が 1 、 2 または 3 個の R^d 部分で置換されているか或は置換されておらずかつ窒素環員が R^e 部分で置換されている飽和单環式ヘテロシクロアルキル基を形成しており；かつ

各 R^d 部分は独立して -C₁₋₆ アルキル ; -C₁₋₄ アルキル -OH ; ハロ ; -OH ; -OC₁₋₆ アルキル ; イプソ置換 -OC₂₋₃ アルキル O- ; -CN ; -NO₂ ; -N(R^g)R^h ; -C(O)N(R^g)R^h ; -N(R^g)SO₂C₁₋₆ アルキル ; -C(O)C₁₋₆ アルキル ; -S(O)₀₋₂-C₁₋₆ アルキル ; -SO₂N(R^g)R^h ; -SCF₃ ; -CF₃ ; -OCF₃ ; -CO₂H および -CO₂C₁₋₆ アルキルから成る群より選択され；かつ

20

R^g および R^h は各々独立して -H または -C₁₋₆ アルキルであるか或は R^g と R^h がこれらが結合している窒素と一緒にになって单環式ヘテロシクロアルキル基を形成しており；かつ

R^e は -H ; ハロ、 -CN 、 -OH 、 -OC₁₋₄ アルキルまたは -CF₃ で置換されているか或は置換されていない-C₁₋₆ アルキルもしくは -C(O)C₁₋₆ アルキル基 ; -C(O)CF₃ ; -S(O)₀₋₂-C₁₋₆ アルキル ; -CO₂C₁₋₆ アルキル；および各々が -C₁₋₄ アルキル、ハロ、 -CN 、 -OH 、 -OC₁₋₄ アルキルまたは -CF₃ で置換されているか或は置換されていないフェニル、单環式炭素結合ヘテロアリール、单環式シクロアルキルもしくは单環式炭素結合ヘテロシクロアルキル基から成る群より選択され；

30

R^4 は、 -OH 、 -OC₁₋₆ アルキル、 -CF₃ 、 -C₁₋₆ アルキルまたはハロであり；

m は、 0 または 1 であり；

Y は、 -O- 、 -OCH₂- 、 -S- 、 -SO- または -SO₂- であり；

Cyc は、 1 、 2 または 3 個の R^k 部分で置換されているか或は置換されていないフェニルもしくは单環式炭素結合ヘテロアリール基であり；かつ

各 R^k 部分は独立して -C₁₋₆ アルキル、 -CHF₂ 、 -CF₃ 、 -C₂₋₆ アルケニル、 -C₂₋₆ アルキニル、 -OH 、 -OC₁₋₆ アルキル、 -OCHF₂ 、 -OCF₃ 、 -OC₃₋₆ アルケニル、 -OC₃₋₆ アルキニル、 -CN 、 -NO₂ 、 -N(R¹)R^m 、 -N(R¹)CO(R^m) 、 -N(R¹)SO₂C₁₋₆ アルキル、 -C(O)C₁₋₆ アルキル、 -S(O)₀₋₂-C₁₋₆ アルキル、 -C(O)N(R¹)R^m 、 -SO₂N(R¹)R^m 、 -SCF₃ 、 ハロ、 -CO₂H および -CO₂C₁₋₆ アルキルから成る群より選択されるか；或は一緒に結合している隣接炭素原子上の 2 個の R^k 部分が 1 または 2 個のフルオロ置換基で置換されているか或は置換されていない環式環を形成している -OC₁₋₄ アルキレン O- であり；かつ

40

R^1 および R^m は各々独立して -H または -C₁₋₆ アルキルであり；

R^5 は、 -H または -C₁₋₆ アルキルであり；

R^6 は、 -H ； または各々が -C₁₋₄ アルキル、 -OH 、 -OC₁₋₄ アルキル、 ハロ、 -NH₂ 、 -NH(C₁₋₄ アルキル) 、 -N(C₁₋₄ アルキル)₂ 、 -CN 、 -CO₂H または -CO₂C₁₋₄ アルキルで置換されているか或は置換されていない -C₁₋₆

50

C_6 アルキル、 $-\text{C}_3\text{--}_6$ アルケニル、 $-\text{C}_3\text{--}_6$ アルキニル、単環式シクロアルキルもしくは $-\text{C}_1\text{--}_6$ アルキル-（単環式シクロアルキル）であり；そして

R^7 は、 $-\text{H}$ ；または各々が $-\text{C}_1\text{--}_4$ アルキル、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OC}_1\text{--}_4$ アルキル、ハロ、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}(\text{C}_1\text{--}_4$ アルキル)、 $-\text{N}(\text{C}_1\text{--}_4$ アルキル) $_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{CO}_2\text{H}$ または $-\text{CO}_2\text{C}_1\text{--}_4$ アルキルで置換されているか或は置換されていない $-\text{C}_1\text{--}_6$ アルキル、 $-\text{C}_3\text{--}_6$ アルケニル、 $-\text{C}_3\text{--}_6$ アルキニル、単環式シクロアルキル、 $-\text{C}_1\text{--}_6$ アルキル-（単環式シクロアルキル）もしくは $-\text{CO}_2\text{C}_1\text{--}_4$ アルキルであるか；或は

R^6 と R^7 がこれらが結合している窒素と一緒にになって $-\text{C}_1\text{--}_4$ アルキル、 $-\text{OC}_1\text{--}_4$ アルキルまたはハロで置換されているか或は置換されていない飽和単環式ヘテロシクロアルキル基を形成している】。

【0016】

さらなる一般的なアスペクトにおいて、本発明は、各々が(a)有効な量の式(I)で表される化合物またはこれの製薬学的に許容される塩、製薬学的に許容されるプロドラッグまたは製薬学的に有効な代謝産物および(b)製薬学的に許容される賦形剤を含有して成る製薬学的組成物に関する。

【0017】

別の一般的なアスペクトにおいて、本発明は、ヒスタミン H_3 受容体および/またはセロトニン輸送体活性が媒介する病気、障害または病状に苦しんでいるか或はそうであると診断された被験体を治療する方法に向けたものであり、この方法は、前記治療を必要としている被験体に式(I)で表される化合物またはこれの製薬学的に許容される塩、製薬学的に許容されるプロドラッグまたは製薬学的に有効な代謝産物を有効な量で投与することを含んで成る。

【0018】

本発明の方法の特定の好適な態様における病気、障害または病状は認知障害、睡眠障害、精神障害および他の障害から選択される。

【0019】

以下の詳細な説明および本発明の実施によって本発明の追加的態様、特徴および利点が明らかになるであろう。

【0020】

詳細な説明

以下に行う用語解説および最後の実施例を包含する以下の説明を参照することで本発明をより詳細に理解することができるであろう。簡潔さの目的で、本明細書に示す特許を含む出版物の開示は引用することによって本明細書に組み入れられる。

【0021】

本明細書で用いる如き用語“包含”、“含有”および“含んで成る”を本明細書では幅広い非限定的意味で用いる。

【0022】

用語“アルキル”は、鎖中の炭素原子数が1から12の直鎖もしくは分枝鎖アルキル基を指す。典型的なアルキル基にはメチル(Me、これをまた構造的に/で表すこともあり得る)、エチル(Et)、n-プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、s-ブチル、t-ブチル(tBu)、ペンチル、イソペンチル、t-ペンチル、ヘキシル、イソヘキシルおよび当該技術分野の通常の技術および本明細書に示す教示に照らしてこの上に示した例のいずれか1つに相当すると見なされるであろう基が含まれる。

【0023】

用語“アルキレン”は、ジラジカルが生じるように水素原子が2個取り除かれている鎖中の炭素原子数が1から12の直鎖もしくは分枝鎖アルキル基を指す。アルキレン基の例には、メチレン(-CH₂-)、エチレン、n-プロピレン、イソプロピレン、ブチレンおよび当該技術分野の通常の技術および本明細書に示す教示に照らしてこの上に示した例のいずれか1つに相当すると見なされるであろう基が含まれる。

10

20

30

40

50

〔 0 0 2 4 〕

用語“アルケニル”は、鎖中の炭素原子数が2から12の直鎖もしくは分枝鎖アルケニル基を指す（アルケニル基の二重結合は2個のsp²混成炭素原子によって生じる）。具体的なアルケニル基には、プロポ-2-エニル、ブト-2-エニル、ブト-3-エニル、2-メチルプロポ-2-エニル、ヘキソ-2-エニルおよび当該技術分野の通常の技術および本明細書に示す教示に照らしてこの上に示した例のいずれか1つに相当すると見なされるであろう基が含まれる。

【 0 0 2 5 】

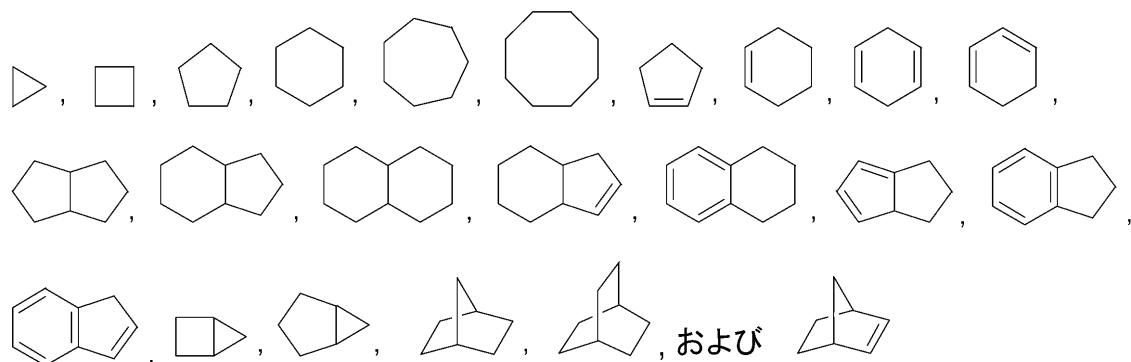
用語“アルキニル”は、鎖中の炭素原子数が2から12の直鎖もしくは分枝鎖アルキニル基を指す（アルキニル基の三重結合は2個のs p混成炭素原子によって生じる）。具体的アルキニル基には、エチニル、プロピニル、ブチニル、ヘキシニルおよび当該技術分野の通常の技術および本明細書に示す教示に照らしてこの上に示した例のいずれか1つに相当すると見なされるであろう基が含まれる。

〔 0 0 2 6 〕

用語“シクロアルキル”は、炭素環当たりの環原子数が3から12の飽和もしくは部分飽和の単環式、縮合多環式またはスピロ多環式炭素環を指す。シクロアルキル基の具体例には、部分が適切に結合している形態の下記の物質が含まれる：

【 0 0 2 7 】

【化 3】

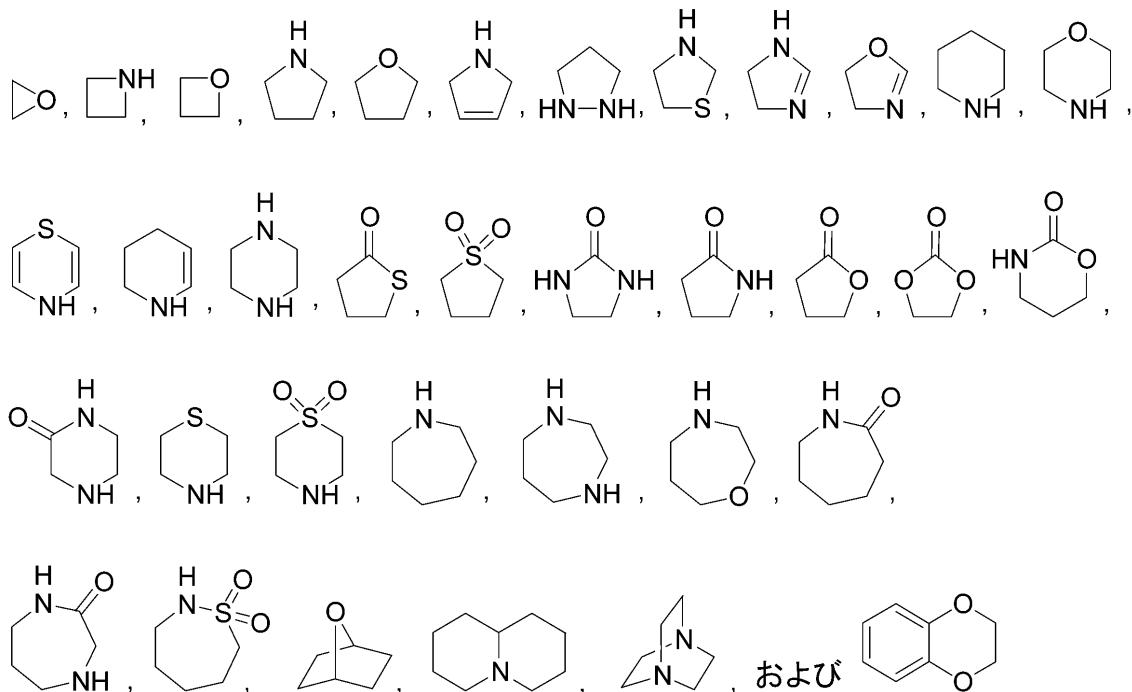


〔 0 0 2 8 〕

“ヘテロシクロアルキル”は、炭素原子から選択される環原子を環構造当たり3から12個有しかつ窒素、酸素および硫黄から選択されるヘテロ原子を3個以下の数で有する飽和もしくは部分飽和の単環式または縮合、橋状もしくはスピロ多環式環構造を指す。そのような環構造は場合により炭素もしくは硫黄環員上にオキソ基を2個以下の数で含有していてもよい。部分が適切に結合している形態の例となる物質には下記が含まれる：

【 0 0 2 9 】

【化4】



10

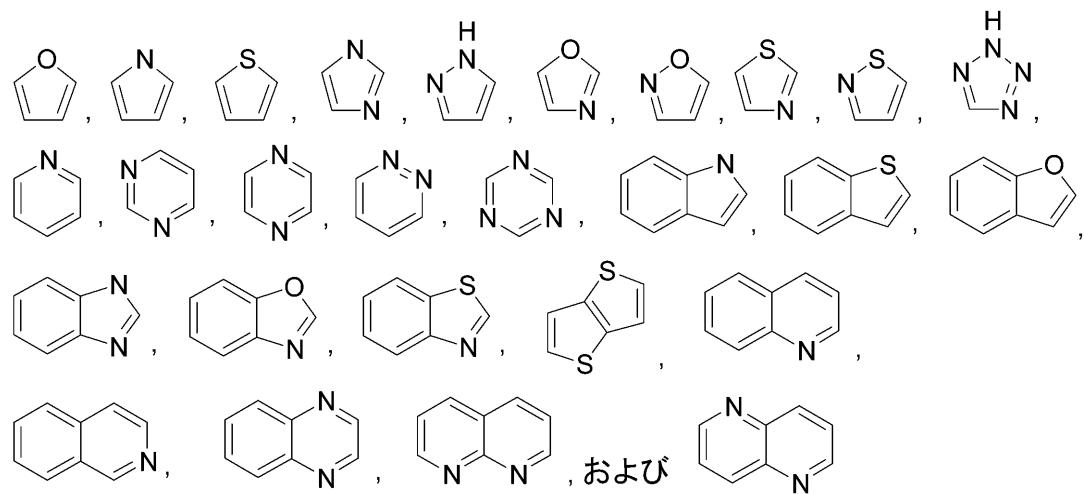
20

【0030】

用語“ヘテロアリール”は、複素環当たりの環原子数が3から12の単環式、縮合二環式または縮合多環式芳香複素環（炭素原子から選択される環原子を有しあつ窒素、酸素および硫黄から選択されるヘテロ原子を4個以下の数で有する環構造）を指す。ヘテロアリール基の具体例には、部分が適切に結合している形態の下記の物質が含まれる：

【0031】

【化5】



30

40

【0032】

当該技術分野の技術者は、この上に示したか或は具体的に示したヘテロアリール、シクロアルキルおよびヘテロシクロアルキル基の種は排他的ではなくかつまたその定義した用語の範囲内の追加的種を選択することも可能であることを理解するであろう。

【0033】

用語“ハロゲン”は塩素、フッ素、臭素またはヨウ素を表す。用語“ハロ”はクロロ、フルオロ、ブロモまたはヨードを表す。

【0034】

用語“置換されている”は、特定の基または部分が1個以上の置換基を持つことを意味

50

する。用語“置換されていない”は、特定の基が置換基を持たないことを意味する。用語“場合により置換されていてもよい”は、特定の基が1個以上の置換基で置換されているか或は置換されていないことを意味する。用語“置換されている”を構造系の説明で用いる場合、その置換がその系上の結合価が許容するいずれかの位置に起こることを意味する。特定の部分もしくは基がいずれかの特定の置換基で場合により置換されていてもよいか或は置換されていると明らかには示さない場合には、そのような部分もしくは基は置換されていないことを意図すると理解する。

【0035】

本明細書に示す式はいずれもその構造式で表される構造を有する化合物ばかりでなく特定の変形または形態も表すことを意図する。特に、本明細書に示すいずれかの式で表される化合物は不斉中心を持つ可能性があり、従って、いろいろな鏡像異性体形態で存在する可能性がある。一般式で表される化合物の光学異性体および立体異性体およびこれらの混合物の全部が当該式の範囲内であると見なす。このように、本明細書に示す如何なる式もそれのラセミ体、1種以上の鏡像異性体形態、1種以上のジアステレオマー形態、1種以上のアトロブ異性体形態およびこれらの混合物を表すことを意図する。その上、特定の構造物は幾何異性体（即ちシスおよびトランス異性体）、互変異性体またはアトロブ異性体として存在し得る。加うるに、本明細書に示す如何なる式にも前記化合物の水化物、溶媒和物および多形体およびこれらの混合物を包含させることを意図する。

10

【0036】

また、本明細書に示す如何なる式も当該化合物の非標識形態ばかりでなく同位体標識付き形態も表すことを意図する。同位体標識付き化合物は、1個以上の原子が選択した原子質量もしくは質量数を有する原子に置き換わっている以外は本明細書に示す式で表される構造を有する。本発明の化合物に取り込ませることができる同位体の例には、水素、炭素、窒素、酸素、燐、フッ素および塩素の同位体、例えばそれぞれ²H、³H、¹¹C、¹³C、¹⁴C、¹⁵N、¹⁸O、¹⁷O、³¹P、³²P、³⁵S、¹⁸F、³⁶C₁、¹²⁵Iなどが含まれる。そのような同位体標識付き化合物は代謝検定（好適には¹⁴Cを用いた）、反応速度検定（例えば²Hまたは³Hを用いた）、検出もしくは造影技術〔例えば陽電子放出断層撮影（PET）または単光子放出コンピュータ断層撮影（SPECT）〕（薬剤または基質組織分布検定を含む）または患者の放射線治療で用いるに有用である。特に、¹⁸Fまたは¹¹C標識付き化合物がPETまたはSPECT検定に特に好適であり得る。更に、重質同位体、例えば重水素（即ち²H）などによる置換を行うと代謝安定性がより高くなる、例えば生体内半減期が長くなるか或は必要な投薬量が少なくなることなどで結果として特定の治療的利点が得られる可能性もある。本発明の同位体標識付き化合物およびこれらのプロドラッグの調製は、一般に、容易に入手可能な同位体標識付き反応体を同位体標識が付いていない反応体の代わりに用いて本スキームまたは本実施例に開示する手順および以下に記述する調製を行うことで実施可能である。

20

30

【0037】

本明細書に示すいずれかの式を言及する場合、指定変項に可能な種のリストから選択する個々の部分の選択は他のいずれかの場所に現れる変項に関してその部分を定義することを意図するものでない。言い換えれば、変項が2回以上現れる場合、指定リストから選択する種の選択は、式中の他の場所に位置する同じ変項に関して選択する種の選択から独立している。

40

【0038】

式（I）の好適な態様において、R¹は-(CH₂)₄-N(R²)R³または-C-C-(CH₂)₂-N(R²)R³である。

【0039】

好適な態様において、R²およびR³は、各々独立して、-H；または各々が上述した如く置換されているか或は置換されていないメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、s-ブチル、2-メチルプロピル、シクロプロピル、シクロブチルまたはシクロペンチルである。好適なさらなる態様において、R²およびR³は、各々独立して、-H、メチル

50

、エチル、プロピル、イソプロピル、*s*-ブチル、2-ヒドロキシエチル、2-メトキシエチル、2-メチルアミノエチル、2-ジメチルアミノエチル、2-(シクロプロピル-メチル-アミノ)-エチル、2-ピロリジン-1-イル-エチル、2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル、3-ジメチルアミノプロピル、シクロプロピル、シクロブチルまたはシクロペンチルである。好適なさらなる態様において、R²およびR³は、各々独立して、-H、メチルまたはシクロプロピルである。

【0040】

好適な態様において、R^aおよびR^bは、各々独立して、-H、メチルまたはシクロプロピルであるか或はR^aとR^bが一緒になってピロリジニルを形成している。

【0041】

代替態様において、R²とR³は、これらが結合している窒素と一緒にになって各々が上述した如く置換されているか或は置換されていないアゼチジニル、ピロリジニル、ペリジニル、ペラジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、1,1-ジオキソ-1⁶-チオモルホリン-4-イル、ホモペリジニル、ジアゼパニル、ペラジノニルまたはジアゼパノニルを形成している。特定の好適な態様において、R²とR³は、これらが結合している窒素と一緒にになってアゼチジニル、3,3-ジフルオロアゼチジニル、ピロリジニル、2-メチルピロリジニル、3-ヒドロキシピロリジニル、3-ジメチルアミノピロリジニル、2,5-ジメチルピロリジニル、2-トリフルオロメチルピロリジニル、2-ヒドロキシメチルピロリジニル、3,3-ジフルオロピロリジニル、ペリジニル、3-フルオロピペリジニル、4-フルオロペリジニル、3,3-ジフルオロピペリジニル、4,4-ジフルオロピペリジニル、3-トリフルオロメチルピペリジニル、4-トリフルオロメチルピペリジニル、1,4-ジオキサ-8-アザ-スピロ[4.5]デコ-8-イル、4-シアノピペリジニル、4-カルボエトキシピペリジニル、3-ヒドロキシピペリジニル、4-ヒドロキシピペリジニル、2-ヒドロキシメチルピペリジニル、3-ヒドロキシメチルピペリジニル、4-ヒドロキシメチルピペリジニル、3-ヒドロキシエチルピペリジニル、4-ヒドロキシエチルピペリジニル、4-ジメチルアミノピペリジニル、4-モルホリン-4-イル-ピペリジン-1-イル、モルホリニル、2-メチルモルホリン-4-イル、3-メチルモルホリン-4-イル、2,6-ジメチルモルホリン-4-イル、3-ヒドロキシメチルモルホリン-4-イル、2-ヒドロキシメチルモルホリン-4-イル、ピペラジニル、4-メチル-ピペラジン-1-イル、4-エチル-ピペラジン-1-イル、4-(2-フルオロエチル)-ピペラジン-1-イル、4-イソプロピル-ピペラジン-1-イル、4-シクロプロピル-ピペラジン-1-イル、4-シクロブチル-ピペラジン-1-イル、4-シクロペンチル-ピペラジン-1-イル、4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン-1-イル、4-(2-メトキシエチル)-ピペラジン-1-イル、4-(t-ブトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル、4-フェニルピペラジン-1-イル、4-(2-ヒドロキシフェニル)ピペラジニル、4-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-ピペラジン-1-イル、4-チアゾール-2-イル-ピペラジン-1-イル、4-(2-チオフェニル)ピペラジニル、4-ピリジン-4-イル-ピペラジン-1-イル、4-アセチルピペラジン-1-イル、4-イソブチリル-ピペラジン-1-イル、4-ピペラジン-2-オニル、1-イソプロピル-4-ピペラジン-2-オニル、チオモルホリニル、1,1-ジオキソ-1⁶-チオモルホリン-4-イル、4-イソプロピル-[1,4]ジアゼパン-1-イル、4-シクロプロピル-[1,4]ジアゼパン-1-イル、1-イソプロピル-4-ジアゼパン-5-オニルまたは1-シクロプロピル-4-ジアゼパン-5-オニルを形成している。好適なさらなる態様において、R²とR³は、これらが結合している窒素と一緒にになってピペリジニル、4-フルオロピペリジニル、モルホリニル、4-イソプロピル-ピペラジン-1-イル、4-シクロプロピル-ピペラジン-1-イル、4-ピペラジン-2-オニル、1-イソプロピル-4-ピペラジン-2-オニル、4-イソプロピル-[1,4]ジアゼパン-1-イルまたはチオモルホリニルを形成している。

【0042】

10

20

30

40

50

好適な態様では、各 R^d 部分を独立してメチル、エチル、イソプロピル、ヒドロキシエチル、フルオロ、メトキシ、ジメチルアミノ、ペリジニル、モルホリニル、アセチル、トリフルオロメチル、-CO₂H および -CO₂-メチルから成る群より選択する。

【0043】

好適な態様において、R^g および R^h は、各々独立して、-H、メチル、エチルまたはイソプロピルであるか或は R^g と R^h がこれらが結合している窒素と一緒にになってピロリジニル、ペリジニル、モルホリニルまたはチオモルホリニルを形成している。

【0044】

好適な態様では、R^e を-H、メチル、エチル、イソプロピル、2-フルオロエチル、ヒドロキシエチル、メトキシプロピル、アセチル、t-ブトキシカルボニル、フェニル、4-ペリジル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチルおよびペリジニルから成る群より選択する。好適なさらなる態様では、R^e を-H、イソプロピルおよびシクロプロピルから成る群より選択する。

10

【0045】

好適には、R⁴ はヒドロキシ、メトキシ、エトキシ、イソプロポキシ、ペンチルオキシ、-CF₃、メチル、エチル、プロピル、イソブチル、ペンチル、クロロまたはフルオロである。

【0046】

より好適には、R⁴ はヒドロキシ、メチル、メトキシ、フルオロまたは-CF₃ である。

20

【0047】

好適には、m は 0 または 1 である。

【0048】

好適な態様において、Y は-O- または-S- である。

【0049】

好適な態様において、Cyc は、1、2 または 3 個の R^k 部分で置換されているか或は置換されていないフェニルまたはペリジル基である。好適なさらなる態様において、Cyc は、1、2 または 3 個の R^k 部分で置換されているか或は置換されていないチオフェニル、オキサゾリル、チアゾリル、ピラゾリル、ペリジニルまたはピラジニル基である。

30

【0050】

好適なさらなる態様において、Cyc はフェニル、2-ヒドロキシフェニル、3-ヒドロキシフェニル、4-ヒドロキシフェニル、4-ヒドロキシ-2-メチルフェニル、4-ヒドロキシ-3-フルオロフェニル、3,4-ジヒドロキシフェニル、2-メトキシフェニル、3-メトキシフェニル、4-メトキシフェニル、4-エトキシフェニル、2,4-ジメトキシフェニル、2,5-ジメトキシフェニル、3,4-ジメトキシフェニル、3,5-ジメトキシフェニル、3,4,5-トリメトキシフェニル、2-メチルフェニル、3-メチルフェニル、4-メチルフェニル、4-エチルフェニル、3-エチニルフェニル、4-エチニルフェニル、2-クロロフェニル、3-クロロフェニル、4-クロロフェニル、2-フルオロフェニル、3-フルオロフェニル、4-フルオロフェニル、2-ブロモフェニル、3-ブロモフェニル、4-ブロモフェニル、3-ヨードフェニル、4-ヨードフェニル、2,3-ジフルオロフェニル、2,4-ジフルオロフェニル、3,4-ジフルオロフェニル、2,3-ジクロロフェニル、2,4-ジクロロフェニル、2,5-ジクロロフェニル、3,4-ジクロロフェニル、3,5-ジクロロフェニル、2-フルオロ-3-クロロフェニル、2-フルオロ-4-クロロフェニル、2-クロロ-4-フルオロフェニル、3-フルオロ-4-クロロフェニル、3-クロロ-4-フルオロフェニル、4-フルオロ-3-メチルフェニル、3-クロロ-4-メトキシフェニル、2-フルオロ-4-メトキシフェニル、3-フルオロ-4-メトキシフェニル、3-クロロ-4-ジフルオロメトキシフェニル、4-クロロ-3-トリフルオロメチルフェニル、2-トリフルオロメチルフェニル、3-トリフルオロメチルフェニル、4-トリフルオロメチルフェニル、3-トリフルオロメトキシフェニル、4-トリフルオロメトキシフェニル、4-ジフルオロメ

40

50

トキシフェニル、2 - シアノフェニル、3 - シアノフェニル、4 - シアノフェニル、3 - アセチルフェニル、4 - アセチルフェニル、3 - ニトロフェニル、4 - ニトロフェニル、4 - アミノフェニル、4 - ジメチルアミノフェニル、4 - カルバモイルフェニル、4 - メタンスルファニルフェニル、4 - メタンスルフィニルフェニル、4 - メタンスルホニルフェニル、4 - トリフルオロメタンスルファニルフェニル、3 - メチル - 4 - メチルスルファニルフェニル、ベンゾ[1,3]ジオキソール - 4 - イル、ベンゾ[1,3]ジオキソール - 5 - イル、チオフェン - 2 - イル、チオフェン - 3 - イル、オキサゾール - 5 - イル、チアゾール - 5 - イル、チアゾール - 2 - イル、2H - ピラゾール - 3 - イル、2 - ピリジニル、3 - ピリジニル、4 - ピリジニル、4 - トリフルオロメチル - ピリジン - 2 - イル、2,6 - ジメチル - ピリジン - 3 - イル、6 - メチル - ピリジン - 3 - イル、2 - クロロ - 5 - ピリジニル、2 - ジメチルアミノ - 5 - ピリジニル、6 - メトキシ - ピリジン - 3 - イル、6 - メチルスルファニル - ピリジン - 3 - イル、2 - ヒドロキシ - 5 - ピリジニル、6 - ブロモ - ピリジン - 3 - イルまたはピラジン - 2 - イルである。

【0051】

特定の特別な態様において、*Cyc*はフェニル、3 - フルオロフェニル、3 - クロロフェニル、4 - クロロフェニル、3,4 - ジクロロフェニル、2 - クロロ - 4 - フルオロフェニル、4 - トリフルオロメチルフェニル、4 - クロロ - 3 - トリフルオロメチルフェニル、4 - メタンスルファニルフェニル、3 - メチル - 4 - メタンスルファニルフェニル、2 - ピリジニル、3 - ピリジニルまたは6 - メチル - 3 - ピリジニルである。

【0052】

好適な態様では、各R^k部分を独立してメチル、メトキシ、フルオロ、クロロ、トリフルオロメチル、メタンスルファニル、トリフルオロメタンスルファニル、シアノおよびトリフルオロメトキシから成る群より選択する。

【0053】

好適な態様において、R¹およびR^mは各々独立して - Hまたはメチルである。

【0054】

好適な態様において、R⁵は - Hまたはメチルである。好適なさらなる態様において、R⁵は - Hである。

【0055】

好適な態様において、R⁶は - H、各々が上述した如く置換されているか或は置換されていないメチル、エチル、イソプロピル、s - プチル、シクロプロピル、シクロブチルまたはシクロペンチルである。好適なさらなる態様において、R⁶は - Hである。

【0056】

好適な態様において、R⁷は - H、各々が上述した如く置換されているか或は置換されていないメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、s - プチル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシリ、シクロプロピルメチル、シクロブチルメチル、シクロペンチルメチルまたはt - ブトキシカルボニルである。好適なさらなる態様において、R⁷はメチル、エチル、イソプロピル、s - プチル、シクロプロピル、シクロブチルまたはシクロペンチルである。好適なさらなる態様において、R⁷はメチルまたはシクロプロピルである。

【0057】

代替態様において、R⁶とR⁷は、これらが結合している窒素と一緒にになって各々が上述した如く置換されているか或は置換されていないアゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、1,1 - ジオキソ - 1⁶ - チオモルホリン - 4 - イル、ホモピペリジニル、ジアゼパニルまたはホモモルホリニルを形成している。好適なさらなる態様において、R⁶とR⁷は、これらが結合している窒素と一緒にになってピペリジニル、ピロリジニル、モルホリニルまたはホモモルホリニルを形成している。

【0058】

特定の好適な態様では、式(I)で表される化合物を下記：

10

20

30

40

50

【0059】

【表1】

例	化学名
1	[2-(3,4-ジクロロ-フェノキシ)-5-(4-モルホリン-4-イル-ブト-1-イニル)-ベンジル]-メチル-アミン;
2	メチル-[2-(4-メチルスルファニル-フェノキシ)-5-(4-ピペリジン-1-イル-ブト-1-イニル)-ベンジル]-アミン;
3	メチル-[2-(4-メチルスルファニル-フェノキシ)-5-(4-モルホリン-4-イル-ブト-1-イニル)-ベンジル]-アミン;
4	メチル-[2-(3-メチル-4-メチルスルファニル-フェノキシ)-5-(4-モルホリン-4-イル-ブト-1-イニル)-ベンジル]-アミン;
5	[2-(4-クロロ-フェノキシ)-5-(4-モルホリン-4-イル-ブト-1-イニル)-ベンジル]-メチル-アミン;
6	メチル-[5-(4-モルホリン-4-イル-ブト-1-イニル)-2-フェノキシ-ベンジル]-アミン;
7	メチル-[5-(4-モルホリン-4-イル-ブト-1-イニル)-2-(4-トリフルオロメチル-フェノキシ)-ベンジル]-アミン;
8	[2-(3-フルオロ-フェノキシ)-5-(4-モルホリン-4-イル-ブト-1-イニル)-ベンジル]-メチル-アミン;
9	メチル-[2-(4-メチルスルファニル-フェノキシ)-5-(4-チオモルホリン-4-イル-ブト-1-イニル)-ベンジル]-アミン;
10	[5-[4-(4-イソプロピル-ピペラジン-1-イル)-ブト-1-イニル]-2-(4-メチルスルファニル-フェノキシ)-ベンジル]-メチル-アミン;
11	[5-[4-(4-フルオロ-ピペリジン-1-イル)-ブト-1-イニル]-2-(4-メチルスルファニル-フェノキシ)-ベンジル]-メチル-アミン;
12	[2-(3-クロロ-フェノキシ)-5-(4-モルホリン-4-イル-ブト-1-イニル)-ベンジル]-メチル-アミン;
13	[5-[4-(4-シクロプロピル-ピペラジン-1-イル)-ブト-1-イニル]-2-(4-メチルスルファニル-フェノキシ)-ベンジル]-メチル-アミン;

【0060】

【表2】

14	シクロプロピル-{4-[3-メチルアミノメチル-4-(4-メチルスルファニル-フェノキシ)-フェニル]-ブト-3-イニル}-アミン;	
15	シクロプロピル-{4-[4-(3,4-ジクロロフェノキシ)-3-メチルアミノメチル-フェニル]-ブト-3-イニル}-アミン;	
16	シクロプロピル-メチル-{4-[3-メチルアミノメチル-4-(4-メチルスルファニル-フェノキシ)-フェニル]-ブト-3-イニル}-アミン;	10
17	N,N-ジシクロプロピル-{4-[4-(3,4-ジクロロフェノキシ)-3-メチルアミノメチル-フェニル]-ブト-3-イニル}-アミン;	
18	シクロプロピル-{4-[4-(3,4-ジクロロフェノキシ)-3-メチルアミノメチル-フェニル]-ブト-3-イニル}-メチル-アミン;	
19	4-[4-[3-メチルアミノメチル-4-(4-メチルスルファニル-フェノキシ)-フェニル]-ブト-3-イニル]-ピペラジン-2-オン;	20
20	[5-[4-(4-イソプロピル-[1,4]ジアゼパン-1-イル)-ブト-1-イニル]-2-(4-メチルスルファニル-フェノキシ)-ベンジル]-メチル-アミン;	
21	メチル-[5-(4-モルホリン-4-イル-ブト-1-イニル)-2-(ピリジン-3-イルオキシ)-ベンジル]-アミン;	
22	[2-(4-クロロフェノキシ)-5-(4-モルホリン-4-イル-ブト-1-イニル)-ベンジル]-シクロプロピル-アミン;	30
23	シクロプロピル-[5-(4-モルホリン-4-イル-ブト-1-イニル)-2-(ピリジン-3-イルオキシ)-ベンジル]-アミン;	
24	メチル-[2-(6-メチル-ピリジン-3-イルオキシ)-5-(4-モルホリン-4-イル-ブト-1-イニル)-ベンジル]-アミン;	
25	1-イソプロピル-4-{4-[3-メチルアミノメチル-4-(4-メチルスルファニル-フェノキシ)-フェニル]-ブト-3-イニル}-ピペラジン-2-オン;	40
26	[2-(3,4-ジクロロフェノキシ)-5-(4-チオモルホリン-4-イル-ブト-1-イニル)-ベンジル]-メチル-アミン;	
27	[2-(4-クロロ-3-トリフルオロメチルフェノキシ)-5-(4-モルホリン-4-イル-ブト-1-イニル)-ベンジル]-メチル-アミン;	

【表3】

28	[2-(2-クロロ-4-フルオロ-フェノキシ)-5-(4-モルホリン-4-イル-ブト-1-イニル)-ベンジル]-メチル-アミン;	
29	{2-(3,4-ジクロロ-フェノキシ)-5-[4-(4-フルオロ-ピペリジン-1-イル)-ブト-1-イニル]-ベンジル}-メチル-アミン;	
30	メチル-[5-(4-モルホリン-4-イル-ブト-1-イニル)-2-(ピリジン-2-イ ルオキシ)-ベンジル]-アミン;	10
31	[2-(4-クロロ-フェニルスルファニル)-5-(4-モルホリン-4-イル-ブト-1-イニル)-ベンジル]-メチル-アミン;	
32	[5-[4-(4-シクロプロピル-ピペラジン-1-イル)-ブチル]-2-(4-メチル スルファニル-フェノキシ)-ベンジル]-メチル-アミン;	
33	[5-[4-(4-イソプロピル-ピペラジン-1-イル)-ブチル]-2-(4-メチルス ルファニル-フェノキシ)-ベンジル]-メチル-アミン;	20
34	メチル-[2-(4-メチルスルファニル-フェノキシ)-5-(4-チオモルホリン -4-イル-ブチル)-ベンジル]-アミン;	
35	メチル-[2-(4-メチルスルファニル-フェノキシ)-5-(4-ピペリジン-1-イ ル-ブト-1-イニル)-ベンジル]-カルバミン酸 t-ブチルエステル;	
36	メチル-[5-(4-モルホリン-4-イル-ブト-1-イニル)-2-(4-トリフルオロ メチル-ピリジン-2-イルスルファニル)-ベンジル]-アミン; および	30
37	メチル-[2-(4-メチルスルファニル-フェノキシ)-4-(4-モルホリン-4- イル-ブト-1-イニル)-ベンジル]-アミン;	

【0062】

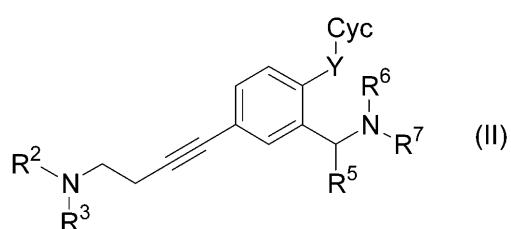
およびこれらの製薬学的に許容される塩から成る群より選択する。

【0063】

本発明は、また、下記の式(II)：

【0064】

【化6】



【0065】

[式中、

40

50

R^2 と R^3 は、これらが結合している窒素と一緒にになって炭素環員が 1、2 または 3 個の R^d 部分で置換されているか或は置換されておらずかつ窒素環員が R^e 部分で置換されている飽和单環式ヘテロシクロアルキル基を形成しており；かつ

各 R^d 部分は独立して -C₁₋₆アルキル； -C₁₋₄アルキル-OH； ハロ； -OH； -OC₁₋₆アルキル； イブソ置換 -OC₂₋₃アルキルO-； -CN； -NO₂； -N(R^g)R^h； -C(O)N(R^g)R^h； -N(R^g)SO₂C₁₋₆アルキル； -C(O)C₁₋₆アルキル； -S(O)₀₋₂-C₁₋₆アルキル； -SO₂N(R^g)R^h； -SCF₃； -CF₃； -OCF₃； -CO₂H および -CO₂C₁₋₆アルキルから成る群より選択され；かつ

R^g および R^h は各々独立して -H または -C₁₋₆アルキルであるか或は R^g と R^h がこれらが結合している窒素と一緒にになって单環式ヘテロシクロアルキル基を形成しており；かつ

R^e は -H； ハロ、 -CN、 -OH、 -OC₁₋₄アルキルまたは -CF₃ で置換されているか或は置換されていない -C₁₋₆アルキルもしくは -C(O)C₁₋₆アルキル基； -C(O)CF₃； -S(O)₀₋₂-C₁₋₆アルキル； -CO₂C₁₋₆アルキル； および各々が -C₁₋₄アルキル、 ハロ、 -CN、 -OH、 -OC₁₋₄アルキルまたは -CF₃ で置換されているか或は置換されていないフェニル、 单環式炭素結合ヘテロアリール、 单環式シクロアルキルもしくは单環式炭素結合ヘテロシクロアルキル基から成る群より選択され；そして

Cyc、 Y、 R⁵、 R⁶ および R⁷ は、 式(I)で定義した通りである]

で表される化合物である式(I)で表される化合物または前記化合物の製薬学的に許容される塩、 製薬学的に許容されるプロドラッグまたは製薬学的に有効な代謝産物にも関する。

【0066】

式(I)の好適な態様において、 Y は -O- である。 好適なさらなる態様において、 Cyc は 1、2 または 3 個の R^k 部分で置換されているか或は置換されていないフェニルまたはピリジル基である。

【0067】

本発明は、 また、 式(I)で表される化合物、 好適には上述した化合物および本明細書に例示する具体的な化合物の製薬学的に許容される塩および前記塩を用いて治療する方法も包含する。

【0068】

“製薬学的に許容される塩”は、 無毒で生物学的に許容されるか或は他の様式で当該被験体に投与するに生物学的に適した式(I)で表される化合物の遊離酸もしくは塩基の塩を意味することを意図する。 一般に S.M.Berge 他、“Pharmaceutical Salts”, J.Pharm.Sci., 1977, 66: 1-19 および Handbook of Pharmaceutical Salts, Properties, Selection and Use, Stahli および Wermuth 編集、 Wiley-VCH and VHCA, Zurich, 2002 を参照のこと。 好適な製薬学的に許容される塩は、 患者の組織に過度の毒性も刺激もアレルギー反応ももたらすことなく接触させるに適した薬理学的に有効な塩である。 式(I)で表される化合物は充分に酸性の基、 充分に塩基性の基または両方の種類の官能基を持つ可能性があり、 従つていろいろな無機もしくは有機塩基および無機および有機酸と反応して製薬学的に許容される塩を生じ得る。 製薬学的に許容される塩の例には、 硫酸塩、 ピロ硫酸塩、 重硫酸塩、 亜硫酸塩、 重亜硫酸塩、 磷酸塩、 一水素磷酸塩、 二水素磷酸塩、 メタ磷酸塩、 ピロ磷酸塩、 塩化物、 臭化物、 ヨウ化物、 酢酸塩、 プロピオン酸塩、 デカン酸塩、 カブリル酸塩、 アクリル酸塩、 蟻酸塩、 イソ酪酸塩、 カプロン酸塩、 ヘプタン酸塩、 プロピオール酸塩、 しゅう酸塩、 マロン酸塩、 こはく酸塩、 スペリン酸塩、 セバシン酸塩、 フマル酸塩、 マレイン酸塩、 ブチン-1,4-二酸塩、 ヘキシン-1,6-二酸塩、 安息香酸塩、 クロロ安息香酸塩、 メチル安息香酸塩、 ジニトロ安息香酸塩、 ヒドロキシ安息香酸塩、 メトキシ安息香酸、

10

20

30

40

50

フタル酸塩、スルホン酸塩、キシレンスルホン酸塩、フェニル酢酸塩、フェニルプロピオン酸塩、フェニル酪酸塩、クエン酸塩、乳酸塩、¹⁰-ヒドロキシ酪酸塩、グリコール酸塩、酒石酸塩、メタン-スルホン酸塩、プロパンスルホン酸塩、ナフタレン-1-スルホン酸塩、ナフタレン-2-スルホン酸塩およびマンデル酸塩が含まれる。

【0069】

式(I)で表される化合物が塩基性窒素を含有する場合、当該技術分野で利用可能な適切な方法のいずれか、例えば遊離塩基を無機酸、例えば塩酸、臭化水素酸、硫酸、スルファミン酸、硝酸、ホウ酸、燐酸などでか或は有機酸、例えば酢酸、フェニル酢酸、プロピオン酸、ステアリン酸、乳酸、アスコルビン酸、マレイン酸、ヒドロキシマレイン酸、イセチオニ酸、こはく酸、吉草酸、フマル酸、マロン酸、ピルビン酸、しゅう酸、グリコール酸、サリチル酸、オレイン酸、パルミチン酸、ラウリン酸、ピラノシジル酸、例えばグルクロロン酸またはガラクトロン酸など、アルファ-ヒドロキシ酸、例えばマンデル酸、クエン酸または酒石酸など、アミノ酸、例えばアスパラギン酸またはグルタミン酸など、芳香族酸、例えば安息香酸、2-アセトキシ安息香酸、ナフト工酸または桂皮酸など、スルホン酸、例えばラウリルスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、本明細書に例として示した酸などの如き酸の適合し得る任意混合物および当該技術分野の技術の通常のレベルに照らして相当物または許容される代替物であると見なされる他の酸およびこれらの混合物のいずれかで処理する方法などで所望の製薬学的に許容される塩を調製することができる。²⁰

【0070】

式(I)で表される化合物が酸、例えばカルボン酸またはスルホン酸などの場合、適切な方法のいずれか、例えば遊離酸を無機または有機塩基、例えばアミン(第一級、第二級または第三級)、アルカリ金属の水酸化物またはアルカリ土類金属の水酸化物、本明細書に例として示した塩基などの如き塩基の適合し得る任意混合物および当該技術分野の技術の通常のレベルに照らして相当物または許容される代替物であると見なされる他の塩基およびこれらの混合物のいずれかで処理する方法などで所望の製薬学的に許容される塩を調製することができる。適切な塩の具体例には、アミノ酸、例えばグリシンおよびアルギニンなど、アンモニア、炭酸塩、重炭酸塩、第一級、第二級および第三級アミンおよび環式アミン、例えばベンジルアミン、ピロリジン、ピペリジン、モルホリンおよびピペラジンなどから生じさせた有機塩、およびナトリウム、カルシウム、カリウム、マグネシウム、マンガン、鉄、銅、亜鉛、アルミニウムおよびリチウムから生じさせた無機塩が含まれる。³⁰

【0071】

本発明は、また、式(I)で表される化合物の製薬学的に許容されるプロドラッグおよび前記製薬学的に許容されるプロドラッグを用いた治療方法にも関する。用語“プロドラッグ”は、被験体に投与した後に化学的または生理学的プロセス、例えば生体内で起こる加溶媒分解または酵素による開裂などでか或は生理学的条件下で当該化合物になる(例えばプロドラッグを生理学的pHにすると式(I)で表される化合物に変化する)指定化合物の前駆体を意味する。“製薬学的に許容されるプロドラッグ”は、無毒であるか、生物学的に許容されるか或は他の様式で当該被験体に投与するに生物学的に適したプロドラッグである。適切なプロドラッグ誘導体の選択および調製に関する例となる手順が例えば“Design of Prodrugs”、H. Bundgaard編集、Elsevier、1985などに記述されている。⁴⁰

【0072】

プロドラッグの例には、式(I)で表される化合物の遊離アミノ、イリジンまたはカルボン酸基とアミドまたはエステル結合で共有結合しているアミノ酸残基を有する化合物またはアミノ酸残基の数が2以上(例えば2、3または4)のポリペプチド鎖を有する化合物が含まれる。アミノ酸残基の例には、天然に存在する20種類のアミノ酸(これらは一般に3文字記号で表される)ばかりでなく4-ヒドロキシプロリン、ヒドロキシリシン、デモシン、イソデモシン、3-メチルヒスチジン、ノルバリン、ベータ-アラニン、ガ

10

20

30

40

50

ンマ - アミノ酪酸、シトルリン、ホモシステイン、ホモセリン、オルニチンおよびメチオニンスルホンが含まれる。

【0073】

追加的種類のプロドラッグの製造を例えば式(Ⅰ)で表される構造物が有する遊離カルボキシリ基にアミドまたはアルキルエステルとして誘導体化を受けさせることなどで実施することも可能である。アミドの例には、アンモニア、第一級C₁-₆アルキルアミンおよび第二級ジ(C₁-₆アルキル)アミンから生じさせたアミドが含まれる。第二級アミンには、5員もしくは6員のヘテロシクロアルキルまたはヘテロアリール環部分が含まれる。アミドの例には、アンモニア、C₁-₃アルキル第一級アミンおよびジ(C₁-₂アルキル)アミンから生じさせたアミドが含まれる。本発明のエステルの例には、C₁-₇アルキル、C₅-₇シクロアルキル、フェニルおよびフェニル(C₁-₆アルキル)エステルが含まれる。好適なエステルにはメチルエステルが含まれる。プロドラッグの調製をまた遊離ヒドロキシ基に半こはく酸エステル、磷酸エステル、ジメチルアミノ酢酸エステルおよびホスホリルオキシメチルオキシカルボニルを包含する基を用いた誘導体化をAd v. Drug Delivery Rev. 1996、19、115に概略が示されている如き手順に従って受けさせることで実施することも可能である。また、ヒドロキシおよびアミノ基のカルバメート誘導体もプロドラッグをもたらし得る。また、ヒドロキシ基のカーボネート誘導体、スルホン酸エステルおよび硫酸エステルもプロドラッグをもたらし得る。また、ヒドロキシ基に誘導体化を(アシルオキシ)メチルおよび(アシルオキシ)エチルエーテル[このアシル基はアルキルエステルであってもよく、場合により1個以上のエーテル、アミンまたはカルボン酸官能で置換されていてもよいか、或はアシル基はこの上に記述した如きアミノ酸エステルである]として受けさせることもプロドラッグを生じさせるに有效である。この種類のプロドラッグの調製はJ. Med. Chem. 1996、39、10に記述されているようにして実施可能である。また、遊離アミンに誘導体化をアミド、スルホンアミドまたはホスホンアミドとして受けさせることも可能である。そのようなプロドラッグ部分の全部にエーテル、アミンおよびカルボン酸官能を包含する基が組み込まれている可能性がある。

10

20

20

30

40

50

【0074】

本発明は、また、式(Ⅰ)で表される化合物の製薬学的に有効な代謝産物および前記代謝産物を本発明の方法で用いることにも関する。“製薬学的に有効な代謝産物”は、式(Ⅰ)で表される化合物またはこれの塩が体内で代謝を受けることで生じた薬理学的に有効な生成物を意味する。ある化合物のプロドラッグおよび有効な代謝産物の測定は当該技術分野で公知または利用可能な常規技術を用いて実施可能である。例えばBertolini他、J. Med. Chem. 1997、40、2011-2016; Shan他、J. Pharm. Sci. 1997、86(7)、765-767; Bagshawe、Drug Dev. Res. 1995、34、220-230; Bodor、Adv. Drug Res. 1984、13、224-331; Bundgaard、Design of Prodrugs (Elsevier Press, 1985); およびLarsen、Design and Application of Prodrugs、Drug Design and Development (Krogsgaard-Larsen他編集、Harwood Academic Publishers, 1991)を参照のこと。

【0075】

本発明の式(Ⅰ)で表される化合物およびこれらの製薬学的に許容される塩、製薬学的に許容されるプロドラッグおよび製薬学的に有効な代謝産物はヒスタミンH₃受容体および/またはセロトニン輸送体のモジュレーターとして本発明の方法で用いるに有用である。従って、本発明は、ヒスタミンH₃受容体および/またはセロトニン輸送体の活性が媒介する病気、障害または疾患、例えば本明細書に記述するそれらなどであると診断されたか或はそれらに苦しんでいる被験体を治療する目的で本発明の化合物を用いる方法に関する。

【0076】

本明細書で用いる如き用語“治療”または“治療する”は、ヒスタミンH₃受容体および／またはセロトニン輸送体の活性をモジュレートすることによって治療的または予防的な利益をもたらす目的で本発明の化合物または組成物を被験体に投与することを指すことを意図する。治療には、ヒスタミンH₃受容体および／またはセロトニン輸送体の活性のモジュレーションが媒介する病気、障害または疾患またはそのような病気、障害または疾患の1種以上の症状を回復に向かわせること、改善すること、軽減すること、進行を抑制することまたはひどさを和らげることまたは予防することが含まれる。用語“被験体”は、そのような治療を必要としている哺乳動物患者、例えば人などを指す。“モジュレーター”には阻害剤および活性化剤の両方が含まれ、ここで、“阻害剤”は、ヒスタミンH₃受容体および／またはセロトニン輸送体の発現または活性を低下させるか、防止するか、不活性にするか、脱感作させるか或は下方調節する化合物を指し、そして“活性化剤”は、ヒスタミンH₃受容体および／またはセロトニン輸送体の発現または活性を増加させるか、活性化させるか、助長するか、感作させるか或は上方調節する化合物である。

【0077】

従って、本発明は、ヒスタミンH₃受容体および／またはセロトニン輸送体の活性が媒介する病気、障害または疾患、例えば認知障害、睡眠障害、精神障害および他の障害などにかかっていると診断されたか或はそれに苦しんでいる被験体を治療する目的で本明細書に記述する化合物を用いる方法に関する。症状または病状を“病状、障害または病気”的範囲内に包含させることを意図する。

【0078】

認知障害には、例えば認知症、アルツハイマー病(Panula, P.他, Soc. Neurosci. Abstr. 1995, 21, 1977)、認知機能障害、軽度認知障害(前認知症)、注意欠陥多動性障害(ADHD)、注意欠陥障害および学習および記憶障害(Barnes, J. C.他, Soc. Neurosci. Abstr. 1993, 19, 1813)などが含まれる。学習および記憶障害には、例えば学習障害、記憶障害、加齢に伴う認識衰退および記憶喪失などが含まれる。H₃アンタゴニストはいろいろな記憶試験で記憶を改善することが示され、そのような試験には、マウスを用いた高架十字迷路(Miyazaki, S.他Life Sci. 1995, 57(23), 2137-2144)、二試行場所認識タスク(two-trial place recognition task)(Orsetti, M.他Behav. Brain Res. 2001, 124(2), 235-242)、マウスを用いた受動的回避(Miyazaki, S.他Meth. Find. Exp. Clin. Pharmacol. 1995, 17(10), 653-658)およびラットを用いた放射状迷路(Chen, Z. Acta Pharmacol. Sin. 2000, 21(10), 905-910)が含まれる。また、注意欠陥障害における学習障害動物モデルである自然発生的高血圧ラットを用いることでもH₃アンタゴニストが記憶を改善することが示された(Fox, G. B.他Behav. Brain Res. 2002, 131(1-2), 151-161)。

【0079】

睡眠障害には、例えば不眠症、睡眠障害、ナルコレプシー(関連した脱力発作を伴うか或は伴わない)、脱力発作、睡眠／覚醒恒常性の障害、突発性眠気、日中の異様な眠気(EDS)、概日リズム障害、疲労、嗜眠、時差ボケおよびREM行動障害などが含まれる。疲労および／または睡眠障害は、いろいろな源、例えば睡眠時無呼吸、閉経前後のホルモン変化、パーキンソン病、多発性硬化症(MS)、鬱病、化学療法または交代勤務制などによって引き起こされるか或はそれらに関連している可能性がある。

【0080】

精神障害には、例えば統合失調症(Schlicker, E.およびMarr, I.、Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. 1996, 353, 290-294)、双極性障害、躁病、鬱病(Lamberti, C.他Br. J. Pharmacol. 1998, 123(7), 1331-1336; Per

ez-Garcia、C.他 Psychopharmacology 1999、142(2)、215-220)(またStark、H.他、Drugs Future 1996、21(5)、507-520およびLeurs、R.他、Prog. Drug Res. 1995、45、107-165およびこれらに引用されている文献も参照)、強拍性障害および心的外傷後ストレス障害などが含まれる。

【0081】

他の障害には、例えば乗り物酔い、目まい(例えば目まいまたは良性頭位目まい症)、てんかん(Yokoyama、H.他、Eur. J. Pharmacol. 1993、234、129-133)、片頭痛、神経性炎症、摂食障害(Machidori、H.他、Brain Res. 1992、590、180-186)、肥満症、薬物乱用障害、耳鳴り、運動障害(例えば下肢静止不能症候群)、眼関連障害(例えば黄斑変性症および網膜色素変性症)および性的機能不全(早漏を含む)などが含まれる。
10

【0082】

特に、本発明の化合物は、ヒスタミンH₃受容体および/またはセロトニン輸送体のモジュレーターとして、鬱病、睡眠障害、ナルコレプシー、疲労、嗜眠、認知障害、記憶障害、記憶喪失、学習障害、注意欠陥障害および摂食障害の治療または予防で用いるに有用である。

【0083】

本発明に従う治療方法では、そのような病気、障害または疾患に苦しんでいるか或はそうであると診断された被験体に本発明に従う化合物を有効な量で投与する。“有効な量”は、一般に、そのような治療を必要としている患者に所望の治療または予防的利点をもたらすに充分な量または用量を意味する。
20

【0084】

本発明の化合物の有効な量もしくは用量を常規方法、例えばモデリング、用量漸増試験または臨床試験など、および常規要因、例えば投与様式もしくは経路または薬剤送達など、薬剤の薬物動態、病気、障害または疾患のひどさおよび過程、被験体が以前または現在受けている治療、被験体の健康状態および薬剤に対する反応および治療を施す医者の判断などを考慮に入れることで確定することができる。化合物の典型的な用量は、被験体の体重1kg当たり約0.001から約200mg/日、好適には約0.05から100mg/kg/日、または1回または投薬単位を分割(例えばBID、TID、QID)して約1から35mg/kg/日または約0.1から10mg/kg/日の範囲である。70kgの人の場合の適切な投薬量の例となる範囲は、約0.05から約7g/日または約0.2から約2.5g/日である。
30

【0085】

患者の病気、障害または疾患の改善が生じたならば用量を防止または維持治療に適した量に調整してもよい。例えば、投与の量および頻度または両方を症状の関数として所望の治療もしくは予防効果が維持される度合にまで少なくしてもよい。勿論、症状が適切な度合にまで改善したならば治療を止めてもよい。しかしながら、症状がいくらか再発する時には患者に長期を基準にした断続的治療を受けさせる必要がある。

【0086】

加うるに、本発明の化合物を前記疾患の治療で追加的有効成分と組み合わせて用いることも可能である。典型的な態様における追加的有効成分は、ヒスタミンH₃受容体および/またはセロトニン輸送体活性が媒介する疾患、障害または病気の治療に有効であることが知られているか或は見つけだされたか或は個々の疾患、障害または病気に関連した他の標的に対して有効である有効成分、例えばH₁受容体アンタゴニスト、H₂受容体アンタゴニスト、H₃受容体アンタゴニスト、トピラメート(TopamaxTM)および神経伝達物質モジュレーター、例えばセロトニン・ノルエピネフリン再摂取阻害剤、選択的セロトニン再摂取阻害剤(SSRI)、ノルアドレナリン再摂取阻害剤、非選択的セロトニン再摂取阻害剤(NSSRI)、アセチルコリンエステラーゼ阻害剤(例えばテトラヒドロアミノアクリジン、ドネペジル(AripiprazoleTM)、リバステイグミンまたはガラ
40

10

20

30

40

50

ンタミン(ReminylTM))またはモダフィニルなどである。そのような組み合わせは効力を向上させる(例えは本発明に従う化合物の効力または効果を高める化合物を組み合わせに含めることなどで)か、1種以上の副作用を減少させるか、或は本発明に従う化合物の必要量を減少させる働きをし得る。

【 0 0 8 7 】

より詳細には、本発明の化合物をモダフィニルと組み合わせると、ナルコレプシー、日中の異様な眠気(EDS)、アルツハイマー病、鬱病、注意欠陥障害、MS関連疲労、麻酔後のフラフラした状態、認知障害、統合失調症、脳性麻痺に関連した痙性、加齢に伴う記憶低下、突発性眠気または時差ボケの治療に有効である。そのような組み合わせ方法では、好適には、モダフィニルを1回分当たり約20から300mgの範囲の投与量で用いる。

10

【 0 0 8 8 】

本発明の化合物を単独でか或は他の1種以上の有効成分と一緒に用いることで本発明の製薬学的組成物を構築する。本発明の製薬学的組成物は(a)式(I)で表される化合物またはこれの製薬学的に許容される塩、製薬学的に許容されるプロドラッグまたは製薬学的に有効な代謝産物を有効な量で含有しあつ(b)製薬学的に許容される賦形剤を含有して成る。

【 0 0 8 9 】

“ 製薬学的に許容される賦形剤 ” は、薬理学的組成物に添加されるか或は他の様式で本発明の化合物の投与を助長する賦形剤、担体または希釈剤として用いられかつそれと適合し得る無毒であるか、生物学的に許容されるか或は他の様式で被験体に投与するに生物学的に適した物質、例えは不活性な物質などを指す。賦形剤の例には、炭酸カルシウム、磷酸カルシウム、いろいろな糖およびいろいろな種類の澱粉、セルロース誘導体、ゼラチン、植物油およびポリエチレンポリエチレングリコールが含まれる。

20

【 0 0 9 0 】

1投与単位以上の本発明の化合物を含有する製薬学的組成物の送達形態物の調製は、適切な製薬学的賦形剤を用いかつ当該技術分野の技術者に現在公知であるか或は後で利用可能になるであろう配合技術を用いて実施可能である。本発明の方法では、そのような組成物を経口、非経口、直腸、局所または眼経路でか或は吸入によって投与してもよい。

30

【 0 0 9 1 】

そのような製剤の形態は錠剤、カプセル、小袋、糖衣錠、粉末、顆粒、口ゼンジ、水でもどす粉末、液状製剤または座薬であってもよい。本組成物を好適には静脈内輸液、局所投与または経口投与に適するように構築する。

【 0 0 9 2 】

経口投与の場合、本発明の化合物を錠剤またはカプセルの形態でか或は溶液、乳液または懸濁液として提供してもよい。経口組成物の調製では、本化合物を投薬量が例えは1日当たり約0.05から約100mg/kgまたは1日当たり約0.05から約35mg/kgまたは1日当たり約0.1から約10mg/kgなどになるように構築してもよい。

【 0 0 9 3 】

経口錠剤に本発明に従う化合物をこれが製薬学的に許容される賦形剤、例えは不活性な希釈剤、崩壊剤、結合剤、滑剤、甘味剤、香味剤、着色剤および防腐剤などと混ざり合っている状態で含有させてもよい。適切な不活性充填剤には、炭酸ナトリウムおよびカルシウム、磷酸ナトリウムおよびカルシウム、ラクトース、澱粉、糖、グルコース、メチルセルロース、ステアリン酸マグネシウム、マンニトール、ソルビトールなどが含まれる。典型的な経口用液状賦形剤には、エタノール、グリセロール、水などが含まれる。澱粉、ポリビニルピロリドン(PVP)、澱粉グリコール酸ナトリウム、微結晶性セルロースおよびアルギン酸が適切な崩壊剤である。結合剤には澱粉およびゼラチンが含まれ得る。滑剤を存在させる場合、これはステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸またはタルクであってもよい。必要ならば、錠剤にモノステアリン酸グリセリルまたはジステアリン酸グリセリルなどの如き材料を用いた被覆を受けさせることで胃腸管内で起こる吸収を遅らせても

40

50

よいか、或は腸溶性被膜による被覆を受けさせてもよい。

【0094】

経口投与用カプセルには、硬質および軟質ゼラチン製カプセルが含まれる。硬質ゼラチン製カプセルの調製では、本発明の化合物を固体状、半固体状または液状の希釈剤と混合してもよい。軟質ゼラチン製カプセルの調製は、本発明の化合物を水、油、例えば落花生油、胡麻油またはオリーブ油など、液状パラフィン、短鎖脂肪酸のモノとジ・グリセリドの混合物、ポリエチレングリコール400またはプロピレングリコールと混合することで実施可能である。

【0095】

経口投与用の液体は、懸濁液、溶液、乳液またはシロップの形態であってもよい、或はそれを使用前に水または他の適切な媒体でもどす乾燥品として提供することも可能である。そのような液状組成物に場合により製薬学的に許容される賦形剤、例えば懸濁剤（例えばソルビトール、メチルセルロース、アルギン酸ナトリウム、ゼラチン、ヒドロキシエチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、ステアリン酸アルミニウムゲルなど）；非水性媒体、例えば油（例えばアーモンド油または分別ヤシ油）、プロピレングリコール、エチルアルコールまたは水；防腐剤（例えばp-ヒドロキシ安息香酸メチルまたはプロピルまたはソルビン酸）；湿潤剤、例えばレシチンなど；および必要ならば香味または着色剤を含有させてもよい。

10

【0096】

本発明の化合物をまた非経口経路で投与することも可能である。例えば、本組成物を直腸投与の目的で座薬として構築してもよい。静脈内、筋肉内、腹腔内または皮下経路を包含する非経口用途の場合、本発明の化合物を適切なpHおよび等張性になるように緩衝剤を入れておいた無菌の水溶液もしくは懸濁液または非経口的に許容される油として提供してもよい。適切な水性媒体には、リングル溶液および等張性塩化ナトリウムが含まれる。そのような形態物を単位投薬形態物、例えばアンプルまたは使い捨て可能注射デバイス、複数回使用形態、例えば適切な用量を取り出すことが可能な瓶など、または注射可能製剤を生じさせる目的で使用可能な固体形態物もしくは予濃縮液の形態で提供してもよい。具体的な輸液投薬量は製薬学的担体と混ざり合っている化合物が数分から数日の範囲の期間に渡って約1から1000μg/kg/分の範囲で輸液される量であり得る。

20

【0097】

局所投与の場合には、本化合物を媒体に対する薬剤の濃度が約0.1%から約10%になるように製薬学的担体と混合してもよい。本発明の化合物を投与する別の様式では経皮送達を行う目的でパッチ製剤を利用してもよい。

30

【0098】

本発明の方法では、別法として、本発明の化合物を吸入、鼻または口経路、例えばスプレー製剤（適切な担体も含有させておいた）などとして投与することも可能である。

【0099】

ここに、本発明の方法で用いるに有用な典型的な化合物を以下の一般的調製および以下の具体的実施例に示す合成スキームを言及することで記述する。本明細書に示すいろいろな化合物を得るに最終的に必要な置換基が適宜保護の有り無しで反応スキーム全体に渡って担持されて所望生成物がもたらされるように出発材料を適切に選択することができる。これを技術者は理解するであろう。別法として、最終的に必要な置換基の代わりに反応スキーム全体に渡って担持されかつ適宜必要な置換基と置き換わり得る適切な基を用いる必要があるか或はその方が好ましい可能性もある。特に明記しない限り、変項は、この上で式(I)を言及する時に定義した如くである。反応は当該溶媒の融点から還流温度の範囲、好適には0から当該溶媒の還流温度の範囲で実施可能である。

40

【0100】

【表4】

頭字語および省略形の表

用語	頭字語または省略形
t-ブトキシカルボニル	Boc
ジクロロメタン	DCM
1,2-ジクロロエタン	DCE
アゾジカルボン酸ジエチル	DEAD
アゾジカルボン酸ジイソプロピル	DIAD
N,N-ジメチルホルムアミド	DMF
ジエチルエーテル	Et ₂ O
エタノール	EtOH
酢酸エチル	EtOAc
エチレングリコールジメチルエーテル	DME
メタノール	MeOH
テトラヒドロフラン	THF
トリフルオロ酢酸	TFA

10

20

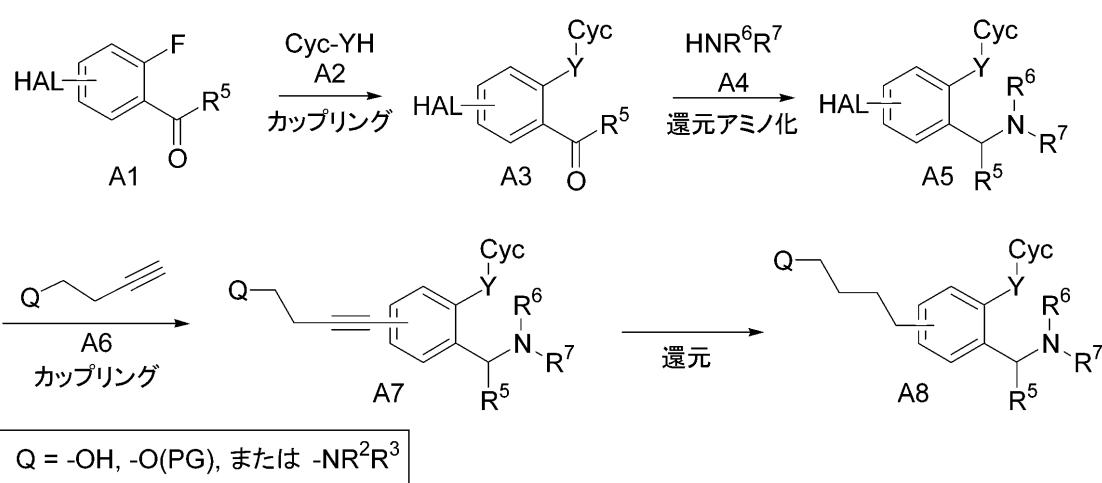
30

40

【0101】

【化7】

スキーム A



【0102】

スキーム A を参照して、HAL が Br または I であるハロ-フルオロベンゼン A 1 は商業的に入手可能であるか或はそれを当該技術分野の技術者に公知の方法に従って調製する。化合物 A 1 に Cyc-YH を用いた芳香置換を適切な塩基、例えば K₂CO₃、Na₂CO₃ または Cs₂CO₃ などを存在させて溶媒、例えば DMF、DME またはトルエンまたはこれらの混合物などで室温から前記溶媒の還流温度の範囲の温度で受けさせるこ

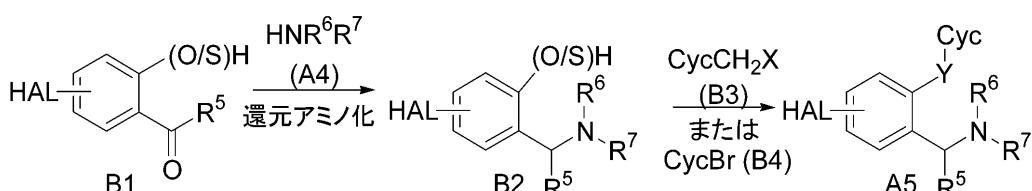
50

とでアリールプロマイド A 3 を生じさせる。プロマイド A 3 とアミン A 4 を当該技術分野の技術者に公知の還元アミノ化条件下で反応させることでベンジルアミン A 5 を生じさせる。好適な条件には、還元剤、例えば NaBH_4 、 NaCNBH_3 または $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ を溶媒、例えば MeOH 、 EtOH または DCE に入れて用いつ任意の添加剤、例えば酢酸またはルイス酸などを用いてもよいことが含まれる。第一級アミン H_2NR^7 を還元アミノ化で用いる場合、その結果として生じたベンジルアミンにその後の段階で適切な窒素保護基、例えば Boc または他の適切なカルバモイル基などを用いた保護を当該技術分野の技術者に公知の条件下で受けさせてよい。アルキン A 6 (ここで、基 Q は $-\text{NR}^2\text{R}^3$ 、保護されているアミノ基または代理物、例えば $-\text{OH}$ または保護されているヒドロキシル (この場合には PG が適切な保護基である) である)とのカップリングを Sonogashira 条件下で達成することでフェニルアルキン A 7 を生じさせる。好適な条件には、適切な塩基、例えば Et_3N または iPr_2NeT など、パラジウム触媒、例えば $(\text{PPh}_3)_2\text{PdCl}_2$ など、適切な金属触媒、例えば CuI などを溶媒、例えば DMF 、 DME またはトルエンなどに入れて室温から前記溶媒の還流温度の範囲の温度で用いることが含まれる。アルキン A 7 に還元を水素ガスまたは相当物および金属触媒、例えば炭素に担持されているパラジウムまたは白金などを存在させて溶媒、例えば MeOH または EtOH など中で受けさせることでアルカン A 8 を生じさせる。基 Q が保護されているアミノ基、 $-\text{OH}$ または $-\text{O}(\text{PG})$ である場合、当該技術分野の技術者は、Q から $-\text{NR}^2\text{R}^3$ を生じさせる変換を一般的脱保護方法、例えば 1) 酸性もしくは水添条件または 2) プロマイド、クロライドを生じさせる活性化またはトシリ化そして HNR^2R^3 を用いたアルキル化そして続いて場合によりさらなるアルキル化または還元アミノ化などで起こさせることで式 (I) の他の態様を生じさせることも可能であることを理解するであろう。そのような合成で Y が $-\text{S}-$ である化合物がもたらされる場合、酸化を当該技術分野で公知の条件下で実施することで相当するスルホキサイドおよびスルホン (Y が $-\text{SO}-$ または $-\text{SO}_2-$ である) を生じさせることもできる。

【0103】

【化8】

スキーム B



【0104】

スキーム B を参照して、フェノールまたはチオフェノール B 1 からアミン B 2 を生じさせる変換を還元アミノ化方法で実施した後、場合によりその結果として生じたアミンに保護をスキーム A に記述したようにして受けさせてよい。フェノールおよびチオフェノール B 2 に CycCH_2X (B 3、ここで、X は適切な脱離基、例えば Br 、 Cl 、 OTs などである) を用いたアルキル化を適切な塩基、例えば K_2CO_3 、 Na_2CO_3 、 NaH などを存在させて溶媒、例えば CH_3CN または THF 中で受けさせることで Y が $-\text{OCH}_2-$ であるアリールプロマイド A 5 を生じさせる。別の態様では、フェノールまたはチオフェノール B 2 を光延条件下で CycCH_2X と PPh_3 および DEAD または DIAD を存在させて溶媒、例えば CH_3CN または THF など中で反応させることで Y が $-\text{OCH}_2-$ であるアリールプロマイド A 5 を生じさせることも可能である。活性化された CycBr 反応体 (ここで、 Cyc は適切なヘテロアリール基である) を用いた芳香置換を適切な塩基、例えば K_2CO_3 、 Na_2CO_3 または Cs_2CO_3 などの存在下で脱水剤、例えばモレキュラーシーブまたは Ca_2O またはこれらの混合物などおよびサリシルアルドキシムを存在させて溶媒、例えば DMF 、 DME またはトルエンまたはこれらの混

10

20

30

40

50

合物など中で室温から前記溶媒の還流温度の範囲の温度で達成することでYが-O-または-S-であるアリールプロマイドA5を生じさせることができる。アリールプロマイドA5に処理をスキームAに記述したようにして受けさせることで式(I)で表される化合物を生じさせることができる。

【0105】

当該技術分野の技術者は、この上のスキームに示した化学的変換の数種はこの上に示した順とは異なる順でも実施可能であることを認識するであろう。当該技術分野の技術者は、また、Qが-NR²R³である化合物化合物A7およびA8も式(I)の範囲内であることも認識するであろう。

【0106】

適用可能な追加的方法論が米国特許公開U.S. 2006/0194837 A1、米国特許公開U.S. 2006/0293316 A1および米国特許公開U.S. 2006/0287292 A1に記述されている。

【0107】

式(I)で表される化合物から相当する塩を生じさせる変換は当該技術分野の技術者に公知の方法を用いて実施可能である。例えば、式(I)で表されるアミンにトリフルオロ酢酸、HClまたはクエン酸を用いた処理を溶媒、例えばEt₂O、DCM、THFまたはMeOHなど中で受けさせることで相当する塩形態物を生じさせることができる。

【0108】

この上に記述したスキームに従って生じさせる化合物は、鏡像特異的、ジアステレオ特異的または位置特異的合成を用いるか或は分割を実施することで、単一の鏡像異性体、ジアステレオマーまたは位置異性体として得ることができる。別法として、この上に示したスキームに従って生じさせる化合物をラセミ(1:1)または非ラセミ(1:1ではない)混合物としてか或はジアステレオマーまたは位置異性体の混合物として得ることも可能である。鏡像異性体のラセミ混合物および非ラセミ混合物が得られる場合、当該技術分野の技術者に公知の通常の分離方法、例えばキラルクロマトグラフィー、再結晶化、ジアステレオマー塩生成、ジアステレオマー付加体を生じさせる誘導体化、生体内変換または酵素による変換などを用いて単一の鏡像異性体を単離することができる。位置異性体またはジアステレオマー混合物が得られる場合、通常の方法、例えばクロマトグラフィーまたは結晶化などを用いて単一の異性体を分離することができる。

【0109】

以下の実施例は本発明および好適ないろいろな態様を更に例示する目的で示すものである。

【実施例】

【0110】

化学：

溶液または混合物に“濃縮”を受けさせる場合、典型的には、それらに濃縮をロータリーエバポレーターを用いて減圧下で受けさせる。

【0111】

準相フラッシュカラムクロマトグラフィー(FCC)の実施では特に明記しない限り典型的にRediSep^(R)シリカゲルカラムを用いてMeOH/DCM中2MのNH₃を溶離剤として用いることで実施した。

【0112】

調製用逆相高性能液体クロマトグラフィー(HPLC)の実施では典型的にYMC-Pack ODS-Aの5μm、75×30mmカラムが備わっているGilson^(R)装置を用いて流量を25mL/分にして検出を220および254nmの所で行いかつ15%から99%のアセトニトリル/水/0.05%のTFAの勾配を用いることで実施した。

【0113】

分析用逆相HPLCの実施では典型的に1) Agilent ZORBAX^(R) B

10

20

30

40

50

onus RPの5 μm、4.6 × 250 mmカラムが備わっている Hewlett Packard Series 1100装置を用いて流量を1 mL/分にして検出を220および254 nmの所で行いかつ1%から99%のアセトニトリル／水／0.05% TFAの勾配を用いることで実施するか；或は2) Agilent ZORBAX (R) Eclipse XDB-C8の5 μm、4.6 × 150 mmカラムが備わっている Hewlett Packard HPLC装置を用いて流量を1 mL/分にして検出を220および254 nmの所で行いかつ1%から99%のアセトニトリル／水／0.05% TFAの勾配を用いることで実施した。

【0114】

トリフルオロ酢酸塩を得ようとする場合には、調製用逆相HPLCを用いるか或は最終段階でTFAを用いてBoc基である保護基を除去することでそれらを得た。塩酸塩を得ようとする場合には、相当する遊離塩基の溶液にDCM中でMeOH中2.5 MのHClを過剰量で用いた処理を受けさせそしてその反応溶液に濃縮を受けさせることでそれらを得た。

【0115】

以下の実施例に記述する特徴付けデータを得る時、以下に示す如き分析プロトコルに従った。

【0116】

質量スペクトルをエレクトロスプレーイオン化(ESI)が用いられているAgilentシリーズ1100 MSDを示す如き正もしくは負モードのいずれかで用いることで得た。計算質量は正確な質量に相当する。

【0117】

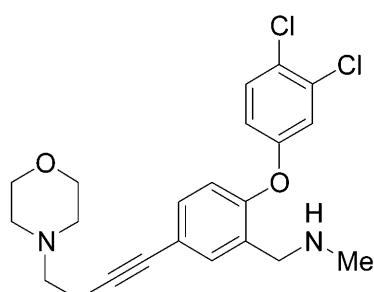
NMRスペクトルをBrukerモデルDPX400(400 MHz)、DPX500(500 MHz)、DRX600(600 MHz)分光計のいずれかを用いて得た。¹H NMRデータのフォーマットは以下である：テトラメチルシラン標準のダウンフィールドの化学シフト(ppm)(多重度、結合定数J(Hz)、積分値)。

【0118】

化学名をChemDraw Ultra 6.0.2(CambridgeSoft Corp.、Cambridge、MA)を用いて生じさせた。

【0119】

【化9】



【実施例1】

【0120】

[2-(3,4-ジクロロ-フェノキシ)-5-(4-モルホリン-4-イル-ブト-1-イニル)-ベンジル]-メチル-アミン。

【0121】

段階A：5-ブロモ-2-(3,4-ジクロロ-フェノキシ)-ベンズアルデヒド。

5-ブロモ-2-フルオロ-ベンズアルデヒド(5.13 g、25.4ミリモル)をDMF(25 mL)に入れることで生じさせた溶液にK₂CO₃(7.15 g、51.8ミリモル)および3,4-ジクロロ-フェノール(4.67 g、28.8ミリモル)を加えた。その混合物を90℃に24時間加熱した後、室温(rt)になるまで冷却した。水を

10

20

30

40

50

加えた後の混合物に Et_2O を用いた抽出を受けさせた。その有機層を一緒にして乾燥 (MgSO_4) させた後、濃縮した。その残留物を DCM およびヘキサンで希釈した後、その結果として生じた固体を真空濾過で集めることで所望生成物を得た (4.74 g, 54 %)。
 $^1\text{H NMR} (\text{CDCl}_3)$: 10.36 (s, 1H)、8.06 (d, J = 2.5, 1H)、7.67 (dd, J = 8.8, 2.6, 1H)、7.46 (d, J = 8.8, 1H)、7.17 (d, J = 2.8, 1H)、6.92 (dd, J = 8.8, 2.8, 1H)、6.84 (d, J = 8.8, 1H)。

【0122】

段階B：[5-ブロモ-2-(3,4-ジクロロ-フェノキシ)-ベンジル]-メチルアミン。

5-ブロモ-2-(3,4-ジクロロ-フェノキシ)-ベンズアルデヒド (4.74 g, 13.8 ミリモル) を MeOH (250 mL) に入れることで生じさせた混合物に MeNH_2 (40% の水溶液; 20 mL, 260 ミリモル) を加えた後、その結果として得た混合物を室温で均一になるまで攪拌した。その混合物を 0℃ に冷却した後、 NaBH_4 (1.05 g, 27.8 ミリモル) を分割して用いて処理した。24 時間後の混合物に濃縮を受けさせ、その残留物を 1N の NaOH で希釈した後、DCM で抽出した。その有機層を一緒にして乾燥 (Na_2SO_4) させた後、濃縮した。粗生成物を FCC で精製することで所望生成物を得た (4.80 g, 97%)。MS (ESI)：下記として計算した質量： $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{BrCl}_2\text{NO}$ 、358.95；m/z 測定値：360.1 [M+H]⁺。
 $^1\text{H NMR} (\text{CDCl}_3)$: 7.61 (d, J = 2.5, 1H)、7.40 - 7.37 (m, 2H)、7.03 (d, J = 2.8, 1H)、6.82 - 6.79 (m, 2H)、3.72 (s, 2H)、2.44 (s, 3H)、1.30 - 1.21 (m, 1H)。

【0123】

段階C：[5-ブロモ-2-(3,4-ジクロロ-フェノキシ)-ベンジル]-メチルカルバミン酸t-ブチルエステル。

[5-ブロモ-2-(3,4-ジクロロ-フェノキシ)-ベンジル]-メチルアミン (4.61 g, 12.8 ミリモル) を DCM (250 mL) に入れることで生じさせた溶液に Et_3N (3.6 mL, 25.8 ミリモル) およびジ-t-ブチルジカルボネート (3.44 g, 15.8 ミリモル) を加えた。1 時間後の混合物を 1N の NaOH で希釈した後、DCM で抽出した。その有機層を一緒にして乾燥 (Na_2SO_4) させた後、濃縮した。その粗材料をさらなる精製なしに用いた (6.35 g, >100%)。
 $^1\text{H NMR} (\text{CDCl}_3)$: 7.47 - 7.31 (m, 3H)、7.03 (d, J = 2.8, 1H)、6.80 - 6.74 (m, 2H)、4.46 - 4.32 (m, 2H)、2.93 - 2.78 (m, 3H)、1.45 (br s, 9H)。

【0124】

段階D：[2-(3,4-ジクロロ-フェノキシ)-5-(4-モルホリン-4-イル-ブト-1-イニル)-ベンジル]-メチルカルバミン酸t-ブチルエステル。

[5-ブロモ-2-(3,4-ジクロロ-フェノキシ)-ベンジル]-メチルカルバミン酸t-ブチルエステル (291 mg, 0.63 ミリモル)、 Et_3N (1.0 mL, 7.3 ミリモル)、(PPh_3)₂ PdCl_2 (53.2 mg, 0.0758 ミリモル)、CuI (45 mg, 0.24 ミリモル) および 4-ブト-3-イニル-モルホリン (300 μL , 2.15 ミリモル) を DMF (3 mL) に入れることで生じさせた混合物を 100℃ に 2 時間加熱し、室温に冷却した後、濃縮した。FCC による精製で所望生成物に加えて少量のトリフェニルホスフィンオキサイドを得た。その材料を次の段階で直接用いた。

【0125】

段階E。

[2-(3,4-ジクロロ-フェノキシ)-5-(4-モルホリン-4-イル-ブト-1-イニル)-ベンジル]-メチルカルバミン酸t-ブチルエステル (95.6 mg, 0.18 ミリモル) を DCM (2 mL) に入れることで生じさせた溶液に TFA (1 mL)

10

20

30

40

50

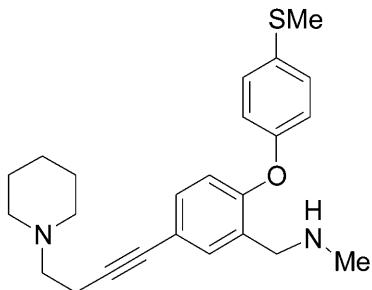
を加えた。30分後の混合物に濃縮を受けさせた後、その残留物をFCCで精製することで所望生成物を得た(67.7mg、89%)。MS(ESI)：下記として計算した質量：C₂₂H₂₄C₁₂N₂O₂、418.12；m/z測定値：419.3[M+H]⁺。¹H NMR(CDCl₃)：7.49-7.47(m, 1H)、7.37(d, J=8.8, 1H)、7.27(dd, J=8.3, 2.0, 1H)、7.02(d, J=2.8, 1H)、6.82-6.78(m, 2H)、3.75-3.69(m, 6H)、2.70-2.64(m, 2H)、2.62-2.57(m, 2H)、2.55-2.51(m, 4H)、2.42(s, 3H)、1.80-1.69(m, 1H)。

【0126】

実施例2-29に示す化合物の調製を実施例1に記述した手順と同様な手順を用いて実施した。

【0127】

【化10】



10

20

【実施例2】

【0128】

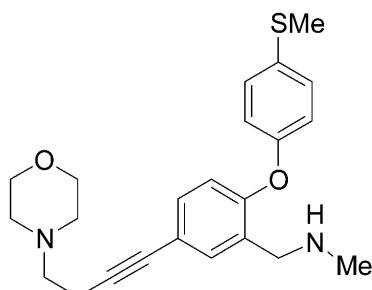
メチル-[2-(4-メチルスルファニル-フェノキシ)-5-(4-ピペリジン-1-イル-ブト-1-イニル)-ベンジル]-アミン。

MS(ESI)：下記として計算した質量：C₂₄H₃₀N₂O₂S、394.21；m/z測定値：395.4[M+H]⁺。¹H NMR(CDCl₃)：7.43(d, J=2.5, 1H)、7.27-7.21(m, 3H)、6.89(d, J=9.3, 2H)、6.74(d, J=8.3, 1H)、3.75(s, 2H)、2.70-2.64(m, 2H)、2.63-2.57(m, 2H)、2.53-2.46(m, 7H)、2.42(s, 3H)、1.65-1.58(m, 4H)、1.49-1.41(m, 2H)。

30

【0129】

【化11】



40

【実施例3】

【0130】

メチル-[2-(4-メチルスルファニル-フェノキシ)-5-(4-モルホリン-4-イル-ブト-1-イニル)-ベンジル]-アミン。

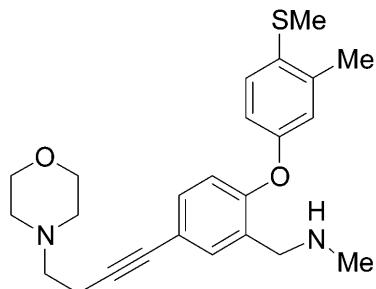
MS(ESI)：下記として計算した質量：C₂₃H₂₈N₂O₂S、396.19；m/z測定値：397.3[M+H]⁺。¹H NMR(CDCl₃)：7.43(d, J=2.0, 1H)、7.27-7.20(m, 3H)、6.89(d, J=8.7, 2H)。

50

)、6.75 (d, J = 8.4, 1H)、3.75 - 3.72 (m, 6H)、2.68 - 2.64 (m, 2H)、2.61 - 2.57 (m, 2H)、2.55 - 2.51 (m, 4H)、2.47 (s, 3H)、2.42 (s, 3H).

【0131】

【化12】



10

【実施例4】

【0132】

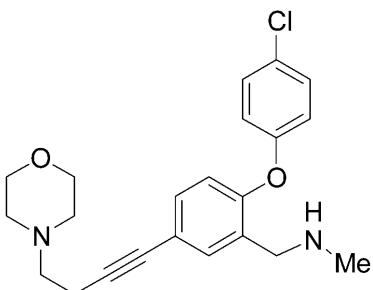
メチル - [2 - (3 - メチル - 4 - メチルスルファニル - フェノキシ) - 5 - (4 - モルホリン - 4 - イル - ブト - 1 - イニル) - ベンジル] - アミン .

MS (ESI) : 下記として計算した質量 : C₂₄H₃₀N₂O₂S、410.20 ; m/z 測定値 : 411.4 [M + H]⁺. ¹H NMR (CDCl₃) : 7.43 (d, J = 2.0, 1H)、7.23 (dd, J = 8.4, 2.1, 1H)、7.18 - 7.14 (m, 1H)、6.82 - 6.77 (m, 2H)、6.73 (d, J = 8.4, 1H)、3.81 (s, 2H)、3.75 - 3.70 (m, 4H)、2.69 - 2.56 (m, 4H)、2.55 - 2.50 (m, 4H)、2.46 - 2.43 (m, 6H)、2.32 (s, 3H).

20

【0133】

【化13】



30

【実施例5】

【0134】

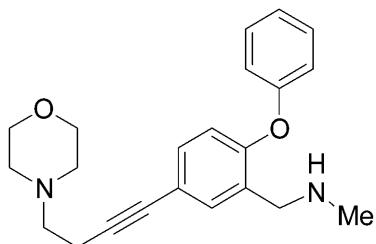
[2 - (4 - クロロ - フェノキシ) - 5 - (4 - モルホリン - 4 - イル - ブト - 1 - イニル) - ベンジル] - メチル - アミン .

MS (ESI) : 下記として計算した質量 : C₂₂H₂₅ClN₂O₂、384.16 ; m/z 測定値 : 385.3 [M + H]⁺. ¹H NMR (CDCl₃) : 7.46 (d, J = 2.0, 1H)、7.30 (d, J = 8.9, 2H)、7.26 (dd, J = 8.4, 2.1, 1H)、6.91 (d, J = 8.9, 2H)、6.76 (d, J = 8.4, 1H)、3.79 (s, 2H)、3.76 - 3.73 (m, 4H)、2.70 - 2.65 (m, 2H)、2.62 - 2.58 (m, 2H)、2.56 - 2.52 (m, 4H)、2.46 (s, 3H).

40

【0135】

【化14】



【実施例6】

10

【0136】

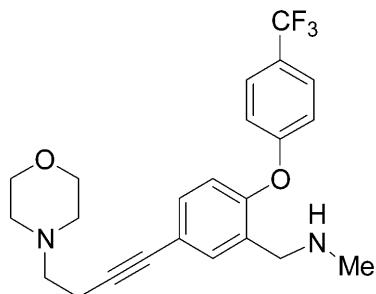
メチル - [5 - (4 - モルホリン - 4 - イル - ブト - 1 - イニル) - 2 - フェノキシ - ベンジル] - アミン .

MS (E S I) : 下記として計算した質量 : C₂₂H₂₆N₂O₂、350.20 ; m/z 測定値 : 351.4 [M + H]⁺. ¹H NMR (CDCl₃) : 7.44 (d, J = 2.0, 1H)、7.35 - 7.30 (m, 2H)、7.23 (dd, J = 8.4, 2.1, 1H)、7.13 - 7.07 (m, 1H)、6.97 - 6.92 (m, 2H)、6.77 (d, J = 8.4, 1H)、3.76 (s, 2H)、3.75 - 3.71 (m, 4H)、2.68 - 2.63 (m, 2H)、2.62 - 2.57 (m, 2H)、2.55 - 2.50 (m, 4H)、2.42 (s, 3H).

20

【0137】

【化15】



30

【実施例7】

【0138】

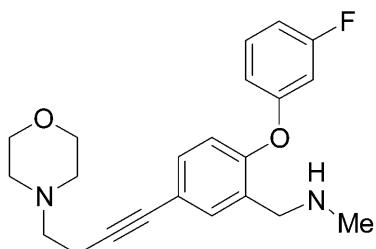
メチル - [5 - (4 - モルホリン - 4 - イル - ブト - 1 - イニル) - 2 - (4 - トリフルオロメチル - フェノキシ) - ベンジル] - アミン .

MS (E S I) : 下記として計算した質量 : C₂₃H₂₅F₃N₂O₂、418.19 ; m/z 測定値 : 419.3 [M + H]⁺. ¹H NMR (CDCl₃) : 7.57 (d, J = 8.6, 2H)、7.50 (d, J = 2.0, 1H)、7.30 (dd, J = 8.4, 2.1, 1H)、7.00 (d, J = 8.5, 2H)、6.84 (d, J = 8.4, 1H)、3.76 - 3.72 (m, 6H)、2.69 - 2.59 (m, 2H)、2.62 - 2.57 (m, 2H)、2.56 - 2.51 (m, 4H)、2.43 (s, 3H).

40

【0139】

【化16】



【実施例8】

10

【0140】

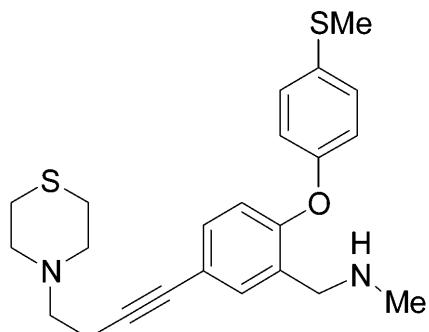
[2-(3-(フルオロ-フェノキシ)-5-(4-モルホリン-4-イル-ブト-1-イニル)-ベンジル]-メチル-アミン]

MS (ESI) : 下記として計算した質量 : C₂₂H₂₅FN₂O₂、368.19 ; m/z 測定値 : 369.4 [M + H]⁺. ¹H NMR (CDCl₃) : 7.47 (d, J = 2.3, 1H)、7.30 - 7.23 (m, 2H)、6.85 - 6.77 (m, 2H)、6.74 - 6.70 (m, 1H)、6.67 - 6.63 (m, 1H)、3.76 - 3.71 (m, 6H)、2.69 - 2.64 (m, 2H)、2.63 - 2.57 (m, 2H)、2.56 - 2.51 (m, 4H)、2.43 (s, 3H).

【0141】

20

【化17】



30

【実施例9】

【0142】

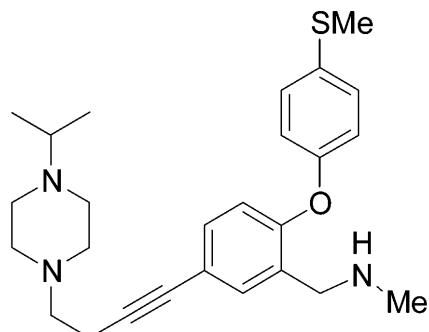
メチル-[2-(4-メチルスルファニル-フェノキシ)-5-(4-チオモルホリン-4-イル-ブト-1-イニル)-ベンジル]-アミン

MS (ESI) : 下記として計算した質量 : C₂₃H₂₈N₂OS₂、412.16 ; m/z 測定値 : 413.3 [M + H]⁺. ¹H NMR (CDCl₃) : 7.43 (d, J = 2.0, 1H)、7.29 - 7.20 (m, 3H)、6.89 (d, J = 8.8, 2H)、6.74 (d, J = 8.4, 1H)、3.75 (s, 2H)、2.83 - 2.78 (m, 4H)、2.73 - 2.66 (m, 6H)、2.58 - 2.53 (m, 2H)、2.47 (s, 3H)、2.42 (s, 3H)、2.00 (br s, 1H).

【0143】

40

【化18】



10

【実施例10】

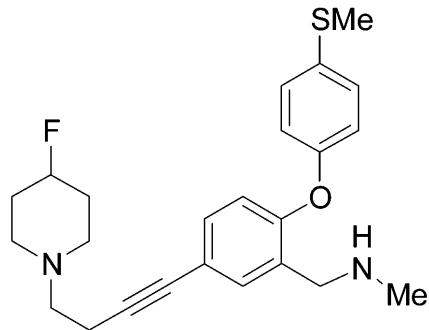
【0144】

[5-[4-((4-isopropyl-piperazin-1-yl)methyl)-2-(4-methylsulfonylphenyl)benzyl]methylamine.

MS (ESI) : 下記として計算した質量 : C₂₆H₃₅N₃OS、437.25 ; m/z 測定値 : 438.9 [M + H]⁺. ¹H NMR (CDCl₃) : 7.43 (d, J = 1.9, 1H)、7.27 - 7.20 (m, 3H)、6.89 (d, J = 8.7, 2H)、6.74 (d, J = 8.4, 1H)、3.74 (s, 2H)、2.71 - 2.64 (m, 4H)、2.63 - 2.52 (m, 9H)、2.46 (s, 3H)、2.41 (s, 3H)、2.02 (br s, 1H)、1.06 (d, J = 6.5, 6H). 20

【0145】

【化19】



30

【実施例11】

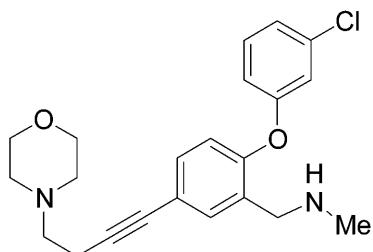
【0146】

[5-[4-((4-fluoropiperazin-1-yl)methyl)-2-(4-methylsulfonylphenyl)benzyl]methylamine.

MS (ESI) : 下記として計算した質量 : C₂₄H₂₉FN₂OS、412.20 ; m/z 測定値 : 413.4 [M + H]⁺. ¹H NMR (CDCl₃) : 7.44 (d, J = 2.0, 1H)、7.27 (d, J = 9.3, 2H)、7.24 (dd, J = 8.4, 2.1, 1H)、6.91 (d, J = 8.7, 2H)、6.76 (d, J = 8.4, 1H)、4.77 - 4.62 (m, 1H)、3.76 (s, 3H)、2.71 - 2.65 (m, 4H)、2.61 - 2.57 (m, 2H)、2.51 - 2.45 (m, 5H)、2.43 (s, 3H)、2.00 - 1.86 (m, 4H). 40

【0147】

【化20】



【実施例12】

10

【0148】

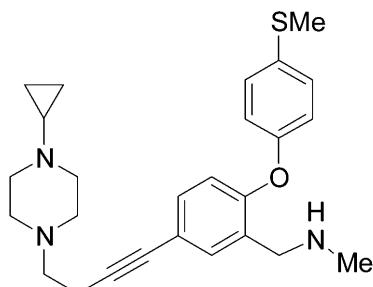
[2-(3-(4-chlorophenoxy)-1-methylpropyl)-5-(4-morpholinylmethyl)furan-3-ene]

MS (ESI) : 下記として計算した質量 : C₂₂H₂₅ClN₂O₂、384.16 ; m/z 測定値 : 385.3 [M + H]⁺. ¹H NMR (CDCl₃) : 7.47 (d, J = 2.0, 1H)、7.29 - 7.22 (m, 2H)、7.10 - 7.06 (m, 1H)、6.95 - 6.93 (m, 1H)、6.86 - 6.82 (m, 1H)、6.80 (d, J = 8.6, 1H)、3.78 - 3.71 (m, 6H)、2.70 - 2.51 (m, 8H)、2.44 (s, 3H).

【0149】

20

【化21】



30

【実施例13】

【0150】

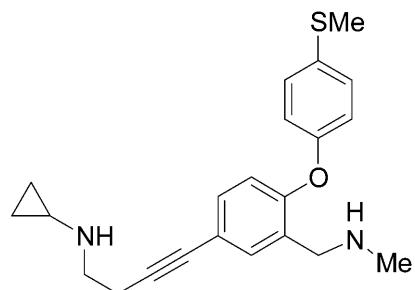
[5-[4-(4-(4-methylsulfonyl)phenyl)-1-methylpropyl]-2-(4-methylsulfonylphenyl)furan-3-ene]

MS (ESI) : 下記として計算した質量 : C₂₆H₃₃N₃OS、435.23 ; m/z 測定値 : 436.4 [M + H]⁺. ¹H NMR (CDCl₃) : 7.41 (d, J = 2.0, 1H)、7.27 - 7.20 (m, 3H)、8.89 (d, J = 8.8, 2H)、6.74 (d, J = 8.4, 1H)、3.74 (br s, 2H)、2.72 - 2.64 (m, 6H)、2.61 - 2.50 (m, 5H)、2.47 (s, 3H)、2.43 - 2.39 (m, 3H)、1.82 - 1.70 (m, 6H)、1.64 - 1.59 (m, 1H).

40

【0151】

【化22】



10

【実施例14】

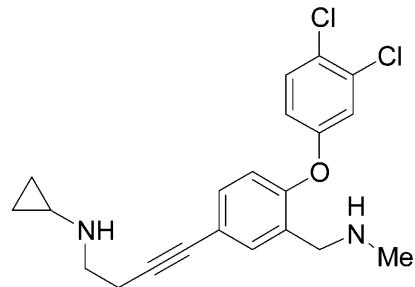
【0152】

シクロプロピル - { 4 - [3 - メチルアミノメチル - 4 - (4 - メチルスルファニル - フエノキシ) - フェニル] - プト - 3 - イニル } - アミン .

MS (E S I) : 下記として計算した質量 : C₂₂H₂₆N₂O₂S、366.18 ; m/z 測定値 : 367.3 [M + H]⁺. ¹H NMR (CDCl₃) : 7.44 (d, J = 2.0, 1H)、7.26 - 7.21 (m, 3H)、6.89 (d, J = 8.8, 2H)、6.74 (d, J = 8.4, 1H)、3.74 (s, 2H)、2.92 (t, J = 6.7, 2H)、2.61 (t, J = 6.6, 2H)、2.46 (s, 3H)、2.41 (s, 3H)、2.22 - 2.16 (m, 1H)、1.89 - 1.78 (m, 2H)、0.48 - 0.40 (m, 2H)、0.39 - 0.34 (m, 2H).

【0153】

【化23】



30

【実施例15】

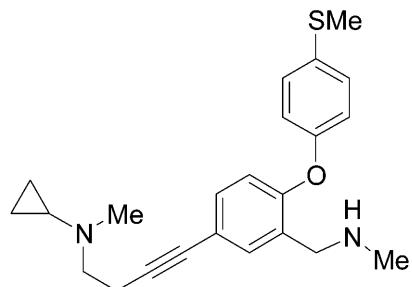
【0154】

シクロプロピル - { 4 - [4 - (3 , 4 - ジクロロ - フエノキシ) - 3 - メチルアミノメチル - フェニル] - プト - 3 - イニル } - アミン .

MS (E S I) : 下記として計算した質量 : C₂₁H₂₂Cl₂N₂O、388.11 ; m/z 測定値 : 389.2 [M + H]⁺. ¹H NMR (CDCl₃) : 7.50 (d, J = 2.0, 1H)、7.38 (d, J = 8.8, 1H)、7.31 (dd, J = 8.4, 2.1, 1H)、7.04 (d, J = 2.8, 1H)、6.83 - 6.80 (m, 2H)、3.72 (s, 2H)、2.95 (t, J = 6.7, 2H)、2.64 (t, J = 6.6, 2H)、2.43 (s, 3H)、2.27 - 2.19 (m, 1H)、1.85 - 1.75 (m, 2H)、0.50 - 0.46 (m, 2H)、0.41 - 0.37 (m, 2H).

【0155】

【化24】



10

【実施例16】

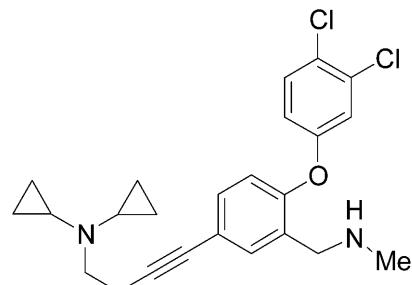
【0156】

シクロプロピル - メチル - { 4 - [3 - メチルアミノメチル - 4 - (4 - メチルスルファニル - フェノキシ) - フェニル] - プト - 3 - イニル } - アミン .

MS (ESI) : 下記として計算した質量 : C₂₃H₂₈N₂O₂S、380.19 ; m/z 測定値 : 381.3 [M + H]⁺. ¹H NMR (CDCl₃) : 7.43 (d, J = 2.0, 1H)、7.26 - 7.24 (m, 2H)、7.43 (dd, J = 8.3, 2.1, 1H)、6.91 - 6.84 (m, 2H)、6.73 (d, J = 8.4, 1H)、3.79 (s, 2H)、2.83 (t, J = 7.3, 2H)、2.70 (br s, 1H)、2.59 (t, J = 8.1, 2H)、2.47 (s, 3H)、2.43 (s, 3H)、2.39 (s, 3H)、1.89 - 1.69 (m, 1H)、0.50 - 0.46 (m, 2H)、0.44 - 0.41 (m, 2H). 20

【0157】

【化25】



30

【実施例17】

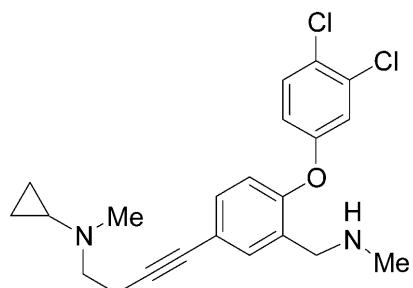
【0158】

N , N - ジシクロプロピル - { 4 - [4 - (3 , 4 - ジクロロ - フェノキシ) - 3 - メチルアミノメチル - フェニル] - プト - 3 - イニル } - アミン .

MS (ESI) : 下記として計算した質量 : C₂₄H₂₆Cl₂N₂O、428.14 ; m/z 測定値 : 428.3 [M + H]⁺. ¹H NMR (CDCl₃) : 7.47 (d, J = 2.0, 1H)、7.36 (d, J = 8.8, 1H)、7.27 (dd, J = 8.4, 2.1, 1H)、7.03 (d, J = 2.8, 1H)、6.82 - 6.79 (m, 2H)、3.71 (s, 2H)、3.03 - 2.99 (m, 2H)、2.71 - 2.67 (m, 2H)、2.42 (s, 3H)、2.01 - 1.96 (m, 2H)、0.50 - 0.45 (m, 4H)、0.44 - 0.40 (m, 4H). 40

【0159】

【化26】



10

【実施例18】

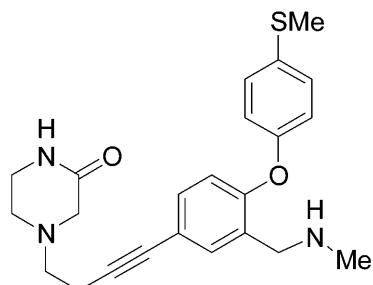
【0160】

シクロプロピル - { 4 - [4 - (3 , 4 - ジクロロ - フエノキシ) - 3 - メチルアミノメチル - フェニル] - ブト - 3 - イニル } - メチル - アミン .

MS (ESI) : 下記として計算した質量 : C₂₂H₂₄C₁₂N₂O、402.13 ; m/z 測定値 : 403.3 [M + H]⁺. ¹H NMR (CDCl₃) : 7.48 (d, J = 2.0, 1H)、7.38 (d, J = 8.8, 1H)、7.29 (dd, J = 8.4, 2.1, 1H)、7.07 (d, J = 2.8, 1H)、6.84 (dd, J = 8.8, 2.8, 1H)、6.78 (d, J = 8.4, 1H)、4.28 (br s, 1H)、3.80 (s, 2H)、2.85 (t, J = 7.2, 2H)、2.61 (t, J = 8.1, 2H)、2.45 (s, 3H)、2.40 (s, 3H)、1.72 - 1.67 (m, 1H)、0.52 - 0.41 (m, 4H). 20

【0161】

【化27】



30

【実施例19】

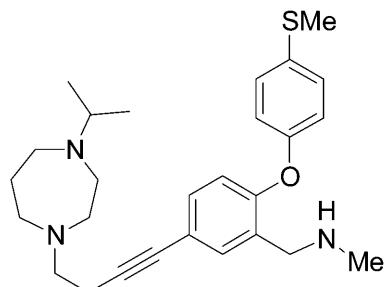
【0162】

4 - { 4 - [3 - メチルアミノメチル - 4 - (4 - メチルスルファニル - フエノキシ) - フェニル] - ブト - 3 - イニル } - ピペラジン - 2 - オン .

MS (ESI) : 下記として計算した質量 : C₂₃H₂₇N₃O₂S、409.18 ; m/z 測定値 : 410.3 [M + H]⁺. ¹H NMR (CDCl₃) : 7.41 (d, J = 2.0, 1H)、7.26 - 7.19 (m, 2H)、6.88 (d, J = 8.8, 2H)、6.73 (d, J = 8.4, 1H)、6.66 (br s, 1H)、3.74 (s, 2H)、3.39 - 3.34 (m, 2H)、3.22 (s, 2H)、2.76 - 2.69 (m, 4H)、2.62 - 2.56 (m, 2H)、2.46 (s, 3H)、2.40 (s, 3H)、1.91 (br s, 2H). 40

【0163】

【化28】



10

【実施例20】

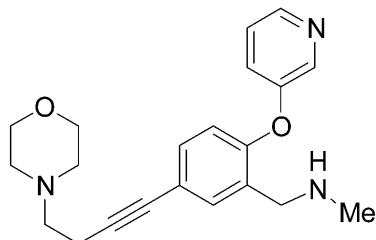
【0164】

[5-[4-((4-isopropyl-1,4-diazepan-1-yl)butyl)-2-(4-methylsulfonylphenyl)phenyl]methylamine]

MS (ESI) : 下記として計算した質量 : C₂₇H₃₇N₃O₂S、451.27 ; m/z 測定値 : 452.4 [M + H]⁺. ¹H NMR (CDCl₃) : 7.43 (d, J = 2.0, 1H)、7.26 (d, J = 8.8, 2H)、7.22 (dd, J = 8.4, 2.1, 1H)、6.90 (d, J = 8.7, 2H)、6.74 (d, J = 8.4, 1H)、3.78 (s, 2H)、3.27 - 3.18 (m, 1H)、3.01 - 2.89 (m, 6H)、2.88 - 2.79 (m, 5H)、2.57 (t, J = 7.4, 2H)、2.48 (s, 3H)、2.00 - 1.93 (m, 2H)、1.15 (d, J = 6.6, 6H).

【0165】

【化29】



30

【実施例21】

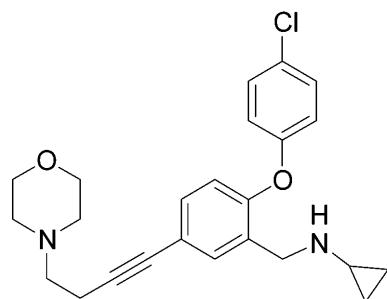
【0166】

メチル-[5-((4-morpholin-4-ylbutyl)butyl)-2-(ピリジン-3-イルオキシ)ベンジル]アミン

MS (ESI) : 下記として計算した質量 : C₂₁H₂₅N₃O₂、351.19 ; m/z 測定値 : 352.4 [M + H]⁺. ¹H NMR (CDCl₃) : 8.38 - 8.36 (m, 2H)、7.48 (d, J = 2.0, 1H)、7.29 - 7.24 (m, 3H)、6.78 (d, J = 8.4, 1H)、3.77 (s, 2H)、3.75 - 3.72 (m, 4H)、2.70 - 2.64 (m, 2H)、2.62 - 2.57 (m, 2H)、2.55 - 2.51 (m, 4H)、2.44 (s, 3H)、1.76 - 1.65 (m, 1H).

【0167】

【化30】



10

【実施例22】

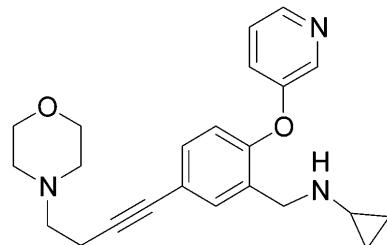
【0168】

[2-(4-クロロ-フェノキシ)-5-(4-モルホリン-4-イル-ブト-1-イニル)-ベンジル]-シクロプロピル-アミン。

MS (ESI) : 下記として計算した質量 : C₂₄H₂₇C₁N₂O₂、410.18 ;
 m/z 測定値 : 411.3 [M + H]⁺. ¹H NMR (CDCl₃) : 7.44 (d, J = 2.0、1H)、7.29 (d, J = 9.0、2H)、7.24 (dd, J = 8.4、2.1、1H)、6.91 (d, J = 8.9、2H)、6.75 (d, J = 8.4、1H)、3.87 (s, 2H)、3.76 - 3.71 (m, 5H)、2.72 - 2.66 (m, 2H)、2.63 - 2.54 (m, 2H)、2.59 - 2.54 (m, 4H)、2.52 - 2.48 (m, 1H)、0.48 - 0.43 (m, 4H). 20

【0169】

【化31】



30

【実施例23】

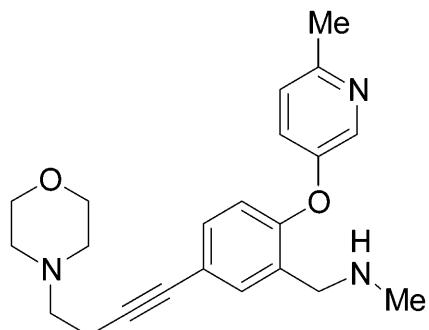
【0170】

シクロプロピル-[5-(4-モルホリン-4-イル-ブト-1-イニル)-2-(ピリジン-3-イルオキシ)-ベンジル]-アミン。

MS (ESI) : 下記として計算した質量 : C₂₃H₂₇N₃O₂、377.21 ; m/z 測定値 : 378.4 [M + H]⁺. ¹H NMR (MeOD) : 8.85 - 8.64 (m, 2H)、8.27 (dd, J = 8.7、1.9、1H)、8.07 - 8.03 (m, 1H)、7.76 (d, J = 2.0、1H)、7.56 (dd, J = 8.6、2.0、1H)、7.11 (d, J = 8.6、1H)、4.43 (s, 2H)、4.11 - 4.00 (m, 2H)、3.89 - 3.78 (m, 2H)、3.64 - 3.56 (m, 2H)、3.47 (t, J = 7.2、2H)、3.30 - 3.19 (m, 2H)、3.04 - 2.99 (t, J = 7.2、2H)、2.84 - 2.80 (m, 1H)、0.97 - 0.88 (m, 4H). 40

【0171】

【化32】



10

【実施例24】

【0172】

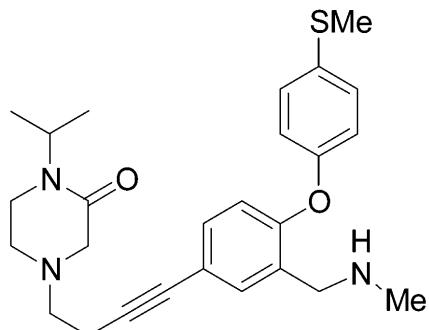
メチル - [2 - (6 - メチル - ピリジン - 3 - イルオキシ) - 5 - (4 - モルホリン - 4 - イル - プト - 1 - イニル) - ベンジル] - アミン .

MS (E S I) : 下記として計算した質量 : C₂₂H₂₇N₃O₂、365.21 ; m/z 測定値 : 366.4 [M + H]⁺. ¹H NMR (CDCl₃) : 8.23 (d, J = 2.7, 1H)、7.42 (d, J = 2.0, 1H)、7.21 (dd, J = 8.4, 2.1, 1H)、7.14 (dd, J = 8.5, 2.8, 1H)、7.09 (d, J = 8.5, 1H)、6.69 (d, J = 8.4, 1H)、3.75 (s, 2H)、3.72-3.68 (m, 4H)、2.65-2.61 (m, 2H)、2.58-2.49 (m, 2H)、2.51 (s, 3H)、2.51-2.48 (m, 4H)、2.41 (s, 3H)、2.07 (br s, 1H).

20

【0173】

【化33】



30

【実施例25】

【0174】

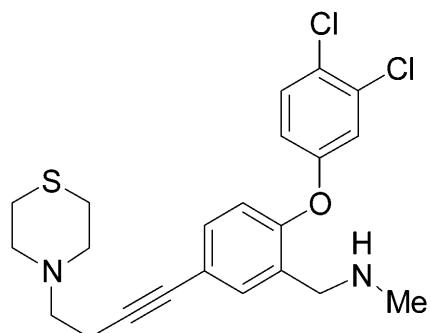
1 - イソプロピル - 4 - { 4 - [3 - メチルアミノメチル - 4 - (4 - メチルスルファニル - フエノキシ) - フェニル] - プト - 3 - イニル } - ピペラジン - 2 - オン .

MS (E S I) : 下記として計算した質量 : C₂₆H₃₃N₃O₂S、451.23 ; m/z 測定値 : 452.3 [M + H]⁺. ¹H NMR (CDCl₃) : 7.44 (d, J = 2.0, 1H)、7.26 (d, J = 8.7, 2H)、7.23 (dd, J = 8.4, 2.2, 1H)、6.90 (d, J = 8.7, 2H)、6.74 (d, J = 8.4, 1H)、4.90-4.83 (m, 1H)、3.78 (s, 2H)、3.26-3.22 (m, 4H)、2.77-2.74 (m, 2H)、2.71-2.67 (m, 2H)、2.61-2.57 (m, 2H)、2.47 (s, 3H)、2.44 (s, 3H)、1.92-1.78 (m, 1H)、1.13 (d, J = 6.9, 6H).

40

【0175】

【化34】



10

【実施例26】

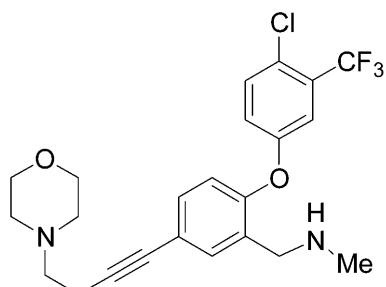
【0176】

[2-(3,4-ジクロロ-フェノキシ)-5-(4-チオモルホリン-4-イル-ブト-1-イニル)-ベンジル]-メチル-アミン。

MS (ESI) : 下記として計算した質量 : C₂₂H₂₄Cl₂N₂OS、434.10 ; m/z 測定値 : 435.7 [M + H]⁺. ¹H NMR (CDCl₃) : 7.47 (d, J = 2.0, 1H)、7.37 (d, J = 8.8, 1H)、7.27 (dd, J = 10.5, 2.1, 1H)、7.02 (d, J = 2.8, 1H)、6.82 - 6.78 (m, 2H)、3.70 (s, 2H)、2.84 - 2.79 (m, 4H)、2.75 - 2.67 (m, 6H)、2.60 - 2.55 (m, 2H)、2.42 (s, 3H)、1.59 (br s, 1H).

【0177】

【化35】



30

【実施例27】

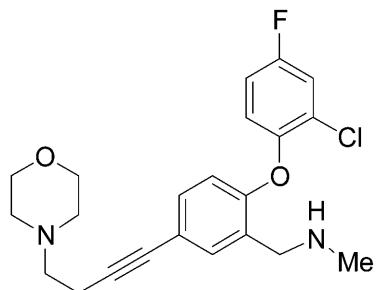
【0178】

[2-(4-クロロ-3-トリフルオロメチル-フェノキシ)-5-(4-モルホリン-4-イル-ブト-1-イニル)-ベンジル]-メチル-アミン。

MS (ESI) : 下記として計算した質量 : C₂₃H₂₄ClF₃N₂O₂、452.15 ; m/z 測定値 : 453.3 [M + H]⁺. ¹H NMR (CDCl₃) : 7.49 (d, J = 2.0, 1H)、7.43 (d, J = 8.8, 1H)、7.31 - 7.27 (m, 2H)、7.04 (dd, J = 8.8, 2.9, 1H)、6.77 (d, J = 8.4, 1H)、3.77 (s, 2H)、3.75 - 3.71 (m, 4H)、2.68 - 2.64 (m, 2H)、2.61 - 2.57 (m, 2H)、2.55 - 2.51 (m, 4H)、2.45 (s, 3H).

【0179】

【化36】



10

【実施例28】

【0180】

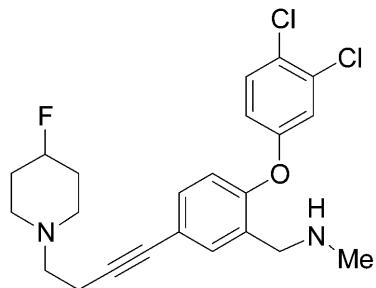
[2-(2-(2-クロロ-4-フルオロ-フェノキシ)-5-(4-モルホリン-4-イル-ブト-1-イニル)-ベンジル]-メチル-アミン]

MS (ESI) : 下記として計算した質量 : C₂₂H₂₄C₁FN₂O₂、402.15 ; m/z 測定値 : 403.3 [M + H]⁺. ¹H NMR (CDCl₃) : 7.45 (d, J = 2.0, 1H)、7.24 - 7.20 (m, 2H)、7.07 - 6.96 (m, 2H)、6.49 (d, J = 8.5, 1H)、3.94 (s, 2H)、3.74 - 3.70 (m, 4H)、2.68 - 2.62 (m, 2H)、2.60 - 2.55 (m, 2H)、2.54 - 2.50 (m, 7H).

20

【0181】

【化37】



30

【実施例29】

【0182】

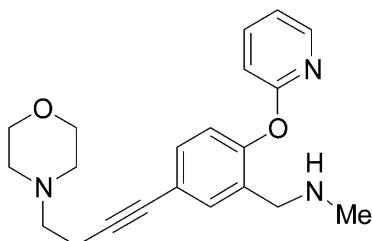
{2-(3,4-ジクロロ-フェノキシ)-5-[4-(4-フルオロ-ピペリジン-1-イル)-ブト-1-イニル]-ベンジル}-メチル-アミン

MS (ESI) : 下記として計算した質量 : C₂₃H₂₅C₁FN₂O、434.13 ; m/z 測定値 : 435.3 [M + H]⁺. ¹H NMR (CDCl₃) : 7.44 (d, J = 2.0, 1H)、7.33 (d, J = 8.8, 1H)、7.24 (dd, J = 8.3, 2.1, 1H)、7.00 (d, J = 2.8, 1H)、6.79 - 6.74 (m, 2H)、4.72 - 4.57 (m, 1H)、3.70 (s, 2H)、2.76 (br s, 1H)、2.66 - 2.59 (m, 4H)、2.57 - 2.53 (m, 2H)、2.46 - 2.40 (m, 2H)、2.39 (s, 3H)、1.94 - 1.82 (m, 4H).

40

【0183】

【化38】



【実施例30】

10

【0184】

メチル - [5 - (4 - モルホリン - 4 - イル - プト - 1 - イニル) - 2 - (ピリジン - 2 - イルオキシ) - ベンジル] - アミン .

【0185】

段階A : 4 - ブロモ - 2 - メチルアミノメチル - フエノール .

表題の化合物の調製を5 - ブロモ - 2 - ヒドロキシ - ベンズアルデヒドを用いて実施例1の段階Bと同様な様式で実施した。MS(ESI)：下記として計算した質量：C₈H₁₀BrNO、214.99；m/z測定値：216.2、218.2[M+H]⁺.

【0186】

段階B : (5 - ブロモ - 2 - ヒドロキシ - ベンジル) - メチル - カルバミン酸t - ブチルエステル .

表題の化合物の調製を実施例1の段階Cと同様な様式で実施した(8.11g、2段階で67%)。¹H NMR(CDCl₃)：7.29(dd, J=8.6, 2.5, 1H)、7.19(d, J=2.5, 1H)、6.81(d, J=8.6, 1H)、4.25(s, 2H)、2.88(s, 3H)、1.47(s, 9H).

【0187】

段階C : [5 - ブロモ - 2 - (ピリジン - 2 - イルオキシ) - ベンジル] - メチル - カルバミン酸t - ブチルエステル .

(5 - ブロモ - 2 - ヒドロキシ - ベンジル) - メチル - カルバミン酸t - ブチルエステル(581mg、1.22ミリモル)、2 - ブロモピリジン(238μL、2.44ミリモル)、Cs₂CO₃(795mg、2.44ミリモル)、粉末にした3モレキュラーシーブ(366mg)、サリシルアルドキシム(33.5mg、0.244ミリモル)、Ca₂O(9mg、0.06ミリモル)およびDMF(3mL)の混合物を100に24時間加熱した。室温に冷却した後の混合物をDCMで希釈し、ケイソウ土に通して濾過した後、濃縮した。FCCによる精製(EtOAc/ヘキサン)で所望生成物を得た(321mg、67%)。¹H NMR(CDCl₃、回転異性体の混合物)：8.17-8.12(m, 1H)、7.74-7.66(m, 1H)、7.44-7.38(m, 2H)、7.04-6.90(m, 3H)、4.44-4.32(m, 2H)、2.88-2.75(m, 3H)、1.52-1.40(m, 9H).

【0188】

段階D : メチル - [5 - (4 - モルホリン - 4 - イル - プト - 1 - イニル) - 2 - (ピリジン - 2 - イルオキシ) - ベンジル] - カルバミン酸t - ブチルエステル .

表題の化合物の調製を実施例1の段階Dと同様な様式で実施した。¹H NMR(CDCl₃、回転異性体の混合物)：8.17-8.13(m, 1H)、7.73-7.64(m, 1H)、7.36-7.30(m, 2H)、7.02-6.96(m, 2H)、6.89(d, J=8.2, 1H)、4.44-4.34(m, 2H)、3.75-3.71(m, 4H)、2.88-2.72(m, 3H)、2.68-2.63(m, 2H)、2.62-2.57(m, 2H)、2.56-2.51(m, 4H)、1.50-1.39(m, 9H).

【0189】

50

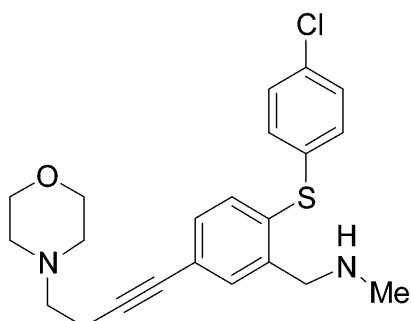
段階 E .

表題の化合物の調製を実施例 1 の段階 E と同様な様式で実施した。 MS (E S I) : 下記として計算した質量 : C₂₁H₂₅N₃O₂、 351.19 ; m/z 測定値 : 352.7 [M + H]⁺。¹H NMR (CDCl₃) : 8.16 (ddd, J = 5.0, 2.0, 0.70, 1H)、 7.72 - 7.67 (m, 1H)、 7.48 (d, J = 2.0, 1H)、 7.31 (dd, J = 8.3, 2.1, 1H)、 7.02 - 6.95 (m, 2H)、 6.93 - 6.90 (m, 1H)、 3.76 - 3.71 (m, 4H)、 3.67 (s, 2H)、 2.69 - 2.64 (m, 2H)、 2.62 - 2.57 (m, 2H)、 2.56 - 2.51 (m, 4H)、 2.38 (s, 3H) .

【0190】

10

【化39】



20

【実施例 3 1】

【0191】

[2 - (4 - クロロ - フェニルスルファニル) - 5 - (4 - モルホリン - 4 - イル - プト - 1 - イニル) - ベンジル] - メチル - アミン .

【0192】

段階 A : 5 - ブロモ - 2 - (4 - クロロ - フェニルスルファニル) - ベンズアルデヒド .

表題の化合物の調製を 4 - クロロ - ベンゼンチオールを用いて実施例 1 の段階 A と同様な様式で実施した。¹H NMR (CDCl₃) : 10.30 (s, 1H)、 7.99 (d, J = 2.3, 1H)、 7.52 (dd, J = 8.5, 2.3, 1H)、 7.40 - 7.33 (m, 4H)、 6.95 (d, J = 8.5, 1H) .

30

【0193】

段階 B : [5 - ブロモ - 2 - (4 - クロロ - フェニルスルファニル) - ベンジル] - メチル - アミン .

表題の化合物の調製を 5 - ブロモ - 2 - (4 - クロロ - フェニルスルファニル) - ベンズアルデヒドを用いて実施例 1 の段階 B と同様な様式で実施した。 MS (E S I) : 下記として計算した質量 : C₁₄H₁₃BrC₁NS、 340.96 ; m/z 測定値 : 342.1 [M + H]⁺。¹H NMR (CDCl₃) : 7.59 (d, J = 2.2, 1H)、 7.32 (dd, J = 8.3, 2.3, 1H)、 7.26 - 7.23 (m, 2H)、 7.15 - 7.13 (m, 2H)、 7.11 (d, J = 8.3, 1H)、 3.80 (s, 2H)、 2.42 (s, 3H) .

40

【0194】

段階 C : [5 - ブロモ - 2 - (4 - クロロ - フェニルスルファニル) - ベンジル] - メチル - カルバミン酸 t - プチルエステル .

表題の化合物の調製を [5 - ブロモ - 2 - (4 - クロロ - フェニルスルファニル) - ベンジル] - メチル - アミンを用いて出発して実施例 1 の段階 C と同様な様式で実施した。

¹H NMR (CDCl₃、回転異性体の混合物) : 7.39 - 7.34 (m, 2H)、 7.26 - 7.17 (m, 3H)、 7.12 - 7.06 (m, 2H)、 4.59 - 4.41 (m, 2H)、 2.91 - 2.75 (m, 3H)、 1.55 - 1.37 (m, 9H) .

【0195】

50

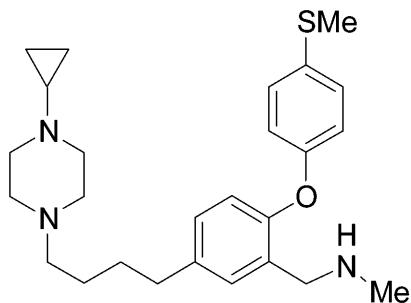
段階 D .

表題の化合物の調製を [5 - プロモ - 2 - (3 , 4 - ジクロロ - フェニルスルファニル) - ベンジル] - メチル - カルバミン酸 t - ブチルエステルを用いて出発して実施例 1 の段階 D および E と同様な様式で実施した。 MS (E S I) : 下記として計算した質量 : C₂₂H₂₅C₁N₂O₅、 400.14 ; m/z 測定値 : 401.3 [M + H]⁺.¹
H NMR (CDCl₃) : 7.51 - 7.48 (m, 1 H)、 7.28 - 7.23 (m, 3 H)、 7.19 - 7.14 (m, 3 H)、 4.00 - 3.96 (m, 2 H)、 3.75 - 3.71 (m, 4 H)、 2.69 - 2.56 (m, 4 H)、 2.56 - 2.50 (m, 7 H)、 2.17 (s, 1 H).

【0196】

10

【化40】



20

【実施例32】

【0197】

[5 - [4 - (4 - シクロプロピル - ピペラジン - 1 - イル) - ブチル] - 2 - (4 - メチルスルファニル - フェノキシ) - ベンジル] - メチル - アミン .

【0198】

段階 A : [5 - [4 - (4 - シクロプロピル - ピペラジン - 1 - イル) - ブチル] - 2 - (4 - メチルスルファニル - フェノキシ) - ベンジル] - メチル - カルバミン酸 t - ブチルエステル .

[5 - [4 - (4 - シクロプロピル - ピペラジン - 1 - イル) - ブチル] - 2 - (4 - メチルスルファニル - フェノキシ) - ベンジル] - メチル - カルバミン酸 t - ブチルエステル (68.0 mg, 0.127 ミリモル) { 実施例 1 の段階 A - D と同様な様式で調製 } を MeOH (2 mL) に入れることで生じさせた溶液に脱気を受けさせた後、これに 5 %

Pd / C (84 mg) を加えた。 H₂ バルーンをフラスコに取り付けた後、前記混合物を一晩攪拌した。その混合物をケイソウ土に通して濾過した後、その濾液に濃縮を受けさせた。 FCC に続いて逆相クロマトグラフィーで精製することで所望生成物 (33.6 mg, 49%) を得た。 MS (E S I) : 下記として計算した質量 : C₃₁H₄₅N₃O₃S、 539.32 ; m/z 測定値 : 540.4 [M + H]⁺.¹
H NMR (CDCl₃) : 7.21 (d, J = 8.6, 2 H)、 7.10 - 6.98 (m, 2 H)、 6.82 (d, J = 8.7, 2 H)、 6.77 (d, J = 8.2, 1 H)、 4.45 - 4.36 (m, 2 H)、 2.86 - 2.75 (m, 4 H)、 2.71 - 2.54 (m, 6 H)、 2.51 - 2.35 (m, 6 H)、 2.34 - 2.30 (m, 2 H)、 1.63 - 1.48 (m, 5 H)、 1.46 - 1.38 (m, 9 H)、 0.43 - 0.36 (m, 4 H).

【0199】

段階 B .

表題の化合物の調製を実施例 1 の段階 E と同様な様式で実施した。 MS (E S I) : 下記として計算した質量 : C₂₆H₃₇N₃O₅、 439.27 ; m/z 測定値 : 440.9 [M + H]⁺.¹
H NMR (CDCl₃) : 7.23 (d, J = 8.8, 2 H)、 7.18 (d, J = 2.1, 1 H)、 7.00 (dd, J = 8.2, 2.2, 1 H)、 6.86 (d, J = 8.8, 2 H)、 6.78 (d, J = 8.2, 1 H)、 3.71 (s, 2 H)、 2.70 - 2.57 (m, 6 H)、 2.45 (s, 4 H)、 2.41 (s, 4 H).

40

50

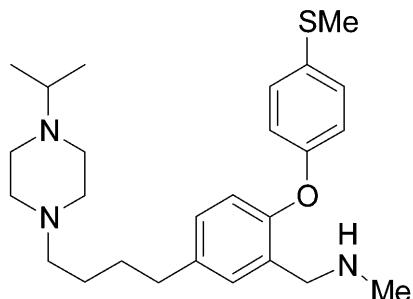
)、2.36 - 2.31 (m、3H)、1.84 - 1.75 (m、1H)、1.66 - 1.57 (m、3H)、1.55 - 1.48 (m、2H)、0.45 - 0.38 (m、4H).

【0200】

実施例33 - 34に示す化合物の調製を実施例32に記述した手順と同様な手順を用いて実施した。

【0201】

【化41】



10

【実施例33】

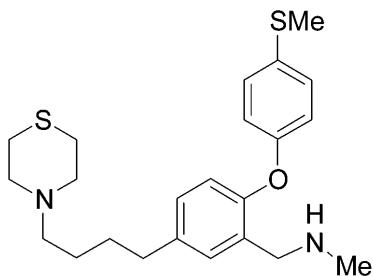
【0202】

[5-[4-[4-(4-isopropyl-piperazine-1-yl)butyl]-2-(4-methylsulfonylphenyl)ethoxy]benzyl]methylamine.

MS (ESI) : 下記として計算した質量 : C₂₆H₃₉N₃OS、441.28 ; m/z 測定値 : 442.4 [M + H]⁺. ¹H NMR (CDCl₃) : 7.24 (d, J = 8.8, 2H)、7.19 (d, J = 2.0, 1H)、7.02 (dd, J = 8.3, 2.2, 1H)、6.87 (d, J = 8.8, 2H)、6.79 (d, J = 8.2, 1H)、3.71 (s, 2H)、2.68 - 2.50 (m, 8H)、2.47 (s, 3H)、2.41 (s, 3H)、2.38 - 2.32 (m, 2H)、1.86 - 1.69 (m, 4H)、1.67 - 1.49 (m, 4H)、1.05 (d, J = 6.5, 6H).

【0203】

【化42】



30

【実施例34】

【0204】

Methyl-[2-(4-methylsulfonylphenyl)ethoxy]-5-(4-chiomorholin-4-ylbutyl)benzylamine.

MS (ESI) : 下記として計算した質量 : C₂₃H₃₂N₂OS₂、416.20 ; m/z 測定値 : 417.3 [M + H]⁺. ¹H NMR (CDCl₃) : 7.24 (d, J = 8.8, 2H)、7.18 (d, J = 1.9, 1H)、7.01 (dd, J = 8.2, 1.9, 1H)、6.86 (d, J = 8.8, 2H)、6.78 (d, J = 8.2, 1H)、3.71 (s, 2H)、2.70 - 2.65 (m, 8H)、2.60 (t, J = 7.3, 2H)、2.46 (s, 3H)、2.41 (br s, 2H)、2.36 (t, J = 7.5, 2H)、1.79 (br s, 2H)、1.63 - 1.58 (m, 2H)、1.54 - 1.49 (m, 2H).

40

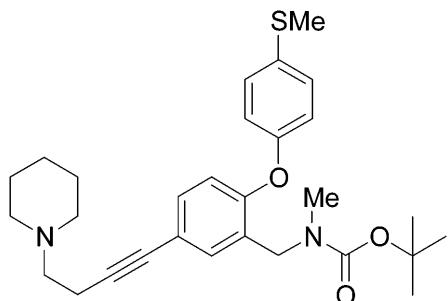
50

【0205】

実施例35-36に示す化合物の調製を前記実施例に記述した方法と同様な方法を用いて実施した。

【0206】

【化43】



10

【実施例35】

【0207】

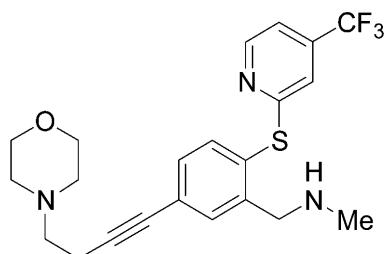
メチル - [2 - (4 - メチルスルファニル - フェノキシ) - 5 - (4 - ピペリジン - 1 - イル - プト - 1 - イニル) - ベンジル] - カルバミン酸 t - プチルエステル .

MS (ESI) : 下記として計算した質量 : C₂₉H₃₈N₂O₃S、494.26 ; m/z 測定値 : 495.4 [M + H]⁺.

20

【0208】

【化44】



30

【実施例36】

【0209】

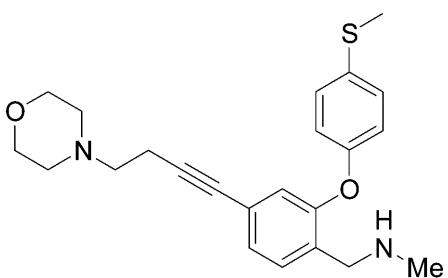
メチル - [5 - (4 - モルホリン - 4 - イル - プト - 1 - イニル) - 2 - (4 - トリフルオロメチル - ピリジン - 2 - イルスルファニル) - ベンジル] - アミン .

MS (ESI) : 下記として計算した質量 : C₂₂H₂₄F₃N₃O₂S、435.16 ; m/z 測定値 : 436.8 [M + H]⁺.

40

【0210】

【化45】



【実施例37】

【0211】

メチル - [2 - (4 - メチルスルファニル - フェノキシ) - 4 - (4 - モルホリン - 4 - イル - プト - 1 - イニル) - ベンジル] - アミン .

50

M S (E S I) : 下記として計算した質量 : C₂₈H₃₂N₂O₂S、396.19 ;
m/z 測定値 : 397.3 [M + H]⁺.

【 0 2 1 2 】

生物学的方法 :

化合物に試験を一般に遊離塩基、塩酸塩、TFA塩またはクエン酸塩形態として受けさせた。

【 0 2 1 3 】

H₃受容体結合

SK-N-MC細胞内で安定に発現するクローニングヒトおよびラットH₃受容体と化合物の結合をBarbier、A.J.他(Br.J.Pharmacol.2004, 143(5), 649-661)が記述したようにして実施した。この検定で試験を受けさせた化合物が示したデータを表1に示す。

10

【 0 2 1 4 】

ラット脳SERT

小脳を含有しないラット脳(Zivivc Laboratories, Inc.-Pittsburgh, PA)を52.6 mMのTris pH 8/126.4 mMのNaCl/5.26 mMのKClの混合物に入れて均一にした後、1,000 rpmの遠心分離に5分間かけた。上澄み液を取り出した後、再び遠心分離に15,000 rpmで30分間かけた。沈澱物を52.6 mMのTris pH 8/126.4 mMのNaCl/5.26 mMのKClの混合物に入れて再び均一にした。膜を0.6 nMの[³H]-シタロプロラムと一緒に試験化合物の存在有り無しで25度60分間インキュベートし、GFCガラス纖維フィルター(前以て0.3%のポリエチレンイミンで処理しておいた)の上に置いて迅速濾過することで収穫した後、氷冷緩衝液で4回洗浄した。フルオキセチンを100 μM存在させることで非特異的結合の特徴付けを行った。IC₅₀値を単一部位曲線適合プログラム(GraphPad、サンディエゴ、CA)で決定しそして[³H]-シタロプロラムK_dが0.6 nMでリガンドの濃度が0.6 nMであることを基にしてK_i値に変換した。この検定試験を受けさせた化合物が示したデータを表1に示す(N.T.=試験せず)。

20

【 0 2 1 5 】

【表5】

表 1.

実施例	ヒト H ₃ K _i (nM)	ラット SERT K _i (nM)		実施例	ヒト H ₃ K _i (nM)	ラット SERT K _i (nM)
1	11	2.4		19	864	0.4
2	1.7	0.7		20	93	0.7
3	11	0.9		21	2	7
4	11	1.8		22	10	5
5	7	1.1		23	0.7	18
6	5.7	11		24	4	1.9
7	7.3	2.0		25	1867	1.0
8	3	10		26	13	5.7
9	5.4	0.9		27	13	7.3
10	31	0.5		28	6.0	3.4
11	6.0	0.6		29	14	2.1
12	3.0	3.0		30	6	200
13	52	2.0		31	32	1
14	17	0.3		32	4.7	0.6
15	17	1.8		33	5.2	0.4
16	6.1	1.3		34	9.7	0.9
17	100	40		35	46	24
18	9.7	6.4		36	190	32
				37	423	1.8

【0216】

ヒト S E R T

ヒト S E R T を発現する均一化 H E K 2 9 3 (H u m a n E m b r y o n i c K i d n e y) 膜を ³H - シタロプラム (S E R T) と一緒に 5 0 m M の T r i s 、 1 2 0 m M の N a C l 、 5 m M の K C l (p H 7 . 4) に入れて室温で 1 時間インキュベートした。この S E R T ではフルオキセチンを 1 0 μ M 存在させることで非特異的結合の測定を実施した。前記膜の洗浄および放射能の計数をこの上に示したようにして実施した。 S E R T に関する K_i 値の計算を ³H - シタロプラムに関する K_d 値および 3 . 1 n M のリガンド濃度を基にして行った。この検定で試験を受けさせた化合物が示したデータを表 2 に示す。

10

20

30

40

50

【0217】

【表6】

表 2.

実施例	ヒトSERT K _i (nM)		実施例	ヒトSERT K _i (nM)
1	1.8		16	1.1
2	0.7		18	5.9
3	0.8		19	1.6
4	1.9		20	3.6
5	1.2		23	58
6	30		24	5
7	2.7		25	1.2
8	24		26	6.7
9	2.5		27	17
10	13		28	3.6
11	0.9		29	27
12	7.3		32	2.0
13	3.5		33	1.4
14	12		34	1.9
15	1.4		37	3.4

【0218】

環状AMPの蓄積

レポーター構築物とヒトH₃受容体を発現するSK-N-MC細胞のサブラインを作り出した。前記レポーター遺伝子（-ガラクトシダーゼ）は複数の環状AMP応答配列の制御下にある。96穴プレートに入れておいた細胞用培地にヒスタミンを直接加えてから5分後にホルスコリンを添加した（5 μMの最終濃度）。適宜、アゴニストを添加する10分前にアンタゴニストを添加した。インキュベーションを37℃で6時間行った後、培地を吸引で除去しそして細胞を200 μLの磷酸塩緩衝食塩水で洗浄した後、2回目の吸引による除去を行った。細胞を25 μLの0.1×検定用緩衝液（10 mMの磷酸Na、pH 8、0.2 mMのMgSO₄、0.01 mMのMnCl₂）で溶解させた後、室温で10分間インキュベートした。次に、細胞を100 μLの1×検定用緩衝液（Tritionを0.5%および-メルカプトエタノールを40 mM含有）と一緒にして10分間インキュベートした。1 mg/mLの基質溶液（クロロフェノールレッド-Dガラクトピラノシド；Roche Molecular Biochemicals, Indianapolis, IN）を25 μL用いて発色させた。色の量化をミクロプレートリーダーを用いて570 nmの所の吸光度で実施した。pEC₅₀値のSchild回帰分析を行うことでpA₂値を計算しそして試験を受けさせた化合物が示した値を表3に示す。

10

20

30

40

50

【0 2 1 9】

【表 7】

表 3.

実施例	pA ₂		実施例	pA ₂
2	8.61		12	8.58
3	7.95		16	9.10
5	7.97		23	9.6
6	8.14		27	7.89
7	7.90		28	8.78
8	8.45		30	8.5
11	8.12			

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

					International application No PCT/US2007/071735									
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. C07C217/62 C07C321/28 C07D211/38 C07D213/64 C07D213/65 C07D241/08 C07D295/12 A61K31/435 A61K31/495 A61K31/535 A61P25/24														
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC														
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07C C07D A61K A61P														
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched														
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal														
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="text-align: left; padding: 2px;">Category*</th> <th style="text-align: left; padding: 2px;">Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages</th> <th style="text-align: left; padding: 2px;">Relevant to claim No.</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="padding: 2px;">X</td> <td style="padding: 2px;">WO 01/72687 A (PFIZER LTD [GB]; PFIZER [US]; ANDREWS MARK DAVID [GB]; HEPWORTH DAVID) 4 October 2001 (2001-10-04) cited in the application page 1, lines 1-12 page 143; claim 1</td> <td style="padding: 2px;">1-49</td> </tr> <tr> <td style="padding: 2px;">X</td> <td style="padding: 2px;">WO 02/18333 A (PFIZER LTD [GB]; PFIZER [US]; ADAM MAVIS DIANE [US]; ANDREWS MARK DAVID) 7 March 2002 (2002-03-07) cited in the application page 1, lines 1-12 page 97; claim 1</td> <td style="padding: 2px;">1-49</td> </tr> </tbody> </table>						Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.	X	WO 01/72687 A (PFIZER LTD [GB]; PFIZER [US]; ANDREWS MARK DAVID [GB]; HEPWORTH DAVID) 4 October 2001 (2001-10-04) cited in the application page 1, lines 1-12 page 143; claim 1	1-49	X	WO 02/18333 A (PFIZER LTD [GB]; PFIZER [US]; ADAM MAVIS DIANE [US]; ANDREWS MARK DAVID) 7 March 2002 (2002-03-07) cited in the application page 1, lines 1-12 page 97; claim 1	1-49
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.												
X	WO 01/72687 A (PFIZER LTD [GB]; PFIZER [US]; ANDREWS MARK DAVID [GB]; HEPWORTH DAVID) 4 October 2001 (2001-10-04) cited in the application page 1, lines 1-12 page 143; claim 1	1-49												
X	WO 02/18333 A (PFIZER LTD [GB]; PFIZER [US]; ADAM MAVIS DIANE [US]; ANDREWS MARK DAVID) 7 March 2002 (2002-03-07) cited in the application page 1, lines 1-12 page 97; claim 1	1-49												
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C.			<input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.											
* Special categories of cited documents : "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority, claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "Z" document member of the same patent family														
Date of the actual completion of the international search 20 November 2007		Date of mailing of the international search report 28/11/2007												
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 6818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Jeanjean, Fabien												

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/US2007/071735

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0172687	A	04-10-2001	AP 1308 A AT 299859 T AU 784934 B2 AU 4442901 A BG 106912 A BR 0109547 A CA 2404439 A1 CN 1419534 A CZ 20023191 A3 DE 60112059 D1 DE 60112059 T2 EA 5519 B1 EE 200200568 A EP 1268396 A1 ES 2243469 T3 HK 1051997 A1 HR 20020764 A2 HU 0301075 A2 IS 6457 A JP 3936866 B2 JP 2003528845 T MA 26885 A1 MX PA02009697 A NO 20024663 A NZ 519972 A OA 12238 A PL 358622 A1 PT 1268396 T SK 13752002 A3 UA 75067 C2 YU 72102 A ZA 200207738 A	10-09-2004 15-08-2005 03-08-2006 08-10-2001 31-01-2003 10-06-2003 04-10-2001 21-05-2003 12-11-2003 25-08-2005 13-04-2006 28-04-2005 15-06-2004 02-01-2003 01-12-2005 21-04-2006 31-10-2005 28-08-2003 05-07-2002 27-06-2007 30-09-2003 20-12-2004 27-03-2003 27-09-2002 25-07-2003 07-11-2003 09-08-2004 31-10-2005 08-01-2004 16-12-2002 03-03-2006 26-09-2003
WO 0218333	A	07-03-2002	AR 031867 A1 AU 7865001 A BG 107544 A BR 0113610 A CA 2420969 A1 CN 1449380 A CZ 20030467 A3 EE 200300084 A EP 1313701 A1 HR 20030141 A2 HU 0303385 A2 IS 6704 A JP 2004507523 T MA 26945 A1 MX PA03001848 A NO 20030842 A NZ 523951 A OA 12372 A PL 360743 A1 SK 2012003 A3	08-10-2003 13-03-2002 31-10-2003 24-06-2003 07-03-2002 15-10-2003 14-04-2004 15-02-2005 28-05-2003 30-04-2003 01-03-2004 30-01-2003 11-03-2004 20-12-2004 04-06-2003 28-04-2003 24-09-2004 17-04-2006 20-09-2004 08-06-2004

フロントページの続き

(51)Int.Cl.	F I	テーマコード(参考)
C 0 7 D 213/65 (2006.01)	C 0 7 D 243/08 5 0 6	4 H 0 0 6
A 6 1 K 31/4453 (2006.01)	C 0 7 D 213/65	
A 6 1 K 31/5375 (2006.01)	A 6 1 K 31/4453	
A 6 1 K 31/54 (2006.01)	A 6 1 K 31/5375	
A 6 1 K 31/495 (2006.01)	A 6 1 K 31/54	
A 6 1 K 31/445 (2006.01)	A 6 1 K 31/495	
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 K 31/445	
A 6 1 K 45/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 1 3	
A 6 1 K 31/137 (2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 1 4	
A 6 1 K 31/5377 (2006.01)	A 6 1 K 45/00	
A 6 1 P 25/28 (2006.01)	A 6 1 K 31/137	
A 6 1 P 25/20 (2006.01)	A 6 1 K 31/5377	
A 6 1 P 25/18 (2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 2 3	
A 6 1 P 25/14 (2006.01)	A 6 1 P 25/28	
A 6 1 P 11/00 (2006.01)	A 6 1 P 25/20	
A 6 1 P 15/12 (2006.01)	A 6 1 P 25/18	
A 6 1 P 25/16 (2006.01)	A 6 1 P 25/14	
A 6 1 P 25/00 (2006.01)	A 6 1 P 11/00	
A 6 1 P 25/24 (2006.01)	A 6 1 P 15/12	
A 6 1 P 25/22 (2006.01)	A 6 1 P 25/16	
A 6 1 P 1/08 (2006.01)	A 6 1 P 25/00	
A 6 1 P 25/08 (2006.01)	A 6 1 P 25/24	
A 6 1 P 25/06 (2006.01)	A 6 1 P 25/22	
A 6 1 P 29/00 (2006.01)	A 6 1 P 1/08	
A 6 1 P 1/14 (2006.01)	A 6 1 P 25/08	
A 6 1 P 3/04 (2006.01)	A 6 1 P 25/06	
A 6 1 P 25/30 (2006.01)	A 6 1 P 29/00	
A 6 1 P 15/10 (2006.01)	A 6 1 P 1/14	
A 6 1 P 3/02 (2006.01)	A 6 1 P 3/04	
A 6 1 P 27/16 (2006.01)	A 6 1 P 25/30	
A 6 1 P 27/02 (2006.01)	A 6 1 P 15/10	
A 6 1 K 31/357 (2006.01)	A 6 1 P 3/02	
A 6 1 K 31/551 (2006.01)	A 6 1 P 27/16	
A 6 1 K 31/165 (2006.01)	A 6 1 P 27/02	
C 0 7 C 217/62 (2006.01)	A 6 1 K 31/357 A 6 1 K 31/551 A 6 1 P 43/00 1 1 1 A 6 1 P 43/00 1 2 1 A 6 1 K 31/165 C 0 7 C 217/62	

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

(72)発明者 レタビク ,マイケル・エイ

アメリカ合衆国カリフォルニア州 92130 サンディエゴ・ミストラルドライブ 4379

(72)発明者 ストッキング ,エミリー・エム

アメリカ合衆国カリフォルニア州 92024 エンシニタス・メルローズアベニュー 310

F ターム(参考) 4C054 AA02 CC03 DD01 EE01 FF22

4C055 AA01 BA01 BA02 BA06 CA02 CA42 CB04 CB10 DA01

4C084 AA19 MA16 MA17 MA22 MA23 MA31 MA32 MA35 MA36 MA37

MA41 MA43 MA52 MA55 MA60 MA63 MA66 ZA011 ZA021 ZA051

ZA061 ZA081 ZA121 ZA141 ZA151 ZA161 ZA181 ZA331 ZA341 ZA591

ZA691 ZA701 ZA811 ZB111 ZC031 ZC131 ZC141 ZC201 ZC202 ZC311

ZC391 ZC751 ZC752

4C086 AA01 AA02 AA03 BC21 BC50 BC54 BC73 BC88 CA01 GA08

GA12 MA01 MA02 MA04 MA10 NA05 NA14 NA15 ZA01 ZA02

ZA05 ZA06 ZA08 ZA12 ZA14 ZA15 ZA16 ZA18 ZA33 ZA34

ZA59 ZA69 ZA70 ZA81 ZB11 ZC03 ZC13 ZC14 ZC20 ZC31

ZC39 ZC75

4C206 AA01 AA02 AA03 JA19 JA32 KA01 MA01 MA02 MA04 MA14

MA16 NA05 NA14 ZA01 ZA02 ZA05 ZA06 ZA08 ZA12 ZA14

ZA15 ZA16 ZA18 ZA33 ZA34 ZA59 ZA69 ZA70 ZA81 ZB11

ZC03 ZC13 ZC14 ZC20 ZC31 ZC39 ZC75

4H006 AA01 AA03 AB20 BJ20 BJ50 BM30 BM72 BP60 BU32 BU42

TA04 TB42