

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第5438975号  
(P5438975)

(45) 発行日 平成26年3月12日 (2014. 3. 12)

(24) 登録日 平成25年12月20日 (2013. 12. 20)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 C 211/30 (2006. 01)

C O 7 C 211/30 C S P

A 6 1 K 31/13 (2006. 01)

A 6 1 K 31/13

A 6 1 K 31/27 (2006. 01)

A 6 1 K 31/27

A 6 1 K 31/15 (2006. 01)

A 6 1 K 31/15

A 6 1 P 25/00 (2006. 01)

A 6 1 P 25/00

請求項の数 27 (全 92 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2008-549498 (P2008-549498)  
 (86) (22) 出願日 平成18年12月21日 (2006. 12. 21)  
 (65) 公表番号 特表2009-527462 (P2009-527462A)  
 (43) 公表日 平成21年7月30日 (2009. 7. 30)  
 (86) 国際出願番号 PCT/US2006/049069  
 (87) 国際公開番号 W02007/081542  
 (87) 国際公開日 平成19年7月19日 (2007. 7. 19)  
 審査請求日 平成21年11月16日 (2009. 11. 16)  
 (31) 優先権主張番号 60/756, 555  
 (32) 優先日 平成18年1月6日 (2006. 1. 6)  
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(73) 特許権者 500114922  
 サノビオン ファーマシューティカルズ  
 インク  
 Sunovion Pharmaceuticals Inc.  
 アメリカ合衆国、マサチューセッツ州 O  
 1752、マールバロ、ウォーターフォー  
 ド ドライブ 84 番地  
 (74) 代理人 100097456  
 弁理士 石川 徹  
 (72) 発明者 シャオ, リミング  
 アメリカ合衆国、マサチューセッツ州 O  
 1773、リンカーン、サウス グレート  
 ロード 158

最終頁に続く

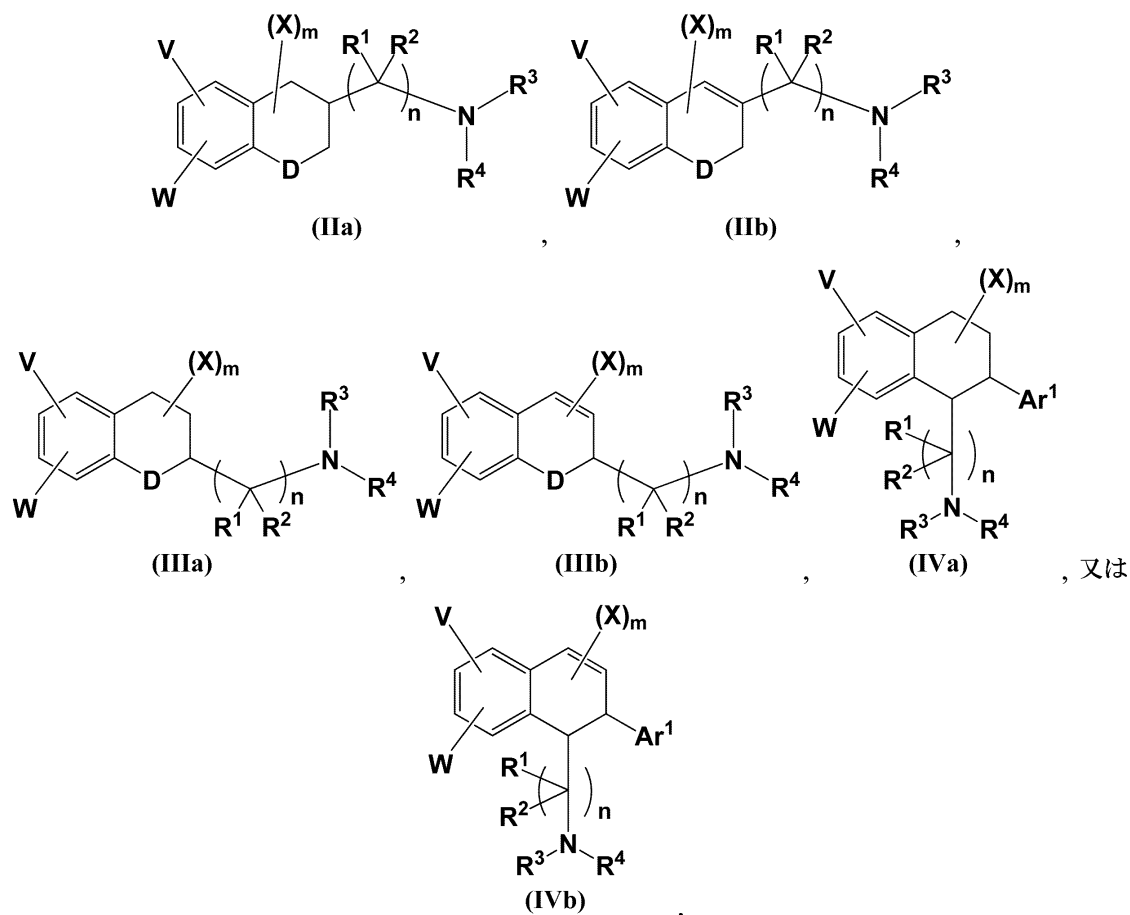
(54) 【発明の名称】 テトラロン系モノアミン再取り込み阻害剤

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I I a)、式 (I I b)、式 (I I I a)、式 (I I I b)、式 (I V a) もしくは式 (I V b) の構造を有する化合物またはその薬学的に許容できる塩もしくは溶媒和物  
 :

## 【化 1】



(式中、

$n$  は 0 ~ 2 から選択される整数であり、

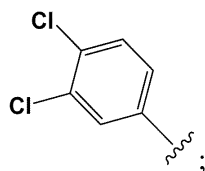
$D$  は、 $CX - Ar^1$  であり、

$m$  は 1 であり、

各  $X$  は、独立して  $H$  または  $OH$  であり、

$Ar^1$  は、下記式のものであり、

## 【化 2】



$V$  および  $W$  は、それぞれ独立して、 $H$  または  $OR^9$  であり、ここで、 $R^9$  は、 $H$ 、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換ヘテロアルキル、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換ヘテロアリール、または置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキルであり、

$R^1$  および  $R^2$  は、それぞれ独立して、 $H$ 、ハロゲン、 $CN$ 、置換もしくは非置換アルキル、または置換もしくは非置換ヘテロアルキルであり、かつ、

$R^3$  および  $R^4$  は、それぞれ独立して、 $H$ 、置換もしくは非置換  $C_1 - C_4$  アルキル、または置換もしくは非置換  $C_1 - C_4$  ヘテロアルキルであり、

ここで、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、および  $R^4$  のいずれか 2 個は、それらが結合している原子と一緒に、任意に結合して 3 ~ 7 員環を形成する)

またはその鏡像異性体、ジアステレオ異性体、ラセミ混合物、鏡像異性体富化混合物もしくは鏡像異性体純型。

【請求項 2】

R<sup>1</sup> および R<sup>2</sup> が H である、請求項 1 記載の化合物またはその薬学的に許容できる塩もしくは溶媒和物またはその鏡像異性体、ジアステレオ異性体、ラセミ混合物、鏡像異性体富化混合物もしくは鏡像異性体純型。

【請求項 3】

R<sup>3</sup> および R<sup>4</sup> が、それぞれ独立して、H、または置換もしくは非置換 C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルキルである、請求項 1 又は 2 記載の化合物またはその薬学的に許容できる塩もしくは溶媒和物またはその鏡像異性体、ジアステレオ異性体、ラセミ混合物、鏡像異性体富化混合物もしくは鏡像異性体純型。

10

【請求項 4】

n が 0 である、請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 項記載の化合物またはその薬学的に許容できる塩もしくは溶媒和物またはその鏡像異性体、ジアステレオ異性体、ラセミ混合物、鏡像異性体富化混合物もしくは鏡像異性体純型。

【請求項 5】

n が 1 である、請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 項記載の化合物またはその薬学的に許容できる塩もしくは溶媒和物またはその鏡像異性体、ジアステレオ異性体、ラセミ混合物、鏡像異性体富化混合物もしくは鏡像異性体純型。

【請求項 6】

20

n が 2 である、請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 項記載の化合物またはその薬学的に許容できる塩もしくは溶媒和物またはその鏡像異性体、ジアステレオ異性体、ラセミ混合物、鏡像異性体富化混合物もしくは鏡像異性体純型。

【請求項 7】

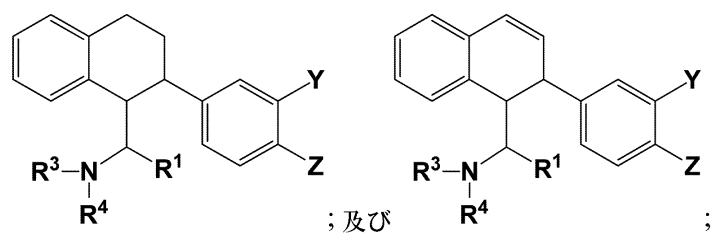
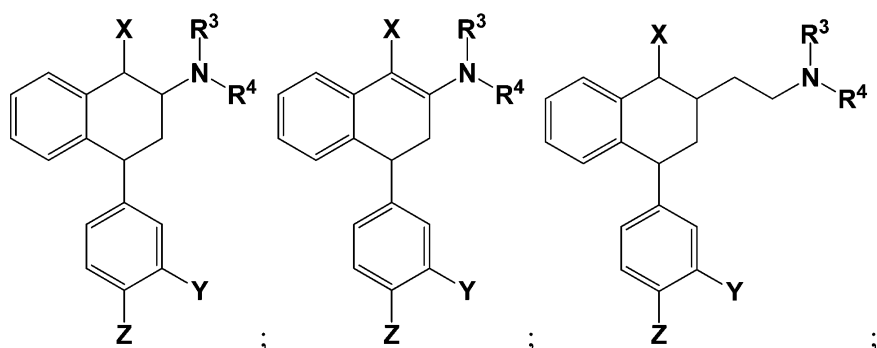
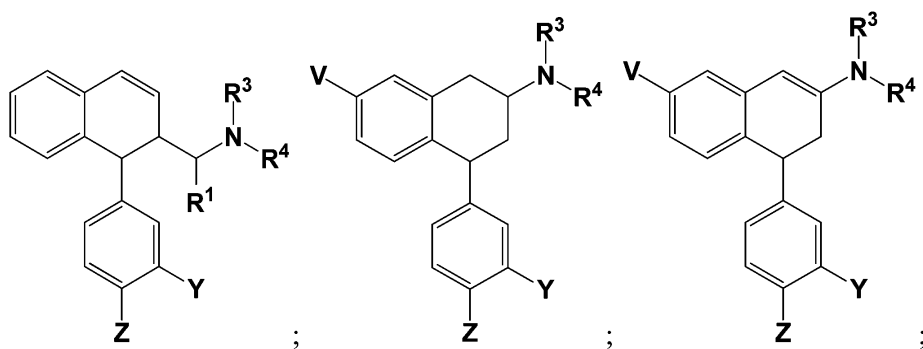
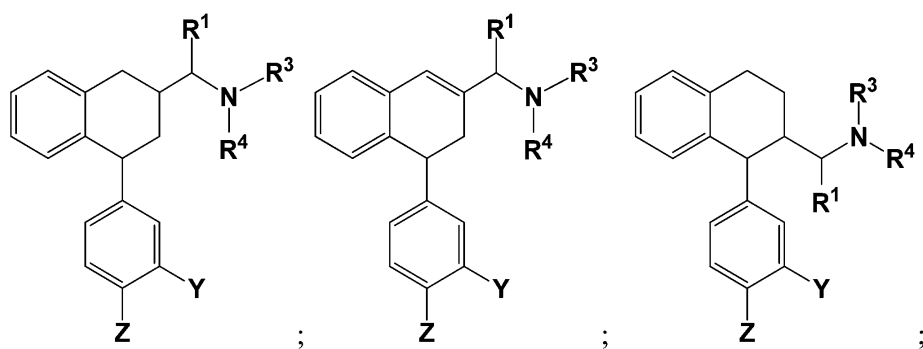
D が、C X - A r<sup>1</sup> であり、かつ X が H である、請求項 1 ~ 6 のいずれか 1 項記載の化合物またはその薬学的に許容できる塩もしくは溶媒和物またはその鏡像異性体、ジアステレオ異性体、ラセミ混合物、鏡像異性体富化混合物もしくは鏡像異性体純型。

【請求項 8】

以下から選択される構造を有する、請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 項記載の化合物またはその薬学的に許容できる塩もしくは溶媒和物またはその鏡像異性体、ジアステレオ異性体、ラセミ混合物、鏡像異性体富化混合物もしくは鏡像異性体純型：

30

## 【化 3】



(式中、Y 及び Z はクロロである。 )。

## 【請求項 9】

以下の化合物である、請求項 1 記載の化合物またはその薬学的に許容できる塩もしくは溶媒和物：

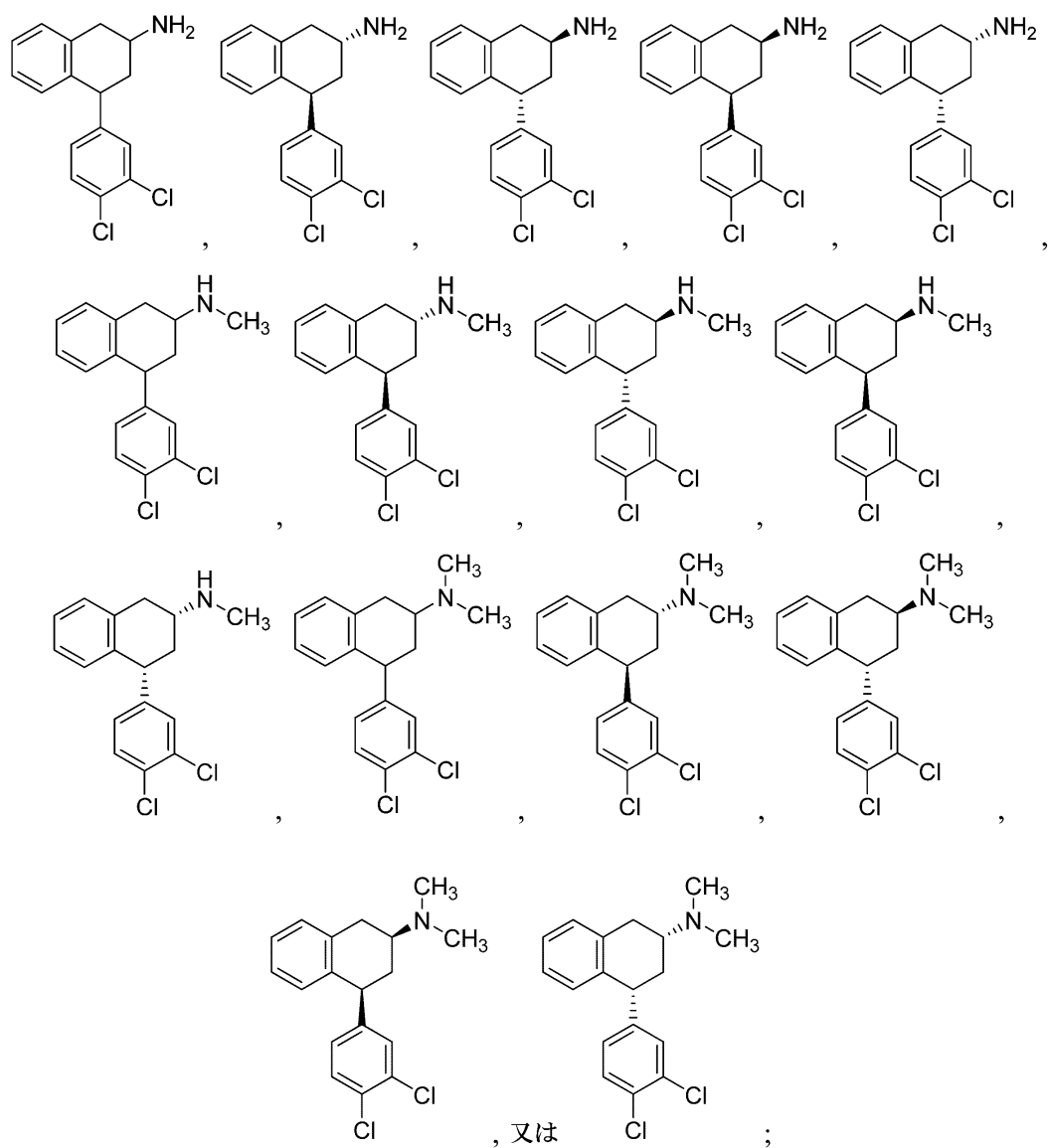
10

20

30

40

## 【化 4】

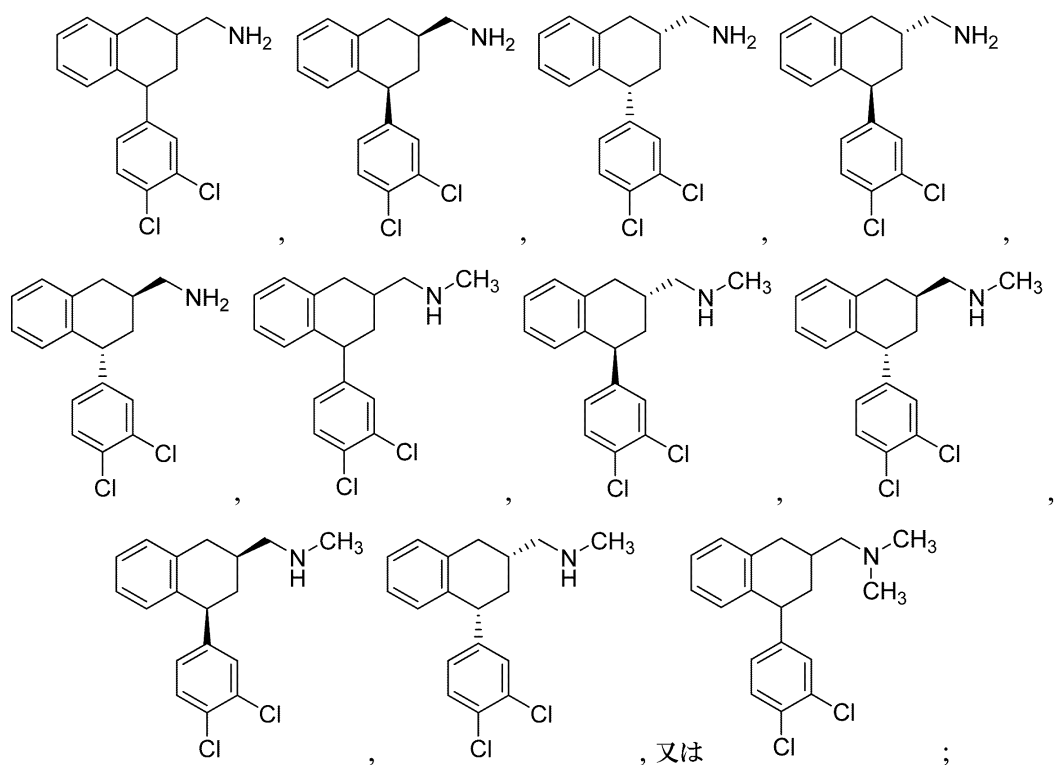


またはその鏡像異性体、ジアステレオ異性体、ラセミ混合物、鏡像異性体富化混合物もしくは鏡像異性体純型。

## 【請求項 10】

以下の化合物である、請求項 1 記載の化合物またはその薬学的に許容できる塩もしくは溶媒和物：

## 【化 5】



10

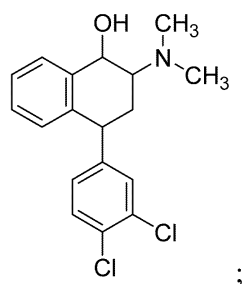
20

またはその鏡像異性体、ジアステレオ異性体、ラセミ混合物、鏡像異性体富化混合物もしくは鏡像異性体純型。

## 【請求項 1 1】

以下の化合物である、請求項 1 記載の化合物またはその薬学的に許容できる塩もしくは溶媒和物：

## 【化 6】



30

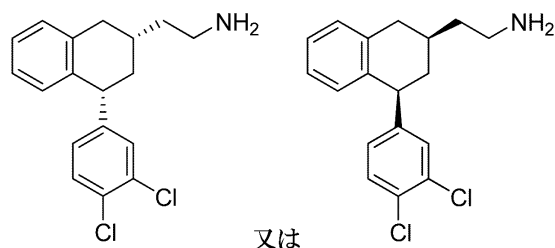
またはその鏡像異性体、ジアステレオ異性体、ラセミ混合物、鏡像異性体富化混合物もしくは鏡像異性体純型。

40

## 【請求項 1 2】

以下の化合物である、請求項 1 記載の化合物またはその薬学的に許容できる塩もしくは溶媒和物：

## 【化 7】



;

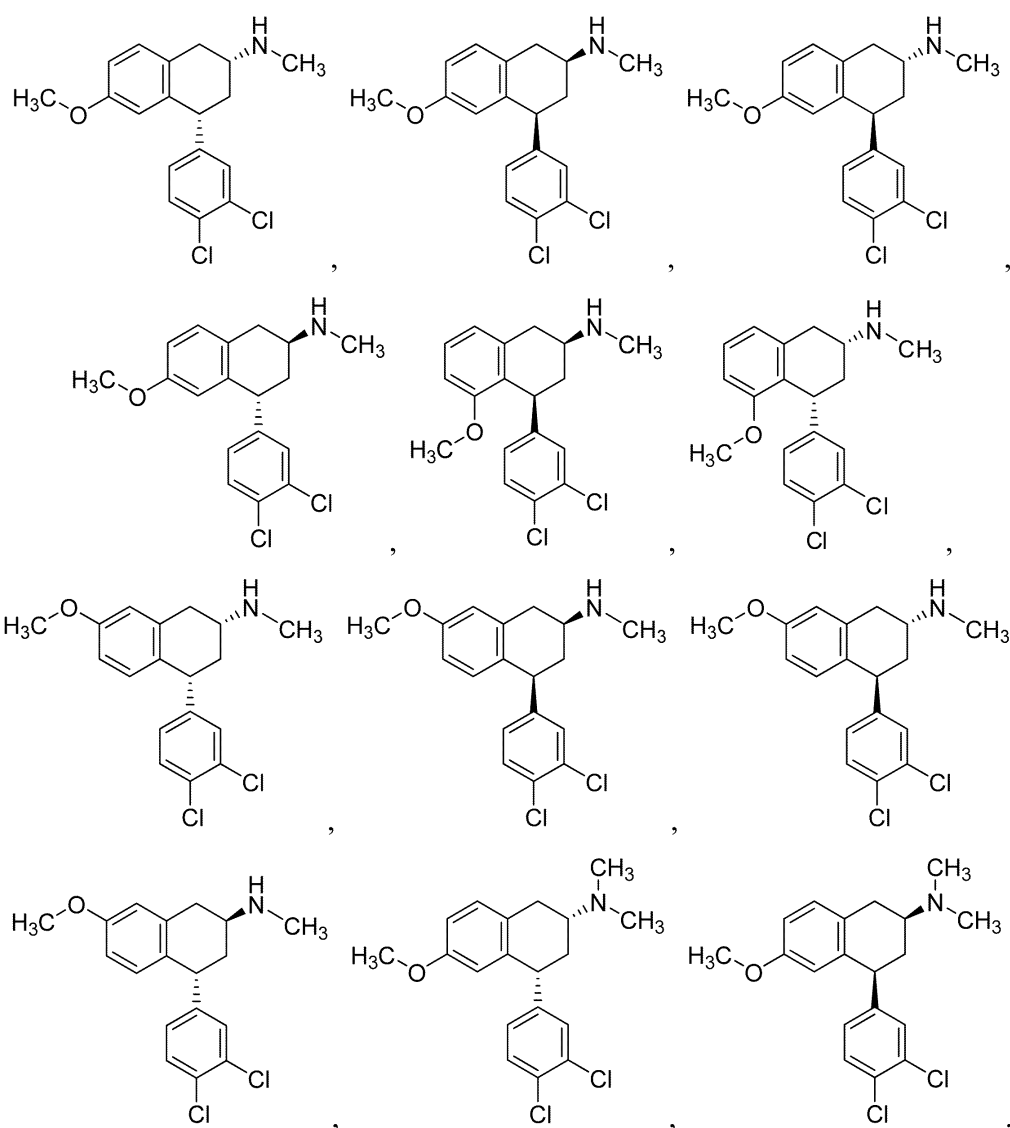
10

またはその鏡像異性体、ジアステレオ異性体、ラセミ混合物、鏡像異性体富化混合物もしくは鏡像異性体純型。

## 【請求項 13】

以下の化合物である、請求項 1 記載の化合物またはその薬学的に許容できる塩もしくは溶媒和物：

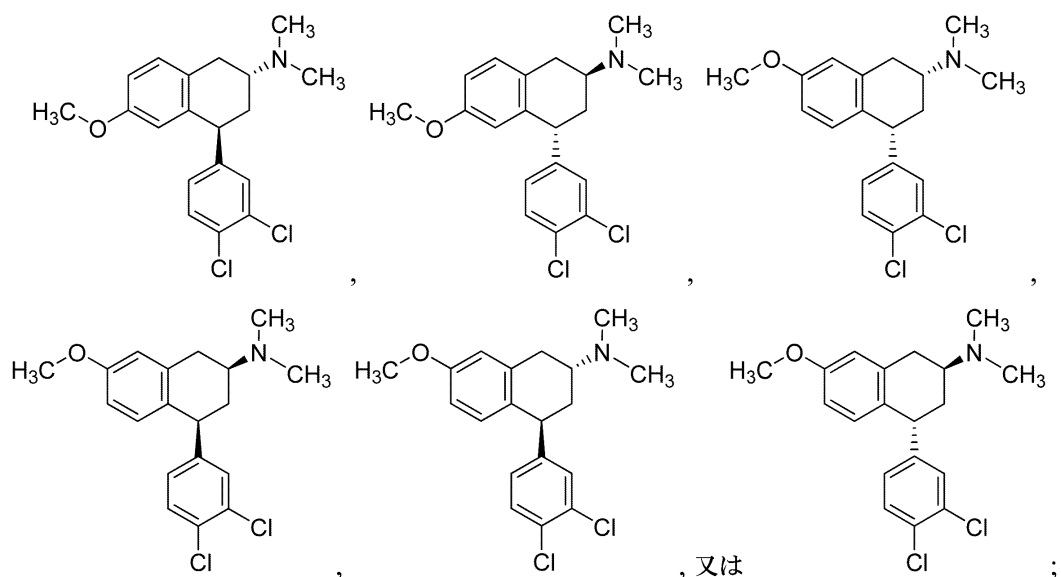
## 【化 8】



20

30

40



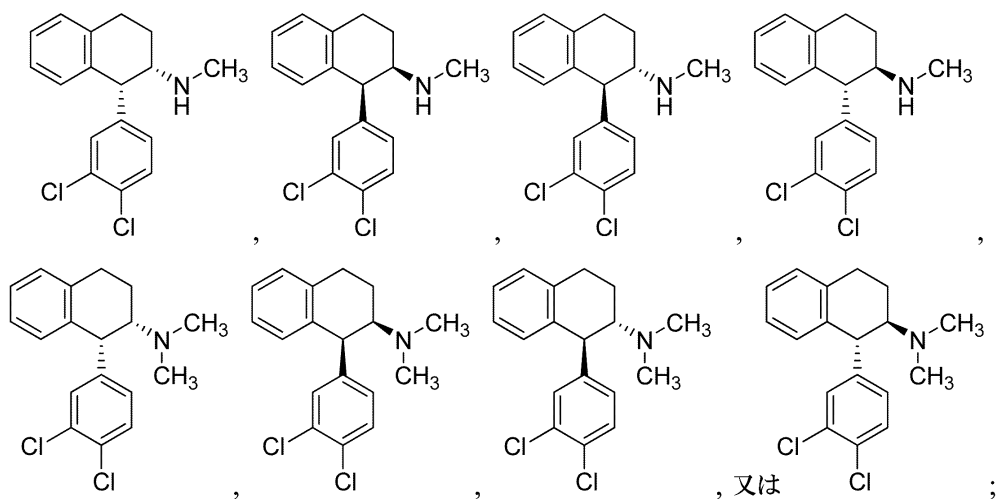
またはその鏡像異性体、ジアステレオ異性体、ラセミ混合物、鏡像異性体富化混合物もしくは鏡像異性体純型。

【請求項 1 4】

20

以下の化合物である、請求項 1 記載の化合物またはその薬学的に許容できる塩もしくは溶媒和物：

【化 9】



またはその鏡像異性体、ジアステレオ異性体、ラセミ混合物、鏡像異性体富化混合物もしくは鏡像異性体純型。

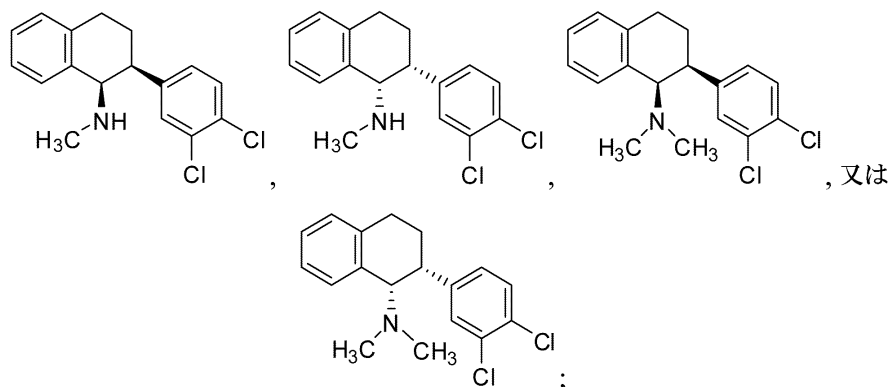
【請求項 1 5】

40

以下の化合物である、請求項 1 記載の化合物またはその薬学的に許容できる塩もしくは溶媒和物：



## 【化 1 0】



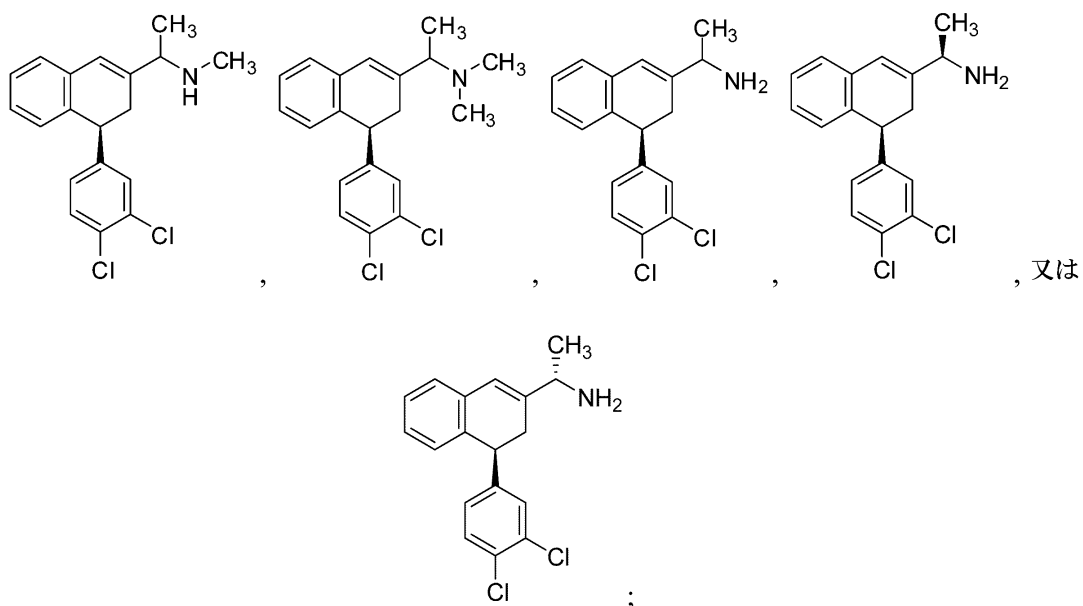
10

またはその鏡像異性体、ジアステレオ異性体、ラセミ混合物、鏡像異性体富化混合物もしくは鏡像異性体純型。

## 【請求項 1 6】

以下の化合物である、請求項 1 記載の化合物またはその薬学的に許容できる塩もしくは溶媒和物：

## 【化 1 1】



20

30

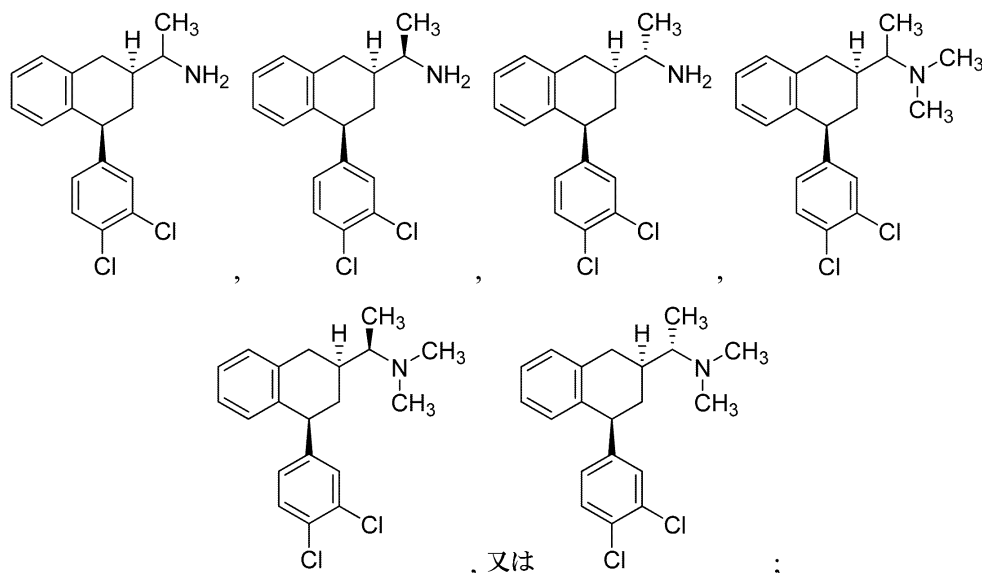
またはその鏡像異性体、ジアステレオ異性体、ラセミ混合物、鏡像異性体富化混合物もしくは鏡像異性体純型。

## 【請求項 1 7】

以下の化合物である、請求項 1 記載の化合物またはその薬学的に許容できる塩もしくは溶媒和物：

40

## 【化 1 2】



またはその鏡像異性体、ジアステレオ異性体、ラセミ混合物、鏡像異性体富化混合物もしくは鏡像異性体純型。

20

## 【請求項 1 8】

請求項 1 記載の化合物の第 1 の立体異性体と少なくとも 1 種の追加の立体異性体とを含む組成物であって、前記第 1 の立体異性体が前記少なくとも 1 種の追加の立体異性体を基準にして少なくとも 80% のジアステレオ異性体過剰で存在する前記組成物。

## 【請求項 1 9】

請求項 1 ~ 1 7 のいずれか 1 項記載の化合物またはその薬学的に許容できる塩もしくは溶媒和物と、薬学的に許容できるキャリア、賦形剤または希釈剤とを含む医薬組成物。

## 【請求項 2 0】

中枢神経系疾患を治療するための薬剤の製造における、請求項 1 ~ 1 7 のいずれか 1 項記載の化合物またはその薬学的に許容できる塩もしくは溶媒和物の使用。

30

## 【請求項 2 1】

前記中枢神経系疾患が、鬱病、線維筋肉痛、疼痛、睡眠障害、注意欠陥障害（ADD）、注意欠陥活動性障害（ADHD）、下肢静止不能症候群、統合失調症、不安、強迫性障害、心的外傷後ストレス障害、季節的情動障害（SAD）、月経前失調症および神経変性疾患からなる群から選択される、請求項 2 0 記載の使用。

## 【請求項 2 2】

前記中枢神経系疾患がパーキンソン病である、請求項 2 0 記載の使用。

## 【請求項 2 3】

前記中枢神経系疾患が神経障害性疼痛である、請求項 2 0 記載の使用。

## 【請求項 2 4】

被験哺乳動物におけるシナプス間隙からの 1 種以上のモノアミンの再取り込みを阻害するための薬剤の製造における、請求項 1 ~ 1 7 のいずれか 1 項記載の化合物またはその薬学的に許容できる塩もしくは溶媒和物の使用。

40

## 【請求項 2 5】

前記モノアミンがセロトニン、ドーパミン、ノルエピネフリンまたはそれらの 2 種以上の組み合わせである、請求項 2 4 記載の使用。

## 【請求項 2 6】

被験哺乳動物における 1 種以上のモノアミン輸送体を変調するための薬剤の製造における、請求項 1 ~ 1 7 のいずれか 1 項記載の化合物またはその薬学的に許容できる塩もしくは溶媒和物の使用。

50

## 【請求項 27】

前記モノアミン輸送体がセロトニン輸送体 (SERT)、ドーパミン輸送体 (DAT)、ノルエピネフリン輸送体 (NET) またはそれらの2種以上の組み合わせである、請求項 26 記載の使用。

## 【発明の詳細な説明】

## 【技術分野】

## 【0001】

関連出願の相互参照

本願は、2005年1月5日出願の米国仮特許出願第60/756,555号に対して米国特許法第119条(e)に基づいて優先権を請求する。この特許出願は、すべての目的のために全体的に本明細書に引用して援用する。

## 【0002】

発明の分野

本発明は、中枢神経系 (CNS) 疾患の処置のための化合物および組成物に関する。

## 【背景技術】

## 【0003】

精神障害は、認知、感情、心的状態または情動などの異常をもたらす識別可能な症状によって特徴付けられる脳の病的状態である。これらの障害は、症状、継続期間および機能障害の重篤度において異なる場合がある。精神障害は世界中で多数の人々を苦しめ、生産性喪失および依存型介護のゆえの経済的負担をもたらす。

## 【0004】

過去数十年にわたって、精神障害を処置する薬剤の使用は、神経科学と分子生物学の両方の研究の進歩に大いに起因して大幅に増えてきた。更に、化学者は、精神病に付随する生化学的变化を矯正することを狙って、より小さい副作用を伴いつつ、より効果的な治療薬である化学化合物を創造するのに益々洗練されてきた。

## 【0005】

しかし、多くの進歩にもかかわらず、多くの精神病は未だ処置されないままであるか、または現行の薬剤では不適切に処置されたままである。更に、現行の薬剤の多くは、精神病に関わりのない分子ターゲットと相互作用する。この無差別な結合は、治療の総合的な結果に大いに影響し得る副作用をもたらす。場合によっては、副作用は治療の中断が必要とされるほどに重篤である。

## 【0006】

鬱病は情動障害である。その原因は単一のいかなる原因または理論によっても説明できない。鬱病は、減退したエネルギーおよびモチベーション、集中の困難性、睡眠および食欲の改変、時には自殺思考などの症状の少なくともいくつかを伴った、持続的な低い心的状態または自己環境への減退した関心によって特徴付けられる (American Psychiatric Association: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, ed. 4. Washington, American Psychiatric Association, 1994)。大鬱病は罹患率および死亡率の比率の高さと関連し、自殺率は10~25%である (Kaplan H I, Sadock B J (eds): Synopsis of Psychiatry. Baltimore, Williams & Wilkins, 1998, p. 866)。

## 【0007】

鬱病は、ノルアドレナリン作用系またはセロトニン作用系の機能異常から、より特定すれば、機能的に重要なアドレナリン作用性受容体またはセロトニン作用性受容体での特定の神経伝達物質 (NT) の欠損から生じると考えられている。

## 【0008】

神経伝達物質は、特定の受容体との相互作用の結果として神経伝達物質の作用をもたらす。ノルエピネフリン (NE) およびノルアドレナリン (5-ヒドロキシトリプタミン、すなわち、5-HT) を含む神経伝達物質は、脳ニューロン内で合成され、ベシクル内に貯蔵される。神経インパルスで、NTはシナプス間隙に放出され、シナプス間隙でNTは種々のシナプス後受容体と相互作用する。5-HTおよびノルアドレナリン (NE) のシナプスレベ

10

20

30

40

50

ルの局所欠損は、鬱病、覚醒および注意の病因に関与すると考えられている。

【 0 0 0 9 】

ノルエピネフリンは、覚醒、夢および心的状態の調節に関わる。ノルエピネフリンは、血管を収縮させ、心拍数を増すことにより血圧の調整に寄与することも可能である。

【 0 0 1 0 】

セロトニン ( 5 - H T ) は種々の疾患の病因または処置に関係している。5 - H T の最も広く研究された作用は C N S に関する作用である。5 - H T の機能は無数であり、食欲、睡眠、記憶および学習、温度調整、心的状態、挙動 ( 性の挙動および幻覚誘発の挙動を含む ) 、心臓血管機能、平滑筋縮小および内分泌調整の制御を含む。末梢的には、5 - H T は、血小板生体恒常性および胃腸管の易動性において主たる役割を演じていると思われる。5 - H T の活動は、拡散、代謝および再取り込みの3つの主要メカニズムによって終了する。5 - H T の活動が終了する主要なメカニズムは、シナプス前膜を通じた再取り込みによる。5 - H T がその種々のシナプス後受容体上で活動後、5 - H T は、他の生体アミンと似た方式で、特定の膜輸送体がかかわる取り込みメカニズムを通してシナプス間隙から神経終末に除去される。この取り込みを選択的に阻害 ( inhibit ) する薬剤は、シナプス後受容体で5 - H T の濃度を高め、種々の神経障害、特に鬱病を処置する際に有用であることが見出された。

10

【 0 0 1 1 】

長年にわたる鬱病の処置へのアプローチは、代謝の阻害 ( 例えば、モノアミンオキシターゼ阻害剤 ) 、または再取り込みの阻害 ( 例えば、3環式抗うつ薬、または選択的セロトニン再取り込み阻害剤 ( S S R I ) ) のいずれかによって N E および 5 - H T のレベルを高める薬剤の使用を含んでいた。

20

【 0 0 1 2 】

米国においては20種を超える承認された抗うつ薬が入手できる。現在入手できる古典的な3環式抗うつ薬 ( T C A ) は、N E の取り込みを主として妨げ、それらが第二アミンか、または第三アミンかに応じて、異なる程度に5 - H T の取り込みも妨げる。イミプラミンおよびアミトリプチリンなどの第三アミンは、デシプラミンなどの第二アミンと比べて、カテコールアミンよりも5 - H T の取り込みの選択的な阻害剤である。

【 0 0 1 3 】

選択的セロトニン再取り込み阻害剤は潜在的な抗うつ薬として研究されてきた。フルオキセチン ( PROZAC ( 登録商標 ) ) 、セルトラリン ( ZOLOFT ( 登録商標 ) ) およびパルオキセチン ( PAXIL ( 登録商標 ) ) は、現在米国市場にある S S R I の3つの例である。これらの薬剤は、T C A より大きな効能を有するようには見えず、活動のより早い開始を一般に有してもいない。しかし、これらの薬剤は、より小さい副作用を引き起こす利点を有する。これらの3つの S S R I の中で、パルオキセチンは最も効力がある5 - H T 取り込みの阻害剤であり、フルオキセチンは最も効力が小さい。セルトラリンは、N E 取り込みに対して5 - H T に最も選択的であり、フルオキセチンは最も選択性が低い。フルオキセチンおよびセルトラリンが活性代謝産物をもたらす一方で、パルオキセチンは不活性代謝産物に代謝される。S S R I は、一般に、セロトニンの取り込みのみに影響を及ぼし、ムスカリン受容体、アドレナリン受容体、ドーパミン受容体およびヒスタミン受容体を含む種々の受容体系には殆どまたは全く親和性を示さない。

30

40

【 0 0 1 4 】

鬱病の処置に加えて、S S R I に関する潜在的な幾つかの他の治療用途が研究されてきた。それらには、アルツハイマー病、攻撃的態度、月経前症候群、糖尿病性神経障害、慢性疼痛、線維筋肉痛およびアルコール中毒が挙げられる。例えば、フルオキセチンは、強迫性障害 ( O C D ) の処置のために承認されている。アンフェタミン様薬物に付随した乱用傾向の行動作用をもたらさず、5 - H T が、食事誘発満腹を高め、空腹を減らすことによって食品消費を減らすという観察は、特に有意義である。従って、肥満の処置における S S R I の使用は興味深い。

【 0 0 1 5 】

50

ベンラファキシン（EFFEXOR（登録商標））は、5-HT取り込みとNE取り込みの両方の有効な阻害剤として機能するので、古典的なTCAおよびSSRIとは化学的にも薬学的にも異なる二重再取り込み抗うつ薬である。ベンラファキシンもその主たる代謝産物もアドレナリンアルファ-1受容体に対して大幅な親和性をもっていない。ベンラファキシンは、TCAと等しい効力およびSSRIと似た穏和な副作用側面を有する。

#### 【0016】

ドーパミンは、心因性精神病およびパーキンソン病などの特定の神経変性疾患において主たる役割を果たすと仮説がたてられ、これらの根源的な病理はドーパミン作用性ニューロンの欠損であると考えられている。ドーパミンは、動き、情動反応および快感と苦痛を経験する能力を制御する脳プロセスに影響を及ぼす。DAの調整は我々の精神的健康および肉体的健康において重大な役割を果たす。特定の薬物は、DA再取り込みを妨げることによってDA濃度を高め、よってシナプス中により多くのDAを残す。例は、小児期の運動過剰および統合失調症の症状を処置するために治療的に用いられるメチルフェニデート（RITALIN（登録商標））である。ドーパミン異常は、急性統合失調症に見られるコア注意異常の一部の根底をなすことが考えられる。

10

#### 【0017】

治療の遅滞は、これらの薬物の使用に関連する。患者は、臨床的に意味ある症状の軽減を達成する前に少なくとも3週間にわたって薬物を取らなければならない。更に、大幅な数の患者は現在の治療に全く応答していない。例えば、臨床的に診断されたケースの鬱病の30パーセント（30%）以下がすべての形態の薬物治療に抵抗していると、現在推定されている。

20

#### 【発明の開示】

#### 【発明が解決しようとする課題】

#### 【0018】

#### 発明の概要

本発明は、新規テトラロン系アミンおよびその塩に関する。本発明は、新規医薬組成物および鬱病（例えば、大鬱病性障害、双極性疾患）、線維筋肉痛、疼痛（例えば、神経障害性疼痛）、睡眠障害、注意欠陥障害（ADD）、注意欠陥活動性障害（ADHD）、下肢静止不能症候群、統合失調症、不安、強迫性障害、心的外傷後ストレス障害、季節的情動障害（SAD）、月経前失調症、および神経変性疾患（例えば、パーキンソン病、アルツハイマー病）などのCNS疾患の処置における新規医薬組成物の使用に更に関連する。

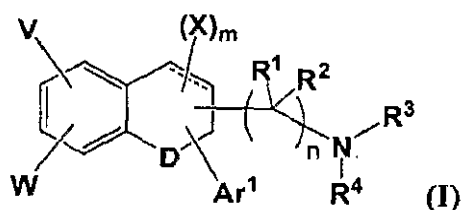
30

#### 【課題を解決するための手段】

#### 【0019】

従って、第1の態様において、本発明は、式（I）による構造を有する化合物を提供する。

#### 【化1】



40

#### 【0020】

式（I）中、

nは0～2から選択される整数である。Dは、 $CX_2$ 、 $CX-Ar^1$ 、 $CX-(CR^1R^2)_nNR^3R^4$ 、 $N-Ar^1$ および $N-(CR^1R^2)_nNR^3R^4$ からなる群から選択されるメンバーである。整数mは0～6から選択され、但し、Dが $N-Ar^1$ または $N-(CR^1R^2)_nNR^3R^4$ であるとき、mは5以下である。各Xは、H、ハロゲン、

50

CN、CF<sub>3</sub>、OR<sup>5</sup>、SR<sup>5</sup>、S(O)<sub>2</sub>R<sup>5</sup>、NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>、NR<sup>6</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>5</sup>、NR<sup>6</sup>C(O)R<sup>5</sup>、アシル、=X<sup>1</sup>、置換または非置換アルキル、置換または非置換ヘテロアルキル、置換または非置換アリール、置換または非置換ヘテロアリールおよび置換または非置換ヘテロシクロアルキルからなる群から独立して選択されるメンバーである。X<sup>1</sup>は、O、SおよびNOR<sup>5</sup>からなる群から選択されるメンバーであり、ここで、R<sup>5</sup>は、H、置換または非置換アルキルおよび置換または非置換ヘテロアルキルからなる群から選択されるメンバーである。各R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>およびR<sup>7</sup>は、H、アシル、置換または非置換アルキル、置換または非置換ヘテロアルキル、置換または非置換アリールおよび置換または非置換ヘテロアリールからなる群から独立して選択されるメンバーであり、ここで、R<sup>6</sup>およびR<sup>7</sup>は、それらが結合している原子と一緒に、任意に結合して3～7員環を形成する。

10

#### 【0021】

式(I)中のAr<sup>1</sup>は、置換または非置換アリール、置換または非置換ヘテロアリールおよび縮合環系からなる群から選択されるメンバーである。VおよびWは、H、ハロゲン、CF<sub>3</sub>、CN、OR<sup>9</sup>、SR<sup>9</sup>、S(O)<sub>2</sub>R<sup>9</sup>、NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>、NR<sup>10</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>9</sup>、NR<sup>10</sup>C(O)R<sup>9</sup>、アシル、置換または非置換アルキル、置換または非置換ヘテロアルキル、置換または非置換アリール、置換または非置換ヘテロアリールおよび置換または非置換ヘテロシクロアルキルからなる群から独立して選択されるメンバーであり、ここで、VおよびWは、それらが結合している原子と一緒に、任意に結合して5～7員環を形成する。各R<sup>9</sup>、R<sup>10</sup>およびR<sup>11</sup>は、H、置換または非置換アルキル、置換または非置換ヘテロアルキル、置換または非置換アリール、置換または非置換ヘテロアリール、置換または非置換ヘテロシクロアルキルからなる群から独立して選択されるメンバーであり、ここで、R<sup>10</sup>およびR<sup>11</sup>は、それらが結合している原子と一緒に、任意に結合して3～7員環を形成する。

20

#### 【0022】

式(I)中、各R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>は、H、ハロゲン、CN、CF<sub>3</sub>、OR<sup>12</sup>、置換または非置換アルキル、置換または非置換ヘテロアルキル、置換または非置換アリール、置換または非置換ヘテロアリールおよび置換または非置換ヘテロシクロアルキルからなる群から独立して選択されるメンバーであり、ここで、R<sup>12</sup>は、H、置換または非置換アルキル、置換または非置換ヘテロアルキル、置換または非置換アリール、置換または非置換ヘテロアリールおよび置換または非置換ヘテロシクロアルキルからなる群から選択されるメンバーである。

30

#### 【0023】

R<sup>3</sup>およびR<sup>4</sup>は、H、OR<sup>13</sup>、アシル、S(O)<sub>2</sub>R<sup>14</sup>、置換または非置換アルキル、置換または非置換ヘテロアルキル、置換または非置換アリール、置換または非置換ヘテロアリールおよび置換または非置換ヘテロシクロアルキルからなる群から独立して選択されるメンバーであり、ここで、R<sup>13</sup>は、H、置換または非置換アルキル、置換または非置換ヘテロアルキル、置換または非置換アリール、置換または非置換ヘテロアリールおよび置換または非置換ヘテロシクロアルキルからなる群から選択されるメンバーである。R<sup>14</sup>は、置換または非置換アルキル、置換または非置換ヘテロアルキル、置換または非置換アリール、置換または非置換ヘテロアリールおよび置換または非置換ヘテロシクロアルキルからなる群から選択されるメンバーである。

40

#### 【0024】

R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>およびR<sup>4</sup>の少なくとも2個は、それらが結合している原子と一緒に、任意に結合して3～7員環を形成する。

#### 【0025】

本発明の化合物はキラルまたはラセミであることが可能であるか、あるいは鏡像異性体富化混合物またはジアステレオ異性体富化混合物(diastereomerically enriched mixture)などの1種以上の立体異性体を含む組成物中に存在することが可能である。

#### 【0026】

50

第2の態様において、本発明は、本発明の化合物、またはその薬学的に許容できる塩または溶媒和物と、薬学的に許容できるキャリア、賦形剤、希釈剤またはそれらの組み合わせを含む医薬組成物を提供する。

【0027】

第3の態様において、本発明は、中枢神経系疾患を処置する方法を提供する。この方法は、治療的有效量の本発明の化合物、またはその薬学的に許容できる塩または溶媒和物を治療を必要とする被験者に投与することを含む。

【0028】

他の態様において、本発明は、シナプス間隙からの1種以上のモノアミンの再取り込みを阻害する方法に関する。この方法は、本発明の化合物、またはその薬学的に許容できる塩または溶媒和物を被験哺乳動物に投与することを含む。

【0029】

さらに他の態様において、本発明は、1種以上のモノアミン輸送体を変調する方法を提供する。この方法は、本発明の化合物、またはその薬学的に許容できる塩または溶媒和物を被験哺乳動物に投与することを含む。

【発明を実施するための最良の形態】

【0030】

発明の詳細な説明

1. 定義

それ自体でまたは他の置換基の一部としての「アルキル」という用語は、別段に指定がない限り、指定された炭素原子の数（すなわち、 $C_1 \sim C_{10}$  は1～10個の炭素原子を意味する）を有する、直鎖、分岐鎖または環式の炭化水素基またはそれらの組み合わせを意味し、それらは完全に飽和されていても、モノ不飽和であっても、またはポリ不飽和であってもよく、二価基および多価基を含むことが可能である。飽和炭化水素基の例には、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、*t*-ブチル、イソブチル、*s*-ブチル、シクロヘキシル、（シクロヘキシル）メチル、シクロプロピルメチル、例えば、*n*-ペンチル、*n*-ヘキシル、*n*-ヘプチルおよび*n*-オクチルなどの同族体および異性体などの基が挙げられるが、それらに限定されない。不飽和アルキル基は、1個以上の二重結合または三重結合を有する基である。不飽和アルキル基の例には、ビニル、2-プロペニル、クロチル、2-イソペンテニル、2-（ブタジエニル）、2,4-ペンタジエニル、3-（1,4-ペンタジエニル）、エチニル、1-プロビニル、3-プロビニル、3-ブチニルおよびより高級な同族体および異性体が挙げられるが、それらに限定されない。別段に注記がない限り「アルキル」という用語は、「ヘテロアルキル」などの、以下でより詳しく定義されるアルキルの誘導体を含む意味もある。炭化水素基に限定されるアルキル基は「ホモアルキル」と呼ばれる。

【0031】

それ自体でまたは他の置換基の一部としての「アルキレン」という用語は、限定されないが  $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$  によって例示される、アルカンに由来する二価基を意味し、「ヘテロアルキレン」として以下で説明する基を更に含む。典型的には、アルキル（またはアルキレン）基は、1～24個の炭素原子を有し、10個またはより少ない炭素原子を有する基は本発明において好ましい。「低級アルキル」または「低級アルキレン」は、一般に8個またはより少ない炭素原子を有するより短い鎖のアルキル基またはアルキレン基である。

【0032】

「アルコキシ」、「アルキルアミノ」および「アルキルチオ」（またはチオアルコキシ）という用語は従来の意味で用いられ、それぞれ酸素原子、アミノ基または硫黄原子を介して分子の残部に結合したアルキル基を意味する。

【0033】

それ自体でまたは他の用語と組み合わせた「ヘテロアルキル」という用語は、別段に指定がない限り、指定数の炭素原子およびO、N、SiおよびSからなる群から選択される

少なくとも1個のヘテロ原子からなる、安定な直鎖、分岐鎖または環式の炭化水素基またはそれらの組み合わせを意味し、ここで、窒素原子および硫黄原子は任意に酸化されていてもよく、窒素ヘテロ原子は任意に四級化されていてもよい。ヘテロ原子、O、N、SおよびSiは、ヘテロアルキル基の任意の内部の位置、またはアルキル基が分子の残部に結合する位置に、位置することができる。例としては、 $-CH_2-CH_2-O-CH_3$ 、 $-CH_2-CH_2-NH-CH_3$ 、 $-CH_2-CH_2-N(CH_3)-CH_3$ 、 $-CH_2-S-CH_2-CH_3$ 、 $-CH_2-CH_2-S(O)-CH_3$ 、 $-CH_2-CH_2-S(O)_2-CH_3$ 、 $-CH=CH-O-CH_3$ 、 $-Si(CH_3)_3$ 、 $-CH_2-CH=N-OCH_3$  および  $-CH=CH-N(CH_3)-CH_3$  が挙げられるが、それらに限定されない。例えば、 $-CH_2-NH-OCH_3$  および  $-CH_2-O-Si(CH_3)_3$  のように2個以下のヘテロ原子が連続していてもよい。同様に、それ自体でまたは他の置換基の一部としての「ヘテロアルキレン」という用語は、限定されないが  $-CH_2-CH_2-S-CH_2-CH_2-$  および  $-CH_2-S-CH_2-CH_2-NH-CH_2-$  によって例示される、ヘテロアルキルに由来する二価基を意味する。ヘテロアルキレン基の場合、ヘテロ原子は、鎖端の一方または両方を占めることも可能である（例えば、アルキレンオキシ、アルキレンジオキシ、アルキレンアミノおよびアルキレンジアミノなど）。なお更に、アルキレンおよびヘテロアルキレンの連結基の場合、連結基の向きは、連結基の式が書かれる方向によって暗示されない。例えば、式  $-CO_2R'$  は、 $-C(O)OR'$  と  $-OC(O)R'$  の両方を表す。

10

## 【0034】

20

それら自体でまたは他の用語と組み合わせた「シクロアルキル」および「ヘテロシクロアルキル」という用語は、別段に指定がない限り、それぞれ「アルキル」および「ヘテロアルキル」の環式バージョンを表す。更に、ヘテロシクロアルキルの場合、ヘテロ原子は、ヘテロサイクルが分子の残部に結合する位置を占めることが可能である。シクロアルキルの例には、シクロペンチル、シクロヘキシル、1-シクロヘキセニル、3-シクロヘキセニルおよびシクロヘプチルなどが挙げられるが、それらに限定されない。ヘテロシクロアルキルの例には、1-(1,2,5,6-テトラヒドロピリジル)、1-ピペリジニル、2-ピペリジニル、3-ピペリジニル、4-モルホリニル、3-モルホリニル、テトラヒドロフラン-2-イル、テトラヒドロフラン-3-イル、テトラヒドロチエン-2-イル、テトラヒドロチエン-3-イル、1-ピペラジニルおよび2-ピペラジニルなどが挙げられるが、それらに限定されない。

30

## 【0035】

それら自体でまたは他の置換基の一部としての「ハロ」または「ハロゲン」という用語は、別段に指定がない限り、弗素原子、塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子を意味する。更に、「ハロアルキル」などの用語は、モノハロアルキルおよびポリハロアルキルを含む意味がある。例えば、「ハロ( $C_1 \sim C_4$ )アルキル」という用語は、限定されないが、トリフルオロメチル、2,2,2-トリフルオロエチル、4-クロロブチルおよび3-ブロモブチルなどを含む意味がある。

## 【0036】

「アリール」という用語は、別段に指定がない限り、単環または、互いに縮合されるか、または共有結合される多環（好ましくは1~3環）であることが可能な、ポリ不飽和芳香族置換基を意味する。「ヘテロアリール」という用語は、N、O、SiおよびBから選択される1~4個のヘテロ原子を含有するアリール基（または環）を意味し、ここで、窒素原子および硫黄原子は任意に酸化され、窒素原子は任意に四級化されている。ヘテロアリール基は、ヘテロ原子を通して分子の残部に結合し得る。アリール基およびヘテロアリール基の非限定的な例には、フェニル、1-ナフチル、2-ナフチル、4-ピフェニル、1-ピロリル、2-ピロリル、3-ピロリル、3-ピラゾリル、2-イミダゾリル、4-イミダゾリル、ピラジニル、2-オキサゾリル、4-オキサゾリル、2-フェニル-4-オキサゾリル、5-オキサゾリル、3-イソオキサゾリル、4-イソオキサゾリル、5-イソオキサゾリル、2-チアゾリル、4-チアゾリル、5-チアゾリル、2-フリル、3-

40

50



フリル、2 - チエニル、3 - チエニル、2 - ピリジル、3 - ピリジル、4 - ピリジル、2 - ピリミジル、4 - ピリミジル、5 - ベンゾチアゾリル、プリニル、2 - ベンズイミダゾリル、5 - インドリル、1 - イソキノリル、5 - イソキノリル、2 - キノキサリニル、5 - キノキサリニル、3 - キノリルおよび6 - キノリルが挙げられる。上記したアリール環系およびヘテロアリール環系の各々のための置換基は、以下で説明する許容できる置換基の群から選択される。

#### 【0037】

簡潔には、他の用語と組み合わせて用いるとき（例えば、アリールオキシ、アリールチオキシ、アリールアルキル）、「アリール」という用語は、上で定義されたようにアリール環とヘテロアリール環の両方を含む。従って、「アリールアルキル」という用語は、アルキル基にアリール基が結合している基（例えば、ベンジル、フェネチルおよびピリジルメチルなど）を含む意味があり、アルキル基には、炭素原子（例えば、メチレン基）が、例えば酸素原子によって置換されたアルキル基（例えば、フェノキシメチル、2 - ピリジルオキシメチルおよび3 - (1 - ナフチルオキシ)プロピルなど）が含まれる。

#### 【0038】

上の用語（例えば、「アルキル」、「ヘテロアルキル」、「アリール」および「ヘテロアリール」）の各々は、指示された基の置換形態と非置換形態の両方を含む意味がある。基のタイプごとに好ましい置換基は以下に提供される。

#### 【0039】

アルキル基およびヘテロアルキル基（アルキレン、アルケニル、ヘテロアルキレン、ヘテロアルケニル、アルキニル、シクロアルキニル、ヘテロシクロアルキル、シクロアルケニルおよびヘテロシクロアルケニルとしばしば呼ばれる基を含む）の置換基は、「アルキル基置換基」と一般に呼ばれ、こうした置換基は、 $0 \sim (2m' + 1)$  の範囲の数（ $m'$  はこうした基の炭素原子の合計数である）の、限定されないが、置換または非置換アルキル、置換または非置換ヘテロアルキル、置換または非置換アリール、置換または非置換ヘテロアリール、置換または非置換ヘテロシクロアルキル、 $-OR'$ 、 $=O$ 、 $=NR'$ 、 $=N-OR'$ 、 $-NR'R''$ 、 $-SR'$ 、ハロゲン、 $-SiR'R''R'''$ 、 $-OC(O)R'$ 、 $-C(O)R'$ 、 $-CO_2R'$ 、 $-CONR'R''$ 、 $-OC(O)NR'R''$ 、 $-NR'R''C(O)R'$ 、 $-NR'-C(O)NR'R''R'''$ 、 $-NR'R''C(O)_2R'$ 、 $-NR-C(NR'R''R''')=NR'R''R'''$ 、 $-NR-C(NR'R''R''')=NR'R''R'''$ 、 $-S(O)R'$ 、 $-S(O)_2R'$ 、 $-S(O)_2NR'R''$ 、 $-NRSO_2R'$ 、 $-CN$ および $NO_2$  から選択される1個以上の多様な基であることが可能である。 $R'$ 、 $R''$ 、 $R'''$ および $R''''$ は、それぞれ好ましくは独立して、水素、置換または非置換ヘテロアルキル、置換または非置換アリール、例えば、1 - 3ハロゲンで置換されたアリール、置換または非置換アルキル、アルコキシまたはチオアルコキシ基あるいはアリールアルキル基を指す。本発明の化合物が1個を上回るR基を含むとき、例えば、R基の各々は独立して、 $R'$ 、 $R''$ 、 $R'''$ および $R''''$ 基が1個を上回って存在するときと同様に、それぞれが $R'$ 、 $R''$ 、 $R'''$ および $R''''$ 基のように選択される。 $R'$ および $R''$ が同じ窒素原子に結合されるとき、 $R'$ および $R''$ を窒素原子と組み合わせて、5員環、6員環または7員環を形成することが可能である。例えば、 $-NR'R''$ は、限定されないが、1 - ピロリジニルおよび4 - モルホリニルを含む意味がある。置換基の上記考察から、当業者は、「アルキル」という用語がハロアルキル（例えば、 $-CF_3$ および $-CH_2CF_3$ ）およびアシル（例えば、 $-C(O)CH_3$ 、 $-C(O)CF_3$ および $-C(O)CH_2OCH_3$ など）などの、水素基以外の基に結合された炭素原子を含む基を含む意味があることを理解するであろう。

#### 【0040】

アルキル基のために説明した置換基と同様に、アリール基およびヘテロアリール基の置換基は「アリール基置換基」と一般に呼ばれる。置換基は、ゼロから芳香族環系上の開放原子価の全数までの範囲の数において、例えば、置換または非置換アルキル、置換または

10

20

30

40

50

非置換ヘテロアルキル、置換または非置換アリール、置換または非置換ヘテロアリール、置換または非置換ヘテロシクロアルキル、 $-OR'$ 、 $=O$ 、 $=NR'$ 、 $=N-OR'$ 、 $-NR'R''$ 、 $-SR'$ 、ハロゲン、 $-SiR'R''R'''$ 、 $-OC(O)R'$ 、 $-C(O)R'$ 、 $-CO_2R'$ 、 $-CONR'R''$ 、 $-OC(O)NR'R''$ 、 $-NR''-C(O)R'$ 、 $-NR'-C(O)NR''R'''$ 、 $-NR''C(O)_2R'$ 、 $-NR-C(NR'R''R''')=NR''R'''$ 、 $-NR-C(NR'R'')=NR''R'''$ 、 $-S(O)R'$ 、 $-S(O)_2R'$ 、 $-S(O)_2NR'R''$ 、 $-NRSO_2R'$ 、 $-CN$ および $-NO_2$ 、 $-R'$ 、 $-N_3$ 、 $-CH(Ph)_2$ 、フルオロ( $C_1 \sim C_4$ )アルコキシおよびフルオロ( $C_1 \sim C_4$ )アルキルから選択され、ここで、 $R'$ 、 $R''$ 、 $R'''$ および $R''''$ は、好ましくは独立して、水素、置換または非置換アルキル、置換または非置換ヘテロアルキル、置換または非置換アリールおよび置換または非置換ヘテロアリールから選択される。本発明の化合物が1個を上回るR基を含むとき、例えば、R基の各々は独立して、 $R'$ 、 $R''$ 、 $R'''$ および $R''''$ 基が1個を上回って存在するときと同様に、それぞれが $R'$ 、 $R''$ 、 $R'''$ および $R''''$ 基のように選択される。

10

#### 【0041】

アリール環またはヘテロアリール環の隣接原子上の置換基の2個は、式 $-T-C(O)-(CRR')_q-U-$ (式中、TおよびUは独立して $-NR-$ 、 $-O-$ 、 $-CRR'-$ または単結合であり、qは0~3の整数である)の置換基で任意に置換されていてもよい。あるいは、アリール環またはヘテロアリール環の隣接原子上の置換基の2個は、式 $-A-(CH_2)_r-D-$ (式中、AおよびDは独立して $-CRR'-$ 、 $-O-$ 、 $-NR-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-S(O)_2NR'-$ または単結合であり、rは1~4の整数である)の置換基で任意に置換されていてもよい。こうして形成された新しい環の単結合の1個は、任意に二重結合で置換されていてもよい。あるいは、アリール環またはヘテロアリール環の隣接原子上の置換基の2個は、式 $-(CRR')_s-X'--(CRR'R''R''')_d-$ (式中、sおよびdは独立して0~3の整数であり、 $X'$ は $-O-$ 、 $-NR'-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ または $-S(O)_2NR'-$ である)の置換基で任意に置換されていてもよい。置換基R、 $R'$ 、 $R''$ および $R'''$ は、好ましくは独立して、水素あるいは置換または非置換( $C_1 \sim C_6$ )アルキルから選択される。

20

30

#### 【0042】

本明細書で用いられる「アシル」という用語は、カルボニル残基を含有する置換基 $C(O)R$ を表している。Rに関する例示的な化学種(species)には、H、ハロゲン、置換または非置換アルキル、置換または非置換アリール、置換または非置換ヘテロアリールおよび置換または非置換ヘテロシクロアルキルが挙げられる。

#### 【0043】

本明細書で用いられる「縮合環系」という用語は、少なくとも2個の環を意味し、ここで、各環はもう1個の環と共通に少なくとも2個の原子を有する。「縮合環系」は芳香族環および非芳香族環を含んでもよい。「縮合環系」の例は、ナフタレン、インドール、キノリンおよびクロメンなどである。

40

#### 【0044】

本明細書で用いられる「ヘテロ原子」という用語は、酸素(O)、窒素(N)、硫黄(S)、および珪素(Si)およびホウ素(B)を含む。

#### 【0045】

記号「R」は、置換または非置換アルキル、置換または非置換ヘテロアルキル、置換または非置換アリール、置換または非置換ヘテロアリールおよび置換または非置換ヘテロシクロアルキル基から選択される置換基を表す一般的な略語である。

#### 【0046】

本明細書で用いられる「治療的有効量」という言葉は、任意の医学処置に適用できる合理的な利益/リスク比で、所望の治療的効果をもたらす(例えば、哺乳類のシナプス間隙

50

からのモノアミンの再取り込みを阻害し、これにより処置された生物中の当該経路の生物学的結果を変調することによって) ために有効である本発明の化合物、または本発明の化合物を含む組成物の量を意味する。

【0047】

本明細書で用いられる「薬学的に許容できる」という言葉は、健全な医学判断の範囲内で、過度な毒性、刺激、アレルギー反応、他の問題または合併症を伴わず、合理的な利益/リスク比が釣り合っており、人間および動物中で用いるために適する化合物、材料、組成物および/または服用形態を指すために本明細書で用いられる。

【0048】

本明細書で用いられる「薬学的に許容できるキャリア」という言葉は、1つの器官、または身体の一部から他の器官または身体の一部に、主題化合物を運ぶか、または輸送することに関わる、薬学的に許容できる材料、組成物、または賦形剤(例えば、液体充填剤もしくは固体充填剤、希釈剤、医薬品添加物または溶媒封入材料)を意味する。各キャリアは、配合物の他の成分に適合できるとも患者に有害でないという意味で「許容でき」なければならない。薬学的に許容できるキャリアとして機能できる材料の幾つかの例には、(1)ラクトース、グルコースおよびスクロースなどの糖、(2)トウモロコシ澱粉およびポテト澱粉などの澱粉、(3)ナトリウムカルボキシメチルセルロース、エチルセルロースおよび酢酸セルロースなどのセルロースおよびセルロース誘導体、(4)粉末状トラガカントゴム、(5)麦芽、(6)ゼラチン、(7)タルク、(8)カカオ脂および座薬ワックスなどの医薬品添加物、(9)落花生油、綿実油、ペニバナ油、胡麻油、オリーブ油、トウモロコシ油および大豆油などの油、(10)プロピレングリコールなどのグリコール、(11)グリセリン、ソルビトール、マニトールおよびポリエチレングリコールなどのポリオール、(12)オレイン酸エチルおよびラウリン酸エチルなどのエステル、(13)寒天、(14)水酸化マグネシウムおよび水酸化アルミニウムなどの緩衝剤、(15)アルギン酸、(16)発熱因子フリーの水、(17)等浸透圧性食塩水、(18)リンゲル液、(19)エチルアルコール、(20)pH緩衝溶液、(21)ポリエステル、ポリカーボネートおよび/またはポリ酸無水物および(22)薬剤配合物中で用いられる他の非毒性適合物質が挙げられる。

【0049】

上述したように、この化合物の特定の実施形態は、アミノまたはアルキルアミノなどの塩基性官能基を含有してもよく、従って、薬学的に許容できる酸により薬学的に許容できる塩を形成することができる。この点で「薬学的に許容できる塩」という用語は、本発明の化合物の比較的無毒の無機酸および有機酸の付加塩を指す。これらの塩は、投与賦形剤または服用形態の製造プロセスにおいてin situで調製することが可能であるか、または遊離塩基形態を取った本発明の精製化合物を適する有機酸または無機酸と別個に反応させ、こうして生成した塩を後続の精製中に分離することによって調製することが可能である。代表的な塩には、臭酸塩、塩酸塩、硫酸塩、スルファミン酸塩、硫酸水素塩、リン酸塩、硝酸塩、酢酸塩、吉草酸塩、オレイン酸塩、パルミチン酸塩、ステアリン酸塩、ラウリン酸塩、安息香酸塩、乳酸塩、トシレート、クエン酸塩、マレイン酸塩、アスコルビン酸塩、パルミチン酸塩、フマル酸塩、コハク酸塩、酒石酸塩、ナフチレート、メシレート、ヒドロキシマレイン酸塩、フェニル酢酸塩、グルタミン酸塩、グルコヘプトネート、サリチル酸塩、スルファニル酸塩、2-アセトキシベンゾエート、メタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、シュウ酸塩、イソチオネート、ラクチオネートおよびラウリルスルホネート塩などが挙げられる。例えば、Bergeら(1977)「Pharmaceutical Salts」, J. Pharm. sci. 66:1-19参照。

【0050】

「薬学的に許容できる塩」という用語は、本明細書で説明した化合物上で見られる特定の置換基に応じて、比較的無毒の酸または塩基により調製される活性化合物の塩を含む。本発明の化合物が比較的酸性の官能基を含有するとき、こうした化合物の中性形態を原液または適する不活性溶媒中のいずれかの十分な量の所望の塩基に接触させることにより塩

10

20

30

40

50

基付加塩を得ることが可能である。薬学的に許容できる塩基付加塩の例には、ナトリウム塩、カリウム塩、カルシウム塩、アンモニウム塩、有機アミノ塩またはマグネシウム塩、あるいは類似の塩が挙げられる。本発明の化合物が比較的塩基性の官能基を含有するとき、こうした化合物の中性形態を原液または適する不活性溶媒中のいずれかの十分な量の所望の酸に接触させることにより酸付加塩を得ることが可能である。薬学的に許容できる酸付加塩の例には、塩酸、臭化水素酸、硝酸、炭酸、一水素炭酸、燐酸、一水素燐酸、二水素燐酸、硫酸、一水素硫酸、ヨウ化水素酸または亜燐酸などのような無機酸から誘導された塩、および酢酸、プロピオン酸、イソ酪酸、マレイン酸、マロン酸、安息香酸、コハク酸、スベリン酸、フマル酸、乳酸、マンデル酸、フタル酸、ベンゼンスルホン酸、p-トリルスルホン酸、クエン酸、酒石酸およびメタンスルホン酸などのような比較的無毒の有機酸から誘導された塩が挙げられる。アルギン酸塩などのアミノ酸の塩およびグルクロン酸またはガラクトン酸などのような有機酸の塩も含まれる（例えば、Bergeら, Journal of Pharmaceutical Science, 66:1-19 (1977)参照）。本発明の幾つかの特定の化合物は、塩基付加塩または酸付加塩のいずれかに化合物を変換することを可能にする塩基性官能基と酸性官能基の両方を含有する。

#### 【0051】

化合物の中性形態は、好ましくは、塩を塩基または酸に接触させ、従来の方式で親化合物を分離することにより再生される。化合物の原型(parent form)は極性溶媒中の溶解度などの特定の物理的特性において種々の塩形態とは異なるが、他の点では塩は本発明の目的のための化合物の原型と等価である。

#### 【0052】

塩形態に加えて、本発明は、プロドラッグ形態を取っている化合物を提供する。本明細書で説明した化合物のプロドラッグは、生理的な条件下で容易に化学変化を受けて、本発明の化合物を提供する化合物である。更に、生体外環境において化学的方法または生物化学的方法によって本発明の化合物にプロドラッグを変換することが可能である。例えば、適する酵素または化学試薬と共に経皮パッチ溜めに入れ、プロドラッグを本発明の化合物にゆっくり変換することが可能である。

#### 【0053】

本発明の幾つかの化合物は、水和形態を含め、非溶媒和形態および溶媒和形態で存在することが可能である。一般に、溶媒和形態は非溶媒和形態と同等であり、本発明の範囲内に包含される。本発明の幾つかの化合物は、多結晶形態または非晶質形態で存在してもよい。一般に、すべての物理的形態は、本発明によって考慮された使用について等価であり、本発明の範囲内であることが意図されている。「化合物または化合物の薬学的に許容できる塩または溶媒和物」は、塩と溶媒和物の両方である材料を包含する点で、「または」の包括的意味を意図している。

#### 【0054】

本発明の幾つかの化合物は、不斉炭素原子（光学中心）または二重結合を有する。ラセミ化合物、ジアステレオ異性体、幾何異性体および個体異性体は、本発明の範囲内に包含される。光学的に活性な（R）異性体および（S）異性体は、キラルシントンまたはキラル試薬を用いて調製してもよい、または従来の技術を用いて分解してもよい。本明細書で説明した化合物がオレフィン二重結合または幾何非対称の他の中心を含有するとき、且つ別段に指定がない限り、化合物がE幾何異性体とZ幾何異性体の両方を含むことが意図されている。同様に、すべての互変異性形態も含めるように意図されている。

#### 【0055】

本明細書で用いられるラセミ、アンビスケールミック(ambiscalemic)およびスケールミックまたは鏡像異性体純化合物の図形表現は、Maehr, J. Chem. Ed., 62:114-120 (1985)から取られている。中実線楔および破線楔を用いて、キラルエレメントの絶対配置を表している。波線は、それが表す結合が生じ得る、任意の立体化学的意味の否認を示す。中実太線および破線太線は、示された相対配置を示す幾何記述子であるが、絶対立体化学を全く示唆していない。楔外形線および点線または破線は、不定絶対配置の鏡像異性体純化合

物を表している。

【 0 0 5 6 】

「鏡像異性体過剰」および「ジアステレオ異性体過剰」という用語は、本明細書で互換可能に用いられる。単一立体中心を有する化合物は、「鏡像異性体過剰」で存在すると呼ばれ、少なくとも2つの立体中心を有する化合物は、「ジアステレオ異性体過剰」で存在すると呼ばれる。

【 0 0 5 7 】

本発明の化合物は、こうした化合物を構成する原子の1つ以上で原子同位体の不自然な割合も含有してよい。例えば、化合物は、放射性同位体（例えば、トリチウム（ $^3\text{H}$ ）、ヨウ素 - 125（ $^{125}\text{I}$ ）または炭素 - 14（ $^{14}\text{C}$ ）など）により放射性標識されてもよい。本発明の化合物のすべての同位体変種は、放射性であろうとなかろうと、本発明の範囲内に包含されることが意図されている。

【 0 0 5 8 】

「中枢神経系疾患」という用語は、哺乳類の中枢神経系のあらゆる異常状態を意味する。中枢神経系疾患には、アルツハイマー病およびパーキンソン病などの神経変性疾患、神経精神障害（例えば、統合失調症）、不安、睡眠障害、鬱病、痴呆、運動障害、精神病、アルコール中毒および心的外傷後ストレス障害などが含まれる。「中枢神経系疾患」には、記憶の喪失および/または認知の喪失などの本疾患に附随するあらゆる状態も含まれる。例えば、神経変性疾患を処置する方法は、こうした疾患の神経機能特性の喪失の処置または予防も含むであろう。「中枢神経系疾患」は、モノアミン（例えば、ノルエピネフリン）シグナル経路に少なくともある程度かかわる任意の疾患または状態（例えば、心臓血管性疾患）も含む。

【 0 0 5 9 】

「疼痛」という用語は疼痛のすべての種類を指し：刺激応答または神経応答の観点で記載される疼痛、例えば、口腔痛（侵害刺激に対する通常神経応答）および神経障害性疼痛（しばしば明確な有害インプットの無い損傷または改変された感覚経路の異常応答）：時間的に分類される疼痛、例えば、慢性疼痛および急性疼痛；重篤度の観点で分類される疼痛、例えば、穏やか、中程度、重篤；および疾患状態または症候群の症状または結果である疼痛、例えば、炎症性疼痛、ガン疼痛、AIDS疼痛、関節疾患、偏頭痛、三叉神経痛、心臓虚血および糖尿病性神経障害；を含む（例えば、Harrison's Principles of Internal Medicine, pp. 93-98 (Wilsonら, eds., 12th ed. 1991) ; Williamsら, J. of Med. Chem. 42:1481-1485 (1999)を参照すること。各々は全体的に本明細書に引用して援用する）。「疼痛」は、混合病因疼痛、二重メカニズム疼痛、異痛、灼熱痛、中枢性疼痛、感覚過敏、過大痛覚、感覚異常および痛覚過敏を含む意味もある。

【 0 0 6 0 】

II. はじめに

有効な処置を開発するための1つの戦略は、セロトニン（5-HT）、ノルエピネフリン（NE）およびドーパミン（DA）などの1つを上回る生体アミンの再取り込みを同時に阻害する広範囲の抗うつ薬の使用である。このアプローチの根拠は、ドーパミン機能の欠損が、鬱病の中心症状である快感消失と相関可能であることを示す、臨床証拠および前臨床証拠に基づいている（Baldessarini, R. J. 「Drugs and the Treatment of Psychiatric Disorders: Depression and Mania」, in Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics 431-459 (9th ed 1996), Hardmanら, eds.）。

【 0 0 6 1 】

本発明の化合物および組成物の利点は、シナプス間隙からの以下の神経伝達物質の再取り込みを阻害することにより、3種の神経伝達物質、NE、5-HTおよびDAのシナプス利用可能性を高める能力である。Skolnickおよび共同研究者らは、DA、NEおよび5-HTのシナプス利用可能性を同時に高める抗うつ薬の処置側面はNEおよび/または5-HTのみを阻害する化合物とは異なるであろうことを示唆する、一連の前臨床証拠に基づく報告をしている（Skolnick, P. ; Popik, P. ; Janowsky, A. ; Beer, B. ; Lippa, A.

S. 「Antidepressant-like actions of DOV-21, 947: a 「triple」 reuptake inhibitor」 Eur. J. Pharm. 2003, 461, 103)。

【 0 0 6 2 】

例えば、Skolnickおよび共同研究者らは、化合物DOV 2 1 , 9 4 7 ( ( + ) ) - 1 - ( 3 , 4 - ジクロロフェニル ) - 3 - アザビシクロ [ 3 . 1 . 0 ] ヘキサン) が、セロトニン、ノルエピネフリンおよびドーパミンの再取り込みを、対応するヒト組換え輸送体を発現するヒト胎児腎臓 ( H E K 2 9 3 ) 細胞中で阻害することを報告している (それぞれ 1 2、2 3 および 9 6 n M の  $IC_{50}$  値) (Skolnick, P.; Popik, P.; Janowsky, A.; Beer, B.; Lippa, A. S. 「Antidepressant-like actions of DOV-21, 947: a 「triple」 reuptake inhibitor」 Eur. J. Pharm. 2003, 461, 99)。更に、DOV 2 1 , 9 4 7 は、  
10  
強制水泳試験 (ラット) において不動状態の持続期間を減少させ、尾懸吊試験において不動状態の用量依存的減少ももたらす。Skolnick, P.; Popik, P.; Janowsky, A.; Beer, B.; Lippa, A. S., Eur. J. Pharm. 2003, 461, 99. 追加の証拠は、ラセミ化合物 ( ± ) - 1 - ( 3 , 4 - ジクロロフェニル ) - 3 - アザビシクロ [ 3 . 1 . 0 ] ヘキサンと比較して、DOV 2 1 , 9 4 7 がノルエピネフリンおよびセロトニンの取り込みサイトに顕著に高い親和性を有すると開示した、例えば米国特許第 6 , 3 7 2 , 9 1 9 号明細書など、DOV 2 1 , 9 4 7 などの新規三重再取り込み阻害剤に関する前臨床データ中で見出すことが可能である。

【 0 0 6 3 】

まとめて考えると、DOV 2 1 , 9 4 7 などの化合物に関する前臨床データは、二重または三重の再取り込み阻害剤が臨床における鬱病のための新規処置としての可能性を保持し得ることを示している。  
20

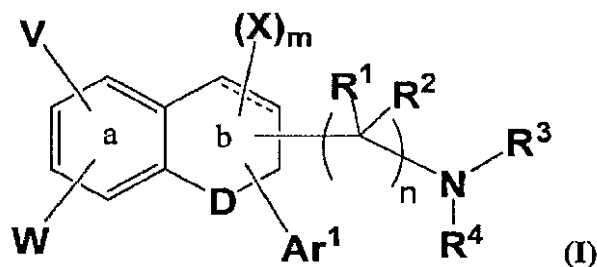
【 0 0 6 4 】

III. 組成物

A. テトラロン系アミン

第 1 の態様において、本発明は、式 ( I ) の構造を有する化合物を提供する。

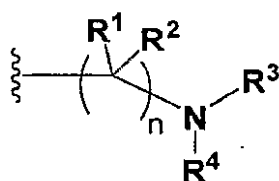
【 化 2 】



【 0 0 6 5 】

式 ( I ) の各化合物は、環 b に結合した、少なくとも 1 個の置換基 - A r <sup>1</sup> および少なくとも 1 個の窒素含有置換基：  
40

【 化 3 】



【 0 0 6 6 】

を含む。

10

20

30

40

50

## 【0067】

式(I)中、 $n$ は0～2から選択される整数である。 $D$ は、 $CX_2$ 、 $CX - Ar^1$ 、 $CX - (CR^1R^2)_nNR^3R^4$ 、 $N - Ar^1$ および $N - (CR^1R^2)_nNR^3R^4$ からなる群から選択されるメンバーである。式(I)の6員非芳香族環**b**は、環**a**の部分ではない環の位置の各々で一置換または二置換されていることが可能である。例示的な実施形態において、環**b**は、6個以下の置換基 $X$ 、好ましくは4個以下の置換基 $X$ 、より好ましくは2個以下の置換基 $X$ を含み、ここで、各 $X$ は独立して選択される。従って、 $m$ は0～6から選択される整数であり、但し、 $D$ が $N - Ar^1$ または $N - (CR^1R^2)_nNR^3R^4$ であるとき、 $m$ は5以下である。

## 【0068】

各 $X$ は、H、ハロゲン、 $CN$ 、 $CF_3$ 、 $OR^5$ 、 $SR^5$ 、 $S(O)_2R^5$ 、 $NR^6R^7$ 、 $NR^6S(O)_2R^5$ 、 $NR^6C(O)R^5$ 、アシル、 $=X^1$ 、置換または非置換アルキル、置換または非置換ヘテロアルキル、置換または非置換アリール、置換または非置換ヘテロアリールおよび置換または非置換ヘテロシクロアルキルからなる群から独立して選択されるメンバーである。 $X^1$ は、O、Sおよび $NOR^5$ からなる群から選択されるメンバーであり、ここで、 $R^5$ は、H、置換または非置換アルキルおよび置換または非置換ヘテロアルキルからなる群から選択されるメンバーである。各 $R^5$ 、 $R^6$ および $R^7$ は、H、アシル、置換または非置換アルキル、置換または非置換ヘテロアルキル、置換または非置換アリールおよび置換または非置換ヘテロアリールからなる群から独立して選択されるメンバーであり、ここで、 $R^6$ および $R^7$ は、それらが結合している原子と一緒に、任意に結合して3～7員環を形成する。

## 【0069】

式(I)の $Ar^1$ は、置換または非置換アリール、置換または非置換ヘテロアリールおよび縮合環系からなる群から選択されるメンバーである。 $V$ および $W$ はアリール基置換基である。例示的な実施形態において、 $V$ および $W$ は、H、ハロゲン、 $CF_3$ 、 $CN$ 、 $OR^9$ 、 $SR^9$ 、 $S(O)_2R^9$ 、 $NR^{10}R^{11}$ 、 $NR^{10}S(O)_2R^9$ 、 $NR^{10}C(O)R^9$ 、アシル、置換または非置換アルキル、置換または非置換ヘテロアルキル、置換または非置換アリール、置換または非置換ヘテロアリールおよび置換または非置換ヘテロシクロアルキルからなる群から独立して選択されるメンバーであり、ここで、 $V$ および $W$ は、それらが結合している原子と一緒に、任意に結合して5～7員環を形成する。各 $R^9$ 、 $R^{10}$ および $R^{11}$ は、H、置換または非置換アルキル、置換または非置換ヘテロアルキル、置換または非置換アリール、置換または非置換ヘテロアリール、置換または非置換ヘテロシクロアルキルからなる群から独立して選択されるメンバーであり、ここで、 $R^{10}$ および $R^{11}$ は、それらが結合している原子と一緒に、任意に結合して3～7員環を形成する。

## 【0070】

式(I)中、各 $R^1$ および $R^2$ は、H、ハロゲン、 $CN$ 、 $CF_3$ 、 $OR^{12}$ 、置換または非置換アルキル、置換または非置換ヘテロアルキル、置換または非置換アリール、置換または非置換ヘテロアリールおよび置換または非置換ヘテロシクロアルキルからなる群から独立して選択されるメンバーであり、ここで、 $R^{12}$ は、H、置換または非置換アルキル、置換または非置換ヘテロアルキル、置換または非置換アリール、置換または非置換ヘテロアリールおよび置換または非置換ヘテロシクロアルキルからなる群から選択されるメンバーである。

## 【0071】

$R^3$ および $R^4$ は、H、 $OR^{13}$ 、アシル、 $S(O)_2R^{14}$ 、置換または非置換アルキル、置換または非置換ヘテロアルキル、置換または非置換アリール、置換または非置換ヘテロアリールおよび置換または非置換ヘテロシクロアルキルからなる群から独立して選択されるメンバーであり、ここで、 $R^{13}$ は、H、置換または非置換アルキル、置換または非置換ヘテロアルキル、置換または非置換アリール、置換または非置換ヘテロアリールおよび置換または非置換ヘテロシクロアルキルからなる群から選択されるメンバーである。

。R<sup>1-4</sup>は、置換または非置換アルキル、置換または非置換ヘテロアルキル、置換または非置換アリール、置換または非置換ヘテロアリールおよび置換または非置換ヘテロシクロアルキルからなる群から選択されるメンバーである。

【0072】

R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>の少なくとも2個は、それらが結合している原子と一緒に、任意に結合して3～7員環を形成する。

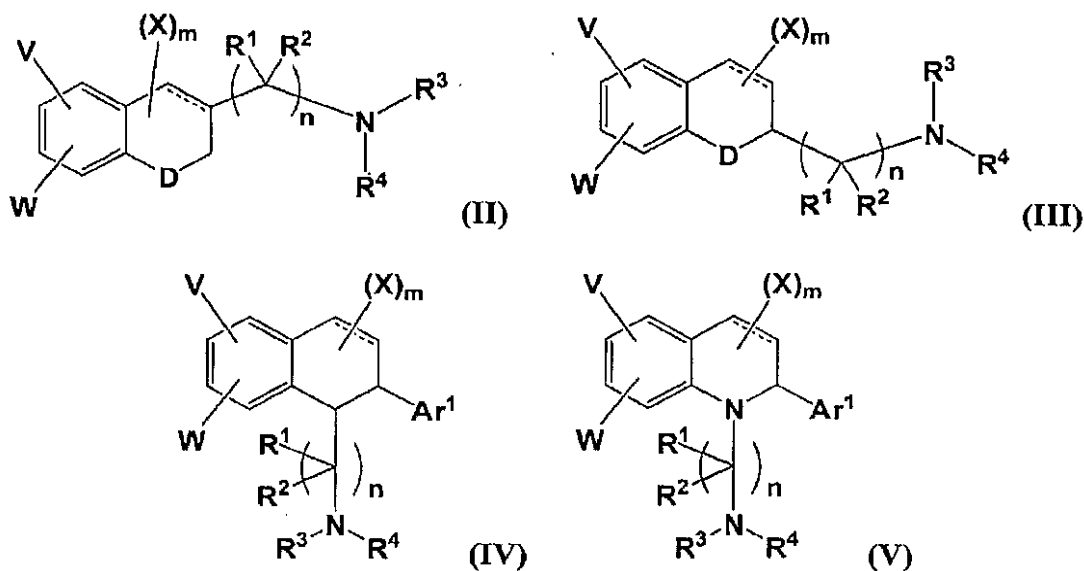
【0073】

本発明の化合物はキラルまたはラセミであることが可能であるか、あるいは1種以上の立体異性体を含む組成物中に存在することが可能である。

【0074】

例示的な実施形態において、本発明の化合物は、式(II)、式(III)、式(IV)および式(V)からなる群から選択されるメンバーである構造を有する。

【化4】



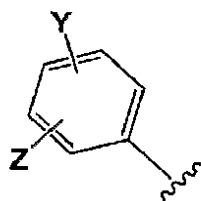
【0075】

式中、Dは、CX-Ar<sup>1</sup>またはN-Ar<sup>1</sup>である。式(II)～(V)において、Ar<sup>1</sup>、X、V、W、D、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>ならびに整数mおよびnは上で定義された通りである。

【0076】

好ましい実施形態において、式(II)～(V)のAr<sup>1</sup>は、置換または非置換フェニルおよび置換または非置換ナフチルから選択されるメンバーである。Ar<sup>1</sup>が構造：

【化5】



【0077】

を有する本発明の化合物は特に好ましく、式中、YおよびZはアリール基置換基である。1つの実施形態において、YおよびZは、H、ハロゲン、CF<sub>3</sub>、CN、OR<sup>16</sup>、NR<sup>17</sup>R<sup>18</sup>、NR<sup>17</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>16</sup>、NR<sup>17</sup>C(O)R<sup>16</sup>、アシル、置換または非置換アルキル、置換または非置換ヘテロアルキル、置換または非置換アリール、置換ま

10

20

30

40

50



たは非置換ヘテロアリールおよび置換または非置換ヘテロシクロアルキルからなる群から独立して選択されるメンバーであり、ここで、YおよびZは、それらが結合している原子と一緒に、任意に結合して5～7員環を形成する。

【0078】

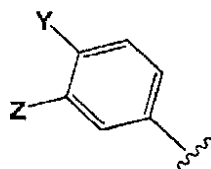
各 $R^{16}$ 、 $R^{17}$ 、 $R^{18}$ は、H、置換または非置換アルキル、置換または非置換ヘテロアルキル、置換または非置換アリール、置換または非置換ヘテロアリールおよび置換または非置換ヘテロシクロアルキルからなる群から独立して選択されるメンバーである。 $R^{17}$ および $R^{18}$ は、それらが結合している原子と一緒に、任意に結合して3～7員環を形成する。例示的な実施形態において、YおよびZは、H、ハロゲン、CNおよび $CF_3$ からなる群から独立して選択されるメンバーである。

10

【0079】

他の例示的な実施形態において、 $Ar^1$ は、構造：

【化6】



20

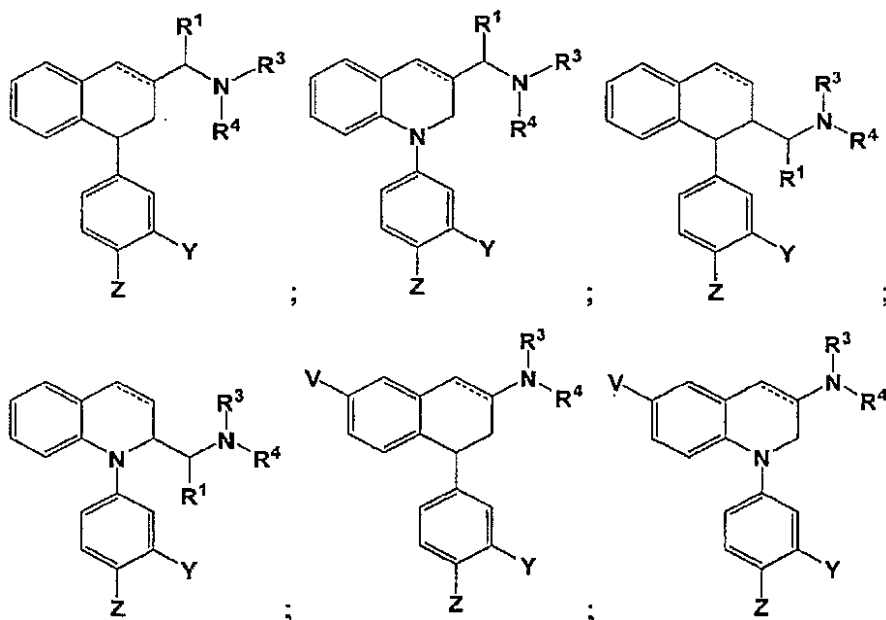
【0080】

を有する4,3-置換フェニル部分である。

【0081】

本実施形態による例示的な化合物を以下に提供する。

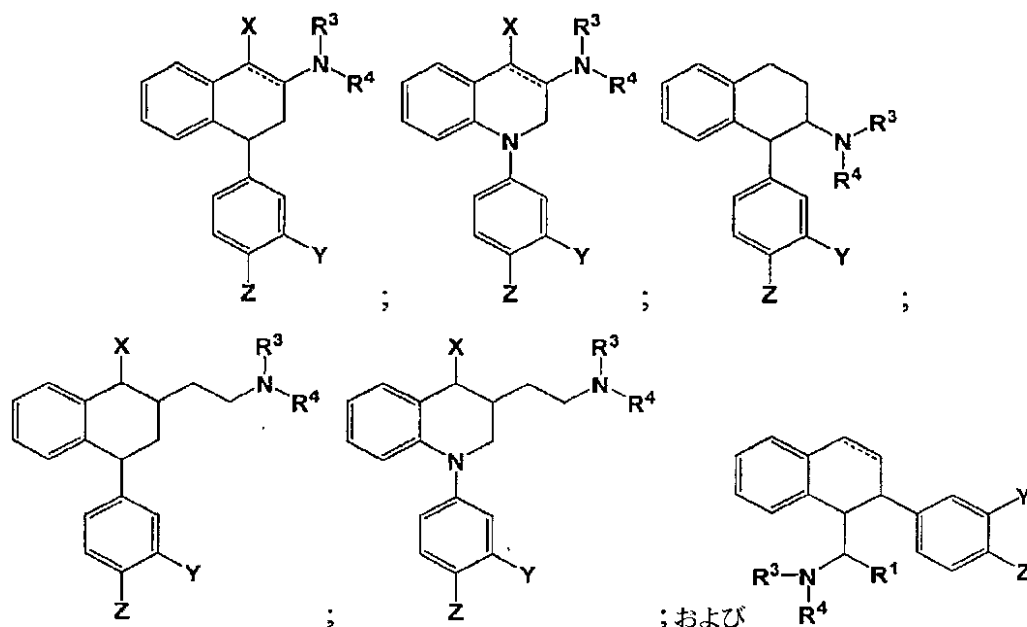
【化7】



30

40

## 【化 8】



## 【0082】

式中、 $R^1$ 、 $R^2$  および  $R^3$  の少なくとも2個は、それらが結合している原子と一緒に、任意に結合して、モルホリン、ピペリジン、ピロリジンまたはN-アルキル-ピペラジン部分などの5～7員環を形成する。

## 【0083】

好ましい実施形態において、YおよびZは、H、ハロゲン、CN、 $CF_3$  および  $OR^1$  から独立して選択されるメンバーである。特に好ましい実施形態において、YおよびZはともにハロゲンである。例示的な実施形態において、式(I)～(V)の $Ar^1$ は3,4-ジクロロフェニルである。

## 【0084】

他の好ましい実施形態において、式(I)～(V)中のmは1であり、XはHまたは $OR^5$  (例えば、OH)である。例示的な実施形態において、 $R^3$  および  $R^4$  は独立してH、置換または非置換の $C_1 - C_4$  アルキルまたは $C_1 - C_4$  ヘテロアルキルである。

## 【0085】

## B. 立体異性体を含む組成物

本発明の化合物は、特定の幾何形態または立体異性体形態を取って存在してもよい。本発明は、シス異性体およびトランス異性体、( - ) - 鏡像異性体および( + ) - 鏡像異性体、ジアステレオ異性体、( D ) - 異性体、( L ) - 異性体、それらのラセミ混合物、および鏡像異性体富化混合物またはジアステレオ異性体富化混合物などそれらの他の混合物を含むこうしたすべての化合物を、本発明の範囲内に入るものとして考慮する。追加の不斉炭素原子はアルキル基などの置換基中に存在してもよい。こうしたすべての異性体およびそれらの混合物は本発明に含まれるべく意図される。

## 【0086】

例えば、本発明の化合物の特定の鏡像異性体を望む場合、こうした鏡像異性体は、不斉合成によって、またはキラル補助基による誘導によって調製してもよく、ここで、得られたジアステレオ異性体混合物を分離し、補助基を開裂させて、所望の純鏡像異性体を提供する。あるいは、分子がアミノ基などの塩基性官能基またはカルボキシル基などの酸性官能基を含有する場合、ジアステレオ異性体塩を適切な任意に活性の酸または塩基により形成させてもよく、その後、こうして形成されたジアステレオ異性体を、当技術分野で知られている分別晶出手段またはクロマトグラフ手段によって分解し、その後、純鏡像異性体を回収する。更に、鏡像異性体とジアステレオ異性体の分離は、任意に化学的誘導(例え

10

20

30

40

50

ば、アミンからカルバメートの形成)と組み合わせて、キラルな固定相を用いるクロマトグラフィを用いてしばしば実行される。

【0087】

本明細書で用いられる「鏡像異性体富化」または「ジアステレオ異性体富化」という用語は、約50%を上回る、好ましくは約70%を上回る、より好ましくは約90%を上回る、鏡像異性体過剰(ee)またはジアステレオ異性体過剰(de)を有する化合物を意味する。一般に、約90%より高い鏡像異性体純度またはジアステレオ異性体純度、例えば、約95%を上回るeeまたはde、約97%を上回るeeまたはde、および約99%を上回るeeまたはdeを有する組成物は特に好ましい。

【0088】

「鏡像異性体過剰」および「ジアステレオ異性体過剰」という用語は、本明細書において互換可能に用いられる。単一立体中心を有する化合物は、「鏡像異性体過剰」で存在すると呼ばれ、少なくとも2つの立体中心を有する化合物は、「ジアステレオ異性体過剰」で存在すると呼ばれる。

【0089】

例えば、「鏡像異性体過剰」という用語は当技術分野で周知であり、以下のとおり定義される。

【数1】

$$ee_a = \left( \frac{\text{conc. of } a - \text{conc. of } b}{\text{conc. of } a + \text{conc. of } b} \right) \times 100$$

【0090】

「鏡像異性体過剰」という用語は、より古い用語「光学純度」に関連付けられる。両方が同じ現象の指標であるからである。eeの値は0~100の数であり、零はラセミであり、100は鏡像異性体として純粋である。過去に98%光学的に純粋と呼ばれていた場合がある化合物は、今は、96%eeによってより精密に特性化される。90%eeは、対象材料中に95%の1つの鏡像異性体および5%の他の物が存在することを表している。

【0091】

従って、1つの実施形態において、本発明は、本発明の化合物の第1の立体異性体および少なくとも1種の追加の立体異性体を含む組成物を提供する。第1の立体異性体は、少なくとも約80%、好ましくは少なくとも約90%、より好ましくは少なくとも約95%のジアステレオ異性体過剰または鏡像異性体過剰で存在してもよい。特に好ましい実施形態において、第1の立体異性体は、少なくとも約96%、少なくとも約97%、少なくとも約98%、少なくとも約99%または少なくとも約99.5%のジアステレオ異性体過剰または鏡像異性体過剰で存在する。鏡像異性体過剰またはジアステレオ異性体過剰は、厳密に1種の他の立体異性体を基準にして決定してもよいが、または少なくとも2種の他の立体異性体の合計を基準にして決定してもよい。例示的な実施形態において、鏡像異性体過剰またはジアステレオ異性体過剰は、混合物中に存在するすべての他の検出可能な立体異性体を基準にして決定される。キラルHPLCなどの一般分析方法を用いて、分析された混合物中の立体異性体の濃度を決定できる場合、こうした立体異性体は検出可能である。

【0092】

C. 化合物の合成

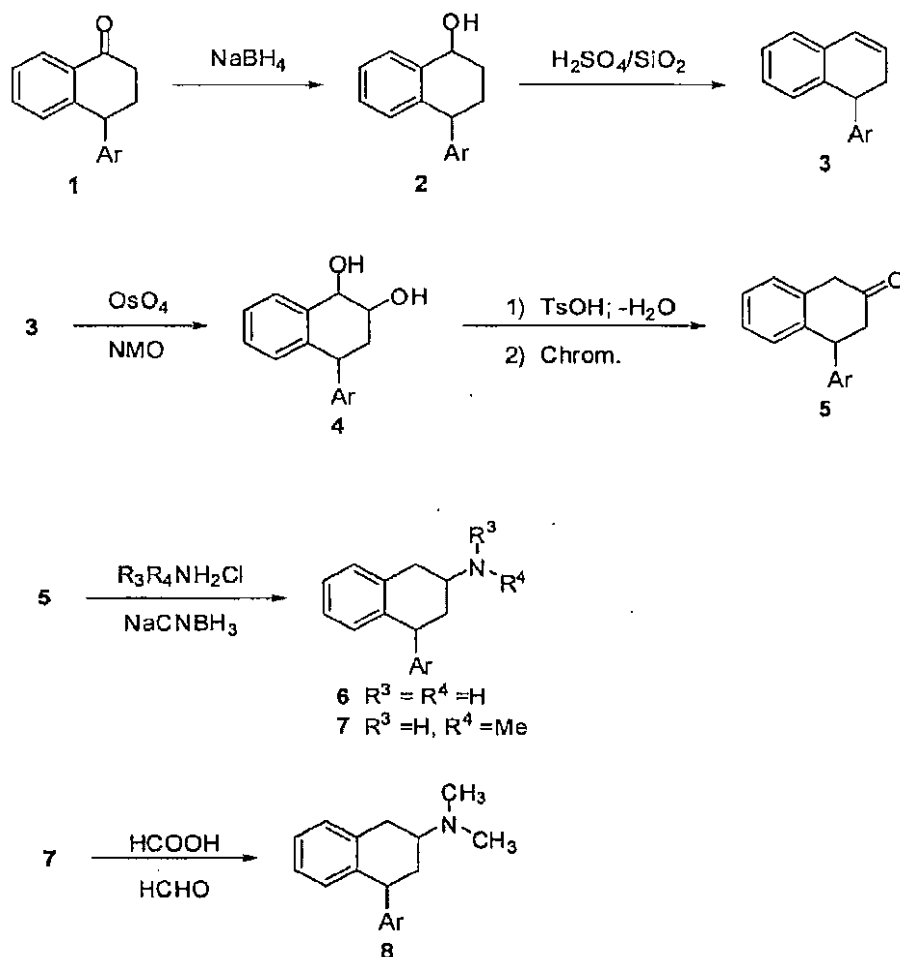
本発明の化合物を以下のスキーム1~11により合成してもよい。本発明の所望の化合物を合成するためにスキーム1~11に示された例示的な試薬に代わる適切な代替試薬を選択することは当業者の能力内である。必要なときに合成工程を省略するか、または追加することも当業者の能力内である。非限定的な例として、スキーム1~11中のArは3

、4-ジクロロフェニルである。例示的な化合物番号は、Arが3,4-ジクロロフェニルであることに基づいている。

【0093】

スキーム1：本発明の化合物の調製のために有用な例示的な合成経路

【化9】



【0094】

スキーム1を参照すると、ベータ-テトラロン類似体5は、4つの工程でアルファ-テトラロン1から誘導される。還元されたケトン(化合物2)は脱水され、得られたアルカン(化合物3)はジオール(化合物4)に変換される。ジオールからの水の排除は、ベータ-テトラロン(化合物5)を与える。その後、化合物5は、還元的アミノ化条件下で塩化アンモニウムにより縮合されて、本発明の化合物である化合物6を与える(例えば、好ましい3,4-ジクロロフェニルを例として用いて、4-[(3,4-ジクロロフェニル)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-イル]アミンを得る)。あるいは、化合物5は同じ条件下でメチルアミン塩酸塩により縮合されて、本発明の化合物を与える([4-[(3,4-ジクロロフェニル)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-イル]-メチルアミン(化合物7)。更に、モノメチルアミン(化合物7)をEschweiler-Clark条件下で(蟻酸(HCO<sub>2</sub>H)およびホルムアルデヒド(HCHO)を用いて)更に変化させて、本発明の化合物(4-[(3,4-ジクロロフェニル)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-イル]ジメチルアミン)(化合物8)を得ることが可能である。化合物6、7または8をラセミスおよびトランスの混合物として合成してもよく、または分離して、その4つの異性体の1つの鏡像異性体富化形態または鏡像異性体純型を得てもよい。当業者に知られている方法を用いて(例えば、NMRカップリングパターンに基づいて)、シスおよびトランスの割り当てを行ってもよい。既知の配置の前駆

40

50

体からの合成によって、または化合物の適する結晶を用いる X 線結晶学的な決定によって、絶対配置を決定することが可能である。

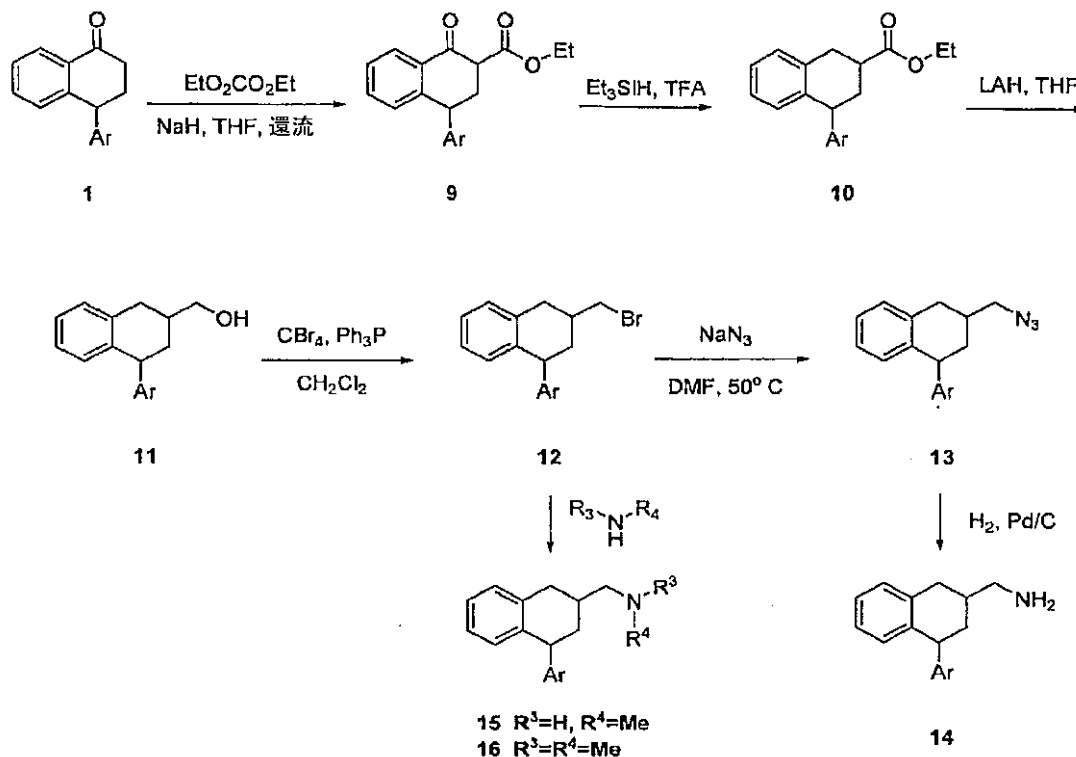
【 0 0 9 5 】

他の例示的な実施形態において、本発明の化合物を以下のスキーム 2 により合成してもよい。

【 0 0 9 6 】

スキーム 2：本発明の化合物を調製するために有用な例示的な合成経路

【 化 1 0 】



【 0 0 9 7 】

スキーム 2 によると、アルファ - テトラロン 4 - ( 3 , 4 - ジクロロフェニル ) - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ナフタレン - 1 - オン ( 化合物 1 ) の炭酸ジエチルによるアシル化の後に、トリエチルシランによる還元によって、4 - ( 3 , 4 - ジクロロフェニル ) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロナフタレン - 2 - カルボン酸エチルエステル ( 化合物 10 ) を得た。3 - プロモメチル - 1 - ( 3 , 4 - ジクロロフェニル ) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロナフタレン ( 化合物 12 ) への還元および変換の後に DMF 中のアジ化ナトリウムによるアルキル化が続いて、3 - アジドメチル - 1 - ( 3 , 4 - ジクロロフェニル ) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロナフタレン ( 化合物 13 ) を与える。化合物 13 のキラル分離の後に水素添加が続いて、本発明の化合物、C - [ 4 - ( 3 , 4 - ジクロロフェニル ) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル ] - メチルアミン ( 化合物 14 ) を与える。あるいは、3 - プロモメチル - 1 - ( 3 , 4 - ジクロロフェニル ) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロナフタレン ( 化合物 12 ) への還元および変換の後に置換アミンによるアルキル化が続いて、1 - フェニル - 3 - アミノアルキル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロナフタレン ( 化合物 15 ) を与える。

【 0 0 9 8 】

さらに他の例示的な実施形態において、本発明の化合物を以下のスキーム 3 により合成してもよい。

【 0 0 9 9 】

スキーム 3：本発明の化合物の調製のために有用な例示的な合成経路

10

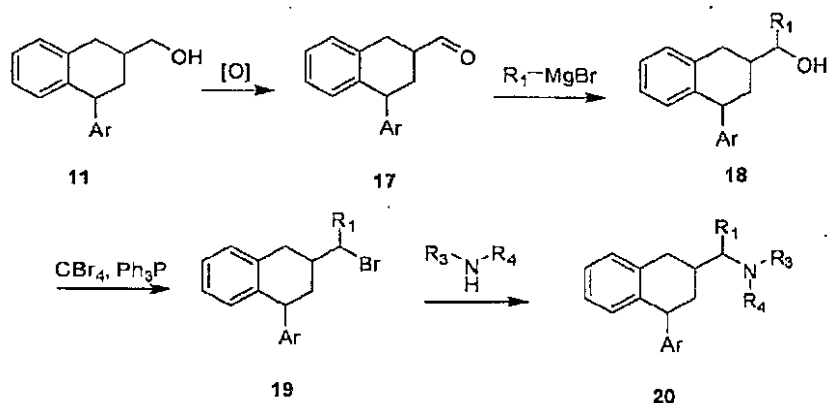
20

30

40

50

## 【化 1 1】



10

## 【0 1 0 0】

スキーム 3 を参照すると、[4 - (3, 4 - ジクロロフェニル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - ナフタレン - 2 - イル] - メタノール (スキーム 2 の化合物 1 1) の酸化の後にアルキルグリニヤール試薬の添加および臭素化が続いて、置換 3 - プロモメチル - 1 - (3, 4 - ジクロロフェニル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロナフタレン (化合物 1 9) を与える。置換アミンによる置き換えは、所望のアルファ - 置換アミン (化合物 2 0) を与える。

20

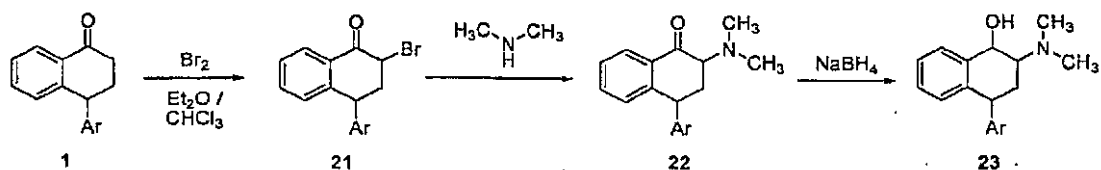
## 【0 1 0 1】

あるいは、本発明の化合物を以下のスキーム 4 により合成してもよい。

## 【0 1 0 2】

スキーム 4 : 本発明の化合物の調製のために有用な例示的な合成経路

## 【化 1 2】



30

## 【0 1 0 3】

スキーム 4 を参照すると、アミノアルコールの合成は化合物 1 から出発する。ケトンに臭素に暴露すると、定量的収率でプロモケトン (化合物 2 1) を与える。プロモケトンをジメチルアミンと反応させて化合物 2 2 を得て、これを水素化ホウ素ナトリウムにより還元させて、アミノアルコール (化合物 2 3) のジアステレオ異性体の混合物を与える。1 つの実施形態において、ジアステレオ異性体の分離は、シリカゲルとキラルカラムクロマトグラフィの組み合わせを用いて実行される。

40

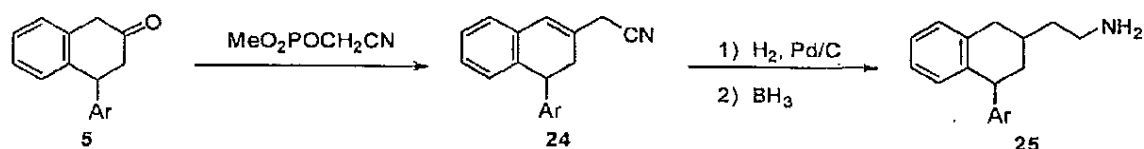
## 【0 1 0 4】

あるいは、本発明の化合物を以下のスキーム 5 により合成してもよい。

## 【0 1 0 5】

スキーム 5 : 本発明の化合物の調製のために有用な例示的な合成経路

## 【化 1 3】



## 【 0 1 0 6 】

スキーム 5 を参照すると、ベータ - テトラロン 5 をアルキル化し、還元して、2 - ( 1 , 3 - シス ) - 1 - ( 3 , 4 - ジクロロフェニル ) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロナフ  
タレン - 3 - イル ) エタナミン ( 化合物 2 5 ) を与える。化合物 2 5 の 2 種 の ジアステレ  
オ異性体を、例えば、キラルカラムを用いてそれらの B O C 誘導体として、分離すること  
が可能である。

10

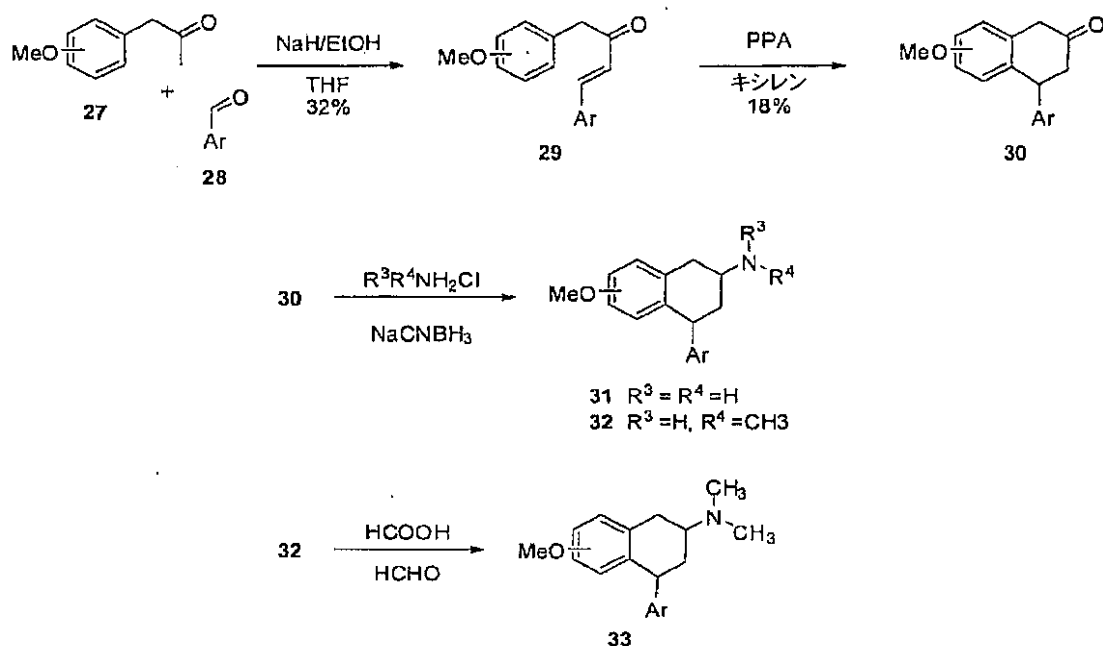
## 【 0 1 0 7 】

さらに他の例において、本発明の化合物を以下のスキーム 6 により合成してもよい。

## 【 0 1 0 8 】

スキーム 6 : 本発明の化合物の調製のために有用な例示的な合成経路

## 【化 1 4】



20

30

## 【 0 1 0 9 】

スキーム 6 を参照すると、メトキシベンゾフェノンのアリールアルデヒドと縮合させ、  
得られたエノンを P P A の作用により環化させる。置換ベータ - テトラロン 3 0 を還元的  
アミノ化条件下で塩化アンモニウムまたはメチルアミン塩酸塩で処理して、アミン 3 1 お  
よび 3 2 を与えてもよい。Eschweiler-Clark条件を用いるメチルアミンのメチル化によ  
ってジメチルアミン 3 3 を調製することが可能である。

40

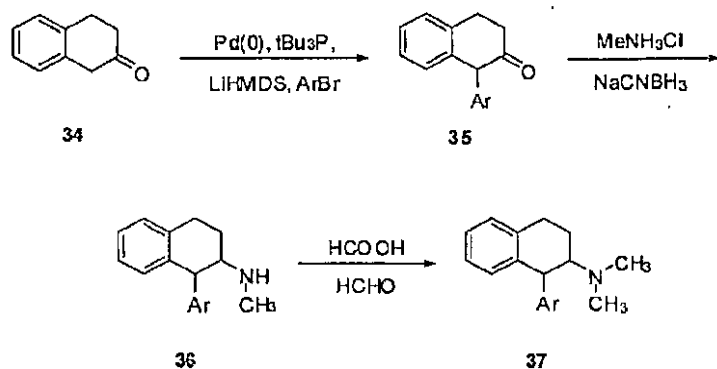
## 【 0 1 1 0 】

あるいは、本発明の化合物を以下のスキーム 7 により合成してもよい。

## 【 0 1 1 1 】

スキーム 7 : 本発明の化合物の調製のために有用な例示的な合成経路

## 【化 1 5】



## 【 0 1 1 2 】

スキーム 7 を参照すると、ベータ - テトラロン 3 4 を臭化アリールと縮合させる。こうして製造された置換ベータ - テトラロンを還元的アミノ化条件下で塩化アンモニウムまたはメチルアミン塩酸塩で処理して、アミン 3 6 を与える。Eschweiler-Clark条件を用いるメチルアミンのメチル化によってジメチルアミン 3 7 を調製する。

## 【 0 1 1 3 】

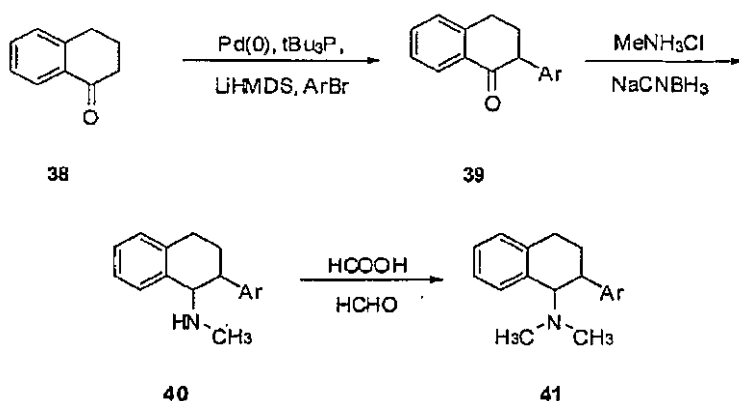
あるいは、本発明の化合物を以下のスキーム 8 により合成してもよい。

20

## 【 0 1 1 4 】

スキーム 8 : 本発明の化合物の調製のために有用な例示的な合成経路

## 【化 1 6】



## 【 0 1 1 5 】

スキーム 8 を参照すると、アルファ - テトラロン 3 8 を臭化アリールと縮合させる。こうして製造された置換アルファ - テトラロンを還元的アミノ化条件下で塩化アンモニウムまたはメチルアミン塩酸塩で処理して、アミン 4 0 を与える。Eschweiler-Clark条件を用いるメチルアミンのメチル化によってジメチルアミン 4 1 を調製する。

40

## 【 0 1 1 6 】

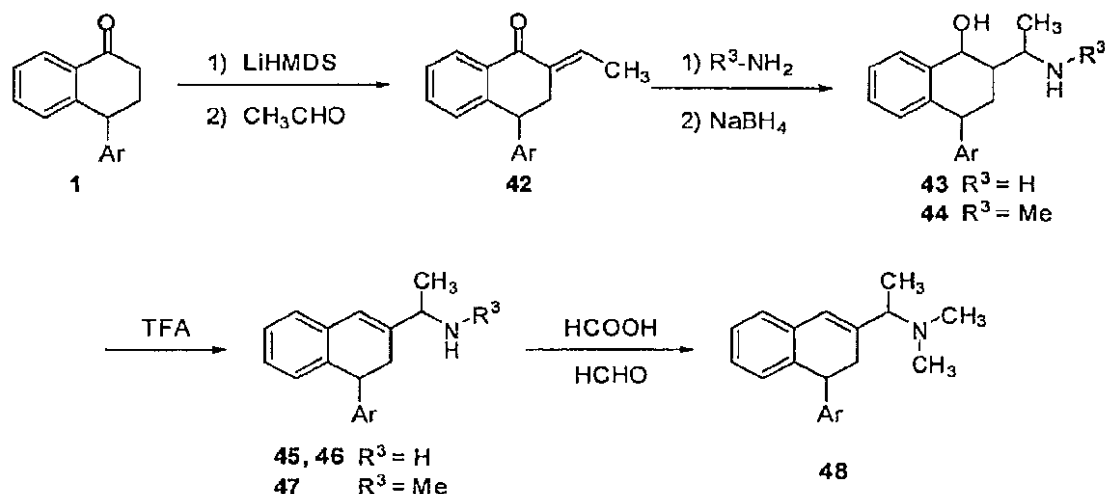
他の実施形態において、本発明の化合物を以下のスキーム 9 により合成してもよい。

## 【 0 1 1 7 】

スキーム 9 : 本発明の化合物の調製のために有用な例示的な合成経路



## 【化 17】



10

## 【0118】

スキーム 9 を参照すると、アルファ - テトラロン類似体 1 をアセトアルデヒドと縮合させて、置換アルファ - テトラロン 42 を生成させ、それを塩化アンモニウムまたはメチルアミン塩酸塩で処理し、その後還元して、アミノアルコール 43 および 44 を与えてもよい。ベンジルアルコールを排除して、不飽和アミン 45 / 46 および 47 を形成させることが可能である。Eschweiler-Clark 条件を用いるメチルアミンのメチル化によってジメチルアミン 48 を調製する。

20

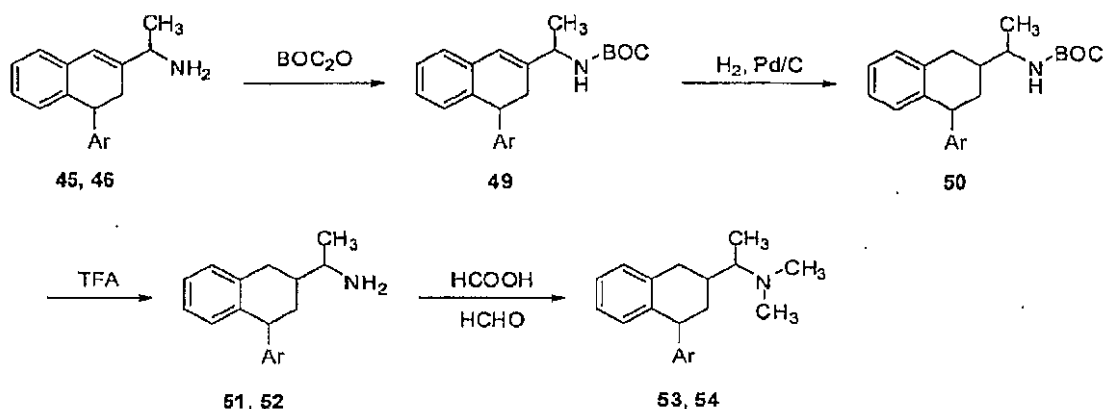
## 【0119】

あるいは、本発明の化合物を以下のスキーム 10 により合成してもよい。

## 【0120】

スキーム 10 : 本発明の化合物の調製のために有用な例示的な合成経路

## 【化 18】



30

40

## 【0121】

スキーム 10 を参照すると、第一アミン 45 および 46 を Boc - 無水物と縮合させる。その後、二重結合を水素添加し、Boc 基を TFA により除去して、飽和アミン 51 および 52 を与える。Eschweiler-Clark 条件を用いるメチルアミンのメチル化によってジメチルアミン 53 および 54 を調製する。

## 【0122】

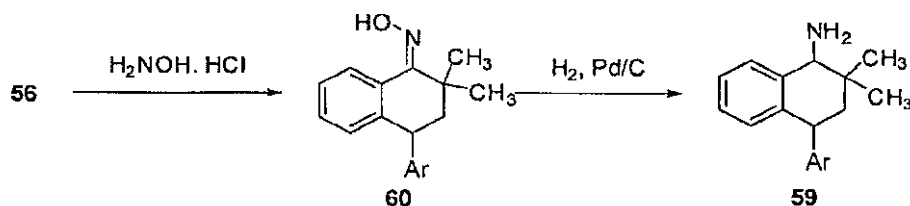
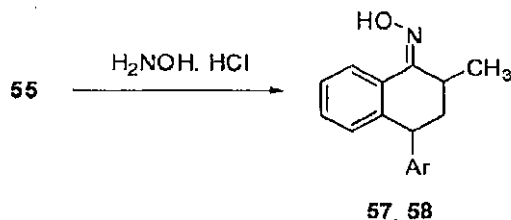
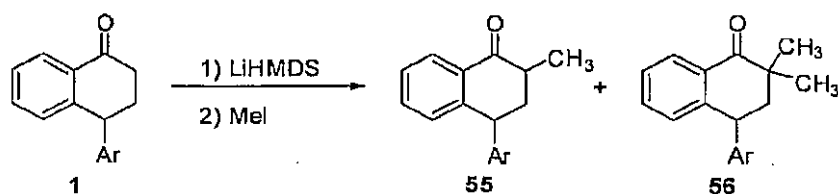
あるいは、本発明の化合物を以下のスキーム 11 により合成してもよい。

## 【0123】

スキーム 11 : 本発明の化合物の調製のために有用な例示的な合成経路

50

## 【化 19】



## 【0124】

スキーム 11 を参照すると、アルファ - テトラロン 1 を脱プロトン化し、ヨウ化メチルと反応させて、モノメチル化ケトン 55 とジメチル化ケトン 56 の両方を与え、それらは分離することが可能である。モノメチル化ケトン 55 をヒドロキシルアミンにより縮合させて、オキシムを与える。ジアステレオ異性体分離はオキシム 57 (シス - ジアステレオ異性体) および 58 (トランス - ジアステレオ異性体) を与えた。ジメチル化ケトン 56 を同様の方式で処理して、オキシム 60 を与える。オキシムを水素により更に還元して、アミン 59 を与えることが可能である。

## 【0125】

## D. 医薬組成物

他の態様において、本発明は、本発明の化合物 (例えば、式 (I) ~ (IV) の化合物) またはその薬学的に許容できる塩または溶媒和物と、1 種以上の薬学的に許容できるキャリア、添加剤、希釈剤またはそれらの組み合わせとを含む医薬組成物を提供する。

## 【0126】

以下で詳細に説明するように、本発明の医薬組成物は、固体形態または液体形態で、例えば、滅菌溶液または滅菌懸濁液あるいは持続放出配合物として、投与用に特別に配合されていてもよく、これには、経口投与に適合するもの、例えば、錠剤、飲薬 (水性または非水性の溶液または懸濁液); 非経口投与に適合するもの (静脈内および筋肉内を含む) または、硬膜外注射に適合するものが含まれる。本発明の医薬組成物は、経皮投与用に特別に配合されていてもよい。

## 【0127】

本発明の医薬組成物は、経口、非経口、皮下、経皮、経鼻または肛門座薬で投与してもよい。本発明の医薬組成物は制御送出デバイスを用いて投与してもよい。

## 【0128】

本発明の配合物 (formulation) は、経口および非経口投与、特に筋肉内、静脈内および皮下投与のために適する配合物を含む。配合物は、単位服用形態で好都合に提供してもよく、薬学の技術分野で周知されたいかなる方法によっても調製してよい。単一服用形態を

作するためにキャリア材料と組み合わせ得る活性成分の量は、処置対象者および特定の投与方式に応じて異なる。単一服用形態を作るためにキャリア材料と組み合わせ得る活性成分の量は、一般に、患者に対して毒性を伴わずに処置効果をもたらす化合物の当該量である。一般に、100%の内、この量は約1%～約99%の活性成分の範囲である。

#### 【0129】

特定の実施形態において、本発明の配合物は、シクロデキストリン、リポソーム、ミセル形成剤、例えば胆汁酸、およびポリマーキャリア、例えば、ポリエステルおよびポリ酸無水物からなる群から選択される医療品添加物と本発明の化合物とを含む。特定の実施形態において、前述した配合物は本発明の化合物を経口で生物利用性にする。

#### 【0130】

これらの配合物または組成物を調製する方法は、本発明の化合物をキャリアおよび任意に1種以上の副成分と関連させる工程を含む。一般に、配合物は、本発明の化合物を液体キャリアまたは微細固体キャリアまたは両方と均一に且つ密に関連させ、その後必要ならば製品を造形することによって調製される。

#### 【0131】

経口投与のために適する本発明の配合物は、カプセル、カシェ剤(cachet)、-pill、錠剤、カプレット、トローチ(香味付け基剤、通常はスクロース、アカシアおよびトラガントを用いる)、粉末、顆粒の形態を取って、または水性液または非水性液中の溶液または懸濁液としての形態を取って、あるいは水中油液体エマルジョンまたは油中水液体エマルジョンとしての形態をとって、またはエリキシル剤またはシロップとしての形態をとって、または香錠(ゼラチンおよびグリセリンなどの不活性基剤、またはスクロースおよびアカシアを用いる)としての形態を取ってもよく、各々は活性成分として所定の量の本発明の化合物を含有する。本発明の化合物は、巨丸剤、舐剤またはペーストとしても投与してよい。

#### 【0132】

経口投与のための本発明の固体服用形態(カプセル、錠剤、カプレット、pill、糖衣丸、粉末および顆粒など)において、活性成分は、クエン酸ナトリウムまたは燐酸二カルシウムなどの1種以上の薬学的に許容できるキャリア、および/または(1)澱粉、ラクトース、スクロース、グルコース、マニトールおよび/または珪酸などの充填剤または増量剤、(2)例えば、カルボキシメチルセルロース、アルギン酸塩、ゼラチン、ポリビニルピロリドン、スクロースおよび/またはアカシアなどの結合剤、(3)グリセロールなどの保水剤、(4)寒天、炭酸カルシウム、馬鈴薯澱粉、タピオカ澱粉、アルギン酸、特定の珪酸塩および炭酸ナトリウムなどの崩壊剤、(5)パラフィンなどの溶液遅延剤、(6)第四アンモニウム化合物などの吸収促進剤、(7)例えば、セチルアルコール、グリセロールモノステアレートおよび非イオン界面活性剤などの湿潤剤、(8)カオリンおよびベントナイトクレーなどの吸収剤、(9)タルク、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、固体ポリエチレングリコール、ラウリル硫酸ナトリウムおよびそれらの混合物などの潤滑剤および(10)着色剤;のいずれかと混合される。カプセル、錠剤およびpillの場合、医薬組成物は緩衝剤も含んでよい。類似のタイプの固体組成物も、ラクトースまたは乳糖のような医薬品添加物および高分子量ポリエチレングリコールなどを用いる軟外皮ゼラチンカプセルおよび硬外皮ゼラチンカプセル中の充填剤として用いてよい。

#### 【0133】

錠剤は、任意に1種以上の副成分を伴って圧縮または成形によって製造してもよい。圧縮錠剤は、結合剤(例えば、ゼラチンまたはヒドロキシプロピルメチルセルロース)、潤滑剤、不活性希釈剤、保存剤、崩壊剤(例えば、澱粉グリコール酸ナトリウムまたは架橋ナトリウムカルボキシメチルセルロース)、表面活性剤または表面分散剤を用いて調製してもよい。成形錠剤は、不活性液体希釈剤で湿らせた粉末状化合物の混合物を適する機械内で成形することにより製造してもよい。

#### 【0134】

本発明の医薬組成物の錠剤および糖衣丸、カプセル、ピルおよび顆粒などの他の固体服用形態は、任意に、腸溶コーティングおよび薬剤配合の技術分野で周知された他のコーティングなどのコーティングおよびシェルと合わせて作成または調製してもよい。それらは、所望の放出側面を提供するために異なる割合で例えばヒドロキシプロピルメチルセルロース、他のポリマーマトリックス、リボソームおよび/または微小球を用いて中の活性成分の緩慢な放出または制御放出を提供するように配合してもよい。それらは、迅速放出のために配合してもよく、例えば、凍結乾燥させてもよい。それらは、例えば、細菌保持フィルタを通した濾過によって、または、使用直前に滅菌水または他の滅菌媒体注入可能媒体に溶解させることができる、滅菌固体組成物の形の滅菌剤を導入することによって滅菌してもよい。これらの組成物は、任意に不透明剤も含有してよく、そして任意に遅延方式で胃腸管の特定の部分において活性成分のみまたは活性成分を優先的に放出する組成物であってもよい。使用することができる包埋組成物の例には、ポリマー物質およびワックスが挙げられる。活性成分は、1種以上の上述した医薬品添加物を適切な場合に有するマイクロカプセル化形態を取ることも可能である。

10

#### 【0135】

本発明の化合物の経口投与のための液体服用形態は、薬学的に許容できるエマルジョン、ミクロエマルジョン、溶液、懸濁液、シロップおよびエリキシル剤を含む。活性成分に加えて、液体服用形態は、例えば、水、またはエチルアルコール、イソプロピルアルコール、炭酸エチル、酢酸エチル、ベンジルアルコール、ベンジルベンゾエート、プロピレングリコール、1,3-ブチレングリコール、油（特に綿実油、落花生油、トウモロコシ油、ジャーム油、オリーブ油、ヒマシ油および胡麻油）、グリセロール、テトラヒドロフルフリルアルコール、ポリエチレングリコールおよびソルビタンの脂肪酸エステルおよびそれらの混合物などの他の溶媒、可溶化剤および乳化剤などの当技術分野で一般に用いられる不活性希釈剤を含有してもよい。

20

#### 【0136】

不活性希釈剤に加えて、経口組成物は、湿潤剤、乳化剤、懸濁剤、甘味剤、芳香剤、着色剤、香剤および保存剤などの補助剤も含むことも可能である。

#### 【0137】

懸濁液は、活性化合物に加えて、例えば、エトキシ化イソステアリルアルコール、ポリオキシエチレンソルビトールおよびソルビタンエステル、微結晶セルロース、メタヒドロ酸化アルミニウム、ベントナイト、寒天およびトラガカントならびにそれらの混合物として懸濁剤を含有してもよい。

30

#### 【0138】

非経口投与のために適する本発明の医薬組成物は、本発明の1種以上の化合物と組み合わせて、1種以上の、薬学的に許容できる、滅菌性等張性の水溶液または非水溶液、分散液、懸濁液またはエマルジョン、あるいは使用直前に滅菌注入性溶液または分散液に再構成し得る滅菌粉末を含んでいてもよく、糖、アルコール、酸化防止剤、緩衝剤、静菌薬、配合物を意図した受容者の血液と等張性にする溶質または懸濁剤あるいは増粘剤を含有してもよい。

#### 【0139】

本発明の医薬組成物中で用いてもよい適する水性キャリアおよび非水性キャリアの例には、水、エタノール、ポリオール（例えば、グリセロール、プロピレングリコールおよびポリエチレングリコールなど）およびそれらの適する混合物、オリーブ油などの植物油、オレイン酸エチルなどの注入性有機エステルが挙げられる。例えば、レシチンなどのコーティング材料の使用によって、分散液の場合に必要な粒子サイズを維持することにより、および界面活性剤の使用により、適切な流動性を維持することが可能である。

40

#### 【0140】

これらの組成物は、保存剤、湿潤剤、乳化剤および分散剤などの補助剤も含有してよい。主題化合物で微生物の活動の防止は、種々の抗細菌剤および抗真菌剤、例えば、パラベン、クロロブタノールおよびフェノールソルビン酸などを含めることにより確保してもよ

50

い。糖および塩化ナトリウムなどの等張性の薬剤を組成物に含めることも望ましい場合がある。更に、注入性薬剤形態の持続的吸収は、アルミニウムモノステアレートおよびゼラチンなどの吸収を遅らせる薬剤を含めることによりもたらされてもよい。

#### 【0141】

場合によって、薬物の効果を延長するために、皮下注射または筋肉内注射からの薬物の吸収を遅らせることが望ましい。これは、水溶解度の低い結晶質材料または非晶質材料の液体懸濁液の使用によって実行してもよい。そうすれば、薬物の吸収の速度は、溶解の速度に応じて異なり、それは次に結晶サイズおよび結晶形態に応じて異なりうる。あるいは、非経口投与薬物形態の遅延吸収は、油賦形剤中に薬物を溶解させるか、または懸濁させることにより実行される。

10

#### 【0142】

注入性デポー剤形態は、ポリラクチド - ポリグルコリドなどの生分解性ポリマー中に主として化合物のマイクロカプセルマトリックスを形成することにより製造される。薬物対ポリマーの比および用いられる特定のポリマーの性質に応じて、薬物放出の速度を制御することが可能である。他の生分解性ポリマーの例には、ポリ(オルトエステル)およびポリ(酸無水物)が挙げられる。デポー剤注入性配合物は、身体組織に適合するリポソームまたはマイクロエマルジョン中に薬物を捕らえることにより調製してもよい。持続作用錠剤の形態を取った本発明の薬物組成物または単位服用形態は、一定の期間にわたって投薬を提供する方式で薬物物質を放出するために配合された圧縮錠剤を含んでもよい。投与後に一定時間間隔にわたって、または特定の生理的状态が存在するまで、薬物物質の放出を止める遅延作用錠剤を含む多くの錠剤タイプが存在する。胃腸液に薬物物質の完全な服用量を周期的に放出する繰り返し作用錠剤を形成させてもよい。含まれた薬物物質の増分を胃腸液に連続的に放出する持続放出錠剤を形成させてもよい。

20

#### 【0143】

本発明の化合物は、当業者に周知の制御放出手段または送出デバイスによって投与することも可能である。例には、米国特許第3,845,770号明細書、米国特許第3,916,899号明細書、米国特許第3,536,809号明細書、米国特許第3,598,123号明細書および米国特許第4,008,719号明細書、米国特許第5,674,533号明細書、米国特許第5,059,595号明細書、米国特許第5,591,767号明細書、米国特許第5,120,548号明細書、米国特許第5,073,543号明細書、米国特許第5,639,476号明細書、米国特許第5,354,556号明細書および米国特許第5,733,566号明細書に記載された手段が挙げられるが、それらに限定されない。これらの特許の各々は本明細書に引用して援用する。こうした服用形態は、所望の放出側面を様々な比率で提供するために例えば、ヒドロプロピルメチルセルロース、他のポリマーマトリックス、ゲル、透過性メンブレン、浸透システム、多層コーティング、微小粒子、リポソーム、微小球またはそれらの組み合わせを用いて、1種以上の活性成分の緩慢放出または制御放出を提供するために用いることが可能である。本明細書で説明した配合物を含む当業者に知られている適する制御放出配合物は、本発明の化合物と合わせて用いるために容易に選択することが可能である。従って、本発明は、限定されないが、制御放出のために適応した錠剤、カプセル、ゲルキャップおよびカプレットなどの、経口投与に適する単一単位服用形態を包含する。

30

40

#### 【0144】

すべての制御放出薬剤製品は、非制御放出薬剤製品と比べて薬物治療を改善するという共通ゴールを有する。理想的には、医学処置において最適に設計された制御放出剤の使用は、最少量の時間で状態を治癒または制御するために用いられる最少の薬物物質によって特徴付けられる。制御放出配合物の利点には、持続した薬物活性、減少した服用頻度および患者の高い服薬遵守が挙げられる。更に、制御放出配合物は、作用の開始の時間または薬物の血液レベルなどの他の特性に影響を及ぼすために用いることが可能であり、従って、副作用(有害作用)の発生に影響を及ぼすことが可能である。

#### 【0145】

50

殆どの制御放出配合物は、所望の治療効果を迅速にもたらす薬物（活性成分）の量を定期的に放出し、そして延長期間にわたって治療効果または予防効果のこのレベルを維持するために薬物の他の量を徐々に且つ連続的に放出するように設計される。この一定の薬物レベルを身体中で維持するために、薬物は、代謝され身体から排泄される薬物の量を入れ替える速度で服用形態から放出されなければならない。活性成分の制御放出は、限定されないが、pH、温度、酵素、水、または他の生理状態または化合物を含む種々の条件によって刺激することが可能である。

【0146】

本発明の化合物は、経皮服用形態、局所服用形態および粘膜服用形態として配合してもよい。こうした形態には、点眼液、スプレー、エアロゾル、クリーム、ローション、軟膏、ジェル、溶液、エマルジョン、懸濁液または当業者に知られている他の形態が挙げられるが、それらに限定されない。例えば、Remington's Pharmaceutical Sciences, 16th and 18th eds., Mack Publishing, Easton PA (1980 & 1990); および Introduction to Pharmaceutical Dosage Forms, 4th ed., Lea & Febiger, Philadelphia (1985) を参照すること。経皮服用形態は、「溜め型」パッチまたは「マトリックス型」パッチを含み、それらは皮膚に適用し、特定の期間にわたって付着させて、所望の量の活性成分の浸透を可能にすることができる。

10

【0147】

本発明によって包含される、経皮服用形態、局所服用形態および粘膜服用形態を提供するために使用できる、適する医薬品添加物（例えば、キャリアおよび希釈剤）および他の材料は当業者に周知であり、所望の医薬組成物または服用形態が適用される特定の組織に応じて決まる。

20

【0148】

処置される特定の組織に応じて、本発明の活性成分による処置の前に、本発明の活性成分による処置と連携して、または本発明の活性成分による処置後に、追加の成分を用いてもよい。例えば、組織への活性成分の送達を助けるために、浸透強化剤を用いることもできる。

【0149】

医薬組成物または服用形態の pH、あるいは医薬組成物または服用形態が適用される組織の pH を調節して、1 種以上の活性成分の送出を改善してもよい。同様に、溶媒キャリアの極性、溶媒キャリアのイオン強度または緊張性を調節して送出を改善することが可能である。ステアレートなどの化合物も薬物組成物または服用形態に添加して、送出を改善するように 1 種以上の活性成分の親水度または親油度を有利に変えることが可能である。この点で、ステアレートは、配合物のための脂質賦形剤として、乳化剤または界面活性剤として、および送出強化剤または浸透強化剤として機能することが可能である。活性成分の異なる塩、水和物または溶媒和物を用いて、得られた組成物の特性を更に調節することが可能である。

30

【0150】

本発明の化合物を薬剤としてヒトおよび動物に投与するとき、本発明の化合物をそれ自体で与えることが可能であるか、または薬学的に許容できるキャリアと組み合わせて、例えば 0.1 ~ 99.5 % の活性成分を含有する医薬組成物として与えることが可能である。

40

【0151】

本発明の製剤は経口および非経口で与えてもよい。製剤は、もちろん、投与経路ごとに適する形態で与えられる。例えば、製剤は錠剤形態またはカプセル形態、注射によって、および静脈内投与によって、投与される。1 つの実施形態において、経口投与は好ましい。

【0152】

本明細書で用いられる「非経口投与」および「非経口で投与される」という言葉は、経腸投与および局所投与以外の通常は注射による投与の態様を意味し、限定されないが、静

50

脈内、筋肉内、動脈内、鞘内、嚢内、眼窩内、心臓内、皮内、腹腔内、経気管、皮下、表皮下、関節内、被膜下、クモ膜下、髄腔内およびイントラステマル注射および注入が含まれる。

#### 【0153】

選択される服用レベルは、用いられる本発明の特定の化合物、またはそのエステル、塩またはアミドの活性、投与の経路、投与の時間、用いられる特定の化合物の排泄または代謝の速度、処置の継続期間、用いられる特定の化合物と組み合わせて用いられる他の薬物、化合物および/または材料、処置対象の患者の年齢、性別、体重、状態、一般的健康および前の医療経歴ならびに医療技術分野で周知の同様の因子を含む様々な因子に応じて異なる。

10

#### 【0154】

当技術分野で通常の技能を有する医者または獣医は、必要な医薬組成物の有効量を容易に決定するとともに、処方することが可能である。例えば、医者または獣医は、所望の処置効果を達成するために必要とされるレベルより低いレベルで医薬組成物中で用いられる本発明の化合物の服用を開始することができ、そして所望の効果を達成するまで徐々に服用量を増加させる。

#### 【0155】

一般に、本発明の化合物の適する日用量は、処置効果をもたらすために有効な最低用量である化合物の当該量である。こうした有効用量は、一般に上述した因子に応じて異なる。一般に、患者のための本発明の化合物の静脈内用量、脳室内用量および皮下用量は、約

20

0.005 ~ 約5 mg / 体重 kg / 日の範囲である。

#### 【0156】

「処置」または「処置する」という用語は、治療、予防（予防法）、再発の予防および急性症状の回復を包含することを意図している。「処置する」が症状の回復と根本状態の解決の一方または両方を意味することに注意すること。本発明の条件の多くにおいて、本発明の化合物または組成物の投与は、疾病状態に関して直接的でなく実施してもよいが、むしろある悪性症状に関して直接的に実施してもよく、当該症状の改善は、疾病状態の一般的且つ望ましい回復につながる。

#### 【0157】

この処置を受ける患者は、一般に、霊長類、特にヒト、および馬、牛、豚および羊などの他の哺乳類、ならびに家禽およびペットを含む、処置を必要とする任意の動物である。

30

#### 【0158】

本発明の化合物および医薬組成物は、他の薬剤、例えば、ペニシリン、セファロsporin、アミノグリコシドおよびグリコペプチドなどの抗菌剤と合わせて投与することが可能である。従って、連結治療は、後の薬剤が投与された時に最初の投与された薬剤の治療効果が全く消失しない方法での活性化合物の逐次投与、同時投与および別個の投与を含む。

#### 【0159】

### IV. 方法

#### A. CNS 疾患の処置

他の態様において、本発明は、中枢神経系疾患を処置する方法を提供する。この方法は、本発明の化合物または組成物、例えば、式(I) ~ (IV)の化合物またはその薬学的に許容できる塩または溶媒和物の治療的有效量を、処置を必要とする被験者に投与することを含む。この処置の方法はヒトおよび他の哺乳類のために特に適する。

40

#### 【0160】

例示的な実施形態において、中枢神経系疾患は、鬱病（例えば、重症型鬱病疾患、双極性疾患）、線維筋肉痛、疼痛（例えば、神経障害性疼痛）、精神状態によってもたらされる睡眠障害を含む睡眠関連障害（例えば、睡眠無呼吸、不眠症、睡眠発作、脱力発作）、慢性倦怠症候群、注意欠陥障害（ADD）、注意欠陥活動性障害（ADHD）、下肢静止不能症候群、統合失調症、不安（例えば、一般的不安障害、社会的不安障害、パニック）、強迫性障害、心的外傷後ストレス障害、季節的情動障害（SAD）、月経前失調症、閉

50

経後血管運動症状（例えば、上半身熱感、寝汗）、および神経変性疾患（例えば、パーキンソン病、アルツハイマー病および筋萎縮性側索硬化症）、躁状態、気分変調疾患および循環病からなる群から選択されるメンバーである。

【0161】

中枢神経系疾患は、限定されないが、老人性痴呆、アルツハイマー型痴呆、認知、記憶喪失、健忘症／健忘症候群、てんかん、意識障害、昏睡、注意低下、言語障害、レノックス症候群、自閉症および多動症候群を含む、脳機能疾患を含む。

【0162】

精神障害性疼痛は、限定されないが、帯状疱疹後（帯状疱疹後）神経痛、反射交感神経ジストロフィ／灼熱痛または神経損傷、幻想肢痛、手圧迫症候群、末梢神経疾患（糖尿病神経障害または慢性アルコール使用から生じる神経障害）を含む。

10

【0163】

本発明の方法を用いて処置してもよい例示的な他の疾患および状態は、肥満；偏頭痛、または片頭痛；限定されないが、不随意排尿、尿滴下、尿漏れ、ストレス性尿失禁（SUI）、切迫尿失禁、尿排泄失禁、逆流失禁、受動失禁および奇異性尿失禁を含む尿失禁；ならびに限定されないが、心理学因子／生理学因子によって引き起こされる性的機能不全、勃起機能不全、早漏、膣乾燥、性的興奮の欠如、オルガズムを得る不能、限定されないが、阻害された性的欲求、阻害された性的興奮、阻害された女性オルガズム、阻害された男性オルガズム、機能的性交疼痛症、機能的膣痙および異型の精神－性的機能不全を含む、精神－性的機能不全を含む、男性または女性の性的機能不全を含む。

20

【0164】

B．モノアミン再取り込みの阻害

他の態様において、本発明はシナプス間隙からの１種以上のモノアミンの再取り込みを阻害する方法を提供する。この方法は、本発明の化合物または組成物、例えば、式（I）～（IV）の化合物またはその薬学的に許容できる塩または溶媒和物の治療的有效量を、処置を必要とする被験者に投与することを含む。この処置の方法はヒトおよび他の哺乳類のために特に適する。例示的な実施形態において、モノアミンは、ドーパミン、セロトニン、ノルエピネフリンまたはそれらの組み合わせである。

【0165】

C．モノアミン輸送体の変調

30

さらに他の態様において、本発明は１種以上のモノアミン輸送体を変調する方法を提供する。この方法は、本発明の化合物または組成物、例えば、式（I）～（V）の化合物またはその薬学的に許容できる塩または溶媒和物の治療的有效量を、処置を必要とする被験者に投与することを含む。この処置の方法はヒトおよび他の哺乳類のために特に適する。例示的な実施形態において、モノアミン輸送体は、ドーパミン輸送体（DAT）、セロトニン輸送体（SERT）またはノルエピネフリン輸送体（NET）である。

【実施例】

【0166】

一般：絶対立体化学の決定

本願において、別段に指示のない限り相対立体化学を用いる。NMR技術を用いて相対立体化学の割り当てを行った（類似化合物に関する文献報告書を任意に用いて、シス配置およびトランス配置を決定）。選択化合物の絶対立体化学を、以下のスキーム１２において略述したように市販の（S）- - テトラロンから主要中間体を合成することによって決定した。キラルHPLC分析を用いて相互関連付けを行った。例えば、鏡像異性体混合物および／またはジアステレオ異性体混合物への基準試料の添加により、リテンションタイムおよび構造の相互関連付けをした。

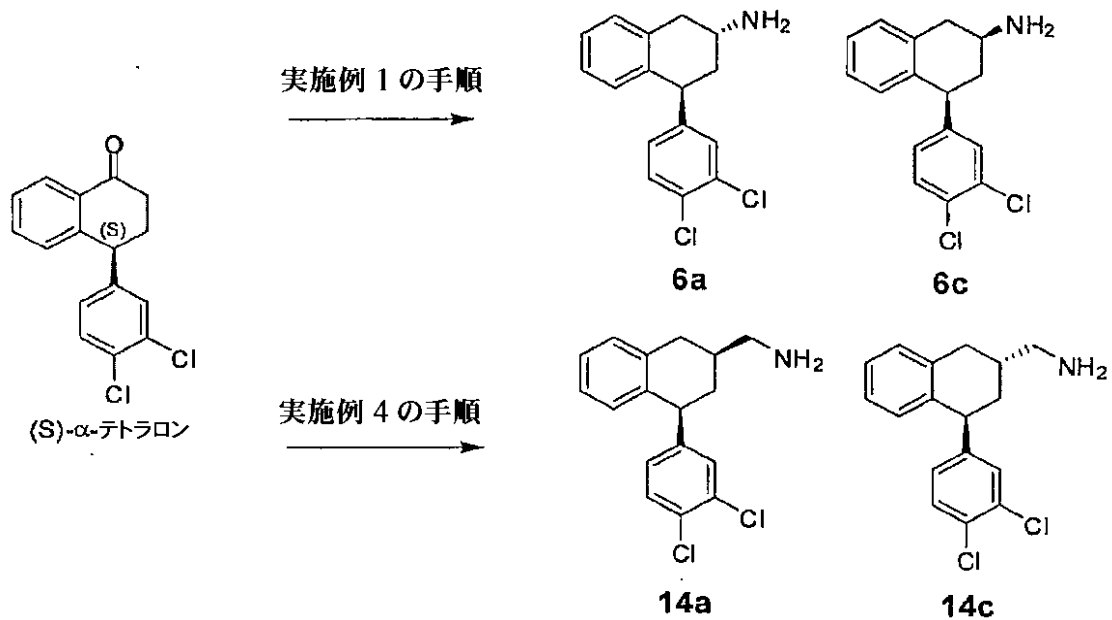
40

【0167】

スキーム１２：市販（S）- - テトラロンからの基準試料の合成



## 【化 2 0】

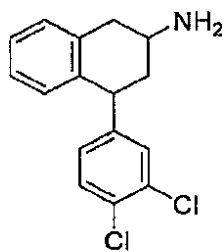


10

## 【 0 1 6 8 】

実施例 1 : [ 4 - ( 3 , 4 - ジクロロフェニル ) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - ナフ  
タレン - 2 - イル ] - アミン ( 6 a - d ) の合成

## 【化 2 1】

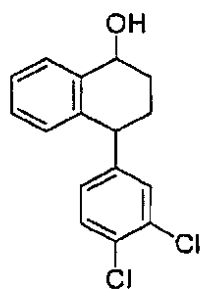


30

## 【 0 1 6 9 】

1 . 1 . 4 - ( 3 , 4 - ジクロロフェニル ) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - ナフ  
タレン - 1 - オール ( 2 ) の合成

## 【化 2 2】



40

## 【 0 1 7 0 】

メタノール ( 4 0 0 m L ) 中のアルファ - テトラロン 4 - ( 3 , 4 - ジクロロフェニル )  
- 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ナフタレン - 1 - オン 1 ( 5 3 g 、 1 8 2 ミリモル ) の攪  
拌混合物に水素化ホウ素ナトリウム ( 1 2 g ) を分割で添加した。混合物を周囲温度で 3

50

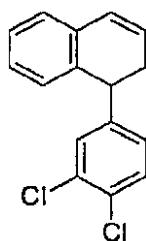
時間にわたり攪拌した。水を添加し、揮発性成分を真空で除去した。水性残留物を酢酸エチルで抽出した。有機相を分離し、水で洗浄し、乾燥 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) させ、蒸発完固させて、粗アルコール (53 g) をもたらした。TLC  $R_f$  (25 EA / hex) = 0.25, 0.18.  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , ) : 7.39 (d,  $J = 8.0 \text{ Hz}$ , 1H), 7.3 - 7.2 (m, 4H), 7.0 - 6.9 (m, 2H), 4.42 (t,  $J = 6.4 \text{ Hz}$ , 1H), 3.62 (q,  $J = 2.0 \text{ Hz}$ , 2H), 2.9 (m, 2H).  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , , mult) : 146.9 (0), 146.8 (0), 139.6 (0), 138.9 (0), 138.3 (0), 137.7 (0), 132.3 (0), 132.2 (1), 130.6 (1), 130.5 (1), 130.3 (1), 130.2 (1), 129.8 (1), 129.7 (1), 129.0 (1), 128.2 (1), 128.1 (1), 128.1 (1), 128.0 (1), 127.9 (1), 127.1 (1), 127.0 (1), 68.1 (1), 67.7 (1), 45.0 (1), 44.4 (1), 30.0 (2), 29.9 (2), 28.9 (2), 28.1 (2)。

10

## 【0171】

1.2. 1 - (3, 4 - ジクロロフェニル) - 1, 2 - ジヒドロナフタレン (3) の合成

## 【化23】



20

## 【0172】

トルエン (500 mL) 中の粗アルコール 2 (53 g) の溶液に硫酸で被覆されたシリカゲルを添加した (3%、14 g)。混合物を 100 に加熱し、TLC (prod  $R_f$  (25 EA / hex) = 0.58) によって監視した。3 時間後、混合物を濾過した。有機相を水および炭酸水素ナトリウムで洗浄し、乾燥 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) させ、蒸発させて、淡褐色固体としてアルケン 3 (42 g、84%) を与えた。TLC  $R_f$  (25 / EA / hex) = 0.58. GC - MS  $R_t = 13.55$  分,  $m/z = 274$  ( $M^+$ ).  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , ) : 7.4 - 6.7 (m, 7H), 6.54 (d,  $J = 9.6 \text{ Hz}$ , 1H), 6.0 (m, 1H), 4.08 (t,  $J = 8.0 \text{ Hz}$ , 1H), 2.7 (m, 1H), 2.5 (m, 1H).  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , , mult) : 143.6, 136.3, 133.8, 132.2, 130.2, 130.2, 130.2, 128.1, 127.7, 127.2, 126.4, 129.7, 127.4, 42.8 (1), 31.6 (2)。

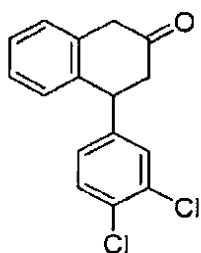
30

## 【0173】

1.3. 4 - (3, 4 - ジクロロフェニル) - 3, 4 - ジヒドロ - 1H - ナフタレン - 2 - オン (5) の合成

40

## 【化 2 4】



10

## 【0174】

アセトン（40 mL）中のアルケン 3（3 g、10.8 ミリモル）の攪拌溶液に NMO（2 g、1.6 当量）および水（10 mL）を添加した。NMO が溶解した後、四酸化オスミウム（1.3 mL、トルエン中で 0.1 M、5 モル％）を添加し、溶液を周囲温度で 40 分にわたり攪拌した。硫酸水素ナトリウム（10 mL、水中で 10％溶液）を添加し、混合物を追加の 30 分にわたり攪拌した。この時間の後、溶媒を真空で除去し、得られた油性固体を MTBE と、逐次、水およびブラインとの間で分配した。有機溶媒を蒸発させて、褐色ガラスとして粗ジオール（3.6 g）をもたらした。TLC<sub>R<sub>f</sub></sub>（50/E A/h ex）= 0.14。粗ジオール（4）は次の工程のために十分に純粋であり、<sup>1</sup>H NMR で識別できる 3 つの診断ピーク（4.8、4.4、4.2 ppm）によって確認できた。

20

## 【0175】

ジオール 4 をトルエン（200 mL）に溶解させた。トシル酸（600 mg、30 モル％）を添加し、溶液を加熱して、ジオールが消費されるまで Dean-Stark 水分離器中で還流させた。3 時間後、反応混合物を冷却し、トルエンの大部分を除去した。残留液を MTBE と、逐次、10％水性 KOH、水およびブラインとの間で分配した。有機層を蒸発させ、粗緑色油をシリカゲルで分離して、淡黄色油としてベータ-テトラロン 5（1.46 g、46％）を与えた。TLC<sub>R<sub>f</sub></sub>（50/E A/h ex）= 0.39。GC-MS R<sub>t</sub> = 13.54 分、m/z = 290（M<sup>+</sup>）。<sup>1</sup>H NMR（CDCl<sub>3</sub>, ）: 7.39（d, J = 8.0 Hz, 1H）, 7.3 - 7.2（m, 4H）, 7.0 - 6.9（m, 2H）, 4.42（t, J = 6.4 Hz, 1H）, 3.62（q, J = 2.0 Hz, 2H）, 2.9（m, 2H）。<sup>13</sup>C NMR（CDCl<sub>3</sub>, , mult）: 208.2（0）, 141.7（0）, 137.7（0）, 133.0（0）, 132.8（0）, 131.0（0）, 130.6（1）, 129.8（1）, 128.7（1）, 127.8（1）, 127.5（1）, 127.1（1）, 45.4（2）, 44.5（2）, 43.8（1）。

30

## 【0176】

1.4. [4 - (3, 4 - ジクロロフェニル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - ナフトレン - 2 - イル] - アミン（6a - d）の合成

50 に加熱することにより塩化アンモニウム（643 mg、10 当量）をメタノール（24 mL）に溶解させた。冷却後、THF（18 mL）中のケトン 5（350 mg、1.202 ミリモル）の溶液を添加し、その後、シアノ水素化ホウ素ナトリウム（6.0 mL、5 当量）を添加した。混合物を 50 の油浴中で一晩加熱した。その後、反応を冷却し、水性炭酸水素ナトリウムでクエンチし、MTBE で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、蒸発させて褐色 - 緑色油を与えた。油をシリカゲルで分離して、淡緑色油として第一アミン 6（145 mg、41％）を与えた。

40

## 【0177】

分離されたとき、アミンは、キラルカラムを用いて分離可能な 4 つの立体異性体の混合物であった。最初に、混合物を Chiracel OD カラム（90 : 10 : 0.1 H ex / I P A / D E A）で分離して、3 つのフラクションを与えた。シンキラルトランス（化合物

50

6 a) は 11.9 分、ラセミシスは 14.7 分、シンキラルトランス (化合物 6 b) は 22.3 分であった。その後、ラセミシスを Chiracel AD カラム (95:2:3:0.1 Hex/MeOH/EtOH/DEA) に再度かけて、シンキラルシス (化合物 6 c) を 11.1 分で、シンキラルシス (化合物 6 d) を 13.9 分で与えた。リテンションタイムを以下の表 1 でまとめている。

【表 1】

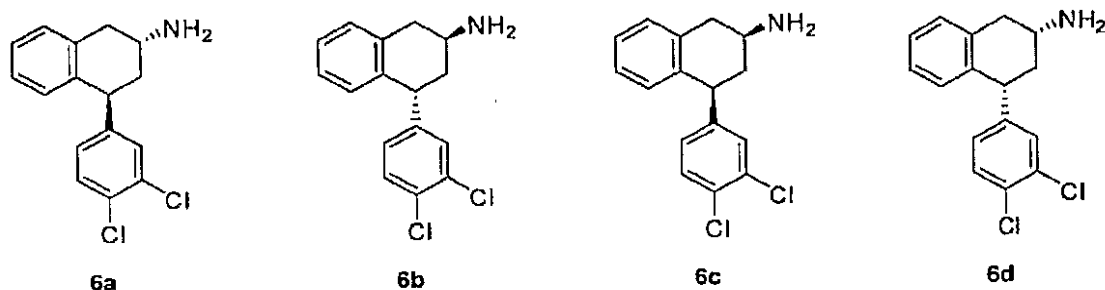
表 1: ジアステレオ異性体ごとのリテンションタイム(分)

	6a	6c	6d	6b
	トランス	シス	シス	トランス
HPLC R <sub>t</sub> (Chiracel OD, 90:10:0.1 Hex/IPA/DEA)	11.9	14.7	14.7	22.3
HPLC R <sub>t</sub> (Chiracel AD, 95:2:3:0.1 Hex/MeOH/EtOH/DEA)		11.1	13.9	

## 【0178】

上記のように市販 (S) - アルファ - テトラロンから調製された基準試料を用いる NMR 技術 (シス配置およびトランス配置の決定) とキラル HPLC 分析の組み合わせを用いて、化合物 6 a - d に関する絶対立体化学を決定した (「一般手順」も比較)。得られた構造が示す絶対立体化学を以下で示している。

## 【化 25】



## 【0179】

トランス異性体 6 a および 6 b : GC - MS  $R_t = 13.52$  分,  $m/z = 291$  ( $M^+$ ).  $^1H$  NMR ( $CDCl_3$ , ) : 7.4 - 6.8 (m, 7H), 4.32 (t,  $J = 5.4$  Hz, 1H), 3.3 (m, 1H), 3.17 (dd,  $J = 4.9, 16.3$  Hz, 1H), 2.7 (m, 3H), 2.1 (m, 2H),  $^{13}C$  NMR ( $CDCl_3$ , , mult) : 160.3 (0), 147.2 (0), 136.0 (0), 135.2 (0), 132.3 (0), 130.5 (1), 130.1 (1), 130.0 (1), 129.5 (1), 128.0 (1), 126.9 (1), 126.5 (1), 43.2 (1), 42.9 (1), 40.2 (2), 38.2 (2)。

## 【0180】

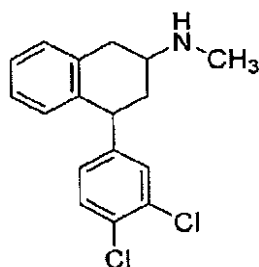
シス異性体 6 c および 6 d : GC - MS  $R_t = 13.61$  分,  $m/z = 291$  ( $M^+$ ).  $^1H$  NMR ( $CDCl_3$ , ) : 7.4 - 6.7 (m, 7H), 4.11 (dd,  $J = 5.5, 12.1$  Hz, 1H), 3.26 (ddt,  $J = 3.1, 4.9, 11.3$  Hz, 1H), 3.07 (ddd, 2.2, 4.8, 15.9 Hz, 1H), 2.2 (m, 1H), 1.6 (m, 3H),  $^{13}C$  NMR ( $CDCl_3$ , , mult) : 146.7 (0), 137.8 (0), 135.9 (0), 132.4 (0), 130.6 (1), 130.5 (1), 129.1 (0), 129.1 (1), 128.1 (1), 126.5 (1), 126.2 (1), 130.2 (1), 47.6 (1), 46.0 (1)

, 44.4 (2), 40.2 (2)。

【0181】

実施例2：4-(3,4-ジクロロフェニル)-N-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-アミン(7a-d)の合成

【化26】



10

【0182】

THF (18 mL) およびメタノール (24 mL) 中のケトン5 (350 mg、1.202 ミリモル) の溶液にメチルアミン塩酸塩 (980 mg、10 当量) を添加した。固体を溶解させた後に、シアノ水素化ホウ素ナトリウム (6.0 mL、THF 中で 1 M、5 当量) を一度に添加した。混合物を 50 の油浴内で一晩加熱した後、水性炭酸水素ナトリウムでクエンチし、MTBE で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、蒸発させて褐色 - 緑色油を与えた。油を MTBE に溶解させ、10% 水性塩酸に抽出した。水層を KOH により塩基化し、MTBE で抽出した。揮発性成分を真空で除去し、粗緑色油をシリカゲルで分離して、淡緑色油としてメチルアミン (0.20 g、54%) を与えた。

20

【0183】

分離されたとき、アミンは、キラルカラムで分離可能な4つの立体異性体の混合物であった。最初に、混合物をChiracel ODカラム (98:2:0.1 Hex/IPA/DEA) で分離して、3つのフラクションを与えた。シンキラルトランス (化合物7a) は12.4分、ラセミスは15.8分および17.6分、シンキラルトランス (化合物7b) は29.7分であった。その後、ラセミスをChiracel ADカラム (98:2:0.1 Hex/IPA/DEA) に再提出して、シンキラルシス (化合物7c) を20.2分、シンキラルシス (SME 化合物7d) を27.7分与えた。リテンションタイムを以下の表2でまとめている。

30

【表2】

**表2:** ジアステレオ異性体ごとのリテンションタイム(分)

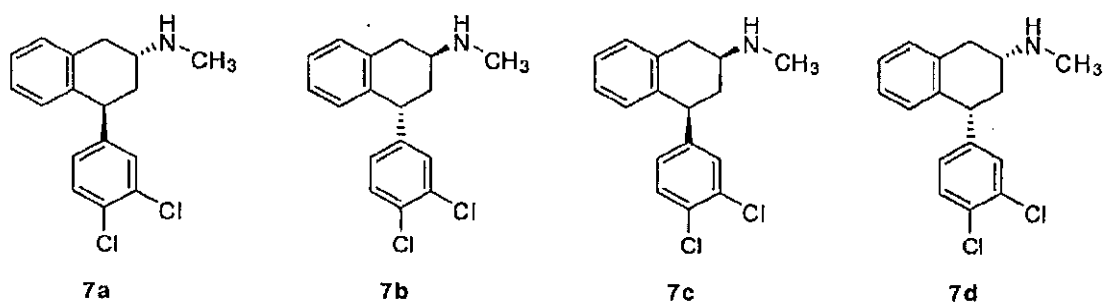
	7a	7c	7d	7b
	トランス	シス	シス	トランス
HPLC R <sub>t</sub> (Chiracel OD, 98:2:0.1 Hex/IPA/DEA)	12.4	15.8	17.6	29.7
HPLC R <sub>t</sub> (Chiracel AD, 98:2:0.1 Hex/IPA/DEA)		20.2	27.7	

40

【0184】

上記のように市販 (S) - アルファ - テトラロンから調製された基準試料を用いる NMR 技術 (シス配置およびトランス配置の決定) とキラル HPLC 分析の組み合わせを用いて、化合物 7a - d の絶対立体化学を決定した (「一般手順も比較」)。得られた構造が示す絶対立体化学を以下で示している。

## 【化 27】



10

## 【0185】

トランス異性体 7a および 7b : LC-MS  $R_t = 8.3$  分,  $m/z = 306 (M+1)$ . GC-MS  $R_t = 13.64$  分,  $m/z = 305 (M+)$ .  $^1H$  NMR (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ): 7.4 - 6.8 (m, 7H), 4.26 (t,  $J = 5.8$  Hz, 1H), 3.15 (dd,  $J = 4.6, 16.2$  Hz, 1H), 2.9 (m, 1H), 2.66 (dd,  $J = 7.8, 16.2$  Hz, 1H), 2.43 (s, 3H), 2.0 (m, 2H), 1.3 (bs, 1H).  $^{13}C$  NMR (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ , mult): 147.5 (0), 136.8 (0), 135.6 (0), 132.2 (0), 130.6 (1), 130.1 (1), 129.9 (0), 129.8 (1), 129.5 (1), 128.1 (1), 126.7 (1), 126.2 (1), 51.1 (1), 42.5 (1), 37.8 (2), 36.0 (2), 33.7 (3).

20

## 【0186】

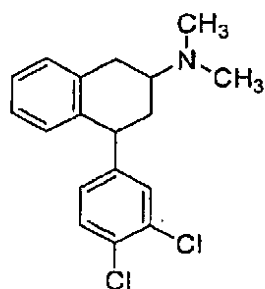
シス異性体 7c および 7d : LC-MS  $R_t = 8.5$  分,  $m/z = 306 (M+1)$ . GC-MS  $R_t = 13.82$  分,  $m/z = 305 (M+)$ .  $^1H$  NMR (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ): 7.4 - 6.7 (m, 7H), 4.08 (dd,  $J = 5.4, 12.2$  Hz), 3.12 (ddt,  $J = 2.2, 4.7, 15.7$  Hz, 1H), 2.93 (ddd,  $J = 2.9, 4.8, 11.2$  Hz, 1H), 2.70 (dd,  $J = 11.1, 15.7$  Hz, 1H), 2.52 (s, 3H), 2.3 (m, 1H).  $^{13}C$  NMR (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ , mult): 146.8 (0), 138.2 (0), 135.8 (0), 132.4 (0), 130.6 (1), 130.5 (1), 130.2 (0), 129.2 (1), 129.0 (1), 128.1 (1), 126.4 (1), 126.1 (1), 55.5 (1), 45.8 (1), 40.5 (2), 37.4 (2), 33.6 (3).

30

## 【0187】

実施例 3 : [4 - (3,4 - ジクロロフェニル) - 1,2,3,4 - テトラヒドロ - ナフタレン - 2 - イル] - ジメチルアミン (8a - d)

## 【化 28】



40

## 【0188】

それぞれのメチルアミン 7 (例えば、28.4 mg、0.0927 ミリモル) を 96% 蟻酸 (0.5 mL) および 37% 水性ホルムアルデヒド (0.5 mL) に溶解させ、10

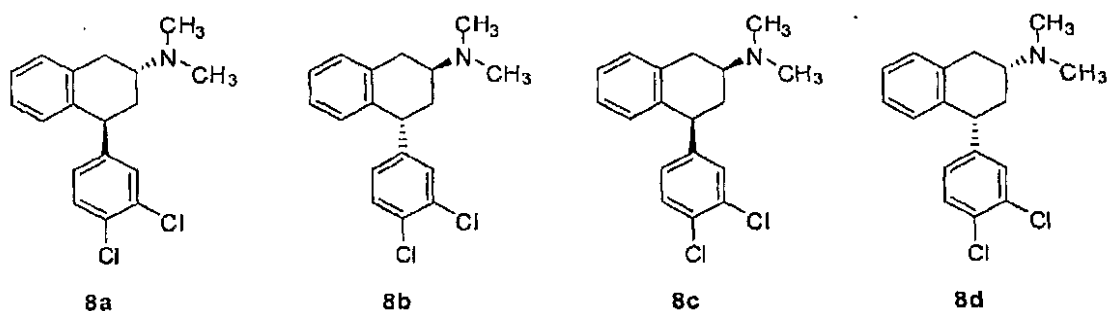
50

0 で2時間にわたり加熱した。冷却後、溶液を塩基化(水性KOH)し、MTBEで抽出した。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、蒸発させて、透明油としてジメチルアミン(例えば、27.1mg、93%)を与えた。

【0189】

化合物8a-dに関する絶対立体化学を決定した。それらを以下に示している。

【化29】



10

【0190】

トランス異性体8aおよび8b: LC-MS  $R_t = 9.0$ 分,  $m/z = 320$  ( $M+1$ ).  $^1H$  NMR ( $CDCl_3$ , ) : 7.4 - 6.8 (m, 7H), 4.32 (t,  $J = 5.4$  Hz, 1H), 3.02 (dd,  $J = 4.8, 16.3$  Hz, 1H), 2.84 (dd,  $J = 9.3, 16.3$  Hz, 1H), 2.6 (m, 1H), 2.27 (s, 6H), 2.1 (m, 2H).  $^{13}C$  NMR ( $CDCl_3$ , , mult): 147.3 (0), 136.6 (0), 136.3 (0), 132.1 (0), 130.5 (1), 130.0 (1), 129.8 (0), 129.5 (1), 128.1 (1), 126.7 (1), 126.2 (1), 129.9 (1), 56.0 (1), 43.3 (1), 41.9 (3), 34.9 (2), 32.1 (2).

20

【0191】

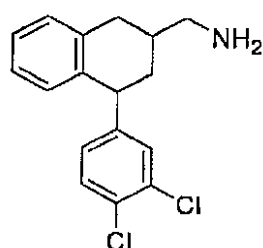
シス異性体8cおよび8d: LC-MS  $R_t = 9.1$ 分,  $m/z = 320$  ( $M+1$ ).  $^1H$  NMR ( $CDCl_3$ , ) : 7.4 - 6.7 (m, 7H), 4.07 (dd,  $J = 5.3, 12.2$  Hz, 1H), 3.1 - 2.9 (m, 2H), 2.80 (ddt,  $J = 2.5, 4.9, 11.4$  Hz, 1H), 2.37 (s, 6H), 2.3 (m, 1H), 1.65 (q,  $J = 12.2$  Hz, 1H).  $^{13}C$  NMR ( $CDCl_3$ , , mult): 146.9 (0), 138.0 (0), 136.3 (0), 132.4 (0), 130.6 (1), 130.5 (1), 130.3 (0), 129.5 (1), 129.0 (1), 128.1 (1), 126.4 (1), 126.1 (1), 60.3 (1), 46.4 (1), 41.4 (3), 36.8 (2), 32.8 (2).

30

【0192】

実施例4: (4-(3,4-ジクロロフェニル)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-イル)メタナミン(14a-d)の合成

【化30】

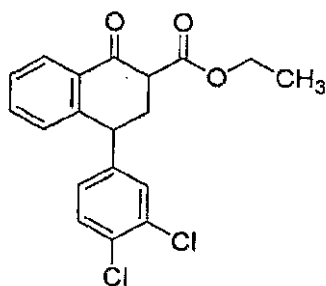


40

【0193】

50

4.1. 4-(3,4-ジクロロフェニル)-1-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-カルボン酸エチルエステル(9)の合成  
【化31】



10

## 【0194】

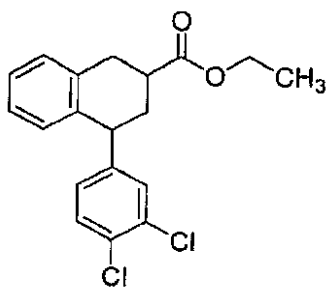
$N_2$ 下、のTHF(80mL)中のNaH(鉱油中で60%分散液、16.9g、42ミリモル)の攪拌溶液に炭酸ジエチル(4.85mL、40ミリモル)を室温で滴下し、その後、THF(20mL)中の4-(3',4'-ジクロロフェニル)-3,4-ジヒドロ-1-(2H)-ナフタロン1(5.82g、20ミリモル)を滴下した。混合物を48時間にわたり還流させ、その後、0に冷却した。酢酸(10mL)を滴下し、混合物をEt<sub>2</sub>Oで抽出した。Et<sub>2</sub>O抽出物を飽和NaHCO<sub>3</sub>溶液、ブラインで洗浄し、MgSO<sub>4</sub>上で乾燥させ、蒸発させた。残留物をクロマトグラフィ、CombiFlashシリカゲルカラム(ヘキサン:CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>=50:50)によって精製して、透明油(5.81g、80%)として化合物9を与えた。<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>) 1.30(t, J=7.2Hz, 3H), 2.77(dd, J=16Hz, 9.6Hz, 1H), 2.91(dd, J=15.6Hz, 6.4Hz, 1H), 4.10(dd, J=12Hz, 6.4Hz, 1H), 4.19-4.30(m, 2H), 6.87(d, J=6.8Hz, 1H), 7.00(dd, J=8.4Hz, 2.0Hz, 1H), 7.27-7.36(m, 5H), 7.89(dd, J=8.4Hz, 2.0Hz, 1H), 12.50(s, 1H). <sup>13</sup>C NMR(CDCl<sub>3</sub>) 14.5, 29.1, 43.4, 61.0, 95.6, 125.0, 127.6, 127.9, 128.1, 130.2, 130.6, 130.7, 131.0, 131.3, 132.8, 140.4, 143.9, 164.8, 172.6。

20

30

## 【0195】

4.2. 4-(3,4-ジクロロフェニル)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-カルボン酸エチルエステル(10)の合成  
【化32】



40

## 【0196】

TFA(30mL)中の9(2.81g、7.74ミリモル)の溶液にEt<sub>3</sub>SiH(7.42mL、46.44ミリモル)を0で滴下した。攪拌を0で2時間にわたり続けた。その後、溶媒を蒸発させ、残留物をクロマトグラフィ、CombiFlashシリカゲルカラ

50



ム（ヘキサン： $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 、0%～50%の $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ）によって精製して、透明油（シスおよびトランスのジアステレオ異性体の混合物、2.63 g、97%）として化合物10を与えた。 $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) 1.18 - 1.34 (m, 3H), 1.88 (dd,  $J = 25.2\text{ Hz}$ ,  $12.4\text{ Hz}$ ) および 2.14 - 2.19 (m, total, 1H), 2.25 - 2.33 (m) および 2.43 - 2.55 (m, total, 1H), 2.67 - 2.74 (m) および 2.82 - 2.92 (m, total, 1H), 3.00 - 3.18 (m, 2H), 4.08 - 4.29 (m, 3H), 6.72 - 7.42 (m, 7H)。

【0197】

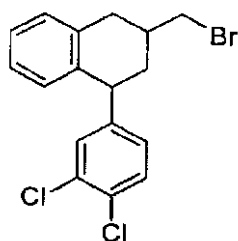
4.3. [4 - (3, 4 - ジクロロフェニル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル] - メタノール (11) の合成

THF (40 ml) 中の10 (2.55 g、7.3ミリモル) の溶液をTHF (20 ml) 中の $\text{LiAlH}_4$  (0.304 g、8.0ミリモル) の攪拌混合物に0 で滴下した。得られた懸濁液を室温で3時間にわたり攪拌し、その後、混合物を0 に冷却し、水 (0.15 ml) を滴下して、過剰の水素化物を破壊した。混合物を濾過し、溶媒を真空で蒸発させて、無色油を与えた。残留物をクロマトグラフィ、CombiFlashシリカゲルカラム ( $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 、0%～3%の $\text{MeOH}$ ) によって精製して、透明油（シスおよびトランスのジアステレオ異性体の混合物、1.80 g、80%）として11を与えた。 $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) 1.31 - 1.54 (m, 1H), 1.92 - 1.98 (m, 2H), 2.10 - 2.26 (m, 1H), 2.54 - 2.71 (m, 1H), 2.92 - 3.03 (m, 1H), 3.53 - 3.75 (m, 2H), 4.07 (dd,  $J = 12\text{ Hz}$ ,  $5.2\text{ Hz}$ ) および 4.25 (t,  $J = 3.6\text{ Hz}$ , total, 1H), 6.72 - 7.38 (m, 7H)。 $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) 32.0, 32.5, 33.4, 34.6, 37.5, 37.6, 43.3, 46.3, 67.5, 67.9, 126.3, 126.4, 126.6, 127.0, 128.4, 128.5, 129.5, 129.7, 130.2, 130.5, 130.7, 130.9, 132.4, 132.7, 136.7, 136.9, 138.8, 147.5, 147.9。

【0198】

4.4. 3 - ブロモメチル - 1 - (3, 4 - ジクロロフェニル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロナフタレン (12) の合成

【化33】



【0199】

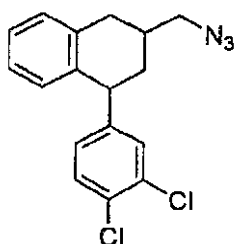
$\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (15 ml) 中の化合物11 (1.25 g、4.07ミリモル) および  $\text{CBr}_4$  (2.33 g、7.04ミリモル) の溶液に  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (15 ml) 中の  $\text{Ph}_3\text{P}$  (1.82 g、6.92ミリモル) を0 で添加した。反応を放置して一晩室温に暖め、その後、水 (40 ml) に注ぎ、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (75 ml) で抽出し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  上で乾燥させ、溶媒を蒸発させた。残留物をクロマトグラフィ、CombiFlashシリカゲルカラム ( $\text{EtOAc}$ ヘキサン、0%～15%の $\text{EtOAc}$ ) によって精製して、透明油（シスおよびトランスのジアステレオ異性体の混合物、1.50 g、99%）として化合物12を与えた。 $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) 1.52 - 1.62 (m) および 1.97 - 2.15 (m, total, 2H), 2.25 - 2.30 (m, 1H), 2.64 - 2.7

7 (m, 1H), 3.02 - 3.12 (m, 1H), 3.34 - 3.47 (m, 2H), 4.08 (dd, J = 12 Hz, 5.2 Hz) および 4.26 (t, J = 3.6 Hz, total, 1H), 6.72 - 7.39 (m, 7H).  $^{13}\text{C}$  NMR (CDCl<sub>3</sub>) 31.8, 34.6, 35.6, 36.8, 37.2, 39.2, 39.3, 39.4, 43.3, 46.4, 126.5, 126.8, 126.9, 127.2, 128.3, 128.4, 128.6, 129.0, 129.4, 129.5, 129.7, 130.2, 130.5, 130.7, 130.9, 132.5, 132.8, 136.1, 136.3, 183.3, 147.0, 147.5。

## 【0200】

4.5. 3 - アジドメチル - 1 - (3, 4 - ジクロロフェニル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロナフタレン (13) の合成

## 【化34】



## 【0201】

DMF (5 ml) 中の化合物 12 (0.293 g、0.79 ミリモル) とアジ化ナトリウム (0.154 g、2.38 ミリモル) の混合物を 60 ° で 24 時間にわたり攪拌した。反応混合物を濾過し、真空で蒸発させた。残留物を水と EtOAc との間で分配した。有機層を分離し、水で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上で乾燥させ、蒸発させて、淡黄色油 (シスおよびトランスのジアステレオ異性体の混合物、比 = 1 : 1.1、0.18 g、68%) として化合物 13 を与えた。分取キラル HPLC 手順 (ChiralPac OD カラム; ヘキサン : MeOH = 98 : 2、μ = 8 ml / 分、λ = 225 nm) を用いてジアステレオ異性体を分離して、化合物 13a - 13d (リテンションタイム : それぞれ 9.8 分、12.0 分、14.5 分および 20.1 分) を与えた。

## 【0202】

シス異性体 13a および 13b :  $^1\text{H}$  NMR (CDCl<sub>3</sub>) 1.92 - 2.09 (m, 3H), 2.61 (dd, J = 16.4 Hz, 9.8 Hz, 1H), 3.00 (dd, J = 16.8 Hz, 4.8 Hz, 1H), 3.29 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 4.25 (t, J = 4.8 Hz, 1H), 6.81 - 6.92 (m, 2H), 7.08 - 7.15 (m, 2H), 7.18 - 7.21 (m, 2H), 7.32 (d, J = 6.0 Hz, 1H).  $^{13}\text{C}$  NMR (CDCl<sub>3</sub>) 30.2, 33.4, 35.5, 43.2, 56.8, 126.6, 127.2, 128.3, 128.9, 129.6, 130.4, 130.5, 130.8, 132.5, 136.2, 136.6, 147.5。

## 【0203】

トランス異性体 13c および 13d :  $^1\text{H}$  NMR (CDCl<sub>3</sub>) 1.53 (dd, J = 24.8 Hz, 12.4 Hz, 1H), 2.13 - 2.25 (m, 2H), 2.67 - 2.74 (m, 1H), 2.94 - 3.00 (m, 1H), 3.32 - 3.41 (m, 2H), 4.08 (dd, J = 12 Hz, 5.2 Hz, 1H), 6.74 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 7.00 - 7.08 (m, 2H), 7.14 - 7.18 (m, 2H), 7.27 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 12.4 Hz, 1H).  $^{13}\text{C}$  NMR (CDCl<sub>3</sub>) 34.3, 35.4, 38.3, 46.2, 57.3, 126.5, 126.8, 128.4, 129.4, 129.6, 130.6, 130.7, 130.8, 132.7, 136.0, 138.4, 147.1。

## 【0204】

4.6. (4-(3,4-ジクロロフェニル)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-イル)メタナミン(14-d)の合成

EtOH(5ml)中の化合物13a(36mg、0.108ミリモル)の溶液にPd/C(10%、13mg)を添加した。水素バルーンをくっつけ、反応混合物を室温で15分にわたり攪拌した。混合物を濾過し、真空で濃縮した。残留物をHPLC(ADカラム;ヘキサン:IPA:DEA=90:10:0.05)によって精製した。化合物14aを透明油(23mg、70%)として得た。

## 【0205】

上で略述した手順により化合物14bを化合物13b(32mg、0.096ミリモル)から調製し、透明油(19mg、63%)として得た。LRMS  $m/z = 306.2$ 。

## 【0206】

上で略述した手順により化合物14cを化合物13c(33mg、0.099ミリモル)から調製し、透明油(26mg、86%)として得た。

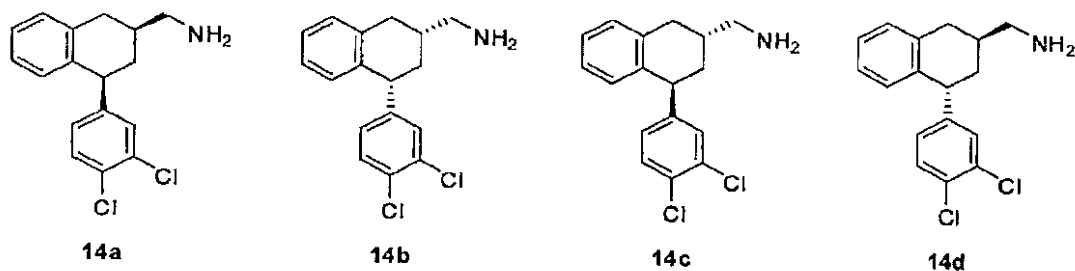
## 【0207】

上で略述した手順に従い化合物14dを13d(32mg、0.096ミリモル)から調製し、透明油(20mg、70%)として得た。LRMS  $m/z = 306.2$ 。

## 【0208】

上記のように市販(S)-アルファ-テトラロンから調製された基準試料を用いるNMR技術(シス配置およびトランス配置の決定)とキラルHPLC分析の組み合わせを用いて、化合物14a-dに関する絶対立体化学を決定した(「一般手順」も比較)。得られた構造が示す絶対立体化学を以下で示している。

## 【化35】



## 【0209】

シス異性体14aおよび14b:  $^1\text{H}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ ) 1.33(brs, 2H), 1.75-1.97(m, 3H), 2.51(dd,  $J = 16.8\text{ Hz}$ , 9.8 Hz, 1H), 2.61-2.70(m, 2H), 3.02(dd,  $J = 16.8\text{ Hz}$ , 5.2 Hz, 1H), 4.24(t,  $J = 3.6\text{ Hz}$ , 1H), 6.81-6.91(m, 2H), 7.07-7.12(m, 2H), 7.16-7.20(m, 2H), 7.29(d,  $J = 6.0\text{ Hz}$ , 1H).  $^{13}\text{C}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ ) 32.5, 33.8, 35.8, 43.5, 47.8, 126.4, 127.0, 128.4, 129.6, 130.1, 130.2, 130.5, 130.9, 132.4, 137.1, 148.1. LRMS  $m/z = 306.2$ 。

## 【0210】

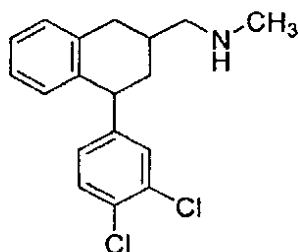
トランス異性体14cおよび14d:  $^1\text{H}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ ) 1.45(dd,  $J = 24.9\text{ Hz}$ , 12.3 Hz, 1H), 1.75(brs, 2H), 1.92-2.00(m, 1H), 2.18-2.24(m, 1H), 2.69-2.80(m, 2H), 2.94-3.01(m, 1H), 4.06(dd,  $J = 12\text{ Hz}$ , 5.2 Hz, 1H), 6.72(d,  $J = 12.4\text{ Hz}$ , 1H), 6.99-7.05(m, 2H), 7.13-7.18(m, 2H), 7.27(d,  $J = 7.8\text{ Hz}$ , 1H), 7.36(d,

$J = 12.4 \text{ Hz}$ ,  $1\text{H}$ ).  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $34.7, 38.2, 38.7, 46.5, 48.2, 126.3, 126.6, 128.4, 129.4, 129.5, 130.4, 130.7, 130.8, 132.7, 136.9, 138.9, 147.6$ . LRMS  $m/z = 306.2$ .

【0211】

実施例5：[4-(3,4-ジクロロフェニル)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-イルメチル]-メチルアミン(15a-d)の合成

【化36】



10

【0212】

密封チューブ内の化合物12(0.342g、0.92ミリモル)とメチルアミン(THF中で2.0M、4.6ml、9.24ミリモル)の混合物を5時間にわたり100に加熱した。反応混合物を真空で蒸発させた。残留物をクロマトグラフィ、CombiFlashシリカゲルカラム(MeOH/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 、0%~5%のMeOH)によって精製して、透明油(シスおよびトランスのジアステレオ異性体の混合物、比=1:1.2、0.201g、68%)として化合物15を与えた。分取キラルHPLC手順(ChiraPac ODカラム;ヘキサン:IPA:DEA=96:10:0.05、 $\mu = 8 \text{ ml/min}$ 、 $\lambda = 225 \text{ nm}$ )を用いて鏡像異性体化合物15(a)、15(b)、15(c)および15(d)を分離して、15a-15d(リテンションタイム:それぞれ11.2分、14.7分、16.3分および21.2分)を与えた。

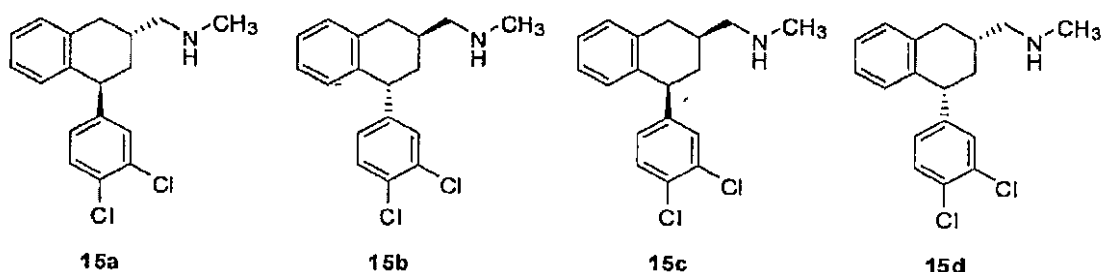
20

【0213】

上記のように市販(S)-アルファ-テトラロンから調製された基準試料を用いるNMR技術(シス配置およびトランス配置の決定)とキラルHPLC分析の組み合わせを用いて、化合物15a-dの絶対立体化学を決定した(「一般手順」も比較)。得られた構造が示す絶対立体化学を以下で示している。

30

【化37】



40

【0214】

トランスジアステレオ異性体15aおよび15b:  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $1.04(\text{br s}, 1\text{H}), 1.88-1.97(\text{m}, 3\text{H}), 2.39(\text{s}, 3\text{H}), 2.47-2.56(\text{m}, 3\text{H}), 3.21(\text{dd}, J = 12.6 \text{ Hz}, 2.7 \text{ Hz}, 1\text{H}), 4.23(\text{t}, J = 3.6 \text{ Hz}, 1\text{H}), 6.81-6.91(\text{m}, 2\text{H}), 7.07-7.12(\text{m}, 2\text{H}), 7.16-7.20(\text{m}, 2\text{H}), 7.29(\text{d}, J = 6.0 \text{ Hz}, 1\text{H})$ .  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $29.6, 34.5, 36.4, 37.$

50

1, 43.5, 58.0, 126.4, 126.9, 127.3, 128.4, 129.6, 130.0, 130.2, 130.5, 132.4, 137.1, 137.2, 148.0. LRMS  $m/z = 320.3$ .

【0215】

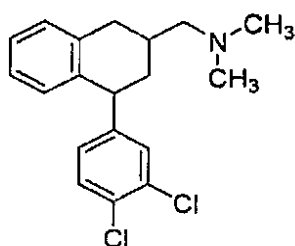
シスジアステレオ異性体 15c および 15d:  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) 1.35 (brs, 1H), 1.47 (dd,  $J = 24.9 \text{ Hz}$ , 12.3 Hz, 1H), 2.03 - 2.13 (m, 1H), 2.17 - 2.24 (m, 3H), 2.48 (s, 3H), 2.58 - 2.67 (m, 1H), 2.94 - 3.11 (m, 1H), 4.06 (dd,  $J = 12 \text{ Hz}$ , 5.2 Hz, 1H), 6.73 (d,  $J = 12.4 \text{ Hz}$ , 1H), 6.97 - 7.05 (m, 2H), 7.09 - 7.18 (m, 2H), 7.26 (d,  $J = 7.8 \text{ Hz}$ , 1H), 7.35 (d,  $J = 12.4 \text{ Hz}$ , 1H).  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) 35.2, 35.3, 37.1, 39.3, 46.5, 58.5, 126.3, 126.6, 128.5, 129.5, 129.6, 130.3, 130.7, 130.9, 132.6, 137.2, 139.0, 147.6. LRMS  $m/z = 320.3$ .

10

【0216】

実施例 6: [4 - (3, 4 - ジクロロフェニル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イルメチル] - ジメチルアミン (16a、16b) の合成

【化 38】



20

【0217】

重量測定したチューブ中の化合物 12 (0.40 g、1.08 ミリモル) とジメチルアミン (THF 中で 2.0 M、5.4 ml、10.8 ミリモル) の混合物を 5 時間にわたり 100 に加熱した。反応混合物を真空中で蒸発させた。残留物をクロマトグラフィ、Comb iFlash シリカゲルカラム (MeOH /  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 、0% ~ 5% の MeOH) によって精製して、透明油 (シスおよびトランスのジアステレオ異性体の混合物、比 = 1 : 1.2、0.253 g、70%) として 16 を与えた。分取キラル HPLC 手順 (ChiraPac OD カラム; ヘキサン: EtOH: MeOH: DEA = 96 : 2 : 2 : 0.05、 $\mu = 8 \text{ ml/min}$ 、 $\lambda = 225 \text{ nm}$ ) を用いてシスおよびトランスのジアステレオ異性体 (d) を分離して、シス - 鏡像異性体 (16a) の混合物およびトランス - 鏡像異性体 (16b) の混合物を与えた。

30

【0218】

シスジアステレオ異性体 16a:  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) 1.42 (dd,  $J = 24.9 \text{ Hz}$ , 12.3 Hz, 1H), 2.03 - 2.13 (m, 1H), 2.15 - 2.22 (m, 3H), 2.23 (s, 6H), 2.51 - 2.61 (m, 1H), 2.94 - 3.10 (m, 1H), 4.06 (dd,  $J = 12 \text{ Hz}$ , 5.2 Hz, 1H), 6.73 (d,  $J = 12.4 \text{ Hz}$ , 1H), 6.97 - 7.05 (m, 2H), 7.09 - 7.18 (m, 2H), 7.26 (d,  $J = 7.8 \text{ Hz}$ , 1H), 7.35 (d,  $J = 12.4 \text{ Hz}$ , 1H).  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) 33.3, 35.6, 39.7, 46.3, 46.6, 66.6, 126.3, 126.6, 128.5, 129.5, 129.6, 130.3, 130.7, 130.9, 132.6, 137.2, 139.0, 147.7. LRMS  $m/z = 334.3$ .

40

【0219】

50

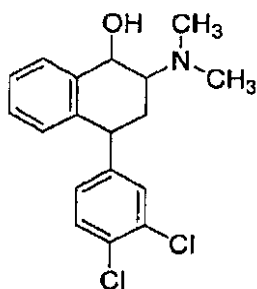
トランスジアステレオ異性体 16b:  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) 1.82 - 2.05 (m, 3H), 2.13 (s, 6H), 2.20 - 2.25 (m, 2H), 2.50 (dd,  $J = 12\text{ Hz}$ , 5.2 Hz, 1H), 2.95 - 3.04 (m, 1H), 4.22 (t,  $J = 3.6\text{ Hz}$ , 1H), 6.8 - 6.91 (m, 2H), 7.07 - 7.12 (m, 2H), 7.16 - 7.20 (m, 1H), 7.3 (d,  $J = 6.0\text{ Hz}$ , 1H).  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) 27.3, 34.6, 36.2, 43.3, 46.0, 65.4, 126.4, 126.9, 127.3, 128.4, 129.6, 130.0, 130.2, 130.5, 132.4, 137.1, 137.2, 148.1. LRM S  $m/z = 334.3$ .

【0220】

10

実施例 7: 4 - (3, 4 - ジクロロフェニル) - 2 - (ジメチルアミノ) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロナフタレン - 1 - オール (23a - d) の合成

【化 39】



20

【0221】

エーテル (30 mL) およびクロロホルム (10 mL) 中の 4 - (3, 4 - ジクロロフェニル) - 3, 4 - ジヒドロナフタレン - 1 (2H) - オン (2 g、6.8 ミリモル) の溶液に臭素 (0.4 mL、1.1 当量) を 0 で滴下した。1 時間後、反応を水性硫酸水素ナトリウムおよび炭酸カリウムでクエンチした。有機層を分離し、ブラインで洗浄した後、蒸発させて、淡褐色油として粗プロモケトン 21 (2.5 g、100%) を与えた。NMR は、トランス異性体とシス異性体の 4:1 混合物の存在を示した。トランス異性体は、エーテルからの反復再結晶化によって混合物から精製することができた。その後、プロモケトン (150 mg、0.305 ミリモル) を密封チューブ内でジメチルアミン (800  $\mu\text{L}$ 、THF 中で 2 M、4 当量) と合わせ、周囲温度で 16 時間にわたり攪拌した。揮発分を真空で除去し、残留物をエタノール (1 mL) に溶解させた。この溶液に炭酸カリウム (110 mg) を添加し、混合物を 10 分にわたり攪拌した。この時間後に、より多くのエタノールおよび 100 mg の水素化ホウ素ナトリウムを添加した。攪拌から 1 時間後、反応を水性炭酸水素ナトリウムでクエンチし、MTBE で抽出した。溶媒を蒸発させ、残留油をシリコンで分離して、2 つのフラクションを提供した。第 1 のフラクションは、一対の鏡像異性体を含み、Chiracel OD カラムで分離して、化合物 23a および 23b を提供した。他方のフラクションを Chiracel OD カラムで部分的に分離して、23c および 23d を与えた。立体化学は割り当てなかった。

30

40

【0222】

鏡像異性体 23a および 23b: GCMS  $R_t = 14.26$  分,  $m/z = 335$  ( $M^+$ ).  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , ) : 7.70 (d,  $J = 7.8\text{ Hz}$ , 1H), 7.3 (m, 2H), 7.19 (t,  $J = 7.5\text{ Hz}$ , 1H), 7.13 (d,  $J = 2.1\text{ Hz}$ , 1H), 6.88 (d,  $J = 7.7\text{ Hz}$ , 1H), 6.81 (dd,  $J = 2.1, 8.3\text{ Hz}$ , 1H), 4.64 (d,  $J = 9.7\text{ Hz}$ , 1H), 4.36 (dd,  $J = 2.8, 6.2\text{ Hz}$ , 1H), 2.6 (m, 1H), 2.21 (s, 6H), 2.08 (td,  $J = 6.3, 12.4\text{ Hz}$ , 1H), 1.96 (dt,  $J = 3.0, 13.0\text{ Hz}$ , 1H)。

50

## 【0223】

23c: GCMS  $R_t = 14.55$  分,  $m/z = 335$  ( $M^+$ ).  $^1H$  NMR ( $CDCl_3$ , ) : 7.68 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 7.38 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 7.2 (m, 2H), 7.11 (t,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 6.99 (dd,  $J = 2.0, 8.2$  Hz, 1H), 6.72 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 4.74 (d,  $J = 10.1$  Hz, 1H), 4.12 (dd,  $J = 5.7, 11.9$  Hz, 1H), 2.8 (m, 1H), 2.36 (s, 6H), 2.23 (ddd,  $J = 2.4, 5.8, 12.8$  Hz, 1H), 1.59 (q,  $J = 12.4$  Hz, 1H)。

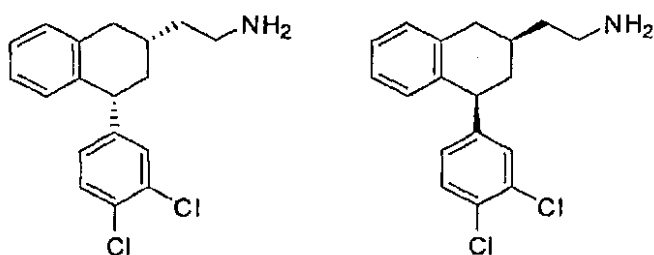
## 【0224】

23d: GCMS  $R_t = 14.31$  分,  $m/z = 335$  ( $M^+$ ).  $^1H$  NMR ( $CDCl_3$ , ) : 7.51 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 7.4 - 7.2 (m, 3H), 7.00 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 6.97 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 6.75 (dd,  $J = 2.0, 8.3$  Hz, 1H), 4.83 (s, 1H), 4.4 (m, 1H), 2.34 (s, 6H), 2.3 (m, 2H), 2.0 (m, 1H)。

## 【0225】

実施例8: 2-(1,3-シス)-1-(3,4-ジクロロフェニル)-(1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-3-イル)エタナミン(25a、25b)の合成

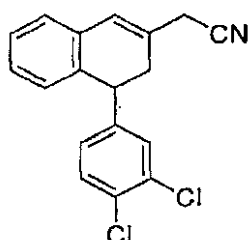
## 【化40】



## 【0226】

8.1. 2-(1-(3,4-ジクロロフェニル)-1,2-ジヒドロナフタレン-3-イル)アセトニトリル(24)の合成

## 【化41】



## 【0227】

THF (2 mL) 中のジエチルシアノメチルホスホネート  $EtO_2POCH_2CN$  (0.324 mL, 2 当量) の攪拌溶液に水素化ナトリウム (60 mg, 油中で 60%) を分割で添加した。30 分後、4-(3,4-ジクロロフェニル)-3,4-ジヒドロナフタレン-2(1H)-オン(ベータ-テトラロン) (291 mg, 1 ミリモル) を THF (3 mL) 中の溶液として添加した。混合物を 0 で 2 時間にわたり攪拌した後、反応を塩化アンモニウム溶液でクエンチし、MTBE で抽出し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、蒸発させた。残留物をシリカゲルで分離して、淡緑色油として不飽和ニトリル (0.24 g, 77%) を与えた。GC-MS  $R_t = 14.59$  分,  $m/z = 313$  ( $M^+$ ).  $^1H$  NMR ( $CDCl_3$ , ) : 7.37 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H), 7.3 (m, 2

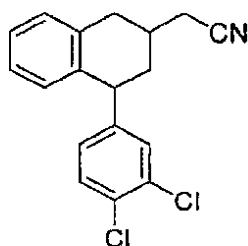
H), 7.2 (m, 2H), 7.00 (dd,  $J = 2.1, 8.3$  Hz, 1H), 6.84 (d,  $J = 7.4$  Hz, 1H), 6.64 (bs, 1H), 4.17 (t,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 3.21 (bs, 2H), 2.69 (dd,  $J = 6.9, 17.3$  Hz, 1H), 2.52 (dd,  $J = 8.4, 17.2$  Hz, 1H).  $^{13}\text{C}$  NMR (CDCl<sub>3</sub>, mult): 143.9 (0), 135.2 (0), 132.9 (0), 132.5 (0), 130.7 (1), 130.5 (1), 130.0 (1), 128.2 (1), 127.7 (1), 127.5 (1), 126.8 (1), 126.4 (1), 116.5 (0), 43.1 (1), 35.1 (2), 25.1 (2).

## 【0228】

8.2. 2-(4-(3,4-ジクロロフェニル)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-イル)アセトニトリルの合成

10

## 【化42】



20

## 【0229】

1%湿潤メタノール(28 mL)中の不飽和ニトリル(210 mg、0.6683ミリモル)の溶液に5% Pd/C(21 mg)を添加した。雰囲気真空下で排気し、バルーンからの水素により再び満たした。反応をHPLCによって監視し、220分後に止めた。触媒を濾過(セライト)によって除去し、溶媒を真空で除去した。残留物をDCMで希釈し、アミノプロピルカートリッジを通して濾過した。溶媒を揮散させて、淡黄色油として中間体(201 mg、95%)を与えた。TLC R<sub>f</sub>(50% EA/hex) = 0.56. HPLC R<sub>t</sub>(5-100-8) = 11.1分。 $^1\text{H}$  NMR (CDCl<sub>3</sub>, ) : 7.40 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H), 7.3 (, 1H), 7.2 (m, 2H), 7.1 (m, 1H), 7.02 (dd,  $J = 2.1, 8.2$  Hz, 1H), 6.76 (d,  $J = 7.7$  Hz, 1H), 4.12 (dd,  $J = 5.4, 12.1$  Hz, 1H), 3.06 (ddd,  $J = 2.4, 4.3, 16.2$  Hz, 1H), 2.80 (dd,  $J = 12.4, 15.6$  Hz, 1H), 2.48 (dd,  $J = 2.6, 6.5$  Hz, 2H), 2.3 (m, 2H), 1.66 (q,  $J = 12.6$  Hz, 1H).  $^{13}\text{C}$  NMR (CDCl<sub>3</sub>, mult): 146.3 (0), 137.6 (0), 135.1 (0), 132.6 (0), 130.6 (1), 130.6 (1), 129.3 (1), 129.0 (1), 128.1 (1), 126.7 (1), 126.6 (1), 118.1 (0), 45.9 (1), 39.6 (2), 35.8 (2), 31.9 (1), 24.2 (2).

30

## 【0230】

8.3. 2-(4-(3,4-ジクロロフェニル)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-イル)エタニン(25)の合成

40

周囲温度でのTHF(8 mL)中のニトリル(200 mg、0.6324ミリモル)の攪拌溶液にボラン-THF(4 mL、6当量)を滴下した。マイクロウェーブ(最高温度130)内で5分にわたり加熱した後、反応を冷却し、6N・HClでクエンチし、MTBEで洗浄した。水層を冷却し、KOHにより塩基化し、MTBEで抽出した。有機層を蒸発させ、DCMで希釈し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、アミノプロピルカートリッジを通して濾過し、蒸発させて、淡黄色油として純アミン(101 mg、50%)を与えた。LCMS R<sub>t</sub> = 9.41分。m/z = 320 (M+1).  $^1\text{H}$  NMR (CDCl<sub>3</sub>, ) : 7.36 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.1 (m

50

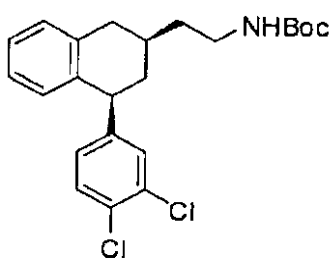
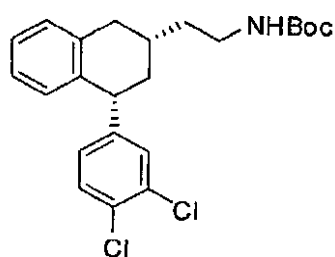


, 2 H), 7.0 (m, 2 H), 6.72 (d,  $J = 7.7$  Hz, 1 H), 4.05 (dd,  $J = 5.3, 12.0$  Hz, 1 H), 2.92 (dd,  $J = 2.4, 16.4$  Hz, 1 H), 2.83 (t,  $J = 7.3$  Hz, 2 H), 2.60 (m, 1 H), 2.1 (m, 1 H), 2.0 (M, 1 H), 1.6 - 1.4 (m, 3 H).  $^{13}\text{C}$  NMR (CDCl<sub>3</sub>, mult): 147.4 (0), 138.5 (0), 137.0 (0), 132.3 (0), 130.6 (1), 130.4 (1), 130.1 (0), 129.3 (1), 129.0 (1), 128.1 (1), 126.2 (1), 125.9 (1), 46.5 (1), 41.0 (2), 40.8 (2), 39.6 (2), 36.9 (2), 32.3 (1).

# 【0231】

8.4. t-ブチル-2-(4-(3,4-ジクロロフェニル)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-イル)エチルカルバメート(26a、26b)の合成

# 【化43】



# 【0232】

エーテル(3 mL)中の第一アミン(100 mg、0.3122ミリモル)の溶液に10% KOH(1 mL)およびBOC無水物(136 mg、2当量)を添加した。周囲温度で2時間後、溶液をMTBEで抽出した。有機層を分離し、揮発分を真空で除去して、過剰のBOC無水物を有する1:1混合物として粗カルバメート(208 mg)を与えた。粗生成物のMTBE溶液を1M・HClで洗浄することにより無水物の大部分を除去した。この材料をChiracel OD半分取カラム(90:10:0.1Hex/IPA/DEA)で分離して、迅速移動鏡像異性体26a(56.2 mg、50%)および緩慢移動鏡像異性体26b(55.7 mg、50%)を与えた。NMR分析は、形成された鏡像異性体がシス配置を有することを示唆した。TLCR<sub>f</sub>(50%EA/hex)=0.48。LCMS  $R_t = 11.16$ 分。 $^1\text{H}$  NMR(CDCl<sub>3</sub>, ) : 7.36 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1 H), 7.3 (m, 1 H), 7.1 (m, 2 H), 7.0 (m, 2 H), 6.72 (d,  $J = 7.7$  Hz, 1 H), 4.56 (bs, 1 H), 4.04 (dd,  $J = 5.4, 12.0$  Hz, 1 H), 3.2 (m, 2 H), 2.93 (dd,  $J = 2.6, 16.3$  Hz, 1 H), 2.60 (dd,  $J = 12.0, 16.1$  Hz, 1 H), 2.2 (m, 1 H), 1.9 (m, 1 H), 1.57 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2 H), 1.44 (s, 9 H).  $^{13}\text{C}$  NMR(CDCl<sub>3</sub>, mult): 155.9 (0), 147.3 (0), 138.4 (0), 136.7 (0), 132.4 (0), 130.6 (1), 130.4 (1), 130.1 (0), 129.3 (1), 129.0 (1), 128.1 (1), 126.3 (1), 126.0 (1), 46.4 (1), 40.8 (2), 38.1 (2), 37.0 (2), 36.7 (2), 32.3 (1), 28.4 (3).

# 【0233】

8.5. シスおよびトランス-2-(1-(3,4-ジクロロフェニル)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-3-イル)アセトニトリル(25aおよび25b)の合成

CDCl<sub>3</sub>中のカルバメート26a(20 mg、0.05585ミリモル)の溶液にHCl(1 mL、ジオキサン中で4 M)を添加した。1時間後、混合物を冷却し、KOH(1 mL、H<sub>2</sub>O中で5 M)でクエンチし、MTBEで抽出し、蒸発させた。粗油をDCM

中で希釈し、アミノプロピルカートリッジを通して濾過し、蒸発させて、透明油として純第一アミン 25 a (11.5 mg、64%) を与えた。

【0234】

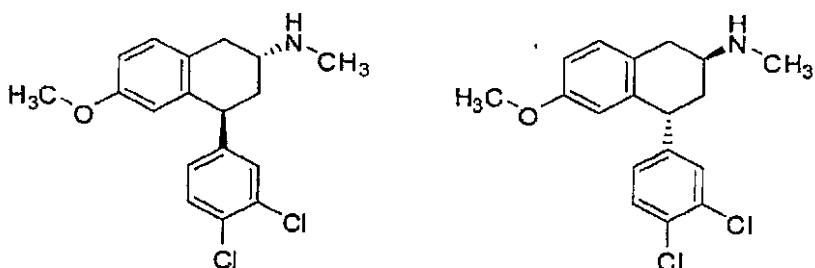
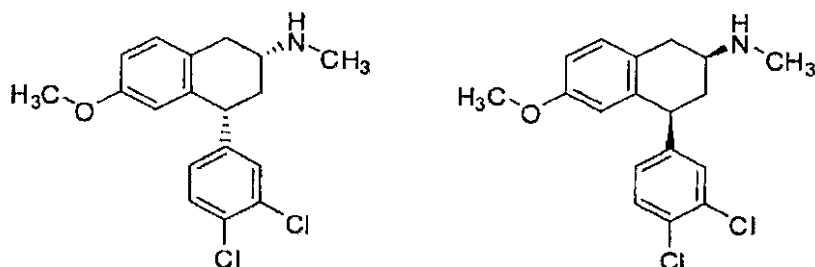
上で記載された手順を用いて第2の鏡像異性体を 26 b から調製して、透明油として鏡像異性体アミン 25 b (11.1 mg、62%) を与えた。

【0235】

実施例 9: (4-(3,4-ジクロロフェニル)-6-メトキシ-N-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-アミン (32 a . 1、32 a . 2、32 a . 3、32 a . 4)

【化 4 4】

10



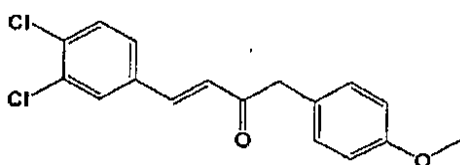
20

【0236】

9.1. (E)-4-(3,4-ジクロロフェニル)-1-(4-メトキシフェニル)ブト-3-エン-2-オン (29 a) の合成

【化 4 5】

30



【0237】

THF (30 mL) 中の NaH (鉱油中で 40%、1.0 g、25 ミリモル) の冷溶液にエタノール (0.3 mL) を添加した。5 分後に、1-(4-メトキシフェニル)プロパン-2-オン (2.0 g、12.2 ミリモル) を 12 mL の THF 中の溶液として迅速に滴下した。30 分後に、3,4-ジクロロベンズアルデヒド (2.4 g、13.7 ミリモル) を 24 mL の THF 中の溶液として一度に添加した。2 時間後、反応混合物を水性塩化アンモニウムでクエンチし、揮発性部分を蒸発させた。水性残留物を MTBE で抽出し、それをシリカゲル上で蒸発させた。固体材料をレディセップカートリッジ上に装填し、シリカゲル上で分離して、淡黄色油 (収率 32%) としてエノンを与えた。TLC R<sub>f</sub> (25% EA / hex) = 0.35。GCMS R<sub>t</sub> = 14.42 分, m/z = 320 (M<sup>+</sup>)。TLC R<sub>f</sub> (25% EA / hex) = 0.26。GCMS R<sub>t</sub> = 14.5 分, m/z = 320 (M<sup>+</sup>)。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, ) : 7.58 (d, J = 1.9

40

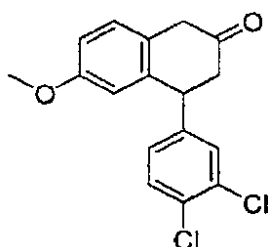
50

H z , 1 H ) , 7 . 4 9 ( d , J = 1 6 . 0 H z , 1 H ) , 7 . 4 4 ( d , J = 8 . 3 H z , 1 H ) , 7 . 3 2 ( d d , J = 1 . 9 , 8 . 3 H z , 1 H ) , 7 . 1 7 ( d , J = 8 . 5 H z , 2 H ) , 6 . 8 9 ( d , J = 8 . 6 H z , 2 H ) , 6 . 7 3 ( d , J = 1 6 . 0 H z , 1 H ) , 3 . 8 6 ( s , 2 H ) , 3 . 8 0 ( s , 3 H ) .  $^{13}\text{C}$  NMR (CDCl<sub>3</sub> , ) : 196 . 9 , 158 . 7 , 140 . 3 , 140 . 3 , 140 . 2 , 134 . 4 , 134 . 3 , 133 . 1 , 130 . 8 , 130 . 4 , 129 . 7 , 127 . 3 , 126 . 3 , 125 . 8 , 114 . 2 , 55 . 2 , 47 . 8 .

【0238】

9 . 2 . 4 - ( 3 , 4 - ジクロロフェニル ) - 6 - メトキシ - 3 , 4 - ジヒドロナフタレン - 2 ( 1 H ) - オン ( 30 a ) の合成

【化46】



【0239】

ケトン29a ( 2 . 0 g 、 6 . 2 3 ミリモル ) をキシレン ( 5 0 m L ) に溶解させ、三ツ口丸底フラスコ内でメカニカルスターラーにより攪拌した。フラスコにコンデンサーを備え付け、フラスコを165 に加熱した。反応が準備できたとき、シリンジを経由してPPA ( 4 0 g ) を可能な限り迅速に添加した。その後、反応混合物を迅速に攪拌し、HPLCによって監視した。3時間後、反応を冷却し、キシレン層をデカントした。レディセップカートリッジ上の粗残留物の蒸発および分離は、回収された多少の出発エノン ( 0 . 3 4 g 、 1 7 % ) および透明油として所望のテトラロン ( 0 . 3 6 g 、 1 8 % ) を提供した。TLC R<sub>f</sub> ( 2 5 % EA / Hex ) = 0 . 2 5 . GCMS R<sub>t</sub> = 1 4 . 2 6 分 , m / z = 3 2 0 ( M + ) .  $^1\text{H}$  NMR ( CDCl<sub>3</sub> , ) : 7 . 4 0 ( d , J = 8 . 3 H z , 1 H ) , 7 . 2 1 ( d , J = 2 . 0 H z , 1 H ) , 7 . 1 2 ( d , J = 8 . 4 H z , 1 H ) , 6 . 9 6 ( d d , J = 2 . 1 , 8 . 3 H z , 1 H ) , 6 . 8 4 ( d d , J = 2 . 6 , 8 . 4 H z , 1 H ) , 6 . 5 3 ( d , J = 2 . 4 H z , 1 H ) , 4 . 3 8 ( t , J = 6 . 3 H z , 1 H ) , 3 . 7 6 ( s , 3 H ) , 3 . 5 6 ( d d , J = 2 0 . 3 , 4 2 . 4 H z , 2 H ) , 2 . 8 9 ( m , 2 H ) .  $^{13}\text{C}$  NMR ( CDCl<sub>3</sub> , ) : 208 . 6 , 158 . 6 , 141 . 7 , 138 . 9 , 132 . 8 , 131 . 1 , 130 . 7 , 129 . 8 , 129 . 7 , 127 . 2 , 125 . 0 , 113 . 8 , 112 . 8 , 55 . 2 , 45 . 5 , 44 . 0 , 43 . 8 .

【0240】

9 . 3 . 4 - ( 3 , 4 - ジクロロフェニル ) - 6 - メトキシ - N - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロナフタレン - 2 - アミン ( 32 a )

メタノール中でTHF中のテトラロン30aの溶液にメチルアミン塩酸塩を添加した。溶解後 ( 1 0 分 ) 、シアノ水素化ホウ素ナトリウムを一度に添加した。得られた混合物を50 で3時間にわたり攪拌した。冷却後、混合物を炭酸水素ナトリウム溶液で希釈し、MTBEで抽出した。有機層を蒸発させて、4つの構成異性体の混合物として粗アミン32a ( 1 6 0 m g ) を与えた。

【0241】

Chiracel ODカラム ( 9 8 : 2 : 0 . 1 Hex / IPA / DEA ) およびChiracel ADカラム ( 9 5 : 5 : 0 . 1 Hex / IPA / DEA ) を用いて、これらのアミンを分離した。溶出の順序は2つのカラムの間で変わり、ピークE1、E2、E3およびE4とし

10

20

30

40

50

てODカラムに基づいて順序を定めた。リテンションタイムを以下の表3にまとめている。

【表3】

表3: ジアステレオ異性体ごとのリテンションタイム(分)

HPLC R <sub>t</sub> (Chiracel OD, 98:2:0.1 Hex/IPA/DEA) HPLC R <sub>t</sub> (Chiracel AD, 95:5:0.1 Hex/IPA/DEA)	32a.1	32a.2	32a.3	32a.4
	E1	E2	E3	E4
	トランス	シス	トランス	シス
	14.1	15.4	17.2	18.6
	11.0	11.9	9.2	10.2

10

【0242】

シス異性体32a.2および32a.4: LCMS R<sub>t</sub> = 7.00分, m/z = 336 (M+1). <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, ) : 7.37 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.01 (dd, J = 2.1, 8.2 Hz, 1H), 6.72 (dd, J = 2.6, 8.4 Hz, 1H), 6.24 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 4.04 (dd, J = 5.4, 12.3 Hz, 1H), 3.64 (s, 3H), 3.06 (ddd, J = 2.0, 4.6, 15.4 Hz, 1H), 2.89 (tdd, J = 2.9, 4.7, 11.2 Hz, 1H), 2.62 (dd, J = 11.1, 15.3 Hz, 1H), 2.52 (s, 3H), 2.32 (m, 1H), 1.55 (dd, J = 12.3, 24.0 Hz, 1H). <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, ) : 158.0, 146.9, 139.3, 132.6, 130.8, 130.7, 130.6, 130.5, 128.7, 128.3, 114.3, 112.7, 60.7, 55.4, 46.8, 41.7, 37.0, 32.2。

20

【0243】

トランス異性体32a.1および32a.3: LCMS R<sub>t</sub> = 7.17分, m/z = 336 (M+1). <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, ) : 7.32 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.88 (dd, J = 2.1, 8.3 Hz, 1H), 6.77 (dd, J = 2.7, 8.4 Hz, 1H), 6.38 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 4.23 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.10 (dd, J = 4.8, 16.0 Hz, 1H), 2.9 (m, 1H), 2.61 (dd, J = 7.9, 16.0 Hz, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.0 (m, 2H), 1.9 (bs, 1H). <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, ) : 158.1, 147.4, 137.9, 132.4, 130.7, 130.6, 130.4, 130.2, 128.3, 127.8, 114.6, 113.5, 55.4, 51.5, 43.1, 37.8, 35.2, 33.7。

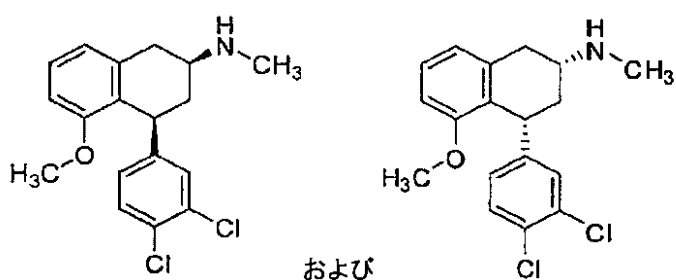
30

【0244】

実施例10: 4-(3,4-ジクロロフェニル)-5-メトキシ-N-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-アミン(32b.1、32b.2)の合成

40

## 【化 4 7】

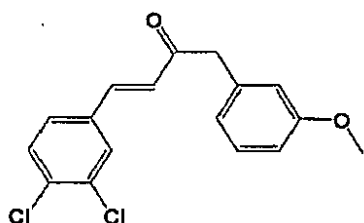


10

## 【 0 2 4 5】

10.1. (E)-4-(3,4-ジクロロフェニル)-1-(3-メトキシフェニル)ブト-3-エン-2-オン(29b)の合成

## 【化 4 8】



20

## 【 0 2 4 6】

上の実施例 9.1 で略述した手順に従い標記化合物を 1-(3-メトキシフェニル)プロパン-2-オンおよび 3,4-ジクロロベンズアルデヒドから収率 36% で調製した。

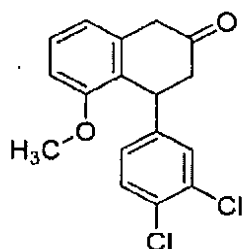
$^1\text{H}$  NMR (CDCl<sub>3</sub>, ) : 7.56 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.3 (m, 2H), 6.8 (m, 3H), 6.73 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 3.88 (s, 2H), 3.79 (s, 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR (CDCl<sub>3</sub>, ) : 196.5, 159.8, 140.4, 135.3, 134.4, 134.3, 133.1, 130.8, 129.8, 129.7, 127.3, 126.2, 121.7, 115.1, 112.5, 55.1, 48.7.

30

## 【 0 2 4 7】

10.2. 4-(3,4-ジクロロフェニル)-5-メトキシ-3,4-ジヒドロナフタレン-2(1H)-オン(30c)

## 【化 4 9】



40

## 【 0 2 4 8】

実施例 9.2 で略述した手順に続く 2-メトキシアリールエノン 29b の環化はテトラロンの混合物を与えた。生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィによって分離して、5-メトキシテトラロン 30c (24%) 次いで 7-メトキシテトラロン 30b (32%) を与えた。

50

## 【 0 2 4 9 】

分離された 5 - メトキシテトラロン 3 0 c は回転異性体の混合物であると思われ、それらは NMR のタイムスケールでの相互変換が緩慢であった。例えば、特徴的なビスベンジルプロトンカップリングパターンが 4 . 9 ( d d ) p p m と 4 . 4 ( t ) p p m の両方で現れた。2 つのピークの比は 8 5 : 1 5 であった。<sup>1</sup> H NMR ( C D C l <sub>3</sub> , ) : 7 . 4 - 6 . 5 ( m , 6 H ) , 4 . 9 5 ( d d , J = 1 . 9 , 6 . 1 H z , 0 . 8 5 H ) , 4 . 3 7 ( t , J = 6 . 2 H z , 0 . 1 5 H ) , 3 . 8 0 ( s , 3 H ) , 3 . 6 ( m , 0 . 3 0 H ) , 3 . 5 3 ( d d , J = 2 1 . 0 , 5 9 . 6 H z , 1 . 7 H ) , 2 . 9 ( m , 1 . 7 H ) , 2 . 2 ( m , 0 . 3 0 H ) 。

## 【 0 2 5 0 】

1 0 . 3 . 4 - ( 3 , 4 - ジクロロフェニル ) - 5 - メトキシ - N - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロナフタレン - 2 - アミン ( 3 2 b . 1 , 3 2 b . 2 ) の合成

実施例 9 . 3 で略述した手順に従い標記化合物を 3 0 c から調製した。反応はシスジアステレオ異性体を選択的にもたらした ( シス : トランス > 1 0 : 1 ) 。逆相 H P L C によってアミン成分を粗混合物から分離し、その後、Chiracel O D ( 9 0 : 1 0 : 0 . 1 H e x / I P A / D E A ) カラムを最初に、引き続き Chiracel A D ( 2 : 3 : 9 5 : 0 . 1 M e O H / E t O H / H e x / I P A ) を用いてシス鏡像異性体を分離して、鏡像異性体 3 2 b . 1 および 3 2 b . 2 を与えた。両方の鏡像異性体に関するリテンションタイムを以下の表 4 でまとめている。

## 【 表 4 】

表 4: シス鏡像異性体ごとのリテンションタイム(分)

	32b.1	32b.2
	E1	E2
	シス	シス
HPLC R <sub>t</sub> (Chiracel OD, 95:5:0.1 Hex/IPA/DEA)	9.3	11.8
HPLC R <sub>t</sub> (Chiracel AD, 2:3:95:0.1 MeOH/EtOH/Hex/DEA)	7.60	8.3

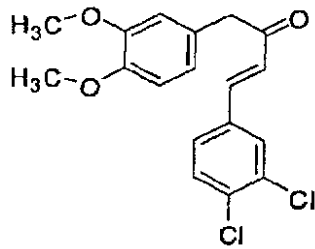
## 【 0 2 5 1 】

シス - 鏡像異性体 ( 3 2 b . 1 および 3 2 b . 2 ) : L C M S R<sub>t</sub> = 7 . 5 分 , m / z = 3 3 6 ( M + 1 ) . <sup>1</sup> H NMR ( C D C l <sub>3</sub> , ) : 7 . 2 6 ( d , J = 8 . 3 H z , 1 H ) , 7 . 1 6 ( m , 2 H ) , 6 . 8 8 ( d d , J = 2 . 1 , 8 . 3 H z , 1 H ) , 6 . 7 9 ( d , J = 7 . 6 H z , 1 H ) , 6 . 6 4 ( d , J = 8 . 1 H z , 1 H ) , 4 . 1 7 ( d d , J = 7 . 9 , 1 0 . 2 H z , 1 H ) , 3 . 4 4 ( s , 3 H ) , 3 . 0 2 ( d t , J = 3 . 2 , 1 5 . 2 H z , 1 H ) , 2 . 7 9 ( t t , J = 3 . 5 , 1 1 . 0 H z , 1 H ) , 2 . 6 4 ( d d , J = 1 1 . 0 , 1 4 . 8 H z , 1 H ) , 2 . 4 8 ( s , 3 H ) , 2 . 4 4 ( m , 1 H ) , 1 . 4 ( m , 2 H ) . <sup>13</sup> C NMR ( C D C l <sub>3</sub> , ) : 1 5 7 . 6 , 1 4 9 . 3 , 1 3 8 . 2 , 1 3 1 . 6 , 1 2 9 . 9 , 1 2 8 . 8 , 1 2 8 . 7 , 1 2 7 . 6 , 1 2 6 . 3 , 1 2 6 . 3 , 1 2 1 . 6 , 1 0 8 . 9 , 5 5 . 3 , 5 5 . 0 , 4 1 . 3 , 4 1 . 2 , 3 7 . 6 , 3 3 . 6 。

## 【 0 2 5 2 】

実施例 1 1 : ( E ) - 4 - ( 3 , 4 - ジクロロフェニル ) - 1 - ( 3 , 4 - ジメトキシフェニル ) ブト - 3 - エン - 2 - オン ( 2 9 c ) の合成

## 【化 5 0】



10

## 【 0 2 5 3】

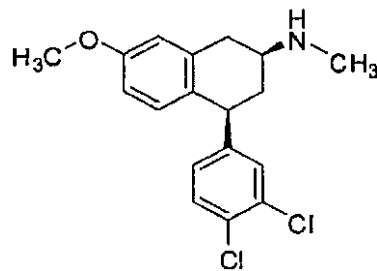
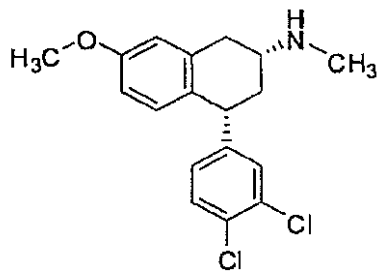
上の実施例 9 . 1 で略述した手順に従い標記化合物を、調製した ( 収率 3 7 % ) 。 T L C R <sub>f</sub> ( 1 0 % E A / h e x ) = 0 . 1 9 . G C M S R <sub>t</sub> = 1 5 . 0 6 分 , m / z = 3 5 0 ( M + 1 ) . <sup>1</sup> H N M R ( C D C l <sub>3</sub> , ) : 7 . 5 7 ( d , J = 2 . 0 H z , 1 H ) , 7 . 4 9 ( d , J = 1 6 . 0 H z , 1 H ) , 7 . 4 3 ( d , J = 8 . 3 H z , 1 H ) , 7 . 3 1 ( d d , J = 2 . 0 , 8 . 3 H z , 1 H ) , 6 . 8 5 ( d , J = 8 . 2 H z , 1 H ) , 6 . 8 0 ( d d , J = 1 . 9 , 8 . 2 H z , 1 H ) , 6 . 7 5 ( d , J = 1 . 8 H z , 1 H ) , 6 . 7 4 ( d , J = 1 6 . 0 H z , 1 H ) , 3 . 8 6 ( s , 6 H ) , 3 . 8 5 ( s , 2 H ) . <sup>1</sup> <sup>3</sup> C N M R ( C D C l <sub>3</sub> , ) : 1 9 7 . 0 , 1 4 9 . 1 , 1 4 8 . 1 , 1 4 0 . 4 , 1 3 4 . 4 , 1 3 4 . 3 , 1 3 3 . 2 , 1 3 0 . 8 , 1 2 9 . 7 , 1 2 7 . 3 , 1 2 6 . 2 , 1 2 6 . 1 , 1 2 1 . 6 , 1 1 2 . 3 , 1 1 1 . 4 , 5 5 . 8 , 4 8 . 4 .

20

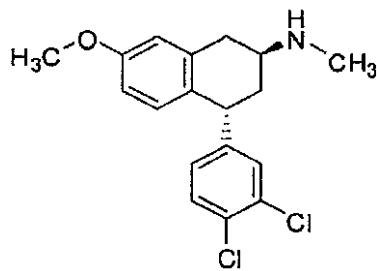
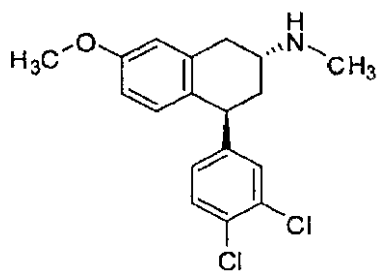
## 【 0 2 5 4】

実施例 1 2 : 4 - ( 3 , 4 - ジクロロフェニル ) - 7 - メトキシ - N - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロナフタレン - 2 - アミン ( 3 2 c . 1 、 3 2 c . 2 、 3 2 c . 3 、 3 2 c . 4 ) の合成

## 【化 5 1】



30

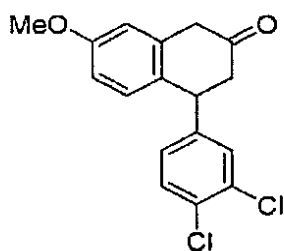


40

## 【 0 2 5 5】

1 2 . 1 . 4 - ( 3 , 4 - ジクロロフェニル ) - 7 - メトキシ - 3 , 4 - ジヒドロナフタレン - 2 ( 1 H ) - オン ( 3 0 b )

## 【化 5 2】



## 【 0 2 5 6 】

上の実施例 9 . 1 で略述した手順に続く 2 - メトキシアリールエノン 2 9 b の環化は、テトラロンの混合物を与えた。生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィによって分離して、5 - メトキシテトラトン 3 0 c ( 2 4 % ) 次いで 7 - メトキシテトラトン 3 0 b ( 3 2 % ) を与えた。 $^1\text{H}$  NMR (  $\text{CDCl}_3$  , ) : 7 . 3 6 ( d ,  $J = 8 . 3 \text{ Hz}$  , 1 H ) , 7 . 1 9 ( d ,  $J = 2 . 1 \text{ Hz}$  , 1 H ) , 6 . 9 4 ( dd ,  $J = 2 . 1$  , 8 . 3 Hz , 1 H ) , 6 . 8 9 ( d ,  $J = 8 . 4 \text{ Hz}$  , 1 H ) , 6 . 7 4 ( m , 2 H ) , 4 . 3 6 ( t ,  $J = 6 . 3 \text{ Hz}$  , 1 H ) , 3 . 7 9 ( s , 3 H ) , 3 . 5 7 ( dd ,  $J = 2 0 . 4$  , 3 7 . 5 Hz , 2 H ) , 2 . 8 5 ( m , 2 H ) 。

## 【 0 2 5 7 】

1 2 . 2 . 4 - ( 3 , 4 - ジクロロフェニル ) - 7 - メトキシ - N - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロナフタレン - 2 - アミン ( 3 2 c . 1 、 3 2 c . 2 、 3 2 c . 3 、 3 2 c . 4 ) の合成

上の実施例 9 . 3 で略述した手順に従い標記化合物を 3 0 b から調製した。逆相 HPLC によってアミン成分を粗混合物から分離し、その後、Chiracel OD ( 9 0 : 1 0 : 0 . 1 Hex / IPA / DEA ) カラムとChiracel AD ( 9 5 : 5 : 0 . 1 / Hex / IPA / DEA ) カラムの組み合わせを用いて 4 つのすべての異性体を分離した。これらの異性体を OD カラムからの溶出の順序に基づいて E 1 、 E 2 、 E 3 および E 4 と呼んだ。溶出の順序は AD カラムでは異なる。異性体に関するリテンションタイムを以下の表 5 でまとめている。

【表 5】

表 5: 異性体ごとのリテンションタイム(分)

	32c.1	32c.2	32c.3	32c.4
	E1	E2	E3	E4
	シス	トランス	トランス	シス
HPLC $R_t$ (Chiracel OD, 90:10:0.1 Hex/IPA/DEA)	7.1	8.2	8.8	12.2
HPLC $R_t$ (Chiracel AD, 95:5:0.1 Hex/IPA/DEA)	15.0	15.0	18.3	13.6

## 【 0 2 5 8 】

シス異性体 3 2 c . 1 ( E 1 ) および 3 2 c . 4 ( E 4 ) : LCMS  $R_t = 7 . 1$  分 ,  $m/z = 336$  (  $M + 1$  ) .  $^1\text{H}$  NMR (  $\text{CDCl}_3$  , ) : 7 . 3 2 ( d ,  $J = 8 . 2 \text{ Hz}$  , 1 H ) , 7 . 1 2 ( d ,  $J = 2 . 0 \text{ Hz}$  , 1 H ) , 6 . 8 8 ( dd ,  $J = 2 . 0$  , 8 . 3 Hz , 1 H ) , 6 . 7 8 ( d ,  $J = 8 . 1 \text{ Hz}$  , 1 H ) , 6 . 7 ( m , 2 H ) , 4 . 2 1 ( t ,  $J = 5 . 8 \text{ Hz}$  , 1 H ) , 3 . 7 9 ( s , 3 H ) , 3 . 1 3 ( dd ,  $J = 4 . 8$  , 1 6 . 3 Hz , 1 H ) , 2 . 9 0 ( m , 1 H ) , 2 . 6 7 ( dd ,  $J = 7 . 9$  , 1 6 . 3 Hz , 1 H ) , 2 . 4 3 ( s , 3 H ) 、 2 . 0 ( m , 2 H ) 、 1 . 8 ( bs 、



$^1\text{H}$ ),  $^{13}\text{C}$  NMR (CDCl<sub>3</sub>, ) : 158.2、147.7、136.7、132.1、130.9、130.5、130.1、129.9、128.8、128.0、113.7、112.8、55.2、51.1、41.8、37.8、36.1、33.5。

【0259】

トランス異性体 32c.2 (E2) および 32c.3 (E3) : LCMS  $R_t$  = 7.1 分,  $m/z$  = 336 ( $M+1$ )。  $^1\text{H}$  NMR (CDCl<sub>3</sub>, ) : 7.37 (d,  $J$  = 8.3 Hz, 1H), 7.28 (d,  $J$  = 2.0 Hz, 1H), 7.01 (dd,  $J$  = 2.0, 8.2 Hz, 1H), 6.6 (m, 3H), 4.02 (dd,  $J$  = 5.3, 12.1 Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.08 (ddd,  $J$  = 2.0, 4.6, 15.8 Hz, 1H), 2.92 (tdd,  $J$  = 2.9, 4.7, 11.2 Hz, 1H), 2.69 (dd,  $J$  = 11.1, 15.6 Hz, 1H), 2.53 (s, 3H), 2.32 (m, 1H), 1.54 (dd,  $J$  = 12.2, 24.0 Hz, 1H), 1.4 (bs, 1H)。  $^{13}\text{C}$  NMR (CDCl<sub>3</sub>, ) : 158.0, 147.0, 137.1, 132.3, 130.5, 130.4, 130.1, 130.1, 128.0, 113.5, 112.5, 55.5, 55.2, 45.1, 40.6, 37.6, 33.6。

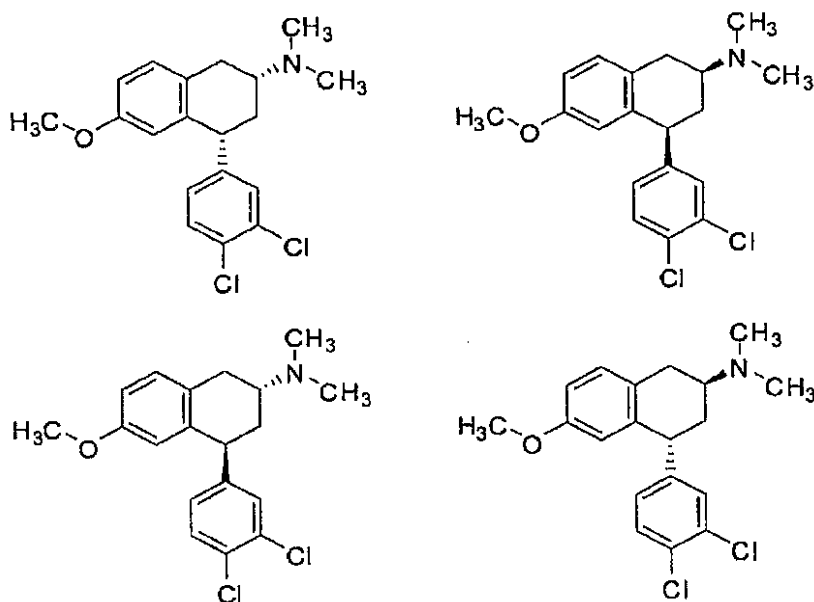
10

【0260】

実施例 13 : 4 - (3, 4 - ジクロロフェニル) - 6 - メトキシ - N, N - ジメチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロナフタレン - 2 - アミン (33a.1、33a.2、33a.3、33a.4)

20

【化53】



30

【0261】

蟻酸 (例えば、1 mL) およびホルムアルデヒド (例えば、1 mL) 中のそれぞれのメチルアミン 32a (実施例 9) (例えば、16 mg) の溶液を 100 で 2 時間にわたり攪拌した。氷で冷やした後、溶液を水性水酸化ナトリウムでクエンチし、MTBE で抽出した。溶媒を除去し、アミノプロピルカートリッジを通して残留物を濾過して、透明油 (例えば、11.5 mg) として所望のジメチルアミンを与えた。

40

【0262】

シス - 鏡像異性体 33a.2 および 33a.4 : LCMS  $R_t$  = 7.87 分,  $m/z$  = 350 ( $M+1$ )。  $^1\text{H}$  NMR (CDCl<sub>3</sub>, ) : 7.38 (d,  $J$  = 8.2 Hz, 1H), 7.28 (d,  $J$  = 2.1 Hz, 1H), 7.08 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 1H), 7.01 (dd,  $J$  = 2.0, 8.2 Hz, 1H), 6.73 (dd,  $J$  = 2.6

50

, 8.4 Hz, 1H), 6.23 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 4.03 (dd, J = 5.3, 12.2 Hz, 1H), 3.64 (s, 3H), 2.96 (m, 1H), 2.83 (m, 1H), 2.75 (tdd, J = 2.4, 4.3, 11.3 Hz, 1H), 2.36 (s, 6H), 2.29 (m, 1H), 1.62 (dd, J = 12.2, 23.8 Hz, 1H).  $^{13}\text{C}$  NMR (CDCl<sub>3</sub>, ) : 158.0, 146.9, 139.3, 132.6, 130.8, 130.7, 130.6, 130.5, 128.7, 128.3, 114.3, 112.7, 60.7, 55.4, 46.8, 41.7, 37.0, 32.2.

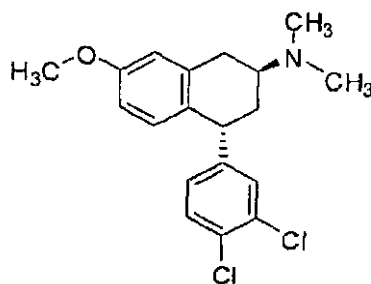
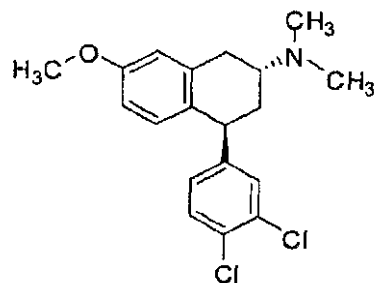
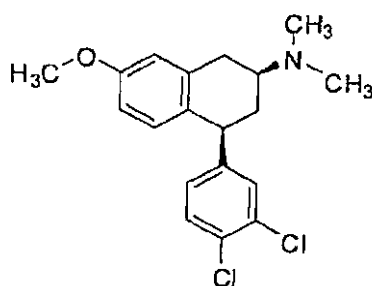
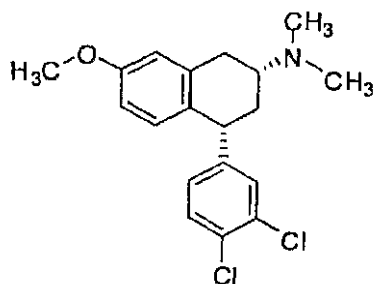
#### 【0263】

トランス - 鏡像異性体 33a.1 および 33a.3 : LCMS  $R_t$  = 7.85 分,  $m/z$  = 350 ( $M+1$ ).  $^1\text{H}$  NMR (CDCl<sub>3</sub>, ) : 7.32 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.1 (m, 2H), 6.86 (dd, J = 1.9, 8.3 Hz, 1H), 6.77 (dd, J = 2.6, 8.4 Hz, 1H), 6.41 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 4.28 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 3.69 (s, 3H), 2.96 (dd, J = 4.8, 16.0 Hz, 1H), 2.77 (dd, J = 9.3, 15.9 Hz, 1H), 2.54 (sep, J = 4.5 Hz, 1H), 2.26 (s, 6H), 2.1 (m, 2H).  $^{13}\text{C}$  NMR (CDCl<sub>3</sub>, ) : 158.1, 147.3, 137.8, 132.4, 130.7, 130.6, 130.3, 128.6, 128.3, 114.4, 114.4, 113.5, 56.4, 55.4, 55.4, 43.8, 42.1, 35.1, 31.5.

#### 【0264】

実施例 14 : 4 - (3, 4 - ジクロロフェニル) - 7 - メトキシ - N, N - ジメチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロナフタレン - 2 - アミン (33c.1、33c.2、33c.3、33c.4)

#### 【化54】



#### 【0265】

実施例 13 で略述した手順に従い標記化合物をそれぞれ 32c.1、32c.2、32c.3 および 32c.4 から調製した。4つのすべての鏡像異性体を得た。

#### 【0266】

シス - 鏡像異性体 33c.1 および 33c.4 : LCMS  $R_t$  = 8.65 分,  $m/z$  = 350 ( $M+1$ ).  $^1\text{H}$  NMR (CDCl<sub>3</sub>, ) : 7.31 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 6.86 (dd, J = 2.1, 8.

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

【 0 2 6 7 】

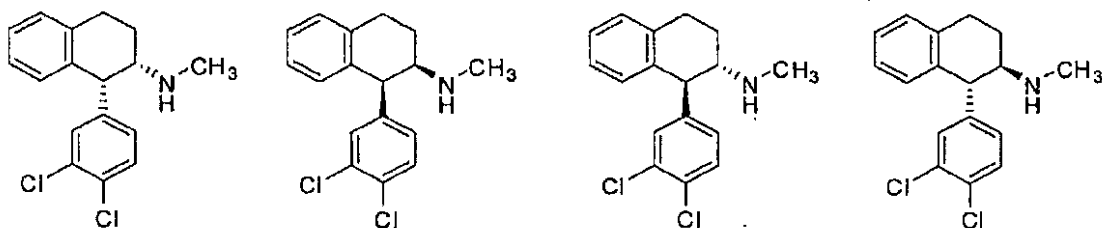
トランス - 鏡像異性体 3 3 c . 2 および 3 3 c . 3 : L C M S  $R_t = 8 . 7 2$  分 ,  $m/z = 350 (M+1)$  .  $^1H$  NMR (  $CDCl_3$  , ) : 7 . 3 8 ( d , J = 8 . 3 H z , 1 H ) , 7 . 2 7 ( d , J = 2 . 1 H z , 1 H ) , 7 . 0 1 ( d d , J = 2 . 0 , 8 . 2 H z , 1 H ) , 6 . 6 8 ( s , 1 H ) , 6 . 6 2 ( b s , 2 H ) , 4 . 0 0 ( d d , J = 4 . 9 , 1 2 . 4 H z , 1 H ) , 3 . 7 8 ( s , 3 H ) , 2 . 9 ( m , 2 H ) , 2 . 7 8 ( t d d , J = 2 . 3 , 5 . 2 , 1 1 . 3 H z , 1 H ) , 2 . 3 7 ( s , 6 H ) , 2 . 2 8 ( m , 1 H ) , 1 . 6 1 ( d d , J = 1 2 . 1 , 2 4 . 0 H z , 1 H ) 。

10

【 0 2 6 8 】

実施例 1 5 : 1 - ( 3 , 4 - ジクロロフェニル ) - N - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロナフタレン - 2 - アミン ( 3 6 a - d ) の合成

【 化 5 5 】

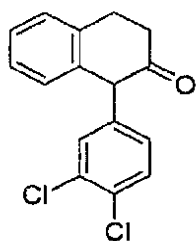


20

【 0 2 6 9 】

1 5 . 1 . 1 - ( 3 , 4 - ジクロロフェニル ) - 3 , 4 - ジヒドロナフタレン - 2 ( 1 H ) - オン ( 3 5 ) の合成

【 化 5 6 】



30

【 0 2 7 0 】

トルエン中の - テトラロン ( 3 4 ) ( 1 . 0 0 g , 6 . 8 4 ミリモル ) および  $pd(dba)_2$  ( 3 9 m g , 1 モル % ) の攪拌溶液に  $t-Bu_3P$  ( 2 2 8  $\mu$  L , ヘキサン中で 1 0 重量 % , 1 . 1 % ) を添加した。溶液を冷却 ( ドライアイス浴 ) した後、 $LiHMDS$  ( 7 . 5 m L , ヘキサン中で 1 M , 1 . 1 当量 ) 引き続き 1 - ブロモ - 3 , 4 - ジクロロベンゼン ( 1 m L , 1 . 1 当量 ) を添加した。その後、溶液を放置して周囲温度に暖め、マイクロウェーブ照射下で 5 分にわたり加熱した ( 最高温度 1 4 0 ) 。冷却後、反応を水性塩化アンモニウムでクエンチし、 $MTBE$  で抽出した。有機層を硫酸ナトリウムにより乾燥させ、セライトを通して濾過し、蒸発させた。粗油をシリカゲルで分離して、若干褐色の油として標記化合物 ( 1 . 4 5 g , 7 3 % ) を与えた。この材料は 9 0 % 純粋としてアッセイされた。 $TLCR_f$  ( 2 5 %  $EA/Hex$  ) = 0 . 4 2 。  $GCMS$   $R_t = 1 3 . 2 1$  分 ,  $m/z = 290 (M+)$  .  $^1H$  NMR (  $CDCl_3$  , ) : 7 . 3 7 ( d , J = 8 . 3 H z , 1 H ) , 7 . 3 - 7 . 2 ( m , 3 H ) , 7 . 1 7 ( d , J = 2 .

40

50

$1\text{ Hz}$ ,  $1\text{ H}$ ),  $6.9\text{ (m, 2 H)}$ ,  $4.68\text{ (s, 1 H)}$ ,  $3.1\text{ (m, 2 H)}$ ,  $2.7\text{ (m, 2 H)}$ .  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , ) :  $208.4$ ,  $137.7$ ,  $136.7$ ,  $135.3$ ,  $132.7$ ,  $131.5$ ,  $130.7$ ,  $130.5$ ,  $129.2$ ,  $128.2$ ,  $128.1$ ,  $127.7$ ,  $127.3$ ,  $58.6$ ,  $37.1$ ,  $28.0$ .

【0271】

$15.2$ . 1 - (3, 4 - ジクロロフェニル) - N - メチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロナフタレン - 2 - アミン (36a - d) の合成

THF ( $10\text{ mL}$ ) およびメタノール ( $15\text{ mL}$ ) 中のテトラロン 35 ( $400\text{ mg}$ ,  $1.374\text{ ミリモル}$ ) の溶液にメチルアミン塩酸塩 ( $1.12\text{ g}$ ,  $10$  当量) を添加した。得られた混合物を  $50^\circ\text{C}$  で攪拌した。溶解 ( $10$  分) 後、シアノ水素化ホウ素ナトリウム ( $6.9\text{ mL}$ , THF 中で  $1\text{ M}$ ,  $5$  当量) を一度に添加した。20 時間後に、有機層を蒸発させ、シリカおよびアミノプロピルカートリッジを通して濾過した。その後、粗油を炭酸水素ナトリウム溶液で希釈し、MTBE で抽出して、4 つの立体異性体 ( $1:1:1:1$ ) の混合物としてアミン ( $280\text{ mg}$ ,  $66\%$ ) を与えた。

【0272】

Chiracel OD ( $98:2:0.1\text{ Hex/IPA/DEA}$ ) カラムを用いて、これらのアミンを分離して、3 つのフラクションを与えた。第 1 は純 E1 であった。第 2 は E2 と E3 の混合物であった。第 3 は純 E4 であった。Chiracel OD ( $2:3:95:0.1\text{ MeOH/EtOH/Hex/DEA}$ ) カラムを用いて、混合物を更に分離した。中央フラクションの溶出の順序は、これらのカラムの間で変わり、OD  $98:2:0.1$  条件に基づいて順序を定めた。リテンションタイムを以下の表 6 でまとめている。

【表 6】

表 6: 異性体ごとのリテンションタイム(分)

	36c	36a	36d	36b
	E1	E2	E3	E4
	トランス	シス	トランス	シス
HPLC $R_t$ (Chiracel OD, $98:2:0.1\text{ Hex/IPA/DEA}$ )	6.0	6.7	7.9	13.7
HPLC $R_t$ (Chiracel OD, $2:3:95:0.1\text{ MeOH/EtOH/Hex/DEA}$ )	5.5	6.2	7.0	10.5

【0273】

シス - 鏡像異性体 36a (E2) および 36b (E4) : LCMS  $R_t = 8.83$  分,  $m/z = 306\text{ (M} + 1\text{)}$ .  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , ) :  $7.31\text{ (d, J} = 8.3\text{ Hz, 1 H)}$ ,  $7.2 - 7.1\text{ (m, 3 H)}$ ,  $7.1 - 7.0\text{ (m, 1 H)}$ ,  $6.9\text{ (m, 2 H)}$ ,  $4.32\text{ (d, J} = 5.1\text{ Hz, 1 H)}$ ,  $3.1 - 2.8\text{ (m, 3 H)}$ ,  $2.50\text{ (s, 3 H)}$ ,  $1.9\text{ (m, 1 H)}$ ,  $1.6\text{ (m, 1 H)}$ .  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , ) :  $142.5$ ,  $137.4$ ,  $136.4$ ,  $132.0$ ,  $131.9$ ,  $130.5$ ,  $129.7$ ,  $129.6$ ,  $128.8$ ,  $126.7$ ,  $126.0$ ,  $58.5$ ,  $48.3$ ,  $33.9$ ,  $28.1$ ,  $23.7$ .

【0274】

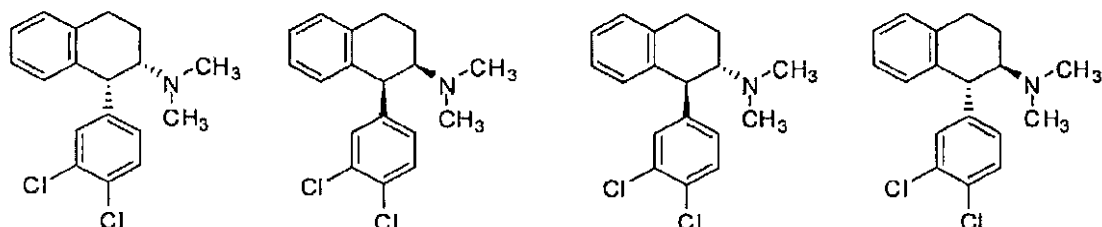
トランス - 鏡像異性体 36c (E1) および 36d (E3) : LCMS  $R_t = 9.12$  分,  $m/z = 306\text{ (M} + 1\text{)}$ .  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , ) :  $7.37\text{ (d, J} = 8.2\text{ Hz, 1 H)}$ ,  $7.2\text{ (m, 1 H)}$ ,  $7.1\text{ (m, 1 H)}$ ,  $7.0\text{ (m, 1 H)}$ ,  $6.97\text{ (dd, J} = 2.0, 8.2\text{ Hz, 1 H)}$ ,  $6.69\text{ (d, J} = 7.8\text{ Hz, 1 H)}$ ,  $3.91\text{ (d, J} = 7.7\text{ Hz, 1 H)}$ ,  $2.94\text{ (t, J} = 6.5\text{ Hz, 2 H)}$ ,  $7.51\text{ (td, J} = 1.4, 7.5\text{ Hz, 1 H)}$ ,  $2.42\text{ (s, 3 H)}$ ,  $2.2\text{ (m, 1 H)}$ ,  $1.7\text{ (m, 1 H)}$ .  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , ) :  $145.1$ ,

137.0, 136.4, 132.5, 131.4, 131.4, 130.8, 130.0, 129.9, 128.4, 126.7, 126.0, 62.3, 51.4, 33.7, 27.1, 25.5。

【0275】

実施例16：1-(3,4-ジクロロフェニル)-N,N-ジメチル-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-アミン(37a-d)の合成

【化57】



10

【0276】

蟻酸(例えば、1mL)およびホルムアルデヒド(例えば、1mL)中のそれぞれのメチルアミン36(例えば、20-25mg)の攪拌溶液を100で3時間にわたり攪拌した。氷で冷やした後、溶液を飽和水性水酸化ナトリウム(2mL)でクエンチし、MTBEで抽出した。溶媒を除去し、アミノプロピルカートリッジを通して残留物を濾過して、透明油として所望のジメチルアミンを与えた。

20

【0277】

シス-鏡像異性体37aおよび37b：LCMS  $R_t = 11.3$ 分,  $m/z = 320$  ( $M+1$ )。 $^1H$  NMR ( $CDCl_3$ , ) : 7.26 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H), 7.2-7.1 (m, 3H), 7.1-7.0 (m, 1H), 6.9 (m, 2H), 4.34 (d,  $J = 4.9$  Hz, 1H), 3.08 (dd,  $J = 6.4, 17.4$  Hz, 1H), 2.9 (m, 1H), 2.78 (ddd,  $J = 3.0, 5.0, 12.8$  Hz, 1H), 2.19 (s, 3H), 1.95 (m, 1H), 1.71 (ddd,  $J = 6.5, 12.9, 24.7$  Hz, 1H)。  $^{13}C$  NMR ( $CDCl_3$ , ) : 143.7, 138.4, 135.9, 132.3, 131.4, 130.5, 130.0, 129.9, 129.2, 128.7, 126.6, 126.0, 64.8, 47.7, 43.1, 29.2, 19.6。

30

【0278】

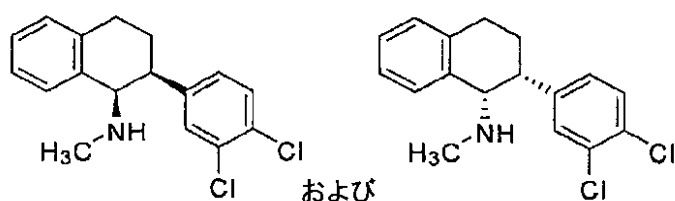
トランス-鏡像異性体37cおよび37d：LCMS  $R_t = 11.3$ 分,  $m/z = 320$  ( $M+1$ )。  $^1H$  NMR ( $CDCl_3$ , ) : 7.32 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H), 7.17 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 7.1 (m, 2H), 7.0 (m, 1H), 6.91 (dd,  $J = 2.1, 8.3$  Hz, 1H), 6.72 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 4.12 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H), 2.97 (dt,  $J = 5.4, 16.7$  Hz, 1H), 2.9 (m, 1H), 2.75 (td,  $J = 2.3, 9.0$  Hz, 1H), 2.29 (s, 3H), 2.0 (m, 1H), 1.7 (m, 1H)。  $^{13}C$  NMR ( $CDCl_3$ , ) : 146.6, 137.9, 136.9, 132.0, 131.0, 130.4, 130.0, 129.9, 128.6, 126.2, 126.0, 67.3, 48.2, 41.4, 28.4, 20.5。

40

【0279】

実施例17：2-(3,4-ジクロロフェニル)-N-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-アミン(40a、40b)の合成

## 【化58】

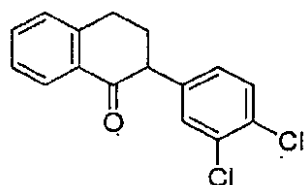


## 【0280】

10

17.1. 2-(3,4-ジクロロフェニル)-3,4-ジヒドロナフタレン-1(2H)-オン(39)の合成

## 【化59】



20

## 【0281】

トルエン中の 2-テトラロン38(1.00g、6.84ミリモル)および  $\text{Pd}(\text{dba})_2$  (39mg、1モル%)の攪拌溶液に  $\text{t-Bu}_3\text{P}$  (228 $\mu\text{L}$ 、ヘキサン中で10重量%、1.1%)を添加した。溶液を冷却(ドライアイス浴)した後、 $\text{LiHMDS}$  (7.5mL、ヘキサン中で1M、1.1当量)を引き続き1-ブロモ-3,4-ジクロロベンゼン(1mL、1.1当量)を添加した。その後、溶液を放置して周囲温度に暖め、マイクロウェーブ照射下で5分にわたり加熱した(最高温度140 $^{\circ}\text{C}$ )。冷却後、反応を水性塩化アンモニウムでクエンチし、MTBEで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムにより乾燥させ、セライトを通して濾過し、蒸発させた。粗油をシリカゲルで分離して、白色固体として標記化合物(1.46g、73%)を与えた。TLC  $R_f$  (25%EA/Hex) = 0.26。GCMS  $R_t$  = 13.82分,  $m/z$  = 290 ( $M^+$ )。 $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 8.06 (dd,  $J$  = 1.1, 7.8 Hz, 1H), 7.51 (td,  $J$  = 1.4, 7.5 Hz, 1H), 7.40 (d,  $J$  = 8.3 Hz, 1H), 7.33 (m, 2H), 7.29 (d,  $J$  = 1.8 Hz, 1H), 7.03 (dd,  $J$  = 2.1, 8.3 Hz, 1H), 3.7 (m, 1H), 3.2-3.0 (m, 2H), 2.4 (m, 2H)。 $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 196.9, 143.7, 139.8, 133.7, 132.4, 132.3, 130.9, 130.5, 130.3, 128.8, 128.0, 127.8, 126.9, 53.6, 30.9, 28.9。

30

## 【0282】

17.2. 2-(3,4-ジクロロフェニル)-N-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-アミン(40a、40b)の合成

40

THF (25mL) およびメタノール (40mL) 中のテトラロン39(1.00g、3.43ミリモル)の溶液にメチルアミン塩酸塩(2.4g、10当量)を添加した。得られた混合物を50 $^{\circ}\text{C}$ で攪拌した。溶解(10分)後、水素化ホウ素ナトリウム(2.0g、15当量)を4分割で2日にわたり添加した。冷却後、混合物を5%NaOHで希釈し、1時間にわたり攪拌した。蒸発後、粗残留物をMTBEと水とブラインとの間で分配した。有機層を蒸発させて、出発材料、アルコールおよびアミンの混合物として粗アミンを与えた。アミンを逆相HPLCによって精製して、標記化合物(0.33g、31%)を与えた。

## 【0283】

50

Chiracel OD (98:2:0.1 Hex/IPA/DEA) カラムを用いて鏡像異性を分離した。異性体ごとのリテンションタイムを以下の表 7 でまとめている。

【表 7】

表 7: 両方のシス-鏡像異性体に関するリテンションタイム(分)

HPLC R <sub>t</sub> (Chiracel OD, 98:2:0.1 Hex/IPA/DEA)	40a	40b
	E1	E2
	シス	シス
	4.3	5.6

10

【0284】

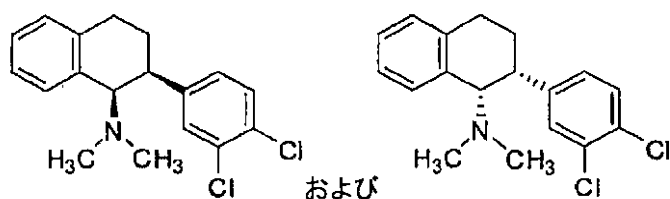
シス-鏡像異性体 40a (E1) および 40b (E2): LCMS R<sub>t</sub> = 分, m/z = 306 (M+1). <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, ): 7.4 (m, 2H), 7.2 (m, 5H), 3.65 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 3.11 (dt, J = 3.3, 12.2 Hz, 1H), 3.03 (ddd, J = 2.3, 6.4, 17.3 Hz, 1H), 2.40 (ddd, J = 6.5, 12.4, 23.8 Hz, 1H), 2.18 (s, 3H), 1.95 (sep, J = 3.2 Hz, 1H), 0.92 (bs, 1H). <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, ): 144.2, 138.5, 135.9, 132.2, 130.2, 130.0, 129.4, 129.2, 127.5, 127.3, 125.4, 114.8, 62.7, 44.0, 36.0, 28.7, 22.6。

20

【0285】

実施例 18: シス-2-(3,4-ジクロロフェニル)-N,N-ジメチル-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-アミン (41) の合成

【化 60】



30

【0286】

蟻酸 (例えば、1 mL) およびホルムアルデヒド (例えば、1 mL) 中のそれぞれのメチルアミン 40 (例えば、20-25 mg) の溶液を 100 で 3 時間にわたり攪拌した。氷で冷やした後、溶液を飽和水性水酸化ナトリウム (2 mL) でクエンチし、MTBE で抽出した。溶媒を除去し、アミノプロピルカートリッジを通して残留物を濾過して、透明油として所望のジメチルアミンを与えた。

40

【0287】

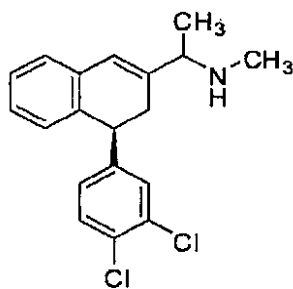
シス-鏡像異性体 41a および 41b: LCMS R<sub>t</sub> = 10.33 分, m/z = 320 (M+1). <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, ): 7.4 (m, 2H), 7.2 (m, 5H), 3.8 (m, 1H), 3.0 (m, 3H), 2.4 (m, 1H), 1.97 (s, 6H), 1.9 (m, 1H). <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, ): 145.1, 136.4, 136.3, 131.5, 130.5, 130.4, 129.6, 129.5, 129.1, 128.0, 127.1, 125.0, 66.5, 45.9, 45.8, 29.0, 22.6。

【0288】

実施例 19: 1-((S)-4-(3,4-ジクロロフェニル)-3,4-ジヒドロナフ

50

タレン - 2 - イル) - N - メチルエタナミン ( 4 7 ) の合成  
【化 6 1】

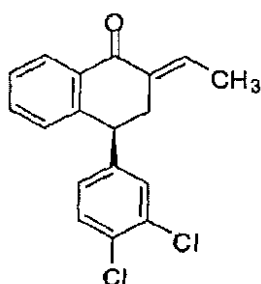


10

## 【 0 2 8 9 】

1 9 . 1 . ( S , E ) - 4 - ( 3 , 4 - ジクロロフェニル ) - 2 - エチリデン - 3 , 4 - ジヒドロナフタレン - 1 ( 2 H ) - オン ( 4 2 ) の合成

## 【化 6 2】



20

## 【 0 2 9 0 】

- 7 8 での THF ( 5 0 m L ) 中の ( S ) - 4 - ( 3 , 4 - ジクロロフェニル ) - 3 , 4 - ジヒドロナフタレン - 1 ( 2 H ) - オン 1 ( 3 . 0 g 、 1 0 . 3 ミリモル ) の溶液に LiHMDS ( 1 . 0 M 、 1 2 . 4 m L 、 1 2 . 4 ミリモル ) を添加した。反応混合物を 2 0 分にわたり攪拌した後、アセトアルデヒド ( 0 . 5 5 g 、 0 . 7 0 m L 、 1 2 . 4 ミリモル ) を添加した。反応混合物を攪拌し、2 時間 にわたって 0 に暖めた後、NH<sub>4</sub>Cl ( 1 0 m L ) の飽和溶液でクエンチした。生成物を酢酸エチルで抽出し、乾燥させ、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィ ( 酢酸エチル / ヘキサン = 1 : 7 ~ 1 : 5 ) によって精製して、( S , E ) - 4 - ( 3 , 4 - ジクロロフェニル ) - 2 - エチリデン - 3 , 4 - ジヒドロナフタレン - 1 ( 2 H ) - オン 4 2 ( 2 . 9 g 、 8 8 % ) を与えた。

30

## 【 0 2 9 1 】

1 9 . 2 . ( 4 S ) - 4 - ( 3 , 4 - ジクロロフェニル ) - 2 - ( 1 - ( メチルアミノ ) エチル ) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロナフタレン - 1 - オール ( 4 4 ) の合成

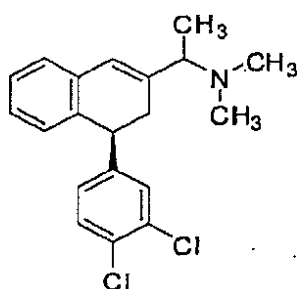
40



CN(C)C(C1=CC=C2C(=C1)C(=CC=C2)O)C3=CC=C(Cl)C(Cl)=C3

実施例 20 : 1 - ( ( S ) - 4 - ( 3 , 4 - ジクロロフェニル ) - 3 , 4 - ジヒドロナフ  
タレン - 2 - イル ) - N , N - ジメチルエタナミン ( 48 ) の合成

## 【化 6 4】



10

## 【 0 2 9 5】

MeOH (5 mL) 中の 47 (200 mg、0.60 ミリモル) の溶液に HCHO (35 mg、37%、1.20 ミリモル)、HCO<sub>2</sub>H (0.3 mL) および NaB(CN)H<sub>3</sub> (75 mg、1.20 ミリモル) を添加した。反応混合物を 20 分にわたり攪拌した後、濃縮した。残留物を MeOH (2 mL) に溶解させ、逆相カラムクロマトグラフィ (CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O/0.1% 蟻酸 = 5% ~ 100%) に供して、48 (188 mg、91%) を与えた。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.34 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.25 (m, 2H), 7.20 (m, 2H), 7.12 (m, 2H), 7.0 (dd, J = 2.0, 8.4 Hz, 1H), 6.83 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.40 (s, 1H), 4.10 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 2.65 (d, t, J = 6.4, 13.2 Hz, 1H), 2.65 (dd, J = 6.8, 16.4 Hz, 1H), 2.54 (dd, J = 9.2, 16.4 Hz, 1H), 2.21 (s, 6H), 1.01 (d, J = 6.8 Hz, 1H). <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 144.87, 142.04, 136.44, 134.67, 132.42, 130.61, 130.45, 128.16, 127.78, 127.53, 177.43, 126.61, 124.19, 124.12, 67.03, 43.72, 43.83, 43.50, 32.36, 16.45. ESI MS m/z 346.1。

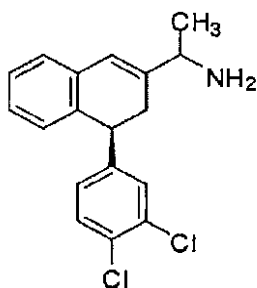
20

## 【 0 2 9 6】

実施例 21: 1 - ((S) - 4 - (3, 4 - ジクロロフェニル) - 3, 4 - ジヒドロナフタレン - 2 - イル) エタナミン (45) の合成

30

## 【化 6 5】

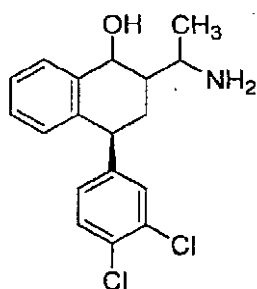


40

## 【 0 2 9 7】

21.1. (4S) - 2 - (1 - アミノエチル) - 4 - (3, 4 - ジクロロフェニル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロナフタレン - 1 - オール (43) の合成

## 【化 6 6】



10

## 【0298】

周囲温度でのTHF(8mL)中の(S;E)-4-(3,4-ジクロロフェニル)-2-エチリデン-3,4-ジヒドロナフタレン-1(2H)-オン(42)(0.60g、1.89ミリモル)の溶液にアンモニア溶液(MeOH中で2.0M、2.83mL、5.67ミリモル)を添加した。反応混合物を4時間にわたり攪拌した後、NaBH<sub>4</sub>(0.14g、3.78ミリモル)を添加した。反応混合物を2時間にわたり攪拌した後、NH<sub>4</sub>Cl(8mL)の飽和溶液でクエンチした。生成物をジエチルエーテル(30mL×2)で抽出し、乾燥させ、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィ(酢酸エチル/ヘキサン/0.1%DEA=1:7~1:5)によって精製して、(4S)-2-(1-アミノエチル)-4-(3,4-ジクロロフェニル)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-オール(43)(0.50g、50%)を与えた。

20

## 【0299】

21.2. 45と46のジアステレオ異性体混合物としての1-((S)-4-(3,4-ジクロロフェニル)-3,4-ジヒドロナフタレン-2-イル)エタナミン(45)の合成

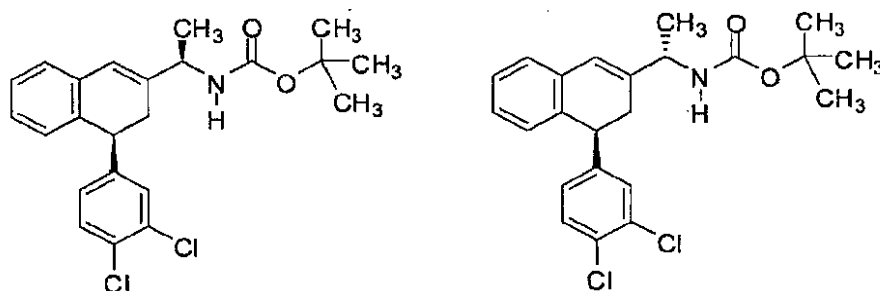
CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(5mL)中の43(400mg、1.19ミリモル)の溶液にTFA(5mL)を添加した。反応混合物を2時間にわたり攪拌した後、濃縮した。残留物を逆相カラムクロマトグラフィ(CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O/0.1%蟻酸=5~100%)に供して、2つのジアステレオ異性体(45および46)の混合物として1-((S)-4-(3,4-ジクロロフェニル)-3,4-ジヒドロナフタレン-2-イル)エタナミン(0.31g、77.5%)を与えた。

30

## 【0300】

21.3. t-ブチル-1-((S)-4-(3,4-ジクロロフェニル)-3,4-ジヒドロナフタレン-2-イル)エチルカルバメート(49a、49b)の合成

## 【化 6 7】



40

## 【0301】

CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(10mL)中の(R)-および(S)-1-((S)-4-(3,4-ジクロロフェニル)-3,4-ジヒドロナフタレン-2-イル)エタナミン(45、46)の上の混合物(0.3g、0.94ミリモル)の溶液にEt<sub>3</sub>N(140mg、0.20

50

mL、1.42ミリモル)および(BOC)<sub>2</sub>O(250mg、1.13ミリモル)を添加した。反応混合物を周囲温度で2時間にわたり攪拌した後、飽和NH<sub>4</sub>Cl溶液(10.0mL)によってクエンチした。生成物をCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(2×15mL)で抽出した。合わせた抽出物を飽和ブラインで洗浄し、乾燥させ、濃縮した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィ(酢酸エチル/ヘキサン=1:5)によって精製して、t-ブチル-1-((S)-4-(3,4-ジクロロフェニル)-3,4-ジヒドロナフタレン-2-イル)エチルカルバメートの混合物(339mg、86%)を与えた。キラルADカラム(エタノール/メタノール/ヘキサン/DEA=3:2:95:0.1)を用いてジアステレオ異性体を分離して、t-ブチル-1-((S)-4-(3,4-ジクロロフェニル)-3,4-ジヒドロナフタレン-2-イル)エチルカルバメートの49a(迅速移動ジアステレオ異性体、160mg)および49b(緩慢移動ジアステレオ異性体、120mg)を与えた。

#### 【0302】

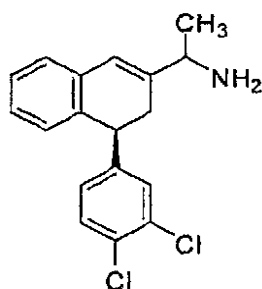
21.4. 1-((S)-4-(3,4-ジクロロフェニル)-3,4-ジヒドロナフタレン-2-イル)エタナミン(45)の合成

CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(5mL)中のt-ブチル-1-((S)-4-(3,4-ジクロロフェニル)-3,4-ジヒドロナフタレン-2-イル)エチルカルバメート49b(100mg、0.24ミリモル)の溶液にTFA(5mL)を添加した。反応混合物を2時間にわたり攪拌した後、濃縮した。残留物を逆相カラムクロマトグラフィ(CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O/0.1%蟻酸=5~100%)に供して、1-((S)-4-(3,4-ジクロロフェニル)-3,4-ジヒドロナフタレン-2-イル)エタナミン45(65mg、85%)を与えた。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.33(d, J=8.0Hz, 1H), 7.23(d, J=2.4Hz, 1H), 7.19(d, J=7.2Hz, 1H), 7.14-7.08(m, 2H), 6.98(dd, J=2.4, 8.4Hz, 1H), 6.82(d, J=7.2Hz, 1H), 6.46(s, 1H), 4.08(t, J=8.4Hz, 1H), 3.61(q, J=6.4Hz, 1H), 2.69(dd, J=7.6, 16.8Hz, 1H), 2.46(dd, J=8.8, 16.8Hz, 1H), 2.10(broad, 2H), 1.14(d, J=8.0Hz, 3H). <sup>13</sup>C NMR(100MHz, CDCl<sub>3</sub>) 144.75, 143.04, 136.16, 134.41, 132.52, 130.53, 130.41, 127.96, 127.80, 127.62, 127.52, 126.80, 121.07, 52.17, 43.68, 32.41, 21.53. ESI MS m/z 318.0.

#### 【0303】

実施例22: 1-((S)-4-(3,4-ジクロロフェニル)-3,4-ジヒドロナフタレン-2-イル)エタナミン(46)の合成

#### 【化68】



#### 【0304】

CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(2mL)中のt-ブチル-1-((S)-4-(3,4-ジクロロフェニル)-3,4-ジヒドロナフタレン-2-イル)エチルカルバメート49a(実施例21.3)(100mg、0.24ミリモル)の溶液にTFA(2mL)を添加した。反応

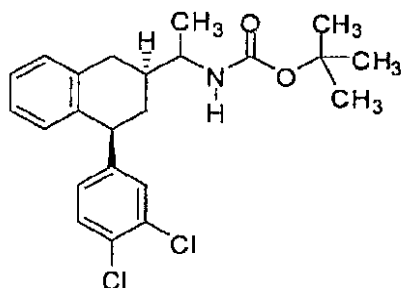
混合物を1時間にわたり攪拌した後、濃縮した。残留物を逆相カラムクロマトグラフィ( $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}/0.1\%$  蟻酸 = 5 ~ 100%) に供して、46 (66 mg、86%) を与えた。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 7.34 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.26 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 7.20 (m, 1H), 7.16 - 7.08 (m, 2H), 7.01 (dd,  $J = 1.6, 8.0$  Hz, 1H), 6.80 (d,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 6.46 (s, 1H), 4.09 (t,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 3.59 (q,  $J = 6.0$  Hz, 1H), 2.60 (dd,  $J = 6.8, 16.4$  Hz, 1H), 2.53 (dd,  $J = 8.4, 16.4$  Hz, 1H), 1.38 (broad, 2H), 1.14 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 144.81, 144.36, 136.15, 134.67, 132.51, 130.52, 130.41, 127.98, 127.77, 127.60, 127.34, 126.70, 120.93, 120.90, 51.91, 43.77, 32.86, 22.11. ESI MS  $m/z$  318.0.

# 【0305】

実施例23: 1 - ((2S, 4S) - 4 - (3, 4 - ジクロロフェニル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル) エタナミン (51) の合成

23.1. t - ブチル - 1 - ((2S, 4S) - 4 - (3, 4 - ジクロロフェニル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル) エチルカルバメート (50b) の合成

# 【化69】



# 【0306】

酢酸エチル (6 mL) 中の t - ブチル - 1 - ((S) - 4 - (3, 4 - ジクロロフェニル) - 3, 4 - ジヒドロナフタレン - 2 - イル) エチルカルバメート 49b (実施例21.3) (60 mg、0.14ミリモル) の溶液にチャコール上のパラジウム (30 mg、5%) を添加した。その後、混合物を水素 (1気圧) 下で1時間にわたり攪拌した。セライトのパッドを通して触媒を除去した。濾液を濃縮した。キラルADカラム分離 (エタノール/メタノール/ヘキサン/DEA = 3:2:95:0.1) は、t - ブチル - 1 - ((2S, 4S) - 4 - (3, 4 - ジクロロフェニル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル) エチルカルバメート (36 mg、60%) を与えた。

# 【0307】

23.2. 1 - ((2S, 4S) - 4 - (3, 4 - ジクロロフェニル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル) エタナミン (51) の合成

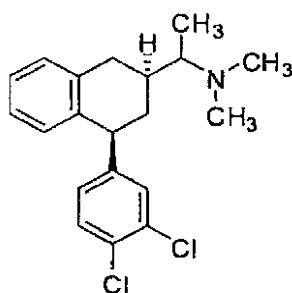
$\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 mL) 中の上の t - ブチル - 1 - ((2S, 4S) - 4 - (3, 4 - ジクロロフェニル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル) エチルカルバメート 50b (50 mg、0.12ミリモル) の溶液に TFA (2 mL) を添加した。反応混合物を1時間にわたり攪拌した後、濃縮した。残留物を逆相カラムクロマトグラフィ ( $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}/0.1\%$  蟻酸 = 5 ~ 100%) に供して、51 (34 mg、90%) を与えた。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 7.36 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.26 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 7.12 (m, 2H), 7.03 (m, 1H), 7.00 (dd,  $J = 1.6, 8.0$  Hz, 1H), 6.71 (d,

$J = 8.0 \text{ Hz}$ ,  $1 \text{ H}$ ),  $4.04$  (dd,  $J = 5.2$ ,  $12.0 \text{ Hz}$ ,  $1 \text{ H}$ ),  $2.92$  (m,  $2 \text{ H}$ ),  $2.72$  (dd,  $J = 12.4$ ,  $16.0 \text{ Hz}$ ,  $1 \text{ H}$ ),  $2.22$  (m,  $2 \text{ H}$ ),  $1.85$  (m,  $1 \text{ H}$ ),  $1.48$  (q,  $J = 12.0 \text{ Hz}$ ,  $1 \text{ H}$ ),  $1.20$  (d,  $J = 6.0 \text{ Hz}$ ,  $3 \text{ H}$ ).  $^{13}\text{C}$  NMR ( $100 \text{ MHz}$ ,  $\text{CDCl}_3$ )  $147.45$ ,  $138.65$ ,  $136.88$ ,  $132.65$ ,  $130.87$ ,  $130.69$ ,  $130.46$ ,  $129.54$ ,  $127.43$ ,  $128.43$ ,  $126.02$ ,  $126.26$ ,  $77.45$ ,  $51.35$ ,  $40.70$ ,  $41.77$ ,  $37.10$ ,  $32.94$ ,  $20.25$ . ESI MS  $m/z$   $320.0$ .

## 【0308】

実施例 24: 1 - ((2S, 4S) - 4 - (3, 4 - ジクロロフェニル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル) - N, N - ジメチルエタナミン (53) の合成  
【化 70】

10



20

## 【0309】

MeOH ( $4 \text{ mL}$ ) 中の 51 ( $20 \text{ mg}$ ,  $0.063 \text{ mmol}$ ) の溶液に  $\text{HCHO}$  ( $7.5 \text{ mg}$ ,  $37\%$ ,  $0.25 \text{ mmol}$ )、 $\text{HCO}_2\text{H}$  ( $0.10 \text{ mL}$ ) および  $\text{NaB}(\text{CN})\text{H}_3$  ( $19.6 \text{ mg}$ ,  $0.31 \text{ mmol}$ ) を添加した。反応混合物を 20 分にわたり攪拌した後、濃縮した。残留物を MeOH ( $1 \text{ mL}$ ) に溶解させ、逆相カラムクロマトグラフィ ( $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}/0.1\%$  蟻酸 =  $5\% \sim 100\%$ ) に供して、53 ( $18 \text{ mg}$ ,  $85\%$ ) を与えた。 $^1\text{H}$  NMR ( $400 \text{ MHz}$ ,  $\text{CDCl}_3$ )  $7.34$  (d,  $J = 8.4 \text{ Hz}$ ,  $1 \text{ H}$ ),  $7.26$  (d,  $J = 2.0 \text{ Hz}$ ,  $1 \text{ H}$ ),  $7.12$  (m,  $2 \text{ H}$ ),  $7.04$  (m,  $1 \text{ H}$ ),  $7.00$  (dd,  $J = 2.0$ ,  $8.4 \text{ Hz}$ ,  $1 \text{ H}$ ),  $6.73$  (d,  $J = 7.6 \text{ Hz}$ ,  $1 \text{ H}$ ),  $4.02$  (dd,  $J = 5.6$ ,  $12.4 \text{ Hz}$ ,  $1 \text{ H}$ ),  $2.90$  (m,  $1 \text{ H}$ ),  $2.45$  (m,  $1 \text{ H}$ ),  $2.35$  (m,  $1 \text{ H}$ ),  $2.56$  (s,  $6 \text{ H}$ ),  $2.0$  (m,  $1 \text{ H}$ ),  $1.42$  (q,  $J = 12.0 \text{ Hz}$ ,  $1 \text{ H}$ ),  $1.01$  (d,  $J = 6.8 \text{ Hz}$ ,  $1 \text{ H}$ ).  $^{13}\text{C}$  NMR ( $100 \text{ MHz}$ ,  $\text{CDCl}_3$ )  $147.77$ ,  $139.09$ ,  $137.36$ ,  $132.50$ ,  $130.96$ ,  $130.55$ ,  $130.23$ ,  $129.56$ ,  $129.49$ ,  $128.49$ ,  $126.47$ ,  $126.18$ ,  $64.10$ ,  $46.94$ ,  $41.30$ ,  $38.71$ ,  $38.16$ ,  $37.74$ ,  $9.19$ . ESI MS  $m/z$   $348.2$ .

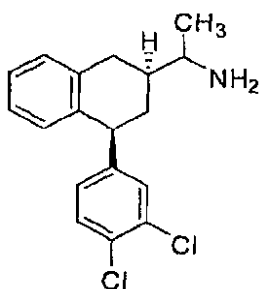
30

## 【0310】

実施例 25: 1 - ((2S, 4S) - 4 - (3, 4 - ジクロロフェニル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル) エタナミン (52) の合成

40

## 【化 7 1】

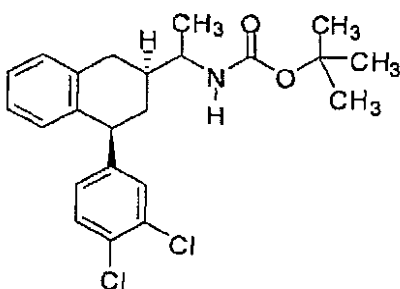


10

## 【0311】

25.1. t-ブチル-1-((2S,4S)-4-(3,4-ジクロロフェニル)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-イル)エチルカルバメート(50a)の合成

## 【化 7 2】



20

## 【0312】

酢酸エチル(8 mL)中のt-ブチル(S)-1-((S)-4-(3,4-ジクロロフェニル)-3,4-ジヒドロナフタレン-2-イル)エチルカルバメート49a(実施例21.3)(60 mg、0.14ミリモル)の溶液にチャコール上のパラジウム(30 mg、5%)を添加した。その後、混合物を水素(1気圧)下で1時間にわたり攪拌した。セライトのパッドを通して触媒を濾過除去した。濾液を濃縮した。キラルADカラム分離(エタノール/メタノール/ヘキサン/DEA=3:2:95:0.1)は、t-ブチル-1-((2S,4S)-4-(3,4-ジクロロフェニル)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-イル)エチルカルバメート(異性体2)(40 mg、67%)を与えた。

30

## 【0313】

25.2. (S)-1-((2S,4S)-4-(3,4-ジクロロフェニル)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-イル)エタナミン(52)の合成

CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(2 mL)中の上のt-ブチル-1-((2S,4S)-4-(3,4-ジクロロフェニル)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-イル)エチルカルバメート50a(40 mg、0.096ミリモル)の溶液にTFA(2 mL)を添加した。反応混合物を1時間にわたり攪拌した後、濃縮した。残留物を逆相カラムクロマトグラフィ(CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O/0.1%蟻酸=5~100%)に供して、52(32.7 mg、86%)を与えた。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.36(d, J=8.0 Hz, 1H), 7.27(d, J=2.0 Hz, 1H), 7.15(m, 1H), 7.02(m, 2H), 6.72(d, J=7.6 Hz, 1H), 4.04(dd, J=5.2, 12.0 Hz, 1H), 2.95(m, 2H), 2.78(dd, J=12.0, 15.6 Hz, 1H), 2.13(m, 1H), 1.80(m, 1H), 1.51(q, J=12.4 Hz, 1H), 1.35(broad, 1H), 1.14(d, J=6

40

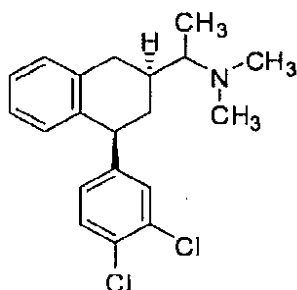
50

. 4 Hz, 3 H).  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 147.67, 138.79, 137.29, 132.64, 130.88, 130.68, 130.41, 129.57, 129.43, 128.43, 126.58, 126.15, 51.16, 46.91, 42.31, 37.48, 32.60, 21.20. ESI MS  $m/z$  320.1.

【0314】

実施例26: 1 - ((2S, 4S) - 4 - (3, 4 - ジクロロフェニル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル) - N, N - ジメチルエタナミン (54) の合成  
【化73】

10



【0315】

20

MeOH (3 mL) 中の52 (20 mg、0.063ミリモル) の溶液にHCHO (7.5 mg、37%、0.25ミリモル)、 $\text{HCO}_2\text{H}$  (0.20 mL) およびNaB(CN) $\text{H}_3$  (19.6 mg、0.31ミリモル) を添加した。反応混合物を10分にわたり攪拌した後、濃縮した。残留物をMeOH (1.5 mL) に溶解させ、逆相カラムクロマトグラフィ ( $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}/0.1\%$  蟻酸 = 5% ~ 100%) に供して、54 (17 mg、86%) を与えた。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 7.37 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1 H), 7.27 (d,  $J = 6.0$  Hz, 1 H), 7.19 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1 H), 7.13 (d,  $J = 1.2$  Hz, 1 H), 7.02 (m, 2 H), 6.72 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1 H), 4.05 (dd,  $J = 5.2, 12.0$  Hz, 1 H), 3.12 (m, 1 H), 2.65 (dd,  $J = 11.6, 16.4$  Hz, 1 H), 2.36 (m, 1 H), 2.18 (m, 1 H), 1.92 (m, 1 H), 1.42 (q,  $J = 12.4$  Hz, 1 H), 0.97 (d,  $J = 6.4$  Hz, 1 H).  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 147.79, 138.80, 137.82, 132.61, 130.91, 130.67, 129.57, 129.31, 128.43, 127.03, 126.54, 126.06, 63.90, 47.00, 40.96, 38.74, 38.24, 35.11, 8.90. ESI MS  $m/z$  348.2.

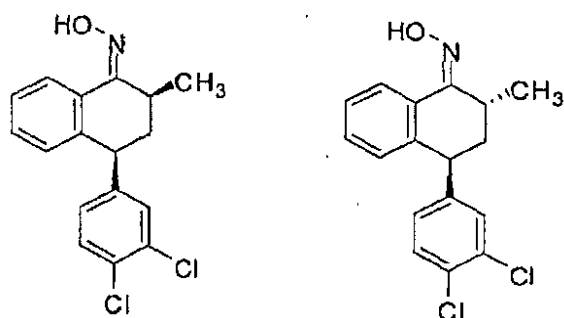
30

【0316】

実施例27: (4S, Z) - 4 - (3, 4 - ジクロロフェニル) - 2 - メチル - 3, 4 - ジヒドロナフタレン - 1 (2H) - オンオキシム (57および58) の合成



## 【化 7 4】

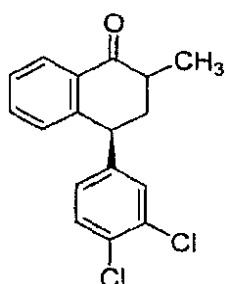


10

## 【0317】

27.1. (4S) - 4 - (3,4 - ジクロロフェニル) - 2 - メチル - 3,4 - ジヒドロナフタレン - 1 (2H) - オン (55) の合成

## 【化 7 5】



20

## 【0318】

- 78 での THF (50 mL) 中の (S) - 4 - (3,4 - ジクロロフェニル) - 3,4 - ジヒドロナフタレン - 1 (2H) - オン (1) (2.0 g、6.89 ミリモル) の溶液に LiHMDS (THF 中で 1.0 M、8.27 mL、8.27 ミリモル) を添加した。反応混合物を - 78 で 20 分にわたり攪拌した後、MeI (1.17 g、0.52 mL、8.27 ミリモル) を添加した。反応混合物を攪拌し、2 時間にわたって 0 に暖めた後、NH<sub>4</sub>Cl (20 mL) の飽和溶液でクエンチした。生成物を酢酸エチル (100 mL × 2) で抽出し、乾燥させ、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィ (酢酸エチル / ヘキサン = 1 : 7 ~ 1 : 5) によって精製して、(S) - 4 - (3,4 - ジクロロフェニル) - 2,2 - ジメチル - 3,4 - ジヒドロナフタレン - 1 (2H) - オン (56) (0.33 g、15%) および (4S) - 4 - (3,4 - ジクロロフェニル) - 2 - メチル - 3,4 - ジヒドロナフタレン - 1 (2H) - オン (55) (1.25 g、60%) を与えた。

30

## 【0319】

27.2. (4S, Z) - 4 - (3,4 - ジクロロフェニル) - 2 - メチル - 3,4 - ジヒドロナフタレン - 1 (2H) - オン オキシム (57 および 58) の合成

CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (30 mL) および MeOH (20 mL) 中の (4S) - 4 - (3,4 - ジクロロフェニル) - 2 - メチル - 3,4 - ジヒドロナフタレン - 1 (2H) - オン (55) (1.2 g、3.92 ミリモル) の溶液に NH<sub>2</sub>OH · HCl (0.41 g、5.92 ミリモル) および Et<sub>3</sub>N (1.19 g、11.84 ミリモル) を添加した。反応混合物を還流状態で加熱した。1 時間後、H<sub>2</sub>O (10 mL) を添加し、得られた混合物を還流状態で 5 時間にわたり加熱した後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィ (酢酸エチル / ヘキサン = 1 : 7 ~ 1 : 5) によって精製した。オキシム 57 (0.51 g、41%) は最初にカラムから溶出し、その後、オキシム 58 (0.49 g、39

40

50

%) が溶出した。

【0320】

異性体 57:  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 7.75 (dd,  $J = 1.2, 7.6$  Hz, 1H), 7.44 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.32 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 7.26 (m, 2H), 7.06 (dd,  $J = 1.6, 8.0$  Hz, 1H), 6.40 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 4.10 (dd,  $J = 7.2, 14.0$  Hz, 1H), 3.45 (m, 1H), 2.30 (m, 1H), 1.75 (m, 1H), 1.30 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 159.59, 143.46, 142.69, 132.96, 131.56, 130.83, 129.61, 128.43, 127.44, 126.81, 125.78, 99.29, 44.01, 38.69, 30.51, 18.43. ESI MS  $m/z$  320.2.

10

【0321】

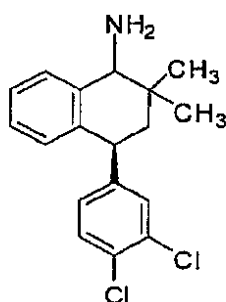
異性体 58:  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 8.49 (s, 1H), 7.97 (dd,  $J = 2.0, 6.8$  Hz, 1H), 7.38 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.30 - 7.20 (m, 3H), 6.99 (dd,  $J = 2.0, 8.4$  Hz, 1H), 6.80 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 4.18 (dd,  $J = 4.4, 11.6$  Hz, 1H), 3.74 (m, 1H), 2.13 (dt,  $J = 4.8, 13.6$  Hz, 1H), 1.97 (dtt,  $J = 4.4, 13.6$  Hz, 1H), 1.64 (s, 1H), 1.30 (d,  $J = 7.2$  Hz, 1H).  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 158.72, 145.87, 140.35, 132.83, 130.99, 130.85, 130.16, 129.74, 129.43, 128.40, 127.31, 124.87, 41.09, 38.51, 26.74, 15.85. ESI MS  $m/z$  320.2.

20

【0322】

実施例 28: (4S) - 4 - (3, 4 - ジクロロフェニル) - 2, 2 - ジメチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロナフタレン - 1 - アミン (59) の合成

【化 76】



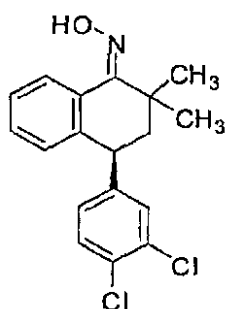
30

【0323】

28.1. (S, Z) - 4 - (3, 4 - ジクロロフェニル) - 2, 2 - ジメチル - 3, 4 - ジヒドロナフタレン - 1 (2H) - オンオキシム (60) の合成

40

## 【化 77】



10

## 【0324】

CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 mL) および MeOH (15 mL) - H<sub>2</sub>O (5 mL) 中の (S) - 4 - (3, 4 - ジクロロフェニル) - 2, 2 - ジメチル - 3, 4 - ジヒドロナフタレン - 1 (2H) - オン (56) (0.8 g、2.51 ミリモル) の溶液に NH<sub>2</sub>OH・HCl (0.35 g、5.04 ミリモル) および Et<sub>3</sub>N (1.01 g、10.1 ミリモル) を添加した。得られた混合物を還流状態で 5 時間にわたり加熱した後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィ (酢酸エチル / ヘキサン = 1 : 7 ~ 1 : 5) によって精製して、(S, Z) - 4 - (3, 4 - ジクロロフェニル) - 2, 2 - ジメチル - 3, 4 - ジヒドロナフタレン - 1 (2H) - オンオキシム (60) (0.72 g、84%) を与えた。

20

## 【0325】

28.2. (1R, 4S) - 4 - (3, 4 - ジクロロフェニル) - 2, 2 - ジメチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロナフタレン - 1 - アミン (59) の合成

酢酸 (3 mL) 中の 60 (30 mg、0.089 ミリモル) の溶液にチャコール上のパラジウム (30 mg、5%) を添加した。その後、混合物を水素 (1 気圧) 下で 1 時間にわたり攪拌した。セライトのパッドを通して触媒を濾過除去した。濾液を濃縮した。得られた残留物をキラル OJ カラム (エタノール / メタノール / ヘキサン / DEA = 3 : 2 : 95 : 0.1) によって精製して、59 (12.5 mg、44%) を与えた。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 8.10 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.44 - 7.38 (m, 2H), 7.38 - 7.24 (m, 2H), 6.81 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.03 (dd, J = 1.6, 8.0 Hz, 1H), 4.28 (dd, J = 4.4, 12.4 Hz, 1H), 2.19 (dd, J = 13.6, 12.4 Hz, 1H), 2.06 (dd, J = 13.6, 4.4 Hz, 1H), 1.58 (s, 1H), 1.27 (s, 6H). <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 145.39, 144.92, 133.53, 133.01, 133.68, 131.19, 131.09, 131.01, 129.24, 128.51, 128.31。

30

## 【0326】

実施例 29 : モノアミン取り込みアッセイのための実験条件

それぞれラット全脳、視床下部又は線条体から調製されたシナプトソームにおいて、5 - HT、NE または DA の機能的取り込みの阻害に関して本発明の化合物を試験した。化合物を初めは 10 μM で二重に試験し、そして取り込みの 50% 以上の阻害が観察された場合、化合物を 10 の異なる濃度で二重に更に試験して、完全阻害曲線を得た。その後、IC<sub>50</sub> 値 (50% だけ制御活性を阻害する濃度) を阻害曲線の非線形回帰分析によって決定した。IC<sub>50</sub> 値を以下で表にまとめている。

40

## 【0327】

29.1. ラット再取り込み輸送体に関するセロトニン機能的取り込みアッセイ

雄ウィスターラット皮質から 0.32 M スクロース緩衝液中で分離されたシナプトソームを用いて 5 - HT 取り込みの定量化を行った。シナプトソーム (タンパク質 100 μg / 点) による放射性標識 5 - HT の取り込みを試験化合物および [<sup>3</sup>H] 5 - ヒドロキシ

50

トリプタミン（セロトニン； $0.1 \mu\text{Ci}/\text{点}$ ）の存在下で37 で15分にわたりウェル内で培養することにより行った。

【0328】

25 mM・NaHCO<sub>3</sub>、11 mMグルコースおよび50  $\mu\text{M}$ アスコルビン酸を含有するKrebs緩衝液pH7.4中でシナプトソームおよび[<sup>3</sup>H]セロトニンを調製した。この培養緩衝液を培養前5分の間に酸素処理(oxygenate)した。基礎対照を4 で15分にわたり培養して、一切の取り込みを避けた。この培養後に、遊離[<sup>3</sup>H]セロトニンを排除するために25 mM・NaHCO<sub>3</sub>を含有するKrebs緩衝液で洗浄したユニフィルタ96ウェルGF B Packardプレートを通した濾過によって取り込みを止めた。取り込みに対応するユニフィルタ上に保持されたシナプトソームに関連した放射能を、シンチレーション流体を用いるマイクロ平板シンチレーション計数器(Topcount、Packard)により測定した。過剰の冷非ラベルリガンドの存在下で非特異的結合を測定した。全結合から非特異的結合を減算することにより特異的結合を得た。

10

【0329】

$10^{-11}$  Mから $10^{-5}$  Mの範囲の10の濃度で基準化合物イミプラミンを試験してIC<sub>50</sub>値を得た。Perovics and Mueller, 「Pharmacological profile of hypericum extract on serotonin uptake by postsynaptic receptors」Arzeim. Forsch./Drug Res., 45:1145-1148 (1995)を参照すること。

【0330】

29.2. ヒト再取り込み輸送体に関するセロトニン機能的取り込みアッセイ

20

公表された方法(Gu H, Wall S, Rudnick G. Stable expression of biogenic amine transporters reveals differences in inhibitor sensitivity, kinetics, and ion dependence. J Biol Chem. 269 (10): 7124-7130, 1994)を用いて、HEK-293細胞において発現した組換えヒトセロトニン輸送体を用いてヒトセロトニン再取り込み輸送体の阻害をアッセイした。ヒトセロトニン輸送体を発現するHEK-293細胞をアッセイの前に培養した。試験化合物および/または賦形剤を、改変HEPES緩衝液pH7.1またはpH7.4内の細胞と共に18~25 で20分にわたり予備培養し、その後、65 nM[<sup>3</sup>H]セロトニンを追加時間の培養期間(10~30分)にわたって添加した。内部移行[<sup>3</sup>H]セロトニンを有する細胞を洗浄し、細胞に取り込まれたトリチウムの量を液体シンチレーション計数器を用いて数えて、[<sup>3</sup>H]セロトニン取り込みを決定した。トリチウムの非特異的結合を10  $\mu\text{M}$ フルオキセチンを含有する対照反応において測定し、アッセイのための数から減算して、トリチウムの非特異的結合に関して修正した。非阻害対照反応を基準にして50%以上(50%)の[<sup>3</sup>H]セロトニン取り込みの減少は有意な阻害活性を示している。化合物を10、1、0.1、0.01および0.001  $\mu\text{M}$ で選別した。アッセイのための基準化合物は、7.1 nMのIC<sub>50</sub>値を典型的な実験で得たフルオキセチンであった。

30

【0331】

29.3. ラット再取り込み輸送体に関するドーパミン機能的取り込みアッセイ

雄ウィスターラット皮質から0.32 Mスクロース緩衝液中で分離されたシナプトソームを用いてドーパミン取り込みの定量化を行った。シナプトソーム(タンパク質20  $\mu\text{g}/\text{点}$ )による放射性標識ドーパミンの取り込みを、試験化合物および[<sup>3</sup>H]-ドーパミン(0.1  $\mu\text{Ci}/\text{点}$ )の存在下で37 で15分にわたり培養することにより行った。実験を深いウェル中で行った。

40

【0332】

シナプトソームおよび[<sup>3</sup>H]-ドーパミンを25 mM・NaHCO<sub>3</sub>、11 mMグルコースおよび50  $\mu\text{M}$ アスコルビン酸を含有するKrebs緩衝液pH7.4中で調製した。この培養緩衝液を培養前5分にわたって酸素処理した。基礎対照を4 で15分にわたり培養して、一切の取り込みを避けた。この培養後に、遊離[<sup>3</sup>H]ドーパミンを排除するために25 mM・NaHCO<sub>3</sub>を含有するKrebs緩衝液で洗浄したユニフィルタ96ウェルGF B Packardプレートを通した濾過によって取り込みを止めた。取

50

り込みに対応するユニフィルタ上に保持されたシナプトソームに関連した放射能を、シンチレーション流体を用いるマイクロ平板シンチレーション計数器 (Topcount、Packard) により測定した。

【0333】

$10^{-11}$  M から  $10^{-6}$  M の範囲の 8 の濃度で基準化合物 G R B 1 2 9 0 9 を試験して  $IC_{50}$  値を得た。(Jankowskyら, 「Characterization of sodium-dependent [ $^3$ H] GBR-12935 binding in brain: a radioligand for selective labeling of the dopamine transport complex」, J. Neurochem, 46: 1272-1276 (1986)) を参照すること。

【0334】

29.4. ヒト再取り込み輸送体に関するドーパミン機能的取り込みアッセイ

10

公表された方法 (Pristupa, Z. B., Wilson, J. M., Hoffman, B. J., Kish, S. J. and Niznik, H. B. Pharmacological heterogeneity of the cloned and native human dopamine transporter: disassociation of [ $^3$ H] GBR12, 935 binding. Mol. Pharmacol. 45: 125-135, 1994) を用いて、CHO-K1 または HEK-293 細胞において発現した組換えヒトドーパミン輸送体を用いてヒトドーパミン再取り込み輸送体の阻害をアッセイした。ヒト組換えドーパミン輸送体を発現する CHO-K1 または HEK-293 細胞のいずれかをアッセイの前に培養した。試験化合物および/または賦形剤を、改変 HEPES 緩衝液 pH 7.1 または pH 7.4 内の細胞と共に  $18 \sim 25^\circ$  で 20 分にわたり予備培養し、その後、 $50 \text{ nM}$  [ $^3$ H] ドーパミンを追加時間の培養期間 ( $10 \sim 30$  分) にわたって添加した。内部移行されない [ $^3$ H] ドーパミンを除去するために細胞を洗浄後、細胞を溶解させ、溶解産物中のトリチウムの量を液体シンチレーション計数器を用いて測定して、[ $^3$ H] ドーパミン取り込みを決定した。チタニウムの非特異的結合を  $10 \mu\text{M}$  ノミフェンシンを含有する対照反応において測定し、アッセイのための数から減算して、トリチウムの非特異的結合に関して修正した。非阻害対照反応を基準にして 50% 以上 ( $50\%$ ) の [ $^3$ H] ドーパミン取り込みの減少は有意な阻害活性を示している。化合物を  $10$ 、 $1$ 、 $0.1$ 、 $0.01$  および  $0.001 \mu\text{M}$  で選別した。アッセイのための基準化合物は、 $11 \text{ nM}$  の  $IC_{50}$  値を典型的な実験で得た ノミフェンシンであった。

20

【0335】

29.5. ラット再取り込み輸送体に関するノルエピネフリン機能的取り込みアッセイ

30

雄ウイスターラット皮質から  $0.32 \text{ M}$  スクロース緩衝液中で分離されたシナプトソームを用いてノルエピネフリン取り込みの定量化を行った。シナプトソーム (タンパク質  $100 \mu\text{g}$  / 点) による放射性標識ノルエピネフリンの取り込みを、試験化合物および [ $^3$ H] - ノルエピネフリン ( $0.1 \mu\text{Ci}$  / 点) の存在下で  $37^\circ$  で 20 分にわたり培養することにより行った。実験を深いウェル中で行った。

【0336】

シナプトソームおよび [ $^3$ H] - ノルエピネフリンを  $25 \text{ mM} \cdot \text{NaHCO}_3$ 、 $11 \text{ mM}$  グルコースおよび  $50 \mu\text{M}$  アスコルビン酸を含有する Krebs 緩衝液 pH 7.4 中で調製した。この培養緩衝液を培養前 5 分にわたって酸素化した。基礎対照を  $4^\circ$  で 20 分にわたり培養して、一切の取り込みを避けた。この培養後に、遊離 [ $^3$ H] - ノルエピネフリンを排除するために  $25 \text{ mM} \cdot \text{NaHCO}_3$  を含有する Krebs 緩衝液で洗浄したユニフィルタ 96 ウェル GFB Packard プレートを通した濾過によって取り込みを止めた。取り込みに対応するユニフィルタ上に保持されたシナプトソームに関連した放射能をシンチレーション流体を用いるマイクロ平板シンチレーション計数器 (Topcount、Packard) により測定した。

40

【0337】

基準化合物は  $10^{-11}$  M から  $10^{-5}$  M の範囲の 13 の濃度で試験して  $IC_{50}$  値を得たプロトリプチリンであった。(Perovics and Muller, 「Pharmacological profile of hypericum extract: effect on serotonin uptake by postsynaptic receptors」 Arzeim. Forsch./Drug Res., 45:1145-1148 (1995)) を参照すること。

【0338】

50

## 29.6. ヒト再取り込み輸送体に関するノルエピネフリン機能的取り込みアッセイ

公表された方法 (Galli A, DeFelice LJ, Duke BJ, Moore KR, Blakely RD. Sodium dependent norepinephrine-induced currents in norepinephrine-transporter-transfected HEK-293 cells blocked by cocaine and antidepressants. J. Exp. Biol. 198: 2197-2212, 1995) を用いて、HEK 293 または MDCK 細胞のいずれかにおいて発現した組換えヒトノルエピネフリン輸送体を用いてヒトノルエピネフリン再取り込み輸送体の阻害をアッセイした。細胞をアッセイ前に培養した。試験化合物および/または賦形剤を改変 HEPES 緩衝液 pH 7.1 または pH 7.4 内の細胞と共に 18 ~ 25 で 20 分にわたり予備培養した。予備培養後、25 nM [<sup>3</sup>H] ノルエピネフリンを追加時間の培養期間 (10 ~ 20 分) にわたって添加した。内部移行されない [<sup>3</sup>H] ノルエピネフリンを除去するために細胞を洗浄後、細胞を溶解させ、細胞溶解産物中のトリチウムの量を液体シンチレーション計数器を用いて測定して、[<sup>3</sup>H] ノルエピネフリン取り込みを決定した。トリチウムの非特異的結合を 10 μM イミプラミン (または 10 μM ニソキセチン) を含有する対照反応において測定し、アッセイのための数から減算して、トリチウムの非特異的結合に関して修正した。非阻害対照反応を基準にして 50 % 以上 (50 %) の [<sup>3</sup>H] ノルエピネフリン取り込みの減少は有意な阻害活性を示している。化合物を 10、1、0.1、0.01 および 0.001 μM で選別した。アッセイのための基準化合物は、それぞれ 1.9 nM および 5.3 nM の IC<sub>50</sub> 値を典型的な実験で得たデシプラミンおよびニソキセチンであった。

10

【0339】

20

## 29.7. 結果

モノアミン取り込みアッセイに関する結果を以下の表 6 でまとめている。

## 【表 8】

表 6：モノアミン取り込みアッセイに関する試験管内結果

化合物番号	ヒトIC <sub>50</sub> (nM)		
	SERT	NET	DAT
6a	46	124	350
6b	1830	731	408
6c	84	855	894
6d	108	174	175
7a	6	27	114
7b	125	117	62
7c	8	45	281
7d	107	73	72
8a	7	167	454
8b	108	174	176
8c	3	164	273
8d	20	98	319
14a	2	28	11
14b	19	257	111
14c	1	92	45
14d	61	371	92
15a	9	72	125
15b	54	126	103
15c	23	210	111
15d	16	372	484

10

20

30

【表 9】

化合物番号	ヒト IC <sub>50</sub> (nM)		
	SERT	NET	DAT
16a シス-鏡像異性体の 混合物	311	565	332
16b トランス-鏡像異性体の 混合物	970	309	339
23a	117	710	371
23b	1300	48	67
23c	2360	36	21
23d	48	65	48
25a	1	26	32
25b	79	158	50
32a.1	162	1210	1080
32a.2	130	467	415
32a.3	4380	1050	1500
32a.4	958	786	1680
32b.1	359	2328	83
32b.2	307	2315	496
32c.1	68	571	18
32c.2	29	112	109
32c.3	105	198	92
32c.4	209	111	78
33a.1	475	2310	781
33a.2	156	2260	396
33a.3	207	1170	2290
33a.4	808	1700	1410
33c.1	24	943	194

10

20

30

40



【表 1 0】

化合物番号	ヒト IC <sub>50</sub> (nM)		
	SERT	NET	DAT
33c.2	8	684	67
33c.3	616	906	83
33c.4	92	1899	224
36a	1090	3454	511
36b	2521	7087	1603
36c	26	745	88
36d	868	1615	204
37a	355	2379	235
37b	742	499	106
37c	70	1186	284
37d	3153	1005	36
40a	2468	>10,000	3407
40b	7725	>10,000	1792
41a	3165	>10,000	2276
41b	9737	>10,000	1124
45	876	53	174
46	50	580	1660
47	44	1180	1140
48	134	2720	2440
51	2	12	30
52	8	122	622
53	58	399	495
54	815	1700	1900

【表 1 1】

化合物番号	ヒト IC <sub>50</sub> (nM)		
	SERT	NET	DAT
57	3180	3890	997
58	1700	2840	436
59	5502	>10000	1083

## 【 0 3 4 0 】

表 6 において、化合物番号は、上のスキームおよび実施例において用いられた化合物番号に対応する。更に、以下の略号を表 I において用いた。S E R T ; セロトニン輸送体、N E T ; ノルエピネフリン輸送体および D A T ; ドーパミン輸送体。

## 【 0 3 4 1 】

これらの結果は、本発明の化合物が N E 、 D A および / または 5 - H T の神経的取り込みの効力ある阻害を示し、種々の既存の治療薬に関して見られる効力に匹敵することを示している。例えば、承認され発売された薬物の報告された効力 (  $IC_{50}$  値または  $K_i$  値 ) には : フルオクセチン ( PROZAC ( 登録商標 ) ) 、 ヒト 5 - H T 再取り込み輸送体の阻害に関する 7 n M ; メチルフェニデート ( RITALIN ( 登録商標 ) ) 、 ヒトドーパミンおよびノルエピネフリン再取り込み輸送体の阻害に関し、それぞれ 1 9 3 n M および 3 8 n M ; アミトリプチリン ( ELAVIL ( 登録商標 ) ) 、 ヒトノルエピネフリンおよびセロトニン再取り込み輸送体の阻害に関し、それぞれ 1 3 n M および 3 n M ; およびベラファキシン ( EFFEXOR ( 登録商標 ) ) 、 いわゆるセロトニンノルエピネフリン再取り込み阻害剤、すなわち、 S N R I ) 、 ヒトセロトニンおよびノルエピネフリン再取り込み輸送体の阻害に関し、それぞれ 1 4 5 および 1 4 2 0 n M の ; が挙げられる。本発明の化合物によって示された N E 、 D A および / または 5 - H T の神経的取り込みのマルチプルな阻害は、別個の薬物を漸増する必要なしに、同時かつ同じ服用量範囲で脳内の種々のモノアミンレベルを上げることによって、感情の障害、脳機能疾患、不安疾患、神経障害性疼痛および偏頭痛または片頭痛をこれらに制限されることなく含む C N S 疾患を、より効果的に処置する能力を臨床医に提供する。

## 【 0 3 4 2 】

本発明は、本発明のいくつかの態様の例示として意図されている実施例で開示された特定の実施形態によって範囲を限定されず、機能的に同等であるあらゆる実施形態は本発明の範囲内である。実際、本明細書に示され記載された実施形態に加えて本発明の種々の改変は、当業者に対して明らかになり、添付した請求の範囲内に入ることが意図されている。

10

20

## フロントページの続き

(51) Int.Cl.			F I		
A 6 1 P	25/24	(2006.01)	A 6 1 P	25/24	
A 6 1 P	29/00	(2006.01)	A 6 1 P	29/00	
A 6 1 P	25/02	(2006.01)	A 6 1 P	25/02	
A 6 1 P	25/22	(2006.01)	A 6 1 P	25/22	
A 6 1 P	15/08	(2006.01)	A 6 1 P	15/08	
A 6 1 P	25/16	(2006.01)	A 6 1 P	25/16	
A 6 1 P	43/00	(2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 1 1
A 6 1 P	25/28	(2006.01)	A 6 1 P	25/28	
A 6 1 P	25/18	(2006.01)	A 6 1 P	25/18	
A 6 1 P	25/20	(2006.01)	A 6 1 P	25/20	
A 6 1 P	25/32	(2006.01)	A 6 1 P	25/32	
A 6 1 P	17/02	(2006.01)	A 6 1 P	17/02	
A 6 1 P	19/02	(2006.01)	A 6 1 P	19/02	
A 6 1 P	25/06	(2006.01)	A 6 1 P	25/06	
A 6 1 P	9/10	(2006.01)	A 6 1 P	9/10	
C 0 7 C	211/42	(2006.01)	C 0 7 C	211/42	
C 0 7 C	217/74	(2006.01)	C 0 7 C	217/74	

- (72)発明者 ワン, フェンジャン  
アメリカ合衆国, マサチューセッツ州 0 1 5 3 2, ノースボロー, エドマンズ ウェイ 6
- (72)発明者 マルコム, スコット, クリストファー  
アメリカ合衆国, マサチューセッツ州 0 1 5 3 2, サウスボロー, サウスウッド ドライブ 2 5
- (72)発明者 ヒューイッド, マイケル, チャールス  
アメリカ合衆国, マサチューセッツ州 0 2 1 4 4, サマービル, ホーランド ストリート 1 8 6
- (72)発明者 ブッシュ, ラリー, アール  
アメリカ合衆国, マサチューセッツ州 0 1 6 0 2, ウォーセスター, アンディー ロード 1 0
- (72)発明者 バーニー, マーク  
アメリカ合衆国, カリフォルニア州 9 2 6 7 7, ラグーナ ニゲール, ドヘニー 2 3
- (72)発明者 キャンベル, ウナ  
アメリカ合衆国, マサチューセッツ州 0 1 7 5 2, マールボロー, ランゲリアー レーン 8 1
- (72)発明者 エンジェル, シャロン, レイ  
アメリカ合衆国, マサチューセッツ州 0 1 7 4 9, ハドソン, オツィーゴ ドライブ 8
- (72)発明者 ハーディー, ラリー, ウェンデル  
アメリカ合衆国, マサチューセッツ州 0 1 5 6 6, スターブリッジ, リバー ロード 1 2 2
- (72)発明者 コーシュ, パトリック  
アメリカ合衆国, マサチューセッツ州 0 1 7 5 2, マールボロー, マシソン ドライブ 1 9
- (72)発明者 マ, ジアンゴ  
アメリカ合衆国, マサチューセッツ州 0 1 7 6 0, ナティック, ミドル ストリート 7

審査官 上村 直子

- (56)参考文献 特開平04-505618(JP, A)  
特表平06-502165(JP, A)  
特開平04-500815(JP, A)  
特開平04-502620(JP, A)

特表平04 - 500362 (JP, A)  
 特開2002 - 308801 (JP, A)  
 特表2006 - 504795 (JP, A)  
 特表2005 - 539068 (JP, A)  
 国際公開第2004 / 024130 (WO, A2)  
 特表2002 - 522412 (JP, A)  
 国際公開第99 / 058490 (WO, A2)  
 国際公開第2005 / 123681 (WO, A1)  
 国際公開第2004 / 096773 (WO, A1)  
 特開平03 - 169840 (JP, A)  
 米国特許第03663608 (US, A)  
 特開昭57 - 128660 (JP, A)  
 特表平06 - 505025 (JP, A)  
 特開平01 - 272567 (JP, A)  
 特表平02 - 502380 (JP, A)  
 国際公開第95 / 011245 (WO, A1)  
 CHOKSI, N.Y. et al., A novel phenylaminotetralin (PAT) recognizes histamine H1 receptors and stimulates dopamine synthesis in vivo in rat brain, Brain Research, 2000年, 852(1), 151-160  
 BUCHOLTZ, E.C. et al., Synthesis, Evaluation, and Comparative Molecular Field Analysis of 1-Phenyl-3-amino-1,2,3,4-tetrahydronaphthalenes as Ligands for Histamine H1 Receptors, Journal of Medicinal Chemistry, 1999年, 42(16), 3041-3054  
 ASANO, Y. et al., The first asymmetric synthesis of a dopamine D1 agonist, dihydrexidine, employing asymmetric conjugate addition technology, Tetrahedron Letters, 2001年, 42(48), 8493-8495  
 DRAPER, R.W. et al., Novel Stereoselective Syntheses of the Fused Benzazepine Dopamine D1 Antagonist (6aS,13bR)-11-Chloro-6,6a,7,8,9,13b-hexahydro-7-methyl-5H-benzo[d]naphth[2,1-b]azepin-12-ol: 2. L-Homophenylalanine-Based Syntheses, Organic Process Research and Development, 1998年, 2(3), 186-193  
 MORRISON, A.L. and RINDERKNECHT, H., Synthetic analgesics. X. Tertiary carbinols and derivatives from Mannich bases, Journal of the Chemical Society, 1950年, 1510-13

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C A p l u s ( S T N )

R E G I S T R Y ( S T N )