

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第5203360号
(P5203360)

(45) 発行日 平成25年6月5日 (2013.6.5)

(24) 登録日 平成25年2月22日 (2013.2.22)

(51) Int.Cl.

F I

C O 7 D 207/06 (2006.01) C O 7 D 207/06 C S P
C O 7 D 207/12 (2006.01) C O 7 D 207/12
C O 7 D 207/26 (2006.01) C O 7 D 207/26
C O 7 D 223/04 (2006.01) C O 7 D 223/04
C O 7 D 265/30 (2006.01) C O 7 D 265/30

請求項の数 23 (全 82 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2009-516740 (P2009-516740)	(73) 特許権者	391008788
(86) (22) 出願日	平成19年6月22日 (2007.6.22)		アボット・ラボラトリーズ
(65) 公表番号	特表2009-541350 (P2009-541350A)		ABBOTT LABORATORIES
(43) 公表日	平成21年11月26日 (2009.11.26)		アメリカ合衆国 イリノイ州 アボット
(86) 国際出願番号	PCT/US2007/071849		パーク アボット パーク ロード 10
(87) 国際公開番号	W02007/150010		O
(87) 国際公開日	平成19年12月27日 (2007.12.27)	(74) 代理人	110001173
審査請求日	平成22年6月14日 (2010.6.14)		特許業務法人川口国際特許事務所
(31) 優先権主張番号	60/815,934	(74) 代理人	100062007
(32) 優先日	平成18年6月23日 (2006.6.23)		弁理士 川口 義雄
(33) 優先権主張国	米国 (US)	(74) 代理人	100114188
			弁理士 小野 誠
		(74) 代理人	100140523
			弁理士 渡邊 千尋

最終頁に続く

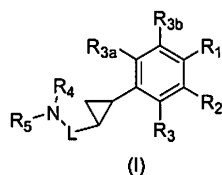
(54) 【発明の名称】 ヒスタミンH3受容体調節剤としてのシクロプロピルアミン誘導体

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

下記式の化合物または該化合物の製薬上許容される塩。

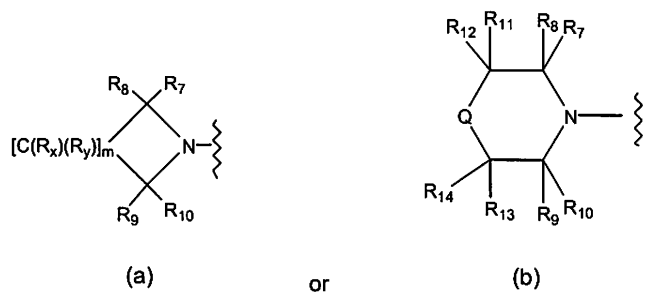
【化1】



〔式中、

R₁ および R₂ のうち的一方は式 -L₂-R_{6a}-L₃-R_{6b} の基であり；R₁ および R₂ のうち他方は、水素、アルキル、アルコキシ、ハロゲン、シアノおよびチオアルコキシからなる群から選択され；R₃、R_{3a} および R_{3b} はそれぞれ独立に、水素、アルキル、トリフルオロアルキル、トリフルオロアルコキシ、アルコキシ、ハロゲン、シアノおよびチオアルコキシからなる群から選択され；R₄ および R₅ はそれぞれ独立に、アルキル、フルオロアルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキルおよびシクロアルキルからなる群から選択されまたは R₄ および R₅ はそれぞれが結合している窒素原子とともに下記式の非芳香族環

【化 2】



10

を形成しており；

R_7 、 R_8 、 R_9 および R_{10} は各場合それぞれ独立に、水素、ヒドロキシアルキル、フルオロアルキル、シクロアルキルおよびアルキルからなる群から選択され；

R_{11} 、 R_{12} 、 R_{13} および R_{14} はそれぞれ独立に、水素、ヒドロキシアルキル、アルキルおよびフルオロアルキルからなる群から選択され；

R_{6a} は、5 から 6 員のヘテロアリール環、シアノフェニル、8 から 12 員の二環式ヘテロアリール環および 4 から 12 員の複素環からなる群から選択され；

R_{6b} は、水素、5 から 6 員のヘテロアリール環、アリール環、8 から 12 員の二環式ヘテロアリール環および 4 から 12 員の複素環からなる群から選択され；

Q は、O または S であり；

20

L は、 $-[C(R_{16})(R_{17})]_k$ であり；

L_2 は、結合、アルキレン、 $-O-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-S-$ 、 $-NH-$ 、 $-N(R_{16})C(=O)-$ 、 $-C(=O)N(R_{16})$ および $-N(\text{アルキル})-$ からなる群から選択され；

L_3 は、結合、アルキレン、 $-O-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-S-$ 、 $-N(R_{16})C(=O)-$ 、 $-C(=O)N(R_{16})$ および $-N(R_{15})-$ からなる群から選択され；

R_{15} は、水素、アルキル、アシル、アルコキシカルボニル、アミドおよびホルミルからなる群から選択され；

R_{16} および R_{17} は各場合独立に、水素およびアルキルからなる群から選択され；

R_x および R_y は各場合独立に、水素、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、アルキル、アルコキシ、アルキルアミノ、フルオロおよびジアルキルアミノからなる群から選択され；

30

k は 1、2 または 3 であり；

m は 1 から 5 の整数である。]

【請求項 2】

R_1 が $-L_2-R_{6a}-L_3-R_{6b}$ であり、 L_2 が結合であり、 R_{6b} が水素であり、 L_3 が結合であり、 R_{6a} が 5 または 6 員ヘテロアリール環から選択される請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 3】

R_{6a} が、フリル、イミダゾリル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、オキサゾリル、ピラジニル、ピラゾリル、ピリダジニル、ピリジニル、ピリミジニル、ピロリル、テトラゾリル、[1, 2, 3] チアジアゾリル、[1, 2, 3] オキサジアゾリル、チアゾリル、チエニル、[1, 2, 3] トリアジニル、[1, 2, 4] トリアジニル、[1, 3, 5] トリアジニル、[1, 2, 3] トリアゾリルおよび [1, 2, 4] トリアゾリルからなる群から選択される未置換または置換ヘテロアリール環である請求項 2 に記載の化合物。

40

【請求項 4】

R_{6a} が、ピリミジニル、ピリジニルおよびピラゾリルからなる群から選択される未置換または置換ヘテロアリール環である請求項 2 に記載の化合物。

【請求項 5】

50

R_1 が $-L_2-R_{6a}-L_3-R_{6b}$ であり、 L_2 が結合であり、 R_{6b} が水素であり、 L_3 が結合であり、 R_{6a} が 4 から 12 員複素環から選択される請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 6】

R_{6a} が、アゼパニル、アゼチジニル、アジリジニル、アゾカニル、ジヒドロピリダジニル、ジヒドロピリジニル、ジヒドロピリミジニル、モルホリニル、ピペラジニル、ピペリジニル、ピロリジニル、ピロリニル、ジヒドロチアゾリル、ジヒドロピリジニル、チオモルホリニル、ジオキサニル、ジチアニル、テトラヒドロフリル、ジヒドロピラニル、テトラヒドロピラニル、[1, 3] ジオキソラニル、アゼチジン-2-オンイル、アゼパン-2-オンイル、イソインドリン-1, 3-ジオンイル、(Z)-1H-ベンゾ[e][1, 4] ジアゼピン-5(4H)-オンイル、ピリダジン-3(2H)-オンイル、ピリジン-2(1H)-オンイル、ピリミジン-2(1H)-オンイル、ピリミジン-2, 4(1H, 3H)-ジオンイル、ピロリジン-2-オンイル、ベンゾ[d]チアゾール-2(3H)-オンイル、ピリジン-4(1H)-オンイル、イミダゾリジン-2-オンイル、1H-イミダゾール-2(3H)-オンイル、ピペリジン-2-オンイル、テトラヒドロピリミジン-2(1H)-オンイル、[1, 2, 4] チアジアゾロニル、[1, 2, 5] チアジアゾロニル、[1, 3, 4] チアジアジノニル、[1, 2, 4] オキサジアゾロニル、[1, 2, 5] オキサジアゾロニル、[1, 3, 4] オキサジアジノニルおよび 1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2(3H)-オンイルからなる群から選択される未置換または置換複素環である請求項 5 に記載の化合物。

【請求項 7】

R_{6a} が、アゼチジン-2-オンイル、アゼパン-2-オンイル、ピリダジン-3(2H)-オンイル、ピロリジン-2-オンイルおよびピペリジン-2-オンイルからなる群から選択される未置換または置換複素環である請求項 5 に記載の化合物。

【請求項 8】

R_1 が $-L_2-R_{6a}-L_3-R_{6b}$ であり、 L_2 が結合であり、 R_{6b} が水素であり、 L_3 が結合であり、 R_{6a} が、8 から 12 員ヘテロアリール環から選択される請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 9】

R_{6a} が、インドリル、ベンゾチエニル、ベンゾフラニル、インダゾリル、ベンズイミダゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾイソチアゾリル、ベンゾイソオキサゾリル、キノリニル、イソキノリニル、キナゾリニル、キノキサリニル、フタラジニル、プテリジニル、プリニル、ナフチリジニル、シンノリニル、チエノ[2, 3-d]イミダゾール、チエノ[3, 2-b]ピリジニルおよびピロロピリミジニルからなる群から選択される未置換または置換環である請求項 8 に記載の化合物。

【請求項 10】

R_{6a} が未置換または置換ベンゾチアゾリルまたはチエノ[3, 2-b]ピリジニルである請求項 9 に記載の化合物。

【請求項 11】

R_4 および R_5 が、それぞれが結合している窒素原子とともに、式(a)によって表される 4 から 8 員非芳香族環を形成している請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 12】

R_7 、 R_8 、 R_9 および R_{10} によって表される少なくとも 1 個の置換基が、アルキル、フルオロアルキルおよびヒドロキシアルキルからなる群から選択される、または、 R_x または R_y によって表される少なくとも 1 個の置換基がアルキル、フルオロ、ヒドロキシまたはヒドロキシアルキルである請求項 11 に記載の化合物。

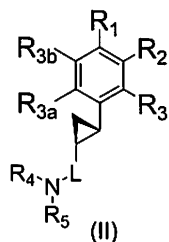
【請求項 13】

R_4 および R_5 が、それぞれが結合している窒素原子と一体となって、(2R)-メチルピロリジン環または(2S)-メチルピロリジン環を形成している請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 14】

前記化合物が、下記式を有する請求項 1 に記載の化合物。

【化 3】



10

[式中、L、R₁、R₂、R₃、R_{3a}、R_{3b}、R₄ および R₅ はそれぞれ請求項 1 で定義の通りである。]

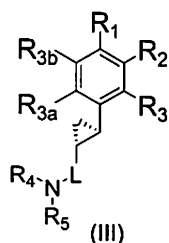
【請求項 15】

R₁ が -L₂ - R_{6a} - L₃ - R_{6b} であり、L₂ が結合であり、R_{6b} が水素であり、L₃ が結合であり、R_{6a} が 5 員もしくは 6 員ヘテロアリール環または 4 から 7 員複素環から選択され、R₄ および R₅ はそれぞれが結合している窒素原子と一体となって式 (a) によって表される 4 から 8 員非芳香族環を形成している請求項 14 に記載の化合物。

【請求項 16】

前記化合物が下記式を有する請求項 1 に記載の化合物。

【化 4】



20

[式中、L、R₁、R₂、R₃、R_{3a}、R_{3b}、R₄ および R₅ はそれぞれ請求項 1 で定義の通りである。]

30

【請求項 17】

R₁ が -L₂ - R_{6a} - L₃ - R_{6b} であり、L₂ が結合であり、R_{6b} が水素であり、L₃ が結合であり、R_{6a} が 5 員もしくは 6 員ヘテロアリール環または 4 から 7 員複素環から選択され、R₄ および R₅ はそれぞれが結合している窒素原子と一体となって式 (a) によって表される 4 から 8 員非芳香族環を形成している請求項 16 に記載の化合物。

【請求項 18】

R₁ が -L₂ - R_{6a} - L₃ - R_{6b} であり、L₂ が結合であり、R_{6b} が水素であり、L₃ が結合であり、R_{6a} がピリダジン-3(2H)-オンイルである請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 19】

40

4' - ((1S, 2S) - 2 - { [(2S) - 2 - メチルピロリジン-1-イル] メチル} シクロプロピル) - 1, 1' - ビフェニル-4-カルボニトリル;

4' - ((1S, 2S) - 2 - { [(2R) - 2 - メチルピロリジン-1-イル] メチル} シクロプロピル) - 1, 1' - ビフェニル-4-カルボニトリル;

4' - ((1R, 2R) - 2 - { [(2R) - 2 - メチルピロリジン-1-イル] メチル} シクロプロピル) - 1, 1' - ビフェニル-4-カルボニトリル;

4' - ((1R, 2R) - 2 - { [(2S) - 2 - メチルピロリジン-1-イル] メチル} シクロプロピル) - 1, 1' - ビフェニル-4-カルボニトリル;

4' - { (1S, 2S) - 2 - [(2 - メチルピロリジン-1-イル) メチル] シクロプロピル } - 1, 1' - ビフェニル-4-カルボニトリル;

50

5- [4- ((1 S, 2 S) -2- { [(2 S) -2-メチルピロリジン-1-イル] メチル} シクロプロピル) フェニル] ピリミジン;

2-メトキシ-5- [4- ((1 S, 2 S) -2- { [(2 S) -2-メチルピロリジン-1-イル] メチル} シクロプロピル) フェニル] ピリミジン;

2, 6-ジメチル-3- [4- ((1 S, 2 S) -2- { [(2 R) -2-メチルピロリジン-1-イル] メチル} シクロプロピル) フェニル] ピリジン;

2-メトキシ-5- [4- ((1 S, 2 S) -2- { [(2 R) -2-メチルピロリジン-1-イル] メチル} シクロプロピル) フェニル] ピリジン;

5- [4- ((1 S, 2 S) -2- { [(2 R) -2-メチルピロリジン-1-イル] メチル} シクロプロピル) フェニル] ピリミジン;

10

5- [4- ((1 R, 2 R) -2- { [(2 S) -2-メチルピロリジン-1-イル] メチル} シクロプロピル) フェニル] ピリミジン;

5- [4- ((1 R, 2 R) -2- { [(2 R) -2-メチルピロリジン-1-イル] メチル} シクロプロピル) フェニル] ピリミジン;

2, 4-ジメトキシ-5- [4- ((1 R, 2 R) -2- { [(2 S) -2-メチルピロリジン-1-イル] メチル} シクロプロピル) フェニル] ピリミジン;

2, 4-ジメトキシ-5- [4- ((1 R, 2 R) -2- { [(2 R) -2-メチルピロリジン-1-イル] メチル} シクロプロピル) フェニル] ピリミジン;

2, 4-ジメトキシ-5- [4- ((1 S, 2 S) -2- { [(2 R) -2-メチルピロリジン-1-イル] メチル} シクロプロピル) フェニル] ピリミジン;

20

2, 4-ジメトキシ-5- [4- ((1 S, 2 S) -2- { [(2 S) -2-メチルピロリジン-1-イル] メチル} シクロプロピル) フェニル] ピリミジン;

2- [4- ((1 R, 2 R) -2- { [(2 S) -2-メチルピロリジン-1-イル] メチル} シクロプロピル) フェニル] ピリダジン-3 (2 H) -オン;

2- [4- ((1 S, 2 S) -2- { [(2 S) -2-メチルピロリジン-1-イル] メチル} シクロプロピル) フェニル] ピリダジン-3 (2 H) -オン;

2-メチル-5- [4- ((1 S, 2 S) -2- { [(2 S) -2-メチルピロリジン-1-イル] メチル} シクロプロピル) フェニル] -1, 3-ベンゾチアゾール;

1, 3, 5-トリメチル-4- [4- ((1 S, 2 S) -2- { [(2 S) -2-メチルピロリジン-1-イル] メチル} シクロプロピル) フェニル] -1 H-ピラゾール;

30

2, 6-ジメチル-3- [4- ((1 S, 2 S) -2- { [(2 S) -2-メチルピロリジン-1-イル] メチル} シクロプロピル) フェニル] ピリジン;

N- [4- ((1 S, 2 S) -2- { [(2 S) -2-メチルピロリジン-1-イル] メチル} シクロプロピル) フェニル] ピリミジン-5-アミン;

4'- ((1 R, 2 S) -2- {2- [(2 R) -2-メチルピロリジン-1-イル] エチル} シクロプロピル) -1, 1'-ビフェニル-4-カルボニトリル;

4'- ((1 S, 2 R) -2- {2- [(2 R) -2-メチルピロリジン-1-イル] エチル} シクロプロピル) -1, 1'-ビフェニル-4-カルボニトリル;

4'- [(トランス) -2- (2-ピロリジン-1-イルエチル) シクロプロピル] -1, 1'-ビフェニル-4-カルボニトリル;

40

N- [4- ((1 S, 2 S) -2- { [(2 S) -2-メチルピロリジン-1-イル] メチル} シクロプロピル) フェニル] -5- (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-6-カルボキサミド;

N- [4- ((1 S, 2 S) -2- { [(2 S) -2-メチルピロリジン-1-イル] メチル} シクロプロピル) フェニル] イソニコチンアミド;

2- [4- ((1 S, 2 S) -2- { [(2 R) -2-メチルピロリジン-1-イル] メチル} シクロプロピル) フェニル] ピリダジン-3 (2 H) -オン;

1- [4- ((1 S, 2 S) -2- { [(2 R) -2-メチルピロリジン-1-イル] メチル} シクロプロピル) フェニル] ピペリジン-2-オン;

1- [4- ((1 S, 2 S) -2- { [(2 R) -2-メチルピロリジン-1-イル]

50

メチル} シクロプロピル) フェニル] アゼパン-2-オン;

1-[4-((1 S, 2 S) -2- { [(2 R) -2-メチルピロリジン-1-イル]
メチル} シクロプロピル) フェニル] ピロリジン-2-オン;

1-[4-((1 S, 2 S) -2- { [(2 R) -2-メチルピロリジン-1-イル]
メチル} シクロプロピル) フェニル] アゼチジン-2-オン;

1-[4-((1 S, 2 S) -2- { [(2 S) -2-メチルピロリジン-1-イル]
メチル} シクロプロピル) フェニル] アゼチジン-2-オン;

1-[4-((1 S, 2 S) -2- { [(2 S) -2-メチルピロリジン-1-イル]
メチル} シクロプロピル) フェニル] アゼパン-2-オン;

1-[4-((1 S, 2 S) -2- { [(2 S) -2-メチルピロリジン-1-イル]
メチル} シクロプロピル) フェニル] ピペリジン-2-オン;

1-[4-({1 S, 2 S) -2- { [(2 S) -2-メチルピロリジン-1-イル]
メチル} シクロプロピル) フェニル] ピロリジン-2-オン;

N-[4-((1 S, 2 S) -2- { [(2 S) -2-メチルピロリジン-1-イル]
メチル} シクロプロピル) フェニル] -1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-カルボキ
サミド;

5-(ピロリジン-1-イルカルボニル)-2-{4-[(トランス) -2-(2-ピ
ロリジン-1-イルエチル) シクロプロピル] フェニル} ピリジン;

4'-{(1 S, 2 R) -2-[2-(2-メチルピロリジン-1-イル) エチル] シ
クロプロピル}-1, 1'-ビフェニル-4-カルボニトリル;

4'-{(1 S, 2 R) -2-{2-[(3 R) -3-ヒドロキシピロリジン-1-イ
ル] エチル} シクロプロピル)-1, 1'-ビフェニル-4-カルボニトリル;

4'-{(1 S, 2 R) -2-{2-[(2 S) -2-(ヒドロキシメチル) ピロリジ
ン-1-イル] エチル} シクロプロピル)-1, 1'-ビフェニル-4-カルボニトリル
;

4'-[(1 S, 2 R) -2-(2-アゼパン-1-イルエチル) シクロプロピル]-
1, 1'-ビフェニル-4-カルボニトリル; および

4'-[(1 S, 2 R) -2-(2-モルホリン-4-イルエチル) シクロプロピル]
-1, 1'-ビフェニル-4-カルボニトリル

からなる群から選択される請求項1に記載の化合物。

【請求項20】

2-メトキシ-5-[4-((1 S, 2 S) -2- { [(2 S) -2-メチルピロリジ
ン-1-イル] メチル} シクロプロピル) フェニル] ピリミジン;

2-[4-((1 S, 2 S) -2- { [(2 S) -2-メチルピロリジン-1-イル]
メチル} シクロプロピル) フェニル] ピリダジン-3 (2 H) -オン; および

2-[4-((1 S, 2 S) -2- { [(2 R) -2-メチルピロリジン-1-イル]
メチル} シクロプロピル) フェニル] ピリダジン-3 (2 H) -オン

からなる群から選択される化合物またはこの塩。

【請求項21】

2-[4-((1 S, 2 S) -2- { [(2 S) -2-メチルピロリジン-1-イル]
メチル} シクロプロピル) フェニル] ピリダジン-3 (2 H) -オンである化合物または
この塩。

【請求項22】

2-メトキシ-5-[4-((1 S, 2 S) -2- { [(2 S) -2-メチルピロリジ
ン-1-イル] メチル} シクロプロピル) フェニル] ピリミジンである化合物または該化
合物の塩。

【請求項23】

2-[4-((1 S, 2 S) -2- { [(2 R) -2-メチルピロリジン-1-イル]
メチル} シクロプロピル) フェニル] ピリダジン-3 (2 H) -オンである化合物または
該化合物の塩。

10

20

30

40

50

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、シクロプロピルアミン化合物、そのような化合物を含む組成物、これらの化合物の製造方法ならびにそのような化合物および組成物を用いる状態および障害の治療方法に関するものである。

【背景技術】

【0002】

ヒスタミンは、公知の神経活動の調節因子である。文献において、少なくとも4種類のヒスタミン受容体、具体的には、ヒスタミン-1、ヒスタミン-2、ヒスタミン-3及びヒスタミン-4と称されるものが報告されている。ヒスタミン-3受容体として知られているヒスタミン受容体群は、中枢神経系における神経伝達で何らかの役割を有すると考えられている。

10

【0003】

ヒスタミン-3 (H_3) 受容体は、中枢神経系と末梢神経系（特に肺、心血管系および消化管）の両方において神経伝達物質放出を制御するという一方で、ヒスタミン感受性神経終末において最初に薬理特性が明らかになったものである (Nature, 302: 832-837 (1983))。 H_3 受容体は、ヒスタミン感受性神経末端において、さらにアドレナリン作働性、コリン作働性、セロトニン作働性およびドーパミン作働性の作用等の他の作用を有するニューロンにおいても、前シナプスに配置され则认为されている。 H_3 受容体の存在は、選択的 H_3 受容体作働薬および拮抗薬の開発によって確認されている (Nature, 327:117-123 (1987); Leurs and Timmerman, ed. "The History of H_3 Receptor: a Target for New Drugs," Elsevier (1998))。

20

【先行技術文献】

【非特許文献】

【0004】

【非特許文献1】 Nature, 327:117-123 (1987)

【非特許文献1】 Leurs and Timmerman, ed. ,The History of H_3 Receptor: a Target for New Drugs, Elsevier (1998)

【発明の概要】

30

【発明が解決しようとする課題】

【0005】

H_3 受容体リガンドを投与することにより、 H_3 受容体における活性を調節または制御することができる。このリガンドは、拮抗薬、逆作働薬、作働薬または部分作働薬の活性を示し得る。例えば、 H_3 受容体は、全身的活性の中でも、記憶および認知プロセス、神経プロセス、心血管機能および血糖調節に関係する状態および障害と関連付けられてきた。 H_3 受容体調節活性を示す様々な化合物群が存在し、治療方法に有用な医薬組成物に組み込むことができる、 H_3 受容体で活性を示すさらなる化合物を提供することは有用であると考えられる。

【課題を解決するための手段】

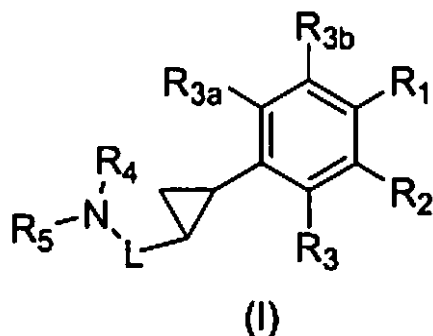
40

【0006】

本発明は、シクロプロピルアミン、詳細には二環式および三環式の置換シクロプロピルアミン誘導体に関するものである。従って、本発明の1態様は、下記式 (I) の化合物またはその製薬上許容される塩、エステル、アミドまたはプロドラッグに関するものである。

【0007】

【化 1】



10

式中、

R_1 および R_2 のうち的一方は式 $-L_2-R_{6a}-L_3-R_{6b}$ の基であり；

R_1 および R_2 のうちの他方は、水素、アルキル、アルコキシ、ハロゲン、シアノおよびチオアルコキシから選択され；

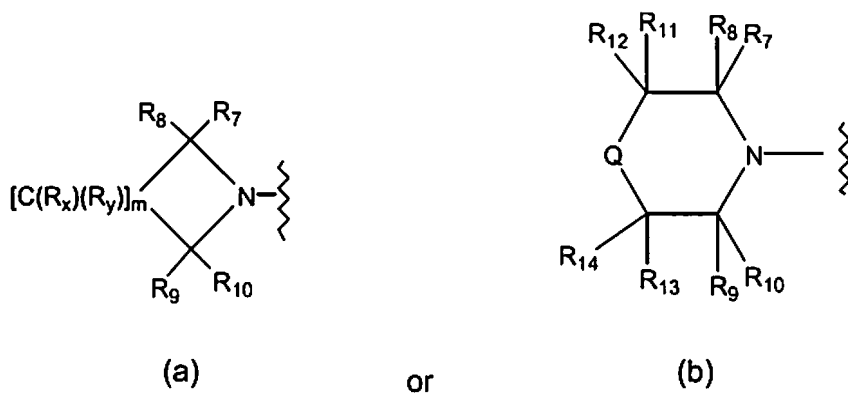
R_3 、 R_{3a} および R_{3b} はそれぞれ独立に、水素、アルキル、トリフルオロアルキル、トリフルオロアルコキシ、アルコキシ、ハロゲン、シアノおよびチオアルコキシからなる群から選択され；

R_4 および R_5 はそれぞれ独立に、アルキル、フルオロアルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキルおよびシクロアルキルから選択されまたは R_4 および R_5 はそれぞれが結合している窒素原子とともに下記式の非芳香族環

20

【0008】

【化 2】



30

を形成しており；

R_7 、 R_8 、 R_9 および R_{10} は各場合それぞれ独立に、水素、ヒドロキシアルキル、フルオロアルキル、シクロアルキルおよびアルキルから選択され；

R_{11} 、 R_{12} 、 R_{13} および R_{14} はそれぞれ独立に、水素、ヒドロキシアルキル、アルキルおよびフルオロアルキルから選択され；

R_{6a} は、5 から 6 員のヘテロアリール環、シアノフェニル、8 から 12 員の二環式ヘテロアリール環および 4 から 12 員の複素環から選択され；

40

R_{6b} は、水素、5 から 6 員のヘテロアリール環、アリール環、8 から 12 員の二環式ヘテロアリール環および 4 から 12 員の複素環から選択され；

Q は、O および S から選択され；

L は、 $-[C(R_{16})(R_{17})]_k$ であり；

L_2 は、結合、アルキレン、 $-O-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-S-$ 、 $-NH-$ 、 $-N(R_{16})C(=O)-$ 、 $-C(=O)N(R_{16})$ および $-N(\text{アルキル})-$ から選択され；

L_3 は、結合、アルキレン、 $-O-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-S-$ 、 $-N(R_{16})C(=O)-$ 、 $-C(=O)N(R_{16})$ および $-N(R_{15})-$ から選択され；

R_{15} は、水素、アルキル、アシル、アルコシカルボニル、アミドおよびホルミルか

50

ら選択され；

R_{16} および R_{17} は各場合独立に、水素およびアルキルから選択され；

R_x および R_y は各場合独立に、水素、ヒドロキシ、アルキル、アルコキシ、アルキルアミノ、フルオロおよびジアルキルアミノから選択され；

k は 1、2 または 3 であり；

m は 1 から 5 の整数である。

【0009】

本発明の別の態様は、本発明の化合物を含む医薬組成物に関するものである。そのような組成物は、代表的には H_3 受容体活性に関係する状態および障害の治療もしくは予防を目的とする治療方法の一環として、本発明の方法に従って投与することができる。

10

【0010】

本発明のさらに別の態様は、 H_3 受容体活性を選択的に調節する方法に関するものである。この方法は、哺乳動物において H_3 受容体調節に関係する状態および障害の治療または予防を行う上で有用である。詳細にはこの方法は、記憶および認知プロセス、神経プロセス、心血管機能および体重に関係する状態および障害の治療または予防に有用である。従って本発明の化合物および組成物は、 H_3 受容体が調節された疾患の治療または予防のための医薬として有用である。

【0011】

本発明の化合物の製造方法も想到される。

【0012】

20

本明細書では、前記化合物、これらの化合物を含む組成物、これらの化合物の製造方法ならびにこれらの化合物を投与することによる状態および障害の治療もしくは予防方法についてさらに説明する。

【発明を実施するための形態】

【0013】

発明の詳細な説明

用語の定義

本明細書で使用される場合、ある特定の用語は、下記で詳述するように、次の定義を指すものとする。

【0014】

30

「アシル」という用語は、本明細書中で用いられる場合、本明細書で定義のカルボニル基を介して親分子部分に付加する本明細書で定義のアルキル基を指す。アシルの代表的な例には、アセチル、1-オキソプロピル、2, 2-ジメチル-1-オキソプロピル、1-オキソブチルおよび1-オキソペンチルなどがあるが、これらに限定されるものではない。

【0015】

「アシルオキシ」という用語は、本明細書中で用いられる場合、酸素原子を介して親分子部分に付加した本明細書で定義のアシル基を指す。アシルオキシの代表的な例には、アセチルオキシ、プロピオニルオキシおよびイソブチルオキシなどがあるが、これらに限定されるものではない。

40

【0016】

「アルケニル」という用語は、本明細書中で用いられる場合、2個から10個の炭素、好ましくは2、3、4、5もしくは6個の炭素を含み、かつ2個の水素の脱離によって形成される炭素-炭素二重結合を少なくとも1つ含む直鎖または分岐鎖炭化水素を指す。アルケニルの代表的な例には、エテニル、2-プロペニル、2-メチル-2-プロペニル、3-ブテニル、4-ペンテニル、5-ヘキセニル、2-ヘプテニル、2-メチル-1-ヘプテニルおよび3-デセニルなどがあるが、これらに限定されるものではない。

【0017】

「アルコキシ」という用語は、本明細書中で用いられる場合、酸素原子を介して親分子部分に付加された、本明細書で定義のアルキル基を指す。アルコキシの代表的な例には、

50

メトキシ、エトキシ、プロポキシ、2-プロポキシ、ブトキシ、tert-ブトキシ、ペンチルオキシおよびヘキシルオキシなどがあるが、これらに限定されるものではない。

【0018】

「アルコキシアルコキシ」という用語は、本明細書中で用いられる場合、本明細書で定義の別のアルコキシ基を介して親分子部分に付加された、本明細書で定義のアルコキシ基を指す。アルコキシアルコキシの代表的な例には、tert-ブトキシメトキシ、2-エトキシエトキシ、2-メトキシエトキシおよびメトキシメトキシなどがあるが、これらに限定されるものではない。

【0019】

「アルコキシアルキル」という用語は、本明細書中で用いられる場合、本明細書で定義のアルキル基を介して親分子部分に付加された、本明細書で定義のアルコキシ基を指す。アルコキシアルキルの代表的な例には、tert-ブトキシメチル、2-エトキシエチル、2-メトキシエチルおよびメトキシメチルなどがあるが、これらに限定されるものではない。

【0020】

「アルコキシカルボニル」という用語は、本明細書中で用いられる場合、本明細書で定義のカルボニル基を介して親分子部分に付加された、本明細書で定義のアルコキシ基を指す。アルコキシカルボニルの代表的な例には、メトキシカルボニル、エトキシカルボニルおよびtert-ブトキシカルボニルなどがあるが、これらに限定されるものではない。

【0021】

「アルコキシイミノ」という用語は、本明細書中で用いられる場合、本明細書で定義のイミノ基を介して親分子部分に付加された、本明細書で定義のアルコキシ基を指す。アルコキシイミノの代表的な例には、エトキシ(イミノ)メチルおよびメトキシ(イミノ)メチルなどがあるが、これらに限定されるものではない。

【0022】

「アルコキシスルホニル」という用語は、本明細書中で用いられる場合、本明細書で定義のスルホニル基を介して親分子部分に付加された、本明細書で定義のアルコキシ基を指す。アルコキシスルホニルの代表的な例には、メトキシスルホニル、エトキシスルホニルおよびプロポキシスルホニルなどがあるが、これらに限定されるものではない。

【0023】

「アルキル」という用語は、本明細書中で用いられる場合、1個から10個の炭素、好ましくは1、2、3、4、5または6個の炭素を含む直鎖または分岐鎖炭化水素を指す。アルキルの代表的な例には、これらに限定されるものではないが、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、sec-ブチル、イソブチル、tert-ブチル、n-ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、n-ヘキシル、3-メチルヘキシル、2,2-ジメチルペンチル、2,3-ジメチルペンチル、n-ヘプチル、n-オクチル、n-ノニルおよびn-デシルが含まれる。

【0024】

本明細書で使用される場合の「アルキルアミノ」という用語は、NH基を介して親分子部分に結合した本明細書で定義のアルキル基を意味する。アルキルアミノの代表例には、メチルアミノ、エチルアミノ、イソプロピルアミノおよびブチルアミノなどがあるがこれらに限定されるものではない。

【0025】

本明細書で使用される場合の「アルキルカルボニル」という用語は、本明細書で定義のカルボニル基を介して親分子部分に結合した本明細書で定義のアルキル基を意味する。アルキルカルボニルの代表例には、メチルカルボニル、エチルカルボニル、イソプロピルカルボニル、n-プロピルカルボニルなどがあるがこれらに限定されるものではない。

【0026】

「アルキレン」という用語は、炭素原子1から10個の直鎖もしくは分岐の炭化水素から誘導される2価の基を意味する。アルキレンの代表例には、-CH₂-、-CH(CH

10

20

30

40

50

CH_3)—、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ および $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2-$ などがあるがこれらに限定されるものではない。

【0027】

本明細書で使用される場合の「アルキルスルホニル」という用語は、本明細書で定義のスルホニル基を介して親分子部分に結合した本明細書で定義のアルキル基を意味する。アルキルスルホニルの代表例には、メチルスルホニルおよびエチルスルホニルなどがあるがこれらに限定されるものではない。

【0028】

本明細書で使用される場合の「アルキニル」という用語は、2から10個の炭素原子、好ましくは2、3、4もしくは5個の炭素を有し、少なくとも1個の炭素—炭素三重結合を有する直鎖もしくは分岐の炭化水素基を意味する。アルキニルの代表例には、アセチレニル、1—プロピニル、2—プロピニル、3—ブチニル、2—ペンチニルおよび1—ブチニルなどがあるがこれらに限定されるものではない。

10

【0029】

本明細書で使用される場合の「アミド」という用語は、本明細書で定義のカルボニル基を介して親分子部分に結合したアミノ、アルキルアミノまたはジアルキルアミノ基を意味する。アミドの代表例には、アミノカルボニル、メチルアミノカルボニル、ジメチルアミノカルボニルおよびエチルメチルアミノカルボニルなどがあるがこれらに限定されるものではない。

20

【0030】

本明細書で使用される場合の「アミノ」という用語は、 $-\text{NH}_2$ 基を意味する。

【0031】

本明細書で使用される「アリール」という用語は、単環式炭化水素芳香族環系を意味する。アリールの代表例には、フェニルなどがあるが、これに限定されるものではない。

【0032】

本発明のアリール基は、独立にアシル、アシルオキシ、アルケニル、アルコキシ、アルコキシアルコキシ、アルコキシアルキル、アルコキシカルボニル、アルコキシイミノ、アルコキシスルホニル、アルキル、アルキルカルボニル、アルキルスルホニル、アルキニル、アミド、カルボキシ、シアノ、シクロアルキルカルボニル、ホルミル、ハロアルコキシ、ハロアルキル、ハロゲン、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、メルカプト、ニトロ、チオアルコキシ、 NR_AR_B および (NR_AR_B) スルホニルから選択される0、1、2、3、4もしくは5個の置換基で置換されている。

30

【0033】

本明細書で使用される場合の「アリールアルキル」という用語は、本明細書で定義のアルキル基を介して親分子部分に結合した本明細書で定義のアリール基を意味する。

【0034】

アリールアルキルの代表例には、ベンジル、2—フェニルエチルおよび3—フェニルプロピルなどがあるがこれらに限定されるものではない。

【0035】

本明細書で使用される場合の「カルボニル」という用語は、 $-\text{C}(=\text{O})-$ 基を意味する。

40

【0036】

本明細書で使用される場合の「カルボキシ」という用語は、 $-\text{CO}_2\text{H}$ 基を意味し、それはエステル基 $-\text{CO}_2-$ アルキルとして保護することができる。

【0037】

本明細書で使用される場合の「シアノ」という用語は、 $-\text{CN}$ 基を意味する。

【0038】

本明細書で使用される場合の「シアノフェニル」という用語は、フェニル基を介して親分子部分に結合した $-\text{CN}$ 基を意味し、4—シアノフェニル、3—シアノフェニルおよび

50

2-シアノフェニルなどがあるが、これらに限定されるものではない。

【0039】

本明細書で使用される場合の「シクロアルキル」という用語は、3から8個の炭素を含む飽和環状炭化水素基を意味する。シクロアルキルの例には、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチルおよびシクロオクチルなどがある。

【0040】

本発明のシクロアルキル基は、アシル、アシルオキシ、アルケニル、アルコキシ、アルコキシアルコキシ、アルコキシアルキル、アルコキシカルボニル、アルコキシイミノ、アルキル、アルキニル、アミド、カルボキシ、シアノ、エチレンジオキシ、ホルミル、ハロアルコキシ、ハロアルキル、ハロゲン、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、メチレンジオキシ、オキソ、チオアルコキシおよび $-NR_A R_B$ から選択される0、1、2、3もしくは4個の置換基で置換されている。

10

【0041】

本明細書で使用される場合の「シクロアルキルカルボニル」という用語は、本明細書で定義のカルボニル基を介して親分子部分に結合した本明細書で定義のシクロアルキル基を意味する。シクロアルキルカルボニルの代表例には、シクロプロピルカルボニル、シクロペンチルカルボニル、シクロヘキシルカルボニルおよびシクロヘプチルカルボニルなどがあるがこれらに限定されるものではない。

【0042】

20

本明細書で使用される場合の「ジアルキルアミノ」という用語は、窒素原子を介して親分子部分に結合した本明細書で定義の2個の独立のアルキル基を意味する。ジアルキルアミノの代表例には、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、エチルメチルアミノおよびブチルメチルアミノなどがあるがこれらに限定されるものではない。

【0043】

本明細書で使用される場合の「フルオロ」という用語は、 $-F$ を意味する。

【0044】

本明細書で使用される場合の「フルオロアルコキシ」という用語は、本明細書で定義の酸素基を介して親分子部分に結合した本明細書で定義の少なくとも1個のフルオロアルキル基を意味する。フルオロアルコキシの代表例には、トリフルオロメトキシ(CF_3O)およびジフルオロメトキシ(CHF_2O)などがあるがこれらに限定されるものではない。

30

【0045】

本明細書で使用される場合の「フルオロアルキル」という用語は、本明細書で定義のアルキル基を介して親分子部分に結合した本明細書で定義の少なくとも1個のフルオロ基を意味する。フルオロアルキルの代表例には、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、ペンタフルオロエチルおよび2, 2, 2-トリフルオロエチルなどがあるがこれらに限定されるものではない。

【0046】

本明細書で使用される場合の「ホルミル」という用語は $-C(O)H$ 基を意味する。

40

【0047】

本明細書で使用される場合の「ハロ」または「ハロゲン」という用語は、 Cl 、 Br 、 I または F を意味する。

【0048】

本明細書で使用される場合の「ハロアルコキシ」という用語は、本明細書で定義のアルコキシ基を介して親分子部分に結合した本明細書で定義の少なくとも1個のハロゲンを意味する。ハロアルコキシの代表例には、2-フルオロエトキシ、トリフルオロメトキシおよびペンタフルオロエトキシなどがあるがこれらに限定されるものではない。

【0049】

本明細書で使用される場合の「ハロアルキル」という用語は、本明細書で定義のアルキ

50

ル基を介して親分子部分に結合した本明細書で定義の少なくとも1個のハロゲンを意味する。ハロアルキルの代表例には、クロロメチル、2-フルオロエチル、トリフルオロメチル、ペンタフルオロエチルおよび2-クロロ-3-フルオロペンチルなどがあるがこれらに限定されるものではない。

【0050】

本明細書で使用される「ヘテロアリール」という用語は、独立に窒素、酸素もしくは硫黄から選択される1以上のヘテロ原子を含む芳香環、またはその互変異体を指す。そのような環は、本明細書でさらに説明している単環式または二環式であることができる。ヘテロアリール環は、炭素もしくは窒素原子を介して親分子部分、または L_2 もしくは L_3 (L_2 および L_3 は式 (I) で定義されている。) に連結されている。

10

【0051】

本明細書で使用される「単環式ヘテロアリール」または「5員もしくは6員ヘテロアリール環」という用語は、独立に窒素、酸素もしくは硫黄から選択される1、2、3もしくは4個のヘテロ原子を含む5員もしくは6員芳香環またはその互変異体を指す。このような環の例には、1個の炭素がOもしくはS原子で置き換わっている環；1、2もしくは3個のN原子が芳香環を与える上で好適な形で配置されている環；または環中の2個の炭素原子が1個のOもしくはS原子および1個のN原子で置き換わっている環などがあるがこれらに限定されるものではない。このような環には、1から4個の環炭素原子が窒素原子によって置き換わった6員芳香環；環中に硫黄、酸素もしくは窒素を含む5員環；1から4個の窒素原子を含む5員環；および1個の酸素もしくは硫黄および1から3個の窒素原子を含む5員環などがあり得るがこれらに限定されるものではない。5から6員のヘテロアリール環の代表例には、フリル、イミダゾリル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、オキサゾリル、ピラジニル、ピラゾリル、ピリダジニル、ピリジニル、ピリミジニル、ピロリル、テトラゾリル、[1, 2, 3] チアジアゾリル、[1, 2, 3] オキサジアゾリル、チアゾリル、チエニル、[1, 2, 3] トリアジニル、[1, 2, 4] トリアジニル、[1, 3, 5] トリアジニル、[1, 2, 3] トリアゾリルおよび[1, 2, 4] トリアゾリルなどがあるがこれらに限定されるものではない。

20

【0052】

本明細書で使用される「二環式ヘテロアリール」または「8から12員二環式ヘテロアリール環」という用語は、少なくとも3個の二重結合を有する8、9、10、11または12員の二環式芳香環であって、この環の原子が酸素、硫黄および窒素から独立に選択される1以上のヘテロ原子を含むものを指す。二環式ヘテロアリール環の代表例には、インドリル、ベンゾチエニル、ベンゾフラニル、インダゾリル、ベンズイミダゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾイソチアゾリル、ベンゾイソオキサゾリル、キノリニル、イソキノリニル、キナゾリニル、キノキサリニル、フタラジニル、プテリジニル、プリニル、ナフチリジニル、シンノリニル、チエノ [2, 3-d] イミダゾール、チエノ [3, 2-b] ピリジニルおよびピロロピリミジニルなどがある。

30

【0053】

本発明のヘテロアリール基は、単環式か二環式かを問わず、水素で置換されていても良いまたは独立にアシル、アシルオキシ、アルケニル、アルコキシ、アルコキシアルコキシ、アルコキシアルキル、アルコキシカルボニル、アルコキシイミノ、アルコキシスルホニル、アルキル、アルキルカルボニル、アルキルスルホニル、アミド、カルボキシ、シアノ、シクロアルキル、フルオロアルコキシ、ホルミル、ハロアルコキシ、ハロアルキル、ハロゲン、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、メルカプト、ニトロ、アルキルチオ、 $-NR_A R_B$ および $(NR_A R_B)$ カルボニルから選択される1以上の置換基で置換されていても良い。単環式のヘテロアリールまたは5員もしくは6員ヘテロアリール環は、0、1、2、3、4または5個の置換基で置換されている。二環式ヘテロアリールまたは8から12員二環式ヘテロアリール環は0、1、2、3、4、5、6、7、8または9個の置換基で置換されている。本発明のヘテロアリール基は、互変異体として存在していても良い。

40

【0054】

50

本明細書で使用される「複素式環」および「複素環」という用語は、独立に窒素、酸素および硫黄からなる群から選択される1、2、3、4もしくは5個のヘテロ原子を含み、さらには4個の他の原子に結合した少なくとも1個の炭素原子またはオキソ基で置換され2個の他の原子に結合した1個の炭素原子を含む4から12員の単環式または二環式の環を指す。4員および5員環は、0または1個の二重結合を有することができる。6員環は、0、1または2個の二重結合を有することができる。7員および8員環は0、1、2または3個の二重結合を有することができる。本発明の非芳香族複素環基は、炭素原子または窒素原子を介して結合していることができる。この非芳香族複素環基は、互変異体型で存在していることができる。含窒素複素環の代表例には、アゼパニル、アゼチジニル、アジリジニル、アゾカニル、ジヒドロピリダジニル、ジヒドロピリジニル、ジヒドロピリミジニル、モルホリニル、ピペラジニル、ピペリジニル、ピロリジニル、ピロリニル、ジヒドロチアゾリル、ジヒドロピリジニルおよびチオモルホリニルなどがあるがこれらに限定されるものではない。非含窒素非芳香族複素環の代表例には、ジオキサニル、ジチアニル、テトラヒドロフリル、ジヒドロピラニル、テトラヒドロピラニルおよび[1, 3]ジオキサニルなどがあるがこれらに限定されるものではない。

10

【0055】

本発明の複素環は、水素で置換されているまたは独立にアシル、アシルオキシ、アルケニル、アルコキシ、アルコキシアルコキシ、アルコキシアルキル、アルコキシカルボニル、アルコキシイミノ、アルコキシスルホニル、アルキル、アルキルスルホニル、アミド、アリールアルキル、アリールアルコキシカルボニル、カルボキシ、シアノ、ホルミル、ハロアルコキシ、ハロアルキル、ハロゲン、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、メルカプト、ニトロ、オキソ、チオアルコキシ、 $-NR_A R_B$ および $(NR_A R_B)$ スルホニルから選択される0、1、2、3、4、5、6、7、8もしくは9個の置換基で置換されていても良い。

20

【0056】

複素環の別の例には、アゼチジン-2-オン、アゼパン-2-オン、イソインドリ-1, 3-ジオン、(Z)-1H-ベンゾ[e][1, 4]ジアゼピン-5(4H)-オン、ピリダジン-3(2H)-オン、ピリジン-2(1H)-オン、ピリミジン-2(1H)-オン、ピリミジン-2, 4(1H, 3H)-ジオン、ピロリジン-2-オン、ベンゾ[d]チアゾール-2(3H)-オン、ピリジン-4(1H)-オン、イミダゾリジン-2-オン、1H-イミダゾール-2(3H)-オン、ピペリジン-2-オン、テトラヒドロピリミジン-2(1H)-オン、1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2(3H)-オン、[1, 2, 4]チアジアゾロニル、[1, 2, 5]チアジアゾロニル、[1, 3, 4]チアジアジノニル、[1, 2, 4]オキサジアゾロニル、[1, 2, 5]オキサジアゾロニル、[1, 3, 4]オキサジアジノニルおよび1, 5-ジヒドロベンゾ[b][1, 4]ジアゼピン-2-オン-イルなどがあるがこれらに限定されるものではない。

30

【0057】

本明細書で使用される場合の「ヒドロキシ」という用語は-OH基を意味する。

【0058】

本明細書で使用される場合の「ヒドロキシアルキル」という用語は、本明細書で定義のアルキル基を介して親分子部分に結合した本明細書で定義の少なくとも1個のヒドロキシ基を意味する。ヒドロキシアルキルの代表例には、ヒドロキシメチル、2-ヒドロキシエチル、2-メチル-2-ヒドロキシエチル、3-ヒドロキシプロピル、2, 3-ジヒドロキシペンチルおよび2-エチル-4-ヒドロキシヘプチルなどがあるがこれらに限定されるものではない。

40

【0059】

「ヒドロキシ保護基」という用語は、合成手順中の望ましくない反応に対してヒドロキシ基を保護する置換基を意味する。ヒドロキシ保護基の例には、メトキシメチル、ベンジルオキシメチル、2-メトキシエトキシメチル、2-(トリメチルシリル)エトキシメチル、ベンジル、トリフェニルメチル、2, 2, 2-トリクロロエチル、t-ブチル、ト

50

リメチルシリル、*t*-ブチルジメチルシリル、*t*-ブチルジフェニルシリル、メチレンアセタール、アセトニドベンジリデンアセタール、環状オルトエステル類、メトキシメチレン、環状カーボネート類および環状ボロネート類などがあるがこれらに限定されるものではない。ヒドロキシ保護基は、ヒドロキシ基を含む化合物をトリエチルアミンなどの塩基および試薬から選択されるアルキルハライド、トリフ酸アルキル、トリアルキルシリルハライド、トリフ酸トリアルキルシリル、トリフ酸アリールジアルキルシリルもしくはクロルギ酸アルキル、 CH_2I_2 、または例えばヨウ化メチル、ヨウ化ベンジル、トリフ酸トリエチルシリル、塩化アセチル、塩化ベンジルもしくは炭酸ジメチルとのジハロボロン酸エステルと反応させることでヒドロキシ基に結合されている。保護基は、ヒドロキシ基を含む化合物を酸およびアルキルアセタールと反応させることでヒドロキシ基に結合させることもできる。

10

【0060】

本明細書で定義の「イミノ」という用語は、 $-\text{C}(=\text{NH})-$ 基を意味する。

【0061】

本明細書で使用される場合の「メルカプト」という用語は、 $-\text{SH}$ 基を意味する。

【0062】

本明細書で使用される場合の「 $-\text{NR}_\text{A}\text{R}_\text{B}$ 」という用語は、窒素原子を介して親分子部分に結合した2個の基 R_A および R_B を意味する。 R_A および R_B は独立に、水素、アルキル、アシルおよびホルミルから選択される。 $-\text{NR}_\text{A}\text{R}_\text{B}$ の代表例には、アミノ、ジメチルアミノ、メチルアミノ、アセチルアミノおよびアセチルメチルアミノなどがあるが、これらに限定されるものではない。

20

【0063】

本明細書で使用される場合の「 $(\text{NR}_\text{A}\text{R}_\text{B})$ アルキル」という用語は、本明細書で定義のアルキル基を介して親分子部分に結合した本明細書で定義の $-\text{NR}_\text{A}\text{R}_\text{B}$ 基を意味する。 $(\text{NR}_\text{A}\text{R}_\text{B})$ アルキルの代表例には、2-(メチルアミノ)エチル、2-(ジメチルアミノ)エチル、2-(アミノ)エチル、2-(エチルメチルアミノ)エチルなどがあるがこれらに限定されるものではない。

【0064】

本明細書で使用される場合の「 $(\text{NR}_\text{A}\text{R}_\text{B})$ カルボニル」という用語は、本明細書で定義のカルボニル基を介して親分子部分に結合した本明細書で定義の $-\text{NR}_\text{A}\text{R}_\text{B}$ 基を意味する。 $(\text{NR}_\text{A}\text{R}_\text{B})$ カルボニルの代表例には、アミノカルボニル、(メチルアミノ)カルボニル、(ジメチルアミノ)カルボニル、(エチルメチルアミノ)カルボニルなどがあるがこれらに限定されるものではない。

30

【0065】

本明細書で使用される場合の「 $(\text{NR}_\text{A}\text{R}_\text{B})$ スルホニル」という用語は、本明細書で定義のスルホニル基を介して親分子部分に結合した本明細書で定義の $-\text{NR}_\text{A}\text{R}_\text{B}$ 基を意味する。 $(\text{NR}_\text{A}\text{R}_\text{B})$ スルホニルの代表例には、アミノスルホニル、(メチルアミノ)スルホニル、(ジメチルアミノ)スルホニルおよび(エチルメチルアミノ)スルホニルなどがあるがこれらに限定されるものではない。

【0066】

本明細書で使用される場合の「ニトロ」という用語は、 $-\text{NO}_2$ 基を意味する。

40

【0067】

本明細書で使用される場合の「窒素保護基」という用語は、合成手順中の望ましくない反応に対して窒素原子を保護するための基を意味する。窒素保護基は、カーバメート類、アミド類、*N*-ベンジル誘導体およびイミン誘導体を包むものである。好ましい窒素保護基は、アセチル、ベンゾイル、ベンジル、ベンジルオキシカルボニル(*Cbz*)、ホルミル、フェニルスルホニル、ピバロイル、*tert*-ブトキシカルボニル(*Boc*)、*tert*-ブチルアセチル、トリフルオロアセチルおよびトリフェニルメチル(トリチル)である。窒素保護基は、アミン基を有する化合物をトリエチルアミンなどの塩基およびアルキルハライド、トリフ酸アルキル、ジアルキル酸無水物(例えば、 $(\text{アルキル}-\text{OC}=\text{O})$

50

)₂Oによって代表される)、ジアリール酸無水物(例えば、(アリーール-O-C(=O))₂Oによって代表される)、アシルハライド、クロルギ酸アルキル、あるいはアルキルスルホニルハライド、アリーールスルホニルハライドまたはハロー-C(=O)N(アルキル)₂、例えば塩化アセチル、塩化ベンゾイル、臭化ベンジル、ベンジルオキシカルボニルクロライド、ホルミルフルオリド、フェニルスルホニルクロライド、ピバロイルクロライド、(tert-ブチル-O-C(=O))₂O、無水トリフルオロ酢酸およびトリフェニルメチルクロライドから選択される試薬とを反応させることで1級もしくは2級アミノ基に結合している。

【0068】

本明細書で使用される場合の「オキソ」という用語は、(=O)を意味する。

10

【0069】

本明細書で使用される場合の「スルホニル」という用語は、-S(O)₂-基を意味する。

【0070】

本明細書で使用される場合の「チオアルコキシ」という用語は、硫黄原子を介して親分子部分に結合した本明細書で定義のアルキル基を意味する。チオアルコキシの代表例には、メチルチオ、エチルチオおよびプロピルチオなどがあるが、これらに限定されるものではない。

【0071】

本明細書で使用される場合に、「拮抗薬」という用語は、ヒスタミン等のH₃受容体作働薬単独による受容体活性化を妨げる化合物を包含かつ説明するものであり、「逆作働薬」として知られている化合物も包含する。逆作働薬は、ヒスタミン等のH₃受容体作働薬による受容体活性化を妨げるだけでなく、固有のH₃受容体活性をも阻害する化合物である。

20

【0072】

本発明の化合物

本発明の化合物は、上記の式(I)を有することができる。式(I)の化合物において、R₁およびR₂のうちの一方は、式-L₂-R_{6a}-L₃-R_{6b}-の基である。R₁およびR₂のうちの他方は、水素、アルキル、アルコキシ、ハロゲン、シアノおよびチオアルコキシから選択される。好ましくは、R₁は-L₂-R_{6a}-L₃-R_{6b}でありお

30

よびR₂は、水素、アルキル、アルコキシ、ハロゲン、シアノおよびチオアルコキシから選択される。R₁およびR₂のうちの一方が-L₂-R_{6a}-L₃-R_{6b}-である場合、他方は好ましくは水素である。

【0073】

L₂は、結合、アルキレン、-O-、-C(=O)-、-S-、-NH-、-N(R₁₆)C(=O)-、-C(=O)N(R₁₆)および-N(アルキル)-から選択される。L₂が結合であることが好ましい。

【0074】

L₃は、結合、アルキレン、-O-、-C(=O)-、-S-、-N(R₁₆)C(=O)-、-C(=O)N(R₁₆)および-N(R₁₅)-から選択され、R₁₅は、水素、アルキル、アシル、アルコキシカルボニル、アミドおよびホルミルから選択される。L₃が結合であることが好ましい。

40

【0075】

R_{6a}は、5から6員ヘテロアリーール環、シアノフェニル、8から12員二環式ヘテロアリーール環および4から12員複素環から選択される。R_{6a}についての5から6員ヘテロアリーール環、8から12員二環式ヘテロアリーール環および4から12員複素環は、置換されていても未置換であっても良い。

【0076】

R_{6b}は、水素、5から6員ヘテロアリーール環、アリーール環、8から12員二環式ヘテロアリーール環および4から12員複素環から選択される。R_{6b}についての5から6員ヘ

50

テロアリアル環、8から12員二環式ヘテロアリアル環および4から12員複素環は、置換されていても未置換であっても良い。

【0077】

R_{6a}およびR_{6b}に好適な5から6員ヘテロアリアル環の具体例には、フリル、イミダゾリル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、オキサゾリル、ピラジニル、ピラゾリル、ピリダジニル、ピリジニル、ピリミジニル、ピロリル、テトラゾリル、[1, 2, 3]チアジアゾリル、[1, 2, 3]オキサジアゾリル、チアゾリル、チエニル、[1, 2, 3]トリアジニル、[1, 2, 4]トリアジニル、[1, 3, 5]トリアジニル、[1, 2, 3]トリアゾリルおよび[1, 2, 4]トリアゾリルなどがあるが、これらに限定されるものではない。好ましい5から6員ヘテロアリアル環は、例えばピリミジニル、ピリジニルおよびピラゾリルである。5から6員ヘテロアリアル環のそれぞれは独立に、未置換であるまたは例えば「実施例」または「定義」のように、本明細書に記載の置換基で置換されている。

10

【0078】

R_{6a}およびR_{6b}に好適な8から12員二環式ヘテロアリアル環の例には、インドリル、ベンゾチエニル、ベンゾフラニル、インダゾリル、ベンズイミダゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾイソチアゾリル、ベンゾイソオキサゾリル、キノリニル、イソキノリニル、キナゾリニル、キノキサリニル、フタラジニル、プテリジニル、プリニル、ナフチリジニル、シンノリニル、チエノ[2, 3-d]イミダゾール、チエノ[3, 2-b]ピリジニルおよびピロロピリミジニルなどがあるが、これらに限定されるものではない。好ましい8から12員二環式ヘテロアリアル環は例えば、ベンゾチアゾリルおよびチエノ[3, 2-b]ピリジニルである。8から12員二環式ヘテロアリアル環のそれぞれは、独立に未置換であるまたは例えば「実施例」または「定義」のように、本明細書に記載の置換基で置換されている。

20

【0079】

R_{6a}およびR_{6b}に好適な4から12員複素環の例には、アゼパニル、アゼチジニル、アジリジニル、アゾカニル、ジヒドロピリダジニル、ジヒドロピリジニル、ジヒドロピリミジニル、モルホリニル、ピペラジニル、ピペリジニル、ピロリジニル、ピロリニル、ジヒドロチアゾリル、ジヒドロピリジニル、チオモルホリニル、ジオキサニル、ジチアニル、テトラヒドロフリル、ジヒドロピラニル、テトラヒドロピラニル、[1, 3]ジオキサソラニル、アゼチジン-2-オンイル、アゼパン-2-オンイル、イソインドリン-1, 3-ジオンニル、(Z)-1H-ベンゾ[e][1, 4]ジアゼピン-5(4H)-オンイル、ピリダジン-3(2H)-オンイル、ピリジン-2(1H)-オンイル、ピリミジン-2(1H)-オンイル、ピリミジン-2, 4(1H, 3H)-ジオンニル、ピロリジン-2-オンイル、ベンゾ[d]チアゾール-2(3H)-オンイル、ピリジン-4(1H)-オンイル、イミダゾリジン-2-オンイル、1H-イミダゾール-2(3H)-オンイル、ピペリジン-2-オンイル、テトラヒドロピリミジン-2(1H)-オンイル、[1, 2, 4]チアジアゾロニル、[1, 2, 5]チアジアゾロニル、[1, 3, 4]チアジアジノニル、[1, 2, 4]オキサジアゾロニル、[1, 2, 5]オキサジアゾロニル、[1, 3, 4]オキサジアジノニルおよび1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2(3H)-オンイルなどがあるが、これらに限定されるものではない。好ましい4から12員複素環は、アゼチジン-2-オンイル、アゼパン-2-オンイル、ピリダジン-3(2H)-オンイル、ピロリジン-2-オンイルおよびピペリジン-2-オンイルである。複素環のそれぞれは、独立に未置換であるまたは例えば「実施例」または「定義」のように、本明細書に記載の置換基で置換されている。

30

40

【0080】

ある好ましい実施形態において、基R₁は-L₂-R_{6a}-L₃-R_{6b}であり、L₂は結合であり；R_{6b}は水素であり；L₃は結合であり；R_{6a}は、5または6員ヘテロアリアル環から選択され；R₂、R₃、R_{3a}、R_{3b}、R₄、R₅およびLは前記の通りである。

50

【0081】

別の好ましい実施形態において、基 R_1 は $-L_2-R_{6a}-L_3-R_{6b}$ であり、 L_2 は結合であり； R_{6b} は水素であり； L_3 は結合であり； R_{6a} は、8 から 12 員二環式ヘテロアリール環から選択され； R_2 、 R_3 、 R_{3a} 、 R_{3b} 、 R_4 、 R_5 および L は、本明細書において前記の通りである。

【0082】

別の好ましい実施形態において、基 R_1 は $-L_2-R_{6a}-L_3-R_{6b}$ であり、 L_2 は結合であり； R_{6b} は水素であり； L_3 は結合であり； R_{6a} は、4 から 12 員複素環から選択され； R_2 、 R_3 、 R_{3a} 、 R_{3b} 、 R_4 、 R_5 および L は、本明細書において前記の通りである。

10

【0083】

別の好ましい実施形態において、基 R_1 は $-L_2-R_{6a}-L_3-R_{6b}$ であり、 L_2 は結合であり； R_{6b} は水素であり； L_3 は結合であり； R_{6a} は、ピリダジン-3(2H)-オンイルであり； R_2 、 R_3 、 R_{3a} 、 R_{3b} 、 R_4 、 R_5 および L は、本明細書において前記の通りである。

【0084】

R_3 、 R_{3a} および R_{3b} のそれぞれは、それぞれ独立に水素、アルキル、トリフルオロアルキル、トリフルオロアルコキシ、アルコキシ、ハロゲン、シアノおよびチオアルコキシからなる群から選択される。好ましくは、 R_3 、 R_{3a} および R_{3b} は水素であるまたは R_3 、 R_{3a} および R_{3b} のうちの 하나가ハロゲンであり、他のものは水素である。好ましいハロゲンはフッ素である。

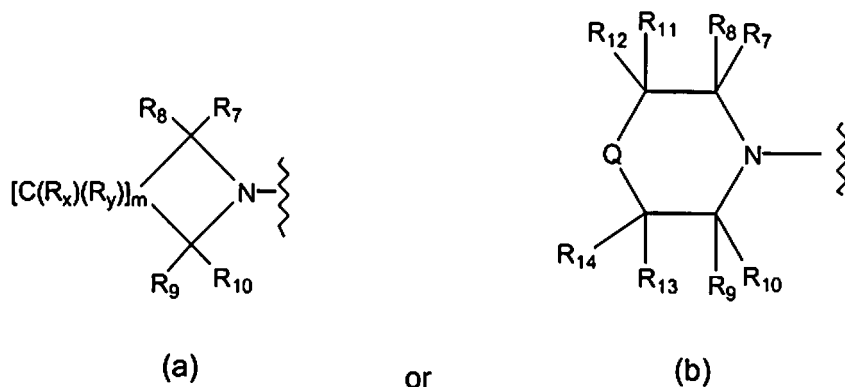
20

【0085】

R_4 および R_5 はそれぞれ独立に、アルキル、フルオロアルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキルおよびシクロアルキルからなる群から選択される。あるいは、 R_4 および R_5 が、それぞれが結合している窒素原子とともに、下記式の非芳香環を形成している。

【0086】

【化3】



30

【0087】

R_7 、 R_8 、 R_9 および R_{10} はそれぞれ独立に水素、ヒドロキシアルキル、フルオロアルキル、シクロアルキルおよびアルキルから選択される。

40

【0088】

R_x および R_y は各場合で、独立に水素、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、アルキル、アルコキシ、アルキルアミノ、フルオロおよびジアルキルアミノからなる群から選択される。

【0089】

好ましくは、式 (a) の基における少なくとも 1 個の炭素が、 R_7 、 R_8 、 R_9 もしくは R_{10} のうちのの一つまたは R_x および R_y のうちのの一つが水素以外となるように置換されている。置換されている場合、 R_7 、 R_8 、 R_9 または R_{10} における好ましい置換基

50

は、ヒドロキシアルキル、フルオロアルキルまたはアルキルである。好ましいアルキル基は、より詳細にはメチルである。置換されている場合、 R_x および R_y に好ましい置換基は、アルキル、フルオロまたはヒドロキシである。

【0090】

R_4 および R_5 が一体となって非芳香族環を形成している場合には、式 (a) の基が好ましい。それぞれが結合している窒素原子とともに式 (a) の基を形成している場合の R_4 および R_5 に好ましい基は、(2R) -メチルピロリジンまたは(2S) -メチルピロリジンである。

【0091】

R_{11} 、 R_{12} 、 R_{13} および R_{14} はそれぞれ独立に、水素、ヒドロキシアルキル、アルキルおよびフルオロアルキルから選択される。好ましくは、 R_{11} 、 R_{12} 、 R_{13} および R_{14} から選択される少なくとも3個の置換基が水素である。

【0092】

Qは、OおよびSから選択される。Qに好ましい原子は酸素である。

【0093】

それぞれが結合している窒素原子とともに式 (b) の基を形成している場合の R_4 および R_5 に好ましい基は、モルホリニルである。

【0094】

変数mは1から5の整数である。

【0095】

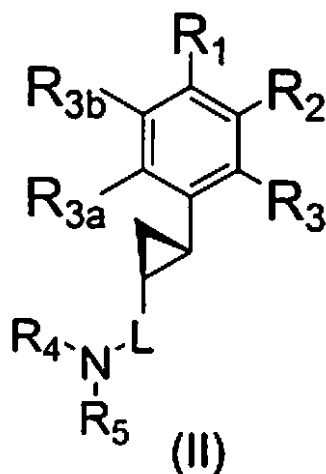
Lは、 $-[C(R_{16})(R_{17})]_k$ であり、 R_{16} および R_{17} は各場合で独立に水素およびアルキルから選択され、kは1、2または3である。好ましくは、kは1または2である。

【0096】

ある実施形態は、下記式 (II) の化合物に関するものである。

【0097】

【化4】



式中、L、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_{3a} 、 R_{3b} 、 R_4 および R_5 は前記の通りである。

【0098】

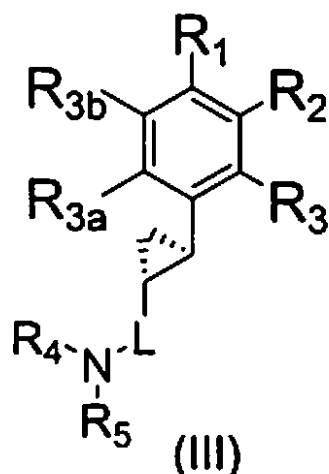
式 (II) の本発明の化合物のある好ましい実施形態において、基 R_1 は $-L_2-R_{6a}-L_3-R_{6b}$ であり、 L_2 は結合であり； R_{6b} は水素であり； L_3 は結合であり； R_{6a} は、5もしくは6員ヘテロアリール環または4から12員複素環から選択され； R_4 および R_5 は、それぞれが結合している窒素原子と一体となっている場合には、式 (a) によって表される4から8員非芳香族環を形成しており、 R_2 、 R_3 、 R_{3a} 、 R_{3b} および L は前記の通りである。

【0099】

別の実施形態は、下記式 (III) の化合物に関するものである。

【0100】

【化5】



10

式中、L、R₁、R₂、R₃、R_{3a}、R_{3b}、R₄およびR₅は前記の通りである。

【0101】

式(III)の本発明の化合物のある好ましい実施形態において、基R₁は-L₂-R_{6a}-L₃-R_{6b}であり、L₂は結合であり；R_{6b}は水素であり；L₃は結合であり；R_{6a}は、5もしくは6員ヘテロアリール環または4から12員複素環から選択され；R₄およびR₅は、それぞれが結合している窒素原子と一体となっている場合には、式(a)によって表される4から8員非芳香族環を形成しており、R₂、R₃、R_{3a}、R_{3b}およびLは前記の通りである。

20

【0102】

本発明の範囲に包含されると考えられる化合物の具体例には、下記のもの：

4'-((1S, 2S)-2-{ [(2S)-2-メチルピロリジン-1-イル] メチル} シクロプロピル)-1, 1'-ビフェニル-4-カルボニトリル；

4'-((1S, 2S)-2-{ [(2R)-2-メチルピロリジン-1-イル] メチル} シクロプロピル)-1, 1'-ビフェニル-4-カルボニトリル；

4'-((1R, 2R)-2-{ [(2R)-2-メチルピロリジン-1-イル] メチル} シクロプロピル)-1, 1'-ビフェニル-4-カルボニトリル；

30

4'-((1R, 2R)-2-{ [(2S)-2-メチルピロリジン-1-イル] メチル} シクロプロピル)-1, 1'-ビフェニル-4-カルボニトリル；

4'-{ (1S, 2S)-2-[(2-メチルピロリジン-1-イル) メチル] シクロプロピル}-1, 1'-ビフェニル-4-カルボニトリル；

5-[4-((1S, 2S)-2-{ [(2S)-2-メチルピロリジン-1-イル] メチル} シクロプロピル) フェニル] ピリミジン；

2-メトキシ-5-[4-((1S, 2S)-2-{ [(2S)-2-メチルピロリジン-1-イル] メチル} シクロプロピル) フェニル] ピリミジン；

2, 6-ジメチル-3-[4-((1S, 2S)-2-{ [(2R)-2-メチルピロリジン-1-イル] メチル} シクロプロピル) フェニル] ピリジン；

40

2-メトキシ-5-[4-((1S, 2S)-2-{ [(2R)-2-メチルピロリジン-1-イル] メチル} シクロプロピル) フェニル] ピリジン；

5-[4-((1S, 2S)-2-{ [(2R)-2-メチルピロリジン-1-イル] メチル} シクロプロピル) フェニル] ピリミジン；

5-[4-((1R, 2R)-2-{ [(2S)-2-メチルピロリジン-1-イル] メチル} シクロプロピル) フェニル] ピリミジン；

5-[4-((1R, 2R)-2-{ [(2R)-2-メチルピロリジン-1-イル] メチル} シクロプロピル) フェニル] ピリミジン；

2, 4-ジメトキシ-5-[4-((1R, 2R)-2-{ [(2S)-2-メチルピ

50

- ロリジン-1-イル] メチル} シクロプロピル) フェニル] ピリミジン;
- 2, 4-ジメトキシ-5-[4-((1 R, 2 R) -2- { [(2 R) -2-メチルピロリジン-1-イル] メチル} シクロプロピル) フェニル] ピリミジン;
- 2, 4-ジメトキシ-5-[4-((1 S, 2 S) -2- { [(2 R) -2-メチルピロリジン-1-イル] メチル} シクロプロピル) フェニル] ピリミジン;
- 2, 4-ジメトキシ-5-[4-((1 S, 2 S) -2- { [(2 S) -2-メチルピロリジン-1-イル] メチル} シクロプロピル) フェニル] ピリミジン;
- 2-[4-((1 R, 2 R) -2- { [(2 S) -2-メチルピロリジン-1-イル] メチル} シクロプロピル) フェニル] ピリダジン-3 (2 H) -オン;
- 2-[4-((1 S, 2 S) -2- { [(2 S) -2-メチルピロリジン-1-イル] メチル} シクロプロピル) フェニル] ピリダジン-3 (2 H) -オン; 10
- 2-メチル-5-[4-((1 S, 2 S) -2- { [(2 S) -2-メチルピロリジン-1-イル] メチル} シクロプロピル) フェニル] -1, 3-ベンゾチアゾール;
- 1, 3, 5-トリメチル-4-[4-((1 S, 2 S) -2- { [(2 S) -2-メチルピロリジン-1-イル] メチル} シクロプロピル) フェニル] -1 H-ピラゾール;
- 2, 6-ジメチル-3-[4-((1 S, 2 S) -2- { [(2 S) -2-メチルピロリジン-1-イル] メチル} シクロプロピル) フェニル] ピリジン;
- N-[4-((1 S, 2 S) -2- { [(2 S) -2-メチルピロリジン-1-イル] メチル} シクロプロピル) フェニル] ピリミジン-5-アミン;
- 4'-[(1 R, 2 S) -2- { 2-[(2 R) -2-メチルピロリジン-1-イル] エチル} シクロプロピル) -1, 1'-ビフェニル-4-カルボニトリル; 20
- 4'-[(1 S, 2 R) -2- { 2-[(2 R) -2-メチルピロリジン-1-イル] エチル} シクロプロピル) -1, 1'-ビフェニル-4-カルボニトリル;
- 4'-[(トランス) -2- (2-ピロリジン-1-イルエチル) シクロプロピル] -1, 1'-ビフェニル-4-カルボニトリル;
- N-[4-((1 S, 2 S) -2- { [(2 S) -2-メチルピロリジン-1-イル] メチル} シクロプロピル) フェニル] -5-(トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-6-カルボキサミド;
- N-[4-((1 S, 2 S) -2- { [(2 S) -2-メチルピロリジン-1-イル] メチル} シクロプロピル) フェニル] イソニコチンアミド; 30
- 2-[4-((1 S, 2 S) -2- { [(2 R) -2-メチルピロリジン-1-イル] メチル} シクロプロピル) フェニル] ピリダジン-3 (2 H) -オン;
- 1-[4-((1 S, 2 S) -2- { [(2 R) -2-メチルピロリジン-1-イル] メチル} シクロプロピル) フェニル] ピペリジン-2-オン;
- 1-[4-((1 S, 2 S) -2- { [(2 R) -2-メチルピロリジン-1-イル] メチル} シクロプロピル) フェニル] アゼパン-2-オン;
- 1-[4-((1 S, 2 S) -2- { [(2 R) -2-メチルピロリジン-1-イル] メチル} シクロプロピル) フェニル] ピロリジン-2-オン;
- 1-[4-((1 S, 2 S) -2- { [(2 R) -2-メチルピロリジン-1-イル] メチル} シクロプロピル) フェニル] アゼチジン-2-オン; 40
- 1-[4-((1 S, 2 S) -2- { [(2 S) -2-メチルピロリジン-1-イル] メチル} シクロプロピル) フェニル] アゼチジン-2-オン;
- 1-[4-((1 S, 2 S) -2- { [(2 S) -2-メチルピロリジン-1-イル] メチル} シクロプロピル) フェニル] アゼパン-2-オン;
- 1-[4-((1 S, 2 S) -2- { [(2 S) -2-メチルピロリジン-1-イル] メチル} シクロプロピル) フェニル] ピペリジン-2-オン;
- 1-[4-({ 1 S, 2 S) -2- { [(2 S) -2-メチルピロリジン-1-イル] メチル} シクロプロピル) フェニル] ピロリジン-2-オン;
- N-[4-((1 S, 2 S) -2- { [(2 S) -2-メチルピロリジン-1-イル] メチル} シクロプロピル) フェニル] アセトアミド; および 50

N- [4- ((1S, 2S)-2- { [(2S)-2-メチルピロリジン-1-イル]メチル} シクロプロピル) フェニル] -1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-カルボキサミド

などがあるが、これらに限定されるものではない。

【0103】

下記の化合物：

5- (ピロリジン-1-イルカルボニル) -2- {4- [(トランス)-2- (2-ピロリジン-1-イルエチル) シクロプロピル] フェニル} ピリジン；

4'- { (1S, 2R)-2- [2- (2-メチルピロリジン-1-イル) エチル] シクロプロピル} -1, 1'-ビフェニル-4-カルボニトリル；

4'- ((1S, 2R)-2- {2- [(3R)-3-ヒドロキシピロリジン-1-イル] エチル} シクロプロピル) -1, 1'-ビフェニル-4-カルボニトリル；

4'- ((1S, 2R)-2- {2- [(2S)-2- (ヒドロキシメチル) ピロリジン-1-イル] エチル} シクロプロピル) -1, 1'-ビフェニル-4-カルボニトリル；

4'- [(1S, 2R)-2- (2-アゼパン-1-イルエチル) シクロプロピル] -1, 1'-ビフェニル-4-カルボニトリル；および

4'- [(1S, 2R)-2- (2-モルホリン-4-イルエチル) シクロプロピル] -1, 1'-ビフェニル-4-カルボニトリル

を、本明細書に記載の方法および図式に従って製造することができる。

【0104】

より好ましい実施形態は、

2-メトキシ-5- [4- ((1S, 2S)-2- { [(2S)-2-メチルピロリジン-1-イル] メチル} シクロプロピル) フェニル] ピリミジン；

2- [4- ((1S, 2S)-2- { [(2S)-2-メチルピロリジン-1-イル] メチル} シクロプロピル) フェニル] ピリダジン-3 (2H) -オン；および

2- [4- ((1S, 2S)-2- { [(2R)-2-メチルピロリジン-1-イル] メチル} シクロプロピル) フェニル] ピリダジン-3 (2H) -オン

から選択される化合物またはこれらの塩である。

【0105】

別のより好ましい実施形態は、化合物 2- [4- ((1S, 2S)-2- { [(2S)-2-メチルピロリジン-1-イル] メチル} シクロプロピル) フェニル] ピリダジン-3 (2H) -オンまたはこれの塩に関するものである。

【0106】

本発明の化合物は、ACD/ケムスケッチ (ChemSketch) バージョン 5.01 (Advanced Chemistry Development, Inc., Toronto, ON, Canadaが開発) によって命名したまたはACD命名法に適合する名称を与えた。あるいは、化合物は、ケムドロー (ChemDraw) (Cambridge Soft) を用いて名称を与えた。構造から化合物に名称を割り当てたり、所定の化学名から化学構造を割り当てる実務については、当業者に知られている。

【0107】

本発明の化合物は、不斉もしくはキラル中心が存在する立体異性体として存在することができる。これらの立体異性体は、キラル炭素原子周囲の置換基の配置に依存して「R」もしくは「S」である。本明細書中で用いられる「R」および「S」という用語は、IUPAC (IUPAC 1974 Recommendations for Section E, Fundamental Stereochemistry, Pure Appl. Chem., 1976, 45: 13-30) において定義される配置である。本発明では様々な立体異性体およびそれらの混合物が想到され、それらは本発明の範囲に明確に含まれる。立体異性体にはエナンチオマーおよびジアステレオマーならびにエナンチオマーもしくはジアステレオマーの混合物が含まれる。本発明の化合物の個々の立体異性体は、不斉中心もしくはキラル中心を含む市販の出発物質から合成的に製造することができるもしくはラセミ混合物を製造し、続いて当業者にとって公知の分割を行うことにより製造できる。こ

これらの分割方法には、(1) ファーニスらの著作 (Furniss, Hannaford, Smith, and Tatchell, "Vogel's Textbook of Practical Organic Chemistry", 5th edition (1989), Longman Scientific & Technical, Essex CM20 2JE, England) に記載されているような、キラル助剤へのエナンチオマー混合物の付加、再結晶化もしくはクロマトグラフィーによる得られたジアステレオマー混合物の分離および光学的に純粋な生成物の助剤からの適宜の遊離、または(2) 光学的エナンチオマー混合物のキラルクロマトグラフィーカラムでの直接分離、または(3) 分別再結晶法が例として挙げられる。

【0108】

本発明の化合物は、シスまたはトランス異性体として存在することができ、その場合に、環上の置換基は、それらが互いに関して環の同じ側(シス)または互いに関して環の反対側(トランス)にあるような形で結合していることができる。例えば、シクロブタン類およびシクロヘキサン類は、シスまたはトランス配置で存在することができ、シスおよびトランス異性体の単一異性体または混合物として存在することができる。本発明の化合物の個々のシスまたはトランス異性体は、選択的な有機変換を用いて市販の原料から合成的に製造することができるか、シスおよびトランス異性体の混合物の精製によって単一の異性体で製造することができる。そのような方法は当業者には公知であり、再結晶またはクロマトグラフィーによる異性体の分離などがあり得る。

【0109】

理解しておくべき点として、本発明の化合物は互変異体型ならびに幾何異性体を有する可能性があり、それらも本発明の1態様を構成するものである。さらに明らかな点としては、本発明の化合物は原子が異なる重量を有し得るアイソトポマーとして存在することができ、例えば水素、重水素および三重水素または ^{12}C 、 ^{13}C および ^{18}O または ^{19}F である。

【0110】

本発明の化合物の製造方法

本発明化合物を製造することができる手段を示す下記の合成図式および方法との関連で、本発明化合物についての理解をさらに深めることができる。

【0111】

下記の図式および実施例の説明に用いた略称は、Ac: アセチル; atm: 雰囲気; IBN: 2, 2'-アゾビス(2-メチルプロピオニトリル); BINAP: 2, 2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1, 1'-ビナフチル; Boc: ブチルオキシカルボニル; Bu: ブチル; dba: ジベンジリデンアセトン; DBU: 1, 8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン; DCM: ジクロロメタン; DIBAL-H: 水素化アルミニウムジイソブチル; DMAP: 4-(N,N-ジメチルアミノ)ピリジン; DME: 1, 2-ジメトキシエタン; DMF: N,N-ジメチルホルムアミド; DMSO: ジメチルスルホキシド; dppf: 1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン; EDTA: エチレンジアミンテトラ酢酸; Et: エチル; EtOH: エタノール; EtOAc: 酢酸エチル; HPLC: 高速液体クロマトグラフィー; IPA: イソプロピルアルコール; IPACまたはIPAc: 酢酸イソプロピル; LDA: リチウムジイソプロピルアミド; NBS: N-ブロモコハク酸イミド; NIS: N-ヨードコハク酸イミド; Me: メチル; MeOH: メタノール; Ms: メタンスルホニル; MTBE: tert-ブチルメチルエーテル; Pd: パラジウム; Ph: フェニル; tBu: tert-ブチル; TE緩衝液: TrisおよびEDTA緩衝液の組み合わせ; TEA: トリエチルアミン; TFA: トリフルオロ酢酸; THF: テトラヒドロフラン; Tris: 2-アミノ-2-ヒドロキシメチル-1, 3-プロパンジオール; およびTs: パラトルエンスルホニル; rt: 好適には15から40℃の範囲の「室温」または環境温度である。文献に報告されている記述から入手可能であるか市販されている化合物の識別記号として、CAS番号を用いることができる。CAS番号は、米国化学会のケミカル・アブストラクツ・サービス (Chemical Abstracts Service) によって化合物に割り当てられた識別記号番号であり、当業者に知られている。

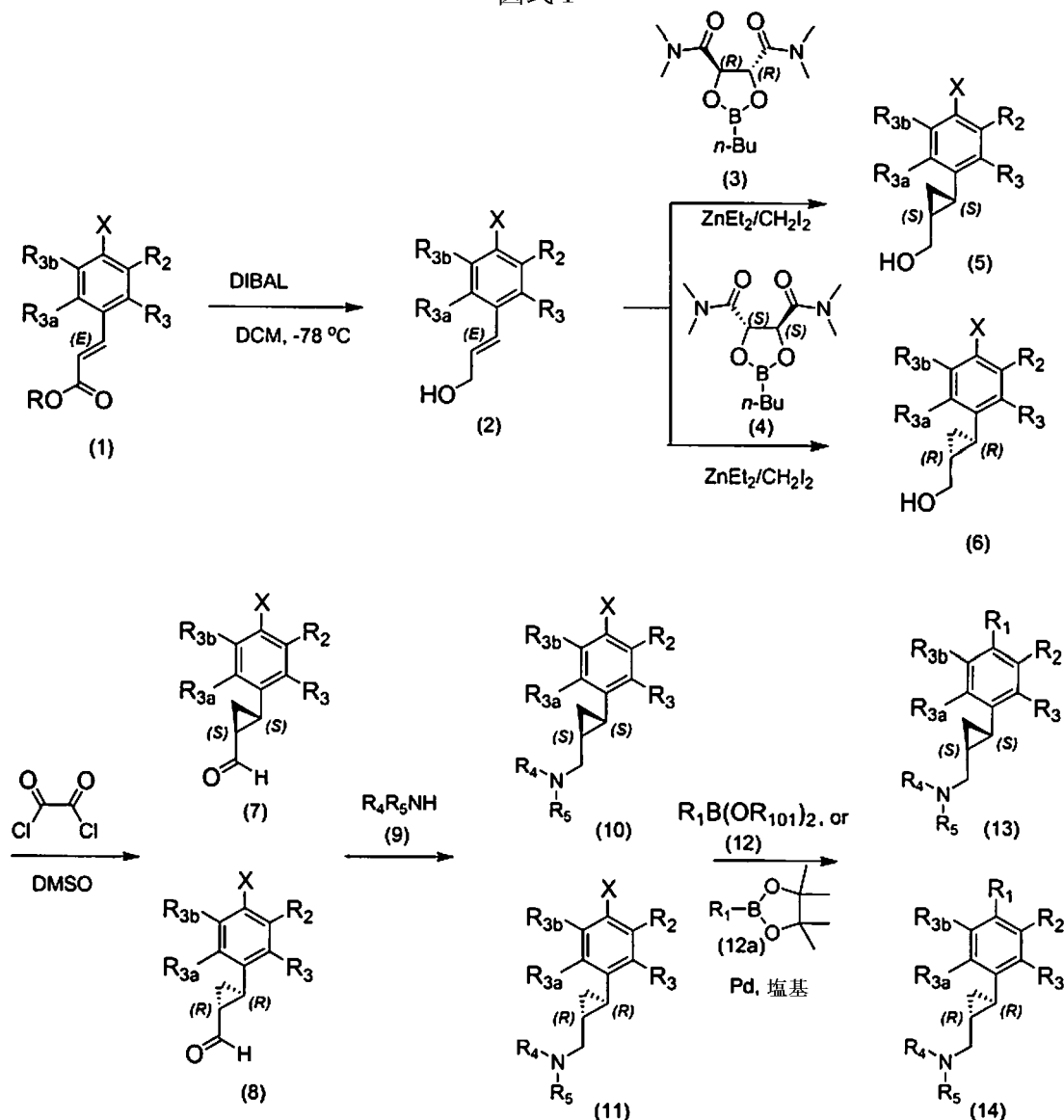
【0112】

本発明の化合物は、各種の合成手順によって製造することができる。代表的な手順を、図式1から7に示してあるが、これらに限定されるものではない。

【0113】

【化6】

図式1



【0114】

R₃、R_{3a}、R_{3b}、R₄およびR₅が式(I)で定義の通りであり、R₁が-L₂-R_{6a}-L₃-R_{6b}であり、R₂が水素、アルキル、アルコキシ、ハロゲン、シアノまたはチオアルコキシであり、L₂が結合、-N(H)、-N(アルキル)、-O-または-S-であり、R_{6a}、L₃およびR_{6b}が式(I)で定義の通りである式(13)および(14)の化合物は、図式1に記載の方法に従って製造することができる。購入されるか当業者には公知の方法を用いて製造されるRが低級アルキルであり、XがCl、Br、Iまたはトリフレートである式(1)のエステルを、DIBALなど(それに限定されるものではない。)の還元剤で還元して、式(2)のアリルアルコールを得ることができる。式(2)のアリルアルコールは、文献(A. Charette, J. Org. Chem. 1998)の方法に従って、式(5)および(6)のシクロプロピルアルコールに変換することができる。式(5)および(6)のシクロプロピルアルコールを、DMSOおよびオキサリクロライドなど(これらに限定されるものではない。)の薬剤による、スウェルン酸化と称され

る反応によって酸化して、式(7)および(8)のアルデヒドを得ることができる。この方法について記載されている文献には、ティドウェルの著作(Tidwell, Thomas T. Organic Reactions (New York) (1990), 39 297-572)およびその論文に引用されている参考文献がある。式(7)および(8)のアルデヒドを、還元的アミノ化と称される反応により、式(9)のアミンの存在下に水素化ホウ素シアノナトリウムまたは水素化ホウ素トリアセトキシナトリウムなど(これらに限定されるものではない。)の還元剤で処理して、それぞれ式(10)および(11)のアミンを得ることができる。この方法について記載した参考文献がある(M. D. Bomann et al., J. Org. Chem., 60: 5995-5960 (1995); A. E. Moormann et al., Synth. Commun., 23: 789-795 (1993)およびA. Pelter et al., J. Chem. Soc, PTI, 4: 717-720 (1984); A.F. Abdel-Magid et al., J. Org. Chem. 1996, 61, 3849-3862)。

10

【0115】

スズキ反応を用いて、式(10)および(11)のアミンをそれぞれ、 R_3 、 R_{3a} 、 R_{3b} 、 R_4 および R_5 が式(I)で定義の通りであり、 R_2 が水素、アルキル、アルコキシ、ハロゲン、シアノまたはチオアルコキシであり、 R_1 が $-L_2-R_{6a}-L_3-R_{6b}$ であり、 L_2 が結合であり、 R_{6a} および L_3 および R_{6b} が式(I)で定義の通りである式(13)および(14)の化合物に変換することができる。そのようなスズキ反応では、Xがトリフレート、I、BrまたはClである式(13)および(14)のアミンを、適宜に2-(ジシクロヘキシルホスフィノ)ビフェニルまたはトリス(2-フリル)ホスフィンなどの添加されたPd配位子および0.2M K_3PO_4 水溶液または炭酸ナトリウムなど(これらに限定されるものではない。)の塩基とともに、 R_{101} が水素またはアルキルである式(12)のボロン酸もしくはボロン酸エステル、2酢酸パラジウムまたは $Pd(PPh_3)_4$ など(これらに限定されるものではない。)の金属触媒と反応させることができる。

20

【0116】

あるいは、式(12a)によって表されるものなど(これに限定されるものではない。)のピナコールボラン試薬を、スズキ反応において式(12)のボロン酸類またはエステル類に代えて用いることができる。スズキ反応法で有用なそのような試薬の製造および使用について記載した参考文献がある(N. Miyaoura et al., Chem. Rev. 95: 2457 (1995)およびその論文で引用されている参考文献)。

30

【0117】

市販されているか、合成有機化学の科学文献に記載の方法に従って製造可能な多くのアリール、ヘテロアリールおよび複素環ボロン酸およびボロン酸エステルがある。式(I)の化合物の合成用のボロン酸およびボロン酸エステル試薬の例として、下記の表1およびそれに続く説明に示した試薬などがあるが、これらに限定されるものではない。

【0118】

【表 1】

表 1

ボロン酸およびボロン酸エステル試薬の例

ボロン酸またはボロン酸エステル	商業的入手先、ケミカルアブストラクツ番号 (CAS #) または参考文献
2-ピリミジノン-5-ボロン酸	CAS #373384-19-1
2-メトキシピリミジン-5-ボロン酸	Frontier Scientific, Inc., Logan, UT, USA
1H-ピリミジン-2, 4-ジオン-5-ボロン酸	Specs, Flemington, NJ, the Netherlands CAS #70523-22-7; Schinazi, Raymond F.; Prusoff, William H., Synthesis of 5-(dihydroxyboryl)-2'-deoxyuridine and related boron-containing pyrimidines, Journal of Organic Chemistry (1985), 50(6), 841-7.
ピリジン-3-ボロン酸	CAS #1 692-25-7, Frontier Scientific, Inc., Logan, UT, USA
2, 4-ジメトキシピリミジン-5-ボロン酸	CAS#89641-18-9, Frontier Scientific, Inc., Logan, UT, USA
2-メトキシ-5-ピリジンボロン酸	Digital Specialty Chemicals, Dublin, NH; CAS#1 631 05-89-3; New shelf-stable halo and alkoxy-substituted pyridylboronic acids and their Suzuki cross-coupling reactions to yield heteroarylpyridines, Parry, Paul R.; Bryce, Martin R.; Tarbit, Brian, Department of Chemistry, Synthesis (2003), (7), 1035-1038; Functionalized Pyridylboronic Acids and Their Suzuki Cross-Coupling Reactions To Yield Novel Heteroarylpyridines, Parry, Paul R.; Wang, Changsheng; Batsanov, Andrei S.; Bryce, Martin R.; Tarbit, Brian, Journal of Organic Chemistry (2002), 67(21), 7541-7543.
ピリミジン-5-ボロン酸	CAS #109299-78-7, S. Gronowitz, et al., "On the synthesis of various thienyl- and selenienylpyrimidines", Chem. Scr. 26(2)305-309 (1986).
ピリミジン-5-ボロン酸ピナコールエステル	Umemoto, et al., Angew. Chem. Int. Ed. 40(14): 2620-2622 (2001).
2-メチルピリジン-5-ボロン酸水和物	SYNCHM OHG Heintich-Plett-Strasse 40; Kassel, D34132; Germany; CAS#659742-21-9
2H-ピラン, 3, 6-ジヒドロ-4-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)	CAS# 287944-16-5; Murata, Miki; Oyama, Takashi; Watanabe, Shinji; Masuda, Yuzuru, Synthesis of alkenylboronates via palladium-catalyzed borylation of alkenyl triflates (or iodides) with pinacolborane. Synthesis(2000), (6), 778-780.
1 (2H) -ピリジンカルボン酸, 3, 6-ジヒドロ-4-(4,	CAS# 286961-14-6; A versatile synthesis of 4-aryltetrahydropyridines via palladium

10

20

30

40

4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)-1, 1-ジメチルエチルエステル	mediated Suzuki cross-coupling with cyclic vinyl boronates, Eastwood, Paul R., Discovery Chemistry, Aventis Pharma, Essex, UK., Tetrahedron Letters (2000), 41(19), 3705-3708.
(5-シアノ-3-ピリジニル)-ボロン酸	CAS # 497147-93-0; Chemstep Institut du PIN-University Bordeaux 1351 cours de la liberation Talence Cedex, 33450 France

10

【0119】

式(12)および(12a)のボロン酸またはボロン酸エステルは、(1)有機リチウム剤との金属交換とそれに続くホウ酸アルキルもしくはホウ酸ピナコールの付加または(2)ビス(ピナコラト)ジボロン(CAS番号73183-34-3)(これらに限定されるものではない。)などの試薬との交差カップリングを介して、相当するハライドまたはトリフレートから製造することができる。第1の方法について記載した文献には、B. T. O'Neill, et al., Organic Letters, 2:4201 (2000); M. D. Sindkhedkar, et al., Tetrahedron, 57:2991 (2001); W. C. Black, et al., J. Med. Chem., 42:1274 (1999); R. L. Letsinger et al., J. Amer. Chem. Soc., 81:498-501 (1959); and F. I. Carroll et al., J. Med. Chem., 2229-2237 (2001)などがあり得る。第2の方法について記載した文献には、T. Ishiyama et al., Tetrahedron, 57:9813-9816 (2001); T. Ishiyama et al., J. Org. Chem., 60:7508-7510 (1995); および Takagi et al., Tetrahedron Letters, 43:5649-5651 (2002)などがあり得る。

20

【0120】

ボロン酸類およびボロン酸エステル類の別の製造方法は、ボードインらの報告(O. Baudoin, et al., J. Org. Chem., 65:9268-9271 (2000))に記載されている反応であり、ここではアリールおよびヘテロアリールハライドまたはトリフレートをジオキサン中にてトリエチルアミンおよび酢酸パラジウム(II)の存在下にピナコールボランなどのジアルキルオキシボランと反応させる。

30

【0121】

別形態として、スティルカップリングなどの他のカップリング方法を用いて、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(CAS番号52409-22-0)または二酢酸パラジウムなどのパラジウム源およびトリ(2-フリル)ホスフィン(CAS番号5518-52-5)またはトリフェニルアルシンなどの配位子の存在下に、式(R_{102})₃SnR₁(R₁₀₂はアルキルまたはアリールである。)の有機スタンナンによる処理によって、式(13)および(14)の化合物(R₃、R_{3a}、R_{3b}、R₄およびR₅は式(I)で定義の通りであり、R₂は水素、アルキル、アルコキシ、ハロゲン、シアノまたはチオアルコキシであり、R₁は-L₂-R_{6a}-L₃-R_{6b}であり、L₂は結合であり、R_{6a}、L₃およびR_{6b}は式(I)で定義の通りである。)を、それぞれ式(10)および(11)のアミンから製造することができる。その反応は通常、約25℃から約150℃の温度でDMFなどの溶媒中で行う。そのような方法は、例えばスティルの報告(J. K. Stille Angew. Chem. Int. Ed. 25: 508(1986))およびミッチェルの報告(T. N. Mitchell, Synthesis, 803(1992))に記載されている。

40

【0122】

多くのスタンナンが市販されているか、式(10)および(11)の化合物をそれぞれ式(13)および(14)の化合物に変換することができるスティルカップリング反応を裏付ける文献に記載されているが、Pd(Ph₃P)₄のようなパラジウム源の存在下での式((R₁₀₂)₃Sn)₂(R₁₀₂はアルキルまたはアリールである。)のヘキサアルキルジスタンナンとの反応によって、アリールハライド、アリールトリフレート、

50

ヘテロアリールハライドおよびヘテロアリールトリフレートから新たなスタンナンを製造することも可能である。ヘキサールキルジスタンナンの例には、ヘキサメチルジスタンナン（C A S 番号 6 6 1 - 6 9 - 8）などがあるが、これに限定されるものではない。そのような方法は、例えばクリシェの報告（Krische, et. al., Helvetica Chimica Acta 81(11): 1909-1920 (1998)）およびベナグリアの報告（Benaglia, et al., Tetrahedron Letters 38:4737-4740 (1997)）に記載されている。これらの試薬を、スティル条件下に記載の方法に従って、または例えばリトックらの報告（A. F. Littke et al., J. Amer. Chem. Soc. 124:6343-6348 (2002)）によって報告された条件下に式（10）および（11）の化合物と反応させて、式（13）および（14）の化合物を得ることができる。

【0123】

R_3 、 R_{3a} 、 R_{3b} 、 R_4 および R_5 が式（I）で定義の通りであり、 R_2 が水素、アルキル、アルコキシ、ハロゲン、シアノまたはチオアルコキシであり、 R_1 が $-L_2-R_{6a}-L_3-R_{6b}$ であり、 L_3 および R_{6b} が式（I）で定義の通りであり、 L_2 が結合であり、 R_{6a} が窒素を介して親分子部分に連結された窒素含有ヘテロアリールまたは複素環である式（13）および（14）の化合物は、ナトリウムトートキシドまたは炭酸セシウムなど（これらに限定されるものではない。）の塩基、銅金属または CuI、二酢酸パラジウムなど（これらに限定されるものではない。）の金属触媒の存在下に、そして適宜に BINAP または トリーtertブチルホスフィンなど（これらに限定されるものではない。）の配位子とともに式 $H-R_{6a}-L_3-R_{6b}$ （H は窒素原子上の水素である。）のヘテロアリールまたは複素環とともに、それぞれ式（10）および（11）の化合物を加熱することで製造することができる。その反応は、ジオキサン、トルエンまたはピリジンなど（これらに限定されるものではない。）の溶媒中で行うことができる。これらの方法について記載されている文献がある（J. Hartwig et al., Angew. Chem. Int. Ed. 37:2046-2067 (1998)；J. P. Wolfe et al., Ace. Chem. Res., 13:805-818 (1998)；M. Sugahara et al., Chem. Pharm. Bull., 45:719-721 (1997)；J. P. Wolfe et al., J. Org. Chem., 65:1158-1174(2000)；F. Y. Kwong et al., Org. Lett., 4:581-584(2002)；A. Klapars et al., J. Amer. Chem. Soc., 123:7727-7729 (2001)；B. H. Yang et al., J. Organomet. Chem., 576:125-146 (1999)；および A. Kiyomori et al., Tet. Lett., 40:2657-2640 (1999)）。

【0124】

R_3 、 R_{3a} 、 R_{3b} 、 R_4 および R_5 が式（I）で定義の通りであり、 R_2 が水素、アルキル、アルコキシ、ハロゲン、シアノまたはチオアルコキシであり、 R_1 が $-L_2-R_{6a}-L_3-R_{6b}$ であり、 L_2 が $-NH-$ または $-N$ （アルキル）であり、 R_{6a} 、 R_{6b} および L_3 が式（I）の化合物について定義の通りである式（13）および（14）の化合物は、ナトリウムトートキシドまたは炭酸セシウムなど（これらに限定されるものではない。）の塩基とともに、銅金属または CuI、二酢酸パラジウムなど（これらに限定されるものではない。）の金属触媒の存在下に、そして適宜に BINAP または トリーtertブチルホスフィンなど（これらに限定されるものではない。）の配位子とともに式 $H_2N-R_{6a}-L_3-R_{6b}$ または HN （アルキル） $-R_{6a}-L_3-R_{6b}$ の化合物とともに、それぞれ式（10）および（11）の化合物を加熱することで製造することができる。その反応は、ジオキサン、トルエンまたはピリジンなどの溶媒中で行うことができる。これらの方法について記載されている文献がある（J. Hartwig et al., Angew. Chem. Int. Ed. 37:2046-2067 (1998)；J. P. Wolfe et al., Ace. Chem. Res., 13:805-818 (1998)；J. P. Wolfe et al., J. Org. Chem., 65:1158-1174(2000)；F. Y. Kwong et al., Org. Lett., 4:581-584(2002)；および B. H. Yang et al., J. Organomet. Chem., 576:125-146 (1999)）。

【0125】

R_3 、 R_{3a} 、 R_{3b} 、 R_4 および R_5 が式（I）で定義の通りであり、 R_2 が水素、アルキル、アルコキシ、ハロゲン、シアノまたはチオアルコキシであり、 R_1 が $L_2-R_{6a}-L_3-R_{6b}$ であり、 L_2 が酸素であり、 R_{6a} および L_3 および R_{6b} が式（I

）で定義の通りである式（１３）および（１４）の化合物は、Cu I または二酢酸パラジウムなどの金属含有触媒の存在下にトルエンまたはN，N-ジメチルホルムアミドなどの溶媒中、水素化ナトリウムなど（それに限定されるものではない。）の塩基を用いて、式 $\text{H O R}_{6a} - \text{L}_3 - \text{R}_{6b}$ の化合物とともに、それぞれ式（１０）および（１１）の化合物を加熱することで製造することができる。これらの方法について記載した文献がある（J. Hartwig et al., Angew. Chem. Int. Ed., 37: 2046-2067 (1998); K. E. Torracca et al., J. Amer. Chem. Soc., 123: 10770-10771 (2001); S. Kuwabe et al., J. Amer. Chem. Soc., 123: 12202-12206 (2001); K. E. Toracca et al., J. Am. Chem. Soc., 122: 12907-12908 (2000); R. Olivera et al., Tet. Lett., 41: 4353-4356 (2000); J.-F. Marcoux et al., J. Am. Chem. Soc., 119: 10539-10540 (1997); A. Aranyos et al., J. Amer. Chem. Soc., 121: 4369-4378 (1999); T. Satoh et al., Bull. Chem. Soc. Jpn., 71: 2239-2246 (1998); J. F. Hartwig, Tetrahedron Lett., 38: 2239-2246 (1997); M. Palucki et al., J. Amer. Chem. Soc., 119: 3395-3396 (1997); N. Haga et al., J. Org. Chem., 61: 735-745 (1996); R. Bates et al., J. Org. Chem., 47: 4374-4376 (1982); T. Yamamoto et al., Can. J. Chem., 61: 86-91 (1983); A. Aranyos et al., J. Amer. Chem. Soc., 121: 4369-4378 (1999); および E. Baston et al., Synth. Commun., 28: 2725-2730 (1998))。

10

【 0 1 2 6 】

R_3 、 R_{6a} 、 R_{3b} 、 R_4 および R_5 が式（I）で定義の通りであり、 R_2 が水素、アルキル、アルコキシ、ハロゲン、シアノまたはチオアルコキシであり、 R_1 が $\text{L}_2 - \text{R}_{6a} - \text{L}_3 - \text{R}_{6b}$ であり、 L_2 が硫黄であり、 R_{6a} および L_3 および R_{6b} が式（I）の化合物について定義の通りである式（１３）および（１４）の化合物は、塩基の存在下に、そしてCu I または二酢酸パラジウムなどの金属触媒の存在下または非存在下に、ジメチルホルムアミドまたはトルエンなどの溶媒中にて式 $\text{H S R}_{6a} - \text{L}_3 - \text{R}_{6b}$ の化合物と、それぞれ式（１０）および（１１）の化合物を加熱することで製造することができる。これらの方法について記載されている文献がある（G. Y. Li et al., J. Org. Chem., 66: 8677-8681 (2001); Y. Wang et al., Bioorg. Med. Chem. Lett., 11: 891-894 (2001); G. Liu et al., J. Med. Chem., 44: 1202-1210 (2001); G. Y. Li et al., Angew. Chem. Int. Ed., 40: 1513-1516 (2001); U. Schopfer et al., Tetrahedron, 57: 3069-3074 (2001); および C. Palomo et al., Tet. Lett., 41: 1283-1286 (2000); A. Pelter et al., Tet. Lett., 42: 8391-8394 (2001); W. Lee et al., J. Org. Chem., 66: 474-480 (2001); および A. Toshimitsu et al., Het. Chem., 12: 392-397 (2001))。

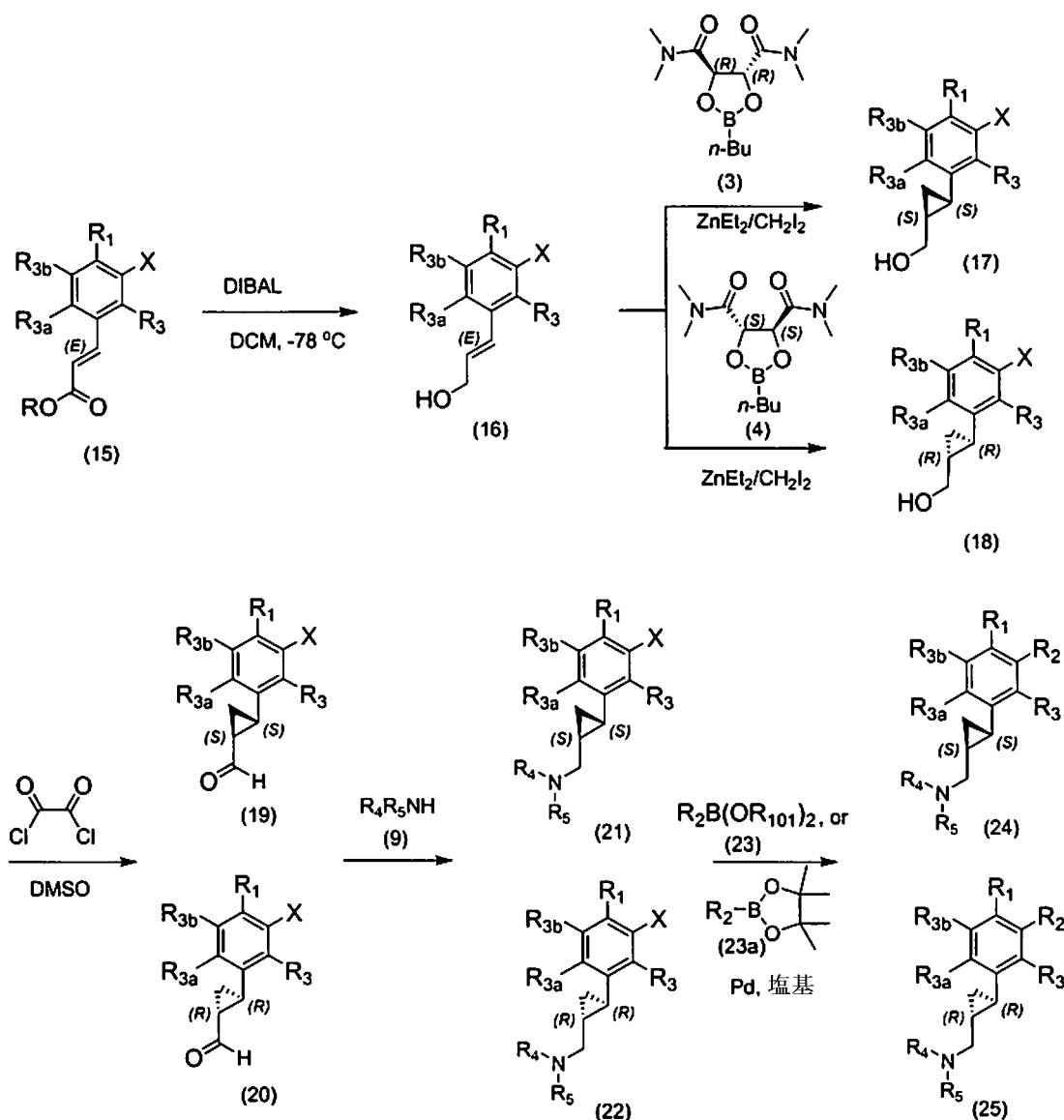
20

30

【 0 1 2 7 】

【化 7】

図式 2



【0128】

同様に、 R_3 、 R_{3a} 、 R_{3b} 、 R_4 および R_5 式 (I) で定義の通りであり、 R_1 が水素、アルキル、アルコキシ、ハロゲン、シアノまたはチオアルコキシであり、 R_2 が $-\text{L}_2-\text{R}_{6a}-\text{L}_3-\text{R}_{6b}$ であり、 L_2 が結合、 $-\text{N}(\text{H})$ 、 $-\text{N}(\text{アルキル})$ 、 $-\text{O}-$ または $-\text{S}-$ であり、 R_{6a} 、 L_3 および R_{6b} が式 (I) で定義の通りである式 (24) および (25) の化合物は、スズキ反応に関して (12) に代えて式 (23) のボロン酸またはエステルを用い、そして (12a) に代えて式 (23a) のピナコールボロン試薬を用いる以外、そしてスティルカップリングに関して (R_{102})₃Sn R_1 に代えて式 (R_{102})₃Sn R_2 の有機スタンナンを用いる以外は、図式 1 に示した反応条件を用いて、 R が低級アルキルであり、 X が Cl、Br、I またはトリフレートである式 (15) の化合物から、図式 2 に記載の方法に従って製造することができる。スズキ反応法について記載した参考文献がある (N. Miyaura et al., Chem. Rev. 95: 2457(1995) およびその論文で引用の参考文献)。

【0129】

10

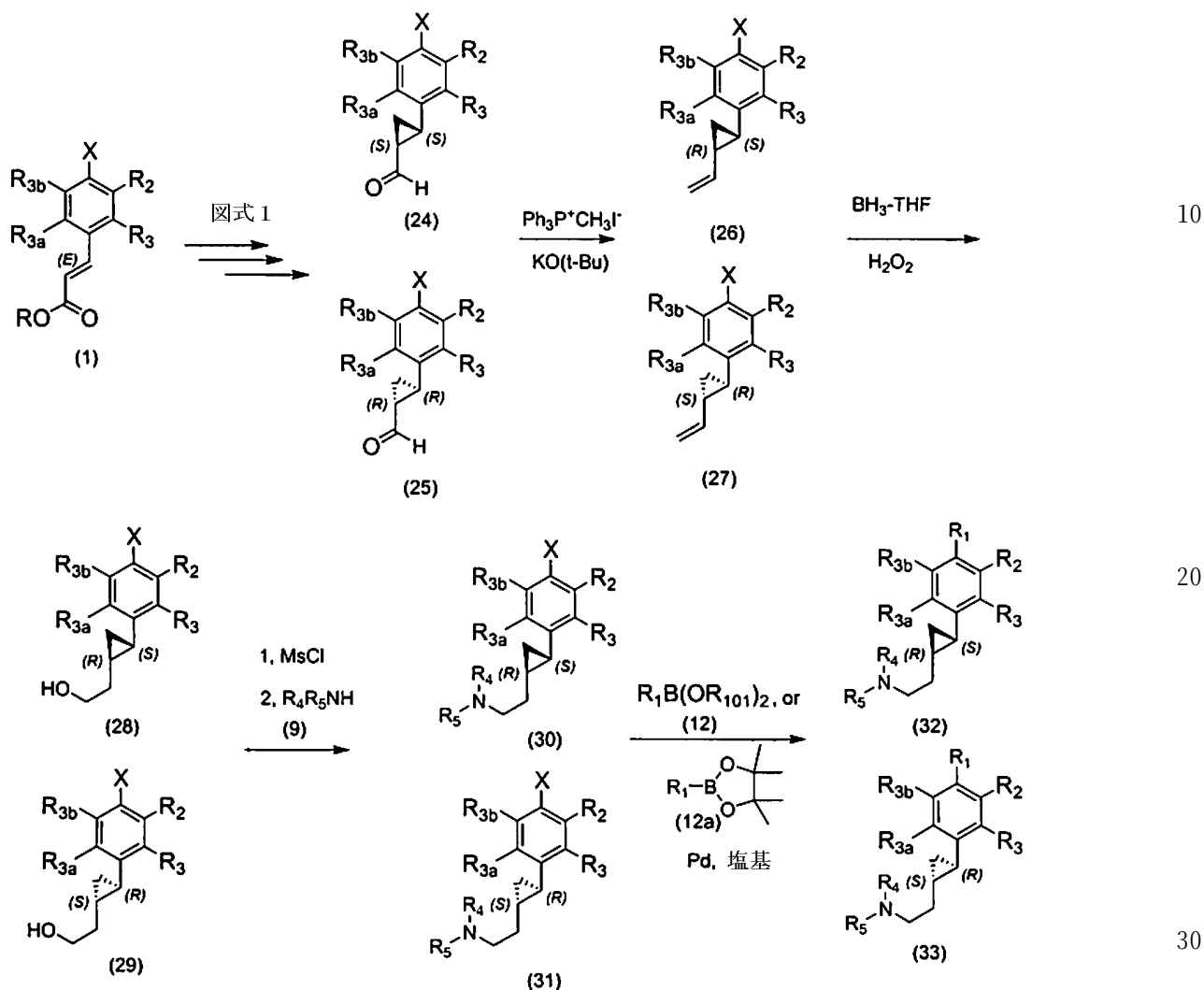
20

30

40

【化 8】

図式 3



【0130】

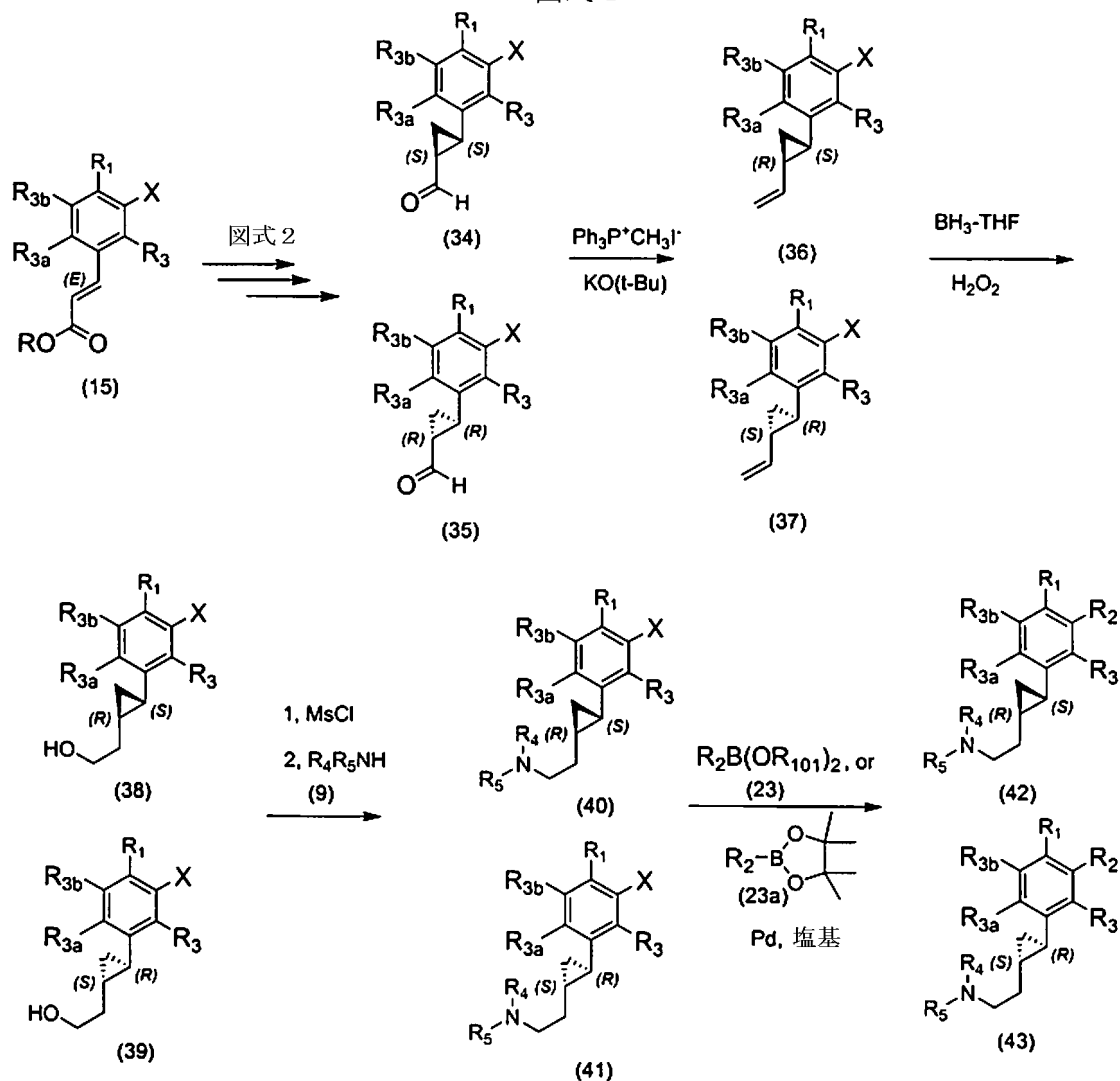
R_3 、 R_{3a} 、 R_{3b} 、 R_4 および R_5 が式 (I) で定義の通りであり； R_1 が $-\text{L}_2$ $-\text{R}_{6a}-\text{L}_3-\text{R}_{6b}$ であり、 R_2 が水素、アルキル、アルコキシ、ハロゲン、シアノまたはチオアルコキシであり、 L_2 が結合、 $-\text{N}(\text{H})$ 、 $-\text{N}(\text{アルキル})$ 、 $-\text{O}-$ または $-\text{S}-$ であり、 R_{6a} 、 L_3 および R_{6b} が式 (I) で定義の通りである式 (32) および (33) の化合物は、図式 3 に記載の方法に従って製造することができる。 R が低級アルキルである式 (1) のエステルから図式 1 における反応条件に従って製造される式 (24) および (25) のアルデヒドを、カリウム t -ブトキシドなど（これに限定されるものではない。）の塩基の存在下にメチルトリフェニルホスホニウムヨードで処理することで、それぞれ式 (26) および (27) のアルケンを得ることができる。この方法についての文献がある (Johnson Ylide Chemistry, Academic Press: New York, 1966, and Hopps, H. B.; Biel, J. H. Aldrichimica Acta (1969), 2(2), 3-6)。ハイドロボレーション-酸化と称される一連の反応によって、式 (26) および (27) のアルケンを、式 (28) および (29) のアルコールに変換することができる。式 (28) および (29) のアルコールを、炭酸カリウムなど（これに限定されるものではない。）の塩基の存在下に無水トリフ酸、トシルクロライドまたはメシルクロライドなど（これらに限定されるものではない。）の薬剤で処理して、それぞれ相当するトリフレート、トシレートまたはメシレートを得ることができる。得られたトリフレート、トシレートまたはメシレート

を、適宜に炭酸カリウムまたは炭酸ナトリウムなど（これらに限定されるものではない。）の塩基の存在下に式（9）のアミンで処理して、それぞれ式（30）および（31）のアミンを得ることができる。図式1に記載の反応条件を用いて、式（30）および（31）の化合物を、それぞれ式（32）および（33）のアミンに変換することができる。

【0131】

【化9】

図式4



【0132】

同様に、 R_3 、 R_{3a} 、 R_{3b} 、 R_4 および R_5 が式（I）で定義の通りであり； R_2 が $-\text{L}_2-\text{R}_{6a}-\text{L}_3-\text{R}_{6b}$ であり、 R_1 が水素、アルキル、アルコキシ、ハロゲン、シアノまたはチオアルコキシであり、 L_2 が結合、 $-\text{N}(\text{H})$ 、 $-\text{N}(\text{アルキル})$ 、 $-\text{O}-$ または $-\text{S}-$ であり、 R_{6a} 、 L_3 および R_{6b} が式（I）で定義の通りである式（42）および（43）の化合物は、図式4に記載の方法に従って製造することができる。スズキ反応に関して（23）に代えて式（12）のボロン酸またはエステルを用い、そして（23a）に代えて式（12a）のピナコールボラン試薬を用いる以外、そしてスティルカップリングに関して $(\text{R}_{102})_3\text{SnR}_1$ に代えて式 $(\text{R}_{102})_3\text{SnR}_2$ の有機スタナンを用いる以外は、図式3に示した反応条件を用いて、 R が低級アルキルであり、 X が Br 、 Cl または I である式（15）のエステルを、式（42）および（43）のアミンに変換することができる。

【0133】

10

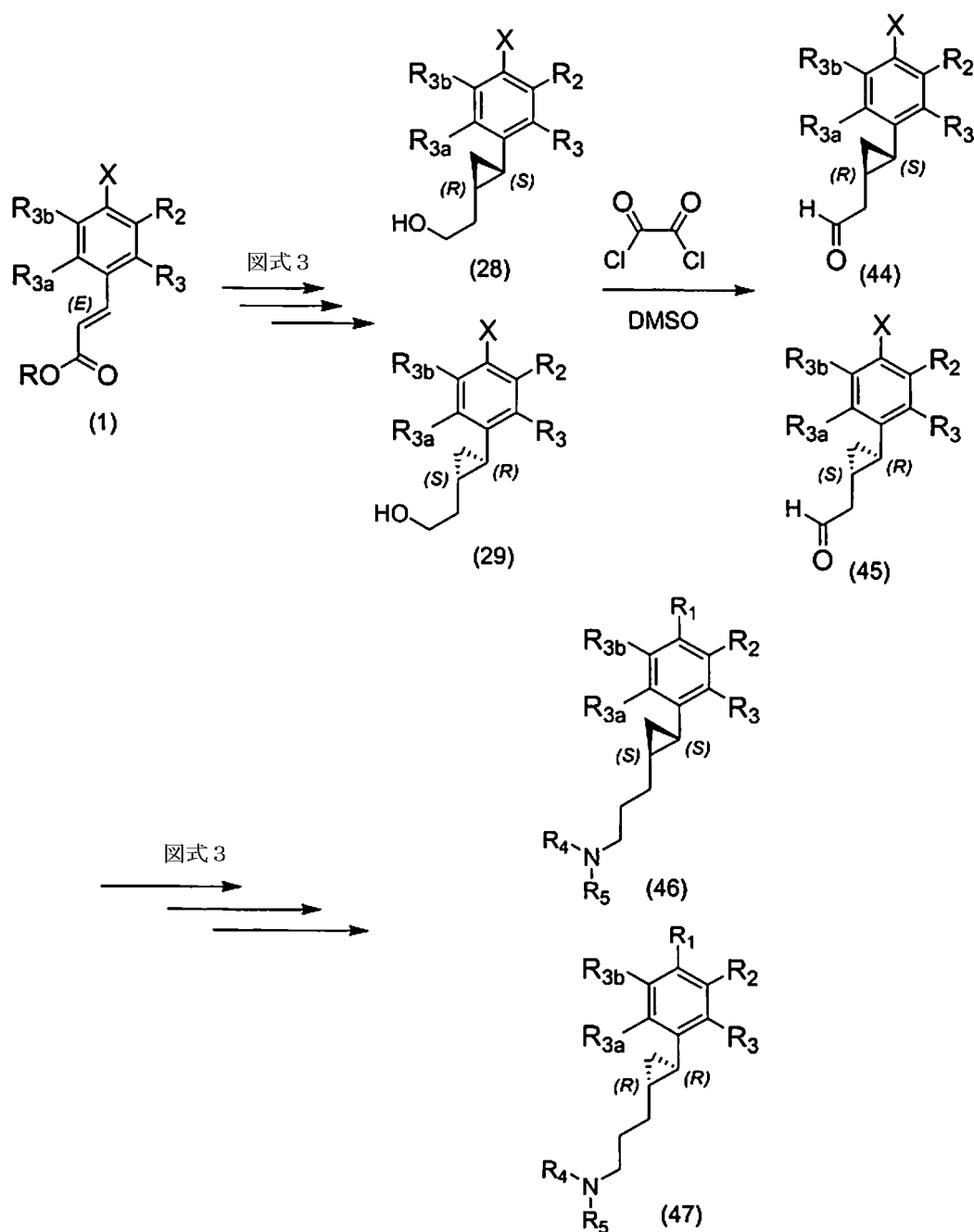
20

30

40

【化 10】

図式 5



【0134】

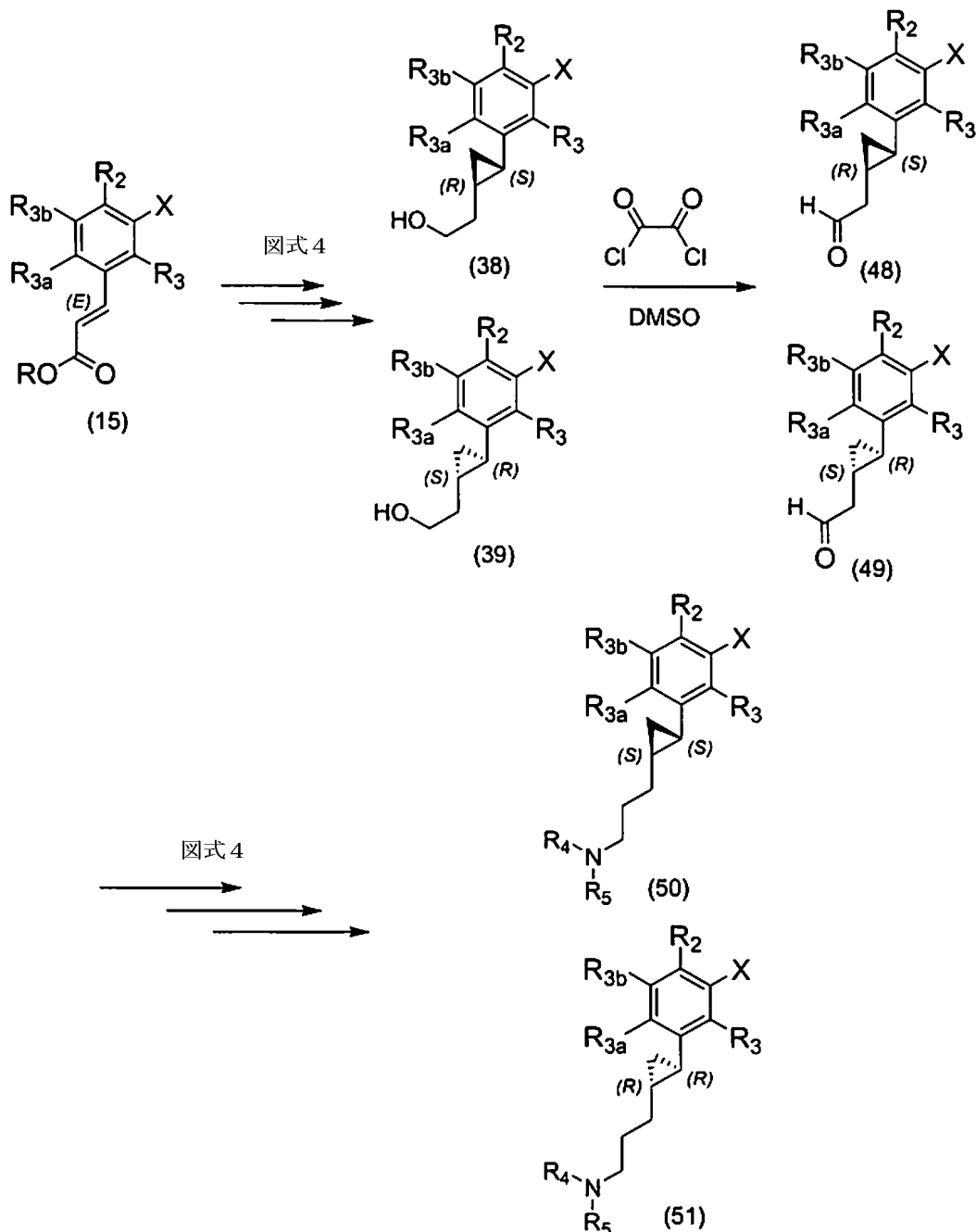
R_3 、 R_{3a} 、 R_{3b} 、 R_4 および R_5 が式 (I) で定義の通りであり； R_2 が水素、アルキル、アルコキシ、ハロゲン、シアノまたはチオアルコキシであり； R_1 が $-L_2-R_{6a}-L_3-R_{6b}$ であり、 L_2 が結合、 $-N(H)$ 、 $-N$ (アルキル)、 $-O-$ または $-S-$ であり、 R_{6a} 、 L_3 および R_{6b} が式 (I) で定義の通りである式 (46) および (47) の化合物は、図式 5 に記載の方法に従って製造することができる。 R が低級アルキルであり、 X が Br 、 Cl または I である式 (1) のエステルを、図式 3 に従って式 (28) および (29) のアルコールに変換することができる。トリエチルアミンなどの塩基の存在下に DMSO およびオキサリクロライド (これらに限定されるものではない) の薬剤によって、スウェルン酸化と称される反応を介して式 (28) および (29) のアルコールを酸化して、式 (44) および (45) のアルデヒドを得ることができる。式 (44) および (45) のアルデヒドを、式 (24) および (25) の化合物を式 (32) および (33) の化合物に変換する図式 3 に記載の反応条件を用いて、それぞ

れ式(46)および(47)のアミンに変換することができる。

【0135】

【化11】

図式6



【0136】

同様に、 R_3 、 R_{3a} 、 R_{3b} 、 R_4 および R_5 が式(I)で定義の通りであり； R_1 が水素、アルキル、アルコキシ、ハロゲン、シアノまたはチオアルコキシであり； R_2 が $-\text{L}_2-\text{R}_{6a}-\text{L}_3-\text{R}_{6b}$ であり、 L_2 が結合、 $-\text{N}(\text{H})$ 、 $-\text{N}(\text{アルキル})$ 、 $-\text{O}-$ または $-\text{S}-$ であり、 R_{6a} 、 L_3 および R_{6b} が式(I)で定義の通りである式(50)および(51)の化合物は、図式6に記載の方法に従って製造することができる。Rが低級アルキルであり、XがBr、ClまたはIである式(15)のエステルを、図式4に記載の方法に従って式(38)および(39)のアルコールに変換することができる。DMSOおよびオキサリルクロライドなど(これらに限定されるものではない。)の薬剤によって、スウェルン酸化と称される反応を介して、式(38)および(39)のアルコールを酸化して、それぞれ式(48)および(49)のアルデヒドを得ることができる

【化 1 2】

図式 7



50

S # 5 2 4 0 9 - 2 2 - 0) または二酢酸パラジウムなどのパラジウム源およびトリ (2-フリル) ホスフィン (C A S # 5 5 1 8 - 5 2 - 5) またはトリフェニル ホスフィンなどの配位子の存在下に、Y が I、B r またはトリフレートである式 (5 2) のハライド (無水トリフレートでフェノールを処理することで製造) をアクリル酸エチルで処理して、式 (1) のエステルを得ることができる。

【0139】

あるいは、式 (1) のエステルは、有機合成の当業者には公知のウィティッヒ反応を介して、式 (5 3) の置換ベンズアルデヒドを通過させて製造することができる。これらの方法について記載した参考文献がある (S. Li et al., Chemische Berichte, 123: 1441-1442 (1990); T. Kauffmann et al., Tetrahedron Lett., 22: 5031-5034 (1981))。

10

【0140】

同様に、X が I、B r または C l またはヒドロキシであり；R が低級アルキルであり；R₃、R_{3a} および R_{3b} が式 (I) で定義の通りであり；R₁ が水素、アルキル、アルコキシ、ハロゲン、シアノまたはチオアルコキシである式 (1 5) のエステルは、購入可能であるまたは図式 7 に記載の方法に従って製造することができる。

【0141】

本発明の化合物および中間体は、有機合成の当業者に公知の方法によって単離および精製することができる。従来の化合物の単離および精製の方法の例には、例えばファーニスらの著作 ("Vogel's Textbook of Practical Organic Chemistry", 5th edition (1989), by Furniss, Hannaford, Smith, and Tatchell, pub. Longman Scientific & Techni cal, Essex CM20 2JE, England) に記載のシリカゲル、アルミナまたはアルキルシラン基で誘導体化したシリカなどの固体担体上でのクロマトグラフィー、適宜に活性炭による前処理を施した高温または低温での再結晶、薄層クロマトグラフィー、各種圧力での蒸留、減圧下での昇華および磨砕などがあり得るがこれらに限定されるものではない。

20

【0142】

本発明の化合物は、少なくとも 1 個の塩基性窒素を有することで、これらの化合物を酸で処理して、これらの化合物の所望の塩を形成することができる。この反応に好適な酸の例には、酒石酸、乳酸、コハク酸、ならびにマンデル酸、アトロラクチン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、トルエンスルホン酸、ナフタレンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、炭酸、フマル酸、マレイン酸、グルコン酸、酢酸、プロピオン酸、サリチル酸、塩酸、臭化水素酸、リン酸、硫酸、クエン酸またはヒドロキシ酪酸、カンファースルホン酸、リンゴ酸、フェニル酢酸、アスパラギン酸、グルタミン酸などがあるが、これらに限定されるものではない。

30

【0143】

本発明の組成物

本発明は、製薬上許容される担体と組み合わせて式 (I) の化合物を治療上有効量含有する医薬組成物も提供する。本組成物は、1 種類以上の製薬上許容される無毒性担体と共に製剤された本発明化合物を含有する。これらの医薬組成物は、固体もしくは液体の形態で経口投与用に処方することができ、また非経口注射用もしくは直腸投与用に製剤することができる。

40

【0144】

「製薬上許容される担体」という用語は、本明細書中で用いられる場合、あらゆる種類の無毒性の不活性固体、半固体もしくは液体の充填剤、希釈剤、封入材料もしくは製剤助剤を意味する。製薬上許容される担体として有用であり得る物質の一部には、乳糖、グルコースおよびショ糖などの糖類；コーンスターチおよびジャガイモデンプンなどのデンプン類；例えば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セルロースアセテートなどのセルロースおよびその誘導体；粉末トラガカントガム；麦芽；ゼラチン；タルク；カカオバターおよび坐剤ロウ；落花生油、綿実油、ベニバナ油、ゴマ油、オリーブ油、コーン油およびダイズ油などのオイル類；プロピレングリコールなどのグリコール類；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類；寒天；水酸化マグ

50

ネシウムおよび水酸化アルミニウムなどの緩衝剤；アルギン酸；発熱物質非含有水；等張性生理食塩水；リンゲル液；エチルアルコール、そしてリン酸緩衝溶液、さらには他の無毒性で適合性の潤滑剤、例えばラウリル硫酸ナトリウムおよびステアリン酸マグネシウムがあり、それに加えて、製剤業界の当業者の判断に従い、着色剤、離型剤、コーティング剤、甘味料、香料および香料、保存剤および酸化防止剤を組成物中に存在させることができる。

【0145】

本発明の医薬組成物は、ヒトおよび他の哺乳動物に対して、経口、直腸、非経口、大槽内、腔内、腹腔内、局所（粉剤、軟膏もしくは滴剤により）、口腔投与することができるか、または経口もしくは鼻噴霧剤として投与することができる。「非経口」という用語は、本明細書中で用いられる場合、静脈、筋肉、腹腔内、胸骨内、皮下、動脈注射および注入などの投与形態を指す。

10

【0146】

非経口注射用の本発明の医薬組成物は、製薬上許容される無菌水系もしくは非水系溶液、分散液、懸濁液もしくは乳濁液および無菌注射用溶液もしくは分散液中で再生して使用する無菌粉剤を含む。適切な水系および非水系の担体、希釈剤、溶媒もしくは媒体の例には、水、エタノール、ポリオール（プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、グリセロール等およびそれらの適切な混合物）、植物油（例えば、オリーブ油）および注射用有機エステル、例えば、オレイン酸エチルおよびそれらの適切な混合物などがある。例えば、レシチンのようなコーティング剤の使用により、分散液の場合に必要なとされる粒径を維持することで、さらには界面活性剤の使用により、組成物の適切な流動性を維持することができる。

20

【0147】

これらの組成物には補助剤、例えば保存剤、湿展剤、乳化剤および分散剤を含有させることもできる。様々な抗菌および抗真菌剤、例えばパラベン、クロロブタノール、フェノール、ソルビン酸等によって、微生物の活動を確実に防止することができる。等張剤、例えば糖、塩化ナトリウム等を含むことが望ましい場合もある。吸収を遅延させる薬剤、例えばモノステアリン酸アルミニウムおよびゼラチンを使用することによって、注射用医薬製剤の吸収を長期化させることができる。

【0148】

場合により、薬物の効果を延長させるため、皮下または筋肉注射からの薬物吸収を遅らせることが望ましいことが多い。これは、水溶性の低い結晶または非晶質物質の懸濁液を使用することで達成することができる。薬物の吸収速度はその溶解速度によって決まり得るものであり、その速度は結晶の大きさおよび結晶形によって決まり得るものである。あるいは、非経口投与される製剤の遅延吸収を、オイル媒体中に薬剤を溶解もしくは懸濁させることで行う。

30

【0149】

活性化化合物に加えて、懸濁液には、懸濁剤、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、微結晶性セルロース、メタ水酸化アルミニウム、ベントナイト、寒天、トラガカントゴムならびにこれらの混合物を含有させることができる。

40

【0150】

所望に応じて、さらにはより効果的な分布を得るために、本発明化合物を徐放または標的指向性送達系、例えば、ポリマー基材、リポソームおよびミクロスフィアに組み込むことができる。それらは、例えば、細菌保持フィルターで濾過することにより、または無菌固体組成物の形態で滅菌剤（これは、使用直前に無菌水その他の無菌注射用溶媒に溶解することができる。）を組み込むことにより滅菌することができる。

【0151】

注射用デポー製剤は、生分解性ポリマー、例えばポリラクチド-ポリグリコリド中で薬物のマイクロカプセル化基材を形成することによって製造することができる。薬物のポリ

50

マーに対する比および用いられる特定のポリマーの性質に応じて、薬物放出速度を制御することができる。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（無水物）が含まれる。デポー注射用製剤は、身体組織に適合するリボソームもしくはマイクロエマルジョンに薬物を包含させることによって製造される。

【0152】

注射用製剤は、例えば細菌保持フィルターによる濾過により、または使用直前に無菌水その他の無菌注射用媒体に溶解もしくは分散させることができる無菌固体組成物の形態で殺菌剤を組み込むことにより滅菌することができる。

【0153】

注射用製剤、例えば無菌注射用水系懸濁液もしくは油系懸濁液は、公知の技術に従い、適切な分散もしくは湿展剤および懸濁剤を用いて製剤することができる。注射用無菌製剤は、無毒性の非経口的に許容される希釈剤もしくは溶媒中の注射用無菌溶液、懸濁液もしくは乳濁液、例えば1，3-ブタンジオール溶液とすることができる。使用可能な許容される媒体および溶媒の中には、水、リンゲル液、U. S. P. および等張性塩化ナトリウム溶液がある。加えて、無菌不揮発性油を従来のように溶媒もしくは懸濁媒体として用いる。それに関しては、合成のモノもしくはジグリセリドを含めて、あらゆる不揮発性油商品を用いることができる。さらに、オレイン酸等の脂肪酸が注射液の製造において用いられる。

【0154】

経口投与用の固体製剤には、カプセル、錠剤、丸薬、粉剤および粒剤などがある。そのような固体製剤においては、1種類以上の本発明の化合物を、少なくとも1種類の不活性な製薬上許容される担体、例えば、クエン酸ナトリウムもしくはリン酸二カルシウムおよび／またはa) 充填剤もしくは増量剤、例えばデンプン、乳糖、ショ糖、グルコース、マンニトールおよびサリチル酸；b) 結合剤、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、ポリビニルピロリジノン、ショ糖およびアラビアガム；c) 湿展剤、例えばグリセリン；d) 崩壊剤、例えば寒天、炭酸カルシウム、ジャガイモもしくはタピオカデンプン、アルギン酸、特定のケイ酸塩および炭酸ナトリウム；e) 溶解遅延剤、例えばパラフィン；f) 吸収促進剤、例えば四級アンモニウム化合物；g) 湿展剤、例えばセチルアルコールおよびモノステアリン酸グリセロール；h) 吸収剤、例えばカオリンおよびベントナイトクレイ；およびi) 潤滑剤、例えばタルク、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と混合する。カプセル、錠剤および丸薬の場合、製剤に緩衝剤を含有させても良い。

【0155】

同様のタイプの固体組成物は、ラクトースもしくは乳糖ならびに高分子量ポリエチレングリコールを用いた充填軟ゼラチンカプセルおよび充填硬ゼラチンカプセルにおける充填剤として用いることもできる。

【0156】

錠剤、糖衣錠、カプセル、丸薬および粒剤の固体製剤を、コーティング剤およびシェル剤、例えば腸溶性コーティング剤および製薬業界で公知の他のコーティング剤を用いて製造することができる。適宜に、それらに乳白剤を含有させることができ、そして有効成分のみを、またはそれを優先的に、腸管の特定の部分において徐放的に放出する組成物とすることもできる。有効成分の徐放に有用であることができる物質の例には、ポリマー性物質およびロウ類などがある。

【0157】

直腸もしくは腔投与用の組成物は、好ましくは、本発明の化合物を適切な非刺激性担体、例えば周囲温度では固体であるが体温では液体であることで、直腸もしくは腔腔内で融解して活性化化合物を放出するカカオバター、ポリエチレングリコールもしくは坐剤ロウと混合することによって製造することができる坐剤である。

【0158】

経口投与用の液体製剤には、製薬上許容される乳濁液、マイクロエマルジョン、液剤、懸濁液、シロップおよびエリキシル剤などがある。活性化化合物に加えて、液体製剤には、当業界で通常用いられる不活性希釈剤、例えば水その他の溶媒、可溶化剤および乳化剤、例えばエチルアルコール、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、安息香酸ベンジル、プロピレングリコール、1, 3-ブチレングリコール、ジメチルホルムアミド、オイル類（特に、綿実油、落花生油、トウモロコシ油、麦芽油、オリーブ油、ヒマシ油およびゴマ油）、グリセリン、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、ならびにこれらの混合物を含むことができる。

【0159】

10

不活性希釈剤の他に、経口組成物には、補助剤、例えば湿展剤、乳化剤および懸濁剤、甘味料、香味料および香料を含有させることができる。

【0160】

本発明化合物の局所もしくは経皮投与用の製剤には、軟膏、ペースト、クリーム、ローション、ジェル、粉剤、液剤、噴霧剤、吸入剤もしくは貼付剤などがある。所望の本発明の化合物を、滅菌条件下で、製薬上許容される担体および必要な場合がある必要な保存剤もしくは緩衝剤と混合する。眼科製剤、点耳剤、眼軟膏、粉剤および液剤も、本発明の範囲に含まれるものとして想到される。

【0161】

軟膏、ペースト、クリームおよびジェルには、本発明の活性化化合物に加えて、動物性および植物性の脂肪、オイル、ワックス、パラフィン、デンプン、トラガカントガム、セルロース誘導体、ポリエチレングリコール、シリコン、ベントナイト、ケイ酸、タルクおよび酸化亜鉛、もしくはそれらの混合物を含有させることができる。

20

【0162】

粉剤および噴霧剤には、本発明の化合物に加えて、乳糖、タルク、ケイ酸、水酸化アルミニウム、ケイ酸カルシウムおよびポリアミド粉末、またはこれらの物質の混合物を含有させることができる。噴霧剤にはさらに、従来の噴霧剤、例えばクロロフルオロハイドロカーボンを含有させることができる。

【0163】

本発明の化合物は、リポソームの形態で投与することもできる。当業者には公知のように、リポソームは、リン脂質その他の脂質物質から誘導される。リポソームは、水系媒体中に分散される単ラメラもしくは多ラメラの水和液晶によって形成される。リポソーム形成能を有する生理的に許容され、代謝可能な無毒性のあらゆる脂質を用いることができる。リポソーム形態の本発明の組成物には、本発明の化合物に加えて、安定剤、保存剤等を含有させることができる。好ましい脂質は、別個または一緒に用いられる天然および合成リン脂質およびホスファチジルコリン（レシチン）である。

30

【0164】

リポソームの形成方法は、この技術分野において公知である。例えば、プレスコットの著作（Prescott, Ed., *Methods in Cell Biology*, Volume XIV, Academic Press, New York, N. Y., (1976), p 33以降）を参照する。

40

【0165】

本発明化合物の局所投与製剤には、粉剤、噴霧剤、軟膏および吸入剤などがある。活性化化合物を無菌条件下で製薬上許容される担体および要求される場合がある必要な保存剤、緩衝剤もしくは噴霧剤と混合する。眼科製剤、眼軟膏、粉剤および液剤が、本発明の範囲内にあるものとして想到される。本発明の化合物を含む水系液体組成物も想到される。

【0166】

製薬上許容される無機もしくは有機酸由来の塩、エステルもしくはアミド誘導体の形態で本発明化合物を使用することができる。本明細書中で使用される場合、「製薬上許容される塩、エステルおよびアミド」という用語は、妥当な医学的判断の範囲内で、不適切な毒性、刺激、アレルギー性応答等がなく、ヒトおよび下等動物の組織と接触させて使用す

50

るのに適切であり、合理的な利益／危険比を有し、そしてそれらの所期の用途に有効である式（I）の化合物のカルボン酸塩、アミノ酸付加塩、両性イオン、エステルおよびアミドを指す。

【0167】

「製薬上許容される塩」という用語は、妥当な医学的判断の範囲内で、不適切な毒性、刺激、アレルギー性応答等がなく、ヒトおよび下等動物の組織と接触させて使用するのに適切であり、合理的な利益／危険比を有するそれらの塩を指す。製薬上許容される塩は、当業界で公知である。この塩は、本発明化合物の最終的な単離および精製の間にイン・サイツで製造することができるか、または遊離塩基官能基を適切な有機酸と反応させることによって別途に製造することができる。

10

【0168】

代表的な酸付加塩には、酢酸塩、アジピン酸塩、アルギン酸塩、クエン酸塩、アスパラギン酸塩、安息香酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、重硫酸塩、酪酸塩、樟脳酸塩、カンファースルホン酸塩、ジグルコン酸塩、グリセロリン酸塩、ヘミ硫酸塩、ヘプタン酸塩、ヘキササン酸塩、フマル酸塩、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、2-ヒドロキシエタンスルホン酸塩（イセチオン酸塩）、乳酸塩、マレイン酸塩、メタンスルホン酸塩、ニコチン酸塩、2-ナフタレンスルホン酸塩、シュウ酸塩、パモ酸塩、ペクチン酸塩、過硫酸塩、3-フェニルプロピオン酸塩、ピクリン酸塩、ピバリン酸塩、プロピオン酸塩、コハク酸塩、酒石酸塩、チオシアン酸塩、リン酸塩、グルタミン酸塩、重炭酸塩、p-トルエンスルホン酸塩およびウンデカン酸塩などがあるが、これらに限定されるものではない。本発明の化合物の好ましい塩は酒石酸塩および塩酸塩である。

20

【0169】

製薬上許容される酸付加塩の形成に用いることができる酸の例には、塩酸、臭化水素酸、硫酸およびリン酸等の無機酸ならびにシュウ酸、マレイン酸、コハク酸およびクエン酸等の有機酸などがある。

【0170】

塩基付加塩は、本発明の化合物の最終的な単離および精製の際に、カルボン酸含有部分を適切な塩基、例えば製薬上許容される金属カチオンの水酸化物、炭酸塩もしくは重炭酸塩と、またはアンモニアもしくは有機1級、2級もしくは3級アミンと反応させることによってイン・サイツで製造することができる。製薬上許容される塩には、アルカリ金属もしくはアルカリ土類金属に基づくカチオン、例えばリチウム、ナトリウム、カリウム、カルシウム、マグネシウムおよびアルミニウム塩等、ならびにアンモニウム、テトラメチルアンモニウム、テトラエチルアンモニウム、メチルアミン、ジメチルアミン、トリメチルアミン、トリエチルアミン、ジエチルアミン、エチルアミン等を含む無毒性4級アンモニウムおよびアミンカチオンなどがあるが、これらに限定されるものではない。塩基付加塩の形成に有用な他の代表的な有機アミンには、エチレンジアミン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、ピペリジンおよびピペラジンなどがある。

30

【0171】

また、塩基性窒素含有基を、低級アルキルハロゲン化物、例えばメチル、エチル、プロピルおよびブチルの塩化物、臭化物およびヨウ化物；硫酸ジアルキル、例えば硫酸ジメチル、ジエチル、ジブチルおよびジアミル；長鎖ハロゲン化物、例えばデシル、ラウリル、ミリスチルおよびステアリルの塩化物、臭化物およびヨウ化物；アリーラルアルキルハロゲン化物、例えばベンジルおよびフェネチル臭化物等の作用剤で四級化することもできる。それにより、水溶性もしくは油溶性もしくは分散性生成物が得られる。

40

【0172】

「製薬上許容されるエステル」という用語は、本明細書中で用いられる場合、イン・ビボで加水分解する本発明の化合物のエステルを指し、ヒト体内で容易に分解して親化合物もしくはその塩を生じるものを含む。本発明の製薬上許容される無毒性エステルの例には、 C_1-C_6 アルキルエステルおよび C_5-C_7 シクロアルキルエステルなどがある。ただし、 C_1-C_4 アルキルエステルが好ましい。式（I）の化合物のエステルは通常の

50

方法に従って製造することができる。例えば、そのようなエステルは、ヒドロキシ基含有化合物と、酸および酢酸等のアルキルカルボン酸との反応、または酸および安息香酸等のアリールカルボン酸との反応によりヒドロキシ基に付加させることができる。カルボン酸基含有化合物の場合、製薬上許容されるエステルは、本化合物と、トリエチルアミン等の塩基およびハロゲン化アルキル、アルキルトリフラート、例えばヨウ化メチル、ヨウ化ベンジル、ヨウ化シクロペンチル等との反応により、カルボン酸基含有化合物から製造される。これらはまた、これらの化合物と、塩酸等の酸および酢酸等のアルキルカルボン酸との反応、または酸および安息香酸等のアリールカルボン酸との反応により製造することもできる。

【0173】

「製薬上許容されるアミド」という用語は、本明細書中で用いられる場合、アンモニア、一級 C_1-C_6 アルキルアミンおよび二級 C_1-C_6 ジアルキルアミンから誘導される本発明の無毒性アミドを指す。二級アミンの場合、アミンは1個の窒素原子を含む5員もしくは6員の複素環の形態であっても良い。アンモニア、 C_1-C_3 アルキル一級アミドおよび C_1-C_2 ジアルキル二級アミドから誘導されるアミドが好ましい。式(I)の化合物のアミドは従来の方法に従って製造することができる。製薬上許容されるアミドは、一級もしくは二級アミン基含有化合物から、アミノ基含有化合物をアルキル無水物、アリール無水物、ハロゲン化アシルもしくはハロゲン化アリールと反応させることにより製造することができる。カルボン酸基含有化合物の場合、製薬上許容されるエステルは、カルボン酸基含有化合物から、これらの化合物をトリエチルアミン等の塩基、ジシクロヘキシルカルボジイミドもしくはカルボニルジイミダゾール等の脱水剤およびアルキルアミン、ジアルキルアミン、例えばメチルアミン、ジエチルアミン、ピペリジンと反応させることにより製造される。これらは、脱水条件下において、モレキュラーシーブスの添加と同様に、本化合物を硫酸等の酸および酢酸等のアルキルカルボン酸と反応させて、もしくは酸および安息香酸等のアリールカルボン酸と反応させることによっても製造することができる。本組成物は、製薬上許容されるプロドラッグの形態の本発明化合物を含むことができる。

【0174】

「製薬上許容されるプロドラッグ」もしくは「プロドラッグ」という用語は、本明細書中で用いられる場合、妥当な医学的判断の範囲内で、不適当な毒性、刺激、アレルギー応答等なしにヒトおよびそれより下等な動物の組織と接触させて用いるのに適切であり、合理的な利益／危険比を有し、かつそれらの所期の用途に有効である本発明化合物のプロドラッグを表す。本発明のプロドラッグは、例えば血中での加水分解により、インビボで式(I)の親化合物に速やかに変換され得る。ヒグチらの著作(Higuchi and V. Stella, Pro-drugs as Novel Delivery Systems, V. 14 of the A.C.S. Symposium Series)およびロッシュの編著(Edward B. Roche, ed., Bioreversible Carriers in Drug Design, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press (1987))に詳細な議論があり、これらは参照によって本明細書に組み込まれる。

【0175】

本発明では、化学的に合成されるか、式(I)の化合物へのイン・ビボ生体変換によって形成される医薬的活性化合物が想到される。

【0176】

本発明の方法

本発明の化合物および組成物は、ヒトおよび動物でのある種の疾患および障害を治療および予防する上で有用である。本発明の化合物が細胞でのヒスタミン H_3 受容体の効果を調節する能力を有することの重要な結果として、本発明で記載の化合物は、ヒトおよび動物における生理プロセスに影響を与えることができる。このようにして、本発明で記載の化合物および組成物は、ヒスタミン H_3 受容体によって調節される疾患および障害の治療および予防に有用である。代表的には、そのような疾患および障害の治療または予防は、本発明の化合物または組成物を治療法の一環として単独または別の活性薬剤との併用で投

与することで、哺乳動物においてヒスタミン-3受容体を選択的に調節することによって行うことができる。

【0177】

実施例で具体的に挙げているものに限らず本発明の化合物は、ヒスタミン-3受容体に対するアフィニティを有することから、本発明の化合物は、注意欠陥多動性障害（ADHD）、注意欠陥、認知症および記憶、学習の欠陥を伴う疾患、統合失調症、統合失調症の認知障害、精神障害での認知障害および機能障害、アルツハイマー病、軽度認知障害、癲癇、発作、アレルギー性鼻炎および喘息、乗り物酔い、眩暈、メニエール病、前庭障害、目まい、肥満、糖尿病、II型糖尿病、症候群X、インスリン抵抗症候群、メタボリック症候群、神経因性疼痛などの疼痛、神経障害、睡眠障害、ナルコレプシー、病的な眠気、時差ぼけ、薬物乱用、気分の変容、双極性障害、抑鬱、強迫性障害、トゥレット・シンドローム、パーキンソン病および甲状腺髄様癌、メラノーマおよび多嚢胞性卵巣症候群などの疾患または状態の治療および予防において有用となり得る。ヒスタミン-3受容体調節剤、結果的に本発明の化合物がそのような障害を予防または治療する能力は、下記の参考文献に記載されている例によって明らかになる。

【0178】

実施例に具体的に記載されているものなど（これらに限定されるものではない。）の本発明の化合物が、注意欠陥多動性障害（ADHD）および注意欠陥を治療する能力は文献によって確認することができる（Cowart, et al. J. Med. Chem. 2005, 48, 38-55; Fox, G. B., et al. "Pharmacological Properties of ABT-239: II. Neurophysiological Characterization and Broad Preclinical Efficacy in Cognition and Schizophrenia of a Potent and Selective Histamine H₃ Receptor Antagonist", Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics (2005) 313, 176-190; "Effects of histamine H₃ receptor ligands GT-2331 and ciproxifan in a repeated acquisition avoidance response in the spontaneously hypertensive rat pup." Fox, G. B., et al. Behavioural Brain Research (2002), 131(1,2), 151-161; Yates, et al. JPET (1999) 289, 1151-1159 "Identification and Pharmacological Characterization of a Series of New 1H-4-Substituted-Imidazolyl Histamine H₃ Receptor Ligands"; Ligneau, et al. Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics (1998), 287, 658-666; Tozer, M. Expert Opinion Therapeutic Patents (2000) 10, 1045; M. T. Halpern, "GT-2331" Current Opinion in Central and Peripheral Nervous System Investigational Drugs (1999) 1, 524-527; Shaywitz et al., Psychopharmacology, 82:73-77 (1984); Dumery and Blozovski, Exp. Brain Res., 67:61-69 (1987); Tedford et al., J. Pharmacol. Exp. Ther., 275:598-604 (1995); Tedford et al., Soc. Neurosci. Abstr., 22:22 (1996); およびFox, et al., Behav. Brain Res., 131:151-161 (2002); Glase, S. A., et al. "Attention deficit hyperactivity disorder: pathophysiology and design of new treatments." Annual Reports in Medicinal Chemistry (2002), 37 11-20; Schweitzer, J. B., and Holcomb, H. H. "Drugs under investigation for attention-deficit hyperactivity disorder" Current Opinion in Investigative Drugs (2002) 3, 1207)。

【0179】

実施例に具体的に記載されているものなど（これらに限定されるものではない。）の本発明の化合物が、認知症ならびに記憶および学習の欠陥を伴う疾患を治療する能力は文献によって確認することができる（"Two novel and selective nonimidazole H₃ receptor antagonists A-304121 and A-317920: II. In vivo behavioral and neurophysiological characterization." Fox, G. B., et al. Journal of pharmacology and experimental therapeutics (2003 Jun), 305(3), 897-908; "Identification of novel H₃ receptor (H₃R) antagonist with cognition enhancing properties in rats." Fox, G. B.; Inflammation Research (2003), 52(Suppl. 1), S31-S32; Bemaerts, P., et al. "Histamine H₃ antagonist thioperamide dose-dependently enhances memory consolidation and reverses amnesia induced by dizocilpine or scopolamine in a one-trial inhibit

ory avoidance task in mice " Behavioural Brain Research 154 (2004) 211-219; Onodera, et al. Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. (1998), 357, 508-513; Prast, et al. Brain Research (1996) 734, 316-318; Chen, et al. Brain Research (1999) 839, 186-189 " Effects of histamine on MK-801-induced memory deficits in radial maze performance in rats " ; Passani, et al. " Central histaminergic system and cognition " Neuroscience and Biobehavioral Reviews (2000) 24, 107-113)。

【0180】

実施例に具体的に記載されているものなど（これらに限定されるものではない。）の本発明の化合物が、統合失調症、統合失調症の認知障害および認識障害を治療する能力は文献によって確認することができる (Fox, G. B., et al. " Pharmacological Properties of ABT-239: II. Neurophysiological Characterization and Broad Preclinical Efficacy in Cognition and Schizophrenia of a Potent and Selective Histamine H₃ Receptor Antagonist " , Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics (2005) 313, 176-190 and by " Enhancement of prepulse inhibition of startle in mice by the H₃ receptor antagonists thioperamide and ciproxifan. " Browman, Kaitlin E., et al. Behavioural Brain Research (2004), 153(1), 69-76; " H₃ receptor blockade by thioperamide enhances cognition in rats without inducing locomotor sensitization. " ; Komater, V. A., et al. Psychopharmacology (Berlin, Germany) (2003), 167(4), 363-372; AA Rodrigues, FP Jansen, R Leurs, H Timmerman and GD Prell " Interaction of clozapine with the histamine H₃ receptor in rat brain " British Journal of Pharmacology (1995), 114(8), pp. 1523-1524; Passani, et al. " Central histaminergic system and cognition " Neuroscience and Biobehavioral Reviews (2000) 24, p107-113; Morriset, S., et al. " Atypical Neuroleptics Enhance Histamine Turnover in Brain Via 5-Hydroxytryptamine_{2A} Receptor Blockade " Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics (1999) 288, 590-596)。

【0181】

実施例に具体的に記載されているものなど（これらに限定されるものではない。）の本発明の化合物が、精神障害での機能障害、アルツハイマー病および軽度認識障害を治療する能力は文献によって確認することができる (Meguro, et al. Pharmacology, Biochemistry and Behavior (1995) 50(3), 321-325; Esbenshade, T., et al. " Pharmacological and behavioral properties of A-349821, a selective and potent human histamine H₃ receptor antagonist " Biochemical Pharmacology 68 (2004) 933-945; Huang, Y.-W., et al. " Effect of the histamine H₃-antagonist clobenpropit on spatial memory deficits induced by MK-801 as evaluated by radial maze in Sprague-Dawley rats " Behavioural Brain Research 151 (2004) 287-293; Mazurkiewicz-Kwilecki and Nsonwah, Can. J. Physiol. Pharmacol. (1989) 67, p.75-78; P. Panula, et al., Neuroscience (1997) 82, 993-997; Haas, et al., Behav. Brain Res. (1995) 66, p. 41-44; De Almeida and Izquierdo, Arch. Int. Pharmacodyn. (1986), 283, p.193-198; Kamei et al., Psychopharmacology, (1990) 102, p. 312-318; Kamei and Sakata, Jpn. J. Pharmacol. (1991), 57, p. 437-482; Schwartz et al., Psychopharmacology, The Fourth Generation of Progress. Bloom and Kupfer (eds). Raven Press, New York, (1995) 397; および Wada, et al., Trends in Neurosci. (1991) 14, p.415)。

【0182】

実施例に具体的に記載されているものなど（これらに限定されるものではない。）の本発明の化合物が、癲癇および発作を治療する能力は文献によって確認することができる (Harada, C, et al. " Inhibitory effect of iodophenpropit, a selective histamine H₃ antagonist, on amygdaloid kindled seizures " Brain Research Bulletin (2004) 63 : 143-146; ならびに Yokoyama, et al., Eur. J. Pharmacol. (1993) 234, 129-133; Yokoyama, et al. European Journal of Pharmacology (1994) 260, 23; Yokoyama and Linuma, CNS Drugs (1996) 5, 321 ; Vohora, Life Sciences (2000) 66, 297-301 ; Onodera

10

20

30

40

50

et al., Prog. Neurobiol. (1994) 42, 685; Chen, Z., et al. "Pharmacological effects of carbinine on histaminergic neurons in the brain" British Journal of Pharmacology (2004) 143, 573-580; R. Leurs, R.C. Vollinga and H. Timmerman, "The medicinal chemistry and therapeutic potential of ligands of the histamine H₃ receptor", Progress in Drug Research (1995) 45, 170-165; Leurs and Timmerman, Prog. Drug Res. (1992) 39, 127; H. Yokoyama and K. Iinuma, "Histamine and Seizures: Implications for the treatment of epilepsy", CNS Drugs, 5(5): 321-330 (1995);およびK. Hukukami, H. Yokoyama, K. Onodera, K. Iinuma and T. Watanabe, "AQ-0145, A newly developed histamine H₃ antagonist, decreased seizure susceptibility of electrically induced convulsions in mice", Meth. Find. Exp. Clin. Pharmacol., 17 (C):70-73 (1995); Yawata, et al. "Role of histaminergic neurons in development of epileptic seizures in EL mice" Molecular Brain Research 132 (2004) 13-17)。

【0183】

実施例に具体的に記載されているものなど（これらに限定されるものではない。）の本発明の化合物が、アレルギー性鼻炎および喘息を治療する能力は文献によって確認することができる (McLeod, R.L., Mingo, G. G., Herczku, C, DeGennaro-Culver, F., Kreutner, W., Egan, R.W., Hey, JA, "Combined histamine H₁ and H₃ receptor blockade produces nasal decongestion in an experimental model of nasal congestion" Am. J. Rhinol. (1999a) 13, 391- 399; McLeod, Robbie L.; Egan, Robert W.; Cuss, Francis M.; Bolser, Donald C; Hey, John A. (Allergy, Schering-Plough Research Institute, Kenilworth, NJ, USA.) Progress in Respiratory Research (2001), 31 (in New Drugs for Asthma, Allergy and COPD), 133-136; A. Delaunois A., et al., "Modulation of acetylcholine, capsaicin and substance P effects by histamine H₃ receptors in isolated perfused rabbit lungs," European Journal of Pharmacology (1995) 277, 243-250; Dimitriadou, et al., "Functional relationship between mast cells and C-sensitized nerve fibres evidenced by histamine H₃-receptor modulation in rat lung and spleen," Clinical Science (1994), 87, 151-163)。

【0184】

実施例に具体的に記載されているものなど（これらに限定されるものではない。）の本発明の化合物が、乗り物酔い、眩暈、メニエール病、前庭障害および目まいを治療する能力は文献によって確認することができる (Pan, et al. Methods and Findings in Clinical Pharmacology (1998), 20(9), 771-777; O'Neill, et al. Methods and Findings in Clinical Pharmacology (1999) 21(4), 285-289;およびR. Leurs, R.C. Vollinga and H. Timmerman, "The medicinal chemistry and therapeutic potential of ligands of the histamine H₃ receptor," Progress in Drug Research (1995), 45, 170-165, Lozada, et al. "Plasticity of histamine H₃ receptor expression and binding in the vestibular nuclei after labyrinthectomy in rat" BioMedCentral Neuroscience 2004, 5:32)。

【0185】

実施例に具体的に記載されているものなど（これらに限定されるものではない。）の本発明の化合物が、肥満、糖尿病、II型糖尿病、症候群X、インスリン抵抗症候群およびメタボリック症候群を治療する能力は文献によって確認することができる (Hancock, A. A. "Antiobesity effects of A-331440, a novel non-imidazole histamine H₃ receptor antagonist" European Journal of Pharmacology (2004) 487, 183-197; Hancock, A. A., et al. "Histamine H₃ antagonists in models of obesity" Inflamm. res. (2004) 53, Supplement 1 S47-S48;ならびにE. Itoh, M. Fujimiyai, and A. Inui, "Thiopramide, A histamine H₃ receptor antagonist, powerfully suppresses peptide YY-induced food intake in rats," Biol. Psych. (1999) 45(4), 475-481 ; S.I. Yates, et al., "Effects of a novel histamine H₃ receptor antagonist, GT- 2394, on food intake and weight gain in Sprague-Dawley rats," Abstracts, Society for Neuroscie

nce, 102.10:219 (November, 2000);およびC. Bjenning, et al., " Peripherally administered ciproxifan elevates hypothalamic histamine levels and potently reduces food intake in the Sprague Dawley rat, " Abstracts, International Sendai Histamine Symposium, Sendai, Japan, #P39 (November, 2000); Sakata T; et al. " Hypothalamic neuronal histamine modulates ad libitum feeding by rats. " Brain research (1990 Dec 24), 537(1-2), 303-6)。

【0186】

実施例に具体的に記載されているものなど（これらに限定されるものではない。）の本発明の化合物が、神経因性疼痛などの疼痛および神経障害を治療する能力は文献によって確認することができる (Malmberg-Aiello, Petra; Lamberti, Claudia; Ghelardini, Carla; Giotti, Alberto; Bartolini, Alessandro. British Journal of Pharmacology (1994), 111(4), 1269-1279; Hriscu, Anisoara; Gherase, Florenta; Pavelescu, M.; Hriscu, E. " Experimental evaluation of the analgesic efficacy of some antihistamines as proof of the histaminergic receptor involvement in pain. " Farmacia, (2001), 49(2), 23-30, 76)。

【0187】

実施例に具体的に記載されているものなど（これらに限定されるものではない。）の本発明の化合物が、ナルコレプシーおよび病的な眠気などの睡眠障害ならびに時差ぼけを治療する能力は文献によって確認することができる (Barbier, A. J., et al. " Acute wake-promoting actions of JNJ-5207852, a novel, diamine-based H₃ antagonist " British Journal of Pharmacology (2004) 1-13; Monti et al., Neuropsychopharmacology (1996) 15, 31-35; Lin et al., Brain Res. (1990) 523, 325-330; Monti, et al., Neuropsychopharmacology (1996) 15, 31-35; Ligneau, et al. Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics (1998), 287, 658-666; Sakai, et al., Life Sci. (1991) 48, 2397-2404; Mazurkiewicz-Kwilecki and Nsonwah, Can. J. Physiol. Pharmacol., (1989) 67, p. 75-78; P. Panula, et al., Neuroscience (1998) 44, 465-481; Wada, et al., Trends in Neuroscience (1991) 14, 415;およびMonti, et al., Eur. J. Pharmacol. (1991), 205, 283; Dvorak, C, et al. " 4-Phenoxypiperidines: Potent, Conformationally Restricted, Non-imidazole Histamine H₃ Antagonists " Journal of Medicinal Chemistry (2005) 48, 2229-2238)。

【0188】

実施例に具体的に記載されているものなど（これらに限定されるものではない。）の本発明の化合物が、薬物乱用を治療する能力。アンフェタミンは、ヒトにおいて乱用される覚醒剤である。その薬剤および類似の乱用される薬剤は、動物における自発運動を刺激するものであり、H₃拮抗薬であるチオペラミドがアンフェタミン誘発の運動刺激を抑制することが認められていることから、H₃拮抗薬は、文献 (Clapham J.; Kilpatrick G. J. " Thioperamide, the selective histamine H₃ receptor antagonist, attenuates stimulant-induced locomotor activity in the mouse " , European journal of pharmacology (1994), 259(2), 107-114) によって示すことができるように、薬物乱用の治療に有用である可能性がある。

【0189】

実施例に具体的に記載されているものなど（これらに限定されるものではない。）の本発明の化合物が、気分の変容、双極性障害、抑鬱、強迫性障害およびトゥレット・シンドロームを治療する能力は文献によって確認することができる (Lamberti, et al. British Journal of Pharmacology (1998) 123, 1331-1336; Perez-Garcia C, et. al., Psychopharmacology (Berlin) (1999) 142(2): 215-20)。

【0190】

実施例に具体的に記載されているものなど（これらに限定されるものではない。）の本発明の化合物が、パーキンソン病（患者が運動を開始する能力の欠陥を有しており、患者の脳が低ドーパミンレベルを有する疾患）を治療する能力は文献によって確認することが

10

20

30

40

50

できる (Sanchez-Lemus, E., et al. "Histamine H₃ receptor activation inhibits dopamine D₁ receptor-induced cAMP accumulation in rat striatal slices" *Neuroscience Letters* (2004) 364, p. 179-184; Sakai, et al., *Life Sci.* (1991) 48, 2397-2404; Fox, G. B., et al. "Pharmacological Properties of ABT-239: II. Neurophysiological Characterization and Broad Preclinical Efficacy in Cognition and Schizophrenia of a Potent and Selective Histamine H₃ Receptor Antagonist" *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 313:176-190, 2005; Chen, Z., et al. "Pharmacological effects of carbinine on histaminergic neurons in the brain" *British Journal of Pharmacology* (2004) 143, 573-580)。

【0191】

実施例に具体的に記載されているものなど（これらに限定されるものではない。）の本発明の化合物が、甲状腺髄様癌、メラノーマ、多嚢胞性卵巣症候群を治療する能力は文献によって確認することができる (Polish Med. Sci. Mon. (1998) 4(5): 747; Adam Szela g, "Role of histamine H₃-receptors in the proliferation of neoplastic cells in vitro," *Med. Sci. Monitor* (1998) 4(5): 747-755; および CH. Fitzsimons, et al., "Histamine receptors signalling in epidermal tumor cell lines with H-ras gene alterations," *Inflammation Res.* (1998) 47 (Suppl 1):S50-S51)。

【0192】

本発明の化合物は、注意欠陥多動性障害、アルツハイマー病、または認知症に影響を与える状態または障害の治療および予防において特に有用である。本発明の化合物は、統合失調症または統合失調症の認知障害に影響を与える状態または障害の治療および予防において特に有用である。本発明の化合物は、ナルコレプシー、睡眠障害、アレルギー性鼻炎、喘息または肥満に影響を与える状態または障害の治療および予防において特に有用である。

【0193】

本発明の医薬組成物における有効成分の実際の用量レベルは、個々の患者、組成物および投与形態において所望する治療応答を得る上で有効な量の活性化化合物を得られるように、変動させることができる。選択用量レベルは、個々の化合物の活性、投与経路、治療対象の状態の重度、治療を受ける患者の状態および既往症によって決まる。しかしながら、所望の治療効果を達成するのに必要なレベルよりも低いレベルで化合物の投与を開始し、所望の効果が得られるまで用量を徐々に増加させることは当業界の技術の範囲内である。

【0194】

上記もしくは他の治療において用いられる場合、治療上有効量の本発明のいずれかの化合物を、純粋な状態で、または塩、エステル、アミドもしくはプロドラッグのような形態が存在する場合には、製薬上許容される塩、エステル、アミドもしくはプロドラッグの形態で用いることができる。あるいは、対象の化合物を1種類以上の製薬上許容される担体と組み合わせて含有する医薬組成物として本化合物を投与することができる。「治療上有効量」の本発明の化合物という表現は、あらゆる医学的治療に適用可能な妥当な利益／危険比で障害を治療する上で十分な量の本化合物を意味する。しかしながら、本発明の化合物および組成物の総1日使用量は、担当医が妥当な医学的判断の範囲内で決定するものであることは明らかであろう。特定の患者に対する具体的な治療上有効な用量レベルは、治療対象の障害およびその障害の重度；使用する具体的な化合物の活性；使用する具体的な組成物；患者の年齢、体重、全身的な健康状態、性別および食事；投与時刻、投与経路および使用する個々の化合物の排泄速度；治療の持続期間；使用する具体的な化合物と組み合わせて、もしくは同時に用いる薬物；ならびに医学分野において公知の要素等を含む様々な要素によって決まる。例えば、所望の治療効果を達成するのに必要なレベルよりも低いレベルで化合物の投与を開始し、所望の効果が達成されるまで用量を徐々に増加させることは当業界の技術の範囲内である。

【0195】

疾患の治療または予防において、ヒトもしくはそれより下等な動物に投与する本発明の

化合物の総1日用量は、約0.001から約30mg/kgの範囲とすることができる。経口投与に関しては、より好ましい用量は、約0.001から約1mg/kgの範囲とすることができる。所望に応じて、1日あたりの有効用量を、複数の用量に分割して投与することができる。従って、1回用量組成物には、1日用量を構成するそのような量もしくはそれらの約数量を含むことができる。

【0196】

本発明の化合物および方法については、下記の実施例を参照することで理解が深まるが、それら実施例は本発明を説明するためのものであって、本発明の範囲に制限を加えるものではない。

【実施例】

【0197】

(実施例1)

4'-(1S, 2S)-2-{[(2S)-2-メチルピロリジン-1-イル]メチル}シクロプロピル)-1, 1'-ビフェニル-4-カルボニトリル

(実施例1A)

トランス-3-(4-ブロモフェニル)プロプ-2-エン-1-オール

トランス-4-ブロモ桂皮酸エチル(8mL、42.6mmol)の脱水ジクロロメタン(150mL)中溶液にN₂下にて、水素化アルミニウムジイソブチルのジクロロメタン(128mL、1M、128mmol)中溶液を-78℃で滴下した。添加後、混合物を2時間かけて-78℃から-30℃へ昇温させた。混合物を再度冷却して-78℃とし、1N HCl水溶液を酸性(pH=2)となるまで加えた。有機層を分離し、水層をジクロロメタンで抽出した。合わせた有機層をMgSO₄で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮して、標題化合物を得た。¹H NMR(300MHz、CDCl₃): δ 1.44(t、J=6Hz、1H)、4.32(t、J=4.5Hz、2H)、6.37(dt、J=16.5Hz、J=6Hz、1H)、6.57(dt、J=15Hz、J=3Hz、1H)、7.25(d、J=9Hz、2H)、7.45(d、J=9Hz、2H)。MS(DCI-NH₃) m/z 214(M+H)⁺。

【0198】

(実施例1B)

(1S, 2S)-[2-(4-ブロモフェニル)シクロプロピル]メタノール

3-フェニルプロプ-2-エン-1-オールに代えてトランス-3-(4-ブロモフェニル)プロプ-2-エン-1-オール(実施例1Aの生成物)を用い、文献(A.B. Charette and H. Lebel, Organic Synthesis, 1998, 76, 86-96))の方法によって標題化合物を製造した。¹H NMR(300MHz、CDCl₃): δ 0.92-1.0(m、2H)、1.45-1.48(m、2H)、1.76-1.85(m、1H)、3.61(d、J=7.5Hz、2H)、6.95(d、J=9Hz、2H)、7.37(d、J=9Hz、2H)。MS(DCI-NH₃) m/z 228(M+H)⁺。

【0199】

(実施例1C)

(1S, 2S)-2-(4-ブロモフェニル)シクロプロパンカルボアルデヒド

オキサリルクロライド(0.48mL)の脱水ジクロロメタン(50mL)中溶液にN₂下に-78℃にて、DMSO(0.8mL、3当量)を滴下した。(1S, 2S)-[2-(4-ブロモフェニル)シクロプロピル]メタノール(実施例1Bからの生成物、823mg)のジクロロメタン(20mL)中溶液を-78℃で滴下した。この温度での攪拌を30分間続け、トリエチルアミン(2mL、4当量)を加え、ドライアイス浴を外した。1時間攪拌後、混合物を飽和NH₄Cl水溶液で処理した。混合物をジエチルエーテルで2回抽出した。合わせた有機抽出液を脱水し(MgSO₄)、濾過した。濾液を減圧下に濃縮した。残留物を、ヘキサンを用いるシリカゲル層での溶離によって精製して、標題化合物を得た。¹H NMR(300MHz、CDCl₃): δ 1.48(m、1H)、1.65(dt、J=9Hz、J=6Hz、1H)、2.15(m、1H)、2.57

10

20

30

40

50

(m, 1H)、6.98 (d, J = 9 Hz, 2H)、7.45 (d, J = 9 Hz, 2H)、9.46 (d, J = 4.5 Hz, 1H)。MS (DCI-NH₃) m/z 226 (M+H)⁺。

【0200】

(実施例1D)

1-[(1S, 2S)-2-(4-ブロモフェニル)-シクロプロピルメチル]-2(S)-メチルピロリジン

(1S, 2S)-2-(4-ブロモフェニル)シクロプロパンカルボアルデヒド(実施例1Cの生成物、820mg、3.64mmol)および(S)-2-メチルピロリジン酒石酸塩(1.12g、4.73mmol)のエタノール(30mL)中溶液を、水素化ホウ素シアノナトリウム(345mg 5.46mmol)で処理した。混合物を室温で2時間攪拌した。混合物をNaOH(10%)でpH=10から12の塩基性とし、酢酸エチルと水との間で分配した。水層を酢酸エチルで抽出した(2回)。合わせた有機層を脱水し(MgSO₄)、濾過した。濾液を減圧下に濃縮し、残留物を1%から2%メタノール(10%濃NH₄OH含有)/ジクロロメタンで溶離を行うシリカゲルで精製して、標題化合物を得た。¹H NMR(300MHz, CDCl₃): δ 0.87-0.92 (m, 1H)、0.97-1.02 (m, 1H)、1.16 (d, J = 6 Hz, 2H)、1.22 (m, 1H)、1.39-1.49 (m, 1H)、1.73-1.81 (m, 3H)、2.0 (m, 2H)、2.36 (q, J = 6 Hz, 1H)、2.45 (m, 1H)、3.13 (dd, J = 12 Hz, J = 6 Hz, 1H)、3.25 (m, 1H)、7.00 (d, J = 6 Hz, 2H)、7.37 (d, J = 6 Hz, 2H)。MS (DCI-NH₃) m/z 294 (M+H)⁺。

【0201】

(S)-2-メチルピロリジンおよびその塩は、シグマ-アルドリッチケミカル社(Sigma-Aldrich Chemical Company, P. O. Box 14508 St. Louis, MO, 63178 USA)からの(S)-2-メチルピロリジン(ケミカルアブストラクツ登録番号59335-84-1)およびアスタテック社(AstaTech, Inc. Keystone Business Park 2525 Pearl Buck Road Bristol, PA, 19007 USA)からの(S)-2-メチルピロリジン塩酸塩(ケミカルアブストラクツ登録番号174500-74-4)などの多くの入手先から市販されている。酒石酸を用いるエナンチオマー選択的再結晶による(S)-2-メチルピロリジンの取得方法は、例えばサクライらの報告(Sakurai, et al. Crystal Growth & Design (2006) vol. 6(7) pp. 1606-1610)に記載されている。(S)-2-メチルピロリジンL-酒石酸塩(313g)を、60℃で加熱したエタノール4.8リットルおよびメタノール1.2リットルの混合物から再結晶し、放冷して、(S)-2-メチルピロリジンL-酒石酸塩を沈澱させた。

【0202】

(実施例1E)

4'-[(1S, 2S)-2-{[(2S)-2-メチルピロリジン-1-イル]メチル}シクロプロピル)-1, 1'-ビフェニル-4-カルボニトリル

1-[(1S, 2S)-2-(4-ブロモフェニル)-シクロプロピルメチル]-2(S)-メチルピロリジン(実施例1Dの生成物、50mg、0.17mmol)のイソプロピルアルコール(4mL)中溶液に窒素雰囲気下で、4-シアノフェニルボロン酸(30mg、0.2mmol)、ジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)(6mg、8.5μmol)および炭酸カリウム(59mg、0.43mmol)を加えた。混合物を加熱して90℃として5時間経過させ、冷却して室温とし、酢酸エチル(25mL)とH₂O(10mL)との間で分配した。分離した有機層をブラインで洗浄し、脱水し(MgSO₄)、濾過し、減圧下に濃縮し、3%メタノール(10%濃NH₄OH含有)/ジクロロメタンで溶離を行うシリカゲルでクロマトグラフィー精製して、標題化合物を得た。¹H NMR(300MHz, CD₃OD) δ 1.01 (m, 1H)、1.13 (m, 1H)、1.25 (d, J = 6 Hz, 3H)、1.36 (m, 1H)、

1. 54 (m, 1H)、1. 89 (m, 3H)、2. 11 (m, 1H)、2. 30 (m, 1H)、2. 65 (m, 1H)、2. 79 (m, 1H)、3. 27 (dd、J = 12 Hz、J = 6 Hz、1H)、3. 40 (m, 1H)、7. 22 (d、J = 9 Hz、2H)、7. 59 (d、J = 6 Hz、2H)、7. 78 (s、4H)。MS (DCI-NH₃) m/z 317 (M+H)⁺。

【0203】

(実施例2)

4'-((1S, 2S)-2-{ [(2R)-2-メチルピロリジン-1-イル] メチル} シクロプロピル)-1, 1'-ビフェニル-4-カルボニトリル

(実施例2A)

1-[2-(4-ブロモフェニル)-(1S, 2S)-シクロプロピルメチル]-(2R)-2-メチルピロリジン

(S)-2-メチルピロリジンに代えて(R)-2-メチルピロリジンを用い、実施例1Dに記載の手順を用いて、標題化合物を製造した。¹H NMR (300 MHz、CD₃OD) : δ 0. 92 (m, 1H)、0. 99 (m, 1H)、1. 13 (d、J = 6 Hz、3H)、1. 24 (m, 1H)、1. 43 (m, 1H)、1. 77 (m, 3H)、1. 98 (m, 2H)、2. 13 (dd、J = 12 Hz、J = 6 Hz、1H)、2. 30 (q、J = 9 Hz、1H)、2. 41 (m, 1H)、2. 94 (dd、J = 12 Hz、J = 6 Hz、1H)、3. 25 (m, 1H)、7. 00 (d、J = 9 Hz、2H)、7. 36 (d、J = 9 Hz、2H)。MS (DCI-NH₃) m/z 294 (M+H)⁺。

【0204】

(R)-2-メチルピロリジンおよびその塩は、シグマ-アルドリッチケミカル社 (Sigma-Aldrich Chemical Company, P. O. Box 14508 St. Louis, MO, 63178 USA) からの(R)-2-メチルピロリジン (ケミカルアブストラクツ登録番号 41720-98-3) およびアスタテック社 (AstaTech, Inc. Keystone Business Park 2525 Pearl Buck Road Bristol, PA, 19007 USA) からの(R)-2-メチルピロリジン塩酸塩 (ケミカルアブストラクツ登録番号 135324-85-5) などの多くの入手先から市販されている。酒石酸を用いるエナンチオマー選択的再結晶による(R)-2-メチルピロリジンの取得方法は、例えばサクライらの報告 (Sakurai, et al. Crystal Growth & Design (2006) vol. 6(7) pp. 1606-1610) およびプーらの報告 (Pu, et al. Organic Process Research & Development 2005, 9, 45-50) に記載されている。

【0205】

(実施例2B)

4'-((1S, 2S)-2-{ [(2R)-2-メチルピロリジン-1-イル] メチル} シクロプロピル)-1, 1'-ビフェニル-4-カルボニトリル

1-[(1S, 2S)-2-(4-ブロモフェニル)-シクロプロピルメチル]-2(S)-メチルピロリジン(1Dからの生成物)に代えて1-[2-(4-ブロモフェニル)-(1S, 2S)-シクロプロピルメチル]-(2R)-2-メチルピロリジン(実施例2Aからの生成物)を用い、実施例1Eに記載の手順を用いて、標題化合物を製造した。¹H NMR (300 MHz、CD₃OD) : δ 0. 92 (m, 1H)、0. 99 (m, 1H)、1. 13 (d、J = 6 Hz、2H)、1. 24 (m, 1H)、1. 43 (m, 1H)、1. 77 (m, 3H)、1. 98 (m, 2H)、2. 13 (dd、J = 12 Hz、J = 6 Hz、1H)、2. 30 (q、J = 9 Hz、1H)、2. 41 (m, 1H)、2. 94 (dd、J = 12 Hz、J = 6 Hz、1H)、3. 25 (m, 1H)、7. 00 (d、J = 9 Hz、2H)、7. 36 (d、J = 9 Hz、2H)。MS (DCI-NH₃) m/z 294 (M+H)⁺。

【0206】

(実施例3)

4'-((1R, 2R)-2-{ [(2R)-2-メチルピロリジン-1-イル] メチル} シクロプロピル)-1, 1'-ビフェニル-4-カルボニトリル

(実施例 3 A)

(1 R, 2 R) - [2 - (4 - ブロモフェニル) シクロプロピル] メタノール

3 - フェニル - プロ - 2 - エン - 1 - オールに代えてトランス - 3 - (4 - ブロモフェニル) - プロ - 2 - エン - 1 - オール (実施例 1 A からの生成物) を用い、文献 (A. B. Charette and H. Lebel, Organic Synthesis, 1998, 76, 86-96) の方法によって標題化合物を製造した。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) : δ 0.92 - 1.0 (m, 2H)、1.45 - 1.48 (m, 2H)、1.76 - 1.85 (m, 1H)、3.61 (d, J = 7.5 Hz, 2H)、6.95 (d, J = 9 Hz, 2H)、7.37 (d, J = 9 Hz, 2H)。MS (DCI - NH₃) m/z 228 (M+H)⁺。

【0207】

(実施例 3 B)

(1 R, 2 R) - 2 - (4 - ブロモフェニル) シクロプロパンカルボアルデヒド

オキサリクロライド (0.48 mL) の脱水ジクロロメタン (50 mL) 中溶液に N₂ 下にて -78℃ で、DMSO (0.8 mL, 3 当量) を滴下した。(1 R, 2 R) - [2 - (4 - ブロモフェニル) シクロプロピル] メタノール (実施例 3 A の生成物、823 mg) のジクロロメタン (20 mL) 中溶液を -78℃ で滴下した。この温度での攪拌を 30 分間続け、トリエチルアミン (2 mL, 4 当量) を加え、ドライアイス浴を外した。1 時間攪拌後、混合物を飽和 NH₄Cl 水溶液で処理した。混合物をジエチルエーテルで抽出した。合わせた有機抽出液を脱水し (MgSO₄)、濾過した。濾液を減圧下に濃縮した。残留物を、ヘキサンを用いるシリカゲル層での溶離によって精製して、標題化合物を得た。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) : δ 1.48 (m, 1H)、1.65 (dt, J = 9 Hz, J = 6 Hz, 1H)、2.15 (m, 1H)、2.57 (m, 1H)、6.98 (d, J = 9 Hz, 2H)、7.45 (d, J = 9 Hz, 2H)、9.46 (d, J = 4.5 Hz, 1H)。MS (DCI - NH₃) m/z 226 (M+H)⁺。

【0208】

(実施例 3 C)

1 - [2 - (4 - ブロモフェニル) - (1 R, 2 R) - シクロプロピルメチル] - (2 R) - 2 - メチル - ピロリジン

(1 R, 2 R) - 2 - (4 - ブロモフェニル) シクロプロパンカルボアルデヒド (実施例 3 B の生成物、600 mg、2.67 mmol) および (R) - 2 - メチルピロリジン酒石酸塩 (0.82 g、3.47 mmol) のエタノール (30 mL) 中溶液を水素化ホウ素シアノナトリウム (252 mg、4 mmol) で処理した。混合物を室温で 2 時間攪拌した。混合物を HCl (1 N) で反応停止し、NaOH (10%) で pH = 10 - 12 の塩基性とし、酢酸エチルと水との間で分配した。水層を酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を脱水し (MgSO₄)、濾過した。濾液を減圧下に濃縮し、残留物を 1% から 2% メタノール (10% 濃 NH₄OH 含有) / ジクロロメタンを用いてシリカゲルで精製して、標題化合物を得た。¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) : δ 0.89 (m, 1H)、0.98 (m, 1H)、1.14 (d, J = 6 Hz, 2H)、1.19 (m, 1H)、1.43 (m, 1H)、1.75 (m, 3H)、1.95 (m, 2H)、2.30 (q, J = 9 Hz, 1H)、2.37 (m, 1H)、3.14 (dd, J = 12 Hz, J = 6 Hz, 1H)、3.22 (m, 1H)、7.00 (d, J = 9 Hz, 2H)、7.36 (d, J = 9 Hz, 2H)。MS (DCI - NH₃) m/z 294 (M+H)⁺。

【0209】

(実施例 3 D)

4' - ((1 R, 2 R) - 2 - { [(2 R) - 2 - メチルピロリジン - 1 - イル] メチル } シクロプロピル) - 1, 1' - ビフェニル - 4 - カルボニトリル

1 - [2 - (4 - ブロモフェニル) - (1 R, 2 R) - シクロプロピルメチル] - (2 R) - 2 - メチル - ピロリジン (実施例 3 C の生成物、50 mg、0.17 mmol) のイソプロピルアルコール (4 mL) 中溶液に窒素雰囲気下に、4 - シアノフェニルボロン酸 (30 mg、0.2 mmol)、ジクロロビス(トリフェニルホスフィン) パラジウム

10

20

30

40

50

ム (I I) (6 mg、8.5 μ mol) および炭酸カリウム (59 mg、0.43 mmol) を加えた。混合物を加熱して90℃として5時間経過させ、冷却して室温とし、酢酸エチル (25 mL) とH₂O (10 mL) との間で分配した。有機抽出液をブラインで洗浄し、脱水し (MgSO₄)、濾過し、減圧下に濃縮し、メタノール (10% 濃NH₄OH 含有) /ジクロロメタンで溶離を行うシリカゲルでクロマトグラフィー精製して、標題化合物を得た。¹H NMR (300 MHz、CD₃OD) δ 1.08 (m、1H)、1.19 (m、1H)、1.32 (d、J=6 Hz、3H)、1.42 (m、1H)、1.63 (m、1H)、1.99 (m、3H)、2.20 (m、1H)、2.65 (m、1H)、2.94 (m、1H)、3.07 (m、1H)、3.34 (dd、J=9 Hz、J=6 Hz、1H)、3.51 (m、1H)、7.24 (d、J=9 Hz、2H)、7.60 (d、J=6 Hz、2H)、7.78 (s、4H)。MS (DCI-NH₃) m/z 317 (M+H)⁺。

【0210】

(実施例4)

4'-((1R, 2R)-2-{ [(2S)-2-メチルピロリジン-1-イル] メチル } シクロプロピル)-1, 1'-ビフェニル-4-カルボニトリル

(実施例4A)

1-[2-(4-ブロモフェニル)-(1R, 2R)-シクロプロピルメチル]-(2S)-2-メチルピロリジン

(R)-2-メチルピロリジン酒石酸塩に代えて (S)-2-メチルピロリジン酒石酸塩を用い、実施例3Cに記載の手順を用いて、標題化合物を製造した。¹H NMR (300 MHz、CD₃OD) : δ 0.93 (m、1H)、0.99 (m、1H)、1.13 (d、J=6 Hz、3H)、1.24 (m、1H)、1.44 (m、1H)、1.76 (m、3H)、1.98 (m、1H)、2.14 (dd、J=12 Hz、J=6 Hz、1H)、2.32 (q、J=9 Hz、1H)、2.43 (m、1H)、2.94 (dd、J=12 Hz、J=6 Hz、1H)、3.26 (m、1H)、7.00 (d、J=9 Hz、2H)、7.36 (d、J=9 Hz、2H)。MS (DCI-NH₃) m/z 294 (M+H)⁺。

【0211】

(実施例4B)

4'-((1R, 2R)-2-{ [(2S)-2-メチルピロリジン-1-イル] メチル } シクロプロピル)-1, 1'-ビフェニル-4-カルボニトリル

1-[2-(4-ブロモフェニル)-(1R, 2R)-シクロプロピルメチル]-(2R)-2-メチルピロリジン (実施例3Cからの生成物) に代えて1-[2-(4-ブロモフェニル)-(1R, 2R)-シクロプロピルメチル]-(2S)-2-メチルピロリジン (実施例4Aからの生成物) を用い、実施例3Dに記載の手順を用いて、標題化合物を製造した。¹H NMR (300 MHz、CD₃OD) δ 1.22 (m、2H)、1.42 (d、J=6 Hz、3H)、1.53 (m、1H)、1.76 (m、1H)、2.08 (m、3H)、2.31 (m、1H)、3.09 (dd、J=12 Hz、J=6 Hz、1H)、3.23 (m、1H)、3.39 (dd、J=12 Hz、J=6 Hz、1H)、3.50 (m、1H)、3.67 (m、1H)、7.27 (d、J=9 Hz、2H)、7.61 (d、J=6 Hz、2H)、7.78 (s、4H)。MS (DCI-NH₃) m/z 317 (M+H)⁺。

【0212】

(実施例5)

4'-{ (1S, 2S)-2-[(2-メチルピロリジン-1-イル) メチル] シクロプロピル }-1, 1'-ビフェニル-4-カルボニトリル

(実施例5A)

1-[2-(4-ブロモフェニル)-(1S, 2S)-シクロプロピルメチル]-2-メチルピロリジン

10

20

30

40

50

(S) - 2 - メチルピロリジンに代えてラセミ体の 2 - メチルピロリジンを用い、実施例 1 D に記載の手順を用いて、標題化合物を製造した。¹H NMR (300 MHz、CDCl₃) : δ 0.87 - 0.92 (m、1H)、0.97 - 1.02 (m、1H)、1.16 (d、J = 6 Hz、2H)、1.22 (m、1H)、1.39 - 1.49 (m、1H)、1.73 - 1.81 (m、3H)、2.0 (m、2H)、2.36 (q、J = 6 Hz、1H)、2.45 (m、1H)、3.13 (dd、J = 12 Hz、J = 6 Hz、1H)、3.25 (m、1H)、7.00 (d、J = 6 Hz、2H)、7.37 (d、J = 6 Hz、2H)。MS (DCI - NH₃) m/z 294 (M+H)⁺。

【0213】

(実施例 5 B)

4' - { (1S, 2S) - 2 - [(2 - メチルピロリジン - 1 - イル) メチル] シクロプロピル } - 1, 1' - ビフェニル - 4 - カルボニトリル

1 - [(1S, 2S) - 2 - (4 - ブロモフェニル) - シクロプロピルメチル] - 2 (S) - メチル - ピロリジン (実施例 1 D からの生成物) に代えて 1 - [2 - (4 - ブロモフェニル) - (1S, 2S) - シクロプロピルメチル] - 2 - メチル - ピロリジン (実施例 5 A からの生成物) を用い、実施例 1 E に記載の手順を用いて、標題化合物を製造した。¹H NMR (300 MHz、CD₃OD) δ 0.98 (m、1H)、1.1 (m、1H)、1.20 (d、J = 6 Hz、2H)、1.34 (m、1H)、1.49 (m、1H)、1.84 (m、3H)、2.06 (m、2H)、2.51 (m、1H)、2.61 (m、1H)、3.06 (dd、J = 12 Hz、J = 6 Hz、0.5H)、3.22 (dd、J = 12 Hz、J = 6 Hz、0.5H)、3.34 (m、1H)、7.22 (dd、J = 12 Hz、J = 6 Hz、2H)、7.59 (d、J = 9 Hz、2H)、7.77 (s、4H)。MS (DCI - NH₃) m/z 317 (M+H)⁺。

【0214】

(実施例 6)

5 - [4 - ((1S, 2S) - 2 - { [(2S) - 2 - メチルピロリジン - 1 - イル] メチル } シクロプロピル) フェニル] ピリミジン

4 - シアノフェニルボロン酸に代えて 5 - ピリミジンボロン酸を用い、実施例 1 E に記載の手順を用いて、標題化合物を製造した。¹H NMR (300 MHz、CD₃OD) δ 0.96 (m、1H)、1.09 (m、1H)、1.16 (d、J = 6 Hz、3H)、1.31 (m、1H)、1.44 (m、1H)、1.76 (m、2H)、1.86 (m、1H)、1.99 (m、2H)、2.35 (m、1H)、2.41 (m、1H)、3.29 (dd、J = 12 Hz、J = 6 Hz、1H)、3.58 (m、1H)、7.26 (dd、J = 12 Hz、J = 6 Hz、2H)、7.60 (d、J = 9 Hz、2H)、7.77 (s、4H)。MS (DCI - NH₃) m/z 317 (M+H)⁺。

【0215】

(実施例 7)

2 - メトキシ - 5 - [4 - ((1S, 2S) - 2 - { [(2S) - 2 - メチルピロリジン - 1 - イル] メチル } シクロプロピル) フェニル] ピリミジン

4 - シアノフェニルボロン酸に代えて 2 - メトキシ - 5 - ピリミジンボロン酸を用い、実施例 1 E に記載の手順を用いて、標題化合物を製造した。¹H NMR (300 MHz、CD₃OD) δ 0.94 (m、1H)、1.05 (m、1H)、1.15 (d、J = 6 Hz、3H)、1.26 (m、1H)、1.43 (m、1H)、1.77 (m、3H)、1.94 (m、2H)、2.32 (m、2H)、3.21 (m、2H)、4.04 (s、1H)、7.21 (d、J = 9 Hz、2H)、7.52 (d、J = 9 Hz、2H)、8.78 (s、2H)。MS (DCI - NH₃) m/z 324 (M+H)⁺。

【0216】

(実施例 8)

2, 6 - ジメチル - 3 - [4 - ((1S, 2S) - 2 - { [(2R) - 2 - メチルピロリジン - 1 - イル] メチル } シクロプロピル) フェニル] ピリジン

4-シアノフェニルボロン酸に代えて2, 6-ジメチル-3-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-[1, 3, 2]ジオキサボロラン-2-イル)-ピリジン(J. Org. Chem. 67:7541-7543(2002)に記載の手順に従って製造)を用い、実施例2Bに記載の手順を用いて、標題化合物を製造した。¹H NMR(300MHz、CD₃OD) δ 0.95(m、1H)、1.06(m、1H)、1.16(d、J=6Hz、3H)、1.33(m、1H)、1.47(m、1H)、1.80(m、3H)、2.00(m、1H)、2.20(dd、J=12Hz、J=6Hz、1H)、2.37(m、2H)、2.41(s、3H)、2.48(m、1H)、2.52(s、3H)、3.0(dd、J=12Hz、J=6Hz、1H)、7.19(m、5H)、7.51(d、J=9Hz、1H)。MS(DCI-NH₃) m/z 321(M+H)⁺。

10

【0217】

(実施例9)

2-メトキシ-5-[4-(1S, 2S)-2-{[(2R)-2-メチルピロリジン-1-イル]メチル}シクロプロピル)フェニル]ピリジン

4-シアノフェニルボロン酸に代えて2-メトキシ-5-ピリジンボロン酸を用い、実施例2Bに記載の手順を用いて、標題化合物を製造した。¹H NMR(300MHz、CD₃OD) δ 1.21(m、2H)、1.45(d、J=6Hz、3H)、1.50(m、1H)、1.76(m、1H)、2.00(m、3H)、2.34(m、1H)、3.14(dd、J=12Hz、J=6Hz、1H)、3.27(m、1H)、3.44(dd、J=12Hz、J=6Hz、1H)、3.54(m、1H)、3.73(m、1H)、3.95(s、3H)、6.88(d、J=9Hz、1H)、7.21(d、J=9Hz、2H)、7.51(d、J=9Hz、2H)、7.93(dd、J=12Hz、J=6Hz、1H)、8.33(d、J=3Hz、1H)。MS(DCI-NH₃) m/z 323(M+H)⁺。

20

【0218】

(実施例10)

5-[4-(1S, 2S)-2-{[(2R)-2-メチルピロリジン-1-イル]メチル}シクロプロピル)フェニル]ピリミジン

4-シアノフェニルボロン酸に代えて5-ピリミジンボロン酸を用い、実施例2Bに記載の手順を用いて、標題化合物を製造した。¹H NMR(300MHz、CD₃OD) δ 1.26(m、2H)、1.45(d、J=6Hz、3H)、1.56(m、1H)、1.76(m、1H)、2.09(m、3H)、2.35(m、1H)、3.12(dd、J=12Hz、J=6Hz、1H)、3.26(m、1H)、3.46(dd、J=12Hz、J=6Hz、1H)、3.55(m、1H)、3.73(m、1H)、7.32(d、J=9Hz、2H)、7.66(d、J=9Hz、2H)、9.04(s、2H)、9.12(s、1H)。MS(DCI-NH₃) m/z 317(M+H)⁺。

30

【0219】

(実施例11)

5-[4-(1R, 2R)-2-{[(2S)-2-メチルピロリジン-1-イル]メチル}シクロプロピル)フェニル]ピリミジン

40

4-シアノフェニルボロン酸に代えて5-ピリミジンボロン酸を用い、実施例4Bに記載の手順を用いて、標題化合物を製造した。¹H NMR(300MHz、CD₃OD) δ 1.09(m、1H)、1.17(m、1H)、1.29(d、J=6Hz、3H)、1.45(m、1H)、1.61(m、1H)、1.95(m、3H)、2.16(m、1H)、2.66(dd、J=12Hz、J=6Hz、1H)、2.79(q、J=9Hz、1H)、2.99(m、1H)、3.20(dd、J=12Hz、J=6Hz、1H)、3.49(m、1H)、7.29(d、J=9Hz、2H)、7.63(d、J=9Hz、2H)、9.03(s、2H)、9.10(s、1H)。MS(DCI-NH₃) m/z 317(M+H)⁺。

【0220】

50

(実施例 12)

5- [4- ((1R, 2R) -2- { [(2R) -2-メチルピロリジン-1-イル]
メチル} シクロプロピル) フェニル] ピリミジン

4-シアノフェニルボロン酸に代えて5-ピリミジンボロン酸を用い、実施例3Dに記載の手順を用いて、標題化合物を製造した。¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 1.00 (m, 1H)、1.11 (m, 1H)、1.21 (d, J=6 Hz, 3H)、1.34 (m, 1H)、1.51 (m, 1H)、1.82 (m, 2H)、1.90 (m, 1H)、2.08 (m, 1H)、2.18 (m, 1H)、2.53 (q, J=9 Hz, 1H)、2.62 (m, 1H)、3.23 (dd, J=12 Hz, J=6 Hz, 1H)、3.34 (m, 1H)、7.27 (d, J=9 Hz, 2H)、7.62 (d, J=9 Hz, 2H)、9.03 (s, 2H)、9.10 (s, 1H)。MS (DCI-NH₃) m/z 317 (M+H)⁺。

【0221】

(実施例 13)

2, 4-ジメトキシ-5- [4- ((1R, 2R) -2- { [(2S) -2-メチルピ
ロリジン-1-イル] メチル} シクロプロピル) フェニル] ピリミジン

4-シアノフェニルボロン酸に代えて2, 6-ジメトキシ-5-ピリミジンボロン酸を用い、実施例4Bに記載の手順を用いて、標題化合物を製造した。¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 1.03 (m, 1H)、1.11 (m, 1H)、1.27 (d, J=6 Hz, 3H)、1.39 (m, 1H)、1.59 (m, 1H)、1.93 (m, 3H)、2.15 (m, 1H)、2.58 (dd, J=12 Hz, J=6 Hz, 1H)、2.73 (q, J=9 Hz, 1H)、2.91 (m, 1H)、3.15 (dd, J=12 Hz, J=6 Hz, 1H)、3.45 (m, 1H)、4.03 (s, 6H)、7.16 (d, J=9 Hz, 2H)、7.40 (d, J=9 Hz, 2H)、8.22 (s, 1H)。MS (DCI-NH₃) m/z 354 (M+H)⁺。

【0222】

(実施例 14)

2, 4-ジメトキシ-5- [4- ((1R, 2R) -2- { [(2R) -2-メチルピ
ロリジン-1-イル] メチル} シクロプロピル) フェニル] ピリミジン

4-シアノフェニルボロン酸に代えて2, 6-ジメトキシ-5-ピリミジンボロン酸を用い、実施例3Dに記載の手順を用いて、標題化合物を製造した。¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 1.04 (m, 1H)、1.15 (m, 1H)、1.31 (d, J=6 Hz, 3H)、1.38 (m, 1H)、1.62 (m, 1H)、1.97 (m, 3H)、2.18 (m, 1H)、2.57 (dd, J=12 Hz, J=6 Hz, 1H)、2.87 (q, J=9 Hz, 1H)、3.02 (m, 1H)、3.34 (dd, J=12 Hz, J=6 Hz, 1H)、3.50 (m, 1H)、4.03 (s, 6H)、7.16 (d, J=9 Hz, 2H)、7.41 (d, J=9 Hz, 2H)、8.22 (s, 1H)。MS (DCI-NH₃) m/z 354 (M+H)⁺。

【0223】

(実施例 15)

2, 4-ジメトキシ-5- [4- ((1S, 2S) -2- { [(2R) -2-メチルピ
ロリジン-1-イル] メチル} シクロプロピル) フェニル] ピリミジン

4-シアノフェニルボロン酸に代えて2, 6-ジメトキシ-5-ピリミジンボロン酸を用い、実施例2Bに記載の手順を用いて、標題化合物を製造した。¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 1.04 (m, 1H)、1.12 (m, 1H)、1.28 (d, J=6 Hz, 3H)、1.39 (m, 1H)、1.60 (m, 1H)、1.94 (m, 3H)、2.15 (m, 1H)、2.65 (dd, J=12 Hz, J=6 Hz, 1H)、2.78 (q, J=9 Hz, 1H)、2.98 (m, 1H)、3.17 (dd, J=12 Hz, J=6 Hz, 1H)、3.47 (m, 1H)、4.03 (s, 6H)、7.17 (d, J=9 Hz, 2H)、7.41 (d, J=9 Hz, 2H)、8.22 (s, 1H)。M

10

20

30

40

50

S (DCI-NH₃) m/z 354 (M+H)⁺。

【0224】

(実施例16)

2, 4-ジメトキシ-5-[4-((1S, 2S)-2-{[(2S)-2-メチルピロリジン-1-イル]メチル}シクロプロピル)フェニル]ピリミジン

4-シアノフェニルボロン酸に代えて2, 6-ジメトキシ-5-ピリミジンボロン酸を用い、実施例1Eに記載の手順を用いて、標題化合物を製造した。¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 1.04 (m, 1H)、1.12 (m, 1H)、1.28 (d, J=6 Hz, 3H)、1.39 (m, 1H)、1.60 (m, 1H)、1.94 (m, 3H)、2.15 (m, 1H)、2.65 (dd, J=12 Hz, J=6 Hz, 1H)、2.78 (q, J=9 Hz, 1H)、2.98 (m, 1H)、3.17 (dd, J=12 Hz, J=6 Hz, 1H)、3.47 (m, 1H)、4.03 (s, 6H)、7.17 (d, J=9 Hz, 2H)、7.41 (d, J=9 Hz, 2H)、8.22 (s, 1H)。MS (DCI-NH₃) m/z 354 (M+H)⁺。

【0225】

(実施例17)

2-[4-((1R, 2R)-2-{[(2S)-2-メチルピロリジン-1-イル]メチル}シクロプロピル)フェニル]ピリダジン-3(2H)-オン

ネジキャップ式バイアル中にて、実施例4Aからの生成物(47mg、0.16mmol; 1-[2-(4-ブロモフェニル)-(1R, 2R)-シクロプロピルメチル]-(2S)-2-メチルピロリジン)、3(2H)-ピリダジノン(CAS#504-30-3、20mg、0.2mmol)、ヨウ化銅(1.5mg、0.008mmol)、N, N'-トランス-ジメチルシクロヘキサン-1, 2-ジアミン(2.3mg、0.016mmol)およびリン酸カリウム(75mg、0.35mmol)のトルエンおよびイソプロパノール混合液(4mL、1:1)中の溶液を、加熱して110℃として16時間経過させた。混合物を冷却して室温とし、H₂Oで処理し、酢酸エチルで抽出した(25mLで2回)。有機層を分離し、ブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで脱水した。濾過後、有機層を減圧下に濃縮し、得られた油状物を、1%から3%メタノール(10%濃NH₄OH含有)/ジクロロメタンを用いてシリカゲルで精製して、標題化合物を得た。¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 1.07 (m, 1H)、1.14 (m, 1H)、1.26 (d, J=6 Hz, 3H)、1.40 (m, 1H)、1.58 (m, 1H)、1.90 (m, 3H)、2.13 (m, 1H)、2.58 (m, 1H)、2.70 (q, J=9 Hz, 1H)、2.89 (m, 1H)、3.14 (dd, J=12 Hz, J=6 Hz, 1H)、3.44 (m, 1H)、7.07 (d, J=9 Hz, 1H)、7.24 (d, J=9 Hz, 2H)、7.44 (d, J=9 Hz, 2H)、7.47 (m, 1H)、8.03 (m, 1H)。MS (DCI-NH₃) m/z 310 (M+H)⁺。

【0226】

(実施例18)

2-[4-((1S, 2S)-2-{[(2S)-2-メチルピロリジン-1-イル]メチル}シクロプロピル)フェニル]ピリダジン-3(2H)-オン

1-[2-(4-ブロモフェニル)-(1R, 2R)-シクロプロピルメチル]-(2S)-2-メチルピロリジンに代えて原料として実施例1Dからの生成物1-[(1S, 2S)-2-(4-ブロモフェニル)-シクロプロピルメチル]-2(S)-メチルピロリジンを用い、実施例17に記載の手順を用いて、標題化合物を製造した。¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 0.97 (m, 1H)、1.13 (m, 1H)、1.23 (d, J=6 Hz, 3H)、1.34 (m, 1H)、1.51 (m, 1H)、1.85 (m, 3H)、1.93 (m, 1H)、2.01 (m, 1H)、2.68 (q, J=9 Hz, 1H)、2.85 (m, 1H)、3.08 (m, 1H)、3.23 (m, 1H)、7.07 (d, J=9 Hz, 1H)、7.22 (d, J=9 Hz, 2H)、7.44 (d, J=9 Hz, 2H)、7.47 (m, 1H)、8.03 (m, 1H)。MS (D

CI-NH₃) m/z 310 (M+H)⁺。

【0227】

(実施例19)

N-{4-[(1S, 2S) -2- { [(2S) -2-メチルピロリジン-1-イル]
メチル} シクロプロピル) フェニル] -1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-カルボキ
サミド

ピリダジン-3 (2H) -オンに代えて1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-カルボ
キサミドを用い、実施例34Gに記載の手順を用いて、標題化合物を製造した。¹H N
MR (300MHz, CD₃OD) δ 1.11-1.18 (m, 1H)、1.22-1.
28 (m, 1H)、1.38 (d, J=6Hz, 3H)、1.47-1.53 (m, 1H) 10
)、1.67-1.74 (m, 1H)、2.01-2.15 (m, 3H)、2.24-2.
35 (m, 1H)、2.91-2.99 (m, 1H)、3.13-3.23 (m, 1H
)、3.33-3.43 (m, 2H)、3.60-3.68 (m, 1H)、7.34 (d
, J=9Hz, 2H)、7.79 (d, J=9Hz, 2H)、9.05 (s, 1H)。M
S (DCI-NH₃) m/z 326 (M+H)⁺。

【0228】

(実施例20)

2-メチル-5-[4-((1S, 2S) -2- { [(2S) -2-メチルピロリジン
-1-イル] メチル} シクロプロピル) フェニル] -1, 3-ベンゾチアゾール

(実施例20A)

2-メチル-5-(4, 4, 5, 5-テトラメチル- [1, 3, 2] ジオキサボロラン
-2-イル) -ベンゾチアゾール

5-プロモ-2-メチル-ベンゾチアゾール (2g, 8.8mmol)、4, 4, 4',
4', 5, 5, 5', 5'-オクタメチル-2, 2'-ビ (1, 3, 2-ジオキサボロ
ラン) (2.7g, 10.6mmol; CAS 73183-34-3)、酢酸カリウム (3.
1g, 31.7mmol) および Pd(dppf)₂Cl₂ ジクロロメタン錯体 (1
:1) (360mg, 0.51mmol) の脱水テトラヒドロフラン (70mL) 中溶液
を、窒素雰囲気下に終夜加熱還流した。冷却して室温とした後、混合物を珪藻土で濾過し
、酢酸エチルで洗浄した。濾液を水およびブラインで洗浄し、脱水し (MgSO₄)、濾
過し、減圧下に濃縮した。残留物を、10%酢酸エチル/ヘキサンで溶離を行うシリカゲ
ルでクロマトグラフィーで精製して、標題化合物を得た。¹H NMR (300MHz、
CD₃Cl₃) δ 1.37 (s, 12H)、2.84 (s, 3H)、7.75 (d, J=
9Hz, 1H)、7.82 (d, J=9Hz, 1H)、8.38 (s, 1H); (DCI
/NH₃) m/z 276 (M+H)⁺。 30

【0229】

(実施例20B)

2-メチル-5-[4-((1S, 2S) -2- { [(2S) -2-メチルピロリジン
-1-イル] メチル} シクロプロピル) フェニル] -1, 3-ベンゾチアゾール

4-シアノフェニルボロン酸に代えて実施例20Aからの生成物を用い、実施例1Eに
記載の手順を用いて、標題化合物を製造した。¹H NMR (300MHz, CD₃OD) 40
δ 1.01 (m, 1H)、1.14 (m, 1H)、1.26 (d, J=6Hz, 3H)
、1.35 (m, 1H)、1.55 (m, 1H)、1.91 (m, 3H)、2.12 (m
、1H)、2.34 (m, 1H)、2.67 (m, 1H)、2.75 (m, 1H)、2.
85 (s, 3H)、3.26 (m, 2H)、3.41 (m, 1H)、7.21 (d, J=
9Hz, 2H) 17.60 (d, J=9Hz, 2H)、7.65 (dd, J=9Hz, J
=3Hz, 1H)、7.96 (d, J=6Hz, 1H)、8.06 (d, J=3Hz, 1
H)。MS (DCI-NH₃) m/z 362 (M+H)⁺。

【0230】

(実施例21)

1, 3, 5-トリメチル-4-[4-((1S, 2S) -2- { [(2S) -2-メチ

10

20

30

40

50

ルピロリジン-1-イル}メチル}シクロプロピル)フェニル]-1H-ピラゾール

4-シアノフェニルボロン酸に代えて1, 3, 5-トリメチル-4-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-[1, 3, 2]ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール(CAS# 844891-04-9)を用い、実施例1Eに記載の手順を用いて、標題化合物を製造した。¹H NMR(300MHz、CD₃OD) δ 0.99(m, 1H)、1.07(m, 1H)、1.22(d, J=6Hz, 3H)、1.29(m, 1H)、1.51(m, 1H)、1.86(m, 3H)、2.08(m, 1H)、2.15(s, 3H)、2.18(m, 1H)、2.21(s, 3H)、2.56(m, 1H)、2.65(m, 1H)、3.24(m, 1H)、3.38(m, 1H)、7.14(s, 4H)。MS(DCI-NH₃) m/z 324(M+H)⁺。

10

【0231】

(実施例22)

2, 6-ジメチル-3-[4-((1S, 2S)-2-{[(2S)-2-メチルピロリジン-1-イル}メチル}シクロプロピル)フェニル]ピリジン

4-シアノフェニルボロン酸に代えて2, 6-ジメチルピリジン-3-ボロン酸を用い、実施例1Eに記載の手順を用いて、標題化合物を製造した。¹H NMR(300MHz、CD₃OD) δ 0.97(m, 1H)、1.09(m, 1H)、1.22(d, J=6Hz, 3H)、1.32(m, 1H)、1.51(m, 1H)、1.86(m, 3H)、2.07(m, 1H)、2.18(m, 1H)、2.41(s, 3H)、2.52(s, 3H)、2.55(m, 1H)、2.62(m, 1H)、3.25(m, 1H)、3.37(m, 1H)、7.19(m, 5H)、7.49(d, J=9Hz, 1H)。MS(DCI-NH₃) m/z 321(M+H)⁺。

20

【0232】

(実施例23)

5-[4-((1S, 2S)-2-{[(2S)-2-メチルピロリジン-1-イル}メチル}シクロプロピル)フェニル]ピリミジン

4-シアノフェニルボロン酸に代えてピリミジン-3-ボロン酸を用い、実施例1Eに記載の手順を用いて、標題化合物を製造した。¹H NMR(300MHz、CD₃OD) δ 0.96(m, 1H)、1.1(m, 1H)、1.16(d, J=6Hz, 3H)、1.31(m, 1H)、1.45(m, 1H)、1.77(m, 2H)、1.86(m, 1H)、2.0(m, 2H)、2.4(m, 2H)、3.18(m, 1H)、3.27(m, 1H)、7.26(d, J=9Hz, 2H)、7.62(d, J=9Hz, 2H)、9.03(s, 2H)、9.09(s, 1H)。MS(DCI-NH₃) m/z 294(M+H)⁺。

30

【0233】

(実施例24)

N-イソブチル-N-[4-((1S, 2S)-2-{[(2S)-2-メチルピロリジン-1-イル}メチル}シクロプロピル)フェニル]アミン

(実施例24A)

4-{2-[(2S)-2-メチル-ピロリジン-1-イルメチル]-(1S, 2S)-シクロプロピル}-フェニルアミン

40

実施例1Dからの生成物(640mg、2.18mmol、1-[(1S, 2S)-2-(4-ブromoフェニル)-シクロプロピルメチル]-2(S)-メチル-ピロリジン)、リチウムビス(トリメチルシリル)アミド(560mg)、Pd₂(dba)₃(100mg)およびP(t-Bu)₃(10%ヘキサン溶液、530mg)のトルエン(3mL)中溶液を、マイクロ波リアクター中にて160℃で40分間加熱した。混合物をジクロロメタンおよびH₂Oで希釈し、分配した。水層をDCMで抽出し、有機層を合わせ、脱水し、濃縮して、褐色様残留物を得て、それを3%メタノール(10%濃NH₄OH含有)/ジクロロメタンで溶離を行うシリカゲルで精製して、標題化合物を得た。¹H NMR(300MHz、CD₃OD) δ 0.73(m, 1H)、0.85(m, 1H)、

50

1. 07 (m, 1H)、1. 13 (d, J=6 Hz、3H)、1. 41 (m, 1H)、1. 63 (m, 1H)、1. 76 (m, 3H)、2. 0 (m, 1H)、2. 28 (m, 2H)、3. 12 (m, 1H)、3. 27 (m, 1H)、6. 65 (d, J=9 Hz、2H)、6. 83 (d, J=9 Hz、2H)。MS (DCI-NH₃) m/z 231 (M+H)⁺。

【0234】

(実施例24B)

N-イソブチル-N-[4-((1S, 2S)-2-{[(2S)-2-メチルピロリジン-1-イル]メチル}シクロプロピル)フェニル]アミン

実施例24Aからの生成物(35mg、0.15mmol、4-{2-[(2S)-2-メチル-ピロリジン-1-イルメチル]-(1S, 2S)-シクロプロピル}-フェニルアミン)および2-メチル-プロピオンアルデヒド(20mL、0.23mmol)のエタノール(8mL)中溶液を、室温でボラン-ピリジン(30mL)で処理し、16時間攪拌した。混合物を濃縮し、残留物を3%メタノール(10%濃NH₄OH含有)/ジクロロメタンで溶離を行うシリカゲルで精製して、標題化合物を得た。¹H NMR(300MHz、CD₃OD) δ 0.82 (m, 1H)、0.94 (m, 1H)、0.95 (d, J=9 Hz、6H)、1.17 (m, 1H)、1.26 (d, J=6 Hz、3H)、1.57 (m, 1H)、1.76 (m, 2H)、1.90 (m, 3H)、2.13 (m, 1H)、2.37 (m, 1H)、2.75 (m, 1H)、2.84 (m, 3H)、3.23 (m, 1H)、3.45 (m, 1H)、6.56 (d, J=9 Hz、2H)、6.86 (d, J=9 Hz、2H)。MS (DCI-NH₃) m/z 287 (M+H)⁺。

【0235】

(実施例25)

N-[4-((1S, 2S)-2-{[(2S)-2-メチルピロリジン-1-イル]メチル}シクロプロピル)フェニル]ピリミジン-5-アミン

実施例24Aからの生成物(300mg、1.3mmol、4-{2-[(2S)-2-メチル-ピロリジン-1-イルメチル]-(1S, 2S)-シクロプロピル}-フェニルアミン)、5-ブロモピリミジン(311mg、1.95mmol)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)・クロロホルム(40mg)、Cs₂CO₃(1g)および1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン(65mg)の脱水ジオキサン(8mL)中溶液を、加熱して110℃として48時間経過させた。混合物を冷却して室温とし、EtOAcで希釈し、水およびブラインで洗浄した。有機層を脱水し(MgSO₄)、濾過し、減圧下に濃縮し、3%メタノール(10%濃NH₄OH含有)/ジクロロメタンで溶離を行うシリカゲルで精製して、標題化合物を得た。¹H NMR(300MHz、CD₃OD) δ 0.84 (m, 1H)、0.96 (m, 1H)、1.14 (d, J=6 Hz、3H)、1.20 (m, 1H)、1.43 (m, 1H)、1.75 (m, 3H)、1.88 (m, 1H)、2.01 (m, 1H)、2.28 (m, 1H)、2.35 (m, 1H)、3.14 (m, 1H)、3.26 (m, 1H)、7.08 (s, 4H)、8.44 (s, 2H)、8.51 (s, 1H)。MS (DCI-NH₃) m/z 309 (M+H)⁺。

【0236】

(実施例26)

4'-((1R, 2S)-2-{2-[(2R)-2-メチルピロリジン-1-イル]エチル}シクロプロピル)-1, 1'-ビフェニル-4-カルボニトリル

(実施例26A)

3-(4-ブロモフェニル)プロプ-2-エン1-オール

トランス-4-ブロモ桂皮酸エチル[CAS 24393-53-1](8mL、42.6mmol)の脱水ジクロロメタン(150mL)中溶液にN₂下にて、水素化アルミニウムジイソブチルのジクロロメタン中溶液(128mL、1M、128mmol)を-78℃で滴下した。添加後、混合物を2時間かけて昇温させて-78℃から-30℃とした

。混合物を再度冷却して -78°C とし、 1N HCl 水溶液を加えた。有機層を分離し、 MgSO_4 で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮して、標題化合物を得た。 $^1\text{H NMR}$ (300MHz , CDCl_3) : δ 1.44 (t, $J=6\text{Hz}$, 1H)、4.32 (t, $J=4.5\text{Hz}$, 2H)、6.37 (dt, $J=16.5\text{Hz}$, $J=6\text{Hz}$, 1H)、6.57 (dt, $J=15\text{Hz}$, $J=3\text{Hz}$, 1H)、7.25 (d, $J=9\text{Hz}$, 2H)、7.45 (d, $J=9\text{Hz}$, 2H)。MS (DCI-NH_3) m/z 214 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

【0237】

(実施例26B)

2-ブチル- [1, 3, 2] ジオキサボロラン- (S, S) - 4, 5-ジカルボン酸ビス-ジメチルアミド

文献 (Organic Synthesis, 1998, 76, 86-96) に報告の方法に従って、2-(ブト-1-イル)-テトラヒドロ-4H-1, 3, 6, 2-ジオキサザボロシン [CAS 92527-13-4] を、n-ブチルボロン酸および2-(2-ヒドロキシーエチルアミノ)-エタノール [CAS 111-42-2] から製造した。このジオキサザボロシン (3g, 17.5mmol) および (2S, 3S)-2, 3-ジヒドロキシー-N, N, N', N'-テトラメチル-ブタンジアミド [CAS 63126-52-3] (4.65g) を脱水ジクロロメタン (95mL) に N_2 下にて溶かした。ブライン (30mL) を加えた。得られた混合物を室温で1時間攪拌した。2層を分離し、水層をジクロロメタン (30mL) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、 MgSO_4 で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮して、標題化合物を油状物として得た。 $^1\text{H NMR}$ (300MHz , CDCl_3) : δ 0.82-0.9 (m, 5H)、1.25-1.45 (m, 4H)、2.98 (s, 6H)、3.2 (s, 6H)、5.52 (s, 2H)。MS (DCI-NH_3) m/z 271 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

【0238】

(実施例26C)

(1R, 2R) - [2-(4-ブロモフェニル) シクロプロピル] メタノール

ジメトキシエタン (1.2mL, 2当量) の脱水ジクロロメタン (30mL) 中溶液を N_2 下に -10°C とし、それにジエチル亜鉛 (12mL, 1Mジクロロメタン溶液) を滴下し、次に温度を -5°C 以下に維持しながらジヨードメタン (1.8mL) を15分間かけて滴下した。添加後に、混合物を -10°C でさらに10分間攪拌し、実施例26Bからのジオキサボロランの溶液 (1.8gのジクロロメタン (5mL) 溶液) を -5°C で6分間かけて加えた。実施例26Aからのアルケンの溶液 (1gのジクロロメタン (5mL) 溶液) を滴下した。冷却浴を外し、混合物を終夜攪拌した。混合物を、飽和 NH_4Cl 水溶液および10% HCl 水溶液の添加によって反応停止した。この混合物をエーテルで2回抽出した。合わせた有機抽出液を2N NaOH 水溶液 (40mL) および30% H_2O_2 水溶液 (5mL) で処理し、5分間攪拌した。分離した有機層を、10% HCl 水溶液、 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 水溶液、 NaHCO_3 水溶液およびブラインの順に洗浄した。有機層を脱水し (MgSO_4)、濾過した。濾液を減圧下に濃縮した。残留物を、4:1ヘキサン/酢酸エチルで溶離を行うシリカゲルで精製して、標題化合物を得た。 $^1\text{H NMR}$ (300MHz , CDCl_3) : δ 0.92-1.0 (m, 2H)、1.45-1.48 (m, 2H)、1.76-1.85 (m, 1H)、3.61 (d, $J=7.5\text{Hz}$, 2H)、6.95 (d, $J=9\text{Hz}$, 2H)、7.37 (d, $J=9\text{Hz}$, 2H)。MS (DCI-NH_3) m/z 228 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

【0239】

(実施例26D)

(1R, 2R) - 2-(4-ブロモフェニル) シクロプロパンカルボアルデヒド

オキサリクロライド (0.48mL) の脱水ジクロロメタン (50mL) 中溶液に N_2 下にて -78°C で、 DMSO (0.8mL, 3当量) を滴下した。実施例26Cからのアルコール (823mg) のジクロロメタン (20mL) 中溶液を、 -78°C で滴下した。この温度での攪拌を30分間続け、トリエチルアミン (2mL, 4当量) を加え、ドラ

イアイス浴を外した。1時間攪拌後、混合物を飽和 NH_4Cl 水溶液で処理した。混合物をエーテルで抽出した。合わせた有機抽出液を脱水し(MgSO_4)、濾過した。濾液を減圧下に濃縮した。残留物を、ヘキサンによりシリカゲル層で溶離を行うことで精製して、標題化合物を得た。 ^1H NMR (300 MHz、 CDCl_3) : δ 1.48 (m、1 H)、1.65 (dt、 $J=9\text{ Hz}$ 、 $J=6\text{ Hz}$ 、1 H)、2.15 (m、1 H)、2.57 (m、1 H)、6.98 (d、 $J=9\text{ Hz}$ 、2 H)、7.45 (d、 $J=9\text{ Hz}$ 、2 H)、9.46 (d、 $J=4.5\text{ Hz}$ 、1 H)。MS ($\text{DCI}-\text{NH}_3$) m/z 226 ($\text{M}+\text{H}$)⁺。

【0240】

(実施例26E)

1-ブromo-4-[(1R, 2S)-2-ビニルシクロプロピル]ベンゼン

実施例26Dからのアルデヒド(500 mg、2.22 mmol)およびメチルトリフェニルホスホニウムヨード[CAS 2065-66-9](1.17 g)の脱水ジクロロメタン(50 mL)中溶液を、0℃で N_2 下に攪拌した。この冷却混合物に、カリウムt-ブトキシド(340 mg)を加えた。氷浴を外し、混合物を室温で1時間攪拌した。混合物を飽和 NH_4Cl 水溶液で反応停止した。混合物をジクロロメタンで抽出し、合わせた有機抽出液を脱水し(MgSO_4)、濾過した。濾液を減圧下に濃縮し、残留物をヘキサンを用いてシリカゲルで精製して、標題化合物を得た。 ^1H NMR (300 MHz、 CDCl_3) : δ 1.1-1.2 (m、2 H)、1.6-1.7 (m、1 H)、1.84-1.92 (m、1 H)、5.05 (ddd、 $J=3.4\text{ Hz}$ 、 $J=9\text{ Hz}$ 、 $J=1\text{ Hz}$ 、1 H)、5.52 (ddd、 $J=1.8\text{ Hz}$ 、 $J=1.0\text{ Hz}$ 、 $J=9\text{ Hz}$ 、1 H)、6.95 (d、 $J=9\text{ Hz}$ 、2 H)、7.45 (d、 $J=9\text{ Hz}$ 、2 H)。MS ($\text{DCI}-\text{NH}_3$) m/z 224 ($\text{M}+\text{H}$)⁺。

【0241】

(実施例26F)

2-[(1S, 2R)-2-(4-ブロモフェニル)シクロプロプ-1-イル]エタノール

実施例26Eからのアルケン(2.25 g、10 mmol)の脱水THF(50 mL)中溶液に N_2 下に、ボラン-THF(13 mL、1 M)を0℃で加えた。混合物を室温で2時間攪拌し、冷却して0℃とした。過酸化水素水溶液(35%、3.5 mL)を加え、氷浴を外し、混合物を昇温させて室温とし、攪拌を10分間続けた。混合物を飽和 NH_4Cl 水溶液で反応停止し、エーテルで抽出した。合わせた有機抽出液を脱水し(MgSO_4)、濾過した。濾液を減圧下に濃縮した。残留物を、4:1ヘキサン/酢酸エチルを用いてシリカゲルで精製して、標題化合物を得た。 ^1H NMR (300 MHz、 CDCl_3) : δ 0.8-0.92 (m、2 H)、1.02-1.1 (m、1 H)、1.46 (s、1 H)、1.6-1.7 (m、2 H)、3.75 (t、 $J=6\text{ Hz}$ 、2 H)、6.9 (d、 $J=9\text{ Hz}$ 、2 H)、7.45 (d、 $J=9\text{ Hz}$ 、2 H)。MS ($\text{DCI}-\text{NH}_3$) m/z 241 ($\text{M}+\text{H}$)⁺。

【0242】

(実施例26G)

4'-[(1R, 2S)-2-(2-ヒドロキシエチル)シクロプロプ-1-イル]ビフェニル-4-カルボニトリル

実施例26F(1.2 g、5 mmol)、4-シアノフェニルボロン酸[CAS 126747-14-6](1.46 g、2当量)、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (350 mg)および Cs_2CO_3 (6.5 g)のイソプロパノール(80 mL)中溶液を、 N_2 下に終夜還流攪拌した。混合物を酢酸エチルと H_2O との間で分配した。有機層を飽和 NaHCO_3 水溶液と次にブラインで洗浄した。有機層を脱水し(MgSO_4)、濾過した。濾液を減圧下に濃縮し、得られた残留物を4:1ヘキサン/酢酸エチルで溶離を行うシリカゲルでのクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物を得た。 ^1H NMR (300 MHz、 CDCl_3) : δ 0.85-1.03 (m、2 H)、1.12-1.2 (m、1

10

20

30

40

50

H)、1.65-1.7 (m、3H)、3.78 (t、J=6 Hz、2H)、7.15 (d、J=9 Hz、2H)、7.48 (d、J=9 Hz、2H)、7.68 (q、J=9 Hz、4H)。MS (DCI-NH₃) m/z 264 (M+H)⁺。

【0243】

(実施例26H)

メタンスルホン酸、2-[(1S, 2R)-2-(4'-シアノ-ビフェニル-4-イル)-シクロプロピル]-エチルエステル

実施例26G (560mg、2.13mmol) およびメタンスルホンクロライド (0.22mL、1.2当量) のジクロロメタン (10mL) 中溶液にN₂ 下にて、トリエチルアミン (0.42mL、1.4当量) を0℃で加えた。混合物を室温で5時間攪拌した。混合物をH₂Oで処理し、有機層をブラインで洗浄し、脱水し (MgSO₄)、濾過した。濾液を減圧下に濃縮し、得られた残留物を4:1ヘキサン/酢酸エチルで溶離を行うシリカゲルでのクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物を得た。¹H NMR (300MHz、CDCl₃): δ 0.9-1.08 (m、2H)、1.18-2.02 (m、2H)、3.0 (s、3H)、4.35 (t、J=6 Hz、2H)、7.15 (d、J=9 Hz、2H)、7.48 (d、J=9 Hz、2H)、7.68 (q、J=9 Hz、2H)。MS (DCI-NH₃) m/z 342 (M+H)⁺。

【0244】

(実施例26I)

4'-((1R, 2S)-2-{2-[(2R)-2-メチルピロリジン-1-イル]エチル}シクロプロピル)-1, 1'-ビフェニル-4-カルボニトリル

実施例26Hからのメシレート (500mg、1.47mmol) および炭酸カリウム (0.446g、3.24mmol) のDMF (10mL) 中溶液に、(R)-2-メチルピロリジン臭化水素酸塩 [CAS 117607-13-3] (300mg、1.81mmol) を加えた。混合物を50℃で終夜攪拌した。混合物を酢酸エチルとH₂Oとの間で分配した。有機層をブラインで洗浄し、脱水し (MgSO₄)、減圧下に濃縮した。得られた残留物を、7.5/20/70 MeOH/EtOAc/CH₂Cl₂ で溶離を行うシリカゲルでのクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物を得た。¹H NMR (300MHz、CDCl₃、遊離塩基): δ 0.85-0.9 (m、1H)、1.03-1.0 (m、1H)、1.14 (d、J=6 Hz、3H)、1.4-2.4 (m、11H)、2.9 (m、1H)、3.15-3.23 (m、1H)、7.15 (d、J=9 Hz、2H)、7.47 (d、J=9 Hz、2H)、7.66 (q、J=9 Hz、4H)。MS (DCI-NH₃) m/z 331.2 (M+H)⁺。元素分析; C₂₃H₂₆N₂·C₄H₆O₆·1.25H₂O (L-酒石酸塩) の計算値: C、64.46; H、6.91; N、5.57。実測値: C、64.46; H、6.91; N、5.57。

【0245】

(実施例27)

(2R)-1-{2-[(1S, 2R)-2-(4-ブロモフェニル)シクロプロピル]エチル}-2-メチルピロリジン

(実施例27A)

(1S, 2R)-メタンスルホン酸2-[2-(4-ブロモフェニル)-シクロプロピル]-エチルエステル

実施例26Hに記載の方法に従って、実施例26Fからのアルコール、2-[(1S, 2R)-2-(4-ブロモフェニル)シクロプロピル-1-イル]エタノールを、(1S, 2R)-メタンスルホン酸2-[2-(4-ブロモフェニル)-シクロプロピル]-エチルエステルに変換した。

【0246】

(実施例27B)

(2R)-1-{2-[(1S, 2R)-2-(4-ブロモフェニル)シクロプロピル]エチル}-2-メチルピロリジン

実施例 26 H からの生成物に代えて実施例 27 A からの生成物、(1 R, 2 R) - メタン
 スルホン酸 2 - [2 - (4 - ブロモフェニル) - シクロプロピル] - エチルエステル
 を用い、実施例 26 I に記載の方法に従って、標題化合物を製造した。¹H NMR (3
 00 MHz, CDCl₃, 遊離塩基): δ 0.75 - 0.9 (m, 2 H), 0.97 - 1.
 04 (m, 1 H), 1.15 (d, J = 6 Hz, 3 H), 1.5 - 1.65 (m, 8 H)
), 1.85 - 2.35 (m, 3 H), 2.85 - 2.95 (m, 1 H), 3.12 - 3.
 20 (m, 1 H), 6.9 (d, J = 9 Hz, 2 H), 7.33 (d, J = 9 Hz, 2
 H)。MS (DCI - NH₃) m/z 310 (M + H)⁺。

【0247】

(実施例 28)

4' - ((1 S, 2 R) - 2 - {2 - [(2 R) - 2 - メチルピロリジン - 1 - イル]
 エチル} シクロプロプ - 1 - イル) - 1, 1' - ビフェニル - 4 - カルボニトリル

(実施例 28 A)

2 - ブチル - [1, 3, 2] ジオキサボロラン - (R, R) - 4, 5 - ジカルボン酸ビス
 ス - ジメチルアミド

文献 (Organic Synthesis, 1998, 76, 86-96) に報告の方法に従って n - ブチルボロ
 ン酸および 2 - (2 - ヒドロキシ - エチルアミノ) - エタノール [CAS 111 - 42 - 2]
 から製造した 2 - (ブト - 1 - イル) - テトラヒドロ - 4 H - 1, 3, 6, 2 - ジオキ
 ソアザボロシン [CAS 92527 - 13 - 4] (3 g, 17.5 mmol) ならびに (2 R, 3 R) - 2,
 3 - ジヒドロキシ - N, N, N', N' - テトラメチル - ブタンジア
 ミド [CAS 26549 - 65 - 5] (9.85 g) を、N₂ 下に脱水ジクロロメタン (160 mL)
 に溶かした。ブライン (25 mL) を加えた。得られた混合物を室温で約 1
 6 時間攪拌した。2 層を分離し、水層をジクロロメタンで抽出した。合わせた有機層をブ
 ライン 50 mL で洗浄し、(MgSO₄) で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮して、標題化
 合物を油状物として得た。

【0248】

(実施例 28 B)

(1 S, 2 S) - [2 - (4 - ブロモフェニル) シクロプロピル] メタノール

ジメトキシエタン (5.2 mL) の脱水ジクロロメタン (200 mL) 中溶液を -10
 °C とし、それに N₂ 下にてジエチル亜鉛 (62.6 mL, 1 M ジクロロメタン溶液) を滴
 下し、次に温度を -5 °C 以下に維持しながら ジョードメタン (10.1 mL) を滴下した
 。添加後、混合物 -10 °C でさらに 10 分間攪拌し、ジオキサボロラン (2 - ブチル - [1,
 3, 2] ジオキサボロラン - (R, R) - 4, 5 - ジカルボン酸ビス - ジメチルアミ
 ド) の溶液 (8.8 g のジクロロメタン (40 mL) 溶液) を -5 °C で加えた。実施例 2
 6 A からのアルケンの溶液 (3 - (4 - ブロモフェニル) プロプ - 2 - 1 - オール, 5.
 3 g のジクロロメタン (50 mL) 溶液) を滴下した。冷却浴を除去し、混合物を終夜攪
 拌した。混合物を、飽和 NH₄Cl 水溶液および 10 % HCl 水溶液を加えることで反応
 停止した。この混合物をエーテルで 2 回抽出した。合わせた有機抽出液を 2 N NaOH
 水溶液 (250 mL) および 30 % H₂O₂ 水溶液 (35 mL) で処理し、5 分間攪拌した。
 有機層を、10 % HCl 水溶液、Na₂S₂O₃ 水溶液、NaHCO₃ 水溶液およびブ
 ラインの順に洗浄した。有機層を脱水し (MgSO₄)、濾過した。濾液を減圧下に
 濃縮した。残留物を、ヘキサン / 酢酸エチルで溶離を行うシリカゲルで精製して、標
 題化合物を得た。

【0249】

(実施例 28 C)

(1 S, 2 S) - 2 - (4 - ブロモフェニル) シクロプロパンカルボアルデヒド

オキサリクロライドの脱水ジクロロメタン中溶液に N₂ 下にて -78 °C で、DMSO
 (3 当量) を滴下した。実施例 28 B からのアルコール ((1 S, 2 S) - [2 - (4 -
 ブロモフェニル) シクロプロピル] メタノール) のジクロロメタン溶液を -78 °C で滴下
 した。この温度での攪拌を 30 分間続け、トリエチルアミン (4 当量) を加え、ドライ

10

20

30

40

50

イス浴を外した。1時間攪拌後、混合物を飽和 NH_4Cl 水溶液で処理した。混合物をエーテルで抽出した。合わせた有機抽出液を脱水し(MgSO_4)、濾過した。濾液を減圧下に濃縮した。残留物を、ヘキサンによるシリカゲル層での溶離によって精製して、標題化合物を得た。

【0250】

(実施例28D)

1-ブロモ-4-[(1S, 2R)-2-ビニルシクロプロピル]ベンゼン

実施例28Cからのアルデヒド[(1S, 2S)-2-(4-ブロモフェニル)シクロプロパンカルボアルデヒド]およびメチルトリフェニルホスホニウムヨージド[CAS 2065-66-9]の脱水ジクロロメタン中溶液を、0℃で N_2 下に攪拌した。この冷混合物に、カリウムt-ブトキシドを加えた。氷浴を外し、混合物を室温で1時間攪拌した。混合物を、飽和 NH_4Cl 水溶液で反応停止した。混合物をジクロロメタンで抽出し、合わせた有機抽出液を脱水し(MgSO_4)、濾過した。濾液を減圧下に濃縮し、残留物をヘキサンを用いてシリカゲルで精製して、標題化合物を得た。

10

【0251】

(実施例28E)

2-[(1R, 2S)-2-(4-ブロモフェニル)シクロプロプ-1-イル]エタノール

実施例28Dからのアルケン(1-ブロモ-4-[(1S, 2R)-2-ビニルシクロプロピル]ベンゼン)の無水THF(50mL)中溶液に N_2 下にて、ボラン-THFを0℃で加えた。混合物を室温で2時間攪拌し、冷却して0℃とした。過酸化水素(30%)水溶液を加え、氷浴を外し、攪拌を10分間続けながら混合物を昇温させて室温とした。混合物を飽和 NH_4Cl 水溶液で反応停止し、エーテルで抽出した。合わせた有機抽出液を脱水し(MgSO_4)、濾過した。濾液を減圧下に濃縮した。残留物を4:1ヘキサン/酢酸エチルを用いるシリカゲルで精製して、標題化合物を得た。

20

【0252】

(実施例28F)

4'-[(1S, 2R)-2-(2-ヒドロキシエチル)シクロプロプ-1-イル]ビフェニル-4-カルボニトリル

実施例28Eの生成物(2-[(1R, 2S)-2-(4-ブロモフェニル)シクロプロプ-1-イル]エタノール)、4-シアノフェニルボロン酸[CAS 126747-14-6](2当量)、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ および Cs_2CO_3 のイソプロパノール中溶液を N_2 下に、終夜にて攪拌還流した。混合物を酢酸エチルと H_2O との間で分配した。有機層を飽和 NaHCO_3 水溶液と次にブラインで洗浄した。有機層を脱水し(MgSO_4)、濾過した。濾液を減圧下に濃縮し、得られた残留物を、4:1ヘキサン/酢酸エチルで溶離を行うシリカゲルでのクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物を得た。

30

【0253】

(実施例28G)

メタンスルホン酸、2-[(1R, 2S)-2-(4'-シアノ-ビフェニル-4-イル)-シクロプロピル]-エチルエステル

実施例28Fの生成物(4'-[(1S, 2R)-2-(2-ヒドロキシエチル)シクロプロプ-1-イル]ビフェニル-4-カルボニトリル)およびメタンスルホンクロライド(1.2当量)のジクロロメタン中溶液に N_2 下にて、トリエチルアミン(1.4当量)を0℃で加えた。混合物を室温で終夜攪拌し、混合物を H_2O で処理した。分離した有機層をブラインで洗浄し、脱水し(MgSO_4)、濾過した。濾液を減圧下に濃縮し、得られた残留物を、4:1ヘキサン/酢酸エチルで溶離を行うシリカゲルでのクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物を得た。

40

【0254】

(実施例28H)

50

4'-(1S, 2R)-2-{2-[(2R)-2-メチルピロリジン-1-イル]エチル}シクロプロピル)-1, 1'-ビフェニル-4-カルボニトリル

実施例 28 G からのメシレート (メタンスルホン酸、2-[(1R, 2S)-2-(4'-シアノ-ビフェニル-4-イル)-シクロプロピル]-エチルエステル) および炭酸カリウムの DMF 中溶液に、(R)-2-メチルピロリジン臭化水素酸塩 [CAS 117607-13-3] を加えた。混合物を 50℃ で終夜攪拌した。混合物を酢酸エチルと H₂O との間で分配した。有機層をブラインで洗浄し、脱水し (MgSO₄)、減圧下に濃縮した。得られた残留物を、7.5/20/70 MeOH/EtOAc/CH₂Cl₂ で溶離を行うシリカゲルでのクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物を得た。¹H NMR (300 MHz、CDCl₃、遊離塩基) : δ 0.88-1.0 (m、2H)、1.18 (d、J=6 Hz、3H)、1.4-2.4 (m、11H)、2.9 (m、1H)、3.15-3.23 (m、1H)、7.15 (d、J=9 Hz、2H)、7.47 (d、J=9 Hz、2H)、7.66 (q、J=9 Hz、4H)。MS (DCI-NH₃) m/z 331.2 (M+H)⁺。元素分析; C₂₃H₂₆N₂・C₄H₆O₆・1.25 H₂O (L-酒石酸塩) の計算値: C、64.46; H、6.91; N、5.57。実測値: C、64.46; H、6.91; N、5.57。

【0255】

(実施例 29)

4'-(1R, 2S)-2-{2-[(2R)-2-メチルピロリジン-1-イル]エチル}シクロプロピル)-1, 1'-ビフェニル-4-カルボニトリル

(実施例 29 A)

3-(4-ブロモフェニル)-N-メトキシ-N-メチルアクリルアミド

0℃ で乾燥窒素雰囲気下に、トランス-4-ブロモ桂皮酸 [CAS 1200-07-3] (25.0 g、110 mmol) および DMF (0.5 mL) のジクロロメタン (300 mL) 中溶液を攪拌しながら、それにオキサリクロライドのジクロロメタン中溶液 (2 M、100 mL、200 mmol) を滴下した。窒素ラインおよび冷却浴を外し、ガス発生が停止するまで混合物を室温で攪拌した。揮発分を減圧下に除去し、残留物をジクロロメタン (200 mL) に再溶解させた。得られた溶液を、0℃ で攪拌した N、O-ジメチルヒドロキシルアミン塩酸塩 (21.5 g、220 mmol) およびトリエチルアミン (61.4 mL、440 mmol) のジクロロメタン (150 mL) 中溶液に滴下した。添加完了したら、冷却浴を外し、混合物を室温で終夜攪拌した。不溶物を濾過によって除去し、濾液を減圧下に濃縮した。残留物を酢酸エチルと 10% クエン酸水溶液との間で分配した。有機層を、10% クエン酸水溶液、3 N 水酸化ナトリウム水溶液およびブラインの順で洗浄した。その酢酸エチル溶液を脱水し (MgSO₄)、濾過した。濾液を減圧下に濃縮し、残留物をカラムクロマトグラフィー (65:35 ヘキサン/酢酸エチル) によって精製して、標題化合物を得た。¹H NMR (300 MHz、CDCl₃) : δ 3.31 (s、3H)、3.76 (s、3H)、7.02 (d、J=15 Hz、1H)、7.43 (d、J=9 Hz、2H)、7.51 (d、J=9 Hz、2H)、7.67 (d、J=9 Hz、1H)。MS (DCI-NH₃) m/z 270 (M+H)⁺、m/z 287 (M+NH₄)⁺。

【0256】

(実施例 29 B)

2-(4-ブromoフェニル)-トランス-シクロプロパンカルボン酸、N-メトキシ-N-メチル-アミド (ラセミ体)

トリメチルスルホニウムヨージド (26.78 g、119 mmol) の DMSO (100 mL) 中溶液を 0℃ で攪拌しながら、それに水素化ナトリウム (60% オイル中分散品、4.57 g、114 mmol) を少量ずつ加えた。添加が完了した時点で、氷浴を外し、混合物を室温で 45 分間攪拌した。混合物に実施例 29 A からのアルケン中間体 (26.85 g、99 mmol) の DMSO (100 mL) 中溶液を滴下し、攪拌を終夜続けた。混合物を飽和塩化アンモニウム水溶液で希釈し、混合物をジエチルエーテルで抽出した

10

20

30

40

50

(100 mLで4回)。合わせた抽出液を脱水し(MgSO₄)、濾過した。濾液を減圧下に濃縮して油状物を得て、それをカラムクロマトグラフィー(70:30ヘキサン/酢酸エチル)によって精製して、標題化合物を得た。¹H NMR(300 MHz、CDCl₃): δ 1.23–1.31 (m、1H)、1.60–1.67 (m、1H)、2.32–2.42 (m、1H)、2.42–2.50 (m、1H)、3.23 (s、3H)、3.69 (s、3H)、7.00 (d、J=9 Hz、2H)、7.39 (d、J=9 Hz、2H)。MS(DCI–NH₃) m/z 284 (M+H)⁺、m/z 301 (M+NH₄)⁺。

【0257】

(実施例29C)

2-(4-ブロモフェニル)-トランス-シクロプロパンカルボン酸(ラセミ体)

実施例29Bからの生成物(24.3 g、86 mmol)およびカリウムt-ブトキシド(80.8 g、684 mmol)のジエチルエーテル(900 mL)および水(10 mL)中溶液を、室温で3日間攪拌した。濃塩酸を加えることで、混合物をゆっくり酸性とした。エーテル層をブラインで洗浄し、酸性水層を酢酸エチルで抽出した(100 mLで2回)。エーテル層および酢酸エチル抽出液を合わせ、脱水し(MgSO₄)、濾過した。濾液を減圧下に濃縮して、標題化合物を得た。¹H NMR(300 MHz、CDCl₃): δ 1.33–1.42 (m、1H)、1.63–1.71 (m、1H)、1.84–1.91 (m、1H)、2.51–2.60 (m、1H)、6.98 (d、J=9 Hz、2H)、7.41 (d、J=9 Hz、2H)、11.08 (br s、1H)。MS(DCI–NH₃) m/z 258 (M+NH₄)⁺。

【0258】

(実施例29D)

[(1R, 2R)-2-(4-ブロモフェニル)シクロプロピル]-{(1S, 5R, 7R)-(10, 10-ジメチル-3, 3-ジオキソ-3λ⁶-チア-4-アザトリシクロ[5.2.1.0^{1,5}]デク-4-イル}メタノン

および

[(1S, 2S)-2-(4-ブロモフェニル)シクロプロピル]-{(1S, 5R, 7R)-(10, 10-ジメチル-3, 3-ジオキソ-3λ⁶-チア-4-アザトリシクロ[5.2.1.0^{1,5}]デク-4-イル}メタノン

実施例29Cでのラセミ体のトランス-シクロプロピル中間体(20.5 g、85 mmol)のDMF(100 mL)中溶液を攪拌しながら、それを窒素雰囲気下に1, 1'-カルボニルジイミダゾール(15.2 g、94 mmol)で処理した。混合物を40℃で1時間攪拌し、(1S)-(-)-2, 10-カンファースルタム([CAS 94594-90-8]、アルドリッチカタログ番号29, 835-2)(25.82 g、120 mmol)およびDBU(12.7 mL、85 mmol)を加えた。混合物を40℃で6時間、次に室温で終夜攪拌した。混合物を酢酸エチルと2N塩酸水溶液との間で分配した。有機層を飽和重炭酸ナトリウム水溶液と次にブラインで洗浄した。酢酸エチル溶液を脱水し(MgSO₄)、濾過した。濾液を減圧下に濃縮し、残留物をカラムクロマトグラフィー(90:5:5ヘキサン/ジクロロメタン/イソプロパノール)によって精製した。高真空下での乾燥によって、ジアステレオマーの混合物を得た。キラルカラム(キラルセル(Chiralcel) OJ(登録商標)、90:10ヘキサン/エタノール)による溶離によって、ジアステレオマーを分離した。最初に溶出したジアステレオマー(保持時間: 11.8分間)は、X線結晶測定によって、シクロプロピル炭素でS, S絶対配置を有するものであると同定された。後で溶出したジアステレオマー(保持時間: 19分間)は、シクロプロピル炭素でR, R絶対配置に割り当てられた。

【0259】

先に溶出したジアステレオマー(S, S-シクロプロピル)、[(1S, 2S)-2-(4-ブロモフェニル)シクロプロピル]-{(1S, 5R, 7R)-(10, 10-ジメチル-3, 3-ジオキソ-3λ⁶-チア-4-アザトリシクロ[5.2.1.0^{1,5}]

10

20

30

40

50

〕デク-4-イル}メタノン： ^1H NMR (300MHz、 CDCl_3)： δ 0.97 (s、3H)、1.17 (s、3H)、1.30–1.47 (m、3H)、1.61–1.69 (m、1H)、1.83–1.99 (m、3H)、2.01–2.19 (m、2H)、2.53–2.61 (m、1H)、2.63–2.71 (m、1H)、3.42–3.56 (m、2H)、3.86–3.92 (m、1H)、7.10 (d、 $J=9\text{Hz}$ 、2H)、7.40 (d、 $J=9\text{Hz}$ 、2H)。MS (DCI- NH_3) m/z 455 ($\text{M}+\text{NH}_4$) $^+$ 。

【0260】

後で溶出したジアステレオマー (R, R-シクロプロピル)、[(1R, 2R)-2-(4-ブロモフェニル)シクロプロピル]-{(1S, 5R, 7R)-(10, 10-ジメチル-3, 3-ジオキソ-3 λ^6 -チア-4-アザトリシクロ [5. 2. 1. 0 $^{1\cdot 5}$]

10

〕デク-4-イル}メタノン： ^1H NMR (300MHz、 CDCl_3)： δ 0.98 (s、3H)、1.20 (s、3H)、1.29–1.47 (m、3H)、1.1. 73–1.83 (m、1H)、1.83–2.00 (m、3H)、2.00–2.18 (m、2H)、2.46–2.59 (m、2H)、3.39–3.56 (m、2H)、3.86–4.96 (m、1H)、7.09 (d、 $J=9\text{Hz}$ 、2H)、7.39 (d、 $J=9\text{Hz}$ 、2H)、MS (DCI- NH_3) m/z 455 ($\text{M}+\text{NH}_4$) $^+$ 。

【0261】

(実施例29E)

(1R, 2R)-2-(4-ブロモフェニル)シクロプロパンカルボアルデヒド

20

実施例29Dに記載の遅く溶出するR, R-ジアステレオマー([(1R, 2R)-2-(4-ブロモフェニル)シクロプロピル]-{(1S, 5R, 7R)-(10, 10-ジメチル-3, 3-ジオキソ-3 λ^6 -チア-4-アザトリシクロ [5. 2. 1. 0 $^{1\cdot 5}$]

〕デク-4-イル}メタノン)(5. 2g、11. 86mmol)のジクロロメタン(100mL)中溶液を、乾燥窒素雰囲気下に-78℃で攪拌した。1M水素化ジイソブチルアルミニウムのジクロロメタン中溶液(26. 1mL、26. 1mmol)を、混合物に滴下した。添加完了したら、混合物を-78℃で3時間攪拌した。次に、メタノール(27mL)を-78℃で滴下した。ドライアイス浴を氷浴と交換し、飽和塩化アンモニウム水溶液を加えて混合物を反応停止した。10分後、不溶物を濾過によって除去し、有機層を単離し、脱水し(MgSO_4)、濾過した。濾液を減圧下に濃縮して無色油状物を得て、それをカラムクロマトグラフィー(9：1ヘキサン/酢酸エチル)によって精製した。生成物を含む分画を合わせ、減圧下に濃縮して、標題化合物を得た。 ^1H NMR (300MHz、 CDCl_3)： δ 1. 45–1. 57 (m、1H)、1. 70–1. 78 (m、1H)、2. 11–2. 19 (m、1H)、2. 55–2. 63 (m、1H)、6. 99 (d、 $J=9\text{Hz}$ 、2H)、7. 42 (d、 $J=9\text{Hz}$ 、2H)、9. 35 (d、 $J=4. 5\text{Hz}$ 、1H)。MS (DCI- NH_3) m/z 225 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 、 m/z 242 ($\text{M}+\text{NH}_4$) $^+$ 。

30

【0262】

(実施例29F)

1-ブロモ-4-[(1R, 2S)-2-ビニル-シクロプロプ-1-イル]ベンゼン

40

実施例29Eからのアルデヒド中間体(2. 35g、10. 44mmol)を、実施例26Eに記載の方法によってアルケンに変換し、次にクロマトグラフィー(100%ヘキサン)を行って、標題化合物を得た。 ^1H NMR (300MHz、 CDCl_3)： δ 1. 07–1. 19 (m、2H)、1. 60–1. 71 (m、1H)、1. 83–1. 91 (m、1H)、4. 91–4. 97 (m、1H)、5. 05–5. 14 (m、1H)、5. 45–5. 59 (m、1H)、6. 93 (d、 $J=9\text{Hz}$ 、2H)、7. 36 (d、 $J=9\text{Hz}$ 、2H)。MS (DCI- NH_3) m/z 241 ($\text{M}+\text{NH}_4$) $^+$ 。

【0263】

(実施例29G)

2-[(1S, 2R)-2-(4-ブロモフェニル)シクロプロプ-1-イル]エタノ

50

ール

実施例 29 F からのアルケン中間体 (1.64 g、7.35 mmol) を、実施例 26 F の方法によってアルコールに変換し、次にクロマトグラフィー (7:3 ヘキサン/酢酸エチル) を行って標題化合物を得た。¹H NMR (300 MHz、CDCl₃): δ 0.96–0.79 (m、2 H)、1.00–1.14 (m、1 H)、1.54–1.76 (m、3 H)、4.91–4.97 (m、1 H)、3.76 (t、J=6 Hz、2 H)、6.92 (d、J=9 Hz、2 H)、7.35 (d、J=9 Hz、2 H)。MS (DCI–NH₃) m/z 258 (M+NH₄)⁺。

【0264】

(実施例 29 H)

4'–[(1R, 2S)–2–(2–ヒドロキシエチル)シクロプロプ–1–イル]ビフェニル–4–カルボニトリル

実施例 29 G からのブロモフェニル中間体 (0.83 g、3.44 mmol) を、総反応時間を 45 分間とした以外は実施例 26 G の方法によってビフェニル中間体に変換し、次にクロマトグラフィー (7:3 ヘキサン/酢酸エチル) を行って、標題化合物を得た。

¹H NMR (300 MHz、CDCl₃): δ 0.87–0.95 (m、1 H)、0.97–1.04 (m、1 H)、1.11–1.24 (m、1 H)、1.61–1.79 (m、3 H)、3.79 (t、J=6 Hz、2 H)、7.15 (d、J=9 Hz、2 H)、7.48 (d、J=9 Hz、2 H)、7.67 (q、J=9 Hz、4 H)。MS (DCI–NH₃) m/z 281 (M+NH₄)⁺。

【0265】

(実施例 29 I)

メタンスルホン酸、2–[(1S, 2R)–2–(4'–シアノ–ビフェニル–4–イル)–シクロプロピル]–エチルエステル

実施例 29 H からのアルコール (0.31 g、1.18 mmol) を、実施例 26 H の方法によってメシレート中間体に変換して、標題化合物を得た。¹H NMR (300 MHz、CDCl₃): δ 0.89–0.96 (m、1 H)、1.00–1.08 (m、1 H)、1.13–1.24 (m、1 H)、1.76–1.93 (m、3 H)、2.98 (s、3 H)、4.35 (t、J=6 Hz、2 H)、7.16 (d、J=9 Hz、2 H)、7.49 (d、J=9 Hz、2 H)、7.68 (q、J=9 Hz、4 H)。MS (DCI–NH₃) m/z 359 (M+NH₄)⁺。

【0266】

(実施例 29 J)

4'–((1R, 2S)–2–{2–[(2R)–2–メチルピロリジン–1–イル]エチル}シクロプロピル)–1, 1'–ビフェニル–4–カルボニトリル

実施例 29 I からのメシレート中間体 (0.37 g、1.08 mmol) を、実施例 26 I の方法によって最終生成物に変換した。カラムクロマトグラフィー (95:5:微量のジクロロメタン/メタノール/水酸化アンモニウム) 後に標題化合物を得た。標題化合物をメタノールに溶かした。この攪拌溶液に、1 当量の L–酒石酸のメタノール中溶液を加えた。15 分間攪拌後、溶液を濃縮して容量を半量とし、エチルエーテルで処理して、標題化合物のモノ L–酒石酸塩としての結晶化を誘発した。¹H NMR (300 MHz、CD₃OD、L–酒石酸塩): δ 0.93–1.10 (m、2 H)、1.13–1.24 (m、1 H)、1.44 (d、J=6 Hz、3 H)、1.71–1.85 (m、2 H)、1.85–1.99 (m、2 H)、2.02–2.15 (m、2 H)、2.25–2.49 (m、1 H)、3.06–3.19 (m、2 H)、3.41–3.56 (m、2 H)、3.59–3.72 (m、1 H)、4.39 (s、2 H)、7.21 (d、J=9 Hz、2 H)、7.58 (d、J=9 Hz、2 H)、7.77 (s、4 H)。MS (DCI–NH₃) m/z 331 (M+H)⁺。

【0267】

(実施例 30)

10

20

30

40

50

4' - ((1S, 2R) - 2 - {2 - [(2R) - 2 - メチルピロリジン - 1 - イル] エチル} シクロプロピル) - 1, 1' - ビフェニル - 4 - カルボニトリル

(実施例 30A)

(1S, 2S) - 2 - (4 - ブロモフェニル) シクロプロパンカルボアルデヒド

実施例 29D に記載の先に溶出する S, S - ジアステレオマー ([(1S, 2S) - 2 - (4 - ブロモフェニル) シクロプロピル] - { (1S, 5R, 7R) - (10, 10 - ジメチル - 3, 3 - ジオキソ - 3 λ⁶ - チア - 4 - アザトリシクロ [5. 2. 1. 0¹. 5] デク - 4 - イル} メタノン) のジクロロメタン中溶液を、-78℃で乾燥窒素雰囲気下に攪拌した。1Mの水素化アルミニウムジイソブチルのジクロロメタン中溶液を、混合物に滴下した。添加完了した時点で、混合物を-78℃で3時間攪拌した。メタノールを-78℃で滴下した。ドライアイス浴を氷水浴に交換し、飽和塩化アンモニウム水溶液を加えて混合物を反応停止した。10分後、不溶物を濾過によって除去し、有機層を分離し、脱水し(MgSO₄)、濾過した。濾液を減圧下に濃縮し、残留物をカラムクロマトグラフィー(9:1ヘキサン/酢酸エチル)によって精製した。生成物を含む分画を合わせ、減圧下に濃縮して、標題化合物を得た。

10

【0268】

(実施例 30B)

1 - ブロモ - 4 - [(1S, 2R) - 2 - ビニル - シクロプロプ - 1 - イル] ベンゼン

実施例 30A からの生成物を、実施例 26E に記載の条件で処理し、次にクロマトグラフィー(100%ヘキサン)を行って、標題化合物を得た。

20

【0269】

(実施例 30C)

2 - [(1R, 2S) - 2 - (4 - ブロモフェニル) シクロプロプ - 1 - イル] エタノール

実施例 30B からの生成物を、実施例 26F に記載の条件で処理し、次にクロマトグラフィー(7:3ヘキサン/酢酸エチル)を行って、標題化合物を得た。

【0270】

(実施例 30D)

4' - [(1S, 2R) - 2 - (2 - ヒドロキシエチル) シクロプロプ - 1 - イル] ビフェニル - 4 - カルボニトリル

30

実施例 30C からの生成物を、実施例 26G に記載の条件で処理し、次にクロマトグラフィー(7:3ヘキサン/酢酸エチル)を行って、標題化合物を得た。

【0271】

(実施例 30E)

メタンスルホン酸・2 - [(1R, 2S) - 2 - (4' - シアノ - ビフェニル - 4 - イル) - シクロプロピル] - エチルエステル

実施例 30D からの生成物を、実施例 26H に記載の条件で処理して、標題化合物を得た。

【0272】

(実施例 30F)

4' - ((1S, 2R) - 2 - {2 - [(2R) - 2 - メチルピロリジン - 1 - イル] エチル} シクロプロピル) - 1, 1' - ビフェニル - 4 - カルボニトリル

40

実施例 29J に記載の手順により、実施例 30E からの生成物(メタンスルホン酸・2 - [(1R, 2S) - 2 - (4' - シアノ - ビフェニル - 4 - イル) - シクロプロピル] - エチルエステル)、0.40g、1.17mmol)を、4' - ((1S, 2R) - 2 - {2 - [(2R) - 2 - メチルピロリジン - 1 - イル] エチル} シクロプロピル) - 1, 1' - ビフェニル - 4 - カルボニトリルにさらに変換した。カラムクロマトグラフィー(96:4:微量のジクロロメタン/メタノール/水酸化アンモニウム)によって標題化合物を得た。標題化合物をエチルエーテルに溶かし、無水HClガスを溶液に吹き込んで標題化合物の塩酸塩を得て、それをメタノール/エチルエーテルから結晶かさせた。¹H

50

NMR (300 MHz、CD₃OD、塩酸塩) : δ 0.95–1.12 (m、2H)、1.14–1.24 (m、1H)、1.45 (d、J = 6 Hz、3H)、1.66–1.81 (m、1H)、1.81–1.93 (m、3H)、2.00–2.17 (m、2H)、2.27–2.41 (m、1H)、3.07–3.26 (m、2H)、3.43–3.56 (m、2H)、3.64–3.75 (m、1H)、7.21 (d、J = 9 Hz、2H)、7.58 (d、J = 9 Hz、2H)、7.77 (s、4H)。MS (DCI–NH₃) m/z 331 (M+H)⁺。

【0273】

(実施例31)

4'-[(トランス)-2-(2-ピロリジン-1-イルエチル)シクロプロピル]-1,1'-ビフェニル-4-カルボニトリル

10

(実施例31A)

tert-ブチル(ブト-3-インイルオキシ)ジメチルシラン

ホモプロパルギルアルコール(10g、0.14mol)およびtert-ブチルジメチルシリルクロライド(21.5g、0.14mol)のジクロロメタン(50mL)中溶液を0℃で攪拌しながら、それをトリエチルアミン(22.8mL、0.168mol)で処理した。混合物を室温で終夜攪拌した。混合物を水で洗浄し、有機層を脱水し(MgSO₄)、濾過した。濾液を減圧下に濃縮し、残留物をクロマトグラフィー(95:5ヘキサン/酢酸エチル)によって精製して、標題化合物を得た。¹H NMR(300 MHz、CDCl₃) : δ 0.08 (s、6H)、0.90 (s、9H)、1.96 (t、J = 3 Hz、1H)、2.41 (dt、J = 6 Hz、J = 3 Hz、2H)、3.75 (d、J = 6 Hz、2H)。

20

【0274】

(実施例31B)

tert-ブチル-ジメチル-(4-トリブチルスタンニル-ブト-3-エンイルオキシ)-シラン

実施例31A(1.08g、5.87mmol)、水素化トリ-(n-ブチル)スズ(1.43mL、5.31mmol)およびAIBN(触媒量)のベンゼン(10mL)中溶液を80℃で3時間攪拌した。揮発分を減圧下に除去して、標題化合物を無色油状物として得た(>95% E-異性体)。¹H NMR(300 MHz、CDCl₃) : δ 0.05 (s、6H)、0.80–0.98 (m、15H)、0.90 (s、9H)、1.23–1.38 (m、6H)、1.42–1.53 (m、6H)、2.34–2.40 (m、2H)、3.66 (d、J = 6 Hz、2H)、5.94–5.98 (m、2H)。

30

【0275】

(実施例31C)

4'-{4-(tert-ブチル-ジメチル-シラニルオキシ)-ブト-1-エンイル}-ビフェニル-4-カルボニトリル

実施例31B(4.95g、10.4mmol)、4'-シアノビフェニルトリフレート(3.1g、9.48mmol、標準法によって4'-ヒドロキシビフェニル-4-カルボニトリルから製造)およびPd(PPh₃)₂Cl₂(0.332g、0.47mmol)のDMF(20mL)中溶液を80℃で終夜攪拌した。混合物を冷却して室温とし、酢酸エチルと水との間で分配した。有機層を脱水し(MgSO₄)、濾過した。濾液を減圧下に濃縮し、残留物をカラムクロマトグラフィー(97.5:2.5ヘキサン/酢酸エチル)によって精製して、標題化合物を得た。¹H NMR(300 MHz、CDCl₃) : δ 0.07 (s、6H)、0.91 (s、9H)、2.46 (q、J = 6 Hz、2H)、3.75 (t、J = 6 Hz、2H)、6.32 (d、J = 16 Hz、1H)、6.48 (d、J = 16 Hz、1H)、7.44 (d、J = 9 Hz、2H)、7.54 (d、J = 9 Hz、2H)、7.65–7.74 (m、4H)。MS (DCI–NH₃) m/z 364 (M+H)⁺、m/z 359 (M+NH₄)⁺。

40

【0276】

50

(実施例 3 1 D)

トランス-4'-{2-[2-(tert-ブチルジメチルシラニルオキシ)エチル]
シクロプロピル} ビフェニル-4-カルボニトリル (ラセミ体)

文献 (Tetrahedron Letters, 1998, 39, 8621-8624) の手順に従って、シクロプロパン
化反応を実施した。ジエチル亜鉛 (1 M ヘキサン溶液、4. 1 mL、4. 1 mmol) の
ジクロロメタン (10 mL) 中溶液を攪拌しながら冷却して 0 °C とした。トリフルオロ酢
酸 (0. 32 mL、4. 1 mmol) のジクロロメタン (2 mL) 中溶液を、冷混合物に
滴下した。0 °C で攪拌を 20 分間続け、冷混合物に、ジヨードメタン (0. 4 mL、4.
9 mmol) のジクロロメタン (2 mL) 中溶液を滴下した。20 分後、実施例 3 1 C
(0. 6 g、1. 65 mmol) のジクロロメタン (5 mL) 中溶液を混合物に加え、氷
浴を外した。混合物を室温で 3 時間攪拌し、0. 1 N HCl 水溶液で希釈し、ヘキサン
で抽出した。粗生成物を、分取薄層クロマトグラフィー (97 : 3 ヘキサン / 酢酸エチル)
によって精製して、標題化合物を得た。¹H NMR (300 MHz、CDCl₃) :
δ 0. 04 (s、3 H)、0. 05 (s、3 H)、0. 84-0. 97 (m、2 H)、0.
89 (s、3 H)、1. 56-1. 75 (m、3 H)、3. 74 (t、J = 6 Hz、2
H)、7. 14 (d、J = 9 Hz、2 H)、7. 48 (d、J = 9 Hz、2 H)、7. 6
5 (d、J = 9 Hz、2 H)、7. 71 (d、J = 9 Hz、2 H)。MS (DCI-NH₃) m/z 378 (M+H)⁺、m/z 359 (M+NH₄)⁺。

【0277】

(実施例 3 1 E)

トランス-4'-{2-[2-(tert-ブチルジメチルシラニルオキシ)-エ
チル]-シクロプロピル} -ビフェニル-4-カルボニトリル (ラセミ体)

実施例 3 1 D (0. 585 g、1. 55 mmol) の THF (5 mL) 中溶液を室温で
攪拌しながら、それに 1 M のフッ化テトラブチルアンモニウムの THF 中溶液 (3. 1 mL、
3. 1 mmol) を加えた。混合物を 2 時間攪拌し、酢酸エチルと水との間で分配し
た。有機層を脱水し (MgSO₄)、濾過した。濾液を減圧下に濃縮し、残留物をカラム
クロマトグラフィー (65 : 35 ヘキサン / 酢酸エチル) によって精製して、標題化合物
を得た。¹H NMR (300 MHz、CDCl₃) : δ 0. 87-0. 97 (m、1 H)
)、0. 97-1. 05 (m、1 H)、1. 12-1. 21 (m、1 H)、1. 64-1.
79 (m、2 H)、3. 76-3. 84 (m、2 H)、7. 15 (d、J = 9 Hz、2
H)、7. 48 (d、J = 9 Hz、2 H)、7. 68 (q、J = 9 Hz、4 H)。MS (DCI-NH₃) m/z 281 (M+H)⁺。

【0278】

(実施例 3 1 F)

メタンスルホン酸、トランス-2-[2-(4'-シアノビフェニル-4-イル)-
シクロプロピル]-エチルエステル (ラセミ体)

実施例 3 1 E (0. 24 g、0. 91 mmol) およびメタンスルホンクロライド (0.
092 mL、1. 19 mmol) のジクロロメタン (10 mL) 中溶液を室温で攪拌
しながら、それにトリエチルアミン (0. 18 mL、1. 29 mmol) を加えた。30
分間攪拌後、混合物を水で洗浄した。有機層を脱水し (MgSO₄)、濾過した。濾液を
減圧下に濃縮して、粗標題化合物を得た。¹H NMR (300 MHz、CDCl₃) :
δ 0. 89-0. 96 (m、1 H)、1. 01-1. 08 (m、1 H)、1. 13-1.
23 (m、1 H)、1. 76-1. 83 (m、1 H)、1. 83-1. 93 (m、2 H)
、2. 99 (s、3 H)、4. 35 (t、J = 6 Hz、2 H)、7. 16 (d、J = 9 Hz、2 H)、
7. 49 (d、J = 9 Hz、2 H)、7. 68 (q、J = 9 Hz、4 H)。MS (DCI-NH₃) m/z 359 (M+NH₄)⁺。

【0279】

(実施例 3 1 G)

4'-[(トランス)-2-(2-ピロリジン-1-イルエチル)シクロプロピル]-
1, 1'-ビフェニル-4-カルボニトリル

実施例 3 1 F (0.054 g、0.158 mmol) のピロリジン (5 mL) 中溶液を、終夜攪拌還流した。揮発分を減圧下に除去し、残留物をカラムクロマトグラフィー (95 : 5 ジクロロメタン / メタノール) によって精製して、標題化合物を得た。¹H NMR (300 MHz、CDCl₃) : δ 0.84–0.91 (m、1H)、0.92–1.0 (m、1H)、1.05–1.16 (m、1H)、1.5–1.9 (m、8H)、2.48–2.75 (m、5H)、7.14 (d、J=9 Hz、2H)、7.48 (d、J=9 Hz、2H)、7.65 (q、J=9 Hz、4H)。MS (DCI–NH₃) m/z 317 (M+H)⁺。

【0280】

(実施例 3 2)

N–[4–((1S, 2S)–2–{[(2S)–2–メチルピロリジン–1–イル]メチル}シクロプロピル)フェニル]–5–(トリフルオロメチル)チエノ[3, 2–b]ピリジン–6–カルボキサミド

(実施例 3 2 A)

4–((1S, 2S)–2–((S)–2–メチルピロリジン–1–イル)メチル)シクロプロピル)アニリン

実施例 1 D からの生成物 (1.72 g、5.85 mmol)、リチウムビス(トリメチルシリル)アミド (1.51 g、8.78 mmol)、Pd₂(dba)₃ (268 mg、0.29 mmol) およびトリ–t–ブチルホスフィン (1.42 g、10%ヘキサン溶液、0.702 mmol) の無水トルエン (10 mL) 中溶液を、封管中 16 時間にわたり、120℃で加熱した。混合物を冷却して室温とし、HCl (1M) で処理し、酢酸エチルで抽出した (75 mL で 2 回)。有機層を合わせ、H₂O およびブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで脱水した。濾過後、有機層を減圧下に濃縮し、得られた油状物を 1% から 3% メタノール (10% 濃 NH₄ OH 含有) / ジクロロメタンを用いてシリカゲルで精製して、標題化合物を得た。¹H NMR (300 MHz、CD₃OD) δ 0.70–0.76 (m、1H)、0.82–0.88 (m、1H)、1.13 (d、J=6 Hz、3H)、1.03–1.11 (m、1H)、1.35–1.48 (m、1H)、1.60–1.66 (m、1H)、1.69–1.87 (m、3H)、1.92–2.04 (m、1H)、2.27 (dd、J=12 Hz、J=9 Hz、1H)、2.32–2.40 (m、1H)、3.12 (dd、J=12 Hz、J=3 Hz、1H)、3.23–3.29 (m、1H)、6.64 (d、J=9 Hz、2H)、6.84 (d、J=9 Hz、2H)。MS (DCI–NH₃) m/z 231 (M+H)⁺。

【0281】

(実施例 3 2 B)

N–[4–((1S, 2S)–2–{[(2S)–2–メチルピロリジン–1–イル]メチル}シクロプロピル)フェニル]–5–(トリフルオロメチル)チエノ[3, 2–b]ピリジン–6–カルボキサミド

実施例 3 2 A からの生成物 (50 mg、0.22 mmol)、5–(トリフルオロメチル)チエノ[3, 2–b]ピリジン–6–カルボン酸 (110 mg、0.44 mmol) および N–(3–ジメチルアミノプロピル)–N′–エチルカルボジイミド塩酸塩 (55 mg、0.28 mmol) の DCM (10 mL) 中溶液を、トリエチルアミン (0.061 mL、0.44 mmol) で処理し、室温で 16 時間攪拌した。混合物を減圧下に濃縮し、残留物を 1% から 3% メタノール (10% 濃 NH₄ OH 含有) / ジクロロメタンを用いてシリカゲルで精製して、標題化合物を得た。¹H NMR (300 MHz、CD₃OD) δ 0.86–1.92 (m、1H)、0.99–1.05 (m、1H)、1.17 (d、J=6 Hz、3H)、1.20–1.29 (m、1H)、1.42–1.52 (m、1H)、1.73–1.83 (m、3H)、1.94–2.08 (m、2H)、2.32–2.51 (m、2H)、3.17 (dd、J=12 Hz、J=3 Hz、1H)、3.26–3.30 (m、1H)、7.10 (d、J=9 Hz、1H)、7.55 (d、J=9 Hz、2H)、7.70 (d、J=6 Hz、2H)、8.30 (d、J=6 Hz、1H)

、8.74 (s, 1H)。MS (DCI-NH₃) m/z 460 (M+H)⁺。

【0282】

(実施例33)

N-[4-((1S, 2S)-2-{[(2S)-2-メチルピロリジン-1-イル]メチル}シクロプロピル)フェニル]イソニコチンアミド

実施例32Aからの生成物(50mg、0.22mmol)；イソニコチノイルクロライド塩酸塩(62mg、0.31mmol)および4-ジメチルアミノピリジン(5mg、0.04mmol)のDCM(10mL)中溶液を、トリエチルアミン(0.12mL、0.86mmol)で処理し、室温で16時間攪拌した。混合物を減圧下に濃縮し、残留物を1%から3%メタノール(10%濃NH₄OH含有)/ジクロロメタンを用いてシリカゲルで精製して、標題化合物を得た。¹H NMR(300MHz、CD₃OD) δ 1.04-1.10 (m, 1H)、1.16-1.23 (m, 1H)、1.39 (d, J=6Hz、3H)、1.37-1.42 (m, 1H)、1.66-1.77 (m, 1H)、2.01-2.08 (m, 3H)、2.25-2.36 (m, 1H)、2.94 (dd、J=6Hz、J=3Hz、1H)、3.15-3.21 (m, 1H)、3.40 (dd、J=6Hz、J=3Hz、1H)、3.61-3.70 (m, 1H)、7.16 (d、J=9Hz、1H)、7.63 (d、J=9Hz、2H)、7.86 (d、J=6Hz、2H)、8.73 (d、J=3Hz、1H)、8.03 (m, 1H)。MS (DCI-NH₃) m/z 336 (M+H)⁺。

【0283】

(実施例34)

2-[4-((1S, 2S)-2-{[(2S)-2-メチルピロリジン-1-イル]メチル}シクロプロピル)フェニル]ピリダジン-3(2H)-オン

(実施例34A)

(E)-3-(4-ブロモフェニル)プロプ-2-エン-1-オール

(E)-エチル3-(4-ブロモフェニル)アクリレート(25g、96mmol)のDCM(300mL)中溶液に、窒素下および-78℃での冷却下に、DIBAL-H(240mL、1M DCM溶液、240mmol)を約20分間以内に滴下した。混合物を-78℃で2時間攪拌した。次に、ドライアイス浴を外した。反応液をDCM(500mL)で希釈し、HCl(1N)で反応停止し、分配した。合わせた有機相をH₂Oで洗浄し、脱水し、減圧下に濃縮して、標題化合物を得た。¹H NMR(300MHz、CDCl₃) : δ 1.43 (t、J=6Hz、1H)、4.32 (t、J=4.5Hz、2H)、6.37 (dt、J=16.5Hz、J=6Hz、1H)、6.57 (d、J=15Hz、1H)、7.25 (d、J=9Hz、2H)、7.45 (d、J=9Hz、2H)。MS (DCI-NH₃) m/z 214 (M+H)⁺。

【0284】

(実施例34B)

2-ブチル-1, 3, 6, 2-ジオキシアザボロカン

2, 2'-アザンジイルジエタノール(26.12g、246mmol)のDCM(250mL)およびエーテル(500mL)中溶液に、n-ブチル硼酸(25.4g、242mmol)およびモレキュラーシーブス(3Å、4から6メッシュ、65g)を加えた。それを室温で2時間攪拌した。混合物を濾過し、濾液を減圧下に濃縮した。得られた白色固体をDCM/エーテルで再結晶して、標題生成物としての白色結晶を得た。NMR(300MHz、CDCl₃) : δ 0.47 (t、J=9Hz、2H)、0.88 (t、J=6Hz、3H)、1.20-1.37 (m、4H)、2.82 (br、2H)、3.24 (br、2H)、3.95 (br、4H)、4.27 (br、1H)。MS (DCI-NH₃) m/z 172 (M+H)⁺。

【0285】

(実施例34C)

(4R, 5R)-2-ブチル-N4, N4, N5, N5-テトラメチル-1, 3, 2-

10

20

30

40

50

ジオキサボロラン-4, 5-ジカルボキサミド

実施例 34 B からの生成物 (31.3 g、183 mmol) および (2R, 3R)-2, 3-ジヒドロキシン-N1, N1, N4, N4-テトラメチルコハク酸アミド (31 g、149 mmol) の DCM (600 mL) 中溶液を、ブライン (120 mL) で処理し、室温で 30 分間攪拌した。有機層を分離し、水層を追加の DCM で抽出した。有機層を合わせ、ブライン (700 mL) で洗浄し、MgSO₄ で乾燥させ、減圧下に濃縮して、標題生成物を得た。NMR (300 MHz、CDCl₃) : δ 0.83–0.90 (m、6 H)、1.26–1.42 (m、5 H)、2.98 (s、6 H)、3.20 (s、6 H)。MS (DCI–NH₃) m/z 205 (M+H)⁺。

【0286】

10

(実施例 34 D)

(1S, 2S)–[2–(4-ブロモフェニル)シクロプロピル]メタノール

DME (24.39 mL、235 mmol) の DCM (700 mL) 中溶液を、窒素雰囲気下に冷却して–10℃とし、ジエチル亜鉛 (235 mL、1 M ヘキサン溶液、235 mmol) を 5 から 10 分間かけて加え、次にジョードメタン (37.9 mL、469 mmol) を加えた。実施例 34 C からの生成物 (33.0 g、122 mmol) の DCM (100 mL) 中溶液を 5 から 10 分以内に加えた。これらの添加を通じて、温度は–5℃から–10℃に維持した。実施例 34 A からの生成物、(E)–3–(4-ブロモフェニル)プロパー-2-エン-1-オール (20 g、94 mmol) の DCM (150 mL) 中溶液を滴下し、反応混合物を室温で 16 時間攪拌した。それを飽和 NH₄Cl 水溶液 (300 mL)、HCl (1 N、480 mL) で反応停止し、エーテル (900 mL) で希釈した。有機層を分離した。水層を追加のエーテルで抽出した。有機層を合わせ、NaOH (2 N、880 mL) で処理した。その溶液に、反応液を氷浴で冷却しながら、H₂O₂ (30%、136 mL) を滴下した。溶液を 5 から 10 分間攪拌した。有機層を分離し、HCl (1 N)、飽和 Na₂S₂O₃ 水溶液、飽和 NaHCO₃ 水溶液およびブラインで洗浄し、脱水し、濃縮した。残留物を、5%から15% EtOAc/ヘキサンで溶離を行うシリカゲルでクロマトグラフィーで精製して、標題化合物を得た。¹H NMR (300 MHz、CDCl₃) : δ 0.92–1.0 (m、2 H)、1.45–1.48 (m、2 H)、1.76–1.85 (m、1 H)、3.61 (d、J=7.5 Hz、2 H)、6.95 (d、J=9 Hz、2 H)、7.37 (d、J=9 Hz、2 H)。MS (DCI–NH₃) m/z 228 (M+H)⁺。(ee 94%)。

20

30

【0287】

(実施例 34 E)

(1S, 2S)–2–(4-ブロモフェニル)シクロプロパンカルボアルデヒド

オキサリクロライド (17.50 mL、2 M DCM 溶液、35.0 mmol) の DCM (150 mL) 中溶液に、窒素雰囲気下および–78℃での冷却下に、DMSO (4.97 mL、70.0 mmol) を滴下し、次に実施例 34 D からの生成物、((1S, 2S)–2–(4-ブロモフェニル)シクロプロピル)メタノール (5.3 g、23.34 mmol) の DCM (100 mL) 中溶液を滴下した。混合物を–78℃で 30 分間攪拌した。次に、混合物をトリエチルアミン (13.01 mL、93 mmol) で処理し、反応温度を上昇させて室温とした。混合物を DCM (400 mL) と H₂O (400 mL) との間で分配した。有機層を分離し、水で洗浄し、脱水し、減圧下に濃縮して、標題生成物を得た。¹H NMR (300 MHz、CDCl₃) : δ 1.48 (m、1 H)、1.65 (dt、J=9 Hz、J=6 Hz、1 H)、2.15 (m、1 H)、2.57 (m、1 H)、6.98 (d、J=9 Hz、2 H)、7.45 (d、J=9 Hz、2 H)、9.46 (d、J=4.5 Hz、1 H)。MS (DCI–NH₃) m/z 226 (M+H)⁺。

40

【0288】

(実施例 34 F)

1–{[(1S, 2S)–2–(4-ブロモフェニル)シクロプロピル]メチル}–(

50

2 S) - 2 - メチルピロリジン

実施例 3 4 E からの生成物、(1 S, 2 S) - 2 - (4 - ブロモフェニル) シクロプロパンカルボアルデヒド (5.7 g, 25.3 mmol) の DCM (20 mL) および MeOH (300 mL) 中溶液を、室温にて (S) - 2 - メチルピロリジン酒石酸塩 (8.94 g, 38.0 mmol) で処理し、混合物を 5 から 10 分間攪拌した。次に、混合物を冷却して 0℃ とし、NaCNBH₃ (2.51 g, 38.0 mmol) の MeOH (50 mL) 中溶液を滴下した。添加後、反応混合物を昇温させて室温とし、終夜攪拌した。反応混合物を、塩基性となるまで NaOH (1 N) で処理し、DCM で 3 回抽出し (500 mL で 3 回)、脱水し、減圧下に濃縮した。粗生成物をシリカゲルカラムに乗せ、1% から 3% メタノール (10% 濃 NH₄ OH 含有) / ジクロロメタンで溶離を行って、標題生成物を得た。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 0.87 - 0.92 (m, 1H)、0.97 - 1.02 (m, 1H)、1.16 (d, J = 6 Hz, 2H)、1.22 (m, 1H)、1.39 - 1.49 (m, 1H)、1.73 - 1.81 (m, 3H)、2.0 (m, 2H)、2.36 (q, J = 6 Hz, 1H)、2.45 (m, 1H)、3.13 (dd, J = 12 Hz, J = 6 Hz, 1H)、3.25 (m, 1H)、7.00 (d, J = 6 Hz, 2H)、7.37 (d, J = 6 Hz, 2H)。MS (DCI - NH₃) m/z 294 (M+H)⁺。

【0289】

(実施例 3 4 G)

2 - [4 - ((1 S, 2 S) - 2 - {[(2 S) - 2 - メチルピロリジン - 1 - イル]メチル}) シクロプロピル] フェニル} ピリダジン - 3 (2 H) - オン

実施例 3 4 F からの生成物、1 - {[(1 S, 2 S) - 2 - (4 - ブロモフェニル) シクロプロピル] メチル} - (2 S) - 2 - メチルピロリジン (100 mg, 0.340 mmol)、ピリダジン - 3 (2 H) - オン (52.3 mg, 0.544 mmol)、N1, N2 - ジメチルエタン - 1, 2 - ジアミン (0.088 mL, 0.816 mmol) およびヨウ化銅 (I) (78 mg, 0.408 mmol) のピリジン (2 mL) 中溶液を、封止バイアル中、窒素雰囲気下に油浴で 135℃ にて 16 時間加熱した。反応混合物を冷却し、DCM (10 mL) で希釈し、珪藻土で濾過し、DCM で洗浄した。濾液を H₂O、28% から 30% NH₄ OH (10 mL で 2 回) および H₂O の順で洗浄し、MgSO₄ で脱水し、減圧下に濃縮した。残留物を、濃 NH₄ OH / MeOH / DCM (0.4 / 4 / 96) で溶離を行うシリカゲルでクロマトグラフィーで精製して、標題化合物を得た。¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 0.90 - 0.97 (m, 1H)、1.03 - 1.09 (m, 1H)、1.15 (d, J = 6 Hz, 3H)、1.23 - 1.33 (m, 1H)、1.39 - 1.49 (m, 1H)、1.70 - 1.80 (m, 2H)、1.82 - 2.05 (m, 3H)、2.26 - 2.42 (m, 2H)、3.16 (dd, J = 12 Hz, J = 6 Hz, 1H)、3.21 - 3.28 (m, 1H)、7.07 (d, J = 6 Hz, 2H)、7.21 (dd, J = 6 Hz, J = 1.5 Hz, 2H)、7.43 (d, J = 6 Hz, 2H)、7.47 (dd, J = 9 Hz, J = 3 Hz, 1H)、8.02 (dd, J = 6 Hz, J = 1.5 Hz, 1H)。MS (DCI - NH₃) m/z 310 (M+H)⁺。

【0290】

(実施例 3 4 H)

2 - [4 - ((1 S, 2 S) - 2 - {[(2 S) - 2 - メチルピロリジン - 1 - イル]メチル} シクロプロピル) フェニル] ピリダジン - 3 (2 H) - オン・(2 R, 3 R) - 2, 3 - ジヒドロキシスクシネート

実施例 3 4 G からの生成物 (3.25 g, 10.5 mmol) のメタノール (20 mL) 中溶液を、L - 酒石酸 (1.577 g, 10.5 mmol) で処理し、室温で 1 時間攪拌した。混合物を減圧下に濃縮し、得られた固体をイソプロピルアルコール / アセトンから再結晶して、L - 酒石酸塩としての標題化合物を得た。¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 1.12 - 1.19 (m, 1H)、1.23 - 1.30 (m, 1H)、1

10

20

30

40

50

． 4 3 (d、J = 6 Hz、3 H)、1. 4 7–1. 5 6 (m、1 H)、1. 7 2–1. 8 1 (m、1 H)、2. 0 2–2. 1 9 (m、3 H)、2. 2 8–2. 3 9 (m、1 H)、3. 0 4–3. 1 1 (m、1 H)、3. 4 3–3. 5 5 (m、2 H)、3. 6 4–3. 7 5 (m、1 H)、4. 3 8 (s、2 H)、7. 0 8 (dd、J = 6 Hz、J = 2 Hz、1 H)、7. 2 8 (d、J = 6 Hz、2 H)、7. 4 4–7. 5 0 (m、3 H)、8. 0 3 (m、1 H)。MS (DCI–NH₃) m/z 310 (M+H)⁺。元素分析；C₂₃H₂₉N₃O₇ の計算値：C、60. 12；6. 36；N、9. 14。実測値：60. 07；5. 76；N、8. 82。

【0291】

(実施例 35)

2 – [4 – ((1 S, 2 S) – 2 – { [(2 R) – 2 – メチルピロリジン – 1 – イル] メチル} シクロプロピル) フェニル] ピリダジン – 3 (2 H) – オン

(実施例 35 A)

(R) – 1 – ((1 S, 2 S) – 2 – (4 – ブロモフェニル) シクロプロピル) メチル – 2 – メチルピロリジン

(S) – 2 – メチルピロリジン酒石酸塩に代えて (R) – 2 – メチルピロリジン酒石酸塩を用い、実施例 34 F に記載の手順を用いて、標題化合物を製造した。¹H NMR (300 MHz、CDCl₃) : δ 0. 88–0. 94 (m、1 H)、0. 95–1. 02 (m、1 H)、1. 12 (d、J = 6 Hz、2 H)、1. 19–1. 29 (m、1 H)、1. 37–1. 49 (m、1 H)、1. 71–1. 81 (m、3 H)、1. 93–2. 05 (m、1 H)、2. 12 (dd、J = 12 Hz、J = 6 Hz、1 H)、2. 29 (q、J = 6 Hz、1 H)、2. 36–2. 45 (m、1 H)、2. 93 (dd、J = 12 Hz、J = 6 Hz、1 H)、3. 25 (m、1 H)、7. 00 (d、J = 6 Hz、2 H)、7. 37 (d、J = 6 Hz、2 H)。MS (DCI–NH₃) m/z 294 (M+H)⁺。

【0292】

(実施例 35 B)

2 – [4 – ((1 S, 2 S) – 2 – { [(2 R) – 2 – メチルピロリジン – 1 – イル] メチル} シクロプロピル) フェニル] ピリダジン – 3 (2 H) – オン

実施例 34 F からの生成物、1 – { [(1 S, 2 S) – 2 – (4 – ブロモフェニル) シクロプロピル] メチル} – (2 S) – 2 – メチルピロリジンに代えて実施例 35 A からの生成物を用い、実施例 34 G に記載の手順を用いて、標題化合物を製造した。¹H NMR (300 MHz、CD₃OD) δ 0. 94–0. 98 (m、1 H)、1. 05–1. 09 (m、1 H)、1. 13 (d、J = 3 Hz、3 H)、1. 30–1. 36 (m、1 H)、1. 4–1. 48 (m、1 H)、1. 72–1. 81 (m、2 H)、1. 84–1. 88 (m、1 H)、2. 16 (dd、J = 6 Hz、J = 3 Hz、1 H)、2. 31 (q、J = 6 Hz、1 H)、2. 41–2. 45 (m、1 H)、2. 94–2. 98 (q、J = 3 Hz、1 H)、3. 25–3. 29 (m、1 H)、7. 07 (d、J = 6 Hz、2 H)、7. 21 (d、J = 6 Hz、2 H)、7. 41 (d、J = 6 Hz、2 H)、7. 46 (dd、J = 6 Hz、J = 3 Hz、1 H)、8. 02–8. 03 (m、1 H)。MS (DCI–NH₃) m/z 310 (M+H)⁺。

【0293】

(実施例 36)

1 – [4 – ((1 S, 2 S) – 2 – { [(2 R) – 2 – メチルピロリジン – 1 – イル] メチル} シクロプロピル) フェニル] ピペリジン – 2 – オン

ピリダジン – 3 (2 H) – オンに代えてピペリジン – 2 – オンを用い、実施例 34 F からの生成物に代えて実施例 35 A からの生成物を用い、実施例 34 G に記載の手順を用いて、標題化合物を製造した。¹H NMR (300 MHz、CD₃OD) δ 1. 08–1. 21 (m、2 H)、1. 39 (d、J = 6 Hz、3 H)、1. 43–1. 48 (m、1 H)、1. 68–1. 78 (m、1 H)、1. 92–1. 96 (m、3 H)、2. 01–

10

20

30

40

50

2.08 (m, 3H)、2.23–2.35 (m, 1H)、2.50 (t, J=6 Hz、2H)、3.03 (dd, J=12 Hz、J=6 Hz、1H)、3.13–3.22 (m、1H)、3.32–3.36 (m, 1H)、3.39–3.47 (m, 1H)、3.58–3.67 (m, 3H)、7.17 (d, J=3 Hz、4H)。MS (DCI–NH₃) m/z 313 (M+H)⁺。

【0294】

(実施例37)

1-[4-((1S, 2S)-2-{[(2R)-2-メチルピロリジン-1-イル]メチル}シクロプロピル)フェニル]アゼパン-2-オン

ピリダジン-3(2H)-オンに代えてアゼパン-2-オンを用い、実施例34Fからの生成物に代えて実施例35Aからの生成物を用い、実施例35Bに記載の手順を用いて、標題化合物を製造した。¹H NMR (300 MHz、CD₃OD) δ 1.02–1.08 (m, 1H)、1.13–1.19 (m, 1H)、1.36 (d, J=6 Hz、3H)、1.35–1.38 (m, 1H)、1.64–1.71 (m, 1H)、1.84 (広い、6H)、1.97–2.05 (m, 3H)、2.21–2.32 (m, 1H)、2.67–2.71 (m, 2H)、2.78–2.85 (m, 1H)、3.05–3.15 (m, 1H)、3.23–3.28 (m, 1H)、3.35–3.41 (m, 1H)、3.54–3.63 (m, 1H)、3.75–3.78 (m, 1H)、7.13 (d, J=3 Hz、4H)。MS (DCI–NH₃) m/z 327 (M+H)⁺。

【0295】

(実施例38)

1-[4-((1S, 2S)-2-{[(2R)-2-メチルピロリジン-1-イル]メチル}シクロプロピル)フェニル]ピロリジン-2-オン

ピリダジン-3(2H)-オンに代えてピロリジン-2-オンを用い、実施例34Fからの生成物に代えて実施例35Aからの生成物を用い、実施例35Bに記載の手順を用いて、標題化合物を製造した。¹H NMR (300 MHz、CD₃OD) δ 0.89–0.96 (m, 1H)、1.01–1.08 (m, 1H)、1.22 (d, J=6 Hz、3H)、1.25–1.30 (m, 1H)、1.48–1.55 (m, 1H)、1.8–1.89 (m, 4H)、2.03–2.27 (m, 4H)、2.57 (t, J=6 Hz、2H)、2.65–2.74 (m, 1H)、3.22 (q, J=6 Hz、1H)、3.33–3.40 (m, 1H)、3.89 (t, J=6 Hz、2H)、7.10 (d, J=9 Hz、2H)、7.46 (d, J=9 Hz、2H)。MS (DCI–NH₃) m/z 299 (M+H)⁺。

【0296】

(実施例39)

1-[4-((1S, 2S)-2-{[(2R)-2-メチルピロリジン-1-イル]メチル}シクロプロピル)フェニル]アゼチジン-2-オン

ピリダジン-3(2H)-オンに代えてアゼチジン-2-オンを用い、実施例34Fからの生成物に代えて実施例35Aからの生成物を用い、実施例35Bに記載の手順を用いて、標題化合物を製造した。¹H NMR (300 MHz、CD₃OD) δ 0.98–1.04 (m, 1H)、1.08–1.15 (m, 1H)、1.34 (d, J=6 Hz、3H)、1.35 (m, 1H)、1.59–1.72 (m, 1H)、1.94–2.04 (m, 3H)、2.18–2.29 (m, 1H)、2.75 (q, J=6 Hz、1H)、2.98–3.07 (m, 1H)、3.08 (t, J=6 Hz、2H)、3.16–3.26 (m, 1H)、3.32–3.36 (m, 1H)、3.52–3.62 (m, 1H)、3.65 (t, J=6 Hz、2H)、7.11 (d, J=9 Hz、2H)、7.30 (d, J=9 Hz、2H)。MS (DCI–NH₃) m/z 299 (M+H)⁺。

【0297】

(実施例40)

1-[4-((1S, 2S)-2-{[(2S)-2-メチルピロリジン-1-イル]

メチル} シクロプロピル) フェニル] アゼチジン-2-オン

ピリダジン-3 (2H) -オンに代えてアゼチジン-2-オンを用い、実施例34Gに記載の手順を用いて、標題化合物を製造した。¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 0.97-1.03 (m, 1H)、1.08-1.14 (m, 1H)、1.33 (d、J=6 Hz、3H)、1.35 (m, 1H)、1.60-1.68 (m, 1H)、1.94-2.04 (m, 3H)、2.17-2.29 (m, 1H)、2.71 (q、J=6 Hz、1H)、2.96-3.03 (m, 1H)、3.08 (t、J=6 Hz、2H)、3.13-3.22 (m, 1H)、3.51-3.59 (m, 1H)、3.66 (t、J=6 Hz、2H)、7.11 (d、J=9 Hz、2H)、7.30 (d、J=9 Hz、2H)。MS (DCI-NH₃) m/z 285 (M+H)⁺。

10

【0298】

(実施例41)

1-[4-((1S, 2S) -2-{ [(2S) -2-メチルピロリジン-1-イル] メチル} シクロプロピル) フェニル] アゼパン-2-オン

ピリダジン-3 (2H) -オンに代えてアゼパン-2-オンを用い、実施例34Gに記載の手順を用いて、標題化合物を製造した。¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 0.98-1.05 (m, 1H)、1.09-1.16 (m, 1H)、1.32 (d、J=6 Hz、3H)、1.36-1.39 (m, 1H)、1.59-1.69 (m, 1H)、1.83 (広い、6H)、1.94-2.0 (m, 3H)、2.16-2.27 (m、1H)、2.61-2.71 (m, 2H)、2.90-2.98 (m, 1H)、3.07-3.14 (m, 1H)、3.32-3.37 (m, 1H)、3.48-3.58 (m、1H)、3.75-3.78 (m, 1H)、7.13 (d、J=3 Hz、4H)。MS (DCI-NH₃) m/z 327 (M+H)⁺。

20

【0299】

(実施例42)

1-[4-((1S, 2S) -2-{ [(2S) -2-メチルピロリジン-1-イル] メチル} シクロプロピル) フェニル] ピペリジン-2-オン

ピリダジン-3 (2H) -オンに代えてピペリジン-2-オンを用い、実施例34Gに記載の手順を用いて、標題化合物を製造した。¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 0.97-1.03 (m, 1H)、1.08-1.15 (m, 1H)、1.30 (d、J=6 Hz、3H)、1.31-1.38 (m, 1H)、1.56-1.63 (m, 1H)、1.92-1.99 (m, 3H)、2.14-2.24 (m, 3H)、2.49 (t、J=6 Hz、2H)、2.52-2.59 (m, 1H)、2.81-2.90 (m、1H)、2.96-3.04 (m, 1H)、3.44-3.54 (m, 1H)、3.61-3.65 (m, 2H)、7.17 (d、J=3 Hz、4H)。MS (DCI-NH₃) m/z 313 (M+H)⁺。

30

【0300】

(実施例43)

1-[4-({1S, 2S} -2-{ [(2S) -2-メチルピロリジン-1-イル] メチル} シクロプロピル) フェニル] ピロリジン-2-オン

ピリダジン-3 (2H) -オンに代えてピロリジン-2-オンを用い、実施例34Gに記載の手順を用いて、標題化合物を製造した。¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 0.99-1.05 (m, 1H)、1.10-1.16 (m, 1H)、1.34 (d、J=6 Hz、3H)、1.35-1.40 (m, 1H)、1.59-1.71 (m, 1H)、1.95-2.04 (m, 3H)、2.12-2.27 (m, 3H)、2.58 (t、J=6 Hz、2H)、2.67-2.76 (m, 1H)、3.02 (q、J=6 Hz、1H)、3.15-3.22 (m, 1H)、3.31-3.37 (m, 1H)、3.51-3.59 (m, 1H)、3.89 (t、J=6 Hz、2H)、7.13 (d、J=9 Hz、2H)、7.49 (d、J=9 Hz、2H)。MS (DCI-NH₃) m/z 299 (M+H)⁺。

40

50

【0301】

(実施例44)

N-[4-(1S, 2S)-2-{[(2S)-2-メチルピロリジン-1-イル]メチル}シクロプロピル)フェニル]アセトアミド

ピリダジン-3(2H)-オンに代えてアセトアミドを用い、実施例34Gに記載の手順を用いて、標題化合物を製造した。¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 0.98-1.04 (m, 1H)、1.09-1.16 (m, 1H)、1.36 (d, J=6 Hz, 3H)、1.29-1.40 (m, 1H)、1.61-1.74 (m, 1H)、1.94-2.06 (m, 3H)、2.10 (s, 3H) 12.20-2.32 (m, 1H)、2.77-2.84 (m, 1H)、3.04-3.14 (m, 1H)、3.21-3.27 (m, 1H)、3.33-3.39 (m, 1H)、3.55-3.63 (m, 1H)、7.06 (d, J=9 Hz, 2H)、7.44 (d, J=9 Hz, 2H)。MS (DCI-NH₃) m/z 273 (M+H)⁺。

【0302】

生理活性の測定

H₃受容体リガンド (H₃受容体リガンド) としての本発明の代表的化合物の有効性を調べるために、既報の方法 (European Journal of Pharmacology, 188: 219-227 (1990); Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 275: 598-604 (1995); Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 276: 1009-1015 (1996); および Biochemical Pharmacology, 22: 3099-3108 (1973)) に従って次の試験を行った。

【0303】

すなわち、雄スプレーグドーリーラットの脳皮質を、プロテアーゼ阻害剤カクテル (Calbiochem) を含む 50 mM トリス-HCl / 5 mM EDTA 中で、ポリトロンセット (polytronset) を使用して 20500 rpm で均質化した (1 g 組織 / 10 mL 緩衝液)。ホモジネートを 40000 × g で 20 分間遠心した。傾斜法で上清を除去し、ペレットを秤量した。このペレットを、ポリトロンを用いた均質化により、プロテアーゼ阻害剤含有 50 mM トリス-HCl / 5 mM EDTA 40 mL に再懸濁させ、40000 × g で 20 分間遠心した。この膜ペレットを、プロテアーゼ阻害剤含有 50 mM トリス-HCl / 5 mM EDTA 6.25 体積 (ペレット 1 g 湿重量当たり) に再懸濁させ、小分けサンプルを液体 N₂ で瞬時に凍結させ、アッセイに使用するまで -70 °C で保存した。(³H) -N-α-メチルヒスタミン (約 0.6 nM) とともに、H₃ 受容体拮抗薬の存在下もしくは非存在下で、総インキュベーション体積 0.5 mL の 50 mM トリス-HCl / 5 mM EDTA (pH 7.7) 中で、ラット皮質膜 (12 mg 湿重量 / 試験管) をインキュベートした。被験化合物を DMSO に溶解させて 20 mM 溶液を得て、連続希釈し、次いでインキュベーション混合物に添加し、次に膜を添加してインキュベーションアッセイを開始した。非特異結合を調べるために、チオペラミド (3 μM) を使用した。結合インキュベーションは、25 °C にて 30 分間実施し、氷冷 50 mM トリス-HCl (pH 7.7) 2 mL を添加し、0.3 % ポリエチレンイミン浸漬したユニフィルター (Unifilter) プレート (Packard) で濾過して反応を停止させた。これらのフィルターを、氷冷 50 mM トリス-HCl 2 mL でさらに 4 回洗浄し、1 時間乾燥させた。液体シンチレーションカウンティング法により放射能を測定した。結果をヒル変換によって解析し、K_i 値をチェンープルソフ (Cheng-Prusoff) の式によって求めた。

【0304】

ホスタミン H₃ 受容体の入手源としてラットからの皮質膜を使用する代わりに、H₃ 受容体を発現する細胞から得た膜も好適である。そのため、細胞でのクローニングおよび発現を行ったラットヒスタミン H₃ 受容体を用い、次に既報の方法 (Esbenshade, et al. Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, vol. 313:165-175, 2005; Esbenshade et al., Biochemical Pharmacology vol. 68 (2004) 933-945; Krueger, et al. Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, vol. 314:271-281, 200

5参照)に従って競合結合アッセイを行った。TE緩衝液(5 mM EDTAを含む50 mM Tris-HCl緩衝液、pH 7.4)、1 mMベンズアミジン、2 $\mu\text{g/mL}$ アプロチニン、1 $\mu\text{g/mL}$ ロイペプチンおよび1 $\mu\text{g/mL}$ ペプスタチン中で氷上にて均質化することで、ラットヒスタミンH₃受容体を発現するC6またはHEK293細胞から膜を得た。ホモジネートを40000 gにて4℃で20分間遠心した。この段階を繰り返し、得られたペレットをTE緩衝液に再懸濁させた。小分けサンプルを、用時まで-70℃で冷凍した。アッセイ当日、膜を解凍し、TE緩衝液で希釈した。

【0305】

H₃受容体競合結合用のリガンドを濃度上昇させながら存在させたり、またはその非存在下にて、膜調製液を[³H]-N- α -メチルヒスタミン(0.5から1.0 nM)とともにインキュベートした。結合インキュベーションを25℃で最終容量0.5 mLのTE緩衝液中で行い、30分後に終了させた。チオペラミド(30 μM)を用いて、非特異的結合を決定した。ポリエチレンイミン(0.3%)に予浸しておいたユニフィルター(Unifilters)(Perkin Elmer Life Sciences)またはワットマン(Whatman)GF/Bフィルターで減圧濾過することで全ての結合反応を停止し、次に氷冷TE緩衝液2 mLずつで3回の短時間の洗浄を行った。液体シンチレーションカウンティングによって、結合した放射標識を測定した。全ての放射性リガンド競合結合アッセイに関して、データのヒル変換によってIC₅₀値およびヒル勾配を求め、チェンープルソフ(Cheng-Prusoff)式によってpK_i値を求めた。

【0306】

概して本発明の代表的化合物は、上記のアッセイで約0.05 nMから約1000 nMの結合アフィニティを示した。本発明の好ましい化合物は、約0.05 nMから約250 nMの結合アフィニティでヒスタミン-3受容体に結合した。本発明のより好ましい化合物は、約0.05 nMから約10 nMの結合アフィニティでヒスタミン-3受容体に結合した。

【0307】

化合物のH₃結合アフィニティの特性を決定するイン・ビトロ法の利用以外にも、ヒト疾患の治療における本発明の化合物の利用を示す、利用可能なヒト疾患の動物モデルがある。

【0308】

ヒト疾患のADHD(注意欠陥過活動性障害)および関連するヒト注意障害のある動物モデルは、SHRラット仔(自然発症高血圧系統のラット仔)での阻害回避試験である。このモデルは、PAR(受動回避応答)モデルとも称されてきた。この試験の方法および用途については、文献(例えば、Komater, V. A., et al. Psychopharmacology (Berlin, Germany) (2003), 167(4), 363-372; "Two novel and selective nonimidazole H₃ receptor antagonists A-304121 and A-317920: II. In vivo behavioral and neurophysiological characterization." Fox, G. B., et al. Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics (2003), 305(3), 897-908; in Cowart, et al. J. Med. Chem. 2005, 48, 38-55; Fox, G. B., et al. "Pharmacological Properties of ABT-239: II. Neurophysiological Characterization and Broad Preclinical Efficacy in Cognition and Schizophrenia of a Potent and Selective Histamine H₃ Receptor Antagonist", Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics (2005) 313, 176-190; "Effects of histamine H₃ receptor ligands GT-2331 and ciproxifan in a repeated acquisition avoidance response in the spontaneously hypertensive rat pup." Fox, G. B., et al. Behavioural Brain Research (2002), 131(1,2), 151-161)に記載されている。代表的な化合物はこのモデルで活性であり、本発明の好ましい化合物は、約0.001から3 mg/kgの範囲の用量で、そのモデルで活性である。

【0309】

本発明の化合物は、ヒスタミン-3受容体の機能を調節するヒスタミン-3受容体リガンドである。その化合物は、ヒスタミン-3受容体の基礎的活性を阻害する逆作働薬か、

または受容体活性化作用薬の作用を阻害する拮抗薬であることができる。

【0310】

以上の詳細な説明および添付の実施例は単に説明のためのものであり、本発明の範囲を限定するものと解釈されるべきではなく、添付の請求の範囲およびその均等物によってのみ定義されることは明らかである。開示の実施形態に対する各種の変更および修正は、当業者には明らかであろう。本発明の精神および範囲から逸脱しない限りにおいて、化学構造、置換基、誘導体、中間体、合成、製剤もしくは方法に関連するもの（これらに限定されるものではない。）などのそのような変更および修正、または本発明の使用のそのような変更および修正の組み合わせを行うことが可能である。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.

F I

C O 7 D 401/10	(2006.01)	C O 7 D 401/10	
C O 7 D 401/14	(2006.01)	C O 7 D 401/14	
C O 7 D 403/10	(2006.01)	C O 7 D 403/10	
C O 7 D 417/10	(2006.01)	C O 7 D 417/10	
C O 7 D 495/04	(2006.01)	C O 7 D 495/04	1 0 5 A
A 6 1 P 25/00	(2006.01)	A 6 1 P 25/00	
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 25/08	(2006.01)	A 6 1 P 25/08	
A 6 1 P 11/02	(2006.01)	A 6 1 P 11/02	
A 6 1 P 11/06	(2006.01)	A 6 1 P 11/06	
A 6 1 P 1/08	(2006.01)	A 6 1 P 1/08	
A 6 1 P 3/04	(2006.01)	A 6 1 P 3/04	
A 6 1 P 3/10	(2006.01)	A 6 1 P 3/10	
A 6 1 P 3/06	(2006.01)	A 6 1 P 3/06	
A 6 1 P 9/12	(2006.01)	A 6 1 P 9/12	
A 6 1 P 25/04	(2006.01)	A 6 1 P 25/04	
A 6 1 P 25/20	(2006.01)	A 6 1 P 25/20	
A 6 1 P 25/30	(2006.01)	A 6 1 P 25/30	
A 6 1 P 25/24	(2006.01)	A 6 1 P 25/24	
A 6 1 P 25/16	(2006.01)	A 6 1 P 25/16	
A 6 1 P 35/00	(2006.01)	A 6 1 P 35/00	
A 6 1 P 15/00	(2006.01)	A 6 1 P 15/00	
A 6 1 P 43/00	(2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 1 1
A 6 1 K 31/40	(2006.01)	A 6 1 K 31/40	
A 6 1 K 31/4015	(2006.01)	A 6 1 K 31/4015	
A 6 1 K 31/4178	(2006.01)	A 6 1 K 31/4178	
A 6 1 K 31/4196	(2006.01)	A 6 1 K 31/4196	
A 6 1 K 31/428	(2006.01)	A 6 1 K 31/428	
A 6 1 K 31/4365	(2006.01)	A 6 1 K 31/4365	
A 6 1 K 31/4439	(2006.01)	A 6 1 K 31/4439	
A 6 1 K 31/496	(2006.01)	A 6 1 K 31/496	
A 6 1 K 31/501	(2006.01)	A 6 1 K 31/501	
A 6 1 K 31/506	(2006.01)	A 6 1 K 31/506	
A 6 1 K 31/55	(2006.01)	A 6 1 K 31/55	

(74)代理人 100119253

弁理士 金山 賢教

(74)代理人 100103920

弁理士 大崎 勝真

(74)代理人 100124855

弁理士 坪倉 道明

(72)発明者 リウ, ホアチン

アメリカ合衆国、イリノイ・60089、バツファロー・グローブ、アツプル・ヒル・コート・サウス・2230

(72)発明者 ブラツク, ローレンス・エイ

アメリカ合衆国、イリノイ・60048、リバティビル、タマラツク・レイン・1173

- (72)発明者 ベンナニ, ユセフ・エル
アメリカ合衆国、マサチューセッツ・02116、ボストン、ビーコン・ストリート・119、ユ
ニット・3
- (72)発明者 コワート, マーロン・デュー
アメリカ合衆国、イリノイ・60073、ラウンド・レイク・ビーチ、イースト・ダリア・レイン
・43

審査官 三上 晶子

- (56)参考文献 国際公開第05/080361 (WO, A1)
特表2004-506012 (JP, A)
国際公開第05/108384 (WO, A1)

- (58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
C07D207/00-207/50
C07D217/00-227/12
C07D261/00-273/08
C07D401/00-421/14
C07D493/00-497/22
A61K 31/33- 33/44
A61P 1/00- 43/00
Caplus/REGISTRY(STN)