

(19)日本国特許庁(JP)

## (12)特許公報(B2)

(11)特許番号

特許第6990702号

(P6990702)

(45)発行日 令和4年1月13日(2022.1.13)

(24)登録日 令和3年12月8日(2021.12.8)

(51)国際特許分類

F I

C 0 7 D 205/04 (2006.01)

C 0 7 D 205/04

C S P

A 6 1 K 31/397(2006.01)

A 6 1 K 31/397

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 1 0 5

A 6 1 P 25/28 (2006.01)

A 6 1 P 25/28

A 6 1 P 25/00 (2006.01)

A 6 1 P 25/00

請求項の数 17 (全99頁) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願2019-525851(P2019-525851)

(86)(22)出願日 平成29年11月17日(2017.11.17)

(65)公表番号 特表2019-535715(P2019-535715  
A)

(43)公表日 令和1年12月12日(2019.12.12)

(86)国際出願番号 PCT/EP2017/079666

(87)国際公開番号 WO2018/091687

(87)国際公開日 平成30年5月24日(2018.5.24)

審査請求日 令和2年9月28日(2020.9.28)

(31)優先権主張番号 16199545.1

(32)優先日 平成28年11月18日(2016.11.18)

(33)優先権主張国・地域又は機関  
欧州特許庁(EP)

(73)特許権者 519165629

インテグレーティブ リサーチ ラボラト  
リーズ スウェーデン アーペーI N T E G R A T I V E R E S E A R  
C H L A B O R A T O R I E S S W E  
D E N A Bスウェーデン王国 ヨテボリ 4 1 3 4  
6 , アルヴィド ヴァルグレンス バッケ2 0  
A r v i d W a l l g r e n s B a c  
k e 2 0 , 4 1 3 4 6 G o t e b o  
r g ( S E )

(74)代理人 110000659

特許業務法人広江アソシエイツ特許事務  
所

最終頁に続く

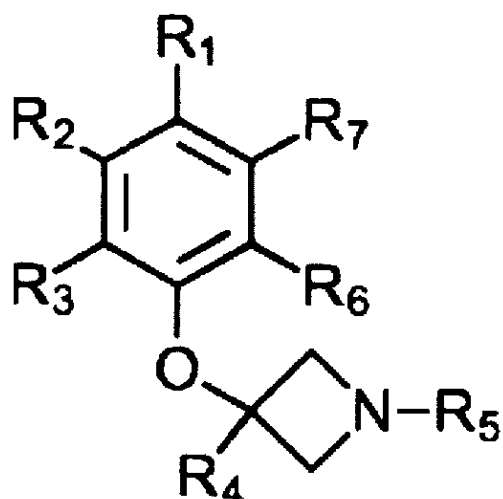
(54)【発明の名称】 皮質カテコールアミン作動性神経伝達のもジュレーターとして有用な新規アゼチジン誘導  
体

## (57)【特許請求の範囲】

## 【請求項1】

治療有効量の式Ⅰの化合物又はその同位体標識類似体若しくはその薬学的に許容される塩  
と、少なくとも1つの薬学的に許容される担体、賦形剤、及び/又は希釈剤と、を含む、  
医薬組成物：

【化 1】



10

式 I

20

式中、

R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>、R<sub>6</sub>、及びR<sub>7</sub>の各々はH又はFを表し；

R<sub>4</sub>はH又はCH<sub>3</sub>を表し；

R<sub>5</sub>はH又はC<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>アルキルを表し；

R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>、R<sub>6</sub>、及びR<sub>7</sub>の少なくとも2つはFを表す。

【請求項 2】

R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>、及びR<sub>7</sub>の少なくとも1つはFを表し、且つR<sub>6</sub>はFを表す、請求項 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 3】

R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>、及びR<sub>6</sub>の少なくとも1つはFを表し、且つR<sub>7</sub>はFを表す、請求項 1 に記載の医薬組成物。

30

【請求項 4】

R<sub>4</sub>はHである、請求項 1～3 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

【請求項 5】

R<sub>4</sub>はCH<sub>3</sub>である、請求項 1～3 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

【請求項 6】

R<sub>5</sub>はHである、請求項 1～5 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

【請求項 7】

R<sub>5</sub>はC<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>アルキルである、請求項 1～5 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

【請求項 8】

前記式 I の化合物が、3 - ( 2 , 3 - ジフルオロフェノキシ ) アゼチジン、又はその同位体標識類似体若しくはその薬学的に許容される塩である、請求項 1 に記載の医薬組成物。

40

【請求項 9】

前記式 I の化合物が、3 - ( 2 , 3 , 5 , 6 - テトラフルオロフェノキシ ) アゼチジン、又はその同位体標識類似体若しくはその薬学的に許容される塩である、請求項 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 10】

前記式 I の化合物が、3 - ( 3 , 5 - ジフルオロフェノキシ ) アゼチジン、又はその同位体標識類似体若しくはその薬学的に許容される塩の少なくとも1つである、請求項 1 に記載の医薬組成物。

50

## 【請求項 1 1】

大脳皮質におけるモノアミンの調節に反応する疾患、障害、及び／又は状態の治療及び／又は予防のための医薬を製造するための、請求項 1 ～ 1 0 のいずれか 1 項に記載の化合物、又はその同位体標識類似体若しくはその薬学的に許容される塩の使用であって、前記疾患、障害、及び／又は状態が、認知症、加齢性認知障害、神経変性障害、並びに／又は疾患に関連する認知障害、自閉症スペクトラム障害、情動障害、統合失調症、不安障害、注意欠陥多動性障害（ADHD）、及び運動障害で構成される群から選択される、使用。

## 【請求項 1 2】

前記疾患、障害、及び／又は状態が認知症、加齢性認知障害、及び統合失調症で構成される群から選択される、請求項 1 1 に記載の使用。

10

## 【請求項 1 3】

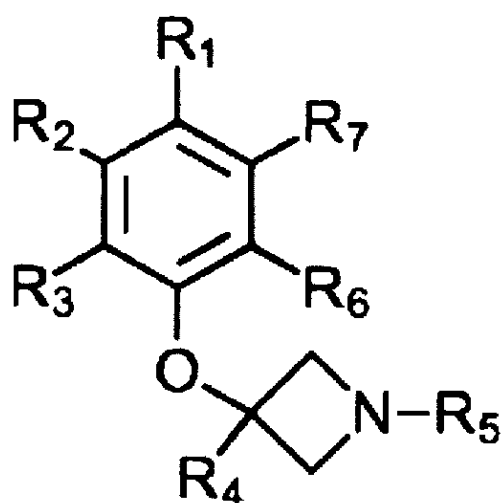
式 I の化合物、又はその同位体標識類似体若しくはその薬学的に許容される塩であって、但し、前記式 I の化合物は、

非塩形態の 3 - ( 2 , 3 - ジフルオロフェノキシ ) アゼチジン、又は  
 非塩形態の 3 - ( 2 , 3 , 4 - トリフルオロフェノキシ ) アゼチジン、又は  
 非塩形態の 3 - ( 2 , 3 , 4 , 5 , 6 - ペンタフルオロフェノキシ ) アゼチジン、又は  
 非塩形態の 3 - ( 2 , 4 - ジフルオロフェノキシ ) アゼチジン、又は  
 3 - ( 2 , 4 - ジフルオロフェノキシ ) アゼチジン塩酸塩、又は  
 非塩形態の 3 - ( 2 , 5 - ジフルオロフェノキシ ) アゼチジン、又は  
 非塩形態の 3 - ( 2 , 6 - ジフルオロフェノキシ ) アゼチジン、又は  
 3 - ( 2 , 6 - ジフルオロフェノキシ ) アゼチジン塩酸塩、又は  
 非塩形態の 3 - ( 3 , 4 - ジフルオロフェノキシ ) アゼチジン、又は  
 3 - ( 3 , 4 - ジフルオロフェノキシ ) アゼチジン塩酸塩、又は  
 非塩形態の 3 - ( 3 , 5 - ジフルオロフェノキシ ) アゼチジン、又は  
 3 - ( 3 , 5 - ジフルオロフェノキシ ) アゼチジン塩酸塩、又は  
 非塩形態の 3 - ( 2 , 4 , 6 - トリフルオロフェノキシ ) アゼチジン、又は  
 非塩形態の 3 - ( 2 , 4 , 5 - トリフルオロフェノキシ ) アゼチジン  
 ではない、化合物、又はその同位体標識類似体若しくはその薬学的に許容される塩；

20

## 【化 2】

30



40

式 I

式中、

50

R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>、R<sub>6</sub>、及びR<sub>7</sub>の各々はH又はFを表し；  
R<sub>4</sub>はH又はCH<sub>3</sub>を表し；  
R<sub>5</sub>はH又はC<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>アルキルを表し；  
R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>、R<sub>6</sub>、及びR<sub>7</sub>の少なくとも2つはFを表す。

【請求項14】

3 - (2, 3 - ジフルオロフェノキシ)アゼチジンの同位体標識類似体又は薬学的に許容される塩である、請求項13に記載の式Iの化合物。

【請求項15】

3 - (3, 5 - ジフルオロフェノキシ)アゼチジンの同位体標識類似体又は薬学的に許容される塩であり、但し、3 - (3, 5 - ジフルオロフェノキシ)アゼチジン塩酸塩ではない、請求項13に記載の式Iの化合物。

10

【請求項16】

3 - (2, 3, 5, 6 - テトラフルオロフェノキシ) - アゼチジン、又はその同位体標識類似体若しくはその薬学的に許容される塩である、請求項13に記載の式Iの化合物。

【請求項17】

前記式Iの化合物の同位体標識類似体は、薬学的に許容される塩として提供される、請求項1～10のいずれか1項に記載の医薬組成物又は請求項13～16のいずれか1項に記載の式Iの化合物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

20

【0001】

本開示は、哺乳動物の脳の大脳皮質領域におけるドーパミン、ノルエピネフリン、及びセロトニン等のモノアミンのレベルを調節するため、より具体的には中枢神経系障害の治療のために有用な、新規3 - フェノキシ - アゼチジン誘導体に関する。本開示はまた、治療方法におけるこれらの化合物の使用及び本開示の化合物を含む医薬組成物に関する。

【背景技術】

【0002】

大脳皮質は、思考、感情、記憶、及び計画等のより高度な機能に関与するいくつかの主要な領域を包含する。ドーパミン、ノルエピネフリン、及びセロトニン等のモノアミンは、哺乳動物の皮質機能のための神経伝達物質として重要である。上昇するセロトニン作動性経路及びノルアドレナリン作動性経路は、大脳皮質を含む脳の事実上全ての領域を神経支配する。CNSのドーパミン作動性ニューロンは、多数の特定の皮質下経路に加えて、主に前頭皮質を神経支配する中皮質経路を含むより明確な突起を有する。大脳皮質を神経支配するモノアミン経路の活性における一次的又は二次的機能障害は、皮質ドーパミン、ノルエピネフリン、及びセロトニン受容体における活性の異常、並びにその後の精神的及び神経学的症状の発現をもたらす。

30

【0003】

皮質のモノアミンは、影響、不安、動機、認識、注意、覚醒、及び覚醒状態を制御する皮質機能のいくつかの局面を調節する。従って、カテコールアミンドーパミン、及びノルエピネフリンは前頭皮質領域に強い影響を及ぼし、その完全性は、例えば、注意、行動計画、及び衝動制御に関連するいわゆる実行認識機能にとって不可欠である。ノルエピネフリンは、不安及び恐怖を調節する回路の主要部分であり、従って、パニック障害、全般性不安障害(GAD)及び特定の恐怖症等の不安障害において調節不全であると考えられている。気分及び情動機能に関して、鬱病及び不安の治療における特にノルエピネフリン及びセロトニン神経伝達を促進する化合物の有用性は、これらの神経伝達物質が両方とも情動機能の調節に関与しているという広く受け入れられている概念に強く貢献してきた。

40

【0004】

非特許文献1は、モノアミン、より正確にはノルエピネフリン、ドーパミン、及びセロトニンの伝達に特異的に影響を及ぼす化合物が、例えば、鬱病、不安、及び注意欠陥多動性障害(ADHD)を患っている患者の情動、認知、又は注意症状を軽減するために成功裏

50

に使用されることを開示している。更に、非特許文献 2 は、A D H D に対する現在の薬理的治療法全てがカテコールアミン伝達を促進することを開示している。更に、非特許文献 3 は、モノアミン作動性伝達の調節が自閉症スペクトラム障害の治療のための有望な原理として示唆されていることを開示している。

【 0 0 0 5 】

非特許文献 4 は、アルツハイマー病において、上昇するモノアミン系の進行性変性が認知的及び非認知的症状に関連しており、モノアミン伝達の増強をもたらす薬理的介入が、アルツハイマー病の対症的治療及び疾患修飾治療の両方のための戦略として示唆されていることを開示している。

【 0 0 0 6 】

更に、皮質中のモノアミン系は、統合失調症の中核症状に直接的又は間接的に関与していることが知られている。この障害は、様々な病理学的病因が、統合失調症の症状として臨床的に明らかにされている皮質微小回路の調節不全をもたらす皮質シナプス過程に集中するにつれて出現することが提唱されている（非特許文献 5）。この皮質微小回路は、グルタミン酸塩、G A B A、及びドーパミンを含むいくつかの神経伝達物質によって調節される。更に、皮質ドーパミン伝達の薬理的増強がこの微小回路の機能を回復させる可能性があり、統合失調症の改善された治療のための有用な戦略を提供することが提唱されている（非特許文献 6）。

【 0 0 0 7 】

特許文献 1 は、アザ環誘導体及びモノアミン神経伝達物質再取り込み阻害剤としてのそれらの使用を開示している。塩形態及び非塩形態のそれぞれの化合物 3 - ( 3 , 4 - ジクロロフェノキシ ) アゼチジンは、例示されている誘導体の 1 つである。

【 0 0 0 8 】

特許文献 2 は、アゼチジン誘導体及びモノアミン神経伝達物質再取り込み阻害剤としてのそれらの使用を開示している。

【 0 0 0 9 】

特許文献 3 及び 4 は、電位開口型ナトリウムチャネルの阻害剤の合成における合成中間体としてのある種の 3 - フェノキシ - アゼチジン誘導体を開示している。前者の出願において開示された化合物の中には、それらの中性型の 3 - ( 2 , 3 - ジフルオロフェノキシ ) - アゼチジン及び 3 - ( 2 , 6 - ジフルオロフェノキシ ) アゼチジンがあり、後者の出願の中には、同じくそれらの中性型の 3 - ( 2 , 3 , 4 - トリフルオロフェノキシ ) アゼチジン及び 3 - ( 2 , 5 - ジフルオロフェノキシ ) アゼチジンがある。更に、それらの中性型の 3 - ( 3 , 4 - ジフルオロフェノキシ ) アゼチジン及び 3 - ( 2 , 4 - ジフルオロフェノキシ ) アゼチジンは、上記の両出願に開示されている合成中間体の中にある。

【 0 0 1 0 】

特許文献 5 は、ジペプチジルペプチダーゼ 4 阻害剤の合成に使用される合成中間体の 1 つとして 3 - ( 3 , 4 - ジフルオロフェノキシ ) アゼチジンを開示している。

【 0 0 1 1 】

特許文献 6 は、ホスホジエステラーゼ 9 型の阻害剤の合成における合成中間体としてのある種の 3 - フェノキシ - アゼチジン誘導体を開示している。開示された化合物の中には、3 - ( 3 , 4 - ジフルオロフェノキシ ) アゼチジンの塩酸塩がある。

【 0 0 1 2 】

非特許文献 7 は、ホスホジエステラーゼ 9 型の阻害剤の合成における合成中間体としてのある種のアゼチジン誘導体を開示している。開示された化合物の中には、その中性型の 3 - ( 2 , 5 - ジフルオロフェノキシ ) アゼチジンがある。

【 0 0 1 3 】

非特許文献 8 は、化合物 3 - ( 2 , 3 - ジフルオロフェノキシ ) アゼチジン、3 - ( 3 , 4 - ジフルオロフェノキシ ) アゼチジン、3 - ( 3 , 5 - ジフルオロフェノキシ ) アゼチジン、3 - ( 2 , 5 - ジフルオロフェノキシ ) アゼチジン、3 - ( 2 , 4 - ジフルオロフェノキシ ) アゼチジン、3 - ( 2 , 6 - ジフルオロフェノキシ ) アゼチジン、3 - ( 2 ,

10

20

30

40

50

3, 4 - トリフルオロフェノキシ) アゼチジン、及び 3 - ( 2, 3, 4, 5, 6 - ペンタフルオロフェノキシ) アゼチジンを非塩形態で、それぞれ市販されている化学物質の形態で開示している。また更に、それらの塩酸塩として、3 - ( 3, 4 - ジフルオロフェノキシ) アゼチジン、3 - ( 3, 5 - ジフルオロフェノキシ) アゼチジン、3 - ( 2, 4 - ジフルオロフェノキシ) アゼチジン、及び 3 - ( 2, 6 - ジフルオロフェノキシ) アゼチジンを市販されている化学物質として提供している。

【0014】

特許文献7は、皮質カテコールアミン作動性神経伝達のもジュレーターとしての3 - フェニル - 3 - メトキシピロリジン誘導体を開示している。

【0015】

特許文献8は、皮質カテコールアミン作動性神経伝達のもジュレーターとして有用な3 - フェニルアゼチン誘導体を開示している。

【0016】

特許文献9は、T A A R ( 微量アミン関連受容体) リガンドとしての置換アゼチジン誘導体を開示している。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0017】

【文献】国際公開第2004/113297号パンフレット

欧州特許第2754653号明細書

国際公開第2010/022055号パンフレット

国際公開第2011/103196号パンフレット

国際公開第2007/148185号パンフレット

国際公開第2010/084438号パンフレット

国際公開第2010/058018号パンフレット

国際公開第2010/058017号パンフレット

国際公開第2016/030310号パンフレット

【非特許文献】

【0018】

【文献】Hamon R (Prog Neuro - Psychopharm & Bio Psych, 2013, 45, 54 - 63)

Arnsten (Biol Psych, 2011, 69 (12); 89 - 99)

Wang (Front Cell Neurosci, 2015, 9; 1 - 23)

Trillo R (Neurosci & Biobehav Rev, 2013, 37; 1363 - 79)

Harrison R, Mol Psych, 2005, 10; 40 - 68

Abi - Dargham R, Eur Psych, 2005, 20; 15 - 27

Claffey R (J Med Chem, 2012, 55, 9055 - 9068)

データベースSciFinder

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0019】

本開示の目的は、中枢神経系における障害の治療に特に有用な新規の治療活性化合物を提供することである。更なる目的は、ヒトの脳を含む哺乳動物の脳におけるドーパミン及びノルエピネフリンの神経伝達の調節のための化合物の提供である。なお更なる目的は、皮質エンハンサープロファイルを有する新規化合物の提供である。更なる目的は、経口投与後に治療効果を有する化合物を提供することである。なお更なる目的は、例えばプラズマ半減期、生物学的利用能、溶解度、並びにインビトロ及びインビボでの有効性等、より最適な薬力学的及び薬物動態学的特性を有する化合物を提供することである。更なる目的は、有効性及び/又は副作用に関して、CNSの機能障害に関連するいくつかの障害の治療

10

20

30

40

50

において現在知られている化合物よりも優れている化合物を提供することである。

【課題を解決するための手段】

【0020】

本開示は、大脳皮質中のモノアミンに対して特定の効果を示す本明細書に開示される化合物、及び特定の CNS 障害の治療におけるこれらの化合物の使用に関する。意外なことに、本開示の化合物は前頭皮質におけるカテコールアミンレベルの局所選択的増加を生じることが見出された。認知、注意、及び影響に関連する皮質機能に対するモノアミンによる特異的な調節効果のために、本明細書に開示される化合物は、そのような機能の欠陥を特徴とする障害の治療に使用することができる。従って、本明細書に開示される化合物は、認知障害、情動障害、及び不安障害の治療に使用することができる。化合物はまた、認知障害、及び精神病において出現する大脳皮質の機能不全を特徴とする統合失調症の症状を治療するためにも使用することができる。

10

【0021】

2 受容体拮抗薬イダゾキサンは、2 受容体の遮断を介して前前頭皮質におけるドーパミン及びノルエピネフリンの放出を増加させることが知られている (Devoto ら、Molecular Psychiatry (2001)、6 (6)、657-664 を参照)。特定の理論に縛られることを望まないが、本開示の化合物は、2 アドレナリン作動性受容体を遮断することによって少なくとも部分的に作用し得ると考えられる。

【0022】

更に、本開示の化合物は、驚くべきことに、ヒトセロトニン (5-HT)、ノルエピネフリン、及びドーパミントランスポータに高い親和性で結合しない (即ち、モノアミン神経伝達物質の取り込みを阻害しない) ことが見出された。

20

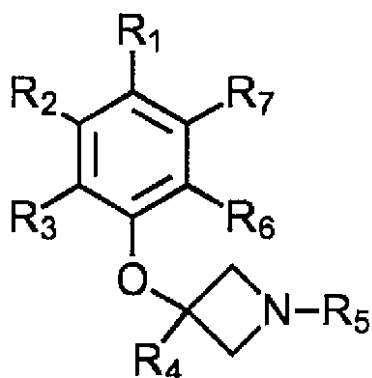
【0023】

本開示は、治療有効量の式 I の化合物又はその同位体標識類似体若しくはその薬学的に許容される塩を含む医薬組成物を提供し、式中、R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>、R<sub>6</sub>、及び R<sub>7</sub> の各々は H 又は F を表し、R<sub>4</sub> は H 又は CH<sub>3</sub> を表し、R<sub>5</sub> は H 又は C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> アルキルを表し、式中、R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>、R<sub>6</sub>、及び R<sub>7</sub> の少なくとも 2 つは F を表し、少なくとも 1 つの薬学的に許容される担体、賦形剤及び / 又は希釈剤を伴う。

【0024】

【化 1】

30



40

式 I

【0025】

更に、医薬として使用するための本明細書に記載の式 I の化合物又はその同位体標識類似体若しくはその薬学的に許容される塩が提供される。医薬は、疾患、障害、又は状態が大脳皮質におけるモノアミンの調節に反応する疾患、障害、及び / 又は状態の治療及び / 又は予防のための医薬であり得る。

50

## 【 0 0 2 6 】

疾患、障害、又は状態が脳皮質におけるモノアミンの調節に反応する疾患、障害、及び／又は状態の治療及び／又は予防に使用するための本明細書に記載の式 I の化合物又はその同位体標識類似体若しくはその薬学的に許容される塩も提供される。

## 【 0 0 2 7 】

疾患、障害、又は状態が脳皮質におけるモノアミンの調節に反応する疾患、障害、及び／又は状態の治療及び／又は予防に使用するための医薬を製造するための、本明細書に記載の式 I の化合物又はその同位体標識類似体若しくはその薬学的に許容される塩の使用も提供される。

## 【 0 0 2 8 】

ヒトの疾患、障害、及び／又は状態を治療及び／又は予防又は緩和する方法も提供され、障害、疾患、又は状態は脳皮質におけるモノアミンの調節に反応し、方法は、治療有効量の本明細書に記載の式 I の化合物又はその同位体標識類似体若しくはその薬学的に許容される塩、あるいは本明細書に開示される化合物の治療活性代謝物を、それを必要とするヒトに投与する工程を含む。

## 【 0 0 2 9 】

式 I の化合物又はその同位体標識類似体若しくはその薬学的に許容される塩も提供され、式中、R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>、R<sub>6</sub>、及び R<sub>7</sub> の各々は H 又は F を表し、R<sub>4</sub> は H 又は CH<sub>3</sub> を表し、R<sub>5</sub> は H 又は C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> アルキルを表し、式中、R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>、R<sub>6</sub>、及び R<sub>7</sub> の少なくとも 2 つは F を表し、

但し、式 I の化合物は、

非塩形態の 3 - ( 2 , 3 - ジフルオロフェノキシ ) アゼチジン、又は  
非塩形態の 3 - ( 2 , 3 , 4 - トリフルオロフェノキシ ) アゼチジン、又は  
非塩形態の 3 - ( 2 , 3 , 4 , 5 , 6 - ペンタフルオロフェノキシ ) アゼチジン、又は  
非塩形態の 3 - ( 2 , 4 - ジフルオロフェノキシ ) アゼチジン、又は  
3 - ( 2 , 4 - ジフルオロフェノキシ ) アゼチジン塩酸塩、又は  
非塩形態の 3 - ( 2 , 5 - ジフルオロフェノキシ ) アゼチジン、又は  
非塩形態の 3 - ( 2 , 6 - ジフルオロフェノキシ ) アゼチジン、又は  
3 - ( 2 , 6 - ジフルオロフェノキシ ) アゼチジン塩酸塩、又は  
非塩形態の 3 - ( 3 , 4 - ジフルオロフェノキシ ) アゼチジン、又は  
3 - ( 3 , 4 - ジフルオロフェノキシ ) アゼチジン塩酸塩、又は  
非塩形態の 3 - ( 3 , 5 - ジフルオロフェノキシ ) アゼチジン、又は  
3 - ( 3 , 5 - ジフルオロフェノキシ ) アゼチジン塩酸塩、又は  
非塩形態の 3 - ( 2 , 4 , 6 - トリフルオロフェノキシ ) アゼチジン、又は  
非塩形態の 3 - ( 2 , 4 , 5 - トリフルオロフェノキシ ) アゼチジン  
ではない。

## 【 0 0 3 0 】

10

20

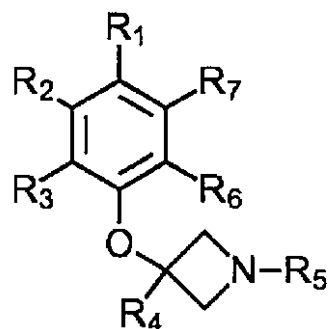
30

40

50



## 【化 2】



式 I

## 【 0 0 3 1】

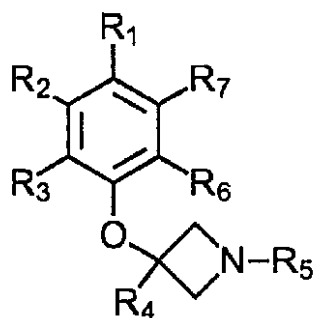
また、式 I の化合物も提供され、これは、

- 3 - ( 2 , 3 - ジフルオロフェノキシ ) アゼチジン、
- 3 - ( 2 , 3 , 5 - トリフルオロフェノキシ ) アゼチジン、
- 3 - ( 2 , 3 , 5 , 6 - テトラフルオロフェノキシ ) - アゼチジン、
- 3 - ( 2 , 3 , 6 - トリフルオロフェノキシ ) アゼチジン、
- 3 - ( 2 , 4 , 6 - トリフルオロフェノキシ ) アゼチジン、
- 3 - ( 3 , 4 , 5 - トリフルオロフェノキシ ) アゼチジン、
- 3 - ( 2 , 4 , 5 - トリフルオロフェノキシ ) アゼチジン、
- 3 - ( 3 , 5 - ジフルオロフェノキシ ) アゼチジン、

の化合物の少なくとも 1 つの同位体標識類似体又は薬学的に許容される塩であり、但し、式 I の化合物は、3 - ( 3 , 5 - ジフルオロフェノキシ ) アゼチジン塩酸塩ではない。

## 【 0 0 3 2】

## 【化 3】



式 I

## 【 0 0 3 3】

本開示の他の態様は、以下の詳細な説明及び実施例から当業者には明らかであろう。

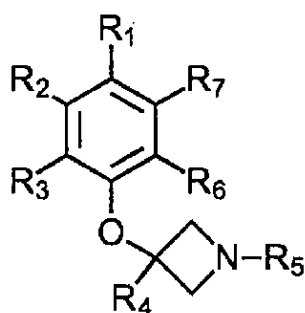
## 【発明を実施するための形態】

## 【 0 0 3 4】

本開示は、治療有効量の式 I の化合物又はその同位体標識類似体若しくはその薬学的に許容される塩を含む医薬組成物を提供し、式中、R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>、R<sub>6</sub>、及び R<sub>7</sub> の各々は H 又は F を表し、R<sub>4</sub> は H 又は C H<sub>3</sub> を表し、R<sub>5</sub> は H 又は C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> アルキルを表し、式中、R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>、R<sub>6</sub>、及び R<sub>7</sub> の少なくとも 2 つは F を表し、少なくとも 1 つの薬学的に許容される担体、賦形剤、及び / 又は希釈剤を伴う。

【 0 0 3 5 】

【 化 4 】



式 I

10

【 0 0 3 6 】

本明細書に記載の医薬組成物の式 I の化合物は、 $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_5$ 、 $R_6$ 、及び  $R_7$  について以下の値を有し得る。

【 0 0 3 7 】

$R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、及び  $R_7$  の少なくとも 1 つが F を表してもよく、 $R_6$  は F を表してもよい。

20

【 0 0 3 8 】

あるいは、 $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、及び  $R_6$  の少なくとも 1 つは F を表してもよく、 $R_7$  は F を表してもよい。

【 0 0 3 9 】

$R_4$  は、H であり得る。あるいは、 $R_4$  は、 $CH_3$  であり得る。

【 0 0 4 0 】

$R_5$  は、H であってもよい。あるいは、 $R_5$  は、0、1、2、3、又は 4 個の F で任意選択的に置換された  $C_1 \sim C_4$  アルキルであってもよい。 $C_1 \sim C_4$  アルキルの例には、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、*sec*-ブチル、及び *tert*-ブチルが含まれる。

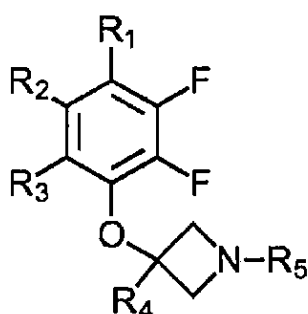
30

【 0 0 4 1 】

式 I の化合物が式 I a の化合物又はその同位体標識類似体若しくはその薬学的に許容される塩である本明細書に記載の医薬組成物が提供され、式中、 $R_1$ 、 $R_2$ 、及び  $R_3$  の各々は独立して H 又は F を表し、 $R_4$  は H 又は  $CH_3$  を表し、 $R_5$  は H 又は  $C_1 \sim C_4$  アルキルを表す。

【 0 0 4 2 】

【 化 5 】



式 I a

40

50

## 【 0 0 4 3 】

式 I a の化合物に関して、 $R_1$ 、 $R_2$ 、及び  $R_3$  の少なくとも 1 つは F を表し得る。

## 【 0 0 4 4 】

更に、式 I a の化合物におけるような式 I の化合物に関して、 $R_1$  は H であり得る。例えば、 $R_1$  が H であるとき、 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_6$ 、及び  $R_7$  の少なくとも 2 つは F であり得る。一例では、 $R_1$  は H であり、 $R_6$  は F であり、 $R_7$  は F であり、 $R_2$  は H 又は F であり、 $R_3$  は H 又は F である。更なる例では、 $R_1$  は H であり、 $R_6$  は F であり、 $R_7$  は H であり、 $R_2$  は H 又は F であり、 $R_3$  は H 又は F である。なお更なる例では、 $R_1$  は H であり、 $R_6$  は H であり、 $R_7$  は F であり、 $R_2$  は H 又は F であり、 $R_3$  は H 又は F である。これらの例では、 $R_4$  及び  $R_5$  は本明細書に記載の値を有し得る。

10

## 【 0 0 4 5 】

式 I の化合物が、

非塩形態の 3 - ( 2 , 3 - ジフルオロフェノキシ ) アゼチジン、又は  
非塩形態の 3 - ( 2 , 3 , 4 - トリフルオロフェノキシ ) アゼチジン、又は  
非塩形態の 3 - ( 2 , 3 , 4 , 5 , 6 - ペンタフルオロフェノキシ ) アゼチジン  
ではない、本明細書に記載の医薬組成物が提供される。

## 【 0 0 4 6 】

更に、式 I の化合物が、

3 - ( 2 , 3 - ジフルオロフェノキシ ) アゼチジン若しくはその塩、又は  
3 - ( 2 , 3 , 4 - トリフルオロフェノキシ ) アゼチジン若しくはその塩、又は  
3 - ( 2 , 3 , 4 , 5 , 6 - ペンタフルオロフェノキシ ) アゼチジン若しくはその塩  
ではない、本明細書に記載の医薬組成物が提供される。

20

## 【 0 0 4 7 】

式 I の化合物が、

非塩形態の 3 - ( 2 , 3 - ジフルオロフェノキシ ) アゼチジン、又は  
非塩形態の 3 - ( 2 , 3 , 4 - トリフルオロフェノキシ ) アゼチジン、又は  
非塩形態の 3 - ( 2 , 3 , 4 , 5 , 6 - ペンタフルオロフェノキシ ) アゼチジン、又は  
非塩形態の 3 - ( 2 , 4 - ジフルオロフェノキシ ) アゼチジン、又は  
3 - ( 2 , 4 - ジフルオロフェノキシ ) アゼチジン塩酸塩、又は  
非塩形態の 3 - ( 2 , 5 - ジフルオロフェノキシ ) アゼチジン、又は  
非塩形態の 3 - ( 2 , 6 - ジフルオロフェノキシ ) アゼチジン、又は  
3 - ( 2 , 6 - ジフルオロフェノキシ ) アゼチジン塩酸塩、又は  
非塩形態の 3 - ( 3 , 4 - ジフルオロフェノキシ ) アゼチジン、又は  
3 - ( 3 , 4 - ジフルオロフェノキシ ) アゼチジン塩酸塩、又は  
非塩形態の 3 - ( 3 , 5 - ジフルオロフェノキシ ) アゼチジン、又は  
3 - ( 3 , 5 - ジフルオロフェノキシ ) アゼチジン塩酸塩、又は  
非塩形態の 3 - ( 2 , 4 , 6 - トリフルオロフェノキシ ) アゼチジン、又は  
非塩形態の 3 - ( 2 , 4 , 5 - トリフルオロフェノキシ ) アゼチジン  
ではない、本明細書に記載の医薬組成物も提供される。

30

## 【 0 0 4 8 】

式 I の化合物が、

3 - ( 2 , 3 - ジフルオロフェノキシ ) アゼチジン若しくはその塩、又は  
3 - ( 2 , 3 , 4 - トリフルオロフェノキシ ) アゼチジン若しくはその塩、又は  
3 - ( 2 , 3 , 4 , 5 , 6 - ペンタフルオロフェノキシ ) アゼチジン若しくはその塩、又は  
3 - ( 2 , 4 - ジフルオロフェノキシ ) アゼチジン若しくはその塩、又は  
3 - ( 2 , 5 - ジフルオロフェノキシ ) アゼチジン若しくはその塩、又は  
3 - ( 2 , 6 - ジフルオロフェノキシ ) アゼチジン若しくはその塩、又は  
3 - ( 3 , 4 - ジフルオロフェノキシ ) アゼチジン若しくはその塩、又は  
3 - ( 3 , 5 - ジフルオロフェノキシ ) アゼチジン若しくはその塩、又は  
3 - ( 2 , 4 , 6 - トリフルオロフェノキシ ) アゼチジン若しくはその塩、又は

40

50

3 - ( 2 , 4 , 5 - トリフルオロフェノキシ ) アゼチジン若しくはその塩  
ではない、本明細書に記載の医薬組成物も提供される。

【 0 0 4 9 】

式 I の化合物が、

- 3 - ( 2 , 3 - ジフルオロフェノキシ ) アゼチジン、
- 3 - ( 2 , 3 , 5 - トリフルオロフェノキシ ) アゼチジン、
- 3 - ( 2 , 3 , 5 , 6 - テトラフルオロフェノキシ ) - アゼチジン、
- 3 - メチル - 3 - ( 2 , 3 , 5 - トリフルオロ - フェノキシ ) アゼチジン、
- 3 - ( 2 , 3 - ジフルオロフェノキシ ) - 1 - メチルアゼチジン、
- 3 - ( 2 , 3 - ジフルオロフェノキシ ) - 1 - エチルアゼチジン、
- 3 - ( 2 , 3 - ジフルオロフェノキシ ) - 3 - メチルアゼチジン、
- 3 - ( 2 , 3 - ジフルオロフェノキシ ) - 1 , 3 - ジメチルアゼチジン、
- 3 - ( 2 , 3 - ジフルオロフェノキシ ) - 1 - エチル - 3 - メチルアゼチジン、
- 3 - ( 2 , 3 , 4 - トリフルオロフェノキシ ) アゼチジン、
- 1 - メチル - 3 - ( 2 , 3 , 4 - トリフルオロ - フェノキシ ) アゼチジン、
- 1 - エチル - 3 - ( 2 , 3 , 4 - トリフルオロ - フェノキシ ) アゼチジン、
- 3 - メチル - 3 - ( 2 , 3 , 4 - トリフルオロ - フェノキシ ) アゼチジン、
- 1 , 3 - ジメチル - 3 - ( 2 , 3 , 4 - トリフルオロフェノキシ ) アゼチジン、
- 1 - エチル - 3 - メチル - 3 - ( 2 , 3 , 4 - トリフルオロフェノキシ ) アゼチジン、
- 1 - メチル - 3 - ( 2 , 3 , 5 - トリフルオロ - フェノキシ ) アゼチジン、
- 1 - エチル - 3 - ( 2 , 3 , 5 - トリフルオロ - フェノキシ ) アゼチジン、
- 1 , 3 - ジメチル - 3 - ( 2 , 3 , 5 - トリフルオロフェノキシ ) アゼチジン、
- 1 - エチル - 3 - メチル - 3 - ( 2 , 3 , 5 - トリフルオロフェノキシ ) アゼチジン、
- 3 - ( 2 , 3 , 6 - トリフルオロフェノキシ ) アゼチジン、
- 1 - メチル - 3 - ( 2 , 3 , 6 - トリフルオロ - フェノキシ ) アゼチジン、
- 1 - エチル - 3 - ( 2 , 3 , 6 - トリフルオロ - フェノキシ ) アゼチジン、
- 3 - メチル - 3 - ( 2 , 3 , 6 - トリフルオロ - フェノキシ ) アゼチジン、
- 1 , 3 - ジメチル - 3 - ( 2 , 3 , 6 - トリフルオロ - フェノキシ ) アゼチジン、
- 1 - エチル - 3 - メチル - 3 - ( 2 , 3 , 6 - トリフルオロフェノキシ ) アゼチジン、
- 3 - ( 2 , 3 , 4 , 5 - テトラフルオロ - フェノキシ ) アゼチジン、
- 1 - メチル - 3 - ( 2 , 3 , 4 , 5 - テトラフルオロ - フェノキシ ) アゼチジン、
- 1 - エチル - 3 - ( 2 , 3 , 4 , 5 - テトラフルオロ - フェノキシ ) アゼチジン、
- 3 - メチル - 3 - ( 2 , 3 , 4 , 5 - テトラフルオロフェノキシ ) アゼチジン、
- 1 , 3 - ジメチル - 3 - ( 2 , 3 , 4 , 5 - テトラフルオロフェノキシ ) アゼチジン、
- 1 - エチル - 3 - メチル - 3 - ( 2 , 3 , 4 , 5 - テトラフルオロフェノキシ ) アゼチジン、
- 3 - ( 2 , 3 , 4 , 6 - テトラフルオロフェノキシ ) - アゼチジン、
- 1 - メチル - 3 - ( 2 , 3 , 4 , 6 - テトラフルオロフェノキシ ) アゼチジン、
- 1 - エチル - 3 - ( 2 , 3 , 4 , 6 - テトラフルオロ - フェノキシ ) アゼチジン、
- 3 - メチル - 3 - ( 2 , 3 , 4 , 6 - テトラフルオロフェノキシ ) アゼチジン、
- 1 , 3 - ジメチル - 3 - ( 2 , 3 , 4 , 6 - テトラフルオロフェノキシ ) アゼチジン、
- 1 - エチル - 3 - メチル - 3 - ( 2 , 3 , 4 , 6 - テトラフルオロフェノキシ ) アゼチジン、
- 3 - ( 2 , 3 , 5 , 6 - テトラフルオロフェノキシ ) アゼチジン、
- 1 - エチル - 3 - ( 2 , 3 , 5 , 6 - テトラフルオロフェノキシ ) アゼチジン、
- 3 - メチル - 3 - ( 2 , 3 , 5 , 6 - テトラフルオロフェノキシ ) アゼチジン、
- 1 , 3 - ジメチル - 3 - ( 2 , 3 , 5 , 6 - テトラフルオロフェノキシ ) アゼチジン、
- 1 - エチル - 3 - メチル - 3 - ( 2 , 3 , 5 , 6 - テトラフルオロフェノキシ ) アゼチジン、
- 3 - ( 2 , 3 , 4 , 5 , 6 - ペンタフルオロフェノキシ ) アゼチジン、

- 1 - メチル - 3 - ( 2 , 3 , 4 , 5 , 6 - ペンタフルオロフェノキシ ) アゼチジン、  
 1 - エチル - 3 - ( 2 , 3 , 4 , 5 , 6 - ペンタフルオロフェノキシ ) アゼチジン、  
 3 - メチル - 3 - ( 2 , 3 , 4 , 5 , 6 - ペンタフルオロフェノキシ ) アゼチジン、  
 1 , 3 - ジメチル - 3 - ( 2 , 3 , 4 , 5 , 6 - ペンタフルオロフェノキシ ) アゼチジン、  
 1 - エチル - 3 - メチル - 3 - ( 2 , 3 , 4 , 5 , 6 - ペンタフルオロフェノキシ ) アゼチジン、  
 3 - ( 2 , 4 , 6 - トリフルオロフェノキシ ) アゼチジン、  
 3 - ( 3 , 4 , 5 - トリフルオロフェノキシ ) アゼチジン、  
 3 - ( 2 , 4 , 5 - トリフルオロフェノキシ ) アゼチジン、  
 3 - ( 3 , 5 - ジフルオロフェノキシ ) アゼチジン、  
 3 - ( 2 , 4 , 6 - トリフルオロフェノキシ ) - 1 - エチルアゼチジン、  
 3 - ( 2 , 3 , 6 - トリフルオロフェノキシ ) - 1 - プロピルアゼチジン、  
 3 - ( 3 , 5 - ジフルオロフェノキシ ) - 1 - メチルアゼチジン、  
 3 - ( 3 , 5 - ジフルオロフェノキシ ) - 1 - エチルアゼチジン、  
 3 - ( 3 , 5 - ジフルオロフェノキシ ) - 3 - メチルアゼチジン、  
 3 - ( 3 , 5 - ジフルオロフェノキシ ) - 1 , 3 - ジメチルアゼチジン、  
 3 - ( 3 , 5 - ジフルオロフェノキシ ) - 1 - エチル - 3 - メチルアゼチジン、  
 3 - ( 2 , 3 - ジフルオロフェノキシ ) - 1 - (  $^2\text{H}_3$  ) メチルアゼチジン、  
 3 - ( 2 , 3 - ジフルオロフェノキシ ) - 1 - [ ( 1 , 1 , 2 , 2 , 2 -  $^2\text{H}_5$  ) エチル ] アゼチジン、  
 3 - ( 2 , 3 - ジフルオロフェノキシ ) ( 3 -  $^2\text{H}$  ) アゼチジン、  
 3 - ( 2 , 3 - ジフルオロフェノキシ ) ( 2 , 2 , 4 , 4 -  $^2\text{H}_4$  ) アゼチジン、  
 3 - ( 2 , 3 - ジフルオロフェノキシ ) ( 2 , 2 , 3 , 4 , 4 -  $^2\text{H}_5$  ) アゼチジン、  
 3 - [ 2 , 3 - ジフルオロ ( 4 , 6 -  $^2\text{H}_2$  ) フェノキシ ] アゼチジン、  
 3 - [ 2 , 3 - ジフルオロ ( 4 , 6 -  $^2\text{H}_2$  ) フェノキシ ] ( 3 -  $^2\text{H}$  ) アゼチジン、  
 3 - [ 2 , 3 - ジフルオロ ( 4 , 6 -  $^2\text{H}_2$  ) フェノキシ ] ( 2 , 2 , 4 , 4 -  $^2\text{H}_4$  ) アゼチジン、  
 3 - [ 2 , 3 - ジフルオロ ( 4 , 6 -  $^2\text{H}_2$  ) フェノキシ ] ( 2 , 2 , 3 , 4 , 4 -  $^2\text{H}_5$  ) アゼチジン、  
 3 - ( 3 , 5 - ジフルオロフェノキシ ) - 1 - (  $^2\text{H}_3$  ) メチルアゼチジン、  
 3 - ( 3 , 5 - ジフルオロフェノキシ ) - 1 - [ ( 1 , 1 , 2 , 2 , 2 -  $^2\text{H}_5$  ) エチル ] アゼチジン、  
 3 - ( 3 , 5 - ジフルオロフェノキシ ) ( 3 -  $^2\text{H}$  ) アゼチジン、  
 3 - ( 3 , 5 - ジフルオロフェノキシ ) ( 2 , 2 , 4 , 4 -  $^2\text{H}_4$  ) アゼチジン、  
 3 - ( 3 , 5 - ジフルオロフェノキシ ) ( 2 , 2 , 3 , 4 , 4 -  $^2\text{H}_5$  ) アゼチジン、  
 3 - [ 3 , 5 - ジフルオロ ( 2 , 4 , 6 -  $^2\text{H}_3$  ) フェノキシ ] アゼチジン、  
 3 - [ 3 , 5 - ジフルオロ ( 2 , 4 , 6 -  $^2\text{H}_3$  ) フェノキシ ] ( 3 -  $^2\text{H}$  ) アゼチジン、  
 3 - [ 3 , 5 - ジフルオロ ( 2 , 4 , 6 -  $^2\text{H}_3$  ) フェノキシ ] ( 2 , 2 , 4 , 4 -  $^2\text{H}_4$  ) アゼチジン、  
 3 - [ 3 , 5 - ジフルオロ ( 2 , 4 , 6 -  $^2\text{H}_3$  ) フェノキシ ] ( 2 , 2 , 3 , 4 , 4 -  $^2\text{H}_5$  ) アゼチジン、  
 1 - (  $^2\text{H}_3$  ) メチル - 3 - ( 2 , 3 , 5 , 6 - テトラフルオロフェノキシ ) アゼチジン、  
 1 - [ ( 1 , 1 , 2 , 2 , 2 -  $^2\text{H}_5$  ) エチル ] - 3 - ( 2 , 3 , 5 , 6 - テトラフルオロフェノキシ ) アゼチジン、  
 3 - ( 2 , 3 , 5 , 6 - テトラフルオロフェノキシ ) ( 3 -  $^2\text{H}$  ) アゼチジン、  
 3 - ( 2 , 3 , 5 , 6 - テトラフルオロフェノキシ ) ( 2 , 2 , 4 , 4 -  $^2\text{H}_4$  ) アゼチジン、  
 3 - ( 2 , 3 , 5 , 6 - テトラフルオロフェノキシ ) ( 2 , 2 , 3 , 4 , 4 -  $^2\text{H}_5$  ) アゼチジン、  
 3 - [ 2 , 3 , 5 , 6 - テトラフルオロ ( 4 -  $^2\text{H}$  ) フェノキシ ] アゼチジン、

3 - [ 2 , 3 , 5 , 6 - テトラフルオロ ( 4 - <sup>2</sup>H ) フェノキシ ] ( 3 - <sup>2</sup>H ) アゼチジン、

3 - [ 2 , 3 , 5 , 6 - テトラフルオロ ( 4 - <sup>2</sup>H ) フェノキシ ] ( 2 , 2 , 4 , 4 - <sup>2</sup>H<sub>4</sub> ) アゼチジン、

3 - [ 2 , 3 , 5 , 6 - テトラフルオロ ( 4 - <sup>2</sup>H ) フェノキシ ] ( 2 , 2 , 3 , 4 , 4 - <sup>2</sup>H<sub>5</sub> ) アゼチジン、

1 - ( <sup>2</sup>H<sub>3</sub> ) メチル - 3 - ( 2 , 3 , 6 - トリフルオロフェノキシ ) アゼチジン、

1 - [ ( 1 , 1 , 2 , 2 , 2 - <sup>2</sup>H<sub>5</sub> ) エチル ] - 3 - ( 2 , 3 , 6 - トリフルオロフェノキシ ) アゼチジン、

3 - ( 2 , 3 , 6 - トリフルオロフェノキシ ) ( 3 - <sup>2</sup>H ) アゼチジン、

3 - ( 2 , 3 , 6 - トリフルオロフェノキシ ) ( 2 , 2 , 4 , 4 - <sup>2</sup>H<sub>4</sub> ) アゼチジン、

3 - ( 2 , 3 , 6 - トリフルオロフェノキシ ) ( 2 , 2 , 3 , 4 , 4 - <sup>2</sup>H<sub>5</sub> ) アゼチジン、

3 - [ 2 , 3 , 6 - トリフルオロ ( 4 - <sup>2</sup>H ) フェノキシ ] アゼチジン、

3 - [ 2 , 3 , 6 - トリフルオロ ( 4 - <sup>2</sup>H ) フェノキシ ] ( 3 - <sup>2</sup>H ) アゼチジン、

3 - [ 2 , 3 , 6 - トリフルオロ ( 4 - <sup>2</sup>H ) フェノキシ ] ( 2 , 2 , 4 , 4 - <sup>2</sup>H<sub>4</sub> ) アゼチジン、

3 - [ 2 , 3 , 6 - トリフルオロ ( 4 - <sup>2</sup>H ) フェノキシ ] ( 2 , 2 , 3 , 4 , 4 - <sup>2</sup>H<sub>5</sub> ) アゼチジン、

1 - ( <sup>2</sup>H<sub>3</sub> ) メチル - 3 - ( 2 , 3 , 5 - トリフルオロフェノキシ ) アゼチジン、

1 - [ ( 1 , 1 , 2 , 2 , 2 - <sup>2</sup>H<sub>5</sub> ) エチル ] - 3 - ( 2 , 3 , 5 - トリフルオロフェノキシ ) アゼチジン、

3 - ( 2 , 3 , 5 - トリフルオロフェノキシ ) ( 3 - <sup>2</sup>H ) アゼチジン、

3 - ( 2 , 3 , 5 - トリフルオロフェノキシ ) ( 2 , 2 , 4 , 4 - <sup>2</sup>H<sub>4</sub> ) アゼチジン、

3 - ( 2 , 3 , 5 - トリフルオロフェノキシ ) ( 2 , 2 , 3 , 4 , 4 - <sup>2</sup>H<sub>5</sub> ) アゼチジン、

3 - [ 2 , 3 , 5 - トリフルオロ ( 4 - <sup>2</sup>H ) フェノキシ ] アゼチジン、

3 - [ 2 , 3 , 5 - トリフルオロ ( 4 - <sup>2</sup>H ) フェノキシ ] ( 3 - <sup>2</sup>H ) アゼチジン、

3 - [ 2 , 3 , 5 - トリフルオロ ( 4 - <sup>2</sup>H ) フェノキシ ] ( 2 , 2 , 4 , 4 - <sup>2</sup>H<sub>4</sub> ) アゼチジン、

3 - [ 2 , 3 , 5 - トリフルオロ ( 4 - <sup>2</sup>H ) フェノキシ ] ( 2 , 2 , 3 , 4 , 4 - <sup>2</sup>H<sub>5</sub> ) アゼチジン、

又はその同位体標識類似体若しくはその薬学的に許容される塩の少なくとも1つである、  
本明細書に記載の医薬組成物も提供される。

#### 【 0 0 5 0 】

式 I の化合物が、

3 - ( 2 , 3 , 5 - トリフルオロフェノキシ ) アゼチジン、

3 - ( 2 , 3 , 5 , 6 - テトラフルオロフェノキシ ) - アゼチジン、

3 - メチル - 3 - ( 2 , 3 , 5 - トリフルオロ - フェノキシ ) アゼチジン、

3 - ( 2 , 3 - ジフルオロフェノキシ ) - 1 - メチルアゼチジン、

3 - ( 2 , 3 - ジフルオロフェノキシ ) - 1 - エチルアゼチジン、

3 - ( 2 , 3 - ジフルオロフェノキシ ) - 3 - メチルアゼチジン、

3 - ( 2 , 3 - ジフルオロフェノキシ ) - 1 , 3 - ジメチルアゼチジン、

3 - ( 2 , 3 - ジフルオロフェノキシ ) - 1 - エチル - 3 - メチルアゼチジン、

1 - メチル - 3 - ( 2 , 3 , 4 - トリフルオロ - フェノキシ ) アゼチジン、

1 - エチル - 3 - ( 2 , 3 , 4 - トリフルオロ - フェノキシ ) アゼチジン、

3 - メチル - 3 - ( 2 , 3 , 4 - トリフルオロ - フェノキシ ) アゼチジン、

1 , 3 - ジメチル - 3 - ( 2 , 3 , 4 - トリフルオロフェノキシ ) アゼチジン、

1 - エチル - 3 - メチル - 3 - ( 2 , 3 , 4 - トリフルオロフェノキシ ) アゼチジン、

1 - メチル - 3 - ( 2 , 3 , 5 - トリフルオロ - フェノキシ ) アゼチジン、

10

20

30

40

50

- 1 - エチル - 3 - ( 2 , 3 , 5 - トリフルオロ - フェノキシ ) アゼチジン、  
 1 , 3 - ジメチル - 3 - ( 2 , 3 , 5 - トリフルオロフェノキシ ) アゼチジン、  
 1 - エチル - 3 - メチル - 3 - ( 2 , 3 , 5 - トリフルオロフェノキシ ) アゼチジン、  
 3 - ( 2 , 3 , 6 - トリフルオロフェノキシ ) アゼチジン、  
 1 - メチル - 3 - ( 2 , 3 , 6 - トリフルオロ - フェノキシ ) アゼチジン、  
 1 - エチル - 3 - ( 2 , 3 , 6 - トリフルオロ - フェノキシ ) アゼチジン、  
 3 - メチル - 3 - ( 2 , 3 , 6 - トリフルオロ - フェノキシ ) アゼチジン、  
 1 , 3 - ジメチル - 3 - ( 2 , 3 , 6 - トリフルオロ - フェノキシ ) アゼチジン、  
 1 - エチル - 3 - メチル - 3 - ( 2 , 3 , 6 - トリフルオロフェノキシ ) アゼチジン、  
 3 - ( 2 , 3 , 4 , 5 - テトラフルオロ - フェノキシ ) アゼチジン、  
 1 - メチル - 3 - ( 2 , 3 , 4 , 5 - テトラフルオロ - フェノキシ ) アゼチジン、  
 1 - エチル - 3 - ( 2 , 3 , 4 , 5 - テトラフルオロ - フェノキシ ) アゼチジン、  
 3 - メチル - 3 - ( 2 , 3 , 4 , 5 - テトラフルオロフェノキシ ) アゼチジン、  
 1 , 3 - ジメチル - 3 - ( 2 , 3 , 4 , 5 - テトラフルオロフェノキシ ) アゼチジン、  
 1 - エチル - 3 - メチル - 3 - ( 2 , 3 , 4 , 5 - テトラフルオロフェノキシ ) アゼチジン、  
 3 - ( 2 , 3 , 4 , 6 - テトラフルオロフェノキシ ) - アゼチジン、  
 1 - メチル - 3 - ( 2 , 3 , 4 , 6 - テトラフルオロフェノキシ ) アゼチジン、  
 1 - エチル - 3 - ( 2 , 3 , 4 , 6 - テトラフルオロ - フェノキシ ) アゼチジン、  
 3 - メチル - 3 - ( 2 , 3 , 4 , 6 - テトラフルオロフェノキシ ) アゼチジン、  
 1 , 3 - ジメチル - 3 - ( 2 , 3 , 4 , 6 - テトラフルオロフェノキシ ) アゼチジン、  
 1 - エチル - 3 - メチル - 3 - ( 2 , 3 , 4 , 6 - テトラフルオロフェノキシ ) アゼチジン、  
 1 - メチル - 3 - ( 2 , 3 , 5 , 6 - テトラフルオロフェノキシ ) アゼチジン、  
 1 - エチル - 3 - ( 2 , 3 , 5 , 6 - テトラフルオロフェノキシ ) アゼチジン、  
 3 - メチル - 3 - ( 2 , 3 , 5 , 6 - テトラフルオロフェノキシ ) アゼチジン、  
 1 , 3 - ジメチル - 3 - ( 2 , 3 , 5 , 6 - テトラフルオロフェノキシ ) アゼチジン、  
 1 - エチル - 3 - メチル - 3 - ( 2 , 3 , 5 , 6 - テトラフルオロフェノキシ ) アゼチジン、  
 3 - ( 2 , 3 , 4 , 5 , 6 - ペンタフルオロフェノキシ ) アゼチジン、  
 1 - メチル - 3 - ( 2 , 3 , 4 , 5 , 6 - ペンタフルオロフェノキシ ) アゼチジン、  
 1 - エチル - 3 - ( 2 , 3 , 4 , 5 , 6 - ペンタフルオロフェノキシ ) アゼチジン、  
 3 - メチル - 3 - ( 2 , 3 , 4 , 5 , 6 - ペンタフルオロフェノキシ ) アゼチジン、  
 1 , 3 - ジメチル - 3 - ( 2 , 3 , 4 , 5 , 6 - ペンタフルオロフェノキシ ) アゼチジン、  
 1 - エチル - 3 - メチル - 3 - ( 2 , 3 , 4 , 5 , 6 - ペンタフルオロフェノキシ ) アゼチジン、  
 3 - ( 3 , 4 , 5 - トリフルオロフェノキシ ) アゼチジン、  
 3 - ( 2 , 4 , 5 - トリフルオロフェノキシ ) アゼチジン、  
 3 - ( 2 , 4 , 6 - トリフルオロフェノキシ ) - 1 - エチルアゼチジン、  
 3 - ( 2 , 3 , 6 - トリフルオロフェノキシ ) - 1 - プロピルアゼチジン、  
 3 - ( 3 , 5 - ジフルオロフェノキシ ) - 1 - メチルアゼチジン、  
 3 - ( 3 , 5 - ジフルオロフェノキシ ) - 1 - エチルアゼチジン、  
 3 - ( 3 , 5 - ジフルオロフェノキシ ) - 3 - メチルアゼチジン、  
 3 - ( 3 , 5 - ジフルオロフェノキシ ) - 1 , 3 - ジメチルアゼチジン、  
 3 - ( 3 , 5 - ジフルオロフェノキシ ) - 1 - エチル - 3 - メチルアゼチジン、  
 3 - ( 2 , 3 - ジフルオロフェノキシ ) - 1 - (  $^2\text{H}_3$  ) メチルアゼチジン、  
 3 - ( 2 , 3 - ジフルオロフェノキシ ) - 1 - [ ( 1 , 1 , 2 , 2 , 2 -  $^2\text{H}_5$  ) エチル ] アゼチジン、  
 3 - ( 2 , 3 - ジフルオロフェノキシ ) ( 3 -  $^2\text{H}$  ) アゼチジン、  
 3 - ( 2 , 3 - ジフルオロフェノキシ ) ( 2 , 2 , 4 , 4 -  $^2\text{H}_4$  ) アゼチジン、

- 3 - ( 2 , 3 - ジフルオロフェノキシ ) ( 2 , 2 , 3 , 4 , 4 -  $^2\text{H}_5$  ) アゼチジン、  
 3 - [ 2 , 3 - ジフルオロ ( 4 , 6 -  $^2\text{H}_2$  ) フェノキシ ] アゼチジン、  
 3 - [ 2 , 3 - ジフルオロ ( 4 , 6 -  $^2\text{H}_2$  ) フェノキシ ] ( 3 -  $^2\text{H}$  ) アゼチジン、  
 3 - [ 2 , 3 - ジフルオロ ( 4 , 6 -  $^2\text{H}_2$  ) フェノキシ ] ( 2 , 2 , 4 , 4 -  $^2\text{H}_4$  )  
 アゼチジン、  
 3 - [ 2 , 3 - ジフルオロ ( 4 , 6 -  $^2\text{H}_2$  ) フェノキシ ] ( 2 , 2 , 3 , 4 , 4 -  $^2\text{H}_5$  ) アゼチジン、  
 3 - ( 3 , 5 - ジフルオロフェノキシ ) - 1 - (  $^2\text{H}_3$  ) メチルアゼチジン、  
 3 - ( 3 , 5 - ジフルオロフェノキシ ) - 1 - [ ( 1 , 1 , 2 , 2 , 2 -  $^2\text{H}_5$  ) エチル  
 ] アゼチジン、 10  
 3 - ( 3 , 5 - ジフルオロフェノキシ ) ( 3 -  $^2\text{H}$  ) アゼチジン、  
 3 - ( 3 , 5 - ジフルオロフェノキシ ) ( 2 , 2 , 4 , 4 -  $^2\text{H}_4$  ) アゼチジン、  
 3 - ( 3 , 5 - ジフルオロフェノキシ ) ( 2 , 2 , 3 , 4 , 4 -  $^2\text{H}_5$  ) アゼチジン、  
 3 - [ 3 , 5 - ジフルオロ ( 2 , 4 , 6 -  $^2\text{H}_3$  ) フェノキシ ] アゼチジン、  
 3 - [ 3 , 5 - ジフルオロ ( 2 , 4 , 6 -  $^2\text{H}_3$  ) フェノキシ ] ( 3 -  $^2\text{H}$  ) アゼチジン、  
 3 - [ 3 , 5 - ジフルオロ ( 2 , 4 , 6 -  $^2\text{H}_3$  ) フェノキシ ] ( 2 , 2 , 4 , 4 -  $^2\text{H}_4$  )  
 アゼチジン、  
 3 - [ 3 , 5 - ジフルオロ ( 2 , 4 , 6 -  $^2\text{H}_3$  ) フェノキシ ] ( 2 , 2 , 3 , 4 , 4 -  
 $^2\text{H}_5$  ) アゼチジン、  
 1 - (  $^2\text{H}_3$  ) メチル - 3 - ( 2 , 3 , 5 , 6 - テトラフルオロフェノキシ ) アゼチジン、 20  
 1 - [ ( 1 , 1 , 2 , 2 , 2 -  $^2\text{H}_5$  ) エチル ] - 3 - ( 2 , 3 , 5 , 6 - テトラフルオ  
 ロフェノキシ ) アゼチジン、  
 3 - ( 2 , 3 , 5 , 6 - テトラフルオロフェノキシ ) ( 3 -  $^2\text{H}$  ) アゼチジン、  
 3 - ( 2 , 3 , 5 , 6 - テトラフルオロフェノキシ ) ( 2 , 2 , 4 , 4 -  $^2\text{H}_4$  ) アゼチ  
 ジン、  
 3 - ( 2 , 3 , 5 , 6 - テトラフルオロフェノキシ ) ( 2 , 2 , 3 , 4 , 4 -  $^2\text{H}_5$  ) ア  
 ゼチジン、  
 3 - [ 2 , 3 , 5 , 6 - テトラフルオロ ( 4 -  $^2\text{H}$  ) フェノキシ ] アゼチジン、  
 3 - [ 2 , 3 , 5 , 6 - テトラフルオロ ( 4 -  $^2\text{H}$  ) フェノキシ ] ( 3 -  $^2\text{H}$  ) アゼチジ  
 ン、 30  
 3 - [ 2 , 3 , 5 , 6 - テトラフルオロ ( 4 -  $^2\text{H}$  ) フェノキシ ] ( 2 , 2 , 4 , 4 -  $^2\text{H}_4$  )  
 アゼチジン、  
 3 - [ 2 , 3 , 5 , 6 - テトラフルオロ ( 4 -  $^2\text{H}$  ) フェノキシ ] ( 2 , 2 , 3 , 4 , 4  
 -  $^2\text{H}_5$  ) アゼチジン、  
 1 - (  $^2\text{H}_3$  ) メチル - 3 - ( 2 , 3 , 6 - トリフルオロフェノキシ ) アゼチジン、  
 1 - [ ( 1 , 1 , 2 , 2 , 2 -  $^2\text{H}_5$  ) エチル ] - 3 - ( 2 , 3 , 6 - トリフルオロフェ  
 ノキシ ) アゼチジン、  
 3 - ( 2 , 3 , 6 - トリフルオロフェノキシ ) ( 3 -  $^2\text{H}$  ) アゼチジン、  
 3 - ( 2 , 3 , 6 - トリフルオロフェノキシ ) ( 2 , 2 , 4 , 4 -  $^2\text{H}_4$  ) アゼチジン、  
 3 - ( 2 , 3 , 6 - トリフルオロフェノキシ ) ( 2 , 2 , 3 , 4 , 4 -  $^2\text{H}_5$  ) アゼチジ  
 ン、 40  
 3 - [ 2 , 3 , 6 - トリフルオロ ( 4 -  $^2\text{H}$  ) フェノキシ ] アゼチジン、  
 3 - [ 2 , 3 , 6 - トリフルオロ ( 4 -  $^2\text{H}$  ) フェノキシ ] ( 3 -  $^2\text{H}$  ) アゼチジン、  
 3 - [ 2 , 3 , 6 - トリフルオロ ( 4 -  $^2\text{H}$  ) フェノキシ ] ( 2 , 2 , 4 , 4 -  $^2\text{H}_4$  )  
 アゼチジン、  
 3 - [ 2 , 3 , 6 - トリフルオロ ( 4 -  $^2\text{H}$  ) フェノキシ ] ( 2 , 2 , 3 , 4 , 4 -  $^2\text{H}_5$  )  
 アゼチジン、  
 1 - (  $^2\text{H}_3$  ) メチル - 3 - ( 2 , 3 , 5 - トリフルオロフェノキシ ) アゼチジン、  
 1 - [ ( 1 , 1 , 2 , 2 , 2 -  $^2\text{H}_5$  ) エチル ] - 3 - ( 2 , 3 , 5 - トリフルオロフェ  
 ノキシ ) アゼチジン、 50



3 - ( 2 , 3 , 5 - トリフルオロフェノキシ ) ( 3 -  $^2\text{H}$  ) アゼチジン、  
 3 - ( 2 , 3 , 5 - トリフルオロフェノキシ ) ( 2 , 2 , 4 , 4 -  $^2\text{H}_4$  ) アゼチジン、  
 3 - ( 2 , 3 , 5 - トリフルオロフェノキシ ) ( 2 , 2 , 3 , 4 , 4 -  $^2\text{H}_5$  ) アゼチジン、  
 3 - [ 2 , 3 , 5 - トリフルオロ ( 4 -  $^2\text{H}$  ) フェノキシ ] アゼチジン、  
 3 - [ 2 , 3 , 5 - トリフルオロ ( 4 -  $^2\text{H}$  ) フェノキシ ] ( 3 -  $^2\text{H}$  ) アゼチジン、  
 3 - [ 2 , 3 , 5 - トリフルオロ ( 4 -  $^2\text{H}$  ) フェノキシ ] ( 2 , 2 , 4 , 4 -  $^2\text{H}_4$  )  
 アゼチジン、  
 3 - [ 2 , 3 , 5 - トリフルオロ ( 4 -  $^2\text{H}$  ) フェノキシ ] ( 2 , 2 , 3 , 4 , 4 -  $^2\text{H}_5$  ) アゼチジン、  
 又はその同位体標識類似体若しくはその薬学的に許容される塩の少なくとも1つである、  
 本明細書に記載の医薬組成物も提供される。

10

## 【 0 0 5 1 】

式 I の化合物が、

3 - ( 2 , 3 - ジフルオロフェノキシ ) アゼチジン、  
 3 - ( 2 , 3 , 5 - トリフルオロフェノキシ ) アゼチジン、  
 3 - ( 2 , 3 , 5 , 6 - テトラフルオロフェノキシ ) - アゼチジン、  
 3 - メチル - 3 - ( 2 , 3 , 5 - トリフルオロ - フェノキシ ) アゼチジン、  
 3 - ( 2 , 3 - ジフルオロフェノキシ ) - 1 - メチルアゼチジン、  
 3 - ( 2 , 3 , 4 - トリフルオロフェノキシ ) アゼチジン、  
 3 - ( 2 , 3 , 6 - トリフルオロフェノキシ ) アゼチジン、  
 1 - エチル - 3 - ( 2 , 3 , 6 - トリフルオロ - フェノキシ ) アゼチジン、  
 1 - メチル - 3 - ( 2 , 3 , 5 , 6 - テトラフルオロフェノキシ ) アゼチジン、  
 1 - エチル - 3 - ( 2 , 3 , 5 , 6 - テトラフルオロフェノキシ ) アゼチジン、  
 3 - ( 2 , 3 , 4 , 5 , 6 - ペンタフルオロフェノキシ ) アゼチジン、  
 3 - ( 2 , 4 , 6 - トリフルオロフェノキシ ) アゼチジン、  
 3 - ( 3 , 4 , 5 - トリフルオロフェノキシ ) アゼチジン、  
 3 - ( 2 , 4 , 5 - トリフルオロフェノキシ ) アゼチジン、  
 3 - ( 3 , 5 - ジフルオロフェノキシ ) アゼチジン、  
 3 - ( 2 , 4 , 6 - トリフルオロフェノキシ ) - 1 - エチルアゼチジン、  
 3 - ( 2 , 3 , 6 - トリフルオロフェノキシ ) - 1 - プロピルアゼチジン、  
 3 - ( 3 , 5 - ジフルオロフェノキシ ) - 1 - メチルアゼチジン、  
 3 - ( 2 , 3 - ジフルオロフェノキシ ) - 1 - (  $^2\text{H}_3$  ) メチルアゼチジン、  
 3 - ( 3 , 5 - ジフルオロフェノキシ ) - 1 - (  $^2\text{H}_3$  ) メチルアゼチジン、  
 3 - [ 3 , 5 - ジフルオロ ( 2 , 4 , 6 -  $^2\text{H}_3$  ) フェノキシ ] アゼチジンシュウ酸塩、  
 1 - [ ( 1 , 1 , 2 , 2 , 2 -  $^2\text{H}_5$  ) エチル ] - 3 - ( 2 , 3 , 6 - トリフルオロフェ  
 ノキシ ) アゼチジン、

20

30

の少なくとも1つである、本明細書に記載の医薬組成物も提供される。

## 【 0 0 5 2 】

式 I の化合物が、

3 - ( 2 , 3 , 5 - トリフルオロフェノキシ ) アゼチジン、  
 3 - ( 2 , 3 , 5 , 6 - テトラフルオロフェノキシ ) - アゼチジン、  
 3 - メチル - 3 - ( 2 , 3 , 5 - トリフルオロ - フェノキシ ) アゼチジン、  
 3 - ( 2 , 3 - ジフルオロフェノキシ ) - 1 - メチルアゼチジン、  
 3 - ( 2 , 3 , 6 - トリフルオロフェノキシ ) アゼチジン、  
 1 - エチル - 3 - ( 2 , 3 , 6 - トリフルオロ - フェノキシ ) アゼチジン、  
 1 - メチル - 3 - ( 2 , 3 , 5 , 6 - テトラフルオロフェノキシ ) アゼチジン、  
 1 - エチル - 3 - ( 2 , 3 , 5 , 6 - テトラフルオロフェノキシ ) アゼチジン、  
 3 - ( 3 , 4 , 5 - トリフルオロフェノキシ ) アゼチジン、  
 3 - ( 2 , 4 , 6 - トリフルオロフェノキシ ) - 1 - エチルアゼチジン、

40

50

3 - ( 2 , 3 , 6 - トリフルオロフェノキシ ) - 1 - プロピルアゼチジン、  
 3 - ( 3 , 5 - ジフルオロフェノキシ ) - 1 - メチルアゼチジン、  
 3 - ( 2 , 3 - ジフルオロフェノキシ ) - 1 - (  $^2\text{H}_3$  ) メチルアゼチジン、  
 3 - ( 3 , 5 - ジフルオロフェノキシ ) - 1 - (  $^2\text{H}_3$  ) メチルアゼチジン、  
 3 - [ 3 , 5 - ジフルオロ ( 2 , 4 , 6 -  $^2\text{H}_3$  ) フェノキシ ] アゼチジンシウ酸塩、  
 1 - [ ( 1 , 1 , 2 , 2 , 2 -  $^2\text{H}_5$  ) エチル ] - 3 - ( 2 , 3 , 6 - トリフルオロフェ  
 ノキシ ) アゼチジン、

又はその同位体標識類似体若しくはその薬学的に許容される塩の少なくとも1つである、  
 本明細書に記載の医薬組成物も提供される。

#### 【 0 0 5 3 】

式 I の化合物が

3 - ( 2 , 3 - ジフルオロフェノキシ ) アゼチジン、  
 3 - ( 2 , 3 , 5 - トリフルオロフェノキシ ) アゼチジン、  
 3 - ( 2 , 3 , 5 , 6 - テトラフルオロフェノキシ ) - アゼチジン、  
 3 - ( 2 , 3 , 6 - トリフルオロフェノキシ ) アゼチジン、  
 3 - ( 2 , 4 , 6 - トリフルオロフェノキシ ) アゼチジン、  
 3 - ( 3 , 4 , 5 - トリフルオロフェノキシ ) アゼチジン、  
 3 - ( 2 , 4 , 5 - トリフルオロフェノキシ ) アゼチジン、  
 3 - ( 3 , 5 - ジフルオロフェノキシ ) アゼチジン

の少なくとも1つである、本明細書に記載の医薬組成物も提供される。

#### 【 0 0 5 4 】

式 I の化合物が

3 - ( 2 , 3 - ジフルオロフェノキシ ) アゼチジン、  
 3 - ( 2 , 3 , 5 , 6 - テトラフルオロフェノキシ ) アゼチジン、  
 3 - ( 3 , 5 - ジフルオロフェノキシ ) アゼチジン、

又はその同位体標識類似体若しくはその薬学的に許容される塩の少なくとも1つである、  
 本明細書に記載の医薬組成物も提供される。

#### 【 0 0 5 5 】

本開示はまた、本明細書に記載の式 I a の化合物等の式 I の化合物の同位体標識類似体の  
 薬学的に許容される塩を提供する。同位体標識類似体は重水素化類似体であり得る。式 I  
 a の化合物等の式 I の化合物の同位体標識類似体は、本明細書に記載の医薬組成物の一部  
 を形成してもよい。

#### 【 0 0 5 6 】

本開示はまた、式 I の化合物又はその同位体標識類似体若しくはその薬学的に許容される  
 塩を提供し、式中、 $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_6$ 、及び $R_7$ の各々はH又はFを表し、 $R_4$ は  
 H又は $\text{CH}_3$ を表し、 $R_5$ はH又は $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ アルキルを表し、式中、 $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$   
 、 $R_6$ 、及び $R_7$ の少なくとも2つはFを表し、但し、式 I の化合物は、  
 非塩形態の 3 - ( 2 , 3 - ジフルオロフェノキシ ) アゼチジン、又は  
 非塩形態の 3 - ( 2 , 3 , 4 - トリフルオロフェノキシ ) アゼチジン、又は  
 非塩形態の 3 - ( 2 , 3 , 4 , 5 , 6 - ペンタフルオロフェノキシ ) アゼチジン、又は  
 非塩形態の 3 - ( 2 , 4 - ジフルオロフェノキシ ) アゼチジン、又は  
 3 - ( 2 , 4 - ジフルオロフェノキシ ) アゼチジン塩酸塩、又は  
 非塩形態の 3 - ( 2 , 5 - ジフルオロフェノキシ ) アゼチジン、又は  
 非塩形態の 3 - ( 2 , 6 - ジフルオロフェノキシ ) アゼチジン、又は  
 3 - ( 2 , 6 - ジフルオロフェノキシ ) アゼチジン塩酸塩、又は  
 非塩形態の 3 - ( 3 , 4 - ジフルオロフェノキシ ) アゼチジン、又は  
 3 - ( 3 , 4 - ジフルオロフェノキシ ) アゼチジン塩酸塩、又は  
 非塩形態の 3 - ( 3 , 5 - ジフルオロフェノキシ ) アゼチジン、又は  
 3 - ( 3 , 5 - ジフルオロフェノキシ ) アゼチジン塩酸塩、又は  
 非塩形態の 3 - ( 2 , 4 , 6 - トリフルオロフェノキシ ) アゼチジン、又は

10

20

30

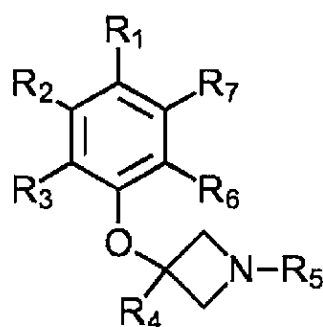
40

50

非塩形態の 3 - ( 2 , 4 , 5 - トリフルオロフェノキシ ) アゼチジン  
ではない。

【 0 0 5 7 】

【 化 6 】



式 I

【 0 0 5 8 】

更に、本明細書に記載の式 I の化合物又はその同位体標識類似体若しくはその薬学的に許容される塩が提供され、但し、式 I の化合物は、

3 - ( 2 , 3 - ジフルオロフェノキシ ) アゼチジン若しくはその塩、又は  
3 - ( 2 , 3 , 4 - トリフルオロフェノキシ ) アゼチジン若しくはその塩、又はは  
3 - ( 2 , 3 , 4 , 5 , 6 - ペンタフルオロフェノキシ ) アゼチジン若しくはその塩、又は  
3 - ( 2 , 4 - ジフルオロフェノキシ ) アゼチジン若しくはその塩、又は  
3 - ( 2 , 5 - ジフルオロフェノキシ ) アゼチジン若しくはその塩、又は  
3 - ( 2 , 6 - ジフルオロフェノキシ ) アゼチジン若しくはその塩、又は  
3 - ( 3 , 4 - ジフルオロフェノキシ ) アゼチジン若しくはその塩、又は  
3 - ( 3 , 5 - ジフルオロフェノキシ ) アゼチジン若しくはその塩、又は  
3 - ( 2 , 4 , 6 - トリフルオロフェノキシ ) アゼチジン若しくはその塩、又は  
3 - ( 2 , 4 , 5 - トリフルオロフェノキシ ) アゼチジン若しくはその塩  
ではない。

【 0 0 5 9 】

本明細書に記載の式 I の化合物は、R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub>、R<sub>5</sub>、R<sub>6</sub>、及びR<sub>7</sub>について以下の値を有することができる。

【 0 0 6 0 】

R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>、及びR<sub>7</sub>の少なくとも1つはFを表してもよく、R<sub>6</sub>はFを表してもよい。

【 0 0 6 1 】

あるいは、R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>、及びR<sub>6</sub>の少なくとも1つはFを表してもよく、R<sub>7</sub>はFを表してもよい。

【 0 0 6 2 】

R<sub>4</sub>は、Hであり得る。あるいは、R<sub>4</sub>は、CH<sub>3</sub>であり得る。

【 0 0 6 3 】

R<sub>5</sub>は、Hであり得る。あるいは、R<sub>5</sub>は、0、1、2、3、又は4個のFで置換されたC<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>アルキルであってもよい。C<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>アルキルの例としては、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、及びtert-ブチルが挙げられる。

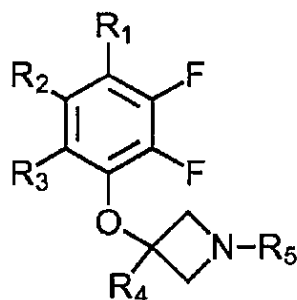
【 0 0 6 4 】

式 I の化合物において、R<sub>6</sub>及びR<sub>7</sub>は両方ともFであり得、それによって以下の化学構造を有する式 I a の化合物又はその薬学的に許容される塩を提供し、式中、R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、

及び  $R_3$  はそれぞれ独立して H 又は F を表し、 $R_4$  は H 又は  $CH_3$  であり、 $R_5$  は H 又は  $C_1 \sim C_4$  アルキルであり、但し、化合物は、非塩形態の 3 - (2, 3 - ジフルオロフェノキシ) アゼチジン、又は非塩形態の 3 - (2, 3, 4 - トリフルオロフェノキシ) アゼチジン、又は非塩形態の 3 - (2, 3, 4, 5, 6 - ペンタフルオロフェノキシ) アゼチジンではない。

【0065】

【化7】



10

式 I a

【0066】

20

従って、本明細書に記載の式 I a の化合物を定義する範囲は、非塩形態の 3 - (2, 3 - ジフルオロフェノキシ) アゼチジン、3 - (2, 3, 4 - トリフルオロフェノキシ) アゼチジン、及び 3 - (2, 3, 4, 5, 6 - ペンタフルオロフェノキシ) アゼチジンの化合物を含まない場合があることを理解されよう。更に、非塩形態の 3 - (2, 4, 6 - トリフルオロフェノキシ) アゼチジン及び 3 - (2, 4, 5 - トリフルオロフェノキシ) アゼチジンは除外されてもよい。しかしながら、本明細書に記載の式 I a の化合物を定義する範囲は、3 - (2, 3 - ジフルオロフェノキシ) アゼチジン、3 - (2, 3, 4 - トリフルオロフェノキシ) アゼチジン、及び 3 - (2, 3, 4, 5, 6 - ペンタフルオロフェノキシ) アゼチジン、及び場合により 3 - (2, 4, 6 - トリフルオロフェノキシ) アゼチジン並びに / 又は 3 - (2, 4, 5 - トリフルオロフェノキシ) アゼチジンの化合物の薬学的に許容される塩を含み得る。

30

【0067】

本明細書に記載の式 I a の化合物等の式 I の化合物は、3 - フェノキシ - アゼチジン誘導体である。

【0068】

更なる例では、本明細書に記載の式 I の化合物が提供され、ここで化合物 3 - (2, 3 - ジフルオロフェノキシ) アゼチジン、3 - (2, 3, 4 - トリフルオロフェノキシ) アゼチジン、3 - (2, 3, 4, 5, 6 - ペンタフルオロフェノキシ) アゼチジンは除外され、即ち、これらの化合物はそれ自体、即ち塩形態及び / 又は非塩形態で除外される。更に、3 - (2, 4, 6 - トリフルオロフェノキシ) アゼチジン及び 3 - (2, 4, 5 - トリフルオロフェノキシ) アゼチジンは、それ自体、塩形態及び / 又は非塩形態で除外されてもよい。

40

【0069】

また、本明細書に記載の式 I a の化合物又はその同位体標識類似体若しくはその薬学的に許容される塩が提供され、式中、 $R_1$ 、 $R_2$ 、及び  $R_3$  の少なくとも 1 つは F を表す。

【0070】

また、本明細書に記載の式 I の化合物又はその同位体標識類似体若しくはその薬学的に許容される塩が提供され、式中、 $R_1$  は H である。

【0071】

例えば、 $R_1$  が H であるとき、 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_6$ 、及び  $R_7$  の少なくとも 2 つは F であり

50

得る。一例では、R<sub>1</sub>はHであり、R<sub>6</sub>はFであり、R<sub>7</sub>はFであり、R<sub>2</sub>はH又はFであり、R<sub>3</sub>はH又はFである。更なる例では、R<sub>1</sub>はHであり、R<sub>6</sub>はFであり、R<sub>7</sub>はHであり、R<sub>2</sub>はH又はFであり、R<sub>3</sub>はH又はFである。なお更なる例では、R<sub>1</sub>はHであり、R<sub>6</sub>はHであり、R<sub>7</sub>はFであり、R<sub>2</sub>はH又はFであり、R<sub>3</sub>はH又はFである。これらの例では、R<sub>4</sub>及びR<sub>5</sub>は本明細書に記載の値を有し得る。

【0072】

また、式Iの化合物又はその同位体標識類似体若しくはその薬学的に許容される塩が提供され、そのうちの少なくとも1つは、

- 3 - (2, 3, 5 - トリフルオロフェノキシ) アゼチジン、
- 3 - (2, 3, 5, 6 - テトラフルオロフェノキシ) - アゼチジン、 10
- 3 - メチル - 3 - (2, 3, 5 - トリフルオロ - フェノキシ) アゼチジン、
- 3 - (2, 3 - ジフルオロフェノキシ) - 1 - メチルアゼチジン、
- 3 - (2, 3 - ジフルオロフェノキシ) - 1 - メチルアゼチジン、
- 3 - (2, 3 - ジフルオロフェノキシ) - 1 - エチルアゼチジン、
- 3 - (2, 3 - ジフルオロフェノキシ) - 3 - メチルアゼチジン、
- 3 - (2, 3 - ジフルオロフェノキシ) - 1, 3 - ジメチルアゼチジン、
- 3 - (2, 3 - ジフルオロフェノキシ) - 1 - エチル - 3 - メチルアゼチジン、
- 1 - メチル - 3 - (2, 3, 4 - トリフルオロ - フェノキシ) アゼチジン、
- 1 - エチル - 3 - (2, 3, 4 - トリフルオロ - フェノキシ) アゼチジン、
- 3 - メチル - 3 - (2, 3, 4 - トリフルオロ - フェノキシ) アゼチジン、 20
- 1, 3 - ジメチル - 3 - (2, 3, 4 - トリフルオロフェノキシ) アゼチジン、
- 1 - エチル - 3 - メチル - 3 - (2, 3, 4 - トリフルオロフェノキシ) アゼチジン、
- 1 - メチル - 3 - (2, 3, 5 - トリフルオロ - フェノキシ) アゼチジン、
- 1 - エチル - 3 - (2, 3, 5 - トリフルオロ - フェノキシ) アゼチジン、
- 1, 3 - ジメチル - 3 - (2, 3, 5 - トリフルオロフェノキシ) アゼチジン、
- 1 - エチル - 3 - メチル - 3 - (2, 3, 5 - トリフルオロフェノキシ) アゼチジン、
- 3 - (2, 3, 6 - トリフルオロフェノキシ) アゼチジン、
- 1 - メチル - 3 - (2, 3, 6 - トリフルオロ - フェノキシ) アゼチジン、
- 1 - エチル - 3 - (2, 3, 6 - トリフルオロ - フェノキシ) アゼチジン、
- 3 - メチル - 3 - (2, 3, 6 - トリフルオロ - フェノキシ) アゼチジン、 30
- 1, 3 - ジメチル - 3 - (2, 3, 6 - トリフルオロ - フェノキシ) アゼチジン、
- 1 - エチル - 3 - メチル - 3 - (2, 3, 6 - トリフルオロフェノキシ) アゼチジン、
- 3 - (2, 3, 4, 5 - テトラフルオロ - フェノキシ) アゼチジン、
- 1 - メチル - 3 - (2, 3, 4, 5 - テトラフルオロ - フェノキシ) アゼチジン、
- 1 - エチル - 3 - (2, 3, 4, 5 - テトラフルオロ - フェノキシ) アゼチジン、
- 3 - メチル - 3 - (2, 3, 4, 5 - テトラフルオロフェノキシ) アゼチジン、
- 1, 3 - ジメチル - 3 - (2, 3, 4, 5 - テトラフルオロフェノキシ) アゼチジン、
- 1 - エチル - 3 - メチル - 3 - (2, 3, 4, 5 - テトラフルオロフェノキシ) アゼチジン、
- 3 - (2, 3, 4, 6 - テトラフルオロフェノキシ) - アゼチジン、 40
- 1 - メチル - 3 - (2, 3, 4, 6 - テトラフルオロフェノキシ) アゼチジン、
- 1 - エチル - 3 - (2, 3, 4, 6 - テトラフルオロ - フェノキシ) アゼチジン、
- 3 - メチル - 3 - (2, 3, 4, 6 - テトラフルオロフェノキシ) アゼチジン、
- 1, 3 - ジメチル - 3 - (2, 3, 4, 6 - テトラフルオロフェノキシ) アゼチジン、
- 1 - エチル - 3 - メチル - 3 - (2, 3, 4, 6 - テトラフルオロフェノキシ) アゼチジン、
- 3 - (2, 3, 5, 6 - テトラフルオロフェノキシ) アゼチジン、
- 1 - エチル - 3 - (2, 3, 5, 6 - テトラフルオロフェノキシ) アゼチジン、
- 3 - メチル - 3 - (2, 3, 5, 6 - テトラフルオロフェノキシ) アゼチジン、
- 1, 3 - ジメチル - 3 - (2, 3, 5, 6 - テトラフルオロフェノキシ) アゼチジン、 50

- 1 - エチル - 3 - メチル - 3 - ( 2 , 3 , 5 , 6 - テトラフルオロフェノキシ ) アゼチジン、
- 1 - メチル - 3 - ( 2 , 3 , 4 , 5 , 6 - ペンタフルオロフェノキシ ) アゼチジン、
- 1 - エチル - 3 - ( 2 , 3 , 4 , 5 , 6 - ペンタフルオロフェノキシ ) アゼチジン、
- 3 - メチル - 3 - ( 2 , 3 , 4 , 5 , 6 - ペンタフルオロフェノキシ ) アゼチジン、
- 1 , 3 - ジメチル - 3 - ( 2 , 3 , 4 , 5 , 6 - ペンタフルオロフェノキシ ) アゼチジン、
- 1 - エチル - 3 - メチル - 3 - ( 2 , 3 , 4 , 5 , 6 - ペンタフルオロフェノキシ ) アゼチジン、
- 3 - ( 3 , 4 , 5 - トリフルオロフェノキシ ) アゼチジン、
- 3 - ( 2 , 4 , 6 - トリフルオロフェノキシ ) - 1 - エチルアゼチジン、 10
- 3 - ( 2 , 3 , 6 - トリフルオロフェノキシ ) - 1 - プロピルアゼチジン、
- 3 - ( 3 , 5 - ジフルオロフェノキシ ) - 1 - メチルアゼチジン、
- 3 - ( 3 , 5 - ジフルオロフェノキシ ) - 1 - エチルアゼチジン、
- 3 - ( 3 , 5 - ジフルオロフェノキシ ) - 3 - メチルアゼチジン、
- 3 - ( 3 , 5 - ジフルオロフェノキシ ) - 1 , 3 - ジメチルアゼチジン、
- 3 - ( 3 , 5 - ジフルオロフェノキシ ) - 1 - エチル - 3 - メチルアゼチジン、
- 3 - ( 2 , 3 - ジフルオロフェノキシ ) - 1 - (  $2H_3$  ) メチルアゼチジン、
- 3 - ( 2 , 3 - ジフルオロフェノキシ ) - 1 - [ ( 1 , 1 , 2 , 2 , 2 -  $2H_5$  ) エチル ] アゼチジン、
- 3 - ( 2 , 3 - ジフルオロフェノキシ ) ( 3 -  $2H$  ) アゼチジン、 20
- 3 - ( 2 , 3 - ジフルオロフェノキシ ) ( 2 , 2 , 4 , 4 -  $2H_4$  ) アゼチジン、
- 3 - ( 2 , 3 - ジフルオロフェノキシ ) ( 2 , 2 , 3 , 4 , 4 -  $2H_5$  ) アゼチジン、
- 3 - [ 2 , 3 - ジフルオロ ( 4 , 6 -  $2H_2$  ) フェノキシ ] アゼチジン、
- 3 - [ 2 , 3 - ジフルオロ ( 4 , 6 -  $2H_2$  ) フェノキシ ] ( 3 -  $2H$  ) アゼチジン、
- 3 - [ 2 , 3 - ジフルオロ ( 4 , 6 -  $2H_2$  ) フェノキシ ] ( 2 , 2 , 4 , 4 -  $2H_4$  ) アゼチジン、
- 3 - [ 2 , 3 - ジフルオロ ( 4 , 6 -  $2H_2$  ) フェノキシ ] ( 2 , 2 , 3 , 4 , 4 -  $2H_5$  ) アゼチジン、
- 3 - ( 3 , 5 - ジフルオロフェノキシ ) - 1 - (  $2H_3$  ) メチルアゼチジン、
- 3 - ( 3 , 5 - ジフルオロフェノキシ ) - 1 - [ ( 1 , 1 , 2 , 2 , 2 -  $2H_5$  ) エチル ] アゼチジン、 30
- 3 - ( 3 , 5 - ジフルオロフェノキシ ) ( 3 -  $2H$  ) アゼチジン、
- 3 - ( 3 , 5 - ジフルオロフェノキシ ) ( 2 , 2 , 4 , 4 -  $2H_4$  ) アゼチジン、
- 3 - ( 3 , 5 - ジフルオロフェノキシ ) ( 2 , 2 , 3 , 4 , 4 -  $2H_5$  ) アゼチジン、
- 3 - [ 3 , 5 - ジフルオロ ( 2 , 4 , 6 -  $2H_3$  ) フェノキシ ] アゼチジン、
- 3 - [ 3 , 5 - ジフルオロ ( 2 , 4 , 6 -  $2H_3$  ) フェノキシ ] ( 3 -  $2H$  ) アゼチジン、
- 3 - [ 3 , 5 - ジフルオロ ( 2 , 4 , 6 -  $2H_3$  ) フェノキシ ] ( 2 , 2 , 4 , 4 -  $2H_4$  ) アゼチジン、
- 3 - [ 3 , 5 - ジフルオロ ( 2 , 4 , 6 -  $2H_3$  ) フェノキシ ] ( 2 , 2 , 3 , 4 , 4 -  $2H_5$  ) アゼチジン、 40
- 1 - (  $2H_3$  ) メチル - 3 - ( 2 , 3 , 5 , 6 - テトラフルオロフェノキシ ) アゼチジン、
- 1 - [ ( 1 , 1 , 2 , 2 , 2 -  $2H_5$  ) エチル ] - 3 - ( 2 , 3 , 5 , 6 - テトラフルオロフェノキシ ) アゼチジン、
- 3 - ( 2 , 3 , 5 , 6 - テトラフルオロフェノキシ ) ( 3 -  $2H$  ) アゼチジン、
- 3 - ( 2 , 3 , 5 , 6 - テトラフルオロフェノキシ ) ( 2 , 2 , 4 , 4 -  $2H_4$  ) アゼチジン、
- 3 - ( 2 , 3 , 5 , 6 - テトラフルオロフェノキシ ) ( 2 , 2 , 3 , 4 , 4 -  $2H_5$  ) アゼチジン、
- 3 - [ 2 , 3 , 5 , 6 - テトラフルオロ ( 4 -  $2H$  ) フェノキシ ] アゼチジン、
- 3 - [ 2 , 3 , 5 , 6 - テトラフルオロ ( 4 -  $2H$  ) フェノキシ ] ( 3 -  $2H$  ) アゼチジン 50

ン、

3 - [ 2, 3, 5, 6 - テトラフルオロ ( 4 -  $^2\text{H}$  ) フェノキシ ] ( 2, 2, 4, 4 -  $^2\text{H}_4$  ) アゼチジン、

3 - [ 2, 3, 5, 6 - テトラフルオロ ( 4 -  $^2\text{H}$  ) フェノキシ ] ( 2, 2, 3, 4, 4 -  $^2\text{H}_5$  ) アゼチジン、

1 - (  $^2\text{H}_3$  ) メチル - 3 - ( 2, 3, 6 - トリフルオロフェノキシ ) アゼチジン、

1 - [ ( 1, 1, 2, 2, 2 -  $^2\text{H}_5$  ) エチル ] - 3 - ( 2, 3, 6 - トリフルオロフェノキシ ) アゼチジン、

3 - ( 2, 3, 6 - トリフルオロフェノキシ ) ( 3 -  $^2\text{H}$  ) アゼチジン、

3 - ( 2, 3, 6 - トリフルオロフェノキシ ) ( 2, 2, 4, 4 -  $^2\text{H}_4$  ) アゼチジン、

3 - ( 2, 3, 6 - トリフルオロフェノキシ ) ( 2, 2, 3, 4, 4 -  $^2\text{H}_5$  ) アゼチジン、

3 - [ 2, 3, 6 - トリフルオロ ( 4 -  $^2\text{H}$  ) フェノキシ ] アゼチジン、

3 - [ 2, 3, 6 - トリフルオロ ( 4 -  $^2\text{H}$  ) フェノキシ ] ( 3 -  $^2\text{H}$  ) アゼチジン、

3 - [ 2, 3, 6 - トリフルオロ ( 4 -  $^2\text{H}$  ) フェノキシ ] ( 2, 2, 4, 4 -  $^2\text{H}_4$  ) アゼチジン、

3 - [ 2, 3, 6 - トリフルオロ ( 4 -  $^2\text{H}$  ) フェノキシ ] ( 2, 2, 3, 4, 4 -  $^2\text{H}_5$  ) アゼチジン、

1 - (  $^2\text{H}_3$  ) メチル - 3 - ( 2, 3, 5 - トリフルオロフェノキシ ) アゼチジン、

1 - [ ( 1, 1, 2, 2, 2 -  $^2\text{H}_5$  ) エチル ] - 3 - ( 2, 3, 5 - トリフルオロフェノキシ ) アゼチジン、

3 - ( 2, 3, 5 - トリフルオロフェノキシ ) ( 3 -  $^2\text{H}$  ) アゼチジン、

3 - ( 2, 3, 5 - トリフルオロフェノキシ ) ( 2, 2, 4, 4 -  $^2\text{H}_4$  ) アゼチジン、

3 - ( 2, 3, 5 - トリフルオロフェノキシ ) ( 2, 2, 3, 4, 4 -  $^2\text{H}_5$  ) アゼチジン、

3 - [ 2, 3, 5 - トリフルオロ ( 4 -  $^2\text{H}$  ) フェノキシ ] アゼチジン、

3 - [ 2, 3, 5 - トリフルオロ ( 4 -  $^2\text{H}$  ) フェノキシ ] ( 3 -  $^2\text{H}$  ) アゼチジン、

3 - [ 2, 3, 5 - トリフルオロ ( 4 -  $^2\text{H}$  ) フェノキシ ] ( 2, 2, 4, 4 -  $^2\text{H}_4$  ) アゼチジン、

3 - [ 2, 3, 5 - トリフルオロ ( 4 -  $^2\text{H}$  ) フェノキシ ] ( 2, 2, 3, 4, 4 -  $^2\text{H}_5$  ) アゼチジン、

である。

【 0 0 7 3 】

また、式 I の化合物又はその同位体標識類似体若しくはその薬学的に許容される塩が提供され、そのうちの少なくとも 1 つは、

3 - ( 2, 3, 5 - トリフルオロフェノキシ ) アゼチジン、

3 - ( 2, 3, 5, 6 - テトラフルオロフェノキシ ) - アゼチジン、

3 - メチル - 3 - ( 2, 3, 5 - トリフルオロ - フェノキシ ) アゼチジン、

3 - ( 2, 3 - ジフルオロフェノキシ ) - 1 - メチルアゼチジン、

3 - ( 2, 3, 6 - トリフルオロフェノキシ ) アゼチジン、

1 - エチル - 3 - ( 2, 3, 6 - トリフルオロ - フェノキシ ) アゼチジン、

1 - メチル - 3 - ( 2, 3, 5, 6 - テトラフルオロフェノキシ ) アゼチジン、

1 - エチル - 3 - ( 2, 3, 5, 6 - テトラフルオロフェノキシ ) アゼチジン、

3 - ( 3, 4, 5 - トリフルオロフェノキシ ) アゼチジン、

3 - ( 2, 4, 6 - トリフルオロフェノキシ ) - 1 - エチルアゼチジン、

3 - ( 2, 3, 6 - トリフルオロフェノキシ ) - 1 - プロピルアゼチジン、

3 - ( 3, 5 - ジフルオロフェノキシ ) - 1 - メチルアゼチジン、

3 - ( 2, 3 - ジフルオロフェノキシ ) - 1 - (  $^2\text{H}_3$  ) メチルアゼチジン、

3 - ( 3, 5 - ジフルオロフェノキシ ) - 1 - (  $^2\text{H}_3$  ) メチルアゼチジン、

3 - [ 3, 5 - ジフルオロ ( 2, 4, 6 -  $^2\text{H}_3$  ) フェノキシ ] アゼチジンシュウ酸塩、

10

20

30

40

50

1 - [ ( 1 , 1 , 2 , 2 , 2 -  $^2\text{H}_5$  ) エチル ] - 3 - ( 2 , 3 , 6 - トリフルオロフェノキシ ) アゼチジン、  
である。

【 0 0 7 4 】

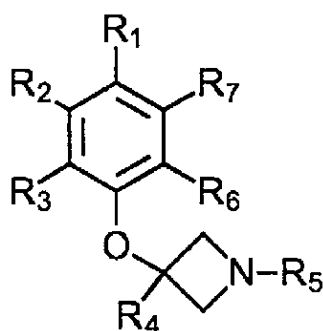
また、式 I の化合物が提供され、これは、

3 - ( 2 , 3 - ジフルオロフェノキシ ) アゼチジン、  
3 - ( 2 , 3 , 5 - トリフルオロフェノキシ ) アゼチジン、  
3 - ( 2 , 3 , 5 , 6 - テトラフルオロフェノキシ ) - アゼチジン、  
3 - ( 2 , 3 , 6 - トリフルオロフェノキシ ) アゼチジン、  
3 - ( 2 , 4 , 6 - トリフルオロフェノキシ ) アゼチジン、  
3 - ( 3 , 4 , 5 - トリフルオロフェノキシ ) アゼチジン、  
3 - ( 2 , 4 , 5 - トリフルオロフェノキシ ) アゼチジン、  
3 - ( 3 , 5 - ジフルオロフェノキシ ) アゼチジン、

の化合物の少なくとも 1 つの同位体標識類似体又は薬学的に許容される塩であり、但し、  
式 I の化合物は、3 - ( 3 , 5 - ジフルオロフェノキシ ) アゼチジン塩酸塩ではない。

【 0 0 7 5 】

【 化 8 】



式 I

【 0 0 7 6 】

一例では、式 I の化合物は、3 - ( 2 , 3 - ジフルオロフェノキシ ) アゼチジンの同位体標識類似体又は薬学的に許容される塩である。薬学的に許容される塩は HCl 塩であり得る。あるいは、薬学的に許容される塩は HCl 塩以外の塩であり、即ち薬学的に許容される塩は HCl 塩を含まない。

【 0 0 7 7 】

更なる例では、3 - ( 3 , 5 - ジフルオロフェノキシ ) アゼチジンの同位体標識類似体又は薬学的に許容される塩が提供され、但し、式 I の化合物は 3 - ( 3 , 5 - ジフルオロフェノキシ ) アゼチジン塩酸塩ではない。

【 0 0 7 8 】

尚、更なる例では、本明細書に記載の式 I の化合物は、

3 - ( 2 , 3 , 5 , 6 - テトラフルオロフェノキシ ) - アゼチジン、  
3 - ( 2 , 3 , 6 - トリフルオロフェノキシ ) アゼチジン、  
3 - ( 3 , 4 , 5 - トリフルオロフェノキシ ) アゼチジン

の化合物の少なくとも 1 つの同位体標識類似体又は薬学的に許容される塩であり得る。

【 0 0 7 9 】

なお更なる例では、3 - ( 2 , 3 , 5 , 6 - テトラフルオロフェノキシ ) - アゼチジン又はその同位体標識類似体若しくはその薬学的に許容される塩が提供される。

【 0 0 8 0 】

本開示はまた、式 I の化合物の同位体標識類似体の薬学的に許容される塩である、本明細書に記載の式 I の化合物を提供する。同位体標識類似体は重水素化類似体であり得る。



## 【 0 0 8 1 】

治療における医薬として使用するための本明細書に記載の式 I の化合物又はその同位体標識類似体若しくはその薬学的に許容される塩も提供される。例えば、式 I の化合物は、

- 3 - ( 2 , 3 , 5 - トリフルオロフェノキシ ) アゼチジン、
- 3 - ( 2 , 3 , 5 , 6 - テトラフルオロフェノキシ ) - アゼチジン、
- 3 - メチル - 3 - ( 2 , 3 , 5 - トリフルオロ - フェノキシ ) アゼチジン、
- 3 - ( 2 , 3 - ジフルオロフェノキシ ) - 1 - メチルアゼチジン、
- 3 - ( 2 , 3 - ジフルオロフェノキシ ) - 1 - エチルアゼチジン、
- 3 - ( 2 , 3 - ジフルオロフェノキシ ) - 3 - メチルアゼチジン、
- 3 - ( 2 , 3 - ジフルオロフェノキシ ) - 1 , 3 - ジメチルアゼチジン、
- 3 - ( 2 , 3 - ジフルオロフェノキシ ) - 1 - エチル - 3 - メチルアゼチジン、
- 1 - メチル - 3 - ( 2 , 3 , 4 - トリフルオロ - フェノキシ ) アゼチジン、
- 1 - エチル - 3 - ( 2 , 3 , 4 - トリフルオロ - フェノキシ ) アゼチジン、
- 3 - メチル - 3 - ( 2 , 3 , 4 - トリフルオロ - フェノキシ ) アゼチジン、
- 1 , 3 - ジメチル - 3 - ( 2 , 3 , 4 - トリフルオロフェノキシ ) アゼチジン、
- 1 - エチル - 3 - メチル - 3 - ( 2 , 3 , 4 - トリフルオロフェノキシ ) アゼチジン、
- 1 - メチル - 3 - ( 2 , 3 , 5 - トリフルオロ - フェノキシ ) アゼチジン、
- 1 - エチル - 3 - ( 2 , 3 , 5 - トリフルオロ - フェノキシ ) アゼチジン、
- 1 , 3 - ジメチル - 3 - ( 2 , 3 , 5 - トリフルオロフェノキシ ) アゼチジン、
- 1 - エチル - 3 - メチル - 3 - ( 2 , 3 , 5 - トリフルオロフェノキシ ) アゼチジン、
- 3 - ( 2 , 3 , 6 - トリフルオロフェノキシ ) アゼチジン、
- 1 - メチル - 3 - ( 2 , 3 , 6 - トリフルオロ - フェノキシ ) アゼチジン、
- 1 - エチル - 3 - ( 2 , 3 , 6 - トリフルオロ - フェノキシ ) アゼチジン、
- 3 - メチル - 3 - ( 2 , 3 , 6 - トリフルオロ - フェノキシ ) アゼチジン、
- 1 , 3 - ジメチル - 3 - ( 2 , 3 , 6 - トリフルオロ - フェノキシ ) アゼチジン、
- 1 - エチル - 3 - メチル - 3 - ( 2 , 3 , 6 - トリフルオロフェノキシ ) アゼチジン、
- 3 - ( 2 , 3 , 4 , 5 - テトラフルオロ - フェノキシ ) アゼチジン、
- 1 - メチル - 3 - ( 2 , 3 , 4 , 5 - テトラフルオロ - フェノキシ ) アゼチジン、
- 1 - エチル - 3 - ( 2 , 3 , 4 , 5 - テトラフルオロ - フェノキシ ) アゼチジン、
- 3 - メチル - 3 - ( 2 , 3 , 4 , 5 - テトラフルオロフェノキシ ) アゼチジン、
- 1 , 3 - ジメチル - 3 - ( 2 , 3 , 4 , 5 - テトラフルオロフェノキシ ) アゼチジン、
- 1 - エチル - 3 - メチル - 3 - ( 2 , 3 , 4 , 5 - テトラフルオロフェノキシ ) アゼチジン、
- 3 - ( 2 , 3 , 4 , 6 - テトラフルオロフェノキシ ) - アゼチジン、
- 1 - メチル - 3 - ( 2 , 3 , 4 , 6 - テトラフルオロフェノキシ ) アゼチジン、
- 1 - エチル - 3 - ( 2 , 3 , 4 , 6 - テトラフルオロ - フェノキシ ) アゼチジン、
- 3 - メチル - 3 - ( 2 , 3 , 4 , 6 - テトラフルオロフェノキシ ) アゼチジン、
- 1 , 3 - ジメチル - 3 - ( 2 , 3 , 4 , 6 - テトラフルオロフェノキシ ) アゼチジン、
- 1 - エチル - 3 - メチル - 3 - ( 2 , 3 , 4 , 6 - テトラフルオロフェノキシ ) アゼチジン、
- 1 - メチル - 3 - ( 2 , 3 , 5 , 6 - テトラフルオロフェノキシ ) アゼチジン、
- 1 - エチル - 3 - ( 2 , 3 , 5 , 6 - テトラフルオロフェノキシ ) アゼチジン、
- 3 - メチル - 3 - ( 2 , 3 , 5 , 6 - テトラフルオロフェノキシ ) アゼチジン、
- 1 , 3 - ジメチル - 3 - ( 2 , 3 , 5 , 6 - テトラフルオロフェノキシ ) アゼチジン、
- 1 - エチル - 3 - メチル - 3 - ( 2 , 3 , 5 , 6 - テトラフルオロフェノキシ ) アゼチジン、
- 1 - メチル - 3 - ( 2 , 3 , 4 , 5 , 6 - ペンタフルオロフェノキシ ) アゼチジン、
- 1 - エチル - 3 - ( 2 , 3 , 4 , 5 , 6 - ペンタフルオロフェノキシ ) アゼチジン、
- 3 - メチル - 3 - ( 2 , 3 , 4 , 5 , 6 - ペンタフルオロフェノキシ ) アゼチジン、
- 1 , 3 - ジメチル - 3 - ( 2 , 3 , 4 , 5 , 6 - ペンタフルオロフェノキシ ) アゼチジン、

- 1 - エチル - 3 - メチル - 3 - ( 2 , 3 , 4 , 5 , 6 - ペンタフルオロフェノキシ ) アゼチジン、
- 3 - ( 3 , 4 , 5 - トリフルオロフェノキシ ) アゼチジン、
- 3 - ( 2 , 4 , 6 - トリフルオロフェノキシ ) - 1 - エチルアゼチジン、
- 3 - ( 2 , 3 , 6 - トリフルオロフェノキシ ) - 1 - プロピルアゼチジン、
- 3 - ( 3 , 5 - ジフルオロフェノキシ ) - 1 - メチルアゼチジン、
- 3 - ( 3 , 5 - ジフルオロフェノキシ ) - 1 - エチルアゼチジン、
- 3 - ( 3 , 5 - ジフルオロフェノキシ ) - 3 - メチルアゼチジン、
- 3 - ( 3 , 5 - ジフルオロフェノキシ ) - 1 , 3 - ジメチルアゼチジン、
- 3 - ( 3 , 5 - ジフルオロフェノキシ ) - 1 - エチル - 3 - メチルアゼチジン、
- 3 - ( 2 , 3 - ジフルオロフェノキシ ) - 1 - (  $^2\text{H}_3$  ) メチルアゼチジン、
- 3 - ( 2 , 3 - ジフルオロフェノキシ ) - 1 - [ ( 1 , 1 , 2 , 2 , 2 -  $^2\text{H}_5$  ) エチル ] アゼチジン、
- 3 - ( 2 , 3 - ジフルオロフェノキシ ) ( 3 -  $^2\text{H}$  ) アゼチジン、
- 3 - ( 2 , 3 - ジフルオロフェノキシ ) ( 2 , 2 , 4 , 4 -  $^2\text{H}_4$  ) アゼチジン、
- 3 - ( 2 , 3 - ジフルオロフェノキシ ) ( 2 , 2 , 3 , 4 , 4 -  $^2\text{H}_5$  ) アゼチジン、
- 3 - [ 2 , 3 - ジフルオロ ( 4 , 6 -  $^2\text{H}_2$  ) フェノキシ ] アゼチジン、
- 3 - [ 2 , 3 - ジフルオロ ( 4 , 6 -  $^2\text{H}_2$  ) フェノキシ ] ( 3 -  $^2\text{H}$  ) アゼチジン、
- 3 - [ 2 , 3 - ジフルオロ ( 4 , 6 -  $^2\text{H}_2$  ) フェノキシ ] ( 2 , 2 , 4 , 4 -  $^2\text{H}_4$  ) アゼチジン、
- 3 - [ 2 , 3 - ジフルオロ ( 4 , 6 -  $^2\text{H}_2$  ) フェノキシ ] ( 2 , 2 , 3 , 4 , 4 -  $^2\text{H}_5$  ) アゼチジン、
- 3 - ( 3 , 5 - ジフルオロフェノキシ ) - 1 - (  $^2\text{H}_3$  ) メチルアゼチジン、
- 3 - ( 3 , 5 - ジフルオロフェノキシ ) - 1 - [ ( 1 , 1 , 2 , 2 , 2 -  $^2\text{H}_5$  ) エチル ] アゼチジン、
- 3 - ( 3 , 5 - ジフルオロフェノキシ ) ( 3 -  $^2\text{H}$  ) アゼチジン、
- 3 - ( 3 , 5 - ジフルオロフェノキシ ) ( 2 , 2 , 4 , 4 -  $^2\text{H}_4$  ) アゼチジン、
- 3 - ( 3 , 5 - ジフルオロフェノキシ ) ( 2 , 2 , 3 , 4 , 4 -  $^2\text{H}_5$  ) アゼチジン、
- 3 - [ 3 , 5 - ジフルオロ ( 2 , 4 , 6 -  $^2\text{H}_3$  ) フェノキシ ] アゼチジン、
- 3 - [ 3 , 5 - ジフルオロ ( 2 , 4 , 6 -  $^2\text{H}_3$  ) フェノキシ ] ( 3 -  $^2\text{H}$  ) アゼチジン、
- 3 - [ 3 , 5 - ジフルオロ ( 2 , 4 , 6 -  $^2\text{H}_3$  ) フェノキシ ] ( 2 , 2 , 4 , 4 -  $^2\text{H}_4$  ) アゼチジン、
- 3 - [ 3 , 5 - ジフルオロ ( 2 , 4 , 6 -  $^2\text{H}_3$  ) フェノキシ ] ( 2 , 2 , 3 , 4 , 4 -  $^2\text{H}_5$  ) アゼチジン、
- 1 - (  $^2\text{H}_3$  ) メチル - 3 - ( 2 , 3 , 5 , 6 - テトラフルオロフェノキシ ) アゼチジン、
- 1 - [ ( 1 , 1 , 2 , 2 , 2 -  $^2\text{H}_5$  ) エチル ] - 3 - ( 2 , 3 , 5 , 6 - テトラフルオロフェノキシ ) アゼチジン、
- 3 - ( 2 , 3 , 5 , 6 - テトラフルオロフェノキシ ) ( 3 -  $^2\text{H}$  ) アゼチジン、
- 3 - ( 2 , 3 , 5 , 6 - テトラフルオロフェノキシ ) ( 2 , 2 , 4 , 4 -  $^2\text{H}_4$  ) アゼチジン、
- 3 - ( 2 , 3 , 5 , 6 - テトラフルオロフェノキシ ) ( 2 , 2 , 3 , 4 , 4 -  $^2\text{H}_5$  ) アゼチジン、
- 3 - [ 2 , 3 , 5 , 6 - テトラフルオロ ( 4 -  $^2\text{H}$  ) フェノキシ ] アゼチジン、
- 3 - [ 2 , 3 , 5 , 6 - テトラフルオロ ( 4 -  $^2\text{H}$  ) フェノキシ ] ( 3 -  $^2\text{H}$  ) アゼチジン、
- 3 - [ 2 , 3 , 5 , 6 - テトラフルオロ ( 4 -  $^2\text{H}$  ) フェノキシ ] ( 2 , 2 , 4 , 4 -  $^2\text{H}_4$  ) アゼチジン、
- 3 - [ 2 , 3 , 5 , 6 - テトラフルオロ ( 4 -  $^2\text{H}$  ) フェノキシ ] ( 2 , 2 , 3 , 4 , 4 -  $^2\text{H}_5$  ) アゼチジン、
- 1 - (  $^2\text{H}_3$  ) メチル - 3 - ( 2 , 3 , 6 - トリフルオロフェノキシ ) アゼチジン、

10

20

30

40

50

1 - [ ( 1 , 1 , 2 , 2 , 2 -  $^2\text{H}_5$  ) エチル ] - 3 - ( 2 , 3 , 6 - トリフルオロフェノキシ ) アゼチジン、  
 3 - ( 2 , 3 , 6 - トリフルオロフェノキシ ) ( 3 -  $^2\text{H}$  ) アゼチジン、  
 3 - ( 2 , 3 , 6 - トリフルオロフェノキシ ) ( 2 , 2 , 4 , 4 -  $^2\text{H}_4$  ) アゼチジン、  
 3 - ( 2 , 3 , 6 - トリフルオロフェノキシ ) ( 2 , 2 , 3 , 4 , 4 -  $^2\text{H}_5$  ) アゼチジン、  
 3 - [ 2 , 3 , 6 - トリフルオロ ( 4 -  $^2\text{H}$  ) フェノキシ ] アゼチジン、  
 3 - [ 2 , 3 , 6 - トリフルオロ ( 4 -  $^2\text{H}$  ) フェノキシ ] ( 3 -  $^2\text{H}$  ) アゼチジン、  
 3 - [ 2 , 3 , 6 - トリフルオロ ( 4 -  $^2\text{H}$  ) フェノキシ ] ( 2 , 2 , 4 , 4 -  $^2\text{H}_4$  ) アゼチジン、  
 3 - [ 2 , 3 , 6 - トリフルオロ ( 4 -  $^2\text{H}$  ) フェノキシ ] ( 2 , 2 , 3 , 4 , 4 -  $^2\text{H}_5$  ) アゼチジン、  
 1 - (  $^2\text{H}_3$  ) メチル - 3 - ( 2 , 3 , 5 - トリフルオロフェノキシ ) アゼチジン、  
 1 - [ ( 1 , 1 , 2 , 2 , 2 -  $^2\text{H}_5$  ) エチル ] - 3 - ( 2 , 3 , 5 - トリフルオロフェノキシ ) アゼチジン、  
 3 - ( 2 , 3 , 5 - トリフルオロフェノキシ ) ( 3 -  $^2\text{H}$  ) アゼチジン、  
 3 - ( 2 , 3 , 5 - トリフルオロフェノキシ ) ( 2 , 2 , 4 , 4 -  $^2\text{H}_4$  ) アゼチジン、  
 3 - ( 2 , 3 , 5 - トリフルオロフェノキシ ) ( 2 , 2 , 3 , 4 , 4 -  $^2\text{H}_5$  ) アゼチジン、  
 3 - [ 2 , 3 , 5 - トリフルオロ ( 4 -  $^2\text{H}$  ) フェノキシ ] アゼチジン、  
 3 - [ 2 , 3 , 5 - トリフルオロ ( 4 -  $^2\text{H}$  ) フェノキシ ] ( 3 -  $^2\text{H}$  ) アゼチジン、  
 3 - [ 2 , 3 , 5 - トリフルオロ ( 4 -  $^2\text{H}$  ) フェノキシ ] ( 2 , 2 , 4 , 4 -  $^2\text{H}_4$  ) アゼチジン、  
 3 - [ 2 , 3 , 5 - トリフルオロ ( 4 -  $^2\text{H}$  ) フェノキシ ] ( 2 , 2 , 3 , 4 , 4 -  $^2\text{H}_5$  ) アゼチジン、  
 又はその同位体標識類似体若しくはその薬学的に許容される塩の少なくとも 1 つであり得る。

## 【 0 0 8 2 】

更なる例では、式 I の化合物は、

3 - ( 2 , 3 , 5 - トリフルオロフェノキシ ) アゼチジン、  
 3 - ( 2 , 3 , 5 , 6 - テトラフルオロフェノキシ ) - アゼチジン、  
 3 - メチル - 3 - ( 2 , 3 , 5 - トリフルオロ - フェノキシ ) アゼチジン、  
 3 - ( 2 , 3 - ジフルオロフェノキシ ) - 1 - メチルアゼチジン、  
 3 - ( 2 , 3 , 6 - トリフルオロフェノキシ ) アゼチジン、  
 1 - エチル - 3 - ( 2 , 3 , 6 - トリフルオロ - フェノキシ ) アゼチジン、  
 1 - メチル - 3 - ( 2 , 3 , 5 , 6 - テトラフルオロフェノキシ ) アゼチジン、  
 1 - エチル - 3 - ( 2 , 3 , 5 , 6 - テトラフルオロフェノキシ ) アゼチジン、  
 3 - ( 3 , 4 , 5 - トリフルオロフェノキシ ) アゼチジン、  
 3 - ( 2 , 3 , 6 - トリフルオロフェノキシ ) アゼチジン、  
 3 - ( 2 , 4 , 6 - トリフルオロフェノキシ ) - 1 - エチルアゼチジン、  
 3 - ( 2 , 3 , 6 - トリフルオロフェノキシ ) - 1 - プロピルアゼチジン、  
 3 - ( 3 , 5 - ジフルオロフェノキシ ) - 1 - メチルアゼチジン、  
 3 - ( 2 , 3 - ジフルオロフェノキシ ) - 1 - (  $^2\text{H}_3$  ) メチルアゼチジン、  
 3 - ( 3 , 5 - ジフルオロフェノキシ ) - 1 - (  $^2\text{H}_3$  ) メチルアゼチジン、  
 3 - [ 3 , 5 - ジフルオロ ( 2 , 4 , 6 -  $^2\text{H}_3$  ) フェノキシ ] アゼチジンシュウ酸塩、  
 1 - [ ( 1 , 1 , 2 , 2 , 2 -  $^2\text{H}_5$  ) エチル ] - 3 - ( 2 , 3 , 6 - トリフルオロフェノキシ ) アゼチジン、  
 又はその同位体標識類似体若しくはその薬学的に許容される塩の少なくとも 1 つであり得る。

## 【 0 0 8 3 】

10

20

30

40

50

本開示は、大脳皮質におけるモノアミンの調節に反応する疾患、障害、及び／又は状態の治療及び／又は予防に使用するための本明細書に記載の式Ⅰの化合物又はその同位体標識類似体若しくはその薬学的に許容される塩を提供する。

【 0 0 8 4 】

本明細書に開示されている化合物は薬学的に許容される塩の形態であり得る。従って、本明細書に記載の式Ⅰの化合物の薬学的に許容される塩が提供される。

【 0 0 8 5 】

一例では、

- 3 - ( 2 , 3 - ジフルオロフェノキシ ) アゼチジンの薬学的に許容される塩、
  - 3 - ( 2 , 3 , 4 - トリフルオロフェノキシ ) アゼチジンの薬学的に許容される塩、
  - 3 - ( 2 , 3 , 4 , 5 , 6 - ペンタフルオロフェノキシ ) アゼチジンの薬学的に許容される塩、
  - 3 - ( 2 , 5 - ジフルオロフェノキシ ) アゼチジンの薬学的に許容される塩、
  - 3 - ( 2 , 4 , 6 - トリフルオロフェノキシ ) アゼチジンの薬学的に許容される塩、
  - 3 - ( 2 , 4 , 5 - トリフルオロフェノキシ ) アゼチジンの薬学的に許容される塩
- の少なくとも1つが提供される。

10

【 0 0 8 6 】

薬学的に許容される塩は H C l 塩を含み得る。あるいは、薬学的に許容される塩は、 H C l 塩ではない塩であり得る。

【 0 0 8 7 】

更なる例では、

- 3 - ( 2 , 4 - ジフルオロフェノキシ ) アゼチジンの薬学的に許容される塩、
  - 3 - ( 2 , 6 - ジフルオロフェノキシ ) アゼチジンの薬学的に許容される塩、
  - 3 - ( 3 , 4 - ジフルオロフェノキシ ) アゼチジンの薬学的に許容される塩、
  - 3 - ( 3 , 5 - ジフルオロフェノキシ ) アゼチジンの薬学的に許容される塩、
- の少なくとも1つが提供され、但し、薬学的に許容される塩は H C l 塩ではない。

20

【 0 0 8 8 】

更なる例では、薬学的に許容される塩は塩酸塩であり得る。

【 0 0 8 9 】

従って、

- 3 - ( 2 , 3 - ジフルオロフェノキシ ) アゼチジン塩酸塩、
- 3 - ( 2 , 3 , 5 - トリフルオロフェノキシ ) アゼチジン塩酸塩、
- 3 - ( 2 , 3 , 5 , 6 - テトラフルオロフェノキシ ) - アゼチジン、
- 3 - ( 2 , 3 , 6 - トリフルオロフェノキシ ) アゼチジン塩酸塩、
- 3 - メチル - 3 - ( 2 , 3 , 5 - トリフルオロフェノキシ ) アゼチジン塩酸塩、
- 1 - メチル - 3 - ( 2 , 3 , 5 , 6 - テトラフルオロフェノキシ ) アゼチジン塩酸塩、
- 1 - エチル - 3 - ( 2 , 3 , 5 , 6 - テトラフルオロフェノキシ ) アゼチジン塩酸塩、
- 3 - ( 2 , 3 , 4 , 5 , 6 - ペンタフルオロ - フェノキシ ) アゼチジン塩酸塩、
- 3 - ( 2 , 4 , 6 - トリフルオロフェノキシ ) アゼチジン塩酸塩、
- 3 - ( 3 , 4 , 5 - トリフルオロフェノキシ ) アゼチジン塩酸塩、及び
- 3 - ( 2 , 4 , 5 - トリフルオロフェノキシ ) アゼチジン塩酸塩

30

40

で構成される群から選択される、式Ⅰの化合物が提供される。

【 0 0 9 0 】

本明細書で使用される場合、本開示の化合物への全ての言及は、全ての可能な薬学的に許容される塩、共結晶、溶媒和物、水和物、多形体、及び立体異性体を含むことを意図することを理解されたい。

【 0 0 9 1 】

更に、本明細書に記載の化合物はプロドラッグの形で投与することができる。プロドラッグは、それ自体薬理学的活性をほとんど又は全く有しない化合物であるが、そのような化合物を患者の体内又は体上に投与すると、それが所望の活性を有する式Ⅰの化合物に変換

50

される。様々なプロドラッグが当技術分野で公知である（例えば、Rautioら、Nat Rev Drug Discov、2008年、7（3）；255～70）。

【0092】

本明細書に記載の式Iの化合物を投与するとインビボで形成される化合物である本明細書に記載の化合物の代謝産物も、本開示の範囲内に含まれる。

【0093】

本開示の化合物は、特にその経口投与時に満足のいく生物学的利用能を提供するために、満足のいく薬理学的プロファイル並びに有望な生物学的特性、例えば毒物学的プロファイル、代謝及び薬物動態学的特性、溶解度及び透過性を有すると考えられる。

【0094】

本開示の化合物は、増強された効力及び／又は増強された選択性等、先行技術の化合物と比較して有利な特性を有し得る。そのような利点は、実用において対応する有用な特性を提供し得る。例えば、医薬として使用されるとき、本開示の化合物は、先行技術の化合物と比較して、より低い一日の臨床用量、より長い作用期間及び／又は改善された副作用プロファイルを有し得る。

【0095】

薬学的に許容される塩

本開示の化合物は、意図する投与に適した任意の形態で提供することができる。適切な形態には、本明細書に開示の化合物の薬学的に（即ち生理学的に）許容される塩が含まれる（Paulekuhn GSら、J Med Chem、2007、50；6665-72及びBerge SMら、J Pharm Sci、1977、66；1-19）。本明細書で使用される場合、そのような塩が可能である場合、「薬学的に許容される塩」は、薬学的に許容される無毒の酸から調製される塩、即ち薬学的に許容される酸付加塩を含む。

【0096】

薬学的に許容される塩の例としては、限定されるものではないが、非毒性の無機及び有機酸付加塩、例えば、塩酸塩、臭化水素酸塩、ホウ酸塩、硝酸塩、過塩素酸塩、リン酸塩、硫酸塩、ギ酸塩、酢酸塩、アコネート、アスコルビン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、安息香酸塩、ケイ皮酸塩、クエン酸塩、エンボネート、エナンテート、フマレート、グルタメート、グリコレート、ラクテート、マレエート、マロネート、マンデレート、メタンズルホネート、ナフタレン-2-スルホネート、フタレート、プロピオン酸塩、サリチレート、ソルビン酸塩、ステアリン酸塩、コハク酸塩、酒石酸塩、トルエン-p-スルホン酸塩等が挙げられる。酸の半塩、例えば半硫酸塩も形成することができる。そのような塩は、当技術分野において周知で記載されている手順によって形成することができる。更なる例では、薬学的に許容される塩は塩酸塩を含まない、即ち塩酸の塩を含まない。

【0097】

薬学的に許容されるとは考えられないシュウ酸等の他の酸は、本開示の化合物及びその薬学的に許容される酸付加塩を得る際の間mediateとして有用な塩の調製に有用であり得る。

【0098】

共結晶

塩では、活性医薬成分と塩の対イオンとの間でプロトン移動が起こり得る。しかしながら、いくつかの場合では、プロトン移動が全くないか又は部分的にしかなく、従って固体は真の塩ではない。プロトン移動は実際には連続体であり、温度と共に変化する可能性があり、従って塩が「共結晶」としてよりよく説明される点は主観的であり得ることが認められている。本明細書で使用される「共結晶」という用語は、1又は複数のホスト分子（活性医薬成分）及び1又は複数のゲスト（又は共形成）分子が存在する多成分系を指す。ゲスト又は共形成分子は、共結晶を溶媒和物と区別するために室温で固体として存在すると定義される。しかしながら、共結晶はそれ自体溶媒和物を形成し得る。共結晶では、一般に、水素結合等の非イオン力による相互作用が優勢である。

【0099】

溶媒和物

10

20

30

40

50

本開示の特定の化合物は、遊離化合物の溶媒和物又は化合物の塩の溶媒和物を含む溶媒和形態及び非溶媒和形態で存在し得ることもまた理解されるべきである。「溶媒和物」という用語は、本開示の化合物及び 1 又は複数の薬学的に許容される溶媒分子、例えばエタノールを含む分子複合体を説明するために本明細書で使用される。「水和物」という用語は、溶媒が水のときに用いられる。従って、溶媒和形態は、一水和物、二水和物、半水和物、三水和物、四水和物等の水和形態を含み得る。

#### 【 0 1 0 0 】

##### 多形体

本開示の化合物は、完全に非晶質から完全に結晶質までの範囲の一連の固体状態で存在し得る。従って、異なる多形体の混合物などの全ての多形体は、特許請求の範囲に記載の化合物の範囲内に含まれることを理解されたい。

10

#### 【 0 1 0 1 】

##### 標識化合物

本開示の化合物は、それらの標識形態又は非標識形態で使用され得る。本開示の文脈において、標識化合物は、天然に通常見られる原子質量又は質量数とは異なる原子質量又は質量数を有する原子によって置き換えられた 1 又は複数の原子を有する。標識化はこの化合物の容易な定量的検出を可能にするであろう。

#### 【 0 1 0 2 】

本開示の標識化合物は、診断ツール、放射性トレーサ、又は様々な診断方法におけるモニタリング剤として、またインビボ受容体イメージングに有用であり得る。

20

#### 【 0 1 0 3 】

本開示の標識化合物は、標識として少なくとも 1 つの放射性核種を含み得る。陽電子放出放射性核種は全て使用の候補である。本開示の文脈では、放射性核種は、 $^2\text{H}$  (重水素)、 $^3\text{H}$  (トリチウム)、 $^{11}\text{C}$ 、 $^{13}\text{C}$ 、 $^{14}\text{C}$ 、 $^{18}\text{O}$ 、 $^{17}\text{O}$ 、 $^{19}\text{F}$ 、及び  $^{18}\text{F}$  等の水素、炭素、窒素、フッ素、及び酸素の同位体から選択することができる。1 以上の水素原子を重水素 ( $^2\text{H}$ ) で置換する等のより重い同位体での置換は、代謝安定性の増加等、いくつかの例で薬理学的利点を提供し得ることが知られている。

#### 【 0 1 0 4 】

本開示の標識化合物を検出するための物理的方法は、位置放射型断層撮影法 (PET)、単一光子イメージングコンピュータ断層撮影法 (SPECT)、磁気共鳴分光法 (MRS)、磁気共鳴イメージング (MRI)、及び計算軸 X 線断層撮影法 (CAT)、又はそれらの組み合わせから選択され得る。

30

#### 【 0 1 0 5 】

##### 調製方法

本開示の化合物は、化学合成のための従来の方法、例えば実施例の節で説明する方法によって調製することができる。本出願に記載されている方法のための出発物質は既知であるか、又は市販の化学物質から従来の方法によって容易に調製することができる。

#### 【 0 1 0 6 】

また、例えば、当技術分野でよく知られているアルキル化技術を用いて本開示の化合物をその N - アルキル化誘導体に変換する等の従来の方法を用いて、本開示の 1 つの化合物を本開示の別の化合物に変換することができる。

40

#### 【 0 1 0 7 】

本明細書に記載される反応の最終生成物は、従来技術によって (例えば抽出、結晶化、蒸留、クロマトグラフィーなどによって) 単離することができる。

#### 【 0 1 0 8 】

当業者であれば、本開示の化合物を代替的に (場合によってはより便利な方法で) 得るために、前述の個々の工程段階を異なる順序で行うことができ、及び / 又は個々の反応を全体的な経路の異なる段階で行うことができる (即ち、化学変換は、特定の反応とこれまでに関連したものとは異なる中間体で実施することができる) ことを理解するであろう。

#### 【 0 1 0 9 】

50

## 使用した動物モデルの説明

哺乳動物の脳の上行性ドーパミン作動性投射の末端領域におけるドーパミンの代謝回転の変化は、脳内の生化学的指標の変化、例えば、線条体及び前頭皮質における3, 4 - ジヒドロキシフェニル酢酸 (DOPAC) 等のドーパミン代謝産物の濃度の変化を測定することによって説明することができる。

### 【0110】

DOPACの組織含有量の測定は、1960年代以来研究の分野で確立されている。要するに、断頭の60分前にオスのSprague-Dawleyラットに試験化合物を投与する。脳を速やかに摘出し解剖する。線条体を速やかに凍結し、続いてHPLC及び電気化学的検出によりそのDOPAC含有量に関して定量的に分析する。各試験化合物/ピヒクルに使用した動物の数は5匹/群である。

10

### 【0111】

微小透析技術は、神経伝達物質の細胞外レベルを測定するためのよく確立された技術である (Ungerstedt, J Int Med, 1991, 230; 365-73)。微小透析技術を用いて、意識のある自由に動くラットの線条体及び前頭皮質におけるモノアミン伝達物質 (NA, DA, 及び5-HT) の流出に対する本明細書に開示の化合物の効果を測定した。

### 【0112】

Sesackら (Anatom Substr Glut-Dopamine Inter. Annals of NY Acad Sci, 2003, 1003; 36-52) は、脳のドーパミン作動系が中枢グルタミン酸神経伝達と強く相互作用することを開示している。皮質及び線条体のNMDA型グルタミン酸受容体関連シナプスシグナル伝達に対する本明細書に開示される化合物の潜在的な効果を調べるために、急性投与時のArc mRN A誘導を評価した。Arc (Arc/Arg3.1 活性調節細胞骨格関連タンパク質/活性調節遺伝子3.1; (Link Wら, Proc Natl Acad Sci, 米国, 1995, 92; 5734-8 及びLyford GLら, Neuron, 1995, 14; 433-45) は、シナプス活性によって誘導される即時型初期遺伝子 (IEG) であり、その発現及びシナプス部位での局在化は、特にNMDA受容体活性化によって引き起こされ、神経可塑性に強く関連する (Steward 及びWorley, Neuron, 2001, 30; 227-40, Kawashimaら, PNAS, 2009, 106 (1); 316-21 及びBramhamら, Exp Brain Res, 2010, 200; 125-40)。

20

30

### 【0113】

本開示の化合物が薬物未投与ラットの自発運動活性に及ぼす影響も調べた。動物を薬物投与直後に運動性メーターに入れ、自発運動活性を60分間記録した (カウント/60分 ± SEM)。結果は対照のパーセントとして提示されている。

### 【0114】

#### 生物活性

セロトニン - ノルエピネフリン - ドーパミン再取り込み阻害剤 (SNDRI) は、トリプル再取り込み阻害剤 (TRI) としても知られ、モノアミン神経伝達物質セロトニン、ノルエピネフリン、及びドーパミンの複合再取り込み阻害剤として作用する薬物の一種である。それは、セロトニントランスポータ (SERT)、ノルエピネフリントランスポータ (NET)、及びドーパミントランスポータ (DAT) をそれぞれ同時に阻害することによってこれを行う。これらの神経伝達物質の再取り込みの阻害はそれらの細胞外濃度を増加させ、従って、脳を横切るセロトニン作動性、アドレナリン作動性、及びドーパミン作動性神経伝達の増加をもたらす。しかしながら、ヒトにおける三重再取り込み阻害剤の使用 (特にDATの阻害) には、濫用責任のために潜在的な懸念がある。コカインは最もよく知られている三重取り込み阻害剤であり、乱用薬物として広く遭遇する。本開示の化合物は、驚くべきことに、ヒトセロトニン (5-HT)、ノルエピネフリン、及びドーパミントランスポータに高い親和性で結合しない (即ち、モノアミン神経伝達物質の取り込み

40

50

を阻害しない)ことが見出された。本明細書では、S E R T、N E T、及び/又はD A T に対する高い親和性は、本明細書に記載のアッセイを用いた場合に親和性が約75%以上、例えば約80%又は約90%であることを意味すると理解され、そのようなアッセイにおける各試験化合物の濃度は10  $\mu$  Mである。本明細書に記載される化合物の親和性を測定するための1つのアッセイは、ヒトトランスポータ及び受容体を発現する細胞を用いる放射性リガンド結合アッセイからの阻害率であり得(表5)、そのようなアッセイにおける各試験化合物の濃度は10  $\mu$  Mである。あるいは、当業者に公知の他のアッセイを用いてこの化合物の親和性を測定することができ、そのようなアッセイにおける各試験化合物の濃度は10  $\mu$  Mである。従って、本開示の化合物は、本明細書に開示のアッセイに従って試験し、そのようなアッセイにおける各試験化合物の濃度が10  $\mu$  Mである場合、S E R T、N E T、及び/又はD A T に対して約75%未満の親和性で結合する。更に、本開示の化合物は、本明細書に開示のアッセイに従って試験し、そのようなアッセイにおける各試験化合物の濃度が10  $\mu$  Mである場合、S E R T、N E T、及び/又はD A T に対して約60%未満の親和性で結合する。本開示のいくつかの化合物は、本明細書に開示のアッセイに従って試験し、そのようなアッセイにおける各試験化合物の濃度が10  $\mu$  Mである場合、S E R T、N E T、及び/又はD A T に対して約50%未満の親和性で結合する。本開示のいくつかの化合物は、本明細書に開示のアッセイに従って試験し、そのようなアッセイにおける各試験化合物の濃度が10  $\mu$  Mである場合、S E R T、N E T、及び/又はD A T に対して約30%、約25%、又は約20%未満の親和性で結合する。本開示のいくつかの化合物は、本明細書に開示のアッセイに従って試験し、そのようなアッセイにおける各試験化合物の濃度が10  $\mu$  Mである場合、S E R T、N E T、及び/又はD A T に対して約15%、約10%、又は約5%未満の親和性で結合する。本開示のいくつかの化合物は、本明細書に開示のアッセイに従って試験し、そのようなアッセイにおける各試験化合物の濃度が10  $\mu$  Mである場合、S E R T、N E T、及び/又はD A T に対して約5%未満又は約0%未満の親和性で結合する。

#### 【0115】

自発運動活性は、本明細書に記載の行動活性をモニターすることによって、又は本明細書に記載のアッセイに対応する手段によって試験することができ、ここで行動活性は評価される任意の化合物による治療の前後にモニターされる。本明細書に開示されるいくつかの化合物は、食塩水で処置した対照群と比較した場合、驚くべきことに用量依存的に自発運動活性を増加させないことがわかった。本明細書に開示されるいくつかの化合物は、食塩水で処置した対照群又は当技術分野において公知の参照化合物と比較した場合、用量依存的に自発運動活性を増加させないことが驚くべきことに見出された。本明細書に開示されるいくつかの化合物は、驚くべきことに、対照手段(即ち、食塩水)と比較して用量依存的に自発運動活性を低下させることが示されている。本明細書に開示されるいくつかの化合物は、驚くべきことに、対照手段(即ち、食塩水)に対して、また当技術分野において公知の参照化合物に対して用量依存的に自発運動活性を低下させることが示された。本明細書に開示されるいくつかの化合物は、食塩水処置対照の自発運動活性の約60~70%まで自発運動活性を低下させる。本明細書に開示されるいくつかの化合物は、食塩水処置対照の自発運動活性の約60~70%以下に自発運動活性を低下させる。本明細書に開示されるいくつかの化合物は、食塩水処置対照の自発運動活性の約20~25%以下に自発運動活性を低下させる。化合物のいくつかは、D A T に対して低い親和性を有し、有意に低い自発運動活性を示す。

#### 【0116】

更に、本明細書に開示される化合物は、大脳皮質中のモノアミンに対する調節効果を有し、そのような化合物及びそのような化合物の医薬組成物は両方とも、精神障害等の多数の中樞神経系障害を治療するのに有用である。特に、本明細書に開示される化合物及びそれらの医薬組成物は、皮質モノアミン作動系が直接的又は間接的な原因により機能不全であるC N S 障害の治療に有用である。本開示による化合物は、情動障害及び認知障害、例えば神経変性障害及び神経発達障害並びに/又は疾患を治療するために使用することができ

10

20

30

40

50



る。また、ドーパミン作動系に対する調節効果を有する化合物は、運動障害を患っている患者の運動機能を改善するために使用され得る。

【0117】

大脳皮質中のモノアミンに対する調節効果を有する化合物は、運動機能及び認知機能を改善するため、並びに加齢、神経変性障害、及び／又は疾患（例えば、アルツハイマー病、前頭側頭型認知症、加齢性認知障害、及び血管障害）及び発達障害（自閉症スペクトラム障害、ADHD、脳性麻痺、ジル・デ・ラ・トゥレット症候群等）及び脳損傷後に関連する感情障害の治療に使用され得る。そのような脳損傷は、外傷性、炎症性、感染性、新生物性、血管性、低酸素性若しくは代謝性的原因によって、又は外因性化学物質に対する毒性反応によって誘発され得、外因性化学物質は、乱用物質、医薬化合物、環境化合物で構成される群から選択され、本開示による医薬組成物は通常、最初に乳児期、小児期、又は青年期に診断される行動障害、並びに衝動制御障害にも使用され得る。

10

【0118】

気分及び不安障害、鬱病及び強迫性疾患もまた、本開示による化合物及び組成物で治療することができる。

【0119】

本開示の化合物は、薬物乱用障害並びに食物の誤用を特徴とする障害を治療するために使用することができる。本開示の化合物は、睡眠障害、性的障害、摂食障害、肥満、及び頭痛、並びに筋緊張の増大を特徴とする症状における他の疼痛で構成される群から選択される状態の治療に更に有用である。

20

【0120】

神経学的適応症には、パーキンソン病、並びに関連するパーキンソン症候群、ジスキネジア（L-ドーパ誘発ジスキネジア等）及びジストニアにおける精神的及び運動機能を改善するための、本明細書に開示の化合物及びそれらの医薬組成物の使用が含まれる。本明細書に開示される化合物はまた、異なる起源のチック及び振戦を寛解するために使用され得る。更に、本明細書に開示される化合物は、筋緊張の増加を特徴とする症状における疼痛を軽減するために使用され得る。

【0121】

本明細書に開示される化合物は、ハンチントン病及び他の運動障害、並びに薬物によって誘発される運動障害の治療にも使用することができる。不穏下肢及び関連障害並びにナルコレプシーもまた、本開示による化合物で治療することができる。

30

【0122】

本明細書に開示される化合物は、統合失調症並びに統合失調症様障害及び双極性障害並びに薬物誘発性精神病性障害等のあらゆる形態の精神病の治療及び／又は予防に有用であると考えられる。医原性及び非医原性の精神病及び幻覚症も治療することができる。

【0123】

医薬組成物

治療有効量の本開示の化合物又はその薬学的に許容される塩、及び少なくとも1つの薬学的に許容される担体、賦形剤、又は希釈剤を含む医薬組成物も提供される。

【0124】

本明細書で使用される場合、用語「治療有効量」は、化合物が投与される患者において所望の治療効果を誘発するのに十分である、本明細書で開示される化合物の量を意味する。

40

【0125】

本開示は、本発明の化合物を含む医薬組成物及びCNS障害の治療におけるその使用に関する。有機酸及び無機酸の両方を使用して、本開示による化合物の非毒性の薬学的に許容される酸付加塩を形成することができる。本開示の化合物の適切な酸付加塩は、上述のもの等の薬学的に許容される塩を用いて形成されたものを含む。本開示による化合物を含む医薬組成物はまた、医薬調製物の生産又は調製物の投与を容易にするために使用される賦形剤を含み得る。そのような賦形剤は当業者に周知であり、例えば薬学的に許容されるアジュバント、希釈剤、担体、及び保存剤であり得る。

50

## 【 0 1 2 6 】

臨床診療において、本開示による化合物は通常、遊離塩基として、又は薬学的に許容される無毒の塩（例えば酸付加塩、例えば、薬学的に許容される担体、賦形剤、又は希釈剤と組み合わせた塩酸塩、乳酸塩、酢酸塩、又はスルファミン酸塩）としてのいずれかで活性成分を含む医薬製剤の形態で経口、経腸、経鼻、又は注射により投与されるであろう。担体、賦形剤、又は希釈剤は、固形、半固形、又は液状製剤であり得る。通常、活性物質は製剤の 0 . 1 ~ 9 9 重量 %、より具体的には注射を意図した製剤については 0 . 5 ~ 2 0 重量 %、経口投与に適した製剤については 0 . 2 ~ 5 0 重量 % を構成するであろう。

## 【 0 1 2 7 】

経口適用のための投与単位の形態で本開示による化合物を含有する医薬製剤を生産するために、選択された化合物は、固体賦形剤、例えば、ラクトース、サッカロース、ソルビトール、マンニトール、デンプン（バレイショデンプン、コーンスターチ、又はアミロペクチン等）、セルロース誘導体、結合剤（ゼラチン又はポリビニルピロリジン等）、及び潤滑剤（ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、ポリエチレングリコール、ワックス、パラフィン等）と混合され、その後錠剤に圧縮され得る。被覆錠剤が必要とされる場合、コア（上記のように調製された）を、アラビアゴム、ゼラチン、タルク、二酸化チタン等を含有する濃縮糖溶液で被覆してもよい。あるいは、錠剤は、容易に揮発する有機溶媒又は有機溶媒の混合物に溶解された、当業者に公知のポリマーでコーティングすることができる。異なる活性物質又は異なる量の活性化合物を含有する錠剤を容易に区別するために、これらのコーティングに染料を添加してもよい。

## 【 0 1 2 8 】

軟ゼラチンカプセルを調製するために、化合物を、例えば植物油又はポリエチレングリコールと混合してもよい。硬ゼラチンカプセルは、錠剤用の上記賦形剤、例えば、ラクトース、サッカロース、ソルビトール、マンニトール、デンプン（例えば、バレイショデンプン、コーンスターチ、又はアミロペクチン）、セルロース誘導体、又はゼラチンのいずれかを用いた活性物質の顆粒を含んでいてもよい。また、薬物の液体又は半固体を硬ゼラチンカプセルに充填することができる。

## 【 0 1 2 9 】

経口投与に適した即時放出錠剤及びカプセル製剤の例を以下に示す。

## 【 0 1 3 0 】

| 錠剤 I                            | m g / 錠剤    |
|---------------------------------|-------------|
| 化合物                             | 1 0 0       |
| ラクトース P h . E u r               | 1 8 2 . 7 5 |
| クロスカルメロースナトリウム                  | 2 . 0       |
| トウモロコシデンプンペースト（ 5 % w / v ペースト） | 2 . 2 5     |
| ステアリン酸マグネシウム                    | 3 . 0       |

## 【 0 1 3 1 】

| 錠剤 I I                      | m g / 錠剤    |
|-----------------------------|-------------|
| 化合物                         | 5 0         |
| ラクトース P h . E u r           | 2 2 3 . 7 5 |
| クロスカルメロースナトリウム              | 6 . 0       |
| トウモロコシデンプン                  | 1 5 . 0     |
| ポリビニルピロリドン（ 5 % w / v ペースト） | 2 . 2 5     |
| ステアリン酸マグネシウム                | 3 . 0       |

## 【 0 1 3 2 】

| 錠剤 I I I                        | m g / 錠剤  |
|---------------------------------|-----------|
| 化合物                             | 1 . 0     |
| ラクトース P h . E u r               | 9 3 . 2 5 |
| クロスカルメロースナトリウム                  | 4 . 0     |
| トウモロコシデンプンペースト（ 5 % w / v ペースト） | 0 . 7 5   |

ステアリン酸マグネシウム

1 . 0

【 0 1 3 3 】

カプセル m g / カプセル

化合物 1 0

ラクトース P h . E u r 4 8 8 . 5

マグネシウム 1 . 5

【 0 1 3 4 】

経腸適用のための投与単位は、溶液若しくは懸濁液であり得るか、又は中性脂肪基剤との混合物中に活性物質を含む坐剤、又は植物油若しくはパラフィン油と混合した活性物質を含むゼラチン経腸カプセルの形態で調製され得る。経口適用のための液体製剤は、シロップ又は懸濁液の形態、例えば本明細書に記載の活性物質を約 0 . 2 重量% ~ 約 2 0 重量% 含有し、残部は糖及びエタノール、水、グリセロール及びプロピレングリコールの混合物である溶液であってもよい。場合により、そのような液体調製物は、着色剤、香味剤、増粘剤としてサッカリン及びカルボキシメチルセルロース、又は当業者に公知の他の賦形剤を含有してもよい。

10

【 0 1 3 5 】

注射による非経口適用のための溶液は、活性物質の水溶性の薬学的に許容される塩の水溶液で、好ましくは 0 . 5 重量% ~ 約 1 0 重量% の濃度で調製することができる。これらの溶液はまた、安定化剤及び / 又は緩衝剤を含有してもよく、種々の投与単位のアンプルで便利に提供されてもよい。治療される患者への使用及び投与は当業者には容易に明らかである。

20

【 0 1 3 6 】

鼻腔内投与又は吸入による投与のために、本発明の化合物は、溶液、乾燥粉末、又は懸濁液の形態で送達され得る。投与は、患者によって圧搾又はポンプ送出されるポンプスプレー容器を介して、あるいは適切な噴射剤、例えば、ジクロロジフルオロメタン、トリクロロフルオロメタン、ジクロロテトラフルオロエタン、二酸化炭素、又は他の適切なガスの使用を伴う加圧容器若しくはネブライザーからのエアロゾルスプレーの提示を通して行われ得る。本発明の化合物はまた、乾燥粉末吸入器を介して、担体物質（例えば、サッカリン）と組み合わせた微粉化粉末として、又はミクロスフェアとして投与することができる。吸入器、ポンプスプレー、又はエアロゾルスプレーは、単回投与又は複数回投与であり得る。投与量は、測定量の活性化合物を送達する弁を通して制御することができる。

30

【 0 1 3 7 】

本開示の化合物はまた、制御放出製剤で投与され得る。化合物はその後所望の期間にわたって一定の薬理活性を維持するのに必要な速度で放出される。そのような剤形は、所定の期間中に身体への薬物の供給を提供し、従って、従来の非制御製剤よりも長期間にわたって薬物レベルを治療範囲内に維持する。化合物はまた、活性化合物の放出を標的とする制御放出製剤に製剤化することができる。例えば、化合物の放出は、製剤の p H 感受性を介して消化器系の特定の領域に限定され得る。そのような製剤は当業者に周知である。

【 0 1 3 8 】

治療される障害及び患者並びに投与経路に応じて、組成物は様々な用量で投与され得る。投与量はまた、効力と吸収性との関係及び投与の頻度及び経路にも依存するであろう。そのような用量は、一日一回、二回、又は三回以上投与され得る。本発明の化合物は、1 日当たり体重 1 k g 当たり 0 . 0 1 m g ~ 5 0 0 m g の範囲の用量で対象に投与することができるが、治療される対象の体重、性別及び状態、治療されている疾患の状態、並びに選択された特定の投与経路に応じて変動が必然的に生じるであろう。しかしながら、1 日当たり体重 1 k g 当たり 0 . 1 m g ~ 1 0 m g の範囲内の投与量レベル、単回投与又は分割投与が、疾患の治療のためにヒトにおいて最も望ましく使用される。あるいは、投与量レベルは、0 . 1 n M ~ 1 0  $\mu$  M の化合物の血清濃度が得られるようなものである。

40

【 0 1 3 9 】

本開示はまた、医薬として使用するための本明細書に開示の化合物を提供する。

50

## 【 0 1 4 0 】

更に、大脳皮質におけるモノアミンの調節に反応する疾患、障害、及び／又は状態の治療及び／又は予防に使用するための本明細書に開示される化合物及び／又は本明細書に例示される特定の化合物、又はその薬学的に許容される塩が提供される。あるいは又は更に、疾患、障害、及び／又は状態は、本明細書の他の場所に記載されている通りであり得る。

## 【 0 1 4 1 】

また、大脳皮質におけるモノアミンの調節に反応する疾患、障害、及び／又は状態の治療及び／又は予防のための医薬を製造するための、本明細書に開示される化合物及び／又は本明細書に例示される特定の化合物又はその薬学的に許容される塩が提供される。あるいは又は更に、疾患、障害、及び／又は状態は、本明細書の他の場所に記載されている通りであり得る。

10

## 【 0 1 4 2 】

また、大脳皮質におけるモノアミンの調節に反応する疾患、障害、及び／又は状態を治療及び／又は予防する方法も提供され、方法は、治療有効量の本明細書に開示される化合物及び／又は本明細書に例示される特定の化合物若しくはその薬学的に許容される塩を、それを必要とする患者に投与する工程を含む。あるいは又は更に、疾患、障害、及び／又は状態は、本明細書の他の場所に記載されている通りであり得る。

## 【 0 1 4 3 】

例えば、疾患、障害、及び／又は状態は、認知症、加齢性認知障害、神経変性障害、並びに／又は疾患に関連する認知障害、自閉症スペクトラム障害、注意欠陥多動性障害（ADHD）、情動障害、統合失調症、不安障害、及び運動障害で構成される群から選択されてもよい。認知症の例には、アルツハイマー病及び前頭側頭型認知症が含まれる。自閉症スペクトラム障害の例には、自閉症及びアスペルガー症候群が含まれる。情動障害の例には、大鬱病障害、双極性障害、及び鬱病が含まれる。不安障害の例には、パニック障害、全般性不安障害（GAD）、及び社会恐怖症が含まれる。運動障害の例には、パーキンソン病及びハンチントン病が含まれる。あるいは又は更に、疾患、障害、及び／又は状態は、本明細書の他の場所に記載されている通りであり得る。

20

## 【 0 1 4 4 】

更なる例では、疾患、障害、及び／又は状態は、認知症、加齢性認知障害、神経変性障害及び／又は疾患に関連する認知障害、自閉症スペクトラム障害、情動障害、統合失調症、不安障害、注意欠陥多動性障害（ADHD）、及び運動障害で構成される群から選択され得る。また更なる例では、疾患、障害、及び／又は状態は、認知症、加齢性認知障害、及び統合失調症で構成される群から選択されてもよい。

30

## 【 0 1 4 5 】

本明細書では、疾患、障害、及び／又は状態の治療及び／又は予防は、上記疾患、障害、及び／又は状態に関連する症状の緩和を含み得る。例えば、症状の緩和は症状の軽減又は症状の難しさの軽減であり得る。

## 【 0 1 4 6 】

併用療法

本明細書に記載の 1 以上の化合物は、少なくとも 1 つの他の治療活性剤と組み合わせることができ、この治療活性剤は、大脳皮質においてモノアミンの調節に反応する疾患、障害及び／又は状態の治療及び／又は予防に有用である。例えば、疾患、障害、又は状態は、認知症、加齢性認知障害、神経変性関連認知障害及び／又は疾患、自閉症スペクトラム障害、注意欠陥多動性障害（ADHD）、情動障害、鬱病、統合失調症、不安障害、及びパニック障害で構成される群から選択され得る。あるいは更に、疾患、障害、及び／又は状態は、本明細書の他の場所に記載されている通りであり得る。

40

## 【 0 1 4 7 】

本明細書に開示される 1 以上の化合物と少なくとも 1 つの他の治療活性剤との組み合わせは、単一組成物として提供されてもよい。あるいは、組み合わせは部品のキットとして提供されてもよい。

50

## 【 0 1 4 8 】

従って、

( i ) 本明細書に開示される化合物と；

( i i ) 治療活性剤であって、この治療活性剤が大腦皮質におけるモノアミンの調節に反応する疾患又は障害又は状態の治療、予防、又は緩和に有用である、治療活性剤と；を含む、又はこれらから構成される部品のキットが提供される。

## 【 0 1 4 9 】

部品のキットの成分 ( i ) の化合物は、薬学的に許容される担体、賦形剤、及び / 又は希釈剤と共に提供されてもよい。更に、部品のキットの成分 ( i i ) の治療活性剤は、薬学的に許容される担体、賦形剤、及び / 又は希釈剤と共に提供されてもよい。

10

## 【 0 1 5 0 】

部品のキットは更に、使用説明書、例えば部品のキットの成分 ( i ) の化合物と成分 ( i i ) の治療活性剤との同時、順次、又は別々の投与のための説明書を含み得る。

## 【 0 1 5 1 】

医薬として使用するための本明細書に開示される単一の組成物又は部品のキット等の組み合わせも提供される。

## 【 0 1 5 2 】

更に、大腦皮質におけるモノアミンの調節に反応する疾患、障害、又は状態の治療及び / 又は予防に使用するための本明細書に開示される単一組成物又は部品のキットなどの組み合わせが提供される。

20

## 【 0 1 5 3 】

更に、大腦皮質におけるモノアミンの調節に反応する疾患、障害、及び / 又は状態の治療のための医薬の製造に使用するための本明細書に開示される単一組成物又は部品のキット等の組み合わせが提供される。

## 【 0 1 5 4 】

更に、大腦皮質におけるモノアミンの調節に反応する疾患、障害、及び / 又は状態の治療方法が提供され、この方法は、本明細書に開示される単一の組成物又は部品のキットの成分等の有効量を、それを必要とする患者に投与することを含む。

## 【 0 1 5 5 】

本明細書に開示される部品のキットの成分 ( i ) の化合物及び成分 ( i i ) の治療剤は、同時に、順次、又は別々に投与され得ることが理解されよう。

30

## 【 0 1 5 6 】

更に、本明細書に開示される単一組成物又は部品のキット等の組み合わせの文脈では、疾患、障害、及び / 又は状態は、認知症、加齢性認知障害、神経変性関連認知障害並びに / 又は疾患、自閉症スペクトラム障害、注意欠陥多動性障害 ( A D H D )、情動障害、鬱病、統合失調症、不安障害、及びパニック障害で構成される群から選択され得ることが理解されよう。代替的又は追加的に、疾患、障害、又は状態は、本明細書の他の場所に記載されている通りであり得る。

## 【 実施例 】

## 【 0 1 5 7 】

本発明を以下の実施例及び以下に概説するように更に説明するが、これらは決して本発明の範囲を限定することを意図するものではない。

40

## 【 0 1 5 8 】

以下の一般的な実験手順を用いた。

( i ) 7 0 e V のイオン化電位で動作する H P 5 9 7 0 A 機器で低分解能質量スペクトルを記録した。H e ガス流 4 0 c m / s を有する H P - 5 M S U I G C カラム ( 1 5 m 、 0 . 2 5 m m 、 0 . 2 5 μ m ) を備えた H P 5 7 0 0 ガスクロマトグラフに、質量検出器を接続した。

( i i ) 液体クロマトグラフィー - 質量スペクトル ( L C M S ) は、H P - A g i l e n t 1 1 0 0 M S D システムを使用し、移動相として酢酸水溶液 ( 0 . 0 3 % 酢酸 ) を

50

使用して取得した。

( i i i ) NMR実験は、O x f o r d 8 0 0 磁石、4チャンネル、5 m m T X O コール  
ドプローブ及びA S T M 1 3 C S / N 3 3 0 0 を有するB r u k e r A v a n c e  
I I I H D 分光計、又はV a r i a n M e r c u r y 4 0 0 M H z 分光計を用いて行っ  
た。

( i v ) 融点はB u c h i B - 5 4 5 により決定し、補正されていない。

( v ) フラッシュクロマトグラフィーのために、S N A P C a r t r i d g e K P - S  
i l を有するB i o t a g e I s o l e r a V e r s 1 . 2 、イソオクタン/酢酸エチ  
ル/メタノールの移動相勾配混合物を使用した。

( v i ) 溶媒の蒸発は、V a r i o P C 2 0 0 1 真空ポンプに接続したL a b o r o t  
a 4 0 0 0 を用いて行った。

10

# 【 0 1 5 9 】

本明細書に開示されている化合物の命名は、ソフトウェアパッケージJ C h e m f o r  
E x c e l , v e r . 1 6 . 1 0 . 1 7 0 0 . 3 4 7 3 を使用して行った。本明細書では  
、化学名と化学構造が矛盾している場合、化学構造が正しいと見なされるべきである。

# 【 0 1 6 0 】

略語

本明細書では以下の略語を使用する。

N A ノルエピネフリン ( ノルアドレナリン )

N M ノルメタネフリン

20

D A ドーパミン

D O P A C 3 , 4 - ジヒドロキシフェニル酢酸

3 - M T 3 - メトキシチラミン

5 - H T セロトニン ( 5 - ヒドロキシトリプタミン )

C s <sub>2</sub> C O <sub>3</sub> 炭酸セシウム

D C M ジクロロメタン

D E A D ジエチルアゾジカルボキシレート

E t <sub>2</sub> O ジエチルエーテル

E t O H エタノール

E t O A c 酢酸エチル

30

G C M S ガスクロマトグラフィー質量分析

b p ベースピーク

H C l 塩化水素

L C M S 液体クロマトグラフィー質量分析

M T B E メチル t e r t - ブチルエーテル

M e O H メタノール

m . p . 融点

N a O H 水酸化ナトリウム

N a <sub>2</sub> S O <sub>4</sub> 硫酸ナトリウム

T F A トリフルオロ酢酸

40

S E R T セロトニントランスポータ

N E T ノルエピネフリントランスポータ ( ノルアドレナリントランスポータ )

D A T ドーパミントランスポータ

S N D R I セロトニン - ノルエピネフリン - ドーパミン再取り込み阻害剤

T R I トリプル再取り込み阻害剤

F C 前頭皮質

S t r i 線条体

M モル

n M ナノモル

# 【 0 1 6 1 】

50

全般

予言例

予言例の化合物は本開示の一部を形成し、適切な出発物質及び試薬を用いて実施例 1 ~ 4 について記載された手順と同様にして調製することができる。全ての予言例は、例番号の前に予言的であると示されている。

【 0 1 6 2 】

N - アルキル化

また、任意の N - アルキル化反応は、当業者に周知のアルキル化技術を用いて行われてもよい。例えば、R<sub>5</sub> が H である式 I の化合物は、トリエチルアミン等の塩基を加え、続いて例えばヨウ化メチル又はヨウ化エチル等のアルキル化剤を加えることにより、T H F 等の溶媒中でアルキル化することができる。あるいは、アルキル化反応は還元的アルキル化反応であり得る。従って、R<sub>5</sub> が H である式 I の化合物は、ホルムアルデヒド又はアセトアルデヒド等の適切なアルデヒドを加え、続いて例えばナトリウムトリアセトキシボロヒドリド等の還元剤を加えることによって、D C M 等の溶媒中でアルキル化することができる。場合により、そのような還元アルキル化反応は、例えば酢酸等の酸の存在下で実施することができる。

【 0 1 6 3 】

同位体標識化合物

同位体標識化合物は、市販の同位体標識出発物質を使用することによって、又は当技術分野で周知の標準的手順によって調製することができる。例えば、適切なフェノール出発物質を、酸性重水素原子を含む強酸で処理することによって、1、2、又は3個の重水素原子を本発明の化合物の芳香族環の2、4、及び/又は6位に導入することができる（例えば、P e r r i n s、J . A m . C h e m . S o c . 2 0 0 7、1 2 9、4 4 9 0 - 4 4 9 7を参照のこと）。そのような方法はフェノールのオルト及び/又はパラ位に1、2、又は3個の重水素原子を含む出発物質を提供する。あるいは又は更に、市販の t e r t - ブチル 3 - オキソアゼチジン - 1 - カルボキシレート、重水素を含む還元剤、例えば、重水素化ホウ素ナトリウム ( N a B D <sub>4</sub> ) で、有機溶媒、例えば低級アルコール、例えば重水素化エタノール中で処理することによって、1個の重水素原子を本発明の化合物のアゼチジン環に導入することができる。そのような手順は、出発材料として t e r t - ブチル 3 - ヒドロキシ - 3 - ( 2 H ) アゼチジン - 1 - カルボキシレートを提供する。更に、市販の重水素化エピクロロヒドリンを使用する手順によって、5個の重水素原子を本発明の化合物のアゼチジン環に導入してもよい（例えば、国際公開第 2 0 1 2 / 1 6 8 8 1 7 号パンフレットの 7 6 頁を参照のこと）。このような手順により、出発物質として 1 - ( ジフェニルメチル ) ( 2 H <sub>5</sub> ) アゼチジン - 3 - イルメタンスルホン酸が得られる。次に、このスルホン酸誘導体をアルキル化反応に使用することができ、ここで適当なフェノール出発物質は、調製例 2 及び調製例 3 に後述するのと同様の方法で O - アルキル化される。ジフェニルメチル基の脱保護は、実施例 4 に記載の手順によって達成することができる。更に、国際公開第 2 0 1 7 / 0 4 5 6 4 8 号パンフレットに開示されている手順を使用することによって、4個の重水素原子を本発明の化合物のアゼチジン環に導入することができる。そのような手順は、アゼチジン環の2位及び4位に4個の重水素原子を有する本発明の化合物を提供するであろう。最後に、アゼチジン環の窒素原子を市販の重水素化アルキル化剤でアルキル化することにより、重水素原子を式 I の任意のアルキル基 R<sub>5</sub> に導入することができる。

【 0 1 6 4 】

実施例 1 A ;

3 - ( 2 , 3 - ジフルオロフェノキシ ) アゼチジン塩酸塩

10

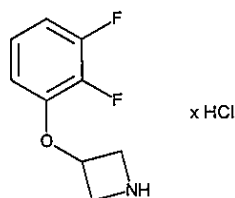
20

30

40

50

## 【化 9】



## 【0165】

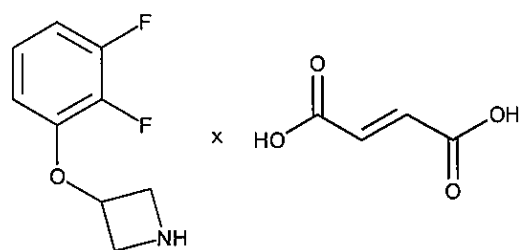
DCM (10 mL) 中の *tert*-ブチル 3-(2,3-ジフルオロフェノキシ)アゼチジン-1-カルボキシレート (調製例 1) (3.00 g, 10.5 mmol) の溶液に、TFA (5.00 mL, 67.0 mmol) を添加した。溶液を 24 時間攪拌し、溶媒を蒸発させた。残渣を EtOAc と水に分配し、NaOH 水溶液 (0.1 M) を用いて水相をアルカリ性にした。層を分離し、水相を EtOAc で抽出した。合わせた有機溶液を乾燥させ (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、溶媒を蒸発させた。溶離液として EtOAc と MeOH の混合物を用いて (勾配、0% ~ 100% MeOH) シリカゲルクロマトグラフィーで生成物を精製した。1.43 g (73%) の非塩形態の 3-(2,3-ジフルオロフェノキシ)アゼチジンが得られた。次に材料の一部 (0.80 g, 4.32 mmol) を MeOH に溶解し、その溶液に HCl (EtOH 中 1.25 M) を加えた。混合物を濃縮し、次に EtOH と繰り返し共蒸発させた。残渣を少量の MeOH に溶解し、溶液が濁るまで Et<sub>2</sub>O とジイソプロピルエーテル (9:1) の混合物を加えた。混合物を冷蔵庫に入れ、しばらくすると固体物質が沈殿した。固体を濾過により単離し、濾液を Et<sub>2</sub>O で洗浄し、次に 60 ~ 75 ° で乾燥させた。融点 134.5 ° の白色固体として表題化合物 0.70 g (73%) を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, メタノール-*d*<sub>4</sub>): 4.25 (m, 2H)、4.61 (m, 2H)、5.24 (m, 1H)、6.78 (m, 1H)、6.99 (m, 1H)、7.14 (m, 1H)。

## 【0166】

実施例 1 B ;

3-(2,3-ジフルオロフェノキシ)アゼチジンフマル酸塩

## 【化 10】



## 【0167】

実施例 1 A に記載したものと同様の方法で、*tert*-ブチル 3-(2,3-ジフルオロフェノキシ)アゼチジン-1-カルボキシレート (調製例 1) から得られた非塩形態の 3-(2,3-ジフルオロフェノキシ)アゼチジン (234 mg, 1.26 mmol) を EtOH (5 mL) に溶解した。得られた溶液にフマル酸 (145 mg, 1.25 mmol) を添加し、所望の生成物が沈殿し始めたときに酸のほとんど全てが溶解するまで混合物を加熱還流した。スラリーを室温で一晩攪拌し、固体を濾過により単離した。結晶を室温で 1 時間真空乾燥させ、次にオーブン中 70 ° で 2 時間乾燥させた。融点 138.8 ° の白色固体として表題化合物 250 mg (65%) を得た。<sup>1</sup>H NMR (800 MHz, メタノール-*d*<sub>4</sub>): 4.22 (m, 2H)、4.57 (m, 2H)、5.22 (m, 1H)



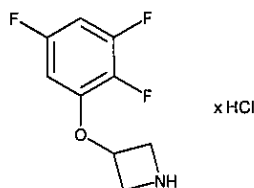
H)、6.71 (s、2H)、6.75 (m、1H)、6.97 (m、1H)、7.12 (m、1H)。LC MS  $m/z$  115 [M-H]<sup>-</sup> 及び 186 [M+H]<sup>+</sup>。

【0168】

実施例 2；

3-(2,3,5-トリフルオロフェノキシ)アゼチジン塩酸塩

【化11】



10

【0169】

DCM (5 mL) 中の tert-ブチル 3-(2,3,5-トリフルオロフェノキシ)アゼチジン-1-カルボキシレート (調製例 2) (0.80 g、2.64 mmol) の溶液に、TFA (1.00 mL、13.4 mmol) を滴下した。溶液を 48 時間撹拌した。溶媒を蒸発させ、次に MeOH と繰り返し共蒸発させた。残渣を真空中で 2 時間乾燥させ、次に MeOH (10 mL) に溶解した。溶液に NaOH の濃水溶液 (0.12 g、3 mmol) を加え、生成物を Biotage Isolute SCX-3 SPE カラムで精製し、MeOH で洗浄し、次にアンモニア/MeOH (1.8 M) で溶出した。揮発性物質を蒸発により除去し、残渣を EtOH に再溶解した。HCl (EtOH 中 1.25 M、2 mL) を加え、大部分の溶媒が除去されるまで溶液を濃縮した。溶液が濁るまで Et<sub>2</sub>O を滴下し、混合物を周囲温度で 4 時間撹拌した。濾過後、固体を減圧下で 1 時間、次に常圧、70 °C で 2 時間乾燥させた。融点 153.7 °C の白色固体として表題化合物 0.37 g (58%) を得た。<sup>1</sup>H NMR (800 MHz、DMSO-d<sub>6</sub>) : 4.04 (m、2H)、4.47 (m、2H)、5.18 (m、1H)、6.94 (m、1H)、7.18 (m、1H)、9.60 (s、2H)。LC MS  $m/z$  204 [M+H]<sup>+</sup>。

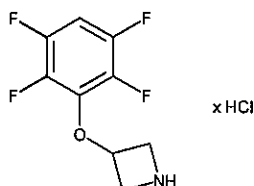
20

【0170】

実施例 3；

3-(2,3,5,6-テトラフルオロフェノキシ)-アゼチジン塩酸塩

【化12】



40

【0171】

DCM (5 mL) 中の tert-ブチル 3-(2,3,5,6-テトラフルオロフェノキシ)アゼチジン-1-カルボキシレート (調製例 3) (0.60 g、1.87 mmol) の溶液に、TFA (1.00 mL、13.4 mmol) を滴下した。溶液を 20 時間撹拌した。溶媒を蒸発により除去した。残渣を MeOH と繰り返し共蒸発させ、2 時間真空乾燥させ、次に MeOH (10 mL) に溶解した。溶液に NaOH 水溶液 (2 M、1 mL) を加え、生成物を Biotage Isolute SCX-3 SPE カラムで、MeOH で洗浄し、次にアンモニア/MeOH (1.8 M) で溶出して精製した。溶媒を蒸発によって除去し、残渣 (0.25 g) を EtOH に溶解した。HCl (EtOH 中 1.25 M

50

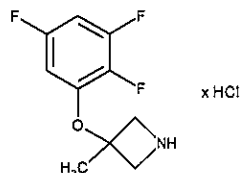
、2 mL)を滴下し、溶液を大部分の溶媒が除去されるまで濃縮した。溶液が濁るまでEt<sub>2</sub>Oを滴下し、混合物を周囲温度で3日間撹拌した。デカンテーションの後、固体を減圧下で1時間、次に常圧、70℃で2時間乾燥させた。融点152.7℃の白色固体として表題化合物0.25g(52%)を得た。<sup>1</sup>H NMR(800 MHz、DMSO-d<sub>6</sub>): 4.14(m、2H)、4.33(m、2H)、5.20(m、1H)、7.69(m、1H)、9.54(s、2H)。LC MS m/z 222 [M+H]<sup>+</sup>。

【0172】

実施例4；

3-メチル-3-(2,3,5-トリフルオロフェノキシ)アゼチジン塩酸塩

【化13】



【0173】

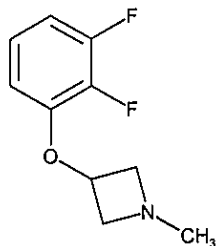
氷浴で冷却しながら、1-クロロエチルクロロホルメート(0.50 mL、4.60 mmol)をDCM(20 mL)中の1-(ジフェニルメチル)-3-メチル-3-(2,3,5-トリフルオロフェノキシ)アゼチジンの溶液(調製例4)(1.30 g、3.40 mmol)の溶液に滴下した。混合物を冷却しながら1時間、周囲温度で16時間撹拌し、次に揮発性物質を蒸発により除去した。残渣をMeOH(20 mL)に溶解し、溶液を4時間加熱還流した。溶媒を蒸発により除去し、残渣をDCMとNa<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>水溶液(10%)との間で分配した。水層をDCM(3×30 mL)で抽出し、合わせた有機溶液を乾燥させ(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、蒸発させた。EtOAcとMeOH(1:1)で溶出するシリカゲルクロマトグラフィーによる精製によって、EtOH(20 mL)に溶解した油状物(0.45 g)を得た。HCl(EtOH中1.25 M、1.5 mL)を滴下し、大部分の溶媒が除去されるまで溶液を濃縮した。溶液が濁るまでEt<sub>2</sub>Oを滴下し、混合物を周囲温度で一晩撹拌した。形成された沈殿物を濾取した後、濾液をEt<sub>2</sub>Oで洗浄し、固体を減圧下で1時間乾燥させた後、更に常圧、70℃で2時間乾燥させた。融点164.7℃の白色固体として表題化合物0.32g(37%)を得た。<sup>1</sup>H NMR(800 MHz、DMSO-d<sub>6</sub>): 1.67(s、3H)、4.17(d、2H)、4.24(d、2H)、6.85(m、1H)、7.21(m、1H)、9.46(s、2H)。LC MS m/z 218 [M+H]<sup>+</sup>。

【0174】

実施例5；

3-(2,3-ジフルオロフェノキシ)-1-メチルアゼチジン

【化14】



【0175】

実施例1Aに記載したものと同様の方法で調製例1から得た非塩形態の3-(2,3-ジ

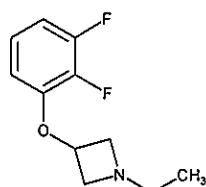
フルオロフェノキシ)アゼチジン(0.35g、1.89mmol)を、酢酸(0.21mL、3.78mmol)と共に乾燥DCM(10mL)中に溶解した。溶液にホルムアルデヒドの水溶液(37%、0.42mL、5.67mmol)を加え、混合物を室温で15分間撹拌した。ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド(1.2g、5.67mmol)を少しずつ加え、混合物を1時間撹拌した。Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>水溶液(10%)を添加し、混合物をDCMで抽出した。有機溶液を乾燥させ(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、次に揮発性物質を蒸発により除去した。残渣(0.34g)をMeOH/EtOAc(0~20%MeOH)の勾配を用いるシリカゲルのカラムクロマトグラフィーで精製して、240mg(63%)の非塩形態の3-(2,3-ジフルオロフェノキシ)-1-メチルアゼチジンを得た。GC MS m/z(相対強度、70eV)。199(6)、157(9)、156(b p)、155(15)、138(2)、137(19)、136(18)、131(5)、130(72)、128(14)、127(75)、113(4)、110(3)、109(7)、108(12)、102(4)、101(12)、82(10)、81(4)、75(6)、70(20)、69(2)、68(6)、63(9)、58(4)、57(8)、51(3)。

【0176】

予言例6；

3-(2,3-ジフルオロフェノキシ)-1-エチルアゼチジン

【化15】

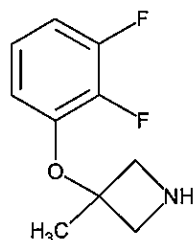


【0177】

予言例7；

3-(2,3-ジフルオロフェノキシ)-3-メチルアゼチジン

【化16】



【0178】

予言例8；

3-(2,3-ジフルオロフェノキシ)-1,3-ジメチルアゼチジン

10

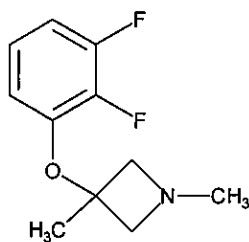
20

30

40

50

## 【化 17】



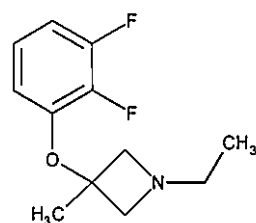
10

## 【0179】

予言例 9；

3 - ( 2 , 3 - ジフルオロフェノキシ ) - 1 - エチル - 3 - メチルアゼチジン

## 【化 18】



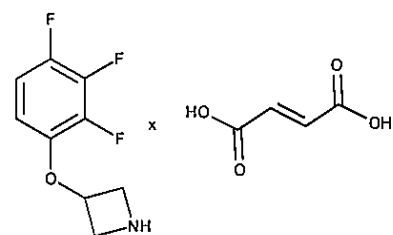
20

## 【0180】

実施例 10；

3 - ( 2 , 3 , 4 - トリフルオロ - フェノキシ ) アゼチジンフマル酸塩

## 【化 19】



30

## 【0181】

DCM ( 10 mL ) 中の *tert* - ブチル 3 - ( 2 , 3 , 4 - トリフルオロフェノキシ ) アゼチジン - 1 - カルボキシレート ( 調製例 5 ) ( 0 . 66 g 、 2 . 20 mmol ) の溶液に、TFA ( 1 . 5 mL 、 20 mmol ) を添加した。溶液を 24 時間撹拌した。蒸発により揮発性物質を除去し、得られた残渣を DCM と共蒸発させ、次に DCM と Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 水溶液 ( 10 % ) との間で分配した。相分離器を通して有機溶液を濾過し、次に減圧下で濃縮して、390 mg の非塩形態の 3 - ( 2 , 3 , 4 - トリフルオロ - フェノキシ ) アゼチジンを油状物として得た。その調製物の一部 ( 300 mg 、 1 . 5 mmol ) を EtOH に溶解し、その溶液にフマル酸 ( 170 mg 、 1 . 5 mmol ) を加えた。混合物を 75 °C に 15 分間加熱し、次に室温で 2 時間撹拌した。濾過後、固体を真空下で 1 時間、次に常圧、70 °C で 2 時間乾燥させた。融点 153 . 0 °C の白色固体として表題化合物 0 . 21 g ( 39 % ) を得た。<sup>1</sup>H NMR ( 800 MHz 、 DMSO - d<sub>6</sub> ) : 3 . 96 ( m 、 2 H ) 、 4 . 30 ( m 、 2 H ) 、 5 . 14 ( m 、 1 H ) 、 6 . 50 ( s 、 2 H ) 、 6 . 86 ( m 、 1 H ) 、 7 . 26 ( m 、 1 H ) 。 LC MS m/z 204 [ M + H ]<sup>+</sup>。

40

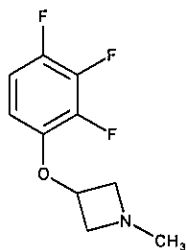
50

【 0 1 8 2 】

予言例 1 1 ；

1 - メチル - 3 - ( 2 , 3 , 4 - トリフルオロ - フェノキシ ) アゼチジン

【 化 2 0 】



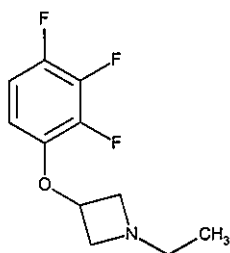
10

【 0 1 8 3 】

予言例 1 2 ；

1 - エチル - 3 - ( 2 , 3 , 4 - トリフルオロ - フェノキシ ) アゼチジン

【 化 2 1 】



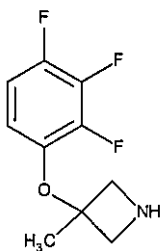
20

【 0 1 8 4 】

予言例 1 3 ；

3 - メチル - 3 - ( 2 , 3 , 4 - トリフルオロ - フェノキシ ) アゼチジン

【 化 2 2 】



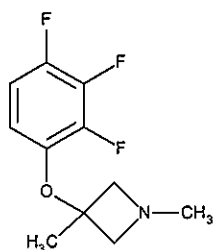
30

【 0 1 8 5 】

予言例 1 4 ；

1 , 3 - ジメチル - 3 - ( 2 , 3 , 4 - トリフルオロフェノキシ ) アゼチジン

【 化 2 3 】



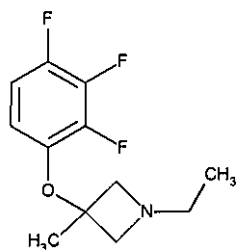
50

【 0 1 8 6 】

予言例 1 5 ;

1 - エチル - 3 - メチル - 3 - ( 2 , 3 , 4 - トリフルオロフェノキシ ) アゼチジン

【 化 2 4 】



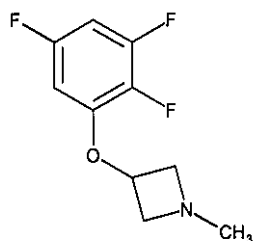
10

【 0 1 8 7 】

予言例 1 6 ;

1 - メチル - 3 - ( 2 , 3 , 5 - トリフルオロ - フェノキシ ) アゼチジン

【 化 2 5 】



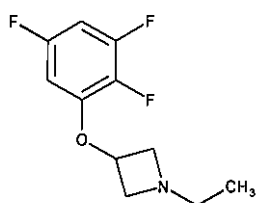
20

【 0 1 8 8 】

予言例 1 7 ;

1 - エチル - 3 - ( 2 , 3 , 5 - トリフルオロ - フェノキシ ) アゼチジン

【 化 2 6 】



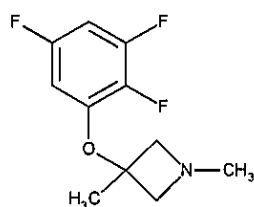
30

【 0 1 8 9 】

予言例 1 8 ;

1 , 3 - ジメチル - 3 - ( 2 , 3 , 5 - トリフルオロフェノキシ ) アゼチジン

【 化 2 7 】



40

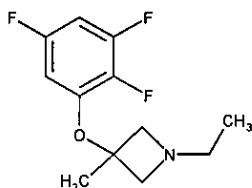
50

【 0 1 9 0 】

予言例 1 9 ；

1 - エチル - 3 - メチル - 3 - ( 2 , 3 , 5 - トリフルオロフェノキシ ) アゼチジン

【 化 2 8 】



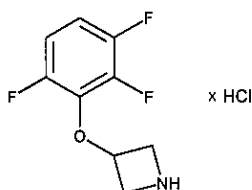
10

【 0 1 9 1 】

実施例 2 0 ；

3 - ( 2 , 3 , 6 - トリフルオロフェノキシ ) アゼチジン塩酸塩

【 化 2 9 】



20

【 0 1 9 2 】

DCM ( 2 5 m L ) 中の *tert* - ブチル 3 - ( 2 , 3 , 6 - トリフルオロフェノキシ ) アゼチジン - 1 - カルボキシレート ( 調製例 6 ) ( 1 . 4 0 g 、 4 . 6 1 m m o l ) の溶液に、TFA ( 3 . 0 m L 、 3 9 m m o l ) を添加した。溶液を 2 4 時間撹拌した。揮発性物質を蒸発により除去した。残渣を DCM と共蒸発させ、次に DCM と Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 水溶液 ( 1 0 % ) との間で分配した。相分離器を通して有機溶液を濾過し、次に減圧下で濃縮して、非塩形態の 3 - ( 2 , 3 , 6 - トリフルオロフェノキシ ) アゼチジン ( 0 . 7 8 g ) を得た。残渣を HCl ( EtOH 中 1 . 2 5 M 、 4 m L ) と共に EtOH ( 2 5 m L ) に溶解した。混合物を減圧下で濃縮し、残留物にジイソプロピルエーテル ( 1 5 m L ) を滴下した。得られたスラリーを 0 で 1 時間撹拌した後、固体を濾過により単離した。濾滓を真空下で 1 時間、次に常圧、7 0 で 2 時間乾燥させた。融点 1 1 3 . 9 の白色固体として表題化合物 0 . 6 3 g ( 5 6 % ) を得た。<sup>1</sup>H NMR ( 8 0 0 M z 、 DMSO - d<sub>6</sub> ) : 4 . 1 2 ( m 、 2 H ) 、 4 . 3 2 ( m 、 2 H ) 、 5 . 1 2 ( m 、 1 H ) 、 7 . 2 7 ( m 、 2 H ) 、 9 . 4 4 ( s 、 2 H ) 。 LC MS m / z 2 0 4 [ M + H ] <sup>+</sup>。

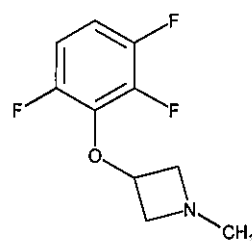
30

【 0 1 9 3 】

予言例 2 1 ；

1 - メチル - 3 - ( 2 , 3 , 6 - トリフルオロ - フェノキシ ) アゼチジン

【 化 3 0 】



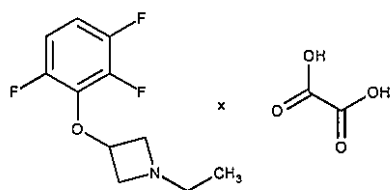
40

【 0 1 9 4 】

実施例 2 2 ；

50

1 - エチル - 3 - ( 2 , 3 , 6 - トリフルオロ - フェノキシ ) アゼチジンシュウ酸塩  
【化 3 1】



10

## 【 0 1 9 5 】

実施例 20 に記載したものと同様の方法で *tert*-ブチル 3 - ( 2 , 3 , 6 - トリフルオロフェノキシ ) アゼチジン - 1 - カルボキシレート ( 調製例 6 ) から得た非塩形態の - 3 - ( 2 , 3 , 6 - トリフルオロフェノキシ ) アゼチジン ( 0 . 5 0 0 g 、 2 . 4 6 m m o l ) を、乾燥 T H F ( 1 0 m L ) に溶解した。得られた溶液にトリエチルアミン ( 1 . 0 m L 、 7 . 3 8 m m o l ) 及びヨードエタン ( 0 . 2 5 m L 、 3 . 2 m m o l ) を加えた。混合物を 2 4 時間攪拌し、次に揮発性物質を蒸発により除去した。残渣を M T B E ( 2 0 m L ) と H C l 水溶液 ( 1 0 % 、 2 0 m L ) との間で分配した。相を分離し、固体 N a <sub>2</sub> C O <sub>3</sub> を少しずつ加えることによって、10 を超える p H に水溶液の p H を調整した。混合物を D C M ( 3 × 2 5 m L ) で抽出し、合わせた有機溶液を乾燥させ ( N a <sub>2</sub> S O <sub>4</sub> ) 、蒸発させた。残渣を、M e O H / E t O A c ( 0 ~ 2 0 % M e O H ) の勾配を用いたシリカゲルのカラムクロマトグラフィーによって精製して、非塩形態の表題化合物を油状物として得た ( 0 . 3 1 g ) 。残渣をエタノールに溶解し、得られた溶液にシュウ酸二水和物のエタノール溶液 ( 1 6 9 m g 、 1 . 3 4 m m o l ) を加えた。混合物を濃縮し、残渣を高温のメタノールに溶解した。室温に冷却した後、混合物が濁るまでジエチルエーテルを滴下した。一晩放置すると沈殿物が形成され、それを濾過により単離した。結晶をフード内で風乾した後、70 のオーブンで 2 時間乾燥させた。融点 1 5 4 . 1 の白色固体として表題化合物 0 . 3 1 g ( 4 1 % ) を得た。<sup>1</sup> H N M R ( 8 0 0 M z 、メタノール - d <sub>4</sub> ) : 1 . 2 8 ( t 、 3 H ) 、 3 . 3 7 ( m 、 2 H ) 、 4 . 3 7 ( s 、 2 H ) 、 4 . 6 2 ( s 、 2 H ) 、 5 . 1 5 ( m 、 1 H ) 、 7 . 0 9 ( m 、 2 H ) 。 L C M S m / z 2 3 2 [ M + H ] <sup>+</sup>。

20

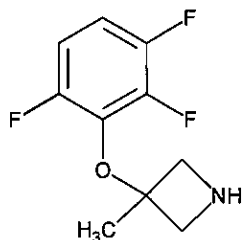
30

## 【 0 1 9 6 】

予言例 2 3 ;

3 - メチル - 3 - ( 2 , 3 , 6 - トリフルオロ - フェノキシ ) アゼチジン

## 【化 3 2】



40

## 【 0 1 9 7 】

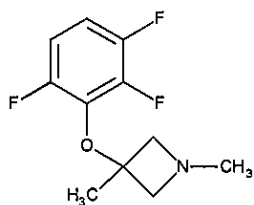
予言例 2 4 ;

1 , 3 - ジメチル - 3 - ( 2 , 3 , 6 - トリフルオロ - フェノキシ ) アゼチジン

50



## 【化 3 3】



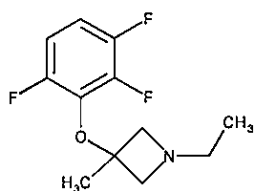
## 【 0 1 9 8 】

10

予言例 2 5 ;

1 - エチル - 3 - メチル - 3 - ( 2 , 3 , 6 - トリフルオロフェノキシ ) アゼチジン

## 【化 3 4】



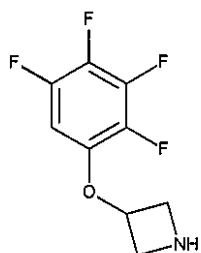
20

## 【 0 1 9 9 】

予言例 2 6 ;

3 - ( 2 , 3 , 4 , 5 - テトラフルオロ - フェノキシ ) アゼチジン

## 【化 3 5】



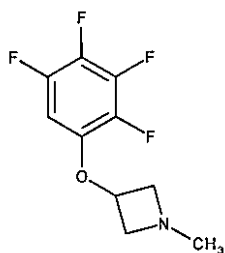
30

## 【 0 2 0 0 】

予言例 2 7 ;

1 - メチル - 3 - ( 2 , 3 , 4 , 5 - テトラフルオロ - フェノキシ ) アゼチジン

## 【化 3 6】



40

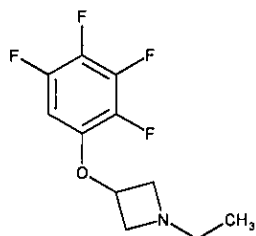
## 【 0 2 0 1 】

予言例 2 8 ;

1 - エチル - 3 - ( 2 , 3 , 4 , 5 - テトラフルオロ - フェノキシ ) アゼチジン

50

## 【化 3 7】



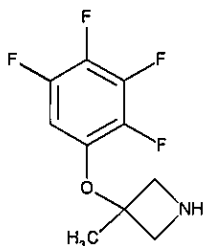
## 【 0 2 0 2】

10

予言例 2 9 ;

3 - メチル - 3 - ( 2 , 3 , 4 , 5 - テトラフルオロフェノキシ ) アゼチジン

## 【化 3 8】



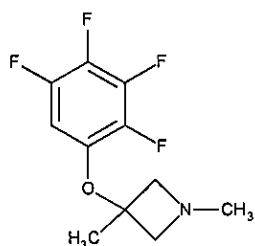
20

## 【 0 2 0 3】

予言例 3 0 ;

1 , 3 - ジメチル - 3 - ( 2 , 3 , 4 , 5 - テトラフルオロフェノキシ ) アゼチジン

## 【化 3 9】



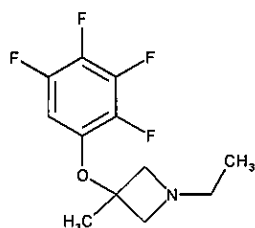
30

## 【 0 2 0 4】

予言例 3 1 ;

1 - エチル - 3 - メチル - 3 - ( 2 , 3 , 4 , 5 - テトラフルオロフェノキシ ) アゼチジン

## 【化 4 0】



40

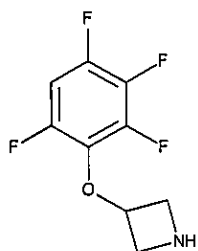
## 【 0 2 0 5】

予言例 3 2 ;

3 - ( 2 , 3 , 4 , 6 - テトラフルオロフェノキシ ) - アゼチジン

50

## 【化 4 1】



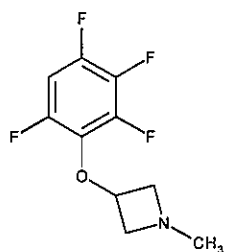
## 【 0 2 0 6】

10

予言例 3 3 ;

1 - メチル - 3 - ( 2 , 3 , 4 , 6 - テトラフルオロフェノキシ ) アゼチジン

## 【化 4 2】



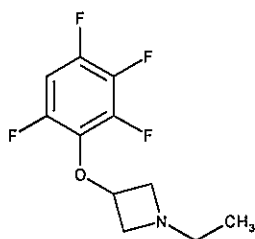
20

## 【 0 2 0 7】

予言例 3 4 ;

1 - エチル - 3 - ( 2 , 3 , 4 , 6 - テトラフルオロ - フェノキシ ) アゼチジン

## 【化 4 3】



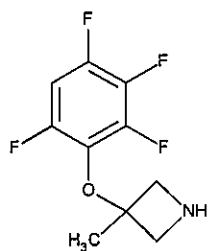
30

## 【 0 2 0 8】

予言例 3 5 ;

3 - メチル - 3 - ( 2 , 3 , 4 , 6 - テトラフルオロフェノキシ ) アゼチジン

## 【化 4 4】



40

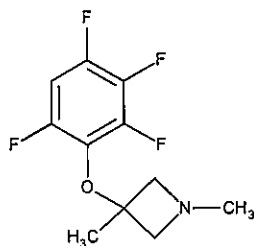
## 【 0 2 0 9】

予言例 3 6 ;

1 , 3 - ジメチル - 3 - ( 2 , 3 , 4 , 6 - テトラフルオロフェノキシ ) アゼチジン

50

## 【化 4 5】



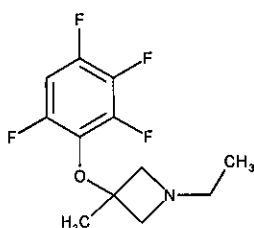
## 【 0 2 1 0】

10

予言例 3 7 ;

1 - エチル - 3 - メチル - 3 - ( 2 , 3 , 4 , 6 - テトラフルオロフェノキシ ) アゼチジン

## 【化 4 6】



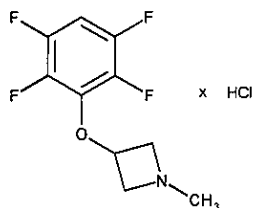
20

## 【 0 2 1 1】

実施例 3 8 ;

1 - メチル - 3 - ( 2 , 3 , 5 , 6 - テトラフルオロフェノキシ ) アゼチジン塩酸塩

## 【化 4 7】



30

## 【 0 2 1 2】

乾燥 THF ( 1 0 m L ) 中の 3 - ( 2 , 3 , 5 , 6 - テトラフルオロフェノキシ ) アゼチジン ( 調製例 7 ) ( 0 . 3 4 g 、 1 . 5 2 m m o l ) 及びトリエチルアミン ( 0 . 7 m L 、 5 . 0 m m o l ) の溶液に、ヨードメタン ( 0 . 1 m L 、 1 . 6 m m o l ) を加えた。混合物を 1 6 時間攪拌し、次に揮発性物質を蒸発により除去した。残渣を MTBE ( 1 0 m L ) と HCl 水溶液 ( 1 0 % 、 1 0 m L ) との間で分配した。相を分離し、固体 Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> を少しずつ加えることによって、pH 1 0 ~ 1 1 に水溶液の pH を調整した。混合物を DCM ( 3 × 1 0 m L ) で抽出し、相分離器を通して合わせた有機溶液を濾過し、次に減圧下で濃縮した。得られた残渣を、MeOH/EtOAc ( 0 ~ 1 0 % MeOH ) の勾配を使用するシリカゲルのカラムクロマトグラフィーによって精製して、エタノール ( 1 0 m L ) に溶解した油状物 ( 1 0 0 m g ) を得た。得られた溶液に HCl ( EtOH 中 1 . 2 5 M 、 0 . 7 m L ) を加えた。混合物を室温で 2 0 分間攪拌し、次に減圧下で濃縮した。残渣にジエチルエーテルを滴下して加え、1 時間後、形成された固体をデカンテーションによって単離した。固体を真空下で 1 時間、次に常圧、7 0 °C で 2 時間乾燥させた。融点 1 2 0 . 3 °C の白色固体として表題化合物 9 7 m g ( 2 4 % ) を得た。<sup>1</sup>H NMR ( 8 0 0 M z 、 DMSO - d<sub>6</sub> ) : 2 . 8 9 ( s 、 3 H ) 、 4 . 2 6 ( m 、 2 H ) 、 4 . 4 7 ( m 、 2 H ) 、 5 . 1 7 ( m 、 1 H ) 、 7 . 7 1 ( m 、 1 H ) 、 1 1 . 0 1 ( s

40

50

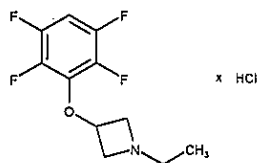
、 $1\text{H}$  )。LC MS  $m/z$  236  $[M+H]^+$ 。

【0213】

実施例 39；

1 - エチル - 3 - ( 2 , 3 , 5 , 6 - テトラフルオロフェノキシ ) アゼチジン塩酸塩

【化 48】



10

【0214】

乾燥 THF ( 10 mL ) 中の 3 - ( 2 , 3 , 5 , 6 - テトラフルオロフェノキシ ) アゼチジン ( 調製例 7 ) ( 0 . 49 g、2 . 21 mmol ) 及びトリエチルアミン ( 1 . 0 mL、7 . 2 mmol ) の溶液に、ヨードエタン ( 0 . 25 mL、3 . 1 mmol ) を加えた。混合物を 3 日間攪拌し、次に揮発性物質を蒸発により除去した。残渣を MTBE ( 20 mL ) と HCl 水溶液 ( 10 %、20 mL ) との間で分配した。相を分離し、固体  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  を少しずつ加えることによって、10 を超える pH に水溶液の pH を調整した。混合物を DCM (  $3 \times 10\text{ mL}$  ) で抽出し、相分離器を通して合わせた有機溶液を濾過した後、減圧下で濃縮した。得られた残渣を、MeOH / EtOAc ( 0 ~ 8 % MeOH ) の勾配を使用するシリカゲルのカラムクロマトグラフィーによって精製して、エタノール ( 10 mL ) に溶解した油状物 ( 0 . 33 g ) を得た。得られた溶液に HCl ( EtOH 中 1 . 25 M、2 mL ) を加えた。混合物を室温で 20 分間攪拌し、次に減圧下で濃縮した。残渣にジエチルエーテルを滴下して加え、1 時間後に形成された固体を濾過により単離した。濾液をジエチルエーテルで洗浄した後、真空下で 1 時間、次に常圧、70 で 2 時間乾燥させた。融点 135 . 3 の白色固体として表題化合物 203 mg ( 32 % ) を得た。 $^1\text{H}$  NMR ( 800 MHz、DMSO -  $d_6$  ) : 1 . 14 ( t、3 H )、3 . 24 ( q、2 H )、4 . 25 ( m、2 H )、4 . 45 ( m、2 H )、5 . 18 ( m、1 H )、7 . 70 ( m、1 H )、11 . 20 ( s、1 H )。LC MS  $m/z$  250  $[M+H]^+$ 。

20

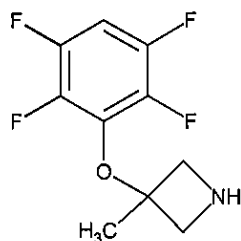
30

【0215】

予言例 40；

3 - メチル - 3 - ( 2 , 3 , 5 , 6 - テトラフルオロフェノキシ ) アゼチジン

【化 49】



40

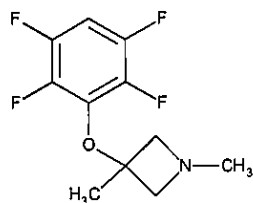
【0216】

予言例 41；

1 , 3 - ジメチル - 3 - ( 2 , 3 , 5 , 6 - テトラフルオロフェノキシ ) アゼチジン

50

## 【化 5 0】



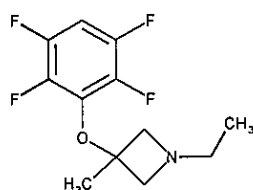
## 【 0 2 1 7】

予言例 4 2 ;

1 - エチル - 3 - メチル - 3 - ( 2 , 3 , 5 , 6 - テトラフルオロフェノキシ ) アゼチジン

10

## 【化 5 1】



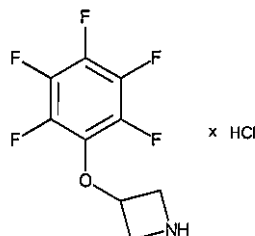
## 【 0 2 1 8】

実施例 4 3 ;

3 - ( 2 , 3 , 4 , 5 , 6 - ペンタフルオロフェノキシ ) アゼチジン塩酸塩

20

## 【化 5 2】



30

## 【 0 2 1 9】

DCM ( 2 5 m L ) 中の *tert* - ブチル 3 - ( 2 , 3 , 4 , 5 , 6 - ペンタフルオロフェノキシ ) アゼチジン - 1 - カルボキシレート ( 調製例 8 ) ( 1 . 6 0 g 、 4 . 7 2 m m o l ) の溶液に、TFA ( 4 . 0 m L 、 5 2 m m o l ) を加えた。溶液を 2 4 時間撹拌した。揮発性物質を蒸発により除去し、残渣を DCM と共蒸発させ、次に DCM と  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  水溶液 ( 1 0 % ) との間で分配した。相分離器を通して有機溶液を濾過し、次に減圧下で濃縮した。得られた残渣 ( 1 . 0 g ) をエタノールと共蒸発させ、次に HCl ( EtOH 中 1 . 2 5 M 、 4 m L ) と共に EtOH ( 2 0 m L ) に溶解した。混合物を減圧下で濃縮し、ジイソプロピルエーテル ( 1 5 m L ) を残渣に滴下した。形成されたスラリーを 0 で 1 時間撹拌し、次に固体を濾過により単離した。濾液を真空下で 1 時間、次に常圧、70 で 2 時間乾燥させた。融点 1 3 5 . 5 のオフホワイトの固体として表題化合物 0 . 6 3 g ( 4 8 % ) を得た。 $^1\text{H}$  NMR ( 8 0 0 M z 、  $\text{DMSO}-d_6$  ) : 4 . 1 2 ( m 、 2 H ) 、 4 . 3 2 ( m 、 2 H ) 、 5 . 1 3 ( m 、 1 H ) 、 9 . 4 9 ( s 、 2 H ) 。 LC MS  $m/z$  2 4 0 [  $\text{M} + \text{H}$  ]  $^+$ 。

40

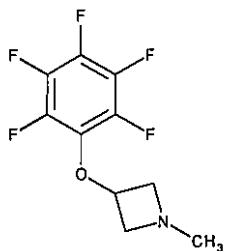
## 【 0 2 2 0】

予言例 4 4 ;

1 - メチル - 3 - ( 2 , 3 , 4 , 5 , 6 - ペンタフルオロフェノキシ ) アゼチジン

50

## 【化 5 3】



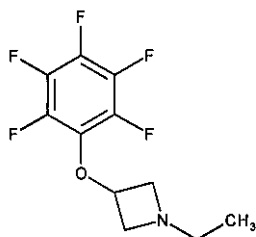
## 【 0 2 2 1】

10

予言例 4 5 ;

1 - エチル - 3 - ( 2 , 3 , 4 , 5 , 6 - ペンタフルオロフェノキシ ) アゼチジン

## 【化 5 4】



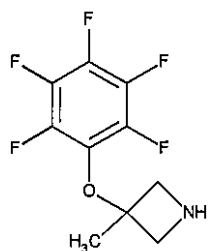
20

## 【 0 2 2 2】

予言例 4 6 ;

3 - メチル - 3 - ( 2 , 3 , 4 , 5 , 6 - ペンタフルオロフェノキシ ) アゼチジン

## 【化 5 5】



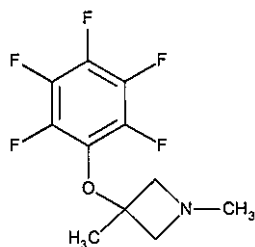
30

## 【 0 2 2 3】

予言例 4 7 ;

1 , 3 - ジメチル - 3 - ( 2 , 3 , 4 , 5 , 6 - ペンタフルオロフェノキシ ) アゼチジン

## 【化 5 6】



40

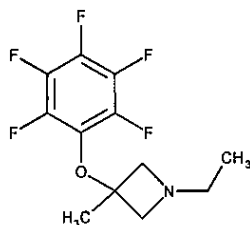
## 【 0 2 2 4】

予言例 4 8 ;

1 - エチル - 3 - メチル - 3 - ( 2 , 3 , 4 , 5 , 6 - ペンタフルオロフェノキシ ) アゼチジン

50

## 【化 5 7】



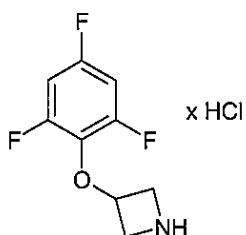
## 【 0 2 2 5】

10

実施例 49；

3 - ( 2 , 4 , 6 - トリフルオロフェノキシ ) アゼチジン塩酸塩

## 【化 5 8】



20

## 【 0 2 2 6】

DCM ( 25 mL ) 中の *tert* - ブチル 3 - ( 2 , 4 , 6 - トリフルオロフェノキシ ) アゼチジン - 1 - カルボキシレート ( 調製例 9 ) ( 1 . 50 g 、 4 . 95 mmol ) の溶液に、TFA ( 3 . 0 mL 、 39 mmol ) を加えた。溶液を 24 時間攪拌した。揮発性物質を蒸発により除去した。残渣を DCM と共蒸発させ、次に DCM と Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 水溶液 ( 10 % ) との間で分配した。相分離器を通して有機溶液を濾過し、次に減圧下で濃縮した。得られた残渣、即ち非塩形態の 3 - ( 2 , 4 , 6 - トリフルオロフェノキシ ) アゼチジン ( 800 mg ) を、HCl ( EtOH 中 1 . 25 M 、 4 mL ) と共に EtOH ( 20 mL ) に溶解した。混合物を 20 分間攪拌し、次に減圧下で濃縮した。残渣にジエチルエーテル ( 20 mL ) を滴下して加え、得られたスラリーを室温で 1 時間攪拌した後、固体を濾過により単離した。濾液を真空下で 1 時間、次に常圧、70 °C で 2 時間乾燥させた。融点 131 . 5 °C の淡灰色固体として表題化合物 0 . 55 g ( 46 % ) を得た。<sup>1</sup>H NMR ( 800 MHz 、 DMSO - d<sub>6</sub> ) : 4 . 08 ( m 、 2 H ) 、 4 . 28 ( m 、 2 H ) 、 4 . 97 ( m 、 1 H ) 、 7 . 33 ( m 、 2 H ) 、 9 . 50 ( s 、 2 H ) 。 LC MS m/z 204 [ M + H ]<sup>+</sup>。

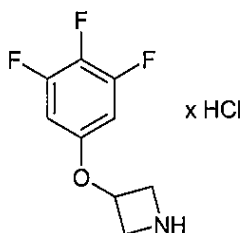
30

## 【 0 2 2 7】

実施例 50；

3 - ( 3 , 4 , 5 - トリフルオロフェノキシ ) アゼチジン塩酸塩

## 【化 5 9】



40

## 【 0 2 2 8】

DCM ( 10 mL ) 中の *tert* - ブチル 3 - ( 3 , 4 , 5 - トリフルオロフェノキシ )

50



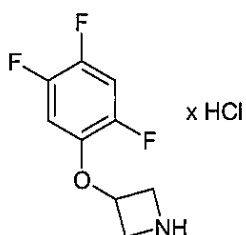
アゼチジン - 1 - カルボキシレート (調製例 10) (0.55 g、1.81 mmol) の溶液に、TFA (1.5 mL、20 mmol) を添加した。溶液を 24 時間撹拌した。揮発性物質を蒸発により除去した。残渣を DCM と共蒸発させ、次に DCM と Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 水溶液 (10%) との間で分配した。相分離器を通して有機溶液を濾過し、次に減圧下で濃縮した。残渣 (330 mg) を HCl (EtOH 2 mL 中 1.25 M、4 mL) と共に EtOH (10 mL) に溶解した。混合物を 20 分間撹拌し、次に減圧下で濃縮した。残渣にジエチルエーテル (10 mL) を滴下して加え、1 時間後に揮発性物質を蒸発により再び除去した。ジエチルエーテルを滴下し、得られた固体を濾過により単離した。濾液を真空下で 1 時間、次に常圧、70 °C で 2 時間乾燥させた。融点 161.9 °C の白色固体として表題化合物 0.22 g (51%) を得た。<sup>1</sup>H NMR (800 MHz、DMSO-d<sub>6</sub>) : 3.96 (m、2H)、4.45 (m、2H)、5.07 (m、1H)、6.99 (m、2H)、9.44 (d、2H)。LC MS m/z 204 [M+H]<sup>+</sup>。

【0229】

実施例 51；

3 - (2, 4, 5 - トリフルオロフェノキシ) アゼチジン塩酸塩

【化 60】



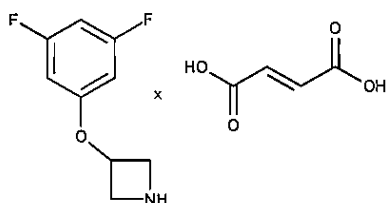
【0230】

DCM (15 mL) 中の tert - ブチル 3 - (2, 4, 5 - トリフルオロフェノキシ) アゼチジン - 1 - カルボキシレート (調製例 11) (0.53 g、1.75 mmol) の溶液に、TFA (1.5 mL、20 mmol) を添加した。溶液を 24 時間撹拌した。揮発性物質を蒸発により除去した。残渣を DCM と共蒸発させ、次に DCM と Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 水溶液 (10%) との間で分配した。相分離器を通して有機溶液を濾過し、次に減圧下で濃縮した。残渣 (248 mg) を HCl (EtOH 中 1.25 M、1 mL) と共に EtOH (10 mL) に溶解した。混合物を 10 分間撹拌し、次に減圧下で濃縮した。残渣にジエチルエーテル (10 mL) を滴下して加え、0 °C で 1 時間後に得られた固体を濾過により単離した。濾液を真空下で 1 時間、次に常圧、70 °C で 2 時間乾燥させた。融点 141.8 °C の白色固体として表題化合物 0.18 g (42%) を得た。<sup>1</sup>H NMR (800 MHz、DMSO-d<sub>6</sub>) : 4.01 (m、2H)、4.44 (m、2H)、5.11 (m、1H)、7.33 (dt、1H)、7.69 (dt、1H)、9.61 (s、2H)。LC MS m/z 204 [M+H]<sup>+</sup>。

【0231】

実施例 52A；3 - (3, 5 - ジフルオロフェノキシ) アゼチジンフマル酸塩

【化 61】



【0232】

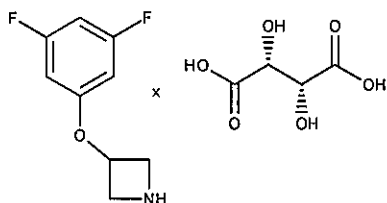
DCM (40 mL) 中の *tert*-ブチル 3-(3,5-ジフルオロフェノキシ)アゼチジン-1-カルボキシレート (調製例 12) (2.38 g, 8.34 mmol) の溶液に、TFA (4 mL, 52 mmol) を添加した。溶液を一晩攪拌し、揮発性物質を蒸発により除去した。残渣を DCM と Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 水溶液 (10%) との間で分配した。水溶液を DCM で更に抽出し、合わせた有機溶液を乾燥させ (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、次に減圧下で濃縮した。残渣 (1.2 g) を MeOH / EtOAc (0 ~ 50% MeOH) の勾配を用いるシリカゲルのカラムクロマトグラフィーにより精製して、0.72 g の非塩形態の 3-(3,5-ジフルオロフェノキシ)アゼチジンを得た。残渣の一部 (0.37 g, 1.98 mmol) を fumaric acid (230 mg, 1.98 mmol) と共に MeOH に溶解した。溶媒を蒸発により除去し、残渣を加熱しながら MeOH に再溶解した。蒸発及び再溶解手順を一度繰り返した後、溶液を室温に到達させた。ジエチルエーテルを滴下し、混合物を一晩放置した。形成された固体を濾過により単離し、ジエチルエーテルで洗浄し、次にフード内で乾燥させた。材料を更に 70 °C のオーブンで 1 時間乾燥させた。融点 154 °C の表題化合物 0.40 g (31%) を得た。<sup>1</sup>H NMR (800 MHz, MeOH-*d*<sub>4</sub>): 4.16 (m, 2H), 4.57 (m, 2H), 5.18 (m, 1H), 6.65 (m, 1H), 6.71 (s, 2H)。LC MS *m/z* 115 [M-H]<sup>-</sup> 及び 186 [M+H]<sup>+</sup>。

【0233】

実施例 52B ;

3-(3,5-ジフルオロフェノキシ)アゼチジン(+)酒石酸塩

【化62】



【0234】

実施例 52 に記載したものと同様の方法で *tert*-ブチル 3-(3,5-ジフルオロフェノキシ)アゼチジン-1-カルボキシレート (調製例 12) から得た非塩形態の 3-(3,5-ジフルオロフェノキシ)アゼチジン (0.35 g, 1.90 mmol) を、(+)-酒石酸 (286 mg, 1.90 mmol) と共に MeOH に溶解した。溶媒を蒸発により除去し、残渣を加熱しながら MeOH に再溶解した。蒸発及び再溶解手順を一度繰り返した後、溶液を室温に到達させた。ジエチルエーテルを滴下し、混合物を一晩放置した。形成された固体を濾過により単離し、ジエチルエーテルで洗浄し、次にフード内で乾燥させた。材料を更に 70 °C のオーブンで 1 時間乾燥させた。融点 153.8 °C の表題化合物 200 mg (30%) を得た。<sup>1</sup>H NMR (800 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): 3.79 (m, 2H), 3.90 (s, 2H), 4.18 (m, 2H), 5.07 (m, 1H), 6.65 (m, 2H), 6.85 (s, 1H)。LC MS 186 [M+H]<sup>+</sup>。

【0235】

実施例 52C :

3-(3,5-ジフルオロフェノキシ)アゼチジン塩酸塩

10

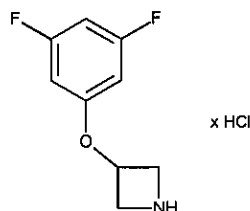
20

30

40

50

## 【化 6 3】



## 【 0 2 3 6】

実施例 5 2 A に記載したものと同様の方法で調製例 1 2 から得た非塩形態の 3 - ( 3 , 5 - ジフルオロフェノキシ ) アゼチジン ( 1 . 1 5 g 、 6 . 1 8 m m o l ) を、H C l ( 1 . 2 5 M 、 1 0 m L 、 1 2 . 5 m m o l ) の E t O H 溶液に溶解した。揮発性物質を蒸発により除去し、残渣を E t O H と共蒸発させた。残渣を高温の E t O H に再溶解し、得られた溶液を室温に戻した。溶液が濁るまで E t <sub>2</sub> O を滴下し、混合物を室温で一晩放置した。生成物を濾過により単離し、濾液を E t <sub>2</sub> O で洗浄した。フード中で一晩、次に 7 0 °C のオープン中で 1 時間乾燥させた後に、融点 1 6 1 . 6 °C の白色固体として表題化合物 0 . 9 3 g ( 6 7 % ) を得た。L C M S m / z 1 8 6 [ M + H ] <sup>+</sup>。

10

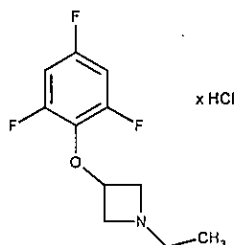
## 【 0 2 3 7】

実施例 5 3 :

3 - ( 2 , 4 , 6 - トリフルオロフェノキシ ) - 1 - エチルアゼチジン塩酸塩

20

## 【化 6 4】



## 【 0 2 3 8】

実施例 4 9 に記載したものと同様の方法で t e r t - ブチル 3 - ( 2 , 4 , 6 - トリフルオロフェノキシ ) アゼチジン - 1 - カルボキシレート ( 調製例 9 ) から得た非塩形態の 3 - ( 2 , 4 , 6 - トリフルオロフェノキシ ) アゼチジン ( 1 6 0 m g 、 0 . 7 9 m m o l ) を、乾燥 T H F ( 2 m L ) に溶解した。溶液にトリエチルアミン ( 0 . 4 m L 、 2 . 9 m m o l ) 及びヨードエタン ( 0 . 1 0 m L 、 1 . 2 5 m m o l ) を加えた。混合物を 3 日間攪拌し、次に揮発性物質を蒸発により除去した。残渣を M T B E ( 2 0 m L ) と H C l 水溶液 ( 1 0 % 、 2 0 m L ) との間で分配した。相を分離し、固体 N a <sub>2</sub> C O <sub>3</sub> を少しずつ加えることによって、1 0 を超える p H に水溶液の p H を調整した。混合物を D C M ( 3 × 2 5 m L ) で抽出し、相分離器を通して合わせた有機溶液を濾過した後、蒸発させた。残渣を M e O H / E t O A c ( 0 ~ 1 5 % M e O H ) の勾配を使用するシリカゲルのカラムクロマトグラフィーで精製して、非塩形態の表題化合物を油状物として得た ( 4 0 m g ) 。残渣をエタノール ( 2 m L ) に溶解し、得られた溶液に H C l のエタノール溶液 ( 1 . 2 M 、 0 . 3 m L 、 0 . 3 6 m m o l ) を加えた。混合物を 1 0 分間攪拌し、次に濃縮した。ジエチルエーテル ( 2 m L ) を残渣に加え、氷浴で 1 時間冷却した後、生成物をデカンテーションにより単離した。結晶を真空中で 3 0 分間、次にオープン中 7 0 °C で 2 時間乾燥させた。融点 1 3 4 . 1 °C の白色固体として表題化合物 3 9 m g ( 1 8 % ) を得た。<sup>1</sup> H N M R ( 8 0 0 M z 、 D M S O - d <sub>6</sub> ) : 1 . 1 3 ( t 、 3 H ) 、 3 . 2 5 ( m 、 2 H ) 、 4 . 1 8 ( s 、 2 H ) 、 4 . 4 3 ( s 、 2 H ) 、 4 . 9 5 ( m 、 1 H ) 、 7 . 3 4 ( m 、 2 H ) 、 1 1 . 1 0 ( s 、 1 H ) 。L C M S m / z 2 3 2 [ M + H ] <sup>+</sup>。

30

40

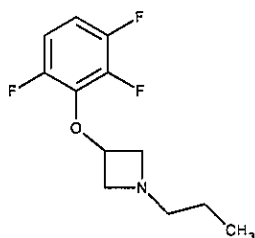
50

【 0 2 3 9 】

実施例 5 4 ;

3 - ( 2 , 3 , 6 - トリフルオロフェノキシ ) - 1 - プロピルアゼチジン

【 化 6 5 】



10

【 0 2 4 0 】

実施例 2 0 に記載したものと同様の方法で *tert* - ブチル 3 - ( 2 , 3 , 6 - トリフルオロフェノキシ ) アゼチジン - 1 - カルボキシレート ( 調製例 6 ) から得た非塩形態の 3 - ( 2 , 3 , 6 - ジフルオロフェノキシ ) アゼチジン ( 0 . 2 0 g 、 0 . 9 8 m m o l ) を、酢酸 ( 0 . 1 1 m L 、 2 . 0 m m o l ) 及びプロピオンアルデヒド ( 0 . 2 1 m L 、 2 . 9 m m o l ) と共に 1 , 2 - ジクロロエタン ( 1 0 m L ) に溶解した。混合物を室温で 1 5 分間攪拌し、次にナトリウムトリアセトキシボロヒドリド ( 6 2 5 m g 、 2 . 9 5 m m o l ) を少しずつ加えた。混合物を一晩攪拌し、次に  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  水溶液 ( 1 0 % ) を加えた。DCM で抽出した後、有機溶液を乾燥させ (  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  ) 、揮発性物質を蒸発により除去した。残渣 ( 0 . 3 1 g ) を MeOH / EtOAc ( 0 ~ 5 0 % MeOH ) の勾配を使用するシリカゲルのカラムクロマトグラフィーで精製して、非塩形態の 3 - ( 2 , 3 , 6 - トリフルオロフェノキシ ) - 1 - プロピルアゼチジン 2 7 m g ( 1 1 % ) の汚染調製物を得た。GC MS  $m/z$  ( 相対強度、7 0 e V ) 。 2 4 6 ( 2 ) 、 2 4 5 ( 9 ) 、 2 4 4 ( 3 ) 、 2 1 7 ( 1 2 ) 、 2 1 6 ( b p ) 、 1 7 5 ( 5 ) 、 1 7 4 ( 4 4 ) 、 1 6 1 ( 3 ) 、 1 5 5 ( 3 ) 、 1 5 4 ( 7 ) 、 1 4 9 ( 4 ) 、 1 4 8 ( 5 2 ) 、 1 4 7 ( 8 ) 、 1 4 6 ( 8 ) 、 1 4 5 ( 3 1 ) 、 1 3 1 ( 3 ) 、 1 2 8 ( 3 ) 、 1 2 7 ( 3 ) 、 1 2 6 ( 4 ) 、 1 1 9 ( 1 8 ) 、 1 0 8 ( 6 ) 、 1 0 1 ( 2 ) 、 1 0 0 ( 1 6 ) 、 9 9 ( 1 0 ) 、 9 8 ( 5 0 ) 、 9 6 ( 2 ) 、 9 3 ( 2 ) 、 8 5 ( 1 4 ) 、 8 4 ( 1 3 ) 、 8 1 ( 7 ) 、 7 5 ( 3 ) 、 7 1 ( 4 ) 、 7 0 ( 4 4 ) 、 6 9 ( 1 0 ) 、 6 8 ( 1 3 ) 、 5 7 ( 3 ) 、 5 6 ( 8 ) 、 5 5 ( 4 ) 、 5 4 ( 4 ) 、 5 0 ( 2 ) 。

20

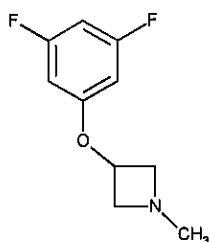
30

【 0 2 4 1 】

実施例 5 5 ;

3 - ( 3 , 5 - ジフルオロフェノキシ ) - 1 - メチルアゼチジン

【 化 6 6 】



40

【 0 2 4 2 】

実施例 5 2 A に記載されているものと同様の方法で調製例 1 2 から得た非塩形態の 3 - ( 3 , 5 - ジフルオロフェノキシ ) アゼチジン ( 0 . 3 0 g 、 1 . 6 2 m m o l ) を、酢酸 ( 0 . 1 9 m L 、 3 . 2 4 m m o l ) と共に乾燥 DCM ( 1 0 m L ) に溶解させた。溶液にホルムアルデヒドの水溶液 ( 3 7 % 、 0 . 3 6 m L 、 4 . 8 6 m m o l ) を加え、混合物を室温で 1 5 分間攪拌した。ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド ( 1 . 0 g 、 4 .

50

86 mmol) を少しずつ加え、混合物を1時間攪拌した。Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>水溶液(10%)を添加し、混合物をDCMで抽出した。有機溶液を乾燥させ(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、次に揮発性物質を蒸発により除去した。残渣(0.29 g)をMeOH/EtOAc(0~50% MeOH)の勾配を用いるシリカゲルのカラムクロマトグラフィーで精製して、非塩形態の3-(3,5)-(ジフルオロフェノキシ)-1-メチルアゼチジン126 mg(39%)を得た。GC MS m/z(相対強度、70 eV)。200(2)、199(15)、157(9)、156(95)、155(11)、137(3)、136(4)、131(2)、130(32)、128(20)、127(bp)、115(2)、114(4)、113(6)、109(4)、108(3)、102(9)、101(10)、99(1)、94(1)、93(1)、82(3)、81(3)、75(3)、70(7)、68(5)、63(7)、58(3)、57(4)、52(1)、51(2)。

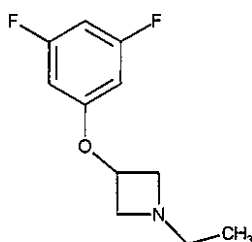
10

【0243】

予言例56；

3-(3,5-ジフルオロフェノキシ)-1-エチルアゼチジン

【化67】



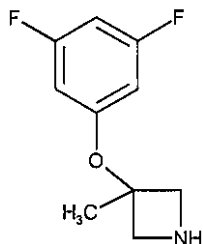
20

【0244】

予言例57；

3-(3,5-ジフルオロフェノキシ)-3-メチルアゼチジン

【化68】



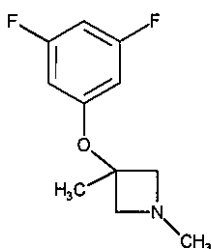
30

【0245】

予言例58；

3-(3,5-ジフルオロフェノキシ)-1,3-ジメチルアゼチジン

【化69】



40

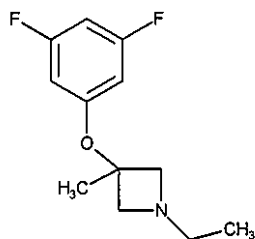
50

【 0 2 4 6 】

予言例 5 9 ;

3 - ( 3 , 5 - ジフルオロフェノキシ ) - 1 - エチル - 3 - メチルアゼチジン

【 化 7 0 】



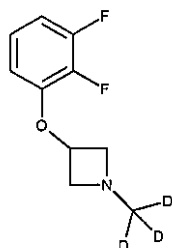
10

【 0 2 4 7 】

実施例 6 0 ;

3 - ( 2 , 3 - ジフルオロフェノキシ ) - 1 - ( <sup>2</sup> H <sub>3</sub> ) メチルアゼチジン

【 化 7 1 】



20

【 0 2 4 8 】

実施例 1 A に記載したものと同様の方法で調製例 1 から得た非塩形態の 3 - ( 2 , 3 - ジフルオロフェノキシ ) アゼチジン ( 0 . 3 5 g 、 1 . 8 9 m m o l ) を乾燥 T H F ( 1 0 m L ) に溶解した。得られた溶液に、トリエチルアミン ( 0 . 8 m L 、 5 . 7 5 m m o l ) 及びヨードメタン - d <sub>3</sub> ( 0 . 1 2 m L 、 2 . 0 0 m m o l ) を所定の順序で加えた。混合物を一晩攪拌し、E t O A c で希釈し、次に N a <sub>2</sub> C O <sub>3</sub> 水溶液 ( 1 0 % ) で洗浄した。有機溶液を乾燥させ ( N a <sub>2</sub> S O <sub>4</sub> ) 、揮発性物質を蒸発により除去した。残渣を M e O H / E t O A c ( 0 ~ 3 5 % M e O H ) の勾配を使用するシリカゲルのカラムクロマトグラフィーで精製して、非塩形態の 3 - ( 2 , 3 - ジフルオロフェノキシ ) - 1 - ( <sup>2</sup> H <sub>3</sub> ) メチルアゼチジンの汚染調製物 1 5 9 m g を得た。G C M S m / z ( 相対強度、7 0 e V ) 。 2 0 2 ( 6 ) 、 1 5 7 ( 8 ) 、 1 5 6 ( b p ) 、 1 5 5 ( 1 4 ) 、 1 3 8 ( 2 ) 、 1 3 7 ( 1 8 ) 、 1 3 6 ( 2 0 ) 、 1 3 1 ( 5 ) 、 1 3 0 ( 7 5 ) 、 1 2 8 ( 1 5 ) 、 1 2 7 ( 8 0 ) 、 1 1 3 ( 6 ) 、 1 1 0 ( 3 ) 、 1 0 9 ( 6 ) 、 1 0 8 ( 1 3 ) 、 1 0 2 ( 4 ) 、 1 0 1 ( 1 5 ) 、 8 2 ( 1 1 ) 、 8 1 ( 4 ) 、 7 5 ( 7 ) 、 7 3 ( 2 1 ) 、 7 1 ( 5 ) 、 6 3 ( 1 0 ) 、 6 0 ( 6 ) 、 5 7 ( 3 ) 、 5 1 ( 3 ) 。

30

40

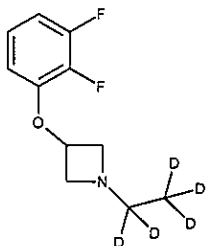
【 0 2 4 9 】

予言例 6 1 ;

3 - ( 2 , 3 - ジフルオロフェノキシ ) - 1 - [ ( 1 , 1 , 2 , 2 , 2 - <sup>2</sup> H <sub>5</sub> ) エチル ] アゼチジン

50

## 【化 7 2】



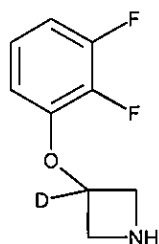
## 【 0 2 5 0 】

10

予言例 6 2 ;

3 - ( 2 , 3 - ジフルオロフェノキシ ) ( 3 - 2 H ) アゼチジン

## 【化 7 3】



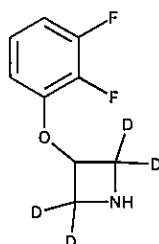
20

## 【 0 2 5 1 】

予言例 6 3 ;

3 - ( 2 , 3 - ジフルオロフェノキシ ) ( 2 , 2 , 4 , 4 - 2 H 4 ) アゼチジン

## 【化 7 4】



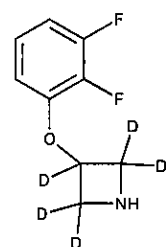
30

## 【 0 2 5 2 】

予言例 6 4 ;

3 - ( 2 , 3 - ジフルオロフェノキシ ) ( 2 , 2 , 3 , 4 , 4 - 2 H 5 ) アゼチジン

## 【化 7 5】



40

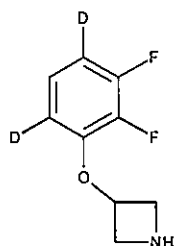
## 【 0 2 5 3 】

予言例 6 5 ;

3 - [ 2 , 3 - ジフルオロ ( 4 , 6 - 2 H 2 ) フェノキシ ] アゼチジン

50

## 【化 7 6】



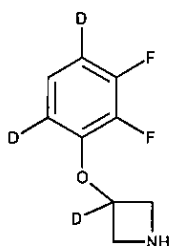
## 【 0 2 5 4】

10

予言例 6 6 ;

3 - [ 2 , 3 - ジフルオロ ( 4 , 6 -  $^2\text{H}_2$  ) フェノキシ ] ( 3 -  $^2\text{H}$  ) アゼチジン

## 【化 7 7】



20

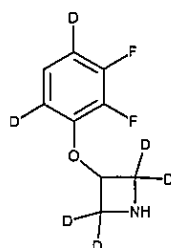
## 【 0 2 5 5】

予言例 6 7 ;

3 - [ 2 , 3 - ジフルオロ ( 4 , 6 -  $^2\text{H}_2$  ) フェノキシ ] ( 2 , 2 , 4 , 4 -  $^2\text{H}_4$  )

アゼチジン

## 【化 7 8】



30

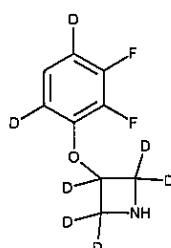
## 【 0 2 5 6】

予言例 6 8 ;

3 - [ 2 , 3 - ジフルオロ ( 4 , 6 -  $^2\text{H}_2$  ) フェノキシ ] ( 2 , 2 , 3 , 4 , 4 -  $^2\text{H}_5$  )

アゼチジン

## 【化 7 9】



40

## 【 0 2 5 7】

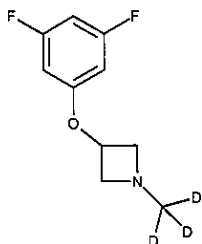
実施例 6 9 ;

3 - ( 3 , 5 - ジフルオロフェノキシ ) - 1 - (  $^2\text{H}_3$  ) メチルアゼチジン

50



## 【化 8 0】



## 【 0 2 5 8】

10

実施例 5 2 A に記載したものと同様の方法で、調製例 1 2 から得た非塩形態の 3 - ( 3 , 5 - ジフルオロフェノキシ ) アゼチジン ( 0 . 3 0 g , 1 . 6 2 m m o l ) を乾燥 T H F ( 1 0 m L ) に溶解した。得られた溶液に、トリエチルアミン ( 0 . 6 7 m L , 4 . 8 6 m m o l ) 及びヨードメタン - d <sub>3</sub> ( 0 . 1 1 m L , 1 . 7 8 m m o l ) を所定の順序で加えた。混合物を一晩攪拌し、次に E t O A c で希釈した。溶液を N a <sub>2</sub> C O <sub>3</sub> 水溶液 ( 1 0 % ) で洗浄し、乾燥させ ( N a <sub>2</sub> S O <sub>4</sub> ) 、次に揮発性物質を蒸発により除去した。残渣 ( 0 . 3 1 g ) を M e O H / E t O A c ( 0 ~ 5 0 % M e O H ) の勾配を用いるシリカゲルのカラムクロマトグラフィーで精製して、非塩形態の 3 - ( 3 , 5 ) - ( ジフルオロフェノキシ ) - 1 - ( <sup>2</sup> H <sub>3</sub> ) メチルアゼチジンの汚染調製物 6 0 m g を得た。G C M S m / z ( 相対強度、7 0 e V ) 。 2 0 3 ( 2 ) 、 2 0 2 ( 1 4 ) 、 1 5 7 ( 8 ) 、 1 5 6 ( 8 7 ) 、 1 5 5 ( 9 ) 、 1 3 7 ( 3 ) 、 1 3 6 ( 4 ) 、 1 3 1 ( 2 ) 、 1 3 0 ( 3 2 ) 、 1 2 7 ( b p ) 、 1 1 5 ( 2 ) 、 1 1 4 ( 4 ) 、 1 1 3 ( 7 ) 、 1 0 9 ( 4 ) 、 1 0 8 ( 3 ) 、 1 0 2 ( 9 ) 、 1 0 1 ( 1 1 ) 、 8 2 ( 2 ) 、 8 1 ( 3 ) 、 7 5 ( 3 ) 、 7 3 ( 7 ) 、 7 1 ( 4 ) 、 6 3 ( 8 ) 、 6 1 ( 4 ) 、 6 0 ( 2 ) 、 5 7 ( 3 ) 、 5 1 ( 2 ) 。

20

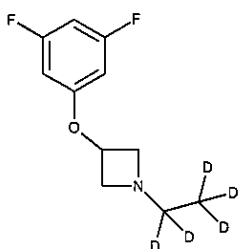
## 【 0 2 5 9】

予言例 7 0 :

3 - ( 3 , 5 - ジフルオロフェノキシ ) - 1 - [ ( 1 , 1 , 2 , 2 , 2 - <sup>2</sup> H <sub>5</sub> ) エチル ] アゼチジン

## 【化 8 1】

30



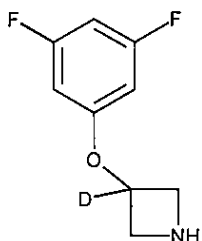
## 【 0 2 6 0】

予言例 7 1 :

40

3 - ( 3 , 5 - ジフルオロフェノキシ ) ( 3 - <sup>2</sup> H ) アゼチジン

## 【化 8 2】



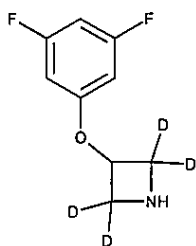
50

【 0 2 6 1 】

予言例 7 2 :

3 - ( 3 , 5 - ジフルオロフェノキシ ) ( 2 , 2 , 4 , 4 -  $^2\text{H}_4$  ) アゼチジン

【 化 8 3 】



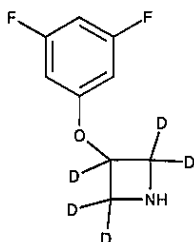
10

【 0 2 6 2 】

予言例 7 3 :

3 - ( 3 , 5 - ジフルオロフェノキシ ) ( 2 , 2 , 3 , 4 , 4 -  $^2\text{H}_5$  ) アゼチジン

【 化 8 4 】



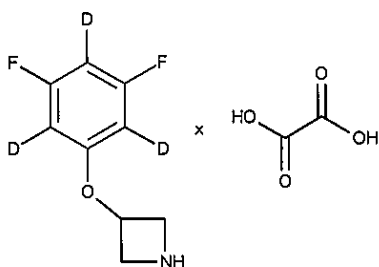
20

【 0 2 6 3 】

実施例 7 4

3 - [ 3 , 5 - ジフルオロ ( 2 , 4 , 6 -  $^2\text{H}_3$  ) フェノキシ ] アゼチジンシュウ酸塩

【 化 8 5 】



30

【 0 2 6 4 】

DCM ( 1 mL ) 中の tert - ブチル 3 - [ 3 , 5 - ジフルオロ ( 2 , 4 , 6 -  $^2\text{H}_3$  ) フェノキシ ] アゼチジン - 1 - カルボキシレート ( 調製例 1 3 ) ( 3 0 mg 、 0 . 1 0 mmol ) の溶液に TFA ( 0 . 2 mL 、 2 . 6 mmol ) 添加した。溶液を 1 6 時間攪拌した。揮発性物質を蒸発により除去し、残渣を DCM と  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  水溶液 ( 1 0 % ) との間で分配した。水溶液を DCM で抽出し、相分離器を通して合わせた有機溶液を濾過した。蒸発により、標題化合物を非塩形態で得た ( 1 0 mg ) 。残渣をエタノール ( 1 mL ) 及びシュウ酸二水和物 ( 7 mg 、 0 . 0 5 5 mmol ) と混合した。数分後、沈殿物が形成され、懸濁液にジエチルエーテル ( 1 mL ) をゆっくり加えた。混合物を冷却しながら 1 時間攪拌し、次に固体をデカンテーションにより単離した。真空乾燥させ、次に 7 0 のオープン中で乾燥させた後、融点 1 7 7 . 2 の白色固体として表題化合物 1 1 m

40

50

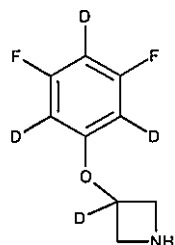
g ( 3 8 % ) を得た。  $^1\text{H}$  NMR ( 8 0 0 M z 、 DMSO -  $d_6$  ) : 3 . 1 6 ( s 、 2 H ) 、 3 . 9 8 ( m 、 2 H ) 、 4 . 4 4 ( m 、 2 H ) 、 5 . 0 9 ( m 、 1 H ) 並びに 6 . 7 0 ( d ) 及び 6 . 8 9 ( t ) での痕跡。 LC MS  $m/z$  1 8 8 [ M + H ]  $^+$  及び 1 8 9 [ M + H ]  $^+$  4 : 1 0 の比。

【 0 2 6 5 】

予言例 7 5 ;

3 - [ 3 , 5 - ジフルオロ ( 2 , 4 , 6 -  $^2\text{H}_3$  ) フェノキシ ] ( 3 -  $^2\text{H}$  ) アゼチジン

【 化 8 6 】



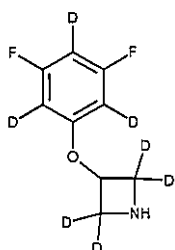
10

【 0 2 6 6 】

予言例 7 6 ;

3 - [ 3 , 5 - ジフルオロ ( 2 , 4 , 6 -  $^2\text{H}_3$  ) フェノキシ ] ( 2 , 2 , 4 , 4 -  $^2\text{H}_4$  ) アゼチジン

【 化 8 7 】



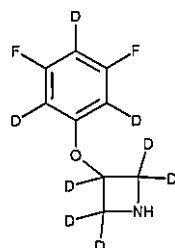
30

【 0 2 6 7 】

予言例 7 7 ;

3 - [ 3 , 5 - ジフルオロ ( 2 , 4 , 6 -  $^2\text{H}_3$  ) フェノキシ ] ( 2 , 2 , 3 , 4 , 4 -  $^2\text{H}_5$  ) アゼチジン

【 化 8 8 】



40

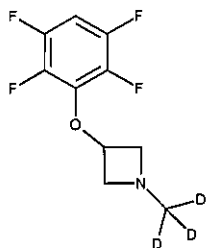
【 0 2 6 8 】

予言例 7 8 ;

1 - (  $^2\text{H}_3$  ) メチル - 3 - ( 2 , 3 , 5 , 6 - テトラフルオロフェノキシ ) アゼチジン

50

## 【化 8 9】



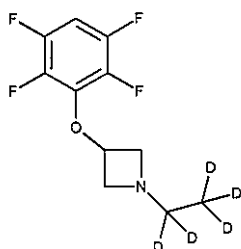
10

## 【 0 2 6 9】

予言例 7 9；

1 - [ ( 1 , 1 , 2 , 2 , 2 -  $^2\text{H}_5$  ) エチル ] - 3 - ( 2 , 3 , 5 , 6 - テトラフルオロフェノキシ ) アゼチジン

## 【化 9 0】



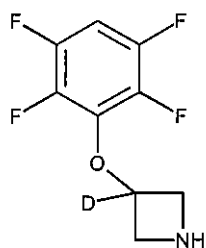
20

## 【 0 2 7 0】

予言例 8 0；

3 - ( 2 , 3 , 5 , 6 - テトラフルオロフェノキシ ) ( 3 -  $^2\text{H}$  ) アゼチジン

## 【化 9 1】



30

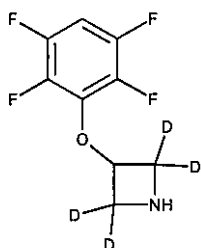
## 【 0 2 7 1】

予言例 8 1；

3 - ( 2 , 3 , 5 , 6 - テトラフルオロフェノキシ ) ( 2 , 2 , 4 , 4 -  $^2\text{H}_4$  ) アゼチジン

40

## 【化 9 2】



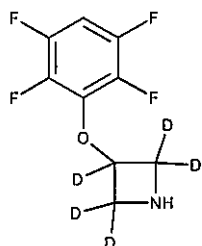
50

【 0 2 7 2 】

予言例 8 2 ；

3 - ( 2 , 3 , 5 , 6 - テトラフルオロフェノキシ ) ( 2 , 2 , 3 , 4 , 4 -  $^2\text{H}_5$  ) アゼチジン

【 化 9 3 】



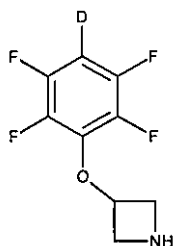
10

【 0 2 7 3 】

予言例 8 3 ；

3 - [ 2 , 3 , 5 , 6 - テトラフルオロ ( 4 -  $^2\text{H}$  ) フェノキシ ] アゼチジン

【 化 9 4 】



20

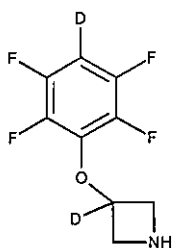
【 0 2 7 4 】

予言例 8 4 ；

3 - [ 2 , 3 , 5 , 6 - テトラフルオロ ( 4 -  $^2\text{H}$  ) フェノキシ ] ( 3 -  $^2\text{H}$  ) アゼチジン

30

【 化 9 5 】



40

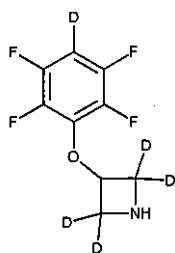
【 0 2 7 5 】

予言例 8 5 ；

3 - [ 2 , 3 , 5 , 6 - テトラフルオロ ( 4 -  $^2\text{H}$  ) フェノキシ ] ( 2 , 2 , 4 , 4 -  $^2\text{H}_4$  ) アゼチジン

50

## 【化 9 6】



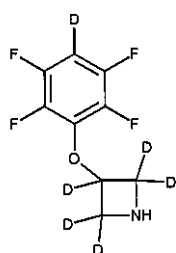
10

## 【 0 2 7 6】

予言例 8 6；

3 - [ 2 , 3 , 5 , 6 - テトラフルオロ ( 4 -  $^2\text{H}$  ) フェノキシ ] ( 2 , 2 , 3 , 4 , 4 -  $^2\text{H}_5$  ) アゼチジン

## 【化 9 7】



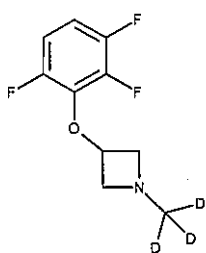
20

## 【 0 2 7 7】

予言例 8 7；

1 - (  $^2\text{H}_3$  ) メチル - 3 - ( 2 , 3 , 6 - トリフルオロフェノキシ ) アゼチジン

## 【化 9 8】



30

## 【 0 2 7 8】

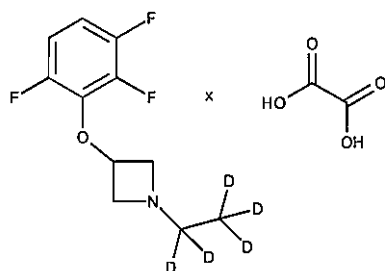
実施例 8 8；

1 - [ ( 1 , 1 , 2 , 2 , 2 -  $^2\text{H}_5$  ) エチル ] - 3 - ( 2 , 3 , 6 - トリフルオロフェノキシ ) アゼチジンシュウ酸塩

40

50

## 【化 9 9】



10

## 【0279】

実施例 20 に記載したものと同様の方法で調製例 6 から得た非塩形態の 3 - ( 2 , 3 , 6 - トリフルオロフェノキシ ) アゼチジン ( 0 . 5 0 0 g 、 2 . 4 6 m m o l ) を乾燥 T H F ( 1 0 m L ) に溶解した。得られた溶液にトリエチルアミン ( 1 . 0 m L 、 7 . 3 8 m m o l ) 及びヨードエタン - d <sub>5</sub> ( 0 . 2 5 m L 、 3 . 2 m m o l ) を加えた。混合物を 2 2 時間攪拌し、次に揮発性物質を蒸発により除去した。残渣を M T B E ( 2 0 m L ) と H C l 水溶液 ( 1 0 % 、 2 0 m L ) との間で分配した。相を分離し、固体 N a <sub>2</sub> C O <sub>3</sub> を少しずつ加えることによって、10 を超える pH に水溶液の pH を調整した。混合物を D C M ( 3 × 2 5 m L ) で抽出し、合わせた有機溶液を乾燥させ ( N a <sub>2</sub> S O <sub>4</sub> ) 、蒸発させた。残渣を、M e O H / E t O A c ( 0 ~ 2 0 % M e O H ) の勾配を用いたシリカゲルのカラムクロマトグラフィーによって精製して、非塩形態の表題化合物を油状物として得た ( 0 . 3 1 g ) 。残渣をエタノールに溶解し、得られた溶液に、E t O H に溶解したシュウ酸二水和物 ( 1 6 5 m g 、 1 . 3 1 m m o l ) を添加した。混合物を濃縮し、残渣を高温のメタノールに溶解した。室温に冷却した後、混合物が濁るまでジエチルエーテルを滴下した。一晩放置すると沈殿物が形成され、それを濾過により単離した。結晶をエーテルで洗浄し、フード内で風乾した後、70 のオーブンで 1 時間乾燥させた。融点 1 5 5 . 2 の白色固体として表題化合物 0 . 2 8 g ( 3 5 % ) を得た。<sup>1</sup> H N M R ( 8 0 0 M z , メタノール - d <sub>4</sub> ) : 4 . 3 7 ( s , 2 H ) , 4 . 6 2 ( s , 2 H ) , 5 . 1 5 ( m , 1 H ) , 7 . 0 9 ( m , 2 H ) 。 L C M S m / z 2 3 7 [ M + H ] <sup>+</sup>。

20

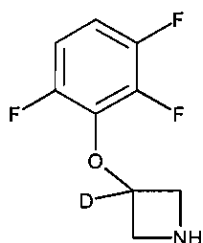
30

## 【0280】

予言例 8 9 ;

3 - ( 2 , 3 , 6 - トリフルオロフェノキシ ) ( 3 - <sup>2</sup> H ) アゼチジン

## 【化 100】



40

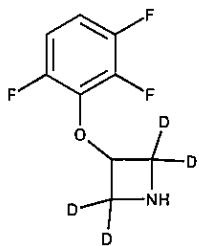
## 【0281】

予言例 9 0 ;

3 - ( 2 , 3 , 6 - トリフルオロフェノキシ ) ( 2 , 2 , 4 , 4 - <sup>2</sup> H <sub>4</sub> ) アゼチジン

50

## 【化 1 0 1】



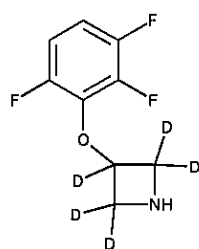
10

## 【 0 2 8 2】

予言例 9 1；

3 - ( 2 , 3 , 6 - トリフルオロフェノキシ ) ( 2 , 2 , 3 , 4 , 4 -  $^2\text{H}_5$  ) アゼチジン

## 【化 1 0 2】



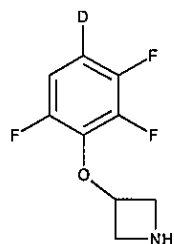
20

## 【 0 2 8 3】

予言例 9 2；

3 - [ 2 , 3 , 6 - トリフルオロ ( 4 -  $^2\text{H}$  ) フェノキシ ] アゼチジン

## 【化 1 0 3】



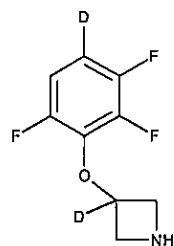
30

## 【 0 2 8 4】

予言例 9 3；

3 - [ 2 , 3 , 6 - トリフルオロ ( 4 -  $^2\text{H}$  ) フェノキシ ] ( 3 -  $^2\text{H}$  ) アゼチジン

## 【化 1 0 4】



40

## 【 0 2 8 5】

50

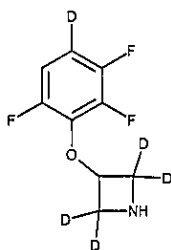


予言例 9 4 ;

3 - [ 2 , 3 , 6 - トリフルオロ ( 4 -  $^2\text{H}$  ) フェノキシ ] ( 2 , 2 , 4 , 4 -  $^2\text{H}_4$  )

アゼチジン

【化 1 0 5】



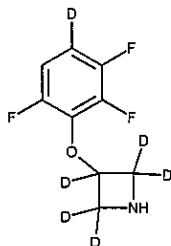
10

【 0 2 8 6 】

予言例 9 5 ;

3 - [ 2 , 3 , 6 - トリフルオロ ( 4 -  $^2\text{H}$  ) フェノキシ ] ( 2 , 2 , 3 , 4 , 4 -  $^2\text{H}_5$  ) アゼチジン

【化 1 0 6】



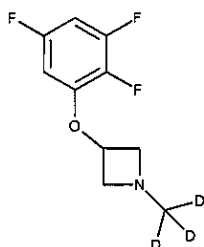
20

【 0 2 8 7 】

予言例 9 6 ;

1 - (  $^2\text{H}_3$  ) メチル - 3 - ( 2 , 3 , 5 - トリフルオロフェノキシ ) アゼチジン

【化 1 0 7】



30

40

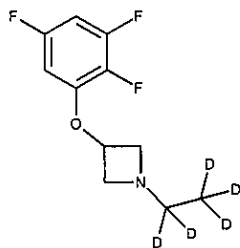
【 0 2 8 8 】

予言例 9 7 ;

1 - [ ( 1 , 1 , 2 , 2 , 2 -  $^2\text{H}_5$  ) エチル ] - 3 - ( 2 , 3 , 5 - トリフルオロフェノキシ ) アゼチジン

50

## 【化 1 0 8】



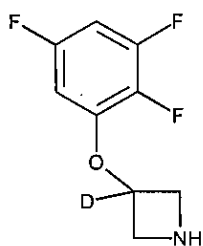
10

## 【 0 2 8 9】

予言例 9 8 ;

3 - ( 2 , 3 , 5 - トリフルオロフェノキシ ) ( 3 -  $^2\text{H}$  ) アゼチジン

## 【化 1 0 9】



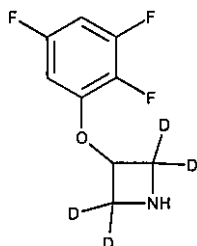
20

## 【 0 2 9 0】

予言例 9 9 ;

3 - ( 2 , 3 , 5 - トリフルオロフェノキシ ) ( 2 , 2 , 4 , 4 -  $^2\text{H}_4$  ) アゼチジン

## 【化 1 1 0】



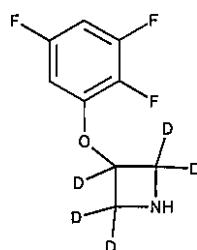
30

## 【 0 2 9 1】

予言例 1 0 0 ;

3 - ( 2 , 3 , 5 - トリフルオロフェノキシ ) ( 2 , 2 , 3 , 4 , 4 -  $^2\text{H}_5$  ) アゼチジン

## 【化 1 1 1】



40

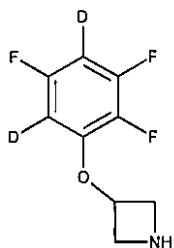
## 【 0 2 9 2】

50

予言例 1 0 1 ;

3 - [ 2 , 3 , 5 - トリフルオロ ( 4 , 6 -  $^2\text{H}_2$  ) フェノキシ ] アゼチジン

【化 1 1 2】



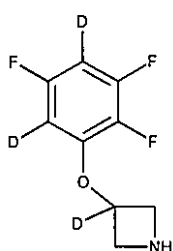
10

【 0 2 9 3 】

予言例 1 0 2 ;

3 - [ 2 , 3 , 5 - トリフルオロ ( 4 , 6 -  $^2\text{H}_2$  ) フェノキシ ] ( 3 -  $^2\text{H}$  ) アゼチジン

【化 1 1 3】



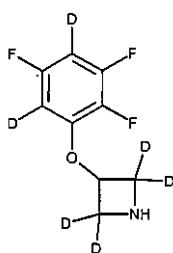
20

【 0 2 9 4 】

予言例 1 0 3 ;

3 - [ 2 , 3 , 5 - トリフルオロ ( 4 , 6 -  $^2\text{H}_2$  ) フェノキシ ] ( 2 , 2 , 4 , 4 -  $^2\text{H}_4$  ) アゼチジン

【化 1 1 4】



30

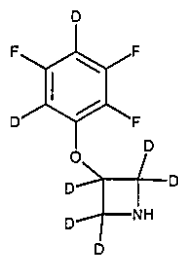
【 0 2 9 5 】

予言例 1 0 4 ;

3 - [ 2 , 3 , 5 - トリフルオロ ( 4 , 6 -  $^2\text{H}_2$  ) フェノキシ ] ( 2 , 2 , 3 , 4 , 4 -  $^2\text{H}_5$  ) アゼチジン

40

## 【化 1 1 5】



10

## 【 0 2 9 6】

調製例 1；

*tert*-ブチル 3-(2,3-ジフルオロフェノキシ)アゼチジン-1-カルボキシレート(実施例 1 A 及び実施例 1 B の中間体)

## 【 0 2 9 7】

トリフェニルホスフィン(7.11 g、27.1 mmol)を乾燥 THF(100 mL)に溶解し、溶液を窒素で 10 分間フラッシュした。DEAD(10.8 g、24.9 mmol)を滴下し(5 分)、その後、*tert*-ブチル 3-ヒドロキシアゼチジン-1-カルボキシレート(3.99 g、22.6 mmol)及び 2,3-ジフルオロフェノール(3.00 g、22.6 mmol)を所定の順序で少量ずつ加えた。反応混合物を 70℃で 20 時間撹拌した後、水と MTBE に分配した。水溶液を別の部分の MTBE で抽出し、合わせた有機溶液を KOH 水溶液(10%)、水、及び食塩水で洗浄した。乾燥させ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )、濾過した後、揮発性物質を蒸発により除去した。イソオクタンと EtOAc の混合物(勾配、30~100% EtOAc)で溶出するシリカゲルクロマトグラフィーで精製して、5.9 g(91%)の表題化合物を得た。 $^1\text{H}$  NMR(400 MHz、メタノール- $d_4$ ): 1.49(s, 9H)、3.99(m, 2H)、4.38(m, 2H)、5.07(m, 1H)、6.70(m, 1H)、6.92(m, 1H)、7.09(m, 1H)。

20

## 【 0 2 9 8】

調製例 2；

*tert*-ブチル 3-(2,3,5-トリフルオロフェノキシ)アゼチジン-1-カルボキシレート(実施例 2 の中間体)

30

## 【 0 2 9 9】

DMF(30 mL)中の *tert*-ブチル 3-(メタンスルホニルオキシ)アゼチジン-1-カルボキシレート(1.00 g、3.98 mmol)、2,3,5-トリフルオロフェノール(0.60 g、4.00 mmol)及び  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ (1.55 g、4.78 mmol)の混合物を 110℃で 24 時間撹拌した。室温に冷却した後、混合物を濾過し、溶媒を蒸発により除去した。残渣を EtOAc(75 mL)に溶解し、溶液を水(3×50 mL)で洗浄し、乾燥させ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )、蒸発させた。イソオクタンと EtOAc の混合物(勾配、0~17% EtOAc)で溶出するシリカゲルクロマトグラフィーで精製して、表題化合物 0.80 g(66%)を油状物として得た。GC-MS  $m/z$ (相対強度、70 eV) 354(5)、281(6)、247(22)、230(6)、207(24)、203(6)、175(5)、174(46)、161(9)、154(6)、148(20)、145(11)、126(7)、119(7)、100(6)、82(11)、81(6)、73(7)、58(6)、57(bp)、56(16)、55(7)、54(5)。

40

## 【 0 3 0 0】

調製例 3；

*tert*-ブチル 3-(2,3,5,6-テトラフルオロフェノキシ)アゼチジン-1-カルボキシレート(実施例 3 の中間体)

50

## 【0301】

DMF (30 mL) 中の *tert*-ブチル 3-(メタンスルホニルオキシ)アゼチジン-1-カルボキシレート (1.00 g、3.98 mmol)、2,3,5,6-テトラフルオロフェノール (0.65 g、3.91 mmol) 及び Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1.55 g、4.78 mmol) の混合物を 110 で 20 時間撹拌した。室温に冷却した後、混合物を濾過し、濾液の溶媒を蒸発により除去した。残渣を EtOAc (75 mL) に溶解し、溶液を水 (3 × 50 mL) で洗浄し、乾燥させ (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、蒸発させた。イソオクタンと EtOAc の混合物 (勾配、0 ~ 17 % EtOAc) で溶出するシリカゲルのクロマトグラフィーで精製して、0.60 g (47 %) の表題化合物を得た。GC MS *m/z* (相対強度、70 eV) 266 (5)、265 (13)、248 (16)、221 (6)、207 (15)、192 (28)、179 (8)、172 (5)、166 (21)、163 (7)、149 (5)、118 (9)、99 (8)、82 (8)、58 (7)、57 (bp)、56 (28)、55 (12)、54 (9)。

10

## 【0302】

調製例 4 ;

1-(ジフェニルメチル)-3-メチル-3-(2,3,5-トリフルオロフェノキシ)アゼチジン (実施例 4 の中間体)

## 【0303】

トルエン (16 mL) 中の 2,3,5-トリフルオロフェノール (0.65 g、4.39 mmol) 及びトリフェニルホスフィン (1.30 g、5.00 mmol) の混合物を 95 に加熱した。トルエン (10 mL) 中の 1-(ジフェニルメチル)-3-メチルアゼチジン-3-オール (調製用、米国特許出願公開第 2006/0160786 号明細書を参照のこと) (1.00 g、3.94 mmol) 及びジイソプロピルアゾジカルボキシレート (1.00 mL、5.08 mmol) の溶液を、15 分間かけて 95 で滴下した。混合物を 95 で 4 時間、次に 80 で一晩撹拌した。揮発性物質を蒸発により除去し、残留物をイソオクタンと EtOAc の混合物を溶離剤として使用するシリカゲルのクロマトグラフィーで精製した (勾配、0 ~ 50 % EtOAc)。1.30 g (86 %) の表題化合物を油状物として得た。LC MS *m/z* 384 [M+H]<sup>+</sup>、GC MS *m/z* (相対強度、70 eV) 236 (6)、208 (4)、207 (10)、168 (15)、167 (bp)、166 (12)、165 (27)、152 (13)、148 (9)、119 (5)、91 (6)、77 (4)、69 (4)。

20

30

## 【0304】

調製例 5 (実施例 10 の中間体) ;

*tert*-ブチル 3-(2,3,4-トリフルオロフェノキシ)アゼチジン-1-カルボキシレート

## 【0305】

2,3,4-トリフルオロフェノール (0.68 g、4.6 mmol) を *tert*-ブチル 3-ヒドロキシアゼチジン-1-カルボキシレート (1.00 g、5.8 mmol) 及びトリフェニルホスフィン (1.6 g、6.1 mmol) と共に DCM (20 mL) に溶解した。次に、得られた溶液にジイソプロピルアゾジカルボキシレート (1.2 mL、6.1 mmol) を 0 で滴下した。混合物を冷却しながら 1 時間撹拌し、次に室温で 20 時間撹拌した。DCM で希釈した後、溶液をブラインで洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、次に減圧下で濃縮した。得られた残渣を、イソオクタン / EtOAc (0 ~ 18 % EtOAc) の勾配を使用するシリカゲルのカラムクロマトグラフィーで精製して、0.66 g (48 %) の表題化合物を油状物として得た。GC MS *m/z* (相対強度、70 eV) 355 (5)、354 (6)、352 (4)、281 (11)、247 (19)、230 (15)、207 (33)、175 (9)、174 (bp)、148 (70)、147 (15)、145 (36)、119 (13)、100 (30)、99 (9)、81 (15)、57 (68)、56 (28)、55 (11)、54 (11)。

40

## 【0306】

50

調製例 6 (実施例 20 の中間体) ;

tert - ブチル 3 - ( 2 , 3 , 6 - トリフルオロフェノキシ ) アゼチジン - 1 - カルボキシレート

【 0 3 0 7 】

2 , 3 , 6 - トリフルオロフェノール ( 0 . 9 5 g 、 6 . 4 m m o l ) を tert - ブチル 3 - ヒドロキシアゼチジン - 1 - カルボキシレート ( 1 . 4 5 g 、 8 . 4 m m o l ) 及びトリフェニルホスフィン ( 2 . 2 g 、 8 . 4 m m o l ) と共に D C M ( 2 5 m L ) に溶解した。次に、得られた溶液にジイソプロピルアゾジカルボキシレート ( 1 . 7 m L 、 8 . 6 m m o l ) を 0 で滴下した。混合物を冷却しながら 1 時間、次に室温で 3 日間撹拌した。D C M で希釈した後、溶液をブラインで洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、次に減圧下で濃縮した。得られた残渣を、イソオクタン / EtOAc ( 0 ~ 1 7 % EtOAc ) の勾配を使用するシリカゲルのカラムクロマトグラフィーで精製して、1 . 4 0 g ( 7 2 % ) の表題化合物を油状物として得た。<sup>1</sup> H N M R ( 8 0 0 M z 、 C D C l<sub>3</sub> ) : 1 . 4 6 ( s 、 9 H ) 、 4 . 1 2 ( m 、 2 H ) 、 4 . 2 3 ( m 、 2 H ) 、 4 . 9 7 ( m 、 1 H ) 、 6 . 8 5 ( m 、 2 H ) 。

【 0 3 0 8 】

調製例 7 (実施例 3 について記載したものと類似の合成を使用した、実施例 38 及び実施例 39 の中間体) ;

3 - ( 2 , 3 , 5 , 6 - テトラフルオロフェノキシ ) アゼチジン

【 0 3 0 9 】

D C M ( 2 5 m L ) 中の tert - ブチル 3 - ( 2 , 3 , 5 , 6 - テトラフルオロフェノキシ ) アゼチジン - 1 - カルボキシレート ( 1 . 4 0 g 、 4 . 3 6 m m o l ) の溶液に、T F A ( 4 m L 、 2 0 m m o l ) を添加した。溶液を 1 6 時間撹拌した。揮発性物質を蒸発により除去した。残渣を D C M と共蒸発させ、次に D C M と Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 水溶液 ( 1 0 % ) との間で分配した。水溶液を D C M で抽出し、相分離器を通して合わせた有機抽出物を濾過し、蒸発させた。徐々に結晶化する油状物として表題化合物 0 . 8 5 g ( 8 8 % ) を得た。L C M S m / z 2 2 2 [ M + H ]<sup>+</sup>。

【 0 3 1 0 】

調製例 8 (実施例 43 の中間体) ;

tert - ブチル 3 - ( 2 , 3 , 4 , 5 , 6 - ペンタフルオロフェノキシ ) アゼチジン - 1 - カルボキシレート

【 0 3 1 1 】

2 , 3 , 4 , 5 , 6 - ペンタフルオロフェノール ( 1 . 3 8 g 、 7 . 5 m m o l ) を、tert - ブチル 3 - ヒドロキシアゼチジン - 1 - カルボキシレート ( 1 . 6 8 g 、 9 . 7 m m o l ) 及びトリフェニルホスフィン ( 2 . 6 g 、 9 . 7 m m o l ) と共に D C M ( 3 0 m L ) に溶解した。次に、得られた溶液に、ジイソプロピルアゾジカルボキシレート ( 1 . 9 m L 、 9 . 7 m m o l ) を 0 で滴下した。混合物を冷却しながら 1 時間撹拌し、次に室温で 2 0 時間撹拌した。D C M で希釈した後、溶液をブラインで洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、次に減圧下で濃縮した。得られた残渣を、イソオクタン / EtOAc ( 0 ~ 1 6 % EtOAc ) の勾配を使用するシリカゲルのカラムクロマトグラフィーで精製して、徐々に結晶化する油状物として表題化合物 2 . 1 6 g ( 8 5 % ) を得た。<sup>1</sup> H N M R ( 8 0 0 M z 、 C D C l<sub>3</sub> ) : 1 . 4 6 ( s 、 9 H ) 、 4 . 1 1 ( m 、 2 H ) 、 4 . 2 4 ( m 、 2 H ) 、 4 . 9 3 ( m 、 1 H ) 。

【 0 3 1 2 】

調製例 9 (実施例 49 の中間体) ;

tert - ブチル 3 - ( 2 , 4 , 6 - トリフルオロフェノキシ ) アゼチジン - 1 - カルボキシレート

【 0 3 1 3 】

2 , 4 , 6 - トリフルオロフェノール ( 0 . 9 1 g 、 6 . 1 m m o l ) を tert - ブチル 3 - ヒドロキシアゼチジン - 1 - カルボキシレート ( 1 . 4 0 g 、 8 . 1 m m o l ) 及

10

20

30

40

50

びトリフェニルホスフィン (2.1 g、8.0 mmol) と共に DCM (20 mL) に溶解した。次に、得られた溶液にジイソプロピルアゾジカルボキシレート (1.6 mL、7.9 mmol) を 0 で滴下した。混合物を冷却しながら 1 時間攪拌し、次に室温で 20 時間攪拌した。DCM で希釈した後、溶液をブラインで洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、次に減圧下で濃縮した。得られた残渣を、イソオクタン/EtOAc (0 ~ 18 % EtOAc) の勾配を使用するシリカゲルのカラムクロマトグラフィーで精製して、1.5 g (80 %) の表題化合物を油状物として得た。GC MS m/z (相対強度、70 eV)。354 (9)、281 (11)、247 (19)、230 (15)、207 (33)、175 (9)、174 (bp)、148 (70)、147 (15)、145 (36)、119 (13)、100 (30)、99 (9)、81 (15)、57 (68)、56 (28)、55 (11)、54 (11)。

10

## 【0314】

調製例 10 (実施例 50 の中間体) ;

tert - ブチル 3 - (3, 4, 5 - トリフルオロフェノキシ) アゼチジン - 1 - カルボキシレート

## 【0315】

3, 4, 5 - トリフルオロフェノール (0.85 g、5.7 mmol) を tert - ブチル 3 - ヒドロキシアゼチジン - 1 - カルボキシレート (1.30 g、7.5 mmol) 及びトリフェニルホスフィン (2.0 g、7.6 mmol) と共に DCM (20 mL) に溶解した。次に、得られた溶液にジイソプロピルアゾジカルボキシレート (1.5 mL、7.6 mmol) を 0 で滴下した。混合物を冷却しながら 1 時間攪拌し、次に室温で 20 時間攪拌した。DCM で希釈した後、溶液をブラインで洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、次に減圧下で濃縮した。得られた残渣を、イソオクタン/EtOAc (0 ~ 22 % EtOAc) の勾配を使用するシリカゲルのカラムクロマトグラフィーで精製して、0.55 g (32 %) の表題化合物を黄色油状物として得た。GC MS m/z (相対強度、70 eV)。354 (7)、352 (7)、247 (5)、207 (24)、186 (9)、175 (11)、174 (bp)、161 (5)、154 (8)、148 (65)、145 (46)、141 (5)、139 (5)、131 (11)、128 (7)、127 (7)、126 (6)、125 (5)、120 (20)、119 (28)、110 (6)、102 (5)、101 (7)、99 (8)、98 (5)、94 (6)、91 (9)、82 (8)、81 (14)、79 (5)、78 (7)、77 (7)、76 (6)、75 (16)、74 (8)、71 (6)、70 (8)、69 (6)、68 (7)、65 (7)、63 (8)、57 (44)、56 (13)、55 (8)、54 (9)、51 (13)。

20

30

## 【0316】

調製例 11 (実施例 51 の中間体) ;

tert - ブチル 3 - (2, 4, 5 - トリフルオロフェノキシ) アゼチジン - 1 - カルボキシレート

## 【0317】

2, 4, 5 - トリフルオロフェノール (0.53 g、3.6 mmol) を tert - ブチル 3 - ヒドロキシアゼチジン - 1 - カルボキシレート (0.80 g、4.6 mmol) 及びトリフェニルホスフィン (1.25 g、4.8 mmol) と共に DCM (20 mL) に溶解した。次に、得られた溶液にジイソプロピルアゾジカルボキシレート (0.9 mL、4.6 mmol) を 0 で滴下した。混合物を冷却しながら 1 時間攪拌し、次に室温で 20 時間攪拌した。DCM で希釈した後、溶液をブラインで洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、次に減圧下で濃縮した。得られた残渣を、イソオクタン/EtOAc (0 ~ 18 % EtOAc) の勾配を用いるシリカゲルのカラムクロマトグラフィーで精製して、0.53 g (49 %) の表題化合物を油状物として得た。GC MS m/z (相対強度、70 eV)。354 (3)、352 (5)、281 (5)、278 (3)、269 (3)、255 (3)、253 (5)、253 (5)、247 (9)、230 (8)、209 (3)、207 (20)、191 (4)、175 (11)、174 (bp)、167 (4)、161

40

50

( 6 )、1 5 6 ( 6 )、1 5 5 ( 3 )、1 5 4 ( 3 )、1 4 9 ( 7 )、1 4 8 ( 6 9 )、1 4 6 ( 5 )、1 4 5 ( 2 9 )、1 3 0 ( 3 )、1 2 8 ( 7 )、1 2 7 ( 3 )、1 2 6 ( 8 )、1 2 0 ( 6 )、1 1 9 ( 1 3 )、1 1 5 ( 3 )、1 1 1 ( 4 )、1 0 1 ( 5 )、1 0 0 ( 1 8 )、9 9 ( 8 )、9 8 ( 3 )、9 1 ( 3 )、8 8 ( 3 )、8 3 ( 3 )、8 2 ( 6 )、8 1 ( 1 0 )、8 0 ( 3 )、7 8 ( 3 )、7 7 ( 5 )、7 4 ( 3 )、7 3 ( 3 )、7 0 ( 6 )、6 9 ( 4 )、6 8 ( 3 )、6 3 ( 3 )、6 1 ( 5 )、5 9 ( 3 )、5 8 ( 4 )、5 7 ( 6 0 )、5 6 ( 1 5 )、5 5 ( 6 )、5 4 ( 8 )、5 2 ( 4 )、5 1 ( 5 )、5 0 ( 5 )。

#### 【 0 3 1 8 】

調製例 1 2 ( 実施例 5 2 A 及び実施例 5 2 B の中間体 ) ;

*tert* - ブチル 3 - ( 3 , 5 - ジフルオロフェノキシ ) アゼチジン - 1 - カルボキシレート

#### 【 0 3 1 9 】

3 , 5 - ジフルオロフェノール ( 4 . 0 0 g、3 0 . 7 m m o l ) を、*tert* - ブチル 3 - ヒドロキシアゼチジン - 1 - カルボキシレート ( 6 . 9 2 g、4 0 . 0 m m o l ) 及びトリフェニルホスフィン ( 1 0 . 4 g、3 9 . 7 m m o l ) と共に D C M ( 1 0 0 m L ) に溶解した。次に、得られた溶液にジイソプロピルアゾジカルボキシレート ( 7 . 8 m L、3 9 . 7 m m o l ) を 0 で滴下した。混合物を冷却しながら 1 時間、次に室温で 1 7 時間撹拌した。D C M で希釈した後、溶液を  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  水溶液、ブラインで洗浄し、次に  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥させた。溶媒を蒸発により除去した。各回イソオクタン / E t O A c ( 0 ~ 8 % E t O A c ) の勾配を用いるシリカゲル 1 0 0 g を使用するカラムクロマトグラフィーにより生成物を 3 回に分けて精製して、出発フェノールでわずかに汚染されている油状物として表題化合物 2 . 3 8 g ( 2 7 % ) を得た。G C M S  $m/z$  ( 相対強度、7 0 e V )。2 3 0 ( 9 )、2 2 9 ( 6 4 )、2 1 2 ( 1 0 )、1 8 5 ( 2 )、1 6 9 ( 2 )、1 6 7 ( 2 )、1 5 7 ( 1 0 )、1 5 6 ( b p )、1 4 4 ( 2 )、1 4 3 ( 2 3 )、1 4 1 ( 3 )、1 3 0 ( 1 3 )、1 2 8 ( 7 )、1 2 7 ( 3 6 )、1 1 5 ( 3 )、1 1 4 ( 2 )、1 1 3 ( 4 )、1 0 2 ( 5 )、1 0 1 ( 9 )、8 2 ( 1 4 )、7 5 ( 2 )、6 3 ( 4 )、5 8 ( 6 )、5 7 ( 9 8 )、5 6 ( 1 3 )、5 5 ( 5 )、5 4 ( 5 )。

#### 【 0 3 2 0 】

調製例 1 3 ( 実施例 7 4 の中間体 )

*tert* - ブチル 3 - [ 3 , 5 - ジフルオロ ( 2 , 4 , 6 -  $2\text{H}_3$  ) フェノキシ ] アゼチジン - 1 - カルボキシレート

#### 【 0 3 2 1 】

3 , 5 - ジフルオロフェノール ( 0 . 1 3 4 g、1 . 0 3 m m o l ) を重水素化 T F A ( 5 g、4 3 m m o l ) と共にバイアルに入れ、バイアルを一晩 8 0 ~ 8 5 に加熱した。揮発性物質を蒸発によって除去し、残渣を D C M と重炭酸水溶液との間で分配した。有機溶液を蒸発により除去し、固体残渣 ( 3 3 m g ) を *tert* - ブチル 3 - ヒドロキシアゼチジン - 1 - カルボキシレート ( 6 0 m g、0 . 3 5 m m o l ) 及びトリフェニルホスフィン ( 9 0 m g、0 . 3 4 m m o l ) と共に D C M ( 1 m L ) に溶解した。ジイソプロピルアゾジカルボキシレート ( 0 . 0 7 m L、0 . 3 5 m m o l ) を加え、混合物を室温で 4 日間撹拌した。生成物を、イソオクタン / E t O A c ( 0 ~ 1 8 % E t O A c ) の勾配を用いてシリカゲルのカラムクロマトグラフィーで精製して、3 0 m g ( 1 0 % ) の表題化合物を得た。G C M S  $m/z$  ( 相対強度、7 0 e V )。2 3 3 ( 5 )、2 3 2 ( 4 0 )、2 3 1 ( 1 2 )、2 1 5 ( 8 )、1 6 0 ( 6 )、1 5 9 ( 6 9 )、1 5 8 ( 2 3 )、1 5 7 ( 6 )、1 4 6 ( 1 3 )、1 4 5 ( 6 )、1 3 3 ( 1 1 )、1 3 0 ( 2 1 )、1 2 9 ( 1 4 )、1 0 4 ( 6 )、8 2 ( 1 3 )、5 8 ( 6 )、5 7 ( b p )、5 6 ( 1 3 )、5 5 ( 6 )、5 4 ( 6 )。

#### 【 0 3 2 2 】

本明細書に開示されている化合物を評価するために、以下の試験を使用した。

#### 【 0 3 2 3 】



## インビボ試験：行動

Omni tech Digiscan 分析装置及びデジタルインターフェースボード (NB DIO-24、National Instruments、USA) を備えた Apple Macintosh コンピュータに接続した 8 台の Digiscan 活性モニター (RX YZM(16)TAO、Omni tech Electronics、Columbus、OH、USA) を用いて行動活性を測定した。各活性モニターは、光ビームセンサを備えた二次金属フレーム ( $W \times L = 40 \text{ cm} \times 40 \text{ cm}$ ) で構成されていた。行動活性の測定中、ラットを透明なアクリル製のケージ ( $W \times L \times H$ 、 $40 \times 40 \times 30 \text{ cm}$ ) に入れ、これを活性モニターに入れた。各活性モニターは 3 列の赤外線フォトビームセンサを備え、各列は 16 個のセンサで構成されていた。ケージの床の正面と側面に沿って 2 列を 90° の角度で配置し、3 列目を床の上 10 cm に配置して垂直方向の活性を測定した。光ビームセンサは 2.5 cm 離間させた。各活性モニターは、弱い室内灯と扇風機を含む、音と光を減衰させる同一の箱に嵌め込んだ。

10

## 【0324】

コンピュータソフトウェアは、オブジェクト指向プログラミング (LabVIEW (商標)、National Instruments、Austin、TX、USA) を用いて書かれた。

## 【0325】

各時間における動物の位置 (水平重心及び垂直活性) を表す各活性モニターからの行動データを、25 Hz のサンプリング周波数で記録し、特注の LABVIEW (商標) アプリケーションを使用して収集した。各記録セッションからのデータを保存し、移動距離に関して分析した。各行動記録セッションは、試験化合物の注射の約 5 分後から始めて 60 分続いた。

20

## 【0326】

本明細書に開示されている化合物を、前処置されていない Sprague-Dawley ラットにおける自発運動活性に対する効果について (投与後 0 ~ 60 分移動した累積距離に基づいて)、 $100 \mu\text{mol} / \text{kg}$  (皮下) までの用量で試験した。

## 【0327】

本明細書に開示の化合物の広い用量範囲にわたって、自発運動活性の増加は観察されず、むしろ、全ての試験用量における実施例 2 の化合物、2 番目に高用量での実施例 3 の化合物、及び最高試験用量での実施例 39 の化合物等、いくつかについて有意な減少があった。参照化合物については、自発運動活性の有意な増加が最高用量で観察された。

30

## 【0328】

本明細書に記載のアッセイで自発運動活性を測定し、自発運動活性を対照手段の % として表し、対照手段が食塩水である場合、本開示の化合物のいくつかは自発運動活性に影響を及ぼさない。本明細書に記載のアッセイで自発運動活性を測定し、自発運動活性を対照手段の % として表し、対照手段が食塩水である場合、本開示のいくつかの実施形態は自発運動活性を低下させる。本明細書に記載のアッセイで自発運動活性を測定し、自発運動活性を対照手段の % として表し、対照手段が食塩水である場合、本開示のいくつかの実施形態は自発運動活性を用量依存的に減少させる。本明細書に記載のアッセイで自発運動活性を測定し、自発運動活性を対照手段の % として表し、対照手段が食塩水である場合、 $11 \mu\text{mol} / \text{kg}$  等の低用量において本開示の化合物のいくつかは自発運動活性に影響を及ぼさない。本明細書に記載のアッセイで自発運動活性を測定し、自発運動活性を対照手段の % として表し、対照手段が食塩水である場合、約  $11 \mu\text{mol} / \text{kg}$  等の低用量において本開示によるいくつかの化合物は自発運動活性を約 95 % 以下に低下させる。本明細書に記載のアッセイで自発運動活性を測定し、自発運動活性を対照手段の % として表し、対照手段が食塩水である場合、約  $11 \mu\text{mol} / \text{kg}$  等の低用量において本開示によるいくつかの化合物は自発運動活性を約 70 % 以下に低下させる。

40

## 【0329】

本明細書に記載のアッセイで自発運動活性を測定し、自発運動活性を対照手段の % として

50

表し、対照手段が食塩水である場合、約  $33 \mu\text{mol} / \text{kg}$  等の中用量において本開示の化合物のいくつかは自発運動に影響を及ぼさない。本明細書に記載のアッセイで自発運動活性を測定し、自発運動活性を対照手段の%として表し、対照手段が食塩水である場合、約  $33 \mu\text{mol} / \text{kg}$  等の中用量において本開示によるいくつかの化合物は自発運動活性を約 75 % 以下に低下させる。本明細書に記載のアッセイで自発運動活性を測定し、自発運動活性を対照手段の%として表し、対照手段が食塩水である場合、約  $33 \mu\text{mol} / \text{kg}$  等の中用量において本開示によるいくつかの化合物は自発運動活性を約 60 % 以下に低下させる。本明細書に記載のアッセイで自発運動活性を測定し、自発運動活性を対照手段の%として表し、対照手段が食塩水である場合、約  $33 \mu\text{mol} / \text{kg}$  等の中用量において本開示によるいくつかの化合物は自発運動活性を約 35 % 以下に低下させる。

10

**【0330】**

本明細書に記載のアッセイで自発運動活性を測定し、自発運動活性を対照手段の%として表し、対照手段が食塩水である場合、約  $100 \mu\text{mol} / \text{kg}$  等の高用量において本開示の化合物のいくつかは自発運動活性に影響を及ぼさない。本明細書に記載のアッセイで自発運動活性を測定し、自発運動活性を対照手段の%として表し、対照手段が食塩水である場合、約  $100 \mu\text{mol} / \text{kg}$  等の高用量において本開示の化合物のいくつかは自発運動活性に影響を及ぼさないが、参照化合物 3 - (3, 4 - ジクロロフェノキシ) アゼチジン塩酸と比較した場合には自発運動活性の低下を示す。本明細書に記載のアッセイで自発運動活性を測定し、自発運動活性を対照手段の%として表し、対照手段が食塩水である場合、約  $100 \mu\text{mol} / \text{kg}$  等の高用量において本開示によるいくつかの化合物は自発運動活性を約 80 ~ 90 % 以下に低下させる。本明細書に記載のアッセイで自発運動活性を測定し、自発運動活性を対照手段の%として表し、対照手段が食塩水である場合、約  $100 \mu\text{mol} / \text{kg}$  等の高用量において本開示によるいくつかの化合物は自発運動活性を約 70 % 以下に低下させる。本明細書に記載のアッセイで自発運動活性を測定し、自発運動活性を対照手段の%として表し、対照手段が食塩水である場合、約  $100 \mu\text{mol} / \text{kg}$  等の高用量において本開示によるいくつかの化合物は自発運動活性を約 55 % 以下に低下させる。本明細書に記載のアッセイで自発運動活性を測定し、自発運動活性を対照手段の%として表し、対照手段が食塩水である場合、約  $100 \mu\text{mol} / \text{kg}$  等の高用量において本開示によるいくつかの化合物は自発運動活性を約 26 % 以下に低下させる。

20

**【0331】**

本明細書で使用される「約」という用語は、プラス又はマイナス 10 % 等、記載された数値の妥当な範囲内を意味する。

30

**【0332】**

自発運動活性の増加は、アンフェタミンやコカインのような精神刺激薬の顕著な特徴であり、潜在的な濫用責任の予測因子として使用することができる。DAT に対する参照化合物の有意な親和性は、自発運動活性の観察された増加とよく相関している (表 1)。

**【0333】**

表 1 : 薬剤未投与ラットの自発運動活性に対する本明細書に開示の化合物の効果

40

【表 1】

| 実施例       | 11 $\mu$ mol/kg<br>(対照手段 <sup>a</sup> の%) | 33 $\mu$ mol/kg<br>(対照手段 <sup>a</sup> の%) | 100mol/kg<br>(対照手段 <sup>a</sup> の%) |
|-----------|---|---|-------------------------------------|
| 参照化合物*    | 1 3 2 $\pm$ 1 0                           | 1 0 8 $\pm$ 2 3                           | 3 2 3 $\pm$ 5 0 **                  |
| 実施例 1 A   | 1 3 5 $\pm$ 1 7                           | 1 6 3 $\pm$ 1 7 *                         | 1 2 1 $\pm$ 2 3                     |
| 実施例 2     | 6 6 $\pm$ 8 **                            | 5 7 $\pm$ 5 ***                           | 2 1 $\pm$ 5 ***                     |
| 実施例 3     | 1 1 4 $\pm$ 1 8                           | 7 1 $\pm$ 2 6                             | 4 4 $\pm$ 8 *                       |
| 実施例 3 9   | 1 3 2 $\pm$ 1 4                           | 1 0 3 $\pm$ 1 8                           | 7 8 $\pm$ 1 9                       |
| 実施例 5 2 B | 9 3 $\pm$ 1 5                             | 3 0 $\pm$ 5 *                             | 4 6 $\pm$ 8                         |
| 実施例 5 2 C | 1 2 8 $\pm$ 2 5                           | 7 4 $\pm$ 2 4                             | 7 3 $\pm$ 1 5                       |

<sup>a</sup>食塩水で処置した対照群

\*参照化合物：3-（3，4-ジクロロフェノキシ）アゼチジン塩酸

## 【0334】

動物を薬物投与直後に運動性メーターに入れ、自発運動活性を60分間記録した（カウント/60分）。結果は対照手段のパーセントとして提示されている。統計的有意性は、スチューデントのt検定（両側）対対照を用いて評価した。\*は $p < 0.05$ 、\*\*は $p < 0.01$ 、\*\*\*は $p < 0.001$ 、 $n = 5$ を表す。

## 【0335】

インビボ試験：神経化学

行動活性セッションの後、ラットを断頭し、それらの脳を速やかに取り出し、氷冷ペトリ皿の上に置いた。脳を右側部分と左側部分に解剖し、右側部分を神経化学物質についてHPLCで分析し、左側部分を遺伝子発現について分析した。各ラットの辺縁系前脳、線条体、前頭皮質、海馬、及び残りの半球部分を解剖して凍結した。続いて各脳部分をそのモノアミン含有量及び代謝産物に関して分析した。

## 【0336】

モノアミン伝達物質（NA（ノルアドレナリン）、DA（ドーパミン）、5-HT（セロトニン）、及び1つの対応する酸（DOPAC（3，4-ジヒドロキシフェニル酢酸））を、HPLC分離及び電気化学的検出によって脳組織ホモジネート中で定量した。

## 【0337】

分析方法は、アミン又は酸専用の2種類のクロマトグラフ分離に基づいている。2つのクロマトグラフィシステムは、10ポートバルブを備えた共通の自動インジェクタと、2つのシステムに同時注入するための2つのサンプルループを共有する。両システムとも逆相カラム（Luna C18（2）、粒径3  $\mu$ m、50  $\times$  2 mm内径、Phenomenex）を備えており、電気化学的検出はガラス状炭素電極（MF-1000、Bioanalytical Systems、Inc.）上で2つの電位で行う。カラム流出物はT字型接続部を介して検出器セル又は廃棄物排出口に送られる。これは2つの電磁弁によって行い、電磁弁は廃棄物又は検出器出口のいずれかを遮断する。クロマトグラフフロントが検出器に到達するのを防ぐことによって、より良い検出条件が達成される。酸系の水性移動相（0.4 ml/分）は、クエン酸14 mM、クエン酸ナトリウム10 mM、メタノール15%（v/v）、及びEDTA 0.1 mMを含有する。Ag/AgCl基準に対する検出電位は0.45及び0.60 Vである。アミン系の水性イオン対移動相（0.5 ml/分）は、クエン酸5 mM、クエン酸ナトリウム10 mM、メタノール9%（v/v）、MeCN（10.5%（v/v））、デカンサルホン酸0.45 mM、及びEDTA 0.1 mMを含有する。Ag/AgCl基準に対する検出電位は0.45及び0.65 Vである。

## 【0338】

本明細書に開示の化合物は、皮質が局所的に優先されてDOPACレベルを上昇させることが示されている（表2）。

## 【 0 3 3 9 】

本明細書に開示のアッセイで測定し、各試験化合物の濃度が  $100 \mu\text{mol} / \text{kg}$  であり、対照手段が食塩水による処理である場合、本開示の化合物のいくつかは皮質中の DOPAC レベルを対照手段の約  $120\%$  に上昇させる。本明細書に開示のアッセイで測定し、各試験化合物の濃度が  $100 \mu\text{mol} / \text{kg}$  であり、対照手段が食塩水による処理である場合、本開示の化合物のいくつかは皮質中の DOPAC レベルを対照手段の約  $200\%$  に上昇させる。本明細書に開示のアッセイで測定し、各試験化合物の濃度が  $100 \mu\text{mol} / \text{kg}$  であり、対照手段が食塩水による処理である場合、本開示の化合物のいくつかは皮質中の DOPAC レベルを対照手段の約  $230\%$  に上昇させる。本明細書に開示のアッセイで測定し、各試験化合物の濃度が  $100 \mu\text{mol} / \text{kg}$  であり、対照手段が食塩水による処理である場合、本開示の化合物のいくつかは皮質中の DOPAC レベルを対照手段の約  $300\%$  に上昇させる。本明細書に開示のアッセイで測定し、各試験化合物の濃度が  $100 \mu\text{mol} / \text{kg}$  であり、対照手段が食塩水による処理である場合、本開示の化合物のいくつかは線条体中の DOPAC レベルを対照手段の約  $200\%$  又は約  $300\%$  に上昇させる。本明細書に開示のアッセイで測定し、各試験化合物の濃度が  $100 \mu\text{mol} / \text{kg}$  であり、対照手段が食塩水による処理である場合、本開示の化合物のいくつかは皮質中の DOPAC レベルを対照手段の最大約  $300\%$  まで上昇させる。本明細書に開示のアッセイで測定し、各試験化合物の濃度が  $100 \mu\text{mol} / \text{kg}$  であり、対照手段が食塩水による処理である場合、本開示の化合物のいくつかは皮質中の DOPAC レベルを対照手段の約  $300\%$  以上に上昇させる。

10

20

## 【 0 3 4 0 】

本明細書に開示のアッセイで測定し、各試験化合物の濃度が  $100 \mu\text{mol} / \text{kg}$  である場合、本開示の化合物のいくつかは線条体及び皮質中の DOPAC レベルを上昇させる。本明細書に開示のアッセイで測定し、各試験化合物の濃度が  $100 \mu\text{mol} / \text{kg}$  である場合、本開示の化合物のいくつかは線条体又は皮質中の DOPAC レベルに影響を及ぼさない。本明細書に開示のアッセイで測定し、各試験化合物の濃度が  $100 \mu\text{mol} / \text{kg}$  である場合、本開示の化合物のいくつかは線条体及び皮質中の DOPAC レベルに影響を及ぼさない。本明細書に開示のアッセイで測定し、各試験化合物の濃度が  $100 \mu\text{mol} / \text{kg}$  である場合、本開示の化合物のいくつかは線条体及び / 又は皮質中の DOPAC レベルに影響を及ぼさないが、参照化合物 3 - ( 3 , 4 - ジクロロフェノキシ ) アゼチジン塩酸と比較した場合には線条体及び / 又は皮質中の DOPAC レベルを上昇させる。

30

## 【 0 3 4 1 】

表 2 : ラットへの皮下投与 (  $100 \mu\text{mol} / \text{kg}$  ) 後の 2 つの異なる脳領域における DOPAC の組織レベルに対する効果

【表 2】

| 化合物       | DOPAC線条体±SEM<br>(対照手段 <sup>a</sup> の%) | DOPAC皮質±SEM<br>(対照手段 <sup>a</sup> の%) |
|-----------|--|---------------------------------------|
| 参照化合物*    | $89 \pm 2.5$                           | $86 \pm 5.6$                          |
| 実施例 1 A   | $53 \pm 2^{***}$                       | $300 \pm 26^{***}$                    |
| 実施例 2     | $96 \pm$                               | $121 \pm 5.6$                         |
| 実施例 3     | $158 \pm 3.4^{***}$                    | $201 \pm 11^{***}$                    |
| 実施例 3 9   | $247 \pm 13^{***}$                     | $191 \pm 18^{**}$                     |
| 実施例 5 2 B | $72 \pm 1.7^{***}$                     | $229 \pm 4.6^{***}$                   |

<sup>a</sup> 食塩水で処置した対照群

\* 参照化合物 : 3 - ( 3 , 4 - ジクロロフェノキシ ) アゼチジン塩酸

40

## 【 0 3 4 2 】

上表に示した各化合物又は食塩水 ( 対照 ) は、動物を 殺する 65 分前に皮下 ( s . c .

50

）投与した。DOPACの結果は、対照手段の $\% \pm \text{SEM}$ （平均の標準誤差）として表示している。統計的有意性は、スチューデントのt検定（両側）対対照を用いて評価した。\*は $p < 0.05$ 、\*\*は $p < 0.01$ 、\*\*\*は $p < 0.001$ 、 $n = 5$ を表す。

#### 【0343】

インビボ試験：経口での生物学的利用能

動脈カテーテル及び静脈カテーテルの植込みの48時間後に実験を行う。試験化合物を $12.5 \mu\text{mol/kg}$ で経口投与又は静脈カテーテルを用いて $5 \mu\text{mol/kg}$ で静脈内投与する（1群当たり $n = 3$ ）。次に、試験化合物の投与後6時間中、0、3、9、27、60、120、180、240、300、及び360分の時点で動脈血サンプルを採取する。経口での生物学的利用能は、各ラットについて静脈内投与後に得られたAUC（曲線下面積）に対する経口投与後に得られたAUCの比として計算した。パラメータAUCは以下に従って計算した。

#### 【0344】

AUC：時間ゼロから最終測定濃度（Clast）までの血漿濃度対時間曲線下面積を対数/線形台形法によって計算した。

#### 【0345】

試験化合物のレベルは、液体クロマトグラフィー-質量分析（LC-MS）（Hewlett-Packard 1100MSDシリーズ）で測定する。LC-MSモジュールには、クォータナリポンプシステム、真空デガッサ、サーモスタットオートサンブラ、サーモスタットカラムコンパートメント、ダイオードアレイ検出器、及びAPI-ESスプレーチャンバが含まれる。データ処理は、HP ChemStation rev. A.06.03システムで行った。機器設定：MSDモード：選択イオンモニタリング（SIM）MSD極性：ポジティブ、ガス温度：350、乾燥ガス：13.0 l/min、ネブライザーガス：50 psig、キャピラリー電圧：5000 V、フラグメンター電圧：70 V

#### 【0346】

分析カラム：ACE EXCEL 3 C18 - PFP（ $3.0 \times 100 \text{ mm}$ 、 $3.0 \mu\text{m}$ ）、20。移動相は酢酸（0.03%）（溶媒A）及びアセトニトリル（溶媒B）であった。移動相の流速は0.5 ml/minであった。溶出は5%の溶媒Bで開始し、次に、7分かけて70%まで直線性を増加させた。

#### 【0347】

抽出手順：

血漿サンプル100  $\mu\text{L}$ を、内部標準を含むACN 400  $\mu\text{L}$ と混合する。混合後、サンプルを4、14000 rpmで10分間遠心分離する。上清を他の試験管に移し、窒素流下で蒸発させる。次に、残渣を150  $\mu\text{L}$ の0.1% HAcに溶解し、遠心分離し、LC-MS分析用に100  $\mu\text{L}$ のガラスバイアルに移した（10  $\mu\text{L}$ 注入）。選択イオン（MH<sup>+</sup>）をモニターした。1～500 pmolの範囲にわたる標準曲線は、ブランク血漿サンプルに適切な量の試験化合物を添加することによって作成される。

#### 【0348】

インビトロ試験：ラット肝臓ミクロソームにおける代謝安定性

プールした雄ラット肝臓ミクロソーム（RLM）（20 mg/ml）をBD Bioscienceから購入した（#452501）。

#### 【0349】

プールした雄イヌ肝臓ミクロソーム（DLM）（20 mg/ml）をBD Bioscienceから購入した（#452601）。

#### 【0350】

プールしたヒト肝臓ミクロソーム（HLM）（20 mg/ml）をBD Bioscienceから購入した（#452161）。

#### 【0351】

水で希釈した1  $\mu\text{L}$ の0.2 mM又は1 mMの試験物質、及び10  $\mu\text{L}$ の20 mg/mLラット肝臓ミクロソームを149  $\mu\text{L}$ の37 緩衝液1と混合し、40  $\mu\text{L}$ の4.1 mg

10

20

30

40

50

/mL NADPHを添加することにより反応を開始させた。加熱ブロック (LAB - LINE、MULTI - BLOCK Heater又はlab4you、TS - 100 Thermoシェーカー、700 rpm) 中、37 で15分又は60分インキュベートした後、100 µlの純粋なアセトニトリルを添加して反応を停止させた。次に、4 で10分間、10.000 gの遠心分離 (Heraeus、Biofuge fresco) 後にペレットを排除することによってタンパク質沈殿物を除去した。移動相 (グラジエント) として0.03% 酢酸及びアセトニトリルを使用するZorbax SB - C18カラム (2.1 \* 150 mm、5 µm)、又は移動相 (グラジエント) として0.03% 酢酸及びアセトニトリルを使用するACE EXCEL3 C18 - PFP (3.0 \* 100 mm、3.0 µm) と共に、HPLC - MS (Hewlett - Packard 1100 MSD シリーズ) を用いて試験化合物を分析した。15分の代謝回転は、15分後に除去された試験化合物の画分として計算し、0分レベルの百分率、即ち100 × [0分での試験化合物濃度 - 15分での濃度] / 0分での濃度で表した。肝臓ミクロソームとのインキュベーションのプロトコルは、Crespi CL及びStresser DM、J Pharm Tox Meth、2000、44; 325 - 31及びRenwick ABら、Xenobiotica、2001、31 (4); 187 - 204に記載されている。

#### 【0352】

##### 微小透析

実験を通して、体重280 ~ 320 gの雄のSprague - Dawleyラットを用いた。実験前に、動物は各ケージに最大5匹の群で収容し、水と食物を自由に摂取させた。動物は手術の少なくとも1週間前に収容し、実験に使用した。

#### 【0353】

微小透析実験には、I型プローブ (Santiago及びWestrink、N - S Arch Pharmacol、1990、342; 407 - 14) の修正版 (Watersら、J Neural Transm Gen Sect、1994、98 (1); 39 - 55) を、AN69 ポリアクリロニトリル/メチルスルホン酸ナトリウムコポリマー (HOSPAL; o.d/i.d. 310/220 µm: 透析膜) (Gambro、Lund、Sweden) と共に使用した。背側線条体では、透析膜の露出長さ3 mmを有するプローブを使用し、前前頭皮質では対応する長さは2.5 mmであった。ラットは、Kopf 定位固定器具に装着しながら、イソフルラン吸入麻酔下で手術した。座標はブレグマに対して計算し、Paxinos 及びWatson (New York、Academic Press、1986; 図8及び図14) によると、背側線条体AP + 1.0、ML ± 2.6、DV 6.2; 前前頭皮質AP + 3.2、ML ± 1.2、DV - 4, 0 8°であった。透析プローブを定位固定誘導下のバーホールに配置し、ホスファチン歯科用セメント (DAB Dental) でセメント固定した。

#### 【0354】

ラットは透析実験の前に48時間ケージに収容し、手術から回復させ、以下の実験中に麻酔薬との薬物相互作用の危険性を最小限にした。この期間中、ラットは食物と水を自由に摂取することができた。実験当日、巡回装置を介して、ラットをマイクロ灌流ポンプに接続し、ケージ内で交換し、ケージではその監禁内で自由に動くことができた。灌流媒体は、NaCl; 140、CaCl<sub>2</sub>; 1.2、KCl; 3.0、MgCl<sub>2</sub>; 1.0 (mmol/l) を含有するリンゲル液であった (Moghaddam及びBunney、Neurochem、1989、53; 652 - 4)。ポンプを2 µl/分の灌流速度に設定し、40 µlのサンプル容量を20分毎に集めた。

#### 【0355】

サンプリングを開始する前に、ラットを少なくとも40分間灌流した。各20分のうち5つの画分を集め、最後の3つをベースラインの確立のために使用した。ベースライン画分を集めた後、透析実験に対する薬理的試みを開始した。ピヒクルとしての0.9% NaCl (食塩水) と共に、5 ml/kgの容量で試験化合物を注射 (皮下) で投与した。

#### 【0356】

分析方法は、アミン又は酸専用の2種類のクロマトグラフ分離に基づいていた。2つのクロマトグラフィーシステムは、10ポートバルブを備えた共通の自動インジェクタと、2つのシステムに同時に注入するための2つのサンプルループを共有していた。

【0357】

先にカラム交換配置で逆相分離して、酸を逆相クロマトグラフィーにより分離し、一方アミンを逆相イオン対クロマトグラフィーにより分離した。続いてカラム交換配置で逆相分離した。長さの異なる3つの分離カラム(Luna C18(2)、粒径3 µm、内径2 mm、Phenomenex)を使用した。電気化学的検出はガラス状炭素電極(MF-1000、Bioanalytical Systems、Inc.)で行った。

【0358】

酸系の水性移動相(0.6 ml/分)は、クエン酸(40 mM、リン酸水素二カリウム10 mM、メタノール8~11%(v/v)、及びEDTA 0.1 mM)を含有していた。カラム長は30 mmであり、Ag/AgCl基準に対する検出電位は0.74 Vであった。

【0359】

アミン系の水性イオン対移動相(0.4 ml/分)は、クエン酸5 mM、クエン酸ナトリウム10 mM、アセトン9%(v/v)、テトラヒドロフラン3%(v/v)、ドデカンスルホン酸0.025 mM、及びEDTA 0.1 mMを含有していた。カラム長は50 mmであり、先行カラムは20 mmであった。Ag/AgClに対する検出電位は0.45及び0.65 Vであった。結合逆相分離用の水性移動相は、ドデカンスルホン酸を添加しなかったこと以外はイオン対移動相と同一であった。

【0360】

実験後、ラットを灌流ポンプから切り離し、ペントバルビタールvet.で死亡させ、断頭した。ラットの脳を速やかに取り出し、その後のプローブ位置測定検査の前に約30分間-20℃で保存した。スウェーデンのイエーテボリにある動物倫理委員会は、これらの実験に適用される手順を承認した。

【0361】

データ分析：死後の脳組織の目視検査によって検証した際に透析プローブが正しく配置されたラットからの結果のみを統計分析に含めた。試験化合物の投与直前に収集した3つの連続した画分で測定されたレベルを平均することによって、各分析物及び領域について薬物投与前のベースライン値を計算した。次に、投薬後の各時点でのモノアミン透析液含有量をベースラインレベルの百分率として計算した。次に、各時点について、全てのラットからのデータを平均した。本明細書に提示された表において、投薬後に観察された最大の増加、即ち薬物投与前のベースラインの平均百分率の最大値が示されている。各分析物及び領域の平均百分率の計算に使用されたラットの数も表に示されている。

【0362】

インピボ脳微小透析を使用して、本明細書に開示される化合物は、線条体(Stri)よりも前頭皮質(FC)が局所的に優先してドーパミン及びノルエピネフリン(ノルアドレナリン)の細胞外レベルを上昇させることが示された。場合によっては、セロトニンも脳の領域にわたって増加している(表3)。本開示の化合物のいくつかは、食塩水で処置した対照群と比較した場合に、報告されたSERT、NET、及びノ又はDATに対する親和性の低下に加えて、前頭皮質又は線条体のいずれか又は両方において細胞外ドーパミン及びノルエフィネフリンのレベルを示し、且つ上昇させた。本開示の化合物のいくつかは、食塩水で処置した対照群と比較し、SERT、NET、及びノ又はDATレベルが参照化合物：3-(3,4-ジクロロフェノキシ)アゼチジン塩酸よりも低い場合、報告されたSERT、NET、及びノ又はDATに対する親和性の低下に加えて、前頭皮質又は線条体のいずれか又は両方において細胞外ドーパミン及びノルエフィネフリンのレベルを示し、且つ上昇させた。

【0363】

食塩水で処置した対照群と比較し、SERT、NET、及びノ又はDATレベルが対照に対して0%未満から最大60%の間であり、これが対照と比較して約89~約95%の間

10

20

30

40

50

である参照化合物 3 - ( 3 , 4 - ジクロロフェノキシ ) アゼチジン塩酸レベルよりも低い場合、本開示の化合物のいくつかは、報告された S E R T、N E T、及び / 又は D A T に対する親和性の低下に加えて、前頭皮質又は線条体のいずれか又は両方において細胞外ドーパミン及びノルエフィネフリンのレベルを示し、かつ上昇させた。

#### 【 0 3 6 4 】

本明細書に開示のアッセイに従って測定した場合、本明細書に開示のいくつかの化合物は、食塩水で処置した対照群と比較して線条体 ( S t r i ) におけるドーパミンの細胞外レベルを約 1 0 0 % ~ 約 1 5 0 % に上昇させる。本明細書に開示のアッセイに従って測定した場合、本明細書に開示のいくつかの化合物は、食塩水で処置した対照群と比較して線条体 ( S t r i ) におけるドーパミンの細胞外レベルを約 1 5 0 % ~ 約 2 2 0 % に上昇させる。本明細書に開示のアッセイに従って測定した場合、本明細書に開示のいくつかの化合物は、食塩水で処置した対照群と比較して線条体 ( S t r i ) におけるドーパミンの細胞外レベルを約 2 2 0 % に上昇させる。本明細書に開示のアッセイに従って測定した場合、本明細書に開示のいくつかの化合物は、食塩水で処置した対照群と比較して線条体 ( S t r i ) におけるドーパミンの細胞外レベルを最大約 2 2 0 % まで上昇させる。本明細書に開示のアッセイに従って測定した場合、本明細書に開示のいくつかの化合物は、食塩水で処置した対照群と比較して、線条体 ( S t r i ) におけるドーパミンの細胞外レベルを対照群に対して約 2 2 0 % 以上上昇させる。

10

#### 【 0 3 6 5 】

本明細書に開示されるいくつかの化合物は、対照群と比較して報告された S E R T、N E T 及び / 又は D A T に対する親和性の低下に加えて、線条体 ( S t r i ) におけるドーパミンの細胞外レベルを上昇させる。本明細書に開示されるいくつかの化合物は、対照群と比較して報告された未変化又は減少した自発運動活性に加えて、線条体 ( S t r i ) レベルにおけるドーパミンの細胞外レベルを上昇させる。

20

#### 【 0 3 6 6 】

本明細書に開示されるいくつかの化合物は、対照群と比較して報告された未変化若しくは減少した自発運動活性及び / 又は報告された S E R T、N E T、及び / 又は D A T に対する親和性の低下に加えて、線条体 ( S t r i ) におけるドーパミンの細胞外レベルを上昇させる。本明細書に開示されるいくつかの化合物は、対照群と比較して報告された線条体又は前頭皮質における未変化又は上昇した A r c レベルに加えて、線条体 ( S t r i ) におけるドーパミンの細胞外レベルを上昇させる。本明細書に開示のアッセイに従って測定した場合、本明細書に開示のいくつかの化合物は、( S t r i ) におけるノルエピネフリンの細胞外レベルを、食塩水で処置した対照群に対して約 1 5 0 ~ 約 2 0 0 % に上昇させる。本明細書に開示のアッセイに従って測定した場合、本明細書に開示のいくつかの化合物は、線条体 ( S t r i ) におけるノルエピネフリンの細胞外レベルを、食塩水で処置した対照群に対して約 2 0 0 % ~ 3 0 0 % に上昇させる。本明細書に開示のアッセイに従って測定した場合、本明細書に開示のいくつかの化合物は、線条体 ( S t r i ) におけるノルエピネフリンの細胞外レベルを、食塩水で処置した対照群に対して約 4 0 0 % ~ 約 5 0 0 % に上昇させる。本明細書に開示のアッセイに従って測定した場合、本明細書に開示のいくつかの化合物は、線条体 ( S t r i ) におけるノルエピネフリンの細胞外レベルを、食塩水で処置した対照群に対して約 5 0 0 % 以上上昇させる。本明細書に開示のアッセイに従って測定した場合、本明細書に開示のいくつかの化合物は、線条体 ( S t r i ) におけるノルエピネフリンの細胞外レベルを、食塩水で処置した対照群に対して最大約 5 0 0 % まで上昇させる。本明細書に開示のアッセイに従って測定した場合、本明細書に開示のいくつかの化合物は、線条体 ( S t r i ) におけるノルエピネフリンの細胞外レベルを、食塩水で処置した対照群に対して約 5 0 0 % 以上に上昇させる。

30

40

#### 【 0 3 6 7 】

本明細書に開示されるいくつかの化合物は、対照群と比較して報告された S E R T、N E T、及び / 又は D A T に対する親和性の低下に加えて、線条体 ( S t r i ) におけるノルエピネフリンの細胞外レベルを上昇させる。本明細書に開示されるいくつかの化合物は、

50



対照群と比較して報告された未変化又は減少した自発運動活性に加えて、線条体 (S t r i) レベルにおけるドーパミンの細胞外レベルを上昇させる。本明細書に開示されるいくつかの化合物は、対照群と比較して報告された未変化又は減少した自発運動活性及び / 又は報告された S E R T、N E T、及び / 又は D A T に対する親和性の低下に加えて、線条体 (S t r i) におけるドーパミンの細胞外レベルを上昇させる。本明細書に開示されるいくつかの化合物は、対照群と比較して報告された線条体又は前頭皮質における未変化又は上昇した A r c レベルに加えて、線条体 (S t r i) におけるドーパミンの細胞外レベルを上昇させる。

【 0 3 6 8 】

本明細書に開示のアッセイに従って測定した場合、本明細書に開示されるいくつかの化合物は、前頭皮質 (F C) におけるドーパミンの細胞外レベルを、食塩水で処置した対照群に対して約 3 5 0 % ~ 4 0 0 % に上昇させる。

10

【 0 3 6 9 】

本明細書に開示のアッセイに従って測定した場合、本明細書に開示されるいくつかの化合物は、前頭皮質 (F C) におけるドーパミンの細胞外レベルを、食塩水で処置した対照群に対して約 4 0 0 % ~ 6 0 0 % に上昇させる。

【 0 3 7 0 】

本明細書に開示のアッセイに従って測定した場合、本明細書に開示されるいくつかの化合物は、前頭皮質 (F C) におけるドーパミンの細胞外レベルを、食塩水で処置した対照群に対して約 6 0 0 % ~ 8 0 0 % に上昇させる。本明細書に開示のアッセイに従って測定した場合、本明細書に開示されるいくつかの化合物は、前頭皮質 (F C) におけるドーパミンの細胞外レベルを、食塩水で処置した対照群に対して約 1 6 0 0 % に上昇させる。本明細書に開示のアッセイに従って測定した場合、本明細書に開示されるいくつかの化合物は、前頭皮質 (F C) におけるドーパミンの細胞外レベルを、食塩水で処置した対照群に対して最大約 1 6 0 0 % まで上昇させる。本明細書に開示のアッセイに従って測定した場合、本明細書に開示されるいくつかの化合物は、前頭皮質 (F C) におけるドーパミンの細胞外レベルを、食塩水で処置した対照群に対して約 1 6 0 0 % 以上に上昇させる。

20

【 0 3 7 1 】

本明細書に開示のアッセイに従って測定した場合、本明細書に開示されるいくつかの化合物は、前頭皮質 (F C) におけるノルエピネフリンの細胞外レベルを、食塩水で処置した対照群に対して約 4 0 0 % ~ 8 0 0 % に上昇させる。

30

【 0 3 7 2 】

本明細書に開示のアッセイに従って測定した場合、本明細書に開示されるいくつかの化合物は、前頭皮質 (F C) におけるドーパミンの細胞外レベルを、食塩水で処置した対照群に対して約 8 0 0 % ~ 1 0 0 0 % に上昇させる。

【 0 3 7 3 】

本明細書に開示のアッセイに従って測定した場合、本明細書に開示されるいくつかの化合物は、前頭皮質 (F C) におけるドーパミンの細胞外レベルを、食塩水で処置した対照群に対して約 1 0 0 0 % ~ 1 4 0 0 % に上昇させる。本明細書に開示のアッセイに従って測定した場合、本明細書に開示のいくつかの化合物は、前頭皮質 (F C) におけるドーパミンの細胞外レベルを、食塩水で処置した対照群に対して約 1 4 0 0 % ~ 2 0 0 0 % に上昇させる。本明細書に開示のアッセイに従って測定した場合、本明細書に開示されるいくつかの化合物は、前頭皮質 (F C) におけるドーパミンの細胞外レベルを、食塩水で処置した対照群に対して約 2 0 0 0 % ~ 3 6 0 0 % に上昇させる。

40

【 0 3 7 4 】

本明細書に開示のアッセイに従って測定した場合、本明細書に開示されるいくつかの化合物は、前頭皮質 (F C) におけるドーパミンの細胞外レベルを、食塩水で処置した対照群に対して最大約 3 6 0 0 % まで上昇させる。本明細書に開示のアッセイに従って測定した場合、本明細書に開示されるいくつかの化合物は、前頭皮質 (F C) におけるドーパミンの細胞外レベルを、食塩水で処置した対照群に対して約 3 6 0 0 % 以上に上昇させる。

50

## 【 0 3 7 5 】

表 3 : ベースライン値と比較した最大効果 ( 対照の %  $\pm$  S E M ) 5 0  $\mu$  m o l / k g 皮下  
【表 3】

| 化合物       | NA Stri<br>(対照の%)<br>$\pm$ SEM | DA Stri<br>(対照の%)<br>$\pm$ SEM | 5-HT Stri<br>(対照の%)<br>$\pm$ SEM | NA FC<br>(対照の%)<br>$\pm$ SEM | DA FC<br>(対照の%)<br>$\pm$ SEM | 5-HT FC<br>(対照の%)<br>$\pm$ SEM |
|-----------|--------------------------------|--------------------------------|----------------------------------|------------------------------|------------------------------|--------------------------------|
| 参照化合物**   | 987 $\pm$ 425                  | 136 $\pm$ 48                   | 1326 $\pm$ 13                    | 2252 $\pm$ 687               | 1023 $\pm$ 141               | 682 $\pm$ 14                   |
| 実施例1A     | 155 $\pm$ 33 <sup>a</sup>      | 155 $\pm$ 9.6 <sup>a</sup>     | 217 $\pm$ 21 <sup>a</sup>        | 2089 $\pm$ 530               | 1584 $\pm$ 70 <sup>a</sup>   | 207 $\pm$ 49 <sup>a</sup>      |
| 実施例2      | —                              | 134 $\pm$ 13 <sup>a</sup>      | 202 $\pm$ 5.6 <sup>a</sup>       | 1415 $\pm$ 267 <sup>a</sup>  | 600 $\pm$ 5.8 <sup>a</sup>   | 160 $\pm$ 32 <sup>a</sup>      |
| 実施例3      | —                              | 196 $\pm$ 22 <sup>a</sup>      | 197 $\pm$ 80 <sup>a</sup>        | 3642 $\pm$ 168 <sup>a</sup>  | 735 $\pm$ 18 <sup>a</sup>    | 205 $\pm$ 78 <sup>a</sup>      |
| 実施例10     | —                              | 126 $\pm$ 10 <sup>a</sup>      | 1073 $\pm$ 557 <sup>a</sup>      | 799 $\pm$ 137 <sup>a</sup>   | 466 $\pm$ 161 <sup>a</sup>   | 709 $\pm$ 139 <sup>a</sup>     |
| 実施例20     | —                              | 146 $\pm$ 4 <sup>a</sup>       | 141 <sup>b</sup>                 | 1077 $\pm$ 203 <sup>a</sup>  | 441 $\pm$ 35 <sup>a</sup>    | 164 $\pm$ 36 <sup>a</sup>      |
| 実施例38     | 306 $\pm$ 146 <sup>a</sup>     | 203 $\pm$ 8 <sup>a</sup>       | 205 $\pm$ 20 <sup>a</sup>        | 422 $\pm$ 102 <sup>a</sup>   | 467 $\pm$ 20 <sup>a</sup>    | 148 $\pm$ 12 <sup>a</sup>      |
| 実施例39     | 334 $\pm$ 10 <sup>a</sup>      | 218 $\pm$ 18 <sup>a</sup>      | 281 <sup>b</sup>                 | 414 <sup>b</sup>             | 359 <sup>b</sup>             | 256 <sup>b</sup>               |
| 実施例49     | 353 <sup>b</sup>               | 135 $\pm$ 2 <sup>a</sup>       | 573 $\pm$ 1 <sup>a</sup>         | 862 $\pm$ 437 <sup>a</sup>   | 391 $\pm$ 131 <sup>a</sup>   | 1234 $\pm$ 105 <sup>a</sup>    |
| 実施例50     | —                              | 139 $\pm$ 20 <sup>a</sup>      | 574 $\pm$ 45 <sup>a</sup>        | 1516 $\pm$ 292 <sup>a</sup>  | 787 $\pm$ 131 <sup>a</sup>   | 752 $\pm$ 235 <sup>a</sup>     |
| 実施例51     | 475 <sup>b</sup>               | 144 $\pm$ 4 <sup>a</sup>       | 663 $\pm$ 63 <sup>a</sup>        | 910 $\pm$ 389 <sup>a</sup>   | 389 $\pm$ 134 <sup>a</sup>   | 998 $\pm$ 470 <sup>a</sup>     |
| 実施例52B*** | 151 <sup>b</sup>               | 120 $\pm$ 6 <sup>c</sup>       | 146 $\pm$ 18 <sup>a</sup>        | 968 $\pm$ 176 <sup>c</sup>   | 638 $\pm$ 106 <sup>c</sup>   | 213 $\pm$ 86 <sup>a</sup>      |
| 実施例52C    | 196 $\pm$ 26 <sup>a</sup>      | 147 $\pm$ 6 <sup>a</sup>       | 1053 $\pm$ 572 <sup>a</sup>      | 1850 $\pm$ 216 <sup>a</sup>  | 2138 $\pm$ 65 <sup>a</sup>   | 424 $\pm$ 119 <sup>a</sup>     |

<sup>a</sup> n = 2、<sup>b</sup> n = 1、<sup>c</sup> n = 3

\* ベースラインと比較

\*\* 参照化合物 : 3 - ( 3 , 4 - ジクロロフェノキシ ) アゼチジン塩酸

\*\*\* 投与量 1 6 . 7  $\mu$  m o l / k g 皮下

## 【 0 3 7 6 】

## m - R N A 解析

動物を薬物の注射の 6 0 分後に断頭によって殺し、脳を 4 つの異なる領域、即ち辺縁系 ( 側坐核、嗅結節、腹側淡蒼球の大部分を含む )、線条体、前頭皮質、海馬、及び残りの領域皮質に解剖した。

## 【 0 3 7 7 】

全 RNA は、グアニジンイソチオシアネート法 ( Chomczynski P 及び Sacchi N、Anal Biochem、1987、162 ( 1 ) ; 156 - 9 ) により調製した。RNA ペレットを無 RNAse 水中に溶解し、- 8 0 で貯蔵した。サンプル濃度は、NanoDrop ND1000 ( Saveen Werner ) により分光光度的に決定した。r - RNA の品質指標数及び完全性数は Experion ( Bio - rad ) を用いて測定した。

## 【 0 3 7 8 】

SuperScript III キット ( Invitrogen ) を使用することにより、二段階逆転写を行った。1  $\mu$  g の全 RNA を、5  $\mu$  l の 2 X RT 反応混合液、1  $\mu$  l の RT 酵素混合液を用いて、DEPC 処理水で 1 0  $\mu$  l に調整した総容量で逆転写した。1 U の大腸菌 RNase H を加えた。c - DNA を 4 0 倍に希釈し、- 2 0 で保存した。

## 【 0 3 7 9 】

3 つの配列 ( 1 つの対象遺伝子及び 2 つの参照遺伝子 ) をトリプレックス PCR 反応で共に増幅した。リアルタイム PCR 測定のために、5  $\mu$  l の c - DNA 反応液を、1 0  $\mu$  l の Perfecta Multiplex qPCR Supermix ( Quanta、VWR )、3 . 5  $\mu$  l の無 RNAse 水、0 . 1 5  $\mu$  M の各プライマー、及び 0 . 1  $\mu$  M の各プローブを含有する 2 0  $\mu$  l の反応混合物中で増幅した。リアルタイム PCR 測定は、CFX96 ( Bio - rad ) で、全ての遺伝子について 9 5 で 3 分間のプレインキ

ュベーション後、95 で15秒間の40サイクルの変性、60 で1分間のアニーリング及び伸長の設定を用いて測定した。

【0380】

参照遺伝子は、H P R T及びシクロフィリンである。

【0381】

最近のヒトの遺伝学的研究(Landgrenら、2012)は、Arc(活性調節細胞骨格関連タンパク質)mRNAの3'UTRにおける特定の配列変異体がアルツハイマー病の発症可能性の減少をもたらすことを示した。本明細書に開示された化合物のいくつかは、線条体及び前頭皮質においてArc mRNAを増加させることを示し、またいくつかは前頭皮質に対して局所的な優先性を有する(表3)。

10

【0382】

本明細書に開示のアッセイでArcのレベルを測定し、各試験化合物の濃度が33  $\mu\text{mol}/\text{kg}$ であり、対照群を食塩水で処置した場合、本開示のいくつかの化合物は、線条体又は前頭皮質において対照群と比較してArcレベルに影響を及ぼさない。本明細書に開示のアッセイでArcのレベルを測定し、各試験化合物の濃度が33  $\mu\text{mol}/\text{kg}$ であり、対照群を食塩水で処置した場合、本開示のいくつかの化合物は、線条体において対照群と比較してArcレベルに影響を及ぼさないが、前頭皮質においてはArcレベルを上昇させる。

【0383】

本明細書に開示のアッセイでArcのレベルを測定し、各試験化合物の濃度が33  $\mu\text{mol}/\text{kg}$ であり、対照群を食塩水で処置した場合、本開示のいくつかの化合物は、対照群に対する線条体におけるArcのレベルを対照群の約140%に上昇させる。本明細書に開示のアッセイでArcのレベルを測定し、各試験化合物の濃度が33  $\mu\text{mol}/\text{kg}$ であり、対照群を食塩水で処置した場合、本開示のいくつかの化合物は、対照群に対する線条体におけるArcのレベルを対照群の最大約150%まで上昇させる。本明細書に開示のアッセイでArcのレベルを測定し、各試験化合物の濃度が33  $\mu\text{mol}/\text{kg}$ であり、対照群を食塩水で処置した場合、本開示のいくつかの化合物は、対照群に対する線条体におけるArcのレベルを対照群の約150%以上に上昇させる。

20

【0384】

本明細書に開示のアッセイでArcのレベルを測定し、各試験化合物の濃度が33  $\mu\text{mol}/\text{kg}$ であり、対照群を食塩水で処置した場合、本開示のいくつかの化合物は、対照群に対する前頭皮質におけるArcのレベルを対照群の約150%に上昇させる。本明細書に開示のアッセイでArcのレベルを測定し、各試験化合物の濃度が33  $\mu\text{mol}/\text{kg}$ であり、対照群を食塩水で処置した場合、本開示のいくつかの化合物は、対照群に対する前頭皮質におけるArcのレベルを対照群の約150%～約200%に上昇させる。本明細書に開示のアッセイでArcのレベルを測定し、各試験化合物の濃度が33  $\mu\text{mol}/\text{kg}$ であり、対照群を食塩水で処置した場合、本開示のいくつかの化合物は、対照群に対する線条体におけるArcのレベルを対照群の約240%に上昇させる。本明細書に開示のアッセイでArcのレベルを測定し、各試験化合物の濃度が33  $\mu\text{mol}/\text{kg}$ であり、対照群を食塩水で処置した場合、本開示のいくつかの化合物は、対照群に対する線条体におけるArcのレベルを対照群の最大約240%まで上昇させる。本明細書に開示のアッセイでArcのレベルを測定し、各試験化合物の濃度が33  $\mu\text{mol}/\text{kg}$ であり、対照群を食塩水で処置した場合、本開示のいくつかの化合物は、対照群に対する線条体におけるArcのレベルを対照群の約240%以上に上昇させる。

30

40

【0385】

本発明の化合物のいくつかは、対照群と比較して報告されたSERT、NET、及び/又はDATに対する親和性の低下に加えて、Arc mRNAレベルの上昇を示す。本発明の化合物のいくつかは、対照群と比較して報告された未変化又は減少した自発運動活性に加えて、Arc mRNAレベルの上昇を示す。本発明の化合物のいくつかは、対照群と比較して報告された未変化又は減少した自発運動活性及び/又は報告されたSERT、N

50

E T、及び / 又は D A T に対する減少した親和性に加えて、A r c m R N A レベルの上昇を示す。

【 0 3 8 6 】

【表 4】

| 化合物       | A r c 線条体<br>(対照手段 <sup>a</sup> の%)<br>± S E M | A r c 前頭皮質<br>(対照手段 <sup>a</sup> の%)<br>± S E M |
|-----------|--|---|
| 実施例 1 A   | 1 4 9 ± 1 1 *                                  | 2 3 6 ± 9 ***                                   |
| 実施例 2     | 1 0 4 ± 1 2                                    | 9 6 ± 2 0                                       |
| 実施例 3     | 1 4 1 ± 9 . 0 **                               | 1 4 9 ± 1 1 **                                  |
| 実施例 5 2 B | 1 0 6 ± 7 . 1                                  | 1 4 8 ± 6 . 9 **                                |

<sup>a</sup>食塩水で処置した対照群

【 0 3 8 7 】

上記の化合物及び食塩水（対照）は、動物を 殺する 6 5 分前に皮下投与した。結果は対照手段の% ± S E Mとして示す。統計的有意性は、スチューデントの t 検定（両側）対対照を用いて評価した。\* は  $p < 0 . 0 5$ 、\*\* は  $p < 0 . 0 1$ 、n = 5、\*\*\* は  $p < 0 . 0 0 1$ 、n = 5 を表す。

【 0 3 8 8 】

配列リスト

a r c の測定に関して、プライマー及びプローブの配列は以下の通りである。

【 0 3 8 9 】

活性調節遺伝子（A r c）（受託番号 U 1 9 8 6 6）

センス：5' - GGA GTT CAA GAA GGA GTT TC - 3'（配列番号 1）

アンチセンス 5' - CCA CAT ACA GTG TCT GGT - 3'（配列番号 2）

プローブ：CCG CTT ACG CCA GAG GAA CT（配列番号 3）

染料：5' F A M クエンチャー：3' B H Q 1

商品のサイズ：1 4 9

【 0 3 9 0 】

ヒポキサンチンホスホリボシルトランスフェラーゼ（H P R T）（受託番号 A F 0 0 1 2 8 2）

センス：5' - AGG GAT TTG AAT CAT GTT TG - 3'（配列番号 4）

アンチセンス 5' - CTG CTA GTT CTT TAC TGG C - 3'（配列番号 5）

プローブ：TGT AGA TTC AAC TTG CCG CTG TC（配列番号 6）

染料：5' H E X クエンチャー：3' B H Q 1

商品サイズ：1 2 1

【 0 3 9 1 】

シクロフィリン A（シクロ）（受託番号 M 1 9 5 3 3）

センス：5' - CTG GAC CAA ACA CAA ATG - 3'（配列番号 7）

アンチセンス 5' - ATG CCT TCT TTC ACC TTC - 3'（配列番号 8）

プローブ：TTG CCA TCC AGC CAC TCA GT（配列番号 9）

染料：5' T e x a s r e d クエンチャー：3' B H Q 2

商品サイズ：1 0 0

【 0 3 9 2 】

b d n f、c f o s、g a d、g l u d、p e n k の測定についてのプライマー及びプローブの配列は、以下の通りである。

【 0 3 9 3 】

脳由来神経栄養因子（b d n f）（受託番号 N M \_ 0 1 2 5 1 3）

センス：5' - AAA TTA CCT GGA TGC CGC AAA C - 3'（配列番号 1 0）

アンチセンス 5' - TGT GAC CCA CTC GCT AAT ACT G - 3' (配列番号 11)

プローブ: CAC ACA CGC TCA GCT CCC CAC GG (配列番号 12)

染料: 5' FAMクエンチャー: 3' BHQ 1

商品サイズ: 106

【0394】

*Rattus norvegicus* プロトオンコゲン (c-fos) (受託番号 DQ 089699)

センス: 5' - CAG AGC ATC GGC AGA AGG - 3' (ref N Zoric) (配列番号 13)

アンチセンス 5' - AGT TGA TCT GTC TCC GCT TGG - 3' (配列番号 14)

プローブ: TCT GTC AGC TCC CTC CTC CGA TTC CG (配列番号 15)

10

染料: 5' FAMクエンチャー: 3' BHQ 1

商品サイズ: 155

【0395】

グルタミン酸デカルボキシラーゼ (GAD67) (受託番号 34445)

センス: 5' - CTG TTT ATG GAG CGT TTG ATC C - 3' (配列番号 16)

アンチセンス: 5' - GAC TGA GAC TGA CCT TTC TAT G - 3' (配列番号 17)

プローブ: GAC TGA ATT GGC CCT TTC TAT G (配列番号 18)

染料: 5' FAMクエンチャー: 3' BHQ 1

商品サイズ: 153

【0396】

20

グルタミン酸デヒドロゲナーゼ (glud) (受託番号 NM\_\_012570)

センス: 5' - AGC CTC TCC TTC CCC ATC C - 3' (配列番号 19)

アンチセンス 5' - CGC CTT CAC CTC ATC CAC AC - 3' (配列番号 20)

プローブ: AGC ACA GCC AGC ACC GCA CGC (配列番号 21)

染料: 5' FAMクエンチャー: 3' BHQ 1

商品サイズ: 141

【0397】

プレプロエンケファリン (penk) (受託番号 NM\_\_017139.1)

センス: 5' - CAT GTG CTG CTT GTG CTG T - 3' (配列番号 22)

アンチセンス 5' - CAG TTG GGT TCA CGG GTT T - 3' (配列番号 23)

プローブ: TGC CCT CGT GGT CTG GAT AAC TGC (配列番号 24)

染料: 5' FAMクエンチャー: 3' BHQ 1

商品サイズ: 228

【0398】

ヒポキサンチンホスホリボシルトランスフェラーゼ (HPR T) (受託番号 AF 001282)

センス: 5' - GGC CAG ACT TTG TTG GAT TTG - 3' (配列番号 25)

アンチセンス 5' - CCG CTG TCT TTT AGG CTT TG - 3' (配列番号 26)

プローブ: TTT CCA CTT TCG CTG ATG ACA CAA ACA T (配列番号 27)

染料: 5' HEXクエンチャー: 3' BHQ 1

商品サイズ: 144

【0399】

シクロフィリン A (シクロ) (受託番号 M19533)

センス: 5' - GTC TCT TTT CGC CGC TTG CT - 3' (配列番号 28)

アンチセンス 5' - TCT GCT GTC TTT GGA ACT TTG TCT G - 3' (配列番号 29)

プローブ: ATG GTC AAC CCC ACC GTG TTC TTC GAC A (配列番号 30)

染料: 5' Texas Redクエンチャー: 3' BHQ 2

商品サイズ: 127

【0400】

正しいPCR産物はアガロースゲル電気泳動(2%)により確認される。PCR産物はQ

50

iagen (Valencia, CA, USA) からのPCR精製キットを用いて精製される。全ての遺伝子はドイツのMWGで配列決定されている。対象遺伝子の量は、方程式  $\Delta\Delta CT$  を用いて2つの参照遺伝子HPRT及びシクロフィリンAで正規化されている。

#### 【0401】

インビトロ結合アッセイ及びデータ

試験化合物がトランスポーター又は受容体に結合したときに放射性リガンドと競合する能力を評価するために、本明細書に記載の化合物の結合親和性を下記の参考文献に記載のものと同様の競合結合アッセイによって決定した。

#### 【0402】

ヒト5-HTトランスポーター(測定は、Tatsumi, M., Jansen, K., Blakely, R. D. 及びRichelson, E. (1999), Pharmacological profile of neuroleptics at human monoamine transporters, Eur. J. Pharmacol. 368: 277に記載されているように行った。)

#### 【0403】

細胞膜ホモジネート(タンパク質12 µg)を、試験化合物の非存在下又は存在下で、50 mMのTris-HCl (pH 7.4)、120 mMのNaCl、5 mMのKCl、及び0.1%のBSAを含有する緩衝液中で、2 nMの[3H]イミプラミンと共に22で60分間インキュベートする。

#### 【0404】

非特異的結合は、10 µMのイミプラミンの存在下で決定される。

#### 【0405】

インキュベーション後、サンプルを、0.3%PEIを予め浸したガラス繊維フィルター(GF/B, Packard)を通して真空下で急速濾過し、96サンプルセルハーベスター(Unifilter, Packard)を使用して、50 mMのTris-HCl及び150 mMのNaClを含有する氷冷緩衝液で数回すすぐ。フィルターを乾燥させ、次にシンチレーションカクテル(Microscint 0, Packard)を用いてシンチレーションカウンター(Topcount, Packard)で放射能をカウントする。

#### 【0406】

結果は、対照放射性リガンド特異的結合の阻害率として表される。

#### 【0407】

ヒトノルエピネフリントランスポーター(測定は、Pacholczyk, T, Blakely, R. D. 及びAmara, S. G. (1991), Expression cloning of a cocaine- and antidepressant-sensitive human noradrenaline transporter, Nature, 350: 350に記載されているように行った。)

#### 【0408】

細胞膜ホモジネート(タンパク質20 µg)を、試験化合物の非存在下又は存在下で、50 mMのTris-HCl (pH 7.4)、120 mMのNaCl、及び5 mMのKClを含有する緩衝液中で、1 nMの[3H]ニソキセチンと共に4で120分間インキュベートする。非特異的結合は1 µMのデシプラミンの存在下で決定される。インキュベーション後、サンプルを、0.3%PEIを予め浸したガラス繊維フィルター(GF/B, Packard)を通して真空下で急速濾過し、96サンプルセルハーベスター(Unifilter, Packard)を使用して、50 mMの氷冷Tris-HClで数回すすぐ。フィルターを乾燥させ、次にシンチレーションカクテル(Microscint 0, Packard)を用いてシンチレーションカウンター(Topcount, Packard)で放射能をカウントする。

#### 【0409】

結果は、対照放射性リガンド特異的結合の阻害率として表される。

【0410】

ヒトドーパミントランスポータ（測定は、Pristuba、Z. B.、Wilson、J. M.、Hoffman、B. J.、Kish、S. J. 及びNisnik、H. B. (1994)、Pharmacological heterogeneity of the cloned and native human dopamine transporter: disassociation of [3H]WIN35,428 and [3H]GBR12,935 binding, Mol. Pharmacol., 45:125に記載されているように行った。)

【0411】

細胞膜ホモジネート（タンパク質20 µg）を、試験化合物の非存在下又は存在下で、50 mMのTris-HCl (pH 7.4) 及び100 mMのNaClを含有する緩衝液中で、4 nMの[3H]BTCPと共に4 で120分間インキュベートする。非特異的結合は、10 µMのBTCPの存在下で決定される。インキュベーション後、サンプルを、0.3%PEIを予め浸したガラス繊維フィルター（GF/B、Packard）を通して真空下で急速濾過し、96サンプルセルハーベスター（Unifilter、Packard）を使用して、50 mMの氷冷Tris-HClで数回すすぐ。フィルターを乾燥させ、次にシンチレーションカクテル（Microscint 0、Packard）を用いてシンチレーションカウンター（Topcount、Packard）で放射能をカウントする。

【0412】

結果は、対照放射性リガンド特異的結合の阻害率として表される。

【0413】

ヒトアドレナリン作動性 2A受容体（測定は、Langin、D、Lafontan、M、Stilling、M. R. 及びParis、H. (1989)、[3H]RX821002: a new tool for the identification of alpha2A-adrenoceptors, Eur. J. Pharmacol. 167:95に記載されているように行った。)

【0414】

細胞膜ホモジネート（48 µgタンパク質）を、試験化合物の非存在下又は存在下で、50 mMのTris-HCl (pH 7.4)、2 mMのMgCl<sub>2</sub>、及び1 mMのEDTAを含有する緩衝液中で、1 nMの[3H]RX821002と共に22 で60分間インキュベートした。非特異的結合は100 µM (-)エピネフリンの存在下で決定した。インキュベーション後、0.3%PEIを予め浸したガラス繊維フィルター（GF/B、Packard）を通してサンプルを真空下で急速濾過し、96サンプルセルハーベスター（Unifilter、Packard）を使用して、50 mMの氷冷Tris-HClで数回すすいだ。フィルターを乾燥させ、次にシンチレーションカクテル（Microscint 0、Packard）を用いてシンチレーションカウンター（Topcount、Packard）で放射能をカウントした。

【0415】

結果は、対照放射性リガンド特異的結合の阻害率として表される。

【0416】

非選択的アドレナリン作動性 2受容体（アンタゴニスト放射性リガンド）大脳皮質（160 µgタンパク質）の膜ホモジネート（ラット）を、試験化合物の非存在下又は存在下で、50 mMのTris-HCl (pH 7.4)、2 mMのMgCl<sub>2</sub>、及び1 mMのEDTAを含有する緩衝液中で、0.5 nMの[3H]RX821002と共に22 で60分間インキュベートした。非特異的結合は100 µM (-)エピネフリンの存在下で決定した。インキュベーション後、0.3%PEIを予め浸したガラス繊維フィルター（GF/B、Packard）を通してサンプルを真空下で急速濾過し、96サンプルセルハーベスター（Unifilter、Packard）を使用して、50 mMの氷冷Tri

10

20

30

40

50

s - HCl で数回すすいだ。フィルターを乾燥させ、次にシンチレーションカクテル (Microscint 0、Packard) を用いてシンチレーションカウンター (Topcount、Packard) で放射能をカウントした。結果は、対照放射性リガンド特異的結合の阻害率として表される。標準参照化合物はヨヒンビンであり、これを各実験においていくつかの濃度で試験して競合曲線を得、そこからその IC<sub>50</sub> を計算した。

【0417】

表5：ヒトトランスポータ及び受容体を発現する細胞を用いた放射性リガンド結合アッセイによる阻害率

【0418】

各化合物を 1.0E-5 M の単一濃度で、二連で試験した。報告値は平均値である。

【0419】

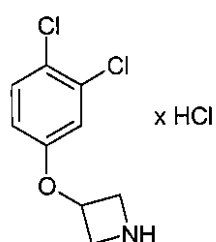
表5は、本発明の化合物のいくつかについて、及び参照化合物として表5に挙げた先行技術における構造的に関連する化合物について、異なる放射性リガンド結合アッセイからの試験データを示す。この化合物は国際公開第2004/113297号パンフレットに記載されており、モノアミン神経伝達物質再取り込み阻害剤として有用であると述べられている。参照化合物の IUPAC 名は、3-(3,4-ジクロロフェノキシ)アゼチジン塩酸塩であり、その構造を以下に示す。

【0420】

【表5】

| 実施例    | SERT (h)<br>(阻害率) | NET (h)<br>(阻害率) | DAT (h)<br>(阻害率) |
|--------|-------------------|------------------|------------------|
| 1A     | 59%               | 37%              | 49%              |
| 2      | 12%               | 25%              | 12%              |
| 3      | 11%               | 25%              | 10%              |
| 10     | 29%               | -2%              | 15%              |
| 20     | 6%                | 10%              | 25%              |
| 38     | -11%              | 6%               | 11%              |
| 39     | 1.5%              | 11%              | 17%              |
| 43     | -7.6%             | -1%              | 11%              |
| 49     | 10%               | 6%               | 12%              |
| 50     | 28%               | 3%               | 17%              |
| 51     | 25%               | 5%               | 10%              |
| 52C    | 29%               | 25%              | 25%              |
| 参照化合物* | 92%               | 84%              | 79%              |

【化116】



【0421】

表5から分かるように、異なるモノアミントランスポータ (SERT、NET、DAT) の各々における本発明の化合物の結合親和性は、約75%よりもはるかに低い、参照化合物は、3つ全てのモノアミントランスポータ (SERT、NET、DAT) において約



75%よりも高い親和性で結合する。

【0422】

表6：ヒトトランスポータ及び受容体を発現する細胞を用いる放射性リガンド結合アッセイを用いた実施例1及び参照化合物3-(3,4-ジクロロフェノキシ)アゼチジン塩酸塩のIC<sub>50</sub>値

【0423】

上記の3つのモノアミントランスポータについて同じアッセイを使用する別の結合試験において、用量-反応曲線を得るために異なる濃度で、本発明の化合物の1つ(実施例1A)を試験した。更に、上記の参照化合物を同じアッセイにおいて異なる濃度で試験し、両方の化合物のIC<sub>50</sub>値を表6に示す。

【0424】

【表6】

| 実施例    | SERT (h)<br>IC <sub>50</sub> | NET (h)<br>IC <sub>50</sub> | DAT (h)<br>IC <sub>50</sub> |
|--------|------------------------------|-----------------------------|-----------------------------|
| 1A     | 34 μM                        | 79 μM                       | 21 μM                       |
| 参照化合物* | 1. 3 μM                      | 2. 2 μM                     | 3. 5 μM                     |

\*参照化合物：3-(3,4-ジクロロフェノキシ)アゼチジン塩酸

【0425】

表6から分かるように、参照化合物は、SERT、NET、及びDATのそれぞれにおいて、実施例1Aよりも26、36、及び6倍強力である。

【0426】

ヒト 2Aアドレナリン作動性受容体及び/又は非選択的アドレナリン作動性 2受容体を用いたインビトロ結合試験

【0427】

ヒト 2Aアドレナリン作動性受容体及び/又は非選択的アドレナリン作動性 2受容体を用いたインビトロ結合試験は、驚くべきことに、実施例1A、実施例3、実施例20、及び実施例52Cによる化合物が10 μMの濃度で93%以上放射標識リガンドの結合を阻害することを示した。

【0428】

参考文献：

1. Hamon et al. (Prog Neuro-Psychopharm & Bio Psych, 2013, 45, 54-63)
2. Arnsten (Biol Psych, 2011, 69(12); 89-99)
3. Wang (Front Cell Neurosci, 2015, 9; 1-23)
4. Trillo et al. (Neurosci & Biobehav Rev, 2013, 37; 1363-79)
5. Harrison et al., Mol Psych, 2005, 10; 40-68
6. Abi-Dargham et al., Eur Psych, 2005, 20; 15-27
7. WO 2004/113297
8. EP 2754653
9. WO 2010/022055
10. WO 2011/103196
11. WO 2007148185
12. WO 2010084438
13. Claffey et al. J Med Chem, 2012, 55, 9055-9068
14. WO 2010/058018
15. WO 2016/185032
16. WO 2106/073420
17. WO 2010/058017
18. WO 2016/030310

10

20

30

40

50

- 19 . Devoto et al, Molecular Psychiatry (2001), 6(6), 657-664
- 20 . Rautio et al., Nat Rev Drug Discov, 2008, 7(3); 255-70
- 21 . Paulekuhn GS et al., J Med Chem, 2007, 50; 6665-72
- 22 . Berge SM et al., J Pharm Sci, 1977, 66; 1-19
- 23 . Ungerstedt, J Int Med, 1991, 230; 365-73
- 24 . Sesack et al. (Anatom Substr Glut-Dopamine Inter. Annals of NY AcadSci, 2003, 1003; 36-52
- 25 . Link W et al., Proc Natl Acad Sci, USA, 1995, 92; 5734-8
- 26 . Lyford GL et al., Neuron, 1995, 14; 433-45
- 27 . Steward and Worley, Neuron, 2001, 30; 227-40
- 28 . Kawashima et al., PNAS, 2009, 106(1); 316-21
- 29 . Bramham et al., Exp Brain Res, 2010, 200; 125-40)
- 30 . Perrin et al., J. Am. Chem. Soc. 2007, 129, 4490-4497
- 31 . WO 2012/168817
- 32 . WO 2017/045648
- 33 . Crespi CL and Stresser DM, J Pharm Tox Meth, 2000, 44; 325-31
- 34 . Renwick AB et al., Xenobiotica, 2001, 31(4); 187-204
- 35 . Waters et al., J Neural Transm Gen Sect, 1994, 98(1); 39-55
- 36 . Santiago and Westerink, N-S Arch Pharmacol, 1990, 342; 407-14
- 37 . Paxinos and Watson (New York, Academic Press, 1986; Figure 8 and Figure 14)
- 38 . Moghaddam and Bunney. Neurochem., 1989, 53; 652-4
- 39 . Chomczynski P and Sacchi N, Anal Biochem, 1987, 162(1); 156-9
- 40 . Landgren et al, J. Neural Transm. 2012, 119; 833-842
- 41 . Tatsumi, M., Jansen, K., Blakely, R.D. and Richelson, E, Eur. J. Pharmacol. 1999, 368: 277.)
- 42 . Pacholczyk, T., Blakely, R.D. and Amara, S.G. Nature, 1991, 350: 350
- 43 . Pristuba, Z.B., Wilson, J.M., Hoffman, B.J., Kish, S.J. and Nisnik, H.B. Mol. Pharmacol., 1994, 45 : 125
- 44 . Langin, D., Lafontan, M., Stilling, M.R. and Paris, H. Eur. J. Pharmacol. 1989, 167: 95

【配列表】

0006990702000001.app

## フロントページの続き

## (51)国際特許分類

F I

A 6 1 P 25/22 (2006.01)

A 6 1 P 25/22

A 6 1 P 25/18 (2006.01)

A 6 1 P 25/18

## (72)発明者 ソネション, クラス

スウェーデン王国 ビルダール 4 2 7 3 7 , ビルダールス ハーゲンヴェーグ 1 8

## (72)発明者 ペッテション, フレドリック

スウェーデン王国 ヨテボリ エスエー - 4 1 1 3 9 , ステン ストゥーレガータン 2 6

審査官 伊藤 幸司

## (56)参考文献

国際公開第 2 0 1 6 / 0 7 3 4 2 0 ( W O , A 1 )

国際公開第 2 0 1 0 / 0 2 2 0 5 5 ( W O , A 1 )

特表 2 0 1 3 - 5 1 9 7 3 2 ( J P , A )

国際公開第 2 0 0 4 / 1 1 3 2 9 7 ( W O , A 1 )

特表 2 0 1 2 - 5 0 9 8 6 0 ( J P , A )

国際公開第 2 0 1 6 / 0 3 0 3 1 0 ( W O , A 1 )

## (58)調査した分野 (Int.Cl., D B 名)

C 0 7 D

A 6 1 K

A 6 1 P

C a p l u s / R E G I S T R Y / M E D L I N E / E M B A S E / B I O S I S ( S T N )