

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2014-521628

(P2014-521628A)

(43) 公表日 平成26年8月28日(2014.8.28)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
C07D 213/75 (2006.01)	C07D 213/75 CSP	4C055
A61K 51/00 (2006.01)	A61K 49/02 C	4C085
A61K 31/496 (2006.01)	A61K 31/496	4C086
A61P 25/28 (2006.01)	A61P 25/28	
A61P 25/16 (2006.01)	A61P 25/16	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 37 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2014-522112 (P2014-522112)
 (86) (22) 出願日 平成24年7月27日 (2012.7.27)
 (85) 翻訳文提出日 平成26年3月12日 (2014.3.12)
 (86) 国際出願番号 PCT/EP2012/064798
 (87) 国際公開番号 W02013/014274
 (87) 国際公開日 平成25年1月31日 (2013.1.31)
 (31) 優先権主張番号 1112987.1
 (32) 優先日 平成23年7月28日 (2011.7.28)
 (33) 優先権主張国 英国 (GB)
 (31) 優先権主張番号 61/512,450
 (32) 優先日 平成23年7月28日 (2011.7.28)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(71) 出願人 305040710
 ジーイー・ヘルスケア・リミテッド
 イギリス国エイチピー7・9エヌエイ、バ
 ッキングラムシャー、リトル・チャルフォン
 ト、アメルシャム・プレイス
 (74) 代理人 100137545
 弁理士 荒川 聡志
 (74) 代理人 100105588
 弁理士 小倉 博
 (74) 代理人 100129779
 弁理士 黒川 俊久

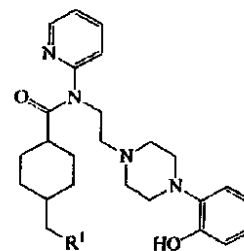
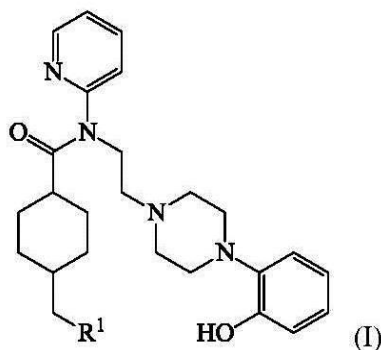
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 新規化合物

(57) 【要約】

本発明は、被験体における5-HT_{1A}受容体のインビ
 ボイメーシングのために有用な新規化合物を提供する。
 また、本発明の化合物の製造において有用な前駆体化
 合物並びに前記製造方法も本発明によって提供される。本
 発明はさらに、インビボイメーシング方法における本発
 明の化合物の使用法、並びに診断及び治療モニタリン
 グにおける該インビボイメーシング方法の使用も提供す
 る。

【化1】

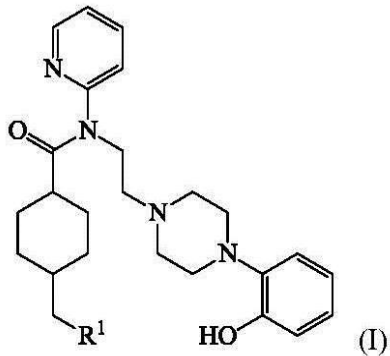


【特許請求の範囲】

【請求項 1】

次の式 I の化合物。

【化 1】



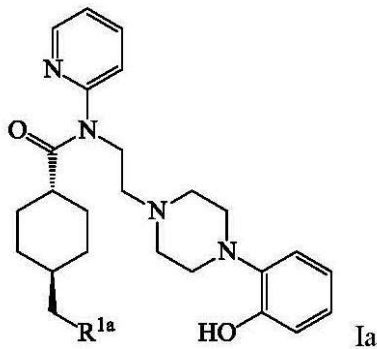
10

式中、R¹はフッ素の同位体である。

【請求項 2】

当該化合物が次の式 I a の化合物である、請求項 1 記載の化合物。

【化 2】



20

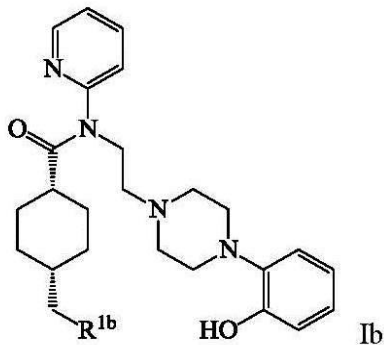
30

式中、R^{1a}はフッ素の同位体である。

【請求項 3】

当該化合物が次の式 I b の化合物である、請求項 1 記載の化合物。

【化 3】



40

式中、R^{1b}はフッ素の同位体である。

【請求項 4】

請求項 1 乃至請求項 3 のいずれか 1 項記載の化合物及び生理学的に許容されるキャリアー又はビヒクルを含んでなる組成物。

【請求項 5】

50

被験体における 1 以上の 5 - H T _{1A} 受容体をインビボでイメージングするための方法であって、

(a) 前記フッ素の同位体が ¹⁸F である請求項 1 乃至請求項 3 のいずれか 1 項記載の化合物のイメージング有効量を被験体に投与する段階、次いで

(b) 前記 ¹⁸F の放射性放出物を検出する段階を含んでなる方法。

【請求項 6】

前記放射性放出物が P E T を用いて検出される、請求項 5 記載の方法。

【請求項 7】

前記放射性放出物が前記被験体の脳において検出される、請求項 5 記載の方法。

10

【請求項 8】

前記被験体が神経学的障害を有することが知られ又は疑われる、請求項 5 記載の方法。

【請求項 9】

前記神経学的障害が、情動障害、不安障害、摂食障害、嗜癮障害、睡眠障害、認知機能不全に関連する疾患、卒中のような神経変性疾患、発作障害、疼痛障害、パニック障害、運動障害又は強迫性障害である、請求項 8 記載の方法。

【請求項 10】

認知機能不全に関連する前記疾患がアルツハイマー病である、請求項 10 記載の方法。

【請求項 11】

前記神経変性疾患が卒中である、請求項 10 記載の方法。

20

【請求項 12】

前記運動障害がパーキンソン病である、請求項 10 記載の方法。

【請求項 13】

前記発作障害がてんかんである、請求項 10 記載の方法。

【請求項 14】

前記情動障害がうつ病である、請求項 10 記載の方法。

【請求項 15】

前記化合物が他のセロトニン受容体に比べて 5 - H T _{1A} 受容体と選択的に結合する、請求項 5 記載の方法。

【請求項 16】

30

前記被験体が神経学的障害を有することが知られ又は疑われる場合において請求項 5 記載のイメージング方法を含んでなる診断方法であって、続いて

(c) 前記被験体に関して検出された ¹⁸F の放射性放出物を標準値と比較する段階、

(d) 前記被験体に関して検出された前記 ¹⁸F の放射性放出物と前記標準値との間の有意な偏差を発見する段階、及び

(e) 前記偏差を神経学的障害に帰因させる段階を含む方法。

【請求項 17】

異常な 5 - H T _{1A} 受容体機能に関連する疾患を治療するための方法であって、それを必要とする被験体に、前記フッ素の同位体が ¹⁹F である請求項 1 乃至請求項 3 のいずれか 1 項記載の化合物の有効量を投与することを含んでなる方法。

40

【請求項 18】

被験体における神経学的障害を治療するための方法であって、前記被験体に、前記フッ素の同位体が ¹⁹F である請求項 1 乃至請求項 3 のいずれか 1 項記載の化合物の治療学的有効量を投与することを含んでなる方法。

【請求項 19】

神経学的障害に関連する状態と戦うか又はそれを治療するための薬物によるヒト又は動物の身体の治療効果をモニタリングするための方法であって、請求項 5 乃至請求項 15 のいずれか 1 項記載のイメージング方法を含んでなり、前記イメージング方法が任意ではあるが好ましくは前記薬物による治療前、治療中及び治療後に実施される、方法。

50

【請求項 20】

薬剤中に使用するための、請求項 1 乃至請求項 3 のいずれか 1 項記載の化合物。

【請求項 21】

請求項 5 乃至請求項 15 のいずれか 1 項記載のイメージング方法で使用するための、請求項 1 乃至請求項 3 のいずれか 1 項記載の化合物。

【請求項 22】

請求項 16 記載の診断方法で使用するための、請求項 1 乃至請求項 3 のいずれか 1 項記載の化合物。

【請求項 23】

請求項 17 又は請求項 18 記載の治療方法で使用するための、請求項 1 乃至請求項 3 のいずれか 1 項記載の化合物。

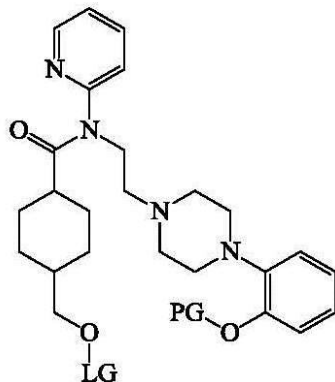
10

【請求項 24】

請求項 19 記載の治療効果のモニタリング方法で使用するための、請求項 1 乃至請求項 3 のいずれか 1 項記載の化合物。

【請求項 25】

前記フッ素の同位体が ^{18}F である請求項 1 記載の式 I の化合物の製造方法であって、
(i) 次の式 II の前駆体化合物を ^{18}F フッ化物イオン源と反応させる段階、次いで
【化 4】



20

(式中、LG は水素又は適当な脱離基を表し、PG は水素又は適当な保護基を表す。)

(ii) 前記保護基を除去して前記式 I の化合物を得る段階を含んでなる方法。

30

【請求項 26】

前記保護基が、メトキシエトキシメチル (MEM) 基、メトキシメチル (MOM) 基、*t*-ブチルジメチルシリル (TBDMS) 基、トリメチルシリル (TMS) 基、或いは 4-メトキシベンジル又は 2,4-ジメトキシベンジルのようなベンジル基である、請求項 25 記載の方法。

【請求項 27】

前記脱離基が、メシレート基、トシレート基、プロシレート基、ノシレート基、及びアセトキシ又はトリフルオロアセトキシのようなアシルオキシ基から選択される、請求項 25 記載の方法。

40

【請求項 28】

自動化される、請求項 25 乃至請求項 27 のいずれか 1 項記載の方法。

【請求項 29】

R^1 が ^{18}F である請求項 1 記載の式 I の化合物を製造するためのキットであって、
(i) 請求項 25 記載の式 II の前駆体化合物を含む容器、及び
(ii) ^{18}F 源を用いて容器を溶出する手段を含んでなるキット。

【請求項 30】

50

さらに、(i i i) 過剰の¹⁸Fを除去するためのイオン交換カートリッジを含む、請求項 28 記載のキット。

【請求項 31】

自動化合成装置と共に使用するのに適したカセットである、請求項 28 又は請求項 29 記載のキット。

【請求項 32】

請求項 16 乃至請求項 19 のいずれか 1 項記載の方法で使用するための医薬品の製造における、請求項 1 乃至請求項 3 のいずれか 1 項記載の式 I の化合物の使用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

10

【0001】

本発明は、放射性診断用化合物及びその前駆体、これらの化合物の製造方法、並びにセロトニン受容体（例えば、5-HT_{1A}受容体）に対するイメージング剤としてのその使用方法に関する。本発明の放射性診断用化合物は、好ましくは前記セロトニン受容体に対して高い親和性を有し、インビボイメージング技法である陽電子放出断層撮影法（PET）又は単光子放出コンピューター断層撮影法（SPECT）、好ましくはPETで使用するのに適している。イメージング有効量の放射性標識化合物を含む医薬組成物も開示される。本発明はまた、非放射性標識化合物、これらの化合物の製造方法、並びに様々な神経学的及び/又は精神医学的障害を治療するためのその使用方法にも関する。

【背景技術】

20

【0002】

セロトニン（5-ヒドロキシトリプタミン、5-HT）は、いくつかの神経学的及び精神医学的障害において役割を演じている。それは、うつ病、双極性障害、摂食障害、アルコール中毒、疼痛、不安、強迫性障害、アルツハイマー病、パーキンソン病及び他の精神医学的疾患と様々に結び付けられてきた。それはまた、抗うつ薬、抗不安薬及び抗精神病薬を含む多くの向精神薬の作用を媒介することにも関係している。セロトニン受容体には、1ダースを超える既知のサブタイプが存在している。これらのセロトニン受容体のうち、5-HT_{1A}受容体は、背側縫線核における前シナプス自己受容体として、及び終末野領域における5-HTに対しての後シナプス受容体としての役割を演じる。脳内のセロトニン系は、不安及び気分状態を含む様々な生理学的機能及び挙動を調節する重要な神経伝達網である。（Rasmussen et al Chapter 1 “Recent Progress in Serotonin 5HT_{1A} Receptor Modulators”, in Annual Reports in Medicinal Chemistry, Vol. 30, Section I, pp. 1-9, 1995, Academic Press, Inc. を参照されたい。）。

30

【0003】

国際公開第00/16777号は、5-HT_{1A}受容体アゴニストであるブスピロン（buspirone）がADHD（注意欠陥多動性障害）に関連する各種の症状を治療するのに効果的であり、D2受容体アゴニストと5-HT_{1A}との併用がADHD及びパーキンソン病に対する有効な治療法を提供することを開示している。

40

【0004】

5-HT_{1A}アゴニストは、アルツハイマー病、パーキンソン病又は老人性痴呆における認知障害の治療に有効である。米国特許第5824680号は、5-HT_{1A}アゴニストであるイプサピロン（ipsapirone）が記憶を改善することによってアルツハイマー病の治療に有効であることを開示している。米国特許第4687772号は、5-HT_{1A}部分アゴニストであるブスピロンが治療を必要とする患者における短期記憶を改善するために有用であることを記載している。国際公開第93/04681号は、5-HT_{1A}部分アゴニストがアルツハイマー病、パーキンソン病又は老人性痴呆に関連する認知障害の治療又は予防のために使用されてきたことを開示している。

【0005】

50

5 - HT_{1A} アゴニストはまた、うつ病の治療にも有効である。米国特許第 4771053 号は、5 - HT_{1A} 受容体部分アゴニストであるゲピロン (gepirone) が重症うつ病、内因性うつ病、メランコリーを伴う大うつ病、及び非定型うつ病のようなある種の原発性うつ障害を緩和するのに有用であることを記載している。国際公開第 01/52855 号は、5 - HT_{1A} 受容体部分アゴニストであるゲピロンと抗うつ薬との併用がうつ病を効果的に治療し得ることを開示している。

【0006】

しかし、上述の特許及び公開公報は放射性リガンドを使用していない。

【0007】

5 - HT_{1A} 受容体に関してこれまで研究された中で最も成功した放射性リガンドは、米国特許第 6056942 号に開示された、5 - HT_{1A} 受容体の G タンパク質結合高親和性 (HA) 状態及び非結合低親和性 (LA) 状態の両方に結合するアンタゴニストレーサーである。米国特許第 6056942 号は、例えば薬理学的スクリーニング手順及び PET 検査において有用な、³H 又は ¹¹C リガンドで放射性標識された選択的な 5 - HT_{1A} アンタゴニストを記載している。それとは対照的に、アゴニストは 5 - HT_{1A} 受容体の HA 状態と優先的に結合する。

10

【0008】

生きている脳においては、特定の 5 - HT_{1A} アゴニスト放射性トレーサーに関してほんの僅かな研究しか実施されていなかった。これらの研究は、残念ながら低い放射化学収率 (2%未満) 及び純度を与えた (国際公開第 2009/006227 号)。したがって、当技術分野では、5 - HT_{1A} 受容体のイメージングに関して極めて選択的な放射性標識セロトニン受容体アゴニスト、部分アゴニスト、逆アゴニスト又はアンタゴニストモジュレーターに対するニーズが今なお存在している。当技術分野ではまた、PET 又は SPECT のような強力なイメージング方法によって 5 - HT_{1A} 受容体をインビボでイメージングするために有用である選択的な放射性トレーサーに対するニーズも存続している。また、さらに高い放射化学収率及び純度を与える、これらの選択的な放射性トレーサーを得るための一層効率的な方法に対するニーズも存在している。

20

【先行技術文献】

【特許文献】

【0009】

米国特許出願公開第 2007/196271 号明細書

30

【発明の概要】

【0010】

本発明は、被験体における 5 - HT_{1A} 受容体のインビボイメージングのために有用な新規化合物を提供する。本発明の化合物は、他の既知デスメチルWAY 様類似体より良好な薬理的プロファイルを有し、かつより容易に放射性標識される。また、本発明の化合物の製造方法において有用な前駆体化合物も本発明によって提供され、前記製造方法は本発明の追加の態様をなしている。本発明はさらに、インビボイメージング方法における本発明の化合物の使用法、並びに診断及び治療モニタリングにおける該インビボイメージング方法の使用も提供する。

40

【発明を実施するための形態】

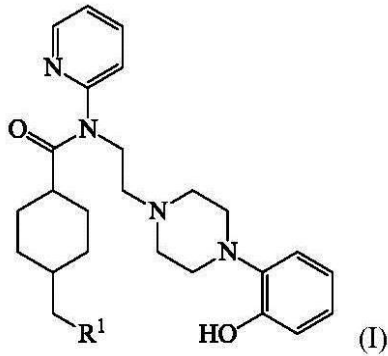
【0011】

化合物

一態様では、本発明は次の式 I の化合物を提供する。

【0012】

【化 1】



10

式中、 R^1 はフッ素の同位体である。

【0013】

「フッ素の同位体」という用語は、フッ素の放射性同位体ばかりでなく安定な同位体も包含することを意図している。ここで、 ^{19}F がフッ素の好ましい安定な同位体であり、 ^{18}F がフッ素の好ましい放射性同位体である。

【0014】

式 I の化合物は、他の既知の輸送体、受容体、酵素及びタンパク質に比べてセロトニン (5-HT_{1A}) 受容体に対し高い親和性及び選択性を有すると共に、迅速な血液脳関門透過を可能にするのに十分な親油性及び血液脳関門を横切らない極性代謝産物の生成を有している。

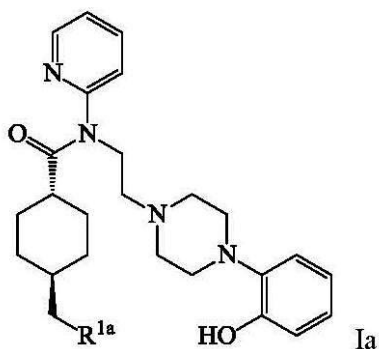
20

【0015】

上記には式 I の化合物の特定の立体異性体を示していないものの、かかる化合物が特にシクロヘキシル環の周囲において全ての可能な立体異性形態で存在することは言うまでもない。式 I の化合物によって包含される立体異性体には、特に限定されないが、次の式 I a 及び式 I b の化合物がある。

【0016】

【化 2】



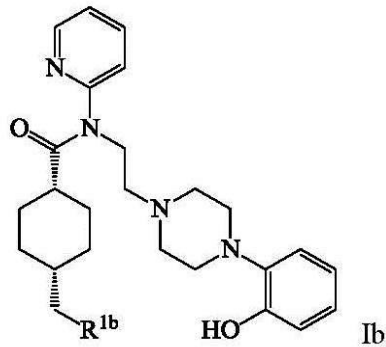
30

式中、 R^{1a} はフッ素の同位体である。

【0017】

40

【化3】



10

式中、 R^{1b} はフッ素の同位体である。

【0018】

医薬組成物

好ましい実施形態では、上記式I、式Ia及び式Ibのいずれか1つの化合物は、前記化合物及び生理学的に許容されるキャリアー又はビヒクルを含んでなる医薬組成物として提供される。

【0019】

本医薬組成物は、経口的に或いはその他任意の常用経路によって（例えば、輸液又はボラス注射によって、或いは上皮又は粘膜皮膚ライニング（例えば、口腔粘膜、直腸粘膜、腸管粘膜など）を通しての吸収によって）投与でき、また別の生物学的に活性な薬剤と共に投与できる。投与は全身的又は局所的であり得る。被験体への投与のために適した様々な送達系（例えば、リポソーム、マイクロ粒子、マイクロカプセル、カプセルなどへの封入）が知られている。

20

【0020】

投与方法には、特に限定されないが、皮内注射、筋肉内注射、腹腔内注射、静脈内注射、皮下注射、鼻内投与、硬膜外投与、経口投与、舌下投与、脳内投与、腔内投与、経皮投与、直腸投与、吸入及び局所適用（特に、耳、鼻、眼又は皮膚への局所適用）がある。若干の例では、投与は血流中への本発明の化合物の放出をもたらす。投与モードは担当医師の裁量に任される。

30

【0021】

一実施形態では、本発明の化合物は経口的に投与される。

【0022】

別の実施形態では、本発明の化合物は静脈内に投与される。

【0023】

別の実施形態では、本発明の化合物は経皮的に投与される。

【0024】

他の実施形態では、本発明の化合物を局所的に投与することが望ましくあり得る。これは、例えば、特に限定されないが、手術中の局所輸液、注射、カテーテルの使用、坐剤又は浣腸剤の使用、或いはインプラントの使用によって達成できる。前記インプラントは、膜（例えば、シアラスティック膜）又は繊維を含む多孔質、非多孔質又はゼラチン質の材料からなる。

40

【0025】

ある種の実施形態では、脳室内、鞘内及び硬膜外注射並びに浣腸を含む任意適宜の経路により、本発明の化合物を中枢神経系又は胃腸管内に導入することが望ましくあり得る。脳室内注射は、例えばOmmayaリザーバーのようなりザーバーに取り付けられた脳室内カテーテルによって容易化することができる。

【0026】

例えば、吸入器又は噴霧器の使用及びエアロゾル化剤を用いた製剤化により、或いは

50

フルオロカーボン又は合成肺サーファクタント中での灌流により、肺投与を使用することもできる。

【0027】

別の実施形態では、本発明の化合物を小胞（特にリポソーム）に入れて送達することができる（Langer, 1990 Science; 249: 1527 - 1533並びに“Liposomes in the Therapy of Infectious Disease and Cancer”, pp. 317 - 327及び353 - 365（1989）を参照されたい）。

【0028】

さらに別の実施形態では、本発明の化合物を制御放出系又は持続放出系において送達することができる（例えば、Goodson, in “Medical Applications of Controlled Release”, vol. 2, pp. 115 - 138（1984）を参照されたい）。Langer, 1990 Science; 249: 1527 - 1533）の総説中に論議されている他の制御又は持続放出系も使用できる。一実施形態では、ポンプを使用することができる（Langer, 上述; Sefton 1987 CRC Crit Ref Biomed Eng; 14: 201; Buchwald et al 1980 Surgery; 88: 507; 及びSaud ek et al 1989 N Engl J Med; 321: 574）。

【0029】

別の実施形態では、ポリマー材料を使用することができる（“Medical Applications of Controlled Release”, Langer and Wise, Eds.（1974）; “Controlled Drug Bioavailability, Drug Product Design and Performance”, Smolen and Ball Eds.（1984）; Ranger and Peppas 1983 J Macromol Sci Rev Macromol Chem; 2: 61; Levy et al 1935 Science; 228: 190; During et al Ann Neural; 25: 351; 及びHoward et al 1989 J Neurosurg; 71: 105を参照されたい）。

【0030】

本医薬組成物は、本発明の化合物を被験体に適切に投与するための形態を与えるのに適した量の生理学的に許容される賦形剤を任意に含み得る。かかる生理学的に許容される賦形剤は、注射用水、静菌注射用水、無菌注射用水、及び石油由来、被験体由来、植物由来又は合成由来のものを含む油（例えば、ピーナッツ油、大豆油、鉱油、ゴマ油など）のような液体であり得る。薬学的賦形剤は、食塩水、アラビアゴム、ゼラチン、デンプンのり、タルク、ケラチン、コロイドシリカ、尿素などであり得る。さらに、補助剤、安定化剤、増粘剤、潤滑剤及び着色剤が使用できる。一実施形態では、生理学的に許容される賦形剤は、被験体に投与する場合に無菌である。本発明の化合物を静脈内に投与する場合、水は特に有用な賦形剤である。食塩水並びにデキストロース及びグリセロール水溶液もまた、特に注射液用の液体賦形剤として使用できる。好適な薬学的賦形剤にはまた、デンプン、グルコース、ラクトース、スクロース、ゼラチン、麦芽、米、小麦粉、チョコク、シリカゲル、ステアリン酸ナトリウム、グリセロールモノステアレート、タルク、塩化ナトリウム、乾燥スキムミルク、グリセロール、プロピレングリコール、水、エタノールなどがある。本医薬組成物は、所望ならば、少量の湿潤剤又は乳化剤或いはpH緩衝剤を含むこともできる。本医薬組成物は、液剤、懸濁剤、乳剤、錠剤、丸剤、ペレット剤、カプセル剤、液体を含むカプセル剤、散剤、持続放出製剤、坐剤、乳剤、エアゾル剤、噴霧剤又は懸濁剤の形態或いは使用に適したその他任意の形態を取り得る。

【0031】

一実施形態では、本医薬組成物はカプセル剤の形態を有する（米国特許第5698155号を参照されたい）。生理学的に許容される賦形剤の他の例は、Remington'

10

20

30

40

50

s Pharmaceutical Sciences 1447-1676 (Alfonso R. Gennaro, Eds., 19th Ed. 1995)中に記載されている。

【0032】

一実施形態では、化合物は、日常的手順に従い、ヒトへの経口投与に適合した医薬組成物として製剤化される。経口送達のための医薬組成物は、例えば、錠剤、口中錠、水性又は油性懸濁剤、顆粒剤、散剤、乳剤、カプセル剤、シロップ剤又はエリキシル剤の形態を有し得る。経口投与される医薬組成物は、薬学的に口に合う製剤を与えるため、1種以上の薬剤、例えば甘味剤（例えば、フルクトース、アスパルテム又はサッカリン）、着香剤（例えば、ペパーミント、ウィンターグリーン油又はチェリー）、着色剤及び保存剤を含み得る。その上、錠剤又は丸剤形態の場合には、胃腸管内での崩壊及び吸収を遅らせ、それによって長時間にわたる持続作用を与えるために医薬組成物をコートすることができる。グリセロールモノステアレート又はグリセロールステアレートのような時間遅延材料も使用できる。経口医薬組成物は、マンニトール、ラクトース、デンプン、ステアリン酸マグネシウム、サッカリンナトリウム、セルロース及び炭酸マグネシウムのような標準的賦形剤を含み得る。

10

【0033】

一実施形態では、賦形剤は薬学的グレードのものである。

【0034】

別の実施形態では、化合物は静脈内投与のために製剤化し得る。通例、静脈内投与用医薬組成物は無菌の等張水性緩衝液を含んでいる。必要ならば、医薬組成物は可溶化剤も含み得る。静脈内投与用医薬組成物は、注射の部位における疼痛を軽減するため、リグノカインのような局所麻酔薬を任意に含み得る。一般に、処方成分は、例えば有効薬剤の量を表示したアンプル又は小袋のような気密封止容器に入れた凍結乾燥粉末又は無水濃縮物として、単位剤形で個別に又は混合状態で供給される。化合物を輸液によって投与する場合、これらは例えば無菌の薬学的グレードの水又は食塩水を含む輸液ボトルを用いて分配することができる。化合物を注射によって投与する場合には、投与に先立って処方成分を混合できるように、無菌注射用水又は食塩水のアンプルを提供することができる。

20

【0035】

化合物は、当業者にとって公知の制御放出又は持続放出手段或いは送達デバイスによって投与することができる。その例には、特に限定されないが、米国特許第3845770号、同第3916899号、同第3536809号、同第3598123号、同第4008719号、同第5674533号、同第5059595号、同第5591767号、同第5120548号、同第5073543号、同第5639476号、同第5431922号、同第5354556号及び同第5733556号に記載されているものがある。かかる投与形態は、例えば、様々な比率で所望の放出プロファイルを得るためにヒドロプロピルメチルセルロース、他のポリマーマトリックス、ゲル、透過膜、浸透系、多層コーティング、マイクロ粒子、リポソーム、マイクロスフィア又はこれらの組合せを用いて、1種以上の有効成分の制御放出又は持続放出をもたらすために使用できる。本発明の放射性標識及び非放射性標識化合物と共に使用するためには、本明細書中に記載されるものを含め、当業者にとって公知の好適な制御放出又は持続放出製剤を容易に選択できる。かくして本発明は、特に限定されないが、制御放出又は持続放出のために適合した錠剤、カプセル剤、ゲルキャップ剤及びカプレット剤のような、経口投与に適した単一単位剤形を包含する。本発明はまた、特に限定されないが、経皮パッチ及び他のデバイス（例えば、米国特許第5633009号に記載されているもの）を含む経皮送達デバイスも包含する。

30

40

【0036】

一実施形態では、制御放出又は持続放出組成物は、被験体における1以上のHAセロトニン（5-HT_{1A}）受容体をイメージングするため、最小量の放射性標識化合物を含んでいる。制御放出又は持続放出医薬組成物の利点には、薬物の長期活性、投与頻度の減少、及び被験体コンプライアンスの増加がある。加えて、制御放出又は持続放出医薬組成物は

50

、作用の開始時期又は他の特性（例えば、化合物の血中レベル）に好ましい影響を及ぼし、かくして有害な副作用の発生を低減させ得る。制御放出又は持続放出医薬組成物は、最初に所望の治療効果を即座に生み出す量の化合物を放出し、次いで徐々にかつ継続的に他の量の化合物を放出してこの治療効果レベルを長期間にわたって維持することができる。体内に一定の化合物レベルを維持するためには、身体から代謝及び排泄される量の放射性標識化合物を取り替える速度で化合物を投与形態から放出すればよい。有効成分の制御放出又は持続放出は、特に限定されないが、pHの変化、温度の変化、酵素の濃度又は利用可能性、水の濃度又は利用可能性、或いは他の生理学的条件を含む様々な条件によって刺激することができる。

【0037】

イメージング方法、診断方法及び治療方法

別の態様では、本発明は、被験体における1以上の5-HT_{1A}受容体をインビボでイメージングするための方法であって、

(a) 前記フッ素の同位体が¹⁸Fで本明細書中に記載の化合物のイメージング有効量を被験体に投与する段階、次いで

(b) 前記¹⁸Fの放射性放出物を検出する段階を含んでなる方法を提供する。

【0038】

前記被験体への投与は、好ましくは、上記に一層詳しく記載したような医薬組成物としての静脈内投与による。本発明のこの態様はまた、前記化合物の前記イメージング有効量を予め投与した前記被験体を用意することを含む代替りの段階(a)から出発すると理解することもできる。R¹が¹⁸Fである本発明の化合物に関して述べられた好適な適応及び好ましい適応は、本発明のイメージング方法にも等しく適用される。本明細書中で使用する「被験体」という用語は、特に限定されないが、ウシ、サル、ウマ、ヒツジ、ブタ、ニワトリ、シチメンチョウ、ウズラ、ネコ、イヌ、マウス、ラット、ウサギ及びモルモットのようなヒト以外の動物、並びにヒトを含む。一実施形態では、被験体はヒトである。

【0039】

本発明の放射性標識化合物に関連して使用される「イメージング有効量」という用語は、該化合物を被験体に投与し、該化合物から放出される放射線をPET又はオートラジオグラフィを用いて検出する場合に可視画像を生み出すのに十分な化合物の量である。R¹が¹⁸Fである式Iの化合物のイメージング有効量は、標準的な臨床及び核医学技法を用いて決定できる。加えて、最適用量範囲の同定を助けるためにインビトロ又はインビボ試験を任意に使用できる。使用すべき正確な用量はまた、ある種の因子（即ち、投与経路及び被験体の正体）にも依存し、例えば公表されている臨床研究を考慮しながら担当医師の判断及び各被験体の状況に従って決定すべきである。イメージング有効投与量は、総投与量について約170～380MBq（メガベクレル）の範囲内にある。即ち、放射性標識化合物の2以上の用量が投与される場合、イメージング有効投与量は総投与量に相当する。

【0040】

本方法における好適なイメージング方法は、フッ素の同位体が¹⁸Fであるとすれば陽電子放出断層撮影法（PET）であり、¹⁸Fからの放射性放出物は陽電子である。したがって、検出段階は消滅（ γ ）光子対の検出を含み、その各々は前記化合物中に存在する¹⁸Fから放出された陽電子が電子と相互作用する際に生じる。検出はPET走査装置内のシンチレーターによって実施され、検出された情報は画像に変換される。好ましくは、前記放射性放出物は前記被験体の脳において検出される。

【0041】

PETは、様々な生化学的及び生物学的プロセスをインビボで検査するために核医学で使用されている動的で非侵襲的なイメージング技法である。PETでは、放射性標識及び非放射性標識化合物をナノモル又はピコモル濃度で投与することで、検査すべき生体系を混乱させることなしにイメージング検査を実施することができる。他の動的イメージング

10

20

30

40

50

プロトコルと同じく、PETは、経時的に繰り返して画像を収集し、トレーサーの領域分布並びに時間の関数としての区画分布の変化に関する情報を提供する能力を有している。それ故にPETは、細胞によるトレーサー取込み速度、基質代謝速度、受容体密度/親和性及び領域血流のような動力的プロセスを測定するために直接役立つ。

【0042】

PETトレーサーは陽電子を放出し、これが数ミリメートル以内で電子と共に消滅して2個の光子を逆方向に放出する。PETスキャナーは時間的に「同時に生じる」これらの放出物を検出する結果、より多くの放射線事象局在情報、したがって相対的に高い分解能の画像を提供する。

【0043】

好ましい実施形態では、本イメージング方法は、神経学的障害を有することが知られ又は疑われる被験体に関して実施される。神経学的障害は、情動障害、不安障害、摂食障害、嗜癮障害、睡眠障害、認知機能不全に関連する疾患、卒中のような神経変性疾患、発作障害、疼痛障害、パニック障害、運動障害又は強迫性障害である。

【0044】

好ましくは、認知機能不全に関連する前記疾患がアルツハイマー病である。

【0045】

好ましくは、前記神経変性疾患が卒中である。

【0046】

好ましくは、前記運動障害がパーキンソン病である。

【0047】

好ましくは、前記発作障害がてんかんである。

【0048】

好ましくは、前記情動障害がうつ病である。

【0049】

1以上の5-HT_{1A}受容体をインビボでイメージングするための方法において、前記化合物は好ましくは他のセロトニン受容体に比べて5-HT_{1A}受容体と選択的に結合する。

【0050】

本発明の別の実施形態では、前記被験体が神経学的障害を有することが知られ又は疑われる場合において上記に記載したイメージング方法を含んでなる診断方法が提供される。

本診断方法は、続いて

(c) 前記被験体に関して検出された¹⁸Fの放射性放出物を標準値と比較する段階、

(d) 前記被験体に関して検出された前記¹⁸Fの放射性放出物と前記標準値との間の有意な偏差を発見する段階、及び

(e) 前記偏差を神経学的障害に帰因させる段階

を含んでいる。

【0051】

イメージング方法に関連して上記に記載された化合物に関する好適な適応及び好ましい適応は、本発明の診断方法にも等しく適用される。

【0052】

さらに他の実施形態では、本発明は、異常な5-HT_{1A}受容体機能に関連する疾患を治療するための方法であって、それを必要とする被験体に、前記フッ素の同位体が¹⁹Fである本明細書中に記載の化合物の有効量を投与することを含んでなる方法を提供する。

【0053】

本発明の別の実施形態は、被験体における神経学的障害を治療するための方法であって、前記被験体に、前記フッ素の同位体が¹⁹Fである本明細書中に記載の化合物の治療学的有効量を投与することを含んでなる方法からなる。

【0054】

「有効量」又は「治療学的有効量」という用語は、被験体における本明細書中に記載の疾患又は障害を治療又は予防するため、或いは気分障害を有する被験体の気分を安定化す

10

20

30

40

50

るために有効な量である。

【0055】

本発明のさらに他の実施形態は、神経学的障害に関連する状態と戦うか又はそれを治療するための薬物によるヒト又は動物の身体の治療効果をモニタリングするための方法であって、本明細書中に好適なもの及び好ましいものとして記載した前記イメージング方法を含んでなり、前記イメージング方法が任意ではあるが好ましくは前記薬物による治療前、治療中及び治療後に実施される方法からなる。

【0056】

イメージング方法に関連して上記に記載された、被験体及び神経学的障害に関する好適な適応及び好ましい適応は、本発明の診断方法、治療方法及び治療効果のモニタリング方法にも等しく適用される。

10

【0057】

代替態様では、本発明は薬剤中に使用するための、本明細書中に記載の化合物を提供する。好ましくは、薬剤中での前記使用は、好適なもの及び好ましいものとして上記に一層詳しく記載したイメージング方法、診断方法、治療方法及び治療効果のモニタリング方法のいずれか1つである。

【0058】

別の代替態様では、本発明は、好適なもの及び好ましいものとして上記に一層詳しく記載したイメージング方法、診断方法、治療方法及び治療効果のモニタリング方法のいずれか1つで使用するための医薬品の製造における、本明細書中に記載した式Iの化合物の使用を提供する。

20

【0059】

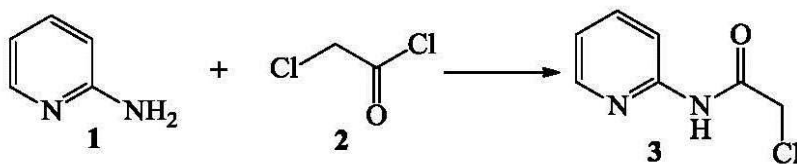
本発明の化合物を得るための方法

本明細書中に記載した式Iの化合物は、MeFWAYの製造のため Choi et al (2010 Bull Korean Chem Soc; 31(8): 2371-2374) によって記載された方法の変法によって製造できる。2-アミノピリジン $\underline{1}$ とクロロアセチルクロリド $\underline{2}$ とを室温で反応させれば、2-(クロロアセチル)アミドピリジン $\underline{3}$ が得られる。

【0060】

【化4】

30

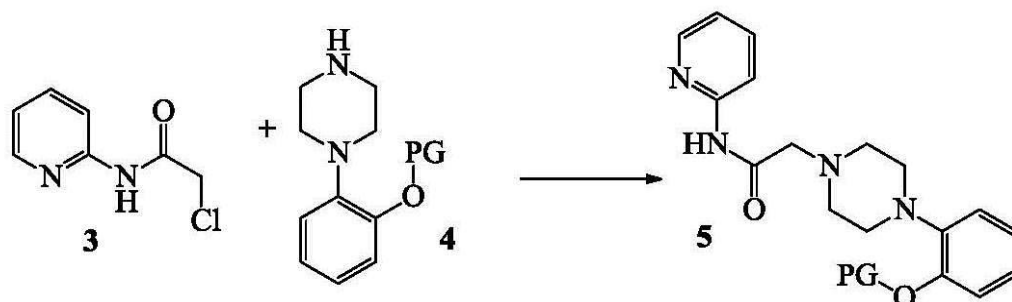


次の段階では、80 のDMF中においてK₂CO₃及びNaIの存在下で $\underline{3}$ をフェニルピペラジン $\underline{4}$ で処理すれば、対応するフェニルピペラジニルアミドピリジン $\underline{5}$ が得られる。

40

【0061】

【化5】



10

式中、PGは水素又は適当な保護基を表し、好ましくは保護基である。好適な保護基は、メトキシエトキシメチル(MEM)基、メトキシメチル(MOM)基、t-ブチルジメチルシリル(TBDMS)基、トリメチルシリル(TMS)基、或いは4-メトキシベンジル又は2,4-ジメトキシベンジルのようなベンジル基である。下記に記載されるある種の間体においてPGに置き換わるメチルは、好適な保護基と見なすべきでない。

【0062】

PGが水素である中間体**5**は、別法として、先ずChoi et al(上述)の方法に従ってメチル化誘導体(即ち、PGではなくメチルが存在するもの)を製造し、次いで脱メチル化して**5**を得ることで到達できる。所望ならば、保護基PGを付加すればよい。

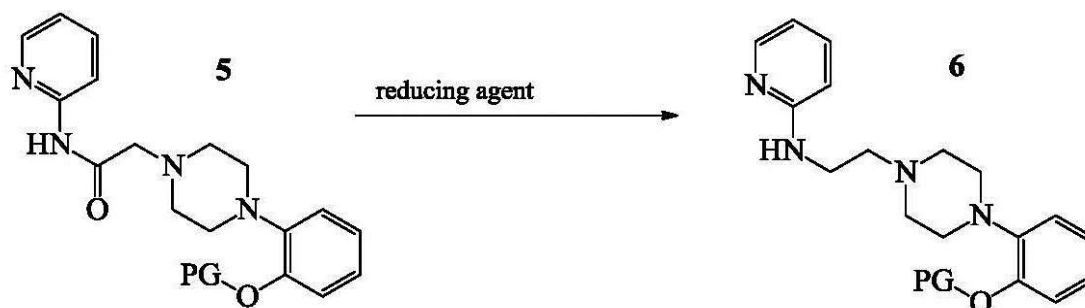
20

【0063】

次いで**5**を還元することで、5-HT_{1A}受容体に対する既知の選択的アンタゴニスト(WAY-100634)の誘導体**6**が得られる。

【0064】

【化6】



30

この段階のための好適な還元剤の非限定的な例には、水素化リチウムアルミニウム及び水素化ホウ素リチウムがある。

40

【0065】

別法として、中間体**6**は、中間体**5**のメチル化誘導体(即ち、PGではなくメチルが存在するもの)を還元することでアミド酸素を除去して中間体**6**のメチル化バージョン(即ち、PGではなくメチルが存在するもの)を得、次いでこの生成物を脱メチル化してPGが水素である中間体**6**を得ることによっても到達できる。所望ならば、公知の方法を用いて保護基PGを付加することができる。還元及び脱メチル化段階を実施するための好適な手段の非限定的な例は、本明細書中の他の箇所に記載した通りである。

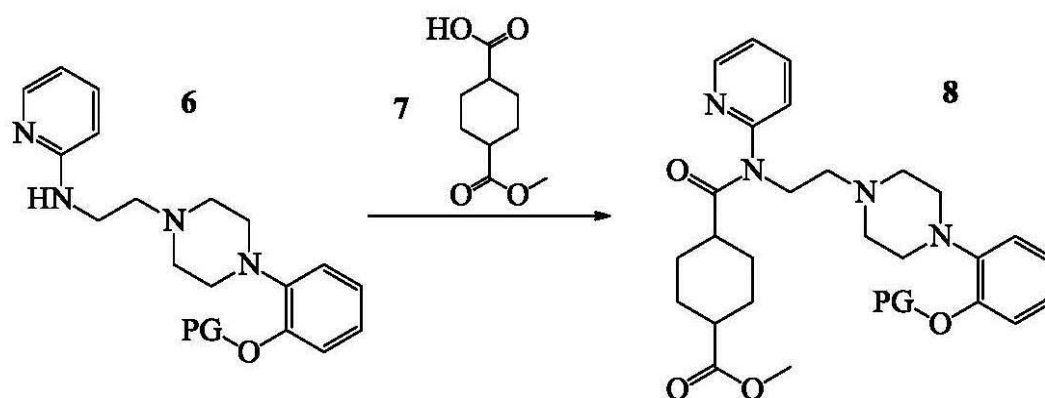
【0066】

次いで、中間体**6**を4-カルボメトキシシクロヘキサン-1-カルボン酸**7**にカップリングして**8**を得ることができる。

50

【 0 0 6 7 】

【 化 7 】



10

好適なカップリング剤の非限定的な例には、ジシクロヘキシルカルボジイミド、2-(1H-7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-1,1,3,3-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェートメタナミニウム(HATU)、ベンゾトリアゾール-1-イル-オキシトリピロリジノホスホニウムヘキサフルオロホスフェート(PyBOP)又は他のベンゾトリアゾール系ペプチドカップリング試薬がある。

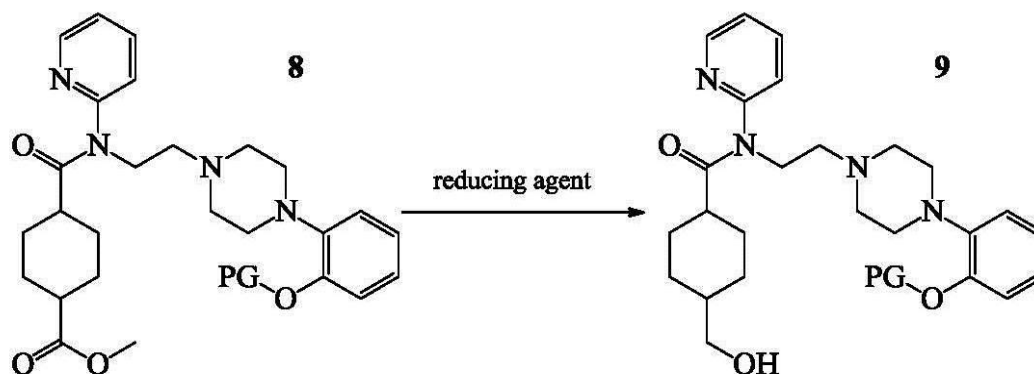
20

【 0 0 6 8 】

8のカルボメトキシ基の還元は、中間体9を生じる。この段階のための好適な還元剤は当業者にとって公知であり、非限定的な例は上記に記載されている。

【 0 0 6 9 】

【 化 8 】



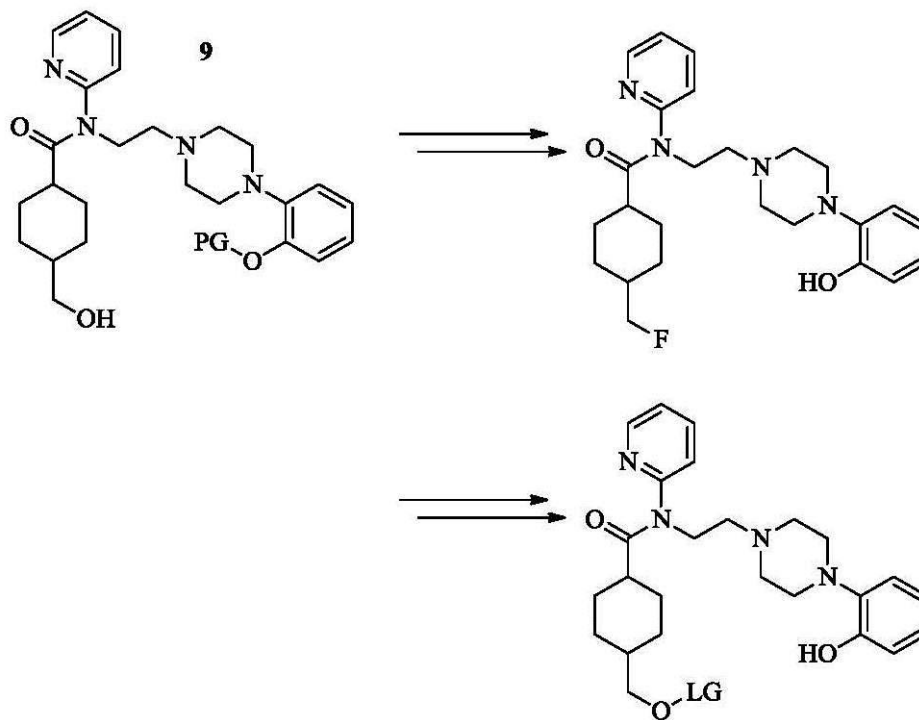
30

次いで、公知の方法を用いて中間体9を転化し、続いてPGが本明細書中の他の箇所定義したような保護基である場合には脱保護することで、例えば次式のような本発明の化合物を得ることができる。

【 0 0 7 0 】

40

【化9】



10

20

式中、LGは脱離基である。本発明の文脈における好適な脱離基は、フッ化物イオンによる求核置換反応によって置き換えることができる化学基である。これらは合成化学分野において公知である。好適なかかる脱離基の非限定的な例には、メシレート、トシレート、プロシレート、ノシレートなど、及びアセトキシ、トリフルオロアセトキシ及び置換基ベンジルオキシのようなアシルオキシ基がある。メシレート、トシレート、プロシレート、ノシレートなどが好ましく、メシレート及びトシレートがより好ましい。

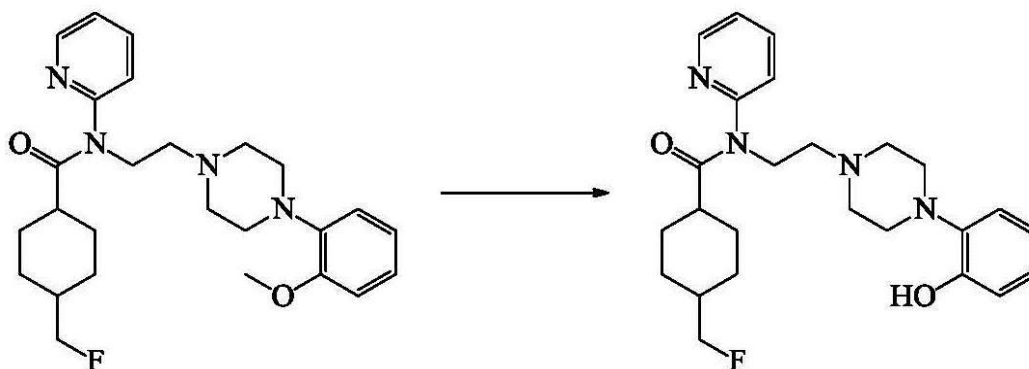
【0071】

本発明の化合物を得るための別法は、Choi et al (上述) によって記載された方法に従ってそのメチル化誘導体の合成を実施し、次いで脱メチル化段階を実施することで、例えば次のような本発明の用語の範囲内に含まれる化合物に到達することである。

30

【0072】

【化10】



40

脱メチル化段階は、本明細書中の他の箇所に記載したようにして実施できる。BBrはこの段階のために適さないことに注意されたい。これはフルオロをプロモで置き換えることが知られているからである。

【0073】

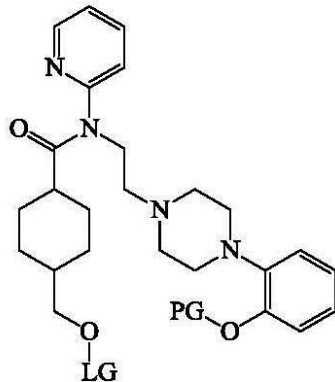
50

さらに他の実施形態では、本発明は、前記フッ素の同位体が ^{18}F である本明細書中に記載した式 I の化合物の製造方法であって、

(i) 次の式 I I の前駆体化合物を ^{18}F フッ化物イオン源と反応させる段階、次いで

【 0 0 7 4 】

【 化 1 1 】



10

(式中、L G は水素又は適当な脱離基を表し、P G は水素又は適当な保護基を表す。)

(i i) 前記保護基を除去して前記式 I の化合物を得る段階を含んでなる方法を提供する。

20

【 0 0 7 5 】

好適な及び好ましい脱離基及び保護基は、本明細書中で先に記載した通りである。

【 0 0 7 6 】

式 I の ^{18}F 標識化合物を得るための方法は、さらに

(I) 過剰の $[^{18}\text{F}]$ フッ素化イオンを除去する段階、及び / 又は

(i i) 有機溶媒を除去する段階、及び / 又は

(i i i) 得られた化合物を生体適合性キャリアーと共に製剤化して、哺乳動物への投与に適した放射性医薬組成物を得る段階を含み得る。

30

【 0 0 7 7 】

好ましい実施形態では、前記フッ素の同位体が ^{18}F である前記式 I の化合物の製造方法は自動化方法である。

【 0 0 7 8 】

キット及びカセット

別の実施形態では、本発明は、 R^1 が ^{18}F である本明細書中に記載した式 I の化合物を製造するためのキットであって、

(i) 本明細書中に記載した式 I I の前駆体化合物を含む容器、及び

(i i) ^{18}F 源を用いて容器を溶出する手段

を含んでなるキットを提供する。

40

【 0 0 7 9 】

本キットはさらに、

(i i i) 過剰の ^{18}F を除去するためのイオン交換カートリッジを含み得る。

【 0 0 8 0 】

放射性フッ素化反応用の $[^{18}\text{F}]$ フッ化物イオン($^{18}\text{F}^-$)は、通常は核反応 $^{18}\text{O}(\text{p}, \text{n})^{18}\text{F}$ から水溶液として得られ、カチオン性対イオンの添加及びそれに続く水の除去によって反応性にされる。この目的のための好適なカチオン性対イオンは、無水反応溶媒中において、 $^{18}\text{F}^-$ の溶解性を維持するのに十分な溶解度を有するべきである。。好適な対イオンには、ルビジウム又はセシウムのような大きい軟らかい金属イオン、K r y p t o f i x (商標) のようなクリプタンドと錯体化したカリウム、或いはテトラアルキル

50

アンモニウム塩がある。好ましい好適な $[^{18}\text{F}]$ フッ化物イオン源は $[^{18}\text{F}]$ フッ化カリウム及び $[^{18}\text{F}]$ フッ化セシウムから選択され、最も好ましくは、K r y p t o f i x (商標)を用いて $[^{18}\text{F}]$ フッ化物イオンを活性化した $[^{18}\text{F}]$ フッ化カリウムである。これは、無水溶媒中でのその溶解性が良く、かつ $^{18}\text{F}^-$ の反応性を高めるからである。このようにして反応性にされた $^{18}\text{F}^-$ を式 I I の前駆体化合物と反応させれば、式 I の ^{18}F 標識化合物が得られる。

【0081】

簡便には、試行間での汚染の可能性を最小限に抑えると共に無菌性及び品質を保証するため、キットの全ての構成要素が使い捨てである。好ましくは、前記キットは自動化合成装置と共に使用するのに適したカセットである

現在、特にPETトレーサーとして使用するための ^{18}F 標識化合物の合成は、例えばT r a c e r l a b (商標)及びF A S T l a b (商標)(いずれもG E H e a l t h c a r e社製)のような自動化合成装置によって最も簡便に実施されている。F A S T l a b (商標)は自動化PET放射性トレーサー合成プラットフォームに関する技術の現状を表すものである結果、新しいPET放射性トレーサーの開発に当たっては、その合成がF A S T l a b (商標)に適合していることが望ましい。好ましい実施形態では、本発明の ^{18}F 標識化合物を得るための方法は、好ましくは自動化合成装置によって自動化される。放射化学は、「カセット」を装置に取り付けることにより、自動化合成装置上で実施される。通常、かかるカセットは流体通路、反応器、及び試薬バイアル並びに放射合成後の清掃段階で使用される任意の固相抽出カートリッジを受け入れるためのポートを含んでいる。自動化合成のために必要な試薬、溶媒及び他の消耗品もまた、濃度、体積、送出時間などに関する最終ユーザーの要求条件を満たすように自動化合成装置を運転させるソフトウェアを保持したコンパクトディスクのようなデータ媒体と共に含めることができる。

【実施例】

【0082】

以下の非限定的な実施例によって本発明を例示する。

【0083】

実施例の簡単な説明

実施例1は、(1 r, 4 r) - 4 - (フルオロメチル) - N - (2 - (4 - (2 - メトキシフェニル)ピペラジン - 1 - イル)エチル) - N - (ピリジン - 2 - イル)シクロヘキサンカルボキサミド(トランス - M e F W A Y)の合成を記載している。

【0084】

実施例2は、(1 r, 4 r) - 4 - (フルオロメチル) - N - (2 - (4 - (2 - (2 - メトキシエトキシ)メトキシ)フェニル)ピペラジン - 1 - イル)エチル) - N - (ピリジン - 2 - イル)シクロヘキサンカルボキサミドの合成を記載している。

【0085】

実施例3は、(1 r, 4 r) - 4 - ($[^{18}\text{F}]$ フルオロメチル) - N - (2 - (4 - (2 - ヒドロキシフェニル)ピペラジン - 1 - イル)エチル) - N - (ピリジン - 2 - イル)シクロヘキサンカルボキサミドの合成を記載している。

【0086】

実施例4は、(1 s, 4 s) - 4 - (フルオロメチル) - N - (2 - (4 - (2 - メトキシフェニル)ピペラジン - 1 - イル)エチル) - N - (ピリジン - 2 - イル)シクロヘキサンカルボキサミドの合成を記載している。

【0087】

実施例中で使用される略語のリスト

B o c	t e r t -	ブチルオキシカルボニル
D A S T	ジエチルアミノ	硫黄トリフルオリド
D C M	ジクロロメタン	
D M F	ジメチルホルムアミド	
L C - M S	液体クロマトグラフィー	質量分析法

10

20

30

40

50

MEM	2 - メトキシエトキシメチル
NMR	核磁気共鳴
OTc	トシレート
PG	保護基
TEA	トリエチルアミン
TFA	トリフルオロ酢酸

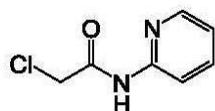
実施例 1 : (1 r , 4 r) - 4 - (フルオロメチル) - N - (2 - (4 - (2 - メトキシフェニル) ピペラジン - 1 - イル) エチル) - N - (ピリジン - 2 - イル) シクロヘキサノールボキサミド (Me F W A Y) の合成

1 (i) 2 - クロロ - N - (ピリジン - 2 - イル) アセトアミド

10

【 0 0 8 8 】

【 化 1 2 】



無水 D C M (2 0 m L) 中の 2 - アミノピリジン (2 g 、 2 1 . 3 m m o l) 及び T E A (3 . 2 3 g 、 3 1 . 9 m m o l 、 4 . 4 m L) の溶液に、クロロアセチルクロリド (3 . 9 6 g 、 3 5 . 1 m m o l 、 2 . 8 m L) を 0 でゆっくりと添加した。反応混合物を窒素雰囲気下において室温で 1 8 時間攪拌した。反応混合物を D C M (5 0 m L) と水 (5 0 m L) との間で分配し、有機部分を乾燥し (相分離カートリッジ) 、蒸発乾固して褐色の油状物を得た。

20

【 0 0 8 9 】

残留物を、石油エーテル (A) : 酢酸エチル (B) (1 5 ~ 5 0 % (B) 、 4 0 g 、 1 0 . 0 C V 、 4 0 m L / 分) で溶出するシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーによって精製することで、ベージュ色の固体 (2 . 3 1 g 、 6 4 %) を得た。¹H NMR は両出発原料の存在を示したので、生成物を、石油エーテル (A) : 酢酸エチル (B) (4 0 ~ 7 5 % (B) 、 4 0 g 、 1 8 . 3 C V 、 4 0 m L / 分) で溶出する高性能シリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーによって再精製することで、生成物をベージュ色の固体 (1 . 9 2 g 、 5 3 %) としてを得た。

30

【 0 0 9 0 】

L C - M S : C₇H₇ClN₂O に関する m / z 計算値 , 1 7 0 . 0 ; 実測値 , 1 7 1 . 0 (M + H)⁺。

【 0 0 9 1 】

¹H NMR (3 0 0 M H z , C D C l₃) : ¹H 4 . 1 8 (2 H , s , C H₂) , 7 . 0 6 - 7 . 1 0 (1 H , m , ピリジル - 5 - C H) , 7 . 6 8 - 7 . 7 5 (1 H , m , ピリジル - 4 - C H) , 8 . 1 7 (1 H , d , J = 8 . 3 H z , ピリジル - 3 - C H) , 8 . 3 0 (1 H , d d , J = 4 . 9 H z 及び 1 . 0 H z , ピリジル - 6 - C H) 及び 8 . 9 8 (1 H , s , N H) 。 ¹³C NMR (7 5 M H z , C D C l₃) : ¹³C 4 2 . 8 (C H₂) , 1 1 3 . 9 (ピリジル - 3 - C H) , 1 2 0 . 5 (ピリジル - 5 - C H) , 1 3 8 . 5 (ピリジル - 4 - C H) , 1 4 7 . 9 (ピリジル - 6 - C H) , 1 5 0 . 4 (ピリジル - 2 - C N) 及び 1 6 4 . 5 (C = O) 。

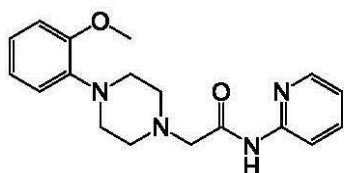
40

【 0 0 9 2 】

1 (i i) 2 - (4 - (2 - メトキシフェニル) ピペラジン - 1 - イル) - N - (ピリジン - 2 - イル) アセトアミド

【 0 0 9 3 】

【化13】



DMF (20 mL) 中の 1 - (2 - メトキシフェニル) ピペラジン (2 . 1 6 g、1 1 . 2 5 mmol) の溶液に炭酸カリウム (3 . 8 9 g、2 8 . 1 4 mmol) を添加し、8 0 °C で 1 時間攪拌した。冷却した反応混合物に、DMF (1 0 mL) 中の 2 - クロロ - N - (ピリジン - 2 - イル) アセトアミド (1 . 9 2 g、1 1 . 2 5 mmol) の溶液及びヨウ化ナトリウム (2 5 3 mg、1 . 6 9 mmol) を添加し、8 0 °C で 3 時間攪拌した。冷却した反応混合物を酢酸エチル (2 × 5 0 mL) と水 (5 0 mL) との間で分配し、有機部分を乾燥し ($MgSO_4$)、濾過し、蒸発乾固した。残留物を、石油エーテル (A) : 酢酸エチル (B) (5 0 ~ 1 0 0 % (B)、1 0 0 g、2 7 . 0 CV、6 0 mL / 分) で溶出するシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーによって精製することで、所望の生成物をオフホワイトのゴム状物 (2 . 8 1 g、7 7 %) として得た。

10

【0094】

20

LC - MS : $C_{18}H_{22}N_4O_2$ に関する m/z 計算値 , 3 2 6 . 2 ; 実測値 , 3 2 7 . 0

【0095】

1H NMR (3 0 0 MHz , $CDCl_3$) : δ 2 . 8 2 (4 H , t , $J = 4 . 8$ Hz , 2' - & 6' - CH_2) , 3 . 1 7 (4 H , br s , 3' - & 5' - CH_2) , 3 . 2 3 (2 H , s , CH_2) , 3 . 8 6 (3 H , s , OCH_3) , 6 . 8 5 - 7 . 0 6 (5 H , m , 4 x フェニル - CH 及びピリジル - 5 - CH) , 7 . 7 0 (1 H , td , $J = 7 . 8$ Hz 及び 1 . 9 Hz , ピリジル - 4 - CH) , 8 . 2 4 - 8 . 3 2 (2 H , m , ピリジル - 3 - CH 及びピリジル - 6 - CH) 及び 9 . 6 3 (1 H , s , NH) 。 ^{13}C NMR (7 5 MHz , $CDCl_3$) : δ 5 0 . 6 (3' - & 5' - CH_2) , 5 3 . 8 (4' - & 6' - CH_2) , 5 5 . 3 (OCH_3) , 6 2 . 2 (CH_2) , 1 1 1 . 2 (フェニル - 3 - C) , 1 1 3 . 8 (ピリジル - 3 - CH) , 1 1 8 . 3 (フェニル - 5 - CH) , 1 1 9 . 8 (フェニル - 4 - CH) , 1 2 1 . 0 (フェニル - 6 - CH) , 1 2 3 . 1 (ピリジル - 5 - CH) , 1 3 8 . 3 (ピリジル - 4 - CH) , 1 4 0 . 9 (フェニル - 2 - C) , 1 4 7 . 9 (ピリジル - 6 - C) , 1 5 1 . 0 (ピリジル - 2 - C) , 1 5 2 . 2 (フェニル - 1 - C) 及び 1 6 9 . 2 ($C=O$) 。

30

【0096】

1 (i i i) N - (2 - (4 - (2 - メトキシフェニル) ピペラジン - 1 - イル) エチル) ピリジン - 2 - アミン

【0097】

40

【化14】



0 の THF (8 0 mL) 中の 2 - (4 - (2 - メトキシフェニル) ピペラジン - 1 - イル) - N - (ピリジン - 2 - イル) アセトアミド (5 . 8 g、1 7 . 8 mmol) の溶液に、 $LiAlH_4$ (2 . 0 2 g、5 3 . 3 mmol、2 . 0 M THF 溶液 2 6 . 7 mL) を添加し、0 °C で 1 時間攪拌した。室温で 2 時間攪拌した後、反応混合物を酢酸エチル (2 × 5 0 mL) と水 (5 0 mL) との間で分配し、有機部分を乾燥し ($MgSO_4$)、濾過し、蒸発乾固した。残留物を、石油エーテル (A) : 酢酸エチル (B) (5 0 ~ 1 0 0 % (B)、1 0 0 g、2 7 . 0 CV、6 0 mL / 分) で溶出するシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーによって精製することで、所望の生成物をオフホワイトのゴム状物 (2 . 8 1 g、7 7 %) として得た。

50

L) をゆっくりと添加し、周囲温度で3時間攪拌した。反応混合物を0℃に冷却し、飽和塩化アンモニウム溶液(10 mL)でクエンチした。次いで、これを酢酸エチルで濾過し、得られた溶液を酢酸エチル(150 mL)と水(150 mL)との間で分配した。有機部分を乾燥し(MgSO₄)、濾過し、蒸発乾固することで、所望の生成物を黄色の油状物(4.37 g、79%)として得た。

【0098】

LC-MS: C₁₈H₂₄N₄Oに関するm/z計算値, 312.2; , 313.1。

【0099】

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 2.69 (6H, t, J = 6.0 Hz, 2"-CH₂及び2' - & 6' - CH₂), 3.10 (4H, br s, 3' - & 5' - CH₂), 3.37 (2H, q, J = 5.8 Hz, 1" - CH₂), 3.86 (3H, s, OCH₃), 5.13 (1H, br s, NH), 6.41 (1H, d, J = 8.6 Hz, ピリジル - 5 - CH), 6.57 (1H, ddd, J = 7.0 Hz, 5.2 Hz及び0.9 Hz, ピリジル - 5 - CH), 6.84 - 7.02 (4H, m, 4 x フェニル - CH), 7.41 (1H, ddd, J = 8.4 Hz, 7.1 Hz及び1.9 Hz, ピリジル - 4 - CH)及び8.09 (1H, ddd, J = 4.9 Hz, 1.8 Hz及び0.9 Hz, ピリジル - 6 - CH)。¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 38.5 (1" - CH₂), 50.6 (3' - & 5' - CH₂), 53.1 (4' - & 6' - CH₂), 55.3 (OCH₃), 56.8 (2" - CH₂), 107.0 (ピリジル - 3 - CH), 111.1 (フェニル - 3 - CH), 112.6 (ピリジル - 5 - CH), 118.2 (フェニル - 5 - CH), 121.0 (フェニル - 4 - CH), 122.9 (フェニル - 6 - CH), 137.3 (ピリジル - 4 - CH), 141.3 (フェニル - 2 - C), 148.2 (ピリジル - 6 - CH), 152.2 (ピリジル - 2 - C)及び158.8 (フェニル - 1 - C)。

10

20

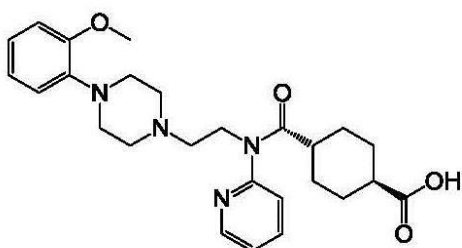
【0100】

1(iv) (1r, 4r) - 4 - ((2 - (4 - (2 - メトキシフェニル) ピペラジン - 1 - イル) エチル) (ピリジン - 2 - イル) カルバモイル) シクロヘキサノカルボン酸

【0101】

【化15】

30



トランス - 1, 4 - シクロヘキサノカルボン酸(1 g、5.813 mmol)と塩化オキサリル(7.4 g、58.2 mmol、5 mL)との混合物を1時間加熱還流した。窒素雰囲気下でジクロロメタンを用いて、過剰の塩化オキサリルを共蒸留した。得られた固体をDCM(50 mL)に溶解した。得られた混合物に、DCM(50 mL)中のN - (2 - (4 - (2 - メトキシフェニル) ピペラジン - 1 - イル) エチル) ピリジン - 2 - アミン(1.45 g、4.65 mmol)及びトリエチルアミン(1.152 g、11.4 mmol、1.6 mL)の溶液を窒素雰囲気下において25℃でゆっくりと添加した。添加の完了後、混合物を25℃で1時間攪拌した。反応混合物を水(20 mL)でクエンチし、DCM層を分離し、蒸発させて残留物を得た。残留物を水酸化ナトリウム溶液(40 mLの水に1 gを溶解)に溶解し、得られた水性層をDCM(25 mL x 2)で洗浄した。水性層を(濃HClを用いて)pH約6.5~6.6に調整し、DCM(25 mL x

40

50

2) で抽出した。DCM層を Na_2SO_4 上で乾燥し、蒸発させることで、所望の生成物を白色の泡状物(1.1g、52%)として得た。

【0102】

LC-MS: $\text{C}_{26}\text{H}_{34}\text{N}_4\text{O}_4$ に関する m/z 計算値, 466.3; 実測値, 466.2

【0103】

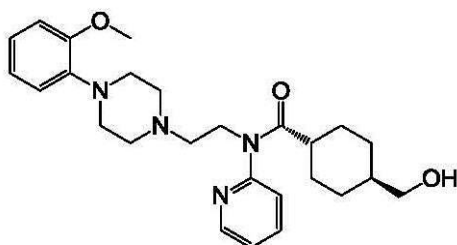
^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 1.03 - 1.86 (10H, m, 6xシクロヘキシル- CH_2 及び $\text{CHC}(=\text{O})\text{N}$), 2.67 - 2.87 (6H, m, 3'- & 5'- CH_2 及び2"- CH_2), 3.04 (4H, br s, 4'- & 6'- CH_2), 3.83 (3H, s, フェニル- OCH_3), 3.95 (2H, m, 1"- CH_2), 6.95 - 7.012 (4H, m, 4xフェニル- CH), 7.20 - 7.32 (2H, m, ピリジル-3- CH , ピリジル-5- CH), 7.72 - 7.78 (1H, t, $J = 5$ Hz, ピリジル-4- CH), 及び8.52 (1H, d, $J = 5$ Hz, ピリジル-6- CH)。

【0104】

1(v) (1r, 4r) - 4 - (ヒドロキシメチル) - N - (2 - (4 - (2 - メトキシフェニル) ピペラジン - 1 - イル) エチル) - N - (ピリジン - 2 - イル) シクロヘキサンカルボキサミド

【0105】

【化16】



(1r, 4r) - 4 - ((2 - (4 - (2 - メトキシフェニル) ピペラジン - 1 - イル) エチル) (ピリジン - 2 - イル) カルバモイル) シクロヘキサンカルボン酸 (700 mg、1.5 mmol) を乾燥 THF (15 mL) に溶解し、0 に冷却した。ボラン - テトラヒドロフラン錯体 (2.0 g、23.25 mmol、23.0 mL) を三等分して1時間ごとに冷溶液に添加した。添加の完了後、混合物を25 で1時間攪拌した。反応混合物を水 (1 mL) でクエンチし、THFを蒸発させた。得られた残留物をメタノール (10 mL) に溶解し、1時間加熱還流した。蒸発したメタノール及び(高沸点物を含む) 残留物を、ヘキサン (100 mL) を用いて共蒸留することで粗生成物 (0.65 g、97%) を得、これをそれ以上精製せずに次の段階で使用した。

【0106】

LC-MS: $\text{C}_{26}\text{H}_{36}\text{N}_4\text{O}_3$ に関する m/z 計算値, 452.3; 実測値, 452.3

【0107】

1(vi) ((1r, 4r) - 4 - ((2 - (4 - (2 - メトキシフェニル) ピペラジン - 1 - イル) エチル) (ピリジン - 2 - イル) カルバモイル) シクロヘキシル) メチル 4 - メチルベンゼンスルホネート

【0108】

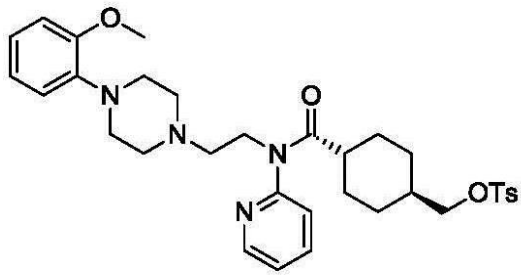
10

20

30

40

【化17】



DCM (10 mL) 中の (1r, 4r) - 4 - (ヒドロキシメチル) - N - (2 - (4 - (2 - メトキシフェニル) ピペラジン - 1 - イル) エチル) - N - (ピリジン - 2 - イル) シクロヘキサンカルボキサミド (850 mg、1.88 mmol) の溶液に、塩化トシル (1 g、5.2 mmol) 及び TEA (0.72 g、7.12 mmol、1 mL) を添加した。混合物を 25 °C で 24 時間攪拌した。反応混合物を 10% 重炭酸ナトリウム水溶液 (50 mL) でクエンチし、DCM 層を分離した。DCM 層を乾燥し (Na₂SO₄)、蒸発乾固した。残留物を、ヘキサン (A) : 酢酸エチル (B) (10 ~ 50 (B)) で溶出する中性アルミナ (100 g) 上での手動カラムクロマトグラフィーによって精製することで、高真空下での乾燥後に所望の生成物を泡状物 (550 mg、48%) として得た。

【0109】

LC-MS : C₃₃H₄₂N₄O₅S に関する m/z 計算値, 606.3 ; 実測値, 605.6。

【0110】

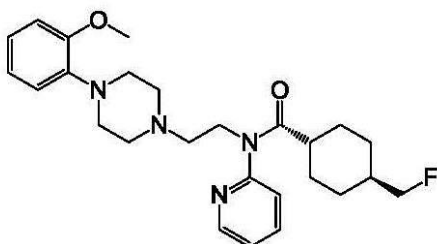
¹H NMR (300 MHz, CD₃CN) : δ 0.71 (2H, q, J = 12 Hz, 2 x シクロヘキシル - CHH), 1.34 - 1.83 (7H, m, 6 x シクロヘキシル - CHH 及び CHC (=O)N), 1.96 (1H, t, J = 10.5 Hz, シクロヘキシル - CHCH₂OTs), 2.44 (3H, s, トシル - CH₃), 2.46 - 2.58 (6H, m, 3' - & 5' - CH₂ 及び 2'' - CH₂), 2.90 (4H, br s, 4' - & 6' - CH₂), 3.75 (2H, d, J = 6 Hz, CH₂OTs), 3.79 (3H, s, フェニル - OCH₃), 3.88 (2H, t, J = 6.0 Hz, 1'' - CH₂), 6.82 - 7.04 (4H, m, 4 x フェニル - CH), 7.25 - 7.48 (4H, m, ピリジル - 3 - CH, ピリジル - 5 - CH 及び 2 x トシル - CHCCH₃), 7.68 - 7.88 (3H, m, ピリジル - 4 - CH 及び 2 x トシル - CHCSO₂) 及び 8.48 (1H, d, J = 5 Hz, ピリジル - 6 - CH)。

【0111】

1(vii) (1r, 4r) - 4 - (フルオロメチル) - N - (2 - (4 - (2 - メトキシフェニル) ピペラジン - 1 - イル) エチル) - N - (ピリジン - 2 - イル) シクロヘキサンカルボキサミド (トランス - MeFWAY)

【0112】

【化18】



氷水浴中において、DCM (2 mL) 中の (1r, 4r) - 4 - (ヒドロキシメチル)

10

20

30

40

50

- N - (2 - (4 - (2 - メトキシフェニル) ピペラジン - 1 - イル) エチル) - N - (ピリジン - 2 - イル) シクロヘキサンカルボキサミド (40 mg、0.09 mmol) の溶液に DAST (21 mg、0.13 mmol、17 μ L) を添加し、窒素雰囲気下において周囲温度で 94 時間攪拌した。反応混合物を 10% 重炭酸ナトリウム水溶液 (10 mL) でクエンチし、水性層と DCM (10 mL) との間で分配した。有機部分を乾燥し (相分離カートリッジ)、蒸発乾固した。残留物を、DCM (A) : メタノール (B) (2 ~ 10% (B)、4 g、76.0 CV、18 mL / 分) で溶出するシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーによって精製することで、所望の生成物を無色の油状物 (14 mg、35%) として得た。

【 0113 】

10

上記に記載した方法を用いてこの化合物を脱メチル化することで、本発明の化合物を得ることができる。

【 0114 】

LC-MS : $C_{26}H_{35}FN_4O_2$ に関する m/z 計算値、454.3 ; 実測値、455.2 (M+H)⁺。

【 0115 】

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) : δ 0.83 (2H, q, J = 11.7 Hz, 2 x シクロヘキシル - CH₂), 1.54 - 1.86 (7H, m, 6 x シクロヘキシル - CH₂ 及び シクロヘキシル - CHC (= O) N), 2.19 (1H, t, J = 11.9 Hz, シクロヘキシル - CHCH₂F), 2.61 (6H, m, 2 x ピペラジニル - CH₂ 及び 2" - CH₂), 2.98 (4H, br s, 2 x ピペラジニル - CH₂), 3.84 (3H, s, フェニル - OCH₃), 3.98 (2H, t, J = 6.9 Hz, 1" - CH₂), 4.15 (2H, dd, J_{CF} = 47.7 Hz, J = 5.4 Hz, CH₂F), 6.83 - 7.01 (4H, m, 4 x フェニル - CH), 7.22 - 7.31 (2H, m, ピリジル - 3 - CH 及び ピリジル - 5 - CH), 7.76 (1H, td, J = 7.7 Hz 及び 1.8 Hz, ピリジル - 4 - CH) 及び 8.52 (1H, dd, J = 4.9 Hz 及び 1.2 Hz, ピリジル - 6 - CH)。 ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) : δ 27.4 (2 x シクロヘキシル - CH₂ (CHCH₂F)), 28.7 (2 x シクロヘキシル - CH₂ (CHC (= O) N)), 37.7 (シクロヘキシル - CH (CH₂F)), 42.1 (シクロヘキシル - CHC (= O) N), 45.3 (1" - CH₂), 50.6 (2' - & 6' - CH₂), 53.4 (2" - , 3' - & 5' - CH₂), 55.3 (フェニル - OCH₃), 111.2 (フェニル - 3 - CH), 118.1 (フェニル - 5 - CH), 120.9 (フェニル - 4 - CH), 122.2 (フェニル - 6 - CH), 122.8 (ピリジル - 5 - CH 及び ピリジル - 3 - CH), 138.2 (ピリジル - 4 - CH), 142.3 (フェニル - 2 - CO), 149.3 (ピリジル - 6 - CH), 152.2 (フェニル - 1 - CN) 及び 175.8 (C = O)。 ¹⁹F NMR (283 MHz, CDCl₃) : δ - 223.9。

20

30

【 0116 】

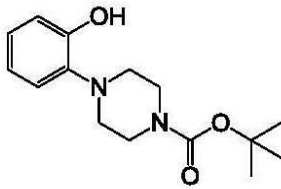
実施例 2 : (1r, 4r) - 4 - (フルオロメチル) - N - (2 - (4 - (2 - ((2 - メトキシエトキシ) メトキシ) フェニル) ピペラジン - 1 - イル) エチル) - N - (ピリジン - 2 - イル) シクロヘキサンカルボキサミドの合成

40

2(i) tert-ブチル 4 - (2 - ヒドロキシフェニル) ピペラジン - 1 - カルボキシレート

【 0117 】

【化19】



THF / H₂O / ジオキサン の 1 : 1 : 1 混合物 (60 mL) 中の 2 - (1 - ピペラジン) フェノール (3 . 0 g 、 16 . 8 mmol) 及び NaHCO₃ (2 . 12 g 、 25 . 3 mmol) の溶液に Boc₂O (4 . 41 g 、 20 . 2 mmol) を添加し、固体が生成するまで周囲温度で 20 分間攪拌した。反応混合物を濾過し、濾液を水 (100 mL) と DCM (100 mL) との間で分配し、有機部分を乾燥し (相分離カートリッジ) 、蒸発乾固した。残留物及び固体生成物を合わせ、沸騰石油エーテルから再結晶することで、tert - ブチル 4 - (2 - ヒドロキシフェニル) ピペラジン - 1 - カルボキシレート をベージュ色の固体 (3 . 38 g 、 72 %) として得た。

10

【0118】

LC - MS : C₁₅H₂₂N₂O₃ に関する m / z 計算値 , 278 . 2 ; 実測値 , 277 . 0 (M - H)⁺。

【0119】

20

¹H NMR (301 MHz , CHLOROFORM - D) 7 . 14 - 7 . 05 (m , 2 H , フェニル - 3 - CH 及び フェニル - 4 - CH) , 6 . 98 - 6 . 93 (m , 1 H , フェニル - 6 - CH) , 6 . 89 - 6 . 83 (m , 1 H , フェニル - 5 - CH) , 3 . 63 - 3 . 53 (m , 4 H , 2' - & 6' - CH₂) , 2 . 87 - 2 . 77 (m , 4 H , 3' - & 5' - CH₂) , 1 . 50 - 1 . 48 (s , 9 H , 3 x CH₃) 。

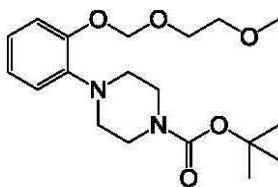
【0120】

2(ii) tert - ブチル 4 - (2 - ((2 - メトキシエトキシ) メトキシ) フェニル) ピペラジン - 1 - カルボキシレート

【0121】

【化20】

30



0 の DMF (100 mL) 中の tert - ブチル 4 - (2 - ヒドロキシフェニル) ピペラジン - 1 - カルボキシレート (3 . 30 g 、 11 . 9 mmol) の溶液に水酸化ナトリウム (鉱油中 60 % 分散液 474 mg 、 11 . 9 mmol) をゆっくりと添加し、30 分間攪拌した。次いで、それに MEM クロリド (1 . 48 g 、 11 . 9 mmol 、 1 . 35 mL) を添加し、60 で 18 時間攪拌した。反応混合物を蒸発乾固し、残留物を酢酸エチル (2 x 75 mL) と水 (75 mL) との間で分配した。有機部分をブライン (75 mL) で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥し、濾過し、蒸発乾固した。残留物を、石油エーテル (A) : 酢酸エチル (B) (10 ~ 40 % (B) 、 50 g 、 20 . 0 CV 、 40 mL / 分) で溶出するシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーによって精製することで、tert - ブチル 4 - (2 - ((2 - メトキシエトキシ) メトキシ) フェニル) ピペラジン - 1 - カルボキシレートを無色の油状物 (937 mg 、 22 %) として得た。

40

【0122】

¹H NMR (301 MHz , CHLOROFORM - D) 7 . 15 - 7 . 09 (

50

m, 1 H, フェニル - 3 - CH), 7.01 - 6.88 (m, 3 H, フェニル - 4 - CH , フェニル - 5 - CH 及びフェニル - 6 - CH), 5.33 - 5.29 (s, 2 H, OCH_2O), 3.89 - 3.83 (m, 2 H, CH_3OCH_2), 3.60 - 3.54 (m, 6 H, 及び 2' - & 6' - CH_2), 3.39 - 3.36 (m, 3 H, OCH_3), 3.03 - 2.96 (t, J = 5.0 Hz, 4 H, 3' - & 5' - CH_2), 1.49 - 1.45 (s, 9 H, $3 \times \text{CH}_3$)。

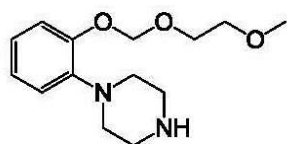
【0123】

2(iii) 1 - (2 - ((2 - メトキシエトキシ)メトキシ)フェニル)ピペラジン
(4, PG = MEM)

【0124】

10

【化21】



tert - ブチル 4 - (2 - ((2 - メトキシエトキシ)メトキシ)フェニル)ピペラジン - 1 - カルボキシレート (900 mg、2.46 mmol) をニートの TFA (5 mL) にゆっくりと溶解し、周囲温度で 10 分間攪拌した。反応混合物をエーテル (50 mL) で希釈し、0 の飽和炭酸カリウム溶液 (10 mL) で中和した。水性層をジエチルエーテル (2 x 50 mL) で洗浄し、有機部分を合わせて硫酸マグネシウム上で乾燥し、濾過し、蒸発乾固して淡黄色の残留物を得た。次いで、水性層を追加の飽和炭酸カリウム溶液 (5 mL) で塩基性化し、残留物を DCM (10 mL) に再溶解し、水及び追加の DCM (2 x 30 mL) で分配した。有機部分を乾燥し (相分離カートリッジ)、蒸発乾固することで、1 - (2 - ((2 - メトキシエトキシ)メトキシ)フェニル)ピペラジンを淡黄色の油状物 (450 mg、69%) として得た。

20

【0125】

^1H NMR (301 MHz, CHLOROFORM - D) 7.10 - 7.03 (m, 1 H, フェニル - 3 - CH), 6.96 - 6.84 (m, 3 H, フェニル - 4 - CH , フェニル - 5 - CH 及びフェニル - 6 - CH), 5.29 - 5.23 (s, 2 H, OCH_2O), 3.90 - 3.73 (m, 2 H, CH_3OCH_2), 3.60 - 3.43 (m, 2 H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2$), 3.40 - 3.25 (s, 3 H, OCH_3), 3.11 - 2.89 (s, 8 H, $4 \times$ ピペラジニル - NCH_2)。

30

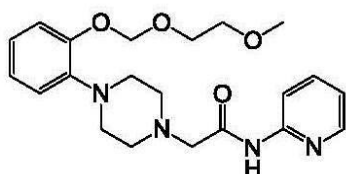
【0126】

2(iv): 2 - (4 - ((2 - ((2 - メトキシエトキシ)メトキシ)フェニル)ピペラジン - 1 - イル) - N - (ピリジン - 2 - イル)アセトアミド (5, PG = MEM)

【0127】

【化22】

40



DCM (15 mL) 中の 1 - (2 - ((2 - メトキシエトキシ)メトキシ)フェニル)ピペラジン (450 mg、1.69 mmol) の溶液に炭酸カリウム (584 mg、4.22 mmol) を添加し、混合物を 80 で 45 分間攪拌した。冷却した反応混合物に、2 - クロロ - N - (ピリジン - 2 - イル)アセトアミド 3 (288 mg、1.69 mmol)

50

1) 及びヨウ化ナトリウム (38 mg、0.25 mmol) を添加し、攪拌を 80 °C で 3 時間続けた。冷却した反応混合物を蒸発させて大部分の DMF を除去し、残留物を酢酸エチル (50 mL) と水 (50 mL) との間で分配した。有機部分をブライン (50 mL) で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥し、濾過、蒸発乾固し、残留物を、石油エーテル (A) : 酢酸エチル (B) (40 ~ 90% (B)、50 g、25.0 CV、40 mL / 分) で溶出するシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーによって精製することで、2 - (4 - (2 - (2 - メトキシエトキシ) メトキシ) フェニル) ピペラジン - 1 - イル) - N - (ピリジン - 2 - イル) アセトアミドを淡黄色の油状物 (515 mg、76%) として得た。

【0128】

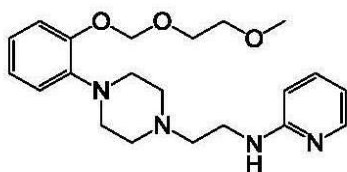
^1H NMR (301 MHz, CHLOROFORM - D) 9.62 - 9.56 (s, 1H, NH), 8.29 - 8.25 (ddd, $J = 4.9, 2.0, 0.9$ Hz, 1H, ピリジル - 6 - CH), 8.25 - 8.20 (m, 1H, ピリジル - 3 - CH), 7.70 - 7.63 (m, 1H, ピリジル - 4 - CH), 7.11 - 6.88 (m, 5H, 4 x フェニル - CH 及び ピリジル - 5 - CH), 5.29 - 5.26 (s, 2H, OCH₂O), 3.85 - 3.79 (m, 2H, CH₃OCH₂), 3.56 - 3.50 (m, 2H, CH₂CH₂OCH₂), 3.35 - 3.32 (s, 3H, OCH₃), 3.20 - 3.11 (m, 6H, 2" - CH₂ 及び 3' - & 5' - CH₂), 2.81 - 2.71 (t, $J = 4.8$ Hz, 4H, 2' - & 6' - CH₂)。 ^{13}C NMR (76 MHz, CHLOROFORM - D) 169.18 (C=O), 151.08 (フェニル - 1 - C), 150.10 (ピリジル - 2 - C), 148.08 (ピリジル - 6 - CH), 142.14 (フェニル - 2 - C), 138.39 (ピリジル - 4 - CH), 123.23 (ピリジル - 5 - CH), 122.88 (フェニル - 6 - CH), 119.94 (フェニル - 4 - CH), 118.82 (フェニル - 5 - CH), 116.87 (フェニル - 3 - CH), 113.92 (ピリジル - 3 - CH), 94.33 (OCH₂O), 71.68 (CH₃OCH₂), 67.99 (CH₂CH₂OCH₂), 62.36 (2" - CH₂), 59.11 (OCH₃), 53.99 (3' - & 5' - CH₂), 50.75 (2' - & 6' - CH₂)。

【0129】

2 (v) : N - (2 - (4 - (2 - (2 - メトキシエトキシ) メトキシ) フェニル) ピペラジン - 1 - イル) エチル) ピリジン - 2 - アミン (6, PG = MEM)

【0130】

【化23】



0 の THF (15 mL) 中の 2 - (4 - (2 - (2 - メトキシエトキシ) メトキシ) フェニル) ピペラジン - 1 - イル) - N - (ピリジン - 2 - イル) アセトアミド (500 mg、1.25 mmol) の溶液に、LiAlH₄ (142 mg、3.75 mmol、2.0 M THF 溶液 1.87 mL) をゆっくりと添加し、周囲温度で 3 時間攪拌した。反応混合物を 0 °C に冷却し、飽和塩化アンモニウム溶液 (3 mL) でクエンチし、次いで酢酸エチルで濾過し、得られた溶液を酢酸エチル (25 mL) と水 (25 mL) との間で分配した。有機部分を硫酸マグネシウム上で乾燥し、濾過し、蒸発乾固して黄色の油状残留物を得た。残留物を、ジクロロメタン (A) : メタノール (B) (2 ~ 10% (B)、50 g、21.2 CV、40 mL / 分) で溶出するシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーによって精製することで、N - (2 - (4 - (2 - (2 - メトキシエトキシ) メトキシ) フェニル) ピペラジン - 1 - イル) エチル) ピリジン - 2 - アミンを黄色の油状物 (195 mg、40%) として得た。

10

20

30

40

50

【0131】

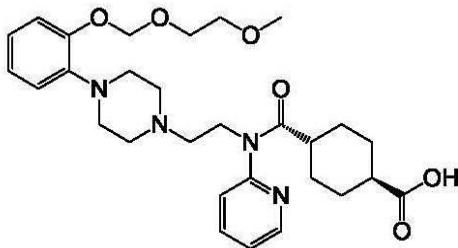
^1H NMR (301 MHz, CHLOROFORM-D) 8.16 - 8.01 (ddd, $J = 5.1, 1.9, 0.9$ Hz, 1H, ピリジル-6-CH), 7.43 - 7.36 (m, 1H, ピリジル-4-CH), 7.13 - 7.08 (m, 1H, フェニル-3-CH), 7.01 - 6.91 (m, 3H, 4-, 5- & 6- フェニル-CH), 6.58 - 6.52 (ddd, $J = 7.1, 5.1, 0.9$ Hz, 1H, ピリジル-3-CH), 6.43 - 6.38 (dt, $J = 8.4, 0.9$ Hz, 1H, ピリジル-5-CH), 5.35 - 5.23 (s, 2H, OCH₂O), 5.18 - 5.08 (t, $J = 4.6$ Hz, 1H, NH), 3.88 - 3.82 (m, 2H, CH₃OCH₂), 3.59 - 3.54 (m, 2H, CH₂CH₂OCH₂), 3.38 - 3.36 (s, 5H, OCH₃及び1"-CH₂), 3.12 - 3.07 (m, 4H, 3'- & 5'- CH₂), 2.72 - 2.62 (m, 6H, 2"-CH₂及び2'- & 6'- CH₂)。 ^{13}C NMR (76 MHz, CHLOROFORM-D) 158.90 (フェニル-1-C), 150.09 (ピリジル-2-C), 148.26 (ピリジル-6-CH), 142.48 (フェニル-2-C), 137.39 (ピリジル-4-CH), 123.00 (フェニル-6-CH), 122.88 (フェニル-4-CH), 118.70 (フェニル-5-CH), 116.89 (フェニル-3-CH), 112.78 (ピリジル-5-CH), 107.15 (ピリジル-3-CH), 94.35 (OCH₂O), 71.71 (CH₃OCH₂), 67.98 (CH₂CH₂OCH₂), 59.13 (OCH₃), 56.89 (2"-CH₂), 53.33 (3'- & 5'- CH₂), 50.74 (2'- & 6'- CH₂), 38.61 (1"-CH₂)。

【0132】

2(vi): (1r, 4r) - 4 - ((2 - (4 - (2 - ((2 - メトキシエトキシ)メトキシ)フェニル)ピペラジン - 1 - イル)エチル) (ピリジン - 2 - イル)カルバモイル)シクロヘキサンカルボン酸 (10、PG = MEM)

【0133】

【化24】



トランス - 1, 4 - シクロヘキサンジカルボン酸 (1 g、5.813 mmol) と塩化オキサリル (7.4 g、58.2 mmol、5 mL) との混合物を 1 時間加熱還流した。窒素雰囲気下でジクロロメタンを用いて、過剰の塩化オキサリルを共蒸留した。1, 4 - シクロヘキサンジカルボン酸クロリドの一部 (120 mg、0.57 mmol) の DCM (5 mL) 溶液に、DCM (5 mL) 中の N - (2 - (4 - (2 - ((2 - メトキシエトキシ)メトキシ)フェニル)ピペラジン - 1 - イル)エチル)ピリジン - 2 - アミン (178 mg、0.46 mmol) 及び TEA (64 mg、0.63 mmol、0.09 mL) の溶液を添加し、周囲温度で 1 時間撹拌した。

【0134】

反応混合物を水 (4 mL) でクエンチし、有機部分を蒸発乾固した。残留物を 10% 水酸化ナトリウム溶液 (1 mL) に溶解し、水 (10 mL) 及び DCM (10 mL) で希釈した。有機部分を回収し、濃 HCl を用いて水性層を pH 約 6.5 に調整し、DCM (2 x 30 mL) で抽出し、有機部分を合わせて乾燥し (相分離カートリッジ)、蒸発乾固して 13 mg の無色油状物を得た。水溶液にジエチルエーテル (50 mL) を添加し、有機部分を硫酸マグネシウム上で乾燥し、濾過し、無色油状物と合わせ、蒸発乾固して (1 s

, 4 s) - 4 - ((2 - (4 - (2 - ((2 - メトキシエトキシ)メトキシ)フェニル)ピペラジン - 1 - イル)エチル)(ピリジン - 2 - イル)カルバモイル)シクロヘキサンカルボン酸(全部で240 mg、77%)を得た。

【0135】

^1H NMR (301 MHz, CHLOROFORM - D) 8.57 - 8.42 (m, 1H, ピリジル - 6 - CH), 7.82 - 7.68 (m, 1H, ピリジル - 4 - CH), 7.32 - 7.17 (m, 2H, ピリジル - 3 - CH及びピリジル - 5 - CH), 7.15 - 7.03 (m, 1H, フェニル - 3 - CH), 7.02 - 6.81 (m, 3H, 3 x フェニル - CH), 5.39 - 5.14 (m, 2H, OCH₂O), 4.05 - 3.72 (m, 2H, 1" - CH₂), 3.72 - 3.22 (m, 7H, 2 x OCH₂及びOC H₃), 3.02 - 2.95 (s, 4H, 2 x ピペラジニル - CH₂), 2.75 - 2.52 (m, 6H, 2 x ピペラジニル - CH₂及び2" - CH₂), 2.34 - 2.09 (m, 2H, 2 x シクロヘキシル - CH), 2.07 - 1.68 (m, 4H, 4 x シクロヘキシル - CHH), 1.68 - 1.53 (m, 2H, 2 x シクロヘキシル - CHH), 1.36 - 1.08 (m, 2H, 2 x シクロヘキシル)。

10

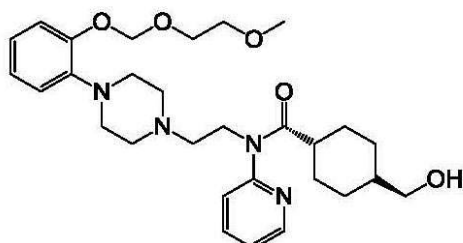
【0136】

2(vii) (1r, 4r) - 4 - (ヒドロキシメチル) - N - (2 - (4 - (2 - (2 - メトキシエトキシ)メトキシ)フェニル)ピペラジン - 1 - イル)エチル) - N - (ピリジン - 2 - イル)シクロヘキサンカルボキサミド(12、PG = MEM)

20

【0137】

【化25】



30

0 の無水THF(4 mL)中の(1r, 4r) - 4 - ((2 - (4 - (2 - ((2 - メトキシエトキシ)メトキシ)フェニル)ピペラジン - 1 - イル)エチル)(ピリジン - 2 - イル)カルバモイル)シクロヘキサンカルボン酸(240 mg、0.44 mmol)の溶液に、ボラン - THF錯体(191 mg、2.22 mmol、2.1.0 M THF溶液22 mL)を1時間に1回ずつ3時間にわたって添加した。添加の完了後、反応混合物を周囲温度で1時間撹拌した。反応混合物を水(2 mL)でクエンチし、蒸発させた。残留物をメタノール(10 mL)に溶解し、1時間加熱還流した。反応混合物を蒸発乾固して無色の固体残留物(520 mg)を得たが、これはクロロホルムに不溶であり、メタノールにやや難溶であった。 ^1H NMRは多量の水の存在を示したので、残留物を水(20 mL)とジエチルエーテル(50 mL)との間で分配した。有機部分を硫酸マグネシウム上で乾燥し、濾過し、蒸発乾固した。残留物を、DCM(A):メタノール(B)(2~10%(B)、12 g、28.0 CV、30 mL/分)で溶出する高性能シリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーによって精製することで、(1r, 4r) - 4 - (ヒドロキシメチル) - N - (2 - (4 - (2 - ((2 - メトキシエトキシ)メトキシ)フェニル)ピペラジン - 1 - イル)エチル) - N - (ピリジン - 2 - イル)シクロヘキサンカルボキサミドを無色の油状物(65 mg、28%)として得た。

40

【0138】

LC - MS : C₂₆H₃₆N₄O₃に関するm/z計算値, 526.3; 実測値, 527.3 (M + H)⁺。

50

【0139】

^1H NMR (301 MHz, CHLOROFORM-D) 8.56 - 8.43 (m, 1H, ピリジル-6-CH), 7.82 - 7.68 (m, 1H, ピリジル-4-CH), 7.32 - 7.18 (m, 2H, ピリジル-3-CH及びピリジル-5-CH), 7.00 - 6.80 (m, 4H, 4xフェニル-CH), 5.28 - 5.24 (d, J = 2.6 Hz, 2H, OCH₂O), 3.87 - 3.79 (m, 2H, CH₃OCH₂), 3.59 - 3.52 (m, 2H, CH₂CH₂OCH₂), 3.38 - 3.35 (m, 5H, OCH₃及び1"-CH₂), 3.00 - 2.93 (s, 4H, 3'- & 5'-CH₂), 2.63 - 2.49 (m, 6H, 2"-CH₂及び2'- & 6'-CH₂), 1.88 - 1.70 (m, 4H, 4xシクロヘキシル-CHH), 1.70 - 1.21 (m, 4H, 4xシクロヘキシル-CHH), 1.06 - 0.83 (m, 1H, シクロヘキシル-CH), 0.83 - 0.64 (m, 1H, シクロヘキシル-CH)。

10

【0140】

^{13}C NMR (76 MHz, CHLOROFORM-D) 176.03 (C=O), 150.03 (ピリジル-6-C), 149.22 (ピリジル-2-C), 142.37 (フェニル-1-C), 138.29 (フェニル-2-C), 138.12 (ピリジル-4-CH), 122.89 (ピリジル-3-CH), 122.81 (ピリジル-5-CH), 122.32 (フェニル-6-CH), 118.55 (フェニル-4-CH), 116.87 (フェニル-5-CH), 111.18 (フェニル-3-CH), 94.31 (OCH₂O), 71.69 (CH₃OCH₂), 68.34 (CH₂CH₂OCH₂), 67.95 (CH₂OH), 59.14 (OCH₃), 53.55 (3'- & 5'-CH₂), 50.70 (2'- & 6'-CH₂), 42.47 (シクロヘキシル-CHC(=O)N), 39.70 (シクロヘキシル-CH(CH₂OH)), 33.63 (1"-CH₂), 29.01 (2xシクロヘキシル-CH₂(CHC(=O)N)), 28.57 (2xシクロヘキシル-CH₂(CHCH₂OH))。

20

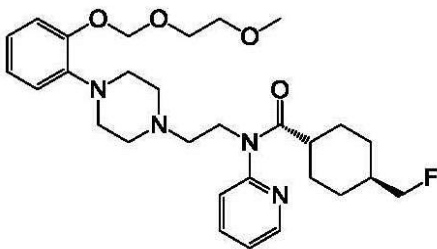
【0141】

2(viii) (1r, 4r) - 4 - (フルオロメチル) - N - (2 - (4 - (2 - (2 - メトキシエトキシ)メトキシ)フェニル)ピペラジン - 1 - イル)エチル) - N - (ピリジン - 2 - イル)シクロヘキサカルボキサミド

【0142】

30

【化26】



40

氷水浴中において、DCM (5 mL) 中の (1r, 4r) - 4 - (ヒドロキシメチル) - N - (2 - (4 - (2 - (2 - (2 - メトキシエトキシ)メトキシ)フェニル)ピペラジン - 1 - イル)エチル) - N - (ピリジン - 2 - イル)シクロヘキサカルボキサミド (65 mg、0.12 mmol) の溶液に DAST (40 mg、0.25 mmol、32 μL) を添加し、溶液を周囲温度で 23 時間攪拌した。反応混合物を 10% 重炭酸ナトリウム水溶液 (10 mL) でクエンチし、水性層と DCM (20 mL) との間で分配した。有機部分を乾燥し (相分離カートリッジ)、蒸発乾固した。残留物を、DCM (A) : メタノール (B) (2 ~ 10% (B)、12 g、28.0 CV、30 mL / 分) で溶出する高性能シリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーによって精製することで、(1r, 4r) - 4 - (フルオロメチル) - N - (2 - (4 - (2 - (2 - (2 - メトキシエトキシ)メトキ

50

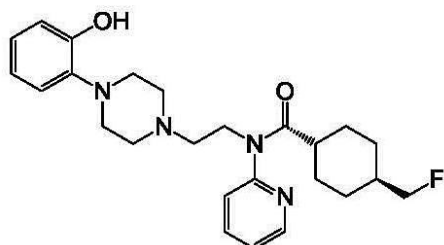
シ)フェニル)ピペラジン-1-イル)エチル)-N-(ピリジン-2-イル)シクロヘキサンカルボキサミドを無色の固体(7mg)として得た。

【0143】

2(ix) (1r, 4r) - 4 - (フルオロメチル) - N - (2 - (4 - (2 - ヒドロキシフェニル)ピペラジン - 1 - イル)エチル) - N - (ピリジン - 2 - イル)シクロヘキサンカルボキサミド

【0144】

【化27】



10

DCM(1mL)中の(1r, 4r) - 4 - (フルオロメチル) - N - (2 - (4 - (2 - (2 - メトキシエトキシ)メトキシ)フェニル)ピペラジン - 1 - イル)エチル) - N - (ピリジン - 2 - イル)シクロヘキサンカルボキサミド(7mg、13.2μmol)の溶液にTFA(0.5mL)を添加し、溶液を周囲温度で4日間攪拌した。反応混合物を飽和炭酸カリウム溶液でクエンチし、DCM(10mL)と水(10mL)との間で分配し、有機部分を乾燥し(相分離カートリッジ)、蒸発乾固した。残留物を、DCM(A):メタノール(B)(3%(B)、4g、30.0CV、18mL/分)で溶出するシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーによって精製することで、(1r, 4r) - 4 - (フルオロメチル) - N - (2 - (4 - (2 - ヒドロキシフェニル)ピペラジン - 1 - イル)エチル) - N - (ピリジン - 2 - イル)シクロヘキサンカルボキサミド(2mg)を得た。

20

【0145】

LC-MS: C₂₅H₃₃FN₄O₂に関するm/z計算値, 440.3; 実測値, 441.3(M+H)⁺。

30

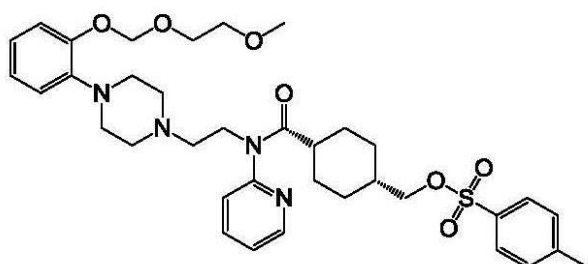
【0146】

実施例3: (1r, 4r) - 4 - ([¹⁸F]フルオロメチル) - N - (2 - (4 - (2 - ヒドロキシフェニル)ピペラジン - 1 - イル)エチル) - N - (ピリジン - 2 - イル)シクロヘキサンカルボキサミドの合成

3(i) ((1r, 4r) - 4 - ((2 - (4 - (2 - ((2 - メトキシエトキシ)メトキシ)フェニル)ピペラジン - 1 - イル)エチル)(ピリジン - 2 - イル)カルバモイル)シクロヘキシル)メチル 4 - メチルベンゼンスルホネート

【0147】

【化28】



40

DCM(5mL)中の(1r, 4r) - 4 - (フルオロメチル) - N - (2 - (4 - (

50

2 - ((2 - メトキシエトキシ) メトキシ) フェニル) ピペラジン - 1 - イル) エチル) - N - (ピリジン - 2 - イル) シクロヘキサンカルボキサミド (100 mg、0.19 mmol) の溶液に、塩化トシル (59 mg、0.28 mmol) 及び TEA (5 滴) を添加する。混合物を 25 から 24 時間攪拌する。反応混合物を 10% 重炭酸ナトリウム水溶液 (5 mL) でクエンチし、DCM 層を分離し、硫酸ナトリウム上で乾燥し、蒸発乾固する。残留物を、ヘキサン (A) : 酢酸エチル (B) (10 ~ 50% (B)) で溶出する中性アルミナ (100 g) 上でのカラムクロマトグラフィーによって精製することで、((1 r , 4 r) - 4 - ((2 - (4 - (2 - ((2 - メトキシエトキシ) メトキシ) フェニル) ピペラジン - 1 - イル) エチル) (ピリジン - 2 - イル) カルバモイル) シクロヘキシル) メチル 4 - メチルベンゼンスルホネートを得る。ヒドロキシル上の保護基を除去するための脱保護は、放射性標識段階 3 (i i) の前又は後において酸加水分解により実施できる。

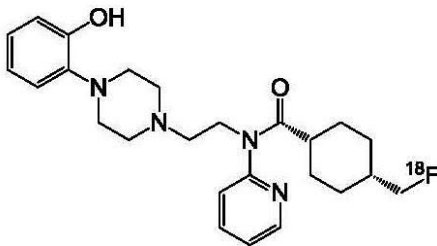
10

【 0 1 4 8 】

3 (i i) (1 r , 4 r) - 4 - ([¹⁸F] フルオロメチル) - N - (2 - (4 - (2 - ヒドロキシフェニル) ピペラジン - 1 - イル) エチル) - N - (ピリジン - 2 - イル) シクロヘキサンカルボキサミド

【 0 1 4 9 】

【 化 2 9 】



20

攪拌羽根を備えた 3 mL のホイートンバイアル中において、炭酸カリウム溶液 (50 μL、0.1 M) を K r y p t o f i x (商標) (5.0 mg) 及び無水アセトニトリル (0.50 mL) に添加する。[¹⁸F] フッ化物イオン (水溶液) をバイアルに添加し、N₂ 流下で 110 に加熱して [¹⁸F] フッ化物イオンを共沸的に乾燥する。さらに 2 部分の無水アセトニトリル (2 × 0.5 mL) を添加し、同様に乾燥する。反応バイアルを室温に冷却し、無水 DMF (150 μL) 中の前駆体 ((1 r , 4 r) - 4 - ((2 - (4 - (2 - ヒドロキシフェニル) ピペラジン - 1 - イル) エチル) (ピリジン - 2 - イル) カルバモイル) シクロヘキシル) メチル 4 - メチルベンゼンスルホネート (1.0 mg) を添加する。反応物を 110 で 30 分間攪拌する。反応物をアセトニトリル (0.6 mL) 及び水 (1.0 mL) で希釈し、半分取 HPLC システムにロードする。手動スイッチを用いて生成物を回収し、水で全量 20 mL に希釈し、(1 mL のエタノール及び 2 mL の水でプライミングした) t C 1 8 L i g h t S e p - p a k カートリッジ上にロードする。生成物をエタノール (0.5 mL) で溶出し、リン酸緩衝食塩水 (4.5 mL) で希釈する。

30

40

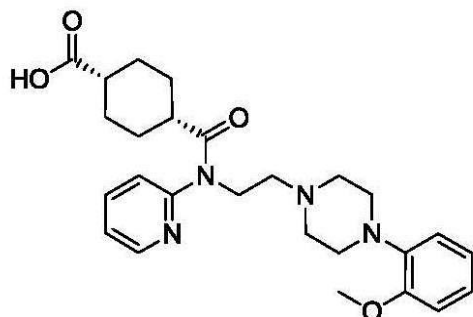
【 0 1 5 0 】

実施例 4 : (1 s , 4 s) - 4 - (フルオロメチル) - N - (2 - (4 - (2 - メトキシフェニル) ピペラジン - 1 - イル) エチル) - N - (ピリジン - 2 - イル) シクロヘキサンカルボキサミドの合成

4 (i) (1 s , 4 s) - 4 - ((2 - (4 - (2 - メトキシフェニル) ピペラジン - 1 - イル) エチル) (ピリジン - 2 - イル) カルバモイル) シクロヘキサンカルボン酸

【 0 1 5 1 】

【化 3 0】



10

N - (2 - (4 - (2 - メトキシフェニル) ピペラジン - 1 - イル) エチル) ピリジン - 2 - アミン (0 . 9 g 、 2 . 8 8 m m o l) と トリエチルアミン (0 . 5 8 g 、 5 . 8 1 m m o l 、 0 . 8 1 m l) と の 混 合 物 を D C M (1 5 m l) に 溶 解 し 、 乾 燥 室 素 雰 囲 気 下 に お い て 0 の D C M 中 の (1 s , 4 s) - シ ク ロ ヘ キ サ ン - 1 , 4 - ジ カ ル ボ ニ ル ジ ク ロ リ ド に 1 時 間 か け て ゆ っ く り と 添 加 し た 。 反 応 混 合 物 を 室 温 で 2 時 間 攪 拌 し た 後 、 0 に 冷 却 し 、 濃 H C l を 用 い て p H 2 に 酸 性 化 し た 。 D C M 層 を 分 離 除 去 し た 。 次 い で 、 水 性 層 を 固 体 重 炭 酸 ナ ト リ ウ ム で 中 和 し 、 析 出 し た 生 成 物 を D C M 中 に 抽 出 し た 。 D C M 層 を 無 水 硫 酸 ナ ト リ ウ ム 上 で 乾 燥 し 、 蒸 発 さ せ て 粗 (1 s , 4 s) - 4 - ((2 - (4 - (2 - メ ト キ シ フ ェ ニ ル) ピ ペ ラ ジ ン - 1 - イ ル) エ チ ル) (ピ リ ジ ン - 2 - イ ル) カ ル バ モ イ ル) シ ク ロ ヘ キ サ ン カ ル ボ ン 酸 (1 . 4 g) を 得 た 。 こ の 生 成 物 を そ れ 以 上 精 製 せ ず に 次 の 段 階 で 直 接 使 用 し た 。

20

【 0 1 5 2】

L C - M S : $C_{26}H_{34}N_4O_4$ に 関 す る m / z 計 算 値 , 4 6 6 . 3 ; 実 測 値 , 4 6 6 . 2 (M)⁺。

【 0 1 5 3】

トランス異性体に関して実施例 1 に記載したのと同じ条件下で還元及びフッ素化を実施した。本明細書中で上記に記載した方法のいずれかを用いてこの化合物を脱メチル化すれば、本発明の化合物が得られる。

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2012/064798

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. C07D401/12 A61K31/496 A61P25/00 ADD.		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07D		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) EPO-Internal, WPI Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	US 2007/196271 A1 (MUKHERJEE JOGESHWAR [US] ET AL) 23 August 2007 (2007-08-23) the whole document	1-32
Y	EP 0 512 755 A2 (WYETH JOHN & BROTHER LTD [GB]) 11 November 1992 (1992-11-11) page 7, line 17 - page 7, line 24; claims 1,7,9-11; examples 3,33	1-32
	----- -/--	
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C.		<input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.
* Special categories of cited documents :		
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed		"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family
Date of the actual completion of the international search 27 September 2012		Date of mailing of the international search report 12/10/2012
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040 Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Von Daacke, Axel

1

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2006)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No PCT/EP2012/064798

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	<p>RANA AL HUSSAINY ET AL: "Design, synthesis and evaluation of bridgehead fluoromethyl analogs of-{2-[4-(2-methoxyphenyl)piperazin-1-yl]ethyl}--(pyridin-2-yl)cyclohexanecarboxamide (WAY-100635) for the 5-HTreceptor", EUROPEAN JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, EDITIONS SCIENTIFIQUE ELSEVIER, PARIS, FR, vol. 46, no. 12, 16 June 2011 (2011-06-16), pages 5728-5735, XP028108402, ISSN: 0223-5234, DOI: 10.1016/J.EJMECH.2011.06.023 [retrieved on 2011-06-29] table 1</p> <p style="text-align: center;">-----</p>	1-32

1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2012/064798

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 2007196271 A1	23-08-2007	US RE43688 E1 US 2007196271 A1	25-09-2012 23-08-2007
EP 0512755 A2	11-11-1992	AT 115566 T AU 645681 B2 BR 9201624 A CA 2067929 A1 CN 1098098 A CN 1206589 A CZ 286778 B6 DE 69200893 D1 DE 69200893 T2 DK 0512755 T3 EP 0512755 A2 ES 2065133 T3 FI 921942 A GB 2255337 A HK 1003001 A1 HU 211148 A9 HU 223527 B1 IE 921409 A1 IL 101722 A JP 3095521 B2 JP 5170743 A RU 2193561 C2 SK 280133 B6 US 6127357 A	15-12-1994 20-01-1994 15-12-1992 03-11-1992 01-02-1995 03-02-1999 12-07-2000 26-01-1995 13-04-1995 30-01-1995 11-11-1992 01-02-1995 03-11-1992 04-11-1992 30-09-1998 30-10-1995 30-08-2004 04-11-1992 14-05-1996 03-10-2000 09-07-1993 27-11-2002 06-08-1999 03-10-2000

フロントページの続き

(51) Int.Cl.		F I	テーマコード(参考)
A 6 1 P 9/10	(2006.01)	A 6 1 P 9/10	
A 6 1 P 25/08	(2006.01)	A 6 1 P 25/08	
A 6 1 P 25/24	(2006.01)	A 6 1 P 25/24	
A 6 1 P 43/00	(2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 1 1
A 6 1 P 25/04	(2006.01)	A 6 1 P 25/04	
A 6 1 P 25/22	(2006.01)	A 6 1 P 25/22	
A 6 1 P 25/20	(2006.01)	A 6 1 P 25/20	

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

(72) 発明者 ニューイングトン, イアン・マーティン
英国、エイチピー７・９エルエル、アマーシャム・パッキンガムシャー、ホワイト・ライオン・ロ
ード、ザ・グローブ・センター、ジーイー・ヘルスケア・リミテッド

F ターム(参考) 4C055 AA01 BA02 BA53 BB03 BB07 CA01 DA01 FA01 FA32
4C085 HH03 KA29 KB20 KB56 LL13
4C086 AA01 AA02 AA03 AA04 BC50 GA07 GA08 GA12 MA01 MA04
NA14 ZA02 ZA05 ZA06 ZA08 ZA12 ZA15 ZA16 ZA22 ZA26
ZC41 ZC78

【要約の続き】

【選択図】なし