明　細　書

発明の名称 ： フェニルピロール誘導体

技術分野

[0001] 本発明は、新規なフェニルピロール誘導体及びその医薬用途、特に、ヒスタミンＨ３受容体関連疾患の予防または治療薬に関する。

背景技術

[0002] ヒスタミンは肥満細胞、肺、肝臓、及び胃粘膜などで普段は細胞内の顆粒に貯蔵されており、細胞表面の抗体に抗原が結合するなどの外部刺激を受けて細胞外へ放出される。例えば、肥満細胞が外部から進入した抗原で刺激されると、ヒスタミンは肥満細胞から放出され、血管や平滑筋上に存在するヒスタミンＨ１（Ｈ１）受容体を刺激することによりアレルギー反応を引きおこす。また、胃粘膜上のＥＣＬ細胞（ｅｎｔｅｒｏｃｈｒｏｍａｆｆｉｎ－ｌｉｋｅ　ｃｅｌｌ）から放出されたヒスタミンは壁細胞上のヒスタミンＨ２（Ｈ２）受容体を刺激し、胃酸分泌を促進する。これらの事実に基づき、アレルギー疾患治療薬、又は胃潰瘍治療薬としてＨ１受容体拮抗物質、又はＨ２受容体拮抗物質の開発が行われ、現在は医薬品として広く使用されている。

[0003] さらに、ヒスタミンは神経伝達物質として中枢神経及び末梢神経に存在するヒスタミン受容体（ヒスタミンＨ３（Ｈ３）受容体）に作用し、種々の生理機能を発揮することが明らかになった。この受容体は１９９９年にクローニングされ、その遺伝子配列およびアミノ酸配列が明らかになったが、Ｈ１受容体及びＨ２受容体とのアミノ酸配列相同性は、それぞれ２２％、及び２１．４％と低いものであった（非特許文献１参照）。Ｈ３受容体はシナプス前膜に存在し、ヒスタミンの合成と遊離を制御するオートレセプターとして機能することが示された（非特許文献２参照）。また、Ｈ３受容体は、ヒスタミンの放出を制御するとともに、アセチルコリン、セロトニン、ドパミン、ノルアドレナリンといった他の神経伝達物質の放出をも制御することが明

らかとなった（非特許文献３参照）。さらに、Ｈ３受容体は、アゴニストの不在下で活性であることが示唆されており、この活性は、逆作動物質として作用する化合物により阻害されることができる。これらの事実は、Ｈ３受容体拮抗物質、又は逆作動物質が、Ｈ３受容体により制御される神経伝達物質の放出を増大し、放出異常に関連した各種疾患の治療薬になりうることを示唆している。

[0004] 実際、動物モデルを用いた実験結果は、Ｈ３受容体拮抗物質、又は逆作動物質が、認知症、アルツハイマー病（非特許文献４及び５参照）、注意欠陥・多動性症（非特許文献６参照）、統合失調症（非特許文献７参照）、てんかん、中枢性痙攣などの治療薬として利用できる可能性を示している。

[0005] また、Ｈ３受容体が摂食行動に関与することが示されており（非特許文献８参照）、Ｈ３受容体拮抗物質、又は逆作動物質の適応疾患として肥満、糖尿病、高脂血症などの代謝系疾患も想定される。

[0006] また、ヒスタミンは脳内の日周リズムを調節し、覚醒と睡眠のバランスを保つ役割があることが示されており（非特許文献９及び１０参照）、Ｈ３受容体拮抗物質、又は逆作動物質の適応疾患としてナルコレプシー、特発性過眠症、行動誘発性睡眠不足症候群、睡眠時無呼吸症候群、概日リズム障害、睡眠時随伴症、睡眠関連運動障害、不眠症、うつ病など睡眠障害に伴う疾患も想定される。

[0007] さらに、Ｈ３受容体は鼻粘膜の交感神経に存在していることが示され、Ｈ３受容体拮抗物質とＨ１受容体拮抗物質の併用により鼻閉が顕著に改善されることが報告されている（非特許文献１１参照）。このことは、Ｈ３受容体拮抗物質、又は逆作動物質は単独で、又はＨ１受容体拮抗物質との併用でアレルギー性鼻炎等の治療に有用である可能性を示している。

[0008] Ｈ３受容体拮抗物質、又は逆作動物質については、複数のレビューにまとめられており（非特許文献１２～１５参照）、これらを参照することができる。初期にはヒスタミン自身をリード化合物としたイミダゾール系化合物が数多く報告されたが、薬物代謝酵素チトクロムＰ４５０（ＣＹＰ）の阻害作

用等の懸念が示され、医薬品として開発されるには至っていない。

[0009] 最近になって、非イミダゾール系のＨ３受容体拮抗物質あるいは逆作動物質の文献及び特許が数多く報告されている（特許文献１～１０参照）。

[0010] また、ピラゾール環等の５員芳香環を有するヒスタミンＨ３受容体拮抗物質が報告されている（特許文献１１～１４参照）。更に、アリールオキシピペリジン骨格を有するヒスタミンＨ３受容体拮抗物質の中で、置換基として非置換ピロールを有する化合物が報告されている（特許文献１５参照）。しかし、本発明に開示された構造を有する化合物についての報告はない。

先行技術文献

特許文献

[0011] 特許文献1：ＷＯ２００５０９７７５１国際公開公報
特許文献2：ＷＯ２００５０９７７７８国際公開公報
特許文献3：ＷＯ２００５１１８５４７国際公開公報
特許文献4：ＷＯ２００６０１４１３６国際公開公報
特許文献5：ＷＯ２００６０４５４１６国際公開公報
特許文献6：ＷＯ２００６０４６１３１国際公開公報
特許文献7：ＷＯ２００６０５９７７８国際公開公報
特許文献8：ＷＯ２００６０６１１９３国際公開公報
特許文献9：ＷＯ２００６１０７６６１国際公開公報
特許文献10：ＷＯ２００６１０３０５７国際公開公報
特許文献11：ＷＯ２００６１０３０４５国際公開公報
特許文献12：ＷＯ２００７０９４９６２国際公開公報
特許文献13：ＷＯ２００８０７２７２４国際公開公報
特許文献14：ＷＯ２００９０６３９５３国際公開公報
特許文献15：ＷＯ２００２０１２１９０国際公開公報

非特許文献

[0012] 非特許文献1：Lovenberg T.W.ら、Molecular pharmacology, 55, 1101-1107, 1999

非特許文献2：Arrang J-M.ら、Nature, 302, 832-837, 1983

非特許文献3：Brown R.E. ら、Progress in Neurobiology, 63, 637-672, 2001

非特許文献4：Huang Y-W.ら、Behavioural Brain Research, 151, 287-293, 2004

非特許文献5：Komater V.A.ら、Behavioural Brain Research, 159, 295-300, 2005

非特許文献6：Passani M.B.ら、Neuroscience and Biobehavioral Reviews, 24, 107-113, 2000

非特許文献7：Fox G.B.ら、J. Pharmacol. Exp. Ther., 313, 176-190, 2005

非特許文献8：Hancock A.A. ら、Curr. Opin. Investig. Drug, 4, 1190-1197

非特許文献9：Huang Z-L.ら、Prog. Natr. Acad. Sci., 103, 4687-4692, 2006

非特許文献10：Babier A.J.ら、Br. J. Pharmacol., 143, 649-661, 2004

非特許文献11：McLeod R.L.ら、Am. J. Rhinol., 13, 391-399, 1999

非特許文献12：Schwartz J.C.ら、Trends in Pharmacol. Sci., 7, 24-28, 1986

非特許文献13：Passani M.B.ら、Trends in Pharmacol. Sci., 25, 618-625, 2004

非特許文献14：Leurs R.ら、Nature Drug Discovery, 4, 107-122, 2005

非特許文献15：Leurs R.ら、Drug Discovery Today, 10, 1613-1627, 2005

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0013] 本発明は、ヒスタミンＨ３受容体へのヒスタミンの結合に対し強力な阻害作用を有し、ヒスタミンＨ３受容体に起因する障害、例えば、認知症、アルツハイマー病、注意欠陥・多動性症、統合失調症、てんかん、中枢性痙攣、肥満、糖尿病、高脂血症、ナルコレプシー、特発性過眠症、行動誘発性睡眠

不足症候群、睡眠時無呼吸症候群、概日リズム障害、睡眠時随伴症、睡眠関連運動障害、不眠症、うつ病、若しくはアレルギー性鼻炎等の疾患の予防又は治療に有用な新規な化合物又はその医薬上許容される塩を提供することを目的とする。

課題を解決するための手段

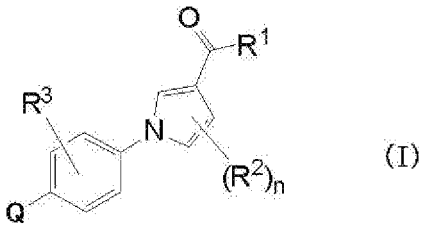
[0014] 本発明者らは上記目的のため鋭意研究を行った結果、ピロールの３位がカルボニルを有する基で置換されているフェニルピロール誘導体が、ヒスタミンＨ３受容体へのヒスタミンの結合に対して強力な阻害活性を有することを見出し、本発明を完成した。

[0015] 以下、本発明を詳細に説明する。本発明の態様（以下、化合物の態様を「本発明化合物」という）は以下に示すものである。

[0016] すなわち、本発明は、

（１）式（Ｉ）

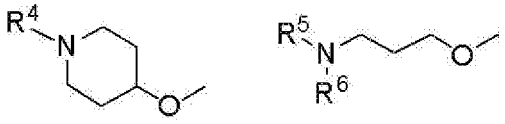
[0017] [化1]



(I)

[0018] [式（Ｉ）中、Ｑは、下記式（Ａ）又は（Ｂ）で表される基を示し、

[0019] [化2]



(A) (B)

[0020] R^1は、ヒドロキシ、C_1～C_6アルコキシ又は$NR^{1A}R^{1B}$を示し、

R^{1A}及びR^{1B}は、同一又は異なって、水素原子、C_1～C_6アルキル又はC_3～C_7シクロアルキルを示し、

又はR^{1A}及びR^{1B}は、隣接する窒素原子と一緒になって互いに結合した３～７員の飽和複素環（該飽和複素環は１又は２個のC_1～C_6アルキルで置換され

てもよい。）を形成してもよく、

R^2は、水素原子、ハロゲン原子又はC_1～C_6アルキルを示し、

ｎは、１又は２を示し、

R^3は、水素原子、ハロゲン原子又はC_1～C_6アルキルを示し、

R^4は、C_1～C_6アルキル（該C_1～C_6アルキルは１又は２個のC_3～C_7シクロアルキルで置換されてもよい。）又はC_3～C_7シクロアルキル（該C_3～C_7シクロアルキルは１又は２個のC_1～C_6アルキルで置換されてもよい。）を示し、

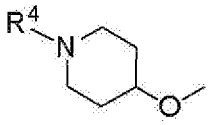
R^5及びR^6は、同一又は異なって、C_1～C_6アルキル又はC_3～C_7シクロアルキルを示し、

又はR^5及びR^6は、隣接する窒素原子と一緒になって互いに結合した３～７員の飽和複素環（該飽和複素環は１又は２個のC_1～C_6アルキルで置換されてもよい。）を形成してもよい。］

で表される化合物、又はその医薬上許容される塩、

（２）Ｑが式（Ａ）

[0021] [化3]



(A)

[0022] （式中、R^4は、（１）で定義された通りである）

である、（１）に記載の化合物、又はその医薬上許容される塩、

（３）R^1が$NR^{1A}R^{1B}$（式中、R^{1A}及びR^{1B}は、（１）で定義された通りである）である、（１）又は（２）に記載の化合物、又はその医薬上許容される塩、

（４）R^2及びR^3が水素原子であり、ｎが１である、（１）～（３）のいずれかに記載の化合物、又はその医薬上許容される塩、

（５）R^4がC_3～C_7シクロアルキルである、（１）～（４）のいずれかに記載の化合物、又はその医薬上許容される塩、

（６）（１）～（５）のいずれかに記載の化合物、又はその医薬上許容される塩を有効成分として含有する医薬、

（７）ヒスタミンＨ３受容体拮抗剤又は逆作動剤である、（６）に記載の医薬、又は

（８）認知症、アルツハイマー病、注意欠陥・多動性症、統合失調症、てんかん、中枢性痙攣、肥満、糖尿病、高脂血症、ナルコレプシー、特発性過眠症、行動誘発性睡眠不足症候群、睡眠時無呼吸症候群、概日リズム障害、睡眠時随伴症、睡眠関連運動障害、不眠症、うつ病、若しくはアレルギー性鼻炎の予防剤又は治療剤である、（６）又は（７）に記載の医薬である。

発明の効果

[0023] 本発明の化合物は、優れたヒスタミンＨ３受容体拮抗作用を有する。

発明を実施するための形態

[0024] 本明細書で用いられる用語は、以下に定義される通りである。

[0025] 本発明において、「ハロゲン原子」とは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子又はヨウ素原子を示す。

[0026] 「C_1～C_6アルキル」とは、炭素数１～６個の直鎖状又は分枝状のアルキル基を示し、例えば、メチル、エチル、ｎ－プロピル、イソプロピル、ｎ－ブチル、イソブチル、ｓｅｃ－ブチル、ｔｅｒｔ－ブチル、ｎ－ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル又はｎ－ヘキシル等の基を示す。

[0027] 「C_3～C_7シクロアルキル」とは、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル又はシクロヘプチルの基を示す。

[0028] 「C_1～C_6アルコキシ」とは、炭素数１～６個の直鎖状又は分枝状のアルコキシ基を示し、例えば、メトキシ、エトキシ、ｎ－プロポキシ、イソプロポキシ、ｎ－ブトキシ、イソブトキシ、ｓｅｃ－ブトキシ、ｔｅｒｔ－ブトキシ、ｎ－ペンチルオキシ、イソペンチルオキシ、ネオペンチルオキシ又はｎ－ヘキシルオキシ等の基を示す。

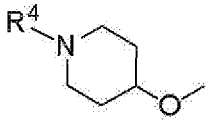
「隣接する窒素原子と一緒になって互いに結合した３～７員の飽和複素環」とは、前記窒素原子を含み、さらにＯ、Ｎ、およびＳから選択される１個の

ヘテロ原子を含んでもよい、３～７個の環構成原子から構成される飽和の単環若しくはスピロ環を示し、例えば、１－アジリジニル、１－アゼチジニル、１－ピロリジニル、ピペリジノ、１－アゼパニル、モルホリノ又は２－オキサ－６－アザスピロ［３，３］ヘプタン－６－イル等の基があげられる。

[0029] 本発明化合物の好ましい態様を以下に示す。

[0030] 本発明の式（Ｉ）の化合物の好ましい１つの態様は、Ｑが式（Ａ）である。

[0031] [化4]



(A)

[0032] （式中、R^4は、C_1～C_6アルキル（該C_1～C_6アルキルは１又は２個のC_3～C_7シクロアルキルで置換されてもよい。）又はC_3～C_7シクロアルキル（該C_3～C_7シクロアルキルは１又は２個のC_1～C_6アルキルで置換されてもよい。）を示す。）

式（Ａ）におけるR^4は好ましくは、C_3～C_7シクロアルキルであり、さらに好ましくは、シクロブチルである。

[0033] 本発明の式（Ｉ）の化合物の好ましい１つの態様は、R^1が$NR^{1A}R^{1B}$である（式中、R^{1A}及びR^{1B}は、同一又は異なって、水素原子、C_1～C_6アルキル又はC_3～C_7シクロアルキルを示し、又はR^{1A}及びR^{1B}は、隣接する窒素原子と一緒になって互いに結合した３～７員の飽和複素環（該飽和複素環は１又は２個のC_1～C_6アルキルで置換されてもよい。）を形成してもよい）。

[0034] 本発明の式（Ｉ）の化合物の好ましい１つの態様は、R^2及びR^3が水素原子であり、ｎが１である。

[0035] 本発明の化合物における望ましいプロファイルとしては、薬効が優れていること、体内動態が優れていること（経口吸収性が良い・特定の組織に蓄積性を有さない）、医薬品として優れた物性を示すこと、低毒性であること、等が挙げられる。本発明の好ましい化合物は、薬物の脳移行性を制御してい

る排出トランスポーターであるＰ－糖タンパク質の基質としての認識性が低いため、優れた脳内移行性を有することが期待される。

[0036] 本発明において、医薬上許容される塩とは、例えば、硫酸、塩酸、臭化水素酸、リン酸、硝酸などの無機酸との塩、酢酸、シュウ酸、コハク酸、乳酸、酒石酸、フマル酸、マレイン酸、クエン酸、ベンゼンスルホン酸、メタンスルホン酸、ｐ－トルエンスルホン酸、安息香酸、カンファースルホン酸、エタンスルホン酸、グルコヘプトン酸、グルコン酸、グルタミン酸、グリコール酸、リンゴ酸、マロン酸、マンデル酸、ガラクタル酸、ナフタレン－２－スルホン酸などの有機酸との塩、リチウムイオン、ナトリウムイオン、カリウムイオン、カルシウムイオン、マグネシウムイオン、亜鉛イオン、アルミニウムイオンなどの１種又は複数の金属イオンとの塩、アンモニア、アルギニン、リシン、ピペラジン、コリン、ジエチルアミン、４－フェニルシクロヘキシルアミン、２－アミノエタノール、ベンザチンなどのアミンとの塩が含まれる。

[0037] 本発明の化合物は、各種溶媒和物としても存在し得る。また、医薬としての適用性の面から水和物の場合もある。

[0038] 本発明の化合物は、エナンチオマー、ジアステレオマー、平衡化合物、これらの任意の割合の混合物、ラセミ体等の全ての形態を包含する。個々の異性体は公知の方法、例えば光学活性な出発物質若しくは中間体の使用、中間体若しくは最終生成物の製造における光学選択的な反応又はジアステレオ選択的な反応、或いは中間体又は最終生成物の製造におけるクロマトグラフィーを用いた分離等により得ることが可能である。

[0039] 本発明の化合物には、一つ以上の水素原子、炭素原子、窒素原子、酸素原子、硫黄原子が放射性同位元素や安定同位元素と置換された化合物も含まれる。これらの標識化合物は、例えば代謝や薬物動態研究、受容体のリガンドとして生物学的分析等に有用である。

[0040] 本発明の化合物、又はその医薬上許容される塩は、一つ又は二つ以上の医薬的に許容される担体、賦形剤又は希釈剤と組み合せて医薬的製剤とするこ

とができる。上記担体、賦形剤及び希釈剤として、例えば水、乳糖、デキストロース、フラクトース、ショ糖、ソルビトール、マンニトール、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、デンプン、ガム、ゼラチン、アルギネート、ケイ酸カルシウム、リン酸カルシウム、セルロース、水シロップ、メチルセルロース、ポリビニルピロリドン、アルキルパラヒドロキシベンゾソルベート、タルク、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸、グリセリン、ゴマ油、オリーブ油、大豆油等の各種油等が含まれる。

[0041] また、上記の担体、賦形剤又は希釈剤に必要に応じて一般に使用される増量剤、結合剤、崩壊剤、ｐＨ調整剤、溶解剤等の添加剤を混合し、常用の製剤技術によって錠剤、丸剤、カプセル剤、顆粒剤、粉剤、液剤、乳剤、懸濁剤、軟膏剤、注射剤、皮膚貼付剤等の経口又は非経口用医薬として調製することができる。本発明の化合物は、成人患者に対して１回の投与量として０．００１～５００ｍｇを１日１回又は数回に分けて経口又は非経口で投与することが可能である。なお、この投与量は治療対象となる疾病の種類、患者の年齢、体重、症状等により適宜増減することが可能である。

[0042] 本発明の化合物、又はその医薬上許容される塩を有効成分として含有する医薬は、ヒスタミンＨ３受容体拮抗剤又は逆作動剤として有用である。

[0043] また、本発明の化合物、又はその医薬上許容される塩を有効成分として含有する医薬は、認知症、アルツハイマー病、注意欠陥・多動性症、統合失調症、てんかん、中枢性痙攣、肥満、糖尿病、高脂血症、ナルコレプシー、特発性過眠症、行動誘発性睡眠不足症候群、睡眠時無呼吸症候群、概日リズム障害、睡眠時随伴症、睡眠関連運動障害、不眠症、うつ病、若しくはアレルギー性鼻炎の予防剤又は治療剤として有用である。

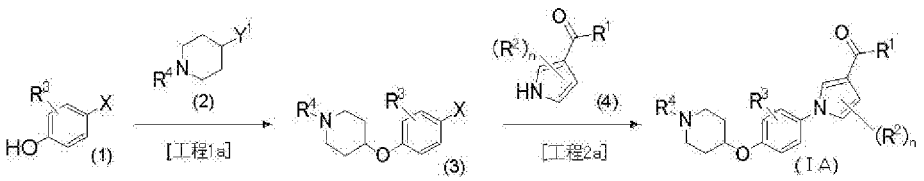
[0044] 本発明の化合物は、公知の有機化学的手法によって製造することができる。以下の反応式による方法は、本発明の化合物の製造法の例示であり、これに限定されるものではない。下記反応式１～４において、R^1、R^2、R^3、R^4、R^5、R^6及びｎは前記と同義である。また、Ｘ、Y^1及びY^2は、同一又は異なって、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子等のハロゲン原子又はメタンス

ルホニルオキシ基、ベンゼンスルホニルオキシ基、ｐ－トルエンスルホニルオキシ基、トリフルオロメタンスルホニルオキシ基等の有機スルホニルオキシ基等の脱離基を示す。

[0045] 以下、反応式１で示される本発明の化合物の製造方法について説明する。この製造工程は、化合物（１）から本発明の化合物（ＩＡ）を製造するための工程である。

（反応式１）

[0046] [化5]



[0047] （工程１ａ）

工程１ａは、化合物（１）と化合物（２）とをカップリング反応により縮合して化合物（３）を得るための工程である。化合物（１）及び（２）は、公知化合物であるか、公知化合物から容易に合成できる化合物である。

[0048] Ｙ[1]がハロゲン原子又は有機スルホニルオキシ基等の脱離基である場合、該カップリング反応は、塩基の存在下又は非存在下、溶媒中又は無溶媒でフェノールのヒドロキシル基のアルキル化を行う一般的な方法により実施できる。また、必要に応じて、例えば、ヨウ化カリウム、臭化ナトリウム等の添加物を加えることができる。本反応で用いられる塩基としては、例えば、ピリジン、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン等の有機塩基類；ｔｅｒｔ－ブトキシカリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、炭酸水素ナトリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水素化ナトリウム等の無機塩基類が挙げられる。本反応で用いられる溶媒としては、例えば、メタノール、エタノール、イソプロパノール等のアルコール類；テトラヒドロフラン、１，２－ジメトキシエタン、１，４－ジオキサン等のエーテル類；トルエン、ベンゼン等の炭化水素類；クロロホルム、ジクロロメタン等のハロゲン化炭化水素類；Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド、Ｎ，Ｎ－ジメチルアセトアミド

、Ｎ－メチル－２－ピロリドン等のアミド類；アセトン、２－ブタノン等のケトン類；ジメチルスルホキシド；アセトニトリル；水又はこれらの混合溶媒が挙げられる。本反応における反応温度は、通常０℃～２００℃、好ましくは、１５℃～１５０℃であり、反応時間は、通常１～４８時間、好ましくは、１～１６時間である。

[0049] Ｙ[1]が水酸基である場合、該カップリング反応としてはミツノブ反応が挙げられ、例えば、トリフェニルホスフィン、トリブチルホスフィン等の有機リン化合物とアゾジカルボン酸ジエチル、アゾジカルボン酸ジイソプロピル、アゾジカルボン酸ジｔｅｒｔブチル等のアゾ化合物とを組み合わせた試薬、或いはシアノメチルトリブチルホスホラン等のリンイリド試薬の存在下溶媒中で行う方法が挙げられる。本反応で用いられる溶媒としては、例えば、テトラヒドロフラン、１，２－ジメトキシエタン、１，４－ジオキサン等のエーテル類；トルエン、ベンゼン等の炭化水素類；クロロホルム、ジクロロメタン等のハロゲン化炭化水素類；Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド、Ｎ，Ｎ－ジメチルアセトアミド、Ｎ－メチル－２－ピロリドン等のアミド類；アセトン、２－ブタノン等のケトン類；ジメチルスルホキシド；アセトニトリル又はこれらの混合溶媒が挙げられる。本反応における反応温度は、通常０℃～１５０℃、好ましくは、１５℃～１００℃であり、反応時間は、通常１～４８時間、好ましくは、１～１６時間である。

（工程２ａ）

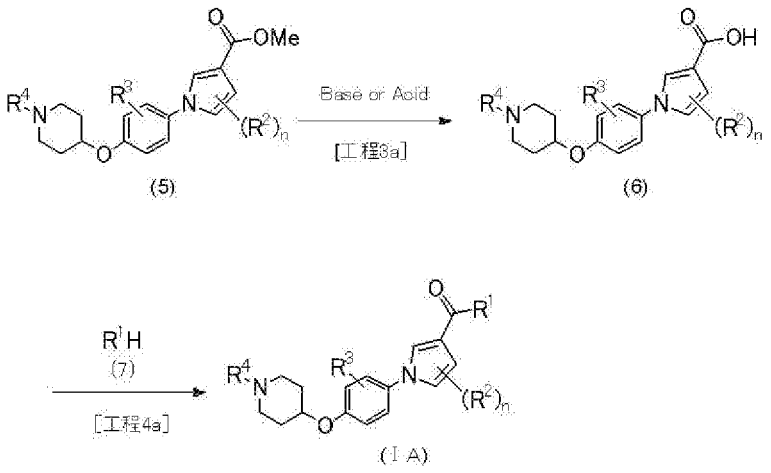
工程２ａは、化合物（３）と化合物（４）とをクロスカップリング反応により縮合して本発明の化合物（ＩＡ）を得るための工程である。化合物（４）は、公知化合物であるか、公知化合物から容易に合成できる化合物である。該クロスカップリング反応は、触媒及びそのリガンドの存在下溶媒中で反応を行う一般的な方法により実施でき、例えば、Ｋｕｎｚら，Ｓｙｎｌｅｔ，２００３年，１５巻，２４２８－２４３９頁に記載の方法又はそれに準じた方法に従って実施できる。また、本反応は塩基の存在下行うことが好ましい。本反応で用いられる触媒としては、銅、ニッケル又はパラジウム等の

クロスカップリング反応に一般的に用いられる遷移金属触媒が挙げられ、より具体的には、銅（０）、ヨウ化銅（Ｉ）、塩化銅（Ｉ）、酸化銅（Ｉ）、臭化銅（Ｉ）トリストリフェニルホスフィン錯体、トリフルオロメタンスルホン酸銅（Ｉ）ベンゼン錯体、硫酸銅（ＩＩ）、酢酸パラジウム（ＩＩ）、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（０）、ビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（ＩＩ）クロリド、［１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］パラジウム（ＩＩ）ジクロリド、トリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム（０）、ビス（アセチルアセトナト）ニッケル（ＩＩ）等が挙げられる。本反応で用いられるリガンドとしては、金属触媒を用いる縮合反応に一般的に用いられるリガンド、例えば、Ｎ，Ｎ’－ジメチルエチレンジアミン、Ｎ，Ｎ’－ジメチルシクロヘキサン－１，２－ジアミン、２－アミノピリジン、１，１０－フェナンスロリン、３，４，７，８－テトラメチル－１，１０－フェナンスロリン、２－ヒドロキシベンズアルデヒドオキシム、エチレングリコール、トリフェニルホスフィン、トリ－ｔｅｒｔ－ブチルホスフィン等が挙げられる。本反応で用いられる塩基としては、例えば、炭酸カリウム、リン酸カリウム、水酸化カリウム、ｔｅｒｔ－ブトキシカリウム、ｔｅｒｔ－ブトキシナトリウム、炭酸セシウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、酢酸ナトリウム、ナトリウムメトキシド、テトラブチルアンモニウムヒドロキシド等が挙げられる。本反応で用いられる溶媒としては、例えば、メタノール、エタノール、イソプロパノール等のアルコール類；テトラヒドロフラン、１，２－ジメトキシエタン、１，４－ジオキサン等のエーテル類；トルエン、ベンゼン等の炭化水素類；クロロホルム、ジクロロメタン等のハロゲン化炭化水素類；Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド、Ｎ，Ｎ－ジメチルアセトアミド、Ｎ－メチル－２－ピロリドン等のアミド類；アセトン、２－ブタノン等のケトン類；ジメチルスルホキシド；アセトニトリル；水又はこれらの混合溶媒が挙げられる。本反応における反応温度は、通常０℃～２００℃、好ましくは、４０℃～１５０℃であり、反応時間は、通常１～４８時間、好ましくは、１～１６時間である。

[0050] また、化合物（ＩＡ）は、反応式２に示す方法に従って製造することもできる。

（反応式２）

[0051] [化6]



[0052] （工程３ａ）

工程３ａは、本発明の化合物（ＩＡ）のうちＲ^1＝メトキシ基である化合物（５）のメトキシカルボニル基を加水分解によりカルボン酸に変換してＲ^1＝ヒドロキシ基である本発明の化合物（６）を得るための工程である。該加水分解反応は、一般的なエステルの加水分解反応により実施することができ、例えば、強酸存在下溶媒中又は無溶媒で反応させる方法、塩基存在下溶媒中で反応させる方法等、Ｔ．Ｗ．Ｇｒｅｅｎｅ ａｎｄ Ｐ．Ｇ．Ｍ．Ｗｕｔｓ著 Ｐｒｏｔｅｃｔｉｖｅ Ｇｒｏｕｐｓ ｉｎ Ｏｒｇａｎｉｃ Ｓｙｎｔｈｅｓｉｓ、第４版、Ｊｏｈｎ Ｗｉｌｅｙ ａｎｄ Ｓｏｎｓ社に記載の方法又はそれに準じた方法に従って実施できる。本反応における反応温度は、通常０℃～１２０℃、好ましくは、１５℃～８０℃であり、反応時間は、通常１～４８時間、好ましくは、１～１２時間である。

（工程４ａ）

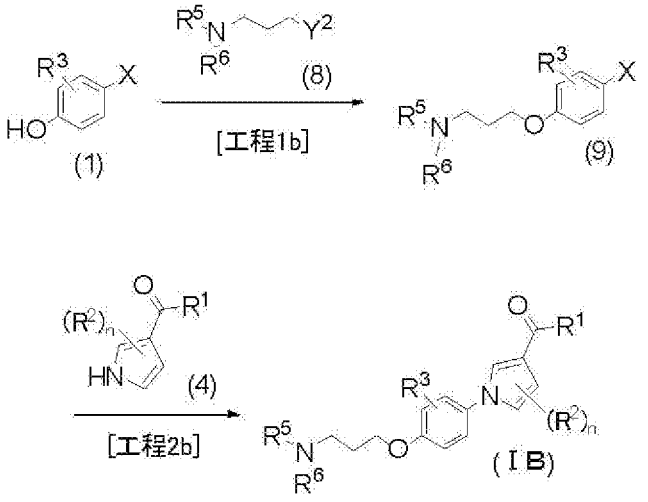
工程４ａは、化合物（６）とアミン誘導体（７）とをカップリング反応により縮合し、本発明の化合物（ＩＡ）を得るための工程である。アミン誘導体（７）は、公知化合物であるか、公知化合物から容易に合成できる化合物

である。該カップリング反応は、一般的なカルボン酸のアミド化の方法により実施でき、例えば、カルボン酸をカルボン酸クロリドやカルボン酸ブロミド等のカルボン酸ハライドに導いた後にアミンと反応させる方法、カルボン酸とクロル炭酸エステル等から得られる混合酸無水物をアミンと反応させる方法、カルボン酸を１－ベンゾトリアゾリルエステルやスクシンイミジルエステル等の活性エステルに導いた後にアミンと反応させる方法、カルボン酸を脱水縮合剤存在下アミンと反応させる方法等が挙げられる。これらの反応は、全て塩基の存在下又は非存在下、溶媒中で行うことができる。本反応で用いられる脱水縮合剤としては、例えば、３－（３－ジメチルアミノプロピル）－１－エチルカルボジイミド塩酸塩、ジシクロヘキシルカルボジイミド、ジフェニルホスホリルアジド、カルボニルジイミダゾール等が挙げられ、必要に応じて１－ヒドロキシベンゾトリアゾール、ヒドロキシスクシンイミド等の活性化剤を用いることができる。本反応で用いられる塩基としては、例えば、ピリジン、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム等が挙げられる。本反応で用いられる溶媒としては、例えば、テトラヒドロフラン、１，４－ジオキサン等のエーテル類；トルエン、ベンゼン等の炭化水素類；クロロホルム、ジクロロメタン等のハロゲン化炭化水素類；Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド、Ｎ，Ｎ－ジメチルアセトアミド、Ｎ－メチル－２－ピロリドン等のアミド類；アセトン、２－ブタノン等のケトン類；ジメチルスルホキシド；アセトニトリル；水又はこれらの混合溶媒が挙げられ、これらのうち、トルエン、テトラヒドロフラン又はＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミドが好ましい。本反応における反応温度は、通常０℃～１２０℃、好ましくは、１５℃～４０℃であり、反応時間は、通常１～４８時間、好ましくは、１～１２時間である。

[0053] 以下、反応式３で示される本発明の化合物の製造方法について説明する。この製造工程は、化合物（１）から本発明の化合物（ＩＢ）を製造するための工程である。

（反応式３）

[0054] [化7]



[0055] （工程１ｂ）

工程１ｂは、化合物（１）と化合物（８）とのカップリング反応により化合物（９）を得るための工程である。化合物（８）は、公知化合物であるか、公知化合物から容易に合成できる化合物である。該カップリング反応は、工程１ａと同様の方法により実施できる。

（工程２ｂ）

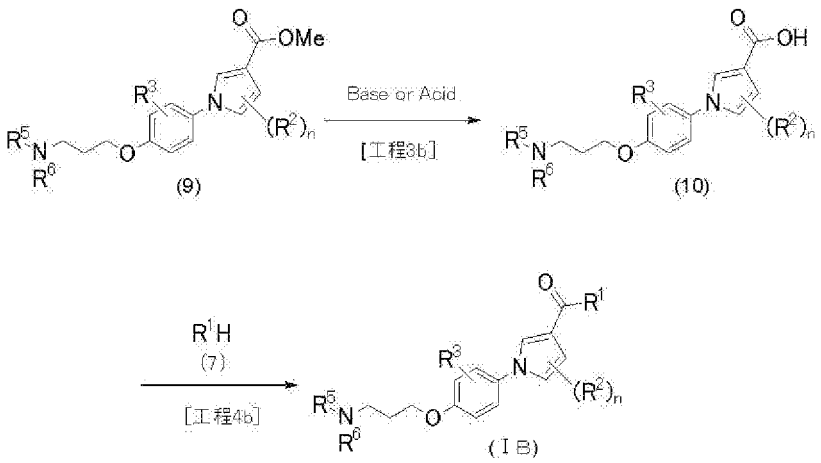
工程２ｂは、化合物（９）と化合物（４）とをクロスカップリング反応により縮合して本発明の化合物（ＩＢ）を得るための工程である。該カップリング反応は、工程２ａと同様の方法により実施できる。

[0056] また、化合物（ＩＢ）は、反応式４に示す方法に従って製造することもできる。

（反応式４）

[0057]

[化8]



[0058] （工程３ｂ）

工程３ｂは、本発明の化合物（ＩＢ）のうちＲ１＝メトキシ基である化合物（９）のメトキシカルボニル基を加水分解によりカルボン酸に変換してＲ１＝ヒドロキシ基である本発明の化合物（１０）を得るための工程である。該加水分解反応は、工程３ａと同様の方法により実施できる。

（工程４ｂ）

工程４ｂは、化合物（１０）とアミン誘導体（７）とをカップリング反応により縮合し、本発明の化合物（ＩＢ）を得るための工程である。該カップリング反応は、工程４ａと同様の方法により実施できる。

実施例

[0059] 以下に実施例及び試験例を示し、本発明を具体的に説明するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

[0060] 実施例中記載の各機器データは以下の測定機器で測定した。

ＭＳスペクトル：ｍｉｃｒｏｍａｓｓ　Ｐｌａｔｆｏｒｍ　ＬＣ又はｍｉｃｒｏｍａｓｓ　ＧＣＴ

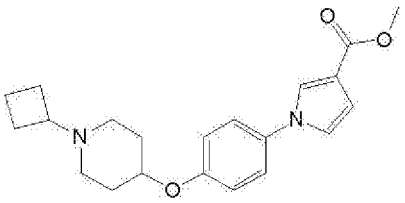
ＮＭＲスペクトル：［^{1}Ｈ-ＮＭＲ］６００ＭＨｚ：ＪＮＭ－ＥＣＡ６００（日本電子）

（実施例１）

メチル　１－｛４－［（１－シクロブチルピペリジン－４－イル）オキシ］

フェニル｝－１Ｈ－ピロール－３－カルボキシラート（化合物番号１）の製造

[0061] [化9]



[0062] １－シクロブチル－４－（４－ヨードフェノキシ）ピペリジン（３ｇ、ＷＯ２００８０７２７０３に記載の方法に従って合成できる）、メチル　１Ｈ－ピロール－３－カルボン酸（１．７５ｇ）、Ｎ，Ｎ’－ジメチルエチレンジアミン（０．５９２ｇ）、ヨウ化銅（０．３２ｇ）及び炭酸セシウム（２．３２ｇ）のトルエン（８．４ｍＬ）懸濁液を１１０℃にて４時間攪拌した。反応混合物を室温まで放冷し、クロロホルムを加え、セライト（登録商標）濾過した。濾液を減圧下濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＮＨ型シリカゲル、展開溶媒：ｎ－ヘキサン／酢酸エチル＝８８／１２～０／１００）にて精製して無色固体の表題化合物（１．４２ｇ）を得た。

1H NMR (600 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 1.61 - 1.74 (m, 2 H) 1.78 - 1.92 (m, 4 H) 1.95 - 2.08 (m, 4 H) 2.10 - 2.27 (m, 2 H) 2.62 (br. s., 2 H) 2.73 (t, J=8.05 Hz, 1 H) 3.82 (s, 3 H) 4.32 (br. s., 1 H) 6.71 (dd, J=2.89, 1.65 Hz, 1 H) 6.88 - 6.92 (m, 1 H) 6.93 - 6.99 (m, 2 H) 7.26 - 7.31 (m, 2 H) 7.58 (t, J=1.86 Hz, 1 H)

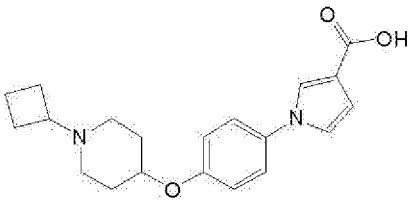
MS (ESI/APCI Dual) (Positive) m/z; $(M+H)^+$ 355

（実施例２）

１－｛４－［（１－シクロブチルピペリジン－４－イル）オキシ］フェニル｝－１Ｈ－ピロール－３－カルボン酸（化合物番号２）の製造

[0063]

[化10]



[0064] 実施例１で合成したメチル　１－｛４－［（１－シクロブチルピペリジン－４－イル）オキシ］フェニル｝－１Ｈ－ピロール－３－カルボキシラート（１．４ｇ）のエタノール（８ｍＬ）溶液に６規定水酸化ナトリウム水溶液（１．３２ｍＬ）を加え、６０℃にて４時間攪拌した。反応混合物を室温まで放冷し、水を加え、クロロホルムで抽出した。水層を塩酸で中和し、クロロホルムで抽出した。有機層を併せて硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮して無色非晶質の表題化合物（１．２２ｇ）を得た。

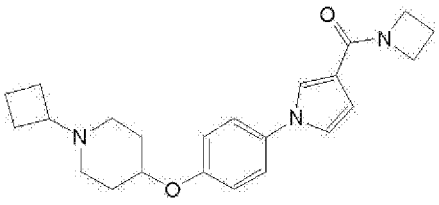
1H NMR (600 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 1.52 - 3.32 (m, 15 H) 4.13 - 4.87 (m, 1 H) 6.76 (dd, J=2.89, 1.65 Hz, 1 H) 6.86 - 7.03 (m, 3 H) 7.31 (d, J=8.67 Hz, 2 H) 7.58 - 7.68 (m, 1 H)

MS (ESI/APCI Dual) (Positive) m/z; $(M+H)^+$ 341

（実施例３）

アゼチジン－１－イル（１－｛４－［（１－シクロブチルピペリジン－４－イル）オキシ］フェニル｝－１Ｈ－ピロール－３－イル）メタノン（化合物番号３）の製造

[0065] [化11]



[0066] 実施例２で合成した１－｛４－［（１－シクロブチルピペリジン－４－イル）オキシ］フェニル｝－１Ｈ－ピロール－３－カルボン酸（０．１ｇ）、１－｛３－（ジメチルアミノ）プロピル｝－３－エチルカルボジイミド塩酸塩（０．０８５ｇ）、１－ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物（０．０６７

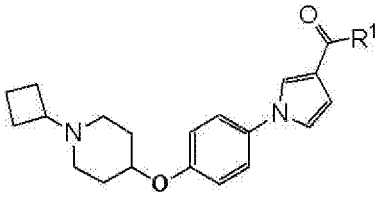
ｇ）及びアジリジン（０．０３４ｇ）をＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（０．１ｍｌ）に加えて懸濁液とし、室温にて１６時間攪拌した。反応混合物に水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を減圧下濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＮＨ型シリカゲル、展開溶媒：ｎ－ヘキサン／酢酸エチル＝８８／１２～０／１００）にて精製して無色固体の表題化合物（０．０５６ｇ）を得た。

1H NMR (600 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 1.60 - 1.73 (m, 2 H) 1.76 - 1.93 (m, 4 H) 1.95 - 2.08 (m, 4 H) 2.10 - 2.22 (m, 2 H) 2.34 (t, J=7.64 Hz, 2 H) 2.54 - 2.68 (m, 2 H) 2.70 - 2.82 (m, 1 H) 4.11 - 4.23 (m, 2 H) 4.28 - 4.35 (m, 1 H) 4.37 - 4.55 (m, 2 H) 6.53 (dd, J=2.89, 1.65 Hz, 1 H) 6.83 - 7.00 (m, 3 H) 7.25 - 7.33 (m, 2 H) 7.44 (t, J=1.86 Hz, 1 H)

MS (ESI/APCI Dual) (Positive) m/z; $(M+H)^+$ 380

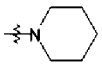
実施例３に示した方法と同様の方法で以下の表１－１及び１－２に示す化合物（化合物番号４～１３）を製造した。

[0067] [化12]



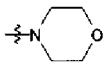
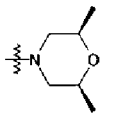
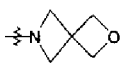
[0068]

[表1-1]

化合物番号	R^1	名前	MS ESI/APCI observe MH^+	NMR
4		(1－{4－[(1－シクロブチルピペリジン－4－イル)オキシ]フェニル}－1H－ピロ－ル－3－イル)(ピロリジン－1－イル)メタノン	394	1H NMR (600 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 1.60 - 1.74 (m, 2 H) 1.79 - 2.08 (m, 12 H) 2.08 - 2.27 (m, 2 H) 2.50 - 2.68 (m, 2 H) 2.69 - 2.83 (m, 1 H) 3.54 - 3.68 (m, 2 H) 3.69 - 3.85 (m, 2 H) 4.17 - 4.46 (m, 1 H) 6.59 - 6.67 (m, 1 H) 6.91 (s, 1 H) 6.94 (d, J=8.67 Hz, 2 H) 7.28 (d, J=8.67 Hz, 2 H) 7.44 - 7.49 (m, 1 H)
5		(1－{4－[(1－シクロブチルピペリジン－4－イル)オキシ]フェニル}－1H－ピロ－ル－3－イル)(ピペリジン－1－イル)メタノン	408	1H NMR (600 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 1.57 - 1.74 (m, 8 H) 1.78 - 1.94 (m, 4 H) 1.95 - 2.08 (m, 4 H) 2.09 - 2.22 (m, 2 H) 2.57 - 2.66 (m, 2 H) 2.69 - 2.81 (m, 1 H) 3.59 - 3.76 (m, 4 H) 4.23 - 4.38 (m, 1 H) 6.41 (br. s, 1 H) 6.85 - 6.92 (m, 1 H) 6.94 (d, J=8.67 Hz, 2 H) 7.23 - 7.32 (m, 3 H)
6		1－{4－[(1－シクロブチルピペリジン－4－イル)オキシ]フェニル}－N, N－ジメチル－1H－ピロール－3－カルボキサミド	368	1H NMR (600 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 1.62 - 1.75 (m, 2 H) 1.78 - 1.94 (m, 4 H) 1.96 - 2.08 (m, 4 H) 2.10 - 2.22 (m, 2 H) 2.55 - 2.66 (m, 2 H) 2.68 - 2.81 (m, 1 H) 3.00 - 3.38 (m, 6 H) 4.19 - 4.43 (m, 1 H) 6.46 - 6.54 (m, 1 H) 6.86 - 6.91 (m, 1 H) 6.94 (d, J=9.08 Hz, 2 H) 7.27 (d, J=8.67 Hz, 2 H) 7.36 (br. s, 1 H)
7		1－{4－[(1－シクロブチルピペリジン－4－イル)オキシ]フェニル}－N－メチル－1H－ピロール－3－カルボキサミド	354	1H NMR (600 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 1.62 - 1.74 (m, 2 H) 1.79 - 1.92 (m, 4 H) 1.96 - 2.07 (m, 4 H) 2.10 - 2.24 (m, 2 H) 2.53 - 2.67 (m, 2 H) 2.69 - 2.79 (m, 1 H) 2.96 (d, J=4.95 Hz, 3 H) 4.19 - 4.38 (m, 1 H) 5.63 - 5.84 (m, 1 H) 6.40 - 6.53 (m, 1 H) 6.87 - 6.92 (m, 1 H) 6.95 (d, J=9.08 Hz, 2 H) 7.23 - 7.31 (m, 2 H) 7.49 - 7.55 (m, 1 H)
8		1－{4－[(1－シクロブチルピペリジン－4－イル)オキシ]フェニル}－1H－ピロール－3－カルボキサミド	340	1H NMR (600 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 1.62 - 1.74 (m, 2 H) 1.76 - 1.92 (m, 4 H) 1.96 - 2.08 (m, 4 H) 2.11 - 2.24 (m, 2 H) 2.55 - 2.67 (m, 2 H) 2.69 - 2.80 (m, 1 H) 4.25 - 4.41 (m, 1 H) 5.14 - 5.69 (m, 2 H) 6.51 (dd, J=2.89, 1.65 Hz, 1 H) 6.90 - 6.98 (m, 3 H) 7.26 - 7.31 (m, 2 H) 7.55 (t, J=2.06 Hz, 1 H)

[0069]

[表1-2]

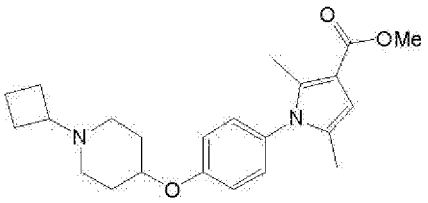
化合物番号	R^1	名前	MS ESI/APCI observe MH^+	NMR
9		(1－[4－[(1－シクロブチルピペリジン－4－イル)オキシ]フェニル]－1H－ピロール－3－イル)(モルホリン－4－イル)メタノン	410	1H NMR (600 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 1.52 - 1.65 (m, 2 H) 1.69 - 1.85 (m, 4 H) 1.87 - 2.00 (m, 4 H) 2.03 - 2.15 (m, 2 H) 2.43 - 2.59 (m, 2 H) 2.61 - 2.72 (m, 1 H) 3.56 - 3.75 (m, 8 H) 4.15 - 4.31 (m, 1 H) 6.33 (dd, J=2.89, 1.65 Hz, 1 H) 6.83 (t, J=2.68 Hz, 1 H) 6.87 (d, J=9.08 Hz, 2 H) 7.18 - 7.21 (m, 2 H) 7.25 (t, J=2.06 Hz, 1 H)
10		(1－[4－[(1－シクロブチルピペリジン－4－イル)オキシ]フェニル]－1H－ピロール－3－イル)[(2R, 6S)－2, 6－ジメチルモルホリン－4－イル]メタノン	438	1H NMR (600 MHz, CHLOROFORM-d) d ppm 1.20 (d, J=5.78 Hz, 6 H) 1.60 - 1.75 (m, 2 H) 1.79 - 1.93 (m, 4 H) 1.95 - 2.08 (m, 4 H) 2.10 - 2.24 (m, 2 H) 2.42 - 2.97 (m, 5 H) 3.52 - 3.72 (m, 2 H) 4.15 - 4.58 (m, 3 H) 6.34 - 6.46 (m, 1 H) 6.91 (d, J=2.48 Hz, 1 H) 6.95 (d, J=9.08 Hz, 2 H) 7.27 (d, J=9.08 Hz, 2 H) 7.32 (d, J=1.65 Hz, 1 H)
11		(1－[4－[(1－シクロブチルピペリジン－4－イル)オキシ]フェニル]－1H－ピロール－3－イル)(2－オキサ－6－アザスピロ[3. 3]ヘプタ－6－イル)メタノン	422	1H NMR (600 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 1.61 - 1.76 (m, 2 H) 1.78 - 1.93 (m, 4 H) 1.96 - 2.08 (m, 4 H) 2.12 - 2.22 (m, 2 H) 2.53 - 2.68 (m, 2 H) 2.69 - 2.78 (m, 1 H) 4.18 - 4.67 (m, 5 H) 4.76 - 4.87 (m, 4 H) 6.48 - 6.53 (m, 1 H) 6.89 - 6.93 (m, 1 H) 6.95 (d, J=9.08 Hz, 2 H) 7.27 (d, J=8.67 Hz, 2 H) 7.40 - 7.45 (m, 1 H)
12		N－tert－ブチル－1－[4－[(1－シクロブチルピペリジン－4－イル)オキシ]フェニル}－1H－ピロール－3－カルボキサミド	396	1H NMR (600 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 1.45 (s, 9 H) 1.60 - 1.76 (m, 2 H) 1.78 - 1.93 (m, 4 H) 1.96 - 2.08 (m, 4 H) 2.10 - 2.23 (m, 2 H) 2.50 - 2.67 (m, 2 H) 2.70 - 2.80 (m, 1 H) 4.20 - 4.42 (m, 1 H) 5.57 - 5.65 (m, 1 H) 6.38 - 6.44 (m, 1 H) 6.85 - 6.91 (m, 1 H) 6.94 (d, J=9.08 Hz, 2 H) 7.24 - 7.28 (m, 2 H) 7.45 - 7.49 (m, 1 H)
13		N－シクロブチル－1－[4－[(1－シクロブチルピペリジン－4－イル)オキシ]フェニル}－1H－ピロール－3－カルボキサミド	394	1H NMR (600 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 1.59 - 1.77 (m, 4 H) 1.79 - 2.08 (m, 10 H) 2.10 - 2.21 (m, 2 H) 2.35 - 2.46 (m, 2 H) 2.51 - 2.66 (m, 2 H) 2.68 - 2.79 (m, 1 H) 4.22 - 4.39 (m, 1 H) 4.50 - 4.66 (m, 1 H) 5.78 - 5.92 (m, 1 H) 6.40 - 6.50 (m, 1 H) 6.86 - 6.92 (m, 1 H) 6.94 (d, J=8.67 Hz, 2 H) 7.27 (d, J=8.67 Hz, 2 H) 7.50 (br.s, 1 H)

[0070] (実施例４)

メチル　１－｛４－［（１－シクロブチルピペリジン－４－イル）オキシ］フェニル｝－２，５－ジメチル－１Ｈ－ピロール－３－カルボキシラート（化合物番号１４）の製造

[0071]

[化13]



[0072] 実施例１と同様の手法により、メチル　１Ｈ－ピロール－３－カルボン酸の代わりにメチル　２，５－ジメチル－１Ｈ－ピロール－３－カルボン酸を用いて無色非晶質の表題化合物を得た。

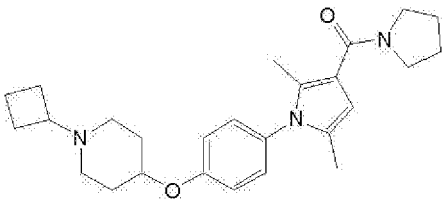
1H NMR (600 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 1.60 - 1.73 (m, 2 H) 1.77 - 1.90 (m, 4 H) 1.93 (s, 3 H) 1.97 - 2.07 (m, 4 H) 2.08 - 2.20 (m, 2 H) 2.25 (s, 3 H) 2.53 - 2.78 (m, 3 H) 3.77 (s, 3 H) 4.33 (br. s., 1 H) 6.30 (d, J=1.24 Hz, 1 H) 6.88 - 6.96 (m, 2 H) 7.00 - 7.08 (m, 2 H)

MS (ESI/APCI Dual) (Positive) m/z; $(M+H)^+$ 383

（実施例５）

（１－｛４－［（１－シクロブチルピペリジン－４－イル）オキシ］フェニル｝－２，５－ジメチル－１Ｈ－ピロール－３－イル）（ピロリジン－１－イル）メタノン（化合物番号１５）の製造

[0073] [化14]



[0074] 実施例４で合成したメチル　１－｛４－［（１－シクロブチルピペリジン－４－イル）オキシ］フェニル｝－２，５－ジメチル－１Ｈ－ピロール－３－カルボキシラート（０．０６ｇ）及びピロリジン（０．１１２ｇ）の混合物を封管中１００℃にて１６時間撹拌した。反応混合物を室温まで放冷し、減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＮＨ型プレパラティブシリカゲルプレート、０．５ｍｍ厚、展開溶媒：ｎ－ヘキサン／酢酸エチル＝５０／５０）にて精製して無色固体の表題化合物を得た。

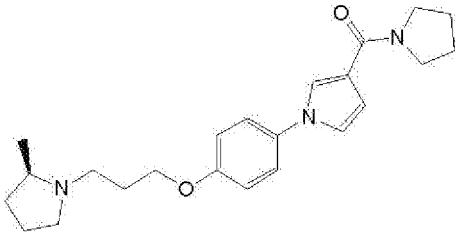
1H NMR (600 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 1.59 - 1.93 (m, 12 H) 1.95 (s, 3 H) 1.98 - 2.09 (m, 4 H) 2.17 (s, 3 H) 2.64 (br. s., 2 H) 2.74 (t, J =8.05 Hz, 1 H) 3.62 (d, J=9.91 Hz, 4 H) 4.34 (br. s., 1 H) 6.06 (s, 1 H) 6.88 - 6.98 (m, 2 H) 7.02 - 7.11 (m, 2 H)

MS (ESI/APCI Dual) (Positive) m/z; $(M+H)^+$ 422

（実施例６）

［１－（４－｛３－［（２Ｒ）－２－メチルピロリジン－１－イル］プロポキシ｝フェニル）－１Ｈ－ピロール－３－イル］（ピロリジン－１－イル）メタノン（化合物番号１６）の製造

[0075] [化15]



[0076] 実施例１と同様の手法により、１－シクロブチル－４－（４－ヨードフェノキシ）ピペリジンの代わりに（２Ｒ）－１－［３－（４－ヨードフェノキシ）プロピル］－２－メチルピロリジン（ＷＯ２００９０６３９５３に記載の方法に従って合成できる）を、メチル　１Ｈ－ピロール－３－カルボン酸の代わりに３－（ピロリジン－１－イルカルボニル）－１Ｈ－ピロールを、それぞれ用いて無色非晶質の表題化合物を得た。

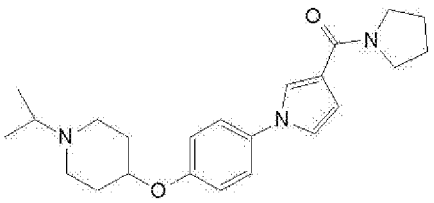
1H NMR (600 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 1.08 (d, J=5.78 Hz, 3 H) 1.35 - 1.48 (m, 1 H) 1.63 - 1.83 (m, 2 H) 1.85 - 2.04 (m, 3 H) 2.11 (d, J=9 .08 Hz, 1 H) 2.16 - 2.23 (m, 1 H) 2.25 - 2.33 (m, 1 H) 2.92 - 2.99 (m , 1 H) 3.17 (d, J=2.48 Hz, 1 H) 3.65 (br. s., 4 H) 3.73 (br. s., 4 H) 3.96 - 4.15 (m, 2 H) 6.63 (dd, J=3.10, 1.86 Hz, 1 H) 6.89 - 6.97 (m, 3 H) 7.27 - 7.32 (m, 2 H) 7.45 - 7.49 (m, 1 H)

MS (ESI/APCI Dual) (Positive) m/z; $(M+H)^+$ 382

（実施例７）

（１－｛４－［（１－イソプロピルピペリジン－４－イル）オキシ］フェニル｝－１Ｈ－ピロール－３－イル）（ピロリジン－１－イル）メタノン（化合物番号１７）の製造

[0077] [化16]



[0078] 実施例１と同様の手法により、メチル　１Ｈ－ピロール－３－カルボン酸の代わりに（１Ｈ－ピロール－３－イル）（ピロリジン－１－イル）メタノンを、１－シクロブチル－４－（４－ヨードフェノキシ）ピペリジンの代わりに４－（４－ヨードフェノキシ）－１－イソプロピルピペリジン（ＷＯ２００４０８９３７３に記載の方法に従って合成できる）を用いて無色非晶質の表題化合物を得た。

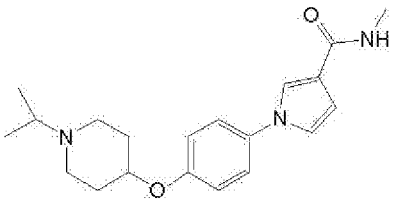
1H NMR (600 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 1.05 (d, J=6.61 Hz, 6 H) 1.74 - 2.07 (m, 8 H) 2.39 (br. s., 2 H) 2.66 - 2.84 (m, 3 H) 3.60 - 3.81 (m, 4 H) 4.24 - 4.34 (m, 1 H) 6.63 (dd, J=3.10, 1.86 Hz, 1 H) 6.87 - 7.00 (m, 3 H) 7.22 - 7.32 (m, 2 H) 7.47 (t, J=2.06 Hz, 1 H)

MS (ESI/APCI Dual) (Positive) m/z; $(M+H)^+$ 382

（実施例８）

１－｛４－［（１－イソプロピルピペリジン－４－イル）オキシ］フェニル｝－Ｎ－メチル－１Ｈ－ピロール－３－カルボキサミド（化合物番号１８）の製造

[0079] [化17]



[0080] 実施例１と同様の手法により、メチル　１Ｈ－ピロール－３－カルボン酸の

代わりにＮ－メチル－１Ｈ－ピロール－３－カルボキサミドを、１－シクロブチル－４－（４－ヨードフェノキシ）ピペリジンの代わりに４－（４－ヨードフェノキシ）－１－イソプロピルピペリジンを用いて無色結晶の表題化合物を得た。

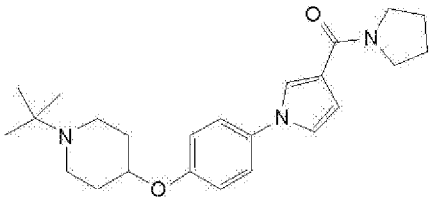
1H NMR (600 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 1.06 (d, J=6.61 Hz, 6 H) 1.82 (d, J=9.08 Hz, 2 H) 1.95 - 2.09 (m, 2 H) 2.39 (br. s., 2 H) 2.79 (br. s., 3 H) 2.96 (d, J=4.95 Hz, 3 H) 4.19 - 4.39 (m, 1 H) 5.59 - 5.86 (m, 1 H) 6.45 (dd, J=2.89, 1.65 Hz, 1 H) 6.84 - 6.99 (m, 2 H) 7.17 - 7.32 (m, 2 H) 7.52 (t, J=2.06 Hz, 1 H)

MS (ESI/APCI Dual) (Positive) m/z; $(M+H)^+$ 342

（実施例９）

（１－｛４－［（１－ｔｅｒｔ－ブチルピペリジン－４－イル）オキシ］フェニル｝－１Ｈ－ピロール－３－イル）（ピロリジン－１－イル）メタノン（化合物番号１９）の製造

[0081] [化18]



[0082] 実施例１と同様の手法により、メチル　１Ｈ－ピロール－３－カルボン酸の代わりに（１Ｈ－ピロール－３－イル）（ピロリジン－１－イル）メタノンを、１－シクロブチル－４－（４－ヨードフェノキシ）ピペリジンの代わりに１－ｔｅｒｔ－ブチル－４－（４－ヨードフェノキシ）ピペリジン（ＷＯ２００８０７２７２４に記載の方法に従って合成できる）を用いて無色結晶の表題化合物を得た。

1H NMR (600 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 1.09 (s, 9 H) 1.81 (dd, J=8.46, 3.92 Hz, 2 H) 1.86 - 2.06 (m, 6 H) 2.41 (br. s., 2 H) 2.87 (br. s., 2 H) 3.56 - 3.80 (m, 4 H) 4.22 - 4.32 (m, 1 H) 6.63 (dd, J=3.10, 1.86 Hz, 1 H) 6.85 - 6.99 (m, 3 H) 7.23 - 7.31 (m, 2 H) 7.41 - 7.50 (m, 1

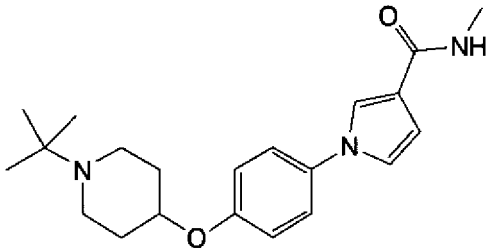
H)

MS (ESI/APCI Dual) (Positive) m/z; $(M+H)^+$ 396

（実施例１０）

１－｛４－［（１－ｔｅｒｔ－ブチルピペリジン－４－イル）オキシ］フェニル｝－Ｎ－メチル－１Ｈ－ピロール－３－カルボキサミド（化合物番号２０）の製造

[0083] [化19]



[0084] 実施例１と同様の手法により、メチル　１Ｈ－ピロール－３－カルボン酸の代わりにＮ－メチル－１Ｈ－ピロール－３－カルボキサミドを、１－シクロブチル－４－（４－ヨードフェノキシ）ピペリジンの代わりに１－ｔｅｒｔ－ブチル－４－（４－ヨードフェノキシ）ピペリジンを用いて無色結晶の表題化合物を得た。

1H NMR (600 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 1.09 (s, 9 H) 1.81 (dd, J=8.46, 3.92 Hz, 2 H) 1.96 - 2.06 (m, 2 H) 2.41 (br. s., 2 H) 2.87 (br. s., 2 H) 2.96 (d, J=4.95 Hz, 3 H) 4.27 (br. s., 1 H) 5.69 - 5.82 (m, 1 H) 6.38 - 6.50 (m, 1 H) 6.86 - 7.00 (m, 3 H) 7.21 - 7.31 (m, 2 H) 7.52 (t, J=1.86 Hz, 1 H)

MS (ESI/APCI Dual) (Positive) m/z; $(M+H)^+$ 356

（試験例１：ラットＨ３受容体結合試験）

ラットより摘出した前頭皮質を、テフロンホモジナイザーを用いて、タンパク質分解酵素阻害剤（Ｃｏｍｐｌｅｔｅ　ＥＤＴＡ－ｆｒｅｅ、ロシュ・ダイアグノスティックス）及び５ｍＭ　ＥＤＴＡを含んだ５０ｍＭ　Ｔｒｉｓ－ＨＣｌ緩衝液（ｐＨ７．４）中でホモジナイズした。このホモジネートを４８，０００×ｇで１５分間遠心分離した。上清を除去し、ペレットを５

ｍＭ　ＥＤＴＡを含んだ５０ｍＭ　Ｔｒｉｓ－ＨＣｌ緩衝液（ｐＨ７．４）に懸濁し、さらに４８，０００×ｇで１５分間遠心分離した。この上清を除去し、ペレットを５ｍＭ　ＥＤＴＡを含んだ５０ｍＭ　Ｔｒｉｓ－ＨＣｌ緩衝液（ｐＨ７．４）に懸濁し、膜分画とした。膜分画（最終反応液中のタンパク質量７５μｇ）、Ｎ－α－メチル［^{3}Ｈ］ヒスタミン（パーキンエルマー、終濃度０．７５ｎＭ）、及び試験薬物を混合し、室温にて１時間反応させた。反応終了後に、反応混合物を、０．３％ポリエチレンイミンで処理した９６ｗｅｌｌ　ＧＦ／Ｃフィルタープレートに吸引濾過し、フィルターを、５ｍＭ　ＥＤＴＡを含んだ５０ｍＭ　Ｔｒｉｓ－ＨＣｌ緩衝液（ｐＨ７．４）で５回洗浄した。洗浄後に、フィルターを乾燥し、シンチレーターを加え、フィルター上の残存放射活性をトップカウント（パーキンエルマー）で測定した。

[0085] １０μＭチオペラミドの存在下での残存放射活性を非特異的結合とし、チオペラミド非存在下での残存放射活性との差を、特異的結合とした。試験薬物はＤＭＳＯにて溶解及び希釈し、各濃度存在下での残存放射活性より得られた用量反応曲線より、特異的結合が５０％阻害される試験薬物濃度（IC_{50}）を求めた。実施例化合物のIC_{50}値を表２に示す。

[0086]

[表2]

化合物番号	IC_{50}(nM)
1	12
2	34
3	1.7
4	1.1
5	3.2
6	3.2
7	5.9
8	9.5
9	2.5
10	6.8
11	1.0
12	5.2
13	3.7
15	6.6
16	1.5
17	1.1
18	38
19	1.7
20	21

[0087] （試験例２：[^{35}Ｓ]ＧＴＰ－γ－Ｓ結合試験）

ラットより摘出した前頭皮質を、テフロンホモジナイザーを用いて、２．５ｍＭ　塩化カルシウム二水和物を含んだ３０ｍＭ　Ｔｒｉｓ－ＨＣｌ緩衝液（ｐＨ７．４）中でホモジナイズした。このホモジネートを４８，０００×ｇで１５分間遠心分離した。上清を除去し、ペレットを２．５ｍＭ　塩化カルシウム二水和物を含んだ３０ｍＭ　Ｔｒｉｓ－ＨＣｌ緩衝液（ｐＨ７．４）に懸濁し、さらに４８，０００×ｇで１５分間遠心分離した。上清を除去し、ペレットを２．５ｍＭ　塩化カルシウム二水和物を含んだ３０ｍＭ　Ｔｒｉｓ－ＨＣｌ緩衝液（ｐＨ７．４）に懸濁し、３７℃で３０分間インキュベーションした後、４８，０００×ｇで１５分間遠心分離した。この上清を除去し、ペレットを１００ｍＭ　塩化ナトリウム、１０ｍＭ　塩化マグネシウムを含んだ２０ｍＭ　ＨＥＰＥＳ緩衝液（ｐＨ７．４）に懸濁し、膜画

分とした。膜画分（最終反応液中のタンパク質量２０μｇ）、ＧＤＰ（終濃度３００μＭ）、アデノシンデアミナーゼ（終濃度１Ｕ／ｍＬ）、Ｒ（－）－α－メチルヒスタミン（終濃度３００ｎＭ）、及び試験化合物を混合し、３０℃にて２０分間反応させた。反応終了後、さらに［^{35}Ｓ］ＧＴＰ－γ－Ｓ（終濃度０．３ｎＭ）を添加し、引き続き９０分間反応を続けた。反応終了後に、反応混合物を、９６ｗｅｌｌ　ＧＦ／Ｃフィルタープレートに吸引濾過し、フィルターを１００ｍＭ　塩化ナトリウム、１０ｍＭ　塩化マグネシウムを含んだ２０ｍＭ　ＨＥＰＥＳ緩衝液（ｐＨ７．４）で３回洗浄した。洗浄後に、フィルターを乾燥し、シンチレーターを加え、フィルター上の残存放射活性をトップカウント（パーキンエルマー）で測定した。

[0088] Ｒ（－）－α－メチルヒスタミン非存在下での残存放射活性を非特異的結合とし、Ｒ（－）－α－メチルヒスタミン存在下での残存放射活性との差を、特異的結合とした。試験薬物はＤＭＳＯにて溶解及び希釈し、各濃度存在下での残存放射活性より得られた用量反応曲線より、特異的結合が５０％阻害される試験薬物濃度（IC_{50}）を求めた。その結果、本発明の化合物３及び７はIC_{50}１００ｎＭ以下の活性を示した。

（試験例３：ラット体内動態試験）

ＳＤラットを用い、化合物３、４及び化合物７を３ｍｇ／ｋｇ単回経口投与し、投与１時間後の血漿・脳・脳脊髄液への組織分布を確認した。定量には高速液体クロマトグラフィ／タンデム質量分析計ＡＰＩ４０００（ＬＣ－ＭＳ／ＭＳ、ＡＢサイエックス）を用いた。その結果、化合物３、４及び化合物７の脳／血漿移行比はそれぞれ４．５、２．９及び２．２と良好であり、その時の脳内濃度はそれぞれ７８．２ｎｇ／ｇ、７．０６ｎｇ／ｇ及び４０８ｎｇ／ｇであった。また化合物３及び化合物７の脳脊髄液／血漿移行比は両化合物とも０．３であり、その時の脳脊髄液濃度はそれぞれ、５．７５ｎｇ／ｍＬ及び５０．５ｎｇ／ｍＬであった。

（試験例４：Ｐ－糖タンパク基質認識性試験）

トランスウェル上にＬＬＣ－ＧＡ５－ＣＯＬ３００細胞（ブタ腎由来培養腎

上皮細胞株ＬＬＣ－ＰＫ１由来Ｈｕｍａｎ　ＭＤＲ１　発現系）を培養した。試験直前には、Ｈａｎｋ’ｓ　ｂａｌａｎｃｅｄ　ｓａｌｔ　ｓｏｌｕｔｉｏｎ（ＨＢＳＳ）に置換して試験に供した。最終濃度１０μＭに調整した評価化合物溶液を、ＬＬＣ－ＧＡ５－ＣＯＬ３００細胞のＤｏｎｏｒ側に添加し一定時間後、Ａｃｃｅｐｔｏｒ側から一定量を採取した。サンプル中化合物濃度はＬＣ－ＭＳ／ＭＳにより測定した。Ａｃｃｅｐｔｏｒ側への化合物の蓄積透過量より、Ａｐｉｃａｌ→Ｂａｓａｌ及びＢａｓａｌ→Ａｐｉｃａｌそれぞれの膜透過係数（×１０$^{-6}$　ｃｍ／ｓｅｃ）を算出し、その比（Ｅｆｆｌｕｘ　Ｒａｔｉｏ）からＰ－糖タンパク基質認識性を評価した。実施例化合物のＥｆｆｌｕｘ　Ｒａｔｉｏ値を表３に示す。

[0089] [表3]

化合物番号	Effrux ratio
3	1.4
4	1.3
6	1.2
7	1.0
8	1.6
9	1.6
16	3.1

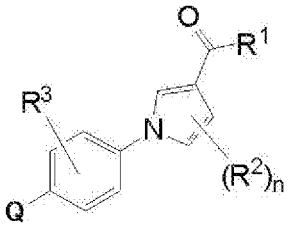
産業上の利用可能性

[0090] 本発明により、ヒスタミンＨ３受容体への強力な結合阻害作用を有し、ヒスタミンＨ３受容体に起因する障害、例えば、認知症、アルツハイマー病、注意欠陥・多動性症、統合失調症、てんかん、中枢性痙攣、肥満、糖尿病、高脂血症、ナルコレプシー、特発性過眠症、行動誘発性睡眠不足症候群、睡眠時無呼吸症候群、概日リズム障害、睡眠時随伴症、睡眠関連運動障害、不眠症、うつ病、若しくはアレルギー性鼻炎等の疾患の予防又は治療に有用な医薬品を提供することが可能となり、医薬品産業の発達に大きく寄与することが考えられる。

請求の範囲

［請求項1］ 式（Ｉ）

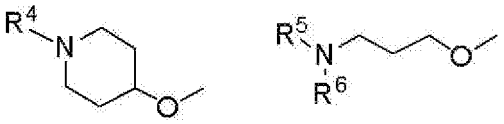
［化1］



(I)

［式（Ｉ）中、Ｑは、下記式（Ａ）又は（Ｂ）で表される基を示し、

［化2］



(A) (B)

R^1は、ヒドロキシ、C_1～C_6アルコキシ又は$NR^{1A}R^{1B}$を示し、

R^{1A}及びR^{1B}は、同一又は異なって、水素原子、C_1～C_6アルキル又はC_3～C_7シクロアルキルを示し、

又はR^{1A}及びR^{1B}は、隣接する窒素原子と一緒になって互いに結合した３～７員の飽和複素環（該飽和複素環は１又は２個のC_1～C_6アルキルで置換されてもよい。）を形成してもよく、

R^2は、水素原子、ハロゲン原子又はC_1～C_6アルキルを示し、

ｎは、１又は２を示し、

R^3は、水素原子、ハロゲン原子又はC_1～C_6アルキルを示し、

R^4は、C_1～C_6アルキル（該C_1～C_6アルキルは１又は２個のC_3～C_7シクロアルキルで置換されてもよい。）又はC_3～C_7シクロアルキル（該C_3～C_7シクロアルキルは１又は２個のC_1～C_6アルキルで置換されてもよい。）を示し、

R^5及びR^6は、同一又は異なって、C_1～C_6アルキル又はC_3～C_7シクロアルキルを示し、

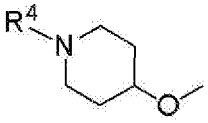
又はR^5及びR^6は、隣接する窒素原子と一緒になって互いに結合した

３～７員の飽和複素環（該飽和複素環は１又は２個のC_1～C_6アルキルで置換されてもよい。）を形成してもよい。］

で表される化合物、又はその医薬上許容される塩。

［請求項2］ Ｑが式（Ａ）

［化3］



(A)

（式中、R^4は、請求項１で定義された通りである）

である、請求項１に記載の化合物、又はその医薬上許容される塩。

［請求項3］ R^1が$NR^{1A}R^{1B}$（式中、R^{1A}及びR^{1B}は、請求項１で定義された通りである）である、請求項１又は２に記載の化合物、又はその医薬上許容される塩。

［請求項4］ R^2及びR^3が水素原子であり、ｎが１である、請求項１～３のいずれか１項に記載の化合物、又はその医薬上許容される塩。

［請求項5］ R^4がC_3～C_7シクロアルキルである、請求項１～４のいずれか１項に記載の化合物、又はその医薬上許容される塩。

［請求項6］ 請求項１～５のいずれか１項に記載の化合物、又はその医薬上許容される塩を有効成分として含有する医薬。

［請求項7］ ヒスタミンＨ３受容体拮抗剤又は逆作動剤である、請求項６に記載の医薬。

［請求項8］ 認知症、アルツハイマー病、注意欠陥・多動性症、統合失調症、てんかん、中枢性痙攣、肥満、糖尿病、高脂血症、ナルコレプシー、特発性過眠症、行動誘発性睡眠不足症候群、睡眠時無呼吸症候群、概日リズム障害、睡眠時随伴症、睡眠関連運動障害、不眠症、うつ病、若しくはアレルギー性鼻炎の予防剤又は治療剤である、請求項６又は７に記載の医薬。