

(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2014-505108

(P2014-505108A)

(43) 公表日 平成26年2月27日(2014.2.27)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
<b>A 6 1 K 45/00 (2006.01)</b>	A 6 1 K 45/00	4 C 0 8 4
<b>A 6 1 P 25/00 (2006.01)</b>	A 6 1 P 25/00 1 O 1	4 C 0 8 6
<b>A 6 1 P 25/28 (2006.01)</b>	A 6 1 P 25/28	4 C 2 0 6
<b>A 6 1 P 25/18 (2006.01)</b>	A 6 1 P 25/18	
<b>A 6 1 P 21/02 (2006.01)</b>	A 6 1 P 21/02	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 213 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2013-553575 (P2013-553575)	(71) 出願人	398076227
(86) (22) 出願日	平成24年2月9日 (2012.2.9)		ザ・ジョンズ・ホプキンス・ユニバーシテ
(85) 翻訳文提出日	平成25年10月4日 (2013.10.4)		ィー
(86) 国際出願番号	PCT/US2012/024556		アメリカ合衆国、メリーランド州 2 1 2
(87) 国際公開番号	W02012/109491		1 8、ボルチモア、ノース・チャールズ・
(87) 国際公開日	平成24年8月16日 (2012.8.16)		ストリート 3 4 0 0
(31) 優先権主張番号	61/441, 251	(74) 代理人	100078282
(32) 優先日	平成23年2月9日 (2011.2.9)		弁理士 山本 秀策
(33) 優先権主張国	米国 (US)	(74) 代理人	100113413
			弁理士 森下 夏樹
		(74) 代理人	100181674
			弁理士 飯田 貴敏
		(74) 代理人	100181641
			弁理士 石川 大輔
		最終頁に続く	

(54) 【発明の名称】 認知機能を改善するための方法および組成物

## (57) 【要約】

本発明は、認知機能障害を伴う中枢神経系(CNS)障害を処置するための方法および組成物に関する。具体的には、本発明は、認知機能障害を伴う中枢神経系(CNS)障害の処置を必要とするかまたはその危険がある被験体において、認知機能障害を伴う中枢神経系(CNS)障害を処置する際に、単独でかまたはバルプロエートと組み合わせての、シナプス小胞糖タンパク質2A(SV2A)のインヒビターの使用に関する。この被験体としては、加齢性認知機能障害、軽度認知機能障害(MCI)、健忘MCI(aMCI)、加齢性記憶機能障害(AAMI)、加齢性認知低下(ARCD)、痴呆、アルツハイマー病(AD)、前駆期AD、心的外傷後ストレス障害(PTSD)、精神分裂病、筋萎縮性側索硬化症およびがん治療に関連する認知機能障害を有するか、またはその危険がある被験体が挙げられるが、これらに限定されない。

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

認知機能障害を伴う中枢神経系(CNS)障害の処置を必要とするかもしくは該障害の危険がある被験体において、該障害を処置するか、該被験体において認知機能障害の進行を遅延もしくは緩慢化させるか、または認知機能の低下の速度を低減させる方法であって、該方法は、該被験体に、治療有効量のシナプス小胞タンパク質2A(SV2A)インヒビターまたはその薬学的に受容可能な塩、水和物、溶媒和物、もしくは多形を投与する工程を包含する、方法。

## 【請求項 2】

前記SV2Aインヒビターまたはその薬学的に受容可能な塩、水和物、溶媒和物、もしくは多形が、国際特許出願番号PCT/US2009/005647;国際特許出願公開番号WO2010/144712;WO2010/002869;WO2008/132139;WO2007/065595;WO2006/128693;WO2006/128692;WO2005/054188;WO2004/087658;WO2002/094787;WO2001/062726;米国特許番号7,465,549;7,244,747;5,334,720;4,696,943;4,696,942;米国特許出願番号12/580,464;61/105,847;61/152,631;および61/175,536;米国特許出願公開番号20090312333;20090018148;20080081832;2006258704;ならびに英国特許番号1,039,113;および1,309,692に記載されるSV2Aインヒビターの群から選択されるか;またはその薬学的に受容可能な塩、水和物、溶媒和物もしくは多形である、請求項1に記載の方法。

## 【請求項 3】

前記SV2Aインヒビターまたはその薬学的に受容可能な塩、水和物、溶媒和物、もしくは多形が、レベチラセタム、セレトラセタム、およびプリバラセタムからなる群より選択されるか、またはその薬学的に受容可能な塩、水和物、溶媒和物もしくは多形である、請求項1に記載の方法。

## 【請求項 4】

前記SV2Aインヒビターまたはその薬学的に受容可能な塩、水和物、溶媒和物、もしくは多形が、レベチラセタムまたはその薬学的に受容可能な塩、水和物、溶媒和物もしくは多形である、請求項2に記載の方法。

## 【請求項 5】

前記SV2Aインヒビターまたはその薬学的に受容可能な塩、水和物、溶媒和物、もしくは多形が、プリバラセタムまたはその薬学的に受容可能な塩、水和物、溶媒和物、もしくは多形である、請求項2に記載の方法。

## 【請求項 6】

前記SV2Aインヒビターまたはその薬学的に受容可能な塩、水和物、溶媒和物、もしくは多形が、セレトラセタムまたはその薬学的に受容可能な塩、水和物、溶媒和物、もしくは多形である、請求項2に記載の方法。

## 【請求項 7】

前記SV2Aインヒビターまたはその薬学的に受容可能な塩、水和物、溶媒和物、もしくは多形が、12時間ごとまたは24時間ごとに、0.1mg/kg～5mg/kgの1日の用量で投与される、請求項1～6のいずれか1項に記載の方法。

## 【請求項 8】

前記1日の用量が0.1mg/kg～0.2mg/kgである、請求項7に記載の方法。

## 【請求項 9】

前記SV2Aインヒビターまたはその薬学的に受容可能な塩、水和物、溶媒和物、もしくは多形が、12時間ごとまたは24時間ごとに、0.01mg/kg～2.5mg/kgの1日の用量で投与される、請求項1～6のいずれか1項に記載の方法。

## 【請求項 10】

前記1日の用量が0.1mg/kg～2.5mg/kgである、請求項9に記載の方法。

## 【請求項 11】

前記1日の用量が0.4mg/kg～2.5mg/kgである、請求項9に記載の方法。

## 【請求項 12】

10

20

30

40

50

前記 1 日の用量が 0.6mg/kg ~ 1.8mg/kg である、請求項 9 に記載の方法。

【請求項 13】

前記 1 日の用量が 0.04mg/kg ~ 2.5mg/kg である、請求項 9 に記載の方法。

【請求項 14】

前記 1 日の用量が 0.06mg/kg ~ 1.8mg/kg である、請求項 9 に記載の方法。

【請求項 15】

前記 SV2A インヒビターまたはその薬学的に受容可能な塩、水和物、溶媒和物、もしくは多形が、12 時間ごとまたは 24 時間ごとに、2mg/kg ~ 4mg/kg の 1 日の用量で投与される、請求項 1 ~ 6 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 16】

前記 1 日の用量が 2mg/kg ~ 3mg/kg である、請求項 15 に記載の方法。

【請求項 17】

前記 1 日の用量が 3mg/kg ~ 4mg/kg である、請求項 15 に記載の方法。

【請求項 18】

前記 SV2A インヒビターまたはその薬学的に受容可能な塩、水和物、溶媒和物、もしくは多形が、12 時間ごとまたは 24 時間ごとに、0.2mg/kg ~ 0.4mg/kg の 1 日の用量で投与される、請求項 1 ~ 6 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 19】

前記 1 日の用量が 0.2mg/kg ~ 0.3mg/kg である、請求項 18 に記載の方法。

【請求項 20】

前記 1 日の用量が 0.3mg/kg ~ 0.4mg/kg である、請求項 18 に記載の方法。

【請求項 21】

前記 SV2A インヒビターまたはその薬学的に受容可能な塩、水和物、溶媒和物、もしくは多形が、12 時間ごとまたは 24 時間ごとに、0.001mg/kg ~ 5mg/kg の 1 日の用量で投与される、請求項 1 ~ 6 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 22】

前記 1 日の用量が 0.001mg/kg ~ 0.5mg/kg である、請求項 21 に記載の方法。

【請求項 23】

前記 1 日の用量が 0.01mg/kg ~ 0.5mg/kg である、請求項 21 に記載の方法。

【請求項 24】

認知機能障害を伴う中枢神経系 (CNS) 障害の処置を必要とするかもしくは該障害の危険がある被験体において、該障害を処置するか、または該被験体において認知機能障害の進行を遅延もしくは緩慢化させるか、または該被験体において認知機能の低下の速度を低減させる方法であって、該方法は、該被験体に、SV2A インヒビターまたはその薬学的に受容可能な塩、水和物、溶媒和物、もしくは多形を、バルプロエートまたはその薬学的に受容可能な塩と組み合わせて投与する工程を包含する、方法。

【請求項 25】

前記バルプロエートまたはその薬学的に受容可能な塩が、前記被験体が 0.5 µg/ml 血漿 ~ 5 µg/ml 血漿の血中総バルプロエートレベルを維持するような 1 日の用量で投与され、そして前記 SV2A インヒビターまたはその薬学的に受容可能な塩、水和物、溶媒和物、もしくは多形が、0.01mg/kg ~ 1mg/kg の 1 日の用量で投与される、請求項 24 に記載の方法。

【請求項 26】

前記バルプロエートまたはその薬学的に受容可能な塩が、前記被験体が 0.5 µg/ml 血漿 ~ 5 µg/ml 血漿の血中総バルプロエートレベルを維持するような 1 日の用量で投与され、そして前記 SV2A インヒビターまたはその薬学的に受容可能な塩、水和物、溶媒和物、もしくは多形が、0.001mg/kg ~ 1mg/kg の 1 日の用量で投与される、請求項 24 に記載の方法。

【請求項 27】

前記バルプロエートまたはその薬学的に受容可能な塩が、前記被験体が 0.5 µg/ml 血漿 ~ 5 µg/ml 血漿の血中総バルプロエートレベルを維持するような 1 日の用量で投与され、そして前記 SV2A インヒビターまたはその薬学的に受容可能な塩、水和物、溶媒和物、もし

10

20

30

40

50

くは多形が、0.1mg/kg～5mg/kgの1日の用量で投与される、請求項24に記載の方法。

【請求項28】

前記バルプロエートまたはその薬学的に受容可能な塩が、前記被験体が0.5μg/ml血漿～5μg/ml血漿の血中総バルプロエートレベルを維持するような1日の用量で投与され、そして前記SV2Aインヒビターまたはその薬学的に受容可能な塩、水和物、溶媒和物、もしくは多形が、0.05mg/kg～0.5mg/kgの1日の用量で投与される、請求項24に記載の方法。

【請求項29】

前記SV2Aインヒビターまたはその薬学的に受容可能な塩、水和物、溶媒和物、もしくは多形が、国際特許出願番号PCT/US2009/005647;国際特許出願公開番号WO2010/144712;WO2010/002869;WO2008/132139;WO2007/065595;WO2006/128693;WO2006/128692;WO2005/054188;WO2004/087658;WO2002/094787;WO2001/062726;米国特許番号7,465,549;7,244,747;5,334,720;4,696,943;4,696,942;米国特許出願番号12/580,464;61/105,847;61/152,631;および61/175,536;米国特許出願公開番号20090312333;20090018148;20080081832;2006258704;ならびに英国特許番号1,039,113;および1,309,692に記載されるSV2Aインヒビターの群から選択されるか;またはその薬学的に受容可能な塩、水和物、溶媒和物もしくは多形である、請求項24～28のいずれか1項に記載の方法。

10

【請求項30】

前記SV2Aインヒビターまたはその薬学的に受容可能な塩、水和物、溶媒和物、もしくは多形が、レベチラセタム、セロトラセタム、およびプリバラセタムからなる群より選択されるか、またはその薬学的に受容可能な塩、水和物、溶媒和物もしくは多形である、請求項24～28のいずれか1項に記載の方法。

20

【請求項31】

前記SV2Aインヒビターまたはその薬学的に受容可能な塩、水和物、溶媒和物、もしくは多形が、レベチラセタムまたはその薬学的に受容可能な塩、水和物、溶媒和物、もしくは多形である、請求項30に記載の方法。

【請求項32】

前記SV2Aインヒビターまたはその薬学的に受容可能な塩、水和物、溶媒和物、もしくは多形が、プリバラセタムまたはその薬学的に受容可能な塩、水和物、溶媒和物、もしくは多形である、請求項30に記載の方法。

【請求項33】

前記SV2Aインヒビターまたはその薬学的に受容可能な塩、水和物、溶媒和物、もしくは多形が、セロトラセタムまたはその薬学的に受容可能な塩、水和物、溶媒和物、もしくは多形である、請求項30に記載の方法。

30

【請求項34】

前記SV2Aインヒビターまたはその薬学的に受容可能な塩、水和物、溶媒和物、もしくは多形と、前記バルプロエートまたはその薬学的に受容可能な塩とが、同時に投与される、請求項24～33のいずれか1項に記載の方法。

【請求項35】

前記SV2Aインヒビターまたはその薬学的に受容可能な塩、水和物、溶媒和物、もしくは多形と、前記バルプロエートまたはその薬学的に受容可能な塩とが、単一の処方物中で投与される、請求項24～33のいずれか1項に記載の方法。

40

【請求項36】

前記SV2Aインヒビターまたはその薬学的に受容可能な塩、水和物、溶媒和物、もしくは多形と、前記バルプロエートまたはその薬学的に受容可能な塩とが、逐次的に投与される、請求項24～33のいずれか1項に記載の方法。

【請求項37】

SV2Aインヒビターまたはその薬学的に受容可能な塩、水和物、溶媒和物、もしくは多形を含有する薬学的組成物であって、該SV2Aインヒビターまたはその薬学的に受容可能な塩、水和物、溶媒和物、もしくは多形が、5mg～140mgの量で存在する、薬学的組成物。

【請求項38】

50

SV2Aインヒビターまたはその薬学的に受容可能な塩、水和物、溶媒和物、もしくは多形を含有する薬学的組成物であって、該SV2Aインヒビターまたはその薬学的に受容可能な塩、水和物、溶媒和物、もしくは多形が、0.7mg～180mgの量で存在する、薬学的組成物。

【請求項 39】

SV2Aインヒビターまたはその薬学的に受容可能な塩、水和物、溶媒和物、もしくは多形を含有する薬学的組成物であって、該SV2Aインヒビターまたはその薬学的に受容可能な塩、水和物、溶媒和物、もしくは多形が、0.07mg～350mgの量で存在する、薬学的組成物。

【請求項 40】

SV2Aインヒビターまたはその薬学的に受容可能な塩、水和物、溶媒和物、もしくは多形を含有する薬学的組成物であって、該SV2Aインヒビターまたはその薬学的に受容可能な塩、水和物、溶媒和物、もしくは多形が、50mg～250mgの量で存在する、薬学的組成物。

10

【請求項 41】

SV2Aインヒビターまたはその薬学的に受容可能な塩、水和物、溶媒和物、もしくは多形を含有する薬学的組成物であって、該SV2Aインヒビターまたはその薬学的に受容可能な塩、水和物、溶媒和物、もしくは多形が、3mg～50mgの量で存在する、薬学的組成物。

【請求項 42】

SV2Aインヒビターまたはその薬学的に受容可能な塩、水和物、溶媒和物、もしくは多形を含有する薬学的組成物であって、該SV2Aインヒビターまたはその薬学的に受容可能な塩、水和物、溶媒和物、もしくは多形が、0.05mg～35mgの量で存在する、薬学的組成物。

【請求項 43】

SV2Aインヒビターまたはその薬学的に受容可能な塩、水和物、溶媒和物、もしくは多形と、バルプロエートまたはその薬学的に受容可能な塩とを含有する薬学的組成物であって、該SV2Aインヒビターまたはその薬学的に受容可能な塩、水和物、溶媒和物、もしくは多形が、3mg～50mgの量で存在する、薬学的組成物。

20

【請求項 44】

SV2Aインヒビターまたはその薬学的に受容可能な塩、水和物、溶媒和物、もしくは多形と、バルプロエートまたはその薬学的に受容可能な塩とを含有する薬学的組成物であって、該SV2Aインヒビターまたはその薬学的に受容可能な塩、水和物、溶媒和物、もしくは多形が、0.07mg～50mgの量で存在する、薬学的組成物。

【請求項 45】

SV2Aインヒビターまたはその薬学的に受容可能な塩、水和物、溶媒和物、もしくは多形と、バルプロエートまたはその薬学的に受容可能な塩とを含有する、薬学的組成物。

30

【請求項 46】

前記組成物中の前記SV2Aインヒビターまたはその薬学的に受容可能な塩、水和物、溶媒和物、もしくは多形が、0.05mg～35mgの量で存在する、請求項45に記載の組成物。

【請求項 47】

前記組成物中の前記SV2Aインヒビターまたはその薬学的に受容可能な塩、水和物、溶媒和物、もしくは多形が、0.07mg～350mgの量で存在する、請求項45に記載の組成物。

【請求項 48】

前記組成物中の前記SV2Aインヒビターまたはその薬学的に受容可能な塩、水和物、溶媒和物、もしくは多形が、50mg～250mgの量で存在する、請求項45に記載の組成物。

40

【請求項 49】

前記SV2Aインヒビターまたはその薬学的に受容可能な塩、水和物、溶媒和物、もしくは多形が、350mg未満、250mg未満、200mg未満、150mg未満、100mg未満、50mg未満、35mg未満、10mg未満、5mg未満、1mg未満、0.5mg未満、0.1mg未満、0.07mg未満、または0.05mg未満の量で存在する、請求項45に記載の組成物。

【請求項 50】

認知機能障害を伴う中枢神経系(CNS)障害の処置を必要とするかもしくは該障害の危険がある被験体において、該障害を処置するか、または該被験体において認知機能障害の進行を遅延もしくは緩慢化させるか、または該被験体において認知機能の低下の速度を低減

50

させる方法であって、該方法は、該被験体に、治療有効量のレベチラセタムまたはその薬学的に受容可能な塩、水和物、溶媒和物、もしくは多形を投与する工程を包含する、方法。

【請求項 5 1】

前記レベチラセタムまたはその薬学的に受容可能な塩、水和物、溶媒和物、もしくは多形が、12時間ごとまたは24時間ごとに、1mg/kg～2mg/kgの1日の用量で投与される、請求項50に記載の方法。

【請求項 5 2】

前記レベチラセタムまたはその薬学的に受容可能な塩、水和物、溶媒和物、もしくは多形が、12時間ごとまたは24時間ごとに、70mg～140mgの1日の用量で投与される、請求項50に記載の方法。 10

【請求項 5 3】

前記レベチラセタムまたはその薬学的に受容可能な塩、水和物、溶媒和物、もしくは多形が、12時間ごとまたは24時間ごとに、0.1mg/kg～2.5mg/kgの1日の用量で投与される、請求項50に記載の方法。

【請求項 5 4】

前記レベチラセタムまたはその薬学的に受容可能な塩、水和物、溶媒和物、もしくは多形が、12時間ごとまたは24時間ごとに、7mg～180mgの1日の用量で投与される、請求項50に記載の方法。

【請求項 5 5】

前記レベチラセタムまたはその薬学的に受容可能な塩、水和物、溶媒和物、もしくは多形が、12時間ごとまたは24時間ごとに、0.4mg/kg～2.5mg/kgの1日の用量で投与される、請求項50に記載の方法。 20

【請求項 5 6】

前記レベチラセタムまたはその薬学的に受容可能な塩、水和物、溶媒和物、もしくは多形が、12時間ごとまたは24時間ごとに、25mg～180mgの1日の用量で投与される、請求項50に記載の方法。

【請求項 5 7】

前記レベチラセタムまたはその薬学的に受容可能な塩、水和物、溶媒和物、もしくは多形が、12時間ごとまたは24時間ごとに、0.6mg/kg～1.8mg/kgの1日の用量で投与される、請求項50に記載の方法。 30

【請求項 5 8】

前記レベチラセタムまたはその薬学的に受容可能な塩、水和物、溶媒和物、もしくは多形が、12時間ごとまたは24時間ごとに、40mg～130mgの1日の用量で投与される、請求項50に記載の方法。

【請求項 5 9】

前記レベチラセタムまたはその薬学的に受容可能な塩、水和物、溶媒和物、もしくは多形が、12時間ごとまたは24時間ごとに、2.0mg/kg～4.0mg/kgの1日の用量で投与される、請求項50に記載の方法。

【請求項 6 0】

前記レベチラセタムまたはその薬学的に受容可能な塩、水和物、溶媒和物、もしくは多形が、12時間ごとまたは24時間ごとに、140mg～300mgの1日の用量で投与される、請求項50に記載の方法。 40

【請求項 6 1】

前記レベチラセタムまたはその薬学的に受容可能な塩、水和物、溶媒和物、もしくは多形が、12時間ごとまたは24時間ごとに、3.0mg/kg～4.0mg/kgの1日の用量で投与される、請求項50に記載の方法。

【請求項 6 2】

前記レベチラセタムまたはその薬学的に受容可能な塩、水和物、溶媒和物、もしくは多形が、12時間ごとまたは24時間ごとに、200mg～300mgの1日の用量で投与される、請求項 50

50に記載の方法。

【請求項 6 3】

前記レベチラセタムまたはその薬学的に受容可能な塩、水和物、溶媒和物、もしくは多形が、12時間ごとまたは24時間ごとに、2.0mg/kg～3.0mg/kgの1日の用量で投与される、請求項50に記載の方法。

【請求項 6 4】

前記レベチラセタムまたはその薬学的に受容可能な塩、水和物、溶媒和物、もしくは多形が、12時間ごとまたは24時間ごとに、140mg～200mgの1日の用量で投与される、請求項50に記載の方法。

【請求項 6 5】

前記レベチラセタムまたはその薬学的に受容可能な塩、水和物、溶媒和物、もしくは多形が、12時間ごとまたは24時間ごとに、0.1mg/kg～5mg/kgの1日の用量で投与される、請求項50に記載の方法。

【請求項 6 6】

前記レベチラセタムまたはその薬学的に受容可能な塩、水和物、溶媒和物、もしくは多形が、12時間ごとまたは24時間ごとに、7mg/kg～350mg/kgの1日の用量で投与される、請求項50に記載の方法。

【請求項 6 7】

前記レベチラセタムまたはその薬学的に受容可能な塩、水和物、溶媒和物、もしくは多形が、12時間ごとまたは24時間ごとに、表1または表2に従う1日の用量で投与される、請求項50に記載の方法。

【請求項 6 8】

認知機能障害を伴う中枢神経系(CNS)障害の処置を必要とするかもしくは該障害の危険がある被験体において、該障害を処置するか、または該被験体において認知機能障害の進行を遅延もしくは緩慢化させるか、または該被験体において認知機能の低下の速度を低減させる方法であって、該方法は、該被験体に、治療有効量のプリバラセタムまたはその薬学的に受容可能な塩、水和物、溶媒和物、もしくは多形を投与する工程を包含する、方法。

【請求項 6 9】

前記プリバラセタムまたはその薬学的に受容可能な塩、水和物、溶媒和物、もしくは多形が、12時間ごとまたは24時間ごとに、0.1mg/kg～0.2mg/kgの1日の用量で投与される、請求項68に記載の方法。

【請求項 7 0】

前記プリバラセタムまたはその薬学的に受容可能な塩、水和物、溶媒和物、もしくは多形が、12時間ごとまたは24時間ごとに、7mg～15mgの1日の用量で投与される、請求項68に記載の方法。

【請求項 7 1】

前記プリバラセタムまたはその薬学的に受容可能な塩、水和物、溶媒和物、もしくは多形が、12時間ごとまたは24時間ごとに、0.01mg/kg～2.5mg/kgの1日の用量で投与される、請求項68に記載の方法。

【請求項 7 2】

前記プリバラセタムまたはその薬学的に受容可能な塩、水和物、溶媒和物、もしくは多形が、12時間ごとまたは24時間ごとに、0.7mg～180mgの1日の用量で投与される、請求項68に記載の方法。

【請求項 7 3】

前記プリバラセタムまたはその薬学的に受容可能な塩、水和物、溶媒和物、もしくは多形が、12時間ごとまたは24時間ごとに、0.04mg/kg～2.5mg/kgの1日の用量で投与される、請求項68に記載の方法。

【請求項 7 4】

前記プリバラセタムまたはその薬学的に受容可能な塩、水和物、溶媒和物、もしくは多

10

20

30

40

50

形が、12時間ごとまたは24時間ごとに、2.5mg～180mgの1日の用量で投与される、請求項68に記載の方法。

【請求項75】

前記プリバラセタムまたはその薬学的に受容可能な塩、水和物、溶媒和物、もしくは多形が、12時間ごとまたは24時間ごとに、0.06mg/kg～1.8mg/kgの1日の用量で投与される、請求項68に記載の方法。

【請求項76】

前記プリバラセタムまたはその薬学的に受容可能な塩、水和物、溶媒和物、もしくは多形が、12時間ごとまたは24時間ごとに、4.0mg～130mgの1日の用量で投与される、請求項68に記載の方法。

【請求項77】

前記プリバラセタムまたはその薬学的に受容可能な塩、水和物、溶媒和物、もしくは多形が、12時間ごとまたは24時間ごとに、0.2mg/kg～0.4mg/kgの1日の用量で投与される、請求項68に記載の方法。

【請求項78】

前記プリバラセタムまたはその薬学的に受容可能な塩、水和物、溶媒和物、もしくは多形が、12時間ごとまたは24時間ごとに、14mg～30mgの1日の用量で投与される、請求項68に記載の方法。

【請求項79】

前記プリバラセタムまたはその薬学的に受容可能な塩、水和物、溶媒和物、もしくは多形が、12時間ごとまたは24時間ごとに、0.1mg～35mgまたは0.0015mg/kg～0.5mg/kgの1日の用量で投与される、請求項68に記載の方法。

【請求項80】

前記プリバラセタムまたはその薬学的に受容可能な塩、水和物、溶媒和物、もしくは多形が、12時間ごとまたは24時間ごとに、少なくとも0.1mg、少なくとも0.5mg、少なくとも0.75mg、少なくとも1.0mg、少なくとも1.5mg、少なくともまたは2.0mgの1日の用量で；そして2.5mg以下、5mg以下、10mg以下、15mg以下、20mg以下、25mg以下、30mg以下、または35mg以下の1日の用量で投与される、請求項68に記載の方法。

【請求項81】

前記プリバラセタムまたはその薬学的に受容可能な塩、水和物、溶媒和物、もしくは多形が、12時間ごとまたは24時間ごとに、少なくとも0.0015mg/kg、少なくとも0.0075mg/kg、少なくとも0.01mg/kg、少なくとも0.015mg/kg、少なくとも0.02mg/kg、または少なくとも0.03mg/kgの1日の用量で；そして0.5mg/kg以下、0.4mg/kg以下、0.3mg/kg以下、0.2mg/kg以下、0.15mg/kg以下、0.1mg/kg以下、0.05mg/kg以下、または0.04mg/kg以下の1日の用量で投与される、請求項68に記載の方法。

【請求項82】

前記プリバラセタムまたはその薬学的に受容可能な塩、水和物、溶媒和物、もしくは多形が、12時間ごとまたは24時間ごとに、表3または表4に従う1日の用量で投与される、請求項68に記載の方法。

【請求項83】

認知機能障害を伴う中枢神経系(CNS)障害の処置を必要とするかもしくは該障害の危険がある被験体において、該障害を処置するか、または該被験体において認知機能障害の進行を遅延もしくは緩慢化させるか、または該被験体において認知機能の低下の速度を低減させる方法であって、該方法は、該被験体に、治療有効量のセロトラセタムまたはその薬学的に受容可能な塩、水和物、溶媒和物、もしくは多形を投与する工程を包含する、方法。

【請求項84】

前記セロトラセタムまたはその薬学的に受容可能な塩、水和物、溶媒和物、もしくは多形が、12時間ごとまたは24時間ごとに、0.1mg～35mgまたは0.0015mg/kg～0.5mg/kgの1日の用量で投与される、請求項83に記載の方法。

10

20

30

40

50



## 【請求項 8 5】

前記セロトラセタムまたはその薬学的に受容可能な塩、水和物、溶媒和物、もしくは多形が、12時間ごとまたは24時間ごとに、少なくとも0.1mg、少なくとも0.5mg、少なくとも0.75mg、少なくとも1.0mg、少なくとも1.5mg、または少なくとも2.0mgの1日の用量で；そして2.5mg以下、5mg以下、10mg以下、15mg以下、20mg以下、25mg以下、30mg以下、または35mg以下の1日の用量で投与される、請求項83に記載の方法。

## 【請求項 8 6】

前記セロトラセタムまたはその薬学的に受容可能な塩、水和物、溶媒和物、もしくは多形が、12時間ごとまたは24時間ごとに、少なくとも0.0015mg/kg、少なくとも0.0075mg/kg、少なくとも0.01mg/kg、少なくとも0.015mg/kg、少なくとも0.02mg/kg、または少なくとも0.03mg/kgの1日の用量で；そして0.5mg/kg以下、0.4mg/kg以下、0.3mg/kg以下、0.2mg/kg以下、0.15mg/kg以下、0.1mg/kg以下、0.05mg/kg以下、または0.04mg/kg以下の1日の用量で投与される、請求項83に記載の方法。

10

## 【請求項 8 7】

前記セロトラセタムまたはその薬学的に受容可能な塩、水和物、溶媒和物、もしくは多形が、12時間ごとまたは24時間ごとに、表5または表6に従う1日の用量で投与される、請求項83に記載の方法。

## 【請求項 8 8】

前記認知機能障害を伴うCNS障害が加齢性認知機能障害である、請求項1、24、50、68および83のいずれか1項に記載の方法。

20

## 【請求項 8 9】

前記加齢性認知機能障害が軽度認知機能障害である、請求項88に記載の方法。

## 【請求項 9 0】

前記軽度認知機能障害が健忘軽度認知機能障害である、請求項89に記載の方法。

## 【請求項 9 1】

前記認知機能障害を伴うCNS障害が痴呆である、請求項1、24、50、68および83のいずれか1項に記載の方法。

## 【請求項 9 2】

前記痴呆がアルツハイマー病である、請求項91に記載の方法。

## 【請求項 9 3】

前記認知機能障害を伴うCNS障害が精神分裂病である、請求項1、24、50、68および83のいずれか1項に記載の方法。

30

## 【請求項 9 4】

前記認知機能障害を伴うCNS障害が筋萎縮性側索硬化症である、請求項1、24、50、68および83のいずれか1項に記載の方法。

## 【請求項 9 5】

前記認知機能障害を伴うCNS障害が心的外傷後ストレス障害である、請求項1、24、50、68および83のいずれか1項に記載の方法。

## 【請求項 9 6】

前記認知機能障害を伴うCNS障害ががん治療に関連する、請求項1、24、50、68および83のいずれか1項に記載の方法。

40

## 【発明の詳細な説明】

## 【技術分野】

## 【0001】

本願は、米国仮特許出願番号61/441,251（2011年2月9日出願）からの優先権および利益を主張する。この仮出願の内容および開示は、その全体が本明細書中で参考として援用される。

## 【0002】

（発明の分野）

本発明は、認知機能障害を伴う中枢神経系(CNS)障害を処置するための方法および組成

50

物に関する。特に、本発明は、認知機能障害を伴う中枢神経系(CNS)障害の処置を必要とするかまたはその障害の危険性のある被験体において、認知機能障害を伴う中枢神経系(CNS)障害を処置する際の、シナプス小胞糖タンパク質2A(SV2A)のインヒビターの、単独でかまたはパルプロエートと組み合わせてかの使用に関し、この被験体としては、加齢性認知機能障害、軽度認知機能障害(MCI)、健忘MCI(aMCI)、加齢性記憶機能障害(AAMI)、加齢性認知低下(Age Related Cognitive Decline)(ARCD)、痴呆、アルツハイマー病(AD)、前駆期AD、心的外傷後ストレス障害(PTSD)、精神分裂病、筋萎縮性側索硬化症、およびがん治療に関連する認知機能障害を有するかまたはその危険性がある被験体が挙げられるが、これらに限定されない。

#### 【背景技術】

10

#### 【0003】

##### (発明の背景)

認知能力は、通常に加齢の結果として、またはCNS障害の結果として、低下し得る。

#### 【0004】

相当数の高齢者は、通常に加齢で典型的な認知能力の低下を超える認知能力の低下を経験する。かかる加齢性の認知機能の喪失は、記憶、認知、推理、および判断の進行性の喪失によって臨床的に特徴づけられる。軽度認知機能障害(MCI)、加齢性記憶障害(AAMI)、加齢性認知低下(ARCD)、または類似の臨床的分類は、かかる加齢性の認知機能の喪失に関連するものに含まれる。いくつかの推定によると、米国のみで1600万人を超えるAAMI患者が存在し(Barkerら, 1995)、米国で65歳を超える中の550~700万人がMCIを罹患しているの見積もられている(Plasma

20

#### 【0005】

他の中枢神経系(CNS)障害(例えば、痴呆、アルツハイマー病(AD)、前駆期AD、心的外傷後ストレス障害(PTSD)、精神分裂病、筋萎縮性側索硬化症(ALS)、およびがん治療に関連する認知機能障害)もまた、認知機能障害に関連する。

#### 【0006】

従って、認知機能障害を伴う中枢神経系(CNS)障害の効果的な処置、ならびに加齢性認知機能障害、MCI、健忘MCI、AAMI、ARCD、痴呆、AD、前駆期AD、PTSD、精神分裂病、筋萎縮性側索硬化症(ALS)、がん治療に関連する認知機能障害、および認知機能障害を伴う類似の中枢神経系(CNS)障害であると診断されたか、またはこれらを発症する危険がある患者において、認知機能を改善することが、必要とされている。

30

#### 【発明の概要】

#### 【課題を解決するための手段】

#### 【0007】

##### (発明の要旨)

本発明の第一の局面によれば、認知機能障害を伴う中枢神経系(CNS)障害を罹患するかまたはその危険がある被験体において、認知機能を処置もしくは改善するか、認知機能障害の進行を遅延もしくは緩慢化させるか、または認知機能の低下の速度を低減させる方法が提供され、この方法は、この被験体に、治療有効量のSV2Aインヒビターまたはその薬学的に受容可能な塩、水和物、溶媒和物、もしくは多形を投与する工程を包含する。本発明のこの局面のいくつかの実施形態において、これらの方法は、この被験体において、認知機能を改善するかまたは処置する。本発明のこの局面のいくつかの実施形態において、これらの方法は、この被験体において、認知機能障害の進行を遅延または緩慢化させる。本発明のこの局面のいくつかの実施形態において、これらの方法は、この被験体において、認知機能の低下の速度を減少させる。本発明のこの局面のいくつかの実施形態において、これらの方法は、この被験体において、この認知機能障害を伴うCNS障害を予防するか、またはその進行を緩慢化させる。本発明のこの局面の他の実施形態において、これらの方法は、この被験体において、この認知機能障害を伴うCNS障害に関連する1つ以上の症状を軽減するか、改善するか、またはその進行を遅くする。

40

50

## 【0008】

本発明のこの局面のいくつかの実施形態において、この認知機能障害に関連するCNS障害は、加齢性認知機能障害（例えば、軽度認知機能障害(MCI)、加齢性記憶機能障害(AAMI)、加齢性認知低下(ARCD)）である。本発明のこの局面の1つの実施形態において、このMCIは健忘MCIである。本発明のこの局面のいくつかの実施形態において、この認知機能障害に関連するCNS障害は、痴呆、アルツハイマー病(AD)、前駆期AD、心的外傷後ストレス障害(PTSD)、精神分裂病、筋萎縮性側索硬化症(ALS)またはがん治療に関連する認知機能障害である。本発明のこの局面の1つの実施形態において、このようなCNS障害または認知機能障害を罹患する被験体は、ヒト患者である。

## 【0009】

本発明のこの局面の方法および組成物において有用な、SV2Aインヒビターまたはその薬学的に受容可能な塩、水和物、溶媒和物、もしくは多形としては、例えば、米国(U.S.)特許出願12/580,464、国際特許出願番号PCT/US2009/005647、米国特許出願61/105,847、米国特許出願61/152,631、および米国特許出願61/175,536に開示されるものが挙げられる。しかし、任意のSV2Aインヒビターまたはその薬学的に受容可能な塩、水和物、溶媒和物、もしくは多形が、本発明のこの局面の方法および組成物において使用され得る。他の実施形態において、SV2Aインヒビターは、国際特許出願WO2010/144712;WO2010/002869;WO2008/132139;WO2007/065595;WO2006/128693;WO2006/128692;WO2005/054188;WO2004/087658;WO2002/094787;WO2001/062726;米国特許番号7,465,549;7,244,747;5,334,720;4,696,943;4,696,942;米国特許出願公開番号20090312333;20090018148;20080081832;2006258704;なら  
びに英国特許番号1,039,113;および1,309,692に記載されるSV2Aインヒビターの群から選択されるか、またはその薬学的に受容可能な塩、水和物、溶媒和物、もしくは多形である。他の実施形態において、SV2Aインヒビターは、レベチラセタム、ブリバラセタム(brivaracetam)、およびセレトラセタム(seletracetam)からなる群より選択されるか、またはその誘導体、アナログ、薬学的に受容可能な塩、水和物、溶媒和物、もしくは多形である。他の実施形態において、SV2Aインヒビターは、レベチラセタムまたはその誘導体、アナログ、薬学的に受容可能な塩、水和物、溶媒和物、もしくは多形である。他の実施形態において、SV2Aインヒビターは、ブリバラセタムまたはその誘導体、アナログ、薬学的に受容可能な塩、水和物、溶媒和物、もしくは多形である。他の実施形態において、SV2Aインヒビターは、セレトラセタムまたはその誘導体、アナログ、薬学的に受容可能な塩、水和物、溶媒和物、もしくは多形である。

## 【0010】

本発明のこの局面の他の実施形態において、SV2Aインヒビターまたはその薬学的に受容可能な塩、水和物、溶媒和物、もしくは多形は、例えば、米国特許出願12/580,464、国際特許出願番号PCT/US2009/005647、米国特許出願61/105,847、米国特許出願61/152,631、米国特許出願61/175,536、および米国特許出願61/441,251に開示されるような用量で投与され得る。本発明のこの局面の他の実施形態において、SV2Aインヒビターまたはその薬学的に受容可能な塩、水和物、溶媒和物、もしくは多形は、12時間ごとまたは24時間ごとに、約0.1mg/kg~0.2mg/kg、または約0.01mg/kg~2.5mg/kg、または約0.1mg/kg~2.5mg/kg、または約0.4mg/kg~2.5mg/kg、または約0.6mg/kg~1.8mg/kg、または約0.04mg/kg~2.5mg/kg、または約0.06mg/kg~1.8mg/kg、または約2.0mg/kg~4.0mg/kg、または約2.0mg/kg~3.0mg/kg、または約3.0mg/kg~4.0mg/kg、または約0.2mg/kg~0.4mg/kg、または約0.2mg/kg~0.3mg/kg、または約0.3mg/kg~0.4mg/kg、または約0.001mg/kg~5mg/kg、または約0.001mg/kg~0.5mg/kg、または約0.01mg/kg~0.5mg/kgの1日の用量で投与される。

## 【0011】

本発明の第二の局面によれば、認知機能障害を伴う中枢神経系(CNS)障害を罹患するかまたはその危険がある被験体において、認知機能を処置もしくは改善するか、認知機能障害の進行を遅延もしくは緩慢化させるか、または認知機能の低下の速度を低減させる方法が提供され、この方法は、この被験体に、治療有効量のSV2Aインヒビターまたはその薬学的に受容可能な塩、水和物、溶媒和物、もしくは多形を、バルプロエートまたはそのアナ

ログ、誘導体もしくは薬学的に受容可能な塩と組み合わせて投与する工程を包含する。本発明のこの局面のいくつかの実施形態において、これらの方法は、この被験体において、認知機能を改善するかまたは処置する。本発明のこの局面のいくつかの実施形態において、これらの方法は、この被験体において、認知機能障害の進行を遅延または緩慢化させる。本発明のこの局面のいくつかの実施形態において、これらの方法は、この被験体において、認知機能の低下の速度を減少させる。本発明のこの局面のいくつかの実施形態において、これらの方法は、この被験体において、この認知機能障害を伴うCNS障害を予防するか、またはその進行を緩慢化させる。本発明のこの局面の他の実施形態において、これらの方法は、この被験体において、この認知機能障害を伴うCNS障害に関連する1つ以上の症状を軽減するか、改善するか、またはその進行を遅くする。

10

#### 【0012】

本発明のこの局面のいくつかの実施形態において、SV2Aインヒビターおよび/またはバルプロエートは、他方の非存在下で投与される場合に治療上有効である用量と比較して、治療的未満である用量で投与される。

#### 【0013】

本発明のこの局面のいくつかの実施形態において、この認知機能障害に関連するCNS障害は、加齢性認知機能障害(例えば、軽度認知機能障害(MCI)、加齢性記憶機能障害(AAMI)、加齢性認知低下(ARCD))である。本発明のこの局面の1つの実施形態において、このMCIは健忘MCIである。本発明のこの局面のいくつかの実施形態において、この認知機能障害に関連するCNS障害は、痴呆、アルツハイマー病(AD)、前駆期AD、心的外傷後ストレス障害(PTSD)、精神分裂病またはがん治療に関連する認知機能障害である。1つの実施形態において、このような認知機能障害を罹患する被験体は、ヒト患者である。

20

#### 【0014】

本発明のこの局面の方法および組成物において有用な、SV2Aインヒビターまたはその薬学的に受容可能な塩、水和物、溶媒和物、もしくは多形としては、例えば、米国(U.S.)特許出願12/580,464、国際特許出願番号PCT/US2009/005647、米国特許出願61/105,847、米国特許出願61/152,631、米国特許出願61/175,536、および米国特許出願61/441,251に開示されるものが挙げられる。しかし、任意のSV2Aインヒビターまたはその薬学的に受容可能な塩、水和物、溶媒和物、もしくは多形が、本発明のこの局面の方法および組成物において使用され得る。他の実施形態において、SV2Aインヒビターは、国際特許出願WO2010/144712;WO2010/002869;WO2008/132139;WO2007/065595;WO2006/128693;WO2006/128692;WO2005/054188;WO2004/087658;WO2002/094787;WO2001/062726;米国特許番号7,465,549;7,244,747;5,334,720;4,696,943;4,696,942;米国特許出願公開番号20090312333;20090018148;20080081832;2006258704;ならびに英国特許番号1,039,113;および1,309,692に記載されるSV2Aインヒビターの群から選択されるか、またはその薬学的に受容可能な塩、水和物、溶媒和物、もしくは多形である。他の実施形態において、SV2Aインヒビターは、レベチラセタム、プリバラセタム、およびセレトラセタムからなる群より選択されるか、またはその誘導体、アナログ、薬学的に受容可能な塩、水和物、溶媒和物、もしくは多形である。他の実施形態において、SV2Aインヒビターは、レベチラセタムまたはその誘導体、アナログ、薬学的に受容可能な塩、水和物、溶媒和物、もしくは多形である。他の実施形態において、SV2Aインヒビターは、プリバラセタムまたはその誘導体、アナログ、薬学的に受容可能な塩、水和物、溶媒和物、もしくは多形である。他の実施形態において、SV2Aインヒビターは、セレトラセタムまたはその誘導体、アナログ、薬学的に受容可能な塩、水和物、溶媒和物、もしくは多形である。

30

40

#### 【0015】

本発明のこの局面の他の実施形態において、バルプロエートまたはそのアナログ、誘導体もしくは薬学的に受容可能な塩と組み合わせて投与される、SV2Aインヒビターまたはその薬学的に受容可能な塩、水和物、溶媒和物、もしくは多形は、例えば、米国特許出願12/580,464、国際特許出願番号PCT/US2009/005647、米国特許出願61/105,847、米国特許出願61/152,631、米国特許出願61/175,536、および米国特許出願61/441,251に開示されるよ

50

うな用量で投与され得る。本発明のこの局面の他の実施形態において、バルプロエートまたはそのアナログ、誘導体もしくは薬学的に受容可能な塩と組み合わせて投与される、SV2Aインヒビターまたはその薬学的に受容可能な塩、水和物、溶媒和物、もしくは多形は、12時間ごとまたは24時間ごとに、約0.01mg/kg～1mg/kg、または約0.001mg/kg～1mg/kg、または約0.1mg/kg～5mg/kg、または約0.05mg/kg～0.5mg/kgの1日の用量で投与される。

【0016】

本発明のこの局面の特定の実施形態において、SV2Aインヒビターまたはその薬学的に受容可能な塩、水和物、溶媒和物、もしくは多形と組み合わせて投与される、バルプロエートまたはそのアナログ、誘導体もしくは薬学的に受容可能な塩は、被験体が0.5μg/ml血漿～5μg/ml血漿の血中総バルプロエートレベルを維持するような1日の用量で投与される。

10

【0017】

本発明のこの局面の他の実施形態において、SV2Aインヒビターまたはその薬学的に受容可能な塩、水和物、溶媒和物、もしくは多形と、バルプロエートまたはそのアナログ、誘導体もしくは薬学的に受容可能な塩とは、同時に投与されるか、逐次的に投与されるか、または単一の処方物もしくは一緒に包装された別々の処方物において投与される。本発明のこの局面の他の実施形態において、SV2Aインヒビターまたはその薬学的に受容可能な塩、水和物、溶媒和物、もしくは多形と、バルプロエートまたはそのアナログ、誘導体もしくは薬学的に受容可能な塩とは、異なる経路を介して投与される。本明細書中で使用される場合、「組み合わせ」は、これらの処方物または投与経路のうちの任意のものによる投与を包含する。

20

【0018】

本発明の第三の局面によれば、SV2Aインヒビターまたはその薬学的に受容可能な塩を含有する薬学的組成物が提供される。本発明のこの局面の特定の実施形態において、SV2Aインヒビターは、0.07mg～60mg、0.07mg～350mg、25mg～60mg、25mg～125mg、50mg～250mg、5mg～140mg、0.7mg～180mg、125mg～240mg、3mg～50mg、または3mg～60mgの量で存在する。本発明のこの局面の他の実施形態において、SV2Aインヒビターは、0.05mg～35mgの量で存在する。

【0019】

本発明の第四の局面によれば、SV2Aインヒビターまたはその薬学的に受容可能な塩を、バルプロエートまたはそのアナログ、誘導体もしくは薬学的に受容可能な塩と組み合わせて含有する薬学的組成物が提供される。本発明のこの局面のいくつかの実施形態において、SV2Aインヒビターまたはその薬学的に受容可能な塩は、0.05mg～35mg、0.07mg～60mg、0.07mg～350mg、25mg～60mg、25mg～125mg、50mg～250mg、5mg～15mg、5mg～30mg、5mg～140mg、0.7mg～180mg、125mg～240mg、3mg～50mg、または0.07mg～50mg、または3mg～60mgの量で存在する。他の実施形態において、SV2Aインヒビターまたはその薬学的に受容可能な塩、水和物、溶媒和物、もしくは多形の量は、350mg未満、250mg未満、200mg未満、150mg未満、100mg未満、50mg未満、35mg未満、10mg未満、5mg未満、1mg未満、0.5mg未満、0.1mg未満、0.07mg未満、または0.05mg未満である。

30

【0020】

本発明の第五の局面によれば、認知機能障害を伴う中枢神経系(CNS)障害を罹患するかまたはその危険がある被験体において、認知機能を処置もしくは改善するか、認知機能障害の進行を遅延もしくは緩慢化させるか、または認知機能の低下の速度を低減させる方法が提供され、この方法は、この被験体に、治療有効量のレベチラセタムまたはその薬学的に受容可能な塩を投与する工程を包含する。本発明のこの局面のいくつかの実施形態において、これらの方法は、この被験体において、認知機能を改善するかまたは処置する。本発明のこの局面のいくつかの実施形態において、これらの方法は、この被験体において、認知機能障害の進行を遅延または緩慢化させる。本発明のこの局面のいくつかの実施形態において、これらの方法は、この被験体において、認知機能の低下の速度を低減させる。本発明のこの局面のいくつかの実施形態において、これらの方法は、この被験体において

40

50

、この認知機能障害を伴うCNS障害を予防するか、またはその進行を緩慢化させる。本発明のこの局面の他の実施形態において、これらの方法は、この被験体において、この認知機能障害を伴うCNS障害に関連する１つ以上の症状を軽減するか、改善するか、またはその進行を遅くする。

【 0 0 2 1 】

本発明のこの局面のいくつかの実施形態において、この認知機能障害に関連するCNS障害は、加齢性認知機能障害（例えば、軽度認知機能障害(MCI)、加齢性記憶機能障害(AAMI)、加齢性認知低下(ARCD)）である。本発明のこの局面の１つの実施形態において、このMCIは健忘MCIである。本発明のこの局面のいくつかの実施形態において、この認知機能障害に関連するCNS障害は、痴呆、アルツハイマー病(AD)、前駆期AD、心的外傷後ストレス障害(PTSD)、精神分裂病またはがん治療に関連する認知機能障害である。１つの実施形態において、このような認知機能障害を罹患する被験体は、ヒト患者である。

【 0 0 2 2 】

本発明のこの局面の特定の実施形態において、レベチラセタムまたはその薬学的に受容可能な塩、水和物、溶媒和物、もしくは多形は、12時間ごとまたは24時間ごとに、約1mg/kg～2mg/kg、または約0.1mg/kg～2.5mg/kg、または約0.4mg/kg～2.5mg/kg、または約0.6mg/kg～1.8mg/kg、または約2.0mg/kg～3.0mg/kg、または約3.0mg/kg～4.0mg/kg、または約2.0mg/kg～4.0mg/kg、または約0.1mg/kg～5mg/kg、または約70mg～140mg、または約7mg～180mg、または約25mg～180mg、または約40mg～130mg、または約140mg～300mg、または約200mg～300mg、または約140mg～200mg、または約7mg～350mgの１日の用量で投与される。

【 0 0 2 3 】

本発明のこの局面の特定の実施形態において、レベチラセタムまたはその薬学的に受容可能な塩、水和物、溶媒和物、もしくは多形は、12時間ごとまたは24時間ごとに、表1または表2に列挙される「+」として示される１日の用量範囲のうちの１つに従う１日の用量で投与される。

【 0 0 2 4 】

本発明の第六の局面によれば、認知機能障害を伴う中枢神経系(CNS)障害を罹患するかまたはその危険がある被験体において、認知機能を処置もしくは改善するか、認知機能障害の進行を遅延もしくは緩慢化させるか、または認知機能の低下の速度を低減させる方法が提供され、この方法は、この被験体に、治療有効量のプリバラセタムまたはその薬学的に受容可能な塩を投与する工程を包含する。本発明のこの局面のいくつかの実施形態において、これらの方法は、この被験体において、認知機能を改善するかまたは処置する。本発明のこの局面のいくつかの実施形態において、これらの方法は、この被験体において、認知機能障害の進行を遅延または緩慢化させる。本発明のこの局面のいくつかの実施形態において、これらの方法は、この被験体において、認知機能の低下の速度を低減させる。本発明のこの局面のいくつかの実施形態において、これらの方法は、この被験体において、この認知機能障害を伴うCNS障害を予防するか、またはその進行を緩慢化させる。本発明のこの局面の他の実施形態において、これらの方法は、この被験体において、この認知機能障害を伴うCNS障害に関連する１つ以上の症状を軽減するか、改善するか、またはその進行を遅くする。

【 0 0 2 5 】

本発明のこの局面のいくつかの実施形態において、この認知機能障害に関連するCNS障害は、加齢性認知機能障害（例えば、軽度認知機能障害(MCI)、加齢性記憶機能障害(AAMI)、加齢性認知低下(ARCD)）である。本発明のこの局面の１つの実施形態において、このMCIは健忘MCIである。本発明のこの局面のいくつかの実施形態において、この認知機能障害に関連するCNS障害は、痴呆、アルツハイマー病(AD)、前駆期AD、心的外傷後ストレス障害(PTSD)、精神分裂病またはがん治療に関連する認知機能障害である。１つの実施形態において、このような認知機能障害を罹患する被験体は、ヒト患者である。

【 0 0 2 6 】

本発明のこの局面の特定の実施形態において、プリバラセタムまたはその薬学的に受容

10

20

30

40

50

可能な塩、水和物、溶媒和物もしくは多形は、12時間ごとまたは24時間ごとに、約0.1mg/kg～0.2mg/kg、または約0.01mg/kg～2.5mg/kg、または約0.04mg/kg～2.5mg/kg、または約0.06mg/kg～1.8mg/kg、または約0.2mg/kg～0.4mg/kg、または約7mg～15mg、または約0.7mg～180mg、または約2.5mg～180mg、または約4.0mg～130mg、または約14mg～30mgの1日の用量で投与される。

【0027】

本発明のこの局面の特定の実施形態において、プリバラセタムまたはその薬学的に受容可能な塩、水和物、溶媒和物もしくは多形は、12時間ごとまたは24時間ごとに、少なくとも0.1mg、少なくとも0.5mg、少なくとも0.75mg、少なくとも1.0mg、少なくとも1.5mg、または少なくとも2.0mgの1日の用量であるが;2.5mg以下、5mg以下、10mg以下、15mg以下、20mg以下、25mg以下、30mg以下、または35mg以下の1日の用量で投与される。他の実施形態において、プリバラセタムまたはその薬学的に受容可能な塩、水和物、溶媒和物、もしくは多形は、12時間ごとまたは24時間ごとに、少なくとも0.0015mg/kg、少なくとも0.0075mg/kg、少なくとも0.01mg/kg、少なくとも0.015mg/kg、少なくとも0.02mg/kg、または少なくとも0.03mg/kgの1日の用量であるが;0.5mg/kg以下、0.4mg/kg以下、0.3mg/kg以下、0.2mg/kg以下、0.15mg/kg以下、0.1mg/kg以下、0.05mg/kg以下、または0.04mg/kg以下の1日の用量で投与される。

10

【0028】

本発明のこの局面の特定の実施形態において、プリバラセタムまたはその薬学的に受容可能な塩、水和物、溶媒和物、もしくは多形は、12時間ごとまたは24時間ごとに、表3または表4に列挙される「+」として示される1日の用量範囲のうちの1つに従う1日の用量で投与される。例えば、プリバラセタムまたはその薬学的に受容可能な塩、水和物、溶媒和物、もしくは多形は、12時間ごとまたは24時間ごとに、0.1mg～35mg、0.5mg～35mg、0.75mg～35mg、1.0mg～35mg、1.5mg～35mg、2.0mg～35mg、0.1mg～30mg、0.1mg～25mg、0.1mg～20mg、0.1mg～15mg、0.1mg～10mg、0.1mg～5mg、0.1mg～2.5mg、0.0015mg/kg～0.5mg/kg、0.0075mg/kg～0.5mg/kg、0.01mg/kg～0.5mg/kg、0.015mg/kg～0.5mg/kg、0.02mg/kg～0.5mg/kg、0.03mg/kg～0.5mg/kg、0.0015mg/kg～0.4mg/kg、0.0015mg/kg～0.3mg/kg、0.0015mg/kg～0.2mg/kg、0.0015mg/kg～0.15mg/kg、0.0015mg/kg～0.1mg/kg、0.0015mg/kg～0.05mg/kg、または0.0015mg/kg～0.04mg/kgの1日の用量で投与され得る。

20

【0029】

本発明の第七の局面によれば、認知機能障害を伴う中枢神経系(CNS)障害を罹患するかまたはその危険がある被験体において、認知機能を処置もしくは改善するか、認知機能障害の進行を遅延もしくは緩慢化させるか、または認知機能の低下の速度を低減させる方法が提供され、この方法は、この被験体に、治療有効量のセレクトラセタム(selectracetam)またはその薬学的に受容可能な塩を投与する工程を包含する。本発明のこの局面のいくつかの実施形態において、これらの方法は、この被験体において、認知機能を改善するかまたは処置する。本発明のこの局面のいくつかの実施形態において、これらの方法は、この被験体において、認知機能障害の進行を遅延または緩慢化させる。本発明のこの局面のいくつかの実施形態において、これらの方法は、この被験体において、認知機能の低下の速度を低減させる。本発明のこの局面のいくつかの実施形態において、これらの方法は、この被験体において、この認知機能障害を伴うCNS障害を予防するか、またはその進行を緩慢化させる。本発明のこの局面の他の実施形態において、これらの方法は、この被験体において、この認知機能障害を伴うCNS障害に関連する1つ以上の症状を軽減するか、改善するか、またはその進行を遅くする。

30

40

【0030】

本発明のこの局面のいくつかの実施形態において、この認知機能障害に関連するCNS障害は、加齢性認知機能障害(例えば、軽度認知機能障害(MCI)、加齢性記憶機能障害(AAMI)、加齢性認知低下(ARCD))である。本発明のこの局面の1つの実施形態において、このMCIは健忘MCIである。本発明のこの局面のいくつかの実施形態において、この認知機能障害に関連するCNS障害は、痴呆、アルツハイマー病(AD)、前駆期AD、心的外傷後ストレス

50

障害(PTSD)、精神分裂病またはがん治療に関連する認知機能障害である。1つの実施形態において、このような認知機能障害を罹患する被験体は、ヒト患者である。

#### 【0031】

本発明のこの局面の特定の実施形態において、セロトラセタムまたはその薬学的に受容可能な塩、水和物、溶媒和物、もしくは多形は、12時間ごとまたは24時間ごとに、少なくとも0.1mg、少なくとも0.5mg、少なくとも0.75mg、少なくとも1.0mg、少なくとも1.5mg、または少なくとも2.0mgの1日の用量であるが;2.5mg以下、5mg以下、10mg以下、15mg以下、20mg以下、25mg以下、30mg以下、または35mg以下の1日の用量で投与される。他の実施形態において、セロトラセタムまたはその薬学的に受容可能な塩、水和物、溶媒和物、もしくは多形は、12時間ごとまたは24時間ごとに、少なくとも0.0015mg/kg、少なくとも0.0075mg/kg、少なくとも0.01mg/kg、少なくとも0.015mg/kg、少なくとも0.02mg/kg、または少なくとも0.03mg/kgの1日の用量であるが;0.5mg/kg以下、0.4mg/kg以下、0.3mg/kg以下、0.2mg/kg以下、0.15mg/kg以下、0.1mg/kg以下、0.05mg/kg以下、または0.04mg/kg以下の1日の用量で投与される。

10

#### 【0032】

本発明のこの局面の特定の実施形態において、セロトラセタムまたはその薬学的に受容可能な塩、水和物、溶媒和物、もしくは多形は、12時間ごとまたは24時間ごとに、表5または表6に列挙される「+」として示される1日の用量範囲のうちの1つに従う1日の用量で投与される。例えば、セロトラセタムまたはその薬学的に受容可能な塩、水和物、溶媒和物、もしくは多形は、12時間ごとまたは24時間ごとに、0.1mg~35mg、0.5mg~35mg、0.75mg~35mg、1.0mg~35mg、1.5mg~35mg、2.0mg~35mg、0.1mg~30mg、0.1mg~25mg、0.1mg~20mg、0.1mg~15mg、0.1mg~10mg、0.1mg~5mg、0.1mg~2.5mg、0.0015mg/kg~0.5mg/kg、0.0075mg/kg~0.5mg/kg、0.01mg/kg~0.5mg/kg、0.015mg/kg~0.5mg/kg、0.02mg/kg~0.5mg/kg、0.03mg/kg~0.5mg/kg、0.0015mg/kg~0.4mg/kg、0.0015mg/kg~0.3mg/kg、0.0015mg/kg~0.2mg/kg、0.0015mg/kg~0.15mg/kg、0.0015mg/kg~0.1mg/kg、0.0015mg/kg~0.05mg/kg、または0.0015mg/kg~0.04mg/kgの1日の用量で投与され得る。

20

#### 【図面の簡単な説明】

#### 【0033】

【図1】図1は、幼若ラット(Y)および高齢非機能障害ラット(AU)と比較した高齢機能障害ラット(AI)の海馬の歯状回中のSV2Aをコードする遺伝子のmRNA発現の増加を示す。mRNA発現の基準としての正規化Affymetrix GeneChipプロブ組のシグナル値(Y軸)を、認知機能障害の基準としての異なるラットの学習指標に対してプロットする。

30

【図2】図2は、モリス水迷路(MWM)試験における6匹の高齢機能障害ラット(AI)の空間記憶保持に及ぼすレベチラセタム投与の影響を示す。以下の3つの処置条件を使用した: ビヒクルコントロール、レベチラセタム(5mg/kg/日)、およびレベチラセタム(10mg/kg/日)。AIラットを2日間連続して訓練し、この訓練試行前に1日あたり1回の処置を行った。24時間後、AIラットを試験した。異なる条件および2日間の訓練を使用した処置の24時間後、AIラットが記憶保持試行において標的四分円および標的環中を泳いだ時間を、空間記憶保持の基準として使用する。標的四分円は、訓練試行中に逃避プラットフォームが配置された(円形プールである)迷路の四分円をいう。標的環は、訓練試行中の逃避プラットフォームの正確な位置をいう。

40

【図3】図3は、8アーム放射状迷路(RAM)試験において10匹の高齢機能障害ラット(AI)の空間記憶保持に及ぼすレベチラセタム投与の影響を示す。以下の6つの処置条件を使用した: ビヒクルコントロール、レベチラセタム(1.25mg/kg)、レベチラセタム(2.5mg/kg)、レベチラセタム(5mg/kg)、レベチラセタム(10mg/kg)、およびレベチラセタム(20mg/kg)。使用したRAMタスクでは、一部のアームの提示(5アーム利用可能かつ3アームブロック)と8アームウィンシフト(win-shift)タスクの完了(8アーム利用可能)との間に1時間の遅延があった。ラットを、毎日の試行の30~40分前に1回の薬物/コントロールで予め処置した。

50



遅延後のラットによるエラー数を、空間記憶保持の基準として使用した。エラーを、試行の遅延前部分で飼料が既に回収されたアームにラットが入った場合またはラットが遅延後期間中に既に訪れたアームを再訪問した場合と定義した。対応のある t 検定を使用して、異なる用量のレベチラセタムとピヒクルコントロールとの間のエラー数を比較した。

【図 4】図 4 は、レベチラセタムまたはバルプロエートの別々の投与の、8 アームの放射状アーム迷路 (RAM) 試験における 10 匹の高齢機能障害ラット (AI) の空間記憶保持に対する効果を図示する。

【図 5】図 5 は、レベチラセタムまたはバルプロエートの組み合わせ投与の、8 アームの放射状アーム迷路 (RAM) 試験における 10 匹の高齢機能障害ラット (AI) の空間記憶保持に対する効果を図示する。

【図 6】図 6 は、レベチラセタムの用量をバルプロエートの用量に対してプロットするアイソボログラムを示す。対角線上の直線は、相加性の線であり、個々に評価される場合のバルプロエートおよびレベチラセタムの最低有効用量で、各軸と交わる。

【図 7】図 7 は、レベチラセタム処置についてのヒト治験の実験設計を図示する。

【図 8 A】図 8 A は、被験体が正しく「類似」と識別したおとり刺激の提示中の、ブラシーボ処置を受けた aMCI 被験体およびブラシーボ処置を受けた年齢を適合させたコントロール被験体の、左 CA3 の平均活性を図示する。

【図 8 B】図 8 B は、被験体が正しく「類似」と識別したおとり刺激の提示中の、ブラシーボ処置またはレベチラセタム処置 (2 週間にわたり 1 日 2 回 125mg) を受けた aMCI 被験体の左 CA3 の平均活性を図示する。

【図 8 C】図 8 C は、図 8 A および図 8 B に与えられるデータの表である。

【図 9 A】図 9 A は、被験体が正しく「類似」と識別したおとり刺激の提示中の、ブラシーボ処置を受けた年齢を適合させたコントロール被験体およびブラシーボ処置を受けた aMCI 被験体の、左内側嗅皮質の平均活性を図示する。

【図 9 B】図 9 B は、被験体が正しく「類似」と識別したおとり刺激の提示中の、ブラシーボ処置またはレベチラセタム処置 (2 週間にわたり 1 日 2 回 125mg) を受けた同じ aMCI 被験体の左内側嗅皮質の平均活性を図示する。

【図 9 C】図 9 C は、図 9 A および図 9 B に与えられるデータの表である。

【図 10】図 10 A は、実施例 2 に記載される明示的三肢強制選択法 (explicit 3-alternative forced choice task) において被験体に示される画像の順序の例を図示する。

図 10 B は、類似の (「おとり」) 画像のサンプル対を示す。

【図 11】図 11 は、aMCI (ブラシーボ) 被験体と年齢を適合させたコントロール (ブラシーボ) 被験体との、実施例 2 に記載される明示的三肢強制選択法の動作の違いを示す。各棒は、おとり画像を提示されたときの被験体の応答 (古い、類似、または新しい) の割合を表わす。

【図 12】図 12 は、ブラシーボ処置またはレベチラセタム処置 (2 週間にわたり 1 日 2 回 125mg) を受けた同じ aMCI 被験体間の、実施例 2 に記載される明示的三肢強制選択法の動作の違いを示す。各棒は、おとり画像を提示されたときの被験体の応答 (古い、類似、または新しい) の割合を表わす。

【図 13】図 13 は、図 11 および図 12 に与えられるデータの表である。

【図 14】図 14 A は、年齢を適合させたコントロール (ブラシーボ) 被験体と、ブラシーボまたはレベチラセタム (2 週間にわたり 1 日 2 回 125mg) で処置された aMCI 被験体との、ブッシュ選択式回想テスト-遅延再生試行の動作の違いを示す。図 14 B は、図 14 A に与えられるデータの表である。

【図 15】図 15 A は、コントロール (ブラシーボ) 被験体と、ブラシーボまたはレベチラセタム (2 週間にわたり 1 日 2 回 125mg) で処置された aMCI 被験体との、ベントン視覚記憶検査の動作の違いを示す。図 15 B は、図 15 A に与えられるデータの表である。

【図 16】図 16 A は、コントロール (ブラシーボ) 被験体と、ブラシーボまたはレベチラセタム (2 週間にわたり 1 日 2 回 125mg) で処置された aMCI 被験体との、言語対関連試験-認識の動作の違いを示す。図 16 B は、図 16 A に与えられるデータの表である。

10

20

30

40

50

【図 1 7】図 1 7 Aは、コントロール(ブラシーボ)被験体と、ブラシーボまたはレベチラセタム(2 週間にわたり 1 日 2 回125mg)で処置されたaMCI被験体との、言語対関連試験-遅延再生試行の動作の違いを示す。図 1 7 Bは、図 1 7 Aに与えられるデータの表である。

【図 1 8 A】図 1 8 Aは、実施例2に記載されるヒトレベチラセタム治験の被験体選択プロセスを示す表である。

【図 1 8 B】図 1 8 Bは、実施例2に記載されるヒトレベチラセタム治験のために選択された被験体の特徴を示す表である。

【発明を実施するための形態】

【0034】

(発明の詳細な説明)

本明細書中で別途定義がない限り、本出願で使用した科学用語および技術用語は、当業者に一般に理解されている意味を有するものとする。一般に、本明細書中に記載の細胞および組織培養、分子生物学、細胞および癌生物学、神経生物学、神経化学、ウイルス学、免疫学、微生物学、薬理学、遺伝学、ならびにタンパク質および核酸化学に関連して使用した命名法およびその技術は、当該分野で周知であり、且つ一般に使用されているものである。

【0035】

本発明の方法および技術を、一般に、他で示さない限り、当該分野で周知の従来の方法に従い、且つ本明細書を通して引用および考察された種々の一般的およびより具体的な参考文献に記載のように実施する。例えば、「Principles of Neural Science」, McGraw-Hill Medical, New York, N.Y. (2000); Motulsky, 「Intuitive Biostatistics」, Oxford University Press, Inc. (1995); Lodishら, 「Molecular Cell Biology」, 第4版, W.H. Freeman & Co., New York (2000); Griffithsら, 「Introduction to Genetic Analysis」, 第7版, W.H. Freeman & Co., N.Y. (1999); Gilbertら, 「Developmental Biology」, 第6版, Sinauer Associates, Inc., Sunderland, MA (2000)を参照のこと。

【0036】

本明細書中で使用した化学用語を、「The McGraw-Hill Dictionary of Chemical Terms」, Parker S. 編, McGraw-Hill, San Francisco, C.A. (1985)に例示の従来用法にしたがって使用する。

【0037】

全ての本出願で言及した上記および任意の他の刊行物、特許、および公開された特許出願は、特に本明細書中で参考として援用される。矛盾する場合、本明細書(その特定の定義が含まれる)に従う。

【0038】

本明細書を通して、用語「～を含む(comprise)」またはそのバリエーション(「comprises」または「comprising」など)は、言及した整数(もしくは構成要素)または整数(もしくは構成要素)の群を含むことを意味するが、いかなる他の整数(もしくは構成要素)または整数(もしくは構成要素)の群も排除しないと理解される。

【0039】

単数形「a」、「an」、および「the」には、文脈上そうでないと明確に示されない限り、複数形が含まれる。

【0040】

用語「～が含まれる(including)」は、「～が含まれるが、これらに限定されない」を意味するために使用される。「～が含まれる」および「～が含まれるが、これ

10

20

30

40

50

らに限定されない」は交換可能に使用される。

【0041】

用語「剤」を、本明細書中で、化学物質（有機化合物または無機化合物、化学物質の混合物など）、生体高分子（核酸、抗体（その一部ならびにヒト化抗体、キメラ抗体、およびヒト抗体、ならびにモノクローナル抗体が含まれる）、タンパク質またはその一部（例えば、ペプチド）、脂質、炭水化物など）、または生体物質（細菌、植物、真菌、または動物（特に哺乳動物）の細胞または組織など）から作製された抽出物を示すために使用する。剤には、例えば、構造が既知の剤および構造が知られていない剤が含まれる。かかる剤のSV2A阻害活性によって、この剤が本発明の方法および組成物において「治療薬」として適切となり得る。

10

【0042】

「患者」、「被験体」、または「個体」は交換可能に使用され、これらは、ヒトまたは非ヒト動物のいずれかをいう。これらの用語には、哺乳動物（ヒト、霊長類、家畜動物（ウシ、ブタなどが含まれる）、伴侶動物（例えば、イヌ、ネコなど）、および齧歯類（例えば、マウスおよびラット）など）が含まれる。

【0043】

「認知機能」または「認知状態」は、それぞれ、学習および/または記憶（注意、情報取得、情報処理、作動記憶、短期記憶、長期記憶、前向き記憶、逆方向記憶、記憶検索、弁別学習、意思決定、抑制反応の調節、注意セットの移行、強化学習の遅延、逆転学習、自発的行動の時間積分、および自身の周辺および自己管理における興味の表現が含まれるが、これらに限定されない）に関与する任意の高次の知的な脳の過程または脳の状態をいう。

20

【0044】

ヒトでは、認知機能を、例えば（制限されない）、全般臨床改善度（CIBIC-plusスケール）（clinical global impression of change scale (CIBIC-plus scale)）；ミニメンタルステート検査（Mini Mental State Exam）（MMSE）；神経精神症状評価（Neuropsychiatric Inventory）（NPI）；臨床的認知症評価尺度（Clinical Dementia Rating Scale）（CDR）；ケンブリッジ神経心理学的自動試験（Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery）（CANTAB）；サンド臨床評価-老年者（Sandoz Clinical Assessment-Geriatric）（SCAG）、ブッシュケ選択式回想テスト（Buschke Selective Reminding Test）（BuschkeおよびFuld,1974）；言語対関連（Verbal Paired Associates）下位検査；論理記憶（Logical Memory）下位検査；ウェクスラー記憶検査（改変）（Wechsler Memory Scale-Revised）（WMS-R）の視覚再生（Visual Reproduction）下位検査（Wechsler,1997）；ベントン視覚記憶検査（Benton Visual Retention Test）、または明示的三肢強制選択法によって測定することができる。Folsteinら,J Psychiatric Res 12:189-98,(1975);Robbinsら,Dementia 5:266-81,(1994);Rey,L'examen clinique en psychologie,(1964);Klugerら,J Geriatr Psychiatry Neurol 12:168-79,(1999);Marquisら,2002およびMasurら,1994を参照のこと。

30

【0045】

動物モデル系では、認知機能を、当該分野で公知の種々の従来の方法（モリス水迷路（MWM）、バーンズ円形迷路、高架式放射状アーム迷路、T迷路、または動物が空間情報を使用する任意の他の迷路の使用が含まれる）で測定することができる。当該分野で公知の他の試験を使用して、認知機能（新規対象の認識および匂い認識課題など）を評価することもできる。

40

【0046】

認知機能を、画像化技術（陽電子放出断層撮影（PET）、機能的磁気共鳴画像法（fMRI）、単一光子放射型コンピュータ断層撮影法（SPECT）、または脳機能を測定可能な任意の他の画像化技術など）を使用して測定することもできる。動物では、認知機能を、電気生理学的技術を使用して測定することもできる。

【0047】

50

認知機能の「促進」は、正常な非機能障害被験体の機能により類似するような機能障害認知機能への影響をいう。認知機能を、任意の検出可能な程度に促進することができるが、ヒトでは、好ましくは、機能障害被験体が正常な非機能障害被験体と同一の習熟レベルで日常生活を送ることができるのに十分に促進する。

【0048】

いくつかの場合において、加齢性の認知を罹患する被験体の認知機能の「促進」は、年齢を適合させた正常な非機能障害被験体の機能または若年成人被験体の機能により類似するような機能障害認知機能への影響をいう。この被験体の認知機能を、任意の検出可能な程度に促進することができるが、ヒトでは、好ましくは、機能障害被験体が年齢を適合させた正常な非機能障害被験体または若年成人被験体と同一の習熟レベルで日常生活を送ることができるのに十分に促進する。

10

【0049】

認知機能の「保存」は、第1の口頭報告または診断で被験体に認められる認知機能が低下しないか、またはこれを下回らないか、あるいはかかる低下を遅延させるような正常な認知機能または認知機能の機能障害への影響をいう。

【0050】

認知機能の「改善」には、被験体における認知機能の促進および/または認知機能の保存が含まれる。

【0051】

「認知機能障害」とは、正常な、機能障害のない被験体において期待されるほどには強くない、被験体における認知機能をいう。いくつかの場合において、認知機能は、正常な、機能障害のない被験体において期待される認知機能と比較して、約5%、約10%、約30%、またはより大きく低下する。いくつかの場合において、加齢性認知機能障害に罹患する被験体における「認知機能障害」とは、年齢を適合させた正常な機能障害がない被験体において期待されるほどには強くない、または若年成人被験体(すなわち、認知試験において、所定の年齢についての平均スコアを有する被験体)の機能ほどには強くない、被験体の認知機能をいう。

20

【0052】

「加齢性認知機能障害」とは、認知機能が、年齢を適合させた正常な被験体で期待される認知機能または若年成人被験体で期待される認知機能ほど強くない、高齢被験体の認知機能障害をいう。いくつかの場合、認知機能は、年齢を適合させた正常な被験体で期待される認知機能と比較して約5%、約10%、約30%、またはそれを超えて減少する。いくつかの場合、認知機能は年齢を適合させた正常な被験体で期待される通りであるが、若年成人被験体で期待される認知機能と比較して約5%、約10%、約30%、約50%、またはそれを超えて減少する。加齢性の機能障害認知機能は、軽度認知機能障害(MCI)(健忘MCIおよび非健忘MCIが挙げられる)、加齢性記憶障害(AAMI)、ならびに加齢性認知低下(ARCD)に関連し得る。

30

【0053】

ADに関連するか、ADに係るか、またはADにおける「認知機能障害」とは、従来の方法論および標準を使用してADを診断されることがない被験体において期待されるほどには強くない、被験体における認知機能をいう。

40

【0054】

「軽度認知機能障害」または「MCI」は、他の認知異常を伴わない孤立性記憶障害および比較的正常的な機能的能力によって特徴づけられる容態をいう。MCIの臨床的特徴についての1組の基準を以下の特徴によって特定する:(1)記憶障害の訴え(患者、病歴提供者、または医師による報告)、(2)正常な日常生活能(ADL)、(3)正常な包括的認知機能、(4)年齢と比較して異常な記憶(所与の年齢についての平均を1.5標準偏差を超えて下回るスコアリングとして定義)、および(5)認知症指標の不在(DSM-IVガイドラインによって定義)。Petersenら, *Srch. Neurol.*, 56:303-308(1999); Petersen, 「Mild cognitive impairmen

50

t: Aging to Alzheimer's Disease.」 Oxford University Press, N. Y. (2003)。

【0055】

MCIの診断は、通常、十分に確立された神経心理学的試験（ミニメンタルステート検査（MMSE）、ケンブリッジ神経心理学的自動試験（CANTAB）、および各試験（レイ聴覚言語学習試験（AVLT）、修正ウェクスラー記憶検査の論理的記憶部分試験（WMS-R）、およびニューヨーク大学（NYU）パラグラフ想起試験など）が含まれる）の使用によって蓄積することができる認知機能障害の客観的評価を必要とする。Folsteinら, J Psychiatric Res 12: 189-98 (1975); Robbinsら, Dementia 5: 266-81 (1994); Klugerら, J Geriatric Psychiatry Neurol 12: 168-79 (1999)を参照のこと。

10

【0056】

「加齢性記憶障害（AAMI）」は、加齢に起因する記憶力低下をいう。少なくとも50歳であり、以下の基準を全て満たす場合、患者がAAMIを有すると見なすことができる：a）患者が記憶能力の低下に気付いていること、b）患者の能力が若年成人と比較して標準的な記憶試験で悪化していること、c）通常に加齢を除く記憶力低下の全ての他の明確な原因が除外されていること（言い換えれば、記憶力低下が他の原因（先般の心臓発作または頭部損傷、鬱病、薬物適用の副作用、アルツハイマー病など）に起因し得ない）。

20

【0057】

「加齢性認知低下（ARCD）」は、ヒトにおける通常に加齢の結果である記憶および認識能力の低下をいう（例えば、CrainkおよびSalthouse, 1992）。これはまた、実質的に全ての哺乳動物種にあてはまる。加齢性記憶障害は、以前と比較して客観的な記憶力が低下しているが、同世代と比較して正常な認知機能を有する高齢者をいう（Crookら, 1986）。年齢相応の記憶力低下は、これらが正常な発達上の変化であり（Crook, 1993; Larabee, 1996）、病態生理学的でなく（Smithら, 1991）、明白な認知症に進行することが稀である（YoungjohnおよびCrook, 1993）ことを強調するあまり軽蔑的でない呼称である。DSM-IV（1994）は、ARCDの診断分類を体系化している。

30

【0058】

アルツハイマー病(AD)は、その初期段階における記憶欠乏により特徴付けられる。後期症状としては、損なわれた判断、失見当識、錯乱状態、挙動変化、話すことの困難、および運動欠損が挙げられる。組織学的に、ADは、 $\beta$ -アミロイド斑およびタウタンパク質のもつれにより特徴付けられる。

【0059】

血管性痴呆は、脳卒中により引き起こされる。症状は、ADの症状と重なるが、記憶機能障害への集中がない。

【0060】

レヴィー小体を伴う痴呆は、内部ニューロンを形成する脳内の $\alpha$ -シヌクレインの異常な沈着により特徴付けられる。認知機能障害は、ADと類似し得、記憶および判断の機能障害、ならびに挙動変化が挙げられ得る。

40

【0061】

前頭側頭型痴呆は、神経膠症、ニューロン損失、前頭皮質および/または前頭側頭葉における浅側海綿状変性、ならびにピック小体により特徴付けられる。症状としては、人格および挙動の変化（社会的技能および言語表現/理解力の低下が挙げられる）が挙げられる。

【0062】

「心的外傷後ストレス障害(PTSD)」とは、破局事象に対する即時の応答または遅延された応答（その外傷の再経験、その外傷に関連する刺激の精神的麻痺または回避、および増

50

大した覚醒により特徴付けられる)により特徴付けられる、不安障害をいう。現象の再経験としては、侵入性の記憶、フラッシュバック、悪夢、および外傷を思い出させるものに応答しての心理学的または生理学的な急迫が挙げられる。このような応答は不安を生じさせ、そして患者の生活の質ならびに身体的および情動的健康に対して、慢性と急性との両方の、重大な影響を有し得る。PTSDはまた、機能障害を受けた認知性能に関連し、そしてPTSDを罹患する年配の個体は、コントロール患者と比較して、より大きい認知性能の低下を有する。

#### 【0063】

「精神分裂病」とは、広範囲な精神病理学(陽性症状(例えば、異常または歪曲した精神的表現(例えば、幻覚、妄想)、意欲および順応した目的に向かう動作の減少(例えば、快感消失症、感情の平坦化、意欲消失(avolition))により特徴付けられる陰性症状、および認知機能障害が挙げられる)により特徴付けられる、慢性の消耗性の障害をいう。脳の異常性が、精神分裂病における全範囲の精神病理学の基礎にあることが提唱されているが、現在利用可能な抗精神病薬は、患者における認知機能障害を処置する際にほとんど効果がない。

10

#### 【0064】

「筋萎縮性側索硬化症」(ALSとしても公知)とは、運動ニューロン(随意筋の動きを制御する中枢神経系中の神経細胞)の変性により特徴付けられる、進行性の、致死性の神経変性疾患をいう。ALSはまた、内側嗅皮質および海馬におけるニューロン変性、記憶欠乏、ならびに異なる脳の領域(例えば、皮質)におけるニューロン過剰興奮性により特徴付けられる。

20

#### 【0065】

「がん治療に関連する認知機能障害」とは、がん治療(例えば、化学療法および放射線)で処置された被験体において発症する、認知機能障害をいう。がん治療の細胞傷害性、および脳に対する他の有害な副作用は、記憶、学習および注意のような機能に、認知機能障害をもたらす。

#### 【0066】

容態または患者の「処置」は、有利または所望の結果(臨床結果が含まれる)を得るために対策を講じることを行う。有利または所望の臨床結果としては、認知機能の改善、認知機能障害の進行の遅延もしくは緩慢化、認知機能の低下の速度の低減、疾患または障害の予防または進行の遅延、あるいは認知機能障害を伴うCNS障害(例えば、加齢性認知機能障害、軽度認知機能障害(MCI)、健忘MCI、痴呆、アルツハイマー病(AD)、前駆期AD、PTSD、精神分裂病、筋萎縮性側索硬化症(ALS)またはがん治療に関連する認知機能障害)に関連する1つ以上の症状の軽減、緩和、または進行の遅延が挙げられるが、これらに限定されない。加齢性認知機能障害を処置することは、加齢性認知機能障害(MCI、ARCDおよびAAMIが挙げられるが、これらに限定されない)の痴呆(例えば、AD)への転換を遅くすることをさらに包含する。

30

#### 【0067】

「認知機能障害を処置する」とは、1つ以上の認知試験における被験体の動作が、任意の検出可能な程度まで改善するように、またはさらなる低下が防止されるように、認知機能障害を罹患する被験体の認知機能を改善するために対策を講じることを行う。好ましくは、その被験体の認知機能は、認知機能障害の処置後、正常な機能障害のない被験体の機能により近く類似する。ヒトにおける認知機能障害の処置は、認知機能を任意の検出可能な程度まで改善し得るが、好ましくは、機能障害を有する被験体が、正常な機能障害を有さない被験体と同レベルの精度で、通常の生活の毎日の活動を行うことを可能にするために十分に改善される。いくつかの場合において、「認知機能障害を処置する」とは、1つ以上の認知試験における被験体の動作が、任意の検出可能な程度まで改善されるように、またはさらなる低下を防止されるように、認知機能障害を罹患する被験体の認知機能を改善するために対策を講じることを行う。好ましくは、その被験体の認知機能は、認知機能障害の処置後、正常な機能障害のない被験体の機能により近く類似する。いくつかの場合

40

50

において、加齢性認知機能障害を罹患する被験体における「認知機能障害を処置する」とは、被験体の認知機能が、認知機能障害の処置後、年齢を適合させた正常な機能障害を有さない被験体の機能、または若年成人被験体の機能により近く類似するように、その被験体における認知機能を改善するために対策を講じることを行うことをいう。いくつかの場合において、被験体における「認知機能障害を処置する」とは、認知機能障害を有する被験体において、認知機能障害の進行を遅延または緩慢化させるための工程を行うことをいう。いくつかの場合において、被験体における「認知機能障害を処置する」とは、認知機能障害を有する被験体において、認知機能の低下の速度を低減させるための工程を行うことをいう。

【 0 0 6 8 】

被験体に物質、化合物、または剤を「投与すること」または「投与」を、当業者に公知の種々の方法の1つを使用して行うことができる。例えば、化合物または剤を、静脈内、動脈内、皮内、筋肉内、腹腔内、静脈内、皮下、眼内、舌下、経口（経口摂取による）、鼻腔内（吸入による）、脊髄内、脳内、および経皮（例えば、皮膚の管を介した吸収による）に投与することができる。化合物または剤を、化合物または剤の長期放出、遅延放出、または制御放出を行う再充填可能であるか生分解性のポリマーデバイスもしくは他のデバイス（例えば、パッチおよびポンプ）、または処方物によって適切に導入することもできる。例えば、1回、複数回、および/または1回または複数回の長期間にわたって投与することもできる。いくつかの局面では、投与には、直接投与（自己投与が含まれる）および間接的投与（処方薬の作用が含まれる）の両方が含まれる。例えば、本明細書中使用する場合、医師が患者に薬物を自己投与させるか別の者に薬物を投与させるように指示し、そして/または患者に薬物を処方することは、患者への薬物の投与である。

【 0 0 6 9 】

被験体への物質、化合物、または剤の適切な投与方法はまた、例えば、被験体の年齢、被験体が投与時に活動的か非活動的かどうか、被験体が投与時に認知機能障害であるかどうか、機能障害の範囲、ならびに化合物または薬物の化学的および生物学的な性質（例えば、溶解度、消化性、生物学的利用能、安定性、および毒性）に依存する。いくつかの実施形態において、化合物または剤は、例えば、経口摂取によって被験体に経口投与されるか、または例えば注射によって、被験体に静脈内投与される。いくつかの実施形態では、経口投与した化合物または剤は、長期放出处方物または遅延放出处方物中に存在するか、かかる遅延放出または長期放出のためのデバイスを使用して投与する。

【 0 0 7 0 】

本明細書中使用される場合、SV2Aインヒビターまたはその薬学的に受容可能な塩、水和物、溶媒和物、もしくは多形と、バルプロエートまたはそのアナログ、誘導体もしくは薬学的に受容可能な塩とを、「組み合わせる」または「一緒に」投与するとは、同時投与、および/または異なる時点での投与（例えば、逐次的な投与）を包含する。この用語はまた、単一の処方物での投与、および一緒に包装された別々の処方物での投与を包含する。

【 0 0 7 1 】

用語「同時投与」とは、本明細書中使用される場合、SV2Aインヒビターまたはその薬学的に受容可能な塩、水和物、溶媒和物、もしくは多形と、バルプロエートまたはそのアナログ、誘導体もしくは薬学的に受容可能な塩とが、約15分以下、およびいくつかの実施形態においては、約10分以下の時間分離で投与されることを意味する。これらの薬物が同時に投与される場合、SV2Aインヒビターまたはその薬学的に受容可能な塩、水和物、溶媒和物、もしくは多形と、バルプロエートまたはそのアナログ、誘導体もしくは薬学的に受容可能な塩とは、同じ投薬量（例えば、SV2Aインヒビターとバルプロエートとの両方を含有する単位剤形）中に含まれても、不連続な投薬量中に含まれてもよい（例えば、SV2Aインヒビターまたはその薬学的に受容可能な塩、水和物、溶媒和物、もしくは多形が1つの剤形に含有され、そしてバルプロエートまたはそのアナログ、誘導体もしくは薬学的に受容可能な塩が別の剤形に含有される）。

【 0 0 7 2 】

用語「逐次投与」とは、本明細書中で使用される場合、SV2Aインヒビターまたはその薬学的に受容可能な塩、水和物、溶媒和物、もしくは多形が、バルプロエートまたはそのアナログ、誘導体もしくは薬学的に受容可能な塩が、約15分より長い、いくつかの実施形態においては約1時間より長い、または12時間までの時間分離で投与されることを意味する。SV2Aインヒビターまたはバルプロエートのいずれが先に投与されてもよい。逐次投与のためには、SV2Aインヒビターまたはその薬学的に受容可能な塩、水和物、溶媒和物、もしくは多形と、バルプロエートまたはそのアナログ、誘導体もしくは薬学的に受容可能な塩とは、不連続な剤形（必要に応じて、同じ容器またはパッケージに含まれる）に含有され得る。

【0073】

薬物または剤の「治療有効量」は、被験体に投与した場合に、意図する治療効果（例えば、被験体（例えば、認知機能障害を伴うCNS障害を有する患者）の認知機能の改善、または認知機能障害の進行の遅延もしくは緩慢化、または認知機能の低下の速度の低減）を有する薬物または剤の量である。完全な治療効果が1回の投与によって必ずしも起こらなくてよく、一連の用量の投与後のみに起こってよい。したがって、治療有効量を、1回または複数回の投与で投与することができる。被験体に必要な正確な有効量は、例えば、被験体のサイズ、健康状態および年齢、認知機能障害の性質および範囲、投与のために選択された治療または治療の組み合わせ、および投与様式に依存するであろう。当業者は、慣用的な実験によって所与の状況に有効な量を容易に決定することができる。

【0074】

「治療量未満」とは、本発明の剤または化合物が投与される、治療量より少ない量、すなわち、認知機能不全が関与する障害を処置するためにその剤または化合物が単独で（すなわち、個々に、他方の治療剤または化合物の非存在下で）投与される場合に通常使用される量より少ない、量をいう。

【0075】

「アナログ」は、別の化学実体に機能的に類似するが同一の化学構造を共有しない化合物をいうために、本明細書中で使用される。例えば、アナログは、ベース化合物または親化合物に十分に類似しており、その結果、このアナログは、小さな構造の違いにもかかわらず、治療用途においてこのベース化合物の代わりに使用され得る。

【0076】

「誘導体」は、化合物の化学修飾をいうために本明細書中で使用される。化合物の化学修飾としては、例えば、アルキル基、アシル基またはアミノ基での、水素の置き換えが挙げられ得る。他の多くの修飾もまた可能である。

【0077】

用語「プロドラッグ」は、当該分野において認識されており、そして生理学的条件下でSV2Aインヒビターまたはバルプロエートに転換される、化合物または剤を包含することを意図される。プロドラッグを作製する一般的な方法は、生理学的条件下で加水分解または代謝されて所望の化合物または剤を提供する部分を選択することである。他の実施形態において、プロドラッグは、宿主動物の酵素活性によって、SV2Aのインヒビターまたはバルプロエートに転換される。

【0078】

「薬学的に受容可能な塩」は、化合物の、治療的に活性な、非毒性の、塩基塩形態または酸塩形態の、本発明による剤または化合物をいうために本明細書中で使用される。塩基としてその遊離形態で生じる化合物の酸付加塩形態を、無機酸（例えば、ハロゲン化水素酸（塩酸または臭化水素酸など）、硫酸、硝酸、およびリン酸）；または有機酸（例えば、酢酸、ヒドロキシ酢酸、プロパン酸、乳酸、ピルビン酸、マロン酸、コハク酸、マレイン酸、フマル酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p - トルエンスルホン酸、環状酸、サリチル酸、p - アミノサリチル酸、およびパモ酸など）などの適切な酸での前記遊離塩基形態の処理によって得ることができる。例えば、WO 01 / 062726号を参照のこと。

10

20

30

40

50



## 【0079】

(本発明の方法の説明)

本発明の方法は、SV2Aインヒビターまたはその薬学的に受容可能な塩の投与を包含する。本発明の方法は、SV2Aインヒビターまたはその薬学的に受容可能な塩の、バルプロエートまたはその薬学的に受容可能な塩の投与と組み合わせての投与をさらに包含する。SV2Aインヒビターまたはバルプロエートおよびその薬学的に受容可能な塩の、剤または化合物はまた、これらの剤、化合物および塩の、水和物、溶媒和物、多形、およびプロドラッグを包含する。

## 【0080】

(認知機能障害を評価する方法)

動物モデルは、認知機能障害を伴うCNS障害の処置を開発および評価するための重要な手段として働く。動物モデルにおける認知機能障害を特徴付ける特徴は代表的に、ヒトにおける認知機能障害まで及ぶ。従って、このような動物モデルにおける効力は、ヒトにおける効力の予測的なものであると期待される。CNS障害についての動物モデルにおける認知機能障害の程度、およびこのCNS障害に対する処置の方法の効力は、種々の認知試験の使用によって、試験および確認され得る。

## 【0081】

放射状迷路(RAM)行動タスクは、認知試験、特に、空間記憶を試験する1つの例である(Chappellら.Neuropharmacology 37:481-487,1998)。RAM装置は、例えば、等しく間隔を空けた8つのアームからなる。迷路のアームは、中心プラットフォームの各小面から突出する。食物ウェルが、各アームの遠位端に位置する。食物は、報酬として使用される。ブロックが、いずれかのアームに入ることを防ぐために配置され得る。この装置を囲む多数の迷路外の手がかりもまた提供され得る。馴化段階および訓練段階の後、被験体の空間記憶が、コントロール条件下または試験化合物で処置された条件下で、このRAMにおいて試験され得る。この試験の一部として、被験体は、ビヒクルコントロールまたは試験化合物のある範囲の投薬量のうちの1つでの試行前に、予備訓練される。各試行の開始時に、8アーム迷路のアームのサブセットがブロックされる。被験体は、ブロックされていないアームで食物を得ることを可能にされ、このアームへのアクセスは、この試行のこの初期の「情報段階」中に許容される。次いで、被験体は、この情報段階と引き続く「保持試験」との間の遅延期間(例えば、60秒間の遅延、15分間の遅延、1時間の遅延、2時間の遅延、6時間の遅延、24時間の遅延、またはより長い遅延)の間、この迷路から離され、この間に、この迷路の障壁が除かれ、従って、8つ全てのアームへのアクセスが可能になる。この遅延期間後、被験体は、中心プラットフォームに戻され(先にブロックされていたアームに対する障壁は除去されている)、そしてこの試行のこの保持試験段階中に残っている食物報酬を得ることを許される。ブロックされたアームの同一性および構成は、試行ごとに変わる。この保持試験段階中にこれらの被験体が起こした「エラー」の数が追跡される。この試行の遅延前構成要素においてすでに食物が回収されたアームに被験体が入る場合、または遅延後の回においてすでに訪問したアームを再訪問する場合に、この試行におけるエラーが起こる。より少ない数のエラーは、より良好な空間記憶を示す。次いで、種々の試験化合物処置計画のもとで試験被験体により起こされたエラーの数が、認知機能障害を伴うCNS障害を処置する際の試験化合物の効力について、比較され得る。

## 【0082】

CNS障害モデル動物の認知機能障害に対する試験化合物の効果を評価するために使用され得る別の認知試験は、モリス水迷路である。水迷路は、迷路に対する新規パターンのセットで囲まれたプールである。水迷路のための訓練プロトコルは、海馬依存性であることが示されている、改変された水迷路タスクに基づき得る(de Hozら,Eur.J.Neurosci.,22:745-54,2005;SteeleおよびMorris,Hippocampus 9:118-36,1999)。被験体は、このプールの表面より下に隠れた、沈んだ回避プラットフォームの位置を探し出すように訓練される。この訓練試行の間、被験体は、このプールの周囲の無作為出発位置から、迷路(プール)に放される。この出発位置は、試行ごとに変わる。被験体が設定時間以内に回避プラッ

10

20

30

40

50

トフォームの位置を探し出さない場合、実験者は、この被験体をプラットフォームに案内して置き、このプラットフォームの位置を「教える」。最後の訓練試行後の遅延期間後、回避プラットフォームが存在しない保持試験が与えられて、空間記憶を評価する。被験体が（今は存在しない）回避プラットフォームの位置を探し出すことを好むレベル（例えば、その位置を探し出すために費やされた時間、またはマウスがその位置を横切る回数により測定される）は、より良好な空間記憶、すなわち、認知機能障害の処置を示す。次いで、異なる処置条件下での回避プラットフォームの位置を探すことの好み、認知機能障害を伴うCNS障害を処置する際の試験化合物の効力について比較され得る。

#### 【0083】

ヒトにおける認知機能の評価するための種々の試験が、当該分野において公知である。例えば、限定されないが、全般臨床改善度（CIBIC-plusスケール）；ミニメンタルステート検査（MMSE）；神経精神症状評価（NPI）；臨床的認知症評価尺度（CDR）；ケンブリッジ神経心理学的自動試験（CANTAB）；サンド臨床評価-老年者（SCAG）、ブシュケ選択式回想テスト（BuschkeおよびFuld,1974）；言語対関連下位検査；論理記憶下位検査；ウェクスラー記憶検査（WMS-R）の視覚再生下位検査（Wechsler,1997）；またはベントン視覚記憶検査である。Folsteinら,J Psychiatric Res 12:189-98,(1975);Robbinsら,Dementia 5:266-81,(1994);Rey,L'examen clinique en psychologie,(1964);Klugerら,J Geriatr Psychiatry Neurol 12:168-79,(1999);Marquisら,2002およびMasurら,1994を参照のこと。ヒトにおける認知試験の別の例は、明示的三肢強制選択法である。この試験において、被験体は、3つの型の画像対（類似の対、同一の対および無関係の対）を混ぜたものからなる、共通の物体のカラー写真を提示される。第二の類似の物体の対は、「おとり」と称される。これらの画像対は完全に無作為化され、そして一連の画像として個々に提示される。被験体は、見える画像が新しいか、古いか、または類似であるかの判断を行うように支持される。おとり刺激の提示に対する「類似」応答は、この被験体による首尾よい記憶想起を示す。逆に、おとり刺激を「古い」または「新しい」と呼ぶことは、正しい記憶想起が起こらなかったことを示す。

#### 【0084】

認知性能を評価することに加えて、加齢性認知機能障害および痴呆の進行、ならびに加齢性認知機能障害の痴呆への転換が、被験体の脳内の代理変化を評価することによって、監視され得る。代理変化としては、局所的脳体積の変化、貫通路分解、ならびに休止状態fMRI(R-fMRI)およびフルオロデオキシグルコース陽電子断層撮影法(FDG-PET)により脳機能に見られる変化が挙げられるが、これらに限定されない。加齢性認知機能障害および痴呆の進行を監視する際に有用な局所的脳体積の例としては、海馬体積の減少、および内側嗅皮質の体積または厚さの減少が挙げられる。これらの体積は、例えば、MRIによって被験体において測定され得る。Aisenら,Alzheimer's & Dementia 6:239-246(2010)。貫通路分解は、年齢、および低下した認知機能に結び付けられることが示されている。例えば、より大きい貫通路分解を有するより高齢の成人は、海馬依存性記憶試験において、より悪く行動する傾向がある。貫通路分解は、超高分解能拡散張筋画像化(DTI)によって、被験体において監視され得る。Yassaら,PNAS 107:12687-12691(2010)。休止状態fMRI(R-fMRI)は、休止中の脳を画像化すること、およびfMRI信号の大振幅の自発的低周波数(<0.1 Hz)波動（これらは、機能的に関連する領域にわたって時間的に相関付けられる）を記録することを包含する。シードベースの機能的関連性、独立成分分析、および/またはシグナルの周波数ドメイン分析が、脳領域（特に、関連性が年齢、ならびに認知機能障害および/または痴呆の程度とともに増減する領域）間の機能的関連性を明らかにするために使用される。FDG-PETは、FDGの取り込みを、脳内の局所的代謝活性の尺度として使用する。後帯状皮質、側頭頭頂皮質、および前頭葉前部関連皮質などの領域におけるFDG取り込みの減少は、認知の減少および痴呆の程度に関連することが示されている。Aisenら,Alzheimer's & Dementia 6:239-246(2010)、Herholzら,NeuroImage 17:302-316(2002)。

#### 【0085】

（加齢性認知機能障害）

10

20

30

40

50

本発明は、SV2Aインヒビターまたはその薬学的に受容可能な塩、水和物、溶媒和物もしくは多形を、単独でかあるいはバルプロエートまたはそのアナログ、誘導体もしくは薬学的に受容可能な塩と組み合わせて使用して、加齢性認知機能障害またはその危険性を処置するための方法および組成物を提供する。特定の実施形態において、処置は、加齢性認知機能障害を罹患する患者において、認知機能を改善することを包含する。特定の実施形態において、処置は、加齢性認知機能障害の進行を遅延または緩慢化させることを包含する。特定の実施形態において、処置は、加齢性認知機能障害に関連する認知機能の低下の速度を低減させることを包含する。特定の実施形態において、処置は、加齢性認知機能障害の予防、またはその進行の遅延を包含する。特定の実施形態において、処置は、加齢性認知機能障害に関連する1つ以上の症状の軽減、改善、または進行の遅延を包含する。特定の実施形態において、加齢性認知機能障害の処置は、加齢性認知機能障害(MCI、ARCDおよびAAMIが挙げられるが、これらに限定されない)の痴呆(例えば、AD)への転換を遅くすることを包含する。これらの方法および組成物は、加齢性認知機能障害(MCI、ARCDおよびAAMIなどの状態、またはその危険性)の処置において、ヒト患者に対して臨床用途で使用され得る。この組成物の用量およびこの方法についての投薬間隔は、本明細書中に記載される場合、これらの用途において安全かつ有効なものである。

10

#### 【0086】

いくつかの実施形態において、本発明の方法および組成物により処置されるべき被験体は、加齢性認知機能障害を示すか、またはこのような機能障害の危険がある。いくつかの実施形態において、加齢性認知機能障害としては、加齢性記憶機能障害(AAMI)、軽度認知機能障害(MCI)および加齢性認知低下(ARCD)が挙げられるが、これらに限定されない。

20

#### 【0087】

動物モデルは、このような加齢性認知機能障害の処置を開発および評価するための重要な手段として働く。動物モデルにおける加齢性認知機能障害を特徴付ける特徴は代表的に、ヒトにおける加齢性認知機能障害まで及ぶ。従って、このような動物モデルにおける効力は、ヒトにおける効力の予測的なものであると期待される。

#### 【0088】

加齢性認知機能障害の種々の動物モデルが、当該分野において公知である。例えば、広範な挙動特徴付けが、高齢のLong-Evansラットの異系交配株における認知機能障害の天然に存在する型を同定した(Charles River Laboratories;Gallagherら,Behav.Neurosci.107:618-626,(1993))。モリス水迷路(MWM)を用いる挙動評価において、ラットは、この迷路の周囲の空間手がかりの構成によって案内される、回避プラットフォームの位置を学習して覚える。行動の認知的基礎が、回避プラットフォームの位置を探す際の動物の空間的偏りの測定を使用して、プローブ試行において試験される。この試験集団における高齢ラットは、目に見えるプラットフォームまで泳ぐことに困難はないが、このプラットフォームが偽装されると、加齢性機能障害が検出され、空間情報の使用を必要とする。異系交配Long-Evans株の個々の高齢ラットについての行動は、大いに変動する。例えば、これらのラットのある割合は、若年成人と同等に行動する。しかし、約40%~50%は、若年の行動の範囲から外れる。高齢ラット間のこの変動性は、信頼性のある個体差を反映する。従って、高齢集団内で、いくらかの動物は認知機能障害を有し、そして加齢による機能不全(AI)と指定され、そして他の動物は認知機能障害を有さず、そして加齢による機能不全がない(AU)と指定される。例えば、Colomboら,Proc.Natl.Acad.Sci.94:14195-14199,(1997);GallagherおよびBurwell,Neurobiol. Aging 10:691-708,(1989);Gallagherら,Behav.Neurosci.107:618-626,(1993);RappおよびGallagher,Proc.Natl.Acad.Sci.93:9926-9930,(1996);Nicolleら,Neuroscience 74:741-756,(1996);Nicolleら,J.Neurosci.19:9604-9610,(1999);国際特許出願公開WO2007/019312および国際特許出願公開WO 2004/048551を参照のこと。加齢性認知機能障害のこのような動物モデルは、加齢性認知機能障害を処置する際の、本発明の方法および組成物の有効性をアッセイするために使用され得る。

30

40

#### 【0089】

加齢性認知機能障害を処置する際の本発明の方法および組成物の効力は、種々の認知試

50

験（上で議論されたようなモリス水迷路および放射状アーム迷路が挙げられる）を使用して評価され得る。

【0090】

（痴呆）

本発明はまた、SV2Aインヒビターまたはその薬学的に受容可能な塩、水和物、溶媒和物もしくは多形を、単独でかあるいはバルプロエートまたはそのアナログ、誘導体もしくは薬学的に受容可能な塩と組み合わせて使用して、痴呆を処置するための方法および組成物を提供する。特定の実施形態において、処置は、痴呆を罹患する患者において、認知機能を改善することを包含する。特定の実施形態において、処置は、痴呆の進行を遅延または緩慢化させることを包含する。特定の実施形態において、処置は、痴呆に関連する認知機能の低下の速度を低減させることを包含する。特定の実施形態において、処置は、痴呆の予防、またはその進行の遅延を包含する。特定の実施形態において、処置は、痴呆に関連する1つ以上の症状の軽減、改善、または進行の遅延を包含する。特定の実施形態において、処置されるべき症状は、認知機能障害である。特定の実施形態において、痴呆は、アルツハイマー病(AD)、血管性痴呆、レヴィー小体を伴う痴呆、または前頭側頭型痴呆である。これらの方法および組成物は、痴呆を処置する際に、臨床用途においてヒト患者に対して使用され得る。この組成物の用量およびこの方法についての投薬間隔は、本明細書中に記載される場合、これらの用途において安全かつ有効なものである。

10

【0091】

動物モデルは、痴呆の処置を開発および評価するための重要な手段として働く。動物モデルにおける痴呆を特徴付ける特徴は代表的に、ヒトにおける痴呆まで及ぶ。従って、このような動物モデルにおける効力は、ヒトにおける効力の予測的なものであると期待される。痴呆の種々の動物モデルが、当該分野において公知であり、例えば、PDAPP、Tg2576、APP23、TgCRND8、J20、hPS2 Tg、およびAPP + PS1トランスジェニックマウスである。Sankaranarayanan, Curr. Top. Medicinal Chem. 6:609-627, 2006; Kobayashiら. Genes Brain Behav. 4:173-196, 2005; AsheおよびZahns, Neuron. 66:631-45, 2010。痴呆のこのような動物モデルは、痴呆を処置する際の本発明の方法および組成物の有効性をアッセイするために使用され得る。

20

【0092】

痴呆、または痴呆に関連する認知機能障害を処置する際の本発明の方法および組成物の効力は、痴呆の動物モデルにおいて、および痴呆を罹患するヒト被験体において、上で議論されたような当該分野において公知である種々の認知試験を使用して、評価され得る。

30

【0093】

（心的外傷後ストレス障害）

本発明はまた、SV2Aインヒビターまたはその薬学的に受容可能な塩、水和物、溶媒和物もしくは多形を、単独でかあるいはバルプロエートまたはそのアナログ、誘導体もしくは薬学的に受容可能な塩と組み合わせて使用して、心的外傷後ストレス障害(PTSD)を処置するための方法および組成物を提供する。特定の実施形態において、処置は、PTSDを罹患する患者において、認知機能を改善することを包含する。特定の実施形態において、処置は、PTSDの進行を遅延または緩慢化させることを包含する。特定の実施形態において、処置は、PTSDに関連する認知機能の低下の速度を低減させることを包含する。特定の実施形態において、処置は、PTSDの予防、またはその進行の遅延を包含する。特定の実施形態において、処置は、PTSDに関連する1つ以上の症状の軽減、改善、または進行の遅延を包含する。特定の実施形態において、処置されるべき症状は、認知機能障害である。これらの方法および組成物は、PTSDを処置する際に、臨床用途においてヒト患者に対して使用され得る。この組成物の用量およびこの方法についての投薬間隔は、本明細書中に記載される場合、これらの用途において安全かつ有効なものである。

40

【0094】

PTSDを罹患する患者（およびPTSDを罹患しない、より低い程度に外傷に曝露された患者）は、より小さい海馬体積を有する(Woonら, Prog. Neuro-Psychopharm. & Biological Psyc

50

h.34,1181-1188;Wangら,Arch.Gen.Psychiatry 67:296-303,2010)。PTSDはまた、機能障害を有する認知行動に関連付けられる。PTSDを罹患する高齢個体は、コントロール患者と比較して、認知行動のより大きい減少を有し(Yehudaら,Bio.Psych.60:714-721,2006)、そして痴呆を発症するより大きい確率を有する(Yaffeら,Arch.Gen.Psych.67:608-613,2010)。

#### 【0095】

動物モデルは、PTSDの処置を開発および評価するための重要な手段として働く。動物モデルにおけるPTSDを特徴付ける特徴は代表的に、ヒトにおけるPTSDまで及ぶ。従って、このような動物モデルにおける効力は、ヒトにおける効力の予測的なものであると期待される。PTSDの種々の動物モデルが、当該分野において公知である。

10

#### 【0096】

PTSDの1つのラットモデルは、時間依存性感作(TDS)である。TDSは、選択的にストレスを与える事象への動物の曝露、および引き続く、先行ストレスを状況的に思い出させるものを包含する。以下は、TDSの一例である。ラットを拘束具に入れ、次いで泳ぎタンクに入れ、そして一定時間(例えば、20分間)泳がせる。この後、各ラットを次いで即座に、意識を失うまで気体の麻酔薬に曝露し、そして最終的に乾燥させる。これらの動物を何日間かにわたり(例えば、1週間)静置する。次いで、これらのラットを、最初のストレスを与えるもの(例えば、泳ぎタンクでの泳ぎセッション)からなる「再ストレス」セッションに曝露する(Liberzonら,Psychoneuroendocrinology 22:443-453,1997;Harveryら,Psychopharmacology 175:494-502,2004)。TDSは、ラットにおける音響驚愕応答(ASR)の増強をもたらす、これは、PTSDの顕著な症状である誇張した音響驚愕に匹敵する(KhanおよびLiberzon,Psychopharmacology 172:225-229,2004)。PTSDのこのような動物モデルは、PTSDを処置する際の本発明の方法および組成物の有効性をアッセイするために使用され得る。

20

#### 【0097】

PTSD、またはPTSDに関連する認知機能障害を処置する際の本発明の方法および組成物の効力はまた、PTSDの動物モデルにおいて、およびPTSDを罹患するヒト被験体において、上で議論されたような当該分野において公知である種々の認知試験を使用して、評価され得る。

#### 【0098】

30

##### (精神分裂病)

本発明は、SV2Aインヒビターまたはその薬学的に受容可能な塩、水和物、溶媒和物もしくは多形を、単独でかあるいはバルプロエートまたはそのアナログ、誘導体もしくは薬学的に受容可能な塩と組み合わせて使用して、精神分裂病を処置するための方法および組成物をさらに提供する。特定の実施形態において、処置は、精神分裂病を罹患する患者において、認知機能を改善することを包含する。特定の実施形態において、処置は、精神分裂病の進行を遅延または緩慢化させることを包含する。特定の実施形態において、処置は、精神分裂病に関連する認知機能の低下の速度を低減させることを包含する。特定の実施形態において、処置は、精神分裂病の予防、またはその進行の遅延を包含する。特定の実施形態において、処置は、精神分裂病に関連する1つ以上の症状の軽減、改善、または進行の遅延を包含する。特定の実施形態において、処置されるべき症状は、認知機能障害である。これらの方法および組成物は、精神分裂病を処置する際に、臨床用途においてヒト患者に対して使用され得る。この組成物の用量およびこの方法についての投薬間隔は、本明細書中に記載される場合、これらの用途において安全かつ有効なものである。

40

#### 【0099】

認知機能障害はまた、精神分裂病に関連付けられる。これらは精神病の発症の前に起こり、そして罹患していない親類に存在する。精神分裂病に関連する認知機能障害は、機能的結果の良好な予測物を構築し、そしてこの障害の中心的特徴である。精神分裂病における認知特徴は、前頭皮質および海馬回路における機能不全を反映する。精神分裂病を罹患する患者はまた、海馬の病理(例えば、海馬体積の減少、ニューロンサイズの減少および

50

機能不全機能亢進)を提示する。これらの脳領域における興奮と抑制との不釣り合いはまた、分裂病患者において文書化されており、薬物標的抑制機構が治療的であり得ることを示唆する。例えば、Guidottiら, *Psychopharmacology* 180:191-205, 2005; Zierhut, *Psych. Res. Neuroimag.* 183:187-194, 2010; Woodら, *NeuroImage* 52:62-63, 2010; Vinkersら, *Expert Opin. Investig. Drugs* 19:1217-1233, 2009; Youngら, *Pharmacol. Ther.* 122:150-202, 2009を参照のこと。

#### 【0100】

動物モデルは、精神分裂病の処置を開発および評価するための重要な手段として働く。動物モデルにおける精神分裂病を特徴付ける特徴は代表的に、ヒトにおける精神分裂病まで及ぶ。従って、このような動物モデルにおける効力は、ヒトにおける効力の予測的なものであると期待される。精神分裂病の種々の動物モデルが、当該分野において公知である。

10

#### 【0101】

精神分裂病の1つの動物モデルは、メチオニンでの長期処置である。メチオニンで処置されたマウスは、前頭皮質および海馬において不足したGAD67の発現を示し、死後の精神分裂病患者の脳において報告されたものに類似している。これらのラットはまた、驚愕のプレパルス (prepulse) 抑制および社会的相互作用の不足を示す (Tremonlizzoら, *PNAS*, 99:17095-17100, 2002)。精神分裂病の別の動物モデルは、ラットにおける酢酸メチルアゾキシメタノール (methylazoxymethanol acetate) (MAM) 処置である。妊娠雌性ラットにMAM (20mg/kg, 腹腔内) を在胎17日目に投与する。MAM処置は、精神分裂病様表現型 (解剖学的変化、挙動欠陥および変化したニューロン情報処理が挙げられる) への病理発症 (pathodevelopmental) プロセスを子孫において反復させる。より具体的には、MAMで処置されたラットは、前頭前部皮質および海馬の部分において、パルブアルブミン陽性のGABA作用性介在ニューロンの低下した密度を示す。挙動試験において、MAMで処置されたラットは、低下した潜在的抑制を示す。潜在的抑制とは、以前に曝露されて任意の結果をもたらした結果に関する学習が低下した、行動現象である。以前の良性の刺激を無視し、そしてこのような刺激との関連の形成を減少させるこの傾向は、感覚の過剰負荷を防止すると考えられる。低い潜伏性刺激は、精神病の指標である。潜伏性刺激は、ラットにおいて、以下の様式で試験され得る。ラットを2つの群に分ける。一方の群は、複数の試行にわたってある音に予め曝露される。他方の群は、音の提示を受けない。次いで、両方の群を聴覚恐怖条件手順に供する。この手順において、同じ音が、有害性刺激 (例えば、足への電気ショック) と同時に提示される。その後、両方の群を両方の音に提示し、そして音の提示中のラットの運動活性の変化を監視する。恐怖条件後、ラットは、運動活性を強く低下させることによって、音の提示に応答する。しかし、条件期間前にこの音に曝露された群は、強い潜伏性抑制を示す。音の提示に応答する運動活性の抑制が低下する。逆に、MAMで処置されたラットは、損なわれた潜伏性抑制を示す。すなわち、恐怖条件付け手順より前の音への曝露は、恐怖条件付けを抑制することに有意な効果を有さない (Lodgeら, *J. Neurosci.*, 29:2344-2354, 2009を参照のこと)。精神分裂病のこのような動物モデルは、精神分裂病を処置する際の本発明の方法および組成物の有効性をアッセイするために使用され得る。

20

30

#### 【0102】

精神分裂病、または精神分裂病に関連する認知機能障害を処置する際の本発明の方法および組成物の効力はまた、精神分裂病の動物モデルにおいて、および精神分裂病を罹患するヒト被験体において、上で議論されたような当該分野において公知である種々の認知試験を使用して、評価され得る。

40

#### 【0103】

(筋萎縮性側索硬化症(ALS))

本発明は、SV2Aインヒビターまたはその薬学的に受容可能な塩、水和物、溶媒和物もしくは多形を、単独でかあるいはパルプロエートまたはそのアナログ、誘導体もしくは薬学的に受容可能な塩と組み合わせて使用して、ALSを処置するための方法および組成物をさらに提供する。特定の実施形態において、処置は、ALSを罹患する患者において、認知機

50

能を改善することを包含する。特定の実施形態において、処置は、ALSの進行を遅延または緩慢化させることを包含する。特定の実施形態において、処置は、ALSに関連する認知機能の低下の速度を低減させることを包含する。特定の実施形態において、処置は、ALSの予防、またはその進行の遅延を包含する。特定の実施形態において、処置は、ALSに関連する1つ以上の症状の軽減、改善、または進行の遅延を包含する。特定の実施形態において、処置されるべき症状は、認知機能障害である。これらの方法および組成物は、ALSを処置する際に、臨床用途においてヒト患者に対して使用され得る。この組成物の用量およびこの方法についての投薬間隔は、本明細書中に記載される場合、これらの用途において安全かつ有効なものである。

#### 【0104】

10

運動ニューロンの変性に加えて、ALSは、内側嗅皮質および海馬におけるニューロン変性、記憶欠乏、ならびに皮質などの異なる脳領域におけるニューロン過剰興奮性により特徴付けられる。

#### 【0105】

ALS、またはALSに関連する認知機能障害を処置する際の本発明の方法および組成物の効力はまた、ALSの動物モデルにおいて、およびALSを罹患するヒト被験体において、上で議論されたような当該分野において公知である種々の認知試験を使用して、評価され得る。

#### 【0106】

(がん治療に関連する認知機能障害)

20

本発明は、SV2Aインヒビターまたはその薬学的に受容可能な塩、水和物、溶媒和物もしくは多形を、単独でかあるいはバルプロエートまたはそのアナログ、誘導体もしくは薬学的に受容可能な塩と組み合わせて使用して、がん治療に関連する認知機能障害を処置するための方法および組成物をさらに提供する。特定の実施形態において、処置は、がん治療に関連する認知機能障害を罹患する患者において、認知機能を改善することを包含する。特定の実施形態において、処置は、がん治療に関連する認知機能障害の進行を遅延または緩慢化させることを包含する。特定の実施形態において、処置は、がん治療に関連する認知機能障害の認知機能の低下の速度を低減させることを包含する。特定の実施形態において、処置は、がん治療に関連する認知機能障害の予防、またはその進行の遅延を包含する。特定の実施形態において、処置は、がん治療に関連する認知機能障害の1つ以上の症状の軽減、改善、または進行の遅延を包含する。これらの方法および組成物は、がん治療に関連する認知機能障害を処置する際に、臨床用途においてヒト患者に対して使用され得る。この組成物の用量およびこの方法についての投薬間隔は、本明細書中に記載される場合、これらの用途において安全かつ有効なものである。

30

#### 【0107】

がん処置において使用される治療(化学療法、放射線、またはこれらの組み合わせが挙げられる)は、患者において、記憶、学習および注意などの機能において、認知機能障害を引き起こし得る。がん治療の細胞傷害性および脳に対する他の有害な副作用は、認知機能障害のこの形態の基礎であり、これは、何十年間も続く(Dietrichら, Oncologist 13:1285-95, 2008; Soussainら, Lancet 374:1639-51, 2009)。

#### 【0108】

40

がん治療後の認知機能障害は、正常な認識のために必須である前頭皮質および海馬回路における機能不全を反映する。動物モデルにおいて、化学療法または放射線のいずれかへの曝露は、これらの脳の系(特に海馬)に特異的に依存する認識の試験での行動に、有害に影響を与える(Kimら, J. Radiat. Res. 49:517-526, 2008; Yangら, Neurobiol. Learning and Mem. 93:487-494, 2010)。従って、これらの皮質系および海馬系を標的化する薬物は、がん治療を受けている患者において神経保護的であり得、そしてがん治療として使用される介入よりも長く続き得る、認知機能障害の症状を処置する際に有効であり得る。

#### 【0109】

動物モデルは、がん治療に関連する認知機能障害の処置を開発および評価するための重要な手段として働く。動物モデルにおけるがん治療に関連する認知機能障害を特徴付ける

50

特徴は代表的に、ヒトにおけるがん治療に関連する認知機能障害まで及ぶ。従って、このような動物モデルにおける効力は、ヒトにおける効力の予測的なものであると期待される。がん治療に関連する認知機能障害の種々の動物モデルが、当該分野において公知である。

#### 【0110】

がん治療に関連する認知機能障害の動物モデルの例としては、抗腫瘍剤（例えば、シクロホスファミド(CYP)）または放射線（例えば、 $^{60}\text{Co}$ 線）で動物を処置することが挙げられる(Kimら, J. Radiat. Res. 49:517-526, 2008; Yangら, Neurobiol. Learning and Mem. 93:487-494, 2010)。次いで、がん治療に関連する認知機能障害の動物モデルの認知機能が、認知試験を用いて試験されて、がん治療に関連する認知機能障害を処置する際の本発明の方法および組成物の有効性をアッセイし得る。がん治療に関連する認知機能障害、およびがん治療に関連する認知機能障害を罹患するヒト被験体を処置する際の本発明の方法および組成物の効力は、上で議論されたような当該分野において公知である種々の認知試験を使用する。

10

#### 【0111】

（SV2Aインヒビター）

「シナプス小胞タンパク質 - 2 (SV2)」は、SV2A、SV2B、およびSV2Cと命名された3つのメンバーからなるシナプス小胞タンパク質のファミリーである。SV2Aは、最も広範に分布するファミリーメンバーであり、脳内に遍在性に発現される。このタンパク質は膜内在性タンパク質であり、糖、クエン酸塩、および生体異物を輸送する細菌および真菌の輸送タンパク質の12回膜貫通ファミリーに対する相溶性レベルは低い(20~30%) (Bajjaliehら, Science. 257:1271-1273, (1992))。SV2ファミリータンパク質は脳および内分泌細胞内に存在し、さらに全てのシナプス小胞および内分泌小胞中に存在する。SV2タンパク質は、正常なシナプス機能で役割を果たすことが報告されており、小胞が $\text{Ca}^{2+}$ およびシナプトタグミン応答状態に変換される予備刺激小胞の成熟工程で機能する(Sudhofら, 2009)。機能的には、SV2タンパク質は、シナプス電流を増強し、容易に放出可能な小胞プールサイズの維持によって伝達物質放出の確率を増加させることが報告されている(Custerら, 2006)。

20

#### 【0112】

「SV2Aインヒビター」は、SV2Aに結合して前シナプス小胞放出の減少によってシナプス機能を低下させる任意の剤、物質、または化合物をいう（例えば、Noyerら, 1995; Fuchsら, 2003; Lynchら, 2004; Gillardら, 2006; Custerら, 2006; Smedtら, 2007; Yangら, 2007; Meehan, 「Levetiracetam has an activity-dependent effect on inhibitory transmission」, Epilepsia, 2012年1月31日; およびWO 2001/62726号の実施例8（その全てが具体的に本明細書中で参考として援用される）を参照のこと）。物質、化合物、または剤は、それ自体がSV2Aに結合しない場合でさえ、別の化合物または剤がSV2Aに結合するか、前シナプス小胞放出の減少によってシナプス機能を減少する原因となるかその能力に影響を及ぼす限り、SV2Aインヒビターである。本明細書中で使用する場合、SV2Aインヒビターには、そのインヒビターの薬学的に受容可能な塩が含まれる。これらとしてはまた、これらのインヒビターの水和物、多形、プロドラッグ、塩、および溶媒和物が挙げられる。

30

40

#### 【0113】

本発明の方法および組成物において有用な、SV2Aインヒビターまたはその薬学的に受容可能な塩、水和物、溶媒和物および多形のうちでもとりわけ、例えば、米国(U.S.)特許出願12/580,464、国際特許出願PCT/US2009/005647、米国特許出願番号61/105,847、米国特許出願番号61/152,631、および米国特許出願番号61/175,536に開示されるものである。しかし、任意のSV2Aインヒビターまたはその薬学的に受容可能な塩、水和物、溶媒和物、もしくは多形が、本発明の方法および組成物において使用され得る。いくつかの実施形態に

50



において、SV2Aインヒビターは、国際特許出願WO2010/144712;WO2010/002869;WO2008/132139;WO2007/065595;WO2006/128693;WO2006/128692;WO2005/054188;WO2004/087658;WO2002/094787;WO2001/062726;米国特許番号7,465,549;7,244,747;5,334,720;4,696,943;4,696,942;米国特許出願公開番号20090312333;20090018148;20080081832;2006258704;ならびに英国特許番号1,039,113;および1,309,692に記載されるSV2Aインヒビターの群から選択されるか、あるいはそれらの薬学的に受容可能な塩、水和物、溶媒和物、または多形である。他のSV2Aインヒビターもまた、本発明において使用され得る。出願人は、上記で引用した書類中に見出されるこれらの化合物の調製方法についても言及する。他の合成方法も使用することができる。これらの方法は当業者に周知である。

#### 【0114】

10

本発明のいくつかの実施形態において、SV2Aインヒビターは、レベチラセタム、プリバラセタム、およびセレトラセタム、あるいはその誘導体またはアナログ、または薬学的に受容可能な塩、溶媒和物、水和物、多形、もしくはプロドラッグからなる群より選択される。

#### 【0115】

本発明のいくつかの実施形態において、SV2Aインヒビターは、レベチラセタムまたはその塩、溶媒和物、水和物、多形もしくはプロドラッグである。レベチラセタムとは、化合物(2S)-2-(2-オキソピロリジン-1-イル)ブタンアミド)の国際純正および応用化学連合(IUPAC)名をいう。レベチラセタムは、広く使用されている鎮痙薬である。レベチラセタムは、CNSにおける特定の部位(シナプス小胞タンパク質2A(SV2A))に結合し、(例えば、Noyeら.1995;Fuksら.2003;Lynchら.2004;Gillardら.2006を参照のこと)そしてさらに、シナプス前神経伝達物質放出を阻害することによって、シナプス活性を直接阻害することが示されている(Yangら,2007)。

20

#### 【0116】

本発明の方法および組成物において有用なSV2Aインヒビターのうちでもとりわけ、以下のものである:

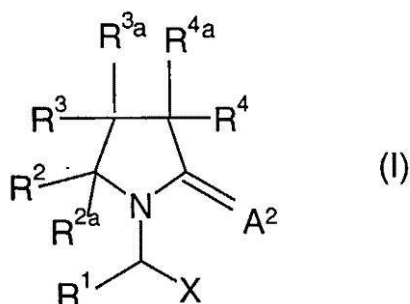
i) 国際特許出願WO2001/062726号:

式I:

#### 【0117】

#### 【化1】

30



40

#### 【0118】

(式中、

Xは、-CA<sup>1</sup>NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-CA<sup>1</sup>OR<sup>7</sup>、-CA<sup>1</sup>-R<sup>8</sup>、またはCNであり、

A<sup>1</sup>およびA<sup>2</sup>は、独立して、酸素、硫黄、または-NR<sup>9</sup>であり、

R<sup>1</sup>は、水素、アルキル、アリール、または-CH<sub>2</sub>-R<sup>1a</sup>であり、R<sup>1a</sup>は、アリール、複素環、ハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、ニトロ、またはシアノであり、

R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、およびR<sup>4</sup>は、同一または異なり、各々が独立して、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、チオール、アミノ、ニトロ、ニトロオキシ、シアノ、アジド、カルボキシ、

50

アミド、スルホン酸、スルホンアミド、アルキル、アルケニル、アルキニル、エステル、エーテル、アリール、複素環、またはオキシ誘導体、チオ誘導体、アミノ誘導体、アシル誘導体、スルホニル誘導体、またはスルフィニル誘導体であり、

$R^{2a}$ 、 $R^{3a}$ 、および  $R^{4a}$  は、同一または異なり、各々が独立して、水素、ハロゲン、アルキル、アルケニル、アルキニル、またはアリールであり、

$R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、および  $R^9$  は、同一または異なり、各々が独立して、水素、ヒドロキシ、アルキル、アリール、複素環、またはオキシ誘導体であり、

$R^8$  は、水素、ヒドロキシ、チオール、ハロゲン、アルキル、アリール、複素環、またはチオ誘導体であり、

但し、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^{2a}$ 、 $R^{3a}$ 、および  $R^{4a}$  の少なくとも1つは水素以外であり、但し、化合物が全ての可能な異性体の混合物であり、Xが  $-CONR^5R^6$  であり、 $A^2$  が酸素であり、 $R^1$  が、水素、メチル、エチル、またはプロピルである場合、ピロリジン環上の置換基はモノメチル、ジメチル、またはトリメチルまたはモノエチル以外であり、但し、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^4$ 、 $R^{2a}$ 、 $R^{3a}$ 、および  $R^{4a}$  がそれぞれ水素であり、 $A^2$  が酸素であり、且つXが  $CONR^5R^6$  である場合、 $R^3$  はカルボキシ、エステル、アミド、置換オキソピロリジン、ヒドロキシ、オキシ誘導体、アミノ、アミノ誘導体、メチル、ナフチル、フェニル（必要に応じてオキシ誘導体またはパラ位でハロゲン原子により置換された）と異なる）を有する化合物またはその薬学的に受容可能な塩。

#### 【0119】

下記の定義では、別段に記述しない限りは、 $R^{11}$  および  $R^{12}$  は、同一または異なり、各々が独立して、アミド、アルキル、アルケニル、アルキニル、アシル、エステル、エーテル、アリール、アラルキル、複素環、またはオキシ誘導体、チオ誘導体、アシル誘導体、アミノ誘導体、スルホニル誘導体、またはスルフィニル誘導体（任意の適切な基（低級アルキルまたはアルキルの置換基としての下記の他の基から選択される1つ以上の部分が含まれるが、これらに限定されない）によりそれぞれ必要に応じて置換される）である。

#### 【0120】

用語「オキシ誘導体」を、本明細書中で使用する場合、 $-O-R^{11}$  基（式中、 $R^{11}$  を、「オキシ誘導体」以外で上記の通り定義する）を含むと定義する。非限定的な例は、アルコキシ、アルケニルオキシ、アルキニルオキシ、アシルオキシ、オキシエステル、オキシアミド、アルキルスルホニルオキシ、アルキルスルフィニルオキシ、アリールスルホニルオキシ、アリールスルフィニルオキシ、アリーロキシ、アラルコキシ、またはヘテロシクロオキシ（ペンチルオキシ、アリルオキシ、メトキシ、エトキシ、フェノキシ、ベンジルオキシ、2-ナフチルオキシ、2-ピリジルオキシ、メチレンジオキシ、カーボネートなど）である。

#### 【0121】

用語「チオ誘導体」を、本明細書中で使用する場合、 $-S-R^{11}$  基（式中、 $R^{11}$  を、「チオ誘導体」以外で上記の通り定義する）を含むと定義する。非限定的な例は、アルキルチオ、アルケニルチオ、アルキニルチオ、およびアリールチオである。

#### 【0122】

用語「アミノ誘導体」を、本明細書中で使用する場合、 $-NHR^{11}$  基または  $-NR^{11}R^{12}$  基（式中、 $R^{11}$  および  $R^{12}$  を上記の通り定義する）を含むと定義する。非限定的な例は、モノ-またはジ-アルキル-、アルケニル-、アルキニル-、およびアリールアミノまたは混合アミノである。

#### 【0123】

用語「アシル誘導体」は、本明細書中で使用する場合、カルボン酸から誘導される基を示し、したがって、式  $R^{11}-CO-$ （式中、 $R^{11}$  を上記の通り定義し、水素でもあり得る）の基を含むと定義する。非限定的な例は、ホルミル、アセチル、プロピオニル、イソブチリル、バレリル、ラウロイル、ヘプタンジオイル、シクロヘキサンカルボニル、クロトノイル、フマロイル、アクリロイル、ベンゾイル、ナフトイル、フロイル、ニコチノ

10

20

30

40

50

イル、4 - カルボキシブタノイル、オキサリル、エトキサリル、システニル、オキサモイルである。

【0124】

用語「スルホニル誘導体」を、本明細書中で使用する場合、式 -  $\text{SO}_2 - \text{R}^{11}$ （式中、 $\text{R}^{11}$ を、「スルホニル誘導体」以外で上記の通り定義する）の基を含むと定義する。非限定的な例は、アルキルスルホニル、アルケニルスルホニル、アルキニルスルホニル、およびアリールスルホニルである。

【0125】

用語「スルフィニル誘導体」を、本明細書中で使用する場合、式 -  $\text{SO} - \text{R}^{11}$ （式中、 $\text{R}^{11}$ を、「スルフィニル誘導体」以外で上記の通り定義する）の基を含むと定義する。非限定的な例は、アルキルスルフィニル、アルケニルスルフィニル、アルキニルスルフィニル、およびアリールスルフィニルである。

10

【0126】

用語「アルキル」を、本明細書中で使用する場合、直鎖、分枝鎖、環状の部分、またはその組み合わせを有し、且つ、1 ~ 20 個の炭素原子、好ましくは、非環状アルキルについては1 ~ 6 個の炭素原子およびシクロアルキルについては3 ~ 6 個の炭素原子（これら2つの好ましい場合、他で特定しない限り、「低級アルキル」）を含む、飽和した1価の炭化水素基を含むと定義する。アルキル部分を、ハロゲン、ヒドロキシ、チオール、アミノ、ニトロ、シアノ、チオシアナト、アシル、アシルオキシ、スルホニル誘導体、スルフィニル誘導体、アルキルアミノ、カルボキシ、エステル、エーテル、アミド、アジド、シクロアルキル、スルホン酸、スルホンアミド、チオ誘導体、オキシエステル、オキシアミド、複素環、ビニル、C 1 ~ 5 - アルコキシ、C 6 ~ 10 - アリーロキシ、およびC 6 ~ 10 - アリールからなる群から独立して選択される1 ~ 5 個の置換基により必要に応じて置換することができる。

20

【0127】

好ましいアルキル基は、ハロゲン、ヒドロキシ、チオール、アミノ、ニトロ、およびシアノからなる群から選択される少なくとも1個の置換基によりそれぞれ必要に応じて置換されたメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチルまたはtert-ブチル、および2, 2, 2 - トリメチルエチル（トリフルオロメチル、トリクロロメチル、2, 2, 2 - トリクロロエチル、1, 1 - ジメチル - 2, 2 - ジブromoエチル、1, 1 - ジメチル - 2, 2, 2 - トリクロロエチルなど）である。

30

【0128】

用語「アルケニル」を、本明細書中で使用する場合、少なくとも1個の二重結合（エテニル（=ビニル）、1 - メチル - 1 - エテニル、2, 2 - ジメチル - 1 - エテニル、1 - プロペニル、2 - プロペニル（=アリル）、1 - ブテニル、2 - ブテニル、3 - ブテニル、4 - ペンテニル、1 - メチル - 4 - ペンテニル、3 - メチル - 1 - ペンテニル、1 - ヘキセニル、および2 - ヘキセニルなど）を有し、且つ、ハロゲン、ヒドロキシ、チオール、アミノ、ニトロ、シアノ、アリール、および複素環からなる群から選択される少なくとも1個の置換基により必要に応じて置換される（モノ - およびジ - ハロビニル（ハロがフルオロ、クロロ、またはブromoである）など）、分枝および非分枝両方の不飽和炭化水素基を含むと定義する。

40

【0129】

用語「アルキニル」を、本明細書中で使用する場合、少なくとも1個の炭素 - 炭素三重結合（例えば、エチニルおよび2 - プロピニル（=プロパルギル）など）を含み、且つ、ハロゲン、ヒドロキシ、チオール、アミノ、ニトロ、シアノ、アリール、および複素環からなる群から選択される少なくとも1個の置換基により必要に応じて置換される（ハロエチニルなど）1価の分枝または非分枝炭化水素基を含むと定義する。

【0130】

架橋基として存在する場合、アルキル、アルケニル、およびアルキニルは、それぞれ、直鎖または分枝鎖のC 1 ~ 12、好ましくはC 1 ~ 4 - アルキレン部分、またはC 2 ~ 1

50

2 - 、好ましくは C 2 ~ 4 - アルケニレンまたは - アルキニレン部分を示す。

【 0 1 3 1 】

分枝誘導体が慣習的に「n」、「sec」、および「イソ」などの接頭辞によって分類される基（例えば、「n - プロピル」、「sec - ブチル」）は、他に示さない限り、n 形態である。

【 0 1 3 2 】

用語「アリール」を、本明細書中で使用する場合、1 ~ 3 個の環からなり、且つ 6 ~ 30 個の炭素原子を含む芳香族炭化水素から、1 個の水素の除去により誘導された有機基（フェニルおよびナフチルなど）を含むと定義し、これらは、ハロゲン、ヒドロキシ、チオール、アミノ、ニトロ、シアノ、アシル、アシルオキシ、スルホニル、スルフィニル、アルキルアミノ、カルボキシ、エステル、エーテル、アミド、アジド、スルホン酸、スルホンアミド、アルキルスルホニル、アルキルスルフィニル、アルキルチオ、オキシエステル、オキシアミド、アリール、C 1 ~ 6 - アルコキシ、C 6 ~ 10 - アリールオキシ、C 1 ~ 6 - アルキル、C 1 ~ 6 - ハロアルキルから独立して選択される 1 ~ 5 個の置換基によりそれぞれ必要に応じて置換される。アリール基は、好ましくは、6 ~ 10 個の炭素原子を含む単環である。好ましいアリール基は、ハロゲン、ニトロ、アミノ、アジド、C 1 ~ 6 - アルコキシ、C 1 ~ 6 - アルキルチオ、C 1 ~ 6 - アルキル、C 1 ~ 6 - ハロアルキル、およびフェニルから独立して選択される 1 ~ 5 個の置換基によりそれぞれ必要に応じて置換されたフェニルおよびナフチルである。

10

【 0 1 3 3 】

用語「ハロゲン」には、本明細書中で使用する場合、C l、B r、F、I の原子が含まれる。

20

【 0 1 3 4 】

用語「ヒドロキシ」は、本明細書中で使用する場合、式 - O H の基を表わす。

【 0 1 3 5 】

用語「チオール」は、本明細書中で使用する場合、式 - S H の基を表わす。

【 0 1 3 6 】

用語「シアノ」は、本明細書中で使用する場合、式 - C N の基を表わす。

【 0 1 3 7 】

用語「ニトロ」は、本明細書中で使用する場合、式 - N O<sub>2</sub> の基を表わす。

30

【 0 1 3 8 】

用語「ニトロオキシ」は、本明細書中で使用する場合、式 - O N O<sub>2</sub> の基を表わす。

【 0 1 3 9 】

用語「アミノ」は、本明細書中で使用する場合、式 - N H<sub>2</sub> の基を表わす。

【 0 1 4 0 】

用語「アジド」は、本明細書中で使用する場合、式 - N<sub>3</sub> の基を表わす。

【 0 1 4 1 】

用語「カルボキシ」は、本明細書中で使用する場合、式 - C O O H の基を表わす。

【 0 1 4 2 】

用語「スルホン酸」は、本明細書中で使用する場合、式 - S O<sub>3</sub> H の基を表わす。

40

【 0 1 4 3 】

用語「スルホンアミド」は、本明細書中で使用する場合、式 - S O<sub>2</sub> N H<sub>2</sub> の基を表わす。

【 0 1 4 4 】

用語「エステル」を、本明細書中で使用する場合、式 - C O O - R<sup>1 1</sup>（式中、R<sup>1 1</sup> を、オキシ誘導体、チオ誘導体、またはアミノ誘導体を除き、上記のように定義する）の基を含むと定義する。

【 0 1 4 5 】

用語「エーテル」を、1 つ以上の酸素原子が介在した、C 1 ~ 50 直鎖または分枝アルキル、C 2 ~ 50 直鎖または分枝アルケニル基またはアルキニル基、またはその組み合わせ

50

せから選択される基を含むと定義する。

【0146】

用語「アミド」を、式  $-CONH_2$ 、 $-CONHR^{11}$ 、または  $-CONR^{11}R^{12}$  (式中、 $R^{11}$  および  $R^{12}$  は上記定義の通りである) の基を含むと定義する。

【0147】

用語「複素環」を、本明細書中で使用する場合、炭素環構造に介在する少なくとも1個のO、S、および/またはN原子を有する、上記定義の芳香族または非芳香族の環状アルキル部分、アルケニル部分、またはアルキニル部分を含むと定義し、必要に応じて、炭素環構造の炭素の1つをカルボニルに置き換えることができる。芳香族複素環の非限定的な例は、アルキルまたはアルキル基について上記に記載の他の基により必要に応じて置換されたピリジル、フリル、ピロリル、チエニル、イソチアゾリル、イミダゾリル、ベンゾイミダゾリル、テトラゾリル、キナゾリニル、キノリジニル、ナフチリジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、キノリル、イソキノリル、イソベンゾフラニル、ベンゾチエニル、ピラゾリル、インドリル、インドリジニル、プリニル、イソインドリル、カルバゾリル、チアゾリル、1,2,4-チアジアゾリル、チエノ(2,3-b)フラニル、フロピラニル、ベンゾフラニル、ベンゾオキセピニル、イソオキサゾリル、オキサゾリル、チアントレニル、ベンゾチアゾリル、またはベンゾオキサゾリル、シンノリニル、フタラジニル、キノキサリニル、フェナントリジニル、アクリジニル、ペリミジニル、フェナントロリニル、フェノチアジニル、フラザニル、イソクロマニル、インドリニル、キサンテニル、ヒポキササンチニル、プテリジニル、5-アザシチジニル、5-アザウラシリル、トリアゾロピリジニル、イミダゾロピリジニル、ピロロピリミジニル、およびピラゾロピリミジニルである。非芳香族複素環の非限定的な例は、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、ピペリジニル、ピペリジル、ピペラジニル、イミダゾリジニル、モルホリノ、モルホリニル、1-オキサスピロ(4.5)デカ-2-イル、ピロリジニル、2-オキソ-ピロリジニル、糖部分(すなわち、グルコース、ペントース、ヘキソース、リボース、フルクトースであり、これらも置換され得る)など(任意の適切な基(低級アルキルまたはアルキル基についての上記の他の基から選択される1つ以上の部分が含まれるが、これらに限定されない)で必要に応じて置換できる)である。用語「複素環」には、上記複素環のいずれかがアリール環、シクロヘキサン環、シクロヘキセン環、シクロペンタン環、シクロペンテン環、または別の単環式複素環から独立して選択される1個または2個の環に縮合しているか、単環式複素環基がアルキレン基により架橋している二環式、三環式、および四環式のスピロ基(キヌクリジニル、7-アザビシクロ(2.2.1)ヘプタニル、7-オキサビシクロ(2.2.1)ヘプタニル、8-アザビシクロ(3.2.1)オクタニルなど)も含まれる。

【0148】

上記定義では、置換基( $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^{2a}$ 、 $R^{3a}$ 、 $R^{4a}$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$  など)がヘテロ原子またはカルボニルを介して分子の残部に結合する場合、直鎖または分枝鎖のC1~12-、好ましくはC1~4-アルキレン架橋またはC2~12、好ましくはC2~4-アルケニレン架橋または-アルキニレン架橋を、ヘテロ原子またはカルボニルと分子の残部への結合点との間に必要に応じて挿入することができると理解すべきである。

【0149】

Xの好ましい例は、 $-COOR^7$  または  $-CONR^5R^6$  (式中、 $R^5$ 、 $R^6$ 、および  $R^7$  は、好ましくは、水素、C1~4-アルキル、フェニル、またはアルキルフェニルである)である。

【0150】

好ましくは、Xは、カルボキシまたは  $-CONR^5R^6$  (式中、 $R^5$  および  $R^6$  は、好ましくは、水素、C1~4-アルキル、フェニル、またはアルキルフェニル)であり、特に  $-CONH_2$  である。

【0151】

10

20

30

40

50

好ましくは、 $A^1$  および  $A^2$  はそれぞれ酸素である。

【0152】

好ましくは、 $R^1$  は、水素、アルキル、特に  $C1 \sim 12$  アルキル、特に低級アルキルまたはアリール、特にフェニルである。

【0153】

好ましい  $R^1$  基の例は、メチレン架橋を介してそれぞれ必要に応じて結合したメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソ-または *ter*-ブチル、2, 2, 2-トリメチルエチル、または少なくとも1個のハロゲン原子により置換されたもの(トリフルオロメチル、トリクロロメチル、2, 2, 2-トリクロロエチル、1, 1-ジメチル-2, 2-ジプロモエチル、1, 1-ジメチル-2, 2, 2-トリクロロエチルなど)である。

10

【0154】

エチルとしての  $R^1$  が特に好ましい。

【0155】

好ましくは、 $R^2$  および  $R^{2a}$  は、独立して、水素、ハロゲン、またはアルキル、特に低級アルキルである。

【0156】

好ましい  $R^2$  および  $R^{2a}$  基の例は、独立して、水素、ハロゲン、またはメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソまたは *ter*-ブチル、2, 2, 2-トリメチルエチル、または少なくとも1個のハロゲン原子により置換されたもの(トリフルオロメチル、トリクロロメチル、2, 2, 2-トリクロロエチル、1, 1-ジメチル-2, 2-ジプロモエチル、1, 1-ジメチル-2, 2, 2-トリクロロエチルなど)である。

20

【0157】

特に、 $R^2$  および  $R^{2a}$  の少なくとも一方、最も好ましくは両方が水素である。

【0158】

好ましくは、 $R^{3a}$ 、 $R^4$ 、および  $R^{4a}$  は、独立して、水素、アルキル、特にメチル、エチル、またはアリール、特にフェニルまたはアラールキル、特にベンジルである。

【0159】

好ましい  $R^{3a}$  基、 $R^4$  基、および  $R^{4a}$  基の例は、独立して、水素、ハロゲン、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソまたは *ter*-ブチル、2, 2, 2-トリメチルエチル、または少なくとも1個のハロゲン原子により置換されたもの(トリフルオロメチル、トリクロロメチル、2, 2, 2-トリクロロエチル、1, 1-ジメチル-2, 2-ジプロモエチル、1, 1-ジメチル-2, 2, 2-トリクロロエチルなど)である。

30

【0160】

特に、 $R^4$  および  $R^{4a}$  の少なくとも一方、最も好ましくは両方が水素である。

【0161】

$R^{3a}$  は、特に水素またはアルキル、特に低級アルキルであり、最も好ましくは水素である。

【0162】

好ましくは、 $R^3$  は、水素、ヒドロキシ、ハロゲン、シアノ、チオシアナト、またはアルコキシから選択される1つ以上の置換基によりそれぞれ必要に応じて置換され、且つ直接またはチオ基、スルフィニル基、スルホニル基、カルボニル基、またはオキシカルボニル基、必要に応じて  $C1 \sim 4$ -アルキレン架橋、特にメチレンを介して環に結合した  $C1 \sim 12$ -アルキル、特に  $C1 \sim 6$ -アルキル; 1つ以上のハロゲンによりそれぞれ必要に応じて置換された  $C2 \sim 6$ -アルケニルまたは-アルキニル、特に  $C2 \sim 3$ -アルケニルまたは-アルキニル; アジド; シアノ; アミド; カルボキシ; ハロゲン、 $C1 \sim 6$ -アルキル、およびフェニルから選択される1つ以上の置換基によりそれぞれ必要に応じて置換され、且つ直接またはカルボニル基または  $C1 \sim 4$ -アルキレン架橋、特にメチレンを介して環に結合したトリアゾリル、テトラゾリル、ピロリジニル、ピリジル、1-オキシド

40

50

ピリジル、チオモルホリニル、ベンゾジオキソリル、フリル、オキサゾリル、ピリミジニル、ピロリル、チアジアゾリル、チアゾリル、チエニル、またはピペラジニル；ナフチル；またはハロゲン、C 1 ~ 6 - アルキル、C 1 ~ 6 ハロアルキル、C 1 ~ 6 - アルコキシ、C 1 ~ 6 - アルキルチオ、アミノ、アジド、フェニル、およびニトロから選択される 1 つ以上の置換基によりそれぞれ必要に応じて置換され、且つ直接またはオキシ、スルホニル、スルホニルオキシ、カルボニル、カルボニルオキシ基、必要に応じてさらに C 1 ~ 4 - アルキレン架橋、特にメチレンを介して環にそれぞれ結合したフェニル、フェニルアルキル、もしくはフェニルアルケニルである。

【0163】

また、好ましくは、 $R^3$  は、ハロゲン、チオシアナト、アジド、アルコキシ、アルキルチオ、フェニルスルホニルから選択される 1 つ以上の置換基により必要に応じて置換された C 1 ~ 6 - アルキル；ニトロオキシ；1 つ以上のハロゲンまたはアセチルによりそれぞれ必要に応じて置換された C 2 ~ 3 - アルケニルまたは - アルキニル；テトラゾリル、ピリジル、フリル、ピロリル、チアゾリル、またはチエニル；またはハロゲン、C 1 ~ 6 - アルキル、C 1 ~ 6 ハロアルキル、C 1 ~ 6 - アルコキシ、アミノ、アジド、フェニル、およびニトロから選択される 1 つ以上の置換基によりそれぞれ必要に応じて置換され、且つ直接またはスルホニルオキシ、必要に応じてさらに C 1 ~ 4 - アルキレン架橋、特にメチレンを介して環にそれぞれ結合したフェニルまたはフェニルアルキルである。

10

【0164】

他の好ましい  $R^3$  基の例は、水素、ハロゲン、またはメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソまたは *ter* - ブチル、2, 2, 2 - トリメチルエチル、または少なくとも 1 個のハロゲン原子により置換されたもの（トリフルオロメチル、トリクロロメチル、2, 2, 2 - トリクロロエチル、1, 1 - ジメチル - 2, 2 - ジブプロモエチル、1, 1 - ジメチル - 2, 2, 2 - トリクロロエチルなど）である。

20

【0165】

$R^3$  は、特に、ハロゲン、チオシアナト、またはアジドから選択される 1 つ以上の置換基により必要に応じて置換された C 1 ~ 4 - アルキル；1 つ以上のハロゲンによりそれぞれ必要に応じて置換された C 2 ~ 5 - アルケニルまたは - アルキニル；チエニル；またはハロゲン、C 1 ~ 6 - アルキル、C 1 ~ 6 ハロアルキル、またはアジドから選択される 1 つ以上の置換基により必要に応じて置換されたフェニルである。

30

【0166】

好ましい  $R^3$  基のさらなる例は、C 1 ~ 6 アルキルおよび C 2 ~ 6 ハロアルケニルである。

【0167】

好ましくは、 $R^5$  および  $R^6$  は、独立して、水素、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソまたは *ter* - ブチル、2, 2, 2 - トリメチルエチル、特に水素またはメチルである。

【0168】

$R^5$  および  $R^6$  の特に少なくとも一方、最も好ましくは両方が水素である。

【0169】

好ましくは、 $R^7$  は、水素、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソまたは *tert* - ブチル、2, 2, 2 - トリメチルエチル、メトキシ、エトキシ、フェニル、ベンジル、または少なくとも 1 個のハロゲン原子により置換されたもの（トリフルオロメチル、クロロフェニルなど）である。

40

【0170】

好ましくは、 $R^7$  は、水素、メチル、またはエチル、特に水素である。

【0171】

好ましくは、 $R^8$  は、水素、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソまたは *ter* - ブチル、2, 2, 2 - トリメチルエチル、フェニル、ベンジル、または少なくとも 1 個のハロゲン原子により置換されたもの（トリフルオロメチル、クロロベンジ

50

ルなど)である。

【0172】

好ましくは、 $R^8$  は、水素またはメチルである。

【0173】

1つ以上のこれらの好ましい化合物群の組み合わせが特に好ましい。

【0174】

式 I の化合物の特定の群 (化合物 1 A) は、以下の化合物を含む：

$A^2$  は酸素であり、

X は  $-CONR^5R^6$ 、 $-COOR^7$ 、 $-CO-R^8$ 、または CN であり、

$R^1$  は、水素、またはアルキル、アリール、ハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、ニトロ、シアノであり、

$R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$  は、同一または異なり、各々が独立して、水素またはハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、ニトロ、シアノ、アシル、アシルオキシ、スルホニル誘導体、スルフィニル誘導体、アミノ誘導体、カルボキシ、エステル、エーテル、アミド、スルホン酸、スルホンアミド、アルコキシカルボニル、チオ誘導体、アルキル、アルコキシ、オキシエステル、オキシアミド、アリール、オキシ誘導体、複素環、ビニルであり、 $R^3$  は、さらに、1つ以上のハロゲン、シアノ、チオシアノ、アジド、シクロプロピル、アシル、および/またはフェニルによりそれぞれ必要に応じて置換された C2～5アルケニル、C2～5アルキニル、またはアジド；または任意のフェニル部分を1つ以上のハロゲン、アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、ニトロ、アミノ、および/またはフェニルにより置換することができるフェニルスルホニルオキシ；最も好ましくはメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、またはイソブチルを示してもよい。

【0175】

$R^{2a}$ 、 $R^{3a}$ 、および  $R^{4a}$  は水素であり、

$R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$  は、同一または異なり、各々が独立して、水素、ヒドロキシ、アルキル、アリール、複素環、またはオキシ誘導体であり、

$R^8$  は、水素、ヒドロキシ、チオール、ハロゲン、アルキル、アリール、複素環、アルキルチオ、またはチオ誘導体である。

【0176】

これらの化合物 1 A のうち、 $R^1$  は、好ましくは、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、またはイソブチル；最も好ましくはメチル、エチル、または n - プロピルである。

【0177】

$R^2$  および  $R^4$  は、好ましくは独立して、水素またはハロゲンまたはメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチルであり、最も好ましくは、それぞれ水素である。

【0178】

$R^3$  は、好ましくは、1つ以上のハロゲン、シアノ、チオシアノ、アジド、アルキルチオ、シクロプロピル、アシル、および/またはフェニルによりそれぞれ必要に応じて置換された C1～5アルキル、C2～5アルケニル、C2～C5アルキニル、シクロプロピル、アジド；フェニル；フェニルスルホニル；任意のフェニル部分を1つ以上のハロゲン、アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、ニトロ、アミノ、および/またはフェニルにより置換することができるフェニルスルホニルオキシ、テトラゾール、チアゾール、チエニル、フリル、ピロール、ピリジン；最も好ましくはメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、またはイソブチルである。

【0179】

X は、好ましくは、 $-COOH$ 、 $-COOMe$ 、 $-COOEt$ 、または  $-CONH_2$ ；最も好ましくは  $-CONH_2$  である。

【0180】

式 I の化合物のさらに特定の群 (化合物 1 B) は、以下の化合物を含む：

10

20

30

40

50



X は  $-CA^1NH_2$ 、 $-CA^1NHCH_3$ 、または  $-CA^1N(CH_3)_2$  であり、  
 $R^1$  はアルキルまたはフェニルであり、

$R^3$  は、アルキル、アルケニル、アルキニル、シアノ、イソチオシアナト、エーテル、カルボキシル、アミド、アリール、複素環であるか、

$R^3$  は、 $CH_2R^{10}$  (式中、 $R^{10}$  は、水素、シクロアルキル、オキシエステル、オキシアルキルスルホニル、オキシアリールスルホニル、アミノアルキルスルホニル、アミノアリールスルホニル、ニトロオキシ、シアノ、イソチオシアナト、アジド、アルキルチオ、アリールチオ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、複素環、アリーロキシ、アルコキシ、またはトリフルオロエチルである) であり、

$R^{3a}$  は、水素、アルキル、またはアリール (特に、但し、 $R^{3a}$  が水素である場合、 $R^3$  メチル以外である) であるか、

$R^3R^{3a}$  がシクロアルキルを形成し、

$R^2$ 、 $R^{2a}$ 、 $R^4$ 、および  $R^{4a}$  はそれぞれ水素である。

10

#### 【0181】

式 I の化合物のうち、

$R^1$  は、好ましくはアルキル、特に C 1 ~ 12 - アルキル、より特に C 1 ~ 6 - アルキルであり、最も好ましくはエチルであり、

$R^2$ 、 $R^{2a}$ 、 $R^{3a}$ 、および  $R^{4a}$  は、好ましくは水素であり、

$R^3$  は、好ましくは、水素；ヒドロキシ、ハロゲン、シアノ、チオシアナト、またはアルコキシから選択される 1 つ以上の置換基によりそれぞれ必要に応じて置換され、且つ直接またはチオ基、スルフィニル基、スルホニル基、カルボニル基、またはオキシカルボニル基、必要に応じてさらに C 1 ~ 4 - アルキレン架橋、特にメチレンを介して環に結合した C 1 ~ 12 - アルキル、特に C 1 ~ 6 - アルキル；1 つ以上のハロゲンによりそれぞれ必要に応じて置換された C 2 ~ 6 - アルケニルまたは - アルキニル、特に C 2 ~ 3 - アルケニルまたは - アルキニル；アジド；シアノ；アミド；カルボキシ；ハロゲン、C 1 ~ 6 - アルキル、およびフェニルから選択される 1 つ以上の置換基によりそれぞれ必要に応じて置換され、且つ、直接またはカルボニル基または C 1 ~ 4 - アルキレン架橋、特にメチレンを介して環に結合したトリアゾリル、テトラゾリル、ピロリジニル、ピリジル、1 - オキシドピリジル、チオモルホリニル、ベンゾジオキサソリル、フリル、オキサゾリル、ピリミジニル、ピロリル、チアジアゾリル、チアゾリル、チエニル、またはピペラジニル；ナフチル；またはハロゲン、C 1 ~ 6 - アルキル、C 1 ~ 6 ハロアルキル、C 1 ~ 6 - アルコキシ、C 1 ~ 6 - アルキルチオ、アミノ、アジド、フェニル、およびニトロから選択される 1 つ以上の置換基によりそれぞれ必要に応じて置換され、且つ、直接またはオキシ、スルホニル、スルホニルオキシ、カルボニル、またはカルボニルオキシ基、必要に応じてさらに C 1 ~ 4 - アルキレン架橋、特にメチレンを介して環にそれぞれ結合したフェニル、フェニルアルキル、またはフェニルアルケニルから選択され、

20

30

$R^{3a}$  は、好ましくは、水素または C 1 ~ 4 - アルキルであり、

$R^4$  および  $R^{4a}$  は、好ましくは独立して、水素、C 1 ~ 4 - アルキル、フェニル、またはベンジルである。

40

#### 【0182】

式 I の化合物のさらなる群 (化合物 1 C) は、X が  $-CONR^5R^6$  であり、且つ  $R^1$  が水素、メチル、エチル、またはプロピルである場合、ピロリジン環上の置換基はモノ - 、ジ - 、またはトリ - メチルまたはモノ - エチル以外である、ラセミ型の化合物を含む。

#### 【0183】

式 I の化合物のさらなる群 (化合物 1 D) は、X が  $-CONR^5R^6$  であり、 $R^1$  が水素または C 1 ~ 6 - アルキル、C 2 ~ 6 - アルケニルまたは - アルキニル、またはシクロアルキル (それぞれ非置換) である場合、環中の置換基は、アルキル、アルケニル、またはアルキニル (それぞれ非置換) 以外である、ラセミ型の化合物を含む。

#### 【0184】

式 I の化合物 (化合物 I E) のさらなる特定の群は、そのラセミ体としてかエナンチオ

50

マーが豊富な形態、好ましくは純粋なエナンチオマーで、以下の化合物を含む：

X は - C A<sup>1</sup> N H<sub>2</sub> であり、

R<sup>1</sup> は H であり、

R<sup>3</sup> は、アジドメチル、ヨードメチル、1～5個のハロゲン原子により必要に応じて置換されたエチル、1～5個のハロゲン原子により必要に応じて置換された n - プロピル、1個または2個のメチルおよび/または1～3個のハロゲン原子により必要に応じて置換されたビニル、C 1～4 - アルキル、フェニル、またはハロゲンにより必要に応じて置換されたアセチレンであり、

R<sup>3 a</sup> は、水素またはハロゲン、好ましくはフッ素であり、

R<sup>2</sup>、R<sup>2 a</sup>、R<sup>4</sup>、および R<sup>4 a</sup> はそれぞれ水素である。

10

#### 【0185】

式 I の化合物のさらなる特定の群（化合物 1 F）は、そのラセミ体としてかエナンチオマーが豊富な形態、好ましくは純粋なエナンチオマーで、以下の化合物を含む：

X は - C A<sup>1</sup> N H<sub>2</sub> であり、

R<sup>1</sup> は H であり、

R<sup>3</sup> は、アジド、オキシニトロ、1～6個のハロゲン原子により必要に応じて置換された C 1～6 - アルキル、C 2～6 - アルケニル、または C 2～6 - アルキニルであり、

R<sup>3 a</sup> は、水素またはハロゲン、好ましくはフッ素であり、

R<sup>2</sup>、R<sup>2 a</sup>、R<sup>4</sup>、および R<sup>4 a</sup> は、それぞれ水素である。

20

#### 【0186】

上記の全ての範囲では、R<sup>1</sup> が結合する炭素原子が非対称である場合、好ましくは「S」配置である。

#### 【0187】

いくつかの実施形態では、本発明の方法および組成物で有用な化合物は、以下からなる群から選択される：

(2S) - 2 - [ 4 - (プロモメチル) - 2 - オキソ - 1 - ピロリジニル ] ブタンアミド；

(2S) - 2 - [ (4R) - 4 - (ヨードメチル) - 2 - オキソピロリジニル ] ブタンアミド；

(2S) - 2 - (2 - オキソ - 4 - フェニル - 1 - ピルブリジニル) ブタンアミド；

30

(2S) - 2 - [ 4 - (ヨードメチル) - 2 - オキソ - 1 - ピロリジニル ] ブタンアミド；

(2S) - 2 - [ 4 - (クロロメチル) - 2 - オキソ - 1 - ピロリジニル ] ブタンアミド；

ベンゼンスルホン酸 { 1 - [ (1S) - 1 - (アミノカルボニル) プロピル ] - 5 - オキソ - 3 - ピロリジニル } メチル 4 - メチル；

(2S) - 2 - [ (4R) - 4 - (アジドメチル) - 2 - オキソピロリジニル ] ブタンアミド；

2 - [ 4 - (2, 2 - ジブロモビニル) - 2 - オキソ - 1 - ピロリジニル ] ブタンアミド；

40

硝酸 { 1 - [ (1S) - 1 - (アミノカルボニル) プロピル ] - 5 - オキソ - 3 - ピロリジニル } メチル；

(2S) - 2 - [ 2 - オキソ - 4 - (1H - テトラゾール (tetraazol) - 1 - イルメチル) - 1 - ピロリジニル ] ブタンアミド；

2 - (2 - オキソ - 4 - ビニル - 1 - ピロリジニル) ブタンアミド；

2 - { 2 - オキソ - 4 - [ (フェニルスルホニル) メチル ] - 1 - ピロリジニル } ブタンアミド；

(2S) - 2 - [ (4R) - 4 - (2, 2 - ジブロモビニル) - 2 - オキソピロリジニル ] ブタンアミド；

(2S) - 2 - [ (4S) - 4 - (2, 2 - ジブロモビニル) - 2 - オキソピロリジニル

50

- ] ブタンアミド ;  
 ( 2 S ) - 2 - [ 4 - ( イソチオシアナトメチル ) - 2 - オキソ - 1 - ピロリジニル ] ブ  
 タンアミド ;  
 2 - [ 2 - オキソ - 4 - ( 1 , 3 - チアゾール - 2 - イル ) - 1 - ピロリジニル ] ブタン  
 アミド ;  
 ( 2 S ) - 2 - [ 2 - オキソ - 4 - ( 2 - チエニル ) - 1 - ピロリジニル ] ブタンアミド  
 ;  
 ( 2 S ) - 2 - [ 4 - ( 2 - メトキシフェニル ) - 2 - オキソ - 1 - ピロリジニル ] ブタ  
 ンアミド ;  
 ( 2 S ) - 2 - [ 4 - ( 3 - メトキシフェニル ) - 2 - オキソ - 1 - ピロリジニル ] ブタ 10  
 ンアミド ;  
 ( 2 S ) - 2 - [ 4 - ( 4 - アジドフェニル ) - 2 - オキソ - 1 - ピロリジニル ] ブタン  
 アミド ;  
 ( 2 S ) - 2 - [ 2 - オキソ - 4 - ( 3 - チエニル ) - 1 - ピロリジニル ] ブタンアミド  
 ;  
 ( 2 S ) - 2 - [ 4 - ( 3 - アジドフェニル ) - 2 - オキソ - 1 - ピロリジニル ] ブタン  
 アミド ;  
 ( 2 S ) - 2 - [ 2 - オキソ - 4 - ( 3 - チエニル ) - 1 - ピロリジニル ] ブタンアミド  
 ;  
 ( 2 S ) - 2 - [ ( 4 S ) - 2 - オキソ - 4 - ビニルピロリジニル ] ブタンアミド ; 20  
 ( 2 S ) - 2 - [ ( 4 R ) - 2 - オキソ - 4 - ビニルピロリジニル ] ブタンアミド ;  
 2 - [ 4 - ( 2 - プロモフェニル ) - 2 - オキソ - 1 - ピロリジニル ] ブタンアミド ;  
 2 - [ 2 - オキソ - 4 - ( 3 - ピリジニル ) - 1 - ピロリジニル ] ブタンアミド ;  
 ( 2 S ) - 2 - ( 4 - [ 1 , 1 ' - ビフェニル ] - 4 - イル - 2 - オキソ - 1 - ピロリジ  
 ニル ) ブタンアミド ;  
 ( 2 S ) - 2 - { 4 - [ ( メチルスルファニル ) メチル ] - 2 - オキソ - 1 - ピロリジニ  
 ル } ブタンアミド ;  
 2 - [ 4 - ( ヨードメチル ) - 2 - オキソ - 1 - ピロリジニル ] ブタンアミド ;  
 ( 2 S ) - 2 - [ ( 4 R ) - 4 - ( ヨードメチル ) - 2 - オキソ - 1 - ピロリジニル ] ペ 30  
 ンタンアミド ;  
 ( 2 S ) - 2 - [ ( 4 R ) - 4 - ( ヨードメチル ) - 2 - オキソピロリジニル ] プロパン  
 アミド ;  
 2 - ( 2 - オキソ - 4 - プロピル - 1 - ピロリジニル ) プロパンアミド ;  
 2 - ( 2 - オキソ - 4 - プロピル - 1 - ピロリジニル ) ブタンアミド ;  
 2 - ( 2 - オキソ - 4 - ペンチル - 1 - ピロリジニル ) ブタンアミド ;  
 ( 2 S ) - 2 - [ ( 4 R ) - 4 - ( ヨードメチル ) - 2 - オキソピロリジニル ] - N - メ  
 チルブタンアミド ;  
 ( 2 S ) - 2 - ( 4 - ネオペンチル - 2 - オキソ - 1 - ピロリジニル ) ブタンアミド ;  
 ( 2 S ) - 2 - ( 4 - エチル - 2 - オキソ - 1 - ピロリジニル ) ブタンアミド ;  
 2 - [ 4 - ( 2 , 2 - ジフルオロビニル ) - 2 - オキソ - 1 - ピロリジニル ] ブタンアミ 40  
 ド ;  
 2 - [ 4 - ( 2 , 2 - ジフルオロエチル ) - 2 - オキソ - 1 - ピロリジニル ] ブタンアミ  
 ド ;  
 ( 2 S ) - 2 - [ ( 4 S ) - 2 - オキソ - 4 - プロピルピロリジニル ] ブタンアミド ;  
 ( 2 S ) - 2 - [ ( 4 R ) - 2 - オキソ - 4 - プロピルピロリジニル ] ブタンアミド ;  
 2 - { 4 - [ ( Z ) - 2 - フルオロエテニル ] - 2 - オキソ - 1 - ピロリジニル } ブタン  
 アミド ;  
 2 - [ 4 - ( 2 - メチル - 1 - プロペニル ) - 2 - オキソ - 1 - ピロリジニル ] ブタンア  
 ミド ;  
 2 - ( 4 - ブチル - 2 - オキソ - 1 - ピロリジニル ) ブタンアミド ; 50

2 - [ 4 - (シクロプロピルメチル) - 2 - オキソ - 1 - ピロリジニル ] ブタンアミド ;  
 2 - ( 4 - イソブチル - 2 - オキソ - 1 - ピロリジニル ) ブタンアミド ;  
 2 - [ 4 - ( 4 - クロロフェニル ) - 2 - オキソ - 1 - ピロリジニル ] ブタンアミド ;  
 2 - [ 4 - ( 3 - クロロフェニル ) - 2 - オキソ - 1 - ピロリジニル ] ブタンアミド ;  
 2 - { 2 - オキソ - 4 - [ 2 - (トリフルオロメチル) フェニル ] - 1 - ピロリジニル }  
 ブタンアミド ;  
 2 - [ 4 - ( 2 - フルオロフェニル ) - 2 - オキソ - 1 - ピロリジニル ] ブタンアミド ;  
 2 - [ 4 - ( 3 - メチルフェニル ) - 2 - オキソ - 1 - ピロリジニル ] ブタンアミド ;  
 ( 2 S ) - 2 - [ 2 - オキソ - 4 - ( 2 - フェニルエチル ) - 1 - ピロリジニル ] ブタン  
 アミド ;  
 ( 2 S ) - 2 - [ 4 - ( 3 - プロモフェニル ) - 2 - オキソ - 1 - ピロリジニル ] ブタン  
 アミド ;  
 2 - { 4 - [ 3 , 5 - ビス (トリフルオロメチル) フェニル ] - 2 - オキソ - 1 - ピロリ  
 ジニル } ブタンアミド ;  
 2 - [ 4 - ( 3 , 4 - ジクロロフェニル ) - 2 - オキソ - 1 - ピロリジニル ] ブタンアミ  
 ド ;  
 2 - [ 4 - ( 2 , 4 - ジクロロフェニル ) - 2 - オキソ - 1 - ピロリジニル ] ブタンアミ  
 ド ;  
 2 - [ 4 - ( 2 - フリル ) - 2 - オキソ - 1 - ピロリジニル ] ブタンアミド ;  
 ( 2 S ) - 2 - [ 2 - オキソ - 4 - ( 3 - フェニルプロピル ) - 1 - ピロリジニル ] ブタ  
 ンアミド ;  
 ( 2 S ) - 2 - [ 4 - ( 3 , 5 - ジプロモフェニル ) - 2 - オキソ - 1 - ピロリジニル ]  
 ブタンアミド ;  
 2 - [ 4 - ( 3 , 4 - ジクロロフェニル ) - 2 - オキソ - 1 - ピロリジニル ] ブタンアミ  
 ド ;  
 2 - ( 2 - オキソ - 4 - プロピル - 1 - ピロリジニル ) ブタンアミド ;  
 2 - [ 4 - ( 3 - クロロフェニル ) - 2 - オキソ - 1 - ピロリジニル ] ブタンアミド ;  
 2 - ( 4 - エチニル - 2 - オキソ - 1 - ピロリジニル ) ブタンアミド ;  
 2 - [ 4 - ( 2 - フルオロフェニル ) - 2 - オキソ - 1 - ピロリジニル ] ブタンアミド ;  
 ( 2 S ) - 2 - [ 4 - (シクロプロピルメチル) - 2 - オキソ - 1 - ピロリジニル } ブタ  
 ンアミド ;  
 ( 2 S ) - 2 - [ ( 4 S ) - 4 - ( 2 , 2 - ジフルオロビニル ) - 2 - オキソピロリジニ  
 ル ] ブタンアミド ;  
 ( 2 S ) - 2 - [ 2 - オキソ - 4 - ( 3 , 3 , 3 - トリフルオロプロピル ) - 1 - ピロリ  
 ジニル ] ブタンアミド ;  
 2 - [ 4 - ( 3 - メチルフェニル ) - 2 - オキソ - 1 - ピロリジニル ] ブタンアミド ;  
 ( 2 S ) - 2 - [ 4 - (シクロプロピルメチル) - 2 - オキソ - 1 - ピロリジニル ] ブタ  
 ンアミド ;  
 ( 2 S ) - 2 - [ ( 4 R ) - 4 - ( 2 , 2 - ジフルオロビニル ) - 2 - オキソピロリジニ  
 ル ] ブタンアミド ;  
 ( 2 S ) - 2 - [ 2 - オキソ - 4 - ( 1 H - ピロール - 1 - イル ) - 1 - ピロリジニル ]  
 ブタンアミド ;  
 ( 2 S ) - 2 - ( 4 - アリル - 2 - オキソ - 1 - ピロリジニル ) ブタンアミド ;  
 ( 2 S ) - 2 - [ 4 - ( 2 - ヨードプロピル ) - 2 - オキソ - 1 - ピロリジニル } ブタン  
 アミド ;  
 ( 2 S ) - 2 - ( 4 - アリル - 2 - オキソ - 1 - ピロリジニル ) ブタンアミド ;  
 ( 2 S ) - 2 - [ 2 - オキソ - 4 - ( 2 - オキソプロピル ) - 1 - ピロリジニル ] ブタン  
 アミド ;  
 ( 2 S ) - 2 - [ 4 - ( 2 - プロモ - 1 H - ピロール - 1 - イル ) - 2 - オキソ - 1 - ピ  
 ロリジニル ] ブタンアミド ;

10

20

30

40

50

(2S) - 2 - (4 - メチル - 2 - オキソ - 4 - プロピル - 1 - ピロリジニル) ブタンアミド ;

(2R) - 2 - [ 4 - (2, 2 - ジクロロビニル) - 2 - オキソ - 1 - ピロリジニル ] ブタンアミド ;

2 - [ 4 - (プロモエチニル) - 2 - オキソ - 1 - ピロリジニル ] ブタンアミド ;

2 - [ (4S) - 4 - (2, 2 - ジフルオロプロピル) - 2 - オキソピロリジニル ] ブタンアミド ;

(2S) - 2 - [ 4 - (プロモエチニル) - 2 - オキソ - 1 - ピロリジニル ] ブタンアミド ;

2 - (2 - オキソ - 4 - プロピル - 1 - ピロリジニル) ペンタンアミド ;

10

3 - シクロプロピル - 2 - (2 - オキソ - 4 - プロピル - 1 - ピロリジニル) プロパンアミド ;

2 - (2 - オキソ - 4 - プロピル - 1 - ピロリジニル) - 3 - (1, 3 - チアゾール - 4 - イル) プロパンアミド ;

2 - (2 - オキソ - 4 - プロピル - 1 - ピロリジニル) - 4 - ペンテンアミド ;

(2S) - 2 - [ (4R) - 2 - オキソ - 4 - ビニルピロリジニル ] ブタンアミド ;

(全ての異性体およびその混合物またはその薬学的に受容可能な塩が含まれる)。

【0188】

いくつかの実施形態では、本発明の方法および組成物で有用な化合物は、以下からなる群から選択される :

20

(2S) - 2 - [ (4S) - 4 - (2, 2 - ジフルオロビニル) - 2 - オキソピロリジニル ] ブタンアミド ;

(2S) - 2 - [ (4S) - 2 - オキソ - 4 - プロピルピロリジニル ] ブタンアミド ;

(2S) - 2 - [ (4R) - 2 - オキソ - 4 - プロピルピロリジニル ] ブタンアミド。

【0189】

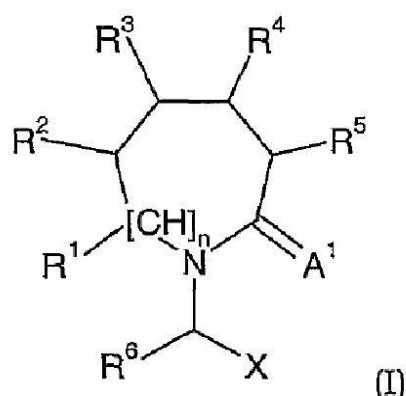
ii) 国際特許出願 WO 2002 / 094787 号 :

式 I :

【0190】

【化2】

30



40

【0191】

(式中、

n は 0 または 1 を示し、それにより、R<sup>1</sup> は n = 0 の場合に存在せず、R<sup>1</sup> は n = 1 の場合に存在し、

A<sup>1</sup> は酸素原子または硫黄原子を示し、

X は、-CONR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, -COOR<sup>9</sup>, -CO-R<sup>10</sup>, または CN であり、

R<sup>1</sup> (存在する場合)、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、および R<sup>5</sup> は、同一または異なり、各々が独立して、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、チオール、アミノ、ニトロ、ニトロオキシ、シアノ、アジド、カルボキシ、アミド、スルホン酸、スルホンアミド、アルキル、アルケ

50

ニル、アルキニル、エステル、エーテル、アリール、複素環、またはオキシ誘導体、チオ誘導体、アミノ誘導体、アシル誘導体、スルホニル誘導体、またはスルフィニル誘導体であり、

但し、 $R^1$ （存在する場合）、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、または $R^5$ から選択される置換基 $R$ の少なくとも1個は水素ではなく、

$R^6$ は、水素、アルキル、アリール、または $-CH_2-R^{6a}$ であり、 $R^{6a}$ は、アリール、複素環、ハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、ニトロ、またはシアノであり、

$R^7$ 、 $R^8$ 、および $R^9$ は、同一または異なり、各々が独立して、水素、ヒドロキシ、アルキル、アリール、複素環、またはオキシ誘導体であり、

$R^{10}$ は、水素、ヒドロキシ、チオール、ハロゲン、アルキル、アリール、複素環、またはチオ誘導体である）の化合物、

その薬学的に受容可能な塩、幾何異性体（シスおよびトランス異性体、ZおよびE異性体が含まれる）、エナンチオマー、ジアステレオマー、およびその混合物（立体異性体の全ての可能な混合物が含まれる）。

#### 【0192】

上記式では、置換基 $R^1 \sim R^5$ の少なくとも1個が水素と異なる。いくつかの非置換化合物は、米国特許第5,468,733号および同第5,516,759号で言及されている。米国特許第5,468,733号は、癌遺伝子Rasタンパク質のインヒビターとしての非環式置換2-オキソ-1-ピロリジニルおよび2-オキソ-1-ピペリジニル誘導体について言及している。特に、これらの化合物は、Rasが正常な細胞を癌細胞に形質転換する能力を遮断し、その結果、癌処置用のいくつかの化学療法組成物中に含めることができる。

#### 【0193】

米国特許第5,516,759号は、LHRH（黄体形成ホルモン放出ホルモン）拮抗活性を保有するドデカペプチドのN末端に存在する非環式置換2-オキソ-1-ピロリジニル、2-オキソ-1-ピペリジニル、およびアゼパニル誘導体について言及している。かかるLHRHアンタゴニストは、性ステロイドの抑制が重要な役割（避妊、思春期遅発、良性前立腺肥大などの処置が含まれる）を果たす種々の容態の処置で有用である。

#### 【0194】

下記の定義では、別段に記述しない限りは、 $R^{11}$ および $R^{12}$ は、同一または異なり、各々が独立して、アミド、アルキル、アルケニル、アルキニル、アシル、エステル、エーテル、アリール、アラルキル、複素環、またはオキシ誘導体、チオ誘導体、アシル誘導体、アミノ誘導体、スルホニル誘導体、またはスルフィニル誘導体（任意の適切な基（低級アルキルまたはアルキルの置換基としての下記の他の基から選択される1つ以上の部分が含まれるが、これらに限定されない）によりそれぞれ必要に応じて置換される）である。

#### 【0195】

用語「オキシ誘導体」を、本明細書中で使用する場合、 $-O-R^{11}$ 基（式中、 $R^{11}$ を、「オキシ誘導体」以外で上記の通り定義する）が含まれると定義する。非限定的な例は、アルコキシ、アルケニルオキシ、アルキニルオキシ、アシルオキシ、オキシエステル、オキシアミド、アルキルスルホニルオキシ、アルキルスルフィニルオキシ、アリールスルホニルオキシ、アリールスルフィニルオキシ、アリールオキシ、アラルコキシ、またはヘテロシクロオキシ（ペンチルオキシ、アリルオキシ、メトキシ、エトキシ、フェノキシ、ベンジルオキシ、2-ナフチルオキシ、2-ピリジルオキシ、メチレンジオキシ、カーボネートなど）である。

#### 【0196】

用語「チオ誘導体」を、本明細書中で使用する場合、 $-S-R^{11}$ 基（式中、 $R^{11}$ を、「チオ誘導体」以外で上記の通り定義する）を含むと定義する。非限定的な例は、アルキルチオ、アルケニルチオ、アルキニルチオ、およびアリールチオである。

#### 【0197】

用語「アミノ誘導体」を、本明細書中で使用する場合、 $-NHR^{11}$ 基または $-NR^{11}R^{12}$ 基（式中、 $R^{11}$ および $R^{12}$ を上記の通り定義する）を含むと定義する。非限定的な例は、モノ-またはジ-アルキル-、アルケニル-、アルキニル-、およびアリー

#### 【0198】

用語「アシル誘導体」は、本明細書中で使用する場合、カルボン酸から誘導される基を示し、したがって、式 $R^{11}-CO-$ （式中、 $R^{11}$ を上記の通り定義し、水素でもあり得る）の基を含むと定義する。式 $-COR^{11}$ （式中、 $R^{11}$ は、水素、 $C1\sim12$ アルキル、 $C2\sim12$ アルケニル、 $C2\sim12$ アルケニル、複素環（heterocycle）、およびアリールから選択される）のアシル誘導体が好ましい。非限定的な例は、ホルミル、アセチル、プロピオニル、イソブチリル、バレリル、ラウロイル、ヘプタンジオイル、シクロヘキサンカルボニル、クロトノイル、フマロイル、アクリロイル、ベンゾイル、ナフトイル、フロイル、ニコチノイル、4-カルボキシブタノイル、オキサリル、エトキサリル、システニル、オキサモイルである。

#### 【0199】

用語「スルホニル誘導体」を、本明細書中で使用する場合、式 $-SO_2-R^{11}$ （式中、 $R^{11}$ を、「スルホニル誘導体」以外で上記の通り定義する）の基を含むと定義する。非限定的な例は、アルキルスルホニル、アルケニルスルホニル、アルキニルスルホニル、およびアリールスルホニルである。

#### 【0200】

用語「スルフィニル誘導体」を、本明細書中で使用する場合、式 $-SO-R^{11}$ （式中、 $R^{11}$ を、「スルフィニル誘導体」以外で上記の通り定義する）の基を含むと定義する。非限定的な例は、アルキルスルフィニル、アルケニルスルフィニル、アルキニルスルフィニル、およびアリールスルフィニルである。

#### 【0201】

用語「アルキル」を、本明細書中で使用する場合、直鎖、分枝鎖、環状の部分、またはその組み合わせを有し、且つ、一般に、 $1\sim20$ 個の炭素原子、ほとんどの場合 $1\sim12$ 個の炭素原子、好ましくは非環状アルキルについては $1\sim7$ 個の炭素原子およびシクロアルキルについては $3\sim7$ 個の炭素原子（これら2つの好ましい場合、他で特定しない限り、「低級アルキル」）を含み、ハロゲン、ヒドロキシ、チオール、アミノ、ニトロ、シアノ、チオシアナト、アシル、アシルオキシ、スルホニル誘導体、スルフィニル誘導体、アルキルアミノ、カルボキシ、エステル、エーテル、アミド、アジド、シクロアルキル、スルホン酸、スルホンアミド、チオ誘導体、アルキルチオ、オキシエステル、オキシアミド、複素環、ビニル、アルコキシ（好ましくは $C1\sim5$ ）、アリーロキシ（好ましくは $C6\sim10$ ）、およびアリール（好ましくは $C6\sim10$ ）からなる群から独立して選択される好ましくは $1\sim5$ 個の置換基によりそれぞれ必要に応じて置換された1価の飽和炭化水素基を含むと定義する。

#### 【0202】

ヒドロキシ、ハロゲン、シアノ、チオシアナト、アルコキシ、アジド、アルキルチオ、シクロプロピル、アシル、およびフェニルから選択される1つ以上の置換基によりそれぞれ必要に応じて置換された $1\sim7$ 個の炭素原子を含むアルキル基が好ましい。1つ以上のヒドロキシ、ハロゲン、低級アルキル、または/およびアジドによりそれぞれ必要に応じて置換された $C1\sim4$ アルキルおよび $C3\sim7$ シクロアルキルが最も好ましい。

#### 【0203】

最も好ましいアルキル基は、ヒドロキシメチル、プロピル、ブチル、2,2,2-トリフルオロエチル、2-プロモ-2,2-ジフルオロエチル、2-クロロ-2,2-ジフルオロエチル、3,3,3-トリフルオロプロピル、シクロプロピルメチル、ヨードメチル、アジドメチル、2,2-ジフルオロプロピル、2-ヨード-2,2-ジフルオロエチルである。

#### 【0204】

10

20

30

40

50

用語「低級アルキル」は、本明細書中で使用する場合、他で示さない限り、 $C_1 \sim C_7$ の飽和した、直鎖、分枝鎖、または環状の炭化水素をいう。非限定的な例は、任意の適切な基（アルキル基について上記の基から選択される1つ以上の部分が含まれるが、これらに限定されない）により必要に応じて置換されたメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、tertイソブチル（tert i o b u t y l）、ペンチル、シクロプロピル、シクロペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシル、イソヘキシル、シクロヘキシル、3 - メチルペンチル（meth y p e n t y l）、2, 2 - ジメチルブチルである。好ましくは、低級アルキルはメチルである。

【0205】

用語「アルケニル」を、本明細書中で使用する場合、少なくとも1個の二重結合を有し、且つ、ハロゲン、ヒドロキシ、チオール、アミノ、チオシアナト、アジド、アルキルチオ、シクロアルキル、アシル、ニトロ、シアノ、アリール、および複素環からなる群から選択される少なくとも1個の置換基により必要に応じて置換された分枝および非分枝両方の不飽和炭化水素基を含むと定義する。

10

【0206】

好ましいアルケニル基は、ハロゲン、シアノ、チオシアナト、アジド、アルキルチオ、シクロアルキル、フェニル、およびアシルから選択される1つ以上の置換基により必要に応じて置換された $C_2 \sim C_{12}$ アルケニル、特に $C_2 \sim 6$ アルケニル（エテニル（=ビニル）、1 - メチル - 1 - エテニル、2, 2 - ジメチル - 1 - エテニル、1 - プロペニル、2 - プロペニル（=アリル）、1 - ブテニル、2 - ブテニル、3 - ブテニル、4 - ペンテニル、1 - メチル - 4 - ペンテニル、3 - メチル - 1 - ペンテニル、1 - ヘキセニル、および2 - ヘキセニルなど）である。1つ以上のハロゲンまたは/および低級アルキルにより必要に応じて置換されたビニル、特に2, 2 - ジフルオロビニル、2, 2 - ジプロモビニル、および2, 2 - ジクロロビニルが最も好ましい。

20

【0207】

用語「アルキニル」を、本明細書中で使用する場合、少なくとも1個の炭素 - 炭素三重結合（例えば、エチニルおよび2 - プロピニル（=プロパルギル）など）を含み、且つハロゲン、ヒドロキシ、チオール、アミノ、ニトロ、シアノ、アリール、複素環、チオシアナト、アジド、アルキルチオ、アルキル、およびアシルからなる群から選択される少なくとも1つの置換基により必要に応じて置換された1価の分枝または非分枝炭化水素基を含むと定義する。

30

【0208】

好ましいアルキニル基は、ハロゲン、シアノ、チオシアナト、アジド、アルキルチオ、アシル、アリール（フェニルなど）、およびアルキル（好ましくは、シクロアルキル）から選択される1つ以上の置換基により必要に応じて置換された $C_2 \sim 12$ アルキニル、特に $C_2 \sim 6$ アルキニルである。

【0209】

低級アルキルまたは/およびハロゲンにより必要に応じて置換されたエチニル、プロピニル、およびブチニル、特に、1 - プロピニル、シクロプロピルエチニル、3 - メチル - 1 - ブチニル、および3, 3, 3 - トリフルオロ - 1 - プロピニルが最も好ましい。

40

【0210】

架橋基として存在する場合、アルキル、アルケニル、およびアルキニルは、それぞれ、直鎖または分枝鎖の $C_1 \sim 12$ 、好ましくは $C_1 \sim 4$  - アルキレン部分、または $C_2 \sim 12$  - 、好ましくは $C_2 \sim 4$  - アルケニレンまたは - アルキニレン部分を示す。

【0211】

分枝誘導体が慣習的に「n」、「sec」、および「iso」などの接頭辞によって分類される基（例えば、「n - プロピル」、「sec - ブチル」）は、他に示さない限り、n形態である。

【0212】

用語「アリール」を、本明細書中で使用する場合、少なくとも1個の環、ほとんどの場

50



合 1 ~ 3 個の環からなり、且つ一般に 6 ~ 30 個の炭素原子を含み、ハロゲン、ヒドロキシ、チオール、アミノ、ニトロ、シアノ、アシル、アシルオキシ、スルホニル、スルフィニル、アルキルアミノ、カルボキシ、エステル、エーテル、アミド、アジド、スルホン酸、スルホンアミド、アルキルスルホニル、アルキルスルフィニル、C 1 ~ 6 - アルキルチオ、オキシエステル、オキシアミド、アリール、C 1 ~ 6 - アルコキシ、C 6 ~ 10 - アリールオキシ、C 1 ~ 6 - アルキル、C 1 ~ 6 - ハロアルキルから独立して選択される 1 つ以上の置換基によりそれぞれ必要に応じて置換された芳香族炭化水素から、1 個の水素の除去により誘導された有機基（フェニルおよびナフチルなど）を含むと定義する。アリール基は、好ましくは、6 ~ 10 個の炭素原子を含む単環または二環である。好ましいアリール基は、ハロゲン、ニトロ、アミノ、アジド、C 1 ~ 6 - アルコキシ、C 1 ~ 6 - アルキル、C 1 ~ 6 - ハロアルキル、スルホニル、およびフェニルから独立して選択される 1 つ以上の置換基によりそれぞれ必要に応じて置換されたフェニルおよびナフチルである。

10

#### 【0213】

好ましいアリールは、1 つ以上のハロゲン、低級アルキル、アジド、またはニトロにより必要に応じて置換されたフェニル（3 - クロロフェニルおよび 3 - アジドフェニルなど）である。

#### 【0214】

用語「ハロゲン」には、本明細書中で使用する場合、Cl、Br、F、I の原子が含まれる。

20

#### 【0215】

用語「ヒドロキシ」は、本明細書中で使用する場合、式 - OH の基を表わす。

#### 【0216】

用語「チオール」は、本明細書中で使用する場合、式 - SH の基を表わす。

#### 【0217】

用語「シアノ」は、本明細書中で使用する場合、式 - CN の基を表わす。

#### 【0218】

用語「ニトロ」は、本明細書中で使用する場合、式 - NO<sub>2</sub> の基を表わす。

#### 【0219】

用語「ニトロオキシ」は、本明細書中で使用する場合、式 - ONO<sub>2</sub> の基を表わす。

30

#### 【0220】

用語「アミノ」は、本明細書中で使用する場合、式 - NH<sub>2</sub> の基を表わす。

#### 【0221】

用語「アジド」は、本明細書中で使用する場合、式 - N<sub>3</sub> の基を表わす。

#### 【0222】

用語「カルボキシ」は、本明細書中で使用する場合、式 - COOH の基を表わす。

#### 【0223】

用語「スルホン酸」は、本明細書中で使用する場合、式 - SO<sub>3</sub>H の基を表わす。

#### 【0224】

用語「スルホンアミド」は、本明細書中で使用する場合、式 - SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub> の基を表わす。

40

#### 【0225】

用語「エステル」を、本明細書中で使用する場合、式 - COO - R<sup>11</sup>（式中、R<sup>11</sup> を、オキシ誘導体、チオ誘導体、またはアミノ誘導体を除き、上記のように定義する）の基を含むと定義する。式 - COOR<sup>11</sup>（式中、R<sup>11</sup> は、C 1 ~ 12 アルキル、C 2 ~ 12 アルケニル、C 2 ~ 12 アルキニル、およびアリールから選択される）のエステルが好ましい。R<sup>11</sup> が低級アルキル、特にメチルであるエステルが最も好ましい。

#### 【0226】

用語「エーテル」を、1 つ以上の酸素原子が介在した、C 1 ~ 50 直鎖または分枝アルキル、C 2 ~ 50 直鎖または分枝アルケニル基またはアルキニル基、またはその組み合わせ

50

せから選択される基を含むと定義する。

【0227】

用語「アミド」を、式  $-CONH_2$ 、 $-CONHR^{11}$ 、または  $-CONR^{11}R^{12}$  (式中、 $R^{11}$  および  $R^{12}$  は上記定義の通りである) の基を含むと定義する。

【0228】

用語「複素環」を、本明細書中で使用する場合、炭素環構造に介在する少なくとも1個のO、S、および/またはN原子を有し、必要に応じて、炭素環構造の炭素の1つをカルボニルに置き換えることができ、任意の適切な基(低級アルキルまたはアルキル基についての上記の他の基から選択される1つ以上の部分が含まれるが、これらに限定されない)により必要に応じて置換された上記定義の芳香族または非芳香族の環状アルキル部分、アルケニル部分、またはアルキニル部分を含むと定義する。複素環の非限定的な例は、アルキルまたはアルキル基について上記に記載の他の基により必要に応じて置換されたピリジル、フリル、ピロリル、チエニル、イソチアゾリル、トリアゾリル、イミダゾリル、ベンゾイミダゾリル、テトラゾリル、キナゾリニル、キノリジニル、ナフチリジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、キノリル、イソキノリル、イソベンゾフラニル、ベンゾチエニル、ピラゾリル、インドリル、インドリジニル、プリニル、イソインドリル、カルバゾリル、チアゾリル、1,2,4-チアジアゾリル、チオモルホリニル、チエノ(2,3-b)フラニル、フロピラニル、ベンゾフラニル、ベンゾオキセピニル、イソオキサゾリル、オキサゾリル、チアントレニル、ベンゾチアゾリル、またはベンゾオキサゾリル、シンノリニル、フタラジニル、キノキサリニル、1-オキシドピリジル、フェナントリジニル、アクリジニル、ペリミジニル、フェナントロリニル、フェノチアジニル、フラザニル、ベンゾジオキサソリル、イソクロマニル、インドリニル、キサンテニル、ヒボキサンチニル、プテリジニル、5-アザシチジニル、5-アザウラシリル、トリアゾロピリジニル、イミダゾロピリジニル、ピロロピリミジニル、ピラゾロピリミジニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、ペペリジニル、ペペリジル、ペペラジニル、イミダゾリジニル、モルホリノ、モルホリニル、1-オキサスピロ(4.5)デカ-2-イル、ピロリジニル、2-オキソ-ピロリジニル、糖部分(すなわち、グルコース、ペントース、ヘキソース、リボース、フルクトースであり、これらも置換され得る)である。用語「複素環」には、上記複素環のいずれかがアリール環、シクロヘキサン環、シクロヘキセン環、シクロペンタン環、シクロペンテン環、または別の単環式複素環から独立して選択される1個または2個の環に縮合しているか、単環式複素環基がアルキレン基により架橋している二環式、三環式、および四環式のスピロ基(キヌクリジニル、7-アザビシクロ(2.2.1)ヘプタニル、7-オキサビシクロ(2.2.1)ヘプタニル、8-アザビシクロ(3.2.1)オクタニルなど)も含まれる。

【0229】

複素環は、好ましくは、ハロゲン、アルキル、置換アルキル、アルコキシ、ニトロ、アミノ、アシル、およびフェニルから選択される1つ以上の置換基によりそれぞれ必要に応じて置換されたトリアゾリル、テトラゾリル、ピロリジニル、ピリジル、1-オキシドピリジル、チオモルホリニル、ベンゾジオキサソリル、フリル、オキサゾリル、ピリミジニル、ピロリル、チアジアゾリル、チアゾリル、チエニル、およびペペラジニルから選択される。

【0230】

より好ましくは、複素環は、ハロゲン、アルキル、ハロゲン置換アルキル、アシル、アルコキシ、ニトロ、アミノ、およびフェニルから選択される1つ以上の置換基によりそれぞれ必要に応じて置換されたテトラゾリル、ピロリジニル、ピリジル、フリル、ピロリル、チアゾリル、およびチエニルから選択され、特に、1つ以上のハロゲン、アシル(ホルミルなど)、シアノ、および/または低級アルキル(メチルなど)により必要に応じて置換された2-および3-チエニルから選択される。

【0231】

上記定義では、置換基( $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 、 $R^9$ 、 $R^{10}$ な

10

20

30

40

50

ど) がヘテロ原子またはカルボニルを介して分子の残部に結合する場合、直鎖または分枝鎖の C 1 ~ 1 2 - 、好ましくは C 1 ~ 4 - アルキレン架橋または C 2 ~ 1 2 - 、好ましくは C 2 ~ 4 - アルケニレン架橋または - アルキニレン架橋を、ヘテロ原子またはカルボニルと分子の残部への結合点との間に必要に応じて挿入することができると理解すべきである。

【 0 2 3 2 】

用語「 R 置換基 」は、独立して、 R <sup>1</sup> 、 R <sup>2</sup> 、 R <sup>3</sup> 、 R <sup>4</sup> 、または R <sup>5</sup> をいう。

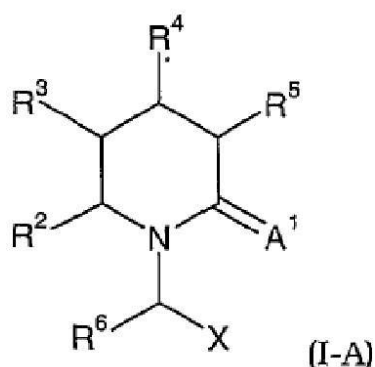
【 0 2 3 3 】

好ましい実施形態によれば、式 I の化合物は、 n が 0 を示す場合の上記定義の通りである。化合物は、 n = 0 であるので R <sup>1</sup> が存在しない 6 員環構造 ( 2 - チオキソ - または 2 - オキソ - ピペリジニル誘導体 ) であり、以下の式 ( I - A ) によって示される。

10

【 0 2 3 4 】

【 化 3 】



20

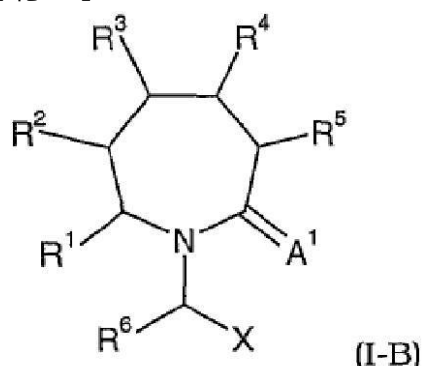
【 0 2 3 5 】

以下の実施例によれば、式 I の化合物は、 n が 1 を示す場合の上記定義の通りである。化合物は、 n = 1 であるので R <sup>1</sup> が存在する 7 員環構造 ( 2 - チオキソ - または 2 - オキソ - アゼパニル誘導体 ) であり、以下の式 ( I - B ) によって示される。

30

【 0 2 3 6 】

【 化 4 】



40

【 0 2 3 7 】

より好ましい実施形態によれば、前記化合物は、 n = 0 、 R <sup>3</sup> および / または R <sup>4</sup> が水素と異なり、 R <sup>2</sup> および R <sup>5</sup> が水素を示す場合の上記定義の通りである。

【 0 2 3 8 】

別のより好ましい実施形態によれば、前記化合物は、 n = 1 、 R <sup>2</sup> 、 R <sup>3</sup> 、および / または R <sup>4</sup> は水素と異なり、 R <sup>1</sup> および R <sup>5</sup> は水素を示す場合の上記定義の通りである。

【 0 2 3 9 】

なおさらに好ましい実施形態によれば、前記化合物は、 R <sup>3</sup> または R <sup>4</sup> ( n = 0 の場合

50

）または  $R^2$ 、 $R^3$ 、または  $R^4$  ( $n = 1$  の場合) から選択される 1 個のみの  $R$  置換基が水素と異なり、残りの  $R$  置換基が水素である場合の上記定義の通りである。これによって、本発明者らは、1 置換された 2 - チオキソ - ピペリジニル誘導体もしくは 2 - オキソ - ピペリジニル誘導体または 2 - チオキソ - アゼパニル誘導体もしくは 2 - オキソ - アゼパニル誘導体をいう。

#### 【0240】

別の好ましい実施形態によれば、式 I の化合物は、 $A^1$  が酸素原子を示す場合の上記定義の通りである。これによって、本発明者らは、2 - オキソ - ピペリジニル誘導体または 2 - オキソ - アゼパニル誘導体をいう。

#### 【0241】

別の好ましい実施形態によれば、式 I の化合物は、 $X$  が  $CONR^7R^8$ 、特に  $CONH_2$  である場合の上記定義の通りである。これによって、本発明者らは、2 - オキソ (またはチオキソ) - ピペリジニルまたは 2 - オキソ (またはチオキソ) - アゼパニルのアミド誘導体をいう。

#### 【0242】

別の好ましい実施形態によれば、式 I の化合物は、 $R^6$  が水素、 $C1 \sim 4$  アルキル、または  $CH_2 - R^{6a}$  基を示し、 $R^{6a}$  が複素環を示す場合の上記定義の通りである。最も好ましくは、 $R^6$  は  $C1 \sim 4$  アルキル、特にエチルである。 $R^6$  がエチルである場合、本発明者らは、2 - (2 - オキソ (またはチオキソ) - 1 - ピペリジニル) ブタンアミド誘導体または 2 - (2 - オキソ (またはチオキソ) - 1 - アゼパニル) ブタンアミド誘導体をいう。

#### 【0243】

別の好ましい実施形態によれば、式 I の化合物は、 $R^6$  が結合する炭素原子が  $S$  配置である場合の上記定義の通りである。 $R^6$  がエチルであり、 $A$  が酸素であり、 $X$  が  $CONR^7R^8$  である場合、本発明者らは、(2S) - 2 - (2 - オキソ - 1 - ピペリジニル) ブタンアミド誘導体または (2S) - 2 - (2 - オキソ - 1 - アゼパニル) ブタンアミド誘導体をいう。

#### 【0244】

1 つの好ましい実施形態によれば、化合物は、 $R^2$  ( $n = 1$  の場合)、 $R^3$ 、および  $R^4$  は、同一または異なり、各々が独立して、水素、ハロゲン、ニトロ、ニトロオキシ、シアノ、カルボキシ、アミド、スルホン酸、スルホンアミド、アルキル、アルケニル、アルキニル、エステル、エーテル、アリール、複素環、アシル誘導体、スルホニル誘導体、またはスルフィニル誘導体であり、

$R^1$  (存在する場合)、 $R^2$  ( $n = 0$  の場合)、および  $R^5$  は水素であり、

$R^6$  は、水素、アルキル、アリール、または  $-CH_2 - R^{6a}$  であり、 $R^{6a}$  は、アリール、複素環、ハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、ニトロ、またはシアノである場合の上記定義の通りである。

#### 【0245】

この好ましい実施形態によれば、化合物は、一般に、 $R^6$  がベンジルである場合に  $X$  は  $-COOCH_3$  であり且つ  $n = 1$ 、 $R^3$  および  $R^4$  が共に水素である場合に  $R^2$  はメチルと異なり、 $R^2$  および  $R^3$  が共に水素である場合に  $R^4$  はメチルと異なるような化合物である。

#### 【0246】

別の好ましい実施形態によれば、化合物は、 $R^2$  ( $n = 1$  の場合)、 $R^3$ 、および  $R^4$  は、同一または異なり、各々が独立して、水素；シアノ；カルボキシ；アミド；

ヒドロキシ、ハロゲン、シアノ、チオシアナト、アルコキシ、アジド、アルキルチオ (alkylthio)、シクロアルキル、アシル、アリール、および複素環から選択される 1 つ以上の置換基によりそれぞれ必要に応じて置換された  $C1 \sim 12$  アルキル；

ハロゲン、シアノ、チオシアナト、アジド、アルキルチオ、アルキル、アリール、およびアシルから選択される 1 つ以上の置換基によりそれぞれ必要に応じて置換された  $C2$

10

20

30

40

50

～ 1 2 アルケニル；

ハロゲン、シアノ、チオシアナト、アジド、アルキルチオ、アルキル、アリール、およびアシルから選択される 1 つ以上の置換基によりそれぞれ必要に応じて置換された C 2 ～ 1 2 アルキニル；式 - C O - R<sup>1 1</sup> (式中、R<sup>1 1</sup> は、C 1 ～ 1 2 アルキル、C 2 ～ 1 2 アルケニル、C 2 ～ 1 2 アルキニル、複素環、およびアリールから選択される) のアシル誘導体；

式 - C O - O - R<sup>1 1</sup> (式中、R<sup>1 1</sup> は、C 1 ～ 1 2 アルキル、C 2 ～ 1 2 アルケニル、C 2 ～ 1 2 アルキニル、およびアリールから選択される) のエステル；

ハロゲン、アルキル、置換アルキル、アルコキシ、ニトロ、アミノ、アシル、およびフェニルから選択される 1 つ以上の置換基によりそれぞれ必要に応じて置換されたトリアゾリル、テトラゾリル、ピロリジニル、ピリジル、1 - オキシドピリジル、チオモルホリニル、ベンゾジオキソリル、フリル、オキサゾリル、ピリミジニル、ピロリル、チアジアゾリル、チアゾリル、チエニル、およびピペラジニルから選択される複素環；

C 1 ～ 6 アルキル、C 1 ～ 6 ハロアルキル、C 1 ～ 6 アルコキシ、C 1 ～ 6 アルキルチオ、アミノ、アジド、スルホニル、アリール、およびニトロから選択される 1 つ以上の置換基によりそれぞれ必要に応じて置換されたアリールである場合の上記定義の通りである。

#### 【 0 2 4 7 】

別の好ましい実施形態によれば、化合物は、R<sup>2</sup> (n = 1 の場合)、R<sup>3</sup>、および R<sup>4</sup> は、同一または異なり、各々が独立して、水素；

ヒドロキシ、ハロゲン、シアノ、チオシアナト、アルコキシ、アジド、アルキルチオ (alkylthio)、シクロプロピル、アシル、およびフェニルから選択される 1 つ以上の置換基によりそれぞれ必要に応じて置換された C 1 ～ 7 アルキル；

ハロゲン、シアノ、チオシアナト、アジド、アルキルチオ、シクロアルキル、フェニル、およびアシルから選択される 1 つ以上の置換基によりそれぞれ必要に応じて置換された C 2 ～ 6 アルケニル；

ハロゲン、シアノ、チオシアナト、アジド、アルキルチオ、シクロアルキル、フェニル、およびアシルから選択される 1 つ以上の置換基によりそれぞれ必要に応じて置換された C 2 ～ 6 アルキニル；

ハロゲン、アルキル、ハロゲン置換アルキル、アシル、アルコキシ、ニトロ、アミノ、およびフェニルから選択される 1 つ以上の置換基によりそれぞれ必要に応じて置換されたテトラゾリル、ピロリジニル、ピリジル、フリル、ピロリル、チアゾリル、およびチエニルから選択される複素環；

C 1 ～ 6 アルキル、ハロゲン置換アルキル、ハロゲン、アルコキシ、アミノ、アジド、スルホニル、フェニル、およびニトロから選択される 1 つ以上の置換基によりそれぞれ必要に応じて置換されたフェニルである場合の上記定義の通りである。

#### 【 0 2 4 8 】

別の好ましい実施形態によれば、化合物は、R<sup>2</sup> 基、R<sup>3</sup> 基、および R<sup>4</sup> 基 (n = 1 の場合)、または R<sup>3</sup> 基および R<sup>4</sup> 基 (n = 0 の場合) から選択される R 置換基の少なくとも 1 個が、独立して、1 つ以上のハロゲン、ヒドロキシ、低級アルキル、および / またはアジドにより必要に応じて置換された C 1 ～ 4 - アルキルまたは C 3 ～ 7 - シクロアルキルを示す場合の上記定義の通りである。

#### 【 0 2 4 9 】

別の好ましい実施形態によれば、化合物は、R<sup>2</sup> 基、R<sup>3</sup> 基、および R<sup>4</sup> 基 (n = 1 の場合)、または R<sup>3</sup> 基および R<sup>4</sup> 基 (n = 0 の場合) から選択される R 置換基の少なくとも 1 個が、独立して、1 つ以上のハロゲンまたは / および低級アルキルにより必要に応じて置換されたビニルを示す場合の上記定義の通りである。

#### 【 0 2 5 0 】

別の好ましい実施形態によれば、化合物は、R<sup>2</sup> 基、R<sup>3</sup> 基、および R<sup>4</sup> 基 (n = 1 の場合)、または R<sup>3</sup> 基および R<sup>4</sup> 基 (n = 0 の場合) から選択される R 置換基の少なくと

10

20

30

40

50

も 1 個が、独立して、1 つ以上のハロゲンおよび / または低級アルキルにより必要に応じて置換されたエチニル、プロピニル、またはブチニルを示す場合の上記定義の通りである。

【 0 2 5 1 】

別の好ましい実施形態によれば、化合物は、 $R^2$  基、 $R^3$  基、および  $R^4$  基 ( $n = 1$  の場合)、または  $R^3$  基および  $R^4$  基 ( $n = 0$  の場合) から選択される  $R$  置換基の少なくとも 1 個が、独立して、1 つ以上のハロゲン、低級アルキル、アジド、および / またはニトロにより必要に応じて置換されたフェニルを示す場合の上記定義の通りである。

【 0 2 5 2 】

別の好ましい実施形態によれば、化合物は、 $R^2$  基、 $R^3$  基、および  $R^4$  基 ( $n = 1$  の場合)、または  $R^3$  基および  $R^4$  基 ( $n = 0$  の場合) から選択される  $R$  置換基の少なくとも 1 個が、独立して、1 つ以上のハロゲン、アシル、シアノ、または / および低級アルキルにより必要に応じて置換された 2 - チエニルまたは 3 - チエニルを示す場合の上記定義の通りである。

10

【 0 2 5 3 】

特に好ましい実施形態によれば、化合物は、 $R^3$  基、 $R^4$  基、および  $R^2$  基 ( $n = 1$  の場合) または  $R^3$  基および  $R^4$  基 ( $n = 0$  の場合) から選択される  $R$  置換基の少なくとも 1 個が、ヒドロキシメチル、プロピル、ブチル、3, 3, 3 - トリフルオロプロピル、2, 2, 2 - トリフルオロエチル、シクロプロピルメチル、ヨードメチル、アジドメチル、2 - チエニル、3 - チエニル、フェニル、3 - クロロフェニル、3 - アジドフェニル、2, 2 - ジフルオロビニル、2, 2 - ジブロモビニル、2, 2 - ジクロロビニル、2 - エチニル、5 - メチル - 2 - チエニル、5 - ホルミル - 2 - エチニル、5 - シアノ - 2 - チエニル、3 - プロモ - 2 - チエニル、4 - メチル - 2 - チエニル、3, 3, 3 - トリフルオロ - 1 - プロピニル、1 - プロピニル、シクロプロピルエチニル、3 - メチル - 1 - ブチニル、1 - ブチニル、2, 2 - ジフルオロプロピル、2 - クロロ - 2, 2 - ジフルオロエチル、2 - プロモ - 2, 2 - ジフルオロエチル、および 2 - ヨード - 2, 2 - ジフルオロエチルである場合の上記定義の通りである。

20

【 0 2 5 4 】

さらに別の好ましい実施形態によれば、化合物は、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^4$ 、および  $R^5$  が水素である場合の上記定義の通りである。

30

【 0 2 5 5 】

さらに別の好ましい実施形態によれば、化合物は、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、および  $R^5$  が水素である場合の上記定義の通りである。

【 0 2 5 6 】

さらに別の好ましい実施形態によれば、化合物は、 $n = 1$  であり、且つ  $R^1$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、および  $R^5$  が水素である場合の上記定義の通りである。

【 0 2 5 7 】

$R^6$  が結合する炭素原子が非対称である場合の上記の全ての範囲では、「S」配置であることが好ましい。

【 0 2 5 8 】

上記定義の本発明の方法および組成物で有用な代表的化合物は、以下からなる群から選択される：

40

2 - [ 5 - (ヒドロキシメチル) - 2 - オキソ - 1 - ピペリジニル ] ブタンアミド、  
 2 - ( 2 - オキソ - 5 - プロピル - 1 - ピペリジニル ) ブタンアミド、  
 2 - [ 2 - オキソ - 5 - ( 3, 3, 3 - トリフルオロプロピル ) - 1 - ピペリジニル ] ブタンアミド、  
 2 - [ 5 - (シクロプロピルメチル) - 2 - オキソ - 1 - ピペリジニル ] ブタンアミド、  
 2 - [ 5 - (ヨードメチル) - 2 - オキソ - 1 - ピペリジニル ] ブタンアミド、  
 2 - [ 5 - (アジドメチル) - 2 - オキソ - 1 - ピペリジニル ] ブタンアミド、  
 2 - ( 2 - オキソ - 5 - フェニル - 1 - ピペリジニル ) ブタンアミド、

50

- 2 - [ 2 - オキソ - 5 - ( 2 - チエニル ) - 1 - ピペリジニル ] ブタンアミド、  
 2 - [ 2 - オキソ - 5 - ( 3 - チエニル ) - 1 - ピペリジニル ] ブタンアミド、  
 2 - [ 5 - ( 3 - クロロフェニル ) - 2 - オキソ - 1 - ピペリジニル ] ブタンアミド、  
 2 - [ 5 - ( 3 - アジドフェニル ) - 2 - オキソ - 1 - ピペリジニル ] ブタンアミド、  
 2 - [ 5 - ( 2 , 2 - ジフルオロビニル ) - 2 - オキソ - 1 - ピペリジニル ] ブタンアミド、  
 2 - [ 5 - ( 2 , 2 - ジブロモビニル ) - 2 - オキソ - 1 - ピペリジニル ] ブタンアミド、  
 2 - [ 5 - ( 2 , 2 - ジクロロビニル ) - 2 - オキソ - 1 - ピペリジニル ] ブタンアミド、  
 2 - ( 5 - エチニル - 2 - オキソ - 1 - ピペリジニル ) ブタンアミド、  
 2 [ 5 - ( 5 - メチル - 2 - チエニル ) - 2 - オキソ - 1 - ピペリジニル ] ブタンアミド、  
 2 - [ 5 - ( 5 - ホルミル - 2 - チエニル ) - 2 - オキソ - 1 - ピペリジニル ] ブタンアミド、  
 2 - [ 5 - ( 5 - シアノ - 2 - チエニル ) - 2 - オキソ - 1 - ピペリジニル ] ブタンアミド、  
 2 - [ 5 - ( 3 - プロモ - 2 - チエニル ) - 2 - オキソ - 1 - ピペリジニル ] ブタンアミド、  
 2 - [ 5 - ( 4 - メチル - 2 - チエニル ) - 2 - オキソ - 1 - ピペリジニル ] ブタンアミド、  
 2 - [ 2 - オキソ - 5 - ( 3 , 3 , 3 - トリフルオロ - 1 - プロピニル ) - 1 - ピペリジニル ] ブタンアミド、  
 2 - [ 2 - オキソ - 5 - ( 1 - プロピニル ) - 1 - ピペリジニル ] ブタンアミド、  
 2 - [ 5 - ( シクロプロピルエチニル ) - 2 - オキソ - 1 - ピペリジニル ] ブタンアミド、  
 2 - [ 5 - ( 3 - メチル - 1 - ブチニル ) - 2 - オキソ - 1 - ピペリジニル ] ブタンアミド、  
 2 - [ 5 - ( 1 - ブチニル ) - 2 - オキソ - 1 - ピペリジニル ] ブタンアミド、  
 2 - [ 5 - ( 2 , 2 - ジフルオロプロピル ) - 2 - オキソ - 1 - ピペリジニル ] ブタンアミド、  
 2 - [ 5 - ( 2 - クロロ - 2 , 2 - ジフルオロエチル ) - 2 - オキソ - 1 - ピペリジニル ] ブタンアミド、  
 2 - [ 5 - ( 2 - プロモ - 2 , 2 - ジフルオロエチル ) - 2 - オキソ - 1 - ピペリジニル ] ブタンアミド、  
 2 - [ 4 - ( ヒドロキシメチル ) - 2 - オキソ - 1 - ピペリジニル ] ブタンアミド、  
 2 - ( 2 - オキソ - 4 - プロピル - 1 - ピペリジニル ) ブタンアミド、  
 2 - [ 2 - オキソ - 4 - ( 3 , 3 , 3 トリフルオロプロピル ) - 1 - ピペリジニル ] ブタンアミド、  
 2 - [ 4 - ( シクロプロピルメチル ) - 2 - オキソ - 1 - ピペリジニル ] ブタンアミド、  
 2 - [ 4 - ( ヨードメチル ) - 2 - オキソ - 1 - ピペリジニル ] ブタンアミド、  
 2 - [ 4 - ( アジドメチル ) - 2 - オキソ - 1 - ピペリジニル ] ブタンアミド、  
 2 - ( 2 - オキソ - 4 - フェニル - 1 - ピペリジニル ) ブタンアミド、  
 2 - [ 2 - オキソ - 4 - ( 2 - チエニル ) - 1 - ピペリジニル ] ブタンアミド、  
 2 - [ 2 - オキソ - 4 - ( 3 - チエニル ) - 1 - ピペリジニル ] ブタンアミド、  
 2 - [ 4 - ( 3 - クロロフェニル ) - 2 - オキソ - 1 - ピペリジニル ] ブタンアミド、  
 2 - [ 4 - ( 3 - アジドフェニル ) - 2 - オキソ - 1 - ピペリジニル ] ブタンアミド、  
 2 - [ 4 - ( 2 , 2 - ジフルオロビニル ) - 2 - オキソ - 1 - ピペリジニル ] ブタンアミド、  
 2 - [ 4 - ( 2 , 2 - ジブロモビニル ) - 2 - オキソ - 1 - ピペリジニル ] ブタンアミド、

- 、  
 2 - [ 4 - ( 2 , 2 - ジクロロビニル ) - 2 - オキソ - 1 - ピペリジニル ] ブタンアミド  
 、  
 2 - ( 4 - エチニル - 2 - オキソ - 1 - ピペリジニル ) ブタンアミド、  
 2 - [ 4 - ( 5 - メチル - 2 - チエニル ) - 2 - オキソ - 1 - ピペリジニル ] ブタンアミド、  
 2 - [ 4 - ( 5 - ホルミル - 2 - チエニル ) - 2 - オキソ - 1 - ピペリジニル ] ブタンアミド、  
 2 - [ 4 - ( 5 - シアノ - 2 - チエニル ) - 2 - オキソ - 1 - ピペリジニル ] ブタンアミド、  
 2 - [ 4 - ( 3 - プロモ - 2 - チエニル ) - 2 - オキソ - 1 - ピペリジニル ] ブタンアミド、  
 2 - [ 4 - ( 4 - メチル - 2 - チエニル ) - 2 - オキソ - 1 - ピペリジニル ] ブタンアミド、  
 2 - [ 2 - オキソ - 4 - ( 3 , 3 , 3 - トリフルオロ - 1 - プロピニル ) - 1 - ピペリジニル ] ブタンアミド、  
 2 - [ 2 - オキソ - 4 - ( 1 - プロピニル ) - 1 - ピペリジニル ] ブタンアミド、  
 2 - [ 4 - ( シクロプロピルエチニル ) - 2 - オキソ - 1 - ピペリジニル ] ブタンアミド  
 、  
 2 - [ 4 - ( 3 - メチル - 1 - ブチニル ) - 2 - オキソ - 1 - ピペリジニル ] ブタンアミド、  
 2 - [ 4 - ( 1 - ブチニル ) - 2 - オキソ - 1 - ピペリジニル ] ブタンアミド、  
 2 - [ 4 - ( 2 , 2 - ジフルオロプロピル ) - 2 - オキソ - 1 - ピペリジニル ] ブタンアミド、  
 2 - [ 4 - ( 2 - クロロ - 2 , 2 - ジフルオロエチル ) - 2 - オキソ - 1 - ピペリジニル ] ブタンアミド、  
 2 - [ 4 - ( 2 - プロモ - 2 , 2 - ジフルオロエチル ) - 2 - オキソ - 1 - ピペリジニル ] ブタンアミド、  
 2 [ 4 - ( 2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル ) - 2 - オキソ - 1 - ピペリジニル ] ブタンアミド、  
 2 - [ 5 - ( ヒドロキシメチル ) - 2 - オキソ - 1 - アゼパニル ] ブタンアミド、  
 2 - ( 2 - オキソ - 5 - プロピル - 1 - アゼパニル ) ブタンアミド、  
 2 - [ 2 - オキソ - 5 - ( 3 , 3 , 3 - トリフルオロプロピル ) - 1 - アゼパニル ] ブタンアミド、  
 2 - [ 5 - ( シクロプロピルメチル ) - 2 - オキソ - 1 - アゼパニル ] ブタンアミド、  
 2 - [ 5 - ( ヨードメチル ) - 2 - オキソ - 1 - アゼパニル ] ブタンアミド、  
 2 - [ 5 - ( アジドメチル ) - 2 - オキソ - 1 - アゼパニル ] ブタンアミド、  
 2 - ( 2 - オキソ - 5 - フェニル - 1 - アゼパニル ) ブタンアミド、  
 2 - [ 2 - オキソ - 5 - ( 2 - チエニル ) - 1 - アゼパニル ] ブタンアミド、  
 2 - [ 2 - オキソ - 5 - ( 3 - チエニル ) - 1 - アゼパニル ] ブタンアミド、  
 2 - [ 5 - ( 3 - クロロフェニル ) - 2 - オキソ - 1 - アゼパニル ] ブタンアミド、  
 2 - [ 5 - ( 3 - アジドフェニル ) - 2 - オキソ - 1 - アゼパニル ] ブタンアミド、  
 2 - [ 5 - ( 2 , 2 - ジフルオロビニル ) - 2 - オキソ - 1 - アゼパニル ] ブタンアミド  
 、  
 2 - [ 5 - ( 2 , 2 - ジプロモビニル ) - 2 - オキソ - 1 - アゼパニル ] ブタンアミド、  
 2 - [ 5 - ( 2 , 2 - ジクロロビニル ) - 2 - オキソ - 1 - アゼパニル ] ブタンアミド、  
 2 - ( 5 - エチニル - 2 - オキソ - 1 - アゼパニル ) ブタンアミド、  
 2 - [ 5 - ( 5 - メチル - 2 - チエニル ) - 2 - オキソ - 1 - アゼパニル ] ブタンアミド  
 、  
 2 - [ 5 - ( 5 - ホルミル - 2 - チエニル ) - 2 - オキソ - 1 - アゼパニル ] ブタンアミド



ド、

2 - [ 5 - ( 5 - シアノ - 2 - チエニル ) - 2 - オキソ - 1 - アゼパニル ] ブタンアミド

、

2 - [ 5 - ( 3 - プロモ - 2 - チエニル ) - 2 - オキソ - 1 - アゼパニル ] ブタンアミド

、

2 - [ 5 - ( 4 - メチル - 2 - チエニル ) - 2 - オキソ - 1 - アゼパニル ] ブタンアミド

、

2 - [ 2 - オキソ - 5 - ( 3 , 3 , 3 - トリフルオロ - 1 - プロピニル ) - 1 - アゼパニル ] ブタンアミド、

2 - [ 2 - オキソ - 5 - ( 1 - プロピニル ) - 1 - アゼパニル ] ブタンアミド、

2 - [ 5 - ( シクロプロピルエチニル ) - 2 - オキソ - 1 - アゼパニル ] ブタンアミド、

2 - [ 5 - ( 3 - メチル - 1 - ブチニル ) - 2 - オキソ - 1 - アゼパニル ] ブタンアミド

、

2 - [ 5 - ( 1 - ブチニル ) - 2 - オキソ - 1 - アゼパニル ] ブタンアミド、

2 - [ 5 - ( 2 , 2 - ジフルオロプロピル ) - 2 - オキソ - 1 - アゼパニル ] ブタンアミド、

2 - [ 5 - ( 2 - クロロ - 2 , 2 - ジフルオロエチル ) - 2 - オキソ - 1 - アゼパニル ] ブタンアミド、

2 - [ 5 - ( 2 - プロモ - 2 , 2 - ジフルオロエチル ) - 2 - オキソ - 1 - アゼパニル ] ブタンアミド、

2 - [ 5 - ( 2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル ) - 2 - オキソ - 1 - アゼパニル ] ブタンアミド、

2 - [ 6 - ( ヒドロキシメチル ) - 2 - オキソ - 1 - アゼパニル ] ブタンアミド、

2 - ( 2 - オキソ - 6 - プロピル - 1 - アゼパニル ) ブタンアミド、

2 - [ 2 - オキソ - 6 - ( 3 , 3 , 3 - トリフルオロプロピル ) - 1 - アゼパニル ] ブタンアミド、

2 - [ 6 - ( シクロプロピルメチル ) - 2 - オキソ - 1 - アゼパニル ] ブタンアミド、

2 - [ 6 - ( ヨードメチル ) - 2 - オキソ - 1 - アゼパニル ] ブタンアミド、

2 - [ 6 - ( アジドメチル ) - 2 - オキソ - 1 - アゼパニル ] ブタンアミド、

2 - ( 2 - オキソ - 6 - フェニル - 1 - アゼパニル ) ブタンアミド、

2 - [ 2 - オキソ - 6 - ( 2 - チエニル ) - 1 - アゼパニル ] ブタンアミド、

2 - [ 2 - オキソ - 6 - ( 3 - チエニル ) - 1 - アゼパニル ] ブタンアミド、

2 - [ 6 - ( 3 - クロロフェニル ) - 2 - オキソ - 1 - アゼパニル ] ブタンアミド、

2 - [ 6 - ( 3 - アジドフェニル ) - 2 - オキソ - 1 - アゼパニル ] ブタンアミド、

2 - [ 6 - ( 2 , 2 - ジフルオロビニル ) - 2 - オキソ - 1 - アゼパニル ] ブタンアミド

、

2 - [ 6 - ( 2 , 2 - ジプロモビニル ) - 2 - オキソ - 1 - アゼパニル ] ブタンアミド、

2 - [ 6 - ( 2 , 2 - ジクロロビニル ) - 2 - オキソ - 1 - アゼパニル ] ブタンアミド、

2 - ( 6 - エチニル - 2 - オキソ - 1 - アゼパニル ) ブタンアミド、

2 - [ 6 - ( 5 - メチル - 2 - チエニル ) - 2 - オキソ - 1 - アゼパニル ] ブタンアミド

、

2 - [ 6 - ( 5 - ホルミル - 2 - チエニル ) - 2 - オキソ - 1 - アゼパニル ] ブタンアミド、

2 - [ 6 - ( 5 - シアノ - 2 - チエニル ) - 2 - オキソ - 1 - アゼパニル ] ブタンアミド

、

2 - [ 6 - ( 3 - プロモ - 2 - チエニル ) - 2 - オキソ - 1 - アゼパニル ] ブタンアミド

、

2 - [ 6 - ( 4 - メチル - 2 - チエニル ) - 2 - オキソ - 1 - アゼパニル ] ブタンアミド

、

2 - [ 2 - オキソ - 6 - ( 3 , 3 , 3 - トリフルオロ - 1 - プロピニル ) - 1 - アゼパニル ]

10

20

30

40

50

ル]ブタンアミド、

2 - [ 2 - オキソ - 6 - ( 1 - プロピニル ) - 1 - アゼパニル ]ブタンアミド、

2 - [ 6 - ( シクロプロピルエチニル ) - 2 - オキソ - 1 - アゼパニル ]ブタンアミド、

2 - [ 6 - ( 3 - メチル - 1 - ブチニル ) - 2 - オキソ - 1 - アゼパニル ]ブタンアミド

、

2 - [ 6 - ( 1 - ブチニル ) - 2 - オキソ - 1 - アゼパニル ]ブタンアミド、

2 - [ 6 - ( 2 , 2 - ジフルオロプロピル ) - 2 - オキソ - 1 - アゼパニル ]ブタンアミド、

2 - [ 6 - ( 2 - クロロ - 2 , 2 - ジフルオロエチル ) - 2 - オキソ - 1 - アゼパニル ]ブタンアミド、

2 - [ 6 - ( 2 - ブロモ - 2 , 2 - ジフルオロエチル ) - 2 - オキソ - 1 - アゼパニル ]ブタンアミド、

2 - [ 6 - ( 2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル ) - 2 - オキソ - 1 - アゼパニル ]ブタンアミド、

2 - [ 4 - ( ヒドロキシメチル ) - 2 - オキソ - 1 - アゼパニル ]ブタンアミド、

2 - ( 2 - オキソ - 4 - プロピル - 1 - アゼパニル )ブタンアミド、

2 - [ 2 - オキソ - 4 - ( 3 , 3 , 3 - トリフルオロプロピル ) - 1 - アゼパニル ]ブタンアミド、

2 - [ 4 - ( シクロプロピルメチル ) - 2 - オキソ - 1 - アゼパニル ]ブタンアミド、

2 - [ 4 - ( ヨードメチル ) - 2 - オキソ - 1 - アゼパニル ]ブタンアミド、

2 - [ 4 - ( アジドメチル ) - 2 - オキソ - 1 - アゼパニル ]ブタンアミド、

2 - ( 2 - オキソ - 4 - フェニル - 1 - アゼパニル )ブタンアミド、

2 - [ 2 - オキソ - 4 - ( 2 - チエニル ) - 1 - アゼパニル ]ブタンアミド、

2 - [ 2 - オキソ - 4 - ( 3 - チエニル ) - 1 - アゼパニル ]ブタンアミド、

2 - [ 4 - ( 3 - クロロフェニル ) - 2 - オキソ - 1 - アゼパニル ]ブタンアミド、

2 - [ 4 - ( 3 - アジドフェニル ) - 2 - オキソ - 1 - アゼパニル ]ブタンアミド、

2 - [ 4 - ( 2 , 2 - ジフルオロビニル ) - 2 - オキソ - 1 - アゼパニル ]ブタンアミド

、

2 - [ 4 - ( 2 , 2 - ジブロモビニル ) - 2 - オキソ - 1 - アゼパニル ]ブタンアミド、

2 - [ 4 - ( 2 , 2 - ジクロロビニル ) - 2 - オキソ - 1 - アゼパニル ]ブタンアミド、

2 - ( 4 - エチニル - 2 - オキソ - 1 - アゼパニル )ブタンアミド、

2 - [ 4 - ( 5 - メチル - 2 - チエニル ) - 2 - オキソ - 1 - アゼパニル ]ブタンアミド

、

2 - [ 4 - ( 5 - ホルミル - 2 - チエニル ) - 2 - オキソ - 1 - アゼパニル ]ブタンアミド、

2 - [ 4 - ( 5 - シアノ - 2 - チエニル ) - 2 - オキソ - 1 - アゼパニル ]ブタンアミド

、

2 - [ 4 - ( 3 - ブロモ - 2 - チエニル ) - 2 - オキソ - 1 - アゼパニル ]ブタンアミド

、

2 - [ 4 - ( 4 - メチル - 2 - チエニル ) - 2 - オキソ - 1 - アゼパニル ]ブタンアミド

、

2 - [ 2 - オキソ - 4 - ( 3 , 3 , 3 - トリフルオロ - 1 - プロピニル ) - 1 - アゼパニル ]ブタンアミド、

2 - [ 2 - オキソ - 4 - ( 1 - プロピニル ) - 1 - アゼパニル ]ブタンアミド、

2 - [ 4 - ( シクロプロピルエチニル ) - 2 - オキソ - 1 - アゼパニル ]ブタンアミド、

2 - [ 4 - ( 3 - メチル - 1 - ブチニル ) - 2 - オキソ - 1 - アゼパニル ]ブタンアミド

、

2 - [ 4 - ( 1 - ブチニル ) - 2 - オキソ - 1 - アゼパニル ]ブタンアミド、

2 - [ 4 - ( 2 , 2 - ジフルオロプロピル ) - 2 - オキソ - 1 - アゼパニル ]ブタンアミド、

ド、

10

20

30

40

50

2 - [ 4 - ( 2 - クロロ - 2 , 2 - ジフルオロエチル ) - 2 - オキソ - 1 - アゼパニル ]  
ブタンアミド、

2 - [ 4 - ( 2 - ブロモ - 2 , 2 - ジフルオロエチル ) - 2 - オキソ - 1 - アゼパニル ]  
ブタンアミド、

2 - [ 4 - ( 2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル ) - 2 - オキソ - 1 - アゼパニル ] ブタン  
アミド。

【 0 2 5 9 】

いくつかの実施形態では、本発明の方法および組成物で有用な化合物は、以下からなる  
群から選択される：

( 2 S ) - 2 - [ 5 - ( ヨードメチル ) - 2 - オキソ - 1 - ピペリジニル ] ブタンアミド 10

、  
( 2 S ) - 2 - [ 5 - ( アジドメチル ) - 2 - オキソ - 1 - ピペリジニル ] ブタンアミド

、  
2 - ( 2 - オキソ - 5 - フェニル - 1 - ピペリジニル ] ブタンアミド、

( 2 S ) - 2 - [ 4 - ( ヨードメチル ) - 2 - オキソ - 1 - ピペリジニル ] ブタンアミド

、  
2 - [ 5 - ( ヨードメチル ) - 2 - オキソ - 1 - アゼパニル ] ブタンアミド。

【 0 2 6 0 】

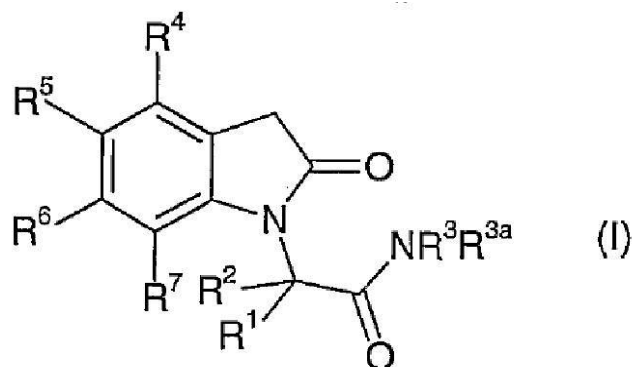
iii) 国際特許出願 W O 2 0 0 4 / 0 8 7 6 5 8 号：

式 I：

20

【 0 2 6 1 】

【 化 5 】



30

【 0 2 6 2 】

( 式中、

$R^1$  は、水素であり、

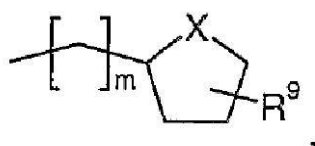
$R^2$  は、水素または C 1 ~ 2 0 - アルキルであり、

$R^3$  は、水素、C 1 ~ 2 0 - アルキル、C 4 ~ 8 - シクロアルキル、C 5 ~ 8 - シク  
ロアルケニル、アリール、芳香族または非芳香族複素環、C 1 ~ 2 0 - アルコキシ、また  
は式 - W -  $R^8$  の基であり、 $R^{3a}$  は、水素、C 1 ~ 2 0 - アルキル、または式：

40

【 0 2 6 3 】

【 化 6 】



【 0 2 6 4 】

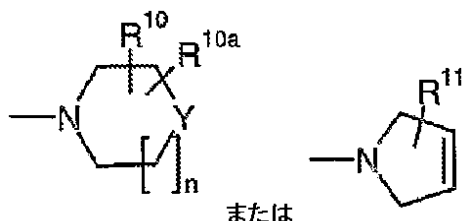
の基であるか、

$NR^3R^{3a}$  は、式：

50

【 0 2 6 5 】

【 化 7 】



の基であり、

10

R<sup>4</sup> は、水素であり、

R<sup>5</sup> は、水素；ニトロ；ハロゲン；アジド；シアノ；- S - C<sub>1</sub> ~ 4 - アルキル；- SO - C<sub>1</sub> ~ 4 - アルキル；- SO<sub>2</sub> - C<sub>1</sub> ~ 4 - アルキル；- SONH<sub>2</sub>；非置換またはハロゲンにより置換された C<sub>1</sub> ~ 20 - アルキル；または非置換またはハロゲンにより置換された C<sub>1</sub> ~ 20 - アルコキシであり、

R<sup>6</sup> は、水素、C<sub>1</sub> ~ 20 - アルキル、またはハロゲンであり、R<sup>7</sup> は、水素、C<sub>1</sub> ~ 20 - アルキル、またはハロゲンであり、W は、C<sub>1</sub> ~ 12 - アルキレン、- NH -、または - NHC(=O) - であり、

X は、O、S、または NH であり、

Y は、O、S、- CR<sup>12</sup>R<sup>13</sup>-、- NR<sup>14</sup>-、または - C(=O) - であり、

20

R<sup>8</sup> は、アリールまたは複素環であり、

R<sup>9</sup>、R<sup>10</sup>、R<sup>10a</sup>、および R<sup>11</sup> は、水素、C<sub>1</sub> ~ 4 - アルキル、ハロゲン、ヒドロキシ、またはメトキシカルボニルから独立して選択されるか、

R<sup>10</sup> および R<sup>10a</sup> は一緒になって、C<sub>3</sub> ~ 6 - アルキレンを形成し、R<sup>12</sup> は、水素、C<sub>1</sub> ~ 4 - アルキル、ハロゲン、またはヒドロキシであり、R<sup>13</sup> は、水素であるか、CR<sup>12</sup>R<sup>13</sup> はジオキソラニルであり、R<sup>14</sup> は、アリール、複素環、または式 - V - R<sup>15</sup> の基であり、V は C<sub>1</sub> ~ 12 - アルキレンであり、R<sup>15</sup> は、アリールまたは複素環であり、

30

m は 1 ~ 4 であり、

n は 0 または 1 であり、

R<sup>2</sup> が水素であり、R<sup>3</sup> が H または 2, 6 - ジイソプロピルフェニルであり、且つ R<sup>3a</sup> が H である場合、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、または R<sup>7</sup> のうちの少なくとも 1 個は水素と異なる）を有する化合物またはその薬学的に受容可能な塩もしくはその立体異性体。

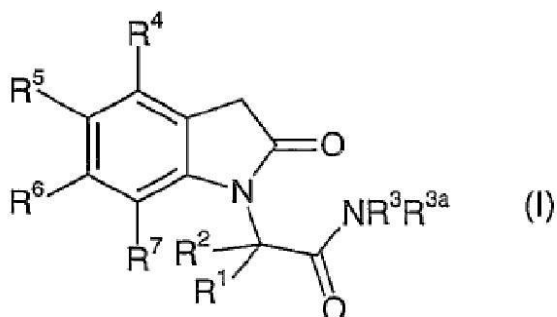
【 0 2 6 6 】

別の局面では、化合物は、式 I :

【 0 2 6 7 】

【 化 8 】

40



【 0 2 6 8 】

( 式 中、

50

$R^1$  は、水素であり、

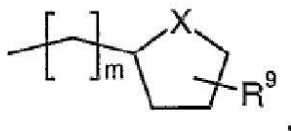
$R^2$  は、水素または  $C1 \sim 20$  - アルキルであり、

$R^3$  は、水素、 $C1 \sim 20$  - アルキル、 $C4 \sim 8$  - シクロアルキル、 $C5 \sim 8$  - シクロアルケニル、アリール、芳香族または非芳香族複素環、 $C1 \sim 20$  - アルコキシ、または式 - W -  $R^8$  の基であり、

$R^{3a}$  は、水素、 $C1 \sim 20$  - アルキル、または式：

【0269】

【化9】



10

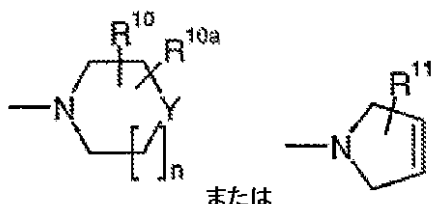
【0270】

の基であるか、

$NR^3R^{3a}$  は、式：

【0271】

【化10】



20

の基であり、

$R^4$  は、水素であり、

$R^5$  は、水素；ニトロ；ハロゲン；非置換またはハロゲンにより置換された  $C1 \sim 20$  - アルキル；または非置換またはハロゲンにより置換された  $C1 \sim 20$  - アルコキシであり、

$R^6$  は、水素、 $C1 \sim 20$  - アルキル、またはハロゲンであり、

30

$R^7$  は、水素、 $C1 \sim 20$  - アルキル、またはハロゲンであり、

Wは、 $C1 \sim 12$  - アルキレン、-NH-、または -NHC(=O)-であり、

Xは、O、S、またはNHであり、

Yは、O、S、-CR<sup>12</sup>R<sup>13</sup>-、-NR<sup>14</sup>-、または -C(=O)-であり、

$R^8$  は、アリールまたは複素環であり、

$R^9$ 、 $R^{10}$ 、 $R^{10a}$ 、および  $R^{11}$  は、水素、 $C1 \sim 4$  - アルキル、ハロゲン、ヒドロキシ、またはメトキシカルボニルから独立して選択されるか、

$R^{10}$  および  $R^{10a}$  は一緒になって、 $C3 \sim 6$  - アルキレンを形成し、

$R^{12}$  は、水素、 $C1 \sim 4$  - アルキル、ハロゲン、またはヒドロキシであり、

$R^{13}$  は、水素であるか、

40

$CR^{12}R^{13}$  はジオキサニルであり、

$R^{14}$  は、アリール、複素環、または式 - V -  $R^{15}$  の基であり、

Vは  $C1 \sim 12$  - アルキレンであり、

$R^{15}$  は、アリールまたは複素環であり、

mは1～4であり、

nは0または1であり、

$R^2$  が水素であり、 $R^3$  がHまたは2,6-ジイソプロピルフェニルであり、且つ  $R^{3a}$  がHである場合、 $R^5$ 、 $R^6$ 、または  $R^7$  のうちの少なくとも1個は水素と異なる）またはその薬学的に受容可能な塩もしくはその立体異性体を有する。

【0272】

50

用語「アルキル」を、本明細書中で使用する場合、直鎖、分枝鎖、環状の部分、またはその組み合わせを有し、且つ、1～20個の炭素原子、好ましくは1～6個の炭素原子、より好ましくは非環状アルキルについては1～4個の炭素原子およびシクロアルキルについては3～8個の炭素原子を含む、1価の飽和炭化水素基を含むと定義する。アルキル(Alkyl)部分を、ハロゲン、ヒドロキシ、アルコキシ、アルコキシカルボニル、エステル、またはアルキルアミノから独立して選択される1～5個の置換基により必要に応じて置換することができる。好ましいアルキル基は、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、トリフルオロメチル、n-ブチル、2-フルオロエチル、3-ヒドロキシプロピル、3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル、1-(ヒドロキシメチル)プロピル、3,3,3-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロピル、3-エトキシプロピル、2-エトキシ-2-オキソエチル、および3-(ジメチルアミノ)プロピルである。

10

## 【0273】

用語「シクロアルキル」は、本明細書中で使用する場合、任意の適切な基(アルキル基について上記の基から選択される1つ以上の部分が含まれるが、これらに限定されない)により置換することができる飽和環式または多環式炭化水素由来の3～18個の炭素原子、好ましくは4～8個の炭素原子の1価の基をいう。好ましいシクロアルキル基はシクロヘプチルである。

## 【0274】

用語「アルキレン」は、本明細書中で使用する場合、直鎖部分または分枝鎖部分を有し、1～12個の炭素原子、好ましくは1～6個の炭素原子を含み、且つ、任意の適切な基(アルキル基について上記の基から選択される1つ以上の部分が含まれるが、これらに限定されない)により必要に応じて置換された2価のアルキル基を示す。好ましいアルキレン基は、メチレン、エチレン、ヒドロキシエチレン、トリメチレン、またはプロピレンである。

20

## 【0275】

用語「シクロアルケニル」を、本明細書中で使用する場合、少なくとも1個の二重結合を有し、4～20個の炭素原子、好ましくは5～8個の炭素原子を含み、且つ、任意の適切な基(アルキル基について上記の基から選択される1つ以上の部分が含まれるが、これらに限定されない)により必要に応じて置換された環式不飽和炭化水素基と定義する。好ましいシクロアルケニル基は、6-(ヒドロキシメチル)シクロヘキサ-3-エン-1-イルである。

30

## 【0276】

用語「アリール」を、本明細書中で使用する場合、1～3個の環からなり、且つ6～30個の炭素原子を含み、ハロゲン、ヒドロキシ、ニトロ、C1～6-アルキル、C1～6-アルコキシ、C1～6-アルキルスルホニル、トリフルオロメチルチオ、またはピリジニルアルキルから独立して選択される1～5個の置換基によりそれぞれ必要に応じて置換された芳香族炭化水素から、1個の水素の除去により誘導された有機基(フェニルおよびナフチルなど)を含むと定義する。アリール基は、好ましくはフェニル基である。好ましいアリール基は、フェニル、3-ヒドロキシフェニル、3-フルオロフェニル、3-メチルフェニル、4-メチルフェニル、4-ヒドロキシフェニル、4-ヒドロキシ-3-メトキシフェニル、3-(2-ピリジン-2-イルエチル)フェニル、3,4-ジメチルフェニル、4-tert-ブチルフェニル、4-メチルスルホニルフェニル、2-ニトロフェニル、2-クロロ-6-フルオロフェニル、2-[(トリフルオロメチル)チオ]フェニル、2-クロロフェニル、または4-プロモフェニルである。

40

## 【0277】

用語「ハロゲン」には、本明細書中で使用する場合、Cl、Br、F、Iの原子が含まれる。

## 【0278】

用語「ニトロ」は、本明細書中で使用する場合、式-NO<sub>2</sub>の基を表わす。

## 【0279】

50

用語「ヒドロキシ」は、本明細書中で使用する場合、式 - OH の基を表わす。

【0280】

用語「アルコキシ」は、本明細書中で使用する場合、式 - OR<sup>b</sup>（式中、R<sup>b</sup>は上記定義のアルキル基である）の基を表わす。

【0281】

用語「エステル」は、本明細書中で使用する場合、式 - COOR<sup>c</sup>（式中、R<sup>c</sup>は上記定義のアルキル基またはアリアル基である）の基を表わす。

【0282】

用語「アルコキシカルボニル」は、本明細書中で使用する場合、式 - COOR<sup>d</sup>（式中、R<sup>d</sup>は上記定義のアルキル基である）の基を表わす。

10

【0283】

用語「アミノ」は、本明細書中で使用する場合、式 - NH<sub>2</sub> の基を表わす。

【0284】

用語「アルキルアミノ」は、本明細書中で使用する場合、式 - NHR<sup>e</sup>または - NR<sup>e</sup>R<sup>f</sup>（式中、R<sup>e</sup>およびR<sup>f</sup>は上記定義のアルキル基である）の基を表わす。

【0285】

用語アルキルスルホニルは、本明細書中で使用する場合、式 - SO<sub>2</sub> - R<sup>g</sup>（式中、R<sup>g</sup>はC1～4 - アルキルである）の基を表わすものと定義する。

【0286】

用語「複素環」を、本明細書中で使用する場合、炭素環構造に介在する少なくとも1個のO、S、および/またはN原子を有し、必要に応じて、炭素環構造の炭素の1つをカルボニルに置き換えることができる上記定義の芳香族または非芳香族のシクロアルキル部分またはシクロアルケニル部分を含むと定義する。

20

【0287】

芳香族複素環の非限定的な例は、ハロゲン、ヒドロキシ、チオール、アミノ、ニトロ、シアノ、アジド、C1～6 - アルコキシ、C1～6 - アルキルチオ、C1～6 - アルキル、C1～6 - ハロアルキル、ホルミル、またはエステルから独立して選択される1～5個の置換基により必要に応じて置換されたピラゾリル、フリル、イミダゾリル、トリアゾリル、オキサゾリル、ピリジニル、ピロリル、チエニル、イソチアゾリル、ベンゾイミダゾリル、テトラゾリル、イソオキサゾリル、オキサゾリル、チアゾリル、1, 2, 4 - チアジアゾリル、オキサジアゾール、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、イソインドリル、トリアゾロピリジニル、イミダゾロピリジニル、ピロロピリミジニル、ピラゾロピリミジニル、キナゾリニル、キノリジニル、ナフチリジニル、キノリル、イソキノリル、イソベンゾフラニル、ベンゾチエニル、インドリル、インドリジニル、プリニル、カルバゾリル、チエノ(2, 3 - b)フラニル、チアントレニル、ベンゾチアゾリル、ベンゾオキサゾリル、シンノリニル、キノキサリニル、フェノチアジニル、イソクロマニル、およびキサンテニルである。より好ましい芳香族複素環は、ピラゾリル、フリル、イミダゾリル、トリアゾリル、オキサゾリル、およびピリジニルである。

30

【0288】

非芳香族複素環の非限定的な例は、ハロゲン、ヒドロキシ、チオール、アミノ、ニトロ、シアノ、アジド、C1～6 - アルコキシ、C1～6 - アルキルチオ、C1～6 - アルキル、C1～6 - ハロアルキル、ホルミル、またはエステルから独立して選択される1～5個の置換基により必要に応じて置換されたテトラヒドロフラニル、ペペリジニル、ペペリジニル、ピペラジニル、イミダゾリジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ピロリジニル、チアゾリジニル、インドリニル、テトラヒドロベンゾアゾシニル、ジヒドロイソクロメニル、テトラヒドロピラニル、オキソオクタヒドロキノリニル、ジオキソラニル、1 - オキサスピロ(4.5)デカ - 2 - イル、ピロリジニル、2 - オキソ - ピロリジニル、8 - チアピシクロ[3.2.1]シクロオクタニル、1, 4 - ジチエパニル、テトラヒドロ - 2H - チオピラニル、アゼパニル、およびアゾカニルである。より好ましい非芳香族複素環は、テトラヒドロフラニル、ペペリジニル、ペペリジニル、ピペラジニル、イミダゾリ

40

50

ジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ピロリジニル、チアゾリジニル、インドリニル、テトラヒドロ - 1 - ベンゾアゾシン - 1 ( 2 H ) - イル、3 , 4 - ジヒドロ - 1H - イソクロメン - 1 - イル、テトラヒドロピラニル、オキソオクタヒドロキノリニル、およびジオキサニルである。用語「複素環」には、上記複素環のいずれかがアリアル環、シクロアルキル環、シクロアルケニル環、または別の単環式複素環から独立して選択される 1 個または 2 個の環に縮合するか、単環式複素環基が、アルキレン基により架橋している二環式、三環式、および四環式のスピロ基 ( キヌクリジニル、7 - アザビシクロ ( 2 . 2 . 1 ) ヘプタニル、7 - オキサビシクロ ( 2 . 2 . 1 ) ヘプタニル、および 8 - アザビシクロ ( 3 . 2 . 1 ) オクタニルなど ) も含まれる。

【 0 2 8 9 】

用語「ピリジニルアルキル」は、本明細書中で使用する場合、式 - R<sup>h</sup> - ピリジニル ( 式中、R<sup>h</sup> は C 1 ~ 4 - アルキレンである ) の基を表わす。

【 0 2 9 0 】

用語「アジド」は、本明細書中で使用する場合、式 - N<sub>3</sub> の基を表わす。

【 0 2 9 1 】

用語「シアノ」は、本明細書中で使用する場合、式 - C N の基を表わす。

【 0 2 9 2 】

一般に、R<sup>2</sup> は水素または C 1 ~ 4 - アルキルである。

【 0 2 9 3 】

好ましくは、R<sup>2</sup> は、水素、メチル、またはエチルである。より好ましくは、R<sup>2</sup> は水素またはメチルである。

【 0 2 9 4 】

一般に、R<sup>3</sup> は、水素；非置換であるか、ハロゲン、ヒドロキシ、アルコキシ、アルコキシカルボニル、またはアルキルアミノから選択される 1 ~ 5 個の置換基により置換された C 1 ~ 6 - アルキル；C 5 ~ 7 - シクロアルキル；( ヒドロキシメチル ) シクロヘキサニル；非置換であるか、ハロゲン、C 1 ~ 4 - アルキル、ヒドロキシ、メトキシ、ニトロ、メチルスルホニル、トリフルオロメチルチオ、またはピリジニルアルキルから選択される 1 ~ 5 個の置換基により置換されたフェニル；非置換であるか、メトキシにより置換されたピリジニル；トリアゾリル；C 1 ~ 4 - アルコキシ；または式 - W - R<sup>8</sup> ( 式中、

一般に、W は、非置換であるか、ハロゲン、ヒドロキシ、C 1 ~ 4 - アルキル、またはアルコキシにより置換された C 1 ~ 4 - アルキレン；- NH - ；または - NH C ( = O ) - であり、

R<sup>8</sup> は、非置換であるか、ハロゲン、C 1 ~ 4 - アルキル、ヒドロキシ、メトキシ、ニトロ、メチルスルホニル、またはトリフルオロメチルチオから選択される 1 ~ 5 個の置換基により置換されたフェニル；非置換であるか、メチルにより置換されたフリル；ピラゾリル；ピリジニル；モルホリニル；テトラヒドロベンゾアゾシニル；非置換であるか、メチルにより置換されたピペリジニル；ジヒドロイソクロメニル、またはジヒドロイミダゾリルである ) の基である。

【 0 2 9 5 】

好ましくは、R<sup>3</sup> は、水素、n - ブチル、シクロヘプチル、2 - フルオロエチル、3 - ヒドロキシプロピル、3 - ヒドロキシ - 2 , 2 - ジメチルプロピル、1 - ( ヒドロキシメチル ) プロピル、3 , 3 , 3 - トリフルオロ - 2 - ヒドロキシプロピル、3 - エトキシプロピル、2 - エトキシ - 2 - オキソエチル、3 - ( ジメチルアミノ ) プロピル、6 - ( ヒドロキシメチル ) シクロヘキサ - 3 - エン - 1 - イル、3 - ヒドロキシフェニル、3 - フルオロフェニル、3 - ( 2 - ピリジン - 2 - イルエチル ) フェニル、3 , 4 - ジメチルフェニル、4 - t e r t - ブチルフェニル、ベンジル、4 - ヒドロキシ - 3 - メトキシベンジル、4 - メチルスルホニルベンジル、2 - ニトロベンジル、2 - クロロ - 6 - フルオロベンジル、2 - [ ( トリフルオロメチル ) チオ ] ベンジル、2 - ヒドロキシ - 2 - フェニルエチル、2 - ( 3 , 4 - ジメトキシフェニル ) エチル、2 - ( 2 - クロロフェニル ) エチル、2 - ( 4 - メチルフェニル ) エチル、( 4 - プロモフェニル ) アミノ、ピリジン -

10

20

30

40

50



3 - イル、6 - メトキシピリジン - 3 - イル、4 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イル、ピリジン - 4 - イルメチル、(5 - メチル - 2 - フリル)メチル、3 - (1 H - ピラゾール - 1 - イル)プロピル、2 - モルホリン - 4 - イルエチル、2 - ((3, 4, 5, 6 - テトラヒドロ - 1 - ベンゾアゾシン - 1 (2 H) - イル)プロピル、2 - (2 - メチルピペリジン - 1 - イル)エチル、3, 4 - ジヒドロ - 1H - イソクロメン - 1 - イルメチル、メトキシ、(4 - ピリジニルカルボニル)アミノ、または4, 5 - ジヒドロ - 1 H - イミダゾール - 2 - イルアミノである。より好ましくは、 $R^3$  は水素である。

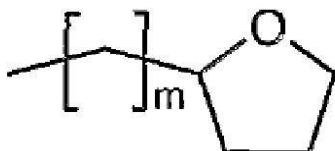
【0296】

一般に、 $R^{3a}$  は、水素、C 1 ~ 4 - アルキル、または式：

【0297】

10

【化11】



【0298】

(式中、

$m$  は 1 ~ 4 である)の基である。

【0299】

20

好ましくは、 $R^{3a}$  は、水素、メチル、またはテトラヒドロフラン - 2 - イルメチルである。より好ましくは、 $R^{3a}$  は水素である。

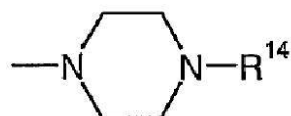
【0300】

別の実施形態では、 $NR^3R^{3a}$  は、非置換であるか、ヒドロキシにより置換されたピペリジニル；チオモルホリニル；非置換であるか、C 1 ~ 4 - アルコキシカルボニルにより置換されたチアゾリジニル；2, 5 - ジヒドロ - 1H - ピロール - 1 - イル；1, 4 - ジオキサ - 8 - アザスピロ[4.5]デカ - 8 - イル；4 - オキソオクタヒドロ - 1 (2 H) - キノリニル；または式：

【0301】

【化12】

30



【0302】

(式中、 $R^{14}$  はピリジニル；非置換であるか、ハロゲン、ヒドロキシ、C 1 ~ 4 - アルキルにより置換されたフェニル；または式 - V -  $R^{15}$  (式中、V は非置換の C 1 ~ 4 - アルキレンであり、 $R^{15}$  はフェニルまたはモルホリニルである)である)の基である。

【0303】

好ましい実施形態では、 $NR^3R^{3a}$  は、4 - ピリジン - 2 - イルピペラジン - 1 - イル、4 - (3 - メチルフェニル)ピペラジン - 1 - イル、4 - (4 - ヒドロキシフェニル)ピペラジン - 1 - イル、4 - (2 - フェニルエチル)ピペラジン - 1 - イル、4 - (2 - モルホリン - 4 - イルエチル)ピペラジン - 1 - イル、3 - ヒドロキシピペリジン - 1 - イル、チオモルホリン - 4 - イル、4 - メトキシカルボニル - 1, 3 - チアゾリジン - 3 - イル、2, 5 - ジヒドロ - 1H - ピロール - 1 - イル、1, 4 - ジオキサ - 8 - アザスピロ[4.5]デカ - 8 - イル、または4 - オキソオクタヒドロ - 1 (2 H) - キノリニルである。

40

【0304】

一般に、 $R^5$  は、水素、ニトロ、ハロゲン、非置換であるか、ハロゲンにより置換された C 1 ~ 4 - アルキル、または非置換であるか、ハロゲンにより置換された C 1 ~ 4 - ア

50

ルコキシである。

【0305】

好ましくは、 $R^5$  は、水素、メチル、エチル、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、 $n$ -プロピル、イソプロピル、ニトロ、またはハロゲンである。より好ましくは、 $R^5$  はハロゲンまたはトリフルオロメチルである。

【0306】

一般に、 $R^6$  は、水素、 $C1 \sim 6$ -アルキル、またはハロゲンである。

【0307】

好ましくは、 $R^6$  は、水素、メチル、または $Cl$ である。より好ましくは、 $R^6$  は水素である。

10

【0308】

一般に、 $R^7$  は、水素、メチル、またはハロゲンである。

【0309】

好ましくは、 $R^7$  は、水素、メチル、 $Br$ 、 $F$ 、または $Cl$ である。より好ましくは、 $R^7$  は、水素、 $Br$ 、または $F$ である。

【0310】

1つ以上のこれらの好ましい化合物基の組み合わせが特に好ましい。

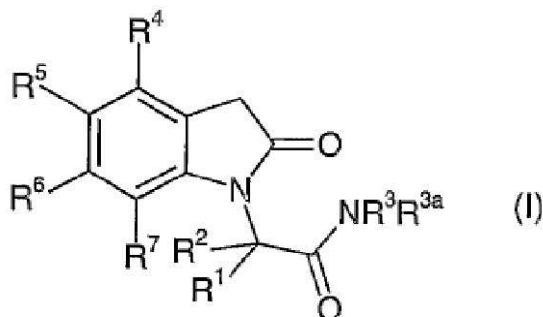
【0311】

好ましい実施形態では、化合物は、式 I :

20

【0312】

【化13】



30

【0313】

(式中、

$R^1$  は水素であり、

$R^2$  は水素または $C1 \sim 4$ -アルキルであり、

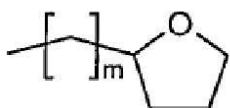
$R^3$  は、水素；非置換であるか、ハロゲン、ヒドロキシ、アルコキシ、アルコキシカルボニル、またはアルキルアミノから選択される1~5個の置換基により置換された $C1 \sim 6$ -アルキル； $C5 \sim 7$ -シクロアルキル；(ヒドロキシメチル)シクロヘキセニル；非置換であるか、ハロゲン、 $C1 \sim 4$ -アルキル、ヒドロキシ、メトキシ、ニトロ、メチルスルホニル、トリフルオロメチルチオ、またはピリジニルアルキルから選択される1~5個の置換基により置換されたフェニル；非置換であるか、メトキシにより置換されたピリジニル；トリアゾリル； $C1 \sim 4$ -アルコキシ；または式-W- $R^8$ の基であり、

40

$R^{3a}$  は、水素、 $C1 \sim 4$ -アルキル、または式：

【0314】

【化14】



【0315】

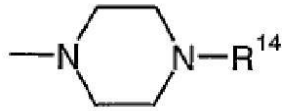
の基であるか、

50

$\text{NR}^3\text{R}^{3a}$  は、非置換であるか、ヒドロキシにより置換されたピペリジニル；チオモルホリニル；非置換であるか、C 1 ~ 4 - アルコシカルボニルにより置換されたチアゾリジニル；2, 5 - ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル；1, 4 - ジオキサ-8-アザスピロ[4.5]デカ-8-イル；4-オキソオクタヒドロ-1(2H)-キノリニル；または式：

【0316】

【化15】



10

【0317】

の基であり、

$\text{R}^4$  は水素であり、

$\text{R}^5$  は、水素；ニトロ；ハロゲン；非置換であるか、ハロゲンにより置換された C 1 ~ 4 - アルキル；または非置換であるか、ハロゲンにより置換された C 1 ~ 4 - アルコシであり、

$\text{R}^6$  は、水素、C 1 ~ 6 - アリル、またはハロゲンであり、

$\text{R}^7$  は、水素、メチル、またはハロゲンであり、

20

W は、非置換であるか、ハロゲン、ヒドロキシ、C 1 ~ 4 - アルキル、またはアルコシにより置換された C 1 ~ 4 - アルキレン；-NH-；または-NHC(=O)-であり、

$\text{R}^8$  は、非置換であるか、ハロゲン、C 1 ~ 4 - アルキル、ヒドロキシ、メトキシ、ニトロ、メチルスルホニル、またはトリフルオロメチルチオから選択される 1 ~ 5 個の置換基により置換されたフェニル；非置換であるか、メチルにより置換されたフリル；ピラゾリル；ピリジニル；モルホリニル；テトラヒドロベンゾアゾシニル；非置換であるか、メチルにより置換されたピペリジニル；ジヒドロイソクロメニル、またはジヒドロイミダゾリルであり、

$\text{R}^{14}$  は、ピリジニル；非置換であるか、ハロゲン、ヒドロキシ、C 1 ~ 4 - アルキルにより置換されたフェニル；または式 - V -  $\text{R}^{15}$  の基であり、

30

V は非置換 C 1 ~ 4 - アルキレンであり、

$\text{R}^{15}$  はフェニルまたはモルホリニルであり、

m は 1 ~ 4 であり、

$\text{R}^2$  が水素であり、 $\text{R}^3$  が H または 2, 6 - ジイソプロピルフェニルであり、且つ  $\text{R}^{3a}$  が H である場合、 $\text{R}^5$ 、 $\text{R}^6$ 、または  $\text{R}^7$  のうちの少なくとも 1 個は水素と異なる）またはその薬学的に受容可能な塩もしくはその立体異性体を有する。

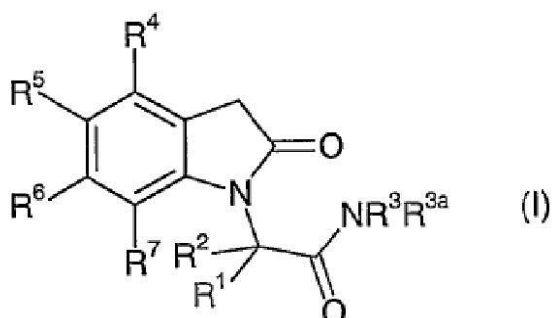
【0318】

より好ましい実施形態では、化合物は、式 I：

【0319】

40

【化16】



50

## 【0320】

(式中、

$R^1$  は水素であり、

$R^2$  は、水素、メチル、またはエチルであり、

$R^3$  は、水素、*n*-ブチル、シクロヘブチル、2-フルオロエチル、3-ヒドロキシプロピル、3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル、1-(ヒドロキシメチル)プロピル、3,3,3-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロピル、3-エトキシプロピル、2-エトキシ-2-オキソエチル、3-(ジメチルアミノ)プロピル、6-(ヒドロキシメチル)シクロヘキサ-3-エン-1-イル、3-ヒドロキシフェニル、3-フルオロフェニル、3-(2-ピリジン-2-イルエチル)フェニル、3,4-ジメチルフェニル、4-*tert*-ブチルフェニル、ベンジル、4-ヒドロキシ-3-メトキシベンジル、4-メチルスルホニルベンジル、2-ニトロベンジル、2-クロロ-6-フルオロベンジル、2-[(トリフルオロメチル)チオ]ベンジル、2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル、2-(3,4-ジメトキシフェニル)エチル、2-(2-クロロフェニル)エチル、2-(4-メチルフェニル)エチル、(4-プロモフェニル)アミノ、ピリジン-3-イル、6-メトキシピリジン-3-イル、4*H*-1,2,4-トリアゾール-3-イル、ピリジン-4-イルメチル、(5-メチル-2-フリル)メチル、3-(1*H*-ピラゾール-1-イル)プロピル、2-モルホリン-4-イルエチル、2-((3,4,5,6-テトラヒドロ-1-ベンゾアゾシン-1(2*H*))-イル)プロピル、2-(2-メチルピペリジン-1-イル)エチル、3,4-ジヒドロ-1*H*-イソクロメン-1-イルメチル、メトキシ、(4-ピリジニルカルボニル)アミノ、または4,5-ジヒドロ-1*H*-イミダゾール-2-イルアミノであり、

$R^{3a}$  は、水素、メチル、またはテトラヒドロフラン-2-イルメチルであるか、

$NR^3R^{3a}$  は、4-ピリジン-2-イルピペラジン-1-イル、4-(3-メチルフェニル)ピペラジン-1-イル、4-(4-ヒドロキシフェニル)ピペラジン-1-イル、4-(2-フェニルエチル)ピペラジン-1-イル、4-(2-モルホリン-4-イルエチル)ピペラジン-1-イル、3-ヒドロキシピペリジン-1-イル、チオモルホリン-4-イル、4-メトキシカルボニル-1,3-チアゾリジン-3-イル、2,5-ジヒドロ-1*H*-ピロール-1-イル、1,4-ジオキサ-8-アザスピロ[4.5]デカ-8-イル、または4-オキソオクタヒドロ-1(2*H*)-キノリニルであり、

$R^4$  は、水素であり、

$R^5$  は、水素、メチル、エチル、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、*n*-プロピル、イソプロピル、ニトロ、またはハロゲンであり、

$R^6$  は、水素、メチル、またはC1であり、

$R^7$  は、水素、メチル、Br、F、またはC1であり、

$R^2$  が水素であり、 $R^3$  がHまたは2,6-ジイソプロピルフェニルであり、且つ $R^{3a}$  がHである場合、 $R^5$ 、 $R^6$ 、または $R^7$  のうちの少なくとも1個は水素と異なる) またはその薬学的に受容可能な塩もしくはその立体異性体を有する。

## 【0321】

より好ましくは、 $R^2$  は水素またはメチルであり、 $R^3$  は水素であり、 $R^{3a}$  は水素であり、 $R^5$  はハロゲンまたはトリフルオロメチルであり、 $R^6$  は水素であり、 $R^7$  は、水素、Br、またはFである。

## 【0322】

全ての上記範囲では、 $R^2$  がC1~20-アルキルである場合、 $R^2$  が結合する炭素原子が「S」配置であることが好ましい。

## 【0323】

いくつかの実施形態では、本発明の方法および組成物で有用な化合物は、以下からなる群から選択される：2-(5-ヨード-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1*H*-インドール-1-イル)アセトアミド；2-(5-クロロ-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1*H*-イ

10

20

30

40

50

ンドール - 1 - イル) アセトアミド; 2 - ( 5 , 7 - ジブromo - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジ  
 ヒドロ ( d t h y d r o ) - 1H - インドール - 1 - イル) アセトアミド; 2 - ( 5 - ニトロ  
 - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インドール - 1 - イル) アセトアミド; 2 - ( 5 - メチル - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インドール - 1 - イル) アセトアミ  
 ド; 2 - ( 5 - クロロ - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1H - インドール - 1 - イル) プロ  
 パンアミド; ( 2 R ) - 2 - ( 5 - クロロ - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - イン  
 ドール - 1 - イル) プロパンアミド; ( 2 S ) - 2 - ( 5 - クロロ - 2 - オキソ - 2 , 3  
 - ジヒドロ - 1 H - インドール - 1 - イル) プロパンアミド; 2 - [ 2 - オキソ - 5 - ( 10  
 トリフルオロメトキシ) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1H - インドール - 1 - イル] アセトアミド;  
 2 - ( 5 - イソプロピル - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インドール - 1 - イル )  
 アセトアミド; 2 - ( 5 - エチル - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インドール  
 - 1 - イル) アセトアミド; 2 - ( 5 - フルオロ - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H  
 - インドール - 1 - イル) アセトアミド; 2 - ( 5 , 7 - ジメチル - 2 - オキソ - 2 , 3  
 - ジヒドロ - 1H - インドール - 1 - イル) アセトアミド; 2 - ( 5 - ブromo - 2 - オキソ -  
 2 , 3 - ジヒドロ - 1H - インドール - 1 - イル) アセトアミド; 2 - ( 2 - オキソ - 5 - ブ  
 ロピル - 2 , 3 - ジヒドロ - 1H - インドール - 1 - イル) アセトアミド; 2 - [ 2 - オキソ  
 - 5 - ( トリフルオロメチル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1H - インドール - 1 - イル] アセトア  
 ミド; 2 - ( 5 , 6 - ジメチル - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1H - インドール - 1 - イ  
 ル) アセトアミド; 2 - ( 7 - クロロ - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1H - インドール -  
 1 - イル) アセトアミド; 2 - ( 6 - クロロ - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1H - インド  
 ール - 1 - イル) アセトアミド; 2 - ( 5 - クロロ - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1H - インド  
 ール - 1 - イル) アセトアミド; 2 - ( 5 - クロロ - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1H - インド  
 ール - 1 - イル) プタンアミド; ( + ) - 2 - ( 5 - クロロ - 2 - オキソ - 2 , 3  
 - ジヒドロ - 1H - インドール - 1 - イル) プタンアミド; ( - ) - 2 - ( 5 - クロロ - 2 -  
 オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1H - インドール - 1 - イル) プタンアミド; 2 - ( 5 - メチル  
 - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インドール - 1 - イル) プロパンアミド; ( +  
 ) - 2 - ( 5 - メチル - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インドール - 1 - イル)  
 プロパンアミド; ( - ) - 2 - ( 5 - メチル - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1H - インド  
 ール - 1 - イル) プロパンアミド; 2 - ( 5 - ブromo - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ -  
 1 H - インドール - 1 - イル) プロパンアミド; ( - ) - 2 - ( 5 - ブromo - 2 - オキソ  
 - 2 , 3 - ジヒドロ - 1H - インドール - 1 - イル) プロパンアミド; ( + ) - 2 - ( 5 - ブ  
 romo - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インドール - 1 - イル) プロパンアミド;  
 2 - ( 5 - クロロ - 7 - フルオロ - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インドール -  
 1 - イル) アセトアミド; 2 - ( 5 - クロロ - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - イ  
 ンドール - 1 - イル) - N - ( 3 - ヒドロキシフェニル) アセトアミド; 2 - ( 5 - クロ  
 ロ - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1H - インドール - 1 - イル) - N - ( 3 - フルオロフ  
 ェニル) アセトアミド; 2 - ( 5 - クロロ - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1H - インド  
 ール - 1 - イル) - N - [ 3 - ( 2 - ピリジン - 2 - イルエチル) フェニルラセタルニド;  
 2 - ( 5 - クロロ - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インドール - 1 - イル) - N  
 - [ 6 - ( ヒドロキシメチル) シクロヘキサ - 3 - エン - 1 - イル] アセトアミド; 5 -  
 クロロ - 1 - [ 2 - オキソ - 2 - ( 4 - ピリジン - 2 - イルピペラジン - 1 - イル) エチ  
 ル 3 - 1 , 3 - ジヒドロ - 2 H - インドール - 2 - オン; 5 - クロロ - 1 - { 2 - [ 4 -  
 ( 3 - メチルフェニル) ピペラジン - 1 - イル] - 2 - オキソエチル } - 1 , 3 - ジヒド  
 ロ - 2 H - インドール - 2 - オン; 2 - ( 5 - クロロ - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ -  
 1 H - インドール - 1 - イル) - N - ( 4 - ヒドロキシ - 3 - メトキシベンジル) アセト  
 アミド; 2 - ( 5 - クロロ - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1H - インドール - 1 - イル)  
 - N - ( ピリジン - 4 - イルメチル) - N - ( テトラヒドロフラン - 2 - イルメチル) ア  
 セトアミド; 5 - クロロ - 1 - [ 2 - ( 3 - ヒドロキシピペリジン - 1 - イル) - 2 - オ  
 キソエチル] - 1 , 3 - ジヒドロ - 2 H - インドール - 2 - オン; 2 - ( 5 - クロロ - 2  
 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インドール - 1 - イル) - N ' - イソニコチノイル  
 アセトヒドラジド; 5 - クロロ - 1 - ( 2 - オキソ - 2 - チオモルホリン - 4 - イルエチ  
40  
50

ル) - 1, 3 - ジヒドロ - 2 H - インドール - 2 - オン; 2 - ( 5 - クロロ - 2 - オキソ  
 - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インドール - 1 - イル) - N - ( 4 H - 1, 2, 4 - トリア  
 ザール - 3 - イル) アセトアミド; 2 - ( 5 - クロロ - 2 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 1  
 H - インドール - 1 - イル) - N - [ 4 - (メチルスルホニル) ベンジル] アセトアミド;  
 1 - [ ( 5 - クロロ - 2 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インドール - 1 - イル) ア  
 セチル] オクタヒドロキノリン - 4 ( 1 H) - オン; N' - ( 4 - プロモフェニル) - 2  
 - ( 5 - クロロ - 2 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インドール - 1 - イル) アセトヒド  
 ラジド; 2 - ( 5 - クロロ - 2 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インドール - 1 - イ  
 ル) - N - ( 6 - メトキシピリジン - 3 - イル) アセトアミド; N - ブチル - 2 - ( 5 -  
 クロロ - 2 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インドール - 1 - イル) アセトアミド;  
 2 - ( 5 - クロロ - 2 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インドール - 1 - イル) - N  
 - ( 3 - ヒドロキシプロピル) アセトアミド; 2 - ( 5 - クロロ - 2 - オキソ - 2, 3 -  
 ジヒドロ - 1 H - インドール - 1 - イル) - N - [ 3 - (ジメチルアミノ) プロピル] ア  
 セトアミド; 5 - クロロ - 1 - { 2 - オキソ - 2 [ 4 - ( 2 - フェニルエチル) ピペラジ  
 ン ( p p e r a z i n ) - 1 - イル] エチル } - 1, 3 - ジヒドロ - 2 H - インドール -  
 2 - オン; { [ ( 5 - クロロ - 2 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インドール - 1 - イル  
 ) アセチル] アミノ } 酢酸エチル; 2 - ( 5 - クロロ - 2 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロ -  
 1 H - インドール - 1 - イル) - N - ( 3 - エトキシプロピル) アセトアミド; 2 - ( 5  
 - クロロ - 2 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インドール - 1 - イル) - N - ( 2 - フル  
 オロエチル) アセトアミド; 2 - ( 5 - クロロ - 2 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - イ  
 ンドール - 1 - イル) - N - メトキシ - N - メチルアセトアミド; 2 - ( 5 - クロロ - 2 -  
 オキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インドール - 1 - イル) - N - ( 3, 4 - ジメチルフ  
 ェニル) アセトアミド; N - ( 4 - t e r t - ブチルフェニル) - 2 - ( 5 - クロロ - 2  
 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インドール - 1 - イル) アセトアミド; 2 - ( 5 - クロ  
 ロ - 2 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インドール - 1 - イル) - N - ( 3 - ヒドロキシ  
 - 2, 2 - ジメチルプロピル) アセトアミド; 2 - ( 5 - クロロ - 2 - オキソ - 2, 3 -  
 ジヒドロ - 1 H - インドール - 1 - イル) - N - [ 1 - (ヒドロキシメチル) プロピル]  
 アセトアミド; 2 - ( 5 - クロロ - 2 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インドール - 1 -  
 イル) - N - ( 3, 3, 3 - トリフルオロ - 2 - ヒドロキシプロピル) アセトアミド; 2  
 - ( 5 - クロロ - 2 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インドール - 1 - イル) - N - ( 2  
 - ヒドロキシ - 2 - フェニルエチル) アセトアミド; 5 - クロロ - 1 - { 2 - [ 4 - ( 4  
 - ヒドロキシフェニル) ピペラジン - 1 - イル] - 2 - オキソエチル } - 1, 3 - ジヒド  
 ロ - 2 H - インドール - 2 - オン; 2 - ( 5 - クロロ - 2 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロ -  
 1 H - インドール - 1 - イル) - N - (ピリジン - 4 - イルメチル) アセトアミド; 2 -  
 ( 5 - クロロ - 2 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インドール - 1 - イル) - N - [  
 ( 5 - メチル - 2 - フリル) メチル] アセトアミド; 2 - ( 5 - クロロ - 2 - オキソ - 2  
 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インドール - 1 - イル) - N - [ 3 - (1H-ピラゾール - 1 - イル) プ  
 ロピル] アセトアミド; 3 - [ ( 5 - クロロ - 2 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - イ  
 ンドール - 1 - イル) アセチル] - 1, 3 - チアゾリジン - 4 - カルボン酸メチル; 5 -  
 クロロ - 1 - [ 2 - ( 2, 5 - ジヒドロ - 1 H - ピロール - 1 - イル) - 2 - オキソエチル]  
 - 1, 3 - ジヒドロ - 2 H - インドール - 2 - オン; 2 - ( 5 - クロロ - 2 - オキソ - 2  
 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インドール - 1 - イル) - N' - ( 4, 5 - ジヒドロ - 1 H - イミダゾ  
 ール - 2 - イル) アセトヒドラジド; 2 - ( 5 - クロロ - 2 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 1  
 H - インドール - 1 - イル) - N - [ 2 - ( 3, 4 - ジメトキシフェニル) エチル] アセト  
 アミド; 2 - ( 5 - クロロ - 2 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インドール - 1 - イ  
 ル) - N - [ 2 - ( 2 - クロロフェニル) エチルアセトアニリド; 2 - ( 5 - クロロ - 2  
 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インドール - 1 - イル) - N - [ 2 - ( 4 - メチル  
 フェニル) エチル] アセトアミド; 2 - ( 5 - クロロ - 2 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロ -  
 1 H - インドール - 1 - イル) - N - ( 2 - モルホリン - 4 - イルエチル) アセトアミド  
 ; 2 - ( 5 - クロロ - 2 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インドール - 1 - イル) - N -

10

20

30

40

50

[ 2 - ( 3 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロ - 1 - ベンゾアゾシン - 1 ( 2 H ) - イル ) プロピル ] アセトアミド ; 2 - ( 5 - クロロ - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1H - インドール - 1 - イル ) - N - [ 2 - ( 2 - メチルピペリジン - 1 - イル ) エチル ] アセトアミド ; 2 - ( 5 - クロロ - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1H - インドール - 1 - イル ) - N - ( 2 - ニトロベンジル ) アセトアミド ; 2 - ( 5 - クロロ - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1H - インドール - 1 - イル ) - N - ( 3 , 4 - ジヒドロ - 1H - イソクロメン - 1 - イリンエチル ) アセトアミド ; N - ( 2 - クロロ - 6 - フルオロベンジル ) - 2 - ( 5 - クロロ - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1H - インドール - 1 - イル ) アセトアミド ; N - ベンジル - 2 - ( 5 - クロロ - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1H - インドール - 1 - イル ) - N - メチルアセトアミド ; 2 - ( 5 - クロロ - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ ( d t h y d r o ) - 1H - インドール - 1 - イル ) - N - { 2 - [ ( トリフルオロメチル ) チオ ] ベンジル } アセトアミド ; 5 - クロロ - 1 - [ 2 - ( 1 , 4 - ジオキサ - 8 - アザスピロ [ 4 . 5 ] デカ - 8 - イル ) - 2 - オキソエチル ] - 1 , 3 - ジヒドロ - 2 H - インドール - 2 - オン ; 2 - ( 5 - クロロ - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1H - インドール - 1 - イル ) - N - シクロヘプチルアセトアミド ; 5 - クロロ - 1 - { 2 - [ 4 - ( 2 - モルホリン - 4 - イルエチル ) ピペラジン - 1 - イル ] - 2 - オキソエチル } - 1 , 3 - ジヒドロ - 2 H - インドール - 2 - オン ; および 2 - ( 5 - クロロ - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インドール - 1 - イル ) - N - ピリジン - 3 - イルアセトアミド。

10

## 【 0 3 2 4 】

いくつかの実施形態では、本発明の方法および組成物で有用な化合物は、以下からなる群から選択される： 2 - ( 5 - ヨード - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インドール - 1 - イル ) アセトアミド ; 2 - ( 5 - クロロ - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1H - インドール - 1 - イル ) アセトアミド ; 2 - ( 5 , 7 - ジブプロモ - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インドール - 1 - イル ) アセトアミド ; ( 2 S ) - 2 - ( 5 - クロロ - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インドール - 1 - イル ) プロパンアミド ; 2 - [ 2 - オキソ - 5 - ( トリフルオロメチル ) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1H - インドール - 1 - イル ] アセトアミド、および 2 - ( 5 - クロロ - 7 - フルオロ - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インドール - 1 - イル ) アセトアミド。

20

## 【 0 3 2 5 】

別の実施形態では、本発明の方法および組成物で有用な化合物は、以下からなる群から選択される： 2 - ( 5 - クロロ - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インドール - 1 - イル ) アセトアミドおよび ( 2 S ) - 2 - ( 5 - クロロ - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1H - インドール - 1 - イル ) プロパンアミド。

30

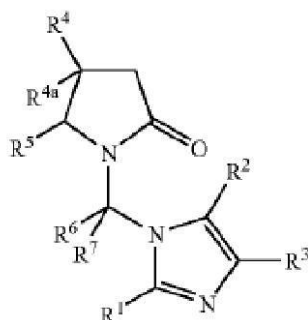
## 【 0 3 2 6 】

iv) 米国特許第 7 , 2 4 4 , 7 4 7 号 :

式 I :

## 【 0 3 2 7 】

## 【 化 1 7 】



(I)

40

## 【 0 3 2 8 】

50

(式中、

$R^1$  は、水素、 $C_{1 \sim 20}$  アルキル、 $C_{3 \sim 8}$  シクロアルキル、ハロゲン、ヒドロキシ、アルコキシ、アリアルオキシ、エステル、アミド、シアノ、ニトロ、アミノ、グアニジン、アミノ誘導体、アルキルチオ、アリアルチオ、アルキルスルホニル、アリアルスルホニル、アルキルスルフィニル、アリアルスルフィニル、アリアル、または複素環であり、

$R^2$  は、水素、 $C_{1 \sim 20}$  アルキル、アルコキシ、アミノ、ハロゲン、ヒドロキシ、エステル、アミド、ニトロ、シアノ、カルバメート、またはアリアルであり、

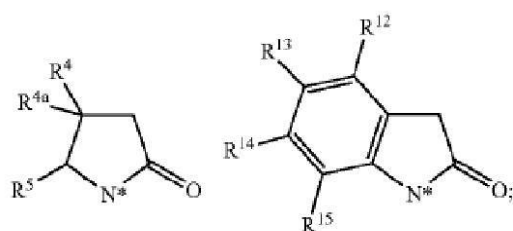
$R^3$  は、水素、 $C_{1 \sim 20}$  アルキル、アルコキシ、アミノ、ハロゲン、ヒドロキシ、エステル、アミド、ニトロ、シアノ、カルバメート、またはアリアルであるか、

10

$R^2$  および  $R^3$  は、イミダゾール環と一緒にあって、以下：

【0329】

【化18】



20

【0330】

の 1 H - ベンゾイミダゾール環を形成することができ、

$R^4$  は、水素、 $C_{1 \sim 20}$  アルキル、 $C_{2 \sim 12}$  アルケニル、 $C_{2 \sim 12}$  アルキニル、アリアル、アジド、アルコキシカルボニルアミノ、アリアルスルホニルオキシ、または複素環であり、

$R^{4a}$  は水素または  $C_{1 \sim 20}$  アルキルであるか、

$R^4$  および  $R^{4a}$  は一緒にあって、 $C_{3 \sim 8}$  シクロアルキルを形成することができ、

$R^5$  は水素であるか、

$R^4$ 、 $R^{4a}$ 、および  $R^5$  は、2 - オキソ - 1 - ピロリジン環と一緒にあって、以下の 1, 3 - ジヒドロ - 2 H - インドール - 2 - オン環を形成することができ、

30

$R^6$  は水素または  $C_{1 \sim 20}$  アルキルであり、

$R^7$  は水素であるか、

$R^6$  および  $R^7$  は共に結合して  $C_{3 \sim 6}$  シクロアルキルを形成し、

$R^8$  は、水素、ハロゲン、ニトロ、シアノ、 $C_{1 \sim 20}$  アルキル、またはアルコキシであり、

$R^9$  は、水素、 $C_{1 \sim 20}$  アルキル、ハロゲン、ヒドロキシ、アルコキシ、アリアルオキシ、エステル、アミド、シアノ、ニトロ、アミノ、アミノ誘導体、アルキルチオ、アリアルチオ、アルキルスルホニル、アリアルスルホニル、アルキルスルフィニル、またはアリアルスルフィニルであり、

40

$R^{10}$  は、水素、 $C_{1 \sim 20}$  アルキル、ハロゲン、ヒドロキシ、アルコキシ、アリアルオキシ、エステル、アミド、シアノ、ニトロ、アミノ、アミノ誘導体、アルキルチオ、アリアルチオ、アルキルスルホニル、アリアルスルホニル、アルキルスルフィニル、またはアリアルスルフィニルであり、

$R^{11}$  は、水素、ハロゲン、ニトロ、シアノ、 $C_{1 \sim 20}$  アルキル、またはアルコキシであり、

$R^{12}$  は水素またはハロゲンであり、

$R^{13}$  は、水素、ニトロ、ハロゲン、複素環、アミノ、アリアル、非置換であるか、ハロゲンにより置換された  $C_{1 \sim 20}$  アルキル、または非置換であるか、ハロゲンにより置換されたアルコキシであり、

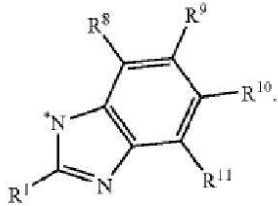
50



$R^{14}$  は、水素、 $C_{1 \sim 20}$  アルキル、またはハロゲンであり、  
 $R^{15}$  は、水素、 $C_{1 \sim 20}$  アルキル、またはハロゲンであり、  
 但し、式：

【0331】

【化19】



10

【0332】

の基を表わす場合に  $R^4$  は水素と異なり、

アスタリスク \* は、置換基の結合点を示す) を有する化合物またはその薬学的に受容可能な塩。

【0333】

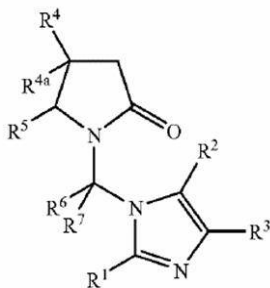
好ましい実施形態では、化合物は、式 I：

【0334】

20

【化20】

(I)



30

【0335】

(式中、

$R^1$  は、水素、 $C_{1 \sim 20}$  アルキル、 $C_{3 \sim 8}$  シクロアルキル、ハロゲン、ヒドロキシ、エステル、アミド、シアノ、ニトロ、アミノ、グアニジン、アルキルチオ、アルキルスルホニル、アルキルスルフィニル、アリール、または複素環であり、

$R^2$  は、水素、 $C_{1 \sim 20}$  アルキル、ハロゲン、シアノ、エステル、カルバメート、またはアミドであり、

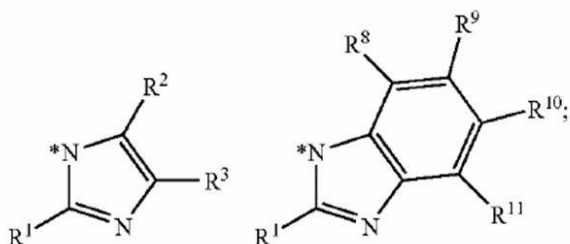
$R^3$  は、水素、シアノ、 $C_{1 \sim 20}$  アルキル、ハロゲン、またはエステルであるか、

$R^2$  および  $R^3$  は、イミダゾール環と一緒に、以下：

【0336】

40

【化21】



【0337】

50

の 1 H - ベンゾイミダゾール環を形成することができ、

R<sup>4</sup> は、水素、C<sub>1</sub> ~ 20 アルキル、C<sub>2</sub> ~ 12 アルケニル、またはアリールであり

、

R<sup>4a</sup> は、水素であり、

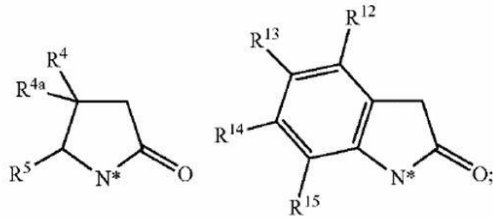
R<sup>5</sup> は、水素であるか、

R<sup>4</sup>、R<sup>4a</sup>、および R<sup>5</sup> は、2 - オキソ - 1 - ピロリジン環と一緒にあって、以下

：

【0338】

【化22】



10

【0339】

の 1, 3 - ジヒドロ - 2 H - インドール - 2 - オン環を形成することができ、

R<sup>6</sup> は、水素または C<sub>1</sub> ~ 20 アルキルであり、

R<sup>7</sup> は、水素であるか、R<sup>6</sup> および R<sup>7</sup> は共に結合して C<sub>3</sub> ~ 6 シクロアルキルを形成し、

20

R<sup>8</sup> は、水素であり、

R<sup>9</sup> は、水素、C<sub>1</sub> ~ 20 アルキル、ハロゲン、またはアルコキシであり、

R<sup>10</sup> は、水素、C<sub>1</sub> ~ 20 アルキル、ハロゲン、またはシアノであり、

R<sup>11</sup> は、水素であり、

R<sup>12</sup> は、水素またはハロゲンであり、

R<sup>13</sup> は、水素、ハロゲン、複素環、または C<sub>1</sub> ~ 20 アルキルであり、

R<sup>14</sup> は、水素であり、

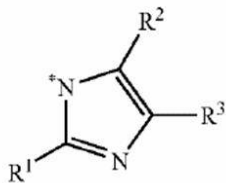
R<sup>15</sup> は、水素であり、

但し、

30

【0340】

【化23】



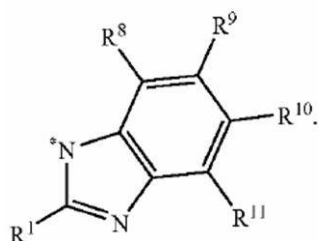
【0341】

が、式：

40

【0342】

## 【化 2 4】



## 【 0 3 4 3】

10

の基を表わす場合に  $R^4$  は水素と異なる)、その互変異性体、幾何異性体(シスおよびトランス異性体、ZおよびE異性体が含まれる)、エナンチオマー、ジアステレオマー、およびその混合物(立体異性体の全ての可能な混合物が含まれる)、またはその薬学的に受容可能な塩を有する。

## 【 0 3 4 4】

20

用語「アルキル」は、本明細書中で使用する場合、直鎖(非分枝)、分枝、環状、またはその組み合わせを有し、且つ、1~20個の炭素原子、好ましくは1~10個の炭素原子を含む1価の飽和炭化水素基を示し、より好ましくは、アルキル基は1~3個の炭素原子を有する。アルキル部分を、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、アジド、アリアルオキシ、アルコキシ、アルキルチオ、アルカノイルアミノ、アリアルカルボニルアミノ、アミノカルボニル、メチルアミノカルボニル、ジメチルアミノカルボニル、またはアリアルからなる群から独立して選択される1~5個の置換基により必要に応じて置換することができる。通常、アルキル基は、この場合、メチル、エチル、n-プロピル、i-プロピル、n-ブチル、i-ブチル、t-ブチル、1-エチルプロピル、n-ヘプチル、2,4,4-トリメチルペンチル、n-デシル、クロロメチル、トリフルオロメチル、2-ブロモ-2,2-ジフルオロエチル、2,2,2-トリフルオロエチル、3,3,3-トリフルオロプロピル、ヒドロキシメチル、シアノメチル、アジドメチル、(アセチルアミノ)メチル、(プロピオニルアミノ)メチル、(ベンゾイルアミノ)メチル、(4-クロロフェノキシ)メチル、ベンジル、2-フェニルエチル、または2-(メチルチオ)エチルである。好ましいアルキル基は、メチル、エチル、n-プロピル、i-プロピル、n-ブチル、i-ブチル、t-ブチル、1-エチルプロピル、2,4,4-トリメチルペンチル、クロロメチル、トリフルオロメチル、2,2,2-トリフルオロエチル、ヒドロキシメチル、シアノメチル、アジドメチル、(アセチルアミノ)メチル、(プロピオニルアミノ)メチル、(ベンゾイルアミノ)メチル、または2-(メチルチオ)エチルである。より好ましいアルキル基は、メチル、エチル、n-プロピル、i-プロピル、n-ブチル、アジドメチル、またはトリフルオロメチルである。最も好ましいアルキル基は、メチルまたはn-プロピルである。

30

## 【 0 3 4 5】

40

用語「シクロアルキル」は、本明細書中で使用する場合、任意の適切な基(アルキル基について上記の基から選択される1つ以上の部分が含まれるが、これらに限定されない)により置換することができる飽和環式炭化水素から誘導された3~8個の炭素原子、通常3~6個の炭素原子の1価の基を表わす。好ましいシクロアルキル基は、シクロプロピルおよびシクロヘキシルである。

## 【 0 3 4 6】

50

用語「アルケニル」は、本明細書中で使用する場合、少なくとも1個の炭素-炭素二重結合を有し、2~12個の炭素原子、好ましくは通常2~4個の炭素原子を含む直鎖、分枝、または環状の不飽和炭化水素基、またはその組み合わせを示す。アルケニル基は、任意の適切な基(アルキル基について上記の基から選択される1つ以上の部分が含まれるが、これらに限定されない)により必要に応じて置換されている。通常、アルケニル基は、1~3個のハロゲンにより必要に応じて置換されたエテニル(ビニル)である。好ましい

アルケニル基は、この場合、2, 2 - ジフルオロビニルである。

【0347】

用語「アルキニル」は、本明細書中で使用する場合、少なくとも1個の炭素 - 炭素三重結合を含み、2 ~ 12個の炭素原子、好ましくは2 ~ 6個の炭素原子を含み、且つ、任意の適切な基（アルキル基について上記の基から選択される1つ以上の部分が含まれるが、これらに限定されない）により必要に応じて置換された直鎖、分枝、または環状の炭化水素基、またはその組み合わせを示す。好ましくは、アルキニル基は、ハロゲノアルキニル基（ハロアルキニル基）である。

【0348】

「s」、「i」、および「t」などの接頭辞によって分類される基（例えば、「i - プロピル」、「s - ブチル」）は分枝誘導体である。

10

【0349】

用語「アリール」を、本明細書中で使用する場合、ハロゲン、シアノ、アルコキシ、アルキルチオ、 $C_1 \sim 3$ アルキル、またはアジド、好ましくはハロゲンまたはアジドから独立して選択される1 ~ 4個の置換基により必要に応じて置換されたフェニルと定義する。通常、アリール基は、この場合、フェニル、3 - クロロフェニル、3 - フルオロフェニル、4 - クロロフェニル、4 - フルオロフェニル、3, 4 - ジフルオロフェニル、3, 5 - ジフルオロフェニル、3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル、2, 3, 4 - トリフルオロフェニル、2, 4, 5 - トリフルオロフェニル、2, 3, 5 - トリフルオロフェニル、3, 4, 5 - トリフルオロフェニル、3 - アジド - 2, 4 - ジフルオロフェニル、または3 - アジド - 2, 4, 6 - トリフルオロフェニルである。好ましくは、アリール基は、フェニル、3 - クロロフェニル、3 - フルオロフェニル、4 - クロロフェニル、4 - フルオロフェニル、3, 4 - ジフルオロフェニル、3, 5 - ジフルオロフェニル、3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル、2, 3, 4 - トリフルオロフェニル、2, 4, 5 - トリフルオロフェニル、2, 3, 5 - トリフルオロフェニル、3, 4, 5 - トリフルオロフェニル、または3 - アジド - 2, 4 - ジフルオロフェニルである。最も好ましいアリール基は、フェニル、3 - クロロフェニル、3 - フルオロフェニル、3, 5 - ジフルオロフェニル、2, 3, 4 - トリフルオロフェニル、2, 4, 5 - トリフルオロフェニル、2, 3, 5 - トリフルオロフェニル、3, 4, 5 - トリフルオロフェニル、または3 - アジド - 2, 4 - ジフルオロフェニルである。

20

30

【0350】

用語「複素環」を、本明細書中で使用する場合、炭素環構造に介在する少なくとも1個のO、S、および/またはN原子を有する上記定義の芳香族または非芳香族のシクロアルキル部分を含むと定義する。複素環部分をアルキル基、またはハロゲンにより必要に応じて置換することができ、必要に応じて、炭素環構造の炭素の1つをカルボニルに置き換えることができる。通常、複素環は、2 - ピリジル、3 - ピリジル、4 - ピリジル、2 - フリル、3 - フリル、2 - チエニル、3 - チエニル、2 - テトラヒドロフラニル、1H - ピロール - 2 - イル、1 - メチル - 1H - ピロール - 2 - イル、1H - ピラゾール - 2 - イル、1H - ピラゾール - 3 - イル、4 - クロロ - 1 - メチル - 1H - ピラゾール - 3 - イル、5 - クロロ - 1, 3 - ジメチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル、1, 2, 3 - チアジアゾール - 4 - イル、3, 5 - ジメチル - 4 - イソチアジル、1H - イミダゾール - 2 - イル、1 - メチル - 1H - イミダゾール - 2 - イル、4 - メチル - 1H - イミダゾール - 5 - イル、または2 - メチル - 1, 3 - チアゾール - 4 - イルである。好ましい複素環は、1H - イミダゾール - 2 - イル、1, 2, 3 - チアジアゾール - 4 - イル、1H - ピラゾール - 3 - イル、2 - フリル、3 - フリル、2 - チエニル、1 - メチル - 1H - ピロール - 2 - イル、1H - ピロール - 2 - イルである。

40

【0351】

用語「ハロゲン」には、本明細書中で使用する場合、塩素原子、臭素原子、フッ素原子、ヨウ素原子が含まれる。通常、ハロゲンは、塩素、臭素、およびフッ素である。好ましいハロゲンは、フッ素、臭素、および塩素である。

50

## 【 0 3 5 2 】

用語「ヒドロキシ」は、本明細書中で使用する場合、式 - - O H の基を表わす。

## 【 0 3 5 3 】

用語「アルコキシ」は、本明細書中で使用する場合、式 - O R <sup>a</sup> ( 式中、R <sup>a</sup> は上記定義のアルキル基である ) の基を表わす。好ましいアルコキシ基はメトキシである。

## 【 0 3 5 4 】

用語「アリーロキシ」は、本明細書中で使用する場合、式 - - O R <sup>b</sup> ( 式中、R <sup>b</sup> は上記定義のアリール基である ) の基を表わす。好ましいアリーロキシ基はフェノキシである。

## 【 0 3 5 5 】

用語「エステル」は、本明細書中で使用する場合、式 - - C O O R <sup>c</sup> ( 式中、R <sup>c</sup> は上記定義のアルキル基またはアリール基である ) の基を表わす。好ましいエステル基はメトキシカルボニルである。

## 【 0 3 5 6 】

用語「アミド」は、本明細書中で使用する場合、式 - - C O N H <sub>2</sub> の基を表わす。

## 【 0 3 5 7 】

用語「アミノ」は、本明細書中で使用する場合、式 - - N H <sub>2</sub> の基を表わす。

## 【 0 3 5 8 】

用語「アミノ誘導体」は、本明細書中で使用する場合、アルキルアミノ基またはアリールアミノ基を示し、用語「アルキル」および「アリール」を上記の通り定義する。

## 【 0 3 5 9 】

用語「シアノ」は、本明細書中で使用する場合、式 - - C N の基を表わす。

## 【 0 3 6 0 】

用語「ニトロ」は、本明細書中で使用する場合、式 - N O <sub>2</sub> の基を表わす。

## 【 0 3 6 1 】

用語「アジド」は、本明細書中で使用する場合、式 - - N <sub>3</sub> の基を表わす。

## 【 0 3 6 2 】

用語「グアニジン」は、本明細書中で使用する場合、式 - - N H C ( = N H ) N H <sub>2</sub> の基を表わす。

## 【 0 3 6 3 】

用語「アルキルチオ」は、本明細書中で使用する場合、式 - - S R <sup>d</sup> ( 式中、R <sup>d</sup> は上記定義のアルキル基である ) の基を表わす。好ましいアルキルチオ基はメチルチオである。

## 【 0 3 6 4 】

用語「アルキルスルホニル」は、本明細書中で使用する場合、式 - - S ( = O ) <sub>2</sub> R <sup>e</sup> ( 式中、R <sup>e</sup> は上記定義のアルキル基である ) の基を表わす。好ましいアルキルスルホニル基はメチルスルホニルである。

## 【 0 3 6 5 】

用語「アルキルスルフィニル」は、本明細書中で使用する場合、式 - S ( = O ) R <sup>f</sup> ( 式中、R <sup>f</sup> は上記定義のアルキル基である ) の基を表わす。好ましいアルキルスルフィニル基はメチルスルフィニルである。

## 【 0 3 6 6 】

用語「アリールチオ」は、本明細書中で使用する場合、式 - - S R <sup>g</sup> ( 式中、R <sup>g</sup> は上記定義のアリール基である ) の基を表わす。

## 【 0 3 6 7 】

用語「アリールスルホニル」は、本明細書中で使用する場合、式 - - S ( = O ) <sub>2</sub> R <sup>h</sup> ( 式中、R <sup>h</sup> は上記定義のアリール基である ) の基を表わす。

## 【 0 3 6 8 】

用語「アリールスルフィニル」は、本明細書中で使用する場合、式 - - S ( = O ) R <sup>i</sup> ( 式中、R <sup>i</sup> は上記定義のアリール基である ) の基を表わす。

10

20

30

40

50

## 【0369】

用語「カルバメート」は、本明細書中で使用する場合、式 - -  $N(H)C(O)OR^j$  (式中、 $R^j$  は上記定義のアルキルまたはアリールである) の基を表わす。通常、カルバメート基は、(プロポキシカルボニル)アミノまたは(ベンジルオキシカルボニル)アミノである。好ましいカルバメート基は(ベンジルオキシカルボニル)アミノである。

## 【0370】

用語「アルカノイルアミノ」は、本明細書中で使用する場合、式 - -  $NHC(=O)R^k$  (式中、 $R^k$  は上記定義のアルキル基である) の基を表わす。

## 【0371】

用語「(アリールカルボニル)アミノ」は、本明細書中で使用する場合、式 - -  $NHC(=O)R^m$  (式中、 $R^m$  は上記定義のアリール基である) の基を表わす。好ましい(アリールカルボニル)アミノはベンゾイルアミノである。

10

## 【0372】

通常、 $R^1$  は、水素；非置換であるか、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、メチルチオ、フェニル、または4-クロロフェノキシにより置換された $C_{1-10}$ アルキル；ヒドロキシ； $C_{3-6}$ シクロアルキル；ハロゲン；エステル；アミド；ニトロ；シアノ；アミノ；フェニル；アルキルチオ；アルキルスルホニル；アルキルスルフィニル；非置換であるか、アルキル基により置換された複素環；またはグアニジンである。好ましくは、 $R^1$  は、水素；メチル；エチル； $i$ -プロピル； $n$ -プロピル；シクロプロピル； $n$ -ブチル； $i$ -ブチル； $t$ -ブチル；1-エチルプロピル；2, 4, 4-トリメチルペンチル；ヒドロキシメチル；クロロメチル；トリフルオロメチル；2, 2, 2-トリフルオロエチル；シアノメチル；2-(メチルチオ)エチル；クロロ；プロモ；ニトロ；シアノ；アミノ；アミノカルボニル；メトキシカルボニル；メチルチオ；メチルスルフィニル；メチルスルホニル；フェニル；2-フリル；3-フリル；1H-ピロール-2-イル；1-メチル-1H-ピロール-2-イル；2-チエニル；1H-ピラゾール-3-イル；1, 2, 3-チアジアゾール-4-イル、または1H-イミダゾール-2-イルである。より好ましくは、 $R^1$  は、水素；メチル；エチル； $i$ -プロピル； $n$ -プロピル； $n$ -ブチル；メチルチオ；ニトロ；シアノ；アミノ；クロロ、または1H-ピロール-2-イルである。最も好ましくは、 $R^1$  は、水素；メチル；メチルチオ；ニトロ；シアノ；アミノまたはクロロである。

20

30

## 【0373】

通常、 $R^2$  は、水素；非置換であるか、ヒドロキシ、アルカノイルアミノ、またはベンゾイルアミノにより置換された $C_{1-4}$ アルキル；ハロゲン；エステル；シアノ；アルキルカルバメート；[(N-メトキシ-N-メチル)アミノ]カルボニルである。好ましくは、 $R^2$  は、水素；メチル；ヒドロキシメチル；(アセチルアミノ)メチル；(プロピオニルアミノ)メチル；(ベンゾイルアミノ)メチル；[(ベンジルオキシ)カルボニル]アミノ；クロロまたはシアノである。より好ましくは、 $R^2$  は、水素；クロロまたはシアノである。

## 【0374】

通常、 $R^3$  は、水素；非置換であるか、ヒドロキシにより置換された $C_{1-4}$ アルキル；ハロゲン；エステルまたはシアノである。好ましくは、 $R^3$  は、水素；ヒドロキシメチル；クロロ；シアノである。より好ましくは、 $R^3$  は水素またはシアノである。最も好ましい $R^3$  は水素である。

40

## 【0375】

通常、 $R^4$  は、水素；非置換であるか、ハロゲンにより置換された $C_{1-4}$ アルキル；ハロゲンにより置換された $C_{2-4}$ アルケニル、または非置換であるか、アジドまたはノおおよびハロゲンにより置換されたフェニル基である。好ましくは、 $R^4$  は、水素； $n$ -プロピル；2, 2-ジフルオロビニル；フェニル；3-クロロフェニル；3-フルオロフェニル；4-クロロフェニル；4-フルオロフェニル；3, 5-ジフルオロフェニル；3, 4-ジフルオロフェニル；3-クロロ-4-フルオロフェニル；2, 3, 4-トリフルオ

50

ロフェニル；2，4，5 - トリフルオロフェニル；2，3，5 - トリフルオロフェニル；3，4，5 - トリフルオロフェニル；3 - アジド - 2，4 - ジフルオロフェニル、または3 - アジド - 2，4，6 - トリフルオロフェニルである。より好ましくは、 $R^4$  は、水素； $n$  - プロピル；2，2 - ジフルオロビニル；フェニル；3 - クロロフェニル；3 - フルオロフェニル；4 - クロロフェニル；4 - フルオロフェニル；3，5 - ジフルオロフェニル；3，4 - ジフルオロフェニル；3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル；2，3，4 - トリフルオロフェニル；2，4，5 - トリフルオロフェニル；2，3，5 - トリフルオロフェニル；3，4，5 - トリフルオロフェニル、または3 - アジド - 2，4 - ジフルオロフェニルである。最も好ましくは、 $R^4$  は、 $n$  - プロピル；2，2 - ジフルオロビニル；フェニル；3 - クロロフェニル；3 - フルオロフェニル；3，5 - ジフルオロフェニル；2，3，4 - トリフルオロフェニル；2，4，5 - トリフルオロフェニル；2，3，5 - トリフルオロフェニル；3，4，5 - トリフルオロフェニル、または3 - アジド - 2，4 - ジフルオロフェニルである。

10

【0376】

通常、 $R^{4a}$  は、水素である。

【0377】

通常、 $R^5$  は、水素である。

【0378】

通常、 $R^6$  は、水素または非置換であるか、ヒドロキシまたはアジドにより置換された  $C_{1-10}$  アルキルである。好ましくは、 $R^6$  は、水素またはアジドメチルである。より好ましくは、 $R^6$  は、水素である。

20

【0379】

通常、 $R^7$  は、水素である。

【0380】

他の好ましい実施形態では、 $R^6$  および  $R^7$  が結合してシクロプロピルを形成する。

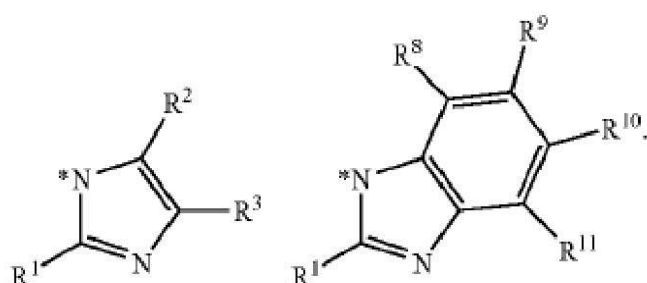
【0381】

他の好ましい実施形態では、 $R^2$  および  $R^3$  は、イミダゾール環と一緒にあって、以下：

【0382】

【化25】

30



40

【0383】

の1H - ベンゾイミダゾール環を形成することができる。

【0384】

通常、 $R^8$  は、水素である。

【0385】

通常、 $R^9$  は、水素；ハロゲン； $C_{1-3}$  アルキルまたはアルコキシである。好ましくは、 $R^9$  は、水素；メチル；クロロまたはメトキシである。より好ましい  $R^9$  は水素である。

【0386】

通常、 $R^{10}$  は、水素；ハロゲン；シアノ；非置換であるか、ハロゲンにより置換され

50

た  $C_1 \sim 3$  アルキル；またはアルコキシである。好ましくは、 $R^{10}$  は、メチル；水素；トリフルオロメチル；フルオロ；シアノ、またはメトキシである。より好ましい  $R^{10}$  は、水素；トリフルオロメチル；フルオロまたはシアノである。

【0387】

通常、 $R^{11}$  は、水素である。

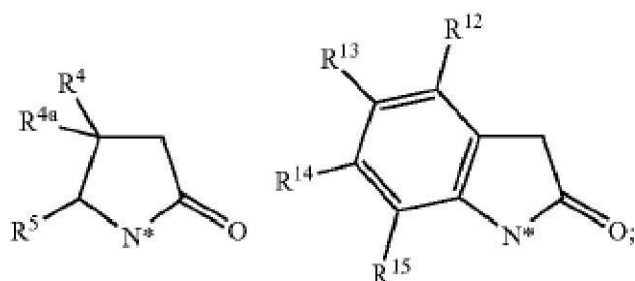
【0388】

他の好ましい実施形態では、 $R^4$ 、 $R^{4a}$ 、および  $R^5$  が、2 - オキソ - 1 - ピロリジン環と一緒にあって、以下：

【0389】

【化26】

10



【0390】

20

の 1, 3 - ジヒドロ - 2H - インドール - 2 - オン環を形成することができる。

【0391】

通常、 $R^{12}$  は、水素またはハロゲンである。好ましくは、 $R^{12}$  は、水素；クロロまたはフルオロである。より好ましい  $R^{12}$  は、水素である。

【0392】

通常、 $R^{13}$  は、水素； $C_1 \sim 3$  アルキル；ハロゲン、または非置換であるか、アルキル基により置換されたチアゾリル（メチルチアゾリルなど）である。好ましくは、 $R^{13}$  は、水素；クロロ；プロモまたはメチルである。最も好ましい  $R^{13}$  は、クロロ；プロモまたはメチルである。

【0393】

30

通常、 $R^{14}$  は、水素である。

【0394】

通常、 $R^{15}$  は、水素である。

【0395】

1 つ以上のこれらの好ましい化合物基の組み合わせが特に好ましい。

【0396】

一般に、実施形態のうち、式 I の化合物またはその薬学的に受容可能な塩は、以下である：

$R^1$  は、水素；非置換であるか、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、メチルチオ、フェニル、または 4 - クロロフェノキシにより置換された  $C_1 \sim 10$  アルキル； $C_3 \sim 6$  シクロアルキル；ハロゲン；エステル；アミド；ニトロ；シアノ；アミノ；フェニル；アルキルチオ；アルキルスルホニル；アルキルスルフィニル；非置換であるか、アルキル基により置換された複素環；またはグアニジンから選択され、

40

$R^2$  は、水素；非置換であるか、ヒドロキシ、アルカノイルアミノ、またはベンゾイルアミノにより置換された  $C_1 \sim 4$  アルキル；ハロゲン；エステル；シアノ；アルキルカルバメート、または [ (N - メトキシ - N - メチル) アミノ ] カルボニルから選択され、

$R^3$  は、水素；非置換であるか、ヒドロキシにより置換された  $C_1 \sim 4$  アルキル；ハロゲン；エステルまたはシアノから選択され、

$R^4$  は、水素；非置換であるか、ハロゲンにより置換された  $C_1 \sim 4$  アルキル；ハロゲンにより置換された  $C_2 \sim 4$  アルケニルまたは非置換であるか、アジドまたは / および

50



ハロゲンにより置換されたフェニル基から選択され、

$R^{4a}$  は、水素であり、

$R^5$  は、水素であり、

$R^6$  は、水素または非置換であるか、ヒドロキシまたはアジドにより置換された  $C_{1-10}$  アルキルから選択され、

$R^7$  は、水素であるか、

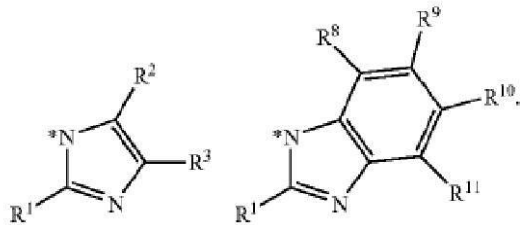
$R^6$  および  $R^7$  は結合してシクロプロピルを形成することができるか、

$R^2$  および  $R^3$  は、イミダゾール環と一緒にあって、以下：

【0397】

【化27】

10



【0398】

20

の 1H - ベンゾイミダゾール環を形成することができ、

$R^8$  は、水素であり、

$R^9$  は、水素；ハロゲン； $C_{1-3}$  アルキル；アルコキシから選択され、

$R^{10}$  は、水素；ハロゲン；非置換であるか、ハロゲンにより置換されたシアノまたは  $C_{1-3}$  アルキル；またはアルコキシから選択され、

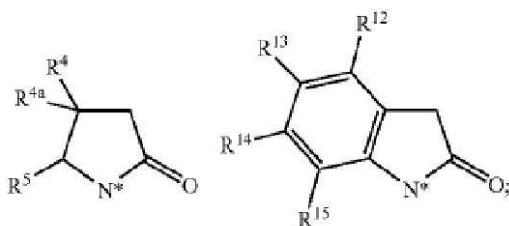
$R^{11}$  は、水素であるか、

$R^4$ 、 $R^{4a}$ 、および  $R^5$  は、2 - オキソ - 1 - ピロリジン環と一緒にあって、以下：

【0399】

【化28】

30



【0400】

の 1,3 - ジヒドロ - 2H - インドール - 2 - オン環を形成することができ、

$R^{12}$  は、水素またはハロゲンから選択され、

40

$R^{13}$  は、水素； $C_{1-3}$  アルキル；ハロゲン；非置換であるか、アルキル基により置換されたチアゾリル（メチルチアゾリルなど）から選択され、

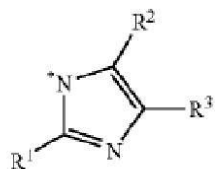
$R^{14}$  は、水素であり、

$R^{15}$  は、水素であり、

但し、

【0401】

## 【化 2 9】

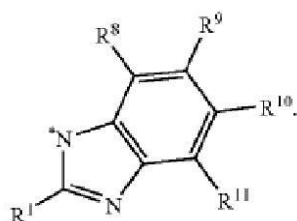


## 【 0 4 0 2 】

が式：

## 【 0 4 0 3 】

## 【化 3 0】



10

## 【 0 4 0 4 】

20

の基を表わす場合に R<sup>4</sup> は水素と異なる。

## 【 0 4 0 5 】

好ましい実施形態では、式 I の化合物またはその薬学的に受容可能な塩は、以下である：

R<sup>1</sup> は、水素；メチル；エチル；i - プロピル；n - プロピル；シクロプロピル；n - ブチル；i - ブチル；t - ブチル；1 - エチルプロピル；2, 4, 4 - トリメチルペンチル；トリフルオロメチル；2, 2, 2 - トリフルオロエチル；ヒドロキシメチル；クロロメチル；シアノメチル；2 - (メチルチオ) エチル；クロロ；プロモ；ニトロ；シアノ；アミノ；アミノカルボニル；メトキシカルボニル；メチルチオ；メチルスルフィニル；メチルスルホニル；フェニル；2 - フリル；3 - フリル；1 H - ピロール - 2 - イル；1 - メチル - 1 H - ピロール - 2 - イル；2 - チエニル；1 H - ピラゾール - 3 - イル；1, 2, 3 - チアジアゾール - 4 - イル；または 1 H - イミダゾール - 2 - イルから選択され、

30

R<sup>2</sup> は、水素；メチル；ヒドロキシメチル；(アセチルアミノ) メチル；(プロピオニルアミノ) メチル；(ベンゾイルアミノ) メチル；(ベンジルオキシカルボニル) アミノ；クロロ；またはシアノから選択され、

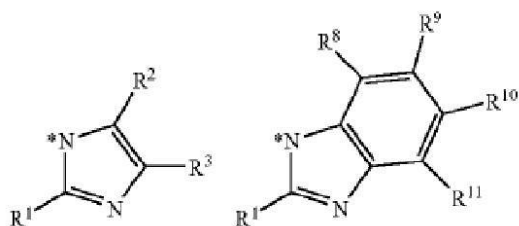
R<sup>3</sup> は、水素；ヒドロキシメチル；クロロ；シアノから選択されるか、

R<sup>2</sup> および R<sup>3</sup> は、イミダゾール環と一緒にあって、以下：

## 【 0 4 0 6 】

## 【化 3 1】

40



## 【 0 4 0 7 】

の 1 H - ベンゾイミダゾール環を形成することができ、

50

$R^8$  は、水素であり、

$R^9$  は、水素；メチル；クロロ (chloro)；メトキシから選択され、

$R^{10}$  は、メチル；水素；トリフルオロメチル；フルオロ；シアノ；またはメトキシから選択され、

$R^{11}$  は、水素であり、

$R^4$  は、水素；*n*-プロピル；2,2-ジフルオロビニル；フェニル；3-クロロフェニル；3-フルオロフェニル；4-クロロフェニル；4-フルオロフェニル；3,5-ジフルオロフェニル；3,4-ジフルオロフェニル；3-クロロ-4-フルオロフェニル；2,3,4-トリフルオロフェニル；2,4,5-トリフルオロフェニル；2,3,5-トリフルオロフェニル；3,4,5-トリフルオロフェニル；3-アジド-2,4-ジフルオロフェニル；または3-アジド-2,4,6-トリフルオロフェニルから選択され、

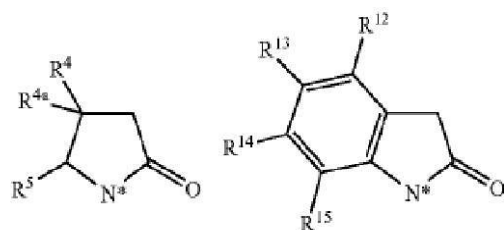
10

$R^{4a}$  は水素であり、 $R^5$  は水素であるか、

$R^4$ 、 $R^{4a}$ 、および  $R^5$  は、2-オキソ-1-ピロリジン環と一緒にあって、以下：

【0408】

【化32】



20

【0409】

の1,3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オン環を形成することができ、

$R^{12}$  は、水素；クロロ；フルオロから選択され、

$R^{13}$  は、水素；クロロ；ブromo；メチルから選択され、

$R^{14}$  は、水素であり、

$R^{15}$  は、水素であり、

$R^6$  は、水素；アジドメチルから選択され、

$R^7$  は、水素であるか、

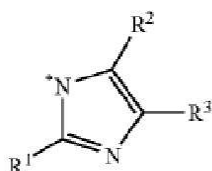
$R^6$  および  $R^7$  は、結合してシクロプロピルを形成し、

但し、

30

【0410】

【化33】



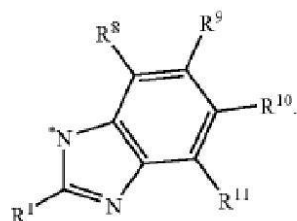
40

【0411】

が式：

【0412】

## 【化 3 4】



## 【 0 4 1 3 】

10

の基を表わす場合に  $R^4$  は水素と異なる。

## 【 0 4 1 4 】

より好ましい実施形態では、式 I の化合物またはその薬学的に受容可能な塩は、以下である：

$R^1$  は、水素；メチル；エチル；i - プロピル；n - プロピル；n - ブチル；メチルチオ；ニトロ；シアノ；アミノ；クロロ；または 1 H - ピロール - 2 - イルから選択され、

$R^2$  は、水素；クロロ；シアノから選択され、

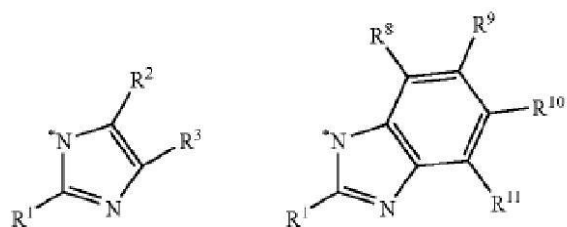
$R^3$  は、水素；シアノから選択されるか、

$R^2$  および  $R^3$  は、イミダゾール環と一緒にあって、以下：

20

## 【 0 4 1 5 】

## 【化 3 5】



30

## 【 0 4 1 6 】

の 1 H - ベンゾイミダゾール環を形成することができ、

$R^8$  は、水素であり、

$R^9$  は、水素であり、

$R^{10}$  は、水素；トリフルオロメチル；フルオロ；シアノから選択され、

$R^{11}$  は、水素であり、

$R^4$  は、水素；n - プロピル；2, 2 - ジフルオロビニル；フェニル；3 - クロロフェニル；3 - フルオロフェニル；4 - クロロフェニル；4 - フルオロフェニル；3, 5 - ジフルオロフェニル；3, 4 - ジフルオロフェニル；3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル；2, 3, 4 - トリフルオロフェニル；2, 4, 5 - トリフルオロフェニル；2, 3, 5 - トリフルオロフェニル；3, 4, 5 - トリフルオロフェニル；または 3 - アジド - 2, 4 - ジフルオロフェニルから選択され、

40

$R^{4a}$  は、水素であり、

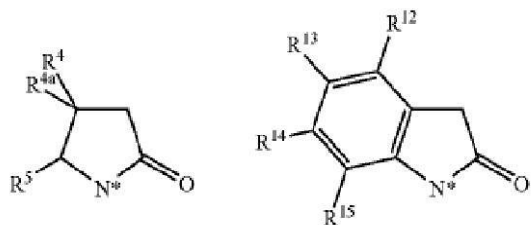
$R^5$  は、水素であるか、

$R^4$ 、 $R^{4a}$ 、および  $R^5$  は、2 - オキソ - 1 - ピロリジン環と一緒にあって、以下

：

## 【 0 4 1 7 】

## 【化 3 6】



## 【 0 4 1 8 】

の 1 , 3 - ジヒドロ - 2 H - インドール - 2 - オン環を形成することができ、

10

R<sup>1 2</sup> は、水素であり、

R<sup>1 3</sup> は、メチル；クロロ；ブromoから選択され、

R<sup>1 4</sup> は、水素であり、

R<sup>1 5</sup> は、水素であり、

R<sup>6</sup> は、水素であり、

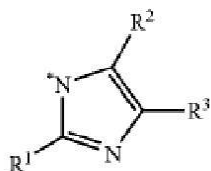
R<sup>7</sup> は、水素であり、

但し、

## 【 0 4 1 9 】

## 【化 3 7】

20



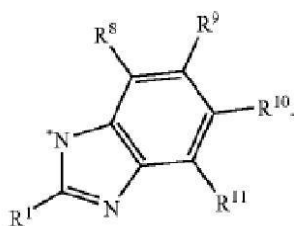
## 【 0 4 2 0 】

が式：

## 【 0 4 2 1 】

## 【化 3 8】

30



## 【 0 4 2 2 】

の基を表わす場合に R<sup>4</sup> は水素と異なる。

## 【 0 4 2 3 】

40

最も好ましい実施形態では、式 I の化合物またはその薬学的に受容可能な塩は、以下のものである：

R<sup>1</sup> は、水素；メチル；メチルチオ；ニトロ；シアノ；アミノ；クロロから選択され、

R<sup>2</sup> は、水素；クロロ；シアノから選択され、

R<sup>3</sup> は、水素であり、

R<sup>4</sup> は、n - プロピル；2, 2 - ジフルオロビニル；フェニル；3 - クロロフェニル；3 - フルオロフェニル；3, 5 - ジフルオロフェニル；2, 3, 4 - トリフルオロフェニル；2, 4, 5 - トリフルオロフェニル；2, 3, 5 - トリフルオロフェニル；3, 4, 5 - トリフルオロフェニル；3 - アジド - 2, 4 - ジフルオロフェニルから選択され、

50

$R^{4a}$  は、水素であり、

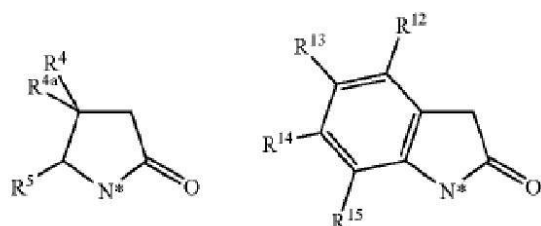
$R^5$  は、水素であるか、

$R^4$ 、 $R^{4a}$ 、および  $R^5$  は、2 - オキソ - 1 - ピロリジン環と一緒にあって、以下

:

【0424】

【化39】



10

【0425】

の 1, 3 - ジヒドロ - 2H - インドール - 2 - オン環を形成することができ、

$R^{12}$  は、水素であり、

$R^{13}$  は、クロロ ; プロモ ; メチルから選択され、

$R^{14}$  は、水素であり、

$R^{15}$  は、水素であり、

$R^6$  は、水素であり、

$R^7$  は、水素である。

20

【0426】

いくつかの実施形態では、本発明の方法および組成物で有用な化合物は、以下からなる

群から選択される：1 - (1H - イミダゾール - 1 - イルメチル) ピロリジン - 2 - オン；

1 - (1H - イミダゾール - 1 - イルメチル) - 4 - フェニルピロリジン - 2 - オン；

4 - (3 - アジド - 2, 4, 6 - トリフルオロフェニル) - 1 - (1H - イミダゾール -

1 - イルメチル) ピロリジン - 2 - オン；1 - (1H - イミダゾール - 1 - イルメチル)

) - 4 - プロピルピロリジン - 2 - オン；( - ) - 4 - (3 - アジド - 2, 4 - ジフルオ

ロフェニル) - 1 - (1H - イミダゾール - 1 - イルメチル) ピロリジン - 2 - オン；

( + ) - 4 - (3 - アジド - 2, 4 - ジフルオロフェニル) - 1 - (1H - イミダゾール

- 1 - イルメチル) ピロリジン - 2 - オン；1 - [ (2 - エチル - 1H - イミダゾール -

1 - イル) メチル ] - 4 - プロピルピロリジン - 2 - オン；1 - [ (2 - イソプロピル -

1H - イミダゾール - 1 - イル) メチル ] - 4 - プロピルピロリジン - 2 - オン；1 - [

(2 - メチル - 1H - イミダゾール - 1 - イル) メチル ] - 4 - プロピルピロリジン - 2

- オン；1 - [ (2 - フェニル - 1H - イミダゾール - 1 - イル) メチル ] - 4 - プロピ

ルピロリジン - 2 - オン；4 - プロピル - 1 - [ (2 - プロピル - 1H - イミダゾール -

1 - イル) メチル ] ピロリジン - 2 - オン；( + ) - 1 - (1H - イミダゾール - 1 - イ

ルメチル) - 4 - プロピルピロリジン - 2 - オン；( - ) - 1 - (1H - イミダゾール -

1 - イルメチル) - 4 - プロピルピロリジン - 2 - オン；4 - (2, 2 - ジフルオロビニ

ル) - 1 - (1H - イミダゾール - 1 - イルメチル) ピロリジン - 2 - オン；4 - (3 -

クロロフェニル) - 1 - (1H - イミダゾール - 1 - イルメチル) ピロリジン - 2 - オン

；1 - { [ 2 - (メチルチオ) - 1H - イミダゾール - 1 - イル ] メチル } - 4 - プロピ

ルピロリジン - 2 - オン；1 - { [ 2 - (メチルスルフィニル) - 1H - イミダゾール -

1 - イル ] メチル } - 4 - プロピルピロリジン - 2 - オン；1 - [ (2 - tert - ブチ

ル - 1H - イミダゾール - 1 - イル) メチル ] - 4 - プロピルピロリジン - 2 - オン；1

- [ 1 - (1H - イミダゾール - 1 - イル) シクロプロピル ] ピロリジン - 2 - オン；1

- [ (2 - メチル - 1H - イミダゾール - 1 - イル) メチル ] - 4 - フェニルピロリジン

- 2 - オン；1 - { [ 2 - (メチルスルホニル) - 1H - イミダゾール - 1 - イル ] メチ

ル } - プロピルピロリジン - 2 - オン；1 - [ (2 - オキソ - 4 - プロピルピロリジン -

30

40

50

50

ソ - 4 - ( 2 , 3 , 5 - トリフルオロフェニル ) ピロリジン - 1 - イル ] メチル } - 1 H  
 - イミダゾール - 5 - - カルボニトリル ; 1 - [ ( 5 - メチル - 2 - フェニル - 1 H - イ  
 ミダゾール - 1 - イル ) メチル ] - 4 - プロピルピロリジン - 2 - オン ; 1 - [ ( 5 - メ  
 チル - 1 H - イミダゾール - 1 - イル ) メチル ] - 4 - プロピルピロリジン - 2 - オン ;  
 1 - [ ( 5 - フェニル - 1 H - イミダゾール - 1 - イル ) メチル ] - 4 - プロピルピロリ  
 ジン - 2 - オン ; 1 - [ ( 2 - エチル - 5 - メチル - 1 H - イミダゾール - 1 - イル ) メ  
 チル ] - 4 - プロピルピロリジン - 2 - オン ; 1 - [ ( 2 , 5 - ジメチル - 1 H - イミダ  
 ザール - 1 - イル ) メチル ] - 4 - プロピルピロリジン - 2 - オン ; 1 - [ ( 2 - クロロ  
 - 1 H - イミダゾール - 1 - イル ) メチル ] - 4 - ( 3 , 4 , 5 - トリフルオロフェニル )  
 ピロリジン - 2 - オン ; 1 - [ 2 - アジド - 1 - ( 1 H - イミダゾール - 1 - イル )  
 エチル ] - 4 - プロピルピロリジン - 2 - オン ; 1 - [ ( 4 - クロロ - 1 H - イミダゾー  
 ル - 1 - イル ) メチル ] - 4 - ( 3 , 4 , 5 - トリフルオロフェニル ) ピロリジン - 2  
 - オン ; 1 - [ ( 2 - プロモ - 4 , 5 - ジクロロ - 1 H - イミダゾール - 1 - イル ) メチ  
 ル ] - 4 - プロピルピロリジン - 2 - オン ; 1 - [ ( 2 - クロロ - 1 H - イミダゾール -  
 1 - イル ) メチル ] - 4 - プロピルピロリジン - 2 - オン ; ( + ) - 1 - { [ 2 - オキソ  
 - 4 - ( 3 , 4 , 5 - トリフルオロフェニル ) ピロリジン - 1 - イル ] メチル } - 1 H -  
 イミダゾール - 5 - カルボニトリル ; 1 - { [ 5 - ( ヒドロキシメチル ) - 1 H - イミダ  
 ザール - 1 - イル ] メチル } - 4 - プロピルピロリジン - 2 - オン ; 1 - { [ 4 - ( ヒド  
 ロキシメチル ) - 1 H - イミダゾール - 1 - イル ] メチル } - 4 - プロピルピロリジン -  
 2 - オン ; 1 - [ ( 2 - オキソ - 4 - プロピルピロリジン - 1 - イル ) メチル ] - 1 H -  
 イミダゾール - 5 - イルカルバミン酸ベンジル ; N - [ ( 1 - { [ 2 - オキソ - 4 - ( 3  
 , 4 , 5 - トリフルオロフェニル ) ピロリジン - 1 - イル ] メチル } - 1 H - イミダゾー  
 ル - 5 - イル ) メチル ] アセトアミド ; N - [ ( 1 - { [ 2 - オキソ - 4 - ( 3 , 4 , 5  
 - トリフルオロフェニル ) ピロリジン - 1 - イル ] メチル } - 1 H - イミダゾール - 5 -  
 イル ) メチル ] ベンズアミド ; N - [ ( 1 - { [ 2 - オキソ - 4 - ( 3 , 4 , 5 - トリフ  
 ルオロフェニル ) ピロリジン - 1 - イル ] メチル } - 1 H - イミダゾール - 5 - イル ) メ  
 チル ] プロパンアミド ; 1 - ( 1 H - ベンゾイミダゾール - 1 - イルメチル ) - 4 - プロ  
 ピルピロリジン - 2 - オン ; 1 - [ ( 2 - メチル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル  
 ) メチル ] - 4 - プロピルピロリジン - 2 - オン ; 4 - プロピル - 1 - [ ( 2 - プロピル  
 - 1 H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル ) メチル ] ピロリジン - 2 - オン ; 1 - [ ( 2 -  
 イソプロピル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル ) メチル ] - 4 - プロピルピロリジ  
 ン - 2 - オン ; 4 - プロピル - 1 - { [ 2 - ( トリフルオロメチル ) - 1 H - ベンゾイミ  
 ダゾール - 1 - イル ] メチル } ピロリジン - 2 - - オン ; 1 - { [ 2 - ( メチルチオ ) -  
 1 H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル ] メチル } - 4 - プロピルピロリジン - 2 - - オン  
 ; 1 - [ ( 2 - アミノ - 1 H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル ) メチル ] - 4 - プロピル  
 ピロリジン - 2 - オン ; 1 - { [ 2 - ( クロロメチル ) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 1  
 - イル ] メチル } - 4 - プロピルピロリジン - 2 - オン ; { 1 - [ ( 2 - オキソ - 4 - プ  
 ロピルピロリジン - 1 - イル ) メチル ] - 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - イル } アセト  
 ニトリル ; 1 - [ ( 5 - メトキシ - 1 H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル ) メチル ] - 4  
 - プロピルピロリジン - 2 - オン ; 1 - [ ( 5 - メチル - 1 H - ベンゾイミダゾール -  
 1 - イル ) メチル ] - 4 - プロピルピロリジン - 2 - オン ; 1 - [ ( 5 , 6 - ジメチル -  
 1 H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル ) メチル ] - 4 - プロピルピロリジン - 2 - オン ;  
 1 - { [ 2 - イソプロピル - 5 - ( トリフルオロメチル ) - 1 H - ベンゾイミダゾール -  
 1 - イル ] メチル } - 4 - プロピル - ピロリジン - 2 - オン ; 1 - [ ( 6 - クロロ - 1 H  
 - ベンゾイミダゾール - 1 - イル ) メチル ] - 4 - プロピルピロリジン - 2 - オン ; 1 -  
 [ ( 2 - オキソ - 4 - プロピルピロリジン - 1 - イル ) メチル ] - 2 - プロピル - 1 H -  
 ベンゾイミダゾール - 5 - カルボニトリル ; 1 - { [ 2 - エチル - 5 - ( トリフルオロメ  
 チル ) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル ] メチル } - 4 - - プロピルピロリジン -  
 2 - オン ; 4 - プロピル - 1 - { [ 2 - ( 1 H - ピロール - 2 - イル ) - 1 H - ベンゾイ  
 ミダゾール - 1 - イル ] メチル } ピロリジン - 2 - - オン ;



1 - [ ( 5 - フルオロ - 2 - プロピル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル ) メチル ]  
 - 4 - プロピルピロリジン - 2 - オン ; 1 - { [ 6 - メチル - 2 - ( 1 H - ピロール -  
 2 - イル ) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル ] メチル } - 4 - プロピルピロリジン  
 - 2 - オン ; 1 - [ ( 6 - メトキシ - 2 - プロピル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 1 - イ  
 ル ) メチル ] - 4 - プロピルピロリジン - 2 - オン ; 2 - ブチル - 1 - [ ( 2 - オキソ  
 - 4 - プロピルピロリジン - 1 - イル ) メチル ] - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - カ  
 ルボニトリル ; 1 - { [ 2 - [ 2 - ( メチルチオ ) エチル ] - 5 - ( トリフルオロメチル  
 ) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル ] メチル } - 4 - プロピルピロリジン - 2 - オ  
 ン ; 1 - [ ( 5 - フルオロ - 2 - イソブチル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル ) メ  
 チル ] - 4 - プロピルピロリジン - 2 - オン ; 1 - { [ 5 - フルオロ - 2 - ( 2 , 4 ,  
 4 - トリメチルペンチル ) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル ] メチル } - 4 - プ  
 ロピルピロリジン - 2 - オン ; 2 - シクロプロピル - 1 - [ ( 2 - オキソ - 4 - プロピル  
 ピロリジン - 1 - イル ) メチル ] - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボニトリル ;  
 1 - [ ( 2 - オキソ - 4 - プロピルピロリジン - 1 - イル ) メチル ] - 2 - ( 1 H - ピラ  
 ザール - 3 - イル ) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボニトリル ; 1 - [ ( 2 - シ  
 クロプロピル - 5 - フルオロ - 1 H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル ) メチル ] - 4 - プ  
 ロピルピロリジン - 2 - オン ; 1 - [ ( 5 - フルオロ - 2 - イソプロピル - 1 H - ベンゾ  
 イミダゾール - 1 - イル ) メチル ] - 4 - プロピルピロリジン - 2 - オン ; 1 - { [ 2 -  
 ( 3 - フリル ) - 6 - メトキシ - 1 H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル ] メチル } - 4 -  
 プロピルピロリジン - 2 - オン ; 1 - [ ( 2 - シクロプロピル - 6 - メトキシ - 1 H -  
 ベンゾイミダゾール - 1 - イル ) メチル ] - 4 - プロピルピロリジン - 2 - オン ; 1 - [  
 ( 2 - イソプロピル - 6 - メトキシ - 1 H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル ) メチル ] -  
 4 - プロピルピロリジン - 2 - オン ; 1 - [ ( 2 - オキソ - 4 - プロピルピロリジン -  
 1 - イル ) メチル ] - 2 - ( 1 , 2 , 3 - チアジアゾール - 4 - イル ) - 1 H - ベンゾ  
 イミダゾール - 5 - カルボニトリル ; 1 - { [ 2 - ( 1 H - イミダゾール - 2 - イル ) -  
 5 - ( トリフルオロメチル ) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル ] メチル } - 4 -  
 プロピルピロリジン - 2 - オン ; 1 - { [ 5 - フルオロ - 2 - ( 2 , 2 , 2 - トリフルオ  
 ロエチル ) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル ] メチル } - 4 - プロピルピロリジン  
 - 2 - オン ; 1 - { [ 2 - ( 1 - エチルプロピル ) - 6 - メトキシ - 1 H - ベンゾイミダ  
 ザール - 1 - イル ] メチル } - 4 - プロピルピロリジン - 2 - オン ; 1 - { [ 6 - メトキ  
 シ - 2 - ( 1 - メチル - 1 H - ピロール - 2 - イル ) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 1 -  
 イル ] メチル } - 4 - プロピルピロリジン - 2 - オン ; 1 - { [ 2 - ( 2 - フリル ) -  
 5 - ( トリフルオロメチル ) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル ] メチル } - 4 - プ  
 ロピル - ピロリジン - 2 - オン ; 4 - プロピル - 1 - { [ 2 - チエン - 2 - イル - 5 - (  
 トリフルオロメチル ) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル ] メチル } - ピロリジン -  
 2 - オン ; 1 - { [ 2 - ( 3 - フリル ) - 5 - ( トリフルオロメチル ) - 1 H - ベンゾイ  
 ミダゾール - 1 - イル ] メチル } - 4 - プロピル - ピロリジン - 2 - オン ; 1 - { [ 2 -  
 シクロプロピル - 5 - ( トリフルオロメチル ) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル ]  
 メチル } - 4 - プロピルピロリジン - 2 - オン ; 4 - プロピル - 1 - { [ 2 - ( 1 H - ピ  
 ロール - 2 - イル ) - 5 - ( トリフルオロメチル ) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 1 - イ  
 ル ] - メチル } ピロリジン - 2 - オン ; 1 - ( 1 H - イミダゾール - 1 - イルメチル ) -  
 1 , 3 - ジヒドロ - 2 H - インドール - 2 - オン ; 5 - プロモ - 1 - ( 1 H - イミダゾー  
 ル - 1 - イルメチル ) - 1 , 3 - ジヒドロ - 2 H - インドール - 2 - オン ; 5 - クロロ -  
 1 - ( 1 H - イミダゾール - 1 - イルメチル ) - 1 , 3 - ジヒドロ - 2 H - インドール -  
 2 - オン ; 4 - フルオロ - 1 - ( 1 H - イミダゾール - 1 - イルメチル ) - 1 , 3 - ジヒ  
 ドロ - 2 H - インドール - 2 - オン ; 4 - クロロ - 1 - ( 1 H - イミダゾール - 1 - イル  
 メチル ) - 1 , 3 - ジヒドロ - 2 H - インドール - 2 - オン ; 1 - ( 1 H - イミダゾール  
 - 1 - イルメチル ) - 5 - メチル - 1 , 3 - ジヒドロ - 2 H - インドール - 2 - オン ; 1  
 - [ ( 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インドール - 1 - イル ) メチル ] - 1 H -  
 イミダゾール - 5 - カルボニトリル ; および 1 - [ ( 5 - クロロ - 2 - オキソ - 2 , 3 -

10

20

30

40

50

ジヒドロ - 1 H - インドール - 1 - イル)メチル] - 1 H - イミダゾール - 5 - カルボニ  
トリル。

【 0 4 2 7 】

いくつかの実施形態では、本発明の方法および組成物で有用な化合物は、以下からなる  
群から選択される： 1 - ( 1 H - イミダゾール - 1 - イルメチル)ピロリジン - 2 - オン  
、 1 - ( 1 H - イミダゾール - 1 - イルメチル) - 4 - フェニルピロリジン - 2 - オン；  
1 - ( 1 H - イミダゾール - 1 - イルメチル) - 4 - プロピルピロリジン - 2 - オン； ( - ) - 4 - ( 3 - アジド - 2 , 4 - ジフルオロフェニル) - 1 - ( 1 H - イミダゾール -  
1 - イルメチル)ピロリジン - 2 - オン； ( + ) - 4 - ( 3 - アジド - 2 , 4 - ジフル  
オロフェニル) - 1 - ( 1 H - イミダゾール - 1 - イルメチル)ピロリジン - 2 - オン；  
1 - [ ( 2 - エチル - 1 H - イミダゾール - 1 - イル)メチル] - 4 - プロピルピロリジ  
ン - 2 - オン； 1 - [ ( 2 - イソプロピル - 1 H - イミダゾール - 1 - イル)メチル] -  
4 - プロピルピロリジン - 2 - オン； 1 - [ ( 2 - メチル - 1 H - イミダゾール - 1 - イ  
ル)メチル] - 4 - プロピルピロリジン - 2 - オン； 4 - プロピル - 1 - [ ( 2 - プロピ  
ル - 1 H - イミダゾール - 1 - イル)メチル]ピロリジン - 2 - オン； ( + ) - 1 - ( 1  
H - イミダゾール - 1 - イルメチル) - 4 - プロピルピロリジン - 2 - オン； ( - ) - 1  
- ( 1 H - イミダゾール - 1 - イルメチル) - 4 - プロピルピロリジン - 2 - オン； 4 -  
( 2 , 2 - ジフルオロビニル) - 1 - ( 1 H - イミダゾール - 1 - イルメチル)ピロリジ  
ン - 2 - オン； 4 - ( 3 - クロロフェニル) - 1 - ( 1 H - イミダゾール - 1 - イルメチ  
ル)ピロリジン - 2 - オン； 1 - { [ 2 - (メチルチオ) - 1 H - イミダゾール - 1 - イ  
ル]メチル} - 4 - プロピルピロリジン - 2 - オン； 1 - [ ( 2 - メチル - 1 H - イミダ  
ゾール - 1 - イル)メチル] - 4 - フェニルピロリジン - 2 - オン； 4 - ( 4 - フルオロ  
フェニル) - 1 - ( 1 H - イミダゾール - 1 - イルメチル)ピロリジン - 2 - オン； 1 -  
( 1 H - イミダゾール - 1 - イルメチル) - 4 - ( 3 , 4 , 5 - トリフルオロフェニル)  
ピロリジン - 2 - オン； 4 - ( 3 - フルオロフェニル) - 1 - ( 1 H - イミダゾール - 1  
- イルメチル)ピロリジン - 2 - オン； 4 - ( 3 , 5 - ジフルオロフェニル) - 1 - ( 1  
H - イミダゾール - 1 - イルメチル)ピロリジン - 2 - オン； 4 - ( 3 , 4 - ジフルオロ  
フェニル) - 1 - ( 1 H - イミダゾール - 1 - イルメチル)ピロリジン - 2 - オン； 4 -  
( 3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 1 - ( 1 H - イミダゾール - 1 - イルメチル)  
ピロリジン - 2 - オン； 4 - ( 4 - クロロフェニル) - 1 - ( 1 H - イミダゾール - 1 -  
イルメチル)ピロリジン - 2 - オン； 1 - ( 1 H - イミダゾール - 1 - イルメチル) - 4  
- ( 2 , 3 , 4 - トリフルオロフェニル)ピロリジン - 2 - オン； 1 - ( 1 H - イミダゾ  
ール - 1 - イルメチル) - 4 - ( 2 , 3 , 5 - トリフルオロフェニル)ピロリジン - 2 -  
オン； 1 - ( 1 H - イミダゾール - 1 - イルメチル) - 4 - ( 2 , 4 , 5 - トリフルオロ  
フェニル)ピロリジン - 2 - オン； 1 - [ ( 2 - ニトロ - 1 H - イミダゾール - 1 - イル  
)メチル] - 4 - ( 3 , 4 , 5 - トリフルオロフェニル)ピロリジン - 2 - オン； 1 -  
{ [ 2 - オキソ - 4 - ( 3 , 4 , 5 - トリフルオロフェニル)ピロリジン - 1 - イル]メ  
チル} - 1 H - イミダゾール - 2 - カルボニトリル； 1 - [ ( 2 - アミノ - 1 H - イミダ  
ゾール - 1 - イル)メチル] - 4 - プロピルピロリジン - 2 - オン； 1 - [ ( 5 - クロロ  
- 1 H - イミダゾール - 1 - イル)メチル] - 4 - ( 3 , 4 , 5 - トリフルオロフェニル)  
ピロリジン - 2 - オン； 1 - { [ 2 - オキソ - 4 - ( 3 , 4 , 5 - トリフルオロフェ  
ニル)ピロリジン - 1 - イル]メチル} - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボニトリル； 1  
- { [ 2 - オキソ - 4 - ( 3 , 4 , 5 - トリフルオロフェニル)ピロリジン - 1 - イル]  
メチル} - 1 H - イミダゾール - 5 - カルボニトリル； ( + ) - 1 - ( 1 H - イミダゾ  
ール - 1 - イルメチル) - 4 - フェニルピロリジン - 2 - オン； ( - ) - 1 - ( 1 H - イ  
ミダゾール - 1 - イルメチル) - 4 - フェニルピロリジン - 2 - オン； ( + ) ; 1 - { [ 2  
- オキソ - 4 - ( 3 , 4 , 5 - トリフルオロフェニル)ピロリジン - 1 - イル]メチル  
} - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボニトリル； 1 - [ ( 2 - クロロ - 1 H - イミダゾ  
ール - 1 - イル)メチル] - 4 - ( 3 , 4 , 5 - トリフルオロフェニル)ピロリジン - 2  
- オン； 1 - [ 2 - アジド - 1 - ( 1 H - イミダゾール - 1 - イル)エチル] - 4 - プ

10

20

30

40

50

ロピルピロリジン - 2 - オン ; 1 - [ ( 2 - クロロ - 1 H - イミダゾール - 1 - イル ) メチル ] - 4 - プロピルピロリジン - 2 - オン ; ( + ) - 1 - { [ 2 - オキソ - 4 - ( 3 , 4 , 5 - トリフルオロフェニル ) ピロリジン - 1 - イル ] メチル } - 1 H - イミダゾール - 5 - カルボニトリル ; 1 - [ ( 2 - オキソ - 4 - プロピルピロリジン - 1 - イル ) メチル ] - 2 - プロピル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボニトリル ; 1 - { [ 2 - エチル - 5 - ( トリフルオロメチル ) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル ] メチル } - 4 - - プロピルピロリジン - 2 - オン ; 4 - プロピル - 1 - { [ 2 - ( 1 H - ピロール - 2 - イル ) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル ] メチル } ピロリジン - 2 - - オン ; 1 - [ ( 5 - フルオロ - 2 - プロピル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル ) メチル ] - 4 - プロピルピロリジン - - 2 - オン ; 2 - ブチル - 1 - [ ( 2 - オキソ - 4 - プロピルピロリジン - 1 - イル ) メチル ] - 1 H - ベンゾイミダゾール - - 5 - カルボニトリル ; 1 - [ ( 5 - フルオロ - 2 - イソプロピル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル ) メチル ] - 4 - プロピルピロリジン - - 2 - オン ; 1 - ( 1 H - イミダゾール - 1 - イルメチル ) - 1 , 3 - ジヒドロ - 2 H - インドール - 2 - オン ; 5 - プロモ - 1 - ( 1 H - イミダゾール - 1 - イルメチル ) - 1 , 3 - ジヒドロ - 2 H - インドール - 2 - オン ; 5 - クロロ - 1 - ( 1 H - イミダゾール - 1 - イルメチル ) - 1 , 3 - ジヒドロ - 2 H - インドール - 2 - オン ; 1 - ( 1 H - イミダゾール - 1 - イルメチル ) - 5 - メチル - 1 , 3 - ジヒドロ - 2 H - インドール - 2 - オン ; 1 - [ ( 5 - クロロ - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インドール - 1 - イル ) メチル ] - 1 H - イミダゾール - 5 - カルボニトリル。

10

20

# 【 0 4 2 8 】

いくつかの実施形態では、本発明の方法および組成物で有用な化合物は、以下からなる群から選択される： 1 - ( 1 H - イミダゾール - 1 - イルメチル ) - 4 - フェニルピロリジン - 2 - オン ; 1 - ( 1 H - イミダゾール - 1 - イルメチル ) - 4 - プロピルピロリジン - 2 - オン ; ( - ) - 4 - ( 3 - アジド - 2 , 4 - ジフルオロフェニル ) - 1 - ( 1 H - イミダゾール - 1 - イルメチル ) ピロリジン - 2 - - オン ; ( + ) - 4 - ( 3 - アジド - 2 , 4 - ジフルオロフェニル ) - 1 - ( 1 H - イミダゾール - 1 - イルメチル ) ピロリジン - 2 - オン ; 4 - ( 2 , 2 - ジフルオロビニル ) - 1 - ( 1 H - イミダゾール - 1 - イルメチル ) ピロリジン - 2 - オン ; 4 - ( 3 - クロロフェニル ) - 1 - ( 1 H - イミダゾール - 1 - イルメチル ) ピロリジン - 2 - オン ; 1 - { [ 2 - ( メチルチオ ) - 1 H - イミダゾール - 1 - イル ] メチル } - 4 - プロピルピロリジン - 2 - オン ; 1 - [ ( 2 - メチル - 1 H - イミダゾール - 1 - イル ) メチル ] - 4 - フェニルピロリジン - 2 - オン ; 1 - ( 1 H - イミダゾール - 1 - イルメチル ) - 4 - ( 3 , 4 , 5 - トリフルオロフェニル ) ピロリジン - 2 - オン ; 4 - ( 3 - フルオロフェニル ) - 1 - ( 1 H - イミダゾール - 1 - イルメチル ) ピロリジン - 2 - オン ; 4 - ( 3 , 5 - ジフルオロフェニル ) - 1 - ( 1 H - イミダゾール - 1 - イルメチル ) ピロリジン - 2 - オン ; 1 - ( 1 H - イミダゾール - 1 - イルメチル ) - 4 - ( 2 , 3 , 4 - トリフルオロフェニル ) ピロリジン - 2 - オン ; 1 - ( 1 H - イミダゾール - 1 - イルメチル ) - 4 - ( 2 , 3 , 5 - トリフルオロフェニル ) ピロリジン - 2 - オン ; 1 - [ ( 2 - ニトロ - 1 H - イミダゾール - 1 - イル ) メチル ] - 4 - ( 3 , 4 , 5 - トリフルオロフェニル ) ピロリジン - - 2 - オン ; 1 - { [ 2 - オキソ - 4 - ( 3 , 4 , 5 - トリフルオロフェニル ) ピロリジン - 1 - イル ] メチル } - 1 H - イミダゾール - 2 - カルボニトリル ; 1 - [ ( 2 - アミノ - 1 H - イミダゾール - 1 - イル ) メチル ] - 4 - プロピルピロリジン - 2 - オン ; 1 - [ ( 5 - クロロ - 1 H - イミダゾール - 1 - イル ) メチル ] - 4 - ( 3 , 4 , 5 - トリフルオロフェニル ) ピロリジン - - 2 - オン ; ( + ) - 1 - ( 1 H - イミダゾール - 1 - イルメチル ) - 4 - フェニルピロリジン - 2 - オン ; ( - ) - 1 - ( 1 H - イミダゾール - 1 - イルメチル ) - 4 - フェニルピロリジン - 2 - オン ; 1 - [ ( 2 - クロロ - 1 H - イミダゾール - 1 - イル ) メチル ] - 4 - ( 3 , 4 , 5 - トリフルオロフェニル ) ピロリジン - - 2 - オン ; 1 - [ ( 2 - クロロ - 1 H - イミダゾール - 1 - イル )

30

40

50

メチル] - 4 - プロピルピロリジン - 2 - オン; (+) - 1 - { [ 2 - オキソ - 4 - ( 3 , 4 , 5 - トリフルオロフェニル ) ピロリジン - 1 - イル ] メチル } - 1 H - イミダゾール - 5 - カルボニトリル; 5 - ブロモ - 1 - ( 1 H - イミダゾール - 1 - イルメチル ) - 1 , 3 - ジヒドロ - 2 H - インドール - 2 - オン; 5 - クロロ - 1 - ( 1 H - イミダゾール - 1 - イルメチル ) - 1 , 3 - ジヒドロ - 2 H - インドール - 2 - オン; 1 - ( 1 H - イミダゾール - 1 - イルメチル ) - 5 - メチル - 1 , 3 - ジヒドロ - 2 H - インドール - 2 - オン; 1 - [ ( 5 - クロロ - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インドール - 1 - イル ) メチル ] - 1 H - イミダゾール - 5 - カルボニトリル。

【 0 4 2 9 】

いくつかの実施形態では、本発明の方法および組成物で有用な化合物は、以下からなる群から選択される: (-) - 4 - ( 3 - アジド - 2 , 4 - ジフルオロフェニル ) - 1 - ( 1 H - イミダゾール - 1 - イルメチル ) ピロリジン - 2 - オン; (+) - 4 - ( 3 - アジド - 2 , 4 - ジフルオロフェニル ) - 1 - ( 1 H - イミダゾール - 1 - イルメチル ) ピロリジン - 2 - オン; 4 - ( 3 - アジド - 2 , 4 - ジフルオロフェニル ) - 1 - ( 1 H - イミダゾール - 1 - イルメチル ) ピロリジン - 2 - オン。

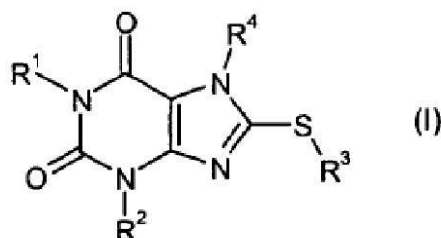
【 0 4 3 0 】

v) 国際特許出願 W O 2 0 0 7 / 0 6 5 5 9 5 号:

式 I :

【 0 4 3 1 】

【 化 4 0 】



【 0 4 3 2 】

( 式中、

R<sup>1</sup> は、水素または C<sub>1</sub> ~ 6 アルキルであり、

R<sup>2</sup> は、水素または C<sub>1</sub> ~ 4 アルキルであり、

R<sup>3</sup> は、式 - C H R<sup>5</sup> R<sup>6</sup> の基またはベンジル基であり、

R<sup>4</sup> は、アルコキシカルボニル、C<sub>3</sub> ~ 6 シクロアルキル、アリール、または複素環により必要に応じて置換された C<sub>1</sub> ~ 8 アルキルであり、

R<sup>5</sup> は、C<sub>2</sub> ~ 4 アルキルであり、

R<sup>6</sup> は、C<sub>2</sub> ~ 4 アルキル、アミド、または - C O O R<sup>7</sup> であり、

R<sup>7</sup> は、C<sub>1</sub> ~ 4 アルキルである) を有する化合物、そのエナンチオマー、ジアステレオマー、およびその混合物 ( 立体異性体の全ての可能な混合物が含まれる )、またはその薬学的に受容可能な塩。

【 0 4 3 3 】

通常、R<sup>3</sup> がベンジル基である場合、R<sup>4</sup> はアルコキシカルボニルにより必要に応じて置換された C<sub>1</sub> ~ 8 アルキルである。

【 0 4 3 4 】

通常、R<sup>3</sup> が式 - C H R<sup>5</sup> R<sup>6</sup> の基である場合、R<sup>4</sup> は、C<sub>3</sub> ~ 6 シクロアルキル、アリール、または複素環により必要に応じて置換された C<sub>1</sub> ~ 8 アルキルである。

【 0 4 3 5 】

用語「アルキル」は、本明細書中で使用する場合、直鎖 ( 非分枝 )、分枝部分、またはその組み合わせを有し、且つ、1 ~ 8 個の炭素原子、好ましくは 1 ~ 6 個の炭素原子を含む 1 価の飽和炭化水素基を示す基であり、より好ましくは、アルキル基は 1 ~ 4 個の炭素

原子を有する。アルキル部分を、ヒドロキシ、アルコキシ、シアノ、エチニル、アルコキシカルボニル、アシル、アリール、または複素環からなる群から独立して選択される 1 ~ 5 個の置換基により必要に応じて置換することができる。アルキル部分を、以下に定義のシクロアルキルにより必要に応じて置換することができる。好ましいアルキル基は、メチル、シアノメチル、エチル、2 - エトキシ - 2 - オキソエチル、2 - メトキシエチル、n - プロピル、2 - オキソプロピル、3 - ヒドロキシプロピル、2 - プロピニル、n - ブチル、i - ブチル、n - ペンチル、3 - ペンチル、n - ヘキシル、シクロヘキシルメチル、ベンジル、2 - プロモベンジル、3 - プロモベンジル、4 - プロモベンジル、3 - メトキシベンジル、3 - ニトロベンジル、3 - アミノベンジル、4 - (アミノスルホニル)ベンジル、1 - フェニルエチル、2 - フェニルエチル、(3, 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル)メチル、または(5 - ニトロ - 2 - フリル)メチルである。より好ましいアルキル基は、メチル、エチル、シアノメチル、2 - メトキシエチル、n - プロピル、3 - ヒドロキシプロピル、2 - プロピニル、n - ブチル、3 - ペンチル、n - ヘキシル、ベンジル、3 - プロモベンジル、3 - メトキシベンジル、3 - ニトロベンジル、3 - アミノベンジル、(3, 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル)メチル、または(5 - ニトロ - 2 - フリル)メチルである。最も好ましいアルキル基は、メチル、エチル、3 - メトキシベンジル、3 - ニトロベンジル、または(5 - ニトロ - 2 - フリル)メチルである。

10

**【0436】**

用語「シクロアルキル」は、本明細書中で使用する場合、任意の適切な基(アルキル基について上記の基から選択される 1 つ以上の部分が含まれるが、これらに限定されない)により置換することができる飽和環式炭化水素から誘導される 3 ~ 8 個、好ましくは 3 ~ 6 個の炭素原子の 1 価の基を表わす。好ましいシクロアルキル基はシクロヘキシルである。

20

**【0437】**

用語「アリール」を、本明細書中で使用する場合、ハロゲン、アミノ、ニトロ、アルコキシ、またはアミノスルホニルから独立して選択される 1 ~ 4 個の置換基により必要に応じて置換されたフェニル基と定義する。好ましいアリール基は、フェニル、2 - プロモフェニル、3 - プロモフェニル、4 - プロモフェニル、3 - メトキシフェニル、3 - ニトロフェニル、3 - アミノフェニル、または 4 - (アミノスルホニル)フェニルである。

30

**【0438】**

用語「フェニル」は、本明細書中で使用する場合、式 -  $C_6H_5$  の芳香族炭化水素基を示す。

**【0439】**

用語「ベンジル基」は、本明細書中で使用する場合、式 -  $CH_2$  - アリールの基を表わす。好ましいベンジル基は、ベンジル、2 - プロモベンジル、3 - プロモベンジル、4 - プロモベンジル、3 - メトキシベンジル、3 - ニトロベンジル、3 - アミノベンジル、または 4 - (アミノスルホニル)ベンジルである。より好ましいベンジル基は、ベンジル、3 - プロモベンジル、3 - メトキシベンジル、3 - ニトロベンジル、または 3 - アミノベンジルである。最も好ましいアルキル基は、3 - メトキシベンジルまたは 3 - ニトロベンジルである。

40

**【0440】**

用語「ハロゲン」は、本明細書中で使用する場合、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、またはヨウ素原子を示す。好ましいハロゲンは臭素である。

**【0441】**

用語「ヒドロキシ」は、本明細書中で使用する場合、式 - OH の基を表わす。

**【0442】**

用語「シアノ」は、本明細書中で使用する場合、式 - CN の基を表わす。

**【0443】**

用語「アミノ」は、本明細書中で使用する場合、式 -  $NH_2$  の基を表わす。

**【0444】**

50

用語「エチニル」は、本明細書中で使用する場合、式 -  $C \equiv CH$  の基を表わす。

【0445】

用語「アルコキシ」は、本明細書中で使用する場合、式 -  $OR^a$  (式中、 $R^a$  は上記定義のアルキル基である) の基を表わす。好ましいアルコキシ基はメトキシである。

【0446】

用語「ニトロ」は、本明細書中で使用する場合、式 -  $NO_2$  の基を表わす。

【0447】

用語「アミド」は、本明細書中で使用する場合、式 -  $C(=O)NH_2$  の基を表わす。

【0448】

用語「アシル」は、本明細書中で使用する場合、式 -  $C(=O)R^b$  (式中、 $R^b$  は上記定義のアルキル基である) の基を表わす。好ましいアシル基はアセチル ( $-C(=O)Me$ ) である。

10

【0449】

用語「アルコキシカルボニル (またはエステル)」は、本明細書中で使用する場合、式 -  $COOR^c$  (式中、 $R^c$  はアルキル基であり、但し、 $R^c$  はヒドロキシにより置換されたアルキルを示さない) の基を表わす。好ましいアルコキシカルボニル基はエトキシカルボニルである。

【0450】

用語「複素環」は、本明細書中で使用する場合、O または N から選択される 1 個または 2 個のヘテロ原子を含む 5 員環を示す。複素環を、1 個または 2 個の  $C_{1-4}$  アルキルまたはニトロにより置換することができる。好ましい複素環は、(3, 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) または (5 - ニトロ - 2 - フリル) である。最も好ましい複素環は (5 - ニトロ - 2 - フリル) である。

20

【0451】

一般に、 $R^1$  は水素または  $C_{1-6}$  アルキルである。通常、 $R^1$  は、水素、またはヒドロキシ、アルコキシ、シアノ、エチニル、アルコキシカルボニル、またはアシルにより必要に応じて置換された  $C_{1-6}$  アルキルである。好ましくは、 $R^1$  は、水素、メチル、シアノメチル、2 - エトキシ - 2 - オキソエチル、2 - メトキシエチル、n - プロピル、2 - オキソプロピル、3 - ヒドロキシプロピル、2 - プロピニル、n - ペンチル、または n - ヘキシルである。より好ましくは、 $R^1$  は、水素、メチル、シアノメチル、2 - メトキシエチル、n - プロピル、3 - ヒドロキシプロピル、または 2 - プロピニルである。最も好ましくは、 $R^1$  は水素である。

30

【0452】

一般に、 $R^2$  は水素または  $C_{1-4}$  アルキルである。通常、 $R^2$  は水素または非置換  $C_{1-4}$  アルキルである。好ましくは、 $R^2$  は、水素、メチル、または n - ブチルである。より好ましくは、 $R^2$  はメチルである。

【0453】

一般に、 $R^3$  は、式 -  $CHR^5R^6$  の基またはベンジル基である。好ましくは、 $R^3$  は、3 - ペンチル、1 - (アミノカルボニル) プロピル、1 - (エトキシカルボニル) プロピル、または 3 - プロモベンジルである。最も好ましくは、 $R^3$  は 1 - (エトキシカルボニル) プロピルである。

40

【0454】

一般に、 $R^4$  は、アルコキシカルボニル、 $C_{3-6}$  シクロアルキル、アリール、または複素環により必要に応じて置換された  $C_{1-8}$  アルキルである。通常、 $R^4$  は、シクロヘキシル、フェニル、プロモフェニル、アミノフェニル、メトキシフェニル、ニトロフェニル、アミノスルホニルフェニル、3, 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル、5 - ニトロ - 2 - フリル、またはエトキシカルボニルにより必要に応じて置換された  $C_{1-8}$  アルキルである。好ましくは、 $R^4$  は、n - ブチル、i - ブチル、n - ペンチル、n - ヘキシル、シクロヘキシルメチル、ベンジル、2 - プロモベンジル、3 - プロモベンジル、4 - プロモベンジル、3 - メトキシベンジル、3 - ニトロベンジル、3 - アミノベンジル、

50

4 - (アミノスルホニル)ベンジル、1 - フェニルエチル、2 - フェニルエチル、(3, 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル)メチル、(5 - ニトロ - 2 - フリル)メチル、または1 - (エトキシカルボニル)プロピルである。より好ましくは、 $R^4$  は、n - ブチル、n - ヘキシル、ベンジル、3 - プロモベンジル、3 - メトキシベンジル、3 - ニトロベンジル、3 - アミノベンジル、(3, 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル)メチル、(5 - ニトロ - 2 - フリル)メチル、または1 - (エトキシカルボニル)プロピルである。最も好ましくは、 $R^4$  は、3 - メトキシベンジル、3 - ニトロベンジル、または(5 - ニトロ - 2 - フリル)メチルである。

【0455】

一般に、 $R^5$  は、 $C_{2-4}$  アルキルである。通常、 $R^5$  は、非置換  $C_{2-4}$  アルキルである。好ましくは、 $R^5$  は、エチルである。

10

【0456】

一般に、 $R^6$  は、 $C_{2-4}$  アルキル、アミド、または  $-COOR^7$  である。通常、 $R^6$  は、非置換  $C_{2-4}$  アルキル、アミド、または  $-COOR^7$  である。好ましくは、 $R^6$  は、エチル、アミド、またはエトキシカルボニルである。最も好ましくは、 $R^6$  はエトキシカルボニルである。

【0457】

一般に、 $R^7$  は、 $C_{1-4}$  アルキルである。通常、 $R^7$  は、非置換  $C_{1-4}$  アルキルである。好ましくは、 $R^7$  は、エチルである。

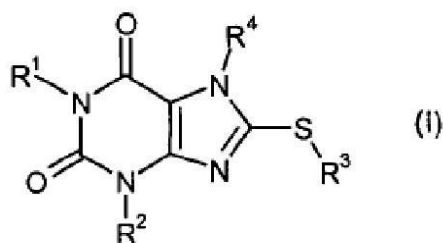
20

【0458】

いくつかの実施形態では、化合物は、式 I :

【0459】

【化41】



30

【0460】

(式中、

$R^1$  は、水素、ヒドロキシ、アルコキシ、シアノ、エチニル、アルコキシカルボニル、またはアシルにより必要に応じて置換された  $C_{1-6}$  アルキルであり、

$R^2$  は、水素または非置換  $C_{1-4}$  アルキルであり、

$R^3$  は、式  $-CH(R^5)R^6$  の基またはベンジル基であり、

$R^4$  は、シクロヘキシル、フェニル、プロモフェニル、アミノフェニル、メトキシフェニル、ニトロフェニル、アミノスルホニルフェニル、3, 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル、5 - ニトロ - 2 - フリル、またはエトキシカルボニルにより必要に応じて置換された  $C_{1-8}$  アルキルであり、

40

$R^5$  は、非置換  $C_{2-4}$  アルキルであり、

$R^6$  は、非置換  $C_{2-4}$  アルキル、アミド、または  $-COOR^7$  であり、

$R^7$  は、非置換  $C_{1-4}$  アルキルであり、

但し、 $R^1$  が水素であり、 $R^2$  がメチルであり、 $R^3$  が  $-CH(R^5)R^6$  であり、 $R^6$  がエトキシカルボニルであり、且つ  $R^5$  がエチルである場合、 $R^4$  は、n - プロピル、i - プロピル、n - ペンチル、n - ヘプチル、3 - プロモベンジル、4 - クロロベンジル、4 - メチルベンジル、または2 - フェニルエチルと異なる)を有する化合物、そのエナンチオマー、ジアステレオマー、およびその混合物(立体異性体の全ての可能な混合物が含まれる)、またはその薬学的に受容可能な塩である。

50

## 【0461】

上記実施形態では、好ましくは、 $R^3$  がベンジル基である場合、 $R^4$  はアルコキシカルボニルにより必要に応じて置換された  $C_1 \sim 8$  アルキルである。

## 【0462】

上記実施形態では、好ましくは、 $R^3$  が式 -  $CHR^5R^6$  の基である場合、 $R^4$  は、 $C_3 \sim 6$  シクロアルキル、アリール、または複素環により必要に応じて置換された  $C_1 \sim 8$  アルキルである。

## 【0463】

好ましい実施形態では、

$R^1$  は、水素、メチル、シアノメチル、2 - エトキシ - 2 - オキシエチル、2 - メトキシエチル、 $n$  - プロピル、2 - オキシプロピル、3 - ヒドロキシプロピル、2 - プロピニル、 $n$  - ペンチル、または  $n$  - ヘキシルであり、

$R^2$  は、水素、メチル、または  $n$  - ブチルであり、

$R^3$  は、3 - ペンチル、1 - (アミノカルボニル) プロピル、1 - (エトキシカルボニル) プロピル、または 3 - プロモベンジルであり、

$R^4$  は、 $n$  - ブチル、 $i$  - ブチル、 $n$  - ペンチル、 $n$  - ヘキシル、シクロヘキシルメチル、ベンジル、2 - プロモベンジル、3 - プロモベンジル、4 - プロモベンジル、3 - メトキシベンジル、3 - ニトロベンジル、3 - アミノベンジル、4 - (アミノスルホニル) ベンジル、1 - フェニルエチル、2 - フェニルエチル、(3, 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) メチル、(5 - ニトロ - 2 - フリル) メチル、または 1 - (エトキシカルボニル) プロピルであり、

但し、 $R^1$  が水素であり、 $R^2$  がメチルであり、且つ  $R^3$  が 1 - (エトキシカルボニル) プロピルである場合、 $R^4$  は  $n$  - ペンチル、3 - プロモベンジル、または 2 - フェニルエチルと異なる。

## 【0464】

上記実施形態では、好ましくは、 $R^3$  が 3 - プロモベンジルである場合、 $R^4$  はアルコキシカルボニルにより必要に応じて置換された  $C_1 \sim 8$  アルキルである。

## 【0465】

上記実施形態では、好ましくは、 $R^3$  が 3 - ペンチル、1 - (アミノカルボニル) プロピル、または 1 - (エトキシカルボニル) プロピルである場合、 $R^4$  は、1 - (エトキシカルボニル) プロピルと異なる。

## 【0466】

より好ましい実施形態では、

$R^1$  は、水素、メチル、シアノメチル、2 - メトキシエチル、 $n$  - プロピル、3 - ヒドロキシプロピル、または 2 - プロピニルであり、

$R^2$  は、メチルであり、

$R^3$  は、3 - ペンチル、1 - (アミノカルボニル) プロピル、1 - (エトキシカルボニル) プロピル、または 3 - プロモベンジルであり、

$R^4$  は、 $n$  - ブチル、 $n$  - ヘキシル、ベンジル、3 - プロモベンジル、3 - メトキシベンジル、3 - ニトロベンジル、3 - アミノベンジル、(3, 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) メチル、(5 - ニトロ - 2 - フリル) メチル、または 1 - (エトキシカルボニル) プロピルであり、

但し、 $R^1$  が水素であり、 $R^2$  がメチルであり、且つ  $R^3$  が 1 - (エトキシカルボニル) プロピルである場合、 $R^4$  は 3 - プロモベンジルと異なる。

## 【0467】

上記実施形態では、好ましくは、 $R^3$  が 3 - プロモベンジルである場合、 $R^4$  は 1 - (エトキシカルボニル) プロピルである。

## 【0468】

上記実施形態では、好ましくは、 $R^3$  が 3 - ペンチル、1 - (アミノカルボニル) プロピルまたは 1 - (エトキシカルボニル) プロピルである場合、 $R^4$  は 1 - (エトキシカル



ボニル)プロピルと異なる。

【0469】

最も好ましい実施形態では、 $R^1$ は水素であり、 $R^2$ はメチルであり、 $R^3$ は1-(エトキシカルボニル)プロピルであり、 $R^4$ は3-メトキシベンジル、3-ニトロベンジル、または(5-ニトロ-2-フリル)メチルである。

【0470】

さらなる実施形態は、 $R^2$ はメチルであり、 $R^3$ は式- $CHR^5R^6$ の基であり、 $R^5$ は $C_2 \sim 4$ アルキルであり、 $R^6$ はアミドまたは- $COOR^7$ であり、 $R^7$ はメチルまたはエチルである化合物にある。

【0471】

いくつかの実施形態では、本発明の方法および組成物で有用な化合物は、以下からなる群から選択される：2-[ (7-ベンジル-1,3-ジメチル-2,6-ジオキソ-2,3,6,7-テトラヒドロ-1H-プリン-8-イル)チオ]ブタン酸エチル；2-{ [7-(3-プロモベンジル)-1-(2-エトキシ-2-オキソエチル)-3-メチル-2,6-ジオキソ-2,3,6,7-テトラヒドロ-1H-プリン-8-イル]チオ}ブタン酸エチル；2-{ [7-(3-プロモベンジル)-1-(2-メトキシエチル)-3-メチル-2,6-ジオキソ-2,3,6,7-テトラヒドロ-1H-プリン-8-イル]チオ}ブタン酸エチル；2-{ [7-(3-プロモベンジル)-2,6-ジオキソ-2,3,6,7-テトラヒドロ-1H-プリン-8-イル]チオ}ブタン酸エチル；2-{ [7-(3-プロモベンジル)-1,3-ジメチル-2,6-ジオキソ-2,3,6,7-テトラヒドロ-1H-プリン-8-イル]チオ}ブタン酸エチル；2-{ [7-(2-プロモベンジル)-1,3-ジメチル-2,6-ジオキソ-2,3,6,7-テトラヒドロ-1H-プリン-8-イル]チオ}ブタン酸エチル；2-{ [7-(3-プロモベンジル)-1-(シアノメチル)-3-メチル-2,6-ジオキソ-2,3,6,7-テトラヒドロ-1H-プリン-8-イル]チオ}ブタン酸エチル；2-{ [7-(3-プロモベンジル)-3-メチル-2,6-ジオキソ-1-プロピル-2,3,6,7-テトラヒドロ-1H-プリン-8-イル]チオ}ブタン酸エチル；2-{ [7-(3-プロモベンジル)-3-メチル-2,6-ジオキソ-1-(2-オキソプロピル)-2,3,6,7-テトラヒドロ-1H-プリン-8-イル]チオ}ブタン酸エチル；2-{ [7-(3-プロモベンジル)-1-(3-ヒドロキシプロピル)-3-メチル-2,6-ジオキソ-2,3,6,7-テトラヒドロ-1H-プリン-8-イル]チオ}ブタン酸エチル；2-{ [7-(3-プロモベンジル)-3-メチル-2,6-ジオキソ-1-(2-プロピニル)-2,3,6,7-テトラヒドロ-1H-プリン-8-イル]チオ}ブタン酸エチル；2-{ [7-(3-メトキシベンジル)-3-メチル-2,6-ジオキソ-2,3,6,7-テトラヒドロ-1H-プリン-8-イル]チオ}ブタン酸エチル；2-{ [3-メチル-7-(3-ニトロベンジル)-2,6-ジオキソ-2,3,6,7-テトラヒドロ-1H-プリン-8-イル]チオ}ブタン酸エチル；2-{ [7-(3-アミノベンジル)-3-メチル-2,6-ジオキソ-2,3,6,7-テトラヒドロ-1H-プリン-8-イル]チオ}ブタン酸エチル；2-( {7-[4-(アミノスルホニル)ベンジル]-3-メチル-2,6-ジオキソ-2,3,6,7-テトラヒドロ-1H-プリン-8-イル}チオ)ブタン酸エチル；2-{ [7-(4-プロモベンジル)-1,3-ジメチル-2,6-ジオキソ-2,3,6,7-テトラヒドロ-1H-プリン-8-イル]チオ}ブタン酸エチル；2-{ [7-(シクロヘキシルメチル)-1,3-ジメチル-2,6-ジオキソ-2,3,6,7-テトラヒドロ-1H-プリン-8-イル]チオ}ブタン酸エチル；2-{ [1,3-ジメチル-2,6-ジオキソ-7-(1-フェニルエチル)-2,3,6,7-テトラヒドロ-1H-プリン-8-イル]チオ}ブタン酸エチル；2-{ [1,3-ジメチル-2,6-ジオキソ-7-(2-フェニルエチル)-2,3,6,7-テトラヒドロ-1H-プリン-8-イル]チオ}ブタン酸エチル；2-( {7-[ (3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)メチル]-3-メチル-2,6-ジオキソ-2,3,6,7-テトラヒドロ-1H-プリン-8-イル}チオ)ブタン酸エチル；2-(

10

20

30

40

50

{ 3 - メチル - 7 - [ ( 5 - ニトロ - 2 - フリル ) メチル ] - 2 , 6 - ジオキソ - 2 , 3 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - プリン - 8 - イル } チオ ) ブタン酸エチル ; 2 - [ ( 7 - ブチル - 3 - メチル - 2 , 6 - ジオキソ - 2 , 3 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - プリン - 8 - イル ) チオ ] ブタン酸エチル ; 2 - { [ 7 - ( 3 - プロモベンジル ) - 2 , 6 - ジオキソ - 2 , 3 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - プリン - 8 - イル ] チオ } ブタン酸エチル ; 2 - [ ( 1 , 7 - ジヘキシル - 3 - メチル - 2 , 6 - ジオキソ - 2 , 3 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - プリン - 8 - イル ) チオ ] ブタン酸エチル ; 2 - [ ( 7 - ヘキシル - 3 - メチル - 2 , 6 - ジオキソ - 2 , 3 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - プリン - 8 - イル ) チオ ] ブタン酸エチル ; 2 - [ ( 3 - メチル - 2 , 6 - ジオキソ - 1 , 7 - ジペンチル - 2 , 3 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - プリン - 8 - イル ) チオ ] ブタン酸エチル ; 2 - { [ 7 - ( 3 - プロモベンジル ) - 3 - メチル - 2 , 6 - ジオキソ - 2 , 3 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - プリン - 8 - イル ] チオ } ブタンアミド ; 2 - [ ( 7 - ブチル - 3 - メチル - 2 , 6 - ジオキソ - 2 , 3 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - プリン - 8 - イル ) チオ ] ブタンアミド ; 7 - ( 3 - プロモベンジル ) - 8 - [ ( 1 - エチルプロピル ) チオ ] - 3 - メチル - 3 , 7 - ジヒドロ - 1 H - プリン - 2 , 6 - ジオン ; 2 - { 8 - [ ( 3 - プロモベンジル ) チオ ] - 1 , 3 - ジメチル - 2 , 6 - ジオキソ - 1 , 2 , 3 , 6 - テトラヒドロ - 7 H - プリン - 7 - イル } ブタン酸エチル ; および 2 - [ ( 7 - イソブチル - 3 - メチル - 2 , 6 - ジオキソ - 2 , 3 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - プリン - 8 - イル ) チオ ] ブタン酸エチル。

10

20

#### 【 0 4 7 2 】

いくつかの実施形態では、本発明の方法および組成物で有用な化合物は、以下からなる群から選択される： 2 - [ ( 7 - ベンジル - 1 , 3 - ジメチル - 2 , 6 - ジオキソ - 2 , 3 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - プリン - 8 - イル ) チオ ] ブタン酸エチル ; 2 - { [ 7 - ( 3 - プロモベンジル ) - 1 - ( 2 - メトキシエチル ) - 3 - メチル - 2 , 6 - ジオキソ - 2 , 3 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - プリン - 8 - イル ] チオ } ブタン酸エチル ; 2 - { [ 7 - ( 3 - プロモベンジル ) - 1 , 3 - ジメチル - 2 , 6 - ジオキソ - 2 , 3 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - プリン - 8 - イル ] チオ } ブタン酸エチル ; 2 - { [ 7 - ( 3 - プロモベンジル ) - 1 - ( シアノメチル ) - 3 - メチル - 2 , 6 - ジオキソ - 2 , 3 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - プリン - 8 - イル ] チオ } ブタン酸エチル ; 2 - { [ 7 - ( 3 - プロモベンジル ) - 3 - メチル - 2 , 6 - ジオキソ - 1 - プロピル - 2 , 3 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - プリン - 8 - イル ] チオ } ブタン酸エチル ; 2 - { [ 7 - ( 3 - プロモベンジル ) - 1 - ( 3 - ヒドロキシプロピル ) - 3 - メチル - 2 , 6 - ジオキソ - 2 , 3 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - プリン - 8 - イル ] チオ } ブタン酸エチル ; 2 - { [ 7 - ( 3 - プロモベンジル ) - 3 - メチル - 2 , 6 - ジオキソ - 1 - ( 2 - プロピニル ) - 2 , 3 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - プリン - 8 - イル ] チオ } ブタン酸エチル ; 2 - { [ 7 - ( 3 - メトキシベンジル ) - 3 - メチル - 2 , 6 - ジオキソ - 2 , 3 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - プリン - 8 - イル ] チオ } ブタン酸エチル ; 2 - { [ 3 - メチル - 7 - ( 3 - ニトロベンジル ) - 2 , 6 - ジオキソ - 2 , 3 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - プリン - 8 - イル ] チオ } ブタン酸エチル ; 2 - { [ 7 - ( 3 - アミノベンジル ) - 3 - メチル - 2 , 6 - ジオキソ - 2 , 3 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - プリン - 8 - イル ] チオ } ブタン酸エチル ; 2 - ( { 7 - [ ( 3 , 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル ) メチル ] - 3 - メチル - 2 , 6 - ジオキソ - 2 , 3 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - プリン - 8 - イル } チオ ) ブタン酸エチル ; 2 - ( { 3 - メチル ( methyl ) - 7 - [ ( 5 - ニトロ - 2 - フリル ) メチル ] - 2 , 6 - ジオキソ - 2 , 3 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - プリン - 8 - イル } チオ ) ブタン酸エチル ; 2 - [ ( 7 - ブチル - 3 - メチル - 2 , 6 - ジオキソ - 2 , 3 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - プリン - 8 - イル ) チオ ] ブタン酸エチル ; 2 - [ ( 7 - ヘキシル - 3 - メチル - 2 , 6 - ジオキソ - 2 , 3 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - プリン - 8 - イル ) チオ ] ブタン酸エチル ; 2 - { [ 7 - ( 3 - プロモベンジル ) - 3 - メチル - 2 , 6 - ジオキソ - 2 , 3 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - プリン - 8 - イル ] チオ } ブタンアミド ; 7 - ( 3 - プロモベン

30

40

50

ジル) - 8 - [ ( 1 - エチルプロピル ) チオ ] - 3 - メチル - 3 , 7 - ジヒドロ - 1 H - プリン - 2 , 6 - ジオン ; および 2 - { 8 - [ ( 3 - プロモベンジル ) チオ ] - 1 , 3 - ジメチル - 2 , 6 - ジオキソ - 1 , 2 , 3 , 6 - テトラヒドロ - 7 H - プリン - 7 - イル } ブタン酸エチル。

【 0 4 7 3 】

いくつかの実施形態では、本発明の方法および組成物で有用な化合物は、以下からなる群から選択される： 2 - { [ 7 - ( 3 - メトキシベンジル ) - 3 - メチル - 2 , 6 - ジオキソ - 2 , 3 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - プリン - 8 - イル ] チオ } ブタン酸エチル ; 2 - { [ 3 - メチル - 7 - ( 3 - ニトロベンジル ) - 2 , 6 - ジオキソ - 2 , 3 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - プリン - 8 - イル ] チオ } ブタン酸エチル ; および 2 - ( { 3 - メチル - 7 - [ ( 5 - ニトロ - 2 - フリル ) メチル ] - 2 , 6 - ジオキソ - 2 , 3 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - プリン - 8 - イル } チオ ) ブタン酸エチル。

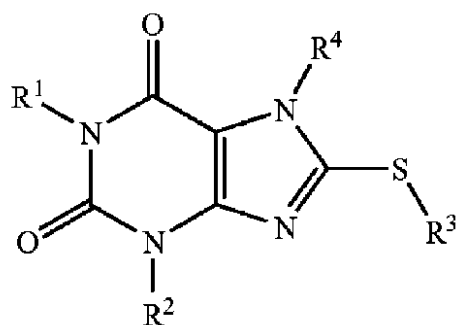
10

【 0 4 7 4 】

いくつかの実施形態において、これらの化合物は、式II：

【 0 4 7 5 】

【 化 4 2 】



(II)

20

を有する化合物、これらのエナンチオマー、ジアステレオマーおよび混合物(立体異性体の全ての可能な混合物を含む)、または薬学的に受容可能な塩であり、式IIにおいて、R¹は、水素またはC₁ ~ ₆アルキルであり；

R²は、水素またはC₁ ~ ₄アルキルであり；

R³は、式--CHR⁵R⁶の基またはベンジル基であり；

30

R⁴は、アルコキシカルボニル、C₃ ~ ₆シクロアルキル、アリールまたは複素環により必要に応じて置換されたC₁ ~ ₈アルキルであり；

R⁵は、水素またはC₁ ~ ₄アルキルであり；

R⁶は、C₁ ~ ₄アルキル、アミドまたは--COOR⁷であり；

R⁷は、C₁ ~ ₄アルキルであり；

上記実施形態において、いくつかの場合において、R³がベンジル基である場合、R⁴は、アルコキシカルボニルにより必要に応じて置換されたC₁ ~ ₈アルキルである。

【 0 4 7 6 】

上記実施形態において、いくつかの場合において、R³が式--CHR⁵R⁶の基である場合、R⁴は、C₃ ~ ₆シクロアルキル、アリールまたは複素環により必要に応じて置換されたC₁ ~ ₈アルキルである。

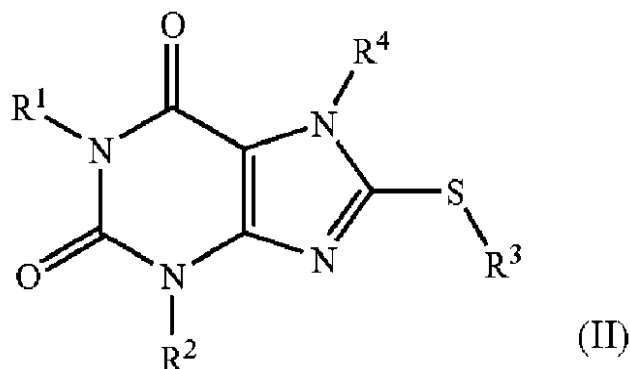
40

【 0 4 7 7 】

いくつかの実施形態において、これらの化合物は、式II：

【 0 4 7 8 】

## 【化 4 3】



10

の化合物、これらのエナンチオマー、ジアステレオマーおよび混合物(立体異性体の全ての可能な混合物を含む)、または薬学的に受容可能な塩であり、式IIにおいて、

R<sup>1</sup>は、水素またはC<sub>1</sub> - 6アルキルであり；

R<sup>2</sup>は、水素またはC<sub>1</sub> - 4アルキルであり；

R<sup>3</sup>は、式--CHR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>の基またはベンジル基であり；

R<sup>4</sup>は、アルコキシカルボニル、C<sub>3</sub> - 6シクロアルキル、アリールまたは複素環により必要に応じて置換されたC<sub>1</sub> - 8アルキルであり；

R<sup>5</sup>は、水素またはC<sub>1</sub> - 4アルキルであり；

R<sup>6</sup>は、C<sub>1</sub> - 4アルキル、アミドまたは--COOR<sup>7</sup>であり；

R<sup>7</sup>は、C<sub>1</sub> - 4アルキルである。

20

## 【 0 4 7 9 】

いくつかの実施形態において、これらの化合物は、2-[(7-ヘプチル-3-メチル-2,6-ジオキソ-2,3,6,7-テトラヒドロ-1H-プリン-8-イル)チオ]ブタン酸エチル；7-(3-プロモベンジル)-3-メチル-8-(プロピルチオ)-3,7-ジヒドロ-1H-プリン-2,6-ジオン；2-[(3-メチル-2,6-ジオキソ-7-ペンチル-2,3,6,7-テトラヒドロ-1H-プリン-8-イル)チオ]ブタン酸エチル；2-[[7-(3-プロモベンジル)-3-メチル-2,6-ジオキソ-2,3,6,7-テトラヒドロ-1H-プリン-8-イル-]チオ]ブタン酸エチル；2-[(3-メチル-2,6-ジオキソ-7-プロピル-2,3,6,7-テトラヒドロ-1H-プリン-8-イル)チオ]ブタン酸エチル；7-(3-プロモベンジル)-8-[(3-クロロ-2-ヒドロキシプロピル)チオ]-3-メチル-3,7-ジヒドロ-1H-プリン-2,6-ジオン；および2-[[7-(3-プロモベンジル)-3-メチル-2,6-ジオキソ-2,3,6,7-テトラヒドロ-1H-プリン-8-イル-]チオ]プロパン酸エチルから選択される、式IIの化合物である。

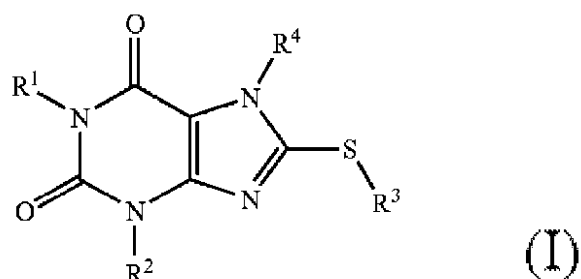
30

## 【 0 4 8 0 】

いくつかの実施形態において、これらの化合物は、式I：

## 【 0 4 8 1 】

## 【化 4 4】



40

の化合物、これらのエナンチオマー、ジアステレオマーおよび混合物(立体異性体の全ての可能な混合物を含む)、または薬学的に受容可能な塩であり、式Iにおいて、

R<sup>1</sup>は、水素またはC<sub>1</sub> - 6アルキルであり；

R<sup>2</sup>は、水素またはC<sub>1</sub> - 4アルキルであり；

R<sup>3</sup>は、式--CHR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>の基またはベンジル基であり；

R<sup>4</sup>は、アルコキシカルボニル、C<sub>3</sub> - 6シクロアルキル、アリールまたは複素環により必

50

要に応じて置換された $C_1 \sim 8$ アルキルであり；

$R^5$ は、 $C_2 \sim 4$ アルキルであり；

$R^6$ は、 $C_2 \sim 4$ アルキル、アミドまたは $-\text{COOR}^7$ であり；

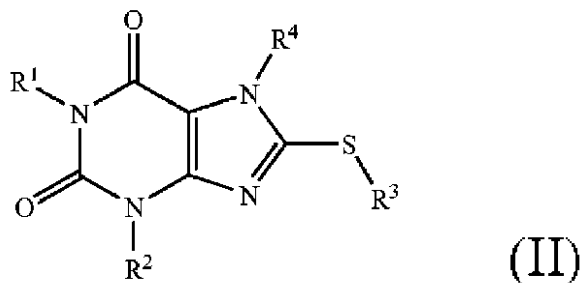
$R^7$ は、 $C_1 \sim 4$ アルキルである。

【0482】

別の実施形態において、これらの化合物は、式II：

【0483】

【化45】



10

を有する化合物、これらのエナンチオマー、ジアステレオマーおよび混合物(立体異性体の全ての可能な混合物を含む)、またはその薬学的に受容可能な塩であり、式IIにおいて

20

$R^1$ は、水素または $C_1 \sim 6$ アルキルであり；

$R^2$ は、水素または $C_1 \sim 4$ アルキルであり；

$R^3$ は、式 $-\text{CHR}^5\text{R}^6$ の基またはベンジル基であり；

$R^4$ は、アルコキシカルボニル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、アリールまたは複素環により必要に応じて置換された $C_1 \sim 8$ アルキルであり；

$R^5$ は、水素または $C_1 \sim 4$ アルキルであり；

$R^6$ は、 $C_1 \sim 4$ アルキル、アミドまたは $-\text{COOR}^7$ であり；

$R^7$ は、 $C_1 \sim 4$ アルキルである。

【0484】

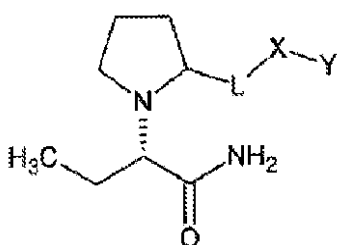
vi) 国際特許出願公開番号WO2010/144712

30

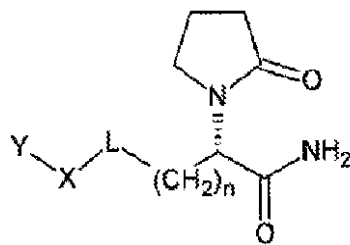
1つの実施形態において、式1または式2のLEV誘導体を含む化合物が開示される。

【0485】

【化46】



式 1



式 2

40

式2の $n$ 、ならびに式1および2の $L$ 、 $X$ 、および $Y$ は、以下のように定義される：a)  $n$ は、0～8の値を有する整数であり；b)  $L$ は、 $\text{CH}_2$ 、 $\text{CO}$ 、 $\text{NHCO}$ 、 $\text{NHCOR}$ 、 $\text{CONH}$ 、 $\text{NH}$ 、 $\text{O}$ 、または $\text{S}$ 、およびこれらの組み合わせからなる群のうちの1つであり；c)  $X$ は、末端基、芳香族基、アリール基、または飽和、不飽和、置換、非置換、直鎖、もしくは分枝鎖の、1個～10個の炭素原子および/もしくはヘテロ鎖原子を有する脂肪族基であり、このヘテロ鎖原子は、酸素、窒素、硫黄、またはリン、およびこれらの組み合わせからなる群より選択され；そしてd)  $Y$ は任意であり、そして存在する場合、アルコール、アミン、アミド、カルボン酸、アル

50

デヒド、エステル、イミノエステル、イソシアネート、イソチオシアネート、無水物、チオール、チオールアセトン、ジアゾニウム、NHS、CO-NHS、O-NHS、マレイミドからなる群より選択される官能基のうちの1つであるか;あるいはe)YはYi-Zであり、ここでYiは、CO、O、CO、O、CONH、NHCO、またはNHからなる群より選択され、そしてZは、作用基 (operative group) である。

【0486】

方法の1つの実施形態において、Zの作用基は、検出可能な標識、抗原キャリア、カップリング剤、末端基、タンパク質、リポタンパク質、糖タンパク質、ポリペプチド、多糖類、核酸、ポリヌクレオチド、テイコ酸、放射性同位体、酵素、酵素フラグメント、酵素ドナーフラグメント、酵素アクセプターフラグメント、酵素基質、酵素インヒビター、補酵素、蛍光部分、リン光部分、反ストークス上方調節部分、化学発光部分、ルミネッセンス部分、色素、感作剤、粒子、微粒子、磁性粒子、固体支持体、リボソーム、リガンド、レセプター、ハプテン放射性同位体、およびこれらの組み合わせからなる群より選択される。

10

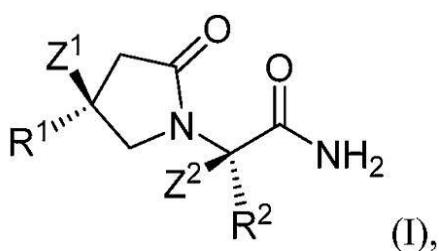
【0487】

vii) 国際特許出願公開番号WO2010/002869

本発明は、式I:

【0488】

【化47】



20

【0489】

の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩を提供し、式Iにおいて:各Zは独立して、水素およびジウテリウムから選択され;R1は、0個~7個のジウテリウム原子を有するn-プロピル基であり;R2は、0個~5個のジウテリウム原子を有するエチル基であり、そして各Rが0個のジウテリウム原子を有する場合、少なくとも1個のZはジウテリウムである。

30

【0490】

本発明の1つの実施形態は、R1がCD3CH2CH2-、CD3CD2CH2-、CD3CH2CD2-、CH3CH2CD2-、CH3CD2CD2-、CD3CD2CD2-またはCH3CH2CH2-から選択される、式Iの化合物を提供する。より特定の1つの実施形態において、R1は、CD3CD2CD2-またはCD3CD2CH2-である。これらの実施形態の1つの局面において、Z1およびZ2は両方とも水素である。これらの実施形態の別の局面において、Z1およびZ2は両方ともジウテリウムである。

【0491】

別の実施形態において、R2は、CH3CH2-、CD3CH2-、CH3CD2-、またはCD3CD2-から選択される。より特定の1つの実施形態において、R2は、CH3CH2-またはCD3CD2-から選択される。これらの実施形態の1つの局面において、Z1およびZ2は両方とも水素である。これらの実施形態の別の局面において、Z1およびZ2は両方ともジウテリウムである。

40

【0492】

上記のようなRおよびZの変物、本発明のより特定の実施形態を提供するように、選択され得、そして一緒にされ得る。例えば、1つの実施形態において、R1は、CD3CH2CH2-、CD3CD2CH2-、CD3CH2CD2-、CH3CH2CD2-、CH3CD2CD2-、CD3CD2CD2-またはCH3CH2CH2-であり;そしてR2は、CH3CH2-、CD3CH2-、CH3CD2-、またはCD3CD2-から選択される。この実施形態の1つの局面において、R2は、CH3CH2-またはCD3CD2-である。別の実施形態において、R1は、CD3CD2CD2-またはCD3CD2CH2-であり;そしてR2は、CH3CH2-、CD3CH2-、CH3CD2-、

50

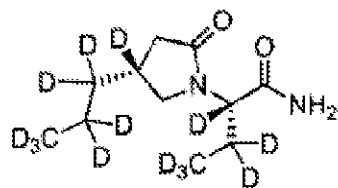
またはCD3CD2-から選択される。この実施形態の1つの局面において、R2は、CH3CH2-またはCD3CD2-である。

【0493】

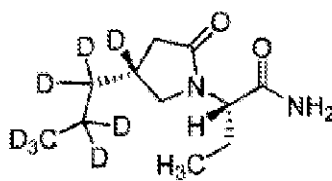
本発明の特定の化合物の例としては、以下のものが挙げられる：

【0494】

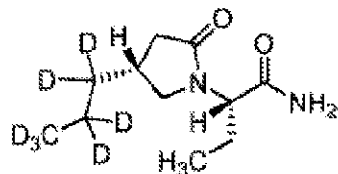
【化48】



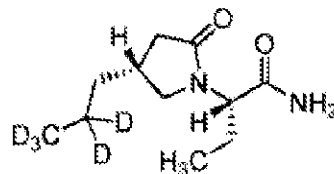
化合物 100;



化合物 101;



化合物 102; および



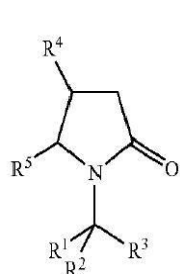
化合物 103

viii) 20090312333

本発明の化合物は、式(I)により網羅される化合物、これらのジアステレオマーおよび混合物、またはこれらの薬学的に受容可能な塩である。

【0495】

【化49】



(I)

10

20

30

【0496】

R1は、水素、置換もしくは非置換のC1~12アルキル、置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換の3員~8員複素環である。

【0497】

R2は水素である。あるいは、R1およびR2は、C3~6シクロアルキルを形成するような様式で、一緒に結合し得る。

【0498】

R3は、

(a) そのC原子のうちの1つを介して分子の残部に結合している、置換もしくは非置換複素素であって、この複素環は：

- 1H-ベンゾイミダゾール-6-イル；
- 1H-ベンゾイミダゾール-7-イル；
- イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル；
- イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-3-イル；
- イミダゾ[1,2-b][1,2,4]トリアジン-7-イル；
- イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル；
- 5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル；
- イミダゾ[2,1-b][1,3,4]チアジアゾール-5-イル；
- イミダゾ[2,1-b][1,3]チアゾール-5-イル；
- 3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-7-イル；

40

50

1H-イミダゾール-4-イル;	
1H-イミダゾール-5-イル;	
1H-インドール-2-イル;	
1H-インドール-3-イル;	
1H-インドール-4-イル;	
1H-インドール-7-イル;	
イソオキサゾール-4-イル;	
1H-ピラゾール-4-イル;	
1H-ピラゾール-5-イル;	
1H-ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル;	10
1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-3-イル;	
ピリダジン-4-イル;	
ピリジン-2-イル;	
ピリジン-3-イル;	
ピリジン-4-イル;	
1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル;	
1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル;	
1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル;	
1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-2-イル;	
1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-3-イル;	20
1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-3-イル;	
1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-2-イル;	
1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-3-イル;	
1,3,4-チアジアゾール-2-イル;	
1,3-チアゾール-5-イル;	
[1,2,4]トリアゾロ[4,3-b]ピリダジン-7-イル;	
[1,2,4]トリアゾロ[4,3-b]ピリダジン-8-イル;	
インドリジン-3-イル	
からなる群より選択されるか;	
またはR3は、	30
(b)そのN原子のうちの1つを介して分子の残部に結合している、置換もしくは非置換の複素環であって、この複素環は:	
1H-1,2,3-ベンゾトリアゾール-1-イル;	
1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-1-イル;	
3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル;	
7H-イミダゾ[4,5-c]ピリダジン-7-イル;	
1H-インドール-1-イル;	
2,3-ジヒドロ-1H-インドール-1-イル;	
9H-プリン-9-イル;	
1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-1-イル;	40
2H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-2-イル;	
1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル;	
1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-1-イル;	
3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル;	
8H-イソチアゾロ[5,4-b]インドール-8-イル;	
1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル;	
1H-ピロール-1-イル;	
2-クロロ-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル	
からなる群より選択されるかのいずれかである。	
【0499】	50



式(1)におけるR4は、水素;必要に応じてハロゲン、C1~4アルコキシ、C1~4アルキルチオ、アジド、ニトロオキシまたはアリールにより置換されたC1~12アルキル;必要に応じてハロゲンにより置換されたC2~12アルケニル;必要に応じてハロゲンにより置換されたC2~12アルキニル;アジド;アルコキシカルボニルアミノ;アリールスルホニルオキシ;置換もしくは非置換のアリール;または3員~8員の置換もしくは非置換の複素環を含む群またはこれらからなる群より選択される。

【0500】

特定の実施形態において、R4は水素であるか;またはR4は、必要に応じてハロゲン、C1~4アルコキシ、C1~4アルキルチオ、アジドもしくはニトロオキシにより置換されたC1~12アルキルもしくはC1~6アルキルであるか;またはR4は、必要に応じてハロゲンにより置換されたC2~12アルケニルもしくはC1~6アルケニルであるか;またはR4は、必要に応じてハロゲンにより置換されたC2~12アルキニルもしくはC1~6アルキニルであるか;またはR4はアルコキシカルボニルアミノである。

10

【0501】

R5は水素である。

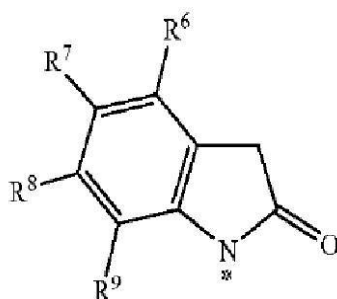
【0502】

あるいは、R4は、R5および2-オキソ-1-ピロリジン環と一緒にあって、以下の構造:

【0503】

【化50】

20



【0504】

の1,3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オン環を形成し得る。

【0505】

30

アスタリスク \* は、置換基の結合点を示し;

R6は、水素またはハロゲンである。

【0506】

式(1)におけるR7は、水素;ニトロ;ハロゲン;複素環;アミノ;アリール;少なくとも1個のハロゲンにより置換されたC1~12アルキル;または少なくとも1個のハロゲンにより置換されたC1~12アルコキシを含む群またはこれらからなる群より選択される。

【0507】

式(1)におけるR8は、水素、必要に応じてハロゲンにより置換されたC1~12アルキル、またはハロゲンを含む群またはこれらからなる群より選択される。

【0508】

40

式(1)におけるR9は、水素、必要に応じてハロゲンにより置換されたC1~12アルキル、またはハロゲンを含む群またはこれらからなる群より選択される。

【0509】

本発明のさらなる局面は、R1およびR2が両方とも水素である、式(1)の化合物にある。

【0510】

R3は:

(a) そのC原子のうちの1つを介して分子の残部に結合している、置換もしくは非置換の複素環であって:

1H-ベンゾイミダゾール-6-イル;

1H-ベンゾイミダゾール-7-イル;

50

イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル;  
 イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-3-イル;  
 イミダゾ[1,2-b][1,2,4]トリアジン-7-イル;  
 イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル;  
 5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル;  
 イミダゾ[2,1-b][1,3,4]チアジアゾール-5-イル;  
 イミダゾ[2,1-b][1,3]チアゾール-5-イル;  
 3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-7-イル;  
 1H-イミダゾール-4-イル;  
 1H-イミダゾール-5-イル;  
 1H-インドール-2-イル;  
 1H-インドール-3-イル;  
 1H-インドール-4-イル;  
 1H-インドール-7-イル;  
 イソオキサゾール-4-イル;  
 1H-ピラゾール-4-イル;  
 1H-ピラゾール-5-イル;  
 1H-ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル;  
 1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-3-イル;  
 ピリダジン-4-イル;  
 ピリジン-2-イル;  
 ピリジン-3-イル;  
 ピリジン-4-イル;  
 1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル;  
 1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル;  
 1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル;  
 1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-2-イル;  
 1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-3-イル;  
 1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-3-イル;  
 1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-2-イル;  
 1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-3-イル;  
 1,3,4-チアジアゾール-2-イル;  
 1,3-チアゾール-5-イル;  
 [1,2,4]トリアゾロ[4,3-b]ピリダジン-7-イル;  
 [1,2,4]トリアゾロ[4,3-b]ピリダジン-8-イル;  
 インドリジン-3-イル

10

20

30

からなる群より選択されるものである。

【0511】

あるいは、R3は:

(b) そのN原子を介して分子の残部に結合している、置換もしくは非置換の複素環であって:

40

1H-1,2,3-ベンゾトリアゾール-1-イル;  
 1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-1-イル;  
 3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル;  
 7H-イミダゾ[4,5-c]ピリダジン-7-イル;  
 1H-インドール-1-イル;  
 2,3-ジヒドロ-1H-インドール-1-イル;  
 9H-プリン-9-イル;  
 1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-1-イル;  
 2H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-2-イル;

50

1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル;  
 1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-1-イル;  
 3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル;  
 8H-イソチアゾロ[5,4-b]インドール-8-イル;  
 1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル;  
 1H-ピロール-1-イル;  
 2-クロロ-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル

からなる群より選択されるものである。

【0512】

式(1)におけるR4は、水素;必要に応じてハロゲンまたはC1~4アルコキシにより置換されたC1~12アルキル;必要に応じてハロゲンにより置換されたC2~12アルケニル;必要に応じてハロゲンにより置換されたC2~12アルキニルを含む群またはこれらからなる群より選択される。

10

【0513】

さらなる特定の実施形態において、R4は、n-プロピル、2,2,2-トリフルオロエチル、2-クロロ-2,2-ジフルオロエチル、2ブromo-2,2-ジフルオロエチル、2,2-ジフルオロビニルである。

【0514】

別の特定の実施形態において、R4は、フェニル、2,3,5-トリフルオロフェニルまたは3-クロロ-4-フルオロフェニルである。

20

【0515】

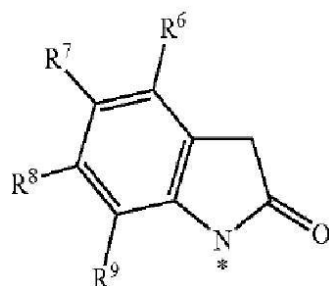
R5は水素である。

【0516】

本発明のさらなる実施形態は、R4がR5aと一緒にあって、1,3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オン環

【0517】

【化51】



30

【0518】

を形成する、式(1)の化合物にあり、

アスタリスク\*は、ヘテロアリアルアルキレン置換基の結合点を示し、そして

R6は水素であり;

R7は塩素であり;

R8は水素であり;

R9は水素である。

40

【0519】

本発明のさらなる実施形態は、R3が、そのC原子のうちの1つを介して分子の残部に結合している、置換もしくは非置換の複素環であって:

イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-3-イル;

イミダゾ[1,2-b][1,2,4]トリアジン-7-イル;

イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル;

5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル;

イミダゾ[2,1-b][1,3,4]チアジアゾール-5-イル;

50

イミダゾ[2,1-b][1,3]チアゾール-5-イル;  
 3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-7-イル;  
 1H-イミダゾール-4-イル;  
 1H-イミダゾール-5-イル;  
 イソオキサゾール-4-イル;  
 1H-ピラゾール-4-イル;  
 1H-ピラゾール-5-イル;  
 1H-ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル;  
 1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-3-イル;  
 ピリジン-3-イル;  
 1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル;  
 1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル;  
 1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル;  
 1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-2-イル;  
 1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-3-イル;  
 1,3-チアゾール-5-イル;  
 [1,2,4]トリアゾロ[4,3-b]ピリダジン-8-イル;  
 インドリジン-3-イル

10

からなる群より選択される、式(1)の化合物にある。

20

【0520】

さらなる特定の実施形態において、R3は、そのC原子のうちの1つを介して分子の残部に結合している複素環であり:

イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル;  
 イミダゾ[2,1-b][1,3,4]チアジアゾール-5-イル;  
 イミダゾ[2,1-b][1,3]チアゾール-5-イル;  
 3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-7-イル;  
 1H-イミダゾール-4-イル;  
 1H-イミダゾール-5-イル;  
 1H-ピラゾール-4-イル;  
 1H-ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル;  
 ピリジン-3-イル;  
 1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル;  
 1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル;  
 1,3-チアゾール-5-イル

30

からなる群より選択される。

【0521】

これらの複素環は、例えば、メチル、n-プロピル、トリフルオロメチル、シクロプロピル、臭素、塩素、フッ素、ヨウ素、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、シクロプロピルオキシ、シクロプロピルメトキシ、シクロブチルメトキシ、アミノ、メチルアミノ、シクロプロピルアミノ、シクロブチルアミノ、1-ピロリジニル、シアノ、フェニル、ベンジルまたは3-チエニルにより必要に応じて置換されている。

40

【0522】

さらなる特定の実施形態において、R3は、そのC原子のうちの1つを介して分子の残部に結合している複素環であり、6-クロロ-2-シクロプロピルイミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル、6-(シクロプロピルオキシ)-2-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル、6-プロポキシ-2-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル、6-クロロイミダゾ[2,1-b][1,3]チアゾール-5-イル、2,6-ジクロロイミダゾ[2,1-b][1,3]チアゾール-5-イル、5-クロロ-1H-イミダゾール-4-イル、5-ブromo-1H-イミダゾール-4-イル、4-ブromo-1H-イミダゾール-5-イル、4-クロロ-1H-イミダゾール-5-イル、1H-イミダゾール-5-イル、1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル、4-クロロ-1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル、

50

ル-5-イル、1H-ピラゾール-4-イル、1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イルからなる群より選択される。

【0523】

本発明のさらなる実施形態は、R3が、そのC原子のうちの1つを介して分子の残部に結合している複素環であり、置換もしくは非置換のイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イルである、式(1)の化合物にある。

【0524】

このイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イルは、例えば、メチル、シクロプロピル、臭素、塩素、フッ素、ヨウ素により必要に応じて置換されている。

【0525】

さらなる特定の実施形態において、R3は、そのC原子のうちの1つを介して分子の残部に結合している複素環であり、イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル、6-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル、2-クロロイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イルからなる群より選択される。

10

【0526】

本発明のさらなる実施形態は、R3が、そのN原子のうちの1つを介して分子の残部に結合している、置換もしくは非置換の複素環であり：

3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル；

1H-インドール-1-イル；

1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル；

1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-1-イル；

1H-ピロール-1-イル；

2-クロロ-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル

からなる群より選択される、式(1)の化合物にある。

20

【0527】

本発明の特定の実施形態は、R3が、そのN原子のうちの1つを介して分子の残部に結合している複素環であり：

3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル；

1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-1-イル；

1H-ピロール-1-イル；

2-クロロ-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル；

からなる群より選択される、式(1)の化合物にある。

30

【0528】

これらの複素環は、トリフルオロメチル、シクロプロピル、臭素、塩素、フッ素、メトキシまたはシアノにより必要に応じて置換され得る。

【0529】

さらなる特定の実施形態において、R3は、そのC原子のうちの1つを介して分子の残部に結合している複素環であり、そして6-ブromo-2-クロロ-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル、6-ブromo-2-シクロプロピル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル、1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-1-イル、2,5-ジクロロ-1H-ピロール-1-イル、2-クロロ-5-メトキシ-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル、5-ブromo-2-クロロ-1H-ベンゾイミダゾール-1-イルまたは2,5-ジクロロ-1H-ベンゾイミダゾール-1-イルからなる群より選択される。

40

【0530】

本発明のさらなる実施形態は、R1、R2およびR5が水素である、式(1)の化合物にある。

【0531】

R4は、必要に応じてハロゲンにより置換されたC1~6アルキル、必要に応じてハロゲンにより置換されたC2~6アルケニル、または必要に応じてハロゲンにより置換されたC2~12アルキニルである。

【0532】

R3は、

50

イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル;  
 イミダゾ[2,1-b][1,3,4]チアジアゾール-5-イル;  
 イミダゾ[2,1-b][1,3]チアゾール-5-イル;  
 3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-7-イル;  
 1H-イミダゾール-4-イル;  
 1H-イミダゾール-5-イル;  
 1H-ピラゾール-4-イル;  
 1H-ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル;  
 ピリジン-3-イル;  
 1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル;  
 1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル;  
 1,3-チアゾール-5-イル

10

からなる群より選択され;

そして必要に応じて、メチル、n-プロピル、トリフルオロメチル、シクロプロピル、臭素、塩素、フッ素、ヨウ素、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、シクロプロピルオキシ、シクロプロピルメトキシ、シクロブチルメトキシ、アミノ、メチルアミノ、シクロプロピルアミノ、シクロブチルアミノ、1-ピロリジニル、シアノ、フェニル、ベンジルまたは3-チエニルにより置換されている。

【0533】

本発明のさらなる実施形態は、R1、R2およびR5が水素である、式(I)の化合物にある。

20

【0534】

R4は、必要に応じてハロゲンにより置換されたC1~6アルキル、必要に応じてハロゲンにより置換されたC2~6アルケニル、または必要に応じてハロゲンにより置換されたC2~12アルキニルである。

【0535】

R3は、

3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル;  
 1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-1-イル;  
 1H-ピロール-1-イル;  
 2-クロロ-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル

30

からなる群より選択され;

必要に応じて、トリフルオロメチル、シクロプロピル、臭素、塩素、フッ素、メトキシまたはシアノにより置換されている。

【0536】

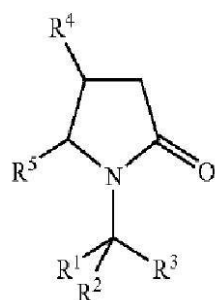
本発明のさらなる実施形態は、式(I)の化合物、それらのジアステレオマーおよび混合物、またはその薬学的に受容可能な塩にある。

【0537】

【化52】

(I)

40



【0538】

R1、R2およびR5は水素である。

【0539】

50

R3は、そのC原子のうちの1つを介して分子の残部に結合している、置換もしくは非置換の複素環であり、この複素環は:

1H-ベンゾイミダゾール-6-イル;  
 1H-ベンゾイミダゾール-7-イル;  
 イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル;  
 イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-3-イル;  
 イミダゾ[1,2-b][1,2,4]トリアジン-7-イル;  
 イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル;  
 5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル;  
 イミダゾ[2,1-b][1,3,4]チアジアゾール-5-イル;  
 イミダゾ[2,1-b][1,3]チアゾール-5-イル;  
 3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-7-イル;  
 1H-イミダゾール-4-イル;  
 1H-イミダゾール-5-イル;  
 1H-インドール-2-イル;  
 1H-インドール-3-イル;  
 1H-インドール-4-イル;  
 1H-インドール-7-イル;  
 イソオキサゾール-4-イル;  
 1H-ピラゾール-4-イル;  
 1H-ピラゾール-5-イル;  
 1H-ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル;  
 1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-3-イル;  
 ピリダジン-4-イル;  
 ピリジン-2-イル;  
 ピリジン-3-イル;  
 ピリジン-4-イル;  
 1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル;  
 1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル;  
 1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル;  
 1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-2-イル;  
 1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-3-イル;  
 1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-3-イル;  
 1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-2-イル;  
 1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-3-イル;  
 1,3,4-チアジアゾール-2-イル;  
 1,3-チアゾール-5-イル;  
 [1,2,4]トリアゾロ[4,3-b]ピリダジン-7-イル;  
 [1,2,4]トリアゾロ[4,3-b]ピリダジン-8-イル;  
 インドリジン-3-イル

10

20

30

40

からなる群より選択され;

特に好ましくは、イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル;イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-3-イル;イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル;1H-イミダゾール-4-イル;1H-イミダゾール-5-イルであり;

R4は、置換もしくは非置換のフェニル部分である。

【0540】

本発明のさらなる実施形態は、R1が、水素またはC1~12アルキルであり;

R2が水素であり;

R3が、そのC原子のうちの1つを介して分子の残部に結合している、芳香族5員複素環であり;

50

R4が、水素、C1～12アルキルまたはアリールであり；

R5が水素である、

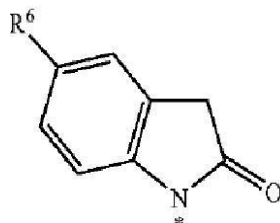
式(1)の化合物にある。

【0541】

あるいは、R4は、R5および2-オキソ-1-ピロリジン環と一緒にあって、以下の1,3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オン環

【0542】

【化53】



10

【0543】

を形成し得、ここでアスタリスク \* は、置換基の結合点を示し；

R6は、水素またはハロゲンである。

【0544】

この実施形態において、R3が置換された1H-ピラゾール-5-イルである場合、R4は水素ではないかもしれない。また、この実施形態は、5-(2'-オキソ-1'-ピロリジニル)メチル-1,3,4-トリカルボメトキシ-ピラゾール（これは、A.Padwaら、J.Org.Chem.2000,65,5223-5232に開示されているが、生物学的活性を全く有さない）を包含しない。

20

【0545】

R3が、そのC原子のうちの1つを介して分子の残部に結合している芳香族5員複素環である、この実施形態において、特定の部分R3は、1,3-チアゾール-5-イル、1H-イミダゾール-4-イル、1H-イミダゾール-5-イル、1H-ピラゾール-4-イル、1H-ピラゾール-5-イル、2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1,3-チアゾール-5-イルから選択され得、これらの各々は、メチル、塩素、臭素、アミノ、メチルアミノ、ジメチルアミノ、(2-オキソ-4-プロピル-ピロリジン-1-イル)メチル、1-ピロリジニル、アミド、シアノ、メトキシ、フェニル、4-メチルフェニル-スルホニル、ベンジルまたは2-(ベンジルアミノ)-2-オキソエチルから独立して選択される1個～3個の置換基により、必要に応じて置換され得る。

30

【0546】

この実施形態において、より特定の部分R3は、2-(メチルアミノ)-1,3-チアゾール-5-イル；2-ピロリジン-1-イル-1,3-チアゾール-5-イル；5-プロモ-1H-イミダゾール-4-イル；5-クロロ-1H-イミダゾール-4-イル；1H-イミダゾール-5-イル；1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル；4-プロモ-1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル；4-クロロ-1H-イミダゾール-5-イル；4-クロロ-1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル；4-シアノ-1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル；1H-ピラゾール-4-イル；3,5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル；3-メチル-1H-ピラゾール-4-イルから選択される。

40

【0547】

この実施形態において、最も特定の部分R3は、5-プロモ-1H-イミダゾール-4-イル；5-クロロ-1H-イミダゾール-4-イル；1H-イミダゾール-5-イル；4-プロモ-1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル；4-クロロ-1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル；1H-ピラゾール-4-イルから選択される。

【0548】

さらに、この実施形態において、特定の部分R1は、水素またはエチルから選択される。

【0549】

さらに、この実施形態において、特定の部分R4は、水素、n-プロピル、2,3,5-トリフルオロフェニルまたはフェニルから選択される。

50

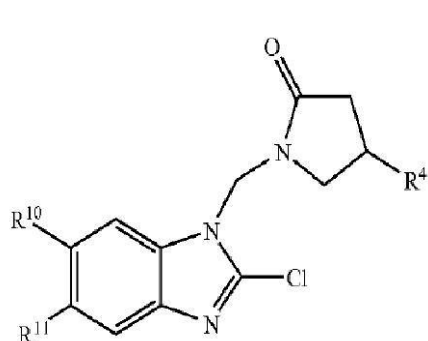


【 0 5 5 0 】

本発明のさらなる実施形態は、特定の式(1a)を有する化合物にある。

【 0 5 5 1 】

【 化 5 4 】



10

【 0 5 5 2 】

式(1a)において、置換基R10は、水素；ハロゲン；少なくとも1個のハロゲンにより置換されたC1～4アルキル；C1～4アルコキシ；メトキシカルボニル；ニトロ；アミノ；アルキルアミノ；アミド；またはアルカノイル-アミノである。好ましくは、R10は水素である。

【 0 5 5 3 】

R11は、水素；ハロゲン；少なくとも1個のハロゲンにより置換されたC1～4アルキル；C1～4アルコキシ；メトキシカルボニル；ニトロ；アミノ；アルキルアミノ；アミド；またはアルカノイルアミノである。好ましくは、R11は水素である。

20

【 0 5 5 4 】

R4は、少なくとも1個のハロゲンにより置換されたC1～4アルキル；または少なくとも1個のハロゲンにより置換されたC2～4アルケニルである。好ましくは、R4はn-プロピルである。

【 0 5 5 5 】

さらに、本発明のこの局面において、特定の実施形態は、R10が水素；メチル；フッ素；塩素；臭素；メトキシ；メトキシカルボニル；ニトロ；またはトリフルオロメチルから選択され、一方でR11が水素；メチル；フッ素；塩素；臭素；メトキシ；メトキシカルボニル；ニトロ；またはトリフルオロメチルから選択され；そしてR3がn-プロピルである、実施形態に関する。

30

【 0 5 5 6 】

本発明の特定の化合物は：

- 1-[(1-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-6-イル)メチル]-4-プロピルピロリジン-2-オン；
- 1-(1H-ベンゾイミダゾール-7-イルメチル)-4-プロピルピロリジン-2-オン；
- 1-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イルメチル)-4-プロピルピロリジン-2-オン；
- 1-{{6-クロロ-2-(4-メチルフェニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル}メチル}-4-プロピルピロリジン-2-オン；
- 1-{{2-(4-クロロフェニル)-6-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル}メチル}-4-プロピルピロリジン-2-オン；
- 1-[(5-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)メチル]-4-フェニルピロリジン-2-オン；
- ；
- 1-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イルメチル)-4-フェニルピロリジン-2-オン；
- 1-[(6-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)メチル]-4-プロピルピロリジン-2-オン；
- ；
- 1-[(6-プロモイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)メチル]-4-プロピルピロリジン-2-オン；
- ；
- 1-[(8-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)メチル]-4-プロピルピロリジン-2-オン；
- ；

40

50

- 1-[(6-ヨードイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)メチル]-4-プロピルピロリジン-2-オン  
;
- 1-{{[8-クロロ-6-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]メチル}-4-プロピルピロリジン-2-オン;  
1-[(7-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)メチル]-4-プロピルピロリジン-2-オン  
;
- 1-[(6,8-ジプロモイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)メチル]-4-プロピルピロリジン-2-オン;  
1-[(6,8-ジクロロイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)メチル]-4-プロピルピロリジン-2-オン;  
1-[(6-クロロイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)メチル]-4-プロピルピロリジン-2-オン  
;
- 1-[(2-クロロイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)メチル]-4-プロピルピロリジン-2-オン  
;
- 1-[(2-シクロプロピル-6-フルオロイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)メチル]-4-(2,2-ジフルオロビニル)ピロリジン-2-オン;  
1-[(6-クロロ-2-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)メチル]-4-(2,2-ジフルオロビニル)ピロリジン-2-オン;  
1-(イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-3-イルメチル)-4-プロピルピロリジン-2-オン;  
1-{{[2-(4-クロロフェニル)イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-3-イル]メチル}-4-プロピルピ  
ロリジン-2-オン;  
1-(イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-3-イルメチル)-4-フェニルピロリジン-2-オン;  
1-[(6-クロロイミダゾ[1,2-a]ピリミジン-3-イル)メチル]-4-プロピルピロリジン-2-オン  
;
- 1-{{[6-クロロ-2-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-3-イル]メチル}-4-プロピルピロリジン-2-オン;  
1-[(6-フェニルイミダゾ[1,2-b][1,2,4]トリアジン-7-イル)メチル]-4-プロピルピロリジン-2-オン;  
1-{{[6-クロロ-2-(4-メチルフェニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル]メチル}-4-プロピルピロリジン-2-オン;  
1-{{[6-クロロ-2-(4-クロロフェニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル]メチル}-4-プロピルピロリジン-2-オン;  
1-[(6-クロロイミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル)メチル]-4-プロピルピロリジン-2-オン  
;
- 1-[(6-クロロイミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル)メチル]-4-フェニルピロリジン-2-オン;  
1-{{[6-クロロ-2-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル]メチル}-4-プロピルピロリジン-2-オン;  
1-{{[6-クロロ-2-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル]メチル}-4-(2,3,5-トリフルオロフェニル)ピロリジン-2-オン;  
1-{{[6-クロロ-2-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル]メチル}ピ  
ロリジン-2-オン;  
1-{{[6-クロロ-2-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル]メチル}-4-(2,2-ジフルオロビニル)ピロリジン-2-オン;  
1-{{[6-クロロ-2-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル]メチル}-4-フェニルピロリジン-2-オン;  
5-クロロ-1-{{[6-クロロ-2-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル]メチル}-1,3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オン;  
1-{{[6-メトキシ-2-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル]メチル}-4-プロピルピロリジン-2-オン;

10

20

30

40

50

1-[(6-クロロ-2-シクロプロピルイミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル)メチル]-4-プロピルピロリジン-2-オン;

1-{[6-イソプロポキシ-2-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル]メチル}-4-プロピルピロリジン-2-オン;

1-{[6-(ベンジルオキシ)-2-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル]メチル}-4-プロピルピロリジン-2-オン;

1-{[6-シクロプロピル-2-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル]メチル}-4-プロピルピロリジン-2-オン;

1-{[6-(ジメチルアミノ)-2-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル]メチル}-4-プロピルピロリジン-2-オン;

4-(2,2-ジフルオロビニル)-1-{[6-メトキシ-2-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル]メチル}ピロリジン-2-オン;

4-(2-クロロ-2,2-ジフルオロエチル)-1-{[6-クロロ-2-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル]メチル}ピロリジン-2-オン;

1-{[6-(メチルアミノ)-2-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル]メチル}-4-プロピルピロリジン-2-オン;

1-{[6-ヒドロキシ-2-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル]メチル}-4-プロピルピロリジン-2-オン;

1-{[6-(メチルチオ)-2-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル]メチル}-4-プロピルピロリジン-2-オン;

4-(2-ブromo-2,2-ジフルオロエチル)-1-{[6-クロロ-2-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル]メチル}ピロリジン-2-オン;

1-{[6-(メチルスルホニル)-2-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル]メチル}-4-プロピルピロリジン-2-オン;

1-{[6-(メチルスルフィニル)-2-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル]メチル}-4-プロピルピロリジン-2-オン;

1-{[6-クロロ-2-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル]メチル}-4-(2,2,2-トリフルオロエチル)ピロリジン-2-オン;

1-[(6-クロロ-2-シクロブチルイミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル)メチル]-4-プロピルピロリジン-2-オン;

1-{[6-クロロ-2-(4-メチルフェニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル]メチル}-4-(2,2-ジフルオロビニル)ピロリジン-2-オン;

1-{[6-アミノ-2-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル]メチル}-4-プロピルピロリジン-2-オン;

1-{[6-(エチルアミノ)-2-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル]メチル}-4-プロピルピロリジン-2-オン;

4-プロピル-1-{[6-(プロピルアミノ)-2-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル]メチル}ピロリジン-2-オン;

4-(2-ブromo-2,2-ジフルオロエチル)-1-{[6-(プロピルアミノ)-2-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル]メチル}ピロリジン-2-オン;

4-(2,2-ジフルオロビニル)-1-{[6-(プロピルアミノ)-2-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル]メチル}ピロリジン-2-オン;

4-(2,2-ジフルオロビニル)-1-{[6-メトキシ-2-(4-メチルフェニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル]メチル}ピロリジン-2-オン;

4-プロピル-1-{[6-ピロリジン-1-イル-2-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル]メチル}ピロリジン-2-オン;

4-(2-ブromo-2,2-ジフルオロエチル)-1-{[6-メトキシ-2-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル]メチル}ピロリジン-2-オン;

1-{[6-(シクロプロピルアミノ)-2-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル]メチル}-4-(2,2-ジフルオロビニル)ピロリジン-2-オン;

10

20

30

40

50

1-[(6-クロロ-2-シクロプロピルイミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル)メチル]-4-(2,2-ジフルオロビニル)ピロリジン-2-オン;

4-(2,2-ジフルオロビニル)-1-{{6-(イソプロピルアミノ)-2-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル}メチル}ピロリジン-2-オン;

4-(2,2-ジフルオロビニル)-1-{{2-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル}メチル}ピロリジン-2-オン;

1-{{2-シクロプロピル-6-(プロピルアミノ)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル}メチル}-4-(2,2-ジフルオロビニル)ピロリジン-2-オン;

1-{{2-シクロプロピル-6-[(2-フルオロエチル)アミノ]イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル}メチル}-4-(2,2-ジフルオロビニル)ピロリジン-2-オン;

1-{{2-シクロプロピル-6-[(2,2-ジフルオロエチル)アミノ]イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル}メチル}-4-(2,2-ジフルオロビニル)ピロリジン-2-オン;

1-{{2-シクロプロピル-6-[(2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ]イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル}メチル}-4-(2,2-ジフルオロビニル)ピロリジン-2-オン;

4-(2,2-ジフルオロエチル)-1-{{2-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル}メチル}ピロリジン-2-オン;

1-{{2-シクロプロピル-6-(シクロプロピルアミノ)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル}メチル}-4-(2,2-ジフルオロビニル)ピロリジン-2-オン;

1-[(6-クロロ-2-シクロブチルイミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル)メチル]-4-(2,2-ジフルオロビニル)ピロリジン-2-オン;

1-[(6-クロロ-2-シクロプロピルイミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル)メチル]-4-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)ピロリジン-2-オン;

1-{{6-(ブチルアミノ)-2-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル}メチル}-4-(2,2-ジフルオロビニル)ピロリジン-2-オン;

1-{{6-(シクロブチルアミノ)-2-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル}メチル}-4-(2,2-ジフルオロビニル)ピロリジン-2-オン;

1-[(2-シクロプロピル-6-メトキシイミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル)メチル]-4-(2,2-ジフルオロビニル)ピロリジン-2-オン;

4-(2,2-ジフルオロビニル)-1-{{6-エトキシ-2-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル}メチル}ピロリジン-2-オン;

4-(2,2-ジフルオロビニル)-1-{{6-イソプロポキシ-2-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル}メチル}ピロリジン-2-オン;

1-{{6-(シクロプロピルメトキシ)-2-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル}メチル}-4-(2,2-ジフルオロビニル)ピロリジン-2-オン;

1-{{6-(シクロブチルメトキシ)-2-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル}メチル}-4-(2,2-ジフルオロビニル)ピロリジン-2-オン;

1-{{6-(シクロプロピルオキシ)-2-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル}メチル}-4-(2,2-ジフルオロビニル)ピロリジン-2-オン;

4-(2,2-ジフルオロビニル)-1-{{6-プロポキシ-2-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル}メチル}ピロリジン-2-オン;

3-{{4-(2,2-ジフルオロビニル)-2-オキソピロリジン-1-イル}メチル}-2-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-カルボニトリル;

4-(2,2-ジフルオロビニル)-1-{{6-チエン-3-イル-2-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル}メチル}ピロリジン-2-オン;

4-(2,2-ジフルオロビニル)-1-{{6-フェニル-2-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル}メチル}ピロリジン-2-オン;

4-(2,2-ジフルオロビニル)-1-{{6-メチル-2-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル}メチル}ピロリジン-2-オン;

4-(2,2-ジフルオロビニル)-1-{{6-ピリジン-3-イル-2-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル}メチル}ピロリジン-2-オン;

10

20

30

40

50

4-プロピル-1-([2-(トリフルオロメチル)-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,2-b]ピリジン-3-イル]メチル)ピロリジン-2-オン;

1-[(6-メチルイミダゾ[2,1-b][1,3,4]チアジアゾール-5-イル)メチル]-4-プロピルピロリジン-2-オン;

1-[(6-(4-メチルフェニル)イミダゾ[2,1-b][1,3,4]チアジアゾール-5-イル)メチル]-4-プロピルピロリジン-2-オン;

1-[(2-シクロプロピル-6-フェニルイミダゾ[2,1-b][1,3,4]チアジアゾール-5-イル)メチル]-4-プロピルピロリジン-2-オン;

1-[(6-メチルイミダゾ[2,1-b][1,3]チアゾール-5-イル)メチル]-4-プロピルピロリジン-2-オン;

1-[(6-クロロイミダゾ[2,1-b][1,3]チアゾール-5-イル)メチル]-4-プロピルピロリジン-2-オン;

1-[(2,6-ジクロロイミダゾ[2,1-b][1,3]チアゾール-5-イル)メチル]-4-プロピルピロリジン-2-オン;

1-(3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-7-イルメチル)-4-プロピルピロリジン-2-オン;

1-(3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-7-イルメチル)-4-フェニルピロリジン-2-オン;

4-フェニル-1-[(5-フェニル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-7-イル)メチル]ピロリジン-2-オン;

4-フェニル-1-([5-(トリフルオロメチル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-7-イル]メチル)ピロリジン-2-オン;

1-[(6-プロモ-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-7-イル)メチル]-4-プロピルピロリジン-2-オン;

1-[(2-フェニル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-7-イル)メチル]-4-プロピルピロリジン-2-オン;

1-[(5-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-7-イル)メチル]-4-プロピルピロリジン-2-オン;

1-[(2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-7-イル)メチル]-4-プロピルピロリジン-2-オン;

4-プロピル-1-([5-(トリフルオロメチル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-7-イル]メチル)ピロリジン-2-オン;

1-[(6-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-7-イル)メチル]-4-プロピルピロリジン-2-オン;

1-[(6-フェニル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-7-イル)メチル]-4-プロピルピロリジン-2-オン;

1-[1-(1H-イミダゾール-4-イル)プロピル]ピロリジン-2-オン;

1-[(5-メチル-1H-イミダゾール-4-イル)メチル]ピロリジン-2-オン;

1-[(2-メチル-1H-イミダゾール-4-イル)メチル]ピロリジン-2-オン;

1-(1H-イミダゾール-4-イルメチル)-4-プロピルピロリジン-2-オン;

1-([1-[(2-オキソ-4-プロピルピロリジン-1-イル)メチル]-1H-イミダゾール-4-イル]メチル)-4-プロピルピロリジン-2-オン;

1-[(5-クロロ-1H-イミダゾール-4-イル)メチル]-4-(2,3,5-トリフルオロフェニル)ピロリジン-2-オン;

1-[(5-プロモ-1H-イミダゾール-4-イル)メチル]-4-(2,3,5-トリフルオロフェニル)ピロリジン-2-オン;

1-[(5-プロモ-1H-イミダゾール-4-イル)メチル]-5-クロロ-1,3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オン;

1-(1H-イミダゾール-5-イルメチル)ピロリジン-2-オン;

1-[(1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)メチル]ピロリジン-2-オン;

1-メチル-5-[(2-オキソピロリジン-1-イル)メチル]-1H-イミダゾール-4-カルボニトリル;

10

20

30

40

50

- 1-(1H-イミダゾール-5-イルメチル)-4-フェニルピロリジン-2-オン;  
 1-[(1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)メチル]-4-フェニルピロリジン-2-オン;  
 1-[(4-メトキシ-1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)メチル]ピロリジン-2-オン;  
 1-[(1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)メチル]-4-プロピルピロリジン-2-オン;  
 1-メチル-5-[(2-オキソ-4-プロピルピロリジン-1-イル)メチル]-1H-イミダゾール-4-カルボニトリル;  
 1-メチル-5-[(2-オキソ-4-プロピルピロリジン-1-イル)メチル]-1H-イミダゾール-4-カルボキサミド;  
 N-ベンジル-2-{5-[(2-オキソ-4-プロピルピロリジン-1-イル)メチル]-1H-イミダゾール-1-イル}アセトアミド;  
 1-メチル-5-[(2-オキソ-4-プロピルピロリジン-1-イル)メチル]-1H-イミダゾール-2-カルボニトリル;  
 1-[(4-クロロ-1H-イミダゾール-5-イル)メチル]-4-プロピルピロリジン-2-オン;  
 1-メチル-5-{[2-オキソ-4-(2,3,5-トリフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル]メチル}-1H-イミダゾール-4-カルボニトリル;  
 1-[(4-プロモ-1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)メチル]-4-プロピルピロリジン-2-オン;  
 1-[(2,4-ジクロロ-1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)メチル]-4-プロピルピロリジン-2-オン;  
 1-メチル-5-[(2-オキソ-4-プロピルピロリジン-1-イル)メチル]-1H-イミダゾール-2-イルカルバミンベンジル;  
 1-[(4-クロロ-1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)メチル]-4-プロピルピロリジン-2-オン;  
 1-[(2-クロロ-1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)メチル]-4-プロピルピロリジン-2-オン;  
 5-クロロ-1-(1H-イミダゾール-5-イルメチル)-1,3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オン;  
 1-[(2,4-ジクロロ-1H-イミダゾール-5-イル)メチル]-4-(2,3,5-トリフルオロフェニル)ピロリジン-2-オン;  
 1-[(2,4-ジクロロ-1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)メチル]-4-(2,3,5-トリフルオロフェニル)ピロリジン-2-オン;  
 1-[(2-クロロ-1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)メチル]-4-(2,3,5-トリフルオロフェニル)ピロリジン-2-オン;  
 1-[(4-プロモ-1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)メチル]-4-(2,3,5-トリフルオロフェニル)ピロリジン-2-オン;  
 5-クロロ-1-[(1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)メチル]-1,3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オン;  
 1-[(4-クロロ-1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)メチル]-4-(2,3,5-トリフルオロフェニル)ピロリジン-2-オン;  
 1-(1H-インドール-2-イルメチル)-4-プロピルピロリジン-2-オン;  
 1-(1H-インドール-3-イルメチル)-4-プロピルピロリジン-2-オン;  
 3-[(2-オキソ-4-プロピルピロリジン-1-イル)メチル]-1H-インドール-5-カルボニトリル;  
 1-[(2-メチル-1H-インドール-3-イル)メチル]-4-プロピルピロリジン-2-オン;  
 1-[(7-メトキシ-1H-インドール-3-イル)メチル]-4-プロピルピロリジン-2-オン;  
 1-[(6-ニトロ-1H-インドール-3-イル)メチル]-4-プロピルピロリジン-2-オン;  
 4-プロピル-1-{[6-(トリフルオロメチル)-1H-インドール-3-イル]メチル}ピロリジン-2-オン;  
 1-[(5-ニトロ-1H-インドール-3-イル)メチル]-4-プロピルピロリジン-2-オン;  
 1-[(7-フルオロ-1H-インドール-3-イル)メチル]-4-プロピルピロリジン-2-オン;  
 1-[(5-クロロ-2-メチル-1H-インドール-3-イル)メチル]-4-プロピルピロリジン-2-オン

;

1-[1H-インドール-3-イル(フェニル)メチル]-4-プロピルピロリジン-2-オン;

1-[1-(1H-インドール-3-イル)プロピル]-4-プロピルピロリジン-2-オン;

1-[2-フリル(1H-インドール-3-イル)メチル]-4-プロピルピロリジン-2-オン;

3-[(2-オキソ-4-プロピルピロリジン-1-イル)(フェニル)メチル]-1H-インドール-5-カルボニトリル;

1-(1H-インドール-4-イルメチル)-4-プロピルピロリジン-2-オン;

1-(1H-インドール-7-イルメチル)-4-プロピルピロリジン-2-オン;

1-(イソオキサゾール-4-イルメチル)-4-プロピルピロリジン-2-オン;

1-[(1-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル]-4-(2,3,5-トリフルオロフェニル)ピロリジン-2-オン; 10

1-[(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル]-4-(2,3,5-トリフルオロフェニル)ピロリジン-2-オン;

1-[(1-ベンジル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル]-4-(2,3,5-トリフルオロフェニル)ピロリジン-2-オン;

4-(2,3,5-トリフルオロフェニル)-1-[(1,3,5-トリメチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル]ピロリジン-2-オン;

4-フェニル-1-(1H-ピラゾール-4-イルメチル)ピロリジン-2-オン;

1-({1-[(4-メチルフェニル)スルホニル]-1H-ピラゾール-4-イル}メチル)-4-(2,3,5-トリフルオロフェニル)ピロリジン-2-オン; 20

1-(1H-ピラゾール-4-イルメチル)-4-(2,3,5-トリフルオロフェニル)ピロリジン-2-オン;

;

1-[(5-クロロ-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル]-4-(2,3,5-トリフルオロフェニル)ピロリジン-2-オン;

1-[(1-クロロ-1H-ピラゾール-4-イル)メチル]-4-(2,3,5-トリフルオロフェニル)ピロリジン-2-オン;

1-[(3,5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル]-4-(2,3,5-トリフルオロフェニル)ピロリジン-2-オン;

1-[(3-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル]-4-(2,3,5-トリフルオロフェニル)ピロリジン-2-オン; 30

1-[(5-アミノ-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル]-4-(2,3,5-トリフルオロフェニル)ピロリジン-2-オン;

1-[(5-アミノ-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル]-4-プロピルピロリジン-2-オン;

;

(-)-1-(1H-ピラゾール-4-イルメチル)-4-(2,3,5-トリフルオロフェニル)ピロリジン-2-オン;

(+) -1-(1H-ピラゾール-4-イルメチル)-4-(2,3,5-トリフルオロフェニル)ピロリジン-2-オン;

1-(1H-ピラゾール-4-イルメチル)-1,3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オン;

5-クロロ-1-(1H-ピラゾール-4-イルメチル)-1,3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オン; 40

5-クロロ-1-({1-[(4-メチルフェニル)スルホニル]-1H-ピラゾール-4-イル}メチル)-1,3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オン;

1-{{5-クロロ-1-メチル-3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル}メチル}-4-プロピルピロリジン-2-オン;

1-[(5-アミノ-1H-ピラゾール-4-イル)メチル]-4-(2,3,5-トリフルオロフェニル)ピロリジン-2-オン;

1-[(1-ベンジル-5-クロロ-1H-ピラゾール-4-イル)メチル]-4-プロピルピロリジン-2-オン;

1-[(1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル)メチル]-4-(2,3,5-トリフルオロフェニル)ピロリジン-2-オン; 50

- 1-(1H-ピラゾール-5-イルメチル)-4-(2,3,5-トリフルオロフェニル)ピロリジン-2-オン  
;
- 1-[(4-ブromo-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)メチル]-4-(2,3,5-トリフルオロフェニル)ピロリジン-2-オン;
- 1-[(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)メチル]-4-(2,3,5-トリフルオロフェニル)ピロリジン-2-オン;
- 1-[(6-ブromo-2-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)メチル]-4-プロピルピロリジン-2-オン;
- 1-[(2-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)メチル]-4-プロピルピロリジン-2-オン;
- 1-[(6-ブromo-2-フェニルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)メチル]-4-プロピルピロリジン-2-オン;
- 1-[(6-ブromo-2-チエン-2-イルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)メチル]-4-プロピルピロリジン-2-オン;
- 4-プロピル-1-[(2-チエン-2-イルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)メチル]ピロリジン-2-オン;
- 1-[(6-ブromo-2-シクロプロピルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)メチル]-4-プロピルピロリジン-2-オン;
- 1-[(6-ブromo-2-tert-ブチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)メチル]-4-プロピルピロリジン-2-オン;
- 1-[(2-フェニルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)メチル]-4-プロピルピロリジン-2-オン;
- 1-[(2-tert-ブチル-6-シクロプロピルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)メチル]-4-プロピルピロリジン-2-オン;
- 1-[[2-(2-フリル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル]メチル]-4-プロピルピロリジン-2-オン;
- 1-[(2-メチル-6-チエン-2-イルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)メチル]-4-プロピルピロリジン-2-オン;
- 1-[(2-メチル-6-フェニルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)メチル]-4-プロピルピロリジン-2-オン;
- 1-[[2-メチル-6-(1H-ピラゾール-2-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル]メチル]-4-プロピルピロリジン-2-オン;
- 1-[(6-[(1E)-ヘキサ-1-エニル]-2-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)メチル]-4-プロピルピロリジン-2-オン;
- 1-[(6-クロロ-2-フェニルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)メチル]-4-プロピルピロリジン-2-オン;
- 1-[[2-メチル-6-(フェニルエチニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル]メチル]-4-プロピルピロリジン-2-オン;
- 1-[(6-ブromo-2-フェニルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)メチル]-4-(2,2-ジフルオロビニル)ピロリジン-2-オン;
- 1-[(6-ヒドロキシ-2-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)メチル]-4-プロピルピロリジン-2-オン;
- 1-[(6-メチル-2-フェニルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)メチル]-4-プロピルピロリジン-2-オン;
- 4-(2,2-ジフルオロビニル)-1-[(2-フェニルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)メチル]ピロリジン-2-オン;
- 1-[(6-メトキシ-2-フェニルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)メチル]-4-プロピルピロリジン-2-オン;
- 1-[(5-クロロピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)メチル]-4-プロピルピロリジン-2-オン;

10

20

30

40

50



4-(2,2-ジフルオロビニル)-1-[(5,6-ジメチル-2-フェニルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)メチル]ピロリジン-2-オン;

4-(2,2-ジフルオロビニル)-1-[(6-フルオロ-5-メチル-2-フェニルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)メチル]ピロリジン-2-オン;

1-[(5-メトキシピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)メチル]-4-プロピルピロリジン-2-オン;

1-{[2-(4-ブロモフェニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)メチル]}-4-(2,2-ジフルオロビニル)ピロリジン-2-オン;

1-{[2-(4-フルオロフェニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)メチル]}-4-プロピルピロリジン-2-オン;

4-(2,2-ジフルオロビニル)-1-[(6-メチル-2-フェニルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)メチル]ピロリジン-2-オン;

4-(2,2-ジフルオロビニル)-1-[(5-メチル-2-フェニルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)メチル]ピロリジン-2-オン;

4-(2,2-ジフルオロビニル)-1-[(2-チエン-2-イルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)メチル]ピロリジン-2-オン;

1-{[2-(4-クロロフェニル)-6-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)メチル]}-4-プロピルピロリジン-2-オン;

1-{[2-(4-クロロフェニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)メチル]}-4-(2,2-ジフルオロビニル)ピロリジン-2-オン;

1-[(6-クロロ-2-フェニルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)メチル]-4-(2,2-ジフルオロビニル)ピロリジン-2-オン;

1-{[6-クロロ-2-(4-クロロフェニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)メチル]}-4-(2,2-ジフルオロビニル)ピロリジン-2-オン;

1-[(2-シクロプロピル-5-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)メチル]-4-(2,2-ジフルオロビニル)ピロリジン-2-オン;

1-[(5-クロロ-2-シクロプロピルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)メチル]-4-(2,2-ジフルオロビニル)ピロリジン-2-オン;

1-[(5-クロロ-2,6-ジメチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)メチル]-4-(2,2-ジフルオロビニル)ピロリジン-2-オン;

1-[(5-ブロモ-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-3-イル)メチル]-4-(2,2-ジフルオロビニル)ピロリジン-2-オン;

4-プロピル-1-(ピリジン-3-イルメチル)ピロリジン-2-オン;

(-)-1-(1-ピリジン-3-イルプロピル)ピロリジン-2-オン;

5-クロロ-1-[(2-フルオロピリジン-3-イル)メチル]-1,3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オン;

1-[(6-クロロピリジン-3-イル)メチル]-4-プロピルピロリジン-2-オン;

1-{[6-(ベンジルアミノ)ピリジン-3-イル)メチル]}-4-プロピルピロリジン-2-オン;

1-[(2-アミノピリジン-3-イル)メチル]-4-プロピルピロリジン-2-オン;

4-プロピル-1-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イルメチル)ピロリジン-2-オン;

1-[(2-イソプロピル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)メチル]-4-プロピルピロリジン-2-オン;

1-[(2-フェニル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)メチル]-4-プロピルピロリジン-2-オン;

4-プロピル-1-[(2-プロピル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)メチル]ピロリジン-2-オン;

1-[(6-ブロモ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)メチル]-4-プロピルピロリジン-2-オン;

1-[(1-ベンゾイル-6-ブロモ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)メチル]-4-プロピルピロリジン-2-オン;

10

20

30

40

50

1-[(6-フェニル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)メチル]-4-プロピルピロリジン-2-オン;

1-[(5-ブromo-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)メチル]-4-(2,2-ジフルオロビニル)ピロリジン-2-オン;

1-[(7-オキシド-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)メチル]-4-プロピルピロリジン-2-オン;

4-プロピル-1-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イルメチル)ピロリジン-2-オン;

4-プロピル-1-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イルメチル)ピロリジン-2-オン;

4-プロピル-1-(1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-2-イルメチル)ピロリジン-2-オン;

4-プロピル-1-(1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-3-イルメチル)ピロリジン-2-オン;

4-プロピル-1-(1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-3-イルメチル)ピロリジン-2-オン;

4-プロピル-1-(1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-2-イルメチル)ピロリジン-2-オン;

4-プロピル-1-(1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-3-イルメチル)ピロリジン-2-オン;

4-プロピル-1-(1,3,4-チアジアゾール-2-イルメチル)ピロリジン-2-オン;

1-[(2-アミノ-1,3-チアゾール-5-イル)メチル]ピロリジン-2-オン;

1-(1,3-チアゾール-5-イルメチル)ピロリジン-2-オン;

1-[(2-クロロ-1,3-チアゾール-5-イル)メチル]-4-(2,3,5-トリフルオロフェニル)ピロリジン-2-オン;

1-{[2-(ジメチルアミノ)-1,3-チアゾール-5-イル]メチル}-4-(2,3,5-トリフルオロフェニル)ピロリジン-2-オン;

1-{[2-(メチルアミノ)-1,3-チアゾール-5-イル]メチル}-4-(2,3,5-トリフルオロフェニル)ピロリジン-2-オン;

1-[(2-ピロリジン-1-イル-1,3-チアゾール-5-イル)メチル]-4-(2,3,5-トリフルオロフェニル)ピロリジン-2-オン;

5-{[2-オキソ-4-(2,3,5-トリフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル]メチル}-1,3-チアゾール-2(3H)-オン;

4-フェニル-1-{[3-(トリフルオロメチル)[1,2,4]トリアゾロ[4,3-b]ピリダジン-7-イル]メチル}ピロリジン-2-オン;

4-フェニル-1-[(3-フェニル[1,2,4]トリアゾロ[4,3-b]ピリダジン-7-イル)メチル]ピロリジン-2-オン;

4-フェニル-1-{[3-(トリフルオロメチル)[1,2,4]トリアゾロ[4,3-b]ピリダジン-8-イル]メチル}ピロリジン-2-オン;

4-プロピル-1-{[3-(トリフルオロメチル)[1,2,4]トリアゾロ[4,3-b]ピリダジン-8-イル]メチル}ピロリジン-2-オン;

4-フェニル-1-[(3-フェニル[1,2,4]トリアゾロ[4,3-b]ピリダジン-8-イル)メチル]ピロリジン-2-オン;

1-[(6-クロロ-3-フェニル[1,2,4]トリアゾロ[4,3-b]ピリダジン-8-イル)メチル]-4-プロピルピロリジン-2-オン;

1-[(6-クロロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-b]ピリダジン-8-イル)メチル]-4-フェニルピロリジン-2-オン;

1-{[6-クロロ-3-(トリフルオロメチル)[1,2,4]トリアゾロ[4,3-b]ピリダジン-8-イル]メチル}-4-フェニルピロリジン-2-オン;

1-[(6-クロロ-3-フェニル[1,2,4]トリアゾロ[4,3-b]ピリダジン-8-イル)メチル]-4-フェニルピロリジン-2-オン;

1-[(2-フルオロインドリジン-3-イル)メチル]-4-プロピルピロリジン-2-オン;

1-(1H-1,2,3-ベンゾトリアゾール-1-イルメチル)-4-プロピルピロリジン-2-オン;

1-[(6-ブromo-2-クロロ-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-1-イル)メチル]-4-プロピルピロリジン-2-オン;

1-[(6-ブromo-2-フェニル-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-1-イル)メチル]-4-プロピルピロリジン-2-オン;

10

20

30

40

50

- 1-(3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イルメチル)-4-プロピルピロリジン-2-オン;  
 1-[(6-プロモ-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)メチル]-4-プロピルピロリジン-2-オン;  
 1-[(6-プロモ-2-クロロ-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)メチル]-4-プロピルピロリジン-2-オン;  
 1-[(6-プロモ-2-フェニル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)メチル]-4-プロピルピロリジン-2-オン;  
 1-[(6-プロモ-2-シクロプロピル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)メチル]-4-(2,2-ジフルオロビニル)ピロリジン-2-オン;  
 1-[(3-クロロ-7H-イミダゾ[4,5-c]ピリダジン-7-イル)メチル]-4-プロピルピロリジン-2-オン; 10  
 1-[(2-クロロ-1H-インドール-1-イル)メチル]-4-プロピルピロリジン-2-オン;  
 1-[(5-メチル-1H-インドール-1-イル)メチル]-4-プロピルピロリジン-2-オン;  
 1-[(6-メチル-1H-インドール-1-イル)メチル]-4-プロピルピロリジン-2-オン;  
 1-[(2-フェニル-1H-インドール-1-イル)メチル]-4-プロピルピロリジン-2-オン;  
 1-[(5-フルオロ-1H-インドール-1-イル)メチル]-4-プロピルピロリジン-2-オン;  
 1-[(5-プロモ-1H-インドール-1-イル)メチル]-4-プロピルピロリジン-2-オン;  
 1-[(5-クロロ-1H-インドール-1-イル)メチル]-4-プロピルピロリジン-2-オン;  
 1-(2,3-ジヒドロ-1H-インドール-1-イルメチル)-4-プロピルピロリジン-2-オン;  
 1-[(5-フルオロ-2-フェニル-1H-インドール-1-イル)メチル]-4-プロピルピロリジン-2-オン; 20  
 1-[(2-オキソ-4-プロピルピロリジン-1-イル)メチル]-1H-インドール-2-カルボニトリル;  
 1-[(2-プロモ-1H-インドール-1-イル)メチル]-4-プロピルピロリジン-2-オン;  
 1-[(2,5-ジクロロ-1H-インドール-1-イル)メチル]-4-プロピルピロリジン-2-オン;  
 1-[(6-アミノ-9H-プリン-9-イル)メチル]-4-プロピルピロリジン-2-オン;  
 4-プロピル-1-(9H-プリン-9-イルメチル)ピロリジン-2-オン;  
 1-[(6-(シクロプロピルアミノ)-9H-プリン-9-イル)メチル]-4-プロピルピロリジン-2-オン;  
 1-[(6-(ベンジルアミノ)-9H-プリン-9-イル)メチル]-4-プロピルピロリジン-2-オン; 30  
 4-プロピル-1-[(6-(プロピルアミノ)-9H-プリン-9-イル)メチル]ピロリジン-2-オン;  
 1-[(6-[(シクロプロピルメチル)アミノ]-9H-プリン-9-イル)メチル]-4-プロピルピロリジン-2-オン;  
 4-プロピル-1-[(6-ピロリジン-1-イル-9H-プリン-9-イル)メチル]ピロリジン-2-オン;  
 1-[(5-プロモ-3-フェニル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-1-イル)メチル]-4-プロピルピロリジン-2-オン;  
 1-[(5-プロモ-2H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-2-イル)メチル]-4-プロピルピロリジン-2-オン;  
 1-[(5-プロモ-3-フェニル-2H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-2-イル)メチル]-4-プロピルピロリジン-2-オン; 40  
 1-[(2-クロロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル)メチル]-4-プロピルピロリジン-2-オン;  
 4-プロピル-1-(1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-1-イルメチル)ピロリジン-2-オン;  
 1-(3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イルメチル)-4-プロピルピロリジン-2-オン;  
 1-(8H-イソチアゾロ[5,4-b]インドール-8-イルメチル)-4-プロピルピロリジン-2-オン;  
 1-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イルメチル)ピロリジン-2-オン;  
 1-[(2,5-ジクロロ-1H-ピロール-1-イル)メチル]-4-プロピルピロリジン-2-オン;  
 1-[(2-クロロ-1H-ピロール-1-イル)メチル]-4-プロピルピロリジン-2-オン;  
 1-[(2-クロロ-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)メチル]-4-プロピルピロリジン-2-オン;  
 1-[(2-クロロ-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)メチル]-4-フェニルピロリジン-2-オン; 50

2-クロロ-1-[(2-オキソ-4-プロピルピロリジン-1-イル)メチル]-1H-ベンゾイミダゾール-5-カルボニトリル;

2-クロロ-1-[(2-オキソ-4-プロピルピロリジン-1-イル)メチル]-1H-ベンゾイミダゾール-6-カルボニトリル;

4-プロピル-1-[(2,5,6-トリクロロ-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)メチル]ピロリジン-2-オン;

1-[(2-クロロ-6-メトキシ-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)メチル]-4-プロピルピロリジン-2-オン;

1-[(2-クロロ-5-メトキシ-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)メチル]-4-プロピルピロリジン-2-オン;

1-[(2-クロロ-6-ニトロ-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)メチル]-4-プロピルピロリジン-2-オン;

1-[(2-クロロ-5-ニトロ-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)メチル]-4-プロピルピロリジン-2-オン;

1-[(2-クロロ-6-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)メチル]-4-プロピルピロリジン-2-オン;

1-[(2-クロロ-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)メチル]-4-(2,2-ジフルオロビニル)ピロリジン-2-オン;

1-[(6-ブromo-2-クロロ-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)メチル]-4-プロピルピロリジン-2-オン;

1-[(5-ブromo-2-クロロ-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)メチル]-4-プロピルピロリジン-2-オン;

1-[(2-クロロ-6-フルオロ-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)メチル]-4-プロピルピロリジン-2-オン;

1-[(2-クロロ-5-フルオロ-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)メチル]-4-プロピルピロリジン-2-オン;

1-[(2,6-ジクロロ-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)メチル]-4-プロピルピロリジン-2-オン;

1-[(2,5-ジクロロ-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)メチル]-4-プロピルピロリジン-2-オン;

1-{[2-クロロ-6-(トリフルオロメチル)-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル]メチル}-4-プロピルピロリジン-2-オン;

1-{[2-クロロ-5-(トリフルオロメチル)-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル]メチル}-4-プロピルピロリジン-2-オン;

1-[(2-クロロ-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)メチル]ピロリジン-2-オン;

1-[(2-クロロ-6-ヒドロキシ-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)メチル]-4-プロピルピロリジン-2-オン;

1-(ピリジン-4-イルメチル)ピロリジン-2-オン、および

1-[(2-クロロ-5-ヒドロキシ-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)メチル]-4-プロピルピロリジン-2-オン

からなる群より選択される化合物である。

#### 【0557】

viii) 米国特許番号4,696,943

本発明は、新規化合物である(S)- -エチル-2-オキソ-1-ピロリジンアセトアミドに関する。

#### 【0558】

ix) 米国特許番号4,696,942

本発明は、新規化合物である(R)- -エチル-2-オキソ-1-ピロリジンアセトアミドに関する。

#### 【0559】

10

20

30

40

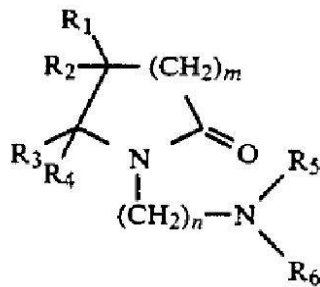
50

x) 米国特許番号5,334,720

本発明によれば、本発明者らは、式I

【0560】

【化55】



I.

10

【0561】

の新規化合物またはその薬学的に受容可能な酸付加塩を提供し、式Iにおいて、R1、R2、R3およびR4は、同じであっても異なってもよく、独立して、水素、C1~6アルキル、フェニル、または1個以上のハロゲン基、ヒドロキシ基、ニトロ基、アミノ基、C1~6アルキル基またはC1~6アルコキシ基により置換されたフェニルを表わし；

R5およびR6は独立して、水素、C1~6アルキルまたはC3~6シクロアルキルを表わすか、あるいはR5およびR6は、窒素と一緒に、C4~6のN複素環を形成し；

mは、1~2の整数を表わし；そして

nは、1~3の整数を表わし；

ただし、

置換基R1、R2、R3およびR4のうちの2つは独立して、フェニルまたは置換フェニルを表わし、そして他の2つは独立して、水素またはC1~6アルキルを表わす。

【0562】

式Iの化合物の薬学的に受容可能な酸付加塩としては、鉱酸（例えば、ハロゲン化水素酸（例えば、塩酸または臭化水素酸））；あるいは有機酸（例えば、ギ酸、酢酸または乳酸）の塩が挙げられる。この酸は、多塩基酸（例えば、硫酸、フマル酸、マレイン酸、またはクエン酸）であってもよい。

【0563】

本発明はまた、式Iの化合物の全ての立体異性形態および光学エナンチオマー形態に関する。

【0564】

式Iの化合物において：R1、R2、R3、R4、R5およびR6が表し得るアルキル基としては、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソ-ブチルおよびs-ブチルが挙げられ；

R5およびR6が表し得るシクロアルキル基としては、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチルおよびシクロヘキシルが挙げられ；

C1~6アルコキシ基としては、メトキシ、エトキシおよびプロポキシが挙げられ；

ハロゲン基としては、フッ素、塩素、臭素または要素が挙げられる。

【0565】

本発明者らは、

R1は、水素、フェニルまたは置換フェニルであり、好ましくはフェニルであり；

R2は、水素、フェニルまたは置換フェニルであり、好ましくはフェニルであり；

R3は、水素、フェニルまたは置換フェニルであり、好ましくは水素であり；

R4は、水素、フェニルまたは置換フェニルであり、好ましくは水素であり；

R5は、水素、C1~3アルキルまたはシクロプロピルであり、好ましくは水素またはメチルであり；

R6は、水素、C1~3アルキルまたはシクロプロピルであり、好ましくは水素またはメチルであり；

50

mは、1～2の整数を表わし、好ましくは2であり；

nは、1～2の整数を表わし、好ましくは1である、

式Iの化合物またはその薬学的に受容可能な酸付加塩を好む。

【0566】

本発明者らは、R1およびR2が両方ともフェニルである、式Iの化合物を特に好む。

【0567】

本発明者らは、R5およびR6のうちの一方が水素であり、そして他方が水素またはメチルである、式Iの化合物を特に好む。

【0568】

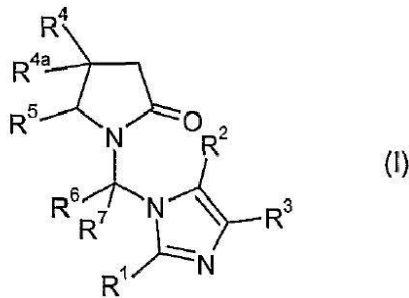
xi) 国際特許出願公開番号WO2005/054188

10

従って、1つの局面において、本発明は、式I：

【0569】

【化56】



20

【0570】

を有する化合物、またはその薬学的に受容可能な塩を提供し、式Iにおいて、

R1は、水素、C1～20アルキル、C3～23シクロアルキル、ハロゲン、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシ、エステル、アミド、シアノ、ニトロ、アミノ、グアニジン、アミノ誘導体、アルキルチオ、アリールチオ、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、アルキルスルフィニル、アリールスルフィニル、アリールまたは複素環であり；R2は、水素、C1～20アルキル、アルコキシ、アミノ、ハロゲン、ヒドロキシ、エステル、アミド、ニトロ、シアノ、カルバメート、またはアリールであり；

R3は、水素、C1～20アルキル、アルコキシ、アミノ、ハロゲン、ヒドロキシ、エステル、アミド、ニトロ、シアノ、カルバメート、またはアリールであるか；

30

あるいはR2およびR3は、イミダゾール環と一緒にあって、以下の1H-ベンゾイミダゾール環

【0571】

【化57】



40

【0572】

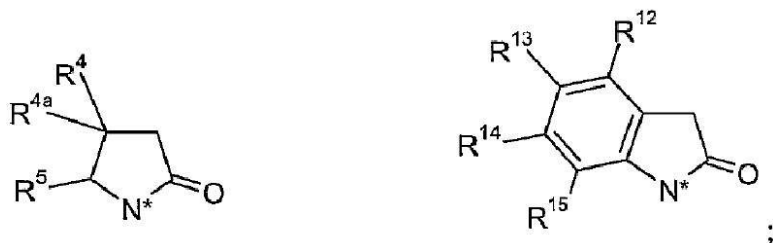
を形成し得；

R4は、水素、C1～20アルキル、C2～12アルケニル、C2～12アルキニル、アリール、アジド、アルコキシカルボニルアミノ、アリールスルホニルオキシまたは複素環であり；R4aは、水素またはC1～20アルキルであるか；あるいはR4およびR4aは、一緒にあってC3～8シクロアルキルを形成し得；R5は水素であるか；あるいはR4、R4aおよびR5は、2-オキソ-1-ピロリジン環と一緒にあって、以下：

【0573】

50

## 【化 5 8】



## 【 0 5 7 4】

の1,3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オン環を形成し得；

R6は、水素またはC1～20アルキルであり；R7は水素であるか；あるいはR6およびR7は一緒に結合して、C3～6シクロアルキルを形成し；R8は、水素、ハロゲン、ニトロ、シアノ、C1

20アルキルまたはアルコキシであり；R9は、水素、C1～20アルキル、ハロゲン、ヒドロキシ、アルコキシ、アリアルオキシ、エステル、アミド、シアノ、ニトロ、アミノ、アミノ誘導体、アルキルチオ、アリアルチオ、アルキルスルホニル、アリアルスルホニル、アルキルスルフィニルまたはアリアルスルフィニルであり；

R10は、水素、C1～20アルキル、ハロゲン、ヒドロキシ、アルコキシ、アリアルオキシ、エステル、アミド、シアノ、ニトロ、アミノ、アミノ誘導体、アルキルチオ、アリアルチオ、アルキルスルホニル、アリアルスルホニル、アルキルスルフィニルまたはアリアルスルフィニルであり；

R11は、水素、ハロゲン、ニトロ、シアノ、C1～20アルキルまたはアルコキシであり；R12は、水素またはハロゲンであり；

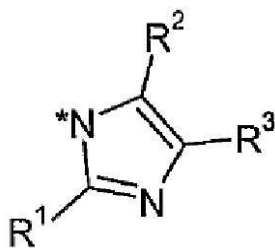
R13は、水素、ニトロ、ハロゲン、複素環、アミノ、アリアル、C1～20アルキル（非置換もしくはハロゲンにより置換されている）、またはアルコキシ（非置換もしくはハロゲンにより置換されている）であり；R14は、水素、C1～20アルキルまたはハロゲンであり；

R15は、水素、C1～20アルキルまたはハロゲンであり；

ただし、

## 【 0 5 7 5】

## 【化 5 9】

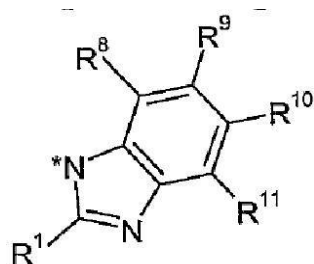


## 【 0 5 7 6】

Nが式

## 【 0 5 7 7】

## 【化 6 0】



## 【 0 5 7 8】

の基を表す場合、R4は水素とは異なる。

【 0 5 7 9 】

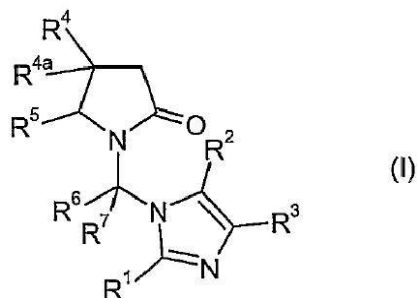
アスタリスク \* は、置換基の結合点を示す。

【 0 5 8 0 】

好ましい実施形態において、本発明は、式I：

【 0 5 8 1 】

【 化 6 1 】



10

【 0 5 8 2 】

を有する化合物、それらの互変異性体、幾何異性体(シスおよびトランス、ZおよびE異性体を含む)、エナンチオマー、ジアステレオマーならびにこれらの混合物(全ての可能な立体異性体の混合物を含む)、またはその薬学的に受容可能な塩を企図し、式Iにおいて、R1は、水素、C1~20アルキル、C3~8シクロアルキル、ハロゲン、ヒドロキシ、エステル、アミド、シアノ、ニトロ、アミノ、グアニジン、アルキルチオ、アルキルスルホニル、アルキルスルフィニル、アリールまたは複素環であり；R2は、水素、C1~20アルキル、ハロゲン、シアノ、エステル、カルバメートまたはアミドであり；R3は、水素、シアノ、C1~20アルキル、ハロゲンまたはエステルであるか；あるいはR2およびR3は一緒になって、以下：

20

【 0 5 8 3 】

【 化 6 2 】



30

【 0 5 8 4 】

の1H-ベンゾイミダゾール環を形成し得；

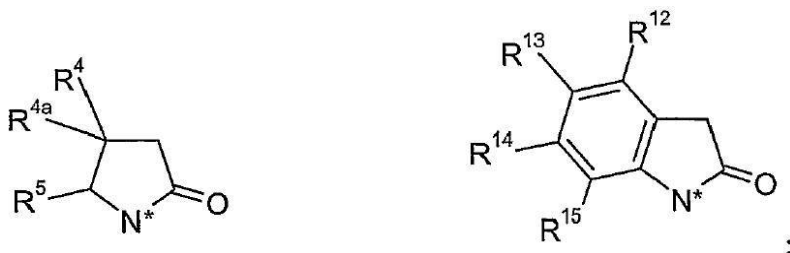
R4は、水素、C1~20アルキル、C2~12アルケニルまたはアリールであり；R4aは水素であり；

R5は水素であるか；あるいはR4、R4aおよびR5は、2-オキソ-1-ピロリジン環と一緒にな

40

【 0 5 8 5 】

【 化 6 3 】



【 0 5 8 6 】

50

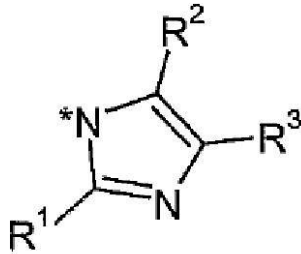


の1,3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オン環を形成し得；

R6は、水素またはC1～20アルキルであり；R7は水素であるか；あるいはR6およびR7は一緒に結合して、C3～6シクロアルキルを形成し；R8は水素であり；R9は、水素、C1～20アルキル、ハロゲンまたはアルコキシであり；R10は、水素、C1～20アルキル、ハロゲンまたはシアノであり；R11は水素であり；R12は、水素またはハロゲンであり；R13は、水素、ハロゲン、複素環またはC1～20アルキルであり；R14は水素であり；R15は水素であり；ただし、

【0587】

【化64】



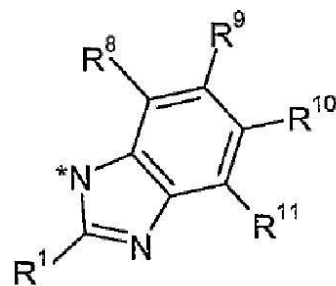
10

【0588】

が式

【0589】

【化65】



20

【0590】

の基を表す場合、R4は水素とは異なる。

30

【0591】

用語「アルキル」とは、本明細書中で使用される場合、直鎖(非分枝)もしくは分枝鎖もしくは環状、またはこれらの組み合わせを有し、そして1個～20個の炭素原子、好ましくは1個～10個の炭素原子、より好ましくは1個～4個の炭素原子を含む、飽和の一価炭化水素基を表わす。最も好ましくは、アルキル基は、1個～3個の炭素原子を有する。アルキル部分は、独立してハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、アジド、アリアルコキシ、アルコキシ、アルキルチオ、アルカノイルアミノ、アリアルカルボニルアミノ、アミノカルボニル、メチルアミノカルボニル、ジメチルアミノカルボニルまたはアリアルからなる群より選択される1個～5個の置換基で必要に応じて置換され得る。通常、アルキル基は、本発明の場合、メチル、エチル、n-プロピル、i-プロピル、n-ブチル、i-ブチル、t-ブチル、1-エチルプロピル、n-ヘプチル、2,4,4-トリメチルペンチル、n-デシル、クロロメチル、トリフルオロメチル、2-プロモ-2,2-ジフルオロエチル、2,2,2-トリフルオロエチル、3,3,3-トリフルオロプロピル、ヒドロキシメチル、シアノメチル、アジドメチル、(アセチルアミノ)メチル、(プロピオニルアミノ)メチル、(ベンゾイルアミノ)メチル、(4-クロロフェノキシ)メチル、ベンジル、2-フェニルエチルまたは2-(メチルチオ)エチルである。好ましいアルキル基は、メチル、エチル、n-プロピル、i-プロピル、n-ブチル、i-ブチル、t-ブチル、1-エチルプロピル、2,4,4-トリメチルペンチル、クロロメチル、トリフルオロメチル、2,2,2-トリフルオロエチル、ヒドロキシメチル、シアノメチル、アジドメチル、(アセチルアミノ)メチル、(プロピオニルアミノ)メチル、(ベンゾイルアミノ)メチルまたは2-(メチルチオ)エチルである。より好ましいアルキル基は、メチル、エチル、n-プロピル

40

50

、i-プロピル、n-ブチル、アジドメチルまたはトリフルオロメチルである。最も好ましいアルキル基は、メチルまたはn-プロピルである。

【0592】

用語「シクロアルキル」とは、本明細書中で使用される場合、飽和環状炭化水素から誘導された、3個～8個の炭素原子、通常は3個～6個の炭素原子の、一価の基を表わし、これは、アルキル基に関して上に記載されたような基から選択される1つ以上の部分が挙げられるが、これらに限定されない任意の適切な基によって、置換され得る。好ましいシクロアルキル基は、シクロプロピルおよびシクロヘキシルである。

【0593】

用語「アルケニル」とは、本明細書中で使用される場合、少なくとも1個の炭素-炭素二重結合を有し、2個～12個の炭素原子、好ましくは通常、2個～4個の炭素原子を含む、直鎖、分枝鎖または環状の、不飽和炭化水素基あるいはこれらの組み合わせを表わす。アルケニル基は、アルキル基に関して上に記載されたような基から選択される1つ以上の部分が挙げられるが、これらに限定されない、任意の適切な基で必要に応じて置換されている。通常、アルケニル基は、1個～3個のハロゲンで必要に応じて置換されたエテニル（ビニル）である。好ましいアルケニル基は、本発明の場合、2,2-ジフルオロビニルである。

10

【0594】

用語「アルキニル」とは、本明細書中で使用される場合、少なくとも1つの炭素-炭素三重結合を含み、2個～12個の炭素原子、好ましくは2個～6個の炭素原子を含み、そして必要に応じて、アルキル基に関して上に記載されたような基から選択される1つ以上の部分が挙げられるが、これらに限定されない任意の基により置換されている、直鎖、分枝鎖または環状の炭化水素基またはこれらの組み合わせを表わす。好ましくは、アルキニル基は、ハロゲノアルキニル基（ハロアルキニル基）である。

20

【0595】

「s」、「i」、および「t」などの接頭辞によって分類される基（例えば、「i-プロピル」、「s-ブチル」）は分枝誘導体である。

【0596】

用語「アリール」とは、本明細書中で使用される場合、1個～4個の置換基（ハロゲン、シアノ、アルコキシ、アルキルチオ、C1～3アルキルまたはアジドから独立して選択され、好ましくはハロゲンまたはアジドである）により必要に応じて置換されたフェニルとして定義される。通常、アリール基は、本発明の場合、フェニル、3-クロロフェニル、3-フルオロフェニル、4-クロロフェニル、4-フルオロフェニル、3,4-ジフルオロフェニル、3,5-ジフルオロフェニル、3-クロロ-4-フルオロフェニル、2,3,4-トリフルオロフェニル、2,4,5-トリフルオロフェニル、2,3,5-トリフルオロフェニル、3,4,5-トリフルオロフェニル、3-アジド-2,4-ジフルオロフェニルまたは3-アジド-2,4,6-トリフルオロフェニルである。好ましくは、アリール基は、フェニル、3-クロロフェニル、3-フルオロフェニル、4-クロロフェニル、4-フルオロフェニル、3,4-ジフルオロフェニル、3,5-ジフルオロフェニル、3-クロロ-4-フルオロフェニル、2,3,4-トリフルオロフェニル、2,4,5-トリフルオロフェニル、2,3,5-トリフルオロフェニル、3,4,5-トリフルオロフェニルまたは3-アジド-2,4-ジフルオロフェニルである。最も好ましいアリール基は、フェニル、3-クロロフェニル、3-フルオロフェニル、3,5-ジフルオロフェニル、2,3,4-トリフルオロフェニル、2,4,5-トリフルオロフェニル、2,3,5-トリフルオロフェニル、3,4,5-トリフルオロフェニルまたは3-アジド-2,4-ジフルオロフェニルである。

30

40

【0597】

用語「複素環」とは、本明細書中で使用される場合、少なくとも1個のO原子、S原子および/またはN原子が炭素環式環構造を分断している、上で定義されたような芳香族または非芳香族のシクロアルキル部分を包含するとして定義される。複素環式環部分は、アルキル基またはハロゲンにより必要に応じて置換され得、そして必要に応じて、この炭素環式環構造の炭素のうちの1つは、カルボニルにより置き換えられ得る。通常、複素環は、2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジル、2-フリル、3-フリル、2-チエニル、3-チエニル、

50

2-テトラヒドロフラニル、1H-ピロール-2-イル、1-メチル-1H-ピロール-2-イル、1H-ピラゾール-2-イル、1H-ピラゾール-3-イル、4-クロロ-1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル、5-クロロ-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル、1,2,3-チアジアゾール-4-イル、3,5-ジメチル-4-イソチアジル、1H-イミダゾール-2-イル、1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル、4-メチル-1H-イミダゾール-5-イル、または2-メチル-1,3-チアゾール-4-イルである。好ましい複素環は、1H-イミダゾール-2-イル、1,2,3-チアジアゾール-4-イル、1H-ピラゾール-3-イル、2-フリル、3-フリル、2-チエニル、1-メチル-1H-ピロール-2-イル、1H-ピロール-2-イルである。

【0598】

用語「ハロゲン」とは、本明細書中で使用される場合、塩素、臭素、フッ素、ヨウ素の原子を包含する。通常、ハロゲンは、塩素、臭素およびフッ素である。好ましいハロゲンは、フッ素、臭素および塩素である。

10

【0599】

用語「ヒドロキシ」とは、本明細書中で使用される場合、式-OHの基を表わす。

【0600】

用語「アルコキシ」とは、本明細書中で使用される場合、式-ORaの基を表わし、ここでRaは、上で定義されたようなアルキル基である。好ましいアルコキシ基は、メトキシである。

【0601】

用語「アリアルオキシ」とは、本明細書中で使用される場合、式-ORbの基を表わし、ここでRbは、上で定義されたようなアリアル基である。好ましくは、アリアルオキシ基は、フェノキシである。

20

【0602】

用語「エステル」とは、本明細書中で使用される場合、式-COORCの基を表わし、ここでRcは、上で定義されたようなアルキル基またはアリアル基である。好ましいエステル基は、メトキシカルボニルである。

【0603】

用語「アミド」とは、本明細書中で使用される場合、式-CONH<sub>2</sub>の基を表わす。

【0604】

用語「アミノ」とは、本明細書中で使用される場合、式-NH<sub>2</sub>の基を表わす。

30

【0605】

用語「アミノ誘導体」とは、本明細書中で使用される場合、アルキルアミノ基またはアリアルアミノ基を表わし、ここで用語「アルキル」および「アリアル」は、上記のように定義される。

【0606】

用語「シアノ」とは、本明細書中で使用される場合、式-CNの基を表わす。

【0607】

用語「ニトロ」とは、本明細書中で使用される場合、式-NO<sub>2</sub>の基を表わす。

【0608】

用語「アジド」とは、本明細書中で使用される場合、式-N<sub>3</sub>の基を表わす。

40

【0609】

用語「グアニジン」とは、本明細書中で使用される場合、式-NHC(=NH)NH<sub>2</sub>の基を表わす。

【0610】

用語「アルキルチオ」とは、本明細書中で使用される場合、式-SRdの基を表わし、ここでRdは、上で定義されたようなアルキル基である。1つのアルキルチオ基は、メチルチオである。

【0611】

用語「アルキルスルホニル」とは、本明細書中で使用される場合、式-S(=O)<sub>2</sub>Reの基を表わし、ここでReは、上で定義されたようなアルキル基である。1つのアルキルスルホニ

50

ル基は、メチルスルホニルである。

【0612】

用語「アルキルスルフィニル」とは、本明細書中で使用される場合、式-S(=O)R<sub>f</sub>の基を表わし、ここでR<sub>f</sub>は、上で定義されたようなアルキル基である。1つのアルキルスルフィニル基は、メチルスルフィニルである。

【0613】

用語「アリールチオ」とは、本明細書中で使用される場合、式-SR<sub>g</sub>の基を表わし、ここでR<sub>g</sub>は、上で定義されたようなアリール基である。

【0614】

用語「アリールスルホニル」とは、本明細書中で使用される場合、式-S(=O)<sub>2</sub>R<sub>h</sub>の基を表わし、ここでR<sub>h</sub>は、上で定義されたようなアリール基である。

10

【0615】

用語「アリールスルフィニル」とは、本明細書中で使用される場合、式-S(=O)R<sub>i</sub>の基を表わし、ここでR<sub>i</sub>は、上で定義されたようなアリール基である。

【0616】

用語「カルバメート」とは、本明細書中で使用される場合、式-N(H)C(O)OR<sub>1</sub>の基を表わし、ここでR<sub>i</sub>は、上で定義されたようなアルキルまたはアリールである。通常、カルバメート基は、(プロポキシカルボニル)アミノまたは(ベンジルオキシカルボニル)アミノである。1つのカルバメート基は、(ベンジルオキシカルボニル)アミノである。

20

【0617】

用語「アルカノイルアミノ」とは、本明細書中で使用される場合、式-NHC(=O)R<sub>k</sub>の基を表わし、ここでR<sub>k</sub>は、上で定義されたようなアルキル基である。

【0618】

用語「(アリールカルボニル)アミノ」とは、本明細書中で使用される場合、式-NHC(=O)R<sub>m</sub>の基を表わし、ここでR<sub>m</sub>は、上で定義されたようなアリール基である。1つの(アリールカルボニル)アミノは、ベンゾイルアミノである。

【0619】

通常、R<sub>1</sub>は、水素;非置換であるかまたはハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、メチルチオ、フェニルもしくは4-クロロフェノキシにより置換されたC<sub>1-10</sub>アルキル;ヒドロキシ;C<sub>3-6</sub>シクロアルキル;ハロゲン;エステル;アミド;ニトロ;シアノ;アミノ;フェニル;アルキルチオ;アルキルスルホニル;アルキルスルフィニル;非置換であるかまたはアルキル基により置換された複素環;あるいはグアニジンである。

30

【0620】

いくつかの実施形態において、R<sub>1</sub>は、水素;メチル;エチル;i-プロピル;n-プロピル;シクロプロピル;n-ブチル;i-ブチル;t-ブチル;1-エチルプロピル;2,4,4-トリメチルペンチル;ヒドロキシメチル;クロロメチル;トリフルオロメチル;2,2,2-トリフルオロエチル;シアノメチル;2-(メチルチオ)エチル;クロロ;プロモ;ニトロ;シアノ;アミノ;アミノカルボニル;メトキシカルボニル;メチルチオ;メチルスルフィニル;メチルスルホニル;フェニル;2-フリル;3-フリル;1H-ピロール-2-イル;1-メチル-1H-ピロール-2-イル;2-チエニル;1H-ピラゾール-3-イル;1,2,3-チアジアゾール-4-イルまたは1H-イミダゾール-2-イルである。より好ましくは、R<sub>1</sub>は、水素;メチル;エチル;i-プロピル;n-プロピル;n-ブチル;メチルチオ;ニトロ;シアノ;アミノ;クロロまたは1H-ピロール-2-イルである。最も好ましくは、R<sub>1</sub>は、水素;メチル;メチルチオ;ニトロ;シアノ;アミノまたはクロロである。

40

【0621】

通常、R<sub>2</sub>は、水素;非置換であるかまたはヒドロキシ、アルカノイルアミノもしくはベンゾイルアミノにより置換されたC<sub>1-4</sub>アルキル;ハロゲン;エステル;シアノ;アルキルカルバメート;[(N-メトキシ-N-メチル)アミノ]カルボニルである。好ましくは、R<sub>2</sub>は、水素;メチル;ヒドロキシメチル;(アセチルアミノ)メチル;(プロピオニルアミノ)メチル;(ベンゾイルアミノ)メチル;[(ベンジルオキシ)カルボニル]アミノ;クロロまたはシアノである。いくつかの実施形態において、R<sub>2</sub>は、水素;クロロまたはシアノである。

50

## 【0622】

通常、R3は、水素;非置換であるかまたはヒドロキシにより置換されたC1-4アルキル;ハロゲン;エステルまたはシアノである。いくつかの実施形態において、R3は、水素;ヒドロキシメチル;クロロ;シアノである。

## 【0623】

いくつかの実施形態において、R3は、水素またはシアノである。いくつかの実施形態において、R3は水素である。

## 【0624】

通常、R4は、水素;非置換であるかまたはハロゲンにより置換されたC1-4アルキル;ハロゲンまたはフェニル基(非置換であるかまたはアジドもしくはノおよびハロゲンにより置換されている)により置換されたC2-4アルケニルである。好ましくは、R4は、水素;n-プロピル;2,2-ジフルオロビニル;フェニル;3-クロロフェニル;3-フルオロフェニル;4-クロロフェニル;4-フルオロフェニル;3,5-ジフルオロフェニル;3,4-ジフルオロフェニル;3-クロロ-4-フルオロフェニル;2,3,4-トリフルオロフェニル;2,4,5-トリフルオロフェニル;2,3,5-トリフルオロフェニル;3,4,5-トリフルオロフェニル;3-アジド-2,4-ジフルオロフェニルまたは3-アジド-2,4,6-トリフルオロフェニルである。より好ましくは、R4は、水素;n-プロピル;2,2-ジフルオロビニル;フェニル;3-クロロフェニル;3-フルオロフェニル;4-クロロフェニル;4-フルオロフェニル;3,5-ジフルオロフェニル;3,4-ジフルオロフェニル;3-クロロ-4-フルオロフェニル;2,3,4-トリフルオロフェニル;2,4,5-トリフルオロフェニル;2,3,5-トリフルオロフェニル;3,4,5-トリフルオロフェニルまたは3-アジド-2,4-ジフルオロフェニルである。最も好ましくは、R4は、n-プロピル;2,2-ジフルオロビニル;フェニル;3-クロロフェニル;3-フルオロフェニル;3,5-ジフルオロフェニル;2,3,4-トリフルオロフェニル;2,4,5-トリフルオロフェニル;2,3,5-トリフルオロフェニル;3,4,5-トリフルオロフェニルまたは3-アジド-2,4-ジフルオロフェニルである。

10

20

## 【0625】

通常、R4aは水素である。

## 【0626】

通常、R5は水素である。

## 【0627】

通常、R6は、水素、あるいは非置換であるかまたはヒドロキシもしくはアジドにより置換されたC1-10アルキルである。好ましくは、R6は、水素またはアジドメチルである。最も好ましくは、R6は水素である。

30

## 【0628】

通常、R7は水素である。

## 【0629】

他の実施形態において、R6およびR7は、結合してシクロプロピルを形成する。

## 【0630】

他の実施形態において、R2およびR3は、イミダゾール環と一緒に、以下：

## 【0631】

## 【化66】

40



## 【0632】

の1H-ベンゾイミダゾール環を形成し得る。

50

## 【0633】

通常、R8は水素である。

## 【0634】

通常、R9は、水素；ハロゲン；1～3アルキルまたはアルコキシである。いくつかの実施形態において、R9は、水素；メチル；クロロまたはメトキシである。いくつかの実施形態において、R9は水素である。

## 【0635】

通常、R10は、水素；ハロゲン；シアノ；C1～3アルキル（非置換もしくはハロゲンにより置換されている）；またはアルコキシである。いくつかの実施形態において、R10は、メチル；水素；トリフルオロメチル；フルオロ；シアノまたはメトキシである。いくつかの実施形態において、R10は、水素；トリフルオロメチル；フルオロまたはシアノである。

10

## 【0636】

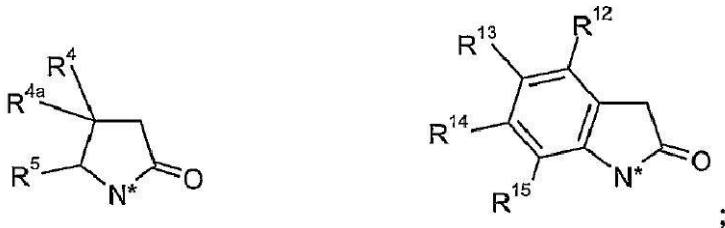
通常、R11は水素である。

## 【0637】

他の実施形態において、R4、R4aおよびR5は、2-オキソ-1-ピロリジン環と一緒にあって、以下：

## 【0638】

## 【化67】



20

## 【0639】

の1,3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オン環を形成し得る。

## 【0640】

通常、R12は、水素またはハロゲンである。いくつかの実施形態において、R12は、水素；クロロまたはフルオロである。いくつかの実施形態において、R12は水素である。

## 【0641】

通常、R13は、水素；C1～3アルキル；ハロゲン、または非置換であるかアルキル基により置換されたチアゾール（例えば、メチルチアゾール）である。いくつかの実施形態において、R13は、水素；クロロ；プロモまたはメチルである。いくつかの実施形態において、R13は、クロロ；プロモまたはメチルである。

30

## 【0642】

通常、R14は水素である。

## 【0643】

通常、R15は水素である。

## 【0644】

本発明の一般的な実施形態において、式Iの化合物、またはその薬学的に受容可能な塩は、

40

R1が、水素；非置換であるかまたはハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、メチルチオ、フェニルもしくは4-クロロフェノキシにより置換されたC1～10アルキル；C3～6シクロアルキル；ハロゲン；エステル；アミド；ニトロ；シアノ；アミノ；フェニル；アルキルチオ；アルキルスルホニル；アルキルスルフィニル；非置換であるかまたはアルキル基により置換された複素環；あるいはグアニジンから選択され；R2が、水素；非置換であるかまたはヒドロキシ、アルカノイルアミノもしくはベンゾイルアミノにより置換されたC1～4アルキル；ハロゲン；エステル；シアノ；アルキルカルバメートあるいは[(N-メトキシ-N-メチル)アミノ]カルボニルから選択され；

R3が、水素；非置換であるかもしくはヒドロキシにより置換されたC1～4アルキル；ハロ

50

ゲン;エステルまたはシアノから選択され;R4が、水素;C1～4アルキル(非置換もしくはハロゲンにより置換されている);ハロゲンまたはフェニル基(非置換であるかまたはアジドもしくはノおよびハロゲンにより置換されている)により置換されたC2～4アルケニルから選択され;

R4aが水素であり;R5が水素であり;R6が、水素あるいは非置換であるかまたはヒドロキシもしくはアジドにより置換されたC1～10アルキルから選択され;

R7が水素であるか;あるいはR6およびR7が結合してシクロプロピルを形成し得るか;あるいはR2およびR3がイミダゾール環と一緒に以下:

【0645】

【化68】



10

【0646】

の1H-ベンゾイミダゾール環を形成し得、

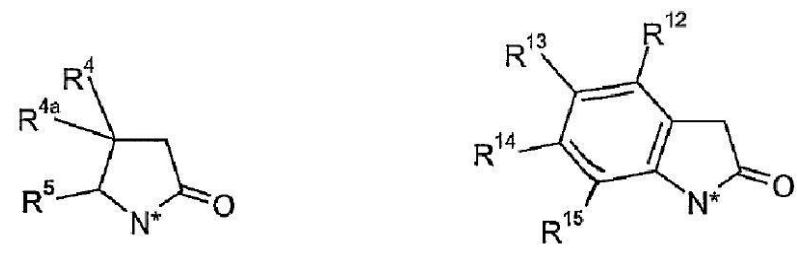
R8が水素であり;R9が、水素;ハロゲン;C1～3アルキル;アルコキシから選択され;

20

R10が、水素;ハロゲン;シアノまたはC1アルキル(非置換もしくはハロゲンにより置換されている);あるいはアルコキシから選択され;R1が水素であるか;あるいはR4、R4aおよびR5が、2-オキソ-1-ピロリジン環と一緒に以下:

【0647】

【化69】



30

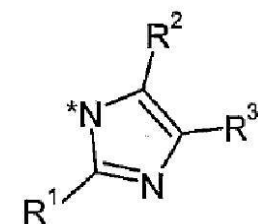
【0648】

の1,3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オン環を形成し得;

R12が、水素またはハロゲンから選択され;R13が、水素;C1-3アルキル;ハロゲン;非置換であるかまたはアルキル基により置換されたチアゾリル(例えば、メチルチアゾリル)から選択され;R14が水素であり;R15が水素であり;ただし、

【0649】

【化70】



40

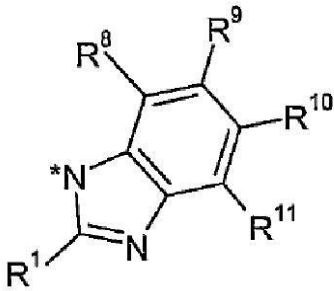
【0650】

が式

【0651】

50

## 【化 7 1】



## 【 0 6 5 2 】

10

の基を表す場合、R4は水素とは異なる化合物である。

## 【 0 6 5 3 】

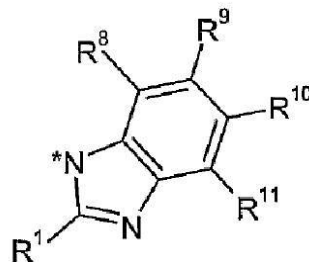
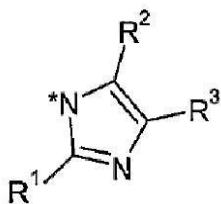
本発明の 1 つの実施形態において、式 I の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩は

R1が、水素；メチル；エチル；i-プロピル；n-プロピル；シクロプロピル；n-ブチル；i-ブチル；t-ブチル；1-エチルプロピル；2,4,4-トリメチルペンチル；トリフルオロメチル；2,2,2-トリフルオロエチル；ヒドロキシメチル；クロロメチル；シアノメチル；2-(メチルチオ)エチル；クロロ；ブromo；ニトロ；シアノ；アミノ；アミノカルボニル；メトキシカルボニル；メチルチオ；メチルスルフィニル；メチルスルホニル；フェニル；2-フリル；3-フリル；1H-ピロール-2-イル；1-メチル-1H-ピロール-2-イル；2-チエニル；1H-ピラゾール-3-イル；1,2,3-チアジアゾール-4-イル；または1H-イミダゾール-2-イルから選択され；R2が、水素；メチル；ヒドロキシメチル；(アセチルアミノ)メチル；(プロピオニルアミノ)メチル；(ベンゾイルアミノ)メチル；(ベンゾイルオキシカルボニル)アミノ；クロロ；またはシアノから選択され；R3が、水素；ヒドロキシメチル；クロロ；シアノから選択されるか；あるいはR2およびR3は、イミダゾール環と一緒に、以下：

20

## 【 0 6 5 4 】

## 【化 7 2】



30

## 【 0 6 5 5 】

の1H-ベンゾイミダゾール環を形成し得；

R8が水素であり；R9が、水素；メチル；クロロ；メトキシから選択され；

R10が、メチル；水素；トリフルオロメチル；フルオロ；シアノ；またはメトキシから選択され；Rが水素であり；R4が、水素；n-プロピル；2,2-ジフルオロビニル；フェニル；3-クロロフェニル；3-フルオロフェニル；4-クロロフェニル；4-フルオロフェニル；3,5-ジフルオロフェニル；3,4-ジフルオロフェニル；3-クロロ-4-フルオロフェニル；2,3,4-トリフルオロフェニル；2,4,5-トリフルオロフェニル；2,3,5-トリフルオロフェニル；3,4,5-トリフルオロフェニル；3-アジド-2,4-ジフルオロフェニル；または3-アジド-2,4,6-トリフルオロフェニルから選択され；

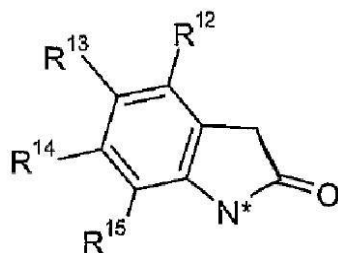
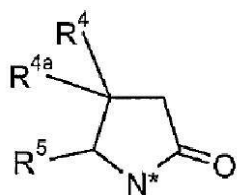
40

R4aが水素であり；R5が水素であるか；あるいはR4、R4aおよびR5が、2-オキソ-1-ピロリジン環と一緒に、以下：

## 【 0 6 5 6 】



【化 7 3】



【 0 6 5 7 】

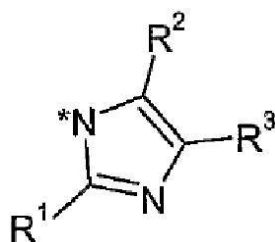
10

の1,3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オン環を形成し得；

R12が、水素；クロロ；フルオロから選択され；R13が、水素；クロロ；ブロモ；メチルから選択され；R14が水素であり；R15が水素；R6が、水素；アジドメチルから選択され；R7が水素であるか；あるいはR6およびR7が結合してシクロプロピルを形成し；ただし、

【 0 6 5 8 】

【化 7 4】



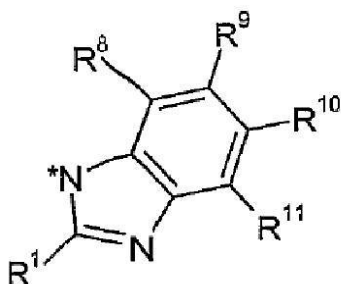
20

【 0 6 5 9 】

が式

【 0 6 6 0 】

【化 7 5】



30

【 0 6 6 1 】

の化合物を表す場合、R4は水素とは異なる、化合物である。

【 0 6 6 2 】

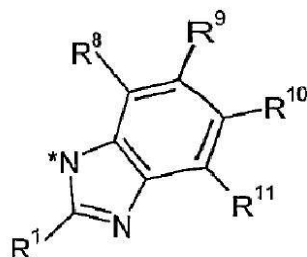
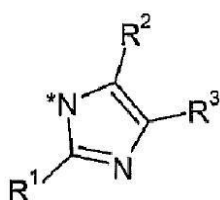
本発明の1つの実施形態において、式Iの化合物、またはその薬学的に受容可能な塩は、

40

R1が、水素；メチル；エチル；i-プロピル；n-プロピル；n-ブチル；メチルチオ；ニトロ；シアノ；アミノ；クロロ；または1H-ピロール-2-イルから選択され；R2が、水素；クロロ；シアノから選択され；R3が、水素；シアノから選択されるか；あるいはR2およびR3が、イミダゾール環と一緒に、以下：

【 0 6 6 3 】

## 【化 7 6】



## 【 0 6 6 4】

10

の1H-ベンゾイミダゾール環を形成し得；

R8が水素であり；R9が水素であり；

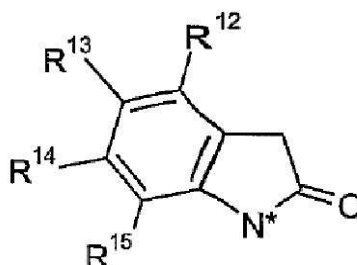
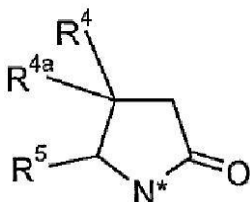
R10が、水素；トリフルオロメチル；フルオロ；シアノから選択され；

R1 が水素であり；R4が、水素；n-プロピル；2,2-ジフルオロビニル；フェニル；3-クロロフェニル；3-フルオロフェニル；4-クロロフェニル；4-フルオロフェニル；3,5-ジフルオロフェニル；3,4-ジフルオロフェニル；3-クロロ-4-フルオロフェニル；2,3,4-トリフルオロフェニル；2,4,5-トリフルオロフェニル；2,3,5-トリフルオロフェニル；3,4,5-トリフルオロフェニル；または3-アジド-2,4-ジフルオロフェニルから選択され；R4aが水素であり；R5が水素であるか；あるいはR4、R4aおよびR5が、2-オキソ-1-ピロリジン環と一緒にあって、以下：

20

## 【 0 6 6 5】

## 【化 7 7】



30

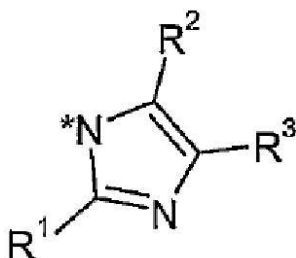
## 【 0 6 6 6】

の1,3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オン環を形成し得；

ここでR12は水素であり；R13は、メチル；クロロ；ブromoから選択され；R14は水素であり；R15は水素であり；R6は水素であり；R7は水素であり；ただし、

## 【 0 6 6 7】

## 【化 7 8】



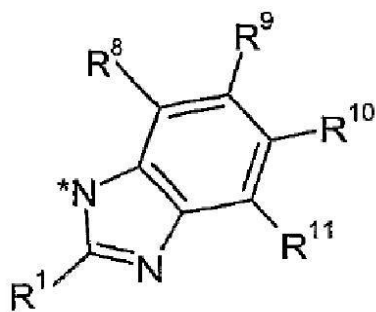
40

## 【 0 6 6 8】

のR11が式

## 【 0 6 6 9】

## 【化 7 9】



10

## 【 0 6 7 0】

の基を表す場合、R4は水素とは異なる、化合物である。

## 【 0 6 7 1】

本発明の 1 つの実施形態において、式 I の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩は

R1が、水素；メチル；メチルチオ；ニトロ；シアノ；アミノ；クロロから選択され；R2が、水素；クロロ；シアノから選択され；R3が水素であり；R4が、n-プロピル；2,2-ジフルオロビニル；フェニル；3-クロロフェニル；3-フルオロフェニル；3,5-ジフルオロフェニル；2,3,4-トリフルオロフェニル；2,4,5-トリフルオロフェニル；2,3,5-トリフルオロフェニル；3,4,5-トリフルオロフェニル；3-アジド-2,4-ジフルオロフェニルから選択され；R4aは水素であり；

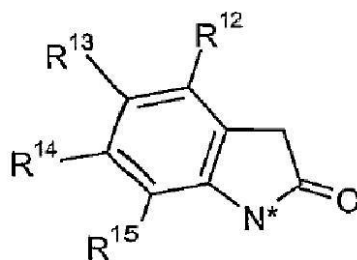
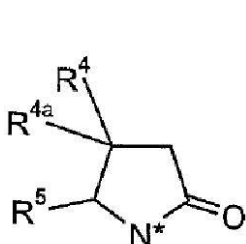
20

R5が水素であるか；あるいはR4、R4aおよびR5が、2-オキソ-1-ピロリジン環と一緒にな

って、以下：

## 【 0 6 7 2】

## 【化 8 0】



30

## 【 0 6 7 3】

の1,3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オン環を形成し得、

R12が水素であり；R13が、クロロ；ブromo；メチルから選択され；R14が水素であり；

R15が水素であり；R6が水素であり；R7が水素である、  
化合物である。

## 【 0 6 7 4】

いくつかの実施形態において、化合物は、1-(1H-イミダゾール-1-イルメチル)ピロリジン-2-オン；1-(1H-イミダゾール-1-イルメチル)-4-フェニルピロリジン-2-オン；4-(3-アジド-2,4,6-トリフルオロフェニル)-1-(1H-イミダゾール-1-イルメチル)ピロリジン-2-オン；1-(1H-イミダゾール-1-イルメチル)-4-プロピルピロリジン-2-オン；(-)-4-(3-アジド-2,4-ジフルオロフェニル)-1-(1H-イミダゾール-1-イルメチル)ピロリジン-2-オン；(+)-4-(3-アジド-2,4-ジフルオロフェニル)-1-(1H-イミダゾール-1-イルメチル)ピロリジン-2-オン；1-[(2-エチル-1H-イミダゾール-1-イル)メチル]-4-プロピルピロリジン-2-オン；1-[(2-イソプロピル-1H-イミダゾール-1-イル)メチル]-4-プロピルピロリジン-2-オン；1-[(2-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)メチル]-4-プロピルピロリジン-2-オン；1-[(2-フェニル-1H-イミダゾール-1-イル)メチル]-4-プロピルピロリジン-2-オン；4-プロピル-1-[(2-プロピル-1H-イミダゾール-1-イル)メチル]ピロリジン-2-オン；(+)-1-(1H-イミダゾール-1-イルメチル)-4-プロピルピロリジン-2-オン；(-)-1-(1H-イミダゾール-1-イルメチル)-4-

40

50

プロピルピロリジン-2-オン;4-(2,2-ジフルオロビニル)-1-(1H-イミダゾール-1-イルメチル)ピロリジン-2-オン;4-(3-クロロフェニル)-1-(1H-イミダゾール-1-イルメチル)ピロリジン-2-オン;1-{[2-(メチルチオ)-1H-イミダゾール-1-イル]メチル}-4-プロピルピロリジン-2-オン;1-{[2-(メチルスルフィニル)-1H-イミダゾール-1-イル]メチル}-4-プロピルピロリジン-2-オン;1-[(2-tert-ブチル-1H-イミダゾール-1-イル)メチル]-4-プロピルピロリジン-2-オン;1-[1-(1H-イミダゾール-1-イル)シクロプロピル]ピロリジン-2-オン;1-[(2-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)メチル]-4-フェニルピロリジン-2-オン;1-{[2-(メチルスルホニル)-1H-イミダゾール-1-イル]メチル}-4-プロピルピロリジン-2-オン;1-[(2-オキソ-4-プロピルピロリジン-1-イル)メチル]-1H-イミダゾール-2-カルボキサミド;4-(4-フルオロフェニル)-1-(1H-イミダゾール-1-イルメチル)ピロリジン-2-オン;1-(1H-イミダゾール-1-イルメチル)-4-(3,4,5-トリフルオロフェニル)ピロリジン-2-オン;4-(3-フルオロフェニル)-1-(1H-イミダゾール-1-イルメチル)ピロリジン-2-オン;4-(3,5-ジフルオロフェニル)-1-(1H-イミダゾール-1-イルメチル)ピロリジン-2-オン;4-(3,4-ジフルオロフェニル)-1-(1H-イミダゾール-1-イルメチル)ピロリジン-2-オン;4-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-1-(1H-イミダゾール-1-イルメチル)ピロリジン-2-オン;4-(4-クロロフェニル)-1-(1H-イミダゾール-1-イルメチル)ピロリジン-2-オン;1-(1H-イミダゾール-1-イルメチル)-4-(2,3,4-トリフルオロフェニル)ピロリジン-2-オン;1-(1H-イミダゾール-1-イルメチル)-4-(2,3,5-トリフルオロフェニル)ピロリジン-2-オン;1-(1H-イミダゾール-1-イルメチル)-4-(2,4,5-トリフルオロフェニル)ピロリジン-2-オン;1-{[2-(ヒドロキシメチル)-1H-イミダゾール-1-イル]メチル}-4-プロピルピロリジン-2-オン;1-[(2-オキソ-4-プロピルピロリジン-1-イル)メチル]-1H-イミダゾール-2-カルボン酸メチル;1-[(2-ニトロ-1H-イミダゾール-1-イル)メチル]-4-(3,4,5-トリフルオロフェニル)ピロリジン-2-オン;1-{[2-オキソ-4-(3,4,5-トリフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル]メチル}-1H-イミダゾール-2-カルボニトリル;1-[(2-アミノ-1H-イミダゾール-1-イル)メチル]-4-プロピルピロリジン-2-オン;1-[(2,4-ジクロロ-1H-イミダゾール-1-イル)メチル]-4-(3,4,5-トリフルオロフェニル)ピロリジン-2-オン;1-[(5-クロロ-1H-イミダゾール-1-イル)メチル]-4-(3,4,5-トリフルオロフェニル)ピロリジン-2-オン;1-{[2-オキソ-4-(3,4,5-トリフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル]メチル}-1H-イミダゾール-4-カルボニトリル;1-{[2-オキソ-4-(3,4,5-トリフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル]メチル}-1H-イミダゾール-5-カルボニトリル;(+)-1-(1H-イミダゾール-1-イルメチル)-4-フェニルピロリジン-2-オン;(-)-1-(1H-イミダゾール-1-イルメチル)-4-フェニルピロリジン-2-オン;1-{[2-オキソ-4-(2,3,5-トリフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル]メチル}-1H-イミダゾール-5-カルボニトリル;(-)-1-{[2-オキソ-4-(2,3,4-トリフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル]メチル}-1H-イミダゾール-5-カルボニトリル;(+)-1-{[2-オキソ-4-(2,3,4-トリフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル]メチル}-1H-イミダゾール-5-カルボニトリル;(-)-1-{[2-オキソ-4-(2,3,4-トリフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル]メチル}-1H-イミダゾール-4-カルボニトリル;(+)-1-{[2-オキソ-4-(2,3,4-トリフルオロフェニル)-1-ピロリジニル]メチル}-1H-イミダゾール-4-カルボニトリル;(-)-1-{[2-オキソ-4-(3,4,5-トリフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル]メチル}-1H-イミダゾール-4-カルボニトリル;(+)-1-{[2-オキソ-4-(3,4,5-トリフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル]メチル}-1H-イミダゾール-4-カルボニトリル;(+)-1-{[2-オキソ-4-(2,4,5-トリフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル]メチル}-1H-イミダゾール-4-カルボニトリル;(-)-1-{[2-オキソ-4-(2,4,5-トリフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル]メチル}-1H-イミダゾール-4-カルボニトリル;(-)-1-{[2-オキソ-4-(2,3,5-トリフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル]メチル}-1H-イミダゾール-4-カルボニトリル;(-)-1-{[2-オキソ-4-(2,3,5-トリフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル]メチル}-1H-イミダゾール-5-カルボニトリル;1-{[2-オキソ-4-(2,3,5-トリフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル]メチル}-1H-イミダゾール-5-カルボニトリル;1-[(5-メチル-2-フェニル-1H-イミダゾール-1-イル)メチル]-4-プロピルピロリジン-2-オン;1-[(5-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)メチル]-4-プロピルピロリジン-2-オン;1-[(5-フェニル-1H-イミ

10

20

30

40

50

ダゾール-1-イル)メチル]-4-プロピルピロリジン-2-オン;1-[(2-エチル-5-メチル-1H-イ  
 ミダゾール-1-イル)メチル]-4-プロピルピロリジン-2-オン;1-[(2,5-ジメチル-1H-イミダ  
 ザール-1-イル)メチル]-4-プロピルピロリジン-2-オン;1-[(2-クロロ-1H-イミダゾール-1  
 -イル)メチル]-4-(3,4,5-トリフルオロフェニル)ピロリジン-2-オン;1-[2-アジド-1-(1H-  
 イミダゾール-1-イル)エチル]-4-プロピルピロリジン-2-オン;1-[(4-クロロ-1H-イミダゾ  
 ール-1-イル)メチル]-4-(3,4,5-トリフルオロフェニル)ピロリジン-2-オン;1-[(2-プロモ  
 4,5-ジクロロ-1H-イミダゾール-1-イル)メチル]-4-プロピルピロリジン-2-オン;1-[(2-ク  
 ロロ-1H-イミダゾール-1-イル)メチル]-4-プロピルピロリジン-2-オン;(+)1-1[2-オキソ  
 -4-(3,4,5-トリフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル]メチル}-1H-イミダゾール-5-カル  
 ボニトリル;1-{[5-(ヒドロキシメチル)-1H-イミダゾール-1-イル]メチル}-4-プロピルピ  
 ロリジン-2-オン;1-{[4-(ヒドロキシメチル)-1H-イミダゾール-1-イル]メチル}-4-プロ  
 ピルピロリジン-2-オン;1-[(2-オキソ-4-プロピルピロリジン-1-イル)メチル]-1H-イミダゾ  
 ール-5-イルカルバミン酸ベンジル;N-[(1-{[2-オキソ-4-(3,4,5-トリフルオロフェニル)  
 ピロリジン-1-イル]メチル}-1H-イミダゾール-5-イル)メチル]アセトアミド;N-[(1-{[2-  
 オキソ-4-(3,4,5-トリフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル]メチル}-1H-イミダゾール-5  
 -イル)メチル]ベンズアミド;N-1-(1-1[2-オキソ-4-(3,4,5-トリフルオロフェニル)ピロ  
 リジン-1-イル]メチル}-1H-イミダゾール-5-イル)メチル]プロパンアミド;1-(1H-ベンゾ  
 イミダゾール-1-イル)メチル]-4-プロピルピロリジン-2-オン;1-[(2-メチル-1H-ベンゾイ  
 ミダゾール-1-イル)メチル]-4-プロピルピロリジン-2-オン;4-プロピル-1-[(2-プロピル-  
 1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)メチル]ピロリジン-2-オン;1-[(2-イソプロピル-1H-ベン  
 ゾイミダゾール-1-イル)メチル]-4-プロピルピロリジン-2-オン;4-プロピル-1-{[2-(トリ  
 フルオロメチル)-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル]メチル}ピロリジン-2-オン;1-{[2-(メ  
 チルチオ)-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル]メチル}-4-プロピルピロリジン-2-オン;1-[(2  
 -アミノ-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)メチル]-4-プロピルピロリジン-2-オン;1-{[2-(  
 クロロメチル)-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル]メチル}-4-プロピルピロリジン-2-オン;{  
 1-[(2-オキソ-4-プロピルピロリジン-1-イル)メチル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル}ア  
 セトニトリル;1-[(5-メトキシ-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)メチル]-4-プロピルピロ  
 リジン-2-オン;1-[(5-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)メチル]-4-プロピルピロリ  
 ジン-2-オン;1-[(5,6-ジメチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)メチル]-4-プロピルピロ  
 リジン-2-オン;1-{[2-イソプロピル-5-(トリフルオロメチル)-1H-ベンゾイミダゾール-1-  
 イル]メチル}-4-プロピルピロリジン-2-オン;1-[(6-クロロ-1H-ベンゾイミダゾール-1-イ  
 ル)メチル]-4-プロピルピロリジン-2-オン;1-[(2-オキソ-4-プロピルピロリジン-1-イル)  
 メチル]-2-プロピル-1H-ベンゾイミダゾール-5-カルボニトリル;1-{[2-エチル-5-(トリフ  
 ルオロメチル)-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル]メチル}-4-プロピルピロリジン-2-オン;4  
 -プロピル-1-{[2-(1H-ピロール-2-イル)-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル]メチル}ピロリ  
 ジン-2-オン;1-[(5-フルオロ-2-プロピル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)メチル]-4-プ  
 ロピルピロリジン-2-オン;1-{[6-メチル-2-(1H-ピロール-2-イル)-1H-ベンゾイミダゾ  
 ール-1-イル]メチル}-4-プロピルピロリジン-2-オン;1-[(6-メトキシ-2-プロピル-1H-ベン  
 ゾイミダゾール-1-イル)メチル]-4-プロピルピロリジン-2-オン;2-ブチル-1-[(2-オキソ  
 -4-プロピルピロリジン-1-イル)メチル]-1H-ベンゾイミダゾール-5-カルボニトリル;1-{[2  
 -[2-(メチルチオ)エチル]-5-(トリフルオロメチル)-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル]メチ  
 ル}-4-プロピルピロリジン-2-オン;1-[(5-フルオロ-2-イソブチル-1H-ベンゾイミダゾ  
 ール-1-イル)メチル]-4-プロピルピロリジン-2-オン;1-{[5-フルオロ-2-(2,4,4-トリメチル  
 フェニル)-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル]メチル}-4-プロピルピロリジン-2-オン;2-シ  
 クロプロピル-1-[(2-オキソ-4-プロピルピロリジン-1-イル)メチル]-1H-ベンゾイミダゾ  
 ール-5-カルボニトリル;1-[(2-オキソ-4-プロピルピロリジン-1-イル)メチル]-2-(1H-ピ  
 ラゾール-3-イル)-1H-ベンゾイミダゾール-5-カルボニトリル;1-[(2-シクロプロピル-5-  
 フルオロ-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)メチル]-4-プロピルピロリジン-2-オン;1-[(5-  
 フルオロ-2-イソプロピル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)メチル]-4-プロピルピロリジ  
 ン-2-オン;1-{[2-(3-フリル)-6-メトキシ-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル]メチル}-4-プロ

10

20

30

40

50

ピロピロリジン-2-オン;1-[(2-シクロプロピル-6-メトキシ-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)メチル]-4-プロピルピロリジン-2-オン;1-[(2-イソプロピル-6-メトキシ-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)メチル]-4-プロピルピロリジン-2-オン;1-[(2-オキソ-4-プロピルピロリジン-1-イル)メチル]-2-(1,2,3-チアジアゾール-4-イル)-1H-ベンゾイミダゾール-5-カルボニトリル;1-{[2-(1H-イミダゾール-2-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル]メチル}-4-プロピルピロリジン-2-オン;1-{[5-フルオロ-2-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル]メチル}-4-プロピルピロリジン-2-オン;1-{[2-(1-エチルプロピル)-6-メトキシ-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル]メチル}-4-プロピルピロリジン-2-オン;1-{[6-メトキシ-2-(1-メチル-1H-ピロール-2-イル)-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル]メチル}-4-プロピルピロリジン-2-オン;1-{[2-(2-フリル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル]メチル}-4-プロピルピロリジン-2-オン;4-プロピル-1-{[2-チエン-2-イル-5-(トリフルオロメチル)-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル]メチル}ピロリジン-2-オン;1-1[2-(3-フリル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル]メチル}-4-プロピルピロリジン-2-オン;1-{[2-シクロプロピル-5-(トリフルオロメチル)-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル]メチル}-4-プロピルピロリジン-2-オン;4-プロピル-1-{[2-(1H-ピロール-2-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル]メチル}ピロリジン-2-オン;

1-(1H-イミダゾール-1-イルメチル)-1,3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オン;5-プロモ-1-(1H-イミダゾール-1-イルメチル)-1,3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オン;5-クロロ-1-(1H-イミダゾール-1-イルメチル)-1,3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オン;4-フルオロ-1-(1H-イミダゾール-1-イルメチル)-1,3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オン;4-クロロ-1-(1H-イミダゾール-1-イルメチル)-1,3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オン;1-(1H-イミダゾール-1-イルメチル)-5-メチル-1,3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オン;1-[(2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-1-イル)メチル]-1H-イミダゾール-5-カルボニトリル;および1-[(5-クロロ-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-1-イル)メチル]-1H-イミダゾール-5-カルボニトリルである。

# 【 0 6 7 5 】

いくつかの実施形態において、化合物は、1-(1H-イミダゾール-1-イルメチル)ピロリジン-2-オン、1-(1H-イミダゾール-1-イルメチル)-4-フェニルピロリジン-2-オン;1-(1H-イミダゾール-1-イルメチル)-4-プロピルピロリジン-2-オン;(-)-4-(3-アジド-2,4-ジフルオロフェニル)-1-(1H-イミダゾール-1-イルメチル)ピロリジン-2-オン;(+)4-(3-アジド-2,4-ジフルオロフェニル)-1-(1H-イミダゾール-1-イルメチル)ピロリジン-2-オン;1-[(2-エチル-1H-イミダゾール-1-イル)メチル]-4-プロピルピロリジン-2-オン;1-[(2-イソプロピル-1H-イミダゾール-1-イル)メチル]-4-プロピルピロリジン-2-オン;1-[(2-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)メチル]-4-プロピルピロリジン-2-オン;4-プロピル-1-[(2-プロピル-1H-イミダゾール-1-イル)メチル]ピロリジン-2-オン;(+)1-(1H-イミダゾール-1-イルメチル)-4-プロピルピロリジン-2-オン;(-)-1-(1H-イミダゾール-1-イルメチル)-4-プロピルピロリジン-2-オン;4-(2,2-ジフルオロビニル)-1-(1H-イミダゾール-1-イルメチル)ピロリジン-2-オン;4-(3-クロロフェニル)-1-(1H-イミダゾール-1-イルメチル)ピロリジン-2-オン;1-{[2-(メチルチオ)-1H-イミダゾール-1-イル]メチル}-4-プロピルピロリジン-2-オン;1-[(2-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)メチル]-4-フェニルピロリジン-2-オン;4-(4-フルオロフェニル)-1-(1H-イミダゾール-1-イルメチル)ピロリジン-2-オン;1-(1H-イミダゾール-1-イルメチル)-4-(3,4,5-トリフルオロフェニル)ピロリジン-2-オン;4-(3-フルオロフェニル)-1-(1H-イミダゾール-1-イルメチル)ピロリジン-2-オン;4-(3,5-ジフルオロフェニル)-1-(1H-イミダゾール-1-イルメチル)ピロリジン-2-オン;4-(3,4-ジフルオロフェニル)-1-(1H-イミダゾール-1-イルメチル)ピロリジン-2-オン;4-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-1-(1H-イミダゾール-1-イルメチル)ピロリジン-2-オン;4-(4-クロロフェニル)-1-(1H-イミダゾール-1-イルメチル)ピロリジン-2-オン;1-(1H-イミダゾール-1-イルメチル)-4-(2,3,4-トリフルオロフェニル)ピロリジン-2-オン;1-(1H-イミダゾール-1-イルメチル)-4-(2,3,5-トリフルオロフェニル)ピロリジン-2-オン;1-(1H-イミダゾール-

1-イルメチル)-4-(2,4,5-トリフルオロフェニル)ピロリジン-2-オン;1-[(2-ニトロ-1H-イミダゾール-1-イル)メチル]-4-(3,4,5-トリフルオロフェニル)ピロリジン-2-オン;1-{[2-オキソ-4-(3,4,5-トリフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル]メチル}-1H-イミダゾール-2-カルボニトリル;1-[(2-アミノ-1H-イミダゾール-1-イル)メチル]-4-プロピルピロリジン-2-オン;1-1(5-クロロ-1H-イミダゾール-1-イル)メチル]-4-(3,4,5-トリフルオロフェニル)ピロリジン-2-オン;1-{[2-オキソ-4-(3,4,5-トリフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル]メチル}-1H-イミダゾール-4-カルボニトリル;1-{[2-オキソ-4-(3,4,5-トリフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル]メチル}-1H-イミダゾール-5-カルボニトリル;(+)・1-(1H-イミダゾール-1-イルメチル)-4-フェニルピロリジン-2-オン;(-)・1-(1H-イミダゾール-1-イルメチル)-4-フェニルピロリジン-2-オン;(+)・1-{[2-オキソ-4-(3,4,5-トリフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル]メチル}-1H-イミダゾール-4-カルボニトリル;1-[(2-クロロ-1H-イミダゾール-1-イル)メチル]-4-(3,4,5-トリフルオロフェニル)ピロリジン-2-オン;1-[2-アジド-1-(1H-イミダゾール-1-イル)エチル]-4-プロピルピロリジン-2-オン;1-[(2-クロロ-1H-イミダゾール-1-イル)メチル]-4-プロピルピロリジン-2-オン;(+)・1-1[2-オキソ-4-(3,4,5-トリフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル]メチル}-1H-イミダゾール-5-カルボニトリル;1-[(2-オキソ-4-プロピルピロリジン-1-イル)メチル]-2-プロピル-1H-ベンゾイミダゾール-5-カルボニトリル;1-{[2-エチル-5-(トリフルオロメチル)-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル]メチル}-4-プロピルピロリジン-2-オン;4-プロピル-1-{[2-(1H-ピロール-2-イル)-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル]メチル}ピロリジン-2-オン;1-[(5-フルオロ-2-プロピル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)メチル]-4-プロピルピロリジン-2-オン;2-ブチル-1-[(2-オキソ-4-プロピルピロリジン-1-イル)メチル]-1H-ベンゾイミダゾール-5-カルボニトリル;1-[(5-フルオロ-2-イソプロピル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)メチル]-4-プロピルピロリジン-2-オン;1-(1H-イミダゾール-1-イルメチル)-1,3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オン;5-プロモ-1-(1H-イミダゾール-1-イルメチル)-1,3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オン;5-クロロ-1-(1H-イミダゾール-1-イルメチル)-1,3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オン;1-(1H-イミダゾール-1-イルメチル)-5-メチル-1,3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オン;1-[(5-クロロ-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-1-イル)メチル]-1H-イミダゾール-5-カルボニトリルである。

10

20

30

40

50

# 【 0 6 7 6 】

いくつかの実施形態において、化合物は、1-(1H-イミダゾール-1-イルメチル)-4-フェニルピロリジン-2-オン;1-(1H-イミダゾール-1-イルメチル)-4-プロピルピロリジン-2-オン;(-)・4-(3-アジド-2,4-ジフルオロフェニル)-1-(1H-イミダゾール-1-イルメチル)ピロリジン-2-オン;(+)・4-(3-アジド-2,4-ジフルオロフェニル)-1-(1H-イミダゾール-1-イルメチル)ピロリジン-2-オン;4-(2,2-ジフルオロビニル)-1-(1H-イミダゾール-1-イルメチル)ピロリジン-2-オン;4-(3-クロロフェニル)-1-(1H-イミダゾール-1-イルメチル)ピロリジン-2-オン;1-{[2-(メチルチオ)-1H-イミダゾール-1-イル]メチル}-4-プロピルピロリジン-2-オン;1-[(2-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)メチル]-4-フェニルピロリジン-2-オン;1-(1H-イミダゾール-1-イルメチル)-4-(3,4,5-トリフルオロフェニル)ピロリジン-2-オン;4-(3-フルオロフェニル)-1-(1H-イミダゾール-1-イルメチル)ピロリジン-2-オン;4-(3,5-ジフルオロメチル)-1-(1H-イミダゾール-1-イルメチル)ピロリジン-2-オン;1-(1H-イミダゾール-1-イルメチル)-4-(2,3,4-トリフルオロフェニル)ピロリジン-2-オン;1-(1H-イミダゾール-1-イルメチル)-4-(2,3,5-トリフルオロフェニル)ピロリジン-2-オン;1-H-イミダゾール-1-イルメチル)-4-(2,4,5-トリフルオロフェニル)ピロリジン-2-オン;1-[(2-ニトロ-1H-イミダゾール-1-イル)メチル]-4-(3,4,5-トリフルオロフェニル)ピロリジン-2-オン;1-{[2-オキソ-4-(3,4,5-トリフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル]メチル}-1H-イミダゾール-2-カルボニトリル;1-[(2-アミノ-1H-イミダゾール-1-イル)メチル]-4-プロピルピロリジン-2-オン;1-[(5-クロロ-1H-イミダゾール-1-イル)メチル]-4-(3,4,5-トリフルオロフェニル)ピロリジン-2-オン;(+)・1-(1H-イミダゾール-1-イルメチル)-4-フェニルピロリジン-2-オン;(-)・1-(1H-イミダゾール-1-イルメチル)-4-フェニルピロリジン-2-オン;1-[(2-クロロ-1H-イミダゾール-1-イル)メチル]-4-(3,4,5-トリフルオロフェニル)

ピロリジン-2-オン1-[(2-クロロ-1H-イミダゾール-1-イル)メチル]-4-プロピルピロリジン-2-オン;(+)・1-1[2-オキソ-4-(3,4,5-トリフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル]メチル]-1H-イミダゾール-5-カルボニトリル;5-プロモ-1-(1H-イミダゾール-1-イルメチル)-1,3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オン;5-クロロ-1-(1H-イミダゾール-1-イルメチル)-1,3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オン;1-(1H-イミダゾール-1-イルメチル)-5-メチル-1,3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オン;1-[(5-クロロ-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-1-イル)メチル]-1H-イミダゾール-5-カルボニトリルである。

【0677】

いくつかの化合物は、(-)-4-(3-アジド-2,4-ジフルオロフェニル)-1-(1H-イミダゾール-1-イルメチル)ピロリジン-2-オン;(+)・4-(3-アジド-2,4-ジフルオロフェニル)-1-(1H-イミダゾール-1-イルメチル)ピロリジン-2-オン;4-(3-アジド-2,4-ジフルオロフェニル)-1-(1H-イミダゾール-1-イルメチル)ピロリジン-2-オンである。

10

【0678】

塩基としてその遊離形態で生じる式Iの化合物の酸付加塩形態を、無機酸(例えば、ハロゲン化水素酸(塩酸または臭化水素酸など)、硫酸、硝酸、およびリン酸);または有機酸(例えば、酢酸、トリフルオロ酢酸、ヒドロキシ酢酸、プロパン酸、乳酸、ピルビン酸、マロン酸、コハク酸、マレイン酸、フマル酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、環状酸、サリチル酸、p-アミノサリチル酸、およびパモ酸など)などの適切な酸での前記遊離塩基の処理によって得ることができる。

20

【0679】

酸性プロトンを含む式Iの化合物を、適切な有機塩基および無機塩基での処理によってその治療活性を示す非毒性の塩基付加塩形態(例えば、金属塩またはアミン塩)に変換することができる。適切な塩基性塩形態には、例えば、アンモニウム塩、アルカリ金属塩およびアルカリ土類金属塩(例えば、リチウム、ナトリウム、カリウム、マグネシウム、およびカルシウム塩など)、有機塩基を有する塩(例えば、N-メチル-D-グルカミン)、ヒドラバミン塩、およびアミノ酸(例えば、アルギニンおよびリジンなど)を有する塩が含まれる。

【0680】

逆に、これらの塩形態を、適切な塩基または酸での処理によって遊離形態に変換することができる。

30

【0681】

式Iの化合物およびその塩は、本発明の範囲内に含まれる溶媒和物形態であり得る。かかる溶媒には、例えば、水和物およびアルコールなどが含まれる。

【0682】

式Iの化合物の多くおよびそれらの中間体のうちのいくつかは、その構造中に少なくとも1つの不斉中心を有する。この不斉中心は、R配置またはS配置で存在することができ、RおよびS表記を、Pure Appl.Chem.,45(1976)11-30に記載の規則に従って使用する。

【0683】

本発明はまた、式Iの化合物の全ての立体異性体(エナンチオマーおよびジアステレオ異性体など)またはその混合物(立体異性体の全ての可能な混合物が含まれる)をいう。

40

【0684】

式Iの化合物のうちのいくつかはまた、互変異性形態で存在し得る。このような形態は、上記式においては明示的に示されないが、本発明の範囲内に含まれることが意図される。

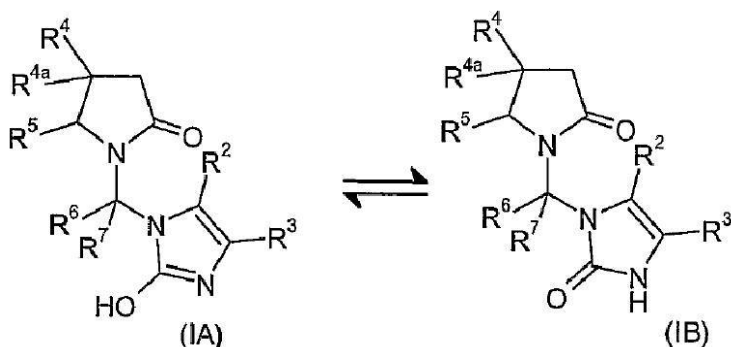
【0685】

別の好ましい実施形態において、本発明はまた、式IAおよびそれらの互変異性形態IB:

【0686】



## 【化 8 1】



10

## 【 0 6 8 7 】

を想定する。

## 【 0 6 8 8 】

本発明に関して、化合物（単数または複数）に対する言及は、特定の異性体が具体的にいわれない限り、その可能な異性体の各々およびそれらの混合物である化合物を包含することを意図される。

## 【 0 6 8 9 】

本発明による化合物は、様々な多形形態で存在し得る。上記式においては明示的に示されないが、このような形態は、本発明の範囲内に含まれることが意図される。

20

## 【 0 6 9 0 】

本発明はまた、式Iの化合物のプロドラッグ形態、ならびにその種々の部分範囲および部分群を、その範囲に含む。

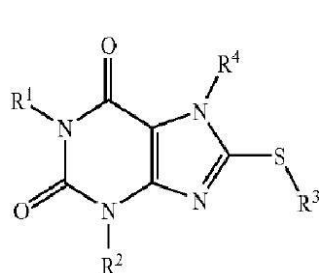
## 【 0 6 9 1 】

xii) 米国特許出願公開番号20090018148

1つの局面において、本発明は、式I：

## 【 0 6 9 2 】

## 【化 8 2】



30

## 【 0 6 9 3 】

を有する化合物、これらのエナンチオマー、ジアステレオマーおよび混合物(立体異性体の全ての可能な混合物を含む)、またはその薬学的に受容可能な塩を提供し、式Iにおいて

40

R1は、水素またはC1～6アルキルであり；

R2は、水素またはC1～4アルキルであり；

R3は、式-CHR5R6の基またはベンジル基であり；

R4は、必要に応じてアルコキシカルボニル、C3～6シクロアルキル、アリールまたは複素環により置換されたC1～8アルキルであり；

R5は、C2～4アルキルであり；

R6は、C2～4アルキル、アミドまたは-COOR7であり；

R7は、C1～4アルキルである。

## 【 0 6 9 4 】

1つの局面において、本発明は：

R1が水素であり、R2がメチルであり、R3が-CHR5R6であり、R6がエトキシカルボニルで

50

あり、そしてR5がエチルである場合、R4は、メチル、n-プロピル、i-プロピル、n-ペンチル、n-ヘプチル、3-プロモベンジル、4-クロロベンジル、4-メチルベンジルまたは2-フェニルエチルとは異なり；

R1が水素であり、R2がメチルであり、R3がベンジルである場合、R4は、i-プロピル、n-ブチル、3-メチルブチル、ベンジル、フェニルエチル、または3-フェニルプロピルとは異なり；

R1およびR2がメチルであり、R3がベンジルである場合、R4は、メチル、3-メチルブチル、ベンジル、3-フェニルプロピルまたは4-クロロフェニルメチルとは異なる、化合物を提供する。

【0695】

10

最後に、8-(2-クロロ-ベンジルスルファニル)-3-メチル-7-オクチル-3,7-ジヒドロ-プリン-2,6-ジオンが企図される。

【0696】

通常、R3がベンジル基である場合、R4は、アルコキシカルボニルにより必要に応じて置換されたC1~8アルキルである。

【0697】

通常、R3が式-CHR5R6の基である場合、R4は、必要に応じてC3~6シクロアルキル、アリーールまたは複素環により置換されたC1~8アルキルである。

【0698】

用語「アルキル」とは、本明細書中で使用される場合、直鎖(非分枝)または分枝部分、あるいはその組み合わせを有し、そして1個~8個の炭素原子、好ましくは1個~6個の炭素原子を含む、飽和の一価炭化水素基を表す基であり；より好ましくは、アルキル基は、1個~4個の炭素原子を有する。アルキル部分は、独立してヒドロキシ、アルコキシ、シアノ、エチニル、アルコキシカルボニル、アシル、アリーールまたは複素環からなる群より選択される1個~5個の置換基で必要に応じて置換され得る。アルキル部分は、本明細書中以下で定義されるようなシクロアルキルによって、必要に応じて置換され得る。本発明により好ましいアルキル基は、メチル、シアノメチル、エチル、2-エトキシ-2-オキソエチル、2-メトキシエチル、n-プロピル、2-オキソプロピル、3-ヒドロキシプロピル、2-プロピニル、n-ブチル、i-ブチル、n-ペンチル、3-ペンチル、n-ヘキシル、シクロヘキシルメチル、ベンジル、2-プロモベンジル、3-プロモベンジル、4-プロモベンジル、3-メトキシベンジル、3-ニトロベンジル、3-アミノベンジル、4-(アミノスルホニル)ベンジル、1-フェニルエチル、2-フェニルエチル、(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)メチルまたは(5-ニトロ-2-フリル)メチルである。より好ましいアルキル基は、メチル、エチル、シアノメチル、2-メトキシエチル、n-プロピル、3-ヒドロキシプロピル、2-プロピニル、n-ブチル、3-ペンチル、n-ヘキシル、ベンジル、3-プロモベンジル、3-メトキシベンジル、3-ニトロベンジル、3-アミノベンジル、(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)メチルまたは(5-ニトロ-2-フリル)メチルである。最も好ましいアルキル基は、メチル、エチル、3-メトキシベンジル、3-ニトロベンジルまたは(5-ニトロ-2-フリル)メチルである。

20

30

【0699】

用語「シクロアルキル」とは、本明細書中で使用される場合、飽和環状炭化水素から誘導された、3個~8個、好ましくは3個~6個の炭素原子の一価の基を表し、これは、アルキル基に関して上に記載されたような基から選択される1つ以上の部分が挙げられるが、これらに限定されない任意の適切な基によって、置換され得る。本発明による好ましいシクロアルキル基は、シクロヘキシルである。

40

【0700】

用語「アリーール」とは、本明細書中で使用される場合、ハロゲン、アミノ、ニトロ、アルコキシまたはアミノスルホニルから独立して選択される1個~4個の置換基により必要に応じて置換された、フェニル基として定義される。好ましいアリーール基は、フェニル、2-プロモフェニル、3-プロモフェニル、4-プロモフェニル、3-メトキシフェニル、3-ニトロフェニル、3-アミノフェニルまたは4-(アミノスルホニル)フェニルである。

50

## 【0701】

用語「フェニル」とは、本明細書中で使用される場合、式-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>の芳香族炭化水素基を表わす。

## 【0702】

用語「ベンジル基」とは、本明細書中で使用される場合、式-CH<sub>2</sub>-アリーの基を表わす。好ましいベンジル基は、ベンジル、2-プロモベンジル、3-プロモベンジル、4-プロモベンジル、3-メトキシベンジル、3-ニトロベンジル、3-アミノベンジルまたは4-(アミノスルホニル)ベンジルである。より好ましいベンジル基は、ベンジル、3-プロモベンジル、3-メトキシベンジル、3-ニトロベンジルまたは3-アミノベンジルである。いくつかの実施形態において、アルキル基は、3-メトキシベンジルまたは3-ニトロベンジルである。

10

## 【0703】

用語「ハロゲン」とは、本明細書中で使用される場合、フッ素、塩素、臭素、またはヨウ素の原子を表わす。いくつかの実施形態において、ハロゲンは臭素である。

## 【0704】

用語「ヒドロキシ」とは、本明細書中で使用される場合、式-OHの基を表わす。

## 【0705】

用語「シアノ」とは、本明細書中で使用される場合、式-CNの基を表わす。

## 【0706】

用語「アミノ」とは、本明細書中で使用される場合、式-NH<sub>2</sub>の基を表わす。

## 【0707】

用語「エチニル」とは、本明細書中で使用される場合、式-C≡CHの基を表わす。

20

## 【0708】

用語「アルコキシ」とは、本明細書中で使用される場合、式-OR<sub>a</sub>の基を表わし、ここでR<sub>a</sub>は、上で定義されたようなアルキル基である。いくつかの実施形態において、アルコキシ基はメトキシである。

## 【0709】

用語「ニトロ」とは、本明細書中で使用される場合、式-NO<sub>2</sub>の基を表わす。

## 【0710】

用語「アミド」とは、本明細書中で使用される場合、式-C(=O)NH<sub>2</sub>の基を表わす。

## 【0711】

用語「アシル」とは、本明細書中で使用される場合、式-C(=O)R<sub>b</sub>の基を表わし、ここでR<sub>b</sub>は、本明細書中で上で定義されたようなアルキル基である。いくつかの実施形態において、アシル基はアセチル(-C(=O)Me)である。

30

## 【0712】

用語「アルコキシカルボニル(またはエステル)」とは、本明細書中で使用される場合、式-COOR<sub>c</sub>の基を表わし、ここでR<sub>c</sub>はアルキル基であり;ただし、R<sub>c</sub>は、ヒドロキシにより置換されたアルキルを表わさない。いくつかの実施形態において、アルコキシカルボニル基は、エトキシカルボニルである。

## 【0713】

用語「複素環」とは、本明細書中で使用される場合、OまたはNから選択される1個または2個のヘテロ原子を含む5員環を表わす。複素環は、1個または2個のC<sub>1</sub>~4アルキルまたはニトロにより置換され得る。いくつかの実施形態において、複素環は、(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)または(5-ニトロ-2-フリル)である。最も好ましい複素環は、(5-ニトロ-2-フリル)である。

40

## 【0714】

一般に、R<sub>1</sub>は、水素またはC<sub>1</sub>~6アルキルである。通常、R<sub>1</sub>は、水素、または必要に応じてヒドロキシ、アルコキシ、シアノ、エチニル、アルコキシカルボニルもしくはアシルにより置換されたC<sub>1</sub>~6アルキルである。いくつかの実施形態において、R<sub>1</sub>は、水素、メチル、シアノメチル、2-エトキシ-2-オキソエチル、2-メトキシエチル、n-プロピル、2-オキソプロピル、3-ヒドロキシプロピル、2-プロピニル、n-ペンチルまたはn-ヘキシルで

50

ある。いくつかの実施形態において、R1は、水素、メチル、シアノメチル、2-メトキシエチル、n-プロピル、3-ヒドロキシプロピルまたは2-プロピニルである。いくつかの実施形態において、R1は水素である。

【0715】

一般に、R2は、水素またはC1～4アルキルである。通常、R2は、水素または非置換C1～4アルキルである。いくつかの実施形態において、R2は、水素、メチルまたはn-ブチルである。いくつかの実施形態において、R2はメチルである。

【0716】

一般に、R3は、式-CHR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>の基またはベンジル基である。いくつかの実施形態において、R3は、3-ペンチル、1-(アミノカルボニル)プロピル、1-(エトキシカルボニル)プロピルまたは3-プロモベンジルである。いくつかの実施形態において、R3は、1-(エトキシカルボニル)プロピルである。

10

【0717】

一般に、R4は、必要に応じてアルコキシカルボニル、C3～6シクロアルキル、アリールまたは複素環により置換されたC1～8アルキルである。通常、R4は、必要に応じてシクロヘキシル、フェニル、プロモフェニル、アミノフェニル、メトキシフェニル、ニトロフェニル、アミノスルホニルフェニル、3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル、5-ニトロ-2-フリルまたはエトキシカルボニルにより置換されたC1～8アルキルである。いくつかの実施形態において、R4は、n-ブチル、i-ブチル、n-ペンチル、n-ヘキシル、シクロヘキシルメチル、ベンジル、2-プロモベンジル、3-プロモベンジル、4-プロモベンジル、3-メトキシベンジル、3-ニトロベンジル、3-アミノベンジル、4-(アミノスルホニル)ベンジル、1-フェニルエチル、2-フェニルエチル、(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)メチル、(5-ニトロ-2-フリル)メチルまたは1-(エトキシカルボニル)プロピルである。いくつかの実施形態において、R4は、n-ブチル、n-ヘキシル、ベンジル、3-プロモベンジル、3-メトキシベンジル、3-ニトロベンジル、3-アミノベンジル、(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)メチル、(5-ニトロ-2-フリル)メチルまたは1-(エトキシカルボニル)プロピルである。いくつかの実施形態において、R4は、3-メトキシベンジル、3-ニトロベンジルまたは(5-ニトロ-2-フリル)メチルである。

20

【0718】

一般に、R5は、C2～4アルキルである。通常、R5は、非置換C2～4アルキルである。いくつかの実施形態において、R5はエチルである。

30

【0719】

一般に、R6は、C2～4アルキル、アミドまたは-COOR<sup>7</sup>である。通常、R6は、非置換C2～4アルキル、アミドまたは-COOR<sup>7</sup>である。いくつかの実施形態において、R6は、エチル、アミドまたはエトキシカルボニルである。いくつかの実施形態において、R6はエトキシカルボニルである。

【0720】

一般に、R7は、C1～4アルキルである。通常、R7は、非置換C1～4アルキルである。いくつかの実施形態において、R7はエチルである。

40

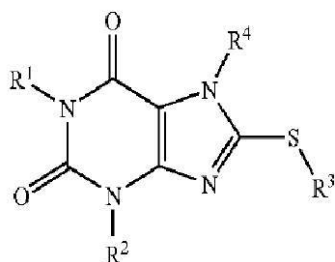
【0721】

通常、本発明は、式I：

【0722】

## 【化 8 3】

(I)



## 【 0 7 2 3 】

10

を有する化合物、これらのエナンチオマー、ジアステレオマーおよび混合物(立体異性体の全ての可能な混合物を含む)、または薬学的に受容可能な塩を提供し、式Iにおいて、

R1は、水素、必要に応じてヒドロキシ、アルコキシ、シアノ、エチニル、アルコキシカルボニルまたはアシルにより置換されたC1~6アルキルであり；

R2は、水素または非置換C1~4アルキルであり；

R3は、式-CHR5R6の基またはベンジル基であり；

R4は、必要に応じてシクロヘキシル、フェニル、プロモフェニル、アミノフェニル、メトキシフェニル、ニトロフェニル、アミノスルホニルフェニル、3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル、5-ニトロ-2-フリルまたはエトキシカルボニルにより置換されたC1~8アルキルであり；

20

R5は、非置換C2~4アルキルであり；

R6は、非置換C2~4アルキル、アミドまたは-COOR7であり；

R7は、非置換C1~4アルキルであり；

ただし、R1が水素であり、R2がメチルであり、R3が-CHR5R6であり、R6がエトキシカルボニルであり、そしてR5がエチルである場合、R4は、n-プロピル、i-プロピル、n-ペンチル、n-ヘプチル、3-プロモベンジル、4-クロロベンジル、4-メチルベンジルまたは2-フェニルエチルとは異なる。

## 【 0 7 2 4 】

上記実施形態において、時々、R3がベンジル基である場合、R4は、必要に応じてアルコキシカルボニルにより置換されたC1~8アルキルである。

30

## 【 0 7 2 5 】

上記実施形態において、時々、R3が式-CHR5R6の基である場合、R4は、必要に応じてC3~6シクロアルキル、アリールまたは複素環により置換されたC1~8アルキルである。

## 【 0 7 2 6 】

1つの実施形態において、

R1は、水素、メチル、シアノメチル、2-エトキシ-2-オキソエチル、2-メトキシエチル、n-プロピル、2-オキソプロピル、3-ヒドロキシプロピル、2-プロピニル、n-ペンチルまたはn-ヘキシルであり；

R2は、水素、メチルまたはn-ブチルであり；

R3は、3-ペンチル、1-(アミノカルボニル)プロピル、1-(エトキシカルボニル)プロピルまたは3-プロモベンジルであり；

40

R4は、n-ブチル、i-ブチル、n-ペンチル、n-ヘキシル、シクロヘキシルメチル、ベンジル、2-プロモベンジル、3-プロモベンジル、4-プロモベンジル、3-メトキシベンジル、3-ニトロベンジル、3-アミノベンジル、4-(アミノスルホニル)ベンジル、1-フェニルエチル、2-フェニルエチル、(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)メチル、(5-ニトロ-2-フリル)メチルまたは1-(エトキシカルボニル)プロピルであり；

ただし、R1が水素であり、R2がメチルであり、そしてR3が1-(エトキシカルボニル)プロピルである場合、R4は、n-ペンチル、3-プロモベンジルまたは2-フェニルエチルとは異なる。

## 【 0 7 2 7 】

50

上記実施形態において、時々、R3が3-プロモベンジルである場合、R4は、必要に応じてアルコキシカルボニルにより置換されたC1～8アルキルである。

【0728】

上記実施形態において、時々、R3が、3-ペンチル、1-(アミノカルボニル)プロピルまたは1-(エトキシカルボニル)プロピルである場合、R4は、1-(エトキシカルボニル)プロピルとは異なる。

【0729】

より好ましい実施形態において、R1は、水素、メチル、シアノメチル、2-メトキシエチル、n-プロピル、3-ヒドロキシプロピルまたは2-プロピニルであり；

R2はメチルであり；

10

R3は、3-ペンチル、1-(アミノカルボニル)プロピル、1-(エトキシカルボニル)プロピルまたは3-プロモベンジルであり；

R4は、n-ブチル、n-ヘキシル、ベンジル、3-プロモベンジル、3-メトキシベンジル、3-ニトロベンジル、3-アミノベンジル、(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)メチル、(5-ニトロ-2-フリル)メチルまたは1-(エトキシカルボニル)プロピルであり；

ただし、R1が水素であり、R2がメチルであり、そしてR3が1-(エトキシカルボニル)プロピルである場合、R4は、3-プロモベンジルとは異なる。

【0730】

上記実施形態において、時々、R3が3-プロモベンジルである場合、R4は1-(エトキシカルボニル)プロピルであり；

20

上記実施形態において、時々、R3が3-ペンチル、1-(アミノカルボニル)プロピルまたは1-(エトキシカルボニル)プロピルである場合、R4は、1-(エトキシカルボニル)プロピルとは異なり；

1つの実施形態において、R1は水素であり；R2はメチルであり；R3は1-(エトキシカルボニル)プロピルであり；そしてR4は、3-メトキシベンジル、3-ニトロベンジルまたは(5-ニトロ-2-フリル)メチルである。

【0731】

さらなる実施形態は、R2がメチルであり、R3が式-CHR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>の基であり、R<sup>5</sup>がC2～4アルキルであり、R<sup>6</sup>がアミドまたは-COOR<sup>7</sup>であり、そしてR<sup>7</sup>がメチルまたはエチルである、化合物にある。

30

【0732】

いくつかの実施形態において、化合物は、2-[(7-ベンジル-1,3-ジメチル-2,6-ジオキソ-2,3,6,7-テトラヒドロ-1H-プリン-8-イル)チオ]ブタン酸エチル；2-{[7-(3-プロモベンジル)-1-(2-エトキシ-2-オキソエチル)-3-メチル-2,6-ジオキソ-2,3,6,7-テトラヒドロ-1H-プリン-8-イル]チオ}ブタン酸エチル；2-{[7-(3-プロモベンジル)-1-(2-メトキシエチル)-3-メチル-2,6-ジオキソ-2,3,6,7-テトラヒドロ-1H-プリン-8-イル]チオ}ブタン酸エチル；2-{[7-(3-プロモベンジル)-2,6-ジオキソ-2,3,6,7-テトラヒドロ-1H-プリン-8-イル]チオ}ブタン酸エチル；2-{[7-(3-プロモベンジル)-1,3-ジメチル-2,6-ジオキソ-2,3,6,7-テトラヒドロ-1H-プリン-8-イル]チオ}ブタン酸エチル；2-{[7-(2-プロモベンジル)-1,3-ジメチル-2,6-ジオキソ-2,3,6,7-テトラヒドロ-1H-プリン-8-イル]チオ}ブタン酸エチル；2-{[7-(3-プロモベンジル)-1-(シアノメチル)-3-メチル-2,6-ジオキソ-2,3,6,7-テトラヒドロ-1H-プリン-8-イル]チオ}ブタン酸エチル；2-{[7-(3-プロモベンジル)-3-メチル-2,6-ジオキソ-1-プロピル-2,3,6,7-テトラヒドロ-1H-プリン-8-イル]チオ}ブタン酸エチル；2-{[7-(3-プロモベンジル)-3-メチル-2,6-ジオキソ-1-(2-オキソプロピル)-2,3,6,7-テトラヒドロ-1H-プリン-8-イル]チオ}ブタン酸エチル；2-{[7-(3-プロモベンジル)-1-(3-ヒドロキシプロピル)-3-メチル-2,6-ジオキソ-2,3,6,7-テトラヒドロ-1H-プリン-8-イル]チオ}ブタン酸エチル；2-{[7-(3-プロモベンジル)-3-メチル-2,6-ジオキソ-1-(2-プロピニル)-2,3,6,7-テトラヒドロ-1H-プリン-8-イル]チオ}ブタン酸エチル；2-{[7-(3-メトキシベンジル)-3-メチル-2,6-ジオキソ-2,3,6,7-テトラヒドロ-1H-プリン-8-イル]チオ}ブタン酸エチル；2-{[3-メチル-7-(3-ニトロベンジル)-2,6-ジオキソ-2,3,6,7-テトラヒドロ-1H-プリン-8-

40

50

イル]チオ}ブタン酸エチル;2-{{7-(3-アミノベンジル)-3-メチル-2,6-ジオキソ-2,3,6,7-テトラヒドロ-1H-プリン-8-イル]チオ}ブタン酸エチル;2-({7-[4-(アミノスルホニル)ベンジル]-3-メチル-2,6-ジオキソ-2,3,6,7-テトラヒドロ-1H-プリン-8-イル}チオ)ブタン酸エチル;2-{{7-(4-プロモベンジル)-1,3-ジメチル-2,6-ジオキソ-2,3,6,7-テトラヒドロ-1H-プリン-8-イル]チオ}ブタン酸エチル;2-{{7-(シクロヘキシルメチル)-1,3-ジメチル-2,6-ジオキソ-2,3,6,7-テトラヒドロ-1H-プリン-8-イル]チオ}ブタン酸エチル;2-{{1,3-ジメチル-2,6-ジオキソ-7-(1-フェニルエチル)-2,3,6,7-テトラヒドロ-1H-プリン-8-イル]チオ}ブタン酸エチル;2-{{1,3-ジメチル-2,6-ジオキソ-7-(2-フェニルエチル)-2,3,6,7-テトラヒドロ-1H-プリン-8-イル]チオ}ブタン酸エチル;2-({7-[(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)メチル]-3-メチル-2,6-ジオキソ-2,3,6,7-テトラヒドロ-1H-プリン-8-イル}チオ)ブタン酸エチル;2-({3-メチル-7-[(5-ニトロ-2-フリル)メチル]-2,6-ジオキソ-2,3,6,7-テトラヒドロ-1H-プリン-8-イル}チオ)ブタン酸エチル;2-[(7-ブチル-3-メチル-2,6-ジオキソ-2,3,6,7-テトラヒドロ-1H-プリン-8-イル)チオ]ブタン酸エチル;2-{{7-(3-プロモベンジル)-2,6-ジオキソ-2,3,6,7-テトラヒドロ-1H-プリン-8-イル]チオ}ブタン酸エチル;2-[(1,7-ジヘキシル-3-メチル-2,6-ジオキソ-2,3,6,7-テトラヒドロ-1H-プリン-8-イル)チオ]ブタン酸エチル;2-[(7-ヘキシル-3-メチル-2,6-ジオキソ-2,3,6,7-テトラヒドロ-1H-プリン-8-イル)チオ]ブタン酸エチル;2-[(3-メチル-2,6-ジオキソ-1,7-ジペンチル-2,3,6,7-テトラヒドロ-1H-プリン-8-イル)チオ]ブタン酸エチル;2-{{7-(3-プロモベンジル)-3-メチル-2,6-ジオキソ-2,3,6,7-テトラヒドロ-1H-プリン-8-イル]チオ}ブタンアミド;2-[(7-ブチル-3-メチル-2,6-ジオキソ-2,3,6,7-テトラヒドロ-1H-プリン-8-イル)チオ]ブタンアミド;7-(3-プロモベンジル)-8-[(1-エチルプロピル)チオ]-3-メチル-3,7-ジヒドロ-1H-プリン-2,6-ジオン;2-{{8-[(3-プロモベンジル)チオ]-1,3-ジメチル-2,6-ジオキソ-1,2,3,6-テトラヒドロ-7H-プリン-7-イル}ブタン酸エチル;および2-[(7-イソブチル-3-メチル-2,6-ジオキソ-2,3,6,7-テトラヒドロ-1H-プリン-8-イル)チオ]ブタン酸エチルである。

10

20

30

40

50

# 【 0 7 3 3 】

いくつかの実施形態において、化合物は、2-[(7-ベンジル-1,3-ジメチル-2,6-ジオキソ-2,3,6,7-テトラヒドロ-1H-プリン-8-イル)チオ]ブタン酸エチル;2-{{7-(3-プロモベンジル)-1-(2-メトキシエチル)-3-メチル-2,6-ジオキソ-2,3,6,7-テトラヒドロ-1H-プリン-8-イル]チオ}ブタン酸エチル;2-{{7-(3-プロモベンジル)-1,3-ジメチル-2,6-ジオキソ-2,3,6,7-テトラヒドロ-1H-プリン-8-イル]チオ}ブタン酸エチル;2-{{7-(3-プロモベンジル)-1-(シアノメチル)-3-メチル-2,6-ジオキソ-2,3,6,7-テトラヒドロ-1H-プリン-8-イル]チオ}ブタン酸エチル;2-{{7-(3-プロモベンジル)-3-メチル-2,6-ジオキソ-1-プロピル-2,3,6,7-テトラヒドロ-1H-プリン-8-イル]チオ}ブタン酸エチル;2-{{7-(3-プロモベンジル)-1-(3-ヒドロキシプロピル)-3-メチル-2,6-ジオキソ-2,3,6,7-テトラヒドロ-1H-プリン-8-イル]チオ}ブタン酸エチル;2-{{7-(3-プロモベンジル)-3-メチル-2,6-ジオキソ-1-(2-プロピニル)-2,3,6,7-テトラヒドロ-1H-プリン-8-イル]チオ}ブタン酸エチル;2-{{7-(3-メトキシベンジル)-3-メチル-2,6-ジオキソ-2,3,6,7-テトラヒドロ-1H-プリン-8-イル]チオ}ブタン酸エチル;2-{{3-メチル-7-(3-ニトロベンジル)-2,6-ジオキソ-2,3,6,7-テトラヒドロ-1H-プリン-8-イル]チオ}ブタン酸エチル;2-{{7-(3-アミノベンジル)-3-メチル-2,6-ジオキソ-2,3,6,7-テトラヒドロ-1H-プリン-8-イル]チオ}ブタン酸エチル;2-({7-[(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)メチル]-3-メチル-2,6-ジオキソ-2,3,6,7-テトラヒドロ-1H-プリン-8-イル}チオ)ブタン酸エチル;2-({3-メチル-7-[(5-ニトロ-2-フリル)メチル]-2,6-ジオキソ-2,3,6,7-テトラヒドロ-1H-プリン-8-イル}チオ)ブタン酸エチル;2-[(7-ブチル-3-メチル-2,6-ジオキソ-2,3,6,7-テトラヒドロ-1H-プリン-8-イル)チオ]ブタン酸エチル;2-[(7-ヘキシル-3-メチル-2,6-ジオキソ-2,3,6,7-テトラヒドロ-1H-プリン-8-イル)チオ]ブタン酸エチル;2-{{7-(3-プロモベンジル)-3-メチル-2,6-ジオキソ-2,3,6,7-テトラヒドロ-1H-プリン-8-イル]チオ}ブタンアミド;7-(3-プロモベンジル)-8-[(1-エチルプロピル)チオ]-3-メチル-3,7-ジヒドロ-1H-プリン-2,6-ジオン;および2-{{8-[(3-プロモベンジル)チオ]-1,3-ジメチル-2,6-ジオキソ-1,2,3,6-テトラヒドロ-7H-プリン-7-イル}ブ

タン酸エチルである。

【0734】

いくつかの実施形態において、化合物は、2-{{7-(3-メトキシベンジル)-3-メチル-2,6-ジオキソ-2,3,6,7-テトラヒドロ-1H-プリン-8-イル}チオ}ブタン酸エチル;2-{{3-メチル-7-(3-ニトロベンジル)-2,6-ジオキソ-2,3,6,7-テトラヒドロ-1H-プリン-8-イル}チオ}ブタン酸エチル;および2-({3-メチル-7-[(5-ニトロ-2-フリル)メチル]-2,6-ジオキソ-2,3,6,7-テトラヒドロ-1H-プリン-8-イル}チオ)ブタン酸エチルである。

【0735】

遊離形態で塩基として存在する式Iの化合物の酸付加塩形態は、この遊離塩基を適切な酸(例えば、無機酸(例えば、ハロゲン化水素酸(例えば、塩酸もしくは臭化水素酸)、硫酸、硝酸、およびリン酸など);または有機酸(例えば、酢酸、トリフルオロ酢酸、ヒドロキシ酢酸、プロパン酸、乳酸、ピルビン酸、マロン酸、コハク酸、マレイン酸、フマル酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、シクラミン酸、サリチル酸、p-アミノサリチル酸、およびパモ酸など))で処理することによって、得られ得る。

10

【0736】

酸性プロトンを含む式Iの化合物は、適切な有機塩基および無機塩基での処理によって、その薬学的に活性な非毒性の塩基付加塩形態(例えば、金属塩またはアミン塩)に転換され得る。適切な塩基塩形態としては、例えば、アンモニウム塩、アルカリ金属塩およびアルカリ土類金属塩(例えば、リチウム塩、ナトリウム塩、カリウム塩、マグネシウム塩、カルシウム塩など)、有機塩基(例えば、N-メチル-D-グルカミン)との塩、ヒドラバミン塩、ならびにアミノ酸(例えば、アルギニン、リジンなど)との塩が挙げられる。

20

【0737】

逆に、これらの塩形態は、適切な塩基または酸での処理によって、その遊離形態に転換され得る。

【0738】

式Iの化合物およびそれらの塩は、溶媒和物の形態であり得、これは、本発明の範囲内に含まれる。このような溶媒和物としては、例えば、水和物、およびアルコール和物などが挙げられる。

【0739】

式Iの化合物の多くおよびそれらの中間体は、その構造中に少なくとも1つの立体中心を有する。この立体中心は、R配置またはS配置で存在し得、このRおよびSの表記法は、Pure Appl.Chem.,45(1976)11-30に記載される規則に対応して使用される。

30

【0740】

本発明はまた、式Iの化合物の全ての立体異性体(例えば、エナンチオマー形態およびジアステレオマー形態)、またはその混合物(全ての可能な立体異性体の混合物を含む)に関する。

【0741】

本発明に関して、化合物(単数または複数)に対する言及は、特定の異性体が具体的にいわれない限り、その可能な異性体の各々およびそれらの混合物である化合物を包含することを意図される。

40

【0742】

本発明による化合物は、様々な多形形態で存在し得る。上記式においては明示的に示されないが、このような形態は、本発明の範囲内に含まれることが意図される。

【0743】

xiii)米国特許番号7,465,549

いくつかの実施形態において、この化合物は、必要に応じて置換されたN-アルキル化2-オキソ-ピロリジン誘導体を包含する。いくつかの実施形態において、これらの化合物は、ピロリドン環の4位および/または5位において置換された、アルキルアミド誘導体である。必要に応じて置換されたN-アルキル化2-オキソ-ピロリジン誘導体の例としては、(2S

50



)-2-[(4S)-4-(2,2-ジフルオロビニル)-2-オキソピロリジニル]ブタンアミド、(2S)-2-[(4R)-2-オキソ-4-プロピルピロリジニル]ブタンアミド、(2S)-2-[(4S)-2-オキソ-4-プロピルピロリジニル]ブタンアミド、および(2S)-2-[4-(3-アジドフェニル)-2-オキソピロリジン-1-イル]ブタンアミドなどの化合物が挙げられるが、これらに限定されない。

【0744】

いくつかの実施形態において、これらの化合物はさらに、必要に応じて置換されたN-アルキル化2-オキソ-ピペリジニル誘導体を包含する。いくつかの実施形態において、これらの化合物は、2-オキソ-ピペリジニル環の4位および/または5位および/または6位で置換された、アルキルアミド誘導体である。必要に応じて置換されたN-アルキル化2-オキソ-ピロリジン誘導体の例としては、国際特許出願PCT/EP02/05503に記載される化合物（例えば、(2S)-2-[5-(ヨードメチル)-2-オキソ-1-ピペリジニル]ブタンアミド、(2S)-2-[5-(アジドメチル)-2-オキソ-1-ピペリジニル]ブタンアミド、2-(2-オキソ-5-フェニル-1-ピペリジニル]ブタンアミド、(2S)-2-[4-(ヨードメチル)-2-オキソ-1-ピペリジニル]ブタンアミド、および(2S)-2-[4-(2-フルオロ-2-メチルプロピル)-2-オキソ-1-ピロリジニル]ブタンアミド)などの化合物が挙げられるが、これらに限定されない。

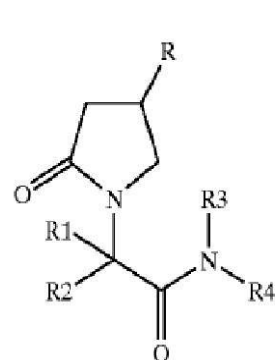
10

【0745】

いくつかの実施形態において、これらの化合物は、式I：

【0746】

【化84】



20

【0747】

の任意のアセタム (acetam) 化合物 (ラセミ形態または異性体)、またはその薬学的に受容可能な塩を包含し、式Iにおいて、

30

Rは、水素またはヒドロキシを表わし；

R1およびR2は独立して、水素または1個～4個の炭素原子のアルキル基を表し；そして

R3およびR4は独立して、水素、1個～4個の炭素原子のアルキル基または-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>を表し、ここでnは、1、2または3であり、そしてR<sub>5</sub>およびR<sub>6</sub>は独立して、水素または1個～4個の炭素原子のアルキル基を表す。

【0748】

このようなアセタム化合物の例としては、R、R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>およびR<sub>4</sub>が水素である、式Iの化合物 (2-オキソ-ピロリジンアセトアミドであり、英国特許番号1,039,113および1,309,692に記載されるように、一般名ピラセタム (piracetam) により公知である) が挙げられるが、これらに限定されない。

40

【0749】

いくつかの実施形態において、これらの化合物はまた、必要に応じて置換されたN-アルキル化2-オキソ-アゼパニル誘導体を包含する。好ましくは、これらの化合物は、2-オキソ-アゼパニル環の4位および/または5位および/または6位および/または7で置換された、アルキルアミド誘導体である。必要に応じて置換されたN-アルキル化2-オキソ-アゼパニル誘導体の例としては、国際特許出願PCT/EP02/05503に記載される化合物 (例えば、2-[5-(ヨードメチル)-2-オキソ-1-アゼパニル]ブタンアミド)などの化合物が挙げられるが、これらに限定されない。

50

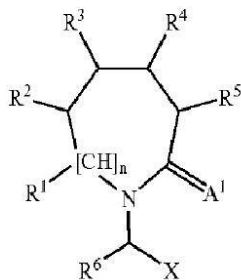
## 【 0 7 5 0 】

xiv) 米国特許出願公開番号2006258704

本発明は、式I：

## 【 0 7 5 1 】

## 【 化 8 5 】



10

## 【 0 7 5 2 】

の新規化合物、それらの薬学的に受容可能な塩、幾何異性体(シスおよびトランス、ZおよびE異性体を含む)、エナンチオマー、ジアステレオマーならびにこれらの混合物(全ての可能な立体異性体の混合物を含む)を提供し、式Iにおいて、

nは、0または1を表わし、これによって、n=0である場合にはR<sup>1</sup>は存在せず、そしてn=1である場合にはR<sup>1</sup>は存在し；

20

A<sup>1</sup>は、酸素原子または硫黄原子を表わし；

Xは、-CONR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>、-COOR<sup>9</sup>、-CO-R<sup>10</sup>またはCNであり；

R<sup>1</sup>が存在する場合、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>およびR<sup>5</sup>は、同一または異なり、そして各々が独立して、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、チオール、アミノ、ニトロ、ニトロオキシ、シアノ、アジド、カルボキシ、アミド、スルホン酸、スルホンアミド、アルキル、アルケニル、アルキニル、エステル、エーテル、アリール、複素環、またはオキシ誘導体、チオ誘導体、アミノ誘導体、アシル誘導体、スルホニル誘導体もしくはスルフィニル誘導体であり、

ただし、R<sup>1</sup>から選択される置換基Rのうちの少なくとも1つが存在する場合、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>またはR<sup>5</sup>は水素ではなく；

R<sup>6</sup>は、水素、アルキル、アリールまたは-CH<sub>2</sub>-R<sup>6a</sup>であり、ここでR<sup>6a</sup>は、アリール、複素環、ハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、ニトロまたはシアノであり；

30

R<sup>7</sup>、R<sup>8</sup>およびR<sup>9</sup>は、同一または異なり、そして各々が独立して、水素、ヒドロキシ、アルキル、アリール、複素環またはオキシ誘導体であり；そして

R<sup>10</sup>は、水素、ヒドロキシ、チオール、ハロゲン、アルキル、アリール、複素環またはチオ誘導体である。

## 【 0 7 5 3 】

上記式において、少なくとも1つの置換基R<sup>1</sup>~R<sup>5</sup>は、水素とは異なる。いくつかの非置換化合物は、米国特許番号5,468,733および5,516,759に記載されている。米国特許番号5,468,733は、非環状の置換された2-オキソ-1-ピロリジニル誘導体および2-オキソ-1-ピペリジニル誘導体を、がん遺伝子Rasタンパク質のインヒビターとして開示する。具体的には、これらの化合物は、Rasが正常細胞をがん細胞に転換させる能力を遮断し、従って、がんを処置するための数種の化学療法組成物に含有され得る。

40

## 【 0 7 5 4 】

米国特許番号5,516,759は、LHRH(黄体化ホルモン放出ホルモン)拮抗活性を有するドデカペプチドのN末端に存在する、非環状の置換された2-オキソ-1-ピロリジニル誘導体、2-オキソ-1-ピペリジニル誘導体およびアゼパニル誘導体を開示する。このようなLHRHアンタゴニストは、性ステロイドの抑制が主要な役割を果たす種々の状態の処置(避妊、思春期の遅延、良性前立腺過形成の処置など)において、有用である。

## 【 0 7 5 5 】

以下に記載される定義において、他のことが記載されない限り、R<sup>11</sup>およびR<sup>12</sup>は、同一

50

または異なり、そして各々が独立して、アミド、アルキル、アルケニル、アルキニル、アシル、エステル、エーテル、アリール、アラルキル、複素環またはオキシ誘導体、チオ誘導体、アシル誘導体、アミノ誘導体、スルホニル誘導体、もしくはスルフィニル誘導体であり、各々が必要に応じて、任意の適切な基（低級アルキル、またはアルキルについての置換基として以下に記載されるような他の基から選択される1つ以上の部分が挙げられるが、これらに限定されない）で置換されている。

【0756】

用語「オキシ誘導体」とは、本明細書中で使用される場合、 $-O-R^{11}$ 基を含むとして定義され、ここで $R^{11}$ は、「オキシ誘導体」以外で上で定義されるとおりである。非限定的な例は、アルコキシ、アルケニルオキシ、アルキニルオキシ、アシルオキシ、オキシエステル、オキシアミド、アルキルスルホニルオキシ、アルキルスルフィニルオキシ、アリールスルホニルオキシ、アリールスルフィニルオキシ、アリーロキシ、アラルコキシまたはヘテロシクロオキシ（例えば、ペンチルオキシ、アリルオキシ、メトキシ、エトキシ、フェノキシ、ベンジルオキシ、2-ナフチルオキシ、2-ピリジルオキシ、メチレンジオキシ、カーボネート）である。

10

【0757】

用語「チオ誘導体」とは、本明細書中で使用される場合、 $-S-R^{11}$ 基を含むとして定義され、ここで $R^{11}$ は、「チオ誘導体」以外で上で定義されるとおりである。非限定的な例は、アルキルチオ、アルケニルチオ、アルキニルチオおよびアリールチオである。

20

【0758】

用語「アミノ誘導体」とは、本明細書中で使用される場合、 $-NHR^{11}$ 基または $-NR^{11}R^{12}$ 基を含むとして定義され、ここで $R^{11}$ および $R^{12}$ は、上で定義されるとおりである。非限定的な例は、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、モノアルケニルアミノ、ジアルケニルアミノ、モノアルキニルアミノ、ジアルキニルアミノ、モノアリールアミノおよびジアリールアミノ、または混合アミノである。

【0759】

用語「アシル誘導体」とは、本明細書中で使用される場合、カルボン酸から誘導される基を表わし、従って、式 $R^{11}-CO-$ の基を含むと定義され、ここで $R^{11}$ は上で定義されたとおりであり、そして水素であってもよい。好ましいものは、式 $-COR^{11}$ のアシル誘導体であり、ここで $R^{11}$ は、水素、C1~12アルキル、C2~12アルケニル、C2~12アルケニル、複素環およびアリールから選択される。非限定的な例は、ホルミル、アセチル、プロピオニル、イソブチリル、バレリル、ラウロイル、ヘプタンジオイル、シクロヘキサニルカルボニル、クロトニル、フマロイル、アクリロイル、ベンゾイル、ナフトイル、フロイル、ニコチノイル、4-カルボキシブタノイル、オキサリル、エトキサリル、システイニル、オキサモイルである。

30

【0760】

用語「スルホニル誘導体」とは、本明細書中で使用される場合、式 $-SO-R^{11}$ の基を含むと定義され、ここで $R^{11}$ は、「スルホニル誘導体」以外で上で定義されるとおりである。非限定的な例は、アルキルスルホニル、アルケニルスルホニル、アルキニルスルホニルおよびアリールスルホニルである。

40

【0761】

用語「スルフィニル誘導体」とは、本明細書中で使用される場合、式 $-SO-R^{11}$ の基を含むと定義され、ここで $R^{11}$ は、「スルフィニル誘導体」以外で上で定義されるとおりである。非限定的な例は、アルキルスルフィニル、アルケニルスルフィニル、アルキニルスルフィニルおよびアリールスルフィニルである。

【0762】

用語「アルキル」とは、本明細書中で使用される場合、直鎖、分枝鎖または環状の部分、あるいはこれらの組み合わせを有し、そして非環状アルキルについては一般に1個~20個の炭素原子、最も頻繁には1個~12個の炭素原子、好ましくは1個~7個の炭素原子を含み、そしてシクロアルキルについては3個~7個の炭素原子を含む（これらの2つの好まし

50

い場合において、他に特定されない限り、「低級アルキル」)、飽和の一価炭化水素基を含むと定義され、各々が、ハロゲン、ヒドロキシ、チオール、アミノ、ニトロ、シアノ、チオシアナト、アシル、アシルオキシ、スルホニル誘導体、スルフィニル誘導体、アルキルアミノ、カルボキシ、エステル、エーテル、アミド、アジド、シクロアルキル、スルホン酸、スルホンアミド、チオ誘導体、アルキルチオ、オキシエステル、オキシアミド、複素環、ビニル、アルコキシ(好ましくはC1~5)、アリールオキシ(好ましくはC6~10)およびアリール(好ましくはC6~10)からなる群より独立して選択される、好ましくは1個~5個の置換基により、必要に応じて置換されている。

#### 【0763】

いくつかの実施形態において、1個~7個の炭素原子を含むアルキル基であり、各々が必要に応じて、ヒドロキシ、ハロゲン、シアノ、チオシアナト、アルコキシ、アジド、アルキルチオ、シクロプロピル、アシルおよびフェニルから選択される1個以上の置換基により置換されている。最も好ましいものは、C1~4アルキルおよびC3~7シクロアルキルであり、各々が必要に応じて、1個以上のヒドロキシ、ハロゲン、低級アルキルまたは/およびアジドにより置換されている。

10

#### 【0764】

いくつかの実施形態において、アルキル基は、ヒドロキシメチル、プロピル、ブチル、2,2,2-トリフルオロエチル、2-プロモ-2,2-ジフルオロエチル、2-クロロ-2,2-ジフルオロエチル、3,3,3-トリフルオロプロピル、シクロプロピルメチル、ヨードメチル、アジドメチル、2,2-ジフルオロプロピル、2-ヨード-2,2-ジフルオロエチルである。

20

#### 【0765】

用語「低級アルキル」とは、本明細書中で使用される場合、他に特定されない限り、C1~C7の飽和の、直鎖、分枝鎖または環状の炭化水素をいう。非限定的な例は、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、第三級ブチル(tertiobutyl)、ペンチル、シクロプロピル、シクロペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシル、イソヘキシル、シクロヘキシル、3-メチルペンチル、2,2-ジメチルブチルであり、必要に応じて、任意の適切な基(アルキル基に化して上に記載されたような基から選択される1つ以上の部分が挙げられるが、これらに限定されない)で置換されている。好ましくは、低級アルキルはメチルである。

#### 【0766】

用語「アルケニル」とは、本明細書中で使用される場合、少なくとも1個の二重結合を有する、分枝鎖と非分枝鎖との両方の、不飽和炭化水素基を包含すると定義され、そして必要に応じて、ハロゲン、ヒドロキシ、チオール、アミノ、チオシアナト、アジド、アルキルチオ、シクロアルキル、アシル、ニトロ、シアノ、アリールおよび複素環からなる群より選択される少なくとも1個の置換基により置換されている。

30

#### 【0767】

いくつかの実施形態において、アルケニル基はC2~C12アルケニルであり、特に、C2~6アルケニルであり、例えば、エテニル(=ビニル)、1-メチル-1-エテニル、2,2-ジメチル-1-エテニル、1-プロペニル、2-プロペニル(=アリル)、1-ブテニル、2-ブテニル、3-ブテニル、4-ペンテニル、1-メチル-4-ペンテニル、3-メチル-1-ペンテニル、1-ヘキセニル、および2-ヘキセニルなどであり、必要に応じて、ハロゲン、シアノ、チオシアナト、アジド、アルキルチオ、シクロアルキル、フェニルおよびアシルから選択される1個以上の置換基により置換されている。最も好ましいものはビニルであり、必要に応じて、1個以上のハロゲンおよび/または低級アルキルにより置換されており、そして特に、2,2-ジフルオロビニル、2,2-ジプロモビニルおよび2,2-ジクロロビニルである。

40

#### 【0768】

用語「アルキニル」とは、本明細書中で使用される場合、少なくとも1つの炭素-炭素三重結合を含む、一価の分枝または非分枝の炭化水素基を含むと定義され、例えば、エチニル、および2-プロピニル(=プロパルギル)などであり、そして必要に応じて、ハロゲン、ヒドロキシ、チオール、アミノ、ニトロ、シアノ、アリール、複素環、チオシアナト、

50

アジド、アルキルチオ、アルキルおよびアシルからなる群より選択される少なくとも 1 個の置換基により置換されている。

【0769】

いくつかの実施形態において、アルキニル基はC2~12アルキニルであり、特に、C2~6アルキニルであり、必要に応じて、ハロゲン、シアノ、チオシアナト、アジド、アルキルチオ、アシル、アリール（例えば、フェニル）およびアルキル（好ましくは、シクロアルキル）から選択される 1 個以上の置換基により置換されている。

【0770】

いくつかの実施形態において、エチニル、プロピニルおよびブチニルは、低級アルキルまたはノおよびハロゲンにより必要に応じて置換されており、そして特に、1-プロピニル、シクロプロピルエチニル、3-メチル-1-ブチニルおよび3,3,3-トリフルオロ-1-プロピニルである。

10

【0771】

架橋基として存在する場合、アルキル、アルケニルおよびアルキニルは、直鎖または分枝鎖の、それぞれC1~12、好ましくはC1~4-アルキレン部分、またはC2~12-、好ましくはC2~4-アルケニレン部分もしくはアルキニレン部分を表わす。

【0772】

分枝誘導体が慣習的に「n」、「sec」、および「iso」などの接頭辞によって分類される基（例えば、「n-プロピル」、「sec-ブチル」）は、他に示さない限り、n形態である。

20

【0773】

用語「アリール」とは、本明細書中で使用される場合、少なくとも 1 個の環、より頻繁には 1 個~3 個の環からなり、一般に 6 個~30 個の炭素原子を含む芳香族炭化水素から、1 個の水素の除去により誘導される有機基（例えば、フェニルおよびナフチル）を含むと定義され、各々が必要に応じて、ハロゲン、ヒドロキシ、チオール、アミノ、ニトロ、シアノ、アシル、アシルオキシ、スルホニル、スルフィニル、アルキルアミノ、カルボキシ、エステル、エーテル、アミド、アジド、スルホン酸、スルホンアミド、アルキルスルホニル、アルキルスルフィニル、C1~6-アルキルチオ、オキシエステル、オキシアミド、アリール、C1~6-アルコキシ、C6~10-アリールオキシ、C1~6-アルキル、C1~6-ハロアルキルから独立して選択される 1 個以上の置換基により置換されている。アリール基は、好ましくは、6 個~10 個の炭素原子を含む、単環式または二環式である。好ましくは、アリール基は、フェニルおよびナフチルであり、各々が必要に応じて、ハロゲン、ニトロ、アミノ、アジド、C1~6-アルコキシ、C1~6-アルキル、C1~6-ハロアルキル、スルホニルおよびフェニルから独立して選択される 1 個以上の置換基により置換されている。

30

【0774】

いくつかの実施形態において、アリールはフェニルであり、必要に応じて、1 個以上のハロゲン、低級アルキル、アジドまたはニトロにより置換されており、例えば、3-クロロフェニルおよび3-アジドフェニルである。

【0775】

用語「ハロゲン」とは、本明細書中で使用される場合、Cl、Br、F、Iの原子を包含する。

40

【0776】

用語「ヒドロキシ」とは、本明細書中で使用される場合、式-OHの基を表わす。

【0777】

用語「チオール」とは、本明細書中で使用される場合、式-SHの基を表わす。

【0778】

用語「シアノ」とは、本明細書中で使用される場合、式-CNの基を表わす。

【0779】

用語「ニトロ」とは、本明細書中で使用される場合、式-NO<sub>2</sub>の基を表わす。

【0780】

50

用語「ニトロオキシ」とは、本明細書中で使用される場合、式-ON<sub>2</sub>Oの基を表わす。

【0781】

用語「アミノ」とは、本明細書中で使用される場合、式-NH<sub>2</sub>の基を表わす。

【0782】

用語「アジド」とは、本明細書中で使用される場合、式-N<sub>3</sub>の基を表わす。

【0783】

用語「カルボキシ」とは、本明細書中で使用される場合、式-COOHの基を表わす。

【0784】

用語「スルホン酸」とは、本明細書中で使用される場合、式-SO<sub>3</sub>Hの基を表わす。

【0785】

用語「スルホンアミド」とは、本明細書中で使用される場合、式-SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>の基を表わす。

10

【0786】

用語「エステル」とは、本明細書中で使用される場合、式-COO-R<sup>11</sup>の基を含むと定義され、ここでR<sup>11</sup>は、オキシ誘導体、チオ誘導体またはアミノ誘導体以外で上で定義されたとおりである。好ましいものは、式-COOR<sup>11</sup>のエステルであり、ここでR<sup>11</sup>は、C1~12アルキル、C2~12アルケニル、C2~12アルキニルおよびアリールから選択される。最も好ましいものは、R<sup>11</sup>が低級アルキルアルキル（特に、メチル）であるエステルである。

【0787】

用語「エーテル」は、1個以上の酸素原子により分断された、C1~50の直鎖もしくは分枝鎖のアルキル基、またはC2~50の直鎖もしくは分枝鎖のアルケニル基もしくはアルキニル基、あるいはこれらの組み合わせから選択される基を含むと定義される。

20

【0788】

用語「アミド」は、式-CONH<sub>2</sub>または-CONHR<sup>11</sup>または-CONR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>の基を含むと定義され、ここでR<sup>11</sup>およびR<sup>12</sup>は、上で定義されたとおりである。

【0789】

用語「複素環」とは、本明細書中で使用される場合、上で定義されたような芳香族または非芳香族の、環状のアルキル部分、アルケニル部分、またはアルキニル部分であって、少なくとも1個のO原子、S原子および/またはN原子がその炭素環式環構造を分断しており、そして必要に応じて、その炭素環式環構造の炭素のうちの1つが、カルボニルにより置き換えられ得、そして必要に応じて、低級アルキル、またはアルキル基に関して上に記載されたような他の基から選択される1個以上の部分が挙げられるが、これらに限定されない任意の適切な基で置換されているものを含むと定義される。複素環の非限定的な例は、ピリジル、フリル、ピロリル、チエニル、イソチアゾリル、トリアゾリル、イミダゾリル、ベンゾイミダゾリル、テトラゾリル、キナゾリニル、キノリジニル、ナフチリジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、キノリル、イソキノリル、イソベンゾフラニル、ベンゾチエニル、ピラゾリル、インドリル、インドリジニル、プリニル、イソインドリル、カルバゾリル、チアゾリル、1,2,4-チアジアゾリル、チオモルホリニル、チエノ(2,3-b)フラニル、フロピラニル、ベンゾフラニル、ベンゾオキセピニル、イソオキサゾリル、オキサゾリル、チアントレニル、ベンゾチアゾリル、またはベンゾオキサゾリル、シンノリニル、フタラジニル、キノキサリニル、1-オキシドピリジル、フェナントリジニル、アクリジニル、ペリミジニル、フェナントロリニル、フェノチアジニル、フラザニル、ベンゾジオキサソリル、イソクロマニル、インドリニル、キサンテニル、ヒボキサントニル、プテリジニル、5-アザシチジニル、5-アザウラシル、トリアゾロピリジニル、イミダゾピリジニル、ピロロピリミジニル、ピラゾロピリミジニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、ペペリジニル、ペペリジル、ペペラジニル、イミダゾリジニル、モルホリノ、モルホリニル、1-オキサスピロ(4.5)デカ-2-イル、ピロリジニル、2-オキソ-ピロリジニル、糖部分(すなわち、グルコース、ペントース、ヘキソース、リボース、フルクトースであり、これらもまた置換され得る)であり、必要に応じて、アルキルによって、またはアルキル基に関して上に記載されたように、置換されている。用語「複素環」

30

40

50

はまた、上記複素環式環のうちのいずれかが、アリール環、シクロヘキサン環、シクロヘキセン環、シクロペンタン環、シクロペンテン環または別の単環式複素環式環から独立して選択される、1個または2個の環に縮合しているか、あるいは単環式複素環式基がアルキレン基により架橋されている（例えば、キヌクリジニル、7-アザビシクロ(2.2.1)ヘプタニル、7-オキサビシクロ(2.2.1)ヘプタニル、8-アザビシクロ(3.2.1)オクタニル）、二環式、三環式および四環式の、スピロ基を包含する。

#### 【0790】

複素環は、トリアゾリル、テトラゾリル、ピロリジニル、ピリジル、1-オキシドピリジル、チオモルホリニル、ベンゾジオキソリル、フリル、オキサゾリル、ピリミジニル、ピロリル、チアジアゾリル、チアゾリル、チエニルおよびピペラジニルから選択され得、各々が必要に応じて、ハロゲン、アルキル、置換アルキル、アルコキシ、ニトロ、アミノ、アシルおよびフェニルから選択される1個以上の置換基により置換されている。いくつかの実施形態において、複素環は、テトラゾリル、ピロリジニル、ピリジル、フリル、ピロリル、チアゾリルおよびチエニルから選択され、各々が必要に応じて、ハロゲン、アルキル、ハロゲンで置換されたアルキル、アシル、アルコキシ、ニトロ、アミノおよびフェニルから選択される1個以上の置換基により置換されており、そして特に、2-チエニルおよび3-チエニルから選択され、必要に応じて、1個以上のハロゲン、アシル（例えば、ホルミル）、シアノおよび/または低級アルキル、（例えば、メチル）により置換されている。

10

#### 【0791】

上記定義において、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 、 $R^9$ 、 $R^{10}$ などの置換基がその分子の残部にヘテロ原子またはカルボニルを介して結合している場合、直鎖または分枝鎖の、C1~12-、好ましくはC1~4-アルキレン架橋、またはC2~12、好ましくはC2~4-アルケニレン架橋もしくはアルキニレン架橋が、そのヘテロ原子またはカルボニルと、その分子の残部との結合点との間に、必要に応じて介在し得ることが理解されるべきである。

20

#### 【0792】

遊離形態において塩基として存在する式(I)の化合物の酸付加塩形態は、この遊離塩基を適切な酸（例えば、無機酸（例えば、ハロゲン化水素酸（例えば、塩酸もしくは臭化水素酸）、硫酸、硝酸、およびリン酸など）；または有機酸（例えば、酢酸、ヒドロキシ酢酸、プロパン酸、乳酸、ピルビン酸、マロン酸、コハク酸、マレイン酸、フマル酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、シクラミン酸、サリチル酸、p-アミノサリチル酸、およびパモ酸など））で処理することによって、得られ得る。

30

#### 【0793】

酸性プロトンを含む式(I)の化合物は、適切な有機塩基および無機塩基での処理によって、その治療的に活性な非毒性の塩基付加塩形態（例えば、金属塩またはアミン塩）に転換され得る。適切な塩基塩形態としては、例えば、アンモニウム塩、アルカリ金属塩およびアルカリ土類金属塩（例えば、リチウム塩、ナトリウム塩、カリウム塩、マグネシウム塩、カルシウム塩など）、有機塩基（例えば、N-メチル-D-グルカミン）との塩、ヒドラバミン塩、ならびにアミノ酸（例えば、アルギニン、リジンなど）との塩が挙げられる。

40

#### 【0794】

逆に、これらの塩形態は、適切な塩基または酸での処理によって、その遊離形態に転換され得る。

#### 【0795】

式Iの化合物およびそれらの塩は、溶媒和物の形態であり得、これは、本発明の範囲内に含まれる。このような溶媒和物としては、例えば、水和物、およびアルコール和物などが挙げられる。

#### 【0796】

式Iの化合物の多くおよびそれらの中間体は、その構造中に少なくとも1つの立体中心を有する。この立体中心は、R配置またはS配置で存在し得、このRおよびSの表記法は、Pu

50

re Appl.Chem.(1976),45,11-30に記載される規則に対応して使用される。

【0797】

本発明はまた、式Iの化合物の全ての立体異性体（例えば、エナンチオマー形態およびジアステロマー形態）、またはその混合物（全ての可能な立体異性体の混合物を含む）に関する。

【0798】

さらに、アルケニル基を含む、式Iの特定の化合物は、Z(zusammen)異性体またはE(entgegen)異性体として存在し得る。各例において、本発明は、混合物と、別々の個々の異性体との両方を包含する。

【0799】

ピペリジニル環またはアゼパニル環上の複数の置換基はまた、このピペリジニル環またはアゼパニル環の面に関して、互いにシスまたはトランスの関係のいずれかで存在し得る。

10

【0800】

式Iの化合物のうちのいくつかはまた、互変異性形態で存在し得る。このような形態は、上記式において明示的には示されなくても、本発明の範囲内に含まれることが意図される。

【0801】

本発明はまた、式Iの化合物のプロドラッグ形態、ならびにその種々の部分範囲および部分群を、その範囲に含む。

20

【0802】

用語「プロドラッグ」は、本明細書中で使用される場合、インビボで（例えば、血液中での加水分解によって）本発明による親化合物に容易に転換される、化合物の形態を包含する。プロドラッグとは、それらの薬理作用を示す前に、生体内変化によって変更される基を有する化合物である。このような基としては、容易に酸化されるか、環化されるか、または切断される部分が挙げられ、その化合物は、生体内変化後に、薬理活性を維持するか、または薬理学的に活性になる。例えば、代謝により切断可能な基は、当業者に周知である基のクラスを形成する。これらの基としては、アルカノイル（すなわち、アセチル、プロピオニル、およびブチリルなど）、非置換および置換の炭素環式アロイル（例えば、ベンゾイル、置換ベンゾイル、1-ナフトイルおよび2-ナフトイル）、アルコキシカルボニル（例えば、エトキシカルボニル）、トリアルキルシリル（例えば、トリメチルシリルおよびトリエチルシリル）、ジカルボン酸と形成されるモノエステル（例えば、スクシニル）、ホスフェート、スルフェート、スルホネート、スルホニルおよびスルフィニルなどのような基が挙げられるが、これらに限定されない。生体内変化可能な基を有する化合物は、増強された溶解度、および/またはこの生体内変化可能な基の存在によってその親化合物に与えられる吸収速度の結果として、改善されたバイオアベイラビリティを示し得るという利点を有する。T.HiguchiおよびV.Stella,「Pro-drugs as Novel Delivery System」,A.C.S.Symposium Seriesの第14巻;「Bioreversible Carriers in Drug Design」,編者Edward B.Roche,American Pharmaceutical Association and Pergamon Press,1987。

30

40

【0803】

用語「R置換基」とは、独立して、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ または $R^5$ をいう。

【0804】

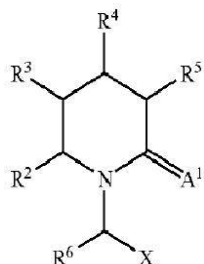
1つの実施形態によれば、本発明は、nが0を表わす、上で定義されたような式Iの化合物に関する。この化合物は、n=0であるので $R^1$ が存在しない、6員環構造(2-チオキソ-ピペリジニル誘導体または2-オキソ-ピペリジニル誘導体)であり、式(I-A)：

【0805】



## 【化 8 6】

(I-A)



## 【 0 8 0 6】

10

により表わされる。

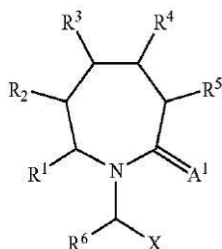
## 【 0 8 0 7】

以下の実施形態によれば、本発明は、 $n$ が1を表わす、上で定義されたような本発明による式Iの化合物に関する。この化合物は、 $n=1$ であるので $R^1$ が存在する、7員環構造(2-チオキソアゼパニル誘導体または2-オキソ-アゼパニル誘導体)であり、式(I-B)：

## 【 0 8 0 8】

## 【化 8 7】

(I-B)



20

## 【 0 8 0 9】

により表わされる。

## 【 0 8 1 0】

1つの実施形態によれば、本発明は、 $n=0$ であり、 $R^3$ および/または $R^4$ が水素とは異なり、そして $R^2$ および $R^5$ が水素を表わす、上で定義されたような上記化合物に関する。

30

## 【 0 8 1 1】

別の実施形態によれば、本発明は、 $n=1$ であり、 $R^2$ 、 $R^3$ および/または $R^4$ が水素とは異なり、そして $R^1$ および $R^5$ が水素を表わす、上で定義されたような上記化合物に関する。

## 【 0 8 1 2】

別の実施形態によれば、本発明は、 $n=0$ の場合には $R^3$ または $R^4$ から選択され、あるいは $n=1$ の場合には $R^2$ 、 $R^3$ または $R^4$ から選択される、1つのみのR置換基が水素とは異なり、そして残りのR置換基が水素である、上で定義されたような上記化合物に関する。本発明者らはここで、一置換の2-チオキソ-ピペリジニル誘導体もしくは2-オキソ-ピペリジニル誘導体、または2-チオキソ-アゼパニル誘導体もしくは2-オキソ-アゼパニル誘導体と称する。

40

## 【 0 8 1 3】

別の実施形態によれば、本発明は、 $A^1$ が酸素原子を表わす、上で定義されたような本発明による式Iの化合物に関する。本発明者らはここで、2-オキソ-ピペリジニル誘導体または2-オキソ-アゼパニル誘導体と称する。

## 【 0 8 1 4】

別の実施形態によれば、本発明は、 $X$ が $CONR^7R^8$ であり、特に $CONH_2$ である、上で定義されたような本発明による式Iの化合物に関する。本発明者らはここで、2-オキソ(もしくはチオキソ)-ピペリジニルまたは2-オキソ(もしくはチオキソ)-アゼパニルのアミド誘導体と称する。

## 【 0 8 1 5】

50

別の実施形態によれば、本発明は、 $R^6$ が水素、 $C1 \sim 4$ アルキル、または $CH_2-R^{6a}$ 基を表し、ここで $R^{6a}$ が複素環を表わす、上で定義されたような本発明による式Iの化合物に関する。最も好ましくは、 $R^6$ は $C1 \sim 4$ アルキルであり、特にエチルである。 $R^6$ がエチルである場合、本発明者らは、2-(2-オキソ(もしくはチオキソ)-1-ピペリジニル)ブタンアミド誘導体または2-(2-オキソ(もしくはチオキソ)-1-アゼパニル)ブタンアミド誘導体と称する。

#### 【0816】

別の実施形態によれば、本発明は、 $R^6$ が結合している炭素原子がS配置である、上で定義されたような本発明による式Iの化合物に関する。 $R^6$ がエチルであり、Aが酸素であり、そしてXが $CONR^7R^8$ である場合、本発明者らは、(2S)-2-(2-オキソ-1-ピペリジニル)ブタンアミド誘導体または(2S)-2-(2-オキソ-1-アゼパニル)ブタンアミド誘導体と称する。

10

#### 【0817】

1つの実施形態によれば、本発明は、 $R^2$  ( $n=1$ の場合)、 $R^3$ および $R^4$ が、同一または異なり、そして各々が独立して、水素、ハロゲン、ニトロ、ニトロオキシ、シアノ、カルボキシ、アミド、スルホン酸、スルホンアミド、アルキル、アルケニル、アルキニル、エステル、エーテル、アリール、複素環、アシル誘導体、スルホニル誘導体またはスルフィニル誘導体であり；

$R^1$  (存在する場合)、 $R^2$  ( $n=0$ の場合)および $R^5$ が水素であり；

$R^6$ が、水素、アルキル、アリールまたは $-CH_2-R^{6a}$ であり、ここで $R^{6a}$ は、アリール、複素環、ハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、ニトロまたはシアノであり；

ただし、 $R^6$ が水素である場合、Xは $-CONR^7R^8$ であり、そしてこの化合物は、(2R)-2-[(6R)-6-メチル-2-オキソアゼパニル]-3-フェニルプロパン酸メチルでも(2S)-2-[(4R)-4-メチル-2-オキソアゼパニル]-3-フェニルプロパン酸メチルでもない、上で定義されたような化合物に関する。

20

#### 【0818】

この実施形態によれば、この化合物は一般に、 $R^6$ がベンジルである場合、Xは $-COOCH_3$ であって $n=1$ であり、 $R^3$ と $R^4$ との両方が水素である場合、 $R^2$ はメチルとは異なり、そして $R^2$ と $R^3$ との両方が水素である場合、 $R^4$ はメチルとは異なるような化合物である。

#### 【0819】

別の実施形態によれば、本発明は、 $R^2$  ( $n=1$ の場合)、 $R^3$ および $R^4$ は、同一または異なり、そして各々が独立して、水素；シアノ；カルボキシ；アミド；

30

$C1 \sim 12$ アルキル (各々が必要に応じて、ヒドロキシ、ハロゲン、シアノ、チオシアナト、アルコキシ、アジド、アルキルチオ、シクロアルキル、アシル、アリールおよび複素環から選択される1個以上の置換基により置換されている)；

$C2 \sim 12$ アルケニル (各々が必要に応じて、ハロゲン、シアノ、チオシアナト、アジド、アルキルチオ、アルキル、アリールおよびアシルから選択される1個以上の置換基により置換されている)；

$C2 \sim 12$ アルキニル (各々が必要に応じて、ハロゲン、シアノ、チオシアナト、アジド、アルキルチオ、アルキル、アリールおよびアシル；式 $-CO-R^{11}$ のアシル誘導体から選択される1個以上の置換基により置換されており、ここで $R^{11}$ は、 $C1 \sim 12$ アルキル、 $C2 \sim 12$ アルケニル、 $C2 \sim 12$ アルキニル、複素環およびアリールから選択される)；

40

式 $-CO-O-R^{11}$ のエステル (ここで $R^{11}$ は、 $C1 \sim 12$ アルキル、 $C2 \sim 12$ アルケニル、 $C2 \sim 12$ アルキニルおよびアリールから選択される)；

トリアゾリル、テトラゾリル、ピロリジニル、ピリジル、1-オキシドピリジル、チオホルホルニル、ベンゾジオキソリル、フリル、オキサゾリル、ピリミジニル、ピロリル、チアジアゾリル、チアゾリル、チエニルおよびピペラジニルから選択される複素環 (各々が必要に応じて、ハロゲン、アルキル、置換アルキル、アルコキシ、ニトロ、アミノ、アシルおよびフェニルから選択される1個以上の置換基により置換されている)；

アリール (各々が必要に応じて、 $C1 \sim 6$ アルキル、 $C1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C1 \sim 6$ アルコキシ、 $C1 \sim 6$ アルキルチオ、アミノ、アジド、スルホニル、アリールおよびニトロから選択される1個以上の置換基により置換されている)

50

である、上で定義されたような化合物に関する。

【0820】

別の実施形態によれば、本発明は、 $R^2$  ( $n=1$ の場合)、 $R^3$ および $R^4$ は、同一または異なり、そして各々が独立して、水素；

C1~7アルキル（各々が必要に応じて、ヒドロキシ、ハロゲン、シアノ、チオシアナト、アルコキシ、アジド、アルキルチオ、シクロプロピル、アシルおよびフェニルから選択される1個以上の置換基により置換されている）；

C2~6アルケニル（各々が必要に応じて、ハロゲン、シアノ、チオシアナト、アジド、アルキルチオ、シクロアルキル、フェニルおよびアシルから選択される1個以上の置換基により置換されている）；

10

C2~6アルキニル（各々が必要に応じて、ハロゲン、シアノ、チオシアナト、アジド、アルキルチオ、シクロアルキル、フェニルおよびアシルから選択される1個以上の置換基により置換されている）；

テトラゾリル、ピロリジニル、ピリジル、フリル、ピロリル、チアゾリルおよびチエニルから選択される複素環（各々が必要に応じて、ハロゲン、アルキル、ハロゲンで置換されたアルキル、アシル、アルコキシ、ニトロ、アミノおよびフェニルから選択される1個以上の置換基により置換されている）；

フェニル（各々が必要に応じて、C1~6アルキル、ハロゲンで置換されたアルキル、ハロゲン、アルコキシ、アミノ、アジド、スルホニル、フェニルおよびニトロから選択される1個以上の置換基により置換されている）

20

である、上で定義されたような化合物に関する。

【0821】

別の実施形態によれば、本発明は、 $n=1$ の場合には基 $R^2$ 、 $R^3$ および $R^4$ から、または $n=0$ の場合には基 $R^3$ および $R^4$ から選択される、 $R$ 置換基のうちの少なくとも1つが、独立して、C1~4-アルキルまたはC3~7-シクロアルキルを表わし、必要に応じて、1個以上のハロゲン、ヒドロキシ、低級アルキルおよび/またはアジドにより置換されている、上で定義されたような化合物に関する。

【0822】

別の実施形態によれば、本発明は、 $n=1$ の場合には基 $R^2$ 、 $R^3$ および $R^4$ から、または $n=0$ の場合には基 $R^3$ および $R^4$ から選択される、 $R$ 置換基のうちの少なくとも1つが、1個以上のハロゲンまたは/および低級アルキルにより必要に応じて置換されたビニルを独立して表わす、上で定義されたような化合物に関する。

30

【0823】

別の実施形態によれば、本発明は、 $n=1$ の場合には基 $R^2$ 、 $R^3$ および $R^4$ から、または $n=0$ の場合には基 $R^3$ および $R^4$ から選択される、 $R$ 置換基のうちの少なくとも1つが独立して、エチニル、プロピニルまたはブチニルを表わし、必要に応じて1個以上のハロゲンおよび/または低級アルキルにより置換されている、上で定義されたような化合物に関する。

【0824】

別の実施形態によれば、本発明は、 $n=1$ の場合には基 $R^2$ 、 $R^3$ および $R^4$ から、または $n=0$ の場合には基 $R^3$ および $R^4$ から選択される、 $R$ 置換基のうちの少なくとも1つが独立して、1個以上のハロゲン、低級アルキル、アジドおよび/またはニトロにより必要に応じて置換されているフェニルを独立して表わす、上で定義されたような化合物に関する。

40

【0825】

別の実施形態によれば、本発明は、 $n=1$ の場合には基 $R^2$ 、 $R^3$ および $R^4$ から、または $n=0$ の場合には基 $R^3$ および $R^4$ から選択される、 $R$ 置換基のうちの少なくとも1つが独立して、1個以上のハロゲン、アシル、シアノまたは/および低級アルキルにより必要に応じて置換されている、2-チエニルまたは3-チエニルを表わす、上で定義されたような化合物に関する。

【0826】

特定の実施形態によれば、本発明は、 $n=1$ の場合には基 $R^3$ 、 $R^4$ および $R^2$ から、または $n=0$ の場合には基 $R^3$ および $R^4$ から選択される、 $R$ 置換基のうちの少なくとも1つが、ヒドロキシメ

50

チル、プロピル、ブチル、3,3,3-トリフルオロプロピル、2,2,2-トリフルオロエチル、シクロプロピルメチル、ヨードメチル、アジドメチル、2-チエニル、3-チエニル、フェニル、3-クロロフェニル、3-アジドフェニル、2,2-ジフルオロビニル、2,2-ジブロモビニル、2,2-ジクロロビニル、2-エチニル、5-メチル-2-チエニル、5-ホルミル-2-エチニル、5-シアノ-2-チエニル、3-ブromo-2-チエニル、4-メチル-2-チエニル、3,3,3-トリフルオロ-1-プロピニル、1-プロピニル、シクロプロピルエチニル、3-メチル-1-ブチニル、1-ブチニル、2,2-ジフルオロプロピル、2-クロロ-2,2-ジフルオロエチル、2-ブromo-2,2-ジフルオロエチルおよび2-ヨード-2,2-ジフルオロエチルである、上で定義されたような化合物に関する。

【0827】

10

なお別の実施形態によれば、本発明は、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^4$ および $R^5$ が水素である、上で定義されたような化合物に関する。

【0828】

別の実施形態によれば、本発明は、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ および $R^5$ が水素である、上で定義されたような化合物に関する。

【0829】

別の実施形態によれば、本発明は、 $n=1$ であり、そして $R^1$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ および $R^5$ が水素である、上で定義されたような化合物に関する。

【0830】

上記範囲のすべてにおいて、 $R^6$ が結合している炭素原子が不斉である場合、この炭素原子は「S」配置であり得る。

20

【0831】

上で定義されたような本発明の代表的な化合物は、2-[5-(ヒドロキシメチル)-2-オキソ-1-ピペリジニル]ブタンアミド、2-(2-オキソ-5-プロピル-1-ピペリジニル)ブタンアミド、2-12-オキソ-5-(3,3,3-トリフルオロプロピル)-1-ピペリジニル]ブタンアミド、2-[5-(シクロプロピルメチル)-2-オキソ-1-ピペリジニル]ブタンアミド、2-[5-(ヨードメチル)-2-オキソ-1-ピペリジニル]ブタンアミド、2-[5-(アジドメチル)-2-オキソ-1-ピペリジニル]ブタンアミド、2-(2-オキソ-5-フェニル-1-ピペリジニル)ブタンアミド、2-[2-オキソ-5-(2-チエニル)-1-ピペリジニル]ブタンアミド、2-[2-オキソ-5-(3-チエニル)-1-ピペリジニル]ブタンアミド、2-[5-(3-クロロフェニル)-2-オキソ-1-ピペリジニル]ブタンアミド、2-[5-(3-アジドフェニル)-2-オキソ-1-ピペリジニル]ブタンアミド、2-[5-(2,2-ジフルオロビニル)-2-オキソ-1-ピペリジニル]ブタンアミド、2-[5-(2,2-ジブロモビニル)-2-オキソ-1-ピペリジニル]ブタンアミド、2-[5-(2,2-ジクロロビニル)-2-オキソ-1-ピペリジニル]ブタンアミド、2-(5-エチニル-2-オキソ-1-ピペリジニル)ブタンアミド、2-[5-(5-メチル-2-チエニル)-2-オキソ-1-ピペリジニル]ブタンアミド、2-[5-(5-ホルミル-2-チエニル)-2-オキソ-1-ピペリジニル]ブタンアミド、2-[5-(5-シアノ-2-チエニル)-2-オキソ-1-ピペリジニル]ブタンアミド、2-[5-(3-ブromo-2-チエニル)-2-オキソ-1-ピペリジニル]ブタンアミド、2-[5-(4-メチル-2-チエニル)-2-オキソ-1-ピペリジニル]ブタンアミド、2-[2-オキソ-5-(3,3,3-トリフルオロ-1-プロピニル)-1-ピペリジニル]ブタンアミド、2-[2-オキソ-5-(1-プロピニル)-1-ピペリジニル]ブタンアミド、2-[5-(シクロプロピルエチニル)-2-オキソ-1-ピペリジニル]ブタンアミド、2-[5-(3-メチル-1-ブチニル)-2-オキソ-1-ピペリジニル]ブタンアミド、2-[5-(1-ブチニル)-2-オキソ-1-ピペリジニル]ブタンアミド、2-[5-(2,2-ジフルオロプロピル)-2-オキソ-1-ピペリジニル]ブタンアミド、2-[5-(2-クロロ-2,2-ジフルオロエチル)-2-オキソ-1-ピペリジニル]ブタンアミド、2-[5-(2-ブromo-2,2-ジフルオロエチル)-2-オキソ-1-ピペリジニル]ブタンアミド、2-[4-(ヒドロキシメチル)-2-オキソ-1-ピペリジニル]ブタンアミド、2-(2-オキソ-4-プロピル-1-ピペリジニル)ブタンアミド、2-[2-オキソ-4-(3,3,3-トリフルオロプロピル)-1-ピペリジニル]ブタンアミド、2-14-(シクロプロピルメチル)-2-オキソ-1-ピペリジニル]ブタンアミド、2-[4-(ヨードメチル)-2-オキソ-1-ピペリジニル]ブタンアミド、2-[4-(アジドメチル)-2-オキソ-1-ピペリジニル]ブタンアミド、2-(2-オキソ-4-フェニル-1-ピペリジニル)ブタン

30

40

50

アミド、2-12-オキソ-4-(2-チエニル)-1-ピペリジニル]ブタンアミド、2-[2-オキソ-4-(3-チエニル)-1-ピペリジニル]ブタンアミド、2-[4-(3-クロロフェニル)-2-オキソ-1-ピペリジニル]ブタンアミド、2-[4-(3-アジドフェニル)-2-オキソ-1-ピペリジニル]ブタンアミド、2-[4-(2,2-ジフルオロビニル)-2-オキソ-1-ピペリジニル]ブタンアミド、2-[4-(2,2-ジプロモビニル)-2-オキソ-1-ピペリジニル]ブタンアミド、2-[4-(2,2-ジクロロビニル)-2-オキソ-1-ピペリジニル]ブタンアミド、2-(4-エチニル-2-オキソ-1-ピペリジニル)ブタンアミド、2-[4-(5-メチル-2-チエニル)-2-オキソ-1-ピペリジニル]ブタンアミド、2-[4-(5-ホルミル-2-チエニル)-2-オキソ-1-ピペリジニル]ブタンアミド、2-[4-(5-シアノ-2-チエニル)-2-オキソ-1-ピペリジニル]ブタンアミド、2-[4-(3-プロモ-2-チエニル)-2-オキソ-1-ピペリジニル]ブタンアミド、2-[4-(4-メチル-2-チエニル)-2-オキソ-1-ピペリジニル]ブタンアミド、2-[2-オキソ-4-(3,3,3-トリフルオロ-1-プロピニル)-1-ピペリジニル]ブタンアミド、2-[2-オキソ-4-(1-プロピニル)-1-ピペリジニル]ブタンアミド、2-[4-(シクロプロピルエチニル)-2-オキソ-1-ピペリジニル]ブタンアミド、2-[4-(3-メチル-1-ブチニル)-2-オキソ-1-ピペリジニル]ブタンアミド、2-[4-(1-ブチニル)-2-オキソ-1-ピペリジニル]ブタンアミド、2-[4-(2,2-ジフルオロプロピル)-2-オキソ-1-ピペリジニル]ブタンアミド、2-[4-(2-クロロ-2,2-ジフルオロエチル)-2-オキソ-1-ピペリジニル]ブタンアミド、2-14-(2-プロモ-2,2-ジフルオロエチル)-2-オキソ-1-ピペリジニル]ブタンアミド、2-[4-(2,2,2-トリフルオロエチル)-2-オキソ-1-ピペリジニル]ブタンアミド、2-[5-(ヒドロキシメチル)-2-オキソ-1-アゼパニル]ブタンアミド、2-(2-オキソ-5-プロピル-1-アゼパニル)ブタンアミド、2-[2-オキソ-5-(3,3,3-トリフルオロプロピル)-1-アゼパニル]ブタンアミド、2-(5-(シクロプロピルメチル)-2-オキソ-1-アゼパニル]ブタンアミド、2-[5-(ヨードメチル)-2-オキソ-1-アゼパニル]ブタンアミド、2-[5-(アジドメチル)-2-オキソ-1-アゼパニル]ブタンアミド、2-(2-オキソ-5-フェニル-1-アゼパニル)ブタンアミド、2-[2-オキソ-5-(2-チエニル)-1-アゼパニル]ブタンアミド、2-[2-オキソ-5-(3-チエニル)-1-アゼパニル]ブタンアミド、2-[5-(3-クロロフェニル)-2-オキソ-1-アゼパニル]ブタンアミド、2-[5-(3-アジドフェニル)-2-オキソ-1-アゼパニル]ブタンアミド、2-[5-(2,2-ジフルオロビニル)-2-オキソ-1-アゼパニル]ブタンアミド、2-[5-(2,2-ジプロモビニル)-2-オキソ-1-アゼパニル]ブタンアミド、2-[5-(2,2-ジクロロビニル)-2-オキソ-1-アゼパニル]ブタンアミド、2-(5-エチニル-2-オキソ-1-アゼパニル)ブタンアミド、2-[5-(5-メチル-2-チエニル)-2-オキソ-1-アゼパニル]ブタンアミド、2-[5-(5-ホルミル-2-チエニル)-2-オキソ-1-アゼパニル]ブタンアミド、2-[5-(5-シアノ-2-チエニル)-2-オキソ-1-アゼパニル]ブタンアミド、2-[5-(3-プロモ-2-チエニル)-2-オキソ-1-アゼパニル]ブタンアミド、2-[5-(4-メチル-2-チエニル)-2-オキソ-1-アゼパニル]ブタンアミド、2-[2-オキソ-5-(3,3,3-トリフルオロ-1-プロピニル)-1-アゼパニル]ブタンアミド、2-[2-オキソ-5-(1-プロピニル)-1-アゼパニル]ブタンアミド、2-[5-(シクロプロピルエチニル)-2-オキソ-1-アゼパニル]ブタンアミド、2-[5-(3-メチル-1-ブチニル)-2-オキソ-1-アゼパニル]ブタンアミド、2-[5-(1-ブチニル)-2-オキソ-1-アゼパニル]ブタンアミド、2-[5-(2,2-ジフルオロプロピル)-2-オキソ-1-アゼパニル]ブタンアミド、2-[5-(2-クロロ-2,2-ジフルオロエチル)-2-オキソ-1-アゼパニル]ブタンアミド、2-[5-(2-プロモ-2,2-ジフルオロエチル)-2-オキソ-1-アゼパニル]ブタンアミド、2-[5-(2,2,2-トリフルオロエチル)-2-オキソ-1-アゼパニル]ブタンアミド、2-[6-(ヒドロキシメチル)-2-オキソ-1-アゼパニル]ブタンアミド、2-(2-オキソ-6-プロピル-1-アゼパニル)ブタンアミド、2-[2-オキソ-6-(3,3,3-トリフルオロプロピル)-1-アゼパニル]ブタンアミド、2-[6-(シクロプロピルメチル)-2-オキソ-1-アゼパニル]ブタンアミド、2-[6-(ヨードメチル)-2-オキソ-1-アゼパニル]ブタンアミド、2-16-(アジドメチル)-2-オキソ-1-アゼパニル]ブタンアミド、2-(2-オキソ-6-フェニル-1-アゼパニル)ブタンアミド、2-[2-オキソ-6-(2-チエニル)-1-アゼパニル]ブタンアミド、2-[2-オキソ-6-(3-チエニル)-1-アゼパニル]ブタンアミド、2-[6-(3-クロロフェニル)-2-オキソ-1-アゼパニル]ブタンアミド、2-[6-(3-アジドフェニル)-2-オキソ-1-アゼパニル]ブタンアミド、2-[6-(2,2-ジフルオロビニル)-2-オキソ-1-アゼパニル]ブタンアミド、2-[6-(2,2-ジプロモビニル)-2-オキソ-1-アゼパニル]ブタンアミド

、2-[6-(2,2-ジクロロビニル)-2-オキソ-1-アゼパニル]ブタンアミド、2-(6-エチニル-2-オキソ-1-アゼパニル)ブタンアミド、2-[6-(5-メチル-2-チエニル)-2-オキソ-1-アゼパニル]ブタンアミド、2-[6-(5-ホルミル-2-チエニル)-2-オキソ-1-アゼパニル]ブタンアミド、2-[6-(5-シアノ-2-チエニル)-2-オキソ-1-アゼパニル]ブタンアミド、2-[6-(3-プロモ-2-チエニル)-2-オキソ-1-アゼパニル]ブタンアミド、2-[6-(4-メチル-2-チエニル)-2-オキソ-1-アゼパニル]ブタンアミド、2-[2-オキソ-6-(3,3,3-トリフルオロ-1-プロピニル)-1-アゼパニル]ブタンアミド、2-[2-オキソ-6-(1-プロピニル)-1-アゼパニル]ブタンアミド、2-[6-(シクロプロピルエチニル)-2-オキソ-1-アゼパニル]ブタンアミド、2-[6-(3-メチル-1-ブチニル)-2-オキソ-1-アゼパニル]ブタンアミド、2-[6-(1-ブチニル)-2-オキソ-1-アゼパニル]ブタンアミド、2-[6-(2,2-ジフルオロプロピル)-2-オキソ-1-アゼパニル]ブタンアミド、2-[6-(2-クロロ-2,2-ジフルオロエチル)-2-オキソ-1-アゼパニル]ブタンアミド、2-[6-(2-プロモ-2,2-ジフルオロエチル)-2-オキソ-1-アゼパニル]ブタンアミド、2-[6-(2,2,2-トリフルオロエチル)-2-オキソ-1-アゼパニル]ブタンアミド、2-[4-(ヒドロキシメチル)-2-オキソ-1-アゼパニル]ブタンアミド、2-(2-オキソ-4-プロピル-1-アゼパニル)ブタンアミド、2-[2-オキソ-4-(3,3,3-トリフルオロプロピル)-1-アゼパニル]ブタンアミド、2-14-(シクロプロピルメチル)-2-オキソ-1-アゼパニル]ブタンアミド、2-[4-(ヨードメチル)-2-オキソ-1-アゼパニル]ブタンアミド、2-[4-(アジドメチル)-2-オキソ-1-アゼパニル]ブタンアミド、2-(2-オキソ-4-フェニル-1-アゼパニル)ブタンアミド、2-[2-オキソ-4-(2-チエニル)-1-アゼパニル]ブタンアミド、2-[2-オキソ-4-(3-チエニル)-1-アゼパニル]ブタンアミド、2-f4-(3-クロロフェニル)-2-オキソ-1-アゼパニル]ブタンアミド、2-[4-(3-アジドフェニル)-2-オキソ-1-アゼパニル]ブタンアミド、2-[4-(2,2-ジフルオロビニル)-2-オキソ-1-アゼパニル]ブタンアミド、2-[4-(2,2-ジプロモビニル)-2-オキソ-1-アゼパニル]ブタンアミド、2-[4-(2,2-ジクロロビニル)-2-オキソ-1-アゼパニル]ブタンアミド、2-(4-エチニル-2-オキソ-1-アゼパニル)ブタンアミド、2-[4-(5-メチル-2-チエニル)-2-オキソ-1-アゼパニル]ブタンアミド、2-[4-(5-ホルミル-2-チエニル)-2-オキソ-1-アゼパニル]ブタンアミド、2-[4-(5-シアノ-2-チエニル)-2-オキソ-1-アゼパニル]ブタンアミド、2-[4-(3-プロモ-2-チエニル)-2-オキソ-1-アゼパニル]ブタンアミド、2-[4-(4-メチル-2-チエニル)-2-オキソ-1-アゼパニル]ブタンアミド、2-[2-オキソ-4-(3,3,3-トリフルオロ-1-プロピニル)-1-アゼパニル]ブタンアミド、2-[2-オキソ-4-(1-プロピニル)-1-アゼパニル]ブタンアミド、2-[4-(シクロプロピルエチニル)-2-オキソ-1-アゼパニル]ブタンアミド、2-[4-(3-メチル-1-ブチニル)-2-オキソ-1-アゼパニル]ブタンアミド、2-[4-(1-ブチニル)-2-オキソ-1-アゼパニル]ブタンアミド、2-[4-(2,2-ジフルオロプロピル)-2-オキソ-1-アゼパニル]ブタンアミド、2-[4-(2-クロロ-2,2-ジフルオロエチル)-2-オキソ-1-アゼパニル]ブタンアミド、2-[4-(2-プロモ-2,2-ジフルオロエチル)-2-オキソ-1-アゼパニル]ブタンアミド、2-[4-(2,2,2-トリフルオロエチル)-2-オキソ-1-アゼパニル]ブタンアミドからなる群より選択される。

10

20

30

## 【0832】

以下の化合物を用いて結果が得られた：

(2S)-2-[5-(ヨードメチル)-2-オキソ-1-ピペリジニル]ブタンアミド、  
 (2S)-2-[5-(アジドメチル)-2-オキソ-1-ピペリジニル]ブタンアミド、  
 2-(2-オキソ-5-フェニル-1-ピペリジニル)ブタンアミド、  
 (2S)-2-[4-(ヨードメチル)-2-オキソ-1-ピペリジニル]ブタンアミド、  
 2-[5-(ヨードメチル)-2-オキソ-1-アゼパニル]ブタンアミド。

40

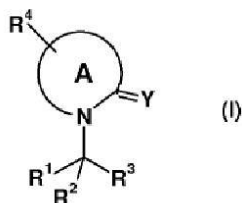
## 【0833】

xv) 国際特許出願公開番号WO2008/132139

いくつかの実施形態において、これらの化合物は、以下：

## 【0834】

## 【化 8 8】



## 【 0 8 3 5】

のような式(I)の化合物であり、式(I)において、

Yは、OまたはSである。いくつかの実施形態において、YはOである。R1は、水素またはC-|\_6アルキルであり；

R2は水素であり；

R3は、-CONR5R6、-COR7、イミダゾリル、イミダゾピリジニル、イミダゾピリダジニルであり；R5、R6は、同一または異なり、そして独立して、水素およびC-|\_6アルキルから選択され；

R7は、C<|\_6アルキルであり；

Aは、イミダゾリジン-1-イル、1,3-オキサゾリジン-3-イル、2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル、1,3-チアゾール-3(2H)-イル、1,3-チアゾリジン-3-イル、ピペリジン-1-イル、アゼパン-1-イル、5,6-ジヒドロ-4H-チエノ[3,2-b]ピロール-4-イル、ヘキサヒドロ-4H-チエノ[3,2-b]ピロール-4-イル、2,3-ジヒドロ-1H-チエノ[3,4-b]ピロール-1-イル、1,3-ベンゾチアゾール-3(2H)-イル、1,3-ベンゾオキサゾール-3(2H)-イル、ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-1(2H)-イル、3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル、3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル、1,3,4,5-テトラヒドロ-2H-2-ベンゾアゼピン-2-イル、1,2,4,5-テトラヒドロ-3H-3-ベンゾアゼピン-3-イルからなる群より選択される、単環式または二環式の複素環式部分であり；R4は、Aが単環式複素環であるか二環式複素環であるかに依存して、R<sup>a</sup>またはR<sup>b</sup>のいずれかであり；

Aが単環式複素環式部分である場合、R<sup>a</sup>はR<sup>a</sup>であり、これは、水素；必要に応じてハロゲン、C-1.4アルコキシ、C-1.4アルキルチオ、アジド、ニトロオキシまたはアリールから選択される置換基により置換されたC-|.gアルキル；必要に応じてハロゲンにより置換されたC2~6アルケニル；必要に応じてハロゲンにより置換されたC2~6アルキニル；アジド；アルコキシカルボニルアミノ；アリールスルホニルオキシ；置換もしくは非置換のアリール；または3員~8員の置換もしくは非置換の複素環からなる群より選択され；

Aが二環式複素環式部分である場合、R<sup>a</sup>はR<sup>a</sup>であり、これは、水素；ニトロ；シアノ；ハロゲン；複素環；アミノ；アリール；少なくとも1個のハロゲンにより置換されたC-|.gアルキル；または少なくとも1個のハロゲンにより置換されたC-|.gアルコキシ；を含む群またはこれらからなる群より選択される。

## 【 0 8 3 6】

いくつかの実施形態において、これらの化合物は、以下のとおりである：

A=Yが2-オキソ-ピペリジン-1-イル、2-オキソ-アゼパン-1-イル、2-オキソ-1,3-ベンゾチアゾール-3(2H)-イルまたは2-オキソ-1,3-ベンゾオキサゾール-3(2H)-イルから選択される化合物については、R3は、イミダゾリル、イミダゾピリジニルまたはイミダゾピリダジニルから選択されなければならない。

## 【 0 8 3 7】

A=Yが5-オキソイミダゾリジン-1-イルであり、R<sup>a</sup>およびR<sup>b</sup>が水素であり、R3が-CONR5R6であり、R5およびR6が上で定義されたとおりである化合物については、R<sup>a</sup>は、アルキル、アラキルまたは置換アラキルではあり得ない。

## 【 0 8 3 8】

A=Yが2-オキソ-ピペリジン-1-イルおよび2-オキソ-アゼパン-1-イルのいずれかであり、R<sup>a</sup>、R<sup>b</sup>およびR<sup>a</sup>が全て水素である場合、R<sup>a</sup>は2-フェニルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-

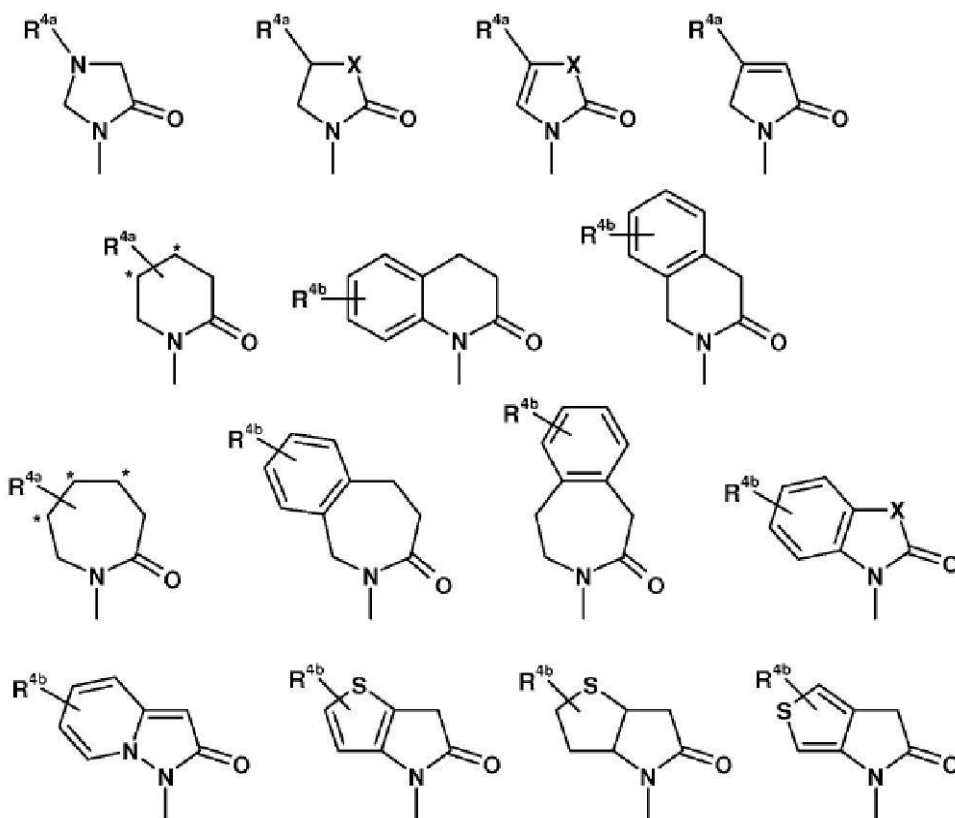
イルではあり得ない。

【0839】

特定の実施形態において、A=Yは：

【0840】

【化89】



10

20

【0841】

からなるリストより選択され、ここでXは、OまたはSであり、より特定の実施形態においてはOであり；別の実施形態において、XはSである。

30

【0842】

上記図示におけるアスタリスクは、置換基R^aの結合部位を示す。

【0843】

特定の実施形態において、R^aが-CONR^5R^6であり、R^aがC-μgアルキルである場合、R-1およびR^aが結合している炭素原子は、好ましくは、「S」配置にある。

【0844】

特定の実施形態において、R^aは、水素、メチル、エチルであり、そしてR^aは水素である。特定の実施形態において、R^3は-CONH2である。

【0845】

さらなる特定の実施形態において、R^aは、1H-イミダゾール-1-イル、1H-イミダゾール-4-イル、1H-イミダゾール-5-イル、イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イルまたはイミダゾ[1,2-b]ピリジン-3-イルである。特定の実施形態において、R^aは、ハロゲンで必要に応じて置換されたC-μgアルキル；またはフェニルである。

40

【0846】

別の実施形態において、R^bは、水素、ハロゲン、ニトロ、シアノ、または必要に応じてハロゲンにより置換されたC-μgアルキルである。

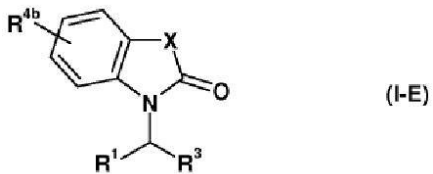
【0847】

なおさらなる実施形態において、式(I-E)：

【0848】



## 【化 9 0】



## 【 0 8 4 9】

を有する化合物、およびその幾何異性体、エナンチオマー、ジアステレオマーおよび混合物、またはその薬学的に受容可能な塩は、上記障害（特に、癲癇）の処置において使用され得、式(I-E)において、

Xは、OまたはSであり；

R-1は、水素またはC-|.gアルキルであり、より特定の実施形態においては、水素であり；

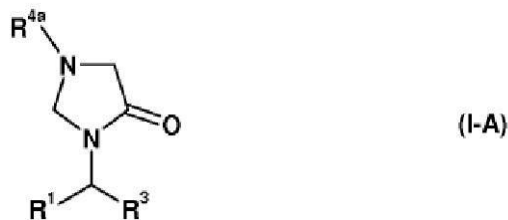
R3は、イミダゾリル、イミダゾピリジニル、イミダゾピリダジニルであり；R^bは、水素；ニトロ；シアノ；ハロゲン；必要に応じてハロゲンにより置換されたC-|.gアルキル；必要に応じてハロゲンにより置換されたC-|.gアルコキシである。

## 【 0 8 5 0】

本発明のさらなる局面は、式(I-A)：

## 【 0 8 5 1】

## 【化 9 1】



## 【 0 8 5 2】

を有する新規化合物、それらの幾何異性体、エナンチオマー、ジアステレオマーおよび混合物、またはその薬学的に受容可能な塩にあり、式(I-A)において、

R1は、水素またはC-|.gアルキルであり、好ましくは、水素、メチルまたはエチルであり；より特定の実施形態においては、R^aはエチルである。

## 【 0 8 5 3】

R3は、-CONH2、イミダゾリル、イミダゾピリジニル、イミダゾピリダジニルであり、好ましくは、R^aは-CONH2である。

## 【 0 8 5 4】

R^aは、水素またはアリーのいずれかであり；ただし、2-(5-オキソイミダゾリジン-1-イル)アセトアミドは除外される。好ましくは、R^aはアリー（例えば、フェニル）であり、これは好ましくは、ハロゲン、ニトロ、アルコキシによって、特にニトロによって、置換され得る。

## 【 0 8 5 5】

特定の実施形態において、R^aが-CONH2であり、そしてR^aがC-|.gアルキルである場合、R1およびR^aに結合している炭素原子は、好ましくは、「S」配置にある。

## 【 0 8 5 6】

本発明のさらなる局面は、式(I-B1またはI-B2)：

## 【 0 8 5 7】

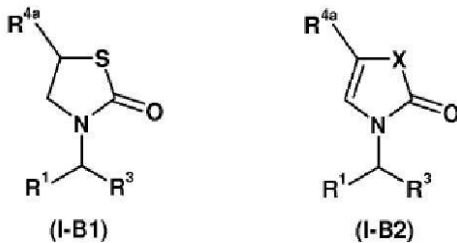
10

20

30

40

## 【化 9 2】



## 【 0 8 5 8 】

10

を有する新規化合物、それらの幾何異性体、エナンチオマー、ジアステレオマーおよび混合物、またはその薬学的に受容可能な塩にあり、式(I-B1およびI-B2)において、式(I-B2)におけるXは、SまたはOのいずれかであり、より特定の実施形態においては、Sであり；

R<sup>1</sup>は、水素またはC-1.gアルキルであり、好ましくは、水素、メチルまたはエチルであり；より特定の実施形態においては、R<sup>1</sup>はエチルである。

## 【 0 8 5 9 】

R<sup>3</sup>は、-CONH<sub>2</sub>、イミダゾリル、イミダゾピリジニル、イミダゾピリダジニルであり；好ましくは、R<sup>3</sup>は-CONH<sub>2</sub>である。

## 【 0 8 6 0 】

R<sup>4a</sup>は、水素；必要に応じてハロゲンまたはC-1.4アルコキシにより置換されたC-1.gアルキル；アリール；あるいは必要に応じてハロゲンにより置換されたC2.gアルケニルである。好ましくは、R<sup>4a</sup>は、必要に応じてハロゲンまたはC2~6アルケニル（ハロゲンもしくはアリールにより必要に応じて置換されている）により置換されたC-1.gアルキルである。より特定の実施形態において、R<sup>4a</sup>は、必要に応じてハロゲンまたはアリールにより置換されたC-1.gアルキルである。

20

## 【 0 8 6 1 】

特定の実施形態において、R<sup>1</sup>が-CONH<sub>2</sub>であり、そしてR<sup>1</sup>がC-1.gアルキルである場合、R<sup>1</sup>およびR<sup>1</sup>が結合している炭素原子は、好ましくは、「S」配置にある。

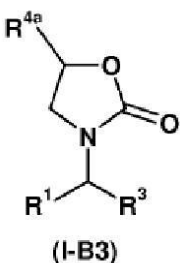
## 【 0 8 6 2 】

本発明のさらなる局面は、式(I-B3)：

30

## 【 0 8 6 3 】

## 【化 9 3】



40

## 【 0 8 6 4 】

を有する新規化合物、それらの幾何異性体、エナンチオマー、ジアステレオマーおよび混合物、またはその薬学的に受容可能な塩にあり、式(I-B3)において、

R<sup>1</sup>は、水素またはC-μgアルキルのいずれかであり、好ましくは、水素、メチルまたはエチルであり、；より好ましくは、R<sup>1</sup>はエチルである。

## 【 0 8 6 5 】

R<sup>3</sup>は、-CONH<sub>2</sub>、イミダゾリル、イミダゾピリジニル、イミダゾピリダジニルであり；好ましくは、R<sup>3</sup>は-CONH<sub>2</sub>であり、R<sup>4a</sup>は、必要に応じてハロゲンまたはC-1.4アルコキシにより置換されたC-1.gアルキル；アリール；あるいは必要に応じてハロゲンにより置換されたC

50

2<sub>g</sub>アルケニルである。好ましくは、R<sup>a</sup>は、必要に応じてハロゲンにより置換されたC-<sub>1</sub>.<sub>g</sub>アルキル、または必要に応じてハロゲンにより置換されたC2<sub>g</sub>アルケニルである。

【0866】

特定の実施形態において、R<sup>a</sup>が-CONH<sub>2</sub>であり、そしてR<sup>a</sup>がC-<sub>1</sub>.<sub>g</sub>アルキルである場合、R-<sub>1</sub>およびR<sup>a</sup>が結合している炭素原子は、好ましくは、「S」配置にある。

【0867】

本発明のさらなる局面は、式(I-C)：

【0868】

【化94】



10

【0869】

を有する新規化合物、それらの幾何異性体、エナンチオマー、ジアステレオマーおよび混合物、またはその薬学的に受容可能な塩にあり、式(I-C)において

R<sub>1</sub>は、水素またはC-<sub>1</sub>.<sub>g</sub>アルキルであり、特に、水素、メチルまたはエチルである。

【0870】

20

R<sub>3</sub>は、-CONH<sub>2</sub>、イミダゾリル、イミダゾピリジニル、イミダゾピリダジニルであり；特に、R<sup>a</sup>は-CONH<sub>2</sub>である。

【0871】

R<sup>a</sup>は、必要に応じてハロゲンまたはC-1.4アルコキシにより置換されたメチル、エチル、ブチル、非置換フェニル、あるいはハロゲン、C-<sub>1</sub>.<sub>g</sub>アルキル（必要に応じてハロゲンにより置換されている）またはC-1.4アルコキシにより置換されたフェニルであるか；あるいはR<sup>a</sup>は、必要に応じてハロゲンにより置換されたC2~6アルケニルである。好ましくは、R<sup>a</sup>は、必要に応じてハロゲン、非置換フェニルまたはハロゲンにより置換されたフェニルにより置換された、メチルである。

【0872】

30

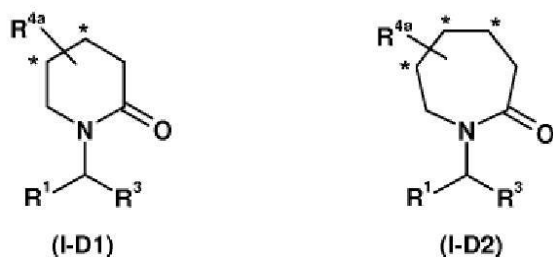
特定の実施形態において、R<sup>a</sup>が-CONH<sub>2</sub>であり、そしてR<sup>a</sup>がC-<sub>1</sub>.<sub>g</sub>アルキルである場合、R-<sub>1</sub>およびR<sup>a</sup>が結合している炭素原子は、好ましくは、「S」配置にある。

【0873】

本発明のさらなる局面は、式(I-D1またはI-D2)：

【0874】

【化95】



40

【0875】

を有する化合物、それらの幾何異性体、エナンチオマー、ジアステレオマーおよび混合物、またはその薬学的に受容可能な塩にあり、式(I-D1およびI-D2)において、

R-<sub>1</sub>は、水素またはC-<sub>1</sub>.<sub>g</sub>アルキルであり、特に、水素であり；R<sub>3</sub>は、イミダゾリル、イミダゾピリジニルまたはイミダゾピリダジニルである。1つの実施形態において、R<sup>a</sup>は、1H-イミダゾール-1-イル、1H-イミダゾール-4-イル、1H-イミダゾール-5-イル、イミダゾ

50

[1,2-a]ピリジン-3-イルまたはイミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イルである。より特定の1つの実施形態において、R<sup>a</sup>は、1H-イミダゾール-1-イル、1H-イミダゾール-4-イル、1H-イミダゾール-5-イル、イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イルであり；R<sup>a</sup>は、水素、必要に応じてハロゲンまたはC-1.4アルコキシにより置換されたC-1.4gアルキル；アリール；あるいは必要に応じてハロゲンにより置換されたC2~6アルケニルである。特定の実施形態において、R<sup>a</sup>は、必要に応じてハロゲンにより置換されたC-1.4gアルキル；アリール；または必要に応じてハロゲンにより置換されたC2~6アルケニルである。より特定の実施形態において、R<sup>a</sup>は、必要に応じてハロゲンにより置換されたC-1.4gアルキル；またはアリールであり；例えば、プロピルまたはフェニルであり；

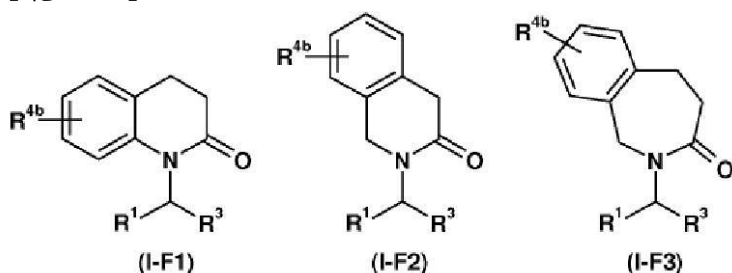
ただし、R<sup>a</sup>およびR<sup>a</sup>が水素である場合、R<sup>a</sup>は、2-フェニルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イルではない。

【0876】

本発明のさらなる局面は、式(I-F1、I-F2またはI-F3)：

【0877】

【化96】



【0878】

を有する化合物、それらの幾何異性体、エナンチオマー、ジアステレオマーおよび混合物、またはその薬学的に受容可能な塩にあり、式(I-F1、I-F2およびI-F3)において、

R-1は、水素またはC-1.4gアルキルであり、好ましくは、水素、メチルまたはエチルであり；より好ましくは、R<sup>a</sup>は水素である。

【0879】

R3は、-CONH2、イミダゾリル、イミダゾピリジニルまたはイミダゾピリダジニルであり；より特定の実施形態において、R3は、-CONH2、1H-イミダゾール-1-イル、1H-イミダゾール-4-イル、1H-イミダゾール-5-イル、イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イルまたはイミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イルである。R<sup>b</sup>は、水素；ハロゲン；ニトロ；シアノ；必要に応じてハロゲンにより置換されたC1.4アルキル；必要に応じてハロゲンにより置換されたC-1.4アルコキシである。より特定の実施形態において、R<sup>a</sup>は、水素、ハロゲンまたはシアノであり、より具体的には、ハロゲンである。

【0880】

特定の実施形態において、R<sup>a</sup>が-CONH2であり、そしてR<sup>a</sup>がC-1.4gアルキルである場合、R<sup>1</sup>およびR<sup>3</sup>が結合している炭素原子は、好ましくは、「S」配置にある。

【0881】

本発明のさらなる局面は、式(I-F4)：

【0882】

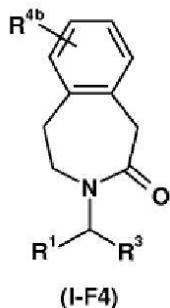
10

20

30

40

## 【化 9 7】



10

## 【 0 8 8 3】

を有する化合物、それらの幾何異性体、エナンチオマー、ジアステレオマーおよび混合物、またはその薬学的に受容可能な塩にあり、式(I-F4)において、

R-1は、水素またはC-1.4アルキルであり、好ましくは水素であり；

R3は、イミダゾリル、イミダゾピリジニルまたはイミダゾピリダジニルであり；より特定すると、R^は、1H-イミダゾール-1-イル、1H-イミダゾール-4-イル、1H-イミダゾール-5-イル、イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イルまたはイミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イルである。より特定すると、R^は、1H-イミダゾール-4-イルまたはイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イルである。

20

## 【 0 8 8 4】

R^bは、水素；ハロゲン；ニトロ；シアノ；必要に応じてハロゲンにより置換されたC-1.4アルキル；必要に応じてハロゲンにより置換されたC-1.4アルコキシであり；特に、R^は、水素、ハロゲンまたはシアノである。

## 【 0 8 8 5】

特定の実施形態において、R^が-CONH2であり、そしてR^がC-1.4アルキルである場合、R-1およびR^が結合している炭素原子は、好ましくは、「S」配置にある。

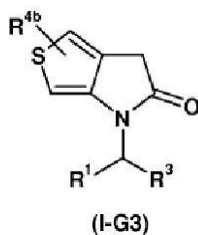
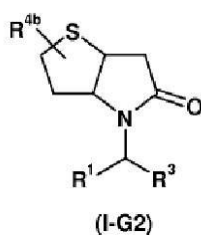
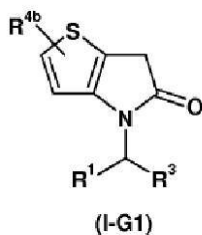
## 【 0 8 8 6】

本発明のさらなる局面は、式(I-G1、I-G2またはI-G3)：

## 【 0 8 8 7】

## 【化 9 8】

30



## 【 0 8 8 8】

のいずれかを有する化合物、それらの幾何異性体、エナンチオマー、ジアステレオマーおよび混合物、またはその薬学的に受容可能な塩にあり、式(I-G1、I-G2およびI-G3)において、

40

R-1は、水素またはC-1.4アルキルであり；好ましくは水素であり；

R3は、-CONH2、イミダゾリル、イミダゾピリジニル、イミダゾピリダジニルであり；より特定の実施形態において、R^は、-CONH2、1H-イミダゾール-1-イル、1H-イミダゾール-4-イル、1H-イミダゾール-5-イル、イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イルまたはイミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イルである。なおより特定の実施形態において、R3は、1H-イミダゾール-4-イルまたはイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イルであり；

R4Dは、水素；ハロゲン；必要に応じてハロゲンにより置換されたC-1.4アルキル；必要に応じてハロゲンにより置換されたC-1.4アルコキシである。

## 【 0 8 8 9】

50

本発明の特定の化合物は、(2S)-2-[3-(4-ニトロフェニル)-5-オキシイミダゾリジン-1-イル]ブタンアミド；(2S)-2-[3-(2,4-ジニトロフェニル)-5-オキシイミダゾリジン-1-イル]ブタンアミド；(2S)-2-(5-オキシ-3-フェニルイミダゾリジン-1-イル)ブタンアミド；2-[5-(ヨードメチル)-2-オキシ-1,3-オキサゾリジン-3-イル]ブタンアミド；2-(2-オキシ-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル)ブタンアミド；2-(2-オキシ-4-フェニル-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル)ブタンアミド；2-(4-メチル-2-オキシ-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル)ブタンアミド；(2S)-2-(2-オキシ-5-プロピル-1,3-チアゾール-3(2H)-イル)ブタンアミド；2-(2-オキシ-5-プロピル-1,3-チアゾール-3(2H)-イル)プロパンアミド；2-(5-ブチル-2-オキシ-1,3-チアゾリジン-3-イル)ブタンアミド；2-(5-ブチル-2-オキシ-1,3-チアゾリジン-3-イル)プロパンアミド；2-(2-オキシ-5-フェニル-1,3-チアゾリジン-3-イル)プロパンアミド；2-(2-オキシ-5-プロピル-1,3-チアゾリジン-3-イル)ブタンアミド；2-(2-オキシ-5-フェニル-1,3-チアゾリジン-3-イル)ブタンアミド；2-(2-オキシ-5-プロピル-1,3-チアゾリジン-3-イル)プロパンアミド；(2S)-2-[2-オキシ-5-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1,3-チアゾリジン-3-イル]ブタンアミド；1-{[6-クロロ-2-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル]メチル}ピペリジン-2-オン；1-(1H-イミダゾール-4-イルメチル)-5-プロピルピペリジン-2-オン；1-(1H-イミダゾール-1-イルメチル)-5-プロピルピペリジン-2-オン；1-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イルメチル)-5-プロピルピペリジン-2-オン；1-(1H-イミダゾール-1-イルメチル)-5-フェニルピペリジン-2-オン；1-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イルメチル)-5-フェニルピペリジン-2-オン；1-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イルメチル)-4-フェニルピペリジン-2-オン；1-(1H-イミダゾール-1-イルメチル)-4-フェニルピペリジン-2-オン；1-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イルメチル)-4-プロピルピペリジン-2-オン；1-(1H-イミダゾール-5-イルメチル)-4-プロピルピペリジン-2-オン；1-(1H-イミダゾール-1-イルメチル)-4-プロピルピペリジン-2-オン；1-{[6-クロロ-2-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル]メチル}アゼパン-2-オン；1-(1H-イミダゾール-5-イルメチル)-5-プロピルアゼパン-2-オン；5-プロピル-1-{[2-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]メチル}アゼパン-2-オン；5-フェニル-1-{[2-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]メチル}アゼパン-2-オン；1-(1H-イミダゾール-5-イルメチル)-6-プロピルアゼパン-2-オン；1-(1H-イミダゾール-4-イルメチル)-4-プロピルアゼパン-2-オン；4-(1H-イミダゾール-4-イルメチル)-4,6-ジヒドロ-5H-チエノ[3,2-b]ピロール-5-オン；2-(5-オキシ-5,6-ジヒドロ-4H-チエノ[3,2-b]ピロール-4-イル)アセトアミド；4-{[2-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]メチル}-4,6-ジヒドロ-5H-チエノ[3,2-b]ピロール-5-オン；4-{[2-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]メチル}ヘキサヒドロ-5H-チエノ[3,2-b]ピロール-5-オン；1-(1H-イミダゾール-4-イルメチル)-1H-チエノ[3,4-b]ピロール-2(3H)-オン；2-(6-クロロ-2-オキシ-1,3-ベンゾチアゾール-3(2H)-イル)アセトアミド；6-ブromo-3-(1H-イミダゾール-1-イルメチル)-1,3-ベンゾチアゾール-2(3H)-オン；2-(6-ブromo-2-オキシ-1,3-ベンゾチアゾール-3(2H)-イル)プロパンアミド；2-(6-ブromo-2-オキシ-1,3-ベンゾチアゾール-3(2H)-イル)プロパンアミド；2-(6-フルオロ-2-オキシ-1,3-ベンゾチアゾール-3(2H)-イル)アセトアミド；2-(6-メチル-2-オキシ-1,3-ベンゾチアゾール-3(2H)-イル)アセトアミド；6-フルオロ-3-(1H-イミダゾール-1-イルメチル)-1,3-ベンゾオキサゾール-2(3H)-オン；1-(1H-イミダゾール-4-イルメチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-2(1H)-オン；2-(6-クロロ-3-オキシ-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)プロパンアミド；5-クロロ-2-(1H-イミダゾール-4-イルメチル)-1,4-ジヒドロイソキノリン-3(2H)-オン；2-(6-クロロ-2-オキシ-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル)アセトアミド；2-(6-ブromo-2-オキシ-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル)アセトアミド；1-(1H-イミダゾール-4-イルメチル)-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン；2-(6-ヨード-2-オキシ-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル)アセトアミド；2-(6-シアノ-2-オキシ-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル)アセトアミド；7-クロロ-2-{[2-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]メチル}-1,2,4,5-テトラヒドロ-3H-2-ベンゾアゼピン-3-オン；7-クロロ-2-(1H-イミダゾール-4-イルメチル)-1,2,4,5-テトラヒドロ-3H-2-ベンゾアゼピン-3-オン；7-クロロ-3-(1H-イミダゾール-4-イルメチル)-1,3,4,

10

20

30

40

50

5-テトラヒドロ-2H-3-ベンゾアゼピン-2-オン;および7-クロロ-3-{[2-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]メチル}-1,3,4,5-テトラヒドロ-2H-3-ベンゾアゼピン-2-オンからなる群より選択される化合物である。

【0890】

いくつかの実施形態において、本発明の化合物は、1-(1H-イミダゾール-4-イルメチル)-5-プロピルピペリジン-2-オン;1-(1H-イミダゾール-1-イルメチル)-5-プロピルピペリジン-2-オン;1-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イルメチル)-5-プロピルピペリジン-2-オン;1-(1H-イミダゾール-1-イルメチル)-5-フェニルピペリジン-2-オン;1-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イルメチル)-4-フェニルピペリジン-2-オン;1-(1H-イミダゾール-1-イルメチル)-4-フェニルピペリジン-2-オン;1-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イルメチル)-4-プロピルピペリジン-2-オン;1-(1H-イミダゾール-5-イルメチル)-4-プロピルピペリジン-2-オン;1-(1H-イミダゾール-1-イルメチル)-4-プロピルピペリジン-2-オン;1-(1H-イミダゾール-4-イルメチル)-1H-チエノ[3,4-b]ピロール-2(3H)-オン;6-プロモ-3-(1H-イミダゾール-1-イルメチル)-1,3-ベンゾチアゾール-2(3H)-オン;2-(6-プロモ-2-オキソ-1,3-ベンゾチアゾール-3(2H)-イル)プロパンアミド;および5-クロロ-2-(1H-イミダゾール-4-イルメチル)-1,4-ジヒドロイソキノリン-3(2H)-オンからなる群より選択される化合物である。

10

【0891】

以下の段落は、本発明による化合物を構成する種々の化学部分の定義を与え、そして他の明示的に記載される定義がより広い定義を与えない限り、本明細書および特許請求の範囲全体にわたって等しく適用されることを意図される。

20

【0892】

「C-|\_ アルキル」とは、1個~6個、または1個~4個の炭素原子を有するアルキル基をいう。この用語は、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、tert-ブチル、n-ペンチル、n-ヘキシル、およびトリフルオロメチルなどなどの基により例示される。「アリール」とは、1つの環(例えば、フェニル)または複数の縮合した環(例えば、ナフチル)を有する、6個~14個の炭素原子の不飽和芳香族炭素環式基をいう。好ましいアリールとしては、フェニル、ナフチル、およびフェナントレニルなどが挙げられる。

【0893】

「複素環」とは、炭素原子に加えて、少なくとも1個のヘテロ原子(例えば、窒素、酸素および/または硫黄)を含む、飽和または不飽和の環系をいう。「複素環」は、「ヘテロアリール」と「ヘテロシクロアルキル」との両方を包含する。

30

【0894】

「ヘテロアリール」とは、単環式のヘテロ芳香族基、または二環式もしくは三環式の縮合環ヘテロ芳香族基をいう。ヘテロ芳香族基の特定の例としては、必要に応じて置換された、ピリジル、ピロリル、フリル、チエニル、イミダゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、ピラゾリル、1,2,3-トリアゾリル、1,2,4-トリアゾリル、1,2,3-オキサジアゾリル、1,2,4-オキサジアゾリル、1,2,5-オキサジアゾリル、1,3,4-オキサジアゾリル、1,3,4-トリアジニル、1,2,3-トリアジニル、ベンゾフリル、[2,3-ジヒドロ]ベンゾフリル、イソベンゾフリル、ベンゾチエニル、ベンゾトリアゾリル、イソベンゾチエニル、インドリル、イソインドリル、3H-インドリル、ベンゾイミダゾリル、イミダゾピリジニル、ベンゾチアゾリル、ベンゾオキサゾリル、キノリジニル、キナゾリニル、フタラジニル、キノキサリニル、シンノリニル、ナフチリジニル、ピリド[3,4-b]ピリジル、ピリド[3,2-b]ピリジル、ピリド[4,3-b]ピリジル、キノリル、イソキノリル、テトラゾリル、5,6,7,8-テトラヒドロキノリル、5,6,7,8-テトラヒドロイソキノリル、プリニル、プテリジニル、カルバゾリル、キサンテニル、ベンゾキノリル、イミダゾピリミジニル、イミダゾピリダジニル、イミダゾチアゾリルまたはイミダゾチアジアゾリルが挙げられる。

40

【0895】

「C2~6アルケニル」とは、好ましくは2個~6個の炭素原子を有し、そして少なくとも1

50

個または2個のアルケニル不飽和部位を有する、アルケニル基をいう。好ましいアルケニル基としては、エテニル(ビニル、 $-\text{CH}=\text{CH}_2$ )、およびn-2-プロペニル(アリル、 $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ )などが挙げられる。

【0896】

「C2~6アルキニル」とは、好ましくは2個~6個の炭素原子を有し、そして少なくとも1個~2個のアルキニル不飽和部位を有する、アルキニル基をいい、好ましいアルキニル基としては、エチニル( $-\text{C}\equiv\text{CH}$ )、およびプロパルギル( $-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$ )などが挙げられる。

【0897】

「C3.8シクロアルキル」とは、1つの環(例えば、シクロヘキシル)または複数の縮合した環(例えば、ノルボルニル)を有する、3個~8個の炭素原子の飽和炭素環式基をいう。好ましいシクロアルキルとしては、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、およびノルボルニルなどが挙げられる。

10

【0898】

「ヘテロシクロアルキル」とは、1個~3個の炭素原子がO、S、NRからなる群より選択されるヘテロ原子により置き換えられており、Rが水素またはC-|<sub>g</sub>アルキルと定義される、上記定義によるC3.8シクロアルキル基をいう。「アルコキシ」とは、基-O-Rをいい、ここでRは、「C-|<sub>g</sub>アルキル」、「C2~6アルケニル」、「C2~6アルキニル」、「C3.8シクロアルキル」、「ヘテロシクロアルキル」、「アリール」、「ヘテロアリール」を包含する。

【0899】

「アミノ」とは、基-NRR'をいい、ここで各R、R'は独立して、水素、「C-|<sub>g</sub>アルキル」、「C2~6アルケニル」、「C2~6アルキニル」、「C3~8シクロアルキル」、「ヘテロシクロアルキル」、「アリール」、「ヘテロアリール」であり、そしてRおよびR'は、これらが結合している窒素原子と一緒にあって、3員~8員のヘテロシクロアルキル環を必要に応じて形成し得る。

20

【0900】

「アミド」とは、基-C(=O)NRR'をいい、ここで各R、R'は独立して、水素、「C-|<sub>5</sub>アルキル」、「C2~6アルケニル」、「C2~6アルキニル」、「C3.8シクロアルキル」、「ヘテロシクロアルキル」、「アリール」、「ヘテロアリール」であり、そしてRおよびR'は、これらが結合している窒素原子と一緒にあって、3員~8員のヘテロシクロアルキル環を必要に応じて形成し得る。

30

【0901】

「アシルアミノ」とは、基-NRC(O)R'をいい、ここでRおよびR'は、アミノ基について本明細書中で上で定義されたとおりである。

【0902】

「ウレイド」とは、基-NR"C(O)NRR'をいい、ここでRおよびR'は、アミノ基について本明細書中で上で定義されたとおりであり、そしてR"は、本明細書中で上で定義されたとおりである。「スルファニル」とは、基-SRをいい、ここでRは、「C-|<sub>g</sub>アルキル」、「C2~6アルケニル」、「C2~6アルキニル」、「C3.8シクロアルキル」、「ヘテロシクロアルキル」、「アリール」または「ヘテロアリール」である。

40

【0903】

「スルフィニル」とは、基-S(=O)Rをいい、ここでRは、「C-|<sub>g</sub>アルキル」、「C2~6アルケニル」、「C2~6アルキニル」、「C3.8シクロアルキル」、「ヘテロシクロアルキル」、「アリール」または「ヘテロアリール」である。

【0904】

「スルホニル」とは、基-S(=O)<sub>2</sub>Rをいい、ここでRは、「C-|<sub>g</sub>アルキル」、「C2~6アルケニル」、「C2~6アルキニル」、「C3.8シクロアルキル」、「ヘテロシクロアルキル」、「アリール」または「ヘテロアリール」である。

【0905】

「ハロゲン」とは、フルオロ、クロロ、プロモおよびヨード原子をいう。

50



## 【0906】

「置換または非置換」：個々の置換基の定義によって他に制限されない限り、上記基（「アルキル」基、「アルケニル」基、「アルキニル」基、「アリール」基および「ヘテロアリール」基など）は、「C-1.gアルキル」、「C2~6アルケニル」、「C2~6アルキニル」、「シクロアルキル」、「ヘテロシクロアルキル」、「アミノ」、「アミド」、「アシルアミノ」、「ウレイド」、「アリール」、「ヘテロアリール」、「アルコキシ」、「ハロゲン」、シアノ、ヒドロキシ、メルカプト、ニトロ、「アミド」、「スルファニル」、「スルフィニル」、および「スルホニル」などからなる群より選択される1個~5個の置換基で必要に応じて置換され得る。

## 【0907】

遊離形態において塩基として存在する式(1)の化合物の酸付加塩形態は、この遊離塩基を適切な酸（例えば、無機酸（例えば、ハロゲン化水素酸（例えば、塩酸もしくは臭化水素酸）、硫酸、硝酸、およびリン酸など）；または有機酸（例えば、酢酸、トリフルオロ酢酸、ヒドロキシ酢酸、プロパン酸、乳酸、ピルビン酸、マロン酸、コハク酸、マレイン酸、フマル酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、シクラミン酸、サリチル酸、p-アミノサリチル酸、およびパモ酸など））で処理することによって、得られ得る。

## 【0908】

酸性プロトンを含む式(1)の化合物は、適切な有機塩基および無機塩基での処理によって、その薬学的に活性な非毒性の塩基付加塩形態（例えば、金属塩またはアミン塩）に転換され得る。適切な塩基塩形態としては、例えば、アンモニウム塩、アルカリ金属塩およびアルカリ土類金属塩（例えば、リチウム塩、ナトリウム塩、カリウム塩、マグネシウム塩、カルシウム塩など）、有機塩基（例えば、N-メチル-D-グルカミン）との塩、ヒドラバミン塩、ならびにアミノ酸（例えば、アルギニン、リジンなど）との塩が挙げられる。

## 【0909】

逆に、これらの塩形態は、適切な塩基または酸での処理によって、その遊離形態に転換され得る。

## 【0910】

式(1)の化合物およびそれらの塩は、溶媒和物の形態であり得、これは、本発明の範囲内に含まれる。このような溶媒和物としては、例えば、水和物、およびアルコール和物などが挙げられる。

## 【0911】

式(1)の化合物の多くおよびそれらの中間体は、その構造中に少なくとも1つの立体中心を有する。この立体中心は、R配置またはS配置で存在し得、このRおよびSの表記法は、Pure Appl.Chem., 45(1976)11-30に記載される規則に対応して使用される。

## 【0912】

本発明はまた、式(1)の化合物の全ての立体異性体（例えば、エナンチオマー形態およびジアステレオマー形態）、またはその混合物（全ての可能な立体異性体の混合物を含む）に関する。本発明に関して、化合物（単数または複数）に対する言及は、特定の異性体が具体的にいわれない限り、その可能な異性体の各々およびそれらの混合物である化合物を包含することを意図される。

## 【0913】

本発明による化合物は、様々な多形形態で存在し得る。上記式においては明示的に示されないが、このような形態は、本発明の範囲内に含まれることが意図される。

## 【0914】

式(1)の化合物のうちのいくつかはまた、互変異性形態で存在し得る。このような形態は、上記式においては明示的に示されないが、本発明の範囲内に含まれることが意図される。

## 【0915】

本発明はまた、式(1)の化合物のプロドラッグ形態、ならびにその種々の部分範囲およ

10

20

30

40

50

び部分群を、その範囲に含む。

【0916】

特定の実施形態において、本発明は、(2S)-2-[3-(4-ニトロフェニル)-5-オキシイミダゾリジン-1-イル]ブタンアミド；(2S)-2-[3-(2,4-ジニトロフェニル)-5-オキシイミダゾリジン-1-イル]ブタンアミド；(2S)-2-(5-オキシ-3-フェニルイミダゾリジン-1-イル)ブタンアミド；2-[5-(ヨードメチル)-2-オキシ-1,3-オキサゾリジン-3-イル]ブタンアミド；2-(2-オキシ-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル)ブタンアミド；2-(2-オキシ-4-フェニル-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル)ブタンアミド；2-(4-メチル-2-オキシ-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル)ブタンアミド；(+)-(2S)-2-(2-オキシ-4-プロピル-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル)ブタンアミド；(2S)-2-(2-オキシ-5-プロピル-1,3-チアゾール-3(2H)-イル)ブタンアミド；2-(2-オキシ-5-プロピル-1,3-チアゾール-3(2H)-イル)プロパンアミド；2-(5-ブチル-2-オキシ-1,3-チアゾリジン-3-イル)ブタンアミド；2-(5-ブチル-2-オキシ-1,3-チアゾリジン-3-イル)プロパンアミド；2-(2-オキシ-5-フェニル-1,3-チアゾリジン-3-イル)プロパンアミド；2-(2-オキシ-5-プロピル-1,3-チアゾリジン-3-イル)ブタンアミド；2-(2-オキシ-5-フェニル-1,3-チアゾリジン-3-イル)ブタンアミド；2-(2-オキシ-5-プロピル-1,3-チアゾリジン-3-イル)プロパンアミド；(2S)-2-[2-オキシ-5-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1,3-チアゾリジン-3-イル]ブタンアミド；1-{[6-クロロ-2-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル]メチル}ピペリジン-2-オン；1-(1H-イミダゾール-4-イルメチル)-5-プロピルピペリジン-2-オン；1-(1H-イミダゾール-1-イルメチル)-5-プロピルピペリジン-2-オン；1-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イルメチル)-5-プロピルピペリジン-2-オン；1-(1H-イミダゾール-1-イルメチル)-5-フェニルピペリジン-2-オン；1-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イルメチル)-5-フェニルピペリジン-2-オン；1-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イルメチル)-4-フェニルピペリジン-2-オン；1-(1H-イミダゾール-1-イルメチル)-4-フェニルピペリジン-2-オン；1-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イルメチル)-4-プロピルピペリジン-2-オン；1-(1H-イミダゾール-5-イルメチル)-4-プロピルピペリジン-2-オン；1-(1H-イミダゾール-1-イルメチル)-4-プロピルピペリジン-2-オン；1-{[6-クロロ-2-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル]メチル}アゼパン-2-オン；1-(1H-イミダゾール-5-イルメチル)-5-プロピルアゼパン-2-オン；5-プロピル-1-{[2-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]メチル}アゼパン-2-オン；1-(1H-イミダゾール-5-イルメチル)-5-フェニルアゼパン-2-オン；5-フェニル-1-{[2-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]メチル}アゼパン-2-オン；1-(1H-イミダゾール-5-イルメチル)-6-プロピルアゼパン-2-オン；1-(1H-イミダゾール-4-イルメチル)-4-プロピルアゼパン-2-オン；4-(1H-イミダゾール-4-イルメチル)-4,6-ジヒドロ-5H-チエノ[3,2-b]ピロール-5-オン；2-(5-オキシ-5,6-ジヒドロ-4H-チエノ[3,2-b]ピロール-4-イル)アセトアミド；4-{[2-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]メチル}-4,6-ジヒドロ-5H-チエノ[3,2-b]ピロール-5-オン；4-{[2-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]メチル}ヘキサヒドロ-5H-チエノ[3,2-b]ピロール-5-オン；1-(1H-イミダゾール-4-イルメチル)-1H-チエノ[3,4-b]ピロール-2(3H)-オン；2-(6-プロモ-2-オキシ-1,3-ベンゾチアゾール-3(2H)-イル)アセトアミド；2-(2-オキシ-1,3-ベンゾチアゾール-3(2H)-イル)アセトアミド；2-(6-クロロ-2-オキシ-1,3-ベンゾチアゾール-3(2H)-イル)アセトアミド；6-プロモ-3-(1H-イミダゾール-1-イルメチル)-1,3-ベンゾチアゾール-2(3H)-オン；6-プロモ-3-(2-オキシプロピル)-1,3-ベンゾチアゾール-2(3H)-オン；2-(6-ニトロ-2-オキシ-1,3-ベンゾチアゾール-3(2H)-イル)アセトアミド；2-(6-プロモ-2-オキシ-1,3-ベンゾチアゾール-3(2H)-イル)プロパンアミド；2-(6-プロモ-2-オキシ-1,3-ベンゾチアゾール-3(2H)-イル)プロパンアミド；2-(6-フルオロ-2-オキシ-1,3-ベンゾチアゾール-3(2H)-イル)アセトアミド；2-(6-メチル-2-オキシ-1,3-ベンゾチアゾール-3(2H)-イル)アセトアミド；6-フルオロ-3-(1H-イミダゾール-1-イルメチル)-1,3-ベンゾオキサゾール-2(3H)-オン；1-(1H-イミダゾール-4-イルメチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-2(1H)-オン；2-(6-クロロ-3-オキシ-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)プロパンアミド；5-クロロ-2-(1H-イミダゾール-4-イルメチル)-1,4-ジヒドロイソキノリン-3(2H)-オン；2-(6-クロロ-2-オキシ-3,4-

10

20

30

40

50

ジヒドロキノリン-1(2H)-イル)アセトアミド;2-(6-プロモ-2-オキソ-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル)アセトアミド;1-(1H-イミダゾール-4-イルメチル)-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン;2-(6-ヨード-2-オキソ-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル)アセトアミド;2-(6-シアノ-2-オキソ-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル)アセトアミド;7-クロロ-2-{[2-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]メチル}-1,2,4,5-テトラヒドロ-3H-2-ベンゾアゼピン-3-オン;7-クロロ-2-(1H-イミダゾール-4-イルメチル)-1,2,4,5-テトラヒドロ-3H-2-ベンゾアゼピン-3-オン;7-クロロ-3-(1H-イミダゾール-4-イルメチル)-1,3,4,5-テトラヒドロ-2H-3-ベンゾアゼピン-2-オン;および7-クロロ-3-{[2-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]メチル}-1,3,4,5-テトラヒドロ-2H-3-ベンゾアゼピン-2-オンからなる群より選択される化合物を想定する。

10

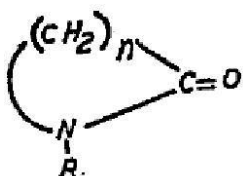
【0917】

xvi) 英国特許1,039,113

本発明による新規化合物は、一般式:

【0918】

【化99】



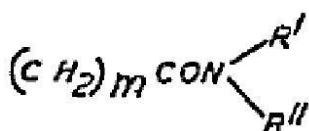
20

【0919】

のN-置換ラクタムであり、ここでNは、3~5の整数であり、そしてRは、

【0920】

【化100】



【0921】

基を表し、ここでmは、0、1または2であり、そしてR'は、水素原子、またはアルキル基、シクロアルキル基、アルケニル基もしくはアルキニル基（これらは3個~6個の炭素原子を含み得る）、またはアリール基であり、そしてR''は、水素原子またはアルキル基であるか、あるいはR'とR''との両方は、これらが結合している窒素原子と一緒にあって、複素環式環（例えば、ピロリジン環）を形成する。

30

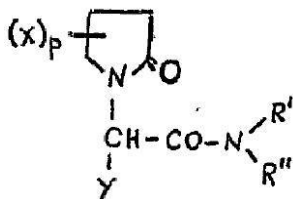
【0922】

xvii) 英国特許1,309,692

本発明によれば、一般式:

【0923】

【化101】



40

【0924】

の新規N-置換ラクタムが提供され、ここでXは、水素原子、またはアルキル基、アルケニル基もしくはアルキニル基（1個~6個の炭素原子を含む）であり、pは、1~6の整数であり、Yは、水素原子、またはアルキル基、アルケニル基もしくはアルキニル基（1個~6個の炭素原子を含む）、またはシクロアルキル基であり、そしてR'およびR''は、同じであっ

50

ても異なってもよく、水素原子、またはアルキル基、アルケニル基、アルキニル基、シクロアルキル基またはアリール基であるか、あるいはR'およびR"は、これらが結合している窒素原子と一緒にあって、複素環式基（さらなるヘテロ原子を含み得る）を形成し、ただし、記号XおよびYのうちの少なくとも1つは、水素原子以外である。

【0925】

バルプロエート

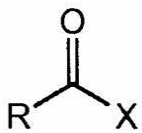
いくつかの実施形態において、SV2Aインヒビターまたはその薬学的に受容可能な塩、水和物、溶媒和物もしくは多形は、バルプロエートまたはそのアナログ、誘導体もしくは薬学的に受容可能な塩と組み合わせて投与される。

【0926】

本発明の方法および組成物のために有用なバルプロエートのアナログおよび誘導体としては、式：

【0927】

【化102】



【0928】

（式中、

それぞれ独立して、

Xは、-OH、 $\text{C}_{1 \sim 10}$ アルコキシ、-O-アルカリ金属、 $-\text{N}(\text{R}^1)_2$ 、-SH、または $-\text{S}-\text{C}_{1 \sim 10}$ アルキルであり、

Rは、直鎖または分枝鎖の $\text{C}_{1 \sim 30}$ アルキルであり、

$\text{R}^1$ は、H、 $\text{C}_{1 \sim 10}$ アルキル、 $\text{C}_{2 \sim 10}$ アルケニル、 $\text{C}_{2 \sim 10}$ アルキニル、アリール、またはアラルキルであり、

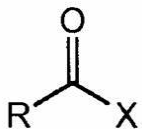
但し、Rは、非置換であり得るか、1つまたは複数の-OH、 $\text{C}_{1 \sim 10}$ アルコキシ、 $-\text{N}(\text{R}^1)_2$ 、-SH、 $-\text{S}-\text{C}_{1 \sim 10}$ アルキル、またはアリールに置換することができる）の化合物が含まれる。

【0929】

他の実施形態において、本発明の方法および組成物のために有用なバルプロエートのアナログおよび誘導体としては、式：

【0930】

【化103】



【0931】

（式中、それぞれ独立して：

Xは、-OH、 $\text{C}_{1 \sim 10}$ アルコキシ、-O-アルカリ金属、 $-\text{N}(\text{R}^1)_2$ 、-SH、または $-\text{S}-\text{C}_{1 \sim 10}$ アルキルであり；

Rは、 $\text{CH}[(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3]_2$ であり；そして

$\text{R}^1$ は、H、 $\text{C}_{1 \sim 10}$ アルキル、 $\text{C}_{2 \sim 10}$ アルケニル、 $\text{C}_{2 \sim 10}$ アルキニル、アリール、またはアラルキルであり；

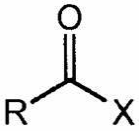
ただし、Rは非置換であっても、1つ以上の-OH、 $\text{C}_{1 \sim 10}$ アルコキシ、 $-\text{N}(\text{R}^1)_2$ 、-SH、 $-\text{S}-\text{C}_{1 \sim 10}$ アルキル、またはアリールにより置換されていてもよい）の化合物が含まれる。

【0932】

他の実施形態において、本発明の方法および組成物のために有用なバルプロエートのアナログおよび誘導体としては、式：

【 0 9 3 3 】

【 化 1 0 4 】



【 0 9 3 4 】

( 式中、それぞれ独立して:

Xは、-OH、-O-アルカリ金属、-SH、または-NH<sub>2</sub>であり;そしてRはCH[(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>]<sub>2</sub>である)の化合物が含まれる。

【 0 9 3 5 】

式の化合物を作製する方法は、例えば、米国特許番号4,558,070;同4,595,695;同4,654,370;同4,895,873;同4,913,906;同5,017,613;同5,019,398;同5,049,586;同5,162,573;同5,440,023;同5,856,569;同6,131,106および同6,610,326に見出され得る。

【 0 9 3 6 】

バルプロエートの他の名称および説明(例えば、デパコテ(Depakote)、バルリリース(Valrelease)、2-プロピルペンタノエート、バルプロ酸、VPAおよびバルプロ酸ナトリウム)もまた、本明細書中で想定される。

【 0 9 3 7 】

( 認知機能障害を伴うCNS障害をSV2Aインヒビターの投与により処置する方法 )

1つの局面において、本発明は、必要がある被験体において、認知機能障害を伴う中枢神経系(CNS)障害(例えば、加齢性認知機能障害、MCI、健忘MCI、痴呆、AD、前駆期AD、PTSD、精神分裂病、ALSおよびがん治療に関連する認知機能障害)を罹患するか、またはその危険がある被験体における、認知機能を処置もしくは改善するか、認知機能障害の進行を遅延もしくは緩慢化させるか、または認知機能の低下の速度を低減させる方法および組成物を提供する。この方法は、SV2Aインヒビターまたはその薬学的に受容可能な塩、水和物、溶媒和物、もしくは多形を投与することによる。いくつかの実施形態において、SV2Aインヒビターは、バルプロエートまたはそのアナログ、誘導体、薬学的に受容可能な塩、水和物、溶媒和物もしくは多形と組み合わせて投与される。いくつかの実施形態において、SV2Aインヒビターは、レベチラセタム、セレトラセタム、およびプリバラセタムからなる群より選択されるか、またはその誘導体、アナログ、薬学的に受容可能な塩、溶媒和物、水和物、多形、もしくはプロドラッグである。他の実施形態において、SV2Aインヒビターは、レベチラセタムまたはその誘導体、アナログ、薬学的に受容可能な塩、溶媒和物、水和物、多形、もしくはプロドラッグである。他の実施形態において、SV2Aインヒビターは、プリバラセタムまたはその誘導体、アナログ、薬学的に受容可能な塩、溶媒和物、水和物、多形、もしくはプロドラッグである。他の実施形態において、SV2Aインヒビターは、セレトラセタムまたはその誘導体、アナログ、薬学的に受容可能な塩、溶媒和物、水和物、多形、もしくはプロドラッグである。いくつかの実施形態において、この認知機能障害に関連するCNS障害は、加齢性認知機能障害(例えば、軽度認知機能障害(MCI)、加齢性記憶機能障害(AAMI)、加齢性認知低下(ARCD))である。本発明の1つの実施形態において、このMCIは健忘MCIである。本発明のいくつかの実施形態において、この認知機能障害に関連するCNS障害は、痴呆、心的外傷後ストレス障害(PTSD)、精神分裂病、筋萎縮性側索硬化症(ALS)またはがん治療に関連する認知機能障害である。1つの実施形態において、このような認知機能障害を罹患する被験体は、ヒト患者である。この被験体は、ヒトであっても、他の哺乳動物(例えば、非ヒト霊長類、または齧歯類(例えば、ラット))であってもよい。いくつかの実施形態において、この被験体は、ヒト患者である。

【 0 9 3 8 】

SV2Aインヒビターおよびその薬学的に受容可能な塩、水和物、溶媒和物または多形の、バルプロエートまたはそのアナログ、誘導体もしくは薬学的に受容可能な塩と組み合わせての使用は、認知障害および他の情動障害が関与するCNS障害(MCI、健忘MCI、AAMI、ARC

10

20

30

40

50

E、痴呆、AD、PTSD、精神分裂病、ALSまたはがん治療に関連する認知機能障害が挙げられる)の処置のために必要とされるバルプロエートの量を減少させる。1つの実施形態において、このような認知機能障害を罹患する被験体はヒト患者であるので、バルプロエートによって引き起こされる副作用を、効力を低下させることなく減少させる。さらに、SV2Aインヒビターまたはその薬学的に受容可能な塩、水和物、溶媒和物もしくは多形と、バルプロエートまたはそのアナログ、誘導体もしくは薬学的に受容可能な塩との組み合わせの効力は、いずれかの薬物が単独でその最適用量で投与される効力を超え、従って、認知機能障害を伴うCNS障害のための改善された処置である。

#### 【0939】

本発明の組成物および方法において使用される化合物および剤は、好ましくは、末梢投与される場合、血液脳関門を容易に通るべきであることが理解される。しかし、血液脳関門を通り得ない化合物は依然として、例えば、脳室内経路または他の神経適合性経路によって、中枢神経系に直接、効果的に投与され得る。

#### 【0940】

本明細書中で使用される場合、SV2Aインヒビターまたはその薬学的に受容可能な塩、水和物、溶媒和物もしくは多形と、バルプロエートまたはそのアナログ、誘導体もしくは薬学的に受容可能な塩との、「組み合わせでの」投与は、同時投与および/または異なる時点での投与(例えば、逐次投与)を包含する。SV2Aインヒビターまたはその薬学的に受容可能な塩、水和物、溶媒和物もしくは多形と、バルプロエートまたはそのアナログ、誘導体もしくは薬学的に受容可能な塩との同時投与は、必要に応じて、補足的な用量のSV2Aインヒビターまたはその薬学的に受容可能な塩、水和物、溶媒和物もしくは多形および/あるいはバルプロエートまたはそのアナログ、誘導体もしくは薬学的に受容可能な塩と組み合わせられ得る。薬物の同時投与は、共処方物として、あるいは別々の組成物としての投与を包含する。

#### 【0941】

本発明によれば、SV2Aインヒビターまたはその薬学的に受容可能な塩、水和物、溶媒和物もしくは多形は、単独でかあるいはバルプロエートまたはそのアナログ、誘導体もしくは薬学的に受容可能な塩と組み合わせ、任意の適切な経路(単数または複数)によって被験体に投与され得る。いくつかの実施形態において、これらの薬物は、経口投与される。しかし、静脈内、皮下、動脈内、筋肉内、脊椎内、直腸、胸郭内、腹腔内、中枢内(intracentricularly)、または経皮、局所、あるいは吸入による投与もまた想定される。これらの剤は、例えば、当該分野において認識された手順により調製された、錠剤、トローチ、カプセル剤、エリキシル剤懸濁剤、シロップ、またはウエハなどの形態で、経口投与され得る。特定の実施形態において、SV2Aインヒビターまたはその薬学的に受容可能な塩、水和物、溶媒和物および多形は、単独でかあるいはバルプロエートまたはそのアナログ、誘導体もしくは薬学的に受容可能な塩と組み合わせ、異なる経路によって被験体に投与され得る。例えば、SV2Aインヒビターまたはその塩、溶媒和物、水和物、もしくは多形は、静脈内投与され、そしてバルプロエートまたはそのアナログ、誘導体、薬学的に受容可能な塩、水和物、溶媒和物もしくは多形は、経口投与される。

#### 【0942】

いくつかの実施形態において、この投与は、遅延放出または長期放出である。用語「長期放出」は、薬科学の分野において広く認識されており、そして本明細書中で、活性化化合物または活性剤の、剤形から環境への、延長した期間(例えば、1時間以上)にわたる(その間中、またはその間の)、制御された放出をいうために使用される。長期放出剤形は、薬物を長期間にわたって実質的に一定割合で放出するか、または実質的に一定量の薬物が長期間にわたって漸増的に放出される。本明細書中で使用される用語「長期放出(extended release)」は、用語「制御放出」、「延長放出(prolonged release)」、「徐放」、「遅延放出(delayed release)」または「遅延放出(slow release)」を、これらの用語が薬科学において使用されるように、包含する。いくつかの実施形態において、投薬量は、パッチまたはポンプの形態で投与される。

## 【0943】

本発明の方法による、剤および組成物の投薬計画は、選択される特定の化合物または組成物、投与経路、処置される状態の性質、患者の年齢および状態、処置の経過または段階によって変わり、最終的に、診る医師の判断による。SV2Aインヒビターまたはその薬学的に受容可能な塩、水和物、溶媒和物もしくは多形の、単独でかあるいはバルプロエートまたはそのアナログ、誘導体もしくは薬学的に受容可能な塩と組み合わせて投与される量は、所望の生物学的効果（例えば、臨床結果が挙げられる有利な結果）を生じるために有効な量（例えば、異常な活性を示す脳の領域(DG、CA3およびノモしくは内側皮質が挙げられるが、これらに限定されない)において神経活性を標準化する量、ならびにノまたは認知機能の改善をもたらす量)であることが理解される。有効量は、1用量より多く、処置の経過にわたって投与され得ることが理解される。

10

## 【0944】

移植、デバイス、または遅延放出もしくは長期放出处方物によって投与する場合、SV2Aインヒビターまたはその薬学的に受容可能な塩、水和物、溶媒和物もしくは多形を、単独でかあるいはバルプロエートまたはそのアナログ、誘導体もしくは薬学的に受容可能な塩と組み合わせて、1回投与するか、必要に応じて患者の生涯にわたって1回または複数回定期的に投与することができる。臨床適用のためのこれらの投薬間隔の中間またはより短い他の投与間隔も使用することができ、当業者は本発明の方法にしたがって決定することができる。

20

## 【0945】

当業者は、SV2Aインヒビターまたはその薬学的に受容可能な塩、水和物、溶媒和物もしくは多形の、単独でかあるいはバルプロエートまたはそのアナログ、誘導体もしくは薬学的に受容可能な塩と組み合わせての所望の投与時間を、慣用的実験によって決定することができる。例えば、SV2Aインヒビターまたはその薬学的に受容可能な塩、水和物、溶媒和物もしくは多形を、単独でかあるいはバルプロエートまたはそのアナログ、誘導体もしくは薬学的に受容可能な塩と組み合わせて、1週間～4週間、1か月間～3か月間、3か月間～6か月間、6か月間～12か月間、1年間～2年間、またはそれを超える期間から患者の寿命まで投与することができる。

## 【0946】

体表面積に対する標準化が、種間で用量を外挿するために適切な方法であることが、当該分野において公知である。この投薬量についてのヒト等価用量(HED)は、体表面積の差を考慮する以下の式を使用して推定され得る(Estimating the Safe Starting Dose in Clinical Trials for Therapeutics in Adult Healthy Volunteers, 2002年12月, Center for Biologics Evaluation and Researchを参照のこと)：

30

$$\text{HED} = \text{動物用量} \times (\text{Km}_{\text{動物}} / \text{Km}_{\text{ヒト}})$$

ここでKm因子は、体表面積で割った体重である(Kmラットは6であると決定されており、そしてKmヒトは37である; Reagan-Saw, Nihal, Ahmad, 2007を参照のこと)。従って、ラットにおける10mg/kgの投薬量は、ヒトにおける1.6mg/kgと等価である( $10\text{mg/kg} \times (6/37) = 1.6\text{mg/kg}$ )。ヒト被験体について、mg/kgでの用量からmgで用量を計算するためには、mg/kgでの用量に、代表的な成人の体重である70kgをかける。

40

## 【0947】

本発明の特定の実施形態において、SV2Aインヒビターまたはその薬学的に受容可能な塩、水和物、溶媒和物もしくは多形の用量は、0.1～5mg/kg/日である(70kgの典型的なヒト被験体を考慮すると7mg/日～350mg/日である)。

## 【0948】

本発明の特定の実施形態において、SV2Aインヒビターまたはその薬学的に受容可能な塩、水和物、溶媒和物、もしくは多形は、例えば、米国特許出願12/580,464、国際特許出願番号PCT/US2009/005647、米国特許出願61/105,847、米国特許出願61/152,631、米国特許出願61/175,536および米国特許出願61/441,251に従う用量で投与され得る。本発明の特定の実施形態において、SV2Aインヒビターまたはその薬学的に受容可能な塩、水和物、溶媒

50

和物、もしくは多形は、12時間ごとまたは24時間ごとに、約0.001mg/kg～5mg/kg、約0.001mg/kg～0.5mg/kg、約0.01mg/kg～0.5mg/kg、約0.1mg/kg～5mg/kg、または約1mg/kg～2mg/kg、または約2mg/kg～4mg/kg、または約2mg/kg～3mg/kg、または約3mg/kg～4mg/kg、または約0.2mg/kg～0.4mg/kg、または約0.2mg/kg～0.3mg/kg、または約0.3mg/kg～0.4mg/kg、または約0.1mg/kg～0.2mg/kg、または約0.01mg/kg～2.5mg/kg、または約0.1mg/kg～2.5mg/kg、または約0.4mg/kg～2.5mg/kg、または約0.6mg/kg～1.8mg/kg、または約0.5mg/kg～2mg/kg、または約0.8～1.6、または約0.8～3.6、または約0.5mg/kg～4mg/kg、または約0.04mg/kg～2.5mg/kg、または約0.06mg/kg～1.8mg/kg、または約0.05mg/kg～3mg/kgまたは約0.08mg/kg～約1.6mg/kg、または約0.08～3.6または約0.05mg/kg～2mg/kg、または約0.01mg/kg～1mg/kg、または約0.001mg/kg～1mg/kg、または約0.5mg/kg～5mg/kg、または約0.05mg/kg～0.5mg/kg、または約0.8mg/kg、または約1.6mg/kg、または約3.6mg/kg、または約0.08mg/kg、または約0.16mg/kg、または約0.36mg/kgの1日の用量で投与される。これらの用量より高いか、中間であるか、より低い他の用量も使用することができ、当業者は本発明の方法にしたがって決定することができる。数日間または数週間、あるいはより長期間にわたる（その状態に依存する）反復投与については、この処置は、十分なレベルの認知機能が達成されるまで持続される。

10

**【0949】**

本発明の特定の実施形態において、SV2Aインヒビターの用量は、0.001mg/kg/日～5mg/kg/日である（これは、70kgの代表的なヒト被験体を考慮すると、約0.07mg/日～350mg/日である）。使用され得る用量としては、0.001mg/kg/日、0.0015mg/kg/日、0.002mg/kg/日、0.005mg/kg/日、0.0075mg/kg/日、0.01mg/kg/日、0.015mg/kg/日、0.02mg/kg/日、0.03mg/kg/日、0.04mg/kg/日、0.05mg/kg/日、0.1mg/kg/日、0.2mg/kg/日、0.3mg/kg/日、0.4mg/kg/日、0.5mg/kg/日、0.75mg/kg/日、1.0mg/kg/日、1.5mg/kg/日、2.0mg/kg/日、2.5mg/kg/日、3.0mg/kg/日、4.0mg/kg/日、または5.0mg/kg/日が挙げられるが、これらに限定されない。いくつかの実施形態において、SV2Aインヒビターの用量は、0.001mg/kg/日～0.5mg/kg/日（これは、70kgの代表的なヒト被験体を考慮すると、約0.07mg/日～35mg/日）、または0.01mg/kg/日～0.5mg/kg/日（これは、約0.7mg/日～5mg/日）である。これらの用量より高いか、中間であるか、より低い他の用量も使用することができ、当業者は本発明の方法にしたがって決定することができる。

20

**【0950】**

本発明の特定の実施形態において、SV2Aインヒビターの用量は、0.1mg/kg～5mg/kg/日である（これは、70kgの代表的なヒト被験体を考慮すると、7mg/日～350mg/日である）。使用され得る用量としては、0.1mg/kg/日、0.5mg/kg/日、1mg/kg/日、1.5mg/kg/日、2mg/kg/日、2.5mg/kg/日、3mg/kg/日、4mg/kg/日、または5mg/kg/日が挙げられるが、これらに限定されない。特定の実施形態において、この用量は、1mg/kg/日～2mg/kg/日である（これは、70kgの代表的なヒト被験体を考慮すると、70mg/日～140mg/日である）。本発明の他の実施形態において、SV2Aインヒビターの用量は、0.1mg/kg～0.2mg/kg/日である。これらの用量より高いか、中間であるか、より低い他の用量も使用することができ、当業者は本発明の方法にしたがって決定することができる。

30

**【0951】**

本発明の特定の実施形態において、SV2Aインヒビターの用量は、0.01mg/kg～2.5mg/kg/日である（これは、70kgの代表的なヒト被験体を考慮すると、約0.7mg/日～180mg/日である）。使用され得る用量としては、0.01mg/kg/日、0.02mg/kg/日、0.03mg/kg/日、0.04mg/kg/日、0.06mg/kg/日、0.08mg/kg/日、0.12mg/kg/日、0.14mg/kg/日、0.16mg/kg/日、0.18mg/kg/日、0.2mg/kg/日、0.4mg/kg/日、0.6mg/kg/日、0.8mg/kg/日、1.0mg/kg/日、1.2mg/kg/日、1.4mg/kg/日、1.6mg/kg/日、1.8mg/kg/日、2.0mg/kg/日、2.2mg/kg/日、2.4mg/kg/日、または2.5mg/kg/日が挙げられるが、これらに限定されない。いくつかの実施形態において、SV2Aインヒビターの用量は、0.1mg/kg/日～2.5mg/kg/日（これは、70kgの代表的なヒト被験体を考慮すると、約7mg/日～180mg/日である）、0.1mg/kg/日～0.2mg/kg/日（これは、約7mg/日～15mg/日である）、0.2mg/kg/日～0.4mg/kg/日（約14mg/日～30mg/日）、

40

50



0.4mg/kg/日～2.5mg/kg/日(約25mg/日～180mg/日)、0.6mg/kg/日～1.8mg/kg/日(約40mg/日～130mg/日)、0.04mg/kg/日～2.5mg/kg/日(約2.5mg/日～180mg/日)または0.06mg/kg/日～1.8mg/kg/日(約4mg/日～130mg/日)である。本発明のいくつかの実施形態において、SV2Aインヒビターの用量は、40mg～130mg、140mg～300mg、200mg～300mgまたは140mg～200mgである。これらの用量より高いか、中間であるか、より低い他の用量も使用することができ、当業者は本発明の方法にしたがって決定することができる。

#### 【0952】

本発明の特定の実施形態において、投与の間隔は、12時間または24時間である。より低い頻度間隔での投与(例えば、6時間ごとに1回)もまた使用され得る。いくつかの実施形態において、SV2Aインヒビターは、12時間ごとまたは24時間ごとに、0.1mg/kg～5mg/kgの1日の合計用量で投与される(例えば、12時間ごとの2mg/kgの1日の用量の投与の場合、各投与は1mg/kgである)。いくつかの実施形態において、SV2Aインヒビターは、24時間ごとに、1mg/kg～2mg/kgの1日の用量で投与される。別の実施形態において、SV2Aインヒビターは、24時間ごとに、0.1mg/kg～0.2mg/kgの1日の用量で投与される。いくつかの実施形態において、SV2Aインヒビターは、12時間ごとまたは24時間ごとに、0.01mg/kg～2.5mg/kgの1日の用量で投与される(例えば、12時間ごとの0.8mg/kgの1日の用量の投与の場合、各投与は0.4mg/kgである)。いくつかの実施形態において、SV2Aインヒビターは、12時間ごとまたは24時間ごとに、0.1mg/kg～2.5mg/kgの1日の用量で投与される。いくつかの実施形態において、SV2Aインヒビターは、12時間ごとまたは24時間ごとに、0.4mg/kg～2.5mg/kgの1日の用量で投与される。いくつかの実施形態において、SV2Aインヒビターは、12時間ごとまたは24時間ごとに、0.6mg/kg～1.8mg/kgの1日の用量で投与される。いくつかの実施形態において、SV2Aの選択的インヒビターは、12時間ごとまたは24時間ごとに、0.04mg/kg～2.5mg/kgの1日の用量で投与される。いくつかの実施形態において、SV2Aの選択的インヒビターは、12時間ごとまたは24時間ごとに、0.06mg/kg～1.8mg/kgの1日の用量で投与される。いくつかの実施形態において、SV2Aの選択的インヒビターは、12時間ごとまたは24時間ごとに、0.001mg/kg～5mg/kgの1日の用量で投与される。いくつかの実施形態において、SV2Aの選択的インヒビターは、12時間ごとまたは24時間ごとに、0.001mg/kg～0.5mg/kgの1日の用量で投与される。いくつかの実施形態において、SV2Aの選択的インヒビターは、12時間ごとまたは24時間ごとに、0.01mg/kg～0.5mg/kgの1日の用量で投与される。

#### 【0953】

本発明の特定の実施形態において、SV2Aインヒビターは、レベチラセタムまたはその薬学的に受容可能な塩、水和物、溶媒和物、もしくは多形である。レベチラセタムまたはその薬学的に受容可能な塩、水和物、溶媒和物もしくは多形は、12時間ごとまたは24時間ごとに、約1mg/kg～2mg/kg、または約0.1mg/kg～2.5mg/kg、または約0.4mg/kg～2.5mg/kg、または約0.6mg/kg～1.8mg/kg、または約2.0mg/kg～3.0mg/kg、または約3.0mg/kg～4.0mg/kg、または約2.0mg/kg～4.0mg/kg、または約0.1mg/kg～5mg/kg、または約70mg～140mg、または約7mg～180mg、または約25mg～180mg、または約40mg～130mg、または約140mg～300mg、または約200mg～300mg、または約140mg～200mg、または約7mg～350mgの1日の用量で投与される。

#### 【0954】

他の実施形態において、レベチラセタムまたはその薬学的に受容可能な塩、水和物、溶媒和物もしくは多形は、12時間ごとまたは24時間ごとに、表1または表2に列挙される「+」と示される1日の用量範囲のうちの1つに従って、投与される。

#### 【0955】

【表 1】

表1－レベチラセタムの1日の用量

下限 上限	0.1 mg/kg	0.4 mg/kg	0.6 mg/kg	1 mg/kg	2 mg/kg	3 mg/kg
1.8 mg/kg	+	+	+	+		
2 mg/kg	+	+	+	+		
2.5 mg/kg	+	+	+	+	+	
3 mg/kg	+	+	+	+	+	
4 mg/kg	+	+	+	+	+	+
5 mg/kg	+	+	+	+	+	+

10

【 0 9 5 6 】

【表 2】

表2－70kgのヒト被験体におけるレベチラセタムの1日の用量

20

下限 上限	7 mg	25 mg	40 mg	70 mg	140 mg	200 mg
130 mg	+	+	+	+		
140 mg	+	+	+	+		
180 mg	+	+	+	+	+	
200 mg	+	+	+	+	+	
300 mg	+	+	+	+	+	+
350 mg	+	+	+	+	+	+

30

本発明の特定の実施形態において、SV2Aインヒビターは、プリバラセタムまたはその薬学的に受容可能な塩、水和物、溶媒和物、もしくは多形である。プリバラセタムまたはその薬学的に受容可能な塩、水和物、溶媒和物もしくは多形は、12時間ごとまたは24時間ごとに、約0.1mg/kg～0.2mg/kg、または約0.01mg/kg～2.5mg/kg、または約0.04mg/kg～2.5mg/kg、または約0.06mg/kg～1.8mg/kg、または約0.2mg/kg～0.4mg/kg、または約7mg～15mg、または約0.7mg～180mg、または約2.5mg～180mg、または約4.0mg～130mg、または約14mg～30mgの1日の用量で投与される。

40

【 0 9 5 7 】

他の実施形態において、プリバラセタムまたはその薬学的に受容可能な塩、水和物、溶媒和物もしくは多形は、12時間ごとまたは24時間ごとに、少なくとも0.1mg、少なくとも0.5mg、少なくとも0.75mg、少なくとも1.0mg、少なくとも1.5mg、または少なくとも2.0mgの1日の用量であるが、2.5mg以下、5mg以下、10mg以下、15mg以下、20mg以下、25mg以下、30mg以下、または35mg以下の1日の用量で投与される。他の実施形態において、プリバラセタムまたはその薬学的に受容可能な塩、水和物、溶媒和物もしくは多形は、12時間ごとまたは24時間ごとに、少なくとも0.0015mg/kg、少なくとも0.0075mg/kg、少なくとも0.

50

01mg/kg、少なくとも0.015mg/kg、少なくとも0.02mg/kg、または少なくとも0.03mg/kgの1日の用量であるが、0.5mg/kg以下、0.4mg/kg以下、0.3mg/kg以下、0.2mg/kg以下、0.15mg/kg以下、0.1mg/kg以下、0.05mg/kg以下、または0.04mg/kg以下の1日の用量で投与される。

【 0 9 5 8 】

他の実施形態において、プリバラセタムまたはその薬学的に受容可能な塩、水和物、溶媒和物もしくは多形は、12時間ごとまたは24時間ごとに、表3または表4に列挙される「+」と示される1日の用量範囲のうちの1つに従って、投与される。例えば、プリバラセタムまたはその薬学的に受容可能な塩、水和物、溶媒和物、もしくは多形は、12時間ごとまたは24時間ごとに、0.1mg～35mg、0.5mg～35mg、0.75mg～35mg、1.0mg～35mg、1.5mg～35mg、2.0mg～35mg、0.1mg～30mg、0.1mg～25mg、0.1mg～20mg、0.1mg～15mg、0.1mg～10mg、0.1mg～5mg、0.1mg～2.5mg、0.0015mg/kg～0.5mg/kg、0.0075mg/kg～0.5mg/kg、0.01mg/kg～0.5mg/kg、0.015mg/kg～0.5mg/kg、0.02mg/kg～0.5mg/kg、0.03mg/kg～0.5mg/kg、0.0015mg/kg～0.4mg/kg、0.0015mg/kg～0.3mg/kg、0.0015mg/kg～0.2mg/kg、0.0015mg/kg～0.15mg/kg、0.0015mg/kg～0.1mg/kg、0.0015mg/kg～0.05mg/kg、または0.0015mg/kg～0.04mg/kgの1日の用量で投与され得る。

【 0 9 5 9 】

【 表 3 】

表3－プリバラセタムの1日の用量

下 限 上 限	0.0015 mg/kg	0.0075 mg/kg	0.01 mg/kg	0.015 mg/kg	0.02 mg/kg	0.03 mg/kg
0.04 mg/kg	+	+	+	+	+	+
0.05 mg/kg	+	+	+	+	+	+
0.1 mg/kg	+	+	+	+	+	+
0.15 mg/kg	+	+	+	+	+	+
0.2 mg/kg	+	+	+	+	+	+
0.3 mg/kg	+	+	+	+	+	+
0.4 mg/kg	+	+	+	+	+	+
0.5 mg/kg	+	+	+	+	+	+

【 0 9 6 0 】

10

20

30

【表 4】

表4 - 70kgのヒト被験体におけるプリバラセタムの1日の用量

下 限 上 限	0.1 mg	0.5 mg	0.75 mg	1.0 mg	1.5 mg	2.0 mg
2.5 mg	+	+	+	+	+	+
5 mg	+	+	+	+	+	+
10 mg	+	+	+	+	+	+
15 mg	+	+	+	+	+	+
20 mg	+	+	+	+	+	+
25 mg	+	+	+	+	+	+
30 mg	+	+	+	+	+	+
35 mg	+	+	+	+	+	+

10

本発明の特定の実施形態において、SV2Aインヒビターは、セレトラセタムまたはその薬学的に受容可能な塩、水和物、溶媒和物、もしくは多形である。いくつかの実施形態において、セレトラセタムまたはその薬学的に受容可能な塩、水和物、溶媒和物もしくは多形は、12時間ごとまたは24時間ごとに、少なくとも0.1mg、少なくとも0.5mg、少なくとも0.75mg、少なくとも1.0mg、少なくとも1.5mg、または少なくとも2.0mgの1日の用量であるが、2.5mg以下、5mg以下、10mg以下、15mg以下、20mg以下、25mg以下、30mg以下、または35mg以下の1日の用量で投与される。他の実施形態において、セレトラセタムまたはその薬学的に受容可能な塩、水和物、溶媒和物、もしくは多形は、12時間ごとまたは24時間ごとに、少なくとも0.0015mg/kg、少なくとも0.0075mg/kg、少なくとも0.01mg/kg、少なくとも0.015mg/kg、少なくとも0.02mg/kg、または少なくとも0.03mg/kgの1日の用量であるが、0.5mg/kg以下、0.4mg/kg以下、0.3mg/kg以下、0.2mg/kg以下、0.15mg/kg以下、0.1mg/kg以下、0.05mg/kg以下、または0.04mg/kg以下の1日の用量で投与される。

20

30

## 【0961】

本発明の特定の実施形態において、セレトラセタムまたはその薬学的に受容可能な塩、水和物、溶媒和物もしくは多形は、表5または表6に列挙される「+」として示される1日の用量範囲のうちの1つに従う1日の用量で投与される。例えば、セレトラセタムまたはその薬学的に受容可能な塩、水和物、溶媒和物もしくは多形は、12時間ごとまたは24時間ごとに、0.1mg～35mg、0.5mg～35mg、0.75mg～35mg、1.0mg～35mg、1.5mg～35mg、2.0mg～35mg、0.1mg～30mg、0.1mg～25mg、0.1mg～20mg、0.1mg～15mg、0.1mg～10mg、0.1mg～5mg、0.1mg～2.5mg、0.0015mg/kg～0.5mg/kg、0.0075mg/kg～0.5mg/kg、0.01mg/kg～0.5mg/kg、0.015mg/kg～0.5mg/kg、0.02mg/kg～0.5mg/kg、0.03mg/kg～0.5mg/kg、0.0015mg/kg～0.4mg/kg、0.0015mg/kg～0.3mg/kg、0.0015mg/kg～0.2mg/kg、0.0015mg/kg～0.15mg/kg、0.0015mg/kg～0.1mg/kg、0.0015mg/kg～0.05mg/kg、または0.0015mg/kg～0.04mg/kgの1日の用量で投与され得る。

40

## 【0962】

【表 5】

表5 - セレトラセタムの1日の用量

下限 上限	0.0015 mg/kg	0.0075 mg/kg	0.01 mg/kg	0.015 mg/kg	0.02 mg/kg	0.03 mg/kg
0.04 mg/kg	+	+	+	+	+	+
0.05 mg/kg	+	+	+	+	+	+
0.1 mg/kg	+	+	+	+	+	+
0.15 mg/kg	+	+	+	+	+	+
0.2 mg/kg	+	+	+	+	+	+
0.3 mg/kg	+	+	+	+	+	+
0.4 mg/kg	+	+	+	+	+	+
0.5 mg/kg	+	+	+	+	+	+

10

20

【 0 9 6 3 】

【表 6】

表6 - 70kgのヒト被験体におけるセレトラセタムの1日の用量

下限 上限	0.1 mg	0.5 mg	0.75 mg	1.0 mg	1.5 mg	2.0 mg
2.5 mg	+	+	+	+	+	+
5 mg	+	+	+	+	+	+
10 mg	+	+	+	+	+	+
15 mg	+	+	+	+	+	+
20 mg	+	+	+	+	+	+
25 mg	+	+	+	+	+	+
30 mg	+	+	+	+	+	+
35 mg	+	+	+	+	+	+

30

40

SV2Aインヒビターまたはその薬学的に受容可能な塩、水和物、溶媒和物もしくは多形は、バルプロエートまたはそのアナログ、誘導体もしくは薬学的に受容可能な塩と組み合わせて与えられる場合、バルプロエートに依存する、SV2Aインヒビターの治療指数の増加に起因して、治療投薬レベル未満で投与され得る。いくつかの実施形態において、バルプロエートとの組み合わせに起因する、SV2Aインヒビターの治療指数の増加は、バルプロエートの非存在下で投与されるSV2Aインヒビターの治療指数より、少なくとも約1.5倍、または少なくとも約2.0倍、または少なくとも約2.5倍、または少なくとも約3.0倍、または少なくとも約3.5倍、または少なくとも約4.0倍、または少なくとも約4.5倍、または少なくとも約5.0倍、または少なくとも約5.5倍、または少なくとも約6.0倍、または少なくとも約6.5倍、または少なくとも約7.0倍、または少なくとも約7.5倍、または少なくとも約8.0

50

倍、または少なくとも約8.5倍、または少なくとも約9.0倍、または少なくとも約9.5倍、または少なくとも約10倍、あるいは約10倍より大きく、大きい。いくつかの実施形態において、SV2Aインヒビターとバルプロエートとの組み合わせは、SV2Aインヒビターの治療効果のために必要とされるSV2Aインヒビターの投薬量を減少させる。本発明のいくつかの実施形態において、バルプロエートまたはそのアナログ、誘導体もしくは薬学的に受容可能な塩と組み合わせて投与される、SV2Aインヒビターまたはその薬学的に受容可能な塩、水和物、溶媒和物、もしくは多形は、12時間ごとまたは24時間ごとに、約0.001mg/kg～5mg/kg、または約0.1mg/kg～5mg/kg、または約1mg/kg～2mg/kg、または約0.1mg/kg～0.2mg/kg、または約0.01mg/kg～2.5mg/kg、または約0.1mg/kg～2.5mg/kg、または約0.4mg/kg～2.5mg/kg、または約0.6mg/kg～1.8mg/kg、または約0.04mg/kg～2.5mg/kg、または約0.06mg/kg～1.8mg/kg、または約0.01mg/kg～1mg/kg、または約0.001mg/kg～1mg/kg、または約0.5mg/kg～5mg/kg、または約0.05mg/kg～0.5mg/kgの1日の用量で投与される。いくつかの実施形態において、バルプロエートまたはそのアナログ、誘導体もしくは薬学的に受容可能な塩と組み合わせて投与される、SV2Aインヒビターまたはその薬学的に受容可能な塩、水和物、溶媒和物、もしくは多形の量は、治療量未満である。このような治療量未満は、例えば、12時間ごとまたは24時間ごとに、5mg/kg未満、2.5mg/kg未満、2mg/kg未満、1.75mg/kg未満、1.6mg/kg未満、1.5mg/kg未満、1mg/kg未満、0.8mg/kg未満、0.6mg/kg未満、0.5mg/kg未満、0.4mg/kg未満、0.3mg/kg未満、0.2mg/kg未満、0.1mg/kg未満、0.05mg/kg未満、0.04mg/kg未満、0.03mg/kg未満、0.02mg/kg未満、0.01mg/kg未満、0.005mg/kg未満、または0.001mg/kg未満で投与される、1日の用量であり得る。

10

20

30

40

50

#### 【0964】

バルプロエートまたはそのアナログ、誘導体もしくは薬学的に受容可能な塩は、従来の投薬レベルまでの投薬レベルで投与され得る。バルプロエートは、癲癇、双極性障害、片頭痛、および心的外傷後ストレス障害の処置のために処方されている。バルプロエートはまた、認知機能障害を処置する際に有効であることが報告されている(Kohら, 36th annual meeting of the Society for Neuroscience, 2006年10月15日, No.273.14, D.3)。記憶障害を有する高齢ラットへの、100mg/kg/日のバルプロ酸ナトリウムの慢性皮下投与は、これらのラットの認知機能障害を処置し、そして記憶試験におけるこれらのラットの動作は、有意に改善された。この投薬は、10μg/ml血漿の血中総バルプロエートレベル(10μg/ml総バルプロエート)をもたらす。しかし、50mg/kg/日のバルプロエートの慢性皮下投与での処置は、有効ではなかった。

#### 【0965】

バルプロエートまたはそのアナログ、誘導体もしくは薬学的に受容可能な塩は、SV2Aインヒビターと組み合わせて与えられる場合、SV2Aインヒビターに依存するバルプロエートの治療指数の増加に起因して、従来のレベルとは異なる投薬レベルで投与され得る。いくつかの実施形態において、SV2Aインヒビターとの組み合わせに起因するバルプロエートの治療指数の増加は、SV2Aインヒビターの非存在下で投与されるバルプロエートの治療指数より、少なくとも約1.5倍、または少なくとも約2.0倍、または少なくとも約2.5倍、または少なくとも約3.0倍、または少なくとも約3.5倍、または少なくとも約4.0倍、または少なくとも約4.5倍、または少なくとも約5.0倍、または少なくとも約5.5倍、または少なくとも約6.0倍、または少なくとも約6.5倍、または少なくとも約7.0倍、または少なくとも約7.5倍、または少なくとも約8.0倍、または少なくとも約8.5倍、または少なくとも約9.0倍、または少なくとも約9.5倍、または少なくとも約10倍、あるいは約10倍より大きく大きい。いくつかの実施形態において、バルプロエートとSV2Aインヒビターとの組み合わせは、バルプロエートの治療効果のために必要とされるバルプロエートの投薬量を減少させる。いくつかの実施形態において、SV2Aインヒビターと組み合わせて投与されるバルプロエートまたはそのアナログ、誘導体もしくは薬学的に受容可能な塩の量は、治療量未満である。特定の実施形態において、バルプロエートまたはそのアナログ、誘導体もしくは薬学的に受容可能な塩の用量は、SV2Aインヒビターと組み合わせて投与される場合、0.5μg/ml血漿～5μg/ml血漿の血中総バルプロエートをもたらす用量である。バルプロエートま

たはそのアナログ、誘導体もしくは薬学的に受容可能な塩のために有用な投薬量は、本発明の方法を使用して、当業者によって容易に決定される。

【0966】

SV2Aインヒビターまたはその薬学的に受容可能な塩、水和物、溶媒和物および多形が、バルプロエートまたはそのアナログ、誘導体もしくは薬学的に受容可能な塩と組み合わせて投与される、特定の実施形態において、SV2Aインヒビターまたはその薬学的に受容可能な塩、水和物、溶媒和物および多形と、バルプロエートまたはそのアナログ、誘導体もしくは薬学的に受容可能な塩との両方の投薬量は、単独で投与される場合の認知機能障害を伴うCNS障害の処置に関して、それぞれの治療量未満である。

【0967】

いくつかの実施形態において、適切な量のSV2Aインヒビターは、バルプロエートの用量(例えば、ある程度の認知機能の改善を起こすため、または加齢性認知機能障害を処置するために必要とされる用量)を、少なくとも約20%、少なくとも約30%、少なくとも約40%、または少なくとも約50%、少なくとも約60%、少なくとも約70%、少なくとも約80%、少なくとも約90%、あるいはそれより大きく、単独で投与される場合に通常使用されるバルプロエートの用量(すなわち、個々にであって、他の治療剤とも化合物とも組み合わせられない用量)から減少させるように投与される。この減少は、所定の投与で投与される量、および/または所定の期間(減少した頻度)にわたって投与される量の観点で、反映され得る。

【0968】

本発明の特定の実施形態において、SV2Aインヒビターまたはその薬学的に受容可能な塩、水和物、溶媒和物および多形と、バルプロエートまたはそのアナログ、誘導体もしくは薬学的に受容可能な塩との組み合わせ投与は、バルプロエートのみ、またはSV2Aインヒビターのみを投与することにより達成されるよりも、少なくとも約1.5倍、または少なくとも約2.0倍、または少なくとも約2.5倍、または少なくとも約3.0倍、または少なくとも約3.5倍、または少なくとも約4.0倍、または少なくとも約4.5倍、または少なくとも約5.0倍、または少なくとも約5.5倍、または少なくとも約6.0倍、または少なくとも約6.5倍、または少なくとも約7.0倍、または少なくとも約7.5倍、または少なくとも約8.0倍、または少なくとも約8.5倍、または少なくとも約9.0倍、または少なくとも約9.5倍、または少なくとも約10倍、あるいは約10倍より大きく、延長された期間にわたるかまたは改善された治療効果を、被験体において達成し得る。

【0969】

本発明の組成物

1つの局面において、本発明は、SV2Aインヒビターまたはその薬学的に受容可能な塩、水和物、溶媒和物もしくは多形を、単独でかあるいはバルプロエートまたはそのアナログ、誘導体もしくは薬学的に受容可能な塩と組み合わせて含有する、組成物を提供する。いくつかの実施形態において、SV2Aインヒビターおよびバルプロエートは、単一の投薬単位に存在し得る(例えば、1つのカプセル剤、錠剤、散剤、または液剤などにいっしょに合わせられる)。本明細書中に記載される組成物は、1種より多くのSV2Aインヒビターまたはその薬学的に受容可能な塩、水和物、溶媒和物もしくは多形、および/あるいは1種より多くのバルプロエートまたはそのアナログ、誘導体もしくは薬学的に受容可能な塩を含有し得る。いくつかの実施形態において、SV2Aインヒビターおよびバルプロエートは、一緒に包装された別々の処方物中にある。

【0970】

本明細書中に記載される組成物は、薬学的に受容可能な賦形剤をさらに含有し得、そしてSV2Aインヒビターおよび/またはバルプロエートの有効性を増強および/または補償するように働く他の剤を含有し得る。これらの組成物はまた、認知機能障害を処置するために有用であることが既知であるさらなる剤を含有し得る。

【0971】

本発明における組成物は、固体剤形(例えば、カプセル剤、錠剤、糖剤、丸剤、ロゼン

10

20

30

40

50

ジ、散剤および顆粒剤)であり得る。適切である場合、これらの剤形は、腸溶コーティングなどのコーティングを用いて調製され得るか、または1つ以上の活性成分の制御された放出(例えば、当該分野において周知である方法による徐放もしくは長期放出)を提供するように処方され得る。特定の実施形態において、この組成物は、遅い放出、制御放出または長期放出の形態である。用語「長期放出」は、薬科学の分野において広く認識されており、そして本明細書中で、活性化合物または活性剤の、剤形から環境への、延長した期間(例えば、1時間以上)にわたる(その間中、またはその間の)、制御された放出をいうために使用される。長期放出剤形は、薬物を長期間にわたって実質的に一定割合で放出するか、または実質的に一定量の薬物が長期間にわたって漸増的に放出される。本明細書中で使用される用語「長期放出(extended release)」は、用語「制御放出」、「延長放出(prolonged release)」、「徐放」、または「遅延放出(slow release)」を、これらの用語が薬科学において使用されるように、包含する。いくつかの実施形態において、投薬量は、パッチまたはポンプの形態で投与される。この組成物はまた、液体剤形(液剤、エマルジョン、懸濁剤、シロップ剤、およびエリキシル剤が挙げられる)であり得る。

10

20

30

40

50

#### 【0972】

これらの組成物は、本明細書中に記載され、当該分野において公知であるような、任意の適切な経路によって投与するために、特に処方され得る。非経口投与のための組成物としては、滅菌された水性または非水性の注射可能溶液、分散物、懸濁物またはエマルジョン、および使用前に滅菌された注射可能な溶液または分散物に再構成されるべき滅菌粉末が挙げられる。口内送達および経口送達(舌下投与および頬投与(例えば、Danckwertsら)、ならびに経口が挙げられる)のための組成物としては、生物接着性ポリマー、錠剤、パッチ、液体および半固体(例えば、Smartらを参照のこと)が挙げられるが、これらに限定されない。呼吸送達(肺送達および経鼻送達)のための組成物としては、種々の加圧された計量用量吸入器、乾燥粉末吸入器、ネブライザ、水性ミスト吸入器、滴、液剤、懸濁剤、スプレー、粉末、ゲル、軟膏剤、ならびに特殊なシステム(例えば、リボソームおよび微小球)(例えば、Owensら、「Alternative Routes of Insulin Delivery」およびMartiniらを参照のこと)が挙げられるが、これらに限定されない。経皮送達のための組成物としては、コロイド、パッチ、およびマイクロエマルジョンが挙げられるが、これらに限定されない。上記および他のものために適切な他の投与形態としては、デポー注射可能な処方物、坐剤、スプレー、軟膏剤、クリーム、ゲル、吸入剤、経皮パッチ、移植体などが挙げられる。

#### 【0973】

これらの組成物はまた、アジュバント(例えば、防腐剤、湿潤剤、乳化剤および分散剤)を含有し得る。微生物の作用の防止は、種々の抗菌剤および抗真菌剤(例えば、パラベン、クロロブタノール、およびフェノールソルビン酸など)の含有によって確実にされ得る。等張剤(例えば、糖、および塩化ナトリウムなど)をこれらの組成物に含有させることもまた、望ましくあり得る。さらに、注射可能な薬学的形態の長期にわたる吸収は、吸収を遅らせる剤(例えば、モノステアリン酸アルミニウムおよびゼラチン)の含有によって、もたらされ得る。

#### 【0974】

治療用処方物は、薬学の分野において周知である方法によって調製され得る。例えば、Goodmanら,2001;Anselら,2004;Stoklosaら,2001;およびBustamanteら,1993を参照のこと。

#### 【0975】

本発明の特定の実施形態において、SV2Aインヒビターまたはその薬学的に受容可能な塩、水和物、溶媒和物もしくは多形を含有する組成物は、SV2Aインヒビターを、0.07mg~60mg、0.07mg~350mg、25mg~60mg、25mg~125mg、50mg~250mg、5mg~140mg、0.7mg~180mg、125mg~240mg、3mg~50mg、または3mg~60mgの量で含有する。いくつかの実施形態において、SV2Aインヒビターまたはその薬学的に受容可能な塩、水和物、溶媒和物もしくは



多形を含有する組成物は、SV2Aインヒビターを、0.05mg～35mgの量で含有する。

【0976】

本発明の特定の実施形態において、SV2Aインヒビターまたはその薬学的に受容可能な塩、水和物、溶媒和物もしくは多形を、バルプロエートまたはそのアナログ、誘導体もしくは薬学的に受容可能な塩と組み合わせて含有する組成物は、0.05mg～35mg、0.07mg～60mg、0.07mg～350mg、25mg～60mg、25mg～125mg、50mg～250mg、5mg～15mg、5mg～30mg、5mg～140mg、0.7mg～180mg、125mg～240mg、3mg～50mg、または0.07mg～50mg、または3mg～60mgの量の、SV2Aインヒビターまたはその薬学的に受容可能な塩、水和物、溶媒和物もしくは多形を含有する。いくつかの実施形態において、SV2Aインヒビターまたはその薬学的に受容可能な塩、水和物、溶媒和物、もしくは多形の量は、350mg未満、250mg未満、200mg未満、150mg未満、100mg未満、50mg未満、35mg未満、10mg未満、5mg未満、1mg未満、0.5mg未満、0.1mg未満、0.07mg未満、または0.05mg未満である。

10

【0977】

単独でかあるいはバルプロエートまたはそのアナログ、誘導体もしくは薬学的に受容可能な塩と組み合わせての、SV2Aインヒビターまたはその薬学的に受容可能な塩、水和物、溶媒和物および多形に加えて、本発明の組成物および方法はまた、他の治療的に有用な剤を含有し得る。これらの他の治療的に有用な剤は、本発明の方法に従って、単一の処方物中で、同時に、または逐次的に、投与され得る。

【0978】

本明細書中に記載される組成物および方法は、取り組まれる用途に適切になるように適合および改変され得ること、ならびに本明細書中に記載される組成物および方法は、他の適切な用途において使用され得ること、ならびにこのような他の付加および改変は、本発明の範囲から逸脱しないことが、当業者により理解される。

20

【0979】

本発明は、以下の実験の詳細からよりよく理解される。しかし、当業者は、議論される具体的な方法および結果が、その後の実施形態においてより十分に記載されるような本発明の、単なる例示であることを容易に理解する。

【実施例】

【0980】

(導入および認知機能障害のモデル)

30

認知機能障害(例えば、加齢性記憶機能障害(AAMI)、軽度認知機能障害(MCI)および加齢性認知低下(ARCD))により特徴付けられる種々の状態が、加齢に関連すると考えられている。他のものは、疾患(例えば、AD)に関連する。動物モデルは、このような加齢性認知機能障害の処置を開発および評価するための重要な手段として働く。動物モデルにおける加齢性認知機能障害を特徴付ける特徴は代表的に、ヒトにおける加齢性認知機能障害まで及ぶ。従って、このような動物モデルにおける効力は、ヒトにおける効力の予測的なものである。

【0981】

利用可能なモデルのうちで、認知機能障害のLong-Evansラットモデルが、疾病に関連する認知機能障害と加齢に関連する認知機能障害との違いを区別するために、特によく適している。実際に、広範な挙動特徴付けが、高齢のLong-Evansラットの異系交配株における認知機能障害の天然に存在する型を同定した(Charles River Laboratories;Gallagherら,Behav.Neurosci.107:618-626,(1993))。モリス水迷路(MWM)を用いる挙動評価において、ラットは、この迷路の周囲の空間手がかりの構成によって案内される、回避プラットフォームの位置を学習して覚える。行動の認知的基礎が、回避プラットフォームの位置を探す際の動物の空間的偏りの測定を使用して、プローブ試行において試験される。この試験集団における高齢ラットは、目に見えるプラットフォームまで泳ぐことに困難はないが、このプラットフォームが偽装されると、加齢性機能障害が検出され、空間情報の使用を必要とする。異系交配Long-Evans株の個々の高齢ラットについての行動は、大いに変動する。例えば、これらのラットのある割合は、若年成人と同等に行動する。しかし、約40%～5

40

50

0%は、若年の行動の範囲から外れる。高齢ラット間のこの変動性は、信頼性のある個体差を反映する。従って、高齢集団内で、いくらかの動物は認知機能障害を有し、そして加齢による機能不全(AI)と指定され、そして他の動物は認知機能障害を有さず、そして加齢による機能不全がない(AU)と指定される。例えば、Colomboら, Proc. Natl. Acad. Sci. 94:14195-14199, (1997); GallagherおよびBurwell, Neurobiol. Aging 10:691-708, (1989); RappおよびGallagher, Proc. Natl. Acad. Sci. 93:9926-9930, (1996); Nicolleら, Neuroscience 74:741-756, (1996); ならびにNicolleら, J. Neurosci. 19:9604-9610, (1999)を参照のこと。

#### 【0982】

本発明者らは、上記ラットモデルを使用して、個々のAIラットおよびAUラットを識別した。次いで、本発明者らは、種々の薬理的処置を施しながら、AIラットに対して挙動評価を実施した。

10

#### 【0983】

実施例1：高齢機能障害ラットにおけるSV2Aの遺伝子発現の増加  
モリス水迷路(MWM)における幼若ラット、高齢機能障害ラット、および高齢非機能障害ラットの行動特徴

幼若(4月齢)および高齢(24月齢)の無菌雄Long-Evansラットに対して行動試験を行った。

#### 【0984】

MWM装置は、非毒性色素またはいくつかの他の物質の添加によって不透明にした水(27)で満たした巨大な円形プール(直径1.83m;高さ0.58m)からなる。試験の典型的な「隠しプラットフォーム」バージョンでは、ラットを、水面から約1.0cm下の迷路の四分円の1つの中心に配置した白色のカモフラージュした逃避プラットフォーム(高さ34.5cm)を見出すように訓練する。このプラットフォームを、行動試験中にタンク下部に引っ込めるか、迷路の外側からその通常的位置に上昇させることができる。プラットフォームの位置を、試行のはじめから終わりまで一定に保持する。プラットフォームの位置を記す場所の手掛かりが存在しないので、プール周界の任意の出発点から効率的にプラットフォームを見つけるラットの能力は、迷路周囲の情報の使用に依存する。迷路を、空間手掛かりが配置されるように白色パターンを添付した黒色カーテンで囲む。認識と無関係の要因を規制するために、その表面を黒色にペイントした第2のプラットフォーム(高さ37.5cm)を手掛かり訓練中に水面から2cm上に上昇させる。プール内のラットの行動を、プール中央から2.5m上部に吊したカメラによって記録する。カメラを、Richard Baker of HVS Image, Hampton, UKによって開発されたビデオトラッキングシステム(HVS Image Advanced Tracker VP200)およびPCコンピュータで動作するHVSソフトウェアに接続する。

20

30

#### 【0985】

MWMプロトコルを、認識に及ぼす加齢の影響に対する感度および非近交系の高齢Long-Evansラット集団内の信頼できる個体差の測定のために至適化する(Gallagherら, Behav. Neurosci. 107:618-626, (1993))。60秒間の試行間隔を使用して、ラットに1日あたり3回の試行を連続8日間受けさせる。各訓練試行に関して、ラットを、プール周囲の4つの等間隔の出発点の1つから迷路に放つ。出発点は試行毎に変更し、従って、応答戦略(例えば、逃避プラットフォームを見つけるために常に出発場所から左に曲がる)の使用が防止される。ラットが任意の試行において90秒以内に逃避プラットフォームを見つけない場合、実験者はラットをプラットフォームに先導し、そこで30秒間保持する。6回毎の試行は、迷路内の空間的バイアスの発生を評価するための探索試行からなる。これらの試行の間、ラットは30秒間プールの下部に引っ込めたプラットフォームに泳ぎ着き、この時点で逃避試行を完了するためにプラットフォームをその通常的位置に上昇させる。隠しプラットフォームを使用したプロトコルの完了時点で、ラットを視覚可能なプラットフォームを使用して手掛かりの学習について評価する。このプラットフォームの場所は、6回の訓練試行の単一のセッションで試

40

50

行毎に変動する。

#### 【0986】

ゴールからの動物の位置の近さを使用して、訓練試行および探索試行の動作を分析する。1秒平均の逃避プラットフォームからの距離を記録するための迷路中の動物の位置のサンプリング(10回/秒)によって近さを測定する。探索試行および訓練試行の両方について、プール周界の種々の出発場所からゴールまでの距離の相違によって試行動作が比較的偏らないように補正手順を実施する。この補正時に、各試行についての平均遊泳速度を計算する(経路長/潜時)。次いで、この速度でのこの試行のために使用した出発場所からゴールまでの遊泳に必要な時間を、試行動作の算出前の記録(すなわち、訓練試行における累積距離および探索試行におけるゴールからの平均距離)から除去する。したがって、近さの測定を使用して得たスコアを、検索エラー(至適な検索からの逸脱(すなわち、探索試行中のゴールへの直接的な経路およびその場所の最近傍での検索)を示す)を反映するようにデザインする。

10

#### 【0987】

ビデオトラッキングのコンピュータレコードを編集して、迷路内の各ラットの動作に関するデータを得る。訓練試行および探索試行に関する測定値を、分散分析(ANOVA)によって分析する。

#### 【0988】

1組の試行では、カモフラージュした隠しプラットフォームを使用した訓練中の動作は、幼若ラット群および高齢ラット群の間で異なっている[ $F(1, 23) = 12.69$ 、 $p < 0.002$ ]。この試行組では、視覚可能なプラットフォームを使用した手掛かり訓練試行において群間の相違が認められない。この試行組では、手掛かり訓練中の逃避潜時は、平均して、幼若ラットについては9.36秒であり、高齢ラットについては10.60秒であった。

20

#### 【0989】

Gallagherら, Behav. Neurosci. 107: 618-26, (1993)に詳述されるように、補間した探索試行に関する平均近傍測定値を使用して、各被験体についての空間学習指標を計算する。ラットがその位置に近いプラットフォームの検索を迅速に学習する場合、その空間学習指標は低い。全体的に見て、ある試行組では、高齢ラットは幼若ラットと異なっていた[ $F(1, 23) = 15.18$ 、 $p < 0.001$ ]。高齢ラットを、幼若研究集団の学習指標プロフィールと比較して非機能障害または機能障害のいずれかに分類する。規範的範囲の幼若ラット内に分類される高齢ラット(指数 $< 241$ )を、高齢非機能障害(AU)と命名する。幼若動作の範囲外の指数を有する残りの高齢被験体を、高齢機能障害(AI)と命名する。

30

#### 【0990】

行動によって特徴づけたラット由来のRNAの調製

上記のように行動によって特徴づけた24匹の非近交系のLong-Evansラットを生きたままの断頭によって屠殺して、新鮮な脳組織を得る。24匹の特徴づけたラットの脳を取り出し、全海馬体の主軸を通して採取した500ミクロン切片(左海馬および右海馬の両方)から歯状回-海馬領域を顕微解剖する。各群(AI、AU、およびY)中に8匹の動物が存在する。

40

#### 【0991】

標準的プロトコール(Trizol試薬中での均質化およびその後のクロロホルム抽出およびイソプロパノール沈殿)に従ってTrizol試薬(Invitrogen, Carlsbad, CA)を使用して総RNAを単離する。総RNAを、RNeasyミニキット(Qiagen, Valencia, CA)を使用してさらに精製する。次いで、一般的にAffymetrixの仕様書にしたがって、Johns Hopkins Microarray Core FacilityでcRNAプローブをRNAサンプルから生成する。

#### 【0992】

50

簡潔に述べれば、5  $\mu$ g の総RNAを使用し、プライマーとしての24オリゴ-dT + T7プロモーター (Proligo LLC, Boulder, CA) を有するオリゴヌクレオチドプローブ、および SuperScript Choice System (Invitrogen) を使用して、第1のcDNA鎖を合成する。二本鎖cDNA合成後、産物をフェノール-クロロホルム抽出によって精製し、BioArray RNA高収率転写物標識キット (ENZO Life Sciences Inc., Farmingdale, NY) を使用したインビトロ転写によってビオチン化アンチセンスcRNAを生成する。15  $\mu$ g のビオチン化cRNAを、94 で35分間断片化する (100 mM Tris-acetate (pH 8.2)、500 mM KOAC、150 mM MgOAC)。10  $\mu$ g の総断片化cRNAを、一定の回転数で (60 rpm) RATゲノム230-2 Affymetrix GeneChipアレイに45 で16時間ハイブリッド形成させる。

10

#### 【0993】

次いで、Affymetrix Fluidics Station 450を使用してチップを洗浄および染色する (非ハイブリッド形成標的を除去し、ストレプトアビジン-フィコエリトリン抱合体とのインキュベーションによってビオチン化cRNAを染色する)。次いで、ブロッキング試薬としてのヤギ免疫グロブリン-G (IgG) およびビオチン化抗ストレプトアビジン抗体 (ヤギ) を使用して染色を増幅させ、その後にストレプトアビジン-フィコエリトリン抱合体を使用して第2の染色工程を行う。

20

#### 【0994】

サンプル由来の総RNAの品質管理のために、Agilent BioanalyzerをLab on a Chip technologyに基づいて使用して全サンプルが至適rRNA比 (18Sおよび28Sそれぞれについて1:2) を有していたことを確認し、泳動パターンを浄化する。

#### 【0995】

ハイブリッド形成、チップ画像、およびチップ間の比較の品質管理のために、以下のパラメーターを考慮する: スケール化因子: 類似のシグナル強度を確実にするためのチップ全体の強度およびサンプル全体の染色に関連する; バックグラウンド: 非特異的ハイブリッド形成または交差ハイブリッド形成の推定; プレゼントコールの比率: アルゴリズムによってチップに有意にハイブリッド形成したと見なされる転写物の比率 (プレゼント); グリセルアルデヒド (Glyseraldehyde) 3-リン酸デヒドロゲナーゼ (GAPDH) (3' / 5'): ハウスキーピング遺伝子GAPDHの3'領域 / 5'領域比、チップ中のその存在、および標的 (サンプル) の良好な完全性のための1アドポケットに近い比の測定によるRNA完全性の提示; ハイブリッド形成後の検出レベルおよび感度を確認するためのスパイク (BioB / BioC)。

30

#### 【0996】

マイクロアレイのデータ分析

Affymetrix G3000 GeneArray Scannerを使用して蛍光を検出し、標準的なデフォルト設定を使用したAffymetrixのGeneChip Operating System 1.1.1 (GCOS) ソフトウェアによって各GeneChipの画像分析を行う。全てのGeneChipアレイは、RNAサンプル中の遺伝子の短いオリゴヌクレオチドを使用する。

40

#### 【0997】

異なるチップ間の比較のために、グローバルスケールリングを使用して、全プローブ組を標的強度 (TGT) 150にスケールリングする。プレゼントコールおよびスケール化因子の総数は、全チップを通して類似している。以下の様式で領域毎に存在 / 非存在および統計的相違についてさらなる分析を行う。1群の8匹中4匹でプレゼントコールが存在した場合、領域中にプローブ組が存在すると判断する。

#### 【0998】

2005年6月20日のAffymetrix注釈付けを使用してプローブ組を注釈付

50

けし、特異的遺伝子を示す全プローブ組を同定する。

#### 【0999】

2つの動物群を組み合わせ、第3の群と比較することによって、全ての存在するプローブ組のプローブ組シグナル値に対してANOVAを行う。AU群を幼若群と組み合わせ、AI群と比較する「AI ANOVA」を行う。

#### 【1000】

プローブ組シグナル値を学習指標と比較するピアソン相関を、全ての存在するプローブ組にわたって高齢動物（幼若動物を除外）について計算した。図1に示すように、SV2Aをコードする遺伝子の発現は、上記のように実施した試験組において、幼若個体（Y）および高齢非機能障害個体（AU）と比較して高齢機能障害（AI）個体で有意に増加した。これらの結果は、SV2A発現の増加が加齢性認知機能障害の発症と関連したことを示す。

10

#### 【1001】

実施例2：高齢機能障害ラットにおけるレベチラセタムの影響

モリス水迷路の結果

6匹の年齢機能障害（AI）Long-Evansラット（上記で特徴づけた）を、異なる薬物/コントロール処置条件下（ビヒクルコントロールおよび2つの異なる投薬レベルのレベチラセタム）で、MWMにおけるその新規の空間情報記憶について試験した。MWMプロトコールは、実施例1に記載のものと実質的に同一であった。この研究について、具体的には、下記のように、保持試行を訓練試行の後に行った。

20

#### 【1002】

AIラットは、各訓練試行について60秒間隔をあけた訓練日あたり6回の訓練試行を2日間連続して行った。各訓練試行に関して、ラットを、プール周囲の4つの等間隔の出発点の1つから迷路に放った。ラットが任意の試行において90秒以内に逃避プラットフォームを見つけなかった場合、実験者はラットをプラットフォームに先導し、そこで30秒間保持した。各訓練日の全ての訓練試行の30分～1時間前に、AIラットを、以下の3つの薬物条件のうちの1つで予め処置した：1）ビヒクルコントロール（0.9%生理食塩水）；2）レベチラセタム（5mg/kg/日）；および3）レベチラセタム（10mg/kg/日）（腹腔内（i.p.）注射による）。6匹全てのラットに対して各処置条件が試験されるように、同一の6匹のAIラットを全試行のために使用した。したがって、任意の潜在的バイアスの釣り合いを取るために、逃避プラットフォームの場所および水迷路周囲の空間手掛かりの両方は、3つの処置条件で異なっていた。したがって、1組の場所および空間手掛かりを使用して、2匹のラットをコントロール生理食塩水で処置し、2匹をレベチラセタム（5mg/kg/日）で処置し、2匹をレベチラセタム（10mg/kg/日）で処置した。第2の場所および空間手掛かり組を使用して、第1の試験でコントロール生理食塩水で処置した2匹のラットをレベチラセタム（5mg/kg/日）またはレベチラセタム（10mg/kg/日）のいずれかで処置し、レベチラセタム（5mg/kg/日）で予め処置した2匹のラットをコントロール生理食塩水またはレベチラセタム（10mg/kg/日）のいずれかで処置し、レベチラセタム（10mg/kg/日）で予め処置した2匹のラットをコントロール生理食塩水またはレベチラセタム（5mg/kg/日）のいずれかで処置した。最後の場所および空間手掛かり組を使用して、各群が前の処置と異なる条件で処置されるように、ラットを再度グループ分けした。

30

40

#### 【1003】

訓練第2日目および12回の訓練試行（2日間にわたる）の完了後、ラットをそのホームケージに戻し、動物収容室に入れた。最後の訓練試行から24時間後、訓練試行と同一であるが逃避プラットフォームを除去したMWMタスクである1つの試験試行（「保持試行」）をラットに行った。

#### 【1004】

保持試行のために、MWM円形プールを4つの四分円に分けた。訓練試行において逃避プラットフォームを配置した特定の四分円を、「標的四分円」という。訓練試行において

50

プラットフォームが配置された特定の領域を「標的環」という。保持試行では、A I ラットが標的四分円中に泳ぎ着くまでの時間を測定し、総水泳時間に対する比率としてさらにプロットする。図 2 は、1 つのかかる保持試行組の結果を示す。A I ラットが標的環中に滞在した時間も測定する。図 2 は、1 つのかかる保持試行組の結果を示す。3 つ全ての薬物処置条件についての時間データを収集する。

#### 【1005】

保持試行（その結果を図 2 に示す）では、A I ラットが標的四分円内に滞在した時間はおよそ 25 % であった。これは、プラットフォームの場所を記憶していないラットと等価の動作である。この動作は、5 mg / kg / 日のレベチラセタム (levetiracetam) で処置した群で有意に改善されなかった。しかし、10 mg / kg / 日のレベチラセタム (levetiracetam) で処置した群では、標的四分円中の滞在時間が総水泳時間のおよそ 35 % に有意に増加したことによって示されるように、ビヒクル処置コントロールと比較して記憶の有意な改善が証明された（図 2 を参照のこと）。この動作レベルは幼若および高齢の非機能障害ラット (age-unimpaired-rat) と等価であり、10 mg / kg / 日レベチラセタム (levetiracetam) での処置によって A I ラットのこの MWM を航海する能力が有意に回復することを示す。標的環での滞在時間における 10 mg / kg / 日レベチラセタム処置の有効性も、認められた（図 2 を参照のこと）。

#### 【1006】

##### 放射状迷路の結果

高齢機能障害 (A I) ラットの空間記憶保持に及ぼすレベチラセタムの影響を、ビヒクルコントロールおよび 5 つの異なる投薬量レベルのレベチラセタム (1, 2.5 mg / kg / 日、2.5 mg / kg / 日、5 mg / kg / 日、10 mg / kg / 日、および 20 mg / kg / 日) を使用した放射状迷路 (RAM) 行動タスクで評価した。RAM 行動タスクを、10 匹の A I ラットに対して課した。上記の MWM 試験について記載のように、6 つ全ての処置条件を 10 匹全てのラットに対して試験した。

#### 【1007】

使用した RAM 装置は、8 本の等距離間隔のアームからなっていた。上昇した迷路のアーム (幅 7 cm × 長さ 75 cm) は、八角形の中心プラットフォーム (直径 30 cm、高さ 51.5 cm) の小面から突出していた。アーム上の透明な側壁は高さ 10 cm であり、65° に曲げてトラフを形成した。飼料穴 (直径 4 cm、深さ 2 cm) を、各アームの遠位末端に配置した。Froot Loops<sup>TM</sup> (Kellogg Company) を、報酬として使用した。Plexiglas<sup>TM</sup> (高さ 30 cm × 幅 12 cm) から構成されるブロックを、任意のアームに侵入しないように配置することができた。装置周囲に多数の余剰の迷路の手掛かりも提供した。

#### 【1008】

A I ラットを、最初に予備訓練試験に供した (Chapellら, Neuropsychopharmacology 37: 481-487, 1998)。予備訓練試験は、馴化期 (4 日間)、標準的な win-shift タスクに対する訓練期 (18 日間)、および実験者によってデザインされたアームサブセット (例えば、5 アームの開放および 3 アームのブロック) の提示と 8 アーム win-shift タスク (すなわち、8 本全てのアームの開放) の完了との間に短期間の遅延を課した別の訓練期 (14 日間) からなっていた。

#### 【1009】

馴化期では、ラットを 4 日間連続して 8 分間迷路に慣れさせた。これらの各期間において、飼料による報酬を RAM 上にばらまいた。これは、最初に中心のプラットフォームおよびアームにばらまき、次いで、次第にアームに限定していった。この馴化期後、固形飼料を各アームの末端に配置した標準的訓練プロトコルを使用した。ラットに 1 日に 1 回の試行を 18 日間受けさせた。8 個全ての固形飼料を得た場合または 16 回選択したか 15 分経過した場合に毎日の各試行を終了した。この訓練期の完了後、第 2 の訓練期を行い、試行中に短期間の遅延を課すことによって記憶要求が増加した。各試行の開始時に、8

10

20

30

40

50

アーム迷路中の3アームをブロックした。ラットは、試行のこの最初の「情報期」の間にアクセス可能な5本のアーム上の飼料を得ることができた。次いで、ラットを迷路から60秒間取り出し、その間に迷路上のバリアを除去したので、8本全てのアームにアクセスできた。次いで、ラットを中心プラットフォーム上に戻し、試行のこの「保持試験」期の間に残りの飼料報酬を得ることができた。ブロックしたアームの同一性および配置を試行を通して変化させた。

#### 【1010】

保持試験中にAIラットが犯した「エラー」数を追跡した。試行の遅延前コンポーネントで飼料が既に回収されたアームにラットが侵入したか、遅延後期に既に訪問したアームを再訪問した場合に、試行にエラーが生じた。

10

#### 【1011】

予備訓練試験の完了後、ラットを、情報期（いくつかのブロックしたアームを含む提示）と保持試験（全アームの提示）との間により長い遅延間隔（すなわち、1時間の遅延）を使用した試行に供した。遅延間隔中、ラットは、各ホームケージ中のカート上にて試験室中の迷路の脇に遠ざけた。AIラットを、毎日の試行の30～40分前に以下の6つの条件の1回の注射を使用して前処置した：1）ビヒクルコントロール（0.9%生理食塩水）；2）レベチラセタム（1.25mg/kg/日）；3）レベチラセタム（2.5mg/kg/日）；4）レベチラセタム（5mg/kg/日）；5）レベチラセタム（10mg/kg/日）；6）レベチラセタム（20mg/kg/日）（腹腔内（i.p.）注射による）。休薬期間を介在させて1日おきに注射した。各AIラットを、23日間の試験期間内に6つ全ての条件で処置した。任意の潜在的バイアスの釣り合いを取るために、薬物の影響を、一連の漸増-漸減用量を使用して評価した（すなわち、一連の用量を最初に昇順で投与し、次いで降順で繰り返す）。したがって、各用量を2回測定した。

20

#### 【1012】

パラメトリック統計学（対応のあるt検定）を使用して、異なる用量のレベチラセタムおよびビヒクルコントロールの状況下での1時間遅延バージョンのRAMタスクにおけるAIラットの保持試験動作を比較した（図3を参照のこと）。この試行で生じた平均エラー数も、ビヒクルコントロール（平均エラー数 $\pm$ SEM = 2.00 $\pm$ 0.42）の使用よりも5mg/kg/日（平均エラー数 $\pm$ 平均の標準誤差（SEM） = 0.75 $\pm$ 0.32）および10mg/kg/日（平均エラー数 $\pm$ SEM = 0.80 $\pm$ 0.27）のレベチラセタム処置の方が有意に少なかった。ビヒクルコントロール処置と比較して、レベチラセタムは、5mg/kg/日（ $t(9) = 2.18$ 、 $p = 0.057$ ）および10mg/kg/日（ $t(9) = 2.37$ 、 $p = 0.042$ ）で記憶能力を有意に改善した。

30

#### 【1013】

放射状アーム迷路タスクもまた使用して、レベチラセタム（腹腔内投与）およびバルプロエート（皮下投与）での併用療法の効果を評価した。レベチラセタムは単独で、5mg/kg～10mg/kgの用量で、放射状アーム迷路におけるAIラットによるエラーの数を減少させることに有効であったが、1.25mg/kgまたは2.5mg/kgでは有効ではなかった。バルプロエートは単独で、100mg/kgで有効であったが、25mg/kgまたは50mg/kgでは有効ではなかった。図4を参照のこと。しかし、これらの薬物を組み合わせると、相乗効果を有した。個々に投与される場合にはいずれも有効用量ではない、50mg/kgのバルプロエートと2.5mg/kgのレベチラセタムとの組み合わせ投与は、放射状アーム迷路タスクにおけるエラーの数の減少をもたらした。この結果はまた、50mg/kgのバルプロエートと組み合わせた、かなりより低い用量の1.25mg/kgのレベチラセタムでさえも得られた。図5を参照のこと。レベチラセタム投薬量およびバルプロエート投薬量のアイソボログラムは、組み合わせた50mg/kgのバルプロエートと1.25mg/kgのレベチラセタム（VPA 50 + LEV 1.25；白丸）の効果が相乗（相加を超える）効果であることを確認した。一方で、組み合わせた50mg/kgのバルプロエートと2.5mg/kgのレベチラセタム（VPA 50 + LEV 2.5；黒丸）は、その線上の位置によって示されるように、単なる相加効果を有した。図6を参照のこと。

40

#### 【1014】

50

ヒトにおける年齢依存性認知機能障害処置のためのレベチラセタム投薬についてのヒト等価用量 (HED) を計算するために、本発明者らは、式  $HED (mg/kg) = \text{ラット用量} (mg/kg) \times 0.16$  を使用した (Estimating the Safe Starting Dose in Clinical Trials for Theapeutics in Adult Healthy Volunteers, December 2002, Center for Biologics Evaluation and Research を参照のこと)。したがって、ラットにおける  $5 mg/kg$  / 日の投薬量はヒトにおける  $0.8 mg/kg$  / 日と等価であり、ラットにおける  $10 mg/kg$  / 日の投薬量はヒトにおける  $1.6 mg/kg$  / 日に等価である。

【1015】

10

実施例3:aMCIを罹患するヒト被験体におけるレベチラセタムの効果

8週間にわたる、17人の健忘MCI(aMCI)被験体および17人の年齢を適合させたコントロールが関与する、レベチラセタムの低用量処置を用いる被験体内試行を行う。この研究の経過中、各aMCI被験体は、薬物処置とプラシーボ処置との両方を別々に、2週間ずつの2つの期間で受け、異なるaMCI被験体の間での処置の順序は、反対平衡をとられる(図7を参照のこと)。プラシーボで処置される、年齢を適合させたコントロール被験体は、さらなるコントロールとして働く。認知試験およびfMRI画像化データを、2週間ずつの薬物/プラシーボ処置の後に、被験体から得る。

【1016】

20

(参加者および臨床的特徴づけ)

17人の右利きのaMCI患者を、Johns Hopkins HospitalのAlzheimer's Disease Research Center(ADRC)および他の紹介人から募集する。さらに17人の右利きの健常なボランティアを、ADRCおよび他の紹介人のコントロール参加者のプールから募集する。全ての参加者に、認知状態の電話会見を行い、彼らがこの研究のエントリー基準(MRI走査のための基準を含む)に合いそうであるか否かを決定する。全ての参加者はさらに、標準的な器具および方法を使用する、神経学的試験、精神医学的試験、および神経心理学的試験を受ける。この精神医学的評価は、DSM-IV軸I障害についての構造化臨床面接、および臨床的認知症評価(CDR)尺度を行うことを包含する。全てのaMCI患者は、0.5のCDR尺度を有する。aMCIの診断は、Petersenら(例えば、「Mild cognitive impairment:Aging to Alzheimer's Disease」,Oxford University Press,N.Y.(2003))により提唱された基準に基づく。この基準は、記憶の病訴(通知者により確証される)、試験に対して機能障害を有する記憶機能(正常を下回る1.5標準偏差)、他の保存された認知機能(正常から1標準偏差以内)、機能性能力に減少がないこと、および痴呆がないことを含む。最後のaMCI診断は、臨床的合意により達せられる。排除基準は、主要な神経学的または精神医学的な障害、意識の喪失を伴う頭部外傷、薬物の乱用または依存性の経歴、およびMRI試験に対する一般的な禁忌(例えば、心臓ペースメーカー、動脈瘤コイル、閉所恐怖症)を含む。各aMCI被験体は、研究パートナー(すなわち、通知者)を有することを必要とされ、この研究パートナーは、この被験体の毎日の機能に関する情報を提供し得、従って、投薬が適切になされることを保証し得る。図18Aおよび図18Bを参照のこと。

30

【1017】

40

研究訪問:この研究は、8週間の間に4回の訪問からなる(図7を参照のこと)。ベースライン訪問は、医学的評価、神経学的評価、精神医学的評価、および神経認知(neurocognitive)を行う目的である。訪問1および訪問2は、fMRIセッションを含むこと以外は、ベースライン訪問と同じである。ウォッシュアウト訪問(4週間のウォッシュアウト期間の終了時)は、簡単な臨床評価および2回目の薬物/プラシーボ段階の開始の目的である。

【1018】

ベースライン訪問:スクリーニング訪問の際に、インフォームド Consent が、被験体(およびMCI被験体の場合には通知者)から得られる。この被験体およびこの通知者は、標準化された臨床面接に参加する。この標準化された臨床面接は、日常生活におけるこの被験

50



体の機能的不全の程度を、臨床的認知症評価(CDR)尺度に基づいて決定するために使用される。この被験体の医学的履歴、神経学的履歴、および精神医学的履歴(現在の投薬の概観を含む)、ならびに痴呆の家族歴が得られる。簡単な医学的試験、神経学的試験および精神医学的試験を行う(生命兆候を含む)。この被験体がエントリー基準を満たすか否かを決定するために必要とされる標準的な実験室試験を行う目的で、採血を行う。この被験体を、Kirby Imaging Centerに採用されている標準的な形式を使用して、MRI走査に対する禁忌について、再度スクリーニングする。簡単な認知試験を行う(以下の神経心理学的評価の節に記載される)。これらの評価を使用して、その被験体がエントリー基準に合うか否かを決定する。上記のものを全て、標準化された形式を使用して完了させる。その被験体はその研究のためのエントリー基準に合う場合、この被験体に試験投薬(無作為に選択される薬物またはプラシーボ)、およびその投薬を受ける方法についての指示を与える。この被験体は、自殺的思考を有する可能性についての助言を受け、そして起こった場合には、投薬を受けることをやめ、そして直ちに研究医に連絡することを助言される。

10

20

30

40

50

#### 【1019】

訪問1: 1回目の薬物/プラシーボ期間の終了時(ベースライン訪問の2週間後)に、医学的評価、神経学的評価および精神医学的評価、ならびに認知試験を繰り返す。この被験体をまた、自殺観念化について臨床的に評価する。再度採血して、標準的試験を繰り返し、そしてその薬物処置に関連する何らかの変化が存在するか否かを決定する。この被験体の血中レベチラセタムレベルもまた得る。ベースライン訪問において与えられた全ての投薬(薬物またはプラシーボ)を集め、そしてその投薬計画に対する被験体のコンプライアンスを評価する。1回目のfMRIセッション(認知試験を伴う)を同日に、臨床評価の直前または直後のいずれかに行う。この訪問において、被験体は、1回目の処置期間を中断する。

#### 【1020】

ウォッシュアウト訪問: 訪問1後のウォッシュアウト期間(4週間)の終了時に、被験体は、簡単な医学的スクリーニング(医学的評価および精神医学的評価を含む)を受ける。採血を行い、血中レベチラセタムレベルを得る(ウォッシュアウトを確認するため)。この被験体は、新たな投薬(薬物またはプラシーボ、先の処置期間に割り当てられたものから変えられる)を、この研究の最終段階に与えられ、その投薬を受ける方法についての指示を与えられる。

#### 【1021】

訪問2: ウォッシュアウト訪問の約2週間後(すなわち、2回目の処置期間の開始の2週間後)に、医学的評価、神経学的評価および精神医学的評価、ならびに認知試験を繰り返す。この被験体を、自殺観念化について臨床的に評価する。再度採血して、標準的試験を繰り返し、そしてその薬物処置に関連する何らかの変化が存在したか否かを決定する。この被験体の血中レベチラセタムレベルもまた得る。ウォッシュアウト訪問において与えられた全ての投薬を集め、そしてその投薬計画に対する被験体のコンプライアンスを評価する。2回目のfMRIセッション(認知試験を伴う)を同日に、臨床評価の直前または直後のいずれかに繰り返す。

#### 【1022】

(神経心理学的評価)

全ての参加者は、神経心理学的評価を、処置効力の評価のためのとき(訪問1および訪問2)、ならびにベースライン訪問に受ける。この評価は、スキナナの外側で行われ得、そしてブシュケ選択式回想テスト(BuschkeおよびFuld, 1974)ならびにウェクスラー記憶検査(WMS-R)の言語対関連下位検査、論理記憶下位検査、視覚再生下位検査(Wechsler, 1997)、ならびにベントンの視覚記銘検査を含む。なぜなら、これらのタスクは、内側側頭葉機能および初期記憶問題に対して特に感度が高いからである(Marquisら, 2002およびMasurら, 1994)。さらに、被験体は、より一般的な認知機能の試験(例えば、一般的な精神状態、管理機能、注意および一般的な名指し能力を評価するための試験)を完了することを求められる。全ての神経心理学的試験は、訓練された研究助手により、60分間のセッションで行われる。この研究における3つの神経心理学的評価は、8週間の期間内に行われるので、異な

るバージョンの神経心理学的試験を使用して、試験特異的实施効果を最小にする。必要であれば、休憩が被験体に与えられる。

【1023】

(薬物投与)

上記のように、薬物処置期間は、訪問1または訪問2に先立つ2週間である(他方の訪問に先立つ2週間の期間は、ブラシーボ段階である)。薬物処置を受ける被験体について、レベチラセタムの割線付き250mg錠剤の半分を使用して、1日2回125mg/kgの用量を達成する。これは、約3.6mg/kg/日である(平均成人体重を70kgとする)。

【1024】

全ての薬物調製物およびブラシーボ調製物を、1:1の割り当てで実施した。薬局は、被験体を登録の際に無作為化し、そして薬物評価のリストを維持する。

10

【1025】

レベチラセタムは、経口投与後に迅速にほぼ完全に吸収され、そしてそのバイオアベイラビリティは、食物により影響を受けない。レベチラセタムの血漿中半減期は、約 $7 \pm 1$ 時間である(低下した腎機能に起因して、高齢者においては9時間~10時間であると予測される)。吸収は迅速であり、ピーク血漿中濃度は、経口投与の約1時間後に起こる。定常状態は、複数の1日2回の投薬の2日後に達成され得る。

【1026】

ヒトにおける癲癇を処置する際のレベチラセタムの代表的な開始用量は、1日2回500mgであり、これは、約14.3mg/kg/日である。次いで、この投薬量は、最適な効力になるまで、50mg/kg/日まで増大させられる。従って、この実験において使用される用量は、癲癇を処置するために使用される最低ヒト用量の4分の1である。

20

【1027】

なおより低い投薬量(例えば、1日2回25mg~60mgの用量)が、以前の動物研究の結果(低用量効力を示した)に基づいて、想定される。動物モデルにおいて使用されるレベチラセタムの最高有効用量は、5mg/kg~10mg/kgである(激しく与えられる)。ヒトにおける加齢性認知機能障害の処置のためのこの投薬量の、上記のように計算されるヒト等価用量(HED)は、0.8mg/kg/日~1.6mg/kg/日(すなわち1日2回28mg~56mg)に等価である。

【1028】

(MRIデータ獲得)

画像化データを、Stark実験室で開発された高解像度方法により得る。データを、Kennedy Krieger Institute(Baltimore,MD)のF.M.Kirby Research Center for Functional Brain Imagingにある、8チャンネルSENSE(Sensitivity Encoding)ヘッドコイルを備えたPhillips 3テスラスキャナ(Eindhoven,The Netherlands)で収集する。高解像度のエコープラナー画像を、 $64 \times 64$ の収集行列、1500ミリ秒の反復時間、30ミリ秒のエコー時間、70度のフリップ角、2のSENSE因子、および $1.5\text{mm} \times 1.5\text{mm} \times 1.5\text{mm}$ (ギャップなし)の等方性解像を使用して、収集する。19の斜めのスライスを、海馬の長手主軸に対して平行に得、そして内側側頭葉領域全体を両側で網羅する。機能的実行に加えて、脳全体のMPRAGE構造的走査(パラメータ:150の斜めのスライス、1mmの等方性解像)を獲得する。

30

【1029】

(画像解析)

データ分析を、Analysis for Functional Neuroimages(AFNI, release 2008\_07\_18\_1710)ソフトウェアを使用して実施する。最初に、画像を同時に位置合わせして、走査ヘッド内での動きおよび走査ヘッドを横切る動きについて補正する。有意な運動事象(先の獲得に対して任意の方向への3度より大きい回転または2mmより大きい並進)が起こる獲得、1.5秒間について $\pm 1$ 回の繰り返しを、これらの分析から除外する。構造的解剖学的データを標準的な定位空間(TalairachおよびTournoux, 1988)に登録し、そして引き続いて、同じパラメータを機能データに適用する。挙動ベクトルを生成して、異なる試行型をモデル化する。

40

【1030】

50

ROI-LDDMM(目的の領域の大変形微分相同写像測定マッピング)法(被験体間のアライメントのための技術)は、多被験体領域fMRI研究の力を、アライメント力をROI(目的の領域)に特異的に集中させて脳内の他の箇所には集中させないことによって、増大させる。最初に、全ての被験体の解剖学的走査および機能的走査を、AFNIを使用してTalairachアトラスに標準化させる。内側側頭葉および海馬の部分領域(両側の内側嗅皮質、鼻周囲の皮質、海馬傍皮質、CA3/鋸歯状領域、CA1領域、および鉤状回)を、MPRAGE走査で三次元にセグメント化する。CA3領域および歯状回(DG)についてのラベルを合わせる。次いで、解剖学的に規定されたROIを使用して、各被験体についてのROI-LDDMM 3Dベクトル場変換を、誂えられたテンプレートを使用して、標的として試験されるサンプル全体の平均に基づいて、計算する。次いで、各個々の被験体のROIについてのROI-LDDMM変換を、当てはめ係数マップに適用する。

10

#### 【1031】

群データを、両側分散分析(ANOVA)を使用して、試行の型および群を固定因子として用い、そして被験体を群内に入れ子にされたランダム因子として用いて、分析する。 $p < 0.05$ の自由(liberal)ピーク閾値を、10ボクセルの空間エクステンツ閾値と一緒に使用して、全体的なF統計量に対する機能的ROIを規定する。このアプローチは、直接の対ごとの対比を使用するよりむしろ、ボクセル選択の偏りを低下させる。なぜなら、種々の条件の間のあらゆる差が、ボクセルが選択されることを可能にしたからである。次いで、この閾値を解剖学的セグメント化と合わせて、目的の領域の内側のボクセルのみを含むようにする。このことは、そのモデルの因子のいずれによっても変化しないボクセルを除外するように働き、特に、タスクの条件または群と共にいくらかの変化を示すボクセルに、分析を制限する。各機能的ROI内のボクセルを、さらなる分析のために収縮させる。

20

#### 【1032】

(訪問1および訪問2におけるfMRI走査中の認知試験)

被験体の内側側頭葉の活性を、機能的MRIによって、被験体が明示的三肢強制選択法(この方法において、参加者は、新しい刺激、繰り返される刺激、および類似の(「おとり」)刺激を見る)に参加している間に測定する。Matlab 7.0(The MathWorks,Natick,MA)のPsychophysics Toolbox拡大を、刺激の提示および挙動データ収集のために使用する。刺激は、一般的な物体のカラー写真である。各参加者は、機能的画像化セッション中に一連の試験実行を受け、各実行は、3つの型の画像対(類似の対、同一の対および無関係の箔)の混合物からなる。これらの画像対は、この実行の間中、完全に無作為化され、そして一連の画像として個々に提示される(図10Aを参照のこと)。参加者は、見える各物体が新しいか、古いか、または類似であるかについて判断を行うように指示される。重大な興味があるものは、類似の物体の第二の対(「おとり」;図10Bを参照のこと)を提示される場合の参加者の応答である。おとり刺激が「類似である」との被験体による正しい識別は、パターン分離(すなわち、類似の経験の、異なる重ならない提示への分離)の挙動的証拠を与える。しかし、おとり刺激の「古い」または「新しい」との間違った識別は、パターン分離の失敗を示す。おとり刺激の「古い」との識別は、その被験体が、おとり刺激と先に示されたパートナー画像との間の類似点に注目したことを示す。おとり刺激の「新しい」との識別は、被験体が先に示されたパートナー画像を完全に思い出し損なったことを示す。各実行はまた、多数のベースライン試行を含み、これらのベースライン試行は、内側側頭葉におけるベースライン活性のより安定しない推定およびより安定した推定を提供することが公知である、難しい知覚弁別タスクを使用する(StarkおよびSquire,2001 PNAS; Lawら,2005)。

30

40

#### 【1033】

認知試験中の内側側頭葉の種々の部分領域の活性レベル(fMRIにより測定される)の調査は、aMCI被験体が、記憶タスクの実施中に、年齢を適合させたコントロール被験体と比較して、過剰活動のDG/CA3領域および過少活動の内側嗅皮質を有することを示す。

#### 【1034】

本発明者らは、首尾よい記憶判断中のDG/CA3の活性レベルを、コントロール被験体およ

50

びaMCI被験体において評価する。平均活性 (mean activity) を、被験体により「類似である」と正しく識別されたおとり刺激の提示中に、fMRIにより測定される平均活性 (average activity) から計算する。これは、ベースライン活性に対して較正される。図8Aは、aMCI患者がこれらの判断を行う際にDG/CA3過剰活動を示すことを示す( $p=0.013$ )。しかし、図8Bは、レベチラセタムでの処置がaMCI被験体におけるDG/CA3過剰活動を低下させることを示す( $p=0.037$ )。この薬物で処置されたaMCI被験体における活性レベルは、実際に、プラシーボで処置されたコントロール被験体の活性から統計学的に区別不可能である程度まで、標準化される。図8Aおよび図8Bに示される平均活性値について、図8Cを参照のこと。

#### 【1035】

首尾よい記憶判断中のECの活性レベルは、コントロールと比較して、プラシーボで処置されたaMCI被験体において、有意に低い( $p=0.003$ )。図9Aを参照のこと。しかし、レベチラセタム処置は、aMCI被験体におけるECの活性を同様に標準化する。図9Bを参照のこと。レベチラセタム処置は、aMCI被験体において、記憶判断中のEC活性を増大させ、その結果、プラシーボで処置されたコントロール被験体から統計学的に区別不可能になる。図9Bを参照のこと。図9Aおよび図9Bに示される平均活性値について、図9Cを参照のこと。

#### 【1036】

記憶判断中のDG/CA3およびECの活性の、レベチラセタム処置による標準化は、認知タスクにおけるaMCI被験体の性能に見られる変化に反映される。プラシーボ処置を用いると、aMCI患者は、コントロール患者よりも性能が悪くなり、おとり物品を「類似である」と正しく識別する頻度が低くなり、そしてこれらを「古い」と誤って識別する頻度が高くなる( $p=0.009$ )。図11を参照のこと。しかし、aMCI被験体の性能は、レベチラセタム処置により有意に改善する。図12を参照のこと。薬物処置により、より正しい「類似である」との識別と、さほど正しくない「古い」との識別との相互作用は、この記憶タスクの性能に有意な改善をもたらす( $p=0.039$ )。図11および図12に提示されるデータの表について、図13を参照のこと。

#### 【1037】

コントロール-プラシーボ被験体および薬物またはプラシーボ処置のaMCI被験体の性能をまた、他の一般的な認知試験 (例えば、ブッシュ選択式回想テスト-遅延再生試行 (Delayed Recall) (図14Aおよび図14B)、ベントン視覚記憶検査 (図15Aおよび図15B)、言語対関連検査-認識 (図16Aおよび図16B) および言語対関連試験-遅延再生試行 (図17Aおよび図17B)) で比較する。これらの試験の全てにおいて、プラシーボで処置されたaMCI被験体は、プラシーボで処置されたコントロール被験体よりも性能が悪く、そしてレベチラセタム処置は、aMCI被験体の性能を救助しない。

#### 【1038】

レベチラセタム処置がなぜ、aMCI被験体に対して、認知試験における性能に関して助けにならないかについて、多数の可能な理由が存在する。このfMRI研究において行われる明示的三肢強制選択法は、DG/CA3機能に特に感受性であるタスクである。従って、このタスクにおける被験体の性能は、レベチラセタム処置から生じるDG/CA3活性の変化に特に合わせられ得る。さらに、aMCI被験体は、認知試験を行う前に、ほんの2週間、レベチラセタムで処置された。この薬物処置について、2週間より長い処置期間 (例えば、16週間または8ヶ月) は、改善された効力をもたらすことが想定される。最後に、比較動物研究 (実施例1を参照のこと) は、なおより低い用量がより有効であることを示す。1日2回125mgのヒト投薬量は、22.3mg/kg/日のラット投薬量と等価である。実施例2および図3に示されるように、20mg/kgのレベチラセタムは、ラットにおいては高すぎる用量であり、従って、放射状迷路タスクにおいて、AIラットの性能を改善しない。動物モデルにおいて使用されるレベチラセタムの有効用量は、5mg/kg ~ 10mg/kgである。この最適ラット用量のヒト等価用量 (HED) は、0.8mg/kg/日 ~ 1.6mg/kg/日である。このような投薬量は、1日2回28mg ~ 56mgの投与をもたらす (これは、この研究において使用される1日2回125mgよりかなり低い)。従って、aMCI被験体は、ラットにおける有効用量と等価である、より低い用量 (

10

20

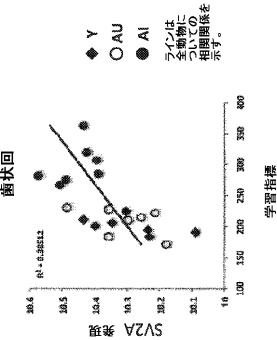
30

40

50

例えば、1日2回の25mg～60mgレベチラセタム)で処置される場合、DG/CA3およびECの活性のさらなる標準化、ならびに認知試験においてさらに改善された性能を示すことが想定される。

【 図 1 】



相関係数:  
全て  $r = 0.62$   
高齢:  $r = 0.61$

FIG. 1

【 図 2 】

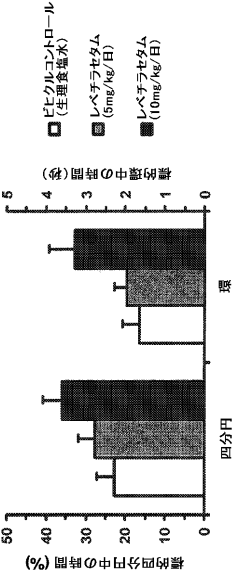


FIG. 2

【 図 3 】

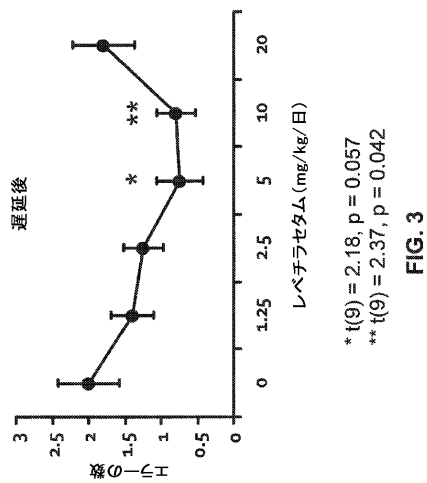


FIG. 3

【 図 4 】

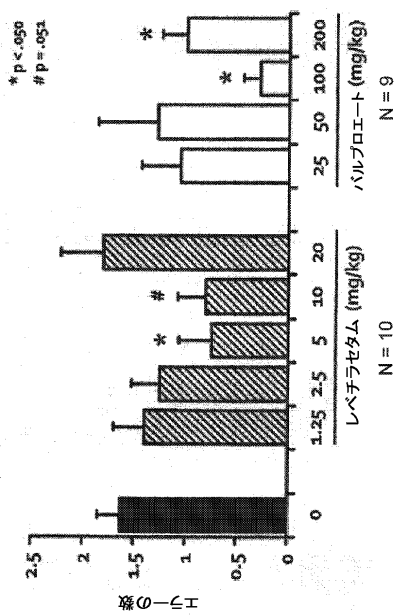


FIG. 4

【 図 5 】

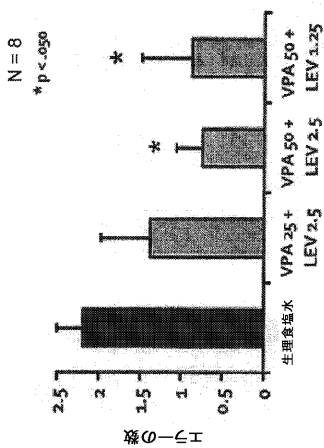


FIG. 5

【 図 6 】

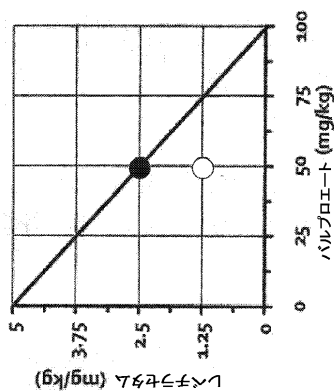


FIG. 6

【 図 7 】

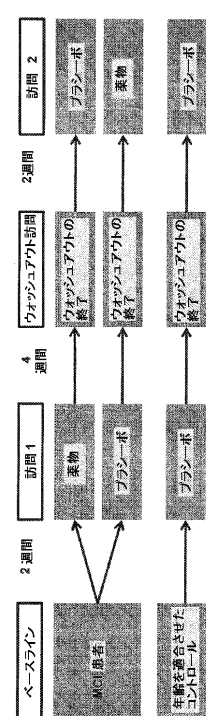


FIG. 7

【図 8 A】

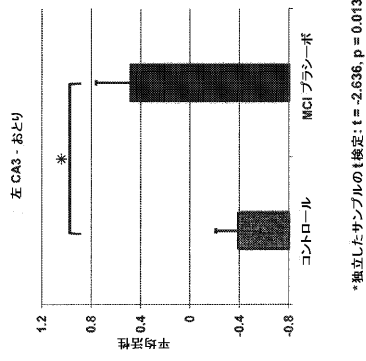


FIG. 8A

【図 8 B】

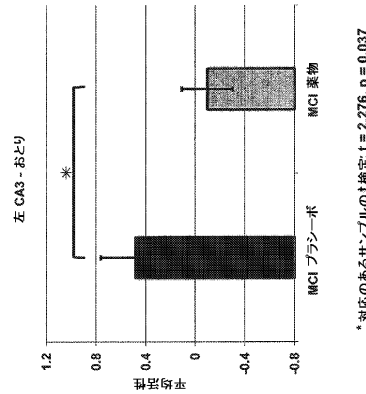


FIG. 8B

【図 9 A】

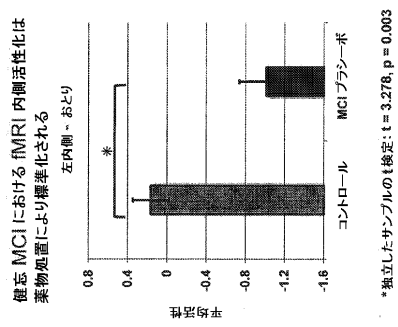


FIG. 9A

【図 9 B】

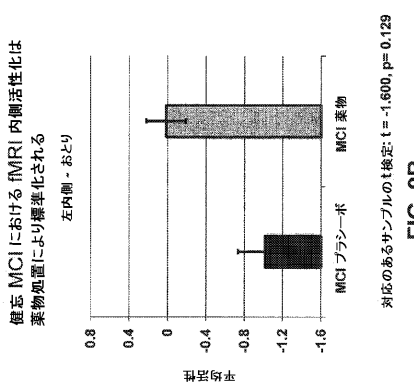


FIG. 9B

【図 8 C】

左 CA3 おとり

群	平均活性	標準誤差
コントロール	-0.39129	0.182628
MCI プラシーボ	0.48440	0.277487
MCI 薬物	-0.09653	0.205892

FIG. 8C

【図 9 C】

左内側おとり

群	平均活性	標準誤差
コントロール	0.16441	0.143864
MCI プラシーボ	-1.01273	0.329062
MCI 薬物	0.016291	0.411762

FIG. 9C

【図 1 0】

パターン分離に負担をかけるタスクにおける低下した記憶

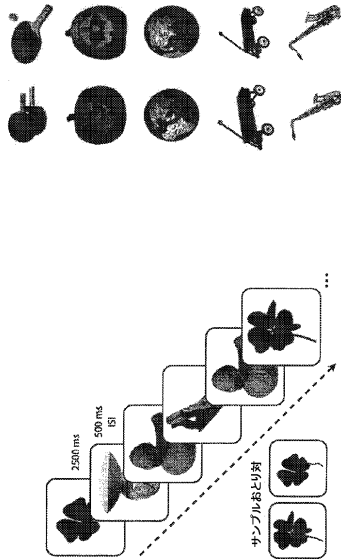


FIG. 10A

FIG. 10B

【図 1 2】

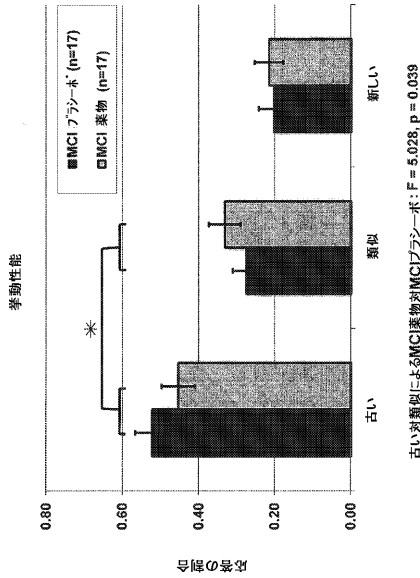


FIG. 12

古い対類似によるMCI薬物対MCI患者:  $F = 5.028, p = 0.039$

【図 1 1】

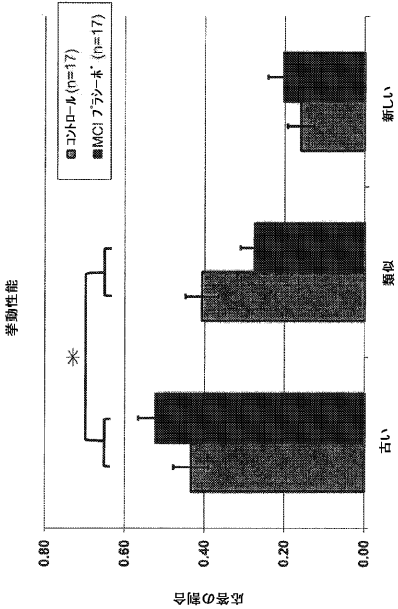


FIG. 11

古い対類似によるコントロール対MCI薬物:  $F = 7.687, p = 0.009$

【図 1 3】

グループ	条件	応答の割合	標準誤差
コントロール被験体	古い	0.433676	0.04428
	類似	0.406771	0.04135
	新しい	0.393563	0.03512
MCI薬物被験体	古い	0.522627	0.04871
	類似	0.27549	0.03956
	新しい	0.20188	0.04528
MCI薬物被験体	古い	0.45361	0.04825
	類似	0.33144	0.04582
	新しい	0.21494	0.04202

FIG. 13



【図 14】

ブシコ選式回想テスト - 遅延再生試行

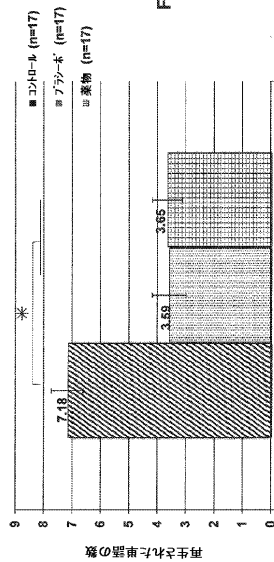


FIG. 14A

群	平均	標準偏差	遅延 (p 値)
コントロール	7.18	0.56	コントロール対 Sham <0.001
MCI Sham	3.59	0.59	コントロール対薬物 <0.001
MCI 薬物	3.65	0.53	Sham 対薬物 0.887

FIG. 14B

【図 15】

ペンタシコ選式回想テスト - トータルコレクト

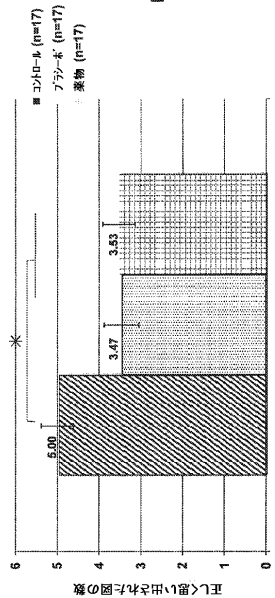


FIG. 15A

群	平均	標準偏差	遅延 (p 値)
コントロール	5.00	0.38	コントロール対 Sham <0.01
MCI Sham	3.47	0.41	コントロール対薬物 0.011
MCI 薬物	3.53	0.38	Sham 対薬物 0.805

FIG. 15B

【図 16】

言語対関連検査 - 認識

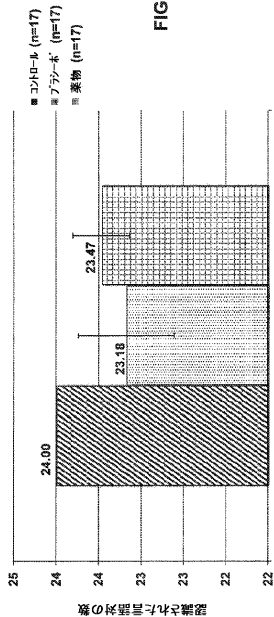


FIG. 16A

群	平均	標準偏差	遅延 (p 値)
コントロール	24.00	0.00	コントロール対 Sham 0.154
MCI Sham	23.18	0.56	コントロール対薬物 0.122
MCI 薬物	23.47	0.33	Sham 対薬物 0.423

FIG. 16B

【図 17】

言語対関連試験 - 遅延再生

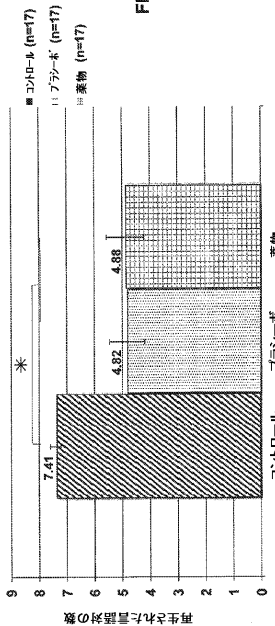


FIG. 17A

群	平均	標準偏差	遅延 (p 値)
コントロール	7.41	0.19	コントロール対 Sham <0.001
MCI Sham	4.82	0.63	コントロール対薬物 0.001
MCI 薬物	4.88	0.67	Sham 対薬物 0.848

FIG. 17B

【図 18 A】

研究状態

	コントロール被験体	MCI 被験体	全被験体
スクリーニングに参加	26	32	58
スクリーニングに失敗	4	9	13
登録	22	23	45
研究から除外または脱落	5	9	14
分析に使用した全被験体	17	17	34

FIG. 18A

【図 18 B】

研究サンプルの特徴

	コントロール被験体	MCI 被験体	p
N	17	17	
性別 (M/F)	9/8	6/11	0.307
年齢 (歳)	69.3 (7.0)	72.9 (6.9)	0.201
教育 (年)	15.9 (2.6)	15.8 (2.9)	0.951
人種 (白人/アフリカ系/ヒスパニック系)	17/0	14/3	0.074
スペイン系またはラテン系 (y/n)	0/17	1/16	0.317

FIG. 18B

## 【国際調査報告】

<b>INTERNATIONAL SEARCH REPORT</b>		International application No. PCT/US 12/24556
<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> IPC(8) - A01N 43/36 (2012.01) USPC - 514/424 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b> Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) USPC: 514/424 IPC(8): A01N 43/36 (2012.01)		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched USPC: 548/550 (See Search Words below)		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) WEST: PGPB, USPT, USOC, EPAB, JPAB Google: Scholar/patents: Mild cognitive impairment schizophrenia sv2a chemotherapy dementia alzheimer's sclerosis ptsd levetiracetam seletracetam brivaracetam valproate sequential combination daily dose mg/kg		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	US 2010/0099735 A1 (GALLAGHER et al) 22 April 2010 (22.04.2010) para [0002];[0005]-[0010];[0028];[0030];[0036];[0180];[0185];[0883];[0884];[0896]	1, 3, 7-28, 30-33, 37-96
Y	US 2008/0167291 A1 (BARLOW et al) 10 July 2008 (10.07.2008) para [0106];[0128];[0138];[0180];[0183];[0184];[0186]	1, 3, 7-28, 30-33, 37-96
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C.		
* 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 "Z" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search May 12, 2012 (12.05.2012)		Date of mailing of the international search report <b>23 MAY 2012</b>
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. 571-273-3201		Authorized officer: Lee W. Young PCT Helpdesk: 571-272-4300 PCT OSP: 571-272-7774

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US 12/24556

**Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)**

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
  
2. ☒ Claims Nos.: 2, 4-6, 29  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:  
claims referring to other patents/application which are indefinite (rule 6.2(a)).
  
3. ☒ Claims Nos.: 34-36  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

**Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)**

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
  
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

**Remark on Protest**

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

## フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I	テーマコード(参考)
<b>A 6 1 K 31/4015 (2006.01)</b>		A 6 1 K 31/4015	
<b>A 6 1 K 31/19 (2006.01)</b>		A 6 1 K 31/19	

(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, MD, RU, TJ, TM), 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, RS, 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, 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, HU, 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

(74)代理人 230113332

弁護士 山本 健策

(72)発明者 ギャラガー, ミケラ

アメリカ合衆国 メリーランド 2 1 2 1 8, ボルチモア, エームズ ホール, ノース チャールズ ストリート 3 4 0 0

(72)発明者 ハーバーマン, レベッカ

アメリカ合衆国 メリーランド 2 1 2 1 8, ボルチモア, エームズ ホール, ノース チャールズ ストリート 3 4 0 0

(72)発明者 コー, ミン テン

アメリカ合衆国 メリーランド 2 1 2 1 8, ボルチモア, エームズ ホール, ノース チャールズ ストリート 3 4 0 0

F ターム(参考) 4C084 AA17 NA14 ZA15 ZA16 ZA18 ZA94 ZC75

4C086 AA01 AA02 BC08 MA01 MA02 MA04 NA14 ZA15 ZA16 ZA18  
ZA94 ZC75

4C206 AA01 AA02 DA03 MA02 MA04 MA14 NA14 ZA15 ZA16 ZA18  
ZA94 ZC75