

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第4739650号
(P4739650)

(45) 発行日 平成23年8月3日 (2011.8.3)

(24) 登録日 平成23年5月13日 (2011.5.13)

(51) Int. Cl. F I
C O 7 D 209/40 (2006.01) C O 7 D 209/40
C O 7 D 401/06 (2006.01) C O 7 D 401/06
C O 7 D 405/12 (2006.01) C O 7 D 405/12
C O 7 D 409/04 (2006.01) C O 7 D 409/04
A 6 1 K 31/404 (2006.01) A 6 1 K 31/404

請求項の数 36 (全 398 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2002-560588 (P2002-560588)	(73) 特許権者	598066503
(86) (22) 出願日	平成14年1月31日 (2002.1.31)		ハー・ルンドベック・アクティエゼルスカ ブ
(65) 公表番号	特表2004-529089 (P2004-529089A)		デンマーク国、デーケー-2500 コペ ンハーゲン-バルビー、オッテリアヴェイ 、9
(43) 公表日	平成16年9月24日 (2004.9.24)	(74) 代理人	100091351
(86) 国際出願番号	PCT/US2002/004608		弁理士 河野 哲
(87) 国際公開番号	W02002/060392	(74) 代理人	100088683
(87) 国際公開日	平成14年8月8日 (2002.8.8)		弁理士 中村 誠
審査請求日	平成17年1月24日 (2005.1.24)	(74) 代理人	100108855
(31) 優先権主張番号	09/775,341		弁理士 蔵田 昌俊
(32) 優先日	平成13年1月31日 (2001.1.31)	(74) 代理人	100075672
(33) 優先権主張国	米国 (US)		弁理士 峰 隆司

最終頁に続く

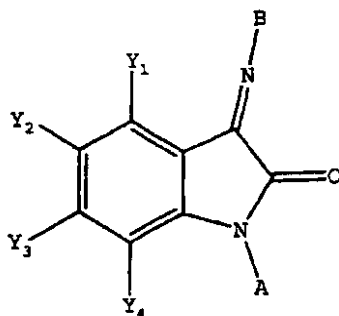
(54) 【発明の名称】 うつ病および／又は不安症を治療するための G A L 3 受容体アンタゴニストの使用、およびこの
 ような方法において有用な化合物

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

以下の有効な量の化合物またはその薬学的に許容し得る塩を含む鬱病を治療するための
 薬剤であって、前記化合物が、次の構造を有する薬剤。

【化 1】

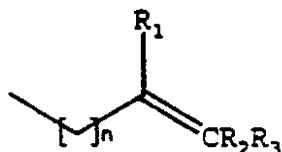


{式中、Y₁、Y₂、Y₃、およびY₄は各々独立にH；直鎖もしくは分枝C₁-C₇アルキル、-CF₃、
 F、-Cl、-Br、-I、-OR₄、-N(R₄)₂、または-CON(R₄)₂であり、

ここで、R₄は各々独立に-H；直鎖もしくは分枝C₁-C₇アルキル、-CF₃、またはフェニル
 であり；

AはA'、直鎖もしくは分枝C₁-C₇アルキル、アリール、ヘテロアリール、アリール(C₁-C₆

)アルキルまたはヘテロアリール(C₁-C₆)アルキルであり、
かつ、A' は
【化 2】



であり；

R₁およびR₂は各々独立にH、直鎖もしくは分枝C₁-C₇アルキル、-F、-Cl、-Br、-I、NO₂、または-CNであり；

R₃はH、直鎖もしくは分枝C₁-C₇アルキル、-F、-Cl、-Br、-I、-NO₂、-CN、-OR₆、アリーールまたはヘテロアリーールであり；

R₆は直鎖もしくは分枝C₁-C₇アルキルまたはアリーールであり；

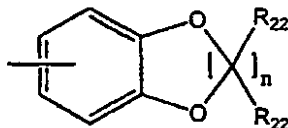
nは各々1ないし4(含む)の整数であり；

Bはアリーール、アリーールもしくはヘテロアリーールで置換されたアリーール、三環式ヘテロアリーールまたはQ₆であり；ただし Bがアリーールまたはヘテロアリーールであれば、イミン結合の窒素原子に対してオルト位にある炭素原子は以下の-F、-Cl、-Br、-I、-CN、メチル、エチルまたはメトキシの1以上でのみ置換されていてもよく；

ここで、三環式ヘテロアリーールは、1以上の環がヘテロアリーールである3環の縮合芳香環構造であり；

Q₆は

【化 3】



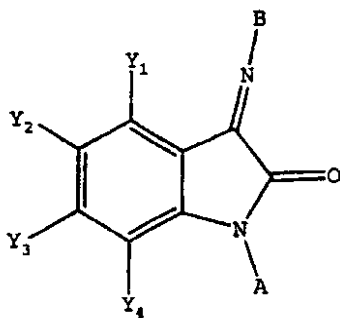
であり；

ここで、R₂₂は各々独立にH、F、Cl、または直鎖もしくは分枝C₁-C₄アルキルである。}

【請求項 2】

以下の有効な量の化合物またはその薬学的に許容し得る塩を含む鬱病を治療するための薬剤であって、前記化合物が、次の構造を有する薬剤。

【化 4】



{式中、Y₁、Y₂、Y₃、およびY₄は各々独立に-H；直鎖もしくは分枝C₁-C₇アルキル、モノフルオロアルキルまたはポリフルオロアルキル；直鎖もしくは分枝C₂-C₇アルケニルまたはアルキニル；C₃-C₇シクロアルキル、またはC₅-C₇シクロアルケニル；-F、-Cl、-Br、または-I；-NO₂；-N₃；-CN；-OR₄、-SR₄、-OCOR₄、-COR₄、-NCOR₄、-N(R₄)₂、-CON(R₄)₂、

10

20

30

40

50

または $-COOR_4$ ；アリールまたはヘテロアリールであるか、あるいは隣接する炭素原子上に存在する Y_1 、 Y_2 、 Y_3 および Y_4 のいずれか2つはメチレンジオキシ基を形成していてもよく；

R_4 は各々独立に $-H$ ；直鎖もしくは分枝 C_1 - C_7 アルキル、モノフルオロアルキルまたはポリフルオロアルキル；直鎖もしくは分枝 C_2 - C_7 アルケニルまたはアルキニル； C_3 - C_7 シクロアルキル、 C_5 - C_7 シクロアルケニル、アリールまたはアリール(C_1 - C_6)アルキルであり；

Aはアリールであり、

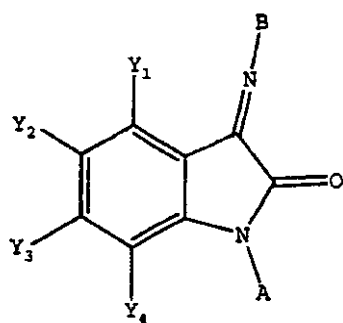
Bがフェニルであって、このフェニルは所望により以下の1以上で置換されていてもよい： $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-CF_3$ 、直鎖もしくは分枝 C_1 - C_7 アルキル、 $-N(R_4)_2$ 、 $-OR_4$ 、 $-COR_4$ 、 $-NCOR_4$ 、 $-CO_2R_4$ 、または $-CON(R_4)_2$ }。

10

【請求項3】

以下の有効な量の化合物またはその薬学的に許容し得る塩を含む鬱病を治療するための薬剤であって、前記化合物が、次の構造を有する薬剤。

【化5】



20

{式中、 Y_1 、 Y_2 、 Y_3 、および Y_4 は各々独立に $-H$ ；直鎖もしくは分枝 C_1 - C_7 アルキル、モノフルオロアルキルまたはポリフルオロアルキル；直鎖もしくは分枝 C_2 - C_7 アルケニルまたはアルキニル； C_3 - C_7 シクロアルキル、または C_5 - C_7 シクロアルケニル； $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、または $-I$ ； $-NO_2$ ； $-N_3$ ； $-CN$ ； $-OR_4$ 、 $-SR_4$ 、 $-OCOR_4$ 、 $-COR_4$ 、 $-NCOR_4$ 、 $-N(R_4)_2$ 、 $-CON(R_4)_2$ 、または $-COOR_4$ ；アリールまたはヘテロアリールであるか、あるいは隣接する炭素原子上に存在する Y_1 、 Y_2 、 Y_3 および Y_4 のいずれか2つはメチレンジオキシ基を形成していてもよく；

30

R_4 は各々独立に $-H$ ；直鎖もしくは分枝 C_1 - C_7 アルキル、モノフルオロアルキルまたはポリフルオロアルキル；直鎖もしくは分枝 C_2 - C_7 アルケニルまたはアルキニル； C_3 - C_7 シクロアルキル、 C_5 - C_7 シクロアルケニル、アリールまたはアリール(C_1 - C_6)アルキルであり；

Aはヘテロアリールであり、

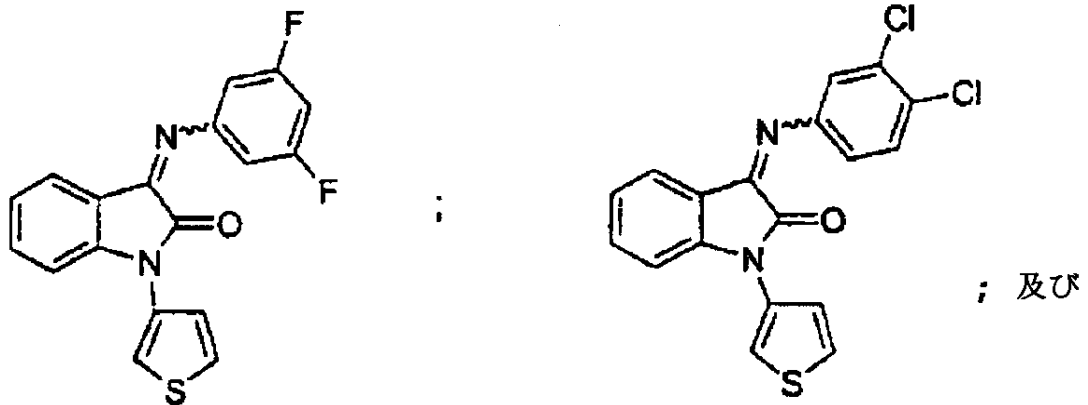
Bがフェニルであって、このフェニルは所望により以下の1以上で置換されていてもよい： $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-CF_3$ 、直鎖もしくは分枝 C_1 - C_7 アルキル、 $-N(R_4)_2$ 、 $-OR_4$ 、 $-COR_4$ 、 $-NCOR_4$ 、 $-CO_2R_4$ 、または $-CON(R_4)_2$ }。

【請求項4】

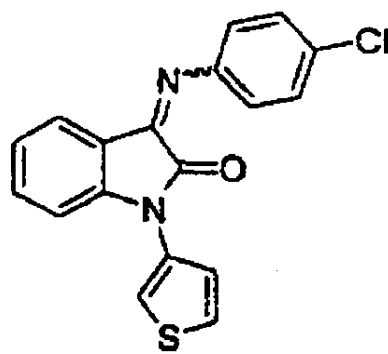
前記化合物が次の群より選択される請求項3の薬剤。

40

【化 6】



10

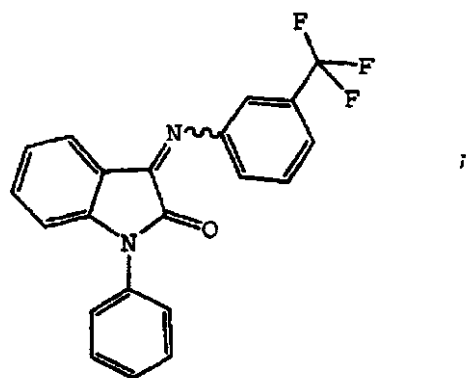


20

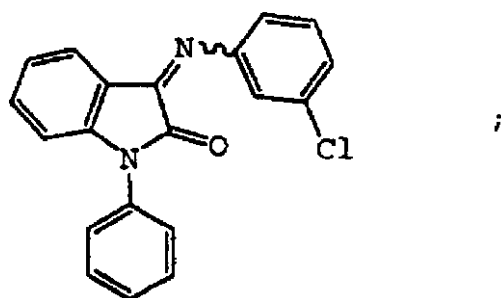
【請求項 5】

前記化合物が次の群より選択される請求項 2 の薬剤。

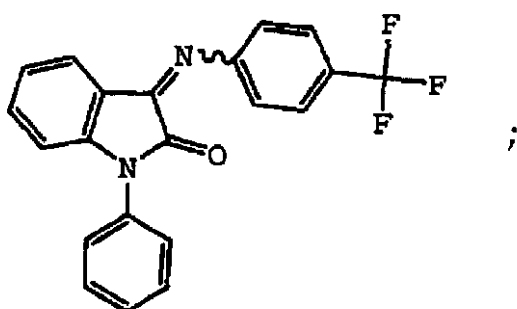
【化 7】



10

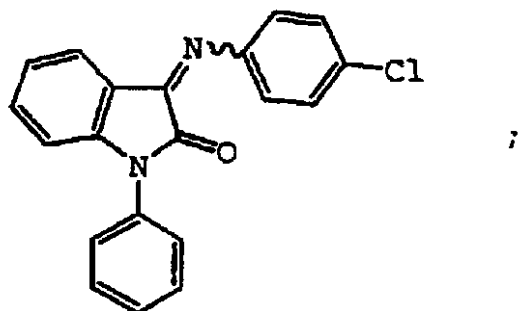


20



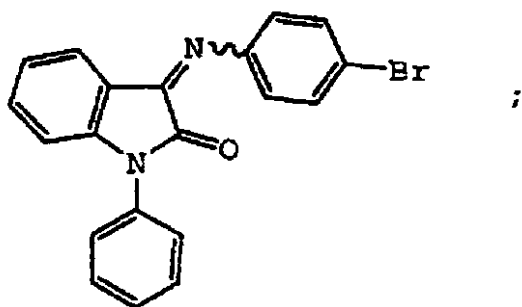
30

【化 8】



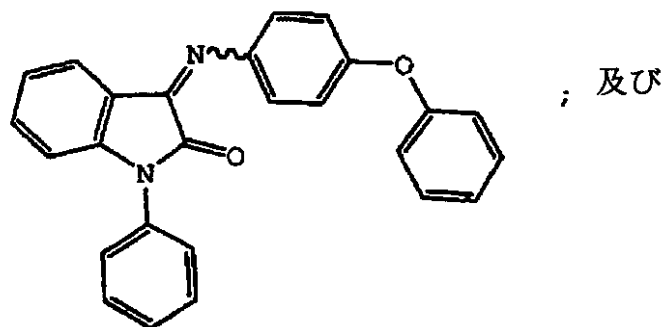
;

10



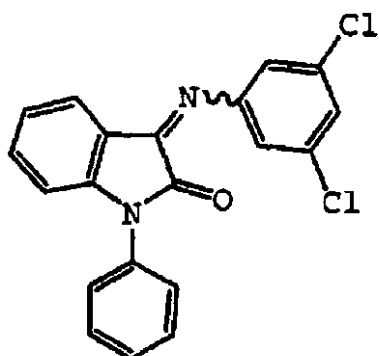
;

20



; 及び

30

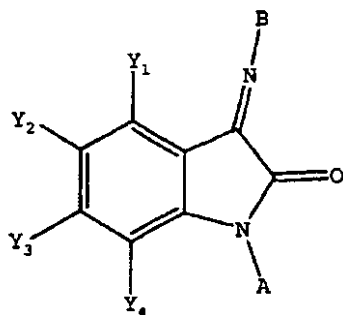


40

【請求項 6】

以下の有効な量の化合物またはその薬学的に許容し得る塩を含む鬱病を治療するための薬剤であって、前記化合物が、次の構造を有する薬剤。

【化 9】



10

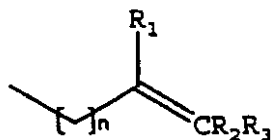
{式中、 Y_1 、 Y_2 、 Y_3 、および Y_4 は各々独立に-H；直鎖もしくは分枝 C_1 - C_7 アルキル、モノフルオロアルキルまたはポリフルオロアルキル；直鎖もしくは分枝 C_2 - C_7 アルケニルまたはアルキニル； C_3 - C_7 シクロアルキル、または C_5 - C_7 シクロアルケニル；-F、-Cl、-Br、または-I；- NO_2 ；- N_3 ；-CN；- OR_4 、- SR_4 、- $OCOR_4$ 、- COR_4 、- $NCOR_4$ 、- $N(R_4)_2$ 、- $CON(R_4)_2$ 、または- $COOR_4$ ；アリールまたはヘテロアリールであるか、あるいは隣接する炭素原子上に存在する Y_1 、 Y_2 、 Y_3 および Y_4 のいずれか2つはメチレンジオキシ基を形成していてもよく；

R_4 は各々独立に-H；直鎖もしくは分枝 C_1 - C_7 アルキル、モノフルオロアルキルまたはポリフルオロアルキル；直鎖もしくは分枝 C_2 - C_7 アルケニルまたはアルキニル； C_3 - C_7 シクロアルキル、 C_5 - C_7 シクロアルケニル、アリールまたはアリール(C_1 - C_6)アルキルであり；

20

AがA'であり、A'が

【化 10】



であり；

30

R_1 および R_2 は各々独立にH、直鎖もしくは分枝 C_1 - C_7 アルキル、-F、-Cl、-Br、-I、 NO_2 、または-CNであり；

R_3 はH、直鎖もしくは分枝 C_1 - C_7 アルキル、-F、-Cl、-Br、-I、- NO_2 、-CN、- OR_6 、アリールまたはヘテロアリールであり；

R_6 は直鎖もしくは分枝 C_1 - C_7 アルキルまたはアリールであり；

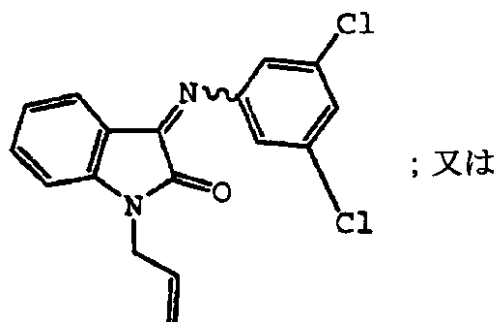
n は各々1ないし4(含む)の整数であり；

Bがアリールである}。

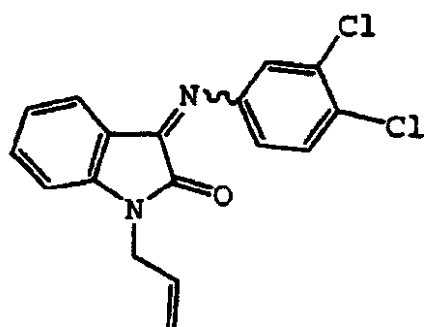
【請求項 7】

前記化合物が、

【化 1 1】



10



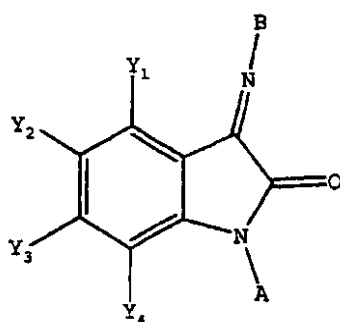
20

である請求項 6 の薬剤。

【請求項 8】

以下の有効な量の化合物またはその薬学的に許容し得る塩を含む鬱病を治療するための薬剤であって、前記化合物が、次の構造を有する薬剤。

【化 1 2】



30

{式中、 Y_1 、 Y_2 、 Y_3 、および Y_4 は各々独立に-H；直鎖もしくは分枝 C_1 - C_7 アルキル、モノフルオロアルキルまたはポリフルオロアルキル；直鎖もしくは分枝 C_2 - C_7 アルケニルまたはアルキニル； C_3 - C_7 シクロアルキル、または C_5 - C_7 シクロアルケニル；-F、-Cl、-Br、または-I；- NO_2 ；- N_3 ；-CN；- OR_4 、- SR_4 、- $OCOR_4$ 、- COR_4 、- $NCOR_4$ 、- $N(R_4)_2$ 、- $CON(R_4)_2$ 、または- $COOR_4$ ；アリールまたはヘテロアリールであるか、あるいは隣接する炭素原子上に存在する Y_1 、 Y_2 、 Y_3 および Y_4 のいずれか2つはメチレンジオキシ基を形成していてもよく；

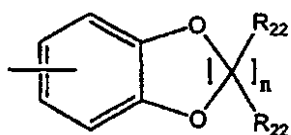
40

R_4 は各々独立に-H；直鎖もしくは分枝 C_1 - C_7 アルキル、モノフルオロアルキルまたはポリフルオロアルキル；直鎖もしくは分枝 C_2 - C_7 アルケニルまたはアルキニル； C_3 - C_7 シクロアルキル、 C_5 - C_7 シクロアルケニル、アリールまたはアリール(C_1 - C_6)アルキルであり；

Aはアリールであり；

Bは Q_6 であり；

50

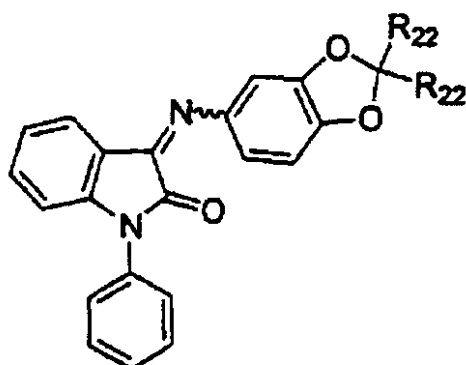
Q_6 は

n は1ないし4(含む)の整数であり；

10

前記化合物が次の構造を有する請求項 8 の薬剤。

【化 1 4】

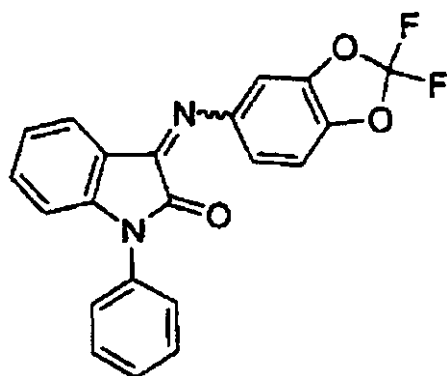


20

【請求項 10】

前記化合物が

【化 1 5】



30

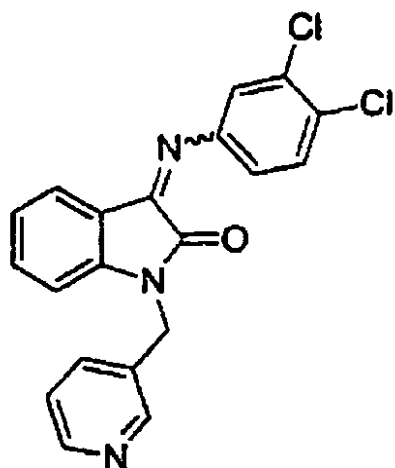
である請求項 9 の薬剤。

【請求項 1 1】

以下の有効な量の化合物またはその薬学的に許容し得る塩を含む鬱病を治療するための薬剤であって、前記化合物が、次の構造を有する薬剤。

40

【化 1 6】

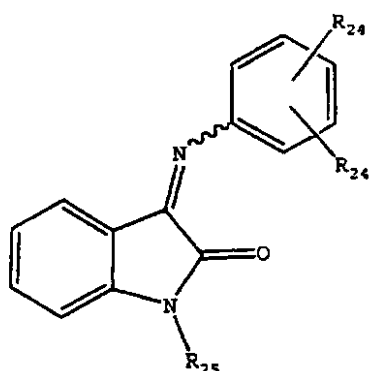


10

【請求項 1 2】

以下の有効な量の化合物またはその薬学的に許容し得る塩を含む鬱病を治療するための薬剤であって、前記化合物が、次の構造を有する薬剤。

【化 1 7】



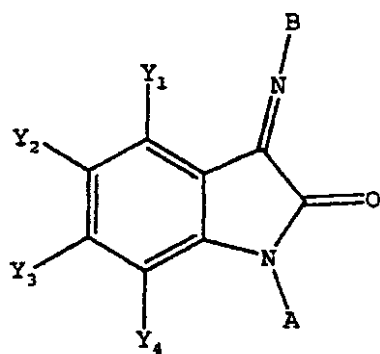
20

{式中 R_{24} は各々独立に以下の1つであり：H、F、Cl、Br、I、 CF_3 、 OCH_3 または NO_2 、 R_{25} はメチル、エチル、アリル、フェニルであり、このフェニルは所望によりF、Cl、Br、 CF_3 、 NO_2 で置換されていてもよい。}

【請求項 1 3】

以下の有効な量の化合物またはその薬学的に許容し得る塩を含む不安症を治療するための薬剤であって、前記化合物が、次の構造を有する薬剤。

【化 1 8】



40

{式中、 Y_1 、 Y_2 、 Y_3 、および Y_4 は各々独立にH；直鎖もしくは分枝 C_1 - C_7 アルキル、 $-CF_3$ 、

50

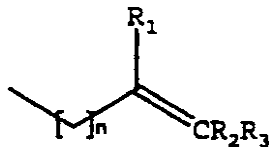
F、-Cl、-Br、-I、-OR₄、-N(R₄)₂、または-CON(R₄)₂であり、

ここで、R₄は各々独立に-H；直鎖もしくは分枝C₁-C₇アルキル、-CF₃、またはフェニルであり；

AはA'、アリール、ヘテロアリール、アリール(C₁-C₆)アルキルまたはヘテロアリール(C₁-C₆)アルキルであり、

かつ、A'は

【化 1 9】



10

であり、

nは各々1ないし4(含む)の整数であり；

R₁およびR₂は各々独立にH、直鎖もしくは分枝C₁-C₇アルキル、-F、-Cl、-Br、-I、NO₂、または-CNであり；

R₃はH、直鎖もしくは分枝C₁-C₇アルキル、-F、-Cl、-Br、-I、-NO₂、-CN、-OR₆、アリールまたはヘテロアリールであり；

R₆は直鎖もしくは分枝C₁-C₇アルキルまたはアリールであり；

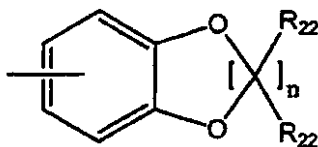
20

Bはアリール、アリールもしくはヘテロアリールで置換されたアリール、三環式ヘテロアリールまたはQ₆であり；ただし Bがアリールであれば、イミン結合の窒素原子に対してオルト位にある炭素原子は以下の-F、-Cl、-Br、-I、-CN、メチル、エチルまたはメトキシの1以上でのみ置換されていてもよく；

ここで、三環式ヘテロアリールは、1以上の環がヘテロアリールである3環の縮合芳香環構造であり；

Q₆は

【化 2 0】



30

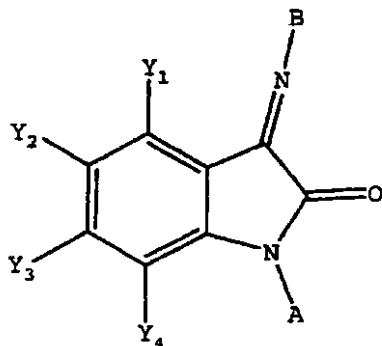
であり；

ここで、R₂₂は各々独立にH、F、Cl、または直鎖もしくは分枝C₁-C₄アルキルである。}

【請求項 1 4】

以下の有効な量の化合物またはその薬学的に許容し得る塩を含む不安症を治療するための薬剤であって、前記化合物が、次の構造を有する薬剤。

【化 2 1】



10

{式中、 Y_1 、 Y_2 、 Y_3 、および Y_4 は各々独立に-H；直鎖もしくは分枝 C_1 - C_7 アルキル、モノフルオロアルキルまたはポリフルオロアルキル；直鎖もしくは分枝 C_2 - C_7 アルケニルまたはアルキニル； C_3 - C_7 シクロアルキル、または C_5 - C_7 シクロアルケニル；-F、-Cl、-Br、または-I；- NO_2 ；- N_3 ；-CN；- OR_4 、- SR_4 、- $OCOR_4$ 、- COR_4 、- $NCOR_4$ 、- $N(R_4)_2$ 、- $CON(R_4)_2$ 、または- $COOR_4$ ；アリールまたはヘテロアリールであるか、あるいは隣接する炭素原子上に存在する Y_1 、 Y_2 、 Y_3 および Y_4 のいずれか2つはメチレンジオキシ基を形成していてもよく；

R_4 は各々独立に-H；直鎖もしくは分枝 C_1 - C_7 アルキル、モノフルオロアルキルまたはポリフルオロアルキル；直鎖もしくは分枝 C_2 - C_7 アルケニルまたはアルキニル； C_3 - C_7 シクロアルキル、 C_5 - C_7 シクロアルケニル、アリールまたはアリール(C_1 - C_6)アルキルであり；

20

Aはアリールであり；

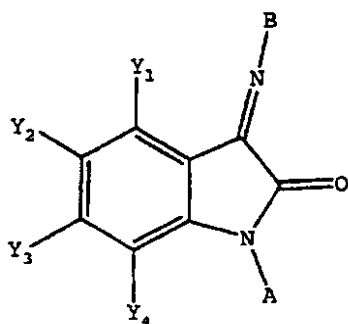
Bはフェニルであって、このフェニルは所望により以下の1以上で置換されていてもよい：-F、-Cl、-Br、- CF_3 、直鎖もしくは分枝 C_1 - C_7 アルキル、- $N(R_4)_2$ 、- OR_4 、- COR_4 、- $NCOR_4$ 、- CO_2R_4 、または- $CON(R_4)_2$ 。}

【請求項 1 5】

以下の有効な量の化合物またはその薬学的に許容し得る塩を含む不安症を治療するための薬剤であって、前記化合物が、次の構造を有する薬剤。

【化 2 2】

30



40

{式中、 Y_1 、 Y_2 、 Y_3 、および Y_4 は各々独立に-H；直鎖もしくは分枝 C_1 - C_7 アルキル、モノフルオロアルキルまたはポリフルオロアルキル；直鎖もしくは分枝 C_2 - C_7 アルケニルまたはアルキニル； C_3 - C_7 シクロアルキル、または C_5 - C_7 シクロアルケニル；-F、-Cl、-Br、または-I；- NO_2 ；- N_3 ；-CN；- OR_4 、- SR_4 、- $OCOR_4$ 、- COR_4 、- $NCOR_4$ 、- $N(R_4)_2$ 、- $CON(R_4)_2$ 、または- $COOR_4$ ；アリールまたはヘテロアリールであるか、あるいは隣接する炭素原子上に存在する Y_1 、 Y_2 、 Y_3 および Y_4 のいずれか2つはメチレンジオキシ基を形成していてもよく；

R_4 は各々独立に-H；直鎖もしくは分枝 C_1 - C_7 アルキル、モノフルオロアルキルまたはポリフルオロアルキル；直鎖もしくは分枝 C_2 - C_7 アルケニルまたはアルキニル； C_3 - C_7 シクロアルキル、 C_5 - C_7 シクロアルケニル、アリールまたはアリール(C_1 - C_6)アルキルであり；

50

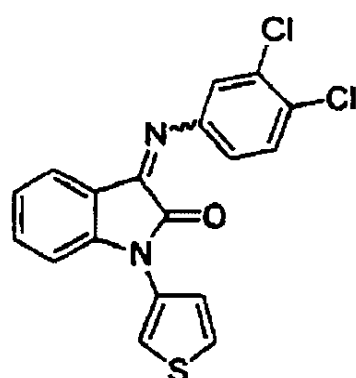
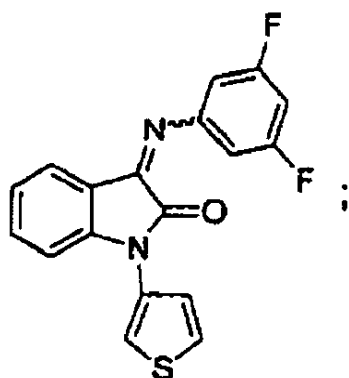
Aはヘテロアリールであり；

Bはフェニルであって、このフェニルは所望により以下の1以上で置換されていてもよい：
-F、-Cl、-Br、-CF₃、直鎖もしくは分枝C₁-C₇アルキル、-N(R₄)₂、-OR₄、-COR₄、-NCOR₄、
-CO₂R₄、または-CON(R₄)₂。}

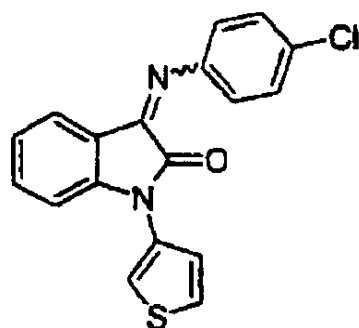
【請求項 1 6】

前記化合物が次の群より選択される請求項 1 5 の薬剤。

【化 2 3】



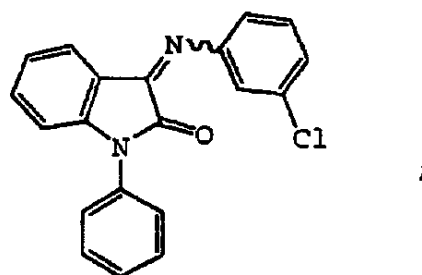
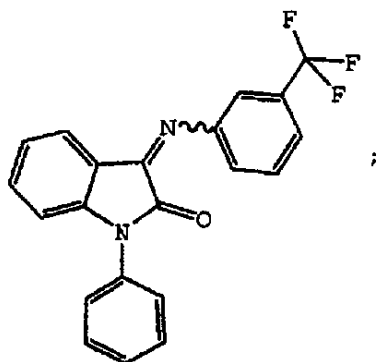
； 及び



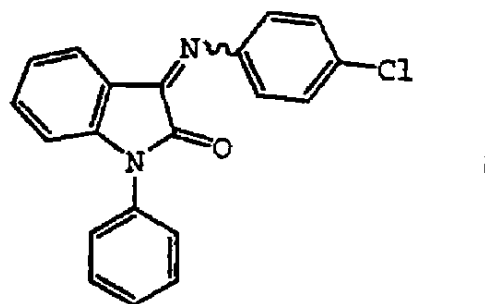
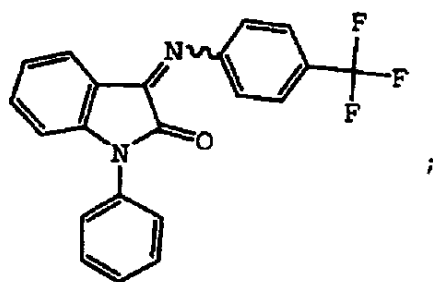
【請求項 1 7】

前記化合物が次の群より選択される請求項 1 4 の薬剤。

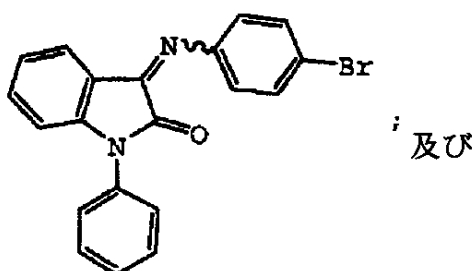
【化 2 4】



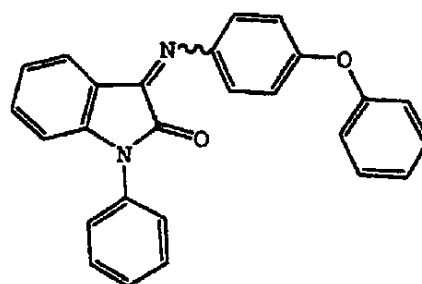
10



20

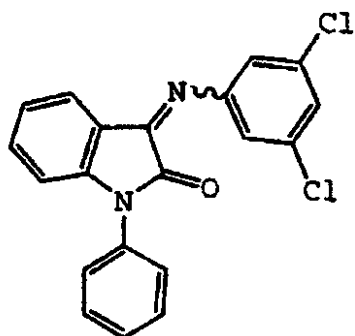


及び



30

【化 2 5】

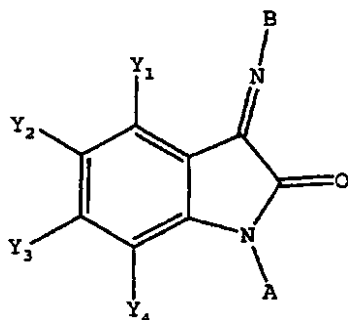


40

【請求項 1 8】

以下の有効な量の化合物またはその薬学的に許容し得る塩を含む不安症を治療するための薬剤であって、前記化合物が、次の構造を有する薬剤。

【化 2 6】



10

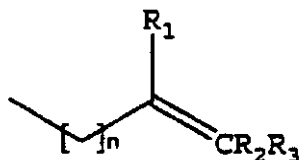
{式中、 Y_1 、 Y_2 、 Y_3 、および Y_4 は各々独立に-H；直鎖もしくは分枝 C_1 - C_7 アルキル、モノフルオロアルキルまたはポリフルオロアルキル；直鎖もしくは分枝 C_2 - C_7 アルケニルまたはアルキニル； C_3 - C_7 シクロアルキル、または C_5 - C_7 シクロアルケニル；-F、-Cl、-Br、または-I；- NO_2 ；- N_3 ；-CN；- OR_4 、- SR_4 、- $OCOR_4$ 、- COR_4 、- $NCOR_4$ 、- $N(R_4)_2$ 、- $CON(R_4)_2$ 、または- $COOR_4$ ；アリールまたはヘテロアリールであるか、あるいは隣接する炭素原子上に存在する Y_1 、 Y_2 、 Y_3 および Y_4 のいずれか2つはメチレンジオキシ基を形成していてもよく；

R_4 は各々独立に-H；直鎖もしくは分枝 C_1 - C_7 アルキル、モノフルオロアルキルまたはポリフルオロアルキル；直鎖もしくは分枝 C_2 - C_7 アルケニルまたはアルキニル； C_3 - C_7 シクロアルキル、 C_5 - C_7 シクロアルケニル、アリールまたはアリール(C_1 - C_6)アルキルであり；

20

AがA'であり、A'が

【化 2 7】



であり；

30

R_1 および R_2 は各々独立にH、直鎖もしくは分枝 C_1 - C_7 アルキル、-F、-Cl、-Br、-I、 NO_2 、または-CNであり；

R_3 はH、直鎖もしくは分枝 C_1 - C_7 アルキル、-F、-Cl、-Br、-I、- NO_2 、-CN、- OR_6 、アリールまたはヘテロアリールであり；

R_6 は直鎖もしくは分枝 C_1 - C_7 アルキルまたはアリールであり；

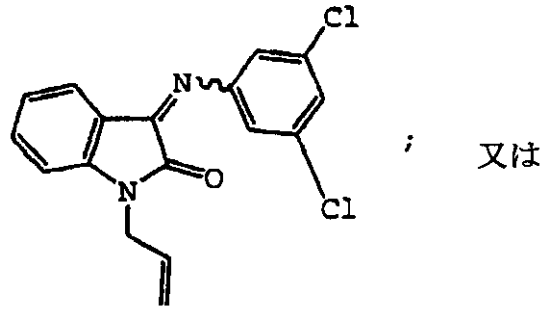
nは各々1ないし4(含む)の整数であり；

Bはアリールである。}

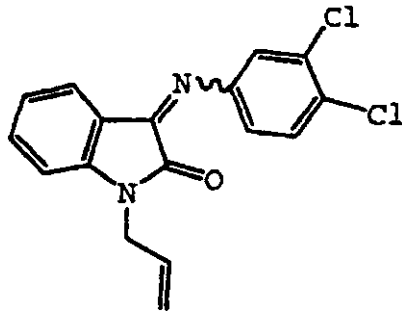
【請求項 1 9】

前記化合物が、

【化 2 8】



10



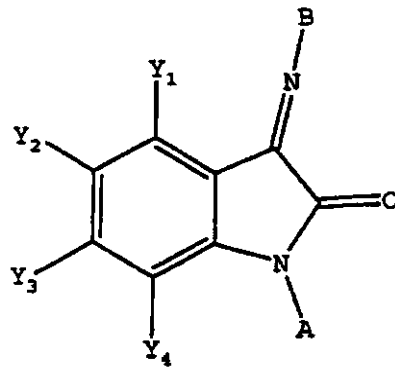
20

である請求項 18 の薬剤。

【請求項 20】

以下の有効な量の化合物またはその薬学的に許容し得る塩を含む不安症を治療するための薬剤において、前記化合物が、次の構造を有する薬剤。

【化 2 9】



30

{式中、 Y_1 、 Y_2 、 Y_3 、および Y_4 は各々独立に-H；直鎖もしくは分枝 C_1 - C_7 アルキル、モノフルオロアルキルまたはポリフルオロアルキル；直鎖もしくは分枝 C_2 - C_7 アルケニルまたはアルキニル； C_3 - C_7 シクロアルキル、または C_5 - C_7 シクロアルケニル；-F、-Cl、-Br、または-I；- NO_2 ；- N_3 ；-CN；- OR_4 、- SR_4 、- $OCOR_4$ 、- COR_4 、- $NCOR_4$ 、- $N(R_4)_2$ 、- $CON(R_4)_2$ 、または- $COOR_4$ ；アリールまたはヘテロアリールであるか、あるいは隣接する炭素原子上に存在する Y_1 、 Y_2 、 Y_3 および Y_4 のいずれか2つはメチレンジオキシ基を形成していてもよく；

40

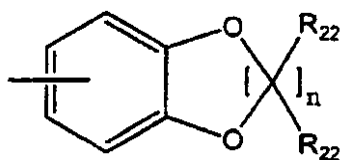
R_4 は各々独立に-H；直鎖もしくは分枝 C_1 - C_7 アルキル、モノフルオロアルキルまたはポリフルオロアルキル；直鎖もしくは分枝 C_2 - C_7 アルケニルまたはアルキニル； C_3 - C_7 シクロアルキル、 C_5 - C_7 シクロアルケニル、アリールまたはアリール(C_1 - C_6)アルキルであり；

Aはアリールであり；

Bは Q_6 であり；

Q_6 は

【化 3 0】



であり；

nは1ないし4(含む)の整数であり；

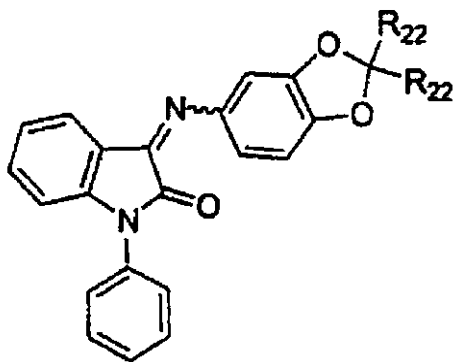
ここで、R₂₂は各々独立にH、F、Cl、または直鎖もしくは分枝C₁-C₄アルキルである。}

10

【請求項 2 1】

前記化合物が次の構造を有する請求項 2 0 の薬剤。

【化 3 1】

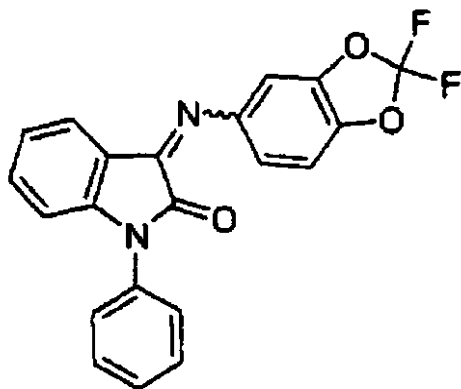


20

【請求項 2 2】

前記化合物が

【化 3 2】



30

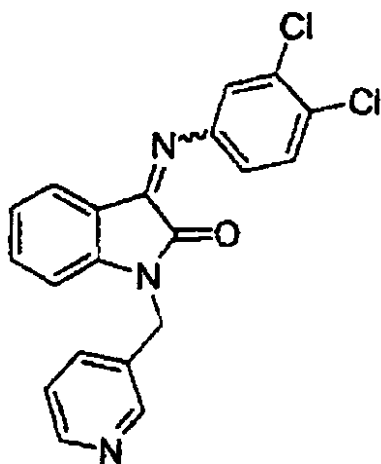
である請求項 2 1 の薬剤。

40

【請求項 2 3】

以下の有効な量の化合物またはその薬学的に許容し得る塩を含む不安症を治療するための薬剤であって、前記化合物が、次の構造を有する薬剤。

【化 3 3】

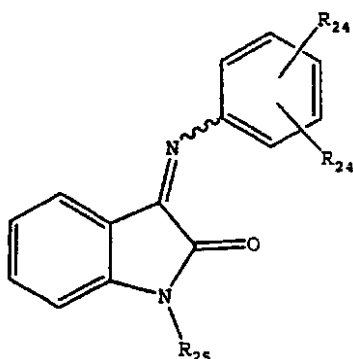


10

【請求項 2 4】

以下の有効な量の化合物またはその薬学的に許容し得る塩を含む不安症を治療するための薬剤であって、前記化合物が、次の構造を有する薬剤。

【化 3 4】



20

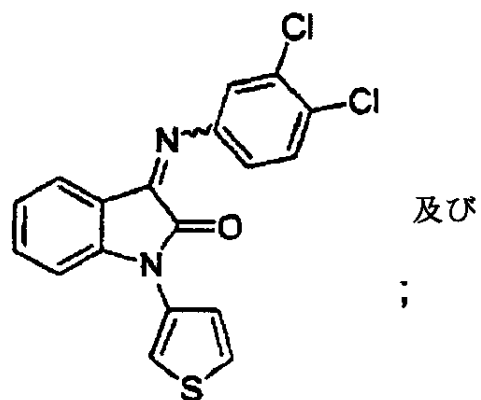
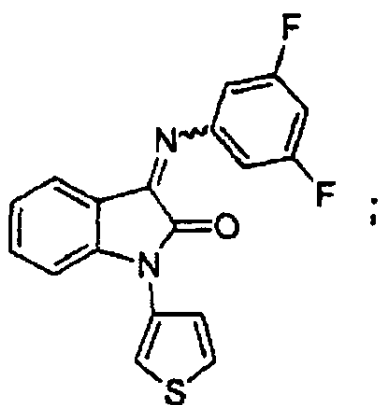
{式中 R_{24} は各々独立に以下の1つであり：H、F、Cl、Br、I、 CF_3 、 OCH_3 または NO_2 、 R_{25} はメチル、エチル、アリル、フェニルであり、このフェニルは所望によりF、Cl、Br、 CF_3 、 NO_2 で置換されていてもよい。}

30

【請求項 2 5】

薬学的に許容し得る担体および次の群より選択される化合物又はその薬学的に許容し得る塩を含む薬学的組成物。

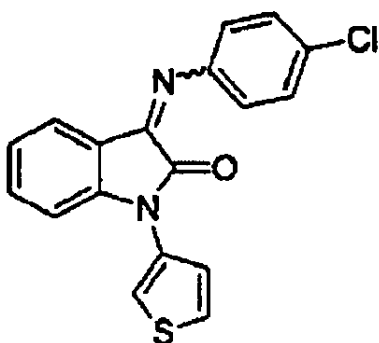
【化 3 5】



及び

;

10

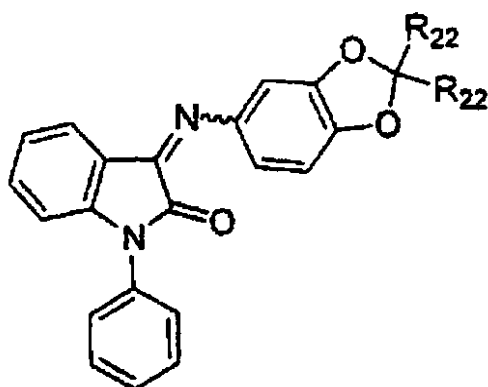


20

【請求項 2 6】

薬学的に許容し得る担体および次の構造を有する化合物又はその薬学的に許容し得る塩を含む薬学的組成物。

【化 3 6】



30

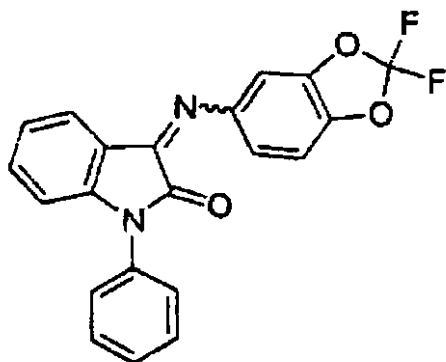
{ここで、 R_{22} は各々独立にH、F、Cl、または直鎖もしくは分枝 C_1 - C_4 アルキルである。}

【請求項 2 7】

薬学的に許容し得る担体および次の構造を有する化合物又はその薬学的に許容し得る塩を含む薬学的組成物。

40

【化 3 7】

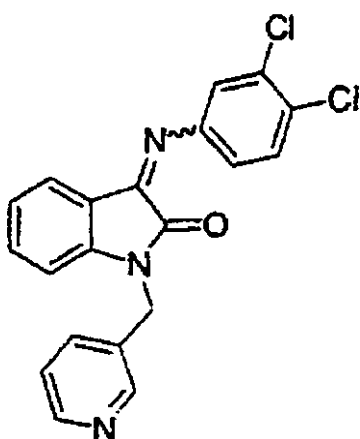


10

【請求項 2 8】

薬学的に許容し得る担体および次の構造を有する化合物又はその薬学的に許容し得る塩を含む薬学的組成物。

【化 3 8】



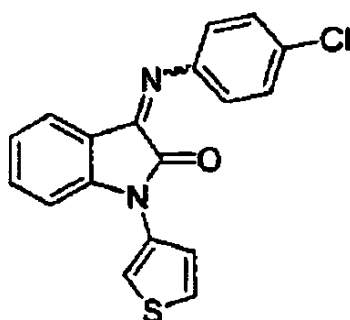
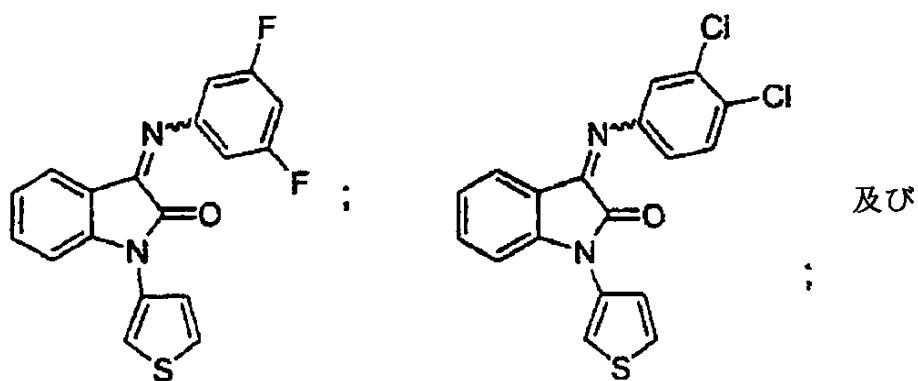
20

【請求項 2 9】

次の群より選択される化合物またはその薬学的に許容し得る塩。

30

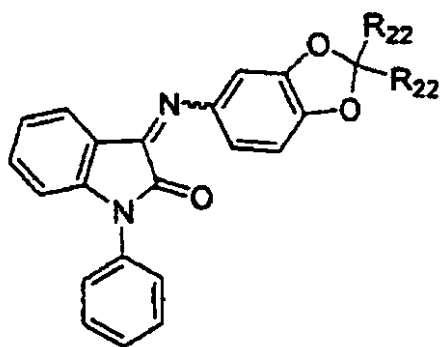
【化 3 9】



【請求項 3 0】

次の構造を有する化合物またはその薬学的に許容し得る塩。

【化 4 0】

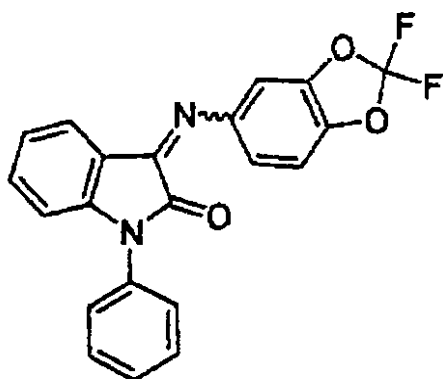
{ここで、 R_{22} は各々独立にH、F、Cl、または直鎖もしくは分枝 C_1 - C_4 アルキルである。}

【請求項 3 1】

次の構造を有する化合物またはその薬学的に許容し得る塩。

40

【化 4 1】

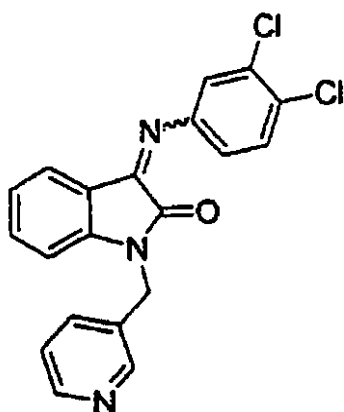


10

【請求項 3 2】

以下の構造を有する化合物またはその薬学的に許容し得る塩。

【化 4 2】

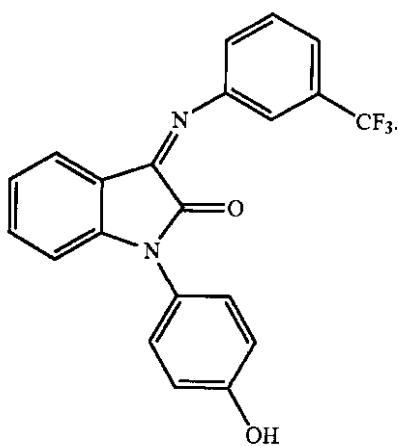


20

【請求項 3 3】

前記化合物が次の構造を有する請求項 2 に記載の薬剤。

【化 4 3】

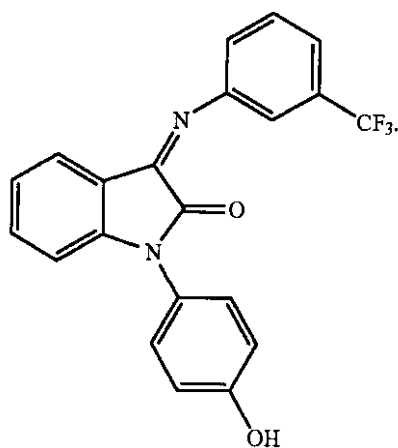


40

【請求項 3 4】

前記化合物が次の構造を有する請求項 1 4 に記載の薬剤。

【化 4 4】

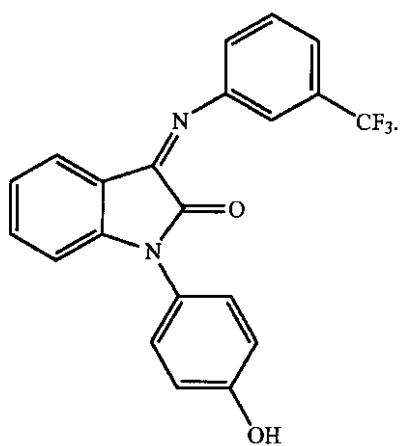


10

【請求項 3 5】

医薬的に許容可能な担体および次の構造を有する化合物を含む医薬組成物。

【化 4 5】

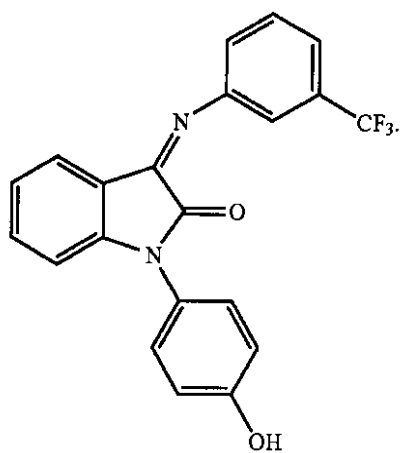


20

【請求項 3 6】

次の構造を有する化合物。

【化 4 6】



40

【発明の詳細な説明】

【背景技術】

50

【0001】

鬱病を患う被験体の治療方法であって、前記被験体の鬱病を治療するために有効な量の化合物またはその薬学的に許容し得る塩を前記被験体に投与することを含む方法において、前記化合物が、次の構造を有する方法。

【0002】

発明の背景

本出願を通じて、様々な文献は著者と年度によって括弧内に参照されている。これらの参考文献を完全に記した引用表が、特許請求の直前に位置する明細書の末尾に記載されているであろう。本発明が属する技術分野をより完全に記述するために、これらの文献の開示内容全体を参考文献として本出願に援用する。

10

【0003】

うつ病は精神疾患の中で最も一般的な疾患であるが、診断が見過ごされて治療が施されないことが多いため、罹患率が高く、患者は社会心理的な不適応に陥る。うつ病は、悲痛感、単調さ、感情の喪失、快感消失症（快樂の欠如）、涙もろさ、動揺又は精神遅滞、罪悪感、無気力を主徴とし、重度の症例では、自殺、幻覚、妄想もみられる。

【0004】

うつ病は、主に、激しい気分の変動が認められる両極性疾患と、重度の抑鬱状態を示すが躁状態は伴わないことを特徴とする大鬱病と、特定の診断基準（例えば、気分変調性障害（以前は、抑鬱神経症と呼ばれていた））を満たさない、より不確定で軽症の両極性および大鬱病とに分類することができる。鬱病の症候および診断基準は、DSM-IVガイドライン(American Psychiatric Association(1994) Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders)に設定されている。患者の多くは大鬱病の発作を一度発症するだけであるが、症状が反復することもあり、この再発性症状は単極性鬱病と称されることが多い。

20

【0005】

うつ病の主要な徴候は、人生に対する関心の喪失および絶望と無気力に支配された感情を伴う極めて陰鬱な気分である。うつ病の症状は、穏やかな気分の変動から自尊心、達成感、および未来についての深刻な妄想に至るまで重度は様々である。

【0006】

うつ病患者が示す「陰鬱さ」には、深い眠りと摂食障害および自殺念慮を伴う重い運動遅延とが付随することが非常に多い。さらに、うつ病は、極めて不安な状態又は興奮した状態になることもある。

30

【0007】

不安症とうつ病とで、基礎を成す脳内機序がどの程度異なっており、あるいは重なっているかに関してはなお不明である。しかしながら、うつ病と不安症に、ある程度、同一の神経伝達物質系が関わっているという事実は、その機序が同一であることを意味するものではない。しかし、うつ病又は不安症のうち何れかの症状を呈する者の多くは、別の精神病の基準も少なくとも一つ充足する。しかしながら、二つの症例で同時罹患率が特に高いのは、うつ病と不安障害である。従って、現在では、SSRI等の抗うつ剤を用いて両適応症を治療するのが標準的な治療法となっている。

40

【0008】

不安障害の中心的な臨床徴候は、真の危険とは無関係に発作的（パニック障害－PD）又は持続的に（全般性不安障害－GAD）生じる様々な組み合わせの精神的および肉体的な不安症状である。これ以外の神経症的徴候（強迫又はヒステリー症状）が存在することもあるが、優越的な臨床像ではない。

【0009】

うつ病の病態生理

うつ病の病態生理の基礎を成す理論は、1) 神経伝達物質モノアミンのレベルの変化、2) 内分泌の不均衡、および3) 睡眠機能に対する電気生理学的研究を含む複数の系統の

50

証拠から打ち立てられた。

【0010】

うつ病における神経伝達物質（特にモノアミンであるセロトニン、ノルアドレナリン、およびドーパミン）の役割を示唆する証拠には、薬物によるうつ病性疾患治療の成功がある。うつ病の治療に有効な三環系抗うつ剤（TCA）、選択的セロトニン再取り込み阻害剤（SSRI）、およびモノアミンオキシダーゼ阻害剤（MAOI）の多くは、中枢神経系（CNS）におけるカテコールアミン（ノルアドレナリンおよびドーパミン）およびインドールアミン（セロトニン）の利用性を増大させる。これらの薬剤の臨床的な有効性は、うつ病のカテコールアミン-インドールアミン仮説をもたらした。この理論は、一定レベルのアミンおよび／又は受容体のカテコールアミンに対する感受性が正常な気分の生成に役割を果たしていると仮定している。受容体の感受性の喪失、モノアミンの枯渇、又はモノアミン放出、合成、又は貯蔵の減少がうつ病を引き起こすと想定されている。

10

【0011】

現在のうつ病治療

うつ病のカテコールアミン-インドールアミン仮説に基づき、うつ病を治療するために様々な薬剤が用いられてきた。うつ病を治療するために使用される薬物には、MAOI、非定型抗精神病薬、リチウム、TCA、およびSSRIが含まれる。さらに、治療が奏功しない患者のうつ病を治療するために、抗てんかん薬のような多数の認可外薬剤が使用されている。

【0012】

三環系抗うつ剤は、うつ病に対する有効性がSSRIとほぼ等しく、うつ病のカテコール-インドールアミン仮説を補強する証拠となっている。しかしながら、TCAには副作用が伴い、EKGおよび血漿薬物濃度をモニターする必要があるため、TCAに代えてSSRIが用いられることが多くなっている。SSRIは、他の抗うつ剤に比べて優れていると考えられているが、SSRIに臨床的な問題がないわけではない。性機能に対する悪影響（主として、無オルガズム症および遅発射精）が常時報告されている。他の一般的な副作用には、睡眠障害、あくび、体重の変化、自殺念慮、およびジストニー反応などの錐体外路様副作用が含まれる。このように、既存の薬剤の有害な副作用を示さずに、効果が向上した新しいうつ病の治療が医療においてなお必要とされていることは明白である。

20

【0013】

現在の不安症治療

現在では、SSRIがうつ病と不安障害の両者に有効であるという直接的な証拠が少なからず存在する。

30

【0014】

米国で販売が承認されている現在のSSRIは全て、少なくとも一つの不安障害（例えば、強迫神経症（OCD）や全般性不安障害（GAD））の治療に関してさらに承認が与えられるに十分な効力を示している。パロキセチンやセルトラリンなどの化合物は、パニック障害（PD）を治療することも指摘されている。

【0015】

しかしながら、SSRI、さらにはより広く処方されているベンゾジアゼピンの効力および副作用特性に関して以前に提起された問題から、不安症とうつ病の治療に対する新規なアプローチが医療においてなお真に必要とされていることが明らかである。

40

【0016】

GAL3受容体サブタイプの発見とうつ病および不安症におけるその役割

本発明をもたらした研究は、GAL3受容体のmRNAは気分と情動に関連したラットの脳領域に局在しており（1998年4月16日公開PCT国際公開WO98/15570参照）、これらの領域中にGAL3が発現していることを裏付ける発見から生まれた。GAL3受容体タンパク質も、気分と情動に関連したラットの脳領域に局在していることが示されている（表11および本明細書の考察参照）。

【0017】

50

この発見によって、中枢神経系中のカテコールアミンとインドールアミンニューロンの活性の制御に G A L 3 受容体が役割を果たしている可能性があるという仮説が立てられた。ガラニンは、モノアミン作動性ニューロン(Seutin et al.,1989)を含むニューロンを過分極させること、および 5-H T ニューロン(Xu et al.,1998)とドーパミンニューロン(Gopalan, et al.,1993;De Weille, et al.,1989;Jansson, et al.,1989;Nordstrom, et al.,1987;Weiss, et al.,1998)に対して阻害的効果を有することが知られている。これらの報告に照らして、選択的 G A L 3 受容体アンタゴニストの抗うつ特性を評価するために、一連のインビボ行動学的実験が行われた。ラット強制水泳試験とラット社会相互作用試験を用いて、うつ病および不安症の治療への選択的 G A L 3 受容体アンタゴニストの使用を評価した。これらのモデルは、本分野の専門家によって、薬剤がうつ病と不安症を治療する能力を反映するものと考えられている。

10

【0018】

ラット強制水泳試験 (F S T)

ラット強制水泳試験 (F S T、Forced Swim Test) は、化合物の抗うつ効果をスクリーニングするために用いられる行動学的な試験である(Porsolt et al.,1977,1978;Porsolt, 1981)。この試験は、研究室が異なっても信頼性があり、実施が比較的容易であり、T C A、M A O I、および様々な非定型抗うつ剤を含む幾つかの主要な抗うつ薬群の効果に対して感度が高いので広く使用されている。さらに、F S Tにおいて類似の行動学的作用を引き起こす向精神薬は少ないので、この試験は、抗うつ薬に対して比較的選択的である。

【0019】

20

ラット F S Tでは、水の筒の中に動物を長期間入れる（動物は筒から逃れられない）。通例、動物は、不動、よじ登り、泳ぎ、潜水などの多様な行動を示すと思われるが、水に浸してから数分後には、不動が優勢となる。従って、過去の多くの研究は、被検物質投与後に、不動のみを測定又は記録していた。残念ながら、この方法によっては、抗うつ薬の候補によって引き起こされる可能性がある他の何らかの活発な行動が記録されない。このため、あるクラスの抗うつ薬が不動に対しては殆ど効果を示さないが、F S T実施中に特徴的な行動を引き起こす場合であっても、これらの行動は記録されず、当該化合物は抗うつ作用を有していないと結論されてしまうであろう。

【0020】

しかし、最近になって、不動に加えて、泳ぎ、よじ登り、潜水等の F S Tにおける活発な行動を記録するための標本化技術が開発された(Detke, et al.,1995;Lucki,1997;Page, et al.,1999;Reneric and Lucki, 1998)。この改変された標本化技術によって、フルオキセチン、パロキセチン、およびセルトラリン等の S S R I が不動を有意に減少させ、泳ぎの時間を増加させることが示された(Detke, et al.,1995;Page, et al.,1999)。これに対して、ノルエピネフリン (N E) の選択的再取り込み阻害剤は、よじ登り行動を増加させるが、泳ぎの時間は変化させない(Detke, et al.,1995;Page et al.,1999)。

30

【0021】

ラット社会的相互作用試験 (S I T)

ある化合物が抗不安作用を有しているかどうかを決定するために用いられてきた理論的枠組みは数多く存在する。これらの多くの試験では、食物又は水を剥奪し、完了行動(consommatory behavior)を処罰又は測定する（総説として、File, et al.,1980;File,1985;Rodgers, et al.,1997;and Treit,1985参照）。さらに、これらのモデルでは、予め条件付けすると、不確定性又は不安が低下する。一般的に、これらの試験は、動物行動学的な妥当性を欠いている。

40

【0022】

処罰又は剥奪を用いない無条件反応に基づくモデルの一つが、社会的相互作用試験 (S I T、Social Interaction Test) である(File and Hyde,1978,1979)。このモデルでは、薄暗い光に照らされた、慣れた検査活動域に、単独で飼育していたラットを同じような体重の新しい仲間とともに入れる。これらの条件下で不安を与える主な刺激は、仲間が新しいことであり、脅威の種に対する無条件反応を与えることができる。薬理的处理の後、以

50

下の行動、すなわち、毛づくろい、におい嗅ぎ、噛み付き、殴り合い、格闘、追跡(following)、上乗り(crawling over)、潜り込み(crawling under)を活発な社会的相互作用として記録する。この理論的枠組みにおいて、広範な向精神薬が調べられており、社会的相互作用試験によって、抗不安薬を抗うつ剤、抗精神病薬、興奮薬、および鎮静薬から識別することが可能であることが示されている(File,1985;Guy and Gardner,1985)。この試験は、パロキセチンおよび他のSSRIを含む非ベンゾジアゼピン類(Lightowler, et al.,1994)に加えて、ベンゾジアゼピン類のような抗不安薬(File and Hyde,1978;File and Hyde,1979;File,1980)を検出することができる。最後に、社会的相互作用試験は、ベンゾジアゼピン受容体のインバースアゴニストを含む不安惹起薬(anxiogenic agents)を検出することができる(File, et al.,1982;File and Pellow,1983;File and Pellow,1984;File,1985)。

10

【0023】

[発明の開示]

本発明のある実施態様には、インビトロアッセイで測定したときに、クローニングされた他のヒトGタンパク質共役受容体に比べて、クローニングされたヒトGAL3受容体へ選択的に結合する新規ピリジン類の合成が開示されている。本発明のさらなる実施態様には、インビトロアッセイで測定したときに、クローニングされた他のヒトGタンパク質共役受容体に比べて、クローニングされたヒトGAL3受容体へ選択的に結合するインドロン類(indolones)の合成が開示されている。以下に記載されているインビトロ受容体アッセイは、単一のガラニンタイプ受容体のみを各々トランスフェクトされ発現している様々な培養細胞株を用いて行った。

20

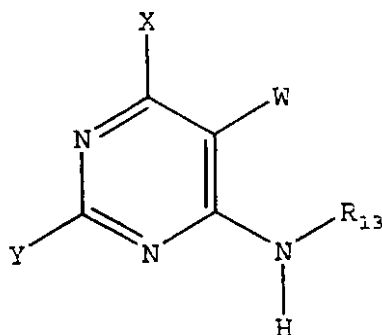
【0024】

以下に記載されている結合に関する情報から、ヒトGAL1受容体への結合親和性より10倍超高い結合親和性を有するヒトGAL3受容体特異的な化合物が、うつ病と不安症の動物モデルにおいて有効である(このことから、ヒトでも有効であると予想される)という予期せぬ発見が為された。このように、本発明者らは、中性的アンタゴニスト、インバースアゴニスト、又はアロステリックモジュレーターとして分類され得るGAL3受容体アンタゴニストが、うつ病障害および／又は不安症を治療するための新規方法を提供するということを実証する。

【0025】

本発明は、構造

【化205】



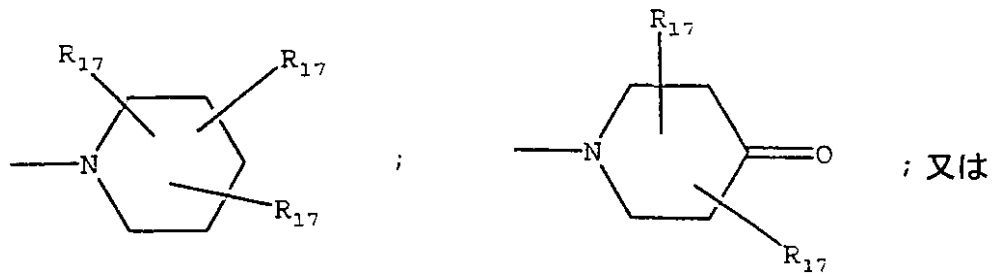
40

【0026】

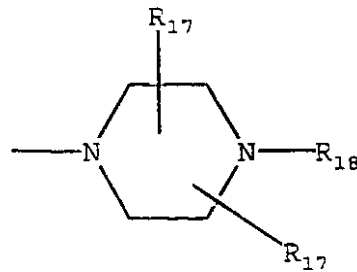
{式中、WはH、-F、-Cl、-Br、-I、CN、メチル、エチル、プロピル、メトキシまたはエトキシであり；

ここで、XはNR₁₁R₁₂；

【化 2 0 6】



10



20

【0 0 2 7】

であり；

R_{11} はH、直鎖もしくは分枝 C_1 - C_7 アルキル、 $(CH_2)_q-O-(CH_2)_m-CH_3$ 、アリール、またはアリール(C_1 - C_6)アルキルであり；

R_{12} は直鎖もしくは分枝 C_1 - C_7 アルキル、 $(CH_2)_q-O-(CH_2)_m-CH_3$ 、または $-(CH_2)_m-Z$ であり；

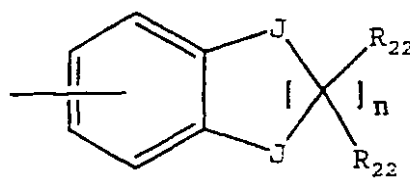
R_{13} は二環式アルキル環構造、アダマンチル、ノルアダマンチル、 C_3 - C_{10} シクロアルキル、ヘテロアリール、アリール、アリール(C_1 - C_6)アルキル、 Q_1 または Q_2 であり；

ここで、アリールは1以上の C_1 - C_{10} 直鎖もしくは分枝アルキル、アリール、ヘテロアリール、または $N(R_{19})-Z$ で置換されていてもよく；

30

 Q_1 は

【化 2 0 7】



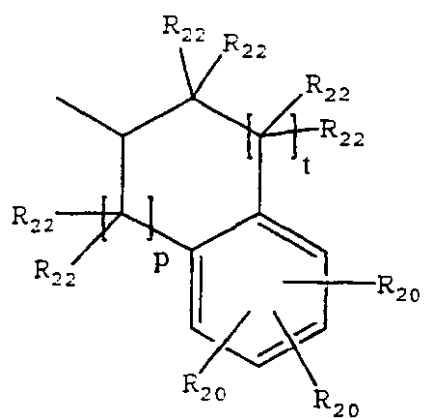
40

【0 0 2 8】

であり；

 Q_2 は

【化 2 0 8】



10

【0 0 2 9】

であり；

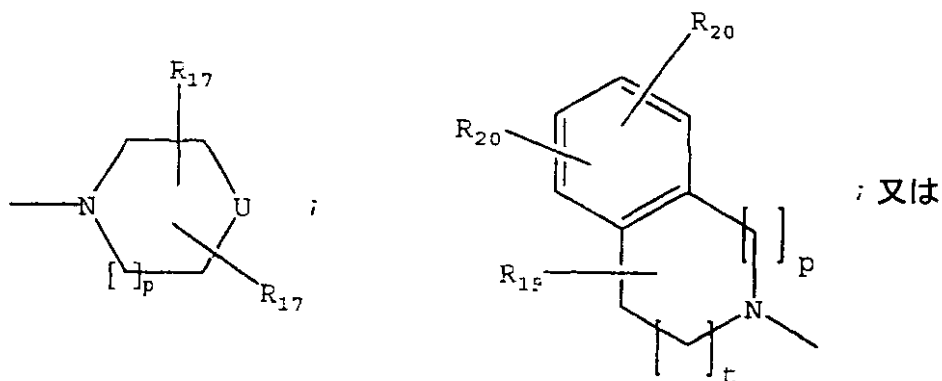
ここで、Jは各々独立にO、S、 $C(R_{22})_2$ または NR_4 であり；

R_4 はH；直鎖もしくは分枝 C_1 - C_7 アルキル、モノフルオロアルキルまたはポリフルオロアルキル；直鎖もしくは分枝 C_2 - C_7 アルケニルまたはアルキニル； C_3 - C_7 シクロアルキル、 C_5 - C_7 シクロアルケニルまたはアリールであり；

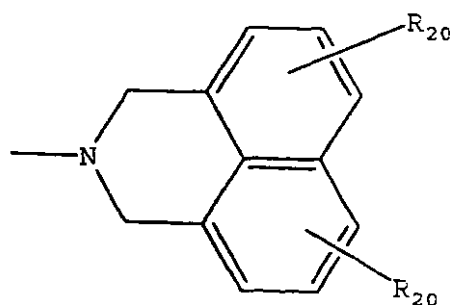
Yは $NR_{14}R_{15}$ ；

20

【化 2 0 9】



10



20

【 0 0 3 0 】

30

であり；

ここで、 R_{14} はH、直鎖もしくは分枝 C_1 - C_6 アルキル、 $(CH_2)_q-O-(CH_2)_m-CH_3$ 、 C_3 - C_6 シクロアルキル、または $(C(R_{19})_2)_m-Z$ であり；

R_{15} は直鎖もしくは分枝 C_3 - C_6 アルキル、 $(CH_2)_q-O-(CH_2)_m-CH_3$ 、 C_3 - C_6 シクロアルキル、 $(C(R_{19})_2)_mN(R_{16})_2$ または $(C(R_{19})_2)_m-Z$ であり；

R_{16} は直鎖もしくは分枝 C_1 - C_7 アルキル、直鎖もしくは分枝 C_1 - C_7 モノフルオロアルキル、直鎖もしくは分枝 C_1 - C_7 ポリフルオロアルキル、直鎖もしくは分枝 C_2 - C_7 アルケニル、直鎖もしくは分枝 C_2 - C_7 アルキニル、 C_5 - C_7 シクロアルケニル、 $-(CH_2)_m-Z$ 、または $(CH_2)_q-O-(CH_2)_m-CH_3$ であり；

R_{17} は各々独立にH； $-OR_{21}$ 、 $-OCOR_{21}$ 、 $-COR_{21}$ 、 $-NCOR_{21}$ 、 $-N(R_{21})_2$ 、 $-CON(R_{21})_2$ 、 $-COO$
 R_{21} 、直鎖もしくは分枝 C_1 - C_7 アルキル、直鎖もしくは分枝 C_1 - C_7 モノフルオロアルキル、
 直鎖もしくは分枝 C_1 - C_7 ポリフルオロアルキル、直鎖もしくは分枝 C_2 - C_7 アルケニル、直鎖
 もしくは分枝 C_2 - C_7 アルキニル、 C_5 - C_7 シクロアルケニル、 $-(CH_2)_m-Z$ 、または $(CH_2)_n-O-(C$
 $H_2)_m-CH_3$ であり；

40

R_{18} は直鎖もしくは分枝 C_1 - C_6 アルキル、 $-(CH_2)_m-Z$ 、または $(CH_2)_q-O-(CH_2)_m-CH_3$ であり；

R_{19} は各々独立にH、または直鎖もしくは分枝 C_1 - C_6 アルキルであり；

R_{20} は各々独立に-H、直鎖もしくは分枝 C_1 - C_7 アルキル、モノフルオロアルキルまたはポリフルオロアルキル；直鎖もしくは分枝 C_2 - C_7 アルケニルまたはアルキニル； C_3 - C_7 シクロアルキルまたは C_5 - C_7 シクロアルケニル；-F、-Cl、-Br、または-I； $-NO_2$ ； $-N_3$ ；-CN；-OR

50

$_{21}$ 、 $-\text{OCOR}_{21}$ 、 $-\text{COR}_{21}$ 、 $-\text{NCOR}_{21}$ 、 $-\text{N}(\text{R}_{21})_2$ 、 $\text{CON}(\text{R}_{21})_2$ 、または $-\text{COOR}_{21}$ ；アリールまたはヘテロアリールであるか、あるいは隣接する炭素原子上に存在する2つの R_{20} 基はともに結合してメチレンジオキシ基を形成していてもよく；

ここで、 R_{21} は各々独立に $-\text{H}$ ；直鎖もしくは分枝 C_1 - C_7 アルキル、モノフルオロアルキルまたはポリフルオロアルキル；直鎖もしくは分枝 C_2 - C_7 アルケニルまたはアルキニル； C_3 - C_7 シクロアルキル、 C_5 - C_7 シクロアルケニル、アリール、またはアリール(C_1 - C_6)アルキルであり；

R_{22} は各々独立に H 、 F 、 Cl または C_1 - C_4 直鎖もしくは分枝アルキルであり；

m は各々0ないし4(含む)の整数であり；

n は各々1ないし4(含む)の整数であり；

p は0ないし2(含む)の整数であり；

q は2ないし4(含む)の整数であり；

t は1または2であり；

U は O 、 $-\text{NR}_{16}$ 、 S 、 $\text{C}(\text{R}_{17})_2$ 、または $-\text{NSO}_2\text{R}_{16}$ であり；

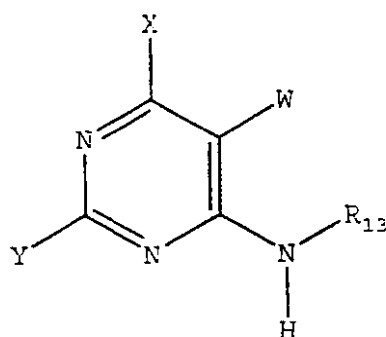
Z は C_3 - C_{10} シクロアルキル、 C_4 - C_7 環状エーテル、 C_4 - C_7 環状チオエーテル、アリール、またはヘテロアリールである}

を有する化合物またはその薬学的に許容し得る塩の、被験体の鬱病を治療するのに有効な量を被験体に投与することを含んでなる、鬱病を患う被験体の治療方法を提供する。

【0031】

本発明は、構造：

【化210】

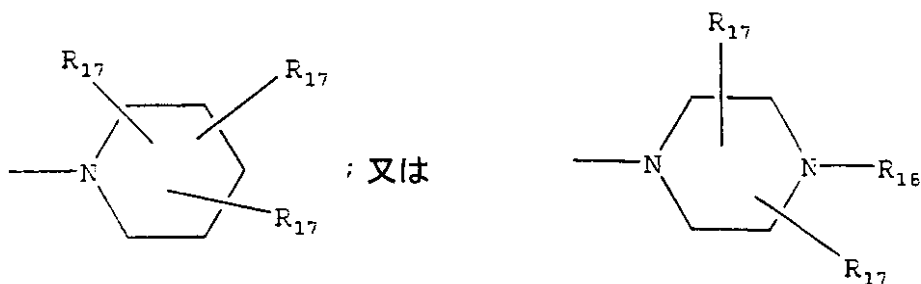


【0032】

{式中、 W は H 、 $-\text{F}$ 、 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{Br}$ 、 $-\text{I}$ 、 CN 、メチル、エチル、プロピル、メトキシまたはエトキシであり；

X は $\text{NR}_{11}\text{R}_{12}$ ；

【化211】



【0033】

であり；

R_{11} は H 、直鎖もしくは分枝 C_1 - C_7 アルキル、 $(\text{CH}_2)_q\text{-O-(CH}_2)_m\text{-CH}_3$ 、アリールまたはアリール(C_1 - C_6)アルキルであり；

R_{12} は直鎖もしくは分枝 C_1 - C_7 アルキル、 $(\text{CH}_2)_q\text{-O-(CH}_2)_m\text{-CH}_3$ 、または $-(\text{CH}_2)_m\text{-Z}$ であり

【化 2 1 2】



50

ここで、 R_{21} は各々独立に-H;直鎖もしくは分枝 C_1 - C_7 アルキル、モノフルオロアルキルまたはポリフルオロアルキル;直鎖もしくは分枝 C_2 - C_7 アルケニルまたはアルキニル; C_3 - C_7 シクロアルキル、 C_5 - C_7 シクロアルケニル、アリール、またはアリール(C_1 - C_6)アルキルであり;

m は各々0ないし4(含む)の整数であり;

n は各々1ないし4(含む)の整数であり;

p は0ないし2(含む)の整数であり;

q は2ないし4(含む)の整数であり;

t は1または2である}

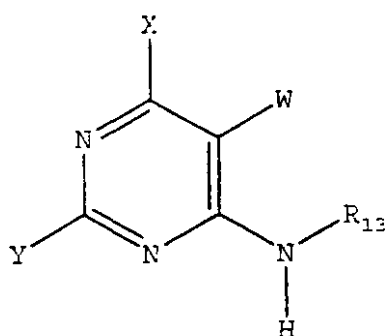
を有する化合物またはその薬学的に許容し得る塩の、被験体の鬱病を治療するのに有効な量を被験体に投与することを含んでなる、鬱病を患う被験体の治療方法を提供する。

10

【0035】

本発明は、構造

【化213】



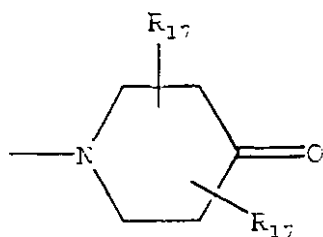
20

【0036】

{式中、 W はH、-F、-Cl、-Br、-I、CN、メチル、エチル、プロピル、メトキシまたはエトキシであり;

ここで、 X は $N(CH_3)_2$ または

【化214】



30

【0037】

であり;

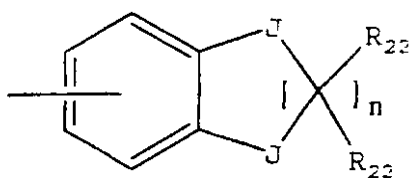
R_{13} はアリール、アダマンチル、ノルアダマンチル、 C_3 - C_{10} シクロアルキル、ヘテロアリール、 Q_1 または Q_2 であり;

40

ここで、アリールは1以上の C_1 - C_{10} 直鎖もしくは分枝アルキル、アリール、ヘテロアリール、または $N(R_{19})$ -Zで置換されていてもよく;

Q_1 は

【化 2 1 5】

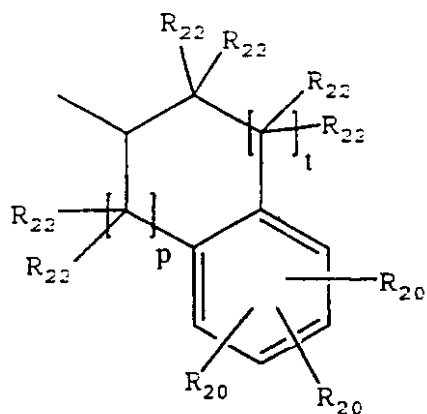


【0 0 3 8】

であり；

 Q_2 は

【化 2 1 6】



【0 0 3 9】

であり；

ここで、Jは各々独立にO、S、 $C(R_{22})_2$ または NR_4 であり；

R_4 はH；直鎖もしくは分枝 C_1 - C_7 アルキル、モノフルオロアルキルまたはポリフルオロアルキル；直鎖もしくは分枝 C_2 - C_7 アルケニルまたはアルキニル； C_3 - C_7 シクロアルキル、 C_5 - C_7 シクロアルケニルまたはアリールであり；

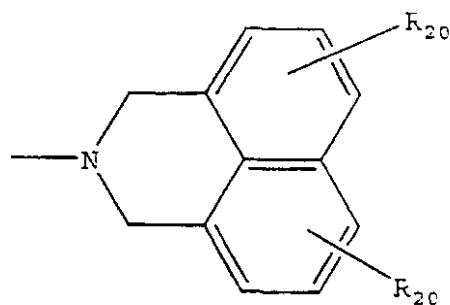
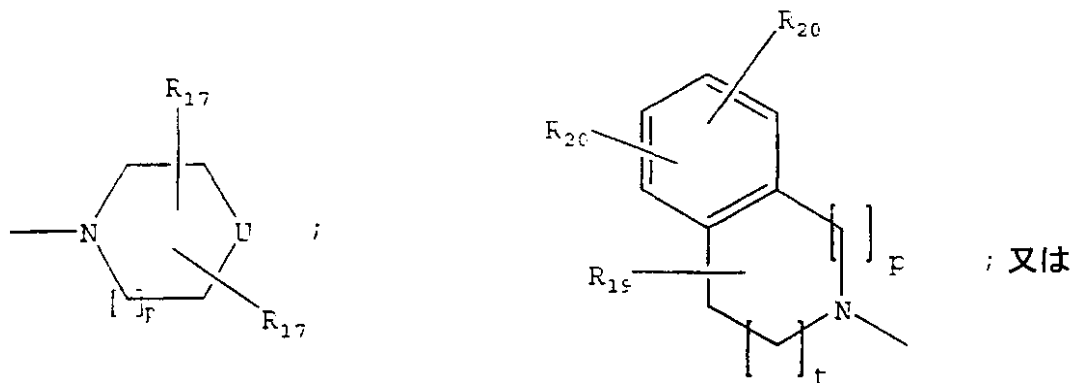
 Y は $NR_{14}R_{15}$ ；

10

20

30

【化 2 1 7】



【0040】

であり；

ここで、 R_{14} はH、直鎖もしくは分枝 C_1 - C_6 アルキル、 $(CH_2)_q-O-(CH_2)_m-CH_3$ 、 C_3 - C_6 シクロアルキル、または $(C(R_{19}))_2-Z$ であり；

R_{15} は直鎖もしくは分枝 C_3 - C_6 アルキル、 $(CH_2)_q-O-(CH_2)_m-CH_3$ 、 C_3 - C_6 シクロアルキル、または $(C(R_{19}))_2-Z$ であり；

UはO、 $-NR_{16}$ 、S、 $C(R_{17})_2$ 、または $-NSO_2R_{16}$ であり；

Zは C_3 - C_{10} シクロアルキル、アリール、またはヘテロアリールであり；

R_{16} は直鎖もしくは分枝 C_1 - C_7 アルキル、直鎖もしくは分枝 C_1 - C_7 モノフルオロアルキル、直鎖もしくは分枝 C_1 - C_7 ポリフルオロアルキル、直鎖もしくは分枝 C_2 - C_7 アルケニル、直鎖もしくは分枝 C_2 - C_7 アルキニル、 C_5 - C_7 シクロアルケニル、 $-(CH_2)_m-Z$ 、または $(CH_2)_q-O-(CH_2)_m-CH_3$ であり；

R_{17} は各々独立にH； $-OR_{21}$ 、 $-OCOR_{21}$ 、 $-COR_{21}$ 、 $-NCOR_{21}$ 、 $-N(R_{21})_2$ 、 $-CON(R_{21})_2$ 、 $-COOR_{21}$ 、直鎖もしくは分枝 C_1 - C_7 アルキル、直鎖もしくは分枝 C_1 - C_7 モノフルオロアルキル、直鎖もしくは分枝 C_1 - C_7 ポリフルオロアルキル、直鎖もしくは分枝 C_2 - C_7 アルケニル、直鎖もしくは分枝 C_2 - C_7 アルキニル、 C_5 - C_7 シクロアルケニル、 $-(CH_2)_m-Z$ 、または $(CH_2)_n-O-(CH_2)_m-CH_3$ であり；

R_{18} は直鎖もしくは分枝 C_1 - C_6 アルキル、 $-(CH_2)_m-Z$ 、または $(CH_2)_q-O-(CH_2)_m-CH_3$ であり；

R_{19} は各々独立にH、または直鎖もしくは分枝 C_1 - C_6 アルキルであり；

R_{20} は各々独立に-H、直鎖もしくは分枝 C_1 - C_7 アルキル、モノフルオロアルキルまたはポリフルオロアルキル；直鎖もしくは分枝 C_2 - C_7 アルケニルまたはアルキニル； C_3 - C_7 シクロアルキルまたは C_5 - C_7 シクロアルケニル；-F、-Cl、-Br、または-I； $-NO_2$ ； $-N_3$ ；-CN； $-OR_{21}$ 、 $-OCOR_{21}$ 、 $-COR_{21}$ 、 $-NCOR_{21}$ 、 $-N(R_{21})_2$ 、 $CON(R_{21})_2$ 、または $-COOR_{21}$ ；アリールまたはヘテロアリールであるか、あるいは隣接する炭素原子上に存在する2つの R_{20} 基はともに結合してメチレンジオキシ基を形成していてもよく；

ここで、 R_{21} は各々独立に-H；直鎖もしくは分枝 C_1 - C_7 アルキル、モノフルオロアルキルまたはポリフルオロアルキル；直鎖もしくは分枝 C_2 - C_7 アルケニルまたはアルキニル； C_3 -

10

20

30

40

50

C₇シクロアルキル、C₅-C₇シクロアルケニル、アリール、またはアリール(C₁-C₆)アルキルであり；

R₂₂は各々独立にH、F、ClまたはC₁-C₄直鎖もしくは分枝アルキルであり；

mは各々0ないし4(含む)の整数であり；

nは各々1ないし4(含む)の整数であり；

pは0ないし2(含む)の整数であり；

qは2ないし4(含む)の整数であり；

tは1または2である}

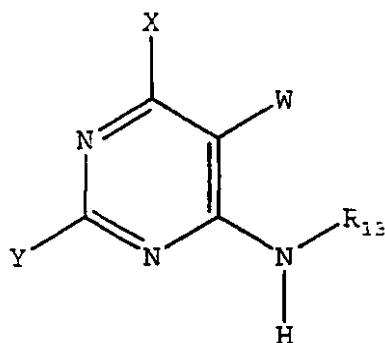
を有する化合物またはその薬学的に許容し得る塩の、被験体の鬱病を治療するのに有効な量を被験体に投与することを含んでなる、鬱病を患う被験体の治療方法を提供する。

10

【0041】

本発明は、構造

【化218】



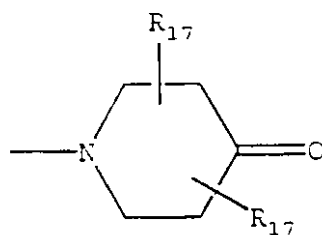
20

【0042】

{式中、WはH、-F、-Cl、-Br、-I、CN、メチル、エチル、プロピル、メトキシまたはエトキシであり；

ここで、XはN(CH₃)₂または

【化219】



30

【0043】

であり；

R₁₃は二環式アルキル環構造、アリールまたはアリール(C₁-C₆)アルキルであり；

40

YはNR₁₄R₁₅であり；

ここで、R₁₄はH、直鎖もしくは分枝C₁-C₆アルキル、(CH₂)_q-O-(CH₂)_m-CH₃、C₃-C₆シクロアルキル、または(C(R₁₉)₂)_m-Zであり；

R₁₅は(C(R₁₉)₂)_m-N(R₁₆)₂であり；

UはO、-NR₁₆、S、C(R₁₇)₂、または-NSO₂R₁₆であり；

ZはC₃-C₁₀シクロアルキル、アリール、またはヘテロアリールであり；

R₁₆は直鎖もしくは分枝C₁-C₇アルキル、直鎖もしくは分枝C₁-C₇モノフルオロアルキル、直鎖もしくは分枝C₁-C₇ポリフルオロアルキル、直鎖もしくは分枝C₂-C₇アルケニル、直鎖もしくは分枝C₂-C₇アルキニル、C₅-C₇シクロアルケニル、-(CH₂)_m-Z、または(CH₂)_q-O-(CH₂)_m-CH₃であり；

50

R_{17} は各々独立にH; $-OR_{21}$ 、 $-OCOR_{21}$ 、 $-COR_{21}$ 、 $-NCOR_{21}$ 、 $-N(R_{21})_2$ 、 $-CON(R_{21})_2$ 、 $-COOR_{21}$ 、直鎖もしくは分枝 C_1 - C_7 アルキル、直鎖もしくは分枝 C_1 - C_7 モノフルオロアルキル、直鎖もしくは分枝 C_1 - C_7 ポリフルオロアルキル、直鎖もしくは分枝 C_2 - C_7 アルケニル、直鎖もしくは分枝 C_2 - C_7 アルキニル、 C_5 - C_7 シクロアルケニル、 $-(CH_2)_m-Z$ 、または $(CH_2)_n-O-(CH_2)_m-CH_3$ であり;

R_{19} は各々独立にH、または直鎖もしくは分枝 C_1 - C_6 アルキルであり;

R_{21} は各々独立に-H;直鎖もしくは分枝 C_1 - C_7 アルキル、モノフルオロアルキルまたはポリフルオロアルキル;直鎖もしくは分枝 C_2 - C_7 アルケニルまたはアルキニル; C_3 - C_7 シクロアルキル、 C_5 - C_7 シクロアルケニル、アリール、またはアリール(C_1 - C_6)アルキルであり;

m は各々0ないし4(含む)の整数であり;

n は各々1ないし4(含む)の整数であり;

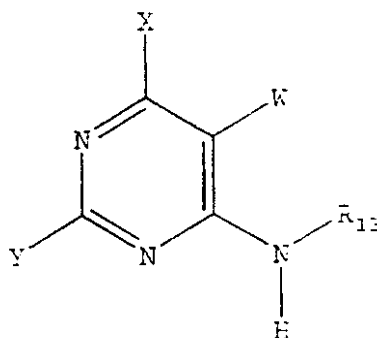
q は2ないし4(含む)の整数である}

を有する化合物またはその薬学的に許容し得る塩の、被験体の鬱病を治療するのに有効な量を被験体に投与することを含んでなる、鬱病を患う被験体の治療方法を提供する。

【0044】

本発明はまた、構造

【化220】



【0045】

{式中、 W はH、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 CN 、メチル、エチル、プロピル、メトキシまたはエトキシであり;

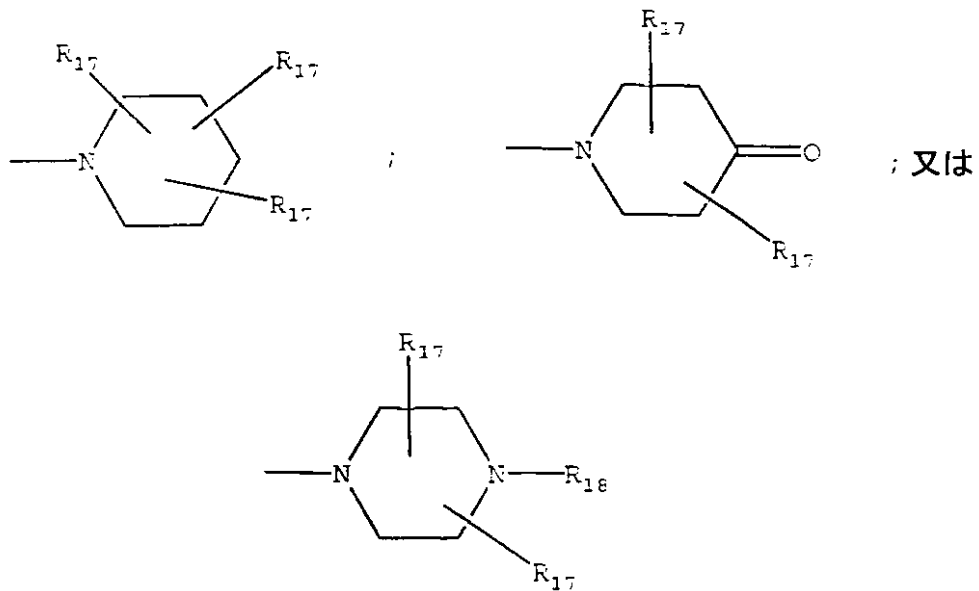
ここで、 X は $NR_{11}R_{12}$;

10

20

30

【化 2 2 1】



10

【0 0 4 6】

20

であり；

R_{11} はH、直鎖もしくは分枝 C_1 - C_7 アルキル、 $(CH_2)_q-O-(CH_2)_m-CH_3$ 、アリール、またはアリール(C_1 - C_6)アルキルであり；

R_{12} は直鎖もしくは分枝 C_1 - C_7 アルキル、 $(CH_2)_q-O-(CH_2)_m-CH_3$ 、または $-(CH_2)_m-Z$ であり；

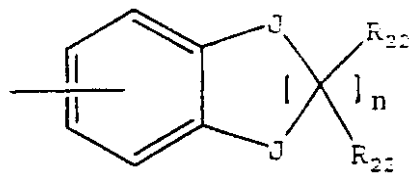
R_{13} は二環式アルキル環構造、アダマンチル、ノルアダマンチル、 C_3 - C_{10} シクロアルキル、ヘテロアリール、アリール、アリール(C_1 - C_6)アルキル、 Q_1 または Q_2 であり；

ここで、アリールは1以上の C_1 - C_{10} 直鎖もしくは分枝アルキル、アリール、ヘテロアリール、または $N(R_{19})-Z$ で置換されていてもよく；

 Q_1 は

30

【化 2 2 2】



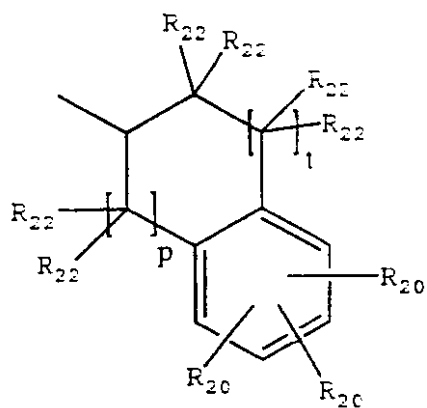
40

【0 0 4 7】

であり；

 Q_2 は

【化 2 2 3】



10

【0 0 4 8】

であり；

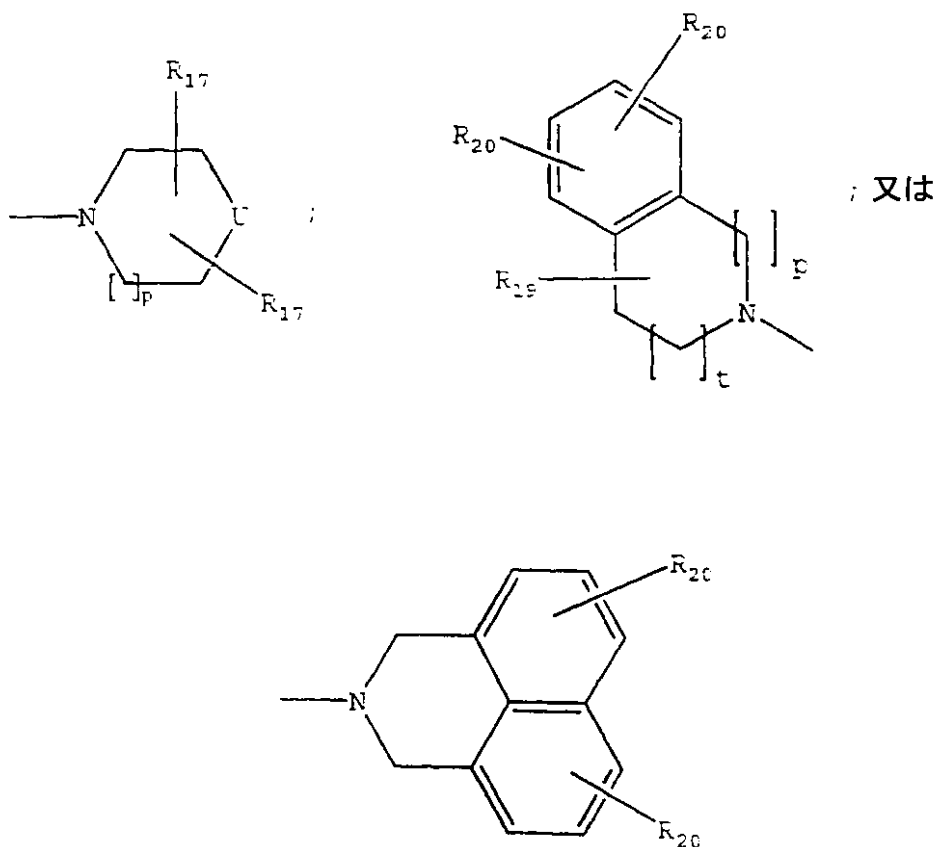
ここで、Jは各々独立にO、S、 $C(R_{22})_2$ または NR_4 であり；

R_4 はH；直鎖もしくは分枝 C_1 - C_7 アルキル、モノフルオロアルキルまたはポリフルオロアルキル；直鎖もしくは分枝 C_2 - C_7 アルケニルまたはアルキニル； C_3 - C_7 シクロアルキル、 C_5 - C_7 シクロアルケニルまたはアリールであり；

Yは $NR_{14}R_{15}$ ；

20

【化 2 2 4】



10

20

【0049】

30

であり；

ここで、 R_{14} はH、直鎖もしくは分枝 C_1 - C_6 アルキル、 $(CH_2)_q-O-(CH_2)_m-CH_3$ 、 C_3 - C_6 シクロアルキル、または $(C(R_{19})_2)_m-Z$ であり；

R_{15} は直鎖もしくは分枝 C_3 - C_6 アルキル、 $(CH_2)_q-O-(CH_2)_m-CH_3$ 、 C_3 - C_6 シクロアルキル、 $(C(R_{19})_2)_mN(R_{16})_2$ または $(C(R_{19})_2)_m-Z$ であり；

R_{16} は直鎖もしくは分枝 C_1 - C_7 アルキル、直鎖もしくは分枝 C_1 - C_7 モノフルオロアルキル、直鎖もしくは分枝 C_1 - C_7 ポリフルオロアルキル、直鎖もしくは分枝 C_2 - C_7 アルケニル、直鎖もしくは分枝 C_2 - C_7 アルキニル、 C_5 - C_7 シクロアルケニル、 $-(CH_2)_m-Z$ 、または $(CH_2)_q-O-(CH_2)_m-CH_3$ であり；

R_{17} は各々独立にH； $-OR_{21}$ 、 $-OCOR_{21}$ 、 $-COR_{21}$ 、 $-NCOR_{21}$ 、 $-N(R_{21})_2$ 、 $-CON(R_{21})_2$ 、 $-COO$
 R_{21} 、直鎖もしくは分枝 C_1 - C_7 アルキル、直鎖もしくは分枝 C_1 - C_7 モノフルオロアルキル、
 直鎖もしくは分枝 C_1 - C_7 ポリフルオロアルキル、直鎖もしくは分枝 C_2 - C_7 アルケニル、直鎖
 もしくは分枝 C_2 - C_7 アルキニル、 C_5 - C_7 シクロアルケニル、 $-(CH_2)_m-Z$ 、または $(CH_2)_n-O-(C$
 $H_2)_m-CH_3$ であり；

40

R_{18} は直鎖もしくは分枝 C_1 - C_6 アルキル、 $-(CH_2)_m-Z$ 、または $(CH_2)_q-O-(CH_2)_m-CH_3$ であり；

R_{19} は各々独立にH、または直鎖もしくは分枝 C_1 - C_6 アルキルであり；

R_{20} は各々独立に-H、直鎖もしくは分枝 C_1 - C_7 アルキル、モノフルオロアルキルまたはポリフルオロアルキル；直鎖もしくは分枝 C_2 - C_7 アルケニルまたはアルキニル； C_3 - C_7 シクロアルキルまたは C_5 - C_7 シクロアルケニル；-F、-Cl、-Br、または-I； $-NO_2$ ； $-N_3$ ；-CN；-OR

50

$_{21}$ 、 $-\text{OCOR}_{21}$ 、 $-\text{COR}_{21}$ 、 $-\text{NCOR}_{21}$ 、 $-\text{N}(\text{R}_{21})_2$ 、 $\text{CON}(\text{R}_{21})_2$ 、または $-\text{COOR}_{21}$ ；アリールまたはヘテロアリールであるか、あるいは隣接する炭素原子上に存在する2つの R_{20} 基はともに結合してメチレンジオキシ基を形成していてもよく；

ここで、 R_{21} は各々独立に $-\text{H}$ ；直鎖もしくは分枝 C_1 - C_7 アルキル、モノフルオロアルキルまたはポリフルオロアルキル；直鎖もしくは分枝 C_2 - C_7 アルケニルまたはアルキニル； C_3 - C_7 シクロアルキル、 C_5 - C_7 シクロアルケニル、アリール、またはアリール(C_1 - C_6)アルキルであり；

R_{22} は各々独立に H 、 F 、 Cl または C_1 - C_4 直鎖もしくは分枝アルキルであり；

m は各々0ないし4(含む)の整数であり；

n は各々1ないし4(含む)の整数であり；

p は0ないし2(含む)の整数であり；

q は2ないし4(含む)の整数であり；

t は1または2であり；

U は O 、 $-\text{NR}_{16}$ 、 S 、 $\text{C}(\text{R}_{17})_2$ 、または $-\text{NSO}_2\text{R}_{16}$ であり；

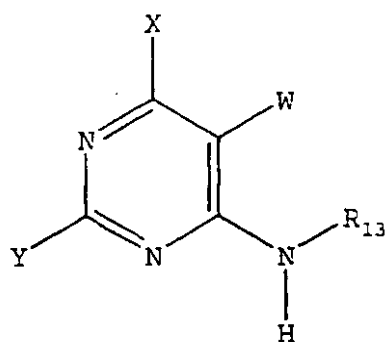
Z は C_3 - C_{10} シクロアルキル、 C_4 - C_7 環状エーテル、 C_4 - C_7 環状チオエーテル、アリール、またはヘテロアリールである}

を有する化合物またはその薬学的に許容し得る塩の、被験体の不安症を治療するのに有効な量を被験体に投与することを含んでなる、不安症を患う被験体の治療方法を提供する。

【0050】

本発明は、構造：

【化225】

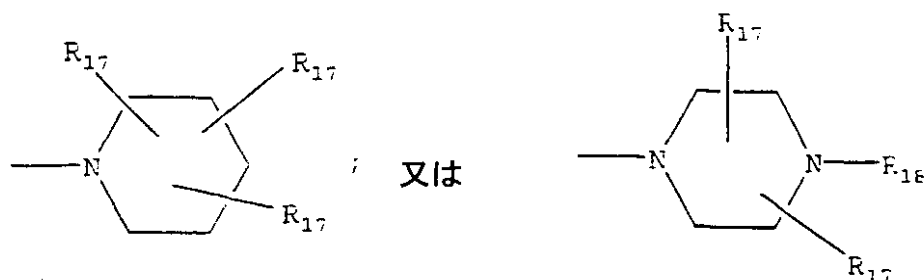


【0051】

{式中、 W は H 、 $-\text{F}$ 、 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{Br}$ 、 $-\text{I}$ 、 CN 、メチル、エチル、プロピル、メトキシまたはエトキシであり；

X は $\text{NR}_{11}\text{R}_{12}$ ；

【化226】



【0052】

であり；

R_{11} は H 、直鎖もしくは分枝 C_1 - C_7 アルキル、 $(\text{CH}_2)_q\text{-O-(CH}_2)_m\text{-CH}_3$ 、アリールまたはアリール(C_1 - C_6)アルキルであり；

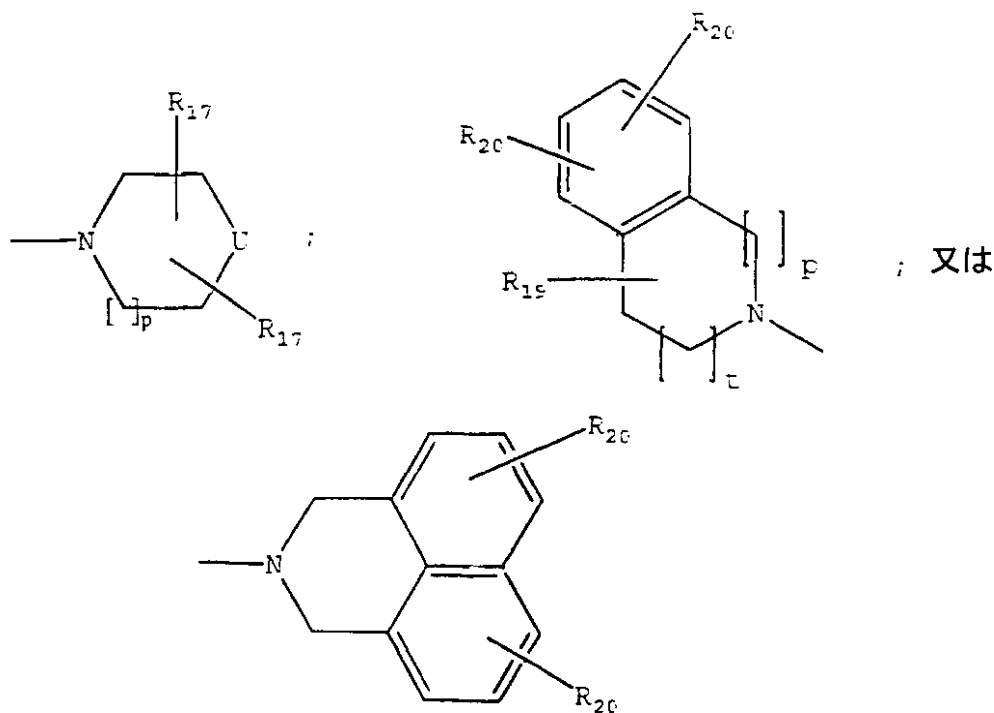
R_{12} は直鎖もしくは分枝 C_1 - C_7 アルキル、 $(\text{CH}_2)_q\text{-O-(CH}_2)_m\text{-CH}_3$ 、または $-(\text{CH}_2)_m\text{-Z}$ であり

;

R_{13} は二環式アルキル環構造、アリールまたはアリール(C_1 - C_6)アルキルであり;

Y は $NR_{14}R_{15}$;

【化 2 2 7】



【0053】

であり;

R_{14} はH、直鎖もしくは分枝 C_1 - C_6 アルキル、 $(CH_2)_q-O-(CH_2)_m-CH_3$ 、 C_3 - C_6 シクロアルキル、または $(C(R_{19})_2)_m-Z$ であり;

R_{15} は直鎖もしくは分枝 C_3 - C_6 アルキル、 $(CH_2)_q-O-(CH_2)_m-CH_3$ 、 C_3 - C_6 シクロアルキル、または $(C(R_{19})_2)_m-Z$ であり;

U はO、 $-NR_{16}$ 、S、 $C(R_{17})_2$ 、または $-NSO_2R_{16}$ であり;

Z は C_3 - C_{10} シクロアルキル、アリール、またはヘテロアリールであり;

R_{16} は直鎖もしくは分枝 C_1 - C_7 アルキル、直鎖もしくは分枝 C_1 - C_7 モノフルオロアルキル、直鎖もしくは分枝 C_1 - C_7 ポリフルオロアルキル、直鎖もしくは分枝 C_2 - C_7 アルケニル、直鎖もしくは分枝 C_2 - C_7 アルキニル、 C_5 - C_7 シクロアルケニル、 $-(CH_2)_m-Z$ 、または $(CH_2)_q-O-(CH_2)_m-CH_3$ であり;

R_{17} は各々独立にH; $-OR_{21}$ 、 $-OCOR_{21}$ 、 $-COR_{21}$ 、 $-NCOR_{21}$ 、 $-N(R_{21})_2$ 、 $-CON(R_{21})_2$ 、 $-COOR_{21}$ 、直鎖もしくは分枝 C_1 - C_7 アルキル、直鎖もしくは分枝 C_1 - C_7 モノフルオロアルキル、直鎖もしくは分枝 C_1 - C_7 ポリフルオロアルキル、直鎖もしくは分枝 C_2 - C_7 アルケニル、直鎖もしくは分枝 C_2 - C_7 アルキニル、 C_5 - C_7 シクロアルケニル、 $-(CH_2)_m-Z$ 、または $(CH_2)_n-O-(CH_2)_m-CH_3$ であり;

R_{18} は直鎖もしくは分枝 C_1 - C_6 アルキル、 $-(CH_2)_m-Z$ 、または $(CH_2)_q-O-(CH_2)_m-CH_3$ であり;

R_{19} は各々独立に H、または直鎖もしくは分枝 C_1 - C_6 アルキルであり;

R_{20} は各々独立に-H; 直鎖もしくは分枝 C_1 - C_7 アルキル、モノフルオロアルキルまたはポリフルオロアルキル; 直鎖もしくは分枝 C_2 - C_7 アルケニルまたはアルキニル; C_3 - C_7 シクロアルキルまたは C_5 - C_7 シクロアルケニル; F、-Cl、-Br、または-I; $-NO_2$; $-N_3$; $-CN$; $-OR_{21}$ 、 $-OCOR_{21}$ 、 $-COR_{21}$ 、 $-NCOR_{21}$ 、 $-N(R_{21})_2$ 、 $-CON(R_{21})_2$ 、または $-COOR_{21}$; アリールまたはヘテロアリールであるか、あるいは隣接する炭素原子上に存在する2つの R_{20} 基はともに結合してメチレンジオキシ基を形成していてもよく;

ここで、 R_{21} は各々独立に-H;直鎖もしくは分枝 C_1 - C_7 アルキル、モノフルオロアルキルまたはポリフルオロアルキル;直鎖もしくは分枝 C_2 - C_7 アルケニルまたはアルキニル; C_3 - C_7 シクロアルキル、 C_5 - C_7 シクロアルケニル、アリール、またはアリール(C_1 - C_6)アルキルであり;

m は各々0ないし4(含む)の整数であり;

n は各々1ないし4(含む)の整数であり;

p は0ないし2(含む)の整数であり;

q は2ないし4(含む)の整数であり;

t は1または2である}

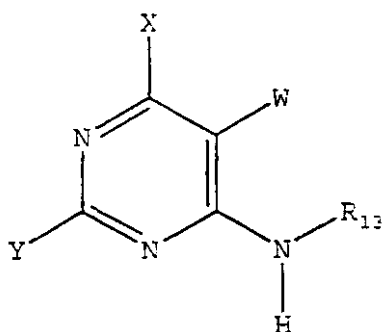
を有する化合物またはその薬学的に許容し得る塩の、被験体の不安症を治療するのに有効な量を被験体に投与することを含んでなる、不安症を患う被験体の治療方法を提供する。

10

【0054】

本発明は、構造

【化228】



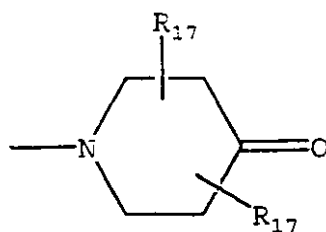
20

【0055】

{式中、 W はH、-F、-Cl、-Br、-I、CN、メチル、エチル、プロピル、メトキシまたはエトキシであり;

ここで、 X は $N(CH_3)_2$ または

【化229】



30

【0056】

であり;

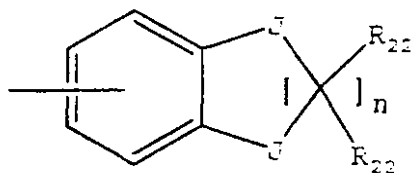
R_{13} はアリール、アダマンチル、ノルアダマンチル、 C_3 - C_{10} シクロアルキル、ヘテロアリール、 Q_1 または Q_2 であり;

40

ここで、アリールは1以上の C_1 - C_{10} 直鎖もしくは分枝アルキル、アリール、ヘテロアリール、または $N(R_{19})$ -Zで置換されていてもよく;

Q_1 は

【化 2 3 0】



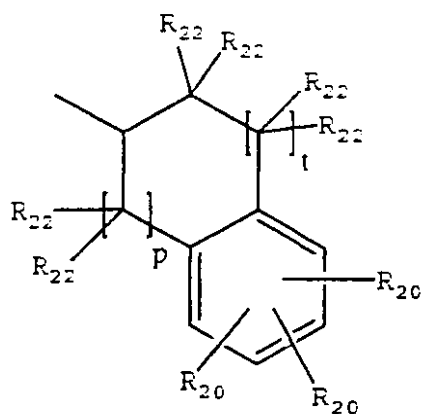
【0 0 5 7】

であり；

 Q_2 は

【化 2 3 1】

10



20

【0 0 5 8】

であり；

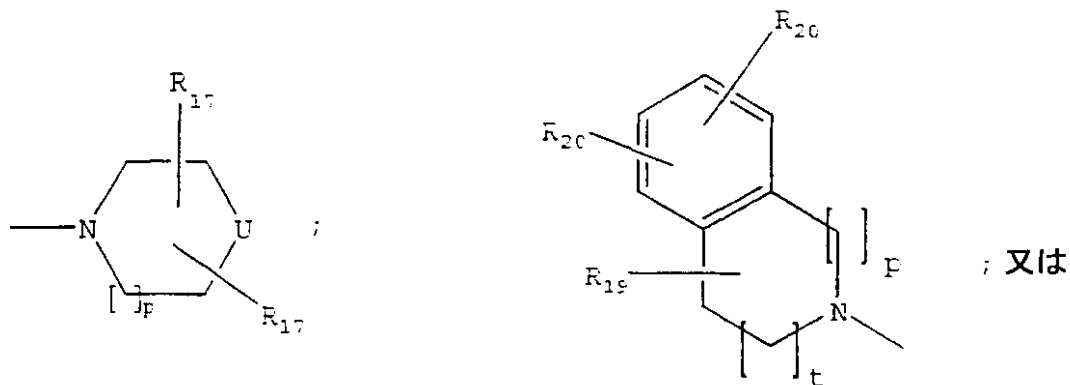
ここで、Jは各々独立にO、S、 $C(R_{22})_2$ または NR_4 であり；

R_4 はH；直鎖もしくは分枝 C_1 - C_7 アルキル、モノフルオロアルキルまたはポリフルオロアルキル；直鎖もしくは分枝 C_2 - C_7 アルケニルまたはアルキニル； C_3 - C_7 シクロアルキル、 C_5 - C_7 シクロアルケニルまたはアリールであり；

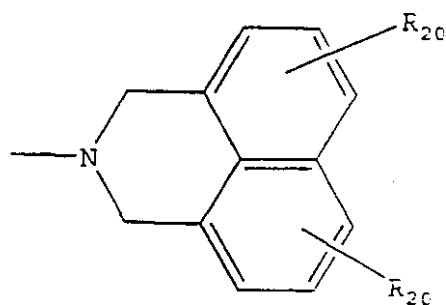
 Y は $NR_{14}R_{15}$ ；

30

【化 2 3 2】



10



20

【0059】

であり；

ここで、 R_{14} はH、直鎖もしくは分枝 C_1 - C_6 アルキル、 $(CH_2)_q-O-(CH_2)_m-CH_3$ 、 C_3 - C_6 シクロアルキル、または $(C(R_{19}))_2-Z$ であり；

R_{15} は直鎖もしくは分枝 C_3 - C_6 アルキル、 $(CH_2)_q-O-(CH_2)_m-CH_3$ 、 C_3 - C_6 シクロアルキル、または $(C(R_{19}))_2-Z$ であり；

UはO、 $-NR_{16}$ 、S、 $C(R_{17})_2$ 、または $-NSO_2R_{16}$ であり；

Zは C_3 - C_{10} シクロアルキル、アリール、またはヘテロアリールであり；

30

R_{16} は直鎖もしくは分枝 C_1 - C_7 アルキル、直鎖もしくは分枝 C_1 - C_7 モノフルオロアルキル、直鎖もしくは分枝 C_1 - C_7 ポリフルオロアルキル、直鎖もしくは分枝 C_2 - C_7 アルケニル、直鎖もしくは分枝 C_2 - C_7 アルキニル、 C_5 - C_7 シクロアルケニル、 $-(CH_2)_m-Z$ 、または $(CH_2)_q-O-(CH_2)_m-CH_3$ であり；

R_{17} は各々独立にH； $-OR_{21}$ 、 $-OCOR_{21}$ 、 $-COR_{21}$ 、 $-NCOR_{21}$ 、 $-N(R_{21})_2$ 、 $-CON(R_{21})_2$ 、 $-COOR_{21}$ 、直鎖もしくは分枝 C_1 - C_7 アルキル、直鎖もしくは分枝 C_1 - C_7 モノフルオロアルキル、直鎖もしくは分枝 C_1 - C_7 ポリフルオロアルキル、直鎖もしくは分枝 C_2 - C_7 アルケニル、直鎖もしくは分枝 C_2 - C_7 アルキニル、 C_5 - C_7 シクロアルケニル、 $-(CH_2)_m-Z$ 、または $(CH_2)_n-O-(CH_2)_m-CH_3$ であり；

R_{18} は直鎖もしくは分枝 C_1 - C_6 アルキル、 $-(CH_2)_m-Z$ 、または $(CH_2)_q-O-(CH_2)_m-CH_3$ であり；

40

R_{19} は各々独立にH、または直鎖もしくは分枝 C_1 - C_6 アルキルであり；

R_{20} は各々独立に-H、直鎖もしくは分枝 C_1 - C_7 アルキル、モノフルオロアルキルまたはポリフルオロアルキル；直鎖もしくは分枝 C_2 - C_7 アルケニルまたはアルキニル； C_3 - C_7 シクロアルキルまたは C_5 - C_7 シクロアルケニル；-F、-Cl、-Br、または-I； $-NO_2$ ； $-N_3$ ；-CN； $-OR_{21}$ 、 $-OCOR_{21}$ 、 $-COR_{21}$ 、 $-NCOR_{21}$ 、 $-N(R_{21})_2$ 、 $CON(R_{21})_2$ 、または $-COOR_{21}$ ；アリールまたはヘテロアリールであるか、あるいは隣接する炭素原子上に存在する2つの R_{20} 基はともに結合してメチレンジオキシ基を形成していてもよく；

ここで、 R_{21} は各々独立に-H；直鎖もしくは分枝 C_1 - C_7 アルキル、モノフルオロアルキルまたはポリフルオロアルキル；直鎖もしくは分枝 C_2 - C_7 アルケニルまたはアルキニル； C_3 -

50

C₇シクロアルキル、C₅-C₇シクロアルケニル、アリール、またはアリール(C₁-C₆)アルキルであり；

R₂₂は各々独立にH、F、ClまたはC₁-C₄直鎖もしくは分枝アルキルであり；

mは各々0ないし4(含む)の整数であり；

nは各々1ないし4(含む)の整数であり；

pは0ないし2(含む)の整数であり；

qは2ないし4(含む)の整数であり；

tは1または2である}

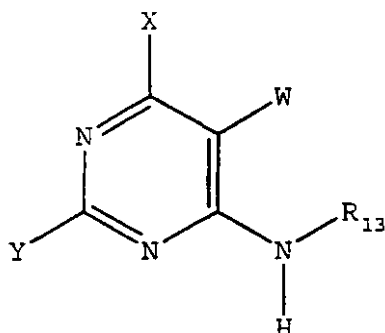
を有する化合物またはその薬学的に許容し得る塩の、被験体の不安症を治療するのに有効な量を被験体に投与することを含んでなる、不安症を患う被験体の治療方法を提供する。

10

【0060】

本発明は、構造

【化233】



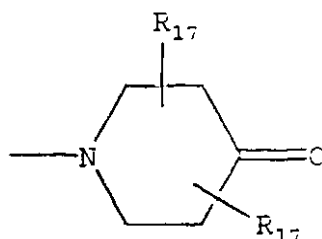
20

【0061】

{式中、WはH、-F、-Cl、-Br、-I、CN、メチル、エチル、プロピル、メトキシまたはエトキシであり；

ここで、XはN(CH₃)₂または

【化234】



30

【0062】

であり；

R₁₃は二環式アルキル環構造、アリールまたはアリール(C₁-C₆)アルキルであり；

40

YはNR₁₄R₁₅であり；

ここで、R₁₄はH、直鎖もしくは分枝C₁-C₆アルキル、(CH₂)_q-O-(CH₂)_m-CH₃、C₃-C₆シクロアルキル、または(C(R₁₉)₂)_m-Zであり；

R₁₅は(C(R₁₉)₂)_m-N(R₁₆)₂であり；

UはO、-NR₁₆、S、C(R₁₇)₂、または-NSO₂R₁₆であり；

ZはC₃-C₁₀シクロアルキル、アリール、またはヘテロアリールであり；

R₁₆は直鎖もしくは分枝C₁-C₇アルキル、直鎖もしくは分枝C₁-C₇モノフルオロアルキル、直鎖もしくは分枝C₁-C₇ポリフルオロアルキル、直鎖もしくは分枝C₂-C₇アルケニル、直鎖もしくは分枝C₂-C₇アルキニル、C₅-C₇シクロアルケニル、-(CH₂)_m-Z、または(CH₂)_q-O-(CH₂)_m-CH₃であり；

50

R_{17} は各々独立にH; $-OR_{21}$ 、 $-OCOR_{21}$ 、 $-COR_{21}$ 、 $-NCOR_{21}$ 、 $-N(R_{21})_2$ 、 $-CON(R_{21})_2$ 、 $-COOR_{21}$ 、直鎖もしくは分枝 C_1 - C_7 アルキル、直鎖もしくは分枝 C_1 - C_7 モノフルオロアルキル、直鎖もしくは分枝 C_1 - C_7 ポリフルオロアルキル、直鎖もしくは分枝 C_2 - C_7 アルケニル、直鎖もしくは分枝 C_2 - C_7 アルキニル、 C_5 - C_7 シクロアルケニル、 $-(CH_2)_m-Z$ 、または $(CH_2)_n-O-(CH_2)_m-CH_3$ であり；

R_{19} は各々独立にH、または直鎖もしくは分枝 C_1 - C_6 アルキルであり；

R_{21} は各々独立に-H;直鎖もしくは分枝 C_1 - C_7 アルキル、モノフルオロアルキルまたはポリフルオロアルキル；直鎖もしくは分枝 C_2 - C_7 アルケニルまたはアルキニル； C_3 - C_7 シクロアルキル、 C_5 - C_7 シクロアルケニル、アリール、またはアリール(C_1 - C_6)アルキルであり；

m は各々0ないし4(含む)の整数であり；

n は各々1ないし4(含む)の整数であり；

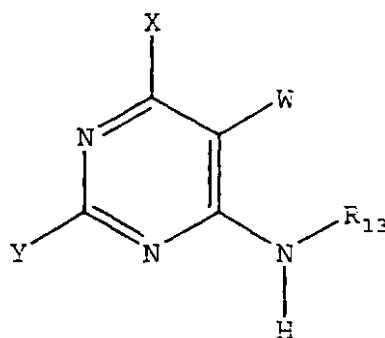
q は2ないし4(含む)の整数である}

を有する化合物またはその薬学的に許容し得る塩の、被験体の不安症を治療するのに有効な量を被験体に投与することを含んでなる、不安症を患う被験体の治療方法を提供する。

【0063】

本発明はまた、薬学的に許容し得る担体と、構造：

【化235】



【0064】

{式中、 W はH、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 CN 、メチル、エチル、プロピル、メトキシまたはエトキシであり；

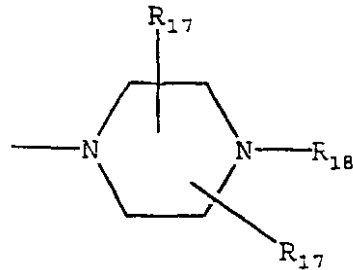
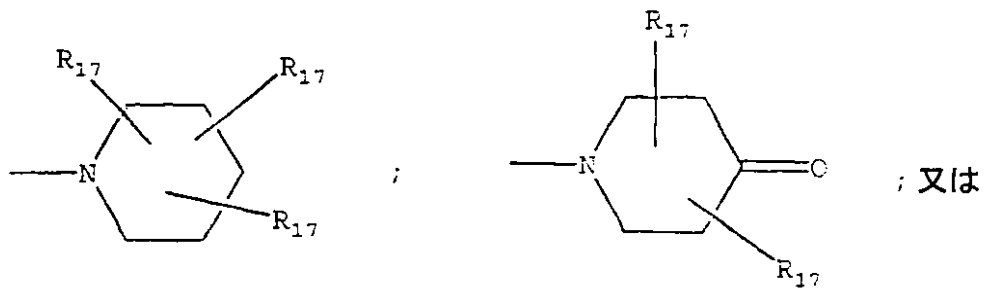
ここで、 X は $NR_{11}R_{12}$ ；

10

20

30

【化 2 3 6】



【0065】

であり；

R_{11} はH、直鎖もしくは分枝 C_1 - C_7 アルキル、 $(CH_2)_q-O-(CH_2)_m-CH_3$ 、アリール、またはアリール(C_1 - C_6)アルキルであり；

R_{12} は直鎖もしくは分枝 C_1 - C_7 アルキル、 $(CH_2)_q-O-(CH_2)_m-CH_3$ 、または $-(CH_2)_m-Z$ であり；

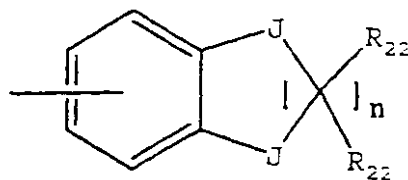
R_{13} は二環式アルキル環構造、アダマンチル、ノルアダマンチル、 C_3 - C_{10} シクロアルキル、ヘテロアリール、アリール、アリール(C_1 - C_6)アルキル、 Q_1 または Q_2 であり；

ここで、アリールは1以上の C_1 - C_{10} 直鎖もしくは分枝アルキル、アリール、ヘテロアリール、または $N(R_{19})-Z$ で置換されていてもよく；

30

 Q_1 は

【化 2 3 7】

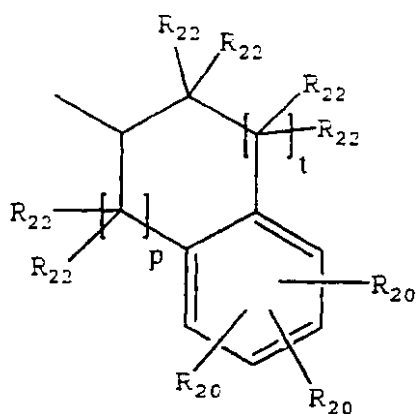


【0066】

であり；

 Q_2 は

【化 2 3 8】



10

【0 0 6 7】

であり；

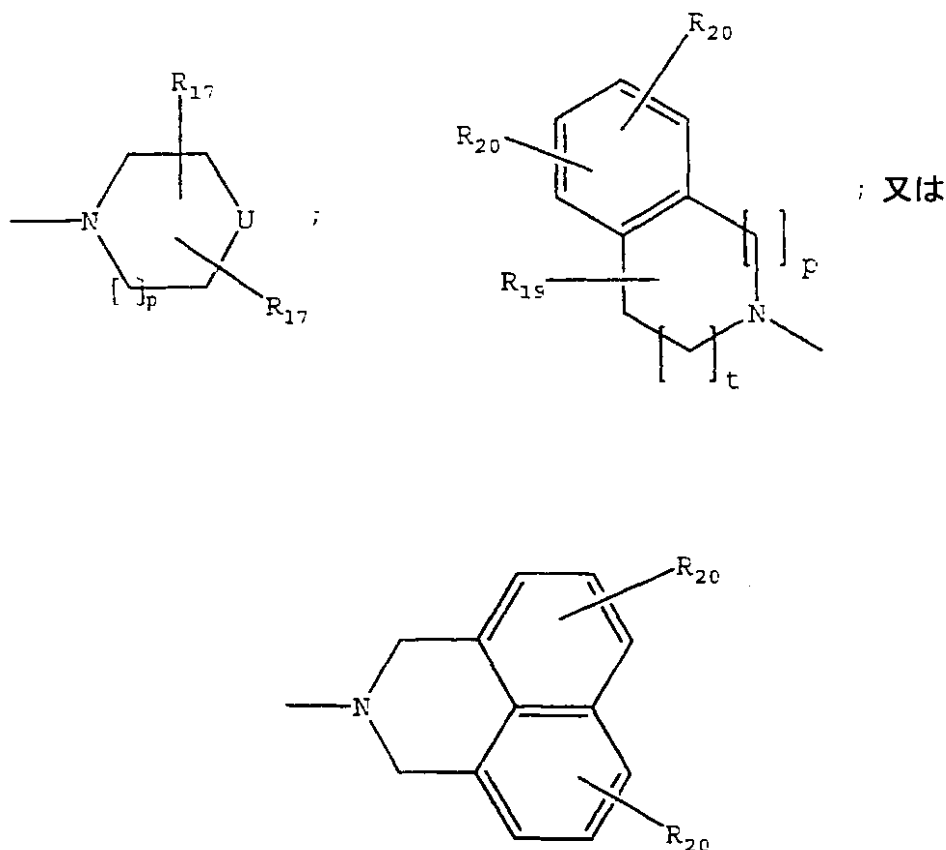
ここで、Jは各々独立にO、S、 $C(R_{22})_2$ または NR_4 であり；

R_4 はH；直鎖もしくは分枝 C_1 - C_7 アルキル、モノフルオロアルキルまたはポリフルオロアルキル；直鎖もしくは分枝 C_2 - C_7 アルケニルまたはアルキニル； C_3 - C_7 シクロアルキル、 C_5 - C_7 シクロアルケニルまたはアリールであり；

Yは $NR_{14}R_{15}$ ；

20

【化 2 3 9】



10

20

【0068】

30

であり；

ここで、 R_{14} はH、直鎖もしくは分枝 C_1 - C_6 アルキル、 $(CH_2)_q-O-(CH_2)_m-CH_3$ 、 C_3 - C_6 シクロアルキル、または $(C(R_{19})_2)_m-Z$ であり；

R_{15} は直鎖もしくは分枝 C_3 - C_6 アルキル、 $(CH_2)_q-O-(CH_2)_m-CH_3$ 、 C_3 - C_6 シクロアルキル、 $(C(R_{19})_2)_mN(R_{16})_2$ または $(C(R_{19})_2)_m-Z$ であり；

R_{16} は直鎖もしくは分枝 C_1 - C_7 アルキル、直鎖もしくは分枝 C_1 - C_7 モノフルオロアルキル、直鎖もしくは分枝 C_1 - C_7 ポリフルオロアルキル、直鎖もしくは分枝 C_2 - C_7 アルケニル、直鎖もしくは分枝 C_2 - C_7 アルキニル、 C_5 - C_7 シクロアルケニル、 $-(CH_2)_m-Z$ 、または $(CH_2)_q-O-(CH_2)_m-CH_3$ であり；

R_{17} は各々独立にH； $-OR_{21}$ 、 $-OCOR_{21}$ 、 $-COR_{21}$ 、 $-NCOR_{21}$ 、 $-N(R_{21})_2$ 、 $-CON(R_{21})_2$ 、 $-COO$
 R_{21} 、直鎖もしくは分枝 C_1 - C_7 アルキル、直鎖もしくは分枝 C_1 - C_7 モノフルオロアルキル、
 直鎖もしくは分枝 C_1 - C_7 ポリフルオロアルキル、直鎖もしくは分枝 C_2 - C_7 アルケニル、直鎖
 もしくは分枝 C_2 - C_7 アルキニル、 C_5 - C_7 シクロアルケニル、 $-(CH_2)_m-Z$ 、または $(CH_2)_n-O-(C$
 $H_2)_m-CH_3$ であり；

40

R_{18} は直鎖もしくは分枝 C_1 - C_6 アルキル、 $-(CH_2)_m-Z$ 、または $(CH_2)_q-O-(CH_2)_m-CH_3$ であり；

R_{19} は各々独立にH、または直鎖もしくは分枝 C_1 - C_6 アルキルであり；

R_{20} は各々独立に-H、直鎖もしくは分枝 C_1 - C_7 アルキル、モノフルオロアルキルまたはポリフルオロアルキル；直鎖もしくは分枝 C_2 - C_7 アルケニルまたはアルキニル； C_3 - C_7 シクロアルキルまたは C_5 - C_7 シクロアルケニル；-F、-Cl、-Br、または-I； $-NO_2$ ； $-N_3$ ；-CN；-OR

50

$_{21}$ 、 $-\text{OCOR}_{21}$ 、 $-\text{COR}_{21}$ 、 $-\text{NCOR}_{21}$ 、 $-\text{N}(\text{R}_{21})_2$ 、 $\text{CON}(\text{R}_{21})_2$ 、または $-\text{COOR}_{21}$ ；アリールまたはヘテロアリールであるか、あるいは隣接する炭素原子上に存在する2つの R_{20} 基はともに結合してメチレンジオキシ基を形成していてもよく；

ここで、 R_{21} は各々独立に $-\text{H}$ ；直鎖もしくは分枝 C_1 - C_7 アルキル、モノフルオロアルキルまたはポリフルオロアルキル；直鎖もしくは分枝 C_2 - C_7 アルケニルまたはアルキニル； C_3 - C_7 シクロアルキル、 C_5 - C_7 シクロアルケニル、アリール、またはアリール(C_1 - C_6)アルキルであり；

R_{22} は各々独立に H 、 F 、 Cl または C_1 - C_4 直鎖もしくは分枝アルキルであり；

m は各々0ないし4(含む)の整数であり；

n は各々1ないし4(含む)の整数であり；

p は0ないし2(含む)の整数であり；

q は2ないし4(含む)の整数であり；

t は1または2であり；

U は O 、 $-\text{NR}_{16}$ 、 S 、 $\text{C}(\text{R}_{17})_2$ 、または $-\text{NSO}_2\text{R}_{16}$ であり；

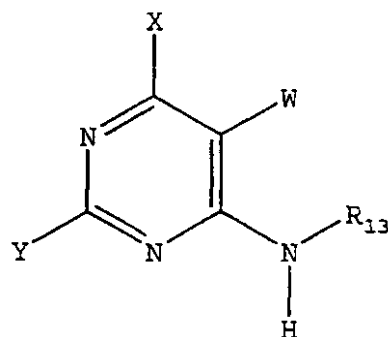
Z は C_3 - C_{10} シクロアルキル、 C_4 - C_7 環状エーテル、 C_4 - C_7 環状チオエーテル、アリール、またはヘテロアリールである}

を有する化合物またはその薬学的に許容し得る塩を含んでなる医薬組成物も提供する。

【0069】

本発明は、薬学的に許容し得る担体と、構造：

【化240】

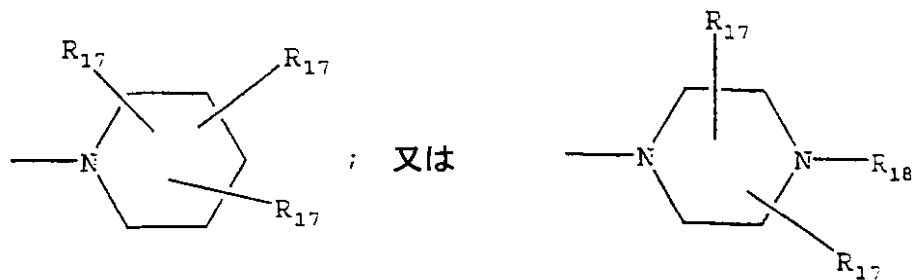


【0070】

{式中、 W は H 、 $-\text{F}$ 、 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{Br}$ 、 $-\text{I}$ 、 CN 、メチル、エチル、プロピル、メトキシまたはエトキシであり；

X は $\text{NR}_{11}\text{R}_{12}$ ；

【化241】



【0071】

であり；

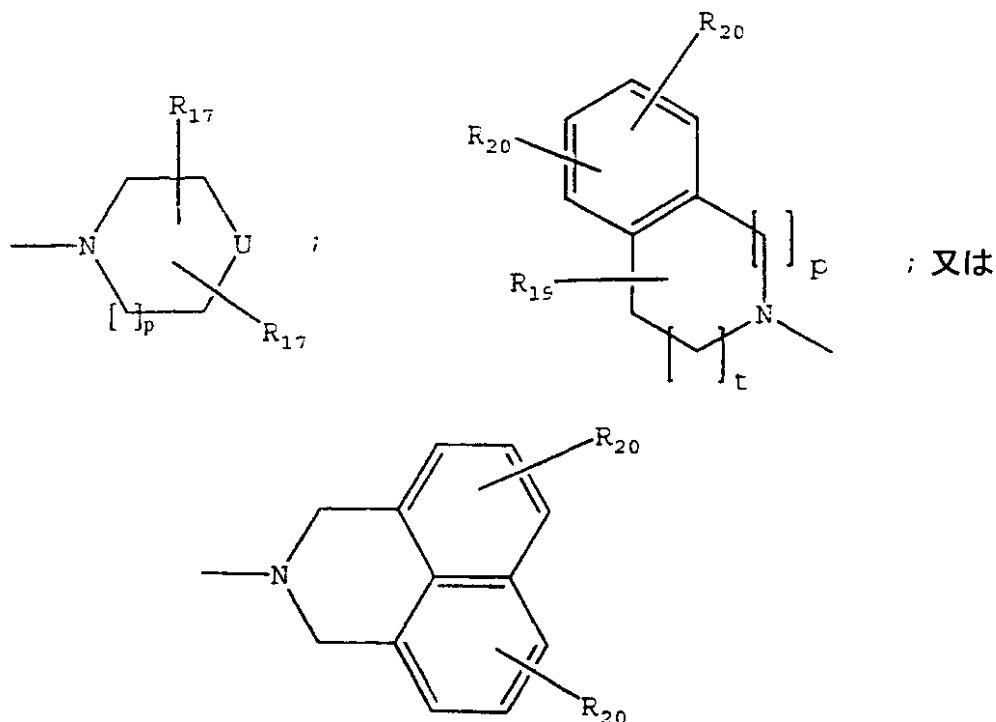
R_{11} は H 、直鎖もしくは分枝 C_1 - C_7 アルキル、 $(\text{CH}_2)_q\text{-O-(CH}_2)_m\text{-CH}_3$ 、アリールまたはアリール(C_1 - C_6)アルキルであり；

R_{12} は直鎖もしくは分枝 C_1 - C_7 アルキル、 $(\text{CH}_2)_q\text{-O-(CH}_2)_m\text{-CH}_3$ 、または $-(\text{CH}_2)_m\text{-Z}$ であり；

R_{13} は二環式アルキル環構造、アリールまたはアリール(C_1 - C_6)アルキルであり；

Y は $NR_{14}R_{15}$ ；

【化 2 4 2】



【0072】

であり；

R_{14} はH、直鎖もしくは分枝 C_1 - C_6 アルキル、 $(CH_2)_q-O-(CH_2)_m-CH_3$ 、 C_3 - C_6 シクロアルキル、または $(C(R_{19})_2)_m-Z$ であり；

R_{15} は直鎖もしくは分枝 C_3 - C_6 アルキル、 $(CH_2)_q-O-(CH_2)_m-CH_3$ 、 C_3 - C_6 シクロアルキル、または $(C(R_{19})_2)_m-Z$ であり；

U はO、 $-NR_{16}$ 、S、 $C(R_{17})_2$ 、または $-NSO_2R_{16}$ であり；

Z は C_3 - C_{10} シクロアルキル、アリール、またはヘテロアリールであり；

R_{16} は直鎖もしくは分枝 C_1 - C_7 アルキル、直鎖もしくは分枝 C_1 - C_7 モノフルオロアルキル、直鎖もしくは分枝 C_1 - C_7 ポリフルオロアルキル、直鎖もしくは分枝 C_2 - C_7 アルケニル、直鎖もしくは分枝 C_2 - C_7 アルキニル、 C_5 - C_7 シクロアルケニル、 $-(CH_2)_m-Z$ 、または $(CH_2)_q-O-(CH_2)_m-CH_3$ であり；

R_{17} は各々独立にH； $-OR_{21}$ 、 $-OCOR_{21}$ 、 $-COR_{21}$ 、 $-NCOR_{21}$ 、 $-N(R_{21})_2$ 、 $-CON(R_{21})_2$ 、 $-COOR_{21}$ 、直鎖もしくは分枝 C_1 - C_7 アルキル、直鎖もしくは分枝 C_1 - C_7 モノフルオロアルキル、直鎖もしくは分枝 C_1 - C_7 ポリフルオロアルキル、直鎖もしくは分枝 C_2 - C_7 アルケニル、直鎖もしくは分枝 C_2 - C_7 アルキニル、 C_5 - C_7 シクロアルケニル、 $-(CH_2)_m-Z$ 、または $(CH_2)_n-O-(CH_2)_m-CH_3$ であり；

R_{18} は直鎖もしくは分枝 C_1 - C_6 アルキル、 $-(CH_2)_m-Z$ 、または $(CH_2)_q-O-(CH_2)_m-CH_3$ であり；

R_{19} は各々独立に H、または直鎖もしくは分枝 C_1 - C_6 アルキルであり；

R_{20} は各々独立に-H；直鎖もしくは分枝 C_1 - C_7 アルキル、モノフルオロアルキルまたはポリフルオロアルキル；直鎖もしくは分枝 C_2 - C_7 アルケニルまたはアルキニル； C_3 - C_7 シクロアルキルまたは C_5 - C_7 シクロアルケニル；F、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、または $-I$ ； $-NO_2$ ； $-N_3$ ； $-CN$ ； $-OR_{21}$ 、 $-OCOR_{21}$ 、 $-COR_{21}$ 、 $-NCOR_{21}$ 、 $-N(R_{21})_2$ 、 $-CON(R_{21})_2$ 、または $-COOR_{21}$ ；アリールまたはヘテロアリールであるか、あるいは隣接する炭素原子上に存在する2つの R_{20} 基はともに結合してメチレンジオキシ基を形成していてもよく；

ここで、 R_{21} は各々独立に-H；直鎖もしくは分枝 C_1 - C_7 アルキル、モノフルオロアルキル

10

20

30

40

50

またはポリフルオロアルキル；直鎖もしくは分枝 C_2 - C_7 アルケニルまたはアルキニル； C_3 - C_7 シクロアルキル、 C_5 - C_7 シクロアルケニル、アリール、またはアリール(C_1 - C_6)アルキルであり；

mは各々0ないし4(含む)の整数であり；

nは各々1ないし4(含む)の整数であり；

pは0ないし2(含む)の整数であり；

qは2ないし4(含む)の整数であり；

tは1または2である}

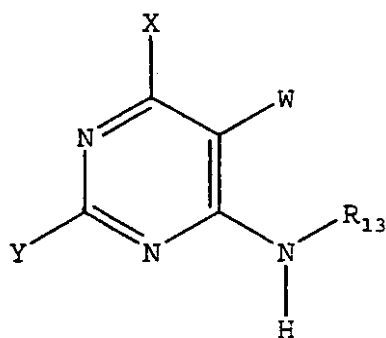
を有する化合物またはその薬学的に許容し得る塩を含んでなる医薬組成物を提供する。

【0073】

10

本発明は、構造

【化243】



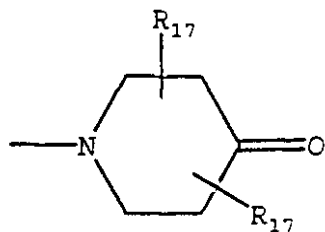
20

【0074】

{式中、WはH、-F、-Cl、-Br、-I、CN、メチル、エチル、プロピル、メトキシまたはエトキシであり；

ここで、Xは $N(CH_3)_2$ または

【化244】



30

【0075】

であり；

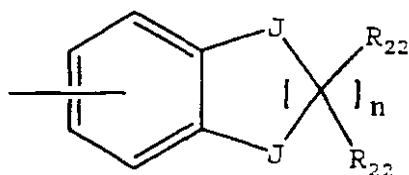
R_{13} はアリール、アダマンチル、ノルアダマンチル、 C_3 - C_{10} シクロアルキル、ヘテロアリール、 Q_1 または Q_2 であり；

ここで、アリールは1以上の C_1 - C_{10} 直鎖もしくは分枝アルキル、アリール、ヘテロアリール、または $N(R_{19})$ -Zで置換されていてもよく；

40

Q_1 は

【化245】



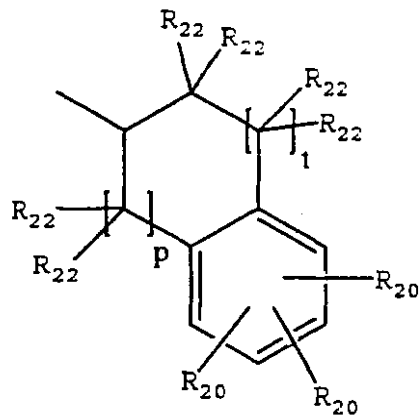
【0076】

50

であり；

Q_2 は

【化 2 4 6】



10

【0077】

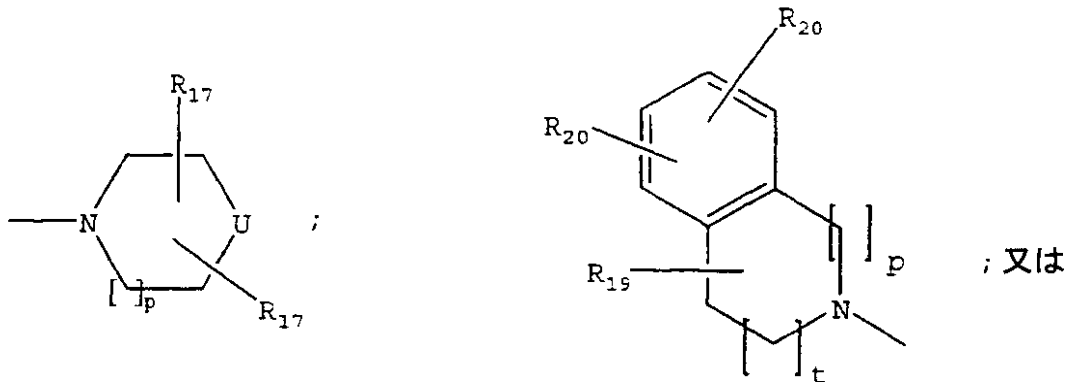
であり；

ここで、Jは各々独立に0、S、 $C(R_{22})_2$ または NR_4 であり；

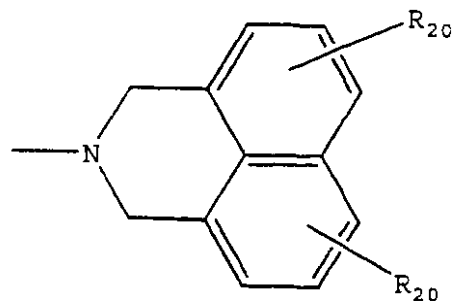
R_4 はH；直鎖もしくは分枝 C_1 - C_7 アルキル、モノフルオロアルキルまたはポリフルオロアルキル；直鎖もしくは分枝 C_2 - C_7 アルケニルまたはアルキニル； C_3 - C_7 シクロアルキル、 C_5 - C_7 シクロアルケニルまたはアリールであり；

Yは $NR_{14}R_{15}$ ；

【化 2 4 7】



30



40

【0078】

であり；

ここで、 R_{14} はH、直鎖もしくは分枝 C_1 - C_6 アルキル、 $(CH_2)_q-O-(CH_2)_m-CH_3$ 、 C_3 - C_6 シクロアルキル、または $(C(R_{19}))_m-Z$ であり；

R_{15} は直鎖もしくは分枝 C_3 - C_6 アルキル、 $(CH_2)_q-O-(CH_2)_m-CH_3$ 、 C_3 - C_6 シクロアルキル、または $(C(R_{19}))_m-Z$ であり；

50

UはO、-NR₁₆、S、C(R₁₇)₂、または-NSO₂R₁₆であり；

ZはC₃-C₁₀シクロアルキル、アリール、またはヘテロアリールであり；

R₁₆は直鎖もしくは分枝C₁-C₇アルキル、直鎖もしくは分枝C₁-C₇モノフルオロアルキル、直鎖もしくは分枝C₁-C₇ポリフルオロアルキル、直鎖もしくは分枝C₂-C₇アルケニル、直鎖もしくは分枝C₂-C₇アルキニル、C₅-C₇シクロアルケニル、-(CH₂)_m-Z、または(CH₂)_q-O-(CH₂)_m-CH₃であり；

R₁₇は各々独立にH；-OR₂₁、-OCOR₂₁、-COR₂₁、-NCOR₂₁、-N(R₂₁)₂、-CON(R₂₁)₂、-COOR₂₁、直鎖もしくは分枝C₁-C₇アルキル、直鎖もしくは分枝C₁-C₇モノフルオロアルキル、直鎖もしくは分枝C₁-C₇ポリフルオロアルキル、直鎖もしくは分枝C₂-C₇アルケニル、直鎖もしくは分枝C₂-C₇アルキニル、C₅-C₇シクロアルケニル、-(CH₂)_m-Z、または(CH₂)_n-O-(CH₂)_m-CH₃であり；

R₁₈は直鎖もしくは分枝C₁-C₆アルキル、-(CH₂)_m-Z、または(CH₂)_q-O-(CH₂)_m-CH₃であり；

R₁₉は各々独立にH、または直鎖もしくは分枝C₁-C₆アルキルであり；

R₂₀は各々独立に-H、直鎖もしくは分枝C₁-C₇アルキル、モノフルオロアルキルまたはポリフルオロアルキル；直鎖もしくは分枝C₂-C₇アルケニルまたはアルキニル；C₃-C₇シクロアルキルまたはC₅-C₇シクロアルケニル；-F、-Cl、-Br、または-I；-NO₂；-N₃；-CN；-OR₂₁、-OCOR₂₁、-COR₂₁、-NCOR₂₁、-N(R₂₁)₂、CON(R₂₁)₂、または-COOR₂₁；アリールまたはヘテロアリールであるか、あるいは隣接する炭素原子上に存在する2つのR₂₀基はともに結合してメチレンジオキシ基を形成していてもよく；

ここで、R₂₁は各々独立に-H；直鎖もしくは分枝C₁-C₇アルキル、モノフルオロアルキルまたはポリフルオロアルキル；直鎖もしくは分枝C₂-C₇アルケニルまたはアルキニル；C₃-C₇シクロアルキル、C₅-C₇シクロアルケニル、アリール、またはアリール(C₁-C₆)アルキルであり；

R₂₂は各々独立にH、F、ClまたはC₁-C₄直鎖もしくは分枝アルキルであり；

mは各々0ないし4(含む)の整数であり；

nは各々1ないし4(含む)の整数であり；

pは0ないし2(含む)の整数であり；

qは2ないし4(含む)の整数であり；

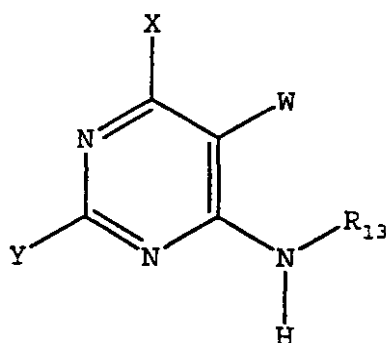
tは1または2である}

を有する化合物またはその薬学的に許容し得る塩を含んでなる医薬組成物を提供する。

【0079】

本発明は、薬学的に許容し得る担体と、構造

【化248】



【0080】

{式中、WはH、-F、-Cl、-Br、-I、CN、メチル、エチル、プロピル、メトキシまたはエトキシであり；

ここで、XはN(CH₃)₂または

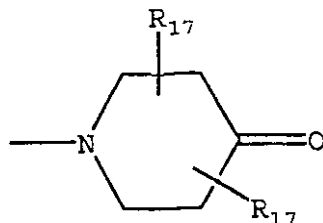
10

20

30

40

【化 2 4 9】



【0081】

10

であり；

R_{13} は二環式アルキル環構造、アリールまたはアリール(C_1 - C_6)アルキルであり；

Y は $NR_{14}R_{15}$ であり；

ここで、 R_{14} はH、直鎖もしくは分枝 C_1 - C_6 アルキル、 $(CH_2)_q-O-(CH_2)_m-CH_3$ 、 C_3 - C_6 シクロアルキル、または $(C(R_{19})_2)_m-Z$ であり；

R_{15} は $(C(R_{19})_2)_m-N(R_{16})_2$ であり；

U はO、 $-NR_{16}$ 、S、 $C(R_{17})_2$ 、または $-NSO_2R_{16}$ であり；

Z は C_3 - C_{10} シクロアルキル、アリール、またはヘテロアリールであり；

R_{16} は直鎖もしくは分枝 C_1 - C_7 アルキル、直鎖もしくは分枝 C_1 - C_7 モノフルオロアルキル、直鎖もしくは分枝 C_1 - C_7 ポリフルオロアルキル、直鎖もしくは分枝 C_2 - C_7 アルケニル、直鎖もしくは分枝 C_2 - C_7 アルキニル、 C_5 - C_7 シクロアルケニル、 $-(CH_2)_m-Z$ 、または $(CH_2)_q-O-(CH_2)_m-CH_3$ であり；

20

R_{17} は各々独立にH； $-OR_{21}$ 、 $-OCOR_{21}$ 、 $-COR_{21}$ 、 $-NCOR_{21}$ 、 $-N(R_{21})_2$ 、 $-CON(R_{21})_2$ 、 $-COOR_{21}$ 、直鎖もしくは分枝 C_1 - C_7 アルキル、直鎖もしくは分枝 C_1 - C_7 モノフルオロアルキル、直鎖もしくは分枝 C_1 - C_7 ポリフルオロアルキル、直鎖もしくは分枝 C_2 - C_7 アルケニル、直鎖もしくは分枝 C_2 - C_7 アルキニル、 C_5 - C_7 シクロアルケニル、 $-(CH_2)_m-Z$ 、または $(CH_2)_n-O-(CH_2)_m-CH_3$ であり；

R_{19} は各々独立にH、または直鎖もしくは分枝 C_1 - C_6 アルキルであり；

R_{21} は各々独立に-H；直鎖もしくは分枝 C_1 - C_7 アルキル、モノフルオロアルキルまたはポリフルオロアルキル；直鎖もしくは分枝 C_2 - C_7 アルケニルまたはアルキニル； C_3 - C_7 シクロアルキル、 C_5 - C_7 シクロアルケニル、アリール、またはアリール(C_1 - C_6)アルキルであり；

30

m は各々0ないし4(含む)の整数であり；

n は各々1ないし4(含む)の整数であり；

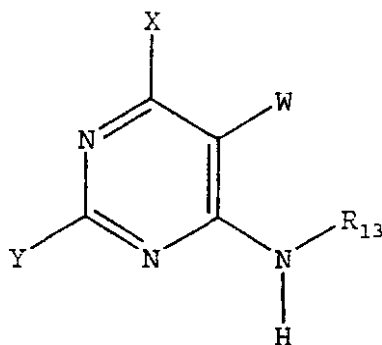
q は2ないし4(含む)の整数である}

を有する化合物またはその薬学的に許容し得る塩を含んでなる医薬組成物を提供する。

【0082】

本発明は、構造

【化 2 5 0】



40

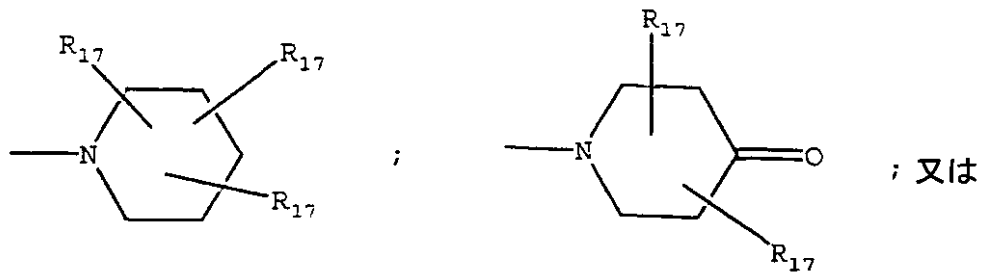
【0083】

50

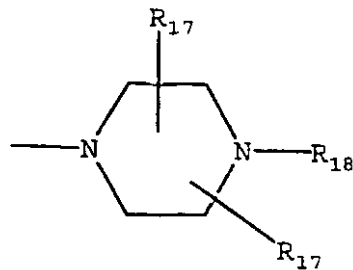
{式中、WはH、-F、-Cl、-Br、-I、CN、メチル、エチル、プロピル、メトキシまたはエトキシであり；

ここで、Xは $\text{NR}_{11}\text{R}_{12}$ ；

【化 2 5 1】



10



20

【0084】

であり；

R_{11} はH、直鎖もしくは分枝 C_1 - C_7 アルキル、 $(\text{CH}_2)_q\text{-O-(CH}_2)_m\text{-CH}_3$ 、アリール、またはアリール(C_1 - C_6)アルキルであり；

R_{12} は直鎖もしくは分枝 C_1 - C_7 アルキル、 $(\text{CH}_2)_q\text{-O-(CH}_2)_m\text{-CH}_3$ 、または $-(\text{CH}_2)_m\text{-Z}$ であり；

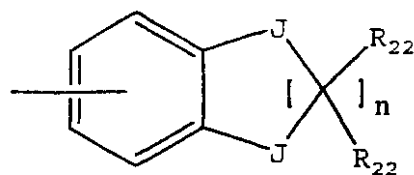
R_{13} は二環式アルキル環構造、アダマンチル、ノルアダマンチル、 C_3 - C_{10} シクロアルキル、ヘテロアリール、アリール、アリール(C_1 - C_6)アルキル、 Q_1 または Q_2 であり；

30

ここで、アリールは1以上の C_1 - C_{10} 直鎖もしくは分枝アルキル、アリール、ヘテロアリール、または $\text{N(R}_{19})\text{-Z}$ で置換されていてもよく；

Q_1 は

【化 2 5 2】



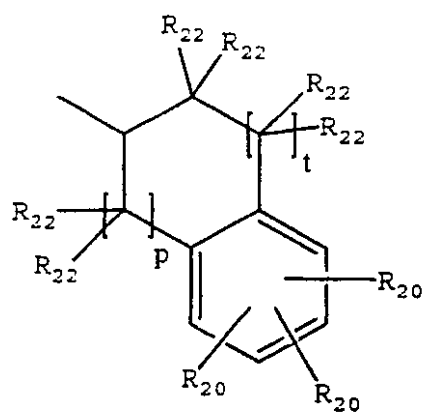
40

【0085】

であり；

Q_2 は

【化 2 5 3】



10

【0086】

であり；

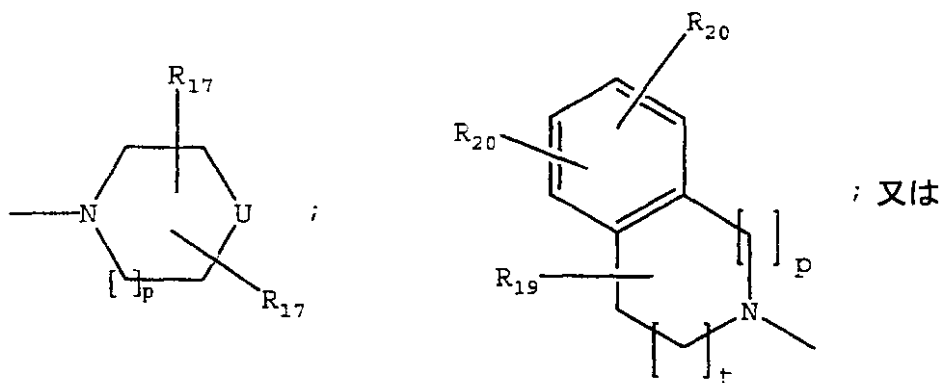
ここで、Jは各々独立にO、S、 $C(R_{22})_2$ または NR_4 であり；

R_4 はH；直鎖もしくは分枝 C_1 - C_7 アルキル、モノフルオロアルキルまたはポリフルオロアルキル；直鎖もしくは分枝 C_2 - C_7 アルケニルまたはアルキニル； C_3 - C_7 シクロアルキル、 C_5 - C_7 シクロアルケニルまたはアリールであり；

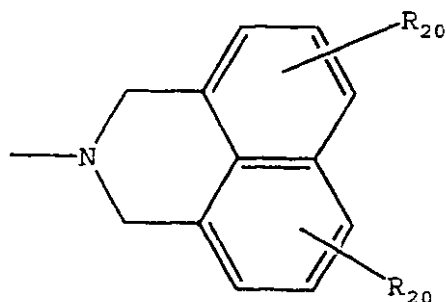
Yは $NR_{14}R_{15}$ ；

20

【化 2 5 4】



10



20

【0087】

30

であり；

ここで、 R_{14} はH、直鎖もしくは分枝 C_1 - C_6 アルキル、 $(CH_2)_q-O-(CH_2)_m-CH_3$ 、 C_3 - C_6 シクロアルキル、または $(C(R_{19}))_m-Z$ であり；

R_{15} は直鎖もしくは分枝 C_3 - C_6 アルキル、 $(CH_2)_q-O-(CH_2)_m-CH_3$ 、 C_3 - C_6 シクロアルキル、 $(C(R_{19}))_mN(R_{16})_2$ または $(C(R_{19}))_m-Z$ であり；

R_{16} は直鎖もしくは分枝 C_1 - C_7 アルキル、直鎖もしくは分枝 C_1 - C_7 モノフルオロアルキル、直鎖もしくは分枝 C_1 - C_7 ポリフルオロアルキル、直鎖もしくは分枝 C_2 - C_7 アルケニル、直鎖もしくは分枝 C_2 - C_7 アルキニル、 C_5 - C_7 シクロアルケニル、 $-(CH_2)_m-Z$ 、または $(CH_2)_q-O-(CH_2)_m-CH_3$ であり；

R_{17} は各々独立にH； $-OR_{21}$ 、 $-OCOR_{21}$ 、 $-COR_{21}$ 、 $-NCOR_{21}$ 、 $-N(R_{21})_2$ 、 $-CON(R_{21})_2$ 、 $-COO$ 40
 R_{21} 、直鎖もしくは分枝 C_1 - C_7 アルキル、直鎖もしくは分枝 C_1 - C_7 モノフルオロアルキル、直鎖もしくは分枝 C_1 - C_7 ポリフルオロアルキル、直鎖もしくは分枝 C_2 - C_7 アルケニル、直鎖もしくは分枝 C_2 - C_7 アルキニル、 C_5 - C_7 シクロアルケニル、 $-(CH_2)_m-Z$ 、または $(CH_2)_n-O-(CH_2)_m-CH_3$ であり；

R_{18} は直鎖もしくは分枝 C_1 - C_6 アルキル、 $-(CH_2)_m-Z$ 、または $(CH_2)_q-O-(CH_2)_m-CH_3$ であり；

R_{19} は各々独立にH、または直鎖もしくは分枝 C_1 - C_6 アルキルであり；

R_{20} は各々独立に-H、直鎖もしくは分枝 C_1 - C_7 アルキル、モノフルオロアルキルまたはポリフルオロアルキル；直鎖もしくは分枝 C_2 - C_7 アルケニルまたはアルキニル； C_3 - C_7 シクロアルキルまたは C_5 - C_7 シクロアルケニル；-F、-Cl、-Br、または-I； $-NO_2$ ； $-N_3$ ；-CN；-OR 50

$_{21}$ 、 $-\text{OCOR}_{21}$ 、 $-\text{COR}_{21}$ 、 $-\text{NCOR}_{21}$ 、 $-\text{N}(\text{R}_{21})_2$ 、 $\text{CON}(\text{R}_{21})_2$ 、または $-\text{COOR}_{21}$ ；アリールまたはヘテロアリールであるか、あるいは隣接する炭素原子上に存在する2つの R_{20} 基はともに結合してメチレンジオキシ基を形成していてもよく；

ここで、 R_{21} は各々独立に $-\text{H}$ ；直鎖もしくは分枝 C_1 - C_7 アルキル、モノフルオロアルキルまたはポリフルオロアルキル；直鎖もしくは分枝 C_2 - C_7 アルケニルまたはアルキニル； C_3 - C_7 シクロアルキル、 C_5 - C_7 シクロアルケニル、アリール、またはアリール(C_1 - C_6)アルキルであり；

R_{22} は各々独立に H 、 F 、 Cl または C_1 - C_4 直鎖もしくは分枝アルキルであり；

m は各々0ないし4(含む)の整数であり；

n は各々1ないし4(含む)の整数であり；

p は0ないし2(含む)の整数であり；

q は2ないし4(含む)の整数であり；

t は1または2であり；

U は O 、 $-\text{NR}_{16}$ 、 S 、 $\text{C}(\text{R}_{17})_2$ 、または $-\text{NSO}_2\text{R}_{16}$ であり；

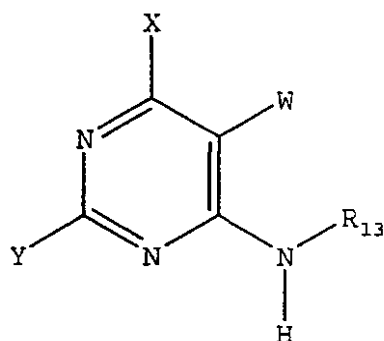
Z は C_3 - C_{10} シクロアルキル、 C_4 - C_7 環状エーテル、 C_4 - C_7 環状チオエーテル、アリール、またはヘテロアリールである}

を有する化合物またはその薬学的に許容し得る塩を提供する。

【0088】

本発明は、構造：

【化255】

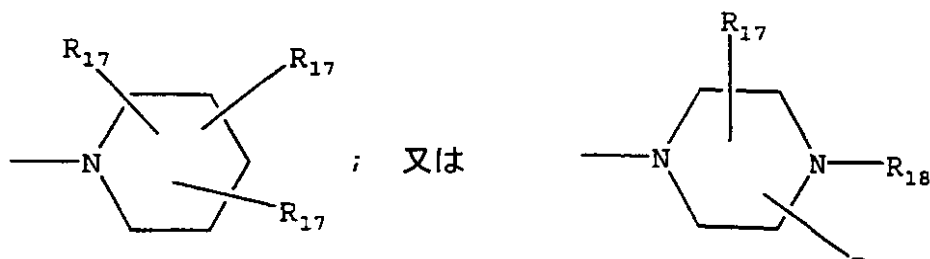


【0089】

{式中、 W は H 、 $-\text{F}$ 、 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{Br}$ 、 $-\text{I}$ 、 CN 、メチル、エチル、プロピル、メトキシまたはエトキシであり；

X は $\text{NR}_{11}\text{R}_{12}$ ；

【化256】



【0090】

であり；

R_{11} は H 、直鎖もしくは分枝 C_1 - C_7 アルキル、 $(\text{CH}_2)_q\text{-O-(CH}_2)_m\text{-CH}_3$ 、アリールまたはアリール(C_1 - C_6)アルキルであり；

R_{12} は直鎖もしくは分枝 C_1 - C_7 アルキル、 $(\text{CH}_2)_q\text{-O-(CH}_2)_m\text{-CH}_3$ 、または $-(\text{CH}_2)_m\text{-Z}$ であり

【化 2 5 7】



50

ここで、 R_{21} は各々独立に-H;直鎖もしくは分枝 C_1 - C_7 アルキル、モノフルオロアルキルまたはポリフルオロアルキル;直鎖もしくは分枝 C_2 - C_7 アルケニルまたはアルキニル; C_3 - C_7 シクロアルキル、 C_5 - C_7 シクロアルケニル、アリール、またはアリール(C_1 - C_6)アルキルであり;

m は各々0ないし4(含む)の整数であり;

n は各々1ないし4(含む)の整数であり;

p は0ないし2(含む)の整数であり;

q は2ないし4(含む)の整数であり;

t は1または2である}

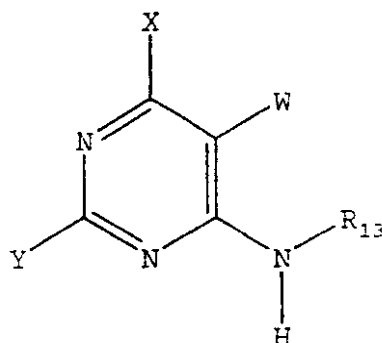
を有する化合物またはその薬学的に許容し得る塩を提供する。

10

【0092】

本発明は、構造

【化258】



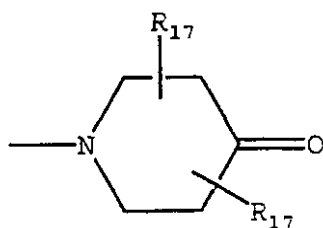
20

【0093】

{式中、 W はH、-F、-Cl、-Br、-I、CN、メチル、エチル、プロピル、メトキシまたはエトキシであり;

ここで、 X は $N(CH_3)_2$ または

【化259】



30

【0094】

であり;

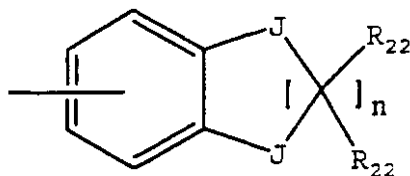
R_{13} はアリール、アダマンチル、ノルアダマンチル、 C_3 - C_{10} シクロアルキル、ヘテロアリール、 Q_1 または Q_2 であり;

40

ここで、アリールは1以上の C_1 - C_{10} 直鎖もしくは分枝アルキル、アリール、ヘテロアリール、または $N(R_{19})$ -Zで置換されていてもよく;

Q_1 は

【化260】



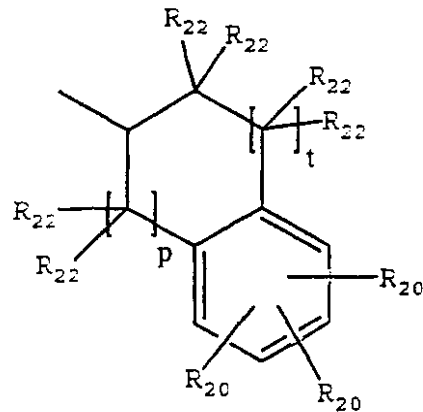
50

【0095】

であり；

 Q_2 は

【化261】



10

【0096】

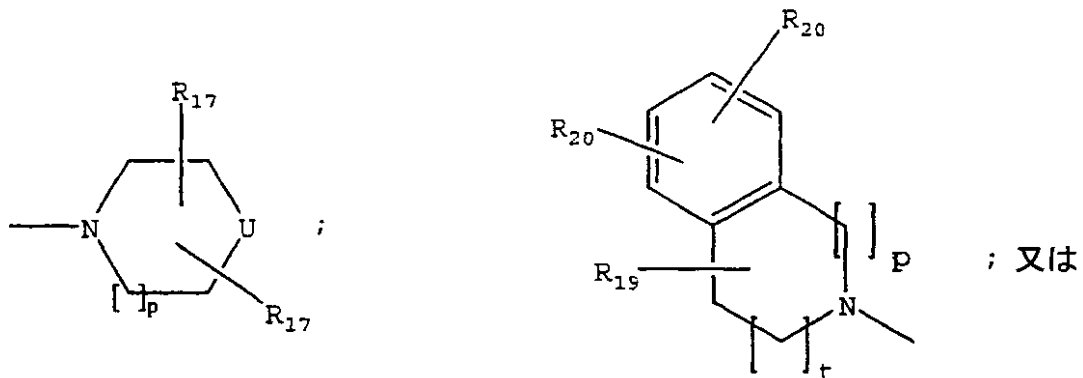
であり；

ここで、 J は各々独立に0、S、 $C(R_{22})_2$ または NR_4 であり；

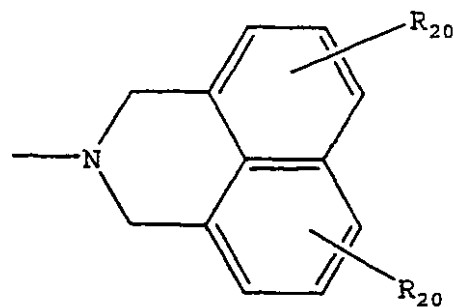
R_4 はH；直鎖もしくは分枝 C_1 - C_7 アルキル、モノフルオロアルキルまたはポリフルオロアルキル；直鎖もしくは分枝 C_2 - C_7 アルケニルまたはアルキニル； C_3 - C_7 シクロアルキル、 C_5 - C_7 シクロアルケニルまたはアリールであり；

 Y は $NR_{14}R_{15}$ ；

【化262】



30



40

【0097】

であり；

ここで、 R_{14} はH、直鎖もしくは分枝 C_1 - C_6 アルキル、 $(CH_2)_q-O-(CH_2)_m-CH_3$ 、 C_3 - C_6 シクロアルキル、または $(C(R_{19})_2)_m-Z$ であり；

R_{15} は直鎖もしくは分枝 C_3 - C_6 アルキル、 $(CH_2)_q-O-(CH_2)_m-CH_3$ 、 C_3 - C_6 シクロアルキル、

50

または $(C(R_{19})_2)_m-Z$ であり；

UはO、 $-NR_{16}$ 、S、 $C(R_{17})_2$ 、または $-NSO_2R_{16}$ であり；

Zは C_3-C_{10} シクロアルキル、アリール、またはヘテロアリールであり；

R_{16} は直鎖もしくは分枝 C_1-C_7 アルキル、直鎖もしくは分枝 C_1-C_7 モノフルオロアルキル、直鎖もしくは分枝 C_1-C_7 ポリフルオロアルキル、直鎖もしくは分枝 C_2-C_7 アルケニル、直鎖もしくは分枝 C_2-C_7 アルキニル、 C_5-C_7 シクロアルケニル、 $-(CH_2)_m-Z$ 、または $(CH_2)_q-O-(CH_2)_m-CH_3$ であり；

R_{17} は各々独立にH； $-OR_{21}$ 、 $-OCOR_{21}$ 、 $-COR_{21}$ 、 $-NCOR_{21}$ 、 $-N(R_{21})_2$ 、 $-CON(R_{21})_2$ 、 $-COOR_{21}$ 、直鎖もしくは分枝 C_1-C_7 アルキル、直鎖もしくは分枝 C_1-C_7 モノフルオロアルキル、直鎖もしくは分枝 C_1-C_7 ポリフルオロアルキル、直鎖もしくは分枝 C_2-C_7 アルケニル、直鎖もしくは分枝 C_2-C_7 アルキニル、 C_5-C_7 シクロアルケニル、 $-(CH_2)_m-Z$ 、または $(CH_2)_n-O-(CH_2)_m-CH_3$ であり；

R_{18} は直鎖もしくは分枝 C_1-C_6 アルキル、 $-(CH_2)_m-Z$ 、または $(CH_2)_q-O-(CH_2)_m-CH_3$ であり；

R_{19} は各々独立にH、または直鎖もしくは分枝 C_1-C_6 アルキルであり；

R_{20} は各々独立に-H、直鎖もしくは分枝 C_1-C_7 アルキル、モノフルオロアルキルまたはポリフルオロアルキル；直鎖もしくは分枝 C_2-C_7 アルケニルまたはアルキニル； C_3-C_7 シクロアルキルまたは C_5-C_7 シクロアルケニル；-F、-Cl、-Br、または-I； $-NO_2$ ； $-N_3$ ；-CN； $-OR_{21}$ 、 $-OCOR_{21}$ 、 $-COR_{21}$ 、 $-NCOR_{21}$ 、 $-N(R_{21})_2$ 、 $CON(R_{21})_2$ 、または $-COOR_{21}$ ；アリールまたはヘテロアリールであるか、あるいは隣接する炭素原子上に存在する2つの R_{20} 基はともに結合してメチレンジオキシ基を形成していてもよく；

ここで、 R_{21} は各々独立に-H；直鎖もしくは分枝 C_1-C_7 アルキル、モノフルオロアルキルまたはポリフルオロアルキル；直鎖もしくは分枝 C_2-C_7 アルケニルまたはアルキニル； C_3-C_7 シクロアルキル、 C_5-C_7 シクロアルケニル、アリール、またはアリール(C_1-C_6)アルキルであり；

R_{22} は各々独立にH、F、Clまたは C_1-C_4 直鎖もしくは分枝アルキルであり；

mは各々0ないし4(含む)の整数であり；

nは各々1ないし4(含む)の整数であり；

pは0ないし2(含む)の整数であり；

qは2ないし4(含む)の整数であり；

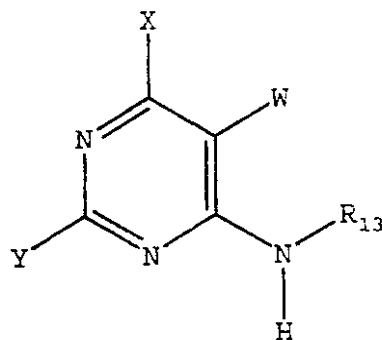
tは1または2である}

を有する化合物またはその薬学的に許容し得る塩を提供する。

【0098】

本発明は、構造

【化263】



【0099】

{式中、WはH、-F、-Cl、-Br、-I、CN、メチル、エチル、プロピル、メトキシまたはエトキシであり；

ここで、Xは $N(CH_3)_2$ または

10

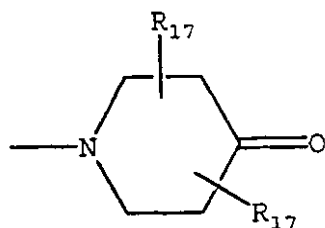
20

30

40

50

【化 2 6 4】



【0100】

10

であり；

R_{13} は二環式アルキル環構造、アリールまたはアリール(C_1-C_6)アルキルであり；

Y は $NR_{14}R_{15}$ であり；

ここで、 R_{14} はH、直鎖もしくは分枝 C_1-C_6 アルキル、 $(CH_2)_q-O-(CH_2)_m-CH_3$ 、 C_3-C_6 シクロアルキル、または $(C(R_{19})_2)_m-Z$ であり；

R_{15} は $(C(R_{19})_2)_m-N(R_{16})_2$ であり；

U はO、 $-NR_{16}$ 、S、 $C(R_{17})_2$ 、または $-NSO_2R_{16}$ であり；

Z は C_3-C_{10} シクロアルキル、アリール、またはヘテロアリールであり；

R_{16} は直鎖もしくは分枝 C_1-C_7 アルキル、直鎖もしくは分枝 C_1-C_7 モノフルオロアルキル、直鎖もしくは分枝 C_1-C_7 ポリフルオロアルキル、直鎖もしくは分枝 C_2-C_7 アルケニル、直鎖もしくは分枝 C_2-C_7 アルキニル、 C_5-C_7 シクロアルケニル、 $-(CH_2)_m-Z$ 、または $(CH_2)_q-O-(CH_2)_m-CH_3$ であり；

20

R_{17} は各々独立にH； $-OR_{21}$ 、 $-OCOR_{21}$ 、 $-COR_{21}$ 、 $-NCOR_{21}$ 、 $-N(R_{21})_2$ 、 $-CON(R_{21})_2$ 、 $-COOR_{21}$ 、直鎖もしくは分枝 C_1-C_7 アルキル、直鎖もしくは分枝 C_1-C_7 モノフルオロアルキル、直鎖もしくは分枝 C_1-C_7 ポリフルオロアルキル、直鎖もしくは分枝 C_2-C_7 アルケニル、直鎖もしくは分枝 C_2-C_7 アルキニル、 C_5-C_7 シクロアルケニル、 $-(CH_2)_m-Z$ 、または $(CH_2)_n-O-(CH_2)_m-CH_3$ であり；

R_{19} は各々独立にH、または直鎖もしくは分枝 C_1-C_6 アルキルであり；

R_{21} は各々独立に-H；直鎖もしくは分枝 C_1-C_7 アルキル、モノフルオロアルキルまたはポリフルオロアルキル；直鎖もしくは分枝 C_2-C_7 アルケニルまたはアルキニル； C_3-C_7 シクロアルキル、 C_5-C_7 シクロアルケニル、アリール、またはアリール(C_1-C_6)アルキルであり；

30

m は各々0ないし4(含む)の整数であり；

n は各々1ないし4(含む)の整数であり；

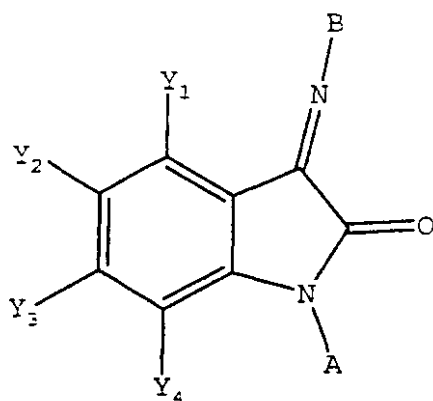
q は2ないし4(含む)の整数である}

を有する化合物またはその薬学的に許容し得る塩を提供する。

【0101】

本発明はまた、構造：

【化 2 6 5】



10

【0102】

{式中、 Y_1 、 Y_2 、 Y_3 、および Y_4 は各々独立に-H；直鎖もしくは分枝 C_1 - C_7 アルキル、モノフルオロアルキルまたはポリフルオロアルキル；直鎖もしくは分枝 C_2 - C_7 アルケニルまたはアルキニル； C_3 - C_7 シクロアルキル、または C_5 - C_7 シクロアルケニル；-F、-Cl、-Br、または-I；- NO_2 ；- N_3 ；-CN；- OR_4 、- SR_4 、- $OCOR_4$ 、- COR_4 、- $NCOR_4$ 、- $N(R_4)_2$ 、- $CON(R_4)_2$ 、または- $COOR_4$ ；アリールまたはヘテロアリールであるか、あるいは隣接する炭素原子上に存在する Y_1 、 Y_2 、 Y_3 および Y_4 のいずれか2つはメチレンジオキシ基を形成していてもよく；

20

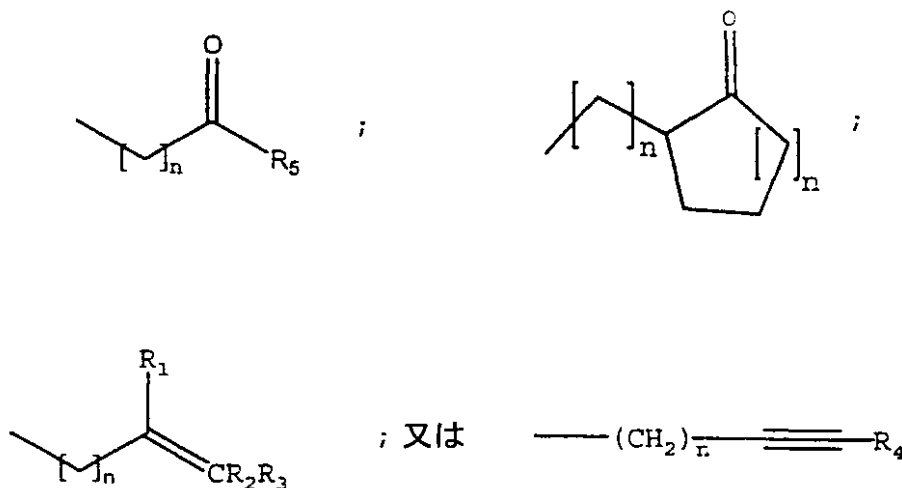
R_4 は各々独立に-H；直鎖もしくは分枝 C_1 - C_7 アルキル、モノフルオロアルキルまたはポリフルオロアルキル；直鎖もしくは分枝 C_2 - C_7 アルケニルまたはアルキニル； C_3 - C_7 シクロアルキル、 C_5 - C_7 シクロアルケニル、アリールまたはアリール(C_1 - C_6)アルキルであり；

Aは A' 、 Q_3 、 Q_4 、 Q_5 、直鎖もしくは分枝 C_1 - C_7 アルキル、アリール、ヘテロアリール、アリール(C_1 - C_6)アルキル、ヘテロアリール(C_1 - C_6)アルキル、アリールもしくはヘテロアリールアリールで置換されたアリール、アリールもしくはヘテロアリールで置換されたヘテロアリール；または $(CHR_{17})-(CHR_{17})_n-Z$ であり；

30

 A' は

【化 2 6 6】



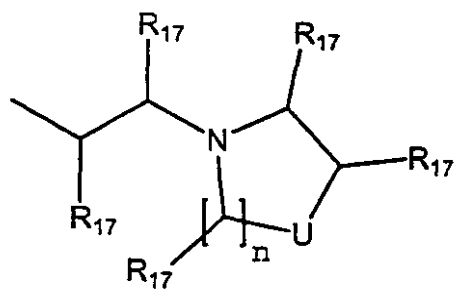
40

【0103】

であり；

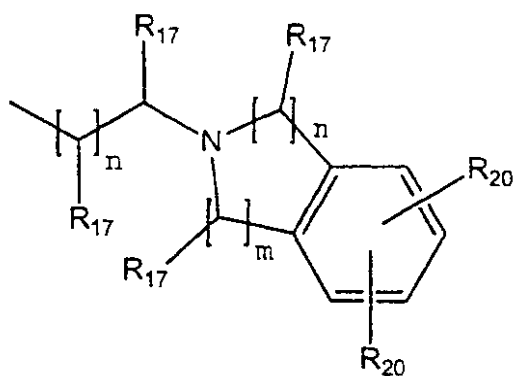
50

Q₃は
【化 2 6 7】



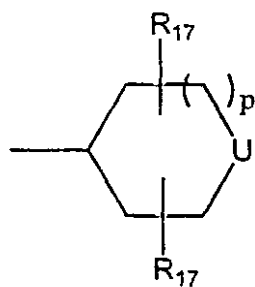
10

【0 1 0 4】
であり；
Q₄は
【化 2 6 8】



20

【0 1 0 5】
であり；
Q₅は
【化 2 6 9】



40

【0 1 0 6】
であり；

R₁およびR₂は各々独立にH、直鎖もしくは分枝C₁-C₇アルキル、-F、-Cl、-Br、-I、NO₂、または-CNであり；

50

R_3 はH、直鎖もしくは分枝 C_1 - C_7 アルキル、-F、-Cl、-Br、-I、-NO₂、-CN、-OR₆、アリールまたはヘテロアリールであり；

R_5 は直鎖もしくは分枝 C_1 - C_7 アルキル、-N(R₄)₂、-OR₆またはアリールであり；

R_6 は直鎖もしくは分枝 C_1 - C_7 アルキルまたはアリールであり；

R_{17} は各々独立にH；直鎖もしくは分枝 C_1 - C_7 アルキル、直鎖もしくは分枝 C_1 - C_7 モノフルオロアルキル、直鎖もしくは分枝 C_1 - C_7 ポリフルオロアルキル、直鎖もしくは分枝 C_2 - C_7 アルケニル、直鎖もしくは分枝 C_2 - C_7 アルキニル、 C_5 - C_7 シクロアルケニル、-(CH₂)_m-Z、または(CH₂)_n-O-(CH₂)_m-CH₃であり；

R_{20} は各々独立に-H；直鎖もしくは分枝 C_1 - C_7 アルキル、モノフルオロアルキルまたはポリフルオロアルキル；直鎖もしくは分枝 C_2 - C_7 アルケニルまたはアルキニル； C_3 - C_7 シクロアルキルまたは C_5 - C_7 シクロアルケニル；-F、-Cl、-Br、または-I；-NO₂；-N₃；-CN；OR₂₁、-OCOR₂₁、-COR₂₁、-NCOR₂₁、-N(R₂₁)₂、-CON(R₂₁)₂、または-COOR₂₁；アリールまたはヘテロアリールであるか、あるいは隣接する炭素原子上に存在する2つの R_{20} 基はともに結合してメチレンジオキシ基を形成していてもよく；

10

R_{21} は各々独立に-H；直鎖もしくは分枝 C_1 - C_7 アルキル、モノフルオロアルキルまたはポリフルオロアルキル；直鎖もしくは分枝 C_2 - C_7 アルケニルまたはアルキニル； C_3 - C_7 シクロアルキル、 C_5 - C_7 シクロアルケニル、アリールまたはアリール(C_1 - C_6)アルキルであり；

m は各々0ないし4(含む)の整数であり；

n は各々1ないし4(含む)の整数であり；

p は各々0ないし2(含む)の整数であり；

20

U はO、-NR₁₆、S、C(R₁₇)₂、または-NSO₂R₁₆であり；

Z は C_3 - C_{10} シクロアルキル、 C_4 - C_7 環状エーテル、 C_4 - C_7 環状チオエーテル、アリール、またはヘテロアリールであり；

R_{16} は直鎖もしくは分枝 C_1 - C_7 アルキル、直鎖もしくは分枝 C_1 - C_7 モノフルオロアルキル、直鎖もしくは分枝 C_1 - C_7 ポリフルオロアルキル、直鎖もしくは分枝 C_2 - C_7 アルケニル、直鎖もしくは分枝 C_2 - C_7 アルキニル、 C_5 - C_7 シクロアルケニル、-(CH₂)_m-Z、または(CH₂)_q-O-(CH₂)_m-CH₃であり；

q は2ないし4(含む)の整数であり；

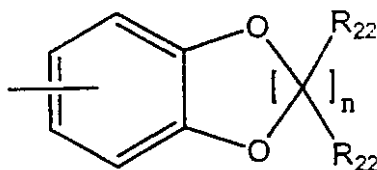
B はアリール、ヘテロアリール、アリールもしくはヘテロアリールで置換されたアリール、アリールもしくはヘテロアリールで置換されたヘテロアリール、三環式ヘテロアリールまたは Q_6 であり；ただし B がアリールまたはヘテロアリールであれば、イミン結合の窒素原子に対してオルト位にある炭素原子は以下の-F、-Cl、-Br、-I、-CN、メチル、エチルまたはメトキシの1以上でのみ置換されていてもよく；

30

ここで、三環式ヘテロアリールは、1以上の環がヘテロアリールである3員の縮合芳香環構造；カルバゾール；またはアクリジンであり；

Q_6 は

【化 2 7 0】



10

【0107】

であり；

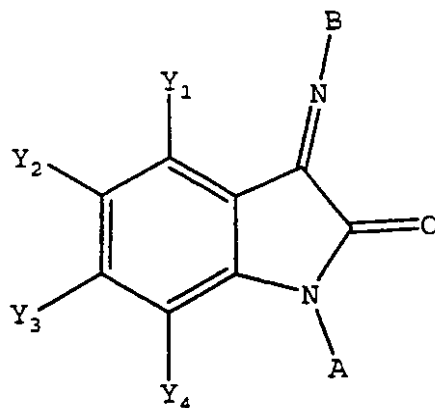
ここで、 R_{22} は各々独立にH、F、Cl、または直鎖もしくは分枝 C_1 - C_4 アルキルである}を有する化合物またはその薬学的に許容し得る塩の、被験体の鬱病を治療するのに有効な量を被験体に投与することを含んでなる、鬱病を患う被験体の治療方法も提供する。

20

【0108】

本発明は、構造：

【化 2 7 1】



30

【0109】

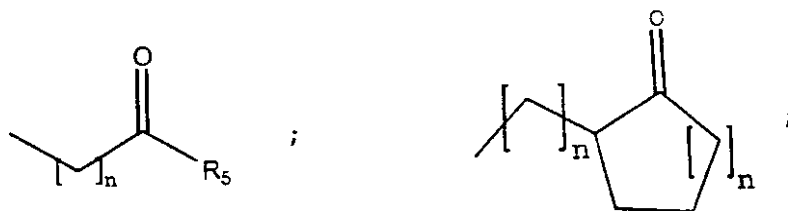
{式中、 Y_1 、 Y_2 、 Y_3 、および Y_4 は各々独立に-H；直鎖もしくは分枝 C_1 - C_7 アルキル、モノフルオロアルキルまたはポリフルオロアルキル；直鎖もしくは分枝 C_2 - C_7 アルケニルまたはアルキニル； C_3 - C_7 シクロアルキル、または C_5 - C_7 シクロアルケニル；-F、-Cl、-Br、または-I；- NO_2 ；- N_3 ；-CN；- OR_4 、- SR_4 、- $OCOR_4$ 、- COR_4 、- $NCOR_4$ 、- $N(R_4)_2$ 、- $CON(R_4)_2$ 、または- $COOR_4$ ；アリールまたはヘテロアリールであるか、あるいは隣接する炭素原子上に存在する Y_1 、 Y_2 、 Y_3 および Y_4 のいずれか2つはメチレンジオキシ基を形成していてもよく；

40

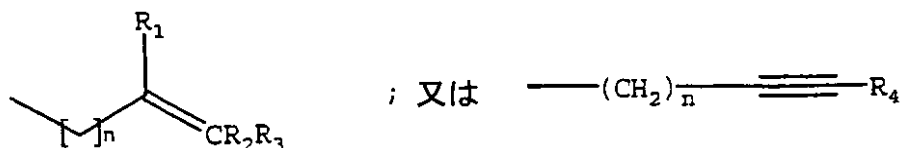
R_4 は各々独立に-H；直鎖もしくは分枝 C_1 - C_7 アルキル、モノフルオロアルキルまたはポリフルオロアルキル；直鎖もしくは分枝 C_2 - C_7 アルケニルまたはアルキニル； C_3 - C_7 シクロアルキル、 C_5 - C_7 シクロアルケニル、アリールまたはアリール(C_1 - C_6)アルキルであり；

AはA'、直鎖もしくは分枝 C_1 - C_7 アルキル、アリール、ヘテロアリール、アリール(C_1 - C_6)アルキル、ヘテロアリール(C_1 - C_6)アルキル、またはヘテロアリール(C_1 - C_6)アルキルであり；

【化 2 7 2】



であり、ここでA' は、



10

【0 1 1 0】

であり；

R₁およびR₂は各々独立にH、直鎖もしくは分枝C₁-C₇アルキル、-F、-Cl、-Br、-I、NO₂、または-CNであり；

20

R₃はH、直鎖もしくは分枝C₁-C₇アルキル、-F、-Cl、-Br、-I、-NO₂、-CN、-OR₆、アリールまたはヘテロアリールであり；

R₅は直鎖もしくは分枝C₁-C₇アルキル、-N(R₄)₂、-OR₆またはアリールであり；

R₆は直鎖もしくは分枝C₁-C₇アルキルまたはアリールであり；

Bはアリールまたはヘテロアリールであり；ただし Bがアリールまたはヘテロアリールであれば、イミン結合の窒素原子に対してオルト位にある炭素原子は以下の-F、-Cl、-Br、-I、-CN、メチル、エチルまたはメトキシの1以上でのみ置換されていてよく；

nは1ないし4(含む)の整数である}

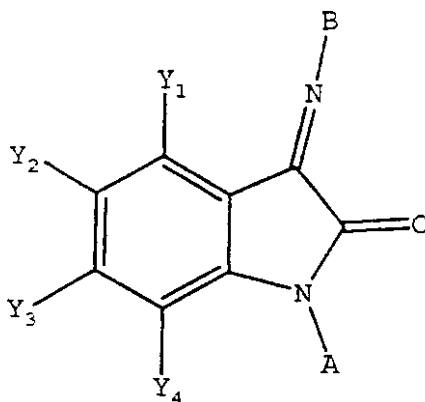
を有する化合物またはその薬学的に許容し得る塩の、被験体の鬱病を治療するのに有効な量を被験体に投与することを含んでなる、鬱病を患う被験体の治療方法も提供する。

30

【0 1 1 1】

本発明は、構造：

【化 2 7 3】



40

【0 1 1 2】

{式中、Y₁、Y₂、Y₃、およびY₄は各々独立に-H；直鎖もしくは分枝C₁-C₇アルキル、モノフルオロアルキルまたはポリフルオロアルキル；直鎖もしくは分枝C₂-C₇アルケニルまたはアルキニル；C₃-C₇シクロアルキル、またはC₅-C₇シクロアルケニル；-F、-Cl、-Br、または-I；-NO₂；-N₃；-CN；-OR₄、-SR₄、-OCOR₄、-COR₄、-NCOR₄、-N(R₄)₂、-CON(R₄)₂、

50

または $-\text{COOR}_4$ ；アリールまたはヘテロアリールであるか、あるいは隣接する炭素原子上に存在する Y_1 、 Y_2 、 Y_3 および Y_4 のいずれか2つはメチレンジオキシ基を形成していてもよく；

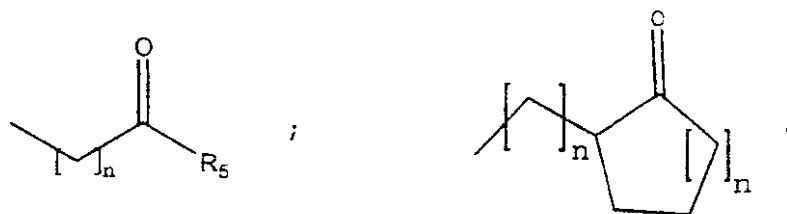
R_4 は各々独立に $-\text{H}$ ；直鎖もしくは分枝 C_1 - C_7 アルキル、モノフルオロアルキルまたはポリフルオロアルキル；直鎖もしくは分枝 C_2 - C_7 アルケニルまたはアルキニル； C_3 - C_7 シクロアルキル、 C_5 - C_7 シクロアルケニル、アリールまたはアリール(C_1 - C_6)アルキルであり；

AはA'、直鎖もしくは分枝 C_1 - C_7 アルキル、アリール、ヘテロアリール、アリール(C_1 - C_6)アルキル、またはヘテロアリール(C_1 - C_6)アルキルであり；

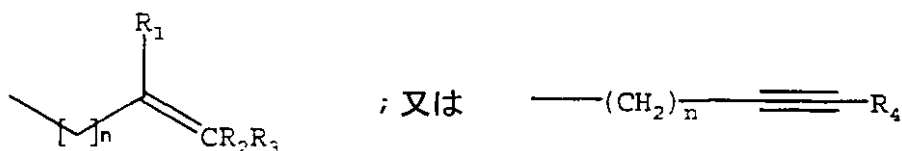
A'は

【化274】

10



20



【0113】

であり；

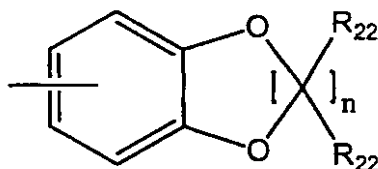
Bはアリールもしくはヘテロアリールで置換されたアリール、アリールもしくはヘテロアリールで置換されたヘテロアリール、三環式ヘテロアリールまたは Q_6 であり；

30

ここで、三環式ヘテロアリールは、1以上の環がヘテロアリールである3環縮合芳香構造；カルバゾール；またはアクリジンであり；

Q_6 は

【化275】



40

【0114】

であり；

n は1ないし4(含む)の整数であり；

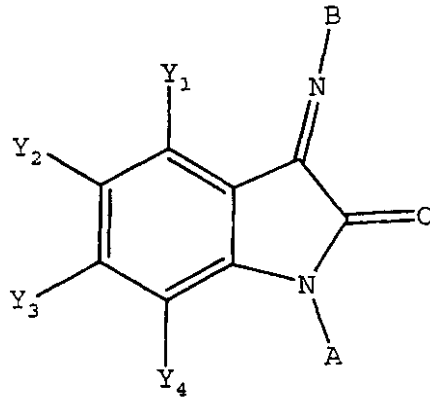
ここで、 R_{22} は各々独立に H 、 F 、 Cl 、または直鎖もしくは分枝 C_1 - C_4 アルキルである}を有する化合物またはその薬学的に許容し得る塩の、被験体の鬱病を治療するのに有効な量を被験体に投与することを含んでなる、鬱病を患う被験体の治療方法を提供する。

【0115】

本発明は、構造：

50

【化 2 7 6】



10

【0 1 1 6】

{式中、 Y_1 、 Y_2 、 Y_3 、および Y_4 は各々独立に-H；直鎖もしくは分枝 C_1 - C_7 アルキル、モノフルオロアルキルまたはポリフルオロアルキル；直鎖もしくは分枝 C_2 - C_7 アルケニルまたはアルキニル； C_3 - C_7 シクロアルキル、または C_5 - C_7 シクロアルケニル；-F、-Cl、-Br、または-I；- NO_2 ；- N_3 ；-CN；- OR_4 、- SR_4 、- $OCOR_4$ 、- COR_4 、- $NCOR_4$ 、- $N(R_4)_2$ 、- $CON(R_4)_2$ 、または- $COOR_4$ ；アリールまたはヘテロアリールであるか、あるいは隣接する炭素原子上に存在する Y_1 、 Y_2 、 Y_3 および Y_4 のいずれか2つはメチレンジオキシ基を形成していてもよく；

20

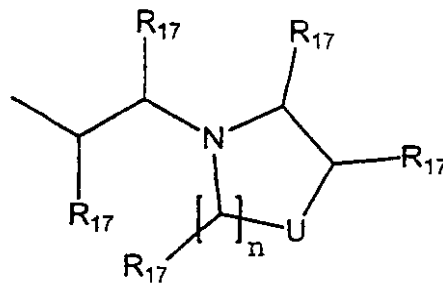
R_4 は各々独立に-H；直鎖もしくは分枝 C_1 - C_7 アルキル、モノフルオロアルキルまたはポリフルオロアルキル；直鎖もしくは分枝 C_2 - C_7 アルケニルまたはアルキニル； C_3 - C_7 シクロアルキル、 C_5 - C_7 シクロアルケニル、アリールまたはアリール(C_1 - C_6)アルキルであり；

Aは Q_3 、 Q_4 、 Q_5 、アリールもしくはヘテロアリールアリールで置換されたアリール、アリールもしくはヘテロアリールで置換されたヘテロアリール；または $(CHR_{17})-(CHR_{17})_n-Z$ であり；

30

 Q_3 は

【化 2 7 7】



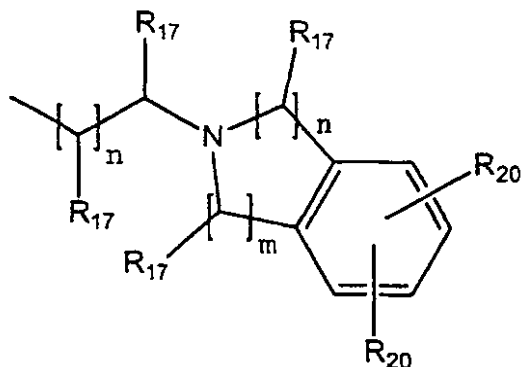
40

【0 1 1 7】

であり；

 Q_4 は

【化 2 7 8】



10

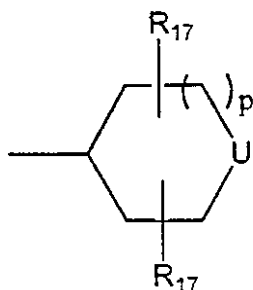
【0 1 1 8】

であり；

Q₅は

【化 2 7 9】

20



30

【0 1 1 9】

であり；

R₁₇は各々独立にH；直鎖もしくは分枝C₁-C₇アルキル、直鎖もしくは分枝C₁-C₇モノフルオロアルキル、直鎖もしくは分枝C₁-C₇ポリフルオロアルキル、直鎖もしくは分枝C₂-C₇アルケニル、直鎖もしくは分枝C₂-C₇アルキニル、C₅-C₇シクロアルケニル、-(CH₂)_m-Z、または(CH₂)_n-O-(CH₂)_m-CH₃であり；

R₂₀は各々独立に-H；直鎖もしくは分枝C₁-C₇アルキル、モノフルオロアルキルまたはポリフルオロアルキル；直鎖もしくは分枝C₂-C₇アルケニルまたはアルキニル；C₃-C₇シクロアルキルまたはC₅-C₇シクロアルケニル；-F、-Cl、-Br、または-I；-NO₂；-N₃；-CN；OR₂₁、-OCOR₂₁、-COR₂₁、-NCOR₂₁、-N(R₂₁)₂、-CON(R₂₁)₂、または-COOR₂₁；アリールまたはヘテロアリールであるか、あるいは隣接する炭素原子上に存在する2つのR₂₀基はともに結合してメチレンジオキシ基を形成していてもよく；

40

R₂₁は各々独立に-H；直鎖もしくは分枝C₁-C₇アルキル、モノフルオロアルキルまたはポリフルオロアルキル；直鎖もしくは分枝C₂-C₇アルケニルまたはアルキニル；C₃-C₇シクロアルキル、C₅-C₇シクロアルケニル、またはアリールであり；

R₂₂は各々独立にH、F、Cl、または直鎖もしくは分枝C₁-C₄アルキルであり；

mは各々0ないし4(含む)の整数であり；

50

nは各々1ないし4(含む)の整数であり；

pは各々0ないし2(含む)の整数であり；

UはO、-NR₁₆、S、C(R₁₇)₂、または-NSO₂R₁₆であり；

ZはC₃-C₁₀シクロアルキル、C₄-C₇環状エーテル、C₄-C₇環状チオエーテル、アリール、またはヘテロアリールであり；

R₁₆は直鎖もしくは分枝C₁-C₇アルキル、直鎖もしくは分枝C₁-C₇モノフルオロアルキル、直鎖もしくは分枝C₁-C₇ポリフルオロアルキル、直鎖もしくは分枝C₂-C₇アルケニル、直鎖もしくは分枝C₂-C₇アルキニル、C₅-C₇シクロアルケニル、-(CH₂)_m-Z、または(CH₂)_q-O-(CH₂)_m-CH₃であり；

qは2ないし4(含む)の整数であり；

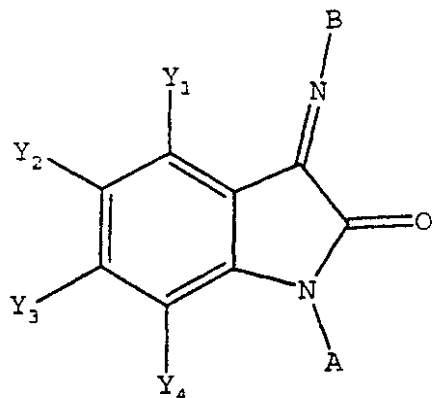
10

Bはアリールまたはヘテロアリールであり；ただし Bがアリールまたはヘテロアリールであれば、イミン結合の窒素原子に対してオルト位にある炭素原子は以下の-F、-Cl、-Br、-I、-CN、メチル、エチルまたはメトキシの1以上でのみ置換されていてもよい}を有する化合物またはその薬学的に許容し得る塩の、被験体の鬱病を治療するのに有効な量を被験体に投与することを含んでなる、鬱病を患う被験体の治療方法を提供する。

【0120】

本発明は、構造：

【化280】



20

30

【0121】

{式中、Y₁、Y₂、Y₃、およびY₄は各々独立に-H；直鎖もしくは分枝C₁-C₇アルキル、モノフルオロアルキルまたはポリフルオロアルキル；直鎖もしくは分枝C₂-C₇アルケニルまたはアルキニル；C₃-C₇シクロアルキル、またはC₅-C₇シクロアルケニル；-F、-Cl、-Br、または-I；-NO₂；-N₃；-CN；-OR₄、-SR₄、-OCOR₄、-COR₄、-NCOR₄、-N(R₄)₂、-CON(R₄)₂、または-COOR₄；アリールまたはヘテロアリールであるか、あるいは隣接する炭素原子上に存在するY₁、Y₂、Y₃およびY₄のいずれか2つはメチレンジオキシ基を形成していてもよく；

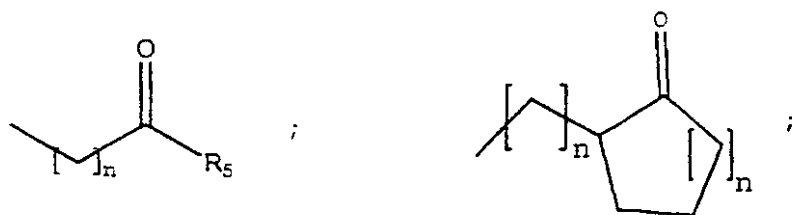
R₄は各々独立に-H；直鎖もしくは分枝C₁-C₇アルキル、モノフルオロアルキルまたはポリフルオロアルキル；直鎖もしくは分枝C₂-C₇アルケニルまたはアルキニル；C₃-C₇シクロアルキル、C₅-C₇シクロアルケニル、アリールまたはアリール(C₁-C₆)アルキルであり；

40

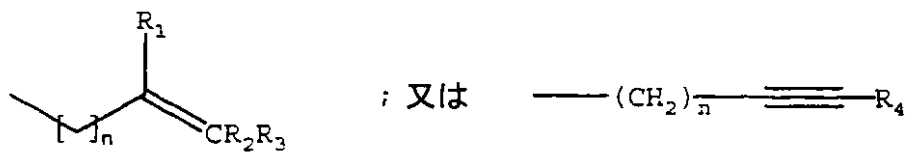
AはA'、Q₃、Q₄、Q₅、直鎖もしくは分枝C₁-C₇アルキル、アリール、ヘテロアリール、アリール(C₁-C₆)アルキル、ヘテロアリール(C₁-C₆)アルキル、アリールもしくはヘテロアリールアリールで置換されたアリール、アリールもしくはヘテロアリールで置換されたヘテロアリール；または(CHR₁₇)-(CHR₁₇)_n-Zであり；

A'は

【化 2 8 1】



10



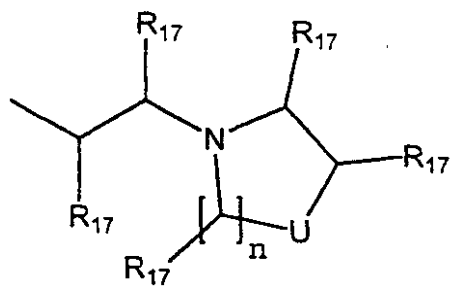
【0 1 2 2】

であり ;

 Q_3 は

【化 2 8 2】

20



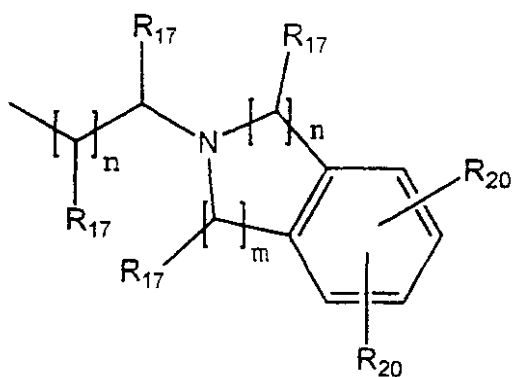
30

【0 1 2 3】

であり ;

 Q_4 は

【化 2 8 3】



40

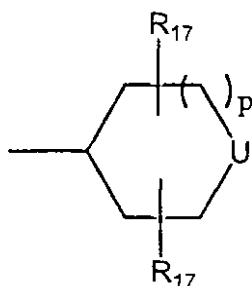
【0 1 2 4】

50

であり；

Q_5 は

【化 2 8 4】



10

【0 1 2 5】

であり；

R_1 および R_2 は各々独立にH、直鎖もしくは分枝 C_1 - C_7 アルキル、-F、-Cl、-Br、-I、 NO_2 、または-CNであり；

R_3 はH、直鎖もしくは分枝 C_1 - C_7 アルキル、-F、-Cl、-Br、-I、- NO_2 、-CN、- OR_6 、アリールまたはヘテロアリールであり；

20

R_5 は直鎖もしくは分枝 C_1 - C_7 アルキル、- $N(R_4)_2$ 、- OR_6 またはアリールであり；

R_6 は直鎖もしくは分枝 C_1 - C_7 アルキルまたはアリールであり；

R_{17} は各々独立にH；直鎖もしくは分枝 C_1 - C アルキル、直鎖もしくは分枝 C_1 - C_7 モノフルオロアルキル、直鎖もしくは分枝 C_1 - C_7 ポリフルオロアルキル、直鎖もしくは分枝 C_2 - C_7 アルケニル、直鎖もしくは分枝 C_2 - C_7 アルキニル、 C_5 - C_7 シクロアルケニル、- $(CH_2)_m$ -Z、または $(CH_2)_n$ -O- $(CH_2)_m$ - CH_3 であり；

R_{20} は各々独立に-H；直鎖もしくは分枝 C_1 - C_7 アルキル、モノフルオロアルキルまたはポリフルオロアルキル；直鎖もしくは分枝 C_2 - C_7 アルケニルまたはアルキニル； C_3 - C_7 シクロアルキルまたは C_5 - C_7 シクロアルケニル；-F、-Cl、-Br、または-I；- NO_2 ；- N_3 ；-CN； OR_{21} 、- $OCOR_{21}$ 、- COR_{21} 、- $NCOR_{21}$ 、- $N(R_{21})_2$ 、- $CON(R_{21})_2$ 、または- $COOR_{21}$ ；アリールまたはヘテロアリールであるか、あるいは隣接する炭素原子上に存在する2つの R_{20} 基はともに結合してメチレンジオキシ基を形成していてもよく；

30

R_{21} は各々独立に-H；直鎖もしくは分枝 C_1 - C_7 アルキル、モノフルオロアルキルまたはポリフルオロアルキル；直鎖もしくは分枝 C_2 - C_7 アルケニルまたはアルキニル； C_3 - C_7 シクロアルキル、 C_5 - C_7 シクロアルケニル、アリールまたはアリール(C_1 - C_6)アルキルであり；

m は各々0ないし4(含む)の整数であり；

n は各々1ないし4(含む)の整数であり；

p は各々0ないし2(含む)の整数であり；

UはO、- NR_{16} 、S、 $C(R_{17})_2$ 、または- NSO_2R_{16} であり；

40

Zは C_3 - C_{10} シクロアルキル、 C_4 - C_7 環状エーテル、 C_4 - C_7 環状チオエーテル、アリール、またはヘテロアリールであり；

R_{16} は直鎖もしくは分枝 C_1 - C_7 アルキル、直鎖もしくは分枝 C_1 - C_7 モノフルオロアルキル、直鎖もしくは分枝 C_1 - C_7 ポリフルオロアルキル、直鎖もしくは分枝 C_2 - C_7 アルケニル、直鎖もしくは分枝 C_2 - C_7 アルキニル、 C_5 - C_7 シクロアルケニル、- $(CH_2)_m$ -Z、または $(CH_2)_q$ -O- $(CH_2)_m$ - CH_3 であり；

q は2ないし4(含む)の整数であり；

Bはアリール、ヘテロアリール、アリールもしくはヘテロアリールで置換されたアリール、アリールもしくはヘテロアリールで置換されたヘテロアリール、三環式ヘテロアリールまたは Q_6 であり；ただし Bがアリールまたはヘテロアリールであれば、イミン結合の窒

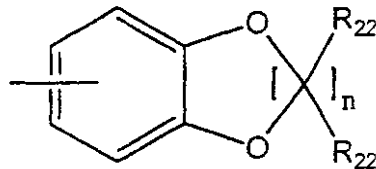
50

素原子に対してオルト位にある炭素原子は以下の-F、-Cl、-Br、-I、-CN、メチル、エチルまたはメトキシの1以上でのみ置換されていてもよく；

ここで、三環式ヘテロアリールは、1以上の環がヘテロアリールである3員の縮合芳香環構造；カルバゾール；またはアクリジンであり；

Q₆は

【化 2 8 5】



10

【0 1 2 6】

20

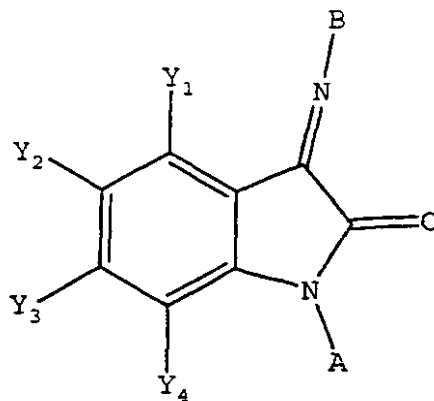
であり；

ここで、R₂₂は各々独立にH、F、Cl、または直鎖もしくは分枝C₁-C₄アルキルである}を有する化合物またはその薬学的に許容し得る塩の、被験体の不安症を治療するのに有効な量を被験体に投与することを含んでなる、不安症を患う被験体の治療方法も提供する。

【0 1 2 7】

本発明は、構造：

【化 2 8 6】



30

40

【0 1 2 8】

{式中、Y₁、Y₂、Y₃、およびY₄は各々独立に-H；直鎖もしくは分枝C₁-C₇アルキル、モノフルオロアルキルまたはポリフルオロアルキル；直鎖もしくは分枝C₂-C₇アルケニルまたはアルキニル；C₃-C₇シクロアルキル、またはC₅-C₇シクロアルケニル；-F、-Cl、-Br、または-I；-NO₂；-N₃；-CN；-OR₄、-SR₄、-OCOR₄、-COR₄、-NCOR₄、-N(R₄)₂、-CON(R₄)₂、または-COOR₄；アリールまたはヘテロアリールであるか、あるいは隣接する炭素原子上に存在するY₁、Y₂、Y₃およびY₄のいずれか2つはメチレンジオキシ基を形成していてもよく；

R₄は各々独立に-H；直鎖もしくは分枝C₁-C₇アルキル、モノフルオロアルキルまたはポリフルオロアルキル；直鎖もしくは分枝C₂-C₇アルケニルまたはアルキニル；C₃-C₇シクロ

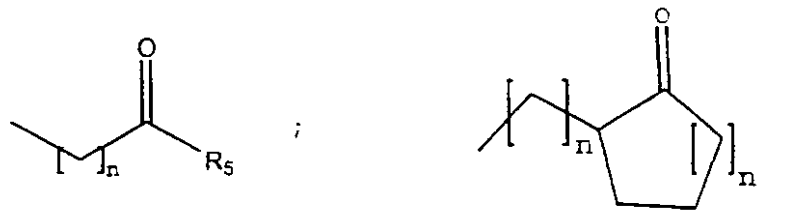
50

アルキル、 C_5 - C_7 シクロアルケニル、アリールまたはアリール(C_1 - C_6)アルキルであり；

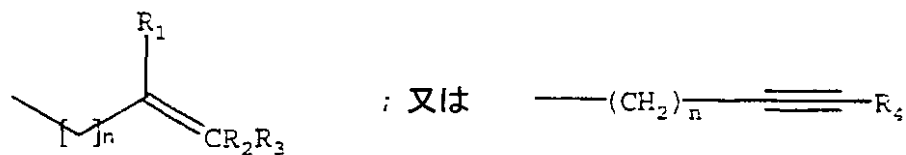
AはA'、直鎖もしくは分枝 C_1 - C_7 アルキル、アリール、ヘテロアリール、アリール(C_1 - C_6)アルキル、ヘテロアリール(C_1 - C_6)アルキル、またはヘテロアリール(C_1 - C_6)アルキルであり；

A'は

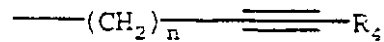
【化 2 8 7】



10



；又は



20

【0129】

であり；

R_1 および R_2 は各々独立にH、直鎖もしくは分枝 C_1 - C_7 アルキル、-F、-Cl、-Br、-I、 NO_2 、または-CNであり；

R_3 はH、直鎖もしくは分枝 C_1 - C_7 アルキル、-F、-Cl、-Br、-I、 NO_2 、-CN、-OR₆、アリールまたはヘテロアリールであり；

R_5 は直鎖もしくは分枝 C_1 - C_7 アルキル、-N(R_4)₂、-OR₆またはアリールであり；

R_6 は直鎖もしくは分枝 C_1 - C_7 アルキルまたはアリールであり；

Bはアリールまたはヘテロアリールであり；ただし Bがアリールまたはヘテロアリールであれば、イミン結合の窒素原子に対してオルト位にある炭素原子は以下の-F、-Cl、-Br、-I、-CN、メチル、エチルまたはメトキシの1以上でのみ置換されていてもよく；

30

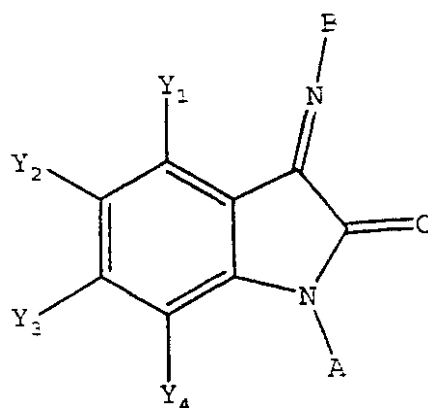
n は1ないし4(含む)の整数である}

を有する化合物またはその薬学的に許容し得る塩の、被験体の不安症を治療するのに有効な量を被験体に投与することを含んでなる、不安症を患う被験体の治療方法を提供する。

【0130】

本発明は、構造：

【化 2 8 8】



40

50

【0131】

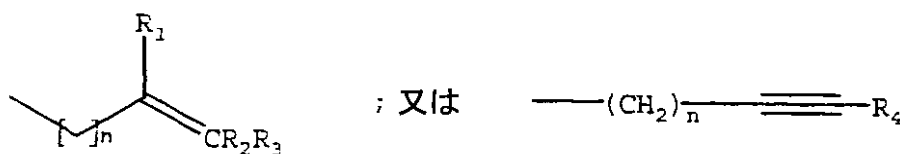
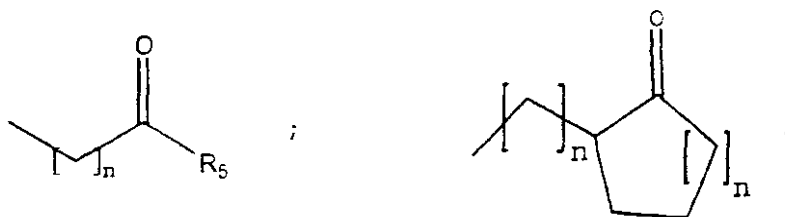
{式中、 Y_1 、 Y_2 、 Y_3 、および Y_4 は各々独立に-H；直鎖もしくは分枝 C_1 - C_7 アルキル、モノフルオロアルキルまたはポリフルオロアルキル；直鎖もしくは分枝 C_2 - C_7 アルケニルまたはアルキニル； C_3 - C_7 シクロアルキル、または C_5 - C_7 シクロアルケニル；-F、-Cl、-Br、または-I；- NO_2 ；- N_3 ；-CN；- OR_4 、- SR_4 、- $OCOR_4$ 、- COR_4 、- $NCOR_4$ 、- $N(R_4)_2$ 、- $CON(R_4)_2$ 、または- $COOR_4$ ；アリールまたはヘテロアリールであるか、あるいは隣接する炭素原子上に存在する Y_1 、 Y_2 、 Y_3 および Y_4 のいずれか2つはメチレンジオキシ基を形成していてもよく；

R_4 は各々独立に-H；直鎖もしくは分枝 C_1 - C_7 アルキル、モノフルオロアルキルまたはポリフルオロアルキル；直鎖もしくは分枝 C_2 - C_7 アルケニルまたはアルキニル； C_3 - C_7 シクロアルキル、 C_5 - C_7 シクロアルケニル、アリールまたはアリール(C_1 - C_6)アルキルであり；

AはA'、直鎖もしくは分枝 C_1 - C_7 アルキル、アリール、ヘテロアリール、アリール(C_1 - C_6)アルキル、またはヘテロアリール(C_1 - C_6)アルキルであり；

A'は

【化289】



【0132】

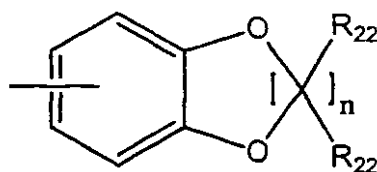
であり；

Bはアリールもしくはヘテロアリールで置換されたアリール、アリールもしくはヘテロアリールで置換されたヘテロアリール、三環式ヘテロアリールまたは Q_6 であり；

ここで、三環式ヘテロアリールは、1以上の環がヘテロアリールである3環縮合芳香構造；カルバゾール；またはアクリジンであり；

Q_6 は

【化290】



【0133】

であり；

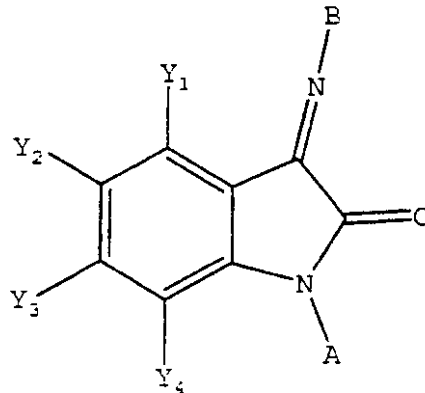
nは1ないし4(含む)の整数であり；

ここで、 R_{22} は各々独立にH、F、Cl、または直鎖もしくは分枝 C_1 - C_4 アルキルである}を有する化合物またはその薬学的に許容し得る塩の、被験体の不安症を治療するのに有効な量を被験体に投与することを含んでなる、不安症を患う被験体の治療方法を提供する。

【0134】

本発明は、構造：

【化291】



10

20

【0135】

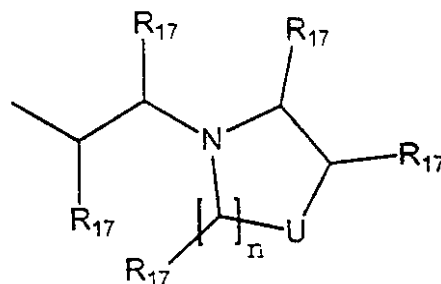
{式中、 Y_1 、 Y_2 、 Y_3 、および Y_4 は各々独立に-H；直鎖もしくは分枝 C_1 - C_7 アルキル、モノフルオロアルキルまたはポリフルオロアルキル；直鎖もしくは分枝 C_2 - C_7 アルケニルまたはアルキニル； C_3 - C_7 シクロアルキル、または C_5 - C_7 シクロアルケニル；-F、-Cl、-Br、または-I；- NO_2 ；- N_3 ；-CN；- OR_4 、- SR_4 、- $OCOR_4$ 、- COR_4 、- $NCOR_4$ 、- $N(R_4)_2$ 、- $CON(R_4)_2$ 、または- $COOR_4$ ；アリールまたはヘテロアリールであるか、あるいは隣接する炭素原子上に存在する Y_1 、 Y_2 、 Y_3 および Y_4 のいずれか2つはメチレンジオキシ基を形成していてもよく；

R_4 は各々独立に-H；直鎖もしくは分枝 C_1 - C_7 アルキル、モノフルオロアルキルまたはポリフルオロアルキル；直鎖もしくは分枝 C_2 - C_7 アルケニルまたはアルキニル； C_3 - C_7 シクロアルキル、 C_5 - C_7 シクロアルケニル、アリールまたはアリール(C_1 - C_6)アルキルであり；

Aは Q_3 、 Q_4 、 Q_5 、アリールもしくはヘテロアリールアリールで置換されたアリール、アリールもしくはヘテロアリールで置換されたヘテロアリール；または $(CHR_{17})-(CHR_{17})_n-Z$ であり；

Q_3 は

【化292】



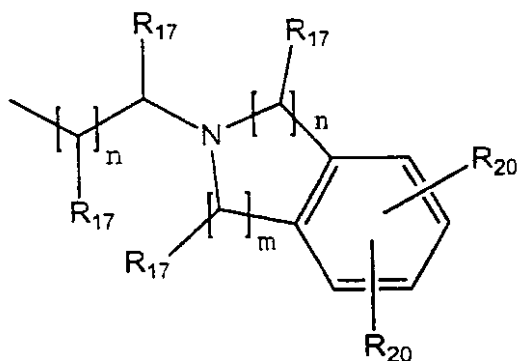
40

【0136】

であり；

50

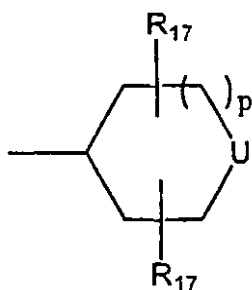
Q₄は
【化 2 9 3】



10

【0 1 3 7】
であり；
Q₅は
【化 2 9 4】

20



30

【0 1 3 8】
であり；

R₁₇は各々独立にH；直鎖もしくは分枝C₁-C₇アルキル、直鎖もしくは分枝C₁-C₇モノフルオロアルキル、直鎖もしくは分枝C₁-C₇ポリフルオロアルキル、直鎖もしくは分枝C₂-C₇アルケニル、直鎖もしくは分枝C₂-C₇アルキニル、C₅-C₇シクロアルケニル、-(CH₂)_m-Z、または(CH₂)_n-O-(CH₂)_m-CH₃であり；

40

R₂₀は各々独立に-H；直鎖もしくは分枝C₁-C₇アルキル、モノフルオロアルキルまたはポリフルオロアルキル；直鎖もしくは分枝C₂-C₇アルケニルまたはアルキニル；C₃-C₇シクロアルキルまたはC₅-C₇シクロアルケニル；-F、-Cl、-Br、または-I；-NO₂；-N₃；-CN；OR₂₁、-OCOR₂₁、-COR₂₁、-NCOR₂₁、-N(R₂₁)₂、-CON(R₂₁)₂、または-COOR₂₁；アリールまたはヘテロアリールであるか、あるいは隣接する炭素原子上に存在する2つのR₂₀基はともに結合してメチレンジオキシ基を形成していてもよく；

R₂₁は各々独立に-H；直鎖もしくは分枝C₁-C₇アルキル、モノフルオロアルキルまたはポリフルオロアルキル；直鎖もしくは分枝C₂-C₇アルケニルまたはアルキニル；C₃-C₇シクロアルキル、C₅-C₇シクロアルケニル、またはアリールであり；

50

R_{22} は各々独立にH、F、Cl、または直鎖もしくは分枝 C_1 - C_4 アルキルであり；

q は2ないし4(含む)の整数であり；

m は各々0ないし4(含む)の整数であり；

n は各々1ないし4(含む)の整数であり；

p は各々0ないし2(含む)の整数であり；

U は0、 $-NR_{16}$ 、S、 $C(R_{17})_2$ 、または $-NSO_2R_{16}$ であり；

Z は C_3 - C_{10} シクロアルキル、 C_4 - C_7 環状エーテル、 C_4 - C_7 環状チオエーテル、アリール、またはヘテロアリールであり；

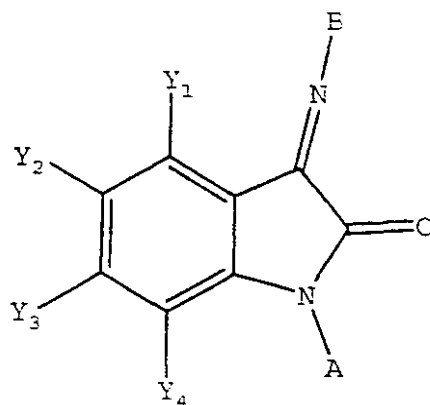
R_{16} は直鎖もしくは分枝 C_1 - C_7 アルキル、直鎖もしくは分枝 C_1 - C_7 モノフルオロアルキル、直鎖もしくは分枝 C_1 - C_7 ポリフルオロアルキル、直鎖もしくは分枝 C_2 - C_7 アルケニル、直鎖もしくは分枝 C_2 - C_7 アルキニル、 C_5 - C_7 シクロアルケニル、 $-(CH_2)_m-Z$ 、または $(CH_2)_q-O-(CH_2)_m-CH_3$ であり；

B はアリールまたはヘテロアリールであり；ただし B がアリールまたはヘテロアリールであれば、イミン結合の窒素原子に対してオルト位にある炭素原子は以下の-F、-Cl、-Br、-I、-CN、メチル、エチルまたはメトキシの1以上でのみ置換されていてもよい}を有する化合物またはその薬学的に許容し得る塩の、被験体の不安症を治療するのに有効な量を被験体に投与することを含んでなる、不安症を患う被験体の治療方法を提供する。

【0139】

本発明は、薬学的に許容し得る担体と、構造：

【化295】



【0140】

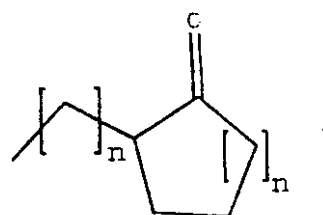
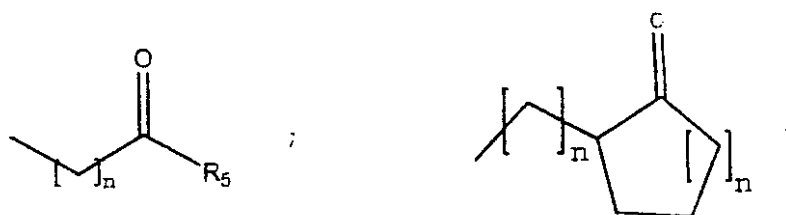
{式中、 Y_1 、 Y_2 、 Y_3 、および Y_4 は各々独立に-H；直鎖もしくは分枝 C_1 - C_7 アルキル、モノフルオロアルキルまたはポリフルオロアルキル；直鎖もしくは分枝 C_2 - C_7 アルケニルまたはアルキニル； C_3 - C_7 シクロアルキル、または C_5 - C_7 シクロアルケニル；-F、-Cl、-Br、または-I； $-NO_2$ ； $-N_3$ ；-CN； $-OR_4$ 、 $-SR_4$ 、 $-OCOR_4$ 、 $-COR_4$ 、 $-NCOR_4$ 、 $-N(R_4)_2$ 、 $-CON(R_4)_2$ 、または $-COOR_4$ ；アリールまたはヘテロアリールであるか、あるいは隣接する炭素原子上に存在する Y_1 、 Y_2 、 Y_3 および Y_4 のいずれか2つはメチレンジオキシ基を形成していてもよく；

R_4 は各々独立に-H；直鎖もしくは分枝 C_1 - C_7 アルキル、モノフルオロアルキルまたはポリフルオロアルキル；直鎖もしくは分枝 C_2 - C_7 アルケニルまたはアルキニル； C_3 - C_7 シクロアルキル、 C_5 - C_7 シクロアルケニル、アリールまたはアリール(C_1 - C_6)アルキルであり；

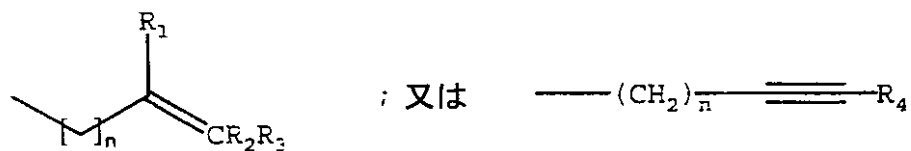
Aは A' 、 Q_3 、 Q_4 、 Q_5 、直鎖もしくは分枝 C_1 - C_7 アルキル、アリール、ヘテロアリール、アリール(C_1 - C_6)アルキル、ヘテロアリール(C_1 - C_6)アルキル、アリールもしくはヘテロアリールアリールで置換されたアリール、アリールもしくはヘテロアリールで置換されたヘテロアリール；または $(CHR_{17})-(CHR_{17})_n-Z$ であり；

A' は

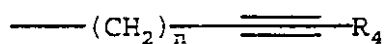
【化 2 9 6】



10



; 又は



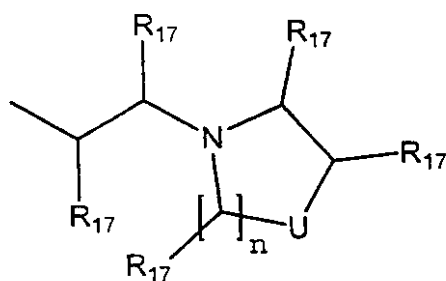
【0 1 4 1】

であり ;

Q₃は

【化 2 9 7】

20



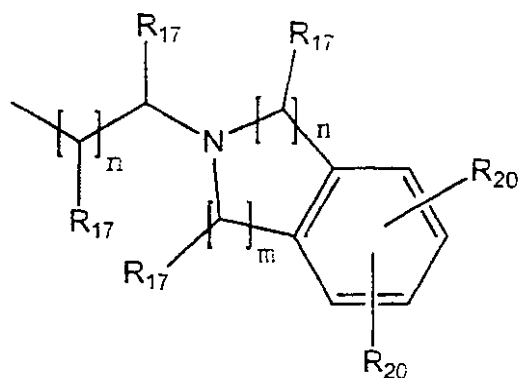
30

【0 1 4 2】

であり ;

Q₄は

【化 2 9 8】



10

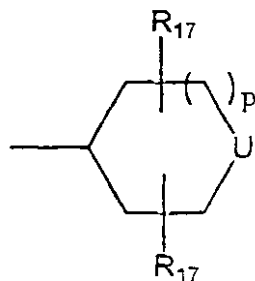
【0 1 4 3】

であり；

Q₅は

【化 2 9 9】

20



30

【0 1 4 4】

であり；

R₁およびR₂は各々独立にH、直鎖もしくは分枝C₁-C₇アルキル、-F、-Cl、-Br、-I、NO₂、または-CNであり；

R₃はH、直鎖もしくは分枝C₁-C₇アルキル、-F、-Cl、-Br、-I、-NO₂、-CN、-OR₆、アリールまたはヘテロアリールであり；

R₅は直鎖もしくは分枝C₁-C₇アルキル、-N(R₄)₂、-OR₆またはアリールであり；

R₆は直鎖もしくは分枝C₁-C₇アルキルまたはアリールであり；

40

R₁₇は各々独立にH；直鎖もしくは分枝C₁-C₇アルキル、直鎖もしくは分枝C₁-C₇モノフルオロアルキル、直鎖もしくは分枝C₁-C₇ポリフルオロアルキル、直鎖もしくは分枝C₂-C₇アルケニル、直鎖もしくは分枝C₂-C₇アルキニル、C₅-C₇シクロアルケニル、-(CH₂)_m-Z、または(CH₂)_n-O-(CH₂)_m-CH₃であり；

R₂₀は各々独立に-H；直鎖もしくは分枝C₁-C₇アルキル、モノフルオロアルキルまたはポリフルオロアルキル；直鎖もしくは分枝C₂-C₇アルケニルまたはアルキニル；C₃-C₇シクロアルキルまたはC₅-C₇シクロアルケニル；-F、-Cl、-Br、または-I；-NO₂；-N₃；-CN；OR₂₁、-OCOR₂₁、-COR₂₁、-NCOR₂₁、-N(R₂₁)₂、-CON(R₂₁)₂、または-COOR₂₁；アリールまたはヘテロアリールであるか、あるいは隣接する炭素原子上に存在する2つのR₂₀基はともに結合してメチレンジオキシ基を形成していてもよく；

50

R_{21} は各々独立に-H；直鎖もしくは分枝 C_1 - C_7 アルキル、モノフルオロアルキルまたはポリフルオロアルキル；直鎖もしくは分枝 C_2 - C_7 アルケニルまたはアルキニル； C_3 - C_7 シクロアルキル、 C_5 - C_7 シクロアルケニル、アリールまたはアリール(C_1 - C_6)アルキルであり；

m は各々0ないし4(含む)の整数であり；

n は各々1ないし4(含む)の整数であり；

p は各々0ないし2(含む)の整数であり；

U はO、 $-NR_{16}$ 、S、 $C(R_{17})_2$ 、または $-NSO_2R_{16}$ であり；

Z は C_3 - C_{10} シクロアルキル、 C_4 - C_7 環状エーテル、 C_4 - C_7 環状チオエーテル、アリール、またはヘテロアリールであり；

R_{16} は直鎖もしくは分枝 C_1 - C_7 アルキル、直鎖もしくは分枝 C_1 - C_7 モノフルオロアルキル、直鎖もしくは分枝 C_1 - C_7 ポリフルオロアルキル、直鎖もしくは分枝 C_2 - C_7 アルケニル、直鎖もしくは分枝 C_2 - C_7 アルキニル、 C_5 - C_7 シクロアルケニル、 $-(CH_2)_m-Z$ 、または $(CH_2)_q-O-(CH_2)_m-CH_3$ であり；

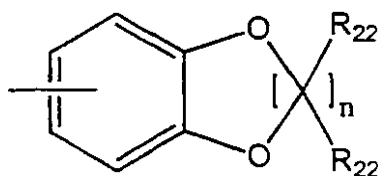
q は2ないし4(含む)の整数であり；

B はアリール、ヘテロアリール、アリールもしくはヘテロアリールで置換されたアリール、アリールもしくはヘテロアリールで置換されたヘテロアリール、三環式ヘテロアリールまたは Q_6 であり；ただし B がアリールまたはヘテロアリールであれば、イミン結合の窒素原子に対してオルト位にある炭素原子は以下の-F、-Cl、-Br、-I、-CN、メチル、エチルまたはメトキシの1以上でのみ置換されていてもよく；

ここで、三環式ヘテロアリールは、1以上の環がヘテロアリールである3員の縮合芳香環構造；カルバゾール；またはアクリジンであり；

Q_6 は

【化300】



【0145】

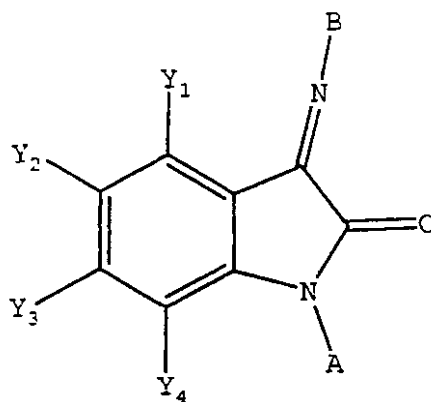
であり；

ここで、 R_{22} は各々独立にH、F、Cl、または直鎖もしくは分枝 C_1 - C_4 アルキルである}を有する化合物またはその薬学的に許容し得る塩を含んでなる医薬組成物を提供する。

【0146】

本発明は、薬学的に許容し得る担体と、構造：

【化301】



【0147】

{式中、 Y_1 、 Y_2 、 Y_3 、および Y_4 は各々独立に-H；直鎖もしくは分枝 C_1 - C_7 アルキル、モノ

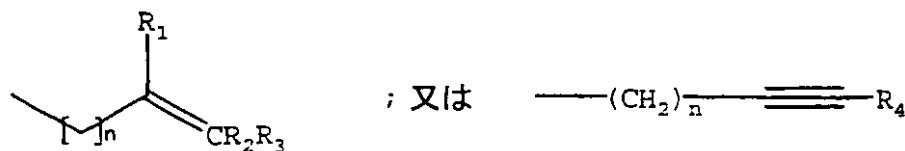
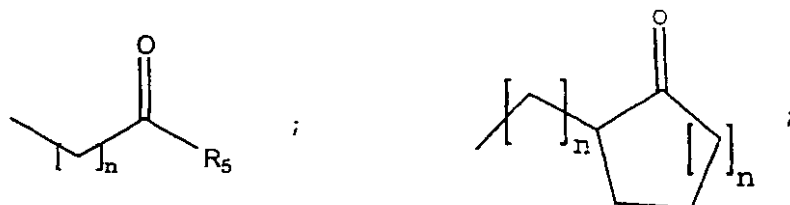
フルオロアルキルまたはポリフルオロアルキル；直鎖もしくは分枝 C_2 - C_7 アルケニルまたはアルキニル； C_3 - C_7 シクロアルキル、または C_5 - C_7 シクロアルケニル；-F、-Cl、-Br、または-I；-NO₂；-N₃；-CN；-OR₄、-SR₄、-OCOR₄、-COR₄、-NCOR₄、-N(R₄)₂、-CON(R₄)₂、または-COOR₄；アリールまたはヘテロアリールであるか、あるいは隣接する炭素原子上に存在するY₁、Y₂、Y₃およびY₄のいずれか2つはメチレンジオキシ基を形成していてもよく；

R₄は各々独立に-H；直鎖もしくは分枝 C_1 - C_7 アルキル、モノフルオロアルキルまたはポリフルオロアルキル；直鎖もしくは分枝 C_2 - C_7 アルケニルまたはアルキニル； C_3 - C_7 シクロアルキル、 C_5 - C_7 シクロアルケニル、アリールまたはアリール(C_1 - C_6)アルキルであり；

AはA'、直鎖もしくは分枝 C_1 - C_7 アルキル、アリール、ヘテロアリール、アリール(C_1 - C_6)アルキル、ヘテロアリール(C_1 - C_6)アルキル、またはヘテロアリール(C_1 - C_6)アルキルであり；

A'は

【化 3 0 2】



【0 1 4 8】

であり；

R₁およびR₂は各々独立にH、直鎖もしくは分枝 C_1 - C_7 アルキル、-F、-Cl、-Br、-I、NO₂、または-CNであり；

R₃はH、直鎖もしくは分枝 C_1 - C_7 アルキル、-F、-Cl、-Br、-I、-NO₂、-CN、-OR₆、アリールまたはヘテロアリールであり；

R₅は直鎖もしくは分枝 C_1 - C_7 アルキル、-N(R₄)₂、-OR₆またはアリールであり；

R₆は直鎖もしくは分枝 C_1 - C_7 アルキルまたはアリールであり；

Bはアリールまたはヘテロアリールであり；ただし Bがアリールまたはヘテロアリールであれば、イミン結合の窒素原子に対してオルト位にある炭素原子は以下の-F、-Cl、-Br、-I、-CN、メチル、エチルまたはメトキシの1以上でのみ置換されていてもよく；

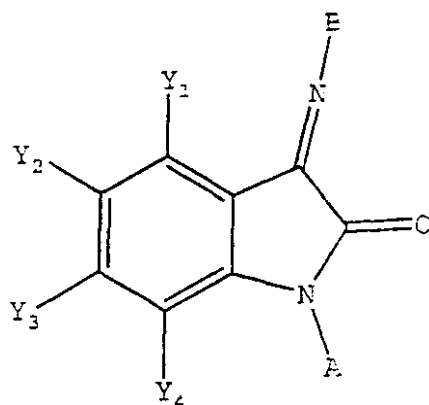
nは1ないし4(含む)の整数である}

を有する化合物またはその薬学的に許容し得る塩を含んでなる医薬組成物を提供する。

【0 1 4 9】

本発明は、構造：

【化 3 0 3】



10

【0 1 5 0】

{式中、 Y_1 、 Y_2 、 Y_3 、および Y_4 は各々独立に-H；直鎖もしくは分枝 C_1 - C_7 アルキル、モノフルオロアルキルまたはポリフルオロアルキル；直鎖もしくは分枝 C_2 - C_7 アルケニルまたはアルキニル； C_3 - C_7 シクロアルキル、または C_5 - C_7 シクロアルケニル；-F、-Cl、-Br、または-I；- NO_2 ；- N_3 ；-CN；- OR_4 、- SR_4 、- $OCOR_4$ 、- COR_4 、- $NCOR_4$ 、- $N(R_4)_2$ 、- $CON(R_4)_2$ 、または- $COOR_4$ ；アリールまたはヘテロアリールであるか、あるいは隣接する炭素原子上に存在する Y_1 、 Y_2 、 Y_3 および Y_4 のいずれか2つはメチレンジオキシ基を形成していてもよく；

20

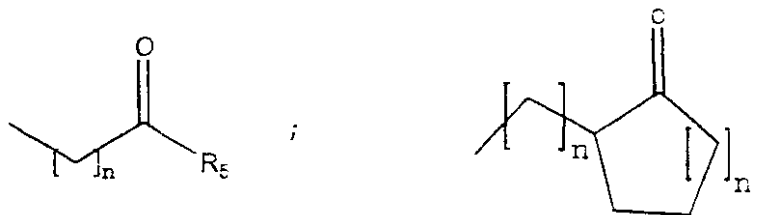
R_4 は各々独立に-H；直鎖もしくは分枝 C_1 - C_7 アルキル、モノフルオロアルキルまたはポリフルオロアルキル；直鎖もしくは分枝 C_2 - C_7 アルケニルまたはアルキニル； C_3 - C_7 シクロアルキル、 C_5 - C_7 シクロアルケニル、アリールまたはアリール(C_1 - C_6)アルキルであり；

AはA'、直鎖もしくは分枝 C_1 - C_7 アルキル、アリール、ヘテロアリール、アリール(C_1 - C_6)アルキル、またはヘテロアリール(C_1 - C_6)アルキルであり；

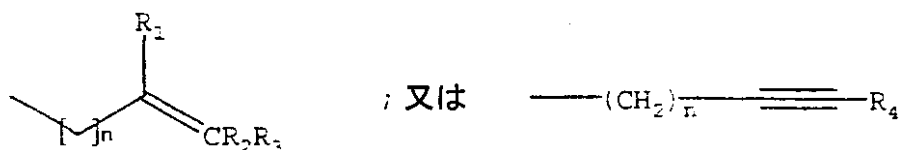
A'は

【化 3 0 4】

30



40



【0 1 5 1】

であり；

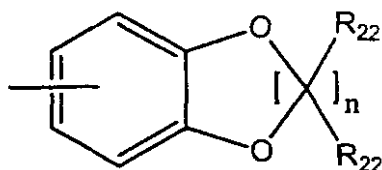
Bはアリールもしくはヘテロアリールで置換されたアリール、アリールもしくはヘテロアリールで置換されたヘテロアリール、三環式ヘテロアリールまたは Q_6 であり；

50

ここで、三環式ヘテロアリールは、1以上の環がヘテロアリールである3環縮合芳香構造；カルバゾール；またはアクリジンであり；

Q₆は

【化305】



10

【0152】

であり；

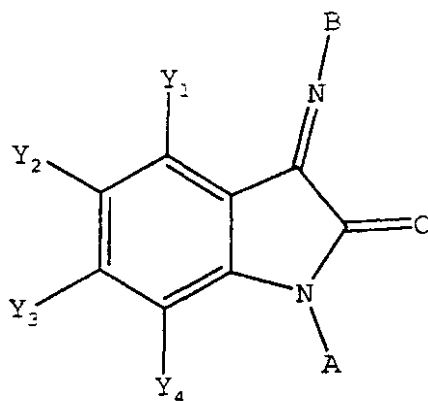
nは1ないし4(含む)の整数であり；

ここで、R₂₂は各々独立にH、F、Cl、または直鎖もしくは分枝C₁-C₄アルキルである}を有する化合物またはその薬学的に許容し得る塩を含んでなる医薬組成物を提供する。

【0153】

本発明は、構造：

【化306】



30

【0154】

{式中、Y₁、Y₂、Y₃、およびY₄は各々独立に-H；直鎖もしくは分枝C₁-C₇アルキル、モノフルオロアルキルまたはポリフルオロアルキル；直鎖もしくは分枝C₂-C₇アルケニルまたはアルキニル；C₃-C₇シクロアルキル、またはC₅-C₇シクロアルケニル；-F、-Cl、-Br、または-I；-NO₂；-N₃；-CN；-OR₄、-SR₄、-OCOR₄、-COR₄、-NCOR₄、-N(R₄)₂、-CON(R₄)₂、または-COOR₄；アリールまたはヘテロアリールであるか、あるいは隣接する炭素原子上に存在するY₁、Y₂、Y₃およびY₄のいずれか2つはメチレンジオキシ基を形成していてもよく；

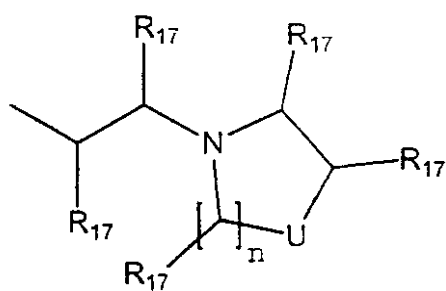
40

R₄は各々独立に-H；直鎖もしくは分枝C₁-C₇アルキル、モノフルオロアルキルまたはポリフルオロアルキル；直鎖もしくは分枝C₂-C₇アルケニルまたはアルキニル；C₃-C₇シクロアルキル、C₅-C₇シクロアルケニル、アリールまたはアリール(C₁-C₆)アルキルであり；

AはQ₃、Q₄、Q₅、アリールもしくはヘテロアリールアリールで置換されたアリール、アリールもしくはヘテロアリールで置換されたヘテロアリール；または(CHR₁₇)-(CHR₁₇)_n-Zであり；

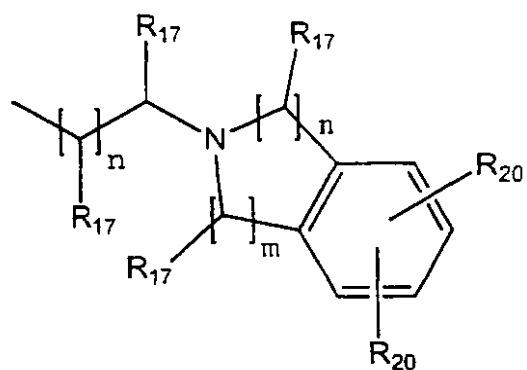
Q₃は

【化 3 0 7】



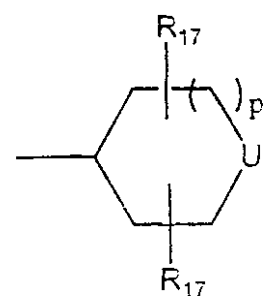
10

【 0 1 5 5 】
 であり ;
 Q₄は
 【化 3 0 8】



20

【 0 1 5 6 】
 であり ;
 Q₅は
 【化 3 0 9】



40

【 0 1 5 7 】

50

であり；

R_{17} は各々独立にH；直鎖もしくは分枝 C_1 - C_7 アルキル、直鎖もしくは分枝 C_1 - C_7 モノフルオロアルキル、直鎖もしくは分枝 C_1 - C_7 ポリフルオロアルキル、直鎖もしくは分枝 C_2 - C_7 アルケニル、直鎖もしくは分枝 C_2 - C_7 アルキニル、 C_5 - C_7 シクロアルケニル、 $-(CH_2)_m-Z$ 、または $(CH_2)_n-O-(CH_2)_m-CH_3$ であり；

R_{20} は各々独立に-H；直鎖もしくは分枝 C_1 - C_7 アルキル、モノフルオロアルキルまたはポリフルオロアルキル；直鎖もしくは分枝 C_2 - C_7 アルケニルまたはアルキニル； C_3 - C_7 シクロアルキルまたは C_5 - C_7 シクロアルケニル；-F、-Cl、-Br、または-I；-NO₂；-N₃；-CN；OR₂₁、-OCOR₂₁、-COR₂₁、-NCOR₂₁、-N(R₂₁)₂、-CON(R₂₁)₂、または-COOR₂₁；アリールまたはヘテロアリールであるか、あるいは隣接する炭素原子上に存在する2つの R_{20} 基はともに結合してメチレンジオキシ基を形成していてもよく；

10

R_{21} は各々独立に-H；直鎖もしくは分枝 C_1 - C_7 アルキル、モノフルオロアルキルまたはポリフルオロアルキル；直鎖もしくは分枝 C_2 - C_7 アルケニルまたはアルキニル； C_3 - C_7 シクロアルキル、 C_5 - C_7 シクロアルケニル、またはアリールであり；

R_{22} は各々独立にH、F、Cl、または直鎖もしくは分枝 C_1 - C_4 アルキルであり；

qは2ないし4(含む)の整数であり；

mは各々0ないし4(含む)の整数であり；

nは各々1ないし4(含む)の整数であり；

pは各々0ないし2(含む)の整数であり；

UはO、-NR₁₆、S、C(R₁₇)₂、または-NSO₂R₁₆であり；

20

Zは C_3 - C_{10} シクロアルキル、 C_4 - C_7 環状エーテル、 C_4 - C_7 環状チオエーテル、アリール、またはヘテロアリールであり；

R_{16} は直鎖もしくは分枝 C_1 - C_7 アルキル、直鎖もしくは分枝 C_1 - C_7 モノフルオロアルキル、直鎖もしくは分枝 C_1 - C_7 ポリフルオロアルキル、直鎖もしくは分枝 C_2 - C_7 アルケニル、直鎖もしくは分枝 C_2 - C_7 アルキニル、 C_5 - C_7 シクロアルケニル、 $-(CH_2)_m-Z$ 、または $(CH_2)_q-O-(CH_2)_m-CH_3$ であり；

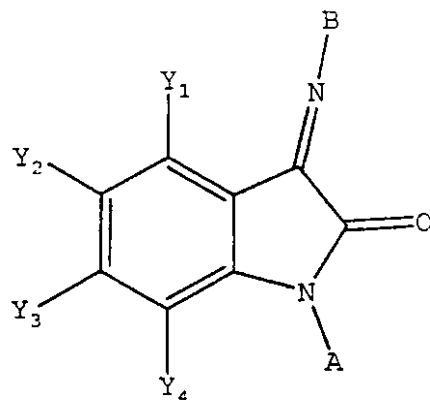
Bはアリールまたはヘテロアリールであり；ただし Bがアリールまたはヘテロアリールであれば、イミン結合の窒素原子に対してオルト位にある炭素原子は以下の-F、-Cl、-Br、-I、-CN、メチル、エチルまたはメトキシの1以上でのみ置換されていてよい}を有する化合物またはその薬学的に許容し得る塩を含んでなる医薬組成物を提供する。

30

【0158】

本発明は、構造：

【化310】



40

【0159】

{式中、 Y_1 、 Y_2 、 Y_3 、および Y_4 は各々独立に-H；直鎖もしくは分枝 C_1 - C_7 アルキル、モノフルオロアルキルまたはポリフルオロアルキル；直鎖もしくは分枝 C_2 - C_7 アルケニルまたはアルキニル； C_3 - C_7 シクロアルキル、または C_5 - C_7 シクロアルケニル；-F、-Cl、-Br、ま

50

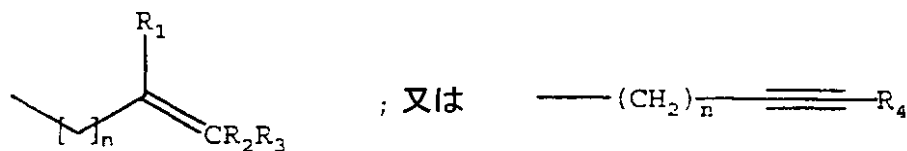
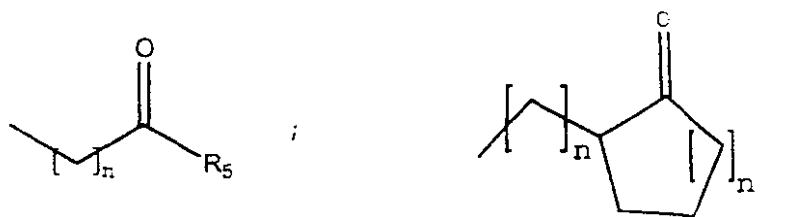
たは-I; -NO₂; -N₃; -CN; -OR₄; -SR₄; -OCOR₄; -COR₄; -NCOR₄; -N(R₄)₂; -CON(R₄)₂; または-COOR₄; アリールまたはヘテロアリールであるか、あるいは隣接する炭素原子上に存在するY₁、Y₂、Y₃およびY₄のいずれか2つはメチレンジオキシ基を形成していてもよく;

R₄は各々独立に-H; 直鎖もしくは分枝C₁-C₇アルキル、モノフルオロアルキルまたはポリフルオロアルキル; 直鎖もしくは分枝C₂-C₇アルケニルまたはアルキニル; C₃-C₇シクロアルキル、C₅-C₇シクロアルケニル、アリールまたはアリール(C₁-C₆)アルキルであり;

AはA'、Q₃、Q₄、Q₅、直鎖もしくは分枝C₁-C₇アルキル、アリール、ヘテロアリール、アリール(C₁-C₆)アルキル、ヘテロアリール(C₁-C₆)アルキル、アリールもしくはヘテロアリールアリールで置換されたアリール、アリールもしくはヘテロアリールで置換されたヘテロアリール; または(CHR₁₇)_n-Zであり;

A'は

【化 3 1 1】

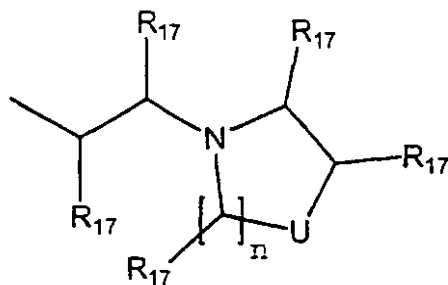


【0 1 6 0】

であり;

Q₃は

【化 3 1 2】

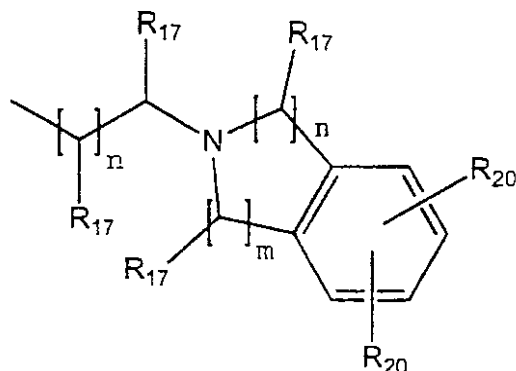


【0 1 6 1】

であり;

Q₄は

【化 3 1 3】



10

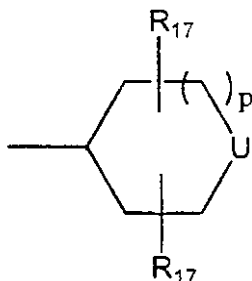
【0 1 6 2】

であり；

 Q_5 は

【化 3 1 4】

20



30

【0 1 6 3】

であり；

R_1 および R_2 は各々独立にH、直鎖もしくは分枝 C_1 - C_7 アルキル、-F、-Cl、-Br、-I、 NO_2 、または-CNであり；

R_3 はH、直鎖もしくは分枝 C_1 - C_7 アルキル、-F、-Cl、-Br、-I、- NO_2 、-CN、- OR_6 、アリールまたはヘテロアリールであり；

R_5 は直鎖もしくは分枝 C_1 - C_7 アルキル、- $N(R_4)_2$ 、- OR_6 またはアリールであり；

R_6 は直鎖もしくは分枝 C_1 - C_7 アルキルまたはアリールであり；

40

R_{17} は各々独立にH；直鎖もしくは分枝 C_1 - C_7 アルキル、直鎖もしくは分枝 C_1 - C_7 モノフルオロアルキル、直鎖もしくは分枝 C_1 - C_7 ポリフルオロアルキル、直鎖もしくは分枝 C_2 - C_7 アルケニル、直鎖もしくは分枝 C_2 - C_7 アルキニル、 C_5 - C_7 シクロアルケニル、- $(CH_2)_m$ -Z、または $(CH_2)_n$ -O- $(CH_2)_m$ - CH_3 であり；

R_{20} は各々独立に-H；直鎖もしくは分枝 C_1 - C_7 アルキル、モノフルオロアルキルまたはポリフルオロアルキル；直鎖もしくは分枝 C_2 - C_7 アルケニルまたはアルキニル； C_3 - C_7 シクロアルキルまたは C_5 - C_7 シクロアルケニル；-F、-Cl、-Br、または-I；- NO_2 ；- N_3 ；-CN； OR_{21} 、- $OCOR_{21}$ 、- COR_{21} 、- $NCOR_{21}$ 、- $N(R_{21})_2$ 、- $CON(R_{21})_2$ 、または- $COOR_{21}$ ；アリールまたはヘテロアリールであるか、あるいは隣接する炭素原子上に存在する2つの R_{20} 基はともに結合してメチレンジオキシ基を形成していてもよく；

50

R_{21} は各々独立に-H；直鎖もしくは分枝 C_1 - C_7 アルキル、モノフルオロアルキルまたはポリフルオロアルキル；直鎖もしくは分枝 C_2 - C_7 アルケニルまたはアルキニル； C_3 - C_7 シクロアルキル、 C_5 - C_7 シクロアルケニル、アリールまたはアリール(C_1 - C_6)アルキルであり；

m は各々0ないし4(含む)の整数であり；

n は各々1ないし4(含む)の整数であり；

p は各々0ないし2(含む)の整数であり；

U はO、 $-NR_{16}$ 、S、 $C(R_{17})_2$ 、または $-NSO_2R_{16}$ であり；

Z は C_3 - C_{10} シクロアルキル、 C_4 - C_7 環状エーテル、 C_4 - C_7 環状チオエーテル、アリール、またはヘテロアリールであり；

R_{16} は直鎖もしくは分枝 C_1 - C_7 アルキル、直鎖もしくは分枝 C_1 - C_7 モノフルオロアルキル、直鎖もしくは分枝 C_1 - C_7 ポリフルオロアルキル、直鎖もしくは分枝 C_2 - C_7 アルケニル、直鎖もしくは分枝 C_2 - C_7 アルキニル、 C_5 - C_7 シクロアルケニル、 $-(CH_2)_m-Z$ 、または $(CH_2)_q-O-(CH_2)_m-CH_3$ であり；

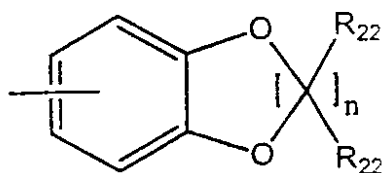
q は2ないし4(含む)の整数であり；

B はアリール、ヘテロアリール、アリールもしくはヘテロアリールで置換されたアリール、アリールもしくはヘテロアリールで置換されたヘテロアリール、三環式ヘテロアリールまたは Q_6 であり；ただし B がアリールまたはヘテロアリールであれば、イミン結合の窒素原子に対してオルト位にある炭素原子は以下の-F、-Cl、-Br、-I、-CN、メチル、エチルまたはメトキシの1以上でのみ置換されていてもよく；

ここで、三環式ヘテロアリールは、1以上の環がヘテロアリールである3員の縮合芳香環構造；カルバゾール；またはアクリジンであり；

Q_6 は

【化 3 1 5】



【0 1 6 4】

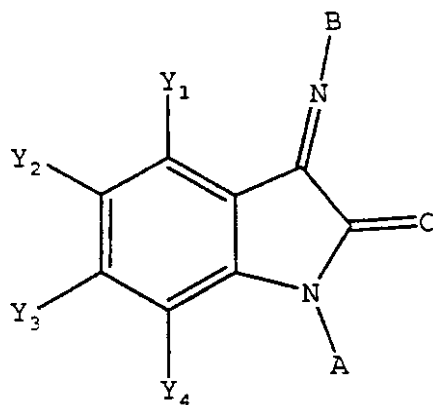
であり；

ここで、 R_{22} は各々独立にH、F、Cl、または直鎖もしくは分枝 C_1 - C_4 アルキルである}を有する化合物またはその薬学的に許容し得る塩を提供する。

【0 1 6 5】

本発明は、構造：

【化 3 1 6】



【0 1 6 6】

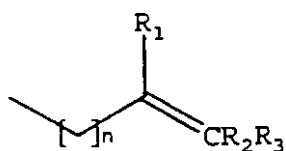
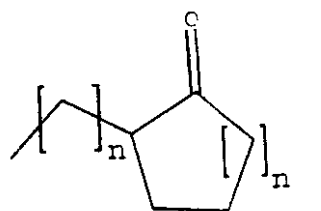
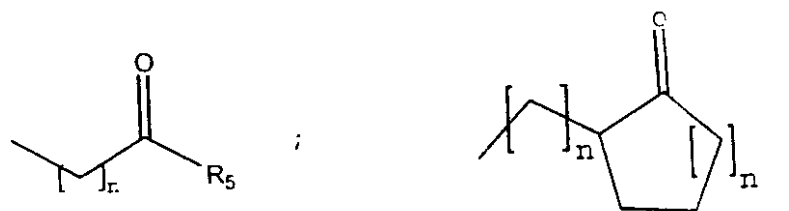
{式中、 Y_1 、 Y_2 、 Y_3 、および Y_4 は各々独立に-H；直鎖もしくは分枝 C_1 - C_7 アルキル、モノフルオロアルキルまたはポリフルオロアルキル；直鎖もしくは分枝 C_2 - C_7 アルケニルまたはアルキニル； C_3 - C_7 シクロアルキル、または C_5 - C_7 シクロアルケニル；-F、-Cl、-Br、または-I；- NO_2 ；- N_3 ；-CN；- OR_4 、- SR_4 、- $OCOR_4$ 、- COR_4 、- $NCOR_4$ 、- $N(R_4)_2$ 、- $CON(R_4)_2$ 、または- $COOR_4$ ；アリールまたはヘテロアリールであるか、あるいは隣接する炭素原子上に存在する Y_1 、 Y_2 、 Y_3 および Y_4 のいずれか2つはメチレンジオキシ基を形成していてもよく；

R_4 は各々独立に-H；直鎖もしくは分枝 C_1 - C_7 アルキル、モノフルオロアルキルまたはポリフルオロアルキル；直鎖もしくは分枝 C_2 - C_7 アルケニルまたはアルキニル； C_3 - C_7 シクロアルキル、 C_5 - C_7 シクロアルケニル、アリールまたはアリール(C_1 - C_6)アルキルであり；

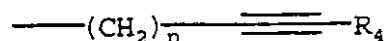
AはA'、直鎖もしくは分枝 C_1 - C_7 アルキル、アリール、ヘテロアリール、アリール(C_1 - C_6)アルキル、ヘテロアリール(C_1 - C_6)アルキル、またはヘテロアリール(C_1 - C_6)アルキルであり；

A'は

【化 3 1 7】



; 又は



【0 1 6 7】

であり；

R_1 および R_2 は各々独立にH、直鎖もしくは分枝 C_1 - C_7 アルキル、-F、-Cl、-Br、-I、 NO_2 、または-CNであり；

R_3 はH、直鎖もしくは分枝 C_1 - C_7 アルキル、-F、-Cl、-Br、-I、- NO_2 、-CN、- OR_6 、アリールまたはヘテロアリールであり；

R_5 は直鎖もしくは分枝 C_1 - C_7 アルキル、- $N(R_4)_2$ 、- OR_6 またはアリールであり；

R_6 は直鎖もしくは分枝 C_1 - C_7 アルキルまたはアリールであり；

Bはアリールまたはヘテロアリールであり；ただし Bがアリールまたはヘテロアリールであれば、イミン結合の窒素原子に対してオルト位にある炭素原子は以下の-F、-Cl、-Br、-I、-CN、メチル、エチルまたはメトキシの1以上でのみ置換されていてもよく；

nは1ないし4(含む)の整数である}

を有する化合物またはその薬学的に許容し得る塩を提供する。

【0 1 6 8】

本発明は、構造：

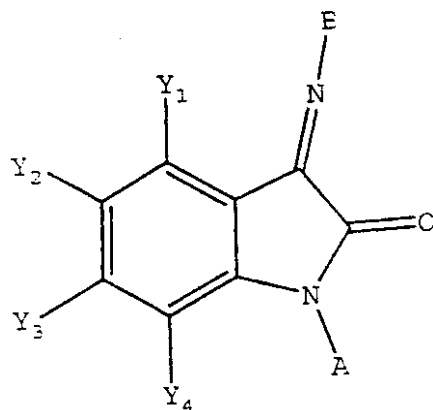
10

20

30

40

【化 3 1 8】



10

【0 1 6 9】

{式中、 Y_1 、 Y_2 、 Y_3 、および Y_4 は各々独立に-H；直鎖もしくは分枝 C_1 - C_7 アルキル、モノフルオロアルキルまたはポリフルオロアルキル；直鎖もしくは分枝 C_2 - C_7 アルケニルまたはアルキニル； C_3 - C_7 シクロアルキル、または C_5 - C_7 シクロアルケニル；-F、-Cl、-Br、または-I；- NO_2 ；- N_3 ；-CN；- OR_4 、- SR_4 、- $OCOR_4$ 、- COR_4 、- $NCOR_4$ 、- $N(R_4)_2$ 、- $CON(R_4)_2$ 、または- $COOR_4$ ；アリールまたはヘテロアリールであるか、あるいは隣接する炭素原子上に存在する Y_1 、 Y_2 、 Y_3 および Y_4 のいずれか2つはメチレンジオキシ基を形成していてもよく；

20

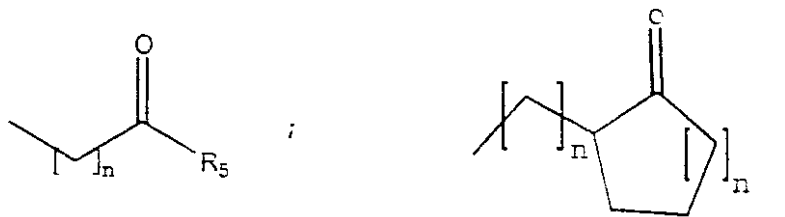
R_4 は各々独立に-H；直鎖もしくは分枝 C_1 - C_7 アルキル、モノフルオロアルキルまたはポリフルオロアルキル；直鎖もしくは分枝 C_2 - C_7 アルケニルまたはアルキニル； C_3 - C_7 シクロアルキル、 C_5 - C_7 シクロアルケニル、アリールまたはアリール(C_1 - C_6)アルキルであり；

AはA'、直鎖もしくは分枝 C_1 - C_7 アルキル、アリール、ヘテロアリール、アリール(C_1 - C_6)アルキル、またはヘテロアリール(C_1 - C_6)アルキルであり；

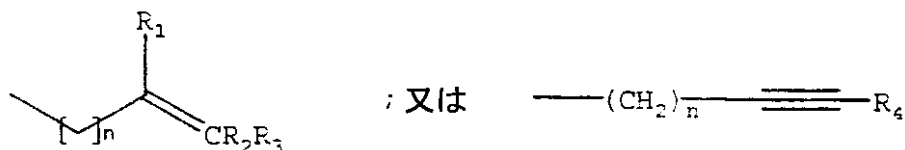
A'は

【化 3 1 9】

30



40



【0 1 7 0】

であり；

Bはアリールもしくはヘテロアリールで置換されたアリール、アリールもしくはヘテロアリールで置換されたヘテロアリール、三環式ヘテロアリールまたは Q_6 であり；

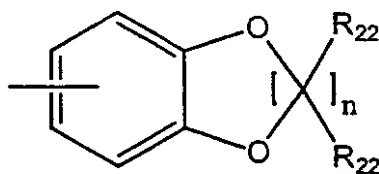
ここで、三環式ヘテロアリールは、1以上の環がヘテロアリールである3環縮合芳香構造

50

；カルバゾール；またはアクリジンであり；

Q_6 は

【化320】



10

【0171】

であり；

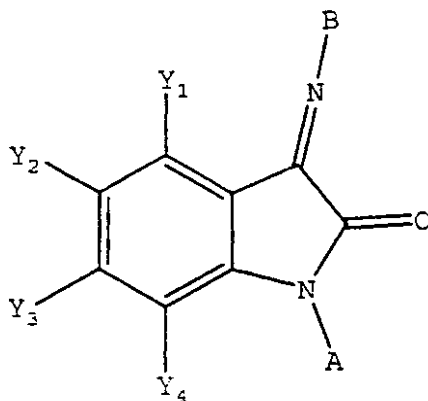
n は1ないし4(含む)の整数であり；

ここで、 R_{22} は各々独立にH、F、Cl、または直鎖もしくは分枝 C_1 - C_4 アルキルである}
を有する化合物またはその薬学的に許容し得る塩を提供する。

【0172】

本発明は、構造：

【化321】



20

30

【0173】

{式中、 Y_1 、 Y_2 、 Y_3 、および Y_4 は各々独立に-H；直鎖もしくは分枝 C_1 - C_7 アルキル、モノフルオロアルキルまたはポリフルオロアルキル；直鎖もしくは分枝 C_2 - C_7 アルケニルまたはアルキニル； C_3 - C_7 シクロアルキル、または C_5 - C_7 シクロアルケニル；-F、-Cl、-Br、または-I；- NO_2 ；- N_3 ；-CN；- OR_4 、- SR_4 、- $OCOR_4$ 、- COR_4 、- $NCOR_4$ 、- $N(R_4)_2$ 、- $CON(R_4)_2$ 、または- $COOR_4$ ；アリールまたはヘテロアリールであるか、あるいは隣接する炭素原子上に存在する Y_1 、 Y_2 、 Y_3 および Y_4 のいずれか2つはメチレンジオキシ基を形成していてもよく；

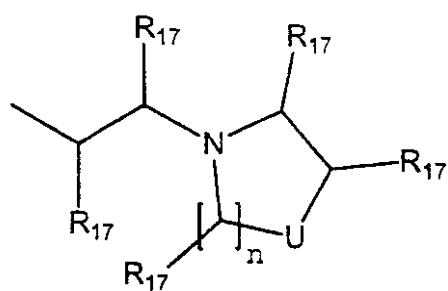
40

R_4 は各々独立に-H；直鎖もしくは分枝 C_1 - C_7 アルキル、モノフルオロアルキルまたはポリフルオロアルキル；直鎖もしくは分枝 C_2 - C_7 アルケニルまたはアルキニル； C_3 - C_7 シクロアルキル、 C_5 - C_7 シクロアルケニル、アリールまたはアリール(C_1 - C_6)アルキルであり；

Aは Q_3 、 Q_4 、 Q_5 、アリールもしくはヘテロアリールアリールで置換されたアリール、アリールもしくはヘテロアリールで置換されたヘテロアリール；または $(CHR_{17})-(CHR_{17})_n-Z$ であり；

Q_3 は

【化 3 2 2】



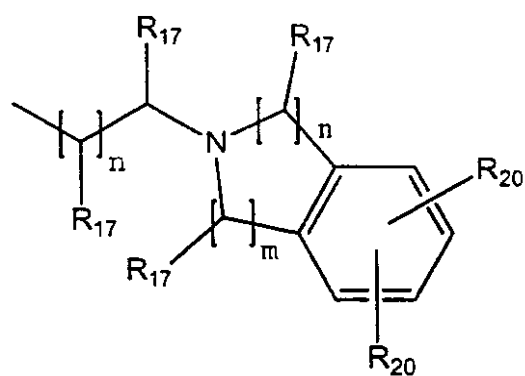
10

【0 1 7 4】

であり；

 Q_4 は

【化 3 2 3】



20

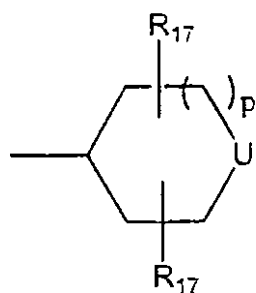
30

【0 1 7 5】

であり；

 Q_5 は

【化 3 2 4】



40

50

【0176】

であり；

R_{17} は各々独立にH；直鎖もしくは分枝 C_1 - C アルキル、直鎖もしくは分枝 C_1 - C_7 モノフルオロアルキル、直鎖もしくは分枝 C_1 - C_7 ポリフルオロアルキル、直鎖もしくは分枝 C_2 - C_7 アルケニル、直鎖もしくは分枝 C_2 - C_7 アルキニル、 C_5 - C_7 シクロアルケニル、 $-(CH_2)_m-Z$ 、または $(CH_2)_n-O-(CH_2)_m-CH_3$ であり；

R_{20} は各々独立に-H；直鎖もしくは分枝 C_1 - C_7 アルキル、モノフルオロアルキルまたはポリフルオロアルキル；直鎖もしくは分枝 C_2 - C_7 アルケニルまたはアルキニル； C_3 - C_7 シクロアルキルまたは C_5 - C_7 シクロアルケニル；-F、-Cl、-Br、または-I；- NO_2 ；- N_3 ；-CN； OR_{21} 、- $OCOR_{21}$ 、- COR_{21} 、- $NCOR_{21}$ 、- $N(R_{21})_2$ 、- $CON(R_{21})_2$ 、または- $COOR_{21}$ ；アリールまたはヘテロアリールであるか、あるいは隣接する炭素原子上に存在する2つの R_{20} 基はともに結合してメチレンジオキシ基を形成していてもよく；

10

R_{21} は各々独立に-H；直鎖もしくは分枝 C_1 - C_7 アルキル、モノフルオロアルキルまたはポリフルオロアルキル；直鎖もしくは分枝 C_2 - C_7 アルケニルまたはアルキニル； C_3 - C_7 シクロアルキル、 C_5 - C_7 シクロアルケニル、またはアリールであり；

R_{22} は各々独立にH、F、Cl、または直鎖もしくは分枝 C_1 - C_4 アルキルであり；

q は2ないし4(含む)の整数であり；

m は各々0ないし4(含む)の整数であり；

n は各々1ないし4(含む)の整数であり；

p は各々0ないし2(含む)の整数であり；

20

U はO、- NR_{16} 、S、 $C(R_{17})_2$ 、または- NSO_2R_{16} であり；

Z は C_3 - C_{10} シクロアルキル、 C_4 - C_7 環状エーテル、 C_4 - C_7 環状チオエーテル、アリール、またはヘテロアリールであり；

R_{16} は直鎖もしくは分枝 C_1 - C_7 アルキル、直鎖もしくは分枝 C_1 - C_7 モノフルオロアルキル、直鎖もしくは分枝 C_1 - C_7 ポリフルオロアルキル、直鎖もしくは分枝 C_2 - C_7 アルケニル、直鎖もしくは分枝 C_2 - C_7 アルキニル、 C_5 - C_7 シクロアルケニル、 $-(CH_2)_m-Z$ 、または $(CH_2)_q-O-(CH_2)_m-CH_3$ であり；

Bはアリールまたはヘテロアリールであり；ただし Bがアリールまたはヘテロアリールであれば、イミン結合の窒素原子に対してオルト位にある炭素原子は以下の-F、-Cl、-Br、-I、-CN、メチル、エチルまたはメトキシの1以上でのみ置換されていてもよい}を有する化合物またはその薬学的に許容し得る塩を提供する。

30

【0177】

本発明は被験体の鬱病を治療する方法であって、被験体に薬学的に許容し得る担体と治療上有効量のGAL3受容体アンタゴニストを含んでなる組成物を投与することを含み、ここで、

(a)GAL3受容体アンタゴニストはそれがヒトGAL1受容体と結合するのに用いる結合親和性よりも少なくとも10倍高い結合親和性を有するヒトGAL3受容体と結合し；

(b)(1)GAL3受容体アンタゴニストの中枢神経系モノアミノキシダーゼAの活性阻害は10 μ Mの濃度において50%以下であり；さらに

(2)GAL3受容体アンタゴニストの中枢神経系モノアミノキシダーゼBの活性阻害は10 μ Mの濃度において50%以下であり；かつ

40

(c)GAL3受容体アンタゴニストはそれが次の輸送体：セロトニン輸送体、ノルエピネフリン輸送体、およびドーパミン輸送体各々と結合するのに用いる結合親和性よりも少なくとも10倍高い結合親和性を有するヒトGAL3受容体と結合する、方法を提供する。

【0178】

本発明は被験体の不安症を治療する方法であって、被験体に薬学的に許容し得る担体と治療上有効量のGAL3受容体アンタゴニストを含んでなる組成物を投与することを含み、ここで、

(a)GAL3受容体アンタゴニストはそれがヒトGAL1受容体と結合するのに用いる結合親和

50

性よりも少なくとも10倍高い結合親和性を有するヒトGAL3受容体と結合し；かつ

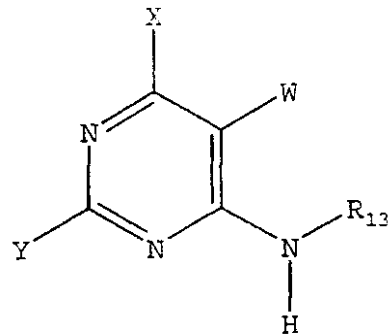
(b)GAL3受容体アンタゴニストはそれが次の輸送体：セロトニン輸送体、ノルエピネフリン輸送体、およびドーパミン輸送体各々と結合するのに用いる結合親和性よりも少なくとも10倍高い結合親和性を有するヒトGAL3受容体と結合する、
方法を提供する。

【0179】

[発明の詳細な説明]

本発明は、構造

【化325】



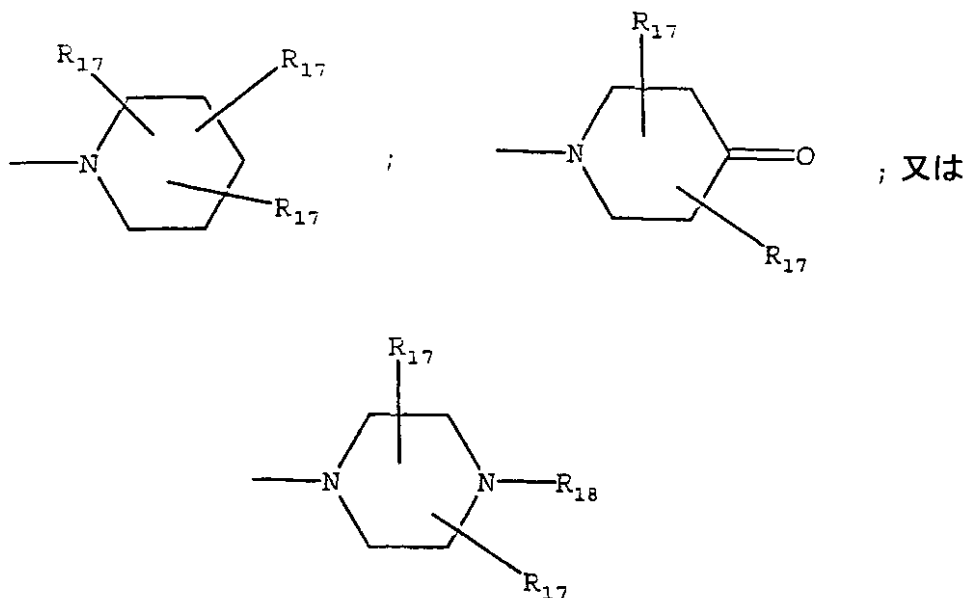
10

【0180】

{式中、WはH、-F、-Cl、-Br、-I、CN、メチル、エチル、プロピル、メトキシまたはエトキシであり；

ここで、XはNR₁₁R₁₂；

【化326】



30

40

【0181】

であり；

R₁₁はH、直鎖もしくは分枝C₁-C₇アルキル、(CH₂)_q-O-(CH₂)_m-CH₃、アリール、またはアリール(C₁-C₆)アルキルであり；

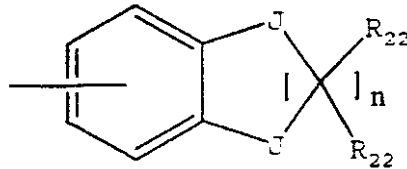
R₁₂は直鎖もしくは分枝C₁-C₇アルキル、(CH₂)_q-O-(CH₂)_m-CH₃、または-(CH₂)_m-Zであり；

50

R_{13} は二環式アルキル環構造、アダマンチル、ノルアダマンチル、 C_3 - C_{10} シクロアルキル、ヘテロアリール、アリール、アリール(C_1 - C_6)アルキル、 Q_1 または Q_2 であり；

ここで、アリールは1以上の C_1 - C_{10} 直鎖もしくは分枝アルキル、アリール、ヘテロアリール、または $N(R_{19})$ -Zで置換されていてもよく；

Q_1 は
【化 3 2 7】

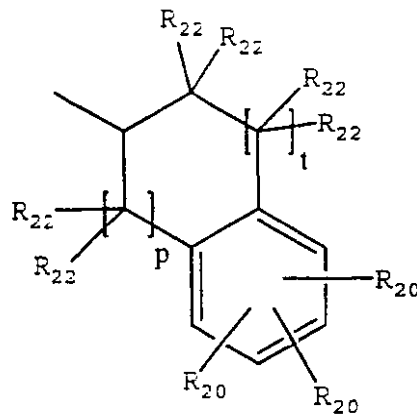


10

【0 1 8 2】

であり；

Q_2 は
【化 3 2 8】



20

30

【0 1 8 3】

であり；

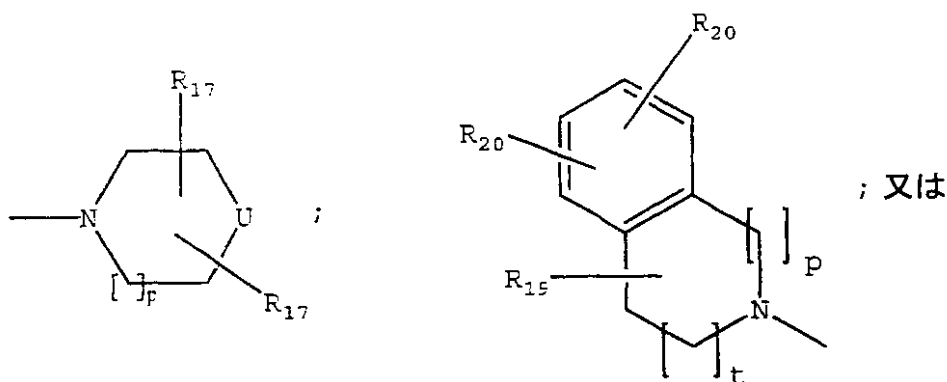
ここで、Jは各々独立にO、S、 $C(R_{22})_2$ または NR_4 であり；

R_4 はH；直鎖もしくは分枝 C_1 - C_7 アルキル、モノフルオロアルキルまたはポリフルオロアルキル；直鎖もしくは分枝 C_2 - C_7 アルケニルまたはアルキニル； C_3 - C_7 シクロアルキル、 C_5 - C_7 シクロアルケニルまたはアリールであり；

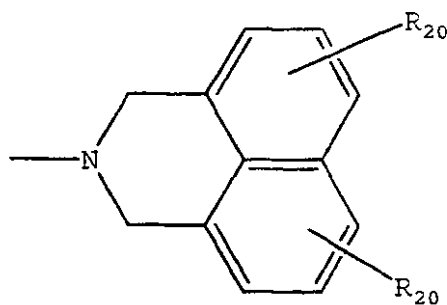
Yは $NR_{14}R_{15}$ ；

40

【化 3 2 9】



10



20

【0184】

であり；

ここで、 R_{14} はH、直鎖もしくは分枝 C_1 - C_6 アルキル、 $(CH_2)_q-O-(CH_2)_m-CH_3$ 、 C_3 - C_6 シクロアルキル、または $(C(R_{19})_2)_m-Z$ であり；

R_{15} は直鎖もしくは分枝 C_3 - C_6 アルキル、 $(CH_2)_q-O-(CH_2)_m-CH_3$ 、 C_3 - C_6 シクロアルキル、 $(C(R_{19})_2)_mN(R_{16})_2$ または $(C(R_{19})_2)_m-Z$ であり；

R_{16} は直鎖もしくは分枝 C_1 - C_7 アルキル、直鎖もしくは分枝 C_1 - C_7 モノフルオロアルキル、直鎖もしくは分枝 C_1 - C_7 ポリフルオロアルキル、直鎖もしくは分枝 C_2 - C_7 アルケニル、直鎖もしくは分枝 C_2 - C_7 アルキニル、 C_5 - C_7 シクロアルケニル、 $-(CH_2)_m-Z$ 、または $(CH_2)_q-O-(CH_2)_m-CH_3$ であり；

40

R_{17} は各々独立にH； $-OR_{21}$ 、 $-OCOR_{21}$ 、 $-COR_{21}$ 、 $-NCOR_{21}$ 、 $-N(R_{21})_2$ 、 $-CON(R_{21})_2$ 、 $-COO$
 R_{21} 、直鎖もしくは分枝 C_1 - C_7 アルキル、直鎖もしくは分枝 C_1 - C_7 モノフルオロアルキル、
 直鎖もしくは分枝 C_1 - C_7 ポリフルオロアルキル、直鎖もしくは分枝 C_2 - C_7 アルケニル、直鎖
 もしくは分枝 C_2 - C_7 アルキニル、 C_5 - C_7 シクロアルケニル、 $-(CH_2)_m-Z$ 、または $(CH_2)_n-O-(CH_2)_m-CH_3$ であり；

R_{18} は直鎖もしくは分枝 C_1 - C_6 アルキル、 $-(CH_2)_m-Z$ 、または $(CH_2)_q-O-(CH_2)_m-CH_3$ であり；

R_{19} は各々独立にH、または直鎖もしくは分枝 C_1 - C_6 アルキルであり；

R_{20} は各々独立に-H、直鎖もしくは分枝 C_1 - C_7 アルキル、モノフルオロアルキルまたはポリフルオロアルキル；直鎖もしくは分枝 C_2 - C_7 アルケニルまたはアルキニル； C_3 - C_7 シクロ

50

アルキルまたは C_5 - C_7 シクロアルケニル；-F、-Cl、-Br、または-I；-NO₂；-N₃；-CN；-OR₂₁、-OCOR₂₁、-COR₂₁、-NCOR₂₁、-N(R₂₁)₂、CON(R₂₁)₂、または-COOR₂₁；アリールまたはヘテロアリールであるか、あるいは隣接する炭素原子上に存在する2つのR₂₀基はともに結合してメチレンジオキシ基を形成していてもよく；

ここで、R₂₁は各々独立に-H；直鎖もしくは分枝 C_1 - C_7 アルキル、モノフルオロアルキルまたはポリフルオロアルキル；直鎖もしくは分枝 C_2 - C_7 アルケニルまたはアルキニル； C_3 - C_7 シクロアルキル、 C_5 - C_7 シクロアルケニル、アリール、またはアリール(C_1 - C_6)アルキルであり；

R₂₂は各々独立にH、F、Clまたは C_1 - C_4 直鎖もしくは分枝アルキルであり；

mは各々0ないし4(含む)の整数であり；

nは各々1ないし4(含む)の整数であり；

pは0ないし2(含む)の整数であり；

qは2ないし4(含む)の整数であり；

tは1または2であり；

UはO、-NR₁₆、S、C(R₁₇)₂、または-NSO₂R₁₆であり；

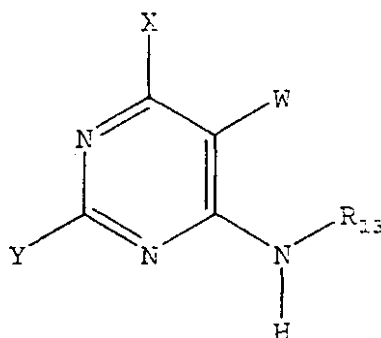
Zは C_3 - C_{10} シクロアルキル、 C_4 - C_7 環状エーテル、 C_4 - C_7 環状チオエーテル、アリール、またはヘテロアリールである}

を有する化合物またはその薬学的に許容し得る塩の、被験体の鬱病を治療するのに有効な量を被験体に投与することを含んでなる、鬱病を患う被験体の治療方法を提供する。

【0185】

本発明は、構造：

【化330】

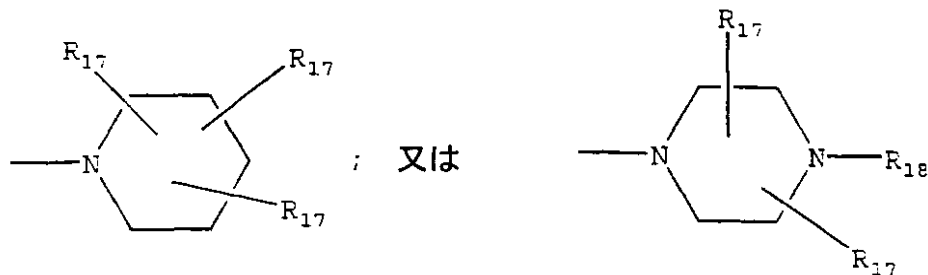


【0186】

{式中、WはH、-F、-Cl、-Br、-I、CN、メチル、エチル、プロピル、メトキシまたはエトキシであり；

XはNR₁₁R₁₂；

【化331】



【0187】

であり；

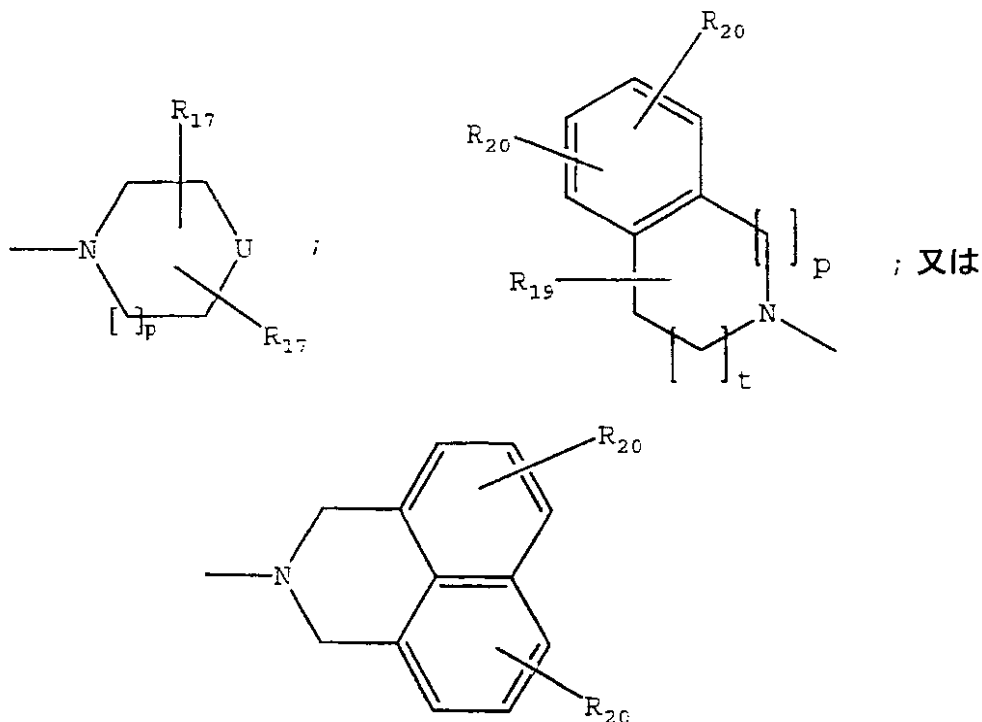
R₁₁はH、直鎖もしくは分枝 C_1 - C_7 アルキル、(CH₂)_q-O-(CH₂)_m-CH₃、アリールまたはアリール(C_1 - C_6)アルキルであり；

R_{12} は直鎖もしくは分枝 C_1 - C_7 アルキル、 $(CH_2)_q-O-(CH_2)_m-CH_3$ 、または $-(CH_2)_m-Z$ であり；

R_{13} は二環式アルキル環構造、アリールまたはアリール(C_1 - C_6)アルキルであり；

Y は $NR_{14}R_{15}$ ；

【化 3 3 2】



10

20

【0188】

であり；

R_{14} はH、直鎖もしくは分枝 C_1 - C_6 アルキル、 $(CH_2)_q-O-(CH_2)_m-CH_3$ 、 C_3 - C_6 シクロアルキル、または $(C(R_{19}))_2-m-Z$ であり；

R_{15} は直鎖もしくは分枝 C_3 - C_6 アルキル、 $(CH_2)_q-O-(CH_2)_m-CH_3$ 、 C_3 - C_6 シクロアルキル、または $(C(R_{19}))_2-m-Z$ であり；

U はO、 $-NR_{16}$ 、S、 $C(R_{17})_2$ 、または $-NSO_2R_{16}$ であり；

Z は C_3 - C_{10} シクロアルキル、アリール、またはヘテロアリールであり；

R_{16} は直鎖もしくは分枝 C_1 - C_7 アルキル、直鎖もしくは分枝 C_1 - C_7 モノフルオロアルキル、直鎖もしくは分枝 C_1 - C_7 ポリフルオロアルキル、直鎖もしくは分枝 C_2 - C_7 アルケニル、直鎖もしくは分枝 C_2 - C_7 アルキニル、 C_5 - C_7 シクロアルケニル、 $-(CH_2)_m-Z$ 、または $(CH_2)_q-O-(CH_2)_m-CH_3$ であり；

R_{17} は各々独立にH； $-OR_{21}$ 、 $-OCOR_{21}$ 、 $-COR_{21}$ 、 $-NCOR_{21}$ 、 $-N(R_{21})_2$ 、 $-CON(R_{21})_2$ 、 $-COOR_{21}$ 、直鎖もしくは分枝 C_1 - C_7 アルキル、直鎖もしくは分枝 C_1 - C_7 モノフルオロアルキル、直鎖もしくは分枝 C_1 - C_7 ポリフルオロアルキル、直鎖もしくは分枝 C_2 - C_7 アルケニル、直鎖もしくは分枝 C_2 - C_7 アルキニル、 C_5 - C_7 シクロアルケニル、 $-(CH_2)_m-Z$ 、または $(CH_2)_n-O-(CH_2)_m-CH_3$ であり；

R_{18} は直鎖もしくは分枝 C_1 - C_6 アルキル、 $-(CH_2)_m-Z$ 、または $(CH_2)_q-O-(CH_2)_m-CH_3$ であり；

R_{19} は各々独立にH、または直鎖もしくは分枝 C_1 - C_6 アルキルであり；

R_{20} は各々独立にH；直鎖もしくは分枝 C_1 - C_7 アルキル、モノフルオロアルキルまたはポリフルオロアルキル；直鎖もしくは分枝 C_2 - C_7 アルケニルまたはアルキニル； C_3 - C_7 シクロアルキルまたは C_5 - C_7 シクロアルケニル；F、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、または $-I$ ； $-NO_2$ ； $-N_3$ ； $-CN$ ； $-OR_{21}$ 、 $-OCOR_{21}$ 、 $-COR_{21}$ 、 $-NCOR_{21}$ 、 $-N(R_{21})_2$ 、 $-CON(R_{21})_2$ 、または $-COOR_{21}$ ；アリールまたはヘテロアリールであるか、あるいは隣接する炭素原子上に存在する2つの R_{20} 基はともに結

30

40

50

合してメチレンジオキシ基を形成していてもよく；

ここで、 R_{21} は各々独立に-H；直鎖もしくは分枝 C_1 - C_7 アルキル、モノフルオロアルキルまたはポリフルオロアルキル；直鎖もしくは分枝 C_2 - C_7 アルケニルまたはアルキニル； C_3 - C_7 シクロアルキル、 C_5 - C_7 シクロアルケニル、アリール、またはアリール(C_1 - C_6)アルキルであり；

m は各々0ないし4(含む)の整数であり；

n は各々1ないし4(含む)の整数であり；

p は0ないし2(含む)の整数であり；

q は2ないし4(含む)の整数であり；

t は1または2である}

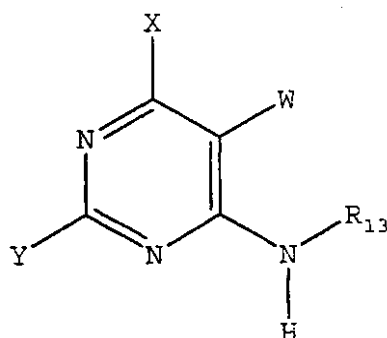
10

を有する化合物またはその薬学的に許容し得る塩の、被験体の鬱病を治療するのに有効な量を被験体に投与することを含んでなる、鬱病を患う被験体の治療方法を提供する。

【0189】

本発明は、構造

【化333】



20

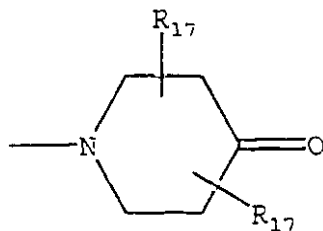
【0190】

{式中、 W はH、-F、-Cl、-Br、-I、CN、メチル、エチル、プロピル、メトキシまたはエトキシであり；

ここで、 X は $N(CH_3)_2$ または

【化334】

30



【0191】

であり；

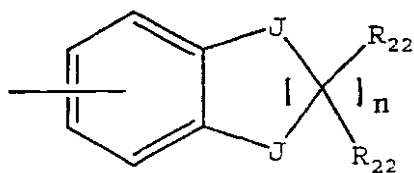
40

R_{13} はアリール、アダマンチル、ノルアダマンチル、 C_3 - C_{10} シクロアルキル、ヘテロアリール、 Q_1 または Q_2 であり；

ここで、アリールは1以上の C_1 - C_{10} 直鎖もしくは分枝アルキル、アリール、ヘテロアリール、または $N(R_{19})$ -Zで置換されていてもよく；

Q_1 は

【化 3 3 5】

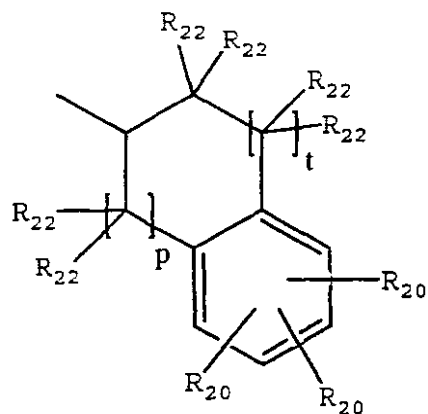


【0 1 9 2】

であり；

 Q_2 は

【化 3 3 6】



【0 1 9 3】

であり；

ここで、Jは各々独立にO、S、 $C(R_{22})_2$ または NR_4 であり；

R_4 はH；直鎖もしくは分枝 C_1 - C_7 アルキル、モノフルオロアルキルまたはポリフルオロアルキル；直鎖もしくは分枝 C_2 - C_7 アルケニルまたはアルキニル； C_3 - C_7 シクロアルキル、 C_5 - C_7 シクロアルケニルまたはアリールであり；

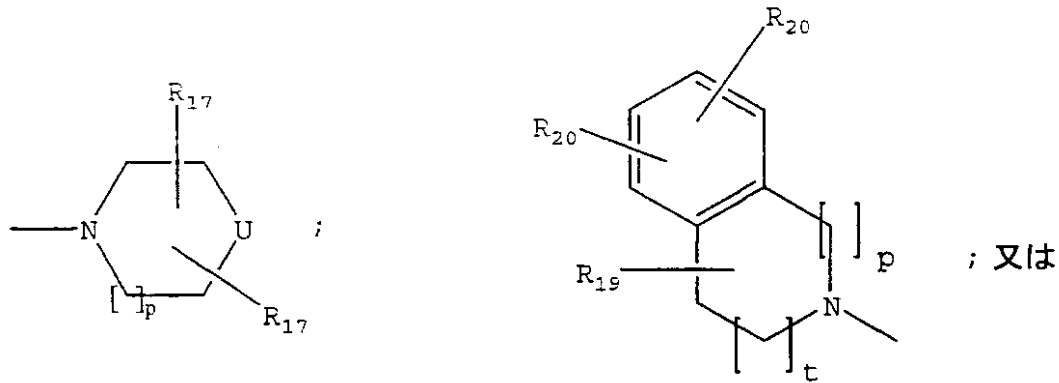
Yは $NR_{14}R_{15}$ ；

10

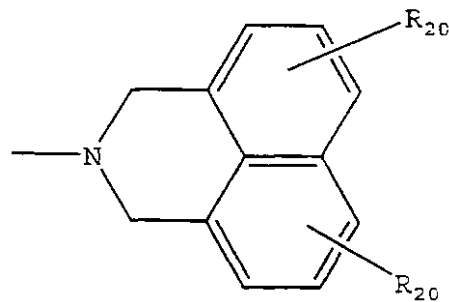
20

30

【化 3 3 7】



10



20

【0194】

であり；

ここで、 R_{14} はH、直鎖もしくは分枝 C_1 - C_6 アルキル、 $(CH_2)_q-O-(CH_2)_m-CH_3$ 、 C_3 - C_6 シクロアルキル、または $(C(R_{19})_2)_m-Z$ であり；

R_{15} は直鎖もしくは分枝 C_3 - C_6 アルキル、 $(CH_2)_q-O-(CH_2)_m-CH_3$ 、 C_3 - C_6 シクロアルキル、または $(C(R_{19})_2)_m-Z$ であり；

UはO、 $-NR_{16}$ 、S、 $C(R_{17})_2$ 、または $-NSO_2R_{16}$ であり；

Zは C_3 - C_{10} シクロアルキル、アリール、またはヘテロアリールであり；

30

R_{16} は直鎖もしくは分枝 C_1 - C_7 アルキル、直鎖もしくは分枝 C_1 - C_7 モノフルオロアルキル、直鎖もしくは分枝 C_1 - C_7 ポリフルオロアルキル、直鎖もしくは分枝 C_2 - C_7 アルケニル、直鎖もしくは分枝 C_2 - C_7 アルキニル、 C_5 - C_7 シクロアルケニル、 $-(CH_2)_m-Z$ 、または $(CH_2)_q-O-(CH_2)_m-CH_3$ であり；

R_{17} は各々独立にH； $-OR_{21}$ 、 $-OCOR_{21}$ 、 $-COR_{21}$ 、 $-NCOR_{21}$ 、 $-N(R_{21})_2$ 、 $-CON(R_{21})_2$ 、 $-COO R_{21}$ 、直鎖もしくは分枝 C_1 - C_7 アルキル、直鎖もしくは分枝 C_1 - C_7 モノフルオロアルキル、直鎖もしくは分枝 C_1 - C_7 ポリフルオロアルキル、直鎖もしくは分枝 C_2 - C_7 アルケニル、直鎖もしくは分枝 C_2 - C_7 アルキニル、 C_5 - C_7 シクロアルケニル、 $-(CH_2)_m-Z$ 、または $(CH_2)_n-O-(CH_2)_m-CH_3$ であり；

R_{18} は直鎖もしくは分枝 C_1 - C_6 アルキル、 $-(CH_2)_m-Z$ 、または $(CH_2)_q-O-(CH_2)_m-CH_3$ であり；

40

R_{19} は各々独立にH、または直鎖もしくは分枝 C_1 - C_6 アルキルであり；

R_{20} は各々独立に-H、直鎖もしくは分枝 C_1 - C_7 アルキル、モノフルオロアルキルまたはポリフルオロアルキル；直鎖もしくは分枝 C_2 - C_7 アルケニルまたはアルキニル； C_3 - C_7 シクロアルキルまたは C_5 - C_7 シクロアルケニル；-F、-Cl、-Br、または-I； $-NO_2$ ； $-N_3$ ；-CN； $-OR_{21}$ 、 $-OCOR_{21}$ 、 $-COR_{21}$ 、 $-NCOR_{21}$ 、 $-N(R_{21})_2$ 、 $CON(R_{21})_2$ 、または $-COOR_{21}$ ；アリールまたはヘテロアリールであるか、あるいは隣接する炭素原子上に存在する2つの R_{20} 基はともに結合してメチレンジオキシ基を形成していてもよく；

ここで、 R_{21} は各々独立に-H；直鎖もしくは分枝 C_1 - C_7 アルキル、モノフルオロアルキルまたはポリフルオロアルキル；直鎖もしくは分枝 C_2 - C_7 アルケニルまたはアルキニル； C_3 -

50

C₇シクロアルキル、C₅-C₇シクロアルケニル、アリール、またはアリール(C₁-C₆)アルキルであり；

R₂₂は各々独立にH、F、ClまたはC₁-C₄直鎖もしくは分枝アルキルであり；

mは各々0ないし4(含む)の整数であり；

nは各々1ないし4(含む)の整数であり；

pは0ないし2(含む)の整数であり；

qは2ないし4(含む)の整数であり；

tは1または2である}

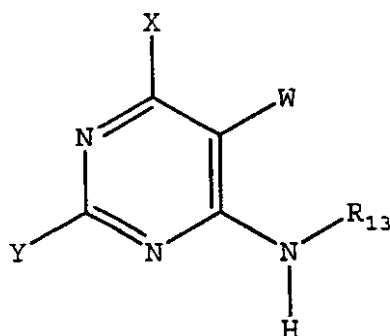
を有する化合物またはその薬学的に許容し得る塩の、被験体の鬱病を治療するのに有効な量を被験体に投与することを含んでなる、鬱病を患う被験体の治療方法を提供する。

10

【0195】

本発明は、構造

【化338】



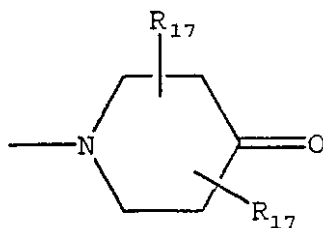
20

【0196】

{式中、WはH、-F、-Cl、-Br、-I、CN、メチル、エチル、プロピル、メトキシまたはエトキシであり；

ここで、XはN(CH₃)₂または

【化339】



30

【0197】

であり；

R₁₃は二環式アルキル環構造、アリールまたはアリール(C₁-C₆)アルキルであり；

40

YはNR₁₄R₁₅であり；

ここで、R₁₄はH、直鎖もしくは分枝C₁-C₆アルキル、(CH₂)_q-O-(CH₂)_m-CH₃、C₃-C₆シクロアルキル、または(C(R₁₉)₂)_m-Zであり；

R₁₅は(C(R₁₉)₂)_m-N(R₁₆)₂であり；

ZはC₃-C₁₀シクロアルキル、アリール、またはヘテロアリールであり；

R₁₆は直鎖もしくは分枝C₁-C₇アルキル、直鎖もしくは分枝C₁-C₇モノフルオロアルキル、直鎖もしくは分枝C₁-C₇ポリフルオロアルキル、直鎖もしくは分枝C₂-C₇アルケニル、直鎖もしくは分枝C₂-C₇アルキニル、C₅-C₇シクロアルケニル、-(CH₂)_m-Z、または(CH₂)_q-O-(CH₂)_m-CH₃であり；

R₁₇は各々独立にH；-OR₂₁、-OCOR₂₁、-COR₂₁、-NCOR₂₁、-N(R₂₁)₂、-CON(R₂₁)₂、-COO

50

R_{21} 、直鎖もしくは分枝 C_1 - C_7 アルキル、直鎖もしくは分枝 C_1 - C_7 モノフルオロアルキル、直鎖もしくは分枝 C_1 - C_7 ポリフルオロアルキル、直鎖もしくは分枝 C_2 - C_7 アルケニル、直鎖もしくは分枝 C_2 - C_7 アルキニル、 C_5 - C_7 シクロアルケニル、 $-(CH_2)_m-Z$ 、または $(CH_2)_n-O-(CH_2)_m-CH_3$ であり；

R_{19} は各々独立にH、または直鎖もしくは分枝 C_1 - C_6 アルキルであり；

R_{21} は各々独立に-H；直鎖もしくは分枝 C_1 - C_7 アルキル、モノフルオロアルキルまたはポリフルオロアルキル；直鎖もしくは分枝 C_2 - C_7 アルケニルまたはアルキニル； C_3 - C_7 シクロアルキル、 C_5 - C_7 シクロアルケニル、アリール、またはアリール(C_1 - C_6)アルキルであり；

m は各々0ないし4(含む)の整数であり；

n は各々1ないし4(含む)の整数であり；

q は2ないし4(含む)の整数である}

を有する化合物またはその薬学的に許容し得る塩の、被験体の鬱病を治療するのに有効な量を被験体に投与することを含んでなる、鬱病を患う被験体の治療方法を提供する。

【0198】

本発明において「二環式アルキル環構造」とは、限定されるものではないが、ビスクロ[2.2.1]ヘプタン、ビスクロ[3.1.1]ヘプタンおよびビスクロ[2.2.2]オクタンが挙げられる。さらに、この二環式アルキル環構造は下記のうちの1以上で置換されていてもよい：-F、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、直鎖もしくは分枝 C_1 - C_7 アルキル、直鎖もしくは分枝 C_1 - C_7 モノフルオロアルキル、直鎖もしくは分枝 C_1 - C_7 ポリフルオロアルキル、直鎖もしくは分枝 C_2 - C_7 アルケニル、直鎖もしくは分枝 C_2 - C_7 アルキニル、 C_3 - C_7 シクロアルキル、 C_5 - C_7 シクロアルケニル、 $-N(R_{21})_2$ 、 $-OR_{21}$ 、 $-COR_{21}$ 、 $-CO_2R_{21}$ 、 $-CON(R_{21})_2$ または $(CH_2)_n-O-(CH_2)_m-CH_3$ 。

【0199】

本発明において「シクロアルキル」とは、以下の1以上で置換されていてもよい C_3 - C_7 シクロアルキル部分を含む：-F、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、直鎖もしくは分枝 C_1 - C_7 アルキル、直鎖もしくは分枝 C_1 - C_7 モノフルオロアルキル、直鎖もしくは分枝 C_1 - C_7 ポリフルオロアルキル、直鎖もしくは分枝 C_2 - C_7 アルケニル、直鎖もしくは分枝 C_2 - C_7 アルキニル、 C_3 - C_7 シクロアルキル、 C_3 - C_7 モノフルオロシクロアルキル、 C_3 - C_7 ポリフルオロシクロアルキル、 C_5 - C_7 シクロアルケニル、 $-N(R_4)_2$ 、 $-OR_4$ 、 $-COR_4$ 、 $-NCOR_4$ 、 $-CO_2R_4$ 、 $CON(R_4)_2$ または $(CH_2)_n-O-(CH_2)_m-CH_3$ 。

【0200】

本発明において「シクロヘキシル」とは、以下の1以上で置換されていてもよいシクロヘキシル基を含む：-F、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、直鎖もしくは分枝 C_1 - C_7 アルキル、直鎖もしくは分枝 C_1 - C_7 モノフルオロアルキル、直鎖もしくは分枝 C_1 - C_7 ポリフルオロアルキル、直鎖もしくは分枝 C_2 - C_7 アルケニル、直鎖もしくは分枝 C_2 - C_7 アルキニル、 C_3 - C_7 シクロアルキル、 C_3 - C_7 モノフルオロシクロアルキル、 C_3 - C_7 ポリフルオロシクロアルキル、 C_5 - C_7 シクロアルケニル、 $-N(R_4)_2$ 、 $-OR_4$ 、 $-COR_4$ 、 $-NCOR_4$ 、 $-CO_2R_4$ 、 $CON(R_4)_2$ または $(CH_2)_n-O-(CH_2)_m-CH_3$ 。

【0201】

本発明において「シクロアルケニル」とは、以下の1以上で置換されていてもよい C_5 - C_7 シクロアルケニルを含む：-F、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、直鎖もしくは分枝 C_1 - C_7 アルキル、直鎖もしくは分枝 C_1 - C_7 モノフルオロアルキル、直鎖もしくは分枝 C_1 - C_7 ポリフルオロアルキル、直鎖もしくは分枝 C_2 - C_7 アルケニル、直鎖もしくは分枝 C_2 - C_7 アルキニル、 C_3 - C_7 シクロアルキル、 C_3 - C_7 モノフルオロシクロアルキル、 C_3 - C_7 ポリフルオロシクロアルキル、 C_5 - C_7 シクロアルケニル、 $-N(R_4)_2$ 、 $-OR_4$ 、 $-COR_4$ 、 $-NCOR_4$ 、 $-CO_2R_4$ 、 $CON(R_4)_2$ または $(CH_2)_n-O-(CH_2)_m-CH_3$ 。

【0202】

本発明において「ヘテロアリール」とは、1以上の酸素、硫黄または窒素原子を含んでもよい5員および6員不飽和環を含めて用いる。ヘテロアリール基の例としては、限定されるものではないが、フラニル、チエニル、ピロリル、オキサゾリル、チアゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、イソキサゾリル、イソチアゾリル、オキサジアゾリル、トリアゾリル、チアジアゾリル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、および

10

20

30

40

50

トリアジニルが挙げられる。

【0203】

また、「ヘテロアリール」とは、酸素、硫黄および窒素などの1以上のヘテロ原子を含んでもよい縮合二環式環構造を含めて用いる。このようなヘテロアリール基の例としては、限定されるものではないが、インドリジニル、インドリル、イソインドリル、ベンゾ[b]フラニル、ベンゾ[b]チオフェニル、インダゾリル、ベンジミダゾリル、プリニル、ベンゾキサゾリル、ベンズイソキサゾリル、ベンゾ[b]チアゾリル、イミダゾ[2,1-b]チアゾリル、シンノリニル、キナゾリニル、キノキサリニル、1,8-ナフシリジニル、プテリジニル、キノリニル、イソキノリニル、フタルイミジルおよび2,1,3-ベンゾチアゾリルが挙げられる。

10

【0204】

「ヘテロアリール」はまた、以下の1以上で置換されていてもよい上記の化学部分も含む：-F、-Cl、-Br、-I、-NO₂、-CN、直鎖もしくは分枝C₁-C₇アルキル、直鎖もしくは分枝C₁-C₇モノフルオロアルキル、直鎖もしくは分枝C₁-C₇ポリフルオロアルキル、直鎖もしくは分枝C₂-C₇アルケニル、直鎖もしくは分枝C₂-C₇アルキニル、C₃-C₇シクロアルキル、C₃-C₇モノフルオロシクロアルキル、C₃-C₇ポリフルオロシクロアルキル、C₅-C₇シクロアルケニル、-N(R₄)₂、-OR₄、-COR₄、-NCOR₄、-CO₂R₄、CON(R₄)₂または(CH₂)_n-O-(CH₂)_m-CH₃。

【0205】

「ヘテロアリール」とはさらに、少なくとも1個の窒素原子を含む上記の化学部分のN-オキシドを含む。

20

【0206】

本発明において「アリール」とは、フェニルまたはナフチルである。「アリール」とはまた、以下の1以上で置換されていてもよいフェニルおよびナフチルも含む：-F、-Cl、-Br、-I、-NO₂、-CN、直鎖もしくは分枝C₁-C₇アルキル、直鎖もしくは分枝C₁-C₇モノフルオロアルキル、直鎖もしくは分枝C₁-C₇ポリフルオロアルキル、直鎖もしくは分枝C₂-C₇アルケニル、直鎖もしくは分枝C₂-C₇アルキニル、C₃-C₇シクロアルキル、C₃-C₇モノフルオロシクロアルキル、C₃-C₇ポリフルオロシクロアルキル、C₅-C₇シクロアルケニル、-N(R₄)₂、-OR₄、SR₄、-OCOR₄、-COR₄、-NCOR₄、-CO₂R₄、CON(R₄)₂または(CH₂)_n-O-(CH₂)_m-CH₃。

【0207】

本明細書に記載の方法のいずれかのある実施形態では、化合物は鏡像異性体的およびジアステレオマー的に純粋である。ある実施形態では、化合物は鏡像異性体的またはジアステレオマー的に純粋である。

30

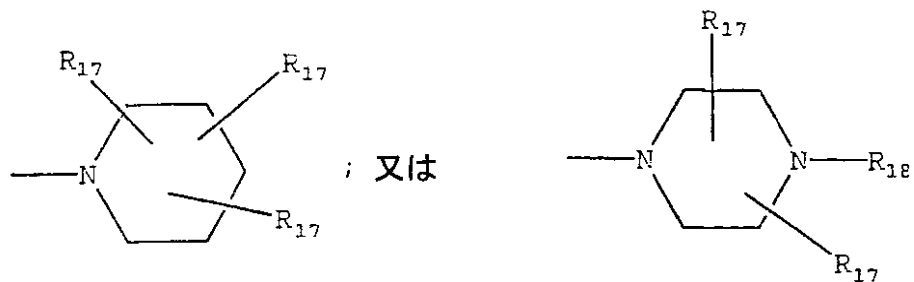
【0208】

本明細書に記載の方法のいずれかのある実施形態では、化合物は経口投与可能である。

【0209】

ある実施形態では、Xは

【化340】



40

【0210】

である。

【0211】

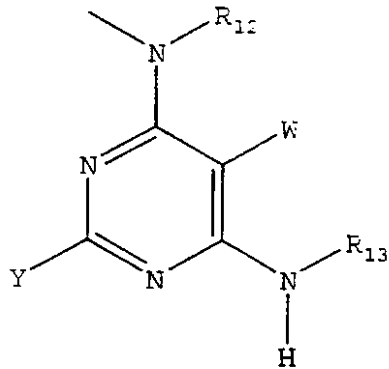
50

ある実施形態では、Xは $\text{NR}_{11}\text{R}_{12}$ であり、 R_{11} はHまたは直鎖もしくは分枝 C_1 - C_7 アルキルである。

【0212】

ある実施形態では、化合物は構造：

【化341】



10

【0213】

を有する。

【0214】

ある実施形態では、 R_{13} は二環式アルキル環構造、シクロヘキシルまたはアリールである。

20

【0215】

ある実施形態では、 R_{14} はH、直鎖もしくは分枝 C_1 - C_6 アルキルまたは $(\text{CH}_2)_q\text{-O-(CH}_2)_m\text{-CH}_3$ である。

【0216】

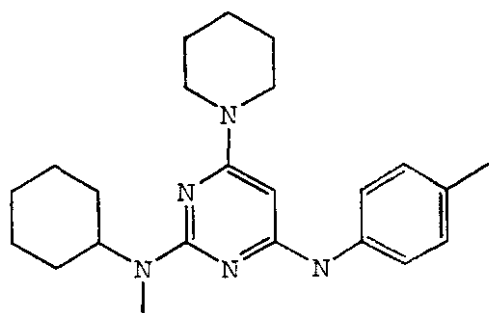
ある実施形態では、 R_{14} はH、直鎖もしくは分枝 C_1 - C_6 アルキルまたは $(\text{CH}_2)_q\text{-O-(CH}_2)_m\text{-CH}_3$ である。

【0217】

ある実施形態では、化合物は

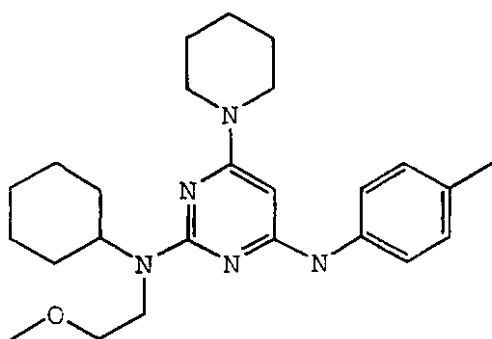
30

【化 3 4 2】



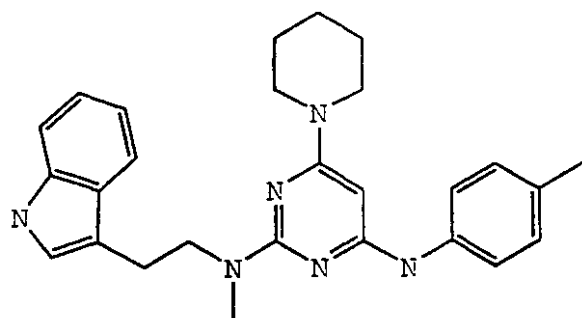
;

10



;

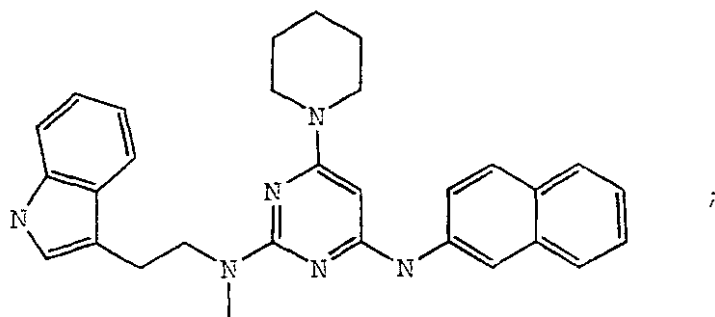
20



;

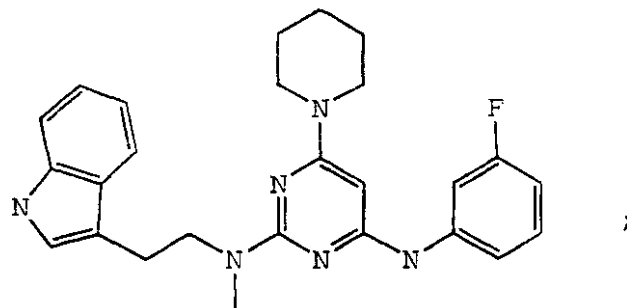
40

【化 3 4 3】



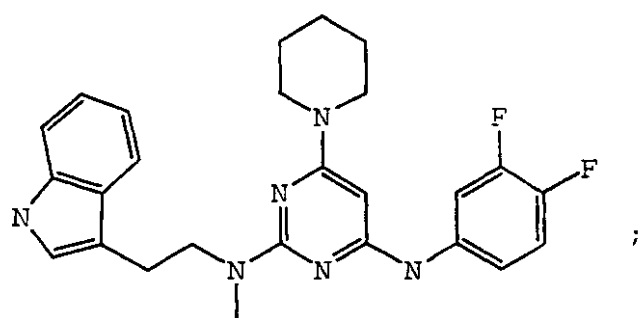
;

10

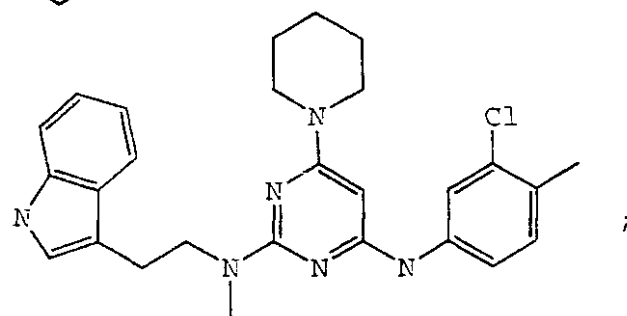


;

20

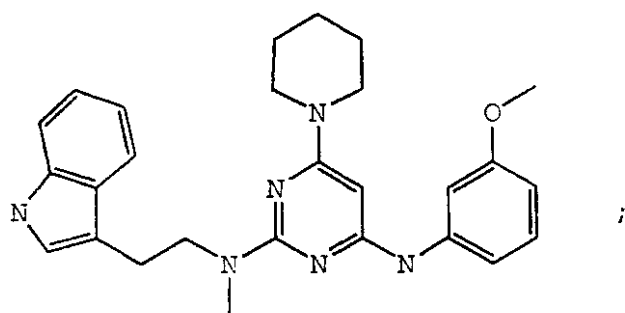


;

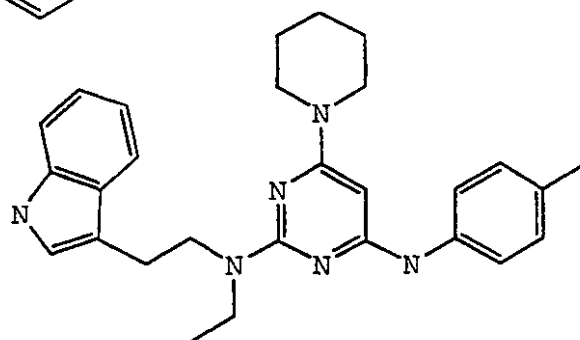


;

30

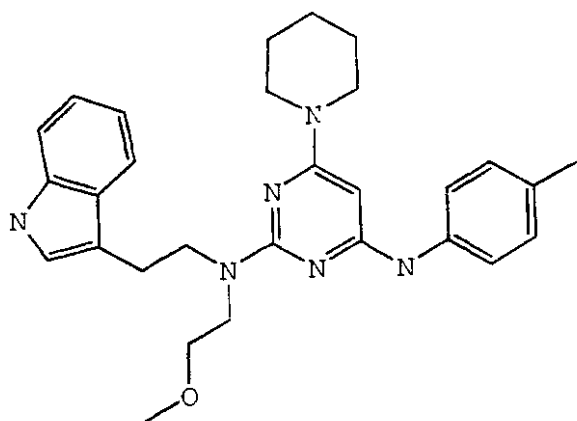


;

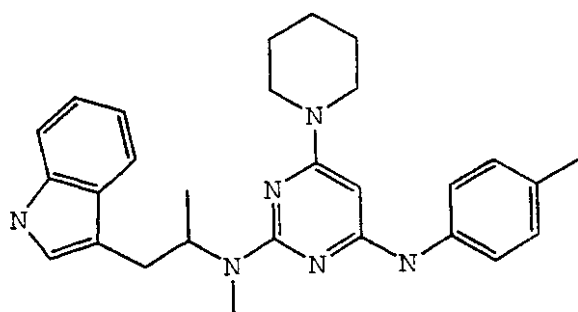


40

【化 3 4 4】

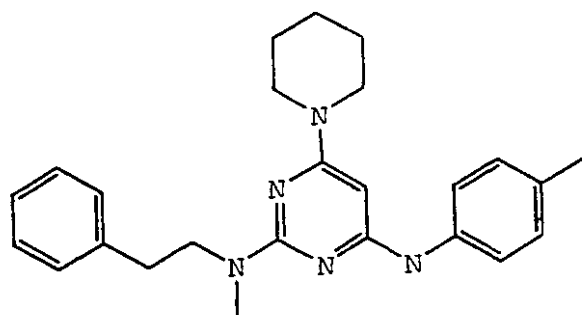


10



20

; 及び



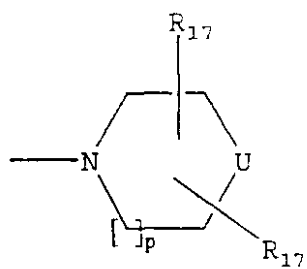
30

40

【0 2 1 8】
からなる群より選択される。
【0 2 1 9】

50

ある実施形態では、Yは
【化 3 4 5】



10

【0 2 2 0】

である。

【0 2 2 1】

ある実施形態では、Uは NR_{16} である。

【0 2 2 2】

ある実施形態では、 R_{16} は $(\text{CH}_2)_m\text{-Z}$ である。

【0 2 2 3】

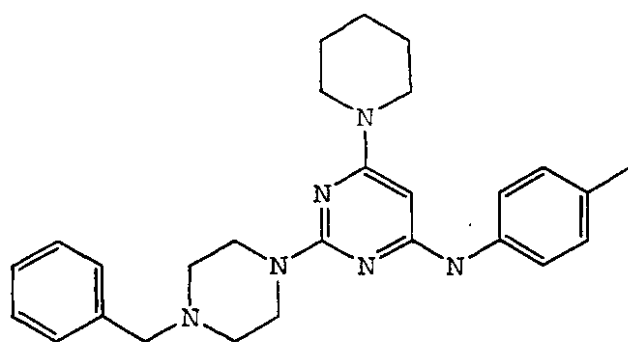
ある実施形態では、Zはアリールまたはヘテロアリールである。

【0 2 2 4】

ある実施形態では、化合物は

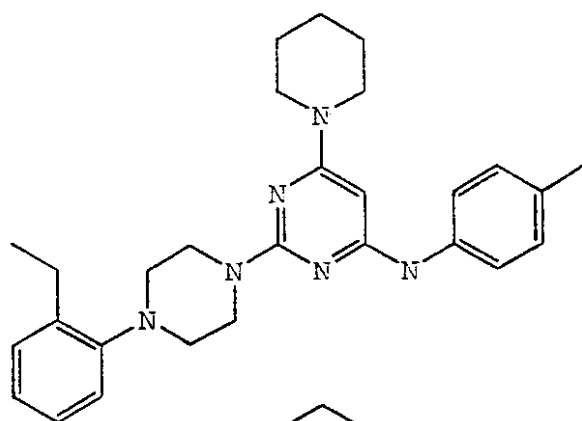
20

【化 3 4 6】



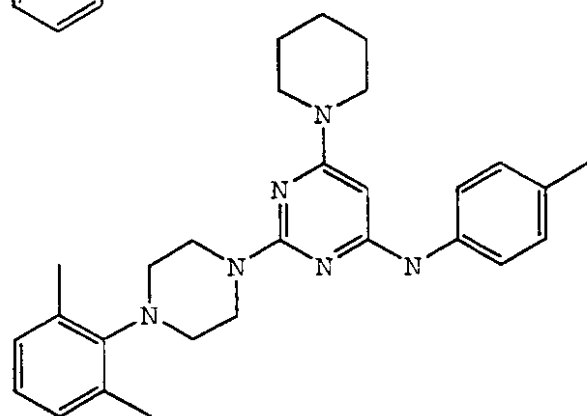
i

10



i

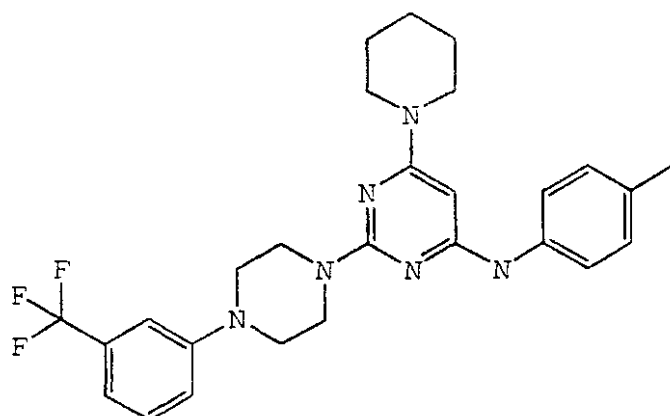
20



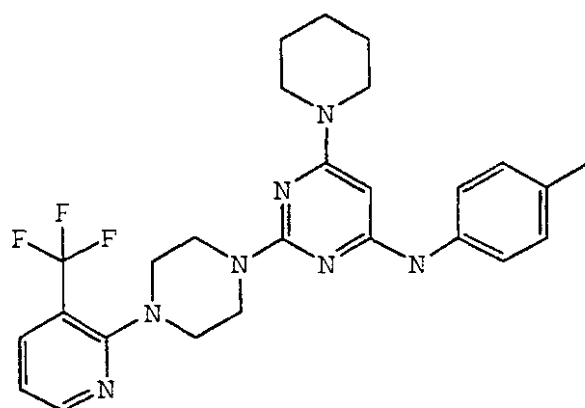
i

30

【化 3 4 7】

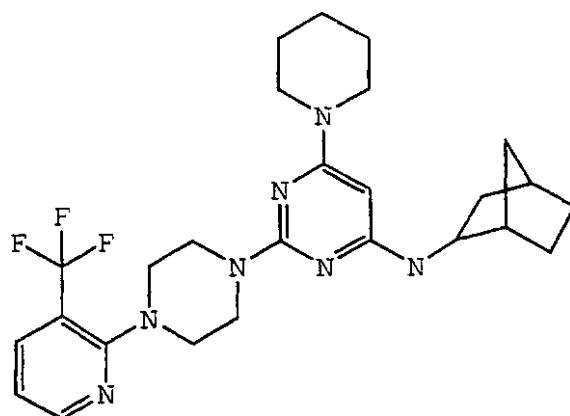


10



20

; 及び



40

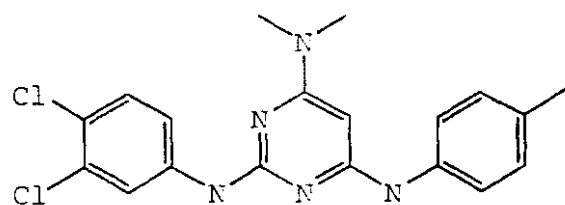
【0 2 2 5】

からなる群より選択される。

【0 2 2 6】

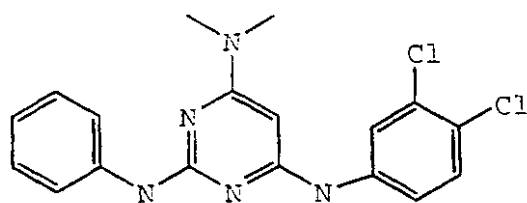
50

ある実施形態では、化合物は
【化 3 4 8】



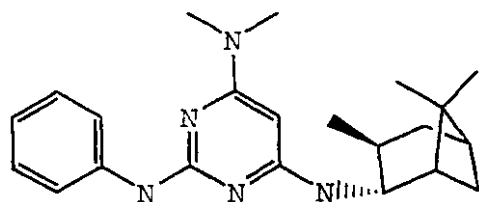
;

10



;

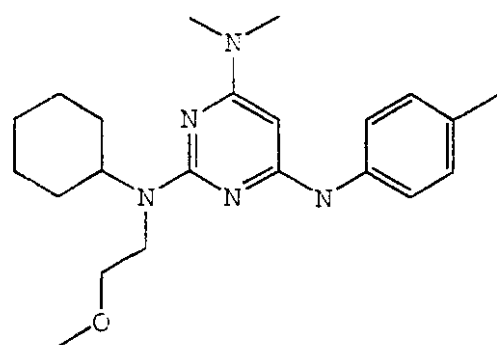
20



;

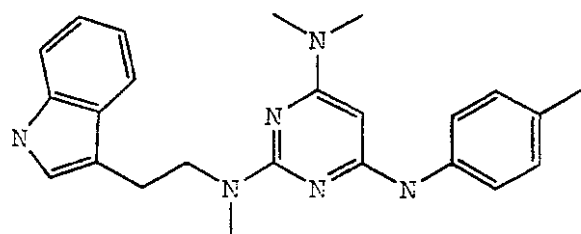
40

【化 3 4 9】



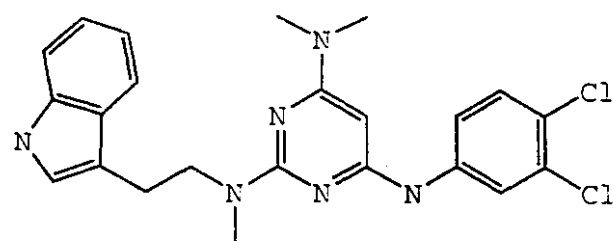
i

10



; 及び

20



30

40

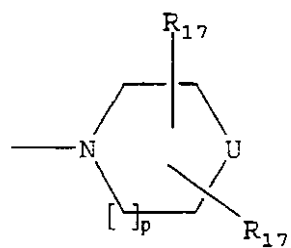
【 0 2 2 7】

からなる群より選択される。

【 0 2 2 8】

50

ある実施形態では、Yは
【化 3 5 0】



10

【0 2 2 9】

である。

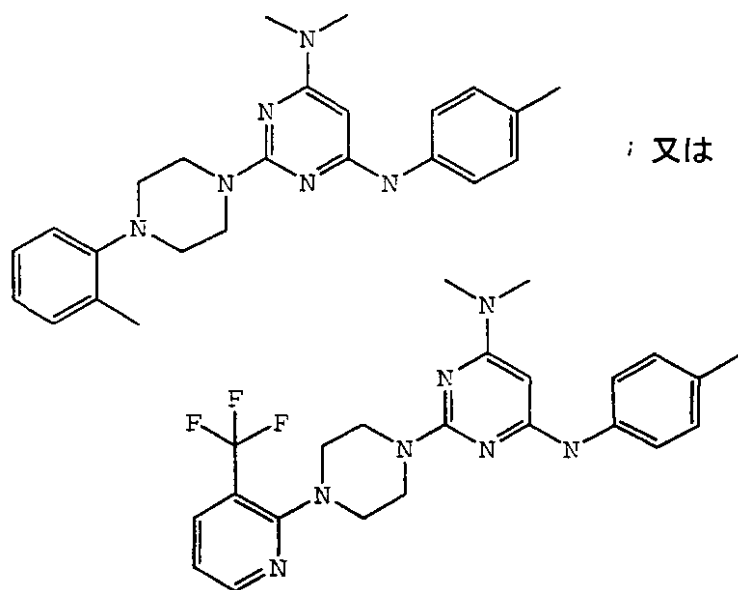
【0 2 3 0】

ある実施形態では、UはNR₁₆である。

【0 2 3 1】

ある実施形態では、化合物は

【化 3 5 1】



20

30

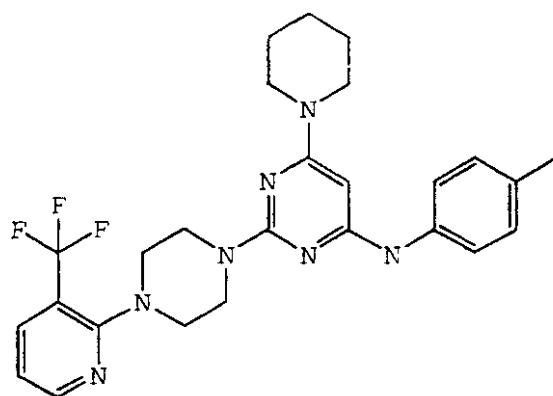
【0 2 3 2】

である。

【0 2 3 3】

ある実施形態では、化合物は

【化 3 5 2】



10

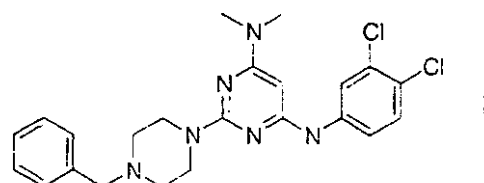
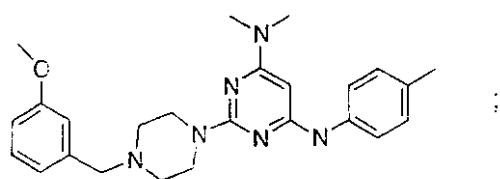
【 0 2 3 4】

である。

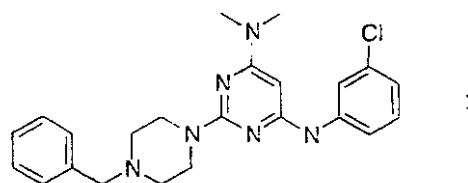
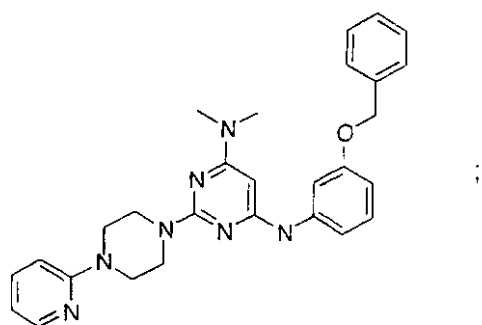
【 0 2 3 5】

ある実施形態では、化合物は

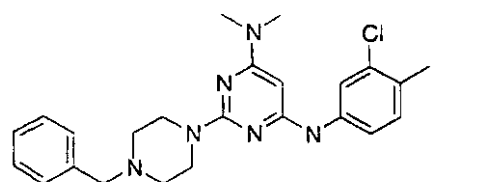
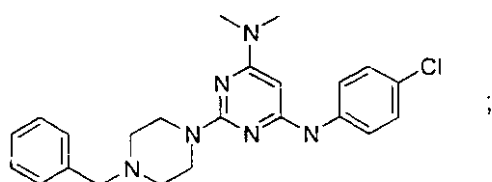
【化 3 5 3】



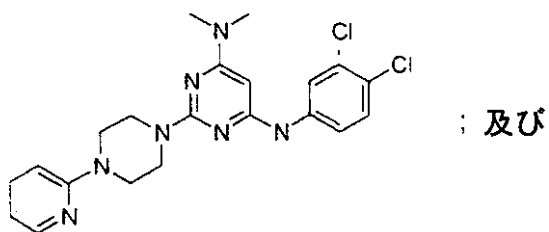
10



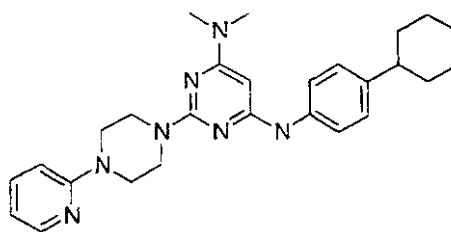
20



30



; 及び



40

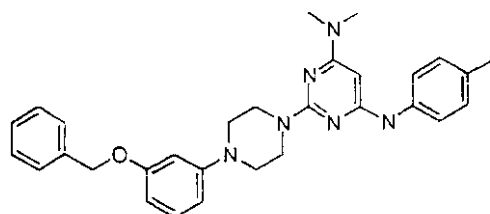
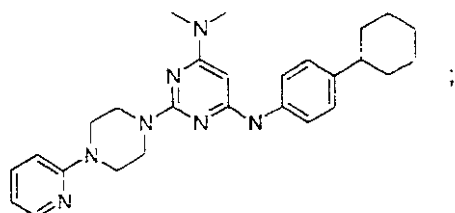
【 0 2 3 6】

からなる群より選択される。

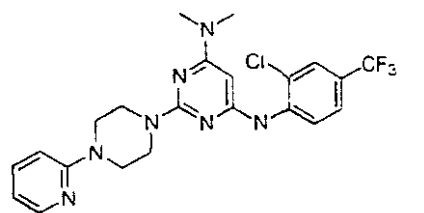
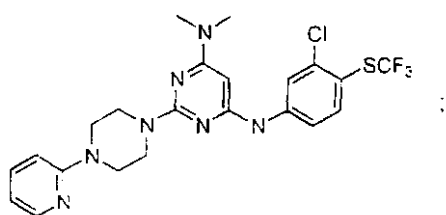
【 0 2 3 7】

50

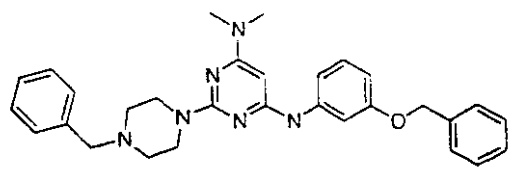
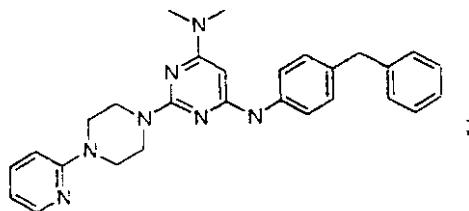
ある実施形態では、化合物は
【化 3 5 4】



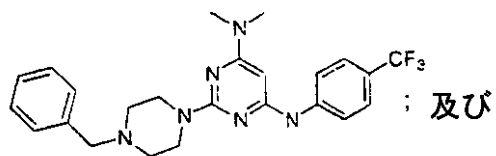
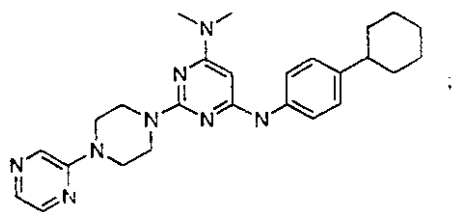
10



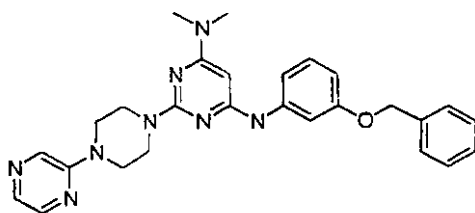
20



30



及び



40

【 0 2 3 8 】

からなる群より選択される。

50

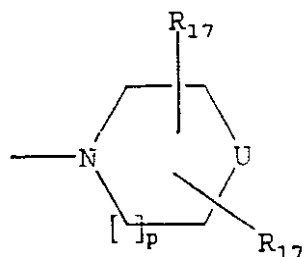
【0239】

ある実施形態では、Xは $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ である。

【0240】

ある実施形態では、Yは

【化355】



10

【0241】

である。

【0242】

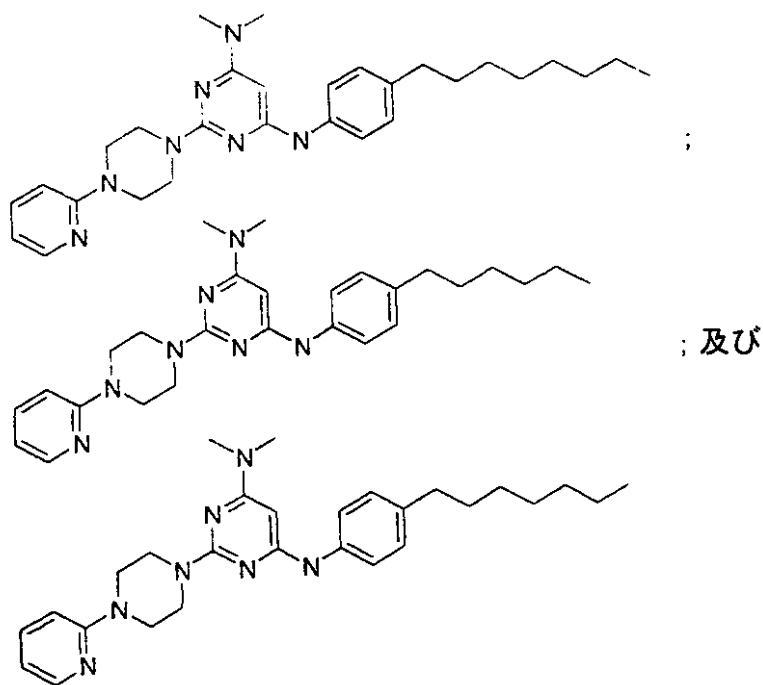
ある実施形態では、 R_{13} は C_1 - C_{10} 直鎖アルキルで置換されたアリールである。

【0243】

ある実施形態では、化合物は

【化356】

20



30

40

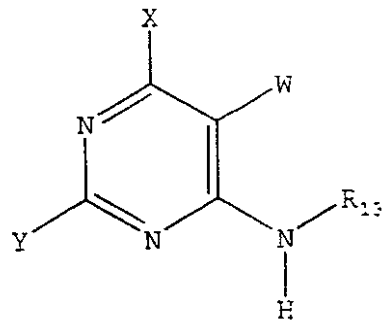
【0244】

からなる群より選択される。

【0245】

本発明はまた、構造

【化 3 5 7】



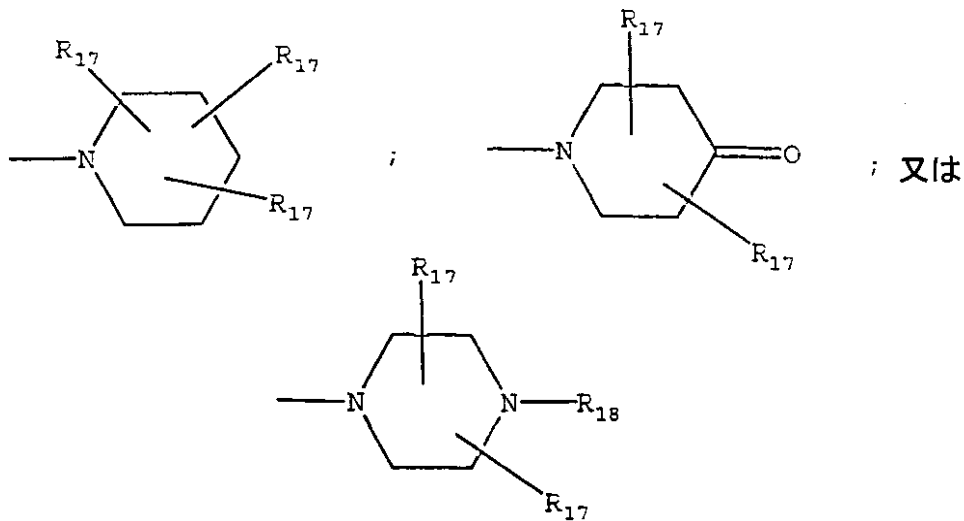
10

【0 2 4 6】

{式中、WはH、-F、-Cl、-Br、-I、CN、メチル、エチル、プロピル、メトキシまたはエトキシであり；

ここで、Xは $\text{NR}_{11}\text{R}_{12}$ ；

【化 3 5 8】



20

30

【0 2 4 7】

であり；

R_{11} はH、直鎖もしくは分枝 C_1 - C_7 アルキル、 $(\text{CH}_2)_q\text{-O-(CH}_2)_m\text{-CH}_3$ 、アリール、またはアリール(C_1 - C_6)アルキルであり；

R_{12} は直鎖もしくは分枝 C_1 - C_7 アルキル、 $(\text{CH}_2)_q\text{-O-(CH}_2)_m\text{-CH}_3$ 、または $-(\text{CH}_2)_m\text{-Z}$ であり；

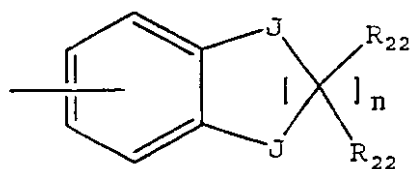
R_{13} は二環式アルキル環構造、アダマンチル、ノルアダマンチル、 C_3 - C_{10} シクロアルキル、ヘテロアリール、アリール、アリール(C_1 - C_6)アルキル、 Q_1 または Q_2 であり；

40

ここで、アリールは1以上の C_1 - C_{10} 直鎖もしくは分枝アルキル、アリール、ヘテロアリール、または $\text{N(R}_{19})\text{-Z}$ で置換されていてもよく；

Q_1 は

【化 3 5 9】



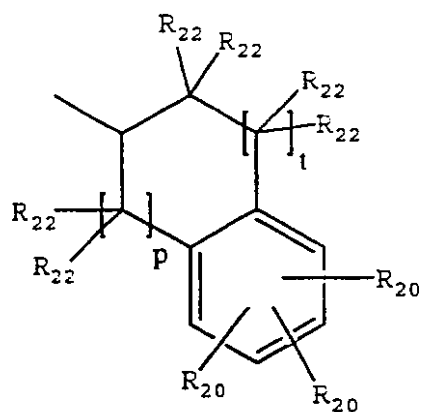
【 0 2 4 8】

10

であり；

 Q_2 は

【化 3 6 0】



20

【 0 2 4 9】

30

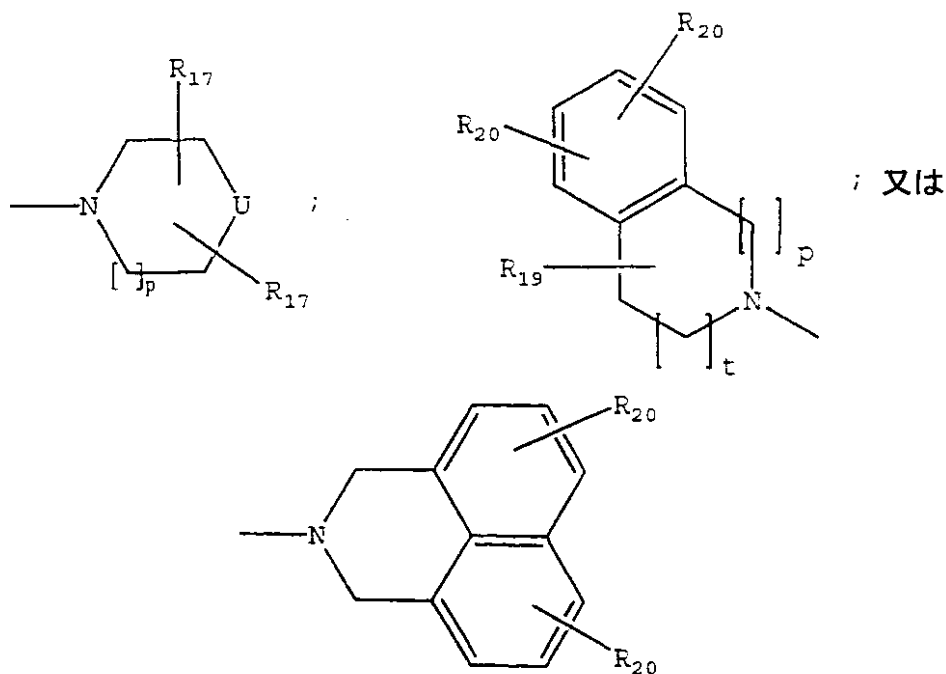
であり；

ここで、Jは各々独立にO、S、 $C(R_{22})_2$ または NR_4 であり；

R_4 はH；直鎖もしくは分枝 C_1 - C_7 アルキル、モノフルオロアルキルまたはポリフルオロアルキル；直鎖もしくは分枝 C_2 - C_7 アルケニルまたはアルキニル； C_3 - C_7 シクロアルキル、 C_5 - C_7 シクロアルケニルまたはアリールであり；

Yは $NR_{14}R_{15}$ ；

【化 3 6 1】



10

20

【0 2 5 0】

であり；

ここで、 R_{14} はH、直鎖もしくは分枝 C_1 - C_6 アルキル、 $(CH_2)_q-O-(CH_2)_m-CH_3$ 、 C_3 - C_6 シクロアルキル、または $(C(R_{19})_2)_m-Z$ であり；

R_{15} は直鎖もしくは分枝 C_3 - C_6 アルキル、 $(CH_2)_q-O-(CH_2)_m-CH_3$ 、 C_3 - C_6 シクロアルキル、 $(C(R_{19})_2)_mN(R_{16})_2$ または $(C(R_{19})_2)_m-Z$ であり；

R_{16} は直鎖もしくは分枝 C_1 - C_7 アルキル、直鎖もしくは分枝 C_1 - C_7 モノフルオロアルキル、直鎖もしくは分枝 C_1 - C_7 ポリフルオロアルキル、直鎖もしくは分枝 C_2 - C_7 アルケニル、直鎖もしくは分枝 C_2 - C_7 アルキニル、 C_5 - C_7 シクロアルケニル、 $-(CH_2)_m-Z$ 、または $(CH_2)_q-O-(CH_2)_m-CH_3$ であり；

30

R_{17} は各々独立にH； $-OR_{21}$ 、 $-OCOR_{21}$ 、 $-COR_{21}$ 、 $-NCOR_{21}$ 、 $-N(R_{21})_2$ 、 $-CON(R_{21})_2$ 、 $-COO R_{21}$ 、直鎖もしくは分枝 C_1 - C_7 アルキル、直鎖もしくは分枝 C_1 - C_7 モノフルオロアルキル、直鎖もしくは分枝 C_1 - C_7 ポリフルオロアルキル、直鎖もしくは分枝 C_2 - C_7 アルケニル、直鎖もしくは分枝 C_2 - C_7 アルキニル、 C_5 - C_7 シクロアルケニル、 $-(CH_2)_m-Z$ 、または $(CH_2)_n-O-(CH_2)_m-CH_3$ であり；

R_{18} は直鎖もしくは分枝 C_1 - C_6 アルキル、 $-(CH_2)_m-Z$ 、または $(CH_2)_q-O-(CH_2)_m-CH_3$ であり；

R_{19} は各々独立にH、または直鎖もしくは分枝 C_1 - C_6 アルキルであり；

R_{20} は各々独立に-H、直鎖もしくは分枝 C_1 - C_7 アルキル、モノフルオロアルキルまたはポリフルオロアルキル；直鎖もしくは分枝 C_2 - C_7 アルケニルまたはアルキニル； C_3 - C_7 シクロアルキルまたは C_5 - C_7 シクロアルケニル；-F、-Cl、-Br、または-I； $-NO_2$ ； $-N_3$ ；-CN； $-OR_{21}$ 、 $-OCOR_{21}$ 、 $-COR_{21}$ 、 $-NCOR_{21}$ 、 $-N(R_{21})_2$ 、 $CON(R_{21})_2$ 、または $-COOR_{21}$ ；アリールまたはヘテロアリールであるか、あるいは隣接する炭素原子上に存在する2つの R_{20} 基はともに結合してメチレンジオキシ基を形成していてもよく；

40

ここで、 R_{21} は各々独立に-H；直鎖もしくは分枝 C_1 - C_7 アルキル、モノフルオロアルキルまたはポリフルオロアルキル；直鎖もしくは分枝 C_2 - C_7 アルケニルまたはアルキニル； C_3 - C_7 シクロアルキル、 C_5 - C_7 シクロアルケニル、アリール、またはアリール(C_1 - C_6)アルキルであり；

R_{22} は各々独立にH、F、Clまたは C_1 - C_4 直鎖もしくは分枝アルキルであり；

mは各々0ないし4(含む)の整数であり；

50

nは各々1ないし4(含む)の整数であり；

pは0ないし2(含む)の整数であり；

qは2ないし4(含む)の整数であり；

tは1または2であり；

UはO、 $-\text{NR}_{16}$ 、S、 $\text{C}(\text{R}_{17})_2$ 、または $-\text{NSO}_2\text{R}_{16}$ であり；

Zは C_3 - C_{10} シクロアルキル、 C_4 - C_7 環状エーテル、 C_4 - C_7 環状チオエーテル、アリール、またはヘテロアリールである}

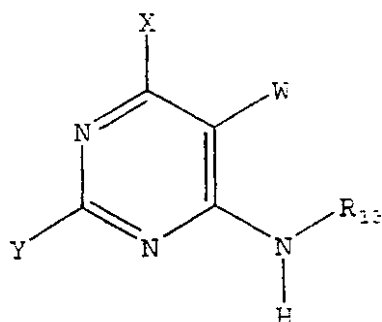
を有する化合物またはその薬学的に許容し得る塩の、被験体の不安症を治療するのに有効な量を被験体に投与することを含んでなる、不安症を患う被験体の治療方法を提供する。

【0251】

10

本発明は、構造：

【化362】



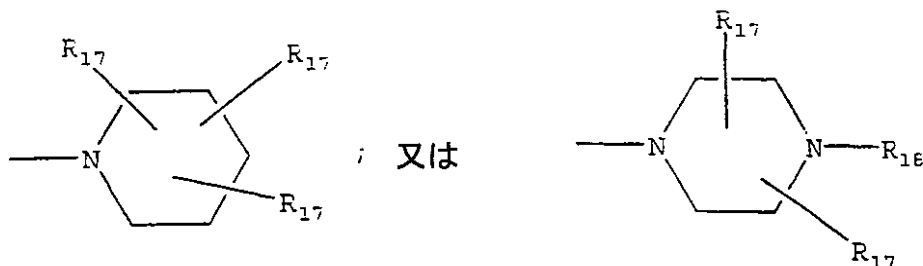
20

【0252】

{式中、WはH、-F、-Cl、-Br、-I、CN、メチル、エチル、プロピル、メトキシまたはエトキシであり；

Xは $\text{NR}_{11}\text{R}_{12}$ ；

【化363】



30

【0253】

であり；

R_{11} はH、直鎖もしくは分枝 C_1 - C_7 アルキル、 $(\text{CH}_2)_q\text{-O-(CH}_2)_m\text{-CH}_3$ 、アリールまたはアリール(C_1 - C_6)アルキルであり；

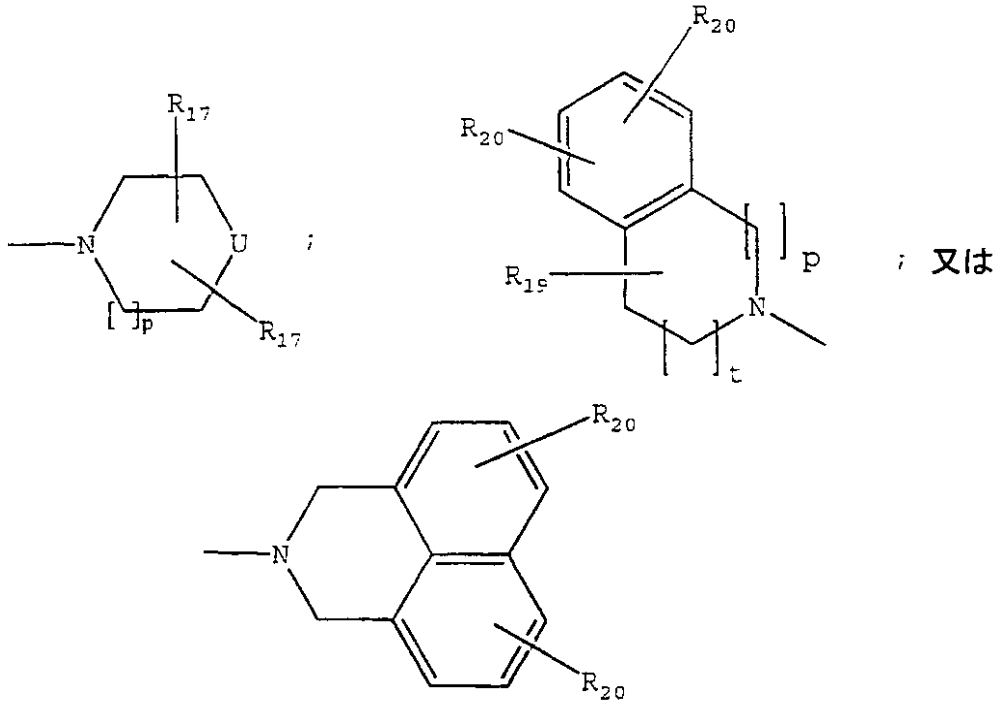
R_{12} は直鎖もしくは分枝 C_1 - C_7 アルキル、 $(\text{CH}_2)_q\text{-O-(CH}_2)_m\text{-CH}_3$ 、または $-(\text{CH}_2)_m\text{-Z}$ であり；

R_{13} は二環式アルキル環構造、アリールまたはアリール(C_1 - C_6)アルキルであり；

Yは $\text{NR}_{14}\text{R}_{15}$ ；

40

【化 3 6 4】



10

20

【0 2 5 4】

であり；

R_{14} はH、直鎖もしくは分枝 C_1 - C_6 アルキル、 $(CH_2)_q-O-(CH_2)_m-CH_3$ 、 C_3 - C_6 シクロアルキル、または $(C(R_{19})_2)_m-Z$ であり；

R_{15} は直鎖もしくは分枝 C_3 - C_6 アルキル、 $(CH_2)_q-O-(CH_2)_m-CH_3$ 、 C_3 - C_6 シクロアルキル、または $(C(R_{19})_2)_m-Z$ であり；

UはO、 $-NR_{16}$ 、S、 $C(R_{17})_2$ 、または $-NSO_2R_{16}$ であり；

Zは C_3 - C_{10} シクロアルキル、アリール、またはヘテロアリールであり；

R_{16} は直鎖もしくは分枝 C_1 - C_7 アルキル、直鎖もしくは分枝 C_1 - C_7 モノフルオロアルキル、直鎖もしくは分枝 C_1 - C_7 ポリフルオロアルキル、直鎖もしくは分枝 C_2 - C_7 アルケニル、直鎖もしくは分枝 C_2 - C_7 アルキニル、 C_5 - C_7 シクロアルケニル、 $-(CH_2)_m-Z$ 、または $(CH_2)_q-O-(CH_2)_m-CH_3$ であり；

30

R_{17} は各々独立にH； $-OR_{21}$ 、 $-OCOR_{21}$ 、 $-COR_{21}$ 、 $-NCOR_{21}$ 、 $-N(R_{21})_2$ 、 $-CON(R_{21})_2$ 、 $-COOR_{21}$ 、直鎖もしくは分枝 C_1 - C_7 アルキル、直鎖もしくは分枝 C_1 - C_7 モノフルオロアルキル、直鎖もしくは分枝 C_1 - C_7 ポリフルオロアルキル、直鎖もしくは分枝 C_2 - C_7 アルケニル、直鎖もしくは分枝 C_2 - C_7 アルキニル、 C_5 - C_7 シクロアルケニル、 $-(CH_2)_m-Z$ 、または $(CH_2)_n-O-(CH_2)_m-CH_3$ であり；

R_{18} は直鎖もしくは分枝 C_1 - C_6 アルキル、 $-(CH_2)_m-Z$ 、または $(CH_2)_q-O-(CH_2)_m-CH_3$ であり；

40

R_{19} は各々独立に H、または直鎖もしくは分枝 C_1 - C_6 アルキルであり；

R_{20} は各々独立に-H；直鎖もしくは分枝 C_1 - C_7 アルキル、モノフルオロアルキルまたはポリフルオロアルキル；直鎖もしくは分枝 C_2 - C_7 アルケニルまたはアルキニル； C_3 - C_7 シクロアルキルまたは C_5 - C_7 シクロアルケニル；F、-Cl、-Br、または-I； $-NO_2$ ； $-N_3$ ；-CN； $-OR_{21}$ 、 $-OCOR_{21}$ 、 $-COR_{21}$ 、 $-NCOR_{21}$ 、 $-N(R_{21})_2$ 、 $-CON(R_{21})_2$ 、または $-COOR_{21}$ ；アリールまたはヘテロアリールであるか、あるいは隣接する炭素原子上に存在する2つの R_{20} 基はともに結合してメチレンジオキシ基を形成していてもよく；

ここで、 R_{21} は各々独立に-H；直鎖もしくは分枝 C_1 - C_7 アルキル、モノフルオロアルキルまたはポリフルオロアルキル；直鎖もしくは分枝 C_2 - C_7 アルケニルまたはアルキニル； C_3 - C_7 シクロアルキル、 C_5 - C_7 シクロアルケニル、アリール、またはアリール(C_1 - C_6)アルキル

50

であり；

mは各々0ないし4(含む)の整数であり；

nは各々1ないし4(含む)の整数であり；

pは0ないし2(含む)の整数であり；

qは2ないし4(含む)の整数であり；

tは1または2である}

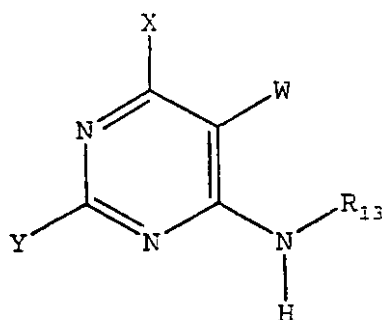
を有する化合物またはその薬学的に許容し得る塩の、被験体の不安症を治療するのに有効な量を被験体に投与することを含んでなる、不安症を患う被験体の治療方法を提供する。

【0255】

本発明は、構造

【化365】

10



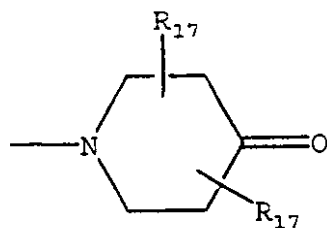
20

【0256】

{式中、WはH、-F、-Cl、-Br、-I、CN、メチル、エチル、プロピル、メトキシまたはエトキシであり；

ここで、XはN(CH₃)₂または

【化366】



30

【0257】

であり；

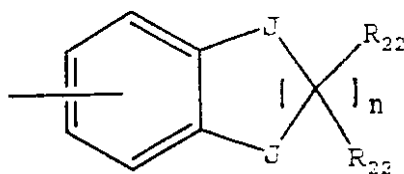
R₁₃はアリール、アダマンチル、ノルアダマンチル、C₃-C₁₀シクロアルキル、ヘテロアリール、Q₁またはQ₂であり；

ここで、アリールは1以上のC₁-C₁₀直鎖もしくは分枝アルキル、アリール、ヘテロアリール、またはN(R₁₉)-Zで置換されていてもよく；

Q₁は

【化367】

40



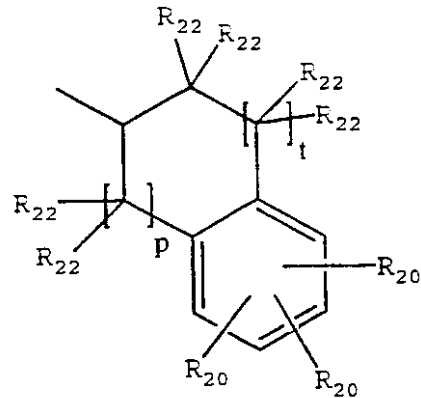
50

【0258】

であり；

 Q_2 は

【化368】



10

【0259】

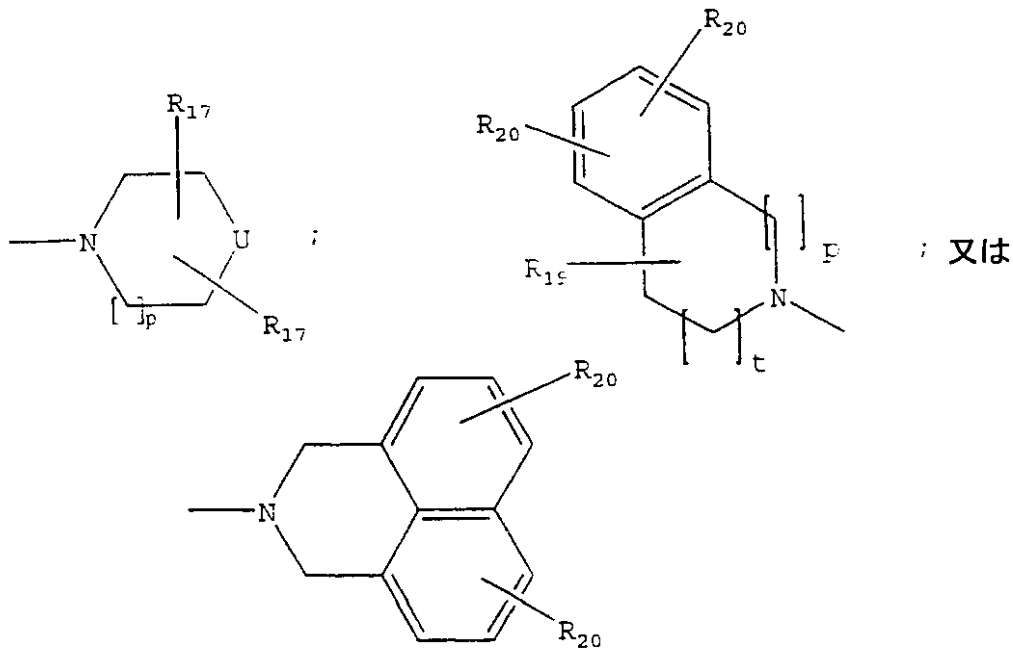
であり；

ここで、Jは各々独立にO、S、 $C(R_{22})_2$ または NR_4 であり；

R_4 はH；直鎖もしくは分枝 C_1 - C_7 アルキル、モノフルオロアルキルまたはポリフルオロアルキル；直鎖もしくは分枝 C_2 - C_7 アルケニルまたはアルキニル； C_3 - C_7 シクロアルキル、 C_5 - C_7 シクロアルケニルまたはアリアルであり；

 Y は $NR_{14}R_{15}$ ；

【化369】



30

40

【0260】

であり；

ここで、 R_{14} はH、直鎖もしくは分枝 C_1 - C_6 アルキル、 $(CH_2)_q-O-(CH_2)_m-CH_3$ 、 C_3 - C_6 シクロアルキル、または $(C(R_{19}))_m-Z$ であり；

R_{15} は直鎖もしくは分枝 C_3 - C_6 アルキル、 $(CH_2)_q-O-(CH_2)_m-CH_3$ 、 C_3 - C_6 シクロアルキル、

50

または $(C(R_{19})_2)_m-Z$ であり；

UはO、 $-NR_{16}$ 、S、 $C(R_{17})_2$ 、または $-NSO_2R_{16}$ であり；

Zは C_3-C_{10} シクロアルキル、アリール、またはヘテロアリールであり；

R_{16} は直鎖もしくは分枝 C_1-C_7 アルキル、直鎖もしくは分枝 C_1-C_7 モノフルオロアルキル、直鎖もしくは分枝 C_1-C_7 ポリフルオロアルキル、直鎖もしくは分枝 C_2-C_7 アルケニル、直鎖もしくは分枝 C_2-C_7 アルキニル、 C_5-C_7 シクロアルケニル、 $-(CH_2)_m-Z$ 、または $(CH_2)_q-O-(CH_2)_m-CH_3$ であり；

R_{17} は各々独立にH； $-OR_{21}$ 、 $-OCOR_{21}$ 、 $-COR_{21}$ 、 $-NCOR_{21}$ 、 $-N(R_{21})_2$ 、 $-CON(R_{21})_2$ 、 $-COOR_{21}$ 、直鎖もしくは分枝 C_1-C_7 アルキル、直鎖もしくは分枝 C_1-C_7 モノフルオロアルキル、直鎖もしくは分枝 C_1-C_7 ポリフルオロアルキル、直鎖もしくは分枝 C_2-C_7 アルケニル、直鎖もしくは分枝 C_2-C_7 アルキニル、 C_5-C_7 シクロアルケニル、 $-(CH_2)_m-Z$ 、または $(CH_2)_n-O-(CH_2)_m-CH_3$ であり；

R_{18} は直鎖もしくは分枝 C_1-C_6 アルキル、 $-(CH_2)_m-Z$ 、または $(CH_2)_q-O-(CH_2)_m-CH_3$ であり；

R_{19} は各々独立にH、または直鎖もしくは分枝 C_1-C_6 アルキルであり；

R_{20} は各々独立に-H、直鎖もしくは分枝 C_1-C_7 アルキル、モノフルオロアルキルまたはポリフルオロアルキル；直鎖もしくは分枝 C_2-C_7 アルケニルまたはアルキニル； C_3-C_7 シクロアルキルまたは C_5-C_7 シクロアルケニル；-F、-Cl、-Br、または-I； $-NO_2$ ； $-N_3$ ；-CN； $-OR_{21}$ 、 $-OCOR_{21}$ 、 $-COR_{21}$ 、 $-NCOR_{21}$ 、 $-N(R_{21})_2$ 、 $CON(R_{21})_2$ 、または $-COOR_{21}$ ；アリールまたはヘテロアリールであるか、あるいは隣接する炭素原子上に存在する2つの R_{20} 基はともに結合してメチレンジオキシ基を形成していてもよく；

ここで、 R_{21} は各々独立に-H；直鎖もしくは分枝 C_1-C_7 アルキル、モノフルオロアルキルまたはポリフルオロアルキル；直鎖もしくは分枝 C_2-C_7 アルケニルまたはアルキニル； C_3-C_7 シクロアルキル、 C_5-C_7 シクロアルケニル、アリール、またはアリール(C_1-C_6)アルキルであり；

R_{22} は各々独立にH、F、Clまたは C_1-C_4 直鎖もしくは分枝アルキルであり；

mは各々0ないし4(含む)の整数であり；

nは各々1ないし4(含む)の整数であり；

pは0ないし2(含む)の整数であり；

qは2ないし4(含む)の整数であり；

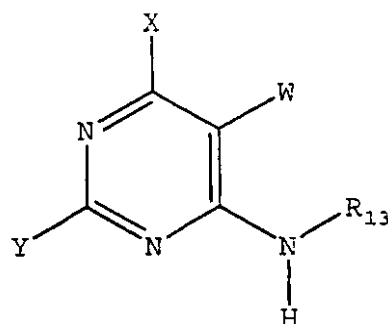
tは1または2である}

を有する化合物またはその薬学的に許容し得る塩の、被験体の不安症を治療するのに有効な量を被験体に投与することを含んでなる、不安症を患う被験体の治療方法を提供する。

【0261】

本発明は、構造

【化370】



40

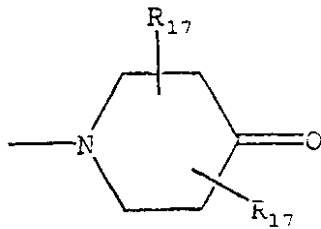
50

【0262】

{式中、WはH、-F、-Cl、-Br、-I、CN、メチル、エチル、プロピル、メトキシまたはエトキシであり；

ここで、Xは $N(CH_3)_2$ または

【化371】



10

【0263】

であり；

R_{13} は二環式アルキル環構造、アリールまたはアリール(C_1-C_6)アルキルであり；

Yは $NR_{14}R_{15}$ であり；

ここで、 R_{14} はH、直鎖もしくは分枝 C_1-C_6 アルキル、 $(CH_2)_q-O-(CH_2)_m-CH_3$ 、 C_3-C_6 シクロアルキル、または $(C(R_{19}))_m-Z$ であり；

R_{15} は $(C(R_{19}))_m-N(R_{16})_2$ であり；

20

UはO、 $-NR_{16}$ 、S、 $C(R_{17})_2$ 、または $-NSO_2R_{16}$ であり；

Zは C_3-C_{10} シクロアルキル、アリール、またはヘテロアリールであり；

R_{16} は直鎖もしくは分枝 C_1-C_7 アルキル、直鎖もしくは分枝 C_1-C_7 モノフルオロアルキル、直鎖もしくは分枝 C_1-C_7 ポリフルオロアルキル、直鎖もしくは分枝 C_2-C_7 アルケニル、直鎖もしくは分枝 C_2-C_7 アルキニル、 C_5-C_7 シクロアルケニル、 $-(CH_2)_m-Z$ 、または $(CH_2)_q-O-(CH_2)_m-CH_3$ であり；

R_{17} は各々独立にH； $-OR_{21}$ 、 $-OCOR_{21}$ 、 $-COR_{21}$ 、 $-NCOR_{21}$ 、 $-N(R_{21})_2$ 、 $-CON(R_{21})_2$ 、 $-COOR_{21}$ 、直鎖もしくは分枝 C_1-C_7 アルキル、直鎖もしくは分枝 C_1-C_7 モノフルオロアルキル、直鎖もしくは分枝 C_1-C_7 ポリフルオロアルキル、直鎖もしくは分枝 C_2-C_7 アルケニル、直鎖もしくは分枝 C_2-C_7 アルキニル、 C_5-C_7 シクロアルケニル、 $-(CH_2)_m-Z$ 、または $(CH_2)_n-O-(CH_2)_m-CH_3$ であり；

30

R_{19} は各々独立にH、または直鎖もしくは分枝 C_1-C_6 アルキルであり；

R_{21} は各々独立に-H；直鎖もしくは分枝 C_1-C_7 アルキル、モノフルオロアルキルまたはポリフルオロアルキル；直鎖もしくは分枝 C_2-C_7 アルケニルまたはアルキニル； C_3-C_7 シクロアルキル、 C_5-C_7 シクロアルケニル、アリール、またはアリール(C_1-C_6)アルキルであり；

mは各々0ないし4(含む)の整数であり；

nは各々1ないし4(含む)の整数であり；

qは2ないし4(含む)の整数である}

を有する化合物またはその薬学的に許容し得る塩の、被験体の不安症を治療するのに有効な量を被験体に投与することを含んでなる、不安症を患う被験体の治療方法を提供する。

40

【0264】

本発明において「二環式アルキル環構造」とは、限定されるものではないが、ビスクロ[2.2.1]ヘプタン、ビスクロ[3.1.1]ヘプタンおよびビスクロ[2.2.2]オクタンが挙げられる。さらに、この二環式アルキル環構造は下記のうちの1以上で置換されていてもよい：-F、 $-NO_2$ 、-CN、直鎖もしくは分枝 C_1-C_7 アルキル、直鎖もしくは分枝 C_1-C_7 モノフルオロアルキル、直鎖もしくは分枝 C_1-C_7 ポリフルオロアルキル、直鎖もしくは分枝 C_2-C_7 アルケニル、直鎖もしくは分枝 C_2-C_7 アルキニル、 C_3-C_7 シクロアルキル、 C_5-C_7 シクロアルケニル、 $-N(R_{21})_2$ 、 $-OR_{21}$ 、 $-COR_{21}$ 、 $-CO_2R_{21}$ 、 $-CON(R_{21})_2$ または $(CH_2)_n-O-(CH_2)_m-CH_3$ 。

【0265】

本発明において「シクロアルキル」とは、以下の1以上で置換されていてもよい C_3-C_7 シ

50

クロアルキル部分を含む：-F、-NO₂、-CN、直鎖もしくは分枝C₁-C₇アルキル、直鎖もしくは分枝C₁-C₇モノフルオロアルキル、直鎖もしくは分枝C₁-C₇ポリフルオロアルキル、直鎖もしくは分枝C₂-C₇アルケニル、直鎖もしくは分枝C₂-C₇アルキニル、C₃-C₇シクロアルキル、C₃-C₇モノフルオロシクロアルキル、C₃-C₇ポリフルオロシクロアルキル、C₅-C₇シクロアルケニル、-N(R₄)₂、-OR₄、-COR₄、-NCOR₄、-CO₂R₄、CON(R₄)₂または(CH₂)_n-O-(CH₂)_m-CH₃。

【0266】

本発明において「シクロヘキシル」とは、以下の1以上で置換されていてもよいシクロヘキシル基を含む：-F、-NO₂、-CN、直鎖もしくは分枝C₁-C₇アルキル、直鎖もしくは分枝C₁-C₇モノフルオロアルキル、直鎖もしくは分枝C₁-C₇ポリフルオロアルキル、直鎖もしくは分枝C₂-C₇アルケニル、直鎖もしくは分枝C₂-C₇アルキニル、C₃-C₇シクロアルキル、C₃-C₇モノフルオロシクロアルキル、C₃-C₇ポリフルオロシクロアルキル、C₅-C₇シクロアルケニル、-N(R₄)₂、-OR₄、-COR₄、-NCOR₄、-CO₂R₄、CON(R₄)₂または(CH₂)_n-O-(CH₂)_m-CH₃。

【0267】

本発明において「シクロアルケニル」とは、以下の1以上で置換されていてもよいC₅-C₇シクロアルケニルを含む：-F、-Cl、-Br、-I、-NO₂、-CN、直鎖もしくは分枝C₁-C₇アルキル、直鎖もしくは分枝C₁-C₇モノフルオロアルキル、直鎖もしくは分枝C₁-C₇ポリフルオロアルキル、直鎖もしくは分枝C₂-C₇アルケニル、直鎖もしくは分枝C₂-C₇アルキニル、C₃-C₇シクロアルキル、C₃-C₇モノフルオロシクロアルキル、C₃-C₇ポリフルオロシクロアルキル、C₅-C₇シクロアルケニル、-N(R₄)₂、-OR₄、-COR₄、-NCOR₄、-CO₂R₄、CON(R₄)₂または(CH₂)_n-O-(CH₂)_m-CH₃。

【0268】

本発明において「ヘテロアリール」とは、1以上の酸素、硫黄または窒素原子を含んでもよい5員および6員不飽和環を含めて用いる。ヘテロアリール基の例としては、限定されるものではないが、フラニル、チエニル、ピロリル、オキサゾリル、チアゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、イソキサゾリル、イソチアゾリル、オキサジアゾリル、トリアゾリル、チアジアゾリル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、およびトリアジニルが挙げられる。

【0269】

また、「ヘテロアリール」とは、酸素、硫黄および窒素などの1以上のヘテロ原子を含んでもよい縮合二環式環構造を含めて用いる。このようなヘテロアリール基の例としては、限定されるものではないが、インドリジニル、インドリル、イソインドリル、ベンゾ[b]フラニル、ベンゾ[b]チオフェニル、インダゾリル、ベンジミダゾリル、プリニル、ベンゾキサゾリル、ベンズイソキサゾリル、ベンゾ[b]チアゾリル、イミダゾ[2,1-b]チアゾリル、シンノリニル、キナゾリニル、キノキサリニル、1,8-ナフシリジニル、プテリジニル、キノリニル、イソキノリニル、フタルイミジルおよび2,1,3-ベンゾチアゾリルが挙げられる。

【0270】

「ヘテロアリール」はまた、以下の1以上で置換されていてもよい上記の化学部分も含む：-F、-Cl、-Br、-I、-NO₂、-CN、直鎖もしくは分枝C₁-C₇アルキル、直鎖もしくは分枝C₁-C₇モノフルオロアルキル、直鎖もしくは分枝C₁-C₇ポリフルオロアルキル、直鎖もしくは分枝C₂-C₇アルケニル、直鎖もしくは分枝C₂-C₇アルキニル、C₃-C₇シクロアルキル、C₃-C₇モノフルオロシクロアルキル、C₃-C₇ポリフルオロシクロアルキル、C₅-C₇シクロアルケニル、-N(R₄)₂、-OR₄、-COR₄、-NCOR₄、-CO₂R₄、CON(R₄)₂または(CH₂)_n-O-(CH₂)_m-CH₃。

【0271】

「ヘテロアリール」とはさらに、少なくとも1個の窒素原子を含む上記の化学部分のN-オキシドを含む。

【0272】

本発明において「アリール」とは、フェニルまたはナフチルである。「アリール」とはまた、以下の1以上で置換されていてもよいフェニルおよびナフチルも含む：-F、-Cl、-B

10

20

30

40

50

r、-I、-NO₂、-CN、直鎖もしくは分枝C₁-C₇アルキル、直鎖もしくは分枝C₁-C₇モノフルオロアルキル、直鎖もしくは分枝C₁-C₇ポリフルオロアルキル、直鎖もしくは分枝C₂-C₇アルケニル、直鎖もしくは分枝C₂-C₇アルキニル、C₃-C₇シクロアルキル、C₃-C₇モノフルオロシクロアルキル、C₃-C₇ポリフルオロシクロアルキル、C₅-C₇シクロアルケニル、-N(R₄)₂、-OR₄、SR₄、-OCOR₄、-COR₄、-NCOR₄、-CO₂R₄、CON(R₄)₂または(CH₂)_n-O-(CH₂)_m-CH₃。

【0273】

本明細書に記載の方法のいずれかのある実施形態では、化合物は鏡像異性体的およびジアステレオマー的に純粋である。ある実施形態では、化合物は鏡像異性体的またはジアステレオマー的に純粋である。

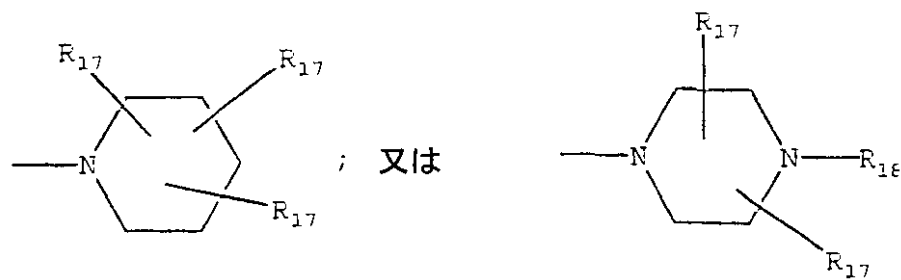
【0274】

本明細書に記載の方法のいずれかのある実施形態では、化合物は経口投与可能である。

【0275】

ある実施形態では、Xは

【化372】



【0276】

である。

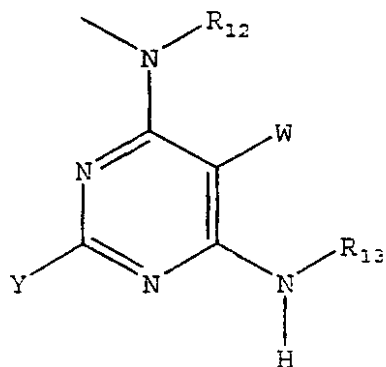
【0277】

ある実施形態では、XはNR₁₁R₁₂であり、R₁₁はHまたは直鎖もしくは分枝C₁-C₇アルキルである。

【0278】

ある実施形態では、化合物は構造：

【化373】



【0279】

を有する。

【0280】

ある実施形態では、 R_{13} は二環式アルキル環構造、シクロヘキシルまたはアリールである。

【0281】

ある実施形態では、 R_{14} はH、直鎖もしくは分枝 C_1 - C_6 アルキルまたは $(CH_2)_q-O-(CH_2)_m-C$
 H_3 である。

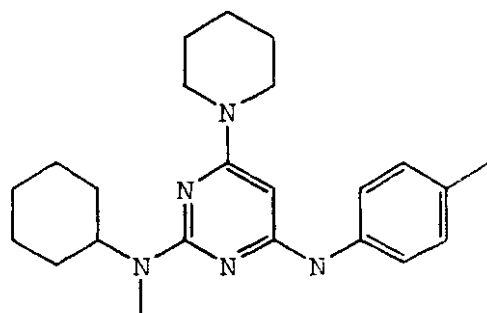
【0282】

ある実施形態では、 R_{14} はH、直鎖もしくは分枝 C_1 - C_6 アルキルまたは $(CH_2)_q-O-(CH_2)_m$
- CH_3 である。

【0283】

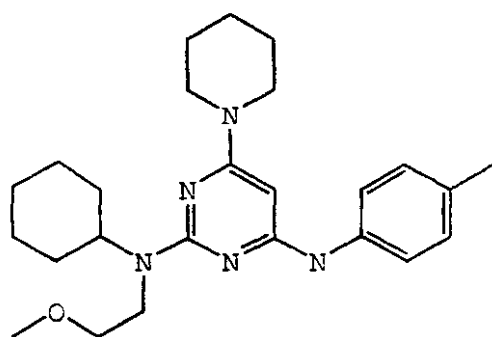
ある実施形態では、化合物は

【化 3 7 4】



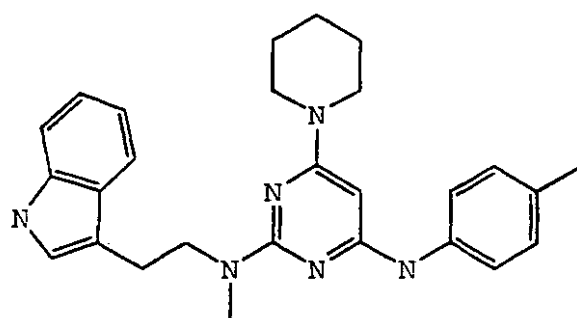
;

10



;

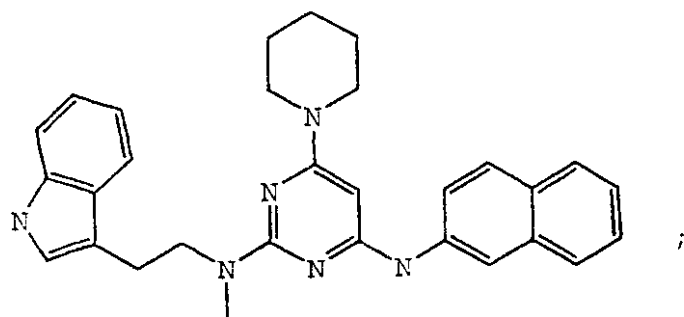
20



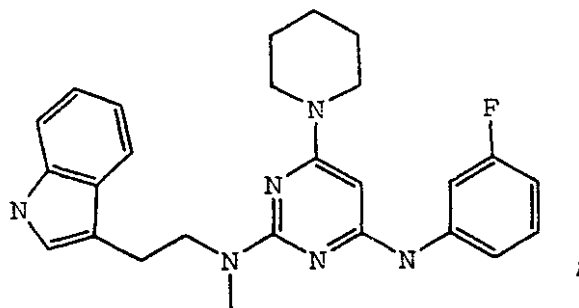
;

40

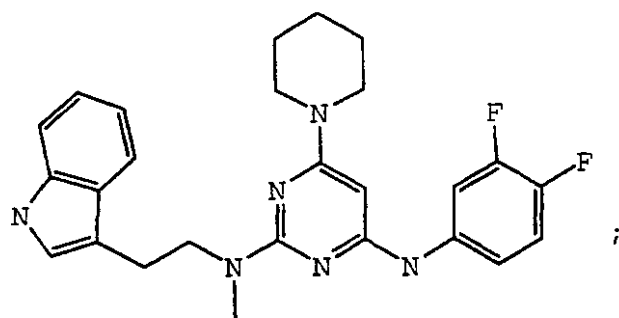
【化 3 7 5】



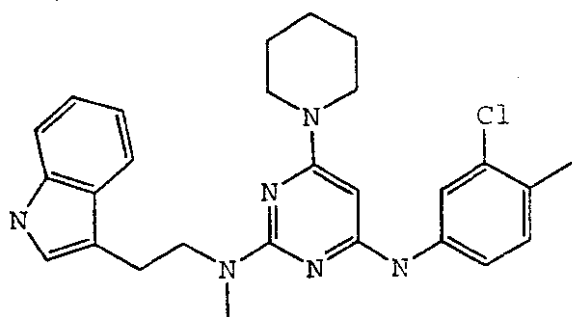
10



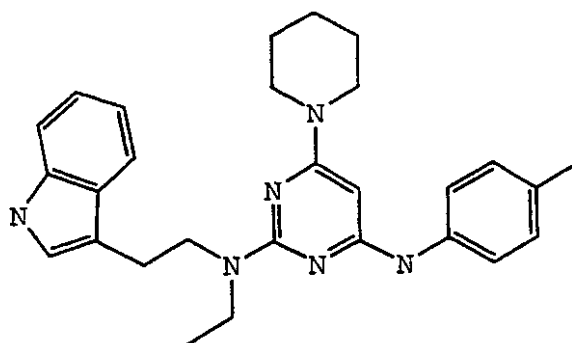
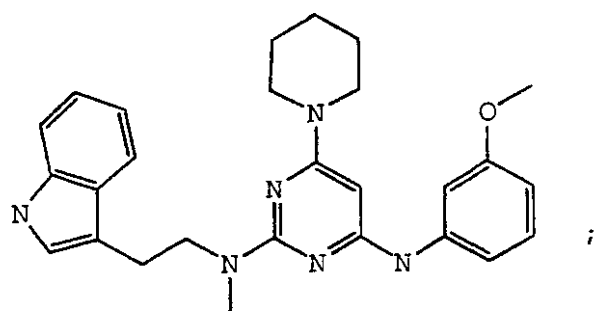
20



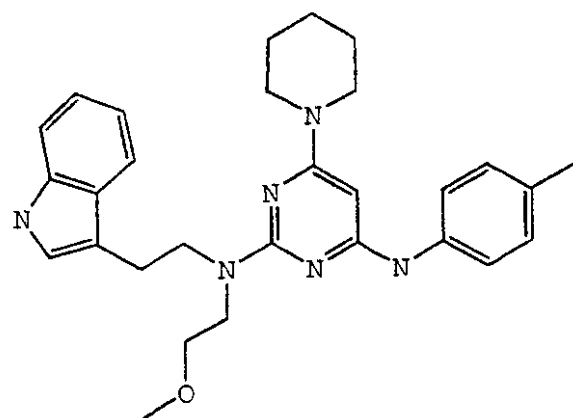
30



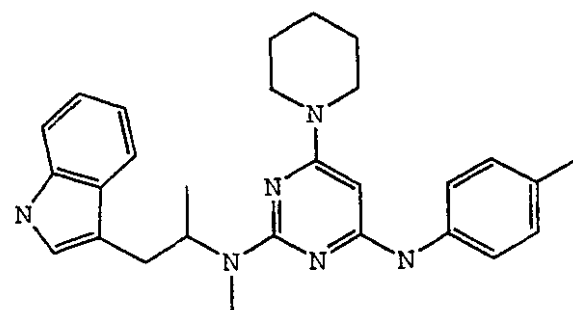
40



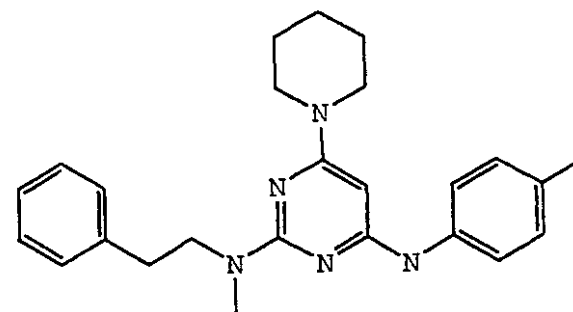
【化 3 7 6】



;



; 及び



【0284】
からなる群より選択される。
【0285】

10

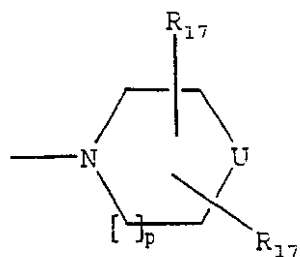
20

30

40

50

ある実施形態では、Yは
【化 3 7 7】



10

【0 2 8 6】

である。

【0 2 8 7】

ある実施形態では、Uは NR_{16} である。

【0 2 8 8】

ある実施形態では、 R_{16} は $(\text{CH}_2)_m\text{-Z}$ である。

20

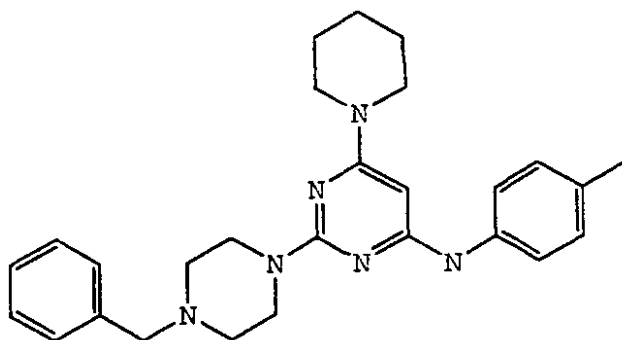
【0 2 8 9】

ある実施形態では、Zはアリールまたはヘテロアリールである。

【0 2 9 0】

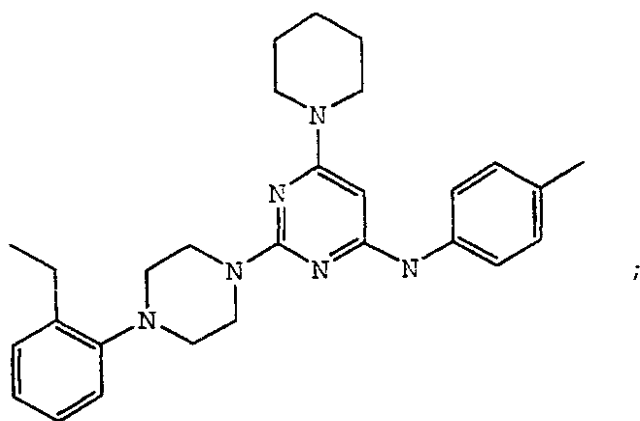
ある実施形態では、化合物は

【化 3 7 8】

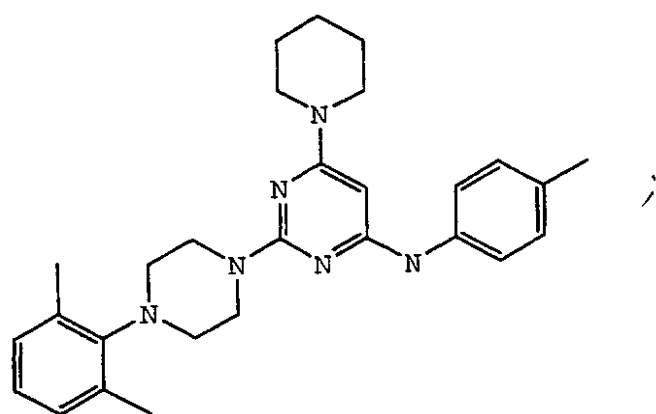


30

【化 3 7 9】

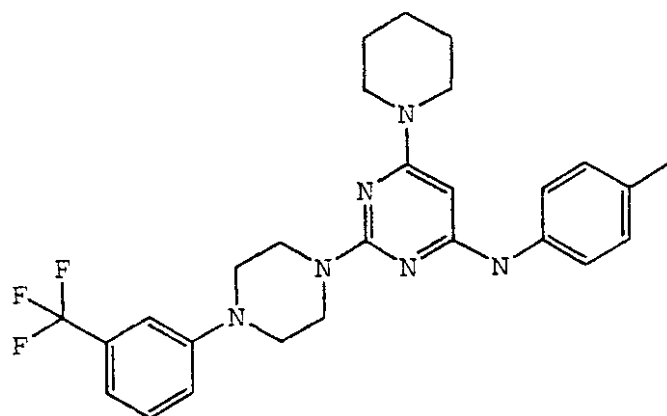


10



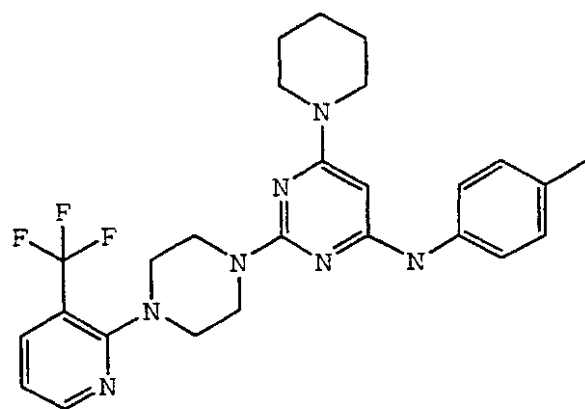
20

【化 3 8 0】



;

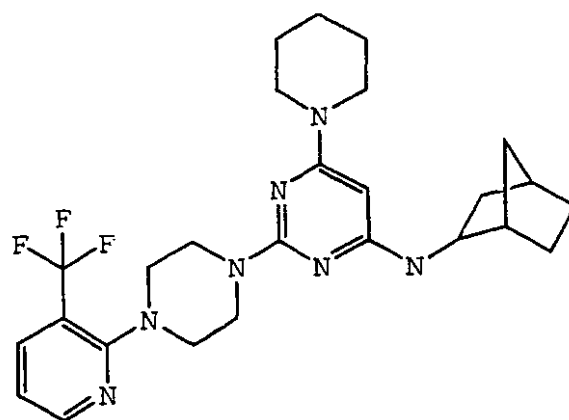
10



; 及び

20

30



40

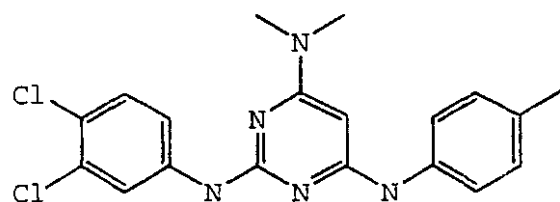
【 0 2 9 1】

からなる群より選択される。

【 0 2 9 2】

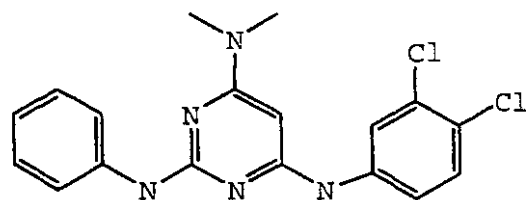
50

ある実施形態では、化合物は
【化 3 8 1】



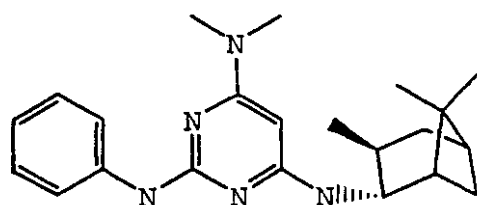
;

10



;

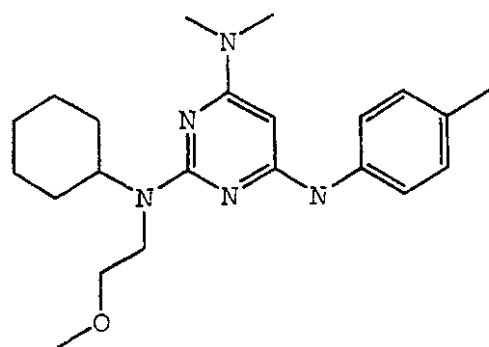
20



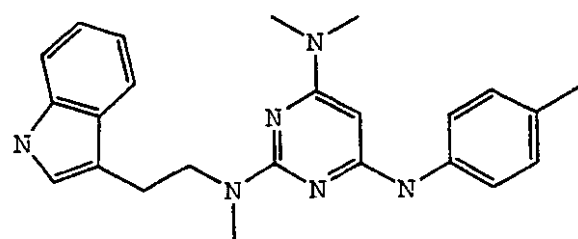
;

40

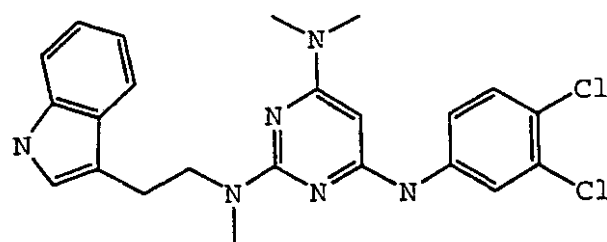
【化 3 8 2】



;



; 及び



【0 2 9 3】
からなる群より選択される。
【0 2 9 4】

10

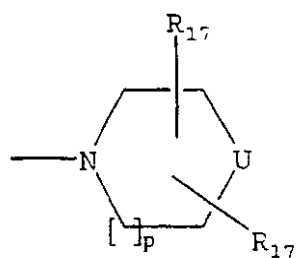
20

30

40

50

ある実施形態では、Yは
【化 3 8 3】

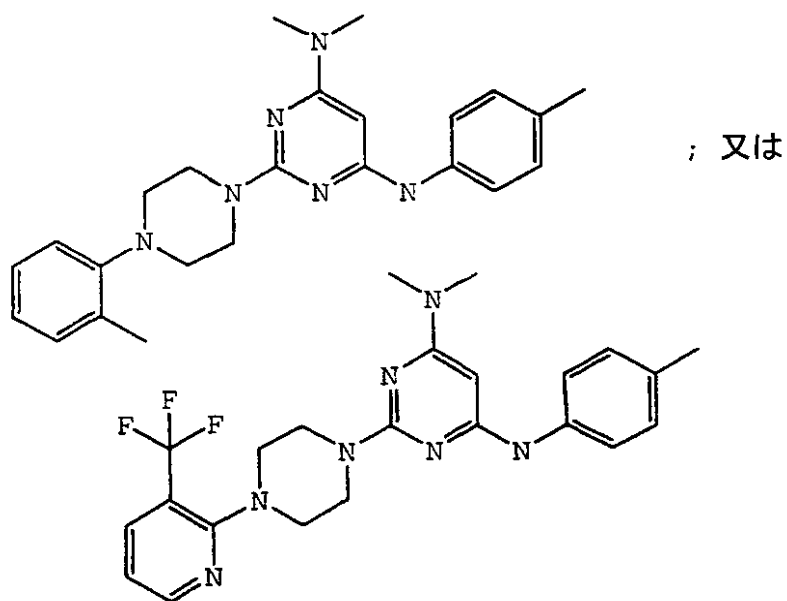


10

【0 2 9 5】
である。

【0 2 9 6】
ある実施形態では、UはNR₁₆である。

【0 2 9 7】
ある実施形態では、化合物は
【化 3 8 4】



20

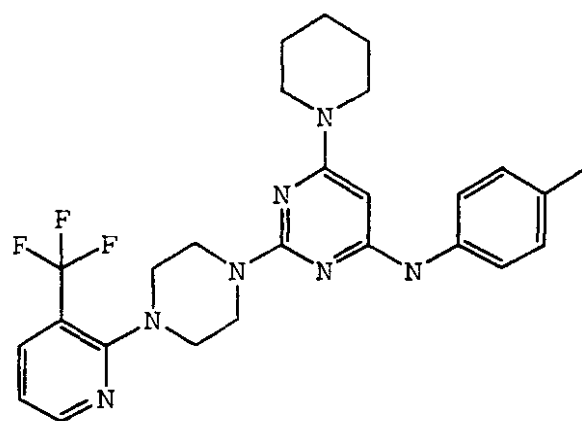
30

【0 2 9 8】
である。

【0 2 9 9】
ある実施形態では、化合物は

40

【化 3 8 5】



10

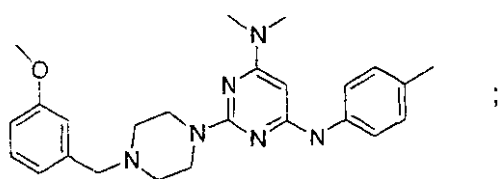
【0 3 0 0】

である。

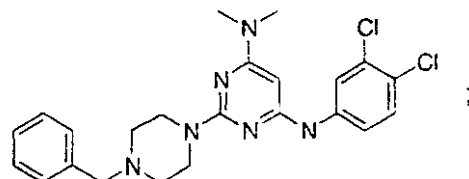
【0 3 0 1】

ある実施形態では、化合物は

【化 3 8 6】

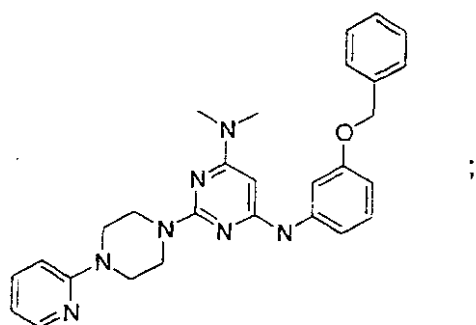


;

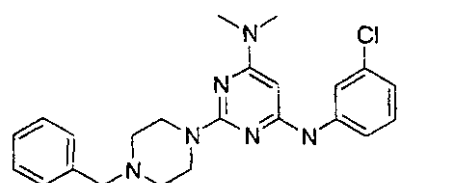


;

10

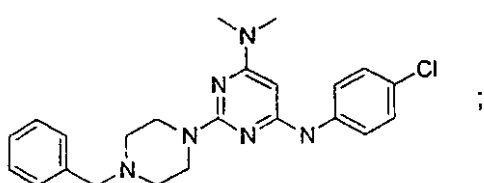


;

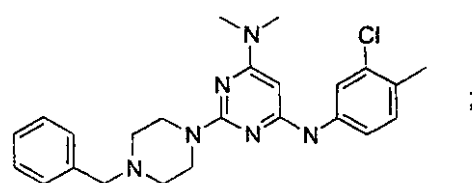


;

20

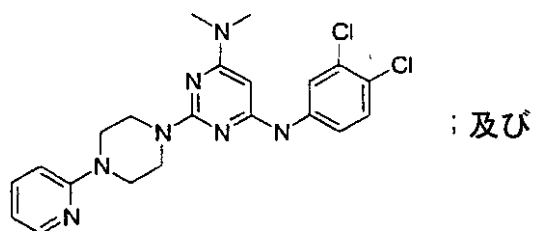


;

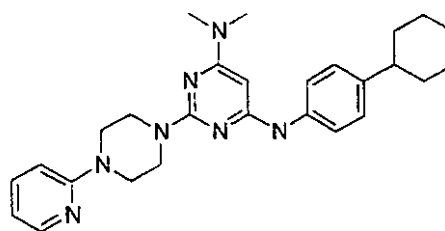


;

30



; 及び



40

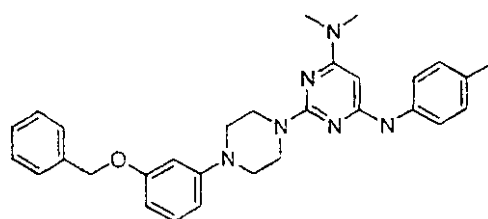
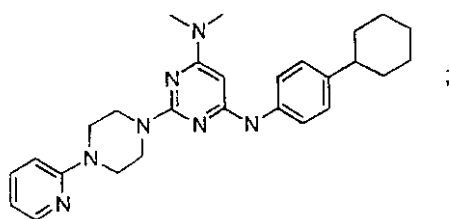
【0302】

からなる群より選択される。

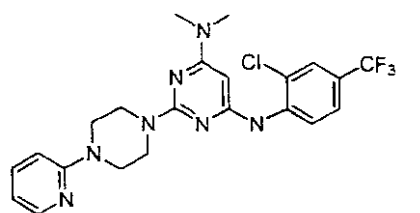
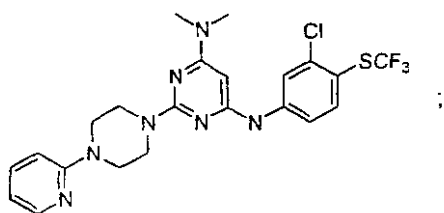
【0303】

50

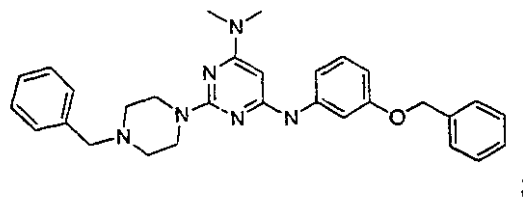
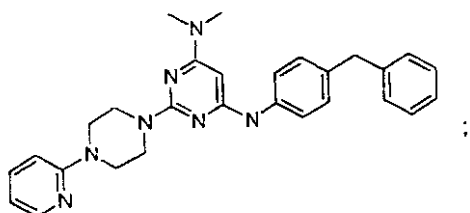
ある実施形態では、化合物は
【化 3 8 7】



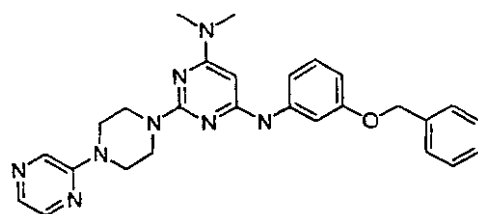
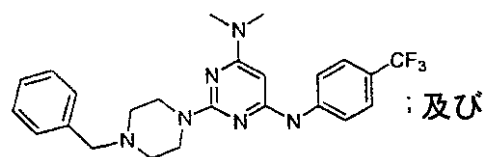
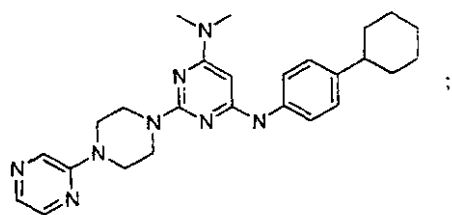
10



20



30



40

【0 3 0 4】

からなる群より選択される。

50

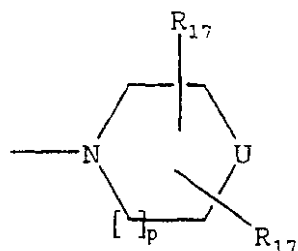
【0305】

ある実施形態では、Xは $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ である。

【0306】

ある実施形態では、Yは

【化388】



10

【0307】

である。

【0308】

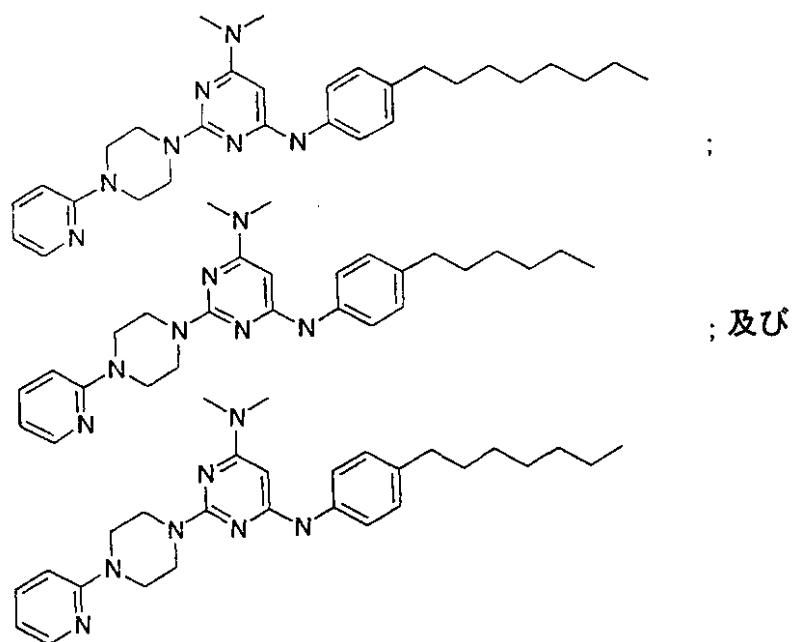
ある実施形態では、 R_{13} は C_1 - C_{10} 直鎖アルキルで置換されたアリールである。

【0309】

ある実施形態では、化合物は

【化389】

20



30

【0310】

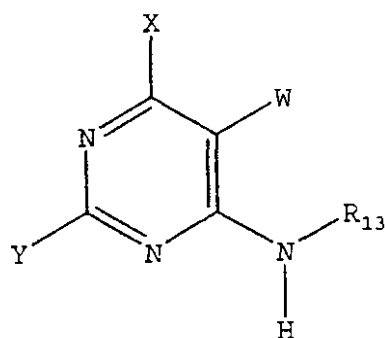
からなる群より選択される。

【0311】

本発明はまた、薬学的に許容し得る担体と、構造：

40

【化 3 9 0】



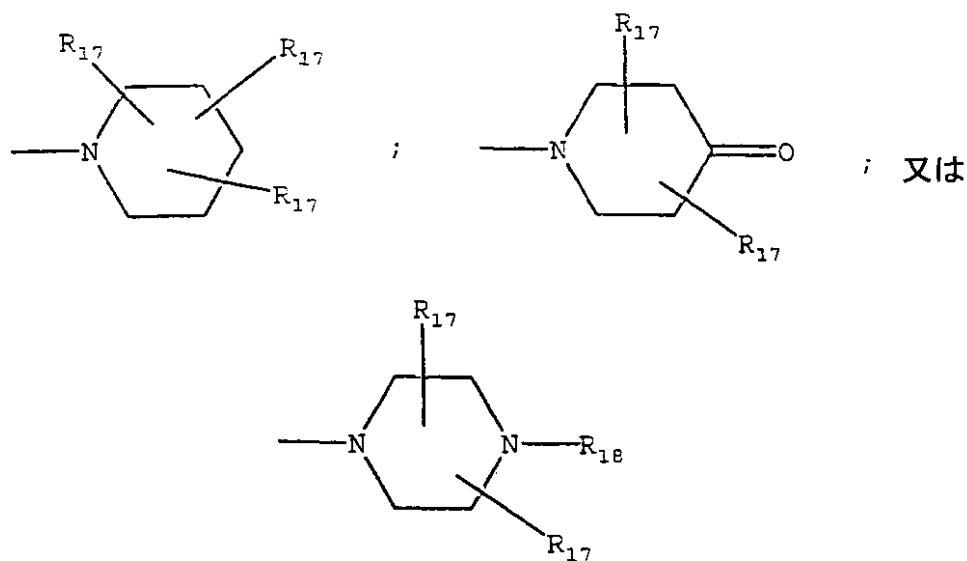
10

【0 3 1 2】

{式中、WはH、-F、-Cl、-Br、-I、CN、メチル、エチル、プロピル、メトキシまたはエトキシであり；

ここで、Xは $\text{NR}_{11}\text{R}_{12}$ ；

【化 3 9 1】



20

30

【0 3 1 3】

であり；

R_{11} はH、直鎖もしくは分枝 C_1 - C_7 アルキル、 $(\text{CH}_2)_q\text{-O-(CH}_2)_m\text{-CH}_3$ 、アリール、またはアリール(C_1 - C_6)アルキルであり；

R_{12} は直鎖もしくは分枝 C_1 - C_7 アルキル、 $(\text{CH}_2)_q\text{-O-(CH}_2)_m\text{-CH}_3$ 、または $-(\text{CH}_2)_m\text{-Z}$ であり；

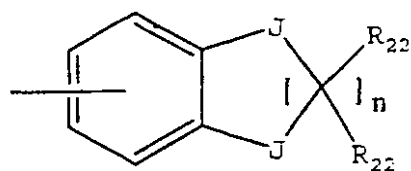
40

R_{13} は二環式アルキル環構造、アダマンチル、ノルアダマンチル、 C_3 - C_{10} シクロアルキル、ヘテロアリール、アリール、アリール(C_1 - C_6)アルキル、 Q_1 または Q_2 であり；

ここで、アリールは1以上の C_1 - C_{10} 直鎖もしくは分枝アルキル、アリール、ヘテロアリール、または $\text{N(R}_{19})\text{-Z}$ で置換されていてもよく；

Q_1 は

【化 3 9 2】



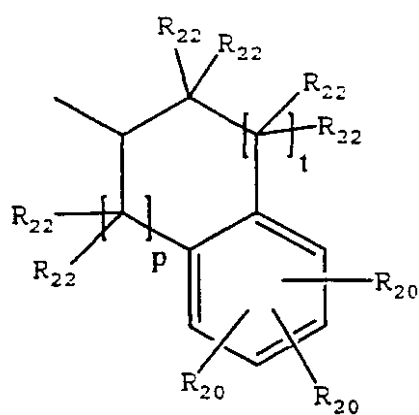
【 0 3 1 4】

10

であり；

 Q_2 は

【化 3 9 3】



20

【 0 3 1 5】

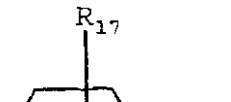
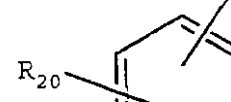
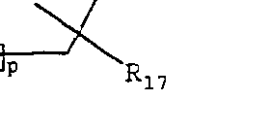
であり；

ここで、Jは各々独立にO、S、 $C(R_{22})_2$ または NR_4 であり；

30

R_4 はH；直鎖もしくは分枝 C_1 - C_7 アルキル、モノフルオロアルキルまたはポリフルオロアルキル；直鎖もしくは分枝 C_2 - C_7 アルケニルまたはアルキニル； C_3 - C_7 シクロアルキル、 C_5 - C_7 シクロアルケニルまたはアリールであり；

 Y は $NR_{14}R_{15}$ ；



 ; 又は
 

20

であり；

R₁₅は直鎖もしくは分枝C₃-C₆アルキル、(CH₂)_q-O-(CH₂)_m-CH₃、C₃-C₆シクロアルキル、(C(R₁₉)₂)_mN(R₁₆)₂または(C(R₁₉)₂)_m-Zであり；

30

R₁₇は各々独立にH；-OR₂₁、-OCOR₂₁、-COR₂₁、-NCOR₂₁、-N(R₂₁)₂、-CON(R₂₁)₂、-COOR₂₁、直鎖もしくは分枝C₁-C₇アルキル、直鎖もしくは分枝C₁-C₇モノフルオロアルキル、直鎖もしくは分枝C₁-C₇ポリフルオロアルキル、直鎖もしくは分枝C₂-C₇アルケニル、直鎖もしくは分枝C₂-C₇アルキニル、C₅-C₇シクロアルケニル、-(CH₂)_m-Z、または(CH₂)_n-O-(CH₂)_m-CH₃であり；

R₁₈は直鎖もしくは分枝C₁-C₆アルキル、-(CH₂)_m-Z、または(CH₂)_q-O-(CH₂)_m-CH₃であり

R₁₉は各々独立にH、または直鎖もしくは分枝C₁-C₆アルキルであり；

40

ここで、R₂₁は各々独立に-H;直鎖もしくは分枝C₁-C₇アルキル、モノフルオロアルキルまたはポリフルオロアルキル;直鎖もしくは分枝C₂-C₇アルケニルまたはアルキニル;C₃-C₇シクロアルキル、C₅-C₇シクロアルケニル、アリール、またはアリール(C₁-C₆)アルキルであり;

R₂₂は各々独立にH、F、ClまたはC₁-C₄直鎖もしくは分枝アルキルであり；

50

nは各々1ないし4(含む)の整数であり；

pは0ないし2(含む)の整数であり；

qは2ないし4(含む)の整数であり；

tは1または2であり；

UはO、 $-\text{NR}_{16}$ 、S、 $\text{C}(\text{R}_{17})_2$ 、または $-\text{NSO}_2\text{R}_{16}$ であり；

Zは C_3 - C_{10} シクロアルキル、 C_4 - C_7 環状エーテル、 C_4 - C_7 環状チオエーテル、アリール、またはヘテロアリールである}

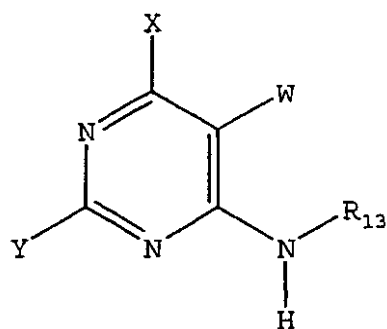
を有する化合物またはその薬学的に許容し得る塩を含んでなる医薬組成物も提供する。

【0317】

本発明は、薬学的に許容し得る担体と、構造：

10

【化395】



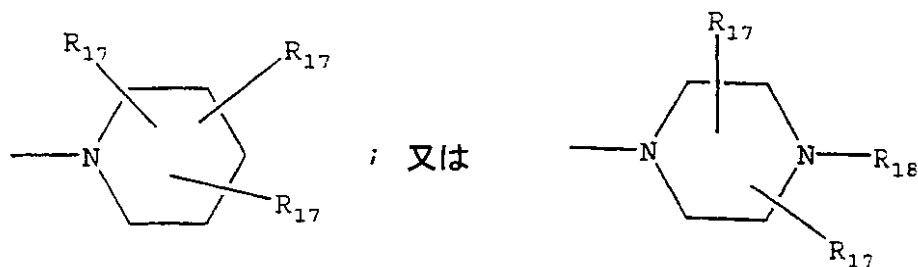
20

【0318】

{式中、WはH、-F、-Cl、-Br、-I、CN、メチル、エチル、プロピル、メトキシまたはエトキシであり；

Xは $\text{NR}_{11}\text{R}_{12}$ ；

【化396】



30

【0319】

であり；

R_{11} はH、直鎖もしくは分枝 C_1 - C_7 アルキル、 $(\text{CH}_2)_q\text{-O-(CH}_2)_m\text{-CH}_3$ 、アリールまたはアリール(C_1 - C_6)アルキルであり；

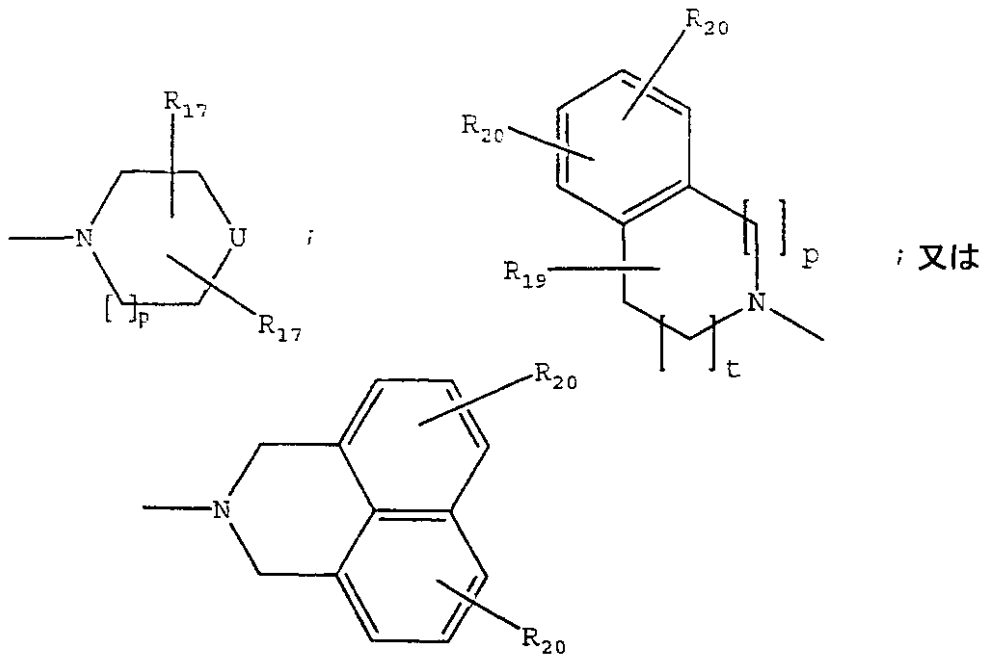
40

R_{12} は直鎖もしくは分枝 C_1 - C_7 アルキル、 $(\text{CH}_2)_q\text{-O-(CH}_2)_m\text{-CH}_3$ 、または $-(\text{CH}_2)_m\text{-Z}$ であり；

R_{13} は二環式アルキル環構造、アリールまたはアリール(C_1 - C_6)アルキルであり；

Yは $\text{NR}_{14}\text{R}_{15}$ ；

【化 3 9 7】



10

20

【0 3 2 0】

であり；

R_{14} はH、直鎖もしくは分枝 C_1 - C_6 アルキル、 $(CH_2)_q-O-(CH_2)_m-CH_3$ 、 C_3 - C_6 シクロアルキル、または $(C(R_{19}))_m-Z$ であり；

R_{15} は直鎖もしくは分枝 C_3 - C_6 アルキル、 $(CH_2)_q-O-(CH_2)_m-CH_3$ 、 C_3 - C_6 シクロアルキル、または $(C(R_{19}))_m-Z$ であり；

UはO、 $-NR_{16}$ 、S、 $C(R_{17})_2$ 、または $-NSO_2R_{16}$ であり；

Zは C_3 - C_{10} シクロアルキル、アリール、またはヘテロアリールであり；

R_{16} は直鎖もしくは分枝 C_1 - C_7 アルキル、直鎖もしくは分枝 C_1 - C_7 モノフルオロアルキル、直鎖もしくは分枝 C_1 - C_7 ポリフルオロアルキル、直鎖もしくは分枝 C_2 - C_7 アルケニル、直鎖もしくは分枝 C_2 - C_7 アルキニル、 C_5 - C_7 シクロアルケニル、 $-(CH_2)_m-Z$ 、または $(CH_2)_q-O-(CH_2)_m-CH_3$ であり；

30

R_{17} は各々独立にH； $-OR_{21}$ 、 $-OCOR_{21}$ 、 $-COR_{21}$ 、 $-NCOR_{21}$ 、 $-N(R_{21})_2$ 、 $-CON(R_{21})_2$ 、 $-COOR_{21}$ 、直鎖もしくは分枝 C_1 - C_7 アルキル、直鎖もしくは分枝 C_1 - C_7 モノフルオロアルキル、直鎖もしくは分枝 C_1 - C_7 ポリフルオロアルキル、直鎖もしくは分枝 C_2 - C_7 アルケニル、直鎖もしくは分枝 C_2 - C_7 アルキニル、 C_5 - C_7 シクロアルケニル、 $-(CH_2)_m-Z$ 、または $(CH_2)_n-O-(CH_2)_m-CH_3$ であり；

R_{18} は直鎖もしくは分枝 C_1 - C_6 アルキル、 $-(CH_2)_m-Z$ 、または $(CH_2)_q-O-(CH_2)_m-CH_3$ であり；

R_{19} は各々独立に H、または直鎖もしくは分枝 C_1 - C_6 アルキルであり；

40

R_{20} は各々独立に-H；直鎖もしくは分枝 C_1 - C_7 アルキル、モノフルオロアルキルまたはポリフルオロアルキル；直鎖もしくは分枝 C_2 - C_7 アルケニルまたはアルキニル； C_3 - C_7 シクロアルキルまたは C_5 - C_7 シクロアルケニル；F、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、または $-I$ ； $-NO_2$ ； $-N_3$ ； $-CN$ ； $-OR_{21}$ 、 $-OCOR_{21}$ 、 $-COR_{21}$ 、 $-NCOR_{21}$ 、 $-N(R_{21})_2$ 、 $-CON(R_{21})_2$ 、または $-COOR_{21}$ ；アリールまたはヘテロアリールであるか、あるいは隣接する炭素原子上に存在する2つの R_{20} 基はともに結合してメチレンジオキシ基を形成していてもよく；

ここで、 R_{21} は各々独立に-H；直鎖もしくは分枝 C_1 - C_7 アルキル、モノフルオロアルキルまたはポリフルオロアルキル；直鎖もしくは分枝 C_2 - C_7 アルケニルまたはアルキニル； C_3 - C_7 シクロアルキル、 C_5 - C_7 シクロアルケニル、アリール、またはアリール(C_1 - C_6)アルキルであり；

50

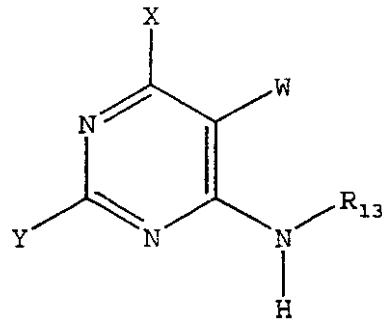
mは各々0ないし4(含む)の整数であり；
 nは各々1ないし4(含む)の整数であり；
 pは0ないし2(含む)の整数であり；
 qは2ないし4(含む)の整数であり；
 tは1または2である}

を有する化合物またはその薬学的に許容し得る塩を含んでなる医薬組成物を提供する。

【0321】

本発明は、構造

【化398】



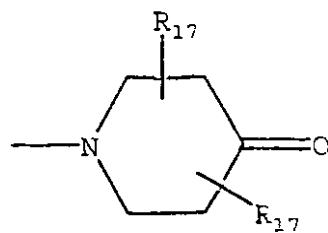
10

【0322】

{式中、WはH、-F、-Cl、-Br、-I、CN、メチル、エチル、プロピル、メトキシまたはエトキシであり；

ここで、XはN(CH₃)₂または

【化399】



20

30

【0323】

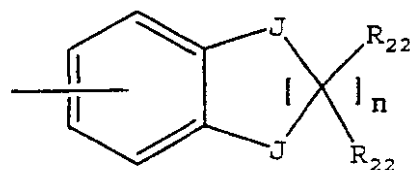
であり；

R₁₃はアリール、アダマンチル、ノルアダマンチル、C₃-C₁₀シクロアルキル、ヘテロアリール、Q₁またはQ₂であり；

ここで、アリールは1以上のC₁-C₁₀直鎖もしくは分枝アルキル、アリール、ヘテロアリール、またはN(R₁₉)-Zで置換されていてもよく；

Q₁は

【化400】



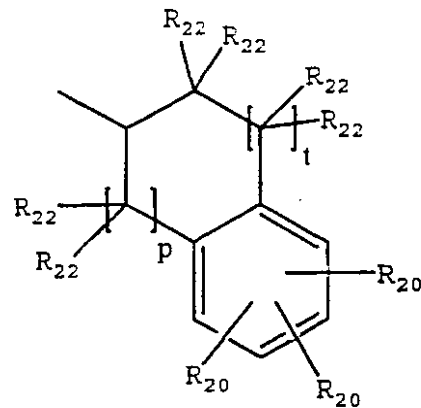
40

【0324】

であり；

50

Q₂は
【化401】



10

【0325】

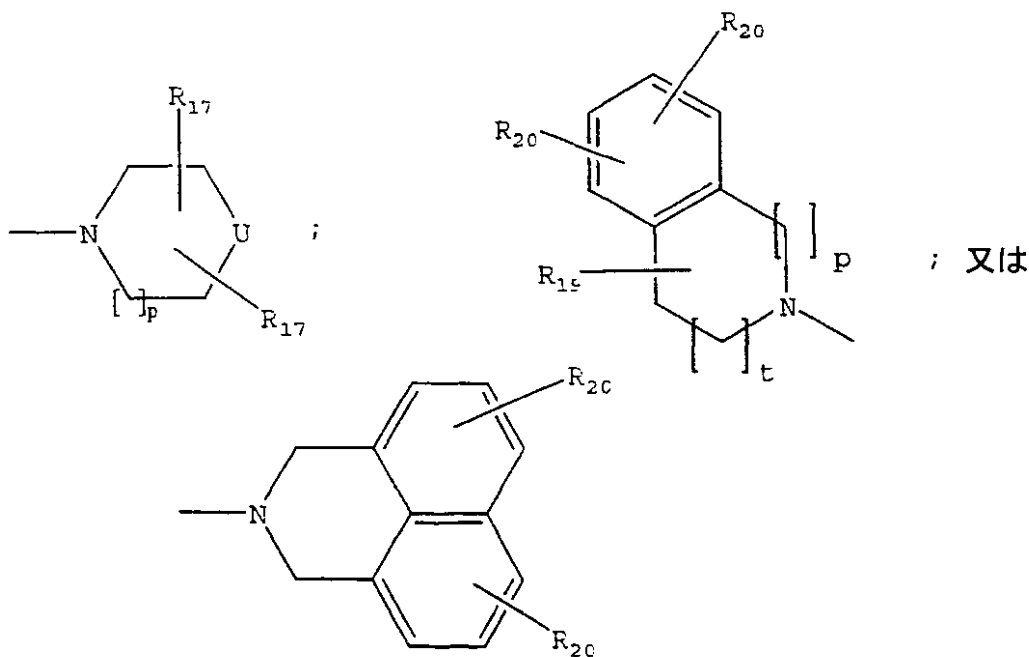
であり；

ここで、Jは各々独立に0、S、C(R₂₂)₂またはNR₄であり；

R₄はH；直鎖もしくは分枝C₁-C₇アルキル、モノフルオロアルキルまたはポリフルオロアルキル；直鎖もしくは分枝C₂-C₇アルケニルまたはアルキニル；C₃-C₇シクロアルキル、C₅-C₇シクロアルケニルまたはアリールであり；

YはNR₁₄R₁₅；

【化402】



30

40

【0326】

であり；

ここで、R₁₄はH、直鎖もしくは分枝C₁-C₆アルキル、(CH₂)_q-O-(CH₂)_m-CH₃、C₃-C₆シクロアルキル、または(C(R₁₉)₂)_m-Zであり；

R₁₅は直鎖もしくは分枝C₃-C₆アルキル、(CH₂)_q-O-(CH₂)_m-CH₃、C₃-C₆シクロアルキル、または(C(R₁₉)₂)_m-Zであり；

UはO、-NR₁₆、S、C(R₁₇)₂、または-NSO₂R₁₆であり；

50

ZはC₃-C₁₀シクロアルキル、アリール、またはヘテロアリールであり；

R₁₆は直鎖もしくは分枝C₁-C₇アルキル、直鎖もしくは分枝C₁-C₇モノフルオロアルキル、直鎖もしくは分枝C₁-C₇ポリフルオロアルキル、直鎖もしくは分枝C₂-C₇アルケニル、直鎖もしくは分枝C₂-C₇アルキニル、C₅-C₇シクロアルケニル、-(CH₂)_m-Z、または(CH₂)_q-O-(CH₂)_m-CH₃であり；

R₁₇は各々独立にH；-OR₂₁、-OCOR₂₁、-COR₂₁、-NCOR₂₁、-N(R₂₁)₂、-CON(R₂₁)₂、-COOR₂₁、直鎖もしくは分枝C₁-C₇アルキル、直鎖もしくは分枝C₁-C₇モノフルオロアルキル、直鎖もしくは分枝C₁-C₇ポリフルオロアルキル、直鎖もしくは分枝C₂-C₇アルケニル、直鎖もしくは分枝C₂-C₇アルキニル、C₅-C₇シクロアルケニル、-(CH₂)_m-Z、または(CH₂)_n-O-(CH₂)_m-CH₃であり；

R₁₈は直鎖もしくは分枝C₁-C₆アルキル、-(CH₂)_m-Z、または(CH₂)_q-O-(CH₂)_m-CH₃であり；

R₁₉は各々独立にH、または直鎖もしくは分枝C₁-C₆アルキルであり；

R₂₀は各々独立に-H、直鎖もしくは分枝C₁-C₇アルキル、モノフルオロアルキルまたはポリフルオロアルキル；直鎖もしくは分枝C₂-C₇アルケニルまたはアルキニル；C₃-C₇シクロアルキルまたはC₅-C₇シクロアルケニル；-F、-Cl、-Br、または-I；-NO₂；-N₃；-CN；-OR₂₁、-OCOR₂₁、-COR₂₁、-NCOR₂₁、-N(R₂₁)₂、CON(R₂₁)₂、または-COOR₂₁；アリールまたはヘテロアリールであるか、あるいは隣接する炭素原子上に存在する2つのR₂₀基はともに結合してメチレンジオキシ基を形成していてもよく；

ここで、R₂₁は各々独立に-H；直鎖もしくは分枝C₁-C₇アルキル、モノフルオロアルキルまたはポリフルオロアルキル；直鎖もしくは分枝C₂-C₇アルケニルまたはアルキニル；C₃-C₇シクロアルキル、C₅-C₇シクロアルケニル、アリール、またはアリール(C₁-C₆)アルキルであり；

R₂₂は各々独立にH、F、ClまたはC₁-C₄直鎖もしくは分枝アルキルであり；

mは各々0ないし4(含む)の整数であり；

nは各々1ないし4(含む)の整数であり；

pは0ないし2(含む)の整数であり；

qは2ないし4(含む)の整数であり；

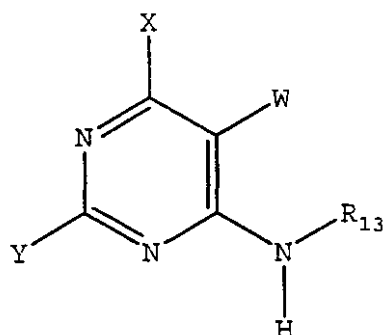
tは1または2である}

を有する化合物またはその薬学的に許容し得る塩を含んでなる医薬組成物を提供する。

【0327】

本発明は、薬学的に許容し得る担体と、構造

【化403】



【0328】

{式中、WはH、-F、-Cl、-Br、-I、CN、メチル、エチル、プロピル、メトキシまたはエトキシであり；

ここで、XはN(CH₃)₂または

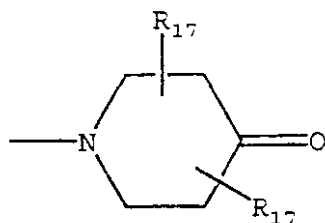
10

20

30

40

【化 4 0 4】



10

【0 3 2 9】

であり；

R_{13} は二環式アルキル環構造、アリールまたはアリール(C_1-C_6)アルキルであり；

Yは $NR_{14}R_{15}$ であり；

ここで、 R_{14} はH、直鎖もしくは分枝 C_1-C_6 アルキル、 $(CH_2)_q-O-(CH_2)_m-CH_3$ 、 C_3-C_6 シクロアルキル、または $(C(R_{19}))_2-Z$ であり；

R_{15} は $(C(R_{19}))_2-N(R_{16})_2$ であり；

UはO、 $-NR_{16}$ 、S、 $C(R_{17})_2$ 、または $-NSO_2R_{16}$ であり；

Zは C_3-C_{10} シクロアルキル、アリール、またはヘテロアリールであり；

20

R_{16} は直鎖もしくは分枝 C_1-C_7 アルキル、直鎖もしくは分枝 C_1-C_7 モノフルオロアルキル、直鎖もしくは分枝 C_1-C_7 ポリフルオロアルキル、直鎖もしくは分枝 C_2-C_7 アルケニル、直鎖もしくは分枝 C_2-C_7 アルキニル、 C_5-C_7 シクロアルケニル、 $-(CH_2)_m-Z$ 、または $(CH_2)_q-O-(CH_2)_m-CH_3$ であり；

R_{17} は各々独立にH； $-OR_{21}$ 、 $-OCOR_{21}$ 、 $-COR_{21}$ 、 $-NCOR_{21}$ 、 $-N(R_{21})_2$ 、 $-CON(R_{21})_2$ 、 $-COO R_{21}$ 、直鎖もしくは分枝 C_1-C_7 アルキル、直鎖もしくは分枝 C_1-C_7 モノフルオロアルキル、直鎖もしくは分枝 C_1-C_7 ポリフルオロアルキル、直鎖もしくは分枝 C_2-C_7 アルケニル、直鎖もしくは分枝 C_2-C_7 アルキニル、 C_5-C_7 シクロアルケニル、 $-(CH_2)_m-Z$ 、または $(CH_2)_n-O-(CH_2)_m-CH_3$ であり；

R_{19} は各々独立にH、または直鎖もしくは分枝 C_1-C_6 アルキルであり；

30

R_{21} は各々独立に-H；直鎖もしくは分枝 C_1-C_7 アルキル、モノフルオロアルキルまたはポリフルオロアルキル；直鎖もしくは分枝 C_2-C_7 アルケニルまたはアルキニル； C_3-C_7 シクロアルキル、 C_5-C_7 シクロアルケニル、アリール、またはアリール(C_1-C_6)アルキルであり；

mは各々0ないし4(含む)の整数であり；

nは各々1ないし4(含む)の整数であり；

qは2ないし4(含む)の整数である}

を有する化合物またはその薬学的に許容し得る塩を含んでなる医薬組成物を提供する。

【0 3 3 0】

本発明において「二環式アルキル環構造」とは、限定されるものではないが、ビスシクロ[2.2.1]ヘプタン、ビスシクロ[3.1.1]ヘプタンおよびビスシクロ[2.2.2]オクタンが挙げられる。さらに、この二環式アルキル環構造は下記のうちの1以上で置換されていてもよい：-F、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、直鎖もしくは分枝 C_1-C_7 アルキル、直鎖もしくは分枝 C_1-C_7 モノフルオロアルキル、直鎖もしくは分枝 C_1-C_7 ポリフルオロアルキル、直鎖もしくは分枝 C_2-C_7 アルケニル、直鎖もしくは分枝 C_2-C_7 アルキニル、 C_3-C_7 シクロアルキル、 C_5-C_7 シクロアルケニル、 $-N(R_{21})_2$ 、 $-OR_{21}$ 、 $-COR_{21}$ 、 $-CO_2R_{21}$ 、 $-CON(R_{21})_2$ または $(CH_2)_n-O-(CH_2)_m-CH_3$ 。

40

【0 3 3 1】

本発明において「シクロアルキル」とは、以下の1以上で置換されていてもよい C_3-C_7 シクロアルキル部分を含む：-F、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、直鎖もしくは分枝 C_1-C_7 アルキル、直鎖もしくは分枝 C_1-C_7 モノフルオロアルキル、直鎖もしくは分枝 C_1-C_7 ポリフルオロアルキル、直鎖もしくは分枝 C_2-C_7 アルケニル、直鎖もしくは分枝 C_2-C_7 アルキニル、 C_3-C_7 シクロアルキ

50

ル、 C_3 - C_7 モノフルオロシクロアルキル、 C_3 - C_7 ポリフルオロシクロアルキル、 C_5 - C_7 シクロアルケニル、 $-N(R_4)_2$ 、 $-OR_4$ 、 $-COR_4$ 、 $-NCOR_4$ 、 $-CO_2R_4$ 、 $CON(R_4)_2$ または $(CH_2)_n-O-(CH_2)_m-CH_3$ 。

【0332】

本発明において「シクロヘキシル」とは、以下の1以上で置換されていてもよいシクロヘキシル基を含む： $-F$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、直鎖もしくは分枝 C_1 - C_7 アルキル、直鎖もしくは分枝 C_1 - C_7 モノフルオロアルキル、直鎖もしくは分枝 C_1 - C_7 ポリフルオロアルキル、直鎖もしくは分枝 C_2 - C_7 アルケニル、直鎖もしくは分枝 C_2 - C_7 アルキニル、 C_3 - C_7 シクロアルキル、 C_3 - C_7 モノフルオロシクロアルキル、 C_3 - C_7 ポリフルオロシクロアルキル、 C_5 - C_7 シクロアルケニル、 $-N(R_4)_2$ 、 $-OR_4$ 、 $-COR_4$ 、 $-NCOR_4$ 、 $-CO_2R_4$ 、 $CON(R_4)_2$ または $(CH_2)_n-O-(CH_2)_m-CH_3$ 。

10

【0333】

本発明において「シクロアルケニル」とは、以下の1以上で置換されていてもよい C_5 - C_7 シクロアルケニルを含む： $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、直鎖もしくは分枝 C_1 - C_7 アルキル、直鎖もしくは分枝 C_1 - C_7 モノフルオロアルキル、直鎖もしくは分枝 C_1 - C_7 ポリフルオロアルキル、直鎖もしくは分枝 C_2 - C_7 アルケニル、直鎖もしくは分枝 C_2 - C_7 アルキニル、 C_3 - C_7 シクロアルキル、 C_3 - C_7 モノフルオロシクロアルキル、 C_3 - C_7 ポリフルオロシクロアルキル、 C_5 - C_7 シクロアルケニル、 $-N(R_4)_2$ 、 $-OR_4$ 、 $-COR_4$ 、 $-NCOR_4$ 、 $-CO_2R_4$ 、 $CON(R_4)_2$ または $(CH_2)_n-O-(CH_2)_m-CH_3$ 。

【0334】

本発明において「ヘテロアリール」とは、1以上の酸素、硫黄または窒素原子を含んでもよい5員および6員不飽和環を含めて用いる。ヘテロアリール基の例としては、限定されるものではないが、フラニル、チエニル、ピロリル、オキサゾリル、チアゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、イソキサゾリル、イソチアゾリル、オキサジアゾリル、トリアゾリル、チアジアゾリル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、およびトリアジニルが挙げられる。

20

【0335】

また、「ヘテロアリール」とは、酸素、硫黄および窒素などの1以上のヘテロ原子を含んでもよい縮合二環式環構造を含めて用いる。このようなヘテロアリール基の例としては、限定されるものではないが、インドリジニル、インドリル、イソインドリル、ベンゾ[b]フラニル、ベンゾ[b]チオフェニル、インダゾリル、ベンジミダゾリル、プリニル、ベンゾキサゾリル、ベンズイソキサゾリル、ベンゾ[b]チアゾリル、イミダゾ[2,1-b]チアゾリル、シンノリニル、キナゾリニル、キノキサリニル、1,8-ナフシリジニル、プテリジニル、キノリニル、イソキノリニル、フタルイミジルおよび2,1,3-ベンゾチアゾリルが挙げられる。

30

【0336】

「ヘテロアリール」はまた、以下の1以上で置換されていてもよい上記の化学部分も含む： $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、直鎖もしくは分枝 C_1 - C_7 アルキル、直鎖もしくは分枝 C_1 - C_7 モノフルオロアルキル、直鎖もしくは分枝 C_1 - C_7 ポリフルオロアルキル、直鎖もしくは分枝 C_2 - C_7 アルケニル、直鎖もしくは分枝 C_2 - C_7 アルキニル、 C_3 - C_7 シクロアルキル、 C_3 - C_7 モノフルオロシクロアルキル、 C_3 - C_7 ポリフルオロシクロアルキル、 C_5 - C_7 シクロアルケニル、 $-N(R_4)_2$ 、 $-OR_4$ 、 $-COR_4$ 、 $-NCOR_4$ 、 $-CO_2R_4$ 、 $CON(R_4)_2$ または $(CH_2)_n-O-(CH_2)_m-CH_3$ 。

40

【0337】

「ヘテロアリール」とはさらに、少なくとも1個の窒素原子を含む上記の化学部分のN-オキシドを含む。

【0338】

本発明において「アリール」とは、フェニルまたはナフチルである。「アリール」とはまた、以下の1以上で置換されていてもよいフェニルおよびナフチルも含む： $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、直鎖もしくは分枝 C_1 - C_7 アルキル、直鎖もしくは分枝 C_1 - C_7 モノフルオロアルキル、直鎖もしくは分枝 C_1 - C_7 ポリフルオロアルキル、直鎖もしくは分枝 C_2 - C_7 アルケニル、直鎖もしくは分枝 C_2 - C_7 アルキニル、 C_3 - C_7 シクロアルキル、 C_3 - C_7 モノフルオロ

50

シクロアルキル、 C_3 - C_7 ポリフルオロシクロアルキル、 C_5 - C_7 シクロアルケニル、 $-N(R_4)_2$ 、 $-OR_4$ 、 SR_4 、 $-OCOR_4$ 、 $-COR_4$ 、 $-NCOR_4$ 、 $-CO_2R_4$ 、 $CON(R_4)_2$ または $(CH_2)_n-O-(CH_2)_m-CH_3$ 。

【0339】

本明細書に記載の薬学的組成物のいずれかのある実施形態では、化合物は鏡像異性体的およびジアステレオマー的に純粋である。ある実施形態では、化合物は鏡像異性体的またはジアステレオマー的に純粋である。

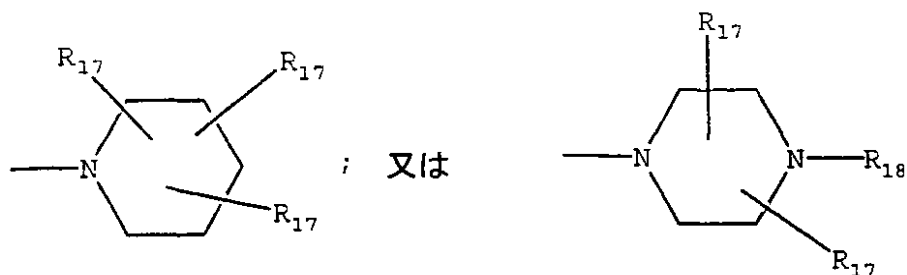
【0340】

本明細書に記載の薬学的組成物のいずれかのある実施形態では、化合物は経口投与可能である。

【0341】

ある実施形態では、Xは

【化405】



【0342】

である。

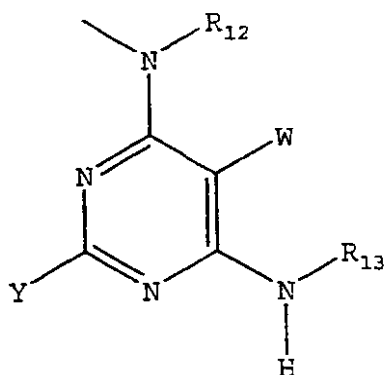
【0343】

ある実施形態では、Xは $NR_{11}R_{12}$ であり、 R_{11} はHまたは直鎖もしくは分枝 C_1 - C_7 アルキルである。

【0344】

ある実施形態では、化合物は構造：

【化406】



【0345】

を有する。

【0346】

ある実施形態では、 R_{13} は二環式アルキル環構造、シクロヘキシルまたはアリールである。

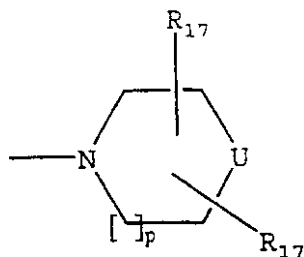
【0347】

ある実施形態では、 R_{14} はH、直鎖もしくは分枝 C_1 - C_6 アルキルまたは $(CH_2)_q-O-(CH_2)_m-C$
 H_3 である。

【0348】

ある実施形態では、Yは

【化407】



10

【0349】

である。

【0350】

ある実施形態では、Uは NR_{16} である。

20

【0351】

ある実施形態では、 R_{16} は $(CH_2)_m-Z$ である。

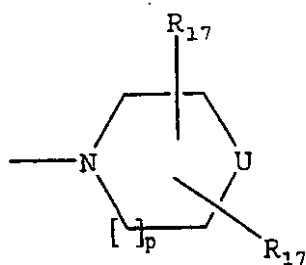
【0352】

ある実施形態では、Zはアリールまたはヘテロアリールである。

【0353】

ある実施形態では、Yは

【化408】



30

【0354】

である。

【0355】

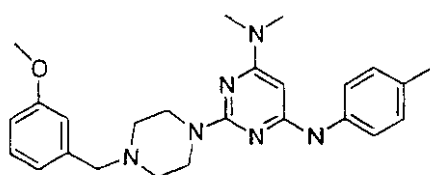
ある実施形態では、Uは NR_{16} である。

【0356】

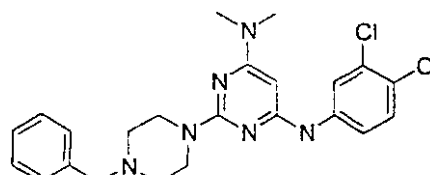
ある実施形態では、化合物は、

40

【化 4 0 9】

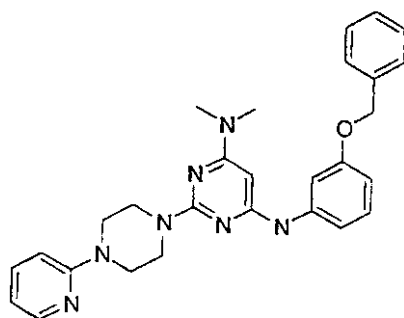


;

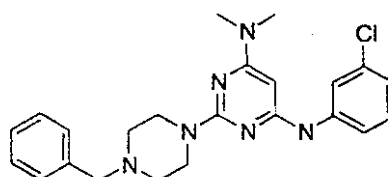


;

10

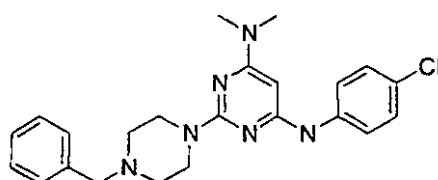


;

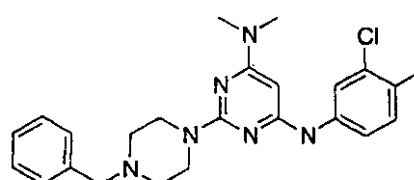


;

20

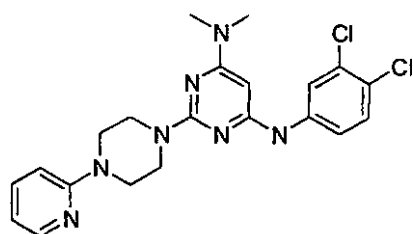


;

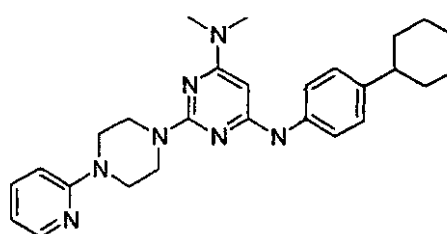


;

30



; 及び



40

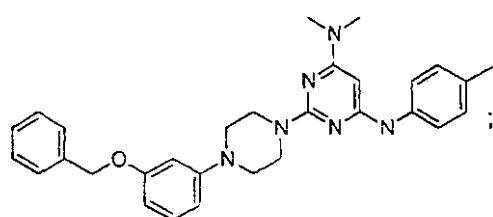
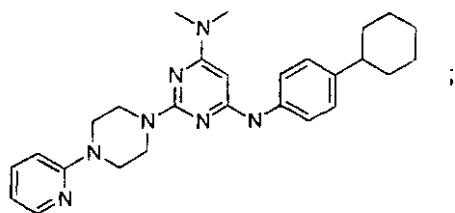
【 0 3 5 7】

からなる群より選択される。

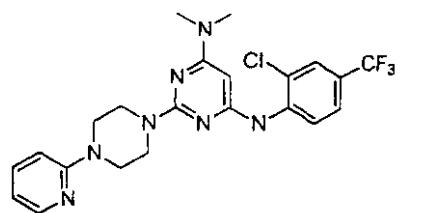
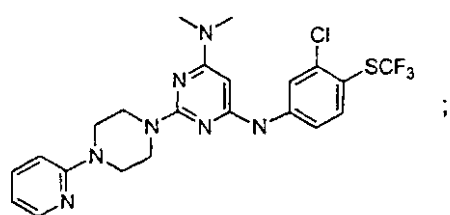
【 0 3 5 8】

50

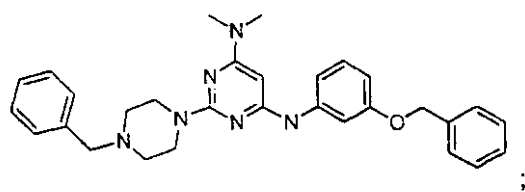
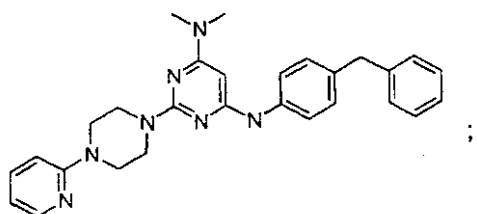
ある実施形態では、化合物は、
【化 4 1 0】



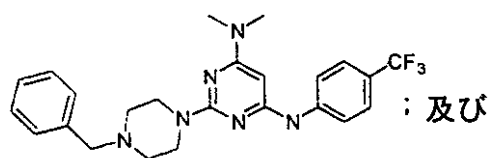
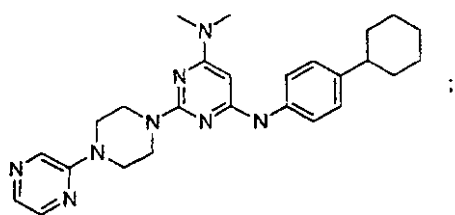
10



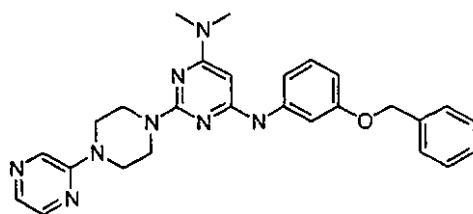
20



30



及び



40

【 0 3 5 9 】

からなる群より選択される。

50

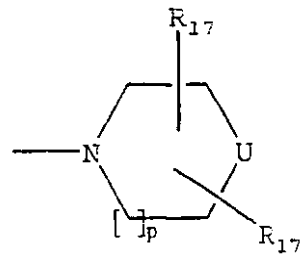
【0360】

ある実施形態では、Xは $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ である。

【0361】

ある実施形態では、Yは

【化411】



411

10

【0362】

である。

【0363】

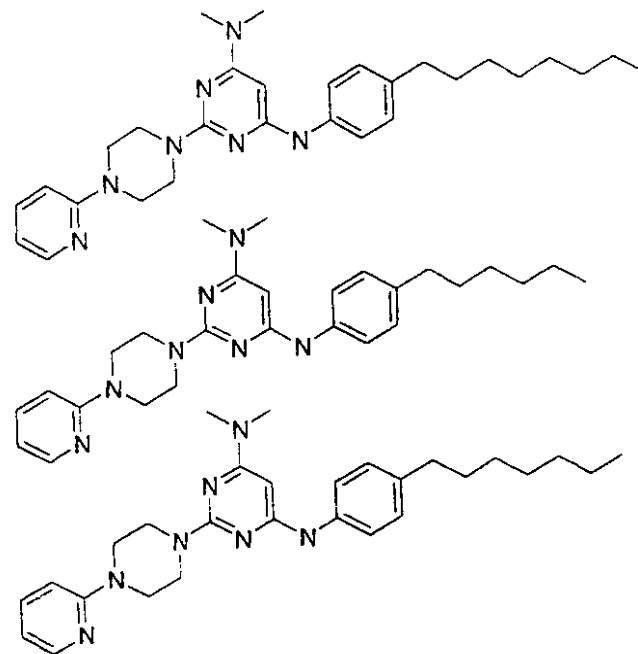
ある実施形態では、 R_{13} は C_1 - C_{10} 直鎖アルキルで置換されたアリールである。

【0364】

ある実施形態では、化合物は

【化412】

20



;

: 及び

30

【0365】

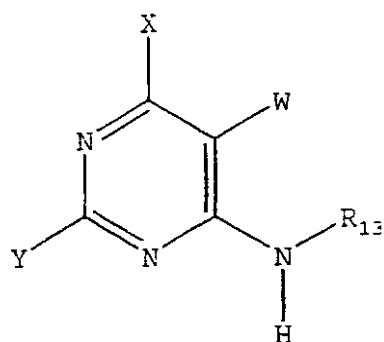
からなる群より選択される。

【0366】

本発明は、構造

40

【化 4 1 3】



4/3

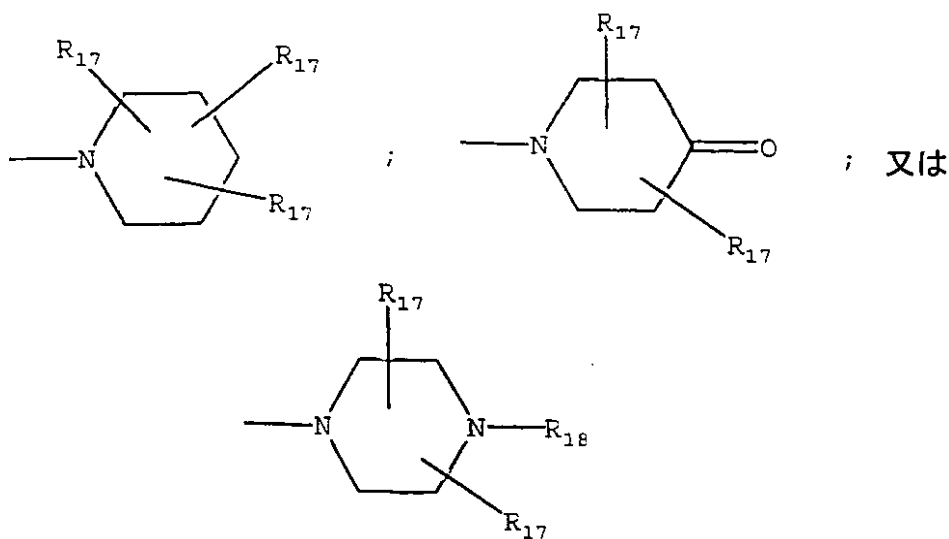
10

【0 3 6 7】

{式中、WはH、-F、-Cl、-Br、-I、CN、メチル、エチル、プロピル、メトキシまたはエトキシであり；

ここで、Xは $\text{NR}_{11}\text{R}_{12}$ ；

【化 4 1 4】



20

30

【0 3 6 8】

であり；

R_{11} はH、直鎖もしくは分枝 C_1 - C_7 アルキル、 $(\text{CH}_2)_q\text{-O-(CH}_2)_m\text{-CH}_3$ 、アリール、またはアリール(C_1 - C_6)アルキルであり；

R_{12} は直鎖もしくは分枝 C_1 - C_7 アルキル、 $(\text{CH}_2)_q\text{-O-(CH}_2)_m\text{-CH}_3$ 、または $-(\text{CH}_2)_m\text{-Z}$ であり；

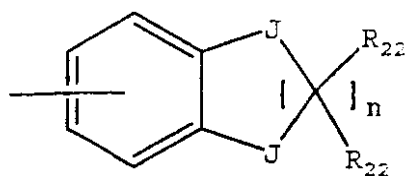
R_{13} は二環式アルキル環構造、アダマンチル、ノルアダマンチル、 C_3 - C_{10} シクロアルキル、ヘテロアリール、アリール、アリール(C_1 - C_6)アルキル、 Q_1 または Q_2 であり；

40

ここで、アリールは1以上の C_1 - C_{10} 直鎖もしくは分枝アルキル、アリール、ヘテロアリール、または $\text{N(R}_{19})\text{-Z}$ で置換されていてもよく；

Q_1 は

【化 4 1 5】



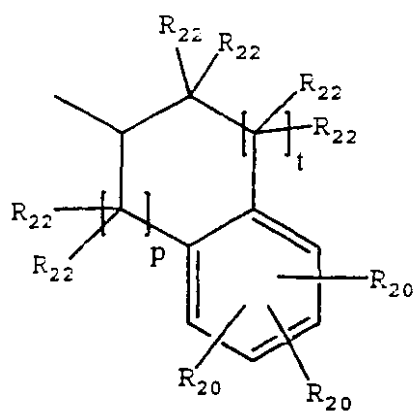
【 0 3 6 9】

10

であり；

 Q_2 は

【化 4 1 6】



20

【 0 3 7 0】

30

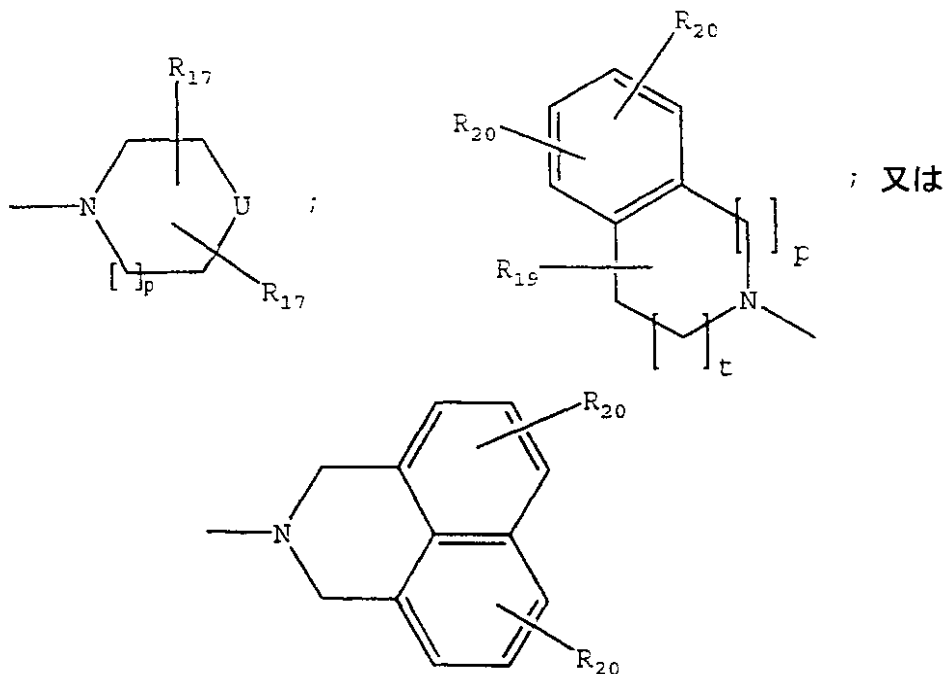
であり；

ここで、Jは各々独立にO、S、 $C(R_{22})_2$ または NR_4 であり；

R_4 はH；直鎖もしくは分枝 C_1 - C_7 アルキル、モノフルオロアルキルまたはポリフルオロアルキル；直鎖もしくは分枝 C_2 - C_7 アルケニルまたはアルキニル； C_3 - C_7 シクロアルキル、 C_5 - C_7 シクロアルケニルまたはアリールであり；

Yは $NR_{14}R_{15}$ ；

【化 4 1 7】



10

20

【0371】

であり；

ここで、 R_{14} はH、直鎖もしくは分枝 C_1 - C_6 アルキル、 $(CH_2)_q-O-(CH_2)_m-CH_3$ 、 C_3 - C_6 シクロアルキル、または $(C(R_{19})_2)_m-Z$ であり；

R_{15} は直鎖もしくは分枝 C_3 - C_6 アルキル、 $(CH_2)_q-O-(CH_2)_m-CH_3$ 、 C_3 - C_6 シクロアルキル、 $(C(R_{19})_2)_mN(R_{16})_2$ または $(C(R_{19})_2)_m-Z$ であり；

R_{16} は直鎖もしくは分枝 C_1 - C_7 アルキル、直鎖もしくは分枝 C_1 - C_7 モノフルオロアルキル、直鎖もしくは分枝 C_1 - C_7 ポリフルオロアルキル、直鎖もしくは分枝 C_2 - C_7 アルケニル、直鎖もしくは分枝 C_2 - C_7 アルキニル、 C_5 - C_7 シクロアルケニル、 $-(CH_2)_m-Z$ 、または $(CH_2)_q-O-(CH_2)_m-CH_3$ であり；

30

R_{17} は各々独立にH； $-OR_{21}$ 、 $-OCOR_{21}$ 、 $-COR_{21}$ 、 $-NCOR_{21}$ 、 $-N(R_{21})_2$ 、 $-CON(R_{21})_2$ 、 $-COO R_{21}$ 、直鎖もしくは分枝 C_1 - C_7 アルキル、直鎖もしくは分枝 C_1 - C_7 モノフルオロアルキル、直鎖もしくは分枝 C_1 - C_7 ポリフルオロアルキル、直鎖もしくは分枝 C_2 - C_7 アルケニル、直鎖もしくは分枝 C_2 - C_7 アルキニル、 C_5 - C_7 シクロアルケニル、 $-(CH_2)_m-Z$ 、または $(CH_2)_n-O-(CH_2)_m-CH_3$ であり；

R_{18} は直鎖もしくは分枝 C_1 - C_6 アルキル、 $-(CH_2)_m-Z$ 、または $(CH_2)_q-O-(CH_2)_m-CH_3$ であり；

R_{19} は各々独立にH、または直鎖もしくは分枝 C_1 - C_6 アルキルであり；

R_{20} は各々独立に-H、直鎖もしくは分枝 C_1 - C_7 アルキル、モノフルオロアルキルまたはポリフルオロアルキル；直鎖もしくは分枝 C_2 - C_7 アルケニルまたはアルキニル； C_3 - C_7 シクロアルキルまたは C_5 - C_7 シクロアルケニル； $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、または $-I$ ； $-NO_2$ ； $-N_3$ ； $-CN$ ； $-OR_{21}$ 、 $-OCOR_{21}$ 、 $-COR_{21}$ 、 $-NCOR_{21}$ 、 $-N(R_{21})_2$ 、 $CON(R_{21})_2$ 、または $-COOR_{21}$ ；アリールまたはヘテロアリールであるか、あるいは隣接する炭素原子上に存在する2つの R_{20} 基はともに結合してメチレンジオキシ基を形成していてもよく；

40

ここで、 R_{21} は各々独立に-H；直鎖もしくは分枝 C_1 - C_7 アルキル、モノフルオロアルキルまたはポリフルオロアルキル；直鎖もしくは分枝 C_2 - C_7 アルケニルまたはアルキニル； C_3 - C_7 シクロアルキル、 C_5 - C_7 シクロアルケニル、アリール、またはアリール(C_1 - C_6)アルキルであり；

R_{22} は各々独立にH、F、Clまたは C_1 - C_4 直鎖もしくは分枝アルキルであり；

m は各々0ないし4(含む)の整数であり；

50

nは各々1ないし4(含む)の整数であり；

pは0ないし2(含む)の整数であり；

qは2ないし4(含む)の整数であり；

tは1または2であり；

UはO、 $-\text{NR}_{16}$ 、S、 $\text{C}(\text{R}_{17})_2$ 、または $-\text{NSO}_2\text{R}_{16}$ であり；

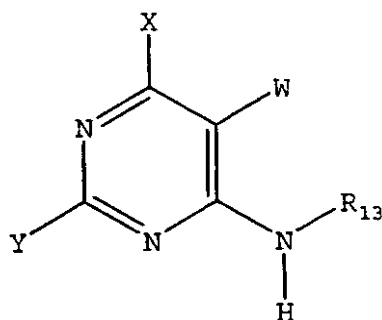
Zは C_3 - C_{10} シクロアルキル、 C_4 - C_7 環状エーテル、 C_4 - C_7 環状チオエーテル、アリール、またはヘテロアリールである}

を有する化合物またはその薬学的に許容し得る塩を提供する。

【0372】

本発明は、構造：

【化418】

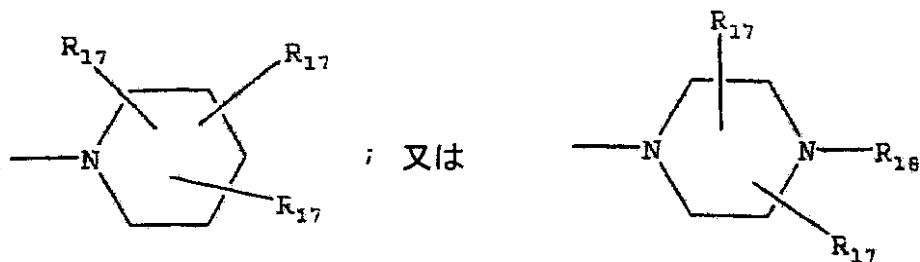


【0373】

{式中、WはH、-F、-Cl、-Br、-I、CN、メチル、エチル、プロピル、メトキシまたはエトキシであり；

Xは $\text{NR}_{11}\text{R}_{12}$ ；

【化419】



【0374】

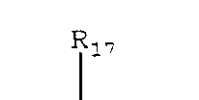
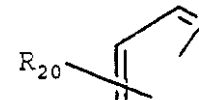
であり；

R_{11} はH、直鎖もしくは分枝 C_1 - C_7 アルキル、 $(\text{CH}_2)_q\text{-O-}(\text{CH}_2)_m\text{-CH}_3$ 、アリールまたはアリール(C_1 - C_6)アルキルであり；

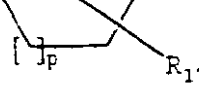
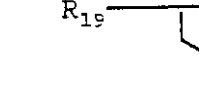
R_{12} は直鎖もしくは分枝 C_1 - C_7 アルキル、 $(\text{CH}_2)_q\text{-O-}(\text{CH}_2)_m\text{-CH}_3$ 、または $-(\text{CH}_2)_m\text{-Z}$ であり；

R_{13} は二環式アルキル環構造、アリールまたはアリール(C_1 - C_6)アルキルであり；

Yは $\text{NR}_{14}\text{R}_{15}$ ；

; 又は

20

であり；

R₁₅は直鎖もしくは分枝C₃-C₆アルキル、(CH₂)_q-O-(CH₂)_m-CH₃、C₃-C₆シクロアルキル、または(C(R₁₉)₂)_m-Zであり；

ZはC₃-C₁₀シクロアルキル、アリール、またはヘテロアリールであり；

R₁₆は直鎖もしくは分枝C₁-C₇アルキル、直鎖もしくは分枝C₁-C₇モノフルオロアルキル、直鎖もしくは分枝C₁-C₇ポリフルオロアルキル、直鎖もしくは分枝C₂-C₇アルケニル、直鎖もしくは分枝C₂-C₇アルキニル、C₅-C₇シクロアルケニル、-(CH₂)_m-Z、または(CH₂)_q-O-(CH₂)_m-CH₃であり；

R₁₇は各々独立にH；-OR₂₁、-OCOR₂₁、-COR₂₁、-NCOR₂₁、-N(R₂₁)₂、-CON(R₂₁)₂、-COOR₂₁、直鎖もしくは分枝C₁-C₇アルキル、直鎖もしくは分枝C₁-C₇モノフルオロアルキル、直鎖もしくは分枝C₁-C₇ポリフルオロアルキル、直鎖もしくは分枝C₂-C₇アルケニル、直鎖もしくは分枝C₂-C₇アルキニル、C₅-C₇シクロアルケニル、-(CH₂)_m-Z、または(CH₂)_n-O-(CH₂)_m-CH₃であり；

R₁₈は直鎖もしくは分枝C₁-C₆アルキル、-(CH₂)_m-Z、または(CH₂)_q-O-(CH₂)_m-CH₃であり

R₁₉は各々独立に H、または直鎖もしくは分枝C₁-C₆アルキルであり；

R₂₀は各々独立に-H；直鎖もしくは分枝C₁-C₇アルキル、モノフルオロアルキルまたはポリフルオロアルキル；直鎖もしくは分枝C₂-C₇アルケニルまたはアルキニル；C₃-C₇シクロアルキルまたはC₅-C₇シクロアルケニル；F、-Cl、-Br、または-I；-NO₂；-N₃；-CN；-OR₂₁、-OCOR₂₁、-COR₂₁、-NCOR₂₁、-N(R₂₁)₂、-CON(R₂₁)₂、または-COOR₂₁；アリールまたはヘテロアリールであるか、あるいは隣接する炭素原子上に存在する2つのR₂₀基はともに結合してメチレンジオキシ基を形成していてもよく；

ここで、 R_{21} は各々独立に-H;直鎖もしくは分枝 C_1 - C_7 アルキル、モノフルオロアルキルまたはポリフルオロアルキル;直鎖もしくは分枝 C_2 - C_7 アルケニルまたはアルキニル; C_3 - C_7 シクロアルキル、 C_5 - C_7 シクロアルケニル、アリール、またはアリール(C_1 - C_6)アルキルであり;

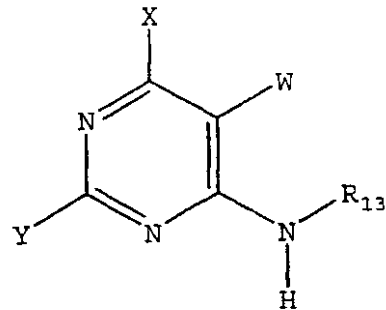
mは各々0ないし4(含む)の整数であり；
 nは各々1ないし4(含む)の整数であり；
 pは0ないし2(含む)の整数であり；
 qは2ないし4(含む)の整数であり；
 tは1または2である}

を有する化合物またはその薬学的に許容し得る塩を提供する。

【0376】

本発明は、構造

【化421】

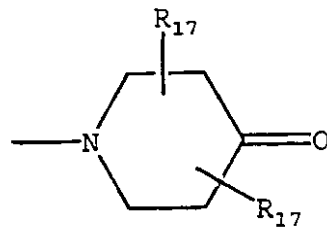


【0377】

{式中、WはH、-F、-Cl、-Br、-I、CN、メチル、エチル、プロピル、メトキシまたはエトキシであり；

ここで、XはN(CH₃)₂または

【化422】



【0378】

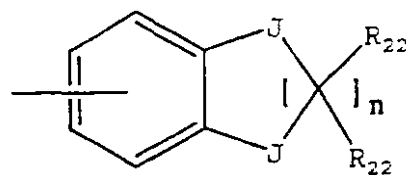
であり；

R₁₃はアリール、アダマンチル、ノルアダマンチル、C₃-C₁₀シクロアルキル、ヘテロアリール、Q₁またはQ₂であり；

ここで、アリールは1以上のC₁-C₁₀直鎖もしくは分枝アルキル、アリール、ヘテロアリール、またはN(R₁₉)-Zで置換されていてもよく；

Q₁は

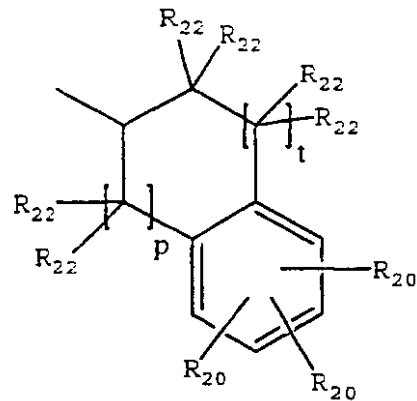
【化423】



【0379】

であり；

Q₂は
【化424】



10

【0380】

であり；

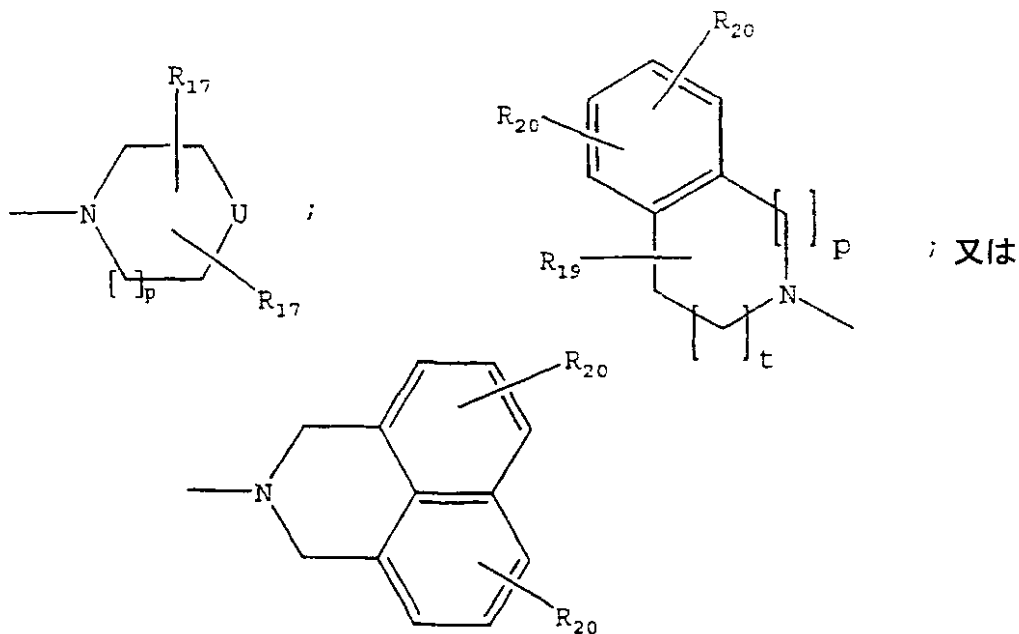
ここで、Jは各々独立にO、S、C(R₂₂)₂またはNR₄であり；

R₄はH；直鎖もしくは分枝C₁-C₇アルキル、モノフルオロアルキルまたはポリフルオロアルキル；直鎖もしくは分枝C₂-C₇アルケニルまたはアルキニル；C₃-C₇シクロアルキル、C₅-C₇シクロアルケニルまたはアリールであり；

20

YはNR₁₄R₁₅；

【化425】



30

40

【0381】

であり；

ここで、R₁₄はH、直鎖もしくは分枝C₁-C₆アルキル、(CH₂)_q-O-(CH₂)_m-CH₃、C₃-C₆シクロアルキル、または(C(R₁₉)₂)_m-Zであり；

R₁₅は直鎖もしくは分枝C₃-C₆アルキル、(CH₂)_q-O-(CH₂)_m-CH₃、C₃-C₆シクロアルキル、または(C(R₁₉)₂)_m-Zであり；

UはO、-NR₁₆、S、C(R₁₇)₂、または-NSO₂R₁₆であり；

50

ZはC₃-C₁₀シクロアルキル、アリール、またはヘテロアリールであり；

R₁₆は直鎖もしくは分枝C₁-C₇アルキル、直鎖もしくは分枝C₁-C₇モノフルオロアルキル、直鎖もしくは分枝C₁-C₇ポリフルオロアルキル、直鎖もしくは分枝C₂-C₇アルケニル、直鎖もしくは分枝C₂-C₇アルキニル、C₅-C₇シクロアルケニル、-(CH₂)_m-Z、または(CH₂)_q-O-(CH₂)_m-CH₃であり；

R₁₇は各々独立にH；-OR₂₁、-OCOR₂₁、-COR₂₁、-NCOR₂₁、-N(R₂₁)₂、-CON(R₂₁)₂、-COOR₂₁、直鎖もしくは分枝C₁-C₇アルキル、直鎖もしくは分枝C₁-C₇モノフルオロアルキル、直鎖もしくは分枝C₁-C₇ポリフルオロアルキル、直鎖もしくは分枝C₂-C₇アルケニル、直鎖もしくは分枝C₂-C₇アルキニル、C₅-C₇シクロアルケニル、-(CH₂)_m-Z、または(CH₂)_n-O-(CH₂)_m-CH₃であり；

R₁₈は直鎖もしくは分枝C₁-C₆アルキル、-(CH₂)_m-Z、または(CH₂)_q-O-(CH₂)_m-CH₃であり；

R₁₉は各々独立にH、または直鎖もしくは分枝C₁-C₆アルキルであり；

R₂₀は各々独立に-H、直鎖もしくは分枝C₁-C₇アルキル、モノフルオロアルキルまたはポリフルオロアルキル；直鎖もしくは分枝C₂-C₇アルケニルまたはアルキニル；C₃-C₇シクロアルキルまたはC₅-C₇シクロアルケニル；-F、-Cl、-Br、または-I；-NO₂；-N₃；-CN；-OR₂₁、-OCOR₂₁、-COR₂₁、-NCOR₂₁、-N(R₂₁)₂、CON(R₂₁)₂、または-COOR₂₁；アリールまたはヘテロアリールであるか、あるいは隣接する炭素原子上に存在する2つのR₂₀基はともに結合してメチレンジオキシ基を形成していてもよく；

ここで、R₂₁は各々独立に-H；直鎖もしくは分枝C₁-C₇アルキル、モノフルオロアルキルまたはポリフルオロアルキル；直鎖もしくは分枝C₂-C₇アルケニルまたはアルキニル；C₃-C₇シクロアルキル、C₅-C₇シクロアルケニル、アリール、またはアリール(C₁-C₆)アルキルであり；

R₂₂は各々独立にH、F、ClまたはC₁-C₄直鎖もしくは分枝アルキルであり；

mは各々0ないし4(含む)の整数であり；

nは各々1ないし4(含む)の整数であり；

pは0ないし2(含む)の整数であり；

qは2ないし4(含む)の整数であり；

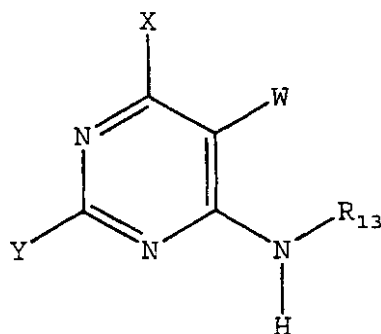
tは1または2である}

を有する化合物またはその薬学的に許容し得る塩を提供する。

【0382】

本発明は、構造

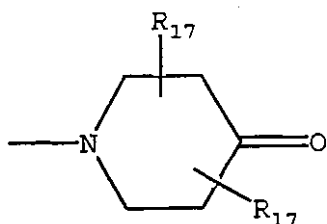
【化426】



【0383】

{式中、WはH、-F、-Cl、-Br、-I、CN、メチル、エチル、プロピル、メトキシまたはエトキシであり；

ここで、Xは $N(CH_3)_2$ または
【化 4 2 7】



10

【0384】

であり；

R_{13} は二環式アルキル環構造、アリールまたはアリール(C_1-C_6)アルキルであり；

Yは $NR_{14}R_{15}$ であり；

ここで、 R_{14} はH、直鎖もしくは分枝 C_1-C_6 アルキル、 $(CH_2)_q-O-(CH_2)_m-CH_3$ 、 C_3-C_6 シクロアルキル、または $(C(R_{19}))_m-Z$ であり；

20

R_{15} は $(C(R_{19}))_m-N(R_{16})_2$ であり；

Zは C_3-C_{10} シクロアルキル、アリール、またはヘテロアリールであり；

R_{16} は直鎖もしくは分枝 C_1-C_7 アルキル、直鎖もしくは分枝 C_1-C_7 モノフルオロアルキル、直鎖もしくは分枝 C_1-C_7 ポリフルオロアルキル、直鎖もしくは分枝 C_2-C_7 アルケニル、直鎖もしくは分枝 C_2-C_7 アルキニル、 C_5-C_7 シクロアルケニル、 $-(CH_2)_m-Z$ 、または $(CH_2)_q-O-(CH_2)_m-CH_3$ であり；

R_{17} は各々独立にH； $-OR_{21}$ 、 $-OCOR_{21}$ 、 $-COR_{21}$ 、 $-NCOR_{21}$ 、 $-N(R_{21})_2$ 、 $-CON(R_{21})_2$ 、 $-COOR_{21}$ 、直鎖もしくは分枝 C_1-C_7 アルキル、直鎖もしくは分枝 C_1-C_7 モノフルオロアルキル、直鎖もしくは分枝 C_1-C_7 ポリフルオロアルキル、直鎖もしくは分枝 C_2-C_7 アルケニル、直鎖もしくは分枝 C_2-C_7 アルキニル、 C_5-C_7 シクロアルケニル、 $-(CH_2)_m-Z$ 、または $(CH_2)_n-O-(CH_2)_m-CH_3$ であり；

30

R_{19} は各々独立にH、または直鎖もしくは分枝 C_1-C_6 アルキルであり；

R_{21} は各々独立に-H；直鎖もしくは分枝 C_1-C_7 アルキル、モノフルオロアルキルまたはポリフルオロアルキル；直鎖もしくは分枝 C_2-C_7 アルケニルまたはアルキニル； C_3-C_7 シクロアルキル、 C_5-C_7 シクロアルケニル、アリール、またはアリール(C_1-C_6)アルキルであり；

mは各々0ないし4(含む)の整数であり；

nは各々1ないし4(含む)の整数であり；

qは2ないし4(含む)の整数である}

を有する化合物またはその薬学的に許容し得る塩を提供する。

【0385】

40

本発明において「二環式アルキル環構造」とは、限定されるものではないが、ビスクロ[2.2.1]ヘプタン、ビスクロ[3.1.1]ヘプタンおよびビスクロ[2.2.2]オクタンが挙げられる。さらに、この二環式アルキル環構造は下記のうちの1以上で置換されていてもよい：-F、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、直鎖もしくは分枝 C_1-C_7 アルキル、直鎖もしくは分枝 C_1-C_7 モノフルオロアルキル、直鎖もしくは分枝 C_1-C_7 ポリフルオロアルキル、直鎖もしくは分枝 C_2-C_7 アルケニル、直鎖もしくは分枝 C_2-C_7 アルキニル、 C_3-C_7 シクロアルキル、 C_5-C_7 シクロアルケニル、 $-N(R_{21})_2$ 、 $-OR_{21}$ 、 $-COR_{21}$ 、 $-CO_2R_{21}$ 、 $-CON(R_{21})_2$ または $(CH_2)_n-O-(CH_2)_m-CH_3$ 。

【0386】

本発明において「シクロアルキル」とは、以下の1以上で置換されていてもよい C_3-C_7 シクロアルキル部分を含む：-F、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、直鎖もしくは分枝 C_1-C_7 アルキル、直鎖もしくは

50

は分枝 C_1 - C_7 モノフルオロアルキル、直鎖もしくは分枝 C_1 - C_7 ポリフルオロアルキル、直鎖もしくは分枝 C_2 - C_7 アルケニル、直鎖もしくは分枝 C_2 - C_7 アルキニル、 C_3 - C_7 シクロアルキル、 C_3 - C_7 モノフルオロシクロアルキル、 C_3 - C_7 ポリフルオロシクロアルキル、 C_5 - C_7 シクロアルケニル、 $-N(R_4)_2$ 、 $-OR_4$ 、 $-COR_4$ 、 $-NCOR_4$ 、 $-CO_2R_4$ 、 $CON(R_4)_2$ または $(CH_2)_n-O-(CH_2)_m-CH_3$ 。

【0387】

本発明において「シクロヘキシル」とは、以下の1以上で置換されていてもよいシクロヘキシル基を含む： $-F$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、直鎖もしくは分枝 C_1 - C_7 アルキル、直鎖もしくは分枝 C_1 - C_7 モノフルオロアルキル、直鎖もしくは分枝 C_1 - C_7 ポリフルオロアルキル、直鎖もしくは分枝 C_2 - C_7 アルケニル、直鎖もしくは分枝 C_2 - C_7 アルキニル、 C_3 - C_7 シクロアルキル、 C_3 - C_7 モノフルオロシクロアルキル、 C_3 - C_7 ポリフルオロシクロアルキル、 C_5 - C_7 シクロアルケニル、 $-N(R_4)_2$ 、 $-OR_4$ 、 $-COR_4$ 、 $-NCOR_4$ 、 $-CO_2R_4$ 、 $CON(R_4)_2$ または $(CH_2)_n-O-(CH_2)_m-CH_3$ 。

【0388】

本発明において「シクロアルケニル」とは、以下の1以上で置換されていてもよい C_5 - C_7 シクロアルケニルを含む： $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、直鎖もしくは分枝 C_1 - C_7 アルキル、直鎖もしくは分枝 C_1 - C_7 モノフルオロアルキル、直鎖もしくは分枝 C_1 - C_7 ポリフルオロアルキル、直鎖もしくは分枝 C_2 - C_7 アルケニル、直鎖もしくは分枝 C_2 - C_7 アルキニル、 C_3 - C_7 シクロアルキル、 C_3 - C_7 モノフルオロシクロアルキル、 C_3 - C_7 ポリフルオロシクロアルキル、 C_5 - C_7 シクロアルケニル、 $-N(R_4)_2$ 、 $-OR_4$ 、 $-COR_4$ 、 $-NCOR_4$ 、 $-CO_2R_4$ 、 $CON(R_4)_2$ または $(CH_2)_n-O-(CH_2)_m-CH_3$ 。

【0389】

本発明において「ヘテロアリール」とは、1以上の酸素、硫黄または窒素原子を含んでもよい5員および6員不飽和環を含めて用いる。ヘテロアリール基の例としては、限定されるものではないが、フラニル、チエニル、ピロリル、オキサゾリル、チアゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、イソキサゾリル、イソチアゾリル、オキサジアゾリル、トリアゾリル、チアジアゾリル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、およびトリアジニルが挙げられる。

【0390】

また、「ヘテロアリール」とは、酸素、硫黄および窒素などの1以上のヘテロ原子を含んでもよい縮合二環式環構造を含めて用いる。このようなヘテロアリール基の例としては、限定されるものではないが、インドリジニル、インドリル、イソインドリル、ベンゾ[b]フラニル、ベンゾ[b]チオフェニル、インドゾリル、ベンジミダゾリル、プリニル、ベンゾキサゾリル、ベンゾイソキサゾリル、ベンゾ[b]チアゾリル、イミダゾ[2,1-b]チアゾリル、シンノリニル、キナゾリニル、キノキサリニル、1,8-ナフシリジニル、プテリジニル、キノリニル、イソキノリニル、フタルイミジルおよび2,1,3-ベンゾチアゾリルが挙げられる。

【0391】

「ヘテロアリール」はまた、以下の1以上で置換されていてもよい上記の化学部分も含む： $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、直鎖もしくは分枝 C_1 - C_7 アルキル、直鎖もしくは分枝 C_1 - C_7 モノフルオロアルキル、直鎖もしくは分枝 C_1 - C_7 ポリフルオロアルキル、直鎖もしくは分枝 C_2 - C_7 アルケニル、直鎖もしくは分枝 C_2 - C_7 アルキニル、 C_3 - C_7 シクロアルキル、 C_3 - C_7 モノフルオロシクロアルキル、 C_3 - C_7 ポリフルオロシクロアルキル、 C_5 - C_7 シクロアルケニル、 $-N(R_4)_2$ 、 $-OR_4$ 、 $-COR_4$ 、 $-NCOR_4$ 、 $-CO_2R_4$ 、 $CON(R_4)_2$ または $(CH_2)_n-O-(CH_2)_m-CH_3$ 。

【0392】

「ヘテロアリール」とはさらに、少なくとも1個の窒素原子を含む上記の化学部分のN-オキシドを含む。

【0393】

本発明において「アリール」とは、フェニルまたはナフチルである。「アリール」とはまた、以下の1以上で置換されていてもよいフェニルおよびナフチルも含む： $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、直鎖もしくは分枝 C_1 - C_7 アルキル、直鎖もしくは分枝 C_1 - C_7 モノフルオ

10

20

30

40

50

ロアルキル、直鎖もしくは分枝 C_1 - C_7 ポリフルオロアルキル、直鎖もしくは分枝 C_2 - C_7 アルケニル、直鎖もしくは分枝 C_2 - C_7 アルキニル、 C_3 - C_7 シクロアルキル、 C_3 - C_7 モノフルオロシクロアルキル、 C_3 - C_7 ポリフルオロシクロアルキル、 C_5 - C_7 シクロアルケニル、 $-N(R_4)_2$ 、 $-OR_4$ 、 SR_4 、 $-OCOR_4$ 、 $-COR_4$ 、 $-NCOR_4$ 、 $-CO_2R_4$ 、 $CON(R_4)_2$ または $(CH_2)_n-O-(CH_2)_m-CH_3$ 。
【0394】

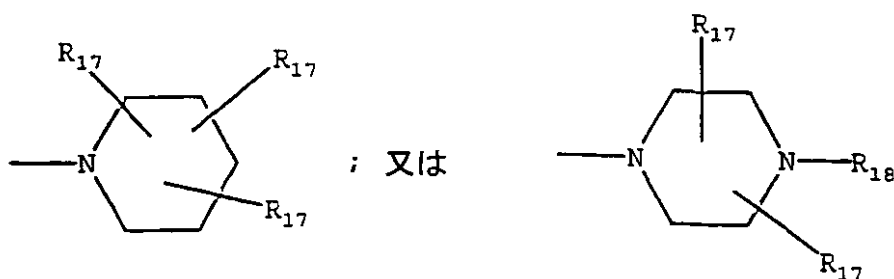
本明細書に記載の方法のいずれかのある実施形態では、化合物は鏡像異性体的およびジアステレオマー的に純粋である。ある実施形態では、化合物は鏡像異性体的またはジアステレオマー的に純粋である。

【0395】

ある実施形態では、Xは

【化428】

10



20

【0396】

である。

【0397】

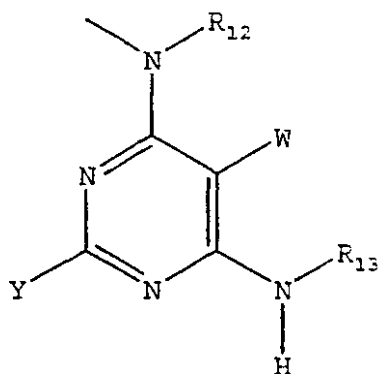
ある実施形態では、Xは $NR_{11}R_{12}$ であり、 R_{11} はHまたは直鎖もしくは分枝 C_1 - C_7 アルキルである。

【0398】

ある実施形態では、化合物は構造：

【化429】

30



40

【0399】

を有する。

【0400】

ある実施形態では、 R_{13} は二環式アルキル環構造、シクロヘキシルまたはアリールであ

50

る。

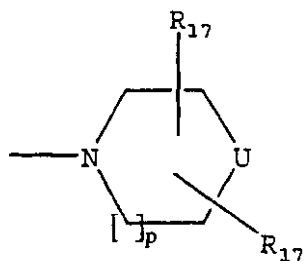
【0401】

ある実施形態では、 R_{14} はH、直鎖もしくは分枝 C_1 - C_6 アルキルまたは $(CH_2)_q-O-(CH_2)_m-C$
 H_3 である。

【0402】

ある実施形態では、Yは

【化430】



10

【0403】

である。

【0404】

ある実施形態では、Uは NR_{16} である。

【0405】

ある実施形態では、 R_{16} は $(CH_2)_m-Z$ である。

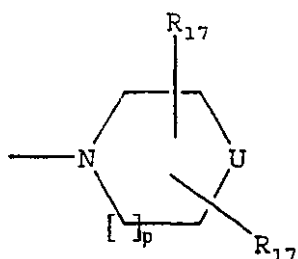
【0406】

ある実施形態では、Zはアリールまたはヘテロアリールである。

【0407】

ある実施形態では、Yは

【化431】



30

【0408】

である。

【0409】

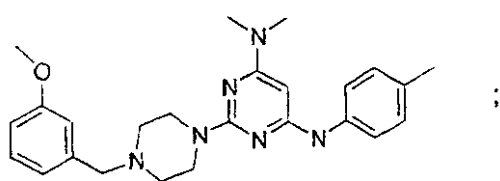
ある実施形態では、Uは NR_{16} である。

【0410】

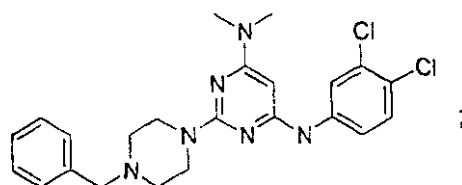
ある実施形態では、化合物は、

40

【化 4 3 2】

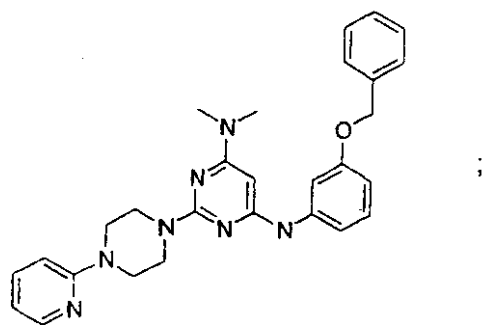


;

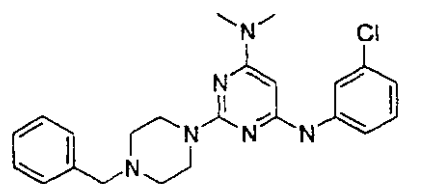


;

10

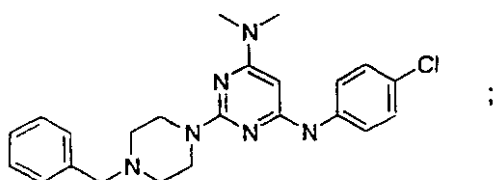


;

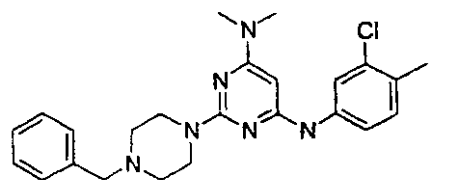


;

20

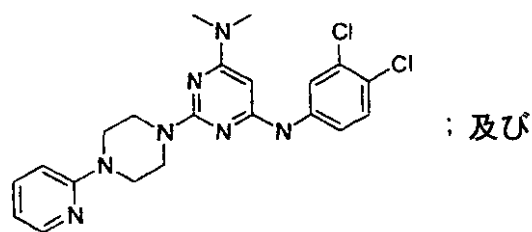


;

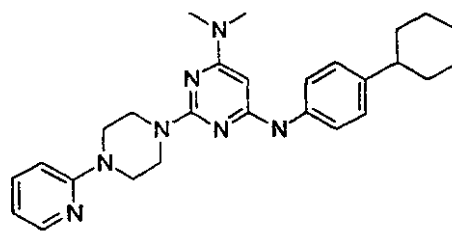


;

30



; 及び



40

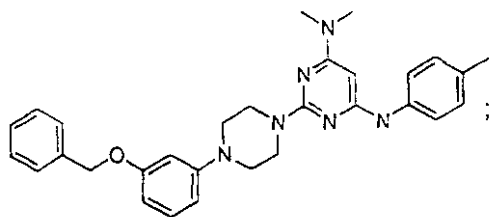
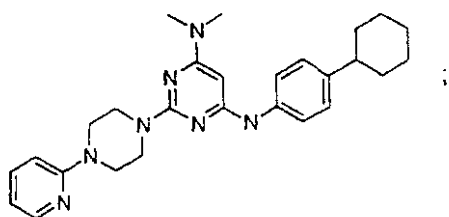
【 0 4 1 1】

からなる群より選択される。

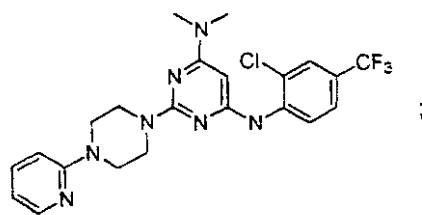
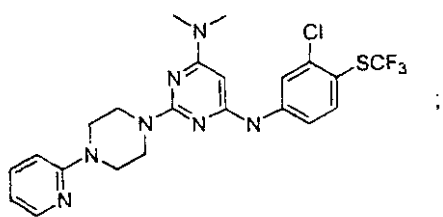
【 0 4 1 2】

50

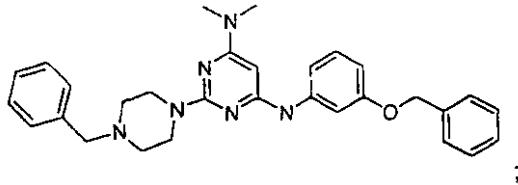
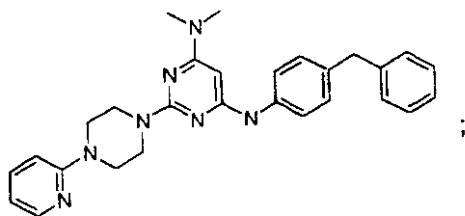
ある実施形態では、化合物は、
【化 4 3 3】



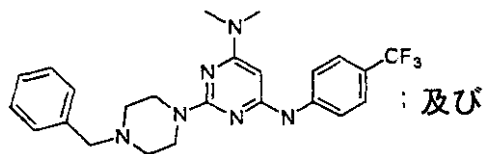
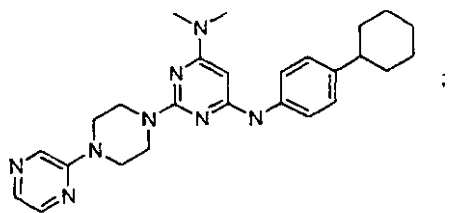
10



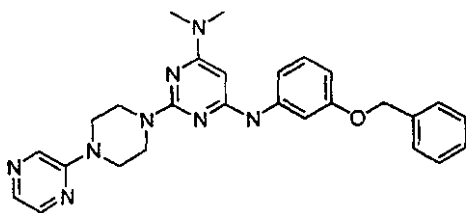
20



30



及び



40

【0 4 1 3】

からなる群より選択される。

50

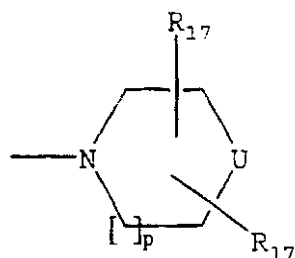
【0414】

ある実施形態では、Xは $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ である。

【0415】

ある実施形態では、Yは

【化434】



10

【0416】

である。

【0417】

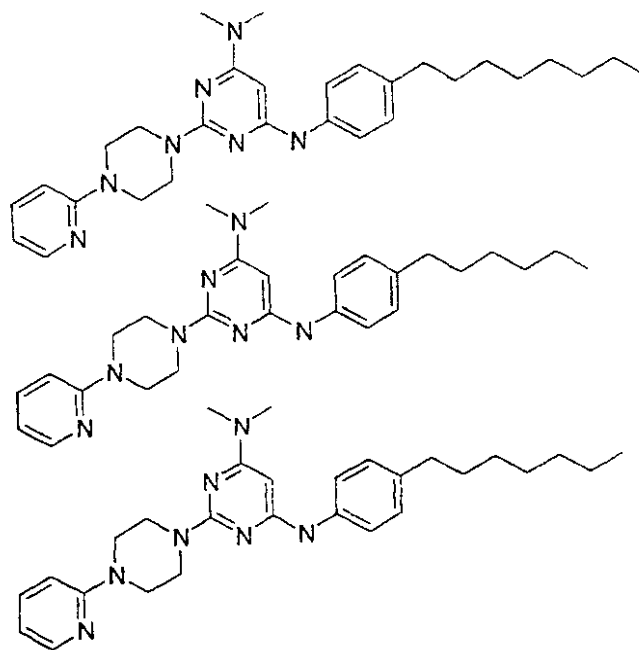
ある実施形態では、 R_{13} は C_1 - C_{10} 直鎖アルキルで置換されたアリールである。

【0418】

ある実施形態では、化合物は

【化435】

20



; 及び

30

【0419】

からなる群より選択される。

【0420】

本発明は、本明細書に記載のいずれかの化合物および薬学的に許容される担体を治療的に有効量組み合わせることにより製造される薬学的組成物を提供する。

【0421】

本発明は、本明細書に記載のいずれかの化合物および薬学的に許容される担体を治療的に有効量組み合わせることを含む薬学的組成物の製造方法を提供する。

【0422】

本発明は、本明細書に記載のいずれかの化合物を、対象のうつ病を治療するために有効

40

50

な量対象に投与することを含むうつ病を患う対象の治療方法を提供する。

【0423】

本発明は、本明細書に記載のいずれかの化合物を、対象不安症を治療するために有効な量対象に投与することを含む不安症を患う対象の治療方法を提供する。

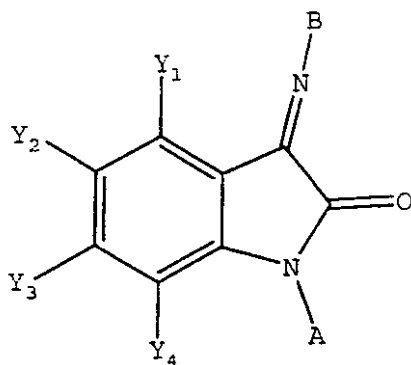
【0424】

本発明は、本明細書に記載のいずれかの化合物を、対象のうつ病および不安症を治療するために有効な量対象に投与することを含むうつ病および不安症を患う対象の治療方法を提供する。

【0425】

本発明はまた、構造：

【化436】



【0426】

{式中、Y₁、Y₂、Y₃、およびY₄は各々独立に-H；直鎖もしくは分枝C₁-C₇アルキル、モノフルオロアルキルまたはポリフルオロアルキル；直鎖もしくは分枝C₂-C₇アルケニルまたはアルキニル；C₃-C₇シクロアルキル、またはC₅-C₇シクロアルケニル；-F、-Cl、-Br、または-I；-NO₂；-N₃；-CN；-OR₄、-SR₄、-OCOR₄、-COR₄、-NCOR₄、-N(R₄)₂、-CON(R₄)₂、または-COOR₄；アリールまたはヘテロアリールであるか、あるいは隣接する炭素原子上に存在するY₁、Y₂、Y₃およびY₄のいずれか2つはメチレンジオキシ基を形成していてもよく

；
R₄は各々独立に-H；直鎖もしくは分枝C₁-C₇アルキル、モノフルオロアルキルまたはポリフルオロアルキル；直鎖もしくは分枝C₂-C₇アルケニルまたはアルキニル；C₃-C₇シクロアルキル、C₅-C₇シクロアルケニル、アリールまたはアリール(C₁-C₆)アルキルであり；

AはA'、Q₃、Q₄、Q₅、直鎖もしくは分枝C₁-C₇アルキル、アリール、ヘテロアリール、アリール(C₁-C₆)アルキル、ヘテロアリール(C₁-C₆)アルキル、アリールもしくはヘテロアリールアリールで置換されたアリール、アリールもしくはヘテロアリールで置換されたヘテロアリール；または(CHR₁₇)-(CHR₁₇)_n-Zであり；

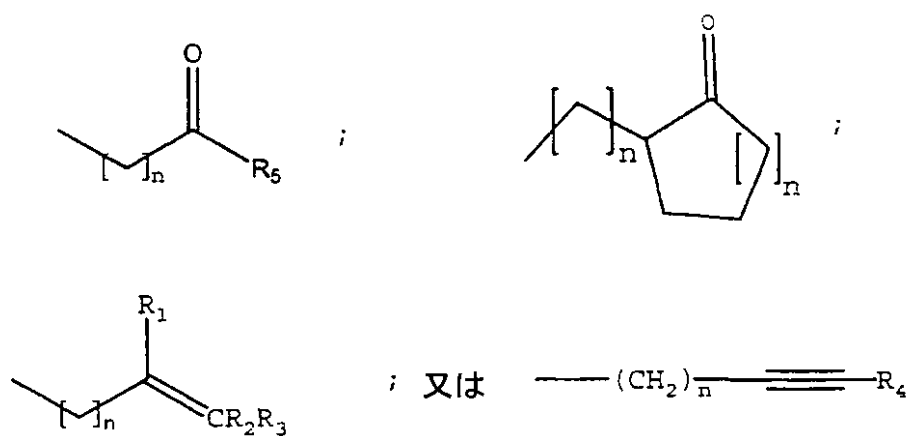
A'は

10

20

30

【化 4 3 7】

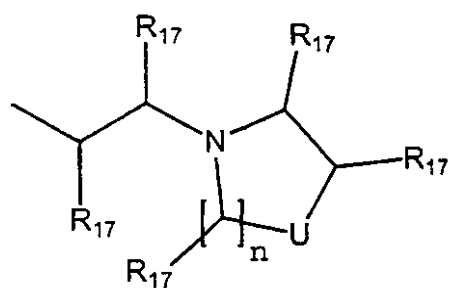


【 0 4 2 7 】

であり；

Q_3 は

【化 4 3 8】

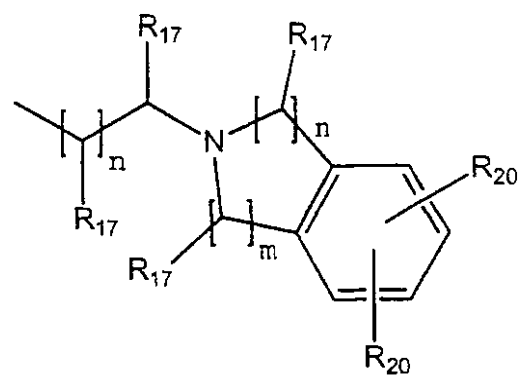


【 0 4 2 8 】

であり；

Q_4 は

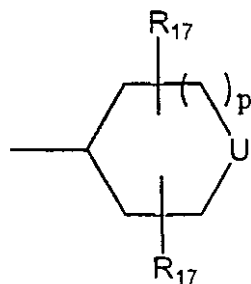
【化 4 3 9】



【 0 4 2 9 】

であり；

Q₅は
【化 4 4 0】



10

【0 4 3 0】

であり；

R₁およびR₂は各々独立にH、直鎖もしくは分枝C₁-C₇アルキル、-F、-Cl、-Br、-I、NO₂、または-CNであり；

R₃はH、直鎖もしくは分枝C₁-C₇アルキル、-F、-Cl、-Br、-I、-NO₂、-CN、-OR₆、アリールまたはヘテロアリールであり；

20

R₅は直鎖もしくは分枝C₁-C₇アルキル、-N(R₄)₂、-OR₆またはアリールであり；

R₆は直鎖もしくは分枝C₁-C₇アルキルまたはアリールであり；

R₁₇は各々独立にH；直鎖もしくは分枝C₁-C₇アルキル、直鎖もしくは分枝C₁-C₇モノフルオロアルキル、直鎖もしくは分枝C₁-C₇ポリフルオロアルキル、直鎖もしくは分枝C₂-C₇アルケニル、直鎖もしくは分枝C₂-C₇アルキニル、C₅-C₇シクロアルケニル、-(CH₂)_m-Z、または(CH₂)_n-O-(CH₂)_m-CH₃であり；

R₂₀は各々独立に-H；直鎖もしくは分枝C₁-C₇アルキル、モノフルオロアルキルまたはポリフルオロアルキル；直鎖もしくは分枝C₂-C₇アルケニルまたはアルキニル；C₃-C₇シクロアルキルまたはC₅-C₇シクロアルケニル；-F、-Cl、-Br、または-I；-NO₂；-N₃；-CN；OR₂₁、-OCOR₂₁、-COR₂₁、-NCOR₂₁、-N(R₂₁)₂、-CON(R₂₁)₂、または-COOR₂₁；アリールまたはヘテロアリールであるか、あるいは隣接する炭素原子上に存在する2つのR₂₀基はともに結合してメチレンジオキシ基を形成していてもよく；

30

R₂₁は各々独立に-H；直鎖もしくは分枝C₁-C₇アルキル、モノフルオロアルキルまたはポリフルオロアルキル；直鎖もしくは分枝C₂-C₇アルケニルまたはアルキニル；C₃-C₇シクロアルキル、C₅-C₇シクロアルケニル、アリールまたはアリール(C₁-C₆)アルキルであり；

mは各々0ないし4(含む)の整数であり；

nは各々1ないし4(含む)の整数であり；

pは各々0ないし2(含む)の整数であり；

UはO、-NR₁₆、S、C(R₁₇)₂、または-NSO₂R₁₆であり；

40

ZはC₃-C₁₀シクロアルキル、C₄-C₇環状エーテル、C₄-C₇環状チオエーテル、アリール、またはヘテロアリールであり；

R₁₆は直鎖もしくは分枝C₁-C₇アルキル、直鎖もしくは分枝C₁-C₇モノフルオロアルキル、直鎖もしくは分枝C₁-C₇ポリフルオロアルキル、直鎖もしくは分枝C₂-C₇アルケニル、直鎖もしくは分枝C₂-C₇アルキニル、C₅-C₇シクロアルケニル、-(CH₂)_m-Z、または(CH₂)_q-O-(CH₂)_m-CH₃であり；

qは2ないし4(含む)の整数であり；

Bはアリール、ヘテロアリール、アリールもしくはヘテロアリールで置換されたアリール、アリールもしくはヘテロアリールで置換されたヘテロアリール、三環式ヘテロアリールまたはQ₆であり；ただし Bがアリールまたはヘテロアリールであれば、イミン結合の窒

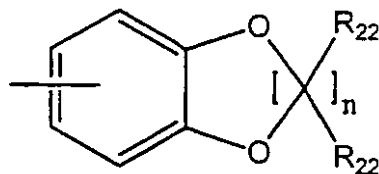
50

素原子に対してオルト位にある炭素原子は以下の-F、-Cl、-Br、-I、-CN、メチル、エチルまたはメトキシの1以上でのみ置換されていてもよく；

ここで、三環式ヘテロアリールは、1以上の環がヘテロアリールである3員の縮合芳香環構造；カルバゾール；またはアクリジンであり；

Q₆は

【化441】



10

【0431】

であり；

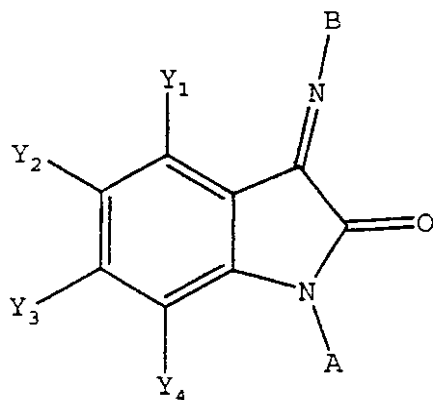
ここで、R₂₂は各々独立にH、F、Cl、または直鎖もしくは分枝C₁-C₄アルキルである}を有する化合物またはその薬学的に許容し得る塩の、被験体の鬱病を治療するのに有効な量を被験体に投与することを含んでなる、鬱病を患う被験体の治療方法も提供する。

20

【0432】

本発明は、構造：

【化442】



30

【0433】

{式中、Y₁、Y₂、Y₃、およびY₄は各々独立に-H；直鎖もしくは分枝C₁-C₇アルキル、モノフルオロアルキルまたはポリフルオロアルキル；直鎖もしくは分枝C₂-C₇アルケニルまたはアルキニル；C₃-C₇シクロアルキル、またはC₅-C₇シクロアルケニル；-F、-Cl、-Br、または-I；-NO₂；-N₃；-CN；-OR₄、-SR₄、-OCOR₄、-COR₄、-NCOR₄、-N(R₄)₂、-CON(R₄)₂、または-COOR₄；アリールまたはヘテロアリールであるか、あるいは隣接する炭素原子上に存在するY₁、Y₂、Y₃およびY₄のいずれか2つはメチレンジオキシ基を形成していてもよく；

40

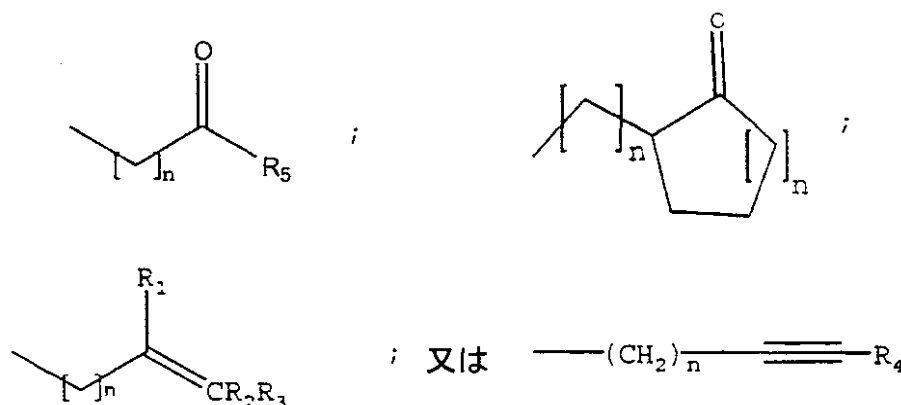
R₄は各々独立に-H；直鎖もしくは分枝C₁-C₇アルキル、モノフルオロアルキルまたはポリフルオロアルキル；直鎖もしくは分枝C₂-C₇アルケニルまたはアルキニル；C₃-C₇シクロ

50

アルキル、C₅-C₇シクロアルケニル、アリールまたはアリール(C₁-C₆)アルキルであり；

AはA'、直鎖もしくは分枝C₁-C₇アルキル、アリール、ヘテロアリール、アリール(C₁-C₆)アルキル、ヘテロアリール(C₁-C₆)アルキル、またはヘテロアリール(C₁-C₆)アルキルであり；

【化443】



10

【0434】

であり；

R₁およびR₂は各々独立にH、直鎖もしくは分枝C₁-C₇アルキル、-F、-Cl、-Br、-I、NO₂、または-CNであり；

20

R₃はH、直鎖もしくは分枝C₁-C₇アルキル、-F、-Cl、-Br、-I、-NO₂、-CN、-OR₆、アリールまたはヘテロアリールであり；

R₅は直鎖もしくは分枝C₁-C₇アルキル、-N(R₄)₂、-OR₆またはアリールであり；

R₆は直鎖もしくは分枝C₁-C₇アルキルまたはアリールであり；

Bはアリールまたはヘテロアリールであり；ただし Bがアリールまたはヘテロアリールであれば、イミン結合の窒素原子に対してオルト位にある炭素原子は以下の-F、-Cl、-Br、-I、-CN、メチル、エチルまたはメトキシの1以上でのみ置換されていてもよく；

nは1ないし4(含む)の整数である}

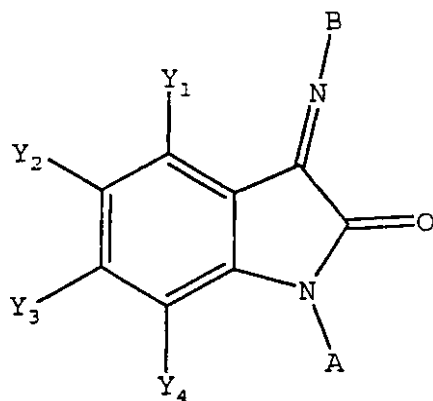
を有する化合物またはその薬学的に許容し得る塩の、被験体の鬱病を治療するのに有効な量を被験体に投与することを含んでなる、鬱病を患う被験体の治療方法も提供する。

30

【0435】

本発明は、構造：

【化444】



40

【0436】

{式中、Y₁、Y₂、Y₃、およびY₄は各々独立に-H；直鎖もしくは分枝C₁-C₇アルキル、モノフルオロアルキルまたはポリフルオロアルキル；直鎖もしくは分枝C₂-C₇アルケニルまた

50

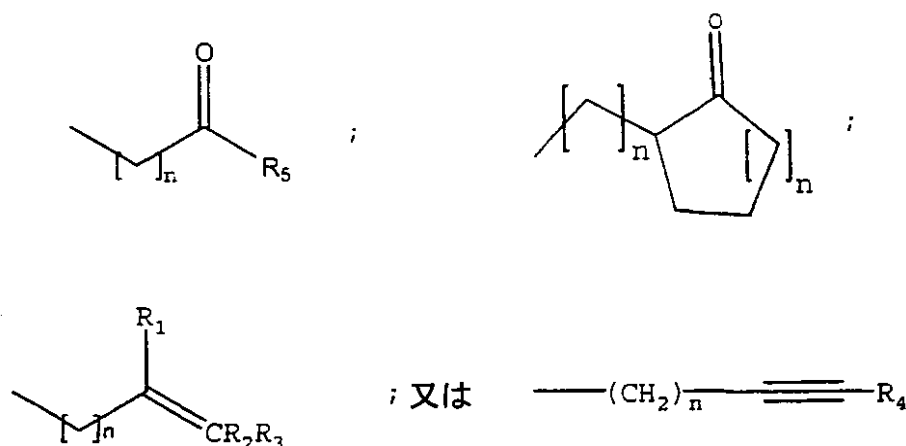
はアルキニル； C_3 - C_7 シクロアルキル、または C_5 - C_7 シクロアルケニル；-F、-Cl、-Br、または-I；- NO_2 ；- N_3 ；-CN；- OR_4 、- SR_4 、- $OCOR_4$ 、- COR_4 、- $NCOR_4$ 、- $N(R_4)_2$ 、- $CON(R_4)_2$ 、または- $COOR_4$ ；アリールまたはヘテロアリールであるか、あるいは隣接する炭素原子上に存在する Y_1 、 Y_2 、 Y_3 および Y_4 のいずれか2つはメチレンジオキシ基を形成していてもよく；

R_4 は各々独立に-H；直鎖もしくは分枝 C_1 - C_7 アルキル、モノフルオロアルキルまたはポリフルオロアルキル；直鎖もしくは分枝 C_2 - C_7 アルケニルまたはアルキニル； C_3 - C_7 シクロアルキル、 C_5 - C_7 シクロアルケニル、アリールまたはアリール(C_1 - C_6)アルキルであり；

AはA'、直鎖もしくは分枝 C_1 - C_7 アルキル、アリール、ヘテロアリール、アリール(C_1 - C_6)アルキル、またはヘテロアリール(C_1 - C_6)アルキルであり；

A'は

【化445】



【0437】

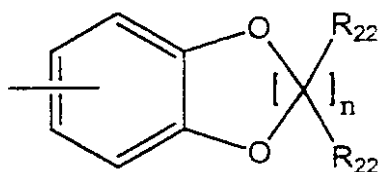
であり；

Bはアリールもしくはヘテロアリールで置換されたアリール、アリールもしくはヘテロアリールで置換されたヘテロアリール、三環式ヘテロアリールまたは Q_6 であり；

ここで、三環式ヘテロアリールは、1以上の環がヘテロアリールである3環縮合芳香構造；カルバゾール；またはアクリジンであり；

Q_6 は

【化446】



【0438】

であり；

n は1ないし4(含む)の整数であり；

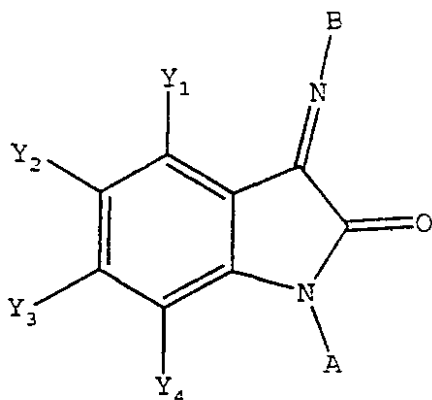
ここで、 R_{22} は各々独立にH、F、Cl、または直鎖もしくは分枝 C_1 - C_4 アルキルである}

を有する化合物またはその薬学的に許容し得る塩の、被験体の鬱病を治療するのに有効な量を被験体に投与することを含んでなる、鬱病を患う被験体の治療方法を提供する。

【0439】

本発明は、構造：

【化447】



10

【0440】

{式中、 Y_1 、 Y_2 、 Y_3 、および Y_4 は各々独立に-H；直鎖もしくは分枝 C_1 - C_7 アルキル、モノフルオロアルキルまたはポリフルオロアルキル；直鎖もしくは分枝 C_2 - C_7 アルケニルまたはアルキニル； C_3 - C_7 シクロアルキル、または C_5 - C_7 シクロアルケニル；-F、-Cl、-Br、または-I；- NO_2 ；- N_3 ；-CN；- OR_4 、- SR_4 、- $OCOR_4$ 、- COR_4 、- $NCOR_4$ 、- $N(R_4)_2$ 、- $CON(R_4)_2$ 、または- $COOR_4$ ；アリールまたはヘテロアリールであるか、あるいは隣接する炭素原子上に存在する Y_1 、 Y_2 、 Y_3 および Y_4 のいずれか2つはメチレンジオキシ基を形成していてもよく；

20

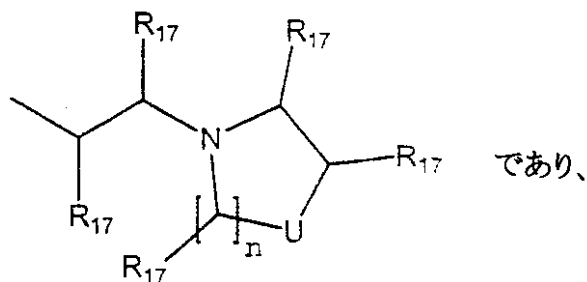
R_4 は各々独立に-H；直鎖もしくは分枝 C_1 - C_7 アルキル、モノフルオロアルキルまたはポリフルオロアルキル；直鎖もしくは分枝 C_2 - C_7 アルケニルまたはアルキニル； C_3 - C_7 シクロアルキル、 C_5 - C_7 シクロアルケニル、アリールまたはアリール(C_1 - C_6)アルキルであり；

Aは Q_3 、 Q_4 、 Q_5 、アリールもしくはヘテロアリールアリールで置換されたアリール、アリールもしくはヘテロアリールで置換されたヘテロアリール；または $(CHR_{17})-(CHR_{17})_n-Z$ であり；

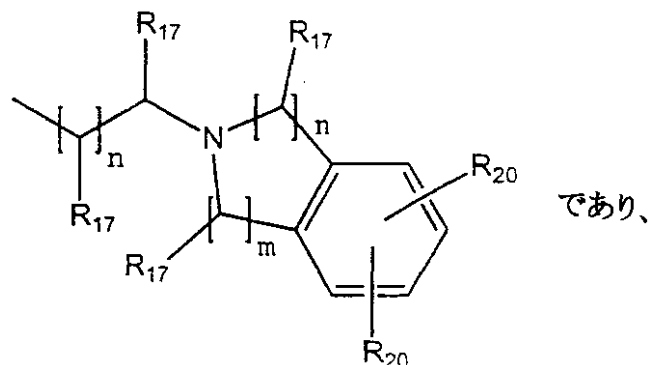
30

Q_3 は

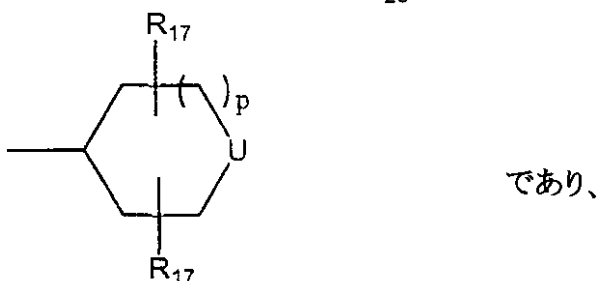
【化 4 4 8】



10

Q₄ は、

20

Q₅ は、

【0 4 4 1】

30

R₁₇は各々独立にH；直鎖もしくは分枝C₁-Cアルキル、直鎖もしくは分枝C₁-C₇モノフルオロアルキル、直鎖もしくは分枝C₁-C₇ポリフルオロアルキル、直鎖もしくは分枝C₂-C₇アルケニル、直鎖もしくは分枝C₂-C₇アルキニル、C₅-C₇シクロアルケニル、-(CH₂)_m-Z、または(CH₂)_n-O-(CH₂)_m-CH₃であり；

R₂₀は各々独立に-H；直鎖もしくは分枝C₁-C₇アルキル、モノフルオロアルキルまたはポリフルオロアルキル；直鎖もしくは分枝C₂-C₇アルケニルまたはアルキニル；C₃-C₇シクロアルキルまたはC₅-C₇シクロアルケニル；-F、-Cl、-Br、または-I；-NO₂；-N₃；-CN；OR₂₁、-OCOR₂₁、-COR₂₁、-NCOR₂₁、-N(R₂₁)₂、-CON(R₂₁)₂、または-COOR₂₁；アリールまたはヘテロアリールであるか、あるいは隣接する炭素原子上に存在する2つのR₂₀基はともに結合してメチレンジオキシ基を形成していてもよく；

40

R₂₁は各々独立に-H；直鎖もしくは分枝C₁-C₇アルキル、モノフルオロアルキルまたはポリフルオロアルキル；直鎖もしくは分枝C₂-C₇アルケニルまたはアルキニル；C₃-C₇シクロアルキル、C₅-C₇シクロアルケニル、またはアリールであり；

R₂₂は各々独立にH、F、Cl、または直鎖もしくは分枝C₁-C₄アルキルであり；

qは2ないし4(含む)の整数であり；

mは各々0ないし4(含む)の整数であり；

nは各々1ないし4(含む)の整数であり；

pは各々0ないし2(含む)の整数であり；

UはO、-NR₁₆、S、C(R₁₇)₂、または-NSO₂R₁₆であり；

ZはC₃-C₁₀シクロアルキル、C₄-C₇環状エーテル、C₄-C₇環状チオエーテル、アリール、

50

またはヘテロアリールであり；

R_{16} は直鎖もしくは分枝 C_1 - C_7 アルキル、直鎖もしくは分枝 C_1 - C_7 モノフルオロアルキル、直鎖もしくは分枝 C_1 - C_7 ポリフルオロアルキル、直鎖もしくは分枝 C_2 - C_7 アルケニル、直鎖もしくは分枝 C_2 - C_7 アルキニル、 C_5 - C_7 シクロアルケニル、 $-(CH_2)_m-Z$ 、または $(CH_2)_q-O-(CH_2)_m-CH_3$ であり；

Bはアリールまたはヘテロアリールであり；ただし Bがアリールまたはヘテロアリールであれば、イミン結合の窒素原子に対してオルト位にある炭素原子は以下の-F、-Cl、-Br、-I、-CN、メチル、エチルまたはメトキシの1以上でのみ置換されていてもよい}を有する化合物またはその薬学的に許容し得る塩の、被験体の鬱病を治療するのに有効な量を被験体に投与することを含んでなる、鬱病を患う被験体の治療方法を提供する。

10

【0442】

本発明において「シクロアルキル」とは、以下の1以上で置換されていてもよい C_3 - C_7 シクロアルキル部分を含む：-F、- NO_2 、-CN、直鎖もしくは分枝 C_1 - C_7 アルキル、直鎖もしくは分枝 C_1 - C_7 モノフルオロアルキル、直鎖もしくは分枝 C_1 - C_7 ポリフルオロアルキル、直鎖もしくは分枝 C_2 - C_7 アルケニル、直鎖もしくは分枝 C_2 - C_7 アルキニル、 C_3 - C_7 シクロアルキル、 C_3 - C_7 モノフルオロシクロアルキル、 C_3 - C_7 ポリフルオロシクロアルキル、 C_5 - C_7 シクロアルケニル、 $-N(R_4)_2$ 、 $-OR_4$ 、 $-COR_4$ 、 $-NCOR_4$ 、 $-CO_2R_4$ 、 $CON(R_4)_2$ または $(CH_2)_n-O-(CH_2)_m-CH_3$ 。

【0443】

本発明において「シクロアルケニル」とは、以下の1以上で置換されていてもよい C_5 - C_7 シクロアルケニルを含む：-F、-Cl、-Br、-I、- NO_2 、-CN、直鎖もしくは分枝 C_1 - C_7 アルキル、直鎖もしくは分枝 C_1 - C_7 モノフルオロアルキル、直鎖もしくは分枝 C_1 - C_7 ポリフルオロアルキル、直鎖もしくは分枝 C_2 - C_7 アルケニル、直鎖もしくは分枝 C_2 - C_7 アルキニル、 C_3 - C_7 シクロアルキル、 C_3 - C_7 モノフルオロシクロアルキル、 C_3 - C_7 ポリフルオロシクロアルキル、 C_5 - C_7 シクロアルケニル、 $-N(R_4)_2$ 、 $-OR_4$ 、 $-COR_4$ 、 $-NCOR_4$ 、 $-CO_2R_4$ 、 $CON(R_4)_2$ または $(CH_2)_n-O-(CH_2)_m-CH_3$ 。

20

【0444】

本発明において「ヘテロアリール」とは、1以上の酸素、硫黄または窒素原子を含んでもよい5員および6員不飽和環を含めて用いる。ヘテロアリール基の例としては、限定されるものではないが、フラニル、チエニル、ピロリル、オキサゾリル、チアゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、イソキサゾリル、イソチアゾリル、オキサジアゾリル、トリアゾリル、チアジアゾリル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、およびトリアジニルが挙げられる。

30

【0445】

また、「ヘテロアリール」とは、酸素、硫黄および窒素などの1以上のヘテロ原子を含んでもよい縮合二環式環構造を含めて用いる。このようなヘテロアリール基の例としては、限定されるものではないが、インドリジニル、インドリル、イソインドリル、ベンゾ[b]フラニル、ベンゾ[b]チオフェニル、インダゾリル、ベンジミダゾリル、プリニル、ベンゾキサゾリル、ベンゾイソキサゾリル、ベンゾ[b]チアゾリル、イミダゾ[2,1-b]チアゾリル、シンノリニル、キナゾリニル、キノキサリニル、1,8-ナフシリジニル、プテリジニル、キノリニル、イソキノリニル、フタルイミジルおよび2,1,3-ベンゾチアゾリルが挙げられる。

40

【0446】

「ヘテロアリール」はまた、以下の1以上で置換されていてもよい上記の化学部分も含む：-F、-Cl、-Br、-I、- NO_2 、-CN、直鎖もしくは分枝 C_1 - C_7 アルキル、直鎖もしくは分枝 C_1 - C_7 モノフルオロアルキル、直鎖もしくは分枝 C_1 - C_7 ポリフルオロアルキル、直鎖もしくは分枝 C_2 - C_7 アルケニル、直鎖もしくは分枝 C_2 - C_7 アルキニル、 C_3 - C_7 シクロアルキル、 C_3 - C_7 モノフルオロシクロアルキル、 C_3 - C_7 ポリフルオロシクロアルキル、 C_5 - C_7 シクロアルケニル、 $-N(R_4)_2$ 、 $-OR_4$ 、 $-COR_4$ 、 $-NCOR_4$ 、 $-CO_2R_4$ 、 $CON(R_4)_2$ または $(CH_2)_n-O-(CH_2)_m-CH_3$ 。

【0447】

50

「ヘテロアリール」とはさらに、少なくとも1個の窒素原子を含む上記の化学部分のN-オキシドを含む。

【0448】

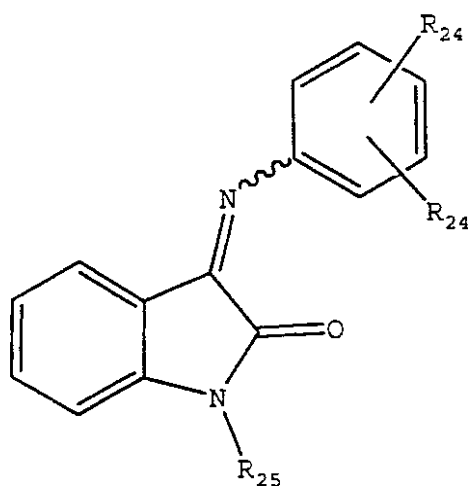
本発明において「アリール」とは、フェニルまたはナフチルである。「アリール」とはまた、以下の1以上で置換されていてもよいフェニルおよびナフチルも含む：-F、-Cl、-Br、-I、-NO₂、-CN、直鎖もしくは分枝C₁-C₇アルキル、直鎖もしくは分枝C₁-C₇モノフルオロアルキル、直鎖もしくは分枝C₁-C₇ポリフルオロアルキル、直鎖もしくは分枝C₂-C₇アルケニル、直鎖もしくは分枝C₂-C₇アルキニル、C₃-C₇シクロアルキル、C₃-C₇モノフルオロシクロアルキル、C₃-C₇ポリフルオロシクロアルキル、C₅-C₇シクロアルケニル、-N(R₄)₂、-OR₄、SR₄、-OCOR₄、-COR₄、-NCOR₄、-CO₂R₄、CON(R₄)₂または(CH₂)_n-O-(CH₂)_m-CH₃。

10

【0449】

本発明はまた、構造：

【化449】



20

【0450】

{R₂₄は各々独立に以下の1以上のものであり：H、F、Cl、Br、I、CF₃、OCH₃またはNO₂、R₂₅はメチル、エチル、アリル、フェニルであり、このフェニルは所望によりF、Cl、Br、CF₃、NO₂で置換されていてもよい}
を有する化合物の、被験体の鬱病を治療するのに有効な量を被験体に投与することを含んでなる、鬱病を患う被験体の治療方法も提供する。

30

【0451】

本明細書に記載の方法のいずれか1つのある実施形態では、化合物は鏡像異性体的およびジアステレオマー的に純粋である。本明細書に記載の方法のいずれかのある実施形態では、化合物は鏡像異性体的またはジアステレオマー的に純粋である。

【0452】

ある実施例では、化合物は純粋なZイミン異性体または純粋なZアルケン異性体である。ある実施形態では、化合物は純粋なEイミン異性体または純粋なEアルケン異性体である。

40

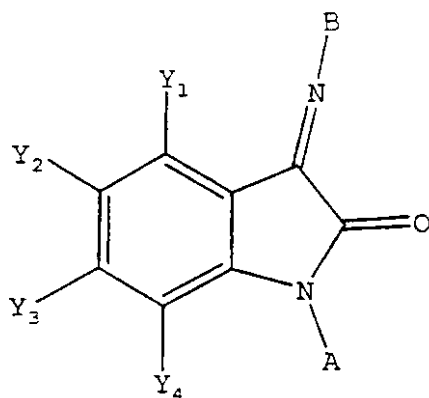
【0453】

ある実施形態では、化合物は経口投与される。

【0454】

ある実施形態では、化合物は構造：

【化 4 5 0】



10

【0 4 5 5】

{式中、 Y_1 、 Y_2 、 Y_3 、および Y_4 は各々独立にH；直鎖もしくは分枝 C_1 - C_7 アルキル、 $-CF_3$ 、F、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-OR_4$ 、 $-N(R_4)_2$ 、または $-CON(R_4)_2$ であり、

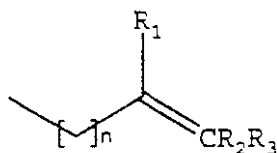
ここで、 R_4 は各々独立に-H；直鎖もしくは分枝 C_1 - C_7 アルキル、 $-CF_3$ 、またはフェニルであり；

AはA'、直鎖もしくは分枝 C_1 - C_7 アルキル、アリール、ヘテロアリール、アリール(C_1 - C_6)アルキルまたはヘテロアリール(C_1 - C_6)アルキルであり、

20

かつ、A'は

【化 4 5 1】



30

【0 4 5 6】

である}

を有する。

【0 4 5 7】

ある実施形態では、Bはヘテロアリールである。また、ある実施形態では、Bはアリールである。

【0 4 5 8】

ある実施形態では、Bはフェニルであり、このフェニルは所望により以下の1以上で置換されていてもよい： $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-CF_3$ 、直鎖もしくは分枝 C_1 - C_7 アルキル、 $-N(R_4)_2$ 、 $-OR_4$ 、 $-COR_4$ 、 $-NCOR_4$ 、 $-CO_2R_4$ 、または $-CON(R_4)_2$ 。

40

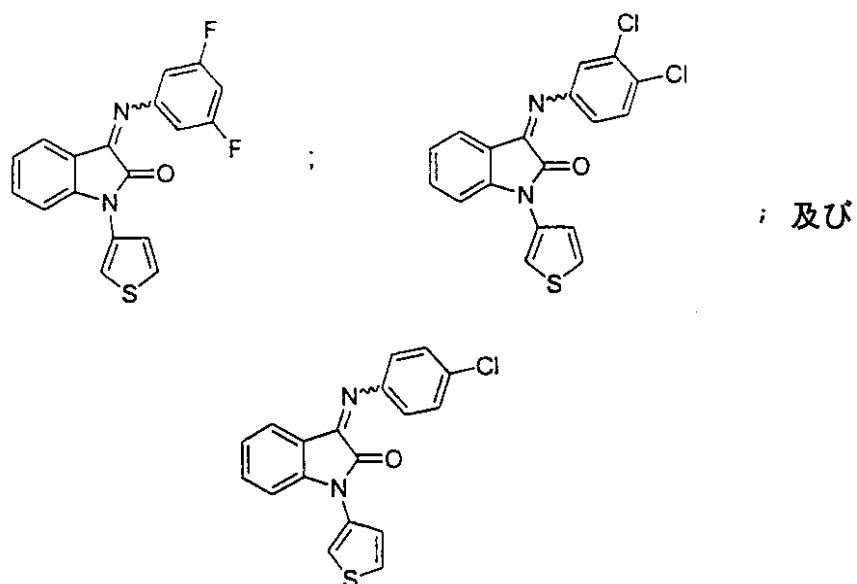
【0 4 5 9】

ある実施形態では、Aはアリールである。また、ある実施形態では、Aはヘテロアリールである。

【0 4 6 0】

ある実施形態では、化合物は

【化 4 5 2】



10

【0 4 6 1】

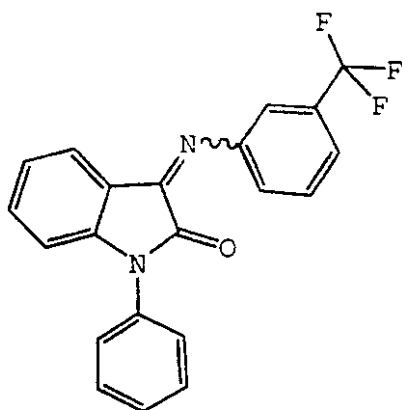
からなる群より選択される。

【0 4 6 2】

ある実施形態では、化合物は

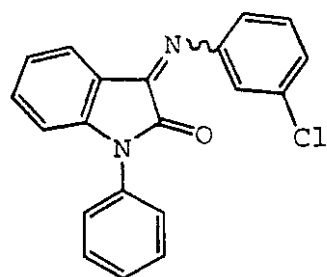
20

【化 4 5 3】



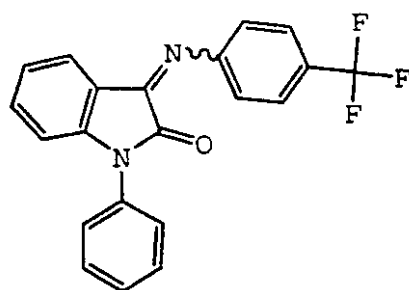
;

10



;

20

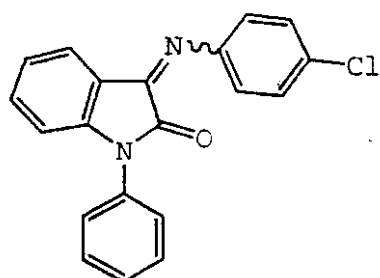


;

30

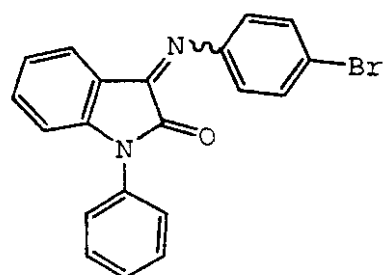
40

【化 4 5 4】



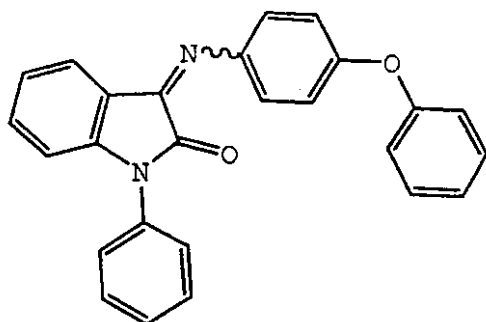
;

10



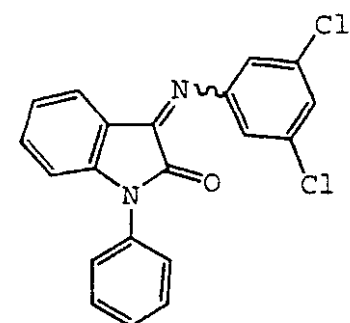
;

20



; 及び

30



40

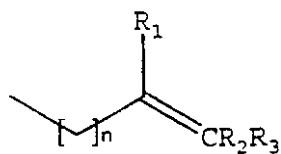
【0 4 6 3】

からなる群より選択される。

【0 4 6 4】

50

ある実施形態では、AはA'であり、A'は
【化 4 5 5】



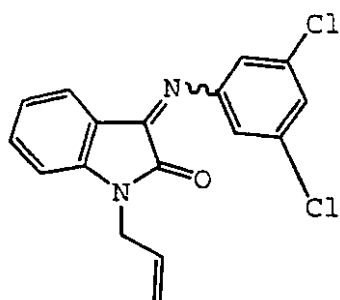
【0 4 6 5】

10

である。

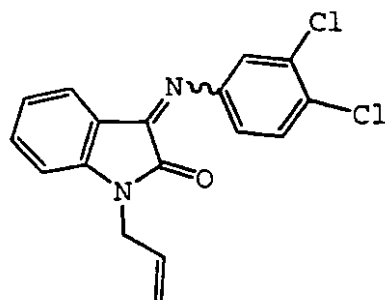
【0 4 6 6】

ある実施形態では、化合物は
【化 4 5 6】



; 又は

20



30

【0 4 6 7】

である。

【0 4 6 8】

ある実施形態では、BはQ₆である。

【0 4 6 9】

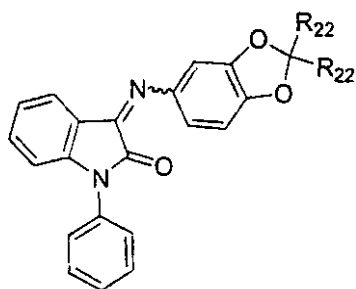
40

ある実施形態では、Aはアリールである。

【0 4 7 0】

ある実施形態では、化合物は構造：

【化 4 5 7】



10

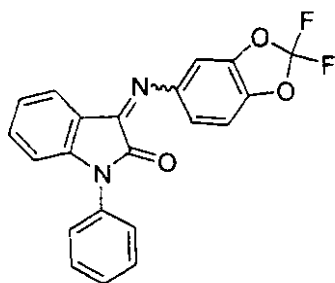
【0 4 7 1】

を有する。

【0 4 7 2】

ある実施形態では、化合物は

【化 4 5 8】



20

【0 4 7 3】

である。

【0 4 7 4】

ある実施形態では、Bはアリールである。

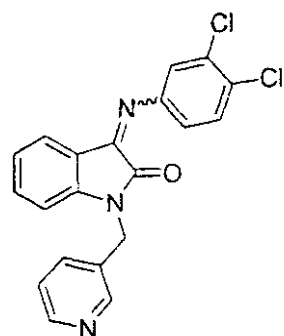
【0 4 7 5】

ある実施形態では、Aは $(\text{CHR}_{17})-(\text{CHR}_{17})_n-\text{Z}$ である。

【0 4 7 6】

ある実施形態では、化合物は

【化 4 5 9】



40

50

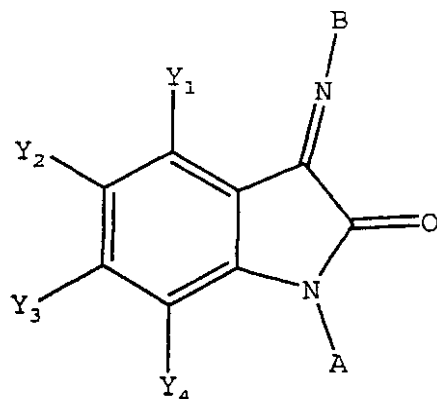
【0477】

である。

【0478】

本発明はまた、構造：

【化460】



10

20

【0479】

{式中、 Y_1 、 Y_2 、 Y_3 、および Y_4 は各々独立に-H；直鎖もしくは分枝 C_1 - C_7 アルキル、モノフルオロアルキルまたはポリフルオロアルキル；直鎖もしくは分枝 C_2 - C_7 アルケニルまたはアルキニル； C_3 - C_7 シクロアルキル、または C_5 - C_7 シクロアルケニル；-F、-Cl、-Br、または-I；- NO_2 ；- N_3 ；-CN；- OR_4 、- SR_4 、- $OCOR_4$ 、- COR_4 、- $NCOR_4$ 、- $N(R_4)_2$ 、- $CON(R_4)_2$ 、または- $COOR_4$ ；アリールまたはヘテロアリールであるか、あるいは隣接する炭素原子上に存在する Y_1 、 Y_2 、 Y_3 および Y_4 のいずれか2つはメチレンジオキシ基を形成していてもよく；

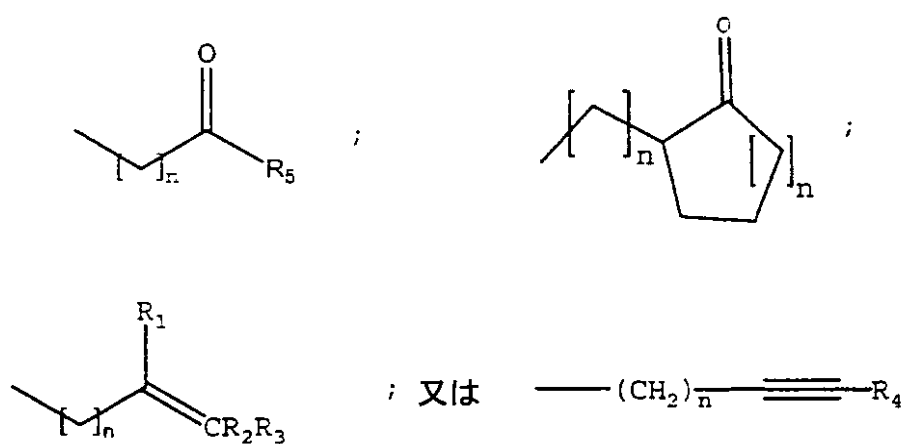
30

R_4 は各々独立に-H；直鎖もしくは分枝 C_1 - C_7 アルキル、モノフルオロアルキルまたはポリフルオロアルキル；直鎖もしくは分枝 C_2 - C_7 アルケニルまたはアルキニル； C_3 - C_7 シクロアルキル、 C_5 - C_7 シクロアルケニル、アリールまたはアリール(C_1 - C_6)アルキルであり；

AはA'、 Q_3 、 Q_4 、 Q_5 、直鎖もしくは分枝 C_1 - C_7 アルキル、アリール、ヘテロアリール、アリール(C_1 - C_6)アルキル、ヘテロアリール(C_1 - C_6)アルキル、アリールもしくはヘテロアリールアリールで置換されたアリール、アリールもしくはヘテロアリールで置換されたヘテロアリール；または $(CHR_{17})-(CHR_{17})_n-Z$ であり；

A'は

【化 4 6 1】



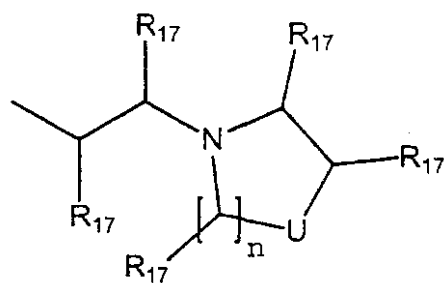
10

【0 4 8 0】

であり；

 Q_3 は

【化 4 6 2】



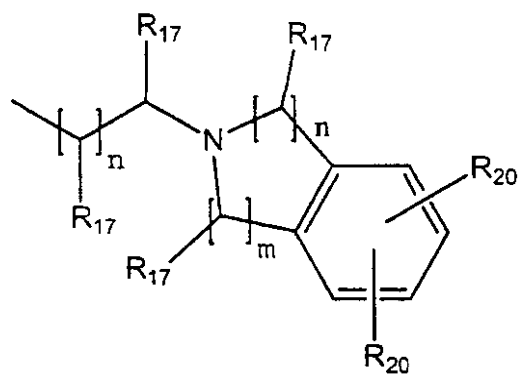
20

【0 4 8 1】

であり；

 Q_4 は

【化 4 6 3】



30

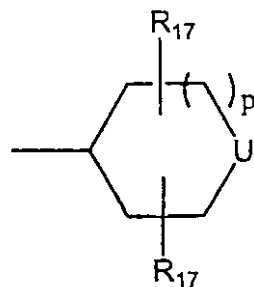
40

【0 4 8 2】

であり；

50

Q₅は
【化 4 6 4】



10

【0 4 8 3】

であり；

R₁およびR₂は各々独立にH、直鎖もしくは分枝C₁-C₇アルキル、-F、-Cl、-Br、-I、NO₂、または-CNであり；

R₃はH、直鎖もしくは分枝C₁-C₇アルキル、-F、-Cl、-Br、-I、-NO₂、-CN、-OR₆、アリールまたはヘテロアリールであり；

R₅は直鎖もしくは分枝C₁-C₇アルキル、-N(R₄)₂、-OR₆またはアリールであり；

20

R₆は直鎖もしくは分枝C₁-C₇アルキルまたはアリールであり；

R₁₇は各々独立にH；直鎖もしくは分枝C₁-Cアルキル、直鎖もしくは分枝C₁-C₇モノフルオロアルキル、直鎖もしくは分枝C₁-C₇ポリフルオロアルキル、直鎖もしくは分枝C₂-C₇アルケニル、直鎖もしくは分枝C₂-C₇アルキニル、C₅-C₇シクロアルケニル、-(CH₂)_m-Z、または(CH₂)_n-O-(CH₂)_m-CH₃であり；

R₂₀は各々独立に-H；直鎖もしくは分枝C₁-C₇アルキル、モノフルオロアルキルまたはポリフルオロアルキル；直鎖もしくは分枝C₂-C₇アルケニルまたはアルキニル；C₃-C₇シクロアルキルまたはC₅-C₇シクロアルケニル；-F、-Cl、-Br、または-I；-NO₂；-N₃；-CN；OR₂₁、-OCOR₂₁、-COR₂₁、-NCOR₂₁、-N(R₂₁)₂、-CON(R₂₁)₂、または-COOR₂₁；アリールまたはヘテロアリールであるか、あるいは隣接する炭素原子上に存在する2つのR₂₀基はともに結合してメチレンジオキシ基を形成していてもよく；

30

R₂₁は各々独立に-H；直鎖もしくは分枝C₁-C₇アルキル、モノフルオロアルキルまたはポリフルオロアルキル；直鎖もしくは分枝C₂-C₇アルケニルまたはアルキニル；C₃-C₇シクロアルキル、C₅-C₇シクロアルケニル、アリールまたはアリール(C₁-C₆)アルキルであり；

mは各々0ないし4(含む)の整数であり；

nは各々1ないし4(含む)の整数であり；

pは各々0ないし2(含む)の整数であり；

UはO、-NR₁₆、S、C(R₁₇)₂、または-NSO₂R₁₆であり；

ZはC₃-C₁₀シクロアルキル、C₄-C₇環状エーテル、C₄-C₇環状チオエーテル、アリール、またはヘテロアリールであり；

40

R₁₆は直鎖もしくは分枝C₁-C₇アルキル、直鎖もしくは分枝C₁-C₇モノフルオロアルキル、直鎖もしくは分枝C₁-C₇ポリフルオロアルキル、直鎖もしくは分枝C₂-C₇アルケニル、直鎖もしくは分枝C₂-C₇アルキニル、C₅-C₇シクロアルケニル、-(CH₂)_m-Z、または(CH₂)_q-O-(CH₂)_m-CH₃であり；

qは2ないし4(含む)の整数であり；

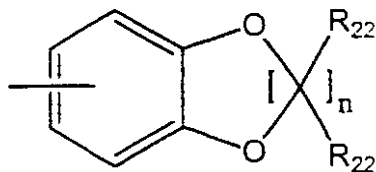
Bはアリール、ヘテロアリール、アリールもしくはヘテロアリールで置換されたアリール、アリールもしくはヘテロアリールで置換されたヘテロアリール、三環式ヘテロアリールまたはQ₆であり；ただし Bがアリールまたはヘテロアリールであれば、イミン結合の窒素原子に対してオルト位にある炭素原子は以下の-F、-Cl、-Br、-I、-CN、メチル、エチルまたはメトキシの1以上でのみ置換されていてもよく；

50

ここで、三環式ヘテロアリールは、1以上の環がヘテロアリールである3員の縮合芳香環構造；カルバゾール；またはアクリジンであり；

Q₆は

【化 4 6 5】



10

【0 4 8 4】

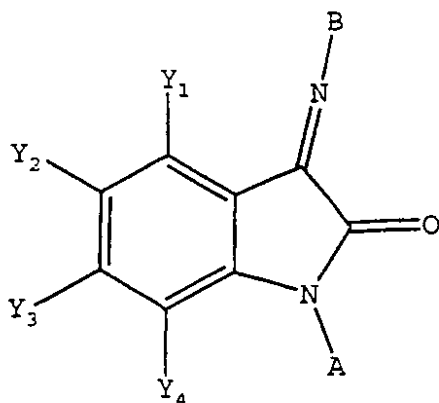
であり；

ここで、R₂₂は各々独立にH、F、Cl、または直鎖もしくは分枝C₁-C₄アルキルである}を有する化合物またはその薬学的に許容し得る塩の、被験体の不安症を治療するのに有効な量を被験体に投与することを含んでなる、不安症を患う被験体の治療方法も提供する。

【0 4 8 5】

本発明は、構造：

【化 4 6 6】



30

【0 4 8 6】

{式中、Y₁、Y₂、Y₃、およびY₄は各々独立に-H；直鎖もしくは分枝C₁-C₇アルキル、モノフルオロアルキルまたはポリフルオロアルキル；直鎖もしくは分枝C₂-C₇アルケニルまたはアルキニル；C₃-C₇シクロアルキル、またはC₅-C₇シクロアルケニル；-F、-Cl、-Br、または-I；-NO₂；-N₃；-CN；-OR₄、-SR₄、-OCOR₄、-COR₄、-NCOR₄、-N(R₄)₂、-CON(R₄)₂、または-COOR₄；アリールまたはヘテロアリールであるか、あるいは隣接する炭素原子上に存在するY₁、Y₂、Y₃およびY₄のいずれか2つはメチレンジオキシ基を形成していてもよく

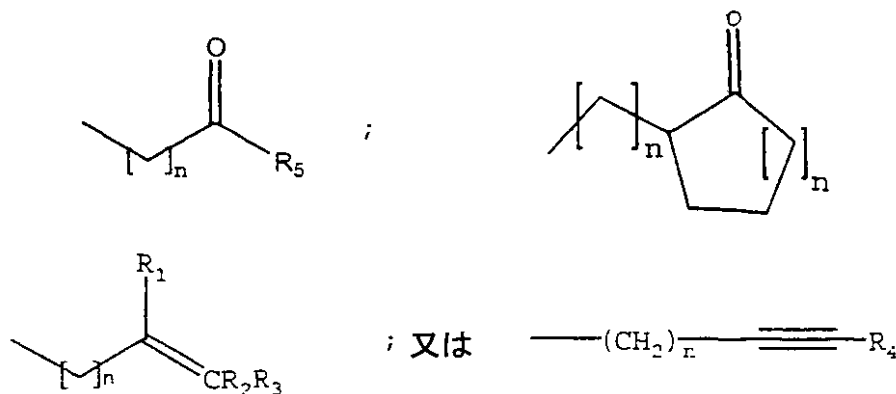
40

；
R₄は各々独立に-H；直鎖もしくは分枝C₁-C₇アルキル、モノフルオロアルキルまたはポリフルオロアルキル；直鎖もしくは分枝C₂-C₇アルケニルまたはアルキニル；C₃-C₇シクロアルキル、C₅-C₇シクロアルケニル、アリールまたはアリール(C₁-C₆)アルキルであり；

AはA'、直鎖もしくは分枝C₁-C₇アルキル、アリール、ヘテロアリール、アリール(C₁-C₆)アルキル、ヘテロアリール(C₁-C₆)アルキル、またはヘテロアリール(C₁-C₆)アルキルであり；

A'は、

【化 4 6 7】



10

【0 4 8 7】

であり；

R_1 および R_2 は各々独立に H、直鎖もしくは分枝 C_1 - C_7 アルキル、-F、-Cl、-Br、-I、 NO_2 、または -CN であり；

R_3 は H、直鎖もしくは分枝 C_1 - C_7 アルキル、-F、-Cl、-Br、-I、 NO_2 、-CN、 $-OR_6$ 、アリールまたはヘテロアリールであり；

R_5 は直鎖もしくは分枝 C_1 - C_7 アルキル、 $-N(R_4)_2$ 、 $-OR_6$ またはアリールであり；

20

R_6 は直鎖もしくは分枝 C_1 - C_7 アルキルまたはアリールであり；

B はアリールまたはヘテロアリールであり；ただし B がアリールまたはヘテロアリールであれば、イミン結合の窒素原子に対してオルト位にある炭素原子は以下の -F、-Cl、-Br、-I、-CN、メチル、エチルまたはメトキシの 1 以上でのみ置換されていてもよく；

n は 1 ないし 4 (含む) の整数である}

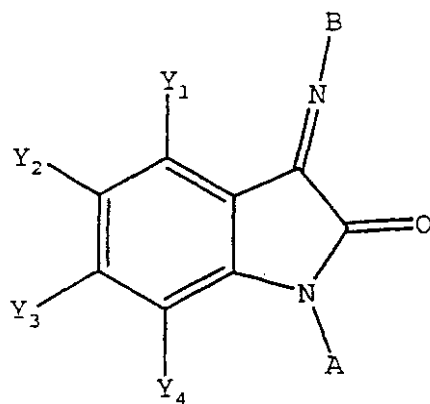
を有する化合物またはその薬学的に許容し得る塩の、被験体の不安症を治療するのに有効な量を被験体に投与することを含んでなる、不安症を患う被験体の治療方法も提供する。

【0 4 8 8】

本発明は、構造：

【化 4 6 8】

30



40

【0 4 8 9】

{ 式中、 Y_1 、 Y_2 、 Y_3 、および Y_4 は各々独立に -H；直鎖もしくは分枝 C_1 - C_7 アルキル、モノフルオロアルキルまたはポリフルオロアルキル；直鎖もしくは分枝 C_2 - C_7 アルケニルまたはアルキニル； C_3 - C_7 シクロアルキル、または C_5 - C_7 シクロアルケニル；-F、-Cl、-Br、または -I； $-NO_2$ ； $-N_3$ ；-CN； $-OR_4$ 、 $-SR_4$ 、 $-OCOR_4$ 、 $-COR_4$ 、 $-NCOR_4$ 、 $-N(R_4)_2$ 、 $-CON(R_4)_2$ 、または $-COOR_4$ ；アリールまたはヘテロアリールであるか、あるいは隣接する炭素原子上に存在する Y_1 、 Y_2 、 Y_3 および Y_4 のいずれか 2 つはメチレンジオキシ基を形成していてもよく

50

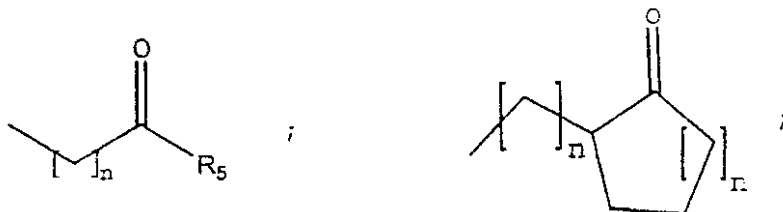
;

R_4 は各々独立に-H;直鎖もしくは分枝 C_1 - C_7 アルキル、モノフルオロアルキルまたはポリフルオロアルキル;直鎖もしくは分枝 C_2 - C_7 アルケニルまたはアルキニル; C_3 - C_7 シクロアルキル、 C_5 - C_7 シクロアルケニル、アリールまたはアリール(C_1 - C_6)アルキルであり;

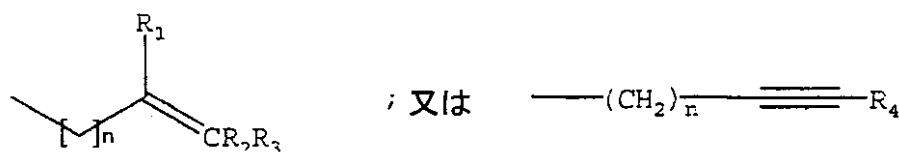
AはA'、直鎖もしくは分枝 C_1 - C_7 アルキル、アリール、ヘテロアリール、アリール(C_1 - C_6)アルキル、またはヘテロアリール(C_1 - C_6)アルキルであり;

A'は

【化469】



10



20

【0490】

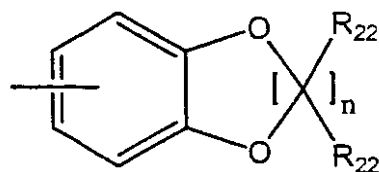
であり;

Bはアリールもしくはヘテロアリールで置換されたアリール、アリールもしくはヘテロアリールで置換されたヘテロアリール、三環式ヘテロアリールまたは Q_6 であり;

ここで、三環式ヘテロアリールは、1以上の環がヘテロアリールである3環縮合芳香構造;カルバゾール;またはアクリジンであり;

Q_6 は

【化470】



30

【0491】

であり;

n は1ないし4(含む)の整数であり;

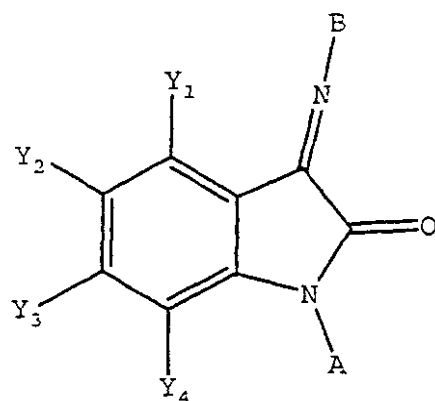
ここで、 R_{22} は各々独立にH、F、Cl、または直鎖もしくは分枝 C_1 - C_4 アルキルである}を有する化合物またはその薬学的に許容し得る塩の、被験体の不安症を治療するのに有効な量を被験体に投与することを含んでなる、不安症を患う被験体の治療方法を提供する。

【0492】

本発明は、構造:

40

【化 4 7 1】



10

【0 4 9 3】

{式中、 Y_1 、 Y_2 、 Y_3 、および Y_4 は各々独立に-H；直鎖もしくは分枝 C_1 - C_7 アルキル、モノフルオロアルキルまたはポリフルオロアルキル；直鎖もしくは分枝 C_2 - C_7 アルケニルまたはアルキニル； C_3 - C_7 シクロアルキル、または C_5 - C_7 シクロアルケニル；-F、-Cl、-Br、または-I；- NO_2 ；- N_3 ；-CN；- OR_4 、- SR_4 、- $OCOR_4$ 、- COR_4 、- $NCOR_4$ 、- $N(R_4)_2$ 、- $CON(R_4)_2$ 、または- $COOR_4$ ；アリールまたはヘテロアリールであるか、あるいは隣接する炭素原子上に存在する Y_1 、 Y_2 、 Y_3 および Y_4 のいずれか2つはメチレンジオキシ基を形成していてもよく；

20

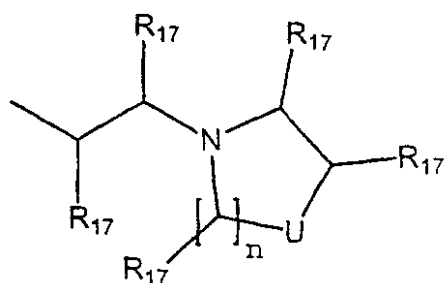
R_4 は各々独立に-H；直鎖もしくは分枝 C_1 - C_7 アルキル、モノフルオロアルキルまたはポリフルオロアルキル；直鎖もしくは分枝 C_2 - C_7 アルケニルまたはアルキニル； C_3 - C_7 シクロアルキル、 C_5 - C_7 シクロアルケニル、アリールまたはアリール(C_1 - C_6)アルキルであり；

Aは Q_3 、 Q_4 、 Q_5 、アリールもしくはヘテロアリールアリールで置換されたアリール、アリールもしくはヘテロアリールで置換されたヘテロアリール；または $(CHR_{17})-(CHR_{17})_n-Z$ であり；

Q_3 は

30

【化 4 7 2】



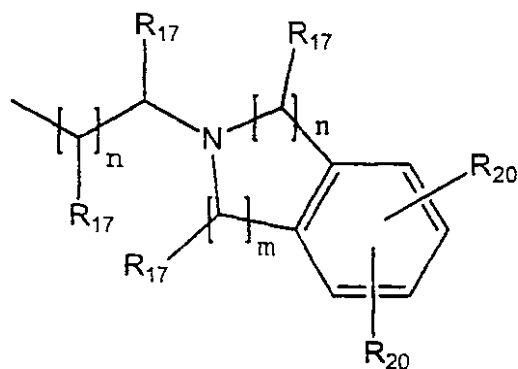
40

【0 4 9 4】

であり、

Q_4 は

【化 4 7 3】



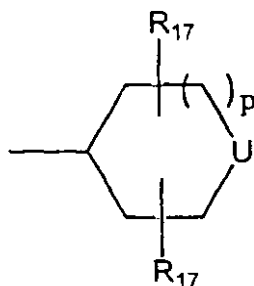
10

【0 4 9 5】

であり、

Q₅は

【化 4 7 4】



20

【0 4 9 6】

であり、

R₁₇は各々独立にH；直鎖もしくは分枝C₁-C₇アルキル、直鎖もしくは分枝C₁-C₇モノフルオロアルキル、直鎖もしくは分枝C₁-C₇ポリフルオロアルキル、直鎖もしくは分枝C₂-C₇アルケニル、直鎖もしくは分枝C₂-C₇アルキニル、C₅-C₇シクロアルケニル、-(CH₂)_m-Z、または(CH₂)_n-O-(CH₂)_m-CH₃であり；

30

R₂₀は各々独立に-H；直鎖もしくは分枝C₁-C₇アルキル、モノフルオロアルキルまたはポリフルオロアルキル；直鎖もしくは分枝C₂-C₇アルケニルまたはアルキニル；C₃-C₇シクロアルキルまたはC₅-C₇シクロアルケニル；-F、-Cl、-Br、または-I；-NO₂；-N₃；-CN；OR₂₁、-OCOR₂₁、-COR₂₁、-NCOR₂₁、-N(R₂₁)₂、-CON(R₂₁)₂、または-COOR₂₁；アリールまたはヘテロアリールであるか、あるいは隣接する炭素原子上に存在する2つのR₂₀基はともに結合してメチレンジオキシ基を形成していてもよく；

R₂₁は各々独立に-H；直鎖もしくは分枝C₁-C₇アルキル、モノフルオロアルキルまたはポリフルオロアルキル；直鎖もしくは分枝C₂-C₇アルケニルまたはアルキニル；C₃-C₇シクロアルキル、C₅-C₇シクロアルケニル、またはアリールであり；

40

R₂₂は各々独立にH、F、Cl、または直鎖もしくは分枝C₁-C₄アルキルであり；

mは各々0ないし4(含む)の整数であり；

nは各々1ないし4(含む)の整数であり；

pは各々0ないし2(含む)の整数であり；

UはO、-NR₁₆、S、C(R₁₇)₂、または-NSO₂R₁₆であり；

ZはC₃-C₁₀シクロアルキル、C₄-C₇環状エーテル、C₄-C₇環状チオエーテル、アリール、またはヘテロアリールであり；

R₁₆は直鎖もしくは分枝C₁-C₇アルキル、直鎖もしくは分枝C₁-C₇モノフルオロアルキル

50

、直鎖もしくは分枝 C_1 - C_7 ポリフルオロアルキル、直鎖もしくは分枝 C_2 - C_7 アルケニル、直鎖もしくは分枝 C_2 - C_7 アルキニル、 C_5 - C_7 シクロアルケニル、 $-(CH_2)_m-Z$ 、または $(CH_2)_q-O-(CH_2)_m-CH_3$ であり；

q は2ないし4(含む)の整数であり；

B はアリールまたはヘテロアリールであり；ただし B がアリールまたはヘテロアリールであれば、イミン結合の窒素原子に対してオルト位にある炭素原子は以下の-F、-Cl、-Br、-I、-CN、メチル、エチルまたはメトキシの1以上でのみ置換されていてもよい}を有する化合物またはその薬学的に許容し得る塩の、被験体の不安症を治療するのに有効な量を被験体に投与することを含んでなる、不安症を患う被験体の治療方法を提供する。

【0497】

本発明において「シクロアルキル」とは、以下の1以上で置換されていてもよい C_3 - C_7 シクロアルキル部分を含む：-F、- NO_2 、-CN、直鎖もしくは分枝 C_1 - C_7 アルキル、直鎖もしくは分枝 C_1 - C_7 モノフルオロアルキル、直鎖もしくは分枝 C_1 - C_7 ポリフルオロアルキル、直鎖もしくは分枝 C_2 - C_7 アルケニル、直鎖もしくは分枝 C_2 - C_7 アルキニル、 C_3 - C_7 シクロアルキル、 C_3 - C_7 モノフルオロシクロアルキル、 C_3 - C_7 ポリフルオロシクロアルキル、 C_5 - C_7 シクロアルケニル、 $-N(R_4)_2$ 、 $-OR_4$ 、 $-COR_4$ 、 $-NCOR_4$ 、 $-CO_2R_4$ 、 $CON(R_4)_2$ または $(CH_2)_n-O-(CH_2)_m-CH_3$ 。

【0498】

本発明において「シクロアルケニル」とは、以下の1以上で置換されていてもよい C_5 - C_7 シクロアルケニルを含む：-F、-Cl、-Br、-I、- NO_2 、-CN、直鎖もしくは分枝 C_1 - C_7 アルキル、直鎖もしくは分枝 C_1 - C_7 モノフルオロアルキル、直鎖もしくは分枝 C_1 - C_7 ポリフルオロアルキル、直鎖もしくは分枝 C_2 - C_7 アルケニル、直鎖もしくは分枝 C_2 - C_7 アルキニル、 C_3 - C_7 シクロアルキル、 C_3 - C_7 モノフルオロシクロアルキル、 C_3 - C_7 ポリフルオロシクロアルキル、 C_5 - C_7 シクロアルケニル、 $-N(R_4)_2$ 、 $-OR_4$ 、 $-COR_4$ 、 $-NCOR_4$ 、 $-CO_2R_4$ 、 $CON(R_4)_2$ または $(CH_2)_n-O-(CH_2)_m-CH_3$ 。

【0499】

本発明において「ヘテロアリール」とは、1以上の酸素、硫黄または窒素原子を含んでもよい5員および6員不飽和環を含めて用いる。ヘテロアリール基の例としては、限定されるものではないが、フラニル、チエニル、ピロリル、オキサゾリル、チアゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、イソキサゾリル、イソチアゾリル、オキサジアゾリル、トリアゾリル、チアジアゾリル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、およびトリアジニルが挙げられる。

【0500】

また、「ヘテロアリール」とは、酸素、硫黄および窒素などの1以上のヘテロ原子を含んでもよい縮合二環式環構造を含めて用いる。このようなヘテロアリール基の例としては、限定されるものではないが、インドリジニル、インドリル、イソインドリル、ベンゾ[b]フラニル、ベンゾ[b]チオフェニル、インダゾリル、ベンジミダゾリル、プリニル、ベンゾキサゾリル、ベンゾイソキサゾリル、ベンゾ[b]チアゾリル、イミダゾ[2,1-b]チアゾリル、シンノリニル、キナゾリニル、キノキサリニル、1,8-ナフシリジニル、プテリジニル、キノリニル、イソキノリニル、フタルイミジルおよび2,1,3-ベンゾチアゾリルが挙げられる。

【0501】

「ヘテロアリール」はまた、以下の1以上で置換されていてもよい上記の化学部分も含む：-F、-Cl、-Br、-I、- NO_2 、-CN、直鎖もしくは分枝 C_1 - C_7 アルキル、直鎖もしくは分枝 C_1 - C_7 モノフルオロアルキル、直鎖もしくは分枝 C_1 - C_7 ポリフルオロアルキル、直鎖もしくは分枝 C_2 - C_7 アルケニル、直鎖もしくは分枝 C_2 - C_7 アルキニル、 C_3 - C_7 シクロアルキル、 C_3 - C_7 モノフルオロシクロアルキル、 C_3 - C_7 ポリフルオロシクロアルキル、 C_5 - C_7 シクロアルケニル、 $-N(R_4)_2$ 、 $-OR_4$ 、 $-COR_4$ 、 $-NCOR_4$ 、 $-CO_2R_4$ 、 $CON(R_4)_2$ または $(CH_2)_n-O-(CH_2)_m-CH_3$ 。

【0502】

「ヘテロアリール」とはさらに、少なくとも1個の窒素原子を含む上記の化学部分のN-

10

20

30

40

50

オキシドを含む。

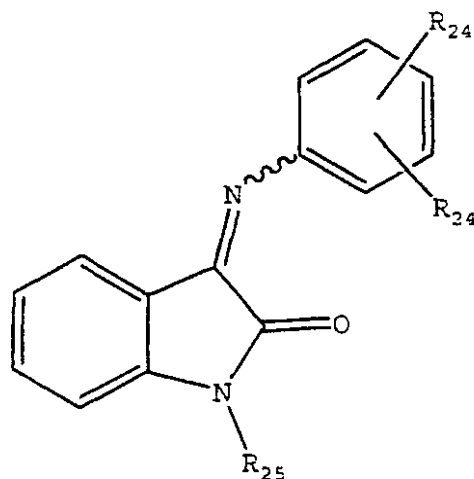
【0503】

本発明において「アリール」とは、フェニルまたはナフチルである。「アリール」とはまた、以下の1以上で置換されていてもよいフェニルおよびナフチルも含む：-F、-Cl、-Br、-I、-NO₂、-CN、直鎖もしくは分枝C₁-C₇アルキル、直鎖もしくは分枝C₁-C₇モノフルオロアルキル、直鎖もしくは分枝C₁-C₇ポリフルオロアルキル、直鎖もしくは分枝C₂-C₇アルケニル、直鎖もしくは分枝C₂-C₇アルキニル、C₃-C₇シクロアルキル、C₃-C₇モノフルオロシクロアルキル、C₃-C₇ポリフルオロシクロアルキル、C₅-C₇シクロアルケニル、-N(R₄)₂、-OR₄、SR₄、-OCOR₄、-COR₄、-NCOR₄、-CO₂R₄、CON(R₄)₂または(CH₂)_n-O-(CH₂)_m-CH₃。

【0504】

本発明はまた、構造：

【化475】



【0505】

{R₂₄は各々独立に以下の1以上のものであり：H、F、Cl、Br、I、CF₃、OCH₃またはNO₂、R₂₅はメチル、エチル、アリル、フェニルであり、このフェニルは所望によりF、Cl、Br、CF₃、NO₂で置換されていてもよい}
を有する化合物の、被験体の不安症を治療するのに有効な量を被験体に投与することを含んでなる、不安症を患う被験体の治療方法も提供する。

【0506】

本明細書に記載の方法のいずれか1つのある実施形態では、化合物は鏡像異性体的およびジアステレオマー的に純粋である。本明細書に記載の方法のいずれかのある実施形態では、化合物は鏡像異性体的またはジアステレオマー的に純粋である。

【0507】

ある実施例では、化合物は純粋なZイミン異性体または純粋なZアルケン異性体である。ある実施形態では、化合物は純粋なEイミン異性体または純粋なEアルケン異性体である。

【0508】

ある実施形態では、化合物は経口投与される。

【0509】

ある実施形態では、化合物は構造：

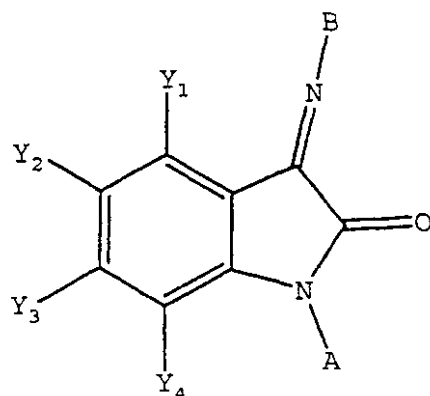
10

20

30

40

【化 4 7 6】



10

【0 5 1 0】

{式中、 Y_1 、 Y_2 、 Y_3 、および Y_4 は各々独立にH；直鎖もしくは分枝 C_1 - C_7 アルキル、 $-CF_3$ 、F、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-OR_4$ 、 $-N(R_4)_2$ 、または $-CON(R_4)_2$ であり、

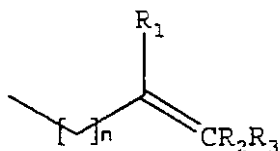
ここで、 R_4 は各々独立に $-H$ ；直鎖もしくは分枝 C_1 - C_7 アルキル、 $-CF_3$ 、またはフェニルであり；

AはA'、直鎖もしくは分枝 C_1 - C_7 アルキル、アリール、ヘテロアリール、アリール(C_1 - C_6)アルキルまたはヘテロアリール(C_1 - C_6)アルキルであり、

20

かつ、A'は

【化 4 7 7】



30

【0 5 1 1】

である}

を有する。

【0 5 1 2】

ある実施形態では、Bはヘテロアリールである。また、ある実施形態では、Bはアリールである。

【0 5 1 3】

ある実施形態では、B'はフェニルであり、このフェニルは所望により以下の1以上で置換されていてもよい： $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-CF_3$ 、直鎖もしくは分枝 C_1 - C_7 アルキル、 $-N(R_4)_2$ 、 $-OR_4$ 、 $-COR_4$ 、 $-NCOR_4$ 、 $-CO_2R_4$ 、または $-CON(R_4)_2$ 。

40

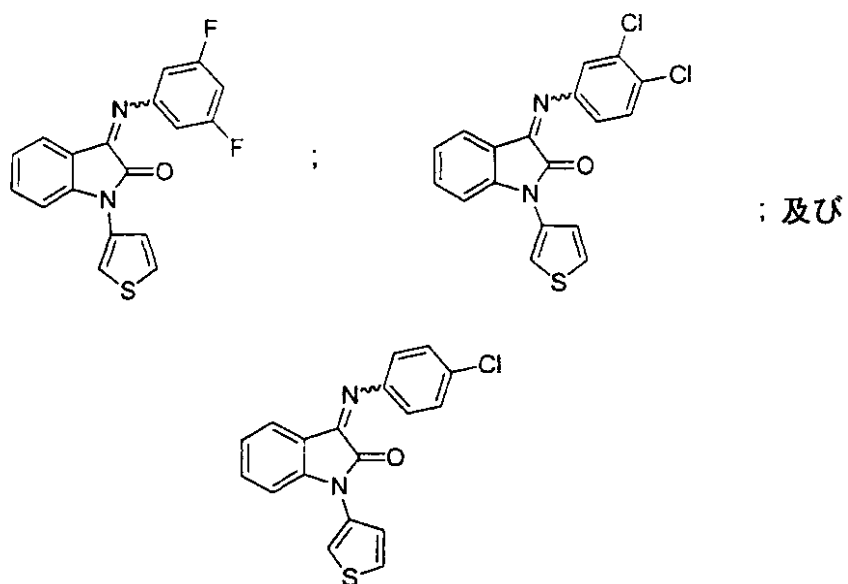
【0 5 1 4】

ある実施形態では、Aはアリールである。また、ある実施形態では、Aはヘテロアリールである。

【0 5 1 5】

ある実施形態では、化合物は

【化 4 7 8】



10

【0 5 1 6】

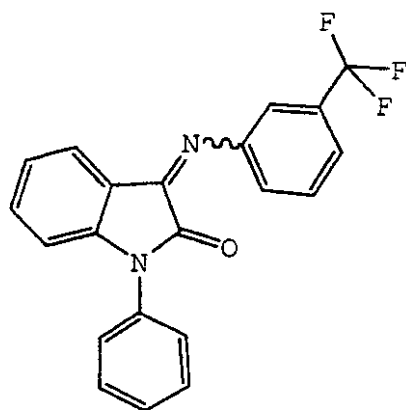
からなる群より選択される。

【0 5 1 7】

ある実施形態では、化合物は

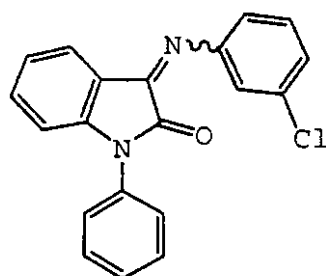
20

【化 4 7 9】



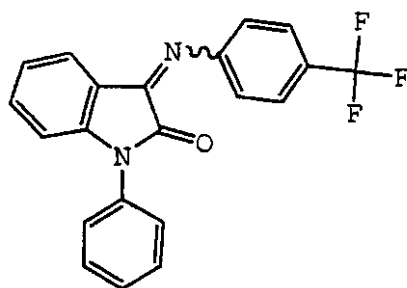
;

10



;

20

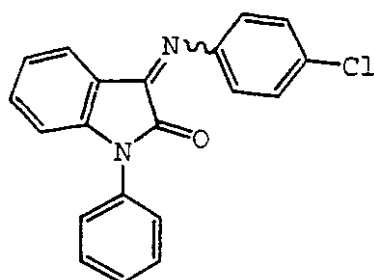


;

30

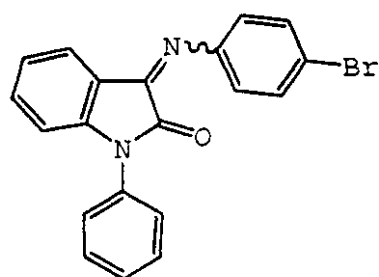
40

【化 4 8 0】



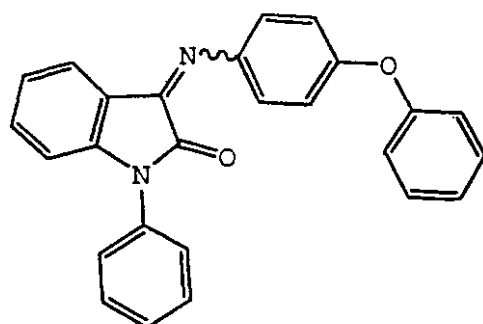
;

10



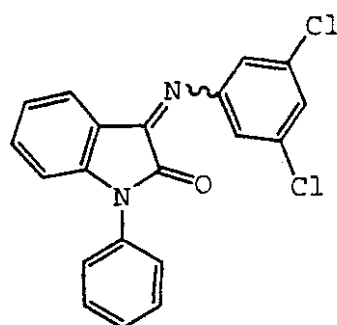
;

20



; 及び

30



40

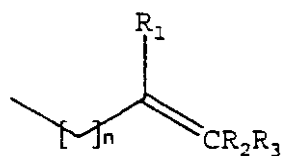
【 0 5 1 8 】

からなる群より選択される。

【 0 5 1 9 】

50

ある実施形態では、AはA'であり、A'は
【化 4 8 1】



10

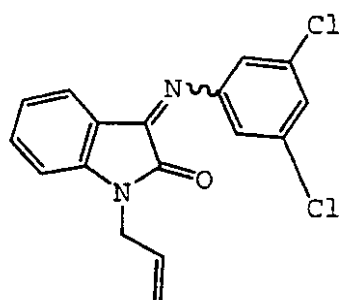
【0 5 2 0】

である。

【0 5 2 1】

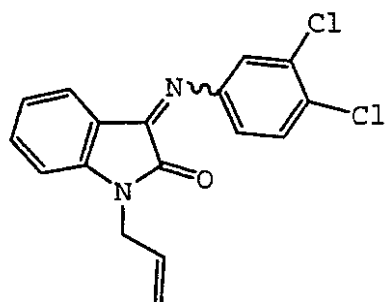
ある実施形態では、化合物は

【化 4 8 2】



； 又は

20



30

【0 5 2 2】

である。

【0 5 2 3】

ある実施形態では、BはQ₆である。

【0 5 2 4】

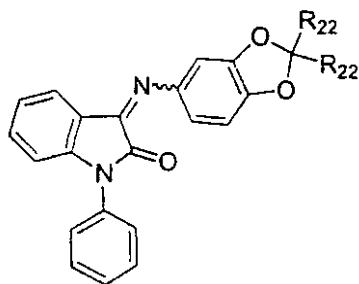
ある実施形態では、Aはアリールである。

【0 5 2 5】

ある実施形態では、化合物は構造：

40

【化 4 8 3】



10

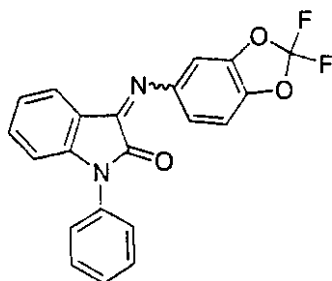
【0 5 2 6】

を有する。

【0 5 2 7】

ある実施形態では、化合物は

【化 4 8 4】



20

【0 5 2 8】

である。

【0 5 2 9】

ある実施形態では、Bはアリールである。

【0 5 3 0】

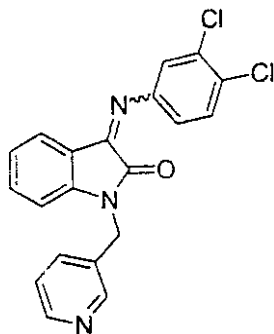
ある実施形態では、Aは $(\text{CHR}_{17})-(\text{CHR}_{17})_n\text{-Z}$ である。

【0 5 3 1】

ある実施形態では、化合物は

30

【化 4 8 5】



10

【0 5 3 2】

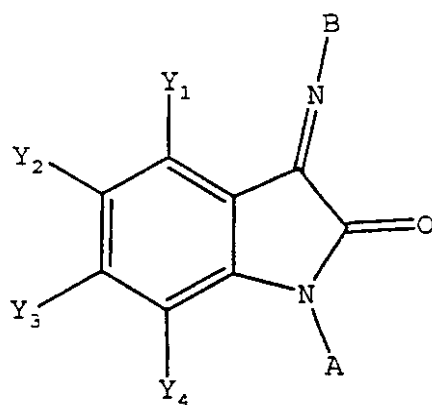
である。

【0 5 3 3】

本発明は、薬学的に許容し得る担体および構造：

【化 4 8 6】

20



30

【0 5 3 4】

{式中、 Y_1 、 Y_2 、 Y_3 、および Y_4 は各々独立に-H；直鎖もしくは分枝 C_1 - C_7 アルキル、モノフルオロアルキルまたはポリフルオロアルキル；直鎖もしくは分枝 C_2 - C_7 アルケニルまたはアルキニル； C_3 - C_7 シクロアルキル、または C_5 - C_7 シクロアルケニル；-F、-Cl、-Br、または-I；- NO_2 ；- N_3 ；-CN；- OR_4 、- SR_4 、- $OCOR_4$ 、- COR_4 、- $NCOR_4$ 、- $N(R_4)_2$ 、- $CON(R_4)_2$ 、または- $COOR_4$ ；アリールまたはヘテロアリールであるか、あるいは隣接する炭素原子上に存在する Y_1 、 Y_2 、 Y_3 および Y_4 のいずれか2つはメチレンジオキシ基を形成していてもよく；

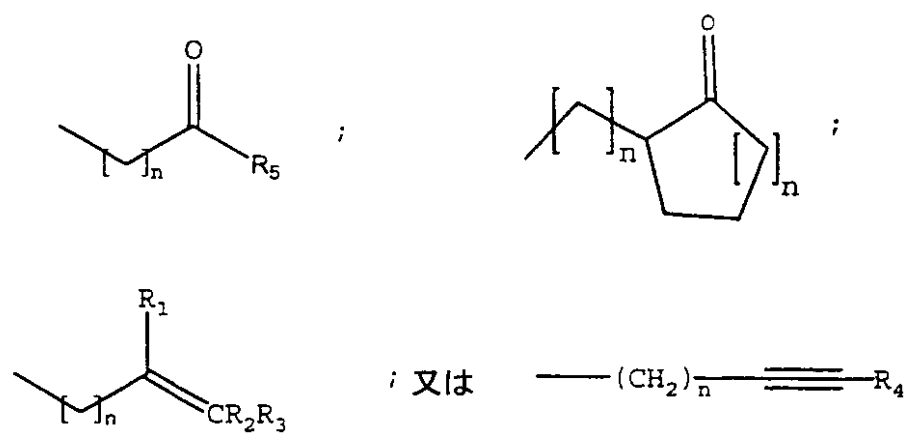
40

R_4 は各々独立に-H；直鎖もしくは分枝 C_1 - C_7 アルキル、モノフルオロアルキルまたはポリフルオロアルキル；直鎖もしくは分枝 C_2 - C_7 アルケニルまたはアルキニル； C_3 - C_7 シクロアルキル、 C_5 - C_7 シクロアルケニル、アリールまたはアリール(C_1 - C_6)アルキルであり；

Aは A' 、 Q_3 、 Q_4 、 Q_5 、直鎖もしくは分枝 C_1 - C_7 アルキル、アリール、ヘテロアリール、アリール(C_1 - C_6)アルキル、ヘテロアリール(C_1 - C_6)アルキル、アリールもしくはヘテロアリールアリールで置換されたアリール、アリールもしくはヘテロアリールで置換されたヘテロアリール；または $(CHR_{17})-(CHR_{17})_n-Z$ であり；

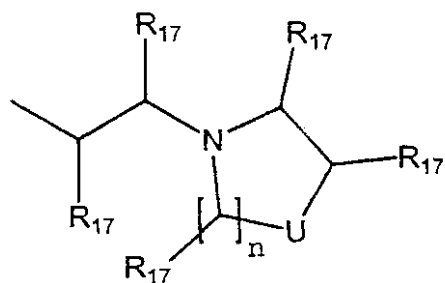
50

A'は
【化487】



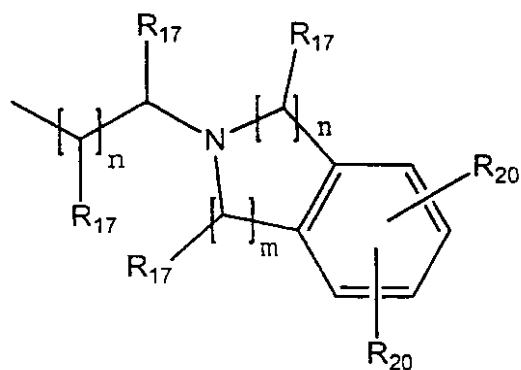
10

【0535】
であり；
Q₃は
【化488】



20

【0536】
であり；
Q₄は
【化489】



30

40

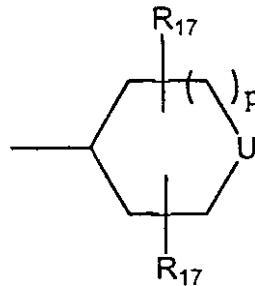
【0537】

50

であり；

Q_5 は

【化490】



10

【0538】

であり；

R_1 および R_2 は各々独立にH、直鎖もしくは分枝 C_1 - C_7 アルキル、-F、-Cl、-Br、-I、 NO_2 、または-CNであり；

R_3 はH、直鎖もしくは分枝 C_1 - C_7 アルキル、-F、-Cl、-Br、-I、 NO_2 、-CN、 OR_6 、アリールまたはヘテロアリールであり；

20

R_5 は直鎖もしくは分枝 C_1 - C_7 アルキル、 $N(R_4)_2$ 、 OR_6 またはアリールであり；

R_6 は直鎖もしくは分枝 C_1 - C_7 アルキルまたはアリールであり；

R_{17} は各々独立にH；直鎖もしくは分枝 C_1 - C アルキル、直鎖もしくは分枝 C_1 - C_7 モノフルオロアルキル、直鎖もしくは分枝 C_1 - C_7 ポリフルオロアルキル、直鎖もしくは分枝 C_2 - C_7 アルケニル、直鎖もしくは分枝 C_2 - C_7 アルキニル、 C_5 - C_7 シクロアルケニル、 $-(CH_2)_m-Z$ 、または $(CH_2)_n-O-(CH_2)_m-CH_3$ であり；

R_{20} は各々独立に-H；直鎖もしくは分枝 C_1 - C_7 アルキル、モノフルオロアルキルまたはポリフルオロアルキル；直鎖もしくは分枝 C_2 - C_7 アルケニルまたはアルキニル； C_3 - C_7 シクロアルキルまたは C_5 - C_7 シクロアルケニル；-F、-Cl、-Br、または-I； NO_2 ； N_3 ；-CN； OR_{21} 、 $-OCOR_{21}$ 、 $-COR_{21}$ 、 $-NCOR_{21}$ 、 $N(R_{21})_2$ 、 $-CON(R_{21})_2$ 、または $-COOR_{21}$ ；アリールまたはヘテロアリールであるか、あるいは隣接する炭素原子上に存在する2つの R_{20} 基はともに結合してメチレンジオキシ基を形成していてもよく；

30

R_{21} は各々独立に-H；直鎖もしくは分枝 C_1 - C_7 アルキル、モノフルオロアルキルまたはポリフルオロアルキル；直鎖もしくは分枝 C_2 - C_7 アルケニルまたはアルキニル； C_3 - C_7 シクロアルキル、 C_5 - C_7 シクロアルケニル、アリールまたはアリール(C_1 - C_6)アルキルであり；

m は各々0ないし4(含む)の整数であり；

n は各々1ないし4(含む)の整数であり；

p は各々0ないし2(含む)の整数であり；

U はO、 NR_{16} 、S、 $C(R_{17})_2$ 、または $-NSO_2R_{16}$ であり；

40

Z は C_3 - C_{10} シクロアルキル、 C_4 - C_7 環状エーテル、 C_4 - C_7 環状チオエーテル、アリール、またはヘテロアリールであり；

R_{16} は直鎖もしくは分枝 C_1 - C_7 アルキル、直鎖もしくは分枝 C_1 - C_7 モノフルオロアルキル、直鎖もしくは分枝 C_1 - C_7 ポリフルオロアルキル、直鎖もしくは分枝 C_2 - C_7 アルケニル、直鎖もしくは分枝 C_2 - C_7 アルキニル、 C_5 - C_7 シクロアルケニル、 $-(CH_2)_m-Z$ 、または $(CH_2)_q-O-(CH_2)_m-CH_3$ であり；

q は2ないし4(含む)の整数であり；

B はアリール、ヘテロアリール、アリールもしくはヘテロアリールで置換されたアリール、アリールもしくはヘテロアリールで置換されたヘテロアリール、三環式ヘテロアリールまたは Q_6 であり；ただし B がアリールまたはヘテロアリールであれば、イミン結合の窒

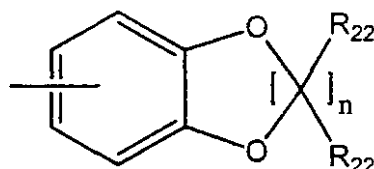
50

素原子に対してオルト位にある炭素原子は以下の-F、-Cl、-Br、-I、-CN、メチル、エチルまたはメトキシの1以上でのみ置換されていてもよく；

ここで、三環式ヘテロアリールは、1以上の環がヘテロアリールである3員の縮合芳香環構造；カルバゾール；またはアクリジンであり；

Q₆は

【化491】



10

【0539】

であり；

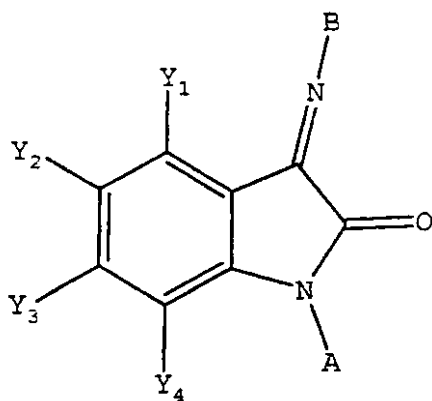
ここで、R₂₂は各々独立にH、F、Cl、または直鎖もしくは分枝C₁-C₄アルキルである}を有する化合物またはその薬学的に許容し得る塩を含む薬学的組成物も提供する。

20

【0540】

本発明は、薬学的に許容し得る担体および構造：

【化492】



30

【0541】

{式中、Y₁、Y₂、Y₃、およびY₄は各々独立に-H；直鎖もしくは分枝C₁-C₇アルキル、モノフルオロアルキルまたはポリフルオロアルキル；直鎖もしくは分枝C₂-C₇アルケニルまたはアルキニル；C₃-C₇シクロアルキル、またはC₅-C₇シクロアルケニル；-F、-Cl、-Br、または-I；-NO₂；-N₃；-CN；-OR₄、-SR₄、-OCOR₄、-COR₄、-NCOR₄、-N(R₄)₂、-CON(R₄)₂、または-COOR₄；アリールまたはヘテロアリールであるか、あるいは隣接する炭素原子上に存在するY₁、Y₂、Y₃およびY₄のいずれか2つはメチレンジオキシ基を形成していてもよく；

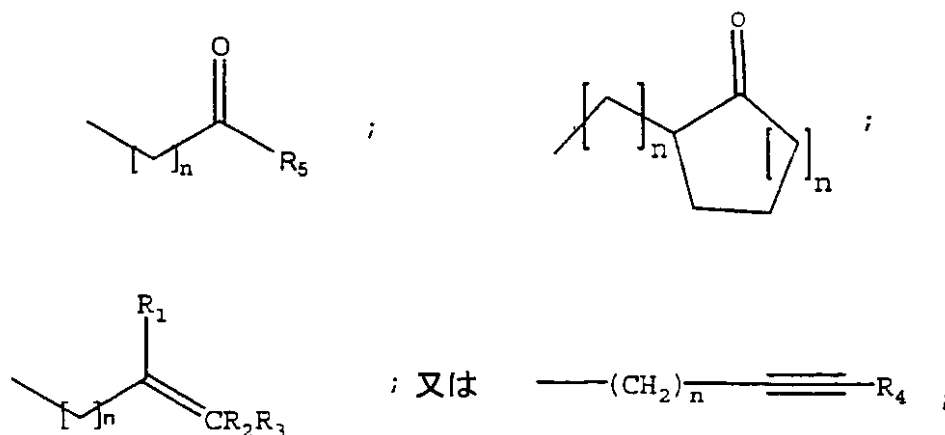
40

R₄は各々独立に-H；直鎖もしくは分枝C₁-C₇アルキル、モノフルオロアルキルまたはポリフルオロアルキル；直鎖もしくは分枝C₂-C₇アルケニルまたはアルキニル；C₃-C₇シクロアルキル、C₅-C₇シクロアルケニル、アリールまたはアリール(C₁-C₆)アルキルであり；

AはA'、直鎖もしくは分枝C₁-C₇アルキル、アリール、ヘテロアリール、アリール(C₁-C₆)アルキル、ヘテロアリール(C₁-C₆)アルキル、またはヘテロアリール(C₁-C₆)アルキルであり；

50

A'は
【化493】



10

【0542】

であり；

R₁およびR₂は各々独立にH、直鎖もしくは分枝C₁-C₇アルキル、-F、-Cl、-Br、-I、NO₂、または-CNであり；

R₃はH、直鎖もしくは分枝C₁-C₇アルキル、-F、-Cl、-Br、-I、-NO₂、-CN、-OR₆、アリールまたはヘテロアリールであり；

20

R₅は直鎖もしくは分枝C₁-C₇アルキル、-N(R₄)₂、-OR₆またはアリールであり；

R₆は直鎖もしくは分枝C₁-C₇アルキルまたはアリールであり；

Bはアリールまたはヘテロアリールであり；ただし Bがアリールまたはヘテロアリールであれば、イミン結合の窒素原子に対してオルト位にある炭素原子は以下の-F、-Cl、-Br、-I、-CN、メチル、エチルまたはメトキシの1以上でのみ置換されていてもよく；

nは1ないし4(含む)の整数である}

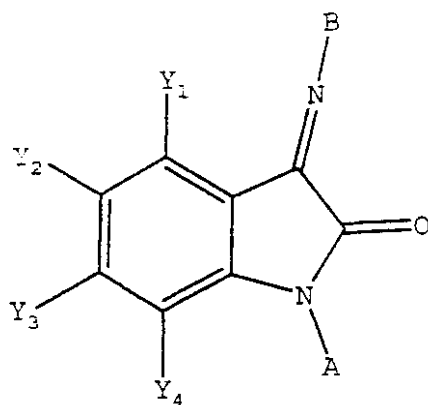
を有する化合物またはその薬学的に許容し得る塩を含む薬学的組成物を提供する。

【0543】

本発明は、薬学的に許容し得る担体および構造：

30

【化494】



40

【0544】

{式中、Y₁、Y₂、Y₃、およびY₄は各々独立に-H；直鎖もしくは分枝C₁-C₇アルキル、モノフルオロアルキルまたはポリフルオロアルキル；直鎖もしくは分枝C₂-C₇アルケニルまたはアルキニル；C₃-C₇シクロアルキル、またはC₅-C₇シクロアルケニル；-F、-Cl、-Br、または-I；-NO₂；-N₃；-CN；-OR₄、-SR₄、-OCOR₄、-COR₄、-NCOR₄、-N(R₄)₂、-CON(R₄)₂、または-COOR₄；アリールまたはヘテロアリールであるか、あるいは隣接する炭素原子上に

50

存在する Y_1 、 Y_2 、 Y_3 および Y_4 のいずれか2つはメチレンジオキシ基を形成していてもよく；

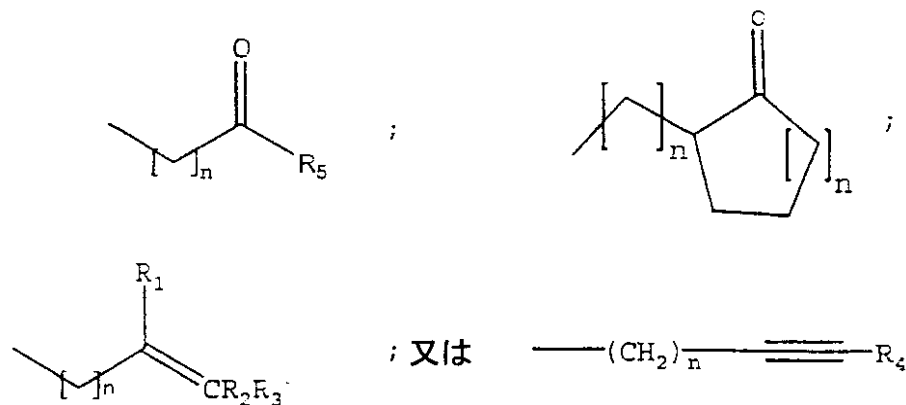
R_4 は各々独立に-H；直鎖もしくは分枝 C_1 - C_7 アルキル、モノフルオロアルキルまたはポリフルオロアルキル；直鎖もしくは分枝 C_2 - C_7 アルケニルまたはアルキニル； C_3 - C_7 シクロアルキル、 C_5 - C_7 シクロアルケニル、アリールまたはアリール(C_1 - C_6)アルキルであり；

AはA'、直鎖もしくは分枝 C_1 - C_7 アルキル、アリール、ヘテロアリール、アリール(C_1 - C_6)アルキル、またはヘテロアリール(C_1 - C_6)アルキルであり；

A'は

【化495】

10



【0545】

であり；

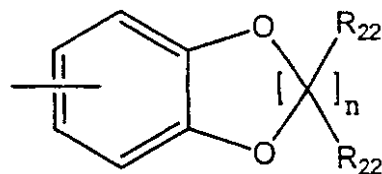
Bはアリールもしくはヘテロアリールで置換されたアリール、アリールもしくはヘテロアリールで置換されたヘテロアリール、三環式ヘテロアリールまたは Q_6 であり；

ここで、三環式ヘテロアリールは、1以上の環がヘテロアリールである3環縮合芳香構造；カルバゾール；またはアクリジンであり；

Q_6 は

【化496】

30



40

【0546】

であり；

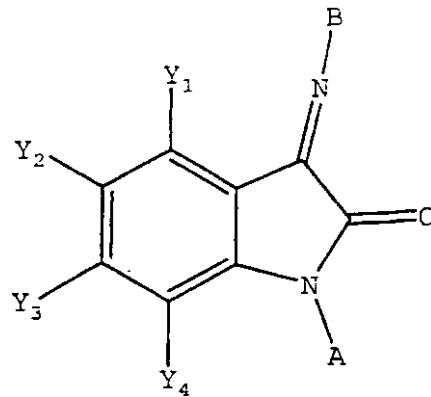
n は1ないし4(含む)の整数であり；

ここで、 R_{22} は各々独立にH、F、Cl、または直鎖もしくは分枝 C_1 - C_4 アルキルである}を有する化合物またはその薬学的に許容し得る塩を含む薬学的組成物を提供する。

【0547】

本発明は、薬学的に許容し得る担体および構造：

【化 4 9 7】



10

【0 5 4 8】

{式中、 Y_1 、 Y_2 、 Y_3 、および Y_4 は各々独立に-H；直鎖もしくは分枝 C_1 - C_7 アルキル、モノフルオロアルキルまたはポリフルオロアルキル；直鎖もしくは分枝 C_2 - C_7 アルケニルまたはアルキニル； C_3 - C_7 シクロアルキル、または C_5 - C_7 シクロアルケニル；-F、-Cl、-Br、または-I；- NO_2 ；- N_3 ；-CN；- OR_4 、- SR_4 、- $OCOR_4$ 、- COR_4 、- $NCOR_4$ 、- $N(R_4)_2$ 、- $CON(R_4)_2$ 、または- $COOR_4$ ；アリールまたはヘテロアリールであるか、あるいは隣接する炭素原子上に存在する Y_1 、 Y_2 、 Y_3 および Y_4 のいずれか2つはメチレンジオキシ基を形成していてもよく；

20

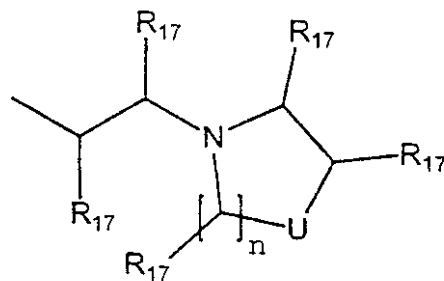
R_4 は各々独立に-H；直鎖もしくは分枝 C_1 - C_7 アルキル、モノフルオロアルキルまたはポリフルオロアルキル；直鎖もしくは分枝 C_2 - C_7 アルケニルまたはアルキニル； C_3 - C_7 シクロアルキル、 C_5 - C_7 シクロアルケニル、アリールまたはアリール(C_1 - C_6)アルキルであり；

Aは Q_3 、 Q_4 、 Q_5 、アリールもしくはヘテロアリールアリールで置換されたアリール、アリールもしくはヘテロアリールで置換されたヘテロアリール；または $(CHR_{17})-(CHR_{17})_n-Z$ であり；

30

 Q_3 は

【化 4 9 8】



40

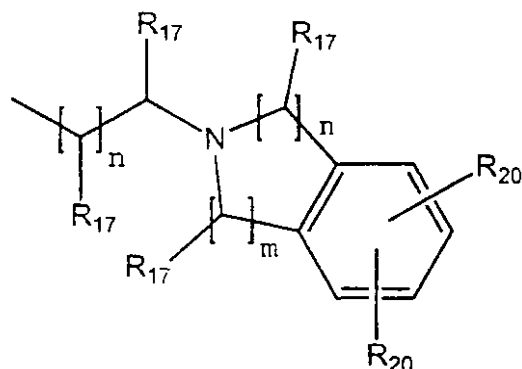
【0 5 4 9】

であり、

 Q_4 は

50

【化 4 9 9】



10

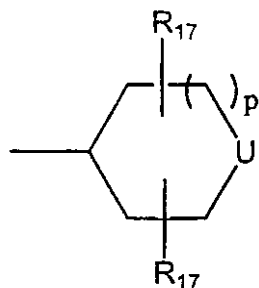
【0 5 5 0】

であり、

 Q_5 は

【化 5 0 0】

20



30

【0 5 5 1】

であり、

R_{17} は各々独立にH；直鎖もしくは分枝 C_1 - C_7 アルキル、直鎖もしくは分枝 C_1 - C_7 モノフルオロアルキル、直鎖もしくは分枝 C_1 - C_7 ポリフルオロアルキル、直鎖もしくは分枝 C_2 - C_7 アルケニル、直鎖もしくは分枝 C_2 - C_7 アルキニル、 C_5 - C_7 シクロアルケニル、 $-(CH_2)_m-Z$ 、または $(CH_2)_n-O-(CH_2)_m-CH_3$ であり；

R_{20} は各々独立に-H；直鎖もしくは分枝 C_1 - C_7 アルキル、モノフルオロアルキルまたはポリフルオロアルキル；直鎖もしくは分枝 C_2 - C_7 アルケニルまたはアルキニル； C_3 - C_7 シクロアルキルまたは C_5 - C_7 シクロアルケニル；-F、-Cl、-Br、または-I；- NO_2 ；- N_3 ；-CN； OR_2 、- $OCOR_{21}$ 、- COR_{21} 、- $NCOR_{21}$ 、- $N(R_{21})_2$ 、- $CON(R_{21})_2$ 、または- $COOR_{21}$ ；アリールまたはヘテロアリールであるか、あるいは隣接する炭素原子上に存在する2つの R_{20} 基はともに結合してメチレンジオキシ基を形成していてもよく；

40

R_{21} は各々独立に-H；直鎖もしくは分枝 C_1 - C_7 アルキル、モノフルオロアルキルまたはポリフルオロアルキル；直鎖もしくは分枝 C_2 - C_7 アルケニルまたはアルキニル； C_3 - C_7 シクロアルキル、 C_5 - C_7 シクロアルケニル、またはアリールであり；

R_{22} は各々独立にH、F、Cl、または直鎖もしくは分枝 C_1 - C_4 アルキルであり；

m は各々0ないし4(含む)の整数であり；

n は各々1ないし4(含む)の整数であり；

p は各々0ないし2(含む)の整数であり；

U はO、- NR_{16} 、S、 $C(R_{17})_2$ 、または- NSO_2R_{16} であり；

50

ZはC₃-C₁₀シクロアルキル、C₄-C₇環状エーテル、C₄-C₇環状チオエーテル、アリール、またはヘテロアリールであり；

R₁₆は直鎖もしくは分枝C₁-C₇アルキル、直鎖もしくは分枝C₁-C₇モノフルオロアルキル、直鎖もしくは分枝C₁-C₇ポリフルオロアルキル、直鎖もしくは分枝C₂-C₇アルケニル、直鎖もしくは分枝C₂-C₇アルキニル、C₅-C₇シクロアルケニル、-(CH₂)_m-Z、または(CH₂)_q-O-(CH₂)_m-CH₃であり；

qは2ないし4(含む)の整数であり；

Bはアリールまたはヘテロアリールであり；ただし Bがアリールまたはヘテロアリールであれば、イミン結合の窒素原子に対してオルト位にある炭素原子は以下の-F、-Cl、-Br、-I、-CN、メチル、エチルまたはメトキシの1以上でのみ置換されていてもよい} 10
を有する化合物またはその薬学的に許容し得る塩を含む薬学的組成物を提供する。

【0552】

本発明において「シクロアルキル」とは、以下の1以上で置換されていてもよいC₃-C₇シクロアルキル部分を含む：-F、-NO₂、-CN、直鎖もしくは分枝C₁-C₇アルキル、直鎖もしくは分枝C₁-C₇モノフルオロアルキル、直鎖もしくは分枝C₁-C₇ポリフルオロアルキル、直鎖もしくは分枝C₂-C₇アルケニル、直鎖もしくは分枝C₂-C₇アルキニル、C₃-C₇シクロアルキル、C₃-C₇モノフルオロシクロアルキル、C₃-C₇ポリフルオロシクロアルキル、C₅-C₇シクロアルケニル、-N(R₄)₂、-OR₄、-COR₄、-NCOR₄、-CO₂R₄、CON(R₄)₂または(CH₂)_n-O-(CH₂)_m-CH₃。 20

【0553】

本発明において「シクロアルケニル」とは、以下の1以上で置換されていてもよいC₅-C₇シクロアルケニルを含む：-F、-Cl、-Br、-I、-NO₂、-CN、直鎖もしくは分枝C₁-C₇アルキル、直鎖もしくは分枝C₁-C₇モノフルオロアルキル、直鎖もしくは分枝C₁-C₇ポリフルオロアルキル、直鎖もしくは分枝C₂-C₇アルケニル、直鎖もしくは分枝C₂-C₇アルキニル、C₃-C₇シクロアルキル、C₃-C₇モノフルオロシクロアルキル、C₃-C₇ポリフルオロシクロアルキル、C₅-C₇シクロアルケニル、-N(R₄)₂、-OR₄、-COR₄、-NCOR₄、-CO₂R₄、CON(R₄)₂または(CH₂)_n-O-(CH₂)_m-CH₃。

【0554】

本発明において「ヘテロアリール」とは、1以上の酸素、硫黄または窒素原子を含んでもよい5員および6員不飽和環を含めて用いる。ヘテロアリール基の例としては、限定 30
されるものではないが、フラニル、チエニル、ピロリル、オキサゾリル、チアゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、イソキサゾリル、イソチアゾリル、オキサジアゾリル、トリアゾリル、チアジアゾリル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、およびトリアジニルが挙げられる。

【0555】

また、「ヘテロアリール」とは、酸素、硫黄および窒素などの1以上のヘテロ原子を含んでもよい縮合二環式環構造を含めて用いる。このようなヘテロアリール基の例としては、限定 40
されるものではないが、インドリジニル、インドリル、イソインドリル、ベンゾ[b]フラニル、ベンゾ[b]チオフェニル、インダゾリル、ベンジミダゾリル、プリニル、ベンゾキサゾリル、ベンズイソキサゾリル、ベンゾ[b]チアゾリル、イミダゾ[2,1-b]チアゾリル、シンノリニル、キナゾリニル、キノキサリニル、1,8-ナフシリジニル、プテリジニル、キノリニル、イソキノリニル、フタルイミジニルおよび2,1,3-ベンゾチアゾリルが挙げられる。

【0556】

「ヘテロアリール」はまた、以下の1以上で置換されていてもよい上記の化学部分も含む：-F、-Cl、-Br、-I、-NO₂、-CN、直鎖もしくは分枝C₁-C₇アルキル、直鎖もしくは分枝C₁-C₇モノフルオロアルキル、直鎖もしくは分枝C₁-C₇ポリフルオロアルキル、直鎖もしくは分枝C₂-C₇アルケニル、直鎖もしくは分枝C₂-C₇アルキニル、C₃-C₇シクロアルキル、C₃-C₇モノフルオロシクロアルキル、C₃-C₇ポリフルオロシクロアルキル、C₅-C₇シクロアルケニル、-N(R₄)₂、-OR₄、-COR₄、-NCOR₄、-CO₂R₄、CON(R₄)₂または(CH₂)_n-O-(CH₂)_m-CH₃。 50

【0557】

「ヘテロアリール」とはさらに、少なくとも1個の窒素原子を含む上記の化学部分のN-オキシドを含む。

【0558】

本発明において「アリール」とは、フェニルまたはナフチルである。「アリール」とはまた、以下の1以上で置換されていてもよいフェニルおよびナフチルも含む：-F、-Cl、-Br、-I、-NO₂、-CN、直鎖もしくは分枝C₁-C₇アルキル、直鎖もしくは分枝C₁-C₇モノフルオロアルキル、直鎖もしくは分枝C₁-C₇ポリフルオロアルキル、直鎖もしくは分枝C₂-C₇アルケニル、直鎖もしくは分枝C₂-C₇アルキニル、C₃-C₇シクロアルキル、C₃-C₇モノフルオロシクロアルキル、C₃-C₇ポリフルオロシクロアルキル、C₅-C₇シクロアルケニル、-N(R₄)₂、-OR₄、SR₄、-OCOR₄、-COR₄、-NCOR₄、-CO₂R₄、CON(R₄)₂または(CH₂)_n-O-(CH₂)_m-CH₃。

10

【0559】

本明細書に記載の薬学的組成物のいずれか1つのある実施形態では、化合物は鏡像異性体的およびジアステレオマー的に純粋である。ある実施形態では、化合物は鏡像異性体的またはジアステレオマー的に純粋である。

【0560】

ある実施例では、化合物は純粋なZイミン異性体または純粋なZアルケン異性体である。ある実施形態では、化合物は純粋なEイミン異性体または純粋なEアルケン異性体である。

【0561】

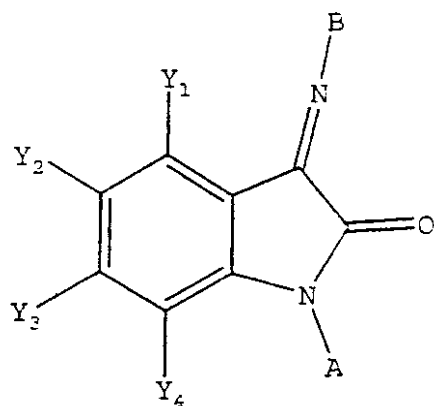
ある実施形態では、組成物は経口投与される。

20

【0562】

薬学的組成物のある実施形態では、化合物は構造：

【化501】



30

【0563】

{式中、Y₁、Y₂、Y₃、およびY₄は各々独立にH；直鎖もしくは分枝C₁-C₇アルキル、-CF₃、F、-Cl、-Br、-I、-OR₄、-N(R₄)₂、または-CON(R₄)₂であり、

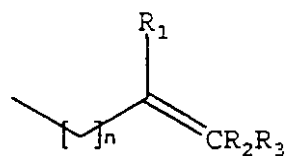
40

ここで、R₄は各々独立に-H；直鎖もしくは分枝C₁-C₇アルキル、-CF₃、またはフェニルであり；

AはA'、直鎖もしくは分枝C₁-C₇アルキル、アリール、ヘテロアリール、アリール(C₁-C₆)アルキルまたはヘテロアリール(C₁-C₆)アルキルであり、

かつ、A'は

【化 5 0 2】



【 0 5 6 4】

10

である}

を有する。

【 0 5 6 5】

ある実施形態では、Bはヘテロアリールである。

【 0 5 6 6】

ある実施形態では、Bはアリールである。

【 0 5 6 7】

ある実施態様では、Bはフェニルであり、このフェニルは所望により以下の1以上で置換されていてもよい：-F、-Cl、-Br、-CF₃、直鎖もしくは分枝C₁-C₇アルキル、-N(R₄)₂、-OR₄、-COR₄、-NCOR₄、-CO₂R₄、または-CON(R₄)₂。

20

【 0 5 6 8】

ある実施形態では、Aはアリールである。

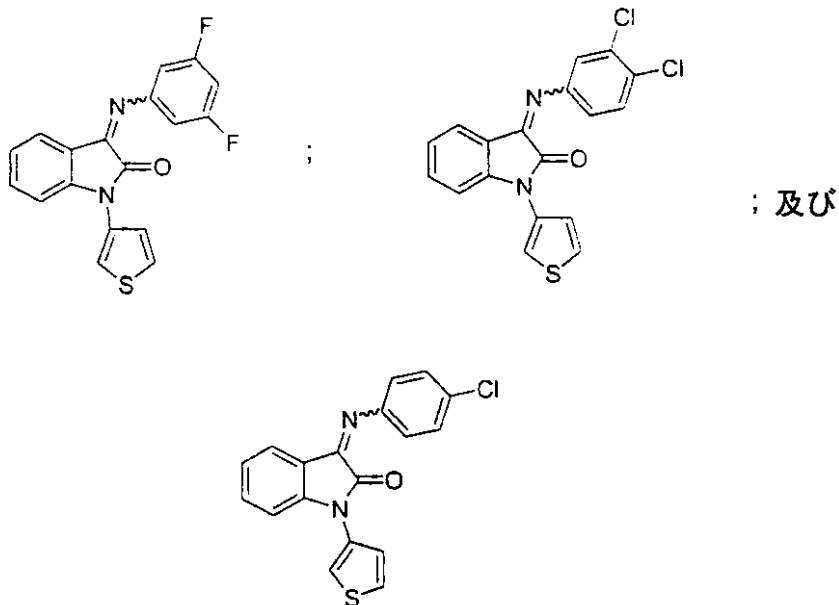
【 0 5 6 9】

ある実施形態では、Aはヘテロアリールである。

【 0 5 7 0】

ある実施形態では、化合物は

【化 5 0 3】



30

40

【 0 5 7 1】

からなる群より選択される。

【 0 5 7 2】

ある実施態様では、BはQ₆である。

50

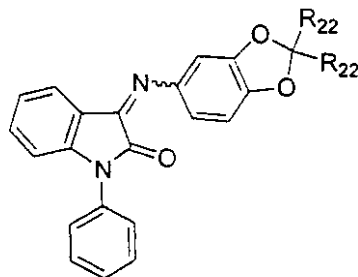
【0573】

ある実施態様では、Aはアリールである。

【0574】

ある実施形態では、化合物は構造

【化504】



10

【0575】

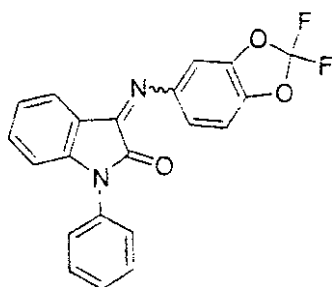
を有する。

20

【0576】

ある実施態様では、化合物は構造

【化505】



30

【0577】

を有する。

【0578】

ある実施態様では、Bはアリールである。

【0579】

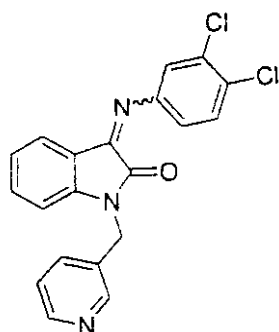
ある実施態様では、Aはは $(\text{CHR}_{17})-(\text{CHR}_{17})_n\text{-Z}$ である。

【0580】

ある実施形態では、化合物は

40

【化 5 0 6】



10

【 0 5 8 1】

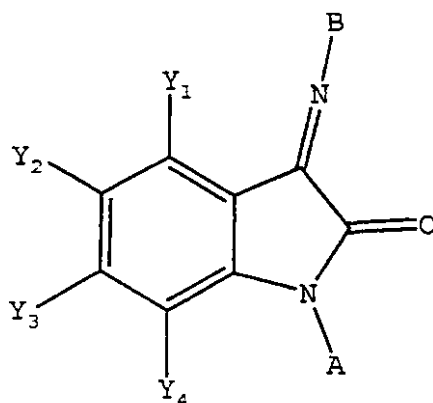
である。

【 0 5 8 2】

本発明はまた、構造：

【化 5 0 7】

20



30

【 0 5 8 3】

{式中、 Y_1 、 Y_2 、 Y_3 、および Y_4 は各々独立に-H；直鎖もしくは分枝 C_1 - C_7 アルキル、モノフルオロアルキルまたはポリフルオロアルキル；直鎖もしくは分枝 C_2 - C_7 アルケニルまたはアルキニル； C_3 - C_7 シクロアルキル、または C_5 - C_7 シクロアルケニル；-F、-Cl、-Br、または-I；- NO_2 ；- N_3 ；-CN；- OR_4 、- SR_4 、- $OCOR_4$ 、- COR_4 、- $NCOR_4$ 、- $N(R_4)_2$ 、- $CON(R_4)_2$ 、または- $COOR_4$ ；アリールまたはヘテロアリールであるか、あるいは隣接する炭素原子上に存在する Y_1 、 Y_2 、 Y_3 および Y_4 のいずれか2つはメチレンジオキシ基を形成していてもよく；

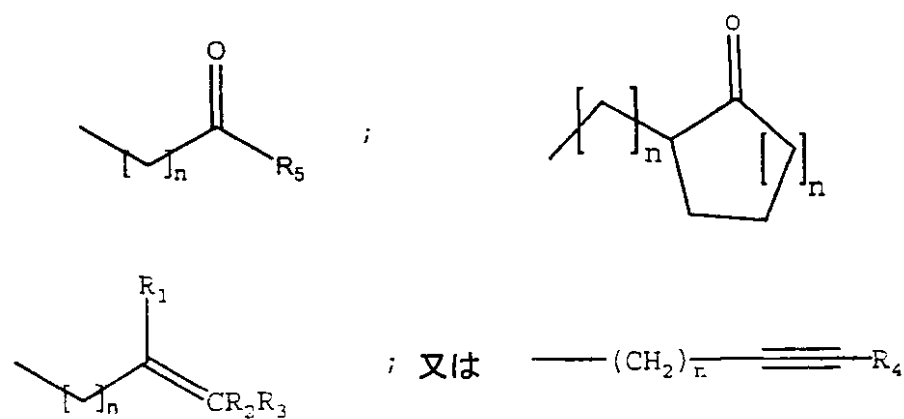
40

R_4 は各々独立に-H；直鎖もしくは分枝 C_1 - C_7 アルキル、モノフルオロアルキルまたはポリフルオロアルキル；直鎖もしくは分枝 C_2 - C_7 アルケニルまたはアルキニル； C_3 - C_7 シクロアルキル、 C_5 - C_7 シクロアルケニル、アリールまたはアリール(C_1 - C_6)アルキルであり；

AはA'、 Q_3 、 Q_4 、 Q_5 、直鎖もしくは分枝 C_1 - C_7 アルキル、アリール、ヘテロアリール、アリール(C_1 - C_6)アルキル、ヘテロアリール(C_1 - C_6)アルキル、アリールもしくはヘテロアリールアリールで置換されたアリール、アリールもしくはヘテロアリールで置換されたヘテロアリール；または $(CHR_{17})-(CHR_{17})_n-Z$ であり；

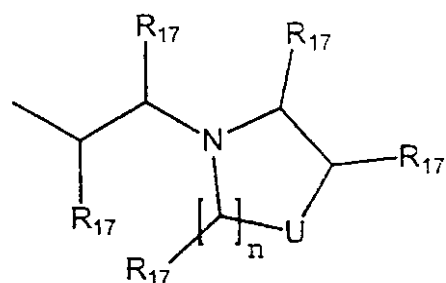
50

A'は
【化508】



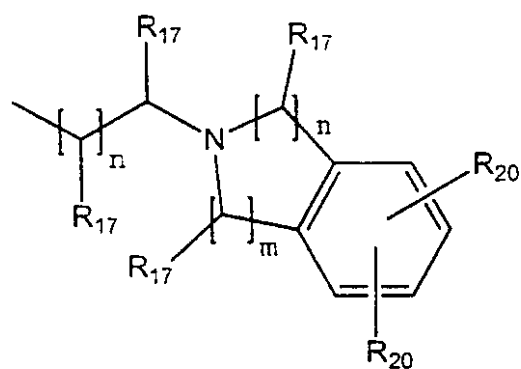
10

【0584】
であり；
 Q_3 は
【化509】



30

【0585】
であり；
 Q_4 は
【化510】



40

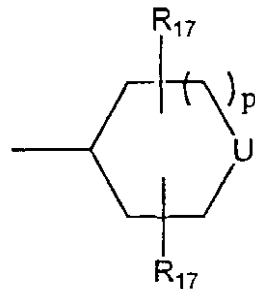
50

【0586】

であり；

 Q_5 は

【化511】



10

【0587】

であり；

20

R_1 および R_2 は各々独立にH、直鎖もしくは分枝 C_1 - C_7 アルキル、-F、-Cl、-Br、-I、 NO_2 、または-CNであり；

R_3 はH、直鎖もしくは分枝 C_1 - C_7 アルキル、-F、-Cl、-Br、-I、- NO_2 、-CN、- OR_6 、アリールまたはヘテロアリールであり；

R_5 は直鎖もしくは分枝 C_1 - C_7 アルキル、- $N(R_4)_2$ 、- OR_6 またはアリールであり；

R_6 は直鎖もしくは分枝 C_1 - C_7 アルキルまたはアリールであり；

R_{17} は各々独立にH；直鎖もしくは分枝 C_1 - C アルキル、直鎖もしくは分枝 C_1 - C_7 モノフルオロアルキル、直鎖もしくは分枝 C_1 - C_7 ポリフルオロアルキル、直鎖もしくは分枝 C_2 - C_7 アルケニル、直鎖もしくは分枝 C_2 - C_7 アルキニル、 C_5 - C_7 シクロアルケニル、- $(CH_2)_m$ -Z、または $(CH_2)_n$ -O- $(CH_2)_m$ - CH_3 であり；

30

R_{20} は各々独立に-H；直鎖もしくは分枝 C_1 - C_7 アルキル、モノフルオロアルキルまたはポリフルオロアルキル；直鎖もしくは分枝 C_2 - C_7 アルケニルまたはアルキニル； C_3 - C_7 シクロアルキルまたは C_5 - C_7 シクロアルケニル；-F、-Cl、-Br、または-I；- NO_2 ；- N_3 ；-CN； OR_{21} 、- $OCOR_{21}$ 、- COR_{21} 、- $NCOR_{21}$ 、- $N(R_{21})_2$ 、- $CON(R_{21})_2$ 、または- $COOR_{21}$ ；アリールまたはヘテロアリールであるか、あるいは隣接する炭素原子上に存在する2つの R_{20} 基はともに結合してメチレンジオキシ基を形成していてもよく；

R_{21} は各々独立に-H；直鎖もしくは分枝 C_1 - C_7 アルキル、モノフルオロアルキルまたはポリフルオロアルキル；直鎖もしくは分枝 C_2 - C_7 アルケニルまたはアルキニル； C_3 - C_7 シクロアルキル、 C_5 - C_7 シクロアルケニル、アリールまたはアリール(C_1 - C_6)アルキルであり；

m は各々0ないし4(含む)の整数であり；

40

n は各々1ないし4(含む)の整数であり；

p は各々0ないし2(含む)の整数であり；

UはO、- NR_{16} 、S、 $C(R_{17})_2$ 、または- NSO_2R_{16} であり；

Zは C_3 - C_{10} シクロアルキル、 C_4 - C_7 環状エーテル、 C_4 - C_7 環状チオエーテル、アリール、またはヘテロアリールであり；

R_{16} は直鎖もしくは分枝 C_1 - C_7 アルキル、直鎖もしくは分枝 C_1 - C_7 モノフルオロアルキル、直鎖もしくは分枝 C_1 - C_7 ポリフルオロアルキル、直鎖もしくは分枝 C_2 - C_7 アルケニル、直鎖もしくは分枝 C_2 - C_7 アルキニル、 C_5 - C_7 シクロアルケニル、- $(CH_2)_m$ -Z、または $(CH_2)_q$ -O- $(CH_2)_m$ - CH_3 であり；

q は2ないし4(含む)の整数であり；

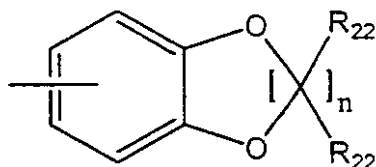
50

Bはアリール、ヘテロアリール、アリールもしくはヘテロアリールで置換されたアリール、アリールもしくはヘテロアリールで置換されたヘテロアリール、三環式ヘテロアリールまたは Q_6 であり；ただし Bがアリールまたはヘテロアリールであれば、イミン結合の窒素原子に対してオルト位にある炭素原子は以下の-F、-Cl、-Br、-I、-CN、メチル、エチルまたはメトキシの1以上でのみ置換されていてもよく；

ここで、三環式ヘテロアリールは、1以上の環がヘテロアリールである3員の縮合芳香環構造；カルバゾール；またはアクリジンであり；

Q_6 は

【化 5 1 2】



【0 5 8 8】

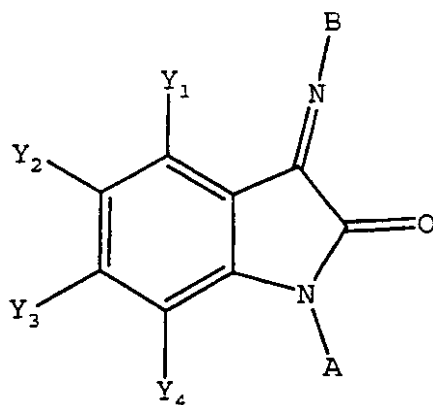
であり；

ここで、 R_{22} は各々独立にH、F、Cl、または直鎖もしくは分枝 C_1 - C_4 アルキルである}を有する化合物またはその薬学的に許容し得る塩を提供する。

【0 5 8 9】

本発明は、構造：

【化 5 1 3】



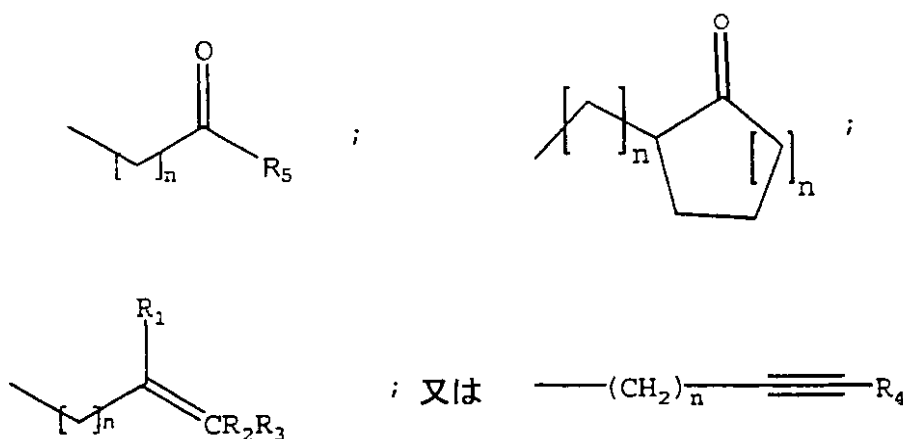
【0 5 9 0】

{式中、 Y_1 、 Y_2 、 Y_3 、および Y_4 は各々独立に-H；直鎖もしくは分枝 C_1 - C_7 アルキル、モノフルオロアルキルまたはポリフルオロアルキル；直鎖もしくは分枝 C_2 - C_7 アルケニルまたはアルキニル； C_3 - C_7 シクロアルキル、または C_5 - C_7 シクロアルケニル；-F、-Cl、-Br、または-I；- NO_2 ；- N_3 ；-CN；- OR_4 、- SR_4 、- $OCOR_4$ 、- COR_4 、- $NCOR_4$ 、- $N(R_4)_2$ 、- $CON(R_4)_2$ 、または- $COOR_4$ ；アリールまたはヘテロアリールであるか、あるいは隣接する炭素原子上に存在する Y_1 、 Y_2 、 Y_3 および Y_4 のいずれか2つはメチレンジオキシ基を形成していてもよく；

R_4 は各々独立に-H；直鎖もしくは分枝 C_1 - C_7 アルキル、モノフルオロアルキルまたはポリフルオロアルキル；直鎖もしくは分枝 C_2 - C_7 アルケニルまたはアルキニル； C_3 - C_7 シクロアルキル、 C_5 - C_7 シクロアルケニル、アリールまたはアリール(C_1 - C_6)アルキルであり；

AはA'、直鎖もしくは分枝 C_1 - C_7 アルキル、アリール、ヘテロアリール、アリール(C_1 - C_6)アルキル、ヘテロアリール(C_1 - C_6)アルキル、またはヘテロアリール(C_1 - C_6)アルキルであり；

【化514】



【0591】

であり；

R_1 および R_2 は各々独立にH、直鎖もしくは分枝 C_1 - C_7 アルキル、-F、-Cl、-Br、-I、 NO_2 、または-CNであり；

R_3 はH、直鎖もしくは分枝 C_1 - C_7 アルキル、-F、-Cl、-Br、-I、 NO_2 、-CN、 OR_6 、アリールまたはヘテロアリールであり；

R_5 は直鎖もしくは分枝 C_1 - C_7 アルキル、 $\text{N(R}_4)_2$ 、 OR_6 またはアリールであり；

R_6 は直鎖もしくは分枝 C_1 - C_7 アルキルまたはアリールであり；

Bはアリールまたはヘテロアリールであり；ただし Bがアリールまたはヘテロアリールであれば、イミン結合の窒素原子に対してオルト位にある炭素原子は以下の-F、-Cl、-Br、-I、-CN、メチル、エチルまたはメトキシの1以上でのみ置換されていてもよく；

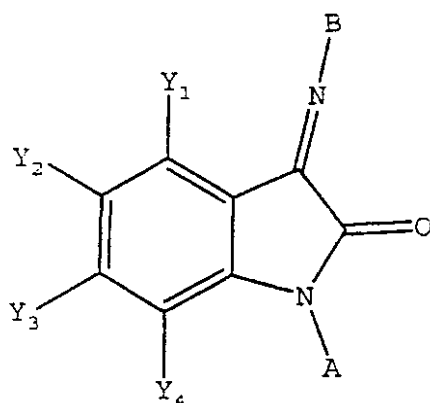
n は1ないし4(含む)の整数である}

を有する化合物またはその薬学的に許容し得る塩を提供する。

【0592】

本発明は、構造：

【化515】



10

20

30

40

50

【0593】

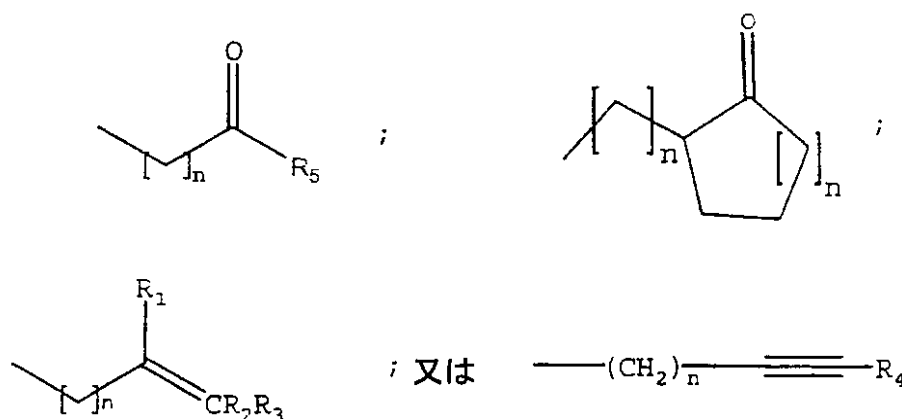
{式中、 Y_1 、 Y_2 、 Y_3 、および Y_4 は各々独立に-H；直鎖もしくは分枝 C_1 - C_7 アルキル、モノフルオロアルキルまたはポリフルオロアルキル；直鎖もしくは分枝 C_2 - C_7 アルケニルまたはアルキニル； C_3 - C_7 シクロアルキル、または C_5 - C_7 シクロアルケニル；-F、-Cl、-Br、または-I；- NO_2 ；- N_3 ；-CN；- OR_4 、- SR_4 、- $OCOR_4$ 、- COR_4 、- $NCOR_4$ 、- $N(R_4)_2$ 、- $CON(R_4)_2$ 、または- $COOR_4$ ；アリールまたはヘテロアリールであるか、あるいは隣接する炭素原子上に存在する Y_1 、 Y_2 、 Y_3 および Y_4 のいずれか2つはメチレンジオキシ基を形成していてもよく；

R_4 は各々独立に-H；直鎖もしくは分枝 C_1 - C_7 アルキル、モノフルオロアルキルまたはポリフルオロアルキル；直鎖もしくは分枝 C_2 - C_7 アルケニルまたはアルキニル； C_3 - C_7 シクロアルキル、 C_5 - C_7 シクロアルケニル、アリールまたはアリール(C_1 - C_6)アルキルであり；

AはA'、直鎖もしくは分枝 C_1 - C_7 アルキル、アリール、ヘテロアリール、アリール(C_1 - C_6)アルキル、またはヘテロアリール(C_1 - C_6)アルキルであり；

A'は

【化516】



【0594】

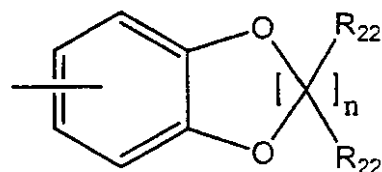
であり；

Bはアリールもしくはヘテロアリールで置換されたアリール、アリールもしくはヘテロアリールで置換されたヘテロアリール、三環式ヘテロアリールまたは Q_6 であり；

ここで、三環式ヘテロアリールは、1以上の環がヘテロアリールである3環縮合芳香構造；カルバゾール；またはアクリジンであり；

Q_6 は

【化517】



【0595】

であり；

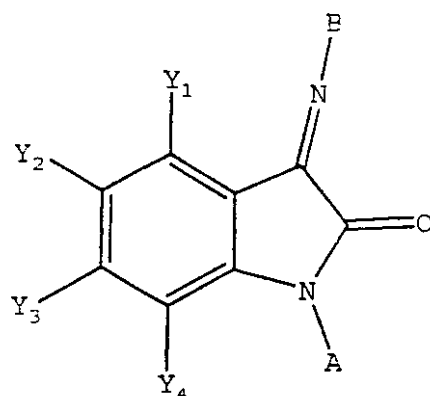
n は1ないし4(含む)の整数であり；

ここで、 R_{22} は各々独立にH、F、Cl、または直鎖もしくは分枝 C_1 - C_4 アルキルである}を有する化合物またはその薬学的に許容し得る塩を提供する。

【0596】

本発明は、構造：

【化518】



10

【0597】

{式中、 Y_1 、 Y_2 、 Y_3 、および Y_4 は各々独立に-H；直鎖もしくは分枝 C_1 - C_7 アルキル、モノフルオロアルキルまたはポリフルオロアルキル；直鎖もしくは分枝 C_2 - C_7 アルケニルまたはアルキニル； C_3 - C_7 シクロアルキル、または C_5 - C_7 シクロアルケニル；-F、-Cl、-Br、または-I；- NO_2 ；- N_3 ；-CN；- OR_4 、- SR_4 、- $OCOR_4$ 、- COR_4 、- $NCOR_4$ 、- $N(R_4)_2$ 、- $CON(R_4)_2$ 、または- $COOR_4$ ；アリールまたはヘテロアリールであるか、あるいは隣接する炭素原子上に存在する Y_1 、 Y_2 、 Y_3 および Y_4 のいずれか2つはメチレンジオキシ基を形成していてもよく；

20

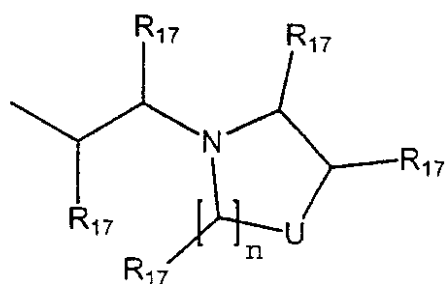
R_4 は各々独立に-H；直鎖もしくは分枝 C_1 - C_7 アルキル、モノフルオロアルキルまたはポリフルオロアルキル；直鎖もしくは分枝 C_2 - C_7 アルケニルまたはアルキニル； C_3 - C_7 シクロアルキル、 C_5 - C_7 シクロアルケニル、アリールまたはアリール(C_1 - C_6)アルキルであり；

Aは Q_3 、 Q_4 、 Q_5 、アリールもしくはヘテロアリールアリールで置換されたアリール、アリールもしくはヘテロアリールで置換されたヘテロアリール；または $(CHR_{17})-(CHR_{17})_n-Z$ であり；

30

 Q_3 は

【化519】



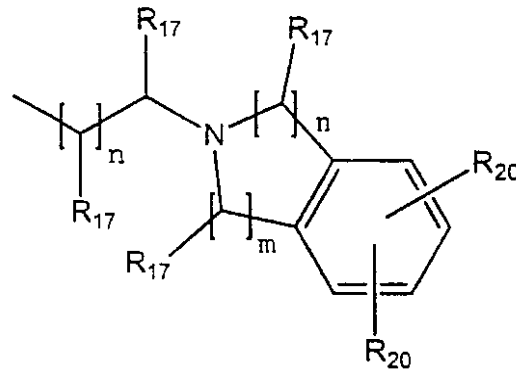
40

【0598】

であり、

 Q_4 は

【化 5 2 0】



10

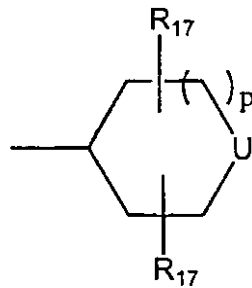
【0 5 9 9】

であり、

 Q_5 は

【化 5 2 1】

20



30

【0 6 0 0】

であり、

R_{17} は各々独立にH；直鎖もしくは分枝 C_1 - C_7 アルキル、直鎖もしくは分枝 C_1 - C_7 モノフルオロアルキル、直鎖もしくは分枝 C_1 - C_7 ポリフルオロアルキル、直鎖もしくは分枝 C_2 - C_7 アルケニル、直鎖もしくは分枝 C_2 - C_7 アルキニル、 C_5 - C_7 シクロアルケニル、 $-(CH_2)_m-Z$ 、または $(CH_2)_n-O-(CH_2)_m-CH_3$ であり；

R_{20} は各々独立に-H；直鎖もしくは分枝 C_1 - C_7 アルキル、モノフルオロアルキルまたはポリフルオロアルキル；直鎖もしくは分枝 C_2 - C_7 アルケニルまたはアルキニル； C_3 - C_7 シクロアルキルまたは C_5 - C_7 シクロアルケニル；-F、-Cl、-Br、または-I；- NO_2 ；- N_3 ；-CN； OR_{21} 、- $OCOR_{21}$ 、- COR_{21} 、- $NCOR_{21}$ 、- $N(R_{21})_2$ 、- $CON(R_{21})_2$ 、または- $COOR_{21}$ ；アリールまたはヘテロアリールであるか、あるいは隣接する炭素原子上に存在する2つの R_{20} 基はともに結合してメチレンジオキシ基を形成していてもよく；

40

R_{21} は各々独立に-H；直鎖もしくは分枝 C_1 - C_7 アルキル、モノフルオロアルキルまたはポリフルオロアルキル；直鎖もしくは分枝 C_2 - C_7 アルケニルまたはアルキニル； C_3 - C_7 シクロアルキル、 C_5 - C_7 シクロアルケニル、またはアリールであり；

R_{22} は各々独立にH、F、Cl、または直鎖もしくは分枝 C_1 - C_4 アルキルであり；

m は各々0ないし4(含む)の整数であり；

n は各々1ないし4(含む)の整数であり；

p は各々0ないし2(含む)の整数であり；

U はO、- NR_{16} 、S、 $C(R_{17})_2$ 、または- NSO_2R_{16} であり；

50

ZはC₃-C₁₀シクロアルキル、C₄-C₇環状エーテル、C₄-C₇環状チオエーテル、アリール、またはヘテロアリールであり；

R₁₆は直鎖もしくは分枝C₁-C₇アルキル、直鎖もしくは分枝C₁-C₇モノフルオロアルキル、直鎖もしくは分枝C₁-C₇ポリフルオロアルキル、直鎖もしくは分枝C₂-C₇アルケニル、直鎖もしくは分枝C₂-C₇アルキニル、C₅-C₇シクロアルケニル、-(CH₂)_m-Z、または(CH₂)_q-O-(CH₂)_m-CH₃であり；

qは2ないし4(含む)の整数であり；

Bはアリールまたはヘテロアリールであり；ただし Bがアリールまたはヘテロアリールであれば、イミン結合の窒素原子に対してオルト位にある炭素原子は以下の-F、-Cl、-Br、-I、-CN、メチル、エチルまたはメトキシの1以上でのみ置換されていてもよい}を有する化合物またはその薬学的に許容し得る塩を提供する。

10

【0601】

本発明において「シクロアルキル」とは、以下の1以上で置換されていてもよいC₃-C₇シクロアルキル部分を含む：-F、-NO₂、-CN、直鎖もしくは分枝C₁-C₇アルキル、直鎖もしくは分枝C₁-C₇モノフルオロアルキル、直鎖もしくは分枝C₁-C₇ポリフルオロアルキル、直鎖もしくは分枝C₂-C₇アルケニル、直鎖もしくは分枝C₂-C₇アルキニル、C₃-C₇シクロアルキル、C₃-C₇モノフルオロシクロアルキル、C₃-C₇ポリフルオロシクロアルキル、C₅-C₇シクロアルケニル、-N(R₄)₂、-OR₄、-COR₄、-NCOR₄、-CO₂R₄、CON(R₄)₂または(CH₂)_n-O-(CH₂)_m-CH₃。

【0602】

本発明において「シクロアルケニル」とは、以下の1以上で置換されていてもよいC₅-C₇シクロアルケニルを含む：-F、-Cl、-Br、-I、-NO₂、-CN、直鎖もしくは分枝C₁-C₇アルキル、直鎖もしくは分枝C₁-C₇モノフルオロアルキル、直鎖もしくは分枝C₁-C₇ポリフルオロアルキル、直鎖もしくは分枝C₂-C₇アルケニル、直鎖もしくは分枝C₂-C₇アルキニル、C₃-C₇シクロアルキル、C₃-C₇モノフルオロシクロアルキル、C₃-C₇ポリフルオロシクロアルキル、C₅-C₇シクロアルケニル、-N(R₄)₂、-OR₄、-COR₄、-NCOR₄、-CO₂R₄、CON(R₄)₂または(CH₂)_n-O-(CH₂)_m-CH₃。

20

【0603】

本発明において「ヘテロアリール」とは、1以上の酸素、硫黄または窒素原子を含んでもよい5員および6員不飽和環を含めて用いる。ヘテロアリール基の例としては、限定されるものではないが、フラニル、チエニル、ピロリル、オキサゾリル、チアゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、イソキサゾリル、イソチアゾリル、オキサジアゾリル、トリアゾリル、チアジアゾリル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、およびトリアジニルが挙げられる。

30

【0604】

また、「ヘテロアリール」とは、酸素、硫黄および窒素などの1以上のヘテロ原子を含んでもよい縮合二環式環構造を含めて用いる。このようなヘテロアリール基の例としては、限定されるものではないが、インドリジニル、インドリル、イソインドリル、ベンゾ[b]フラニル、ベンゾ[b]チオフェニル、インダゾリル、ベンジミダゾリル、プリニル、ベンゾキサゾリル、ベンズイソキサゾリル、ベンゾ[b]チアゾリル、イミダゾ[2,1-b]チアゾリル、シンノリニル、キナゾリニル、キノキサリニル、1,8-ナフシリジニル、プテリジニル、キノリニル、イソキノリニル、フタルイミジニルおよび2,1,3-ベンゾチアゾリルが挙げられる。

40

【0605】

「ヘテロアリール」はまた、以下の1以上で置換されていてもよい上記の化学部分も含む：-F、-Cl、-Br、-I、-NO₂、-CN、直鎖もしくは分枝C₁-C₇アルキル、直鎖もしくは分枝C₁-C₇モノフルオロアルキル、直鎖もしくは分枝C₁-C₇ポリフルオロアルキル、直鎖もしくは分枝C₂-C₇アルケニル、直鎖もしくは分枝C₂-C₇アルキニル、C₃-C₇シクロアルキル、C₃-C₇モノフルオロシクロアルキル、C₃-C₇ポリフルオロシクロアルキル、C₅-C₇シクロアルケニル、-N(R₄)₂、-OR₄、-COR₄、-NCOR₄、-CO₂R₄、CON(R₄)₂または(CH₂)_n-O-(CH₂)_m-CH₃。

50

【0606】

「ヘテロアリール」とはさらに、少なくとも1個の窒素原子を含む上記の化学部分のN-オキシドを含む。

【0607】

本発明において「アリール」とは、フェニルまたはナフチルである。「アリール」とはまた、以下の1以上で置換されていてもよいフェニルおよびナフチルも含む：-F、-Cl、-Br、-I、-NO₂、-CN、直鎖もしくは分枝C₁-C₇アルキル、直鎖もしくは分枝C₁-C₇モノフルオロアルキル、直鎖もしくは分枝C₁-C₇ポリフルオロアルキル、直鎖もしくは分枝C₂-C₇アルケニル、直鎖もしくは分枝C₂-C₇アルキニル、C₃-C₇シクロアルキル、C₃-C₇モノフルオロシクロアルキル、C₃-C₇ポリフルオロシクロアルキル、C₅-C₇シクロアルケニル、-N(R₄)₂、-OR₄、SR₄、-OCOR₄、-COR₄、-NCOR₄、-CO₂R₄、CON(R₄)₂または(CH₂)_n-O-(CH₂)_m-CH₃。

10

【0608】

本明細書に記載の化合物のいずれか1つのある実施形態では、化合物は鏡像異性体的およびジアステレオマー的に純粋である。ある実施形態では、化合物は鏡像異性体的またはジアステレオマー的に純粋である。

【0609】

ある実施例では、化合物は純粋なZイミン異性体または純粋なZアルケン異性体である。ある実施形態では、化合物は純粋なEイミン異性体または純粋なEアルケン異性体である。

【0610】

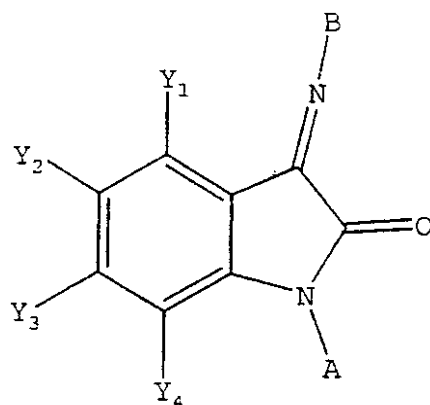
ある実施形態では、化合物は経口投与される。

20

【0611】

薬学的組成物のある実施形態では、化合物は構造：

【化522】



30

【0612】

{式中、Y₁、Y₂、Y₃、およびY₄は各々独立にH；直鎖もしくは分枝C₁-C₇アルキル、-CF₃、F、-Cl、-Br、-I、-OR₄、-N(R₄)₂、または-CON(R₄)₂であり、

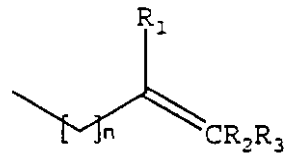
40

ここで、R₄は各々独立に-H；直鎖もしくは分枝C₁-C₇アルキル、-CF₃、またはフェニルであり；

AはA'、直鎖もしくは分枝C₁-C₇アルキル、アリール、ヘテロアリール、アリール(C₁-C₆)アルキルまたはヘテロアリール(C₁-C₆)アルキルであり、

かつ、A'は

【化 5 2 3】



10

【0 6 1 3】

である}

を有する。

【0 6 1 4】

ある実施形態では、Bはヘテロアリールである。

【0 6 1 5】

ある実施形態では、Bはアリールである。

【0 6 1 6】

ある実施態様では、Bはフェニルであり、このフェニルは所望により以下の1以上で置換されていてもよい：-F、-Cl、-Br、-CF₃、直鎖もしくは分枝C₁-C₇アルキル、-N(R₄)₂、-O

20

【0 6 1 7】

ある実施形態では、Aはアリールである。

【0 6 1 8】

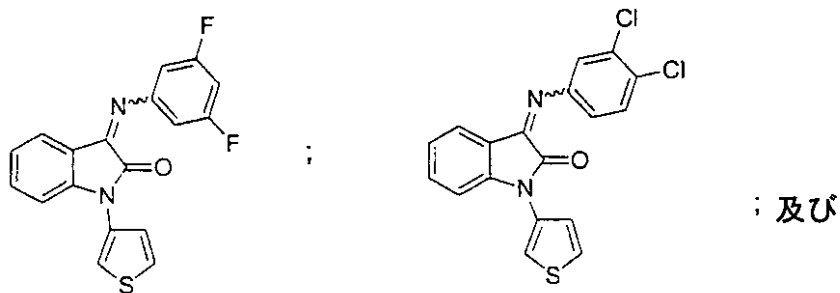
ある実施形態では、Aはヘテロアリールである。

【0 6 1 9】

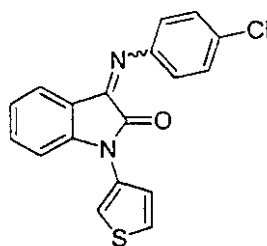
ある実施形態では、化合物は

【化 5 2 4】

30



40



【0 6 2 0】

からなる群より選択される。

50

【0621】

ある実施態様では、BはQ₆である。

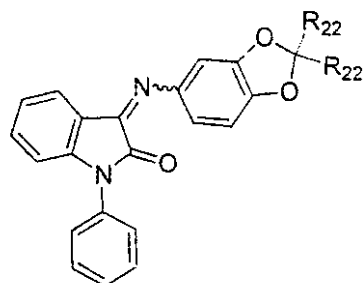
【0622】

ある実施態様では、Aはアリールである。

【0623】

ある実施形態では、化合物は構造

【化525】



10

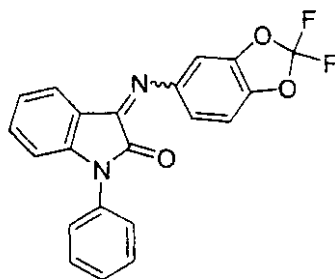
【0624】

を有する。

【0625】

ある実施態様では、化合物は構造

【化526】



30

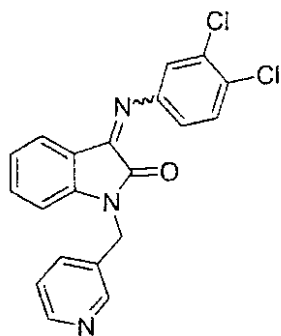
【0626】

を有する。

【0627】

ある実施態様では、化合物は構造

【化 5 2 7】



10

【0 6 2 8】

である。

【0 6 2 9】

ある実施例では、化合物は純粋なZイミン異性体または純粋なZアルケン異性体である。
ある実施形態では、化合物は純粋なEイミン異性体または純粋なEアルケン異性体である。

【0 6 3 0】

本発明は、本明細書に記載のいずれかの化合物および薬学的に許容される担体を治療的に有効量含む薬学的組成物を提供する。

20

【0 6 3 1】

本発明は、本明細書に記載のいずれかの化合物および薬学的に許容される担体を治療的に有効量組み合わせることにより製造される薬学的組成物を提供する。

【0 6 3 2】

本発明は、本明細書に記載のいずれかの化合物および薬学的に許容される担体を治療的に有効量組み合わせることを含む薬学的組成物の製造方法を提供する。

【0 6 3 3】

本発明は、本明細書に記載のいずれかの化合物を、対象のうつ病を治療するために有効な量対象に投与することを含むうつ病を患う対象の治療方法を提供する。

【0 6 3 4】

本発明は、本明細書に記載のいずれかの化合物を、対象不安症を治療するために有効な量対象に投与することを含む不安症を患う対象の治療方法を提供する。

30

【0 6 3 5】

本発明は、本明細書に記載のいずれかの化合物を、対象のうつ病および不安症を治療するために有効な量対象に投与することを含むうつ病および不安症を患う対象の治療方法を提供する。

【0 6 3 6】

本発明は、本明細書に記載されるいずれの化合物の、各々純粋な立体異性体も提供する。かかる立体異性体としては、鏡像異性体、ジアステレオマー、またはEもしくはZアルケンもしくはイミン異性体が挙げられる。また、本発明はラセミ混合物、ジアステレオマー混合物、またはE/Z異性体混合物をはじめとする立体異性体混合物も提供する。立体異性体は純粋形で合成でき(Nogradi, M.; Stereoselective Synthesis, (1987) VCH Editor Ebel, H. and Asymmetric Synthesis, Volumes 3-5, (1983) Academic Press, Editor Morrison, J.), またこれらを結晶化およびクロマトグラフィー法などの種々の方法により分割することもできる(Jaques, J.; Collet, A.; Wilen, S.; Enantiomer, Racemates, and Resolutions, 1981, John Wiley and Sons and Asymmetric Synthesis, Vol. 2, 1983, Academic Press, Editor Morrison, J)。

40

【0 6 3 7】

さらに、本発明の化合物は鏡像異性体、ジアステレオマーとして存在しうる以外に、化合物の異性体または2種類以上の化合物として存在してラセミまたはジアステレオマー混

50

化合物を形成しうる。

【0638】

本発明の化合物は、純度80%が好ましく、純度90%がより好ましく、純度95%が最も好ましい。

【0639】

本発明には、本明細書に記載される化合物全ての薬学的に許容し得る塩および複合体が含まれる。これらの塩を調製するための酸および塩基としては、限定されるものではないが、本明細書に記載される酸および塩基が挙げられる。酸としては、限定されるものではないが、以下の無機酸：塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸およびホウ酸が挙げられる。酸としては、限定されるものではないが、以下の有機酸：酢酸、マロン酸、コハク酸、フマル酸、酒石酸、マレイン酸、クエン酸、メタンスルホン酸、安息香酸、グリコール酸、乳酸およびマンデル酸が挙げられる。塩基としては、限定されるものではないが、アンモニア、メチルアミン、エチルアミン、プロピルアミン、ジメチルアミン、ジエチルアミン、トリメチルアミン、トリエチルアミン、エチレンジアミン、ヒドロキシエチルアミン、モルホリン、ピペラジンおよびグアニジンが挙げられる。本発明は本明細書に記載される化合物全ての水和物および多形体もさらに提供する。

【0640】

本発明は本発明の範囲にある本発明の化合物のプロドラッグも包含する。一般に、かかるプロドラッグin vivoにおいて容易に所望の化合物へと変換できる本発明の化合物の機能的誘導体であると考えられている。よって、本発明において「投与する」とは、具体的に示された化合物または具体的に開示されてはいないが、被験体への投与後in vivoにおいて特定の化合物へと変換する化合物による、記載した種々の病気の治療を包含するものである。好適なプロドラッグ誘導体の選択および製造に関する慣行法については、例えば、Design of Prodrugs, ed. H. Bundgaard, Elsevier, 1985に記載されている。

【0641】

さらに、本発明は本発明の化合物の代謝産物を包含する。代謝産物は本発明の化合物の生物環境への導入によって産生した活性種を包含する。

【0642】

本発明において「結合親和性」とは、放射性リガンド結合によって検出可能な、受容体集団にある結合部位の一方を占有するのに必要な化合物の濃度を説明するものである。結合親和性濃度は K_i 、阻害定数、または K_D 、解離定数として示すことができる。

【0643】

「結合親和性の選択性」とは、ある受容体と別のものを識別する化合物の能力をいう。例えば、受容体Bに対し、受容体Aに選択性を示す化合物は受容体Bを結合するのに必要な濃度より低い濃度で受容体Aを結合する。

【0644】

従って、ある特定受容体「よりも少なくとも10倍高い結合親和性を有するGAL3受容体と結合する」という状態の記述は、GAL3受容体での結合親和性がある特定受容体に対する結合親和性よりも少なくとも10倍大きく、化合物に対する結合親和性測定値(すなわち、 K_i または K_D)が少なくとも10倍低いことを示す。

【0645】

本発明は被験体の鬱病を治療する方法であって、被験体に薬学的に許容し得る担体と治療上有効量のGAL3受容体アンタゴニストを含んでなる組成物を投与することを含み、ここで、

(a) GAL3受容体アンタゴニストはそれがヒトGAL1受容体と結合するのに用いる結合親和性よりも少なくとも10倍高い結合親和性を有するヒトGAL3受容体と結合し；

(b) (1) GAL3受容体アンタゴニストの中枢神経系モノアミノキシダーゼAの活性阻害は10 μ Mの濃度において50%以下であり；さらに

(2) GAL3受容体アンタゴニストの中枢神経系モノアミノキシダーゼBの活性阻害は10 μ Mの濃度において50%以下であり；かつ

10

20

30

40

50

(c)GAL3受容体アンタゴニストはそれが次の輸送体：セロトニン輸送体、ノルエピネフリン輸送体、およびドーパミン輸送体各々と結合するのに用いる結合親和性よりも少なくとも10倍高い結合親和性を有するヒトGAL3受容体と結合する、方法を提供する。

【0646】

本発明は被験体の不安症を治療する方法であって、被験体に薬学的に許容し得る担体と治療上有効量のGAL3受容体アンタゴニストを含んでなる組成物を投与することを含み、ここで、

(a)GAL3受容体アンタゴニストはそれがヒトGAL1受容体と結合するのに用いる結合親和性よりも少なくとも10倍高い結合親和性を有するヒトGAL3受容体と結合し；かつ

10

(b)GAL3受容体アンタゴニストはそれが次の輸送体：セロトニン輸送体、ノルエピネフリン輸送体、およびドーパミン輸送体各々と結合するのに用いる結合親和性よりも少なくとも10倍高い結合親和性を有するヒトGAL3受容体と結合する、方法を提供する。

【0647】

本発明のいくつかの実施形態では、GAL3受容体アンタゴニストはそれがヒトGAL1受容体と結合するのに用いる結合親和性よりも少なくとも30倍高い結合親和性を有するヒトGAL3受容体と結合する。

【0648】

本発明のさらなる実施形態では、GAL3受容体アンタゴニストはそれがヒトGAL1受容体と結合するのに用いる結合親和性よりも少なくとも50倍高い結合親和性を有するヒトGAL3受容体と結合する。

20

【0649】

本発明のもう1つの実施形態では、GAL3受容体アンタゴニストはそれがヒトGAL1受容体と結合するのに用いる結合親和性よりも少なくとも100倍高い結合親和性を有するヒトGAL3受容体と結合する。

【0650】

本発明のさらにもう1つの実施形態では、GAL3受容体アンタゴニストはそれがヒトGAL1受容体と結合するのに用いる結合親和性よりも少なくとも200倍高い結合親和性を有するヒトGAL3受容体と結合する。

30

【0651】

本発明の目的で、「薬学的に許容し得る担体」は本明細書においてすでに定義した。

【0652】

「アンタゴニスト」とは、アゴニストの存在下で受容体と結合してその活性を低下させる化合物をいう。G-タンパク質結合受容体の場合、受容体が発現される細胞または組織内で受容体と結合する好適な二次メッセンジャー系を用いて活性化を測定することができる。限定されるものではないが、周知の二次メッセンジャー系のいくつかの具体例としてアデニル酸シクラーゼ、細胞内カルシウム動態、イオンチャンネル活性化、グアニル酸シクラーゼ、イノシトールリン脂質加水分解、およびMAPキナーゼ活性化がある。これに対し、「アゴニスト」とは、受容体と結合してアゴニストの不在下でのその受容体の活性と比べてその活性を高める化合物をいう。二次メッセンジャーアッセイの実施方法についてはPCT国際公開番号97/46250およびPCT国際公開番号98/15570に記載されており、その内容は引用することにより本明細書の一部とされる。

40

【0653】

受容体がアゴニストの不在下で活性を有する場合(構成的受容体活性)、アンタゴニストはインバースアゴニストまたはアロステリックモジュレーターとして作用し、ニュートラルアンタゴニストとは対照的に、アゴニストとは関係なく受容体シグナル伝達を抑制する(Lutz and Kenakin, 1999)。そのため、「アンタゴニスト化合物」のカテゴリーに1)ニュートラルアンタゴニスト(アゴニスト作用を阻害するが構成的活性には作用しない)；2)インバースアゴニスト(不活性受容体コンホーメーションを安定させることによってア

50

ゴニスト作用ならびに構成的活性を阻害する); および3)アロステリックモジュレーター(アゴニスト作用をある限られた範囲で阻害し、さらにアロステリック調節によって構成的活性も阻害する)を含むと考えられる。アンタゴニストが受容体の異なる三次コンホメーションに対して同じ親和性を必要とするならば、これがニュートラルであり、それゆえ「ゼロ効力」である可能性は比較的低い。そこで、Kenakinは1996年に、「インバースアゴニズムの検出のための感受性試験系の開発により多くの薬剤の再分類が行われることを提示した。これまでに分類された数多くのニュートラルアンタゴニストがインバースアゴニストであることが認められた」(Kenakin, 1996)。実際には、特に、ヒスタミン、5HT_{1A}、5HT_{2C}、カンナビノイド、ドーパミン、カルシトニンおよびヒトホルミルペプチド受容体をはじめとする数多くの受容体に対するインバースアゴニストの存在を助ける公知の薬物に関する研究により現在では明らかとなっている(de Ligt, et al, 2000; Herrick-Davis, et al, 2000; Bakker, et al, 2000)。5HT_{2C}受容体の場合、セルチンドール、クロザピン、オランザピン、ジプラシドン、リスペリドン、ゾテピン、チオスピロン(tiospiron e)、フルペララピン(fluperlapine)およびテニラピン(tenilapine)などの臨床上有効な非定型抗精神病薬が強力なインバース活性を示したが、クロールプロマジン、チオリダジン、スピペロンおよびチオチキセンなどの定型抗精神病薬はニュートラルアンタゴニストとして分類された(Herrick-Davis et al, 2000)。ヒスタミンH₁受容体の場合、治療に使用される抗アレルギー性物質セチリジン、ロラタジンおよびエピナスチンがインバースアゴニストであることが分かった。これらの研究の成果から、構成的活性受容体系で試験するとニュートラルアンタゴニストとしてこれまで考えられていた多くの化合物がインバースアゴニストとして再分類されるという見解がさらに広がる(de Ligt et al, 2000)。

【0654】

請求される本発明の目的では、鬱病の治療に有用なGAL3アンタゴニストはa)GAL3受容体と選択的に結合し、さらにb)ラット強制水泳試験で抗鬱活性を示すものである。さらに、不安症の治療に有用なGAL3アンタゴニストはa)GAL3受容体と選択的に結合し、さらにb)ラット社会的相互作用試験で抗不安活性を示すものである。また、本発明の目的では、鬱病および不安症の治療に有用なGAL3アンタゴニストはa)GAL3受容体と選択的に結合し、b)ラット強制水泳試験で抗鬱活性を示し、およびc)ラット社会的相互作用試験で抗不安活性を示すものである。

【0655】

化合物のヒトGAL3受容体との選択的な結合を調べるため、ヒトおよびラットGAL1およびGAL2受容体の両方をコードするcDNAクローンを使用した。ヒトおよびラットGAL1受容体のクローニングおよびアッセイ方法についてはPCT国際公開番号WO 95/22608に見出され、その内容は引用することにより本明細書の一部とされる。ヒトおよびラットGAL2受容体のクローニングおよびアッセイ方法についてはPCT国際公開番号WO 97/26853に見出され、その内容は引用することにより本明細書の一部とされる。

【0656】

本発明はGAL3アンタゴニストの結合親和性を決定する方法(ここで、GAL3アンタゴニストは「好適な溶媒」に溶かされる)を提供する。「好適な溶媒」とは、1μM未満、好ましくは100nM未満の濃度でヒトGAL3受容体に対するGAL3アンタゴニストの結合親和性の測定を可能にするものを意味する。溶媒の例としては、限定されるものではないが、DMSO、エタノール、N, N-ジメチルアセトアミド、または水が挙げられる。インドロンに好ましい溶媒は3%DMSOである(アッセイでの最終濃度)。ピリミジンに好ましい溶媒は1%エタノール/0.09%ポリプロン酸(polypuronic acid) F-127である(アッセイでの最終濃度)。その他の種類の化合物に好ましい溶媒は最低濃度でGAL3アンタゴニストの結合親和性の測定を可能にする溶媒である。ヒトGAL3受容体の結合アッセイに好適な溶媒を確認決定したら、同じ溶媒をGAL1受容体、セロトニン輸送体、ノルエピネフリン輸送体、およびドーパミン輸送体での結合親和性を決定するアッセイで使用する。中枢神経系モノアミンオキシダーゼ酵素アッセイでは0.4%DMSOの溶媒を使用する。

【0657】

ある実施形態では、上記のGAL3受容体アンタゴニストはそれがヒトGAL1受容体と結合するのに用いる結合親和性よりも少なくとも10倍高い結合親和性を有するヒトGAL2受容体とさらに結合する。

【0658】

もう1つの実施形態では、GAL3受容体アンタゴニストはそれがヒトGAL1受容体と結合するのに用いる結合親和性よりも少なくとも30倍高い結合親和性を有するヒトGAL2受容体とさらに結合する。

【0659】

さらにもう1つの実施形態では、GAL3受容体アンタゴニストはそれがヒトGAL1受容体と結合するのに用いる結合親和性よりも少なくとも50倍高い結合親和性を有するヒトGAL2受容体とさらに結合する。

10

【0660】

いくつかの実施形態では、GAL3受容体アンタゴニストはそれがヒトGAL1受容体と結合するのに用いる結合親和性よりも少なくとも100倍高い結合親和性を有するヒトGAL2受容体とさらに結合する。

【0661】

さらなる実施形態では、GAL3受容体アンタゴニストはそれがヒトGAL1受容体と結合するのに用いる結合親和性よりも少なくとも200倍高い結合親和性を有するヒトGAL2受容体とさらに結合する。

【0662】

20

もう1つの実施形態では、受容体アンタゴニストはそれがヒト5HT_{1B}、ヒト5HT_{1D}、ヒト5HT_{1E}、ヒト5HT_{1F}、ヒト5HT_{2A}、ラット5HT_{2C}、ヒト5HT₆およびヒト5HT₇受容体各々と結合するのに用いる結合親和性よりも少なくとも10倍高い結合親和性を有するヒトGAL3受容体とも結合する。

【0663】

さらにもう1つの実施形態では、受容体アンタゴニストはそれがヒトヒスタミンH₁受容体と結合するのに用いる結合親和性よりも少なくとも10倍高い結合親和性を有するヒトGAL3受容体とも結合する。

【0664】

さらにもう1つの実施形態では、受容体アンタゴニストはそれがヒトドーパミンD₁、D₂、D₃、D₄およびD₅受容体と結合するのに用いる結合親和性よりも少なくとも10倍高い結合親和性を有するヒトGAL3受容体とも結合する。

30

【0665】

さらなる実施形態では、受容体アンタゴニストはそれがヒト α_{1A} アドレナリン受容体、ヒト α_{1B} アドレナリン受容体、およびヒト α_{1D} アドレナリン受容体と結合するのに用いる結合親和性よりも少なくとも10倍高い結合親和性を有するヒトGAL3受容体とも結合する。

【0666】

もう1つの実施形態では、受容体アンタゴニストはそれがヒト α_{2A} アドレナリン受容体、ヒト α_{2B} アドレナリン受容体、およびヒト α_{2C} アドレナリン受容体と結合するのに用いる結合親和性よりも少なくとも10倍高い結合親和性を有するヒトGAL3受容体とも結合する。

40

【0667】

ある実施形態では、GAL3受容体アンタゴニストはそれがヒト5HT₄受容体と結合するのに用いる結合親和性よりも少なくとも10倍高い結合親和性を有するヒトGAL3受容体とも結合する。

【0668】

さらなる実施形態では、GAL3受容体アンタゴニストはそれがヒト5HT_{1A}受容体と結合するのに用いる結合親和性よりも少なくとも10倍高い結合親和性を有するヒトGAL3受容体とも結合する。

【0669】

50

いくつかの実施形態では、受容体アンタゴニストの中枢神経系モノアミンオキシダーゼAの活性阻害は30%以下である。さらなる実施形態では、受容体アンタゴニストの中枢神経系モノアミンオキシダーゼBの活性阻害は30%以下である。もう1つの実施形態では、受容体アンタゴニストの中枢神経系モノアミンオキシダーゼAの活性阻害は15%以下である。さらにもう1つの実施形態では、受容体アンタゴニストの中枢神経系モノアミンオキシダーゼBの活性阻害は15%以下である。さらに別の実施形態では、受容体アンタゴニストの中枢神経系モノアミンオキシダーゼAおよび／または中枢神経系モノアミンオキシダーゼBの活性阻害は10%以下である。

【0670】

化合物の異なる受容体での結合特性を、目的の受容体を選択的に発現する細胞系培養物を用いて確認した。細胞系は本明細書、以下の試験の詳細においてさらに記載するように、cDNAクローンまたはゲノムDNAクローンもしくは受容体をコードするゲノムDNAおよびcDNAの両方を含有する構築物をトランスフェクトすることにより調製した。さらに、化合物の異なる輸送体および酵素での結合反応を、本明細書、以下の試験の詳細においてさらに記載するように、組織調製物および特定のアッセイを用いて確認した。

【0671】

本発明に関し、本明細書において記載する安定的にトランスフェクトした細胞系のような多数の受容体クローンは特許手続上の微生物の寄託の国際的承認に関するブダペスト条約に基づき、さらにその範囲内で作製されたものであり、American Type Culture Collection(10801 University Blvd., Manassas, Virginia 20110-2209)で作製される。具体的には、これらの寄託物には次のようにATCC受託番号が付けられている：

10

20

【表 A】

ATCC 寄託物:			
名称	受容体	ATCC 受託番号	寄託日
	ヒト GAL1	CRL-1650	
(CHO)hGalR2-264	ヒト GAL2	CRL 12379	07/22/1997
L-hGalR3-228	ヒト GAL3	CRL-12373	07/01/1997
5HT1A-3	ヒト 5-HT _{1A}	CRL 11889	05/11/1995
Ltk-11	ヒト 5-HT _{1B} (以前はヒト 5-HT1D2)	CRL 10422	04/17/1990
Ltk-8-30-84	ヒト 5-HT _{1D} (以前はヒト 5-HT1D1)	CRL 10421	04/17/1990
5HT _{1E} -7	ヒト 5-HT _{1E}	CRL 10913	11/06/1991
L-5-HT _{1F}	ヒト 5-HT _{1F}	CRL 10957	12/27/1991
L-NGC-5HT ₂	ヒト 5-HT _{2A} (以前はヒト 5-HT2)	CRL 10287	10/31/1989
pSr-1c	ラット 5-HT _{2C} (以前はラット SHT1C)	67636	
pBluescript-hS10	ヒト 5-HT ₄	75392	12/22/1992
L-5HT-4B	ヒト 5-HT ₇ (以前はヒト 5-HT4B)	CRL 11166	10/20/1992
L- α _{1C}	ヒト α _{1A} (以前はヒト α 1C)	CRL11140	09/25/1992
L- α _{1B}	ヒト α _{1B}	CRL11139	09/25/1992
L- α _{1A}	ヒト α _{1D} (以前は hum α 1A)	CRL11138	09/25/1992
L- α _{2A}	ヒト α _{2A}	CRL11180	11/06/1992
L-NGC- α _{2E}	ヒト α _{2B}	CRL10275	10/25/1989
L- α _{2C}	ヒト α _{2C}	CRL11181	11/06/1992
pDopD ₁ -GL-30	ヒト D ₅ (以前は hum D1 β)	40839	07/10/1990
pCEXV-H ₁	ヒト H ₁	75346	11/06/1992

・ IUPHARのセロトニン受容体命名法により、「5-HT_{1C}」、「5-HT_{1D1}」、「5-HT_{1D2}」、「5-HT_{4B}」、および「5-HT₂」受容体を、各々「5-HT_{2C}」、「5-HT_{1D}」、「5-HT_{1B}」、「5-HT₇」、および「5-HT_{2A}」受容体と新たに命名した。

【0672】

・「ヒト α_{1C} 」、「ヒト α_{1A} 」、および「ヒト $D_{1\beta}$ 」を、各々「ヒト α_{1A} 」、「ヒト α_{1D} 」、および「ヒト D_5 」と新たに命名した。

【0673】

次に並べた受容体はNational Center for Biotechnology(Bethesda, MD)により管理されるGenBank DNAデータベースに寄託されている。

【表B】

GENBANK 寄託物		
名称	受容体	GENBANK 番号
D-1 受容体のヒト mRNA	ヒト D_1 (以前はヒト $D_{1\alpha}$)	X58987
ヒトドーパミン D2 受容体(DRD2)mRNA 完全 cds	ヒト D_2	M29066
ドーパミン D3 受容体の ラット mRNA	ラット D_3	X53944
ホモサピエンス ドーパミン D4 受容体 (DRD4)遺伝子(D4.4) 配列	ヒト D_4	L12397

* 「ヒト $D_{1\alpha}$ 」受容体を「ヒト D_1 」受容体と新たに命名した。

【0674】

本発明は、治療上有効量の本発明の化合物と薬学的に許容し得る担体とを含んでなる医薬組成物をさらに提供する。1つの実施形態では、化合物の量が約0.01mg～約800mgの量である。もう1つの実施形態では、化合物の量が約0.01mg～約500mgの量である。もう1つの実施形態では、化合物の量が約0.01mg～約250mgの量である。もう1つの実施形態では、化合物の量が約0.1mg～約60mgの量である。もう1つの実施形態では、化合物の量が約1mg～約20mgの量である。さらなる実施形態では、担体が液体であり、かつ組成物が液剤である。もう1つの実施形態では、担体が固体であり、かつ組成物が散剤または錠剤である。さらなる実施形態では、担体がゲルであり、かつ組成物がカプセル剤または坐剤である。

【0675】

本発明は、治療上有効量の本発明の化合物と薬学的に許容し得る担体とを組み合わせ製造した医薬組成物を提供する。

【0676】

本発明は、治療上有効量の本発明の化合物と薬学的に許容し得る担体とを組み合わせ含んでなる医薬組成物の製造法を提供する。

【0677】

本発明において「治療上有効量」とは、ある疾患(この疾患に対して化合物が効果的である)を患う被験体に投与した場合に、その疾患の軽減、緩解、または回復をもたらす化合物の量である。本願において「被験体」とは、脊椎動物、哺乳類、またはヒトである。

【0678】

本発明は鬱病を患う被験体を治療する方法であって、被験体に被験体の鬱病を治療するのに有効な、本発明により提供される化合物のある量を投与することを含んでなる方法を提供する。また、本発明は不安症を患う被験体を治療する方法であって、被験体に被験体の不安症を治療するのに有効な、本発明により提供される化合物のある量を投与することを含んでなる方法も提供する。さらに、本発明は鬱病および不安症を患う被験体を治療する方法であって、被験体に被験体の鬱病および不安症を治療するのに有効な、本発明に記載の化合物のある量を投与することを含んでなる方法も提供する。

【0679】

本発明は異常を治療する医薬組成物を製造するための本明細書において開示された化合物の使用を提供する。また、本発明はヒトGAL3受容体の活性を低下させることにより緩和される異常を治療する医薬組成物を製造するための化合物の使用も提供する。1つの実施形態では、異常が鬱病である。1つの実施形態では、異常が不安症である。1つの実施形態では、異常が鬱病および不安症である。

【0680】

1つの実施形態では、化合物がGAL3受容体アンタゴニスト

(ここで、

(a)GAL3受容体アンタゴニストはそれがヒトGAL1受容体と結合するのに用いる結合親和性よりも少なくとも10倍高い結合親和性を有するヒトGAL3受容体と結合し;

(b)(1)GAL3受容体アンタゴニストの中枢神経系モノアミノキシダーゼAの活性阻害は10 μ Mの濃度において50%以下であり; さらに

(2)GAL3受容体アンタゴニストの中枢神経系モノアミノキシダーゼBの活性阻害は10 μ Mの濃度において50%以下であり; かつ

(c)GAL3受容体アンタゴニストはそれが次の輸送体: セロトニン輸送体、ノルエピネフリン輸送体、およびドーパミン輸送体各々と結合するのに用いる結合親和性よりも少なくとも10倍高い結合親和性を有するヒトGAL3受容体と結合する)である。

【0681】

1つの実施形態では、化合物がGAL3受容体アンタゴニスト

(ここで、

(a)GAL3受容体アンタゴニストはそれがヒトGAL1受容体と結合するのに用いる結合親和性よりも少なくとも10倍高い結合親和性を有するヒトGAL3受容体と結合し; かつ

(b)GAL3受容体アンタゴニストはそれが次の輸送体: セロトニン輸送体、ノルエピネフリン輸送体、およびドーパミン輸送体各々と結合するのに用いる結合親和性よりも少なくとも10倍高い結合親和性を有するヒトGAL3受容体と結合する)である。

【0682】

本発明において「薬学的に許容し得る担体」とは、医薬組成物の製造に有用な当業者に公知の医薬担体である。米国健康福祉省食品医薬品局(the Food and Drug Administration of the United States Department of Health and Human Services)より、1997年10月24日付けで「Q3C 不純物に関するガイドライン: 残留溶媒」と称される指針が公式発表された。

【0683】

この指針では、医薬品の残留溶媒は被験体の安全性のために許容量にすることを勧告し、製剤原料および投与形の製造では毒性の少ない溶媒の使用を勧告している。指針リスト「クラス1の溶媒」の表1。さらに、指針では製剤原料、賦形剤、または製剤の製造では妥当性がない限り、クラス1の溶媒の使用は避けるべきであると述べられている。指針ではさらに可能性を秘めた副作用から被験体を守るためにクラス2の溶媒を規制すべきであると述べられている。指針では次の溶媒: ベンゼン、四塩化炭素、1,2-ジクロロエタン、1,1-ジクロロエテン、および1,1,1-トリクロロエタンをクラス1の溶媒と規定した。指針では次の溶媒: アセトニトリル、クロロベンゼン、クロロホルム、シクロヘキサン、1,2-ジクロロエテン、ジクロロメタン、1,2-ジメトキシエタン、N,N-ジメチルアセトアミド、N,N-ジメチルホルムアミド、1,4-ジオキサン、2-エトキシエタノール、エチレングリコール、ホルムアミド、ヘキサン、メタノール、2-メトキシエタノール、メチルブチルケトン、メチルシクロヘキサン、N-メチルピロリドン、ニトロメタン、ピリジン、スルホラン、テトラリン、トルエン、1,1,2-トリクロロエテンおよびキシレンをクラス2の溶媒と規定した。本発明において使用する「薬学的に許容し得る担体」にクラス1またはクラス2の溶媒は含まれない。

【0684】

本発明の1つの実施形態では、医薬担体が液体であり、かつ医薬組成物が液剤形態であってよい。もう1つの実施形態では、薬学的に許容し得る担体が固体であり、かつ組成物が散剤または錠剤形態である。さらなる実施形態では、医薬担体がゲルであり、かつ組成物が坐剤またはクリーム剤形態である。さらなる実施形態では、化合物を医薬上許容される経皮パッチの一部として配合してもよい。なおさらなる実施形態では、化合物をスプレー容器または吸入器によって被験体に送達してもよい。

【0685】

固体担体には内因性担体(例えば、栄養素または微量栄養素担体)、香味剤、滑沢剤、可溶化剤、沈殿防止剤、増量剤、流動促進剤、圧縮助剤、結合剤または錠剤崩壊剤としても作用しうる1種以上の物質を含めることができ、それがカプセル化材料であってもよい。散剤では、担体は細粒有効成分との混合した細粒固体である。錠剤では、有効成分が好適な割合で必要な圧縮特性を有する担体と混合され、所望の形状および大きさに成形される。散剤および錠剤は、好ましくは99%までの有効成分を含有している。好適な固体担体としては、例えば、リン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、タルク、糖、ラクトース、デキストリン、デンプン、ゼラチン、セルロース、ポリビニルピロリジン、低融点ワックスおよびイオン交換樹脂が挙げられる。

【0686】

液体担体は液剤、懸濁剤、エマルション剤、シロップ剤、エリキシル剤およびエアゾール組成物の製造に使用される。有効成分を水、有機溶媒、その両方の混合物または医薬上許容される油もしくは脂などの医薬上許容される液体担体に溶かすまたは懸濁することができる。液体担体には可溶化剤、乳化剤、バッファー、防腐剤、甘味剤、香味剤、沈殿防止剤、増粘剤、着色剤、粘度調整剤、安定剤または浸透圧調節剤などのその他の好適な医薬添加剤を含めることができる。経口および非経口投与用液体担体の好適な例としては、水(上記添加剤を一部含有する、例えば、セルロース誘導体、好ましくはナトリウムカルボキシメチルセルロース溶液)、アルコール(一価アルコールおよび多価アルコールなど、例えば、グリコール)およびそれらの誘導体、ならびに油状物質(例えば、分留ココヤシ油および落花生油)が挙げられる。非経口投与では、担体がオレイン酸エチルまたはミリスチン酸イソプロピルなどの油性エステルであってもよい。滅菌液体担体は非経口投与用滅菌液体組成物に有用である。エアゾール組成物用液体担体はハロゲン化炭化水素またはその他の医薬上許容される噴射剤であってもよい。

【0687】

滅菌溶液または懸濁液である液体医薬組成物は、例えば、筋肉、くも膜下、硬膜外、腹腔内または皮下注射により使用できる。滅菌溶液は静脈投与することもできる。化合物は、投与時に滅菌水、生理食塩水、または他の好適な滅菌注射可能材料を用いて溶解または懸濁してもよい滅菌固体組成物として製造しうる。担体は必須材料と不活性結合剤、沈殿防止剤、滑沢剤、香味剤、甘味剤、防腐剤、着色剤、およびコーティング剤を含有するものと考えられる。

【0688】

化合物はその他の溶質または沈殿防止剤(例えば、溶液を等張にするのに十分な生理食塩水またはグルコース)、胆汁酸塩、アラビアゴム、ゼラチン、モノオレイン酸ソルビタン、ポリソルベート80(酸化エチレンを付加重合したソルビトールおよびその無水物のオレイン酸エステル)などを含有する滅菌溶液または懸濁液形態で経口投与できる。

【0689】

また、化合物は液体または固体組成物形態のいずれかで経口投与できる。経口投与に好適な組成物としては、丸剤、カプセル剤、粒剤、錠剤、および散剤などの固体形態、ならびに液剤、シロップ剤、エリキシル剤、および懸濁剤など液体形態が挙げられる。非経口投与に有用な形態としては、滅菌液剤、エマルション剤、および懸濁剤が挙げられる。

【0690】

投与すべき最適量は当業者によって決定され、使用する化合物、調製物の強度、投与様

10

20

30

40

50

式、病状の進行によって変更される。被験体の年齢、体重、性別、食生活、および投与時間などの治療する被験体に応じたさらなる因子によって量を調節する必要性が生じるであろう。

【0691】

本発明は次の実験詳細によってよりよく理解されるべきである。しかしながら、当業者ならば、記載した特定の方法および結果が添付のクレームでさらに十分に記載される本発明の例示にすぎないことが容易に分かるはずである。

【0692】

実験の詳細

I. 化学的化合物の合成

以下の例は、本発明の化合物を製造するための有用な方法を説明することを目的とする。

【0693】

一般的方法：全ての反応をアルゴン雰囲気下で行い、適切な溶剤中の試薬、neatまたは、シリンジおよびカニューレ技術を介して反応槽に移送した。無水溶剤はAldrich Chemical Company より購入し、入荷した状態で使用した。本特許に記載された例は、ACD/Name プログラム (バージョン4.01, Advanced Chemistry Development Inc., トロント, オンタリオ州, M5H2L3, カナダ)を用いて命名した。¹H NMRおよび¹³C NMRスペクトルは、特に注記されない限り、溶剤としてCDCl₃を、かつ内部基準としてテトラメチルシランを用いて、300MHz(GE QE Plus)または400MHz(Bruker Avance)のいずれかで記録した。化学シフト(δ)はppmで表され、カップリング定数(J)はHzで表され、スプリットパターンは次のように記載される：s＝一重鎖；d＝二重鎖；t＝三重鎖；q＝四重鎖；五重鎖；六重鎖；七重鎖；br＝broad；m＝多重鎖；dd＝二重鎖の二重鎖；dt＝三重鎖の二重鎖。元素分析は、Robertson Microlit Laboratories, Inc.により行い、特に指定のない限り、マスマススペクトルは電子スプレーイオン化(ESI, Micromass Platform II)を用いて得られ、MH⁺が報告される。薄膜クロマトグラフィ(TLC)は、シリカゲル60 F₂₅₄をプレコートしたガラスプレート(0.25mm, EM Separations Tech.)上で実施した。分取用TLCは、シリカゲルGF(2mm, Analtech)をプレコートしたガラスシート上で実施した。フラッシュカラムクロマトグラフィは、Merck シリカゲル60(230-400メッシュ)上で実施した。融点(mp)は、Mel-Temp 装置の開口した毛細管中で測定し、修正していない。

【0694】

さらに次の略語を用いる：HOAc, 酢酸；DIPEA, ジイソプロピルエチルアミン；DMF, N, N-ジメチルホルムアミド；EtOAc, 酢酸エチル；MeOH, メタノール；TEA, トリエチルアミン；THF, テトラヒドロフラン；全ての溶剤の割合は、特に指定のない限り、体積／体積で示される。

【0695】

A. ピリミジンを調製するための一般手順

本発明の化合物を、2,4,6-トリクロロピリミジンの3つの塩素原子をアミンに連続的に置き換えることにより調製した。いくつかのアミン(すなわちアニリン)は、2,4,6-トリクロロピリミジンの2-位の塩素と選択的に置換する一方で、他のアミン(例えば、ピペリジン)は、4-または6-位の塩素原子と最初に選択的に置換する((注：4-および6位は化学的に等価である)ことが見出された。いくつかのアミンは2,4,6-トリクロロピリミジンの2-および4-位の双方で非選択的に反応する。また、ピリミジンが4-または6-位でアミン(モノ-またはジ-置換された、または非置換の)に置換される場合、次のアミン(モノ-またはジ-置換された)は、ピリミジンの2-位で置換することが見出された。よって幾つかの異なる手順を用いて、本発明により記載された化合物を得た。以下の手順は、本発明の化合物の製造に有用な、代表的な方法である。

【0696】

手順A：4,6-ジクロロ-N-フェニル-2-ピリミジンアミン：

テトラヒドロフラン(15mL)中の2,4,6-トリクロロピリミジン(5.5g, 30mmol)の溶液を、

テトラヒドロフラン(25mL)中のアニリン(2.8mL, 1 当量)の溶液に滴下添加した。N,N-ジイソプロピルエチルアミン(5.2mL)を添加し、この溶液を室温で一晩攪拌した。溶剤を除去し、粗製物質をシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィにより精製した。このカラムは、ヘキサン中の3%酢酸エチル、続いてヘキサン中の15%酢酸エチルを用いて溶出した。溶出剤を除去し、4,6-ジクロロ-N-フェニル-2-ピリミジンアミン(1.11g, 4.6mmol, 15%, ヘキサン中の3%酢酸エチルにおいて $R_f=0.4$)を得た。

【0697】

手順B: 4,6-ジクロロ-N-(3,4-ジクロロフェニル)-2-ピリミジンアミン:

1,4-ジオキサン(20mL)およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン(10mL)中の2,4,6-トリクロロピリミジン(5.00g)、3,4-ジクロロアニリン(4.45g, 1当量)の溶液を、還流で攪拌しながら3時間加熱した。溶剤を除去し、粗製物質をシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィにより精製した。このカラムはシクロヘキサンから酢酸エチル/シクロヘキサン(1:9)の勾配を用いて溶出した。溶出剤を除去し、4,6-ジクロロ-N-(3,4-ジクロロフェニル)-2-ピリミジンアミン(1.83g, 58%, 酢酸エチル/シクロヘキサン, 2:3)中で $R_f=0.39$)を得た。

10

【0698】

手順C: 6-クロロ-N⁴,N⁴-ジメチル-N²-フェニル-2,4-ピリミジンジアミン:

テトラヒドロフラン中のジメチルアミン(2M, 15mL)を、テトラヒドロフラン(30mL)およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.52mL)中の4,6-ジクロロ-N-フェニル-2-ピリミジンアミン(0.715g, 2.97mmol)の溶液に添加した。得られた混合物を室温で一晩攪拌した。溶剤を除去し、粗製物質をシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィにより精製し、酢酸エチル/ヘキサン(1:9)を用いて溶出した。溶出剤を除去し、6-クロロ-N⁴,N⁴-ジメチル-N²-フェニル-2,4-ピリミジンジアミン(0.592g, 2.39mmol, 80%, $R_f=0.3$)を得た。

20

【0699】

手順D: 2,4-ジクロロ-6-(1-ピペリジニル)ピリミジン:

テトラヒドロフラン(50mL)およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン(3.5g, 27mmol)中の2,4,6-トリクロロピリミジン(5.0g, 27mmol)およびピペリジン(2.3g, 27mmol)の混合物を室温で24時間攪拌した。溶剤を除去し、粗製物質をシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィにより精製した。カラムをヘキサンの勾配を用いて溶出し、酢酸エチル/ヘキサン(1:4)を得た。溶出剤を除去し、2,4-ジクロロ-6-(1-ピペリジニル)ピリミジンを得た(3.67g, 15.8mmol, 59%, 酢酸エチル/ヘキサン, 1:4中で $R_f=0.58$)。

30

【0700】

手順E: 4-クロロ-6-(1-ピペリジニル)-2-{4-[3-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル]-1-ピペラジニル}ピリミジン:

クロロベンゼン(1mL)中の2,4-ジクロロ-6-(1-ピペリジニル)ピリミジン(100mg, 0.43mmol)および1-[3-(トリフルオロメチル)ピリド-2-イル]ピペラジン(119mg, 0.52mmol)の混合物を、密閉したチューブ内で、140℃で24時間加熱した。溶剤を除去し、粗製物質を、ヘキサン/酢酸エチル(9:1)で溶出する分取用TLCにより精製した。4-クロロ-6-(1-ピペリジニル)-2-{4-[3-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル]-1-ピペラジニル}ピリミジンを固体で得た(79mg, 0.19mmol, 44%)。

40

【0701】

手順F: N-(4-メチルフェニル)-6-(1-ピペリジニル)-2-{4-[3(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル]-1-ピペラジニル}-4-ピリミジンアミン:

乾燥トルエン(1mL)中の4-クロロ-6-(1-ピペリジニル)-2-{4-[3-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル]-1-ピペラジニル}ピリミジン(75.0mg, 0.176mmol)、p-トルイジン(23.1mg, 0.216mmol)、1,1'-(ビスジフェニルホスフィノ)-1,1'-ビナフトール(8.4mg)、tris(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)(8.2mg)、およびtert-ブトキシドナトリウム(86.4mg)の混合物を、密閉したチューブ内で90℃で90分加熱した。溶剤を除去し、粗製物質をヘキサン/酢酸エチル(4:1)で溶出する分取用TLCにより精製した。N-(4-メチルフェニル)-6-(1-ピペリジニル)-2-{4-[3(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル]-1-ピペラジニル}

50

-4-ピリミジンアミンを、 $R_f=0.4$ での帯域(band)から固体で得た(59.5mg, 0.119mmol, 68%)。

【0702】

手順G：N²-エチル-N²-[2-(1H-3-インドリル)エチル]-N⁴-(4-メチルフェニル)-6-ピペリジノ-2,4-ピリミジンジアミン：

N-[4-クロロ-6-(1-ピペリジニル)-2-ピリミジニル]-N-エチル-N-[2-(1H-インドール-3-イル)エチル]アミン(33.4mg, 0.087mmol)およびp-トルイジン(47mg, 0.43mmol)の混合物を、ニートのアルゴン下にて160℃で密閉したチューブ内で12時間加熱した。粗製物質をヘキサン／酢酸エチル(4：1)で溶出する分取用TLCにより精製した。N²-エチル-N²-[2-(1H-3-インドリル)エチル]-N⁴-(4-メチルフェニル)-6-ピペリジノ-2,4-ピリミジンジアミンを、 $R_f=0.37$ での帯域から固体で得た(15mg, 0.033mmol, 38%)。

10

【0703】

手順H：2,6-ジクロロ-N,N-ジメチル-4-ピリミジンアミン：

水酸化ナトリウム(0.13g, 0.79mmol)を、乾燥テトラヒドロフラン(5mL)中の2,6-ジクロロ-4-ピリミジンアミン(0.40g, 0.95mmol)の溶液に添加し、10分攪拌し、この時点で気体の発生が止まった。ヨウ化メチル(0.06mL, 0.95mmol)を添加し、得られた溶液を3時間室温で攪拌した。この溶液を、塩化アンモニウム／炭酸アンモニウム水溶液を用いて反応を停止させた。この溶液を、酢酸エチルを用いて抽出し、抽出物を硫酸ナトリウム上で乾燥させた。溶剤を除去し、得られた粗成物をヘキサン／酢酸エチル(2：1)を用いて溶出するシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィで精製した。所望の生成物($R_f=0.55$)を白色の粉末で得た(70mg, 0.36mmol, 46%)。

20

【0704】

手順I：N-エチル-2-(1H-インドール-3-イル)エタンアミン：

工程1．無水酢酸(1.02 g)を、テトラヒドロフラン(5mL)中のトリプタミン(1.60g)の攪拌した溶液に0℃で滴下添加し、次いで室温にまで温度を下げた。2時間後、溶剤を除去し、残渣を酢酸エチル中に取り出した。この溶液を、シリカゲルのプラグを介して濾過し、溶剤を除去してN[2-(1H-インドール-3-イル)エチル]アセチルトリプタミンアセタミド(1.65g, 100%)を得た。

【0705】

工程2．テトラヒドロフラン中の水素化リチウムアルミニウム(1M, 30mL)を、テトラヒドロフラン(10mL)中のN-[2-(1H-インドール-3-イル)エチル]アセチルトリプタミンアセタミド(2.02g)の0℃の攪拌溶液に滴下添加した。次いでこの溶液を一晩加熱した。この溶液を0℃にまで冷却し、水を非常に慎重に滴下添加した。白色の固体を濾過してエーテル／メタノールを用いて濯いだ(9：1, 2×25mL)。溶剤を濾液から除去し、N-エチル-2-(1H-インドール-3-イル)エタンアミンを粘性のある浅黄色の油状物で得た(1.75g, 93%)。

30

【0706】

手順J：4-クロロ-N-[2-(1H-インドール-3-イル)-1-メチルエチル]-6-(1-ピペリジニル)-2-ピリミジンアミン：

クロロベンゼン(1mL)中の2,4-ジクロロ-6-(1-ピペリジニル)ピリミジン(80mg, 0.34mmol)、 α -メチルトリプタミン(59mg, 0.34mmol)、および炭酸カリウム(47mg, 0.34mmol)の混合物を150℃にて密閉したチューブ内で16時間加熱した。溶剤を除去し、粗製物質をシクロヘキサン／酢酸エチル(4：1)で溶出する分取用TLCにより精製した。4-クロロ-N-[2-(1H-インドール-3-イル)-1-メチルエチル]-6-(1-ピペリジニル)-2-ピリミジンアミン($R_f=0.19$)を固体で得た(64.5mg, 51%)。¹H NMR(300MHz, CDCl₃) δ 8.29(br s, 1H), 7.68(br d, 1H, J=7.5), 7.32(d, 1H, J=7.8), 7.16(t, 1H, J=7.8), 7.12(t, 1H, J=7.8), 6.95(d, 1H, J=2.1), 5.87(s, 1H), 4.89(br d, 1H, J=8.1), 4.36(sextet, 1H, J=6.6), 3.58-3.50(m, 4H), 3.07(dd, 1H, J=14.4, 5.1), 2.83(dd, 1H, J=14.1, 7.2), 1.70-1.55(m, 6H), 1.16(d, 3H, J=6.6)。

40

【0707】

手順K：N-(4-メチルフェニル)-2-(1-ピペラジニル)-6-(1-ピペリジニル)-4-ピリミジ

50

ンアミン：

10%パラジウム／木炭上のメタノール中の2-(4-ベンジル-1-ピペラジニル)-N-(4-メチルフェニル)-6-(1-ピペリジニル)-4-ピリミジンアミン(0.40g, 0.90mmol)および蟻酸アンモニウム(0.28g, 4.5mmol)の溶液を70℃で3時間撹拌した。この溶液を冷却し、セライトを通過させた。溶剤を除去し、所望の生成物を固体で得た(0.21g, 0.60mmol, 66%)。

【0708】

手順L：N-(4-メチルフェニル)-2-[4-(3-メチル-2-ピリジニル)-1-ピペラジニル]-6-(1-ピペリジニル)-4-ピリミジンアミン：

乾燥トルエン(4mL)中のN-(4-メチルフェニル)-2-(1-ピペラジニル)-6-(1-ピペリジニル)-4-ピリミジンアミン(100mg, 0.284mmol)、2-ブロモ-3-メチルピリジン(54mg, 0.312mmol)、1,1'-(ビスジフェニルホスフィノ)-1,1'-ビナフトール(13mg)、tris(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)(13mg)、およびtert-ブトキシドナトリウム(136mg)の混合物を、90℃で密閉したチューブ内で2時間加熱した。水を用いて反応を停止させ、この溶液を酢酸エチルを用いて3回抽出した。溶剤を乾燥させ除去した。粗製物質をヘキサン／酢酸エチル(2：1)で溶出する分取用TLCにより精製した。N-(4-メチルフェニル)-2-[4-(3-メチル-2-ピリジニル)-1-ピペラジニル]-6-(1-ピペリジニル)-4-ピリミジンアミンを、 $R_f=0.46$ での帯域から固体で得た(17.1mg, 0.0385mmol, 14%)。

【0709】

手順M：4,6-ジクロロ-2-{4-[3-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル]-1-ピペラジニル}ピリミジンおよび2,4-ジクロロ-6-{4-[3-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル]-1-ピペラジニル}ピリミジン：

テトラヒドロフラン(1mL)中の4-[3-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル]-1-ピペラジニル(127mg, 0.66mmol)、2,4,6-トリクロロピリミジン(100mg, 0.55mmol)およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン(95 μ L)の溶液を、0℃で15分撹拌した。この時点で、出発物質はもはやTLCにより検出できなかった。溶剤を除去し、粗製物質を、酢酸エチル／ヘキサン(1：4)で溶出する分取用TLCにより精製した。2つの帯域を除去して4,6-ジクロロ-2-{4-[3-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル]-1-ピペラジニル}ピリミジン(41.7mg, 0.110mmol, 17%, $R_f=0.41$)、および2,4-ジクロロ-6-{4-[3-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル]-1-ピペラジニル}ピリミジン(162mg, 0.429mmol, 65%, $R_f=0.10$)を得た。

【0710】

手順N：4-{4-[4-クロロ-6-(ジメチルアミノ)-2-ピリミジニル]-1-ピペラジニル}フェノール：

DIPEA(4.535g, 0.0260mol)を、THF(50mL)中の4-N,N-ジメチルアミノ-2,6-ジクロロピリミジン(2.00g, 0.0104mol)および4-(1-ピペラジニル)フェノール(2.23g, 0.0125mol)の撹拌溶液中に、室温でアルゴン下にて添加した。得られた混合物を48時間還流させ、室温にまで冷却し、水(100mL)を用いて反応停止させ、減圧下で濃縮し、粗成物をEtOAc中に再び溶解させた。有機層を分離し、水(2×100mL)、塩水(2×100mL)で洗浄し、EtOAc／ヘキサン(1：9)を用いてシリカ上のカラムクロマトグラフィにより精製し、所望の生成物を得た(2.77g, 80%)。

【0711】

手順O：

THF(2mL)中のp-トルジン(0.2g, 1.87mmol)の溶液を、無水THF(2mL)中のNaH(0.11g, 2.79mmol)の撹拌懸濁液に室温で添加した。得られた混合物を40℃で15分アルゴン下にて加熱し、室温にまで冷却した。THF(25mL)中の6-クロロピリミジン(0.34g, 1.03mmol)を上記化合物に添加し、得られた混合物を還流で15時間加熱した。次いでこの反応混合物を室温にまで冷却し、飽和NH₄Cl(2滴)を用いて反応停止させた。粗成物を減圧下で濃縮し、EtOAc中に再び溶解させた。有機層を分離し、クエン酸水溶液(2×100mL)、水(2×100mL)および塩水(2×100mL)で洗浄した。粗成物をEtOAc／ヘキサン(1：4)を用いるシリカ上のカラムクロマトグラフィにより精製し、所望の生成物を得た(0.23g, 55%)。

【0712】

手順P：2-(4-ベンジル-1-ピペラジニル)-N⁴-(3,4-ジクロロフェニル)-N⁶,N⁶-ジメチル-4,6-ピリミジンジアミン：

tert-ブトキシドカリウム(1.6mmol, 2-メチル 2-プロパノール中に1M)を、ジオキサン(2mL)中のN-[2-(4-ベンジル-1-ピペラジニル)-6-クロロ-4-ピリミジニル]-N,N-ジメチルアミン(0.331g, 0.997mmol)および3,4-ジクロロアニリン(0.178g, 1.10mmol)の溶液に添加した。続いて、tris(ジベンジリジンアセトン)ジパラジウム(40mg, 0.04mmol)および2,2'-bis(ジフェニルホスフィノ)-1,1'-ビナフチル(44mg, 0.070mmol)を添加し、この混合物を7時間110℃で攪拌した。得られた混合物を室温にまで冷却し、減圧下で濃縮した。残渣を飽和NaHCO₃(50mL)を用いて処理し、CH₂Cl₂を用いて抽出した(3×50mL)。有機層を塩水で洗浄し(2×100mL)、Na₂SO₄上で乾燥させ、真空下で濃縮し、ヘキサン/EtOAcを用いる分取用TLCにより精製して所望の生成物を得た(300mg, 65%)。

10

【0713】

手順Q：N-[2-(4-ベンジル-1-ピペラジニル)-6-クロロ-4-ピリミジニル]-N,N-：

DIPEA(5.00g, 40.0mmol)を、m-キシレン(15mL)中のN-(2,6-ジクロロ-4-ピリミジニル)-N,N-ジメチルアミン(5.70g, 29.6mmol)およびベンジルピペラジン(6.00g, 34.0mmol)の溶液に滴下添加した。混合物を一晩130℃で攪拌し、室温にまで冷却し、飽和NaHCO₃(50mL)を用いて処理し、次いでCH₂Cl₂を用いて抽出した(3×50mL)。有機層を塩水で洗浄し(2×100mL)、Na₂SO₄上で乾燥させ、真空下で濃縮した。粗成物を、シリカ上のEtOAc/ヘキサン(1：3)を用いるクロマトグラフィにより精製し、所望の生成物を得た(6.8g, 20mmol, 67%)。

20

【0714】

手順R：N⁴,N⁴-ジメチル-N⁶-(4-メチルフェニル)-N²-(2-フェニルエチル)-2,4,6-ピリミジントリアミン：

THF(10mL)中のN-[4(ジメチルアミノ)-6-(4-トルイジノ)-2-ピリミジニル]-2-フェニルアセタミド(60mg, 0.166mmol)、およびLAH(1mL, THF中に1M)の混合物を3時間還流させた。粗成物を真空下で濃縮し、飽和NaHCO₃(50mL)を用いて処理し、CH₂Cl₂を用いて抽出した(3×50mL)。有機層を塩水で洗浄し(2×100mL)、Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。粗成物を、ヘキサン/EtOAc(1：3)用いる分取用TLCにより精製し、所望の生成物を得た(30mg, 52%)。

【0715】

30

手順S：N-[4-(ジメチルアミノ)-6-(4-トルイジノ)-2-ピリミジニル]-2-フェニルアセタミド：

CH₂Cl₂中のN⁴,N⁴-ジメチル-N⁶-(4-メチルフェニル)-2,4,6-ピリミジントリアミン(122mg, 0.50mmol)、塩化フェニルアセチル(84mg, 0.55mmol)、およびトリエチルアミン(100mg, 1.00mmol)の混合物を室温で16時間攪拌した。粗成物を真空下で濃縮し、飽和NaHCO₃(50mL)を用いて処理し、CH₂Cl₂を用いて抽出した(3×50mL)。有機層を塩水で洗浄し(2×100mL)、Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。粗成物を、ヘキサン/EtOAc(1：3)用いる分取用TLCにより精製し、所望の生成物を得た(60mg, 33%)。

【0716】

手順T：

40

THF(10mL)中のN⁴-(3-メトキシフェニル)-N⁶,N⁶-ジメチル-2-[4-(2-チエニルカルボニル)-1-ピペラジニル]-4,6-ピリミジンジアミン(28mg, 0.06mmol)およびLAH(300 μL 1M, 0.3mmol)の混合物を16時間還流させた。粗成物を真空下で濃縮し、飽和NaHCO₃(50mL)を用いて処理し、EtOAcを用いて抽出した(3×50mL)。有機層を塩水で洗浄し(2×100mL)、Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。粗成物を、ヘキサン/EtOAc(1：3)用いる分取用TLCにより精製し、所望の生成物(20mg, 39%)を得た。

【0717】

手順U：2-[4-(3-メトキシベンジル)-1-ピペラジニル]-N⁴-(3メトキシフェニル)-N⁶,N⁶-ジメチル-4,6-ピリミジンジアミン：

5mLのジオキサン中のN⁴-(3-メトキシフェニル)-N⁶,N⁶-ジメチル-2-(1-ピペラジニル)-4

50

,6-ピリミジンジアミン(36mg, 0.1mmol)、DIPEA(52mg, 0.4mmol)、および1-(クロロメチル)-3-メトキシベンゼン(20mg, 0.13mmol)の溶液を100℃で16時間撹拌した。粗成物を真空下で濃縮し、飽和NaHCO₃(50mL)を用いて処理し、CH₂Cl₂を用いて抽出した(3×50mL)。有機層を塩水で洗浄し(2×100mL)、Na₂SO₄上で乾燥させ、真空下で濃縮した。粗成物を、ヘキサン/EtOAc(1:3)を用いたシリカ上のクロマトグラフィにより精製し、所望の生成物を得た(32mg, 70%)。

【0718】

手順V: 6-クロロ-N⁴-(4-メチルフェニル)-2,4-ピリミジンジアミン:

ジオキサン(2mL)中の4,6-ジクロロ-2-ピリミジンアミン(1.64g, 0.01mol)、p-トルイジン(1.07g, 0.01mol)の混合物を密閉したチューブ内で30分140℃で加熱した。粗成物をNaOH(50mL, 2M)を用いて処理し、CH₂Cl₂を用いて抽出した(3×50mL)。有機層を塩水で洗浄し(2×100mL)、Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。粗成物を、ヘキサン/EtOAc(1:3)を用いたシリカ上のクロマトグラフィにより精製し、所望の生成物を得た(2g, 78%)。

【0719】

手順W: N⁴-(3-メトキシフェニル)-N⁶,N⁶-ジメチル-2-[4-(2-チエニルカルボニル)-1-ピペラジニル]-4,6-ピリミジンジアミン:

DMF(5mL)中の2-チオフェンカルボン酸(15mg, 0.12mmol)、DIPEA(129mg, 1.00mmol)および0-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロリン酸塩(44mg, 0.12mmol)の混合物を室温で30分撹拌した。この混合物にN⁴-(3-メトキシフェニル)-N⁶,N⁶-ジメチル-2-(1-ピペラジニル)-4,6-ピリミジンジアミン(36mg, 0.10mmol)を添加し、室温で16時間撹拌した。粗成物を飽和NaHCO₃(50mL)を用いて処理し、EtOAcを用いて抽出した(3×50mL)。有機層を塩水で洗浄し(2×100mL)、Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。粗成物を、ヘキサン/EtOAc(1:3)を用いたシリカ上のクロマトグラフィにより精製し、所望の生成物を得た(25mg, 57%)。

【0720】

手順X: 2-(4-ベンジル-1-ピペラジニル)-N-(3-メトキシフェニル)-N⁶,N⁶-ジメチル-4,6-ピリミジンジアミン:

メタノール(5mL)および酢酸(0.5mL)の溶液中のN⁴-(3-メトキシフェニル)-N⁶,N⁶-ジメチル-2-(1-ピペラジニル)-4,6-ピリミジンジアミン(36mg, 0.10mmol)およびベンズアルデヒド(11mg, 0.1mmol)の混合物を室温で1時間撹拌した。この溶液にシアノホウ化水素ナトリウム(sodium cyanoborohydride)(7mg, 0.1mmol)を添加し、室温で16時間撹拌した。粗成物を飽和NaHCO₃(50mL)を用いて処理し、EtOAcを用いて抽出した(3×50mL)。有機層を塩水で洗浄し(2×50mL)、Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。粗成物を、ヘキサン/EtOAc(1:3)を用いたシリカ上のクロマトグラフィにより精製し、所望の生成物を得た(8mg, 40%)。

【0721】

手順Y: 2-[4-(4-ブロモフェニル)-1-ピペラジニル]-N⁴-(3-メトキシフェニル)-N⁶,N⁶-ジメチル-4,6-ピリミジンジアミン: N⁴-(3-メトキシフェニル)-N⁶,N⁶-ジメチル-2-(1-ピペラジニル)-4,6-ピリミジンジアミン(36mg, 0.1mmol)、1-ブロモ-4-フルオロベンゼン(20mg, 0.13mmol)の混合物を100℃で1時間加熱した。粗成物をCH₂Cl₂(0.5mL)中に溶解させ、EtOAc中の5%メタノールを用いた分取用により精製し、所望の生成物を得た(20mg, 40%)。

【0722】

手順Z: 2-[4-(2-メトキシベンジル)-1-ピペラジニル]-N⁴,N⁴-ジメチル-N⁶-(4-メチルフェニル)-4,6-ピリミジンジアミン:

1 DMF(1mL)中のN⁴,N⁴-ジメチル-N⁶-(4-メチルフェニル)-2-(1-ピペラジニル)-4,6-ピリミジンジアミン(30mg, 0.086mmol)、1-(クロロメチル)-2-メトキシベンゼン(17mg, 0.1mmol)およびトリエチルアミン(200mg, 2mmol)混合物を、電子レンジにより200℃で12分加熱した。粗成物を飽和NaHCO₃(50mL)を用いて処理し、EtOAcを用いて抽出した(3×50mL)。有機

層を塩水で洗浄し(2×100mL)、Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。粗成物を、ヘキサン/EtOAc(1:3)を用いるシリカ上のクロマトグラフィにより精製し、所望の生成物を得た(10mg, 27%)。

【0723】

手順A A : N⁴-(3-メトキシフェニル)-N⁶,N⁶-ジメチル-2-[4-(2-チエニルカルボニル)-1-ピペラジニル]-4,6-ピリミジンジアミン :

CH₂Cl₂(5mL)中のN⁴-(3-メトキシフェニル)-N⁶,N⁶-ジメチル-2-(1-ピペラジニル)-4,6-ピリミジンジアミン(33mg, 0.1mmol)、2-チオフェンカルボニル塩化物(20mg, 0.14mmol)、およびトリエチルアミン(40mg, 0.4mmol)の溶液を、室温で16時間攪拌した。粗成物を真空下で濃縮し、飽和NaHCO₃(50mL)を用いて処理し、CH₂Cl₂を用いて抽出した(3×50mL)。有機層を塩水で洗浄し(2×100mL)、Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。粗成物を、ヘキサン/EtOAc(1:3)を用いるシリカ上のクロマトグラフィにより精製し、所望の生成物を淡赤色の油状物で得た(35mg, 80%)。

10

【0724】

手順B B : N⁴,N⁴-ジメチル-N⁶-(4-メチルフェニル)-2,4,6-ピリミジントリアミン :

DMF(2mL)中の6-クロロ-N⁴-(4-メチルフェニル)-2,4-ピリミジンジアミン(1.5g, 6.4mmol)、およびN,N-ジメチルアミン塩酸塩(0.56g, 7mmol)およびトリエチルアミン(1.4g, 14mmol)の混合物を170℃で16時間加熱した。生成物を濾過除去し、有機層を飽和NaHCO₃(50mL)を用いて処理し、EtOAcを用いて抽出した(3×50mL)。有機層を塩水で洗浄し(2×100mL)、Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。粗成物を、ヘキサン/EtOAc(1:3)を用いたシリカ上のクロマトグラフィにより精製し、所望の生成物を得た(0.6g, 40%)。

20

【0725】

手順C C : N-(4-メチルフェニル)-2-[4-(1-オキシド-2-ピリジニル)-1-ピペラジニル]-6-(1-ピペリジニル)-4-ピリミジンアミン :

CH₂Cl₂(2mL)中の3-クロロペル安息香酸(450mg, 2.6mmol)、および30% H₂O₂(0.1mL)の溶液を、CH₂Cl₂中のN-(4-メチルフェニル)-6-(1-ピペリジニル)-2-[4-(2-ピリジニル)-1-ピペラジニル]-4-ピリミジンアミン(150mg, 0.300mmol)の溶液に0℃で添加した。得られた混合物を室温にまで徐々に加温し、24時間攪拌し、粗成物を飽和NaHCO₃(50mL)を用いて処理し、EtOAcを用いて抽出した(3×50mL)。合体した有機層を塩水で洗浄し(2×50mL)、Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮し、シリカ上のヘキサン/EtOAc(1:3)を用いるクロマトグラフィにより精製して所望の生成物を得た。

30

商業的に入手可能でなかったピペラジンは、先に記載した方法(Ennis and Ghazal, 1992)に従い合成した。

本発明の化合物を例証する例を以下に示す。上述した手順A～B Bを用い、何らかの変更(modification)は括弧内に言及した。

【0726】

例1 : N²-シクロヘキシル-N²-メチル-N-(4-メチルフェニル)-6-(1-ピペリジニル)-2,4-ピリミジンジアミン : D、G(シクロヘキシルアミンで置換するために)、およびGにより調製。¹H NMR(300MHz, CDCl₃) δ 7.22(d, 2H, J=7.8), 7.12(d, 2H, J=7.8), 5.29(s, 1H), 4.43(br s, 1H), 3.55-3.44(m, 5H), 3.01(s, 3H), 2.33(s, 3H), 2.00-1.05(m, 16H)。

40

【0727】

例2 : N²-シクロヘキシル-N²-(2-メトキシエチル)-N⁴-(4-メチルフェニル)-6-(1-ピペリジニル)-2,4-ピリミジンジアミン : 手順D、J(130℃)、およびF(2時間)により調製。¹H NMR(300MHz, CDCl₃) δ 7.25(d, 2H, J=8.1), 7.10(d, 2H, J=8.1), 6.17(br s, 1H), 5.31(s, 1H), 4.58-4.43(m, 1H), 3.61-3.57(m, 4H), 3.52-3.48(m, 4H), 3.39(s, 3H), 2.31(s, 3H), 1.83-1.75(m, 4H), 1.70-1.50(m, 7H), 1.43-1.37(m, 4H), 1.19-1.05(m, 1H) ; ESI-MS m/z 424(MH⁺)。

【0728】

例3 : N⁴-(4-メチルフェニル)-N-フェニル-6-(1-ピペリジニル)-2,4-ピリミジンジアミ

50

ン：手順A、B(アニリンで置換するために)、およびE(100℃、ピペリジンで置換するために)により調製。¹H NMR(300MHz, CDCl₃) δ 7.58(d, 2H, J=8.7), 7.26(t, 2H, J=7.8), 7.19(d, 2H, J=8.7), 7.15(d, 2H, J=7.8), 6.95(t, 1H, J=7.8), 6.82(br s, 1H), 6.48(br s, 1H), 5.49(s, 1H), 3.56-3.46(m, 4H), 2.34(s, 3H), 1.67-1.52(m, 6H); ESI-MS m/z 360(MH⁺)。

【0729】

例4：N²,N⁴-ジ(4-メチルフェニル)-6-ピペリジノ-2,4-ピリミジンジアミン：手順DおよびG(100℃, 12時間, ピリミジンのC2およびC4でのp-トルジンの置換のために)により調製。¹H NMR(300MHz, CDCl₃) δ 7.47(d, 2H, J=8.3), 7.20(d, 2H, J=7.8), 7.15(d, 2H, J=8.3), 7.10(d, 2H, J=8.3), 6.79(br s, 1H), 6.46(br s, 1H), 5.52(s, 1H), 3.51(t, 4H, J=4.6), 2.36(s, 3H), 2.31(s, 3H), 1.69-1.53(m, 6H); ESI-MS m/z 374(MH⁺)。

10

【0730】

例5：N²-(4-クロロフェニル)-N⁴-(4-メチルフェニル)-6-(1-ピペリジニル)-2,4-ピリミジンジアミン：手順D、G(4-クロロアニリンで置換するために)、およびG(3.5時間)により調製。¹H NMR(300MHz, CDCl₃) δ 8.79(br s, 1H), 7.72(br s, 1H), 7.54(d, 2H, J=8.3), 7.28-7.17(m, 6H), 5.36(s, 1H), 3.61-3.46(m, 4H), 2.36(s, 3H), 1.76-1.53(m, 6H); ESI-MS m/z 393(MH⁺ with ³⁵Cl), 395(MH⁺ with ³⁷Cl)。

【0731】

例6：N²-メチル-N⁴-(4-メチルフェニル)-N²-フェニル-6-(1-ピペリジニル)-2,4-ピリミジンジアミン：手順D、G(140℃, 90分, アニリンで置換するために)、およびG(3.5時間)により調製。¹H NMR(300MHz, CDCl₃) δ 7.42-7.33(m, 4H), 7.18-7.14(重複 t at 7.16 & d at 7.15, 3H), 7.07(d, 2H, J=7.8), 6.25(br s, 1H), 5.41(s, 1H), 3.54(s, 3H), 3.50-3.42(m, 4H), 2.33(s, 3H), 1.68-1.50(m, 6H); ESI-MS m/z 374(MH⁺)。

20

【0732】

例7：N²-メチル-N²,N⁴-ジ(4-メチルフェニル)-6-(1-ピペリジニル)-2,4-ピリミジンジアミン：手順D、G(180℃, 10時間, N-メチル-p-トルイジンで置換するために)、およびG(140℃)により調製。¹H NMR(300MHz, CDCl₃) δ 7.27-7.04(m, 8H), 6.19(br s, 1H), 5.38(s, 1H), 3.52(s, 3H), 3.48-3.41(m, 4H), 2.38(s, 3H), 2.31(s, 3H), 1.67-1.49(m, 6H); ESI-MS m/z 388(MH⁺)。

30

【0733】

例8：N²-[2-(5-メチル-1H-3-インドリル)エチル]-N⁴-(4-メチルフェニル)-6-(1-ピペリジニル)-2,4-ピリミジンジアミン：手順D、J、およびG(160℃, 12時間)により調製。¹H NMR(300MHz, CDCl₃) δ 8.05(br s, 1H), 7.43(s, 1H), 7.23(d, 1H, J=8.4), 7.15(d, 2H, J=8.4), 7.10(d, 2H, J=8.4), 7.00(d, 1H, J=8.4), 6.98(s, 1H), 6.43(br s, 1H), 5.37(s, 1H), 4.86(br t, 1H, J=7.1), 3.70(q, 2H, J=7.1), 3.52-3.43(m, 4H), 3.02(t, 2H, J=7.1), 2.46(s, 3H), 2.32(s, 3H), 1.67-1.49(m, 6H); ESI-MS m/z 441(MH⁺)。

【0734】

例9：N²-[2-(5-メトキシ-1H-3-インドリル)エチル]-N⁴-(4-メチルフェニル)-6-(1-ピペリジニル)-2,4-ピリミジンジアミン：手順D、E(160℃, 36時間)、およびGにより調製。¹H NMR(300MHz, CDCl₃) δ 8.00(br s, 1H), 7.15(d, 2H, J=8.4), 7.12(d, 2H, J=8.4), 7.08-7.04(m, 3H), 6.85(dd, 1H, J=8.8, 2.6), 6.48(br s, 1H), 5.36(s, 1H), 4.96(br s, 1H), 3.85(s, 3), 3.72-3.67(m, 2H), 3.553.45(m, 4H), 3.02(t, 2H, J=6.9), 2.32(s, 3H), 1.68-1.49(m, 6H); ESI-MS m/z 457(MH⁺)。

40

【0735】

例10：N²-[2-(1H-3-インドリル)エチル]-N⁴-(4-メチルフェニル)-6-(1-ピペリジニル)-2,4-ピリミジンジアミン：手順D、E(100℃)、およびG(150℃)により調製。¹H-NMR(300 MHz, CDCl₃) δ 8.34(br s, 1H), 7.63(d, 1H, J=7.8), 7.31(d, 1H, J=7.8), 7.23-7.09(m, 6H), 6.94(s, 1H), 6.60(br s, 1H), 5.36(s, 1H), 4.95(t, 1H, J=6.3), 3.68(dt

50

, 2H, J=6.3, 6.9), 3.48-3.44(m, 4H), 3.01(t, 2H, J=6.9), 2.31(s, 3H), 1.65-1.48(m, 6H); ESI-MS m/z 427(MH⁺)。

【0736】

例11: N²-[2-(1H-3-インドリル)エチル]-N^z-メチル-N⁴-(4-メチルフェニル)-6-(1-ピペリジニル)-2,4-ピリミジンジアミン: 手順D、E (160℃, 4時間)、およびF (12時間)により調製。¹H NMR(300MHz, CDCl₃) δ 8.02(br s, 1H), 7.71(d, 1H, J=7.8), 7.36(d, 1H, J=7.8), 7.22(d, 2H, J=7.8), 7.20(t, 1H, J=7.8), 7.17-7.09(m, 3H), 7.03(s, 1H), 6.40(br s, 1H), 5.35(s, 1H), 3.91(t, 2H, J=7.8), 3.56-3.46(m, 4H), 3.16(s, 3H), 3.09(t, 2H, J=7.8), 2.33(s, 3H), 1.70-1.52(m, 6H); ESI-MS m/z 441(MH⁺)。

【0737】

例12: N²-[2-(1H-インドール-3-イル)エチル]-N²-メチル-N⁴-フェネチル-6-(1-ピペリジニル)-2,4-ピリミジンジアミン: D、E (160℃, 12時間)、およびGにより調製。¹H NMR(300MHz, CDCl₃) δ 8.00(br s, 1H), 7.71(d, 1H, J=7.8), 7.34(t, 2H, J=7.8), 7.24-7.15(m, 5H), 7.08(t, 1H, J=7.8), 6.98(s, 1H), 4.95(s, 1H), 4.39(br s, 1H), 3.88(t, 2H, J=7.8), 3.57-3.48(m, 6H), 3.12(s, 3H), 3.05(t, 2H, J=7.8), 2.89(t, 2H, J=7.8), 1.68-1.53(m, 6H); ESI-MS m/z 455(MH⁺)。

【0738】

例13: N²-[2-(1H-インドール-3-イル)エチル]-N²-メチル-N⁴-(2-ナフチル)-6-(1-ピペリジニル)-2,4-ピリミジンジアミン: 手順D、E (160℃, 12時間, N-メチルトリプタミンで置換するために)、およびE (160℃, 12時間)により調製。¹H NMR(300MHz, CDCl₃) δ 7.95(br s, 1H), 7.92(s, 1H), 7.78-7.75(m, 3H), 7.72(d, 1H, J=8.1), 7.46-7.41(m, 2H), 7.37(d, 2H, J=8.4), 7.20(t, 1H, J=7.8), 7.11(t, 1H, J=7.8), 7.01(s, 1H), 6.42(br s, 1H), 5.45(s, 1H), 3.95(t, 2H, J=7.8), 3.56-3.49(m, 4H), 3.19(s, 3H), 3.11(t, 2H, J=7.8), 1.62-1.59(m, 6H); ESI-MS m/z 477(MH⁺)。

【0739】

例14: N⁴-(3-フルオロフェニル)-N²-[2-(1H-インドール-3-イル)エチル]-N²-メチル-6-(1-ピペリジニル)-2,4-ピリミジンジアミン: 手順D、E (160℃, 12時間, N-メチルトリプタミンで置換するために)、およびGにより調製。¹H NMR(300MHz, CDCl₃) δ 7.97(br s, 1H), 7.71(d, 1H, J=7.8), 7.41(dt, 1H, J=9.5, 1.0), 7.34(d, 1H, J=7.8), 7.22-7.06(m, 4H), 7.02-7.00(s at 7.02 & d at 7.01 重複, 2H), 7.01(s, 1H), 6.33(br s, 1H), 5.34(s, 1H), 3.90(t, 2H, J=7.8), 3.58-3.50(m, 4H), 3.16(s, 3H), 3.08(t, 2H, J=7.8), 1.70-1.54(m, 6H); ESI-MS m/z 445(MH⁺)。

【0740】

例15: N⁴-(3,4-ジフルオロフェニル)-N²-[2-(1H-インドール-3-イル)エチル]-N²-メチル-6-(1-ピペリジニル)-2,4-ピリミジンジアミン: 手順D、E (160℃, 12時間, N-メチルトリプタミンで置換するために)、およびGにより調製。¹H NMR(300MHz, CDCl₃) δ 7.99(br s, 1H), 7.68(d, 1H, J=7.8), 7.51(ddd, 1H, J=9.5, 7.8, 2.3), 7.35(d, 1H, J=7.8), 7.19(t, 1H, J=7.8), 7.11(t, 1H, J=7.8), 7.07-6.90(m, 3H), 7.01(s, 1H), 6.22(br s, 1H), 5.23(s, 1H), 3.89(t, 2H, J=7.8), 3.57-3.49(m, 4H), 3.15(s, 3H), 3.07(t, 2H, J=7.8), 1.68-1.53(m, 6H); ESI-MS m/z 463(MH⁺)。

【0741】

例16: N⁴-(3-クロロ-4-メチルフェニル)-N²-[2-(1H-インドール-3-イル)エチル]-N²-メチル-6-(1-ピペリジニル)-2,4-ピリミジンジアミン: 手順D、E (160℃, 12時間, N-メチルトリプタミンで置換するために)、およびGにより調製。¹H NMR(300MHz, CDCl₃) δ 7.96(br s, 1H), 7.69(d, 1H, J=7.5), 7.51(s, 1H), 7.36(d, 1H, J=7.8), 7.19(t, 1H, J=7.8), 7.14-7.06(m, 3H), 7.01(s, 1H), 6.18(br s, 1H), 5.29(s, 1H), 3.89(t, 2H, J=7.8), 3.53-3.48(m, 4H), 3.13(s, 3H), 3.07(t, 2H, J=7.8), 2.31(s, 3H), 1.70-1.55(m, 6H); ESI-MS m/z 475(MH⁺)。

【0742】

例17: N²-[2-(1H-インドール-3-イル)エチル]-N-(3-メトキシフェニル)-N²-メチル-6-(1

10

20

30

40

50

-ピペリジニル)-2,4-ピリミジンジアミン：手順D、E (160℃, 12時間, N-メチルトリプタミンで置換するために)、およびGにより調製。¹H NMR(300MHz, CDCl₃) δ 8.02(br s, 1H), 7.71(d, 1H, J=7.8), 7.34(d, 1H, J=8.3), 7.25-7.04(m, 4H), 7.01(s, 1H), 6.89(d, 1H, J=7.8), 6.57(dd, 1H, J=8.3, 2.4), 6.30(br s, 1H), 5.42(s, 1H), 3.91(t, 2H, J=7.7), 3.76(s, 3H), 3.57-3.49(m, 4H), 3.16(s, 3H), 3.08(t, 2H, J=7.7), 1.70-1.53(m, 6H) ; ESI-MS m/z 457(MH⁺)。

【0743】

例18：N²-エチル-N²-[2-(1H-インドール-3-イル)エチル]-N⁴-(4-メチルフェニル)-6-(1-ピペリジニル)-2,4-ピリミジンジアミン：手順D、E (160℃, 12時間, N-エチルトリプタミンで置換するために)、およびGにより調製。¹H NMR(300MHz, CDCl₃) δ 7.97(br s, 1H), 7.71(d, 1H, J=7.8), 7.35(d, 1H, J=7.8), 7.25-7.16(重複：d at 7.23& t at 7.22, 3H), 7.14(t, 1H, J=7.8), 7.08(d, 2H, J=7.8), 7.02(s, 1H), 6.19(br s, 1H), 5.34(s, 1H), 3.82(t, 2H, J=7.9), 3.61(q, 2H, J=7.1), 3.55-3.45(m, 4H), 3.08(t, 2H, J=7.9), 2.30(s, 6H), 1.68-1.50(m, 6H), 1.18(t, 3H, J=7.1) ; ESI-MS m/z 455(MH⁺)。

10

【0744】

例19：N²-[2-(1H-インドール-3-イル)エチル]-N²-(2メトキシエチル)-N⁴-(4-メチルフェニル)-6-(1-ピペリジニル)-2,4-ピリミジンジアミン：手順D、E (160℃, 12時間, N-メトキシエチルトリプタミンで置換するために)、およびGにより調製。¹H NMR(300MHz, CDCl₃) δ 7.96(br s, 1H), 7.72(d, 1H, J=7.5), 7.35(d, 1H, J=7.8), 7.27-7.07(m, 6H), 7.02(s, 1H), 6.19(br s, 1H), 5.35(s, 1H), 3.88(dd, 2H, J=9.9, 5.4), 3.74(t, 2H, J=6.0), 3.60(dd, 2H, J=10.5, 4.8), 3.57-3.46(m, 4H), 3.34(s, 3H), 3.12-3.07(m, 2H), 2.32(s, 6H), 1.70-1.58(m, 6H) ; ESI-MS m/z 485(MH⁺)。

20

【0745】

例20：N²-[2-(1H-3-インドリル)-1-メチルエチル]-N⁴-(4-メチルフェニル)-6-(1-ピペリジニル)-2,4-ピリミジンジアミン：D、J、およびGにより調製。¹H NMR(300MHz, CDCl₃) δ 8.10(br s, 1H), 7.70(d, 1H, J=7.8), 7.36(d, 1H, J=8.1), 7.19-6.98(m, 7H), 6.60(br s, 1H), 5.35(s, 1H), 4.89(br s, 1H), 4.44-4.36(m, 1H), 3.55-3.45(m, 4H), 3.14(dd 1H, J=14.1, 5.1), 2.84(dd, 1H, J=14.1, 7.5), 2.33(s, 3H), 1.62-1.50(m, 6H), 1.18(d, 3H, J=6.6) ; ESI-MS m/z 441(MH⁺)。

30

【0746】

例21：N-[2-(1H-インドール-3-イル)-1-メチルエチル]-N²-メチル-N⁴-(4-メチルフェニル)-6-(1-ピペリジニル)-2,4-ピリミジンジアミン：手順D、E (160℃, 12時間, N, α-ジメチルトリプタミンで置換するために)、およびGにより調製。¹H NMR(300MHz, CDCl₃) δ 7.92(br s, 1H) 7.73(d, 1H, J=7.8), 7.34(d, 1H, J=7.8), 7.19-7.09(m, 6H), 7.03(s, 1H), 6.17(br s, 1H), 5.34(s, 1H), 3.51-3.44(m, 5H), 3.11-3.05(m, 1H), 3.02(s, 2H), 2.90(dd, 1H, J=14.7, 7.5), 2.32(s, 3H), 1.65-1.49(m, 6H), 1.18(d, 3H, J=6.6) ; ESI-MS m/z 455(MH⁺)。

【0747】

例22：N²-メチル-N⁴-(4-メチルフェニル)-N²-フェネチル-6-(1-ピペリジニル)-2,4-ピリミジンジアミン：手順D、E (160℃, 12時間, ピリミジンのC2において置換するために)、およびGにより調製。ESI-MS m/z 402(MH⁺)。

40

【0748】

例23：2-(4-ベンジル-1-ピペラジニル)-N-(4-メチルフェニル)-6-(1-ピペリジニル)-4-ピリミジンジアミン：手順D、I (140℃, 一晚, N-ベンジルピペラジンで置換するために)、およびF (2時間)により調製。¹H NMR(300MHz, CDCl₃) δ 7.38-7.26(m, 5H) 7.18(d, 1H, J=7.8), 7.12(d, 1H, J=7.8), 6.18(br s, 1H), 5.34(s, 1H), 3.93-3.87(m, 4H), 3.77(t, 4H, J=5.0), 3.55(s, 2H), 3.48-3.42(m, 4H), 2.49(t, 4H, J=5.0), 2.31(s, 3H), 1.66-1.49(m, 6H) ; ESI-MS m/z 443(MH⁺)。

【0749】

50

例24：N-(4-メチルフェニル)-2-(4-フェニル-1ピペリジニル)-6-(1-ピペリジニル)-4-ピリミジンアミン：手順D、E(16時間、4-フェニルピペリジンで置換するために)、およびF(1時間)により調製。¹H NMR(300MHz, CDCl₃) δ 7.34-7.24(m, 5H), 7.19(d, 2H, J=7.8), 7.12(d, 2H, J=7.8), 6.22(br s, 1H), 5.36(s, 1H), 4.89(d 細かい(fine)スプリットあり, 2H, J=13.0), 3.52-3.42(m, 4H), 2.86(dt, 2H, J=1.0, 13.0), 2.73(tt, 1H, J=11.6, 1.5), 2.32(s, 3H), 1.89(d 細かいスプリットあり, 2H, J=12.0), 1.74(ddd, 2H, J=13.0, 12.0, 1.5), 1.67-1.52(m, 6H); ESI-MS m/z 428(MH⁺)。

【0750】

例25：N-(4-メチルフェニル)-2-(4-フェニルピペラジニル)-6-(1-ピペリジニル)-4-ピリミジンアミン：手順D、Gにより調製(180℃, 2.5時間, N-フェニルピペラジンで置換するために)、およびG(140℃, 一晚)により調製。¹H NMR(300MHz, CDCl₃) δ 7.28(t, 2H, J=7.8), 7.19(d, 2H, J=7.8), 7.13(d, 2H, J=7.8), 6.99(d, 2H, J=7.8), 6.89(t, 1H, J=7.8), 6.23(br s, 1H), 5.38(s, 1H), 3.91(t, 2H, J=4.6), 3.54-3.44(m, 4H), 3.23(t, 2H, J=4.6), 2.34(s, 3H), 1.71-1.51(m, 6H); ESI-MS m/z 429(MH⁺)。

【0751】

例26：2-[4-(2-エチルフェニル)-1-ピペラジニル]-N-(4-メチルフェニル)-6-(1-ピペリジニル)-4-ピリミジンアミン：手順D、E(120℃)、およびFにより調製。¹H NMR(300MHz, CDCl₃) δ 7.28(d, 1H, J=7.8), 7.24-7.08(m, 7H), 6.37(br s, 1H), 5.41(s, 1H), 3.98-3.90(m, 4H), 3.53-3.47(m, 4H), 2.99-2.92(m, 4H), 2.80(q, 2H, J=8.3), 2.35(s, 3H), 1.69-1.54(m, 6H), 1.31(t, 3H, J=8.3); ESI-MS m/z 457(MH⁺)。

【0752】

例27：2-[4-(2,6-ジメチルフェニル)-1-ピペラジニル]-N-(4-メチルフェニル)-6-(1-ピペリジニル)-4-ピリミジンアミン：手順D、E(120℃)、およびFにより調製。¹H NMR(300MHz, CDCl₃) δ 7.22(d, 2H, J=7.8), 7.15(d, 2H, J=7.8), 7.05-7.95(m, 3H), 6.30(br s, 1H), 5.39(s, 1H), 3.88(t, 4H, J=4.6), 3.53-3.47(m, 4H), 3.15(t, 4H, J=4.6), 2.37(s, 6H), 2.34(s, 3H), 1.68-1.53(m, 6H); ESI-MS m/z 457(MH⁺)。

【0753】

例28：N-2-[4-(2,4-ジメトキシフェニル)ピペラジニル]-6-(1-ピペリジニル)-4-ピリミジニル}-N-(4-メチルフェニル)アミン：手順D、E(150℃, 16時間)、およびF(5時間)により調製。¹H NMR(300MHz, CDCl₃) δ 7.18(d, 2H, J=8.1), 7.12(d, 2H, J=8.1), 6.88(d, 1H, J=9.0), 6.50(d, 1H, J=2.4), 6.43(dd, 1H, J=8.7, 2.4), 6.23(br s, 1H), 5.36(s, 1H), 3.94(t, 4H, J=7.5), 3.87(s, 3H), 3.79(s, 3H), 3.52-3.44(m, 4H), 3.03(t, 4H, J=7.5), 2.33(s, 3H), 1.65-1.52(m, 6H); ESI-MS m/z 488(MH⁺)。

【0754】

例29：N-(4-メチルフェニル)-6-(1-ピペリジニル)-2-{4-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-1-ピペラジニル}-4-ピリミジンアミン：手順D、E(120℃, 16時間)、およびFにより調製。¹H NMR(300MHz, CDCl₃) δ 7.36(t, 1H, J=7.8), 7.20-7.09(m, 7H), 6.25(br s, 1H), 5.37(s, 1H), 4.93(t, 4H, J=4.6), 3.52-3.45(m, 4H), 3.26(t, 4H, J=4.6), 2.34(s, 3H), 1.66-1.52(m, 6H); ESI-MS m/z 497(MH⁺)。

【0755】

例30：N-(4-メチルフェニル)-6-(1-ピペリジニル)-2-[4-(2-ピリジル)-1-ピペラジニル]-4-ピリミジンアミン：手順D、G(120℃, 12時間, N-ピリド-2-イルピペラジンで置換するために)、およびG(140℃)により調製。¹H NMR(300MHz, CDCl₃) δ 8.22(dd, 1H, J=4.4, 1.5), 7.50(dd, 1H, J=7.8, 1.5), 7.20(d, 2H, J=8.1), 7.13(d, 2H, J=8.1), 6.69(d, 1H, J=7.8), 6.63(t, 1H, J=7.8), 6.26(br s, 1H), 5.38(s, 1H), 3.89(t, 4H, J=4.8), 3.62(t, 4H, J=4.8), 3.55-3.45(m, 4H), 2.33(s, 3H), 1.70-1.52(m, 6H); ESI-MS m/z 430(MH⁺)。

【0756】

例31：N-(4-メチルフェニル)-2-[4-(3-メチル-2-ピリジニル)-1-ピペラジニル]-6-(1-ピペリジニル)-4-ピリミジンアミン：手順KおよびLにより、2-(4-ベンジル-1-ピペラジ

10

20

30

40

50

ニル)-N-(4-メチルフェニル)-6-(1-ピペリジニル)-4-ピリミジンアミンから調製。¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ 8.19(dd, 1H, J=4.4, 2.2), 7.42(dd, 1H, J=7.8, 2.2), 7.19(d, 2H, J=8.1), 7.12(d, 2H, J=8.1), 6.85(dd, 1H, J=7.8, 4.4), 6.20(br s, 1H), 5.38(s, 1H), 3.93-3.87(m, 4H), 3.53-3.48(m, 4H), 3.24-3.18(m, 4H), 2.33(s, 3H), 1.67-1.53(m, 6H); ESI-MS m/z 444(MH⁺)。

【0757】

例32：N-(4-メチルフェニル)-6-(1-ピペリジニル)-2-{4-[4-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル]-1-ピペラジニル}-4-ピリミジンアミン：手順D、E(16時間)、およびFにより調製。ESI-MS m/z 498(MH⁺)。

【0758】

例33：N-(4-メチルフェニル)-6-(1-ピペリジニル)-2-{4-[6-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル]-1-ピペラジニル}-4-ピリミジンアミン：調製手順D、E(16時間)、およびFにより調製。¹H NMR(300MHz, CDCl₃) δ 7.56(d, 1H, J=8.1), 7.19(d, 2H, J=8.4), 7.14(d, 2H, J=8.4), 6.94(d, 1H, J=7.2), 6.80(d, 1H, J=8.7), 6.23(br s, 1H), 5.37(s, 1H), 3.90-3.87(m, 4H), 3.69-3.66(m, 4H), 3.50-4.46(m, 4H), 2.34(s, 3H), 1.67-1.53(m, 6H); ESI-MS m/z 498(MH⁺)。

【0759】

例34：N-(4-メチルフェニル)-6-(1-ピペリジニル)-2-{4-[3(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル]-1-ピペラジニル}-4-ピリミジンアミン：手順D、E(16時間)、およびFにより調製。¹H NMR(300MHz, CDCl₃) δ 8.43(dd, 1H, J=4.4, 2.2), 7.87(dd, 1H, J=7.8, 2.2), 7.19(d, 2H, J=8.1), 7.13(d, 2H, J=8.1), 6.99(dd, 1H, J=7.8 4.4), 6.23(br s, 1H), 5.37(s, 1H), 3.89(t, 4H, J=4.8), 3.53-3.48(m, 4H), 3.36(t, 4H, J=4.8), 2.33(s, 3H), 1.67-1.53(m, 6H); ESI-MS m/z 498(MH⁺)。

【0760】

例35：N-シクロヘキシル-6-(1-ピペリジニル)-2-{4-[3-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル]-1-ピペラジニル}-4-ピリミジンアミン：手順M、E(120℃、ピペリジンの添加のために)、およびF(3時間)により調製。¹H NMR(300MHz, CDCl₃) δ 8.43(d, 1H, J=5.6), 7.84(d, 1H, J=7.4), 6.95(dd, 1H, J=7.4, 5.6), 4.95(s, 1H), 4.34(br s, 1H), 3.84(t, 4H, J=5.1), 3.55-3.38(m, 5H), 3.34(t, 4H, J=5.1), 2.02(dd, 2H, J=12.0, 1.4), 1.79-1.71(m, 2H), 1.69-1.52(m, 6H), 1.44-1.10(m, 6H); ESI-MS m/z 490(MH⁺)。

【0761】

例36：N-ビスクロ[2.2.1]ヘプト-2-イル-6-(1-ピペリジニル)-2-{4-[3-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル]-1-ピペラジニル}-4-ピリミジンアミン：手順M、E(120℃、ピペリジンの添加のために)、およびF(3時間)により調製。¹H NMR(300MHz, CDCl₃) δ 8.42(d, 1H, J=5.6), 7.86(d, 1H, J=7.4), 6.95(dd, 1H, J=7.4, 5.6), 4.95(s, 1H), 4.37(br s, 1H), 3.84(t, 4H, J=5.1), 3.57-3.47(m, 4H), 3.40-3.31(m, 5H), 2.25(br s, 2H), 1.78(ddd, 2H, J=13.0, 4.6, 1.4), 1.67-1.42(m, 9H), 1.25-1.12(m, 4H); ESI-MS m/z 502(MH⁺)。

【0762】

例37：N-(4-メチルフェニル)-6-(1-ピペリジニル)-2-[4-(2-ピリミジニル)-1-ピペラジニル]-4-ピリミジンアミン：手順D、G(120℃, 12時間, N-ピリミド-2-イルピペラジンで置換するために)、およびG(150℃, 24時間)により調製。¹H NMR(300MHz, CDCl₃) δ 8.33(d, 2H, J=4.9), 7.19(d, 2H, J=7.8), 7.13(d, 2H, J=7.8), 6.50(t, 1H, J=7.8), 6.23(br s, 1H), 5.37(s, 1H), 3.97-3.82(m, 8H), 3.56-3.44(m, 4H), 2.34(s, 3H), 1.70-1.53(m, 6H); ESIMS m/z 431(MH⁺)。

【0763】

例38：N-(4-メチルフェニル)-6-(1-ピペリジニル)-2-(1-ピロリジニル)-4-ピリミジンアミン：手順D、G(120℃, 3時間, ピロリジンで置換するために)、およびG(140℃, 12時間)により調製。¹H NMR(300MHz, CDCl₃) δ 7.20(d, 2H, J=7.8), 7.11(d, 2H, J=7.8

10

20

30

40

50

), 6.39(br s, 1H), 5.34(s, 1H), 3.56(t, 4H, J=5.6), 3.53-3.44(m, 4H), 2.33(s, 3H), 1.91(quintet, 4H, J=5.6), 1.67-1.50(m, 6H); ESI-MS m/z 338(MH⁺).

【0764】

例39: N-[2-(2,3-ジヒドロ-1H-インドール-1-イル)-6-(1-ピペリジニル)-4-ピリミジニル]-N-(4-メチルフェニル)アミン: D、E (16時間)、および F により調製。¹H NMR(300MHz, CDCl₃) δ 8.31(d, 1H, J=7.8), 7.28-7.15(m, 6H), 6.86(t, 1H, J=7.8), 6.31(br s, 1H), 5.49(s, 1H), 4.22(t, 4H, J=8.3), 3.59-3.53(m, 4H), 3.13(t, 4H, J=8.3), 2.35(s, 3H), 1.70-1.55(m, 6H); ESI-MS m/z 386(MH⁺).

【0765】

例40: N-(4-メチルフェニル)-N-[6-(1-ピペリジニル)-2-(1, 2, 3,4-テトラヒドロ-1-キノリニル)-4-ピリミジニル]アミン: 手順 D、G により調製(180°C, 3時間, 1, 2, 3,4-テトラヒドロキノリンで置換するために)、および G (140°C, 12時間)により調製。¹H NMR(300MHz, CDCl₃) δ 7.87(d, 1H, J=7.8), 7.19(d, 2H, J=7.8), 7.15-7.07(m, 4H), 6.93(t, 1H, J=7.8), 6.33(br s, 1H), 5.49(s, 1H), 4.04(t, 2H, J=6.0), 3.54-3.44(m, 4H), 2.79(t, 2H, J=6.0), 2.34(s, 3H), 1.98(pentet, 2H, J=6.0), 1.69-1.52(m, 6H); ESI-MS m/z 400(MH⁺).

【0766】

例41: N-(4-メチルフェニル)-N-[6-(1-ピペリジニル)-2-(1, 2, 3,4-テトラヒドロ-2-ISOキノリニル)-4-ピリミジニル]アミン: 手順 D、G により調製(180°C, 3時間, 1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリンで置換するために)、および G (140°C, 12時間)により調製。¹H NMR(300MHz, CDCl₃) δ 7.56(d, 1H, J=7.8), 7.2, 6-7.06(m, 7H), 6.37(br s, 1H), 5.35(s, 1H), 4.89(s, 2H), 4.00(t, 2H, J=6.0), 3.58-3.44(m, 4H), 2.91(t, 2H, J=6.0), 2.32(s, 3H), 1.68-1.47(m, 6H); ESI-MS m/z 400(MH⁺).

【0767】

例42: N-[2-(6, 7-ジメトキシ-3,4-ジヒドロ-2(1H)-イソキノリニル)-6-(1-ピペリジニル)-4-ピリミジニル]-N-(4-メチルフェニル)アミン: 手順 D、E (160°C, 12時間)、および F (5時間)により調製。¹H NMR(300MHz, CDCl₃) δ 7.19(d, 2H, J=7.8), 7.13(d, 2H, J=7.8), 6.70(s, 1H), 6.64(s, 1H), 6.25(br s, 1H), 5.36(s, 1H), 4.82(s, 2H), 4.01(t, 2H, J=5.9), 3.89(s, 3H), 3.87(s, 3H), 3.58-3.44(m, 4H), 2.84(t, 2H, J=5.9), 2.33(s, 3H), 1.68-1.52(m, 6H); ESI-MS m/z 460(MH⁺).

【0768】

例43: N-[2-(2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[DE]イソキノリン-2-イル)-6-(1-ピペリジニル)-4-ピリミジニル]-N-(4-メチルフェニル)アミン: 手順 D、E (160°C, 12時間)、および G により調製。ESI-MS m/z 436(MH⁺).

【0769】

例44: 4-フェニル-1-[4-(1-ピペリジニル)-6-(4-トルイジノ)-2-ピリミジニル]-4-ピペリジノール: 手順 D、E (23時間)、および F により調製。¹H NMR(300MHz, CDCl₃) δ 7.51(d, 2H, J=7.5), 7.36(t, 2H, J=7.8), 7.26(t, 1H + CHCl₃, J=7.8), 7.19(d, 2H, J=8.4), 7.12(d, 2H, J=8.4), 6.20(br s, 1H), 5.36(s, 1H), 4.67(br d, 2H, J=13.5), 3.50-3.45(m, 4H), 4.67(br t, 2H, J=13.1), 2.33(s, 3H), 2.10(dt, 2H, J=4.2, 12.6), 1.78(br d, 2H, J=13.5), 1.65-1.53(m, 6H); ESI-MS m/z 444(MH⁺).

【0770】

例45: N²,N²-ビス(2-メトキシエチル)-N⁴-(4-メチルフェニル)-6-(1-ピペリジニル)-2,4-ピリミジンジアミン: 手順 D、G 140°C, 2時間, bis(メトキシエチル)アミンで置換するために] および G (140°C, 1.5時間)により調製。¹H NMR(300MHz, CDCl₃) δ 7.20(d, 2H, J=7.8), 7.10(d, 2H, J=7.8), 6.20(br s, 1H), 5.33(s, 1H), 3.77(t, 4H, J=6.2), 3.59(t, 4H, J=6.3), 3.47-3.40(m, 4H), 3.36(s, 6H), 1.64-1.49(m, 6H); ESI-MS m/z 400(MH⁺).

【0771】

例46: N-(4-メチルフェニル)-2-(3-フェニル-4-モルホリニル)-6-(1-ピペリジニル)-4-

10

20

30

40

50

ピリミジンアミン：手順 D、E (16 時間)、および F (1 時間) により調製。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.51(d, 2H, J=7.8), 7.31(t, 2H, J=7.8), 7.23(t, 1H, J=7.8), 7.15(d, 2H, J=7.8), 7.10(d, 2H, J=7.8), 6.22(br s, 1H), 5.84(d, 1H, J=1.0), 5.36(s, 1H), 4.51-4.42(m, 2H), 3.94(m, 2H), 3.66(dt, 1H, J=1.0, 11.5), 3.49-3.43(m, 4H), 3.24(dt, 1H, J=1.5, 11.5), 2.32(s, 3H), 1.64-1.47(m, 6H); ESI-MS m/z 430(MH⁺)。

【0772】

例47：N-(4-メチルフェニル)-2-(2-フェニル-4-モルホリニル)-6-(1-ピペリジニル)-4-ピリミジンアミン：手順 D、E (14 時間)、および F (100℃, 2 時間)。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.46(d, 2H, J=7.8), 7.38(t, 2H, J=7.8), 7.34(t, 1H, J=7.8), 7.18(d, 2H, J=8.7), 7.13(d, 2H, J=8.4), 6.19(br s, 1H), 5.38(s, 1H), 4.70(br d, 1H, J=12.6), 4.58-4.51(m, 1H), 4.11(dd, 1H, J=10.2, 2.4), 3.80(dt, 1H, J=2.7, 11.7), 3.50-3.43(m, 4H), 3.10(dt, 1H, J=2.1, 12.8), 2.89(dd, 1H, J=13.2, 10.2), 2.33(s, 3H), 1.66-1.50(m, 6H); ESI-MS m/z 430(MH⁺)。

【0773】

例48：N-(4-メチルフェニル)-2-[(2S, 3R)-3-メチル-2-フェニルモルホリニル]-6-(1-ピペリジニル)-4-ピリミジンアミン：手順 D、E (120℃)、および F (1 時間) により調製。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.42(d, 2H, J=7.8), 7.39(t, 2H, J=7.8), 7.27(t, 1H, J=7.8), 7.20(d, 2H, J=7.8), 7.14(d, 2H, J=7.8), 6.25(br s, 1H), 5.39(s, 1H), 4.99-4.90(m, 1H), 4.77(d, 1H, J=1.5), 4.39(dd, 1H, J=13.0, 1.5), 4.15(dd, 1H, J=8.3, 1.5), 3.80(dt, 1H, J=3.7, 11.6), 3.53-3.45(m, 4H), 3.26(dt, 1H, J=3.7, 13.0), 2.33(s, 3H), 1.68-1.52(m, 6H), 0.90(d, 3H, J=8.3); ESI-MS m/z 444(MH⁺)。

【0774】

例49：2-[(2R, 3R)-3-(メトキシメチル)-2-フェニルモルホリニル]-N-(4-メチルフェニル)-6-(1-ピペリジニル)-4-ピリミジンアミン：手順 D、E、および F (3 時間) により調製。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.56(d, 2H, J=7.8), 7.31(t, 2H, J=7.8), 7.27-7.20(m, 3H), 7.13(d, 2H, J=7.8), 6.31(br s, 1H), 5.84(d, 1H, J=1.0), 5.35(dd, 1H, J=9.3, 2.7), 5.11(s, 1H), 4.28(d スプリットあり, 1H, J=13.0), 4.01(t, 1H, J=9.0), 3.58-3.46(m, 6H), 3.40(s, 3H), 3.27-3.15(m, 1H), 2.31(s, 3H), 1.69-1.50(m, 6H); ESI-MS m/z 473(MH⁺)。

【0775】

例50：N⁴, N⁴-ジメチル-N², N⁶-ジフェニル-2,4,6-ピリミジントリアミン：手順 A、C、および G (140℃, 一晚) により調製。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.68(d, 2H, J=7.8), 7.38-7.27(m, 6H), 7.11-7.04(m, 1H), 6.95(t, 1H, J=7.8), 6.75(br s, 1H), 6.38(br s, 1H), 5.45(s, 1H), 3.06(s, 6H); ESI-MS m/z 306(MH⁺)。

【0776】

例51：N⁴, N⁴-ジメチル-N⁶-(2-メチルフェニル)-N²-フェニル-2,4,6-ピリミジントリアミン：手順 A、C および G (140℃, 一晚) により調製。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.63(d, 2H, J=7.5), 7.43(d, 1H, J=7.5), 7.31-7.24(m, 3H), 7.21(d, 1H, J=7.8), 7.11(t, 1H, J=7.4), 6.96(t, 1H, J=7.7), 6.73(br s, 1H), 6.12(br s, 1H), 5.16(s, 1H), 3.01(s, 6H), 2.29(s, 3H); ESI-MS m/z 320(MH⁺)。

【0777】

例52：N⁴, N⁴-ジメチル-N⁶-(3-メチルフェニル)-N²-フェニル-2,4,6-ピリミジントリアミン：手順 A、C および G (140℃, 一晚) により調製。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.63(d, 2H, J=7.8), 7.29(t, 2H, J=7.8), 7.21(d, 1H, J=8.1), 7.16-7.11(m, 2H), 6.97(d, 1H, J=8.1), 6.91(d, 1H, J=7.5), 6.78(br s, 1H), 6.38(br s, 1H), 5.44(s, 1H), 3.05(s, 6H), 2.35(s, 3H); ESI MS m/z 320(MH⁺)。

【0778】

例53：N⁴, N⁴-ジメチル-N⁶-(3-メチルフェニル)-N²-(4-メチルフェニル)-2,4,6-ピリミジントリアミン：手順 A、C および G (一晚) により調製。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.50(

d, 2H, J=7.8), 7.25-7.08(m, 5H), 6.90(d, 1H, J=7.5), 6.86(br s, 1H), 6.54(br s, 1H), 5.44(s, 1H), 3.05(s, 6H), 2.34(s, 3H), 2.31(s, 3H); ESIMS m/z 334(MH⁺).

【0779】

例54: N⁴,N⁴-ジメチル-N⁶-(4-メチルフェニル)-N²-フェニル-2,4,6-ピリミジントリアミン: 手順A、CおよびG(140℃, 一晚)により調製。¹H NMR(300MHz, CDCl₃) δ 7.63(d, 2H, J=7.8), 7.28(t, 2H, J=7.5), 7.21(d, 2H, J=7.8), 7.15(d, 2H, J=8.1), 6.96(t, 1H, J=7.5), 6.71(br s, 1H), 6.29(br s, 1H), 5.39(s, 1H), 3.04(s, 6H), 2.34(s, 3H); ESI-MS m/z 320(MH⁺).

【0780】

例55: N²-(3,4-ジクロロフェニル)-N⁴,N⁴-ジメチル-N⁶-(4-メチルフェニル)-2,4,6-ピリミジントリアミン: 手順B、CおよびG(180℃, 3時間)により調製。¹H NMR(300MHz, CDCl₃) δ 8.04(d, 1H, J=2.1), 7.27(d, 1H, J=7.8), 7.24(dd, 1H, J=7.8, 2.1), 7.19(d, 2H, J=8.7), 7.15(d, 2H, J=8.7), 7.01(br s, 1H), 6.59(br s, 1H), 5.39(s, 1H), 3.04(s, 6H), 2.35(s, 3H); ESI-MS m/z 388(MH⁺ with ³⁵Cl, ³⁵Cl), 390(MH⁺ with ³⁵Cl, ³⁷Cl), 392(MH⁺ with ³⁷Cl, ³⁷Cl).

10

【0781】

例56: N⁴,N⁴-ジメチル-N²,N⁶-bis(4-メチルフェニル)-2,4,6-ピリミジントリアミン: 手順B、CおよびG(180℃, 3時間)により調製。¹H NMR(300MHz, CDCl₃) δ 7.49(d, 2H, J=8.7), 7.19(d, 2H, J=8.4), 7.14(d, 2H, J=8.4), 7.08(d, 2H, J=8.4), 6.73(br s, 1H), 6.39(br s, 1H), 5.37(s, 1H), 3.02(s, 6H); ESI-MS m/z 334(MH⁺).

20

【0782】

例57: N⁴-(3-フルオロフェニル)-N⁶,N⁶-ジメチル-N²-フェニル-2,4,6-ピリミジントリアミン: 手順A、CおよびG(140℃, 一晚)により調製。¹H NMR(300MHz, CDCl₃) δ 7.62(d, 2H, J=7.8), 7.34-7.23(m, 5H), 7.01(t, 1H, J=7.4), 6.77(br s, 1H), 6.38(br s, 1H), 5.43(s, 1H), 3.07(s, 6H); ESI-MS m/z 324(MH⁺).

【0783】

例58: N²-(4-クロロフェニル)-N⁶,N⁶-ジメチル-N²-フェニル-2,4,6-ピリミジントリアミン: 手順A、CおよびG(150℃, 一晚)により調製。¹H NMR(300MHz, CDCl₃) δ 7.60(d, 2H, J=7.5), 7.32-7.26(m, 6H), 6.96(t, 1H, J=7.5), 6.77(br s, 1H), 6.34(br s, 1H), 5.34(s, 1H), 3.04(s, 6H); ESI-MS m/z 340(MH⁺ with ³⁵Cl), 342(MH⁺ with ³⁷Cl).

30

【0784】

例59: N⁴-(4-ブロモフェニル)-N⁶,N⁶-ジメチル-N²-フェニル-2,4,6-ピリミジントリアミン: 手順A、CおよびG(150℃, 一晚)により調製。¹H NMR(300MHz, CDCl₃) δ 7.59(d, 2H, J=8.5), 7.42(d, 2H, J=8.5), 7.31-7.22(m, 4H), 6.98(t, 1H, J=7.2), 6.92(br s, 1H), 6.48(br s, 1H), 5.35(s, 1H), 3.05(s, 6H), ESI-MS m/z 384(MH⁺ with ⁷⁹Br), 386(MH⁺ with ⁸¹Br).

【0785】

例60: N⁴-(3,4-ジクロロフェニル)-N⁶,N⁶-ジメチル-N²-フェニル-2,4,6-ピリミジントリアミン: 手順A、CおよびG(0.5mL ジイソプロピルエチルアミン 添加, 150℃, 一晚)により調製。¹H NMR(300MHz, CDCl₃) δ 7.61(中央にsを有するd, 3H, J=7.8), 7.34(d, 2H, J=7.8), 7.29(d, 1H, J=8.7), 7.17(dd, 1H, J=8.7, 2.6), 6.98(t, 1H, J=7.8), 6.80(br s, 1H), 6.33(br s, 1H), 5.33(s, 1H), 3.07(s, 6H); ESI-MS m/z 373(MH⁺).

40

【0786】

例61: N⁴-(4-クロロ-3-メチルフェニル)-N⁶,N⁶-ジメチル-N²-フェニル-2,4,6-ピリミジントリアミン: 手順A、CおよびG(150℃, 1時間)により調製。¹H NMR(300MHz, CDCl₃) δ 7.61(dd, 2H, J=7.4, 0.9), 7.30-7.25(m, 3H), 7.19(d, 1H, J=2.4), 7.12(dd, 1H, J=8.5, 2.4), 6.97(t, 1H, J=7.4), 6.88(br s, 1H), 6.44(br s, 1H), 5.35(s, 1H), 3.05(s, 6H), 2.35(s, 3H); ESI-MS m/z 454(MH⁺ with ³⁵Cl), 456(MH⁺ with ³⁷Cl).

50

【0787】

例62：N⁴-(3-クロロ-4-メチルフェニル)-N⁶,N⁶-ジメチル-N²-フェニル-2,4,6-ピリミジントリアミン：手順A、CおよびF(100℃, 3時間)により調製。¹H NMR(300MHz, CDCl₃) δ 7.63(d, 2H, J=7.8), 7.41(d, 1H, J=1.8), 7.30(t, 2H, J=7.8), 7.18(d, 1H, J=7.8), 7.09(dd, 1H, J=7.8, 1.8), 6.98(t, 1H, J=7.8), 6.67(br s, 2H), 5.35(s, 1H), 3.07(s, 6H), 2.37(s, 3H); ESI-MS m/z 454(MH⁺ with ³⁵Cl), 456(MH⁺ with ³⁷Cl)。

【0788】

例63：N⁴-(4-tert-ブチルフェニル)-N⁶,N⁶-ジメチル-N²-フェニル-2,4,6-ピリミジントリアミン：手順A、CおよびG(150℃, 5時間)により調製。¹H NMR(300MHz, CDCl₃) δ 7.62(d, 2H, J=7.5), 7.36(d, 2H, J=8.7), 7.29(d, 2H, J=7.5), 7.25(t, 2H, J=8.7), 6.95(t, 1H, J=7.4), 6.69(br s, 1H), 6.30(br s, 1H), 5.44(s, 1H), 3.05(s, 6H), 1.33(s, 9H); ESI-MS m/z 362(MH⁺)。

10

【0789】

例64：N⁴,N⁴-ジメチル-N⁶-(4-フェノキシフェニル)-N⁶-フェニル-2,4,6-ピリミジントリアミン：手順A、CおよびG(150℃, 2時間)により調製。¹H NMR(300MHz, CDCl₃) δ 7.61(d, 2H, J=7.8), 7.35(t, 2H, J=7.8), 7.31-7.24(m, 3H), 7.12(t, 2H, J=7.8), 7.08-7.04(m, 3H), 6.98(t, 1H, J=8.1), 6.74(br s, 1H), 6.71(dd, 1H, J=7.8, 2.0), 6.43(br s, 1H), 5.41(s, 1H), 3.03(s, 6H); ESIMS m/z 398(MH⁺)。

【0790】

例65：N⁴,N⁴-ジメチル-N⁶-(2-ナフチル)-N²-フェニル-2,4,6-ピリミジントリアミン：手順A、CおよびG(150℃, 2時間)により調製。¹H NMR(300MHz, CDCl₃) δ 7.81(s, 1H), 7.80(d, 1H, J=7.5), 7.75(d, 2H, J=7.8), 7.65(d, 2H, J=7.5), 7.49-7.37(m, 3H), 7.29(t, 2H, J=7.5), 6.98(t, 1H, J=8.1), 6.85(br s, 1H), 6.59(br s, 1H), 5.51(s, 1H), 3.06(s, 6H); ESI-MS m/z 356(MH⁺)。

20

【0791】

例66：N⁴-シクロヘキシル-N⁶,N⁶-ジメチル-N²-フェニル-2,4,6-ピリミジントリアミン：手順A、CおよびG(140℃, 2日)により調製。¹H NMR(300MHz, CDCl₃) δ 7.62(d, 2H, J=8.1), 7.26(t, 2H, J=8.1), 6.92(t, 1H, J=8.1), 6.64(br s, 1H), 4.96(s, 1H), 4.39(br d, 1H, J=8.1), 3.53-3.44(m, 1H), 3.05(s, 6H), 2.09-1.99(m, 2H), 1.80-1.55(m, 4H), 1.44-1.11(m, 4H); ESI-MS m/z 312(MH⁺)。

30

【0792】

例67：N⁴,N⁴-ジメチル-N⁶-(4-メチルシクロヘキシル)-N²-フェニル-2,4,6-ピリミジントリアミン：手順A、CおよびG(150℃, 一晚)により調製。ESI-MS m/z 326(MH⁺)。

【0793】

例68：N⁴-(4-tert-ブチルシクロヘキシル)-N⁶,N⁶-ジメチル-N²-フェニル-2,4,6-ピリミジントリアミン：手順A、CおよびG(150℃, 一晚)により調製。¹H NMR(300MHz, CDCl₃) δ 7.62(d, 2H, J=8.4), 7.26(t, 2H, J=7.7), 6.92(t, 1H, J=7.1), 6.61(br s, 1H), 4.96(s, 1H), 4.32(br d, 1H, J=8.4), 3.46-3.37(m, 1H), 3.06(s, 6H), 1.88-1.80(m, 2H), 1.29-1.20(m, 1H), 1.19-0.97(m, 4H), 0.87(s, 9H); ESI-MS m/z 368(MH⁺)。

【0794】

例69：N⁴-ビスクロ[2.2.1]ヘプト-2-イル-N⁶,N⁶-ジメチル-N²-フェニル-2,4,6-ピリミジントリアミン：手順A、CおよびG(140℃)により調製。¹H NMR(300MHz, CDCl₃) δ 7.62(d, 2H, J=7.8), 7.26(t, 2H, J=8.0), 6.92(t, 1H, J=7.2), 6.62(br s, 1H), 4.94(s, 1H), 4.42(br d, 1H, J=5.4), 3.45-3.37(m, 1H), 3.06(s, 6H), 2.33-2.27(m, 1H), 1.82(dd, 1H, J=12.3, 6.0), 1.56-1.42(m, 2H), 1.30-1.14(m, 5H), 0.91-0.85(m, 1H); ESI-MS m/z 324(MH⁺)。

40

【0795】

例70：N⁴,N⁴-ジメチル-N²-フェニル-N⁶-(1,7,7-トリメチルビスクロ[2.2.1]ヘプト-2-イル)-2,4,6-ピリミジントリアミン：手順A、CおよびG(一晚)により調製。¹H NMR(300MHz, CDCl₃) δ 7.62(d, 2H, J=7.8), 7.26(t, 2H, J=7.8), 6.93(t, 1H, J=7.7), 6.87

50

(br s, 1H), 4.95(s, 1H), 4.80(br d, 1H, J=6.9), 3.94-3.84(m, 1H), 3.06(s, 6H), 2.45-2.34(m, 1H), 1.821.62(m, 3H), 1.46-1.32(m, 1H), 1.29-1.16(m, 2H), 0.99(s, 3H), 0.90(s, 3H), 0.89(s, 3H); ESI-MS m/z 366(MH⁺)。

【0796】

例71: N⁴,N⁴-ジメチル-N²-フェニル-N⁶-[(2R,3S)-3,6,6-トリメチルピシクロ[3.1.1]ヘプト-2-イル]-2,4,6-ピリミジントリアミン: 手順A、CおよびG(5時間)により調製。¹H NMR(300MHz, CDCl₃) δ 7.64(d, 2H, J=8.1), 7.26(t, 2H, J=8.1), 6.92(t, 1H, J=7.4), 6.72(br s, 1H), 4.99(s, 1H), 4.47(br d, 1H, J=8.4), 4.05-3.91(m, 1H), 3.06(s, 6H), 2.72-2.62(m, 1H), 2.46-2.36(m, 1H), 2.00-1.45(m, 5H), 1.25(s, 3H), 1.16(d, 3H, J=7.8), 1.10(s, 3H); ESI-MS m/z 366(MH⁺)。

10

【0797】

例72: N²,N⁴,N⁴-トリメチル-N²,N⁶-ビス(4-メチルフェニル)-2,4,6-ピリミジントリアミン: 手順D、E(150℃, 16時間)、およびF(5時間)により調製。¹H NMR(300MHz, CDCl₃) δ 7.26(d, 2H, J=8.1), 7.15(br d, 4H, J=8), 7.04(d, 2H, J=8.1), 6.19(br s, 1H), 5.29(s, 1H), 3.50(s, 3H), 2.94(s, 6H), 2.36(s, 3H), 2.29(s, 3H); ESI-MS m/z 348(MH⁺)。

【0798】

例73: N²-シクロヘキシル-N²,N⁴,N⁴-トリメチル-N⁶-(4-メチルフェニル)-2,4,6-ピリミジントリアミン: 手順D、E(150℃, 12時間)、およびF(5時間)により調製。¹H NMR(300MHz, CDCl₃) δ 7.25(d, 2H, J=8.4), 7.10(d, 2H, J=8.1), 6.26(br s, 1H), 5.22(s, 1H), 4.66-4.52(m, 1H), 3.01(s, 3H), 2.99(s, 6H), 2.32(s, 3H), 1.871.64(m, 5H), 1.52-1.35(m, 4H), 1.22-1.06(m, 1H); ESI-MS m/z 340(MH⁺)。

20

【0799】

例74: N²-シクロヘキシル-N²-(2-メトキシエチル)-N⁴,N⁴-ジメチル-N⁶-(4-メチルフェニル)-2,4,6-ピリミジントリアミン: 手順H、J(一晚)、およびF(2時間)により調製。¹H NMR(300MHz, CDCl₃) δ 7.28(d, 2H, J=8.1), 7.11(d, 2H, J=8.1), 6.19(br s, 1H), 5.22(s, 1H), 4.60-4.50(m, 1H), 3.64-3.55(m, 4H), 3.39(s, 3H), 2.99(s, 6H), 2.31(s, 3H), 1.83-1.75(m, 4H), 1.73-1.63(m, 1H), 1.52-1.38(m, 4H), 1.19-1.05(m, 1H); ESI-MS m/z 384(MH⁺)。

【0800】

30

例75: 2-(2,3-ジヒドロ-1H-インドール-1-イル)-N⁴,N⁴-ジメチル-N⁶-(4-メチルフェニル)-4,6-ピリミジンジアミン: 手順H、E(150℃, 16時間)、およびF(2時間)により調製。¹H NMR(300MHz, CDCl₃) δ 8.37(d, 1H, J=7.8), 7.26(d, 2H, J=7.8), 7.20-7.11(m, 4H), 6.86(t, 1H, J=7.8), 6.31(br s, 1H), 5.39(s, 1H), 4.24(t, 4H, J=8.3), 3.13(t, 4H, J=8.3), 3.07(s, 6H), 2.35(s, 3H); ESIMS m/z 346(MH⁺)。

【0801】

例76: N²-[2-(1H-3-インドリル)エチル]-N⁴,N⁴-ジメチル-N⁶-(4-メチルフェニル)-2,4,6-ピリミジントリアミン: 手順H、J、およびGにより調製。¹H NMR(300MHz, CDCl₃) δ 8.19(br s, 1H), 7.65(d, 1H, J=7.8), 7.36(d, 1H, J=7.8), 7.21-7.09(m, 6H), 7.04(s, 1H), 6.52(br s, 1H), 5.28(s, 1H), 4.95(br d, 1H, J=7.2), 3.72(q, 2H, J=7.2), 3.06(t, 2H, J=7.8), 2.99(s, 6H), 2.32(s, 3H); ESI-MS m/z 387(MH⁺)。

40

【0802】

例77: N²-[2-(1H-インドール-3-イル)エチル]-N²,N⁴,N⁴-トリメチル-N⁶-(4-メチルフェニル)-2,4,6-ピリミジントリアミン: 手順H、J、およびGまたはFにより調製。¹H NMR(300MHz, CDCl₃) δ 8.14(br s, 1H), 7.70(d, 1H, J=7.8), 7.32(d, 1H, J=7.8), 7.22(d, 2H, J=7.8), 7.17(t, 1H, J=7.2), 7.12(t, 1H, J=7.2), 7.08(d, 2H, J=7.8), 6.98(s, 1H), 6.36(br s, 1H), 5.25(s, 1H), 3.90(t, 2H, J=7.8), 3.14(s, 3H), 3.07(t, 2H, J=7.8), 2.99(s, 6H), 2.30(s, 3H); ESI-MS m/z 401(MH⁺)。

【0803】

例78: N⁴-(3,4-ジクロロフェニル)-N²-[2-(1H-3-インドリル)エチル]-N²,N⁶,N⁶-トリメ

50

チル-2,4,6-ピリミジントリアミン：手順H、JおよびGにより調製。¹H NMR(300MHz, CDCl₃) δ 8.00(br s, 1H), 7.75(s, 1H), 7.68(d 1H, J=7.8), 7.35(d, 1H, J=7.8), 7.24-7.15(m, 3H), 7.10(t, 1H, J=7.2), 7.00(s, 1H) 6.23(br s, 1H), 5.15(s, 1H), 3.90(t, 2H, J=7.8), 3.14(s, 3H), 3.08(t, 2H, J=7.8), 3.03(s, 6H) ; ESI-MS m/z 455(MH⁺ with ³⁵Cl), 457(MH⁺ with ³⁷Cl)。

【0804】

例79：N²-[2-(1H-インドール-3-イル)エチル]-N²,N⁴,N⁴-トリメチル-(2-ナフチル)-6-(1-ピペリジニル)-2,4,6-ピリミジントリアミン：手順D、E(160℃, 28時間)、およびGにより調製。¹H NMR(300MHz, CDCl₃) δ 8.18(br s, 1H), 7.92(s, 1H), 7.90-7.03(m, 10H), 6.95(s, 1H) 6.84(br s, 1H), 5.34(s, 1H), 3.90(t, 2H, J=7.8), 3.17(s, 3H), 3.07(t, 2H, J=7.8), 2.96(s, 6H) ; ESI-MS m/z 437(MH⁺)。 10

【0805】

例80：1-[4-(ジメチルアミノ)-6-(4-トルイジノ)-2-ピリミジニル]-4-フェニル-4-ピペリジノール：手順H、E(150℃, 10時間)、およびF(3時間)により調製。¹H NMR(300MHz, CDCl₃) δ 7.43(d, 2H, J=7.8), 7.35(t, 2H, J=7.8), 7.27-7.21(m, 3H), 7.14(d, 2H, J=7.8), 6.24(br s, 1H), 6.18(br s, 1H), 5.28(s, 1H), 4.43-4.37(m, 2H), 4.03(t, 2H, J=5.6), 3.06-2.97(m with s at 3.03, 8H), 2.66-2.58(m, 2H), 2.34(s, 3H)。

【0806】

例81：N⁴,N⁴-ジメチル-N⁶-(4-メチルフェニル)-2-(4フェニル-1-ピペリジニル)-4,6-ピリミジンジアミン：手順H、E(150℃, 16時間)、およびF(4時間)により調製。¹H NMR(300MHz, CDCl₃) δ 7.34-7.18(m, 7H), 7.13(d, 2H, J=7.8), 6.25(br s, 1H), 5.28(s, 1H), 4.94(d 細かいスプリットあり, 2H, J=13.0), 3.01(s, 6H), 2.87(dt, 2H, J=1.0, 13.0), 2.74(tt, 1H, J=11.6, 1.5), 2.32(s, 3H), 1.90(d 細かいスプリットあり, 2H, J=12.0), 1.72(ddd, 2H, J=13.0, 12.0, 1.5) ; ESI-MS m/z 388(MH⁺)。 20

【0807】

例82：N⁴,N⁴-ジメチル-N⁶-(4-メチルフェニル)-2-(3-フェニル-4-モルホリニル)-4,6-ピリミジンジアミン：手順H、E(150℃, 20時間)、およびF(3時間)により調製。¹H NMR(300MHz, CDCl₃) δ 7.51(d, 2H, J=7.8), 7.32(t, 2H, J=7.8), 7.23(t, 1H, J=7.8), 7.17(d, 2H, J=7.8), 7.09(d, 2H, J=7.8), 6.25(br s, 1H), 5.88(d, 1H, J=1.0), 5.27(s, 1H), 4.49(t, 2H, J=13.2), 3.94(m, 2H), 3.66(dt, 1H, J=1.0, 11.5), 3.24(dt, 1H, J=1.5, 11.5), 2.97(s, 6H), 2.32(s, 3H) ; ESI-MS m/z 390(MH⁺)。 30

【0808】

例83：N⁴,N⁴-ジメチル-N⁶-(4-メチルフェニル)-2-(2-フェニル-4-モルホリニル)-4,6-ピリミジンジアミン：手順H、E(150℃, 20時間)、およびF(3時間)。¹H NMR(300MHz, CDCl₃) δ 7.47(d, 2H, J=7.8), 7.38(t, 2H, J=7.8), 7.33(t, 1H, J=7.8), 7.19(d, 2H, J=7.8), 7.11(d, 2H, J=7.8), 6.22(br s, 1H), 5.29(s, 1H), 4.74(dd, 1H, J=13.2, 1.0), 4.59-4.51(m, 2H), 4.164.08(m, 1H), 3.80(dt, 1H, J=1.0, 11.9), 3.11(dt, 1H, J=1.5, 12.4), 2.98(s, 6H), 2.90(dd, 1H, J=10.6, 11.9), 2.33(s, 3H) ; ESI-MS m/z 390(MH⁺)。 40

【0809】

例84：N⁴,N⁴-ジメチル-N⁶-(4-メチルフェニル)-2-{4-[(4-メチルフェニル)スルホニル]-1-ピペラジニル}-4,6-ピリミジンジアミン：手順H、E(150℃, 一晚)、およびF(3時間)により調製。¹H NMR(300MHz, CDCl₃) δ 7.65(d, 2H, J=8.3), 7.31(d, 2H, J=8.3), 7.15(d, 2H, J=8.4), 7.11(d, 2H, J=7.2), 6.20(br s, 1H), 5.22(s, 1H), 3.87(t, 4H, J=4.2), 3.02(t, 4H, J=4.2), 2.95(s, 6H), 2.43(s, 3H), 2.33(s, 3H) ; ESI-MS m/z 467(MH⁺)。 40

【0810】

例85：N⁴,N⁴-ジメチル-N⁶-(4-メチルフェニル)-2-[4-(2-メチルフェニル)-1-ピペラジニル]-4,6-ピリミジンジアミン：D、E(160℃, 12時間)、およびF(12時間)により調製。¹H NMR(300MHz, CDCl₃) δ 7.23-7.10(m, 6H), 7.02-6.96(m, 2H), 6.28(br s, 1H), 5.2 50

8(s, 1H), 3.95-3.86(m, 4H), 2.99(s, 6H), 2.96-2.92(m, 4H), 2.36(s, 3H), 2.32(s, 3H); ESI-MS m/z 403(MH⁺).

【0811】

例86: N⁴, N⁴-ジメチル-N⁶-(4-メチルフェニル)-2-4-(3-メチルフェニル)-1-ピペラジニル]-4,6-ピリミジンジアミン: D、E (160℃, 12時間)、および F (12時間)により調製。¹H NMR(300MHz, CDCl₃) δ 7.19(d, 2H, J=7.8), 7.17(t, 1H, J=7.8), 7.11(d, 2H, J=7.8), 6.91(s, 1H), 6.89(d, 1H, J=7.8), 6.69(d, 1H, J=7.8), 6.33(br s, 1H), 5.29(s, 1H), 3.93(t, 4H, J=5.1), 3.22(t, 4H, J=5.1), 3.01(s, 6H), 2.33(s, 6H); ESI-MS m/z 403(MH⁺).

【0812】

例87: N⁴, N⁴-ジメチル-N⁶-(4-メチルフェニル)-2-[4-(4-メチルフェニル)-1-ピペラジニル]-4,6-ピリミジンジアミン: D、E (160℃, 36時間)、および F (8時間)により調製。¹H NMR(300MHz, CDCl₃) δ 7.19(d, 2H, J=9.0), 7.16(d, 2H, J=8.7), 7.10(d, 2H, J=9.0), 6.90(d, 2H, J=8.4), 6.24(br s, 1H), 5.27(s, 1H), 3.93(t, 4H, J=4.8), 3.18(t, 4H, J=5.1), 3.00(s, 6H), 2.33(s, 3H), 2.28(s, 3H); ESI-MS m/z 403(MH⁺).

【0813】

例88: N⁴, N⁴-ジメチル-N-(4-メチルフェニル)-2-{4-[3-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル]-1-ピペラジニル}-4,6-ピリミジンジアミン: 手順 H、E (16時間)、および F により調製。¹H NMR(300MHz, CDCl₃) δ 8.57(dd, 1H, J=4.4, 2.2), 7.87(dd, 1H, J=7.8, 2.2), 7.20(d, 2H, J=8.1), 7.13(d, 2H, J=8.1), 6.98(dd, 1H, J=7.8, 4.4), 6.24(br s, 1H), 5.28(s, 1H), 3.90(t, 4H, J=4.8), 3.36(t, 4H, J=4.8), 3.00(s, 6H), 2.32(s, 3H); ESI-MS m/z 458(MH⁺).

【0814】

例89: N-(4-メチルフェニル)-2-(1-ピペリジニル)-6-{4-[3-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル]-1-ピペラジニル}-4-ピリミジンアミン: 手順 M、E (120℃, ピペリジンの添加のため)、および F により調製。¹H NMR(300MHz, CDCl₃) δ 8.43(dd, 1H, J=4.4, 2.2), 7.87(dd, 1H, J=7.8, 2.2), 7.19(d, 2H, J=8.1), 7.12(d, 2H, J=8.1), 6.99(dd, 1H, J=7.8, 4.4), 6.28(br s, 1H), 5.35(s, 1H), 3.77-3.72(m, 4H), 3.62(t, 4H, J=4.8), 3.33(t, 4H, J=4.8), 2.33(s, 3H), 1.69-1.52(m, 6H); ESI-MS m/z 498(MH⁺).

【0815】

例90: 6-[2-(メトキシメチル)-1-ピペリジニル]-N-(4-メチルフェニル)-2-4-[3-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル]-1-ピペラジニル}-4-ピリミジンアミン: 手順 D、J (90℃, 一晚)、および F (2時間)により調製。¹H NMR(300MHz, CDCl₃) δ 8.44(dd, 1H, J=4.4, 2.2), 7.88(dd, 1H, J=7.8, 2.2), 7.20(d, 2H, J=8.1), 7.12(d, 2H, J=8.1), 6.99(dd, 1H, J=7.8, 4.4), 6.23(br s, 1H), 5.38(s, 1H), 4.68-4.54(m, 1H), 4.15-4.03(m, 1H), 3.90(t, 4H, J=4.8), 3.57(t, 1H, J=9.7), 3.44-3.35(m, 5H), 3.34(s, 3H), 2.81(t, 1H, J=12.0), 2.33(s, 3H), 1.93-1.86(m, 1H), 1.72-1.41(m, 3H), 1.29-1.25(m, 1H), 0.91-0.86(m, 1H); ESI-MS m/z 542(MH⁺).

【0816】

例115: N-4-[3-(ベンジルオキシ)フェニル]-N-6-, N-6-ジメチル-2-[4-(2-ピリジニル)-1-ピペラジニル]-4,6-ピリミジンジアミン: 手順 A (CH₂Cl₂, Et₃N, Me₂NHCl, 3.5時間-78℃で攪拌し、0℃にまで加温し、3時間攪拌)、N、および O により調製。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 8.23-8.19(m, 1H), 7.52(dt, 1H, J=1.9, 7.2), 7.43-7.20(m, 7H), 6.96(s, 1H), 6.88(d, 1H, J=8.0), 6.80(d, 1H, J=8.1), 6.69-6.63(m, 2H), 5.34(s, 1H), 5.03(s, 2H), 4.03-3.97(m, 4H), 3.66(t, 4H, J=5.2), 3.02(s, 6H); ESI-MS m/z 482(MH⁺).

【0817】

例116: 4-{4-[4-(ジメチルアミノ)-6-(4-トルイジノ)-2-ピリミジニル]-1-ピペラジニル}フェノール: 手順 A (CH₂Cl₂, Et₃N, Me₂NHCl, 3.5時間-78℃で攪拌し、0℃にまで加温し、3時間攪拌)、N、および O により調製。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 10.04(s, 1H)

10

20

30

40

50

, 7.19-7.14(m, 4H), 6.85-6.79(m, 4H), 5.31(s, 1H), 5.22(s, 1H), 3.96(t, 4H, J=5.1), 3.05(t, 4H, J=5.0), 3.03(s, 6H), 2.34(s, 3H); FIAMS m/z 405(MH⁺)。

【0818】

例117: N⁴-[4-(ベンジルオキシ)フェニル]-N⁶,N⁶-ジメチル-2-[4-(2-ピリジニル)-1-ピペラジニル]-4,6-ピリミジンジアミン: 手順A(CH₂Cl₂, Et₃N, Me₂NHHC1, 3.5時間-78℃で攪拌し、0℃にまで加温し、3時間攪拌)、N、およびOにより調製。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 8.21(dd, 1H, J=1.9, 5.6), 7.55-7.27(m, 7H), 7.24-7.16(m, 2H), 7.04-6.91(m, 2H), 6.69-6.64(m, 2H), 5.06(s, 2H), 5.05(s, 1H), 4.08-3.97(m, 4H), 3.69(t, 4H, J=5.1), 3.03(s, 6H); ESI-MS m/z 482(MH⁺)。

【0819】

例118: N⁴-(1,3-ベンゾジオキソール-5-イル)-N⁶,N⁶-ジメチル-2-[4-(2-ピリジニル)-1-ピペラジニル]-4,6-ピリミジンジアミン: 手順A(CH₂Cl₂, Et₃N, Me₂NHHC1, 3.5時間-78℃で攪拌し、0℃にまで加温し、3時間攪拌)、N、およびOにより調製。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 8.24-8.18(m, 1H), 7.48(dt, 1H, J=1.9, 8.1), 6.92(d, 1H, J=1.9), 6.75(d, 1H, J=8.2), 6.74-6.54(m, 3H), 6.41(br s, 1H), 5.95(s, 2H), 5.16(s, 1H), 3.89(t, 4H, J=5.1), 3.60(t, 4H, J=5.3), 2.99(s, 6H); ESI-MS m/z 420(MH⁺)。

【0820】

例119: N⁴-(2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシン-6-イル)-N⁶,N⁶-ジメチル-2-[4-(2-ピリジニル)-1-ピペラジニル]-4,6-ピリミジンジアミン: 手順A(CH₂Cl₂, Et₃N, Me₂NHHC1, 3.5時間-78℃で攪拌し、0℃にまで加温し、3時間攪拌)、N、およびOにより調製。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 8.24-8.18(m, 1H), 7.49(dt, 1H, J=2.1, 7.1), 6.89(d, 1H, J=2.2), 6.81(d, 1H, J=8.6), 6.76(d, 1H, J=2.4), 6.68(d, 1H, J=8.5), 6.62(dd, 1H, J=4.6, 7.0), 6.18(br s, 1H), 5.21(s, 1H), 4.33-4.15(m, 4H), 3.89(t, 4H, J=5.1), 3.61(t, 4H, J=5.1), 3.00(s, 6H); ESI-MS m/z 434(MH⁺)。

【0821】

例120: N⁴-(4-イソキノリニル)-N⁶,N⁶-ジメチル-2-[4-(2-ピリジニル)-1-ピペラジニル]-4,6-ピリミジンジアミン: 手順A(CH₂Cl₂, Et₃N, Me₂NHHC1, 3.5時間-78℃で攪拌し、0℃にまで加温し、3時間攪拌)、N、およびOにより調製。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 8.93(d, 1H, J=1.5), 8.31(d, 1H, J=2.6), 8.27-8.19(m, 1H), 8.01(d, 1H, J=8.2), 7.70(d, 1H, J=7.8), 7.59-7.52(m, 1H), 7.51-7.45(m, 2H), 6.78(br s, 1H), 6.68(d, 1H, J=8.6), 6.63(dd, 1H, J=5.0, 7.1), 5.29(s, 1H), 3.94(t, 4H, J=5.0), 3.63(t, 4H, J=5.3), 3.01(s, 6H); ESI-MS m/z 427(MH⁺)。

【0822】

例121: N⁴-(4-シクロヘキシルフェニル)-N⁶,N⁶-ジメチル-2-[4-(2-ピリジニル)-1-ピペラジニル]-4,6-ピリミジンジアミン: 手順A(CH₂Cl₂, Et₃N, Me₂NHHC1, 3.5時間-78℃で攪拌し、0℃にまで加温し、3時間攪拌)、N、およびOにより調製。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 8.25-8.19(m, 1H), 7.49(dt, 1H, J=2.0, 6.9), 7.22(d, 2H, J=6.4), 7.16(d, 2H, J=8.2), 6.68(d, 1H, J=8.6), 6.66-6.60(m, 1H), 6.21(br s, 1H), 5.30(s, 1H), 3.99-3.91(m, 4H), 3.63(t, 4H, J=5.2), 3.02(s, 6H), 2.53-2.42(m, 1H), 1.92-1.79(m, 4H), 1.48-1.32(m, 4H), 1.31-1.19(m, 2H); ESI-MS m/z 458(MH⁺)。

【0823】

例122: N⁴,N⁴-ジメチル-2-[4-(2-ピリジニル)-1-ピペラジニル]-N⁶-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1-ナフタレニル)-4,6-ピリミジンジアミン: 手順A(CH₂Cl₂, Et₃N, Me₂NHHC1, 3.5時間-78℃で攪拌し、0℃にまで加温し、3時間攪拌)、N、およびOにより調製。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 8.20(dd, 1H, J=1.3, 4.9), 7.50(dt, 1H, J=2.2, 6.8), 7.17(d, 1H, J=7.5), 7.09(t, 1H, J=7.6), 6.94(d, 1H, J=7.7), 6.73-6.62(m, 2H), 5.06(s, 1H), 4.08-3.93(m, 4H), 3.66(t, 4H, J=5.3), 3.00(s, 6H), 2.79(t, 2H, J=6.0), 2.72(t, 2H, J=5.9), 1.88-1.67(m, 4H), NH(1H, 観察されず); ESI-MS m/z 430(MH⁺)。

【0824】

例123: N⁴-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)-N⁶,N⁶-ジメチル-2-[4-(2-ピリジニル)

10

20

30

40

50

-1-ピペラジニル]-4,6-ピリミジンジアミン：手順A(CH₂Cl₂, Et₃N, Me₂NHHC1, 3.5時間-78℃で攪拌し、0℃にまで加温し、3時間攪拌)、N、およびOにより調製。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 8.20(d, 1H, J=4.8), 7.51(dt, 1H, J=1.8, 6.9), 7.19(d, 1H, J=7.6), 7.14(s, 1H), 7.04(dd, 1H, J=1.7, 7.7), 6.73-6.61(m, 2H), 5.23(s, 1H), 4.09-3.94(m, 4H), 3.68(t, 4H, J=5.9), 3.04(s, 6H), 2.89(t, 4H, J=7.8), 2.16-2.01(m, 2H), NH(1H, 観察されず)；ESI-MS m/z 416(MH⁺)。

【0825】

例124：N⁴-(3,4-ジクロロフェニル)-N⁶,N⁶-ジメチル-2-[4-(2-ピリジニル)-1-ピペラジニル]-4,6-ピリミジンジアミン：手順A(CH₂Cl₂, Et₃N, Me₂NHHC1, 3.5時間-78℃で攪拌し、0℃にまで加温し、3時間攪拌)、N、およびOにより調製。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 8.31-8.20(m, 1H), 7.797.69(m, 1H), 7.61-7.44(m, 1H), 7.42-7.28(m, 1H), 7.25-7.11(m, 1H), 6.79-6.61(m, 2H), 6.42(br s, 1H), 5.22(s, 1H), 3.98-3.82(m, 4H), 3.65-3.56(m, 4H), 3.02(s, 6H)；ESI-MS m/z 444(MH⁺ with ³⁵Cl, ³⁵Cl), 446(MH⁺ with ³⁵Cl, ³⁷Cl), 448(MH with ³⁷Cl, ³⁷Cl)。

10

【0826】

例125：N,N-ジメチル-2-[4-(2-ピリジニル)-1-ピペラジニル]-N⁶-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-4,6-ピリミジンジアミン：手順A(CH₂Cl₂, Et₃N, Me₂NHHC1, 3.5時間-78℃で攪拌し、0℃にまで加温し、3時間攪拌)、N、およびOにより調製。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 8.59(br s, 1H), 8.24-8.18(m, 1H), 7.86(s, 1H), 7.78-7.22(m, 4H), 6.65(t, 2H, J=5.0), 5.29(s, 1H), 3.96(t, 4H, J=5.5), 3.64(t, 4H, J=5.2), 3.03(s, 6H)；ESI-MS m/z 444(MH⁺)。

20

【0827】

例126：2-(4-ベンジル-1-ピペラジニル)-N⁴-[3-(ジメチルアミノ)フェニル]-N⁶,N⁶-ジメチル-4,6-ピリミジンジアミン：手順P(トルエン, 95℃, 16H)、Q(ジオキササン, 120℃)、およびAにより調製。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 7.52-7.37(m, 7H), 7.25(t, 1H, J=2.0), 7.14(dd, 1H, J=1.5, 8.2), 7.05(dd, 1H, J=2.5, 8.2), 4.36(s, 2H), 3.98(br s, 4H), 3.36(s, 4H), 3.11(s, 6H), 3.05(s, 6H), 2.60(s, 1H)；ESI-MS m/z 432(MH⁺)。

【0828】

例127：2-(4-ベンジル-1-ピペラジニル)-N⁴,N⁴-ジメチル-N⁶-(2-メチル-1,3-ベンゾチアゾール-5-イル)-4,6-ピリミジンジアミン：P(130℃, 13H)、Q、およびAにより調製。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 8.12(s, 1H), 7.87(d, 1H, J=8.8), 7.52-7.38(m, 6H), 5.58(s, 1H), 4.58(s, 1H), 4.30(s, 2H), 3.79-3.42(m, 4H), 3.22-2.91(m, 4H), 3.09(s, 6H), 2.98(s, 3H)；ESI-MS m/z 460(MH⁺)。

30

例128：2-(4-ベンジル-1-ピペラジニル)-N⁴-シクロヘプチル-N⁶,N⁶-ジメチル-4,6-ピリミジンジアミン：手順P(140℃, トルエン, 6H)、Q、およびAにより調製。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 7.20-7.09(m, 5H), 4.78(s, 1H), 4.18(br s, 1H), 3.74(t, 4H, J=5.2), 3.52(s, 2H), 2.99(s, 6H), 2.46(t, 4H, J=5.1), 2.03-1.92(m, 2H), 1.871.68(m, 11H)；ESI-MS m/z 409(MH⁺)。

【0829】

40

例129：4-{[2-(4-ベンジル-1-ピペラジニル)-6-(ジメチルアミノ)-4-ピリミジニル]アミノ}-2-クロロベンゾニトリル：手順P(トルエン, 95℃, 16H)、Q(ジオキササン, 120℃)、およびAにより調製。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 7.88(d, 1H, J=3.1), 7.48(d, 1H, J=8.5), 7.42-7.22(m, 6H), 6.45(s, 1H), 5.20(s, 1H), 3.79(t, 4H, J=5.2), 3.55(s, 2H), 3.02(s, 6H), 2.51(t, 4H, J=5.0)；ESI-MS m/z 448(MH⁺ with ³⁵Cl), 450(MH⁺ with ³⁷Cl)。

【0830】

例130：2-(4-ベンジル-1-ピペラジニル)-N⁴,N⁴-ジメチル-N⁶-(1,3,3-トリメチルピシクロ[2.2.1]ヘプト-2-イル)-4,6-ピリミジンジアミン：手順P(トルエン, 95℃, 16H)、Q(ジオキササン, 120℃)、およびAにより調製。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 7.38-7.21(m, 6H)

50

, 4.87(s, 1H), 3.79-3.69(m, 4H), 3.53(s, 2H), 3.46(s, 1H), 2.98(s, 6H), 2.46(t, 4H, J=5.1), 1.71(s, 1H), 1.69-1.62(m, 2H), 1.48-1.35(m, 2H), 1.20(d, 1H, J=10.2), 1.19-1.02(m, 1H), 1.14(s, 3H), 1.07(s, 3H), 0.79(s, 3H); ESI-MS m/z 449(MH⁺)。

【0831】

例131: 2-{4-[3-(ベンジルオキシ)フェニル]-1-ピペラジニル}-N⁴,N⁴-ジメチル-N⁶-(4-メチルフェニル)-4,6-ピリミジンジアミン: 手順A (CH₂Cl₂, TEA, 3~4時間, -78℃で, 次いで3~4時間, 0℃)、N、およびOにより調製。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 7.44(d, 2H, J=7.1), 7.36(t, 2H, J=7.0), 7.29(d, 1H, J=7.1), 7.22-7.04(m, 5H), 6.58-6.52(m, 2H), 6.48(d, 1H, J=7.2), 5.29(s, 1H), 5.21(s, 1H), 5.03(s, 2H), 3.89-3.80(m, 4H), 3.28-3.15(m, 4H), 3.00(s, 6H), 2.30(s, 3H); ESI-MS m/z 495(MH⁺)。

10

【0832】

例132: N⁴,N⁴-ジメチル-2-[4-(2-ピリジニル)-1-ピペラジニル]-N⁶-(3-キノリニル)-4,6-ピリミジンジアミン: 手順A (CH₂Cl₂, TEA, 3~4時間-78℃で, 次いで3~4時間0℃)、N、およびOにより調製。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 8.93(d, 1H, J=2.6), 8.31(d, 1H, J=2.5), 8.2, 6-8.18(m, 1H), 8.02(d, 1H, J=8.2), 7.71(d, 1H, J=7.7), 7.57(dt, 1H, J=1.5, 5.3), 7.53-7.46(m, 2H), 6.68(d, 1H, J=8.6), 6.64(dd, 1H, J=4.9, 7.1), 5.30(d, 2H, J=3.7), 3.94(t, 4H, J=4.9), 3.64(t, 4H, J=5.4), 3.03(s, 6H); ESI-MS m/z 427(MH⁺)。

20

【0833】

例133: N⁴-[4-ブromo-3-(トリフルオロメチル)フェニル]-N⁶,N⁶-ジメチル-2-[4-(2-ピリジニル)-1-ピペラジニル]-4,6-ピリミジンジアミン: 手順A (CH₂Cl₂, TEA, 3~4時間-78℃で, 次いで3~4時間0℃)、N、およびOにより調製。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 8.23-8.19(m, 1H), 8.17(d, 1H, J=2.3), 7.57(d, 1H, J=8.7), 7.53-7.47(m, 1H), 7.39(d, 1H, J=5.2), 6.69(d, 1H, J=8.7), 6.64(t, 1H, J=5.0), 6.27(s, 1H), 5.19(s, 1H), 3.94-3.87(m, 4H), 3.65-3.59(m, 4H), 3.04(s, 6H); ESI-MS m/z 522(MH⁺ with ⁷⁹Br), 524(MH⁺ with ⁸¹Br)。

【0834】

例134: N⁴-{3-クロロ-4[(トリフルオロメチル)スルファニル]フェニル}-N⁶,N⁶-ジメチル-2-[4-(2-ピリジニル)-1-ピペラジニル]-4,6-ピリミジンジアミン: 手順A (CH₂Cl₂, TEA, 3~4時間-78℃で, 次いで3~4時間0℃)、N、およびOにより調製。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 8.23-8.19(m, 1H), 7.91(d, 1H, J=2.3), 7.61(d, 1H, J=8.5), 7.50(dt, 1H, J=2.1, 8.5), 7.30-7.20(m, 1H), 6.70(d, 1H, J=9.1), 6.64(dd, 1H, J=4.7, 7.1), 6.35(br s, 1H), 5.26(s, 1H), 3.92(t, 4H, J=5.6), 3.64(t, 4H, J=5.0), 3.06(s, 6H); ESI-MS m/z 510(MH⁺ with ³⁵Cl), 512(MH⁺ with ³⁷Cl)。

30

【0835】

例135: N⁴-(3-エトキシフェニル)-N⁶,N⁶-ジメチル-2-[4-(2-ピリジニル)-1-ピペラジニル]-4,6-ピリミジンジアミン: 手順A (CH₂Cl₂, TEA, 3~4時間-78℃で, 次いで3~4時間0℃)、N、およびOにより調製。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 8.288.19(m, 1H), 7.50(dt, 1H, J=2.1, 6.9), 7.19(t, 1H, J=8.1), 6.96(t, 1H, J=2.1), 6.85(d, 1H, J=8.2), 6.68(d, 1H, J=8.6), 6.63-6.56(m, 1H), 6.35(br s, 1H), 5.36(s, 1H), 4.09-3.98(m, 2H), 3.91(t, 4H, J=5.3), 3.61(t, 4H, J=5.1), 3.02(s, 6H), 1.39(t, 3H, J=5.7); ESI-MS m/z 420(MH⁺)。

40

【0836】

例136: N⁴-[2-クロロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-N⁶,N⁶-ジメチル-2-[4-(2-ピリジニル)-1-ピペラジニル]-4,6-ピリミジンジアミン: 手順A (CH₂Cl₂, TEA, 3~4時間-78℃で, 次いで3~4時間0℃)、N、およびOにより調製。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 8.23-8.15(m, 1H), 8.15(d, 1H, J=2.1), 7.50(dt, 1H, J=2.0, 8.8), 7.42-7.33(m, 2H), 6.69(d, 1H, J=8.6), 6.64(dd, 1H, J=4.8, 6.3), 6.28(s, 1H), 5.18(s, 1H), 3.91(t, 4H, J=5.0), 3.62(t, 4H, J=5.1), 3.04(s, 6H); ESI-MS m/z 478(MH⁺ with ³⁵C

50

1), 480(MH⁺ with ³⁷Cl)。

【0837】

例137：N-4-(2-アダマンチル)-2-(4-ベンジル-1-ピペラジニル)-N-6-N-6-ジメチル-4,6-ピリミジンジアミン：P(トルエン, 90℃)、Q、およびAにより調製。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 7.39-7.21(m, 5H), 4.83(s, 1H), 4.72(br s, 1H), 3.74(m, 3H), 3.52(s, 2H), 2.98(s, 6H), 2.46(t, 4H, J=5.3), 2.05-1.53(m, 13H)；ESI-MS m/z：433(MH⁺)。

【0838】

例138：N-4-(1-ノルアダマンチル)-2-(4-ベンジル-1-ピペラジニル)-N-6-N-6-ジメチル-4,6-ピリミジンジアミン：P(トルエン, 90℃)、Q、およびAにより調製。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 7.38-7.20(m, 5H), 4.97(s, 1H), 4.67(br s, 1H), 3.74(s, 4H), 3.52(s, 2H), 2.99(s, 6H), 2.46(t, 4H, J=5.2), 2.32-1.51(m, 15H)；ESI-MS m/z：447(MH⁺)。

【0839】

例139：2-(4-ベンジル-1-ピペラジニル)-N⁴,N⁴-ジメチル-N⁶-[(1S,2R,3R,5S)-2,6,6-トリメチルビシクロ[3.1.1]ヘプト-3-イル]4,6-ピリミジンジアミン：手順P(トルエン, 150℃, 4H)、Q(ニート, 130℃)、およびAにより調製。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 7.38-7.21(m, 5H), 4.86(s, 1H), 4.35(br s, 1H), 3.75(t, 4H, J=4.6), 3.53(s, 2H), 2.99(s, 6H), 2.66-2.56(m, 1H), 2.47(t, 4H, J=4.5), 2.41-2.33(m, 1H), 1.98-1.92(m, 1H), 1.83(t, 1H, J=5.8), 1.68-1.60(m, 2H), 1.23(s, 3H), 1.14(d, 3H, J=7.3), 1.05(s, 3H), 0.92(d, 2H)；ESI-MS m/z：449(MH⁺)。

【0840】

例140：2-[4-(5-ブロモ-2-ピリジニル)-1-ピペラジニル]N⁴,N⁴-ジメチル-N⁶-(4-メチルフェニル)-4,6-ピリミジンジアミン：手順Y(DMF)により調製。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 8.21(d, 1H, J=2.6), 7.53(dd, 1H, J=2.6, 8.8), 7.19(d, 2H, J=8.5), 7.12(d, 2H, J=8.5), 6.21(s, 1H), 5.28(s, 1H), 3.88(t, 4H, J=5.0), 3.58(t, 4H, J=5.2), 3.00(s, 6H), 2.33(s, 3H)；ESI-MS m/z：468(MH⁺ with ⁷⁹Br), 470(MH⁺ with ⁸¹Br)。

【0841】

例141：6-{4-[4-(ジメチルアミノ)-6-(4-トルジノ)-2-ピリミジニル]-1-ピペラジニル}ニコチンアミド：手順Y(DMF)により調製。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 8.13(s, 1H), 7.30-7.25(m, 4H), 7.17(d, 2H, J=8.5), 7.13(d, 2H, J=8.6), 6.18(br s, 1H), 5.28(s, 1H), 3.82(t, 2H, J=5.1), 3.79(t, 2H, J=5.3), 3.60(t, 2H, J=5.1), 3.41(t, 2H, J=5.3), 2.99(s, 6H), 2.33(s, 3H)；ESI-MS m/z：433(MH⁺)。

【0842】

例142：2-[4-(3-メトキシベンジル)-1-ピペラジニル]-N⁴,N⁴-ジメチル-N⁶-(4-メチルフェニル)-4,6-ピリミジンジアミン：手順Z(DIEA)により調製。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 7.22(d, 1H, J=6.8), 7.17(d, 2H, J=8.3), 7.10(d, 2H, J=8.2), 6.93(d, 1H, J=2.3), 6.92(d, 1H, J=2.4), 6.80(dd, 1H, J=2.0, 7.6), 6.18(br s, 1H), 5.25(s, 1H), 3.82(s, 3H), 3.78(t, 4H, J=5.1), 3.52(s, 2H), 2.97(s, 6H), 2.49(t, 4H, J=5.1), 2.31(s, 3H)；ESI-MS m/z：433(MH⁺)。

【0843】

例143：2-[4-(5-ブロモ-2-ピリジニル)-1-ピペラジニル]-N⁴-(3-メトキシフェニル)-N⁶,N⁶-ジメチル-4,6-ピリミジンジアミン：手順Yにより調製。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 8.21(d, 1H, J=2.4), 7.53(dd, 1H, J=2.5, 9.2), 7.20(t, 1H, J=8.1), 7.00(t, 1H, J=2.0), 6.85(dd, 1H, J=2.0, 8.0), 6.62-6.54(m, 2H), 6.29(s, 1H), 5.36(s, 1H), 3.89(t, 4H, J=5.1), 3.80(s, 3H), 3.58(t, 4H, J=4.9), 3.02(s, 6H)；ESI-MS m/z：484(MH⁺ with ⁷⁹Br), 486(MH⁺ with ⁸¹Br)。

【0844】

例144：N⁴-(3-メトキシフェニル)-N⁶,N⁶-ジメチル-2-[4-(2-ピリジニルメチル)-1-ピペラジニル]-4,6-ピリミジンジアミン：手順Xにより調製。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 8.618.54(m, 1H), 7.66(dt, 1H, J=1.8, 7.8), 7.45(d, 1H, J=7.8), 7.23-7.14(m, 2H), 7.00(t, 1H, J=2.5), 6.87-6.78(m, 1H), 6.61-6.54(m, 1H), 6.26(br s, 1H), 5.33(s, 1

10

20

30

40

50

H), 3.82(t, 4H, J=5.0), 3.78(s, 3H), 3.70(s, 2H), 2.99(s, 6H), 2.56(t, 4H, J=5.0); ESI-MS m/z: 420(MH⁺).

【0845】

例145: 2-[4-(シクロヘキシルメチル)-1-ピペラジニル]-N⁴-(3-メトキシフェニル)-, N⁶-ジメチル-4,6-ピリミジンジアミン: 手順Tにより調製。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 7.21(t, 1H, J=8.2), 7.00-6.95(m, 1H), 6.85(d, 1H, J=8.2), 6.59(d, 1H, J=7.7), 6.32(s, 1H), 5.36(s, 1H), 3.82-3.71(m, 4H), 3.79(s, 3H), 3.69-3.62(m, 2H), 3.58-3.50(m, 2H), 3.01(s, 6H), 2.54-2.45(m, 1H), 1.87-1.48(m, 8H), 1.45-1.29(m, 4H); ESI-MS m/z: 425(MH⁺).

【0846】

例146: N⁴-(3-メトキシフェニル)-N⁶,N⁶-ジメチル-2-[4-(3チエニルメチル)-1-ピペラジニル]-4,6-ピリミジンジアミン: 手順T (還元4時間)およびWにより調製。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 7.27(dd, 1H, J=3.2, 5.1), 7.19(t, 1H, J=8.0), 7.16-7.11(m, 1H), 7.08(dd, 1H, J=1.3, 4.9), 7.00(t, 1H, J=2.3), 6.82(dd, 1H, J=2.0, 8.3), 6.57(dd, 1H, J=2.5, 8.2), 6.25(s, 1H), 5.33(s, 1H), 3.79(t, 4H, J=5.5), 3.78(s, 3H), 3.57(s, 2H), 2.99(s, 6H), 2.48(t, 4H, J=5.2) ESI-MS m/z: 425(MH⁺).

【0847】

例147: N⁴-(3-メトキシフェニル)-N⁶,N⁶-ジメチル-2-[4-(4ピリジニルメチル)-1-ピペラジニル]-4,6-ピリミジンジアミン: T (DIPEAを用いてアシル化)により調製。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 8.55(dd, 2H, J=1.5, 5.8), 7.31(d, 2H, J=6.0), 7.19(t, 1H, J=8.3), 6.99(t, 1H, J=2.1), 6.83(dd, 1H, J=1.5, 7.8), 6.58(dd, 1H, J=2.0, 7.8), 6.28(br s, 1H), 5.34(s, 1H), 3.80(t, 4H, J=5.2), 3.78(s, 3H), 3.54(s, 2H), 3.00(s, 6H), 2.49(t, 4H, J=5.3); ESI-MS m/z: 420(MH⁺).

【0848】

例148: 2-[4-(3-メトキシベンジル)-1-ピペラジニル]-N⁴-(3-メトキシフェニル)-N⁶,N⁶-ジメチル-4,6-ピリミジンジアミン: 手順Sにより調製。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 7.22(d, 1H, J=7.9), 7.17(t, 1H, J=8.2), 6.99(t, 1H, J=2.1), 6.95-6.84(m, 2H), 6.86-6.78(m, 2H), 6.59-6.55(m, 1H), 6.29(br s, 1H), 5.32(s, 1H), 3.82(s, 3H), 3.79(t, 4H, J=5.1), 3.77(s, 3H), 3.52(s, 2H), 2.99(s, 6H), 2.49(t, 4H, J=5.1); ESI-MS m/z: 449(MH⁺).

【0849】

例149: N²-[2-(3-メトキシフェニル)エチル]-N⁴,N⁴-ジメチル-N⁶-(4-メチルフェニル)-2,4,6-ピリミジントリアミン: 手順F (ジオキサン, tert-ブトキシドカリウム, 120°C, 16H)、Q (トルエン, TEA, 120°C)、A (CH₂Cl₂, Δ, TEA)により調製。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 7.22(t, 1H, J=7.9), 7.18(d, 2H, J=8.4), 7.12(d, 2H, J=8.3), 6.84(d, 1H, J=7.6), 6.82-6.74(m, 2H), 6.28(br s, 1H), 5.28(s, 1H), 4.77(s, 1H), 3.80(s, 3H), 3.63(q, 2H, J=6.7), 2.99(s, 6H), 2.89(t, 2H, J=7.4), 2.32(s, 3H); ESI-MS m/z: 378(MH⁺).

【0850】

例150: N²-[2-(2-メトキシフェニル)エチル]-N⁴,N⁴-ジメチル-N⁶-(4-メチルフェニル)-2,4,6-ピリミジントリアミン: 手順F (ジオキサン, tert-ブトキシドカリウム, 140°C, 16H)、Q (トルエン)、およびA (CH₂Cl₂, A, TEA)により調製。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 7.23-7.12(m, 4H), 7.12(d, 2H, J=8.1), 6.89(d, 1H, J=7.8), 6.86(d, 1H, J=7.6), 6.61(d, 1H, J=8.0), 6.50(br s, 1H), 5.25(s, 1H), 3.84(s, 3H), 3.60(q, 2H, J=7.1), 3.00(s, 6H), 2.93(t, 2H, J=7.6), 2.33(s, 3H); ESI-MS m/z: 378(MH⁺).

【0851】

例151: 2-(4-ベンジル-1-ピペラジニル)-N⁴-(3,4-ジクロロフェニル)-N⁶,N⁶-ジメチル-4,6-ピリミジンジアミン: 手順P (トルエン, 140°C, 6H)、Q (ジオキサン, 120°C)、およびAにより調製。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) 7.65(d, 1H, J=2.5), 7.35-7.30(m, 4H), 7.29-7.22(m, 2H), 7.13(dd, 1H, J=1.5, 8.5), 6.19(br s, 1H), 5.21(s, 1H), 3.78(t, 4

10

20

30

40

50

H, J=5.0), 3.55(s, 2H), 3.00(s, 6H), 2.49(t, 4H, J=5.0); ESI-MS m/z: 457(MH⁺ with ³⁵Cl, ³⁵Cl), 459(MH⁺ with ³⁵Cl, ³⁷Cl), 461(MH⁺ with ³⁷Cl,).

【0852】

例152: N⁴-[4-(ベンジルオキシ)シクロヘキシル]-2-(4-ベンジル-1-ピペラジニル)-N⁶, N⁶-ジメチル-4,6-ピリミジンジアミン: P(16時間)、Q、およびAにより調製。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 7.42-7.18(m, 10H), 4.94(s, 1H), 4.61(d, 1H, J=11.8), 4.51(d, 1H, J=11.8), 4.39(br s, 1H), 3.75(t, 4H, J=5.0), 3.53(s, 2H), 3.31(dt, 1H, J=5.3, 8.3), 2.95(s, 6H), 2.46(t, 4H, J=5.0), 2.19-2.11(m, 1H), 2.07-1.98(m, 1H), 1.79-1.56(m, 3H), 1.53-1.41(m, 1H), 1.40-1.21(m, 3H); ESI-MS m/z: 501(MH⁺).

【0853】

例153: 2-(4-ベンジル-1-ピペラジニル)-N⁴, N⁴-ジメチル-N⁶, N⁶-[(1R,2R,4R)-1,7,7-トリメチルビシクロ[2.2.1]ヘプテ-2-イル]-4,6-ピリミジンジアミン: 手順P(90°C, 16H)、Q、およびAにより調製。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 7.44-7.22(m, 6H), 4.81(s, 1H), 4.36(d, 1H, J=7.0), 3.74(s, 4H), 3.53(s, 2H), 2.98(s, 6H), 2.46(t, 4H, J=5.1), 1.84(dd, 1H, J=8.9, 12.9), 1.78-1.52(m, 4H), 1.29-1.11(m, 2H), 0.97(s, 3H), 0.89(s, 3H), 0.83(s, 3H); ESI-MS m/z: 449(MH⁺).

【0854】

例154: N⁴, N⁴-ジメチル-N-(4-メチルフェニル)-2-[4-(テトラヒドロ-2-フラニルメチル)-1-ピペラジニル]-4,6-ピリミジンジアミン: 手順A、P(16H)、およびQ(ジオキサン, 120°C)により調製。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 7.17(d, 2H, J=8.4), 7.11(d, 2H, J=8.0), 6.22(br s, 1H), 5.29(s, 1H), 4.12-4.03(m, 1H), 3.91(q, 1H, J=6.7), 3.80(t, 4H, J=5.1), 3.76(q, 1H, J=7.5), 2.98(s, 6H), 2.57(t, 4H, J=5.0), 2.56-2.40(m, 2H), 2.32(s, 3H), 2.05-1.96(m, 1H), 1.94-1.80(m, 2H), 1.571.45(m, 1H); ESI-MS m/z: 397(MH⁺).

【0855】

例155: 3-{[2-(4-ベンジル-1-ピペラジニル)-6-(ジメチルアミノ)-4-ピリミジニル]アミノ}フェノール: 手順P(トルエン, 120°C, 40H)、Q(ジオキサン, 120°C)、およびAにより調製。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 7.38-7.29(m, 4H), 7.28-7.26(m, 1H), 7.13(t, 1H, J=8.0), 6.84(t, 1H, J=2.8), 6.80(ddd, 1H, J=0.7, 2.0, 7.9), 6.48(ddd, 1H, J=0.7, 2.1, 8.0), 6.32(br s, 1H), 5.32(s, 1H), 3.79(t, 4H, J=5.0), 3.55(s, 2H), 3.49(s, 1H), 2.99(s, 6H), 2.50(t, 4H, J=5.0); ESI-MS m/z: 405(MH⁺).

【0856】

例156: 2-(4-ベンジル-1-ピペラジニル)-N⁴-(4フルオロフェニル)-, -ジメチル-4,6-ピリミジンジアミン: 手順P(トルエン, tert-ブトキシドナトリウム, 120°C, 16H)、Q(ジオキサン, 120°C)、およびAにより調製。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 7.37-7.30(m, 4H), 7.29-7.21(m, 3H), 6.99(t, 2H, -J=8.6), 6.14(br s, 1H), 5.13(s, 1H), 3.77(t, 4H, J=4.9), 3.54(s, 2H), 2.97(s, 6H), 2.48(t, 4H, J=4.9); ESI-MS m/z: 407(MH⁺).

【0857】

例157: 2-(4-ベンジル-1-ピペラジニル)-N⁴, N⁴-ジメチル-N⁶-(4-メチルシクロヘキシル)-4,6-ピリミジンジアミン: 手順P(tert-ブトキシドナトリウム, トルエン, 120°C, 16H)、Q(ジオキサン, 120°C)、およびAにより調製。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 7.35-7.10(m, 6H), 4.82(d, 1H, J=4.9), 3.81-3.61(m, 5H), 3.53(s, 2H), 2.99(s, 6H), 2.46(t, 4H, J=4.5), 1.79-1.46(m, 7H), 1.29-0.98(m, 2H), 0.90(d, 3H, J=6.6); ESI-MS m/z: 409(MH⁺).

【0858】

例158: 2-(4-ベンジル-1-ピペラジニル)-IV4-[4-(ジメチルアミノ)フェニル]-N⁶, N⁶-ジメチル-4,6-ピリミジンジアミン: 手順P(tert-ブトキシドナトリウム, トルエン, 120°C, 16H)、Q(ニート, 130°C)、およびAにより調製。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 7.39-7.22(m, 5H), 7.14(d, 2H, J=8.4), 6.71(d, 2H, J=8.8), 6.04(br s, 1H), 5.08(s, 1H), 3.85-3.74(m, 4H), 3.54(s, 2H), 2.94(s, 6H), 2.93(s, 6H), 2.48(t, 4H, J=5.1); ESI

10

20

30

40

50

-MS m/z : 432(MH⁺)。

【0859】

例159 : N⁴,N⁴-ジメチル-N⁶-(4-メチルフェニル)-2-[4-(2-フェニルエチル)-1-ピペラジニル]-4,6-ピリミジンジアミン : 手順S(トルエン, 120℃)により調製。H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 7.34-7.20(m, 5H), 7.18(d, 2H, J=8.5), 7.12(d, 2H, J=8.5), 6.21(br s, 1H), 5.26(s, 1H), 3.88-3.79(m, 4H), 2.99(s, 6H), 2.90-2.83(m, 2H), 2.68-2.63(m, 2H), 2.60(t, 4H, J=4.4), 2.32(s, 3H) ; ESI-MS m/z : 417(MH⁺)。

【0860】

例160 : 2-(4-ベンジル-1-ピペラジニル)-N⁴-(3クロロフェニル)-N⁶,N⁶-ジメチル-4,6-ピリミジンジアミン : P(トルエン, tert-ブトキシドナトリウム, 120℃, 40H)、Q(ジオキサン, 120℃)、およびAにより調製。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 7.48(t, 1H, J=1.9), 7.38-7.23(m, 5H), 7.20-7.11(m, 2H), 6.95(ddd, 1H, J=1.2, 1.9, 7.6), 6.28(br s, 1H), 5.24(s, 1H), 3.79(t, 4H, J=5.0), 3.54(s, 2H), 3.00(s, 6H), 2.49(t, 4H, J=5.0) ; ESI-MS m/z : 423(MH⁺ with ³⁵Cl), 425(MH⁺ with ³⁷Cl)

10

例161 : N²,N⁴,N⁴-トリメチル-N⁶-(4-メチルフェニル)-N²-[2-(2-ピリジニル)エチル]-2,4,6-ピリミジントリアミン : 手順F(ジオキサン, tert-ブトキシドカリウム, 140℃, 16H)、Q、およびA(CH₂Cl₂, Δ, TEA)により調製。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 8.54(ddd, 1H, J=1.2, 2.1, 5.3), 7.57(dt, 1H, J=1.7, 7.6), 7.23(d, 2H, J=8.6), 7.18(d, 1H, J=7.7), 7.14-7.09(m, 1H), 7.10(d, 2H, J=7.7), 6.29(br s, 1H), 5.24(s, 1H), 3.93(dd, 2H, J=5.9, 7.8), 3.11(dd, 2H, J=6.0, 7.7), 3.08(s, 3H), 3.00(s, 6H), 2.32(s, 3H) ; ESI-MS m/z : 363(MH⁺)。

20

【0861】

例162 : N⁴,N⁴-ジメチル-N⁶-(4-メチルフェニル)-N²-(3-フェニルプロピル)-2,4,6-ピリミジントリアミン : 手順R, S, およびVにより調製。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 7.25(d, 2H, J=7.7), 7.22-7.14(m, 5H), 7.11(d, 2H, J=8.1), 6.41(br s, 1H), 5.27(s, 1H), 4.76(t, 1H, J=5.7), 3.41(dd, 2H, J=7.0, 12.9), 2.96(s, 6H), 2.70(t, 2H, J=7.7), 2.31(s, 3H), 1.91(t, 2H, J=7.5) ; ESI-MS m/z : 362(MH⁺)。

【0862】

例163 : 2-(4-シクロヘキシル-1-ピペラジニル)-N⁴-(3メトキシフェニル)-N⁶,N⁶-ジメチル-4,6-ピリミジンジアミン : 手順P(16H)、Q(ジオキサン, 120℃)、およびAにより調製。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 7.11(t, 1H, J=8.3), 6.92(t, 1H, J=2.4), 6.78-6.73(m, 1H), 6.53-6.48(m, 1H), 6.39(br s, 1H), 5.27(s, 1H), 3.72(t, 4H, J=5.0), 3.71(s, 3H), 2.92(s, 6H), 2.55(t, 4H, J=5.1), 2.28-2.18(m, 1H), 1.87-1.79(m, 2H), 1.77-1.68(m, 2H), 1.56(d, 1H, J=12.4), 1.24-1.08(m, 4H), 1.08-0.97(m, 1H) ; ESI-MS m/z : 411(MH⁺)。

30

【0863】

例164 : 2-(4-ベンジル-1-ピペラジニル)-N⁴-(3フルオロフェニル)-N⁶,N⁶-ジメチル-4,6-ピリミジンジアミン : P(140℃, 4H)、Q(ニート, 130℃)、およびAにより調製。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 7.37-7.31(m, 5H), 7.28-7.17(m, 2H), 6.98(ddd, 1H, J=0.7, 2.0, 8.1), 6.67(ddt, 1H, J=0.9, 2.0, 8.3), 6.30(br s, 1H), 5.27(s, 1H), 3.79(t, 4H, J=5.1), 3.55(s, 2H), 3.00(s, 6H), 2.50(t, 4H, J=5.0) ; ESI-MS m/z : 407(MH⁺)。

40

【0864】

例165 : N⁴-(3-メトキシフェニル)-N⁶,N⁶-ジメチル-2-[4-(2チエニルメチル)-1-ピペラジニル]-4,6-ピリミジンジアミン : 手順Tにより調製。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 7.24(dd, 1H, J=1.2, 5.2), 7.19(t, 1H, J=8.1), 6.99(t, 1H, J=2.0), 6.96-6.91(m, 2H), 6.83(ddd, 1H, J=0.8, 1.7, 7.9), 6.57(dd, 1H, J=2.0, 8.2), 6.25(br s, 1H), 5.33(s, 1H), 3.81(t, 4H, J=5.2), 3.78(s, 3H), 3.76(s, 2H), 2.99(s, 6H), 2.53(t, 4H, J=5.1) ; ESI-MS m/z : 425(MH⁺)。

【0865】

例166 : 2-[4-(2-メトキシベンジル)-1-ピペラジニル]-N⁴-(3メトキシフェニル)-ジメチ

50

ル-4,6-ピリミジンジアミン：手順 T (還元 3 時間) により調製。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 7.40(dd, 1H, J=1.6, 7.6), 7.23(dd, 1H, J=1.2, 7.6), 7.19(t, 1H, J=8.3), 7.01(t, 1H, J=1.9), 6.95(dt, 1H, J=1.0, 7.3), 6.87(dd, 1H, J=1.1, 8.3), 6.82(ddd, 1H, J=1.0, 2.0, 8.2), 6.57(ddd, 1H, J=0.7, 2.5, 8.2), 6.26(br s, 1H), 5.32(s, 1H), 3.82(s, 3H), 3.81(t, 4H, J=5.1), 3.78(s, 3H), 3.62(s, 2H), 2.99(s, 6H), 2.55(t, 4H, J=5.0) ; ESI-MS m/z : 449(MH⁺)。

【 0 8 6 6 】

例167：2-(4-ベンジル-1-ピペラジニル)-N⁴,N⁴-ジメチル-N⁶-[(1R,2S)-1,7,7-トリメチルビシクロ[2.2.1]ヘプト-2-イル]-4,6-ピリミジンジアミン：手順 P (トルエン, 120°C, 16H)、Q (ニート, 130°C)、および A により調製。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 7.37-7.22(m, 5H), 4.82(s, 1H), 4.51(br s, 1H), 3.74(m, 4H), 3.53(s, 2H), 2.97(s, 6H), 2.47(t, 4H, J=4.7), 2.39-2.30(m, 1H), 1.76-1.68(m, 4H), 1.66(t, 1H, J=4.7), 1.41-1.31(m, 2H), 0.96(s, 3H), 0.88(s, 3H), 0.86(s, 3H) ; ESI-MS m/z : 449(MH⁺)。

10

【 0 8 6 7 】

例168：N⁴-(2-アダマンチル)-2-(4-ベンジル-1-ピペラジニル)-N⁶,N⁶-ジメチル-4,6-ピリミジンジアミン：手順 P (90°C, トルエン)、Q、および A により調製。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 7.39-7.21(m, 5H), 4.83(s, 1H), 4.72(br s, 1H), 3.74(m, 5H), 3.52(s, 2H), 2.98(s, 6H), 2.46(t, 4H, J=5.3), 2.05-1.53(m, 14H) ; ESI-MS m/z : 447(MH⁺)。

【 0 8 6 8 】

例169：2-(4-ベンジル-1-ピペラジニル)-N⁴-(4-tert-ブチルシクロヘキシル)-N⁶,N⁶-ジメチル-4,6-ピリミジンジアミン：P (トルエン, 16H)、Q (ニート, 130°C)、および A により調製。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 7.36-7.22(m, 5H), 4.82(s, 1H), 3.74(t, 4H, J=4.7), 3.53(s, 2H), 3.33(s, 1H), 2.98(s, 6H), 2.46(t, 4H, J=4.7), 1.15-0.91(m, 9H), 0.86(s, 9H) ; ESI-MS m/z : 451(MH⁺)。

20

【 0 8 6 9 】

例170：2-(4-ベンジル-1-ピペラジニル)-N⁴-シクロオクチル-N⁶,N⁶-ジメチル-4,6-ピリミジンジアミン：手順 P (16H)、Q、および A により調製。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 7.39-7.21(m, 5H), 4.79(s, 1H), 4.34(s, 1H), 3.74(t, 4H, J=4.7), 3.53(s, 2H), 2.99(s, 6H), 2.40(t, 4H, J=4.6), 1.93-1.49(m, 15H) ; ESI-MS m/z : 423(MH⁺)。

【 0 8 7 0 】

例171：2-(4-ベンジル-1-ピペラジニル)-N⁴-(4クロロフェニル)-N⁶,N⁶-ジメチル-4,6-ピリミジンジアミン：P (140°C)、Q (ニート, 130°C)、および A により調製。¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 7.38-7.22(m, 9H), 6.31(br s, 1H), 5.21(s, 1H), 3.78(t, 4H, J=5.1 Hz), 3.55(s, 2H), 2.99(s, 6H), 2.49(t, 4H, J=5.1) ; ESI-MS m/z : 423(MH⁺ with ³⁵Cl), 425(MH⁺ with ³⁷Cl)。

30

【 0 8 7 1 】

例172：2-(4-ベンジル-1-ピペラジニル)-N-(3-クロロ-4-メチルフェニル)-N,N⁶-ジメチル-4,6-ピリミジンジアミン：P (トルエン, 120°C, 16H)、Q (ニート, 130°C)、および A により調製。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 7.43(d, 1H, J=2.1), 7.38-7.09(m, 5H), 7.07(d, 1H, J=2.1), 7.05(d, 1H, J=2.6), 6.02(s, 1H), 5.21(s, 1H), 3.78(t, 4H, J=5.6), 3.54(s, 2H), 2.99(s, 6H), 2.49(t, 4H, J=5.0), 2.31(s, 3H) ; ESI-MS m/z : 437(MH⁺ with ³⁵Cl), 439(MH⁺ with ³⁷Cl)。

40

【 0 8 7 2 】

例173：2-(4-ベンジル-1-ピペラジニル)-N⁴,N⁴-ジメチル-N⁶-(1,2,3,4-テトラヒドロ-2-ナフタレニル)-4,6-ピリミジンジアミン：手順 P (16H)、Q、および A により調製。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 7.41-7.04(m, 9H), 4.99(s, 1H), 4.91(s, 1H), 3.74(m, 4H), 3.53(s, 2H), 3.47(m, 1H), 2.99(s, 6H), 2.90-2.69(m, 2H), 2.49(m, 4H), 2.09-1.71(m, 4H) ; ESI-MS m/z : 443(MH⁺)。

【 0 8 7 3 】

例174：N⁴,N⁴-ジメチル-N⁶-(4-メチルフェニル)-2-[(4-(2チエニルメチル)-1-ピペラジ

50

ニル]-4,6-ピリミジンジアミン：手順X (NaBH(OAc)₃, CH₂Cl₂, 分子篩)により調製。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 7.17(d, 2H, J=8.3), 7.15-7.09(m, 2H), 7.03-6.94(m, 3H), 5.22(br s, 1H), 4.85(s, 1H), 3.86-3.79(m, 4H), 3.77(s, 2H), 2.98(s, 6H), 2.62-2.53(m, 4H), 2.32(s, 3H) ; ESI-MS m/z : 409(MH⁺)。

【0874】

例175：2-[4-(2-メトキシベンジル)-1-ピペラジニル]-N⁴,N⁴-ジメチル-N⁶-(4-メチルフェニル)-4,6-ピリミジンジアミン：手順Zにより調製。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 7.40(dd, 1H, J=1.6, 7.5), 7.23(dt, 1H, J=1.4, 7.6), 7.17(d, 2H, J=8.4), 7.10(d, 2H, J=8.3), 6.94(t, 1H, J=7.5), 6.87(d, 1H, J=7.6), 6.17(br s, 1H), 5.24(s, 1H), 3.82(s, 3H), 3.79(t, 4H, J=5.0), 3.62(s, 2H), 2.97(s, 6H), 2.55(t, 4H, J=5.0), 2.31(s, 3H) ; ESI-MS m/z : 433(MH⁺)。

10

【0875】

例176：N²-(2-アニリノエチル)-N⁴,N⁴-ジメチル-N⁶-(4-メチルフェニル)-2,4,6-ピリミジントリアミン：手順A、Q(トルエン, 100℃)、およびF(tert-ブトキシドカリウム, 110℃, 16 h)により調製。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 7.19-7.10(m, 6H), 6.67(dt, 1H, J=0.8, 7.3), 6.59(dd, 2H, J=0.8, 8.4), 6.31(br s, 1H), 5.28(s, 1H), 4.99(s, 1H), 3.66(q, 2H, J=6.0), 3.49(s, 1H), 3.37(t, 2H, J=6.0), 3.00(s, 6H), 2.33(s, 3H) ; ESI-MS m/z : 363(MH⁺)。

【0876】

例177：N⁴-(3-メトキシフェニル)-N²,N⁶,N⁶-トリメチル-N²-[2-(2-ピリジニル)エチル]-2,4,6-ピリミジントリアミン：手順F(ジオキサン, 140℃, 15H)、A(CH₂Cl₂, Δ, TEA)、およびQ(トルエン, TEA, Δ, 40時間)により調製。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 8.55(d, 1H, J=4.7), 7.58(t, 1H, J=7.4), 7.25-7.16(m, 2H), 7.15-7.06(m, 2H), 6.89(d, 1H, J=8.1), 6.57(d, 1H, J=6.7), 6.30(br s, 1H), 5.31(s, 1H), 3.95(t, 2H, J=6.4), 3.78(s, 3H), 3.18-3.06(m, 5H), 3.02(s, 6H) ; ESI-MS m/z : 379(MH⁺)。

20

【0877】

例178：N⁴-(4-シクロヘキシルフェニル)-N⁶,N⁶-ジメチル-2-[4-(2-ピラジニル)-1-ピペラジニル]-4,6-ピリミジンジアミン：手順A(CH₂Cl₂, Et₃N, Me₂NHHC1, -78℃で3.5時間, -78℃から0℃へ加温し、3時間攪拌)、N、およびOにより調製。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 9.90(br s, 1H), 8.19-8.16(m, 1H), 8.09-8.06(m, 1H), 7.89-7.85(m, 1H), 7.20-7.18(m, 4H), 5.28(s, 1H), 3.99(t, 4H, J=5.3), 3.73(t, 4H, J=5.3), 3.04(s, 6H), 2.53-2.44(m, 1H), 1.91-1.71(m, 4H), 1.46-1.71(m, 6H) ; ESI-MS m/z : 459(MH⁺)。

30

【0878】

例179：N⁴-[3-(ベンジルオキシ)フェニル]-N⁶,N⁶-ジメチル-2-[4-(2-ピラジニル)-1-ピペラジニル]-4,6-ピリミジンジアミン：手順A(CH₂Cl₂, Et₃N, Me₂NHHC1, -78℃で3.5時間, -78℃から0℃に加温し、3時間攪拌)、N、およびOにより調製。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 9.82(br s, 1H), 8.17-8.15(m, 1H), 8.09-8.06(m, 1H), 7.89(d, 1H, J=2.8), 7.45-7.29(m, 9H), 5.32(s, 1H), 5.05(s, 2H), 4.03(t, 4H, J=5.6), 3.74(t, 4H, J=5.0), 3.05(s, 6H) ; ESI-MS m/z : 483(MH⁺)。

【0879】

例180：N⁴-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)-N⁶,N⁶-ジメチル-2-[4-(2-ピラジニル)-1-ピペラジニル]-4,6-ピリミジンジアミン：手順A(CH₂Cl₂, Et₃N, Me₂NHHC1, -78℃で3.5時間, -78℃から0℃に加温し、3時間攪拌)、N、およびOにより調製。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 10.01(br s, 1H), 8.16(s, 1H), 8.10-8.97(m, 1H), 7.91-7.87(m, 1H), 7.19(d, 1H, J=6.3), 7.13(s, 1H), 7.04(d, 1H, J=7.6), 5.23(s, 1H), 4.03(t, 4H, J=5.2), 3.74(t, 4H, J=5.1), 3.05(s, 6H), 2.89(t, 2H, J=6.9), 2.14-2.04(m, 4H) ; ESI-MS m/z : 417(MH⁺)。

40

【0880】

例181：N⁴,N⁴-ジメチル-N⁶-(4-メチルフェニル)-2-[4-(2-ピラジニル)-1-ピペラジニル]-4,6-ピリミジンジアミン：手順A(CH₂Cl₂, Et₃N, Me₂NHHC1, -78℃で3.5時間, -78℃

50

から 0 °C に加温し、3 時間攪拌)、N、および O により調製。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 10.01(s, 1H), 8.17(s, 1H), 8.12-8.09(m, 1H), 7.90(d, 1H, J=2.6), 7.18(d, 2H, J=8.6), 7.16(d, 2H, J=8.1), 5.19(s, 1H), 4.184.02(m, 4H), 3.77(t, 4H, J=5.1), 3.20(br s, 3H), 2.99(br s, 3H), 2.35(s, 3H); ESI-MS m/z: 391(MH⁺)。

【0881】

例183: N⁴-(3,4-ジメチルフェニル)-N⁶,N⁶-ジメチル-2-[4-(2-ピラジニル)-1-ピペラジニル]-4,6-ピリミジンジアミン: 手順A (CH₂Cl₂, Et₃N, Me₂NHCl, -78°Cで3.5時間, -78°Cから 0 °C に加温し、3 時間攪拌)、N、および O により調製。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 8.75(br s, 1H), 8.16(d, 1H, J=1.3), 8.08(dd, 1H, J=1.5, 2.8), 7.88(d, 1H, J=2.5), 7.10(d, 1H, J=7.8), 7.08-7.00(m, 2H), 5.26(s, 1H), 4.00(t, 4H, J=5.1), 3.72(t, 4H, J=5.0), 3.03(s, 6H), 2.24(s, 6H); ESI-MS m/z: 405(MH⁺)。

10

【0882】

例184: 1-[2-(4-ベンジル-1-ピペラジニル)-6-(4-トルイジノ)-4-ピリミジニル]-4-ペリジン-オン: 手順a(CH₂Cl₂, -78°C, 4H), N(24H)、および O により調製。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 7.38-7.30(m, 5H), 7.19-7.10(m, 4H), 6.24(s, 1H), 5.40(s, 1H), 3.84-3.75(m, 8H), 3.56(s, 2H), 2.54-2.43(m, 8H), 2.32(s, 3H); ESI-MS m/z: 457(MH⁺)。

【0883】

例185: N⁴,N⁴-ジメチル-N⁶-(2-プロピルフェニル)-2-[4-(2-ピリジニル)-1-ピペラジニル]-4,6-ピリミジンジアミン: 手順A (CH₂Cl₂, Tea, 3 ~ 4 時間-78°Cで、次いで 3 ~ 4 時間 0 °C)、N、および O により調製。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 8.22-8.18(m, 1H), 7.56-7.40(m, 2H), 7.25-7.07(m, 3H), 6.75-6.60(m, 2H), 6.04(s, 1H), 5.04(s, 1H), 3.91(m, 4H), 3.62(m, 4H), 2.96(s, 6H), 2.60(t, 2H, J=7.5), 1.62(m, 2H), 0.96(t, 3H, J=8.8); ESI-MS M/Z: 418(MH⁺)。

20

【0884】

例186: N⁴-(2-ベンジルフェニル)-N⁶,N⁶-ジメチル-2-[4-(2-ピリジニル)-1-ピペラジニル]-4,6-ピリミジンジアミン: 手順A (CH₂Cl₂, TEA, 3 ~ 4 時間-78°Cで、次いで 3 ~ 4 時間 0 °C)、N、および O により調製。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 8.20-8.18(M, 1H), 7.54-7.45(M, 1H), 7.34-7.04(m, 9H), 6.73-6.59(m, 2H), 5.99(BR S, 1H), 5.01(s, 1H), 3.99(s, 2H), 3.93-3.83(m, 4H), 3.66-3.57(m, 4H), 2.96(s, 6H); ESI-MS M/Z: 466(MH⁺)。

30

【0885】

例187: N⁴-(4-ヘキシルフェニル)-N⁶,N⁶-ジメチル-2-[4-(2-ピリジニル)-1-ピペラジニル]-4,6-ピリミジンジアミン: 手順A (CH₂Cl₂, TEA, 3 ~ 4 時間-78°Cで、次いで 3 ~ 4 時間 0 °C)、N、および O により調製。ESI-MS m/z: 460(MH⁺)。

【0886】

例188: N⁴-(4-ベンジルフェニル)-N⁶,N⁶-ジメチル-2-[4-(2-ピリジニル)-1-ピペラジニル]-4,6-ピリミジンジアミン: 手順A (CH₂Cl₂, TEA, 3 ~ 4 時間-78°Cで、次いで 3 ~ 4 時間 0 °C)、N、および O により調製。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 8.22-8.18(m, 1H), 7.52-7.45(m, 1H), 7.32-7.09(m, 9H), 6.78(d, 1H, J=9.2), 6.65-6.59(m, 1H), 6.24(br s, 1H), 5.29(s, 1H), 3.96(s, 2H), 3.91-3.83(m, 4H), 3.63-3.55(m, 4H), 3.00(s, 6H); ESI-MS m/z: 466(MH⁺)。

40

【0887】

例189: N⁴-(4-ヘプチルフェニル)-N⁶,N⁶-ジメチル-2-[4-(2-ピリジニル)-1-ピペラジニル]-4,6-ピリミジンジアミン: 手順A (CH₂Cl₂, TEA, 3 ~ 4 時間-78°Cで、次いで 3 4 時間 0 °C)、N、および O により調製。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 8.258.18(m, 1H), 7.57-7.44(m, 1H), 7.38-7.08(m, 4H), 6.75-6.57(m, 2H), 6.26(br s, 1H), 5.29(s, 1H), 3.95-3.85(m, 4H), 3.71-3.56(m, 4H), 3.00(s, 6H), 2.57(t, 2H, J=5.2), 1.84-1.51(m, 4H), 1.40-1.16(m, 6H), 0.93-0.82(m, 3H); ESI-MS m/z: 474(MH⁺)。

【0888】

例190: N⁴-(3,4-ジメチルフェニル)-N⁶,N⁶-ジメチル-2-[4-(2-ピリジニル)-1-ピペラジ

50

ニル]-4,6-ピリミジンジアミン：手順A(CH₂Cl₂, TEA, 3～4時間-78℃で、次いで3～4時間0℃)、N、およびOにより調製。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 8.25-8.19(m, 1H), 7.55-7.44(m, 1H), 7.31-7.23(m, 1H), 7.14-7.02(m, 2H), 6.73-6.59(m, 2H), 6.18(br s, 1H), 5.29(s, 1H), 3.95-3.85(m, 4H), 3.67-3.55(m, 4H), 3.00(s, 6H), 2.24(s, 3H), 2.23(s, 3H), ESI-MS m/z : 404(MH⁺)。

【0889】

例191：N⁴-(3-イソプロピルフェニル)-N⁶,N⁶-ジメチル-2-[4-(2-ピリジニル)-1-ピペラジニル]-4,6-ピリミジンジアミン：手順A(CH₂Cl₂, TEA, 3～4時間-78℃で、次いで3～4時間0℃)、N、およびOにより調製。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 8.25-8.19(m, 1H), 7.54-7.45(m, 1H), 7.31-7.21(m, 2H), 7.13-7.08(m, 1H), 6.95-6.88(m, 1H), 6.746.60(m, 2H), 6.29(br s, 1H), 5.37-5.34(m, 1H), 3.96-3.87(m, 4H), 3.68-3.57(m, 4H), 3.00(s, 6H), 2.952.85(m, 1H), 1.36-1.19(m, 6H) ; ESI-MS m/z : 418(MH⁺)。

10

【0890】

例192：N⁴,N⁴-ジメチル-N-(4-オクチルフェニル)-2-[4-(2-ピリジニル)-1-ピペラジニル]-4,6-ピリミジンジアミン：手順A(CH₂Cl₂, TEA, 3～4時間-78℃で、次いで3～4時間0℃)、N、およびOにより調製。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 8.22(s, 1H), 7.55-7.44(m, 1H), 7.37-7.07(m, 4H), 6.766.59(m, 2H), 6.28(br s, 1H), 5.29(s, 1H), 3.96-3.86(m, 4H), 3.69-3.56(m, 4H), 3.00(s, 6H), 2.57(t, 2H, J=5.1), 1.74-1.51(m, 4H), 1.41-1.08(m, 8H), 0.93-0.82(m, 3H) ; ESI-MS m/z : 488(MH⁺)。

20

【0891】

例193：N⁴-(3-ヨードフェニル)-N⁶,N⁶-ジメチル-2-[4-(2-ピリジニル)-1-ピペラジニル]-4,6-ピリミジンジアミン：手順A(CH₂Cl₂, TEA, 3～4時間-78℃で、次いで3～4時間0℃)、N、およびOにより調製。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 8.29-8.18(m, 1H), 8.01-7.93(m, 1H), 7.56-7.45(m, 1H), 7.39-7.29(m, 1H), 7.11-6.95(m, 2H), 6.78-6.56(m, 2H), 6.42-6.25(m, 1H), 5.34(s, 1H), 3.95-3.85(m, 4H), 3.65-3.56(m, 4H), 3.00(s, 6H) ; ESI-MS m/z : 502(MH⁺)。

【0892】

例194：N⁴-(4-クロロフェニル)-N⁶,N⁶-ジメチル-2-[4-(2-ピリジニル)-1-ピペラジニル]-4,6-ピリミジンジアミン：手順A(CH₂Cl₂, TEA, 3～4時間-78℃で、次いで3～4時間0℃)、N、およびOにより調製。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 8.28(s, 1H), 7.53-7.42(m, 1H), 7.35-7.24(m, 2H), 7.116.95(m, 2H), 6.76-6.57(m, 2H), 6.21(s, 1H), 5.29(s, 1H), 3.97-3.86(m, 4H), 3.67-3.57(m, 4H), 3.00(s, 6H) ; ESI-MS m/z : 410(MH⁺)。

30

【0893】

例195：N⁵-(2-クロロフェニル)-N⁴,N⁴-ジメチル-2-[4-(2-ピリジニル)-1-ピペラジニル]-4,5-ピリミジンジアミン：手順A(CH₂Cl₂, TEA, 3～4時間-78℃で、次いで3～4時間0℃)、N、およびOにより調製。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 8.50-8.10(m, 2H), 7.55-7.12(m, 4H), 7.05-6.90(m, 2H), 6.61(s, 1H), 5.31(s, 1H), 3.95-3.85(m, 4H), 3.65-3.54(m, 4H), 3.00(s, 6H) ; ESI-MS m/z : 410(MH⁺)。

【0894】

例196：N⁴-(3,4-ジフルオロフェニル)-N⁶,N⁶-ジメチル-2-[4-(2-ピリジニル)-1-ピペラジニル]-4,6-ピリミジンジアミン：手順A(CH₂Cl₂, TEA, 3～4時間-78℃で、次いで3～4時間0℃)、N、およびOにより調製。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 8.31(s, 1H), 7.59-6.95(m, 4H), 6.68-6.54(m, 2H), 6.29(s, 1H), 5.27(s, 1H), 3.94-3.82(m, 4H), 3.633.51(m, 4H), 3.01(s, 6H) ; ESI-MS m/z : 412(MH⁺)。

40

【0895】

例197：N⁴-[3-メトキシ-5-(トリフルオロメチル)フェニル]-N⁶,N⁶-ジメチル-2-[4-(2-ピリジニル)-1-ピペラジニル]-4,6-ピリミジンジアミン：手順A(CH₂Cl₂, TEA, 3～4時間-78℃で、次いで3～4時間0℃)、N、およびOにより調製。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 8.26-8.18(m, 1H), 7.58-7.11(m, 3H), 6.77-6.38(m, 3H), 6.34(s, 1H), 5.25(s, 1H), 3.96-3.88(m, 4H), 3.85(s, 3H), 3.69-3.55(m, 4H), 3.00(s, 6H) ; ESI-MS m/z : 474(

50

MH⁺)。

【0896】

例198：N⁴,N⁴-ジメチル-2-[4-(2-ピリジニル)-1-ピペラジニル]-N⁶-(2,3,4-トリフルオロフェニル)-4,6-ピリミジンジアミン：手順A(CH₂Cl₂, TEA, 3～4時間-78℃で、次いで3～4時間0℃)、N、およびOにより調製。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 8.26-8.18(m, 1H), 7.58-7.11(m, 3H), 6.77-6.38(m, 2H), 6.34(s, 1H), 5.25(s, 1H), 3.96-3.88(m, 4H), 3.85(s, 3H), 3.69-3.55(m, 4H), 3.00(s, 6H)；ESI-MS m/z：430(MH⁺)。

【0897】

例199：N⁴-(4-ブromo-2-フルオロフェニル)-N⁶,N⁶-ジメチル-2-[4-(2-ピリジニル)-1-ピペラジニル]-4,6-ピリミジンジアミン：手順A(CH₂Cl₂, TEA, 3～4時間-78℃で、次いで3～4時間0℃)、N、およびOにより調製。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 8.27-8.17(m, 1H), 7.61-7.01(m, 4H), 6.75-6.57(m, 2H), 6.34(br s, 1H), 5.23(s, 1H), 3.95-3.85(m, 4H), 3.68-3.59(m, 4H), 3.00(s, 6H)；ESI-MS m/z：472(MH⁺)。

【0898】

例200：N⁴-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-N⁶,N⁶-ジメチル-2-[4-(2-ピリジニル)-1-ピペラジニル]-4,6-ピリミジンジアミン：手順A(CH₂Cl₂, TEA, 3～4時間-78℃で、次いで3～4時間0℃)、N、およびOにより調製。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 8.27-8.17(m, 1H), 7.56-7.47(m, 1H), 7.21-6.89(m, 3H), 6.75-6.58(m, 2H), 6.24(br s, 1H), 5.18(s, 1H), 3.95-3.84(m, 4H), 3.69-3.55(m, 4H), 3.00(s, 6H), 2.25(s, 3H)；ESI-MS m/z：408(MH⁺)。

【0899】

例201：N⁴-(2,5-ジメトキシフェニル)-N⁶,N⁶-ジメチル-2-[4-(2-ピリジニル)-1-ピペラジニル]-4,6-ピリミジンジアミン：手順A(CH₂Cl₂, TEA, 3～4時間-78℃で、次いで3～4時間0℃)、N、およびOにより調製。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 8.27-8.16(m, 1H), 7.96-7.86(m, 1H), 7.56-7.43(m, 1H), 6.93-6.42(m, 5H), 5.31(s, 1H), 4.01-3.90(m, 4H), 3.84(s, 3H), 3.79(s, 3H), 3.70-3.54(m, 4H), 3.04(s, 6H)；ESI-MS m/z：436(MH⁺)。

【0900】

例202：N⁴-(3,5-ジメトキシフェニル)-N⁶,N⁶-ジメチル-2-[4-(2-ピリジニル)-1-ピペラジニル]-4,6-ピリミジンジアミン：手順A(CH₂Cl₂, TEA, 3～4時間-78℃で、次いで3～4時間0℃)、N、およびOにより調製。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 8.2, 6-8.17(m, 1H), 7.55-7.44(m, 1H), 6.73-6.58(m, 2H), 6.59-6.53(m, 2H), 6.23(br s, 1H), 5.37(s, 1H), 3.98-3.88(m, 4H), 3.77(s, 6H), 3.62-3.58(m, 4H), 3.01(s, 6H)；ESI-MS m/z：436(MH⁺)。

【0901】

例203：N⁴-[3-(ベンジルオキシ)フェニル]-2-[4-(3-ブromoフェニル)-1-ピペラジニル]-N⁶,N⁶-ジメチル-4,6-ピリミジンジアミン：手順A(CH₂Cl₂, TEA, 3～4時間-78℃で、次いで3～4時間0℃)、N(TEA)、およびOにより調製。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 7.55-7.26(m, 14H), 5.29(s, 1H), 5.06(s, 2H), 3.97-3.82(m, 4H), 3.21-3.14(m, 4H), 3.01(s, 6H)；ESI-MS m/z：560(MH⁺)。

【0902】

例204：N⁴-(2-ブromo-4-メチルフェニル)-N⁶,N⁶-ジメチル-2-[4-(2-ピリジニル)-1-ピペラジニル]-4,6-ピリミジンジアミン：手順A(CH₂Cl₂, TEA, 3～4時間-78℃で、次いで3～4時間0℃)、N、およびOにより調製。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 8.2, 6-8.16(m, 1H), 7.81(d, 1H, J=8.8), 7.52-7.44(m, 1H), 7.38(d, 1H, J=8.5), 7.08(d, 1H, J=8.5), 6.72(m, 2H), 6.47(br s, 1H), 5.24(s, 1H), 3.90(t, 4H, J=6.3), 3.61(t, 4H, J=6.4), 3.01(s, 6H), 2.28(s, 3H)；ESI-MS m/z：468(MH⁺)。

【0903】

例205：N⁴-(2,4-ジクロロフェニル)-N⁶,N⁶-ジメチル-2-[4-(2-ピリジニル)-1-ピペラジニル]-4,6-ピリミジンジアミン：手順A(CH₂Cl₂, TEA, 3～4時間-78℃で、次いで3～

10

20

30

40

50

4 時間 0 °C)、N、およびOにより調製。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 8.25-8.17(m, 1H), 8.21(d, 1H, J=9.2), 7.49(t, 1H, J=9.0), 7.38-7.16(m, 2H), 6.71-6.59(m, 2H), 6.57(br s, 1H), 5.25(s, 1H), 3.93-3.85(m, 4H), 3.65-3.55(m, 4H), 3.03(s, 6H); ESI-MS m/z: 444(MH⁺)。

【0904】

例206: N⁴-(3-フルオロフェニル)-N,N-ジメチル-2-[4-(2-ピリジニル)-1-ピペラジニル]-4,6-ピリミジンジアミン: 手順A (CH₂Cl₂, TEA, 3~4 時間-78°Cで、次いで3~4 時間0 °C)、N、およびOにより調製。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 8.25-6.39(m, 9H), 5.30(s, 1H), 3.97-3.85(m, 4H), 3.74-3.58(m, 4H), 3.01(s, 6H); ESI-MS m/z: 394(MH⁺)。

【0905】

例207: N⁴,N⁴-ジメチル-2-[4-(2-ピリジニル)-1-ピペラジニル]-N⁶-[3-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-4,6-ピリミジンジアミン: 手順A (CH₂Cl₂, TEA, 3~4 時間-78°Cで、次いで3~4 時間0 °C)、N、およびOにより調製。ESI-MS m/z: 460(MH⁺)。

【0906】

例208: N⁴-(2,5-ジクロロフェニル)-N⁶,N⁶-ジメチル-2-[4-(2-ピリジニル)-1-ピペラジニル]-4,6-ピリミジンジアミンにより調製手順A (CH₂Cl₂, TEA, 3~4 時間-78°Cで、次いで3~4 時間0 °C)、N、およびOにより調製。ESI-MS m/z: 445(MH⁺)。

【0907】

例209: N⁴,N⁴-ジメチル-N⁶-(4-PROPYLフェニル)-2-[4-(2-ピリジニル)-1-ピペラジニル]-4,6-ピリミジンジアミン: 手順A (CH₂Cl₂, TEA, 3~4 時間-78°Cで、次いで3~4 時間0 °C)、N、およびOにより調製。ESI-MS m/z: 418(MH⁺)。

【0908】

例210: N⁴,N⁴-ジメチル-N⁶-(4-ペンチルフェニル)-2-[4-(2-ピリジニル)-1-ピペラジニル]-4,6-ピリミジンジアミン: 手順A (CH₂Cl₂, TEA, 3~4 時間-78°Cで、次いで3~4 時間0 °C)、N、およびOにより調製。ESI-MS m/z: 446(MH⁺)。

【0909】

例211: N⁴-(4-sec-ブチルフェニル)-N⁶,N⁶-ジメチル-2-[4-(2-ピリジニル)-1-ピペラジニル]-4,6-ピリミジンジアミン: 手順A (CH₂Cl₂, TEA, 3~4 時間-78°Cで、次いで3~4 時間0 °C)、N、およびOにより調製。ESI-MS m/z: 432(MH⁺)。

【0910】

例212: N⁴-(2-tert-ブチルフェニル)-N⁶,N⁶-ジメチル-2-[4-(2-ピリジニル)-1-ピペラジニル]-4,6-ピリミジンジアミンにより調製手順A (CH₂Cl₂, TEA, 3~4 時間-78°Cで、次いで3~4 時間0 °C)、N、およびOにより調製。ESI-MS m/z: 432(MH⁺)。

【0911】

例213: N⁴-(2,5-ジメチルフェニル)-N⁶,N⁶-ジメチル-2-[4-(2-ピリジニル)-1-ピペラジニル]-4,6-ピリミジンジアミン: 手順A (CH₂Cl₂, TEA, 3~4 時間-78°Cで、次いで3~4 時間0 °C)、N、およびOにより調製。ESI-MS m/z: 404(MH⁺)。

【0912】

例214: N⁴-(3,5-ジメチルフェニル)-N⁶,N⁶-ジメチル-2-[4-(2-ピリジニル)-1-ピペラジニル]-4,6-ピリミジンジアミン: 手順A (CH₂Cl₂, TEA, 3~4 時間-78°Cで、次いで3~4 時間0 °C)、N、およびOにより調製。ESI-MS m/z: 404(MH⁺)。

【0913】

例215: N⁴-(2,3-ジメチルフェニル)-N⁶,N⁶-ジメチル-2-[4-(2-ピリジニル)-1-ピペラジニル]-4,6-ピリミジンジアミン: 手順A (CH₂Cl₂, TEA, 3~4 時間-78°Cで、次いで3~4 時間0 °C)、N、およびOにより調製。ESI-MS m/z: 404(MH⁺)。

【0914】

例216: N⁴-(3-ベンジルフェニル)-N⁶,N⁶-ジメチル-2-[4-(2-ピリジニル)-1-ピペラジニル]-4,6-ピリミジンジアミン: 手順A (CH₂Cl₂, TEA, 3~4 時間-78°Cで、次いで3~4 時間0 °C)、N、およびOにより調製。ESI-MS m/z: 466(MH⁺)。

【0915】

10

20

30

40

50

例217: N^4 -(4-ブromo-2-クロロフェニル)- N^6 , N^6 -ジメチル-2-[4-(2-ピリジニル)-1-ピペラジニル]-4,6-ピリミジンジアミン: 手順A (CH_2Cl_2 , TEA, 3~4時間-78°Cで, 次いで3~4時間0°C)、N、およびOにより調製。ESI-MS m/z: 489(MH⁺)。

【0916】

例218: N^4 -(2,3-ジクロロフェニル)- N^6 , N^6 -ジメチル-2-[4-(2-ピリジニル)-1-ピペラジニル]-4,6-ピリミジンジアミン: 手順A (CH_2Cl_2 , TEA, 3~4時間-78°Cで, 次いで3~4時間0°C)、N、およびOにより調製。ESI-MS m/z: 445(MH⁺)。

【0917】

例219: N^4 , N^4 -ジメチル-2-[4-(2-ピリジニル)-1-ピペラジニル]- N^6 -(2,4,5-トリフルオロフェニル)-4,6-ピリミジンジアミン: 手順A (CH_2Cl_2 , TEA, 3~4時間-78°Cで, 次いで3~4時間0°C)、N、およびOにより調製。ESIMS m/z: 430(MH⁺)。

10

【0918】

例220: N^4 -(5-クロロ-2-メトキシフェニル)- N^6 , N^6 -ジメチル-2-[4-(2-ピリジニル)-1-ピペラジニル]-4,6-ピリミジンジアミン: 手順A (CH_2Cl_2 , TEA, 3~4時間-78°Cで, 次いで3~4時間0°C)、N、およびOにより調製。ESI-MS m/z: 440(MH⁺)。

【0919】

例221: N^4 , N^4 -ジメチル-2-[4-(2-ピリジニル)-1-ピペラジニル]- N^6 -(3,4,5-トリフルオロフェニル)-4,6-ピリミジンジアミン: 手順A (CH_2Cl_2 , TEA, 3~4時間-78°Cで, 次いで3~4時間0°C)、N、およびOにより調製。ESIMS m/z: 430(MH⁺)。

【0920】

20

例222: N^4 -(2-クロロ-5-フルオロフェニル)- N^6 , N^6 -ジメチル-2-[4-(2-ピリジニル)-1-ピペラジニル]-4,6-ピリミジンジアミン: 手順A (CH_2Cl_2 , TEA, 3~4時間-78°Cで, 次いで3~4時間0°C)、N、およびOにより調製。ESI-MS m/z: 428(MH⁺)。

【0921】

例223: N^4 -(2-クロロ-4-メチルフェニル)- N^6 , N^6 -ジメチル-2-[4-(2-ピリジニル)-1-ピペラジニル]-4,6-ピリミジンジアミン: 手順A (CH_2Cl_2 , TEA, 3~4時間-78°Cで, 次いで3~4時間0°C)、N、およびOにより調製。ESI-MS m/z: 424(MH⁺)。

【0922】

例224: N^4 -(3-クロロフェニル)- N^6 , N^6 -ジメチル-2-[4-(2-ピリジニル)-1-ピペラジニル]-4,6-ピリミジンジアミン: 手順A (CH_2Cl_2 , TEA, 3~4時間-78°Cで, 次いで3~4時間0°C)、N、およびOにより調製。ESI-MS m/z: 410(MH⁺)。

30

【0923】

例225: 2-(4-ベンジル-1-ピペラジニル)- N^4 -[3-メトキシ-5-(トリフルオロメチル)フェニル]- N^6 , N^6 -ジメチル-4,6-ピリミジンジアミン: 手順O (トルエン, 75°C)、Q (トルエン, 120°C)、およびAにより調製。ESI-MS m/z: 487(MH⁺)。

【0924】

例226: 2-(4-ベンジル-1-ピペラジニル)- N^4 -[2-メトキシ-5-(トリフルオロメチル)フェニル]- N^6 , N^6 -ジメチル-4,6-ピリミジンジアミン: 手順O, Q (ジオキサン, 120°C)、およびAにより調製。ESI-MS m/z: 487(MH⁺)。

【0925】

40

例227: 2-(4-ベンジル-1-ピペラジニル)- N^4 -(2,5-ジメトキシフェニル)- N^6 , N^6 -ジメチル-4,6-ピリミジンジアミン: 手順O, Q (ジオキサン, 120°C)、およびAにより調製。ESI-MS m/z: 449(MH⁺)。

【0926】

例228: N-[3-(ベンジルオキシ)フェニル]-2-(4-ベンジル-1-ピペラジニル)- N^6 , N^6 -ジメチル-4,6-ピリミジンジアミン: 手順O, Q (トルエン, 120°C)、およびAにより調製。ESI-MS m/z: 495(MH⁺)。

【0927】

例229: 2-(4-ベンジル-1-ピペラジニル)- N^4 , N^4 -ジメチル- N^6 -[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-4,6-ピリミジンジアミン: 手順P (トルエン, 105°C)、Q (トルエン, 120°C)、

50

および A により調製。ESI-MS m/z : 457(MH^+)。

【0928】

例230: 2-(4-ベンジル-1-ピペラジニル)- N^4, N^4 -ジメチル- N^6 -(2,3,4-トリクロロフェニル)-4,6-ピリミジンジアミン: 手順 O (60°C)、Q (トルエン, 120°C)、および A により調製。ESIMS m/z : 492(MH^+)。

【0929】

例231: 2-[4-(2-フリルメチル)-1-ピペラジニル]- N^4, N^4 -ジメチル- N^6 -(4-メチルフェニル)-4,6-ピリミジンジアミン: 手順 R (16時間)、P (tert-ブトキシドナトリウム, トルエン, 120°C)、N (TEA, トルエン還流)、および A により調製。ESI-MS m/z : 393(MH^+)。

【0930】

例232: N^2 -[2-(4-メトキシフェニル)エチル]- N^4, N^4 -ジメチル- N^6 -(4-メチルフェニル)-2,4,6-ピリミジントリアミン: 手順 V、R、および S (DIEA, DMAP)。ESI-MS m/z : 378(MH^+)。

【0931】

例233: N^4 -(3-メトキシフェニル)- N^6, N^6 -ジメチル-2-[4(テトラヒドロ-2-フラニルメチル)-1-ピペラジニル]-4,6-ピリミジンジアミン: 手順 A、P (16時間)、および Q (ジオキサン, 120°C)。ESI-MS m/z : 413(MH^+)。

【0932】

例235: 2-[4-(4-メトキシベンジル)-1-ピペラジニル]- N^4, N^4 -ジメチル- N^6 -(4-メチルフェニル)-4,6-ピリミジンジアミン: 手順 Z により調製。ESI-MS m/z : 433(MH^+)。

【0933】

例237: N^4, N^4 -ジメチル- N^6 -(4-メチルフェニル)- N^2 -[2-(2-チエニル)エチル]-2,4,6-ピリミジントリアミン: 手順 R、S、および V により調製。ESI-MS m/z : 354(MH^+)。

【0934】

例238: N^4, N^4 -ジメチル- N^6 -(4-メチルフェニル)-2-[4-(3-チエニルメチル)-1-ピペラジニル]-4,6-ピリミジンジアミン: 手順 A A、T (2時間)、および W により調製。ESI-MS m/z : 409(MH^+)。

【0935】

例239: 2-(4-ベンジル-1-ピペラジニル)- N^4 -[4-クロロ-2(トリフルオロメチル)フェニル]- N^6, N^6 -ジメチル-4,6-ピリミジンジアミン: 手順 O (100°C, 40時間)、Q (トルエン, 120°C)、および A により調製。ESI-MS m/z : 491(MH^+)。

【0936】

例240: N^4 -(3-ブロモ-4-メチルフェニル)- N^6, N^6 -ジメチル-2-[4-(2-ピリジニル)-1-ピペラジニル]-4,6-ピリミジンジアミン: 手順 O (80°C)、Q (トルエン, 120°C)、および A により調製。ESI-MS m/z : 469(MH^+)。

【0937】

例241: 2-{4-[4-(ジメチルアミノ)-6-(4-トルイジノ)-2-ピリジニル]-1-ピペラジニル}ニコチノニトリル: 手順 O、Q (チオトルエン (tyoluene), 120°C)、および A により調製。ESI-MS m/z : 415(MH^+)。

【0938】

例242: N^4, N^4 -ジメチル- N^6 -[4-メチル-3-(2-ピリジニルアミノ)フェニル]-2-[4-(2-ピリジニル)-1-ピペラジニル]-4,6-ピリミジンジアミン: 手順 P (トルエン)、Q (トルエン, 120°C)、および A により調製。ESI-MS m/z : 482(MH^+)。

【0939】

例243: N^4 -(3-ブロモフェニル)- N^6, N^6 -ジメチル-2-[4-(2-ピリジニル)-1-ピペラジニル]-4,6-ピリミジンジアミン: 手順 O (85°C)、Q (トルエン, 120°C)、および A により調製。ESIMS m/z : 455(MH^+)。

【0940】

例244: 2-(4-ベンジル-1-ピペラジニル)- N^4 -[2-クロロ-4(トリフルオロメチル)フェニル]- N^6, N^6 -ジメチル-4,6-ピリミジンジアミン: 手順 P (16時間, トルエン)、Q (トルエン

10

20

30

40

50

, 120°C)、およびAにより調製。ESI-MS m/z: 491(MH⁺)。

【0941】

例245: N⁴-(3-メトキシフェニル)-N⁶,N⁶-ジメチル-2-[4-(2-ピリジニル)-1-ピペラジニル]-4,6-ピリミジンジアミン: 手順A、NおよびPにより調製。ESI-MS m/z: 406(MH⁺)。

【0942】

例246: N⁴-(3-メトキシフェニル)-N⁶,N⁶-ジメチル-2-{4-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]-1-ピペラジニル}-4,6-ピリミジンジアミン: 手順A、NおよびPにより調製。ESI-MS m/z: 473(MH⁺)。

【0943】

例247: N⁴-(3-メトキシフェニル)-N⁶,N⁶-ジメチル-N⁶-(2-フェニルエチル)-2,4,6-ピリミジントリアミン: 手順A、NおよびPにより調製。ESI-MS m/z: 364(MH⁺)。 10

【0944】

例248: N₂,N⁴,N⁴-トリメチル-N⁶-(4-メチルフェニル)-N²-(2-フェニルエチル)-2,4,6-ピリミジントリアミン: 手順A、NおよびPにより調製。ESI-MS m/z: 362(MH⁺)。

【0945】

例249: N-(4-メチルフェニル)-2-{4-[1-オキシド-3-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル]-1-ピペラジニル}-6-(1-ピペリジニル)-4-ピリミジンアミン: 手順C Cにより調製。ESI-MS m/z: 514(MH⁺)。

【0946】

例250: N⁴,N⁴-ジメチル-N⁶-(4-メチルフェニル)-N²-(2-フェニルエチル)-2,4,6-ピリミジントリアミン: 手順RおよびSにより調製。ESI-MS m/z: 348(MH⁺)。 20

【0947】

例251: N⁴-(3-メトキシフェニル)-N₂,N⁶,N⁶-トリメチル-N²-(2-フェニルエチル)-2,4,6-ピリミジントリアミン: 手順A、NおよびPにより調製。ESI-MS m/z: 378(MH⁺)。

【0948】

例252: 2-(4-ベンジル-1-ピペラジニル)-N⁴-(3-メトキシフェニル)-N²,N⁶,N⁶-ジメチル-4,6-ピリミジンジアミン: 手順A、NおよびPにより調製。ESI-MS m/z: 419(MH⁺)。

【0949】

例253: 2-(4-ベンジル-1-ピペラジニル)-N⁴,N⁴-ジメチル-N⁶-(4-メチルフェニル)-4,6-ピリミジンジアミン: 手順A、NおよびPにより調製。ESI-MS m/z: 403(MH⁺)。 30

【0950】

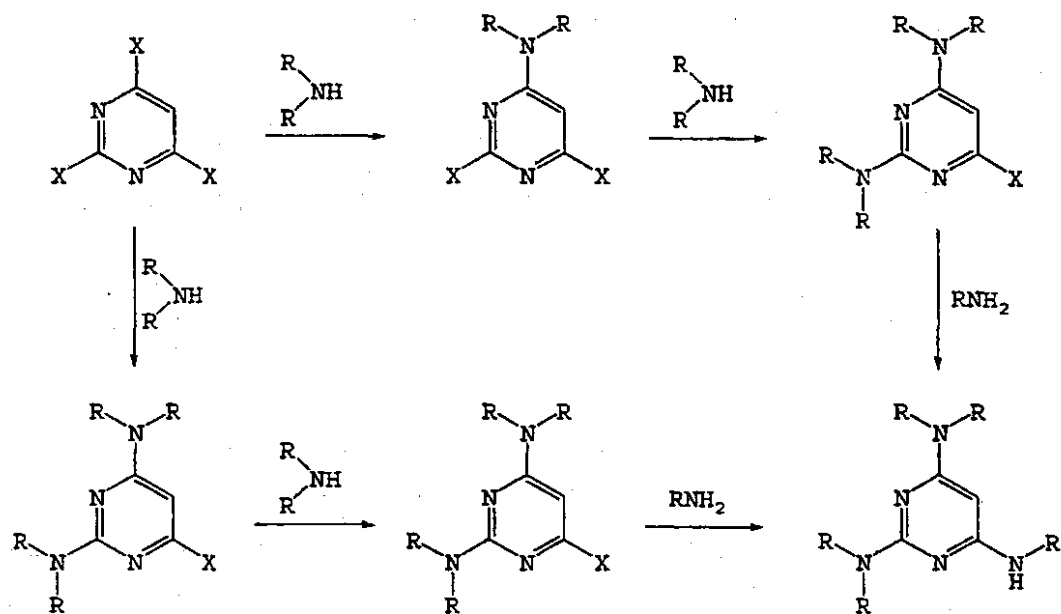
上述の例1～90および115-253は、ピリミジン誘導体を合成するために用いた方法の単なる実例である。スキーム1～5bに示した方法を用いてさらなる誘導体を得て良い。スキーム1～5bの置換基は「詳細な説明」に記載される。

【0951】

ピリミジン誘導体を形成するために、上述した合成方法において、アミノ、アミド、カルボン酸、および水酸基のような置換基のための保護または脱保護の方法を組み込むことも必要であり得る。これらのような基の保護および脱保護の方法は当業において公知であり、例えばGreen, T. W. and Wuts, P. G. M.(1991)Protection Groups in Organic合成, 2nd Edition JohnWiley & Sons, New Yorkに見出せよう。 40

【化 5 2 8】

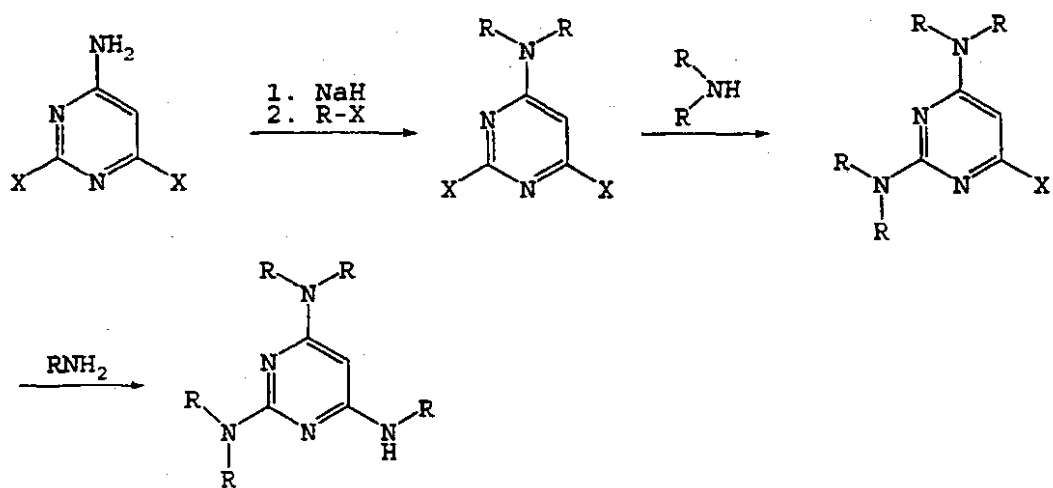
スキーム1. 置換されたトリアミノピリミジンの合成



X=ハロゲン、OTf、または OTs のような脱離基

【化 5 2 9】

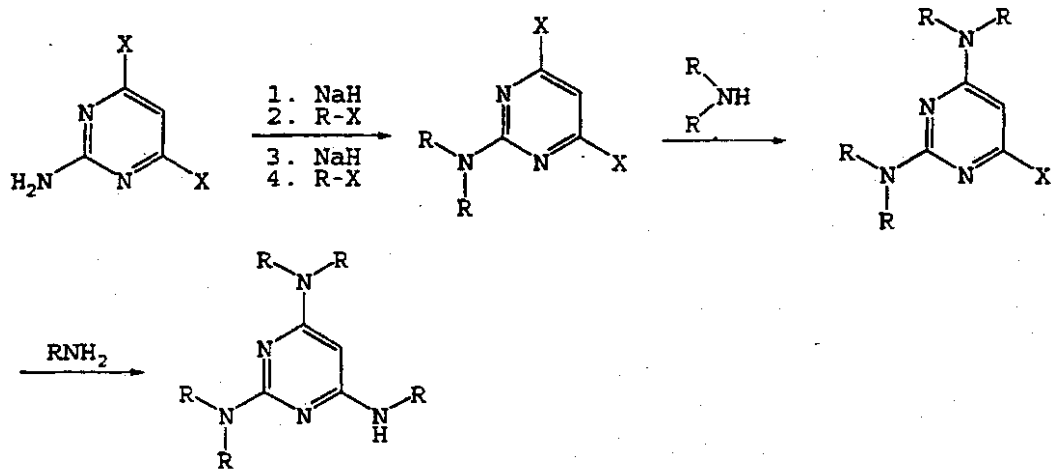
スキーム2. 置換されたトリアミノピリミジンの代替的合成



X=ハロゲン、OTf、または OTs のような脱離基

【化 5 3 0】

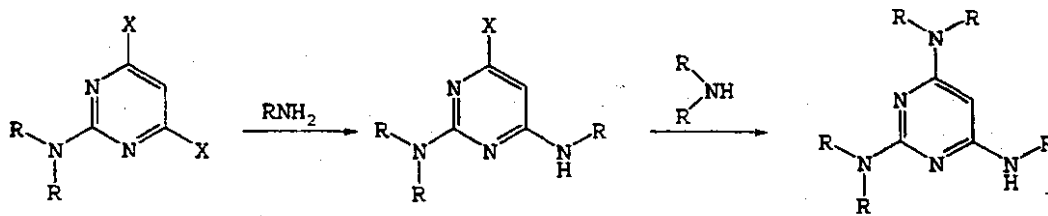
スキーム3. 置換されたトリアミノピリミジンの代替的合成



10

代替的には、

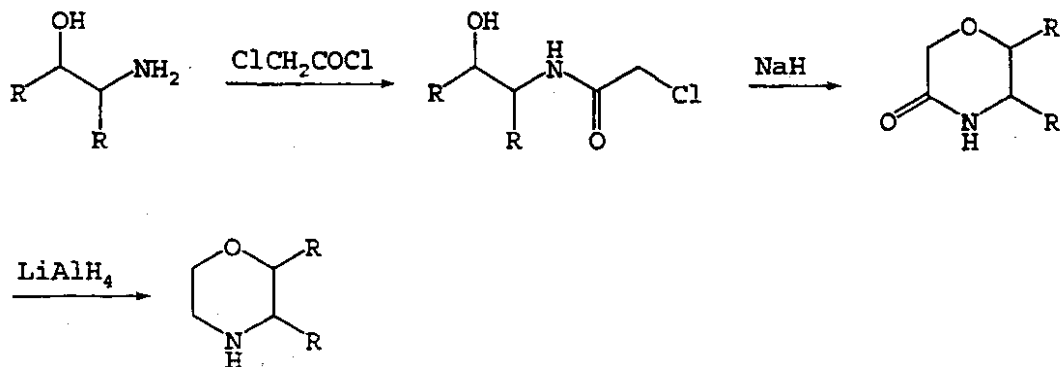
X=ハロゲン、OTf、または OTs のような脱離基



20

【化 5 3 1】

スキーム4. モリホリン中間体の合成

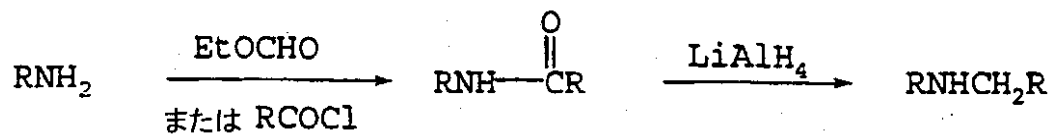


30

40

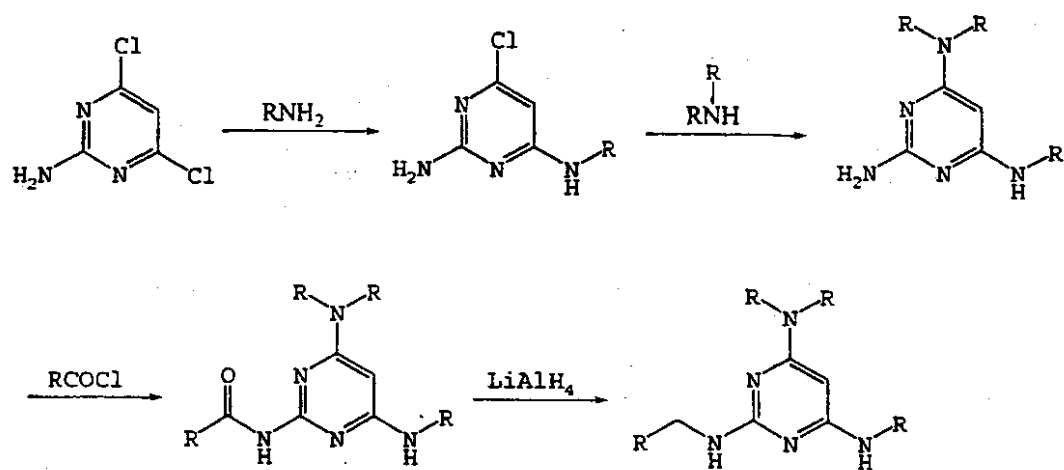
【化 5 3 2】

スキーム5. N-アルキルアミン中間体の合成



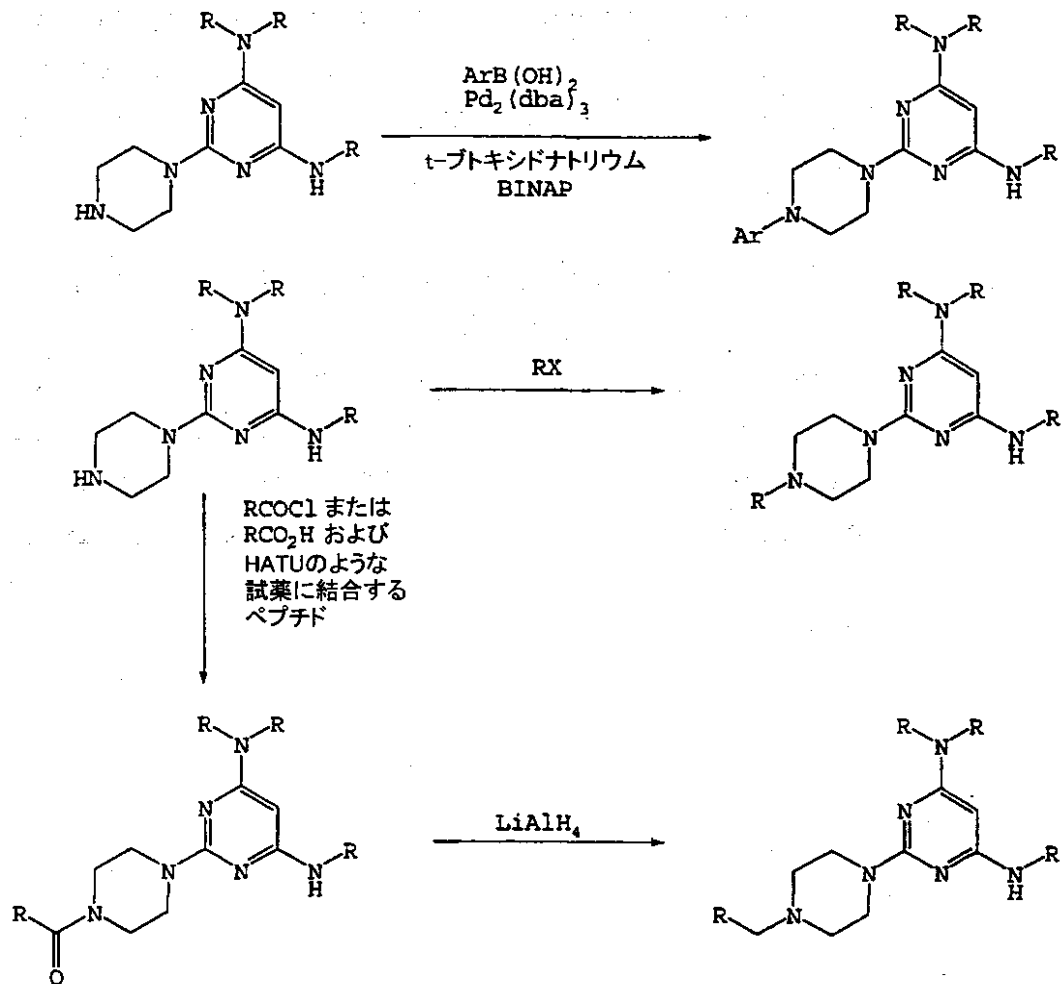
【化 5 3 3】

スキーム5b. 2-アミノピリミジンからのトリアミノピリミジンの合成



【化 5 3 4】

スキーム5b. 2-アミノピリミジンからのトリアミノピリミジンの合成



X はハロゲンまたはトシレートのような脱離基であり、 HATU は $\text{O}-(7\text{-アザベンゾトリアゾール-1-イル})\text{-N,N,N',N'}$ -テトラメチルウロニウムヘキサフルオロリン酸塩であり、 dba はジベンジリデンアセトンであり、 BINAP は 2,2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1,1'-ビナフチルである。

【0952】

クローンガラニン受容体におけるピリミジンの放射リガンド結合

本発明のピリミジンの結合特性を、クローンヒトガラニン受容体、 GAL1 、 GAL2 、および GAL3 においてここに記載したプロトコルを用いて評価した。

【0953】

放射リガンド結合アッセイの結果

例 1～90 および 115-253 に記載したピリミジンを、クローンヒトガラニン受容体を用いて試験した。これらの化合物は、 GAL3 受容体について選択的であることが見出された。例 1～90 および 115-253 の化合物の結合親和性を表 1～3 a に示す。

【表 1】

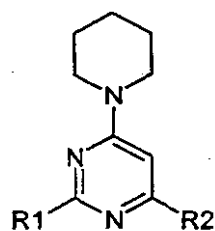
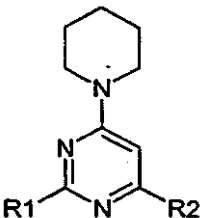
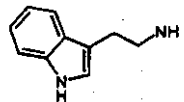
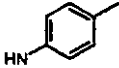
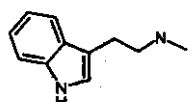
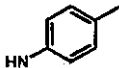
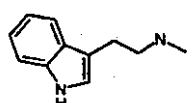
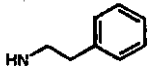
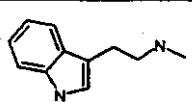
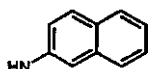
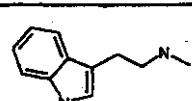
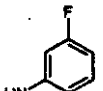
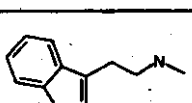
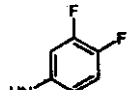
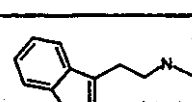
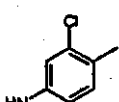
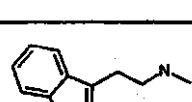
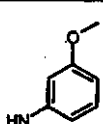


表1

例	置換		Ki (nM)		
	R1	R2	GalR1	GalR2	GalR3
1			668	188	35
2			2818	562	26
3			>5000	>5000	163
4			>5000	>5000	627
5			>5000	>5000	345
6			>5000	2157	248
7			1107	775	177
8			>5000	795	264
9			>5000	2110	568

			表1(つづき)		
	置換			Ki (nM)	
例	R1	R2	GalR1	GalR2	GalR3
10			>5000	865	100
11			>5000	681	91
12			>5000	1995	322
13			2065	1413	81
14			>5000	1336	54
15			2427	624	73
16			>5000	>5000	33
17			>5000	2089	87

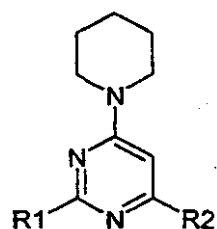
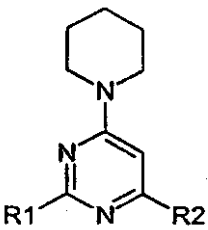
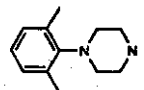
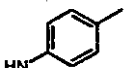
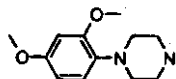
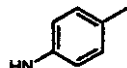
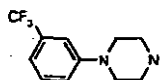
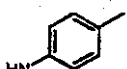
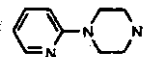
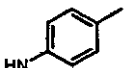
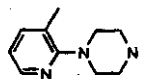
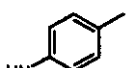
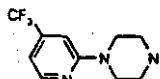
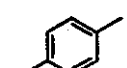
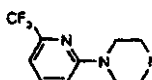
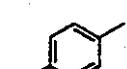
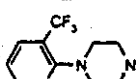
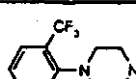
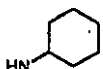
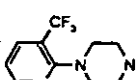


表1(つづき)

例	置換		Ki (nM)		
	R1	R2	GalR1	GalR2	GalR3
18			3589	543	40
19			>5000	1771	79
20			>5000	>5000	164
21			4786	1096	49
22			442	176	28
23			>5000	>5000	60
24			>5000	3961	210
25			>5000	1497	548
26			>5000	4049	85

			表1(つづき)		
	置換			Ki (nM)	
例	R1	R2	GalR1	GalR2	GalR3
27			2692	272	63
28			>5000	>5000	270
29			716	359	46
30			>5000	2613	197
31			>5000	3402	174
32			>5000	1860	145
33			>5000	>5000	181
34			912	168	23
35					111
36			442	90	93

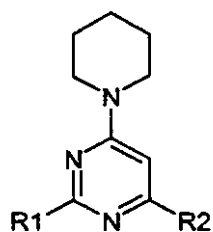
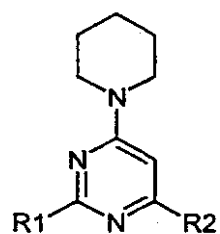


表1(つづき)

例	置換		Ki (nM)		
	R1	R2	GalR1	GalR2	GalR3
37			>5000	903	343
38			2901	516	320
39			>5000	>5000	128
40			>5000	2623	164
41			2131	840	151
42			>5000	1137	275
43			>5000	>5000	107
44			>5000	1023	133
45			>5000	>5000	505



例	置換		Ki (nM)		
	R1	R2	GalR1	GalR2	GalR3
46			>5000	>5000	577
47			>5000	3012	115
48			>5000	4233	120
49			>5000	3273	211

10

20

【表 2】

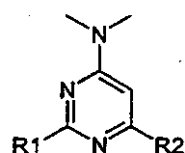


表2

例	置換		Ki (nM)		
	R1	R2	GalR1	GalR2	GalR3
50			>5000	>5000	699
51			>5000	>5000	987
52			>5000	>5000	570
53			>5000	>5000	980
54			>5000	>5000	132
55			>5000	>5000	48
56			>5000	>5000	794
57			>5000	>5000	360
58			>5000	>5000	783
59			>5000	>5000	566
60			>5000	>5000	86

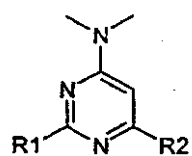
10

20

30

40

【表 2 a】



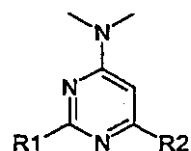
例	置換		Ki (nM)		
	R1	R2	GalR1	GalR2	GalR3
61			>5000	>5000	753
62			>5000	>5000	736
63			>5000	>5000	731
64			>5000	>5000	572
65			>5000	>5000	329
66			>5000	>5000	699
67			>5000	>5000	752
68			>5000	2155	164
69			>5000	>5000	417
70			>5000	944	476

10

20

30

40



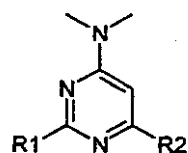
例	置換		Ki (nM)		
	R1	R2	GalR1	GalR2	GalR3
71			>5000	944	72
72			>5000	2083	132
73			>5000	1550	124
74			2291	468	47
75			1462	2458	144
76			3802	1657	392
77			3802	709	79
78			4942	1862	41

10

20

30

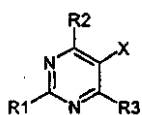
40



例	置換		Ki (nM)		
	R1	R2	GalR1	GalR2	GalR3
79			3802	1656	190
80			>5000	2478	615
81			>5000	4789	160
82			>5000	>5000	232
83			>5000	>5000	160
84			>5000	>5000	261
85			>5000	4228	72
86			>5000	>5000	227
87			>5000	4617	157
88			2188	355	39

キー: Ph=フェニール

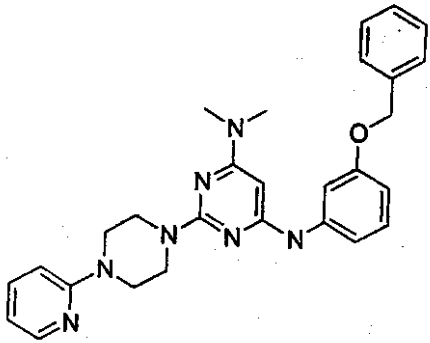
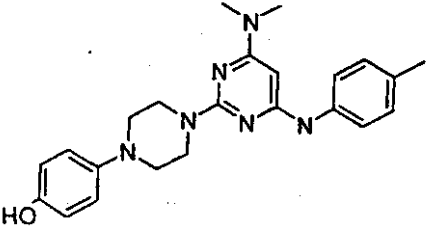
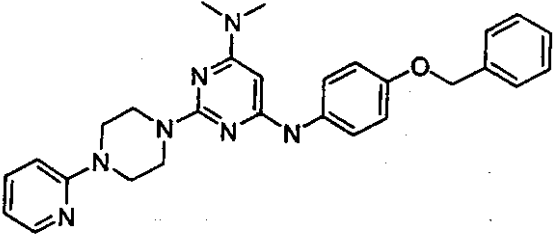
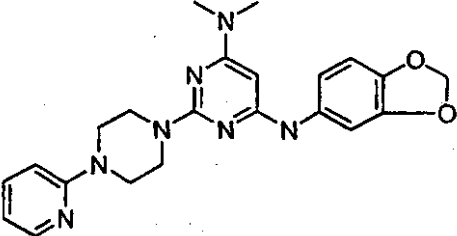
【表 3】



例	置換				Ki (nM)		
	X	R1	R2	R3	GalR1	GalR2	GalR3
89	H				1122	1274	105
90	H				>5000	2460	105

【表 3 a】

表3a

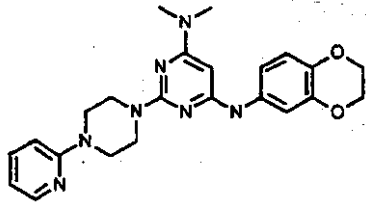
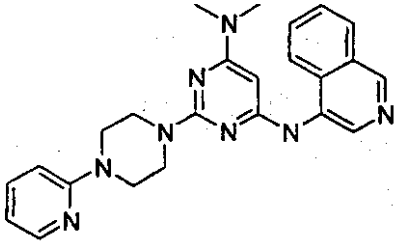
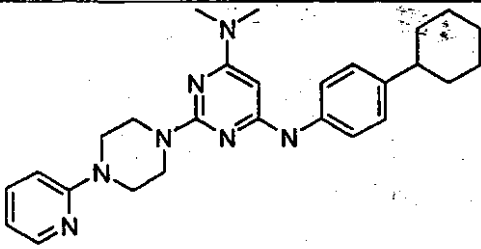
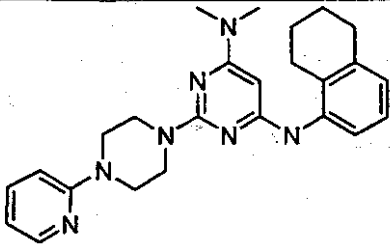
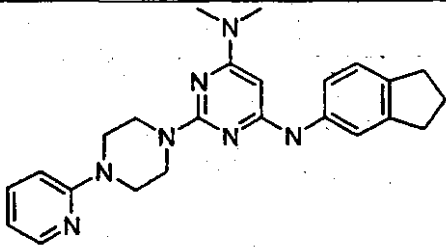
例	構造	Ki (nM) Gal3
115		13
116		479
117		61
118		508

10

20

30

40

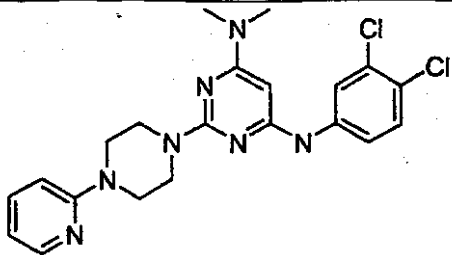
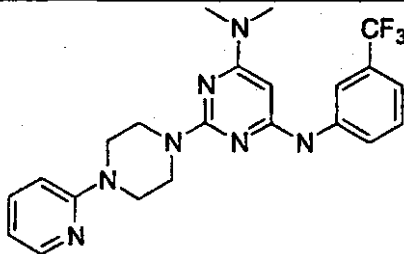
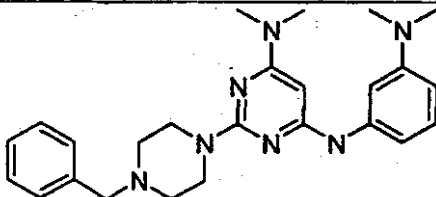
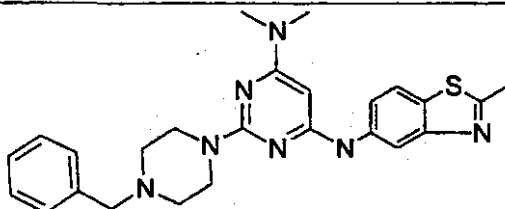
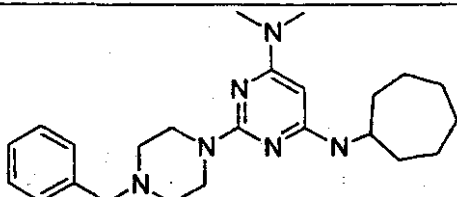
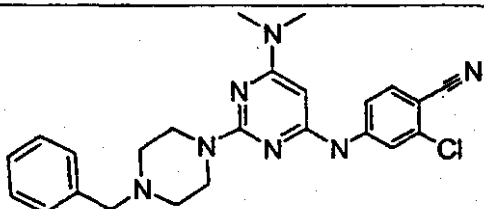
119		540
120		664
121		21
122		65
123		61

10

20

30

40

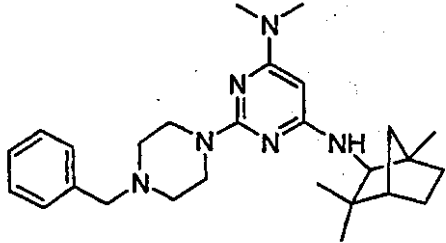
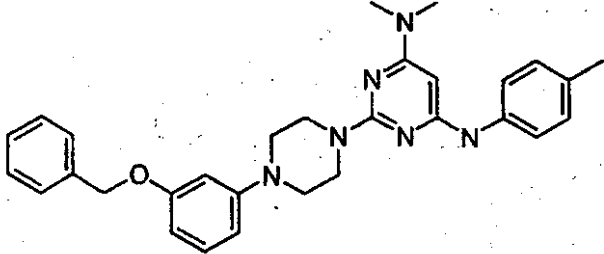
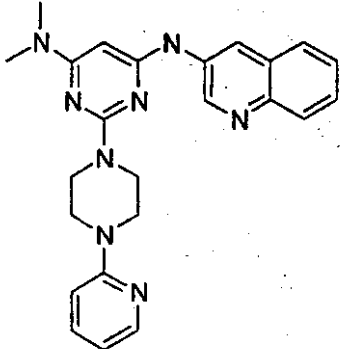
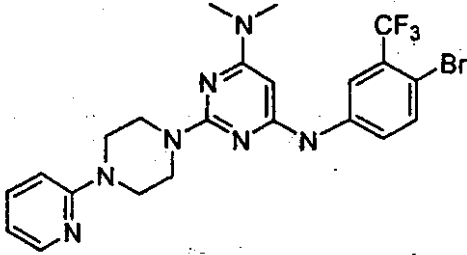
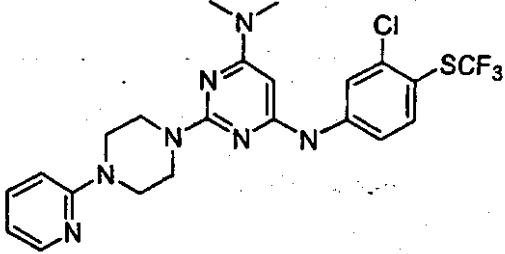
124		36
125		75
126		99
127		255
128		249
129		405

10

20

30

40

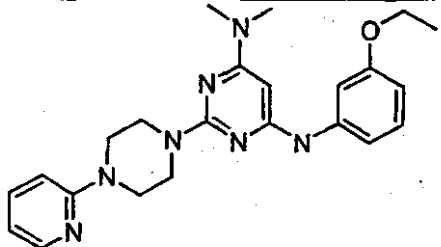
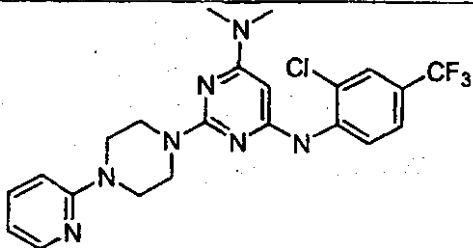
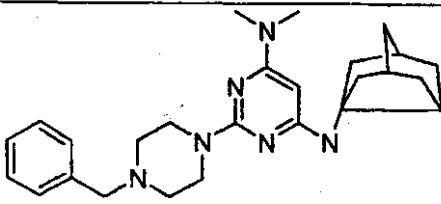
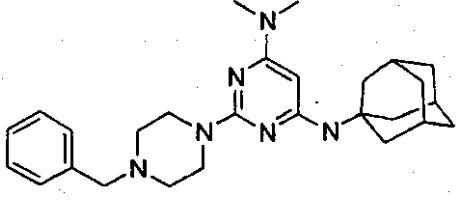
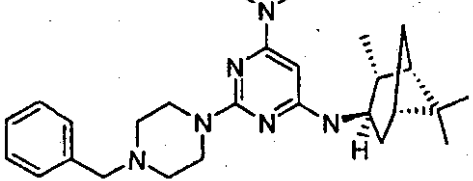
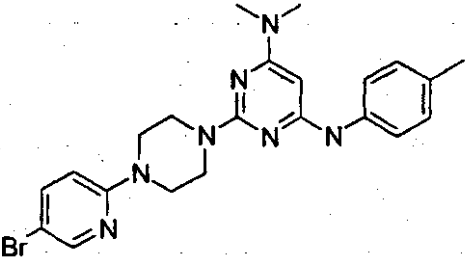
130		100
131		20
132		618
133		60
134		25

10

20

30

40

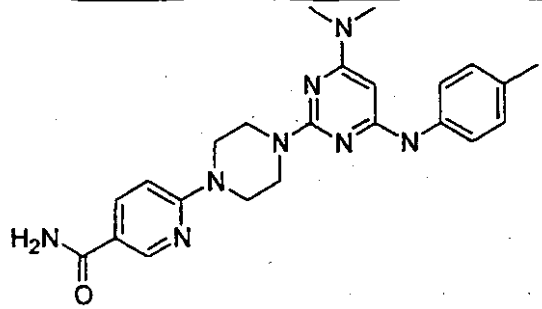
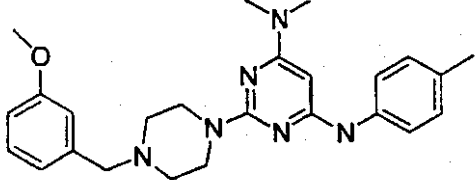
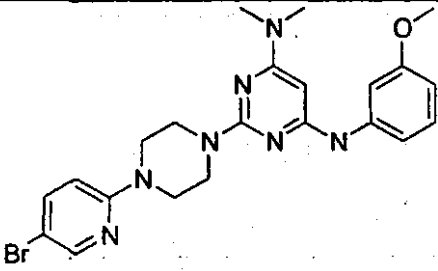
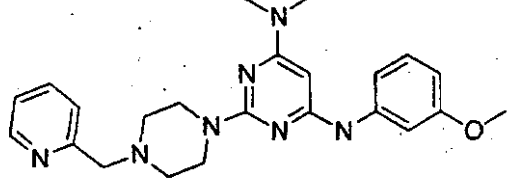
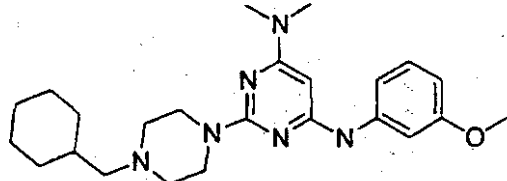
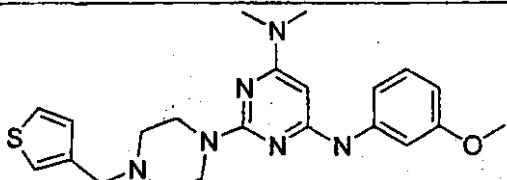
135		100
136		25
137		124
138		52
139		47
140		169

10

20

30

40

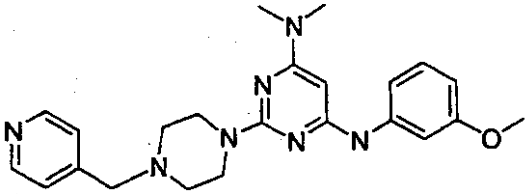
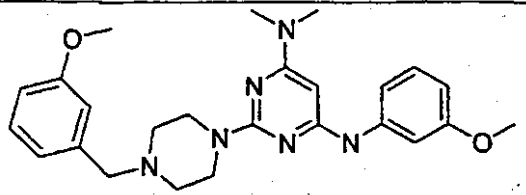
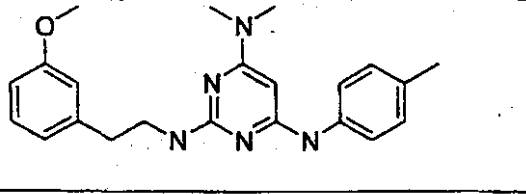
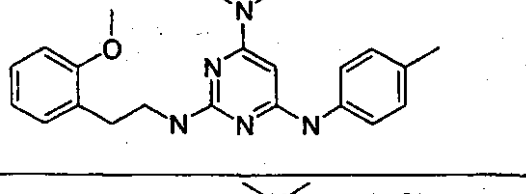
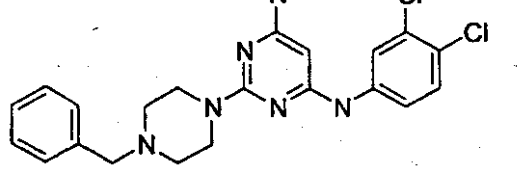
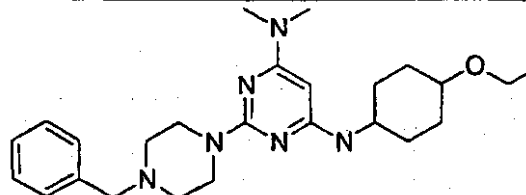
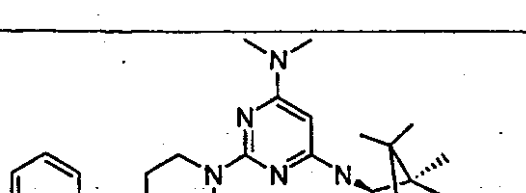
141		509
142		28
143		144
144		529
145		155
146		72

10

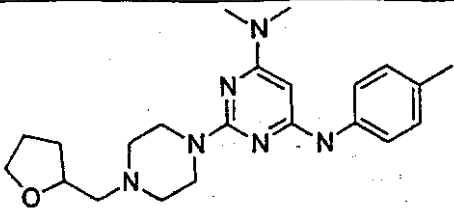
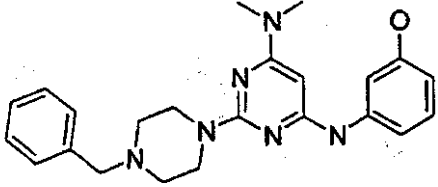
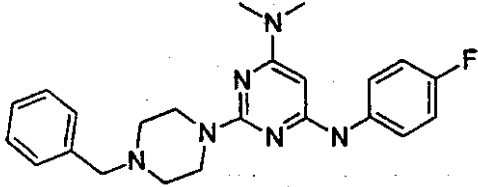
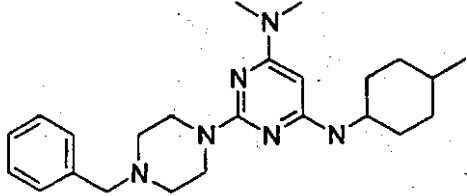
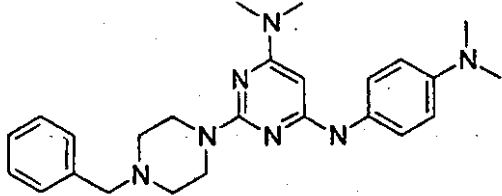
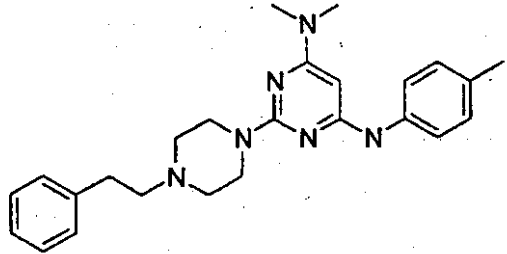
20

30

40

147		640
148		276
149		138*
150		180
151		11
152		172
153		55

*この化合物を試験するために、インドロン化合物に通常用いられる結合アッセイを用いた。

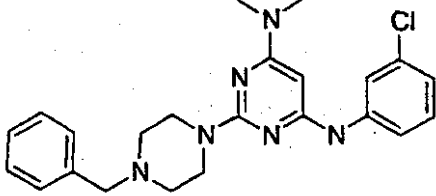
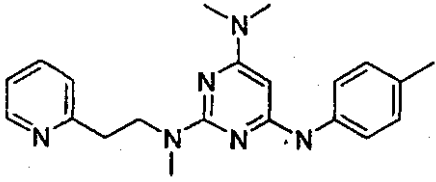
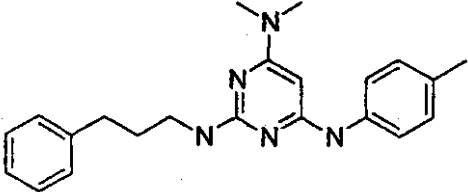
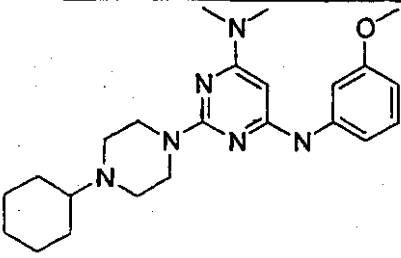
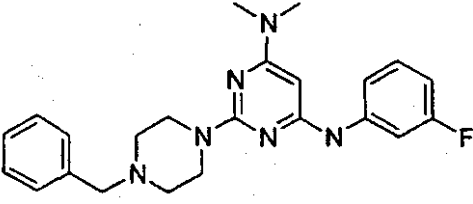
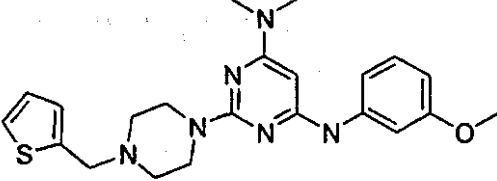
154		441
155		316
156		61
157		273
158		941
159		180

10

20

30

40

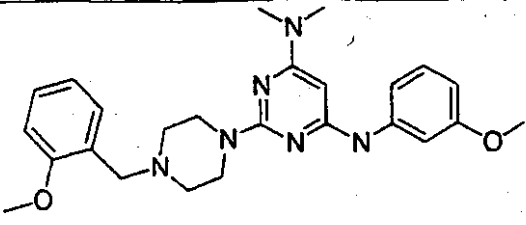
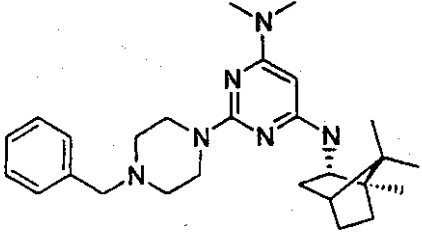
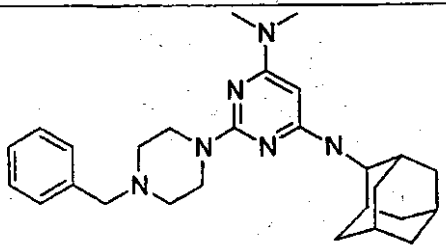
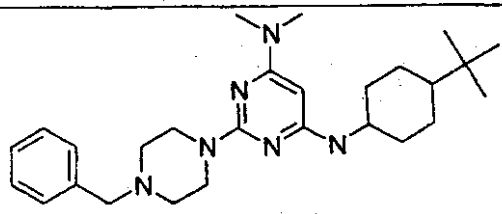
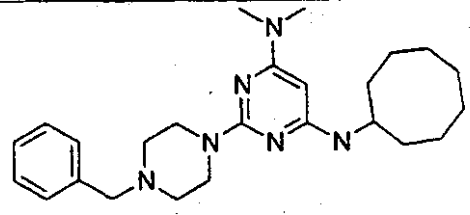
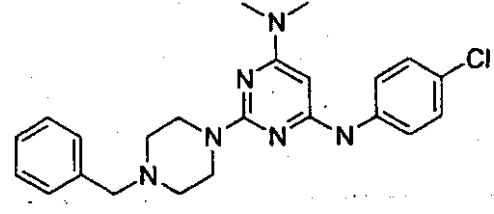
160		26
161		114
162		42
163		500
164		60
165		139*

10

20

30

40

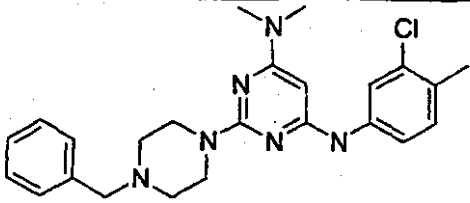
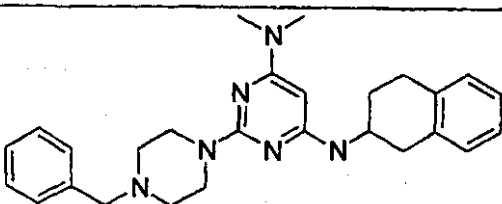
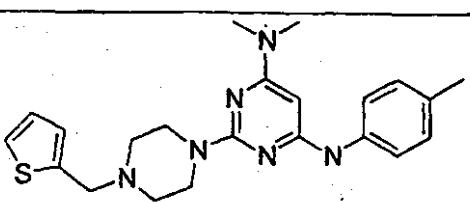
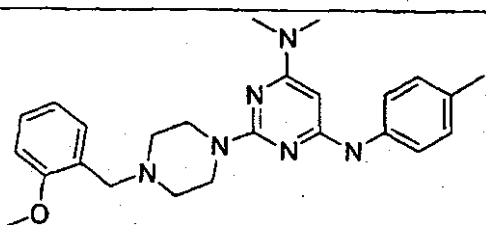
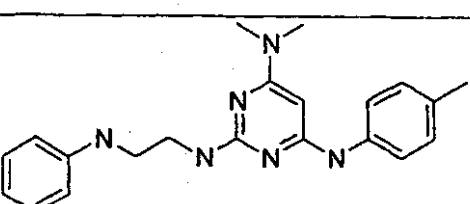
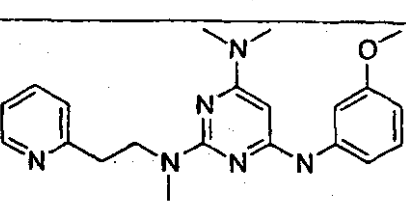
166		263
167		50
168		50
169		77
170		91
171		25

10

20

30

40

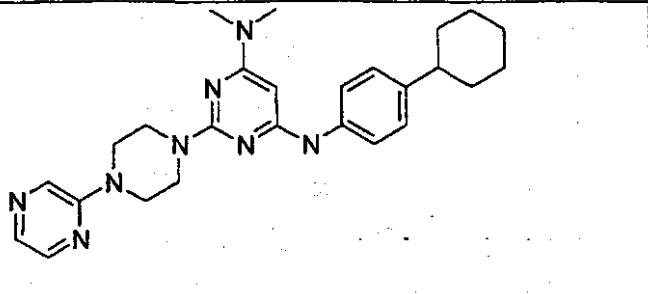
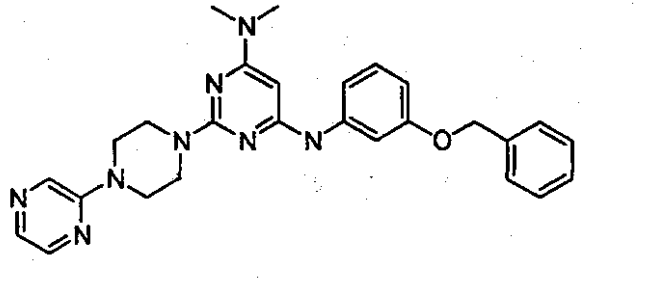
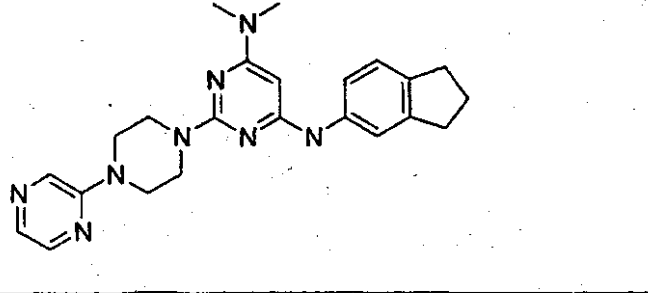
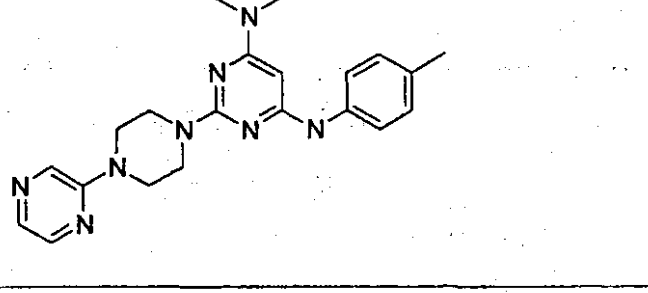
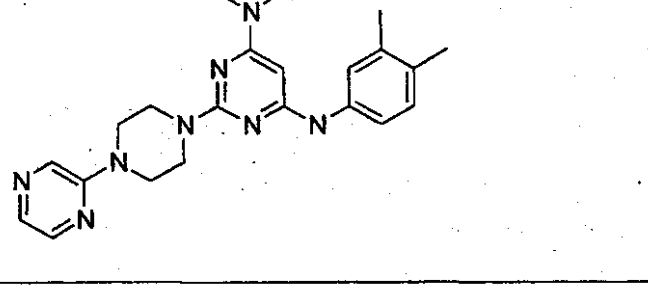
172		20
173		117
174		325*
175		56
176		608
177		142

10

20

30

40

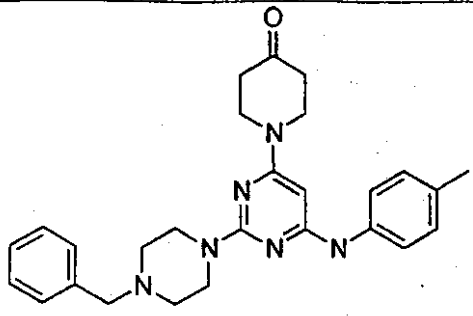
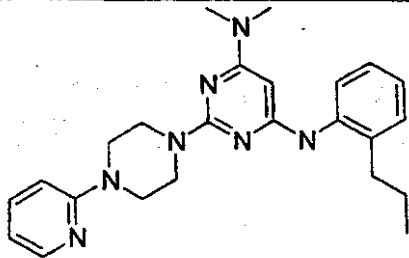
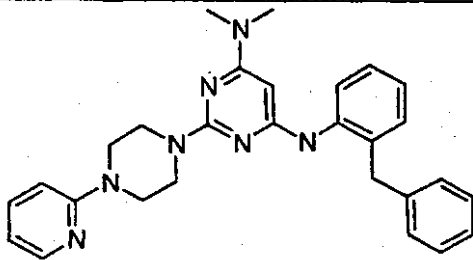
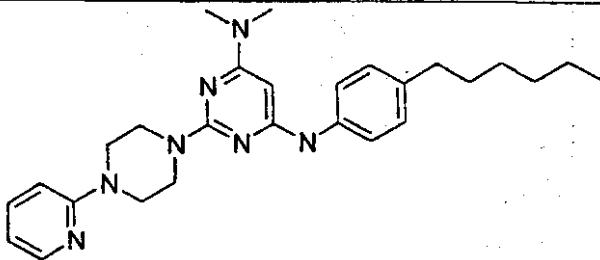
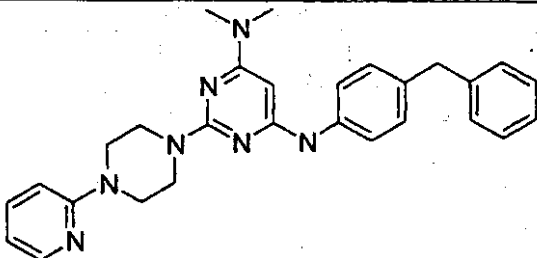
178		26
179		15
180		151
181		750
183		66

10

20

30

40

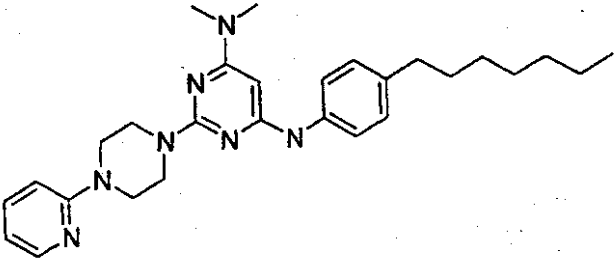
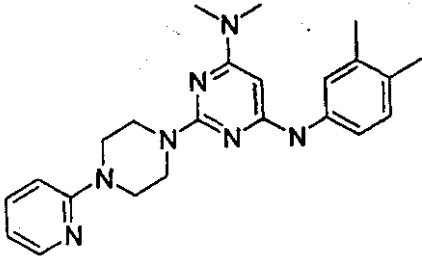
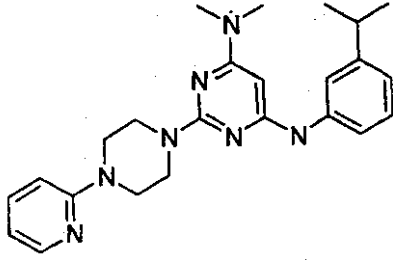
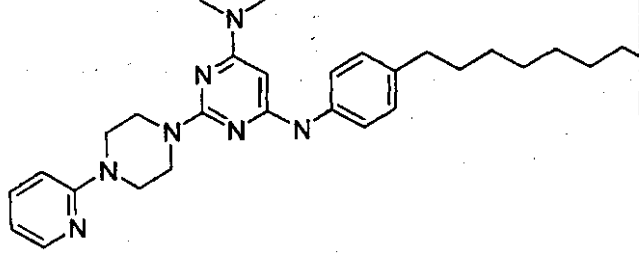
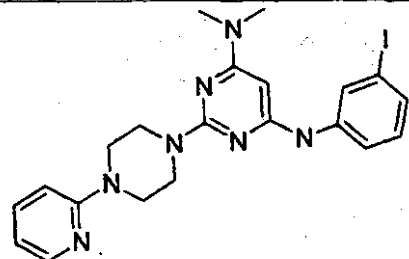
184		163
185		365
186		69
187		19
188		27

10

20

30

40

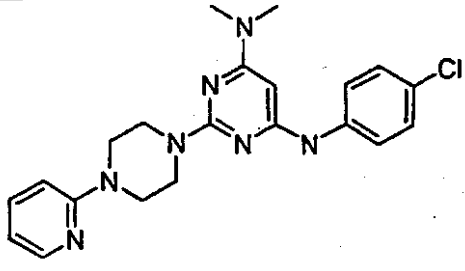
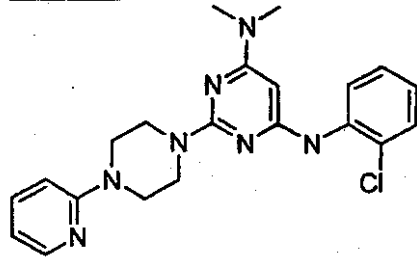
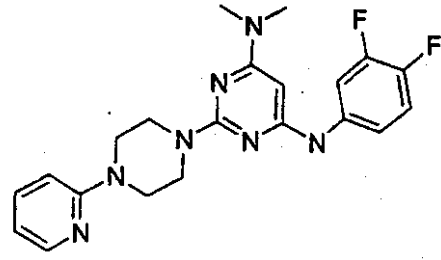
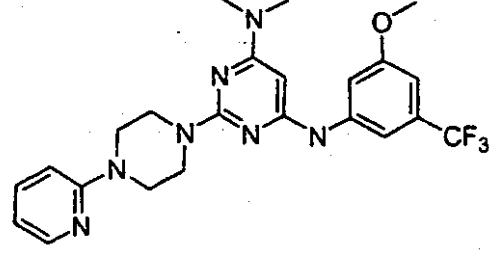
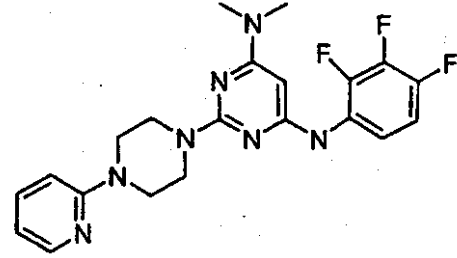
189		26
190		153
191		75
192		18
193		244

10

20

30

40

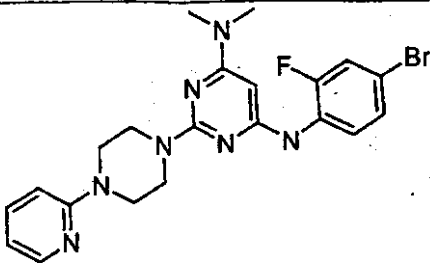
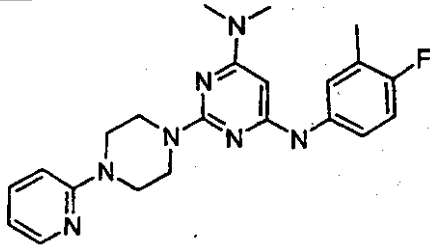
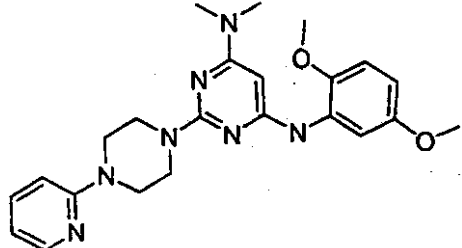
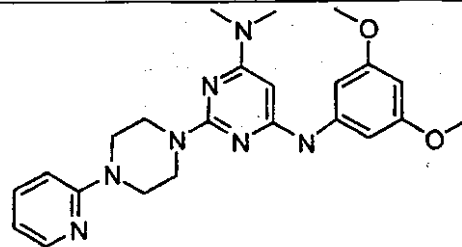
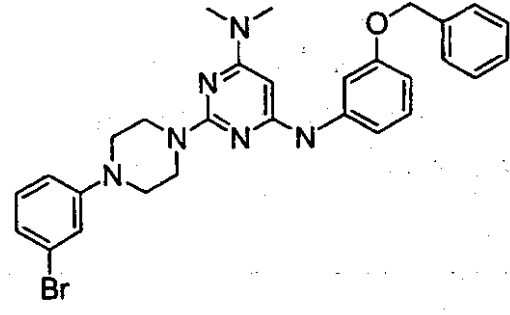
194		248
195		388
196		443
197		666
198		560

10

20

30

40

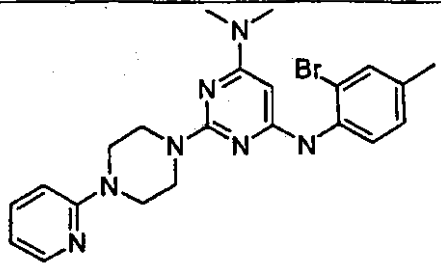
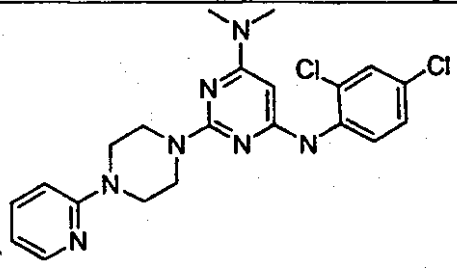
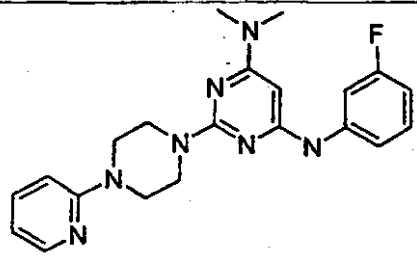
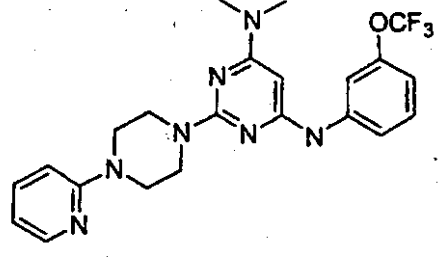
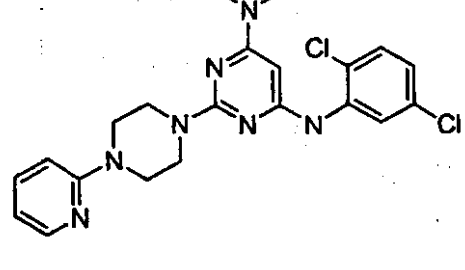
199		199
200		311
201		566
202		740
203		52

10

20

30

40

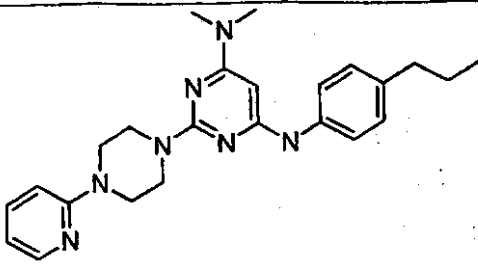
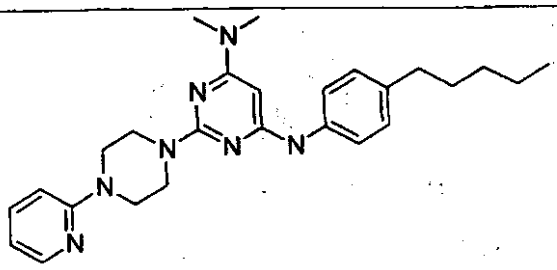
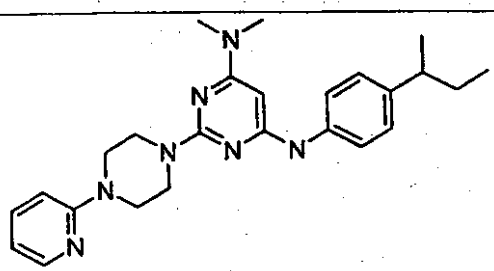
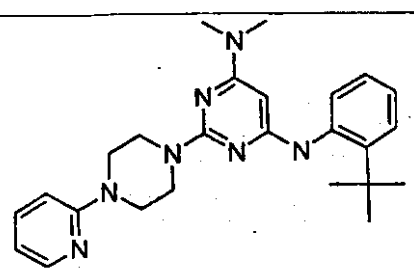
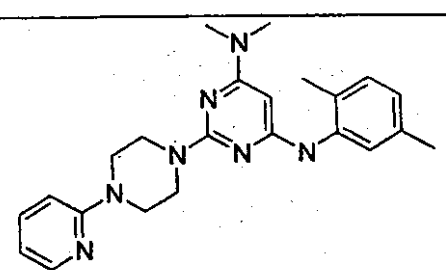
204		269
205		193
206		454
207		58
208		120

10

20

30

40

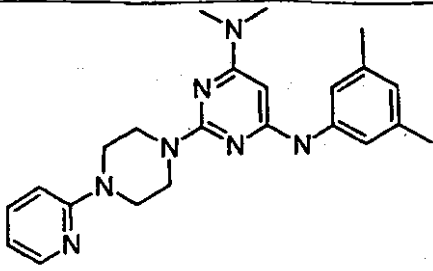
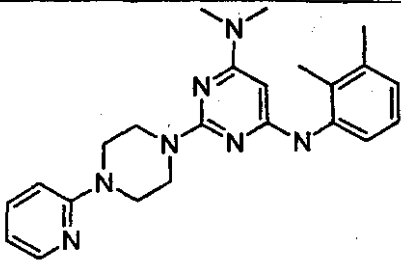
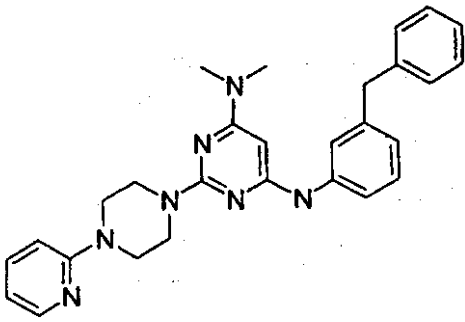
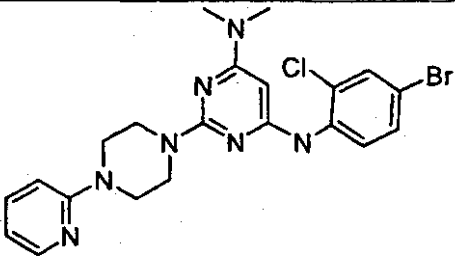
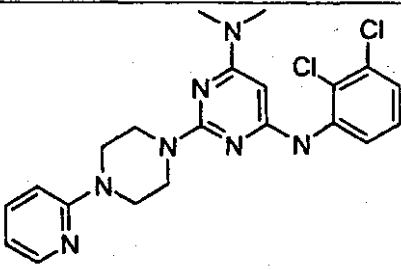
209		205
210		58
211		58
212		231
213		165

10

20

30

40

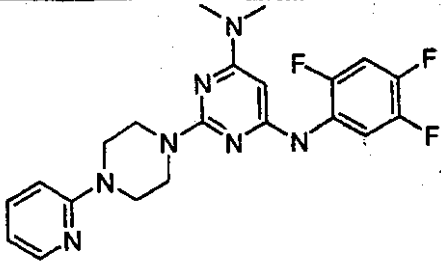
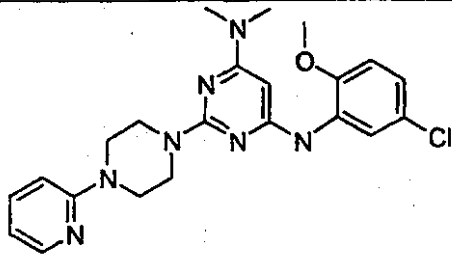
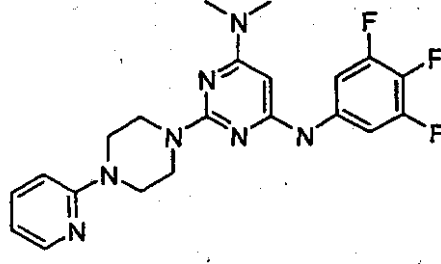
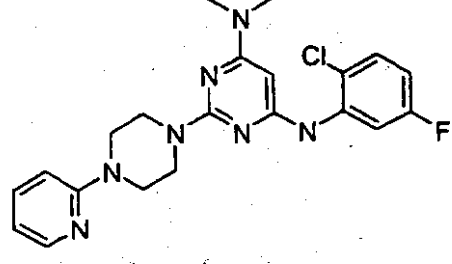
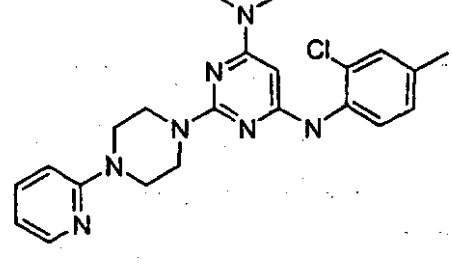
214		676
215		450
216		50
217		190
218		616

10

20

30

40

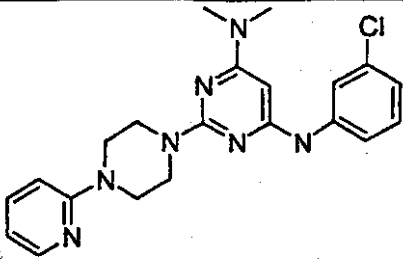
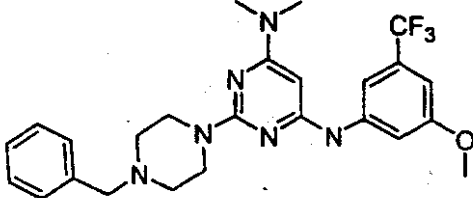
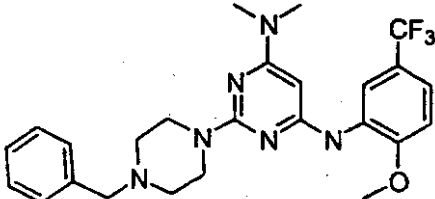
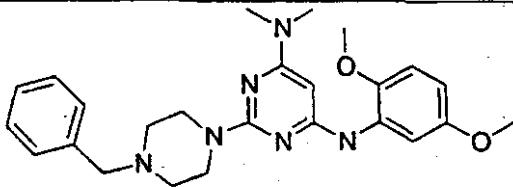
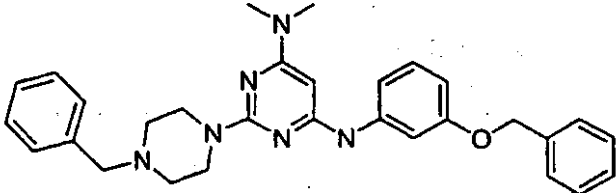
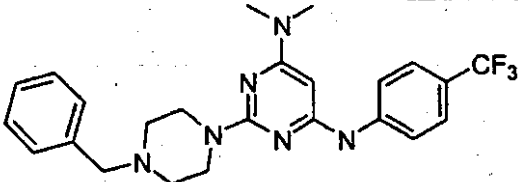
219		558
220		708
221		213
222		847
223		559

10

20

30

40

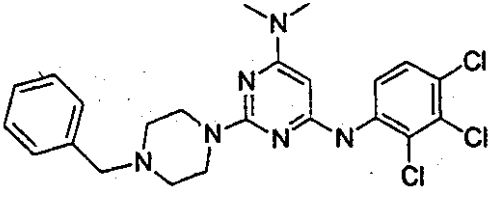
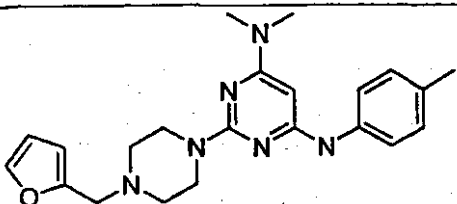
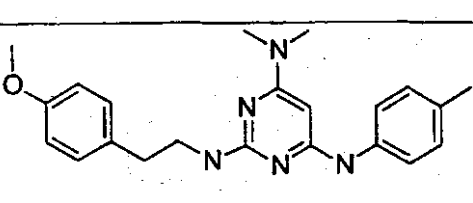
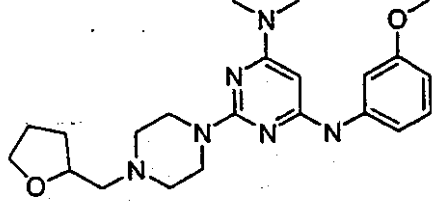
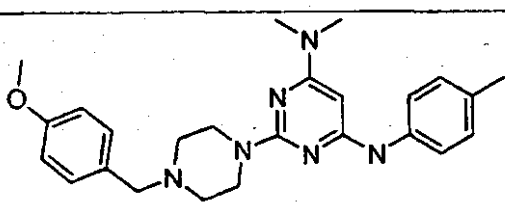
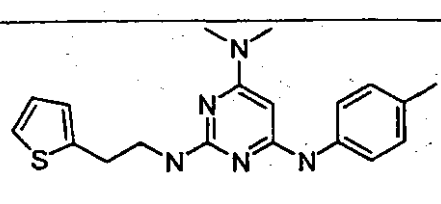
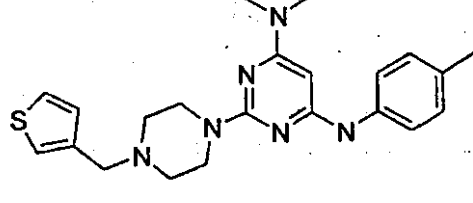
224		218
225		66
226		72
227		600
228		32
229		37

10

20

30

40

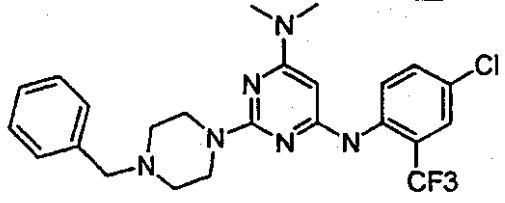
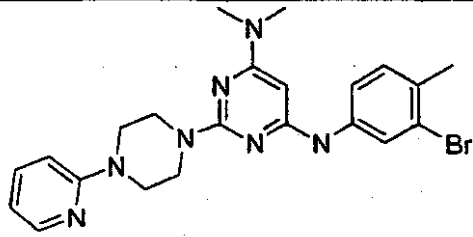
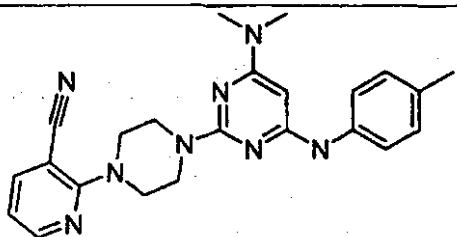
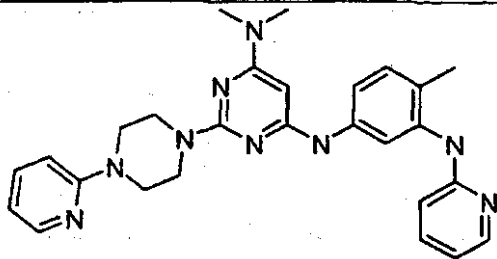
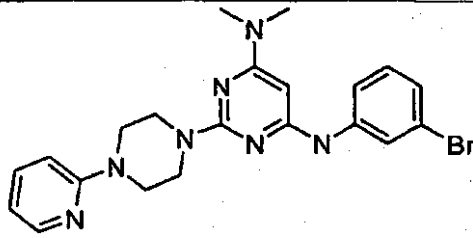
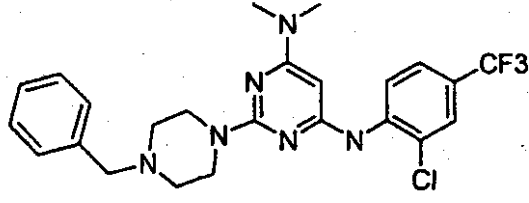
230		52
231		136
232		155*
233		869
235		114*
237		404*
238		331*

10

20

30

40

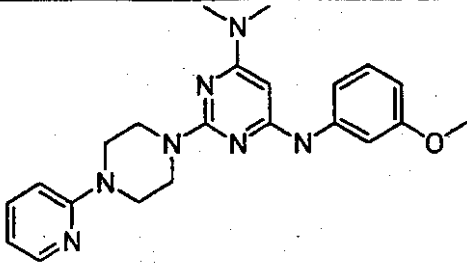
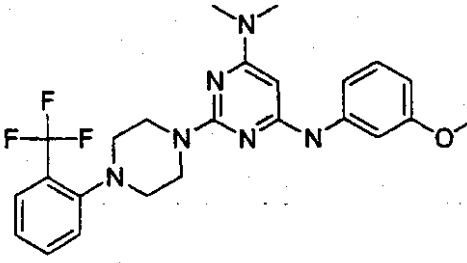
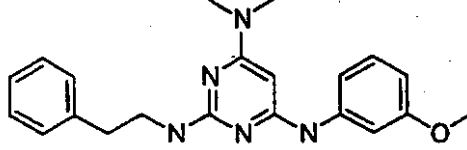
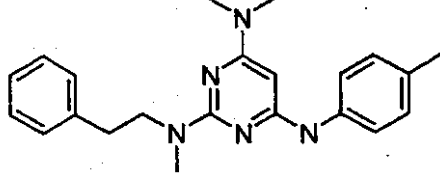
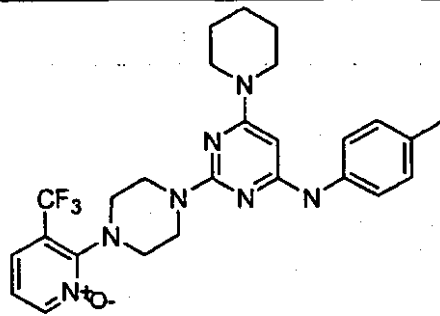
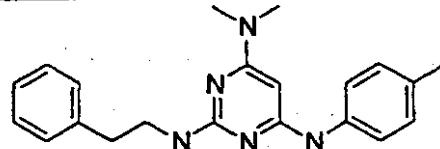
39		59
240		77
241		261
242		166
243		46
244		55

10

20

30

40

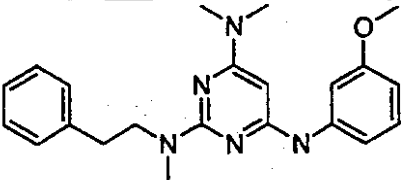
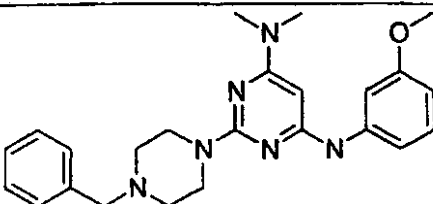
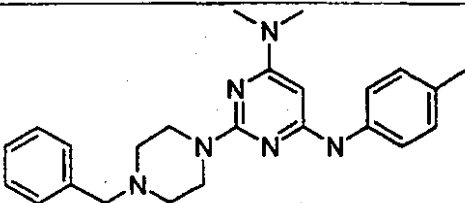
245		537
246		270
247		195
248		33
249		386
250		119

10

20

30

40

251		54
252		88
253		49

B. インドールオンを調製するための一般手順

イミノイサチンの合成のための一般手順

適切に置換されたイサチン(10mg~10g)をフラスコ内に配し、適切なアニリン(1.0-1.1当量)を添加し、この混合物を均一になるまで攪拌した。次いで混合物を110℃にまで27時間加熱し、次いで冷却した。固体を高温のメタノールから結晶化させ、濾過し、所望の生成物(通常は分離できない相互転換する(interconverting) E/Z 異性体の混合物として)を得た。

【0959】

手順A：1-(3-チエニル)-1H-インドール-2,3-ジオン：

トリエチルアミン(56.9mL, 0.408mol)、を、CH₂Cl₂(500mL)中の1H-インドール-2,3-ジオン(15.0g, 0.102mol)、酢酸銅(II)(46.0g, 0.255mol)、および3-チエニル硼酸(19.6g, 0.153mol)の混合物に添加した。この反応混合物を一晩攪拌し、セライトを介して濾過し、EtOAc/ヘキサン(1:1, 300mL)で濯ぎ、真空下で濃縮した。粗成物を、ヘキサン/EtOAc(1:1)を用いたシリカ上のカラムクロマトグラフィより精製し、所望の生成物を得た(1.1g, 50%)。

【0960】

手順B：(3E)-3-[(4-メチルフェニル)イミノ]-1-(3-チエニル)-1,3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オン：

1%HOAc/MeOH(8mL)中の1-(3-チエニル)-1H-インドール-2,3-ジオン(20mg, 0.087mmol)の溶液を、1%HOAc/MeOH(8mL)中のp-トルイジン(19mg, 0.18mmol)の溶液に添加した。この反応混合物を12時間室温で攪拌し、50℃で1時間加熱し、真空下で濃縮した。残渣を、EtOAc/ヘキサンス(3:7, 0.1%TEA)を用いるシリカ上の分取用TLCにより精製し、所望の生成物を得た(14mg, 50%)。

【0961】

手順C：(3Z)-1-フェニル-3-{[4-(3-チエニル)フェニル]イミノ}-1,3-ジヒドロ2H-インドール-2-オン：

(3Z)-3-[(4-ブロモフェニル)イミノ]-1-フェニル-1,3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オン(50.0mg, 0.133mmol)、チオフェン-3-硼酸(26.0mg, 0.199mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(31.0mg, THF(5mL)中に0.0268mmol)、およびNa₂CO₃水溶

10

20

30

40

50

液(2M, 100 μ L)の混合物を67°Cで24時間加熱した。粗成物を真空下で濃縮し、残渣を CH_2Cl_2 を用いて抽出し(3 $\times$ 1mL)、濃縮した。粗成物を、 CHCl_3 中の10%メタノールを用いる分取用TLCにより精製し、所望の生成物を得た(18mg, 35%)。

【0962】

手順D：(3Z)-5-ブromo-3-{[3-(トリフルオロメチル)フェニル]イミノ}-1,3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オン：

メタノール中に1%酢酸の溶液中の、5-ブromo-1H-インドール-2,3-ジオン(1.0g, 0.442mmol)および3-トリフルオロメチルアニリン(0.993g, 6.2mmol)の混合物を50°Cで12時間撹拌した。粗成物を真空下で濃縮し、所望の粗成物を得た(640mg, 40%)。

【0963】

手順E：(3Z)-5-ブromo-1-フェニル-3-{[3-(トリフルオロメチル)フェニル]イミノ}-1,3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オン：

5mLの CH_2Cl_2 中の、(3Z)-5-ブromo-3-{[3-(トリフルオロメチル)フェニル]イミノ}-1,3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オン(100mg, 0.272mmol)、酢酸銅(II)(54mg, 0.33mmol)、トリエチルアミン(82.8mg, 0.817mmol)、およびベンゼンボロン酸(40mg, 0.325mmol)の混合物を室温で12時間撹拌した。粗製の混合物を真空下で濃縮し、EtOAc：ヘキサン(3：7, 1%トリエチルアミン)を用いる分取用TLCにより精製し、所望の生成物を得た(22mg, 20%)。

【0964】

手順F：(3Z)-1,5-ジフェニル-3-{[3-(トリフルオロメチル)フェニル]イミノ}-1,3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オン：

THF(5mL)中の(3Z)-5-ブromo-1-フェニル-3-{[3-(トリフルオロメチル)フェニル]イミノ}-1,3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オン(22mg, 0.05mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(12.0mg, 0.01mmol)、ベンゼンボロン酸(10mg, 0.08mmol)の混合物、および Na_2CO_3 水溶液(2M, 100 μ L)を67°Cで24時間加熱した。粗成物を真空下で濃縮し、残渣を CH_2Cl_2 を用いて抽出した(3 $\times$ 1mL)、濃縮し、 CHCl_3 中の10%メタノールを用いる分取用TLCにより精製し、所望の生成物を得た(4mg, 18%)。

【0965】

手順G：5-[(2,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-1-イル)メチル]-2-フロ酸エチル：

ジオキササン(15mL)中の5-(クロロメチル)-2-フロ酸エチル(148mg, 1.01mmol)の混合物を、ジオキササン(10mL)中のNaH(48mg, 1.20mmol)の混合物にアルゴン下にて0°Cで添加した。この混合物を1時間室温で撹拌し、アルゴン下にて16時間還流させ、室温にまで冷却し、次いで真空下で濃縮した。EtOAc／ヘキサン(3：7)を用いる残渣分取用TLCにより精製し、所望の生成物を得た(56mg, 19%)。

【0966】

手順H：5-[(3Z)-2-オキソ-3-{[3-(トリフルオロメチル)フェニル]イミノ}-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-1-イル)メチル]-2-フロ酸エチル：

5-[(2,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-1-イル)メチル]-2-フロ酸エチル(60mg, 0.200mmol)および3-トリフルオロメチルアニリン(32mg, 0.200mmol)の混合物を140°Cで2時間加熱した。残渣を CHCl_3 (1mL)中に溶解させ、EtOAc／ヘキサン(6：4)を用いる分取用TLCにより精製し、所望の生成物を得た(20mg, 23%)。

【0967】

手順I：6-メトキシ-1-フェニル-1H-インドール-2,3-ジオン：

エーテル(3mL)中のN-(3-メトキシフェニル)-N-フェニルアミン(1.14g, 5.72mmol)の溶液を、塩化オキシリールの溶液(728g, 5.75mmol)に添加し、還流で1時間加熱した。得られた混合物を室温にまで冷却し、乾燥するまで濃縮し、ニトロベンゼン(35mL)中に再び溶解させた。この溶液を、ニトロベンゼン(0.762g, 5.72mmol)中の AlCl_3 の溶液に添加し、得られた混合物を70°Cで16時間加熱した。粗成物を真空下で濃縮し、EtOAc／ヘキサン(1：1)を用いるカラムクロマトグラフィにより精製し、所望の生成物を得た(60mg, 50%)

10

20

30

40

50

。

【0968】

手順J：(3Z)-1-(4-ブロモフェニル)-3-{[3(トリフルオロメチル)フェニル]イミノ}-1,3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オン：

5mLのCH₂Cl₂中の(3Z)-3-{[3(トリフルオロメチル)フェニル]イミノ}-1,3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オン(100mg, 0.344mmol)、酢酸銅(II)(93mg, 0.516mmol)、トリエチルアミン(105mg, 1.03mmol)、および4-ブロモベンゼンボロン酸(104mg, 0.516mmol)の溶液を室温で12時間攪拌した。粗製の混合物を真空下で濃縮し、EtOAc：ヘキサン(3：7, 1%トリエチルアミン)を用いる分取用TLCにより精製し、所望の生成物を得た(65mg, 42%)。

【0969】

10

手順K：THF(5mL)中の(3Z)-1-(4-ブロモフェニル)-3-{[3-(トリフルオロメチル)フェニル]イミノ}-1,3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オン(30mg, 0.068)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(16.0mg, 0.014mmol)、ベンゼンボロン酸(13mg, 0.101mmol)の溶液、および水溶液Na₂CO₃(0.45M, 300 μL)を67℃で40時間加熱した。粗成物を真空下で濃縮し、残渣をCH₂Cl₂を用いて抽出し(3×1mL)、濃縮し、CHCl₃中の10%メタノールを用いる分取用TLCにより精製し、所望の生成物を得た(5mg, 16%)。

【0970】

例92～107の化合物、はBionet Research Ltd., 3 High field Industrial Estate, Camelford, Cornwall PL32 9QZ, UKから購入した。これらの化合物は上述の手順を用いて合成することも出来る。

20

【0971】

例91：3-[(2-メトキシフェニル)イミノ]-1-フェニル-1,3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オン

例92：1-フェニル-3-[[3-(トリフルオロメチル)フェニル]イミノ]-1,3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オン

例93：3-[(3-メチルフェニル)イミノ]-1-フェニル-1,3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オン

例94：3-[(3-クロロフェニル)イミノ]-1-フェニル-1,3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オン

例95：1-フェニル-3-[[4(トリフルオロメチル)フェニル]イミノ]-1,3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オン

30

例96：3-[(4-メチルフェニル)イミノ]-1-フェニル-1,3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オン

例97：3-[(4-クロロフェニル)イミノ]-1-フェニル-1,3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オン

例98：3-[(4-ブロモフェニル)イミノ]-1-フェニル-1,3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オン

例99：3-[(4-フルオロフェニル)イミノ]-1-フェニル-1,3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オン

例100：3-[(4-フェノキシフェニル)イミノ]-1-フェニル-1,3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オン

40

例101：3-[(4-エトキシフェニル)イミノ]-1-フェニル-1,3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オン

例102：3-[(4-メトキシフェニル)イミノ]-1-フェニル-1,3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オン

例103：3-[(3,5-ジクロロフェニル)イミノ]-1-フェニル-1,3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オン

例104：3-[(3,5-ジメチルフェニル)イミノ]-1-フェニル-1,3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オン

例105：1-アリル-3-[(3,4-ジクロロフェニル)イミノ]-1,3-ジヒドロ-2H-インドール-2-

50

mol)、およびチオフェン-3-ボロン酸(87mg, 0.68mmol)の混合物に添加し、続いてトリエチルアミン(0.10mL, 0.68mmol)をアルゴン下にて添加した。得られた溶液を16時間室温で攪拌した。次いでこの反応混合物に再び0.10mmol 酢酸銅(II), 0.10mmolの3-チオフェンボロン酸、および1滴のトリエチルアミンを添加し、混合物を50℃で6時間加熱した。粗製物質をクロロホルム中のメタノール 97:3を溶出剤として用いる分取用TLCにより精製し、所望の生成物黄色の固体で得た(25mg, 0.11mmol, 33%)¹H NMR(400MHz): δ 7.70(d, J=7.5, 1H), 7.58(t, J=7.8, 1H), 7.50(d, J=5.1, 1H), 7.48(s, 1H), 7.24(d, J=5.1, 1H), 7.18(t, J=7.51, 1H), 7.05(d, J=8.0, 1H)。

【0976】

例110: 2-メチル-5-[(2-オキソ-1-フェニル-1,2-ジヒドロ-3Hインドール-3-イリデン)アミノ]-2H-インドール-1,3(2H)-ジオン: 10

1-フェニルイサチン(50mg, 0.22mmol)および4-アミノ-N-メチルフタルイミド(40mg, 0.22mmol)の混合物をニートで215℃で2時間加熱した。粗製物質を、酢酸エチルおよびヘキサンの3:7混合物を溶出剤として用いる分取用TLCにより精製し、所望の生成物黄色の固体で得た(8mg, 0.02mmol, 10%)により調製。¹H NMR(400MHz): δ 7.88(d, J=7.8, 1H), 7.83-7.80(m, 1H), 7.51(t, J=7.5, 1H), 7.47-7.18(m, 6H), 7.02(t, J=8.0, 1H), 6.91-6.79(m, 2H), 6.58(d, J=7.5, 1H), 3.22(s, 3H); ESI-MS m/z 測定値382(MH⁺)。

【0977】

例111: 1-[(5-クロロ-1-ベンゾチエン-3-イル)メチル]-3-{[3-(トリフルオロメチル)フェニル]イミノ}-1,3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オン: 20

1-[(5-クロロ-1-ベンゾチエン-3-イル)メチル]-2H-インドール-2,3-ジオン(50mg, 0.15mmol)(後述のとおり調製)および3-トリフルオロメチルアニリン(0.020mL, 0.15mmol)の混合物を、ニートで140℃で2時間加熱した。粗製物質を1:3の酢酸エチルおよびヘキサンの混合物を溶出剤として用いる分取用TLCにより精製して所望の生成物を黄色の固体で得た(13mg, 0.030mmol, 18%)。¹H NMR(400MHz): δ 7.98(d, J=2.0, 1H), 7.80(d, J=8.6, 1H), 7.58(t, J=7.7, 1H), 7.52(d, J=8.1, 1H), 7.43(s, 1H), 7.38(dd, J=8.6, 1.9, 1H), 7.31(重複:一重鎖およびdt, J=1.2, 7.8, 2H), 7.24(d, J=7.8, 1H), 6.87(d, J=7.9, 1H), 6.77(t, J=7.7, 1H), 6.59(d, J=7.7, 1H), 5.20(s, 2H)。ESI-MS m/z 測定値471(MH⁺ with ³⁵Cl), 473(MH⁺ with ³⁷Cl)。

【0978】

1-[(5-クロロ-1-ベンゾチエン-3-イル)メチル]-2H-インドール-2,3-ジオン:

無水ジオキサン(10mL)中のイサチン(125mg, 0.85mmol)の溶液を、無水ジオキサン(10mL)中の水素化ナトリウムの溶液(鉱物油中に60%分散, 25mg, 0.62mmol)に0℃でアルゴン下にて滴下添加した。この混合物を5分攪拌し、次いでジオキサン(10mL)中の3-(ブロモメチル)-5-クロロベンゾ[b]チオフェン(267mg, 1.02mmol)を反応混合物に滴下添加した。この反応混合物を還流でアルゴン下にて16時間加熱し、真空下で濃縮した。粗製物質を、クロロホルム中のメタノール24:1を溶出剤として用いる分取用TLCにより精製し、所望の生成物を黄色の固体で得た(125mg, 0.38mmol, 45%)。¹H NMR(400MHz): δ 7.89(s, 1H), 7.79(d, J=8.5, 1H), 7.65(d, J=7.5, 1H), 7.54(t, J=8.0, 1H), 7.42(s, 1H), 7.38(d, J=8.5, 1H), 7.14(t, J=7.5, 1H), 6.88(d, J=7.8, 1H), 5.13(s, 2H)。40

【0979】

例112: 3-(1H-インドール-5-イルイミノ)-1-フェニル-1,3-ジヒドロ2H-インドール-2-オン: 1-フェニルイサチン(51.8mg, 0.23mmol)および5-アミノインドール(31mg, 0.23mmol)を混合し、140℃で2時間加熱した。得られた粗成物を、酢酸エチル/ヘキサン(6:4)を溶出剤として用いる分取用TLCにより精製し、所望の生成物を黄色の固体で得た(10.8mg, 14%)。¹H NMR(400MHz): δ 8.28(s, 1H), 7.57(t, J=7.7, 2H), 7.49-7.40(m, 6H), 7.29-7.23(m, 1H), 7.03(dd, J=8.5, 1.7, 1H), 6.98(d, J=7.6, 1H), 6.83(d, J=8.0, 1H), 6.74, J=7.6, 1H), 6.59(s, 1H); ESI-MS m/z 測定値338(MH⁺)。

【0980】

例113: 3-[(6-クロロ-3-ピリジニル)イミノ]-1-フェニル-1,3-ジヒドロ-2H-インドール 50

-2-オン：1-フェニルイサチン(23.0mg, 0.10mmol)および5-アミノ-2-クロロピリジン(12.8mg, 0.10mmol)を混合し、140℃で7時間加熱した。得られた粗成物を、ヘキサン／酢酸エチル(8：2)を溶出剤として用いる分取用TLCにより精製し、所望の生成物を黄色の固体で得た(19.7mg, 59%)により調製。¹H NMR(400MHz) δ 8.15(d, J=8, 1H), 7.6-7.2(m, 9H), 6.85-6.75(m, 2H) ; ESI-MS m/z 測定値334(MH⁺)。

【0981】

例114：3-[(2-メチル-1,3-ベンゾチアゾール-5-イル)イミノ]-1-フェニル-1,3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オン：5-アミノ-2-メチルベンゾチアゾール(52.2mg, 0.31mmol)を1-フェニルイサチン(69.7mg, 0.31mmol)とともに混合し、140℃で3時間加熱した。得られた粗成物を、酢酸エチル／ヘキサン(6：4)を溶出剤として用いる分取用TLCにより精製し、所望の生成物黄色の固体で得た(36.9mg, 32.3%)。¹H NMR データ：δ 7.9-6.7(m, 12H), 2.9(s, 3H)。ESI-MS m/z 測定値370(MH⁺)。

10

【0982】

例254：(3Z)-3-[(3,4-ジクロロフェニル)イミノ]-1-(2-ピリジニルメチル)-1,3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オン：手順HおよびK(2-塩化ピコリルの置換のため)により調製。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 8.51-8.46(m, 1H), 7.87-7.78(m, 1H), 7.64(d, 1H, J=7.1), 7.53-7.31(m, 5H), 7.28(d, 1H, J=4.1), 7.12(d, 1H, J=8.1), 6.58-6.53(m, 1H), 5.51(s, 2H) ; ESI-MS m/z 381(MH⁺)。

【0983】

例255：(3Z)-3-[(3,4-ジクロロフェニル)イミノ]-1-[(3,5ジメチル-4-イソキサゾリル)メチル]-1,3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オン：手順B(電子レンジ加熱)により調製。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 7, 63(d, 1H, J=9.1), 7.46(dt, 1H, J=8.1, 2.0), 7.28(d, 1H, J=2.1), 7.02(d, 1H, J=2.0), 6.88(dt, 1H, J=8.0, 2.1), 6.74-6.72(m, 1H), 6.72-6.70(m, 1H), 5.53(s, 2H), 2.50(s, 3H), 2.24(s, 3H) ; ESI-MS m/z 399(MH⁺)。

20

【0984】

例256：(3Z)-3-[(3,4-ジクロロフェニル)イミノ]-1-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-1,3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オン：手順AおよびBにより調製。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 7.90-7.87(m, 1H), 7.83-7.79(m, 1H), 7.67(d, 1H, J=8), 7.46-7.40(m, 1H), 7.33(d, 1H, J=2), 7.08-7.05(m, 1H), 6.96-6.80(m, 5H) ; ESI-MS m/z 435(MH⁺)。

【0985】

例257：(3Z)-1-(3,5-ジクロロフェニル)-3-[(3,4-ジクロロフェニル)イミノ]-1,3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オン：手順AおよびBにより調製。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 7.93(d, 1H, J=8.1), 7.79(d, 1H, J=6.0), 7.72-7.68(m, 1H), 7.59-7.45(m, 1H), 7.46(d, 1H, J=8.1), 7.32(dt, 1H, J=8.0, 2.1), 7.23(d, 1H, J=2.5), 6.97(dd, 1H, J=8.0, 2.1), 6.92-6.87(m, 1H), 6.85-6.81(m, 1H) ; ESI-MS m/z 435(MH⁺)。

30

【0986】

例258：(3Z)-3-[(3,4-ジクロロフェニル)イミノ]-6-メトキシ-1-フェニル-1,3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オン：手順K、L、およびBにより調製。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 7.69-7.54(m, 1H), 7.53-7.38(m, 3H), 7.29(d, 1H, J=2.0), 7.17(d, 1H, J=8.1), 7.12(d, 1H, J=8.0), 6.84(d, 1H, J=2.5), 6.78(d, 1H, J=8), 6.6(dd, 2H, J=8.0, 2.0), 6.55(dd, 2H, J=8.1, 2.5) ; ESI-MS m/z(398 MH⁺)。

40

【0987】

例259：(3Z)-3-[(4-クロロ-3-メチルフェニル)イミノ]-1-(3-チエニル)-1,3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オン：手順AおよびB(80℃)により調製により調製。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 7.69-7.62(m, 2H), 7.49(s, 1H), 7.47(s, 1H), 7.41(dt, 1H, J=7.1, 1.6), 7.3(dd, 1H, J=5.0, 1.6), 7.05-6.97(m, 1H), 6.93-6.86(m, 1H), 6.77(m, 1H), 6.56(m, 1H), 2.53(s, 3H) ; ESI-MS m/z 353(MH⁺)。

【0988】

例260：(3Z)-3-(2-ナフチルイミノ)-1-(3-チエニル)-1,3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オン：手順AおよびB(80℃)により調製。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 8.15(d, 1H, J=9.1

50

), 8.06-7.99(m, 1H), 7.89-7.80(m, 1H), 7.78-7.71(m, 1H), 7.71-7.47(m, 4H), 7.41-7.35(m, 1H), 7.33(d, 1H, J=5.2), 7.28(d, 1H, J=6.8.1), 7.00(d, 1H, J=8.0), 6.76(t, 1H, J=7.8), 6.67(d, 1H, J=7.9); ESIMS m/z 355(MH⁺).

【0989】

例261: (3Z)-3-[(4-クロロフェニル)イミノ]-1-(3-チエニル)-1,3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オン: 手順AおよびB(80℃)により調製。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 7.69-7.56(m, 2H), 7.54-7.48(m, 1H), 7.41(dt, 1H, J=8, 2), 7.32-7.28(m, 1H), 7.11-6.99(m, 3H), 6.89(dt, 1H, J=8), 6.77-6.73(m, 1H), 6.66-6.33(m, 1H); ESI-MS m/z 339(MH⁺)。

【0990】

例262: (3Z)-3-[(4-ヨードフェニル)イミノ]-1-(3-チエニル)-1,3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オン: 手順AおよびB(MeOH中の1%HOAc)により調製。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 7.79-7.74(m, 2H), 7.53-7.48(m, 2H), 7.35(dt, 1H, J=8.0, 1.2), 7.29-7.24(m, 1H), 6.98(d, 1H, J=8.0), 6.89-6.75(m, 4H); ESI-MS m/z 431(MH⁺)。

【0991】

例263: (3Z)-3-[(4-メチルフェニル)イミノ]-1-(3-チエニル)-1,3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オン: 手順AおよびB(MeOH中の1%HOAc)により調製。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 7.52-7.44(m, 2H), 7.35-7.22(m, 4H), 6.99-6.93(m, 3H), 6.87-6.78(m, 2H), 2.42(s, 3H); ESI-MS m/z 319(MH⁺)。

【0992】

例264: (3Z)-3-[(3,5-ジフルオロフェニル)イミノ]-1-(3-チエニル)-1,3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オン: 手順AおよびB(MeOH中の1%HOAc)により調製。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 7.54-7.16(m, 4H), 6.99(dt, 1H, J=8.2, 0.8), 6.89(dt, 1H, J=7.7, 1.1), 6.76(d, 1H, J=7.5), 6.71(tt, 1H, J=9.3, 2.3), 6.64-6.57(m, 2H); ESI-MS m/z 341(MH⁺)。

【0993】

例265: (3Z)-3-([1,1'-ビフェニル]-4-イルイミノ)-1-(3-チエニル)-1,3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オン: 手順AおよびB(MeOH中の1%HOAc)により調製。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 7.73-7.12(m, 13H), 6.99(d, 1H, J=8.0), 6.89(d, 1H, J=8.0), 6.82(dt, 1H, J=7.6, 1.0); ESI-MS m/z 381(MH⁺)。

【0994】

例266: 3-{[(3Z)-2-オキソ-1-(3-チエニル)-1,2ジヒドロ-3H-インドール-3-イリデン]アミノ}安息香酸エチル: 手順AおよびB(MeOH中の1%HOAc)により調製。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 7.96(d, 1H, J=7.4), 7.75-7.17(m, 6H), 6.98(d, 1H, J=8.0), 6.87-6.78(m, 2H), 6.63(d, 1H, J=7.8), 4.45-4.32(m, 2H), 1.43-1.33(m, 3H); ESI-MS m/z 377(MH⁺)。

【0995】

例267: (3Z)-3-[(6-クロロ-3-ピリジニル)イミノ]-1-(3-チエニル)-1,3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オン: 手順AおよびB(MeOH中の1%HOAc)により調製。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 8.21-6.81(m, 10H); ESI-MS m/z 340.13(MH⁺)。

【0996】

例268: (3Z)-3-[(4-フェノキシフェニル)イミノ]-1-(3-チエニル)-1,3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オン: 手順AおよびB(MeOH中の1%HOAc)により調製。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 7.85-6.70(m, 16H); ESI-MS m/z 397(MH⁺)。

【0997】

例269: (3Z)-3-[(4-ブromoフェニル)イミノ]-1-(3-チエニル)-1,3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オン: 手順AおよびHにより調製。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 7.82-6.55(m, 11H); ESI-MS m/z 383(MH⁺)。

【0998】

例270: (3Z)-3-[(3-クロロフェニル)イミノ]-1-(3-チエニル)-1,3-ジヒドロ-2H-インド

10

20

30

40

50

ール-2-オン：手順AおよびHにより調製。 ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 7.55-6.50(m, 11H) ; ESI-MS m/z 339(MH^+)。

【0999】

例271：(3Z)-3-[(3-メチルフェニル)イミノ]-1-(3-チエニル)-1,3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オン：手順AおよびB(MeOH中の1%HOAc)により調製。 ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 7.67-6.78(m, 11H), 2.39(s, 3H) ; ESI-MS m/z 319(MH^+)。

【1000】

例272：(3Z)-3-[(3,4-ジクロロフェニル)イミノ]-1-(3-チエニル)-1,3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オン：手順AおよびB(MeOH中の1%HOAc)により調製。 ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 7.82-6.80(m, 10H) ; ESI-MS m/z 373(MH^+)。

10

【1001】

例273：(3Z)-1-(2-ピリジニルメチル)-3-{[3-(トリフルオロメチル)フェニル]イミノ}-1,3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オン：手順Bにより調製。ESI-MS m/z 382(MH^+)。

【1002】

例274：(3Z)-3-[(3,5-ジクロロフェニル)イミノ]-1-(2-ピリジニルメチル)-1,3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オン：手順Bにより調製。ESI-MS m/z 382(MH^+)。

【1003】

例275：(3Z)-1-[(3,5-ジメチル-4-イソキサゾリール)メチル]-3-{[3-(トリフルオロメチル)フェニル]イミノ}-1,3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オン：手順Bにより調製。ESI-MS m/z 400(MH^+)。

20

【1004】

例276：(3Z)-3-[(3,4-ジフルオロフェニル)イミノ]-1-(3-ピリジニルメチル)-1,3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オン：手順Bにより調製。ESI-MS m/z 350(MH^+)。

【1005】

例277：(3Z)-1-(3-ピリジニルメチル)-3-{[3-(トリフルオロメチル)フェニル]イミノ}-1,3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オン：手順Bにより調製。ESI-MS m/z 382(MH^+)。

【1006】

例278：(3Z)-3-[(3,4-ジフルオロフェニル)イミノ]-1-(2-ピリジニルメチル)-1,3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オン：手順Bにより調製。ESI-MS m/z 350(MH^+)。

【1007】

30

例279：(3Z)-3-[(3,5-ジクロロフェニル)イミノ]-1-(3-ピリジニルメチル)-1,3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オン：手順Bにより調製。ESI-MS m/z 384(MH^+)。

【1008】

例280：(3Z)-3-[(3,5-ジクロロフェニル)イミノ]-1-[(3,5ジメチル-4-イソキサゾリール)メチル]-1,3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オン：手順Bにより調製。ESI-MS m/z 402(MH^+)。

【1009】

例281：(3Z)-3-[(9-エチル-9H-カルバゾール-3-イル)イミノ]-1-フェニル-1,3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オン：手順Hにより調製。 ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 8.28-6.66(m, 16H), 4.47-4.35(m, 2H), 1.55-1.44(m, 3H) ; ESI-MS m/z 416(MH^+)。

40

【1010】

例282：(3Z)-1-フェニル-3-(5-キノリニルイミノ)-1,3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オン：手順Hにより調製。 ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 9.38-9.32(m, 1H), 8.55-8.50(m, 1H), 8.01-6.62(m, 12H), 6.43-6.35(m, 1H) ; ESI-MS m/z 350(MH^+)。

【1011】

例283：(3Z)-3-[(4-ヨードフェニル)イミノ]-1-フェニル-1,3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オン：手順Bにより調製(0.1%HOAc, 80°C, 92時間, 4当量 RNH_2 , 3Å分子篩)。ESIMS m/z 425(MH^+)。

【1012】

例285：(3Z)-3-[(3,4-ジフルオロフェニル)イミノ]-1-フェニル-1,3-ジヒドロ-2H-イン

50

ドール-2-オン：手順Bにより調製(0.1%HOAc, 80℃, 92時間, 4当量RNH₂, 3 Å 分子篩)。ESI-MS m/z 335(MH⁺)。

【1013】

例286：(3Z)-3-[(2-クロロ-4-メチルフェニル)イミノ]-1-フェニル-1,3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オン：手順Bにより調製(0.1%HOAc, 80℃, 92時間, 4当量RNH₂, 3 Å 分子篩)。ESI-MS m/z 347(MH⁺ with ³⁵Cl), 349(MH⁺ with ³⁵Cl)。

【1014】

例287：(3Z)-3-[(2,4-ジメトキシフェニル)イミノ]-1-フェニル-1,3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オン：手順Bにより調製(0.1%HOAc, 80℃, 92時間, 4当量RNH₂, 3 Å 分子篩)。ESI-MS m/z 359(MH⁺)。

【1015】

例288：3-{[(3Z)-2-オキソ-1-フェニル-1,2-ジヒドロ-3H-インドール-3-イリデン]アミノ}ベンズニトリル：手順Bにより調製(0.1%HOAc, 80℃, 92時間, 4当量RNH₂, 3 Å 分子篩)。ESI-MS m/z 324(MH⁺)。

【1016】

例289：(3Z)-3-{[2-メチル-5(トリフルオロメチル)フェニル]イミノ}-1-フェニル-1,3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オン：手順Bにより調製(0.1%HOAc, 80℃, 92時間, 4当量RNH₂, 3 Å 分子篩)。ESI-MS m/z 381(MH⁺)。

【1017】

例290：(3Z)-3-[(4-クロロ-3-メチルフェニル)イミノ]-1-(3-チエニル)-1,3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オン：手順AおよびB(80℃)により調製。ESI-MS m/z 353(MH⁺)。

【1018】

例291：(3Z)-3-(6-キノリニルイミノ)-1-(3-チエニル)-1,3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オン：手順AおよびB(80℃)により調製。ESI-MS m/z 356(MH⁺)。

【1019】

例292：(3Z)-3-[(4-クロロフェニル)イミノ]-1-(3-チエニル)-1,3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オン：手順AおよびB(80℃)により調製。ESI-MS m/z 339(MH⁺)。

【1020】

例295：(3Z)-3-[(3-イソプロピルフェニル)イミノ]-1-(3-チエニル)-1,3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オン：手順AおよびB(80℃)により調製。ESI-MS m/z 347(MH⁺)。

【1021】

例296：(3Z)-3-[(4-シクロヘキシルフェニル)イミノ]-1-(3-チエニル)-1,3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オン：手順AおよびB(80℃)により調製。ESI-MS m/z 387(MH⁺)。

【1022】

例297：(4-{[(3Z)-2-オキソ-1-フェニル-1,2-ジヒドロ-3H-インドール-3-イリデン]アミノ}フェニル)アセトニトリル：手順B(0.1%HOAc, 80℃, 92時間, 4当量RNH₂, 3 Å 分子篩)により調製。ESI-MS m/z 339(MH⁺)。

【1023】

例298：(3Z)-3-[(2,2-ジフルオロ-1,3-ベンゾジオキサール-5-イル)イミノ]-1-フェニル-1,3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オン：手順Bにより調製(0.1%HOAc, 80℃, 92時間, 4当量RNH₂, 3 Å 分子篩)。ESI-MS m/z 379(MH⁺)。

【1024】

例299：(3Z)-3-(1,3-ベンゾチアゾール-6-イルイミノ)-1-フェニル-1,3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オン：手順Hにより調製。ESI-MS m/z 356(MH⁺)。

【1025】

例300：(3Z)-1-テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル-3-{[3-(トリフルオロメチル)フェニル]イミノ}-1,3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オン：手順GおよびHにより調製。ESI-MS m/z 375(MH⁺)。

【1026】

例301：(3Z)-3-(1H-インダゾール-6-イルイミノ)-1-フェニル-1,3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オン：手順Hにより調製。ESI-MS m/z 356(MH⁺)。

ール-2-オン：手順Hにより調製。ESI-MS m/z 339(MH⁺)。

【1027】

例302：(3Z)-3-[(3-クロロフェニル)イミノ]-6-メトキシ-1-フェニル-1,3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オン：手順IおよびHにより調製。ESI-MS m/z 363(MH⁺)。

【1028】

例303：(3Z)-6-メトキシ-1-フェニル-3-{[3(トリフルオロメチル)フェニル]イミノ}-1,3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オン：手順IおよびHにより調製。ESI-MS m/z 397(MH⁺)。

【1029】

例304：(3Z)-1-フェニル-3-{[4-(3-チエニル)フェニル]イミノ}-1,3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オン：手順HおよびCにより調製。ESI-MS m/z 381(MH⁺)。

10

【1030】

例305：(3Z)-1-フェニル-3-{[3'-(トリフルオロメチル)[1,1'BIフェニル]-4-イル]イミノ}-1,3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オン：手順HおよびCにより調製。ESI-MS m/z 443(MH⁺)。

【1031】

例306：(3Z)-1-フェニル-3-{[4-(3ピリジニル)フェニル]イミノ}-1,3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オン：手順HおよびCにより調製。ESI-MS m/z 376(MH⁺)。

【1032】

例307：(3Z)-3-[(3-ブロモフェニル)イミノ]-1-フェニル-1,3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オン：手順Bにより調製。ESI-MS m/z 378(MH⁺)。

20

【1033】

例308：(3Z)-1,5-ジフェニル-3-{[3(トリフルオロメチル)フェニル]イミノ}-1,3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オン：手順D、E、およびFにより調製。ESI-MS m/z 443(MH⁺)。

【1034】

例309：(3Z)-1-[1,1'-ビフェニル]-4-イル-3-{[3(トリフルオロメチル)フェニル]イミノ}-1,3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オン：手順H(6当量のアニリン)、J、およびKにより調製。ESI-MS m/z 443(MH⁺)。

【1035】

例310：(3Z)-1-(4-ヒドロキシフェニル)-3-{[3-(トリフルオロメチル)フェニル]イミノ}-1,3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オン：手順H(6当量のアニリン)およびEにより調製。ESI-MS m/z 383(MH⁺)。

30

【1036】

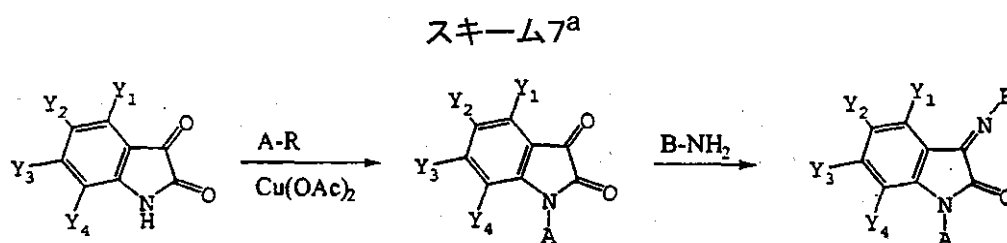
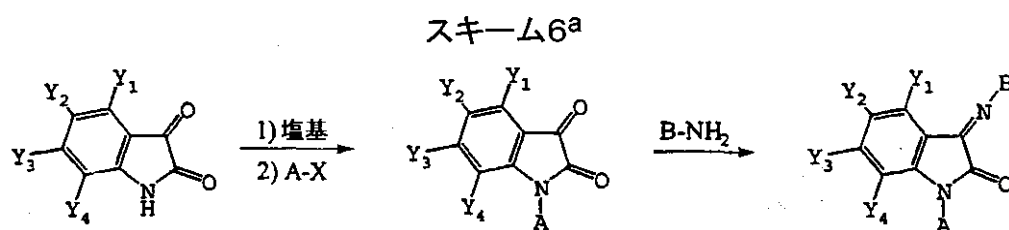
例311：(3Z)-3-[(3,4-ジクロロフェニル)イミノ]-1-(3-ピリジニルメチル)-1,3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オン：手順H(75℃, 2時間)、K(塩化3-ピコリール)、およびBにより調製。ESI-MS m/z 383(MH⁺)。

【1037】

上記の例91～114および254～311は、インドールオン誘導体を合成するために用いた方法の単なる実例である。スキーム6a, 7aおよび8～10に示した方法を利用して、さらなる誘導体を得ても良い。スキーム6a, 7aおよび8～10における置換基は、前記の「詳細な説明」に記載される。インドールオン誘導体を形成するための上記の合成方法における、アミノ、アミド、カルボン酸、および水酸基のような置換基の保護および脱保護の方法を取り込むことも必要であり得る。このような基の保護および脱保護の方法は当業においてはよく知られており、例えばGreen, T. W. およびWuts, P. G. M. (1991) Protection Groups in Organic合成, 2nd Edition John Wiley & Sons, New Yorkに見出され得る。

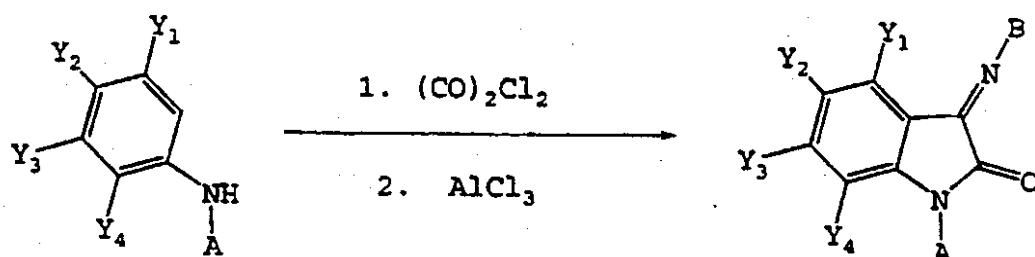
40

【化 5 3 5】



^aY₁, Y₂, Y₃, Y₄, A, および B は、明細書中の記載の通りに定義される。X は Cl, Br, I, または OTs のような脱離基である。R はホウ酸またはホウ酸ジアルキル基である。

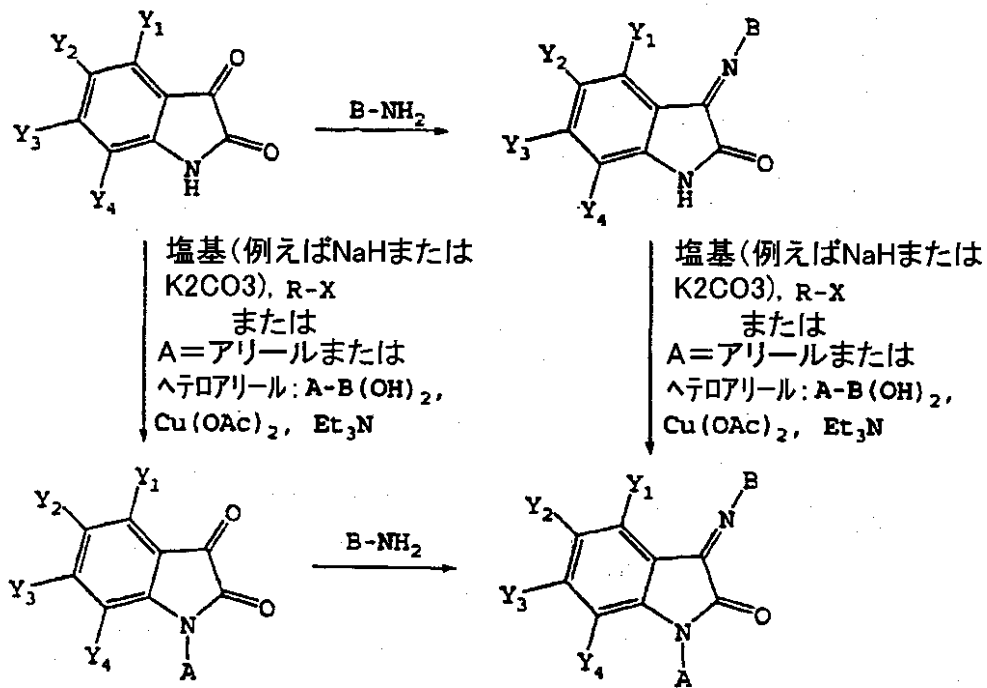
【化 5 3 6】

スキーム8^a. イサチンの合成

^aY₁, Y₂, Y₃, Y₄, A, および B は、明細書中の記載の通りに定義される。X は Cl, Br, I, または OTs のような脱離基である。R はホウ酸またはホウ酸ジアルキル基である。

【化 5 3 7】

スキーム9a. 置換されたイミノインドロンの合成



Xはハロゲンまたはトシレートのような脱離基である。

^aY₁, Y₂, Y₃, Y₄, A, および B は明細書中の記載の通りに定義される。X は Cl, Br, I, または OTs のような脱離基である。R はホウ酸またはホウ酸ジアルキル基である。

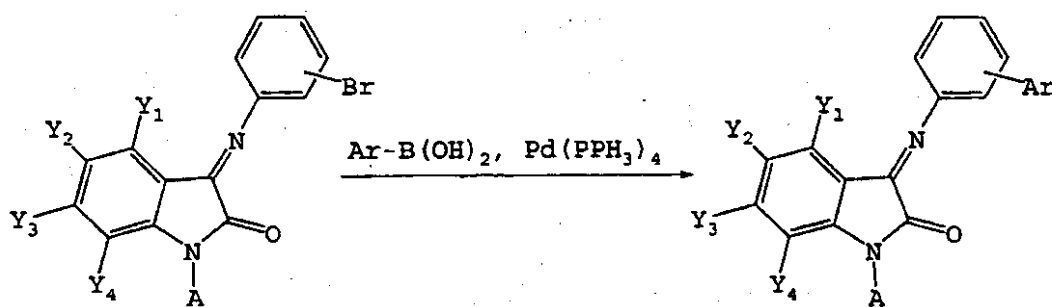
10

20

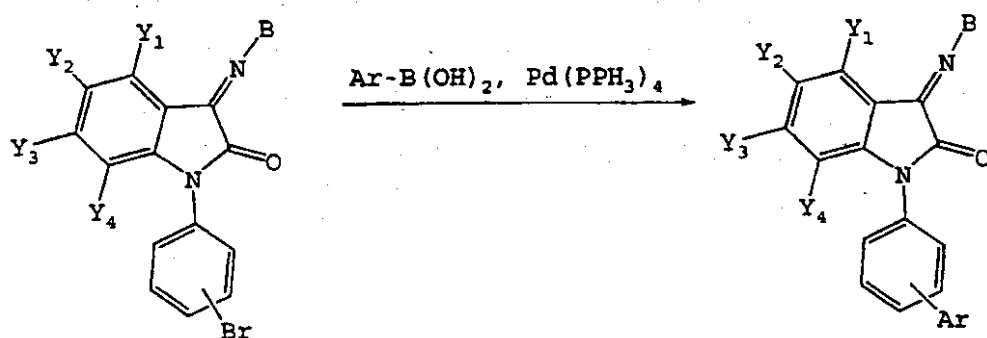
30

【化 5 3 8】

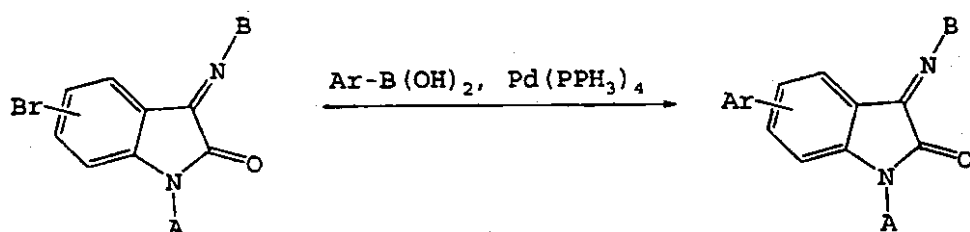
スキーム10 a. アリールまたはヘテロアリール置換されたイミノインドロンの合成



10



20



30

Ar=アリールまたはヘテロアリール

Y_1, Y_2, Y_3, Y_4, A , および B は明細書中の記載の通りに定義される。 X は Cl, Br, I , または OTs のような脱離基である。 R はホウ酸またはホウ酸ジアルキル基である。

【1038】

クローンガラニン受容体でのインドールオンの放射リガンド結合

本発明のインドールオンの結合特性を、ここに記載のプロトコルを用いてクローンヒトガラニン受容体 GAL1, GAL2, および GAL3 で評価した。

40

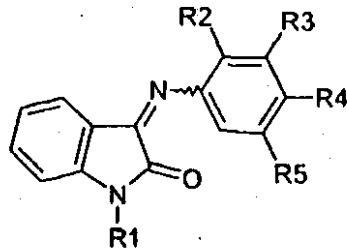
【1039】

放射リガンド結合アッセイ結果

例91～114および254～311に記載のインドールオンを、クローンヒトガラニン受容体を用いて試験した。化合物は、GAL3受容体について選択的であることが分かった。例91～114および254～311の化合物の結合親和性を表4および4aに示す。

【表 4】

表4. ガラニン受容体でのインドロンの結合親和性



例	置換					Ki (nM)		
	R1	R2	R3	R4	R5	GalR1	GalR2	GalR3
91	Ph	OMe	H	H	H	>10000	>10000	527
92	Ph	H	CF ₃	H	H	>10000	>10000	38
93	Ph	H	Me	H	H	>10000	>10000	171
94	Ph	H	Cl	H	H	>10000	>10000	49
95	Ph	H	H	CF ₃	H	>10000	>10000	29
96	Ph	H	H	Me	H	>10000	>10000	111
97	Ph	H	H	Cl	H	>10000	>10000	51
98	Ph	H	H	Br	H	>10000	>10000	38
99	Ph	H	H	F	H	>10000	>10000	229
100	Ph	H	H	OPh	H	>10000	>10000	90
101	Ph	H	H	OEt	H	>10000	>10000	305
102	Ph	H	H	OMe	H	>10000	>10000	429
103	Ph	H	Cl	H	Cl	>10000	>10000	68
104	Ph	H	Me	H	Me	>10000	>10000	143
105	アリール	H	Cl	Cl	H	>10000	>10000	97
106	アリール	H	Cl	H	Cl	>10000	>10000	62
107	イソプロピル	H	H	Br	H	>10000	>10000	126

キー: Ph=フェニル
Me=メチル

OMe=メトキシ
OPh=フェノキシ

OEt=エトキシ

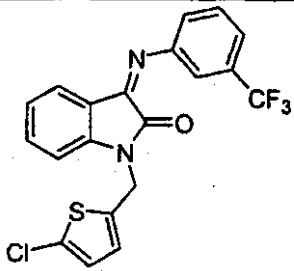
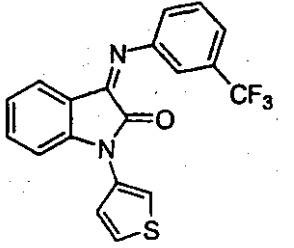
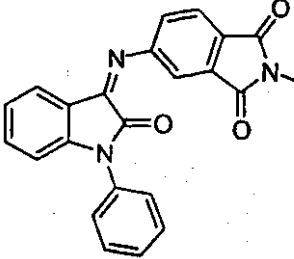
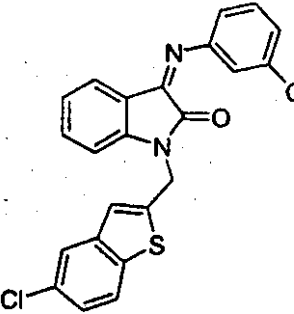
10

20

30

【表 4 a】

表4a

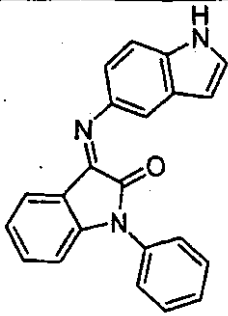
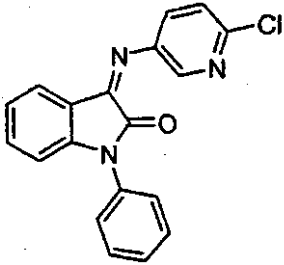
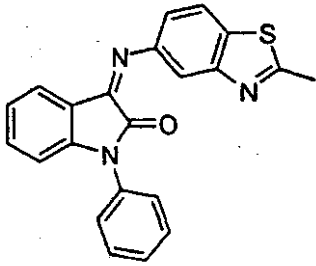
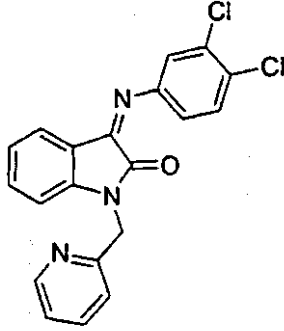
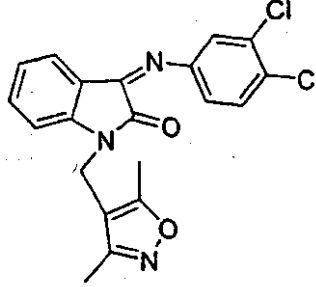
例	構造	Ki (nM) Gal3
108		84
109		103
110		138
111		1178

10

20

30

40

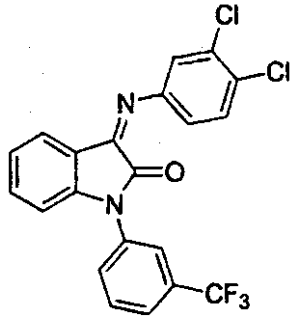
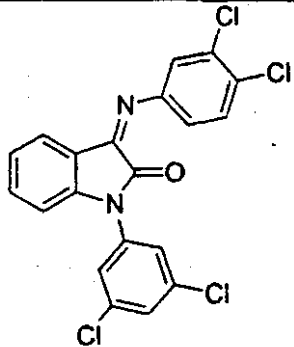
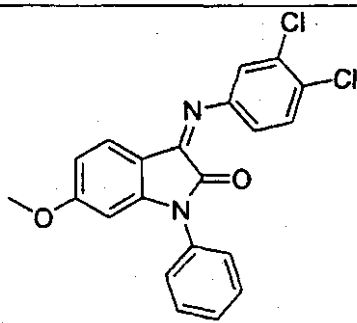
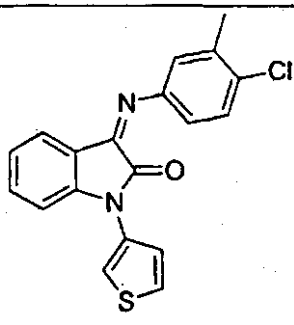
112		2324
113		136
114		569
254		64
255		49

10

20

30

40

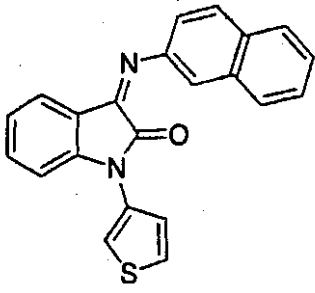
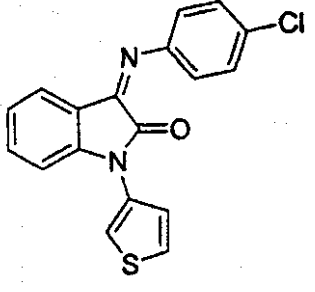
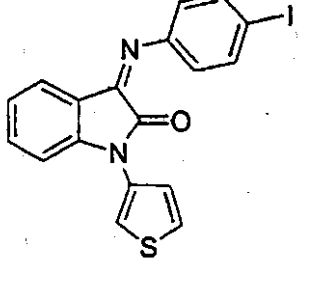
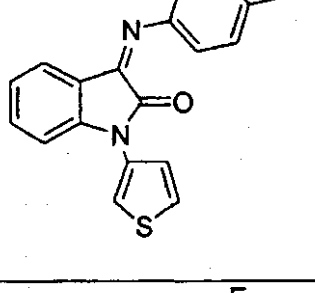
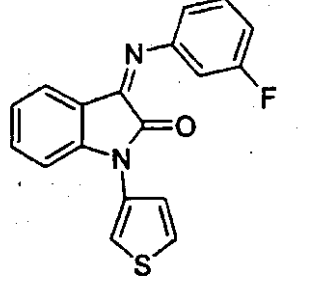
256		18
257		33
258		67
259		55

10

20

30

40

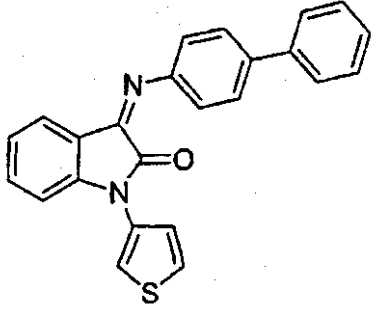
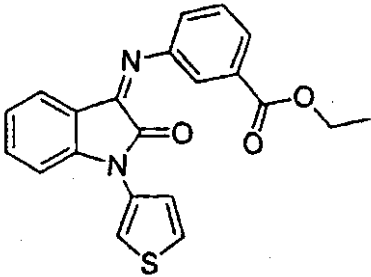
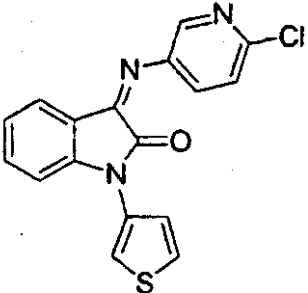
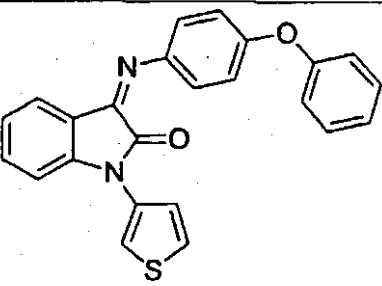
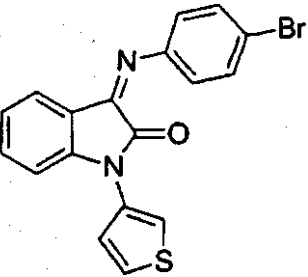
260		60
261		34
262		46
263		136
264		27

10

20

30

40

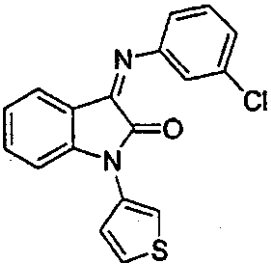
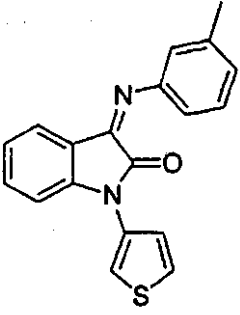
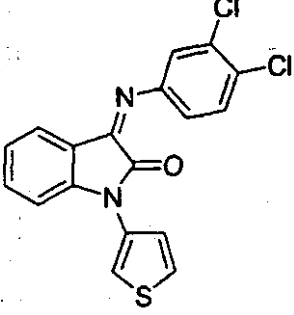
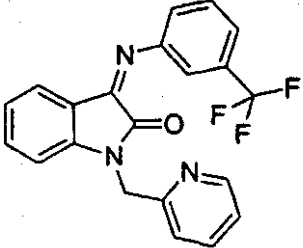
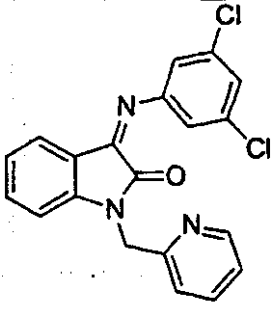
265		80
266		236
267		234
268		57
269		46

10

20

30

40

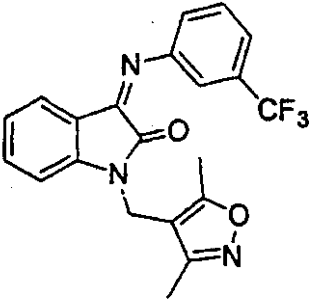
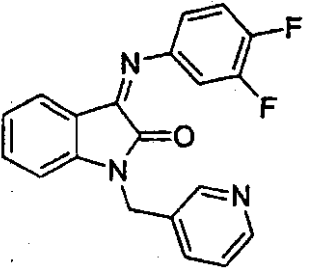
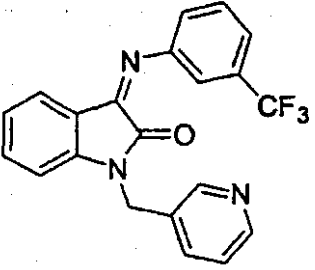
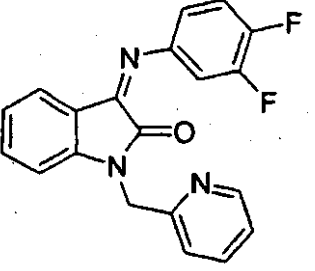
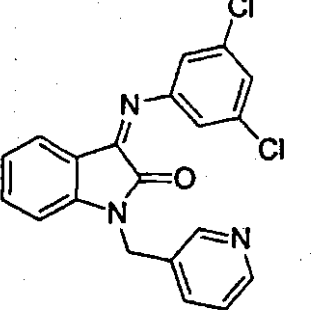
270		42
271		114
272		26
273		202
274		174

10

20

30

40

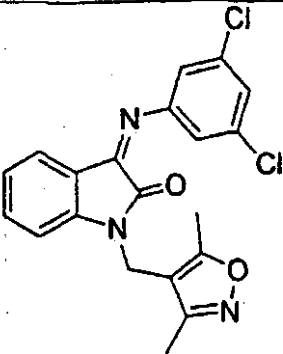
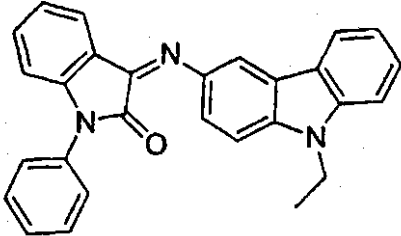
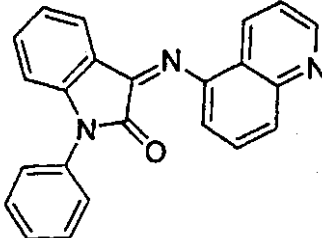
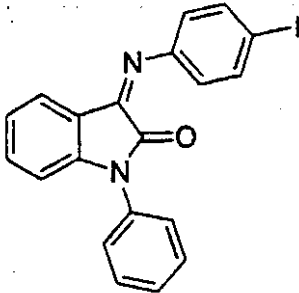
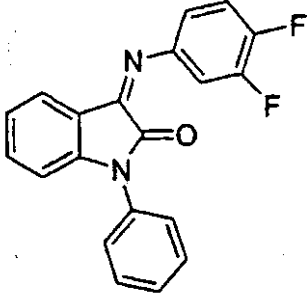
275		595
276		192
277		198
278		340
279		81

10

20

30

40

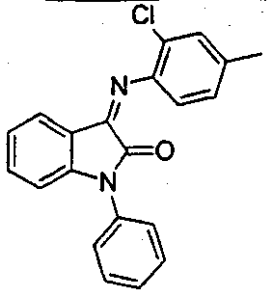
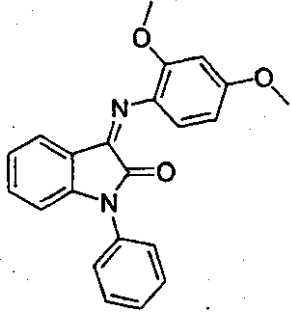
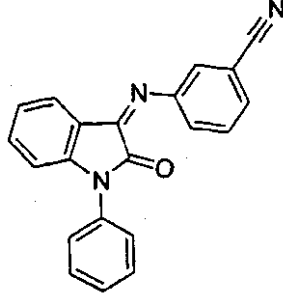
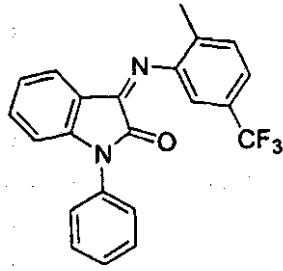
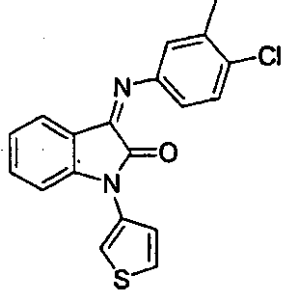
280		521
281		150
282		333
283		33
285		26

10

20

30

40

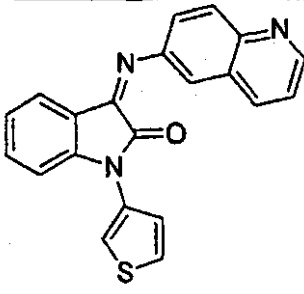
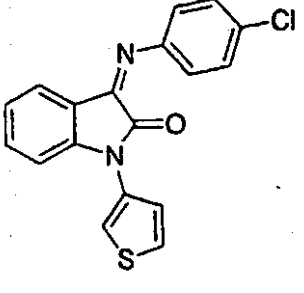
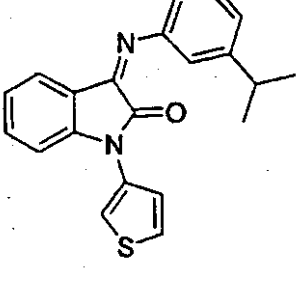
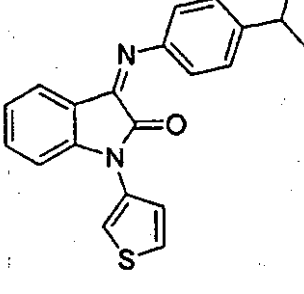
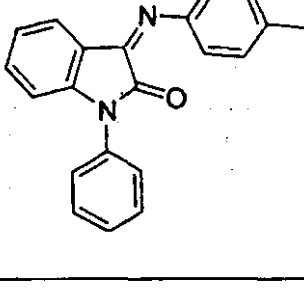
286	 <chem>O=C1c2ccccc2n(c1)c3ccccc3N=C1c4ccc(Cl)cc4</chem>	38
287	 <chem>COc1cc(OC)cc(N=C1C(=O)c2ccccc2N1c3ccccc3)c(C1)c4ccccc4</chem>	260
288	 <chem>N#Cc1ccc(N=C1C(=O)c2ccccc2N1c3ccccc3)c(C1)c4ccccc4</chem>	39
289	 <chem>ClC1=CC(=CC(=C1)C(=N2C(=O)c3ccccc3N2C4=CC=CC=C4)C5=CC=C(C5)C(F)(F)F)</chem>	59
290	 <chem>Cc1cc(Cl)cc(N=C1C(=O)c2ccccc2N1c3ccccc3)c(C1)c4ccccc4</chem>	55

10

20

30

40

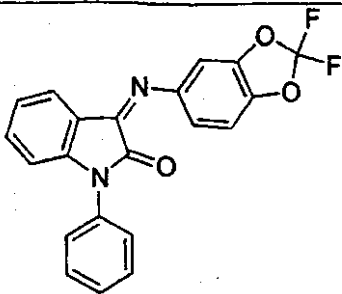
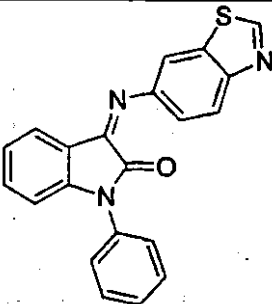
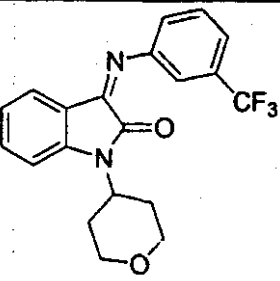
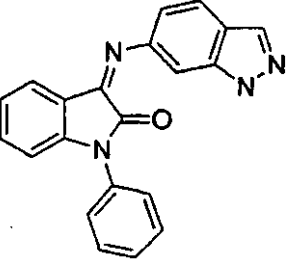
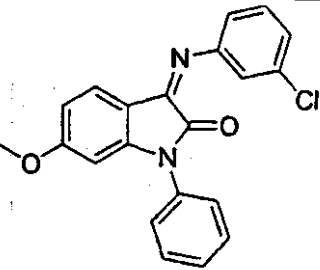
291		271
292		34
295		242
296		82
297		226

10

20

30

40

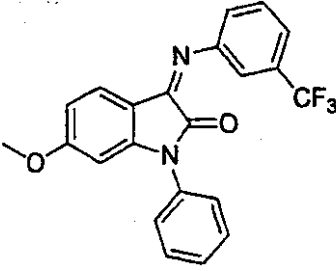
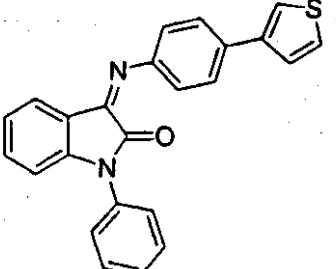
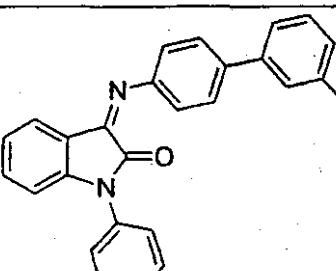
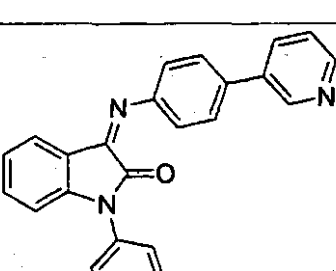
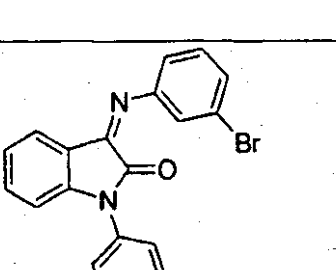
298		22
299		377
300		742
301		875
302		150

10

20

30

40

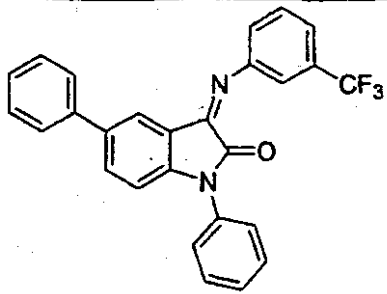
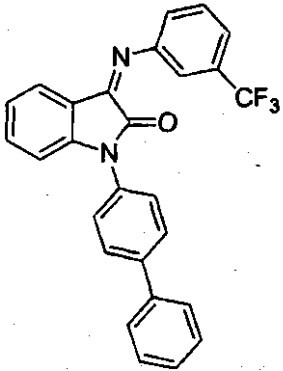
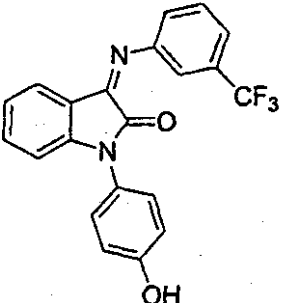
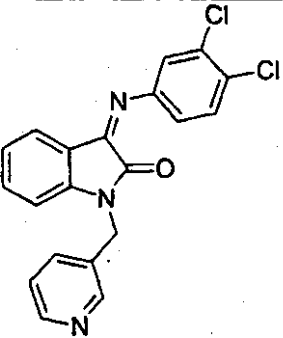
303		214
304		728
305		638
306		160
307		41

10

20

30

40

308		98
309		224
310		126
311		32

経口組成物

本発明の化合物の経口組成物の具体的な実施形態として、本明細書に記載した化合物の1つを100mg、十分に微細に分割したラクトースとともに処方して総量580～59

10

20

30

40

50

0 mgとし、サイズOのハードゲルカプセルに充填する。

【1040】

I. インビボモデル

A. 材料および方法

1. 強制水泳試験 (FST)

本研究において用いた手順は、水深（本手順では、30 cm）以外は、以前に記載された（Porsoltら、1978）手順と同様であった。本試験では、深さをより深くすることで、ラットが、肢でシリンダーの底に触れることにより自身を支えることができないようにした。深さ30 cmの23～25℃の水を含む各プレキシガラスシリンダー（高さ46 cm×内径20 cm）中にラットを入れることによって、泳ぎのセッションを実施した（Porsoltらはわずか15 cmの深度を用いた；またDetkeら、1995も参照のこと）。常に12:00時～18:00時の間に、2回の水泳試験（最初の15分の予備試験、続いて24時間後に5分の試験）を実施した。5分の試験期間の60分前に薬物処置を与えた。他の試験のセッションは全て、13:00～17:00時の間に実施した。泳ぎのセッションが全て終了した後に、シリンダーからラットを取り出し、ペーパータオルで乾かし、加熱したケージに15分間入れ、自分のケージに戻した。後にスコア付けするために、パナソニック（Panasonic）のカラービデオカメラおよびレコーダーを用いて、全ての試験セッションをビデオテープに録画した。

10

【1041】

動物

全ての実験で、雄のSprague-Dawleyラット（Taconic Farms, NY）を用いた。ラットをペアで飼い、12時間：12時間の明-暗サイクルを維持した。行動試験の前に5日間毎日、ラットを5分間手にした。

20

【1042】

行動のスコアリング

5分間の試験中、ラットの行動を5秒おきに以下の一つに分類した。

【1043】

1. 不動-ラットが、もがくことなく水中で浮遊したままであり、頭を水面上に保つのに必要な動きのみを行っていた；

2. よじ登り-ラットが、（通常壁に向かって）前肢を水から出し入れしながら活発な動きを行っていた；

30

3. 水泳-ラットが、頭を単に水面の上に保つのに必要な動作を超えて活発な水泳の動作（例えば、シリンダー中を回遊する）を行っていた；

4. 潜水-ラットの全身が水没していた。

【1044】

行動のスコアリングは全て、処置条件を知らない一人の評価者が行った。また、この評価者は、全試験期間を通じてこの室内に居た。

【1045】

薬物投与

5分の試験期間を開始する30分前に、実施例92（1、3、10、又は30 mg/kg（100% DMSOに溶解））、フルオキセチン（10 mg/kg（蒸留水に溶解））、又はビヒクル（DMSOおよび蒸留水の等量混合物）を単回腹腔内投与されるように、動物を無作為に割り当てた。26 3/8ゲージの注射針付の1ccツベルクリン注射器（Becton-Dickinson, VWR Scientific, Bridgport, NJ）を用いて、全ての注射物を投与した。注射物の容積は、1 ml/kgであった。

40

【1046】

別の設定の実験では、5分の試験期間を開始する60分前に、以下の処置のうちの一つ、すなわち、実施例151（1、3、又は10 mg/kg）、フルオキセチン（5又は10 mg/kg）、又はビヒクル（1 ml/kgの100% N, N-ジメチルアセトアミド

50

）の単回経口投与を受けるように、動物を無作為に割り当てた。薬物は、100%N, N-ジメチルアセトアミドに溶解させた。3インチの湾曲したステンレス鋼胃管針を装着した1ccツベルクリン注射器を用いて、全ての投与物を与えた。投与物の容積は、1ml/kgであった。

【1047】

他の設定の実験では、5分の試験期間を開始する60分前に、以下の処置のうちの1つ、すなわち、実施例103（3、10、および30mg/kg）、フルオキセチン（10mg/kg）、若しくはビヒクル（1ml/kgの100%N, N-ジメチルアセトアミド）；又は、5分の試験期間を開始する24時間前に、実施例272（3mg/kg）、フルオキセチン（10mg/kg）、若しくはビヒクル（1ml/kgの100%N, N-ジメチルアセトアミド）；又は、5分の試験期間を開始する60分前に、実施例98（3、10、および30mg/kg）、フルオキセチン（10mg/kg）、若しくはビヒクル（1ml/kgの100%N, N-ジメチルアセトアミド）；又は、5分の試験期間を開始する60分前に、実施例34（0.3、1、3および10mg/kg）、フルオキセチン（10mg/kg）、若しくはビヒクル（1ml/kgの100%N, N-ジメチルアセトアミド溶液）；又は、5分の試験期間を開始する60分前に、実施例49（3、10、および30mg/kg）、フルオキセチン（10mg/kg）、若しくはビヒクル（1ml/kgの100%N, N-ジメチルアセトアミド）；又は、5分の試験期間を開始する60分前に、実施例22（3、10、および30mg/kg）、フルオキセチン（10mg/kg）、若しくはビヒクル（1ml/kgの100%N, N-ジメチルアセトアミド）を単回経口投与するように、動物を無作為に割り振った。この化合物は、100%N, N-ジメチルアセトアミドに溶解させた。3インチの湾曲したステンレス鋼胃管針を装着した1ccツベルクリン注射器を用いて、全ての投与物を投与した。投与物の容積は、1ml/kgであった。

【1048】

FSTでは、5mg/kg又は10mg/kgのフルオキセチンの効果を陽性コントロールとして利用した。

【1049】

データ解析

強制水泳試験のデータ（不動、水泳、よじ登り、潜水）を、無作為一元ANOVA（分散分析）およびポストホック検定（Student-Newman-Keuls検定を用いて実施した）に供した。GBSTATプログラム、バージョン6.5（Dynamics Microsystems, Inc., Silver Spring, MD, 1997）を用いて、このデータを解析した。全てのデータは、平均±S.E.Mとして示されている。

【1050】

2. 社会的相互作用試験（SIT）

ラットを動物飼育施設に5日間順応させ、試験の前に5日間単独で飼育した。1日あたり5分間動物を手にとった。社会的相互作用試験のデザインおよび手順は、Kennettら（1997）によって以前に記載されたように実行した。試験の当日、体重を合わせた（±5%）互いに見知らぬペアのラットに同一の処置を与え、自分のケージに戻した。1群あたり5つのペアを含む、5つの処置群に動物を無作為に分割し、以下のi.p.処置のうちの1つを行った：実施例92（10、30、又は100mg/kg）、ビヒクル（1ml/kg）、又はクロルジアゼポキシド（5mg/kg）。投薬は試験の1時間前に行った。引き続いて、白色の風防ガラス（Perspex）の試験ボックス、又はその床が24の等しい矩形に分割されている活動区域（54cm×37cm×26cm）にラットを15分間入れた。空調装置を用いてバックグラウンドの騒音を発生させ、室温を約74°Fに保った。TDK（HG最高級）又はソニーの30分のビデオカセットのうちいずれかを備えたJVCビデオカメラ（GR-SZ1モデル、Elmwood Park, NJ）を用いて、全てのセッションをビデオテープに撮った。全てのセッションは、1:00～4:30（P.M.）の間に実施した。ストップウォッチ（Sportsline

モデル番号 226, 1/100 秒識別可能)を用いて、積極的な社会的相互作用(毛づくろい、におい嗅ぎ、咬み付き、殴り合い、格闘、追跡、および潜り込み、又は上乗りとして規定される)をスコア付けした。立ち上がり(動物がその後肢で自分の体を完全に立ち上げる)、毛づくろい(身体を舐める、咬む、引っかく)、および顔洗い(すなわち、手を顔の上で繰り返し動かす)の症状の回数、並びに矩形を横切った回数を記録した。受動的な社会的相互作用(動物が、お互いの横又は上に横たわっている)は、記録しなかった。各々のペアの処置を知らされていない観察者によって、全ての行動を事後に評価した。各試験の終わりに、湿らせたペーパータオルでそのボックスを徹底的に拭いた。

【1051】

動物

12時間の明暗サイクル(07:00時に点灯)の下、食物および水を自由に摂取できるようにしながら、雄のアルビノ Sprague-Dawley ラット (Taconic Farms, NY) をペアで飼育した。

【1052】

薬物投与

実施例92を、100%DMSO (Sigma Chemical Co., St. Louis, MO) に溶解した。クロロジアゼポキシド (Sigma Chemical Co., St. Louis, MO から購入) を、二回蒸留水に溶解した。ビヒクルは、50%DMSO (v/v) からなった。全ての薬物溶液は注射の10分前に作製し、その溶液を廃棄した。

【1053】

実施例34を、5%乳酸 (v/v) に溶解した。このビヒクルは、100%ジメチルアセトアミド (DMA) からなり、全ての薬物溶液を作成するのにこのビヒクルを用いた。全ての薬物溶液は、毎日新たに作製し、試験日の終わりには、未使用の溶液は何れも廃棄した。投与した薬物溶液の容積は1ml/kgであった。

【1054】

データ解析

社会的相互作用のデータ(社会的相互作用の時間、立ち上がり、および矩形横断)を無作為一元ANOVA(分散分析)およびポストホック検定(Student-Newman-Keuls検定を用いて実施した)に供した。このデータを正規性の検定(Shapiro-Wilk検定)に供した。GBSTATプログラム、バージョン6.5 (Dynamics Microsystems, Inc., Silver Spring, MD, 1997)を用いて、このデータを解析した。全てのデータは、平均±S.E.Mとして示されている。

【1055】

B. 結果

1. 強制水泳試験

A. 強制水泳試験における、不動、よじ登り、および泳ぎに対する、ビヒクル、フルオキセチン、および実施例92の効果

不動

統計解析によって、不動に対する有意な薬物効果 [$F(4, 45) = 12.1, p < 0.0001$] が存在することが示された。引き続きポストホック解析によって、10mg/kg (i.p.) のフルオキセチンの単回注射は、ビヒクルで処置したコントロールに比べて、不動を 21.0 ± 0.9 まで有意に低下させる (Student-Newman-Keulsの値は、36.5 ($p < 0.01$) であった) ことが明らかになった (表5、および図1)。さらに、3mg/kg又は10mg/kg (i.p.) の実施例92の単回注射は、ビヒクルで処置した対照の 30 ± 1.2 に比べて、不動を有意に低下させた (各々の用量で、それぞれ 24 ± 1.1 、および 24 ± 0.8 のカウント) (それぞれ、Student-Newman-Keulsの値が、16.8、および15.7) (表5および図1)。30mg/kg (i.p.) の実施例92では、不動に対する有意な効果は観察されなかった (表5、および図1)。

【1056】

よじ登り

よじ登りの計測数の統計解析によって、有意な薬物効果〔 $F(4, 45) = 4.4$, $p < 0.004$ 〕が存在することが示された。ポストホック解析によって、 10 mg/kg のフルオキシセチンの単回注射は、ビヒクルで処置した動物に比べて、よじ登りの計測数を有意に変更しないことが明らかになった（表5、および図2）。これに対して、 10 mg/kg の実施例92を単回注射すると、ビヒクルで処置した動物（ 12 ± 0.8 ）に比べて、よじ登りの計測数が有意に増大（ 16.8 ± 0.6 ）した（Student-Newman-Keuls値 = 11.6 , $p < 0.01$ ）。実施例92の 1 mg/kg 、 3 mg/kg 、および 30 mg/kg の投与では、よじ登りを有意に変更しなかった。

【1057】

10

泳ぎ

泳ぎデータの統計解析によって、有意な薬物効果〔 $F(4, 45) = 6.6$, $p < 0.0001$ 〕が存在することが示された（表5、および図3）。ポストホック検定によって、 10 mg/kg （i. p.）のフルオキシセチンを単回注射すると、ビヒクルで処置した動物（ 18 ± 1 ）より、泳ぎの計測数を有意に増大（ 25 ± 1.2 ）（Student-Newman-Keuls値は、 19.9 , $p < 0.01$ ）させることが示された。これに対して、実施例92の 1 mg/kg 、 3 mg/kg 、又は 10 mg/kg （i. p.）の単回注射は、泳ぎの計測数を有意に変化させなかった（それぞれ、 20 ± 1.1 、 21 ± 0.9 、および 18 ± 0.9 ）（表5および図3）。（しかし、 30 mg/kg （i. p.）では、実施例92は、ラットの泳ぎ行動を有意に増大し、これは、フルオキシセチンの 10 mg/kg （i. p.）に匹敵していた（ 27 ± 2.5 対 25 ± 1.2 、表5、および図3）。

20

【1058】

潜水

この行動は、ビヒクル（ 0.1 ± 0.1 、1匹の動物が一回潜水した）、フルオキシセチン（ 0.1 ± 0.1 、10匹の動物のうち1匹が1回潜水した）、 1 mg/kg の実施例92（ 0.6 ± 0.2 ；5匹の動物が2、1、1、1、および1のカウントを有した）、 3 mg/kg の実施例92（ 0.6 ± 0.3 ；3匹の動物が、3、2、および1のカウントを有した）、又は 10 mg/kg の実施例92（ 0.5 ± 0.5 ；注：この用量で1匹の動物だけが潜水行動を示し、スコアは5であった）の単回注射後には、まれにしか観察されなかった：。 30 mg/kg （i. p.）の実施例92では、潜水行動は2匹の動物でのみ観察された（平均 = 0.2 ± 0.2 ）。従って、潜水に対して有意な薬物効果はなかった〔 $F(4, 45) = 0.77$, $p < 0.55$ 〕。

30

【表5】

表5. ラット強制水泳試験における、不動、よじ登り、及び泳ぎに対する、ビヒクル、フルオキシセチン、及び実施例92の単回注射の効果。

処置	用量(mg/kg)	不動	よじ登り	泳ぎ
ビヒクル	-----	30 ± 1.2	12.0 ± 0.8	18 ± 1
フルオキシセチン	10	21 ± 0.9^a	14.3 ± 0.9	25 ± 1.2^b
実施例92	1	28 ± 1.0	11.7 ± 1.1	20 ± 1.1
実施例92	3	24 ± 1.1^a	14.6 ± 1.5	21 ± 0.9
実施例92	10	24 ± 0.8^a	16.8 ± 0.6^c	18 ± 0.9
実施例92	30	25 ± 3.5	8.6 ± 1.7	27 ± 2.5^d

40

【1059】

各値は、5分の観察期間における、5秒あたりのカウントの平均数 ± S. E. Mを表す。

【1060】

^a 不動のスコアがビヒクルよりも有意に小さい（ $p < 0.01$ 、ANOVAおよびStudent-Newman-Keuls検定）。

50

【1061】

^b 泳ぎのスコアがビヒクル、並びに1、3、および10mg/kgの実施例92よりも有意に大きい ($p < 0.01$ 、ANOVAおよびStudent-Newman-Keuls)。

【1062】

^c よじ登りのスコアがビヒクル、並びに1、3、および30mg/kgの用量の実施例92よりも有意に大きい ($p < 0.01$ 、ANOVAおよびStudent-Newman-Keuls)。

【1063】

^d 泳ぎのスコアがビヒクル、並びに1、3、および10mg/kg (i. p.) の実施例92よりも有意に大きい ($p < 0.01$ 、ANOVAおよびStudent-Newman-Keuls検定)。

10

【1064】

強制水泳試験の結果は、Luckiの強制水泳試験の改変法を用いると、10mg/kg (i. p.) のフルオキセチンの単回注射によって、雄のSprague-Dawleyラットに不動の有意な低下および泳ぎの有意な増大をもたらすことを示している。これは、Luckiの様式を用いた従来の試験で得られた知見と一致している (Detkeら、1995; KirbyおよびLucki、1997; Lucki、1997; Pageら、1999; RenericおよびLucki、1998)。さらに、フルオキセチンを用いて得られた結果は、他のSSRI類を用いて得られた結果 (Detkeら、1995) と一致している。従って、Luckiの強制水泳試験の改変法は、フルオキセチンのようなSSRI類の抗うつ作用を一貫して検出することができる。

20

【1065】

興味深いことに、実施例92は、3mg/kgおよび10mg/kg (i. p.) の用量で、ビヒクルで処置した動物に比べて、不動を有意に低下させた。この低下の大きさは、フルオキセチンによる低下の大きさと有意に異なることはなかった。従って、強制水泳試験の過去の解釈に基づけば、本発明者らの結果は、実施例92が、抗うつ様特性を有することを示唆している。

【1066】

1mg/kg、3mg/kg、又は10mg/kg (i. p.) の実施例92の単回注射は何れも、泳ぎ行動を有意に変化させなかった。これは、フルオキセチンで得られた結果 (10mg/kg (i. p.) で泳ぎを増大した) とは対照的である。以前に、セロニン取り込みを選択的にブロックする化合物は、泳ぎを有意に増大するが、よじ登りは増大させないのに対して、NEの選択的な取り込みブロッカーは、よじ登りを有意に増大させるが、泳ぎ行動は増大させないことが報告されている (RenericおよびLucki、1998)。従って、本知見によって、実施例92は、試験した用量に応じて、NEおよび選択的セロトニン再取り込みインヒビター (SSRI類) に類似のプロフィールを示すことが示唆される。

30

【1067】

最後に、Luckiによって以前に報告されたように、潜水行動は、ビヒクル処置動物又はフルオキセチン処置動物では、まれにしか観察されなかった (各群について、1匹のラットで1回の潜水)。実施例92は、試験した全ての用量で、潜水行動に有意な効果を生じなかった。抗うつ薬は、潜水行動を誘導しない可能性がある。

40

【1068】

結論として、ビヒクルで処置した動物に比べて、実施例92は、3mg/kg、および10mg/kgの用量で、不動の有意な低下、10mg/kgの用量で、よじ登りの有意な増大を生じさせた。30mg/kg (i. p.) では、実施例92は、抗うつ薬であるフルオキセチンで観察された泳ぎ行動の増大に匹敵する有意な増大を生じさせたが、このことは、実施例92が抗うつ様特性を有していることを支持している。

【1069】

B. 強制水泳試験における、泳ぎ、よじ登り、不動、および潜水に対する実施例151、フルオキセチン、およびビヒクルの効果

50

不動

統計解析によって、不動に対して処置が有意な効果（ANOVA, $F(5, 46) = 3.5$, $p < 0.0095$ ）を有することが示された。ポストホック解析によって、 10 mg/kg のフルオキセチンの単回 p. o. 投与は、ビヒクルで処置した動物に比べて、不動を有意に低下させる（フィッシャーの LSD 値が 2.9）ことが明らかとなった（表 5a）。これに対して、 5 mg/kg のフルオキセチンの単回 p. o. 投与は、ビヒクルで処置した動物に比べて、不動を有意に変化させなかった。

【1070】

1 mg/kg の実施例 151 の単回 p. o. 投与は、ビヒクルで処置した動物に比べて、不動を有意に変化させなかった（表 5a）。これに対して、 3 mg/kg 、又は 10 mg/kg の実施例 151 の単回 p. o. 投与は何れも、ビヒクルで処置した動物（フィッシャーの LSD 値が、それぞれ 2.8 および 2.6）、又は 5 mg/kg （p. o.）のフルオキセチン（フィッシャーの LSD 値が、それぞれ 2.6 および 2.4）に比べて不動を有意に低下させた。 10 mg/kg のフルオキセチンと、 3 mg/kg の実施例 151 と、 10 mg/kg の実施例 151 との間には不動の低下に有意な差は存在しなかった。

10

【1071】

泳ぎ

統計解析によって、泳ぎ行動に対して処置が有意な効果（ANOVA, $F(5, 46) = 5.5$, $p < 0.0005$ ）を有することが示された。ポストホック解析によって、 10 mg/kg のフルオキセチンの単回（p. o.）投与は、ビヒクルで処置した動物に比べて泳ぎ行動の有意な増大を生じさせる（Student-Newman-Keuls 値は、16.8）ことが明らかになった（表 5a）。これに対して、 5 mg/kg のフルオキセチンの単回 p. o. 投与は、ビヒクルで処置した動物に比べて泳ぎを有意に変化させなかった。

20

【1072】

1 mg/kg 、 3 mg/kg 、又は 10 mg/kg の実施例 151 の単回 p. o. 投与は何れも、ビヒクルで処置した動物に比べて、泳ぎを有意に増大させた（Student-Newman-Keuls 値が、それぞれ 6.9、14.8、および 13.4）。実施例 151 の用量の間には、泳ぎの増大の規模に有意な差は存在しなかった。 3 mg/kg 用量および 10 mg/kg 用量の実施例 151 は、 5 mg/kg （p. o.）のフルオキセチンで処置された動物に比べて、有意に泳ぎを増大させた。 10 mg/kg のフルオキセチンで処置した動物と、実施例 151 で処置した動物との間に、泳ぎの増加に有意な差は存在しなかった。

30

【1073】

よじ登り行動

統計解析によって、ビヒクルで処置した動物に比べて、 1 mg/kg 、 3 mg/kg 若しくは 10 mg/kg の実施例 151 の単回（p. o.）投与、又は 5 mg/kg 若しくは 10 mg/kg のフルオキセチンの単回（p. o.）投与では、よじ登りは有意に変化しないことが明らかになった（ANOVA, $F(5, 46) = 0.81$, $p = 0.55$ ）（表 5a）。

【1074】

潜水

統計解析によって、ビヒクルで処置した動物に比べて、 1 mg/kg 、 3 mg/kg 若しくは 10 mg/kg の実施例 151 の単回（p. o.）投与、又は 5 mg/kg 若しくは 10 mg/kg のフルオキセチンの単回（p. o.）投与では、潜水は有意に変化しないことが明らかになった（ANOVA, $F(5, 46) = 0.36$, $p = 0.87$ ）（表 5a）。

40

【表 5 a】

表5a. 強制水泳試験における、雄性Sprague-Dawleyラットの不動、よじ登り、潜水、及び泳ぎに対する、ビヒクル、実施例151の1、3、及び10mg/kg、並びに5及び10 mg/kgのフルオキセチンの単回p. o. 投与の効果。

処置	不動	よじ登り	泳ぎ	潜水
ビヒクル	46±1.8	2.7±0.7	11.4±1.2	0.4±0.4
1 mg/kg EX151	41±2.0	2.3±0.6	16.8±1.4 ^d	0.2±0.2
3mg/kg EX151	38±2.0 ^a	2.4±0.5	19.5±1.5 ^e	0.3±0.2
1 0mg/kg EX151	39±1.8 ^b	2.2±0.5	18.9±1.5 ^e	0.3±0.2
5mg/kg Fluox	45±1.3 ^c	1.2±0.4	13.9±1.0	0.0±0.0
1 0mg/kg Fluox	38±2.3 ^a	2.0±0.6	19.8±1.8 ^e	0.6±0.6

各値は、平均±S. E. M. を表す。各処置群について、計8～9匹の動物を試験した。Fluox＝フルオキセチン、EX151＝Example 151（実施例151）。実験は、適宜の処置の1時間後に実施した。

【1075】

^a ビヒクルよりも有意に小さい（ $p < 0.01$ ）（ANOVAおよびフィッシャーの保護t検定（Fisher's protected t test））。

【1076】

^b ビヒクルよりも有意に小さい（ $p < 0.05$ ）（ANOVAおよびフィッシャーの保護t検定）。

【1077】

^c 3mg/kg、および10mg/kgの実施例151、並びに10mg/kgのフルオキセチンよりも有意に大きい（ANOVA、並びにANOVAおよびフィッシャーの保護t検定）。

【1078】

^d ビヒクル（ $P < 0.05$ ）、および5mg/kgのフルオキセチン（ $p < 0.05$ ）よりも有意に大きい（ANOVAおよびStudent-Newman-Keuls検定）。

【1079】

^e ビヒクル（ $P < 0.01$ ）、および5mg/kgのフルオキセチン（ $p < 0.05$ ）よりも有意に大きい（ANOVAおよびStudent-Newman-Keuls検定）。

【1080】

本研究の結果は、実施例151の単回p. o. 投与（1、3、および10mg/kgの用量）が、泳ぎ行動を有意に増大させることを示す。実施例151の用量の間には、泳ぎの増大の度合いに有意な差はなかったが、1mg/kg用量で生じた増大は、これらに比べて少なかった。これに対して、ビヒクルで処置した動物に比べて不動を有意に低下させたのは、3mg/kgおよび10mg/kgの用量の実施例151のみであった。従って、1mg/kgの実施例151に比べて、3mg/kg又は10mg/kgの単回p. o. 投与は何れも、FSTにおいて、雄性Sprague-Dawleyラットにさらに強力な抗うつ特性を生じるものと考えられる。本発明者らの結果は、実施例151が、泳ぎおよび不動の変化（10mg/kg（p. o.）のフルオキセチンと有意に異なることはない）を生じさせたことも示している。このことは、実施例151が、FSTにおいて、10mg/kgのフルオキセチンと同様の行動学的効果を生じることを示唆する。

【1081】

5mg/kgのフルオキセチンの単回p. o. 投与は、ビヒクルで処置した動物に比べて、泳ぎも、よじ登りも、潜水も、不動も有意に変化させなかった。10mg/kgのフルオキセチンが、FSTにおいて泳ぎと不動に有意な効果を生じることを示すデータを合わせると、この知見は、フルオキセチンの閾値用量が、5より大きい、10mg/kg未満であることを示唆する。このことは、CNSにおいて5-HTの取り込みを50%阻

10

20

30

40

50

害するのに、7 mg / kg のフルオキシセチンの p. o. 用量が必要であることを示すエキソビポデータ (Leonard, 1996) と一致する。

【1082】

結論として、本研究の結果は、実施例 151 の単回 p. o. 投与 (特に 3 mg / kg 用量および 10 mg / kg 用量) が、ラットの FST において、抗うつ薬と同様の効果を行動に及ぼすことを示している。

【1083】

C. 強制水泳試験における、泳ぎ、不動、よじ登り、および潜水に対する実施例 103、フルオキシセチン、およびビヒクルの単回 P. O. 投与の効果

不動

統計的析によって、不動に対して処置が有意な効果 (ANOVA, $F(4, 40) = 6.3$, $p < 0.0005$) を有することが示された。ポストホック解析によって、10 mg / kg のフルオキシセチンの単回 p. o. 投与は、ビヒクルで処置した動物に比べて、不動を有意に低下させる (Student-Newman-Keuls 値が 8.3) ことが明らかになった (表 5b)。フルオキシセチンによって生じた不動の低下は、3 mg / kg 又は 10 mg / kg (p. o.) の実施例 103 の何れによる低下よりも有意に大きかった (Student-Newman-Keuls 値がそれぞれ、9.1 および 6.1)。

【1084】

3 mg / kg 又は 10 mg / kg の実施例 103 の単回 p. o. 投与は何れも、ビヒクルで処置した動物に比べて、不動を有意に変化させなかった。しかし、30 mg / kg の用量の実施例 103 は、ビヒクルで処置した動物に比べて、不動を有意に低下させた (Student-Newman-Keuls 値が 13.9)。さらに、30 mg / kg の実施例 103 によって生じた不動の低下は、3 mg / kg および 10 mg / kg の実施例 103 による低下よりも有意に大きかった (Student-Newman-Keuls 値は、それぞれ 14.4 および 10.6)。フルオキシセチンと 30 mg / kg の実施例 103 との間に、不動の低下に有意な差はなかった。

【1085】

泳ぎ

統計解析によって、泳ぎ行動に対して処置が有意な効果 (ANOVA, $F(4, 40) = 9.2$, $p < 0.0001$) を有することが示された。ポストホック解析によって、10 mg / kg のフルオキシセチンの単回 (p. o.) 投与は、ビヒクル、3 mg / kg 又は 10 mg / kg (p. o.) の実施例 103 で処置した動物と比べて、泳ぎ行動を有意に増大させる (Student-Newman-Keuls 値は、それぞれ 14.9、15.3、および 11.6) ことが明らかになった (表 5b)。

【1086】

3 mg / kg、又は 10 mg / kg の実施例 103 の単回 p. o. 投与は何れも、ビヒクルで処置した動物に比べて、泳ぎ行動を有意に変化させなかった。30 mg / kg の実施例 103 の単回 p. o. 投与は、ビヒクル、3 mg / kg 又は 10 mg / kg の実施例 103 のいずれかで処置した動物に比べて、泳ぎ行動を有意に大きく増加させた (Student-Newman-Keuls 値が、それぞれ 18、18.6、および 14.5)。

【1087】

よじ登り行動

統計解析によって、ビヒクルで処置した動物に比べて、3 mg / kg、10 mg / kg 若しくは 30 mg / kg の実施例 103 の単回 (p. o.) 投与、又は 10 mg / kg のフルオキシセチンの単回 (p. o.) 投与により、潜水は有意には変化しないことが明らかになった (ANOVA, $F(4, 40) = 1.2$, $p = 0.31$) (表 5b)。

【1088】

潜水

統計解析によって、ビヒクルで処置した動物に比べて、3 mg / kg、10 mg / kg 若しくは 30 mg / kg の実施例 103 の単回 (p. o.) 投与、又は 10 mg / kg の

10

20

30

40

50

フルオキセチンの単回（p. o.）投与により、潜水は有意には変化しないことが明らかになった（ANOVA, $F(4, 40) = 1.1$, $p = 0.36$ ）（表5b）。

【表5b】

表5b. 強制水泳試験における、雄性Sprague-Dawleyラットの不動、よじ登り、潜水、及び泳ぎに対する、ビヒクル、10mg/kgのフルオキセチン、並びに実施例103の3、10、又は30mg/kgの単回p. o. 投与の効果。

処置	不動	よじ登り	泳ぎ	潜水
ビヒクル	44±1.7	2.9±0.7	13.1±1.2	0.4±0.2
3mg/kg EX103	44±2.7	2.8±0.6	13.2±1.9	0.5±0.4
10mg/kg EX103	42±2.2	3.5±0.6	14.3±1.6	0.4±0.2
30mg/kg EX103	32±1.8 ^a	4.8±0.7	22.7±1.1 ^c	1.1±0.5
10mg/kg Fluox	34±2.3 ^b	3.8±0.8	21.8±1.4 ^c	0.1±0.1

各値は、平均±S. E. M.を表す。各々の処置群について、計8～10匹の動物を試験した。Fluox=フルオキセチン、EX103=Example 103（実施例103）。実験は、適切な処置の1時間後に実施した。

【1089】

^a ビヒクル、3mg/kg、および10mg/kgの実施例103よりも有意に小さい（ $p < 0.01$ ）（ANOVAおよびStudent-Newman-Keuls検定）。

【1090】

^b ビヒクル、3mg/kg、および10mg/kgの実施例103よりも有意に小さい（ $p < 0.05$ ）（ANOVAおよびStudent-Newman-Keuls検定）。

【1091】

^c ビヒクル、3mg/kg、および10mg/kgの実施例103よりも有意に大きい（ $p < 0.01$ ）（ANOVAおよびStudent-Newman-Keuls検定）。

【1092】

本研究の結果は、以前の報告と同様に、10mg/kgのフルオキセチンの単回p. o. 投与により、ビヒクルで処置した動物と比べて、FSTにおいて、雄ラットの泳ぎが有意に増大され、不動が有意に減少されることを示した。これらの変化の大きさは、10mg/kg（p. o.）のフルオキセチンを用いた本発明者らの過去の研究で報告された変化の大きさと同様である。これに対して、10mg/kgのフルオキセチンの単回p. o. 投与では、よじ登り行動も潜水行動も有意に変化しなかった。

【1093】

3mg/kg又は10mg/kgの実施例103の単回p. o. 投与は何れも、雄ラットのFSTにおいて、泳ぎ、よじ登り、不動、潜水も有意に変化させなかった。このことは、p. o. これらの用量で経口ルートを用いても、実施例103は、FSTにおいて抗うつ作用を示さないことを示している。対照的に、30mg/kgの実施例103の単回p. o. 投与は、ビヒクル又は10mg/kgの実施例103で処置した動物に比べて、泳ぎを有意に増大させ、不動を有意に低下させた。しかし、30mg/kg（p. o.）用量の実施例103は、ビヒクルで処置した動物に比べて、潜水の計測数もよじ登りの計測数も有意に変化させなかった。30mg/kg（p. o.）の実施例103によって生じた泳ぎ計測数の増大は、10mg/kgのフルオキセチンの場合の増大と同等であった。

【1094】

結論として、30mg/kgの実施例103の単回p. o. 投与（最終のスィム試験の1時間前）は、FSTにおいて泳ぎを増大させ、不動を低下させる。このことは、実施例103が、抗うつ特性を有することを示唆している。

【1095】

D. 強制水泳試験における、泳ぎ、よじ登り、不動、および潜水に対する実施例272

、フルオキシセチン、およびビヒクルの単回 P. O. 投与の効果

不動

統計解析によって、不動に対して処置が有意な効果 (ANOVA, $F(2, 27) = 5.2$, $p = 0.0126$) を有することが示された。ポストホック解析によって、 10 mg/kg のフルオキシセチン、および 3 mg/kg の実施例 272 の単回 p. o. 投与は、ビヒクルで処置した動物に比べて、不動を有意に低下させる (Student-Newman-Keuls 値が、それぞれ 5.4 および 9.8) ことが明らかになった (表 5c)。フルオキシセチンと 3 mg/kg の実施例 272 との間には、不動の低下に有意な差は存在しなかった (Student-Newman-Keuls 値が 0.53)。

【1096】

泳ぎ

統計解析によって、泳ぎ行動に対して処置が有意な効果 (ANOVA, $F(2, 27) = 9.9$, $p < 0.0007$) を有することが示された。ポストホック解析によって、 10 mg/kg のフルオキシセチンおよび実施例 272 の単回 (p. o.) 投与は、ビヒクルで処置した動物と比べて、泳ぎ行動を有意に増大させる (Student-Newman-Keuls 値は、それぞれ 11.9 、および 17.5) ことが明らかになった (表 5c)。 10 mg/kg のフルオキシセチンと 3 mg/kg の実施例 272 との間には、泳ぎの増大に有意な差は存在しなかった (Student-Newman-Keuls 値が、 0.42)。

【1097】

よじ登り行動

統計解析によって、ビヒクルで処置した動物に比べて、 3 mg/kg の実施例 272、又は 10 mg/kg のフルオキシセチンのいずれかの単回 (p. o.) 投与で、潜水は有意に変化しない (ANOVA, $F(2, 27) = 1.8$, $p = 0.19$) ことが明らかになった (表 5c)。

【1098】

潜水

統計解析によって、ビヒクルで処置した動物に比べて、 3 mg/kg の実施例 272、又は 10 mg/kg のフルオキシセチンの単回 (p. o.) 投与で、潜水は有意に変化しない (ANOVA, $F(2, 27) = 0.65$, $p = 0.53$) ことが明らかになった (表 5c)。

【表 5c】

表5c. 強制水泳試験における、雄性Sprague-Dawleyラットの不動、よじ登り、潜水、及び泳ぎに対する、ビヒクル、フルオキシセチン、及び実施例272の単回p. o. 投与の効果。

処置	不動	よじ登り	泳ぎ	潜水
ビヒクル	43 ± 3.3	2.4 ± 0.4	13.4 ± 2.2	0.2 ± 0.1
3mg/kg EX272	33 ± 1.8^a	3.9 ± 0.6	22.9 ± 1.3^b	0.6 ± 0.4
10mg/kg FLUOX	35 ± 1.7^a	3.3 ± 0.6	21.4 ± 1.0^b	0.2 ± 0.1

各値は、平均 $\pm$ S. E. M. を表す。各々の処置群について、計 9 ~ 10 匹の動物を試験した。略号: FLUOX = フルオキシセチン、EX272 = Example 272 (実施例 272)。試験日の 24 時間前に、1 回の p. o. 投与の適切な処置を動物に与えた。

【1099】

^a ビヒクルよりも有意に小さい ($p < 0.05$) (ANOVA および Student-Newman-Keuls 検定)。

【1100】

^b ビヒクルよりも有意に小さい ($p < 0.01$) (ANOVA および Student-Newman-Keuls 検定)。

【1101】

本研究の知見は、3 mg/kgの実施例272の化合物の単回p. o. 投与が、ビヒクルで処置した動物と比べて、投与の24時間後に、泳ぎを有意に増大させ、不動を有意に低下させることを示している。しかし、実施例272の投与は、ビヒクルで処置した動物に比べて、よじ登りも潜水も有意に変化させなかった。これらの結果は、10 mg/kgのフルオキセチンの単回p. o. 投与の結果と同様である。本発明者らの知見は、3 mg/kgの実施例272を単回p. o. 投与すると、Luckiの方式によるFSTにおいて、雄のSprague-Dawleyラットに抗うつ剤特性を与える。

【1102】

E. 強制水泳試験における、泳ぎ、よじ登り、不動、および潜水に対する実施例98、フルオキセチン、およびビヒクルの単回P. O. 投与の効果

10

不動

統計解析によって、不動に対して処理が有意な効果(ANOVA, $F(4, 43) = 7.5$, $p < 0.0001$)を有することが示された。ポストホック解析によって、10 mg/kgのフルオキセチンの単回p. o. 投与は、ビヒクルで処置した動物に比べて、不動を有意に低下させる(Student-Newman-Keuls値が23.8)ことが明らかになった(表5d)。

【1103】

3 mg/kg、10 mg/kg、又は30 mg/kgの実施例98の単回p. o. 投与は、ビヒクルで処置した動物に比べて、不動を有意に低下させた(Student-Newman-Keuls値が、それぞれ19.3、9.7、および13.7)。フルオキセチンと、3、10、又は30 mg/kgの実施例98との間には、不動の低下の大きさに有意な差はなかった。実施例98の用量間では、不動の低下の大きさに関して、有意な差はなかった。

20

【1104】

泳ぎ

統計解析によって、泳ぎ行動に対する処置の有意な効果(ANOVA, $F(4, 43) = 11$, $p < 0.0001$)が示された。ポストホック解析によって、10 mg/kgのフルオキセチンの単回(p. o.) 投与は、ビヒクルで処置した動物に比べて、泳ぎ行動に有意に増大させる(Student-Newman-Keuls値が、35.1)ことが明らかになった(表5d)。

30

【1105】

3 mg/kg、10 mg/kg、又は30 mg/kgの実施例98の単回p. o. 投与は、ビヒクルで処置した動物に比べて、泳ぎを有意に増大させた(Student-Newman-Keuls値が、それぞれ24.4、14.7、および25.1)(表5d)。フルオキセチンと、3、10、又は30 mg/kgの実施例98との間には、泳ぎの増大の大きさに有意な差はなかった。実施例98の用量間では、不動の増大の大きさに関して、有意な差はなかった。

【1106】

よじ登り行動

よじ登り行動に対して処置は有意な効果(ANOVA, $F(4, 43) = 2.8$, $p < 0.04$)(表5d)を有することが示された。ポストホック検定によって、これは、30 mg/kgの実施例98に比べて、よじ登りを有意により大きく増加させる3 mg/kg用量の実施例98に起因するものであることが示された(表5d; Student-Newman-Keuls値が、8.6)。ビヒクルで処置した動物と、実施例98で処置した動物との間には、よじ登りの計測数において、有意な差は存在しなかった。

40

【1107】

潜水

統計解析によって、ビヒクルで処置した動物に比べて、3 mg/kg、10 mg/kg若しくは30 mg/kgの実施例98の単回(p. o.) 投与、又は10 mg/kgのフルオキセチンの単回(p. o.) 投与で、潜水は有意に変化しない(ANOVA, $F(4$

50

, 43) = 1.29, $p = 0.29$) ことが明らかになった (表5d)。

【表5d】

表5d. 強制水泳試験における、雄性Sprague-Dawleyラットの不動、よじ登り、潜水、及び泳ぎに対する、ビヒクル、10mg/kgのフルオキシセチン、並びに実施例98の3、10、又は30mg/kgの単回p. o. 投与の効果。

処置	不動	よじ登り	泳ぎ	潜水
ビヒクル	48±1.2	2.5±0.5	8.8±0.9	0.4±0.3
3mg/kg EX98	35±2.6 ^a	4.3±0.9 ^b	20.4±1.9 ^c	0.1±0.1
10mg/kg EX98	39±1.1 ^a	2.4±0.3	17.6±1.0 ^c	0.8±0.4
30mg/kg EX98	38±2.3 ^a	2.0±0.3	20.3±2.1 ^c	0.2±0.2
10mg/kg Fluox	34±3.0 ^a	3.4±0.8	22.8±2.2 ^c	0.1±0.1

各値は、平均±S. E. M. を表す。各々の処置群について、全部で9匹の動物を試験したフルオキシセチンおよび3mg/kgの群を除き、計10匹の動物を試験した。ビヒクル=100%DMA。

【1108】

Fluox = フルオキシセチン、EX98 = Example 98 (実施例98)。実験は、適宜の処置の1時間後に実施した。

【1109】

^a ビヒクルよりも有意に小さい ($p < 0.01$) (ANOVAおよびStudent-Newman-Keuls検定)。

【1110】

^b 30mg/kgの実施例98よりも有意に大きい ($p < 0.05$) (ANOVAおよびStudent-Newman-Keuls検定)。

【1111】

^c ビヒクルよりも有意に大きい ($p < 0.01$) (ANOVAおよびStudent-Newman-Keuls検定)。

【1112】

本研究の結果は、3、10、又は30mg/kgの実施例98の単回p. o. 投与により、FSTにおいて、ビヒクルで処置した動物と比べて、雄性Sprague-Dawleyラットに泳ぎの有意な増大と不動の有意な低下が生じることを明白に示している。さらに、この実施例98が誘導した変化は、10mg/kg (p. o.) のフルオキシセチンの単回 (p. o.) 投与での変化と同様の大きさであった。しかし、フルオキシセチンおよび実施例98は何れも、ビヒクルで処置した動物に比べて、よじ登り又は潜水を有意に変化させなかった。

【1113】

結論として、実施例98の単回p. o. 投与は、LuckiのFSTの改変法において、臨床的に確立された抗うつ薬であるフルオキシセチンのプロフィールに似た、プロフィールを生じる。

【1114】

F. 強制水泳試験における、泳ぎ、よじ登り、不動、および潜水に対する実施例34、フルオキシセチン、およびビヒクルの単回p. o. 投与の効果

不動

統計解析によって、不動に対して処理が有意な効果 (ANOVA, $F(5, 44) = 18.1$, $p < 0.0001$) を有することが示された。ポストホック解析によって、10mg/kgのフルオキシセチンの単回p. o. 投与は、ビヒクルで処置した動物に比べて、不動を有意に低下させる (Student-Newman-Keuls値が39.6) ことが明らかになった (表5e)。また、フルオキシセチンは、0.3mg/kgおよび10mg/kgの用量の実施例34に比べて、不動を有意に大きく低下させた (Student-Newman-Keuls値が、それぞ

10

20

30

40

50

れ15.3および29.8)。フルオキセチンと1mgおよび3mg/用量の実施例34との間には不動の低下の大きさに有意な差はなかった。

【1115】

0.3mg/kg、1mg/kg、および3mg/kgの実施例34の単回p.o.投与は、ビヒクルで処置した動物に比べて、不動を有意に低下させた(Student-Newman-Keuls値が、それぞれ7.03、41.6、および42.0)(表5e)。しかし、10mg/kgの実施例34の単回p.o.投与は、ビヒクルで処置した動物に比べて不動を有意に低下させなかった。1mg/kgおよび3mg/kgの用量の実施例34によって生じた不動の低下の大きさは、0.3mg/kgの用量の実施例34(Student-Newman-Keuls値が、それぞれ30.6および31.3)、および10mg/kgの用量の実施例34(Student-Newman-Keuls値が、それぞれ21.3および10.8)についての低下の大きさよりも有意に大きかった。

10

【1116】

泳ぎ

統計解析によって、泳ぎ行動に対して処置が有意な効果(ANOVA, $F(5, 44) = 33.0$, $p < 0.0001$)を有することが示された。ポストホック解析によって、10mg/kgのフルオキセチンの単回(p.o.)投与は、ビヒクル、0.3mg/kg又は10mg/kgの実施例34で処置した動物に比べて泳ぎを有意に増大させる(Student-Newman-Keuls値が、それぞれ73.7、30.0、および53.9)ことが明らかになった(表5a)。フルオキセチンと、1mg/kgおよび3mg/kg(p.o.)の実施例34との間には、泳ぎに有意な差はなかった。

20

【1117】

0.3mg/kg、1mg/kg、又は3mg/kgの実施例34の単回p.o.投与は何れも、ビヒクルで処置した動物に比べて、泳ぎ行動を有意に増大させた(Student-Newman-Keuls値が、それぞれ12.1、72.1、および80.3)(表5e)。さらに、泳ぎの増大の規模は、0.3mg/kgの実施例34に比べて、1mg/kgおよび3mg/kg用量の実施例34の方が大きかった(Student-Newman-Keuls値が、それぞれ50.4および57.9)。

【1118】

よじ登り行動

統計解析によって、泳ぎ行動に対して処置が有意な効果を有することが示された(ANOVA, $F(5, 44) = 3.2$, $p = 0.014$)(表5e)。ポストホック解析によって、1mg/kgの実施例34の単回(p.o.)投与が、ビヒクルで処置した動物に比べて、よじ登りを有意に増大させる(Student-Newman-Keuls値が9.2)ことが明らかになった(表5e)。

30

【1119】

潜水

統計解析によって、ビヒクルで処置した動物に比べて、0.3、1、3、若しくは10mg/kgの実施例34、又は10mg/kgのフルオキセチンの単回(p.o.)投与で、潜水は有意に変化しない(ANOVA, $F(5, 44) = 0.75$, $p = 0.59$)ことが明らかになった(表5e)。

40

【表 5 e】

表5e. 強制水泳試験における、雄性Sprague-Dawleyラットの不動、よじ登り、潜水、及び泳ぎに対する、ビヒクル、10mg/kgのフルオキシセチン、並びに実施例34の単回 p. o. 投与の効果。

処置	不動	よじ登り	泳ぎ	潜水
ビヒクル	52±1.3	2.1±0.6	6.0±0.6	0.8±0.7
0.3mg/kg EX34	45±1.5 ^a	3.3±0.7	11.6±0.9 ^d	0.2±0.1
1mg/kg EX34	35±1.9 ^b	5.0±0.8 ^c	19.6±1.3 ^{d, e}	0.3±0.2
3mg/kg EX34	35±2.0 ^b	4.3±0.8	20.8±1.3 ^{d, e}	0.3±0.3
10mg/kg EX34	49±1.4	2.0±0.4	8.2±1.2	0.4±0.3
10mg/kg Fluox	34±3.3 ^b	4.5±1.2	21.3±1.8 ^{d, e}	1.0±0.8

各値は、平均±S. E. M. を表す。それぞれ8匹の動物および6匹の動物を試験した3mg/kgの実施例34の群、およびフルオキシセチンの群を除き、各処置群について、計9匹の動物を試験した。

【1120】

Fluox = フルオキシセチン、EX34 = Example 34 (実施例34)。実験は、適宜な処置の1時間後に実施した。

【1121】

^a ビヒクルよりも有意に小さい ($p < 0.05$) (ANOVAおよびStudent-Newman-Keuls検定)。

【1122】

^b ビヒクル、0.3mg/kg、および10mg/kgの実施例34よりも有意に小さい (ANOVAおよびStudent-Newman-Keuls検定)。

【1123】

^c ビヒクルよりも有意に大きい ($p < 0.05$ 、ANOVAおよびStudent-Newman-Keuls検定)。

【1124】

^d ビヒクル ($P < 0.01$) および10mg/kgの実施例34 (0.3mg/kgの実施例34についての $p < 0.05$ を除いて、全て $p < 0.01$) よりも有意に大きい (ANOVAおよびStudent-Newman-Keuls検定)。

【1125】

^e 0.3mg/kgの実施例34よりも有意に大きい ($p < 0.05$) (ANOVAおよびStudent-Newman-Keuls検定)。

【1126】

本研究の結果によって、0.3mg/kg、1mg/kg、又は3mg/kgの実施例34の単回 p. o. 投与 (最終水泳試験の1時間前) が、ビヒクルで処置した動物に比べて、泳ぎを有意に増大させ、不動を有意に低下させることが示される。しかし、10mg/kgの実施例34の単回 p. o. 投与は、ビヒクルで処置した動物に比べて、泳ぎもよじ登りも有意に変化させなかった。現在のところ、10mg/kg (p. o.) の実施例34が効果を欠くことの説明は不明である。1mg/kgの用量の実施例34は、ビヒクルで処置した動物に比べて、よじ登りを有意に増大させた。1mg/kgおよび3mg/kgの p. o. の実施例34によって生じた泳ぎおよび不動の変化の大きさは、0.3mg/kgおよび10mg/kgの用量の実施例34における変化の大きさよりも有意に大きかった。最終的に、何れの用量の実施例34も、ビヒクルで処置したコントロールに比べて、潜水行動を有意に変化させなかった。

【1127】

以前に報告されたように、10mg/kgのフルオキシセチンの単回 p. o. 投与は、ビヒクルで処置したコントロールに比べて、泳ぎを有意に増大させ、不動を有意に低下させ

10

20

30

40

50

た。この泳ぎおよび不動に対するフルオキセチンの効果は、 1 mg/kg および 3 mg/kg の用量の実施例 34 についての効果と同様であったが、 0.3 mg/kg および 10 mg/kg の実施例 34 の効果より有意に大きかった。 10 mg/kg のフルオキセチンの単回 p. o. 投与は、ビヒクルで処置したコントロールに比べて、よじ登り行動も潜水行動も有意に変化させなかった。

【1128】

結論として、これらの結果は、 0.3 mg/kg 、 1 mg/kg 、又は 3 mg/kg の実施例 34 の単回 p. o. 投与が、FSTにおいて、雄性 Sprague-Dawley ラットに抗うつ薬の効果に似た効果を生じることを示している。

【1129】

G. 強制水泳試験における、泳ぎ、よじ登り、不動、および潜水に対する実施例 49、フルオキセチン、およびビヒクルの単回 p. o. 投与の効果

不動

統計解析によって、不動に対して処置が有意な効果 (ANOVA, $F(4, 41) = 6.5$, $p < 0.0004$) を有することが示された。ポストホック解析によって、 10 mg/kg のフルオキセチンの単回 p. o. 投与は、ビヒクルで処置した動物に比べて、不動を有意に低下させる (Student-Newman-Keuls値が 15.6) ことが明らかになった (表 5 f)。

【1130】

3 mg/kg 又は 10 mg/kg の実施例 49 の単回 p. o. 投与は何れも、ビヒクルで処置した動物に比べて、不動を有意に変化させなかった。しかし、 30 mg/kg 用量の実施例 49 は、ビヒクルで処置した動物に比べて不動を有意に低下させた (Student-Newman-Keuls値が 8.0)。さらに、フルオキセチン又は 30 mg/kg の実施例 49 のいずれかによって生じた不動の低下は、 10 mg/kg 用量の実施例 49 によって生じた不動の低下よりも有意に大きかった。フルオキセチンと 30 mg/kg の実施例 49 との間には、不動の低下に有意な差はなかった。

【1131】

泳ぎ

統計解析によって、泳ぎ行動に対して処置が有意な効果 (ANOVA, $F(4, 41) = 16.2$, $p < 0.0001$) を有していることが示された。ポストホック解析によって、 10 mg/kg のフルオキセチンの単回 (p. o.) 投与は、ビヒクル、 3 mg/kg 、 10 mg/kg 、又は 30 mg/kg (p. o.) の実施例 49 で処置した動物に比べて泳ぎ行動を有意に増大させる (Student-Newman-Keuls値が、それぞれ 42.7 、 20.9 、 47.5 、および 8.4) ことが明らかになった (表 5 f)。

【1132】

3 mg/kg 、又は 10 mg/kg の実施例 49 の単回 p. o. 投与は何れも、ビヒクルで処置した動物に比べて、泳ぎ行動を有意に変化させなかった。 30 mg/kg の実施例 49 の単回 p. o. 投与は、ビヒクル、 3 mg/kg 、又は 10 mg/kg の実施例 49 で処置した動物に比べて、泳ぎ行動を有意に大きく増加させた (Student-Newman-Keuls値が、それぞれ 14 および 16.9)。

【1133】

よじ登り行動

よじ登り行動に対して有意な効果があった (ANOVA, $F(4, 42) = 5.9$, $p = 0.007$)。ポストホック検定によって、これは、ビヒクル、 3 mg/kg 、 10 mg/kg 、および 30 mg/kg 用量の実施例 49 が、フルオキセチンで処置した動物に比べて、よじ登りの計測数を有意に大きく増大させたことの結果であったことが示された (表 5 f; Student-Newman-Keuls値が、それぞれ 7.9 、 18.1 、 14.05 、および 12.9)。ビヒクルで処置した動物と実施例 49 で処置した動物との間には、よじ登りの計測数に有意な差はなかった。

【1134】

潜水

統計解析によって、ビヒクルで処置した動物に比べて、3、10、若しくは30mg/kgの実施例49、又は10mg/kgのフルオキセチンの単回(p.o.)投与で、潜水は有意に変化しない(ANOVA, $F(5, 41) = 1.06$, $p = 0.38$)ことが明らかになった(表5f)。

【表5f】

表5f. 強制水泳試験における、雄性Sprague-Dawleyラットの不動、よじ登り、潜水、及び泳ぎに対する、ビヒクル、10mg/kgのフルオキセチン、及び実施例49の3mg/kg、10mg/kg、又は30mg/kgの単回p.o.投与の効果。

処置	不動	よじ登り	泳ぎ	潜水
ビヒクル	47±1.2	1.8±0.3	10.6±1.1	0.2±0.2
3mg/kg EX49	43±1.9	3.0±0.7	13.1±1.4	1.0±0.7
10mg/kg EX49	48±1.7	2.4±0.7	10.0±1.0	0.0±0.0
30mg/kg EX49	41±2.0 ^a	2.3±0.4	16.7±1.3 ^d	0.4±0.4
10mg/kg Fluox	38±1.3 ^b	0.0±0.0 ^c	21.6±1.1 ^e	0.8±0.5

各値は、平均±S.E.M.を表す。それぞれ9匹の動物および7匹の動物を試験したフルオキセチンおよび3mg/kgの群を除き、各処置群につき、計10匹の動物を試験した。Fluox=フルオキセチン、EX49=Example 49(実施例49)。実験は、適宜な処置の1時間後に実施した。

【1135】

^a ビヒクル、および10mg/kgの実施例49よりも有意に小さい($p < 0.05$)(ANOVAおよびStudent-Newman-Keuls検定)。

【1136】

^b ビヒクル、および10mg/kgの実施例49よりも有意に小さい($p < 0.01$, ANOVAおよびStudent-Newman-Keuls検定)。

【1137】

^c 他の処置群全てよりも有意に小さい($p < 0.01$, ANOVAおよびStudent-Newman-Keuls検定)。

【1138】

^d ビヒクル、および10mg/kgの実施例49よりも有意に大きい($p < 0.01$, ANOVAおよびStudent-Newman-Keuls検定)。

【1139】

^e 他の処置群全てよりも有意に大きい($p < 0.01$, ANOVAおよびStudent-Newman-Keuls検定)。

【1140】

本研究の結果によって、以前の報告と同様に、10mg/kgのフルオキセチンの単回p.o.投与が、ビヒクルで処置した動物に比べて、FSTにおいて、雄ラットに泳ぎを有意に増大させ、不動を有意に低下させることが示された。これらの変化の大きさは、10mg/kg(p.o.)のフルオキセチンを用いた本発明者らの過去の研究で報告された変化の大きさと同様である。対照的に、よじ登り行動は、他の処置群の全てに比べて、10mg/kgのフルオキセチンの単回p.o.投与で有意に低下した。しかしながら、これには、フルオキセチンがよじ登りよりも泳ぎに対してずっと大きな効果を有しているという事実が関与している可能性があり、フルオキセチンは現によじ登りを減少させるのではなく、よじ登りを生み出していないものと思われる。最後に、フルオキセチンは、以前に報告されたとおり、ビヒクル処置による行動に比べて、潜水を有意に変化させない。

【1141】

3mg/kg又は10mg/kgの実施例49の単回p.o.投与は何れも、FSTにおいて、雄性ラットの泳ぎ、よじ登り、不動、又は潜水を有意に変化させなかった。この

ことは、実施例 49 が、これらの用量で、p. o. 経路を用いた場合には、F S Tにおいて抗うつ作用をもたらさないことを示している。対照的に、30 mg/kg の実施例 49 の単回 p. o. 投与は、ビヒクル、又は 3 mg/kg および 10 mg/kg の実施例 49 で処置した動物に比べて、泳ぎを有意に増大させ、不動を有意に低下させた。しかし、30 mg/kg (p. o.) 用量の実施例 49 は、ビヒクルで処置した動物に比べて、潜水の計測数もよじ登りの計測数も有意に変化させなかった。30 mg/kg (p. o.) の実施例 49 による泳ぎの計測数の増大は、10 mg/kg のフルオキセチンによる泳ぎの計測数の増大に匹敵するものであったが、実施例 49 が不動を低下させる効果は、フルオキセチンに比べて低かった。

【1142】

10

結論として、30 mg/kg の実施例 49 の単回 p. o. 投与（最終水泳試験の 1 時間前）は、F S Tにおいて、泳ぎの計測数を増大させ、かつ不動の計測数を低下させたが、このことは、実施例 49 が、このモデルにおいて抗うつ特性を有し得ることを示唆する。

【1143】

H. 強制水泳試験における、泳ぎ、よじ登り、不動、および潜水に対する実施例 22、フルオキセチン、およびビヒクルの単回 p. o. 投与の効果

不動

統計解析によって、不動に対して処置が有意な効果 (ANOVA, $F(4, 44) = 20.2$, $p < 0.0001$) を有することが示された。ポストホック解析によって、10 mg/kg のフルオキセチンの単回 p. o. 投与は、ビヒクルで処置した動物に比べて、不動を有意に低下させる (Student-Newman-Keuls 値が 20.1) ことが明らかになった (表 5 g)。

20

【1144】

10 mg/kg 又は 30 mg/kg 用量の実施例 22 の単回 p. o. 投与は、ビヒクルで処置した動物に比べて、不動を有意に低下させた (Student-Newman-Keuls 値が、それぞれ 12.2 および 55.0)。さらに、フルオキセチン又は 10 mg/kg および 30 mg/kg 用量の実施例 22 のいずれかによって生じた不動の低下 (Student-Newman-Keuls 値が、それぞれ 21.2、13.0 および 56.8) は、3 mg/kg の用量の実施例 22 によって生じた不動の低下よりも有意に大きかった。30 mg/kg (i. p.) の実施例 22 によって生じた不動の低下は、10 mg/kg 用量の実施例 22 によって生じた不動の低下よりも有意に大きかった (Student-Newman-Keuls 値が、16.2)。さらに、30 mg/kg の実施例 22 によって生じた不動の低下の大きさは、フルオキセチンによって生じた不動の低下よりも有意に大きかった (Student-Newman-Keuls 値が、9.3)。

30

【1145】

泳ぎ

統計解析によって、泳ぎ行動に対して処置が有意な効果 (ANOVA, $F(4, 44) = 35.00$, $p < 0.0001$) を有することが示された。ポストホック解析によって、10 mg/kg のフルオキセチンの単回 (i. p.) 投与は、ビヒクル、3 mg/kg、又は 10 mg/kg の実施例 22 で処置した動物に比べて泳ぎ行動の有意な増大を生じた (Student-Newman-Keuls 値が、それぞれ 49.6、51.3、および 5.8) ことが明らかになった (表 5 g)。

40

【1146】

3 mg/kg の単回 p. o. 投与は、ビヒクルで処置した動物に比べて、泳ぎ行動を有意に変更しなかった (表 5 g)。しかし、30 mg/kg の実施例 22 の単回 p. o. 投与は、ビヒクル、3 mg/kg、又は 10 mg/kg の実施例 22、およびフルオキセチンで処置した動物に比べて、泳ぎ行動を有意に多く増大させた (Student-Newman-Keuls 値が、それぞれ 85.9、88.1、22.7 および 5.84)。

【1147】

よじ登り行動

よじ登り行動に対して処理は有意な効果 (ANOVA, $F(4, 44) = 4.1$, $p =$

50

0.0066)を有していた。ポストホック検定によって、30mg/kg用量の実施例22の単回p.o.投与は、ビヒクル、3mg/kg又は10mg/kgの実施例22、およびフルオキシセチンで処置した動物に比べてよじ登りを有意に多く増加させることが示された(Student-Newman-Keuls値が、それぞれ10.5、11.1、5.8、および11.8)。

【1148】

潜水

統計解析によって、ビヒクルで処置した動物に比べて、実施例22の3mg/kg、10mg/kg、若しくは30mg/kg、又は10mg/kgのフルオキシセチンの単回(p.o.)投与が、潜水を有意に変化させない(ANOVA, $F(4, 44) = 0.58$, $p = 0.68$)ことが明らかになった(表5g)。

【表5g】

表5g. 強制水泳試験における、雄性Sprague-Dawleyラットの不動、よじ登り、潜水、及び泳ぎに対する、ビヒクル、10mg/kgのフルオキシセチン、及び実施例22の単回p.o.投与の効果。

処置	不動	よじ登り	泳ぎ	潜水
ビヒクル	50±1.6	2.1±0.7	7.8±1.0	0.3±0.3
3mg/kg EX22	50±0.9	2.0±0.6	7.6±0.5	0.4±0.4
10mg/kg EX22	41±1.3 ^c	2.9±0.5	15.3±0.8 ^e	0.4±0.3
30mg/kg EX22	31±2.8 ^b	5.2±1.0 ^a	23.2±2.0 ^f	0.0±0.0
10mg/kg Fluox	39±1.7 ^d	1.9±0.5	19.2±1.2 ^e	0.0±0.0

各値は、平均±S.E.M.を表す。全部で9匹の動物を試験した30mg/kg用量の実施例22を除き、各処置群につき、計10匹の動物を試験した。Fluox=フルオキシセチン、EX22=Example 22(実施例22)。実験は、適宜な処置の1時間後に実施した。

【1149】

^a ビヒクル($p < 0.01$)、3mg/kg実施例22($p < 0.01$)、10mg/kgの実施例22($p < 0.05$)、および10mg/kgのフルオキシセチン($p < 0.05$)よりも有意に大きい($p < 0.05$)(ANOVAおよびStudent-Newman-Keuls検定)。

【1150】

^b 他の処置群全てよりも有意に小さい($p < 0.01$ 、ANOVAおよびStudent-Newman-Keul検定)。

【1151】

^c ビヒクル、3mg/kgおよび30mg/kgの実施例22($p < 0.01$)、並びに10mg/kgのフルオキシセチン($p < 0.05$)よりも有意に小さい(ANOVAおよびStudent-Newman-Keuls)。

【1152】

^d ビヒクル、3mg/kgおよび30mg/kgの実施例22よりも有意に小さい($p < 0.01$ 、ANOVAおよびStudent-Newman-Keuls検定)。

【1153】

^e ビヒクル、3mg/kgおよび10mg/kgの実施例22よりも有意に大きい($p < 0.01$ 、ANOVAおよびStudent-Newman-Keul検定)。

【1154】

^f ビヒクル、3mg/kgおよび10mg/kgの実施例22($p < 0.01$)、並びにフルオキシセチン($p < 0.05$)よりも有意に大きい($p < 0.05$ 、ANOVAおよびStudent-Newman-Keul検定)。

【1155】

§ ビヒクルおよび 3 mg/kg の実施例 22 よりも有意に大きい ($p < 0.05$ 、ANOVA および Student-Newman-Keuls 検定)。

【1156】

本研究の結果によって、前の報告と同様に、10 mg/kg のフルオキセチンの単回 p.o. 投与が、ビヒクルで処置した動物に比べ、FSTにおいて、雄のラットの泳ぎを有意に増大させ、不動を有意に低下させることが示された。これらの変化の大きさは、10 mg/kg (p.o.) のフルオキセチンを用いた本発明者らの過去の研究で報告された変化の大きさと同様である。対照的に、10 mg/kg のフルオキセチンの単回 i.p. 投与では、よじ登り行動も潜水行動も有意に変化しなかった。

【1157】

3 mg/kg の実施例 22 の単回 p.o. 投与は、FSTにおいて、雄ラットの泳ぎを有意に変化させなかった。対照的に、10 mg/kg 又は 30 mg/kg の実施例 22 の単回 p.o. 投与は、ビヒクル又は 3 mg/kg の実施例 22 で処置した動物に比べて、泳ぎを有意に増大させ、不動を有意に低下させた。さらに、30 mg/kg (p.o.) の実施例 22 によって生じた泳ぎ行動の増大の規模は、10 mg/kg の実施例 22 および 10 mg/kg のフルオキセチンによって生じた泳ぎ行動の増大の規模よりも有意に大きかった。前記処置が泳ぎを増加させる順位は、以下のとおりであった。30 mg/kg の実施例 22 > フルオキセチン > 10 mg/kg の実施例 22 > 3 mg/kg の実施例 22。

【1158】

よじ登り行動は、ビヒクル、3 mg/kg 若しくは 10 mg/kg の実施例 22、又は 10 mg/kg のフルオキセチンのいずれかを用いて処置 (p.o.) した動物に比べて、30 mg/kg (p.o.) の実施例 22 を用いて処置した動物において有意に大きかった。30 mg/kg の実施例 22 を除く他の処置はいずれも、ビヒクルで処置した動物に比べて、よじ登り行動を有意に変化させなかった。前記処置がよじ登りを増加させる順位は、以下のとおりである。30 mg/kg の実施例 22 > 3 mg/kg の実施例 22 = 10 mg/kg の実施例 22 = フルオキセチン。

【1159】

3 mg/kg の実施例 22 の単回 p.o. 投与は、ビヒクルで処置した動物に比べて、泳ぎを有意に変化させなかった。しかし、10 mg/kg および 30 mg/kg の用量は、ビヒクルで処置した動物に比べて、不動を有意に大きく低下させ、30 mg/kg における効果の方が、10 mg/kg での効果よりも大きかった。さらに、30 mg/kg の実施例 22 は、10 mg/kg (p.o.) のフルオキセチンよりも不動を有意に大きく低下させた。前記処置が不動を低下させる順位は、以下のとおりである。30 mg/kg の実施例 22 > 10 mg/kg の実施例 22 = フルオキセチン > 3 mg/kg の実施例 22。

【1160】

結論として、10 mg/kg 又は 30 mg/kg の実施例 22 の単回 p.o. 投与は、ビヒクルで処置した雄性 Sprague-Dawley ラットにおいて、泳ぎを有意に増大させ、かつ不動を有意に低下させる。このことから、実施例 22 は、これらの用量で、抗うつ特性を有することが示唆される。

【1161】

I. 強制水泳試験における、泳ぎ、よじ登り、不動、および潜水に対する実施例 95、フルオキセチン、およびビヒクルの単回 p.o. 投与の効果

統計解析によって、10 mg/kg 又は 30 mg/kg の実施例 95 の単回 p.o. 投与が、両用量ともに、ラットの強制水泳試験において、ラットの不動を有意に増大させ、泳ぎ行動を有意に低下させたことが示された (表 5h、 $P < 0.01$ 、それぞれ、ANOVA、および Student-Newman-Keuls 値)。

【表 5 h】

表5h. 強制水泳試験における、雄性Sprague-Dawleyラットの不動、よじ登り、潜水、及び泳ぎに対する、ビヒクル、10mg/kgのフルオキセチン、及び3mg/kg、10mg/kg又は30mg/kgの実施例95の単回p. o. 投与の効果。

処置	不動	よじ登り	泳ぎ	潜水
ビヒクル	42±1.7	2.3±0.5	14.7±1.0	0.1±0.1
3mg/kg EX95	40±3.3	2.6±0.8	17.1±2.5	0.0±0.0
10mg/kg EX95	52±1.2 ^a	1.3±0.5	6.9±0.9 ^b	0.1±0.1
30mg/kg EX95	54±0.9 ^a	1.0±0.3	4.8±0.7 ^b	0.0±0.0
10mg/kg Fluox	38±2.2	1.9±0.6	20.0±1.5 ^c	0.1±0.1

10

各値は、平均±S. E. M. を表す。計10匹の動物を試験したビヒクルを除き、各処置群につき、計8匹の動物を試験した。Fluox=フルオキセチン、EX95=Example 95 (実施例95)。実験は、適切な処置の1時間後に実施した。

【1162】

^a ビヒクル、3mg/kgの実施例95、および10mg/kgのフルオキセチンよりも有意に小さい ($p < 0.01$) (ANOVAおよびStudent-Newman-Keuls検定)。

【1163】

^b ビヒクル、3mg/kgの実施例95、および10mg/kgのフルオキセチンよりも有意に小さい ($p < 0.01$ 、ANOVAおよびStudent-Newman-Keuls検定)。

20

【1164】

^c ビヒクル ($p < 0.05$)、10mg/kgおよび30mg/kgの実施例95 ($p < 0.01$) よりも有意に大きい (ANOVAおよびStudent-Newman-Keuls検定)。

【1165】

10mg/kgのフルオキセチンの単回p. o. 投与は、ビヒクルで処置した動物に比べて、泳ぎ行動を有意に増大させた。さらに、フルオキセチンは、ビヒクルで処置した動物に比べて、不動を有意に低下させた。3mg/kgの実施例95の単回p. o. 投与は、ビヒクルで処置した動物に比べて、泳ぎ行動、よじ登り行動、不動、潜水行動を何れも有意に変化させなかった。対照的に、10mg/kg又は30mg/kgのいずれかの実施例95の単回i. p. 投与では、ビヒクルで処置した動物に比べて、不動を有意に増大させ、泳ぎ行動を有意に低下させた。実施例95の10mg/kg用量と30mg/kg用量との間には、泳ぎおよび不動の変化の大きさに有意な差はなかった。

30

【1166】

これらのデータによって、10mg/kgおよび30mg/kg (p. o.) の用量では、実施例95は、ラットの強制水泳試験において、抗うつ薬で見られた効果と反対の効果を生じたことが示される。このことは、実施例95が、強制水泳試験において、雄性Sprague-Dawleyラットに抗うつ様作用を与えないことを示唆する。

【1167】

40

2. 社会的相互作用試験

A. ラット社会的相互作用試験における行動に対する実施例92およびクロルジアゼポキシドの効果

10mg/kg又は30mg/kgの実施例92の単回p. o. 投与は何れも、ベンゾジアゼピン系抗不安薬クロルジアゼポキシドと同様に (Student-Newman-Keuls値が31.3)、ビヒクルで処置した動物に比べて、社会的相互作用を有意に増大させた (表6、および図4) [ANOVA, $F(4, 45) = 10.3$, $p < 0.0001$; 10mg/kgおよび30mg/kgの用量についての、Student-Newman-Keuls値がそれぞれ、8.61および19.55であった]。しかし、100mg/kg (i. p.) 用量の実施例92は、ビヒクルで処置した動物に比べて社会的相互作用の時間を有意に変化させなかった

50

(表6および図4)。社会的相互作用の程度は、10mg/kg又は30mg/kgのいずれかの用量の実施例92を投与された動物に比べて、クロルジアゼポキシドで処置された動物において大きかった。

【表6】

表6. 見知らぬ仲間を入れ、慣れた活動域の中に置いたケージ内での社会的相互作用と立ち上がりに対する、ビヒクル、クロルジアゼポキシド、及び実施例92の単回注射の効果

社会的処置の薬物(i. p.)	相互作用(秒) ^a
ビヒクル、1mg/kg	96±12
クロルジアゼポキシド、5mg/kg	188±15 ^b
実施例92、10mg/kg	144±12 ^b
実施例92、30mg/kg	169±13 ^c
実施例92、100mg/kg	117±6 ^d

10

【1168】

^a 各々の値は、社会的相互作用の平均(秒)±S.E.M.を表す。

【1169】

^b ビヒクルよりも有意に大きい($p < 0.05$) (ANOVAおよびStudent-Newman-Keuls検定)。

【1170】

^c ビヒクルよりも有意に大きい($p < 0.01$ 、ANOVAおよびStudent-Newman-Keuls検定)。

【1171】

^d 30mg/kgの用量、およびクロルジアゼポキシドよりも有意に小さい($P < 0.01$ 、ANOVAおよびStudent-Newman-Keuls)。

【1172】

B. ラットの社会的相互作用試験における、立ち上がり行動、自発運動、および毛づくろいに対する、実施例92およびクロルジアゼポキシドの効果

10mg/kg又は30mg/kgの実施例92の投与は、ビヒクル又はクロルジアゼポキシドのいずれかに比べて、立ち上がり行動を有意に増大させたが、100mg/kgの実施例92の投与は増大させなかった[ANOVA, $F(4, 45) = 2.6$, $p < 0.046$; 表13を参照のこと]。さらに、10mg/kgの用量の実施例92での立ち上がりの回数は、クロルジアゼポキシドによって生じた回数よりも有意に大きかった(表13)。

30

【1173】

実施例92又はクロルジアゼポキシドのいずれかの投与は、ビヒクルで処置した動物に比べて、毛づくろいの発現回数を有意に変化させなかった[$F(4, 45) = .67$, $p = 0.62$]。

【1174】

10mg/kg若しくは30mg/kg(i. p.)の実施例92又は5mg/kg(i. p.)のクロルジアゼポキシドのいずれかの単回注射は、矩形横断回数を有意に変化させなかった(表13)。しかし、100mg/kg用量の実施例92を与えた後の矩形横断回数は、ビヒクル、10mg/kg(i. p.)の実施例92、30mg/kg(i. p.)の実施例92、又は5mg/kg(i. p.)のクロルジアゼポキシドのいずれかで処置した動物よりも有意に低かった[ANOVA, $F(4, 43) = 6.94$, $p = 0.0002$]。

40

【表 1 3】

表13. ラットの社会的相互作用試験における、立ち上がり、矩形横断、及び毛づくろいの発現回数に対する、ビヒクル、クロルジアゼポキシド、及び実施例92の単回注射の効果。

薬物処置(i.p.)	立ち上がり	矩形横断	毛づくろいの発現
ビヒクル、1mg/kg	33±4	393±26	5.1±1.1
クロルジアゼポキシド、5mg/kg	30±2	287±28	7.3±1.3
実施例92、10mg/kg	47±8 ^a	298±40	6.1±0.5
実施例92、30mg/kg	45±5 ^b	368±36	6.2±0.7
実施例92、100mg/kg	31±4	195±19 ^c	6.8±1.3

10

【1 1 7 5】

全ての値は、平均±S. E. M. を表している。

【1 1 7 6】

^a クロルジアゼポキシドよりも有意に大きい ($p < 0.05$ 、ANOVAおよびStudent-Newman-Keuls検定)。

【1 1 7 7】

^b ビヒクル、およびクロルジアゼポキシドよりも有意に大きい ($p < 0.05$ 、ANOVAおよびStudent-Newman-Keuls検定)。

20

【1 1 7 8】

^c 10mg/kgおよび30mg/kgの実施例92 ($P < 0.01$)、ビヒクル ($P < 0.01$)、およびクロルジアゼポキシド ($P < 0.05$) よりも有意に小さい (ANOVAおよびStudent-Newman-Keuls検定)。

【1 1 7 9】

10mg/kgおよび30mg/kg (i. p.) の用量で、実施例92は、ビヒクルで処置した動物に比べて、雄性ラットの社会的相互作用時間を有意に増大させた。また、抗不安薬 (5mg/kg (i. p.) クロルジアゼポキシド) は、ビヒクルで処置した動物に比べて、社会的相互作用時間を有意に増大させた。30mg/kg用量の実施例92によって生じた応答は、陽性対照であるクロルジアゼポキシドの応答と同等であった。30mg/kg用量の実施例92は、ビヒクルで処置した動物およびクロルジアゼポキシドで処置した動物に比べて、立ち上がりを有意に増大させた。社会的相互作用試験において、アンフェタミンおよびカフェインのような精神刺激薬は、社会的相互作用および自発運動を増大させるが、抗不安薬は、社会的相互作用の時間を延長させることが以前に示されている (File, 1985; FileおよびHyde, 1979; GlyおよびGardner, 1985)。社会的相互作用の増加に呼応して、実施例92は立ち上がり行動を増加させた。しかし、これは、水平方向の自発運動又は毛づくろいの発現を増加させなかった。さらに、実施例92は、常同行動を惹起することもなかったし、攻撃的な行動を引き起こすこともなかった。実際、矩形横断によって測定した自発運動は、ビヒクルで処置した動物に比べて、実施例92の100mg/kg (i. p.) の用量では有意に低下した。この自発運動の低下は、運動失調又は鎮静を伴わないようであった。従って、実施例92は、運動刺激を通じて社会的相互作用に対して非特異的な効果を生じているのではないものと思われた。この主張を証明するため、別の研究 (報告されていない) では、社会的相互作用試験において、実施例92の効果をケージの親しい仲間に対して与えたが、この社会的相互作用試験の変法では、相互作用の有意な増大は観察されなかった。この試験では、新しいパートナーから生じる不安が除去されるので、自発運動と正常な行動のみが観察される。結論として、本研究の結果は、10および30mg/kgの用量で実施例92を腹腔内投与することによって、水平方向の自発運動又は毛づくろい時間を増加させずに、社会的相互作用の時間が有意に増加することを示している。さらに、30mg/kgの実施例92によってもたらされた効果は、活性な対照である5mg/kgのクロル

30

40

50

ジアゼポキシドについて観察された効果と同等であった。100 mg/kg の用量の実施例 92 では、社会的相互作用の増加は観察されなかった。しかしながら、横切った矩形の数の減少が観察された。要約すると、実施例 92 は、社会的相互作用試験における抗不安薬の特性を有している。

【1180】

C. ラット社会的相互作用試験における社会的相互作用の持続時間に対する実施例 34、ビヒクル、およびクロルジアゼポキシドの単回経口投与の効果

社会的相互作用の持続時間に対する有意な治療効果が存在した (ANOVA、 $F(5, 40) = 11.8$ 、 $p < 0.001$)。続くポストホック解析によって、0.03、0.1、0.3、および 1 mg/kg の実施例 34 の単回経口投与は何れも、ビヒクル処理した動物に比べて、クロルジアゼポキシドと同様 (Student-Newman-Keuls の値は 57.1)、社会的相互作用を有意に増加させる (それぞれ、Student-Newman-Keuls 検定の値は 8.0、10.6、4.3、および 13.2) ことが示された (表 6a)。クロルジアゼポキシドによってもたらされる社会的相互作用の持続時間は、0.03、0.1、0.3、および 1 mg/kg の実施例 34 を経口投与した場合の持続時間に比べて有意に長かった (それぞれ、Student-Newman-Keuls の値は、19.6、18.6、26.2、および 17.6)。様々な用量の実施例 34 の間には、社会的相互作用の持続時間に有意な差は存在しなかった (表 6a)。

【1181】

表 6a 見知らぬ仲間を入れ、慣れた環境内に置いたケージ内での社会的相互作用の時間に対するビヒクル、クロルジアゼポキシド、および実施例 34 の単回経口投与の効果

【表 6a】

薬物処置(p.o.)	社会的相互作用(秒)
ビヒクル, 1 ml/kg	27 ± 1.4 ^A
クロルジアゼポキシド, 5 mg/kg	122 ± 18 ^S
実施例 34, 0.03 mg/kg	62 ± 11 [*]
実施例 34, 0.1 mg/kg	66 ± 7 [*]
実施例 34, 0.3 mg/kg	53 ± 6 [*]
実施例 34, 1 mg/kg	69 ± 6 [#]

動物には単回経口投与の適宜な処置を与え、全ての実験は、最後の注射から一時間後に実施した。

【1182】

^A 各値は、社会的相互作用の平均秒 ± S. E. M. を表している。各処理群につき、合計 6 - 8 匹の動物を検査した。

【1183】

* ビヒクルに比べて有意に長い、 $p < 0.05$ 、ANOVA および Student-Newman-Keuls 検定。

【1184】

ビヒクルに比べて有意に長い、 $p < 0.01$ 、ANOVA および Student-Newman-Keuls 検定。

【1185】

\$ 他の全ての処理群に比べて有意に長い、 $p < 0.01$ 、ANOVA および Student-Newman-Keuls 検定。

【1186】

D. 社会的相互作用試験における立ち上がり行動、自発運動、および毛づくろいに対す

る実施例34、ビヒクル、およびクロルジアゼポキシドの単回経口投与の効果

統計解析によって、立ち上がり行動に対して処理が有意な効果を有することが示された (ANOVA, $F(5, 40) = 3.5$, $p = 0.01$; 表14)。ポストホック解析によって、 0.3 mg/kg の実施例34を与えた後の立ち上がりの回数は、 0.1 および 1 mg/kg の実施例34を経口で与えた後の立ち上がりの回数より有意に少ないことが明らかとなった (Student-Newman-Keulsの値は、それぞれ、 8.8 および 9.4)。

【1187】

統計解析によって、横切った矩形の数に対して処理が有意な効果を有することが示された ($F(5, 40) = 2.9$, $p = 0.03$)。ポストホック解析によって、 0.3 mg/kg の実施例34を単回経口投与すると、ビヒクル処理動物に比べて、横切った区画の数に対して有意に大きな効果をもたらした (Student-Newman-Keulsの値は、 10.4)。

【1188】

統計解析によって、毛づくろい行動に対して処理が有意な効果を有することが示された ($F(5, 40) = 4.3$, $p = 0.004$)。ポストホック解析によって、 0.03 mg/kg 群では、 0.1 、 0.3 、又は 1 mg/kg の実施例34を経口で処理した動物に比べて、毛づくろいの発現回数が有意に少ないことが示された (Student-Newman-Keulsの値は、それぞれ 11 、 8 、および 9.7 (表14))。さらに、ビヒクルで処理した動物に比べて、 0.1 mg/kg の実施例34を経口処理した動物では、毛づくろいの発現回数が有意に増大していた (表14)。

【1189】

表14 見知らぬ仲間を入れ、慣れた環境内に置いたケージ内での社会的相互作用試験における立ち上がりの回数、毛づくろいの発現数、および横切った矩形の数に対するビヒクル、クロルジアゼポキシド、および実施例34の単回経口投与の効果

【表14】

表14

薬物処理(経口)	立ち上がり	横切った区画	毛づくろいの発生
ビヒクル, 1 ml/kg	34 ± 3	250 ± 31	4.6 ± 0.7
クロルジアゼポキシド, 5 mg/kg	35 ± 2	265 ± 30	5.3 ± 0.7
実施例34, 0.03 mg/kg	$27 \pm 3^*$	312 ± 23	$4.0 \pm 0.4^*$
実施例34, 0.1 mg/kg	40 ± 5	295 ± 40	$7.6 \pm 0.5^*$
実施例34, 0.3 mg/kg	27 ± 2^5	363 ± 17	7.2 ± 1.1
実施例34, 1 mg/kg	40 ± 1	$343 \pm 15^*$	7.3 ± 0.8

【1190】

動物には単回経口投与の適宜な処置を与え、全ての実験は、最後の注射から一時間後に実施した。全ての値は、平均 $\pm$ S. E. M. を表している。各処理群につき、合計6-8匹の動物を検査した。

【1191】

* 0.1 mg/kg の実施例34に比べて有意に少ない、 $p < 0.05$ 、ANOVAおよびStudent-Newman-Keuls検定。

【1192】

\$ 0.1 および 1 mg/kg の実施例 34 に比べて有意に少ない、 $p < 0.05$ 、ANOVA および Student-Newman-Keuls 検定。

【1193】

@ ビヒクルに比べて有意に多い、 $p < 0.05$ 、ANOVA および Student-Newman-Keuls 検定。

【1194】

& 0.1、0.3、および 1 mg/kg の実施例 34 に比べて有意に少ない、 $p < 0.05$ 、ANOVA および Student-Newman-Keuls 検定。

【1195】

+ ビヒクルに比べて有意に多い、 $p < 0.05$ 、ANOVA および Student-Newman-Keuls 検定。

【1196】

本研究の主たる発見の一つは、0.03、0.1、0.3、又は 1 mg/kg の実施例 34 を単回経口投与することによって、ビヒクルで処理した動物に比べ、なじみのない雄の Sprague-Dawley ラットのペアで社会的相互作用の持続時間が有意に増加する（2-2.6 倍）ということであった。さらに、様々な量の実施例 34 の間では、社会的相互作用の増加の程度に有意な差は存在しなかった、すなわち、用量応答関連は存在しなかった。これまでに報告されているように、5 mg/kg のクロルジアゼポキシドの単回経口投与によって、ビヒクル処理動物に比べて、社会的相互作用の持続時間が有意に増加した。

【1197】

立ち上がり行動は、何れの用量の実施例 34 によっても、又はクロルジアゼポキシドによっても、ビヒクル処理動物に比べて有意に変化しなかったが、実施例 34 の用量の間では差が存在した。1 mg/kg の実施例 34 を単回経口投与すると、ビヒクル処理動物に比べて、横切った矩形の数は有意に増大したが、これ以外の用量の 34 とビヒクルとの間には、有意な差は存在しなかった。このように、全体的には、実施例 34 は自発運動を有意に変化させず、実施例 34 による自発運動の亢進又は刺激は生じないことを示唆している。

【1198】

単回経口投与後の毛づくろい行動は、ビヒクルを与えた動物に比べて、0.1、0.3、および 1 mg/kg の実施例 34 を与えた後には増加する傾向があったが、統計的に有意であったのは 0.1 mg/kg の用量のみであった。さらに、毛づくろいの発現回数は、0.03 mg/kg の実施例 34 を単回経口投与した後には、0.1、0.3、および 1 mg/kg の実施例 34 に比べて有意に少なかった。

【1199】

結論として、上記の結果は、0.03、0.1、0.3、又は 1 mg/kg の実施例 34 の単回経口投与が、社会的相互作用試験において、雄の Sprague-Dawley ラットに抗不安作用を与えることを示唆している。

【1200】

III クローニングされた受容体への化合物の結合特性

A. 材料と方法

以下に記載したプロトコルを用いて、クローニングされた一以上の受容体又は組織由来の天然トランスポーターに対する本発明の化合物の結合特性を調べた。

【1201】

細胞培養

37℃で、5% CO₂ 下、補充物 (supplements) を加えた D-MEM (10% のウシ胎児血清、4 mM グルタミン、100 ユニット/ml のペニシリン、100 µg/ml のストレプトマイシンを加えたダルベッコ変法イーグル培地) 中、150 mm プレート上で COS-7 細胞を増殖させた。COS-7 細胞の原プレートをトリプシン処理し、3-4 日ごとに、1:6 に分割した。37℃で、5% CO₂ 下、ハanks 塩と補充

10

20

30

40

50

物とともに（10%のウシ胎児血清、4mM グルタミン、100ユニット/mlのペニシリン、100μg/mlのストレプトマイシンを加えたダルベッコ変法イーグル培地）補充物を加えたD-MEM（基礎培地）中、150mmプレート上で、ヒト胎児腎293細胞を増殖させた。293細胞の原プレートをトリプシン処理し、3-4日ごとに、1:6に分割した。37℃で、5%CO₂下、補充物を加えたD-MEM（10%のウシ胎児血清、4mM グルタミン、100ユニット/mlのペニシリン、100μg/mlのストレプトマイシンを加えたダルベッコ変法イーグル培地）中、150mmプレート上で、マウス繊維芽LM（tk-）細胞を増殖させた。LM（tk-）細胞の原プレートをトリプシン処理し、3-4日ごとに、1:10に分割した。37℃で、5%CO₂下、HAMのF12培地（10%のウシ胎児血清、4mM グルタミン、100ユニット/mlのペニシリン、100μg/mlのストレプトマイシンを加えたHAMのF12培地）中、150mmプレート上で、チャイニーズハムスター卵巣（CHO）細胞を増殖させた。CHO細胞の原プレートをトリプシン処理し、3-4日ごとに、1:8に分割した。LM（tk-）細胞には、ヒトGAL1又はGAL3受容体を安定にトランスフェクトした。CHO細胞には、ヒトGAL2受容体を安定にトランスフェクトした。

10

【1202】

安定トランスフェクション

リン酸カルシウムトランスフェクション法（Cullen, 1987）によって、G-418耐性遺伝子とともにヒトおよびラットのGAL1、並びにヒトおよびラットのGAL3受容体のcDNAをマウス繊維芽LM（tk-）細胞株の中にトランスフェクトした。G418を用いて、安定にトランスフェクトされた細胞を選択した。ヒトおよびラットGAL2受容体を同様にCHO細胞中にトランスフェクトした。

20

【1203】

膜の採取

膜は、安定にトランスフェクトされたLM（tk-）細胞から採取した。氷冷したリン酸緩衝食塩水（138mM NaCl、8.1mM Na₂HPO₄、2.5mM KCl、1.2mM KH₂PO₄、0.9mM CaCl₂、0.5mM MgCl₂、pH7.4）中で、接着細胞を二度洗浄し、氷冷した音波処理緩衝液（20mM Tris-HCl、5mM EDTA、pH7.7）中で、音波処理により溶解した。低速度の遠心（200×g、5分、4℃）により大きな粒子と破砕片を除去した。遠心（32,000×g、18分、4℃）により上清画分から膜を採集し、氷冷した低調緩衝液で洗浄し、遠心（32,000×g、18分、4℃）により再度採集した。音波処理によって、少量の氷冷した結合緩衝液（5つの全プレートに対して約1ml:10mM NaCl、20mM HEPES、0.22mM KH₂PO₄、1.26mM CaCl₂、0.81mM MgSO₄、pH7.4）の中に最終膜ペレットを再懸濁した。ウシ血清アルブミンとし、Bio-Rad試薬を用いて、Bradford法（Bradford, 1976）によってタンパク質濃度を測定した。膜を最長1時間氷上に保持し、そのまま使用するか、又は液体窒素中に瞬間凍結して保存した。同様に、CHO細胞から膜を調製した。

30

【1204】

発明の背景に記載されているように、GAL3受容体サブタイプに対するガラニンの効果を遮断する化合物は、うつ病および不安症の治療に使用できる可能性がある。今日、本分野では、神経シグナルを媒介する生体アミン伝達物質分子が公知であり、例えば、セロトニン（5HT）、ノルエピネフリン（NE）、およびドーパミン（DA）が含まれる。伝達物質分子の薬理学的特性の決定とあいまって、これらの伝達物質分子の機序に関する最近の分子的研究の進歩により、治療的介入の標的となる候補を数多く同定することが可能となった。5HT、NE、およびDATransporter系の阻害剤、および酵素モノアミンオキシダーゼの阻害剤は広く研究され、生体アミン神経伝達物質の作用を増大させることが知られている。その結果得られた臨床的に有効な抗うつ薬は、今日、TCA、SSRI、およびMAOIとして知られている（Tatsumi et al., 1997; Iversen, 2000）。

40

50

【1205】

ガラニンの場合、本発明に示した証拠は、GAL3受容体に結合して拮抗する、GPCRを標的とした分子は、うつ病および／又は不安障害の治療に使用できる可能性を示唆する。別のアプローチとして、本明細書に記載されているような、5HT₄受容体アンタゴニスト特性も有しているGAL3受容体のアンタゴニスト (Kennett et al., 1997) を投与してもよいかもしれない。さらに別のアプローチとして、5HT_{1A}受容体結合特性も有している本明細書に記載されているようなGAL3アンタゴニスト (Razani et al., 1997) を投与してもよいかもしれない。しかしながら、何れの場合にも、GAL3アンタゴニストは、ヒトGAL1受容体、並びに5HT、NE、およびDATransporterに対する活性を有するべきでない。さらに、GAL3アンタゴニストは、脳内に存在するモノアミンオキシダーゼA (MAO_A) 又はモノアミンオキシダーゼB (MAO_B) (すなわち、中枢神経性MAO) の酵素活性を阻害すべきでない。このような化合物の設計は、組換えGAL3、GAL1、5HT₄、および5HT_{1A}受容体、並びに天然の5HT、NE、およびDATransporterへの結合親和性を測定することによって最適化することができる。このような化合物の設計は、中枢神経性MAO_Aおよび中枢神経性MAO_Bとの相互作用を測定することによってさらに最適化することができる。

10

【1206】

さらに、副作用が生じる可能性があるために、GAL3アンタゴニストは、以下の受容体、ヒトGAL2受容体、ヒトH₁ヒスタミン受容体、ヒトα_{1A}アドレナリン作動性受容体、ヒトα_{1B}アドレナリン作動性受容体、ヒトα_{1D}アドレナリン作動性受容体、ヒトα_{2A}アドレナリン作動性受容体、ヒトα_{2B}アドレナリン作動性受容体、およびヒトα_{2C}アドレナリン作動性受容体、ヒトドーパミンD₁、D₂、D₃、D₄、およびD₅、並びにヒト5HT_{1B}、ヒト5HT_{1D}、ヒト5HT_{1E}、ヒト5HT_{1F}、ヒト5HT_{2A}、ラット5HT_{2C}、ヒト5HT₆、およびヒト5HT₇受容体に結合しないことが最適であろう。

20

【1207】

放射性リガンド結合アッセイおよび酵素アッセイ

受容体のcDNAを取得する方法、異種系で前記受容体を発現する方法、および結合親和性を測定するアッセイを実施する方法は、以下に記載されている。

30

【1208】

ガラニン受容体: 公表された以下の方法、すなわちヒトGAL3 (PCT国際公開WO 98/15570)、ヒトGAL1 (PCT国際公開WO 95/2260)、ヒトGAL2 (PCT国際公開WO 97/26853) に従って、結合アッセイを行った。

【1209】

ヒト5HT_{1B}、5HT_{1D}、5HT_{1E}、5HT_{1F}、および5HT₇受容体: これらの各5HT受容体サブタイプをコードする遺伝子を安定にトランスフェクトしたLM (tk-) クローン細胞株の細胞可溶化液を上記のように調製した。10mM MgCl₂、0.2mM EDTA、10mM パージリン、および0.1%アスコルビン酸塩を含有する50mM Tris-HCl緩衝液 (37℃でpH7.4) の中に細胞膜を懸濁した。5nM [³H]-セロトニンの存在下、37℃で30分間インキュベートすることによって、平衡競合結合アッセイにおいて化合物の親和性を測定した。非特異的結合は、10μMのセロトニンの存在下で測定した。細胞採取器を用い、GF/Bフィルターを通過させる過程によって、結合した放射性リガンドを分離した。

40

【1210】

ヒト5HT_{2A}受容体: ヒトの脳皮質cDNAライブラリーからヒト5HT_{2A}受容体のコード配列を取得し、pCEXV-3真核発現ベクターのクロニング部位にクロニングした。DEAE-デキストラン法によって、この構築物をCOS-7細胞中にトランスフェクトした (Cullen, 1987)。72時間後に細胞を採取し、5mM Tris-HCl、5mM EDTA、pH7.5の中で音波処理して溶解させた。細胞可

50

溶化液を4℃で5分間、1000rpmでの遠心に供し、上清を4℃で20分間、30,000×gでの遠心に供した。10mM MgSO₄、0.5mM EDTA、および0.1%アスコルビン酸を含有する50mM Tris-HCl緩衝液（室温でpH7.7）の中にペレットを懸濁させた。5HT_{2A}受容体への化合物の親和性は、[³H]ーケタンセリン（1nM）を用いた平衡競合結合アッセイで測定した。非特異的結合は、10μMのミアンセリンを加えて確定した。細胞採取器を用い、GF/Bフィルターを通過させる過程によって、結合した放射性リガンドを分離した。

【1211】

ヒト5HT_{1A}受容体： 真核発現ベクターpCEXV-3の中に、5HT_{1A}受容体のオープンリーディングフレームおよび可変非コード5'および3'領域に対応するcDNAをクローニングした。DEAE-デキストラン法によって、これらの構築物をCOS-7細胞中に一過性にトランスフェクトし（Cullen, 1987）、72時間後に採取した。放射性リガンドとして³H-8-OH-DPATを使用し、10μMのミアンセリンを加えて非特異的結合を測定したことを除いて、放射性リガンド結合アッセイは、5HT_{2A}受容体に関して上述したように行った。

【1212】

他の5-HT受容体： 他のセロトニン受容体結合アッセイは、公開されている方法、すなわち、ラット5HT_{2C}受容体（Julius et al., 1988）；および5-HT₆（Monsma, et al., 1993）に従って行った。5-HT₄受容体を用いた結合アッセイは、米国特許第5,766,879号（その開示内容全体を参考文献として本出願に援用する）に記載されている手順に従って行った。

【1213】

他の受容体： ヒトD₁、D₂、D₄、およびラットD₃受容体を発現している細胞膜は、BioSignal, Inc.（Montreal, Canada）から購入した。ヒスタミンH₁受容体；ドーパミン受容体、並びにα_{1A}、α_{1B}、およびα₂アドレナリン作動性受容体を用いた結合アッセイは、米国特許第5,780,485号（その開示内容全体を参考文献として本出願に援用する）に記載されている手順に従って行うことができる。ドーパミンD₅受容体を用いた結合アッセイは、米国特許第5,882,855号（その開示内容全体を参考文献として本出願に援用する）に記載されている手順に従って行うことができる。ヒトα_{1D}アドレナリン作動性受容体に対する結合アッセイは、米国特許第6,156,518号（その開示内容全体を参考文献として本出願に援用する）に記載されている手順に従って行うことができる。

【1214】

天然のトランスポーターへの結合親和性を測定する方法は、以下の文献、すなわち5HTトランスポーターとNEトランスポーター（Owens et al., 1997）、DATトランスポーター（Javitch et al., 1984）に記載されている。

【1215】

モノアミンオキシダーゼ酵素（例えば、中枢神経性MAO_AおよびMAO_B）に対する活性を測定する方法は、「Otuska and Kobayashi, 1964」に記載されており、以下の修正を施して、NovaScreen（Hanover, MD）によって行った。

【1216】

中枢神経性モノアミンオキシダーゼA酵素アッセイ： 酵素源としてラットの脳を使用した。50μM EDTAと10μMジチオスレイトールを含有する50mM KPO₄（25℃でpH7.2）中で、参照化合物（RO 41-1049）、被検化合物（実施例92）、およびサブタイプ選択的ブロッカー（100nM デプレニル）とともに、前記酵素源を37℃で60分間ブレインキュベートした。次いで、基質（[¹⁴C]セロトニン、45-60Ci/mmol）を加え、30分間インキュベートした。0.5mLの1-2M クエン酸を添加して反応を停止させた。被検化合物と中枢神経性MAO_Aとのあらゆる相互作用を確認するために、キシレン/酢酸エチル蛍光体の中に放射性産物を抽

10

20

30

40

50

出し、シンチレーション分光測定により対照値と比較した。

【1217】

中枢神経性モノアミノキシダーゼB酵素アッセイ： 酵素源としてラットの脳を使用した。参照化合物がRO 166491であり、サブタイプ選択的ブロッカーが100nMのクロルジリンであること以外は、中枢神経性MAO_Aに対して、上述したようにアッセイを行った。同様に、基質（[¹⁴C] フェニルエチルアミン、0.056Ci/mmole）を加え、10分間インキュベートした。

【1218】

物質

細胞培地と補充物は、Specialty Media (Lavallette, NJ) から入手した。細胞培養プレート（150mmおよび96ウェルマイクロタイター）は、Corning (Corning, NY) から入手した。ポリプロピレン96ウェルマイクロタイタープレートは、Costar (Cambridge, MA) から入手した。ウシ血清アルブミン（超無脂肪、A-7511）は、Sigma (St. Louis, MO) から入手した。全ての放射性リガンドは、New England Nuclear (Boston, MA) から入手した。市販のペプチドおよびペプチド類縁体は、Bachem California (Torrance, CA) 又はPeninsula (Belmont, CA) の何れかから入手した。他の物質は全て試薬等級であった。

【1219】

データ解析

GraphPAD Prismパッケージ（San Diego, CA）で使用可能な非線形回帰と統計手法を用いて、結合データを解析した。酵素アッセイのデータは、参照化合物のデータの標準曲線から導出した。

【1220】

本出願の表1-4、表7、および表9に記された結合データから、特許請求の範囲に記載されている本発明の化合物の選択性比率を算出した。より具体的には、（a）ある受容体又はトランスポーターへの前記化合物の結合親和性（K_i値）を（b）ヒトGAL3受容体への前記化合物の結合親和性（K_i値）で除することにより、これらの比率を算出した。以下の表8と表10に記されたデータは、上述の方法を用いて算出した。

【1221】

例えば、本出願の請求項110に記載されている10倍のGAL3/GAL1選択性比率は、実施例34に特有のものである。この結合比率は、（a）GAL1受容体への実施例34の結合についての912というK_i値（表1参照）を（b）ヒトGAL3受容体への実施例34の結合についての23というK_i値で除することによって（これにより、39という結果が得られる）算出されたものであった。従って、実施例34のGAL3/GAL1結合比率は、10倍を超えることが明らかとなった。

【1222】

B. 結果

特許請求の範囲の本発明に記載された化合物は、一群のクローニングされた受容体と天然のトランスポーターを用いてアッセイした。好ましい化合物は、選択的GAL3アンタゴニストであることが明らかとなった。幾つかの化合物の結合親和性と選択性比率が、表7-10に示されている。

【表 7】

表7:ヒトGAL3受容体へのアンタゴニストの結合親和性(Ki)とセロトニン受容体及び幾つかのトランスポーターへのアンタゴニストの結合親和性(Ki)の比較

実施例	hGAL3	h5HT _{1A}	h5HT _{1B}	h5HT _{1D}	h5HT _{1E}	h5HT _{1F}	h5HT _{2A}	h5HT _{2C}	h5HT ₄	h5HT ₆	h5HT ₇	r5HT ₇	rNE	rDA
	Ki (nM)	Ki (nM)	Ki (nM)	Ki (nM)	Ki (nM)	Ki (nM)	Ki (nM)	Ki (nM)	Ki (nM)	Ki (nM)	Ki (nM)	Ki (nM)	Ki (nM)	Ki (nM)
11	91	4682	101	102	9174	1780	6708	802	1308	800	1012	1595	*	5430
15	73	5098	487	1272	11038	4192	11270	572	2301	1457	2527	1737	*	24500
17	87	3477	407	1032	33523	10271	7157	562	2606	711	1797	719	18325	27200
22	28	9714	1981	1852	13230	5773	20689	1717	2457	2264	2672	8483	13085	7480
34	23	*	1059	2976	28282	4803	*	2076	20762	38921	4439	37462	*	3900
49	211	29187	8447	16872	23886	8894	*	6687	13230	13	12268	40666	37585	2010
60	86	33666	5461	9198	1180	2124	26118	1781	1180	47536	3235	25274	46108	14500
77	79	5472	365	716	5888	3237	2242	456	1324	503	1547	821	28083	2790
92	38	*	11323	32139	18934	5290	*	ND	72	*	ND	45111	33879	17800
94	49	*	3349	10764	25227	5683	*	4099	4120	3647	8018	12961	4876	2200
95	29	28288	5226	16018	27211	4446	*	3471	3031	21507	11638	*	6101	12000
97	51	*	5057	14235	22692	4157	*	1950	2550	29131	11283	36308	4412	8440
98	38	24576	2419	9118	16240	3359	*	2260	1210	14018	8464	36329	5496	7430

* = >50000
ND=測定せず

10

20

30

40

【表 8】

表8:ヒトGAL3受容体について求めたアンタゴニストの選択性比率とセロトニン受容体および幾つかのトランスポーターについて求めたアンタゴニストの選択性比率の比較

実施例	hGAL3	h5HT _{1A}	h5HT _{1B}	h5HT _{1C}	h5HT _{1D}	h5HT _{1E}	h5HT _{1F}	h5HT _{1G}	h5HT _{2A}	r5HT _{2C}	h5HT ₄	h5HT ₆	h5HT ₇	r5HT _{Uptk}	rNE _{Uptk}	rDA _{Uptk}
11	1	>30	1	1	>100	>100	20	>30	>30	9	14	9	11	18	>100	>30
15	1	>30	7	17	>100	>100	>30	>100	>100	8	>30	20	>30	24	>100	>100
17	1	>30	5	12	>100	>100	>100	>100	>30	6	30	8	21	8	>100	>100
22	1	>100	>30	>30	>100	>100	>100	>100	>100	>30	>30	>30	>30	>100	>100	>100
34	1	>100	>30	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>30	>100	>100	>100	>100	>100	>100
49	1	>100	>30	>30	>100	>100	>30	>100	>100	>30	>30	0	>30	>100	>100	10
60	1	>100	>30	>100	14	>30	25	>100	>100	21	14	>100	>30	>100	>100	>100
77	1	>30	5	9	>30	>100	>100	>30	28	6	17	6	20	10	>100	>30
92	1	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	ND	2	>100	ND	>100	>100	>100
94	1	>100	>30	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>30	>30	>30	>100	>100	>30	>130
95	1	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
97	1	>100	>30	>100	>100	>100	>30	>100	>100	>30	>30	>100	>100	>100	>30	>100
98	1	>100	>30	>100	>100	>100	>30	>100	>100	>30	>30	>100	>100	>100	>100	>100

ND=測定せず

10

20

30

40

【表 9】

表9:ヒトGAL3受容体へのアンタゴニストの結合親和性(Ki)と α -アドレナリン作動性、ドーパミン、及びヒスタミン受容体へのアンタゴニストの結合親和性(Ki)の比較

実施例	hGAL3	h α_{1A}	h α_{1B}	h α_{1D}	h α_{2A}	h α_{2B}	h α_{2C}	hD ₁	hD ₂	rD ₃	hD ₄	hD ₅	hH ₁
	Ki (nM)	Ki (nM)	Ki (nM)	Ki (nM)	Ki (nM)	Ki (nM)	Ki (nM)	Ki (nM)	Ki (nM)	Ki (nM)	Ki (nM)	Ki (nM)	Ki (nM)
11	91	926	1436	264	1819	10235	3004	79	782	2139	4828	64	ND
15	73	3392	853	480	14413	24515	8202	344	2184	8809	13151	78	ND
17	87	996	1167	221	3523	38732	10269	516	1808	2477	22227	89	ND
22	28	1278	1582	368	906	5757	2737	128	1501	5664	11621	63	ND
34	23	3756	15004	1240	3679	15488	8832	290	2500	9922	18716	111	ND
49	211	6646	18852	678	4731	25374	9244	3781	5940	13964	45824	328	ND
60	86	13604	40615	4231	10838	*	7200	600	26815	15295	48756	538	39909
77	79	834	452	217	315	7783	634	60	910	2716	504	122	ND
92	38	ND	*	17175	21943	*	*	*	41369	48180	41369	29290	39909
94	49	12715	31135	4027	12718	45378	47863	2145	6249	423	*	727	ND
95	29	13137	32494	3468	30072	*	48552	4394	9716	466	*	2590	ND
97	51	16921	45845	6454	13569	*	*	25115	*	9716	*	10069	ND
98	38	14500	31693	1891	23236	*	*	2524	3788	592	*	1199	ND

* = >50000
ND=測定せず

10

20

30

40

【表 10】

表10:ヒトGAL3受容体について求めたアンタゴニストの選択性比率と
α-アドレナリン作動性、ドーパミン、及びヒスタミン受容体について求めたアンタゴニストの選択性比率の比較

実施例	hGAL3	hα _{1A}	hα _{1B}	hα _{1D}	hα _{2A}	hα _{2B}	hα _{2C}	hD ₁	hD ₂	rD ₃	hD ₄	hD ₅	hH ₁
11	1	10	16	3	20	>100	>30	0.9	9	24	>30	0.7	ND
15	1	46	12	7	>100	>100	>100	5	30	>100	>30	1	ND
17	1	11	13	3	>30	>100	>100	6	21	28	>100	1	ND
22	1	>30	>30	13	>30	>100	>100	5	>30	>100	>100	2	ND
34	1	>100	>100	>30	>100	>100	>100	13	>100	>100	>100	5	ND
49	1	>30	>30	3	22	>100	>30	18	28	>30	>100	2	ND
60	1	>100	>100	>30	>100	>100	>30	7	>100	>100	>100	6	>100
77	1	11	6	3	4	>30	8	0.8	11	>30	6	2	ND
92	1	ND	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
94	1	>100	>100	>30	>100	>100	>100	>30	>100	9	>100	15	ND
95	1	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	16	>100	>30	ND
97	1	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	ND
98	1	>100	>100	>30	>100	>100	>100	>30	>100	16	>100	>30	ND

ND=測定せず

【1223】

実施例92の活性は、上述した方法を用いて、中枢神経性MAO_Aと中枢神経性MAO_Bについて求めた。パーセント阻害として表した結果が、表11に示されている。

10

20

30

40

50

【表 1 1】

表11:

中枢神経性モノアミノキシダーゼ酵素アッセイでの実施例92のパーセント阻害

標的	種	%阻害
モノアミノキシダーゼA (中枢神経性)	ラット	10
モノアミノキシダーゼB (中枢神経性)	ラット	1

10

【1 2 2 4】

I V. GAL 3 受容体の分布測定

A. 物質と方法

抗 GAL 3 抗血清の調製

ウサギの免疫化と世話は、マサチューセッツ州ホプキントンの BioSource International が行った。免疫前の採血の後、一対のニュージーランドシロウサギに、各 GAL 受容体につき一つのペプチドを注射した。ペプチド配列は、配列の特異性と免疫原性に基づいて選択した。ウサギの抗 GAL 3 抗血清は、アミノ酸 357-370 (Genbank 受託番号 AF073798) に対応する C 末端エピトープに対して産生させた。架橋剤により、担体である KLH (keyhole limpet hemocyanin) に前記ペプチドをコンジュゲートさせ、ウサギに皮下注射した。抗 GAL 3 抗血清を得るには、オボアルブミンに引き続き、三番目に破傷風トキシソイド (TTX) にコンジュゲートした前記 GAL 3 ペプチドを連続注射しなければならなかった。全ての注射は、フロイントアジュバント系を用いて行った。一度免疫反応性が確立されれば (下記参照)、その抗原性ペプチドをチオール結合したアガロースベースのカラムに通過させることによって、前記抗血清をアフィニティー精製した。カラムを洗浄し、低 pH のグリシン緩衝液を用いて抗血清を溶出させた。精製された物質を透析し、280 nm の光学密度を測定し、精製した抗血清を凍結した。

20

【1 2 2 5】

抗 GAL 3 抗血清の性質決定

組換え GAL 1、GAL 2、GAL 3 受容体をトランスフェクトした細胞

GAL 3 抗血清がインビトロで GAL 3 受容体タンパク質のみを認識できるかどうかを調べるために、ポリ-L-リシンでコートしたプラスチックチャンバースライド (Nalge Nunc International, Naperville, IL) 上に COS-7 細胞を増殖させ、Borowsky ら (1999) による以前の記載に従って、組換えラット GAL 受容体 (それぞれ、Genbank 受託番号 U30290、AF010318、AF073798) をトランスフェクトするか、発現ベクターのみ (偽トランスフェクト細胞の場合) をトランスフェクトした。受容体の発現は、放射性リガンドの結合によって確認した。簡潔に述べると、結合緩衝液 (50 mM Tris, pH 7.5, 5 mM MgCl₂, 1 mM EDTA, 0.1% ウシ血清アルブミン、および 0.1% バシトラシン) 中で、スライドの一部を三回洗浄し、ブタ¹²⁵I-ガラニン (625, 000 dpm) を含有し、10 μM のブタのガラニンを加えた又は加えない 500 μL の結合緩衝液中でインキュベートした。室温で 1 時間インキュベートした後、結合緩衝液を吸引し、氷冷した 50 mM Tris, pH 7.5 の中でスライドを三回濯いだ。1 mL の 0.1 N NaOH と 0.05% のデオキシコール酸ナトリウム中に細胞を 30 分間可溶化した後、¹²⁵I のガンマ線を計測するために試験管に移した。抗体活性を調べるために、リン酸緩衝生理食塩水 (PBS) (Sigma, St. Louis, MO) で残りのスライドを洗浄して培地を取り除き、4% のパラホルムアルデヒド (PFA) (Sigma, St. Louis, MO) で固定した後、0.2% の Triton X-100 /

30

40

50

PBSを用いて透過処理を施し、一次抗体の非特異的結合を最小限に抑えるために、3%の通常のヤギ血清中で30分間インキュベートした。抗GAL3抗血清(1:1000希釈)とともに、細胞を4℃で一晩インキュベートした。前記細胞をPBSで三回濯ぎ、ヤギ抗ウサギIgG(1:200希釈)(Santa Cruz Biotechnology、Santa Cruz、CA)とともに、25℃で30分間インキュベートして、濯ぎ、Sternbergerら(1982)のペルオキシダーゼ-抗ペルオキシダーゼ(PAP)反応を用いて加工した。抗体の特異性に対する対照実験は、(1)それぞれの抗原性ペプチド(20 µg/mL)を予め吸収させた一次抗血清中での細胞のインキュベーション、(2)一次抗血清を加えずにインキュベーション、又は(3)一次抗血清を通常のヤギ血清に置き換えてインキュベーションであった。

10

【1226】

ウェスタンブロッティング

以前の記載(Borowsky et al., 1999)に従って、ラットの組換え受容体GAL1、GAL2、およびGAL3を一過性にトランスフェクトしたCOS-7細胞から膜を調製した。氷冷した音波処理緩衝液(20 mM Tris-HCl、pH 7.5、5 mM EDTA)中での音波処理により、トランスフェクトされた細胞を溶解させた。細胞可溶化液を、4℃で10分間、200 gの遠心にかけた。次いで、4℃で18分間、32,000 gの遠心により上清を分画した。50 mM Tris、pH 7.5、5 mM MgCl₂、1 mM EDTAの中に、得られた膜のペレットを懸濁した。2 × Laemmli 緩衝液(Bio-Rad、Hercules、CA)中にタンパク質サンプル(1-10 µg)を可溶化し、10%ポリアクリルアミドゲル中でのSDS-PAGEにより分画した。HarlowとLane(1999)が以前記載したとおりに、氷冷した25 mM Tris、pH 8、192 mM グリシン、20%メタノール中でイムノブロット分析を行うために、ポリビニリジンジフルオリド膜にタンパク質を転写した。TTBS(0.1% Tween-20, 500 mM NaCl, 20 mM Tris, pH 7.5)中の5%無脂肪ドライミルクからなるブロッキング緩衝液中、25℃で1時間ブロットをインキュベートした後、受容体特異的なポリクローナル抗体(ブロッキング緩衝液中に1:1000希釈)(GAL2の場合0.25 mg/mL、GAL3の場合1.5 mg/mL)とともに、25℃で16時間インキュベートした。プロトコールに従い、ウェスタンブロッティング用のPhototope-HRP Detection Kit(New England Biolab、Beverly、MA)を用いて、免疫反応性のあるバンドを検出した。簡潔に記載すると、西洋ワサビペルオキシダーゼをコンジュゲートしたヤギ抗ウサギIgGとともに前記ブロットをインキュベートした後、過酸化水素を加えたLumiGLOの混合物で展開し、KodakのBiomax-MLフィルム(Kodak、Rochester、NY)上での化学発光により記録した。

20

30

【1227】

免疫組織化学

ケタミン20 mg/kg(RBI、Natick、MA)とキシラジン0.2 mg/kg(Bayer、Shawnee Mission、KS)の腹腔内注射により雄のSprague-Dawleyラット(200-250 g; Charles Rivers、Rochester、NY)に麻酔をかけた後、200 mLのPBS、pH 7.4を心臓から灌流し、続いてPBS中の4%PFAを200 mL灌流した。脳と脊髄を取り出し、ブロッキングし、4℃で4時間、同じ固定液中で後固定した後、ドライアイス上で凍結させる前に、4℃で48時間、PBS中の30%スクロース中において凍結保護した。凍結マイクロトームを用いて、脳の冠状切片と脊髄の横断切片を30 µmに切断した。直ちに組織切片をPBS中に浸漬させ、使用するまで4℃で保存した。NEN Life Science Products TSA(Tyramide Signal Amplification) Indirect Kitに概説されたプロトコールに従って、浮遊状態で切片を処理した。簡潔に記載すると、0.2% Triton X-100(Sigma、St. Louis、MO) / PBS中で組織切片を透過処理し、1%の過酸化

40

50

水素 (Sigma, St. Louis, MO) / PBS 中でインキュベートして内在性のペルオキシダーゼ活性を除去した後、TNB 緩衝液 (0.1 M Tris-HCl, pH 7.5, 0.15 M NaCl, および 0.5% ブロッキング試薬) 中でブロッキングを行った。抗 GAL 2 又は抗 GAL 3 抗血清 (1:100) の何れかの中で、24 時間 4℃ で切片をインキュベートした。一次抗血清とともにインキュベートし、TNB 緩衝液 (0.1 M Tris-HCl, pH 7.4, 0.15 M NaCl, 0.05% Tween 20) 中で組織切片を洗浄した後、西洋ワサビペルオキシダーゼ (HRP) をコンジュゲートしたヤギ抗ウサギ免疫グロブリン (1:200) (Sternberger Monoclonals Inc., Lutherville, MD) とともに 25℃ で 30 分間インキュベートした。TNB 緩衝液中で組織切片を濯ぎ、ビオチン化したチラミドを含有する溶液中でインキュベートしてシグナルを増幅した後、TNB 緩衝液中で濯ぎ、streptavidin にコンジュゲートした HRP とともに、25℃ で 30 分間インキュベートした。0.1 mM Tris, pH 7.4 中の 3,3'-ジアミノベンジジン (DAB) (0.05%) 中で前記切片をインキュベートし、使用直前に、0.006% になるように過酸化水素を加えることによって、免疫ペルオキシダーゼ反応を行った。水の中で反応を停止させ、封入剤 (40% エタノール:ゼラチン) を加えた顕微鏡スライドの上に前記切片を載せ、クレジルバイオレットで対比染色した後、光学顕微鏡用のカバーガラスをかけた。

【1228】

ラットの脳切片に対する最適な GAL 3 抗体濃度 (1:200) は、予備の滴定実験で決定した。組織切片の実験対照は、(1) 通常のウサギ血清中でのインキュベーションか、又は (2) 一次抗血清の除去であった。

【1229】

分析

Zeiss の Axioscope を用いて、COS-7 細胞と組織切片を調べた。抗 GAL 3 抗血清を用いて合計 6 匹の雄ラットを調べた。トランスフェクトされた細胞および脳領域中の GAL 3-LI は、光学顕微鏡により、各細胞とそれらの突起の中に又は組織の神経網の中に茶色の沈殿物として現れる免疫反応性の存在に基づいて同定した。神経解剖学的な境界の記載は、Paxinos と Watson (1998) のマップに基づいている。

【1230】

B. 結果

GAL 3 抗血清の性質決定

組換え GAL 1、GAL 2、および GAL 3 受容体をトランスフェクトした細胞

抗 GAL 3 抗血清がインビトロで GAL 3 受容体タンパク質のみを認識できることは、ラット GAL 1、GAL 2、および GAL 3 の組換え受容体タンパク質を一過性にトランスフェクトし、又はベクターのみを偽トランスフェクトした COS-7 細胞に対して免疫細胞化学を行うことによって確かめた。偽トランスフェクト細胞を除く全てのトランスフェクタントに、特異的なブタ¹²⁵I ガラニンの結合が検出された。特定の組換え受容体に対して生成された抗血清とともにインキュベートした COS-7 細胞中にのみ免疫反応が検出された。具体的には、GAL 1 又は GAL 2 をトランスフェクトした細胞では、抗 GAL 3 抗血清 (1:1000) を用いると免疫反応は全く検出されなかった。さらに、偽トランスフェクトした細胞では、目に見える免疫反応は検出されなかった。抗原性ペプチド (20 µg/ml) を予め吸収させた一次抗血清の中で、又は一次抗血清を加えずに、又は一次抗血清を正常なヤギ血清に置き換えて細胞をインキュベートしても、免疫反応は生じなかった。

【1231】

これらのデータを総合すると、抗 GAL 3 抗血清は、その抗血清を与えた受容体を認識し、他の公知の GAL 受容体とは交叉反応を示さないことを示している。

【1232】

ウェスタンブロット

抗GAL3抗血清の特異性を測定するために、組換えラットGAL2若しくはGAL3受容体又は発現ベクターのみの何れかをCOS-7細胞に一過性にトランスフェクトした後、イムノブロッティングによる評価を行うために膜を単離した(図5参照)。ラットGAL3をトランスフェクトした細胞のみから膜中に抗GAL3抗血清標識されたタンパク質が得られ、約56kDaの見かけの分子量(アミノ酸から得られる40.4kDaの値より若干大きい)を有する主バンドが明瞭であった(図5)。ちなみに、ラットの脳から精製された天然のGAL受容体に対して、SDS-PAGEにより決定された見かけの分子量は56kDa(Servin et al., 1987)又は54kDa(Chen et al., 1992)、Rinm5F細胞から精製された天然のGAL受容体に対して決定された見かけの分子量は54kDaである(Amiranoff et al., 1989)。これらの値は、ラットGAL1の38.9kDaという値(Parker et al., 1995)を含むアミノ酸から求められたあらゆる既知のGAL受容体サブタイプの値より全て大きい。ラットGAL3には複数のN末端グリコシル化部位が含まれていることに鑑みれば(Smith et al., 1998)、ラットGAL3に対して観察された見かけの分子量の増加は、グリコシル化などの翻訳後プロセッシングを反映している可能性が極めて高い。さらに、主バンドに比して大きな分子量を有する種と小さな分子量を有する種が、対応する抗血清によって標識された(図5)。偽トランスフェクトした細胞中には存在しなかったのも、おそらくこれらは、C末端断片のタンパク質凝集物から構成される受容体関連種であろう。

【1233】

CNS中でのGAL3-LIの免疫組織化学的分布

脳の多くの領域、特に新皮質、中隔、海馬、扁桃体、および脳幹に、GAL3様免疫反応性(GAL3-LI)が観察された(表12参照)。脳と脊髄全体にわたって、GAL3-LIは神経の形状と関連していることが明らかとなったが、幾つかの脳の領域には神経網の染色が観察された。幾つかのCNSの領域(具体的には、側坐核、背側縫線、腹側被蓋野)では、ほとんど専らGAL3-LIが発現されていた。繊維束の染色は観察されなかった。

【1234】

(1)一次抗血清の省略又は(2)通常のウサギ血清とのインキュベーションによって、組織切片中での抗GAL-3抗血清の特異性を確認した。何れの条件でも特異的な染色は観察されなかった。抗原性ペプチド(10 μ g/ml)をGAL3一次抗血清に予め吸収させると、組織切片の染色が減少したが、トランスフェクト細胞の場合のように組織切片の染色は完全にはブロックされなかった。これには、位置決定のアプローチが異なることが関連している可能性が最も高い。一過性にトランスフェクトしたCOS-7細胞では、GAL3受容体タンパク質の発現は比較的多いので、増幅しない間接的な免疫細胞化学を使用した。これに対して、GAL3受容体タンパク質の発現は、組織切片中では比較的少ないと考えられるために、TSA(増幅)技術を利用した。TSA技術での増幅(1000倍)のために、吸収されなかった少量の抗血清さえもシグナルを与えたのかもしれない。

【1235】

ラットCNAでのGAL3-LIの分布

大脳皮質

GAL3-LIは大脳皮質中に広く分布しており、分布のパターンは吻側から尾側に広がっていた。前帯状皮質の数多く細胞体中には、弱いし中程度のGAL3-LIが見られた。

【1236】

中隔領域

外側、中間、および内側中隔核全体を通じて、広範囲にわたる濃く染色された繊維のネットワークが見られた。外側中隔の背側部分には、中度のGAL3様免疫反応性を示す細

胞体が僅かに含まれていた。

【1237】

大脳基底核

側坐核の中心部には、中度のGAL3様免疫反応性を示す細胞体と繊維が数多く存在していた。大脳基底核中の視床下核、中継核の細胞体には、弱いGAL3-LIが含まれていた。

【1238】

扁桃体および扁桃体延長部

総じて、扁桃体全体を通じ、GAL3-LIは弱かった。幾つかの核で、散在した細胞体と繊維が弱い染色を示した。中心扁桃核の中に、中度に染色された散在性の細胞を有する極めて細いGAL3様免疫反応性の繊維が検出された。

10

【1239】

中脳 (Midbrain/Mesencephalon)

背側縫線内に標識細胞が検出され、これらの細胞からの突起が縫線の正中線方向に収束しているのが見られた。中度の免疫反応性を示す散在性細胞が、腹側被蓋野の中に明瞭に認められた。

【1240】

脳幹

青斑核中の細胞体の中に、強度の染色が観察された。

【1241】

20

受容体サブタイプ選択的なポリクローナル抗体とチラミドシグナル増幅 (TSA) 免疫組織化学を用いたCNS中のラットGAL3タンパク質の分布が表12に示されている。これらは、顕微鏡レベルで各細胞内に観察された色素原 (3, 3'-ジアミノベンジジン) の相対強度に基づいて、ラットGAL3受容体タンパク質の分布を定性的に評価したものであった。

【1242】

この研究では、合計4匹のラットの脳を分析した。表12に示されているように、ラットの脳の様々な領域で得られたシグナルの強度には、弱 (+)、又は中 (++)、又は強 (+++) の等級を付与した。

【表 1 2】

表12

領域	細胞	繊維	考えられる治療用途
終脳			
前頭皮質	++		不安症／うつ病
帯状皮質	++		不安症／うつ病
大脳基底核			
側坐核	++	—	精神分裂病の陽性症状の治療 薬物中毒の治療 本領域は向精神薬に極めて感受性が高い。 不安症／うつ病
中隔領域			
外側中隔核、背側	+	++	
外側中隔核、腹側	+	++	
中間中隔核	—	++	
内側中隔核		++	
扁桃体及び扁桃体延長部			不安症、パニック発作、うつ病の治療。 防御、接触、生殖、及び学習などの統合行動の障害の治療。
中心核	++	++	恐怖と不安症
中脳			
背側縫線	++	—	うつ病／無痛覚
腹側被蓋野	++	—	うつ病
脳幹／橋／延髄			
青斑核	+++	—	ノルアドレナリン作動性伝達の調節。 うつ病の治療。

【1 2 4 3】

一過性にトランスフェクトしたCOS-7細胞中の組換えGAL受容体とウェスタンブロット分析を用いてGAL3抗血清の性質決定を行い、GAL3抗血清がインビトロで同族受容体のみを認識する特異性を確認した。ラットCNS中でのGAL3受容体タンパク質の解剖学的分布は、チラミドシグナル増幅を介して感受性と比検出能を増強するための改良免疫組織化学技術を用いて測定した(Toda et al. 1999)。

【1 2 4 4】

GAL3-LIの発現は主として神経の外形の中に見出され、幾つかの領域では神経網の標識を検出することが可能であったことを本結果は示している。総じて、GAL3-LIの分布は、ガラニン-LI、ガラニン結合部位、およびGAL3 mRNAに関して報告されているラット脳内の分布とよく一致している(最近の総説として、Branchek et al., 2000)。全体的には、GAL3-LIは、脳全体に広く分布していた。ガラニン結合部位の分布と一致して、脳の腹側領域にはGAL3-LIが観察された。

【1 2 4 5】

背側縫線と青斑核にGAL3タンパク質が分布していることは、これら両領域に対する

ガラニンの阻害的基調を弱めることによって、ガラニン受容体アンタゴニストをうつ病の治療に適用できる可能性があることを示唆している。

【1246】

うつ病では、中枢のセロトニン（5-HT）神経伝達が減少することが示唆されている。GAL3アンタゴニストは、おそらく、背側縫線神経細胞の細胞体上に存在するGAL3受容体を介して縫線の神経細胞の発火頻度を増加させるように作用して、終脳と間脳における5-HT放出を増加させることができるものと思われる。GAL3アンタゴニストの作用部位となり得るその他の部位は、ガラニンが有していると思われる5-HT_{1A}受容体の伝達を負に制御する能力を遮断するために、辺縁前脳中に存在する後シナプス性GAL3受容体が考えられる（Misane et al., 1998）。 10

【1247】

背側縫線細胞とは異なり、青斑核の細胞は、正常条件下でガラニンを豊富に発現しており、ノルアドレナリン作動性細胞体の樹状部および細胞体部からガラニンが放出されている可能性が指摘されている（総説として、Hokfelt et al., 1998）。青斑核の上向性求心投射は脳内全体に広がっている。ノルアドレナリン作動系の変化は、うつ病に関連した行動および症状に関わっていると仮定されている（総説として、Weiss et al., 1998）。腹側被蓋野（VTA）は、ガラニンとノルアドレナリンが共存していることが報告されている青斑核から投射を受けている。ある種の病的状態（例えば、ストレス誘発性のうつ病）では、VTA中のノルアドレナリン作動性終末から放出されたガラニンが、前脳領域（特に、側坐核と前前頭皮質）におけるドーパミンの放出の減少をもたらす領域中のドーパミン作動性神経細胞を阻害すると提案されている。かかるドーパミン放出の減少は、運動活動の減少と性快感消失症を引き起こす。GAL3は、これらの領域の全てに見出されており、うつ病治療における治療上の標的の候補となっている。青斑核のレベルであれ（LC細胞の活性を減少させる細胞体樹状突起のGAL3受容体）、あるいはVTA自体においてであれ（VTA中のNE/GAL終末に対して前シナプス性に、又は放出されたガラニンによりVTA-DA細胞の過分極を抑えるためのVTA-DA神経細胞上に存在するGAL3受容体を介して）、VTAにおけるガラニンの放出を効果的に減少させる薬物は抗うつ効果を与えるであろう。 20

【参考文献】

【1248】

30

参考文献

American Psychiatric Association (1994) Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition. American Psychiatric Association, Washington, DC.

Amiranoff, B., et al., (1989) Galanin receptor in the rat pancreatic beta cell line Rin m 5F. Molecular characterization by chemical cross-linking. *J. Biol. Chem.*, 264(34): 20714-20717.

10

Asymmetric Synthesis (1983) Vol: 2-5, Academic Press, Editor Morrison, J.

Bakker, R.A., et al., (2000) Constitutive activity of the histamine H1 receptor reveals inverse agonism of histamine H1 receptor antagonists. *Eur. J. Pharmacol.*, 387: R5-R7.

20

Borowsky, B., et al., (1999) Cloning and characterization of the human galanin GALR2 receptor. *Peptides*, 19: 1771-1781.

30

Bradford, M.M. (1976) A rapid and sensitive method for the quantitation of microgram quantities of protein utilizing the principle of the protein-dye binding. *Anal. Biochem.*, 72: 248-254.

Branchek, T.A., et al., (2000) Galanin receptor subtypes. *Trends in Pharm. Sci.*, 21: 109-116.

40

Bryant, W.M.III, et al., (1993) *Synthetic Communications*,

23: 1617-1625.

Chen, Y., et al., (1992) Solubilization and molecular characterization of active galanin receptors from rat brain. *Biochemistry*, 31(8): 2415-2422.

Coppola, G.M. (1987) *Journal of Heterocyclic Chemistry*, 24: 1249.

10

Cullen, B. (1987) Use of eukaryotic expression technology in the functional analysis of cloned genes. *Methods Enzymol.*, 152: 685-704.

deLigt, R.A., et al., (2000) Inverse agonism at G protein-coupled receptors: (patho)physiological relevance and implications for drug discovery. *Br. J. Pharmacol.*, 130(1): 1-12.

20

De Weille, J.R., et al., (1989) Galanin inhibits dopamine secretion and activates a potassium channel in pheochromocytoma cells. *Brain Res.*, 485: 199-203.

Detke, M.J., et al., (1995) Active behaviors in the rat forced swim test differentially produced by serotonergic and noradrenergic antidepressants. *Psychopharmacology*, 121: 66-72.

30

Ennis, M. D. and Ghazal, N. B., (1992) The synthesis of (+) and (-)-flesinoxan: Application of enzymatic resolution methodology. *Tetrahedron Lett.*, 33: 6287-6290.

40

File, S.E. (1985) Animal models for predicting clinical efficacy of anxiolytic drugs: social behaviour. *Neuropsychobiology*, 13: 55-62.

File, S.E. and Pellow, S. (1984) The anxiogenic action of FG 7142 in the social interaction test is reversed by chlordiazepoxide and Ro-15-1788 but not by CGS 8216. *Archs. Int. Pharmacodyn. Ther.*, 271: 198-205.

10

File, S.E. and Pellow, S. (1983) The anxiogenic action of a convulsant benzodiazepine: reversal by chlordiazepoxide. *Brain Res.*, 278: 370-372.

File, S.E., et al., (1982) The anxiogenic action of benzodiazepine-like antagonists. *Neuropharmacology*, 21: 1033-1037.

20

File, S.E. (1980) The use of social interaction as a method for detecting anxiolytic activity of chlordiazepoxide-like drugs. *J. Neurosci. Methods*, 2: 219-238.

File, S.E. and Hyde, J.R.G. (1979) A test of anxiety that distinguishes between the actions of benzodiazepines and those of other minor tranquilisers and of stimulants. *Pharmacol. Behav. Biochem.*, 11: 65-69.

30

File, S.E. and Hyde, J.R.G. (1978) Can social interaction be used to measure anxiety? *Br. J. Pharmacol.*, 62: 19-24.

40

Garden, S.J., et al., (1998). *Synthetic Communications*, 28: 1679-1689.

Glover, V. (1998) Function of endogenous monoamine oxidase inhibitors (tribulin). *J. Neural. Transm. Suppl.*, 52: 307-13.

Gopalan, C., et al., (1993) Neurochemical evidence that the inhibitory effect of galanin on tuberoinfundibular dopamine neurons is activity dependent. *Neuroendocrinology*, 58: 287-293.

Green, T.W. and Wuts, P.G.M. (1991) *Protection groups in Organic Synthesis*, second Edition John Wiley & Sons, New York.

Guy, A.P. and Gardner, C.R. (1985) Pharmacological characterisation of a modified social interaction model of anxiety. *Neuropsychobiology*, 13: 194-200.

Harlow, E. and Lane, D. (1999) *Immunoblotting*. In: Barker, P. editor. *Using Antibodies: A Laboratory Manual*. New York: Cold Spring Harbor Laboratory Press. p 267-309.

Herrick-Davis, K., et al., (2000) Inverse agonist activity of atypical antipsychotic drugs at human 5-Hydroxytryptamine_{2C} receptors. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 295(1): 226-32.

Hess, B.A. Jr. and Corbino, S. (1971) *Journal of Heterocyclic Chemistry*, 8: 161.

Hökfelt, T., et al., (1998) Galanin in Ascending Systems. *Annals of the N.Y. Acad. Sci.*, Ed. T. Hökfelt, Tamas Bartfai and J. Crawley p. 252-263.

Iversen, L. (2000) Neurotransmitter transporters: fruitful targets for CNS drug discovery. *Mol. Psychiatry*, 5(4): 357-62.

10

Jansson, A., et al., (1989) Centrally administered galanin reduces dopamine utilization in the median eminence and increases dopamine utilization in the medial neostriatum of the male rat. *Acta Physiol. Scand.*, 135: 199-200.

Javitch, J.A., et al., (1984) ³H-Mazindol binding associated with neuronal dopamine and norepinephrine uptake sites. *Molecular Pharmacology*, 26: 35-44.

20

Jaques, J., et al., (1981) *Enantiomer, Racemates and Resolutions*. John Wiley & Sons.

Julius, D., et al., (1988) Molecular characterization of a functional cDNA encoding the serotonin 1c receptor. *Science*, 241: 558-564.

30

Kenakin, T. (1996) The classification of seven transmembrane receptors in recombinant expression systems. *Pharmacol. Rev.*, 48(3): 413-63.

Kennett, G.A., et al., (1997) Anxiolytic-like actions of the selective 5-HT₄ receptor antagonist SB-20470-A and SB-20766-A in rats. *Neuropharmacology*, 36(4-5): 707-712.

40

Kirby, L.G. and Lucki, I. (1997) Interaction between the forced swimming test and fluoxetine treatment on extracellular 5-hydroxytryptamine and 5-hydroxyindoleacetic acid in the rat. *Stress*, 2(4): 251-263.

Leonard BE. (1996) New approaches to the treatment of depression. *J Clin Psychiatry*. 57(4): 26-33.

10

Lightowler, S., et al., (1994) Anxiolytic-like effect of paroxetine in a rat social interaction test. *Pharmacol. Behav. Biochem.*, 49: 281-285.

Lucki, I. (1997) The forced swimming test as a model for core and component behavioral effects of antidepressant drugs. *Behav. Pharmacol.*, 8: 523-528.

20

Lutz, M. and Kenakin, T. (1999) *Quantitative Molecular Pharmacology and Informatics in Drug Discovery*, John Wiley & Sons, LTD, West Sussex, England. p. 153.

Misane, I., et al., (1998) Modulation of a 5-HT_{1A} receptor-mediated behavioral response by the neuropeptide galanin. *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 863: 442-444.

30

Monsma, F.J. Jr., et al., (1993) Cloning and expression of a novel serotonin receptor with high affinity for tricyclic psychotropic drugs. *Mol. Pharmacol.*, 43: 320-327.

40

Nógrádi, M. (1987) *Stereoselective Synthesis*, VCH, Editor Ebel, H.

Nordstrom, O., et al., (1987) Evidence for an inhibitory effect of the peptide galanin on dopamine release from the rat median eminence. *Neurosci. Lett.*, 73: 21-26.

Owens, M.J. (1997) Neurotransmitter receptor and transporter binding profile of antidepressants and their metabolites. *J. Pharm. Exp. Ther.*, 283: 1305-1322.

10

Otsuka, S. and Kobayashi, Y. (1964) A radioisotopic assay for monoamine oxidase determinations in human plasma. *Biochem. Pharmacol.*, 13: 995-1006.

20

Page, M.E., et al., (1999) Serotonergic mediation of the effects of fluoxetine, but not desipramine, in the rat forced swim test. *Psychopharmacology*, 147: 162-167.

Parker, E.M., et al., (1995) Cloning and characterization of the rat GALR1 galanin receptor from Rin14B insulinoma cells. *Mol. Brain Res.*, 34: 179-189.

30

Paxinos, G. and Watson, C. (1986) *The Rat Brain in Stereotaxic Coordinates*. San Diego: Academic Press, Inc.

Porsolt, R.D. (1981) Behavioral despair. In Enna, SJ (ed) *Antidepressants: neurochemical, behavioral and clinical perspectives*. Raven Press, New York, pp. 121-139.

40

Porsolt, R.D., et al., (1978) Behavioral despair in rats: a new model sensitive to antidepressant treatments. *Eur. J. Pharmacol.*, 47: 379-391.

Porsolt, R.D., et al., (1977) Depression: a new animal model sensitive to antidepressant treatments. *Nature*, 266: 730-732.

10

Razani, H., et al., (1997) 5-HT_{1A} receptor activation: short-term effects on the mRNA expression of the 5-HT_{1A} receptor and galanin in the raphe nuclei. *Neuroreport*, 8(16): 3565-3570

Renner, J.P. and Lucki, I. (1998) Antidepressant behavioral effects by dual inhibition of monoamine reuptake in the rat forced swim test. *Psychopharmacology*, 136: 190-197.

20

Rodgers, R.J., et al., (1997) Animal models of anxiety: an ethological perspective. *Braz. J. Med. Biol. Res.*, 30: 289-304.

30

Servin, A.L., et al., (1987) Identification and molecular characterization of galanin receptor sites in rat brain. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 144(1): 298-306.

Seutin, V., et al., (1989) Galanin decreases the activity of locus coeruleus neurons in vitro. *Euro. J. Pharmacol.* 164: 373-376.

40

Smith, K.E., et al., (1998) Cloned human and rat galanin GALR3 receptors Pharmacology and activation of G-protein

inwardly rectifying K⁺ channels. *J. Biol. Chem.*,
273(36): 23321-223326.

Sternberger, L.A. (1982) Neurotypy: regional
individuality in rat brain detected by
immunocytochemistry with monoclonal antibodies. *Proc.*
Natl. Acad. Sci. USA, 79: 1326-1330.

10

Tatsumi, M., et al., (1997) Pharmacological profile of
antidepressants and related compounds at human monoamine
transporters. *Eur. J. Pharmacol.*, 340(2-3): 249-258.

20

Toda, Y., et al., (1999) Application of tyramide signal
amplification system to immunohistochemistry: a potent
method to localize antigens that are not detectable by
ordinary method. *Pathol. Int.*, 49(5): 479-483.

Treit, D. (1985) Animal models for the study of anti-
anxiety agents: a review. *Neurosci. Biobehav. Rev.*, 9:
203-222.

30

Weiss, J.M., et al., (1998) *Annals of the N.Y. Acad.*
Sci., (Ed. T. Hökfelt, Tamas Bartfai and J. Crawley) p.
364-382.

Xu, Z., et al., (1998) Galanin-5-hydroxytryptamine
interactions: Electrophysiological, immunohistochemical
and in situ hybridization studies on rat dorsal raphe
neurons with a note on galanin R1 and R2 receptors.

40

Neuroscience, 87: 79-94.

【図面の簡単な説明】

【1249】

【図1】ラット強制水泳試験結果(不動：正常ラット) ビヒクル(V)および試験化合物(F1
0=フルオキセチンは10mg/kg ip; C1、C3、C10またはC30=実施例92は1、3、10または30 mg

50

/kg ip)を正常ラットに腹腔内投与にて注射した(各処理条件についてn=5)。1時間後、ラットに5分の強制水泳試験を行った。不動の呈示を頂点とする5秒間の回数を求め、平均値 $\pm$ S.E.Mとしてプロットした。フルオキシセチン10mg/kg、または実施例92を3および10mg/kg注射したラットでは、ビヒクルを注射した対照に比べて不動の有意な低下が認められた($p<0.01$ 、ANOVA and Student-Nerman Keuls)。

【図2】ラット強制水泳試験結果(よじ登り：正常ラット) ビヒクル(V)および試験化合物(F10=フルオキシセチンは10mg/kg ip; C1、C3、C10またはC30=実施例92は1、3、10または30 mg/kg ip)を正常ラットに腹腔内投与にて注射した(各処理条件についてn=5)。1時間後、ラットに5分の強制水泳試験を行った。よじ登りの呈示を頂点とする5秒間の回数を求め、平均値 $\pm$ S.E.Mとしてプロットした。実施例92を10mg/kg注射したラットでは、ビヒクルを注射した対照に比べてよじ登りの有意な増加が認められたが($p<0.01$ 、ANOVA and Student-Nerman Keuls)、実施例92を30mg/kgを腹腔内投与したラットではそれは認められなかった。

10

【図3】ラット強制水泳試験結果(水泳：正常ラット) ビヒクル(V)および試験化合物(F10=フルオキシセチンは10mg/kg ip; C1、C3、C10またはC30=実施例92は1、3、10または30 mg/kg ip)を正常ラットに腹腔内投与にて注射した(各処理条件についてn=5)。1時間後、ラットに5分の強制水泳試験を行った。水泳の呈示を頂点とする5秒間の回数を求め、平均値 $\pm$ S.E.Mとしてプロットした。フルオキシセチン10mg/kg、または実施例92を30mg/kg注射したラットでは、ビヒクルを注射した対照に比べて水泳の有意な増加が認められた($p<0.01$ 、ANOVA and Student-Nerman Keuls)。

20

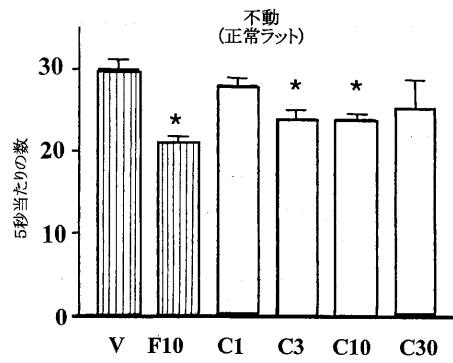
【図4】社会的相互作用試験結果(社会的相互作用：不慣れなラット) ビヒクル(V)および試験化合物(CLD5=クロルジアゼポキシドは5mg/kg ip; C10、C30またはC100=実施例92は10、30または100mg/kg ip)を正常ラットに腹腔内投与にて注射した(各処理条件についてn=5)。1時間後、不慣れなラットに15分の社会的相互作用試験を行った。各処理条件について、社会的相互作用に費やした時間量を求め、平均値 $\pm$ S.E.Mとしてプロットした。クロルジアゼポキシド5mg/kg、または実施例92を10mg/kg($p<0.05$)ならびに30mg/kg($p<0.01$)注射したラットでは社会的相互作用の有意な上昇が認められた。実施例92の用量を100mg/kgまで高めると5mg/kgのクロルジアゼピンまたは30mg/kgの実施例92腹腔内注射の後に測定したものより有意に低かった($p<0.01$)。有意性はどの場合についてもANOVA and Student-Nerman Keulsにより求めた。

30

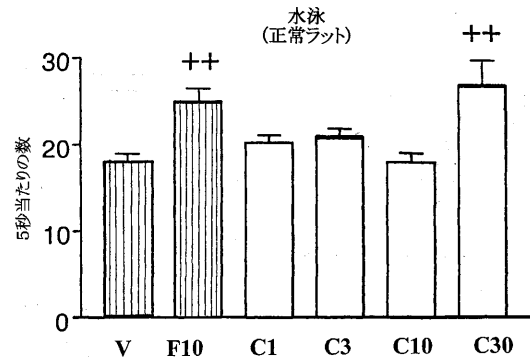
【図5】ウエスタンブロットの結果 抗-GAL3抗血清の特異性を確立するため、ラット組換えGAL3で一次トランスフェクトしたCOS-7細胞(Borowsky et al., 1999)から調製した膜(レーン2)またはモックトランスフェクトしたもの(ベクターのみ)(レーン3)を SDS-PAGEゲルに適用し、GAL3受容体ポリクローナル抗体を用いてブロットした。レーン1は分子量マーカーに相当する。抗GAL3抗血清はラットGAL3トランスフェクト細胞からのみの膜のタンパク質を標識し(レーン2)、主要なバンドは見かけの分子量約56kDa(アミノ酸から導き出された40.4kDaより若干大きい)を有することが明らかであった。ラットGAL3で認められた明らかに高い分子量はグリコシル化などの翻訳後プロセッシングを反映したものである可能性が極めて高く、ラット GAL3は複数のN末端グリコシル化部位を含むことに着目される(Smith et al., 1998)。主要なバンドに対し、それより分子量の大きいものと小さいもののさらなる種がGAL3抗血清によって標識された。それらはモックトランスフェクト細胞には存在しないことから、C断片のタンパク質凝集塊と解釈される。

40

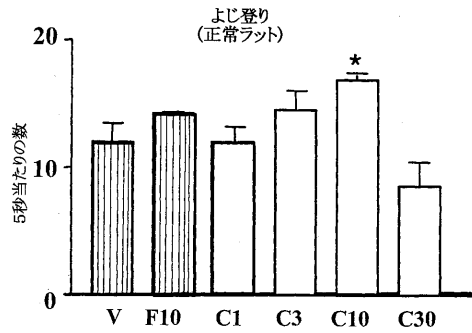
【図 1】



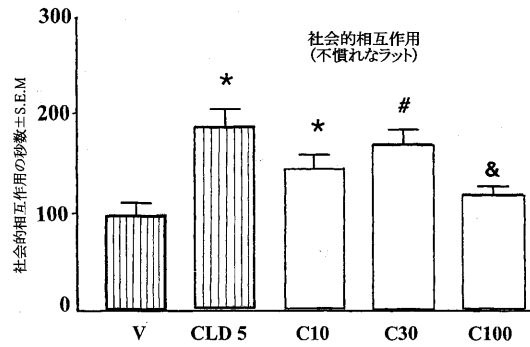
【図 3】



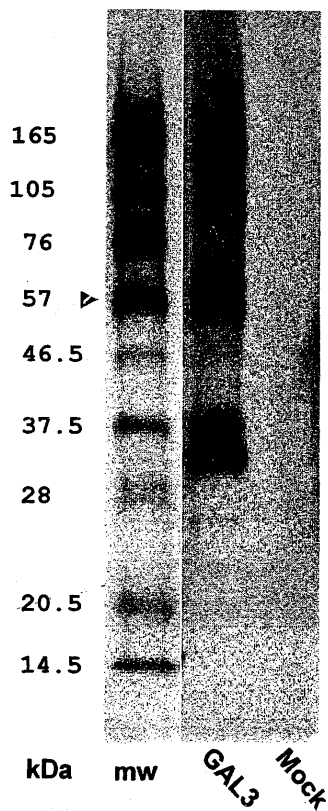
【図 2】



【図 4】



【図 5】



フロントページの続き

- (51)Int.Cl. F I
- | | | | | | |
|----------------|----------------|------------------|----------------|----------------|--------------|
| A 6 1 K | 31/4439 | (2006.01) | A 6 1 K | 31/4439 | |
| A 6 1 K | 31/4709 | (2006.01) | A 6 1 K | 31/4709 | |
| A 6 1 P | 25/22 | (2006.01) | A 6 1 P | 25/22 | |
| A 6 1 P | 25/24 | (2006.01) | A 6 1 P | 25/24 | |
| A 6 1 P | 43/00 | (2006.01) | A 6 1 P | 43/00 | 1 1 1 |
- (74)代理人 100109830
弁理士 福原 淑弘
- (74)代理人 100095441
弁理士 白根 俊郎
- (74)代理人 100084618
弁理士 村松 貞男
- (74)代理人 100100952
弁理士 風間 鉄也
- (74)代理人 100103034
弁理士 野河 信久
- (74)代理人 100092196
弁理士 橋本 良郎
- (72)発明者 ブラックバーン、トーマス・ピー
アメリカ合衆国、ニュージャージー州 07030、ホボケン、フォーティーンズ・ストリート
1、アパートメント 412
- (72)発明者 コンケル、マイケル
アメリカ合衆国、ニュージャージー州 07026、ガーフィールド、マッカーサー・アベニュー
69
- (72)発明者 ボテジュ、ラクマル・ダブリュ
アメリカ合衆国、ニュージャージー州 07009、セダー、グリッシング・コート 39
- (72)発明者 タリスマン、イアン・ジェイミー
アメリカ合衆国、ニューヨーク州 10024、ニューヨーク、ウェスト・エイティセブンス・
ストリート 326、アパートメント 1エフ
- (72)発明者 ウェッツェル、ジョン・エム
アメリカ合衆国、ニュージャージー州 07410、フェアローン、モルロット・アベニュー 2
3-17
- (72)発明者 パッキアラジャン、マシバナン
アメリカ合衆国、ニュージャージー州 07663、サドル・ブルック、マディソン・アベニュー
275、アパートメント・ナンバー 2
- (72)発明者 チェン、ハイディ
アメリカ合衆国、ニュージャージー州 07481、ウィコッフ、ニュートン・ロード 376
- (72)発明者 ジメネス、エルモ
アメリカ合衆国、ニュージャージー州 07601、ハッケンサック、クラレドン・プレイス 8
0、アパートメント 10-エー
- (72)発明者 ラグ、バラット
アメリカ合衆国、ニュージャージー州 08502、ベレ・ミード、プリムローズ・コート 71
2
- (72)発明者 リム、キタエ
アメリカ合衆国、ニューヨーク州 10014、ニューヨーク、キング・ストリート 24、アパ
ートメント ナンバー 7
- (72)発明者 ノブル、スチュワート

アメリカ合衆国、イリノイ州 60090、ウィーリング、ナンバー 407、オーク・クリーク
・ドライブ 275

審査官 鳥居 福代

(56)参考文献 特開昭50-140441 (JP, A)

欧州特許出願公開第00629615 (EP, A1)

国際公開第99/062531 (WO, A1)

特表2000-500127 (JP, A)

特表平11-507330 (JP, A)

国際公開第00/029371 (WO, A1)

国際公開第00/073283 (WO, A1)

特開平11-071380 (JP, A)

SINGH, G.S. et al., Synthesis and anticonvulsant and anti inflammatory activities of new 3-aryl/alkylimino-1-methylindol-2-ones, Archives of Pharmacal Research, 1992年, Vol.15, No.3, p.272-274

MOVIRIN, M. et al., Biologically active N-Mannich bases of isatin-3-(phenyl)imines, Pharmazie, 1979年, Vol.34, No.9, p.535-536

SEN, G.A. et al., Synthesis of indole derivatives as potential biodynamic agents: Part II: 1,5-Disubstituted 3-(5-aryl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-iminoindolin-2-ones as possible antibacterial and CNS active agents, Current Science, 1982年, Vol.51, No.23, p.1100-1103

STOLLE, R. et al., N-Substituted oxindoles and isatins, Chemical Abstracts, 1931年, Vol.25, 293-294

BAIOCCCHI, L. et al., Synthesis and antimicrobial activity of some new indolo[2,1-b]quinazolin-6(12H)ones, Farmaco, 1993年, Vol.48, No.4, p.487-501

JAIN, R. et al., Reaction of Schiff's bases with mercapto acids. Synthesis of spiro[2H-1,3-benzothiazine-2,3'-(3H)indole]-2',4(1'H,3H)-diones and spiro[(3H)-indole-3,2'-thiazolidine]-2,4'-(1H)-diones, Phosphorus, Sulfur and Silicon and the Related Elements, 1992年, Vol.70, No.1-2, p.63-66

VARMA, R.S. et al., Potential biologically active agents. Part XLIII. Synthesis of substituted 2-phenylbenzoxazoles as CNS active agents, Indian Journal of Chemistry, Section B: Organic Chemistry Including Medicinal Chemistry, 1985年, Vol.24B, No.3, p.280-285

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07D 209/00

C07D 401/00

C07D 403/00

C07D 405/00

C07D 409/00

C07D 413/00

C07D 417/00

A61K 31/33-33/44

A61P 1/00-43/00

CAplus/REGISTRY(STN)