

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第4621659号
(P4621659)

(45) 発行日 平成23年1月26日 (2011. 1. 26)

(24) 登録日 平成22年11月5日 (2010. 11. 5)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 F 9/645 (2006. 01)

A 6 1 K 31/675 (2006. 01)

A 6 1 P 9/10 (2006. 01)

A 6 1 P 21/02 (2006. 01)

A 6 1 P 25/08 (2006. 01)

C O 7 F 9/645 C S P

A 6 1 K 31/675

A 6 1 P 9/10

A 6 1 P 21/02

A 6 1 P 25/08

請求項の数 26 (全 32 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2006-509747 (P2006-509747)
 (86) (22) 出願日 平成16年4月7日 (2004. 4. 7)
 (65) 公表番号 特表2006-523694 (P2006-523694A)
 (43) 公表日 平成18年10月19日 (2006. 10. 19)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2004/010596
 (87) 国際公開番号 W02004/092189
 (87) 国際公開日 平成16年10月28日 (2004. 10. 28)
 審査請求日 平成19年4月6日 (2007. 4. 6)
 (31) 優先権主張番号 60/461, 490
 (32) 優先日 平成15年4月9日 (2003. 4. 9)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(73) 特許権者 309040701
 ワイス・エルエルシー
 アメリカ合衆国 O 7 9 4 O ニュージャ
 ーシー州 マジソン、ファイブ ジラルダ
 ファームズ (番地なし)
 (74) 代理人 100081422
 弁理士 田中 光雄
 (74) 代理人 100116311
 弁理士 元山 忠行
 (74) 代理人 100122301
 弁理士 富田 憲史

最終頁に続く

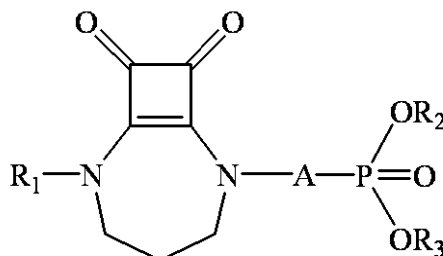
(54) 【発明の名称】 [2- (8, 9-ジオキソ-2, 6-ジアザビシクロ [5. 2. 0] ノナ-1 (7)-エン-2-イル) アルキル] ホスホン酸の誘導体およびN-メチル-D-アスパルテート (NMDA) 受

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I) :

【化 1】



(I)

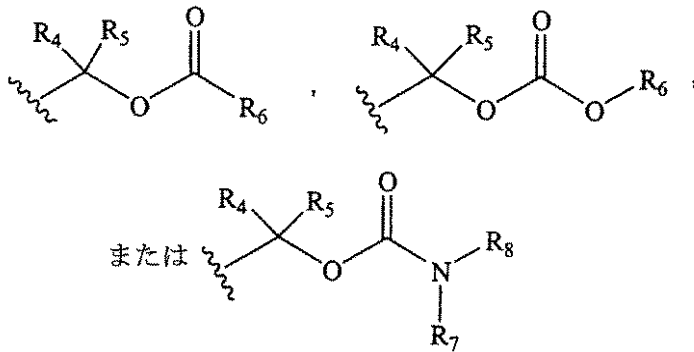
[式中 :

R₁ は、水素、C₁ ~ C₆ アルキル基、C₂ ~ C₇ アシル基、C₁ ~ C₆ アルカンシル
 ホニル基、または C₆ ~ C₁₄ アロイル基であり ;

A は、1 ~ 4 個の炭素原子のアルキレンまたは 2 ~ 4 個の炭素原子のアルケニレンであ
 り ;

R₂ および R₃ は、独立して、水素、または

【化 2】



10

から選択され、但し、 R_2 および R_3 の少なくとも 1 つは水素ではなく；

R_4 および R_5 は、独立して、水素、 $C_1 \sim C_4$ アルキル基、 $C_5 \sim C_7$ アリール基、アリール環に 5 ～ 7 個の炭素原子を有する $C_6 \sim C_{15}$ アルキルアリール基、 $C_2 \sim C_7$ アルケニル基、または $C_2 \sim C_7$ アルキニル基から選択されるか、または R_4 および R_5 は一緒になって、スピロ $C_3 \sim C_8$ 炭素環式環を形成していてもよく；

R_6 は、 $C_1 \sim C_{12}$ 直鎖または分枝鎖アルキル基、 $C_2 \sim C_7$ 直鎖または分枝鎖アルケニルもしくはアルキニル基、 $C_5 \sim C_{13}$ アリール基、アリール基に 5 ～ 13 個の炭素原子を有する $C_6 \sim C_{21}$ アルキルアリール基；5 ～ 13 員のヘテロアリール基、ヘテロアリール部分に 5 ～ 13 員を有する 6 ～ 21 員のアルキルヘテロアリール基、 $C_4 \sim C_8$ シクロアルキル基、シクロアルキル環に 4 ～ 8 個の炭素原子を有する $C_5 \sim C_{16}$ アルキルシクロアルキル基であり；

20

R_7 および R_8 は、独立して、水素、 $C_1 \sim C_{12}$ 直鎖または分枝鎖アルキル基、 $C_2 \sim C_7$ 直鎖または分枝鎖アルケニルもしくはアルキニル基、 $C_5 \sim C_{13}$ アリール基、アリール部分に 5 ～ 13 個の炭素原子を有する $C_6 \sim C_{21}$ アルキルアリール基、5 ～ 13 員のヘテロアリール基、ヘテロアリール部分に 5 ～ 13 員を有する 6 ～ 21 員のアルキルヘテロアリール基から選択されるか、または R_7 および R_8 は一緒になって、環に 4 ～ 8 個の炭素原子を有し、窒素、酸素または硫黄から選択される 1 ～ 2 個の原子を有していてもよいシクロアルキルまたはヘテロシクロアルキル基を形成していてもよく；

ここに、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキルまたはヘテロシクロアルキル部分を有するいずれの $R_1 \sim R_8$ 基も、該アリール、ヘテロアリール、シクロアルキルまたはヘテロシクロアルキル部分において、ハロゲン原子、シアノ、ニトロまたはヒドロキシル基、 $C_1 \sim C_6$ アルキル基、または $C_1 \sim C_6$ アルコキシ基から独立して選択される 1 ～ 5 個の置換基で置換されていてもよい]

30

で示される化合物またはその医薬上許容される塩。

【請求項 2】

R_1 が H または $C_1 \sim C_4$ アルキル基である請求項 1 記載の化合物。

【請求項 3】

A が式 $-(CH_2)_n-$ を有するアルキレン基であり、ここに、 n は 1 ～ 3 である請求項 1 または 2 記載の化合物。

40

【請求項 4】

n が 2 である請求項 3 記載の化合物。

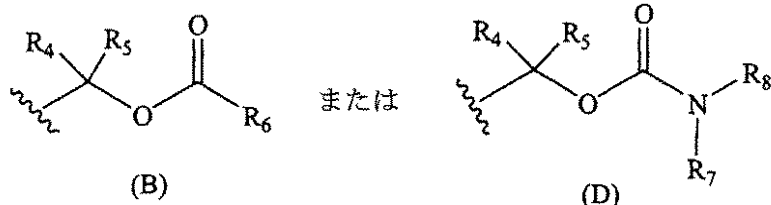
【請求項 5】

R_4 および R_5 が独立して、H または $C_1 \sim C_4$ アルキル基から選択され、 R_6 が $C_3 \sim C_{10}$ 直鎖または分枝鎖アルキル基、 $C_5 \sim C_7$ アリール基、5 ～ 7 員ヘテロアリール基、または環に 5 ～ 7 個の炭素原子を有するシクロアルキル基から選択される請求項 1 ～ 4 のいずれか 1 項記載の化合物。

【請求項 6】

R_2 および R_3 が独立して、H または

【化 3】



で表される基から選択され、但し、 R_2 および R_3 の少なくとも 1 つは H ではない請求項 1 ~ 5 のいずれか 1 項記載の化合物。

10

【請求項 7】

R_2 および R_3 が独立して、H または基 (B) から選択される請求項 1 ~ 6 のいずれか 1 項記載の化合物。

【請求項 8】

R_6 が $C_5 \sim C_7$ アリール基である請求項 1 ~ 7 のいずれか 1 項記載の化合物。

【請求項 9】

式 (I) の化合物が：

a) 安息香酸 3 - { 2 - [8 , 9 - ジオキソ - 2 , 6 - ジアザビシクロ [5 . 2 . 0] ノナ - 1 (7) - エン - 2 - イル] エチル } - 3 - オキシド - 7 - オキソ - 7 - フェニル - 2 , 4 , 6 - トリオキサ - 3 - ホスファヘプタ - 1 - イル ;

20

b) 2 - プロピルペンタン酸 3 - { 2 - [8 , 9 - ジオキソ - 2 , 6 - ジアザビシクロ [5 . 2 . 0] ノナ - 1 (7) - エン - 2 - イル] エチル } - 3 - オキシド - 7 - オキソ - 8 - プロピル - 2 , 4 , 6 - トリオキサ - 3 - ホスファウンデカ - 1 - イル ;

c) 2 , 2 - ジメチル - プロピオン酸 { (2 , 2 - ジメチル - プロピオニルオキシメトキシ) - [2 - (8 , 9 - ジオキソ - 2 , 6 - ジアザ - ビシクロ [5 . 2 . 0] ノナ - 1 (7) - エン - 2 - イル) - エチル] - ホスフィノイルオキシ } メチルエステル ;

d) シクロヘキサンカルボン酸 7 - シクロヘキシル - 3 - { 2 - [8 , 9 - ジオキソ - 2 , 6 - ジアザビシクロ [5 . 2 . 0] ノナ - 1 (7) - エン - 2 - イル] エチル } - 1 , 5 - ジメチル - 3 - オキシド - 7 - オキソ - 2 , 4 , 6 - トリオキサ - 3 - ホスファヘプタ - 1 - イル ;

30

e) シクロヘキサンカルボン酸 7 - シクロヘキシル - 3 - { 2 - [8 , 9 - ジオキソ - 2 , 6 - ジアザビシクロ [5 . 2 . 0] ノナ - 1 (7) - エン - 2 - イル] エチル } - 3 - オキシド - 7 - オキソ - 2 , 4 , 6 - トリオキサ - 3 - ホスファヘプタ - 1 - イル ;

f) [2 - (8 , 9 - ジオキソ - 2 , 6 - ジアザ - ビシクロ [5 . 2 . 0] ノナ - 1 (7) - エン - 2 - イル) - エチル] - ホスホン酸ジイソプロポキシカルボニルオキシメチルエステル ;

g) [2 - [8 , 9 - ジオキソ - 2 , 6 - ジアザビシクロ [5 . 2 . 0] ノナ - 1 (7) - エン - 2 - イル] エチル] - ホスホン酸ビス [1 - (ベンゾイルオキシ) エチル] エステル ;

h) 安息香酸 [2 - (8 , 9 - ジオキソ - 2 , 6 - ジアザ - ビシクロ [5 . 2 . 0] ノナ - 1 (7) - エン - 2 - イル) - エチル] - ヒドロキシ - ホスフィノイルオキシメチルエステル ; または

40

i) [2 - (8 , 9 - ジオキソ - 2 , 6 - ジアザ - ビシクロ [5 . 2 . 0] ノナ - 1 (7) - エン - 2 - イル) - エチル] - ホスホン酸ジ - ジメチルカルバモイルオキシメチルエステル ;

またはその医薬上許容される塩から選択される請求項 1 記載の化合物。

【請求項 10】

式 (I) の化合物が

a) 安息香酸 3 - { 2 - [8 , 9 - ジオキソ - 2 , 6 - ジアザビシクロ [5 . 2 . 0] ノナ - 1 (7) - エン - 2 - イル] エチル } - 3 - オキシド - 7 - オキソ - 7 - フェニル

50

- 2, 4, 6 - トリオキサ - 3 - ホスファヘプタ - 1 - イル ;

b) [2 - [8, 9 - ジオキソ - 2, 6 - ジアザピシクロ [5 . 2 . 0] ノナ - 1 (7) - エン - 2 - イル] エチル] - ホスホン酸ビス [1 - (ベンゾイルオキシ) エチル] エステル ; または

c) 安息香酸 [2 - (8, 9 - ジオキソ - 2, 6 - ジアザ - ピシクロ [5 . 2 . 0] ノナ - 1 (7) - エン - 2 - イル) - エチル] - ヒドロキシ - ホスフィノイルオキシメチル エステル ;

またはその医薬上許容される塩から選択される請求項 1 記載の化合物。

【請求項 1 1】

a) 請求項 1 ~ 10 のいずれか 1 項記載の式 (I) の化合物の少なくとも 1 つまたはその医薬上許容される塩の治療上有効量、および

10

b) 少なくとも 1 つの医薬上許容される担体
を含んでなる、脳虚血、脳梗塞または脳血管痙攣から選択される脳血管障害 ; 脳外傷 ; 筋肉痙攣 ; 癲癇または癲癇重積症から選択される痙攣性障害 ; 緑内障 ; 糖尿病性終末器官合併症 ; 低血糖症 ; 心停止 ; 窒息無酸素症 ; または脊髄損傷から選択される少なくとも 1 つの哺乳動物における病態を治療するための医薬組成物。

【請求項 1 2】

a) 請求項 1 ~ 10 のいずれか 1 項記載の式 (I) の化合物の少なくとも 1 つまたはその医薬上許容される塩の治療上有効量、および

20

b) 少なくとも 1 つの医薬上許容される担体
を含んでなる、不安障害 ; 気分障害 ; 統合失調症 ; 統合失調症様障害 ; 統合失調性感情障害 ; または認識障害から選択される哺乳動物における少なくとも 1 つの病態を治療するための医薬組成物。

【請求項 1 3】

不安障害がパニック発作、広場恐怖症、特定恐怖症、社会恐怖症、強迫障害、外傷後ストレス障害、急性ストレス障害、全般性不安障害、分離不安障害、または物質誘発性不安障害から選択されるか ; あるいは気分障害が双極性障害、大鬱病性障害、気分変調障害もしくは物質誘発性気分障害から選択される抑鬱障害、または大鬱病性エピソード、躁病性エピソード、混合性エピソードもしくは軽躁病性エピソードから選択される気分性エピソードから選択される請求項 1 2 記載の医薬組成物。

30

【請求項 1 4】

a) 請求項 1 ~ 10 のいずれか 1 項記載の式 (I) の化合物の少なくとも 1 つまたはその医薬上許容される塩の治療上有効量、および

b) 少なくとも 1 つの医薬上許容される担体
を含んでなる、パーキンソン病、ハンティングトン病、アルツハイマー病、筋萎縮性側索硬化症、または慢性痴呆から選択される哺乳動物における少なくとも 1 つの慢性神経変性障害を治療するための医薬組成物。

【請求項 1 5】

a) 請求項 1 ~ 10 のいずれか 1 項記載の式 (I) の化合物の少なくとも 1 つまたはその医薬上許容される塩の治療上有効量、および

40

b) 少なくとも 1 つの医薬上許容される担体
を含んでなる、炎症性疾患 ; 線維筋痛 ; 帯状疱疹由来の合併症 ; 麻薬性痛覚脱失に対する耐性の予防 ; または中毒性薬物からの離脱症状から選択される少なくとも 1 つの哺乳動物における病態を治療するための医薬組成物。

【請求項 1 6】

a) 請求項 1 ~ 10 のいずれか 1 項記載の式 (I) の化合物の少なくとも 1 つまたはその医薬上許容される塩の治療上有効量、および

b) 少なくとも 1 つの医薬上許容される担体
を含んでなる、哺乳動物における疼痛を治療するための医薬組成物。

【請求項 1 7】

50

疼痛が神経障害性疼痛；癌痛；膵炎または腹部、骨盤もしくは会陰領域に関連する内臓痛；下背または上背、脊椎、線維筋痛、顎関節、または筋筋膜疼痛症候群に関連する筋骨格痛；骨または関節変性障害に関連する骨性疼痛；頭痛；あるいは感染、鎌状赤血球貧血、自己免疫障害、多発性硬化症、歯科処置、火傷または炎症に関連する疼痛の少なくとも1つから選択される請求項16記載の医薬組成物。

【請求項18】

疼痛が神経障害性疼痛からなり、かつ、糖尿病性神経障害、末梢神経障害、ヘルペス後神経痛、三叉神経痛、腰椎または子宮頸神経根障害、線維筋痛、舌咽神経痛、反射性交感神経性ジストロフィー、灼熱痛、視床症候群、神経根剥離、あるいは幻肢痛、反射性交感神経性ジストロフィーもしくは開胸術後疼痛から選択される傷害、癌、化学傷害、毒素、栄養不足またはウイルスもしくは細菌感染によって引き起こされる神経損傷の少なくとも1つに関連する請求項17記載の医薬組成物。

10

【請求項19】

さらに、少なくとも1つの疼痛軽減剤の治療上有効量を含む請求項17記載の医薬組成物。

【請求項20】

疼痛軽減剤がオピオイド鎮痛剤を含む請求項19記載の医薬組成物。

【請求項21】

哺乳動物がヒトである請求項11～20のいずれか1項記載の医薬組成物。

【請求項22】

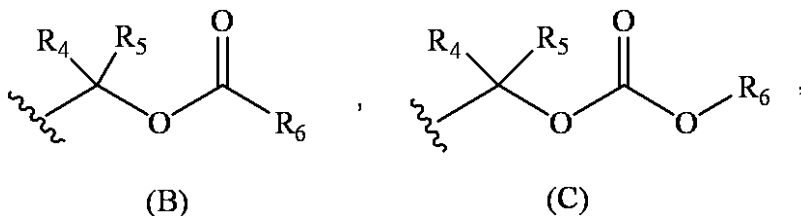
20

R_1 がHまたは $C_1 \sim C_4$ アルキル基であり；

A が式 $-(CH_2)_n-$ を有するアルキレン基であり、ここに、 n は1～3であり；

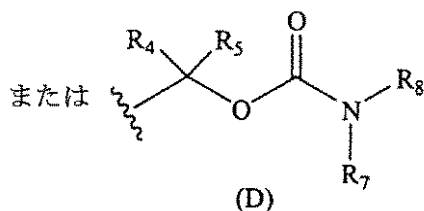
R_2 および R_3 が独立して、Hまたは：

【化4】



30

【化5】



から選択され、但し、 R_2 および R_3 の少なくとも1つはHではなく；

R_4 および R_5 が独立して、Hまたは $C_1 \sim C_4$ アルキル基から選択され；および

40

R_6 が $C_3 \sim C_{10}$ 直鎖または分枝鎖アルキル基、 $C_5 \sim C_7$ アリール基、5～7員のヘテロアリール基、または環に5～7個の炭素原子を有するシクロアルキル基から選択される請求項11～21のいずれか1項記載の医薬組成物。

【請求項23】

R_2 および R_3 が独立して、Hまたは基(B)から選択され、 R_6 が $C_5 \sim C_7$ アリール基である請求項11～22のいずれか1項記載の医薬組成物。

【請求項24】

式(I)の化合物が：

a) 安息香酸 3 - { 2 - [8 , 9 - ジオキソ - 2 , 6 - ジアザピシクロ [5 . 2 . 0] ノナ - 1 (7) - エン - 2 - イル] エチル } - 3 - オキシド - 7 - オキソ - 7 - フェニル

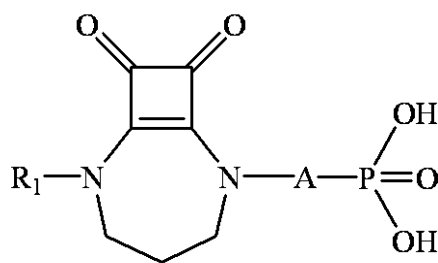
50

- 2, 4, 6 - トリオキサ - 3 - ホスファヘプタ - 1 - イル ;
- b) 2 - プロピルペンタン酸 3 - { 2 - [8, 9 - ジオキソ - 2, 6 - ジアザピシクロ [5 . 2 . 0] ノナ - 1 (7) - エン - 2 - イル] エチル } - 3 - オキシド - 7 - オキソ - 8 - プロピル - 2, 4, 6 - トリオキサ - 3 - ホスファウンデカ - 1 - イル ;
- c) 2, 2 - ジメチル - プロピオン酸 { (2, 2 - ジメチル - プロピオニルオキシメトキシ) - [2 - (8, 9 - ジオキソ - 2, 6 - ジアザ - ピシクロ [5 . 2 . 0] ノナ - 1 (7) - エン - 2 - イル) - エチル] - ホスフィノイルオキシ } メチルエステル ;
- d) シクロヘキサンカルボン酸 7 - シクロヘキシル - 3 - { 2 - [8, 9 - ジオキソ - 2, 6 - ジアザピシクロ [5 . 2 . 0] ノナ - 1 (7) - エン - 2 - イル] エチル } - 1, 5 - ジメチル - 3 - オキシド - 7 - オキソ - 2, 4, 6 - トリオキサ - 3 - ホスファヘ
プタ - 1 - イル ; 10
- e) シクロヘキサンカルボン酸 7 - シクロヘキシル - 3 - { 2 - [8, 9 - ジオキソ - 2, 6 - ジアザピシクロ [5 . 2 . 0] ノナ - 1 (7) - エン - 2 - イル] エチル } - 3 - オキシド - 7 - オキソ - 2, 4, 6 - トリオキサ - 3 - ホスファヘプタ - 1 - イル ;
- f) [2 - (8, 9 - ジオキソ - 2, 6 - ジアザ - ピシクロ [5 . 2 . 0] ノナ - 1 (7) - エン - 2 - イル) - エチル] - ホスホン酸ジイソプロポキシカルボニルオキシメチルエステル ;
- g) [2 - [8, 9 - ジオキソ - 2, 6 - ジアザピシクロ [5 . 2 . 0] ノナ - 1 (7) - エン - 2 - イル] エチル] - ホスホン酸ビス [1 - (ベンゾイルオキシ) エチル] エ
ステル ; 20
- h) 安息香酸 [2 - (8, 9 - ジオキソ - 2, 6 - ジアザ - ピシクロ [5 . 2 . 0] ノ
ナ - 1 (7) - エン - 2 - イル) - エチル] - ヒドロキシ - ホスフィノイルオキシメチル
エステル ; または
- i) [2 - (8, 9 - ジオキソ - 2, 6 - ジアザ - ピシクロ [5 . 2 . 0] ノナ - 1 (7) - エン - 2 - イル) - エチル] - ホスホン酸ジ - ジメチルカルバモイルオキシメチル
エステル ;
- またはその医薬上許容される塩から選択される請求項 1 1 ~ 2 1 のいずれか 1 項記載の医
薬組成物。

【請求項 2 5】

式 (I I)

【化 6】



(II)

[式中、R₁ は、水素、C₁ ~ C₆ アルキル基、C₂ ~ C₇ アシル基、C₁ ~ C₆ アルカ
ンシルホニル基、または C₆ ~ C₁₄ アロイル基であり ;

A は、1 ~ 4 個の炭素原子のアルキレンまたは 2 ~ 4 個の炭素原子のアルケニレンであ
る]

で示される化合物を ;

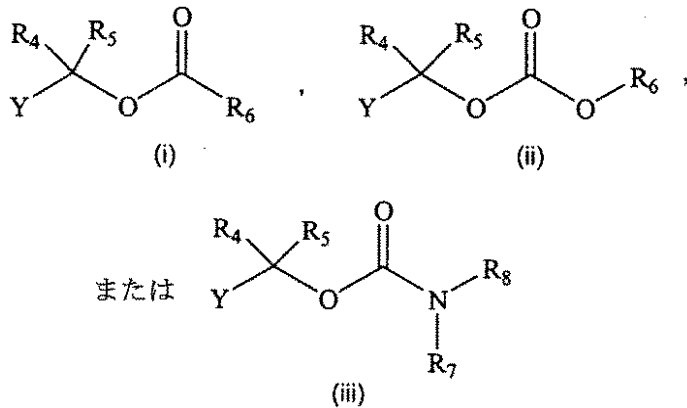
10

20

30

40

【化 7】



10

〔式中、Yは脱離基であり；

R₄ および R₅ は独立して、水素、C₁～C₄ アルキル基、C₅～C₇ アリール基、アリール環に5～7個の炭素原子を有するC₆～C₁₅ アルキルアリール基、C₂～C₇ アルケニル基、またはC₂～C₇ アルキニル基から選択されるか、またはR₄ および R₅ は一緒になって、スピロC₃～C₈ 炭素環式環を形成していてもよく；

R₆ は、C₁～C₁₂ 直鎖または分枝鎖アルキル基、C₂～C₇ 直鎖または分枝鎖アルケニルもしくはアルキニル基、C₅～C₁₃ アリール基、アリール部分に5～13個の炭素原子を有するC₆～C₂₁ アルキルアリール基；5～13員のヘテロアリール基、ヘテロアリール部分に5～13員を有する6～21員のアルキルヘテロアリール基、C₄～C₈ シクロアルキル基、シクロアルキル環に4～8個の炭素原子を有するC₅～C₁₆ アルキルシクロアルキル基であり；および

20

R₇ および R₈ は独立して、水素、C₁～C₁₂ 直鎖または分枝鎖アルキル基、C₂～C₇ 直鎖または分枝鎖アルケニルもしくはアルキニル基、C₅～C₁₃ アリール基、アリール部分に5～13個の炭素原子を有するC₆～C₂₁ アルキルアリール基、5～13員のヘテロアリール基、ヘテロアリール部分に5～13員を有する6～21員のアルキルヘテロアリール基から選択されるか、またはR₇ および R₈ は一緒になって、環に4～8個の炭素原子を有し、窒素、酸素または硫黄から選択される1～2個の原子を有していてもよいシクロアルキルまたはヘテロシクロアルキル基を形成していてもよい〕

30

で示されるエステルから選択される少なくとも1つのエステルと反応させることを特徴とする、請求項1～10のいずれか1項記載の式(I)の化合物の製法。

【請求項 26】

脳虚血、脳梗塞または脳血管痙攣から選択される脳血管障害；脳外傷；筋肉痙攣；癲癇または癲癇重積症から選択される痙攣性障害；緑内障；糖尿病性終末器官合併症；低血糖症；心停止；窒息無酸素症；または脊髄損傷から選択される少なくとも1つの哺乳動物における病態の治療、あるいは不安障害；気分障害；統合失調症；統合失調症様障害；統合失調性感情障害；または認識障害から選択される哺乳動物における少なくとも1つの病態の治療、あるいはパーキンソン病、ハンティングトン病、アルツハイマー病、筋萎縮性側索硬化症、または慢性痴呆から選択される哺乳動物における少なくとも1つの慢性神経変性障害の治療、あるいは炎症性疾患；線維筋痛；帯状疱疹由来の合併症；麻薬性痛覚脱失に対する耐性の予防；または中毒性薬物からの離脱症状から選択される少なくとも1つの哺乳動物における病態の治療、あるいは哺乳動物における疼痛の治療のための医薬の製造における、請求項1～10のいずれか1項記載の式Iの化合物の使用。

40

【発明の詳細な説明】

【発明の詳細な説明】

【0001】

発明の背景

本発明は、[2-(8,9-ジオキソ-2,6-ジアザピシクロ[5.2.0]ノナ-1(7)-エン-2-イル)アルキル]ホスホン酸の誘導体およびその使用方法に関する。

50

本発明の化合物は、特に、N - メチル - D - アスパルテート (N M D A) 受容体アンタゴニストとして有用である。

グルタメートおよびアスパルテートは、中枢神経系において、必須アミノ酸として、および重要な興奮性神経伝達物質として、二重の役割を果たす。興奮性アミノ酸受容体には、少なくとも4つのクラス：N M D A、A M P A (2 - アミノ - 3 - (メチル - 3 - ヒドロキシイソオキサゾール - 4 - イル) プロパン酸)、カイニン酸および代謝調節型受容体がある。これらの興奮性アミノ酸受容体は、生理的脳機能に強い衝撃を与える幅広い範囲のシグナル伝達事象を調節する。例えば、N M D A 受容体の活性化は、多くの病態において興奮毒性および神経死に導く中心的事象であること、ならびに頭部外傷、卒中および心停止後の低酸素症および虚血の結果であることが示されている。また、N M D A 受容体が、記憶および学習のようなより高度な認知機能の根底にあるシナプス可塑性、ある特定の侵害受容経路、および疼痛の認知において重大な役割を果たすことも知られている。さらに、N M D A 受容体のある特定の性質は、それらが意識自体の根底にある脳における情報 - 処理に關与しうることを示唆する。

10

【 0 0 0 2 】

N M D A 受容体は、中枢神経系中のいたるところに存在する。N M D A 受容体は、グリシンと共同したグルタメートによって活性化されたときに、ナトリウム、カリウムおよびカルシウムイオン流動を調節するリガンド - 依存性カチオンチャネルである。構造的に、N M D A 受容体は、N R 1 および N R 2 と称される2つの主要なサブユニットを含有するヘテロ多重合チャネルからなると考えられる。これらのサブユニットは、グリシン結合部位、グルタメート結合部位およびポリアミン結合部位を含有する。N R 1 サブユニットの場合、複数のスプライス変種が同定されているが、N R 2 サブユニットの場合、4つの個別のサブユニット型 (N R 2 A、N R 2 B、N R 2 C および N R 2 D) が同定されている。N M D A 受容体は、また、N M D A 受容体 / チャネル複合体のイオノフォアの孔内部にある Mg^{++} 結合部位を含有し、それがイオンの流れを遮断する。

20

【 0 0 0 3 】

実質的な臨床前および臨床的証拠は、N - メチル - D - アスパルテート (N M D A) 受容体の阻害剤が多くの障害を治療するための治療的可能性を有することを示す。N M D A 受容体の阻害に回答すると考えられる障害は、血栓塞栓性または出血性卒中などの様々な病態をもたらす脳虚血 (例えば、卒中) または脳梗塞あるいは脳血管痙攣などの脳血管障害；脳外傷；筋肉痙攣；および癲癇または癲癇重積症などの痙攣性障害を包含する。N M D A 受容体アンタゴニストは、また、麻薬性痛覚脱失に対する耐性を予防するために、または中毒性薬物からの離脱症状の抑制を助けるために使用されうる。

30

【 0 0 0 4 】

近年、化合物のスクリーニングは、種々の障害の治療構想の実証を示すための動物研究および臨床的なヒト研究において使用される多くのN M D A 受容体アンタゴニストを同定してきた。N M D A 受容体アンタゴニストの臨床的有用性を証明することが困難なのは、一般に、該アンタゴニストのN M D A 受容体サブタイプ選択性の欠落および / または経口投与時の生物学的活性の欠落にある。かくして、サブタイプ選択的であり、および / または経口で効力があるN M D A 受容体アンタゴニストに対する探求が続いている。

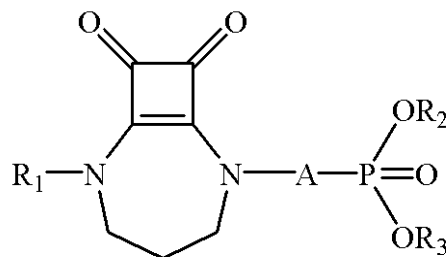
40

【 0 0 0 5 】

発明の概要

一の具体例において、本発明は、式 (I) :

【化 1】



(I)

10

【0006】

[式中：

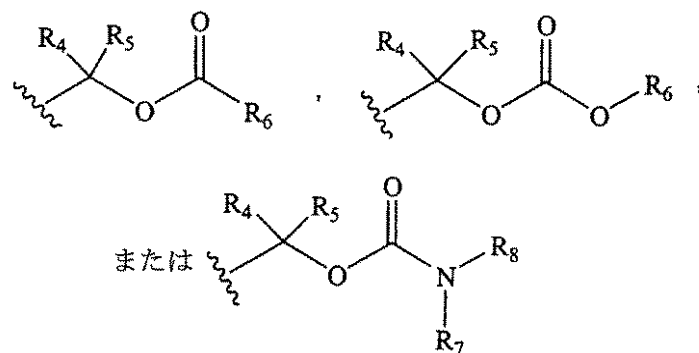
R_1 は、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキル基、 $C_2 \sim C_7$ アシル基、 $C_1 \sim C_6$ アルカンシルホニル基、または $C_6 \sim C_{14}$ アロイル基であり；

A は、1 ～ 4 個の炭素原子のアルキレンまたは 2 ～ 4 個の炭素原子のアルケニレンであり；

R_2 および R_3 は、独立して、水素、または

【0007】

【化 2】



20

30

【0008】

から選択され、但し、 R_2 および R_3 の少なくとも 1 つは水素ではなく；

R_4 および R_5 は、独立して、水素、 $C_1 \sim C_4$ アルキル基、 $C_5 \sim C_7$ アリール基、アリール環に 5 ～ 7 個の炭素原子を有する $C_6 \sim C_{15}$ アルキルアリール基、 $C_2 \sim C_7$ アルケニル基、または $C_2 \sim C_7$ アルキニル基から選択されるか、または R_4 および R_5 は一緒になって、スピロ $C_3 \sim C_8$ 炭素環式環を形成していてもよく；

R_6 は、 $C_1 \sim C_{12}$ 直鎖または分枝鎖アルキル基、 $C_2 \sim C_7$ 直鎖または分枝鎖アルケニルもしくはアルキニル基、 $C_5 \sim C_{13}$ アリール基、アリール部分に 5 ～ 13 個の炭素原子を有する $C_6 \sim C_{21}$ アルキルアリール基；5 ～ 13 員のヘテロアリール基、ヘテロアリール部分に 5 ～ 13 員を有する 6 ～ 21 員のアルキルヘテロアリール基、 $C_4 \sim C_8$ シクロアルキル基、シクロアルキル環に 4 ～ 8 個の炭素原子を有する $C_5 \sim C_{16}$ アルキルシクロアルキル基であり；

40

R_7 および R_8 は、独立して、水素、 $C_1 \sim C_{12}$ 直鎖または分枝鎖アルキル基、 $C_2 \sim C_7$ 直鎖または分枝鎖アルケニルもしくはアルキニル基、 $C_5 \sim C_{13}$ アリール基、アリール部分に 5 ～ 13 個の炭素原子を有する $C_6 \sim C_{21}$ アルキルアリール基、5 ～ 13 員のヘテロアリール基、ヘテロアリール部分に 5 ～ 13 員を有する 6 ～ 21 員のアルキルヘテロアリール基から選択されるか、または R_7 および R_8 は一緒になって、環に 4 ～ 8 個の炭素原子を有し、窒素、酸素または硫黄から選択される 1 ～ 2 個の原子を有していてもよいシクロアルキルまたはヘテロシクロアルキル基を形成していてもよく；

ここに、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキルまたはヘテロシクロアルキル部分

50

を有するいずれの $R_1 \sim R_8$ 基も、該アリール、ヘテロアリール、シクロアルキルまたはヘテロシクロアルキル部分において、ハロゲン原子、シアノ、ニトロまたはヒドロキシ基、 $C_1 - C_6$ アルキル基、または $C_1 - C_6$ アルコキシ基から独立して選択される 1 ~ 約 5 個の置換基で置換されていてもよい]

で示される化合物またはその医薬上許容される塩を提供する。

【0009】

別の具体例において、本発明は、式 (I) の化合物またはその医薬上許容される塩の治療上有効量を治療に必要な哺乳動物に投与することを含む、哺乳動物における 1 以上の病態を治療する方法を提供する。本発明の方法にしたがって治療されうる病態の例は、脳虚血または脳梗塞などの脳血管障害；脳外傷；筋肉痙攣；癲癇または癲癇重積症などの痙攣性障害；緑内障；疼痛；不安障害；気分障害；統合失調症；統合失調症様障害；統合失調性感情障害；認識障害；パーキンソン病、ハンティングトン病、アルツハイマー病、筋萎縮性側索硬化症または慢性痴呆などの慢性神経変性障害；炎症性疾患；低血糖症；糖尿病性終末器官合併症；心停止；窒息無酸素症；脊髄損傷；線維筋痛；带状疱疹 (shingles) 由来の合併症、例えば、ヘルペス後神経痛の予防；麻薬性痛覚脱失に対する耐性の予防；または中毒性薬物からの離脱症状、あるいはその組み合わせを包含する。

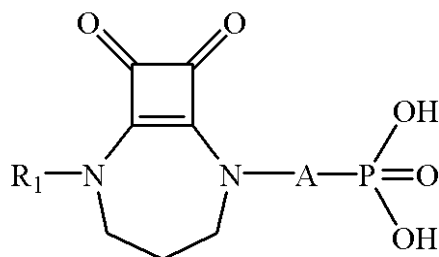
【0010】

本発明の別の具体例において、少なくとも 1 つの式 (I) の化合物および少なくとも 1 つの医薬上許容される担体を含む医薬組成物が提供される。

【0011】

本発明のまた別の具体例において、式 (II)

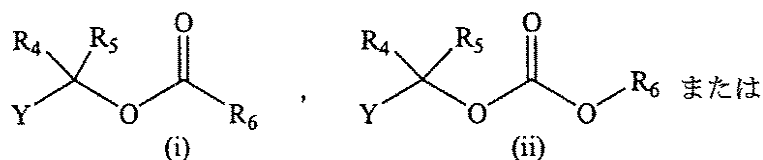
【化 3】



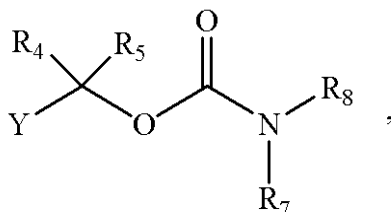
(II)

で示される化合物および

【化 4】



【化 5】



(iii)

[式中、Y は脱離基である]

で示されるエステルから選択される少なくとも 1 つのエステルを反応させ、次いで、式 (

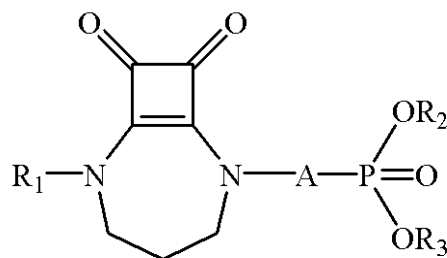
I) またはその医薬上許容される塩の生産物を形成させることを含む製法によって調製される生産物が提供される。

【0012】

発明の詳細な記載

本発明は、式 (I)

【化6】



(I)

10

【0013】

[式中:]

R₁ は、水素、C₁ ~ C₆ アルキル基、C₂ ~ C₇ アシル基、C₁ ~ C₆ アルカンシルホニル基、または C₆ ~ C₁₄ アロイル基であり；

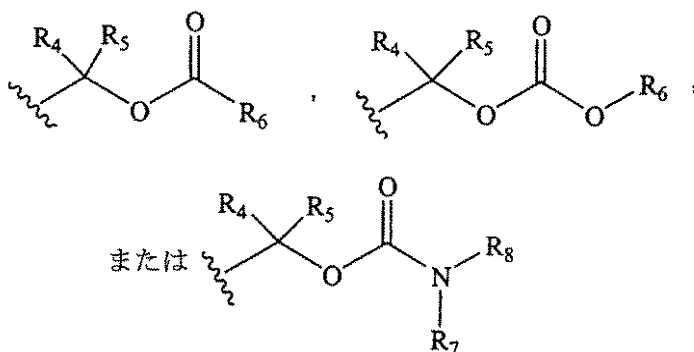
20

A は、1 ~ 4 個の炭素原子のアルキレンまたは 2 ~ 4 個の炭素原子のアルケニレンであり；

R₂ および R₃ は、独立して、水素、または

【0014】

【化7】



30

【0015】

から選択され、但し、R₂ および R₃ の少なくとも 1 つは水素ではなく；

R₄ および R₅ は、独立して、水素、C₁ ~ C₄ アルキル基、C₅ ~ C₇ アリール基、アリール環に 5 ~ 7 個の炭素原子を有する C₆ ~ C₁₅ アルキルアリール基、C₂ ~ C₇ アルケニル基、または C₂ ~ C₇ アルキニル基から選択されるか、または R₄ および R₅ は一緒になって、スピロ C₃ ~ C₈ 炭素環式環を形成していてもよく；

40

R₆ は、C₁ ~ C₁₂ 直鎖または分枝鎖アルキル基、C₂ ~ C₇ 直鎖または分枝鎖アルケニルもしくはアルキニル基、C₅ ~ C₁₃ アリール基、アリール部分に 5 ~ 13 個の炭素原子を有する C₆ ~ C₂₁ アルキルアリール基；5 ~ 13 員のヘテロアリール基、ヘテロアリール部分に 5 ~ 13 員を有する 6 ~ 21 員のアルキルヘテロアリール基、C₄ ~ C₈ シクロアルキル基、シクロアルキル環に 4 ~ 8 個の炭素原子を有する C₅ ~ C₁₆ アルキルシクロアルキル基であり；

R₇ および R₈ は、独立して、水素、C₁ ~ C₁₂ 直鎖または分枝鎖アルキル基、C₂ ~ C₇ 直鎖または分枝鎖アルケニルもしくはアルキニル基、C₅ ~ C₁₃ アリール基、アリール部分に 5 ~ 13 個の炭素原子を有する C₆ ~ C₂₁ アルキルアリール基、5 ~ 13

50

員のヘテロアリール基、ヘテロアリール部分に5～13員を有する6～21員のアルキルヘテロアリール基から選択されるか、または R_7 および R_8 は一緒になって、環に4～8個の炭素原子を有し、窒素、酸素または硫黄から選択される1～2個の原子を有していてもよいシクロアルキルまたはヘテロシクロアルキル基を形成していてもよい]

で示される化合物またはその医薬上許容される塩を提供する。

【0016】

別記しないかぎり：

アルキルまたはアルキレンは、本明細書中で使用される場合、1～12個の炭素原子を有する脂肪族炭化水素をいい、限定するものではないが、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル、*t*-ブチル、*n*-ペンチル、イソペンチル、*neo*-ペンチル、*n*-ヘキシル、およびイソヘキシルなどの直鎖または分枝鎖を包含する。低級アルキルは、1～3個の炭素原子を有するアルキルをいう。本発明のいくつかの具体例において、アルキルは、好ましくは、 $C_1 \sim C_8$ であり、より好ましくは、 $C_1 \sim C_6$ である。

【0017】

アルケニルまたはアルケニレンは、1～3個の二重結合を含有していてもよい2～7個の炭素原子を有する脂肪族直鎖または分枝鎖炭化水素をいう。Aのアルケニレンの例は、直鎖または分枝鎖モノ-、ジ-またはポリ不飽和基、例えば、ビニル、プロプ-1-エニル、アリル、メタリル、ブト-1-エニル、ブト-2-エニルまたはブト-3-エニルである。

アルキニルは、1～3個の三重結合を含有していてもよい2～7個の炭素原子を有する脂肪族の直鎖または分枝鎖炭化水素鎖をいう。

【0018】

本明細書中で使用される場合、アシルは、基 $R-C(=O)-$ をいい、ここに、Rは、1～6個の炭素原子からなるアルキル基である。例えば、 $C_2 \sim C_7$ アシル基は、基 $R-C(=O)-$ をいい、ここに、Rは、1～6個の炭素原子からなるアルキル基である。

本明細書中で使用される場合、アルカンスルホニルは、基 $R-S(O)_2-$ をいい、ここに、Rは、1～6個の炭素原子からなるアルキル基である。

本明細書中で使用される場合、アリールは、芳香族5～13員の単環式または二環式の炭素環式環、例えば、フェニルまたはナフチルをいう。好ましくは、アリール部分を含有する基は、環に5～7個の炭素原子を有する単環である。ヘテロアリールは、独立して、窒素、酸素または硫黄であってもよい1～5個のヘテロ原子を有する5～13員の炭素含有単環または二環を意味する。好ましくは、ヘテロアリール部分を含有する基は、環（ここに、該環メンバーの1～2個が独立して、窒素、酸素または硫黄から選択される）において5～7員を有する単環である。アリールまたはヘテロアリール部分を含有する基は、下記のように置換されていてもよく、または非置換であってもよい。

【0019】

本明細書中で使用される場合、アロイルは、基 $Ar-C(=O)-$ をいい、ここに、Arは上記のとおりのアリールである。例えば、 $C_6 \sim C_{14}$ アロイル部分は、基 $Ar-C(=O)-$ をいい、ここに、Arは芳香族5～13員の炭素環である。

本明細書中で使用される場合、アルキルアリールは、基 $-R-Ar$ をいい、ここに、Arは上記のとおりのアリールであり、Rは、1～8個、好ましくは1～6個、より好ましくは1～4個の炭素原子を有するアルキル部分である。アルキルアリール基の例は、ベンジル、フェネチル、3-フェニルプロピル、および4-フェニルブチルを包含する。本明細書中で使用される場合、アルキルヘテロアリールは、基 $-R-hetAr$ をいい、ここに、*hetAr*は上記のとおりヘテロアリールであり、Rは、1～8個、好ましくは1～6個、より好ましくは1～4個の炭素原子を有するアルキル部分である。

【0020】

本明細書中で使用される場合、シクロアルキルは、3～8個の炭素原子を有するモノ炭素環式環、例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチルおよびシクロヘキシ

10

20

30

40

50

ルをいう。ヘテロシクロアルキルは、1～2個の環原子が独立して、窒素、酸素または硫黄から選択される3～8員の炭素含有単環をいう。シクロアルキルまたはヘテロシクロアルキル部分を含有する基は、下記のように置換されていてもよく、または非置換であってもよい。

本明細書中で使用される場合、アルキルシクロアルキルは、基 - R - c y c l o a l k をいい、ここに、c y c l o a l k は上記のとおりシクロアルキル基であり、Rは、1～8個、好ましくは1～6個、より好ましくは1～4個の炭素原子を有するアルキル部分である。

【0021】

ハロゲンは、フッ素、塩素、臭素またはヨウ素を意味する。

10

本明細書中で使用される場合、「置換された」なる語は、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキルまたはヘテロシクロアルキル部分などの部分が、ハロゲン原子、シアノ、ニトロまたはヒドロキシル基、 $C_1 - C_6$ アルキル基、または $C_1 - C_6$ アルコキシ基から独立して選択される1～約5個の置換基、より好ましくは1～約3個の置換基を有することをいう。好ましい置換基は、ハロゲン原子、ヒドロキシル基、または $C_1 - C_6$ アルキル基である。

【0022】

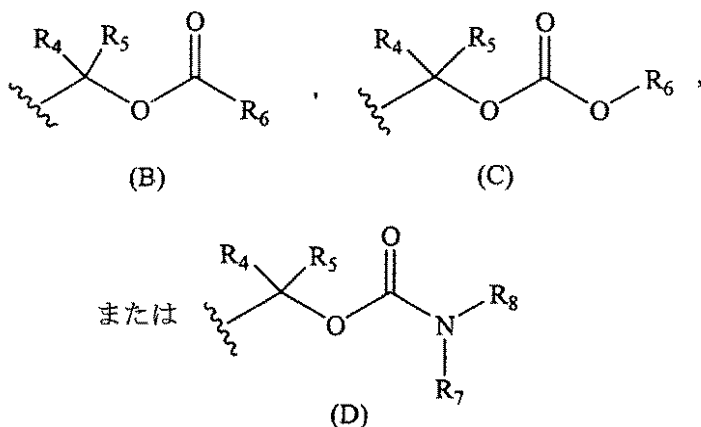
本発明の1の具体例において、上記の式(I)において、 R_1 は、好ましくは、Hまたは $C_1 - C_4$ アルキル基、より好ましくは、Hである。本発明の別の具体例において、Aは、好ましくは、アルキレン基、 $-(CH_2)_n-$ であり、ここに、nは1～3、より好ましくは、1～2、最も好ましくは、2である。

20

【0023】

別の具体例において、 R_2 および R_3 は、好ましくは、独立して、Hまたは：

【化8】



30

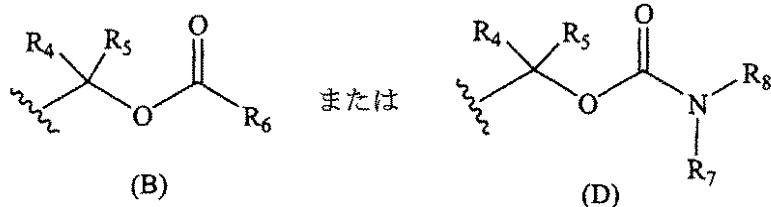
から選択され、但し、 R_2 および R_3 のうち少なくとも1つは、Hではない。 R_2 および R_3 の両方が水素ではない場合、それらは同一であることが好ましい。 R_4 および R_5 は、好ましくは、Hまたは $C_1 - C_4$ アルキル基であり、より好ましくは、Hまたはメチルである。 R_6 は、好ましくは、 $C_3 - C_{10}$ 直鎖または分枝鎖アルキル基、 $C_5 - C_7$ アリール基、5～7員ヘテロアリール基、または環に5～7個の炭素原子を有するシクロアルキル基から選択される。好ましい具体例において、 R_6 は、 $C_5 - C_7$ アリール基である。

40

【0024】

本発明の別の具体例において、式(I)の R_2 および R_3 は、Hまたは(B)または(D)基：

【化 9】



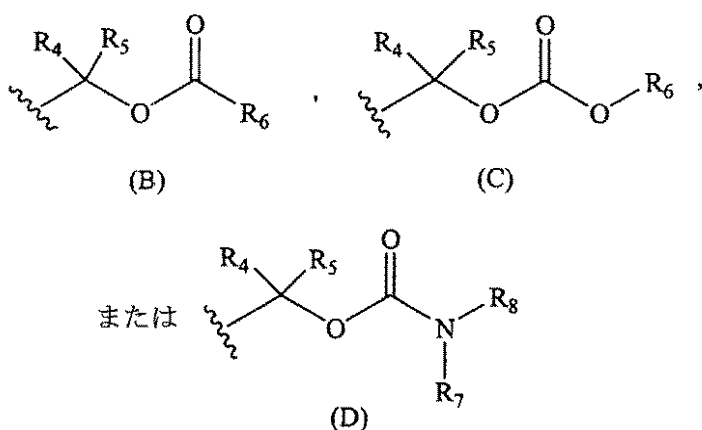
であり、より好ましくは、Hまたは(B)基であり、最も好ましくは、どちらも(B)基であり、ここに、 R_4 、 R_5 および R_6 は上記のとおりである。

10

【0025】

本発明のまた別の具体例において、 R_1 は、Hまたは $C_1 \sim C_4$ アルキル基であり；Aは、式 $-(CH_2)_n-$ を有するアルキレン基であり、ここに、 n は1～3であり； R_2 および R_3 は独立して、Hまたは：

【化 10】



20

から選択され、但し、 R_2 および R_3 のうち少なくとも1つは、Hであり； R_4 および R_5 は独立して、Hまたは $C_1 \sim C_4$ アルキル基から選択され； R_6 は、 $C_3 \sim C_{10}$ 直鎖または分枝鎖アルキル基、 $C_5 \sim C_7$ アリール基、5～7員ヘテロアリール基、または環に5～7個の炭素原子を有するシクロアルキル基から選択される。

30

【0026】

さらなる具体例において、 R_6 は、フェニル、 n -ヘプタ-4-イル、シクロヘキシル、イソプロピルおよび t -ブチルから選択される。またさらなる具体例において、 R_7 および R_8 はどちらもメチルである。

【0027】

本発明の化合物の特定の例は、下記の化合物：

安息香酸3-{2-[8,9-ジオキソ-2,6-ジアザビシクロ[5.2.0]ノナ-1(7)-エン-2-イル]エチル}-3-オキシド-7-オキソ-7-フェニル-2,4,6-トリオキサ-3-ホスファヘプタ-1-イル；

40

2-プロピルペンタン酸3-{2-[8,9-ジオキソ-2,6-ジアザビシクロ[5.2.0]ノナ-1(7)-エン-2-イル]エチル}-3-オキシド-7-オキソ-8-プロピル-2,4,6-トリオキサ-3-ホスファウンデカ-1-イル；

2,2-ジメチル-プロピオン酸(2,2-ジメチル-プロピオニルオキシメトキシ)-[2-(8,9-ジオキソ-2,6-ジアザ-ビシクロ[5.2.0]ノナ-1(7)-エン-2-イル)-エチル]-ホスフィノイルオキシメチルエステル；

シクロヘキサカルボン酸7-シクロヘキシル-3-{2-[8,9-ジオキソ-2,6-ジアザビシクロ[5.2.0]ノナ-1(7)-エン-2-イル]エチル}-1,5-ジメチル-3-オキシド-7-オキソ-2,4,6-トリオキサ-3-ホスファヘプタ-1-イル；

50

シクロヘキサンカルボン酸 7 - シクロヘキシル - 3 - { 2 - [8 , 9 - ジオキソ - 2 , 6 - ジアザピシクロ [5 . 2 . 0] ノナ - 1 (7) - エン - 2 - イル] エチル } - 3 - オキシド - 7 - オキソ - 2 , 4 , 6 - トリオキサ - 3 - ホスファヘプタ - 1 - イル ;

[2 - (8 , 9 - ジオキソ - 2 , 6 - ジアザ - ピシクロ [5 . 2 . 0] ノナ - 1 - (7) - エン - 2 - イル) - エチル] - ホスホン酸ジイソプロポキシカルボニルオキシメチルエステル ;

[2 - [8 , 9 - ジオキソ - 2 , 6 - ジアザピシクロ [5 . 2 . 0] ノナ - 1 (7) - エン - 2 - イル] エチル] - ホスホン酸ビス [1 - (ベンゾイルオキシ) エチル] エステル ;

安息香酸 [2 - (8 , 9 - ジオキソ - 2 , 6 - ジアザ - ピシクロ [5 . 2 . 0] ノナ - 1 (7) - エン - 2 - イル) - エチル] - ヒドロキシ - ホスフィノイルオキシメチルエステル ; およびその医薬上許容される塩 ; および

[2 - (8 , 9 - ジオキソ - 2 , 6 - ジアザ - ピシクロ [5 . 2 . 0] ノナ - 1 (7) - エン - 2 - イル) - エチル] - ホスホン酸ジ - ジメチルカルバモイルオキシメチルエステル ; およびその医薬上許容される塩を包含する。

【 0 0 2 8 】

本発明の化合物は、不斉炭素原子および / またはリン原子を含有していてもよく、かくして、光学異性体およびジアステレオマーを生じることができる。式 (I) において立体化学に関して示さないが、本発明は、かかる光学異性体およびジアステレオマー ; ならびにラセミ体および分割した鏡像異性的に純粋な R および S 立体異性体 ; ならびに R および S 立体異性体の他の混合物およびその医薬上許容される塩を包含する。

【 0 0 2 9 】

鏡像異性体が好ましい場合、いくつかの具体例において、それは、対応する鏡像異性体を実質的に含まずに提供されうる。かくして、対応する鏡像異性体を実質的に含まない鏡像異性体は、分離技術によって単離または分離された化合物、または対応する鏡像異性体とは別に調製された化合物をいう。「実質的に含まない」なる語は、本明細書中で使用される場合、該化合物が有意に大きな割合の一方の鏡像異性体からなることを意味する。好ましい具体例において、該化合物は、少なくとも約 9 0 重量 % の好ましい鏡像異性体からなる。本発明の他の具体例において、該化合物は、少なくとも約 9 9 重量 % の好ましい鏡像異性体からなる。好ましい鏡像異性体は、高速液体クロマトグラフィー (H P L C) ならびにキラル塩の形成および結晶化を包含する当業者に既知のいずれかの方法によって、ラセミ混合物から単離されてもよく、または本明細書に記載の方法によって調製されてもよい。例えば、Jacques, et al., Enantiomers, Racemates and Resolutions (Wiley Interscience, New York, 1981); Wilen, S.H., et al., Tetrahedron 33:2725 (1977); Eliel, E.L. Stereochemistry of Carbon Compounds (McGraw-Hill, NY, 1962); Wilen, S.H. Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions p. 268 (E.L. Eliel, Ed., Univ. of Notre Dame Press, Notre Dame, IN 1972)を参照のこと。

【 0 0 3 0 】

当業者は、また、式 (I) の互変体が存在する可能性を認識するであろう。式 (I) には示さないが、本発明は、全てのかかる互変体を包含する。

【 0 0 3 1 】

本発明において有用な化合物は、また、式 (I) の化合物の医薬上許容される塩も包含する。「医薬上許容される塩」なる語によって、医薬上許容される塩基および式 (I) の化合物の添加により対応する塩を形成することによって形成されるいずれの化合物も意味される。「医薬上許容される」なる語によって、毒物学的観点から、医薬用途における使用が許容され、活性成分と不利に相互作用しない物質が意味される。好ましくは、医薬上許容される塩は、式 (I) の化合物のアルカリ金属 (ナトリウム、カリウム、リチウム) またはアルカリ土類金属 (カルシウム、マグネシウム) 塩、あるいは式 (I) の化合物とアンモニアまたは塩基性アミンから由来する医薬上許容されるカチオンとの塩である。後者の例は、限定するものではないが、アンモニウム、モノ - 、ジ - 、またはトリメチルア

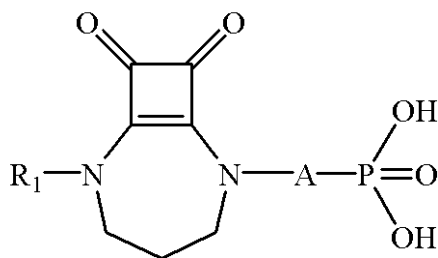
ンモニウム、モノ - 、ジ - またはトリエチルアンモニウム、モノ - 、ジ - 、またはトリプロピルアンモニウム（イソおよびノーマル）、エチルジメチルアンモニウム、ベンジルジメチルアンモニウム、シクロヘキシルアンモニウム、ベンジルアンモニウム、ジベンジルアンモニウム、ピペリジニウム、モルホリニウム、ピロリジニウム、ピペラジニウム、1 - メチル - ピペリジニウム、1 - イソプロピルピロリジニウム、1, 4 - ジメチルピペラジニウム、1 - n - ブチル - ピペリジニウム、2 - メチルピペリジニウム、1 - エチル - 2 - メチルピペリジニウム、モノ - 、ジ - 、またはトリエタノールアンモニウム、トリス - （ヒドロキシメチル）メチルアンモニウム、またはフェニルモノエタノールアンモニウムを包含する。好ましくは、塩は、 R_2 または R_3 の一方が水素であるとき形成される。

10

【0032】

本発明の化合物は、式（II）：

【化11】



20

(II)

[式中、A および R_1 は式（I）で定義されるとおりである]

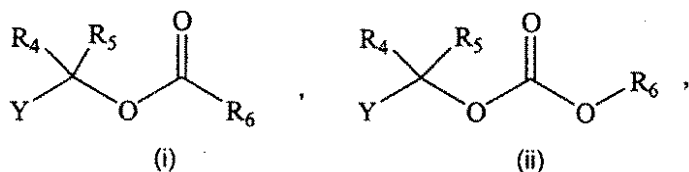
で示される化合物を米国特許第 5, 168, 103 号、第 5, 240, 946 号、第 5, 990, 307 号および第 6, 011, 168 号（その内容は全体として、出典明示により、本明細書の一部とされる）に記載の方法にしたがって合成することによって調製できる。好ましい合成経路は、米国特許第 5, 990, 307 号および第 6, 011, 168 号の実施例 5 に記載される。

【0033】

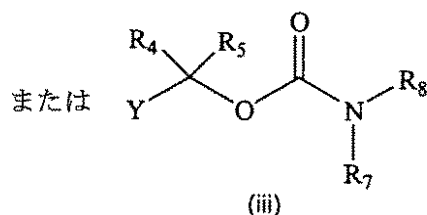
30

得られた式（II）の化合物は、次いで、適当な溶媒、例えば、ジメチルホルムアミド中に溶解する。「適当な溶媒」なる語によって、式（II）の化合物が溶解でき、かつ、非反応性である溶媒が意味される。好ましくは、アミンのような酸スカベンジャー（反応副産物である酸ハロゲン化物と反応させるために）を、好ましくは周囲の温度で、反応混合物に加える。該アミンは、好ましくは、立体障害のある第 2 または第 3 アミンであり、より好ましくは、ジイソプロピルエチルアミンなどの第 3 アミンである。式：

【化12】



40



[式中、 R_4 、 R_5 および R_6 は、式（I）で定義されたとおりであり、Y は脱離基である]

50

で示される適当に置換されたエステルを該反応混合物に加える。本明細書中で使用される場合、「脱離基」なる語は、化学反応の間に、別の基によって選択的に置き換えることができる基、例えば、求核性置換または脱離によって置き換えることのできる基をいう。典型的には、脱離基は、求核性置換または脱離によって除去される場合、アニオン形態において比較的安定な基を包含する。脱離基は、当該分野においてよく知られており、例えば、ハロゲン化物（例えば、塩化物、臭化物、およびヨウ化物）ならびにアルキル - およびアリールスルホネート、例えば、メシラート、トシラート、プロシラート、ノシラート、トリフラートなどを包含する。好ましい具体例において、Y はハロゲン原子である。

【0034】

反応混合物は、約50 ~ 約80、より好ましくは、約65 ~ 約75にて、ハロエステルが式(II)の化合物と反応して式(I)の化合物を形成するように、十分な反応時間加熱する。典型的には、好ましい収率のためには、反応時間は、約20時間 ~ 約40時間、より好ましくは、約25時間 ~ 約35時間である。反応完了後、好ましくは、反応混合物を周囲の温度に冷却し、当業者に既知の標準的な技術を用いて、式(I)の化合物を単離する。好ましい単離方法は、反応混合物を弱塩基、例えば、水性重炭酸ナトリウムと有機溶媒、例えば、酢酸エチルとの間に分配することである。水相は、好ましくは、該有機溶媒で数回再抽出し、合わせた有機層を弱塩基で再び洗浄する。次いで、有機層を、例えば、ブラインおよび硫酸マグネシウムで乾燥させ、ろ過し、蒸発させる。次いで、残渣を好ましくは、標準的な技術を用いるシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーに付して、該化合物を単離する。

【0035】

本発明の化合物は、哺乳動物に投与する場合、NMDAアンタゴニストであり、かくして、哺乳動物においてNMDA受容体を阻害することにより利益を得る種々の障害の治療に有用である。本明細書中で使用される場合、「治療する」なる語により、該障害を部分的または完全に緩和、阻害、予防、改善および/または軽減することが意味される。例えば、本明細書中で使用される場合、「治療する」なる語は、目的の病態を部分的または完全に緩和、阻害または軽減することを包含する。本明細書中で使用される場合、「哺乳動物」なる語は、定温脊椎動物、例えば、ヒトをいう。

【0036】

したがって、本発明は、式(I)の少なくとも1つの化合物の治療上有効量を治療に必要な哺乳動物に投与することを含む、NMDA受容体を阻害することによって利益を得るであろう哺乳動物における病態を治療する方法を提供する。

【0037】

決して理論に捕らわれるものではないが、本発明の化合物は、哺乳動物に投与後、対応するホスホン酸（すなわち、式(I)において、R2および/またはR3が水素である場合）を形成すると考えられる。驚くべきことに、本発明の化合物は、式(II)の化合物と比べて、哺乳動物に経口投与したとき、バイオアベイラビリティが改善された。さらに、本発明の化合物は、哺乳動物に投与後、NMDA受容体上のある特定の結合部位に対して特有のアフィニティーおよび選択性を有する。該特有のアフィニティーおよび選択性は、より少ない投与量での効果的な治療を提供し、および/または所望の治療を提供する投与量で、副作用をほとんど引き起こさないと考えられる。このことは、治療されている病態が疼痛である場合に、特に明白である。

【0038】

1の具体例において、本発明は、式(I)の少なくとも1つの化合物の治療上有効量を治療の必要のある哺乳動物に投与することを含むグルタメート異常に関連する病態を治療する方法を提供する。本明細書中で使用される場合、「関連する」なる語は、グルタメート異常によって直接または間接的に引き起こされる病態をいう。「グルタメート異常」なる語は、グルタメートが（典型的には増加した量で）寄与因子として関与する疾患または障害によって生じるいずれかの病態をいう。グルタメート異常に関連すると考えられる病態は、限定するものではないが、血栓塞栓性もしくは出血性卒中などの様々な病態をもた

らす脳虚血（例えば、卒中）または脳梗塞、または脳血管痙攣などの脳血管障害；脳外傷；筋肉痙攣；痙攣性障害、例えば、癲癇または癲癇重積症；緑内障；疼痛；不安障害、例えば、パニック発作、広場恐怖症、パニック障害、特定恐怖症、社会恐怖症、強迫障害、外傷後ストレス障害、急性ストレス障害、全般性不安障害、分離不安障害、または物質誘発性不安障害；気分障害、例えば、双極性障害（例えば、双極性Ⅰ障害、双極性Ⅱ障害、および気分循環性障害）、抑鬱障害（例えば、大鬱病性障害、気分変調障害、または物質誘発性気分障害）、気分性エピソード（例えば、大鬱病性エピソード、躁病性エピソード、混合性エピソード、および軽躁病性エピソード）；統合失調症；統合失調症様障害；統合失調性感情障害；認識障害、例えば、記憶喪失；および慢性神経変性障害、例えば、パーキンソン病、ハンティングトン病、アルツハイマー病、筋萎縮性側索硬化症、または例えば、レヴィー小体病、アルツハイマー病、前頭側頭型またはA I D Sに関連する慢性痴呆症を包含する。上記の精神障害、例えば、統合失調症、気分障害および不安障害に関し、該精神障害の各々のより完全な記載は、the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th edition, Washington, DC, American Psychiatric Association (1994)を参照のこと。グルタメート異常に関連すると考えられるさらなる病態は、炎症性疾患；低血糖症；糖尿病性終末器官合併症；心停止；窒息無酸素症、例えば、溺水、肺手術および脳外傷に由来するような窒息無酸素症；および脊髄損傷を包含する。本発明の化合物は、また、線維筋痛、および帯状疱疹（shingles）由来の合併症の治療、例えば、ヘルペス後神経痛の予防にも使用されうる。かくして、本発明は、式（Ⅰ）の少なくとも1つの化合物の治療上有効量を治療に必要な哺乳動物に投与することを含む、上記の病態の各々、またはこれらの病態の組み合わせを治療する方法を提供する。

【0039】

1の好ましい具体例において、本発明の化合物は、疼痛の治療に使用される。疼痛は、例えば、急性疼痛（短期間）または慢性疼痛（規則的再発性、または持続性）であってもよい。疼痛はまた、中枢性であっても、末梢性であってもよい。

【0040】

急性または慢性であることができ、かつ、本発明の方法によって治療できる疼痛の例は、炎症性疼痛、筋骨格系疼痛、骨痛、仙腰痛、頸または上背痛、内臓痛、体性痛、神経障害性疼痛、癌痛、傷害または手術によって引き起こされる疼痛、例えば、火傷痛または歯痛、または頭痛、例えば、偏頭痛または緊張性頭痛、またはこれらの疼痛の組み合わせを包含する。当業者は、これらの疼痛が互いに重複しうることを理解するであろう。例えば、炎症によって引き起こされる疼痛は、また、事実上、内臓痛または筋骨格系疼痛でもある。

【0041】

本発明の好ましい具体例において、例えば、末梢または中枢神経系に対する損傷または該神経系における病理学的変化に関連する神経障害性疼痛；癌痛；例えば、腹部、骨盤、および/または会陰領域あるいは膵炎に関連する内臓痛；例えば、下背または上背、脊椎、線維筋痛、顎関節、または筋筋膜疼痛症候群に関連する筋骨格系疼痛；例えば、骨関節症、慢性関節リウマチまたは脊髄狭窄などの骨または関節変性障害に関連する骨痛；頭痛、例えば、偏頭痛または緊張性頭痛；またはH I V、帯状疱疹（shingles）などの感染、鎌状赤血球貧血、自己免疫障害、多発性硬化症、または骨関節症もしくは慢性関節リウマチなどの炎症に関連する疼痛などの慢性疼痛を治療するために、本発明において有用な化合物を哺乳動物に投与する。

【0042】

より好ましい具体例において、本発明において有用な化合物は、神経障害性疼痛、内臓痛、筋骨格系疼痛、骨痛、癌痛または炎症性疼痛またはその組み合わせである慢性疼痛の治療のために、本明細書中に記載の方法にしたがって使用される。炎症性疼痛は、種々の病状、例えば、骨関節症、慢性関節リウマチ、手術または外傷に関連することができる。神経障害性疼痛は、例えば、糖尿病性神経障害、末梢神経障害、ヘルペス後神経痛、三叉神経痛、腰椎または子宮頸神経根障害、線維筋痛、舌咽神経痛、反射性交感神経性ジスト

ロフィー、灼熱痛、視床症候群、神経根剥離、あるいは幻肢痛、反射性交感神経性ジストロフィーまたは開胸術後疼痛などの末梢および／または中枢性感作をもたらす傷害、癌、化学傷害、毒素、栄養不足またはウイルスもしくは細菌感染、例えば、帯状疱疹（shingles）もしくはHIV、またはその組み合わせによって引き起こされる神経損傷に関連しうる。本発明の化合物に有用な方法は、さらに、神経障害性疼痛が移行性浸潤、有痛性脂肪症（adiposis dolorosa）、火傷または視床疾患に関連する中枢性疼痛状態の二次的状态である治療を包含する。

【0043】

上記のように、本発明の方法は、現実に体および／または内臓にある疼痛を治療するのに使用してもよい。例えば、本発明の方法にしたがって治療されることのできる体性痛は、手術、歯科処置、火傷、または外傷性体性傷害の間に経験される構造組織傷害または軟組織傷害に関連する疼痛を包含する。本発明の方法にしたがって治療されることのできる内臓痛の例は、内臓の疾患、例えば、潰瘍性大腸炎、過敏性大腸症候群、過敏性膀胱、クローン病、リウマチ（関節痛）、腫瘍、胃炎、膵炎、器官の感染、または胆道障害、またはその組み合わせに関連するか、またはそれらに起因する種類の疼痛を包含する。当業者は、また、本発明の方法にしたがって治療される疼痛が、痛覚過敏、異痛、またはその両方の病態にも関連しうることを理解するであろう。さらに、慢性疼痛は、末梢性または中枢性感作を伴っても、伴わなくてもよい。

【0044】

本発明において有用な化合物は、また、婦人病に関連した急性および／または慢性疼痛（女性特有の痛みともいう）を治療するために使用してもよい。かかる群の疼痛は、女性だけに起こるもの、または主に女性に起こるものを包含し、月経、排卵、妊娠または出産、流産、子宮外妊娠、逆行性月経、卵胞または黄体嚢胞の破壊、骨盤内蔵器の刺激、子宮筋腫、腺筋症、子宮内膜症、感染および炎症、骨盤内器官虚血、閉塞、腹腔内癒着、骨盤内蔵器の解剖学的歪曲、卵巣膿瘍、骨盤支持の喪失、腫瘍、骨盤鬱血に関連する痛み、または婦人科以外の原因由来の関連痛を包含する。

【0045】

本発明の化合物は、また、麻薬性痛覚脱失に対する耐性の予防、または中毒性薬物からの離脱症状の抑制を助けるために使用してもよい。

【0046】

本発明の化合物は、例えば、経口または非経口投与、例えば、筋内、腹腔内、硬膜外、髄膜内、静脈内、皮下、舌下もしくは鼻腔内などの粘膜内、腔内、直腸または経皮投与を包含する当業者に既知のいずれかの経路で投与することができる。本発明の好ましい具体例において、本発明の化合物は、経口、粘膜内、または静脈内投与される。鼻腔内投与に関し、同時継続中の2003年4月9日に出願された仮出願番号第60/461,571号および本出願と同時に提出された米国出願番号がまだ付与されていない出願、発明の名称「[2-(8,9-ジオキソ-2,6-ジアザピシクロ[5.2.0]ノナ-1(7)-エン-2-イル)アルキル]ホスホン酸および誘導体の鼻腔内投与用医薬組成物およびその使用法」（その開示は、出典明示により、全体として、本明細書の一部とされる）を参照のこと。

【0047】

本発明の化合物は、治療上有効量において、治療に必要な哺乳動物に投与される。本明細書中で使用される場合、「治療上有効量」なる語は、哺乳動物において目的の疾患を治療する化合物またはその医薬上許容される塩形態の少なくとも最少量である。治療上有効量は、使用される特定の組成物、投与経路、症状の重篤度、および治療している特定の患者などの変数に依存するであろう。投与されるべき化合物の治療上有効量を決定するために、内科医は、例えば、所望の症状軽減レベルが達成されるまで、投与量を徐々に増やすことによって、患者における所定の式（I）の化合物の効果を評価してもよい。次いで、継続的投与計画を所望の結果を達成するように修飾すればよい。例えば、経口投与量の場合、好ましくは、所望の症状軽減レベルが達成されるまで、本発明の化合物を患者におい

10

20

30

40

50

て、 3 mg/kg から 1000 mg/kg の量に徐々に増加させる。次いで、継続的投与計画を所望の結果を達成するように修飾すればよく、経口投与量の範囲は、好ましくは、約 20 mg/日 ~ 約 900 mg/日 である。同様の技術の後に、静脈内または筋内経路などの他の投与経路のための有効な投与量範囲をバイオアベイラビリティ・データに基づいて決定してもよい。

【0048】

本発明の別の具体例において、本発明の化合物を、1以上の他の医薬上活性な薬剤、例えば、哺乳動物に存在するいずれか他の病態の治療に使用されている薬剤と共に、哺乳動物に投与してもよい。かかる医薬上活性な薬剤の例は、疼痛軽減剤、抗-血管新生剤、抗-新生物剤、抗-糖尿病剤、抗-感染剤、または胃腸剤、またはその組み合わせを包含する。

10

1以上の他の医薬上活性な薬剤は、治療上有効量において、1以上の本発明の化合物と同時に（例えば、同じ時に個別に、または1の医薬組成物中において一緒に）、および/または連続的に投与してもよい。

【0049】

他の医薬上活性な薬剤の投与方法は、本発明の化合物のために使用される投与経路と同じであっても、異なってもよい。例えば、他の医薬上活性な薬剤は、経口または非経口投与によって、例えば、筋内、腹腔内、硬膜外、髄膜内、静脈内、鼻腔内もしくは舌下などの粘膜内、皮下または経皮投与によって投与されてもよい。好ましい投与経路は、選択された特定の医薬活性剤および当業者に既知のその推奨される投与経路に依存するであ

20

【0050】

医薬上活性な薬剤のより完全なリストは、Medical Economics Co., Inc., Montvale, NJによって出版されたthe Physician's Desk Reference, 55 Edition, 2001に見出すことができる。これらの薬剤の各々は、当該分野で知られた治療上有効な投与量および計画にしたがって投与すればよく、例えば、Medical Economics Co., Inc., Montvale, NJによって出版されたthe Physicians' Desk Reference, 55 Edition, 2001において、その製品について記載されているものにしたがって投与すればよい。

【0051】

本発明の好ましい具体例において、本発明の化合物を1以上の他の疼痛軽減剤と共に哺乳動物に投与して、哺乳動物における疼痛を治療してもよい。「疼痛軽減剤」なる語によって、疼痛症状を直接または間接的に治療するいずれかの薬剤が意味される。間接的な疼痛軽減剤の例は、例えば、抗炎症剤、例えば、抗-リウマチ剤を包含する。

30

1以上の他の疼痛軽減剤は、本発明の化合物と同時に（例えば、同じ時に個別に、または1の医薬組成物中において一緒に）、および/または連続的に投与すればよい。好ましくは、本発明の化合物および1以上の他の疼痛軽減剤は、両方が哺乳動物の体内にある一定の期間存在して疼痛を治療するような方法で投与される。

【0052】

他の疼痛軽減剤の投与方法は、本発明の化合物のために使用される投与経路と同じであっても、異なってもよい。例えば、オピオイドは、好ましくは、経口、静脈内、または筋内投与経路によって投与される。

40

当業者は、哺乳動物に投与される他の疼痛軽減剤の投与量が、その問題の特定の疼痛軽減剤および所望の投与経路に依存することを理解するであろう。したがって、他の疼痛軽減剤は、当業者に既知の慣習にしたがって、例えば、Medical Economics Co., Inc., Montvale, NJによって出版されたthe Physician's Desk Reference, 55 Edition, 2001などの引用文献に開示されるものにしたがって、調製され、投与されうる。

【0053】

本発明の化合物と共に投与されうる疼痛軽減剤の例は、非麻薬性鎮痛剤または麻薬性鎮痛剤などの鎮痛剤；抗炎症剤、例えば、非ステロイド性抗炎症剤（NSAID）、ステロイドまたは抗リウマチ剤；偏頭痛製剤、例えば、ベータアドレナリン遮断剤、麦角誘導体

50

、またはイソメテプテン；三環系抗鬱剤、例えば、アミトリプチリン (amitryptiline)、デシプラミン (desipramine)、またはイミプラミン (imipramine)；抗 - 癲癇剤、例えば、ガバペンチン (gabapentin)、カルバマゼピン (carbamazepine)、トピラマート (topiramate)、バルプロ酸ナトリウムまたはフェニトイン (phenytoin)；₂ アゴニスト；または選択的セロトニン再取込阻害剤 / 選択的ノルエピネフェリン取込阻害剤、またはその組み合わせを包含する。当業者は、下記の薬剤には、疼痛および炎症などの複数の症状を軽減するように作用するものもあり、一方、疼痛などの 1 の症状だけを軽減しうるものもあることを理解するであろう。複数の特性を有する薬剤の特別の例は、アスピリンであり、ここに、アスピリンは高投与量で服用したとき、抗炎症性であるが、低投与量では、単なる鎮痛剤である。疼痛軽減剤は、上記の薬剤のいずれかの組み合わせを包含していてもよく、例えば、疼痛軽減剤は、麻薬性鎮痛剤と組み合わせた非麻薬性鎮痛剤であってもよい。

10

【 0 0 5 4 】

本発明において有用な非麻薬性鎮痛剤は、例えば、サリチル酸塩、例えば、アスピリン、イブプロフェン (MOTRIN^R (登録商標)、ADVIL^R)、ケトプロフェン (ORUDIS^R)、ナプロキセン (NAPROSYN^R)、アセトアミノフェン、インドメタシンまたはその組み合わせを包含する。シクロブテン誘導体と組み合わせて使用してもよい麻薬性鎮痛剤の例は、オピオイド鎮痛剤、例えば、フェンテニル (fentanyl)、スフェンタニル (sufentanil)、モルヒネ、ヒドロモルヒネ、コデイン、オキシコドン、ブプレノルフィン、またはその医薬上許容される塩、またはその組み合わせを包含する。シクロブテン誘導体と組み合わせて使用してもよい抗炎症剤の例は、限定するものではないが、アスピリン；イブプロフェン；ケトプロフェン；ナプロキセン；エトドラク (LODINE^R)；COX - 2 阻害剤、例えば、セレコキシブ (CELEBREX^R)、ロフェコキシブ (VIOXX^R)、バルデコキシブ (BEXTRA^R)、パレコキシブ、エトリコキシブ (MK 6 6 3)、デラコキシブ、2 - (4 - エトキシフェニル) - 3 - (4 - メタンスルホニル - フェニル) ピラゾロ [1, 5 - b] ピリダジン、4 - (2 - オキソ - 3 - フェニル - 2, 3 - ジヒドロオキサゾール - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミド、ダルブフェロン (darbufelone)、フロスリド (flosulide)、4 - (4 - シクロヘキシル - 2 - メチル - 5 - オキサゾリル) - 2 - フルオロベンゼンスルホンアミド)、メロキシカム (meloxicam)、ニメスリド (nimesulide)、1 - メチルスルホニル - 4 - (1, 1 - ジメチル - 4 - (4 - フルオロフェニル) シクロペンタ - 2, 4 - ジエン - 3 - イル) ベンゼン、4 - (1, 5 - ジヒドロ - 6 - フルオロ - 7 - メトキシ - 3 - (トリフルオロメチル) - (2) - ベンゾチオピラノ (4, 3 - c) ピラゾール - 1 - イル) ベンゼンスルホンアミド、4, 4 - ジメチル - 2 - フェニル - 3 - (4 - メチルスルホニル) フェニル) シクロブテノン、4 - アミノ - N - (4 - (2 - フルオロ - 5 - トリフルオロメチル) - チアゾール - 2 - イル) - ベンゼンスルホンアミド、1 - (7 - tert - ブチル - 2, 3 - ジヒドロ - 3, 3 - ジメチル - 5 - ベンゾ - フラニル) - 4 - シクロプロピルブタン - 1 - オン、またはそれらの生理学上許容される塩、エステルもしくは溶媒和物；スリンダク (CLINORIL^R)；ジクロフェナク (VOLTAREN^R)；ピロキシカム (FELDENE^R)；ジフルニサル (DOLOBID^R)、ナブメトン (RELAFEN^R)、オキサプロジン (DAYPRO^R)、インドメタシン (INDOCIN^R)；またはステロイド、例えば、PEDIA P E D^R リン酸プレドニソロン・ナトリウム経口溶液、S O L U - M E D R O L^R 注射用コハク酸メチルプレドニソロン・ナトリウム、P R E L O N E^R ブランドのプレドニソロンシロップを包含する。

20

30

40

【 0 0 5 5 】

好ましくは慢性関節リウマチを治療するのに使用される抗炎症剤のさらなる例は、E C - N A P R O S Y N^R 放出制御錠剤、N A P R O S Y N^R、A N A P R O X^R および A N A P R O X^R D S 錠剤および N A P R O S Y N^R 懸濁剤の形態で Roche Labs から市販されているナプロキセン、C E L E B R E X^R ブランドのセレコキシブ錠剤、V I O X X^R ブランドのロフェコキシブ、C E L E S T O N E^R ブランドのベータメタゾン、C U P R A M I N E^R ブランドのベニシラミンカプセル、D E P E N^R ブランドのタイトレイタブ

50

ル (titratable) ペニシラミン錠剤、DEPO-MEDROL ブランドの酢酸メチルプレドニソロン注射用懸濁液、ARAVATM (登録商標) レフルノミド (leflunomide) 錠剤、AZULFIDINE EN-tabs^R ブランドのサルファサラジン (sulfasalazine) 放出抑制錠剤、FELDENE^R ブランドのピロキシカムカプセル、CATALAM^R ジクロフェナクカリウム錠剤、VOLTAREN^R ジクロフェナクナトリウム放出制御錠剤、VOLTAREN^R - XR ジクロフェナクナトリウム放出延長錠剤、または ENBREL^R エタネレセプト (etanerecept) 製品を包含する。

【0056】

炎症、特に、慢性関節リウマチの治療に使用される他の薬剤の例は、免疫抑制剤、例えば、GENGRAFTM ブランド シクロスポリンカプセル、NEORAL^R ブランド シクロスポリンカプセルまたは経口溶液、またはIMURAN^R ブランド アザチオプリン錠剤またはIV注射；INDOCIN^R ブランド インドメタシンカプセル、経口懸濁液または座剤；PLAQUENIL^R ブランド 硫酸ヒドロキシクロロキン；またはREMICADE^R IV注射用インフリキシマブ (infliximab) 組み換え体；または金化合物、例えば、オウラノフィン (auranofin) またはMYOCHRISYINE^R 金リンゴ酸ナトリウム注射を包含する。

10

【0057】

本発明の好ましい具体例において、本発明の少なくとも1つの化合物を少なくとも1つのオピオイド鎮痛剤と共に、上記の方法にしたがって投与して疼痛を治療する。本発明の化合物は、少なくとも1つのオピオイド鎮痛剤、例えば、モルヒネと共に投与された場合、疼痛知覚を共同作用的に減少させる、疼痛軽減期間を増加する、および/または有害な副作用を減少させるというような有益な効果を有する。

20

【0058】

本発明の化合物は、ニート (neat) (すなわち、そのまま) で、または少なくとも1つの医薬上許容される担体を含有する医薬組成物において投与してもよい。かくして、本発明は、また、医薬上有効量の少なくとも1つの式 (I) の化合物またはその医薬上許容される塩、および少なくとも1つの医薬上許容される担体を含有する医薬組成物を提供する。本発明の医薬組成物中に存在すべき好ましい化合物は、上記に好ましいものとして記載された式 (I) の化合物を包含する。医薬上許容される担体は、処方中の他の成分と適合性であり、かつ、生物学的に許容されるものである。上記のNMDA受容体の阻害によって利益を得る種々の病態を治療するために、該医薬組成物を哺乳動物に投与してもよい。

30

【0059】

本発明において有用な医薬組成物は、当業者に知られたいずれの形態であってもよく、例えば、液体であっても、固体形態であってもよい。成分の比率は、式 (I) の化合物の溶解性および化学的性質および選択された投与経路などの因子に依存するであろう。かかる組成物は、許容される製薬手法、例えば、Remingtons Pharmaceutical Sciences, 17th edition, ed. Alfonso R. Gennaro, Mack Publishing Company, Easton, PA (1985) に記載される手法にしたがって調製される。

【0060】

医薬組成物は、治療上有効量の1以上の本発明の化合物および医薬上許容される担体を含有するほかに、医薬組成物を処方するために当業者に既知の1以上の他の成分を含んでもよい。かかる成分は、例えば、風味剤、滑沢剤、可溶化剤、懸濁化剤、増量剤、潤滑剤、圧縮補助剤、結合剤、錠剤崩壊剤、カプセル化材料、乳化剤、緩衝化剤、保存料、甘味料、増粘剤、着色剤、粘性調節剤、安定化剤または浸透調節剤、またはその組み合わせを包含する。

40

【0061】

固形医薬組成物は、好ましくは、1以上の固形担体、および所望により、1以上の他の添加剤、例えば、風味剤、滑沢剤、可溶化剤、懸濁化剤、増量剤、潤滑剤、圧縮補助剤、結合剤、または錠剤崩壊剤、またはカプセル化材料を含有する。適当な固形担体は、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、砂糖、ラクトース、デキス

50

トリン、デンプン、ゼラチン、セルロース、メチルセルロース、ナトリウムカルボキシメチルセルロース、ポリビニルピロリドン、低融点ワックスまたはイオン交換樹脂、またはその組み合わせを包含する。粉末医薬組成物において、担体は、好ましくは、微粉化活性成分と混合する微粉化固体である。錠剤において、活性成分は、必要な圧縮特性を有する担体、および所望により、他の添加剤と適当な割合で混合し、所望の形態および大きさに圧縮する。固形医薬組成物、例えば、粉末および錠剤は、好ましくは、99%まで活性成分を含有する。

【0062】

液体医薬組成物は、好ましくは、1以上の本発明の化合物、および例えば、溶液、懸濁液、エマルジョン、シロップ、エリキシルまたは圧縮組成物を形成するための1以上の液体担体を含有する。医薬上許容される液体担体は、例えば、水、有機溶媒、医薬上許容される油脂、またはその組み合わせを包含する。該液体担体は、他の適当な医薬添加物、例えば、可溶化剤、乳化剤、緩衝化剤、保存料、甘味料、風味剤、懸濁化剤、増粘剤、着色料、粘性調節剤、安定化剤または浸透調節剤、またはその組み合わせを包含する。

【0063】

経口または非経口投与に適当な液体担体の例は、水（好ましくは、セルロース誘導体、例えば、ナトリウムカルボキシメチルセルロースなどの添加剤を含有する）、アルコールまたはその誘導体（一価アルコールまたは多価アルコール、例えば、グリコールを包含する）、または油（例えば、分別ココナツ油および落花生油）を包含する。非経口投与の場合、担体は、また、オレイン酸エチルおよびミリスチン酸イソプロピルなどの油性エステルであることもできる。圧縮組成物のための液体担体は、ハロゲン化炭化水素または他の医薬上許容されるプロペラントであることができる。

【0064】

滅菌溶液または懸濁液である液体医薬組成物は、非経口的に、例えば、筋内、腹腔内、硬膜外、髄膜内、静脈内または皮下注射によって投与することができる。経口または経粘膜投与用医薬組成物は、液体または固体組成物形態のいずれであってもよい。

【0065】

本発明の化合物は、通常の座剤の形態において直腸または膣から投与してもよい。鼻腔内または気管支内吸入または吹送による投与の場合、本発明の化合物を水性または部分的に水性の溶液に処方してもよく、次いで、それをエアロゾルの形態において利用することができる。本発明の化合物は、また、活性化合物および該活性化合物に不活性であり、皮膚に無毒であり、かつ、全身性吸収のために皮膚を介して薬剤を血流中に送達させる担体を含有する経皮パッチの使用によって、経皮的に投与してもよい。担体は、クリームおよび軟膏、ペースト、ゲルおよび閉塞性装置などのいずれかの形態を取ればよい。クリームおよび軟膏は、粘性液体または水中油型または油中水型の半固体エマルジョンであってもよい。活性成分を含有する石油または親水性石油中に分散させた吸収性粉末からなるペーストもまた、適当である。活性成分を血流中へ放出するために、活性成分を担体と共に、または担体を用いないで含有している貯蔵器を覆う半透性膜、または活性成分を含有するマトリックスなどの種々の閉塞性装置を用いてもよい。他の閉塞性装置は、文献において知られている。

【0066】

本発明の別の具体例において、該医薬組成物は、本発明の化合物を含有するほかに、治療上有効量の1以上の上記の疼痛軽減剤、および/または治療上有効量の1以上の上記の他の医薬上活性な薬剤を含有していてもよい。かくして、本発明は、また、治療上有効量の少なくとも1つの本発明の化合物および治療上有効量の少なくとも1つの医薬上活性な薬剤、例えば、上記の疼痛軽減剤を含有する医薬組成物を提供する。例えば、該医薬組成物は、オピオイド鎮痛剤を包含する1以上の疼痛軽減剤を含有していてもよい。

【0067】

好ましくは、医薬組成物は、錠剤またはカプセルなどの単位投与形態である。かかる形態において、該組成物は、適量の活性成分を含有する単位投与量に、さらに分割される。

10

20

30

40

50

該単位投与形態は、パッケージされた組成物、例えば、パックされた粉末、バイアル、アンプル、予め充填したシリンジまたは液体を含有するサッシェであることができる。単位投与形態は、例えば、カプセルまたは錠剤自体であることができ、または、パッケージ形態における適当数のいずれかのかかる組成物であることができる。

【0068】

かくして、本発明は、また、治療上有効な単位投与量の少なくとも1つの本発明の化合物を含有する単位投与形態における医薬組成物を提供する。当業者には明らかなように、好ましい単位投与量は、例えば、投与方法および治療されている病態に依存するであろう。例えば、疼痛を治療するための経口投与用の単位投与量は、本発明の化合物が好ましくは、約20mg～約300mgの範囲である。

10

【0069】

本発明は、また、本発明の化合物を治療されている哺乳動物に分配するための治療パッケージを提供する。好ましくは、該治療パッケージは、本発明の化合物の1以上の単位投与量、および該1以上の単位投与量および哺乳動物において、その疾患、例えば、疼痛を治療するために該パッケージを使用することを指示するラベルを含有する容器を含む。好ましい具体例において、単位投与量は、錠剤またはカプセル形態である。好ましい具体例において、各単位投与量は、疼痛を治療するための治療上有効量である。

【実施例】

【0070】

本発明の化合物を調製し、その疼痛治療能について評価した。実施例1～10の合成において、出発材料[2-(8,9-ジオキソ-2,6-ジアザピシクロ[5.2.0]ノナ-1(7)-エン-2-イル)エチル]ホスホン酸を、米国特許第5,990,307号、実施例番号5に記載の手法にしたがって調製した。実施例で使用される全ての他の化学物質および中間体は、市販品であるか、文献において見出される標準的な手法によって調製できるか、または実施例において記載されている。

20

【0071】

実施例1

安息香酸3-{2-[8,9-ジオキソ-2,6-ジアザピシクロ[5.2.0]ノナ-1(7)-エン-2-イル]エチル}-3-オキシド-7-オキソ-7-フェニル-2,4,6-トリオキサ-3-ホスファヘプタ-1-イル

30

[2-(8,9-ジオキソ-2,6-ジアザピシクロ[5.2.0]ノナ-1(7)-エン-2-イル)エチル]ホスホン酸(20.16mmol, 5.25g)の乾燥DMF(120mL)中溶液を周囲温度にて、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(80.64mmol, 14mL)で半時間処理した。安息香酸クロロメチルエステル(60.49mmol, 10.32g, 下記のように合成)を周囲温度にて、防湿下で加えた。反応混合物を65℃で20時間加熱した。次いで、温度を72℃に上げ、72℃で16時間攪拌し、その後、反応を完了した。混合物を室温に冷却し、10%重炭酸ナトリウムと酢酸エチルとの間に分配した。層の分離後、水相中に生産物がなくなるまで(シリカゲルTLC、7%メタノール中2Mアンモニアおよび93%クロロホルムによる)、水相を再び酢酸エチルで抽出した(6×)。合わせた有機層をブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、ろ過し、蒸発乾固した。残渣を、1%メタノール中の2Mアンモニアおよび99%クロロホルムの溶媒混合物を用いる400gのシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーに付した。徐々に、メタノール中におけるアンモニアの割合を7%に増やし、93%クロロホルムにした。溶媒を真空下で蒸発させて、所望の生産物を得た(10.5g, 99%; ガラス様物質)。

40

MS (ES⁻): m/e 527 (M-H)

【0072】

反応物安息香酸クロロメチルエステルの調製

パラ-ホルムアルデヒド(4.5g)および塩化亜鉛(触媒量)を0℃で一緒に混合した。塩化ベンゾイル(0.142mol, 20g)を1時間にわたり滴下した。反応物を

50

周囲温度に温め、次いで、55 に10時間加熱した。反応の進行をTLC（シリカゲル，5/95，酢酸エチル/ヘキサン）によって追跡した。出発材料がまだ見えたので、さらに1gのパラ-ホルムアルデヒドを加えた。55 で攪拌しながら、さらに10時間反応を続け、冷却し、500gシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーに付し、2%酢酸エチルおよび98%ヘキサンの混合溶媒で溶出した。溶媒を真空下で蒸発させた。生産物が低融点を有していたので、ロータリーエバポレーター（rotovapor）浴温度は35以下にした。所望の生産物を透明油として得た（11.82g，49%）。

MS (ES+): m/e 171 (M+H)

【0073】

実施例 2

2 - プロピルペンタン酸 3 - { 2 - [8 , 9 - ジオキソ - 2 , 6 - ジアザピシクロ [5 . 2 . 0] ノナ - 1 (7) - エン - 2 - イル] エチル } - 3 - オキシド - 7 - オキソ - 8 - プロピル - 2 , 4 , 6 - トリオキサ - 3 - ホスファウンデカ - 1 - イル

出発物質 [2 - (8 , 9 - ジオキソ - 2 , 6 - ジアザピシクロ [5 . 2 . 0] ノナ - 1 (7) - エン - 2 - イル) エチル] ホスホン酸 (26 mmol , 6.765 g) の乾燥 DMF (250 mL) 中溶液を周囲温度および防湿下で、N, N - ジイソプロピルエチルアミン (104 mmol , 13.442 g)、次いで、2 - プロピル - ペンタン酸クロロメチルエステル (88 mmol , 17 g , 下記のように合成) で処理した。反応混合物を65 に加熱し、65 で攪拌しながら16時間にわたって維持した。溶媒を真空蒸留によって除去し、残渣を水とエーテルの間に分配した (2 x)。有機相を分離し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、ろ過し、蒸発乾固して、約16gの粗生産物を濃密な黄色油として得た。該油を350gシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーに付した。8%メタノール/酢酸エチルでの溶出により、所望の生産物を無色固形ワックスとして得た (8.4 g , 56%)。

MS (ES+): m/e 573 (M+H)

【0074】

反応物 2 - プロピル - ペンタン酸クロロメチルエステルの調製:

パラ - ホルムアルデヒド (1 g) および塩化亜鉛 (触媒量) を 0 で一緒に混合した。塩化 2 , 2 - ジ - n - プロピルアセチル (30 mol , 4.88 g) を1時間にわたって滴下した。反応物を周囲温度に温め、次いで、50 - 55 に6時間加熱した。反応混合物を室温で16時間、攪拌し続けた。反応混合物を塩化メチレン (5 mL) に溶解し、150gシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーに付した。1 ~ 5%酢酸エチル/ヘキサンでの溶出により、所望の生産物を得た (3.3 g , 58%)。

【0075】

実施例 3

2 , 2 - ジメチル - プロピオン酸 (2 , 2 - ジメチル - プロピオニルオキシメトキシ) - [2 - (8 , 9 - ジオキソ - 2 , 6 - ジアザ - ピシクロ [5 . 2 . 0] ノナ - 1 (7) - エン - 2 - イル) - エチル] - ホスフィノイルオキシメチルエステル

出発材料 [2 - (8 , 9 - ジオキソ - 2 , 6 - ジアザピシクロ [5 . 2 . 0] ノナ - 1 (7) - エン - 2 - イル) エチル] ホスホン酸 (20 mmol , 5.2 g) の乾燥 DMF (60 mL) 中溶液を周囲温度および防湿下、N, N - ジイソプロピルエチルアミン (80 mmol , 10.34 g)、次いで、市販のピバル酸クロロメチル (66 mmol , 9.94 g) で処理した。反応混合物を65 に加熱し、65 で攪拌しながら24時間にわたって維持した。真空蒸留によって溶媒を除去し、残渣を水とトルエンとの間に分配した (2 x)。有機相を分離し、硫酸マグネシウム上で乾燥させ、ろ過し、蒸発乾固して、約14gの粗生産物を濃密な琥珀色油として得た。該油を400gシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーに付した。6%メタノール/酢酸エチルでの溶出により、所望の生産物を得た (5.88 g , 60.2%)。

MS (ES+): m/e 489 (M+H)

【0076】

実施例 4 ~ 5

シクロヘキサンカルボン酸 7 - シクロヘキシル - 3 - { 2 - [8 , 9 - ジオキソ - 2 , 6 - ジアザビシクロ [5 . 2 . 0] ノナ - 1 (7) - エン - 2 - イル] エチル } - 1 , 5 - ジメチル - 3 - オキシド - 7 - オキソ - 2 , 4 , 6 - トリオキサ - 3 - ホスファヘプタ - 1 - イルの立体異性体

出発材料 [2 - (8 , 9 - ジオキソ - 2 , 6 - ジアザビシクロ [5 . 2 . 0] ノナ - 1 (7) - エン - 2 - イル) エチル] ホスホン酸 (1 0 m m o l , 2 . 6 g) の乾燥 D M F (3 0 m L) 中溶液を周囲温度および防湿下で、N , N - ジイソプロピルエチルアミン (3 3 m m o l , 4 . 3 g) 、次いで、シクロヘキサンカルボン酸 1 - クロロ - エチルエステル (3 3 m m o l , 6 . 2 9 3 g) で処理した。反応混合物を 6 5 に加熱し、6 5 で攪拌しながら 2 4 時間にわたって維持した。真空蒸留によって溶媒を除去し、残渣を水とトルエンとの間に分配した (2 x) 。有機相を分離し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、ろ過し、蒸発乾固して、約 7 g の粗生産物を濃密な油として得た。該油を 2 5 0 g シリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーに付した。3 % メタノール / 酢酸エチルでの溶出により、0 . 9 5 g (1 7 %) の実施例 4 を得た。MS (ES-) : m/e 567 (M-H)。シクロヘキサンカルボン酸 7 - シクロヘキシル - 3 - { 2 - [8 , 9 - ジオキソ - 2 , 6 - ジアザビシクロ [5 . 2 . 0] ノナ - 1 (7) - エン - 2 - イル] エチル } - 1 , 5 - ジメチル - 3 - オキシド - 7 - オキソ - 2 , 4 , 6 - トリオキサ - 3 - ホスファヘプタ - 1 - イルの極性の小さい方のジアステレオマー (実施例 5) を溶出して、真空蒸発させて、実施例 5 を得た (0 . 3 5 g , 6 %) 。MS (ES-) : m/e 567 (M-H)

【 0 0 7 7 】

実施例 6

シクロヘキサンカルボン酸 7 - シクロヘキシル - 3 - { 2 - [8 , 9 - ジオキソ - 2 , 6 - ジアザビシクロ [5 . 2 . 0] ノナ - 1 (7) - エン - 2 - イル] エチル } - 3 - オキシド - 7 - オキソ - 2 , 4 , 6 - トリオキサ - 3 - ホスファヘプタ - 1 - イル

出発材料 [2 - (8 , 9 - ジオキソ - 2 , 6 - ジアザビシクロ [5 . 2 . 0] ノナ - 1 (7) - エン - 2 - イル) エチル] ホスホン酸 (8 . 1 7 m m o l , 2 . 1 g) の乾燥 D M F (5 0 m L) 中溶液を N , N - ジイソプロピルエチルアミン (3 3 . 3 4 m m o l , 5 . 7 m L) で処理した。周囲温度で 3 0 分攪拌後、シクロヘキサンカルボン酸クロロメチル (4 . 3 3 g , 8 . 1 7 m m o l) を周囲温度および防湿下で加えた。反応混合物を 7 2 に加熱し、7 2 で攪拌しながら 3 6 時間にわたって維持した。混合物を室温に冷却後、水性重炭酸ナトリウム (1 0 % , 5 0 m L) を加え、生産物を酢酸エチルで抽出した (5 0 m L で 5 回) 。合わせた有機層をブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、ろ過し、真空蒸発させた。得られた残渣を 2 0 0 g シリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーに付した。1 ~ 5 % メタノール / 酢酸エチル勾配での溶出により、実施例 6 を得た (3 . 2 g , 7 3 %) 。生産物を酢酸エチル : エーテル : ヘキサン , 7 0 : 1 5 : 1 5 から結晶化して、所望の生産物をオフホワイト色の微結晶性固体として得た (2 . 7 5 g) 。融点 6 4 - 6 5 。

MS (ES+) : m/e 541 (M+H)

【 0 0 7 8 】

実施例 7

[2 - (8 , 9 - ジオキソ - 2 , 6 - ジアザビシクロ [5 . 2 . 0] ノナ - 1 - (7) - エン - 2 - イル) エチル] - ホスホン酸ジイソプロポキシカルボニルオキシメチルエステル

出発材料 [2 - (8 , 9 - ジオキソ - 2 , 6 - ジアザビシクロ [5 . 2 . 0] ノナ - 1 (7) - エン - 2 - イル) エチル] ホスホン酸 (9 . 6 1 m m o l , 2 . 5 g) の乾燥 D M F (4 0 m L) 中溶液を一度に、N , N - ジイソプロピルエチルアミン (3 3 . 6 2 m m o l , 5 . 8 6 m L) で処理した。反応混合物を周囲温度で 3 0 分間攪拌し、その後、炭酸クロロメチルエステルイソプロピルエステル (2 8 . 8 2 m m o l , 4 . 4 g , 下記のように合成) を加えた。攪拌下、混合物を 7 0 に 2 4 時間加熱した。その後、混合物

を周囲温度に冷却し、クエン酸（２％水性溶液，４０ｍＬ）を加えた。生産物を酢酸エチルで抽出し（２×４０ｍＬ）、次いで、クロロホルム（２×４０ｍＬ）でさらに抽出した。合わせた有機層を硫酸マグネシウムで乾燥させ、ろ過し、ろ液を蒸発乾固させた。残渣をシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーに付した。クロロホルム中における２～７％アンモニア勾配での溶出、次いで、酢酸エチル／エーテル／ヘキサンからの結晶化により、生産物をオフホワイト色の固体として得た（２．１ｇ，４４．４％）。融点７４～７５。

MS (ES+): m/e 493 (M+H)

【００７９】

反応物炭酸クロロメチルエステルイソプロピルエステルの調製

２－プロパノール（７３．１４ｍｍｏｌ，５．６ｍＬ）をクロロギ酸クロロメチル（７３．８５ｍｍｏｌ，６．５ｍＬ）のエーテル（１００ｍＬ）中溶液に加えた。反応混合物を０℃に冷却し、攪拌しながらピリジン（７４．１８ｍｍｏｌ，６ｍＬ）を滴下した。その後、反応混合物を周囲温度で２０時間攪拌した。形成された固体をろ過し、ろ液をクエン酸（１％水性）、水、重炭酸ナトリウム溶液（１％）およびブラインで洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥させ、ろ過し、蒸発乾固して無色油を得た（１０．２６ｇ，９２％）。

MS (ES+): m/e 152 (M+H)

【００８０】

実施例８～９

〔２－〔８，９－ジオキソ－２，６－ジアザピシクロ〔５．２．０〕ノナ－１（７）－エン－２－イル〕エチル〕－ホスホン酸ビス〔１－（ベンゾイルオキシ）エチル〕エステルの立体異性体

出発材料〔２－（８，９－ジオキソ－２，６－ジアザピシクロ〔５．２．０〕ノナ－１（７）－エン－２－イル）エチル〕ホスホン酸（１９．２２ｍｍｏｌ，５ｇ）の乾燥DMF（１００ｍＬ）中溶液をN，N－ジイソプロピルエチルアミン（７６．８８ｍｍｏｌ，１３．３９ｍＬ）で処理した。反応混合物を周囲温度で３０分間攪拌し、その後、安息香酸－１－クロロエチルエステル（５７．６６ｍｍｏｌ，１０．６５ｇ，下記のように合成）を加えた。次いで、混合物を７０℃で３６時間攪拌し、周囲温度に冷却し、クエン酸（２％水性溶液，７０ｍＬ）で希釈した。生産物を酢酸エチル（３×５０ｍＬ）で抽出し、重炭酸ナトリウム（３％）およびブラインで洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥させ、ろ過し、蒸発乾固した。残渣をシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーに付した。クロロホルム中における２～８％メタノールの勾配での溶出により、〔２－〔８，９－ジオキソ－２，６－ジアザピシクロ〔５．２．０〕ノナ－１（７）－エン－２－イル〕エチル〕－ホスホン酸ビス〔１－（ベンゾイルオキシ）エチル〕エステルの異性体（１．６６ｇ，１５．５％）（実施例８）〔MS (ES+): m/e 557 (M+H)〕および〔２－〔８，９－ジオキソ－２，６－ジアザピシクロ〔５．２．０〕ノナ－１（７）－エン－２－イル〕エチル〕－ホスホン酸ビス〔１－（ベンゾイルオキシ）エチル〕エステルの極性の小さい方の異性体（０．７３ｇ，６．８％）（実施例９）〔MS (ES+): m/e 557 (M+H)〕を得た。

【００８１】

反応物安息香酸－１－クロロエチルエステルの調製

塩化ベンゾイル（１７７．８５ｍｍｏｌ，２０．６３ｍＬ）および塩化亜鉛（０．２ｇ）の混合物を－２０℃に冷却した。アセトアルデヒド（１７８．８８ｍｍｏｌ，１０ｍＬ）を滴下し、反応混合物を－２０℃で１時間攪拌し、次いで、周囲温度に加温し、攪拌を１８時間続けた。全混合物をシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーに付した。ヘキサン中における２～７％酢酸エチルの勾配での溶出により、生産物を無色油として得た（２２．４３ｇ，６８％）。

MS (ES+): m/e 171 (M+H)

【００８２】

実施例 1 0

安息香酸 [2 - (8 , 9 - ジオキソ - 2 , 6 - ジアザ - ビシクロ [5 . 2 . 0] ノナ - 1 (7) - エン - 2 - イル) - エチル] - ヒドロキシ - ホスフィノイルオキシメチルエステル

安息香酸 3 - { 2 - [8 , 9 - ジオキソ - 2 , 6 - ジアザビシクロ [5 . 2 . 0] ノナ - 1 (7) - エン - 2 - イル] エチル } - 3 - オキシド - 7 - オキソ - 7 - フェニル - 2 , 4 , 6 - トリオキサ - 3 - ホスファヘプタ - 1 - イル (実施例 1 , 0 . 7 5 m m o l , 3 9 7 m g) のアセトニトリル (1 5 m L) 中溶液を、四ホウ酸ナトリウム十水和物 (0 . 9 m m o l , 3 4 4 m g) 、ホウ酸 (3 . 6 m m o l , 2 2 3 m g) 、および塩化ナトリウム (2 1 0 m g) の水 (3 0 m L) 中溶液に加えた。反応混合物を 4 5 で 1 0 時間 10
攪拌した。反応混合物を真空濃縮してアセトニトリルを除去した。残りの相を希釈 (1 : 1 0) リン酸バッファーを用いて p H 7 に中和し、次いで、塩化メチレンで 3 回 (1 0 m L , 5 m L , 5 m L) 抽出した。水相を真空濃縮して 7 m L の容量にし、次いで、P r i m e s p h e r e 1 0 C 1 8 を充填した分取 H P L C カラム , 5 x 2 5 c m に、各 1 . 2 m L の 6 アリコートにおいて負荷した。溶出は、1 0 m m o l 酢酸アンモニウム中の 1 0 % アセトニトリルで、定組成的 (isocratically) に行った。アセトニトリルを集められた適当なフラクションから蒸発させ、水性バッファーを凍結乾燥させて、所望の化合物を白色粉末として得た (1 4 0 m g) 。

MS (ES+): m/e 412 (M+H)

【 0 0 8 3 】

実施例 1 1

[2 - (8 , 9 - ジオキソ - 2 , 6 - ジアザビシクロ [5 . 2 . 0] ノナ - 1 (7) - エン - 2 - イル) エチル] ホスホン酸ジ - ジメチルカルバモイルオキシメチルエステル

[2 - (8 , 9 - ジオキソ - 2 , 6 - ジアザビシクロ [5 . 2 . 0] ノナ - 1 (7) - エン - 2 - イル) エチル] ホスホン酸 (1 0 m m o l , 2 . 6 0 2 g) の乾燥 D M F (1 3 0 m L) 中溶液を周囲温度にて、N , N - ジイソプロピルエチルアミン (4 0 m m o l , 5 . 1 7 g) で処理し、3 0 分間攪拌した。ジメチル - カルバミン酸クロロメチルエステル (3 0 m m o l , 4 . 1 4 g) を周囲温度および防湿下で反応混合物に加えた。反応混合物を 7 0 に加熱し、7 0 で攪拌しながら 2 6 時間にわたって維持した。真空蒸留により溶媒を除去し、残渣を水とエーテルとの間に分配した (2 x) 。有機相を分離し、30
硫酸マグネシウムで乾燥させ、ろ過し、蒸発乾固した。得られた生産物を、8 % メタノール / クロロホルムを用いる 2 0 0 g シリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーに付した。

【 0 0 8 4 】

実施例 1 2

前臨床モデルにおける疼痛治療についての本発明の化合物の評価

本発明の化合物を、疼痛を治療するための効力について評価した。化合物 [2 - (8 , 9 - ジオキソ - 2 , 6 - ジアザビシクロ [5 . 2 . 0] ノナ - 1 (7) - エン - 2 - イル) エチル] ホスホン酸、式 (I I) の化合物も試験し、比較例 1 として表 1 に示す。本明細書中で使用した試験方法は、疼痛軽減について化合物の効力を評価するために当業者によって使用されてきたものである。例えば、Bennett GJ および Xie TK, 「ラットにおける末梢性単ニューロパシーは、ヒトに見られるような痛覚障害をもたらす (peripheral mononeuropathy in rat produces disorders of pain sensation like those seen in man) 」, Pain 33: 87-107 (1988) ; Chaplan SR, Bach RW, Pogrel JW, Chung JM および Yaksh TL, 「ラットの足における接触性アロディニアの定量的評価 (Quantitative assessment of tactile allodynia in the rat paw) 」, J. Neurosci. Methods 53: 55-63 (1994) ; および Mosconi T および Kruger L, 「ラット座骨神経に当てた固定直径のポリエチレンカフスは有痛性ニューロパシーを誘導する (Fixed-diameter polyethylene cuffs applied to the rat sciatic nerve induce a painful neuropathy) : 軸索変化の微細構造形態計測解析 (ultrastructural morphometric analysis of axonal alterations) 」 Pa 40
50

in 64: 37-57 (1996) を参照のこと。

【 0 0 8 5 】

対象

個別に収容した S p r a q u e - D a w l e y ラットは、ラット餌および水を自由に摂取できた。12時間明/12時間暗サイクルを実施した(6:00 a m から 6:00 p m まで明所)。動物維持および調査は、the National Institutes of Health Committee on Laboratory Animal Resourcesによって提供されたガイドラインにしたがって行った。これらの対象は、下記の試験に用いた。

【 0 0 8 6 】

方法 - プロスタグランジン E₂ - 誘発性熱過敏性

10

尾の末端 10 c m を、38、42、46、50 または 54 に温めた水を入れた魔法瓶中に入れた。動物が尾を水から出すまでの潜時(秒)を、侵害受容の測定値として用いた。動物が 20 秒以内に尾を出さない場合、該実験動物の尾を取り出し、20 秒の最大潜時を記録した。

【 0 0 8 7 】

ベースライン熱感受性の評価後、熱過敏性を、0.1 m g プロスタグランジン E₂ (P G E₂) の 50 μ L 注射液を尾の末端 1 c m に注射することによってもたらした。P G E₂ 注射の前(ベースライン)、および 30 分後に、温度 - 効果曲線を作成した。他の種(例えば、サル; Brandt et al., J. Pharmacol. Exper. Ther. 296:939, 2001)における以前の研究および今回の研究の結果は、P G E₂ が、注射後 15 分でピークに達し、2 時間後に消散する用量 - および時間 - 依存性熱過敏性を生じることを明らかにする。

20

【 0 0 8 8 】

化合物の P G E₂ - 誘発性熱過敏性を逆転させる能力は、単回投与経時的手法を用いて評価された。該手法下で、試験されるべき化合物の単回投与量は、P G E₂ 注射の 10、30、100 または 300 分前に、経口(P O) 投与された。触覚感度は、P G E₂ 注射の 30 分後に評価された。

【 0 0 8 9 】

データ分析

尾 - 逃避(tail-withdrawal) 潜時における最大増加の半分をもたらした温度(すなわち、T₁₀)は、各温度 - 効果曲線から計算された。T₁₀ は、温度 - 効果曲線上の 10 秒より上のポイントと下のポイントとの間に引かれた線から内挿法によって決定された。これらの研究の場合、熱過敏性は、温度 - 効果曲線における左方向のシフトおよび T₁₀ 値の減少として定義された。熱過敏性の逆転は、温度 - 効果曲線および T₁₀ 値のベースラインへの復帰として定義され、下記の等式にしたがって計算された。

30

【 0 0 9 0 】

$$\% M P E = \{ [(T_{10}^{\text{薬物} + P G E 2}) - (T_{10}^{P G E 2})] / [(T_{10}^{\text{ベースライン}}) - (T_{10}^{P G E 2})] \} \times 100$$

式中、T₁₀^{薬物 + P G E 2} は、薬物を P G E₂ と組み合わせた後の T₁₀ であり、T₁₀^{P G E 2} は、P G E₂ 単独後の T₁₀ であり、T₁₀^{ベースライン} は、対照条件下での T₁₀ である。% M P E 値 100 は、P G E₂ 注射を用いないで観察されたベースライン熱感受性への完全な復帰を示す。100 % より大きい値は、試験された化合物が熱感受性を P G E₂ 注射を用いないベースライン熱感受性よりも減少させたことを示す。

40

【 0 0 9 1 】

結果：

本発明の化合物は、P G E₂ - 誘発性熱過敏性の逆転において効果的であった(表 1)

。

【表 1】

表 1 : P G E ₂ －誘発性熱過敏性の逆転		
化合物	1 0 m g / k g % M P E (± 1 S E M) *	3 0 m g / k g % M P E (± 1 S E M)
比較例 1	- 4 . 7 (1 0 . 6) **	4 4 (9 . 5)
実施例 1	5 7 . 2 (4 . 7)	8 1 (3 . 4)
実施例 2	4 5 . 6 (1 3 . 9)	7 6 . 5 (3 . 3)
実施例 3		8 7 . 6 (3 . 3)
実施例 4		7 8 . 9 (5 . 8)
実施例 5		5 5 . 9 (9 . 8)
実施例 6		1 6 . 8 (6 . 8)
実施例 7	4 7 . 0 (1 2 . 6)	7 7 . 5 (6 . 7)

* S E M は、平均の標準誤差である。

** 括弧内の数字は、報告された % M P E からの誤差である。例えば、実施例 1 の場合、1 0 m g / k g の投与量下で、% M P E 値は 5 7 . 2 \pm 4 . 7 である。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.

F I

A 6 1 P	27/06	(2006.01)	A 6 1 P	27/06	
A 6 1 P	3/10	(2006.01)	A 6 1 P	3/10	
A 6 1 P	3/08	(2006.01)	A 6 1 P	3/08	
A 6 1 P	11/00	(2006.01)	A 6 1 P	11/00	
A 6 1 P	25/22	(2006.01)	A 6 1 P	25/22	
A 6 1 P	25/18	(2006.01)	A 6 1 P	25/18	
A 6 1 P	25/24	(2006.01)	A 6 1 P	25/24	
A 6 1 P	25/16	(2006.01)	A 6 1 P	25/16	
A 6 1 P	25/14	(2006.01)	A 6 1 P	25/14	
A 6 1 P	25/28	(2006.01)	A 6 1 P	25/28	
A 6 1 P	21/00	(2006.01)	A 6 1 P	21/00	
A 6 1 P	29/00	(2006.01)	A 6 1 P	29/00	
A 6 1 P	25/30	(2006.01)	A 6 1 P	25/30	
A 6 1 P	25/04	(2006.01)	A 6 1 P	25/04	
A 6 1 P	29/02	(2006.01)	A 6 1 P	29/02	
A 6 1 P	25/06	(2006.01)	A 6 1 P	25/06	
A 6 1 K	45/00	(2006.01)	A 6 1 K	45/00	
A 6 1 P	25/00	(2006.01)	A 6 1 P	25/00	
A 6 1 P	43/00	(2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 1 1

(72)発明者 ラインハルト・ベルンハルト・パウディ

アメリカ合衆国 1 8 9 1 2 ペンシルベニア州バッキングラム、ハリントン・コート 5 2 8 1 番、ポスト・オフィス・ボックス 1 8 0

(72)発明者 ジョン・アンソニー・ブテラ

アメリカ合衆国 0 8 5 1 0 ニュージャージー州クラークスバーグ、ローレンス・スプリング・ドライブ 6 番

審査官 本堂 裕司

(56)参考文献 特表 2 0 0 7 - 5 0 9 0 5 5 (J P , A)

特表 2 0 0 6 - 5 2 2 8 3 4 (J P , A)

(58)調査した分野(Int.Cl. , D B 名)

C07F 9/645

A61K 31/675

A61K 45/00

A61P 3/08

A61P 3/10

A61P 9/10

A61P 11/00

A61P 21/00

A61P 21/02

A61P 25/00

A61P 25/04

A61P 25/06

A61P 25/08

A61P 25/14

A61P 25/16
A61P 25/18
A61P 25/22
A61P 25/24
A61P 25/28
A61P 25/30
A61P 27/06
A61P 29/00
A61P 29/02
A61P 43/00
CA/REGISTRY(STN)

(54) 【発明の名称】 [2 - (8 , 9 - ジオキソ - 2 , 6 - ジアザピシクロ [5 . 2 . 0] ノナ - 1 (7) - エン - 2 - イル) アルキル] ホスホン酸の誘導体および N - メチル - D - アスパルテート (NMDA) 受容体アンタゴニストとしてのその使用