

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表2019-527233

(P2019-527233A)

(43) 公表日 令和1年9月26日 (2019.9.26)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
C 0 7 D 471/10 (2006.01)	C 0 7 D 471/10 1 0 1	4 C 0 5 0
A 6 1 K 31/407 (2006.01)	A 6 1 K 31/407	4 C 0 6 5
A 6 1 K 31/438 (2006.01)	A 6 1 K 31/438	4 C 0 8 6
A 6 1 P 25/24 (2006.01)	A 6 1 P 25/24	
A 6 1 P 25/28 (2006.01)	A 6 1 P 25/28	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 51 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2019-505213 (P2019-505213)	(71) 出願人	516014270
(86) (22) 出願日	平成29年8月1日 (2017.8.1)		アプティニックス インコーポレイテッド
(85) 翻訳文提出日	平成31年3月26日 (2019.3.26)		アメリカ合衆国, イリノイ州 60201
(86) 国際出願番号	PCT/US2017/044838		, エバンストン, スイート 4300, メ
(87) 国際公開番号	W02018/026779		ーブル アベニュー 1801
(87) 国際公開日	平成30年2月8日 (2018.2.8)	(74) 代理人	110000202
(31) 優先権主張番号	62/369,453		新樹グローバル・アイピー特許業務法人
(32) 優先日	平成28年8月1日 (2016.8.1)	(72) 発明者	カーン, エム. アミン
(33) 優先権主張国・地域又は機関	米国 (US)		アメリカ合衆国, イリノイ州 60202
			, エバンストン, #3エー, オークトン
			ストリート 720
		Fターム (参考)	4C050 AA04 BB04 CC04 EE02 FF01
			GG03 HH01
			最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 スピローラクタムNMDA受容体修飾因子及びその使用

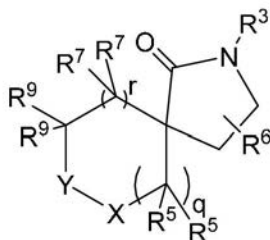
(57) 【要約】

本願は、NMDA受容体活性の調節において効力を有する化合物を開示する。そのような化合物は、鬱病及び関連障害などの状態の治療に使用することができる。経口投与製剤及び静脈内製剤を含む化合物の他の薬学的に許容される投与形態も開示する。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

【化 1】



10

によって表される化合物又はその薬学的に許容可能な塩及び／もしくは立体異性体。

式中：

Xは NR^1 又は CR^2R^2 であり；

Yは NR^1 又は CR^2R^2 であり、ここで、X又はYの一方は NR^1 であり；

R^1 は、H、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキル、フェニル、 $-\text{C}(\text{O})-\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキル及び $\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキルからなる群から選択され；

qは0又は1であり；

rは1又は2であり；

R^7 は、H、 $-\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキル、 $-\text{S}(\text{O})_w-\text{C}_1 \sim \text{C}_3$ アルキル及びハロゲンからなる群から独立して選択され；

20

R^9 は、H、 $-\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキル、 $-\text{S}(\text{O})_w-\text{C}_1 \sim \text{C}_3$ アルキル及びハロゲンからなる群から独立して選択され、又は、1個の R^7 及び1個の R^9 は、これらが結合している隣接する炭素と一緒に、ハロゲン、ヒドロキシル、 $-\text{C}_1 \sim \text{C}_3$ アルキル、 $-\text{C}_1 \sim \text{C}_3$ アルコキシ、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^a\text{R}^b$ 及び NR^aR^b からなる群から独立して選択される1個もしくは2個の置換基によって任意に置換されていることが可能である3員炭素環を形成し；

R^2 は、各出現について、H、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキル、 $-\text{S}(\text{O})_w-\text{C}_1 \sim \text{C}_3$ アルキル、 $-\text{NR}^a\text{R}^b$ 及びハロゲンからなる群から独立して選択され；

R^5 は、各出現について、H、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキル、 $-\text{S}(\text{O})_w-\text{C}_1 \sim \text{C}_3$ アルキル、 $-\text{NR}^a\text{R}^b$ 及びハロゲンからなる群から独立して選択され；

30

R^6 は、それぞれ1個以上の利用可能な環炭素における1個又は2個の任意の置換基を表し、ならびに、各出現について、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキル、 $-\text{S}(\text{O})_w-\text{C}_1 \sim \text{C}_3$ アルキル、 $-\text{NR}^a\text{R}^b$ 及びハロゲンからなる群から独立して選択され；

wは、0、1又は2であり；

R^3 は、H、フェニル、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキル、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{31}$ 及び $\text{C}(\text{O})\text{OR}^{32}$ からなる群から選択され；

R^{31} 及び R^{32} は各々、H、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキル、 $-\text{C}_3 \sim \text{C}_6$ シクロアルキル及びフェニルからなる群から独立して選択され；ならびに

R^a 及び R^b は、各々独立して、各出現について、H、フェニル及び $\text{C}_1 \sim \text{C}_3$ アルキルからなる群から選択され、又は、 R^a 及び R^b は、これらが結合している窒素と一緒に、

40

ここで、前述の $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキルのいずれかは、各出現について独立して、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^a\text{R}^b$ 、 $-\text{NR}^a\text{R}^b$ 、ヒドロキシル、 $\text{S}(\text{O})_w-\text{C}_1 \sim \text{C}_3$ アルキル、SH、フェニル及びハロゲンから各々独立して選択される1個、2個又は3個の置換基によって任意に置換されており、ならびに、前述のフェニルのいずれかは、各出現について独立して、 $-\text{C}(\text{O})-\text{C}_1 \sim \text{C}_3$ アルキル、ヒドロキシル、 $-\text{C}(\text{O})-\text{C}_1 \sim \text{C}_3$ アルキル、メチル、 CF_3 及びハロゲンから各々独立して選択される1個、2個又は3個の置換基によって任意に置換されている。

【請求項 2】

qが1である請求項1に記載の化合物。

50

【請求項 3】

q が 0 である請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 4】

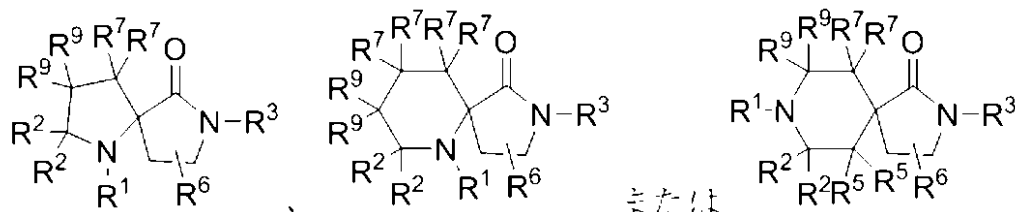
q が 0 であり、r が 2 である請求項 1 又は 3 に記載の化合物。

【請求項 5】

X が NR^1 であり、Y が CR^2R^2 である請求項 1 ~ 4 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 6】

【化 2】



10

によって表される化合物又はその薬学的に許容可能な塩及び／もしくは立体異性体。

式中：

R^1 は、H、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキル、フェニル、 $-\text{C}(\text{O})-\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキル及び $\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキルからなる群から選択され；

R^7 は、H、 $-\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキル、 $-\text{S}(\text{O})_w-\text{C}_1 \sim \text{C}_3$ アルキル及びハロゲンからなる群から独立して選択され；

R^9 は、H、 $-\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキル、 $-\text{S}(\text{O})_w-\text{C}_1 \sim \text{C}_3$ アルキル及びハロゲンからなる群から独立して選択され、又は、1 個の R^7 及び 1 個の R^9 は、これらが結合している隣接する炭素と一緒に、ハロゲン、ヒドロキシル、 $-\text{C}_1 \sim \text{C}_3$ アルキル、 $-\text{C}_1 \sim \text{C}_3$ アルコキシ、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^a\text{R}^b$ 及び NR^aR^b からなる群から独立して選択される 1 個もしくは 2 個の置換基によって任意に置換されていることが可能である 3 員炭素環を形成し；

R^2 は、各出現について、H、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキル、 $-\text{S}(\text{O})_w-\text{C}_1 \sim \text{C}_3$ アルキル、 $-\text{NR}^a\text{R}^b$ 及びハロゲンからなる群から独立して選択され；

R^5 は、各出現について、H、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキル、 $-\text{S}(\text{O})_w-\text{C}_1 \sim \text{C}_3$ アルキル、 $-\text{NR}^a\text{R}^b$ 及びハロゲンからなる群から独立して選択され；

R^6 は、それぞれ 1 個以上の利用可能な環炭素における 1 個又は 2 個の任意の置換基を表し、ならびに、各出現について、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキル、 $-\text{S}(\text{O})_w-\text{C}_1 \sim \text{C}_3$ アルキル、 $-\text{NR}^a\text{R}^b$ 及びハロゲンからなる群から独立して選択され；

w は、0、1 又は 2 であり；

R^3 は、H、フェニル、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキル、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{3.1}$ 及び $\text{C}(\text{O})\text{OR}^{3.2}$ からなる群から選択され；

$\text{R}^{3.1}$ 及び $\text{R}^{3.2}$ は各々、H、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキル、 $-\text{C}_3 \sim \text{C}_6$ シクロアルキル及びフェニルからなる群から独立して選択され；ならびに

R^a 及び R^b は、各々独立して、各出現について、H、フェニル及び $\text{C}_1 \sim \text{C}_3$ アルキルからなる群から選択され、又は、 R^a 及び R^b は、これらが結合している窒素と一緒に、なって 4 ~ 6 員複素環を形成し；

ここで、前述の $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキルのいずれかは、各出現について独立して、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^a\text{R}^b$ 、 $-\text{NR}^a\text{R}^b$ 、ヒドロキシル、 $\text{S}(\text{O})_w-\text{C}_1 \sim \text{C}_3$ アルキル、SH、フェニル及びハロゲンから各々独立して選択される 1 個、2 個又は 3 個の置換基によって任意に置換されており、ならびに、前述のフェニルのいずれかは、各出現について独立して、 $-\text{C}(\text{O})-\text{C}_1 \sim \text{C}_3$ アルキル、ヒドロキシル、 $-\text{C}(\text{O})-\text{C}_1 \sim \text{C}_3$ アルキル、メチル、 CF_3 及びハロゲンから各々独立して選択される 1 個、2 個又は 3 個の置換基によって任意に置換されている。

【請求項 7】

50

R^1 が $C(O)-O-C_1 \sim C_6$ アルキルである請求項 1 ~ 6 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 8】

R^1 が $-C(O)-C_1 \sim C_6$ アルキルである請求項 1 ~ 6 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 9】

R^1 が $C_1 \sim C_6$ アルキルである請求項 1 ~ 6 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 10】

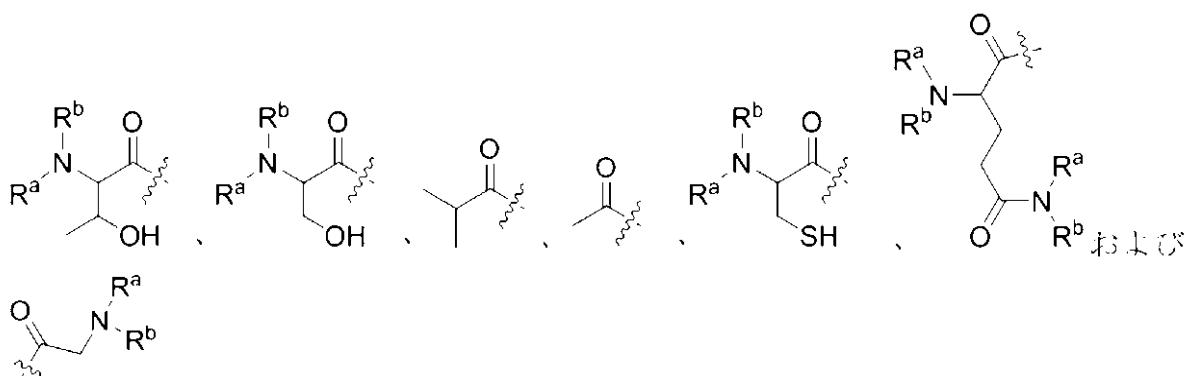
R^1 が H である請求項 1 ~ 6 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 11】

R^1 が：

【化 3】

10



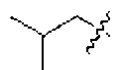
20

からなる群から選択され、式中、 R^a 及び R^b は、各出現について、水素及び $C_1 \sim C_3$ アルキルからなる群から各々独立して選択される請求項 8 に記載の化合物。

【請求項 12】

R^1 が

【化 4】



である請求項 9 に記載の化合物。

30

【請求項 13】

R^1 が tert - ブチルオキシカルボニルである請求項 7 に記載の化合物。

【請求項 14】

R^1 が

【化 5】



40

である請求項 1 ~ 6 のいずれか一項に記載の化合物。

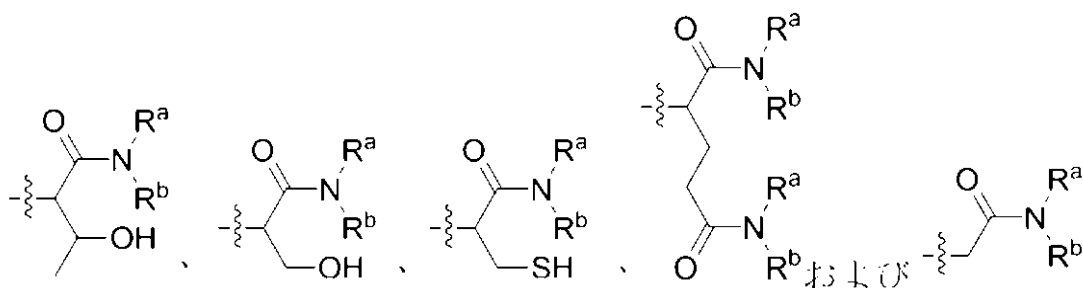
【請求項 15】

R^3 が H である請求項 1 ~ 14 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 16】

R^3 が：

【化 6】



からなる群から選択され、式中、 R^a 及び R^b は、各出現について、水素及び $C_1 \sim C_3$ アルキルからなる群から各々独立して選択される請求項 1 ~ 14 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 17】

R^2 が各出現で H である請求項 1 ~ 16 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 18】

R^5 が各出現で H である請求項 1 ~ 17 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 19】

R^6 が H である請求項 1 ~ 18 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 20】

R^7 が各出現で H である請求項 1 ~ 19 のいずれか一項に記載の化合物。

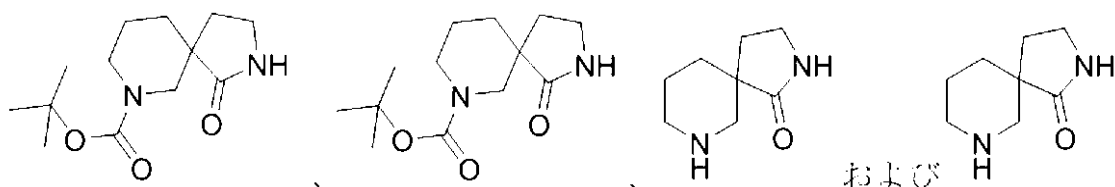
20

【請求項 21】

R^9 が各出現で H である請求項 1 ~ 20 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 22】

【化 7】

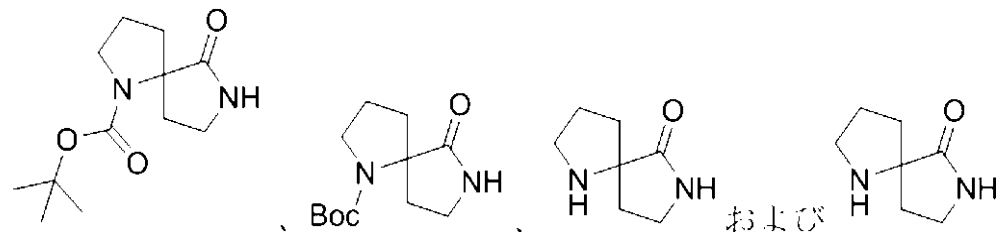


30

からなる群から選択される化合物又はその薬学的に許容可能な塩もしくは立体異性体。

【請求項 23】

【化 8】



40

からなる群から選択される化合物又はその薬学的に許容可能な塩もしくは立体異性体。

【請求項 24】

実施例 2 の表及び実施例 4 の表に記載の化合物から選択される化合物又はその薬学的に許容可能な塩もしくは立体異性体。

【請求項 25】

請求項 1 ~ 24 のいずれか一項に記載の化合物及び薬学的に許容可能な賦形剤を含む医薬組成物。

【請求項 26】

経口投与、非経口投与、局所投与、腔内投与、直腸内投与、舌下投与、点眼投与、経皮投与又は鼻噴投与に好適である請求項 25 に記載の医薬組成物。

50

【請求項 27】

うつ病、アルツハイマー病、注意欠陥障害、統合失調症又は不安の治療を、それを必要とする患者において行う方法であって、治療的有効量の請求項 1 ~ 24 のいずれか一項に記載の化合物又は請求項 25 もしくは 26 に記載の医薬組成物を前記患者に投与することを含む方法。

【請求項 28】

急性神経障害性疼痛又は慢性神経障害性疼痛の治療を、それを必要とする患者において行う方法であって、治療的有効量の請求項 1 ~ 24 のいずれか一項に記載の化合物、又は、請求項 25 もしくは 26 に記載の医薬組成物を前記患者に投与することを含む方法。

【請求項 29】

前記神経障害性疼痛が慢性又は急性である請求項 28 に記載の方法。

【請求項 30】

前記神経障害性疼痛が、ヘルペス、HIV、外傷性神経損傷、脳卒中、後虚血、慢性的背痛、带状疱疹後神経痛、線維筋痛症、反射性交感神経性ジストロフィ、複合性局所疼痛症候群、脊髄傷害、座骨神経痛、幻肢痛、糖尿病ニューロパシー及びがん化学療法誘発性神経障害性疼痛からなる群から選択される請求項 29 に記載の方法。

【請求項 31】

シナプス機能不全に関連する神経発達障害の治療を、それを必要とする患者において行う方法であって、治療的有効量の請求項 1 ~ 24 のいずれか一項に記載の化合物、又は、請求項 25 もしくは 26 に記載の医薬組成物を前記患者に投与することを含む方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願の相互参照

本出願は、2016年8月1日出願の米国仮特許出願第62/369,453号明細書の優先権及び利益を主張するものであり；その内容は、その全体が本明細書において参照によりここに援用される。

【背景技術】

【0002】

N-メチル-d-アスパルテート(「NMDA」)受容体は、とりわけ、興奮性アミノ酸であるグルタメート及びグリシンならびに合成化合物NMDAに応答性であるシナプス後イオンチャンネル型受容体である。NMDA受容体は、受容体チャンネル(receptor associated channel)を介したシナプス後神経細胞に対する二価及び一価のイオンの両方の流れを制御する(Foster et al., Nature 1987, 329:395-396; Mayer et al., Trends in Pharmacol. Sci. 1990, 11:254-260)。NMDA受容体は、発達中における神経構造及びシナプス結合の特定に関与しており、ならびに、経験依存的シナプス修飾に関与している可能性がある。加えて、NMDA受容体はまた、長期増強及び中枢神経障害に関与していると考えられている。

NMDA受容体は、記憶獲得、記憶及び学習などの多くのより高次の認知機能、ならびに、特定の認知経路及び疼痛の知覚の基礎をなすシナプス可塑性において重要な役割を果たす(Collingridge et al., The NMDA Receptor, Oxford University Press, 1994)。加えて、NMDA受容体の一定の特性は、これらが、意識そのものの基礎をなす脳内における情報治療に関与し得ることを示唆している。

NMDA受容体は、幅広い範囲のCNS障害に関与していると考えられているために特に関心を集めている。例えば、脳卒中又は外傷性傷害によって引き起こされる脳虚血の最中に、過剰量の興奮性アミノ酸であるグルタメートが、損傷を受けたニューロン又は酸素が欠乏しているニューロンから放出される。この過剰量のグルタメートがNMDA受容体に結合するとリガンド依存性イオンチャンネルが開口し；次いで、カルシウム流入によって細

10

20

30

40

50

胞内のカルシウムレベルが高まって生化学カスケードが活性化され、これにより、タンパク質の分解及び細胞死がもたらされる。興奮毒性として知られるこの現象はまた、低血糖症及び心停止から癲癇等の他の障害に付随する神経損傷の原因であると考えられている。加えて、ハンチントン病、パーキンソン病、ならびに、ジスキネジア及びドーパ誘発ジスキネジア及びアルツハイマー病などのパーキンソン関連疾患の慢性神経変性における同様の関与を示す一次報告が存在している。NMDA受容体の活性化が脳卒中後痙攣の原因であることが分かっており、癲癇の一定のモデルにおいては、NMDA受容体の活性化が発作の発生に必要であることが分かっている。動物麻酔薬PCP（フェンシクリジン）によるNMDA受容体Ca⁺⁺チャンネルの遮断が統合失調症に似た精神病性状態をヒトにおいてもたすために、NMDA受容体の神経精神医学的な関与もまた認識されている（Johnson, K. and Jones, S., 1990においてレビューされている）。さらに、NMDA受容体はまた、一定のタイプの空間学習に関連付けられている。

10

NMDA受容体は、シナプス後膜に埋まった数々のタンパク質鎖からなると考えられている。これまでに発見されたサブユニットの最初の2つのタイプは、おそらくほとんどのアロステリック結合部位を含有する大きな細胞外領域、Ca⁺⁺が透過可能である孔又はチャンネルを形成するようにループ及び折りたたみ構造とされた数々の膜貫通領域、ならびに、カルボキシル末端領域を形成する。チャンネルの開閉は、細胞外表面に存在するタンパク質のドメイン（アロステリック部位）に対する種々のリガンドの結合によって制御される。リガンドの結合は、タンパク質の全体的構造における立体構造変化に影響を与え、これが最終的に、チャンネルの開口、部分開口、部分閉口又は閉口に反映されることが考えられている。

20

【0003】

NMDA受容体を修飾し、及び、薬学的利益を提供することが可能である、新規であると共に、より特異的及び/又は強力な化合物に対する要求が、本技術分野において継続して存在している。加えて、医学技術分野においては、このような化合物の経口による送達が可能形態に対する要求が継続して存在している。

【発明の概要】

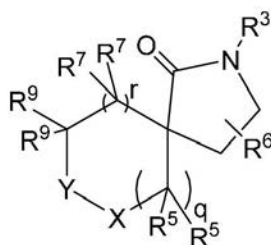
【課題を解決するための手段】

【0004】

本開示は、NMDA修飾因子であることが可能である化合物を含む。より具体的には、本開示は、式：

30

【化1】



40

を有する化合物、又は、その薬学的に許容可能な塩及び/もしくは立体異性体であって、式中：

XはNR¹又はCR²R²であり；

YはNR¹又はCR²R²であり、ここで、X又はYの一方はNR¹であり；

R¹は、H、C₁～C₆アルキル、フェニル、-C(O)-C₁～C₆アルキル及びC(O)-O-C₁～C₆アルキルからなる群から選択され；

qは0又は1であり；

rは1又は2であり；

R⁷は、H、-C₁～C₆アルキル、-S(O)_w-C₁～C₃アルキル及びハロゲンからなる群から独立して選択され；

50

R^9 は、 H 、 $-C_1 \sim C_6$ アルキル、 $-S(O)_w - C_1 \sim C_3$ アルキル及びハロゲンからなる群から独立して選択され、又は、 R^7 及び R^9 は、これらが結合している隣接する炭素と一緒にあって、ハロゲン、ヒドロキシル、 $-C_1 \sim C_3$ アルキル、 $-C_1 \sim C_3$ アルコキシ、 $-C(O)NR^a R^b$ 及び $NR^a R^b$ からなる群から独立して選択される 1 個もしくは 2 個の置換基によって任意に置換されていることが可能である 3 員炭素環を形成し；

R^2 は、各出現について、 H 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $-S(O)_w - C_1 \sim C_3$ アルキル、 $-NR^a R^b$ 及びハロゲンからなる群から独立して選択され；

R^5 は、各出現について、 H 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $-S(O)_w - C_1 \sim C_3$ アルキル、 $-NR^a R^b$ 及びハロゲンからなる群から独立して選択され；

R^6 は、それぞれ 1 個以上の利用可能な環炭素における 1 又は 2 個の任意の置換基を表し、ならびに、各出現について、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $-S(O)_w - C_1 \sim C_3$ アルキル、 $-NR^a R^b$ 及びハロゲンからなる群から独立して選択され；

w は、0、1 又は 2 であり；

R^3 は、 H 、フェニル、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $-C(O)R^{31}$ 及び $C(O)OR^{32}$ からなる群から選択され；

R^{31} 及び R^{32} は、各々独立して、 H 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $-C_3 \sim C_6$ シクロアルキル及びフェニルであり；ならびに

R^a 及び R^b は、各々独立して、各出現について、 H 、フェニル及び $C_1 \sim C_3$ アルキルからなる群から選択され、又は、 R^a 及び R^b は、これらが結合している窒素と一緒にあって 4 ~ 6 員複素環を形成し；

ここで、前述の $C_1 \sim C_6$ アルキルのいずれかは、各出現について独立して、 $-C(O)NR^a R^b$ 、 $-NR^a R^b$ 、ヒドロキシル、 $S(O)_w - C_1 \sim C_3$ アルキル、 SH 、フェニル及びハロゲンから各々独立して選択される 1 個、2 個又は 3 個の置換基によって任意に置換されていることが可能であり、ならびに、前述のフェニルのいずれかは、各出現について独立して、 $-C(O) - C_1 \sim C_3$ アルキル、ヒドロキシル、 $-C(O) - C_1 \sim C_3$ アルキル、メチル、 CF_3 及びハロゲンから各々独立して選択される 1 個、2 個又は 3 個の置換基によって任意に置換されていることが可能である。

【0005】

本明細書においてはまた、開示の化合物、及び、薬学的に許容可能な賦形剤を含む医薬組成物が提供されている。このような組成物は、患者に対する、経口投与、非経口投与、局所投与、腔内投与、直腸内投与、舌下投与、点眼投与、経皮投与又は鼻噴投与に好適であることが可能である。

種々の実施形態において、本明細書に記載の化合物は、一定の NR^2 サブタイプを発現する $NMDA$ 受容体に結合する。いくつかの実施形態において、本明細書に記載の化合物は 1 種の NR^2 サブタイプのみには結合し、他のものには結合しない。

【0006】

他の態様においては、治療を必要とする患者において、自閉症、不安、うつ病、双極性障害、注意欠陥障害、注意欠陥多動性障害 ($ADHD$)、統合失調症、精神病性障害、精神病性症状、引きこもり、強迫性障害、恐怖症、心的外傷後ストレス症候群、行動障害、衝動制御障害、物質乱用障害、睡眠障害、記憶障害、学習障害、尿失禁、多系統萎縮症、進行性核上性麻痺、フリードライヒ病、ダウン症、脆弱 X 症候群、結節性硬化症、オリブ橋小脳萎縮症、レット症候群、脳性麻痺、薬物誘発性視神経炎、静脈鬱血性網膜症、糖尿病性網膜症、緑内障、認知症、エイズ認知症、アルツハイマー病、ハンチントン舞蹈病、痙性麻痺、間代性筋痙攣、筋痙攣、トゥレット症候群、癲癇、幼児痙攣、脳虚血、脳卒中、脳腫瘍、外傷性脳損傷、心停止、脊髄症、脊髄傷害、末梢神経障害、線維筋痛症、急性神経障害性疼痛及び慢性神経障害性疼痛からなる群から選択される状態を治療する方法が提供されている。このような方法は、患者に、薬学的に有効な量の開示の化合物、又は、その薬学的に許容可能な塩、立体異性体、 N -オキシド及び水和物を投与するステップを含み得る。

10

20

30

40

50

いくつかの実施形態において、開示の方法は神経障害性疼痛の治療を含み、ここで、神経障害性疼痛は、ヘルペス、H I V、外傷性神経損傷、脳卒中、後虚血、慢性的背痛、带状疱疹後神経痛、線維筋痛症、反射性交感神経性ジストロフィ、複合性局所疼痛症候群、脊髄傷害、座骨神経痛、幻肢痛、糖尿病ニューロパシー及びがん化学療法誘発性神経障害性疼痛からなる群から選択される。

いくつかの実施形態において、開示の方法は、うつ病の治療を含む。例えば、うつ病は、大うつ病性障害、気分変調性障害、精神病性うつ病、分娩後うつ病、季節性感情障害、双極性障害、気分障害、又は、慢性的な医学的状态によって引き起こされるうつ病の1種以上を含み得る。他の実施形態において、開示の方法は統合失調症を治療し得る。このような統合失調症は、例えば、妄想型統合失調症、解体型統合失調症、緊張病型統合失調症、未分化型統合失調症、残存型統合失調症、統合失調症後抑うつ又は単純な統合失調症であり得る。

10

【発明を実施するための形態】

【0007】

本開示は一般に、例えば、NMDA受容体アンタゴニスト、アゴニスト、又は、部分アゴニスト等のNMDA受容体を修飾可能である化合物、ならびに、本開示の化合物を用いる組成物及び/又は方法に関する。本開示の化合物は、他のタンパク質目標及び/又は特異的NMDA受容体サブタイプを修飾し得ることが認識されるべきである。

【0008】

本明細書において用いられる、「アルキル」という用語は、本明細書において、それぞれC₁~C₆アルキル、C₁~C₄アルキル及びC₁~C₃アルキルと称される1~6、1~4又は1~3個の炭素原子の直鎖又は分岐鎖基などの、飽和直鎖又は分岐鎖炭化水素を指す。例えば、「C₁~C₆アルキル」とは、1~6個の炭素原子を含有する直鎖又は分岐鎖飽和炭化水素を指す。C₁~C₆アルキル基の例としては、これらに限定されないが、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル、イソプロピル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、イソペンチル及びネオペンチルが挙げられる。他の例において、「C₁~C₄アルキル」とは、1~4個の炭素原子を含有する直鎖又は分岐鎖飽和炭化水素を指す。C₁~C₄アルキル基の例としては、これらに限定されないが、メチル、エチル、プロピル、ブチル、イソプロピル、イソブチル、sec-ブチル及びtert-ブチルが挙げられる。例示的なアルキル基としては、これらに限定されないが、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、2-メチル-1-プロピル、2-メチル-2-プロピル、2-メチル-1-ブチル、3-メチル-1-ブチル、3-メチル-2-ブチル、2,2-ジメチル-1-プロピル、2-メチル-1-ペンチル、3-メチル-1-ペンチル、4-メチル-1-ペンチル、2-メチル-2-ペンチル、3-メチル-2-ペンチル、4-メチル-2-ペンチル、2,2-ジメチル-1-ブチル、3,3-ジメチル-1-ブチル、2-エチル-1-ブチル、ブチル、イソブチル、t-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル及びヘキシルが挙げられる。

20

30

本明細書において用いられる、「アルコキシ」という用語は、酸素原子に結合したアルキル基(アルキル-O-)を指す。アルコキシ基は、1~6個又は2~6個の炭素原子を有していることが可能であり、本明細書においては、それぞれ、C₁~C₆アルコキシ及びC₂~C₆アルコキシと称される。例示的なアルコキシ基としては、これらに限定されないが、メトキシ、エトキシ、プロピルオキシ、イソプロポキシ及びtert-ブトキシが挙げられる。

40

本明細書において用いられる、「カルボニル」という用語は、ラジカル-C(O)-又はC=Oを指す。

本明細書において用いられる、「シアノ」という用語は、ラジカル-CNを指す。

【0009】

本明細書において用いられる、「炭素環」という句は、すべての環原子が炭素である炭化水素環系を指す。例示的な炭素環はシクロアルキル及びフェニルを含む。

本明細書において用いられる、「シクロアルキル」という用語は、単環式飽和又は部分

50

不飽和炭化水素環（炭素環）系であって、例えば、各環が完全に飽和されているか、又は、1つ以上の不飽和単位を含有しているが、環が芳香族ではないものを指す。シクロアルキルはその環系中に3～6個又は4～6個の炭素原子を有していることが可能であり、本明細書において、それぞれ、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル又は $C_4 \sim C_6$ シクロアルキルと称される。例示的なシクロアルキル基としては、これらに限定されないが、シクロヘキシル、シクロヘキセニル、シクロペンチル、シクロペンテニル、シクロブチル及びシクロプロピルが挙げられる。

本明細書において用いられる、「ハロ」及び「ハロゲン」という用語は、フルオロ（F）、クロロ（Cl）、ブロモ（Br）及び/又はヨード（I）を指す。

本明細書において用いられる、「ヘテロ原子」という用語は、炭素又は水素以外のいずれかの元素の原子を指し、例えば、窒素（N）、酸素（O）、ケイ素（Si）、硫黄（S）、リン（P）及びセレンウム（Se）が挙げられる。

本明細書において用いられる、「複素環」又は「ヘテロシクロアルキル」という用語は、技術分野において認識されており、飽和又は部分不飽和3～8員環構造であって、環系が、窒素、酸素及び/又は硫黄などの1、2又は3個のヘテロ原子を含むものを指す。ヘテロシクロアルキルは、1つ以上のフェニル、部分不飽和又は飽和環に縮合していることが可能である。ヘテロシクロアルキルの例としては、これらに限定されないが、ピロリジニル、ピペリジニル、モルホリニル、チオモルホリニル及びピペラジニルが挙げられる。

本明細書において用いられる、「ヒドロキシ」及び「ヒドロキシル」という用語は、ラジカル-OHを指す。

本明細書において用いられる、「オキソ」という用語は、ラジカル=O（二重結合酸素）を指す。

本明細書において用いられる、「アミノ酸」という用語は、以下のアミノ酸のいずれか1種を含む：イソロイシン、アラニン、ロイシン、アスパラギン、リシン、アスパルテート、メチオニン、システイン、フェニルアラニン、グルタメート、スレオニン、グルタミン、トリプトファン、グリシン、バリン、プロリン、アルギニン、セリン、ヒスチジン及びチロシン。アミノ酸はまた、アミノ酸などの他の技術分野において認識されているアミノ酸を含むことが可能である。

【0010】

本明細書において用いられる、「化合物」という用語は、記載の文脈に基づく別段の理解がない限り、又は、1種の特定の形態の化合物、すなわち、化合物自体、その特定の立体異性体及び/もしくは同位体標識化合物、もしくは、薬学的に許容可能な塩、水和物、エステルもしくはN-オキシドに明確に限定されていない限り、化合物自体、及び、その薬学的に許容可能な塩、水和物、エステル及びN-オキシド（その種々の立体異性体及びその同位体標識化形態を含む）を指す。化合物は、化合物の立体異性体及び/もしくは同位体標識化合物の薬学的に許容可能な塩、又は、水和物、エステルもしくはN-オキシドを指すことが可能であることが理解されるべきである。

本明細書において用いられる、「部分」という用語は、化合物又は分子の部分を指す。

【0011】

本開示の化合物は1つ以上のキラル中心及び/又は二重結合を含有していることが可能であり、従って、幾何異性体及び鏡像異性体又はジアステレオマーなどの立体異性体として存在することが可能である。「立体異性体」という用語は、本明細書において用いられる場合、化合物のすべての幾何異性体、鏡像異性体及び/又はジアステレオマーから構成される。例えば、化合物が特定のキラル中心と共に示されている場合、化合物の同じキラル中心及び他のキラル中心についてこのようなキラリティーを伴わずに示されている化合物であって、すなわち、例えばべた塗り又は点線のくさび形の結合で三次元的に示されているのではなく、「平坦」又は「直線」の結合で二次元的に示されている化合物は、本開示の範囲に含まれる。立体特異的化合物は、不斉炭素原子を中心とした置換基の立体配置に応じて符号「R」又は「S」によって示され得る。本開示は、これらの化合物の種々の立体異性体のすべて及びその混合物を包含する。鏡像異性体又はジアステレオマーの混合

物は、命名において「(±)」と示されることが可能であるが、構造はキラル中心を暗示的に示すことが可能であることを、当業者は認識するであろう。例えば包括的な化学構造等の化学構造の図示は、別段の記載がない限り、特定されている化合物のすべての立体異性形態を包含することが理解される。

【0012】

本開示の化合物の個々の鏡像異性体及びジアステレオマーは、不斉もしくはステレオジェン中心を含む市販されている出発材料から合成により調製可能であり、又は、ラセミ混合物の調製、これに続く当業者に周知である分割方法によって調製可能である。これらの分割方法は以下により例示される：(1)鏡像異性体の混合物の不斉補助基への結合、得られるジアステレオマー混合物の再結晶又はクロマトグラフィによる分離、及び、助剤からの光学的に純粋な生成物の遊離；(2)光学的に活性な分割剤による塩形成；(3)キラル液体クロマトグラフィカラムにおける光学鏡像異性体混合物の直接的な分離；又は、(4)立体選択的化合物又は酵素試薬を用いる速度論的分割。ラセミ混合物はまた、キラル-フェーズガスクロマトグラフィ又はキラル溶剤中における化合物の結晶化などの周知の方法によって、構成成分である鏡像異性体に分割が可能である。新しい立体中心の形成中に、又は、既存の立体中心の転移中に単一の反応体において立体異性体の一様ではない混合物が形成される化学反応又は酵素反応である立体選択的合成が、技術分野において周知である。立体選択的合成は、エナンチオ選択的及びジアステレオ選択的形質転換の両方を含む。例えば、Carreira and Kvaerno, *Classics in Stereoselective Synthesis*, Wiley-VCH: Weinheim, 2009を参照のこと。

10

20

【0013】

炭素-炭素二重結合周囲の置換基の配列、又は、シクロアルキルもしくはヘテロシクロアルキル周囲の置換基の配列からもたらされる幾何異性体もまた、本開示の化合物中において存在可能である。符号

【化2】

は、本明細書に記載されているとおり単結合、二重結合又は三重結合であり得る結合を示す。炭素-炭素二重結合周囲の置換基は「Z」又は「E」立体配置として示され、ここで、「Z」及び「E」という用語は、IUPAC基準に従って用いられる。別段の規定がある場合を除き、二重結合を示す構造は、「E」及び「Z」異性体の両方を含む。

30

あるいは、炭素-炭素二重結合周囲の置換基は「シス」又は「トランス」と称することが可能であり、ここで、「シス」は二重結合の同一側にある置換基を表し、及び、「トランス」は二重結合の反対側にある置換基を表す。炭素環周囲の置換基の配列はまた、「シス」又は「トランス」と示すことが可能である。「シス」という用語は環面の同一側にある置換基を表し、及び、「トランス」という用語は環面の反対側にある置換基を表す。環面の同一側及び反対側の両方に置換基が位置されている化合物の混合物は、「シス/トランス」と示されている。

【0014】

本開示はまた、自然界において通常見出される原子質量又は質量数とは異なる原子質量又は質量数を有する原子によって1個以上の原子が置換されていることを除き、本明細書において言及されている化合物と同等である同位体標識化合物を包含する。本明細書に記載の化合物に取り入れることが可能である同位体の例としては、それぞれ、 ^2H （「D」）、 ^3H 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{18}O 、 ^{17}O 、 ^{31}P 、 ^{32}P 、 ^{35}S 、 ^{18}F 及び ^{36}Cl などの水素、炭素、窒素、酸素、リン、フッ素及び塩素の同位体が挙げられる。例えば、本明細書に記載の化合物は、1個以上のH原子が重水素で置換されていることが可能である。

40

一定の同位体標識化合物（例えば、 ^3H 及び ^{14}C で標識化されたもの）は、化合物及び/又は基質組織分布アッセイにおいて有用であることが可能である。三重水素化（すなわち、 ^3H ）及び炭素-14（すなわち、 ^{14}C ）同位体が、調製及び検出性の容易さから特に好ましい可能性がある。さらに、重水素（すなわち、 ^2H ）などのより重い同位

50

体による置換は、より大きな代謝安定性（例えば、インビボ半減期の増加又は要求投与量の低減）によって一定の治療的利点をもたらす可能性があり、従って、ある状況下においては好ましい可能性がある。同位体標識化合物は一般に、同位体標識化試薬を非同位体標識化試薬の代わりに置換することによる、例えば実施例の項におけるもの等の本明細書に開示のものと同様の手法に従うことによって調製することが可能である。

【0015】

本明細書において用いられる、「薬学的に許容可能な」及び「薬理的に許容可能な」という句は、動物又はヒトに適切に投与された場合に、悪影響を及ぼす、アレルギー性等の有害反応をもたらすことがない化合物、分子化合物、組成物、材料及び／又は剤形を指す。ヒトへの投与については、調製物は、FDA生物学的製剤基準局（FDA Office of Biologics）基準によって要求されている無菌性、発熱原性、一般的な安全性、及び、純度基準を満たすべきである。

本明細書において用いられる、「薬学的に許容可能なキャリア」及び「薬学的に許容可能な賦形剤」という句は、薬学的投与に適合する溶剤、分散媒体、コーティング、等張剤及び吸収遅延剤等のいずれか及びすべてを指す。薬学的に許容可能なキャリアとしては、リン酸緩衝生理食塩水溶液、水、エマルジョン（例えば、油／水又は水／油エマルジョンなど）、及び、種々のタイプの湿潤剤を挙げることが可能である。組成物はまた安定剤及び防腐剤を含んでいることが可能である。

本明細書において用いられる、「医薬組成物」という句は、1種以上の薬学的に許容可能なキャリアと一緒に配合された本明細書に開示の少なくとも1種の化合物を含む組成物を指す。医薬組成物はまた、補足的、追加的、又は、増強的な治療機能を提供する他の有効な化合物を含有していることが可能である。

本明細書において用いられる、「個体」、「患者」及び「被検体」という用語は、同義的に用いられ、好ましくはマウス、ラット、他のげっ歯類、ウサギ、イヌ、ネコ、ブタ、ウシ、ヒツジ、ウマ又は霊長類、及び、より好ましくはヒト等の哺乳動物を含むいずれかの動物を含む。本開示に記載されている化合物は、ヒトなどの哺乳動物に投与可能であるが、例えば、飼育動物（例えば、イヌ、ネコ等）、家畜（例えば、雌ウシ、ヒツジ、ブタ、ウマ等）及び実験動物（例えば、ラット、マウス、テンジクネズミ等）獣医学的治療が必要とされる動物などの他の哺乳動物にも投与可能である。本開示に記載の方法で治療される哺乳動物は、好ましくは、例えば疼痛又はうつ病の治療が所望される哺乳動物である。

【0016】

本明細書において用いられる、「治療」という用語は、その1種以上の症状を含む状態、疾病、障害等の向上をもたらす、例えば緩和、軽減、修飾、寛解又は排除等のいずれかの効果を含む。治療は、障害の治療、改善、又は、少なくとも部分的な寛解であることが可能である。

「障害」という用語は、別段の定めがある場合を除き、用語「疾病」、「状態」又は「疾患」と同義的に称され、また、用いられる。

本明細書において用いられる、「修飾」という用語は、拮抗作用（例えば、阻害）、アゴニズム、部分的拮抗作用及び／又は部分的アゴニズムを指し、また、含む。

本明細書において用いられる、「治療的有效量」という句は、研究者、獣医師、医師又は他の臨床医によって求められている組織、系、動物又はヒトの生物学的又は医学的応答を誘発させることとなる化合物（例えば開示の化合物）の量を指す。本開示に記載の化合物は、疾病を治療するために治療的有效量で投与可能である。化合物の治療的有效量は、うつ病などの疾病症状の緩和をもたらす量などの所望の治療的及び／又は予防的效果を達成するために必要とされる量であることが可能である。

【0017】

本明細書において用いられるところ、「薬学的に許容可能な塩」という用語は、本開示の化合物中に存在し得る酸性基又は塩基性基のいずれかの塩を指し、この塩は、薬学的投与に適合性である。当業者には公知であるとおり、本開示の化合物の「塩」は、無機酸又

10

20

30

40

50

は有機酸及び塩基から由来するものであり得る。

塩の例としては、これらに限定されないが：酢酸塩、アジピン酸塩、アルギン酸塩、アスパラギン酸塩、安息香酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、硫酸水素塩、酪酸塩、クエン酸、樟脳酸塩、樟脳スルホン酸塩、シクロペンタンプロピオン酸塩、ジグルコン酸塩、ドデシル硫酸塩、エタンスルホン酸塩、フマル酸塩、フルコヘプタン酸塩 (flucloheptanoate)、グリセロリン酸塩、ヘミ硫酸塩、ヘプタン酸塩、ヘキサ酸塩、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、2-ヒドロキシエタンスルホン酸塩、乳酸塩、マレイン酸塩、メタンスルホン酸塩、2-ナフタレンスルホン酸塩、ニコチン酸塩、シュウ酸塩、パルモ酸塩、ペクチネート (pectinate)、過硫酸塩、フェニルプロピオン酸塩、ピクリン酸塩、ピバル酸塩、プロピオン酸塩、コハク酸塩、酒石酸塩、チオシアン酸塩、トシレート、ウンデカン酸塩等が挙げられる。塩の他の例としては、 Na^+ 、 NH_4^+ 及び NW_4^+ (ここで、Wは $\text{C}_1 - 4$ アルキル基であることが可能である) などの好適なカチオンと化合した本開示の化合物のアニオン等が挙げられる。治療用途のために、本開示の化合物の塩は薬学的に許容可能であることが可能である。しかしながら、薬学的に許容可能ではない酸及び塩基の塩もまた、例えば薬学的に許容可能な化合物の調製又は精製において使用し得る。

10

【0018】

塩基性の性質である本組成物中に含まれる化合物は、種々の無機酸及び有機酸と広く多様な塩を形成することが可能である。このような塩基性化合物の薬学的に許容可能な酸付加塩の調製に用いられることが可能である酸は、無毒性の酸付加塩、すなわち、特にこれらに限定されないが、リンゴ酸塩、シュウ酸塩、塩化物塩、臭化物塩、ヨウ化物塩、硝酸塩、硫酸塩、硫酸水素塩、リン酸塩、酸性リン酸塩、イソニコチン酸塩、酢酸塩、乳酸塩、サリチル酸塩、クエン酸、酒石酸塩、オレイン酸塩、タンニン酸塩、パントテン酸塩、酒石酸水素塩、アスコルビン酸塩、コハク酸塩、マレイン酸塩、ゲンチジン酸塩、フマル酸塩、グルコン酸塩、グルクロン酸塩、サッカリン酸塩、ギ酸塩、安息香酸塩、グルタミン酸塩、メタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩及びパモ酸塩 (すなわち、1, 1'-メチレン-ビス-(2-ヒドロキシ-3-ナフトエート)) を含む、薬理学的に許容可能なアニオンを含有する塩を形成するものである。

20

酸性の性質である本組成物中に含まれる化合物は、種々の薬理学的に許容可能なカチオンと塩基塩を形成することが可能である。このような塩の例としては、アルカリ金属又はアルカリ土類金属塩、ならびに、特にカルシウム塩、マグネシウム塩、ナトリウム塩、リチウム塩、亜鉛塩、カリウム塩及び鉄塩が挙げられる。

30

塩基性又は酸性部分を含む本組成物中に含まれる化合物はまた、種々のアミノ酸と薬学的に許容可能な塩を形成することが可能である。本開示の化合物は、例えば、1個のアミノ及び1個のカルボン酸基等の酸性基及び塩基性基の両方を含有可能である。このような事例において、化合物は、酸付加塩、双性イオン又は塩基塩として存在可能である。

【0019】

本明細書に開示の化合物は、水、エタノール等などの薬学的に許容可能な溶剤と溶媒和形態ならびに非溶媒和形態で存在することが可能であり、本開示は、溶媒和及び非溶媒和形態の両方を包含することが意図されている。いくつかの実施形態において、化合物はアモルファスである。一定の実施形態において、化合物は単一の異形体である。種々の実施形態において、化合物は異形体の混合物である。特定の実施形態において、化合物は結晶形態である。

40

【0020】

本明細書において用いられる、「プロドラッグ」という用語は、インビボで形質転換されて、開示の化合物、又は、化合物の薬学的に許容可能な塩、水和物もしくは溶媒和物をもたらす化合物を指す。形質転換は、種々のメカニズム (エステラーゼ、アミダーゼ、脱リン酸化酵素、酸化性及び/又は還元性新陳代謝によるものなど) によって、種々の場所 (腸管腔中、又は、腸、血液もしくは肝臓への移動中など) で生じることが可能である。

50

プロドラッグは技術分野において周知である（例えば、Rautio, Kumpulainen et al., *Nature Reviews Drug Discovery* 2008, 7, 255を参照のこと）。例えば、本明細書に記載の化合物、又は、化合物の薬学的に許容可能な塩、水和物もしくは溶媒和物がカルボン酸官能基を含有する場合、プロドラッグは、 $(C_1 \sim C_8)$ アルキル、 $(C_2 \sim C_{12})$ アルカノイルオキシメチル、4～9個の炭素原子を有する1-（アルカノイルオキシ）エチル、5～10個の炭素原子を有する1-メチル-1-（アルカノイルオキシ）-エチル、3～6個の炭素原子を有するアルコキシカルボニルオキシメチル、4～7個の炭素原子を有する1-（アルコキシカルボニルオキシ）エチル、5～8個の炭素原子を有する1-メチル-1-（アルコキシカルボニルオキシ）エチル、3～9個の炭素原子を有するN-（アルコキシカルボニル）アミノメチル、4～10個の炭素原子を有する1-（N-（アルコキシカルボニル）アミノ）エチル、3-フタリジル、4-クロトノラクトニル、-ブチロラクトン-4-イル、ジ-N,N- $(C_1 \sim C_2)$ アルキルアミノ $(C_2 \sim C_3)$ アルキル（-ジメチルアミノエチルなど）、カルバモイル- $(C_1 \sim C_2)$ アルキル、N,N-ジ $(C_1 \sim C_2)$ アルキルカルバモイル- $(C_1 \sim C_2)$ アルキル、ピペリジノ- $(C_2 \sim C_3)$ アルキル、ピロリジノ- $(C_2 \sim C_3)$ アルキル又はモルホリノ $(C_2 \sim C_3)$ アルキルなどの基によるカルボン酸基の水素原子の置換によって形成されるエステルであることが可能である。

【0021】

同様に、本明細書に記載の化合物がアルコール官能基を含有する場合、プロドラッグは、 $(C_1 \sim C_6)$ アルカノイルオキシメチル、1- $(C_1 \sim C_6)$ アルカノイルオキシエチル、1-メチル-1- $(C_1 \sim C_6)$ アルカノイルオキシエチル $(C_1 \sim C_6)$ アルコキシカルボニルオキシメチル、N- $(C_1 \sim C_6)$ アルコキシカルボニルアミノメチル、スクシニル、 $(C_1 \sim C_6)$ アルカノイル、-アミノ $(C_1 \sim C_4)$ アルカノイル、アリールアシル及び-アミノアシル又は-アミノアシル-アミノアシル（ここで、各-アミノアシル基は、天然L-アミノ酸、 $P(O)(OH)_2$ 、- $P(O)(O(C_1 \sim C_6) \text{アルキル})_2$ 又はグリコシル（炭水化物のヘミアセタール形態の水酸基の除去により得られるラジカル）から独立して選択される）などの基によるアルコール基の水素原子の置換によって形成されることが可能である。

本明細書に記載の化合物にアミン官能基が組み込まれている場合には、プロドラッグは、例えば、アミド又はカルバメート、N-アシルオキシアルキル誘導体、（オキソジオキソレニル）メチル誘導体、N-マンニヒ塩基、イミン又はエナミンの形成によって形成されることが可能である。加えて、第二級アミンは代謝的に開裂されて生理的に活性な第一級アミンを生成することが可能であり、又は、第三級アミンは代謝的に開裂されて生理的に活性な第一級もしくは第二級アミンを生成することが可能である。例えば、Simplicio, et al., *Molecules* 2008, 13, 519、及び、引用されている文献を参照のこと。

別段の定義がない限り、本明細書において用いられているすべての技術用語及び科学用語は、本開示が関連する技術分野における当業者によって通例理解されるものと同じ意味を有する。

本明細書を通して、組成物及びキットが特定のコンポーネントを有する、含む（including）、もしくは、含む（comprising）と記載されている場合、又は、プロセス及び方法が特定のステップを有する、含む（including）、もしくは、含む（comprising）と記載されている場合、追加的に、言及されているコンポーネントから基本的に構成されている、又は、構成されている本開示の組成物及びキットが存在しており、ならびに、言及されているプロセスステップから基本的に構成されている、又は、構成されている本開示に係るプロセス及び方法が存在していることが意図されている。

本出願において、エレメントもしくはコンポーネントが、列挙されているエレメントもしくはコンポーネントのリストに含まれている、及び/又は、このリストから選択されると記載されている場合、このエレメントもしくはコンポーネントは、列挙されているエレメントもしくはコンポーネントのいずれか1つであることが可能であり、又は、エレメン

トもしくはコンポーネントは、列挙されているエレメントもしくはコンポーネントの2つ以上からなる群から選択されることが可能であると理解されるべきである。

【0022】

さらに、本明細書に記載の組成物又は方法のエレメント及び/又は特性は、本明細書において明示的であっても暗示的であっても、本開示の趣旨及び範囲から逸脱しない範囲で多様に組み合わせることが可能であると理解されるべきである。例えば、特定の化合物が参照されている場合、文脈から別段の理解がされない限りにおいては、この化合物は、本開示の組成物の種々の実施形態において、及び/又は、本開示の方法において用いられることが可能である。換言すると、本出願においては、実施形態は、明解かつ簡潔な適用が記載及び図示可能であるよう記載及び描写されているが、実施形態は、本教示及び開示から逸脱することなく様々に組み合わせられ、又は、分離されることが可能であるよう意図され、及び、認識されることとなる。例えば、本明細書において記載及び描写されているすべての特性は、本明細書において記載及び描写された本開示のすべての態様に適用可能であることが認識されるであろう。

10

【0023】

冠詞物品「a」及び「an」は、文脈が不適切でない限り、本開示において、その冠詞に係る1つ又は2つ以上（すなわち、少なくとも1つ）の文法上の目的語を指すために用いられる。一例として、「1つの(an)エレメント」は、1つのエレメント又は2つ以上のエレメントを意味する。

「及び/又は」という用語は、本開示において、別段の記載がない限り、「及び」又は「又は」を意味するために用いられる。

20

「少なくとも1つの」という表記は、文脈及び使用から別段の理解がなされない限り、表記後の言及されている対象の各々の個々に含むと共に、2つ以上の言及されている対象の種々の組み合わせを含むと理解されるべきである。3つ以上の言及されている対象に関連する「及び/又は」という表記は、文脈から別段の理解がなされない限り、同一の意味を有すると理解されるべきである。

「を含む(include)」、「を含む(includes)」、「を含む(including)」、「を有する(have)」、「を有する(has)」、「を有する(having)」、「を含有する(contains)」、「を含有する(contains)」又は「を含有する(containing)」という用語であって、これらと文法的に等しい語を含むものの使用は一般に、文脈より別段の特定の規定又は理解がなされない限り、例えば、言及されていない追加のエレメント又はステップを排除しないオープンエンド形式であり、及び、非限定的であるとして理解されるべきである。

30

「約」という用語が定量値に先行して用いられている場合には、本開示はまた、別段の特定の規定がない限りは、特定の定量値自体を含む。本明細書において用いられる、「約」という用語は、別段の定め又は推論がある場合を除き、公称値から $\pm 10\%$ の偏差を指す。

組成物中のコンポーネント又は材料の量に関して割合が記載されている場合、別段の定めがある場合を除き、又は、文脈から別段の理解がある場合を除き、割合は、重量を基準とした割合であると理解されるべきである。

40

例えばポリマーの分子量が記載されており、これが絶対値ではない場合、別段の定めがある場合を除き、又は、文脈から別段の理解がある場合を除き、分子量は、平均分子量であると理解されるべきである。

ステップの順番又は一定の動作を行う順番は、本開示が実施可能であり続ける限りにおいては重要ではないと理解されるべきである。しかも、2つ以上のステップ又は動作は同時に実施可能である。

【0024】

本明細書における種々の箇所で、置換基は群又は範囲で開示されている。記載は、このような群及び範囲の構成要素の個々のサブコンビネーションの各々及びすべてを含むことが特定の意図されている。例えば、「 $C_1 - 6$ アルキル」という用語は、 C_1 、 C_2 、

50

C₃、C₄、C₅、C₆、C₁ ~ C₆、C₁ ~ C₅、C₁ ~ C₄、C₁ ~ C₃、C₁ ~ C₂、C₂ ~ C₆、C₂ ~ C₅、C₂ ~ C₄、C₂ ~ C₃、C₃ ~ C₆、C₃ ~ C₅、C₃ ~ C₄、C₄ ~ C₆、C₄ ~ C₅ 及び C₅ ~ C₆ アルキルを個々に開示することが特定の意図されている。他の例として、0 ~ 40 の範囲内の整数は、0、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39 及び 40 を個々に開示することが特定の意図され、ならびに、1 ~ 20 の範囲内の整数は、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19 及び 20 を個々に開示することが特定の意図されている。追加の例では、「1 ~ 5 個の置換基で任意に置換され」という句は、0、1、2、3、4、5、0 ~ 5、0 ~ 4、0 ~ 3、0 ~ 2、0 ~ 1、1 ~ 5、1 ~ 4、1 ~ 3、1 ~ 2、2 ~ 5、2 ~ 4、2 ~ 3、3 ~ 5、3 ~ 4 及び 4 ~ 5 個の置換基を含んでいることが可能である化学基を個々に開示することを特定の意図していることが包含されている。

例のいずれか及びすべて、又は、例えば「などの」もしくは「を含む (including)」等の本明細書における例示的な言語の使用は単に本開示のより良い例示を意図するものであり、特許請求されていない限りにおいては本開示の範囲について限定を提起するものではない。本明細書における言語はいずれも、いずれかの特許請求されていない構成要素を本開示の実施に必須であると示すものと理解されるべきではない。

さらに、可変要素に定義が付随していない場合には、この可変要素は、文脈から別段の異なる理解がない限り、本開示における他の箇所に見出されるとおり定義される。加えて、いずれかの構造又は化合物中において複数出現している場合、可変要素及び / 又は置換基 (例えば、C₁ ~ C₆ アルキル、R²、R^b、w 等) の各々の定義は、同一の構造又は化合物中における他の箇所の定義からは独立している。

本明細書における式及び / 又は化合物中の可変要素及び / 又は置換基の定義は、複数の化学基を含む。本開示は、以下の実施形態を含む：例えば、i) 可変要素及び / 又は置換基の定義は本明細書に記載の化学基から選択される単一の化学基であり；ii) 定義は、本明細書に記載されているものから選択される 2 つ以上の化学基の集合であり；ならびに、iii) 化合物は、可変要素及び / 又は置換基であって、(i) 又は (ii) によって定義されている可変要素及び / 又は置換基の組み合わせにより定義される。

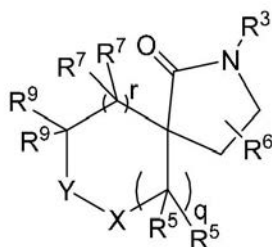
本開示の種々の態様が明確にするために表題下及び / 又は項中に本明細書に記載されているが；しかしながら、特定の一つの項に記載されている本開示のすべての態様、実施形態又は特性はその特定の項に限定されるべきではなく、むしろ、本開示の態様、実施形態又は特性のいずれかに適用可能であることが理解される。

【0025】

化合物

開示の化合物は、式：

【化 3】



を有する化合物、又は、その薬学的に許容可能な塩及び / もしくは立体異性体であって、式中：

X は N R¹ 又は C R² R² であり；

Y は N R¹ 又は C R² R² であり、ここで、X 又は Y の一方は N R¹ であり；

R¹ は、H、C₁ ~ C₆ アルキル、フェニル、-C(O)-C₁ ~ C₆ アルキル及び C

(O) - O - C₁ ~ C₆ アルキルからなる群から選択され；

q は 0 又は 1 であり；

r は 1 又は 2 であり；

R⁷ は、H、- C₁ ~ C₆ アルキル、- S(O)_w - C₁ ~ C₃ アルキル、シアノ及びハロゲンからなる群から独立して選択され；

R⁹ は、H、- C₁ ~ C₆ アルキル、- S(O)_w - C₁ ~ C₃ アルキル、シアノ及びハロゲンからなる群から独立して選択され、又は R⁷ 及び R⁹ は、これらが結合している隣接する炭素と一緒にあって、ハロゲン、ヒドロキシル、- C₁ ~ C₃ アルキル、- C₁ ~ C₃ アルコキシ、- C(O)NR^aR^b 及び NR^aR^b からなる群から独立して選択される 1 個もしくは 2 個の置換基によって任意に置換されていることが可能である 3 員炭素環を形成し；

R² は、各出現について、H、C₁ ~ C₆ アルキル、- S(O)_w - C₁ ~ C₃ アルキル、- NR^aR^b 及びハロゲンからなる群から独立して選択され；

R⁵ は、各出現について、H、C₁ ~ C₆ アルキル、- S(O)_w - C₁ ~ C₃ アルキル、- NR^aR^b、シアノ及びハロゲンからなる群から独立して選択され；

R⁶ は、それぞれ 1 個以上の利用可能な環炭素における 1 又は 2 個の任意の置換基を表し、ならびに、各出現について、C₁ ~ C₆ アルキル、- S(O)_w - C₁ ~ C₃ アルキル、- NR^aR^b 及びハロゲンからなる群から独立して選択され；

w は、0、1 又は 2 であり；

R³ は、H、フェニル、C₁ ~ C₆ アルキル、- C(O)R^{3 1} 及び C(O)OR^{3 2} からなる群から選択され；

R^{3 1} 及び R^{3 2} は、各々独立して、H、C₁ ~ C₆ アルキル、- C₃ ~ C₆ シクロアルキル及びフェニルであり；ならびに

R^a 及び R^b は、各々独立して、各出現について、H、フェニル及び C₁ ~ C₃ アルキルからなる群から選択され、又は、R^a 及び R^b は、これらが結合している窒素と一緒にあって 4 ~ 6 員複素環を形成し；

ここで、前述の C₁ ~ C₆ アルキルのいずれかは、各出現について独立して、- C(O)NR^aR^b、- NR^aR^b、ヒドロキシル、S(O)_w - C₁ ~ C₃ アルキル（ここで、w は、0、1 又は 2 である）、SH、フェニル及びハロゲンから各々独立して選択される 1 個、2 個又は 3 個の置換基によって任意に置換されていることが可能であり、ならびに、前述のフェニルのいずれかは、各出現について独立して、- C(O) - C₁ ~ C₃ アルキル、ヒドロキシル、- C(O) - C₁ ~ C₃ アルキル、メチル、CF₃ 及びハロゲンから各々独立して選択される 1 個、2 個又は 3 個の置換基によって任意に置換されていることが可能である。

【0026】

いくつかの実施形態において、q は 1 であることが可能である。一定の実施形態において、q は 0 であることが可能である。いくつかの実施形態において、q は 0 であることが可能であり、及び、r は 2 であることが可能である。

いくつかの実施形態において、X は NR¹ であることが可能であり、及び、Y は CR² R² であることが可能である。一定の実施形態において、R¹ は、C(O) - O - C₁ ~ C₆ アルキル、- C(O) - C₁ ~ C₆ アルキル、C₁ ~ C₆ アルキル又は H であることが可能である。

【0027】

種々の実施形態において、開示の化合物は、式：

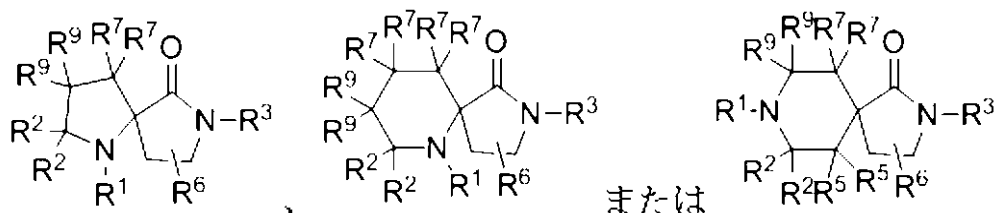
10

20

30

40

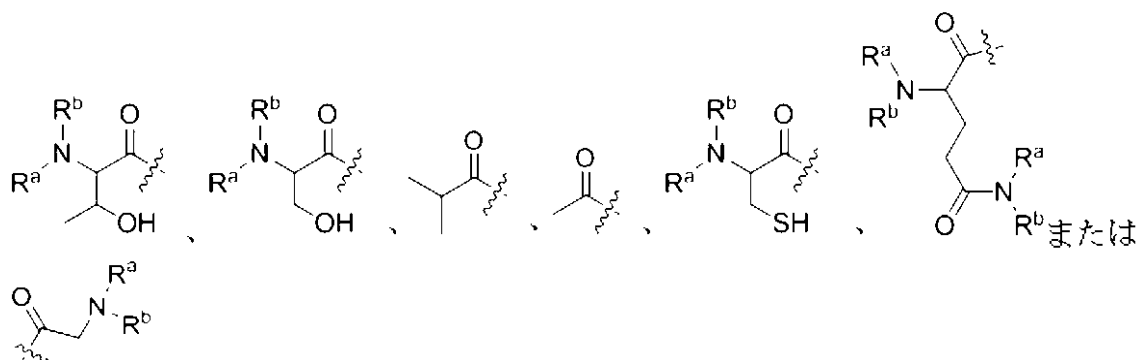
【化 4】



を有するもの、又は、その薬学的に許容可能な塩及び／もしくは立体異性体であり、式中、可変要素 R¹、R²、R³、R⁵、R⁶、R⁷ 及び R⁹ は、本明細書において定義されているとおりである。

いくつかの実施形態において、R¹ は C(O) - C₁ ~ C₆ アルキルであることが可能であり、ここで、C(O) - C₁ ~ C₆ アルキルは：

【化 5】

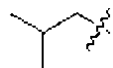


により表されることが可能であり、式中、R^a 及び R^b は、各出現について、水素及び C₁ ~ C₆ アルキルからなる群から独立して選択されることが可能である。

【0028】

いくつかの実施形態において、R¹ は C₁ ~ C₆ アルキルであることが可能である。例えば、R¹ は

【化 6】

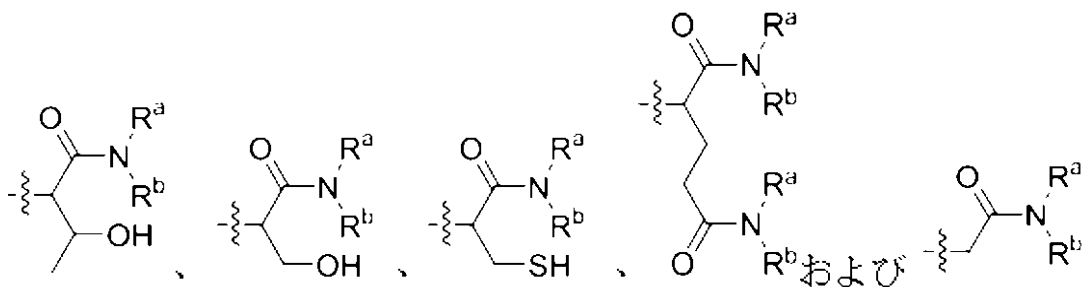


であることが可能である。

いくつかの実施形態において、R¹ は、C(O) - O - C₁ ~ C₆ アルキルであることが可能である。例えば、R¹ は tert - ブチルオキシカルボニルであることが可能である。

いくつかの実施形態において、R³ は H であることが可能である。一定の実施形態において、R³ は：

【化 7】



からなる群から選択されることが可能であり、式中、R^a 及び R^b は、各出現について、

水素及び $C_1 \sim C_6$ アルキルからなる群から独立して選択されることが可能である。

【0029】

一定の実施形態において、 R^1 及び / 又は R^3 は、独立して、アミノ酸、又は、例えば、 H_2N-CH (アミノ酸側鎖) - $C(O)NH_2$ によって表される「アミノアミド」等のアミノ酸の誘導体であることが可能である。一定の実施形態において、アミノ酸又はアミノ酸誘導体のアミノ基の窒素原子は、本明細書に記載の化学式中の環窒素である。このような実施形態において、アミノ酸のカルボン酸又はアミノアミド (アミノ酸誘導体) のアミド基は、環構造中にはなく、すなわち、環原子ではない。一定の実施形態において、アミノ酸又はアミノ酸誘導体のカルボン酸基は、本明細書に開示の化学式中の環窒素とアミド結合を形成し、これにより、アミノアミドのアミノ基が環構造中にはない、すなわち、環原子ではないアミノアミドが提供される。一定の実施形態において、 R^1 及び / 又は R^3 は、独立して、アミノ酸、アミノ酸誘導体、及び / 又は、アミノ酸もしくはアミノ酸誘導体 (例えば アミノアミド) などの他のアミノ酸もしくはアミノ酸誘導体であることが可能である。

10

【0030】

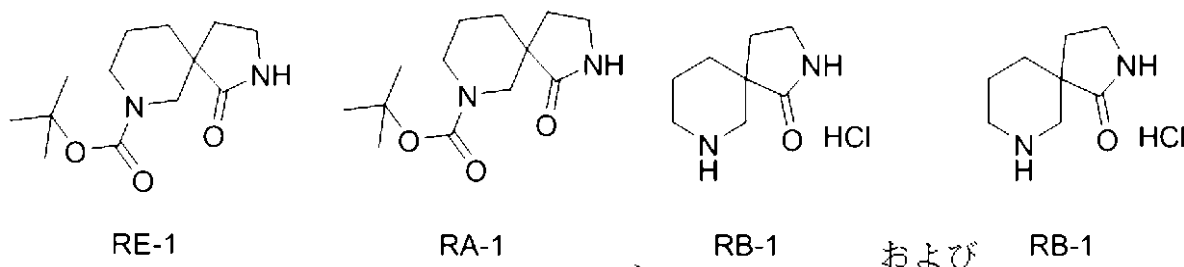
種々の実施形態において、 R^2 は各出現で H である。いくつかの実施形態において、 R^5 は各出現で H である。一定の実施形態において、 R^6 は H である。特定の実施形態において、 R^7 は各出現で H である。いくつかの実施形態において、 R^9 は各出現で H である。

いくつかの実施形態において、開示の化合物は実施例に記載されている化合物から選択され、ならびに、その薬学的に許容可能な塩及び / 又は立体異性体を含む。

20

一定の実施形態において、開示の化合物は：

【化 8】

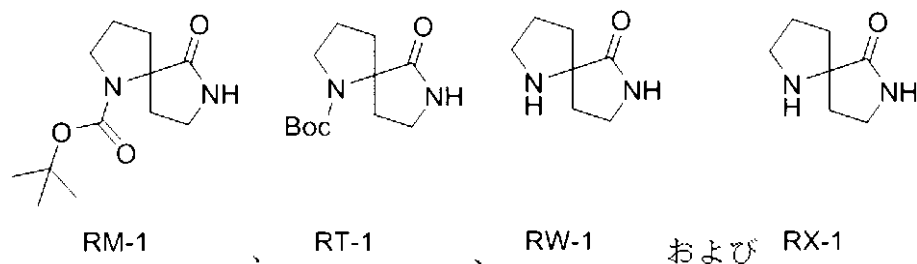


30

からなる群から選択される式を有するもの、又は、その薬学的に許容可能な塩もしくは立体異性体を含む。

一定の実施形態において、開示の化合物は：

【化 9】



40

からなる群から選択される式を有するもの、又は、その薬学的に許容可能な塩もしくは立体異性体を含む。

【0031】

本開示の化合物及びその配合物は複数のキラル中心を有していてもよい。各キラル中心は独立して、R、S であり得、又は、R 及び S のいずれかの混合物であり得る。例えば、いくつかの実施形態において、キラル中心は、約 100 : 0 ~ 約 50 : 50 (「ラセミ体

50

」)、約100:0~約75:25、約100:0~約85:15、約100:0~約90:10、約100:0~約95:5、約100:0~約98:2、約100:0~約99:1、約0:100~50:50、約0:100~約25:75、約0:100~約15:85、約0:100~約10:90、約0:100~約5:95、約0:100~約2:98、約0:100~約1:99、約75:25~25:75、及び、約50:50のR:S比を有し得る。1種以上の異性体(すなわち、R及び/又はS)に係る大きな比を含む本開示の化合物の配合物は、開示の化合物又は化合物の混合物のラセミ配合物に対して高い治療的特徴を有し得る。いくつかの事例において、化学式は、べた塗り又は点線のくさびにさらに結合している記述子「-(R)-」又は「-(S)-」を含有する。この記述子は、3個の他の置換基に結合しており、及び、示されているR又はS立体配置を有するメチン炭素(CH)を示すことが意図されている。

10

開示の化合物は、NMDA受容体における効率的なカチオンチャネル開口をもたらし得、例えば、NMDA受容体のグルタメート部位又はグリシン部位又は他の修飾部位に結合又は会合してカチオンチャネルの開口を補助する。本開示の化合物は、アゴニスト又はアンタゴニストとしての作用を介してNMDA受容体の制御(活性化又は不活性化)に用いられ得る。

【0032】

本明細書に記載の化合物は、いくつかの実施形態において、特定のNMDA受容体サブタイプに結合し得る。例えば、開示の化合物は1種のNMDAサブタイプに結合し、他のものには結合しなくてもよい。他の実施形態において、開示の化合物は、1種又は2種以上のNMDAサブタイプに結合することができ、及び/又は、一定の他のNMDAサブタイプに対して有する結合活性は実質的に少なくともよい(又は、実質的になくてもよい)。

20

本明細書に記載の化合物はNMDA受容体に結合し得る。開示の化合物は、NMDA受容体に結合して一定の投薬範囲にわたってアゴニスト様活性(促進)をもたらし得、及び/又は、NMDA受容体に結合して一定の投薬範囲にわたってアンタゴニスト様活性(阻害)をもたらし得る。いくつかの実施形態において、開示の化合物は、既存のNMDA受容体修飾因子の活性の10倍以上の効力を有し得る。

本開示の化合物は高い治療指数を有し得る。本明細書において用いられる、治療指数とは、個体群の50%に毒性をもたらす投与量(すなわち、TD₅₀)と個体群の50%に最小限の効果をもたらす投与量(すなわち、ED₅₀)との比を指す。それ故、治療指数=(TD₅₀):(ED₅₀)。いくつかの実施形態において、開示の化合物は、少なくとも約10:1、少なくとも約50:1、少なくとも約100:1、少なくとも約200:1、少なくとも約500:1又は少なくとも約1000:1の治療指数を有し得る。

30

【0033】

組成物

他の態様においては、開示の化合物及び任意に薬学的に許容可能な賦形剤を含む薬学配合物又は医薬組成物が提供されている。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、1種以上の本開示の化合物のラセミ混合物、又は、様々な立体異性混合物を含む。

製剤は、薬学技術分野において公知である、投与を必要とし得る患者に活性薬剤を投与するためのものなどの、使用のための多様な形態のいずれかで調製可能である。例えば、本開示の医薬組成物は、以下に適用するものを含む固体又は液体形態における投与のために配合可能である:(1)例えば水薬(水性又は非水溶液又は懸濁液)、錠剤(例えば、口腔吸収、舌下吸収及び/又は体内吸収を目的とするもの)、ボーラス、粉末、顆粒、及び、舌への適用のためのペースト等の経口投与;(2)例えば無菌溶液又は懸濁液又は持効性配合物としての例えば皮下、筋肉内、腹腔内、静脈内又は硬膜外注射による非経口投与;(3)例えば、皮膚に適用されるクリーム、軟膏剤又は徐放パッチ又はスプレーとしての局所投与;(4)例えば腔座薬、クリーム又はフォームとしての腔内又は直腸内投与;(5)舌下投与;(6)点眼投与;(7)経皮投与;又は、(8)鼻噴投与。

40

【0034】

50

例えば、本開示の医薬組成物は、眼、すなわち、眼球への送達に好適であることが可能である。関連する方法は、薬学的に有効な量の開示の化合物、又は、開示の化合物を含む医薬組成物を、必要としている患者であって、例えば患者の眼に投与するステップを含むことが可能であり、ここで、投与は、局所的、結膜下に、テノン嚢下、硝子体内、眼球後、眼球周囲、前房内及び／又は全身的であることが可能である。

製剤中の本明細書に記載の開示の化合物の量は、個々の疾病状態、年齢、性別及び体重などの要因に応じて様々であり得る。投与計画は、最適な治療応答がもたらされるよう調節し得る。例えば、単一ボラスで投与し得、経時的に複数回に分けた投与量で投与し得、又は、投与量は、治療状況の緊急性によって示されるとおり比例的に低減もしくは増加させ得る。投与の容易さ、及び、投与量の均一性のために、投与量単位形態の非経口組成物を配合することが特に有利である。本明細書において用いられる、投与量単位形態とは、治療されるべき哺乳類の被検体への単一投与量として好適である物理的に分離した単位を指し；各単位は、必要とされる薬学キャリアと共に所望の治療効果がもたらされるよう算出された所定の量の有効な化合物を含有する。

投与量単位形態の内訳は、(a) 選択される化合物の固有の特徴及び達成されるべき特定の治療効果、ならびに、(b) 個体における感受性の治療のためのこのような有効な化合物に係る調剤技術分野における固有の限界によって指定され、及び、これらに直接的に応じる。

【0035】

治療的組成物は、典型的には、製造及び保管の条件下で無菌及び安定でなければならない。組成物は、溶液、マイクロエマルジョン、リポソーム、又は、高薬物濃度に好適な他の秩序構造として配合可能である。キャリアは、例えば、水、エタノール、ポリオール（例えばグリセロール、プロピレングリコール及び液体ポリエチレングリコール等）、及び、これらの好適な混合物を含有する分散体媒体、又は、溶剤であることが可能である。適切な流動度は、例えば、レシチンなどのコーティングを用いることにより、分散体の場合には要求される粒径の管理を行うことにより、及び、界面活性剤を用いることにより維持可能である。多くの事例において、例えば、糖質、マンニトールやソルビトールなどのポリアルコール又は塩化ナトリウム等の等張剤が組成物に含まれていることが好ましいであろう。注射組成物の持続的な吸収は、例えばモノステアリン酸塩及びゼラチン等の吸収を遅らせる薬剤を組成物中に含有させることによってもたらすことが可能である。

【0036】

化合物は、例えば緩効性ポリマーを含む組成物中における、持続放出型配合物で投与可能である。この化合物は、急速な放出から化合物を保護することとなるキャリアと共に調製可能であり（徐放性配合物など）、移植及びマイクロカプセル送達系が含まれる。エチレン酢酸ビニル、ポリ酸無水物、ポリグリコール酸、コラーゲン、ポリオルトエステル、ポリ乳酸及びポリ乳酸、ポリグリコールコポリマー（PLG）などの生分解性、生体適合性ポリマーを用いることが可能である。このような配合物を調製するための多くの方法が当業者に一般に公知である。

【0037】

無菌注射溶液は、化合物を、必要とされる量で、上記に列挙された処方成分の1種又はその組み合わせと共に適切な溶剤中において混和させ、必要に応じて、その後ろ過滅菌を行うことにより調製可能である。一般に、分散体は、有効な化合物を、基本的な分散体媒体、及び、上記に列挙された必要とされる他の処方成分を含有する無菌ビヒクルに混和させることにより調製される。無菌注射溶液を調製するための無菌粉末の場合には、好ましい調製方法は、活性処方成分と、既述のその無菌-ろ過溶液からのいずれかの追加の所望される処方成分との粉末をもたらす真空乾燥及び凍結乾燥である。

代替的な態様によれば、化合物は、化合物の溶解度を高める1種以上の追加の化合物と製剤化してもよい。

【0038】

方法

10

20

30

40

50

それを必要とする患者において症状を治療するための本開示の方法は、治療有効量の本明細書に記載の化合物又はそのような化合物を含む組成物を投与することを含む。いくつかの実施形態において、状態は、精神的な状態であり得る。例えば、精神病を治療し得る。他の態様において、神経系状態を治療し得る。例えば、中枢神経系、末梢神経系、及び／又は、眼に影響を及ぼす状態を治療し得る。いくつかの実施形態においては、神経変性疾病を治療し得る。

【0039】

いくつかの実施形態において、この方法は、自閉症、不安、うつ病、双極性障害、注意欠陥障害、注意欠陥多動性障害（ADHD）、統合失調症、精神病性障害、精神病性症状、引きこもり、強迫性障害（OCD）、恐怖症、心的外傷後ストレス症候群、行動障害、衝動制御障害、物質乱用障害（例えば、禁断症状、アヘン剤中毒、ニコチン中毒及びエタノール中毒）、睡眠障害、記憶障害（例えば、欠損、喪失、又は、新しい記憶の形成能力の低下）、学習障害、尿失禁、多系統萎縮症、進行性核上性麻痺、フリードライヒ病、ダウン症、脆弱X症候群、結節性硬化症、オリブ橋小脳萎縮症、脳性麻痺、薬物誘発性視神経炎、静脈鬱血性網膜症、糖尿病性網膜症、緑内障、認知症、エイズ認知症、アルツハイマー病、ハンチントン舞蹈病、痙攣性麻痺、間代性筋痙攣、筋痙攣、幼児痙攣、トゥレット症候群、癲癇、脳虚血、脳卒中、脳腫瘍、外傷性脳損傷、心停止、脊髄症、脊髄傷害、末梢神経障害、急性神経障害性疼痛、及び慢性神経障害性疼痛を患う患者を治療するために化合物を投与することを含む。

いくつかの実施形態においては、加齢、統合失調症、特別学習障害、発作、脳卒中後痙攣、脳虚血、低血糖症、心停止、癲癇、レヴィー小体痴呆、偏頭痛、エイズ認知症、ハンチントン舞蹈病、パーキンソン病、初期アルツハイマー病及びアルツハイマー病に伴う記憶障害を治療するための方法が提供されている。

【0040】

一定の実施形態においては、統合失調症を治療する方法が提供されている。例えば、妄想型統合失調症、解体型統合失調症（すなわち、破瓜型統合失調症）、緊張病型統合失調症、未分化型統合失調症、残存型統合失調症、統合失調症後抑うつ、及び、単純な統合失調症を本明細書に開示の方法及び組成物を用いて治療し得る。統合失調感情障害、妄想障害、短期精神病性障害、共有精神病性障害、及び、妄想又は幻覚を伴う精神病性障害などの精神病性障害もまた、本明細書に開示の化合物及び組成物を用いて治療し得る。

【0041】

妄想型統合失調症は、妄想又は幻聴が存在するが、思考障害、解体行動又は情動の平板化が伴わないと特徴付けられ得る。妄想は被害妄想及び／又は誇大妄想であり得るが、これらに追加して、嫉妬、狂信又は身体化などの他のテーマも存在し得る。解体型統合失調症は、思考障害及び平坦な情動が一緒に存在すると特徴付けられ得る。緊張病型統合失調症は、患者が、ほぼ不動であるか、又は、興奮した無意味な行動を示すと特徴付けられ得る。症状は、緊張病性昏迷及びろう屈症を含むことが可能である。未分化型統合失調症は、精神病性症状が存在するが、妄想型、解体型又は緊張型に係る判断基準には満たしていないと特徴付けられ得る。残存型統合失調症は、陽性症状が低レベルでのみ存在すると特徴付けられ得る。統合失調症後抑うつは、いくらかの低レベルの統合失調症状がまだ存在し得る統合失調症疾患の後遺症において、うつ病エピソードが生じると特徴付けられ得る。単純統合失調症は、精神病性エピソードの履歴を伴わない、顕著な陰性症状の潜行性で進行性の発生と特徴付けられ得る。

【0042】

いくつかの実施形態においては、特にこれらに限定されないが、双極性障害、境界人格障害、薬物中毒症及び薬物誘発性精神病を含む他の精神障害に存在し得る精神病性症状を治療するための方法が提供されている。種々の実施形態においては、例えば妄想障害に存在し得る妄想（例えば、「奇異でない妄想」）を治療するための方法が提供されている。

種々の実施形態においては、特にこれらに限定されないが、社交不安障害、回避性人格障害及び統合失調症型人格障害を含む状態における引きこもりを治療するための方法が提

10

20

30

40

50

供されている。

【0043】

いくつかの実施形態において、本開示は、治療を必要としている患者におけるシナプス機能不全に関連する神経発達障害を治療するための方法を提供し、ここで、この方法は一般的に、患者に、治療の有効量の開示の化合物、又は、開示の化合物を含む医薬組成物を投与するステップを含む。一定の実施形態において、シナプス機能不全に関連する神経発達障害は、脳萎縮性高アンモニア血症 (cerebroatrophic hyperammonemia) としても知られているレット症候群、MECP2重複症候群 (例えば、MECP2障害)、CDKL5症候群、脆弱X症候群 (例えば、FMR1障害)、結節性硬化症 (例えば、TSC1障害及び/又はTSC2障害)、神経線維腫症 (例えばNF1障害)、アンゲルマン症候群 (例えばUBE3A障害)、PTEN過誤腫症候群、フェラン-マクダーミド症候群 (例えばSHANK3障害) 又は幼児痙攣であることが可能である。特定の実施形態において、神経発達障害は、ニューロリジン (例えば、NLGN3障害及び/又はNLGN2障害) 及び/又はニューレキシン (例えば、NRXN1障害) における突然変異によって引き起こされる可能性がある。

いくつかの実施形態においては、神経障害性疼痛を治療するための方法が提供されている。神経障害性疼痛は急性又は慢性的であることが可能である。いくつかの場合において、神経障害性疼痛は、ヘルペス、HIV、外傷性神経損傷、脳卒中、後虚血、慢性的背痛、带状疱疹後神経痛、線維筋痛症、反射性交感神経性ジストロフィ、複合性局所疼痛症候群、脊髄傷害、坐骨神経痛、幻肢痛、糖尿病末梢神経障害 (「DPN」) などの糖尿病ニューロパシー及びがん化学療法誘発性神経障害性疼痛などの状態に関連していることが可能である。一定の実施形態において、疼痛緩和を高め、及び、患者に鎮痛をもたらす方法もまた提供されている。

【0044】

種々の実施形態において、本開示の方法は、必要としている患者における自閉症及び/又は自閉症スペクトラム障害を治療する方法であって、有効量の化合物を患者に投与するステップを含む方法を含む。いくつかの実施形態において、必要としている患者における自閉症の症状を低減するための方法が提供されており、この方法は、有効量の開示の化合物を患者に投与するステップを含む。例えば、投与に際して、化合物は、アイコンタクトの回避、社会化の失敗、注意欠陥、不機嫌、多動性、異常な音に対する感受性、不相応な発語、睡眠の中断及び固執などの自閉症の1つ以上の症状の発生率を低減させ得る。このような発生率の低減は、未治療の個体における発生率に対して計測され得る。

【0045】

また、本明細書においては、細胞における自閉症目的遺伝子発現の修飾方法であって、細胞に有効量の本明細書に記載の化合物を接触させるステップを含む方法が提供されている。自閉症遺伝子発現は、例えばABAT、APOE、CHRNA4、GABRA5、GFAP、GRIN2A、PDYN及びPENKから選択され得る。一定の実施形態においては、シナプス可塑性関連障害を患っている患者におけるシナプス可塑性を修飾する方法であって、患者に有効量の化合物を投与するステップを含む方法が提供されている。

【0046】

いくつかの実施形態において、必要としている患者において、アルツハイマー病を治療する方法、又は、例えば、初期アルツハイマー病を例えば伴う記憶喪失を治療する方法であって、化合物を投与するステップを含む方法が提供されている。また、本明細書においては、アルツハイマー病アミロイドタンパク質 (例えば、アミロイドペプチド、例えばアイソフォームA₁₋₄₂) をインビトロ又はインビボ (例えば細胞内) で修飾する方法であって、タンパク質を有効量の化合物と接触させるステップを含む方法が開示されている。例えば、いくつかの実施形態において、化合物は、このようなアミロイドタンパク質の能力をブロックして、海馬切片ならびにアポトーシス神経細胞死における長期の強化作用を阻害し得る。いくつかの実施形態において、開示の化合物は、必要としているアルツハイマー患者に神経保護特性を提供し得、例えば、後期のアルツハイマー関連神経細胞

死に治療効果をもたらし得る。

【0047】

一定の実施形態において、開示の方法は、脳卒中、筋萎縮性側索硬化症（ALS又はルー・ゲーリック病）、多発性硬化症、外傷性脳損傷、アルツハイマー病、認知症及び/又はパーキンソン病などの他の状態によって誘発される精神病又は情動調節障害（「PBA」）を治療するステップを含む。このような方法は、本開示の他の方法と同様に、薬学的に有効な量の開示の化合物を必要としている患者に対する投与を含む。

【0048】

いくつかの実施形態において、方法本明細書に記載の化合物を投与することを含むうつ病の治療方法が提供されている。いくつかの実施形態において、この治療は、挙動又は運動協調性に影響を与えることなく、かつ、発作活性を誘発又は促進させることなく、うつ病又はうつ病の症状を緩和させ得る。本態様によって治療されることが予期される例示的なうつ病状態としては、これらに限定されないが、大うつ病性障害、気分変調性障害、精神病性うつ病、分娩後うつ病、月経前症候群、月経前不快気分障害、季節性感情障害（SAD）、双極性障害（bipolar disorder）（又は双極性障害（manic depressive disorder））、気分障害、ならびに、がん又は慢性疼痛などの慢性的医学的状态、化学療法、慢性的ストレス及び心的外傷後ストレス障害によって引き起こされるうつ病が挙げられる。加えて、いずれかの形態のうつ病を患う患者は、度々不安を経験する。不安に関連する種々の症状としては、とりわけ、不安、パニック、心臓の動悸、息切れ、疲労、吐き気及び頭痛が挙げられる。不安又はそのいずれかの症状は、本明細書に記載の化合物を投与することにより治療し得る。

10

20

【0049】

また、本明細書においては、治療抵抗性の患者であって、例えば、少なくとも1種、又は、少なくとも2種の他の化合物又は療法の適切な過程に対して応答を示さない、及び/又は、応答を示していない精神的又は中枢神経系状態を患っている患者における状態を治療するための方法が提供されている。例えば、本明細書においては、治療抵抗性の患者におけるうつ病を治療する方法が提供されており、この方法は、a)任意に、患者を治療抵抗性と識別するステップ、及び、b)有効な投与量の化合物を前記患者に投与するステップを含む。

いくつかの実施形態において、本明細書に記載の化合物は、患者の急性治療に用いられ得る。例えば、化合物は、本明細書に開示されている状態の特定のエピソード（例えば重篤なエピソード）を治療するために患者に投与され得る。

30

【0050】

また、本明細書においては、1種以上の他の活性薬剤との組み合わせで化合物を含む併用治療が提供されている。例えば、化合物は、三環系抗うつ剤（MAO-I、SSRI）、ならびに、二重及び三重取り込み阻害剤及び/又は抗不安薬などの1種以上の抗うつ剤と組み合わせられ得る。化合物との組み合わせで用いられ得る例示的な薬物としては、アンフラニル（Anafранил）、アダピン（Adapin）、アベンチル（Aventyl）、エバビル（Elavil）、ノルプラミン（Norpramin）、パメロール（Pamelor）、ペルトフラン（Pertofrane）、シネカン（Sinequan）、スルモンチル（Surmontil）、トフラニル（Tofranil）、ビバクチル（Vivactil）、パルネート（Parnate）、ナルジル（Nardil）、マルプラン（Marplan）、セレキサ（Celexa）、レキサプロ（Lexapro）、ルボックス（Luvox）、パキル（Paxil）、プロザック（Prozac）、ゾロフト（Zoloft）、ベルブトリン（Wellbutrin）、エフェキソール（Effexor）、レメロン（Remeron）、シンバルタ（Cymbalta）、デシレル（Desyre1）（トラゾドン）及びルジオミル（Ludiomil）が挙げられる。他の例において、化合物は、抗精神病薬と組み合わせられ得る。抗精神病薬の非限定的な例としては、ブチロフェノン、フェノチアジン、チオキサンテン、クロザピン、オランザピン、リスペリドン、クエチアピン、ジブラシドン、アミスルプリド、アセ

40

50

ナピン、パリペリドン、イロペリドン、ゾテピン、セルチンドール、ルラシドン及びアリピプラゾールが挙げられる。化合物と、１種以上の上記の療法との組み合わせを、いずれかの好適な状態の治療に用い得、及び、抗うつ剤又は抗精神病薬としての使用に限定はされないことが理解されるべきである。

【実施例】

【００５１】

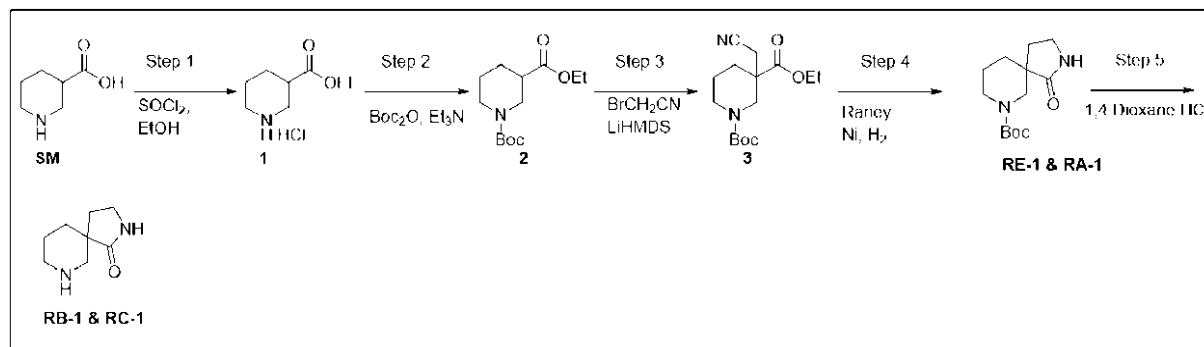
以下の実施例は、単なる例示を目的として提供されており、本開示の範囲を限定することは意図されていない。

以下の略語が本明細書において用いられており、表記されている定義を有する：Acはアセチル（ $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$ ）であり、AIDSは後天性免疫不全症候群であり、Boc及びBOCはtert-ブトキシカルボニルであり、Boc₂Oは二炭酸ジ-tert-ブチルであり、Bnはベンジルであり、DCMはジクロロメタンであり、DIPEAはN,N-ジイソプロピルエチルアミンであり、DMAPは4-ジメチルアミノピリジンであり、DMSOはジメチルスルホキシドであり、ESIは電気スプレー電離であり、EtOAcは酢酸エチルであり、hは時間であり、HIVはヒト免疫不全ウイルスであり、HPLCは高速液体クロマトグラフィであり、LCMSは液体クロマトグラフィ/質量分光測定であり、LiHMDSはヘキサメチルジシラザンリチウムであり、NMDARはN-メチル-d-アスパラギン酸受容体であり、NMRは核磁気共鳴であり、RTは室温（例えば約20～約25）であり、TLCは薄層クロマトグラフィであり、TFAトリフルオロ酢酸であり、及び、THFはテトラヒドロフランである。

【００５２】

実施例１：例示的化合物の合成

【化１０】



【００５３】

エチルピペリジン-3-カルボキシレートヒドロクロリド（１）の合成：

ピペリジン-3-カルボン酸（SM）（20 g、154.8 mmol）のEtOH中の攪拌溶液に、塩化チオニル（45 ml、619.2 mmol）を0で添加し、24時間加熱還流した。反応混合物をRTに温め、減圧下で濃縮した。粗材料をジエチルエーテルで倍散させ、乾燥させて、化合物1・HCl塩（29 g、99%）を粘性のシロップ剤として得た。

¹H-NMR：（400 MHz，DMSO-d₆）： 9.40（s，1H），9.25（s，1H），4.09（q，J = 7.2 Hz，2H），3.32-3.13（m，2H），2.94-2.75（m，3H），1.99-1.96（m，1H），1.77-1.71（m，2H），1.60-1.58（1H），1.16（t，J = 7.2 Hz，3H）。

LCMS（ESI）：m/z 157.3 [M⁺]

【００５４】

1-（tert-ブチル）3-エチルピペリジン-1，3-ジカルボキシレート（２）の合成：

化合物1・HCl塩（30 g、154.9 mmol）のCH₂Cl₂（600 mL）中

の溶液に、 Et_3N (65 mL、464.7 mmol) を 0 で添加し、10 分間撹拌した。次いで、0 の Boc - 無水物 (40 mL、185.8 mmol) を RT に温め、16 時間撹拌した。出発材料が消費された後 (TLC による)、反応を DCM (200 mL) で希釈し、水 (3 × 200 mL) で洗浄した。有機層を Na_2SO_4 で乾燥させ、減圧下で濃縮して粗化合物を得、これを 20% EtOAc / ヘキサンにより溶出するカラムクロマトグラフィにより精製して、化合物 2 (34 g、85%) を粘性のシロップ剤として得た。

^1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6): 4.06 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.89 - 3.85 (m, 1H), 3.64 - 3.59 (m, 1H), 2.93 - 2.88 (m, 2H), 2.42 - 2.37 (m, 1H), 1.89 - 1.86 (m, 1H), 1.63 - 1.54 (m, 2H), 1.38 (s, 9H), 1.37 - 1.34 (m, 1H), 1.18 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H).

10

LCMS (ESI): m/z 156.1 [$(M^+ + 1)$ - Boc]

【0055】

1 - (tert - ブチル) 3 - エチル 3 - (シアノメチル) ピペリジン - 1, 3 - ジカルボキシレート (3) の合成:

化合物 2 (15 g、58.3 mmol) の THF (120 mL) 中の撹拌溶液に、LiHMDS (THF 中に 1 M) (116 mL、116.7 mmol) を -40 で滴下し、15 分間撹拌した。次いで、プロモアセトニトリル (8.4 g、70.1 mmol) を -40 で滴下し、5 時間撹拌した。出発材料が消費された後 (TLC による)、反応を NH_4Cl 水溶液 (100 mL) で失活させ、EtOAc (2 × 200 mL) で抽出した。組み合わせた有機層を水 (2 × 150 mL)、続いて、塩水溶液 (2 × 100 mL) で洗浄した。有機層を Na_2SO_4 で乾燥させ、濃縮して粗化合物を得、これを、30% EtOAc / ヘキサンにより溶出するカラムクロマトグラフィにより精製して、化合物 3 (3 g、17%) を粘性のシロップ剤として得た。

20

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): 4.16 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.78 - 3.72 (m, 1H), 3.56 - 3.52 (m, 1H), 3.23 - 3.12 (m, 2H), 2.77 - 2.68 (m, 2H), 2.01 - 1.94 (m, 1H), 1.68 - 1.58 (m, 3H), 1.39 (s, 9H), 1.24 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H).

30

LCMS (ESI): m/z 197.3 [$(M^+ + 1)$ - Boc]

【0056】

tert - ブチル 1 - オキソ - 2, 7 - ジアザスピロ [4.5] デカン - 7 - カルボキシレート (4) の合成:

化合物 3 (2 g、6.75 mmol) のエタノール (20 mL) 中の撹拌溶液に、ラネーニッケル (2 g) を RT で窒素雰囲気下に添加し、次いで、16 時間、 H_2 雰囲気下で撹拌した。次いで、メタノール性アンモニア (4 mL) を反応混合物に添加し、16 時間、 H_2 雰囲気下 (風船圧力) で撹拌を継続した。反応が完了した後 (TLC による)、反応混合物をセライトパッドを通してろ過し、ろ液を減圧下で濃縮した。粗材料を、50% EtOAc / ヘキサンで溶出する combiflash カラムクロマトグラフィにより精製して、ラセミ化合物 4 (750 mg) を得、続いて、キラル HPLC 精製により、RE - 1 (300 mg、%) 及び RA - 1 (310 mg、%) をオフホワイトの固体として得た。

40

RE - 1

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): 7.64 (s, 1H), 3.97 - 3.82 (m, 1H), 3.66 (br d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 3.15 (br t, $J = 7.0$ Hz, 2H), 2.86 - 2.61 (m, 2H), 1.97 - 1.86 (m, 1H), 1.84 - 1.74 (m, 1H), 1.70 - 1.53 (m, 2H), 1.46 (br d, $J = 14.4$ Hz, 1H), 1.39 (s, 10H).

LCMS (ESI): m/z 255.3 [$M^+ + 1$]

50

HPLC : 99.45%

キラルHPLC : 100.00%

RA-1

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) : 7.64 (s, 1H), 3.89 (br d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 3.66 (br s, 1H), 3.15 (br t, $J = 7.0$ Hz, 2H), 2.84 - 2.63 (m, 2H), 1.96 - 1.87 (m, 1H), 1.84 - 1.74 (m, 1H), 1.70 - 1.54 (m, 2H), 1.49 - 1.44 (m, 2H), 1.39 (s, 9H).

LCMS (ESI) : m/z 255.3 [$M^+ + 1$]

HPLC : 99.55%

10

キラルHPLC : 100.00%

【0057】

2, 7 - ジアザスピロ [4.5] デカン - 1 - オン (RB-1.HCl) の合成 :

RE-1 (201 mg、0.79 mmol) の CH_2Cl_2 (5 mL) 中の攪拌溶液に、2 M HCl - 1, 4 - ジオキサン (4 mL) を 0 で添加し、RT に温め、2 時間攪拌し、反応混合物を減圧下で濃縮して粗化合物を得、これを、エーテル及び n - ペンタン (2 × 20 mL) で倍散させ、乾燥させて、RB-1.HCl (148 g、99%) をオフホワイトの固体として得た。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) : 8.69 (br s, 2H), 7.92 (s, 1H), 3.25 - 3.15 (m, 2H), 3.08 - 2.91 (m, 4H), 2.13 - 2.09 (m, 1H), 1.98 - 1.88 (m, 1H), 1.86 - 1.76 (m, 1H), 1.74 - 1.63 (m, 2H), 1.59 - 1.50 (m, 1H).

20

LCMS (ESI) : m/z 155.0 [$M^+ + 1$]

HPLC : 99.55%

キラルHPLC : 100.00%

【0058】

2, 7 - ジアザスピロ [4.5] デカン - 1 - オン (RC-1.HCl) の合成 :

RA-1 (218 mg、0.85 mmol) の CH_2Cl_2 (5 mL) 中の攪拌溶液に、2 M HCl - 1, 4 - ジオキサン (4 mL) を 0 で添加し、RT に温め、2 時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して粗化合物を得、これをエーテル及び n - ペンタン (2 × 20 mL) で倍散させ、乾燥させて、RC-1.HCl (150 g、92%) をオフホワイトの固体として得た。

30

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) : 8.85 (br s, 2H), 7.91 (s, 1H), 3.24 - 3.16 (m, 2H), 3.10 - 2.88 (m, 4H), 2.16 - 2.12 (m, 1H), 1.98 - 1.90 (m, 1H), 1.86 - 1.75 (m, 1H), 1.75 - 1.63 (m, 2H), 1.57 - 1.52 (m, 1H).

LCMS (ESI) : m/z 155.0 [$M^+ + 1$]

HPLC : 99.65%

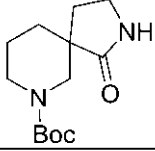
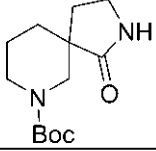
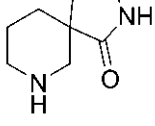
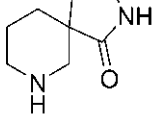
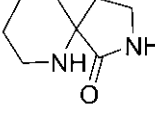
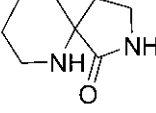
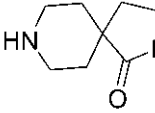
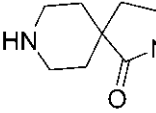
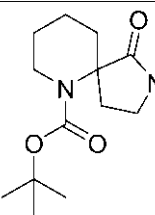
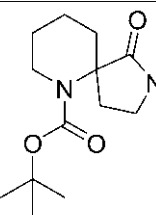
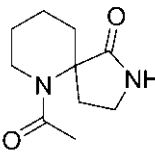
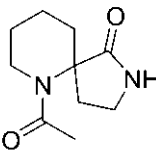
40

キラルHPLC : 100.00%

【0059】

実施例 2 : 上記の手法に従って、以下の化合物を調製した、又は、調製する。第 1 の欄中の化合物は、第 2 の欄中の化合物由来の異なる立体異性体、例えば異なる鏡像異性体及び / 又は異なるジアステレオマーであることが認識されるべきである。

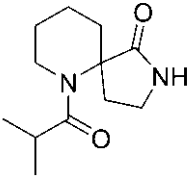
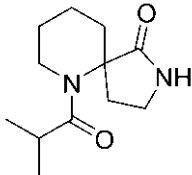
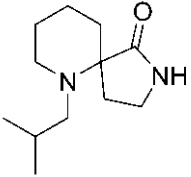
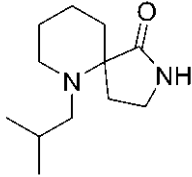
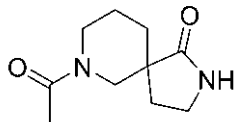
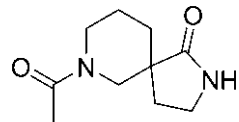
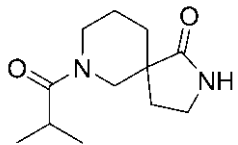
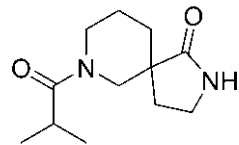
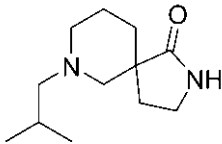
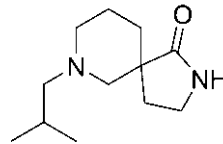
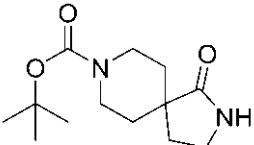
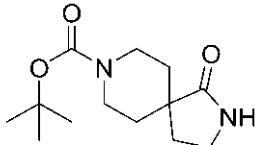
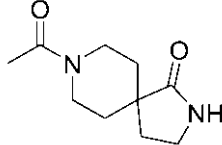
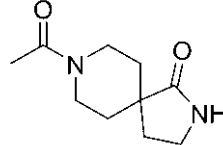
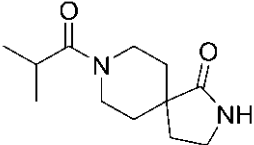
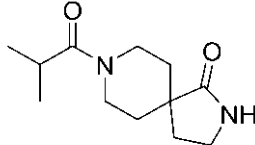
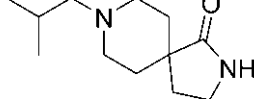
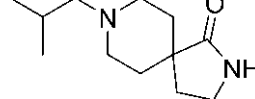
【表 1】

構造	化合物	構造	化合物
	RE-1		RA-1
	RB-1		RC-1
	RG-601		RG-602
	RG-603		RG-604
	RG-605		RG-606
	RG-607		RG-608

10

20

30

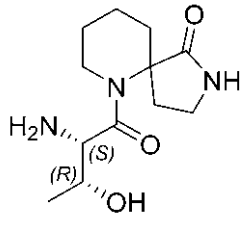
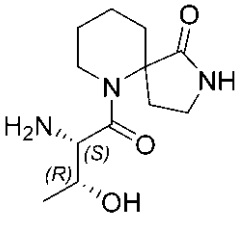
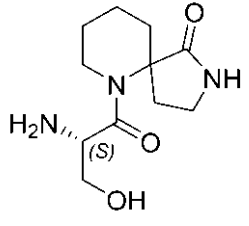
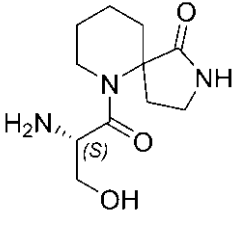
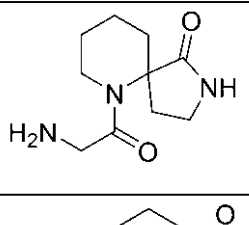
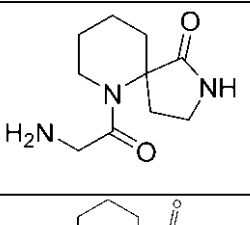
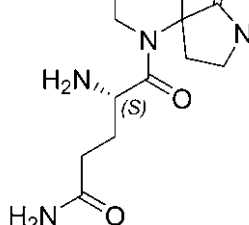
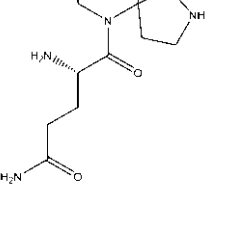
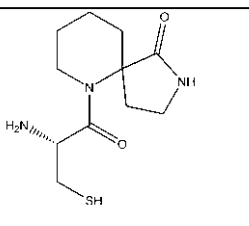
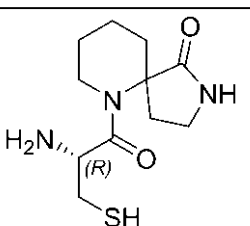
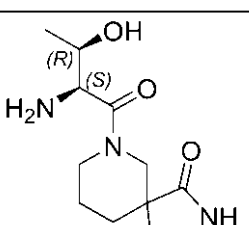
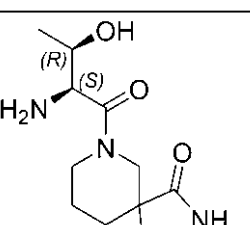
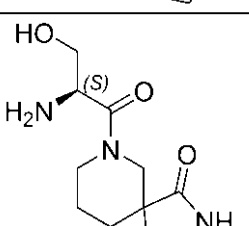
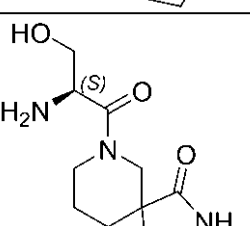
	RG-609		RG-610
	RG-611		RG-612
	RG-613		RG-614
	RG-615		RG-616
	RG-617		RG-618
	RG-619		RG-620
	RG-621		RG-622
	RG-623		RG-624
	RG-625		RG-626

10

20

30

40

	RG-627		RG-628
	RG-629		RG-630
	RG-631		RG-632
	RG-633		RG-634
	RG-635		RG-636
	RG-637		RG-638
	RG-639		RG-640

10

20

30

40

	RG-641		RG-642
	RG-643		RG-644
	RG-645		RG-646
	RG-647		RG-648
	RG-649		RG-650
	RG-651		RG-652
	RG-653		RG-654

10

20

30

40

	RG-655		RG-656
	RG-657		RG-658
	RG-659		RG-660
	RG-661		RG-662
	RG-663		RG-664
	RG-665		RG-666
	RG-667		RG-668
	RG-669		RG-670

10

20

30

40

	RG-671		RG-672
	RG-673		RG-674
	RG-675		RG-676
	RG-677		RG-678
	RG-679		RG-680

10

20

30

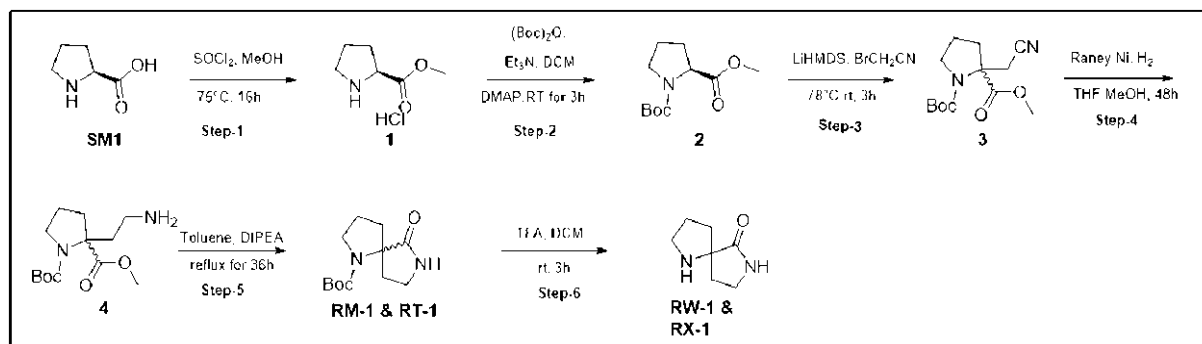
40

50

【 0 0 6 0 】

実施例 3 : 例示的化合物の合成

【 化 1 1 】



【 0 0 6 1 】

メチル L - プロリネート (1) の合成 :

L - プロリン SM 1 (1 0 0 . 0 g 、 8 6 9 m m o l) の M e O H (1 L) 中の攪拌溶液に、塩化チオニル (1 0 0 m L) を 0 で添加し、7 5 に加熱し、1 6 時間攪拌した。出発材料が消費された後 (T L C による) 、反応混合物を減圧下で濃縮して、化合物 1 (1 4 0 g 、粗化合物) を粘性の油 (H C l 塩) として得た。粗化合物を、精製することなく次のステップにそのまま用いた。

^1H NMR (4 0 0 M H z , D M S O - d ₆) 1 0 . 5 0 (b r s , 1 H) , 9

. 13 (br s, 1H), 4.35 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.26 - 3.11 (m, 2H), 2.28 - 2.20 (m, 1H), 2.05 - 1.83 (m, 3H).

【0062】

1 - (tert - ブチル) 2 - メチル (S) - ピロリジン - 1, 2 - ジカルボキシレート (2) の合成:

化合物 1 (140.0 g、0.848 mol) の CH_2Cl_2 (1.4 L) 中の攪拌溶液に、トリエチルアミン (295 mL、2.12 mmol) を 0 で添加し、15 分間攪拌した。Boc 無水物 (240 g、1.10 mmol) を 0 で 30 分間かけて滴下し、続いて、DMA P (20.7 g、0.169 mmol) を添加した。反応混合物を RT に温め、3 時間攪拌した。出発材料が消費された後 (TLC による)、反応混合物を氷冷水 (500 mL) で失活させ、 CH_2Cl_2 (3 × 300 mL) で抽出した。組み合わせた有機層を塩水 (150 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、減圧下で濃縮して粗化合物を得た。粗化合物を、20 ~ 30 % EtOAc / ヘキサンによるカラムクロマトグラフィにより精製して、化合物 2 (190.0 g、98%) を粘性の油として得た。

10

^1H NMR (400 MHz, DMSO - d_6) 4.18 - 4.13 (m, 1H), 3.63 (m, 3H), 3.41 - 3.24 (m, 2H), 2.28 - 2.11 (m, 1H), 1.90 - 1.73 (m, 3H), 1.32 (m, 9H).

【0063】

1 - (tert - ブチル) 2 - メチル 2 - (シアノメチル) ピロリジン - 1, 2 - ジカルボキシレート (3) の合成:

化合物 2 (20.0 g、93.4 mmol) の THF (150 mL) 中の攪拌溶液に、LiHMDS (140 mL、140 mmol) を -78 で添加し、30 分間攪拌した。ブromoアセトニトリル (12.3 mL、102 mmol) を -78 で添加し; RT に温め、4 時間攪拌した。出発材料が消費された後 (TLC による)、反応混合物を NH_4Cl 飽和溶液 (300 mL) で失活させ、EtOAc (3 × 300 mL) で抽出した。組み合わせた有機層を塩水 (100 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、減圧下で濃縮して粗生成物を得た。得られた粗化合物を、40 % EtOAc / ヘキサンを用いるカラムクロマトグラフィにより精製して、化合物 3 (15 g、63%) のエナンチオマ混合物を粘性の油として得た。

30

^1H NMR (400 MHz, DMSO - d_6) 3.64 (m, 3H), 3.57 - 3.46 (m, 1H), 3.42 - 3.36 (m, 1H), 3.26 - 3.09 (m, 5H), 2.25 - 2.16 (m, 2H), 2.04 - 1.83 (m, 2H), 1.37 (m, 9H).

【0064】

1 - (tert - ブチル) 2 - メチル 2 - (2 - アミノエチル) ピロリジン - 1, 2 - ジカルボキシレート (4) の合成:

化合物 3 (5.0 g、18.6 mmol) の THF : MeOH (1 : 1, 200 mL) 中の攪拌溶液に、ラネーニッケル (4.0 g) を室温で添加し、48 時間、50、 H_2 雰囲気下で攪拌した。出発材料が消費された後 (TLC による)、反応混合物をセライトパッドを通してろ過し、パッドを MeOH (50 mL) で洗浄した。粗化合物を、5 % MeOH / CH_2Cl_2 を用いるカラムクロマトグラフィにより精製して、化合物 4 (2.5 g、50%) のエナンチオマ混合物を粘性の油として得た。

40

【0065】

tert - ブチル 6 - オキソ - 1, 7 - ジアザスピロ [4.4] ノナン - 1 - カルボキシレート (RM - 1 及び RT - 1) の合成:

化合物 4 (10.0 g、36.9 mmol) のトルエン (100 mL) 中の攪拌溶液に、DIPEA (7.7 mL、44.2 mmol) を添加し、反応混合物を 36 時間加熱還流した。出発材料が消費された後 (TLC による)、反応混合物を減圧下で蒸発させた。粗材料を分取 HPLC により精製して、化合物 RM - 1 及び RT - 1 の 2 種の分離した異

50

性体を粘性の油として得た。

RM - 1 の分析データ：

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) 7.70 (m, 1H), 3.40 - 3.30 (m, 1H), 3.25 - 3.09 (m, 3H), 2.35 - 2.30 (m, 1H), 1.98 - 1.72 (m, 5H), 1.42 (s, 9H) .

LCMS (ESI) : m/z 263 [M⁺ + Na]

HPLC : 95.4%

キラルHPLC : 100%

RT - 1 の分析データ：

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) 7.70 (s, 1H), 3.40 - 3.30 (m, 1H), 3.25 - 3.09 (m, 3H), 2.35 - 2.30 (m, 1H), 1.98 - 1.70 (m, 5H), 1.45 (s, 9H) .

LCMS (ESI) : m/z 263 [M⁺ + Na]

HPLC : 97.1%

キラルHPLC : 100%

【0066】

1, 7 - ジアザスピロ [4.4] ノナン - 6 - オン (RW - 1 及び RX - 1) の合成：

化合物 5 (1.5 g、6.07 mmol) の CH_2Cl_2 (7 mL) 中の攪拌溶液に、トリフルオロ酢酸 (7 mL) を添加し、室温で 3 時間攪拌した。出発材料が消費された後 (TLC による)、反応混合物を減圧下で濃縮して、化合物を TFA 塩として得た。得られた塩を THF (5 mL) 中に溶解し、トリエチルアミン (5 mL) を添加し、次いで、室温で 5 時間攪拌した。粗化合物を、分取 HPLC により精製して、化合物 RW - 1 及び RX - 1 (遊離塩基) の 2 種の分離した異性体を粘性の油として得た。

RW - 1 の分析データ：

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) 7.67 (s, 1H), 3.20 - 3.03 (m, 2H), 3.01 - 2.97 (m, 1H), 2.78 - 2.65 (m, 1H), 2.20 - 2.14 (brs, 1H), 1.99 - 1.80 (m, 2H), 1.78 - 1.60 (m, 4H) .

LCMS (ESI) : m/z 141.2 [M⁺ + 1]

HPLC : 97.9%

キラルHPLC : 100%

RX - 1 の分析データ：

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) 7.67 (s, 1H), 3.19 - 3.02 (m, 2H), 3.01 - 2.97 (m, 1H), 2.78 - 2.70 (m, 1H), 1.98 - 1.80 (m, 2H), 1.78 - 1.60 (m, 4H) .

LCMS (ESI) : m/z 141.3 [M⁺ + 1]

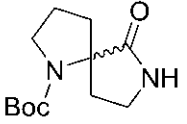
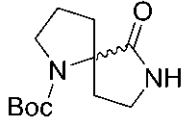
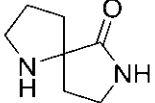
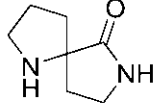
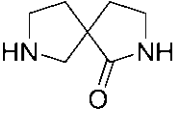
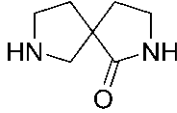
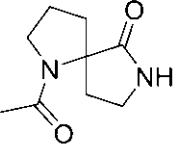
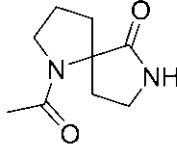
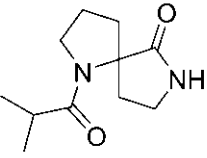
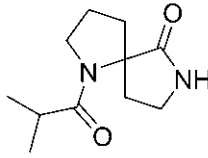
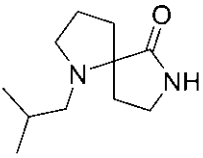
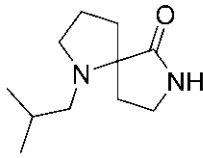
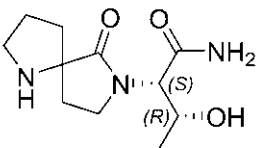
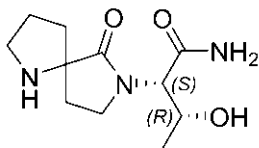
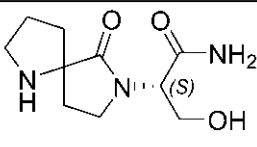
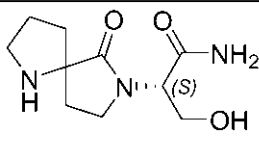
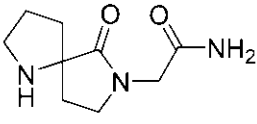
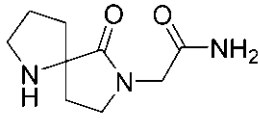
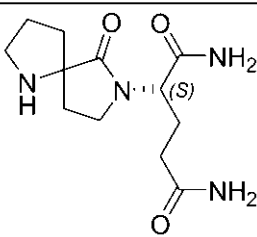
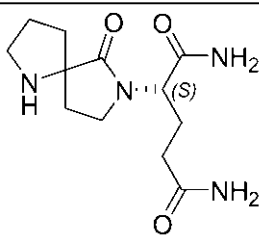
HPLC : 99.4%

キラルHPLC : 99.0%

【0067】

実施例 4：上記の手法に従って、以下の化合物を調製した、又は、調製する。第 1 の欄中の化合物は、第 2 の欄中の化合物由来の異なる立体異性体、例えば異なる鏡像異性体及び / 又は異なるジアステレオマーであることが認識されるべきである。

【表 2】

構造	化合物	構造	化合物
	RM-1		RT-1
	RW-1		RX-1
	RZ-401		RZ-402
	RZ-403		RZ-404
	RZ-405		RZ-406
	RZ-407		RZ-408
	RZ-409		RZ-410
	RZ-411		RZ-412
	RZ-413		RZ-414
	RZ-415		RZ-416

10

20

30

40

	RZ-417		RZ-418
	RZ-419		RZ-420
	RZ-421		RZ-422
	RZ-423		RZ-424
	RZ-425		RZ-426
	RZ-427		RZ-428
	RZ-429		RZ-430

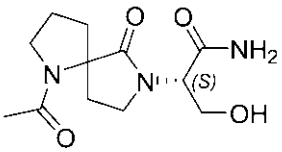
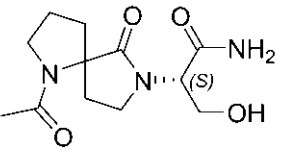
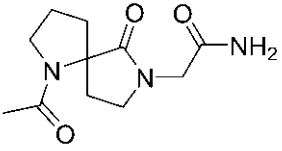
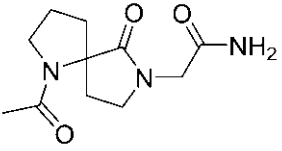
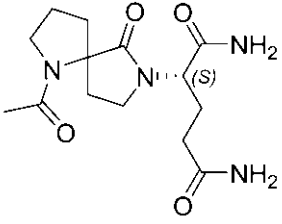
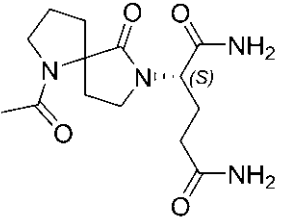
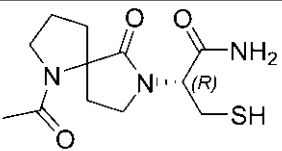
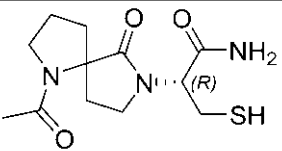
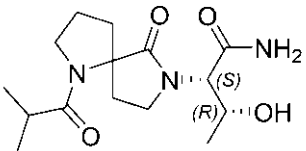
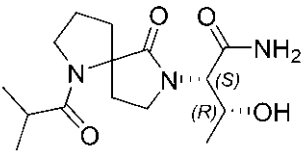
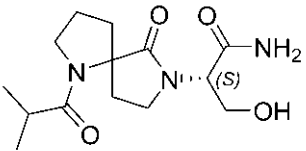
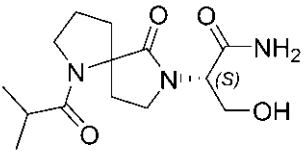
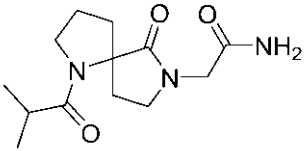
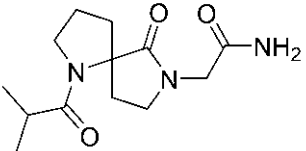
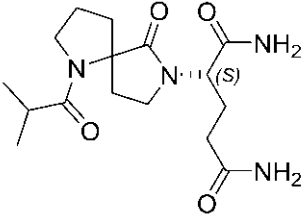
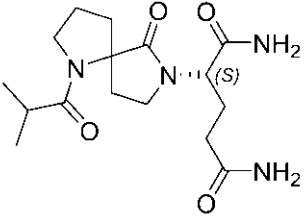
10

20

30

40

50

	RZ-431		RZ-432
	RZ-433		RZ-434
	RZ-435		RZ-436
	RZ-437		RZ-438
	RZ-439		RZ-440
	RZ-441		RZ-442
	RZ-443		RZ-444
	RZ-445		RZ-446

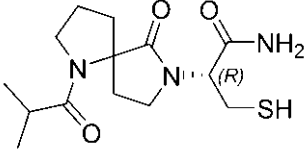
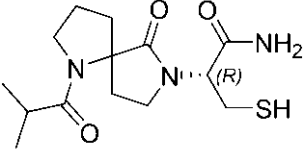
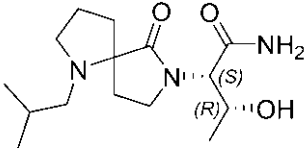
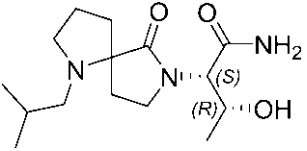
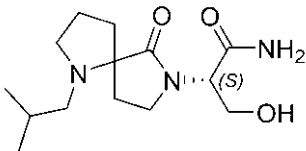
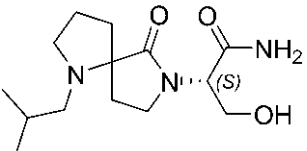
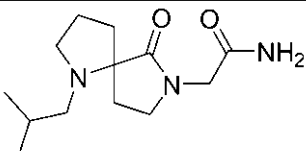
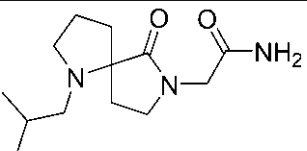
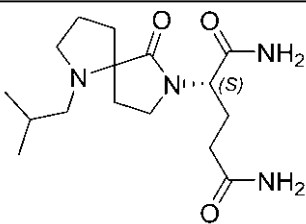
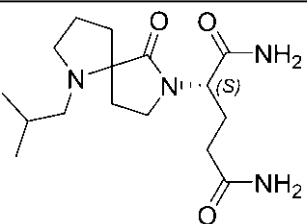
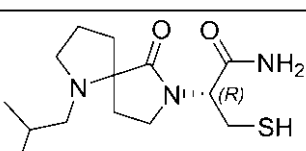
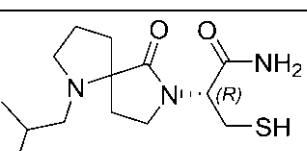
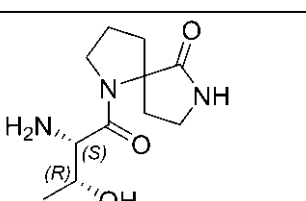
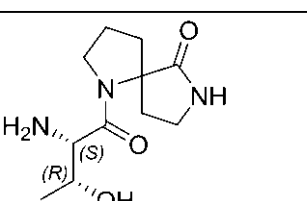
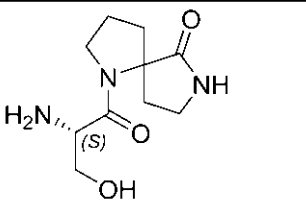
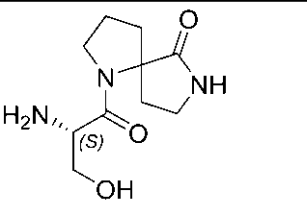
10

20

30

40

50

	RZ-447		RZ-448
	RZ-449		RZ-450
	RZ-451		RZ-452
	RZ-453		RZ-454
	RZ-455		RZ-456
	RZ-457		RZ-458
	RZ-459		RZ-460
	RZ-461		RZ-462



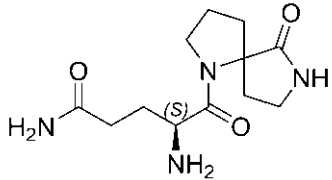
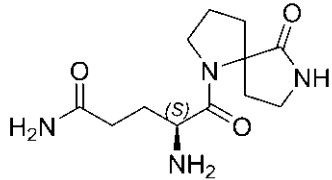
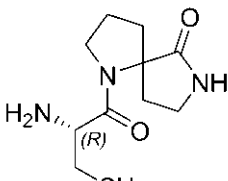
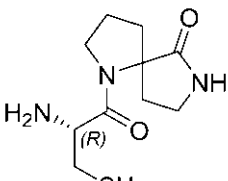
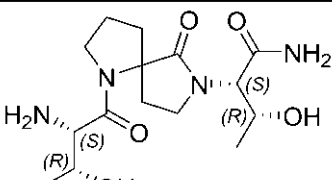
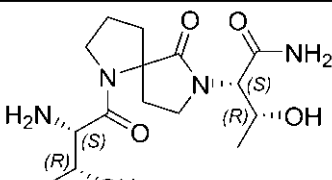
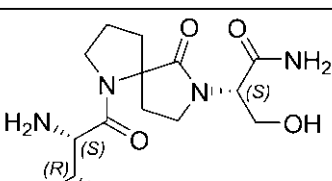
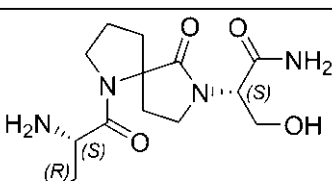
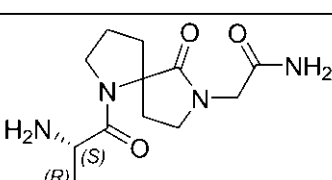
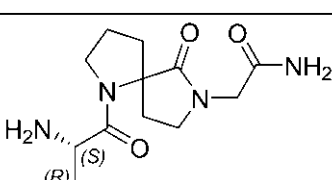
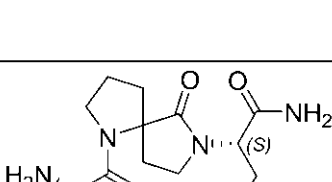
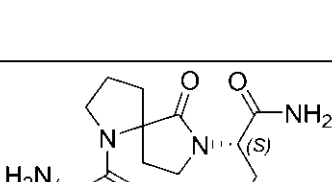
10

20

30

40

50

	RZ-463		RZ-464
	RZ-465		RZ-466
	RZ-467		RZ-468
	RZ-469		RZ-470
	RZ-471		RZ-472
	RZ-473		RZ-474
	RZ-475		RZ-476

10

20

30

40

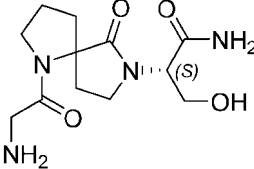
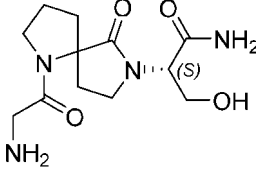
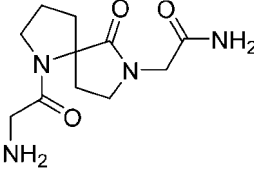
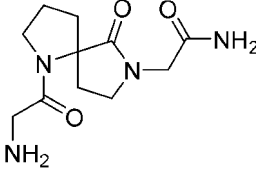
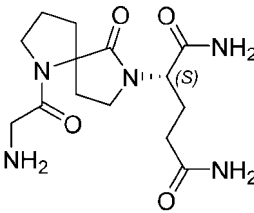
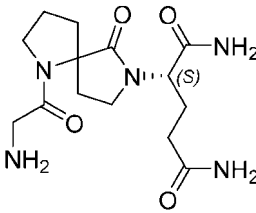
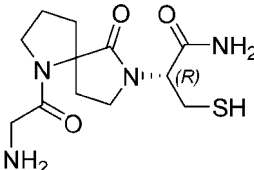
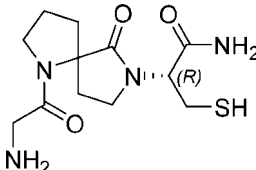
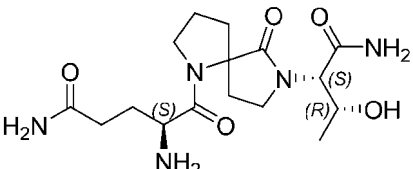
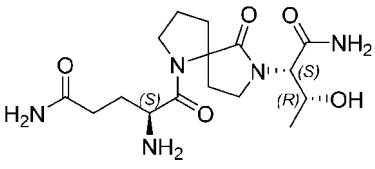
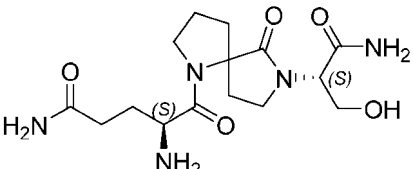
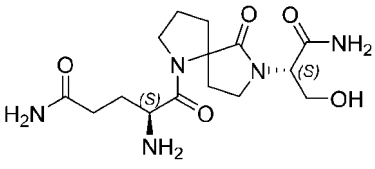
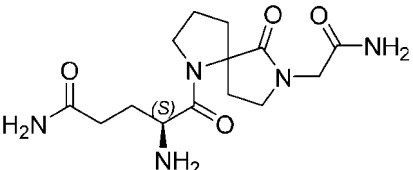
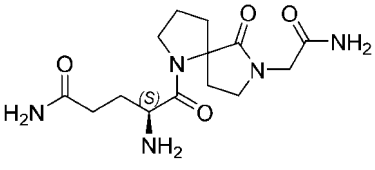
	RZ-477		RZ-478
	RZ-479		RZ-480
	RZ-481		RZ-482
	RZ-483		RZ-484
	RZ-485		RZ-486
	RZ-487		RZ-488
	RZ-489		RZ-490

10

20

30

40

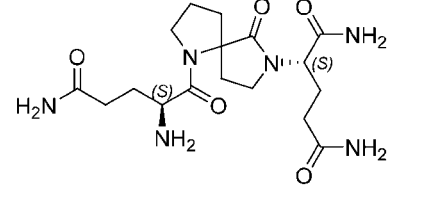
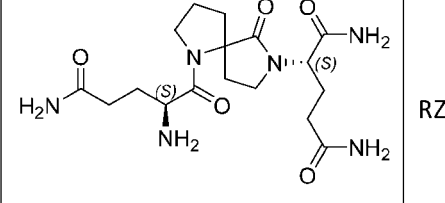
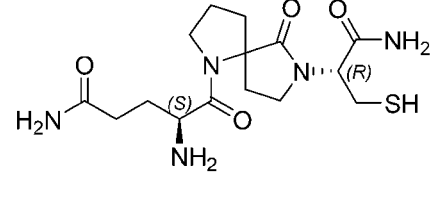
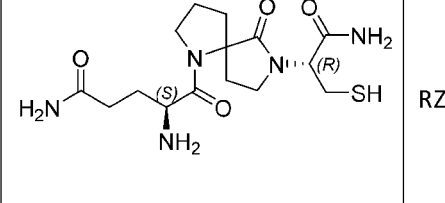
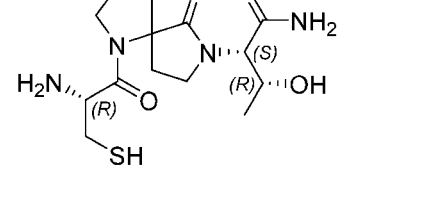
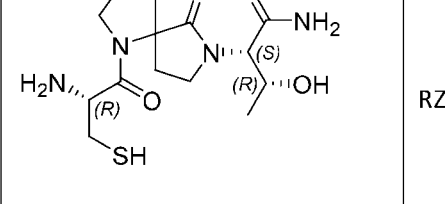
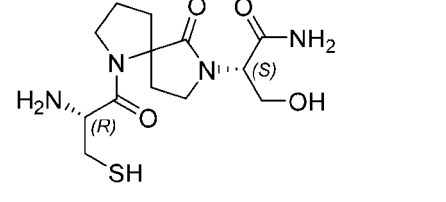
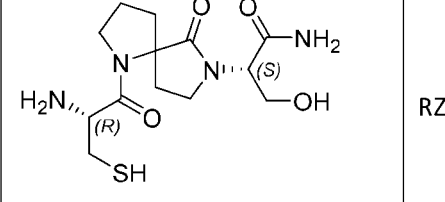
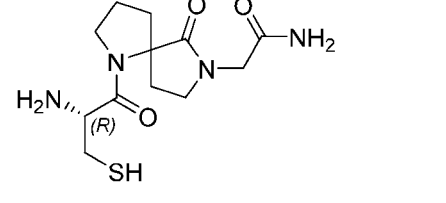
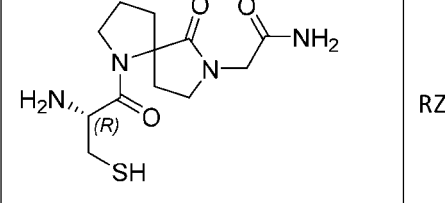
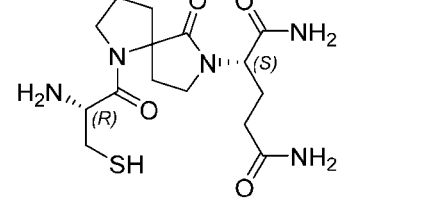
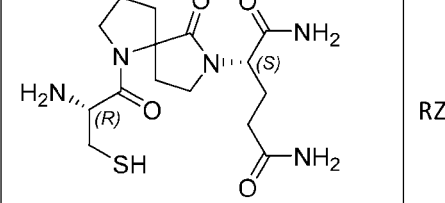
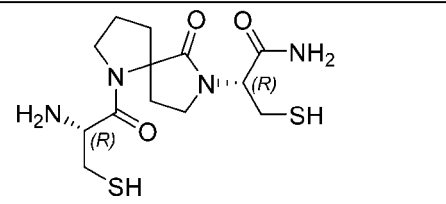
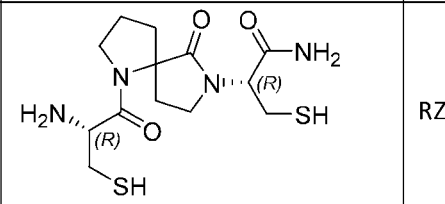
	RZ-491		RZ-492
	RZ-493		RZ-494
	RZ-495		RZ-496
	RZ-497		RZ-498
	RZ-499		RZ-500
	RZ-501		RZ-502
	RZ-503		RZ-504

10

20

30

40

	RZ-505		RZ-506
	RZ-507		RZ-508
	RZ-509		RZ-510
	RZ-511		RZ-512
	RZ-513		RZ-514
	RZ-515		RZ-516
	RZ-517		RZ-518

10

20

30

40

【 0 0 6 8 】

実施例 5

この実施例は、ポジティブ情動性学習 (positive emotional learning) (PEL) テストを実証する。実験は、Burgdorf et al., "The effect of selective breeding for differential rates of 50-kHz ultrasonic vocalizations on emotional behavior in rats," Devel. Psychobiol., 51:34-46(2009)に記載のとおり実施した。ラットの 50 kHz

50

超音波発声（快不快尺度 U S V）は、ポジティブ情動状態の研究について有効性が立証されたモデルであり、遊び（rough-and-tumble play）によってもっとも誘発される。50 kHz 超音波発声はラットの報酬性及び欲求社会的行動に正に相関しており、ならびに、ポジティブ情動状態を反映することが既に分かっている。

P E L アッセイは、社会的刺激、異種特異的な遊び（rough-and-tumble play）刺激に対する、ポジティブな（快不快尺度）50 kHz 超音波発声（U S V）の取得を計測する。異種特異的な遊び刺激は実験者の右手で与えた。テスト化合物又はビヒクル陰性対照（0.9%無菌生理食塩水中の0.5%カルボキシシルメチルセルロースナトリウム）を投与した1時間後に、動物には3分間の異種特異的な遊びを与え、これは、交互する15秒間ブロックの異種特異的な遊びと、15秒間の無刺激とみなされる。高周波超音波発声（U S V）を記録し、Burgdorf et al., "Positive emotional learning is regulated in the medial prefrontal cortex by GluN2B-containing NMDA receptors," Neuroscience, 192: 515-523(2011)によって既に記載されているとおり、Avasoft SASlab Pro(Germany)を用いてソノグラムにより分析した。各無刺激期間の最中に生じた周波数変調50 kHz U S Vを定量化してP E Lを計測した。動物は、テスト以前には遊び刺激に対して習慣化していなかった。ポジティブ情動性学習は、くすぐり無条件刺激（U C S）治験に先行する条件刺激（C S）治験中に計測した。動物に、6回のC S及び6回のU C S治験（各々が15秒間の治験）（合計で3分間）を与えた。

以下の表に所見を要約する。各実験にはそれ自体のビヒクル群が含まれているため、例示的（典型的）ビヒクルスコアを示す。最大の効果（15秒間当たりの50 kHz U S Vの平均数）は、^: <6.0; *: 6.0-7.6; **: 7.7-10; ***:10.1-20と報告されている。

【表 3】

化合物	投与経路	用量(mg/kg)	最大効果
賦形剤	PO	NA	^
RE-1	PO	.001-1	***
RA-1	PO	0.1	***
RB-1	PO	.001-1	***
RC-1	PO	.001-1	***
RW-1	PO	0.1	**
RM-1	PO	.001-1	***
RT-1	PO	0.1	**

【 0 0 6 9 】

実施例 6

アッセイを、Moskal et al., "GLYX-13:a monoclonal antibody-derived peptide that acts as an N-methyl-D-aspartate receptor modulator," Neuropharmacology, 49, 1077-87, 2005に記載のとおり実施した。これらの研究は、[³H]MK-801結合の増加による計測で、NMDAR 2A、NMDAR 2B、NMDAR 2C又はNMDAR 2D発現HEK細胞膜におけるNMDAR活性化を促進するようテスト化合物が作動するかを測定するよう設計した。

このアッセイにおいて、300 µgのNMDAR発現HEK細胞膜抽出タンパク質を、飽和濃度のグルタメート（50 µM）及び様々な濃度のテスト化合物（ 1×10^{-15} M ~ 1×10^{-7} M）又は1 mMのグリシンの存在下に、15分間、25 °Cでブレインキュベートした。0.3 µCiの[³H]MK-801（22.5 Ci/mmol）を添加した後、再度、反応を15分間、25 °Cでインキュベートした（非平衡状態）。結合及び遊離[³H]MK-801を、Brandel製の装置を用いる急速ろ過により分離した。

データの分析において、フィルタ上に残った[³H]MK-801のDPM（崩壊/分間）を、テスト化合物の各濃度について、又は、1 mMのグリシンについて計測した。リガンドの各濃度（N = 2）についてのDPM値を平均化した。Graph Padプログラ

ムを用いてモデル化したDPM値の最良適合曲線からベースライン値を決定し、次いで、対数（アゴニスト）対応答（3種のパラメータ）アルゴリズムを、データセット中のすべての点から差し引いた。次いで、%最大 $[^3\text{H}] \text{MK} - 801$ 結合を、1 mMのグリシンのものと比較して算出した：すべてのベースラインを差し引いたDPM値を、1 mMのグリシンに係る平均値により除した。次いで、 EC_{50} 及び%最大活性を、GraphPadプログラムを用いてモデル化した最大 $[^3\text{H}] \text{MK} - 801$ 結合データの最良適合曲線、及び、対数（アゴニスト）対応答（3種のパラメータ）アルゴリズムから得た。

【0070】

以下の表に、野生型NMDARアゴニストNMDAR2A、NMDAR2B、NMDAR2C及びNMDAR2Dに係る結果、ならびに、化合物が、アゴニストではない（-）か、アゴニストである（+）か、又は、強アゴニストである（++）かを要約する。ここで、欄Aは1 mMのグリシンに比した%最大 $[^3\text{H}] \text{MK} - 801$ 結合に基づいており（- = 0；< 100% = +；及び、> 100% = ++）；及び、欄Bは $\log \text{EC}_{50}$ 値に基づいていた（0 = -； $1 \times 10^{-9} \text{ M}$ （例えば - 8）= +；及び、 $< 1 \times 10^{-9} \text{ M}$ （例えば - 10）= ++）。

10

【表4】

化合物	NMDAR2A		NMDAR2B	
	A	B	A	B
RE-1	-	-	+	++
RA-1	+	+	+	++
RB-1	+	++	++	-
RC-1	+	++	++	++
RW-1	+	+	+	++
RX-1	-	-	-	-
RM-1	+	++	++	++
RT-1	+	++	+	++
RG-619	-	-	-	-
RG-603	+	+	+	++
RG-601	+	++	+	++
RG-602	+	++	+	++
RG-605	+	++	-	-
RG-606	-	-	+	++
RG-623	-	-	+	++
RG-621	+	++	++	++
RG-609	-	-	-	-
RG-610	-	-	-	-
RZ-405	+	++	++	+
RZ-406	-	-	+	++
RZ-403	-	-	++	++
RZ-404	+	++	-	-

20

30

40

【表 5】

化合物	NMDAR2C		NMDAR2D	
	A	B	A	B
RE-1	-	-	+	++
RA-1	+	++	-	-
RB-1	+	++	+	+
RC-1	+	++	+	++
RM-1	+	++	+	++
RG-601	+	++	++	++
RG-602	++	+	+	++
RG-605	-	-	-	-
RG-606	-	-	-	-
RC-1	-	-	-	-
RZ-405	+	++	+	++

10

【 0 0 7 1 】

実施例 7

スブラーグドーリーラットに、以下の表中に示した化合物を 2 m g / k g で含有する通常生理食塩水配合物を用いて、静脈内投薬した（5 % N M P、5 % S o l u t o l（登録商標）H S 及び 9 0 % 通常生理食塩水配合物で送達した、アスタリスク（「 * 」）を付した化合物を除く）。以下の表に I V 薬物動態学の結果を要約する。

20

【表 6】

化合物	C ₀ (ng/mL)	AUC _{last} (hr*ng/mL)	T _{1/2} (hr)	Cl (mL/min/kg)	V _{ss} (L/kg)
RE-1	589.9	135.9	0.27	NR	4.12
RA-1	1247.08	234.08	0.19	NR	1.69
RB-1	2065.2	1261	3.35	25.81	2.79
RC-1	2013.4	1511.4	1.36	21.81	1.84
RG-603	5193	1568	0.99	21.1	0.81
RG-601	2847	2279	1.16	13.53	1.14
RG-605	3361	1576	0.3	20.99	0.53
RG-606	2303	804	0.34	41.29	0.91
RG-623	4134	10519	3.98	3.18	0.56
RG-621	4759.45	6231.79	1.71	5.33	0.52
RM-1	2009.24	1328.09	0.49	24.89	0.91
RZ-405	3040.6	7007.7	4.05	4.74	0.69

30

【 0 0 7 2 】

他の実験において、スブラーグドーリーラットに、以下の表に示した化合物を 1 0 m g / k g で含有する通常生理食塩水配合物を用いて、経口投与で投薬した（5 % N M P、5 % S o l u t o l（登録商標）H S 及び 9 0 % 通常生理食塩水配合物で送達した、アスタリスク（「 * 」）を付した化合物を除く）。血漿、脳及び C S F サンプルを、種々の時点で 2 4 時間の期間にわたって分析した。以下の表に経口薬物動態学の結果を要約する。

40

【表 7】

化合物	T _{max} (hr)	C _{max} (ng/mL)	AUC _{last} (hr*ng/mL)	CSF C _{max} (ng/mL)	Brain C _{max} (ng/mL)	%F
RE-1	0.25	495.17	272.7	86.1	22	40
RA-1	0.25	592	324.2	102.5	203.6	28
RB-1	1.17	825.1	3288	27.4	40.2	52
RC-1	1.67	990.2	3668.7	20.8	27.6	49
RG-603	1	311	897	-	-	11
RG-601	0.83	3989	9509	1151	1447	83
RG-605	0.25	6478	6370	1211	733	81
RG-606	0.25	2812	1933	1077	612	48
RG-623	0.42	10891	42553	4727	4317	81
RG-621	0.58	12037.25	29103.5	3654.37	1977.29	93
RW-1	1	4074	NR	853	NR	NR
RM-1	0.25	4309.99	5008.61	1415	2763	75
RZ-405	0.5	10783	29521	3157	2209	84

10

20

【 0 0 7 3 】

実施例 8

非臨床インビボ薬理学研究（ポーソルトアッセイ）を行って抗うつ剤様効果を計測した。陰性対照（0.9%無菌生理食塩水ビヒクル中の0.5%カルボキシルメチルセルロースナトリウム）及び陽性対照（フルオキセチン）をテスト化合物に対する比較に示す。本研究では、5分間の水泳テストの最中におけるラットの応答（無動時間の短縮）による評価で、ポーソルト強制水泳テストにおける各化合物の効果の評価を行った。

オスの2～3月齢のスプラーグドーリーラットを用いた（Harlan, Indianapolis, IN）。ラットは、ハコヤナギのチップを敷いたLuciteのケージ中に入れ、12:12明暗サイクル（午前5時に点灯）で飼育し、ならびに、研究を通して、Purina lab chow（米国）及び水道水を無制限に与えた。

ポーソルト強制水泳テストのラットにおける使用への適応は、以下に記載されているとおり行った：Burgdorf et al., (The long-lasting antidepressant effects of rapastinel (GLYX-13) are associated with a metaplasticity process in the medial prefrontal cortex and hippocampus. Neuroscience 308:202-211, 2015)。第1日目（習慣化）に、動物を30cmまで水道水（23±1）で満たした高さ46cm×直径20cmの透明なガラスチューブ中に15分間入れ、その後のテスト日には5分間入れた。テスト前に、陽性対照フルオキセチンを3回（24時間、5時間及び1時間）投薬した。動物を、投薬から1時間又は24時間後にテスト化合物又はビヒクルでテストした。動物に、5分間テストの1日前に15分間の習慣化のセッションを受けさせた。投薬から1時間後にテストした化合物サブセットを、投薬から1週間後に、同一の動物群で再度テストした。動物1匹毎に換水した。動物を動画で記録し、動物の頭を水面上に維持するために必要とされる最低限の量の労力と定義される浮いている時間を、高い検者間信頼性（ピアソンの $r > .9$ ）を有する条件を知らされていない実験者によってオフラインでスコア化した。

テスト化合物に対する結果を以下の表に示す。投与量レベルでテストした各化合物を示す。各実験に係る有意性対ビヒクル群にマークを付す。「Yes」とした化合物は、示されている投与量レベルでビヒクルと比して統計的に有意（ $p < 0.05$ ）であることが見出された。「No」とした化合物は、ビヒクルと比して統計的に有意ではなかった。デー

30

40

50

タをテスト化合物及びビヒクル群（群当たりNおよそ8）について平均化した。ビヒクルで治療した群に比したテスト化合物で治療した群に係る浮遊の減少率を示す。

【表 8】

化合物	1 h ポストドーズ			24 h ポストドーズ			1 wk ポストドーズ		
	用量 (mg/kg)	ビヒクルに 対する有意 性	% 浮いて いる時間 の短縮		用量 (mg/kg)	ビヒクル に対する 有意性	% 浮 いてい る時間 の短縮		用量 (mg/kg)
Fluoxetine	20	Yes	54%	NA	NA	NA	NA	NA	NA
RG-601	0.1	Yes	82.7%	NR	NR	NR	0.1	Yes	34.4%
RG-602	0.1	Yes	71.1%	NR	NR	NR	0.1	Yes	55.5%
RG-623	0.1	Yes	60.0%	0.1	Yes	52.9%	NR	NR	NR
RZ-405	0.1	Yes	78.9%	0.1	Yes	42.7%	NR	NR	NR

10

均等性

当業者は、単に日常的な実験を利用することで、本明細書に記載の本発明の特定の実施形態に対する多くの均等性を認識することとなるか、又は、確認することが可能となる。このような均等性は以下の特許請求の範囲によって包含されていることが意図されている。

参照による援用

本明細書において言及されているすべての特許、公開特許出願、ウェブサイト及び他の文献の全内容は、その全体が参照により、本明細書において明確に援用されている。

20

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/US2017/044838

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C07D487/10 A61K31/4747 A61P25/00
ADD.

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2014/120789 A1 (APTINIX INC) 7 August 2014 (2014-08-07) claims	1
A	----- WO 2014/120800 A1 (APPUTINICKES CO LTD) 7 August 2014 (2014-08-07) claims	1
A	----- WO 2014/120786 A1 (APPUTINICKES CO LTD) 7 August 2014 (2014-08-07) claims	1

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

28 September 2017

Date of mailing of the international search report

19/10/2017

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel: (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Beyss-Kahana, Ellen

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2017/044838

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2014120789 A1	07-08-2014	AU 2014212490 A1	30-07-2015
		CA 2899010 A1	07-08-2014
		CL 2015002124 A1	04-12-2015
		CN 105026401 A	04-11-2015
		EA 201591404 A1	29-01-2016
		EP 2951186 A1	09-12-2015
		JP 2016506961 A	07-03-2016
		KR 20150110586 A	02-10-2015
		PE 14382015 A1	10-10-2015
		PH 12015501600 A1	19-10-2015
		SG 11201505937S A	29-09-2015
		US 2015376195 A1	31-12-2015
		WO 2014120789 A1	07-08-2014
WO 2014120800 A1	07-08-2014	AU 2014212501 A1	30-07-2015
		CA 2899191 A1	07-08-2014
		CN 105308049 A	03-02-2016
		EA 201591405 A1	31-05-2017
		EP 2951185 A1	09-12-2015
		ES 2618421 T3	21-06-2017
		JP 2016506962 A	07-03-2016
		KR 20150110784 A	02-10-2015
		PE 14362015 A1	10-10-2015
		PH 12015501598 A1	19-10-2015
		SG 11201505862T A	28-08-2015
		US 2015368254 A1	24-12-2015
		WO 2014120800 A1	07-08-2014
WO 2014120786 A1	07-08-2014	AU 2014212487 A1	30-07-2015
		CA 2898863 A1	07-08-2014
		CL 2015002123 A1	04-12-2015
		CN 105229010 A	06-01-2016
		EA 201591403 A1	31-05-2017
		EP 2951184 A1	09-12-2015
		JP 2016506960 A	07-03-2016
		KR 20150110787 A	02-10-2015
		PE 14372015 A1	10-10-2015
		PH 12015501595 A1	19-10-2015
		SG 11201505934X A	29-09-2015
		US 2015368253 A1	24-12-2015
		WO 2014120786 A1	07-08-2014

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I		テーマコード(参考)
A 6 1 P 25/18	(2006.01)	A 6 1 P 25/18		
A 6 1 P 25/22	(2006.01)	A 6 1 P 25/22		
A 6 1 P 25/04	(2006.01)	A 6 1 P 25/04		
A 6 1 P 31/22	(2006.01)	A 6 1 P 31/22		
A 6 1 P 31/18	(2006.01)	A 6 1 P 31/18		
A 6 1 P 17/02	(2006.01)	A 6 1 P 17/02		
A 6 1 P 9/10	(2006.01)	A 6 1 P 9/10		
A 6 1 P 25/02	(2006.01)	A 6 1 P 25/02	1 0 1	
A 6 1 P 3/10	(2006.01)	A 6 1 P 25/02	1 0 3	
A 6 1 P 35/00	(2006.01)	A 6 1 P 3/10		
A 6 1 P 25/00	(2006.01)	A 6 1 P 35/00		
C 0 7 D 487/10	(2006.01)	A 6 1 P 25/00		
		C 0 7 D 487/10	C S P	

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

(特許庁注：以下のものは登録商標)

1 . C o m b i F l a s h

Fターム(参考) 4C065 AA14 AA15 AA16 BB04 CC01 DD02 EE02 HH09 JJ01 KK09
 LL04 PP01
 4C086 AA01 AA02 CB03 CB05 MA01 MA04 MA52 MA55 MA56 MA57
 MA58 MA59 MA60 MA63 NA14 ZA02 ZA08 ZA12 ZA15 ZA16
 ZA18 ZA20 ZA21 ZA89 ZB26 ZB33 ZC35 ZC55