

【公報種別】特許法第17条の2の規定による補正の掲載

【部門区分】第3部門第2区分

【発行日】平成23年5月12日(2011.5.12)

【公表番号】特表2010-521527(P2010-521527A)

【公表日】平成22年6月24日(2010.6.24)

【年通号数】公開・登録公報2010-025

【出願番号】特願2010-500037(P2010-500037)

【国際特許分類】

C 0 7 D	409/12	(2006.01)
C 0 7 D	409/14	(2006.01)
A 6 1 K	31/4709	(2006.01)
A 6 1 K	31/5377	(2006.01)
A 6 1 K	31/55	(2006.01)
A 6 1 P	25/06	(2006.01)
A 6 1 P	25/04	(2006.01)
A 6 1 P	43/00	(2006.01)
A 6 1 P	25/28	(2006.01)
A 6 1 P	13/12	(2006.01)
A 6 1 P	9/00	(2006.01)
A 6 1 P	1/00	(2006.01)
A 6 1 P	29/00	(2006.01)
A 6 1 P	25/36	(2006.01)
A 6 1 P	25/22	(2006.01)
A 6 1 P	25/24	(2006.01)
A 6 1 P	25/08	(2006.01)
A 6 1 P	25/16	(2006.01)
A 6 1 P	19/02	(2006.01)
A 6 1 P	25/00	(2006.01)
A 6 1 P	25/14	(2006.01)

【F I】

C 0 7 D	409/12	C S P
C 0 7 D	409/14	
A 6 1 K	31/4709	
A 6 1 K	31/5377	
A 6 1 K	31/55	
A 6 1 P	25/06	
A 6 1 P	25/04	
A 6 1 P	43/00	1 1 1
A 6 1 P	25/28	
A 6 1 P	13/12	
A 6 1 P	9/00	
A 6 1 P	1/00	
A 6 1 P	29/00	
A 6 1 P	25/36	
A 6 1 P	25/22	
A 6 1 P	25/24	
A 6 1 P	25/08	
A 6 1 P	25/16	
A 6 1 P	19/02	

A 6 1 P	25/00	
A 6 1 P	25/00	1 0 1
A 6 1 P	25/14	
A 6 1 P	43/00	1 1 5
A 6 1 P	43/00	1 2 1

【手続補正書】

【提出日】平成23年3月24日(2011.3.24)

【手続補正1】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 0 2 3

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 0 2 3】

本発明は、有効量の本発明の化合物を哺乳動物に投与するステップを含む、一酸化窒素シンターゼ(NOS)、例えばnNOSの作用によってもたらされる、例えばヒトなどの哺乳動物における状態の治療または予防方法をさらに特徴とする。このような状態の例には、(前兆を伴うかもしくは伴わない)片頭痛、慢性緊張型頭痛(CTTH)、アロディニアを伴う片頭痛、薬物乱用頭痛、神経因性疼痛、AIDS関連有痛性ニューロパチー、慢性頭痛、中枢性卒中後痛(CPSP)、薬剤誘発性痛覚過敏および/またはアロディニア(例えば、オピオイド誘発性痛覚過敏またはトリプタン(5-HT1D/1Bアゴニスト)誘発性痛覚過敏/アロディニア)、急性疼痛、慢性疼痛、糖尿病性ニューロパチー、三叉神経痛、化学療法誘発性神経因性疼痛(例えば、パクリタキセル、シスプラチン、ドキソルビシンなど)、骨癌疼痛、薬物依存または嗜癖(例えば、薬物嗜癖、コカイン嗜癖、ニコチン嗜癖、メタンフェタミン誘発性神経毒性、エタノール耐性、依存もしくは離脱、またはモルヒネ/オピオイド誘発性耐性、依存、痛覚過敏もしくは離脱)、CNS障害(例えば、てんかん、不安、抑うつ(単独もしくは組み合わせた)、注意欠陥多動性障害(ADHD)、精神病、または認知症)、神経変性疾患または神経損傷(例えば、急性脊髄損傷、AIDS関連認知症、パーキンソン病、アルツハイマー病、筋萎縮性側索硬化症(ALS)、ハンチントン舞蹈病、多発性硬化症、神経毒性、または頭部外傷)、心血管関連状態(例えば、脳卒中、冠動脈バイパス(CABG)関連神経障害、低体温心停止(HCA)、卒中後痛、心原性ショック、再灌流傷害、または血管性認知症)、糖尿病性腎症、炎症性疾患(例えば、骨関節炎または神経炎症)、あるいは消化器障害(例えば、回腸造瘻術に関連する下痢、ダンピング症候群、または内臓痛)が挙げられる。

【手続補正2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 0 2 5

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 0 2 5】

本発明の化合物と組み合わせて有用な例示的な薬剤には、オピオイド、抗うつ剤、抗てんかん剤、非ステロイド性抗炎症薬(NSAID)、抗不整脈剤、GABA-Bアンタゴニスト、-2-アドレナリン受容体アゴニスト、セロトニン5HT_{1B/1D}アゴニスト、N-メチル-D-アスパラギン酸アンタゴニスト、コレシストキニンBアンタゴニスト、サブスタンスPアンタゴニスト(NK1)、抗炎症性化合物、DHP感受性L型カルシウムチャネルアンタゴニスト、-コノトキン感受性N型カルシウムチャネルアンタゴニスト、P/Q型カルシウムチャネルアンタゴニスト、アデノシンキナーゼアンタゴニスト、アデノシン受容体A₁アゴニスト、アデノシン受容体A_{2a}アンタゴニスト、アデノシン受容体A₃アゴニスト、アデノシンデアミナーゼ阻害剤、アデノシンヌクレオシド輸送阻害剤、バニロイドVR1受容体アゴニスト、カンナビノイドCB1/CB2アゴニスト、AMPA受容体アンタゴニスト、カイニン酸受容体アンタゴニスト、ナトリウムチャネル遮断剤(例えば、神経因性疼痛のためのNav1.8遮断剤)、ニコチ

ン性アセチルコリン受容体アゴニスト、 K_{ATP} カリウムチャネル、 $K_{v1.4}$ カリウムチャネル、 Ca^{2+} 活性化カリウムチャネル、SKカリウムチャネル、BKカリウムチャネル、IKカリウムチャネル、またはKCNQ2/3カリウムチャネル開放剤、ムスカリン性M3アンタゴニスト、ムスカリン性M1アゴニスト、ムスカリン性M2/M3部分アゴニスト/アンタゴニスト、および抗酸化剤が挙げられる。本発明の化合物と組み合わせて有用な治療剤の具体例を表1に一覧表示する。他の分類には、CB1/CB2アゴニスト、例えば、デキサナビノール(HU-211)、脂肪酸アミドヒドロラーゼ阻害剤、P2Xプリン作動性遮断剤、およびNGFアンタゴニストが挙げられる。

【表1】

表1 本発明の化合物と組み合わせて有用な治療剤

分類	例
オピオイド	アルフェンタニル、ブトルファノール、ブプレノルフィン、コデイン、デキストロモラミド、デキストロプロポキシフェン、デゾシン、ジヒドロコデイン、ジフェノキシレート、エトルフィン、フェンタニル、ヒドロコドン、ヒドロモルフォン、ケトベミドン、レボルファノール、レボメタドン、メタドン、メプラジノール、モルヒネ、モルヒネ-6-グルクロニド、ナルブフィン、ナロキソン、オキシコドン、オキシモルフォン、ペントゾシン、ペチジン、ピリトラミド、レミフェンタニル、スルフェンタニル、チリジン、またはトラマドール
抗うつ剤(選択的セロトニン再取込み阻害剤)	アラプロクラート、シタロプラム、クロミプラミン、エスシタロプラム、フェモキセチン、フルオキセチン、フルボキサミン、パロキセチン、セルトラリン、またはジメリジン
抗うつ剤(ノルエピネフリン再取込み阻害剤)	アジナゾラム、アミルトリプチルイノキシド(amltriptylinoxide)、アミネプチン、アモキサピン、アトモキセチン、ブプロピオン、ブトリプチリン、デシプラミン、ドキセピン、デシプラミン、マプロチリン、ノルトリプチリン(デスマチルアミトリプチリン)、デメキシピチリン、ドチエピン、フルアシジン、イミプラミン、イミプラミンオキシド、イプリンドール、ロフェプラミン、マプロチリン、メリトラセン、メタプラミン、ノルクロミプラミン(norclomipramine)、ノキシブチリン、オピプラモール、ペルラピン、ピゾチリン、プロピゼピン、キヌプラミン、レボキセチン、またはチアネプチン、トモキセチン、トリミプラミンまたはビロキサジン
抗うつ剤(デュアルセロトニン/ノルエピネフリン再取込み阻害剤)	デュロキセチン、ミルナシプラン、ミルタザピン、ネファゾドン、またはベンラファキシン
抗うつ剤(モノアミン酸化酵素阻害剤)	アミフラミン、イプロニアジド、イソカルボキサジド、M-3-PPC(Dr axis)、モクロベミド、パルギリン、フェネルジン、トラニルシプロミン、またはバノキセリン
抗うつ剤(可逆的モノアミン酸化酵素A阻害剤)	バジナプリン、ベフロキサトン、プロファロミン、シモキサトン、またはクロルジリン
抗うつ剤(三環系)	アミトリプチリン、アモキサピン、ブトリプチリン、クロミプラミン、デシプラミン、ジベンゼピン、ドチエピン、ドキセピン、イミプラミン、イプリンドール、ロフェプラミン、メリトラセン、オピプラモール、ノルトリプチリン、プロトリプチリン、またはトリミプラミン
抗うつ剤(その他)	アジナゾラム、アラプロクラート、アミネプチン、アミトリプチリン/クロルジアゼポキシドの組合せ、アチパメゾール、アザミアンセリン、バジナプリン、ベフラリン、ビフェメラン、ビノダリン、ビペナモール、プロファロミン、カロキサゾン、セリクラミン、シアノプラミン、シモキサトン、シタロプラム、クレメプロール、クロボキサミン、ダゼピニル、デアノール、デメキシピチリン、ジベンゼピン、ドチエピン、ドロキシドバ、エネフェキシン、エスタゾラム、エトペリドン、フェモキセチン、フェンガビン、フェゾラミン、フルオトラセン、イダゾキサン、インダルピン、インデロキサジ

【手続補正3】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 0 2 6

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 0 2 6】

分類	例
	ン、イプリンドール、レボプロチリン、リチウム、リトキセチン、ロフェプラミン、メジホキサミン、メタプラミン、メトラリンドール、ミアンセリン、ミルナシプラン、ミナプリン、ミルタザピン、モンチレリン、ネプラセタム、ネホパム、ニアラミド、ノミフェンシン、ノルフルオキセチン、オロチレリン、オキサフロザン、ピナゼパム、ピルリンドール、ピゾチリン、リタンセリン、ロリプラム、セルクロレミン、セチプチリン、シブトラミン、スルブチアミン、スルピリド、テニロキサジン、トザリノン、チロリベリン、チアネプチン、チフルカルビン、トラゾドン、トフェナシン、トフィンパム、トロキサトン、トモキセチン、ベラリプリド、ビロキサジン、ビクアリン、ジメリジン、またはゾメタピン
抗てんかん剤	カルバマゼピン、フルピルチン、ガバペンチン、ラモトリギン、オクスカルバゼピン、フェニトイイン、プレガバリン、レチガビン、トピラメート、またはバルプロエート
非ステロイド性抗炎症薬(NSAID)	アセメタシン、アスピリン、セレコキシブ、デラコキシブ、ジクロフェナク、ジフルニサル、エテンザミド、エトフェナマート、エトリコキシブ、フェノプロフェン、フルフェナム酸、フルルビプロフェン、ロナゾラク、ロルノキシカム、イブプロフェン、インドメタシン、イソキシカム、ケブゾン、ケトプロフェン、ケトロラク、ナプロキセン、ナブメトン、ニフルム酸、スリンダク、トルメチン、ピロキシカム、メクロフェナム酸、メフェナム酸、メロキシカム、メタミゾール、モフェブタゾン、オキシフェンブタゾン、パレコキシブ、フェニドン、フェニルブタゾン、ピロキシカム、プロパセタモール、プロピフェナゾン、ロフェコキシブ、サリチルアミド、スプロフェン、チアプロフェン酸、テノキシカム、バルデコキシブ、4-(4-シクロヘキシル-2-メチルオキサゾール-5-イル)-2-フルオロベンゼンスルホンアミド、N-[2-(シクロヘキシルオキシ)-4-ニトロフェニル]メタンスルホンアミド、2-(3,4-ジフルオロフェニル)-4-(3-ヒドロキシ-3-メチルブトキシ)-5-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-3(2H)-ピリダジノン、または2-(3,5-ジフルオロフェニル)-3-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-2-シクロペンテン-1-オン
SHT _{1B/1D} アゴニスト	エレトリプタン、フロバトリプタン、ナラトリプタン、リザトリプタン、スマトリプタン、アルモトリプタン、ドニトリプタン、またはゾルミトリプタン
抗炎症性化合物	アスピリン、セレコキシブ、コルチゾン、デラコキシブ、ジフルニサル、エトリコキシブ、フェノプロフェン、イブプロフェン、ケトプロフェン、ナプロキセン、プレドニゾロン、スリンダク、トルメチン、ピロキシカム、メフェナム酸、メロキシカム、フェニルブタゾン、ロフェコキシブ、スプロフェン、バルデコキシブ、4-(4-シクロヘキシル-2-メチルオキサゾール-5-イル)-2-フルオロベンゼンスルホンアミド、N-[2-(シクロヘキシルオキシ)-4-ニトロフェニル]メタンスルホンアミド、2-(3,4-ジフルオロフェニル)-4-(3-ヒドロキシ-3-メチルブトキシ)-5-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-3(2H)-ピリダジノン、または2-(3,5-ジフルオロフェニル)-3-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-2-シクロペンテン-1-オン

【手続補正4】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0027

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 0 2 7】

分類	例
N-メチル-D-アスパラギン酸アンタゴニストおよび他のグルタミン酸受容体アンタゴニスト(例えは、AMP A/カイナイト(GluR5)、MGluR、およびiGluR)(Medicinal Research Reviews、2007;27(2):239~278およびBasic & Clinical Pharmacol.Toxicol.2005、97:202~213)	アマンタジン、アプチガネル、ベソンプロジル(besonprodil)、ブジピン、コナントキンG、デルセミン、デキサナビノール、デキストロメトルファン、デキストロプロポキシフェン、フェルバマート、フルオロフェルバメート、ガシクリジン、グリシン、イベノキサン、カイトセファリン、ケタミン、ケトベミドン、ラニセミン、リコスチネル、ミダホテル、メマンチン、D-メタドン、D-モルヒネ、ミルナシプラン、ネラメキサン、オルフェナドリン、レマセミド、スルファゾシン(sulfazocine)、FPL-12,495(ラセミド(racemide)代謝物、(+/-)-1-メチル-1,2-ジフェニルエチルアミンモノヒドロクロリドとしても公知)、トピラメート、(αR)-α-アミノ-5-クロロ-1-(ホスホノメチル)-1H-ベンズイミダゾール-2-プロパン酸、1-アミノシクロペニタン-カルボン酸、[5-(アミノメチル)-2-[[[(5S)-9-クロロ-2,3,6,7-テトラヒドロ-2,3-ジオキソ-1H,5H-ピリド[1,2,3-de]キノキサリン-5-イル]アセチル]アミノ]フェノキシ]-酢酸、α-アミノ-2-(2-ホスホノエチル)-シクロヘキサンプロパン酸、α-アミノ-4-(ホスホノメチル)-ベンゼン酢酸、(3E)-2-アミノ-4-(ホスホノメチル)-3-ヘプテン酸、3-[(1E)-2-カルボキシ-2-フェニルエテニル]-4,6-ジクロロ-1H-インドール-2-カルボン酸、2-ヒドロキシ-N,N,N-トリメチル-エタンアミニウムを有する8-クロロ-2,3-ジヒドロピリダジノ[4,5-b]キノリン-1,4-ジオン5-酸化物塩、N'-[2-クロロ-5-(メチルチオ)フェニル]-N-メチル-N-[3-(メチルチオ)フェニル]-グアニジン、N'-[2-クロロ-5-(メチルチオ)フェニル]-N-メチル-N-[3-[(R)-メチルスルフィニル]フェニル]-グアニジン、6-クロロ-2,3,4,9-テトラヒドロ-9-メチル-2,3-ジオキソ-1H-インデノ[1,2-b]ピラジン-9-酢酸、7-クロロチオキヌレン酸、(3S,4aR,6S,8aR)-デカヒドロ-6-(ホスホノメチル)-3-イソキノリンカルボン酸、(-)-6,7-ジクロロ-1,4-ジヒドロ-5-[3-(メトキシメチル)-5-(3-ピリジニル)-4-H-1,2,4-トリアゾール-4-イル]-2,3-キノキサリンジオン、4,6-ジクロロ-3-[(E)-(2-オキソ-1-フェニル-3-ピロリジニリデン)メチル]-1H-インドール-2-カルボン酸、(2R,4S)-rel-5,7-ジクロロ-1,2,3,4-テトラヒドロ-4-[(フェニルアミノ)カルボニル]アミノ]-2-キノリンカルボン酸、(3R,4S)-rel-3,4-ジヒドロ-3-[4-ヒドロキシ-4-(フェニルメチル)-1-ピペリジニル]-2H-1-ベンゾピラン-4,7-ジオール、2-[(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)アミノ]-アセトアミド、1,4-ジヒドロ-6-メチル-5-[(メチルアミノ)メチル]-7-ニトロ-2,3-キノキサリンジオン、[2-(8,9-ジオキソ-2,6-ジアザビシクロ[5.2.0]ノン-1(7)-エン-2-イル)エチル]-ホスホン酸、(2R,6S)-1,2,3,4,5,6-ヘキサヒドロ-3-[(2S)-2-メトキシプロピル]-6,11,11-トリメチル-2,6-メタノ-3-ベンゾアゾシン-9-オール、2-ヒドロキシ-5-[(ペンタフルオロフェニル)メチル]アミノ]-安息香酸、1-[2-(4-ヒドロキシフェノキシ)エチル]-4-[(4-メチルフェニル)メチル]-4-ピペリジノール、1-[4-(1H-イミダゾール-4-イル)-3-ブチニル]-4-(フェニルメチル)-ピペリジン、2-メチル-6-(フェニルエチニル)-ピリジン、3-(ホスホノメチル)-L-フェニルアラニン、エフェンプロジル(efenprodil)、CP101606、Ro256981、または3,6,7-テトラヒドロ-2,3-ジオキソ-N-フェニル-1H,5H-ピリド[1,2,3-de]キノキサリン-5-アセトアミド

nNOS阻害剤と組み合わせたNMDAアンタゴニストは、炎症性および神経因性疼痛、外傷性脳損傷、ならびにパーキンソン病などの状態の治療において特に有用であることがある(Drug Discovery Today 2002;7(7):403~406を参照されたい)。

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0098

【補正方法】変更

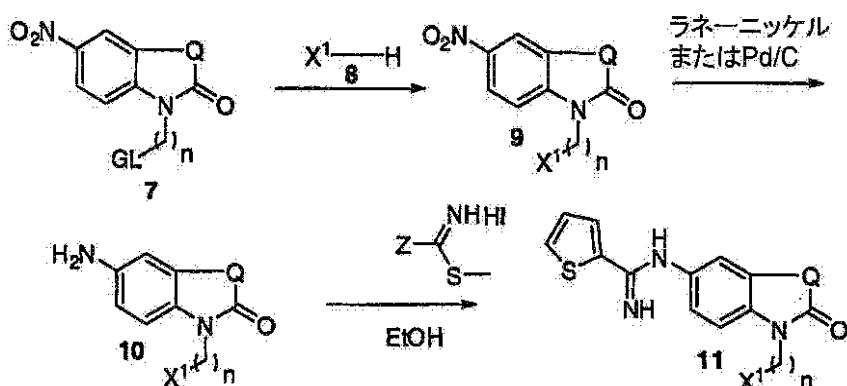
【補正の内容】

【0098】

スキーム1において示されるように、式6の化合物は、従前の手順(US2006/0258721A1)によって式5の化合物を式4の化合物と反応させることによって調製することができる。

【化7】

スキーム2-プロピルアミノ側鎖を有する化合物の調製のための一般的反応スキーム



【手続補正6】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0107

【補正方法】変更

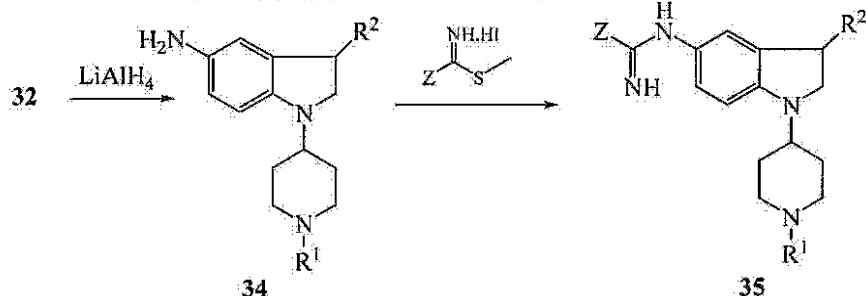
【補正の内容】

【0107】

一般構造30を有する化合物は、J.Med.Chem.2004、47、2973～2976における公知の手順によって、29などのアニリンから調製することができる。国際公開第WO03/045313号において報告されている手順に従って、化合物30上のニトロ化を行った。従前に報告されている手順(US2006/0258721A1)に従って、ニトロ基の還元、それに続くアミジン試薬とのカップリングを行った。

【化13】

スキーム7-インドリンの調製のための一般的反応スキーム



【手続補正7】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0108

【補正方法】変更

【補正の内容】

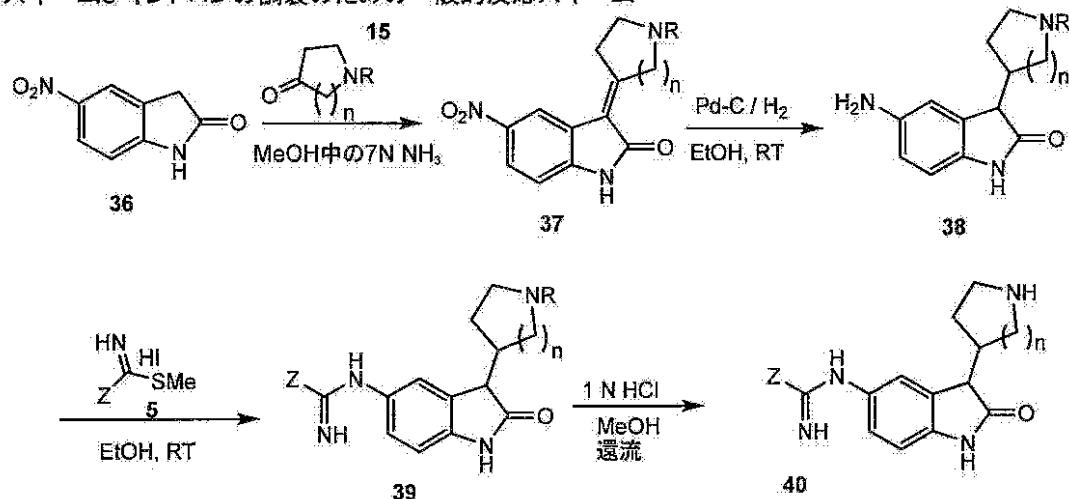
【0108】

一般構造35を有する化合物は、従前に記載されている(US2006/0258721A1)LiAlH4還元、

続いてアミジンカップリング反応を使用して、2つのステップにおいて32から出発して調製することができる。

【化14】

スキーム8-インドロンの調製のための一般的な反応スキーム



【手続補正8】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0131

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0131】

AIDS関連認知症

HIV-1感染症は、認知症を生じさせることがある。HIV-1コートタンパク質gp-120は、低ピコモルレベルで大脳皮質初代培養においてニューロンを殺し、外部のグルタミン酸およびカルシウムを必要とする(Dawsonら、Proc. Natl. Acad. Sci. USA 90(8):3256~3259、1993)。この毒性は、神経保護剤、例えば、本発明の化合物を、単独でまたは他の治療剤(例えば、(上記のような)NMDAアンタゴニストなど)と組み合わせて投与することによって軽減することができる。

【手続補正9】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0139

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0139】

神経毒性および神経変性疾患

ミトコンドリア機能不全、グルタミン酸興奮毒性、およびフリーラジカル誘発性酸化損傷は、筋萎縮性側索硬化症(ALS)、パーキンソン病(PD)、アルツハイマー病(AD)、およびハンチントン舞蹈病(HD)を含めた多くの神経変性疾患の根底にある病因であると思われ(Schulzら、Mol. Cell. Biochem. 174(1~2):193~197、1997; Beal、Ann. Neurol. 38:357~366、1995)、NOは、これらのメカニズムにおける主要なメディエーターである。例えば、Dawsonらによって、Proc. Natl. Acad. Sci. USA 88(14):6368~6371、1991において、7-NIおよびL-NAMEなどのNOS阻害剤は、N-メチル-D-アスパラギン酸および関連する興奮性アミノ酸によって誘発される神経毒性を防止することが示された。

【手続補正10】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0152

【補正方法】変更

【補正の内容】**【0152】**てんかん

7-NIとカルバマゼピンなどの特定の抗痙攣剤との同時投与は、回転ロッド(roto-rod)動作を変化させない濃度で、ラットの扁桃体キンドリング発作に対して相乗的保護作用を示す(Borowiczら、Epilepsia41(9:112~8、2000)。したがって、例えば、本発明の化合物などのNOS阻害剤は、単独でまたは他の治療剤(例えば、抗てんかん剤など)と組み合わせて、てんかんまたは同様の障害の治療において有用である可能性がある。本発明の組合せにおいて有用な抗てんかん剤の例には、カルバマゼピン、ガバペンチン、ラモトリジン、オクスカルバゼピン、フェニトイン、トピラメート、およびバルプロエートが挙げられる。

【手続補正11】**【補正対象書類名】明細書****【補正対象項目名】0157****【補正方法】変更****【補正の内容】****【0157】**組合せ製剤、およびその使用

上記の製剤に加えて、1種または複数の本発明の化合物は、他の治療剤と組み合わせて使用することができる。例えば、1種または複数の本発明の化合物は、他のNOS阻害剤と合わせることができる。この目的のために有用な例示的阻害剤には、これらだけに限定されないが、米国特許第6,235,747号、米国特許出願第09/127,158号(米国特許公開第2001/0007873号)、同第09/325,480号(米国特許第6,235,750号)、同第09/403,177号(未公開)、同第09/802,086号(米国特許公開第2002/0032191号)、同第09/826,132号(米国特許第6,465,491号)、同第09/740,385号(米国特許公開第2001/0049379号)、同第09/381,887号(米国特許第6,362,195号)、同第10/476,958号(米国特許公開第2004/0242871号)、同第10/483,140号(米国特許公開第2004/0176422号)、同第10/484,960号(米国特許第7,119,109号)、同第10/678,369号(米国特許公開第2004/0142924号)、同第10/819,853号(米国特許第7,005,450号)、同第10/938,891号(米国特許公開第2005/0032847号);国際公開第W097/36871号、同第W098/24766号、同第W098/34919号、同第W099/10339号、同第W099/11620号、および同第W099/62883号において記載されたものが挙げられる。

【手続補正12】**【補正対象書類名】明細書****【補正対象項目名】0162****【補正方法】変更****【補正の内容】****【0162】**

ノルエピネフリン再取込み阻害剤の非限定的例には、第三級アミン三環系および第二級アミン三環系(例えば、アジナゾラム、アミネプチソ、アモキサピン、ブトリプチリン、デメキシプロチリン、デスマチルアミトリプチリン、デスマチルクロミプラミン、デメキシプロチリン、デシプロラミン、ドキセピン、ドチエピン、フルアシジン、イミプラミン、イミプラミンオキシド、イプリンドール、ロフェプラミン、マプロチリン、メリトラセン、メタプラミン、ノルクロミプラミン、ノルトリプチリン、ノキシプロチリン、オビプラモール、ペルラピン、ピゾチフェン、ピゾチリン、プロピゼピン、プロトリプチリン、キヌプラミン、チアネプチソ、トリミプラミン、トリミプラミン、アミルトリプチリノキシド(trimipramine, amiltriptylinoxide)など)、ならびに製薬上許容されるその塩が挙げられる。

【手続補正13】**【補正対象書類名】明細書****【補正対象項目名】0165****【補正方法】変更**

【補正の内容】**【0165】**

選択的モノアミン酸化酵素阻害剤の非限定的例には、例えば、イソカルボキサジド、フェネルジン、トラニルシプロミンおよびセレギリン、ならびに製薬上許容されるその塩が挙げられる。本発明の組合せにおいて有用な他のモノアミン酸化酵素阻害剤には、クロルジリン、シモキサトン、ベフロキサトン、プロファロミン、バジナブリン、BW-616U(Burroughs Wellcome)、BW-1370U87(Burroughs Wellcome)、CS-722(RS-722)(三共)、E-2011(エーザイ)、ハルミン、ハルマリン、モクロベミド、PharmaProjects3975(Hoechst)、R041-1049(Roche)、RS-8359(三共)、T-794(田辺製薬)、トロキサトン、K-Y1349(Kalir および Youdim)、LY-51641(Lilly)、LY-121768(Lilly)、M&B9303(May & Baker)、MDL72394(Marion Merrell)、MDL72392(Marion Merrell)、セルクロレミン、およびM01671、ならびに製薬上許容されるその塩が挙げられる。本発明において使用することができるモノアミン酸化酵素の適切な可逆的阻害剤には、例えば、モクロベミド、および製薬上許容されるその塩が挙げられる。

【手続補正14】**【補正対象書類名】明細書****【補正対象項目名】0167****【補正方法】変更****【補正の内容】****【0167】**

本発明の方法において使用することができる他の抗うつ剤の非限定的例には、アジナゾラム、アラプロクラート、アミネプチン、アミトリップチリン、アミトリップチリン/クロルジアゼポキシドの組合せ、アチバメゾール、アザミアンセリン、バジナブリン、ベフラリン、ビフェメラン、ビノダリン、ビペナモール、プロファロミン、カロキサゾン、セリクラミン、シアノプラミン、シモキサトン、シタロプラム、クレメプロール、クロボキサミン、ダゼピニル、デアノール、デメキシブチリン、ジベンゼピン、ジメタクリン、ドチエピン、ドロキシドパ、エネフェキシン、エスタゾラム、エトペリドン、フェンガビン、フェゾラミン、フルオトラセン、イダゾキサン、インダルピン、インデロキサジン、レボプロチリン、リトキセチン、メジホキサミン、メトラリンドール、ミアンセリン、ミナブリン、モンチレリン、ネプラセタム、ネホパム、ニアラミド、ノミフェンシン、ノルフルオキセチン、オロチレリン、オキサフロザン、ピナゼパム、ピルリンドール、リタンセリン、ロリプラム、セルクロレミン、セチブチリン、シブトラミン、スルブチアミン、スルピリド、テニロキサジン、トザリノン、チロリベリン、チフルカルビン、トフェナシン、トフィソパム、トロキサトン、ベラリブリド、ビクアリン、ジメリジン、およびゾメタピン、ならびに製薬上許容されるその塩、およびセイヨウオトギリソウハーブ、またはヒベンクインペルホラツム(Hypencuin perforatum)、またはその抽出物が挙げられる。

【手続補正15】**【補正対象書類名】明細書****【補正対象項目名】0168****【補正方法】変更****【補正の内容】****【0168】**

他の例では、オピオイドは、1種または複数の本発明の化合物と組み合わせて使用することができる。この目的のために有用な例示的オピオイドには、これらだけに限定されないが、アルフェンタニル、ブトルファノール、ブプレノルフィン、デキストロモラミド、デゾシン、デキストロプロポキシフェン、コデイン、ジヒドロコデイン、ジフェノキシレート、エトルフィン、フェンタニル、ヒドロコドン、ヒドロモルフォン、ケトベミドン、ロペラミド、レボルファノール、レボメタドン、メペリジン、メブタジノール、メタドン、モルヒネ、モルヒネ-6-グルクロニド、ナルブフィン、ナロキソン、オキシコドン、オキシモルフォン、ペンタゾシン、ペチジン、ピリトラミド、プロポキシフェン、レミフェ

ンタニル、スルフェンタニル、チリジン、およびトラマドールが挙げられる。

【手続補正16】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0169

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0169】

さらなる他の例では、ステロイド剤または非ステロイド性抗炎症薬(NSAID)などの抗炎症性化合物は、1種または複数の本発明の化合物と組み合わせて使用することができる。ステロイド剤の非限定的例には、プレドニゾロンおよびコルチゾンが挙げられる。NSAIDの非限定的例には、アセメタシン、アスピリン、セレコキシブ、デラコキシブ、ジクロフェナク、ジフルニサル、エテンザミド、エトフェナマート、エトリコキシブ、フェノプロフェン、フルフェナム酸、フルルビプロフェン、ロナゾラク、ロルノキシカム、イブプロフェン、インドメタシン、イソキシカム、ケブゾン、ケトプロフェン、ケトロラク、ナブロキセン、ナブメトン、ニフルム酸、スリンダク、トルメチン、ピロキシカム、メクロフェナム酸、メフェナム酸、メロキシカム、メタミゾール、モフェブタゾン、オキシフェンブタゾン、パレコキシブ、フェニドン、フェニルブタゾン、ピロキシカム、プロパセタモール、プロピフェナゾン、ロフェコキシブ、サリチルアミド、スプロフェン、チアプロフェン酸、テノキシカム、バルデコキシブ、4-(4-シクロヘキシル-2-メチルオキサゾール-5-イル)-2-フルオロベンゼンスルホンアミド、N-[2-(シクロヘキシルオキシ)-4-ニトロフェニル]メタンスルホンアミド、2-(3,4-ジフルオロフェニル)-4-(3-ヒドロキシ-3-メチルブトキシ)-5-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-3(2H)-ピリダジノン、および2-(3,5-ジフルオロフェニル)-3-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-2-シクロペンテン-1-オン)が挙げられる。本発明の化合物はまた、アセトアミノフェンとの組合せにおいて使用することができる。

【手続補正17】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0207

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0207】

1-(3-(ジメチルアミノ)プロピル)-6-ニトロ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

1-(3-クロロプロピル)-6-ニトロ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン(300mg、1.12mmol)、デメチルアミン塩酸塩(911mg、11.16mmol)、ヨウ化カリウム(1.85g、11.16mmol)および炭酸カリウム(1.54g、11.16mmol)を、磁気攪拌棒を装着しアルゴンでバージしたバイアル中に秤量した。無水アセトニトリルを加え、黄色い懸濁液を室温で18時間攪拌した。反応物を加熱ブロック中に60℃の温度で2時間置いた。室温に冷却した後に、反応物をセライトで濾過し、セライトパッドをメタノールで洗浄し、濾液を濃縮し、黄色の固体を得た。さらなる精製は行わなかった。収量:520mgの粗生成物。¹H NMR (DMSO-d₆) : 8.11 (d, J = 2.4 Hz, 1H)、8.06 (dd, J = 2.7Hz, 9.3 Hz, 1H)、7.41 (d, J = 9 Hz, 1H)、3.94 (t, J = 7.2 Hz, 2H)、2.99 (t, J = 6.9 Hz, 2H)、2.73 (s, 6H)、2.59 (t, J = 8.1 Hz, 2H)、2.45 (t, J = 1.5 Hz, 2H)、1.86 (t, J = 7.5 Hz, 2H)。MS (ESI):278.1 (M+1)。

【手続補正18】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0208

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0208】

6-アミノ-1-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

乾燥メタノール(10mL)中の1-(3-(ジメチルアミノ)プロピル)-6-ニトロ-3,4-ジヒドロキ

ノリン-2(1H)-オン(0.510g、1.84mmol)を、Ra-Ni(約0.05g)続いてヒドラジン水和物(0.58mL、18.4mmol)で室温にて処理し、このように得られた混合物を20分間還流した。反応物を室温に冷却し、セライトベッドで濾過し、メタノール(2×10mL)で洗浄した。合わせたメタノール層を蒸発させ、粗製物をカラムクロマトグラフィー(MeOH中2MのNH₃:CH₂Cl₂、5:95)で精製した。収量:90mgの黄色の固体(20%)。¹H NMR (CDCl₃) ¹H NMR (CDCl₃) : 6.86 (d, J = 8.4 Hz, 1H)、6.56 (dd, J=2.7, 8.4 Hz, 1H)、6.52 (d, J = 2.1 Hz, 1H)、3.92 (t, J = 7.2 Hz, 2H)、2.79 (t, J = 7.2 Hz, 2H)、2.59 (t, J = 7.2 Hz, 2H)、2.35 (t, J = 7.2 Hz, 2H)、2.23 (s, 6H)、1.85~1.75 (m, 2H)。MS (ESI): 248.2 (M+1)。

【手続補正19】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0209

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0209】

N-(1-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-6-イル)チオフェン-2-カルボキシミドアミド

6-アミノ-1-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン(0.045g、0.182mmol)の乾燥エタノール(5mL)溶液を、メチルチオフェン-2-カルビミドチオエートヨウ化水素酸塩(0.103g、0.361mmol)で室温にて処理し、このように得られた混合物を一晩(18時間)攪拌した。反応物をエーテル(45mL)で希釈し、沈殿物を真空濾過によって集めた。沈殿物をフィルターからメタノールで洗浄し、溶媒を蒸発させた。残渣を1Nの水酸化ナトリウム溶液(5mL)で希釈し、生成物を酢酸エチル(3×10mL)中に抽出した。合わせた酢酸エチル層をブラインドで洗浄し、乾燥させた(Na₂SO₄)。溶媒を蒸発させ、粗製物をカラムクロマトグラフィー(メタノール中2Mのアンモニア:ジクロロメタン、1:19)で精製した。生成物を高真空中にて乾燥させた。収量:40mgの黄色の油(58%)¹H NMR (CDCl₃) 7.44 (d, J = 1, 5.4 Hz, 1H)、7.41 (d, J = 3.3 Hz, 1H)、7.09 (t, J = 4.2 Hz, 1H)、7.03 (d, J = 8.4 Hz, 1H)、6.88 (dd, J = 2.1, 8.4 Hz, 1H)、6.83 (d, J = 2.1 Hz, 1H)、4.87 (br s, 2H)、3.98 (t, J = 7.2 Hz, 2H)、2.87 (t, J = 7.2 Hz, 2H)、2.63 (t, J = 7.2 Hz, 2H)、2.37 (t, J = 7.2 Hz, 2H)、2.25 (s, 6H)、1.89~1.79 (m, 2H)。MS (ESI): 357.2 (M+1)。ESI-HRMS:C₁₉H₂₅N₄SO(MH⁺)の計算値:357.1743、実測値:357.1752。

【手続補正20】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0212

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0212】

6-アミノ-1-(3-モルホリノプロピル)-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

乾燥メタノール(5mL)中の1-(3-モルホリノプロピル)-6-ニトロ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン(78mg、0.244mmol)を、Ra-Ni(約0.05g)、続いてヒドラジン水和物(76 μL、2.44mmol)で室温にて処理し、このように得られた混合物を30分間還流した。反応物を室温に冷却し、セライトベッドで濾過し、ベッドをメタノール(2×10mL)で洗浄した。合わせたメタノール層を蒸発させ、粗製物をカラムクロマトグラフィー(MeOH中2MのNH₃:CH₂Cl₂、2.5:97.5)で精製した。収量:64mgの黄色の油(90%)。¹H NMR (CDCl₃) : 6.86 (d, J = 8.4 Hz, 1H)、6.56 (dd, J=2.7, 8.4 Hz, 1H)、6.52 (d, J = 2.1 Hz, 1H)、3.93 (t, J = 7.2 Hz, 2H)、3.71 (t, J = 4.5Hz, 4H)、2.81~2.76 (m, 2H)、2.61~2.56 (m, 2H)、2.44~2.36 (m, 6H) 1.83~1.65 (m, 2H)。MS (ESI): 290.2 (M+1)。

【手続補正21】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0213

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 2 1 3】

N-(1-(3-モルホリノプロピル)-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-6-イル)チオフェン-2-カルボキシミドアミド

6-アミノ-1-(3-モルホリノプロピル)-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン(0.055g、0.19mmol)の乾燥エタノール(5mL)溶液を、メチルチオフェン-2-カルボキシミドチオエートヨウ化水素酸塩(0.108g、0.379mmol)で室温にて処理し、このように得られた混合物を64時間攪拌した。反応物を分液漏斗に移し、酢酸エチル(30mL)および飽和炭酸水素ナトリウム(20mL)で希釈した。水層を酢酸エチル(2×20mL)でさらに2度分配した。合わせた有機物をブライインで洗浄し、乾燥させた(Na₂SO₄)。溶媒を蒸発させ、粗製物をカラムクロマトグラフィー(メタノール中2Mのアンモニア:ジクロロメタン、0~1:10~9)で精製した。生成物を高真空中にて乾燥させ、5を黄色の油として得た。収量:36mgの黄色の油(48%)。¹H NMR (CDCl₃) : 7.44 (d, J = 5.4 Hz, 1H)、7.41 (d, J = 3.3 Hz, 1H)、7.09 (t, J = 4.2 Hz, 1H)、7.06 (d, J = 8.4 Hz, 1H)、6.88 (d, J = 2.1 Hz, 1H)、6.84 (d, J = 4.2 Hz, 1H)、4.86 (br s, 2H)、4.02~3.97 (m, 2H)、3.73~3.70 (m, 4H)、2.89~2.84 (m, 2H)、2.66~2.61 (m, 2H)、2.46~2.39 (m, 6H)、1.90~1.80 (m, 2H)。MS (ESI): 399.2 (M+1)。ESI-HRMS:C₂₁H₂₇N₄SO₂ (MH⁺)の計算値:399.1849、実測値:399.1836。

【手続補正22】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 2 1 6

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 2 1 6】

6-アミノ-1-(2-(ピロリジン-1-イル)エチル)-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

6-ニトロ-1-(2-(ピロリジン-1-イル)エチル)-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン(205mg、0.709mmol)のメタノール(5mL)溶液を、反応バイアル中のラネーニッケル(H₂O中のスラリー、50mg)に加えた。懸濁液をヒドラジン水和物(220 μL、7.09mmol)で処理し、2時間加熱還流し、次いでセライトパッドで濾過した。セライトパッドを10mLのメタノールですすぎた。濾液を濃縮し、このように得られた生成物を、(2.5%)MeOH中2MのNH₃/CH₂Cl₂を使用してフラッシュシリカゲルクロマトグラフィーにかけ、黄色の油を得た。収量:180mg(98%)。¹H NMR (CDCl₃) : 6.89 (d, J = 8.4 Hz, 1H)、6.56 (dd, J=2.7, 8.4 Hz, 1H)、6.52 (d, J = 2.1 Hz, 1H)、4.04 (t, J = 7.5 Hz, 2H)、2.81~2.76 (m, 2H)、2.71~2.66 (m, 2H)、2.63~2.56 (m, 6H)、1.81~1.77 (m, 4H)。MS (ESI): 260.2 (M+1, 100%)。

【手続補正23】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 2 2 0

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 2 2 0】

6-アミノ-1-(3-ジエチルアミノ-プロピル)-3,4-ジヒドロ-1H-キノリン-2-オン

乾燥メタノール(5mL)中の1-(3-(ジエチルアミノ)プロピル)-6-ニトロ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン(93mg、0.305mmol)を、Ra-Ni(水中のスラリー、約0.05g)、続いてヒドラジン水和物(95 μL、3.05mmol)で室温にて処理し、このように得られた混合物を30分間還流した。反応物を室温に冷却し、セライトベッドで濾過し、メタノール(2×10mL)で洗浄した。合わせたメタノール層を蒸発させ、粗製物をカラムクロマトグラフィー(MeOH中2MのNH₃:CH₂Cl₂、2.5:97.5)で精製した。収量:62mgの黄色の油(74%)。¹H NMR (CDCl₃) : 6.87 (d, J = 8.4 Hz, 1H)、6.56 (dd, J=2.7, 8.4 Hz, 1H)、6.52 (d, J = 2.1 Hz, 1H)、3.91 (m, 2H)、2.81~2.76 (m, 2H)、2.61~2.54 (m, 2H)、2.52~2.46 (m, 6H)、1.7

8 ~ 1.61 (m, 2H)、1.01 (t, J = 7.2 Hz, 6H)。MS (ESI): 276.2 (M+1)。

【手続補正 2 4】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 2 2 1

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 2 2 1】

N-(1-(3-(ジエチルアミノ)プロピル)-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-6-イル)チオフェン-2-カルボキシミドアミド

6-アミノ-1-(3-ジエチルアミノ-プロピル)-3,4-ジヒドロ-1H-キノリン-2-オン(0.058g、0.211mmol)の乾燥エタノール(5mL)溶液を、メチルチオフェン-2-カルビミドチオエートヨウ化水素酸塩(0.120g、0.421mmol)で室温にて処理し、このように得られた混合物を64時間攪拌した。反応物を分液漏斗に移し、酢酸エチル(30mL)および飽和炭酸水素ナトリウム(20mL)で希釈した。水層を酢酸エチル(2 × 20mL)でさらに2度分配した。合わせた有機物をブラインで洗浄し、乾燥させた(Na₂SO₄)。溶媒を蒸発させ、粗製物をカラムクロマトグラフィー(メタノール中2Mのアンモニア:ジクロロメタン、0 ~ 1:10 ~ 9)で精製した。生成物7を高真空下にて乾燥させた。収量:35mgの黄色の固体(44%)。¹H NMR (CDCl₃) : 7.44 (d, J = 5.4 Hz, 1H)、7.41 (d, J = 3.3 Hz, 1H)、7.09 (t, J = 4.2 Hz, 1H)、7.06 (d, J = 8.4 Hz, 1H)、6.88 (d, J = 2.1 Hz, 1H)、6.84 (d, J = 4.2 Hz, 1H)、4.90 (br s, 2H)、4.03 ~ 3.99 (m, 2H)、2.90 ~ 2.85 (m, 2H)、2.77 ~ 2.62 (m, 8H)、2.03 ~ 1.93 (m, 2H)、1.15 (t, J = 7.2 Hz, 6H)。MS (ESI): 385.2 (M+1)。ESI-HRMS:C₂₁H₂₉N₄SO₂ (MH⁺)の計算値:385.2056、実測値:385.2040。

【手続補正 2 5】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 2 2 4

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 2 2 4】

6-アミノ-1-(3-(ピロリジン-1-イル)プロピル)-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

乾燥メタノール(5mL)中の6-ニトロ-1-(3-(ピロリジン-1-イル)プロピル)-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン(89mg、0.293mmol)を、Ra-Ni(約0.05g)、続いてヒドラジン水和物(9.2 μL、2.95mmol)で室温にて処理し、このように得られた混合物を30分間還流した。反応物を室温に冷却し、セライトベッドで濾過し、メタノール(2 × 10mL)で洗浄した。合わせたメタノール層を蒸発させ、粗製物をカラムクロマトグラフィー(MeOH中2MのNH₃:CH₂Cl₂、2.5:97.5)で精製した。収量:58mgの黄色の油(73%)。¹H NMR (CDCl₃) : 6.86 (d, J = 8.4 Hz, 1H)、6.55 (dd, J=2.7, 8.4 Hz, 1H)、6.52 (d, J = 2.1 Hz, 1H)、3.94 (m, 2H)、2.81 ~ 2.76 (m, 2H)、2.61 ~ 2.56 (m, 2H)、2.53 ~ 2.49 (m, 6H)、1.87 ~ 1.82 (m, 2H)、1.79 ~ 1.75 (m, 4H)。MS (ESI): 274.2 (M+1)。

【手続補正 2 6】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 2 2 5

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 2 2 5】

N-(1-(3-(ピロリジン-1-イル)プロピル)-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-6-イル)チオフェン-2-カルボキシミドアミド

6-アミノ-1-(3-(ピロリジン-1-イル)プロピル)-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン(0.053g、0.194mmol)の乾燥エタノール(5mL)溶液を、メチルチオフェン-2-カルビミドチオエートヨウ化水素酸塩(0.110g、0.386mmol)で室温にて処理し、このように得られた混合物を64時間攪拌した。反応物を分液漏斗に移し、酢酸エチル(30mL)および飽和炭酸水素ナト

リウム(20mL)で希釈した。水層を酢酸エチル(2×20mL)でさらに2度分配した。合わせた有機物をブラインで洗浄し、乾燥させた(Na_2SO_4)。溶媒を蒸発させ、粗製物をカラムクロマトグラフィー(メタノール中2Mのアンモニア:ジクロロメタン、0~1:10~9)で精製した。生成物を高真空中にて乾燥させた。収量:31mgの黄色の固体(42%)。 ^1H NMR (CDCl_3) : 7.44 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H)、7.41 (d, $J = 3.3$ Hz, 1H)、7.09 (t, $J = 4.2$ Hz, 1H)、7.06 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H)、6.88 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H)、6.84 (d, $J = 4.2$ Hz, 1H)、4.91 (br s, 2H)、4.05~4.00 (m, 2H)、2.89~2.85 (m, 2H)、2.70~2.64 (m, 8H)、2.02~1.97 (m, 2H)、1.90~1.82 (m, 4H)。MS (ESI): 383.2 (M+1)。ESI-HRMS: $\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{N}_4\text{SO}_2$ (MH^+)の計算値: 383.1900、実測値: 383.1895。

【手続補正27】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0303

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0303】

1-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-7-ニトロ-4,5-ジヒドロ-1H-ベンゾ[b]アゼピン-2(3H)-オ
ン

7-ニトロ-4,5-ジヒドロ-1H-ベンゾ[b]アゼピン-2(3H)-オン(490mg、2.38mmol)、2-クロロ-N,N-ジメチルエタンアミン塩酸塩(685mg、4.75mmol)および炭酸カリウム(1.97g、14.28mmol)のDMF(15mL)懸濁液を、室温で1日間攪拌した。TLC分析は、出発物質がまだ存在することを示した。混合物を2-クロロ-N,N-ジメチルエタンアミン塩酸塩(685mg、4.75mmol)および炭酸カリウム(1.97g、14.28mmol)、続いて5mLのDMFで処理し、攪拌を室温で18時間続けた。この後、混合物を50mLの H_2O に注ぎ、次いで2×100mLのEtOAcで抽出した。合わせた有機画分をブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、濾過し、濃縮し、色の濃い残渣を得た。残渣を、(2~5%)MeOH中2Mの $\text{NH}_3/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ を使用してシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーにかけ、黄色の粘性油(412mg、62.4%)を得た。 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) 8.21~8.15 (m, 2H)、7.67 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H)、3.92~3.90 (m, 2H)、2.87~2.83 (m, 2H)、2.27 (t, $J = 6.3$ Hz, 2H)、2.21~2.11 (m, 4H)、2.03 (s, 6H)。MS (ESI): 278.1 (M+1)。

【手続補正28】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0304

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0304】

7-アミノ-1-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-4,5-ジヒドロ-1H-ベンゾ[b]アゼピン-2(3H)-オ
ン

1-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-7-ニトロ-4,5-ジヒドロ-1H-ベンゾ[b]アゼピン-2(3H)-オン(400mg、1.44mmol)および活性炭担持パラジウム(10重量%、153mg、0.14mmol)のエタノール(20mL)懸濁液を、水素バルーン下で一晩攪拌した。懸濁液をセライトパッドで濾過した。濾過パッドを50mLのメタノールですすぎ、濾液を濃縮し、オフホワイトの固体(350mg、98.3%)を得た。 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) 6.99 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H)、6.58 (dd, $J = 2.4$, 8.4 Hz, 1H)、6.50 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H)、3.73~3.65 (m, 2H)、3.69 (brs, 2H)、2.72~2.55 (m, 2H)、2.39 (t, $J = 6.9$ Hz, 2H)、2.21~2.11 (m, 4H)、2.19 (s, 6H)。MS (ESI): 248.2 (M+1)。

【手続補正29】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0305

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0305】

N-(1-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-2-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[b]アゼピン-7-イル)チオフェン-2-カルボキシミドアミド

7-アミノ-1-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-4,5-ジヒドロ-1H-ベンゾ[b]アゼピン-2(3H)-オン(100mg、0.40mmol)のEtOH(10mL)溶液を、メチルチオフェン-2-カルビミドチオエートヨウ化水素酸塩(231mg、0.81mmol)で処理し、室温で一晩攪拌した。CH₂Cl₂(20mL)で希釈し、混合物を20分間アルゴンで通気することによって、反応物を後処理した。混合物をCH₂Cl₂(100mL)および飽和炭酸ナトリウム(15mL)に分配した。抽出後、有機層を分離し、水層をさらなる50mLのCH₂Cl₂で抽出した。合わせた有機層を硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮し、黄色の油を得て、これを(2%)MeOH/CH₂Cl₂、次いで(5~10%)MeOH中2MのNH₃/CH₂Cl₂を使用してシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーにかけ、黄色の半固体(100mg、69.9%)を得た。¹H-NMR(DMSO-d₆) 7.75(d, J = 3.3 Hz, 1H)、7.60(d, J = 5.1 Hz, 1H)、7.27(d, J = 8.4 Hz, 1H)、7.12~7.09(m, 1H)、6.79~6.74(m, 2H)、6.46(brs, 2H)、3.30~3.28(m, 2H)、2.65~2.60(m, 2H)、2.32~2.27(m, 2H)、2.15~1.98(m, 4H)、2.09(s, 6H)。MS(ESI): 357.2(M+1)。ESI-HRMS:C₁₉H₂₅N₄SO(MH⁺)の計算値:357.1743、実測値:357.1753。

【手続補正30】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0316

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0316】

1-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[b]アゼピン-7-アミン

LiAlH₄(1M)のTHF(1.82mL、1.82mmol)懸濁液を、0℃に冷却し、次いでTHF(10mL)中の7-アミノ-1-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-4,5-ジヒドロ-1H-ベンゾ[b]アゼピン-2(3H)-オン(225mg、0.91mmol)(実施例25の合成について実験手順を参照されたい)で一滴ずつ処理した。懸濁液を室温で一晩攪拌した。この後、混合物を0℃に冷却し、急速に攪拌しながら1NのNaOH(1mL)で1滴ずつ処理した。20分間攪拌した後、懸濁液をNa₂SO₄で処理した。懸濁液を濾過し、固体を50mLの(10%)MeOH中2MのNH₃/CH₂Cl₂ですすいだ。濾液を濃縮し、色の濃い残渣を、(5%)MeOH中2MのNH₃/CH₂Cl₂を使用してシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーにかけ、色の濃い粘性油(75mg、35.4%)を得た。¹H-NMR(CDCI₃) 6.80~6.78(m, 1H)、6.52~6.48(m, 2H)、3.40(brs, 2H)、3.21~3.17(m, 2H)、2.87~2.83(m, 2H)、2.70~2.66(m, 2H)、2.47~2.43(m, 2H)、2.27(s, 6H)、1.72~1.64(m, 2H)、1.59~1.55(m, 2H)。MS(ESI): 234.2(M+1)。

【手続補正31】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0317

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0317】

N-(1-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[b]アゼピン-7-イル)チオフェン-2-カルボキシミド二塩酸塩

1-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[b]アゼピン-7-アミン(65mg、0.28mmol)のEtOH(5mL)溶液を、メチルチオフェン-2-カルビミドチオエートヨウ化水素酸塩(159mg、0.56mmol)で処理し、室温で一晩攪拌した。CH₂Cl₂(20mL)で希釈し、混合物を20分間アルゴンで通気することによって、反応物を後処理した。混合物をCH₂Cl₂(100mL)および飽和炭酸ナトリウム(15mL)に分配した。抽出後、有機層を分離し、水層をさらなる50mLのCH₂Cl₂で抽出した。合わせた有機層を硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮し、黄色の油を得て、これを(2%)MeOH/CH₂Cl₂、次いで(5~10%)MeOH中2MのNH₃/CH₂Cl₂を使用してシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーにかけ、黄色の半固

体を得た。この残渣を、 CH_2Cl_2 中で溶解し、エーテル性HClで処理することによって二塩酸塩に変換した。茶色の固体を得た(35mg、36.5%)。 $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) 8.05 ~ 8.02 (m, 2H)、7.37 ~ 7.21 (m, 4H)、3.64 (t, $J = 6.3$ Hz, 2H)、3.39 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H)、3.08 ~ 3.05 (m, 2H)、2.95 ~ 2.85 (m, 2H)、2.94 (s, 6H)、1.90 ~ 1.80 (m, 2H)、1.70 ~ 1.60 (m, 2H)。MS (ESI)：343.2 (M+1)。ESI-HRMS: $\text{C}_{19}\text{H}_{27}\text{N}_4\text{S}$ (MH^+) の計算値: 343.1950、実測値: 343.1949。

【手続補正32】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0323

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0323】

N-(1-(ピロリジン-3-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-6-イル)チオフェン-2-カルボキシミドアミド二塩酸塩

tert-ブチル-3-(6-(チオフェン-2-カルボキシミドアミド)-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル)ピロリジン-1-カルボキシレート(150mg、0.35mmol)のメタノール(5mL)溶液を、1NのHCl(10mL)で処理し、次いで70℃で30分間加熱した。溶液を濃縮し、減圧下で乾燥させ、黄色の固体を得た。この固体を、5%MeOH/95%Et₂Oで粉碎した。黄色の固体を集め、減圧下で乾燥させた。収量: 125mg(89.3%)。 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) 11.23 (s, 1H)、9.78 (br s, 1H)、9.65 (brs, 1H)、9.59 (brs, 1H)、8.61 (s, 1H)、8.15 ~ 8.14 (m, 2H)、7.36 (t 類似, $J = 4.5$ Hz, 1H)、7.09 ~ 6.88 (m, 3H)、4.76 ~ 4.66 (m, 1H)、3.39 ~ 3.06 (m, 6H)、2.72 (t, $J = 5.4$ Hz, 2H)、2.16 ~ 2.01 (m, 2H)、1.87 ~ 1.83 (m, 2H)。MS (ESI)：327.2 (M+1)。ESI-HRMS: $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{N}_4\text{S}$ (MH^+) の計算値: 327.1637、実測値: 327.1649。

【手続補正33】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0330

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0330】

N-(1-(2-(メチルアミノ)エチル)-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-6-イル)チオフェン-2-カルボキシミドアミド二塩酸塩

フェニルメチル(2-(6-(チオフェン-2-カルボキシミドアミド)-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル)エチル)カルバメート(380mg、0.87mmol)のエタノール(15mL)溶液を、NaOH(350mg、8.70mmol)、続いてH₂O(8mL)で処理した。次いで混合物を6時間加熱還流した。溶液を濃縮し、 CH_2Cl_2 (100mL)およびブライン(20mL)に分配した。抽出後、有機層を分離し、水層を、 CH_2Cl_2 (100mL)でさらに1度抽出した。合わせた有機層をブラインですすぎ、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、濾過し、濃縮し、色の濃い残渣を得た。この残渣を、(5%)MeOH中2MのNH₃/CH₂Cl₂を使用してシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーにかけ、黄色の固体30(155mg、56.8%)を得た。遊離塩基を、MeOHに溶解し、Et₂O中のHCl(1M)を加えることによって二塩酸塩に変換した。 $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) 7.98 ~ 7.95 (m, 2H)、7.31 ~ 7.28 (m, 1H)、7.05 (dd, $J = 2.4, 8.7$ Hz, 1H)、6.97 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H)、6.81 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H)、3.62 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H)、3.34 (t, $J = 5.4$ Hz, 2H)、3.20 (t, $J = 6.9$ Hz, 2H)、2.78 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H)、2.72 (s, 3H)、1.99 ~ 1.92 (m, 2H)。MS (ESI)：315.2 (M+1)。ESI-HRMS: $\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{N}_4\text{S}$ (MH^+) の計算値: 315.1637、実測値: 315.1629。

【手続補正34】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0336

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0336】

1-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オノ(2)

化合物1(4g、27.179mmol)の乾燥DMF(50mL)溶液を、 K_2CO_3 (11.26g、81.538mmol)、続いて2-クロロ-N,N-ジメチルエタノラミン塩酸塩(4.30g、29.897mmol)で室温にて処理した。このように得られた混合物を、85°で2.5日間攪拌した。反応物を室温にし、水(250mL)で希釈し、生成物を酢酸エチル(2×50mL)中に抽出した。合わせた有機層をブライン(25mL)で洗浄し、乾燥させた(Na_2SO_4)。溶媒を蒸発させ、粗製物をカラムクロマトグラフィー(MeOH中2Mの $NH_3:CH_2Cl_2$ 、5:95)で精製し、化合物2(2.2g、37%)をシロップとして得た。 1H NMR(DMSO-d₆) 7.27~7.19(m, 2H)、7.12(d, 1H, $J = 8.1$ Hz)、6.98(t, 1H, $J = 6.3$ Hz)、3.96(t, 2H, $J = 7.5$ Hz)、2.82(t, 2H, $J = 7.8$ Hz)、2.51(t, 2H, $J = 7.8$ Hz)、2.37(t, 2H, $J = 7.2$ Hz)、2.18(s, 6H); MS(ESI)(m/z, %): 218(MH⁺, 2)、71(36)、58(100)。

【手続補正35】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0337

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0337】

2-(3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル)-N,N-ジメチルエタノラミン(3)

$LiAlH_4$ の溶液(39.39mL、39.397mmol、THF中の1M溶液)を、乾燥THF(25mL)中の化合物2(2.15g、9.849mmol)で0°にて処理した。反応物を室温にし、一晩(18時間)攪拌した。反応物を水(1.5mL)、2NのNaOH溶液(1.5mL)および水(1.5mL)でクエンチした。室温で30分間攪拌した後、反応物を濾過し、 CH_2Cl_2 (4×20mL)で洗浄した。合わせた有機層を蒸発させ、粗製物をカラムクロマトグラフィー(MeOH中2Mの $NH_3:CH_2Cl_2$ 、2:98~5:95)で精製し、化合物3(0.95g、47%)をシロップとして得た。 1H NMR(DMSO-d₆) 6.93(t, 1H, $J = 8.1$ Hz)、6.83(d, 1H, $J = 7.2$ Hz)、6.51(d, 1H, $J = 8.1$ Hz)、6.43(t, 1H, $J = 7.8$ Hz)、3.33~3.24(m, 4H)、2.64(t, 2H, $J = 6.3$ Hz)、2.36(t, 2H, $J = 7.5$ Hz)、2.17(s, 6H)、1.85~1.77(m, 2H); MS(ESI)(m/z, %): 205(MH⁺, 22)、160(100)、132(65)。

【手続補正36】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0353

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0353】

1-(1-メチルピロリジン-3-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-6-アミン

$Pd_2(dbu)_3$ (22mg、0.024mmol)の無水THF(2mL)懸濁液を、 $PtBu_3$ (285μL、ヘキサン溶液中の10重量%、0.094mmol)で処理した。混合物を室温で5分間攪拌し、次いでリチウムヘキサメチルジシリラジド(THF中の1M溶液、0.95mL、0.95mmol)を加えた。このように得られた色の濃い混合物を、THF(8mL)中の6-ブロモ-1-(1-メチルピロリジン-3-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン(140mg、0.47mmol)で処理した。密封した管内で濃褐色の懸濁液を95°で2時間加熱した。混合物を濃縮し、1NのHCl溶液(5mL)で処理し、次いで室温で10分間攪拌した。混合物を CH_2Cl_2 (100mL)および1NのNaOH(20mL)に分配した。抽出後、有機層を分離し、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、濾過し、濃縮し、濃褐色の残渣を得た。この残渣を、(2.5%)MeOH/ CH_2Cl_2 、次いで(5%)MeOH中2Mの NH_3/CH_2Cl_2 を使用してシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーにかけ、濃褐色の残渣(95mg、87.2%)を得た。 1H -NMR(CDCl₃) 6.59(d, 1H, $J = 8.4$ Hz)、6.47(dd, 1H, $J = 2.7, 8.7$ Hz)、6.42(d, 1H, $J = 2.4$ Hz)、4.45~4.38(m, 1H)、3.28(brs, 2H)、3.23~3.12(m, 2H)、2.75~2.60(m, 5H)、2.45~2.39(m, 1H)、2.34(s, 3H)、2.19~2.09(m, 1H)、1.92~1.82(m, 3H)。MS(ESI): 232.2(M+1)。

【手続補正37】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 3 6 1

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 3 6 1】

N-(1-(2-(メチルアミノ)エチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[b]アゼピン-7-イル)チオフェン-2-カルボキシミドアミド36

フェニル-メチル(2-(7-(チオフェン-2-カルボキシミドアミド)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[b]アゼピン-1-イル)エチル)カルバメート(200mg、0.45mmol)のエタノール(12mL)溶液を、NaOH(178mg、4.46mmol)、続いてH₂O(5mL)で処理した。次いで混合物を6時間加熱還流した。TLC分析は、出発物質が存在することを示した。この時点で、NaOH(90mg)を加え、加熱を1時間続けた。溶液を約5mLに濃縮し、CH₂Cl₂(100mL)およびブライン(20mL)に分配した。抽出後、有機層を分離し、水層をCH₂Cl₂(50mL)でさらに1度抽出した。合わせた有機層をNa₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮し、黄色の油を得た。この残渣を、(2.5~10%)MeOH中2MのNH₃/CH₂Cl₂を使用してシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーにかけ、黄色の固体(60mg、40.5%)を得た。¹H-NMR (DMSO-d₆) 7.70 (d, J = 3.3 Hz, 1H)、7.57 (d, J = 4.8 Hz, 1H)、7.09~7.06 (m, 1H)、6.91~6.88 (m, 1H)、6.64~6.62 (m, 2H)、6.33~6.31 (m, 2H)、3.14 (t, J = 6.3 Hz, 2H)、2.85~2.70 (m, 2H)、2.77~2.61 (m, 4H)、2.31 (s, 3H)、1.67~1.62 (m, 2H)、1.50~1.46 (m, 2H)。MS (ESI): 329.2 (M+1)。ESI-HRMS:C₁₈H₂₅N₄S (MH⁺)の計算値:329.1794、実測値:329.1802。

【手続補正38】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 4 5 0

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 4 5 0】

2-(8-フルオロ-6-ニトロ-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル)-N,N-ジメチルエタンアミン

0に冷却した攪拌した8-フルオロ-6-ニトロ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン(670mg、3.42mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(15mL)溶液に、激しく攪拌しながら水素化ナトリウム、60%(437mg、10.93mmol)を加えた。泡立ちが収まった時、2-クロロ-N,N-ジメチルエタンアミン塩酸塩(984mg、6.83mmol)を加え、反応混合物(暗赤色)を室温で攪拌した。2時間後、生成物は観察されなかった。そのため反応物を90℃に加熱し、攪拌した。1時間後、TLCは、反応が完了したことを示した。次いで混合物を室温に冷却し、水で希釈し、酢酸エチルで抽出した(3×)。次いで合わせた有機物を1:1の水:ブライン(2×)、次いでブライン(1×)で洗浄した。有機相を乾燥させ、濾過し、濃縮し、次いで1:1酢酸エチル:ジクロロメタン中の0~10%(メタノール中2MのNH₃)中でクロマトグラフにかけ、所望の2-(8-フルオロ-6-ニトロ-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル)-N,N-ジメチルエタンアミン(514mg、1.923mmol、56.3%収率)を得た。¹H-NMR (DMSO-d₆) 7.77 (dd, J = 15 Hz, 2.7 Hz, 1H)；7.72 (m, 1H)；3.55~3.48 (m, 2H)；3.43~3.39 (m, 2H)；2.78~2.74 (m, 2H)；2.49~2.44 (m, 2H)；2.16 (s, 6H)；1.88~1.79 (m, 2H)。ESI-MS (m/z, %): 268 (MH⁺, 100)；223 (5)。

【手続補正39】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 5 5 6

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 5 5 6】

N-(1-(3-モルホリノプロピル)-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-6-イル)チオフェン-2-カルボキシミドアミド

攪拌した1-(3-モルホリノプロピル)-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-6-アミン(190mg、

0.690mmol)のエタノール(10ml)溶液に、アルゴン下、メチルチオフェン-2-カルビミドチオエートヨウ化水素酸塩(393mg、1.380mmol)を加えた。次いで、このように得られた懸濁液を室温で一晩攪拌した。次いで混合物を水および炭酸ナトリウムで希釈し、ジクロロメタン(3×)で抽出した。合わせた有機物を乾燥させ、濾過し、濃縮し、次いで酢酸エチル、続いてジクロロメタン中の5~10%(MeOH中2MのNH₃)中でクロマトグラフにかけ、所望のN-(1-(3-モルホリノプロピル)-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-6-イル)チオフェン-2-カルボキシミドアミド72(132mg、0.343mmol、49.8%収率)を得た。¹H NMR (DMSO-d₆) δ 7.67 (d, J = 3 Hz, 1H)、7.56 (d, J = 4.8 Hz, 1H)、7.09~7.06 (m, 1H)、6.56 (brs, 2H)、6.49 (s, 1H)、6.33 (brs, 2H)、3.60~3.56 (m, 4H)、3.26~3.17 (m, 4H)、2.66 (t, J = 6.3 Hz, 2H)、2.34~2.28 (m, 6H)、1.89~1.81 (m, 2H)、1.69~1.63 (m, 2H)。ESI-MS (m/z, %) 384 (100, M⁺)、270 (52)。HPLC純度99%。

【手続補正40】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

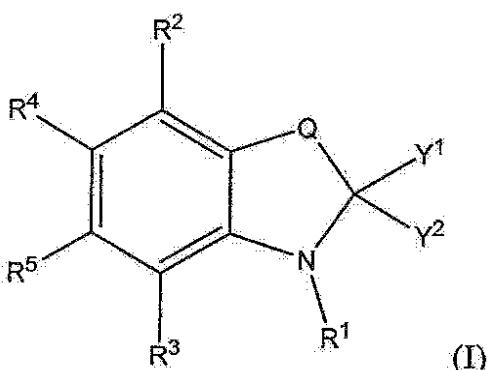
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

式:

【化1】

[式中、Qは、(CHR⁶)_{1~3}であり、

R¹および各R⁶は、独立に、H、任意により置換されているC_{1~6}アルキル、任意により置換されているC_{1~4}アルカリール、任意により置換されているC_{1~4}アルクヘテロシクリル、任意により置換されているC_{2~9}ヘテロシクリル、または任意により置換されているC_{3~8}シクロアルキルであり、

R²およびR³の各々は、独立に、H、Hal、任意により置換されているC_{1~6}アルキル、任意により置換されているC_{6~10}アリール、任意により置換されているC_{1~6}アルカリール、任意により置換されているC_{2~9}ヘテロシクリル、ヒドロキシ、任意により置換されているC_{1~6}アルコキシ、任意により置換されているC_{1~6}チオアルコキシ、(CH₂)_{r2}NHC(NH)R^{2A}、(CH₂)_{r2}NHC(S)NHR^{2B}、または任意により置換されているC_{1~4}アルクヘテロシクリルであり、

r₂は、0~2の整数であり、R^{2A}は、C_{1~6}アルキル、任意により置換されているC_{6~10}アリール、C_{1~4}アルカリール、任意により置換されているC_{2~9}ヘテロシクリル、任意により置換されているC_{1~4}アルクヘテロシクリル、任意により置換されているC_{1~4}チオアルカリール、任意により置換されているアリーロイル、任意により置換されているC_{1~4}チオアルクヘテロシクリル、またはアミノであり、R^{2B}は、C_{6~10}アリール、C_{1~4}アルカリール、任意により置換されているC_{2~9}ヘテロアリール、任意により置換されているC_{1~4}アルクヘテロシクリル、任意により置換されているC_{1~6}チオアルコキシ、任意により置換されているC_{1~4}チオアルカリール、任意により置換されているC_{1~4}チオアルクヘテロシクリル、またはアミノであり、

R^4 および R^5 の各々は、独立に、H、Hal、 $(CH_2)_{r_2}NHC(NH)R^{2A}$ 、または $(CH_2)_{r_2}NHC(S)NHR^{2B}$ であり、

Y^1 および Y^2 は、各々 H であるか、または Y^1 および Y^2 は一緒になって、=O であるか、または Y^1 および Y^2 は、独立に、H、任意により置換されている $C_{1\sim 6}$ アルキル、任意により置換されている $C_{6\sim 10}$ アリール、任意により置換されている $C_{1\sim 6}$ アルカリール、任意により置換されている $C_{2\sim 9}$ ヘテロシクリル、ヒドロキシ、任意により置換されている $C_{1\sim 6}$ アルコキシ、任意により置換されている $C_{1\sim 6}$ チオアルコキシ、または任意により置換されている $C_{1\sim 4}$ アルクヘテロシクリルであり、

R^2 、 R^3 、 R^4 、および R^5 のうち 1 つおよび 1 つのみが、 $(CH_2)_{r_2}NHC(NH)R^{2A}$ または $(CH_2)_{r_2}NHC(S)NHR^{2B}$ である]

を有する化合物、または製薬上許容されるその塩もしくはプロドラッグ。

【請求項 2】

Q が、 $(CHR^6)_{1\sim 3}$ であり、

R^1 および 各 R^6 が、独立に、H、任意により置換されている $C_{1\sim 6}$ アルキル、任意により置換されている $C_{1\sim 4}$ アルカリール、任意により置換されている $C_{1\sim 4}$ アルクヘテロシクリル、任意により置換されている $C_{2\sim 9}$ ヘテロシクリル、または任意により置換されている $C_{3\sim 8}$ シクロアルキルであり、好ましくは前記任意により置換されている $C_{1\sim 6}$ アルキルは $-NR^GR^H$ を含み、 R^G および R^H の各々が、独立に、(a) 水素、(b) 任意により置換されている $C_{1\sim 6}$ アルキル、好ましくはヒドロキシアルキルもしくは置換されていない $C_{1\sim 6}$ アルキル、または(c) 任意により置換されている $C_{3\sim 8}$ シクロアルキルであり、

R^2 および R^3 の各々が、独立に、H、Hal、任意により置換されている $C_{1\sim 6}$ アルキル、任意により置換されている $C_{6\sim 10}$ アリール、任意により置換されている $C_{1\sim 6}$ アルカリール、任意により置換されている $C_{2\sim 9}$ ヘテロシクリル、または任意により置換されている $C_{1\sim 4}$ アルクヘテロシクリルであり、

R^4 および R^5 の各々が、独立に、H、 $(CH_2)_{r_2}NHC(NH)R^{2A}$ 、または $(CH_2)_{r_2}NHC(S)NHR^{2B}$ あり、

Y^1 および Y^2 が、各々 H であるか、または Y^1 および Y^2 が一緒になって、=O であり、

R^4 および R^5 の両方ではなく一方が、H である、

請求項 1 に記載の化合物、または製薬上許容されるその塩もしくはプロドラッグ。

【請求項 3】

Y^1 および Y^2 が、各々 H であるか、または一緒になって、=O であり、Q が、 CHR^6 または $(CHR^6)_2$ である、請求項 1 または 2 に記載の化合物。

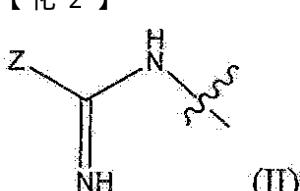
【請求項 4】

Y^1 および Y^2 が、各々 H であるか、または一緒になって、=O であり、Q が、 $(CHR^6)_3$ である、請求項 1 または 2 に記載の化合物。

【請求項 5】

R^2 、 R^3 、 R^4 または R^5 が、式：

【化 2】



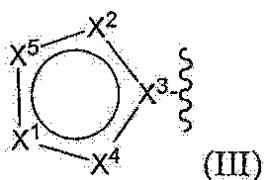
(式中、Z は、 R^{2A} である)

を有する、請求項 1 ~ 4 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 6】

R^{2A} が、式：

【化3】



を有し、 X^1 、 X^2 、 X^4 、および X^5 の各々が、O、S、NR⁷、N、またはCR⁸から独立に選択され

、
 X^3 が、NまたはCから選択され、

R^7 が、Hまたは任意により置換されているC_{1~6}アルキルであり、

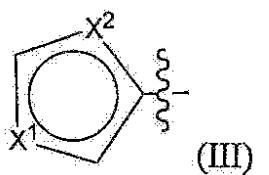
R^8 が、H、Hal、任意により置換されているC_{1~6}アルキル、ヒドロキシ、任意により置換
されているC_{1~6}アルコキシ、または任意により置換されているC_{1~6}チオアルコキシであ
り、

X^1 、 X^2 、 X^4 、および X^5 のうち少なくとも1つが、CR⁸ではない、請求項5に記載の化合物。

【請求項7】

R^{2A} が、式：

【化4】



を有し、 X^1 および X^2 の各々が、O、S、NH、N、またはCHから独立に選択され、

X^1 および X^2 のうち少なくとも一方が、CHではない、請求項6に記載の化合物。

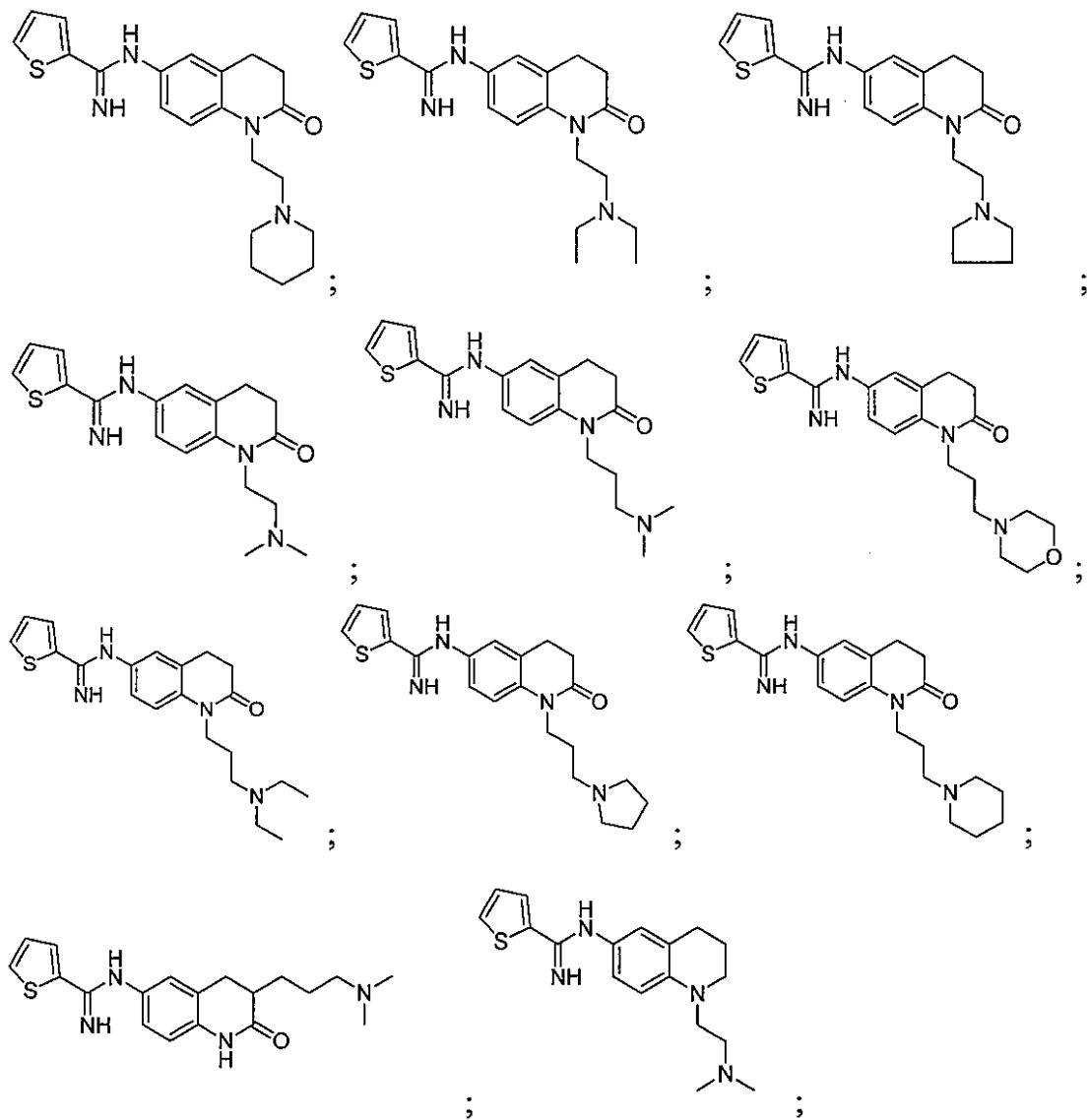
【請求項8】

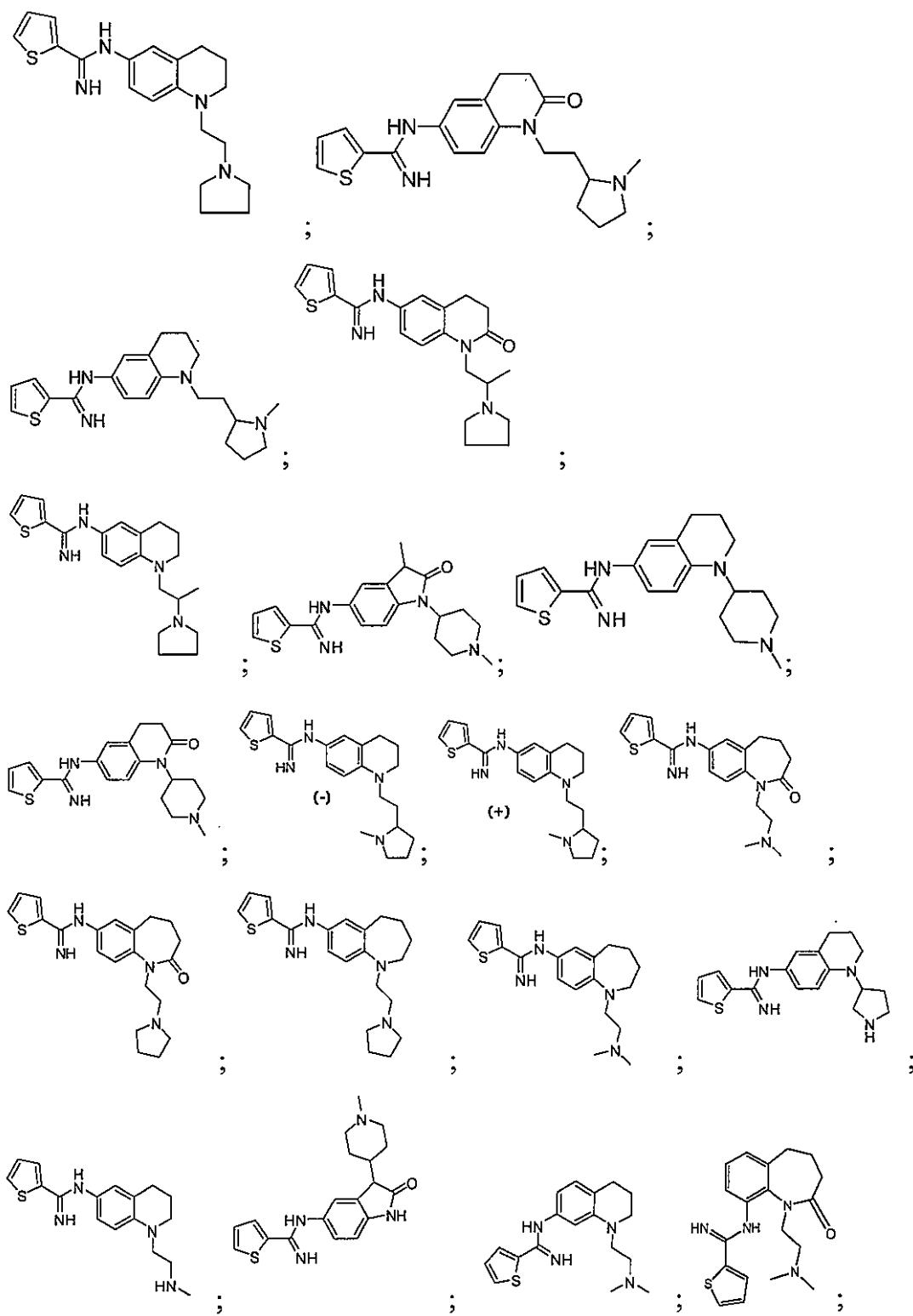
X^1 が、CHであり、 X^2 が、Sである、請求項7に記載の化合物。

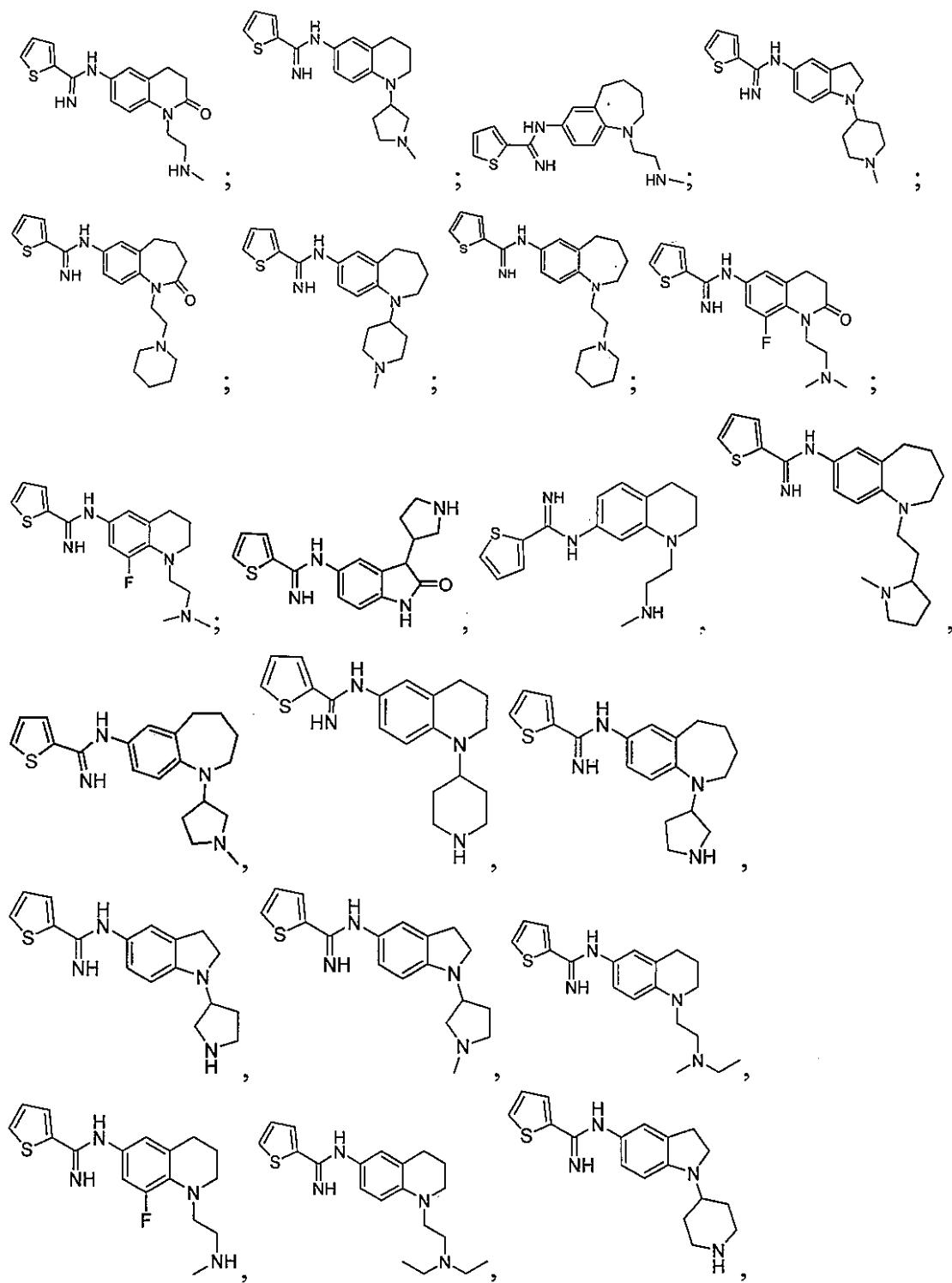
【請求項9】

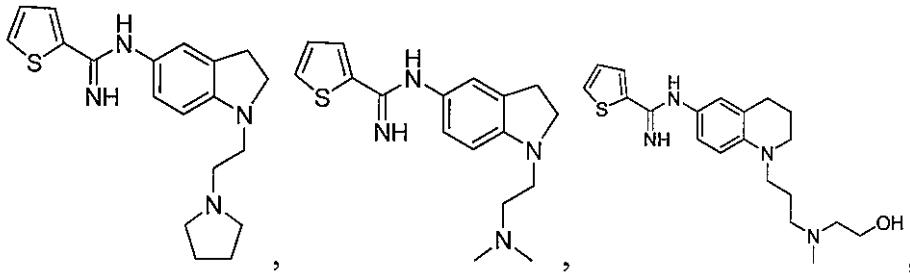
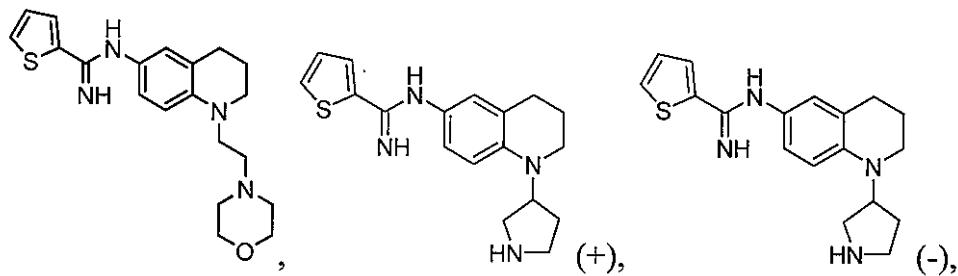
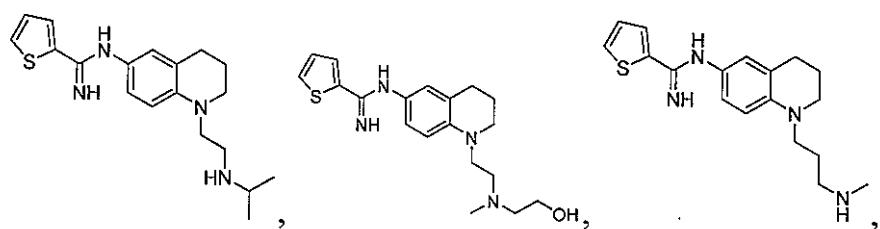
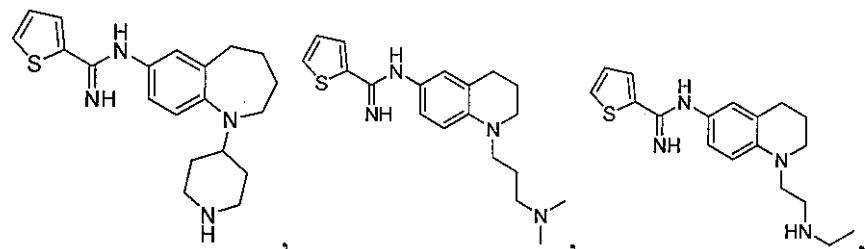
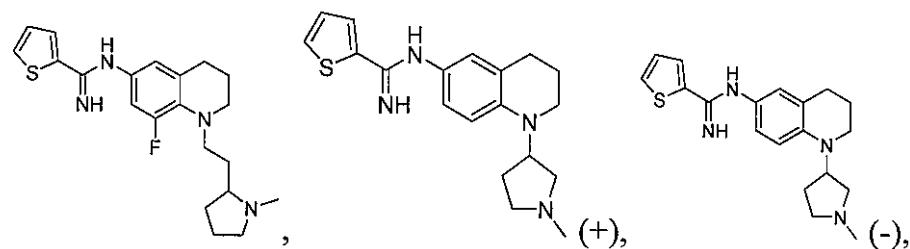
式：

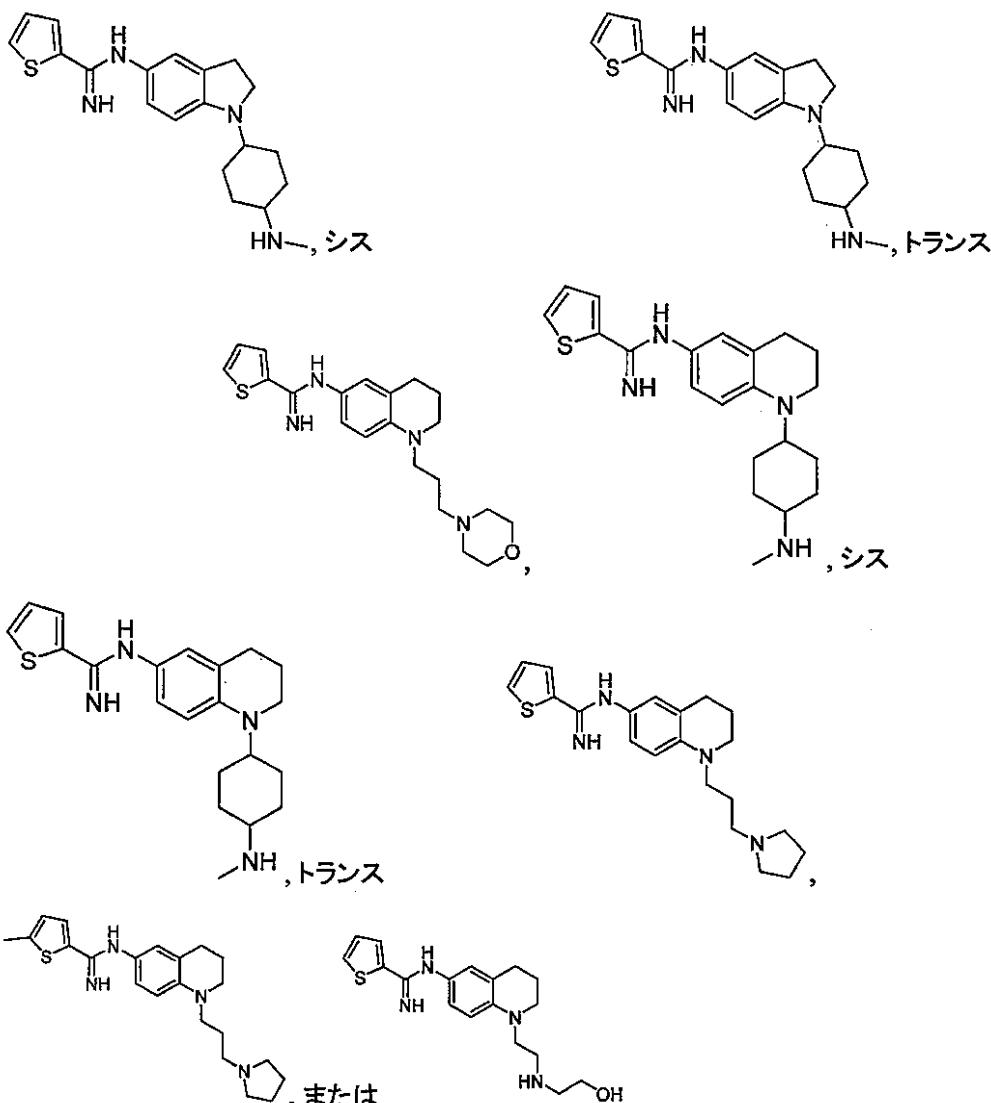
【化 5】











を有する化合物、または製薬上許容されるその塩もしくはプロドラッグ。

【請求項 10】

請求項 1 ~ 9 のいずれか1項に記載の化合物、または製薬上許容されるその塩もしくはプロドラッグと、製薬上許容される賦形剤とを含む、医薬組成物。

【請求項 11】

有効量の請求項 1 ~ 9 のいずれか1項に記載の化合物、または製薬上許容されるその塩もしくはプロドラッグを哺乳動物に投与するステップを含む、好ましくはヒトである哺乳動物における一酸化窒素シンターゼ(NOS)の作用によって引き起こされる状態の治療または予防方法。

【請求項 12】

前記状態が、(前兆を伴うかもしくは伴わない)片頭痛、慢性緊張型頭痛(CTTH)、アロディニアを伴う片頭痛、薬物乱用頭痛、神経因性疼痛、AIDS関連有痛性ニューロパチー、慢性頭痛、中枢性卒中後痛(CPSP)、薬剤誘発性痛覚過敏またはアロディニア、急性疼痛、慢性疼痛、糖尿病性ニューロパチー、三叉神経痛、化学療法誘発性神経因性疼痛、骨癌疼痛、薬物依存または嗜癖、CNS障害、神経変性疾患または神経損傷、心血管関連状態、糖尿病性腎症、炎症性疾患、または消化器障害である、請求項 1 1 に記載の方法。

【請求項 13】

前記薬剤誘発性痛覚過敏またはアロディニアが、オピオイド誘発性痛覚過敏/アロディニアまたは5-HT_{1D/1B}アゴニスト誘発性痛覚過敏またはアロディニア、好ましくはトリプタン誘発性痛覚過敏またはアロディニアであり、前記化学療法誘発性神経因性疼痛が、パクリタキセル、シスプラチン、またはドキソルビシンによって誘発されるものであり、前

記薬物依存または嗜癖が、コカイン嗜癖、ニコチン嗜癖、メタンフェタミン誘発性神経毒性、エタノール耐性、依存もしくは離脱、またはオピオイド誘発性耐性、依存、痛覚過敏もしくは離脱であり、前記CNS障害が、てんかん、不安、抑うつ、注意欠陥多動性障害(ADHD)、精神病、または認知症であり、前記神経変性疾患または神経損傷が、急性脊髄損傷、AIDS関連認知症、パーキンソン病、アルツハイマー病、筋萎縮性側索硬化症(ALS)、ハンチントン舞蹈病、多発性硬化症、神経毒性、または頭部外傷であり、前記心血管関連状態が、脳卒中、冠動脈バイパス(CABG)関連神経障害、低体温心停止(HCA)、卒中後痛、心原性ショック、再灌流傷害、または血管性認知症であり、前記炎症性疾患が、骨関節炎または神経炎症であり、前記消化器障害が、回腸造瘻術に関連する下痢、ダンピング症候群、または内臓痛であり、あるいは前記状態が、脳卒中、再灌流傷害、頭部外傷、前兆を伴うかもしくは伴わない片頭痛、アロディニアを伴う片頭痛、慢性緊張型頭痛、神経因性疼痛、中枢性卒中後痛(CPSP)または慢性疼痛である、請求項12に記載の方法。

【請求項14】

前記哺乳動物に、オピオイド、抗うつ剤、抗てんかん剤、非ステロイド性抗炎症薬(NSAID)、アセトアミノフェン、抗不整脈剤、GABA-Bアンタゴニスト、-2-アドレナリン受容体アゴニスト、セロトニン5HT_{1B/1D}アゴニスト、N-メチル-D-アスパラギン酸アンタゴニスト、グルタミン酸受容体アンタゴニスト、コレシストキニンBアンタゴニスト、サブスタンスPアンタゴニスト、抗炎症性化合物、DHP感受性L型カルシウムチャネルアンタゴニスト、-コノトキシン感受性N型カルシウムチャネルアンタゴニスト、P/Q型カルシウムチャネルアンタゴニスト、アデノシンキナーゼアンタゴニスト、アデノシン受容体A₁アゴニスト、アデノシン受容体A_{2a}アンタゴニスト、アデノシン受容体A₃アゴニスト、アデノシンデミナー阻害剤、アデノシンヌクレオシド輸送阻害剤、バニロイドVR1受容体アゴニスト、カンナビノイドCB1/CB2アゴニスト、AMPA受容体アンタゴニスト、カイニン酸受容体アンタゴニスト、ナトリウムチャネル遮断剤、ニコチン性アセチルコリン受容体アゴニスト、K_{ATP}カリウムチャネル開放剤、K_{V1.4}カリウムチャネル開放剤、Ca²⁺活性化カリウムチャネル開放剤、SKカリウムチャネル開放剤、BKカリウムチャネル開放剤、IKカリウムチャネル開放剤、KCNQ2/3カリウムチャネル開放剤、ムスカリーン性M3アンタゴニスト、ムスカリーン性M1アゴニスト、ムスカリーン性M2/M3部分アゴニスト/アンタゴニスト、抗酸化剤、抗精神病薬、ドーパミン受容体抗パーキンソン病剤、または脂肪酸アミドヒドロラーゼ(FAAH)阻害剤を投与するステップをさらに含む、請求項11に記載の方法。

【請求項15】

前記オピオイドが、アルフェンタニル、ブトルファノール、ブプレノルフィン、デキストロモラミド、デゾシン、デキストロプロポキシフェン、コデイン、ジヒドロコデイン、ジフェノキシレート、エトルフィン、フェンタニル、ヒドロコドン、ヒドロモルフォン、ケトベミドン、ロペラミド、レボルファノール、レボメタドン、メペリジン、メプタジノール、メタドン、モルヒネ、モルヒネ-6-グルクロニド、ナルブフィン、ナロキソン、オキシコドン、オキシモルフォン、ペンタゾシン、ペチジン、ピリトラミド、プロポキシフェン、レミフェンタニル、スルフェンタニル、チリジン、もしくはトラマドールであるか、あるいは前記抗うつ剤が、好ましくはシタロプラム、エスキタロプラム、フルオキセチン、フルボキサミン、パロキセチンもしくはセルトラリンである選択的セロトニン再取り込み阻害剤、好ましくはアミトリプチリン、デスマチルアミトリプチリン、クロミプラミン、ドキセピン、イミプラミン、イミプラミンオキシド、トリミプラミン、アジナゾラム、アミルトリプチルイノキシド、アモキサピン、デシプラミン、マプロチリン、ノルトリプチリン、プロトリプチリン、アミネプチン、ブトリプチリン、デメキシプチリン、ジベンゼピン、ジメタクリン、ドチエピン、フルアシジン、イプリンドール、ロフェプラミン、メリトラセン、メタプラミン、ノルクロミプラミン、ノキシブチリン、オピプラモール、ペルラピン、ピゾチリン、プロピゼピン、キヌプラミン、レボキセチンもしくはチアネプチンであるノルエピネフリン再取り込み阻害剤、好ましくはアトモキセチン、ブプロピオン、レボキセチンもしくはトモキセチンであるノルアドレナリン/ノルエピネフリン再取り込み阻害剤、好ましくはデュロキセチン、ミルナシプラン、ミルタザピン、ネファゾドンも

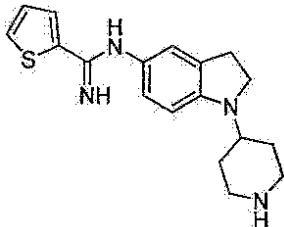
しくはベンラファキシンであるデュアルセロトニン/ノルエピネフリン再取込み阻害剤、好ましくはアミフラミン、イプロニアジド、イソカルボキサジド、モクロベミド、パルギリン、フェネルジン、トラニルシプロミンもしくはバノキセリンであるモノアミン酸化酵素阻害剤、好ましくはバジナブリン、ベフロキサトン、プロファロミン、シモキサトンもしくはクロルジリンである可逆的モノアミン酸化酵素A阻害剤、または好ましくはアミトリプチリン、クロミプラミン、デシプラミン、ドキセピン、イミプラミン、マプロチリン、ノルトリプチリン、プロトリプチリンもしくはトリミプラミンである三環系薬物であるか、あるいは前記抗うつ剤が、アジナゾラム、アラプロクラート、アミネプチン、アミトリプチリン/クロルジアゼポキシドの組合せ、アチパメゾール、アザミアンセリン、バジナブリン、ベフラリン、ビフェメラン、ビノダリン、ビペナモール、プロファロミン、カロキサゾン、セリクラミン、シアノプラミン、シモキサトン、シタロプラム、クレメプロール、クロボキサミン、ダゼピニル、デアノール、デメキシブチリン、ジベンゼピン、ドチエピン、ドロキシドバ、エネフェキシン、エスタゾラム、エトペリドン、フェモキセチン、フェンガビン、フェゾラミン、フルオトラセン、イダゾキサン、インダルビン、インデロキサジン、イプリンドール、レボプロチリン、リチウム、リトキセチン、ロフェプラミン、メジホキサミン、メタプラミン、メトラリンドール、ミアンセリン、ミルナシプラン、ミナブリン、ミルタザビン、モンチレリン、ネプラセタム、ネホパム、ニアラミド、ノミフェンシン、ノルフルオキセチン、オロチレリン、オキサフロザン、ピナゼパム、ピルリンドール、ピゾチリン、リタンセリン、ロリプラム、セルクロレミン、セチプチリン、シブトラミン、スルブチアミン、スルピリド、テニロキサジン、トザリノン、チロリベリン、チアネプチン、チフルカルビン、トラゾドン、トフェナシン、トフィソパム、トロキサトン、トモキセチン、ベラリブリド、ビロキサジン、ビクアリン、ジメリジンまたはゾメタピンから選択されるか、あるいは前記抗てんかん剤が、カルバマゼピン、フルピルチン、ガバペンチン、ラモトリジン、オクスカルバゼピン、フェニトイイン、レチガビン、トピラメート、またはバルプロエートであるか、前記NSAIDが、アセメタシン、アスピリン、セレコキシブ、デラコキシブ、ジクロフェナク、ジフルニサル、エテンザミド、エトフェナマート、エトリコキシブ、フェノプロフェン、フルフェナム酸、フルルビプロフェン、ロナゾラク、ロルノキシカム、イブプロフェン、インドメタシン、イソキシカム、ケブゾン、ケトプロフェン、ケトロラク、ナプロキセン、ナブメトン、ニフルム酸、スリングダク、トルメチン、ピロキシカム、メクロフェナム酸、メフェナム酸、メロキシカム、メタミゾール、モフェブタゾン、オキシフェンブタゾン、パレコキシブ、フェニドン、フェニルブタゾン、ピロキシカム、プロパセタモール、プロピフェナゾン、ロフェコキシブ、サリチルアミド、スプロフェン、チアプロフェン酸、テノキシカム、バルデコキシブ、4-(4-シクロヘキシル-2-メチルオキサゾール-5-イル)-2-フルオロベンゼンスルホニアミド、N-[2-(シクロヘキシルオキシ)-4-ニトロフェニル]メタンスルホニアミド、2-(3,4-ジフルオロフェニル)-4-(3-ヒドロキシ-3-メチルブトキシ)-5-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-3(2H)-ピリダジノン、または2-(3,5-ジフルオロフェニル)-3-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-2-シクロベンテン-1-オン)であるか、前記セロトニン5HT_{1B/1D}アゴニストが、エレトリプタン、フロバトリプタン、ナラトリプタン、リザトリプタン、スマトリプタン、ドニトリプタン、またはゾルミトリプタンであるか、前記N-メチル-D-アスパラギン酸アンタゴニストまたはグルタミン酸受容体アンタゴニストが、アマンタジン、アプチガネル、ベソンプロジェクト、ブジピン、コナントキンG、デルセミン、デキサナビノール、デキストロメトルファン、デキストロプロポキシフェン、フェルバマート、フルオロフェルバメート、ガシクリジン、グリシン、イベノキサゾン、カイトセファリン、ケタミン、ケトベミドン、ラニセミン、リコスチネル、ミダホテル、メマンチン、D-メタドン、D-モルヒネ、ミルナシプラン、ネラメキサン、オルフェナドリン、レマセミド、スルファゾシン、(+/-)-1-メチル-1,2-ジフェニルエチルアミンモノヒドロクロリド、トピラメート、(R)-アミノ-5-クロロ-1-(ホスホノメチル)-1H-ベンズイミダゾール-2-プロパン酸；1-アミノシクロベンタン-カルボン酸；[5-(アミノメチル)-2-[[[(5S)-9-クロロ-2,3,6,7-テトラヒドロ-2,3-ジオキソ-1H-,5H-ピリド[1,2,3-de]キノキサリン-5-イル]アセチル]アミノ

]フェノキシ]-酢酸; -アミノ-2-(2-ホスホノエチル)-シクロヘキサンプロパン酸; -アミノ-4-(ホスホノメチル)-ベンゼン酢酸; (3E)-2-アミノ-4-(ホスホノメチル)-3-ヘプテン酸; 3-[(1E)-2-カルボキシ-2-フェニルエテニル]-4,6-ジクロロ-1H-インドール-2-カルボン酸; 8-クロロ-2,3-ジヒドロピリダジノ[4,5-b]キノリン-1,4-ジオン 5-オキシドの2-ヒドロキシ-N,N,N-トリメチル-エタンアミニウムとの塩; N'-[2-クロロ-5-(メチルチオ)フェニル]-N-メチル-N-[3-(メチルチオ)フェニル]-グアニジン; N'-[2-クロロ-5-(メチルチオ)フェニル]-N-メチル-N-[3-[(R)-メチルスルフィニル]フェニル]-グアニジン; 6-クロロ-2,3,4,9-テトラヒドロ-9-メチル-2,3-ジオキソ-1H-インデノ[1,2-b]ピラジン-9-酢酸; 7-クロロチオキヌレン酸; (3S,4aR,6S,8aR)-デカヒドロ-6-(ホスホノメチル)-3-イソキノリンカルボン酸; (-)-6,7-ジクロロ-1,4-ジヒドロ-5-[3-(メトキシメチル)-5-(3-ピリジニル)-4-H-1,2,4-トリアゾール-4-イル]-2,3-キノキサリンジオン; 4,6-ジクロロ-3-[(E)-(2-オキソ-1-フェニル-3-ピロリジニリデン)メチル]-1H-インドール-2-カルボン酸; (2R,4S)-rel-5,7-ジクロロ-1,2,3,4-テトラヒドロ-4-[(フェニルアミノ)カルボニル]アミノ]-2-キノリンカルボン酸; (3R,4S)-rel-3,4-ジヒドロ-3-[4-ヒドロキシ-4-(フェニルメチル)-1-ピペリジニル]-2H-1-ベンゾピラン-4,7-ジオール; 2-[(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)アミノ]-アセトアミド; 1,4-ジヒドロ-6-メチル-5-[(メチルアミノ)メチル]-7-ニトロ-2,3-キノキサリンジオン; [2-(8,9-ジオキソ-2,6-ジアザビシクロ[5.2.0]ノン-1(7)-エン-2-イル)エチル]-ホスホン酸; (2R,6S)-1,2,3,4,5,6-ヘキサヒドロ-3-[(2S)-2-メトキシプロピル]-6,11,11-トリメチル-2,6-メタノ-3-ベンゾアゾシン-9-オール; 2-ヒドロキシ-5-[(ペンタフルオロフェニル)メチル]アミノ]-安息香酸; 1-[2-(4-ヒドロキシフェノキシ)エチル]-4-[(4-メチルフェニル)メチル]-4-ピペリジノール; 1-[4-(1H-イミダゾール-4-イル)-3-ブチニル]-4-(フェニルメチル)-ピペリジン; 2-メチル-6-(フェニルエチニル)-ピリジン; 3-(ホスホノメチル)-L-フェニルアラニン; または3,6,7-テトラヒドロ-2,3-ジオキソ-N-フェニル-1H,5H-ピリド[1,2,3-de]キノキサリン-5-アセトアミドであるか、前記抗炎症性化合物が、アスピリン、セレコキシブ、コルチゾン、デラコキシブ、ジフルニサル、エトロコキシブ、フェノプロフェン、イブプロフェン、ケトプロフェン、ナプロキセン、プレドニゾロン、スリンダク、トルメチン、ピロキシカム、メフェナム酸、メロキシカム、フェニルブタゾン、ロフェコキシブ、スプロフェン、バルデコキシブ、4-(4-シクロヘキシル-2-メチルオキサゾール-5-イル)-2-フルオロベンゼンスルホンアミド、N-[2-(シクロヘキシルオキシ)-4-ニトロフェニル]メタンスルホンアミド、2-(3,4-ジフルオロフェニル)-4-(3-ヒドロキシ-3-メチルブトキシ)-5-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-3(2H)-ピリダジノン、または2-(3,5-ジフルオロフェニル)-3-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-2-シクロベンテン-1-オンであるか、前記抗精神病薬が、プロマジン、クロルプロマジン、クロルプロチキセン、チオリダジン、アセトフェナジン、メソリダジン、ドロペリドール、ロキサピン、モリンドン、ペルフェナジン、プロクロルフェナジン(prochlorphenazine)、チオチキセン、トリフルオペリジン(trifluoperazine)、フルフェナジン、ピモジド、フルベンチキソール、メトトリメプラジン、ピボチアジン、セルチンドール、クロザピン、オランザピン、リスペリドン、アリピプラゾール、クエチアピン、ハロペリドール、ジプラシドン、またはイロペリドンであるか、あるいは前記抗パーキソン病剤が、レボドパまたはプラミベキソールである、請求項14に記載の方法。

【請求項16】

式:

【化6】

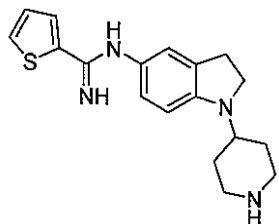


を有する化合物、または製薬上許容されるその塩。

【請求項 1 7】

式：

【化 7】



を有する化合物、または製薬上許容されるその塩と、製薬上許容される賦形剤とを含む、医薬組成物。

【請求項 1 8】

前記組成物が局所投与用に製剤化されている、請求項 1 7 に記載の医薬組成物。