

(19) 日本国特許庁(JP)

## (12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第4246490号  
(P4246490)

(45) 発行日 平成21年4月2日(2009.4.2)

(24) 登録日 平成21年1月16日(2009.1.16)

(51) Int.Cl.	F 1
C07D 417/06 (2006.01)	C07D 417/06
A61K 31/5377 (2006.01)	A61K 31/5377
A61P 3/04 (2006.01)	A61P 3/04
A61P 3/10 (2006.01)	A61P 3/10
A61P 9/00 (2006.01)	A61P 9/00

請求項の数 6 (全 19 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2002-546542 (P2002-546542)
(86) (22) 出願日	平成13年11月22日 (2001.11.22)
(65) 公表番号	特表2004-521087 (P2004-521087A)
(43) 公表日	平成16年7月15日 (2004.7.15)
(86) 國際出願番号	PCT/EP2001/013687
(87) 國際公開番号	W02002/044172
(87) 國際公開日	平成14年6月6日 (2002.6.6)
審査請求日	平成16年7月1日 (2004.7.1)
(31) 優先権主張番号	0028955.3
(32) 優先日	平成12年11月28日 (2000.11.28)
(33) 優先権主張国	英國 (GB)
(31) 優先権主張番号	0114291.8
(32) 優先日	平成13年6月12日 (2001.6.12)
(33) 優先権主張国	英國 (GB)

(73) 特許権者	595047190 スミスクライン ピーチャム ピー エル シー
	イギリス国 ティダブリュ8 9ジーイエス , ミドルセックス, ブレントフォード, グ レーート ウェスト ロード 980
(74) 代理人	100081422 弁理士 田中 光雄
(74) 代理人	100106518 弁理士 松谷 道子
(74) 代理人	100116311 弁理士 元山 忠行
(74) 代理人	100122301 弁理士 富田 慎史

最終頁に続く

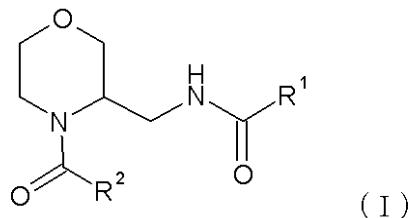
(54) 【発明の名称】オレキシン受容体のアンタゴニストとしてのモルホリン誘導体

## (57) 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

式 ( I ) :

## 【化 1】



10

[式中、

R<sup>1</sup>は、フェニル、ピリジル、フラニル、インドリル、ベンゾフラニル、キノリニル、イソキノリニル、ピラジニル、キノキサリニル、ベンゾオキサゾリル、ピラゾリル、イソオキサゾリルまたは2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシニルであり（ここで、これらはいずれも置換されていてもよい）；

R<sup>2</sup>は、フェニル、チアゾリル、ピラゾリル、トリアゾリル、ピリダジニルまたはイソオキサゾリルを表す（ここで、これらはいずれもR<sup>3</sup>およびさらなる任意の置換基により置換されている）；

20

R<sup>3</sup>は、トリフルオロメトキシ、メトキシ、ハロ、または置換されていてもよいフェニル、ピリジル、ピラゾリルもしくはオキサジアゾリル基を表す]で示される化合物またはその医薬上許容される塩。

**【請求項 2】**

R<sup>1</sup>が置換されていてもよいフェニル、ベンゾフラニル、キノリニル、インドリルまたはベンゾオキサゾリルである請求項1記載の化合物。

**【請求項 3】**

R<sup>2</sup>が置換されていてもよいチアゾリルを表す請求項1または2記載の化合物。

**【請求項 4】**

R<sup>3</sup>が置換されていてもよいフェニルまたはピリジル基を表す請求項1～3いずれか1項記載の化合物。 10

**【請求項 5】**

(R S)-3-(2-メトキシベンズアミドメチル)-4-((4-(2-メチル-5-フェニル)チアゾリル)カルボニル)モルホリン、

(R S)-3-((4-ベンゾフラニル)カルボニルアミノメチル)-4-((4-(2-メチル-5-(4-フルオロ-フェニル))チアゾリル)カルボニル)モルホリン、

(R S)-3-((7-ベンゾフラニル)カルボニルアミノメチル)-4-((4-(2-メチル-5-(4-フルオロフェニル))チアゾリル)カルボニル)モルホリン、

(R S)-3-((3-インドリル)カルボニルアミノメチル)-4-((4-(2-メチル-5-(4-フルオロフェニル))チアゾリル)カルボニル)モルホリン、 20

(R S)-3-((2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシン-7-イル)カルボニルアミノメチル)-4-((4-(2-メチル-5-(4-フルオロフェニル))チアゾリル)カルボニル)モルホリン、

(R S)-3-((4-(2-メチル)-ベンゾオキサゾリル)カルボニルアミノメチル)-4-((4-(2-メチル-5-(4-フルオロフェニル))チアゾリル)カルボニル)モルホリン

(R S)-3-(3-トリフルオロメトキシベンズアミドメチル)-4-((4-(2-メチル-5-(4-フルオロフェニル))チアゾリル)カルボニル)モルホリン、

(R S)-3-((8-キノリニル)カルボニルアミノメチル)-4-((4-(2-メチル-5-(4-フルオロフェニル))チアゾリル)カルボニル)モルホリン、 30

(R S)-3-((4-ベンゾフラニル)カルボニルアミノメチル)-4-((4-(2-メチル-5-(2-ピリジル))チアゾリル)カルボニル)モルホリン、

(R S)-3-((4-ベンゾフラニル)カルボニルアミノメチル)-4-((4-(2-メチル-5-(2-フルオロフェニル))チアゾリル)カルボニル)モルホリン、

(R S)-3-((4-ベンゾフラニル)カルボニルアミノメチル)-4-((4-(2-メチル-5-(3-フルオロフェニル))チアゾリル)カルボニル)モルホリン、

(R S)-3-((4-ベンゾフラニル)カルボニルアミノメチル)-4-((4-(5-フェニル)チアゾリル)カルボニル)モルホリン、もしくは

(R S)-3-(2-メトキシベンズアミドメチル)-4-((4-(2-メチル-5-(4-フルオロフェニル))チアゾリル)カルボニル)モルホリン 40

のうちのいずれか1つの化合物またはその医薬上許容される塩。

**【請求項 6】**

請求項1～5いずれか1項記載の式(I)で示される化合物またはその医薬上許容される塩、および医薬上許容される担体を含む、ヒトオレキシン受容体のアンタゴニストを必要とする疾患または障害の治療または予防のための医薬組成物。

**【発明の詳細な説明】**

**【発明の詳細な説明】**

**【0001】**

本発明は、モルホリン誘導体およびそれらの医薬品としての使用に関する。

**【0002】**

多くの医学上重要な生物学的プロセスは、Gタンパク質および／または第2メッセンジャーを含むシグナル伝達経路に関するタンパク質によって媒介される。

【0003】

ヒト7回貫通型Gタンパク質結合ニューロペプチド受容体であるオレキシン-1(HFGAN72)をコードするポリペプチドおよびポリヌクレオチドは同定されており、EP-A-875565、EP-A-875566およびWO 96/34877に開示されている。第2のヒトオレキシン受容体であるオレキシン-2(HFGANP)をコードするポリペプチドおよびポリヌクレオチドは同定されており、EP-A-893498に開示されている。

【0004】

オレキシン-1受容体に対するリガンド、例えば、オレキシン-A(Lig72A)であるポリペプチドおよびポリペプチドをコードするポリヌクレオチドはEP-A-849361に開示されている。

【0005】

オレキシン受容体は、哺乳類宿主にて見られ、以下のものを包含するがそれらに限定されない病理を包含する多くの生物学的機能を引き起こし得る：うつ病；不安；嗜癖；強迫障害；情動神経症／障害；抑うつ神経症／障害；不安神経症；気分変調性障害；行動障害；気分障害；性機能障害；精神性機能障害；性障害；性的障害；精神分裂症；躁うつ病；譫妄；痴呆；重度精神遅滞およびジスキネジー、例えば、ハンチントン病およびジル・ド・ラ・ツレット症候群；生体リズムおよび概日リズム障害；摂食障害、例えば、拒食症、病的飢餓、悪液質、および肥満症；糖尿病；食欲／味覚障害；嘔吐／恶心；喘息；癌；パーキンソン病；クッシング症候群／病；好塩基性腺腫；プロラクチノーマ；過プロラクチン血症；下垂体機能低下症；下垂体腫瘍／腺腫；視床下部疾患；フレーリッヒ症候群；副腎下垂体疾患；下垂体疾患；下垂体腫瘍／腺腫；脳下垂体成長ホルモン；副腎下垂体機能低下症；副腎下垂体機能亢進症；視床下部性性腺機能低下症；カルマン症候群（無嗅覚症、嗅覚減退）；機能性または心因性無月経；下垂体機能低下症；視床下部性甲状腺機能低下症；視床下部-副腎機能不全；特発性過プロラクチン血症；成長ホルモン欠損の視床下部障害；特発性成長ホルモン欠損症；小人症；巨人症；先端巨大症；生体リズムおよび概日リズム障害；および神経学的障害、神経障害性疼痛および不穏下肢症候群のような疾患に付随する睡眠障害；心疾患および肺疾患；急性およびうっ血性心不全；低血圧症；高血圧症；尿閉；骨粗鬆症；狭心症；心筋梗塞；虚血性または出血性発作；クモ膜下出血；外傷性頭部損傷に付随するクモ膜下出血のような頭部損傷；潰瘍；アレルギー；良性前立腺肥大症；慢性腎不全；腎疾患；グルコース寛容減損；片頭痛；痛覚過敏症；疼痛；痛覚過敏症、カウザルギーおよび異痛症のような疼痛感受性の増強または強調；急性の痛み；熱傷の痛み；異型顔面痛；神経障害性疼痛；背痛；複合部分痛症候群IおよびII；関節炎の痛み；スポーツ外傷の痛み；感染症に関連する痛み、例えば、HIV、ポリオ後症候群、およびヘルペス後神経痛；幻肢痛；陣痛；癌痛；化学療法後痛；発作後痛；術後痛；神経痛；過敏性腸症候群、片頭痛およびアンギナを包含する内臓痛に付随する症状；膀胱失禁、例えば、切迫尿失禁；麻酔剤耐性または麻酔剤退薬症状；睡眠障害；睡眠無呼吸；睡眠発作；不眠症；睡眠時異常行動；ジェット・ラグ・シンドローム；および脱抑制-痴呆-パーキンソン-筋萎縮症候群のような疾病分類学的実体を包含する神経変性性障害；淡蒼球-橋-黒質変性、癲癇、および発作障害。

【0006】

リガンドオレキシン-Aの中核投与（以下にさらに詳細に記載する）が4時間の間じゅう自由摂食ラットの食物摂取を刺激したことが実験により示された。この増加は、ビヒクルを投与した対照ラットの約4倍であった。これらのデータは、オレキシン-Aが食欲の内因性調節物質であることを示している。したがって、その受容体のアンタゴニストは、肥満および糖尿病の治療に有用であり得る。Cell, 1998, 92, 573-585を参照。

【0007】

西洋化された社会では肥満の発生率が有意である。WHOの定義によると、39件の研究において被験者の平均35%が太りすぎであり、そのうち22%が臨床的に肥満であつ

10

20

30

40

50

た。アメリカ合衆国における総保健医療費の5.7%が肥満症の結果であると推定されている。2型糖尿病の約85%は肥満であり、食事制限および運動は全ての糖尿病において価値あるものである。西洋化された国における診断された糖尿病の発生率は典型的には5%であり、同数の診断未確定者がいると推定される。両方の疾病的発生率は上昇しており、効果がないかまたは心血管作用を含む毒性リスクを有するかもしれない現行の治療法が不適当であることを示している。スルホニル尿素またはインスリンによる糖尿病の治療は低血糖を引き起こすことがあり、一方、メトホルミンは、GI副作用を引き起こす。2型糖尿病の長期合併症を減少させることを示した薬物治療はなかった。インスリン感作物質は多くの糖尿病に有用であるが、それらは抗肥満効果をもたすものではない。

## 【0008】

10

ラット睡眠 / EEG 研究は、また、オレキシン受容体のアゴニストであるオレキシン - A の中枢投与が、通常の睡眠時間の開始時に投与した場合、主としてパラ睡眠および徐波睡眠 2 の減少という犠牲を払って覚醒状態の用量関連増大を引き起こすことを証明した。したがって、その受容体のアンタゴニストは、不眠症を含む睡眠障害の治療に有用であり得る。

## 【0009】

本発明は、ヒトオレキシン受容体、特に、オレキシン - 1 受容体の非ペプチドアンタゴニストであるモルホリン誘導体を提供する。特に、これらの化合物は、2型（インスリン非依存型）糖尿病患者にみられる肥満を含む肥満症、および / または睡眠障害、および / または発作、特に、虚血性もしくは出血性発作の治療において有用である可能性がある。

20

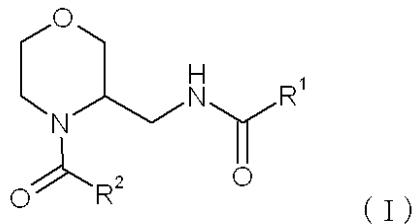
## 【0010】

国際特許出願公開 WO99/09024、WO99/58533、W000/47577、および W000/47580 には、フェニル尿素誘導体が開示されており、W000/47576 には、オレキシン受容体アンタゴニストとしてキノリニルシンナミド誘導体が開示されている。

## 【0011】

本発明による、式(I)：

## 【化1】



30

## [式中、

R<sup>1</sup>は、フェニル、ナフチル、またはN、OおよびSから選択されるヘテロ原子3個までを含有する単環式もしくは二環式ヘテロアリール基であり（ここで、これらはいずれも置換されていてもよい）；

R<sup>2</sup>は、フェニル、またはN、OおよびSから選択されるヘテロ原子3個までを含有する5員もしくは6員ヘテロアリール基を表す（ここで、フェニルまたはヘテロアリール基はR<sup>3</sup>およびさらなる任意の置換基により置換されている）か；またはR<sup>2</sup>は、N、OおよびSから選択されるヘテロ原子3個までを含有する置換されていてもよい二環式芳香環基または二環式芳香族複素環基を表す；

40

R<sup>3</sup>は、置換されていてもよい(C<sub>1-4</sub>)アルコキシ、ハロ、置換されていてもよい(C<sub>1-6</sub>)アルキル、置換されていてもよいフェニル、またはN、OおよびSから選択されるヘテロ原子3個までを含有する置換されていてもよい5員もしくは6員複素環を表す]で示される化合物またはその医薬上許容される誘導体が提供される。

## 【0012】

R<sup>1</sup>がN、OおよびSから選択されるヘテロ原子3個までを含有する単環式または二環

50

式ヘテロアリール基である基の例としては、ピリジル、フラニル、インドリル、ベンゾフラニル、キノリニル、イソキノリニル、ピラジニル、キノキサリニル、ベンゾオキサゾリル、ピラゾリルおよびイソオキサゾリルが挙げられる。

【0013】

好ましくは、R<sup>1</sup>は、置換されていてもよいフェニル、ベンゾフラニル、キノリニル、インドリルまたはベンゾオキサゾリルである。該基は、任意の置換基5個まで、好ましくは、1、2または3個を有していてもよい。

【0014】

R<sup>2</sup>がN、OおよびSから選択されるヘテロ原子3個までを含有する5員もしくは6員ヘテロアリール基を表す基の例としては、チアゾリル、ピラゾリル、トリアゾリル、ピリダジルおよびイソオキサゾリルが挙げられる。

10

【0015】

好ましくは、R<sup>2</sup>がフェニルまたは5員もしくは6員ヘテロサイクリル基を表す場合、置換基R<sup>3</sup>は、アミドカルボニル基への結合箇所に隣接している。

【0016】

好ましくは、R<sup>2</sup>は、置換されていてもよいチアゾリルを表す。置換基R<sup>3</sup>を取り込んでいる特定のR<sup>2</sup>基は、4-(2-メチル-5-(4-フルオロフェニル))チアゾリル、4-(2-メチル-5-(3-フルオロフェニル))チアゾリル、4-(2-メチル-5-(2-フルオロフェニル))チアゾリル、および4-(2-メチル-5-フェニル)チアゾリル、特に、4-(2-メチル-5-(4-フルオロフェニル))チアゾリルである。

20

【0017】

R<sup>3</sup>は、トリフルオロメトキシ基、ハロ、(C<sub>4-6</sub>)アルキル、置換されていてもよいフェニルまたはN、OおよびSから選択されるヘテロ原子3個までを含有する置換されていてもよい5員もしくは6員ヘテロサイクリル環であってもよい。

【0018】

R<sup>3</sup>がN、OおよびSから選択されるヘテロ原子3個までを含有する5員または6員ヘテロサイクリル基である基の例としては、フラニル、チエニル、ピロリル、オキサゾリル、チアゾリル、イミダゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、ピリジル、トリアゾリル、トリアジニル、ピリダジル、ピリミジニル、イソチアゾリル、イソオキサゾリル、ピラジニルまたはピラゾリルが挙げられる。

30

【0019】

より好ましくは、R<sup>3</sup>は、トリフルオロメトキシ、メトキシ、ハロ、または置換されていてもよいフェニル、ピリジル、ピラゾリルもしくはオキサジアゾリル基を表す。

【0020】

さらにより好ましくは、R<sup>3</sup>は、置換されていてもよいフェニル、例えば、4-フルオロフェニルを表す。

【0021】

別法としては、R<sup>3</sup>は、ピリジル基を表す。

【0022】

基R<sup>1</sup>～R<sup>3</sup>に関する任意の置換基としては、ハロゲン、ヒドロキシ、オキソ、シアノ、ニトロ、(C<sub>1-4</sub>)アルキル、(C<sub>1-4</sub>)アルコキシ、ハロ(C<sub>1-4</sub>)アルキル、ハロ(C<sub>1-4</sub>)アルコキシ、アリール(C<sub>1-4</sub>)アルコキシ、(C<sub>1-4</sub>)アルキルチオ、ヒドロキシ(C<sub>1-4</sub>)アルキル、ヒドロキシ(C<sub>1-4</sub>)アルコキシ、(C<sub>1-4</sub>)アルコキシ(C<sub>1-4</sub>)アルキル、(C<sub>3-6</sub>)シクロアルキル(C<sub>1-4</sub>)アルコキシ、(C<sub>1-4</sub>)アルカノイル、(C<sub>1-4</sub>)アルコキシカルボニル、(C<sub>1-4</sub>)アルキルスルホニル、(C<sub>1-4</sub>)アルキルスルホニルオキシ、(C<sub>1-4</sub>)アルキルスルホニル(C<sub>1-4</sub>)アルキル、アリールスルホニル、アリールスルホニルオキシ、アリールスルホニル(C<sub>1-4</sub>)アルキル、(C<sub>1-4</sub>)アルキルスルホニアミド、(C<sub>1-4</sub>)アルキルアミド、(C<sub>1-4</sub>)アルキルスルホニアミド(C<sub>1-4</sub>)アルキル、(C<sub>1-4</sub>)アルキルスルホニアミド、アリールカルボキサミド、アリールスルホニアミド(C<sub>1-4</sub>)アルキル、アリールカルボキサミド(C<sub>1-4</sub>)アルキル、アロイル、アロイル(C<sub>1-4</sub>)アルキル

40

50

、またはアリール( $C_{1-4}$ )アルカノイル基；基 $R^aR^bN-$ 、 $R^aOCO(CH_2)_r$ 、 $R^aCO(N(R^4))(CH_2)_r$ 、 $R^aR^bNCO(CH_2)_r$ 、 $R^aR^bNSO_2(CH_2)_r$ または $R^aSO_2NR^b(CH_2)_r$ が挙げられ、ここで、 $R^a$ および $R^b$ は、各々、独立して、水素原子または( $C_{1-4}$ )アルキル基を表すか、または、適当な $R^aR^b$ は、( $C_{3-6}$ )アザシクロアルカンまたは( $C_{3-6}$ )(2-オキソ)アザシクロアルカン環の一部を形成し、 $r$ は、0または1~4の整数を表す。

## 【0023】

好ましい置換基は、置換されていてもよい( $C_{1-4}$ )アルキルおよび( $C_{1-4}$ )アルコキシ、ならびにハロゲンおよびシアノである。

## 【0024】

加えて、 $R^1$ は、ハロゲン、シアノ、または $C_{1-4}$ アルカノイルもしくは $C_{1-4}$ アルキルスルホニル基によって置換されていてもよいフェニル環によって置換されていてもよいか；または( $C_{1-2}$ )アルキルまたは $R^aR^bN-$ 基（ここで、 $R^a$ および $R^b$ は上記定義と同じである）によって置換されていてもよい5員もしくは6員複素環によって置換されていてもよい。

## 【0025】

基 $R^1 \sim R^3$ において、互いにオルト位に位置する置換基は、連結して縮合環、例えば、2,3-エチレンジオキシフェニルのような基を形成してもよい。

## 【0026】

式(I)で示される化合物中にハロゲン原子が存在する場合、それは、フッ素、塩素、臭素またはヨウ素であってよい。

## 【0027】

式(I)で示される化合物がアルキル基を含有する場合、該アルキル基が単独であろうとアルコキシまたはアルキルチオのような大きい基の一部を構成するものであろうと、該アルキル基は、直鎖、分枝鎖状もしくは環状、またはその組合せであってよく、好ましくは、メチルまたはエチルである。

## 【0028】

式(I)で示される化合物がRまたはSエナンチオマーとして存在し得ることは理解されるであろう。本発明は、その範囲内に、混合物を包含する全てのかかる異性体を包含する。さらなるキラル中心が式(I)で示される化合物中に存在する場合、本発明は、その範囲内に、混合物を包含する全ての起こり得るジアステレオ異性体を包含する。慣用的な方法により異なる異性体を互いに分離または分割することができるか、または慣用の合成法により、または立体特異的合成法もしくは不斉合成法により所定の異性体を得ることができる。

## 【0029】

本発明が式(I)で示される化合物の医薬上許容される誘導体を包含すること、および、これらが本発明の範囲内に包含されることが理解されるであろう。

## 【0030】

本発明の特定の化合物としては、実施例に記載されるものおよびそれらの医薬上許容される誘導体が挙げられる。

## 【0031】

本明細書で用いる場合、「医薬上許容される誘導体」としては、レシピエントに投与すると式(I)で示される化合物またはその活性代謝物もしくは残留物を（直接または間接的に）供与する能力を有する式(I)で示される化合物のいずれもの医薬上許容される塩、エステルまたはかかるエステルの塩が挙げられる。

## 【0032】

医薬用について、式(I)で示される化合物の塩は、医薬上許容されるべきであることが理解されるであろう。適当な医薬上許容される塩は、当業者には明白であり、無機酸、例えば、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸またはリン酸；および有機酸、例えば、コハク酸、マレイン酸、酢酸、フマル酸、クエン酸、酒石酸、安息香酸、p-トルエンスルホン酸

10

20

30

40

50

、メタンスルホン酸またはナフタレンスルホン酸を用いて形成された酸付加塩が挙げられる。他の塩、例えば、シュウ酸塩は、例えば、式(I)で示される化合物の単離において使用されてもよく、本発明の範囲内に包含される。また、式(I)で示される化合物の溶媒和物および水和物も本発明の範囲内に包含される。

### 【0033】

式(I)で示される化合物には、1当量またはそれ以上の酸との酸付加塩を形成するものがある。本発明は、その範囲内に、全ての起こり得る化学量論的および非化学量論的形態を包含する。

### 【0034】

式(I)で示される化合物は医薬組成物において使用しようとするものであるので、それらは、各々、好ましくは、実質的に純粋な形態、例えば、少なくとも純度60%、より適当には、少なくとも純度75%、好ましくは、少なくとも純度85%、特に、少なくとも純度98%(%は、重量対重量に基づく)で提供されることは容易に理解されるであろう。当該化合物の不純物を含む調製物は、医薬組成物にて使用される純粋な形態を調製するために使用され得る。

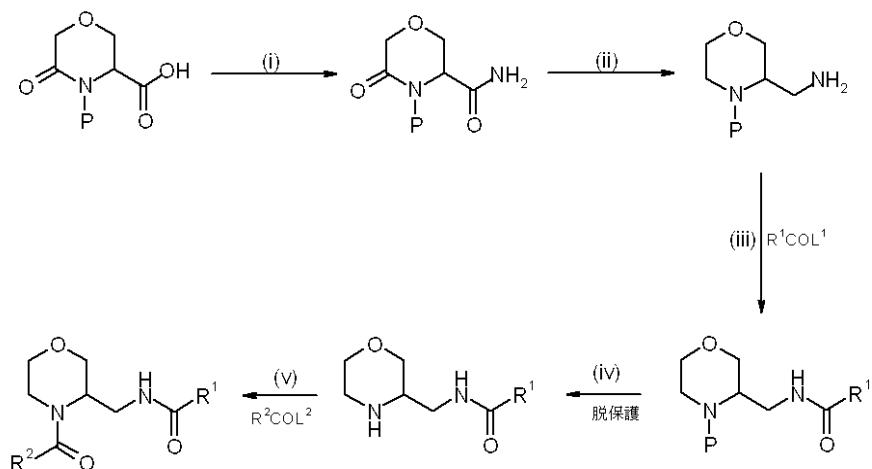
### 【0035】

本発明のさらなる態様によると、式(I)で示される化合物およびその塩の製造方法が提供される。下記スキームにより、本発明の化合物への合成経路を詳述する。

### 【0036】

#### 【化2】

スキーム1



ここで、R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>は式(I)についての定義と同じであり、Pは保護基であり、L<sup>1</sup>およびL<sup>2</sup>は離脱基である。

### 【0037】

保護基Pの例は、置換されていてもよいベンジルである。工程(iv)についての脱保護条件は、好都合には、不活性溶媒中の接触水素化分解法を用いる(例えば、低級アルコールまたは酢酸エチル中、パラジウム-炭を使用する)。

### 【0038】

適当な離脱基L<sup>1</sup>およびL<sup>2</sup>の例としては、ハロゲン、ヒドロキシ、O-C(=O)アルキル、O-C(=O)O-アルキルおよびO-SO<sub>2</sub>M<sup>+</sup>が挙げられる。工程(iii)および(v)は、広範囲に及ぶ公知のアシリル化条件を用いて、例えば、トリエチルアミンのような塩基の存在下にてジクロロメタンのような不活性溶媒中で行われ得る。別法としては、これらの工程は、L<sup>1</sup>またはL<sup>2</sup>がヒドロキシを表す場合に行われ得、この場合、該反応は1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩のようなジイミド試薬、および1-ヒドロキシベンゾトリアゾールのような活性剤の存在下にてジクロロメタンのような不活性溶媒中にて起こる。

10

20

30

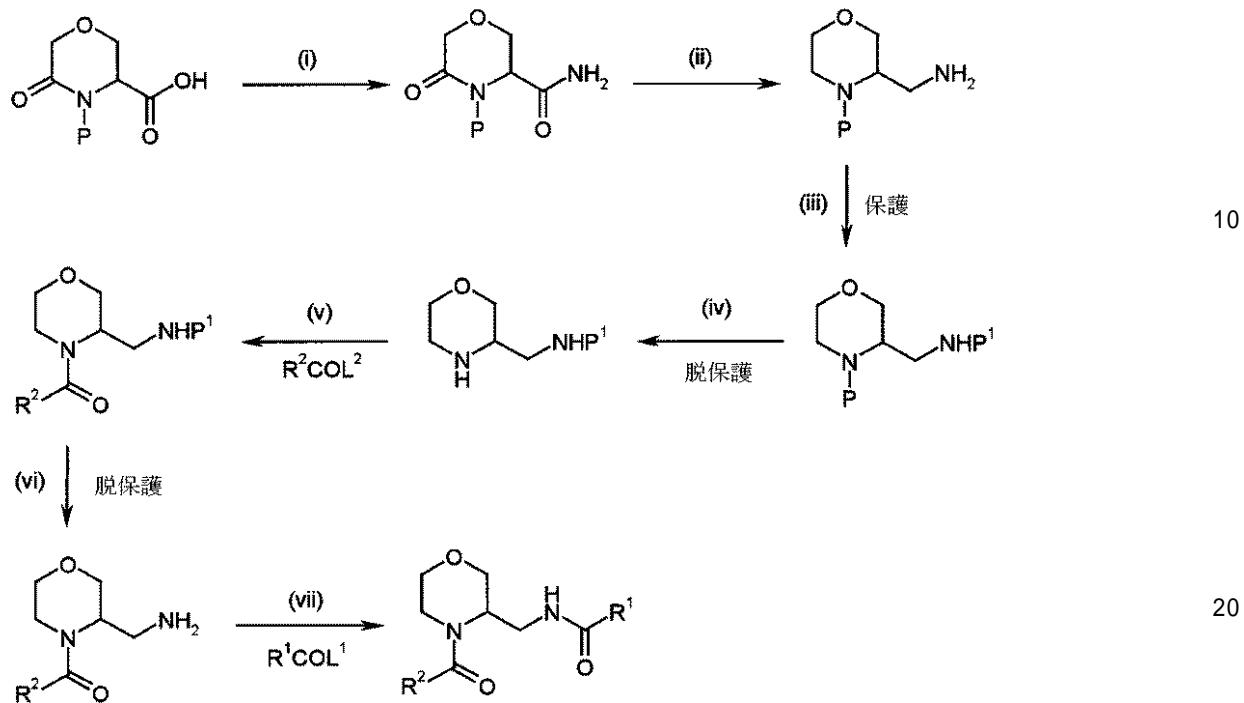
40

50

【0039】

【化3】

スキーム2



ここで、R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>は式(I)に関する定義と同じであり、PおよびP<sup>1</sup>は、スキーム1について記載したアミノ保護基であり、L<sup>1</sup>およびL<sup>2</sup>はスキーム1に記載した離脱基である。

【0040】

保護基PおよびP<sup>1</sup>の例としては、t-ブチルオキシカルボニル、トリフルオロアセチル、ベンジルオキシカルボニルおよび置換されていてもよいベンジルが挙げられる。脱保護条件、工程(iv)および(vi)は、特定の保護基に依存するであろう；上記の基については、これらは、各々、酸（例えば、ジクロロメタン中のトリフルオロ酢酸）、塩基（例えば、メタノール水溶液のような溶媒中の炭酸カリウム）、および不活性溶媒中の接触水素化分解（例えば、低級アルコールまたは酢酸エチル中にパラジウム-炭を使用する）である。スキーム2において、保護基PおよびP<sup>1</sup>は、異なるように選択される。

【0041】

スキーム1および2の方法において使用するための出発物質は、市販されているか、または、文献公知であるか、または公知の方法により製造され得る。官能基相互変換は上記スキームの範囲内である。

【0042】

スキーム1および2は、G. R. Brown, A. J. Foubister and B. Wright, J. Chem. Soc. Perkin Trans. I, 1985, 2577に記載されているように(DL)-セリンから合成され得る(RS)-4-ベンジル-5-オキソモルホリン-3-カルボン酸からの式(I)で示されるラセミ化合物の合成を例示する。(D)-または(L)-セリンから出発して、当業者に公知の合成法を使用して式(I)で示される化合物の単一のエナンチオマーを得ることができる。

【0043】

式(I)で示される化合物は、個々に、または、少なくとも2種類、例えば、5~100種類、好ましくは、10~100種類の式(I)で示される化合物を含む化合物ライ

30

40

50

ブラーとして製造され得る。化合物ライブラリーは、当業者に公知の手順により、コンビナトリアル「スプリット・アンド・ミックス」法により、または液相もしくは固相化学を用いるマルチプルパラレル合成法により調製できる。

【0044】

かくして、本発明のさらなる態様によると、少なくとも2種類の式(I)で示される化合物またはその医薬上許容される誘導体を含む化合物ライブラリーが提供される。

【0045】

医薬上許容される塩は、適当な酸または酸誘導体との反応により慣用的に製造され得る。

【0046】

式(I)で示される化合物およびそれらの医薬上許容される誘導体は、ヒトオレキシン受容体のアンタゴニストを必要とする疾患または障害、例えば、肥満症および糖尿病；プロラクチノーマ；低プロラクチン血症；成長ホルモン欠損の視床下部障害；特発性成長ホルモン欠損症；クッシング症候群／病；視床下部-副腎機能不全；小人症；睡眠障害；睡眠無呼吸；睡眠発作；不眠症；睡眠時異常行動；ジェット・ラグ・シンドローム；神経学的障害、神経障害性疼痛および不穏下肢症候群のような疾患に付随する睡眠障害；心疾患および肺疾患；うつ病；不安；嗜癖；強迫障害；情動神経症／障害；抑うつ神経症／障害；不安神経症；気分変調障害；行動障害；気分障害；性機能障害；精神性機能障害；性障害；性的障害；精神分裂症；躁うつ病；譫妄；痴呆；病的飢餓および下垂体機能低下症の治療に有用である。式(I)で示される化合物またはその医薬上許容される誘導体は、また、発作、特に、虚血性または出血性発作の治療にも有用である。

【0047】

式(I)で示される化合物およびそれらの医薬上許容される誘導体は、2型糖尿病に付随する肥満症を包含する肥満症、および睡眠障害の治療に特に有用である。加えて、当該化合物は、発作の治療に有用である。

【0048】

本発明に従って治療できる他の疾患または障害としては、生体リズムおよび概日リズム障害；副腎下垂体疾患；下垂体疾患；下垂体腫瘍／腺腫；副腎下垂体機能低下症；機能性または心因性無月経；副腎下垂体機能亢進症；片頭痛；痛覚過敏症；疼痛；痛覚過敏症、カウザルギーおよび異痛症のような疼痛感受性の増強または強調；急性の痛み；熱傷の痛み；異型顔面痛；神経障害性疼痛；背痛；複合部分痛症候群IおよびII；関節炎の痛み；スポーツ外傷の痛み；感染症に関連する痛み、例えば、HIV、ポリオ後症候群およびヘルペス後神経痛；幻肢痛；陣痛；癌痛；化学療法後痛；発作後痛；術後痛；神経痛；および麻酔剤耐性または麻酔剤退薬症状が挙げられる。

【0049】

本発明は、また、ヒトオレキシン受容体のアンタゴニストを必要とする疾患または障害の治療または予防方法であって、該治療または予防を必要とする対象体に有効量の式(I)で示される化合物またはその医薬上許容される誘導体を投与することを含む方法を提供する。

【0050】

本発明は、また、ヒトオレキシン受容体のアンタゴニストを必要とする疾患または障害の治療または予防における使用のための式(I)で示される化合物またはその医薬上許容される誘導体を提供する。

【0051】

本発明は、また、ヒトオレキシン受容体のアンタゴニストを必要とする疾患または障害の治療または予防用薬物の製造における式(I)で示される化合物またはその医薬上許容される誘導体の使用を提供する。

【0052】

治療における使用のために、本発明の化合物は、通常、医薬組成物として投与される。本発明は、また、式(I)で示される化合物またはその医薬上許容される誘導体、および

10

20

30

40

50

医薬上許容される担体を含む医薬組成物を提供する。

**【0053】**

式(I)で示される化合物およびそれらの医薬上許容される誘導体は、いずれもの慣用の方法により、例えば、経口、非経口、バッカル、舌下、鼻腔内、直腸または経皮投与により投与でき、医薬組成物はそれに応じて適応させる。

**【0054】**

経口投与した場合に活性である式(I)で示される化合物およびそれらの医薬上許容される誘導体は、液体または固体として、例えば、シロップ剤、懸濁剤、乳剤、錠剤、カプセル剤またはロゼンジ剤として処方され得る。

**【0055】**

液体製剤は、一般に、適当な液体担体、例えば、水、エタノールもしくはグリセリンのような水性溶媒、またはポリエチレングリコールもしくは油のような非水性溶媒中の活性成分の懸濁液または溶液からなる。該製剤は、また、懸濁化剤、保存剤、フレーバーおよび/または着色剤を含有してもよい。

**【0056】**

錠剤の剤形の組成物は、ステアリン酸マグネシウム、デンプン、ラクトース、シュークロースおよびセルロースのような固体製剤を調製するのに慣用的に使用される適当な医薬担体を使用して調製され得る。

**【0057】**

カプセル剤の剤形の組成物は、慣用のカプセル化法を使用して調製され得、例えば、標準的な担体を使用して活性成分を含有するペレット剤を調製し、次いで、ハードゼラチンカプセル中に充填することができる；別法として、適当な医薬担体、例えば、水性ガム、セルロース、シリケートまたは油を使用して分散液または懸濁液を調製し、次いで、分散液または懸濁液をソフトゼラチンカプセル中に充填することができる。

**【0058】**

典型的な非経口組成物は、滅菌水性担体または非経口上許容される油、例えば、ポリエチレングリコール、ポリビニルピロイドン、レシチン、落花生油またはゴマ油中の活性成分の溶液または懸濁液からなる。別法として、該溶液を凍結乾燥し、次いで、投与直前に適当な溶媒で復元することができる。

**【0059】**

鼻腔内投与用組成物は、好都合には、エアゾール剤、滴剤、ゲル剤および散剤として処方され得る。エアゾール製剤は、典型的には、医薬上許容される水性または非水性溶媒中の活性成分の溶液または微細懸濁液を含み、通常、噴霧装置と一緒に使用するためのカートリッジまたは詰替部品の形態をとることができる密封容器中に入れた滅菌形態で単回投与量または反復投与量で提供される。別法として、密封容器は、単回投与型鼻吸入器のような使い捨て型調剤装置または定量バルブを装着したエアゾールディスペンサーであってもよい。投与剤形がエアゾールディスペンサーを含む場合、それは、圧縮空気のような圧縮ガスまたはフルオロクロロ炭化水素またはヒドロフルオロカーボンのような有機噴射剤であり得る噴射剤を含有する。エアゾール投与剤形は、また、ポンプ式アトマイザーの形態をとることもできる。

**【0060】**

バッカルまたは舌下投与に適当な組成物としては、活性成分が糖およびアカシア、トラガカント、またはゼラチンおよびグリセリンのような担体と一緒に処方される、錠剤、ロゼンジ剤およびパステル剤が挙げられる。

**【0061】**

直腸投与用組成物は、好都合には、カカオ脂のような慣用的な坐剤基剤を含有する坐剤の剤形である。

**【0062】**

経皮投与に適当な組成物としては、軟膏剤、ゲル剤およびパッチ剤が挙げられる。

**【0063】**

10

20

30

40

50

好ましくは、当該組成物は、錠剤、カプセル剤またはアンプル剤のよう単位投与剤形である。

**【0064】**

上記障害または疾患の治療または予防に用いられる式(Ⅰ)で示される化合物またはその医薬上許容される誘導体の投与量は、通常、治療される特定の障害または疾患、対象体の体重および他の同様のファクターにより異なるであろう。しかしながら、概して、適当な単位投与量は、0.05～1000mg、より適当には、0.05～500mgであってよい。単位投与量は、1日に1回を超えて、例えば、1日2回または3回投与でき、その結果、合計日用量は、約0.01～100mg/kgの範囲であり；かかる治療は、数週間または数ヶ月間に及ぶこともできる。医薬上許容される誘導体の場合、上記数量は、式(Ⅰ)で示される親化合物として算出される。10

**【0065】**

式(Ⅰ)で示される化合物を上記投与量範囲内で投与した場合、毒物学的効果は示されない／考えられない。

**【0066】**

ヒトオレキシン-Aは、以下のアミノ酸配列を有する：

pyroGlu	Pro	Leu	Pro	Asp	Cys	Cys	Arg	Gln	Lys	Thr	Cys	Ser	Cys	Arg	Leu
1															
	5						10							15	
Tyr	Glu	Leu	Leu	His	Gly	Ala	Gly	Asn	His	Ala	Ala	Gly	Ile	Leu	Thr
															20
	20					25							30		

Leu-NH<sub>2</sub>

**【0067】**

オレキシン-Aは、オレキシン-1受容体のリガンド活性化を阻害する化合物についてのスクリーニング法において用いられ得る。

**【0068】**

一般に、かかるスクリーニング法は、表面上にてオレキシン-1受容体を発現する適当な細胞を準備することを含む。かかる細胞としては、哺乳類、酵母、ショウジョウバエ(Drosophila)またはイー・コリ(E. coli)由来の細胞が挙げられる。特に、オレキシン-1受容体をコードするポリヌクレオチドを用いて細胞をトランスフェクトし、それにより、受容体を発現する。次いで、発現した受容体を試験化合物およびオレキシン-1受容体リガンドと接触させて、機能的応答の阻害を観察する。一のかかるスクリーニング法は、WO 92/01810に開示されているように、トランスフェクトされてオレキシン-1受容体を発現するメラノフォアの使用を含む。30

**【0069】**

別のスクリーニング法は、オレキシン-1受容体をコードするRNAをアフリカツメガエル(Xenopus)卵母細胞中に導入して該受容体を一時的に発現することを含む。次いで、受容体卵母細胞を受容体リガンドおよび試験化合物と接触させ、次いで、リガンドによる受容体の活性化を阻害すると考えられる化合物についてスクリーニングする場合には、シグナルの阻害を検出する。

**【0070】**

別の方針は、標識オレキシン-1受容体リガンドと表面に該受容体を有する細胞との結合の阻害を測定することにより該受容体の活性化を阻害する化合物についてスクリーニングすることを含む。この方法は、オレキシン-1受容体をコードするDNAで真核細胞をトランスフェクトし、その結果、細胞がその表面にて受容体を発現し、標識した形態のオレキシン-1受容体リガンドの存在下にて該細胞または細胞膜調製物を化合物と接触させることを含む。該リガンドは、放射性標識を含み得る。受容体に結合した標識リガンドの量を、例えば、放射能を測定することにより、測定する。40

**【0071】**

さらに別のスクリーニング技法は、オレキシン-1受容体リガンドとオレキシン-1受容体との相互作用に影響を与えることにより細胞内カルシウムイオンまたは他のイオンの50

動員を阻害する試験化合物の高処理量スクリーニング用の F L I P R 装置の使用を含む。

【0072】

本明細書にて引用した特許および特許出願を包含するがこれらに限定されない全ての刊行物は、個々の刊行物が十分に開示されているかの如く具体的かつ個別的に出典明示により本明細書の一部とすることが明示されているかのように出典明示により本明細書の一部とする。

【0073】

以下の実施例は、本発明の薬理学的に活性な化合物の製造法を例示する。記載例 D 1 ~ D 8 は、本発明の化合物の中間体の製造法を例示する。

【0074】

本明細書で使用する略語は以下のとおりである：

MDC は、メチレンジクロリドを表す。

THF は、テトラヒドロフランを表す。

DMSO は、メチルスルホキシドを表す。

【0075】

記載例 1 : (RS)-4-ベンジル-3-カルボキサミド-5-オキソモルホリン

MDC (40 ml) 中の (RS)-4-ベンジル-5-オキソ-モルホリン-3-カルボン酸 (2.0 g, 8.51 mmol) に塩基オキサリル (1.51 ml, 17.1 mmol) をゆっくりと添加した。該混合物を室温で 0.5 時間攪拌し、次いで、蒸発させて、(RS)-4-ベンジル-5-オキソモルホリン-3-カルボニルクロリドを茶色の固体として得た (1.99 g, 92%)。0 で (RS)-4-ベンジル-5-オキソモルホリン-3-カルボニルクロリド (1.99 g, 7.79 mmol) の MDC (40 ml) 中溶液にアンモニアガスを 0.5 時間通気し、次いで、該混合物を室温に加温した。固体を濾過により回収し、MDC (30 ml) で洗浄し、40 で真空乾燥させて、標記化合物を白色固体として得た (2.1 g, 99%)。マススペクトル (API<sup>+</sup>) : 測定値 : 235 (MH<sup>+</sup>)。C<sub>12</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> の理論値 : 234。

【0076】

記載例 2 : (RS)-3-アミノメチル-4-ベンジルモルホリン

D 1 (1.0 g, 4.27 mmol) の無水 THF (30 ml) 中攪拌溶液に水素化リチウムアルミニウム (THF 中 1 M) (20 ml, 20 mmol) を添加した。得られた混合物を周囲温度で 24 時間攪拌し、次いで、順次、水 (0.76 ml)、8% NaOH (1.5 ml) および水 (0.76 ml) をゆっくりと添加した。ジエチルエーテル (3 × 20 ml) で水性層を抽出し、抽出物を乾燥させ (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、蒸発させて、標記化合物を透明なガム状物として得た (0.79 g, 89%)。マススペクトル (API<sup>+</sup>) : 207 (MH<sup>+</sup>)。C<sub>12</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O の理論値 : 206。

【0077】

記載例 3 : (RS)-4-ベンジル-3-(2-メトキシベンズアミドメチル)モルホリン

D 2 (500 mg, 2.43 mmol) の溶液にトリエチルアミン (1 ml, 7.29 mmol) を添加し、次いで、2-メトキシベンゾイルクロリド (455 mg, 2.67 mmol) 添加した。得られた溶液を室温で 0.75 時間攪拌し、次いで、炭酸水素ナトリウム飽和水溶液で洗浄し、乾燥させ (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、真空蒸発させた。残留物を、ヘキサン中 30 ~ 100% 酢酸エチル勾配溶離液を用いてシリカゲルクロマトグラフィーに付して標記化合物を無色の油状物として得た (678 mg, 82%)。マススペクトル (API<sup>+</sup>) : 341 (MH<sup>+</sup>)。C<sub>20</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> の理論値 : 340。

【0078】

記載例 4 : (RS)-3-(2-メトキシベンズアミドメチル)モルホリン

D 3 (1.12 g, 3.29 mmol) のエタノール (160 ml) 中溶液に 10% パラジウム - 炭ペースト (1.20 g) を添加した。該混合物を室温で一夜 20 psi で水素添加した。珪藻土にて濾過し、真空蒸発させて標記化合物を黒ずんだガム状物として得た (0.795 g, 96%)。

10

20

30

40

50

マススペクトル (A P I<sup>+</sup>) : 251 (M H<sup>+</sup>)。C<sub>13</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>の理論値 : 250。

### 【0079】

記載例5:(R S)-4-ベンジル-3-(t-ブチルオキシカルボニルアミノメチル)モルホリン

D2(1.13g、5.49mmol)のMDC(30ml)中攪拌溶液にジ炭酸ジ-t-ブチル(1.20g、5.49mmol)のMDC(5ml)中溶液を氷冷しながら滴下した。得られた溶液を室温で一夜攪拌し、炭酸水素ナトリウム飽和水溶液で洗浄し、有機層を真空蒸発させた。残留物をシリカゲルで精製して酢酸エチル/ヘキサン混合液で溶離して標記化合物を無色のガム状物として得た(1.68g、100%)。

マススペクトル (A P I<sup>+</sup>) : 307 (M H<sup>+</sup>)。C<sub>17</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>の理論値 : 306。

### 【0080】

記載例6:(R S)-3-(t-ブチルオキシカルボニルアミノメチル)モルホリン

D5(1.68g、5.82mmol)のエタノール(200ml)中溶液に10%パラジウム-炭ペースト(1.80g)を添加した。該混合物を室温で一夜20psiで水素添加した。珪藻土で濾過し、真空蒸発させて標記化合物を無色の油状物として得た(1.16g、92%)。マススペクトル (A P I<sup>+</sup>) : 測定値 : 217 (M H<sup>+</sup>)。C<sub>10</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>の理論値 : 216。

### 【0081】

記載例7:(R S)-3-(t-ブチルオキシカルボニルアミノメチル)-4-((4-(2-メチル-5-(4-フルオロフェニル))チアゾリル)カルボニル)モルホリン

D6(1.16g、5.37mmol)およびトリエチルアミン(2.24ml、16.1mmol)のMDC(80ml)中溶液にMDC(20ml)中の2-メチル-5-(4-フルオロフェニル)チアゾール-4-カルボニルクロリド(1.73g、6.75mmol)を添加し、該混合物を周囲温度で一夜攪拌した。該反応混合物を炭酸水素ナトリウム飽和水溶液(50ml)で洗浄した。有機層を真空蒸発させ、得られた残留物をシリカゲルクロマトグラフィーに付して酢酸エチル/ヘキサン混合液で溶離して標記化合物を金色の油状物として得た(0.73g、31%)。マススペクトル (A P I<sup>+</sup>) : 436 (M H<sup>+</sup>)。C<sub>21</sub>H<sub>26</sub>F N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>Sの理論値 : 435。

### 【0082】

記載例8:(R S)-3-(アミノメチル)-4-((4-(2-メチル-5-(4-フルオロフェニル))チアゾリル)-カルボニル)モルホリン

D7(730mg、1.68mmol)のMDC(15ml)およびトリフルオロ酢酸(1.5ml)中溶液を40度で0.5時間攪拌した。該溶液を蒸発させ、得られた油状物を0.5M HCl(20ml)に溶解し、酢酸エチル(20ml)で2回洗浄した。水性相をNaOH水溶液でpH14に塩基性化し、次いで、MDC(3×50ml)で抽出した。合わせた有機抽出物を乾燥させ(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、蒸発させて無色のガム状物を得た(462mg、82%)。マススペクトル (A P I<sup>+</sup>) : 336 (M H<sup>+</sup>)。C<sub>16</sub>H<sub>18</sub>F N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>Sの理論値 : 335。

### 【0083】

実施例1:(R S)-3-(2-メトキシベンズアミドメチル)-4-((4-(2-メチル-5-フェニル))チアゾリル)カルボニル)モルホリン

D4(30mg、0.12mmol)、2-メチル-5-フェニルチアゾール-4-カルボニルクロリド(31mg、0.13mmol)、およびトリエチルアミン(36mg、0.35mmol)のMDC(5ml)中混合物を1時間振盪した。得られた溶液を炭酸水素ナトリウム飽和水溶液(6ml)で洗浄した。有機層を乾燥10gプレパックシリカカートリッジに直接負荷し、ヘキサン中30~100%酢酸エチルで溶離して、標記化合物をオフホワイト色の固体として得た(32mg、60%)。マススペクトル (E 1 e c t r o s p r a y L C M S) : 測定値 : 452 (M H<sup>+</sup>)。C<sub>24</sub>H<sub>25</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>Sの理論値 : 451。

### 【0084】

10

20

30

40

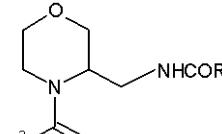
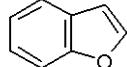
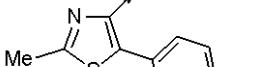
50

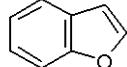
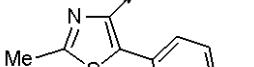
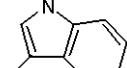
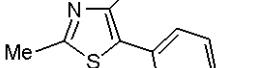
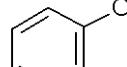
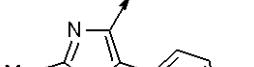
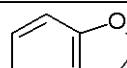
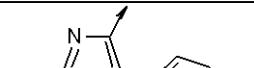
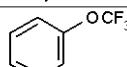
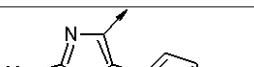
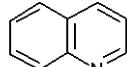
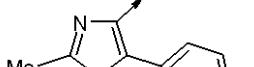
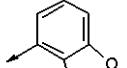
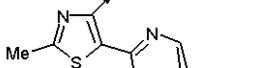
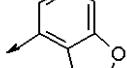
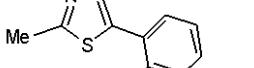
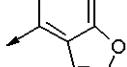
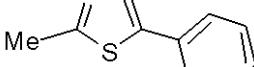
実施例2：(R S)-3-((4-ベンゾフラニル)カルボニルアミノメチル)-4-((4-(2-メチル-5-(4-フルオロ-フェニル))チアゾリル)カルボニル)モルホリンD8(30mg、0.09mmol)、ベンゾフラン-4-カルボン酸(20mg、0.12mmol)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド・塩酸塩(17mg、0.09mmol)および1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(10mg)のMDC(5ml)中混合物を20時間振盪した。得られた溶液を炭酸水素ナトリウム飽和水溶液(6ml)で洗浄した。有機層を乾燥10gプレパックシリカカートリッジに直接負荷し、ヘキサン中30~100%酢酸エチルで溶離し、次いで、酢酸エチル中2~20%メタノールで溶離して標記化合物をオフホワイト色の固体として得た(31mg、72%)。マススペクトル(Electrospray LC MS)：測定値：480(MH<sup>+</sup>)。C<sub>25</sub>H<sub>22</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>4</sub>Sの理論値：479。  
【0085】

上記した方法と同様の方法を使用して適当なアミンおよび酸から以下の実施例の化合物を製造した。

【0086】

【表1】


  
 R<sup>1</sup>:   
 R<sup>2</sup>: 

実施例	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	マススペクトル (Electrospray LC/MS)	
3			測定値 480 (MH <sup>+</sup> ) C <sub>25</sub> H <sub>22</sub> FN <sub>3</sub> O <sub>4</sub> S の理論値 : 479	10
4			測定値 479 (MH <sup>+</sup> ) C <sub>25</sub> H <sub>23</sub> FN <sub>4</sub> O <sub>3</sub> S の理論値 : 478	
5			測定値 498 (MH <sup>+</sup> ) C <sub>25</sub> H <sub>24</sub> FN <sub>3</sub> O <sub>5</sub> S の理論値 : 497	
6			測定値 495 (MH <sup>+</sup> ) C <sub>25</sub> H <sub>23</sub> FN <sub>4</sub> O <sub>4</sub> S の理論値 : 494	20
7			測定値 524 (MH <sup>+</sup> ) C <sub>24</sub> H <sub>21</sub> FN <sub>3</sub> O <sub>4</sub> S の理論値 : 523	
8			測定値 491 (MH <sup>+</sup> ) C <sub>26</sub> H <sub>23</sub> FN <sub>4</sub> O <sub>3</sub> S の理論値 : 490	
9			測定値 463 (MH <sup>+</sup> ) C <sub>24</sub> H <sub>22</sub> N <sub>4</sub> O <sub>4</sub> S の理論値 : 462	30
10			測定値 480 (MH <sup>+</sup> ) C <sub>25</sub> H <sub>22</sub> FN <sub>3</sub> O <sub>4</sub> S の理論値 : 479	
11			測定値 480 (MH <sup>+</sup> ) C <sub>25</sub> H <sub>22</sub> FN <sub>3</sub> O <sub>4</sub> S の理論値 : 479	
12			測定値 448 (MH <sup>+</sup> ) C <sub>24</sub> H <sub>21</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub> S の理論値 : 447	40

## 【0087】

実施例13:(R S)-3-(2-メトキシベンズアミドメチル)-4-((4-(2-メチル-5-(4-フルオロフェニル))チアゾリル)カルボニル)モルホリン

D4(50mg、0.20mmol)、2-メチル-5-(4-フルオロフェニル)チアゾール-4-カルボン酸(52mg、0.22mmol)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド・塩酸塩(38mg、0.20mmol)および1-ヒ

ドロキシベンゾトリアゾール(10mg)のMDC(5ml)中混合物を20時間振盪した。得られた溶液を炭酸水素ナトリウム飽和水溶液(6ml)で洗浄した。有機層を乾燥10gプレパックシリカカートリッジに直接負荷し、ヘキサン中30~100%酢酸エチルで溶離して標記化合物をオフホワイト色の固体として得た(53mg、57%)。マススペクトル(Electrospray LC MS):測定値:470(MH<sup>+</sup>)。C<sub>24</sub>H<sub>24</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>4</sub>Sの理論値:469。

#### 【0088】

本発明は、上記した特定のサブグループおよび好ましいサブグループの全ての組合せを網羅すると理解されるべきである。

#### 【0089】

##### オレキシン-1受容体アンタゴニスト活性の測定

以下の実験法に従って、式(I)で示される化合物のオレキシン-1受容体アンタゴニスト活性を測定した。

#### 【0090】

##### 実験法

ヒト・オレキシン-1受容体を発現するHEK293細胞を、2mM L-グルタミン、GIBCO BRLからの0.4mg/mL G418 SulphateおよびGibco BRLからの10%熱失活ウシ胎仔血清を含有する細胞培地(アール塩(Earl's salt)を含むMEM培地)中で増殖させた。SIGMAからのポリ-L-リシン10μg/ウェルでプレコーティングしたCostarからの96ウェル黒色透明底滅菌プレート中に細胞を20,000個/100μl/ウェルで播いた。この播種プレートを5%CO<sub>2</sub>中にて37で一夜インキュベートした。

#### 【0091】

アゴニストを水:DMSO(1:1)中1mM貯蔵液として調製した。プロベネシドを含有するタイロード緩衝液(145mM NaCl、10mMグルコース、2.5mM KC1、1.5mM CaCl<sub>2</sub>、1.2mM MgCl<sub>2</sub>および2.5mMプロベネシドを含有する10mM HEPES; pH 7.4)での11×半対数ユニット希釈法(Biomek 2000、ベックマン(Beckman))を用いてEC<sub>50</sub>値(最大応答の50%を生じるのに必要な濃度)を推定した。アンタゴニストをDMSO(100%)中10mM貯蔵液として調製した。10%DMSOおよびプロベネシドを含有するタイロード緩衝液での11×半対数ユニット希釈法を用いて3.0nMヒトオレキシン-Aに対するアンタゴニストIC<sub>50</sub>値(アゴニスト応答の50%を阻害するのに必要な化合物の濃度)を測定した。

#### 【0092】

アッセイ当日、プロベネシド(シグマ(Sigma))およびFluor3AM(テキサス・フルオレセンス・ラボラトリーズ(Texas Fluorescence Laboratories))を含有する細胞培地50μlを各ウェルに添加して(Quadratoma、トムテック(Tomtec))、各々、最終濃度を2.5mMおよび4μMとした。96ウェルプレートを5%CO<sub>2</sub>中にて37で90分間インキュベートした。次いで、染料を含有するローディング溶液を吸引し、細胞をプロベネシドおよび0.1%ゼラチン(Denley Cell Wash)を含有するタイロード緩衝液150μlで4回洗浄した。各ウェル中に残っている緩衝液の容量は125μlであった。アンタゴニストまたは緩衝液(25μl)を添加し(Quadratoma)、細胞プレートを穏やかに振盪し、5%CO<sub>2</sub>中にて37で30分間インキュベートした。次いで、細胞プレートをFluorescent Imaging Plate Reader(FLIPR、モレキュラー・デバイシズ(Molecular Devices))装置に移し、加湿空気中にて37で維持した。薬物添加前、細胞プレートの1つの画像を取り出して(シグナル試験)、染料ローディングコンステンシーを評価した。ランプロトコールは、1秒間隔で取り出した画像60枚、次いで、5秒間隔で取り出したさらなる画像24枚を用いた。20秒後に(連続的な読み取りの間)アゴニストを添加した(FLIPRによる)。各ウェルから、アッセイ時間の全体にわたってピークの蛍光を測定し、1から19までの読み取りの平均をこの数値から差し引いた。蛍光のピーク増加を化合物濃度に

10

20

30

40

50

対してプロットし、四パラメータロジスティックフィット (Bowen and Jerman, TiPS, 1995, 16, 413-417 に開示されている) を用いて反復的に曲線を適合させて、濃度効果値を得た。以下の方程式を用いてアンタゴニスト  $K_b$  値を算出した：

$$K_b = I C_{50} / (1 + ([3 / EC_{50}]))$$

[式中、 $EC_{50}$  はアッセイにて測定したヒトオレキシン - A の効力 (nM) であり、 $IC_{50}$  はモルで表される]。

#### 【0093】

この方法に従って試験した実施例の化合物は、ヒトクローン化オレキシン - 1 受容体で 6.8 の  $pK_b$  値を有していた。

#### 【0094】

以下の実験法に従って、式 (I) で示される化合物のオレキシン - 2 受容体アンタゴニスト活性を測定した。

#### 【0095】

##### 実験法

ヒトオレキシン - 2 受容体を発現する CHO - DG44 細胞を、2 mM L - グルタミン、GIBCO BRL からの 0.4 mg / mL G418 Sulphate および Gibco BRL からの 10 % 熱失活ウシ胎仔血清を含有する細胞培地 (アール塩を含む MEM 培地) 中で増殖させた。SIGMA からのポリ - L - リシン 10 µg / ウェルでプレコーティングした Costar からの 96 ウェル黒色透明底滅菌プレート中に細胞を 20,000 個 / 100 µl / ウェルで播いた。この播種プレートを 5 % CO<sub>2</sub> 中にて 37 °C で一夜インキュベートした。

#### 【0096】

アゴニストを水 : DMSO (1 : 1) 中 1 mM 貯蔵液として調製した。プロベネシドを含有するタイロード緩衝液 (145 mM NaCl、10 mM グルコース、2.5 mM KCl、1.5 mM CaCl<sub>2</sub>、1.2 mM MgCl<sub>2</sub> および 2.5 mM プロベネシドを含有する 10 mM HEPES; pH 7.4) での 11 × 半対数ユニット希釈法 (Biomek 2000、ベックマン) を用いて  $EC_{50}$  値 (最大応答の 50 % を生じるのに必要な濃度) を推定した。アンタゴニストを DMSO (100 %) 中 10 mM 貯蔵液として調製した。10 % DMSO およびプロベネシドを含有するタイロード緩衝液での 11 × 半対数ユニット希釈法を用いて 10.0 nM ヒトオレキシン - A に対するアンタゴニスト  $IC_{50}$  値 (アゴニスト応答の 50 % を阻害するのに必要な化合物の濃度) を測定した。

#### 【0097】

アッセイ当日、プロベネシド (シグマ) および Fluo3AM (テキサス・フルオレセンス・ラボラトリーズ) を含有する細胞培地 50 µl を各ウェルに添加して (Quadra、トムテック)、各々、最終濃度を 2.5 mM および 4 µM とした。96 ウェルプレートを 5 % CO<sub>2</sub> 中にて 37 °C で 60 分間インキュベートした。次いで、染料を含有するローディング溶液を吸引し、細胞をプロベネシドおよび 0.1 % ゼラチン (Denley Cell Wash) を含有するタイロード緩衝液 150 µl で 4 回洗浄した。各ウェル中に残っている緩衝液の容量は 125 µl であった。アンタゴニストまたは緩衝液 (25 µl) を添加し (Quadra)、細胞プレートを穏やかに振盪し、5 % CO<sub>2</sub> 中にて 37 °C で 30 分間インキュベートした。次いで、細胞プレートを Fluorescent Imaging Plate Reader (FLIPR、モレキュラー・デバイシズ) 装置に移した。薬物添加前、細胞プレートの 1 つの画像を取り出して (シグナル試験)、染料ローディングコンステンシーを評価した。ランプロトコールは、1 秒間隔で取り出した画像 60 枚、次いで、5 秒間隔で取り出したさらなる画像 24 枚を用いた。20 秒後に (連続的な読み取りの間) アゴニストを添加した (FLIPR による)。各ウェルから、アッセイ時間の全体にわたってピークの蛍光を測定し、1 から 19 までの読み取りの平均をこの数値から差し引いた。蛍光のピーク増加を化合物濃度に対してプロットし、四パラメータロジスティックフィット (Bowen and Jerman, TiPS, 1995, 16, 413-417 に開示されている) を用いて反復的に曲線を適合させて、濃度効果値を得た。以下の方程式を用い

て 30 分間インキュベートした。次いで、細胞プレートを Fluorescent Imaging Plate Reader (FLIPR、モレキュラー・デバイシズ) 装置に移した。薬物添加前、細胞プレートの 1 つの画像を取り出して (シグナル試験)、染料ローディングコンステンシーを評価した。ランプロトコールは、1 秒間隔で取り出した画像 60 枚、次いで、5 秒間隔で取り出したさらなる画像 24 枚を用いた。20 秒後に (連続的な読み取りの間) アゴニストを添加した (FLIPR による)。各ウェルから、アッセイ時間の全体にわたってピークの蛍光を測定し、1 から 19 までの読み取りの平均をこの数値から差し引いた。蛍光のピーク増加を化合物濃度に対してプロットし、四パラメータロジスティックフィット (Bowen and Jerman, TiPS, 1995, 16, 413-417 に開示されている) を用いて反復的に曲線を適合させて、濃度効果値を得た。以下の方程式を用い

10

20

30

40

50

てアンタゴニスト K<sub>b</sub> 値を算出した：

$$K_b = I_C 50 / (1 + ([3 / E_C 50]))$$

[式中、E<sub>C</sub>50 はアッセイにて測定したヒトオレキシン - A の効力 (nM) であり、I<sub>C</sub>50 はモルで表される]。

【0098】

この方法に従って試験した実施例の化合物は、ヒトクローン化オレキシン - 2 受容体で 6.1 ~ 7.4 の範囲の pK<sub>b</sub> 値を有していた。

【0099】

本明細書および特許請求の範囲が一部をなす本願は、如何なる後願に関しても優先権の基礎として使用され得る。かかる後願の特許請求の範囲は、本明細書に記載されたいずれかの特徴または特徴の組合せに向けられ得る。それらは、プロダクトクレーム、組成物クレーム、プロセスクレーム、またはユースクレームの形態をとり得、一例として限定されないが本願の特許請求の範囲を包含し得る。

## フロントページの続き

(51) Int.CI.		F I
A 6 1 P	9/10	(2006.01) A 6 1 P 9/10
A 6 1 P	15/00	(2006.01) A 6 1 P 15/00
A 6 1 P	25/00	(2006.01) A 6 1 P 25/00
A 6 1 P	25/02	(2006.01) A 6 1 P 25/02 1 0 1
A 6 1 P	25/06	(2006.01) A 6 1 P 25/06
A 6 1 P	25/18	(2006.01) A 6 1 P 25/18
A 6 1 P	25/20	(2006.01) A 6 1 P 25/20
A 6 1 P	25/22	(2006.01) A 6 1 P 25/22
A 6 1 P	25/24	(2006.01) A 6 1 P 25/24
A 6 1 P	25/30	(2006.01) A 6 1 P 25/30
A 6 1 P	43/00	(2006.01) A 6 1 P 43/00 1 1 1
C 0 7 D	417/14	(2006.01) C 0 7 D 417/14

(72)発明者 クライブ・レスリー・プランチ

イギリス、シーエム19・5エイダブリュー、エセックス、ハーロウ、サード・アベニュー、ニュ  
ー・フロンティアーズ・サイエンス・パーク・サウス、グラクソsmithkline

(72)発明者 クリストファー・ノーバート・ジョンソン

イギリス、シーエム19・5エイダブリュー、エセックス、ハーロウ、サード・アベニュー、ニュ  
ー・フロンティアーズ・サイエンス・パーク・サウス、グラクソsmithkline

(72)発明者 アレキサンダー・ビー・スミス

イギリス、シーエム19・5エイダブリュー、エセックス、ハーロウ、サード・アベニュー、ニュ  
ー・フロンティアーズ・サイエンス・パーク・サウス、グラクソsmithkline

(72)発明者 ジェフリー・ステンプ

イギリス、シーエム19・5エイダブリュー、エセックス、ハーロウ、サード・アベニュー、ニュ  
ー・フロンティアーズ・サイエンス・パーク・サウス、グラクソsmithkline

(72)発明者 ケビン・シューリス

イギリス、シーエム19・5エイダブリュー、エセックス、ハーロウ、サード・アベニュー、ニュ  
ー・フロンティアーズ・サイエンス・パーク・サウス、グラクソsmithkline

審査官 今村 玲英子

(56)参考文献 国際公開第01/096302(WO, A1)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07D 417/06

C07D 417/14

CAplus(STN)

REGISTRY(STN)