

(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2012-514006

(P2012-514006A)

(43) 公表日 平成24年6月21日(2012.6.21)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
C O 7 D 209/52 (2006.01)	C O 7 D 209/52	4 C O 6 3
C O 7 D 403/12 (2006.01)	C O 7 D 403/12 C S P	4 C O 8 6
C O 7 D 401/12 (2006.01)	C O 7 D 401/12	4 C 2 0 4
C O 7 D 401/04 (2006.01)	C O 7 D 401/04	
C O 7 D 401/14 (2006.01)	C O 7 D 401/14	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 97 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2011-543717 (P2011-543717)	(71) 出願人	500167881
(86) (22) 出願日	平成21年12月29日 (2009.12.29)		バンダービルト ユニバーシティ
(85) 翻訳文提出日	平成23年8月19日 (2011.8.19)		アメリカ合衆国 テネシー 37240,
(86) 国際出願番号	PCT/US2009/069716		ナッシュビル, カークランド ホール
(87) 国際公開番号	W02010/078348		305
(87) 国際公開日	平成22年7月8日 (2010.7.8)	(74) 代理人	100078282
(31) 優先権主張番号	61/141,030		弁理士 山本 秀策
(32) 優先日	平成20年12月29日 (2008.12.29)	(74) 代理人	100062409
(33) 優先権主張国	米国 (US)		弁理士 安村 高明
		(74) 代理人	100113413
			弁理士 森下 夏樹
		(72) 発明者	リンズレイ, クレイグ ダブリュー,
			アメリカ合衆国 テネシー 37027,
			ブレントウッド, ブルックヘイブン
			コート 2205
最終頁に続く			

(54) 【発明の名称】 3. 1. O二環式G l y T 1 阻害剤ならびにその作製および使用の方法

(57) 【要約】

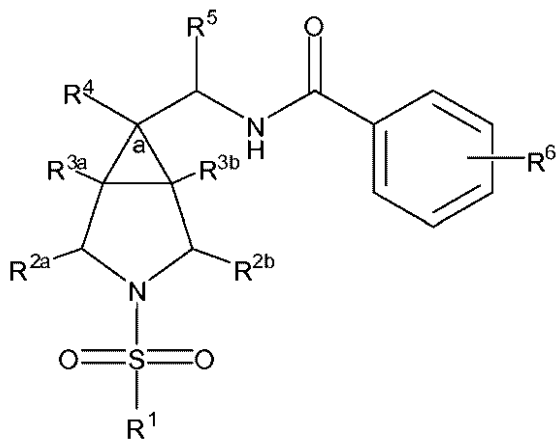
一態様では、本発明は、グリシントランスポーター1型 (G l y T 1) 活性の阻害剤として有用である化合物；該化合物を作製するための合成方法；該化合物を含む医薬組成物；および該化合物および組成物を使用して、グリシントランスポーター1型 (G l y T 1) 活性に関連する障害を処置する方法；に関する。この要約は、特定の技術分野における検索目的での選別手段としてのものであり、本発明を限定するものではない。少なくとも1つの細胞におけるg l y T 1 活性を阻害する方法であって、少なくとも1つの細胞におけるg l y T 1 受容体活性を阻害するのに有効な量の少なくとも1種の開示の化合物および/または生成物と、少なくとも1つの細胞とを接触させるステップを含む方法も開示される。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

次式によって表される構造を有する化合物：

【化 7 4】



10

(式中、R¹は、1から12個の炭素原子を含む任意選択で置換された有機残基であり；
式中、R^{2a}およびR^{2b}はそれぞれ、水素、ハロゲン、OR、ニトリル、ニトロ、SR、N(R)₂、および、1から6個の炭素を含む任意選択で置換された有機残基から独立に選択される2個の置換基を含み；

20

式中、各Rは独立に、水素、または任意選択で置換されたC₁~6脂肪族である、あるいは同じ窒素上の2個のR基が該窒素と共に、窒素、酸素、または硫黄から独立に選択される1~2個のヘテロ原子を有する4~8員の複素環式環を形成し；

式中、R^{3a}およびR^{3b}は、互いに対してsyn配置に配向された2個の置換基であり、ここでは、R^{3a}およびR^{3b}は独立に、水素、および1から6個の炭素を含む任意選択で置換された有機残基から選択され；

式中、R⁴は、水素、ハロゲン、OR、シアノ、ニトロ、SR、N(R)₂、および、1から12個の炭素を含む任意選択で置換された有機残基から選択され；

式中、R⁵は、水素、ハロゲン、OR、シアノ、ニトロ、SR、N(R)₂、および、1から6個の炭素を含む任意選択で置換された有機残基から独立に選択される2個の置換基を含み；

30

式中、R⁶は、水素、ハロゲン、OR、シアノ、ニトロ、SR、N(R)₂、および、1から6個の炭素原子を含む任意選択で置換された有機残基から独立に選択される5個の置換基を含む)

またはその医薬として許容され得る誘導体。

【請求項 2】

R¹が、C₃~C₁₂単環式または二環式シクロアルキル、C₃~C₁₂単環式または二環式シクロアルケニル、3~12員の単環式または二環式の飽和または部分的不飽和ヘテロシクリル、フェニル、8~10員のアリール、あるいは、窒素、酸素、または硫黄から独立に選択される1~4個のヘテロ原子を有する5~6員のヘテロアリール、から選択される任意選択で置換された基である、請求項1に記載の化合物。

40

【請求項 3】

R^{2a}およびR^{2b}が独立に、水素、および1から6個の炭素を含む任意選択で置換された有機残基から選択される、請求項1に記載の化合物。

【請求項 4】

R⁴が、C₁~C₁₂アルキルまたはC₂~C₁₂アルケニルまたはC₂~C₁₂アルキニル、任意選択で置換されたC₁~C₁₂ヘテロアルキルまたはC₂~C₁₂ヘテロアルケニルまたはC₂~C₁₂ヘテロアルキニル、任意選択で置換されたC₃~C₁₂シクロアルキルまたはC₃~C₁₂シクロアルケニル、任意選択で置換されたC₃~C₁₂ヘテロシクロアルキルまたはC₃~C₁₂ヘテロシクロアルケニル、任意選択で置換されたア

50

ルール、任意選択で置換されたヘテロアリールから選択される、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 5】

各 R^5 が水素である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 6】

各 R^6 が独立に、水素、ハロゲン、および、1 から 6 個の炭素を含む任意選択で置換された有機残基から選択される、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 7】

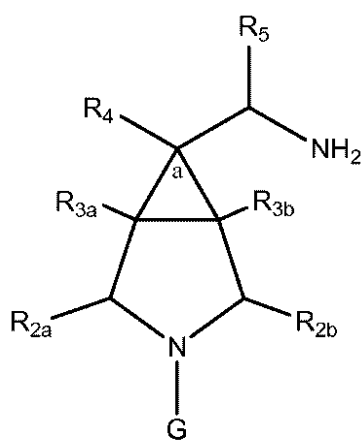
前記化合物の存在下での J A R 細胞における非最大濃度のグリシンに対する応答が、該化合物の非存在下での同等の J A R 細胞のグリシンに対する応答と比較して低下を示す通り、グリシンに対する G l y T 1 受容体応答を阻害する、I C ₅₀ が約 1 0 0 μ M 未満である請求項 1 に記載の化合物。

10

【請求項 8】

ある化合物を調製する方法であって、次式によって表される構造を有する第 1 の化合物：

【化 7 5】



20

(式中、 R^{2a} および R^{2b} はそれぞれ、水素、ハロゲン、OR、ニトリル、ニトロ、SR、 $N(R)_2$ 、および、1 から 6 個の炭素を含む任意選択で置換された有機残基から独立に選択される 2 個の置換基を含み；

30

式中、各 R は独立に、水素、または任意選択で置換された C_{1-6} 脂肪族である、あるいは同じ窒素上の 2 個の R 基が該窒素と共に、窒素、酸素、または硫黄から独立に選択される 1 ~ 2 個のヘテロ原子を有する 4 ~ 8 員の複素環式環を形成し；

式中、 R^{3a} および R^{3b} は、互いに対して s y n 配置に配向された 2 個の置換基であり、ここでは、 R^{3a} および R^{3b} は独立に、水素、および 1 から 6 個の炭素を含む任意選択で置換された有機残基から選択され；

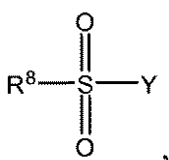
式中、 R^4 は、水素、ハロゲン、OR、シアノ、ニトロ、SR、 $N(R)_2$ 、および、1 から 1 2 個の炭素を含む任意選択で置換された有機残基から選択され；

式中、 R^5 は、水素、ハロゲン、OR、シアノ、ニトロ、SR、 $N(R)_2$ 、および、1 から 6 個の炭素を含む任意選択で置換された有機残基から独立に選択される 2 個の置換基を含み；

40

式中、G は、水素、保護基、または次式によって表される構造であり：

【化 7 6】

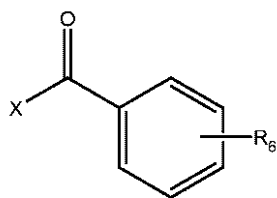


式中、 R^8 は、1 から 1 2 個の炭素原子を含む任意選択で置換された有機残基である) またはその誘導体と、

50

次式によって表される構造を有する第 2 の化合物：

【化 77】



(式中、 R^6 は、水素、ハロゲン、OR、シアノ、ニトロ SR、 $N(R)_2$ 、および、1 から 6 個の炭素原子を含む任意選択で置換された有機残基から独立に選択される 5 個の置換基を含み；

式中、X は、脱離基である)

またはその合成等価物とを反応させるステップを含む方法。

【請求項 9】

R^1 が、C 3 ~ C 12 単環式または二環式シクロアルキル、C 3 ~ C 12 単環式または二環式シクロアルケニル、3 ~ 12 員の単環式または二環式の飽和または部分的不飽和ヘテロシクリル、フェニル、8 ~ 10 員のアリール、あるいは、窒素、酸素、または硫黄から独立に選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を有する 5 ~ 6 員のヘテロアリール、から選択される任意選択で置換された基である、請求項 8 に記載の方法。

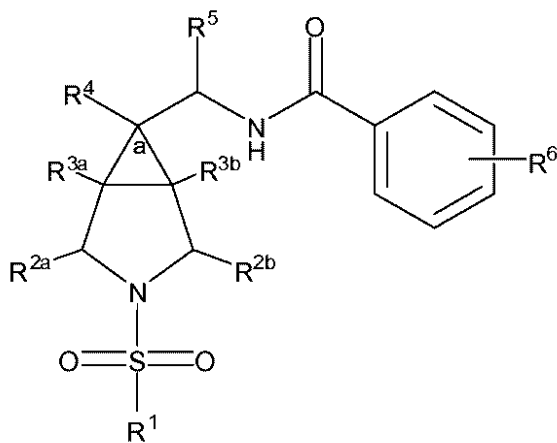
【請求項 10】

R^4 が、C 1 ~ C 12 アルキルまたは C 2 ~ C 12 アルケニルまたは C 2 ~ C 12 アルキニル、任意選択で置換された C 1 ~ C 12 ヘテロアルキルまたは C 2 ~ C 12 ヘテロアルケニルまたは C 2 ~ C 12 ヘテロアルキニル、任意選択で置換された C 3 ~ C 12 シクロアルキルまたは C 3 ~ C 12 シクロアルケニル、任意選択で置換された C 3 ~ C 12 ヘテロシクロアルキルまたは C 3 ~ C 12 ヘテロシクロアルケニル、任意選択で置換されたアリール、任意選択で置換されたヘテロアリールから選択される、請求項 8 に記載の方法。

【請求項 11】

哺乳動物におけるグリシン作動性またはグルタミン酸作動性神経伝達機能異常に伴う障害を処置する方法であって、該哺乳動物における該障害を処置するのに有効な投薬量および量の、次式によって表される構造を有する少なくとも 1 種の化合物：

【化 78】



(式中、 R^1 は、1 から 12 個の炭素原子を含む任意選択で置換された有機残基であり；
式中、 R^{2a} および R^{2b} はそれぞれ、水素、ハロゲン、OR、ニトリル、ニトロ、SR、 $N(R)_2$ 、および、1 から 6 個の炭素を含む任意選択で置換された有機残基から独立に選択される 2 個の置換基を含み；式中、各 R は独立に、水素、または任意選択で置換された C_{1-6} 脂肪族である、あるいは同じ窒素上の 2 個の R 基が該窒素と共に、窒素、酸

素、または硫黄から独立に選択される 1 ~ 2 個のヘテロ原子を有する 4 ~ 8 員の複素環式環を形成し；

式中、 R^{3a} および R^{3b} は、互いに対して *syn* 配置に配向された 2 個の置換基であり、ここでは、 R^{3a} および R^{3b} は独立に、水素、および 1 から 6 個の炭素を含む任意選択で置換された有機残基から選択され；

式中、 R^4 は、水素、ハロゲン、OR、シアノ、ニトロ、SR、 $N(R)_2$ 、および、1 から 12 個の炭素を含む任意選択で置換された有機残基から選択され；

式中、 R^5 は、水素、ハロゲン、OR、シアノ、ニトロ、SR、 $N(R)_2$ 、および、1 から 6 個の炭素を含む任意選択で置換された有機残基から独立に選択される 2 個の置換基を含み；

式中、 R^6 は、水素、ハロゲン、OR、シアノ、ニトロ SR、 $N(R)_2$ 、および、1 から 6 個の炭素原子を含む任意選択で置換された有機残基から独立に選択される 5 個の置換基を含む）

またはその医薬として許容され得る誘導体を、該哺乳動物に投与するステップを含む方法。

【請求項 12】

前記障害が、精神病、統合失調症、行為障害、破壊的行動障害、双極性障害、不安の精神病性エピソード、精神病に伴う不安症、精神病性気分障害（重度の大うつ病性障害など）；精神病性障害に伴う気分障害、急性躁病、双極性障害に伴ううつ病、統合失調症に伴う気分障害、精神遅滞の行動的徴候、行為障害、自閉症性障害；運動障害、トゥレット症候群、無動 - 硬直症候群、パーキンソン病に伴う運動障害、遅発性ジスキネジー、薬物誘発性ジスキネジー、神経変性に基づくジスキネジー、注意欠陥多動性障害、認知障害、認知症、および記憶障害から選択される、請求項 11 に記載の方法。

【請求項 13】

前記障害が統合失調症である、請求項 11 に記載の方法。

【請求項 14】

前記障害が、 $glutamate$ 受容体の活性異常に伴う神経および/または精神障害である、請求項 11 に記載の方法。

【請求項 15】

前記障害が、統合失調症、精神病、「統合失調症圏」障害、うつ病、双極性障害、認知障害、せん妄、健忘障害、不安障害、注意障害、肥満症、摂食障害、および NMDA 受容体関連障害：から選択されるグルタミン酸作動性神経伝達機能異常に伴う神経または精神障害である、請求項 11 に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

（関連する出願との相互参照）

本願は、2008 年 12 月 29 日に提出された米国出願第 61/141,030 号の利益を主張し、その内容は、その全体が参照により本明細書に援用される

【背景技術】

【0002】

統合失調症は、陰性症状（感情鈍麻、引きこもり、快感消失）および陽性症状（偏執症、幻覚、妄想）、ならびに顕著な認知異常の組み合わせを特徴とする衰弱性精神障害である。統合失調症の原因は現在知られていないが、この疾患は、生物学的、環境的、および遺伝的要因の複雑な相互作用によって生じるようである。統合失調症患者に観察される状態と酷似する精神病状態を、フェンシクリジン（PCP）がヒトにおいて誘発することが、40 年以上前に判明した。PCP の主要な作用様式が、イオンチャネル型グルタミン酸受容体の N - メチル - D - アスパラギン酸（NMDA）サブタイプの非競合的アンタゴニストの作用様式であるという発見によって、統合失調症の NMDA 受容体機能低下モデルの開発に至る一連の研究が活気づいた（Jentsch JD および Roth RH、1

10

20

30

40

50

999年「Neuropsychopharmacology」、20:201)。

【0003】

哺乳動物中枢神経系における高速のグルタミン酸作動性伝達は、イオンチャネル型グルタミン酸受容体 (iGluR) に作用する興奮性アミノ酸であるグルタミン酸によって主として仲介される。iGluRは、-アミノ-3-ヒドロキシ-5-メチル-4-イソオキサゾールプロピオン酸 (AMPA)、カイニン酸、およびNMDA受容体サブタイプを含めた、3つの主要なサブクラスからなる (Hollmann MおよびHeinemann S、1994年、「Annu. Rev. Neurosci.」17:31)。これらの3つのサブクラスは、グルタミン酸の結合に応答して開口し、脱分極性の興奮性シナプス後電流を誘起するような、リガンド開口型の多量体のカチオンチャネルである。分子クローニングにより、NMDA受容体ファミリーは、2つの主たるサブユニット、すなわちNR1およびNR2からなることが明らかになっている。さらに、NR3と呼ばれる発生的に制御される新規の阻害性サブユニットが最近記載されている。サブユニットの各セット内には高度の分子多様性が存在する。クローニングされているNR1サブユニット遺伝子は、これまで1種類のみであるが、NR1遺伝子の選択的スプライシングにより、8種の異なるサブユニットを産生することができる。それに対して、NR2サブユニットに関しては4遺伝子がクローニングされており (NR2A、NR2B、NR2C、およびNR2D)、そのうちのいくつかは選択的スプライシングを示す (Hollmann MおよびHeinemann S、1994年、「Annu. Rev. Neurosci.」17:31)。これらの複数のサブユニットによって、グルタミン酸開口型のヘテロマーイオンチャネルが形成される。天然に存在する受容体の正確なサブユニット化学量論は未だに知られていないが、哺乳動物発現系では、機能的に活性な受容体-チャネル複合体の発現には、NR1サブユニットとNR2サブユニットの両方が必要とされる。

10

20

【0004】

NMDA受容体の活性化には、グルタミン酸とグリシンの両方が結合する必要がある (Johnson JWおよびAscher P、1987年、「Nature」325:529)。興味深いことに、これらの2種の共アゴニスト (co-agonist) に対する結合部位は、部位特異的変異誘発研究によって決定される通り、別のサブユニットに存在する (Laube B、Hirai H、Sturgess M、Betz HおよびKuhse J、1997年、「Neuron」18:493)。グルタミン酸に対する結合ポケットは、NR2AおよびNR2Bサブユニット上に、受容体のN末端と細胞外ループとの間の相互作用によって形成される。類似実験では、グリシン結合部位は、NR1サブユニットの相同領域に位置付けられている (Kuryatov A、Laube B、Betz HおよびKuhse J、1994年、「Neuron」12:1291)。実際のサブユニット構成に応じて、グルタミン酸およびグリシンは、高ナノモルから低マイクロモルの範囲のEC50値でNMDA受容体を活性化する。また、NMDA受容体の細孔はマグネシウムを透過させない。通常の状態では、細胞外のマグネシウムは細孔内のある部位に結合し、チャネルのマグネシウムブロックをもたらすことができる。このマグネシウムブロックはチャネルに電位依存性を付与し、それによって、NMDA受容体は、グルタミン酸、グリシンの結合と、伝導電流前のシナプス後脱分極の発生とを必要とする一致検出器として機能するようになる。特に興味深いのは、精神異常発現薬であるMK-801、PCP、およびケタミンはすべて、マグネシウム結合部位とオーバーラップする部位に結合することによって、NMDA受容体-チャネルの開口チャネル遮断薬として機能するという発見である。NMDA受容体サブユニットや調節部位が多様性に富むことによって、生理学および薬理学的に異なるヘテロマー受容体の複雑な組み合わせが提供され、NMDA受容体が、新規の治療用化合物の設計に関して理想的な標的になるということは明白である。

30

40

【0005】

NMDA受容体は、それだけには限らないが、シナプス可塑性、認知、注意、および記憶を含めた、様々な神経生理学的事象において重要な役割を担う (Bliss Tおよび

50

Collingridge W、1993年、「Nature」361:31; Morris RGMら、1986年、「Nature」319:774)。精神異常発現薬は、精神運動刺激薬(コカイン、アンフェタミン)、幻覚薬(LSD)、およびNMDA受容体アンタゴニスト(PCP、ケタミン)を含めた、広範なクラスの薬物に相当する。これらの中で、NMDA受容体アンタゴニストのみが、統合失調症の陽性症状、陰性症状、および認知症状を強く誘発させられると思われる。ヒト被験体におけるケタミン誘導型精神障害の対照試験、ならびにPCPをレクリエーションドラッグとして濫用した患者の症状の観察により、NMDA受容体アンタゴニスト誘導型精神障害と統合失調症との間の類似性の、信頼できる一覧が作成されている(Jentsch JDおよびRoth RH、1999年「Neuropsychopharmacology」、20:201)。NMDA受容体アンタゴニストは、臨床においてその二つを見分けるのが困難である程度まで、統合失調症の症状を忠実に模倣する。さらに、NMDA受容体アンタゴニストは、統合失調症の症状を悪化させる恐れがあり、安定している患者の症状の再発の引き金となる恐れもある。グリシン、D-サイクロセリン、およびD-セリンなどのNMDA受容体共アゴニストが統合失調症患者に利益をもたらすという発見によって、NMDA受容体機能低下が、ようやくこの障害と関係付けられ、NMDA受容体をますます活性化させれば治療効果をもたらすことができることが示された(Leiderman Eら、1996年、「Biol. Psychiatry」39:213、Javitt DCら、1994年、「Am. J. Psychiatry」151:1234、Heresco-Levy U、2000年、「Int. J. Neuropsychopharmacol.」3:243、Tsai Gら、1998年、「Biol. Psychiatry」44:1081)。動物モデルにおける数多くの研究が、統合失調症のNMDA機能低下説を支持している。NMDA NR1サブユニットの正常レベルの5%しか発現しない変異マウスの産生では、機能するNMDA受容体のこうした減少によって、統合失調症の他の動物モデルで観察される状態に酷似した状態が誘発されることが示されている(Mohn ARら、1999年、「Cell」98:427)。統合失調症の他にも、グルタミン酸作動性経路の機能異常は、それだけには限らないが、認知異常、認知症、パーキンソン病、アルツハイマー病、および双極性障害を含めた、ヒト中枢神経系(CNS)におけるいくつかの病状に関与している。

【0006】

NMDA受容体の機能は、共アゴニストであるグリシンの利用効率を変えることによって調節することができる。グルタミン酸が存在しない場合、シナプスのグリシン濃度が増加してもNMDA受容体が活性化されないことが見込まれるので、この手法には、活性に依存するNMDA受容体の活性化を維持するという重要な利点がある。シナプスのグルタミン酸レベルは、高親和性輸送機構によってきっちりと維持されるので、グリシン部位の活性化を増大させても、活性化されたシナプスのNMDA成分が増すだけであろう。標準の神経遮断療法に対する追加薬として高用量のグリシンを経口投与する臨床試験では、統合失調症患者の症状の改善が示された(Javittら、「Int. J. Neuropsychopharmacol.」(2001年)4:385~391)。外因性のグリシンを投与せずにシナプスのグリシンレベルを増大させる1つの方法は、グリシンのシナプスからの除去を阻止することである。この手法が統合失調症の処置に有用であるはずであるという証拠は、統合失調症を患うが抗精神病薬にはほとんど反応を示さなかった患者にサルコシンを投与する二重盲検プラセボ対照試験から得られる。陽性症状、陰性症状、および認知症状に対して、有益な効果が観察され、グリシン再取り込みの障害が、統合失調症の処置のための理にかなった手法であることが示された。

【0007】

2種類の特異的なグリシントランスポーター、GlyT1およびGlyT2が同定されており、タウリン、 γ -アミノ酪酸(GABA)、プロリン、モノアミンおよびオーファントランスポーターを含めた、 Na^+/Cl^- 依存性の神経伝達物質トランスポーターのファミリーに属することが示されている(Smith KEら、1992年、「Neur

10

20

30

40

50

on」8：927；Borowsky Bら、1993年、「Neuron」10：851；Liu QRら、1993年、「J. Biol. Chem.」268：22802；Kim KMら、1994年、「Mol. Pharmacol.」45：608；Morrow JAら、1998年、「FEBS Lett.」439：334；Nelson N、1998年、「J. Neurochem.」71：1785）。GlyT1とGlyT2は異なる種から単離されており、アミノ酸レベルでの同一性が50%に過ぎないことが示されている。これらは、哺乳動物中枢神経系における発現のパターンも異なっており、GlyT2は脊髄、脳幹、および小脳で発現し、GlyT1はこれらの領域に加えて、皮質、海馬、中隔、および視床などの前脳領域にも存在する（Smith KEら、1992年、「Neuron」8：927；Borowsky Bら、1993年、「Neuron」10：851；Liu QRら、1993年、「J. Biol. Chem.」268：22802）。細胞レベルでは、GlyT2は、ラットの脊髄においてグリシン作動性神経終末によって発現されると報告されているが、GlyT1は、グリア細胞によって優先的に発現されるようである（Zafra Fら、1995年、「J. Neurosci.」15：3952）。これらの発現研究から、GlyT2が、主にグリシン作動性シナプスでグリシンの取り込みを担うのに対し、GlyT1は、NMDA受容体発現シナプスの近傍でグリシン濃度の監視に関与しているという結論が導かれている。ラットにおける最近の機能研究では、強力な阻害剤（N-[3-(4'-フルオロフェニル)-3-(4'-フェニルフェノキシ)プロピル]）サルコシン（NFP5）を用いるGlyT1の遮断は、ラットにおけるNMDA受容体活性およびNMDA受容体依存性の長期的増強を高めることが示されている（Bergeron, R.ら、1998年、「PNAS USA」95：15730；Kinney, G.ら、2003年、「J. Neurosci.」23：7586）。さらに、NFP5は、統合失調症患者に欠けていることが知られている感覚ゲーティングの尺度であるプレパルス抑制を、マウスにおいて増強することが報告されている（Kinney Gら、2003年、「J. Neurosci.」23：7586）。前脳領域でのGlyT1のこれらの生理的効果は、統合失調症患者の症状の改善においてGlyT1阻害剤サルコシンが有益な効果を示すという臨床報告（TsaiおよびCoylye、特許文献1）と共に、選択的GlyT1取り込み阻害剤が、新規クラスの抗精神病薬に相当することを示唆する。

10

20

30

【0008】

GlyT1取り込み阻害剤研究の進歩にもかかわらず、グリシントランスポーターGlyT1が関与するグルタミン酸作動性神経伝達機能不全および疾患に伴う神経および精神障害の処置にも有効であるような、グリシントランスポーターGlyT1を有効に阻害する化合物は未だに稀である。こうした必要性および他の必要性は、本発明によって応えられる。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0009】

【特許文献1】国際公開第99/52519号

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【0010】

本明細書において具体的に表現しかつ広く記述する通りの本発明の目的（1つまたは複数）によれば、本発明は、一態様では、グリシントランスポーター1型（GlyT1）活性の阻害剤として有用な化合物、同化合物を作製する方法、同化合物を含む医薬組成物、およびグリシントランスポーター1型（GlyT1）活性に関連する障害を処置する方法に関する。

【0011】

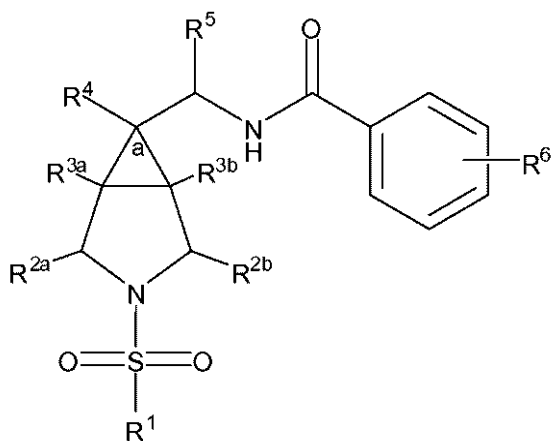
次式によって表される構造を有する化合物：

【0012】

40

50

【化 1】



10

(式中、 R^1 は、1 から 12 個の炭素原子を含む任意選択で置換された有機残基であり；
 式中、 R^{2a} および R^{2b} はそれぞれ、水素、ハロゲン、OR、ニトリル、ニトロ、SR、 $N(R)_2$ 、および、1 から 6 個の炭素を含む任意選択で置換された有機残基から独立に選択される 2 個の置換基を含み；式中、各 R は独立に、水素、または任意選択で置換された C_{1-6} 脂肪族である、あるいは同じ窒素上の 2 個の R 基が該窒素と共に、窒素、酸素、または硫黄から独立に選択される 1 ~ 2 個のヘテロ原子を有する 4 ~ 8 員の複素環式環を形成し；式中、 R^{3a} および R^{3b} は、互いに対して syn 配置に配向された 2 個の置換基であり、ここでは、 R^{3a} および R^{3b} は独立に、水素、および 1 から 6 個の炭素を含む任意選択で置換された有機残基から選択され；式中、 R^4 は、水素、ハロゲン、OR、シアノ、ニトロ、SR、 $N(R)_2$ 、および、1 から 12 個の炭素を含む任意選択で置換された有機残基から選択され；式中、 R^5 は、水素、ハロゲン、OR、シアノ、ニトロ、SR、 $N(R)_2$ 、および、1 から 6 個の炭素を含む任意選択で置換された有機残基から独立に選択される 2 個の置換基を含み；式中、 R^6 は、水素、ハロゲン、OR、シアノ、ニトロ、SR、 $N(R)_2$ 、および、1 から 6 個の炭素原子を含む任意選択で置換された有機残基から独立に選択される 5 個の置換基を含む)
 またはその医薬として許容され得る誘導体が開示される。

20

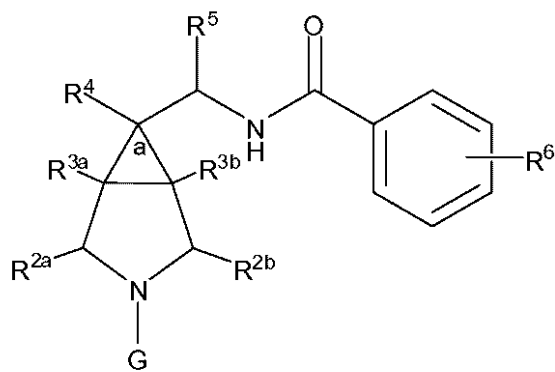
30

【0013】

ある化合物を調製する方法であって、次式によって表される構造を有する第 1 の化合物：

【0014】

【化 2】



40

(式中、 R^{2a} および R^{2b} はそれぞれ、水素、ハロゲン、OR、ニトリル、ニトロ、SR、 $N(R)_2$ 、および、1 から 6 個の炭素を含む任意選択で置換された有機残基から独立に選択される 2 個の置換基を含み；式中、各 R は独立に、水素、または任意選択で置換された C_{1-6} 脂肪族である、あるいは同じ窒素上の 2 個の R 基が該窒素と共に、窒素、

50

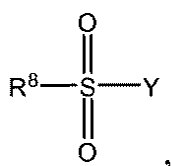
酸素、または硫黄から独立に選択される 1 ~ 2 個のヘテロ原子を有する 4 ~ 8 員の複素環式環を形成し；式中、 R^{3a} および R^{3b} は、互いに対して *syn* 配置に配向された 2 個の置換基であり、ここでは、 R^{3a} および R^{3b} は独立に、水素、および 1 から 6 個の炭素を含む任意選択で置換された有機残基から選択され；式中、 R^4 は、水素、ハロゲン、OR、シアノ、ニトロ、SR、 $N(R)_2$ 、および、1 から 12 個の炭素を含む任意選択で置換された有機残基から選択され；式中、 R^5 は、水素、ハロゲン、OR、シアノ、ニトロ、SR、 $N(R)_2$ 、および、1 から 6 個の炭素を含む任意選択で置換された有機残基から独立に選択される 2 個の置換基を含み；式中、 R^6 は、水素、ハロゲン、OR、シアノ、ニトロ、SR、 $N(R)_2$ 、および、1 から 6 個の炭素原子を含む任意選択で置換された有機残基から独立に選択される 5 個の置換基を含み；式中、G は、水素または保護基である）

10

またはその誘導体と、次式によって表される構造を有する第 2 の化合物：

【0015】

【化 3】



（式中、 R^8 は、1 から 12 個の炭素原子を含む任意選択で置換された有機残基であり；

20

式中、Y は、脱離基である）

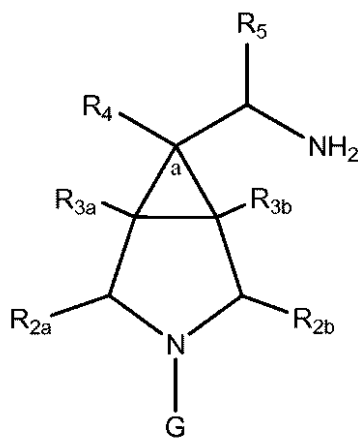
とを反応させるステップを含む方法も開示される。

【0016】

化合物を調製する方法であって、次式によって表される構造を有する第 1 の化合物：

【0017】

【化 4】



30

（式中、 R^{2a} および R^{2b} はそれぞれ、水素、ハロゲン、OR、ニトリル、ニトロ、SR、 $N(R)_2$ 、および、1 から 6 個の炭素を含む任意選択で置換された有機残基から独立に選択される 2 個の置換基を含み；式中、各 R は独立に、水素、または任意選択で置換された C_{1-6} 脂肪族である、あるいは同じ窒素上の 2 個の R 基が該窒素と共に、窒素、酸素、または硫黄から独立に選択される 1 ~ 2 個のヘテロ原子を有する 4 ~ 8 員の複素環式環を形成し；式中、 R^{3a} および R^{3b} は、互いに対して *syn* 配置に配向された 2 個の置換基であり、ここでは、 R^{3a} および R^{3b} は独立に、水素、および 1 から 6 個の炭素を含む任意選択で置換された有機残基から選択され；式中、 R^4 は、水素、ハロゲン、OR、シアノ、ニトロ、SR、 $N(R)_2$ 、および、1 から 12 個の炭素を含む任意選択で置換された有機残基から選択され；式中、 R^5 は、水素、ハロゲン、OR、シアノ、ニトロ、SR、 $N(R)_2$ 、および、1 から 6 個の炭素を含む任意選択で置換された有機残基から独立に選択される 2 個の置換基を含み；式中、G は、水素、保護基、または次式に

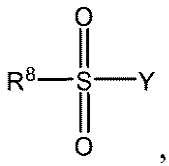
40

50

よって表される構造であり：

【 0 0 1 8 】

【 化 5 】

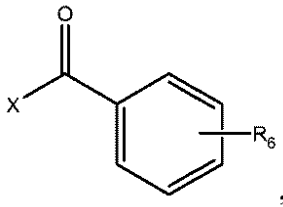


式中、 R^8 は、1 から 12 個の炭素原子を含む任意選択で置換された有機残基である)
またはその誘導体と、

次式によって表される構造を有する第 2 の化合物：

【 0 0 1 9 】

【 化 6 】



(式中、 R^6 は、水素、ハロゲン、OR、シアノ、ニトロ、SR、 $\text{N}(\text{R})_2$ 、および、1 から 6 個の炭素原子を含む任意選択で置換された有機残基から独立に選択される 5 個の置換基を含み；式中、X は、脱離基である)

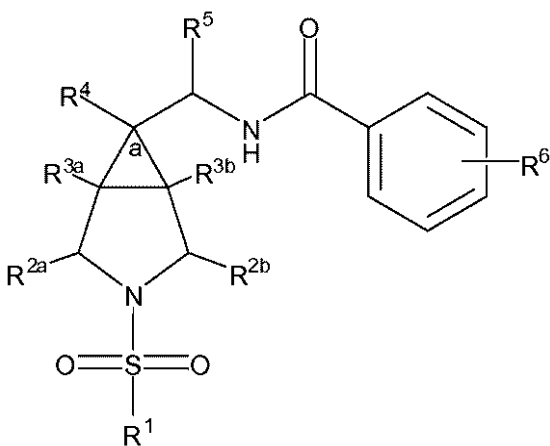
またはその合成等価物とを反応させるステップを含む方法も開示される。

【 0 0 2 0 】

少なくとも 1 つの細胞における g l y T 1 活性を阻害する方法であって、少なくとも 1 つの細胞における g l y T 1 受容体活性を阻害するのに有効な量の、次式の構造を有する少なくとも 1 種の化合物：

【 0 0 2 1 】

【 化 7 】



(式中、 R^1 は、1 から 12 個の炭素原子を含む任意選択で置換された有機残基であり；
式中、 R^{2a} および R^{2b} はそれぞれ、水素、ハロゲン、OR、ニトリル、ニトロ、SR、 $\text{N}(\text{R})_2$ 、および、1 から 6 個の炭素を含む任意選択で置換された有機残基から独立に選択される 2 個の置換基を含み；式中、各 R は独立に、水素、または任意選択で置換された C_{1-6} 脂肪族である、あるいは同じ窒素上の 2 個の R 基が該窒素と共に、窒素、酸素、または硫黄から独立に選択される 1 ~ 2 個のヘテロ原子を有する 4 ~ 8 員の複素環式環を形成し；式中、 R^{3a} および R^{3b} は、互いに対して s y n 配置に配向された 2 個の

置換基であり、ここでは、 R^{3a} および R^{3b} は独立に、水素、および 1 から 6 個の炭素を含む任意選択で置換された有機残基から選択され；式中、 R^4 は、水素、ハロゲン、OR、シアノ、ニトロ、SR、 $N(R)_2$ 、および、1 から 12 個の炭素を含む任意選択で置換された有機残基から選択され；式中、 R^5 は、水素、ハロゲン、OR、シアノ、ニトロ、SR、 $N(R)_2$ 、および、1 から 6 個の炭素を含む任意選択で置換された有機残基から独立に選択される 2 個の置換基を含み；式中、 R^6 は、水素、ハロゲン、OR、シアノ、ニトロ、SR、 $N(R)_2$ 、および、1 から 6 個の炭素原子を含む任意選択で置換された有機残基から独立に選択される 5 個の置換基を含む）
 またはその医薬として許容され得る誘導体と、少なくとも 1 つの細胞とを接触させるステップを含む方法も開示される。

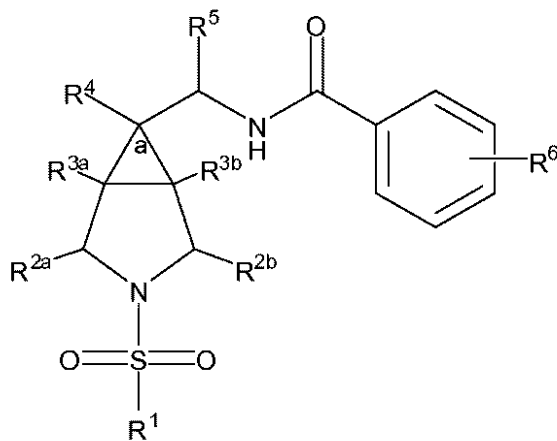
10

【0022】

被験体における g l y T 1 活性を阻害する方法であって、被験体における g l y T 1 受容体活性を阻害するのに有効な投薬量および量の、次式によって表される構造を有する治療有効量の少なくとも 1 種の化合物：

【0023】

【化 8】



20

（式中、 R^1 は、1 から 12 個の炭素原子を含む任意選択で置換された有機残基であり；
 式中、 R^{2a} および R^{2b} はそれぞれ、水素、ハロゲン、OR、ニトリル、ニトロ、SR、 $N(R)_2$ 、および、1 から 6 個の炭素を含む任意選択で置換された有機残基から独立に選択される 2 個の置換基を含み；式中、各 R は独立に、水素、または任意選択で置換された C_{1-6} 脂肪族である、あるいは同じ窒素上の 2 個の R 基が該窒素と共に、窒素、酸素、または硫黄から独立に選択される 1 ~ 2 個のヘテロ原子を有する 4 ~ 8 員の複素環式環を形成し；式中、 R^{3a} および R^{3b} は、互いに対して s y n 配置に配向された 2 個の置換基であり、ここでは、 R^{3a} および R^{3b} は独立に、水素、および 1 から 6 個の炭素を含む任意選択で置換された有機残基から選択され；式中、 R^4 は、水素、ハロゲン、OR、シアノ、ニトロ、SR、 $N(R)_2$ 、および、1 から 12 個の炭素を含む任意選択で置換された有機残基から選択され；式中、 R^5 は、水素、ハロゲン、OR、シアノ、ニトロ、SR、 $N(R)_2$ 、および、1 から 6 個の炭素を含む任意選択で置換された有機残基から独立に選択される 2 個の置換基を含み；式中、 R^6 は、水素、ハロゲン、OR、シアノ、ニトロ、SR、 $N(R)_2$ 、および、1 から 6 個の炭素原子を含む任意選択で置換された有機残基から独立に選択される 5 個の置換基を含む）
 またはその医薬として許容され得る誘導体を、被験体に投与するステップを含む方法も開示される。

30

40

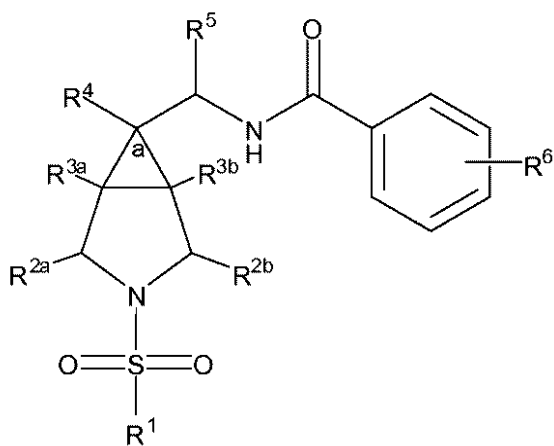
【0024】

哺乳動物におけるグリシン作動性またはグルタミン酸作動性神経伝達機能異常に伴う障害を処置する方法であって、哺乳動物における該障害を処置するのに有効な投薬量および量の、次式によって表される構造を有する少なくとも 1 種の化合物：

50

【 0 0 2 5 】

【 化 9 】



10

20

30

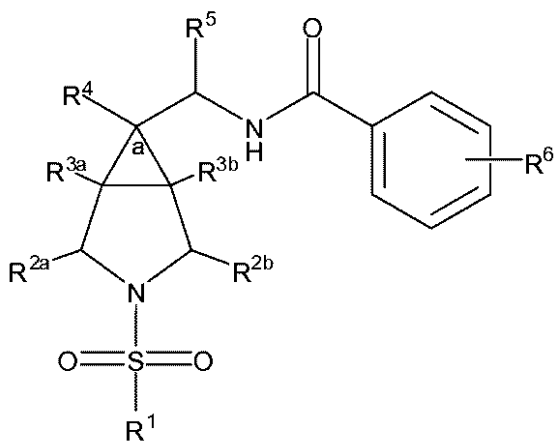
(式中、 R^1 は、1から12個の炭素原子を含む任意選択で置換された有機残基であり；
 式中、 R^{2a} および R^{2b} はそれぞれ、水素、ハロゲン、OR、ニトリル、ニトロ、SR、 $N(R)_2$ 、および、1から6個の炭素を含む任意選択で置換された有機残基から独立に選択される2個の置換基を含み；式中、各Rは独立に、水素、または任意選択で置換された C_{1-6} 脂肪族である、あるいは同じ窒素上の2個のR基が該窒素と共に、窒素、酸素、または硫黄から独立に選択される1~2個のヘテロ原子を有する4~8員の複素環式環を形成し；式中、 R^{3a} および R^{3b} は、互いに対してsyn配置に配向された2個の置換基であり、ここでは、 R^{3a} および R^{3b} は独立に、水素、および1から6個の炭素を含む任意選択で置換された有機残基から選択され；式中、 R^4 は、水素、ハロゲン、OR、シアノ、ニトロ、SR、 $N(R)_2$ 、および、1から12個の炭素を含む任意選択で置換された有機残基から選択され；式中、 R^5 は、水素、ハロゲン、OR、シアノ、ニトロ、SR、 $N(R)_2$ 、および、1から6個の炭素を含む任意選択で置換された有機残基から独立に選択される2個の置換基を含み；式中、 R^6 は、水素、ハロゲン、OR、シアノ、ニトロ、SR、 $N(R)_2$ 、および、1から6個の炭素原子を含む任意選択で置換された有機残基から独立に選択される5個の置換基を含む)
 またはその医薬として許容され得る誘導体を、哺乳動物に投与するステップを含む方法も開示される。

【 0 0 2 6 】

哺乳動物におけるglutamate受容体活性の阻害のための医薬品を製造する方法であって、次式によって表される構造を有する少なくとも1種の化合物：

【 0 0 2 7 】

【 化 1 0 】



40

50

(式中、 R^1 は、1 から 12 個の炭素原子を含む任意選択で置換された有機残基であり；式中、 R^{2a} および R^{2b} はそれぞれ、水素、ハロゲン、OR、ニトリル、ニトロ、SR、 $N(R)_2$ 、および、1 から 6 個の炭素を含む任意選択で置換された有機残基から独立に選択される 2 個の置換基を含み；式中、各 R は独立に、水素、または任意選択で置換された C_{1-6} 脂肪族である、あるいは同じ窒素上の 2 個の R 基が該窒素と共に、窒素、酸素、または硫黄から独立に選択される 1 ~ 2 個のヘテロ原子を有する 4 ~ 8 員の複素環式環を形成し；式中、 R^{3a} および R^{3b} は、互いに対して *syn* 配置に配向された 2 個の置換基であり、ここでは、 R^{3a} および R^{3b} は独立に、水素、および 1 から 6 個の炭素を含む任意選択で置換された有機残基から選択され；式中、 R^4 は、水素、ハロゲン、OR、シアノ、ニトロ、SR、 $N(R)_2$ 、および、1 から 12 個の炭素を含む任意選択で置換された有機残基から選択され；式中、 R^5 は、水素、ハロゲン、OR、シアノ、ニトロ、SR、 $N(R)_2$ 、および、1 から 6 個の炭素を含む任意選択で置換された有機残基から独立に選択される 2 個の置換基を含み；式中、 R^6 は、水素、ハロゲン、OR、シアノ、ニトロ、SR、 $N(R)_2$ 、および、1 から 6 個の炭素原子を含む任意選択で置換された有機残基から独立に選択される 5 個の置換基を含む)

またはその医薬として許容され得る誘導体と、医薬として許容され得る担体とを組み合わせることを含む方法も開示される。

10

【0028】

開示する方法の生成物も開示される。

20

【0029】

開示の化合物および / または開示の生成物と、医薬として許容され得る担体とを含む医薬組成物も開示される。

【0030】

少なくとも 1 つの細胞における *gly T 1* 活性を阻害する方法であって、少なくとも 1 つの細胞における *gly T 1* 受容体活性を阻害するのに有効な量の少なくとも 1 種の開示の化合物および / または生成物と、少なくとも 1 つの細胞とを接触させるステップを含む方法も開示される。

【0031】

被験体における *gly T 1* 活性を阻害する方法であって、被験体における *gly T 1* 受容体活性を阻害するのに有効な投薬量および量の治療有効量の少なくとも 1 種の開示の化合物および / または生成物を被験体に投与するステップを含む方法も開示される。

30

【0032】

哺乳動物におけるグリシン作動性またはグルタミン酸作動性神経伝達機能異常に伴う障害の処置のための方法であって、哺乳動物における該障害を処置するのに有効な投薬量および量の少なくとも 1 種の開示の化合物および / または生成物を哺乳動物に投与するステップを含む方法も開示される。

【0033】

哺乳動物における *gly T 1* 受容体活性の阻害のための医薬品を製造する方法であって、少なくとも 1 種の開示の化合物および / または生成物を、医薬として許容され得る担体と組み合わせることを含む方法も開示される。

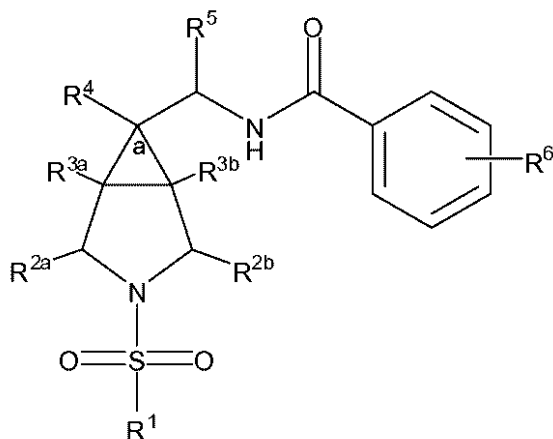
40

【0034】

哺乳動物における *gly T 1* 受容体活性の阻害のための、次式によって表される構造を有する少なくとも 1 種の化合物：

【0035】

【化 1 1】



10

(式中、 R^1 は、1 から 12 個の炭素原子を含む任意選択で置換された有機残基であり；
 式中、 R^{2a} および R^{2b} はそれぞれ、水素、ハロゲン、OR、ニトリル、ニトロ、SR、 $N(R)_2$ 、および、1 から 6 個の炭素を含む任意選択で置換された有機残基から独立に選択される 2 個の置換基を含み；式中、各 R は独立に、水素、または任意選択で置換された C_{1-6} 脂肪族である、あるいは同じ窒素上の 2 個の R 基が該窒素と共に、窒素、酸素、または硫黄から独立に選択される 1 ~ 2 個のヘテロ原子を有する 4 ~ 8 員の複素環式環を形成し；式中、 R^{3a} および R^{3b} は、互いに対して syn 配置に配向された 2 個の置換基であり、ここでは、 R^{3a} および R^{3b} は独立に、水素、および 1 から 6 個の炭素を含む任意選択で置換された有機残基から選択され；式中、 R^4 は、水素、ハロゲン、OR、シアノ、ニトロ、SR、 $N(R)_2$ 、および、1 から 12 個の炭素を含む任意選択で置換された有機残基から選択され；式中、 R^5 は、水素、ハロゲン、OR、シアノ、ニトロ、SR、 $N(R)_2$ 、および、1 から 6 個の炭素を含む任意選択で置換された有機残基から独立に選択される 2 個の置換基を含み；式中、 R^6 は、水素、ハロゲン、OR、シアノ、ニトロ、SR、 $N(R)_2$ 、および、1 から 6 個の炭素原子を含む任意選択で置換された有機残基から独立に選択される 5 個の置換基を含む)
 またはその医薬として許容され得る誘導体の使用も開示される。

20

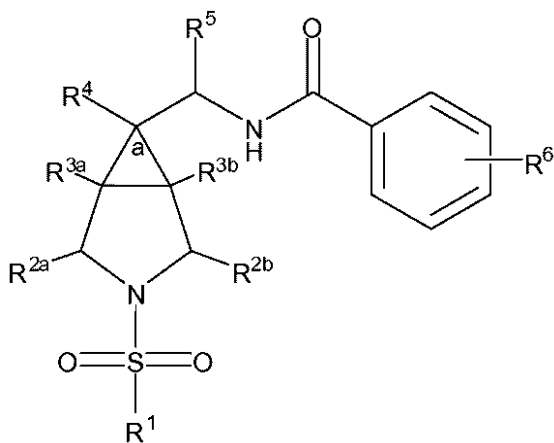
30

【0036】

次式によって表される構造を有する少なくとも 1 種の化合物：

【0037】

【化 1 2】



40

(式中、 R^1 は、1 から 12 個の炭素原子を含む任意選択で置換された有機残基であり；
 式中、 R^{2a} および R^{2b} はそれぞれ、水素、ハロゲン、OR、ニトリル、ニトロ、SR、 $N(R)_2$ 、および、1 から 6 個の炭素を含む任意選択で置換された有機残基から独立に選択される 2 個の置換基を含み；式中、各 R は独立に、水素、または任意選択で置換さ

50

れた $C_1 \sim C_6$ 脂肪族である、あるいは同じ窒素上の 2 個の R 基が該窒素と共に、窒素、酸素、または硫黄から独立に選択される 1 ~ 2 個のヘテロ原子を有する 4 ~ 8 員の複素環式環を形成し；式中、 R^{3a} および R^{3b} は、互いに対して *syn* 配置に配向された 2 個の置換基であり、ここでは、 R^{3a} および R^{3b} は独立に、水素、および 1 から 6 個の炭素を含む任意選択で置換された有機残基から選択され；式中、 R^4 は、水素、ハロゲン、OR、シアノ、ニトロ、SR、 $N(R)_2$ 、および、1 から 12 個の炭素を含む任意選択で置換された有機残基から選択され；式中、 R^5 は、水素、ハロゲン、OR、シアノ、ニトロ、SR、 $N(R)_2$ 、および、1 から 6 個の炭素を含む任意選択で置換された有機残基から独立に選択される 2 個の置換基を含み；式中、 R^6 は、水素、ハロゲン、OR、シアノ、ニトロ、SR、 $N(R)_2$ 、および、1 から 6 個の炭素原子を含む任意選択で置換された有機残基から独立に選択される 5 個の置換基を含む）

またはその医薬として許容され得る誘導体と、a. *glyT1* 受容体活性を増大させることが知られている少なくとも 1 種の薬剤；b. *glyT1* 受容体活性を低下させることが知られている少なくとも 1 種の薬剤；c. グルタミン酸作動性神経伝達機能異常を処置することが知られている少なくとも 1 種の薬剤；または d. グルタミン酸作動性神経伝達機能異常に伴う障害を処置するための指示書；のうちの 1 つまたは複数とを含むキットも開示される。

【0038】

本発明の態様は、体系法定分類 (*system statutory class*) などのある特定の法定分類において記述および主張することができるが、これは便宜目的に過ぎず、当業者は、本発明の各態様が、いかなる法定分類においても記述および主張することができることを理解するであろう。別段の明確な記述がない限り、本明細書に記述する任意の方法または態様が、そのステップが特定の順序で実施される必要があると解釈されることは決して意図されない。したがって、方法クレームが、諸ステップが特定の順序に限定されるべきであるということを、特許請求の範囲、または説明において特に記述していない場合、ある順序が暗示されることは、いかなる点でも決して意図されない。これは、ステップの配置もしくは作業の流れに関する論理の問題、文法構成もしくは句読法から導かれる明白な意味、または明細書に記載される態様の数もしくは種類を含めた、解釈についての可能であるが明示されていないいかなる論拠にも当てはまる。

【0039】

本発明のさらなる利点は、以下に続く説明においてある程度記述するつもりであり、この説明からある程度明らかになるであろうし、本発明の実施から知ることでもある。本発明の利点は、添付の特許請求の範囲に具体的に示した各要素および組み合わせによって実現および達成されることとなる。前述の概括的説明と以下の詳細な説明はいずれも、例示的かつ説明的なものに過ぎず、請求される通りの本発明を限定しないことを理解されたい。

【発明を実施するための形態】

【0040】

本発明は、次に示す本発明の詳細な説明およびそれに含まれる実施例を参照することによって、より容易に理解することができる。

【0041】

本発明の化合物、組成物、物品、システム、装置、および / または方法を開示および記述する前に、これらが、別段の指定がない限り特別な合成方法に限定されない、または別段の指定がない限り特定の試薬に限定されず、そのようなものは当然のことながら変動し得ることを理解されたい。本明細書で使用する専門用語は、特定の態様を述べるためのものに過ぎず、限定的なものではないことも理解すべきである。本発明の実施または試行では、本明細書に記載する方法および材料と類似または同等のいかなる方法および材料も使用することができるが、ここでは例としての方法および材料を記述する。

【0042】

本明細書に挙げるすべての刊行物を、これらの刊行物が言及するものと関連する方法お

10

20

30

40

50

よび／または材料を開示および記載するために、参照により本明細書に組み込む。本明細書に取り上げる刊行物は、本願の出願日より前の開示のためだけに提供される。本明細書のいかなる記述も、本発明が、先行発明を理由として、こうした刊行物に先行する権利を与えられないことを認めるものであると解釈されるべきではない。また、本明細書で提供される刊行物の日付は、実際の出版日と異なる可能性があり、個別の確認が必要である可能性がある。

A．定義

本明細書および特許請求の範囲で使用される場合、単数形「a」、「an」、および「the」は、文脈によって別に明確に指示されない限り、複数の指示内容を含む。したがって、例えば、「官能基」、「アルキル」、または「残基」に対する言及には、2個以上のこうした官能基（複数形）、アルキル（複数形）、または残基（複数形）の混合物などが含まれる。

10

【0043】

範囲は、特定のある「およその」値から、かつ／または特定の別の「およその」値までのものとして本明細書で表すことができる。こうした範囲を表す場合、別の態様には、特定のある値から、かつ／または特定の他の値までの値が含まれる。同様に、値を近似値として表す場合には、先行する「約」を用いることによって、この特定の値が別の態様の形をとることが理解されよう。こうしたそれぞれの範囲の端点は、端点同士の関連性の上でも、もう片方の端点とは無関係に考えても有意であることがさらに理解されよう。多くの値を本明細書に開示するが、それぞれの値は、値それ自体に加えて、その特定の値の「およその」値としても本明細書に開示されることも理解される。例えば、「10」という値を開示するならば、「約10」も開示される。また、2つの特定の単位間の各単位も開示されることが理解される。例えば、10と15を開示するならば、11、12、13、および14も開示される。

20

【0044】

本明細書で使用する場合、用語「任意選択の」または「任意選択で」は、その後に述べる事象または状況が起こっても起こらなくてもよいこと、また、その後に述べる事象または状況が起こる場合と起こらない場合とがその記載に含まれること、を意味する。

【0045】

本明細書で使用する場合、用語「処置」は、疾患、病的状態、または障害を治癒させる、寛解させる、安定させる、または予防することが目的の、患者の医学的管理を指す。この用語には、積極的処置、すなわち、疾患、病的状態、または障害の改善を特に目指す処置が含まれ、また、原因的な処置、すなわち随伴する疾患、病的状態、または障害の原因の除去を目指す処置も含まれる。さらに、この用語には、対症療法、すなわち、疾患、病的状態、または障害の治癒ではなく症状の軽減のために計画される処置；および予防的処置、すなわち随伴する疾患、病的状態、または障害の進行を最小限にすることあるいは部分的もしくは完全に抑制することを目指す処置；および支持補助療法、すなわち随伴する疾患、病的状態、または障害の改善を目指す他の特定の療法を補うために用いられる処置も含まれる。

30

【0046】

本明細書で使用する場合、用語「予防する」または「予防すること」は、特に事前的処置によって、ある事態が発生するのを妨げること、回避すること、未然に排除すること、未然に妨げること、中断させること、遅らせることを指す。緩和する、抑制する、または予防する、が本明細書で 사용되는場合、別段の特別な指示がない限り、残り2つの単語の使用も明らかに開示されることが理解される。

40

【0047】

本明細書で使用する場合、用語「診断される」は、例えば医師などの当業者による身体検査を受けており、本明細書に開示する化合物、組成物、または方法によって診断または処置することができる状態であるとわかることを意味する。例えば、「Gly T1 活性の阻害によって処置可能な障害と診断される」は、例えば医師などの当業者による身体検査

50

を受けており、G l y T 1 の活性を好都合に阻害することができる化合物または組成物によって診断または処置可能な状態であるとわかることを意味する。さらなる例としては、「G l y T 1 活性の阻害が必要であると診断される」は、例えば医師などの当業者による身体検査を受けており、過剰な G l y T 1 活性を特徴とする状態であるとわかることを指す。こうした診断は、本明細書に論じる通りの、精神障害、肥満症などの障害に関連する可能性がある。

【 0 0 4 8 】

本明細書で使用する場合、「障害の処置が必要であると特定される」などの語句は、障害の処置の必要性に基づく被験体の選択を指す。例えば、被験体は、当業者によるより早期の診断に基づいて障害（例えば G l y T 1 活性に関連する障害）の処置が必要であると特定され、その後この障害の処置を受けることができる。一態様では、特定は、診断を行う人とは別の人によって実施することができることが企図される。さらなる態様では、投与は、その後投与を実施する人によって実施することができることも企図される。

10

【 0 0 4 9 】

本明細書で使用する場合、用語「投与すること」および「投与」は、医薬調製物を被験体に提供するいかなる方法も指す。こうした方法は当業者には周知であり、経口投与、経皮投与、吸入による投与、経鼻投与、局所投与、腔内投与、眼内投与、耳内投与、脳内投与、直腸内投与；ならびに、静脈内投与、動脈内投与、筋内投与、および皮下投与などの注射可能手段を含めた非経口投与が含まれるが、それだけに限定されない。投与は、継続的または断続的であり得る。種々の態様では、調製物を治療的に投与する；すなわち既存の疾患または状態を処置するために投与することができる。さらなる種々の態様では、調製物を予防的に投与する；すなわち疾患または状態を予防するために投与することができる。

20

【 0 0 5 0 】

本明細書で使用する場合、用語「組み合わせ」、「組み合わせた」、およびそれに関連する用語は、本発明に従う治療剤の同時または連続投与を指す。例えば、本発明の化合物は、別の単位剤形で、または単一の単位剤形に合わせて、別の治療剤と同時にまたは連続的に投与することができる。したがって、ある実施形態では、本発明は、開示の化合物および/または生成物、追加の治療剤と、医薬として許容され得る担体、補助剤、または賦形剤とを含む単一の単位剤形を提供する。

30

【 0 0 5 1 】

本明細書で使用する場合、用語「有効量」は、所望の結果を実現する、または所望でない状態に対して影響を与えるのに十分な量を指す。例えば、「治療有効量」は、所望の治療結果を実現する、または所望でない症状に対して影響を与えるのに十分であるが、一般に、有害な副作用を生じるには満たない量を指す。任意の特定の患者に対する個々の治療有効投薬レベルは、処置を受けている障害およびその障害の重症度；用いられる具体的な組成物；患者の年齢、体重、全身健康状態、性別および食事；投与の時刻；投与の経路；用いられる具体的な化合物の排出の速度；処置の期間；用いられる具体的な化合物と組み合わせまたは同時に使用される薬物；および医薬分野で周知の同様の因子；を含めた様々な因子に依存することになる。例えば、所望の治療効果を達成するために必要とされるレベルよりも低いレベルから化合物の投薬を開始し、所望の効果を達成するまで投薬量を徐々に増加させることは、十分に当技術分野の技術の範囲内である。所望により、1日の有効量を、投与のための複数回用量に分割することができる。したがって、単回投薬組成物は、1日の用量を成すこうした量または約数量を含有することができる。投薬量は、いかなる禁忌の場合にも、各医師によって調節することができる。投薬量は変動させることができ、1日に1用量または複数用量の投与で、1日または数日間投与することができる。指針は、所与のクラスの医薬品に適した投薬量に関する文献に載せられている。さらなる種々の態様では、調製物は「予防有効量」、すなわち疾患または状態を予防するのに有効な量で投与することができる。

40

【 0 0 5 2 】

50

本明細書で使用する場合、用語「医薬として許容され得る担体」は、滅菌した水性または非水性の溶液、分散液、懸濁液、または乳濁液、ならびに、滅菌した注射可能な溶液または分散液への使用直前の再構成のための滅菌粉末を指す。適切な水性および非水性の担体、希釈剤、溶媒、または賦形剤の例としては、水、エタノール、ポリオール（グリセロール、プロピレングリコール、ポリエチレングリコールなど）、カルボキシメチルセルロースおよびその適切な混合物、植物油（オリーブ油など）、ならびにオレイン酸エチルなどの注射可能な有機エステルが挙げられる。適正な流動性は、例えば、レシチンなどのコーティング材料の使用によって、また、分散液の場合には必要とされる粒径の維持によって、また、界面活性剤の使用によって維持することができる。これらの組成物は、保存剤、湿潤剤、乳化剤、および分散剤などの補助剤も含有することができる。微生物の作用は、パラベン、クロロブタノール、フェノール、ソルビン酸などの様々な抗菌剤および抗真菌剤を含めることによって、確実に防止することができる。これは、糖、塩化ナトリウムなどの等張剤を含むことが望ましい可能性もある。注射可能な医薬剤形の持続的吸収は、モノステアリン酸アルミニウムおよびゼラチンなどの、吸収を遅らせる薬剤を含めることによってもたすことができる。注射可能なデポー剤形は、ポリラクチド-ポリグリコリド、ポリ（オルトエステル）、およびポリ（無水物）などの生分解性ポリマー中に、薬剤のマイクロカプセルマトリックスを形成することによって作製される。ポリマーに対する薬剤の比率および用いられる特定のポリマーの性質に応じて、薬剤放出の速度を制御することができる。デポー注射用製剤はまた、体組織に適合性があるリボソームまたはマイクロエマルジョンに薬剤を封入することによって調製される。注射用製剤は、例えば細菌保持フィルターを通した濾過によって、あるいは、滅菌した固体組成物の形の滅菌剤（これは、使用直前に滅菌水または他の滅菌した注射用媒体に溶解または分散させることができる）を組み込むことによって滅菌することができる。適切な不活性担体としては、ラクトースなどの糖類を挙げることができる。少なくとも95重量%の活性成分粒子が、0.01から10マイクロメートルの範囲内の有効粒径を有することが望ましい。

10

20

30

40

50

【0053】

ある化学種の残基は、本明細書および結びの特許請求の範囲で使用される場合、その部分が実際に該化学種から得られるかどうかにかかわらず、特定の反応スキームにおける該化学種の得られる産物、または第二の式もしくは化学的産物である部分を指す。つまり、ポリエステル中のエチレングリコール残基は、エチレングリコールがポリエステルを調製するために使用されたかどうかにかかわらず、ポリエステル中の1つまたは複数の $-OCH_2CH_2O-$ 単位を指す。同様に、ポリエステル中のセバシン酸残基は、ポリエステルの得るためにセバシン酸またはそのエステルを反応させることによってこの残基が得られるかどうかにかかわらず、ポリエステル中の1つまたは複数の $-CO(CH_2)_8CO-$ 部分を指す。

【0054】

本明細書で使用する場合、用語「置換された」は、有機化合物の許容され得るすべての置換基を含むことが企図される。広範な態様では、こうした許容され得る置換基としては、非環式および環式の、分枝および非分枝の、炭素環および複素環の、芳香族および非芳香族の有機化合物の置換基が挙げられる。例示的な置換基としては、例えば以下に記述するものが挙げられる。許容され得る置換基は、妥当な有機化合物に対して、1つであっても複数であってもよいし、同じであっても異なってもよい。本開示の目的では、窒素などのヘテロ原子は、水素置換基、および/またはヘテロ原子の原子価を満たす、本明細書に記述する有機化合物の任意の許容され得る置換基、を有することができる。本開示は、いかなる形であっても、許容され得る有機化合物の置換基によって限定されるものではない。また、用語「置換」または「で置換された」には、こうした置換が、置換された原子および置換基の容認される原子価に従い、かつ、こうした置換の結果、安定な化合物（例えば、転位、環化、脱離などの転換が自然発生的には起こらない化合物）がもたらされるという暗黙の条件が含まれる。

【0055】

様々な用語の定義では、「 A^1 」、「 A^2 」、「 A^3 」、および「 A^4 」は、本明細書で使用する場合、様々な特定の置換基を表す包括的記号として使用される。これらの記号は、いかなる置換基であってもよく、本明細書に開示するものに限定されず、ある例においてこれらがある種の置換基であると定義されている場合でも、別の例ではこれらは他の何らかの置換基として定義される可能性がある。

【0056】

本発明の化合物には、上に概ね記述したもの、および本明細書に開示するクラス、サブクラス、および種によってさらに例示されるものが含まれる。本明細書で使用する場合、別段の指示がない限り、以下の定義が適用されるものとする。本発明の目的では、化学元素は、「Periodic Table of the Elements、CAS version、Handbook of Chemistry and Physics」、第75版に従って同定される。さらに、有機化学の一般原理は、その内容全体が参照により本明細書に組み込まれる「Organic Chemistry」、Thomas Sorrell、University Science Books、Sausalito：1999年、および「March's Advanced Organic Chemistry」、第5版、編集：Smith, M. B. および March, J., John Wiley & Sons、New York：2001年、に記載されている。

10

【0057】

用語「脂肪族」または「脂肪族基」は、本明細書で使用する場合、残りの分子への単一の付着点を有する、完全に飽和したあるいは1つまたは複数の不飽和単位を含有する直鎖（すなわち非分枝）または分枝の置換または非置換の炭化水素鎖、あるいは完全に飽和したあるいは1つまたは複数の不飽和単位を含有するが芳香族ではない単環式炭化水素または二環式炭化水素（本明細書では「炭素環」、「脂環式」、または「シクロアルキル」とも呼ばれる）を意味する。別段の指定がない限り、脂肪族基は、1～6個の脂肪族炭素原子を含有する。ある態様では、脂肪族基は、1～5個の脂肪族炭素原子を含有する。他の態様では、脂肪族基は、1～4個の脂肪族炭素原子を含有する。さらに他の態様では、脂肪族基は、1～3個の脂肪族炭素原子を含有し、さらに別の態様では、脂肪族基は、1～2個の脂肪族炭素原子を含有する。ある態様では、「脂環式」（または「炭素環」または「シクロアルキル」）は、残りの分子への単一の付着点を有する、完全に飽和したあるいは1つまたは複数の不飽和単位を含有するが芳香族ではない単環式のC3～C6炭化水素を指す。適切な脂肪族基としては、それだけには限らないが、線状または分枝の置換または非置換のアルキル基、アルケニル基、アルキニル基、およびこれらのハイブリッド（（シクロアルキル）アルキル、（シクロアルケニル）アルキル、または（シクロアルキル）アルケニルなど）が挙げられる。

20

30

【0058】

用語「ヘテロ原子」は、1つまたは複数の、酸素、硫黄、窒素、リン、またはケイ素（任意の酸化型の窒素、硫黄、リン、またはケイ素；四級化型の任意の塩基性窒素；または複素環式環の置換可能な窒素（例えば（3,4-ジヒドロ-2H-ピロリルにおいて見られるような）N、（ピロリジニルにおいて見られるような）NH、または（N-置換ピロリジニルにおいて見られるような）NR⁺など）を含めて）を意味する。

40

【0059】

用語「不飽和」は、本明細書で使用する場合、ある部分が1つまたは複数の不飽和の単位を有することを意味する。

【0060】

本明細書で使用する場合、用語「部分的に不飽和」は、少なくとも1つの二重または三重結合を含む環部分を指す。用語「部分的に不飽和」は、複数の不飽和部位を有する環を包含することが意図されるが、本明細書で定義する通りのアリールまたはヘテロアリール部分を含むことは意図されない。

【0061】

本明細書で使用する場合、用語「アルキル」は、メチル、エチル、n-プロピル、イソ

50

プロピル、n - ブチル、イソブチル、s - ブチル、t - ブチル、n - ペンチル、イソペンチル、s - ペンチル、ネオペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシル、ドデシル、テトラデシル、ヘキサデシル、エイコシル、テトラコシルなどの、1 から 2 4 個の炭素原子の分枝または非分枝の飽和炭化水素基である。アルキル基は、環式でも非環式でもよい。アルキル基は、分枝でも非分枝でもよい。アルキル基はまた、置換でも非置換でもよい。例えば、アルキル基は、それだけには限らないが、本明細書で述べる通りの、任意選択で置換されたアルキル、シクロアルキル、アルコキシ、アミノ、エーテル、ハロゲン化物、ヒドロキシ、ニトロ、シリル、スルホ - オキソ、またはチオールを含めた、1 つまたは複数の基で置換することができる。「低級アルキル」基は、1 から 6 個（例えば 1 から 4 個）の炭素原子を含有するアルキル基である。例示的な低級アルキル基は、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、および tert - ブチルである。用語「低級ハロアルキル」は、1 つまたは複数のハロゲン原子で置換された、C 1 ~ C 6（例えば、C 1 ~ C 4）の直鎖または分枝のアルキル基を指す。

【0062】

本明細書全体を通して、「アルキル」は一般に、非置換アルキル基と置換アルキル基の両方を指すために使用される；しかし、置換アルキル基はまた、本明細書で使用する場合、アルキル基上の特定の置換基を明確にすることによって具体的に言及される。例えば、用語「ハロゲン化アルキル」は、具体的には、1 つまたは複数のハロゲン化物（例えば、フッ素、塩素、臭素、またはヨウ素）で置換されたアルキル基を指す。用語「アルコキシアルキル」は、具体的には、以下に述べる通りの 1 つまたは複数のアルコキシ基で置換されたアルキル基を指す。用語「アルキルアミノ」は、具体的には、以下に述べる通りのアミノ基などの 1 つまたは複数で置換されたアルキル基を指す。ある例において「アルキル」が使用され、別の例で「アルキルアルコール」などの具体的な用語が使用される場合、用語「アルキル」が「アルキルアルコール」などの具体的な用語も指すのではないことを暗示することは意図されない。

【0063】

こうした手法は、本明細書に記述する他の基にも使用される。すなわち、「シクロアルキル」などの用語は、非置換シクロアルキル部分と置換シクロアルキル部分の両方を指すが、加えて本明細書で使用する場合、置換部分を、具体的に特定することができる；例えば、ある特定の置換型シクロアルキルは、例えば「アルキルシクロアルキル」を指すことができる。同様に、置換型アルコキシは、例えば「ハロゲン化アルコキシ」を特に指すことができ、特定の置換型アルケニルは、例えば「アルケニルアルコール」などであり得る。また、「シクロアルキル」などの一般用語と「アルキルシクロアルキル」などの具体的な用語を使用する手法は、一般用語が具体的な用語も含むのではないことを暗示することは意図されない。

【0064】

本明細書で使用する場合、用語「シクロアルキル」は、少なくとも 3 個の炭素原子からなる非芳香族の炭素ベースの環である。シクロアルキル基の例としては、それだけには限らないが、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、ノルボルニルなどが挙げられる。用語「ヘテロシクロアルキル」は、上で定義した通りのある型のシクロアルキル基であり、これは、用語「シクロアルキル」（ここでは、環の炭素原子のうち少なくとも 1 個が、それだけには限らないが、窒素、酸素、硫黄、またはリンなどのヘテロ原子で置き換えられている）の意味の範囲内に含まれる。シクロアルキル基およびヘテロシクロアルキル基は、置換でも非置換でもよい。シクロアルキル基およびヘテロシクロアルキル基は、それだけには限らないが、本明細書に記述する通りの、任意選択で置換されたアルキル、シクロアルキル、アルコキシ、アミノ、エーテル、ハロゲン化物、ヒドロキシ、ニトロ、シリル、スルホ - オキソ、またはチオールを含めた、1 つまたは複数の基で置換することができる。

【0065】

本明細書で使用する場合、用語「アルコキシ」および「アルコキシル」は、エーテル結

10

20

30

40

50

合を介して結合されたアルキル基またはシクロアルキル基を指す；すなわち、「アルコキシ」基は、 $-O A^1$ （式中、 A^1 は、上で定義した通りのアルキルまたはシクロアルキルである）と定義することができる。「アルコキシ」には、先ほど述べた通りのアルコキシ基のポリマーも含まれる；すなわち、アルコキシは、 $-O A^1 - O A^2$ 、または $-O A^1 - (O A^2)_a - O A^3$ （式中、「a」は、1から200までの整数であり、 A^1 、 A^2 、および A^3 は、アルキル基および/またはシクロアルキル基である）などのポリエーテルであり得る。

【0066】

本明細書で使用する場合、用語「アルケニル」は、少なくとも1個の炭素-炭素二重結合を含有する構造式を有する、炭素原子が2から24個の炭化水素基である。 $(A^1 A^2) C = C (A^3 A^4)$ などの非対称構造には、EとZの両異性体が含まれることが意図される。これは、非対称アルケンが存在する本明細書の構造式で推定することもできるし、結合記号 $C = C$ によって明確に示すこともできる。アルケニル基は、それだけには限らないが、本明細書に記述する通りの、任意選択で置換されたアルキル、シクロアルキル、アルコキシ、アルケニル、シクロアルケニル、アルキニル、シクロアルキニル、アリール、ヘテロアリール、アルデヒド、アミノ、カルボン酸、エステル、エーテル、ハロゲン化物、ヒドロキシ、ケトン、アジド、ニトロ、シリル、スルホ-オキソ、またはチオールを含めた、1つまたは複数の基で置換することができる。

【0067】

本明細書で使用する場合、用語「シクロアルケニル」は、少なくとも3個の炭素原子からなり、少なくとも1個の炭素-炭素二重結合すなわち $C = C$ を含有する、非芳香族の炭素ベースの環である。シクロアルケニル基の例としては、それだけには限らないが、シクロプロペニル、シクロブテニル、シクロペンテニル、シクロペンタジエニル、シクロヘキセニル、シクロヘキサジエニル、ノルボルネニルなどが挙げられる。用語「ヘテロシクロアルケニル」は、上で定義した通りのある型のシクロアルケニル基であり、これは、用語「シクロアルケニル」（ここでは、環の炭素原子のうち少なくとも1個が、それだけには限らないが、窒素、酸素、硫黄、またはリンなどのヘテロ原子で置き換えられている）の意味の範囲内に含まれる。シクロアルケニル基およびヘテロシクロアルケニル基は、置換でも非置換でもよい。シクロアルケニル基およびヘテロシクロアルケニル基は、それだけには限らないが、本明細書に記述する通りの、任意選択で置換されたアルキル、シクロアルキル、アルコキシ、アルケニル、シクロアルケニル、アルキニル、シクロアルキニル、アリール、ヘテロアリール、アルデヒド、アミノ、カルボン酸、エステル、エーテル、ハロゲン化物、ヒドロキシ、ケトン、アジド、ニトロ、シリル、スルホ-オキソ、またはチオールを含めた、1つまたは複数の基で置換することができる。

【0068】

本明細書で使用する場合、用語「アルキニル」は、少なくとも1個の炭素-炭素三重結合を含有する構造式を有する、炭素原子が2から24個の炭化水素基である。アルキニル基は、非置換であってもよいし、それだけには限らないが、本明細書に記述する通りの、任意選択で置換されたアルキル、シクロアルキル、アルコキシ、アルケニル、シクロアルケニル、アルキニル、シクロアルキニル、アリール、ヘテロアリール、アルデヒド、アミノ、カルボン酸、エステル、エーテル、ハロゲン化物、ヒドロキシ、ケトン、アジド、ニトロ、シリル、スルホ-オキソ、またはチオールを含めた、1つまたは複数の基で置換されていてもよい。

【0069】

用語「シクロアルキニル」は、本明細書で使用する場合、少なくとも7個の炭素原子からなり、少なくとも1個の炭素-炭素三重結合を含有する、非芳香族の炭素ベースの環である。シクロアルキニル基の例としては、それだけには限らないが、シクロヘプチニル、シクロオクチニル、シクロノニルなどが挙げられる。用語「ヘテロシクロアルキニル」は、上で定義した通りのある型のシクロアルケニル基であり、これは、用語「シクロアルキニル」（ここでは、環の炭素原子のうち少なくとも1個が、それだけには限らないが、

窒素、酸素、硫黄、またはリンなどのヘテロ原子で置き換えられている)の意味の範囲内に含まれる。シクロアルキニル基およびヘテロシクロアルキニル基は、置換でも非置換でもよい。シクロアルキニル基およびヘテロシクロアルキニル基は、それだけには限らないが、本明細書に記述する通りの、任意選択で置換されたアルキル、シクロアルキル、アルコキシ、アルケニル、シクロアルケニル、アルキニル、シクロアルキニル、アリール、ヘテロアリール、アルデヒド、アミノ、カルボン酸、エステル、エーテル、ハロゲン化物、ヒドロキシ、ケトン、アジド、ニトロ、シリル、スルホ - オキソ、またはチオールを含めた、1つまたは複数の基で置換することができる。

【0070】

単独で、あるいは「アラルキル」、「アラルコキシ」、または「アリロキシアルキル」において見られるようなより大きな部分の一部として使用される用語「アリール」は、合計で5から10個の環員子を有する、単環式および二環式の環構造(ここでは、構造における少なくとも1個の環は芳香族であり、構造における各環は3から7個の環員子を含む)を指す。用語「アリール」は、用語「アリール環」と互換的に使用することができる。本発明のある種の態様では、「アリール」は、それだけには限らないが、1つまたは複数の置換基を有することができる、フェニル、ピフェニル、ナフチル、アントラシルなどを含めた芳香族環構造を指す。本明細書で使用される場合、インダニル、フタルイミジル、ナフチミジル(naphthimidyl)、フェナントリジニル、またはテトラヒドロナフチルなどの、芳香族環が1つまたは複数の非芳香族環と縮合した基も、用語「アリール」の範囲内に含まれる。

10

20

【0071】

用語「アリール」には、それだけには限らないが、ベンゼン、ナフタレン、フェニル、ピフェニル、フェノキシベンゼンなどが含まれる。用語「アリール」には、「ヘテロアリール」も含まれる。用語「アリール」には、ヘテロ原子を含有しない芳香族基を含有する基を定義する「非ヘテロアリール」も含まれる。アリール基は、置換でも非置換でもよい。アリール基は、それだけには限らないが、本明細書に記述する通りの、任意選択で置換されたアルキル、シクロアルキル、アルコキシ、アルケニル、シクロアルケニル、アルキニル、シクロアルキニル、アリール、ヘテロアリール、アルデヒド、アミノ、カルボン酸、エステル、エーテル、ハロゲン化物、ヒドロキシ、ケトン、アジド、ニトロ、シリル、スルホ - オキソ、またはチオールを含めた、1つまたは複数の基で置換することができる。用語「ビアリール」は、特定の型のアリール基であり、「アリール」の定義に含まれる。ビアリールは、ナフタリンにおいて見られるような縮合環構造を介して共に結合する、またはピフェニルにおいて見られるような1つまたはそれ以上の炭素 - 炭素結合を介して付着する、2個のアリール基を指す。

30

40

【0072】

単独で、あるいは例えば「ヘテロアラルキル」または「ヘテロアラルコキシ」などのより大きい部分の一部として使用される用語「ヘテロアリール」および「ヘテロアル - (heteroar -)」は、5から10個の環原子、好ましくは5、6、または9個の環原子を有する;かつ環配列において共有される6、10、または14個の電子を有する;かつ炭素原子に加えて1から5個のヘテロ原子を有する基を指す。用語「ヘテロ原子」は、窒素、酸素、または硫黄を指し、これには、任意の酸化型の窒素または硫黄、および任意の四級化型の塩基性窒素が含まれる。ヘテロアリール基としては、限定はされないが、チエニル、フラニル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、オキサジアゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、チアジアゾリル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、インドリジニル、プリニル、ナフチリジニル、およびプテリジニルが挙げられる。本明細書で使用する場合、用語「ヘテロアリール」および「ヘテロアル - (heteroar -)」には、芳香族複素環が、1つまたは複数のアリール環、脂環式環、またはヘテロシクリル環に縮合した基(ここでは、ラジカルまたは付着点は芳香族複素環上にある)も含まれる。非限定的な例としては、インドリル、イソインドリル、ベンゾチエニル、ベンゾフラニル、ジベ

50

ンゾフラニル、インダゾリル、ベンズイミダゾリル、ベンズチアゾリル、キノリル、イソキノリル、シンノリニル、フタラジニル、キナゾリニル、キノキサリニル、4 H - キノリニル、カルバゾリル、アクリジニル、フェナジニル、フェノチアジニル、フェノキサジニル、テトラヒドロキノリニル、テトラヒドロイソキノリニル、およびピリド[2, 3 - b] - 1, 4 - オキサジン - 3 (4 H) - オンが挙げられる。ヘテロアリール基は、単環式または二環式であり得る。用語「ヘテロアリール」は、用語「ヘテロアリール環」、「ヘテロアリール基」、または「芳香族複素環」と互換的に使用することができ、これらの用語のうちのいずれかは、任意選択で置換される環を含む。用語「ヘテロアルキル」は、アルキルおよびヘテロアルキル部分が独立に、任意選択で置換されているような、ヘテロアリールで置換されたアルキル基を指す。

10

【0073】

本明細書で使用する場合、用語「複素環」、「ヘテロシクリル」、「複素環式ラジカル」、および「複素環式環」は、互換的に使用され、炭素原子に加えて、1つ以上の、好ましくは1から4個の、上で定義した通りのヘテロ原子を有する、5から7員の単環式または7～10員の二環式の、飽和または部分的に不飽和の安定した複素環式部分を指す。複素環の環原子に関して使用される場合、用語「窒素」には、置換された窒素が含まれる。一例として、酸素、硫黄、または窒素から選択される0～3個のヘテロ原子を有する飽和または部分的に不飽和の環では、窒素は、(3, 4 - ジヒドロ - 2 H - ピロリルにおいて見られるような) N、(ピロリジニルにおいて見られるような) NH、または(N - 置換ピロリジニルにおいて見られるような) + NRであり得る。ある態様では、「複素環」としては、ピリディンデ(pyridine)、ピリミジン、フラン、チオフェン、ピロール、イソキサゾール、イソチアゾール、ピラゾール、オキサゾール、チアゾール、イミダゾール、オキサゾール(1, 2, 3 - オキサジアゾール、1, 2, 5 - オキサジアゾール、および1, 3, 4 - オキサジアゾールを含めて)、チアジアゾール(1, 2, 3 - チアジアゾール、1, 2, 5 - チアジアゾール、および1, 3, 4 - チアジアゾールを含めて)、トリアゾール(1, 2, 3 - トリアゾール、1, 3, 4 - トリアゾールを含めて)、テトラゾール(1, 2, 3, 4 - テトラゾールおよび1, 2, 4, 5 - テトラゾールを含めて)、ピリジン、ピリダジン、ピリミジン、ピラジン、トリアジン(1, 2, 4 - トリアジンおよび1, 3, 5 - トリアジンを含めて)、テトラジン(1, 2, 4, 5 - テトラジンを含めて)、ピロリジン、ピペリジン、ピペラジン、モルホリン、アゼチジン、テトラヒドロピラン、テトラヒドロフラン、ジオキサンなどが挙げられる。

20

30

【0074】

複素環式環は、そのペンダント基と、任意のヘテロ原子または炭素原子で付着されることによって安定な構造がもたらされる可能性があり、また、環原子のうちのいずれかは、任意選択で置換することができる。こうした飽和または部分的に不飽和の複素環式ラジカルの例としては、限定はされないが、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロチオフェニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピロリニル、テトラヒドロキノリニル、テトラヒドロイソキノリニル、デカヒドロキノリニル、オキサゾリジニル、ピペラジニル、ジオキサニル、ジオキサラニル、ジアゼピニル、オキサアゼピニル、チアゼピニル、モルホリニル、およびキヌクリジニルが挙げられる。用語「複素環」、「ヘテロシクリル」、「ヘテロシクリル環」、「複素環式基」、「複素環式部分」、および「複素環式ラジカル」は、本明細書では互換的に使用され、これには、ヘテロシクリル環が、インドリニル、3 H - インドリル、クロマニル、フェナントリジニル、またはテトラヒドロキノリニルなどの1つまたは複数のアリール、ヘテロアリール、または脂環式環に縮合した基(ここでは、ラジカルまたは付着点はヘテロシクリル環上にある)も含まれる。ヘテロシクリル基は、単環式または二環式であり得る。用語「ヘテロシクリルアルキル」は、アルキルおよびヘテロシクリル部分が独立に任意選択で置換された、ヘテロシクリルで置換されたアルキル基を指す。

40

【0075】

本明細書で使用する場合、用語「アルデヒド」は、式 - C(O)Hによって表される。

50

本明細書全体を通して、「 $C(O)$ 」は、カルボニル基、すなわち $C=O$ の略式表記である。

【0076】

本明細書で使用する場合、用語「アミン」または「アミノ」は、式 $NA^1A^2A^3$ によって表され、ここでは、 A^1 、 A^2 、および A^3 は独立に、水素、あるいは、本明細書に記述する通りの任意選択で置換されたアルキル、シクロアルキル、アルケニル、シクロアルケニル、アルキニル、シクロアルキニル、アリール、またはヘテロアリール基であり得る。

【0077】

本明細書で使用する場合、用語「カルボン酸」は、式 $-C(O)OH$ によって表される。

10

【0078】

本明細書で使用する場合、用語「エステル」は、式 $-OC(O)A^1$ または $-C(O)OA^1$ によって表され、ここでは、 A^1 は、本明細書に記述する通りの任意選択で置換されたアルキル、シクロアルキル、アルケニル、シクロアルケニル、アルキニル、シクロアルキニル、アリール、またはヘテロアリール基であり得る。本明細書で使用する場合、用語「ポリエステル」は、式 $-(A^1O(O)C-A^2-C(O)O)_a-$ または $-(A^1O(O)C-A^2-OC(O))_a-$ によって表され、ここでは、 A^1 および A^2 は独立に、本明細書に記述する通りの任意選択で置換されたアルキル、シクロアルキル、アルケニル、シクロアルケニル、アルキニル、シクロアルキニル、アリール、またはヘテロアリール基であり得、「 a 」は1から500までの整数である。「ポリエステル」は、少なくとも2個のカルボン酸基を有する化合物と、少なくとも2個のヒドロキシ基を有する化合物との間の反応によって生成される基を述べるために使用される用語である。

20

【0079】

本明細書で使用する場合、用語「エーテル」は、式 A^1OA^2 によって表され、ここでは、 A^1 および A^2 は独立に、本明細書に記述する通りの任意選択で置換されたアルキル、シクロアルキル、アルケニル、シクロアルケニル、アルキニル、シクロアルキニル、アリール、またはヘテロアリール基であり得る。本明細書で使用する場合、用語「ポリエーテル」は、式 $-(A^1O-A^2O)_a-$ によって表され、ここでは、 A^1 および A^2 は独立に、本明細書に記述する通りの任意選択で置換されたアルキル、シクロアルキル、アルケニル、シクロアルケニル、アルキニル、シクロアルキニル、アリール、またはヘテロアリール基であり得、「 a 」は1から500までの整数である。ポリエーテル基の例としては、ポリエチレンオキシド、ポリプロピレンオキシド、およびポリブチレンオキシドが挙げられる。

30

【0080】

本明細書で使用する場合、用語「ハロゲン化物」は、ハロゲン・フッ素、塩素、臭素、およびヨウ素を指す。

【0081】

本明細書で使用する場合、用語「ヒドロキシル」は、式 $-OH$ によって表される。

【0082】

本明細書で使用する場合、用語「ケトン」は、式 $A^1C(O)A^2$ によって表され、ここでは、 A^1 および A^2 は独立に、本明細書に記述する通りの任意選択で置換されたアルキル、シクロアルキル、アルケニル、シクロアルケニル、アルキニル、シクロアルキニル、アリール、またはヘテロアリール基であり得る。

40

【0083】

本明細書で使用する場合、用語「アジド」は、式 $-N_3$ によって表される。

【0084】

本明細書で使用する場合、用語「ニトロ」は、式 $-NO_2$ によって表される。

【0085】

本明細書で使用する場合、用語「ニトリル」は、式 $-CN$ によって表される。

50

【 0 0 8 6 】

本明細書で使用する場合、用語「シリル」は、式 - $S i A^1 A^2 A^3$ によって表され、ここでは、 A^1 、 A^2 、および A^3 は独立に、水素、または本明細書に記述する通りの任意選択で置換されたアルキル、シクロアルキル、アルコキシ、アルケニル、シクロアルケニル、アルキニル、シクロアルキニル、アリール、もしくはヘテロアリール基であり得る。

【 0 0 8 7 】

本明細書で使用する場合、用語「スルホ - オキソ」は、式 - $S(O) A^1$ 、 $- S(O)_2 A^1$ 、 $- OS(O)_2 A^1$ 、または $- OS(O)_2 OA^1$ によって表され、ここでは、 A^1 は、水素、または本明細書に記述する通りの任意選択で置換されたアルキル、シクロアルキル、アルケニル、シクロアルケニル、アルキニル、シクロアルキニル、アリール、もしくはヘテロアリール基であり得る。本明細書全体を通して、「 $S(O)$ 」は、 $S=O$ の略式表記である。本明細書で使用する場合、用語「スルホニル」は、式 - $S(O)_2 A^1$ によって表されるスルホ - オキソ基を指し、ここでは、 A^1 は、水素、または本明細書に記述する通りの任意選択で置換されたアルキル、シクロアルキル、アルケニル、シクロアルケニル、アルキニル、シクロアルキニル、アリール、もしくはヘテロアリール基であり得る。本明細書で使用する場合、用語「スルホン」は、式 $A^1 S(O)_2 A^2$ によって表され、式中、 A^1 および A^2 は独立に、本明細書に記述する通りの任意選択で置換されたアルキル、シクロアルキル、アルケニル、シクロアルケニル、アルキニル、シクロアルキニル、アリール、またはヘテロアリール基であり得る。本明細書で使用する場合、用語「スルホキシド」は、式 $A^1 S(O) A^2$ によって表され、ここでは、 A^1 および A^2 は独立に、本明細書に記述する通りの任意選択で置換されたアルキル、シクロアルキル、アルケニル、シクロアルケニル、アルキニル、シクロアルキニル、アリール、またはヘテロアリール基であり得る。

【 0 0 8 8 】

本明細書で使用する場合、用語「チオール」は、式 - SH によって表される。

【 0 0 8 9 】

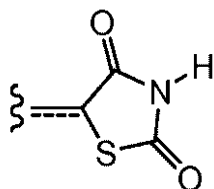
用語「有機残基」は、炭素含有残基、すなわち、少なくとも 1 個の炭素原子を含む残基を定義し、それだけには限らないが、上で定義した炭素含有基、炭素含有残基、または炭素含有ラジカルが含まれる。有機残基は、様々なヘテロ原子を含有することもできるし、酸素、窒素、硫黄、リンなどを含めたヘテロ原子を介して別の分子に結合することもできる。有機残基の例としては、それだけには限らないが、アルキルまたは置換アルキル、アルコキシまたは置換アルコキシ、一置換または二置換アミノ基、アミド基などが挙げられる。有機残基は、好ましくは、1 から 18 個の炭素原子、1 から 15 個の炭素原子、1 から 12 個の炭素原子、1 から 8 個の炭素原子、1 から 6 個の炭素原子、または 1 から 4 個の炭素原子を含むことができる。さらなる態様では、有機残基は、2 から 18 個の炭素原子、2 から 15 個の炭素原子、2 から 12 個の炭素原子、2 から 8 個の炭素原子、2 から 4 個の炭素原子、または 2 から 4 個の炭素原子を含むことができる。

【 0 0 9 0 】

用語「残基」に極めて近い同義語は、用語「ラジカル」であり、本明細書および結びの特許請求の範囲で 사용되는場合、この用語は、分子がどのように調製されるかにかかわらず、本明細書に記述する分子の断片、基、または基礎構造を指す。例えば、ある特定の化合物中の 2, 4 - チアゾリジンジオンラジカルは、チアゾリジンジオンがこの化合物の調製に使用されるかどうかにかかわらず、構造

【 0 0 9 1 】

【化 1 3】



を有する。ある態様では、ラジカル（例えばアルキル）は、1つまたは複数の「置換基ラジカル」をそれに結合させることによって、さらに改変することができる（すなわち置換アルキル）。所与のラジカル中の原子の数は、本明細書の他の箇所にそれに反することが示されていない限り、本発明には重要ではない。

10

【0092】

本明細書で定義および使用される用語としての「有機ラジカル」は、1つまたは複数の炭素原子を含有する。有機ラジカルは、例えば、1～26個の炭素原子、1～18個の炭素原子、1～12個の炭素原子、1～8個の炭素原子、1～6個の炭素原子、または1～4個の炭素原子を有することができる。さらなる態様では、有機ラジカルは、2～26個の炭素原子、2～18個の炭素原子、2～12個の炭素原子、2～8個の炭素原子、2～6個の炭素原子、または2～4個の炭素原子を有することができる。有機ラジカルは、その有機ラジカルの炭素原子の少なくともいくつかに結合した水素を有することが多い。無機原子を含まない有機ラジカルの一例は、5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-2-ナフチルラジカルである。ある態様では、有機ラジカルは、それにまたはその中に結合した、ハロゲン、酸素、硫黄、窒素、リンなどを含めた1～10個の無機ヘテロ原子を含有することができる。有機ラジカルの例としては、それだけには限らないが、アルキル、置換アルキル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、一置換アミノ、二置換アミノ、アシルオキシ、シアノ、カルボキシ、カルボアルコキシ、アルキルカルボキサミド、置換アルキルカルボキサミド、ジアルキルカルボキサミド、置換ジアルキルカルボキサミド、アルキルスルホニル、アルキルスルフィニル、チオアルキル、チオハロアルキル、アルコキシ、置換アルコキシ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、複素環式、または置換複素環式ラジカルが挙げられ、これらの用語は、本明細書の別の箇所で定義される。ヘテロ原子を含む有機ラジカルの非限定的ないくつかの例としては、アルコキシラジカル、トリフルオロメトキシラジカル、アセトキシラジカル、ジメチルアミノラジカルなどが挙げられる。

20

30

【0093】

本明細書で定義および使用される用語としての「無機ラジカル」は、炭素原子を含有しない、したがって炭素以外の原子のみを含む。無機ラジカルは、個々に存在する、またはその化学的に安定した組み合わせで共に結合することができる、水素、窒素、酸素、ケイ素、リン、硫黄、セレン、ならびにフッ素、塩素、臭素、およびヨウ素などのハロゲン、から選択される原子の結合した組み合わせを含む。無機ラジカルは、10個以下、または好ましくは1から6個、または1個から4個の、上に列挙した通りの共に結合された無機原子を有する。無機ラジカルの例としては、それだけには限らないが、アミノ、ヒドロキシ、ハロゲン、ニトロ、チオール、硫酸、リン酸、および同様の一般に知られる無機ラジカルが挙げられる。無機ラジカルは、その内部に周期表の金属元素（アルカリ金属、アルカリ土類金属、遷移金属、ランタニド金属、またはアクチニド金属など）を結合しないが、こうした金属のイオンは、時々、陰イオン無機ラジカル（硫酸、リン酸、または同様の陰イオン無機ラジカルなど）に対する、医薬として許容され得るカチオンとして働くことができる。無機ラジカルは、本明細書の他の箇所に別段の指示がない限り、ホウ素、アルミニウム、ガリウム、ゲルマニウム、ヒ素、スズ、鉛、またはテルルなどの半金属元素も、希ガス元素も含まない。

40

【0094】

本明細書に記述する通り、本発明の化合物は、「任意選択で置換された」部分を含むこ

50

とができる。一般的に、用語「置換された」は、用語「任意選択で」が前に付くか付かないにかかわらず、指定した部分の1つまたは複数の水素が、適切な置換基で置換されることを意味する。別段の指定がない限り、「任意選択で置換された」基は、この基の置換可能な各位置に適切な置換基を有することができ、任意の所与の構造の2箇所以上の位置が、特定の基から選択される2個以上の置換基で置換可能な場合、この置換基は、すべての位置で同じであっても異なってもよい。本発明によって想定される置換基の組み合わせは、好ましくは、安定なまたは化学的に実現可能な化合物の形成をもたらすものである。本明細書で使用する場合、用語「安定な」は、本明細書に開示する1つまたは複数の目的のための、化合物の製造、検出、ならびにある態様では化合物の回収、精製、および使用、を可能にする条件にかけられた場合に、実質的に変化しない化合物を指す。

10

【0095】

「任意選択で置換された」基の置換可能な炭素原子に対する適切な一価の置換基は、独立に、ハロゲン； $-(CH_2)_{0-4}R$ ； $-(CH_2)_{0-4}OR$ ； $-O(CH_2)_{0-4}R$ ， $-O-(CH_2)_{0-4}C(O)OR$ ； $-(CH_2)_{0-4}CH(OR)_2$ ； $-(CH_2)_{0-4}SR$ ； R で置換可能な $-(CH_2)_{0-4}Ph$ ； R で置換可能な $-(CH_2)_{0-4}O(CH_2)_{0-1}Ph$ ； R で置換可能な $-CH=CHPh$ ； R で置換可能な $-(CH_2)_{0-4}O(CH_2)_{0-1}$ -ピリジル； $-NO_2$ ； $-CN$ ； $-N_3$ ； $-(CH_2)_{0-4}N(R)_2$ ； $-(CH_2)_{0-4}N(R)C(O)R$ ； $-N(R)C(S)R$ ； $-(CH_2)_{0-4}N(R)C(O)NR_2$ ； $-N(R)C(S)NR_2$ ； $-(CH_2)_{0-4}N(R)C(O)OR$ ； $-N(R)N(R)C(O)R$ ； $-N(R)N(R)C(O)NR_2$ ； $-N(R)N(R)C(O)OR$ ； $-(CH_2)_{0-4}C(O)R$ ； $-C(S)R$ ； $-(CH_2)_{0-4}C(O)OR$ ； $-(CH_2)_{0-4}C(O)SR$ ； $-(CH_2)_{0-4}C(O)OSiR_3$ ； $-(CH_2)_{0-4}OC(O)R$ ； $-OC(O)(CH_2)_{0-4}SR$ ， $SC(S)SR$ ； $-(CH_2)_{0-4}SC(O)R$ ； $-(CH_2)_{0-4}C(O)NR_2$ ； $-C(S)NR_2$ ； $-C(S)SR$ ； $-SC(S)SR$ ， $-(CH_2)_{0-4}OC(O)NR_2$ ； $-C(O)N(OR)R$ ； $-C(O)C(O)R$ ； $-C(O)CH_2C(O)R$ ； $-C(NOR)R$ ； $-(CH_2)_{0-4}SSR$ ； $-(CH_2)_{0-4}S(O)_2R$ ； $-(CH_2)_{0-4}S(O)_2OR$ ； $-(CH_2)_{0-4}OS(O)_2R$ ； $-S(O)_2NR_2$ ； $-(CH_2)_{0-4}S(O)R$ ； $-N(R)S(O)_2NR_2$ ； $-N(R)S(O)_2R$ ； $-N(OR)R$ ； $-C(NH)NR_2$ ； $-P(O)_2R$ ； $-P(O)R_2$ ； $-OP(O)R_2$ ； $-OP(O)(OR)_2$ ； SiR_3 ； $-(C_{1-4}$ 直鎖または分枝のアルキレン) $O-N(R)_2$ ；または $-(C_{1-4}$ 直鎖または分枝のアルキレン) $C(O)O-N(R)_2$ であり、ここでは、各 R は、以下で定義する通りに置換することができ、独立に、水素、 C_{1-6} 脂肪族、 $-CH_2Ph$ 、 $-O(CH_2)_{0-1}Ph$ 、 $-CH_2-(5-6員のヘテロアリール環)$ 、または、窒素、酸素、もしくは硫黄から独立に選択される0~4個のヘテロ原子を有する5~6員の飽和、部分的不飽和、もしくはアリール環である、あるいは、上の定義に妨げられることなく、独立した2つの存在の R が、その介在原子(1つまたは複数)と共に、窒素、酸素、または硫黄から独立に選択される0~4個のヘテロ原子を有する、以下で定義する通りに置換可能な、3~12員の、飽和、部分的不飽和、またはアリールの単環または二環式環を形成する。

20

30

40

【0096】

R (または、その介在原子が、2つの独立の存在の R を取り込むことによって形成する環)に対する適切な一価の置換基は、独立に、ハロゲン、 $-(CH_2)_{0-2}R$ 、 $-(ハロR)$ 、 $-(CH_2)_{0-2}OH$ 、 $-(CH_2)_{0-2}OR$ 、 $-(CH_2)_{0-2}CH(OR)_2$ ； $-O(ハロR)$ 、 $-CN$ 、 $-N_3$ 、 $-(CH_2)_{0-2}C(O)R$ 、 $-(CH_2)_{0-2}C(O)OH$ 、 $-(CH_2)_{0-2}C(O)OR$ 、 $-(CH_2)_{0-2}SR$ 、 $-(CH_2)_{0-2}SH$ 、 $-(CH_2)_{0-2}NH_2$ 、 $-(CH_2)_{0-2}NHR$ 、 $-(CH_2)_{0-2}NR_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SiR_3$ 、 $-OSiR_3$

50

$_3$ 、 $-C(O)SR$ 、 $-(C_{1-4}$ 直鎖または分枝のアルキレン) $C(O)OR$ 、または $-SSR$ であり、ここでは、各 R は、非置換である、または、「ハロ」が先行する場合には1つまたは複数のハロゲンでのみ置換され、また、独立に、 C_{1-4} 脂肪族； $-CH_2Ph$ ； $-O(CH_2)_{0-1}Ph$ ；または、窒素、酸素、もしくは硫黄から独立に選択される0～4個のヘテロ原子を有する5～6員の飽和、部分的不飽和、もしくはアリール環；から選択される。 R の飽和炭素原子に対する適切な二価の置換基としては、 $=O$ および $=S$ が挙げられる。

【0097】

「任意選択で置換された」基の飽和炭素原子に対する適切な二価の置換基としては、以下のもの： $=O$ 、 $=S$ 、 $=NNR^*_2$ 、 $=NNHC(O)R^*$ 、 $=NNHC(O)OR^*$ 、 $=NNHS(O)_2R^*$ 、 $=NR^*$ 、 $=NOR^*$ 、 $-O(C(R^*_2))_{2-3}O-$ 、または $-S(C(R^*_2))_{2-3}S-$ が挙げられ、ここでは、それぞれ独立の存在の各 R^* は、水素；以下で定義する通りに置換可能な C_{1-6} 脂肪族；または、窒素、酸素、もしくは硫黄から独立に選択される0～4個のヘテロ原子を有する非置換の5～6員の飽和、部分的不飽和、もしくはアリール環；から選択される。「任意に置換された」基の隣接する置換可能な炭素に結合する適切な二価の置換基としては、 $-O(CR^*_2)_{2-3}O-$ が挙げられ、ここでは、独立に存在する各 R^* は、水素；以下で定義する通りに置換可能な C_{1-6} 脂肪族；または、窒素、酸素、もしくは硫黄から独立に選択される0～4個のヘテロ原子を有する、非置換の5～6員の飽和、部分的不飽和、もしくはアリール環；から選択される。

【0098】

R^* の脂肪族基に対する適切な置換基としては、ハロゲン、 $-R$ 、 $-(ハロR)$ 、 $-OH$ 、 $-OR$ 、 $-O(ハロR)$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)OR$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHR$ 、 $-NR_2$ 、または $-NO_2$ が挙げられ、ここでは、各 R は、非置換である、またはハロが先行する場合には1つまたは複数のハロゲンでのみ置換され、また、独立に、 C_{1-4} 脂肪族； $-CH_2Ph$ ； $-O(CH_2)_{0-1}Ph$ ；または、窒素、酸素、もしくは硫黄から独立に選択される0～4個のヘテロ原子を有する、5～6員の飽和、部分的不飽和、もしくはアリール環；である。

【0099】

「任意に置換された」基の置換可能な窒素に対する適切な置換基としては、 $-R^+$ 、 $-NR^+_2$ 、 $-C(O)R^+$ 、 $-C(O)OR^+$ 、 $-C(O)C(O)R^+$ 、 $-C(O)CH_2C(O)R^+$ 、 $-S(O)_2R^+$ 、 $-S(O)_2NR^+_2$ 、 $-C(S)NR^+_2$ 、 $-C(NH)NR^+_2$ 、または、 $-N(R^+)S(O)_2R^+$ が挙げられ、ここでは、各 R^+ は、独立に、水素；以下で定義する通りに置換可能な C_{1-6} 脂肪族；非置換 $-OPh$ ；または、窒素、酸素、もしくは硫黄から独立に選択される0～4個のヘテロ原子を有する、非置換の5～6員の飽和、部分的不飽和、もしくはアリール環である、あるいは、上の定義に妨げられることなく、独立した2つの存在の R^+ が、その介在原子(1つまたは複数)と共に、窒素、酸素、または硫黄から独立に選択される0～4個のヘテロ原子を有する、非置換である3～12員の、飽和、部分的不飽和、またはアリールの単環または二環式環を形成する。

【0100】

R^+ の脂肪族基に対する適切な置換基は、独立に、ハロゲン、 $-R$ 、 $-(ハロR)$ 、 $-OH$ 、 $-OR$ 、 $-O(ハロR)$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)OR$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHR$ 、 $-NR_2$ 、または $-NO_2$ であり、式中、各 R は、非置換である、または「ハロ」が先行する場合には1つまたは複数のハロゲンでのみ置換され、かつ、独立に、 C_{1-4} 脂肪族； $-CH_2Ph$ ； $-O(CH_2)_{0-1}Ph$ ；または、窒素、酸素、もしくは硫黄から独立に選択される0～4個のヘテロ原子を有する、5～6員の飽和、部分的不飽和、もしくはアリール環である。

【0101】

用語「医薬として許容され得る」は、生物学的にもそれ以外の点でも有害であるとは言

10

20

30

40

50

えない材料、すなわち、許容可能でないレベルの望ましくない生物学的影響を引き起こすことも、害を与えるように相互作用することもない材料のことを述べる。

【0102】

本明細書で使用する場合、用語「誘導体」は、親化合物（例えば、本明細書に開示する化合物）の構造に由来する構造を有し、かつ、その構造が、本明細書で開示しているものと十分に類似し、その類似性に基づいて、主張される化合物と同じもしくは類似の活性および有用性を示すこと、または主張される化合物と同じもしくは類似の活性および有用性を前駆体として誘導することが当業者によって期待されるであろう化合物を指す。例示的な誘導体としては、親化合物の、塩、エステル、アミド、エステルまたはアミドの塩、およびN - オキシドが挙げられる。

10

【0103】

本明細書で使用する場合、用語「医薬として許容され得る塩」は、過度な毒性、刺激、アレルギー反応などを伴わずに、合理的な医学的判断の範囲内で、ヒトおよび下等動物の組織と接触して使用するのに適しており、かつ妥当な利益/リスク比と釣り合う塩を指す。医薬として許容され得る塩は、当技術分野で周知である。例えば、S. M. Bergeらは、参照により本明細書に組み込まれる「J. Pharmaceutical Sciences」、1977、66、1~19において、医薬として許容され得る塩を詳細に記載している。本発明の化合物の医薬として許容され得る塩としては、適切な無機および有機の酸および塩基から誘導される塩が挙げられる。医薬として許容され得る非毒性の酸付加塩の例は、塩酸、臭化水素酸、リン酸、硫酸、および過塩素酸などの無機酸、または酢酸、シュウ酸、マレイン酸、酒石酸、クエン酸、コハク酸もしくはマロン酸などの有機酸を用いて形成される、あるいは、イオン交換などの当技術分野で使用される他の方法を使用することによって形成される、アミノ基の塩である。他の医薬として許容され得る塩としては、アジピン酸塩、アルギン酸塩、アスコルビン酸塩、アスパラギン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、安息香酸塩、硫酸水素塩、ホウ酸塩、酪酸塩、ショウノウ酸塩、ショウノウスルホン酸塩、クエン酸塩、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、ギ酸塩、フマル酸塩、グルコヘプトン酸塩、グリセリン酸塩、グルコン酸塩、ヘミ硫酸塩、ヘプタン酸塩、ヘキサノ酸塩、ヨウ化水素酸塩、2 - ヒドロキシ - エタンスルホン酸塩、ラクチン酸塩、乳酸塩、ラウリン酸塩、ラウリル硫酸塩、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、マロン酸塩、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、硝酸塩、オレイン酸塩、シュウ酸塩、パルミチン酸塩、パモ酸塩、ペクチン酸塩、過硫酸塩、3 - フェニルプロピオン酸塩、リン酸塩、ピバル酸塩、プロピオン酸塩、ステアリン酸塩、コハク酸塩、硫酸塩、酒石酸塩、チオシアン酸塩、p - トルエンスルホン酸塩、ウンデカン酸塩、吉草酸塩などが挙げられる。

20

30

【0104】

妥当な塩基から誘導される塩としては、アルカリ金属塩、アルカリ土類金属塩、アンモニウム塩、およびN + (C1 ~ 4アルキル) 4塩が挙げられる。代表的なアルカリまたはアルカリ土類金属塩としては、ナトリウム、リチウム、カリウム、カルシウム、マグネシウムなどが挙げられる。さらに、医薬として許容され得る塩としては、適切な場合、ハロゲン化物、水酸化物、カルボン酸、硫酸、リン酸、硝酸、低級アルキルスルホン酸、およびアリールスルホン酸などの対イオンを使用して形成される非毒性アンモニウム、第四級アンモニウム、およびアミンカチオンが挙げられる。

40

【0105】

別段の記述がない限り、本明細書に描写する構造は、該構造のすべての異性体（例えば、鏡像異性体、ジアステレオ異性体、および幾何異性体（または配座異性体））形；例えば、各不斉中心についてのRおよびS立体配置、ZおよびE二重結合異性体、ならびにZおよびE配座異性体を含むことも意図される。したがって、本化合物の単一の立体化学異性体や、鏡像異性体、ジアステレオ異性体、および幾何異性体（または配座異性体）の混合物は、本発明の範囲内である。別段の記述がない限り、本発明の化合物のすべての互変異性形は、本発明の範囲内である。さらに、別段の記述がない限り、本明細書に描写する

50

構造はまた、同位体的に富化された１つまたは複数の原子の存在のみが異なる化合物を含むことも意図される。例えば、重水素もしくはトリチウムによる水素の置換または ^{13}C もしくは ^{14}C 富化された炭素による炭素の置換を含めた本発明の構造を有する化合物は、本発明の範囲内である。こうした化合物は、例えば、分析手段として、生物学的アッセイにおけるプローブとして、または本発明に従う治療剤として有用である。

【0106】

用語「加水分解性残基」は、例えば、塩基性または酸性条件下で加水分解を受けることが可能な官能基を指すことが意図される。加水分解性残基の例としては、限定はされないが、酸ハロゲン物、活性カルボン酸、および当技術分野で既知の様々な保護基（例えば、「Protective Groups in Organic Synthesis」、T. W. Greene、P. G. M. Wuts、Wiley-Interscience、1999参照）が挙げられる。

10

【0107】

用語「脱離基」は、安定な種として置き換え可能である、電子吸引能力を有し、この能力を用いて結合電子を取り込む原子（または原子群）を指す。適切な脱離基の例としては、限定はされないが、トリフレート、メシレート、トシレート、プロシレートを含めたスルホン酸エステル、およびハロゲン化物が挙げられる。

【0108】

本明細書に記述する化合物は、１個または複数の二重結合を含有することができ、したがって、潜在的に、シス／トランス（E／Z）異性体、ならびに他の配座異性体が生じ得る。それに反するという記述がない限り、本発明には、こうしたすべての可能な異性体、ならびにこうした異性体の混合物が含まれる。

20

【0109】

それに反するという記述がない限り、実線としてのみ示されるが楔形または破線としては示されないような化学結合を有する式は、可能な各異性体（例えば、各鏡像異性体およびジアステレオ異性体、ならびにラセミまたは非ラセミ（scalemic）混合物などの、異性体の混合物）を企図する。本明細書に記述する化合物は、１つまたは複数の不斉中心を含むことができ、したがって、潜在的に、ジアステレオ異性体および光学異性体が生じ得る。それに反するという記述がない限り、本発明には、こうしたすべての可能なジアステレオ異性体、ならびに、そのラセミ混合物、その実質的に純粋な分割された鏡像異性体、すべての可能な幾何異性体、および医薬として許容され得るそれらの塩が含まれる。立体異性体の混合物ならびに単離された特定の立体異性体も含まれる。こうした化合物を調製するために使用される合成手順の過程中、または当業者に既知のラセミ化もしくはエピマー化の手順を使用する際には、こうした手順の生成物は、立体異性体の混合物であり得る。

30

【0110】

多くの有機化合物は、直線偏光の面を回転させることが可能な光学的に活性な形で存在する。光学活性化合物を記述する際には、接頭辞DとLまたはRとSが、そのキラル中心（１つまたは複数）についての分子の絶対配置を表すために使用される。接頭辞dとlまたは（+）と（-）は、化合物による直線偏光の回転の徴候を明示するために用いられ、（-）またはlは、化合物が左旋性であることを意味する。（+）またはdが頭に付いた化合物は右旋性である。所与の化学構造に関して、立体異性体と呼ばれるこうした化合物は、これらが重ね合わせることをできない互いの鏡像であることを除けば同一である。特定の立体異性体はまた、鏡像異性体と称される可能性があり、こうした異性体の混合物は鏡像異性体混合物と呼ばれることが多い。鏡像異性体の50：50混合物は、ラセミ混合物と称される。本明細書に記述する化合物の多くは、１つまたは複数のキラル中心を有することができ、したがって、様々な鏡像異性形で存在することができる。所望により、キラル炭素を、アスタリスク（*）を用いて明示することができる。開示する式においてキラル炭素への結合が直線として描写される場合は、キラル炭素の（R）と（S）の両方の配置（したがって両方の鏡像異性体およびその混合物）が、該式の範囲内に包含されるこ

40

50

とが理解される。当技術分野で使用される場合、キラル炭素についての絶対的配置を特定することが所望される時は、キラル炭素への結合のうちの片方は楔形（面の上方の原子への結合）として描写することができ、他方は短い平行線の連続または楔（面の下方の原子への結合）として描写することができる。キラル炭素に（R）または（S）立体配置を割り当てるために、Cahn - Ingold - Prelog システムを使用することができる。

【0111】

開示する化合物が1つのキラル中心を含有する場合、この化合物は、2つの鏡像異性体の形で存在する。それに反するという特別な記述がない限り、開示する化合物には、鏡像異性体と、鏡像異性体の混合物（ラセミ混合物と称される特定の50：50混合物など）との両方が含まれる。鏡像異性体は、例えば結晶化によって分離することができるジアステレオマー塩の形成（CRC Handbook of Optical Resolutions via Diastereomeric Salt Formation by David Kozma（CRC Press、2001）を参照されたい）；例えば結晶化、ガス-液体クロマトグラフィー、もしくは液体クロマトグラフィーによって分離することができるジアステレオマー誘導体もしくは複合体の形成；例えば酵素によるエステル化などの、ある鏡像異性体と鏡像異性体特異的試薬との選択的反応；または、例えばキラル支持体（例えば結合キラルリガンドを有するシリカ）上、もしくはキラル溶媒の存在下、などのキラル環境でのガス液体もしくは液体クロマトグラフィー；などの当業者に既知の方法によって分割することができる。上に述べた分離手順の1つによって所望の鏡像異性体が別の化学的実体に転換される場合は、さらなるステップによって、所望の鏡像異性体形を遊離させることができることが認識される。あるいは、特定の鏡像異性体は、光学活性試薬、基質、触媒、もしくは溶媒を使用する不斉合成によって、または不斉転換によって一方の鏡像異性体をもう一方の鏡像異性体に転換することによって合成することができる。

10

20

【0112】

開示する化合物におけるキラル炭素での特定の絶対配置の明示は、この化合物の明示される鏡像異性体形が、鏡像異性体過剰（e e）で提供され得ることを意味すると理解される。鏡像異性体過剰は、本明細書で使用する場合、ある特定の鏡像異性体が50％超、例えば、60％超、70％超、75％超、80％超、85％超、90％超、95％超、98％超、または99％超で存在することである。一態様では、明示された鏡像異性体は、もう1つの鏡像異性体を実質的に含まない。例えば、化合物の「R」形は、この化合物の「S」形を実質的に含まない可能性があり、すなわち「S」形の鏡像異性体過剰である。逆に、化合物の「S」形は、この化合物の「R」形を実質的に含まない可能性があり、すなわち「R」形の鏡像異性体過剰である。

30

【0113】

開示する化合物が、2つ以上のキラル炭素を有する場合、この化合物は、2つよりも多い光学異性体を有する可能性があり、ジアステレオマーの形で存在することができる。例えば、キラル炭素が2つ存在する場合、この化合物は、最大4個の光学異性体および最大2対の鏡像異性体の対（（S、S）／（R、R）および（R、S）／（S、R））を有することができる。対となる鏡像異性体（例えば、（S、S）／（R、R））は、互いの鏡像立体異性体である。鏡像ではない立体異性体（例えば、（S、S）と（R、S））はジアステレオマーである。ジアステレオマー対は、例えばクロマトグラフィーまたは結晶化などの、当業者に既知の方法で分離することができ、各対に含まれる個々の鏡像異性体は、上に記述した通りに分離することができる。別段の特別な除外のない限り、開示する化合物には、こうした化合物の各ジアステレオマー、およびその混合物が含まれる。

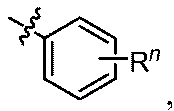
40

【0114】

ある態様では、化合物の構造は、次式によって示すことができる。

【0115】

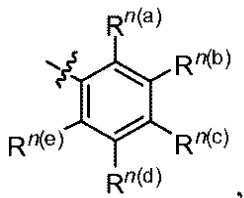
【化 1 4】



これは、次式と等しいことが理解される。

【0 1 1 6】

【化 1 5】



10

式中、 n は一般に整数である。すなわち、 R^n は、5 個の独立の置換基、すなわち、 $R^{n(a)}$ 、 $R^{n(b)}$ 、 $R^{n(c)}$ 、 $R^{n(d)}$ 、 $R^{n(e)}$ を表すと理解される。「独立の置換基」は、各 R 置換基を、独立に定義することができることを意味する。例えば、ある例で、 $R^{n(a)}$ がハロゲンである場合、その例で、 $R^{n(b)}$ は必ずしもハロゲンであるとは限らない。

20

【0 1 1 7】

本発明の組成物を調製するのに使用されることとなる成分と、本明細書に開示する方法中で使用されることとなる組成物それ自体を開示する。これらの材料および他の材料を、本明細書で開示し、また、こうした材料の組み合わせ、部分集合、相互作用、群などを開示する場合、こうした化合物の様々な各構成要素ならびに集合的組み合わせおよび置換物への具体的な言及が明確に開示されない可能性がある一方で、各々が、本明細書に個々に企図および記載されるものであることも理解される。例えば、ある特定の化合物を開示および考察する、また、この化合物を含めたいいくつかの分子に対して行うことができるいくつかの改変について考察する場合、それに反するという特別な指示がない限り、この化合物および実現可能な改変形態の各々およびあらゆる組み合わせと置換物が個々に企図される。したがって、あるクラスの分子 A、B、および C、ならびにあるクラスの分子 D、E、および F が開示される、また、分子の組み合わせの例、すなわち A ~ D が開示されるならば、たとえ各々が個々に列挙されていなくとも、各々が個々にかつ集合的に企図され、組み合わせ A ~ E、A ~ F、B ~ D、B ~ E、B ~ F、C ~ D、C ~ E、および C ~ F が開示されるとみなされるという意味となる。同様に、これらの任意の部分集合または組み合わせも開示される。したがって、例えば、A ~ E、B ~ F、および C ~ E という部分群が開示されるとみなされることになる。こうした概念は、それだけには限らないが、本発明の組成物を作製および使用する方法におけるステップを含めた、本出願のすべての態様に適用される。したがって、実施可能な様々な追加的ステップが存在する場合、これらの各々の追加的ステップは、本発明の方法の任意の個々の態様または態様の組み合わせと共に実施することができると理解される。

30

40

【0 1 1 8】

本明細書に開示する組成物は、ある特定の機能を有することが理解される。本明細書で使用する場合、開示した機能を実施するための特定の構造的要件が開示され、また、開示した構造に関連する同じ機能を果たすことが可能な様々な構造が存在すること、およびこれらの構造は概して、同じ結果を実現するであろうことが理解される。

【0 1 1 9】

B. 化合物

一態様では、本発明は、グリシントランスポーター 1 型 (Gly T 1) 活性の阻害剤として有用な、化合物またはその医薬として許容され得る誘導体に関する。概して、開示する各誘導体は、任意選択でさらに置換することができることが企図される。1 種または複

50

数のいかなる誘導体も、本発明から任意選択で省くことができることも企図される。開示の化合物は、開示の方法によって提供できると理解される。開示の化合物は、開示の使用法において使用することができることも理解される。

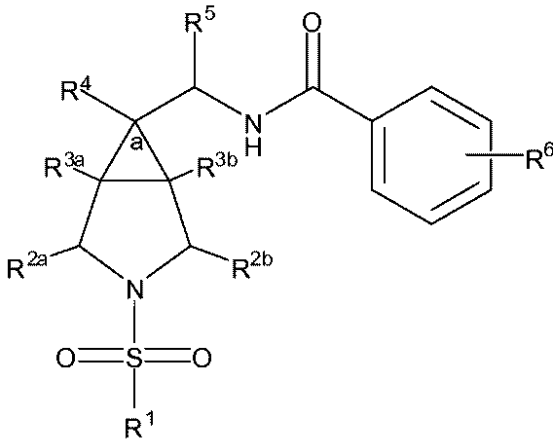
【 0 1 2 0 】

1. 構造

一態様では、本発明は、次式によって表される構造を有する化合物に関する：

【 0 1 2 1 】

【 化 1 6 】



10

20

式中、 R^1 は、1 から 12 個の炭素原子を含む任意選択で置換された有機残基であり；式中、 R^{2a} および R^{2b} はそれぞれ、水素、ハロゲン、OR、ニトリル、ニトロ、SR、 $N(R)_2$ 、および、1 から 6 個の炭素を含む任意選択で置換された有機残基から独立に選択される 2 個の置換基を含み；式中、各 R は独立に、水素、または任意選択で置換された C_{1-6} 脂肪族である、あるいは同じ窒素上の 2 個の R 基が該窒素と共に、窒素、酸素、または硫黄から独立に選択される 1 ~ 2 個のヘテロ原子を有する 4 ~ 8 員の複素環式環を形成し；式中、 R^{3a} および R^{3b} は、互いに対して *syn* 配置に配向された 2 個の置換基であり、ここでは、 R^{3a} および R^{3b} は独立に、水素、および 1 から 6 個の炭素を含む任意選択で置換された有機残基から選択され；式中、 R^4 は、水素、ハロゲン、OR、シアノ、ニトロ、SR、 $N(R)_2$ 、および、1 から 12 個の炭素を含む任意選択で置換された有機残基から選択され；式中、 R^5 は、水素、ハロゲン、OR、シアノ、ニトロ、SR、 $N(R)_2$ 、および、1 から 6 個の炭素を含む任意選択で置換された有機残基から独立に選択される 2 個の置換基を含み；式中、 R^6 は、水素、ハロゲン、OR、シアノ、ニトロ、SR、 $N(R)_2$ 、および、1 から 6 個の炭素原子を含む任意選択で置換された有機残基から独立に選択される 5 個の置換基；またはその医薬として許容され得る誘導体を含む。さらなる態様では、位置「a」の炭素は、R または S の立体化学配置を有する。

30

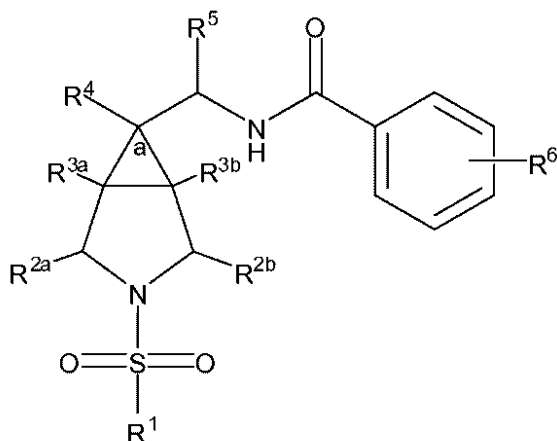
【 0 1 2 2 】

さらなる態様では、化合物は、次式によって表される構造を有することができる：

40

【 0 1 2 3 】

【化 17】



10

20

30

40

50

式中、 R^1 は、1 から 12 個の炭素原子を含む任意選択で置換された有機残基であり；式中、 R^{2a} および R^{2b} はそれぞれ、水素、ハロゲン、ヒドロキシル、ニトリル、ニトロ、チオール、任意選択で置換されたアミノ、および、1 から 6 個の炭素を含む任意選択で置換された有機残基から独立に選択される 2 個の置換基を含み；式中、 R^{3a} および R^{3b} は、互いに対して *syn* 配置に配向された 2 個の置換基であり、ここでは、 R^{3a} および R^{3b} は独立に、水素、および 1 から 6 個の炭素を含む任意選択で置換された有機残基から選択され；式中、 R^4 は、水素、ハロゲン、ヒドロキシル、シアノ、ニトロ、チオール、アミノ、および、1 から 12 個の炭素を含む任意選択で置換された有機残基から選択され；式中、 R^5 は、水素、ハロゲン、ヒドロキシル、シアノ、ニトロ、チオール、アミノ、および、1 から 6 個の炭素を含む任意選択で置換された有機残基から独立に選択される 2 個の置換基を含み；式中、 R^6 は、水素、ハロゲン、ヒドロキシル、シアノ、ニトロ、チオール、アミノ、および、1 から 6 個の炭素原子を含む任意選択で置換された有機残基から独立に選択される 5 個の置換基を含む。さらなる態様では、位置「a」の炭素は、R または S の立体化学配置を有する；またはその医薬として許容され得る誘導体。

【0124】

さらなる態様では、 R^1 は、任意選択で置換された C1 ~ C12 アルキルまたは C2 ~ C12 アルケニルまたは C2 ~ C12 アルキニル、任意選択で置換された C1 ~ C12 ヘテロアルキルまたは C2 ~ C12 ヘテロアルケニルまたは C2 ~ C12 ヘテロアルキニル、任意選択で置換された C3 ~ C12 シクロアルキルまたは C3 ~ C12 シクロアルケニル、任意選択で置換された C3 ~ C12 ヘテロシクロアルキルまたは C3 ~ C12 ヘテロシクロアルケニル、任意選択で置換されたアリール；任意選択で置換されたヘテロアリール、任意選択で置換されたアルコキシル、任意選択で置換されたチオアルキル、任意選択で置換されたアルキルスルフィニル、任意選択で置換されたアルキルスルホニル、任意選択で置換されたアルキルアミノ、チオアミド、アミドスルホニル、アルコキシカルボニル、カルボキサミド、アミノ - カルボニル、およびアルキルアミン - カルボニルから選択される。

【0125】

さらなる態様では、 R^{2a} および R^{2b} は独立に、水素、および 1 から 6 個の炭素を含む任意選択で置換された有機残基から選択される。さらなる態様では、 R^{2a} と R^{2b} はどちらも水素である。さらなる態様では、 R^{3a} と R^{3b} はどちらも水素である。

【0126】

さらなる態様では、 R^4 は、C1 ~ C12 アルキルまたは C2 ~ C12 アルケニルまたは C2 ~ C12 アルキニル；任意選択で置換された C1 ~ C12 ヘテロアルキルまたは C2 ~ C12 ヘテロアルケニルまたは C2 ~ C12 ヘテロアルキニル；任意選択で置換された C3 ~ C12 シクロアルキルまたは C3 ~ C12 シクロアルケニル；任意選択で置換された C3 ~ C12 ヘテロシクロアルキルまたは C3 ~ C12 ヘテロシクロアルケニル；任

意選択で置換されたアリール；任意選択で置換されたヘテロアリールから選択される。

【0127】

さらなる態様では、各 R^5 は水素である。

【0128】

さらなる態様では、各 R^6 は独立に、水素、ハロゲン、および、1 から 6 個の炭素を含む任意選択で置換された有機残基から選択される。

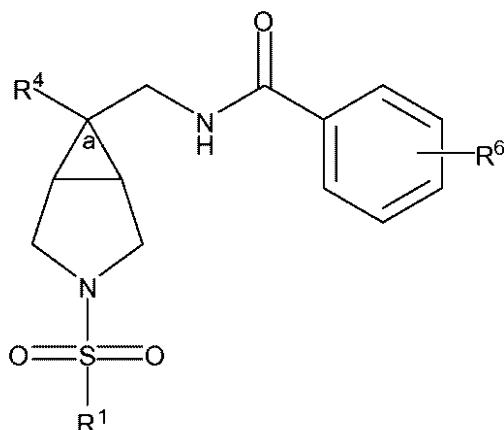
【0129】

さらなる態様では、化合物は、次式によって表される構造を有する：

【0130】

【化18】

10



20

さらなる態様では、 R^1 は、任意選択で置換された C 1 ~ C 12 アルキルまたは C 2 ~ C 12 アルケニルまたは C 2 ~ C 12 アルキニル、任意選択で置換された C 1 ~ C 12 ヘテロアルキルまたは C 2 ~ C 12 ヘテロアルケニルまたは C 2 ~ C 12 ヘテロアルキニル、任意選択で置換された C 3 ~ C 12 シクロアルキルまたは C 3 ~ C 12 シクロアルケニル、任意選択で置換された C 3 ~ C 12 ヘテロシクロアルキルまたは C 3 ~ C 12 ヘテロシクロアルケニル、任意選択で置換されたアリール、任意選択で置換されたヘテロアリール、任意選択で置換されたアルコキシ、任意選択で置換されたチオアルキル、任意選択で置換されたアルキルスルフィニル、任意選択で置換されたアルキルスルホニル、任意選択で置換されたアルキルアミノ、チオアミド、アミドスルホニル、アルコキシカルボニル、カルボキサミド、アミノ - カルボニル、およびアルキルアミン - カルボニルから選択される。

30

【0131】

さらなる態様では、 R^4 は、C 1 ~ C 12 アルキルまたは C 2 ~ C 12 アルケニルまたは C 2 ~ C 12 アルキニル、任意選択で置換された C 1 ~ C 12 ヘテロアルキルまたは C 2 ~ C 12 ヘテロアルケニルまたは C 2 ~ C 12 ヘテロアルキニル、任意選択で置換された C 3 ~ C 12 シクロアルキルまたは C 3 ~ C 12 シクロアルケニル、任意選択で置換された C 3 ~ C 12 ヘテロシクロアルキルまたは C 3 ~ C 12 ヘテロシクロアルケニル、任意選択で置換されたアリール、任意選択で置換されたヘテロアリールから選択される。さらなる態様では、 R^4 は、任意選択で置換された C 3 ~ C 12 シクロアルキルである。さらなる態様では、 R^4 は、任意選択で置換されたヘテロアリールである。さらなる態様では、 R^4 は、任意選択で置換されたピリジルである。さらなる態様では、 R^4 は、任意選択で置換された 2 - ピリジルである。

40

【0132】

さらなる態様では、各 R^6 は独立に、水素、ハロゲン、および、1 から 6 個の炭素を含む任意選択で置換された有機残基から選択される。

【0133】

さらなる態様では、 R^1 は、任意選択で置換された C 3 ~ C 11 シクロアルキルまたは

50

C 3 ~ C 1 1 シクロアルケニルまたは C 6 ~ C 1 1 シクロアルキニル、任意選択で置換された C 3 ~ C 1 0 ヘテロシクロアルキルまたは C 3 ~ C 1 0 ヘテロシクロアルケニルまたは C 6 ~ C 1 0 ヘテロシクロアルキニル、任意選択で置換されたアリール、任意選択で置換されたヘテロアリール、および任意選択で置換された複素環から選択される。さらなる態様では、R¹ は、ピリジニル、ピリミジニル、フラニル、チオフェニル、ピロリル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、ピラゾリル、オキサゾリル、チアゾリル、イミダゾリル、およびオキサゾリルから選択される任意選択で置換された複素環である。さらなる態様では、R¹ は、1, 2, 3 - オキサジアゾリル、1, 2, 5 - オキサジアゾリル、および 1, 3, 4 - オキサジアゾリル、ならびにチアジアゾリルから選択される任意選択で置換された複素環である。さらなる態様では、R¹ は、1, 2, 3 - チアジアゾリル、1, 2, 5 - チアジアゾリル、および 1, 3, 4 - チアジアゾリル、ならびにトリアゾリルから選択される任意選択で置換された複素環である。さらなる態様では、R¹ は、1, 2, 3 - トリアゾリル、1, 3, 4 - トリアゾリル、およびテトラゾリルから選択される任意選択で置換された複素環である。さらなる態様では、R¹ は、1, 2, 3, 4 - テトラゾリルおよび 1, 2, 4, 5 - テトラゾリル、ピリジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、(1, 2, 4 - トリアジニルおよび 1, 3, 5 - トリアジニルを含めて) トリアジニル、およびテトラジニルから選択される任意選択で置換された複素環である。さらなる態様では、R¹ は、1, 2, 4, 5 - テトラジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、アゼチジニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロフラニル、およびジオキサニルから選択される任意選択で置換された複素環である。さらなる態様では、R¹ は、1 - メチル - 1 H - イミダゾリルである。

10

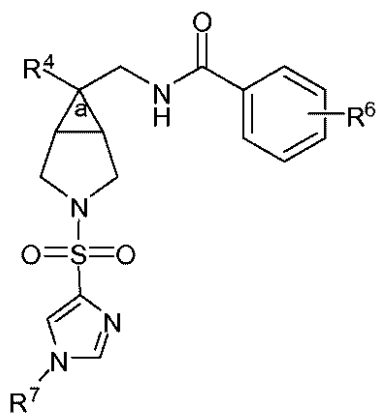
20

【0134】

一態様では、化合物は、次式によって表される構造を有する：

【0135】

【化19】



30

式中、R⁷ は、水素、または 1 から 9 個の炭素を含む任意選択で置換された有機残基である。さらなる態様では、R⁷ は、メチル、エチル、n - プロピル、i - プロピル、シクロプロピル、n - ブチル、i - ブチル、s - ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニル、フェニル、およびベンジルから選択される。

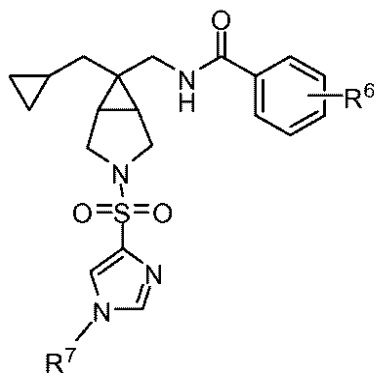
40

【0136】

さらなる態様では、化合物は、次式によって表される構造を有する：

【0137】

【化 20】



10

式中、 R^7 は、メチル、エチル、 n -プロピル、 i -プロピル、シクロプロピル、 n -ブチル、 i -ブチル、 s -ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニル、フェニル、およびベンジルから選択される。さらなる態様では、 R^7 はメチルである。さらなる態様では、少なくとも1つの R^6 はハロゲンである。

【0138】

a. R 基

一態様では、各 R は独立に、水素、または任意選択で置換された C_{1-6} 脂肪族である、あるいは同じ窒素上の2個の R 基が該窒素と共に、窒素、酸素、または硫黄から独立に選択される1~2個のヘテロ原子を有する4~8員の複素環式環を形成する。

20

【0139】

b. R^1 基

一態様では、 R^1 は、1から12個の炭素を含む任意選択で置換された有機残基である。

【0140】

さらなる態様では、 R^1 は、 C_{1-12} アルキル、 C_{2-12} アルケニル、または C_{2-12} アルキニルから選択される任意選択で置換された基である。さらなる態様では、 R^1 は、 C_{1-12} ヘテロアルキル、 C_{2-12} ヘテロアルケニル、または C_{2-12} ヘテロアルキニルから選択される任意選択で置換された基である。さらなる態様では、 R^1 は、 C_{3-12} 単環式または二環式シクロアルキル、 C_{3-12} 単環式または二環式シクロアルケニル、3~12員の単環式または二環式の飽和または部分的不飽和ヘテロシクリル、フェニル、8~10員のアリール、あるいは、窒素、酸素、または硫黄から独立に選択される1~4個のヘテロ原子を有する5~6員のヘテロアリール、から選択される任意選択で置換された基である。

30

【0141】

一態様では、 R^1 は、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシル、ウンデシル、およびドデシルを含めた、1から12個の炭素を含む任意選択で置換された有機残基である。さらなる態様では、 R^1 は、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニル、およびデシルを含めた、1から10個の炭素を含む任意選択で置換された有機残基である。さらなる態様では、 R^1 は、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、およびオクチルを含めた、1から8個の炭素を含む任意選択で置換された有機残基である。さらなる態様では、 R^1 は、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、およびヘキシルを含めた、1から6個の炭素を含む任意選択で置換された有機残基である。さらなる態様では、 R^1 は、メチル、エチル、プロピル、およびブチルを含めた、1から4個の炭素を含む任意選択で置換された有機残基であり得る。

40

【0142】

さらなる態様では、 R^1 は、任意選択で置換された C_{1-12} アルキルまたは C_{2-12} アルケニルまたは C_{2-12} アルキニル、任意選択で置換された C_{1-12} ヘ

50

テロアルキルまたは $C_2 \sim C_{12}$ ヘテロアルケニルまたは $C_2 \sim C_{12}$ ヘテロアルキニル、任意選択で置換された $C_3 \sim C_{12}$ シクロアルキルまたは $C_3 \sim C_{12}$ シクロアルケニル、任意選択で置換された $C_3 \sim C_{12}$ ヘテロシクロアルキルまたは $C_3 \sim C_{12}$ ヘテロシクロアルケニル、任意選択で置換されたアリール、任意選択で置換されたヘテロアリール、任意選択で置換されたアルコキシル、任意選択で置換されたチオアルキル、任意選択で置換されたアルキルスルフィニル、任意選択で置換されたアルキルスルホニル、任意選択で置換されたアルキルアミノ、チオアミド、アミドスルホニル、アルコキシカルボニル、カルボキサミド、アミノ - カルボニル、およびアルキルアミン - カルボニルから選択される。

【0143】

c. R^2 基

一態様では、 R^{2a} および R^{2b} はそれぞれ、水素、ハロゲン、OR、ニトリル、ニトロ、SR、 $N(R)_2$ 、および、1 から 6 個の炭素原子を含む任意選択で置換された有機残基から独立に選択される 2 個の置換基を含む。さらなる態様では、各 R^2 は独立に、水素、または、1 から 6 個の炭素を含む任意選択で置換された有機残基である。

【0144】

さらなる態様では、 R^{2a} および R^{2b} は独立に、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、およびヘキシルを含めた、1 から 6 個の炭素を含む任意選択で置換された有機残基である。さらなる態様では、各 R^2 は、メチル、エチル、プロピル、およびブチルを含めた、1 から 4 個の炭素を含む任意選択で置換された有機残基であり得る。さらなる態様では、 R^{2a} と R^{2b} はどちらも、それぞれ 2 個の水素である。

【0145】

さらなる態様では、各 R^{2a} のうちの 1 つが水素であるのに対して、もう 1 つは、1 から 6 個の炭素、例えば 1 から 4 個の炭素を含む任意選択で置換された有機残基である。さらなる態様では、各 R^{2b} のうちの 1 つが水素であるのに対して、もう 1 つは、1 から 6 個の炭素、例えば 1 から 4 個の炭素を含む任意選択で置換された有機残基である。さらなる態様では、 R^{2a} と R^{2b} のうちの 1 つが水素であり、 R^{2a} と R^{2b} のうちのもう 1 つは、1 から 6 個の炭素、例えば 1 から 4 個の炭素を含む任意選択で置換された有機残基である。

【0146】

d. R^3 基

一態様では、 R^{3a} および R^{3b} はそれぞれ、水素、および 1 から 6 個の炭素を含む任意選択で置換された有機残基から独立に選択される、互いに対して *syn* 配置に配向された 2 個の置換基である。例えば、 R^{3a} および R^{3b} は独立に、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、およびヘキシルを含めた、任意選択で置換された $C_1 \sim C_6$ アルキルから選択することができる。さらなる態様では、 R^3 は、メチル、エチル、プロピル、およびブチルを含めた、1 から 4 個の炭素を含む任意選択で置換された有機残基であり得る。

【0147】

さらなる態様では、 R^{3a} と R^{3b} はどちらも水素である。さらなる態様では、各 R^3 は、メチル、エチル、プロピル、およびブチルを含めた、1 から 4 個の炭素を含む任意選択で置換された有機残基であり得る。さらなる態様では、 R^{3a} と R^{3b} はどちらも水素である。さらなる態様では、 R^{3a} と R^{3b} のうちの 1 つが水素であり、 R^{3a} と R^{3b} のうちのもう 1 つは、1 から 6 個の炭素、例えば 1 から 4 個の炭素を含む任意選択で置換された有機残基である。

【0148】

さらなる態様では、 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{3a} 、および R^{3b} のすべてが水素である。さらなる態様では、 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{3a} 、および R^{3b} のうちの 1 つが、任意選択で置換された $C_1 \sim C_6$ アルキル、例えば任意選択で置換された $C_1 \sim C_4$ アルキルであり、残りの R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{3a} 、および R^{3b} は、水素である。

【0149】

e. R^4 基

一態様では、 R^4 は、水素、ハロゲン、OR、シアノ、ニトロ、SR、 $N(R)_2$ 、および、1から12個の炭素を含む任意選択で置換された有機残基から選択される。

【0150】

さらなる態様では、 R^4 は、 $C_1 \sim C_{12}$ アルキルまたは $C_2 \sim C_{12}$ アルケニルまたは $C_2 \sim C_{12}$ アルキニル、任意選択で置換された $C_1 \sim C_{12}$ ヘテロアルキルまたは $C_2 \sim C_{12}$ ヘテロアルケニルまたは $C_2 \sim C_{12}$ ヘテロアルキニル、任意選択で置換された $C_3 \sim C_{12}$ シクロアルキルまたは $C_3 \sim C_{12}$ シクロアルケニル、任意選択で置換された $C_3 \sim C_{12}$ ヘテロシクロアルキルまたは $C_3 \sim C_{12}$ ヘテロシクロアルケニル、任意選択で置換されたアリール、任意選択で置換されたヘテロアリールから選択される。一態様では、 R^4 は、任意選択で置換された単環式または二環式の $C_3 \sim C_{12}$ シクロアルキルである。

10

【0151】

一態様では、 R^4 は、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシル、ウンデシル、およびドデシルを含めた、1から12個の炭素を含む任意選択で置換された有機残基である。さらなる態様では、 R^4 は、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニル、およびデシルを含めた、1から10個の炭素を含む任意選択で置換された有機残基である。さらなる態様では、 R^4 は、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、およびオクチルを含めた、1から8個の炭素を含む任意選択で置換された有機残基である。さらなる態様では、 R^4 は、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、およびヘキシルを含めた、1から6個の炭素を含む任意選択で置換された有機残基である。さらなる態様では、 R^4 は、メチル、エチル、プロピル、およびブチルを含めた、1から4個の炭素を含む任意選択で置換された有機残基であり得る。

20

【0152】

f. R^5 基

一態様では、 R^5 は、水素、ハロゲン、OR、シアノ、ニトロ、SR、 $N(R)_2$ 、および、1から6個の炭素を含む任意選択で置換された有機残基から独立に選択される2個の置換基を含む。さらなる態様では、各 R^5 は独立に、水素、ハロゲン、ヒドロキシル、ニトリル、ニトロ、チオール、任意選択で置換されたアミノ、および、1から6個の炭素を含む任意選択で置換された有機残基、から選択される。

30

【0153】

さらなる態様では、 R^5 は、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、およびヘキシルを含めた、1から6個の炭素を含む任意選択で置換された有機残基である。さらなる態様では、 R^5 は、メチル、エチル、プロピル、およびブチルを含めた、1から4個の炭素を含む任意選択で置換された有機残基であり得る。

【0154】

さらなる態様では、2個の R^5 置換基はどちらも水素である。さらなる態様では、2個の R^5 置換基のうちの1つは水素である。さらなる態様では、2個の R^5 置換基のうちの1つは水素であり、2個の R^5 置換基のうちのもう1つは、水素、ハロゲン、OR、シアノ、ニトロ、SR、 $N(R)_2$ 、および、1から6個の炭素を含む任意選択で置換された有機残基から選択される。さらなる態様では、2個の R^5 置換基は異なり、それによって、隣接する炭素でRまたはSの立体化学配置を有する。

40

【0155】

g. R^6 基

一態様では、 R^6 は、水素、ハロゲン、OR、シアノ、ニトロ、SR、 $N(R)_2$ 、および、1から6個の炭素原子を含む任意選択で置換された有機残基から独立に選択される5個の置換基を含む。

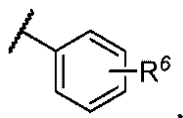
【0156】

50

例えば、ある態様では、 R^6 置換基は、開示の化合物内に、次式によって表される通りに存在することができる：

【0157】

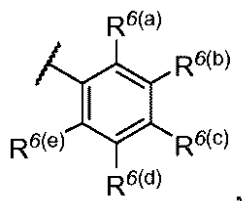
【化21】



これは、上で述べた通り、次式と等しいことが理解される：

【0158】

【化22】



したがって、0 から 5 個（例えば、0、1、2、3、4、または 5 個）の非水素置換基が存在することができる。さらなる態様では、各 R^6 は独立に、水素、ハロゲン、および、1 から 6 個の炭素を含む任意選択で置換された有機残基から選択される。

【0159】

さらなる態様では、各 R^6 は、1 から 6 個の炭素を含む任意選択で置換された有機残基である。例えば、各 R^6 は、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、またはヘキシルであり得る。さらなる態様では、各 R^6 は、メチル、エチル、プロピル、およびブチルを含めた、1 から 4 個の炭素を含む任意選択で置換された有機残基であり得る。さらなる態様では、各 R^6 は、メチル、エチルを含めた、1 から 2 個の炭素を含む任意選択で置換された有機残基であり得る。さらなる態様では、各 R^6 は、エチル、プロピル、およびブチルを含めた、2 から 4 個の炭素を含む任意選択で置換された有機残基であり得る。さらなる態様では、各 R^6 は、メチル、エチル、およびプロピルを含めた、1 から 3 個の炭素を含む任意選択で置換された有機残基であり得る。さらなる態様では、 R^6 は、フルオロ、クロロ、プロモ、ヒドロキシル、アルコキシル、ニトリル、ニトロ、チオール、および任意選択で置換されたアミノから選択される 0 ~ 3 個の非水素基で置換される。さらなる態様では、 R^6 は、フルオロ、クロロ、プロモ、ヒドロキシル、アルコキシル、ニトリル、ニトロ、チオール、および任意選択で置換されたアミノから選択される 1 ~ 2 個の非水素基で置換される。さらなる態様では、 R^6 は、フルオロ、クロロ、プロモ、ヒドロキシル、アルコキシル、ニトリル、ニトロ、チオール、および任意選択で置換されたアミノから選択される 2 個の非水素基で置換される。さらなる態様では、 R^6 は、フルオロ、クロロ、プロモ、ヒドロキシル、アルコキシル、ニトリル、ニトロ、チオール、および任意選択で置換されたアミノから選択される 1 個の非水素基で置換される。

【0160】

h. R^7 基

一態様では、 R^7 は、水素、または 1 から 9 個の炭素を含む任意選択で置換された有機残基である。一態様では、 R^7 は水素である。一態様では、 R^7 は、1 から 9 個の炭素を含む任意選択で置換された有機残基である。さらなる態様では、 R^7 は、メチル、エチル、*n*-プロピル、*i*-プロピル、シクロプロピル、*n*-ブチル、*i*-ブチル、*s*-ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニル、フェニル、およびベンジルから選択される。さらなる態様では、 R^7 は、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、およびオクチルを含めた、1 から 8 個の炭素を含む任意選択で置換された有機残基である。さらなる態様では、 R^7 は、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、およびヘキシルを含めた、1 から 6 個の炭素を含む任意選択で置換された有

10

20

30

40

50

機残基である。さらなる態様では、 R^7 は、メチル、エチル、プロピル、およびブチルを含めた、1 から 4 個の炭素を含む任意選択で置換された有機残基であり得る。さらなる態様では、 R^7 はメチルである。

【0161】

i. R^8 基

一態様では、 R^8 は、1 から 12 個の炭素原子を含む任意選択で置換された有機残基である。さらなる態様では、 R^8 は、 $C_1 \sim C_{12}$ アルキル、 $C_2 \sim C_{12}$ アルケニル、または $C_2 \sim C_{12}$ アルキニルから選択される任意選択で置換された基である。さらなる態様では、 R^8 は、 $C_1 \sim C_{12}$ ヘテロアルキル、 $C_2 \sim C_{12}$ ヘテロアルケニル、または $C_2 \sim C_{12}$ ヘテロアルキニルから選択される任意選択で置換された基である。さらなる態様では、 R^8 は、 $C_3 \sim C_{12}$ 単環式または二環式シクロアルキル、 $C_3 \sim C_{12}$ 単環式または二環式シクロアルケニル、3 ~ 12 員の単環式または二環式の飽和または部分的な不飽和ヘテロシクリル、フェニル、8 ~ 10 員のアリール、あるいは、窒素、酸素、または硫黄から独立に選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を有する 5 ~ 6 員のヘテロアリール、から選択される任意選択で置換された基である。

10

【0162】

一態様では、 R^8 は、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシル、ウンデシル、およびドデシルを含めた、1 から 12 個の炭素を含む任意選択で置換された有機残基である。さらなる態様では、 R^8 は、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニル、およびデシルを含めた、1 から 10 個の炭素を含む任意選択で置換された有機残基である。さらなる態様では、 R^8 は、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、およびオクチルを含めた、1 から 8 個の炭素を含む任意選択で置換された有機残基である。さらなる態様では、 R^8 は、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、およびヘキシルを含めた、1 から 6 個の炭素を含む任意選択で置換された有機残基である。さらなる態様では、 R^8 は、メチル、エチル、プロピル、およびブチルを含めた、1 から 4 個の炭素を含む任意選択で置換された有機残基であり得る。

20

【0163】

さらなる態様では、 R^8 は、任意選択で置換された $C_1 \sim C_{12}$ アルキルまたは $C_2 \sim C_{12}$ アルケニルまたは $C_2 \sim C_{12}$ アルキニル、任意選択で置換された $C_1 \sim C_{12}$ ヘテロアルキルまたは $C_2 \sim C_{12}$ ヘテロアルケニルまたは $C_2 \sim C_{12}$ ヘテロアルキニル、任意選択で置換された $C_3 \sim C_{12}$ シクロアルキルまたは $C_3 \sim C_{12}$ シクロアルケニル、任意選択で置換された $C_3 \sim C_{12}$ ヘテロシクロアルキルまたは $C_3 \sim C_{12}$ ヘテロシクロアルケニル、任意選択で置換されたアリール、任意選択で置換されたヘテロアリール、任意選択で置換されたアルコキシル、任意選択で置換されたチオアルキル、任意選択で置換されたアルキルスルフィニル、任意選択で置換されたアルキルスルホニル、任意選択で置換されたアルキルアミノ、チオアミド、アミドスルホニル、アルコキシカルボニル、カルボキサミド、アミノ - カルボニル、およびアルキルアミン - カルボニルから選択される。

30

【0164】

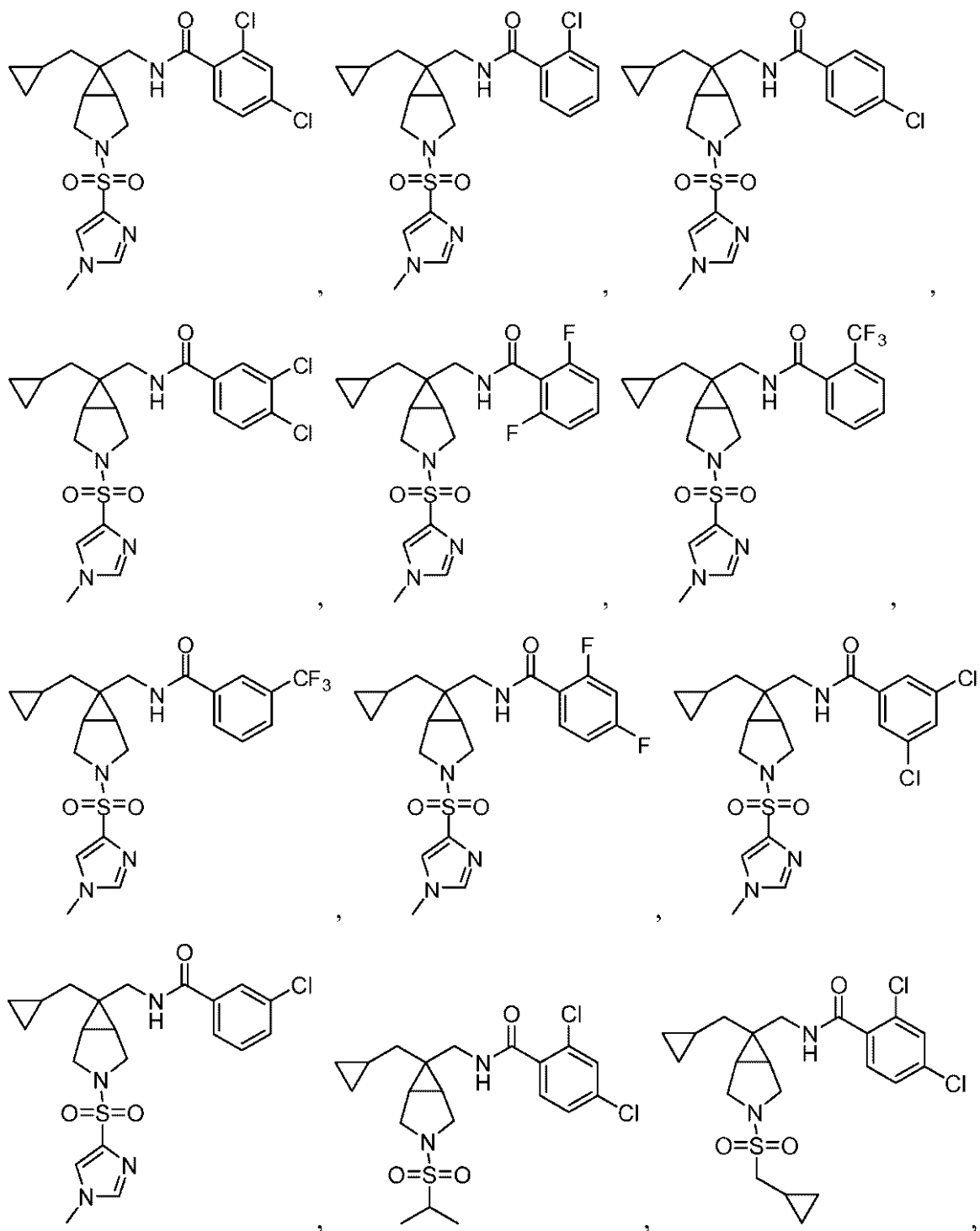
j. 化合物例

さらなる態様では、化合物は、

40

【0165】

【化 2 3】



10

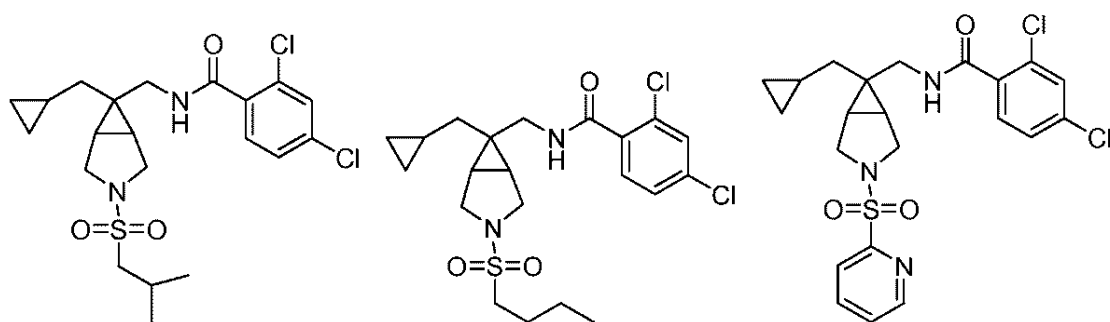
20

30

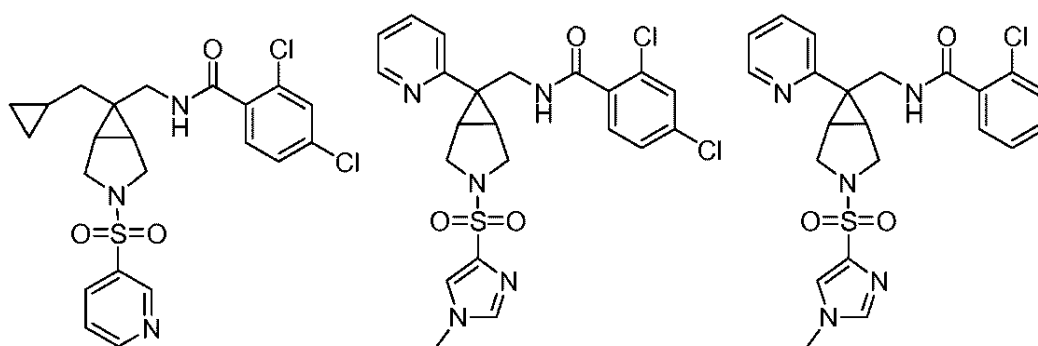
40

【 0 1 6 6】

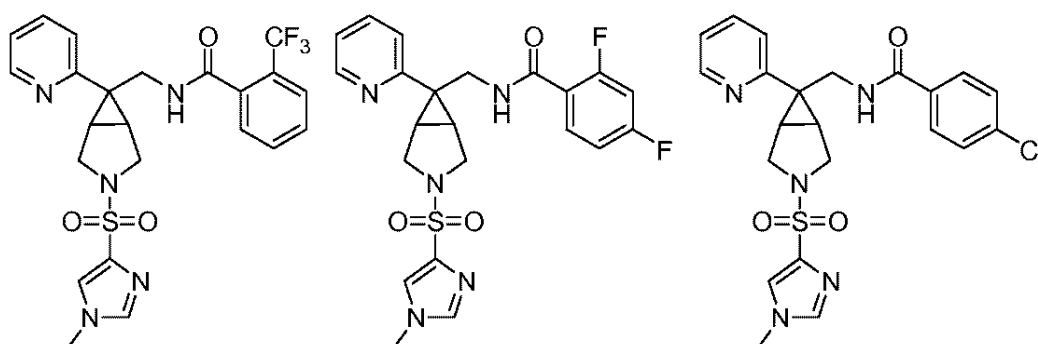
【化 2 4】



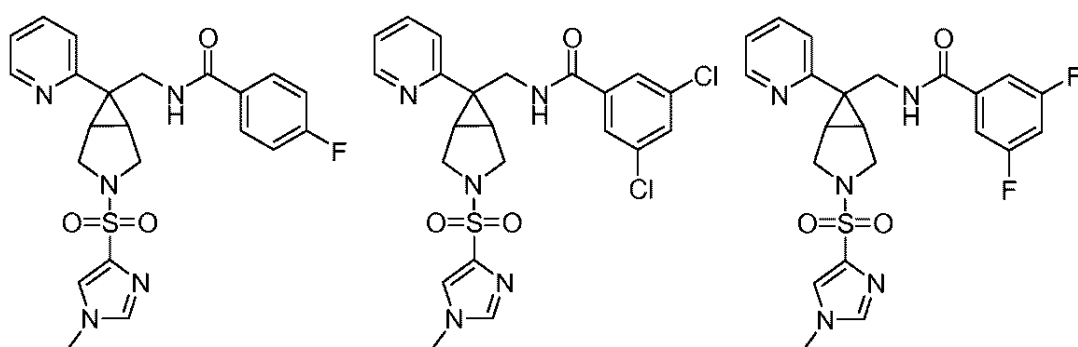
10



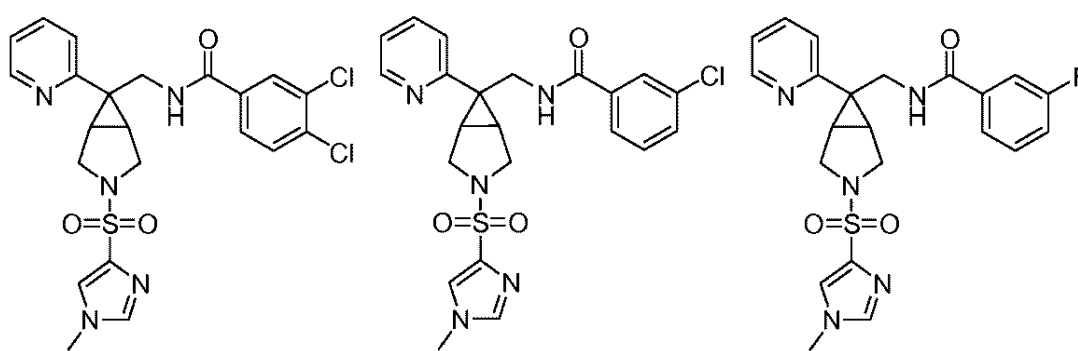
20



30



40

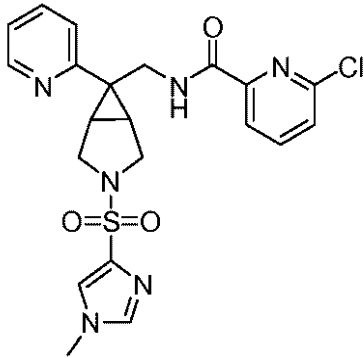


または

【 0 1 6 7 】

50

【化 2 5】



10

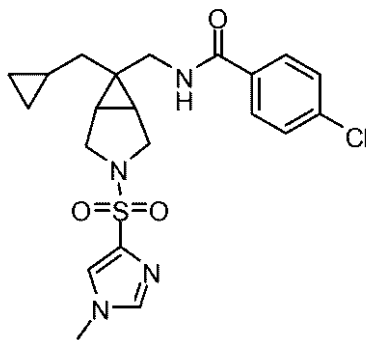
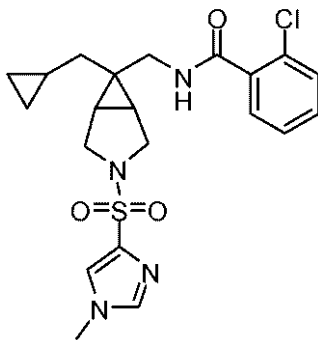
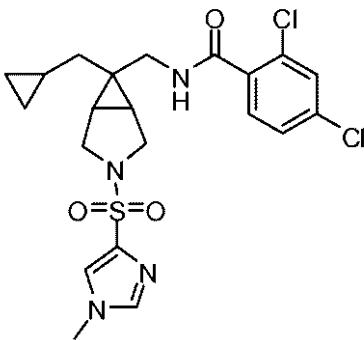
として存在する。

【 0 1 6 8】

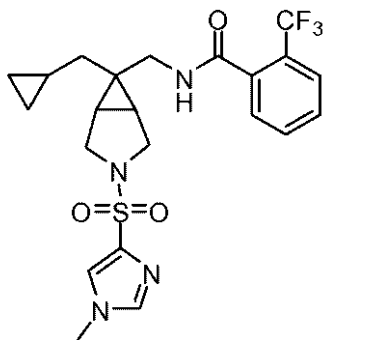
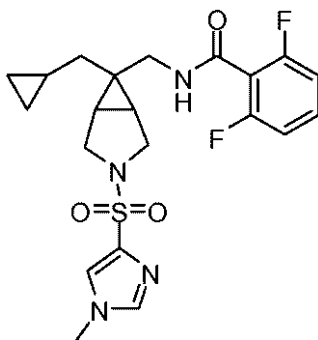
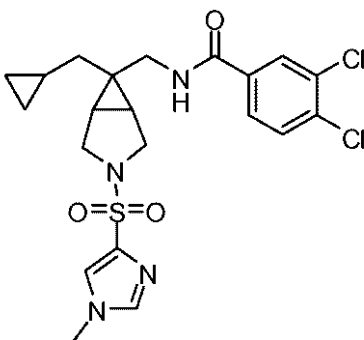
さらなる態様では、化合物は、

【 0 1 6 9】

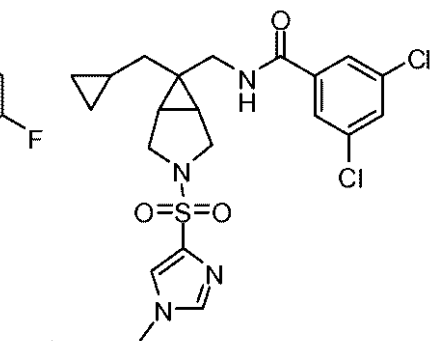
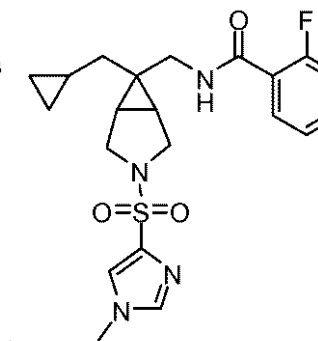
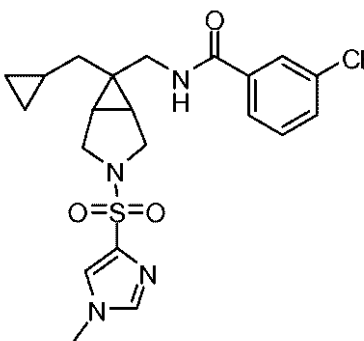
【化 2 6】



20



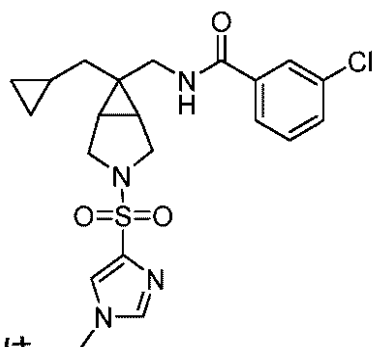
30



40

【 0 1 7 0】

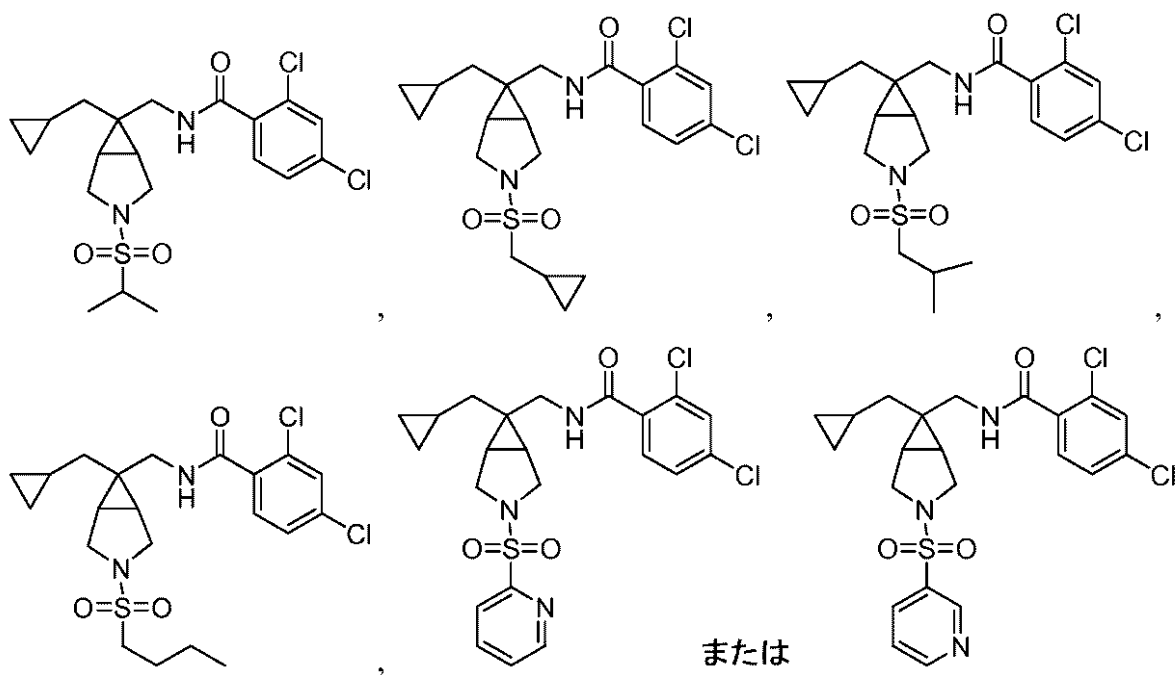
10



として存在する。

さらなる態様では、化合物は、

【化 2 8】



20

30

として存在する。

さらなる態様では、化合物は、

【 0 1 7 4 】

【0177】

2. GLYT1 活性

本発明に従う化合物をグリシントランスポーター1型 (GLYT1) 活性の阻害剤として利用することは、当技術分野で既知の方法論によって、または本明細書に開示する方法によって実証することができる。例として、GLYT1 活性は、既知の方法によって実証することができる。GLYT1 を内在的に発現するヒト胎盤絨毛癌腫細胞は、標準の条件を使用して培養することができる。次いで、細胞を、アッセイ前に、37 で湿潤雰囲気中で40～48時間増殖させることができる。培養皿から培地を除去することができ、細胞を、本発明の化合物を含有するまたは含有しないある量のTB1A緩衝液と共に、十分な期間インキュベーションすることができる。次いで、TB1Aで希釈したある量の[¹⁴C]-グリシンを、各ウェルに加えることができる。インキュベーション後、マイクロプレートに密閉し、計数することができる。[¹⁴C]-グリシンの非特異的取り込みは、非標識グリシンの存在下で決定することができる。効力を決定するために、ある範囲の濃度の本発明の化合物、続いて一定濃度の[¹⁴C]-グリシンを細胞に加えることができる。[¹⁴C]-グリシンの特異的取り込みの半分を阻害した本化合物の濃度 (IC₅₀ 値) は、非線形曲線適合によって、アッセイデータから決定することができる。

10

【0178】

一態様では、該化合物は、GLYT1 阻害のIC₅₀ が約100 μM未満、例えば約20 μM、約10 μM、約8 μM、または約5 μM未満であり得る。さらなる態様では、該化合物は、IC₅₀ が約1 μM未満であり得る。さらなる態様では、該化合物は、IC₅₀ が約150 nM未満であり得る。さらなる態様では、該化合物は、GLYT1 阻害のIC₅₀ が約0 μMから約10 μM、約0 μMから約8 μM、または約0 nMから約150 nMであり得る。

20

【0179】

C. 化合物を作製する方法

一態様では、本発明は、グリシントランスポーター1型 (GLYT1) 活性に関連する障害の処置に有用であり得る、グリシントランスポーター1型 (GLYT1) 活性の阻害剤として有用な化合物を作製する方法に関する。

【0180】

本発明の化合物は、文献において知られている、または実験段落に例示されている、または当業者に明らかであるような他の標準的な操作に加えて、次のスキームに示す通りの反応を用いることによって調製することができる。本明細書に開示する定義の下で複数の置換基が可能である場合、明瞭性のために、単一の置換基を有する例が示される。種々の態様では、開示する転換は、当業者に周知である、転換のための反応および試薬を用いて達成することができる。こうした試薬および反応条件の多くは、Richard C. Larock, 「COMPREHENSIVE ORGANIC TRANSFORMATIONS: A GUIDE TO FUNCTIONAL GROUP PREPARATIONS」、1999、John Wiley & Sons, Inc. によって記載されている。代替の反応条件も用いることができることが企図される。

30

【0181】

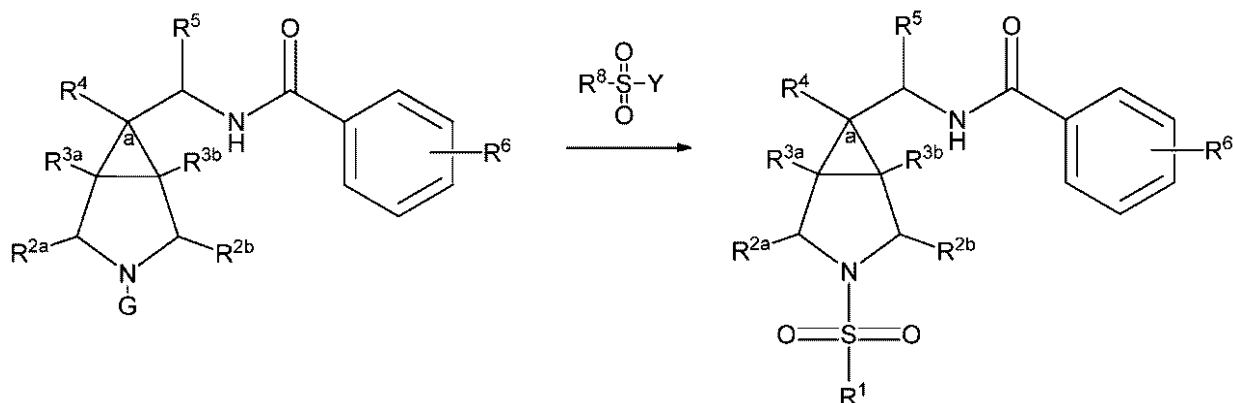
ある態様では、開示の化合物は、下の一般的スキーム1に従って調製することができる。

40

【0182】

【化 3 1】

スキーム1



10

A

B

I

上のスキーム 1 では、式 A の化合物を式 B の化合物で処理するステップは典型的には、適切な塩基の存在下かつ任意選択で適切な溶媒中で実施される。ある態様では、適切な塩基は、有機塩基である。ある種の態様では、有機塩基は、ジイソプロピルエチルアミンである。ある態様では、適切な溶媒は、非プロトン性非極性溶媒である。ある種の態様では、溶媒は、炭化水素またはハロゲン化された炭化水素である。一態様では、基 G は、水素である。ある態様では、適切な溶媒は、ジクロロメタンである。

20

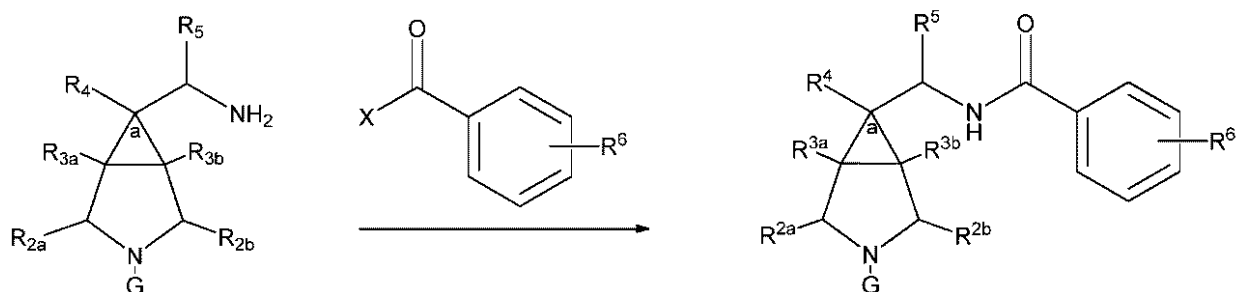
【 0 1 8 3 】

ある種の態様では、開示の化合物は、下の一般的スキーム 2 に従って調製することができる。

【 0 1 8 4 】

【化 3 2】

スキーム2



30

C

D

A

上のスキーム2では、式Cの化合物を式Dの化合物で処理するステップは、適切な塩基の存在下かつ任意選択で適切な溶媒中で実施される。ある態様では、適切な塩基は、有機塩基である。ある種の態様では、有機塩基は、ジイソプロピルエチルアミンである。ある態様では、適切な溶媒は、非プロトン性非極性溶媒である。ある種の態様では、溶媒は、炭化水素またはハロゲン化された炭化水素である。ある態様では、適切な溶媒は、ジクロロメタンである。一態様では、基Gは、適切なアミン保護基である。

40

【 0 1 8 5 】

ある態様では、本発明は、上のスキーム 2 による方法であって、式 I の化合物を生成す

50

るために、式 A の化合物をアミンの脱保護の後に式 B の化合物で処理するステップをさらに含む方法を提供する。

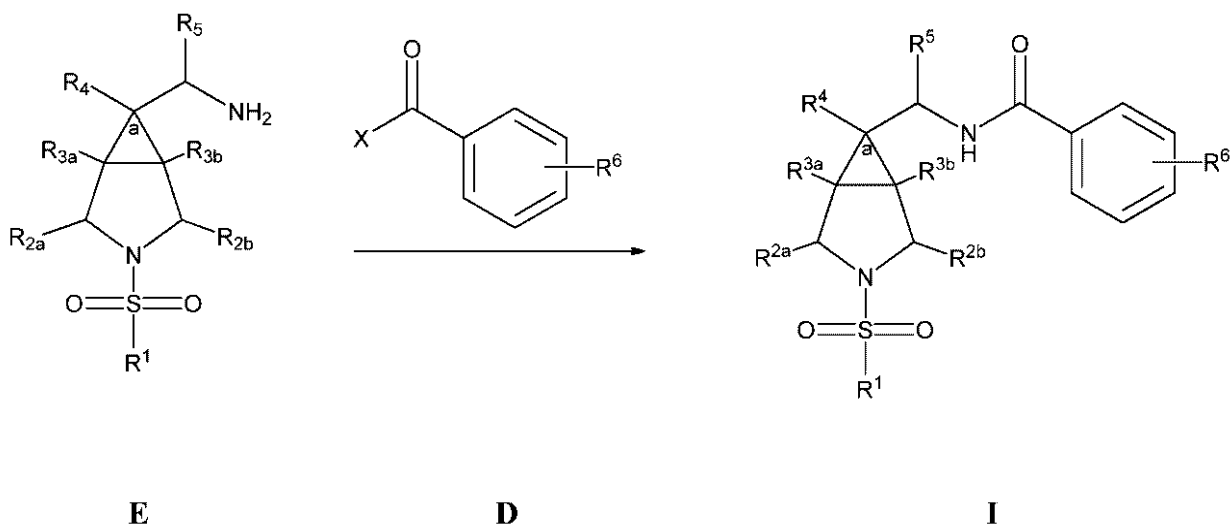
【 0 1 8 6 】

さらなる態様では、基 G は、式 B の化合物の残基である。こうした態様では、開示の化合物は、下の一般的スキーム 3 に従って調製することができる。

【 0 1 8 7 】

【 化 3 3 】

スキーム 3



10

20

30

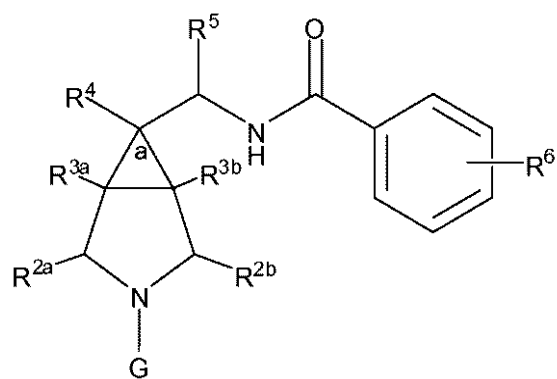
上のスキーム 3 では、式 E の化合物を式 D の化合物で処理するステップは、適切な塩基の存在下かつ任意選択で適切な溶媒中で実施される。ある態様では、適切な塩基は、有機塩基である。ある種の態様では、有機塩基は、ジイソプロピルエチルアミンである。ある態様では、適切な溶媒は、非プロトン性非極性溶媒である。ある種の態様では、溶媒は、炭化水素またはハロゲン化された炭化水素である。ある態様では、適切な溶媒は、ジクロロメタンである。

【 0 1 8 8 】

したがって、一態様では、本発明は、化合物を調製する方法であって、次式によって表される構造を有する第 1 の化合物：

【 0 1 8 9 】

【 化 3 4 】



40

(式中、 R^{2a} および R^{2b} はそれぞれ、水素、ハロゲン、OR、ニトリル、ニトロ、SR、 $N(R)_2$ 、および、1 から 6 個の炭素を含む任意選択で置換された有機残基から独立に選択される 2 個の置換基を含み；式中、各 R は独立に、水素、または任意選択で置換された C_{1-6} 脂肪族である、あるいは同じ窒素上の 2 個の R 基が該窒素と共に、窒素、

50

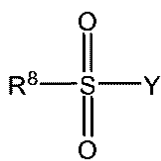
酸素、または硫黄から独立に選択される 1 ~ 2 個のヘテロ原子を有する 4 ~ 8 員の複素環式環を形成し；式中、 R^{3a} および R^{3b} は、互いに対して *syn* 配置に配向された 2 個の置換基であり、ここでは、 R^{3a} および R^{3b} は独立に、水素、および 1 から 6 個の炭素を含む任意選択で置換された有機残基から選択され；式中、 R^4 は、水素、ハロゲン、OR、シアノ、ニトロ、SR、 $N(R)_2$ 、および、1 から 12 個の炭素を含む任意選択で置換された有機残基から選択され；式中、 R^5 は、水素、ハロゲン、OR、シアノ、ニトロ、SR、 $N(R)_2$ 、および、1 から 6 個の炭素を含む任意選択で置換された有機残基から独立に選択される 2 個の置換基を含み；式中、 R^6 は、水素、ハロゲン、OR、シアノ、ニトロ、SR、 $N(R)_2$ 、および、1 から 6 個の炭素原子を含む任意選択で置換された有機残基から独立に選択される 5 個の置換基を含み；式中、G は、水素または保護基である）

またはその誘導体と、

次式によって表される構造を有する第 2 の化合物：

【0190】

【化35】



（式中、 R^8 は、1 から 12 個の炭素原子を含む任意選択で置換された有機残基であり；式中、Y は、脱離基である）

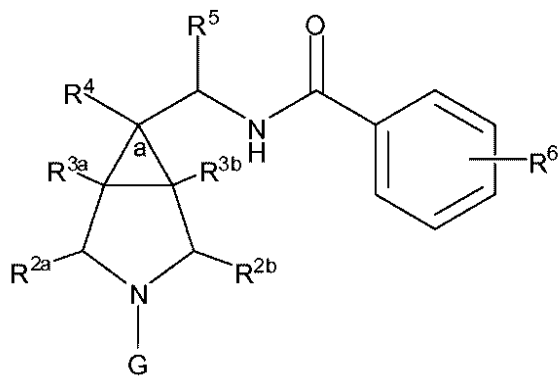
とを反応させるステップを含む方法に関する。

【0191】

さらなる態様では、この方法は、次式によって表される構造を有する第 1 の化合物：

【0192】

【化36】

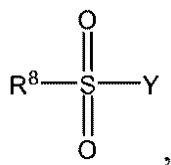


（式中、 R^{2a} および R^{2b} はそれぞれ、水素、ハロゲン、ヒドロキシル、ニトリル、ニトロ、チオール、任意選択で置換されたアミノ、および、1 から 6 個の炭素を含む任意選択で置換された有機残基から独立に選択される 2 個の置換基を含み；式中、 R^{3a} および R^{3b} は、互いに対して *syn* 配置に配向された 2 個の置換基であり、ここでは、 R^{3a} および R^{3b} は独立に、水素、および 1 から 6 個の炭素を含む任意選択で置換された有機残基から選択され；式中、 R^4 は、水素、ハロゲン、ヒドロキシル、シアノ、ニトロ、チオール、アミノ、および、1 から 12 個の炭素を含む任意選択で置換された有機残基から選択され；式中、 R^5 は、水素、ハロゲン、ヒドロキシル、シアノ、ニトロ、チオール、アミノ、および、1 から 6 個の炭素を含む任意選択で置換された有機残基から独立に選択される 2 個の置換基を含み；式中、 R^6 は、水素、ハロゲン、ヒドロキシル、シアノ、ニトロ、チオール、アミノ、および、1 から 6 個の炭素原子を含む任意選択で置換された有機残基から独立に選択される 5 個の置換基を含み；式中、G は、水素または保護基である）

またはその誘導体と、
次式によって表される構造を有する第 2 の化合物：

【 0 1 9 3 】

【 化 3 7 】



(式中、 R^8 は、1 から 12 個の炭素原子を含む任意選択で置換された有機残基であり；
式中、 Y は、脱離基である)

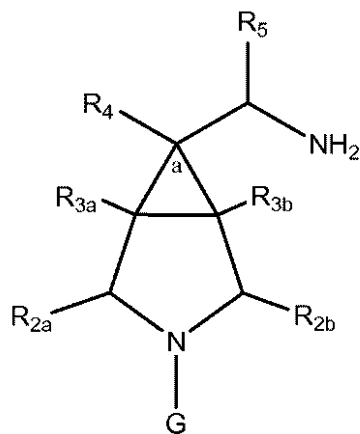
とを反応させるステップを含む。一態様では、 Y は、ハロゲンである。さらなる態様では、位置「a」の炭素は、 R または S の立体化学配置を有する。

【 0 1 9 4 】

一態様では、本発明は、化合物を調製する方法であって、次式によって表される構造を有する第 1 の化合物：

【 0 1 9 5 】

【 化 3 8 】



(式中、 R^{2a} および R^{2b} はそれぞれ、水素、ハロゲン、OR、ニトリル、ニトロ、SR、 $\text{N}(\text{R})_2$ 、および、1 から 6 個の炭素を含む任意選択で置換された有機残基から独立に選択される 2 個の置換基を含み；式中、各 R は独立に、水素、または任意選択で置換された C_{1-6} 脂肪族である、あるいは同じ窒素上の 2 個の R 基が該窒素と共に、窒素、酸素、または硫黄から独立に選択される 1 ~ 2 個のヘテロ原子を有する 4 ~ 8 員の複素環式環を形成し；式中、 R^{3a} および R^{3b} は、互いに対して *syn* 配置に配向された 2 個の置換基であり、ここでは、 R^{3a} および R^{3b} は独立に、水素、および 1 から 6 個の炭素を含む任意選択で置換された有機残基から選択され；式中、 R^4 は、水素、ハロゲン、OR、シアノ、ニトロ、SR、 $\text{N}(\text{R})_2$ 、および、1 から 12 個の炭素を含む任意選択で置換された有機残基から選択され；式中、 R^5 は、水素、ハロゲン、OR、シアノ、ニトロ、SR、 $\text{N}(\text{R})_2$ 、および、1 から 6 個の炭素を含む任意選択で置換された有機残基から独立に選択される 2 個の置換基を含み；式中、 G は、水素、保護基、または次式によって表される構造であり：

【 0 1 9 6 】

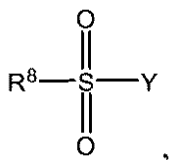
10

20

30

40

【化 3 9】

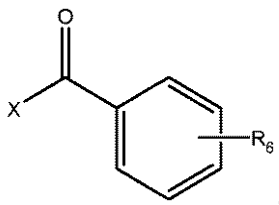


式中、 R^8 は、1 から 12 個の炭素原子を含む任意選択で置換された有機残基である)
 またはその誘導体と、

次式によって表される構造を有する第 2 の化合物 :

【0 1 9 7】

【化 4 0】



(式中、 R^6 は、水素、ハロゲン、OR、シアノ、ニトロ、SR、 $N(R)_2$ 、および、
 1 から 6 個の炭素原子を含む任意選択で置換された有機残基から独立に選択される 5 個の
 置換基を含み ; 式中、X は、脱離基である)

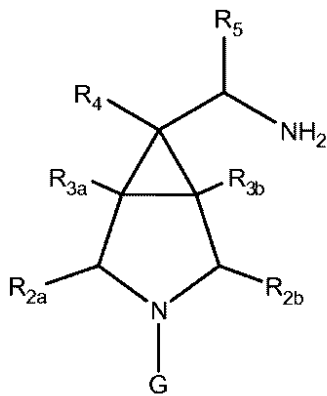
またはその合成等価物とを反応させるステップを含む方法に関する。

【0 1 9 8】

さらなる態様では、この方法は、次式によって表される構造を有する第 1 の化合物 :

【0 1 9 9】

【化 4 1】



(式中、 R^{2a} および R^{2b} はそれぞれ、水素、ハロゲン、ヒドロキシル、ニトリル、ニ
 トロ、チオール、任意選択で置換されたアミノ、および、1 から 6 個の炭素を含む任意選
 択で置換された有機残基から独立に選択される 2 個の置換基を含み ; 式中、 R^{3a} および
 R^{3b} は、互いに対して *syn* 配置に配向された 2 個の置換基であり、ここでは、 R^{3a}
 および R^{3b} は独立に、水素、および 1 から 6 個の炭素を含む任意選択で置換された有機
 残基から選択され ; 式中、 R^4 は、水素、ハロゲン、ヒドロキシル、シアノ、ニトロ、チ
 オール、アミノ、および、1 から 12 個の炭素を含む任意選択で置換された有機残基から
 選択され ; 式中、 R^5 は、水素、ハロゲン、ヒドロキシル、シアノ、ニトロ、チオール、
 アミノ、および、1 から 6 個の炭素を含む任意選択で置換された有機残基から独立に選
 択される 2 個の置換基を含み ; 式中、G は、水素、保護基、または次式によって表される構
 造であり ;

【0 2 0 0】

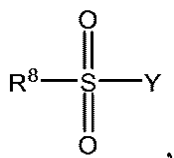
10

20

30

40

【化 4 2】



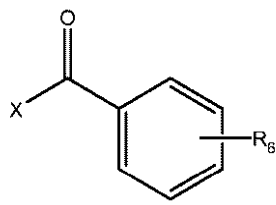
式中、 R^8 は、1 から 12 個の炭素原子を含む任意選択で置換された有機残基である)
 またはその誘導体と、

次式によって表される構造を有する第 2 の化合物 :

【 0 2 0 1】

10

【化 4 3】



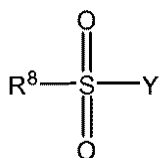
(式中、 R^6 は、水素、ハロゲン、ヒドロキシル、シアノ、ニトロ、チオール、アミノ、
 および、1 から 6 個の炭素原子を含む任意選択で置換された有機残基から独立に選択され
 る 5 個の置換基を含み ; 式中、 X は、脱離基である)

20

またはその合成等価物とを反応させるステップを含む。一態様では、 G は、水素または保
 護基である。一態様では、 G は、次式によって表される構造である :

【 0 2 0 2】

【化 4 4】



30

さらなる態様では、 X は、ハロゲンである。さらなる態様では、位置「a」の炭素は、 R
 または S の立体化学配置を有する。

【 0 2 0 3】

一態様では、 R^1 は、任意選択で置換された $\text{C}1 \sim \text{C}12$ アルキルまたは $\text{C}2 \sim \text{C}12$
 アルケニルまたは $\text{C}2 \sim \text{C}12$ アルキニル、任意選択で置換された $\text{C}1 \sim \text{C}12$ ヘテロアル
 キルまたは $\text{C}2 \sim \text{C}12$ ヘテロアルケニルまたは $\text{C}2 \sim \text{C}12$ ヘテロアルキニル、任意
 選択で置換された $\text{C}3 \sim \text{C}12$ シクロアルキルまたは $\text{C}3 \sim \text{C}12$ シクロアルケニル、任
 意選択で置換された $\text{C}3 \sim \text{C}12$ ヘテロシクロアルキルまたは $\text{C}3 \sim \text{C}12$ ヘテロシクロ
 アルケニル、任意選択で置換されたアリール、任意選択で置換されたヘテロアリール、任
 意選択で置換されたアルコキシ、任意選択で置換されたチオアルキル、任意選択で置換
 されたアルキルスルフィニル、任意選択で置換されたアルキルスルホニル、任意選択で置
 換されたアルキルアミノ、チオアミド、アミドスルホニル、アルコキシカルボニル、カル
 ボキサミド、アミノ - カルボニル、およびアルキルアミン - カルボニルから選択される。

40

【 0 2 0 4】

一態様では、 R^{2a} および R^{2b} は独立に、水素、および 1 から 6 個の炭素を含む任意
 選択で置換された有機残基から選択される。一態様では、 R^{2a} と R^{2b} はどちらも水素
 である。一態様では、 R^{3a} と R^{3b} はどちらも水素である。

【 0 2 0 5】

一態様では、 R^4 は、 $\text{C}1 \sim \text{C}12$ アルキルまたは $\text{C}2 \sim \text{C}12$ アルケニルまたは $\text{C}2$
 $\sim \text{C}12$ アルキニル ; 任意選択で置換された $\text{C}1 \sim \text{C}12$ ヘテロアルキルまたは $\text{C}2 \sim \text{C}$

50

1 2 ヘテロアルケニルまたは C 2 ~ C 1 2 ヘテロアルキニル ; 任意選択で置換された C 3 ~ C 1 2 シクロアルキルまたは C 3 ~ C 1 2 シクロアルケニル ; 任意選択で置換された C 3 ~ C 1 2 ヘテロシクロアルキルまたは C 3 ~ C 1 2 ヘテロシクロアルケニル ; 任意選択で置換されたアリール ; 任意選択で置換されたヘテロアリールから選択される。

【 0 2 0 6 】

一態様では、各 R ⁵ は水素である。

【 0 2 0 7 】

一態様では、各 R ⁶ は独立に、水素、ハロゲン、および、1 から 6 個の炭素を含む任意選択で置換された有機残基から選択される。

【 0 2 0 8 】

一態様では、得られる化合物は、該化合物の存在下での J A R 細胞における非最大濃度のグリシンに対する応答が、該化合物の非存在下での同等の J A R 細胞のグリシンに対する応答と比較して低下を示す通り、グリシンに対する G l y T 1 受容体応答を阻害し、I C ₅₀ が約 1 0 0 μ M 未満、例えば約 1 μ M 未満である。

【 0 2 0 9 】

開示する方法は、開示の化合物、組成物、キット、および使用と絡めて使用することができる。と理解される。

【 0 2 1 0 】

D . 医薬組成物

一態様では、本発明は、開示の化合物を含む医薬組成物に関する。すなわち、治療有効量の少なくとも 1 種の開示の化合物、または開示の方法の少なくとも 1 種の生成物と、医薬として許容され得る担体とを含む医薬組成物を提供することができる。

【 0 2 1 1 】

ある種の態様では、開示の医薬組成物は、活性成分としての (その医薬として許容され得る誘導体 (例えば塩 (1 種または複数)) を含めた) 開示の化合物と、医薬として許容され得る担体と、任意選択で他の治療成分または補助剤とを含む。該組成物としては、経口、直腸内、局所、および、(皮下、筋内、および静脈内を含めた) 非経口投与に適したものが挙げられるが、任意の所与の場合における最も適切な経路は、活性成分が投与される特定の受容体、ならびに状態の性質および重症度に依存することとなる。医薬組成物は、好都合には、単位剤形で提供することができ、薬学の技術分野で周知の方法のいずれかによって調製することができる。

【 0 2 1 2 】

本発明の組成物は、経口によって、非経口 (例えば、筋内、腹腔内、静脈内、I C V、大槽内注射または注入、皮下注射、または移植) によって、吸入スプレー、経鼻、腔内、直腸内、舌下、または局所投与経路によって投与することができ、各投与経路に適した、医薬として許容され得る非毒性の従来の担体、補助剤、および賦形剤を含有する適切な投薬量単位製剤で、単独でまたは組み合わせて処方することができる。本発明の化合物は、マウス、ラット、ウマ、ウシ、ヒツジ、イヌ、ネコ、サルなどの温血動物の処置に加えて、ヒトでの使用に有効である。本明細書で使用する場合、用語「組成物」は、所定の量または割合の特定成分を含む生成物、ならびに、特定量の特定成分の組み合わせから直接的または間接的にもたらされる任意の生成物を包含するものとする。この用語は、医薬組成物に関しては、1 種または複数の活性成分と、不活性成分を含む任意選択の担体とを含む生成物 ; ならびに、2 種以上の任意の成分の組み合わせ、複合体形成、または凝集から、あるいは 1 種または複数の成分の解離から、あるいは 1 種または複数の成分の他の型の反応または相互作用から直接的または間接的にもたらされる任意の生成物 ; を包含するものとする。一般には、医薬組成物は、活性成分と、液体担体または細かく分割された固体担体またはその両方とを均一かつ十分に混合し、次いで、必要に応じて、生成物を所望の製剤に成形することによって調製される。医薬組成物には、疾患の進行または状態に所望の影響をもたらすのに十分な量の活性な目的化合物が含まれる。したがって、本発明の医薬組成物は、本発明の化合物と医薬として許容され得る担体とを混和することによって作製

10

20

30

40

50

されるいかなる組成物も包含する。

【0213】

本明細書で使用する場合、用語「医薬として許容され得る塩」は、医薬として許容され得る非毒性の塩基または酸から調製される塩を指す。本発明の化合物が酸性である場合、これに対応する塩は、好都合には、無機塩基および有機塩基を含めた、医薬として許容され得る非毒性塩基から調製することができる。こうした無機塩基から誘導される塩としては、アルミニウム、アンモニウム、カルシウム、銅（第二銅および第一銅）、第二鉄、第一鉄、リチウム、マグネシウム、マンガン（第二マンガンおよび第一マンガン）、カリウム、ナトリウム、亜鉛などの塩が挙げられる。特に好ましいのは、アンモニア、カルシウム、マグネシウム、カリウムおよびナトリウムの塩である。医薬として許容され得る非毒性有機塩基から誘導される塩としては、第一級、第二級、および第三級アミン、ならびに環式アミンおよび置換型アミン（天然に存在するおよび合成された置換型アミンなど）の塩が挙げられる。塩を生成することができる、医薬として許容され得る他の非毒性有機塩基としては、例えば、アルギニン、ベタイン、カフェイン、コリン、N, N' - ジベンジルエチレンジアミン、ジエチルアミン、2 - ジエチルアミノエタノール、2 - ジメチルアミノエタノール、エタノールアミン、エチレンジアミン、N - エチルモルホリン、N - エチルピペリジン、グルカミン、グルコサミン、ヒスチジン、ヒドラバミン、イソプロピルアミン、リジン、メチルグルカミン、モルホリン、ピペラジン、ピペリジン、ポリアミン樹脂、プロカイン、プリン、テオプロミン、トリエチルアミン、トリメチルアミン、トリプロピルアミン、トロメタミンなどのイオン交換樹脂が挙げられる。

10

20

【0214】

本明細書で使用する場合、用語「医薬として許容され得る非毒性の酸」には、例えば、酢酸、ベンゼンスルホン酸、安息香酸、カンファースルホン酸、クエン酸、エタンスルホン酸、フマル酸、グルコン酸、グルタミン酸、臭化水素酸、塩酸、イセチオン酸、乳酸、マレイン酸、リンゴ酸、マンデル酸、メタンスルホン酸、粘液酸、硝酸、パモ酸、パントテン酸、リン酸、コハク酸、硫酸、酒石酸、p - トルエンスルホン酸などの、無機酸、有機酸、およびこれらから調製される塩が含まれる。好ましいのは、クエン酸、臭化水素酸、塩酸、マレイン酸、リン酸、硫酸、および酒石酸である。

【0215】

実際には、本発明の化合物、または医薬として許容され得る本発明のその塩は、従来の薬剤調合技術によって、医薬担体と十分に混和される活性成分として組み合わせることができる。担体は、例えば経口または（静脈内を含めた）非経口などの投与に望ましい調製物の形に応じて、多様な形をとることができる。したがって、本発明の医薬組成物は、所定量の活性成分をそれぞれ含有する、カプセル、カシェ剤、または錠剤などの、経口投与に適した不連続単位として提供することができる。さらに、該組成物は、粉末として、顆粒剤として、溶液として、水性液体に入れた懸濁剤として、非水性液体として、水中油型乳剤として、または油中水型液体乳剤として提供することができる。本発明の化合物および/または医薬として許容され得るその塩（1種または複数）はまた、上で述べた一般的剤形に加えて、制御放出手段および/または送達装具によって投与することもできる。該組成物は、調剤の方法のいずれかによって調製することができる。一般には、こうした方法は、活性成分と、1種または複数の必須の成分を構成する担体とを混合するステップを含む。一般には、該組成物は、活性成分と、液体担体または細かく分割された固体担体またはその両方とを均一かつ十分に混和することによって調製される。次いで、この生成物は、好都合なことに、所望の提供品に成形することができる。

30

40

【0216】

したがって、本発明の医薬組成物は、医薬として許容され得る担体と、本発明の化合物または本発明の化合物の医薬として許容され得る塩とを含むことができる。本発明の化合物または医薬として許容され得るその塩を、治療的に活性な1種または複数の他の化合物と組み合わせ、医薬組成物中に含めることもできる。

【0217】

50

用いられる医薬担体は、例えば、固体、液体、または気体であり得る。固体担体の例としては、ラクトース、白土、スクロース、タルク、ゼラチン、寒天、ペクチン、アカシア、ステアリン酸マグネシウム、およびステアリン酸が挙げられる。液体担体の例は、液糖、落花生油、オリーブ油、および水である。気体担体の例としては、二酸化炭素および窒素が挙げられる。

【0218】

経口剤形のための組成物を調製する際には、任意の好都合な医薬媒体を用いることができる。例えば、懸濁剤、エリキシル剤、および液剤などの液体経口調製物を形成するために、水、グリコール、油、アルコール、着香料、保存剤、着色料などを使用することができる一方；散剤、カプセル剤、および錠剤などの固体経口調製物を形成するために、デンプン、糖、微結晶セルロース、希釈剤、造粒剤、滑沢剤、結合剤、崩壊剤などの担体を使用することができる。錠剤およびカプセル剤は、投与が容易なので、固体医薬担体が用いられるような場合の、好ましい経口投薬単位である。錠剤は、任意選択で、標準の水溶性または非水性技術によってコーティングすることができる。

10

【0219】

本発明の組成物を含有する錠剤は、任意選択で1種または複数の補助成分または補助剤と共に、圧縮または成型することによって調製することができる。圧縮錠剤は、結合剤、滑沢剤、不活性希釈剤、表面活性剤、または分散剤と任意選択で混合された活性成分を、粉末または顆粒などの自由流動形で、適切な機械内で圧縮することによって調製することができる。成型錠剤は、液体の不活性希釈剤で湿らされた粉末状化合物の混合物を、適切な機械内で成型することによって、作製することができる。

20

【0220】

非経口投与に適した本発明の医薬組成物は、活性化合物を水に入れた溶液または懸濁液として調製することができる。例えばヒドロキシプロピルセルロースなどの、適切な界面活性剤を含めることができる。グリセロール、液体ポリエチレングリコール、およびそれらの混合物を油に入れたものに入れた分散液も調製することができる。さらに、微生物の有害な増殖を防止するために、保存剤も含めることができる。

【0221】

注射用途に適した本発明の医薬組成物は、滅菌した水性の溶液または分散液を含むことができる。さらに、該組成物は、こうした滅菌した注射可能溶液または分散液を即時調製するための滅菌粉末の形にすることができる。すべての場合において、最終の注射可能形態は、滅菌されていなくてはならず、かつ容易に注射できるように事実上流動性でなくてはならない。該医薬組成物は、製造および保管の条件下で安定していなければならないので、好ましくは、細菌および真菌などの微生物の汚染作用から保護されるべきである。担体は、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、および液体ポリエチレングリコール）、植物油、および適切なそれらの混合物を含有する溶媒または分散媒であり得る。

30

【0222】

本発明の医薬組成物は、例えば、エアゾール、クリーム、軟膏、ローション、粉剤（*dusting powder*）、口内洗剤、含嗽剤などの、局所使用に適した形にすることができる。さらに、該組成物は、経皮装具における使用に適した形にすることができる。これらの製剤は、本発明の化合物または医薬として許容され得るその塩を利用して、従来の加工方法を介して調製することができる。一例として、クリームまたは軟膏は、所望の粘稠度を有するクリームまたは軟膏を生成するために、親水性材料と水を、約5wt%から約10wt%の該化合物と共に混合することによって調製される。

40

【0223】

本発明の医薬組成物は、担体が固体であるような、直腸内投与に適した形にすることができる。この混合物が、単位用量坐剤を形成することが好ましい。適切な担体としては、カカオ脂および当技術分野で普通に使用される他の材料が挙げられる。坐剤は、好都合には、軟化または融解させた担体（1種または複数）と該組成物を最初に混和し、続いて型

50

に入れて冷却および成形することによって形成することができる。

【0224】

前述の担体成分に加えて、上で述べた医薬製剤は、希釈剤、緩衝剤、着香料、結合剤、表面活性剤、増粘剤、滑沢剤、（抗酸化剤を含めた）保存剤などの1種または複数の担体成分を適宜含むことができる。さらに、製剤を、意図されるレシピエントの血液と等張にするために、他の補助剤を含めることができる。本発明の化合物および/または医薬として許容され得るその塩を含有する組成物はまた、粉末または液体濃縮形で調製することもできる。

【0225】

グリシントランスポーターGlyT1活性の阻害を必要とするような状態の処置では、適切な投薬量レベルは、一般に、1日につき患者の体重1kgあたり約0.01から500mgであろう。これを、単回または複数回投与で投与することができる。好ましくは、投薬量レベルは、1日につき約0.1から約250mg/kg；より好ましくは1日につき約0.5から約100mg/kgであろう。適切な投薬量レベルは、1日につき約0.01から250mg/kg、1日につき約0.05から100mg/kg、または1日につき約0.1から50mg/kgであり得る。こうした範囲内では、投薬量は、1日につき0.05から0.5、0.5から5、または5から50mg/kgであり得る。経口投与に関しては、該組成物は、好ましくは、処置されることとなる患者への投薬量を症状に基づいて調整するために、1.0から1000ミリグラムの活性成分、特に、1.0、5.0、10、15、20、25、50、75、100、150、200、250、300、400、500、600、750、800、900、および1000ミリグラムの活性成分を含有する錠剤の形で提供される。該化合物は、1日につき1回から4回、好ましくは1日につき1回または2回のレジメンに基づいて投与することができる。この投薬レジメンは、最適な治療応答を提供するために調整することができる。しかし、任意の特定の患者に対する具体的な投与レベルおよび投薬の頻度は、変動する可能性があり、用いられる具体的な化合物の活性、この化合物の代謝安定性および作用の長さ、年齢、体重、全身健康状態、性別、食事、投与の様式および時刻、排出の速度、薬物の組み合わせ、特定の状態の重症度、および受容者が受けている治療法を含めた様々な因子に依存することとなることが理解されよう。

【0226】

開示の医薬組成物は、上で挙げた病的状態の処置に通常適用される、本明細書でさらに論じる通りの、医薬として活性な他の化合物をさらに含むことができる。

【0227】

開示の組成物は、開示の化合物から調製することができることが理解される。開示の組成物を、開示の使用方法に用いることができることも理解される。

【0228】

E. 化合物および組成物を使用する方法

開示の化合物、組成物、または医薬品の使用の方法も提供される。一態様では、使用の方法は、ある障害の処置を対象とする。さらなる態様では、開示の化合物は、該化合物または他の薬物が有用性をもつ前述の疾患、障害、および状態の処置、予防、制御、寛解、またはリスクの軽減において、単一の薬剤として、あるいは1種または複数の他の薬物と組み合わせて使用することができ、ここでは、薬物の組み合わせが、いずれかの薬物単独よりも安全または有効である。開示の化合物と同時または連続的に、他の薬物（1種または複数）を、これに普通に使用される経路および量で投与することができる。開示の化合物が、1種または複数の他の薬物と同時に使用される場合は、こうした薬物と開示の化合物とを含有する単位剤形の医薬組成物が好ましい。しかし、この組み合わせ療法はまた、重なる日程で施すこともできる。1種または複数の活性成分と開示の化合物との組み合わせは、いずれかの単一薬剤としてよりも効果的であり得ることも想定される。

【0229】

一態様では、該化合物は、抗アルツハイマー剤、ベータ-セクレターゼ阻害剤、ガンマ

- セクレターゼ阻害剤、ムスカリンアゴニスト、ムスカリン増強剤、HMG-CoAレダクターゼ阻害剤、NSAID、および抗アミロイド抗体と同時投与することができる。さらなる態様では、該化合物は、鎮静剤、催眠剤、不安緩剤、抗精神病剤、選択的セロトニン再取り込み阻害剤(SSRI)、モノアミンオキシダーゼ阻害剤(MAOI)、5-HT₂アンタゴニスト、GlyT1阻害剤など(それだけには限らないが: リスペリドン、クロザピン、ハロペリドール、フルオキセチン、プラゼパム、キサノメリン、リチウム、フェノバルビトール(phenobarbital)、およびそれらの塩、およびそれらの組み合わせなど)と組み合わせて投与することができる。

【0230】

本発明の医薬組成物および方法は、上に挙げた病的状態の処置に通常適用される、本明細書に記す通りの、医薬として活性な他の化合物をさらに含むことができる。

10

【0231】

1. 処置法

本明細書に開示する化合物は、グリシントランスポーター1型(GlyT1)活性に関連する様々な障害の処置、予防、寛解、制御、またはリスクの緩和のために有用である。したがって、被験体における障害を処置または予防する方法であって、被験体における障害を処置するのに有効な投薬量または量の、少なくとも1種の開示の化合物; 少なくとも1種の開示の医薬組成物: および/または少なくとも1種の開示の生成物を被験体に投与するステップを含む方法が提供される。

【0232】

20

被験体におけるグリシントランスポーター1型(GlyT1)活性に関連する1種または複数の障害を処置する方法であって、被験体における障害を処置するのに有効な投薬量および量の、少なくとも1種の開示の化合物; 少なくとも1種の開示の医薬組成物: および/または少なくとも1種の開示の生成物を被験体に投与するステップを含む方法も提供される。

【0233】

一態様では、不安を処置または予防する方法であって、被験体における障害を処置するのに有効な投薬量および量の、少なくとも1種の開示の化合物; 少なくとも1種の開示の医薬組成物: および/または少なくとも1種の開示の生成物を被験体に投与することを含む方法が提供される。現在、「Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders」の第4版(DSM-IV)(1994、American Psychiatric Association、Washington, D.C)が、不安および関連障害を含めた障害の診断手段を提供している。こうした障害としては、広場恐怖を伴うまたは伴わないパニック障害、パニック障害の病歴を有さない広場恐怖、特定恐怖症、社会的恐怖症、強迫性障害、心的外傷後ストレス障害、急性ストレス障害、全般性不安障害、全身健康状態に起因する不安障害、物質誘発性不安障害、および他に特定されない不安障害が挙げられる。

30

【0234】

哺乳動物における障害を処置する方法であって、少なくとも1種の開示の化合物、組成物、または医薬品を哺乳動物に投与するステップを含む方法も提供される。

40

【0235】

一態様では、NMDA受容体は、広範なCNSプロセスの中心であり、ヒトまたは他の種における様々な病状に影響を与える。GlyT1トランスポーターの作用は、NMDA受容体の周囲のグリシンの局所濃度に影響を及ぼす。選択的GlyT1阻害剤は、シナプスからのグリシンの除去を遅らせ、シナプスのグリシンレベルを上昇させる。これによって、NMDA受容体上のグリシン結合部位の占有率が増加し、シナプス前終末からのグルタミン酸放出後のNMDA受容体の活性化が増大する。NMDA受容体の有効な機能化には、ある一定量のグリシンが必要とされるので、グリシンの局所濃度に対するいかなる変化も、NMDA介在性神経伝達に影響を与える可能性がある。NMDA介在性神経伝達の変化は、認知症、抑うつ、および精神病(例えば統合失調症)、ならびに学習および記憶

50

障害（例えば注意欠陥障害）、および自閉症などの、ある種の神経精神障害に係る。

【0236】

一態様では、本発明の化合物は、次の1種または複数の状態または疾患を含めた、グルタミン酸作動性神経伝達機能異常に伴われる様々な神経学的および精神医学的障害の処置に有用性をもつ：統合失調症（妄想型、解体型、緊張型、または鑑別不能型）、統合失調症様障害、統合失調感情障害、妄想性障害、短期精神病性障害、共有精神病性障害、全身健康状態に起因する精神病性障害および物質誘発性または薬剤誘発性（フェンシクリジン、ケタミン、および他の解離性麻酔剤、アンフェタミンおよび他の精神刺激薬、ならびにコカイン）精神病精神病性障害（*psychosis psychotic disorder*）、情動障害に随伴する精神病、短期反応精神病、統合失調感情型精神病、統合失調型障害または統合失調型人格障害などの「統合失調症圏」障害、あるいは、統合失調症の陽性症状と陰性症状の両方および他の精神病を含めた精神病（大うつ病、躁うつ性（双極性）障害、アルツハイマー病、および心的外傷後ストレス症候群など）に随伴する病気、を含めた統合失調症または精神病；認知症を含めた認知障害（アルツハイマー病、虚血、脳血管性認知症、外傷、血管の問題または脳卒中、HIV疾患、パーキンソン病、ハンチントン病、ピック病、クロイツフェルト・ヤコブ病、周産期低酸素症、他の全身健康状態、または薬物乱用に随伴するもの）；せん妄、健忘障害、または加齢性の認知低下；急性ストレス障害、広場恐怖、全般性不安障害、強迫性障害、パニック発作、パニック障害、心的外傷後ストレス障害、分離不安障害、社会的恐怖症、特定恐怖症、物質誘発性不安障害、および全身健康状態に起因する不安を含めた不安障害；物質関連障害および嗜癮行動（物質誘発性譫妄、持続性認知症、持続性健忘障害、精神病性障害、または不安障害；アルコール、アンフェタミン、カンナビス、コカイン、幻覚剤、吸入剤、ニコチン、オピオイド、フェンシクリジン、鎮静剤、催眠剤、または不安緩解剤を含めた物質への耐性、依存、またはこうした物質からの退薬を含めて）；肥満症、神経性過食症、および強迫性の摂食障害；双極性障害、うつ病性障害を含めた気分障害；単極性抑うつ、季節性抑うつ、および産後抑うつを含めた抑うつ、月経前症候群（PMS）および月経前不快性障害（PDD）、全身健康状態に起因する気分障害、ならびに物質誘発性気分障害；学習障害、自閉症性障害を含めた広汎性発達障害、注意欠如多動性障害（ADHD）を含めた注意障害、および行為障害；自閉症、抑うつ、良性健忘症、小児期の学習障害、および閉鎖性頭部外傷などのNMDA受容体関連の障害；運動障害〔無動症および無動性硬直症候群（パーキンソン病、薬剤誘発性パーキンソン症候群、脳炎後遺症パーキンソン症候群、進行性核上性麻痺、多系統萎縮症、皮質基底核変性症、パーキンソン症候群 - ALS認知症複合、および大脳基底核石灰化を含めて）、医薬誘発性パーキンソン症候群（神経遮断剤誘発性パーキンソン症候群、神経遮断剤悪性症候群、神経遮断剤誘発性急性ジストニア、神経遮断剤誘発性急性アカシジア、神経遮断剤誘発性遅発性ジスキネジー、および医薬品誘発性姿勢振戦など）、ジル・ド・ラ・トゥレット症候群、てんかん、筋肉の痙攣、および、筋痙攣または筋力低下（振戦を含めて）に随伴する障害を含めて〕；運動異常〔振戦（静止時振戦、姿勢振戦、および企図振戦など）、舞蹈病（シドナム舞蹈病、ハンチントン病、良性の遺伝性舞蹈病、神経有棘赤血球増加、症候性舞蹈病、薬剤誘発性舞蹈病、および片側バリスムなど）、筋クローヌス（全身性筋クローヌスおよび局所性筋クローヌスを含めて）、チック（単純チック、複雑チック、および症候性チックを含めて）、ならびに、全身性ジストニア（突発性ジストニア、薬剤誘発性ジストニア、症候性ジストニア、および発作性ジストニアなど）および局所性ジストニア（眼瞼痙攣、顎口腔ジストニア、痙攣性発生障害、痙攣性斜頸、軸性ジストニア、上肢ジストニア、および片麻痺性ジストニアなど）を含めたジストニアを含めて〕；尿失禁；眼損傷、目の網膜症または黄斑変性症、耳鳴り、聴覚障害および喪失、ならびに脳浮腫を含めた神経障害；嘔吐；ならびに、不眠症およびナルコレプシーを含めた睡眠障害。

【0237】

特定の態様では、本発明は、認知障害を処置する方法であって、有効量の本発明の化合物を、それを必要とする患者に投与することを含む方法を提供する。具体的な認知障害は

、認知症、せん妄、健忘障害、および加齢性の認知低下である。現在、「Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders」の第4版の改訂版(DSM-IV-TR)(2000、American Psychiatric Association、Washington DC)が、認知症、せん妄、健忘障害、および加齢性の認知低下を含めた認知障害を含む診断手段を提供している。本明細書で使用する場合、用語「認知障害」には、DSM-IV-TRに記載されている通りの精神障害の処置が含まれる。精神障害に関しては、代替の学術用語、疫病分類、および分類体系が存在し、これらの体系は、医学および科学の進歩とともに発展することが、当業者には理解されよう。したがって、用語「認知障害」には、他の診断情報源(diagnostic source)に記載されるのと同様の障害が含まれることが意図される。別の特定の態様では、本発明は、不安障害を処置する方法であって、有効量の本発明の化合物を、それを必要とする患者に投与することを含む方法を提供する。具体的な不安障害は、全般性不安障害、強迫性障害、およびパニック発作である。現在、「Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders」の第4版の改訂版(DSM-IV-TR)(2000、American Psychiatric Association、Washington DC)が、全般性不安障害、強迫性障害、およびパニック発作であるような不安障害を含む診断手段を提供している。本明細書で使用する場合、用語「不安障害」には、DSM-IV-TRに記載される通りの精神障害の処置が含まれる。精神障害に関しては、代替の学術用語、疫病分類、および分類体系が存在し、これらの体系は、医学および科学の進歩とともに発展することが、当業者には理解されよう。したがって、用語「不安障害」は、他の診断情報源に記載されるのと同様の障害を含むことが意図される。

10

20

【0238】

さらなる特定の態様では、本発明は、統合失調症または精神病を処置する方法であって、有効量の本発明の化合物を、それを必要とする患者に投与することを含む方法を提供する。具体的な統合失調症または精神病の病態は、妄想型、解体型、緊張型、または鑑別不能型の統合失調症、および物質誘発性の精神病性障害である。現在、「Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders」の第4版の改訂版(DSM-IV-TR)(2000、American Psychiatric Association、Washington DC)が、妄想型、解体型、緊張型、または鑑別不能型の統合失調症、および物質誘発性の精神病性障害を含む診断手段を提供している。本明細書で使用する場合、用語「統合失調症および精神病」には、DSM-W-TRに記載される通りの精神障害の処置が含まれる。精神障害に関しては、代替の学術用語、疫病分類、および分類体系が存在し、これらの体系は、医学および科学の進歩とともに発展することが、当業者には理解されよう。したがって、用語「統合失調症または精神病」は、他の診断情報源に記載されるのと同様の障害を含むことが意図される。

30

【0239】

さらなる特定の態様では、本発明は、物質関連障害および嗜癖行動を処置する方法であって、有効量の本発明の化合物を、それを必要とする患者に投与することを含む方法を提供する。具体的な物質関連障害および嗜癖行動は、持続性認知症、持続性健忘障害、精神病性障害、または物質乱用によって誘発される不安障害；および、乱用物質に対する耐性、乱用物質への依存、または乱用物質からの退薬である。現在、「Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders」の第4版の改訂版(DSM-IV-TR)(2000、American Psychiatric Association、Washington DC)が、持続性認知症、持続性健忘障害、精神病性障害、または物質乱用によって誘発される不安障害；および、乱用物質に対する耐性、乱用物質への依存、または乱用物質からの退薬を含む診断手段を提供している。本明細書で使用する場合、用語「物質関連障害および嗜癖行動」には、DSM-IV-TRに記載される通りの精神障害の処置が含まれる。精神障害に

40

50

関しては、代替の学術用語、疫病分類、および分類体系が存在し、これらの体系は、医学および科学の進歩とともに発展することが、当業者には理解されよう。したがって、用語「物質関連障害および嗜癖行動」は、他の診断情報源に記載されるのと同様の障害を含むことが意図される。

【0240】

さらなる態様では、本発明は、疼痛を処置する方法であって、有効量の本発明の化合物を、それを必要とする患者に投与することを含む方法を提供する。具体的な疼痛の態様は、骨痛および関節痛（変形性関節症）、反復性運動痛、歯痛、癌疼痛、筋筋膜痛（筋損傷、線維筋痛症）、周術期の疼痛（一般外科、婦人科）、慢性痛、および神経因性疼痛である。

10

【0241】

さらなる態様では、本発明は、過剰な食物摂取に伴う肥満症または摂食障害、およびこれらに伴われる合併症を処置する方法であって、有効量の本発明の化合物を、それを必要とする患者に投与することを含む方法を提供する。現在、肥満症は「International Classification of Diseases and Related Health Problems」の第10版（ICD-10）（1992 World Health Organization）に、全身健康状態として挙げられている。「Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders」の第4版の改訂版（DSM-IV-TR）（2000、American Psychiatric Association、Washington DC）が、健康状態に影響を及ぼす心理的要因が存在する場合の肥満症を含む診断手段を提供している。本明細書で使用する場合、用語「過剰な食物摂取に伴う肥満症または摂食障害」には、ICD-10およびDSM-W-TRに記載されている通りの健康状態および障害の処置が含まれる。精神障害に関しては、代替の学術用語、疫病分類、および分類体系が存在し、これらの体系は、医学および科学の進歩とともに発展することが、当業者には理解されよう。したがって、用語「過剰な食物摂取に伴う肥満症または摂食障害」は、他の診断情報源に記載されるのと同様の状態および障害を含むことが意図される。

20

【0242】

該化合物はさらに、本明細書に記した疾患、障害、および状態の予防、処置、制御、寛解、またはリスクの軽減のための方法に有用である。

30

【0243】

該化合物はさらに、グリシントランスポーターGlyT1活性の阻害剤を含めた他の薬剤と組み合わせた、前述の疾患、障害、および状態の予防、処置、制御、寛解、またはリスクの軽減のための方法に有用である。

【0244】

一態様では、本発明の化合物は、本発明の化合物または他の薬物が有用性をもつことができる疾患または状態の処置、予防、制御、寛解、またはリスクの軽減において、1種または複数の薬物と組み合わせて使用することができ、ここでは、薬物の組み合わせが、いずれかの薬物単独よりも安全または有効である。本発明の化合物と同時または連続的に、こうした他の薬物（1種または複数）を、これに普通に使用される経路および量で投与することができる。本発明の化合物が、1種または複数の他の薬物と同時に使用される場合は、こうした他の薬物と本発明の化合物とを含有する単位剤形の医薬組成物が好ましい。しかし、この組み合わせ療法はまた、本発明の化合物と1種または複数の他の薬物が、様々な重複する日程で投与されるような治療法も含むことができる。1種または複数の他の活性成分と組み合わせて使用される場合、本発明の化合物と他の活性成分は、各々が単独で使用される場合よりも低い用量で使用することができることも企図される。

40

【0245】

したがって、本発明の医薬組成物としては、本発明の化合物に加えて、1種または複数の他の活性成分を含有するものも挙げられる。

50

【0246】

上の組み合わせには、開示の化合物と、他の1種の活性化合物との組み合わせだけではなく、2種以上の他の活性化合物との組み合わせも含まれる。同様に、本発明の化合物は、本発明の化合物が有用である疾患または状態の予防、処置、制御、寛解、またはリスクの軽減において使用される他の薬物と組み合わせ使用することができる。本発明の化合物と同時または連続的に、こうした他の薬物を、これに普通に使用される経路および量で投与することができる。本発明の化合物が、1種または複数の薬物と同時に使用される場合は、本発明の化合物に加えて、こうした他の薬物を含有する医薬組成物も好ましい。したがって、本発明の医薬組成物としては、本発明の化合物に加えて、1種または複数の他の活性成分も含有するものが挙げられる。

10

【0247】

本発明の化合物と第2の活性成分との重量比は、変動する可能性があり、各成分の有効用量に依存することとなる。一般的に、各々の有効用量が使用されることとなる。したがって、例えば、本発明の化合物が別の薬剤と組み合わせられる場合、本発明の化合物と他の薬剤との重量比は、一般的に、約1000:1から約1:1000、好ましくは約200:1から約1:200の範囲であろう。本発明の化合物と他の活性成分との組み合わせも、一般的に、前述の範囲内となるが、それぞれの場合において、有効用量の各活性成分が使用されるべきである。

【0248】

こうした組み合わせでは、本発明の化合物と他の活性薬剤は、別々にまたは併せて投与することができる。加えて、ある要素の投与は、他の薬剤(1種または複数)の投与の前、または投与と同時に、または投与後であり得る。

20

【0249】

したがって、主題化合物は、単独で、あるいは、対象となる適応症に有益であると知られている他の薬剤や、本発明の化合物の有効性、安全性、利便性を増大させたり不必要な副作用または毒性を緩和させたりする、受容体または酵素に影響を及ぼす他の薬物と組み合わせ使用することができる。主題化合物と他の薬剤は、併用療法で、または定められた組み合わせで同時投与することができる。

【0250】

一態様では、該化合物は、抗アルツハイマー剤、ベータ-セクレターゼ阻害剤、ガンマ-セクレターゼ阻害剤、HMG-CoAレダクターゼ阻害剤、イブプロフェンを含めたNSAIDのもの、ビタミンE、および抗アミロイド抗体と組み合わせ用いることができる。別の態様では、主題化合物は、鎮静剤、催眠剤、不安緩解放剤、抗精神病剤、抗不安剤、シクロピロロン、イミダゾピリジン、ピラゾロピリミジン、弱トランクライザー、メラトニン・アゴニストおよびアンタゴニスト、メラトニン作動性薬剤、ベンゾジアゼピン、バルピツレート、5HT-2アンタゴニストなど(例えば:アジナゾラム、アロバルピタール、アロニミド、アルプラゾラム、アミスルピリド、アミトリプチリン、アモバルピタール、アモキサピン、アリピプラゾール、ベンタゼパム、ベンゾクタミン、プロチゾラム、ブプロピオン、ブスプリオン(busprione)、ブタバルピタール、ブタルピタール、カブリド、カルボクロラル、クロラルベタイン、抱水クロラル、クロミブラミン、クロナゼパム、クロペリドン、クロラゼパート、クロルジアゼポキシド、クロレタート、クロルプロマジン、クロザピン、シブラゼパム、デシブラミン、デキスクラモール、ジアゼパム、ジクロラルフェナゾン、ジバルプロエクス、ジフェンヒドラミン、ドキセピン、エスタゾラム、エトクロルピノール、エトミデート、フェノバム、フルニトラゼパム、フルベンチキソール、フルフェナジン、フルラゼパム、フルボキサミン、フルオキセチン、ホサゼパム、グルテチミド、ハラゼパム、ハロペリドール、ヒドロキシジン、イミプラミン、リチウム、ロラゼパム、ロルメタゼパム、マプロチリン、メクロカロン、メラトニン、メフォバルピタール、メプロバメート、メタカロン、ミダフルル、ミダゾラム、ネファゾドン、ニソバマート、ニトラゼパム、ノルトリプチリン、オランザピン、オキサゼパム、パラアルデヒド、パロキセチン、ペントバルピタール、ペルラビン、ペルフェ

30

40

50

ナジン、フェネルジン、フェノバルビタール、ブラゼパム、プロメタジン、プロボフォル、プロトリプチリン、クアゼパム、クエチアピン、レクラゼパム、リスペリドン、ロレタミド、セコバルビタール、セルトラリン、スプロクロン、テマゼパム、チオリダジン、チオチキセン、トラカゾレート、トランシルプロマイン (transylcypromaine)、トラゾドン、トリアゾラム、トレピバム、トリセタミド、トリクロホス、トリフルオペラジン、トリメトジン、トリミブラミン、ウルダゼパム、ベンラファキシン、ザレプロン、ジブラシドン、ゾラゼパム、ゾルピデム、およびそれらの塩、およびそれらの組み合わせなど)と組み合わせて用いることもできるし、主題化合物は、光療法または電気刺激を用いるなどの物理的方法の使用と併せて投与することもできる。

【0251】

さらなる態様では、該化合物は、(カルビドーパまたはベンセラジドなどの選択的な脳外デカルボキシラーゼ阻害剤を含有するまたは含有しない)レボドーパ、抗コリン作用剤((任意選択でその塩酸塩または乳酸塩としての)ピペリデンおよび塩酸トリヘキシフェニジル(ベンズヘキソール)など)、エンタカボンなどのCOMT阻害剤、MOA-B阻害剤、抗酸化剤、A2aアデノシン受容体アンタゴニスト、コリン作動性アゴニスト、NMDA受容体アンタゴニスト、セロトニン受容体アンタゴニスト、およびドーパミン受容体アゴニスト(アレンテモール、プロモクリプチン、フェノールドーパム、リスリド、ナキサゴリド、ペルゴリド、およびブラミペキソールなど)と組み合わせて用いることができる。ドーパミンアゴニストは、医薬として許容され得る塩の形、例えば、臭化水素酸アレンテモール、メシル酸プロモクリプチン、メシル酸フェノールドーパム、塩酸ナキサゴリド、およびメシル酸ペルゴリド、とすることができることを理解されたい。リスリドおよびブラミペキソールは、一般的に、塩でない形で使用される。

【0252】

さらなる態様では、該化合物は、フェノチアジン、チオキサンテン、複素環式ジベンズアゼピン、ブチロフェノン、ジフェニルブチルピペリジン、およびインドロンクラスの神経遮断薬からの化合物と組み合わせて用いることができる。フェノチアジンの適切な例としては、クロルプロマジン、メソリダジン、チオリダジン、アセトフェナジン、フルフェナジン、ペルフェナジン、およびトリフルオペラジンが挙げられる。チオキサンテンの適切な例としては、クロルプロチキセンおよびチオチキセンが挙げられる。ジベンズアゼピンの例は、クロザピンである。ブチロフェノンの例は、ハロペリドールである。ジフェニルブチルピペリジンの例は、ピモジドである。インドロンの例は、モリンドロンである。他の神経遮断薬としては、ロクサピン、スルピリド、およびリスペリドンが挙げられる。神経遮断薬は、主題化合物と組み合わせて使用される場合、医薬として許容され得る塩の形、例えば、塩酸クロルプロマジン、ベシル酸メソリダジン、塩酸チオリダジン、マレイン酸アセトフェナジン、塩酸フルフェナジン、エナント酸フルフェナジン、デカン酸フルフェナジン、塩酸トリフルオペラジン、塩酸チオチキセン、デカン酸ハロペリドール、コハク酸ロクサピン、および塩酸モリンドロン、とすることができることを理解されたい。ペルフェナジン、クロルプロチキセン、クロザピン、ハロペリドール、ピモジド、およびリスペリドンは、一般的に、塩でない形で使用される。したがって、主題化合物は、アセトフェナジン、アレンテモール、アリピプラゾール、アミスルピリド、ベンズヘキソール、プロモクリプチン、ピペリデン、クロルプロマジン、クロルプロチキセン、クロザピン、ジアゼパム、フェノールドーパム、フルフェナジン、ハロペリドール、レボドーパ、レボドーパとベンセラジド、レボドーパとカルビドーパ、リスリド、ロクサピン、メソリダジン、モリンドロン、ナキサゴリド、オランザピン、ペルゴリド、ペルフェナジン、ピモジド、ブラミペキソール、クエチアピン、リスペリドン、スルピリド、テトラベナジン、トリヘキシフェニジル、チオリダジン、チオチキセン、トリフルオペラジン、またはジブラシドンと組み合わせて用いることができる。

【0253】

一態様では、該化合物は、ノルエピネフリン再摂取阻害剤(第三級アミン三環系抗うつ薬および第二級アミン三環系抗うつ薬を含めて)、選択的セロトニン再取り込み阻害剤(

10

20

30

40

50

S S R I)、モノアミンオキシダーゼ阻害剤 (M A O I)、モノアミン酸化酵素の可逆的阻害剤 (R I M A)、セロトニンおよびノルアドレナリン再摂取阻害剤 (S N R I)、コルチコトロピン放出因子 (C R F) アンタゴニスト、 α -アドレナリン受容体アンタゴニスト、ニューロキニン-1受容体アンタゴニスト、非定型抗うつ剤、ベンゾジアゼピン、5-HT_{1A}アゴニストまたはアンタゴニスト、特に5-HT_{1A}部分的アゴニスト、およびコルチコトロピン放出因子 (C R F) アンタゴニストを含めた、抗うつ剤または抗不安剤と組み合わせて用いることができる。特定の薬剤としては、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、およびトリミプラミン；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、およびプロトリプチリン；フルオキセチン、フルボキサミン、パロキセチン、およびセルトラリン；イソカルボキサジド、フェネルジン、トラニルシプロミン、およびセレジリン；モクロベミド；ベンラファキシン；デュロキセチン；アプレピタント；ブプロピオン、リチウム、ネファゾドン、トラゾドン、およびピロキサジン；アルプラゾラム、クロルジアゼポキシド、クロナゼパム、クロラゼパート、ジアゼパム、ハラゼパム、ロラゼパム、オキサゼパム、およびブラゼパム；ブスピロン、フレシノキサン、ゲピロン、およびイブサピロン、ならびに医薬として許容され得るそれらの塩が挙げられる。

10

【0254】

グリシントランスポーター G l y T 1 活性の阻害を必要とするような状態の処置では、適切な投薬量レベルは、一般に、1日につき患者の体重 1 k g あたり約 0 . 0 1 から 5 0 0 m g であろう。これを、単回または複数回投与で投与することができる。好ましくは、投薬量レベルは、1日につき約 0 . 1 から約 2 5 0 m g / k g ；より好ましくは1日につき約 0 . 5 から約 1 0 0 m g / k g であろう。適切な投薬量レベルは、1日につき約 0 . 0 1 から 2 5 0 m g / k g 、1日につき約 0 . 0 5 から 1 0 0 m g / k g 、または1日につき約 0 . 1 から 5 0 m g / k g であり得る。こうした範囲内では、投薬量は、1日につき 0 . 0 5 から 0 . 5 、0 . 5 から 5 、または 5 から 5 0 m g / k g であり得る。経口投与に関しては、該組成物は、好ましくは、処置されることとなる患者への投薬量を症状に基づいて調整するために、1 . 0 から 1 0 0 0 ミリグラムの活性成分、特に、1 . 0 、5 . 0 、1 0 、1 5 、2 0 、2 5 、5 0 、7 5 、1 0 0 、1 5 0 、2 0 0 、2 5 0 、3 0 0 、4 0 0 、5 0 0 、6 0 0 、7 5 0 、8 0 0 、9 0 0 、および 1 0 0 0 ミリグラムの活性成分を含有する錠剤の形で提供される。該化合物は、1日につき1回から4回、好ましくは1日につき1回または2回のレジメンに基づいて投与することができる。この投薬レジメンは、最適な治療応答を提供するために調整することができる。しかし、任意の特定の患者に対する具体的な投与レベルおよび投薬の頻度は、変動する可能性があり、用いられる具体的な化合物の活性、この化合物の代謝安定性および作用の長さ、年齢、体重、全身健康状態、性別、食事、投与の様式および時刻、排出の速度、薬物の組み合わせ、特定の状態の重症度、および受容者が受けている治療法を含めた様々な因子に依存することとなることが理解されよう。

20

30

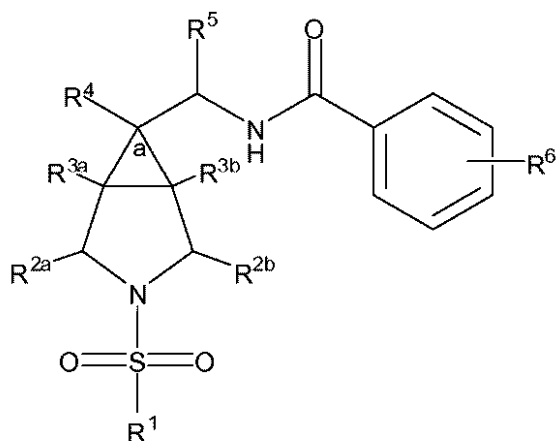
【0255】

したがって、一態様では、本発明は、少なくとも1つの細胞における g l y T 1 活性を阻害する方法であって、少なくとも1つの細胞における g l y T 1 受容体活性を阻害するのに有効な量の、次式の構造を有する少なくとも1種の化合物：

40

【0256】

【化 4 5】



10

(式中、R¹は、1から12個の炭素原子を含む任意選択で置換された有機残基であり；
 式中、R^{2a}およびR^{2b}はそれぞれ、水素、ハロゲン、OR、ニトリル、ニトロ、SR
 、N(R)₂、および、1から6個の炭素を含む任意選択で置換された有機残基から独立
 に選択される2個の置換基を含み；式中、各Rは独立に、水素、または任意選択で置換さ
 れたC₁~6脂肪族である、あるいは同じ窒素上の2個のR基が該窒素と共に、窒素、酸
 素、または硫黄から独立に選択される1~2個のヘテロ原子を有する4~8員の複素環式
 環を形成し；式中、R^{3a}およびR^{3b}は、互いに対してsyn配置に配向された2個の
 置換基であり、ここでは、R^{3a}およびR^{3b}は独立に、水素、および1から6個の炭素
 を含む任意選択で置換された有機残基から選択され；式中、R⁴は、水素、ハロゲン、O
 R、シアノ、ニトロ、SR、N(R)₂、および、1から12個の炭素を含む任意選択で
 置換された有機残基から選択され；式中、R⁵は、水素、ハロゲン、OR、シアノ、ニト
 ロ、SR、N(R)₂、および、1から6個の炭素を含む任意選択で置換された有機残基
 から独立に選択される2個の置換基を含み；式中、R⁶は、水素、ハロゲン、OR、シア
 ノ、ニトロ、SR、N(R)₂、および、1から6個の炭素原子を含む任意選択で置換さ
 れた有機残基から独立に選択される5個の置換基を含む)

20

またはその医薬として許容され得る誘導体と、少なくとも1つの細胞とを接触させるステ
 ップを含む方法に関する。

30

【0257】

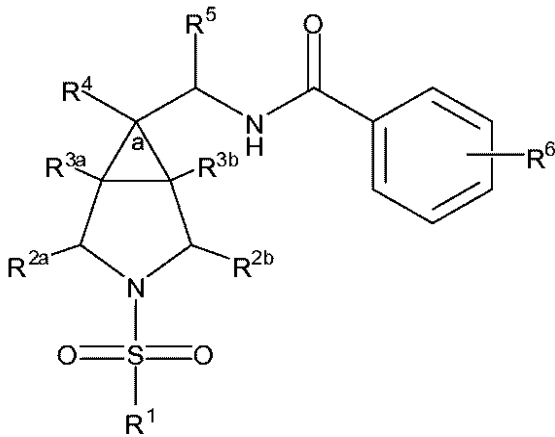
さらなる態様では、細胞は、哺乳動物、例えばヒトのものである。さらなる態様では、
 細胞は、接触ステップの前に、被験体から単離済みである。さらなる態様では、接触は、
 被験体への投与を介する。

【0258】

一態様では、本発明は、被験体におけるg l y T 1活性を阻害する方法であって、被験
 体におけるg l y T 1受容体活性を阻害するのに有効な投薬量および量の、次式によって
 表される構造を有する治療有効量の少なくとも1種の化合物：

【0259】

【化 4 6】



10

(式中、R¹は、1から12個の炭素原子を含む任意選択で置換された有機残基であり；式中、R^{2a}およびR^{2b}はそれぞれ、水素、ハロゲン、OR、ニトリル、ニトロ、SR、N(R)₂、および、1から6個の炭素を含む任意選択で置換された有機残基から独立に選択される2個の置換基を含み；式中、各Rは独立に、水素、または任意選択で置換されたC₁~6脂肪族である、あるいは同じ窒素上の2個のR基が該窒素と共に、窒素、酸素、または硫黄から独立に選択される1~2個のヘテロ原子を有する4~8員の複素環式環を形成し；式中、R^{3a}およびR^{3b}は、互いに対してsyn配置に配向された2個の置換基であり、ここでは、R^{3a}およびR^{3b}は独立に、水素、および1から6個の炭素を含む任意選択で置換された有機残基から選択され；式中、R⁴は、水素、ハロゲン、OR、シアノ、ニトロ、SR、N(R)₂、および、1から12個の炭素を含む任意選択で置換された有機残基から選択され；式中、R⁵は、水素、ハロゲン、OR、シアノ、ニトロ、SR、N(R)₂、および、1から6個の炭素を含む任意選択で置換された有機残基から独立に選択される2個の置換基を含み；式中、R⁶は、水素、ハロゲン、OR、シアノ、ニトロ、SR、N(R)₂、および、1から6個の炭素原子を含む任意選択で置換された有機残基から独立に選択される5個の置換基を含む)

20

またはその医薬として許容され得る誘導体を、被験体に投与するステップを含む方法に関する。

30

【0260】

さらなる態様では、被験体は、哺乳動物、例えばヒトである。さらなる態様では、被験体は、障害の処置が必要であると、投与ステップの前に診断されている。さらなる態様では、被験体におけるglyT1受容体活性を阻害することは、被験体におけるコリン作動性機能異常に伴う障害の処置を含む。

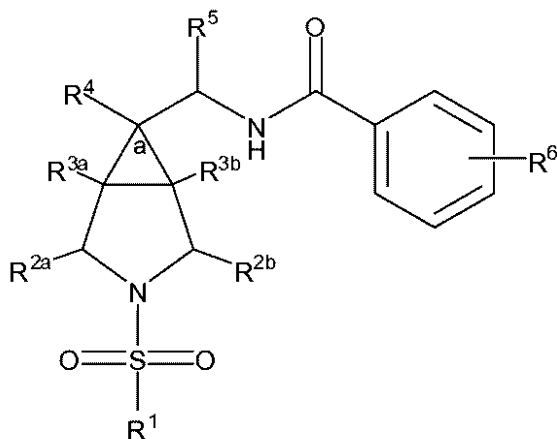
【0261】

一態様では、本発明は、哺乳動物におけるグリシン作動性またはグルタミン酸作動性神経伝達機能異常に伴う障害を処置する方法であって、哺乳動物における該障害を処置するのに有効な投薬量および量の、次式によって表される構造を有する少なくとも1種の化合物：

40

【0262】

【化 4 7】



10

20

30

40

50

(式中、 R^1 は、1 から 12 個の炭素原子を含む任意選択で置換された有機残基であり；
 式中、 R^{2a} および R^{2b} はそれぞれ、水素、ハロゲン、OR、ニトリル、ニトロ、SR、 $N(R)_2$ 、および、1 から 6 個の炭素を含む任意選択で置換された有機残基から独立に選択される 2 個の置換基を含み；式中、各 R は独立に、水素、または任意選択で置換された C_{1-6} 脂肪族である、あるいは同じ窒素上の 2 個の R 基が該窒素と共に、窒素、酸素、または硫黄から独立に選択される 1 ~ 2 個のヘテロ原子を有する 4 ~ 8 員の複素環式環を形成し；式中、 R^{3a} および R^{3b} は、互いに対して *syn* 配置に配向された 2 個の置換基であり、ここでは、 R^{3a} および R^{3b} は独立に、水素、および 1 から 6 個の炭素を含む任意選択で置換された有機残基から選択され；式中、 R^4 は、水素、ハロゲン、OR、シアノ、ニトロ、SR、 $N(R)_2$ 、および、1 から 12 個の炭素を含む任意選択で置換された有機残基から選択され；式中、 R^5 は、水素、ハロゲン、OR、シアノ、ニトロ、SR、 $N(R)_2$ 、および、1 から 6 個の炭素を含む任意選択で置換された有機残基から独立に選択される 2 個の置換基を含み；式中、 R^6 は、水素、ハロゲン、OR、シアノ、ニトロ、SR、 $N(R)_2$ 、および、1 から 6 個の炭素原子を含む任意選択で置換された有機残基から独立に選択される 5 個の置換基を含む)
 またはその医薬として許容され得る誘導体を、哺乳動物に投与するステップを含む方法に関する。

【0263】

さらなる態様では、障害は、精神病、統合失調症、行為障害、破壊的行動障害、双極性障害、不安の精神病性エピソード、精神病に伴う不安、精神病性気分障害（重度のうつ病性障害など）；精神病性障害に伴う気分障害、急性躁病、双極性障害に伴ううつ病、統合失調症に伴う気分障害、精神遅滞の行動的徴候、行為障害、自閉症性障害；運動障害、トゥレット症候群、無動 - 硬直症候群、パーキンソン病に伴う運動障害、遅発性ジスキネジー、薬物誘発性ジスキネジー、神経変性に基づくジスキネジー、注意欠陥多動性障害、認知障害、認知症、および記憶障害から選択される。さらなる態様では、障害は、統合失調症である。さらなる態様では、障害は、*glyT1* 受容体活性異常 (*activity dysfunction*) に伴う神経および / または精神障害である。さらなる態様では、障害は、統合失調症、精神病、「統合失調症圏」障害、うつ病、双極性障害、認知障害、せん妄、健忘障害、不安障害、注意障害、肥満症、摂食障害、および *NMDA* 受容体関連障害：から選択されるグルタミン酸作動性神経伝達機能異常に伴う神経または精神障害である。

【0264】

さらなる態様では、哺乳動物は、ヒトである。さらなる態様では、哺乳動物は、障害の処置が必要であると、投与ステップの前に診断されている。さらなる態様では、該方法は、*glyT1* 受容体活性阻害を必要とする患者を特定するステップをさらに含む。

【0265】

開示する方法は、開示の化合物、組成物、キット、および使用と絡めて使用することが

できると理解される。

【0266】

2. 医薬品の製造

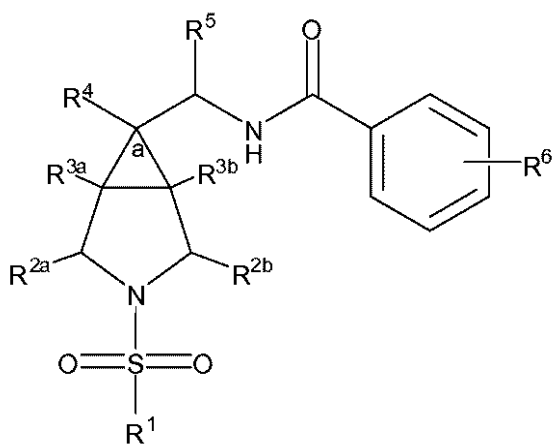
本発明はさらに、哺乳動物（例えばヒト）におけるグルタミン酸受容体活性を高める（例えば、グルタミン酸機能異常に伴う1種または複数の神経および/または精神障害を処置する）ための医薬品の製造のための方法であって、1種または複数の開示の化合物、生成物、または組成物と、医薬品として許容され得る担体または希釈剤とを組み合わせることを含む方法を対象とする。

【0267】

一態様では、本発明は、哺乳動物における $gluR1$ 受容体活性の阻害のための医薬品を製造する方法であって、次式によって表される構造を有する少なくとも1種の化合物：

【0268】

【化48】



（式中、 R^1 は、1 から 12 個の炭素原子を含む任意選択で置換された有機残基であり；式中、 R^{2a} および R^{2b} はそれぞれ、水素、ハロゲン、OR、ニトリル、ニトロ、SR、 $N(R)_2$ 、および、1 から 6 個の炭素を含む任意選択で置換された有機残基から独立に選択される 2 個の置換基を含み；式中、各 R は独立に、水素、または任意選択で置換された C_{1-6} 脂肪族である、あるいは同じ窒素上の 2 個の R 基が該窒素と共に、窒素、酸素、または硫黄から独立に選択される 1 ~ 2 個のヘテロ原子を有する 4 ~ 8 員の複素環式環を形成し；式中、 R^{3a} および R^{3b} は、互いに対して *syn* 配置に配向された 2 個の置換基であり、ここでは、 R^{3a} および R^{3b} は独立に、水素、および 1 から 6 個の炭素を含む任意選択で置換された有機残基から選択され；式中、 R^4 は、水素、ハロゲン、OR、シアノ、ニトロ、SR、 $N(R)_2$ 、および、1 から 12 個の炭素を含む任意選択で置換された有機残基から選択され；式中、 R^5 は、水素、ハロゲン、OR、シアノ、ニトロ、SR、 $N(R)_2$ 、および、1 から 6 個の炭素を含む任意選択で置換された有機残基から独立に選択される 2 個の置換基を含み；式中、 R^6 は、水素、ハロゲン、OR、シアノ、ニトロ、SR、 $N(R)_2$ 、および、1 から 6 個の炭素原子を含む任意選択で置換された有機残基から独立に選択される 5 個の置換基を含む）

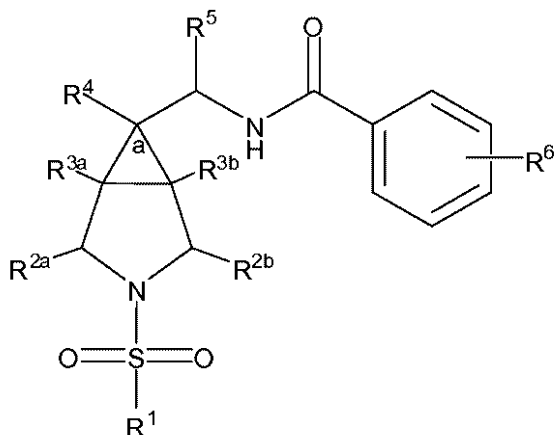
またはその医薬品として許容され得る誘導体と、医薬品として許容され得る担体とを組み合わせることを含む方法に関する。さらなる態様では、位置「a」の炭素は、R または S の立体化学配置を有する。

【0269】

さらなる態様では、医薬品は、次式によって表される構造を有する化合物：

【0270】

【化 4 9】



10

(式中、 R^1 は、1 から 12 個の炭素原子を含む任意選択で置換された有機残基であり；
 式中、 R^{2a} および R^{2b} はそれぞれ、水素、ハロゲン、ヒドロキシル、ニトリル、ニトロ、チオール、任意選択で置換されたアミノ、および、1 から 6 個の炭素を含む任意選択で置換された有機残基から独立に選択される 2 個の置換基を含み；式中、 R^{3a} および R^{3b} は、互いに対して *syn* 配置に配向された 2 個の置換基であり、ここでは、 R^{3a} および R^{3b} は独立に、水素、および 1 から 6 個の炭素を含む任意選択で置換された有機残基から選択され；式中、 R^4 は、水素、ハロゲン、ヒドロキシル、シアノ、ニトロ、チオール、アミノ、および、1 から 12 個の炭素を含む任意選択で置換された有機残基から選択され；式中、 R^5 は、水素、ハロゲン、ヒドロキシル、シアノ、ニトロ、チオール、アミノ、および、1 から 6 個の炭素を含む任意選択で置換された有機残基から独立に選択される 2 個の置換基を含み；式中、 R^6 は、水素、ハロゲン、ヒドロキシル、シアノ、ニトロ、チオール、アミノ、および、1 から 6 個の炭素原子を含む任意選択で置換された有機残基から独立に選択される 5 個の置換基を含む)

20

またはその医薬として許容され得る誘導体を含むことができる。さらなる態様では、位置「a」の炭素は、R または S の立体化学配置を有する。

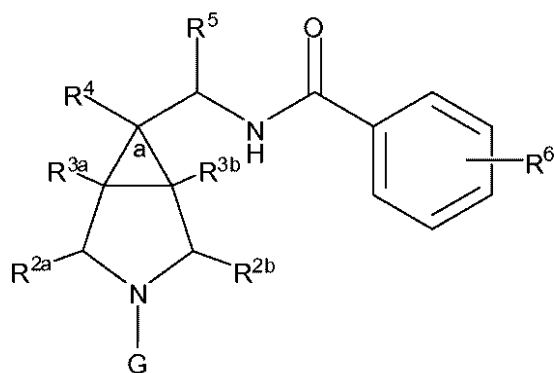
【0271】

さらなる態様では、医薬品は、次式によって表される構造を有する第 1 の化合物：

30

【0272】

【化 5 0】



40

(式中、 R^{2a} および R^{2b} はそれぞれ、水素、ハロゲン、ヒドロキシル、ニトリル、ニトロ、チオール、任意選択で置換されたアミノ、および、1 から 6 個の炭素を含む任意選択で置換された有機残基から独立に選択される 2 個の置換基を含み；式中、 R^{3a} および R^{3b} は、互いに対して *syn* 配置に配向された 2 個の置換基であり、ここでは、 R^{3a} および R^{3b} は独立に、水素、および 1 から 6 個の炭素を含む任意選択で置換された有機残基から選択され；式中、 R^4 は、水素、ハロゲン、ヒドロキシル、シアノ、ニトロ、チオール、アミノ、および、1 から 12 個の炭素を含む任意選択で置換された有機残基から

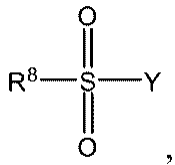
50

選択され；式中、 R^5 は、水素、ハロゲン、ヒドロキシル、シアノ、ニトロ、チオール、アミノ、および、1 から 6 個の炭素を含む任意選択で置換された有機残基から独立に選択される 2 個の置換基を含み；式中、 R^6 は、水素、ハロゲン、ヒドロキシル、シアノ、ニトロ、チオール、アミノ、および、1 から 6 個の炭素原子を含む任意選択で置換された有機残基から独立に選択される 5 個の置換基を含み；式中、位置「a」の炭素は、R または S の立体化学配置を有し；式中、G は、水素または保護基である）

またはその誘導体と、次式によって表される構造を有する第 2 の化合物：

【0273】

【化51】



10

（式中、 R^8 は、1 から 12 個の炭素原子を含む任意選択で置換された有機残基であり；式中、Y は、脱離基である）

とを反応させるステップを含む方法によって生成される生成物を含むことができる。一態様では、Y は、ハロゲンである。

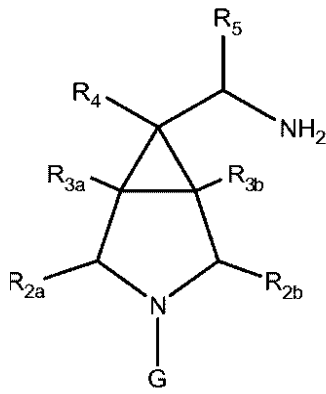
【0274】

20

さらなる態様では、医薬品は、次式によって表される構造を有する第 1 の化合物：

【0275】

【化52】



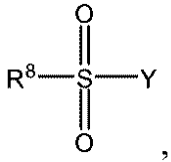
30

（式中、 R^{2a} および R^{2b} はそれぞれ、水素、ハロゲン、ヒドロキシル、ニトリル、ニトロ、チオール、任意選択で置換されたアミノ、および、1 から 6 個の炭素を含む任意選択で置換された有機残基から独立に選択される 2 個の置換基を含み；式中、 R^{3a} および R^{3b} は、互いに対して syn 配置に配向された 2 個の置換基であり、ここでは、 R^{3a} および R^{3b} は独立に、水素、および 1 から 6 個の炭素を含む任意選択で置換された有機残基から選択され；式中、 R^4 は、水素、ハロゲン、ヒドロキシル、シアノ、ニトロ、チオール、アミノ、および、1 から 12 個の炭素を含む任意選択で置換された有機残基から選択され；式中、 R^5 は、水素、ハロゲン、ヒドロキシル、シアノ、ニトロ、チオール、アミノ、および、1 から 6 個の炭素を含む任意選択で置換された有機残基から独立に選択される 2 個の置換基を含み；式中、G は、水素、保護基、または次式によって表される構造であり：

40

【0276】

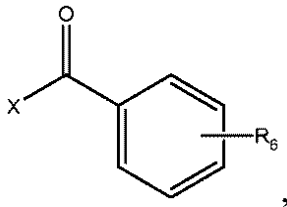
【化 5 3】



式中、 R^8 は、1 から 12 個の炭素原子を含む任意選択で置換された有機残基である)
 またはその誘導体と、
 次式によって表される構造を有する第 2 の化合物 :

【 0 2 7 7 】

【化 5 4】

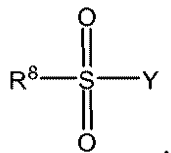


(式中、 R^6 は、水素、ハロゲン、ヒドロキシル、シアノ、ニトロ、チオール、アミノ、
 および、1 から 6 個の炭素原子を含む任意選択で置換された有機残基から独立に選択され
 る 5 個の置換基を含み ; 式中、 X は、脱離基である)

またはその合成等価物とを反応させるステップを含む方法によって生成される生成物を含
 むことができる。一態様では、 G は、水素または保護基である。一態様では、 G は、次式
 によって表される構造を有する :

【 0 2 7 8 】

【化 5 5】

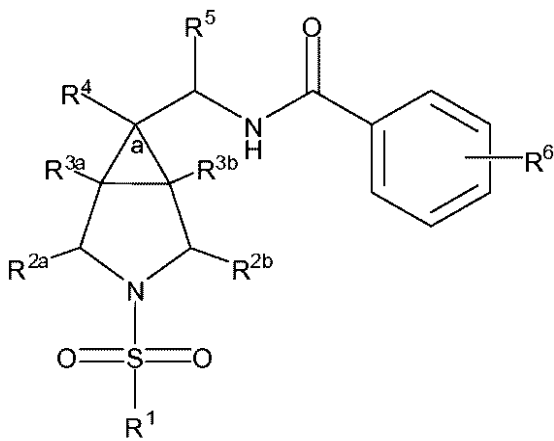


3 . 化合物の使用

一態様では、本発明は、哺乳動物における g l y T 1 受容体活性の阻害のための、次式
 によって表される構造を有する少なくとも 1 種の化合物 :

【 0 2 7 9 】

【化 5 6】



(式中、 R^1 は、1 から 12 個の炭素原子を含む任意選択で置換された有機残基であり ;
 式中、 R^{2a} および R^{2b} はそれぞれ、水素、ハロゲン、 OR 、ニトリル、ニトロ、 SR

10

20

30

40

50

、 $N(R)_2$ 、および、1から6個の炭素を含む任意選択で置換された有機残基から独立に選択される2個の置換基を含み；式中、各Rは独立に、水素、または任意選択で置換された C_{1-6} 脂肪族である、あるいは同じ窒素上の2個のR基が該窒素と共に、窒素、酸素、または硫黄から独立に選択される1~2個のヘテロ原子を有する4~8員の複素環式環を形成し；式中、 R^{3a} および R^{3b} は、互いに対してsyn配置に配向された2個の置換基であり、ここでは、 R^{3a} および R^{3b} は独立に、水素、および1から6個の炭素を含む任意選択で置換された有機残基から選択され；式中、 R^4 は、水素、ハロゲン、OR、シアノ、ニトロ、SR、 $N(R)_2$ 、および、1から12個の炭素を含む任意選択で置換された有機残基から選択され；式中、 R^5 は、水素、ハロゲン、OR、シアノ、ニトロ、SR、 $N(R)_2$ 、および、1から6個の炭素を含む任意選択で置換された有機残基から独立に選択される2個の置換基を含み；式中、 R^6 は、水素、ハロゲン、OR、シアノ、ニトロ、SR、 $N(R)_2$ 、および、1から6個の炭素原子を含む任意選択で置換された有機残基から独立に選択される5個の置換基を含む）
またはその医薬として許容され得る誘導体の使用に関する。

10

【0280】

さらなる態様では、哺乳動物は、ヒトである。さらなる態様では、該方法は、glyT1受容体活性阻害を必要とする患者を特定するステップをさらに含む。さらなる態様では、該使用は、哺乳動物における障害の処置を含む。さらなる態様では、障害は、glyT1受容体活性異常に伴う神経および/または精神障害である。

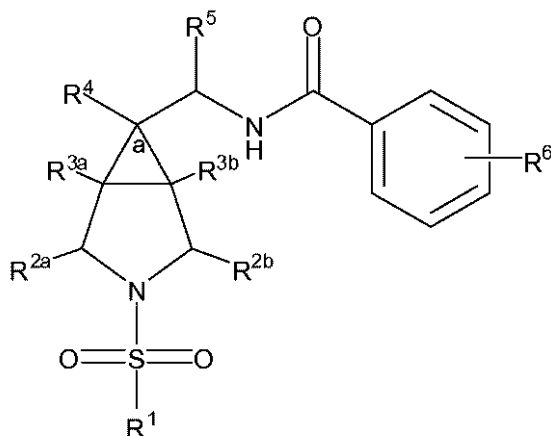
20

【0281】

次式によって表される構造を有する化合物：

【0282】

【化57】



30

（式中、 R^1 は、1から12個の炭素原子を含む任意選択で置換された有機残基であり；式中、 R^{2a} および R^{2b} はそれぞれ、水素、ハロゲン、ヒドロキシル、ニトリル、ニトロ、チオール、任意選択で置換されたアミノ、および、1から6個の炭素を含む任意選択で置換された有機残基から独立に選択される2個の置換基を含み；式中、 R^{3a} および R^{3b} は、互いに対してsyn配置に配向された2個の置換基であり、ここでは、 R^{3a} および R^{3b} は独立に、水素、および1から6個の炭素を含む任意選択で置換された有機残基から選択され；式中、 R^4 は、水素、ハロゲン、ヒドロキシル、シアノ、ニトロ、チオール、アミノ、および、1から12個の炭素を含む任意選択で置換された有機残基から選択され；式中、 R^5 は、水素、ハロゲン、ヒドロキシル、シアノ、ニトロ、チオール、アミノ、および、1から6個の炭素を含む任意選択で置換された有機残基から独立に選択される2個の置換基を含み；式中、 R^6 は、水素、ハロゲン、ヒドロキシル、シアノ、ニトロ、チオール、アミノ、および、1から6個の炭素原子を含む任意選択で置換された有機残基から独立に選択される5個の置換基を含む）

40

またはその医薬として許容され得る誘導体の使用も提供される。

【0283】

50

一態様では、該使用は、哺乳動物における障害の処置に関する。一態様では、該使用は、哺乳動物がヒトであることを特徴とする。一態様では、該使用は、障害がグリシントランスポーター 1 型 (G l y T 1) 活性に関連する障害であることを特徴とする。

【 0 2 8 4 】

開示する使用は、開示の化合物、方法、組成物、およびキットと絡めて用いることができる」と理解される。

【 0 2 8 5 】

4 . G l y T 1 活性のアンタゴニズム

少なくとも 1 つの細胞におけるグリシントランスポーター 1 型 (G l y T 1) 活性の阻害のための方法であって、少なくとも 1 つの細胞における G l y T 1 受容体活性を阻害するの

10

に有効な量の少なくとも 1 種の開示の化合物と、少なくとも 1 つの細胞とを接触させるステップを含む方法も提供される。さらなる態様では、被験体における G l y T 1 受容体活性の阻害のための方法であって、被験体における G l y T 1 受容体活性を阻害するの

に有効な投薬量および量の治療有効量の少なくとも 1 種の開示の化合物を被験体に投与するステップを含む方法が提供される。さらなる態様では、該方法は、被験体、例えば (例

えばヒトを含めた) 哺乳動物に適用することができる。

【 0 2 8 6 】

5 . 被験体

本明細書に開示する方法の被験体は、哺乳動物、魚、鳥、爬虫類、または両生類などの脊椎動物であり得る。したがって、本明細書に開示する方法の被験体は、ヒト、非ヒト霊

20

長類、ウマ、ブタ、ウサギ、イヌ、ヒツジ、ヤギ、ウシ、ネコ、モルモット、または齧歯類であり得る。この用語は、特定の年齢または性別を表すものではない。したがって、成体および新生児被験体、ならびに胎児は、オスであろうとメスであろうと包含されることが意図される。患者とは、疾患または障害に悩む被験体を指す。用語「患者」には、ヒトおよび家畜 (v e t e r i n a r y) 被験体が含まれる。

【 0 2 8 7 】

開示する方法のある態様では、被験体は、処置が必要であると、投与ステップの前に診断されている。開示する方法のある態様では、被験体は、障害が G l y T 1 活性の阻害によって処置可能である、かつ / または、または G l y T 1 活性の阻害が必要であると、投与ステップの前に診断されている。開示する方法のある態様では、被験体は、投与ステップの前に、不安または関連障害と診断されている。開示する方法のある態様では、被

30

体は、処置が必要であると、投与ステップの前に特定されている。開示する方法のある態様では、被験体は、障害が G l y T 1 活性の阻害によって処置可能である、かつ / または、または G l y T 1 活性の阻害が必要であると、投与ステップの前に特定されている。開示する方法のある態様では、被験体は、投与ステップの前に、不安または関連障害と特定されている。一態様では、被験体は、本明細書の他の箇所に論じる通り、本明細書に開示する化合物または組成物を用いて予防的に処置することができる。

【 0 2 8 8 】

F . キット

一態様では、本発明は、次式によって表される構造を有する少なくとも 1 種の化合物 :

【 0 2 8 9 】

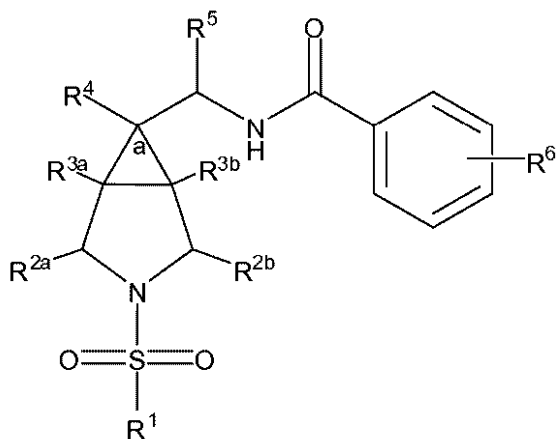
10

20

30

40

【化 5 8】



10

(式中、 R^1 は、1 から 12 個の炭素原子を含む任意選択で置換された有機残基であり；
 式中、 R^{2a} および R^{2b} はそれぞれ、水素、ハロゲン、OR、ニトリル、ニトロ、SR、 $N(R)_2$ 、および、1 から 6 個の炭素を含む任意選択で置換された有機残基から独立に選択される 2 個の置換基を含み；式中、各 R は独立に、水素、または任意選択で置換された C_{1-6} 脂肪族である、あるいは同じ窒素上の 2 個の R 基が該窒素と共に、窒素、酸素、または硫黄から独立に選択される 1 ~ 2 個のヘテロ原子を有する 4 ~ 8 員の複素環式環を形成し；式中、 R^{3a} および R^{3b} は、互いに対して *syn* 配置に配向された 2 個の置換基であり、ここでは、 R^{3a} および R^{3b} は独立に、水素、および 1 から 6 個の炭素を含む任意選択で置換された有機残基から選択され；式中、 R^4 は、水素、ハロゲン、OR、シアノ、ニトロ、SR、 $N(R)_2$ 、および、1 から 12 個の炭素を含む任意選択で置換された有機残基から選択され；式中、 R^5 は、水素、ハロゲン、OR、シアノ、ニトロ、SR、 $N(R)_2$ 、および、1 から 6 個の炭素を含む任意選択で置換された有機残基から独立に選択される 2 個の置換基を含み；式中、 R^6 は、水素、ハロゲン、OR、シアノ、ニトロ、SR、 $N(R)_2$ 、および、1 から 6 個の炭素原子を含む任意選択で置換された有機残基から独立に選択される 5 個の置換基を含む)

20

またはその医薬として許容され得る誘導体と、a. *glyt1* 受容体活性を増大させることが知られている少なくとも 1 種の薬剤；b. *glyt1* 受容体活性を低下させることが知られている少なくとも 1 種の薬剤；c. グリシン作動性またはグルタミン酸作動性神経伝達機能異常を処置することが知られている少なくとも 1 種の薬剤；または d. グリシン作動性またはグルタミン酸作動性神経伝達機能異常に伴う障害を処置するための指示書；のうちの 1 つまたは複数とを含むキットに関する。

30

【0290】

さらなる態様では、少なくとも 1 種の化合物と少なくとも 1 種の薬剤は、共に製剤化される。さらなる態様では、少なくとも 1 種の化合物と少なくとも 1 種の薬剤は、共にパッケージされる。

【0291】

開示のキットは、開示の化合物、生成物、および医薬組成物から調製することができることが理解される。開示のキットは、開示する使用方法と絡めて用いることができることも理解される。

40

【実施例】

【0292】

G. 実験

次の実施例は、本明細書で請求される化合物、組成物、物品、装置、および / または方法が、どのように作製および評価されるかについての完全な開示および説明を当業者に提供するために提示されるものであり、本発明の純然たる例示であることが意図され、かつ発明者らが自らの発明とみなすものの範囲を限定することは意図されない。数値（例えば、量、温度など）に関する精度を確実にするために尽力してきたが、若干の誤差および偏

50

差は考慮されるべきである。別段の指示がない限り、部は重量部であり、温度は である
または周囲温度であり、圧力は大気圧またはほぼ大気圧である。

【 0 2 9 3 】

本発明の化合物を調製するためのいくつかの方法を、次の実施例で例示する。出発材料
および必須の中間体は、場合によっては市販品として入手することができるし、文献の手
順に従って、または本明細書に例示する通りに調製することもできる。¹ H NMR スペ
クトルはすべて、300 から 500 MHz の磁場強度で、計測器上で得られた。

【 0 2 9 4 】

1 . 3 . 1 . 0 二環式 G l y T 1 阻害剤の合成

以下の手順に従って化合物を調製した。

10

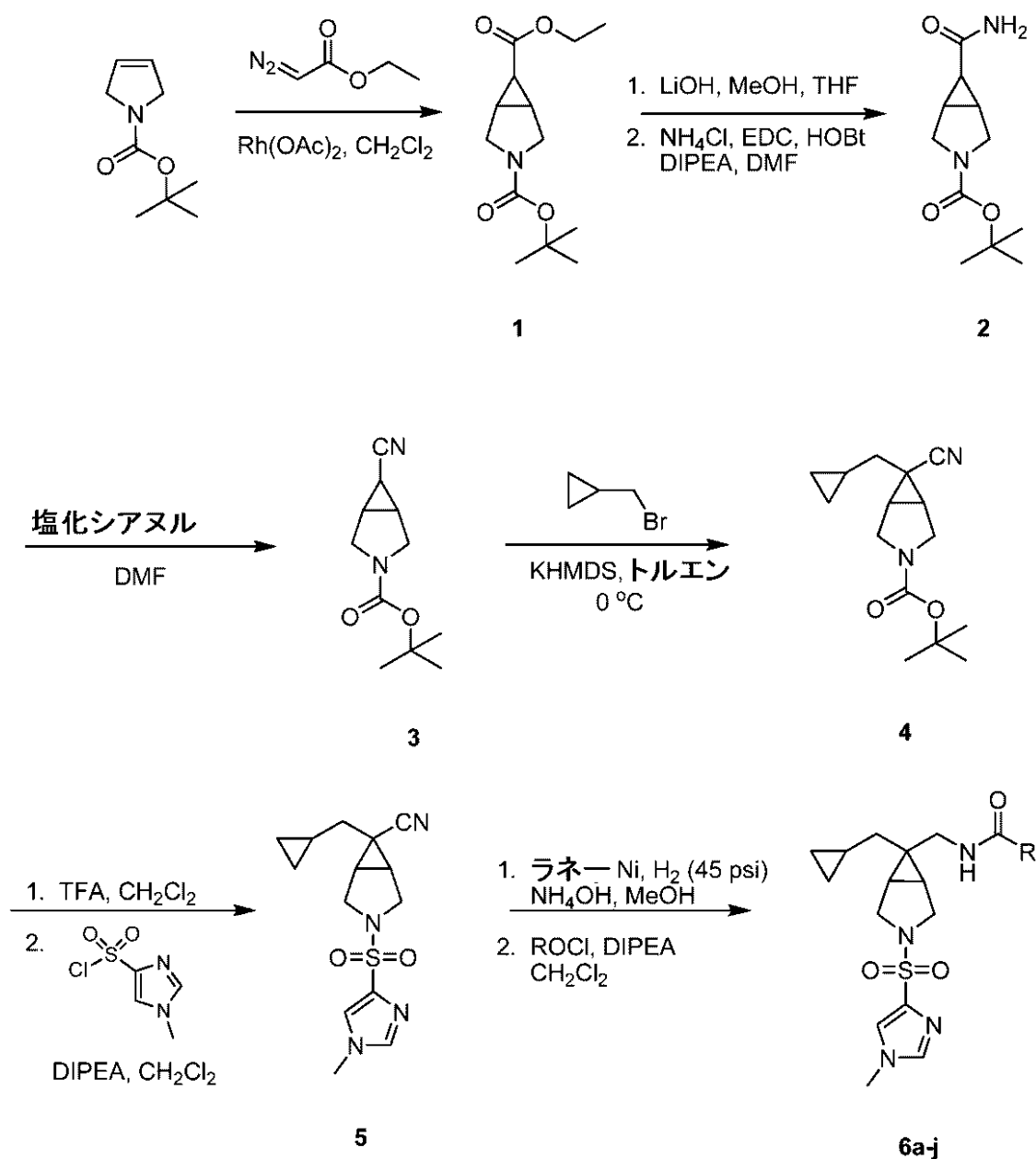
【 0 2 9 5 】

a . 一般的手順

開示の化合物および / または生成物は、以下に示す経路に従って合成することができる
:

【 0 2 9 6 】

【 化 5 9 - 1 】



20

30

40

50

b. 6 - エチル - 3 - アザビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 3 , 6 - ジカルボン酸 3 - t e r t - ブチル、すなわち 1 の合成

2 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピロール - 1 - カルボン酸 t e r t - ブチル (1 0 . 0 g 、 5 9 . 1 m m o l) と R h (O A c) ₂ (5 0 0 m g) の C H ₂ C l ₂ (2 0 0 m L) 溶液に、ジアゾ酢酸エチル (8 . 1 4 g 、 7 1 . 5 m m o l) の C H ₂ C l ₂ (8 0 m L) 溶液を、シリンジポンプを用いて 1 2 時間かけて加えた。反応物をセライトを通して濾過し、真空中で濃縮し、0 から 4 5 % の E t O A c (ヘキサン中) を使用するカラムクロマトグラフィー (シリカゲル) によって精製し、透明な麦わら色のオイルとしてエステル 1 (6 . 7 0 g 、 4 4 %) を得た ;

【 0 2 9 7 】

10

【 化 5 9 - 2 】

¹H-nmr (4 0 0 M H z , C D C l ₃) δ 4.18-4.03 (m , 2 H) , 3.71-

3.53 (m , 2 H) , 3.39 (s , 2 H) , 2.04 (s , 2 H) , 1.42 (s , 9 H) , 1.28-1.19 (m , 3 H) .

c. 6 - カルバモイル - 3 - アザビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 3 - カルボン酸 3 - t e r t - ブチル、すなわち 2 の合成

1 (6 . 6 5 g 、 2 6 . 2 m m o l) を T H F (1 0 0 m L) と M e O H (4 0 m L) に入れた溶液に、L i O H (4 . 4 0 g 、 1 0 4 m m o l) の H ₂ O (4 0 m L) 溶液を加えて、2 時間かき混ぜた。0 . 5 N H C l (1 5 0 m L) を加えて反応を抑え、E t O A c (2 × 2 0 0 m L) で抽出した。合わせた有機抽出物を M g S O ₄ で乾燥させ、真空中で濃縮し、中間体の酸を得た。D M F (9 0 m L) に溶解し、D I P E A (1 8 . 8 m L 、 1 0 4 m m o l) 、E D C (5 . 8 4 g 、 3 1 . 4 m m o l) 、H O B t (4 . 2 4 g 、 3 1 . 4 m m o l) 、および N H ₄ C l (4 . 1 6 g 、 7 8 . 5 m m o l) を加えた。この反応物を密封し、4 8 時間かき混ぜた。反応物を水 (3 5 0 m L) で希釈し、E t O A c (2 × 2 5 0 m L) で抽出した。合わせた有機抽出物を、水 (2 × 3 0 0 m L) 、塩水 (3 0 0 m L) で洗浄し、M g S O ₄ で乾燥させ、真空中で濃縮し、白色固体として 2 (1 . 8 4 g 、 3 1 %) を得た ;

20

【 0 2 9 8 】

【 化 6 0 】

¹H-nmr (4 0 0

30

M H z , C D C l ₃) δ 5.75 (s , 1 H) , 5.45 (s , 1 H) , 3.68 (d , J = 7.0 H z , 1 H) , 3.58 (d , J = 11.0 H z ,

1 H) , 3.43 (d , J = 11.0 H z , 2 H) , 2.07 (s , 2 H) , 1.44 (s , 9 H) , 1.31-1.26 (m , 1 H) ;

L C - M S (2 1 4 n M) 2 . 1 5 m i n (> 9 8 %) , m / z 1 7 1 [M - t B u]

。

【 0 2 9 9 】

d. 6 - シアノ - 3 - アザビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 3 - カルボン酸 3 - t e r t - ブチル、すなわち 3 の合成

2 (1 . 8 3 g 、 8 . 0 9 m m o l) の D M F (3 0 m L) 溶液に、塩化シアヌル (1 . 5 0 g 、 8 . 0 9 m m o l) を加え、2 時間かき混ぜた。反応物を水 (1 0 0 m L) で希釈し、E t O A c (2 × 8 0 m L) で抽出した。合わせた有機抽出物を、水 (2 × 1 0 0 m L) 、塩水 (1 2 0 m L) で洗浄し、M g S O ₄ で乾燥させ、真空中で濃縮し、透明な黄色オイルとして 3 (1 . 6 7 g 、 9 9 %) を得た ;

40

【 0 3 0 0 】

【化 6 1】

¹H-nmr (400

MHz, CDCl₃) δ 3.80-3.58 (m, 2H), 3.40 (d, *J* = 12.0 Hz, 2H), 2.16 (s, 2H), 1.43 (s, 9H), 1.25 (t, *J* = 3.0 Hz, 1H).

e . 6 - シアノ - 6 - (シクロプロピルメチル) - 3 - アザビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 3 - カルボン酸 3 - tert - ブチル、すなわち 4 の合成

3 (1 . 6 8 g、8 . 0 8 mmol) と臭化シクロプロピルメチル (1 . 3 1 g、9 . 7 0 mmol) の 0 のトルエン (2 5 mL) 溶液に、KHMDS の溶液 (0 . 5 M、1 7 . 8 mL、8 . 8 9 mmol、トルエン中) を加え、1 8 時間かき混ぜた。反応物を真空中で部分的に濃縮し、0 から 6 5 % の EtOAc (ヘキサン中) を使用するカラムクロマトグラフィー (シリカゲル) によって精製し、透明なオイルとして 4 a (副 (minor) ジアステレオマー、2 9 0 mg、1 4 %) と 4 b (主 (major) ジアステレオマー、6 8 5 mg、3 2 %) が得られた ;

10

【 0 3 0 1】

【化 6 2 - 1】

¹H-nmr (400 MHz, CDCl₃) δ (副ジアステレオマー)

3.60 (td, *J* = 12.0, 4.0 Hz, 1H), 3.49 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 3.41 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 2.28-2.24 (m, 1H), 1.43 (s, 9H), 1.43-1.28 (m, 2H), 0.94-0.86 (m, 1H), 0.66-0.59 (m, 1H), 0.21 (q, *J* = 6.0 Hz, 1H);

20

LC - MS (2 1 4 nM) 3 . 1 8 min (> 9 8 %) , m / z 2 0 7 . 1 [M - t Bu] 。

【 0 3 0 2】

【化 6 2 - 2】

¹H-nmr (400 MHz, CDCl₃) δ (主ジアステレオマー) 3.81 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 3.75 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 3.57 (td, *J* = 12.0, 4.0 Hz, 1H), 1.83-1.78 (m, 2H), 1.43 (s, 9H), 1.46-1.40 (m, 2H), 0.92-0.84 (m, 1H), 0.61-0.52 (m, 2H), 0.22-0.16 (m, 2H);

30

LC - MS (2 1 4 nM) 3 . 1 1 min (> 9 8 %) , m / z 1 6 2 . 9 [M - Boc]、2 8 5 . 2 [M + Na] 。

【 0 3 0 3】

f . 6 - (シクロプロピルメチル) - 3 - (1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 4 - イルスルホニル) - 3 - アザビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 3 - カルボニトリル、すなわち 5 の合成

4 b (6 8 0 mg、2 . 5 9 mmol) の CH₂Cl₂ (1 0 mL) 溶液に TFA (2 mL) を加え、3 時間かき混ぜた。反応物を真空中で濃縮した。CH₂Cl₂ (1 0 mL) と DIPEA (5 8 4 μL、3 . 2 5 mmol) に溶解し、塩化 1 - メチルイミダゾール - 4 - スルホニル (4 6 6 mg、2 . 5 9 mmol) を加え、1 8 時間かき混ぜた。反応物を、0 から 5 % の MeOH (CH₂Cl₂ 中) を使用するカラムクロマトグラフィー (シリカゲル) によって直接精製し、白色固体として 5 (4 2 0 mg、4 5 %) を得た ;

40

【 0 3 0 4】

【化 6 3】

^1H -nmr (400 MHz, CDCl_3) δ 7.70 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 5.08 (br s, 2H), 3.90-3.80 (m, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.62 (d, $J = 10.5$ Hz, 2H), 1.93-1.89 (m, 2H), 1.39 (d, $J = 7.0$ Hz, 2H), 0.88-0.79 (m, 1H), 0.55 (q, $J = 5.5$ Hz, 2H), 0.16 (q, $J = 5.5$ Hz, 2H);

LC - MS (214 nM) 2.32 min, m/z 307.1 [M + H].

【0305】

g. アミドライブラリー

5 (410 mg, 1.34 mmol) の MeOH (30 mL) 溶液に、濃 NH_4OH (1 mL) と「ラネー」Ni (50% w/w スラリー、水中、100 mg) を加えた。Parr 水素添加装置 (hydrogenator) を使用して、 H_2 雰囲気 (45 psi) を確保し、18 時間反応させた。反応物をセライトを通して濾過し、真空中で濃縮した。この粗製アミンを CH_2Cl_2 (20 mL) と DIPEA (480 μL , 2.68 mmol) に溶解し、別々のバイアルに入れ、選択した酸塩化物 (0.14 mmol) を加え、16 時間反応させた。PS - トリスアミン (250 mg, 1.20 mmol/g, 0.30 mmol) と PS - イソシアネート (250 mg, 1.05 mmol/g, 0.24 mmol) を加え、22 時間撹拌した。反応物を濾過し、濃縮し、質量分離分取 HPLC (mass directed preparative HPLC) によって精製し、アミド 6a-j を提供した。

10

20

【0306】

(1) 2, 4 - ジクロロ - N - ((6 - (シクロプロピルメチル) - 3 - (1 - メチル - 1H - イミダゾール - 4 - イルスルホニル) - 3 - アザビシクロ [3.1.0] ヘキサン - 6 - イル) メチル) ベンズアミド、すなわち 6A

上の手順を使用して、2, 4 - ジクロロ - N - ((6 - (シクロプロピルメチル) - 3 - (1 - メチル - 1H - イミダゾール - 4 - イルスルホニル) - 3 - アザビシクロ [3.1.0] ヘキサン - 6 - イル) メチル) ベンズアミド、すなわち 6a を調製した。

【0307】

【化 6 4】

^1H -nmr (400 MHz, CDCl_3) (6a) δ 7.62 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.60 (br s, 1H), 7.45 (br s, 1H), 7.44 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.33 (dd, $J = 8.0, 2.0$ Hz, 1H), 6.18 (br s, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.72-3.66 (m, 2H), 3.52 (d, $J = 10.5$ Hz, 2H), 3.47 (d, $J = 5.0$ Hz, 2H), 1.68-1.62 (m, 2H), 1.24 (d, $J = 7.0$ Hz, 2H), 0.88-0.79 (m, 1H), 0.46 (q, $J = 5.5$ Hz, 2H), 0.09 (q, $J = 5.5$ Hz, 2H);

30

LC - MS (214 nM) 2.64 min (> 98%), m/z 451.1 [M + H].

【0308】

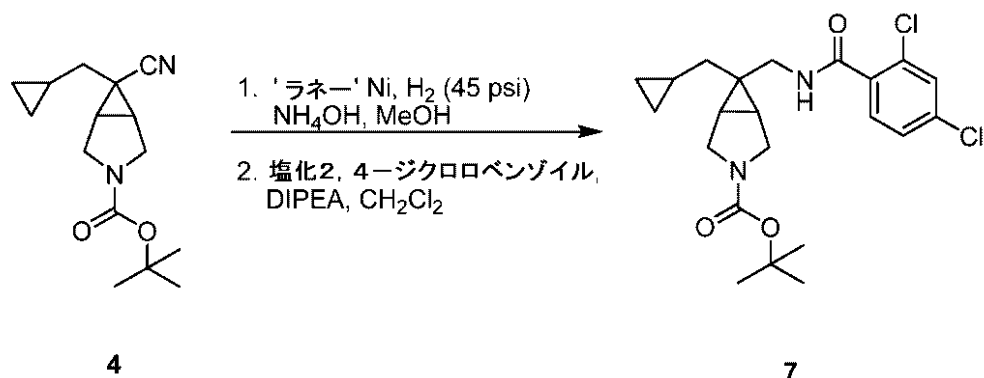
40

(2) 化合物 6B ~ 6J

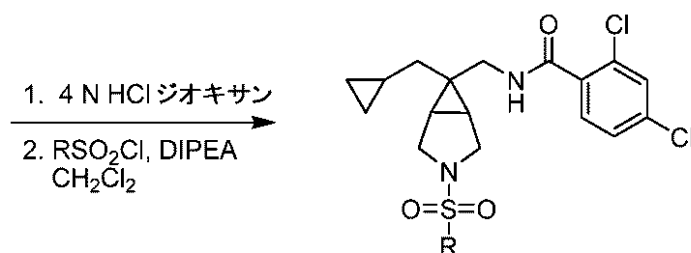
化合物 6b ~ 6j を、上で使用したのと同様の手順によって調製した。

【0309】

【化 6 5】



10



20

h. tert - ブチル - 6 - ((2 , 4 - ジクロロベンズアミド) メチル) - 6 - (シクロプロピルメチル) - 3 - アザビスクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 3 - カルボキシレート、すなわち 7 の合成

4 (850 mg、3.24 mmol) の MeOH (20 mL) 溶液に、濃 NH₄OH (1.5 mL) と「ラネー」Ni (50% w/w スラリー、水中、200 mg) を加えた。Parr 水素添加装置を使用して H₂ 雰囲気 (45 psi) を確保し、18 時間反応させた。反応物をセライトを通して濾過し、真空中で濃縮した。この粗製アミンを CH₂Cl₂ (8 mL) と DIPEA (613 μL、3.50 mmol) に溶解し、塩化 2,4 - ジクロロベンゾイル (678 mg、3.24 mmol) を加え、反応物を 18 時間かき混ぜた。反応物を、0 から 70% の EtOAc (ヘキサン中) を使用するカラムクロマトグラフィー (シリカゲル) によって直接精製し、無色オイルとして 7 (1.05 g、74%) を得た；

30

【 0 3 1 0 】

【化 6 6】

¹H-nmr (400 MHz, CDCl₃) δ 7.91 (d, J = 8.0 Hz, 1H),

40

7.43 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.34 (dd, J = 8.0, 1.5 Hz, 1H), 6.15 (br s, 1H), 3.80 (dd, J = 14.0, 5.0 Hz, 1H), 3.62 (dd, J = 11.5, 5.0 Hz, 1H), 3.55 (dd, J = 11.5, 5.0 Hz, 1H), 3.52-3.40 (m, 3H), 1.67-1.57 (m, 2H), 1.44 (s, 9H), 1.34 (dd, J = 14.5, 7.0 Hz, 1H), 1.18 (dd, J = 14.5, 7.0 Hz, 1H), 0.81-0.70 (m, 1H), 0.53-0.44 (m, 2H), 0.11-0.03 (m, 2H).

i. スルホンアミドライブラリー、8 A ~ G の合成

7 (250 mg、0.57 mmol) の 1,4 - ジオキサン (1 mL) 溶液に、4 N HCl のジオキサン (2 mL) 溶液を加え、3 時間かき混ぜた。反応物を真空中で濃縮し、残留物を CH₂Cl₂ (1 mL) と DIPEA (244 μL、1.36 mmol) に溶

50

解し、別々のバイアルに入れ、選択した塩化スルホニル (0.10 mmol) を加え、16 時間反応させた。PS - トリスアミン (250 mg、1.20 mmol / g、0.30 mmol) と PS - イソシアネート (250 mg、1.05 mmol / g、0.26 mmol) を加え、22 時間撹拌した。反応物を濾過し、濃縮し、質量分離分取 HPLC によって精製し、アミド 8a ~ g を提供した。

【0311】

(1) 2, 4 - ジクロロ - N - ((6 - (シクロプロピルメチル) - 3 - (シクロプロピルメチルスルホニル) - 3 - アザビシクロ [3.1.0] ヘキサン - 6 - イル) メチル) ベンズアミド、すなわち 8D

上の手順を使用して、2, 4 - ジクロロ - N - ((6 - (シクロプロピルメチル) - 3 - (シクロプロピルメチルスルホニル) - 3 - アザビシクロ [3.1.0] ヘキサン - 6 - イル) メチル) ベンズアミド、すなわち 8d を調製した。

10

【0312】

【化67】

¹H-nmr (400 MHz, CDCl₃) (8d) δ 7.68 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.35 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.31 (br s, 1H), 3.83 (d, *J* = 5.0 Hz, 2H), 3.74 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 3.56 (d, *J* = 10.0 Hz, 2H), 3.01 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 1.75-1.67 (m, 2H), 1.33 (d, *J* = 6.5 Hz, 2H), 1.26-1.14 (m, 1H), 0.84-0.69 (m, 3H), 0.56-0.50 (m, 2H), 0.46-0.40 (m, 2H), 0.15-0.09 (m, 2H);

20

LC - MS (214 nM) 2.53 min (> 98%), *m/z* 457.1 [M + H]⁺。

【0313】

(2) 化合物 8A ~ 8C および 8E ~ 8G

化合物 8a ~ 8c および 8e ~ 8g を、上で使用したのと同様の手順によって調製した。

【0314】

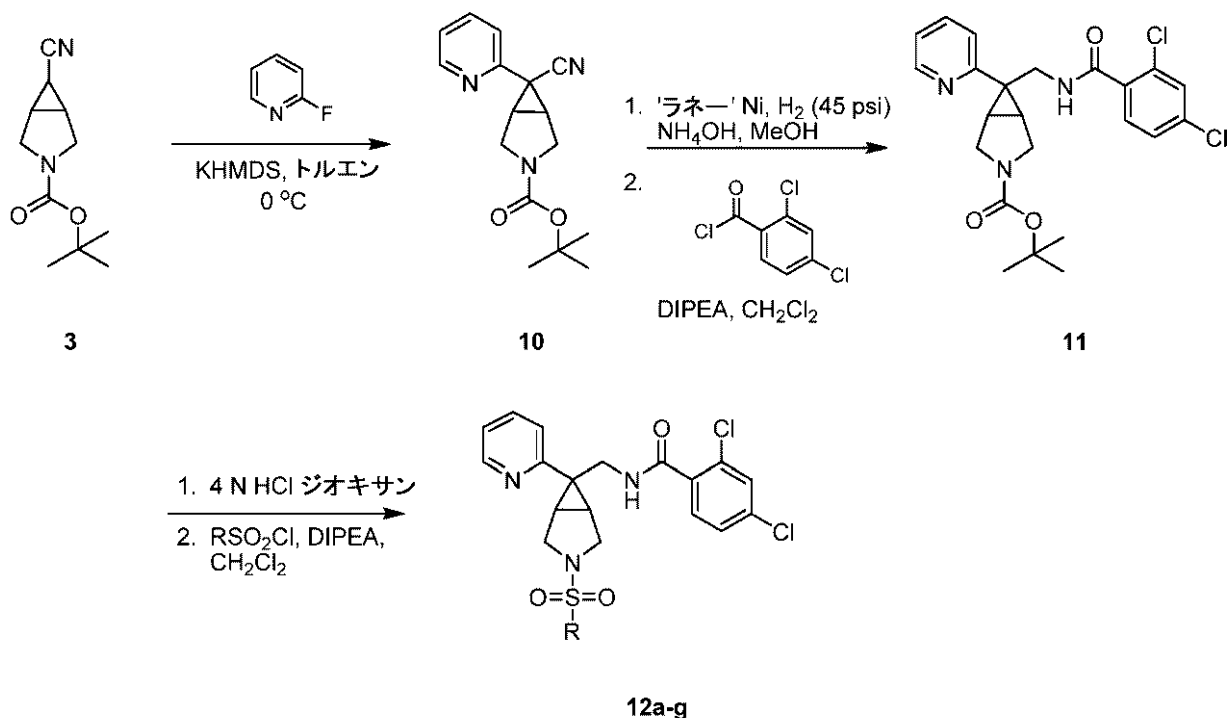
j . 化合物 9A ~ J

ライブラリー 9a ~ j を、8a ~ g と同様の方式で作製した。

30

【0315】

【化 6 8】



10

20

k . t e r t - ブチル - 6 - シアノ - 6 - (ピリジン - 2 - イル) - 3 - アザビシクロ
[3 . 1 . 0] ヘキサン - 3 - カルボキシレート、すなわち 10 の合成

3 (700 mg、3.36 mmol) の 0 のトルエン (16 mL) 溶液に、2 - フル
オロピリジン (326 mg、3.36 mmol) と、KHMDS の溶液 (0.5 M、6 .
72 mL、3.36 mmol、トルエン中) とを加えた。反応物を室温まで温めて、18
時間かき混ぜた。この粗製反応物を 0 から 60 % の E t O A c (ヘキサン中) を使用する
カラムクロマトグラフィーによって精製して、透明なオイルとして 10 (390 mg、4
1 %) を得た ;

【 0 3 1 6 】

30

【化 6 9】

¹H-nmr (400 MHz, CDCl₃) δ 8.46 (d, *J*
= 4.0 Hz, 1H), 7.75-7.66 (m, 2H), 7.17 (td, *J* = 7.0, 1.5 Hz, 1H), 3.95 (d, *J* = 12.5 Hz, 1H),
3.86 (d, *J* = 12.5 Hz, 1H), 3.81-3.71 (m, 2H), 2.69 (s, 2H), 1.88 (d, *J* = 5.0 Hz, 4H), 1.48
(s, 9H);

L C - M S (214 nM) 2.96 min (> 98 %) , m / z 286.1 [M + H
] .

【 0 3 1 7 】

1 . t e r t - ブチル - 6 - ((2 , 4 - ジクロロベンズアミド) メチル) - 6 - (ピ
リジン - 2 - イル) - 3 - アザビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 3 - カルボキシレート
、すなわち 11 の合成

10 (320 mg、1.12 mmol) の MeOH (10 mL) 溶液に、濃 NH₄OH
(1 mL) と「ラネー」Ni (50 % w / w スラリー、水中、100 mg) を加えた。P
a r r 水素添加装置を使用して H₂ 雰囲気 (45 p s i) を確保し、18 時間反応させた
。反応物をセライトを通して濾過し、真空中で濃縮した。この粗製アミンを CH₂Cl₂
(4 mL) と DIPEA (610 μL、2.46 mmol) に溶解し、塩化 2 , 4 - ジク
ロロベンゾイル (280 mg、1.34 mmol) を加え、反応物を 18 時間かき混ぜた
。反応物を、0 ~ 65 % の E t O A c (ヘキサン中) を使用するカラムクロマトグラフィー
(シリカゲル) によって直接精製し、白色固体として 11 (195 mg、37 %) を得

40

50

た；

【 0 3 1 8 】

【 化 7 0 】

^1H -nmr (400 MHz, CDCl_3)

δ 8.48 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 7.64 (td, $J = 8.0, 1.5$ Hz, 1H), 7.58 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.37 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 7.31-7.27 (m, 1H), 7.19 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.13 (dd, $J = 6.5, 6.0$ Hz, 1H), 6.98 (br s, 1H), 4.08 (dd, $J = 14.5, 6.5$ Hz, 1H), 3.86 (dd, $J = 14.5, 4.0$ Hz, 1H), 3.79 (dd, $J = 12.0, 5.0$ Hz, 1H), 3.73-3.67 (m, 3H), 2.30-2.19 (m, 2H), 1.50 (s, 9H);

10

m / z 461.9 [M + H]。

【 0 3 1 9 】

m . スルホンアミドライブラリー、12A ~ G の合成

11 (190 mg、0.41 mmol) の 1, 4 - ジオキサン (1 mL) 溶液に、4 N HCl のジオキサン (2 mL) 溶液を加え、3 時間かき混ぜた。反応物を真空中で濃縮し、残留物を CH_2Cl_2 (1 mL) と DIPEA (244 μL 、1.36 mmol) に溶解し、別々のバイアルに入れ、選択した塩化スルホニル (0.10 mmol) を加え、16 時間反応させた。PS - トリスアミン (250 mg、1.20 mmol / g、0.30 mmol) と PS - イソシアネート (250 mg、1.05 mmol / g、0.26 mmol) を加え、22 時間撹拌した。反応物を濾過し、濃縮し、質量分離分取 HPLC によって精製し、アミド 12a ~ g を提供した。

20

【 0 3 2 0 】

上の手順を使用して、2, 4 - ジクロロ - N - ((3 - (1 - メチル - 1H - イミダゾール - 4 - イルスルホニル) - 6 - (ピリジン - 2 - イル) - 3 - アザビシクロ [3.1.0] ヘキサン - 6 - イル) メチル) ベンズアミド、すなわち 12d を調製した。

【 0 3 2 1 】

【 化 7 1 】

^1H -nmr (400 MHz, CDCl_3) (12d) δ 7.70 (s, 1H), 7.66 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.47

30

(s, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.32 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.31 (br s, 1H), 3.92 (d, $J = 10.0$ Hz, 2H), 3.90-3.76 (m, 2H), 3.71-3.65 (m, 2H), 3.49 (s, 3H), 2.30-2.19 (m, 2H);

m / z 506.1 [M + H]。

【 0 3 2 2 】

n . 化合物 13A および 13B

化合物 13a および 13b を、12d を調製するのに使用したのと類似の方式で作製した。こうした手順を使用して、2 - トリフルオロメチル - N - ((6 - (ピリジン - 2 - イル) - 3 - (1 - メチル - 1H - イミダゾール - 4 - イルスルホニル) - 3 - アザビシクロ [3.1.0] ヘキサン - 6 - イル) メチル) ベンズアミド、すなわち 13b を調製した。

40

【 0 3 2 3 】

【 化 7 2 】

^1H -nmr (400 MHz, CDCl_3) (13b) δ 8.62 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 8.25 (td, $J = 8.0,$

1.5 Hz, 1H), 7.88 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.69 (t, $J = 1.5$ Hz, 1H), 7.59-7.27 (m, 6H), 3.93 (d, $J = 10.0$ Hz, 2H), 3.89-3.79 (m, 2H), 3.73-3.67 (m, 2H), 3.50 (s, 3H), 2.30-2.19 (m, 2H);

m / z 506.1 [M + H]。

【 0 3 2 4 】

50

2. 細胞培養および取り込みの測定

使用した手順は、Williams, J. B.; Mallorga P. J.; Lemaire W.; Williams D. L.; Na S.; Patel S.; Conn J. P.; Pettibone D. J.; Austin C.; Sur C.; 「Development of a scintillation proximity assay for analysis of Na⁺/Cl⁻-dependent neurotransmitter transporter activity」、ANAL. BIOCHEM. 2003年10月1日; 321(1): 31~7に開示される手順と類似していた。

【0325】

ヒト胎盤絨毛癌腫細胞 (JAR細胞、ATCC No. HTB-144) は、American Type Culture Collection (Manassas, VA) から入手した。JAR細胞を、96ウェルのCytostar Tプレート (GE Healthcare No. RPNQ0162) 内で、10%ウシ胎仔血清、10mM HEPES、1mM ピルビン酸ナトリウム、ペニシリン (100 µg/ml)、およびストレプトマイシン (100 µg/ml) を含有するRPMI 1640培地 (Sigma-Aldrich) 中で培養した。細胞を 1.3×10^4 細胞/ウェルの密度で蒔き、5% CO₂ の湿潤雰囲気中、37 °C で40~48時間増殖させた。培地をCytostar Tプレートから取り出し、複数の濃度の試験化合物 (2×最終濃度で添加) を含むまたは含まない30 µlのTB1A緩衝液 (120mM NaCl、2mM KCl、1mM CaCl₂、1mM MgCl₂、10mM Hepes、5mM L-アラニン; 1M トリス塩基を用いてpH 7.5に調整) と共に、JAR細胞を1分間インキュベートした。次いで、TB1Aで希釈した30 µlの [¹⁴C]-グリシン (Perkin-Elmer) を各ウェルに加え、10 µMの最終濃度を与えた。次いで、Cytostar Tプレートを、暗所で室温で3時間インキュベートし、乳白色の下部プレートシール (Perkin-Elmer) と透明な上部プレートシール (Topseal A, Perkin-Elmer) を用いて密封し、Top Count (Packard) で計数した。グリシン取り込みを、各ウェル内の放射活性を測定することによって決定し、試験化合物の濃度の関数としてプロットした。グリシン取り込みの最大阻害の50%をもたらす試験化合物の濃度として、IC50値を決定した。 [¹⁴C]-グリシンの非特異的取り込みを、10mM非放射性グリシンの存在下で決定した。 [¹⁴C]-タウリン (American Radiolabeled Chemicals, Inc.) の取り込み実験は、非特異的取り込みを決定するために10mM非放射性タウリンを使用すること以外は同じプロトコルに従って実施した。GlyT2のアッセイについては、COS-7 (ATCC No. CRL-1651) 細胞を利用した。10%ウシ胎仔血清、10mM HEPES、1mM ピルビン酸ナトリウム、ペニシリン (100 µg/ml)、およびストレプトマイシン (100 µg/ml) を含有するダルベッコ変法イーグル培地 (DMEM, Invitrogen) 中で、COS-7細胞を、製造業者の指示書に従ってFugene 6 (Roche) を使用して、ヒトGlyT2 cDNA (Origene Technologies Inc., SC303452) で一過性形質転換した。次の日、この細胞をCytostar Tプレートに 5×10^5 細胞/ウェルの密度で蒔き、5% CO₂ の湿潤雰囲気中で、37 °C で24時間維持した。GlyT2グリシン取り込み実験を、前に述べたのと同じプロトコルに従って実施した。

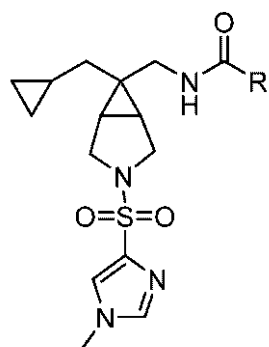
【0326】

3. 例示的3, 1, 0二環式GlyT1阻害剤についての効力の結果

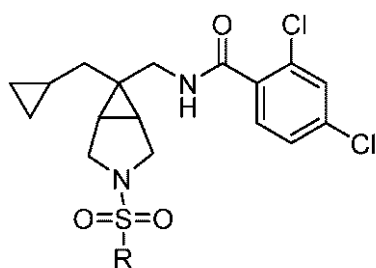
開示する例示的化合物の効力は、上記の手順を使用して証明された。その結果を表1に示す。

【0327】

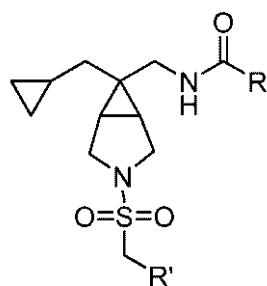
【化 7 3】



6a-j

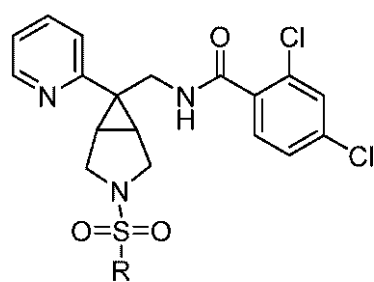


8a-j

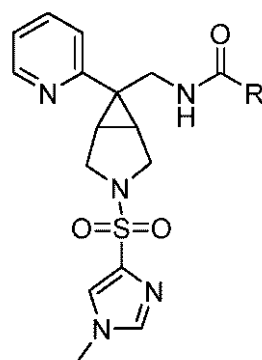


9a-j

10



12a-g



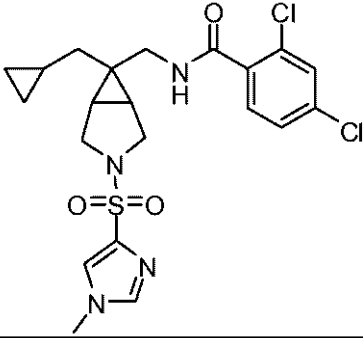
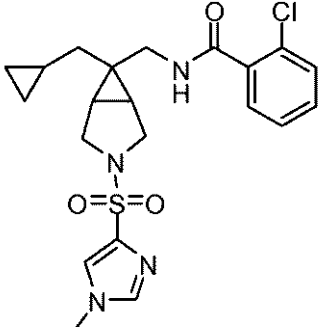
12a-b

20

【 0 3 2 8 】

【表 1 - 1】

表1. 効力の結果

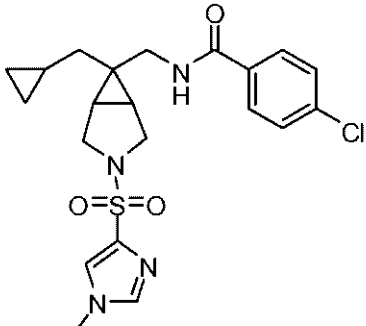
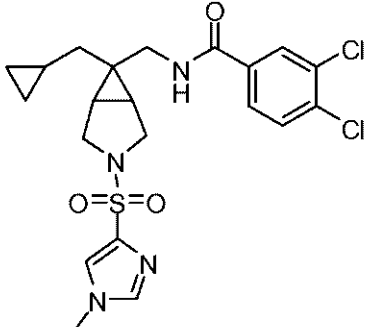
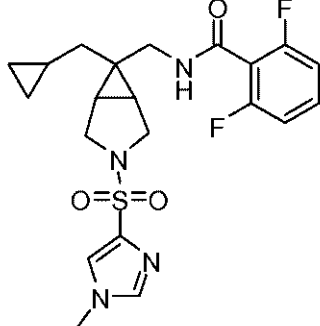
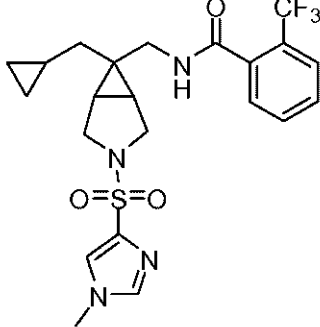
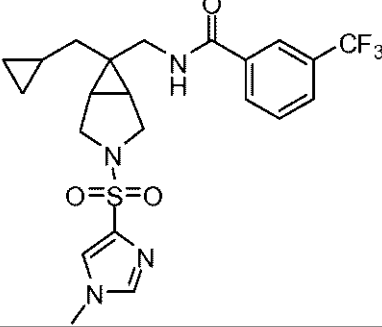
化合物	R	効力	MW	M + H
6a		4.1 nM	482.1	483.1
6b		18.6 nM	448.1	449.1

10

20

【 0 3 2 9 】

【表 1 - 2】

6c		32 nM	448.1	449.1
6d		82 nM	482.1	483.1
6e		4 nM	450.2	451.2
6f		5 nM	482.2	483.2
6g		64 nM	482.2	483.2

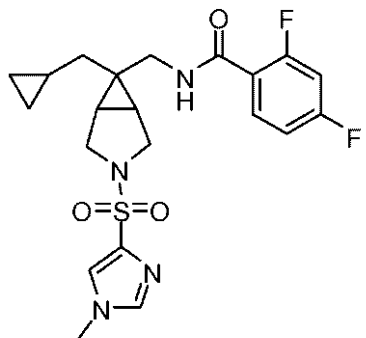
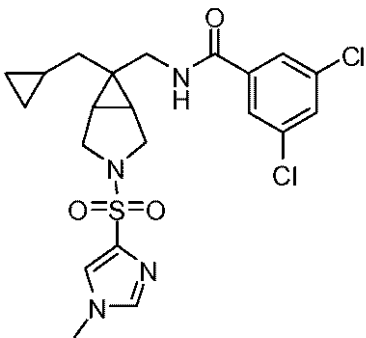
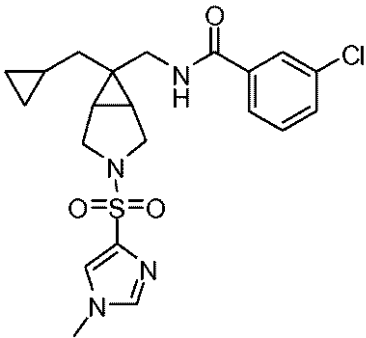
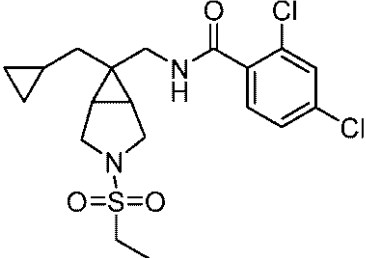
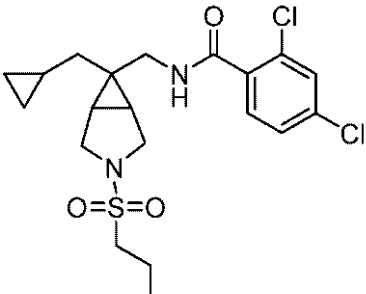
10

20

30

40

【表 1 - 3】

6h		44 nM	450.2	451.2
6i		100 nM	482.1	483.1
6j		119 nM	448.1	449.1
8a		1.3 μM	430.1	431.1
8b		361 nM	444.1	445.1

【 0 3 3 1 】

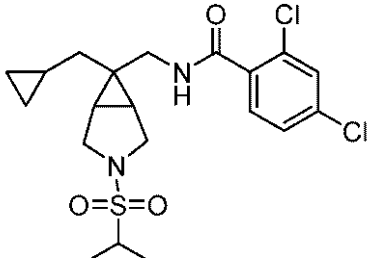
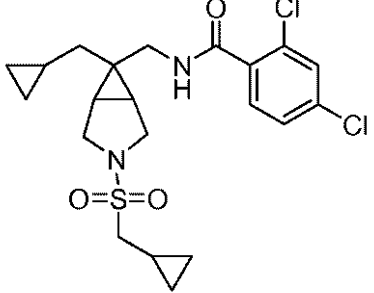
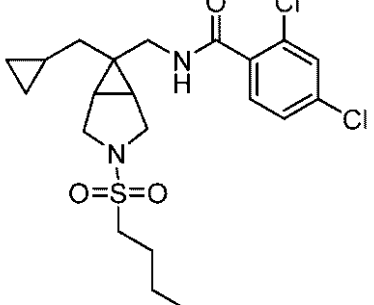
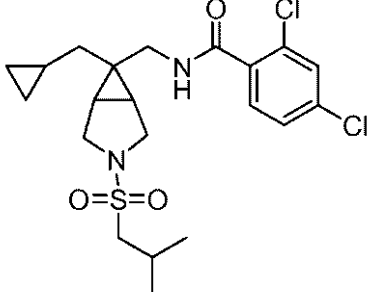
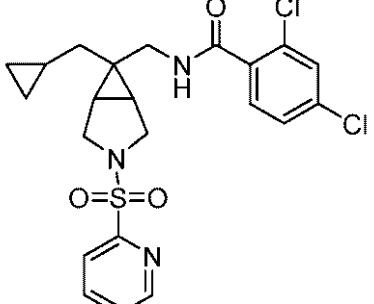
10

20

30

40

【表 1 - 4】

8c		3.4 μ M	444.1	445.1
8d		231 nM	456.1	457.1
8e		5.5 μ M	458.1	459.1
8e		2.9 μ M	458.1	459.1
8f		1.0 μ M	478.1	479.1

【 0 3 3 2 】

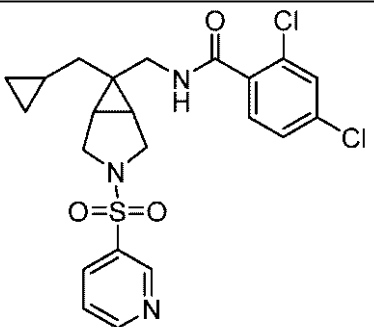
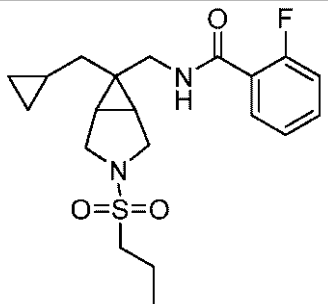
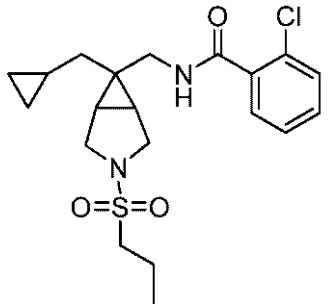
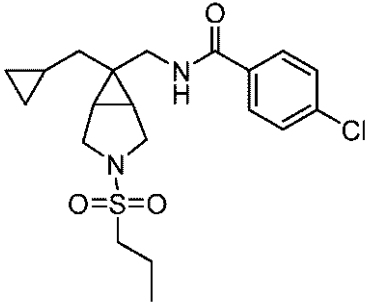
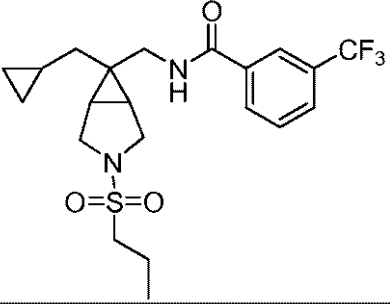
10

20

30

40

【表 1 - 5】

8g		891 μ M	478.1	479.1
9a		2.1 μ M	394.2	395.2
9b		1.2 μ M	410.1	411.1
9c		1.85 μ M	410.1	411.1
9d		4.5 μ M	444.2	445.2

10

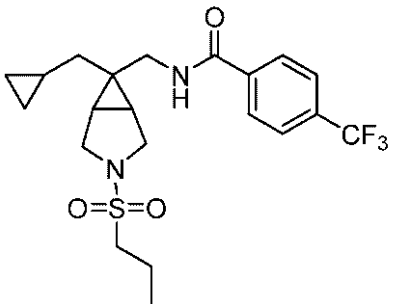
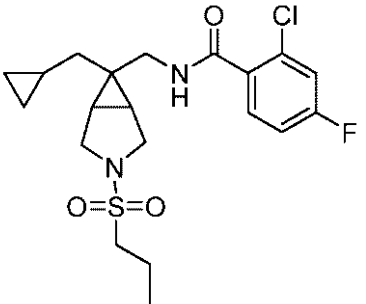
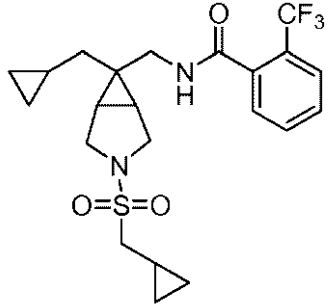
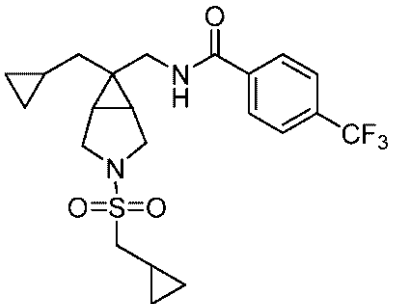
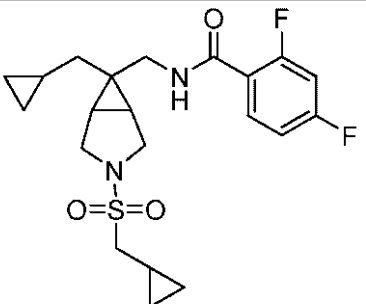
20

30

40

【 0 3 3 3 】

【表 1 - 6】

9e		1.1 μ M	444.2	445.2
9f		507 nM	428.1	429.1
9g		688 nM	456.2	457.2
9h		629 nM	456.2	457.2
9i		1.02 μ M	424.2	425.2

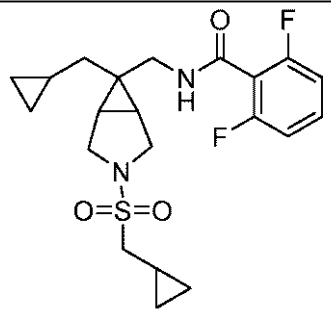
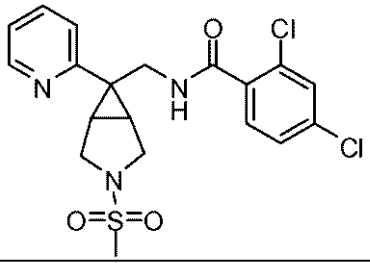
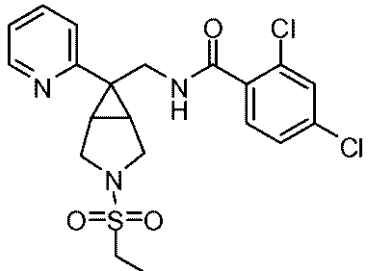
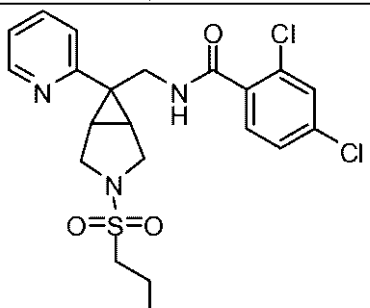
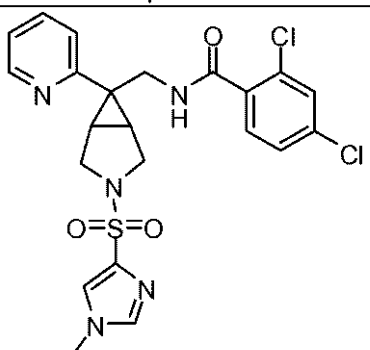
10

20

30

40

【表 1 - 7】

9j		1.02 μM	424.2	425.2
12a		>20 μM	439.1	440.1
12b		>20 μM	453.1	454.1
12c		>20 μM	467.1	468.1
12d		240 nM	505.1	506.1

10

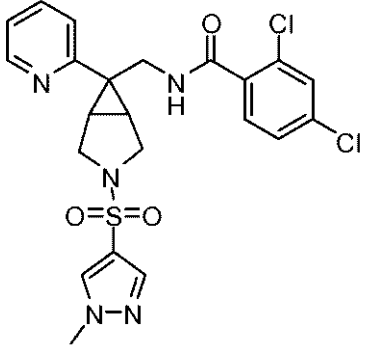
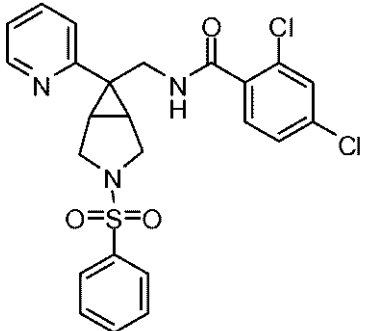
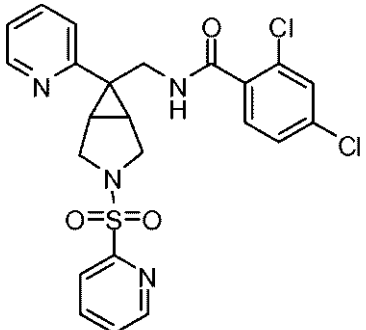
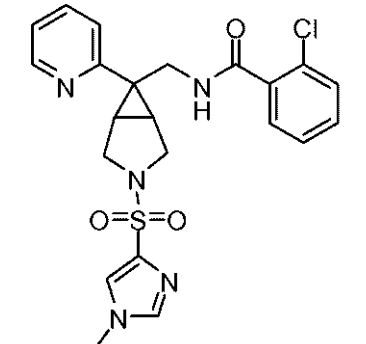
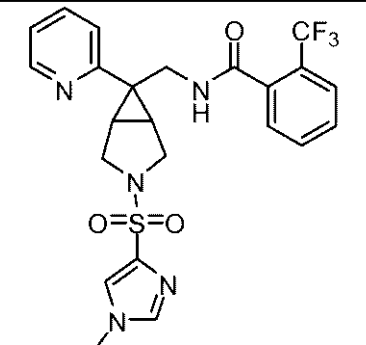
20

30

40

【 0 3 3 5 】

【表 1 - 8】

12e		>20 μ M	505.1	506.1
12f		>20 μ M	501.1	502.1
12g		>20 μ M	502.1	503.1
13a		457 nM	471.1	472.1
13b		190 nM	505.2	506.2

本発明において、発明の趣旨または範囲を逸脱せずに様々な変更および改変を施すことができることは、当業者には明らかであろう。本明細書に開示する発明の各論および実施を考慮すれば、本発明の他の態様は当業者には明らかであろう。各論および実施例は、例

10

20

30

40

50

示に過ぎないと考えられ、本発明の真の趣旨および範囲は、次の特許請求の範囲によって示されることが意図される。

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US 09/69716
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC(8) - A61K 31/397, 31/407 (2010.01) USPC - 514/210.1, 210.11 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) USPC - 514/210.1, 210.11 Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched USPC - 514/91, 210.09, 265.1, 359, 408, 438, 461; 544/287 (see search terms below) Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) PubWest (PGPB,USPT,USOC,EPAB,JPAB); Google Search Terms Used: 3.1.0 BICYCLIC, azabicyclo cyclopropane, thienamycin, substituted bicyclohexane, glyt1 inhibitor +azabicyclo hexane		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 2008/0319043 A1 (SALMAN et al.) 25 December 2008 (25.12.2008) para [0015]	8 and 10
Y		1-7, 9 and 11-15
Y	OHNO et al. Novel Synthesis of 3-Azabicyclo[3.1.0]hexanes by Unusual Palladium (0)-Catalyzed Cyclopropanation of Allenes. Organic Letters, 2003, Vol 5, Iss 25, pp 4763-4766, abstract only	1-7, 9 and 11-15
Y	WO 2007/060484 A1 (BLACKABY et al.) 31 May 2007 (31.05.2007) pp 12-14	7 and 11-15
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/>		
* 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 31 January 2010 (31.01.2010)		Date of mailing of the international search report 04 MAR 2010
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. 571-273-3201		Authorized officer: Les W. Young PCT Helpdesk: 571-272-4300 PCT OSP: 571-272-7774

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 K 31/4178 (2006.01)	A 6 1 K 31/4178	
A 6 1 K 31/403 (2006.01)	A 6 1 K 31/403	
A 6 1 K 31/4439 (2006.01)	A 6 1 K 31/4439	
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 1 1
A 6 1 P 25/00 (2006.01)	A 6 1 P 25/00	
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 25/24 (2006.01)	A 6 1 P 25/24	
A 6 1 P 25/14 (2006.01)	A 6 1 P 25/14	
A 6 1 P 21/00 (2006.01)	A 6 1 P 21/00	
A 6 1 P 25/16 (2006.01)	A 6 1 P 25/16	
A 6 1 P 25/28 (2006.01)	A 6 1 P 25/28	
A 6 1 P 25/20 (2006.01)	A 6 1 P 25/20	
A 6 1 P 25/30 (2006.01)	A 6 1 P 25/30	
A 6 1 P 25/32 (2006.01)	A 6 1 P 25/32	
A 6 1 P 25/34 (2006.01)	A 6 1 P 25/34	
A 6 1 P 25/36 (2006.01)	A 6 1 P 25/36	
A 6 1 P 3/04 (2006.01)	A 6 1 P 3/04	
A 6 1 P 25/08 (2006.01)	A 6 1 P 25/08	
A 6 1 P 13/10 (2006.01)	A 6 1 P 13/10	
A 6 1 P 27/02 (2006.01)	A 6 1 P 27/02	
A 6 1 P 27/16 (2006.01)	A 6 1 P 27/16	
A 6 1 P 29/00 (2006.01)	A 6 1 P 29/00	
A 6 1 P 25/04 (2006.01)	A 6 1 P 25/04	

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

(72)発明者 コン , ビー . ジェフリー
アメリカ合衆国 テネシー 3 7 0 2 7 , ブレントウッド , グレイ ポイント コート 9 0
1 2

(72)発明者 ウェーバー , チャールズ デイビッド
アメリカ合衆国 テネシー 3 7 0 6 7 , フランクリン , ブリドルウッド トレイル 3 0 1
2

(72)発明者 ニスウェンダー , コリーン エム .
アメリカ合衆国 テネシー 3 7 0 2 7 , ブレントウッド , ブランズウィック ドライブ 9
6 3 4

(72)発明者 ウィリアムズ , リチャード
アイルランド国 ノーザン アイルランド , ビーティー 9 7 ビーエル , ベルファスト , リ
スパーン ロード 9 7

(72)発明者 ジョーンズ , キャリー ケイ .
アメリカ合衆国 テネシー 3 7 2 2 1 , ナッシュビル , ハイウェイ 7 0 サウス 7 2 2
1 アpartment 6 3 6

(72)発明者 シェフラー, ダグラス ジェイ.

アメリカ合衆国 テネシー 37205, ナッシュビル, ポスト プレイス 4487, ア
パートメント 111

F ターム(参考) 4C063 AA01 AA03 BB01 BB08 CC12 CC22 CC25 DD08 EE01
4C086 AA01 AA02 AA03 AA04 BC10 BC17 BC36 BC38 GA07 GA08
MA01 MA04 NA14 ZA01 ZA02 ZA05 ZA06 ZA08 ZA12 ZA15
ZA18 ZA33 ZA34 ZA70 ZA81 ZA94 ZC39 ZC41
4C204 BB01 BB09 CB08 DB01 EB01 FB32 GB13