

【公報種別】特許法第 17 条の 2 の規定による補正の掲載

【部門区分】第 3 部門第 2 区分

【発行日】令和 1 年 8 月 15 日 (2019.8.15)

【公表番号】特表 2018-522025 (P2018-522025A)

【公表日】平成 30 年 8 月 9 日 (2018.8.9)

【年通号数】公開・登録公報 2018-030

【出願番号】特願 2018-504658 (P2018-504658)

【国際特許分類】

C 07 D 223/16 (2006.01)

A 61 P 3/04 (2006.01)

A 61 P 3/10 (2006.01)

A 61 P 25/30 (2006.01)

A 61 P 25/32 (2006.01)

A 61 P 25/08 (2006.01)

A 61 K 31/55 (2006.01)

C 07 D 491/06 (2006.01)

C 07 D 223/32 (2006.01)

A 61 P 43/00 (2006.01)

【F I】

C 07 D 223/16 Z

A 61 P 3/04

A 61 P 3/10

A 61 P 25/30

A 61 P 25/32

A 61 P 25/08

A 61 K 31/55

C 07 D 491/06 C S P

C 07 D 223/32

A 61 P 43/00 1 1 1

【手続補正書】

【提出日】令和 1 年 7 月 3 日 (2019.7.3)

【手続補正 1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

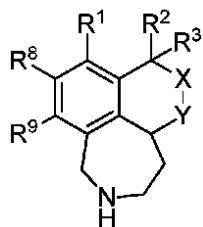
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 A の化合物、ならびにその薬学的に許容される塩、溶媒和物、および水和物から選択される化合物であって、

【化 1 6 1】



式 A

式中、

R¹ は、H、1つまたは複数のハロゲンで任意に置換された C₁ ~ C₆ アルキル、ハロゲン、1つまたは複数のハロゲンで任意に置換された O - C₁ ~ C₆ アルキル、および C₃ ~ C₈ シクロアルキルから選択され；

R² および R³ は各々独立して、H、1つもしくは複数のハロゲンで任意に置換された C₁ ~ C₆ アルキル、または C₃ ~ C₈ シクロアルキルであり；あるいは R² および R³ は、それらを連結する炭素と一緒に、3 ~ 6 員のスピロ環式炭素環を形成し；

X は、O または C (R⁴ R⁵) であり；

Y は、O または C (R⁶ R⁷) であり；

X が O である場合、Y は (C R⁶ R⁷) であり；

R⁴ および R⁵ は各々独立して、H、1つもしくは複数のハロゲンで任意に置換された C₁ ~ C₆ アルキル、または C₃ ~ C₈ シクロアルキルであり；あるいは R⁴ および R⁵ は、それらを連結する炭素と一緒に、3 ~ 6 員のスピロ環式炭素環を形成し；あるいは

R² および R⁵ は各々 H であり、R³ および R⁴ は、それらを連結する炭素と一緒に、3 ~ 6 員の炭素環を形成し；

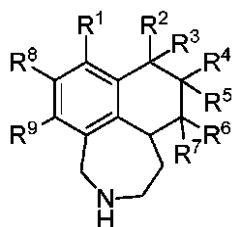
R⁶ および R⁷ は各々独立して、H、1つもしくは複数のハロゲンで任意に置換された C₁ ~ C₆ アルキル、または C₃ ~ C₈ シクロアルキルであり；あるいは R⁶ および R⁷ は、それらを連結する炭素と一緒に、3 ~ 6 員のスピロ環式炭素環を形成し；

R⁸ および R⁹ は各々独立して、H、1つもしくは複数のハロゲンで任意に置換された C₁ ~ C₆ アルキル、またはハロゲンである、化合物。

【請求項 2】

式 I の化合物、ならびにその薬学的に許容される塩、溶媒和物、および水和物から選択される化合物であって、

【化 1 6 2】



式 I

式中、

R¹ は、H、1つまたは複数のハロゲンで任意に置換された C₁ ~ C₆ アルキル、ハロゲン、1つまたは複数のハロゲンで任意に置換された O - C₁ ~ C₆ アルキル、および C₃ ~ C₈ シクロアルキルから選択され；

R² および R³ は各々独立して、H、1つもしくは複数のハロゲンで任意に置換された

$C_1 \sim C_6$ アルキル、または $C_3 \sim C_8$ シクロアルキルであり；あるいは R^2 および R^3 は、それらを連結する炭素と一緒にあって、3～6員のスピロ環式炭素環を形成し；

R^4 および R^5 は各々独立して、H、1つもしくは複数のハロゲンで任意に置換された $C_1 \sim C_6$ アルキル、または $C_3 \sim C_8$ シクロアルキルであり；あるいは R^4 および R^5 は、それらを連結する炭素と一緒にあって、3～6員のスピロ環式炭素環を形成し；あるいは

R^2 および R^5 は各々Hであり、 R^3 および R^4 は、それらを連結する炭素と一緒にあって、3～6員の炭素環を形成し；

R^6 および R^7 は各々独立して、H、1つもしくは複数のハロゲンで任意に置換された $C_1 \sim C_6$ アルキル、または $C_3 \sim C_8$ シクロアルキルであり；あるいは R^6 および R^7 は、それらを連結する炭素と一緒にあって、3～6員のスピロ環式炭素環を形成し；

R^8 および R^9 は各々独立して、H、1つもしくは複数のハロゲンで任意に置換された $C_1 \sim C_6$ アルキル、またはハロゲンである、
請求項1に記載の化合物。

【請求項3】

R^1 が、H、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、ハロゲン、O- $C_1 \sim C_6$ アルキル、または $C_3 \sim C_8$ シクロアルキルである、請求項1または2に記載の化合物。

【請求項4】

R^1 が、1つまたは複数のハロゲンで置換された $C_1 \sim C_6$ アルキルである、請求項1または2に記載の化合物。

【請求項5】

R^1 が、H、メチル、エチル、フッ素、塩素、臭素、メトキシ、またはシクロプロピルである、請求項1または2に記載の化合物。

【請求項6】

R^2 および R^3 が各々独立して、H、1つもしくは複数のハロゲンで任意に置換された $C_1 \sim C_6$ アルキル、または $C_3 \sim C_8$ シクロアルキルである、請求項1から5のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項7】

R^2 および R^3 が各々Hである、請求項6に記載の化合物。

【請求項8】

R^2 および R^3 が各々メチルである、請求項6に記載の化合物。

【請求項9】

R^2 および R^3 が、それらを連結する炭素と一緒にあって、3～6員のスピロ環式炭素環を形成する、請求項1から5のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項10】

R^2 および R^3 が、それらを連結する炭素と一緒にあって、3員のスピロ環式炭素環を形成する、請求項9に記載の化合物。

【請求項11】

XがC R^4 R^5 であり、 R^4 および R^5 が各々独立して、H、1つもしくは複数のハロゲンで任意に置換された $C_1 \sim C_6$ アルキル、または $C_3 \sim C_8$ シクロアルキルである、請求項1から10のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項12】

R^4 および R^5 が各々メチルである、請求項11に記載の化合物。

【請求項13】

XがC R^4 R^5 であり、 R^4 および R^5 が、それらを連結する炭素と一緒にあって、3～6員のスピロ環式炭素環を形成する、請求項1から10のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項14】

R^4 および R^5 が、それらを連結する炭素と一緒にあって、3員のスピロ環式炭素環を形成する、請求項13に記載の化合物。

【請求項 15】

X が $\text{C R}^4 \text{R}^5$ であり、 R^2 および R^5 が各々 H であり、 R^3 および R^4 が、それらを連結する炭素と一緒にあって、3～6員の炭素環を形成する、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 16】

X が $\text{C R}^4 \text{R}^5$ であり、 R^2 および R^5 が各々 H であり、 R^3 および R^4 が、それらを連結する炭素と一緒にあって、5員の炭素環を形成する、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 17】

Y が $\text{C R}^6 \text{R}^7$ であり、 R^6 および R^7 が各々 H である、請求項 1 から 16 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 18】

Y が $\text{C R}^6 \text{R}^7$ であり、 R^6 および R^7 が、それらを連結する炭素と一緒にあって、3～6員のスピロ環式炭素環を形成する、請求項 1 から 16 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 19】

R^8 および R^9 が各々独立して、H またはハロゲンである、請求項 1 から 18 のいずれか一項に記載の化合物。

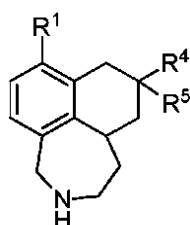
【請求項 20】

R^8 および R^9 が各々 H である、請求項 1 から 18 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 21】

前記式 I の化合物が、式 Ia の化合物、ならびにその薬学的に許容される塩、溶媒和物、および水和物から選択され、

【化 163】



式 Ia

式中、

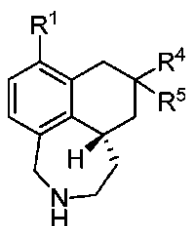
R^1 は、H、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキル、ハロゲン、 $\text{O}-\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキル、および $\text{C}_3 \sim \text{C}_8$ シクロアルキルから選択され；

R^4 および R^5 は同じであり、各々、H、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキル、もしくは $\text{C}_3 \sim \text{C}_8$ シクロアルキルであり；または R^4 および R^5 は、それらを連結する炭素と一緒にあって、3～6員のスピロ環式炭素環を形成する、請求項 2 に記載の化合物。

【請求項 22】

前記式 Ia の化合物が、式 Ia-i の化合物、ならびにその薬学的に許容される塩、溶媒和物、および水和物：

【化 172】



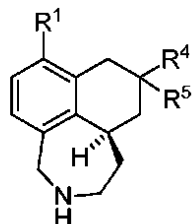
式 Ia-i

から選択される、請求項 2 1 に記載の化合物。

【請求項 2 3】

前記式 I a の化合物が、式 I a - i i の化合物、ならびにその薬学的に許容される塩、溶媒和物、および水和物：

【化 1 6 5】



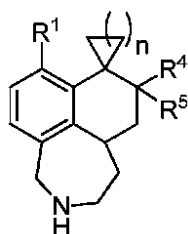
式 Ia-ii

から選択される、請求項 2 1 に記載の化合物。

【請求項 2 4】

前記式 I の化合物が、式 I b の化合物、ならびにその薬学的に許容される塩、溶媒和物、および水和物から選択され、

【化 1 6 6】



式 Ib

式中、

R¹ は、H、C₁ ~ C₆ アルキル、ハロゲン、O - C₁ ~ C₆ アルキル、および C₃ ~ C₈ シクロアルキルから選択され；

R⁴ および R⁵ は同じであり、各々、H、C₁ ~ C₆ アルキル、もしくは C₃ ~ C₈ シクロアルキルであり；または R⁴ および R⁵ は、それらを連結する炭素と一緒にあって、3 ~ 6 員のスピロ環式炭素環を形成し；

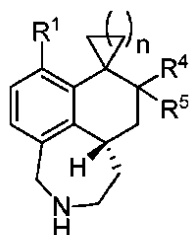
n は、1、2、3、または 4 である、

請求項 2 に記載の化合物。

【請求項 2 5】

前記式 I b の化合物が、式 I b - i の化合物、ならびにその薬学的に許容される塩、溶媒和物、および水和物：

【化 1 7 3】



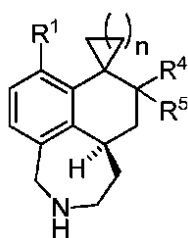
式 Ib-i

から選択される、請求項 24 に記載の化合物。

【請求項 26】

前記式 I b の化合物が、式 I b - i i の化合物、ならびにその薬学的に許容される塩、溶媒和物、および水和物：

【化 168】



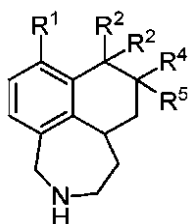
式 Ib-ii

から選択される、請求項 24 に記載の化合物。

【請求項 27】

前記式 I の化合物が、式 I c の化合物、ならびにその薬学的に許容される塩、溶媒和物、および水和物から選択され、

【化 169】



式 Ic

式中、

R¹ は、H、C₁ ~ C₆ アルキル、ハロゲン、O - C₁ ~ C₆ アルキル、および C₃ ~ C₈ シクロアルキルから選択され；

各 R² は同じであり、C₁ ~ C₆ アルキルまたは C₃ ~ C₈ シクロアルキルであり；

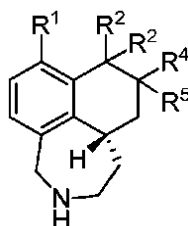
R⁴ および R⁵ は同じであり、各々、H、C₁ ~ C₆ アルキル、もしくは C₃ ~ C₈ シクロアルキルであり；または R⁴ および R⁵ は、それらを連結する炭素と一緒にあって、3 ~ 6 員のスピロ環式炭素環を形成する、

請求項 2 に記載の化合物。

【請求項 28】

前記式 I c の化合物が、式 I c - i の化合物、ならびにその薬学的に許容される塩、溶媒和物、および水和物：

【化 170】



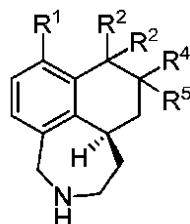
式 Ic-i

から選択される、請求項 27 に記載の化合物。

【請求項 29】

前記式 I c の化合物が、式 I c - i i の化合物、ならびにその薬学的に許容される塩、溶媒和物、および水和物：

【化 171】



式 Ic-ii

から選択される、請求項 27 に記載の化合物。

【請求項 30】

R¹ が、H、メチル、エチル、フッ素、塩素、臭素、メトキシ、またはシクロプロピルである、請求項 21 から 29 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 31】

R⁴ および R⁵ が同じであり、各々 H である、請求項 21 から 29 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 32】

R⁴ および R⁵ が同じであり、各々メチルである、請求項 21 から 29 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 33】

R⁴ および R⁵ が、それらを連結する炭素と一緒にあって、3 員のスピロ環式炭素環を形成する、請求項 21 から 29 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 34】

n が 1 である、請求項 24、25、または 26 に記載の化合物。

【請求項 35】

各 R² が同じであり、メチルである、請求項 27、28、または 29 に記載の化合物。

【請求項 36】

X が O であり、Y が C (R⁶ R⁷) である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 37】

以下の化合物、ならびにその薬学的に許容される塩、溶媒和物、および水和物から選択される、請求項 1 に記載の化合物。

8'-エチル-2', 3', 4', 4a', 5'-ペンタヒドロ-1'H-ジスピロ[シクロプロパン-1, 6'-シクロプロパン-7', 1''-ナフト[1, 8-cd]-アゼピン](化合物 101)；

6', 6'-ジメチル-2', 3', 4', 4a', 5', 6'-ヘキサヒドロ-1'H-スピロ[シクロプロパン-1, 7'-ナフト[1, 8-cd]アゼピン](化合物 102)；

(S)-6', 6'-ジメチル-2', 3', 4', 4a', 5', 6'-ヘキサヒドロ-1'H-スピロ[シクロプロパン-1, 7'-ナフト[1, 8-cd]アゼピン](化合物 103)；

(R)-6', 6'-ジメチル-2', 3', 4', 4a', 5', 6'-ヘキサヒドロ-1'H-スピロ[シクロプロパン-1, 7'-ナフト[1, 8-cd]アゼピン](化合物 104)；

8'-フルオロ-2', 3', 4', 4a', 5'-ペンタヒドロ-1'H-ジスピロ[シクロプロパン-1, 6'-シクロプロパン-7', 1''-ナフト[1, 8-cd]-アゼピン](化合物 105)；

8 - ブロモ - 1, 2, 3, 4, 4a, 5, 6, 7 - オクタヒドロナフト [1, 8 - c d]
アゼピン (化合物 106) ;
1, 2, 3, 4, 4a, 5, 6, 7 - オクタヒドロナフト [1, 8 - c d] アゼピン (化
合物 107) ;
2', 3', 4', 4a', 5' - ペンタヒドロ - 1' H - ジスピロ [シクロブタン - 1
, 6' - シクロプロパン - 7', 1''] - ナフト [1, 8 - c d] - アゼピン] (化合物
108) ;
8 - ブロモ - 7, 7 - ジメチル - 1, 2, 3, 4, 4a, 5, 6, 7 - オクタヒドロナフ
ト [1, 8 - c d] アゼピン (化合物 109) ;
(S) - 7, 7 - ジメチル - 1, 2, 3, 4, 4a, 5, 6, 7 - オクタヒドロナフト [1, 8 - c d] アゼピン (化合物 110) ;
8 - クロロ - 1, 2, 3, 4, 4a, 5, 6, 7 - オクタヒドロナフト [1, 8 - c d]
アゼピン (化合物 111) ;
(R) - 7', 7' - ジメチル - 2', 3', 4', 4a', 5', 7' - ヘキサヒドロ
- 1' H - スピロ [シクロプロパン - 1, 6' - ナフト [1, 8 - c d] アゼピン] (化
合物 112) ;
(R) - 2', 3', 4', 4a', 5' - ペンタヒドロ - 1' H - ジスピロ [シクロブ
ロパン - 1, 6' - シクロプロパン - 7', 1''] - ナフト [1, 8 - c d] - アゼピン
] (化合物 113) ;
(S) - 2', 3', 4', 4a', 5' - ペンタヒドロ - 1' H - ジスピロ [シクロブ
ロパン - 1, 6' - シクロプロパン - 7', 1''] - ナフト [1, 8 - c d] - アゼピン
] (化合物 114) ;
(S) - 7', 7' - ジメチル - 2', 3', 4', 4a', 5', 7' - ヘキサヒドロ
- 1' H - スピロ [シクロプロパン - 1, 6' - ナフト [1, 8 - c d] アゼピン] (化
合物 115) ;
8' - メチル - 2', 3', 4', 4a', 5' - ペンタヒドロ - 1' H - ジスピロ [シ
クロプロパン - 1, 6' - シクロプロパン - 7', 1''] - ナフト [1, 8 - c d] - ア
ゼピン (化合物 116) ;
2', 3', 4', 4a', 5', 6' - ヘキサヒドロ - 1' H - スピロ [シクロヘキサ
ン - 1, 7' - ナフト [1, 8 - c d] アゼピン] (化合物 117) ;
(7aR) - 5, 6, 7, 7a, 8, 8a, 9, 10, 11, 11a - デカヒドロ - 4 H
- シクロペンタ [5, 6] ナフト [1, 8 - c d] アゼピン (化合物 118) ;
8' - フルオロ - 6', 6' - ジメチル - 2', 3', 4', 4a', 5', 6' - ヘキ
サヒドロ - 1' H - スピロ [シクロプロパン - 1, 7' - ナフト [1, 8 - c d] アゼピ
ン] (化合物 119) ;
7 - シクロプロピル - 1, 2, 3, 4, 4a, 5, 6, 7 - オクタヒドロナフト [1, 8
- c d] アゼピン (化合物 120) ;
7', 7' - ジメチル - 2', 3', 4', 4a', 5', 7' - ヘキサヒドロ - 1' H
- スピロ [シクロプロパン - 1, 6' - ナフト [1, 8 - c d] アゼピン] (化合物 12
1) ;
(R) - 7, 7 - ジメチル - 1, 2, 3, 4, 4a, 5, 6, 7 - オクタヒドロナフト [1, 8 - c d] アゼピン (化合物 122) ;
(S) - 2', 3', 4', 4a', 5', 6' - ヘキサヒドロ - 1' H - スピロ [シク
ロプロパン - 1, 7' - ナフト [1, 8 - c d] アゼピン] (化合物 123) ;
(S) - 2', 3', 4', 4a', 5', 6' - ヘキサヒドロ - 1' H - スピロ [シク
ロブタン - 1, 7' - ナフト [1, 8 - c d] アゼピン] (化合物 124) ;
(R) - 2', 3', 4', 4a', 5', 6' - ヘキサヒドロ - 1' H - スピロ [シク
ロブタン - 1, 7' - ナフト [1, 8 - c d] アゼピン] (化合物 125) ;
8 - メトキシ - 1, 2, 3, 4, 4a, 5, 6, 7 - オクタヒドロナフト [1, 8 - c d
] アゼピン (化合物 126) ;

8 - シクロプロピル - 1, 2, 3, 4, 4a, 5, 6, 7 - オクタヒドロナフト [1, 8 - c d] アゼピン (化合物 1 2 7) ;
 2', 3', 4', 4a', 5', 6' - ヘキサヒドロ - 1' H - スピロ [シクロプロパン - 1, 7' - ナフト [1, 8 - c d] アゼピン] (化合物 1 2 8) ;
 2', 3', 4', 4a', 5' - ペンタヒドロ - 1' H - ジスピロ [シクロペンタン - 1, 6' - シクロプロパン - 7', 1' - ナフト [1, 8 - c d] - アゼピン] (化合物 1 2 9) ;
 2', 3', 4', 4a', 5' - ペンタヒドロ - 1' H - ジスピロ [シクロプロパン - 1, 6' - シクロプロパン - 7', 1' - ナフト [1, 8 - c d] - アゼピン] (化合物 1 3 0) ;
 2', 3', 4', 4a', 5', 6' - ヘキサヒドロ - 1' H - スピロ [シクロブタン - 1, 7' - ナフト [1, 8 - c d] アゼピン] (化合物 1 3 1) ;
 (7 a S) - 5, 6, 7, 7a, 8, 8a, 9, 10, 11, 11a - デカヒドロ - 4 H - シクロペンタ [5, 6] ナフト [1, 8 - c d] アゼピン (化合物 1 3 2) ;
 (R) - 8' - フルオロ - 2', 3', 4', 4a', 5' - ペンタヒドロ - 1' H - ジスピロ [シクロプロパン - 1, 6' - シクロプロパン - 7', 1' - ナフト [1, 8 - c d] - アゼピン] (化合物 1 3 3) ;
 (S) - 8' - フルオロ - 2', 3', 4', 4a', 5' - ペンタヒドロ - 1' H - ジスピロ [シクロプロパン - 1, 6' - シクロプロパン - 7', 1' - ナフト [1, 8 - c d] - アゼピン] (化合物 1 3 4) ;
 7, 7 - ジメチル - 1, 2, 3, 4, 4a, 5, 6, 7 - オクタヒドロナフト [1, 8 - c d] アゼピン (化合物 1 3 5) ;
 (R) - 2', 3', 4', 4a', 5', 6' - ヘキサヒドロ - 1' H - スピロ [シクロプロパン - 1, 7' - ナフト [1, 8 - c d] アゼピン] (化合物 1 3 6) ;
 2', 3', 4', 4a', 5', 6' - ヘキサヒドロ - 1' H - スピロ [シクロペンタン - 1, 7' - ナフト [1, 8 - c d] アゼピン] (化合物 1 3 7) ;
 8 - フルオロ - 1, 2, 3, 4, 4a, 5, 6, 7 - オクタヒドロナフト [1, 8 - c d] アゼピン (化合物 1 3 8) ;
 1, 1 - ジメチル - 3, 3a, 4, 5, 6, 7 - ヘキサヒドロ - 1 H - イソクロメノ [5, 4 - c d] アゼピン (化合物 1 3 9) ; および
 5, 6, 7, 7a, 8, 8a, 9, 10, 11, 11a - デカヒドロ - 4 H - シクロペンタ [5, 6] ナフト [1, 8 - c d] アゼピン (化合物 1 4 0)

【請求項 3 8】

請求項 1 から 3 7 のいずれか一項に記載の化合物および薬学的に許容されるキャリアを含む薬学的組成物。

【請求項 3 9】

食物摂取を減少させることを必要とする個体において食物摂取を減少させるための、請求項 1 から 3 7 のいずれか一項に記載の化合物を含む組成物または請求項 3 8 に記載の組成物。

【請求項 4 0】

満腹を誘発することを必要とする個体において満腹を誘発するための、請求項 1 から 3 7 のいずれか一項に記載の化合物を含む組成物または請求項 3 8 に記載の組成物。

【請求項 4 1】

肥満の処置を必要とする個体における肥満の処置のための、請求項 1 から 3 7 のいずれか一項に記載の化合物を含む組成物または請求項 3 8 に記載の組成物。

【請求項 4 2】

体重管理を必要とする個体における体重管理のための、請求項 1 から 3 7 のいずれか一項に記載の化合物を含む組成物または請求項 3 8 に記載の組成物。

【請求項 4 3】

前記個体が、初期ボディマス指数 $30 \text{ kg} / \text{m}^2$ を有する肥満患者である、請求項 3

9 から 4 2 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 4 4】

前記個体が、少なくとも 1 つの体重関連の併発状態の存在下で、初期ボディマス指数 $27 \text{ kg} / \text{m}^2$ を有する過体重患者である、請求項 3 9 から 4 2 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 4 5】

前記体重関連の併発状態が、高血圧、脂質異常症、心血管疾患、耐糖能障害および睡眠時無呼吸から選択される、請求項 4 4 に記載の組成物。

【請求項 4 6】

2 型糖尿病の処置を必要とする個体における 2 型糖尿病の処置のための、請求項 1 から 3 7 のいずれか一項に記載の化合物を含む組成物または請求項 3 8 に記載の組成物。

【請求項 4 7】

薬物およびアルコール嗜癖の処置を必要とする個体における薬物およびアルコール嗜癖の処置のための、請求項 1 から 3 7 のいずれか一項に記載の化合物を含む組成物または請求項 3 8 に記載の組成物。

【請求項 4 8】

発作性疾患の処置を必要とする個体における発作性疾患の処置のための、請求項 1 から 3 7 のいずれか一項に記載の化合物を含む組成物または請求項 3 8 に記載の組成物であって、前記発作性疾患が、てんかんまたはドラベ症候群である、組成物。

【請求項 4 9】

療法によるヒトまたは動物の身体の処置のための方法における使用のための、請求項 1 から 3 7 のいずれか一項に記載の化合物を含む組成物または請求項 3 8 に記載の組成物。

【請求項 5 0】

請求項 1 から 3 7 のいずれか一項に記載の化合物および薬学的に許容されるキャリアを混和することを含む、薬学的組成物を調製するためのプロセス。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 0 2 7

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 0 2 7】

一部の実施形態では、本明細書に定義されている式 A の化合物が提供される。一部の実施形態では、体重管理のための、満腹を誘発するための、および食物摂取を減少させるための、ならびに肥満、抗精神病剤誘発性体重増加、2 型糖尿病、プラダーウィリ症候群、タバコ/ニコチン依存、薬物嗜癖、アルコール嗜癖、病的賭博、報酬欠乏症候群、およびセックス嗜癖、強迫スペクトラム障害および衝動制御障害（爪かみおよび爪咬癖を含む）、睡眠障害（不眠症、分裂した睡眠構築、および徐波睡眠の妨害を含む）、尿失禁、精神医学的障害（統合失調症、拒食症、および神経性大食症を含む）、アルツハイマー病、性機能不全、勃起不全、てんかん、運動障害（パーキンソニズムおよび抗精神病剤誘発性運動障害を含む）、高血圧、脂質異常症、非アルコール性脂肪肝疾患、肥満関連の腎疾患、および睡眠時無呼吸を予防および処置するための方法もまた提供される。一部の実施形態では、任意に補助的薬剤と組み合わせた本明細書の化合物を含む組成物、ならびにタバコの喫煙頻度を低減させようと試みている個体において、タバコの喫煙頻度を低減させる；タバコ製品の使用を中止または軽減しようと試みている個体において、タバコ製品の使用を中止または軽減することを補助する；喫煙を中止することおよび関連する体重増加を予防することを補助する；タバコの喫煙を中止しようと試みている個体により、喫煙中止と関連付けられる体重増加を制御する；タバコの喫煙を中止しようと試みている個体により、喫煙中止と関連付けられる体重増加を低減させる；ニコチン依存、嗜癖および/もしくは離脱を処置しようと試みている個体において、ニコチン依存、嗜癖および/もしくは離

脱を処置する；またはニコチンの使用を中止しようと試みている個体により、ニコチンの使用の再発の可能性を低減させる方法であって、任意に補助的薬剤と組み合わせて本明細書の化合物を投与することを含む方法もまた提供される。

【手続補正 3】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0028

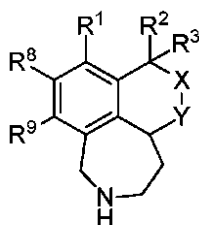
【補正方法】変更

【補正の内容】

【0028】

一実施形態では、式 A の化合物、ならびにその薬学的に許容される塩、溶媒和物、および水和物から選択される化合物が本明細書に提供され、

【化 1】



式 A

式中、

R^1 は、H、1つまたは複数のハロゲンで任意に置換された $C_1 \sim C_6$ アルキル、ハロゲン、1つまたは複数のハロゲンで任意に置換された $O-C_1 \sim C_6$ アルキル、および $C_3 \sim C_8$ シクロアルキルから選択され；

R^2 および R^3 は各々独立して、H、1つもしくは複数のハロゲンで任意に置換された $C_1 \sim C_6$ アルキル、または $C_3 \sim C_8$ シクロアルキルであり；あるいは R^2 および R^3 は、それらを連結する炭素と一緒にあって、3～6員のスピロ環式炭素環を形成し；

X は、O または $C(R^4 R^5)$ であり；

Y は、O または $C(R^6 R^7)$ であり；

X が O である場合、Y は $C(R^6 R^7)$ であり；

R^4 および R^5 は各々独立して、H、1つもしくは複数のハロゲンで任意に置換された $C_1 \sim C_6$ アルキル、または $C_3 \sim C_8$ シクロアルキルであり；あるいは R^4 および R^5 は、それらを連結する炭素と一緒にあって、3～6員のスピロ環式炭素環を形成し；あるいは

R^2 および R^5 は各々 H であり、 R^3 および R^4 は、それらを連結する炭素と一緒にあって、3～6員の炭素環を形成し；

R^6 および R^7 は各々独立して、H、1つもしくは複数のハロゲンで任意に置換された $C_1 \sim C_6$ アルキル、または $C_3 \sim C_8$ シクロアルキルであり；あるいは R^6 および R^7 は、それらを連結する炭素と一緒にあって、3～6員のスピロ環式炭素環を形成し；

R^8 および R^9 は各々独立して、H、1つもしくは複数のハロゲンで任意に置換された $C_1 \sim C_6$ アルキル、またはハロゲンである。

【手続補正 4】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0029

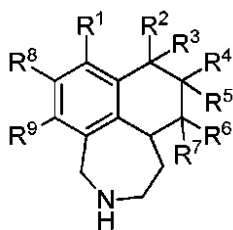
【補正方法】変更

【補正の内容】

【0029】

一実施形態では、式 I の化合物、ならびにその薬学的に許容される塩、溶媒和物、および水和物から選択される化合物が本明細書に提供され、

【化 2】



式 I

式中、

R^1 は、H、1つまたは複数のハロゲンで任意に置換された $C_1 \sim C_6$ アルキル、ハロゲン、1つまたは複数のハロゲンで任意に置換された $O-C_1 \sim C_6$ アルキル、および $C_3 \sim C_8$ シクロアルキルから選択され；

R^2 および R^3 は各々独立して、H、1つもしくは複数のハロゲンで任意に置換された $C_1 \sim C_6$ アルキル、または $C_3 \sim C_8$ シクロアルキルであり；あるいは R^2 および R^3 は、それらを連結する炭素と一緒にあって、3～6員のスピロ環式炭素環を形成し；

R^4 および R^5 は各々独立して、H、1つもしくは複数のハロゲンで任意に置換された $C_1 \sim C_6$ アルキル、または $C_3 \sim C_8$ シクロアルキルであり；あるいは R^4 および R^5 は、それらを連結する炭素と一緒にあって、3～6員のスピロ環式炭素環を形成し；あるいは

R^2 および R^5 は各々Hであり、 R^3 および R^4 は、それらを連結する炭素と一緒にあって、3～6員の炭素環を形成し；

R^6 および R^7 は各々独立して、H、1つもしくは複数のハロゲンで任意に置換された $C_1 \sim C_6$ アルキル、または $C_3 \sim C_8$ シクロアルキルであり；あるいは R^6 および R^7 は、それらを連結する炭素と一緒にあって、3～6員のスピロ環式炭素環を形成し；

R^8 および R^9 は各々独立して、H、1つもしくは複数のハロゲンで任意に置換された $C_1 \sim C_6$ アルキル、またはハロゲンである。

【手続補正 5】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0065

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0065】

【図 2】図 2 は、 R^1 が、例えば、F または H であり、 R^{10} が、例えば、1つまたは複数のハロゲンで任意に置換されたベンジル、例えば、3,4-ジクロロベンジルである式 I の化合物を調製するための合成スキームの一例を示している。

【手続補正 6】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0066

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0066】

【図 3】図 3 は、 R^1 が、例えば H であり、 R^{10} が、例えば、1つまたは複数のハロゲンで任意に置換されたベンジル、例えば、3,4-ジクロロベンジルである式 I の化合物を調製するための合成スキームの一例を示している。

【手続補正 7】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0067

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0067】

【図4】図4は、 R^1 が、例えば、メチルまたはエチルであり、 R^{10} が、例えば、1つまたは複数のハロゲンで任意に置換されたベンジル、例えば、3,4-ジクロロベンジルである式Iの化合物を調製するための合成スキームの一例を示している。

【手続補正8】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0068

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0068】

【図5】図5は、 R^1 が、例えばHであり、 R^{10} が、例えば、1つまたは複数のハロゲンで任意に置換されたベンジル、例えば、3,4-ジクロロベンジルである式Iの化合物を調製するための合成スキームの一例を示している。

【手続補正9】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0069

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0069】

【図6A】図6Aおよび6Bは、 R^1 が、例えばHであり； R^{11} が、例えば、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、例えばメチルであり； R^{10} が、例えば、1つまたは複数のハロゲンで任意に置換されたベンジル、例えば、3,4-ジクロロベンジルである式Iの化合物を調製するための合成スキームの一例を示している。

【手続補正10】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0070

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0070】

【図6B】図6Aおよび6Bは、 R^1 が、例えばHであり； R^{11} が、例えば、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、例えばメチルであり； R^{10} が、例えば、1つまたは複数のハロゲンで任意に置換されたベンジル、例えば、3,4-ジクロロベンジルである式Iの化合物を調製するための合成スキームの一例を示している。

【手続補正11】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0071

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0071】

【図7】図7は、 R^1 が、例えばHであり、 R^{10} が、例えば、1つまたは複数のハロゲンで任意に置換されたベンジル、例えば、3,4-ジクロロベンジルである式Iの化合物を調製するための合成スキームの一例を示している。

【手続補正12】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0072

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0072】

【図8】図8は、 R^{10} が、例えば、1つまたは複数のハロゲンで任意に置換されたベンジル、例えば、3,4-ジクロロベンジルである式Iの化合物を調製するための合成スキームの一例を示している。

【手続補正13】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0075

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0075】

【図10】図10は、XがOであり、 R^{10} が、例えば、1つまたは複数のハロゲンで任意に置換されたベンジル、例えば、3,4-ジクロロベンジルである式Aの化合物を調製するための合成スキームの一例を示している。

【手続補正14】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0148

【補正方法】変更

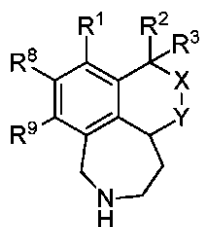
【補正の内容】

【0148】

化合物

一実施形態では、式Aの化合物、ならびにその薬学的に許容される塩、溶媒和物、および水和物から選択される化合物が本明細書に提供され、

【化3】



式 A

式中、

R^1 は、H、1つまたは複数のハロゲンで任意に置換された $C_1 \sim C_6$ アルキル、ハロゲン、1つまたは複数のハロゲンで任意に置換された $O-C_1 \sim C_6$ アルキル、および $C_3 \sim C_8$ シクロアルキルから選択され；

R^2 および R^3 は各々独立して、H、1つもしくは複数のハロゲンで任意に置換された $C_1 \sim C_6$ アルキル、または $C_3 \sim C_8$ シクロアルキルであり；あるいは R^2 および R^3 は、それらを連結する炭素と一緒にあって、3～6員のスピロ環式炭素環を形成し；

Xは、Oまたは $C(R^4 R^5)$ であり；

Yは、Oまたは $C(R^6 R^7)$ であり；

XがOである場合、Yは $(C R^6 R^7)$ であり；

R^4 および R^5 は各々独立して、H、1つもしくは複数のハロゲンで任意に置換された $C_1 \sim C_6$ アルキル、または $C_3 \sim C_8$ シクロアルキルであり；あるいは R^4 および R^5 は、それらを連結する炭素と一緒にあって、3～6員のスピロ環式炭素環を形成し；あるいは

R^2 および R^5 は各々Hであり、 R^3 および R^4 は、それらを連結する炭素と一緒にあって、3～6員の炭素環を形成し；

R^6 および R^7 は各々独立して、H、1つもしくは複数のハロゲンで任意に置換された

$C_1 \sim C_6$ アルキル、または $C_3 \sim C_8$ シクロアルキルであり；あるいは R^6 および R^7 は、それらを連結する炭素と一緒にあって、3～6員のスピロ環式炭素環を形成し；

R^8 および R^9 は各々独立して、H、1つもしくは複数のハロゲンで任意に置換された $C_1 \sim C_6$ アルキル、またはハロゲンである。

【手続補正 15】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0149

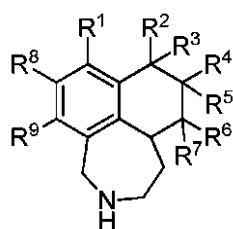
【補正方法】変更

【補正の内容】

【0149】

一実施形態では、式 I の化合物、ならびにその薬学的に許容される塩、溶媒和物、および水和物から選択される化合物が本明細書に提供され、

【化 4】



式 I

式中、

R^1 は、H、1つまたは複数のハロゲンで任意に置換された $C_1 \sim C_6$ アルキル、ハロゲン、1つまたは複数のハロゲンで任意に置換された $O-C_1 \sim C_6$ アルキル、および $C_3 \sim C_8$ シクロアルキルから選択され；

R^2 および R^3 は各々独立して、H、1つもしくは複数のハロゲンで任意に置換された $C_1 \sim C_6$ アルキル、または $C_3 \sim C_8$ シクロアルキルであり；あるいは R^2 および R^3 は、それらを連結する炭素と一緒にあって、3～6員のスピロ環式炭素環を形成し；

R^4 および R^5 は各々独立して、H、1つもしくは複数のハロゲンで任意に置換された $C_1 \sim C_6$ アルキル、または $C_3 \sim C_8$ シクロアルキルであり；あるいは R^4 および R^5 は、それらを連結する炭素と一緒にあって、3～6員のスピロ環式炭素環を形成し；あるいは

R^2 および R^5 は各々 H であり、 R^3 および R^4 は、それらを連結する炭素と一緒にあって、3～6員の炭素環を形成し；

R^6 および R^7 は各々独立して、H、1つもしくは複数のハロゲンで任意に置換された $C_1 \sim C_6$ アルキル、または $C_3 \sim C_8$ シクロアルキルであり；あるいは R^6 および R^7 は、それらを連結する炭素と一緒にあって、3～6員のスピロ環式炭素環を形成し；

R^8 および R^9 は各々独立して、H、1つもしくは複数のハロゲンで任意に置換された $C_1 \sim C_6$ アルキル、またはハロゲンである。

【手続補正 16】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0155

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0155】

基 R^1

一の実施形態では、 R^1 は、H、1つまたは複数のハロゲンで任意に置換された C_1

～C₆ アルキル、ハロゲン、1つまたは複数のハロゲンで任意に置換されたO - C₁ ～ C₆ アルキル、およびC₃ ～ C₈ シクロアルキルから選択される。

【手続補正17】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0165

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0165】

基R²およびR³

一部の実施形態では、R²およびR³は各々独立して、H、1つもしくは複数のハロゲンで任意に置換されたC₁ ～ C₆ アルキル、またはC₃ ～ C₈ シクロアルキルであり；あるいはR²およびR³は、それらを連結する炭素と一緒にあって、3～6員のスピロ環式炭素環を形成し；あるいは

R²およびR⁵は各々Hであり、R³およびR⁴は、それらを連結する炭素と一緒にあって、3～6員の炭素環を形成する。

【手続補正18】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0166

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0166】

一部の実施形態では、R²およびR³は各々独立して、H、1つもしくは複数のハロゲンで任意に置換されたC₁ ～ C₆ アルキル、またはC₃ ～ C₈ シクロアルキルである。

【手続補正19】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0178

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0178】

基R⁴およびR⁵

一部の実施形態では、R⁴およびR⁵は各々独立して、H、1つもしくは複数のハロゲンで任意に置換されたC₁ ～ C₆ アルキル、またはC₃ ～ C₈ シクロアルキルであり；あるいはR⁴およびR⁵は、それらを連結する炭素と一緒にあって、3～6員のスピロ環式炭素環を形成し；あるいは

R²およびR⁵は各々Hであり、R³およびR⁴は、それらを連結する炭素と一緒にあって、3～6員の炭素環を形成する。

【手続補正20】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0179

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0179】

一部の実施形態では、R⁴およびR⁵は各々独立して、H、1つもしくは複数のハロゲンで任意に置換されたC₁ ～ C₆ アルキル、またはC₃ ～ C₈ シクロアルキルである。

【手続補正21】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0188

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0188】

基 R^6 および R^7

一部の実施形態では、 R^6 および R^7 は各々独立して、H、1つもしくは複数のハロゲンで任意に置換された $C_1 \sim C_6$ アルキル、または $C_3 \sim C_8$ シクロアルキルであり；あるいは R^6 および R^7 は、それらを連結する炭素と一緒にあって、3～6員のスピロ環式炭素環を形成する。

【手続補正22】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0189

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0189】

一部の実施形態では、 R^6 および R^7 は各々独立して、H、1つもしくは複数のハロゲンで任意に置換された $C_1 \sim C_6$ アルキル、または $C_3 \sim C_8$ シクロアルキルである。

【手続補正23】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0197

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0197】

基 R^8 および R^9

一部の実施形態では、 R^8 および R^9 は各々独立して、H、1つもしくは複数のハロゲンで任意に置換された $C_1 \sim C_6$ アルキル、またはハロゲンである。

【手続補正24】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0244

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0244】

式AまたはIの化合物は、例えば、本明細書の図2～11の合成スキームに開示されるように調製され得る。そのようなスキームは、例示的であることを意図し、限定することを意図するわけではない。当業者は、これらのスキームが、式AまたはIの同じまたは異なる化合物に到達するために当技術分野で公知の方法で修飾され得ることを、容易に理解および認識できる。非限定的な例として、図2～10に示される式AまたはIの化合物のスルホンアミド前駆体は、任意に、 $(BOC)_2O$ などの保護剤の存在下で反応を行うことによって、式AまたはIのN-BOC保護された化合物に変換され得る。次いで、N-BOC保護された化合物は、当技術分野で公知の方法によって、式AまたはIの化合物を提供するために脱保護され得る。

【手続補正25】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0419

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0419】

一部の実施形態では、個体は最初の処置期間の間処置を受ける。一部の実施形態では、個体は、例えば、長期的抑制の可能性を増加させるために追加の処置期間の間処置を受ける。一部の実施形態では、最初の処置期間で失敗した個体には、本明細書で提供される化合物から選択される化合物、ならびにその塩、溶媒和物、および水和物が、任意に補助的薬剤と組み合わせて、第2の処置期間の間投与される。一部の実施形態では、最初の処置中に再発した個体には、本明細書で提供される化合物から選択される化合物、ならびにその塩、溶媒和物、および水和物が、任意に補助的薬剤と組み合わせて、第2の処置期間の間投与される。一部の実施形態では、最初の処置後に再発した個体には、本明細書で提供される化合物から選択される化合物、ならびにその塩、溶媒和物、および水和物が、任意に補助的薬剤と組み合わせて、第2の処置期間の間投与される。一部の実施形態では、最初の処置期間は12週間である。一部の実施形態では、第2の処置期間は12週間またはそれ未満である。一部の実施形態では、第2の処置期間は12週間である。一部の実施形態では、第2の処置期間は12週間より長い。一部の実施形態では、最初の処置期間は1年である。一部の実施形態では、第2の処置期間は1年またはそれ未満である。一部の実施形態では、第2の処置期間は1年である。一部の実施形態では、最初の処置期間は第2の処置期間より長い。一部の実施形態では、最初の処置期間は第2の処置期間より短い。一部の実施形態では、最初の処置期間および第2の期間は同じ長さである。

【手続補正26】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0428

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0428】

一部の実施形態では、個体は、本明細書で提供される化合物から選択される化合物、ならびにその塩、溶媒和物、および水和物を、任意に本明細書中に記載されているような少なくとも1種の補助的薬剤と組み合わせて投与した結果、1つまたは複数の追加の有益な作用を経験する。

【手続補正27】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0738

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0738】

本明細書に提供されている化合物は、任意に、無機酸および有機酸を含む薬学的に許容される非毒性酸から調製される薬学的に許容される酸付加塩を含む、薬学的に許容される塩として存在することができる。代表的な酸として、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、エテンスルホン酸、ジクロロ酢酸、蟻酸、フマル酸、グルコン酸、グルタミン酸、馬尿酸、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、ムチン酸、硝酸、シュウ酸、パモ酸、パントテン酸、リン酸、コハク酸、硫酸(sulfuric)、酒石酸、シュウ酸、p-トルエンスルホン酸などが挙げられるが、これらに限定されない。カルボン酸官能基を含有する、本明細書に提供されているある化合物は、任意に、非毒性の、薬学的に許容される金属カチオンおよび有機塩基から誘導されたカチオンを含有する薬学的に許容される塩として存在し得る。代表的な金属として、アルミニウム、カルシウム、リチウム、マグネシウム、カリウム、ナトリウム、亜鉛などが挙げられるが、これらに限定されない。一部の実施形態では、薬学的に許容される金属はナトリウムである。代表的な有機塩基として、ベン

ザチン (N¹, N² - ジベンジルエタン - 1, 2 - ジアミン)、クロロプロカイン (2 - (ジエチルアミノ)エチル 4 - (クロロアミノ)安息香酸塩)、コリン、ジエタノールアミン、エチレンジアミン、メグルミン ((2R, 3R, 4R, 5S) - 6 - (メチルアミノ)ヘキサ - 1, 2, 3, 4, 5 - ペンタオール)、プロカイン (2 - (ジエチルアミノ)エチル 4 - アミノ安息香酸)などが挙げられるが、これらに限定されない。ある特定の薬学的に許容される塩は、Bergeら、Journal of Pharmaceutical Sciences、66巻：1～19頁(1977年)に列挙されている。

【手続補正28】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0967

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0967】

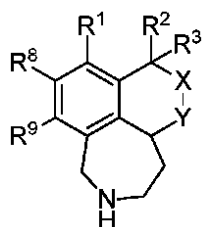
開示された方法の他の使用が、中でも、本特許文書の概説に基づき、当業者には明らかである。

特定の実施形態では、例えば以下の項目が提供される。

(項目1)

式Aの化合物、ならびにその薬学的に許容される塩、溶媒和物、および水和物から選択される化合物であって、

【化161】



式 A

式中、

R¹は、H、1つまたは複数のハロゲンで任意に置換されたC₁～C₆アルキル、ハロゲン、1つまたは複数のハロゲンで任意に置換されたO-C₁～C₆アルキル、およびC₃～C₈シクロアルキルから選択され；

R²およびR³は各々独立して、H、1つもしくは複数のハロゲンで任意に置換されたC₁～C₆アルキル、またはC₃～C₈シクロアルキルであり；あるいはR²およびR³は、それらを連結する炭素と一緒にあって、3～6員のスピロ環式炭素環を形成し；

Xは、OまたはC(R⁴R⁵)であり；

Yは、OまたはC(R⁶R⁷)であり；

XがOである場合、Yは(CR⁶R⁷)であり；

R⁴およびR⁵は各々独立して、H、1つもしくは複数のハロゲンで任意に置換されたC₁～C₆アルキル、またはC₃～C₈シクロアルキルであり；あるいはR⁴およびR⁵は、それらを連結する炭素と一緒にあって、3～6員のスピロ環式炭素環を形成し；あるいは

R²およびR⁵は各々Hであり、R³およびR⁴は、それらを連結する炭素と一緒にあって、3～6員の炭素環を形成し；

R⁶およびR⁷は各々独立して、H、1つもしくは複数のハロゲンで任意に置換されたC₁～C₆アルキル、またはC₃～C₈シクロアルキルであり；あるいはR⁶およびR⁷は、それらを連結する炭素と一緒にあって、3～6員のスピロ環式炭素環を形成し；

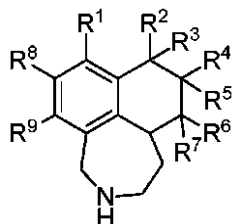
R⁸およびR⁹は各々独立して、H、1つもしくは複数のハロゲンで任意に置換された

C₁ ~ C₆ アルキル、またはハロゲンである、
化合物。

(項目2)

式 I の化合物、ならびにその薬学的に許容される塩、溶媒和物、および水和物から選択
される化合物であって、

【化 162】



式 I

式中、

R¹ は、H、1つまたは複数のハロゲンで任意に置換された C₁ ~ C₆ アルキル、ハロ
ゲン、1つまたは複数のハロゲンで任意に置換された O - C₁ ~ C₆ アルキル、および C₃ ~ C₈
シクロアルキルから選択され；

R² および R³ は各々独立して、H、1つもしくは複数のハロゲンで任意に置換された
C₁ ~ C₆ アルキル、または C₃ ~ C₈ シクロアルキルであり；あるいは R² および R³
は、それらを連結する炭素と一緒にあって、3 ~ 6 員のスピロ環式炭素環を形成し；

R⁴ および R⁵ は各々独立して、H、1つもしくは複数のハロゲンで任意に置換された
C₁ ~ C₆ アルキル、または C₃ ~ C₈ シクロアルキルであり；あるいは R⁴ および R⁵
は、それらを連結する炭素と一緒にあって、3 ~ 6 員のスピロ環式炭素環を形成し；ある
いは

R² および R⁵ は各々 H であり、R³ および R⁴ は、それらを連結する炭素と一緒にな
って、3 ~ 6 員の炭素環を形成し；

R⁶ および R⁷ は各々独立して、H、1つもしくは複数のハロゲンで任意に置換された
C₁ ~ C₆ アルキル、または C₃ ~ C₈ シクロアルキルであり；あるいは R⁶ および R⁷
は、それらを連結する炭素と一緒にあって、3 ~ 6 員のスピロ環式炭素環を形成し；

R⁸ および R⁹ は各々独立して、H、1つもしくは複数のハロゲンで任意に置換された
C₁ ~ C₆ アルキル、またはハロゲンである、
項目 1 に記載の化合物。

(項目3)

R¹ が、H、C₁ ~ C₆ アルキル、ハロゲン、O - C₁ ~ C₆ アルキル、または C₃ ~
C₈ シクロアルキルである、項目 1 または 2 に記載の化合物。

(項目4)

R¹ が、1つまたは複数のハロゲンで置換された C₁ ~ C₆ アルキルである、項目 1 ま
たは 2 に記載の化合物。

(項目5)

R¹ が、H、メチル、エチル、フッ素、塩素、臭素、メトキシ、またはシクロプロピル
である、項目 1 または 2 に記載の化合物。

(項目6)

R² および R³ が各々独立して、H、1つもしくは複数のハロゲンで任意に置換された
C₁ ~ C₆ アルキル、または C₃ ~ C₈ シクロアルキルである、項目 1 から 5 のいずれか
一項に記載の化合物。

(項目7)

R² および R³ が各々 H である、項目 6 に記載の化合物。

(項目8)

R² および R³ が各々メチルである、項目 6 に記載の化合物。

(項目 9)

R² および R³ が、それらを連結する炭素と一緒にあって、3～6 員のスピロ環式炭素環を形成する、項目 1 から 5 のいずれか一項に記載の化合物。

(項目 10)

R² および R³ が、それらを連結する炭素と一緒にあって、3 員のスピロ環式炭素環を形成する、項目 9 に記載の化合物。

(項目 11)

X が C R⁴ R⁵ であり、R⁴ および R⁵ が各々独立して、H、1 つもしくは複数のハロゲンで任意に置換された C₁～C₆ アルキル、または C₃～C₈ シクロアルキルである、項目 1 から 10 のいずれか一項に記載の化合物。

(項目 12)

R⁴ および R⁵ が各々メチルである、項目 11 に記載の化合物。

(項目 13)

X が C R⁴ R⁵ であり、R⁴ および R⁵ が、それらを連結する炭素と一緒にあって、3～6 員のスピロ環式炭素環を形成する、項目 1 から 10 のいずれか一項に記載の化合物。

(項目 14)

R⁴ および R⁵ が、それらを連結する炭素と一緒にあって、3 員のスピロ環式炭素環を形成する、項目 13 に記載の化合物。

(項目 15)

X が C R⁴ R⁵ であり、R² および R⁵ が各々 H であり、R³ および R⁴ が、それらを連結する炭素と一緒にあって、3～6 員の炭素環を形成する、項目 1 に記載の化合物。

(項目 16)

X が C R⁴ R⁵ であり、R² および R⁵ が各々 H であり、R³ および R⁴ が、それらを連結する炭素と一緒にあって、5 員の炭素環を形成する、項目 1 に記載の化合物。

(項目 17)

Y が C R⁶ R⁷ であり、R⁶ および R⁷ が各々 H である、項目 1 から 16 のいずれか一項に記載の化合物。

(項目 18)

Y が C R⁶ R⁷ であり、R⁶ および R⁷ が、それらを連結する炭素と一緒にあって、3～6 員のスピロ環式炭素環を形成する、項目 1 から 16 のいずれか一項に記載の化合物。

(項目 19)

R⁸ および R⁹ が各々独立して、H またはハロゲンである、項目 1 から 18 のいずれか一項に記載の化合物。

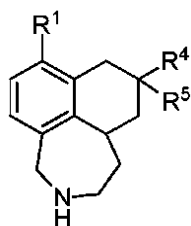
(項目 20)

R⁸ および R⁹ が各々 H である、項目 1 から 18 のいずれか一項に記載の化合物。

(項目 21)

前記式 I の化合物が、式 Ia の化合物、ならびにその薬学的に許容される塩、溶媒和物、および水和物から選択され、

【化 163】



式 Ia

式中、

R¹ は、H、C₁ ~ C₆ アルキル、ハロゲン、O - C₁ ~ C₆ アルキル、および C₃ ~ C₈ シクロアルキルから選択され；

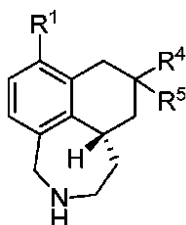
R⁴ および R⁵ は同じであり、各々、H、C₁ ~ C₆ アルキル、もしくは C₃ ~ C₈ シクロアルキルであり；または R⁴ および R⁵ は、それらを連結する炭素と一緒にあって、3 ~ 6 員のスピロ環式炭素環を形成する、

項目 2 に記載の化合物。

(項目 2 2)

前記式 I a の化合物が、式 I a - i の化合物、ならびにその薬学的に許容される塩、溶媒和物、および水和物；

【化 1 6 4】



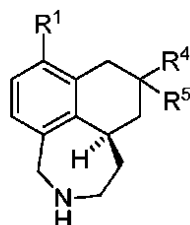
式 Ia-I

から選択される、項目 2 1 に記載の化合物。

(項目 2 3)

前記式 I a の化合物が、式 I a - i i の化合物、ならびにその薬学的に許容される塩、溶媒和物、および水和物；

【化 1 6 5】



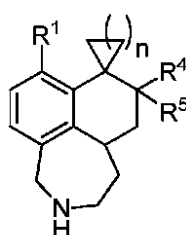
式 Ia-ii

から選択される、項目 2 1 に記載の化合物。

(項目 2 4)

前記式 I の化合物が、式 I b の化合物、ならびにその薬学的に許容される塩、溶媒和物、および水和物から選択され、

【化 1 6 6】



式 Ib

式中、

R¹ は、H、C₁ ~ C₆ アルキル、ハロゲン、O - C₁ ~ C₆ アルキル、および C₃ ~ C₈ シクロアルキルから選択され；

R⁴ および R⁵ は同じであり、各々、H、C₁ ~ C₆ アルキル、もしくは C₃ ~ C₈ シクロアルキルであり；または R⁴ および R⁵ は、それらを連結する炭素と一緒にあって、3 ~ 6 員のスピロ環式炭素環を形成し；

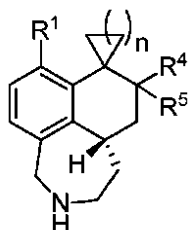
n は、1、2、3、または 4 である、

項目 2 に記載の化合物。

(項目 2 5)

前記式 I b の化合物が、式 I b - i の化合物、ならびにその薬学的に許容される塩、溶媒和物、および水和物；

【化 1 6 7】



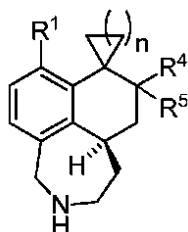
式 Ib-i

から選択される、項目 2 4 に記載の化合物。

(項目 2 6)

前記式 I b の化合物が、式 I b - ii の化合物、ならびにその薬学的に許容される塩、溶媒和物、および水和物；

【化 1 6 8】



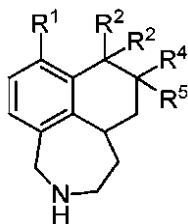
式 Ib-ii

から選択される、項目 2 4 に記載の化合物。

(項目 2 7)

前記式 I の化合物が、式 I c の化合物、ならびにその薬学的に許容される塩、溶媒和物、および水和物から選択され、

【化 1 6 9】



式 Ic

式中、

R¹ は、H、C₁ ~ C₆ アルキル、ハロゲン、O - C₁ ~ C₆ アルキル、および C₃ ~ C₈ シクロアルキルから選択され；

各 R² は同じであり、C₁ ~ C₆ アルキルまたは C₃ ~ C₈ シクロアルキルであり；

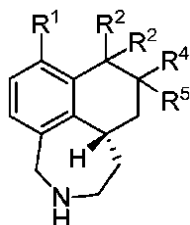
R⁴ および R⁵ は同じであり、各々、H、C₁ ~ C₆ アルキル、もしくは C₃ ~ C₈ シクロアルキルであり；または R⁴ および R⁵ は、それらを連結する炭素と一緒にあって、3 ~ 6 員のスピロ環式炭素環を形成する、

項目 2 に記載の化合物。

(項目 2 8)

前記式 I c の化合物が、式 I c - i の化合物、ならびにその薬学的に許容される塩、溶媒和物、および水和物：

【化 1 7 0】



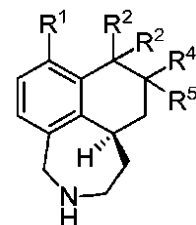
式 Ic-i

から選択される、項目 2 7 に記載の化合物。

(項目 2 9)

前記式 I c の化合物が、式 I c - ii の化合物、ならびにその薬学的に許容される塩、溶媒和物、および水和物：

【化 1 7 1】



式 Ic-ii

から選択される、項目 2 7 に記載の化合物。

(項目 3 0)

R¹ が、H、メチル、エチル、フッ素、塩素、臭素、メトキシ、またはシクロプロピルである、項目 2 1 から 2 9 のいずれか一項に記載の化合物。

(項目 3 1)

R⁴ および R⁵ が同じであり、各々 H である、項目 2 1 から 2 9 のいずれか一項に記載の化合物。

(項目 3 2)

R⁴ および R⁵ が同じであり、各々メチルである、項目 2 1 から 2 9 のいずれか一項に記載の化合物。

(項目 3 3)

R⁴ および R⁵ が、それらを連結する炭素と一緒にあって、3 員のスピロ環式炭素環を形成する、項目 2 1 から 2 9 のいずれか一項に記載の化合物。

(項目 3 4)

n が 1 である、項目 2 4 、 2 5 、または 2 6 に記載の化合物。

(項目 3 5)

各 R² が同じであり、メチルである、項目 2 7 、 2 8 、または 2 9 に記載の化合物。

(項目 3 6)

X が O であり、Y が C (R⁶ R⁷) である、項目 1 に記載の化合物。

(項目 37)

以下の化合物、ならびにその薬学的に許容される塩、溶媒和物、および水和物から選択される、項目 1 に記載の化合物。

8' - エチル - 2', 3', 4', 4a', 5' - ペンタヒドロ - 1' H - ジスピロ [シクロプロパン - 1, 6' - シクロプロパン - 7', 1'' - ナフト [1, 8 - cd] - アゼピン] (化合物 101) ;

6', 6' - ジメチル - 2', 3', 4', 4a', 5', 6' - ヘキサヒドロ - 1' H - スピロ [シクロプロパン - 1, 7' - ナフト [1, 8 - cd] アゼピン] (化合物 102) ;

(S) - 6', 6' - ジメチル - 2', 3', 4', 4a', 5', 6' - ヘキサヒドロ - 1' H - スピロ [シクロプロパン - 1, 7' - ナフト [1, 8 - cd] アゼピン] (化合物 103) ;

(R) - 6', 6' - ジメチル - 2', 3', 4', 4a', 5', 6' - ヘキサヒドロ - 1' H - スピロ [シクロプロパン - 1, 7' - ナフト [1, 8 - cd] アゼピン] (化合物 104) ;

8' - フルオロ - 2', 3', 4', 4a', 5' - ペンタヒドロ - 1' H - ジスピロ [シクロプロパン - 1, 6' - シクロプロパン - 7', 1'' - ナフト [1, 8 - cd] - アゼピン] (化合物 105) ;

8 - ブロモ - 1, 2, 3, 4, 4a, 5, 6, 7 - オクタヒドロナフト [1, 8 - cd] アゼピン (化合物 106) ;

1, 2, 3, 4, 4a, 5, 6, 7 - オクタヒドロナフト [1, 8 - cd] アゼピン (化合物 107) ;

2', 3', 4', 4a', 5' - ペンタヒドロ - 1' H - ジスピロ [シクロブタン - 1, 6' - シクロプロパン - 7', 1'' - ナフト [1, 8 - cd] - アゼピン] (化合物 108) ;

8 - ブロモ - 7, 7 - ジメチル - 1, 2, 3, 4, 4a, 5, 6, 7 - オクタヒドロナフト [1, 8 - cd] アゼピン (化合物 109) ;

(S) - 7, 7 - ジメチル - 1, 2, 3, 4, 4a, 5, 6, 7 - オクタヒドロナフト [1, 8 - cd] アゼピン (化合物 110) ;

8 - クロロ - 1, 2, 3, 4, 4a, 5, 6, 7 - オクタヒドロナフト [1, 8 - cd] アゼピン (化合物 111) ;

(R) - 7', 7' - ジメチル - 2', 3', 4', 4a', 5', 7' - ヘキサヒドロ - 1' H - スピロ [シクロプロパン - 1, 6' - ナフト [1, 8 - cd] アゼピン] (化合物 112) ;

(R) - 2', 3', 4', 4a', 5' - ペンタヒドロ - 1' H - ジスピロ [シクロプロパン - 1, 6' - シクロプロパン - 7', 1'' - ナフト [1, 8 - cd] - アゼピン] (化合物 113) ;

(S) - 2', 3', 4', 4a', 5' - ペンタヒドロ - 1' H - ジスピロ [シクロプロパン - 1, 6' - シクロプロパン - 7', 1'' - ナフト [1, 8 - cd] - アゼピン] (化合物 114) ;

(S) - 7', 7' - ジメチル - 2', 3', 4', 4a', 5', 7' - ヘキサヒドロ - 1' H - スピロ [シクロプロパン - 1, 6' - ナフト [1, 8 - cd] アゼピン] (化合物 115) ;

8' - メチル - 2', 3', 4', 4a', 5' - ペンタヒドロ - 1' H - ジスピロ [シクロプロパン - 1, 6' - シクロプロパン - 7', 1'' - ナフト [1, 8 - cd] - アゼピン (化合物 116) ;

2', 3', 4', 4a', 5', 6' - ヘキサヒドロ - 1' H - スピロ [シクロヘキサン - 1, 7' - ナフト [1, 8 - cd] アゼピン] (化合物 117) ;

(7aR) - 5, 6, 7, 7a, 8, 8a, 9, 10, 11, 11a - デカヒドロ - 4 H - シクロペンタ [5, 6] ナフト [1, 8 - cd] アゼピン (化合物 118) ;

8' - フルオロ - 6' , 6' - ジメチル - 2' , 3' , 4' , 4 a' , 5' , 6' - ヘキサヒドロ - 1' H - スピロ [シクロプロパン - 1 , 7' - ナフト [1 , 8 - c d] アゼピン] (化合物 1 1 9) ;

7 - シクロプロピル - 1 , 2 , 3 , 4 , 4 a , 5 , 6 , 7 - オクタヒドロナフト [1 , 8 - c d] アゼピン (化合物 1 2 0) ;

7' , 7' - ジメチル - 2' , 3' , 4' , 4 a' , 5' , 7' - ヘキサヒドロ - 1' H - スピロ [シクロプロパン - 1 , 6' - ナフト [1 , 8 - c d] アゼピン] (化合物 1 2 1) ;

(R) - 7 , 7 - ジメチル - 1 , 2 , 3 , 4 , 4 a , 5 , 6 , 7 - オクタヒドロナフト [1 , 8 - c d] アゼピン (化合物 1 2 2) ;

(S) - 2' , 3' , 4' , 4 a' , 5' , 6' - ヘキサヒドロ - 1' H - スピロ [シクロプロパン - 1 , 7' - ナフト [1 , 8 - c d] アゼピン] (化合物 1 2 3) ;

(S) - 2' , 3' , 4' , 4 a' , 5' , 6' - ヘキサヒドロ - 1' H - スピロ [シクロブタン - 1 , 7' - ナフト [1 , 8 - c d] アゼピン] (化合物 1 2 4) ;

(R) - 2' , 3' , 4' , 4 a' , 5' , 6' - ヘキサヒドロ - 1' H - スピロ [シクロブタン - 1 , 7' - ナフト [1 , 8 - c d] アゼピン] (化合物 1 2 5) ;

8 - メトキシ - 1 , 2 , 3 , 4 , 4 a , 5 , 6 , 7 - オクタヒドロナフト [1 , 8 - c d] アゼピン (化合物 1 2 6) ;

8 - シクロプロピル - 1 , 2 , 3 , 4 , 4 a , 5 , 6 , 7 - オクタヒドロナフト [1 , 8 - c d] アゼピン (化合物 1 2 7) ;

2' , 3' , 4' , 4 a' , 5' , 6' - ヘキサヒドロ - 1' H - スピロ [シクロプロパン - 1 , 7' - ナフト [1 , 8 - c d] アゼピン] (化合物 1 2 8) ;

2' , 3' , 4' , 4 a' , 5' - ペンタヒドロ - 1' H - ジスピロ [シクロペンタン - 1 , 6' - シクロプロパン - 7' , 1' ' - ナフト [1 , 8 - c d] - アゼピン] (化合物 1 2 9) ;

2' , 3' , 4' , 4 a' , 5' - ペンタヒドロ - 1' H - ジスピロ [シクロプロパン - 1 , 6' - シクロプロパン - 7' , 1' ' - ナフト [1 , 8 - c d] - アゼピン] (化合物 1 3 0) ;

2' , 3' , 4' , 4 a' , 5' , 6' - ヘキサヒドロ - 1' H - スピロ [シクロブタン - 1 , 7' - ナフト [1 , 8 - c d] アゼピン] (化合物 1 3 1) ;

(7 a S) - 5 , 6 , 7 , 7 a , 8 , 8 a , 9 , 1 0 , 1 1 , 1 1 a - デカヒドロ - 4 H - シクロペンタ [5 , 6] ナフト [1 , 8 - c d] アゼピン (化合物 1 3 2) ;

(R) - 8' - フルオロ - 2' , 3' , 4' , 4 a' , 5' - ペンタヒドロ - 1' H - ジスピロ [シクロプロパン - 1 , 6' - シクロプロパン - 7' , 1' ' - ナフト [1 , 8 - c d] - アゼピン] (化合物 1 3 3) ;

(S) - 8' - フルオロ - 2' , 3' , 4' , 4 a' , 5' - ペンタヒドロ - 1' H - ジスピロ [シクロプロパン - 1 , 6' - シクロプロパン - 7' , 1' ' - ナフト [1 , 8 - c d] - アゼピン] (化合物 1 3 4) ;

7 , 7 - ジメチル - 1 , 2 , 3 , 4 , 4 a , 5 , 6 , 7 - オクタヒドロナフト [1 , 8 - c d] アゼピン (化合物 1 3 5) ;

(R) - 2' , 3' , 4' , 4 a' , 5' , 6' - ヘキサヒドロ - 1' H - スピロ [シクロプロパン - 1 , 7' - ナフト [1 , 8 - c d] アゼピン] (化合物 1 3 6) ;

2' , 3' , 4' , 4 a' , 5' , 6' - ヘキサヒドロ - 1' H - スピロ [シクロペンタン - 1 , 7' - ナフト [1 , 8 - c d] アゼピン] (化合物 1 3 7) ;

8 - フルオロ - 1 , 2 , 3 , 4 , 4 a , 5 , 6 , 7 - オクタヒドロナフト [1 , 8 - c d] アゼピン (化合物 1 3 8) ;

1 , 1 - ジメチル - 3 , 3 a , 4 , 5 , 6 , 7 - ヘキサヒドロ - 1 H - イソクロメノ [5 , 4 - c d] アゼピン (化合物 1 3 9) ; および

5 , 6 , 7 , 7 a , 8 , 8 a , 9 , 1 0 , 1 1 , 1 1 a - デカヒドロ - 4 H - シクロペンタ [5 , 6] ナフト [1 , 8 - c d] アゼピン (化合物 1 4 0)

(項目 3 8)

項目 1 から 3 7 のいずれか一項に記載の化合物および薬学的に許容されるキャリアを含む薬学的組成物。

(項目 3 9)

食物摂取を減少させることを必要とする個体において食物摂取を減少させるための方法であって、項目 1 から 3 7 のいずれか一項に記載の化合物または項目 3 8 に記載の組成物の治療有効量を前記個体に投与することを含む、方法。

(項目 4 0)

満腹を誘発することを必要とする個体において満腹を誘発するための方法であって、項目 1 から 3 7 のいずれか一項に記載の化合物または項目 3 8 に記載の組成物の治療有効量を前記個体に投与することを含む、方法。

(項目 4 1)

肥満の処置を必要とする個体における肥満の処置のための方法であって、項目 1 から 3 7 のいずれか一項に記載の化合物または項目 3 8 に記載の組成物の治療有効量を前記個体に投与することを含む、方法。

(項目 4 2)

体重管理を必要とする個体における体重管理のための方法であって、項目 1 から 3 7 のいずれか一項に記載の化合物または項目 3 8 に記載の組成物の治療有効量を前記個体に投与することを含む、方法。

(項目 4 3)

前記個体が、初期ボディマス指数 $30 \text{ kg} / \text{m}^2$ を有する肥満患者である、項目 3 9 から 4 2 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 4 4)

前記個体が、少なくとも 1 つの体重関連の併発状態の存在下で、初期ボディマス指数 $27 \text{ kg} / \text{m}^2$ を有する過体重患者である、項目 3 9 から 4 2 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 4 5)

前記体重関連の併発状態が、高血圧、脂質異常症、心血管疾患、耐糖能障害および睡眠時無呼吸から選択される、項目 4 4 に記載の方法。

(項目 4 6)

2 型糖尿病の処置を必要とする個体における 2 型糖尿病の処置のための方法であって、項目 1 から 3 7 のいずれか一項に記載の化合物または項目 3 8 に記載の組成物の治療有効量を前記個体に投与することを含む、方法。

(項目 4 7)

薬物およびアルコール嗜癖の処置を必要とする個体における薬物およびアルコール嗜癖の処置のための方法であって、項目 1 から 3 7 のいずれか一項に記載の化合物または項目 3 8 に記載の組成物の治療有効量を前記個体に投与することを含む、方法。

(項目 4 8)

発作性疾患の処置を必要とする個体における発作性疾患の処置のための方法であって、項目 1 から 3 7 のいずれか一項に記載の化合物または項目 3 8 に記載の組成物の治療有効量を前記個体に投与することを含み、前記発作性疾患が、てんかんまたはドラベ症候群である、方法。

(項目 4 9)

療法によるヒトまたは動物の身体の処置のための方法における使用のための、項目 1 から 3 7 のいずれか一項に記載の化合物または項目 8 9 に記載の組成物。

(項目 5 0)

項目 1 から 3 7 のいずれか一項に記載の化合物および薬学的に許容されるキャリアを混合することを含む、薬学的組成物を調製するためのプロセス。