

(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2016-513112

(P2016-513112A)

(43) 公表日 平成28年5月12日(2016.5.12)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
C07D 207/16 (2006.01)	C O 7 D 207/16	C S P 4 C O 3 3
A61P 5/10 (2006.01)	A 6 1 P 5/10	4 C O 3 7
A61P 15/04 (2006.01)	A 6 1 P 15/04	4 C O 5 0
A61P 15/14 (2006.01)	A 6 1 P 15/14	4 C O 5 4
A61P 15/00 (2006.01)	A 6 1 P 15/00	4 C O 5 5
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 211 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2015-558195 (P2015-558195)	(71) 出願人	501244222
(86) (22) 出願日	平成26年2月18日 (2014. 2. 18)		ザ スクリプス リサーチ インスティテュート
(85) 翻訳文提出日	平成27年9月24日 (2015. 9. 24)		アメリカ合衆国 カリフォルニア 92037, ラ ホヤ, ノース トーリー
(86) 国際出願番号	PCT/US2014/016881		パインズ ロード 10550
(87) 国際公開番号	W02014/127350	(74) 代理人	100078282
(87) 国際公開日	平成26年8月21日 (2014. 8. 21)		弁理士 山本 秀策
(31) 優先権主張番号	61/765, 956	(74) 代理人	100113413
(32) 優先日	平成25年2月18日 (2013. 2. 18)		弁理士 森下 夏樹
(33) 優先権主張国	米国 (US)	(72) 発明者	ロバーツ, エドワード
(31) 優先権主張番号	61/765, 968		アメリカ合衆国 カリフォルニア 92028, フォールブルック, ローリング
(32) 優先日	平成25年2月18日 (2013. 2. 18)		ビュー レーン 1
(33) 優先権主張国	米国 (US)		
最終頁に続く			

(54) 【発明の名称】 治療的潜在能力を有するバソプレッシン受容体のモジュレーター

(57) 【要約】

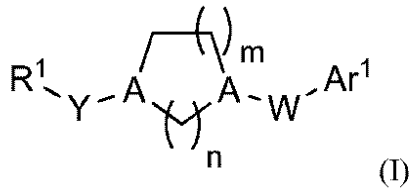
バソプレッシン受容体の1つ以上のサブクラスのモジュレーター、例えばポジティブアロステリックモジュレーターである、ピペラジン、ピペリジン、スピロ-フラノピペリジン、およびそのアナログを含む化合物が提供される。該化合物は、バソプレッシン受容体の1つ以上のサブクラスの選択的モジュレーターであり得る。本発明の化合物は、バソプレッシン受容体を調節することが状態の処置のために医学的に指示される状態の処置において使用することができる。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I) :

【化 5 2】



10

[式中

各 A は、独立して、N または CR であり、但し、少なくとも 1 つの A は N であり；

m および n は、独立して、0、1、2、または 3 であり；

ここで、A を含む環は、場合により、二重結合を含み；そして

A を含む環は 0 ~ 3 の J で置換されており；

W および Y は、各々、独立して、結合、(CHR)₁₋₄、(CH₂)₀₋₂O、

(CH₂)₀₋₂C(O)(CH₂)₀₋₂、(CH₂)₀₋₂CR₂(CH₂)₀₋₂

、(CH₂)₀₋₂C(OR)(R)(CH₂)₀₋₂、O(CR₂)₁₋₄O、(CH

₂)₀₋₂N(R)(CH₂)₀₋₂、(CH₂)₀₋₂S(CH₂)₀₋₂、(CH

₂)₀₋₂SO(CH₂)₀₋₂、(CH₂)₀₋₂SO₂(CH₂)₀₋₂、(CH

₂)₀₋₂SO₂N(R)(CH₂)₀₋₂、(CH₂)₀₋₂SO₃(CH₂)₀₋₂、

(CH₂)₀₋₂C(O)C(O)(CH₂)₀₋₂、(CH₂)₀₋₂C(O)CH₂

C(O)(CH₂)₀₋₂、

(CH₂)₀₋₂C(S)(CH₂)₀₋₂、(CH₂)₀₋₂C(O)O(CH₂)₀

-₂、(CH₂)₀₋₂OC(O)(CH₂)₀₋₂、

(CH₂)₀₋₂OC(O)O(CH₂)₀₋₂、(CH₂)₀₋₂C(O)N(R)(

CH₂)₀₋₂、

(CH₂)₀₋₂OC(O)N(R)(CH₂)₀₋₂、(CH₂)₀₋₂C(S)N(

R)(CH₂)₀₋₂、

(CH₂)₀₋₂NHC(O)(CH₂)₀₋₂、(CH₂)₀₋₂N(R)N(R)C

(O)(CH₂)₀₋₂、

(CH₂)₀₋₂N(R)N(R)C(O)O(CH₂)₀₋₂、(CH₂)₀₋₂N(

R)N(R)CON(R)(CH₂)₀₋₂、

(CH₂)₀₋₂N(R)SO₂(CH₂)₀₋₂、(CH₂)₀₋₂N(R)SO₂N

(R)(CH₂)₀₋₂、

(CH₂)₀₋₂N(R)C(O)O(CH₂)₀₋₂、(CH₂)₀₋₂N(R)C(

O)(CH₂)₀₋₂、

(CH₂)₀₋₂N(R)C(S)(CH₂)₀₋₂、(CH₂)₀₋₂N(R)C(O)

N(R)(CH₂)₀₋₂、

(CH₂)₀₋₂N(R)C(S)N(R)(CH₂)₀₋₂、(CH₂)₀₋₂N(C

OR)CO(CH₂)₀₋₂、

(CH₂)₀₋₂N(OR)(CH₂)₀₋₂、(CH₂)₀₋₂C(=NH)N(R)

(CH₂)₀₋₂、

(CH₂)₀₋₂C(O)N(OR)(CH₂)₀₋₂、または (CH₂)₀₋₂C(=

NOR)(CH₂)₀₋₂ であり；

ここで、R は、独立して、出現するごとに、水素またはアルキル、ヘテロアルキル、ア

シル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクリ

ル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、またはヘテロアリールアルキルであり、

ここで、いずれのアルキル、ヘテロアルキル、アシル、シクロアルキル、シクロアルキル

アルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロア

50

リール、またはヘテロアリールアルキルも 0 ~ 3 の J で置換されており；あるいは、ここで、2つのR基は窒素原子と、またはそれらが結合している2つの隣接する窒素原子と一緒に、場合により、O、NR、S、S(O)およびS(O)₂よりなる群から選択される1~3つの追加のヘテロ原子をさらに含む、0~3のJで置換された3~8員のヘテロシクリルを形成することができ；

R¹は、水素、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、またはヘテロアリールアルキルであり、ここで、いずれのアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、またはヘテロアリールアルキルも0~3のJで置換されており；

Ar¹は、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリル、またはヘテロアリールであり、ここで、いずれのシクロアルキル、アリール、ヘテロシクリル、またはヘテロアリールもJ、(C₁-C₆)アルキル、(C₂-C₆)アルケニル、(C₂-C₆)アルキニル、(C₁-C₆)ハロアルキル、(C₁-C₆)アルコキシ、(C₁-C₆)ハロアルコキシ、シクロアルキル-(C₀-C₆)アルキル、ヘテロシクリル-(C₀-C₆)アルキル、アリール-(C₀-C₆)アルキル、またはヘテロアリール-(C₀-C₆)アルキルでモノ置換、または独立してマルチ置換されており、ここで、いずれのアルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、アルコキシ、ハロアルコキシ、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールも、場合により、Jでモノ置換、または独立してマルチ置換されており；

Jは、独立して、出現するごとに、F、Cl、Br、I、OR^J、CN、CF₃、OCF₃、O、S、C(O)、S(O)、メチレンジオキシ、エチレンジオキシ、N(R^J)₂、SR^J、SOR^J、SO₂R^J、SO₂N(R^J)₂、SO₃R^J、C(O)R^J、C(O)C(O)R^J、C(O)CH₂C(O)R^J、C(S)R^J、C(O)OR^J、OC(O)R^J、OC(O)OR^J、C(O)N(R^J)₂、OC(O)N(R^J)₂、C(S)N(R^J)₂、(CH₂)₀₋₂NHC(O)R^J、N(R^J)N(R^J)C(O)R^J、N(R^J)N(R^J)C(O)OR^J、N(R^J)N(R^J)CON(R^J)₂、N(R^J)SO₂R^J、N(R^J)SO₂N(R^J)₂、N(R^J)C(O)OR^J、N(R^J)C(O)R^J、N(R^J)C(S)R^J、N(R^J)C(O)N(R^J)₂、N(R^J)C(S)N(R^J)₂、N(COR^J)COR^J、N(OR)^J、C(=NH)N(R^J)₂、C(O)N(OR^J)R^J、またはC(=NOR^J)Rであり；ここで、R^Jは、水素、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、またはヘテロアリールアルキルであり；あるいは、JはAr²であり、ここで、Ar²は、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリル、またはヘテロアリールであり、ここで、いずれのシクロアルキル、アリール、ヘテロシクリル、またはヘテロアリールも、J、(C₁-C₆)アルキル、(C₂-C₆)アルケニル、(C₂-C₆)アルキニル、(C₁-C₆)ハロアルキル、(C₁-C₆)アルコキシ、(C₁-C₆)ハロアルコキシ、シクロアルキル-(C₀-C₆)アルキル、ヘテロシクリル-(C₀-C₆)アルキル、アリール-(C₀-C₆)アルキル、またはヘテロアリール-(C₀-C₆)アルキルでモノ置換、または独立してマルチ置換されており、ここで、いずれのアルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、アルコキシ、ハロアルコキシ、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールも、場合により、Jでモノ置換、または独立してマルチ置換されており；

ここで、式(I)に含まれるいずれのシクロアルキル、アリール、ヘテロシクリル、またはヘテロアリールも、場合により置換された1つ以上の追加のシクロアルキル、アリール、ヘテロシクリル、およびヘテロアリールの、単環、二環または多環の飽和、部分的不飽和、または芳香族の環と縮合でき、架橋でき、またはスピロ配置であり得；ここで、窒素を含むいずれのヘテロシクリルまたはヘテロアリールも、そのN-オキシドまたはN-メト塩であり得る]

ここで、式(I)に含まれるいずれのシクロアルキル、アリール、ヘテロシクリル、またはヘテロアリールも、場合により置換された1つ以上の追加のシクロアルキル、アリール、ヘテロシクリル、およびヘテロアリールの、単環、二環または多環の飽和、部分的不飽和、または芳香族の環と縮合でき、架橋でき、またはスピロ配置であり得；ここで、窒素を含むいずれのヘテロシクリルまたはヘテロアリールも、そのN-オキシドまたはN-メト塩であり得る]

10

20

30

40

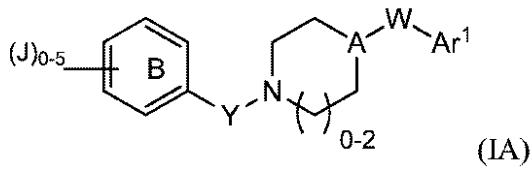
50

の化合物、またはそのいずれかの塩。

【請求項 2】

式 (IA) :

【化 5 3】



10

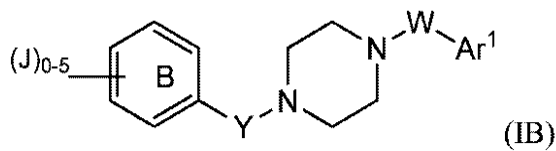
[式中、Y は、結合、(CHR)₁₋₄、(CH₂)₀₋₂C(O)(CH₂)₀₋₂、または (CH₂)₀₋₂OC(O)(CH₂)₀₋₂ であり、環 B は 1 つまたは 2 つの N 原子を含むことができ、ここで、A、J、W、および Ar¹ は請求項 1 で定義した通りである]

の化合物を含む、請求項 1 記載の式 (I) の化合物。

【請求項 3】

式 (IB) :

【化 5 4】



20

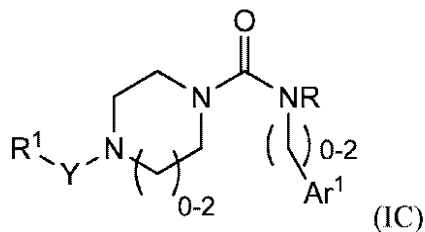
[式中、Y は、結合、(CHR)₁₋₄、(CH₂)₀₋₂C(O)(CH₂)₀₋₂、または (CH₂)₀₋₂OC(O)(CH₂)₀₋₂ であり、環 B は 1 つまたは 2 つの N 原子を含むことができ、ここで、J、W、および Ar¹ は請求項 1 で定義した通りである]

の化合物を含む、請求項 1 記載の式 (I) の化合物。

【請求項 4】

式 (IC) :

【化 5 5】



30

[式中、R、R¹、Y、および Ar¹ は、請求項 1 で定義した通りである]

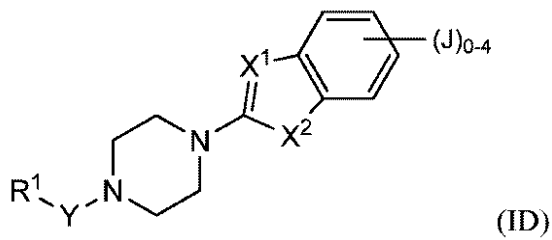
の化合物を含む、請求項 1 記載の式 (I) の化合物。

【請求項 5】

式 (ID) :

40

【化56】

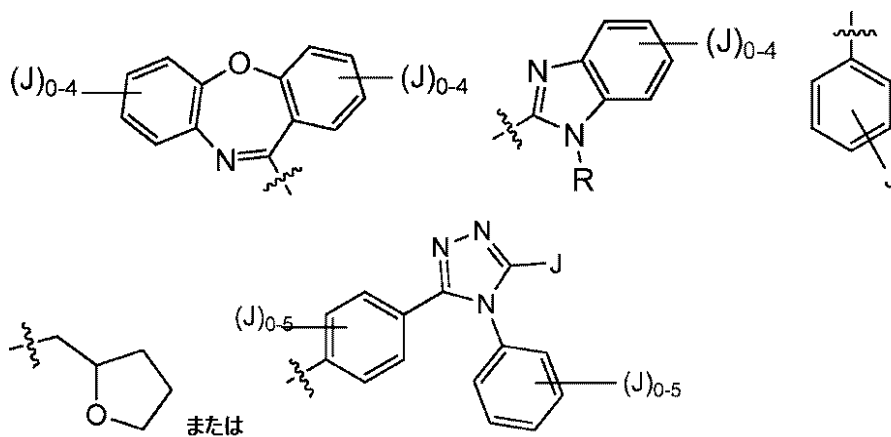


[式中、J、R¹、およびYは、請求項1で定義した通りであり、ここで、X¹はCRまたはNであり、X²はNR、S、またはOである] 10
 の化合物を含む、請求項1記載の式(I)の化合物。

【請求項6】

Ar¹が以下：

【化57】



[式中、Jは請求項1で定義した通りであり、波線は結合点を示す] 20
 のいずれかである、請求項1記載の式(I)の化合物。

【請求項7】

R¹が置換されていないか、または置換されたフェニルまたはピリジルである、請求項1記載の式(I)の化合物。 30

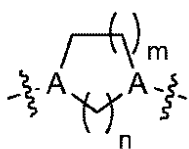
【請求項8】

WがC(O)またはC(O)NRであるか、またはYが結合であるか、あるいはその両方である、請求項1記載の式(I)の化合物。

【請求項9】

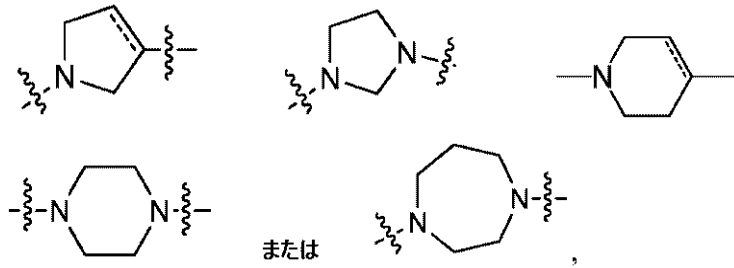
式：

【化58】



の基が、 40

【化 5 9】



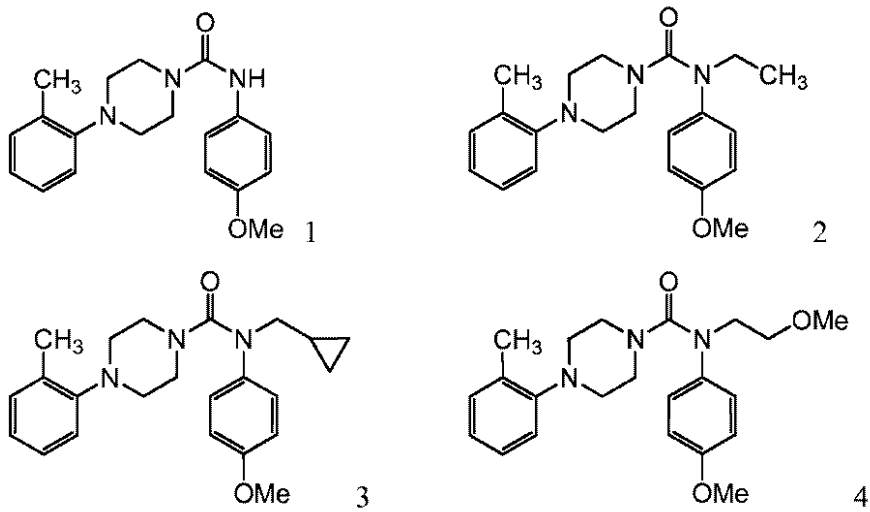
[式中、波線は結合点を示し、ここで、破線は、単結合または二重結合が存在できることを示す] 10

である、請求項 1 記載の式 (I) の化合物。

【請求項 1 0】

前記化合物が以下：

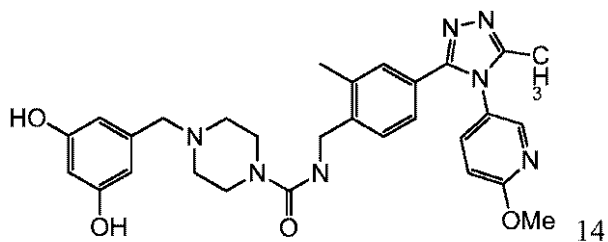
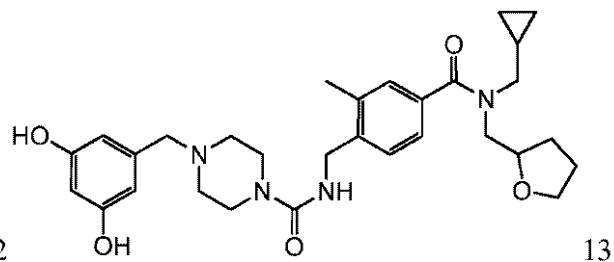
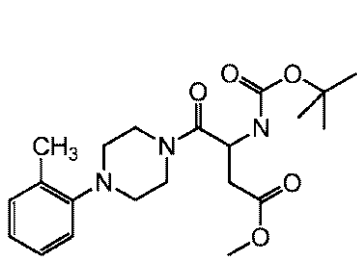
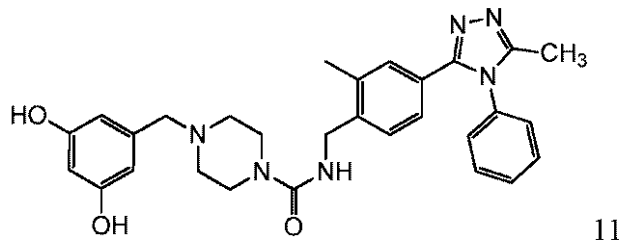
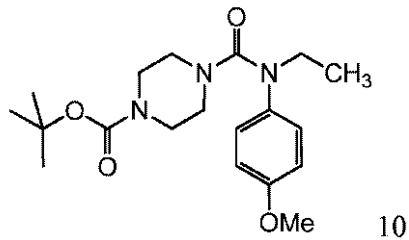
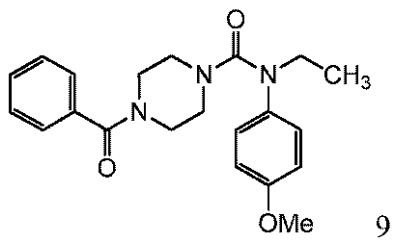
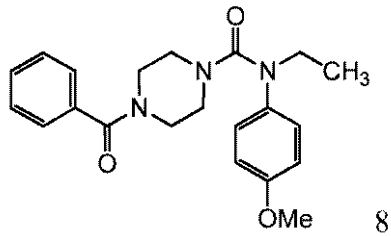
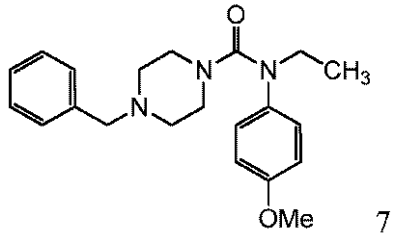
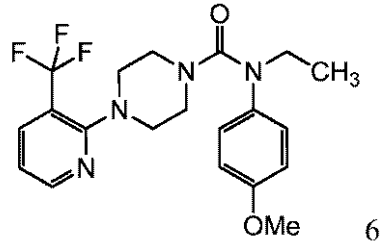
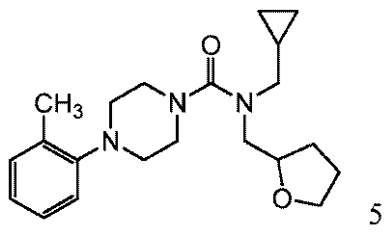
【化 6 0 - 1】



20

30

【化 6 0 - 2】



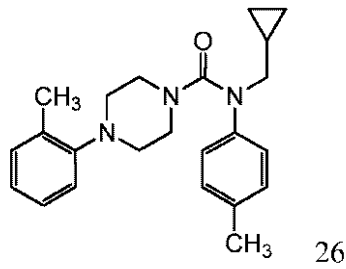
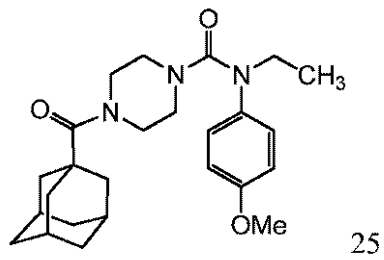
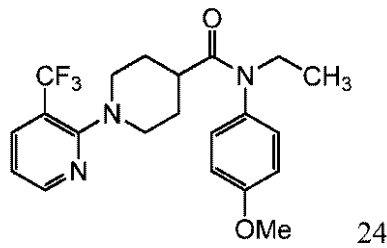
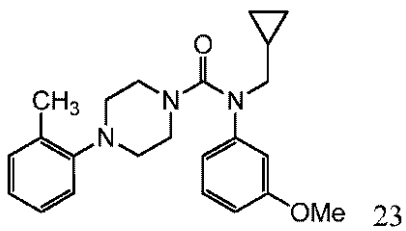
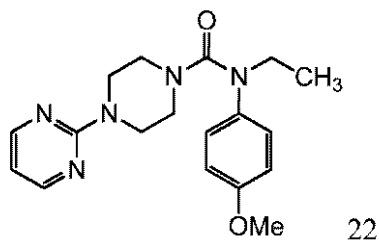
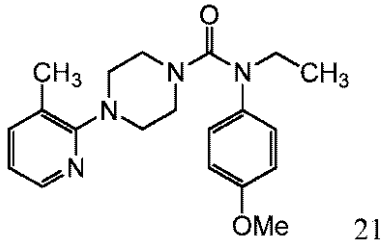
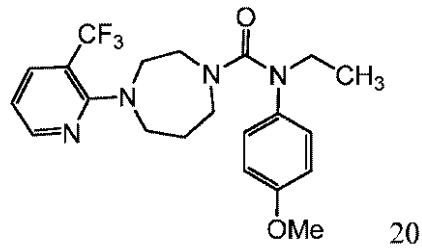
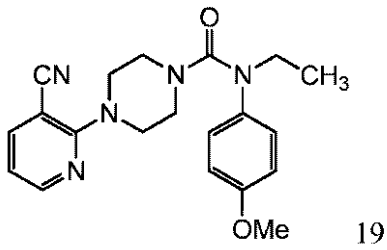
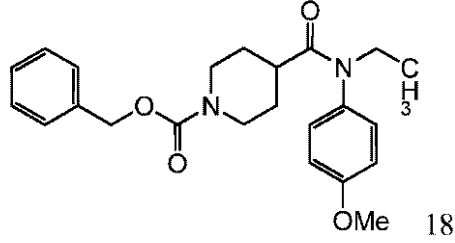
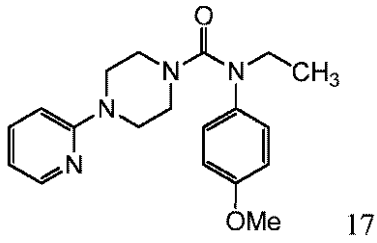
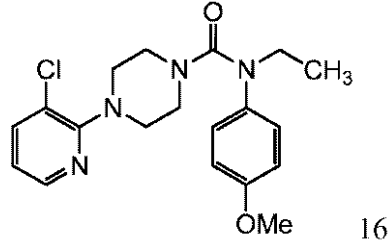
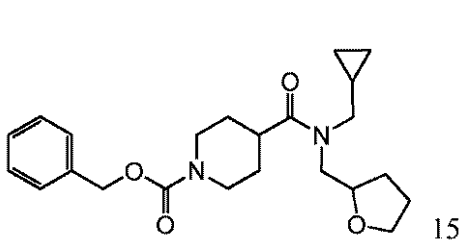
10

20

30

40

【化 6 0 - 3】



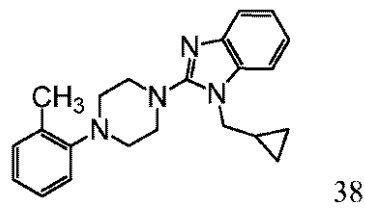
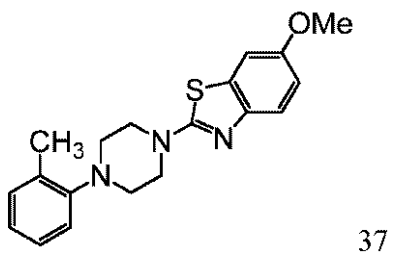
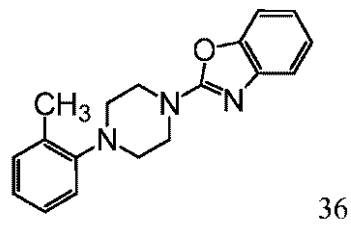
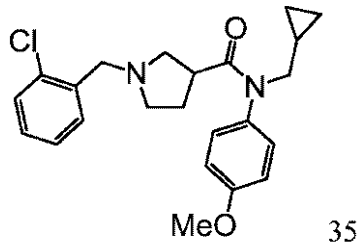
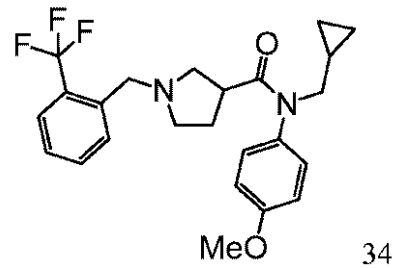
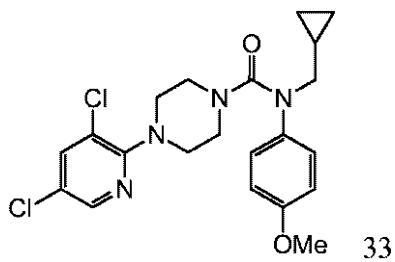
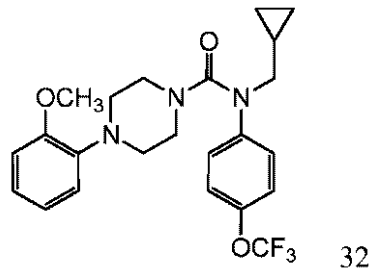
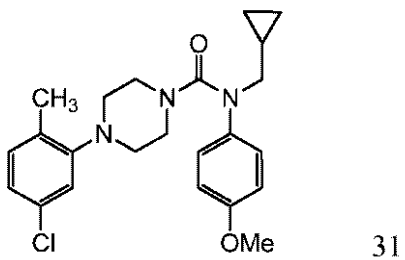
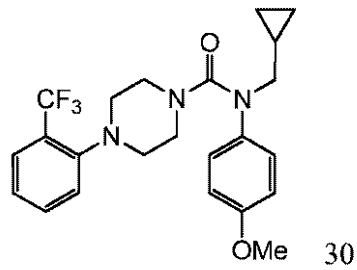
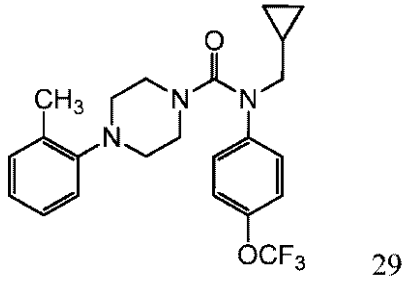
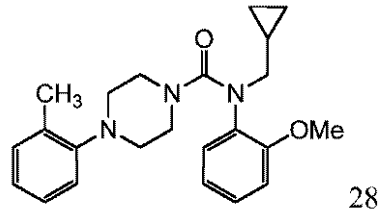
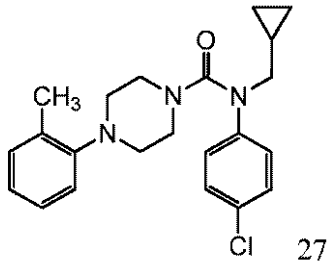
10

20

30

40

【化 6 0 - 4】



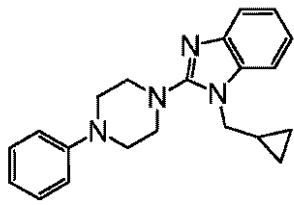
10

20

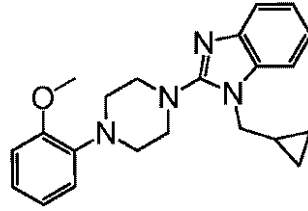
30

40

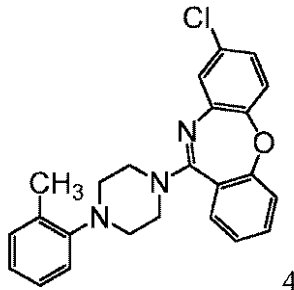
【化 6 0 - 5】



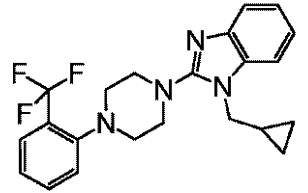
39



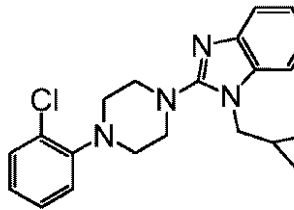
40



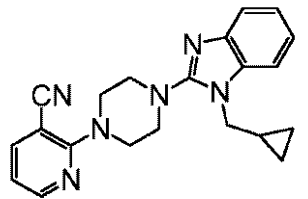
41



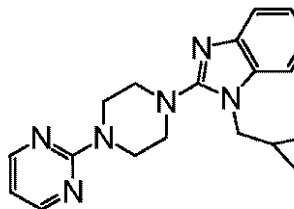
42



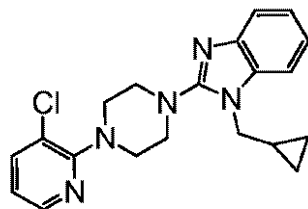
43



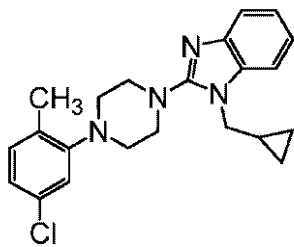
44



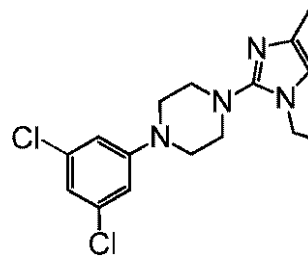
45



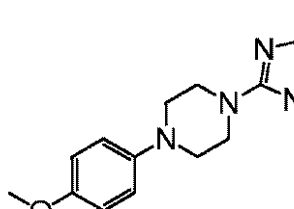
46



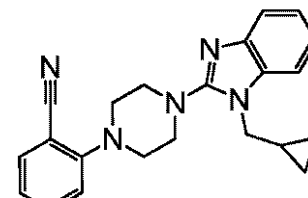
47



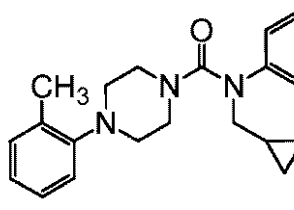
48



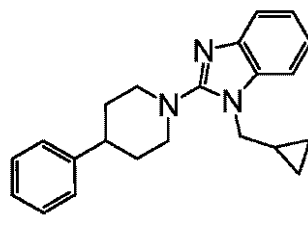
49



50



51



52

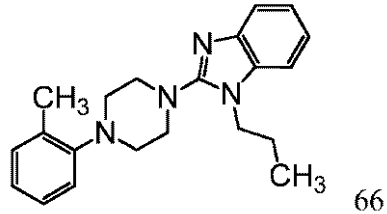
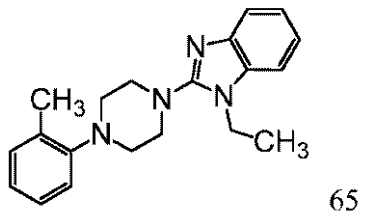
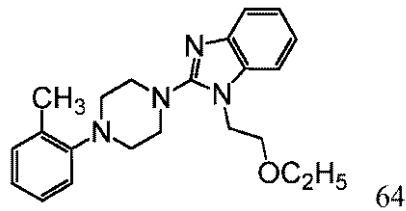
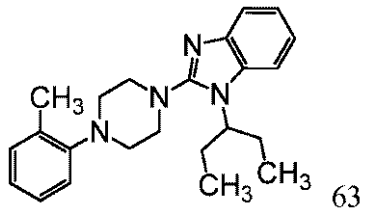
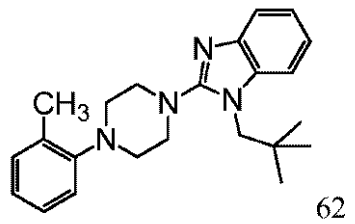
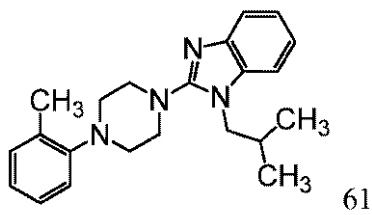
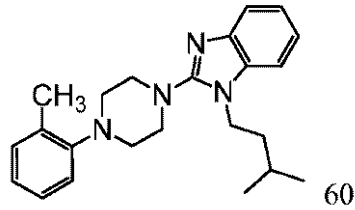
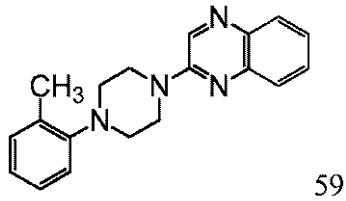
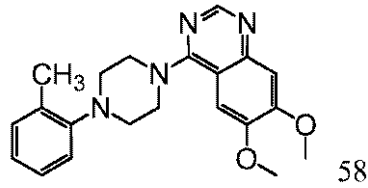
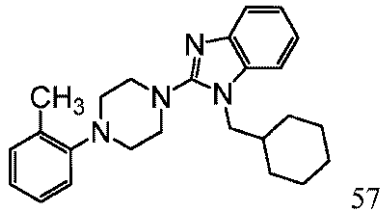
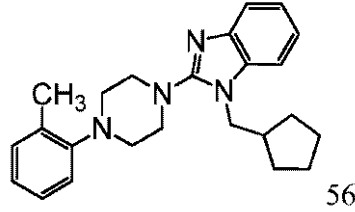
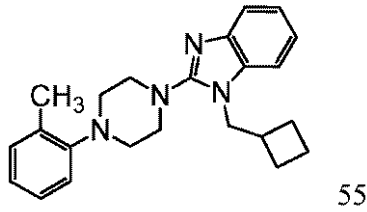
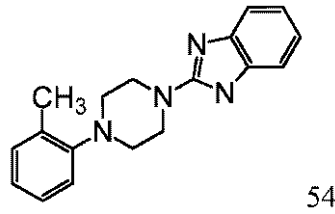
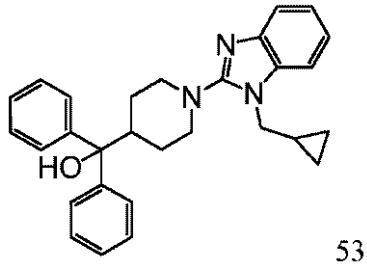
10

20

30

40

【化 6 0 - 6】



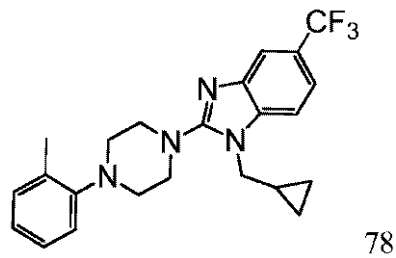
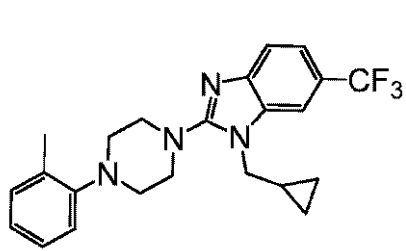
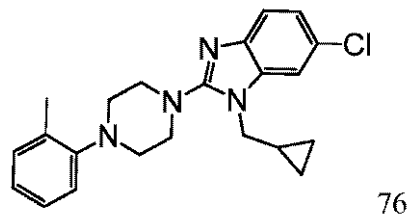
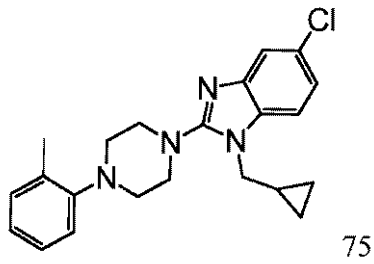
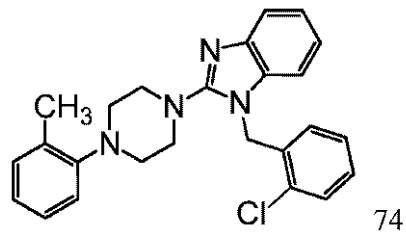
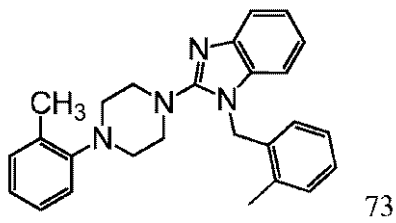
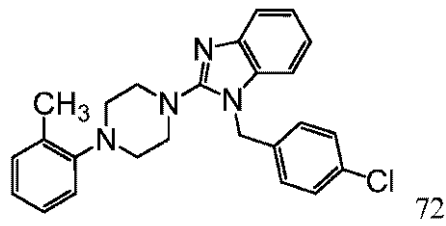
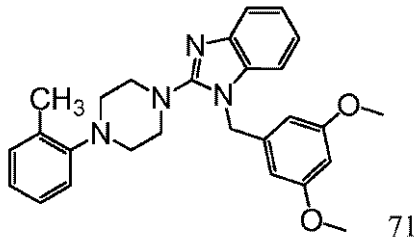
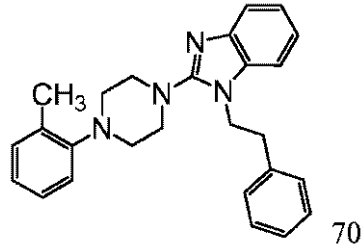
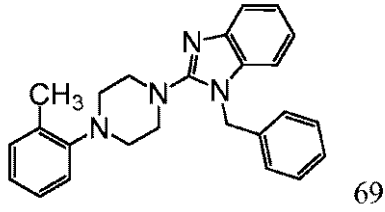
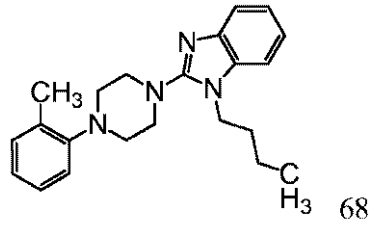
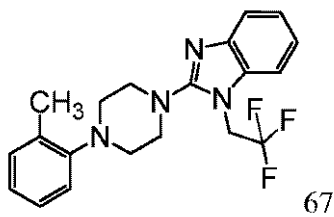
10

20

30

40

【化 6 0 - 7】



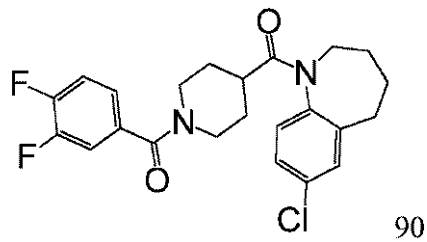
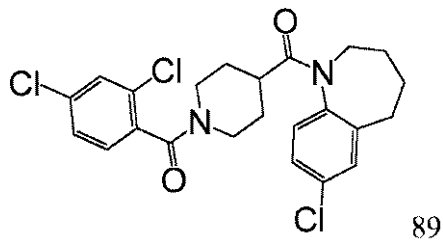
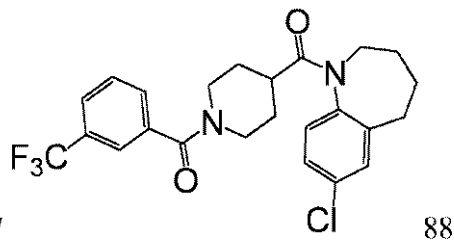
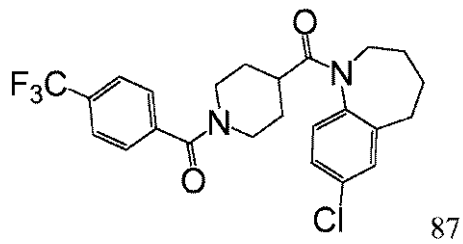
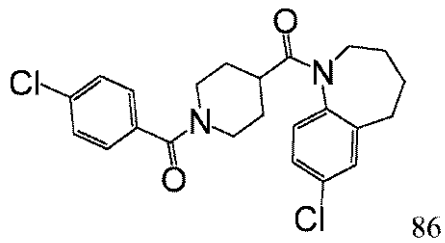
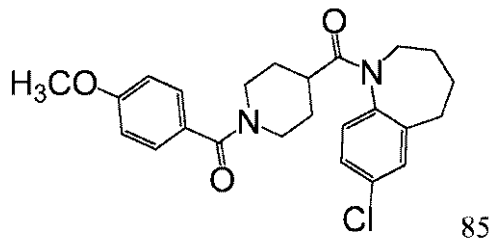
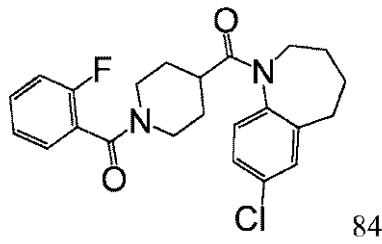
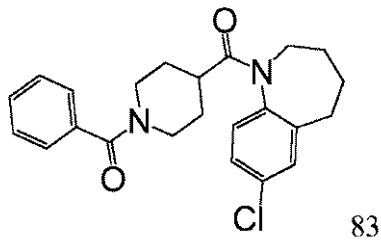
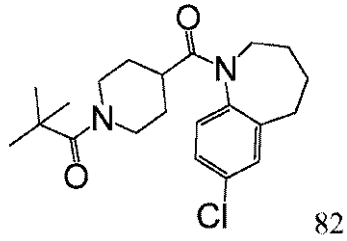
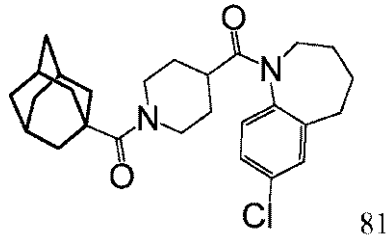
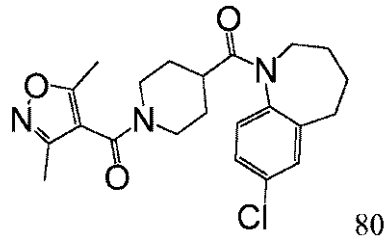
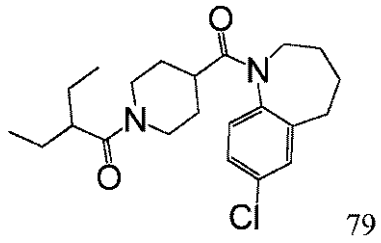
10

20

30

40

【化 6 0 - 8】



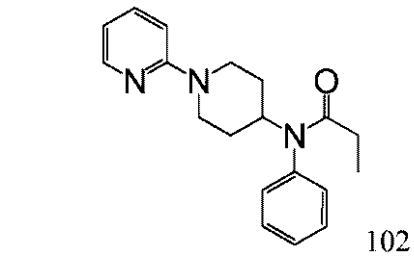
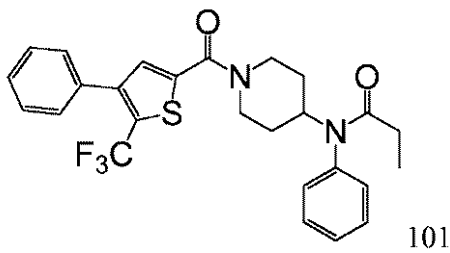
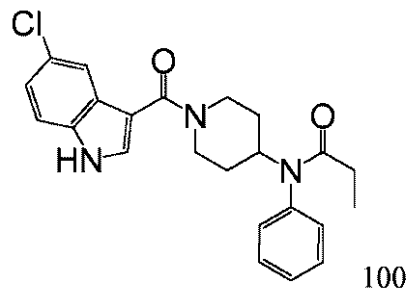
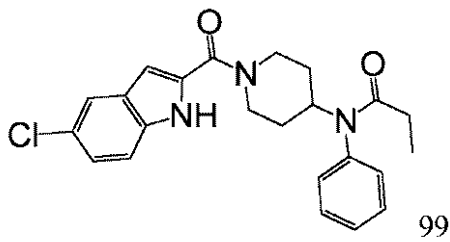
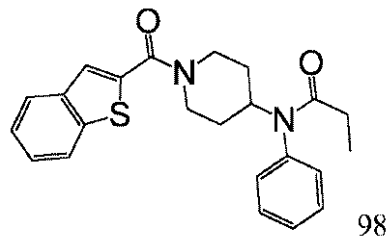
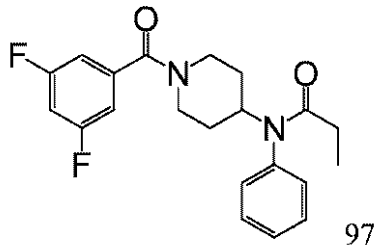
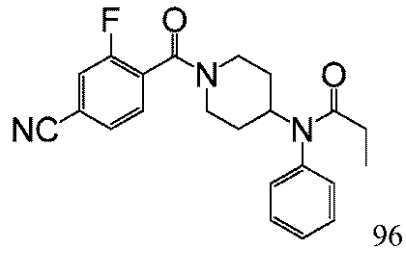
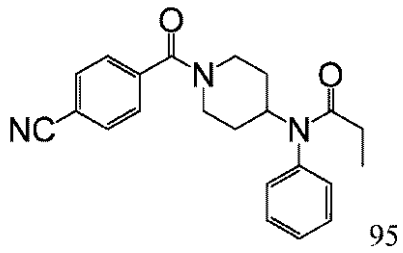
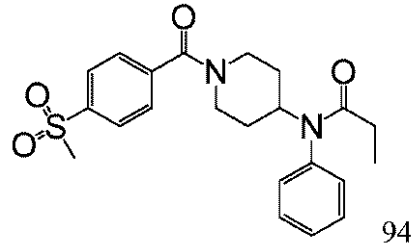
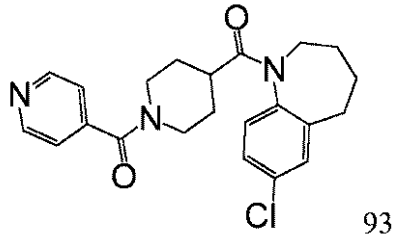
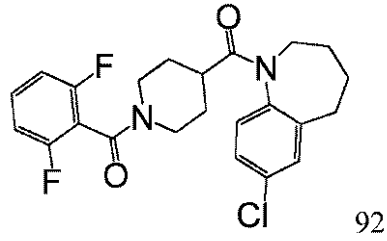
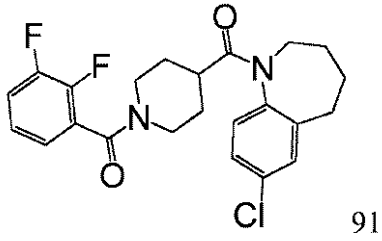
10

20

30

40

【化 6 0 - 9】



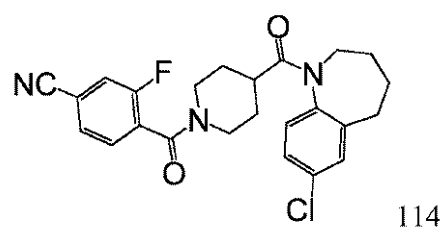
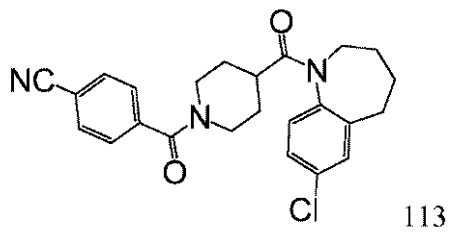
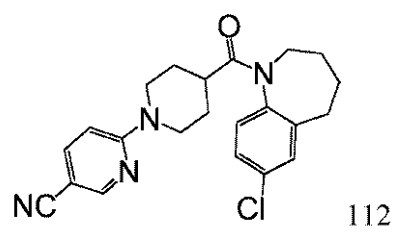
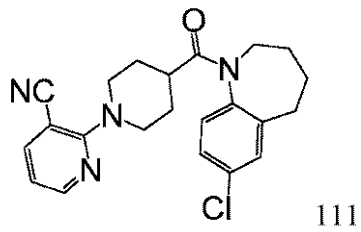
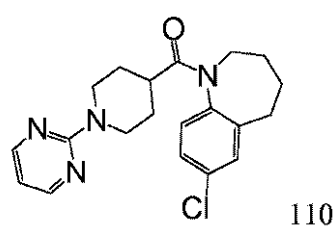
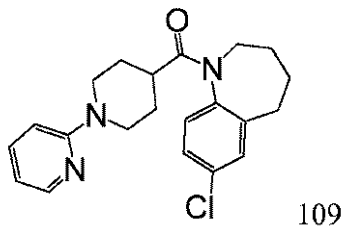
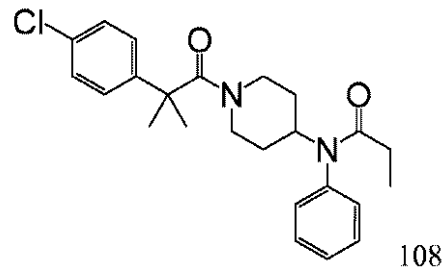
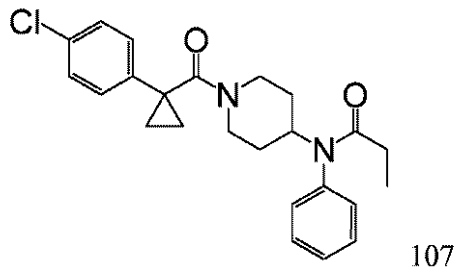
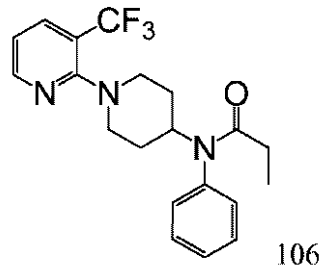
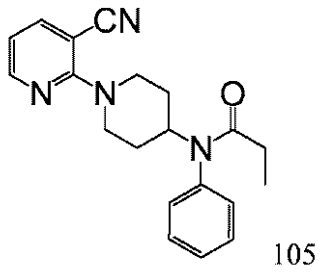
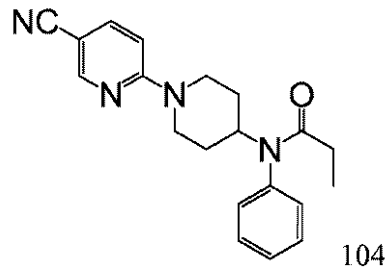
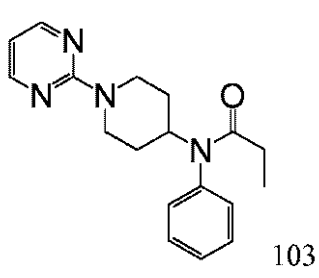
10

20

30

40

【化 60 - 10】



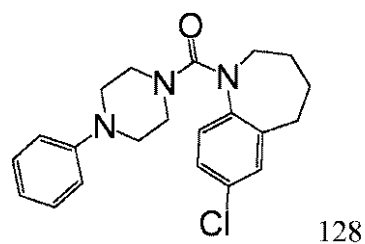
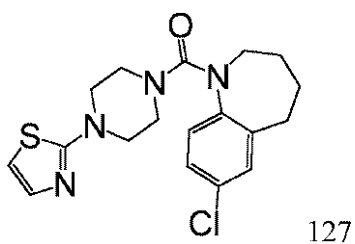
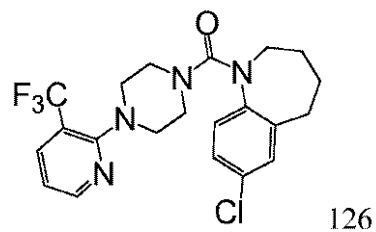
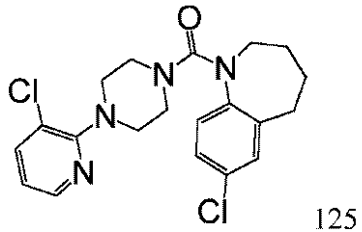
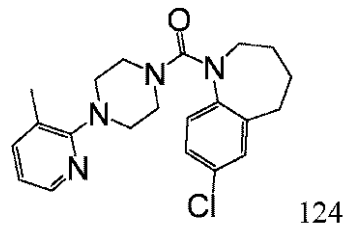
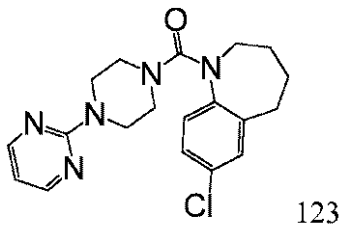
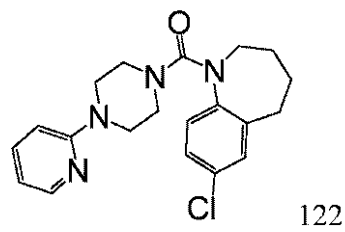
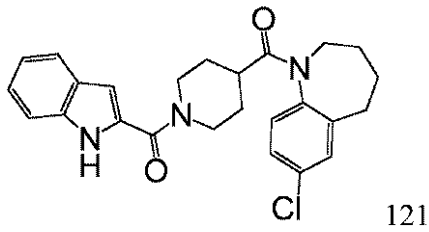
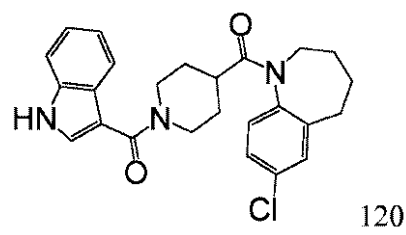
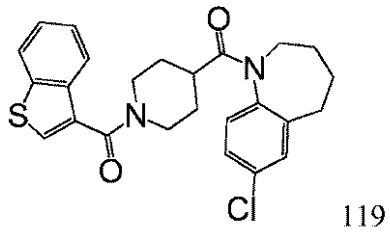
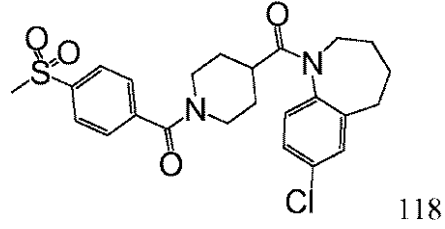
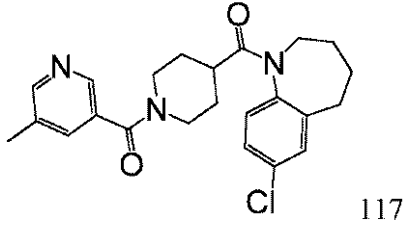
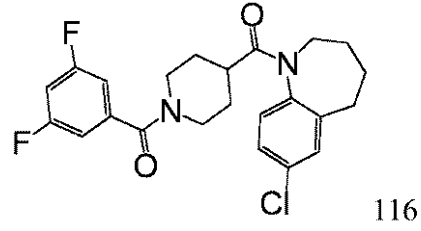
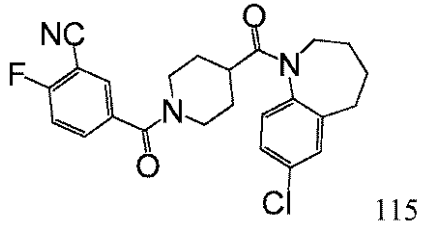
10

20

30

40

【化 6 0 - 1 1】



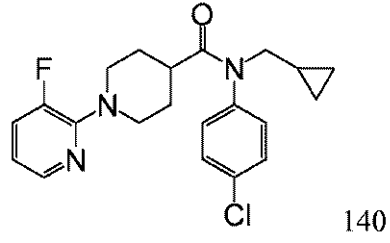
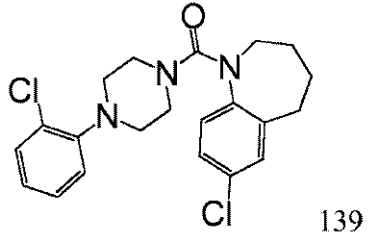
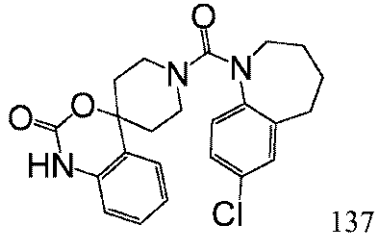
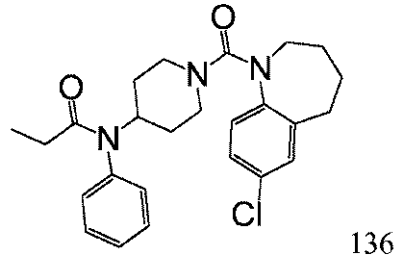
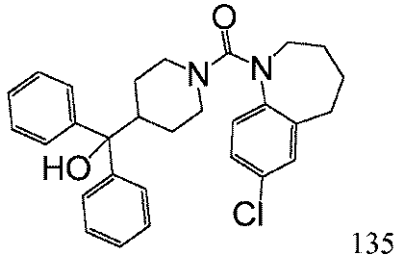
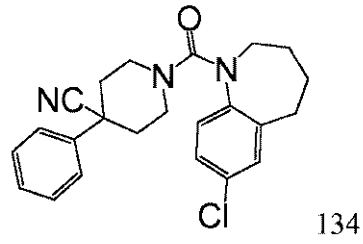
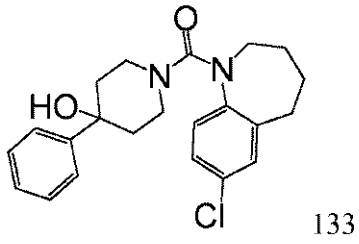
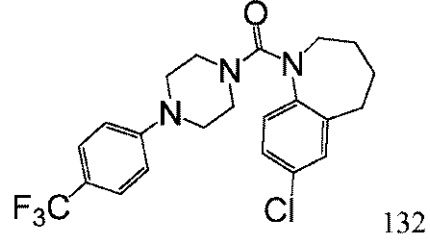
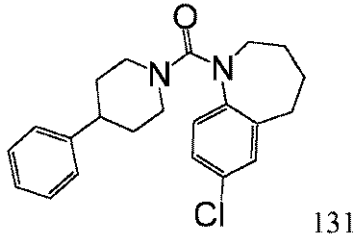
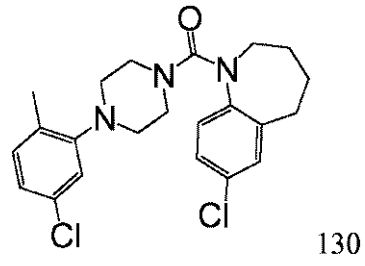
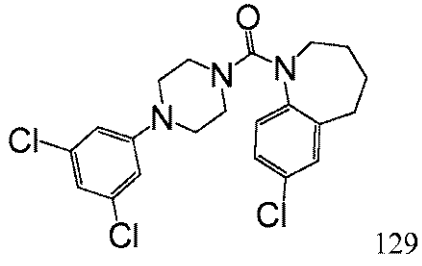
10

20

30

40

【化 6 0 - 1 2】



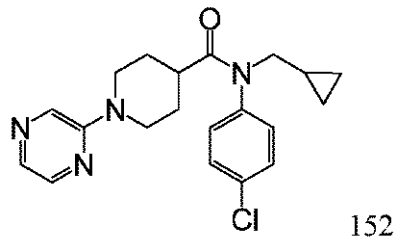
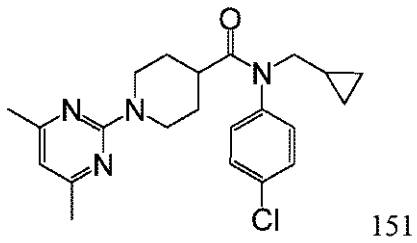
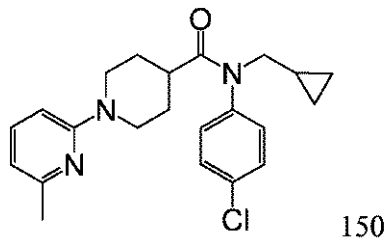
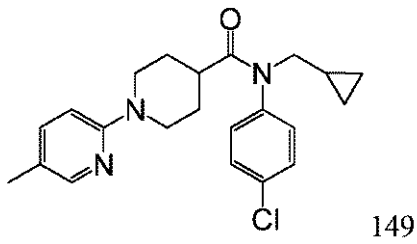
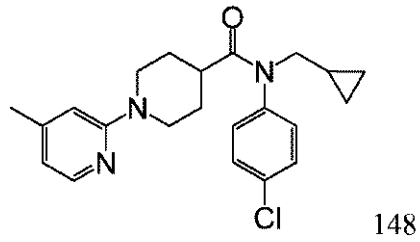
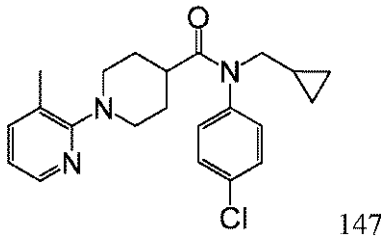
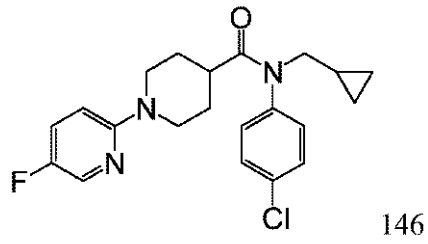
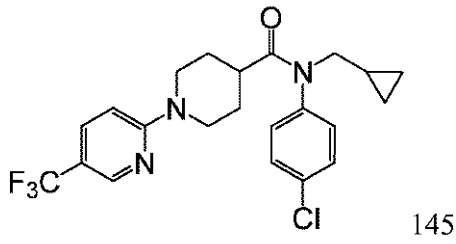
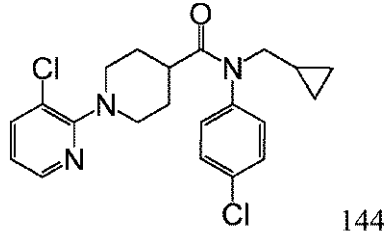
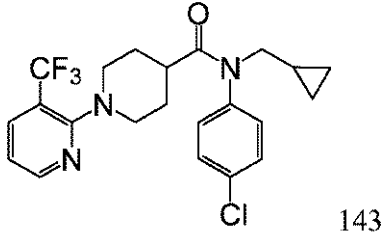
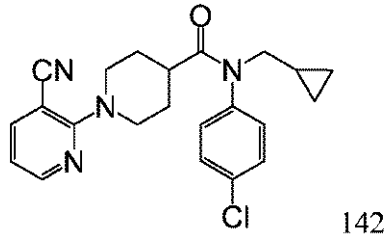
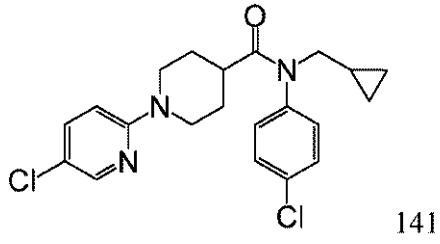
10

20

30

40

【化 6 0 - 1 3】



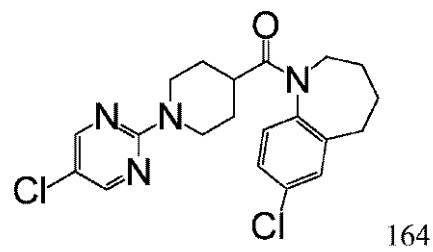
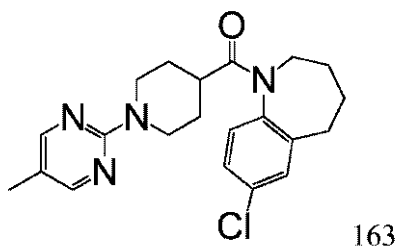
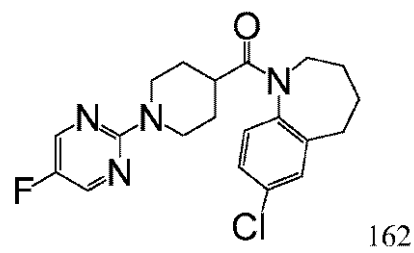
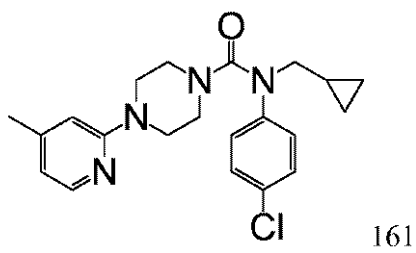
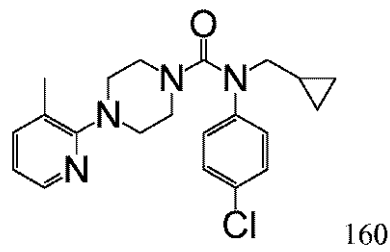
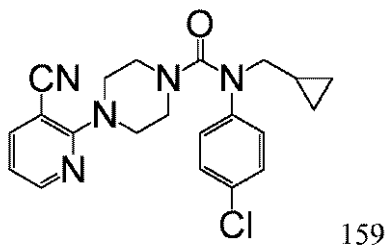
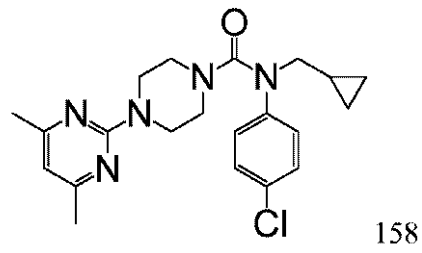
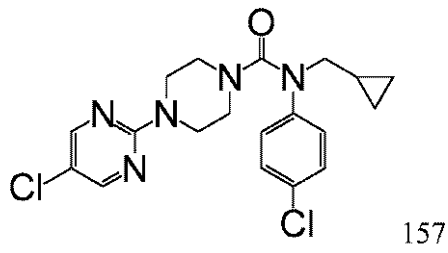
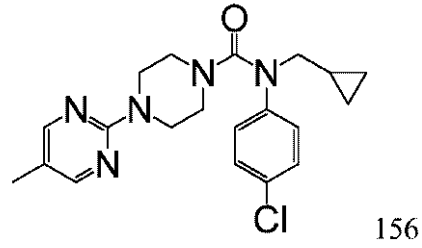
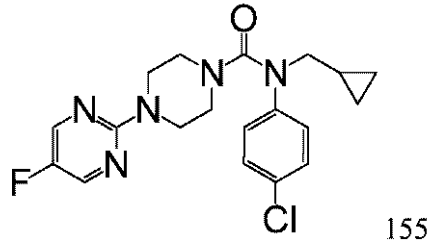
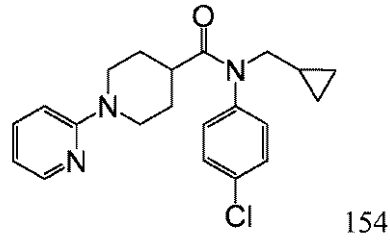
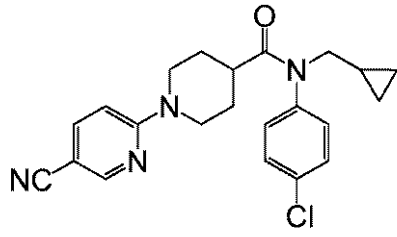
10

20

30

40

【化 6 0 - 1 4】



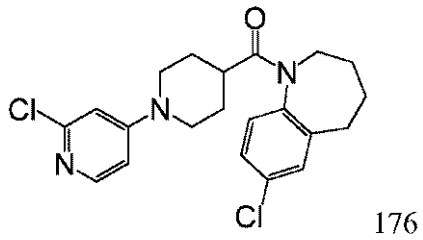
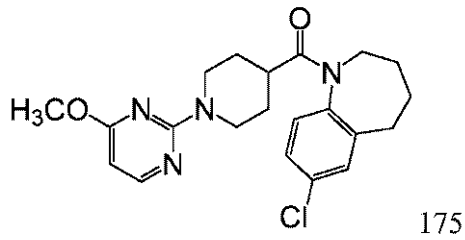
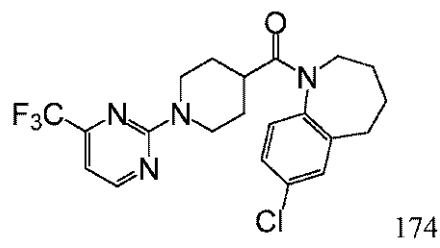
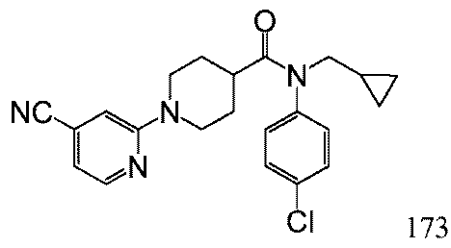
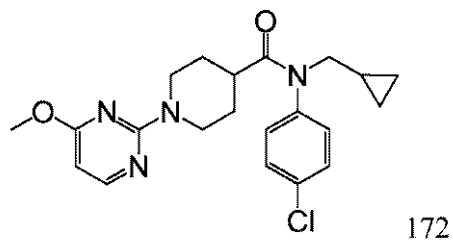
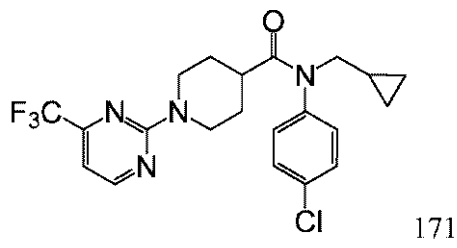
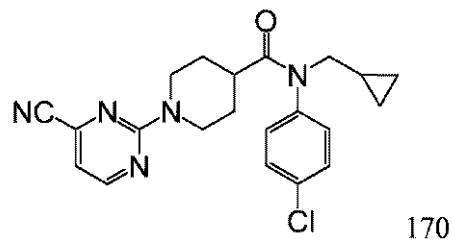
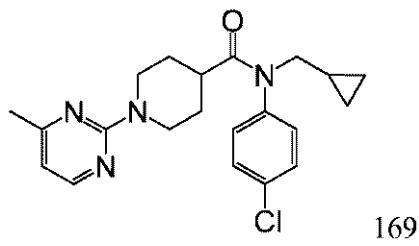
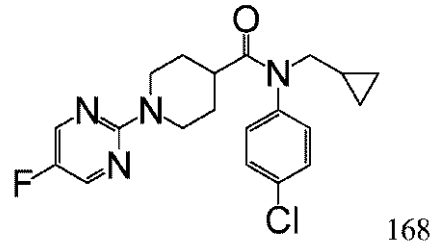
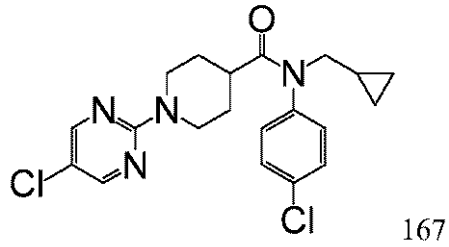
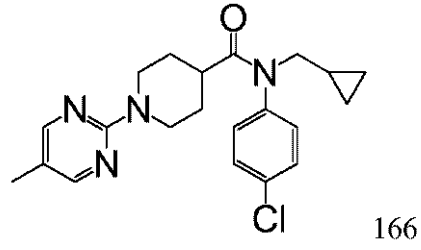
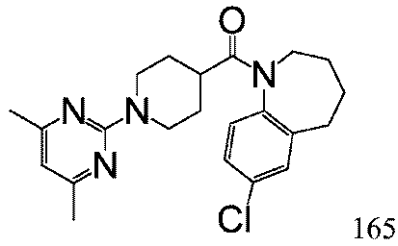
10

20

30

40

【化 6 0 - 1 5】



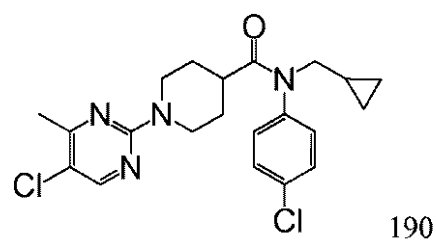
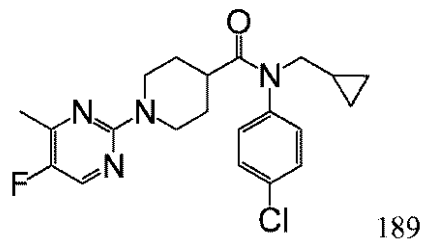
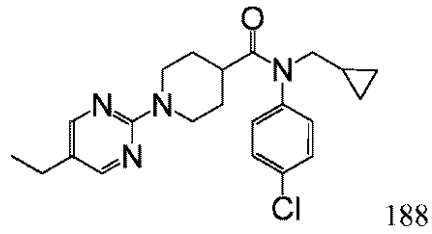
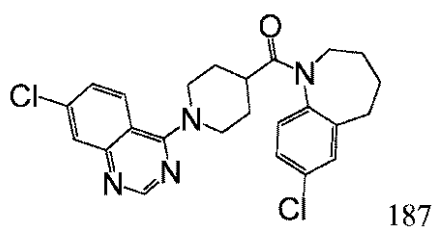
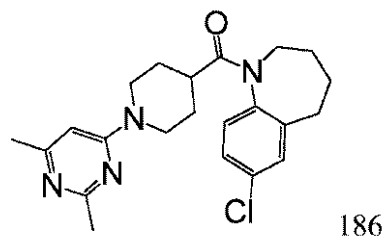
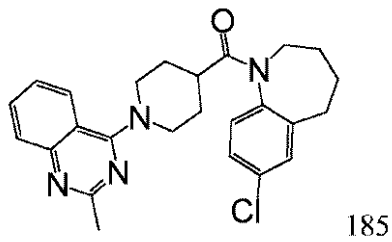
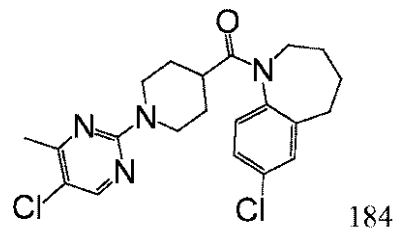
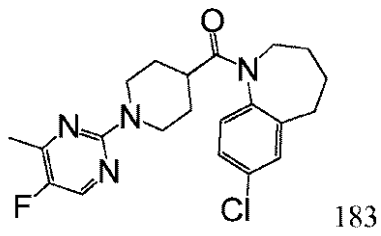
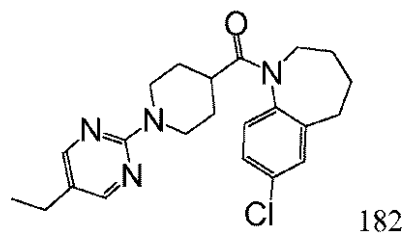
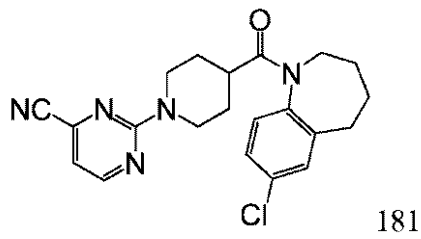
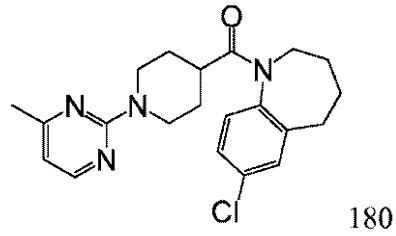
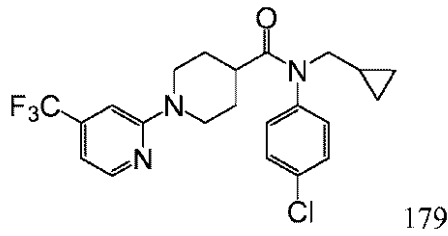
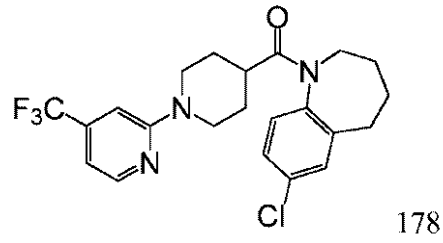
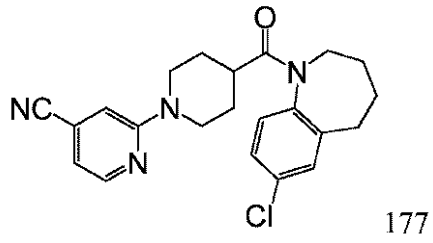
10

20

30

40

【化 6 0 - 1 6】



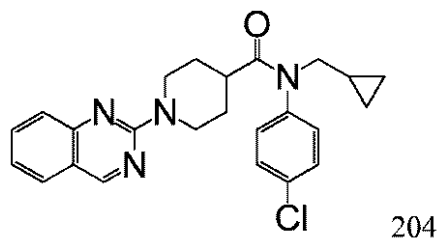
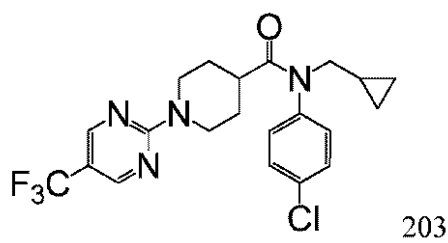
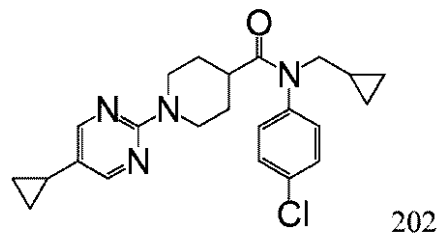
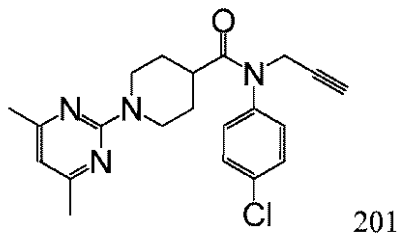
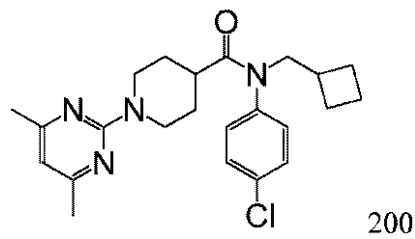
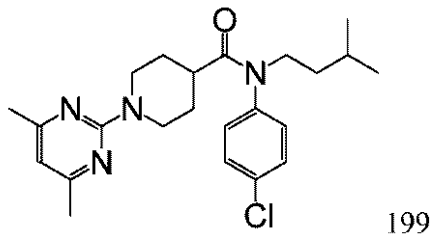
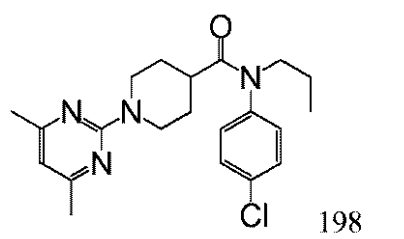
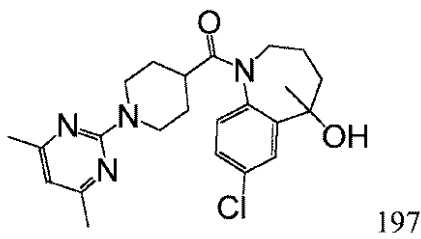
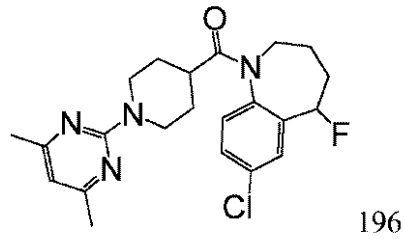
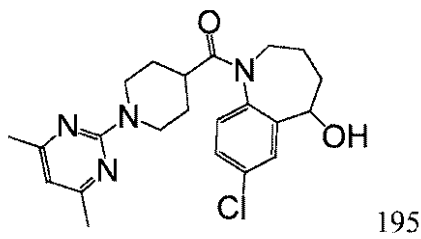
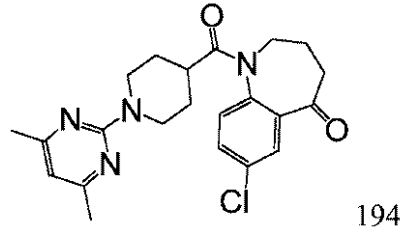
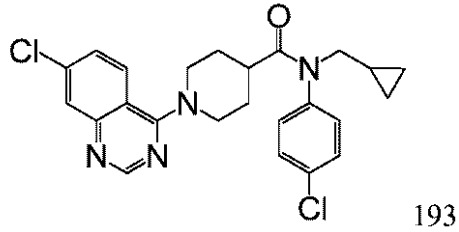
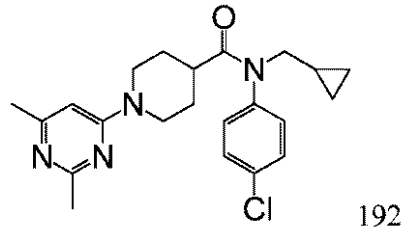
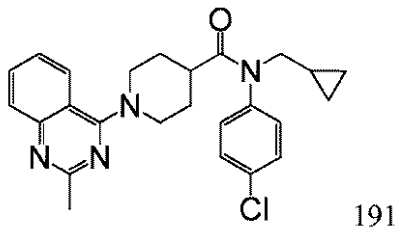
10

20

30

40

【化 6 0 - 1 7】



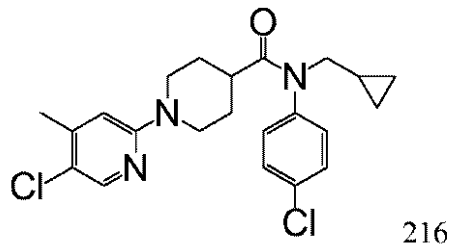
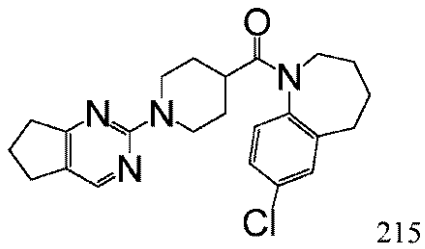
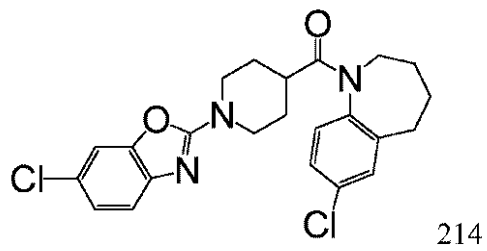
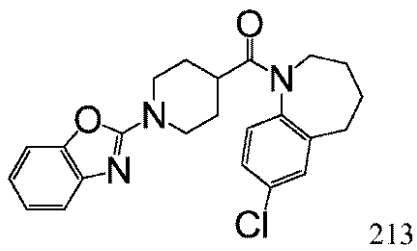
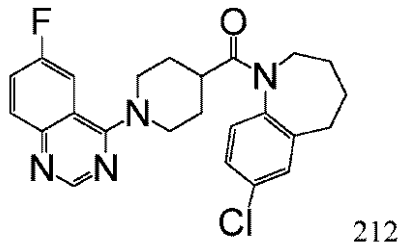
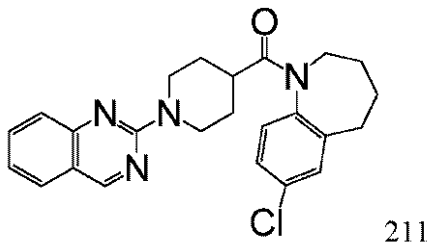
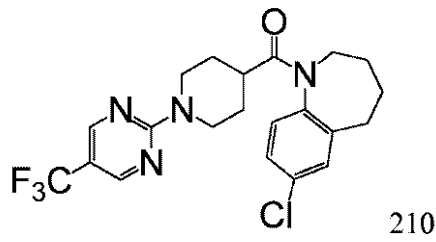
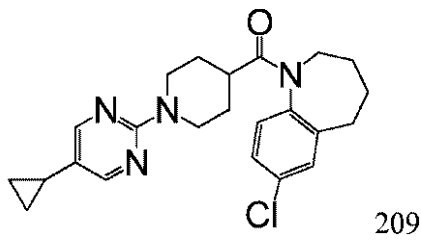
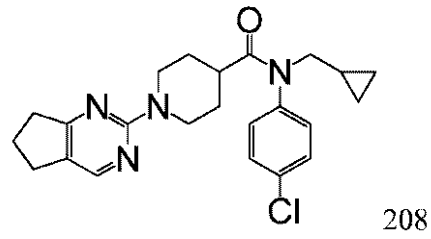
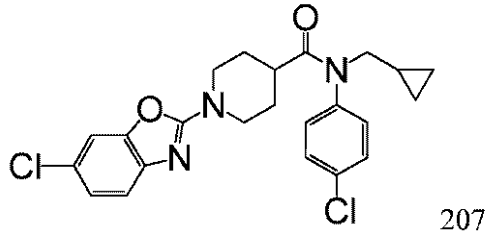
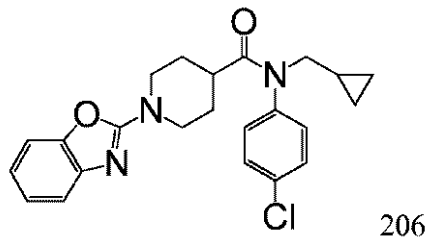
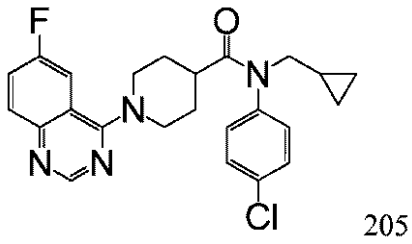
10

20

30

40

【化 6 0 - 1 8】



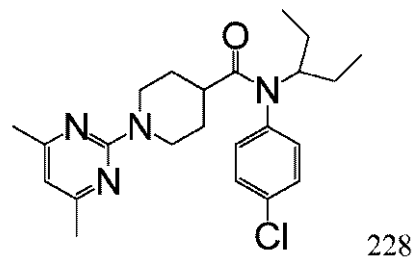
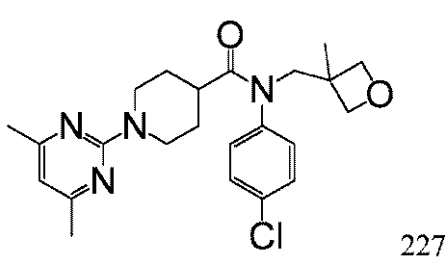
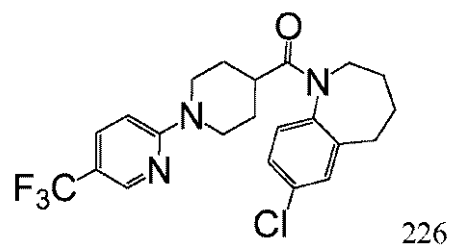
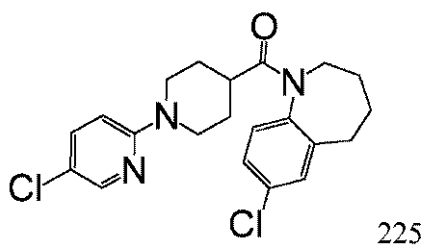
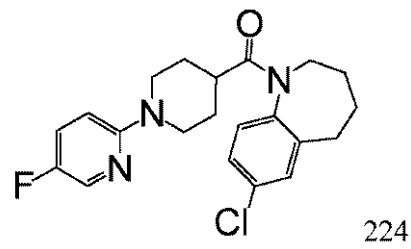
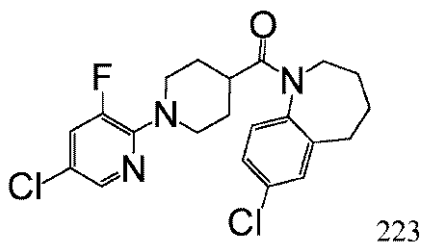
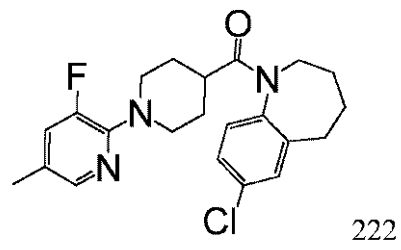
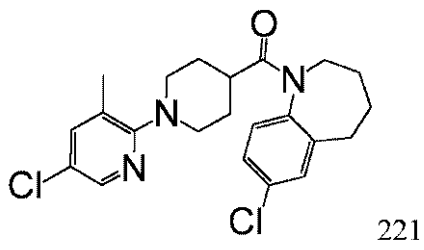
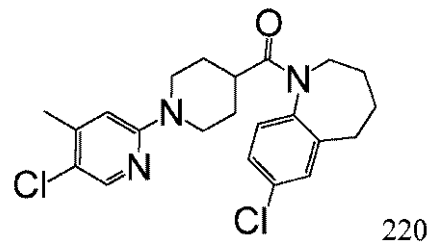
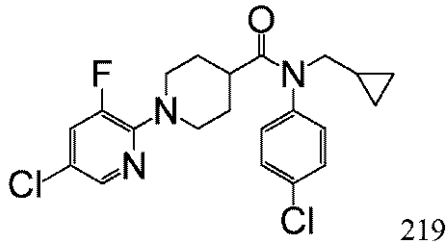
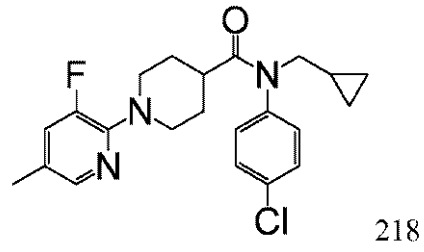
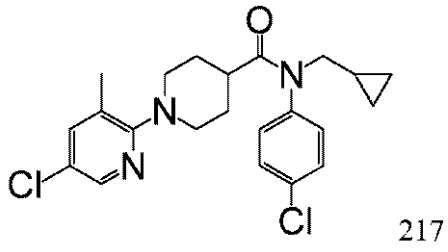
10

20

30

40

【化 6 0 - 1 9】



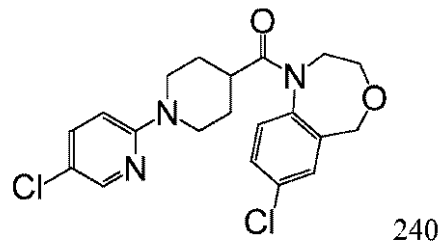
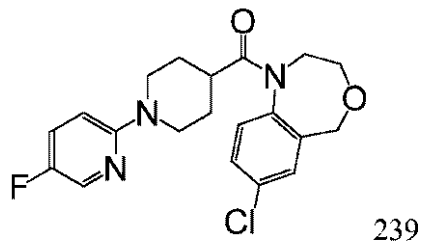
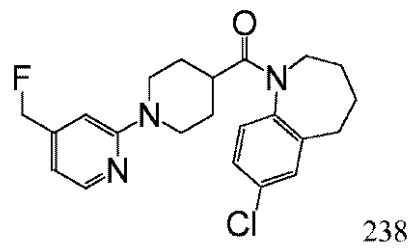
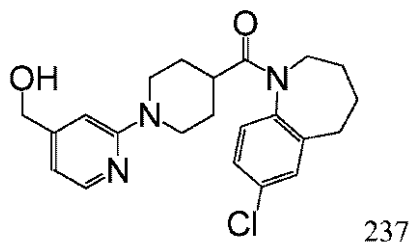
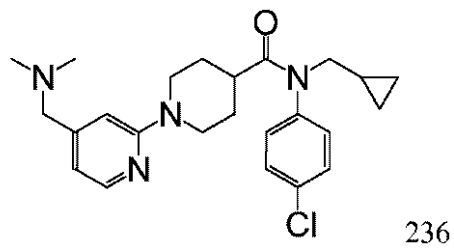
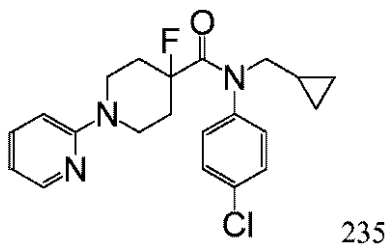
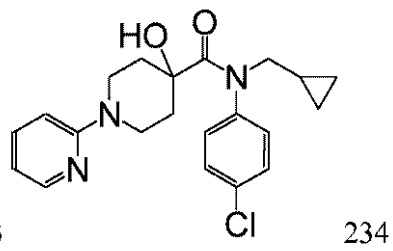
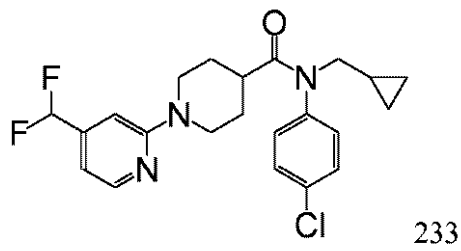
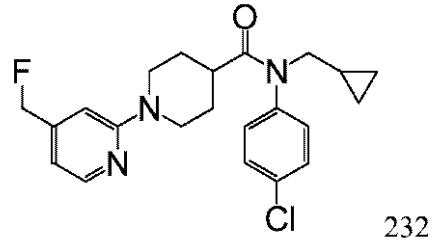
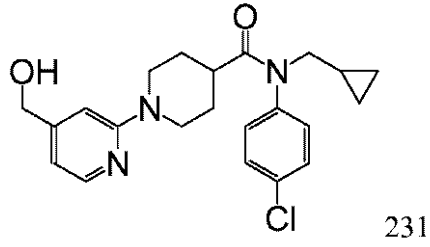
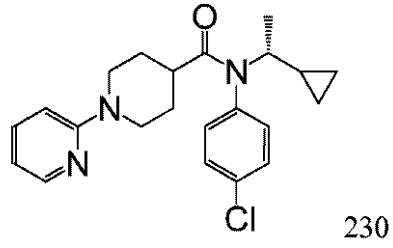
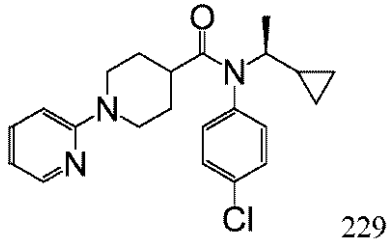
10

20

30

40

【化 6 0 - 2 0】



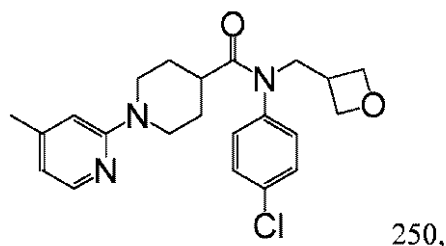
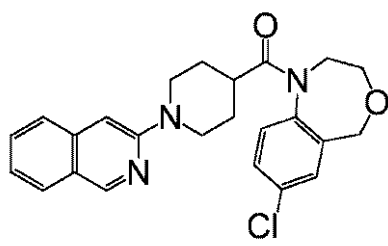
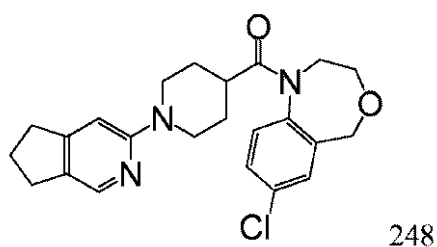
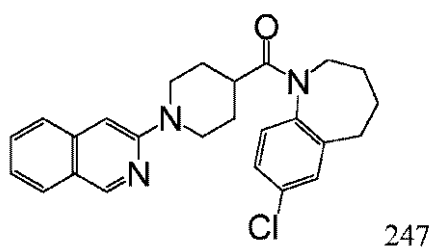
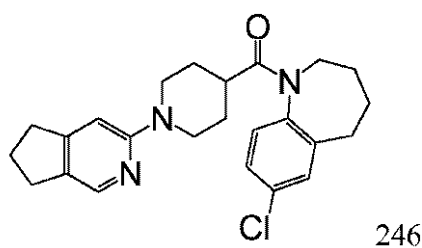
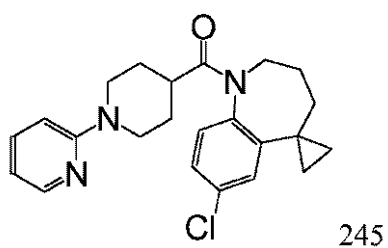
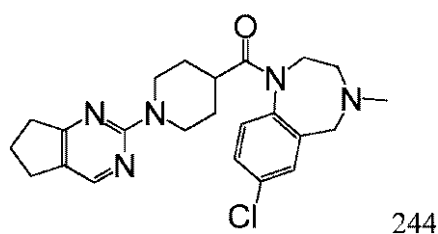
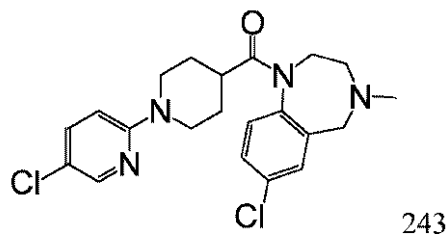
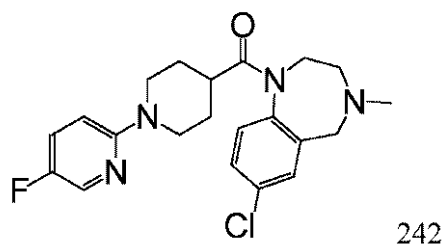
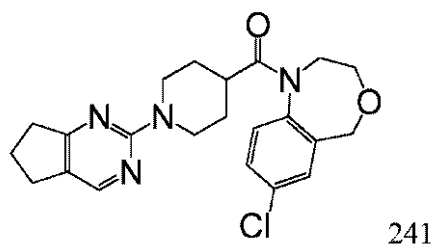
10

20

30

40

【化 6 0 - 2 1】

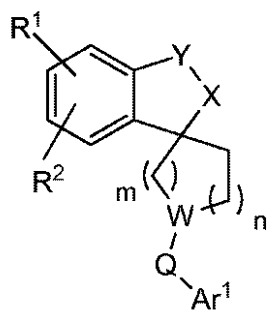


のいずれか、またはそのいずれかの塩である、請求項 1 記載の式 (I) の化合物。

【請求項 1 1】

式 (V) :

【化 6 1】



(V)

10

20

30

40

50

[式中、

XおよびYは、独立して、 NR^3 、 CR^4R^5 、O、S、SO、 SO_2 、CO、または CO_2 であり；但し、XおよびYが共に CR^4R^5 である場合、各XおよびY上の R^5 のうちのそれぞれ1つは、場合により、不存在であり得、二重結合が、場合により、XとYとの間に存在し得；但し、XおよびYの一方が NR^3 であって、XおよびYの他方が CR^4R^5 である場合、各XおよびY上の R^3 および R^5 は、場合により、不存在であり得、二重結合が、場合により、XとYとの間に存在し得；XおよびYが共に NR^3 である場合、両方の R^3 は、場合により、不存在であり得、二重結合が、場合により、XとYとの間に存在し得；

mおよびnは、共に、独立して、0、1、2、または3であり；

10

WはNまたは CR^4 であり；

Ar^1 は、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリル、またはヘテロアリールであり、ここで、いずれのシクロアルキル、アリール、ヘテロシクリル、またはヘテロアリールも、場合により、J、 $(C_1 - C_6)$ アルキル、 $(C_2 - C_6)$ アルケニル、 $(C_2 - C_6)$ アルキニル、 $(C_1 - C_6)$ アシル、 $(C_1 - C_6)$ ハロアルキル、 $(C_1 - C_6)$ アルコキシ、 $(C_1 - C_6)$ ハロアルコキシ、シクロアルキル $(C_0 - C_6)$ アルキル、ヘテロシクリル $(C_0 - C_6)$ アルキル、アリール $(C_0 - C_6)$ アルキル、ヘテロアリール $(C_0 - C_6)$ アルキルでモノ置換、または独立してマルチ置換されており；または Ar^1 は $-Q^2 - Ar^2$ であり、 Ar^2 は、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリル、またはヘテロアリールであり；

20

ここで、 Ar^1 または Ar^2 のいずれのシクロアルキル、アリール、ヘテロシクリル、またはヘテロアリールも、さらに、場合により、独立して、1 - 5のJで置換されており；

Qおよび Q^2 は、各々、独立して、結合、 $(CH_2)_{0-2}O$ 、 $(CH_2)_{0-2}C(O)$ 、 $(CH_2)_{0-2}C(O)CR = CR(CH_2)_{0-2}$ 、 $(CH_2)_{0-2}CR_2(CH_2)_{0-2}$ 、 $(CH_2)_{0-2}C(OR)(R)(CH_2)_{0-2}$ 、 $O(CR_2)_{1-4}O$ 、 $(CH_2)_{0-2}N(R)(CH_2)_{0-2}$ 、 $(CH_2)_{0-2}S(CH_2)_{0-2}$ 、 $(CH_2)_{0-2}SO(CH_2)_{0-2}$ 、 $(CH_2)_{0-2}SO_2(CH_2)_{0-2}$ 、 $(CH_2)_{0-2}SO_2N(R)(CH_2)_{0-2}$ 、 $(CH_2)_{0-2}SO_3(CH_2)_{0-2}$ 、 $(CH_2)_{0-2}C(O)C(O)(CH_2)_{0-2}$ 、 $(CH_2)_{0-2}C(O)CH_2C(O)(CH_2)_{0-2}$ 、

30

$(CH_2)_{0-2}C(S)(CH_2)_{0-2}$ 、 $(CH_2)_{0-2}C(O)O(CH_2)_{0-2}$ 、 $(CH_2)_{0-2}OC(O)(CH_2)_{0-2}$ 、

$(CH_2)_{0-2}OC(O)O(CH_2)_{0-2}$ 、 $(CH_2)_{0-2}C(O)N(R)(CH_2)_{0-2}$ 、 $(CH_2)_{0-2}OC(O)N(R)(CH_2)_{0-2}$ 、 $(CH_2)_{0-2}C(S)N(R)(CH_2)_{0-2}$ 、 $(CH_2)_{0-2}NHC(O)$

$(CH_2)_{0-2}$ 、 $(CH_2)_{0-2}N(R)N(R)C(O)(CH_2)_{0-2}$ 、 $(CH_2)_{0-2}N(R)N(R)C(O)O(CH_2)_{0-2}$ 、

40

$(CH_2)_{0-2}N(R)N(R)CON(R)(CH_2)_{0-2}$ 、 $(CH_2)_{0-2}N(R)SO_2(CH_2)_{0-2}$ 、

$(CH_2)_{0-2}N(R)SO_2N(R)(CH_2)_{0-2}$ 、 $(CH_2)_{0-2}N(R)C(O)O(CH_2)_{0-2}$ 、

$(CH_2)_{0-2}N(R)C(O)(CH_2)_{0-2}$ 、 $(CH_2)_{0-2}N(R)C(S)(CH_2)_{0-2}$ 、

$(CH_2)_{0-2}N(R)C(O)N(R)(CH_2)_{0-2}$ 、 $(CH_2)_{0-2}N(R)C(S)N(R)(CH_2)_{0-2}$ 、

$(CH_2)_{0-2}N(COR)CO(CH_2)_{0-2}$ 、 $(CH_2)_{0-2}N(OR)(CH_2)_{0-2}$ 、 $(CH_2)_{0-2}C(=NH)N(R)(CH_2)_{0-2}$ 、 $(CH_2)_{0-2}C(O)N(OR)(CH_2)_{0-2}$ 、または

50

$(\text{CH}_2)_{0-2} \text{C}(\text{=NOR})(\text{CH}_2)_{0-2}$ であり；

R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、および R^5 は、各々、独立して、 H 、 J 、 $(\text{C}_1 - \text{C}_6)$ アルキル、 $(\text{C}_2 - \text{C}_6)$ アルケニル、 $(\text{C}_2 - \text{C}_6)$ アルキニル、 $(\text{C}_1 - \text{C}_6)$ アシル、 $(\text{C}_1 - \text{C}_6)$ ハロアルキル、 $(\text{C}_1 - \text{C}_6)$ ハロアルコキシ、シクロアルキル $(\text{C}_1 - \text{C}_6)$ アルキル、ヘテロシクリル $(\text{C}_1 - \text{C}_6)$ アルキル、アリール $(\text{C}_1 - \text{C}_6)$ アルキル、またはヘテロアリール $(\text{C}_1 - \text{C}_6)$ アルキルであり、ここで、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、または R^5 のいずれのアルキル、アルケニル、アルキニル、アシル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールも J でモノ置換され得、または独立してマルチ置換され得；

あるいは、 R^1 および R^2 は、一緒になって、メチレンジオキシまたはエチレンジオキシであり得；

J は、独立して、出現するごとに、 F 、 Cl 、 Br 、 I 、 OR^{J} 、 CN 、 CF_3 、 OCF_3 、 O 、 S 、 $\text{C}(\text{O})$ 、 $\text{S}(\text{O})$ 、メチレンジオキシ、エチレンジオキシ、 $\text{N}(\text{R}^{\text{J}})_2$ 、 SR^{J} 、 SOR^{J} 、 $\text{SO}_2\text{R}^{\text{J}}$ 、 $\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{\text{J}})_2$ 、 $\text{SO}_3\text{R}^{\text{J}}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{J}}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{J}}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{J}}$ 、 $\text{C}(\text{S})\text{R}^{\text{J}}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{J}}$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{R}^{\text{J}}$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{OR}^{\text{J}}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{J}})_2$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{J}})_2$ 、 $\text{C}(\text{S})\text{N}(\text{R}^{\text{J}})_2$ 、

$(\text{CH}_2)_{0-2} \text{NHC}(\text{O})\text{R}^{\text{J}}$ 、 $\text{N}(\text{R}^{\text{J}})\text{N}(\text{R}^{\text{J}})\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{J}}$ 、 $\text{N}(\text{R}^{\text{J}})\text{N}(\text{R}^{\text{J}})\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{J}}$ 、 $\text{N}(\text{R}^{\text{J}})\text{N}(\text{R}^{\text{J}})\text{CON}(\text{R}^{\text{J}})_2$ 、 $\text{N}(\text{R}^{\text{J}})\text{SO}_2\text{R}^{\text{J}}$ 、 $\text{N}(\text{R}^{\text{J}})\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{\text{J}})_2$ 、 $\text{N}(\text{R}^{\text{J}})\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{J}}$ 、 $\text{N}(\text{R}^{\text{J}})\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{J}}$ 、 $\text{N}(\text{R}^{\text{J}})\text{C}(\text{S})\text{R}^{\text{J}}$ 、 $\text{N}(\text{R}^{\text{J}})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{J}})_2$ 、 $\text{N}(\text{R}^{\text{J}})\text{C}(\text{S})\text{N}(\text{R}^{\text{J}})_2$ 、 $\text{N}(\text{COR}^{\text{J}})\text{COR}^{\text{J}}$ 、 $\text{N}(\text{OR}^{\text{J}})\text{R}^{\text{J}}$ 、 $\text{C}(\text{=NH})\text{N}(\text{R}^{\text{J}})_2$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{OR}^{\text{J}})\text{R}^{\text{J}}$ 、または $\text{C}(\text{=NOR}^{\text{J}})\text{R}^{\text{J}}$ であり；

ここで、 R および R^{J} は、独立して、出現するごとに、水素またはアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、またはヘテロアリールアルキルであり；あるいは、ここで、2つの R 基は窒素原子と、またはそれらが結合している2つの隣接する窒素原子と一緒に、場合により、 O 、 NR 、 S 、 $\text{S}(\text{O})$ および $\text{S}(\text{O})_2$ よりなる群から選択される1~3つの追加のヘテロ原子をさらに含む、3~8員のヘテロシクリルを形成することができ；

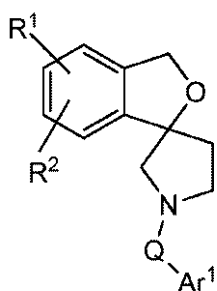
ここで、全体を通じて、式(V)のいずれのシクロアルキル、アリール、ヘテロシクリル、またはヘテロアリールも、場合により置換された1つ以上の追加のシクロアルキル、アリール、ヘテロシクリル、およびヘテロアリールの、単環、二環または多環の、飽和した、部分的不飽和の、または芳香族の環と縮合でき、架橋でき、またはスピロ配置であり得；ここで、窒素を含むいずれのヘテロシクリルまたはヘテロアリールもその N -オキシドまたは N -メト塩であり得る]

の化合物またはその塩。

【請求項12】

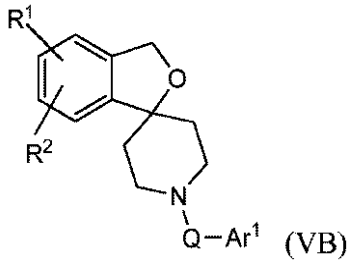
前記化合物が、式(VA)：

【化62】



または(VB)

【化 6 3】



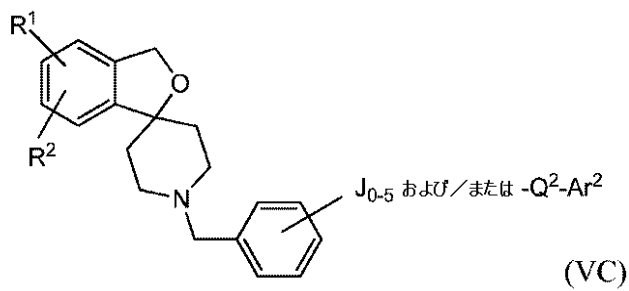
[式中、 R^1 、 R^2 、 Q 、および Ar^1 は請求項 11 で定義した通りである]
 のものである、請求項 11 記載の式 (V) の化合物。

10

【請求項 13】

前記化合物が、式 (VC) :

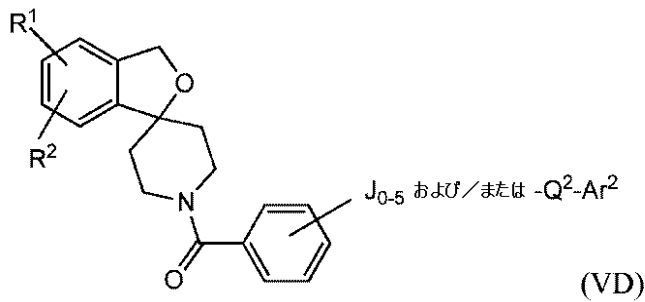
【化 6 4】



20

または (VD)

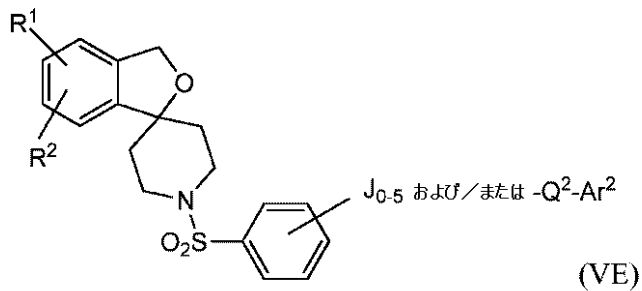
【化 6 5】



30

または (VE)

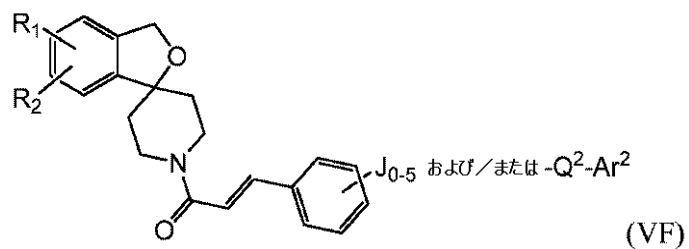
【化 6 6】



40

または (VF)

【化 6 7】



[式中、 R^1 、 R^2 、 J 、 Q^2 および Ar^2 は請求項 1 1 で定義した通りである]
 のものである、請求項 1 1 記載の式 (V) の化合物。

10

【請求項 1 4】

Q が結合、 CH_2 、 $C(O)$ 、または SO_2 である、請求項 1 1 記載の式 (V) の化合物。

【請求項 1 5】

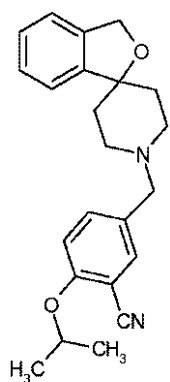
Ar^1 が置換されていないか、または置換されたフェニルであるか、あるいはピラゾール、ベンズイミダゾール、ベンズチオフェン、オキサゼピン、またはジアゼピンを含む、請求項 1 1 記載の式 (V) の化合物。

【請求項 1 6】

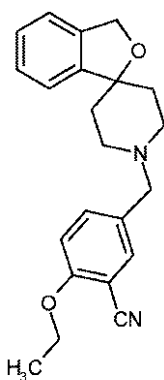
前記化合物が、

20

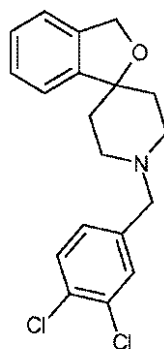
【化 6 8 - 1】



V:128



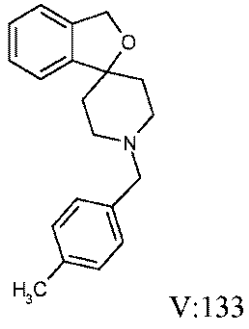
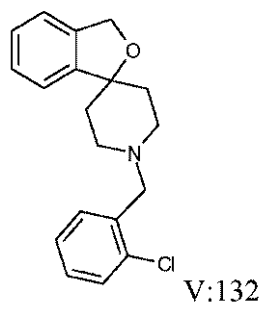
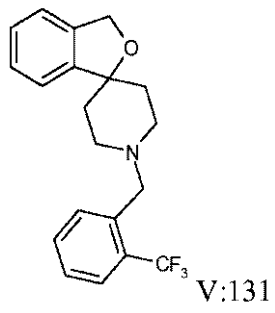
V:129



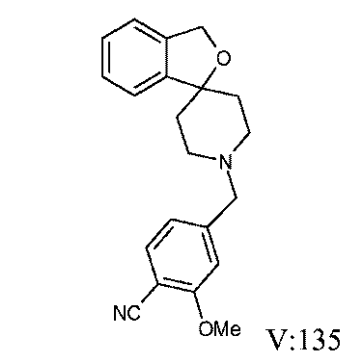
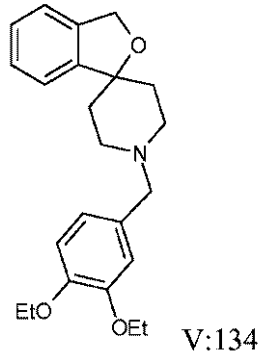
V:130

30

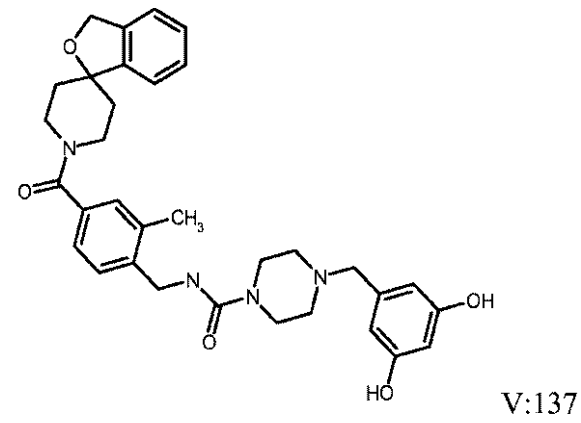
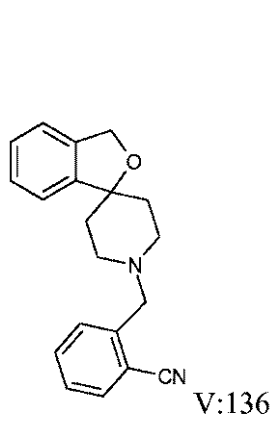
【化 6 8 - 2】



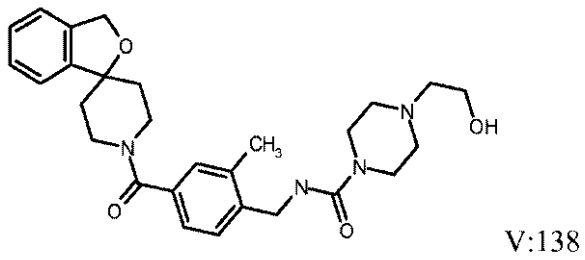
10



20

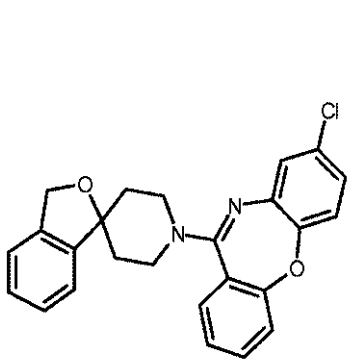


30

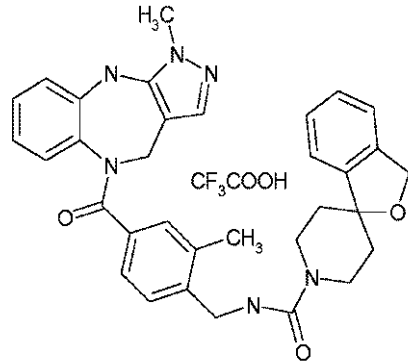


40

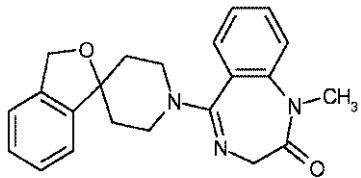
【化 6 8 - 3】



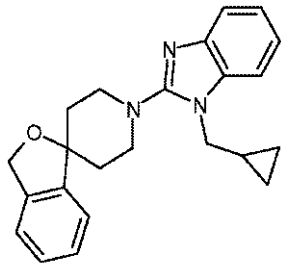
V:139



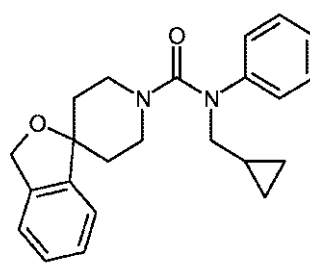
V:140



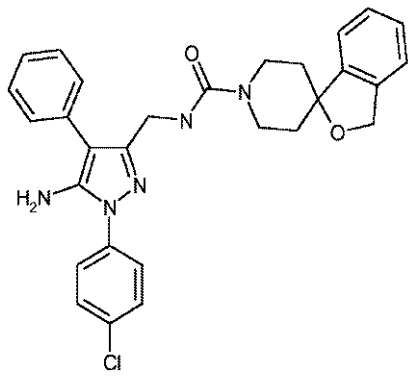
V:141



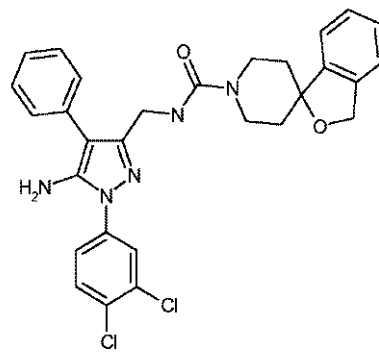
V:142



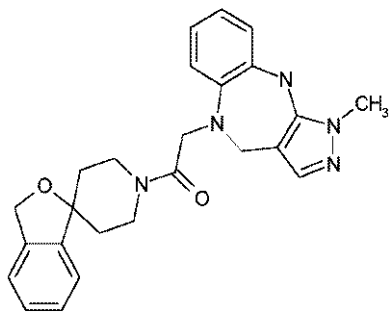
V:143



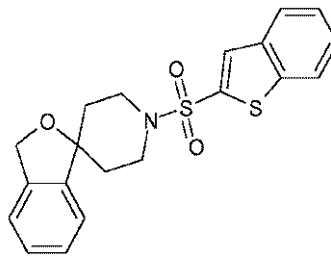
V:144



V:145



V:146



V:147

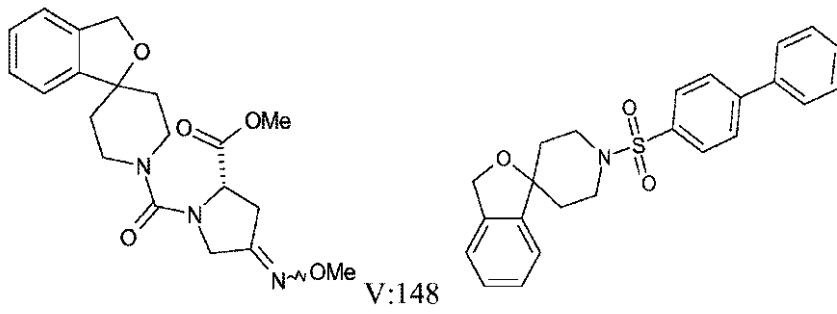
10

20

30

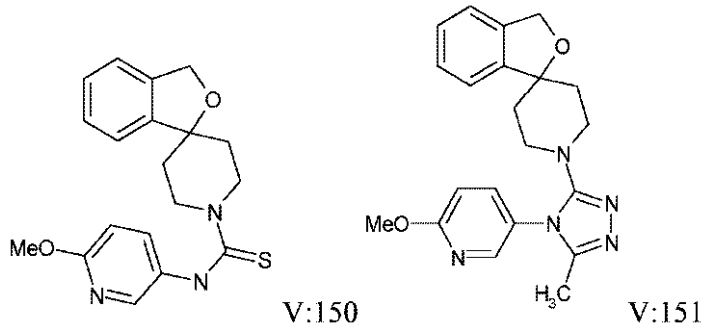
40

【化 6 8 - 4】



V:149

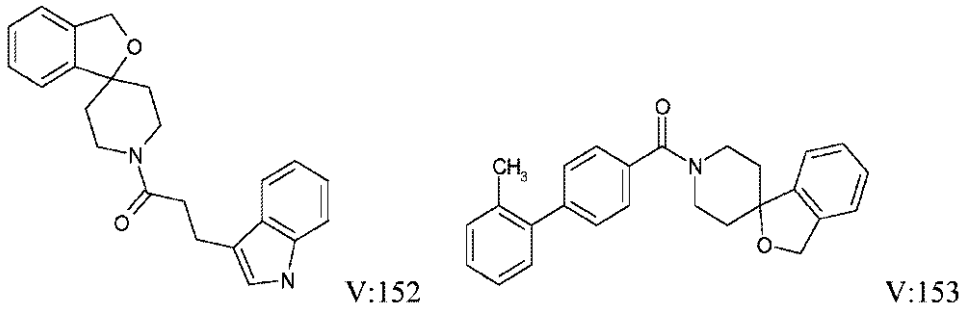
10



V:150

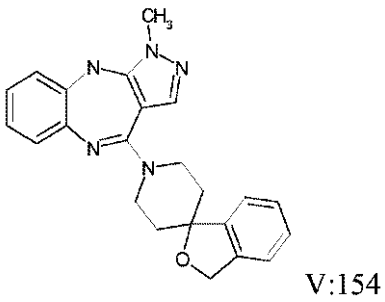
V:151

20



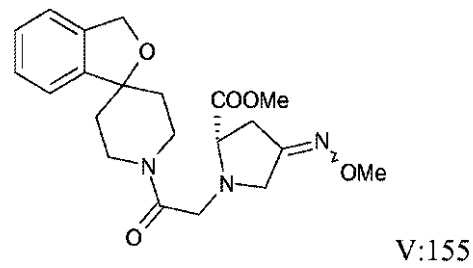
V:152

V:153

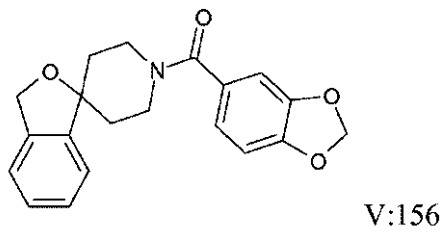


V:154

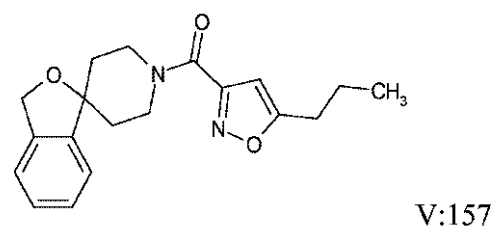
30



V:155



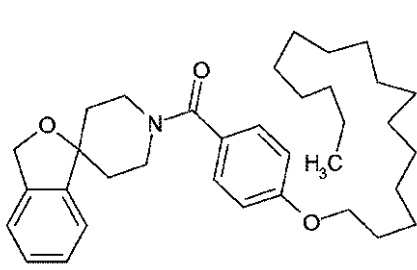
V:156



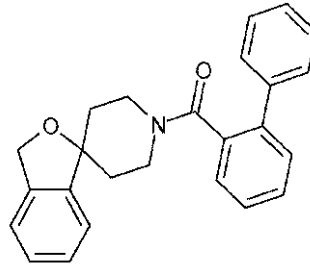
V:157

40

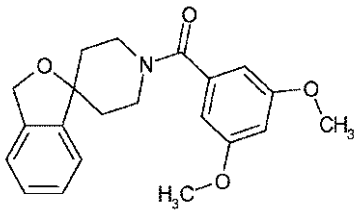
【化 6 8 - 5】



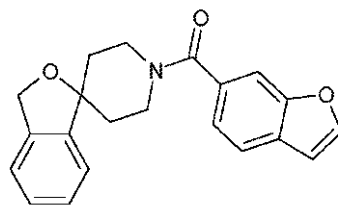
V:158



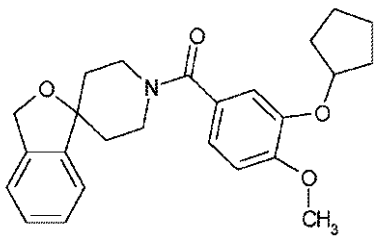
V:159



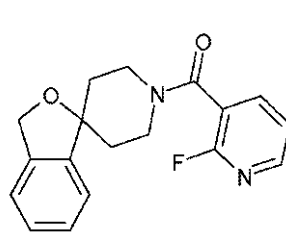
V:160



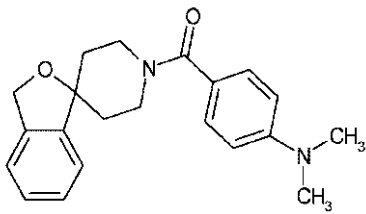
V:161



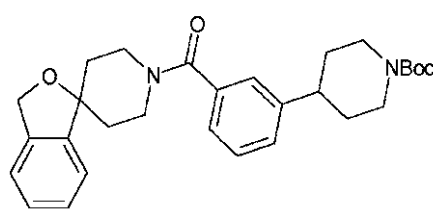
V:162



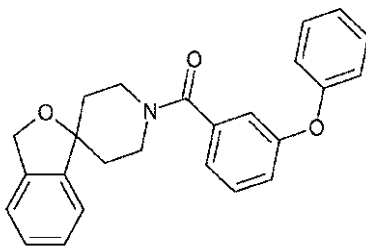
V:163



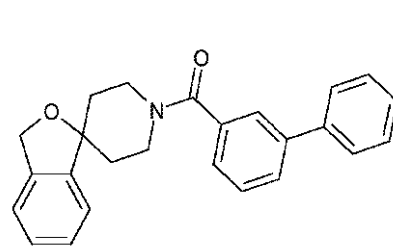
V:164



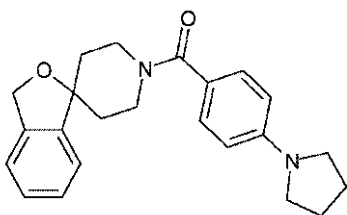
V:165



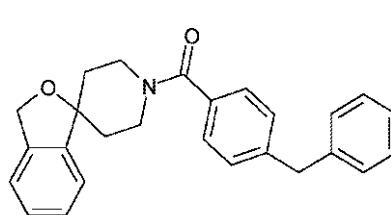
V:166



V:167



V:168



V:169

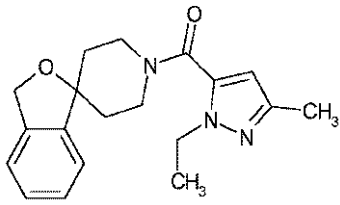
10

20

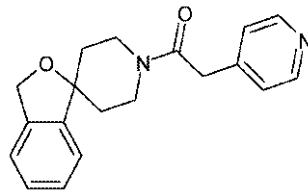
30

40

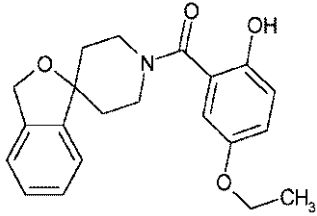
【化 6 8 - 6】



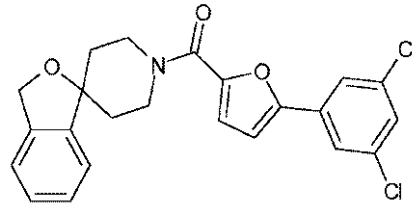
V:170



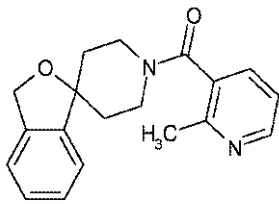
V:171



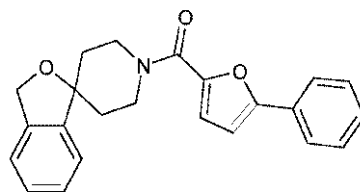
V:172



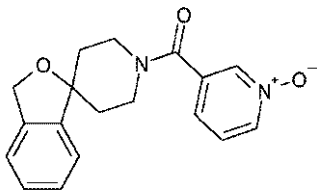
V:173



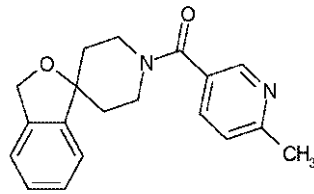
V:174



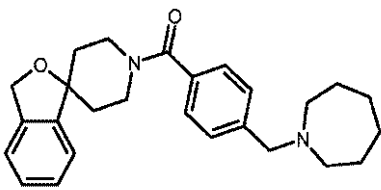
V:175



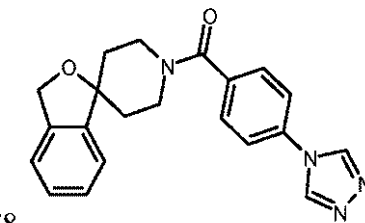
V:176



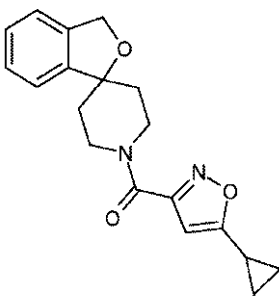
V:177



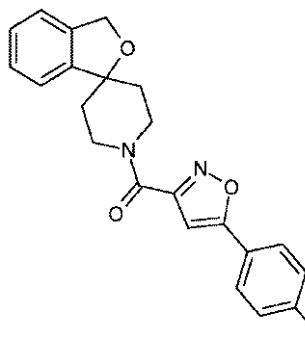
V:178



V:179



V:180



V:181

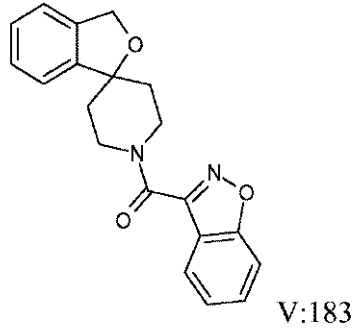
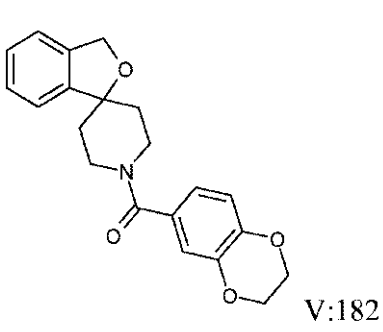
10

20

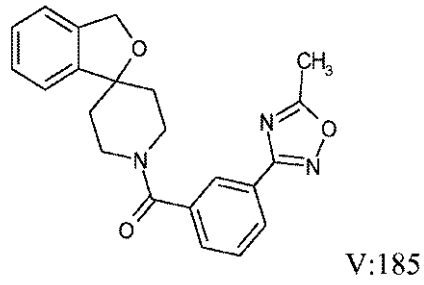
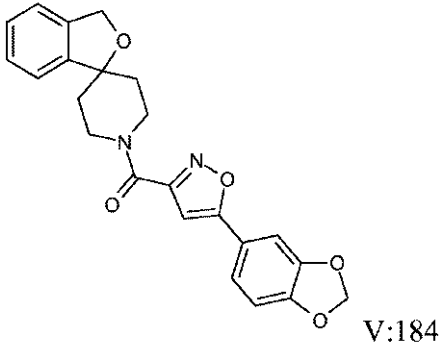
30

40

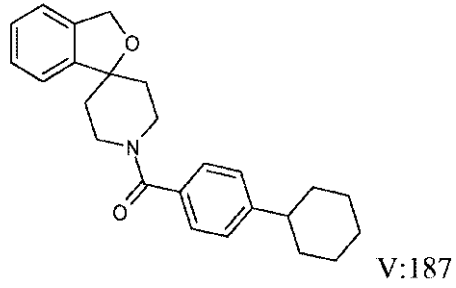
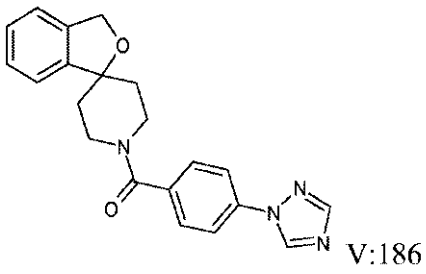
【化 6 8 - 7】



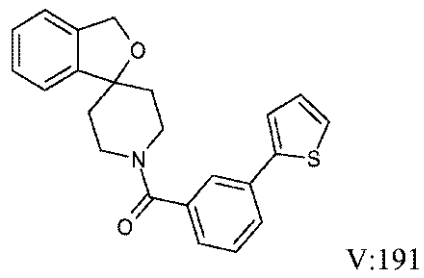
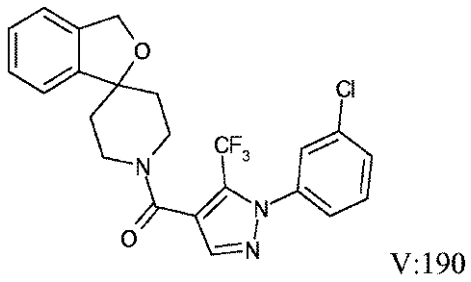
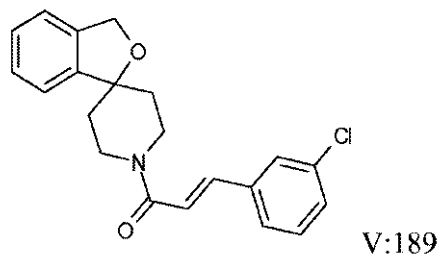
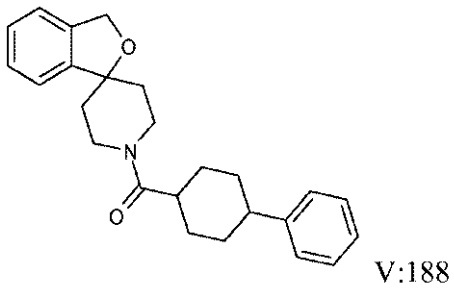
10



20

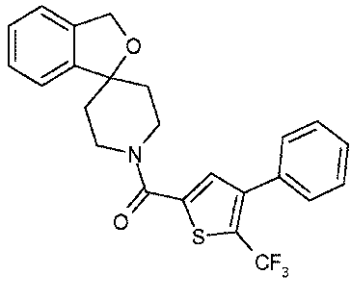


30

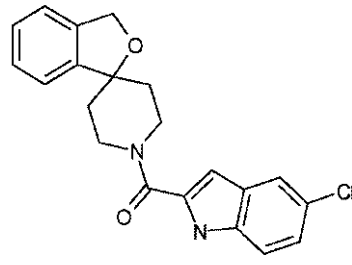


40

【化 6 8 - 8】

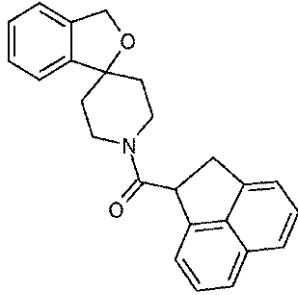


V:192

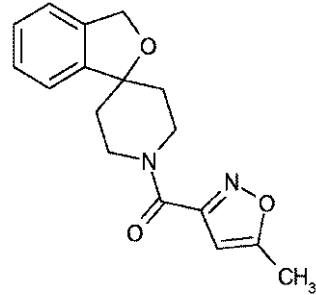


V:193

10

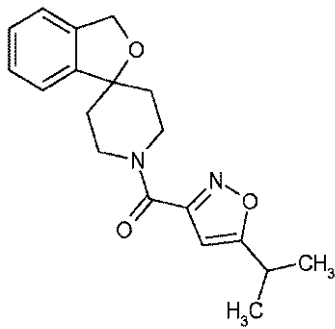


V:194

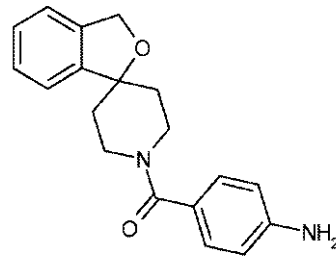


V:195

20

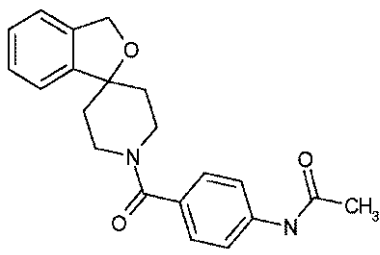


V:196

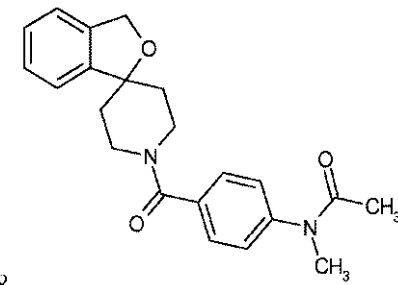


V:197

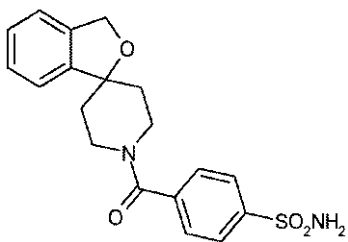
30



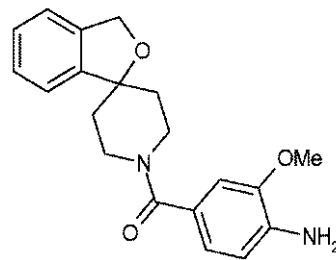
V:198



V:199



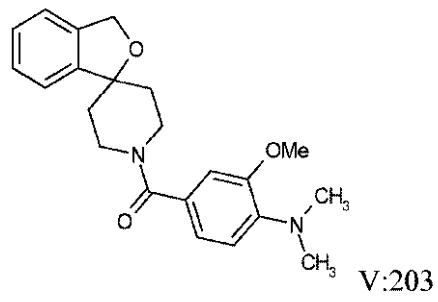
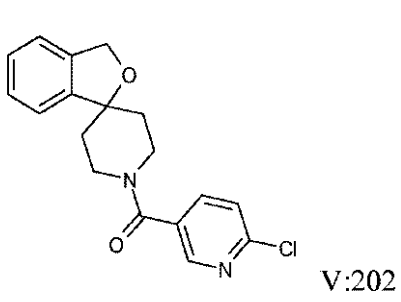
V:200



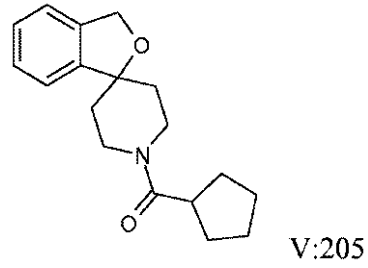
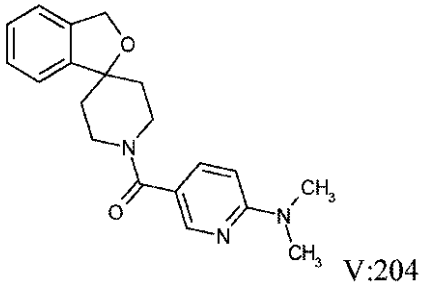
V:201

40

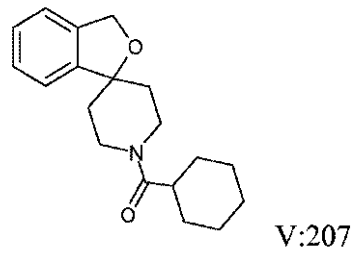
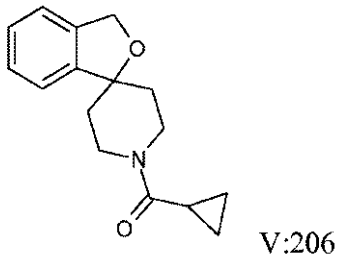
【化 6 8 - 9】



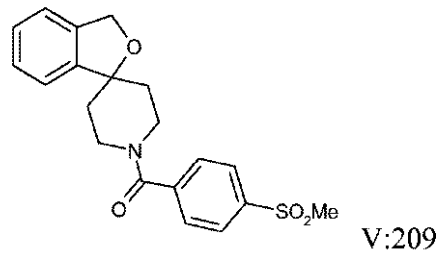
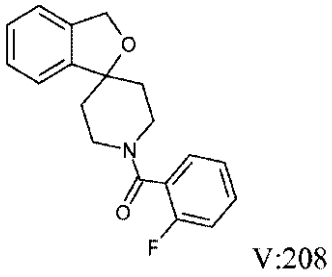
10



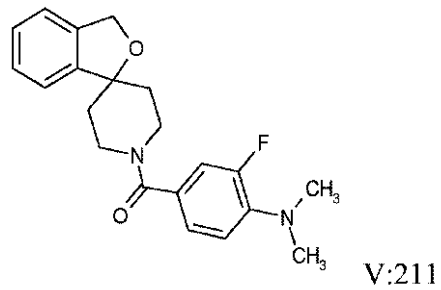
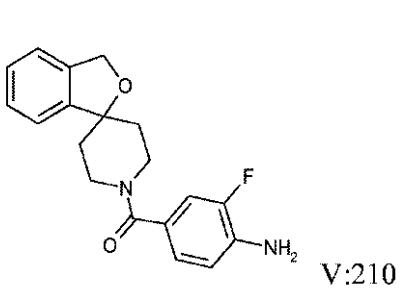
20



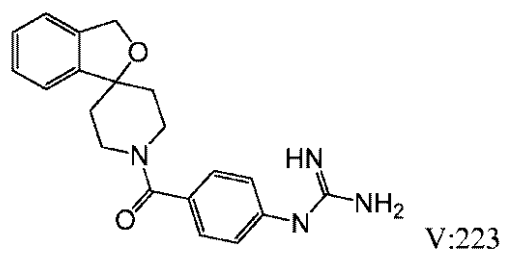
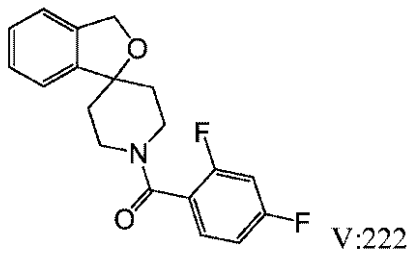
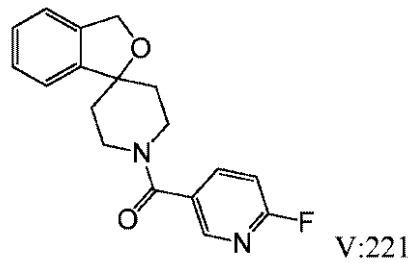
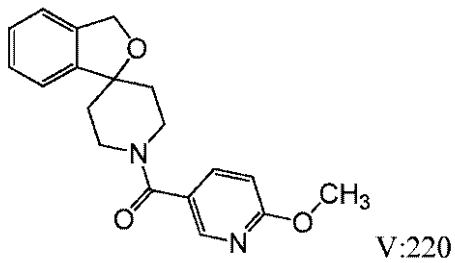
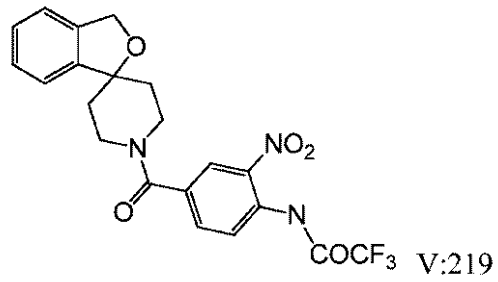
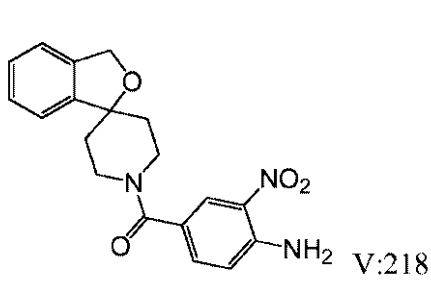
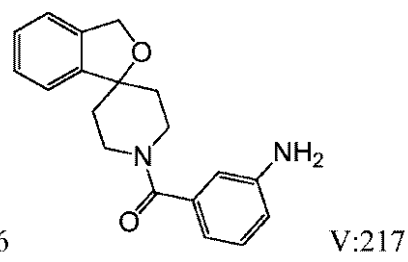
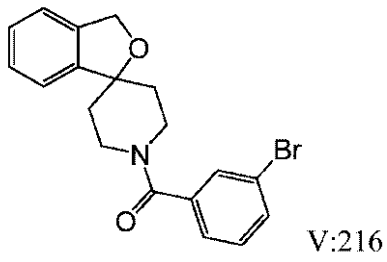
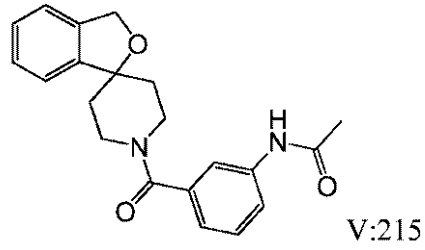
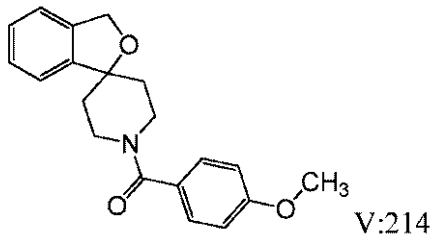
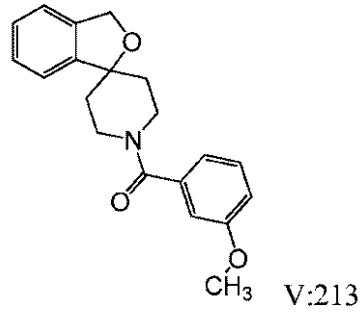
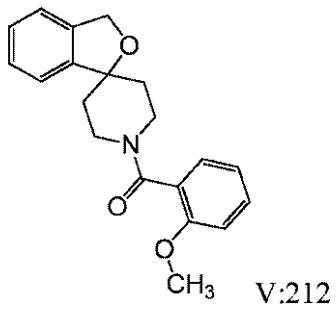
30



40



【化 6 8 - 1 0】



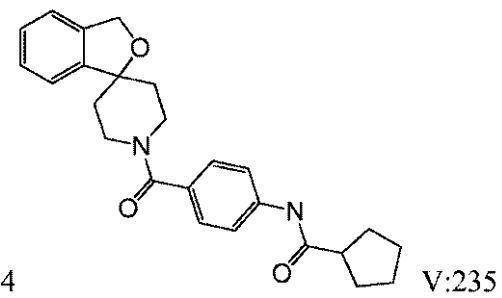
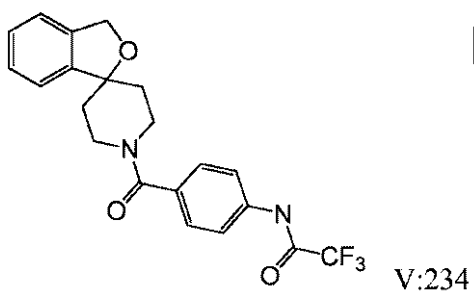
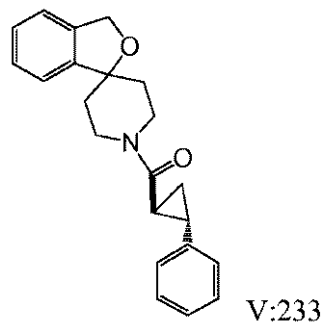
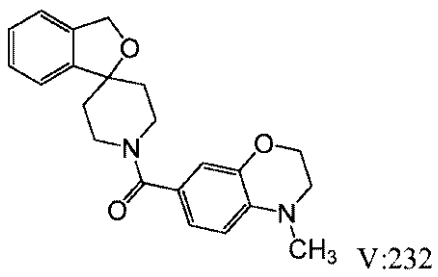
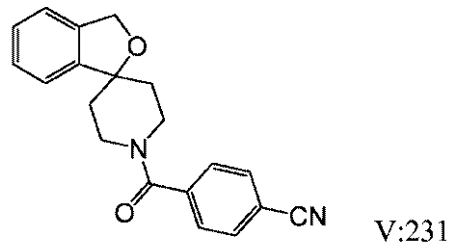
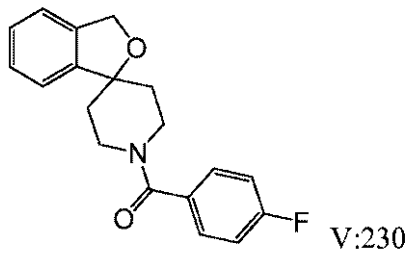
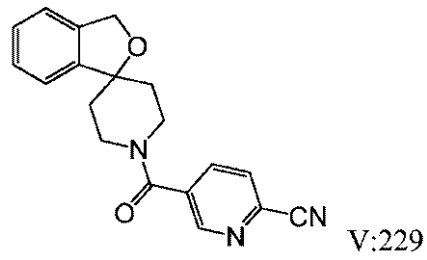
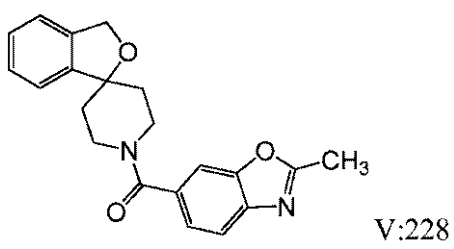
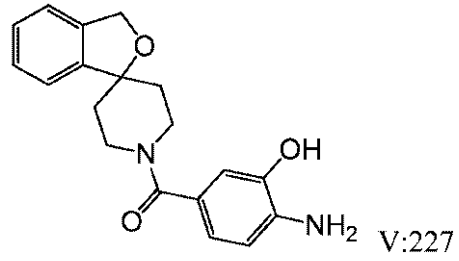
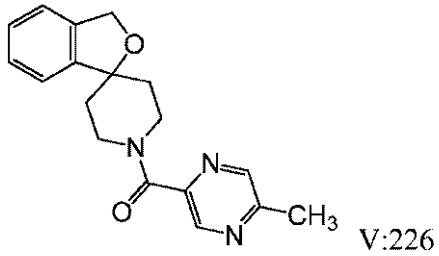
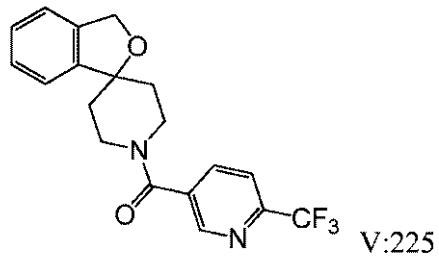
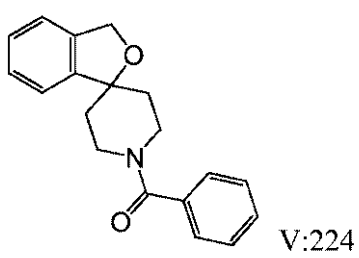
10

20

30

40

【化 6 8 - 1 1】



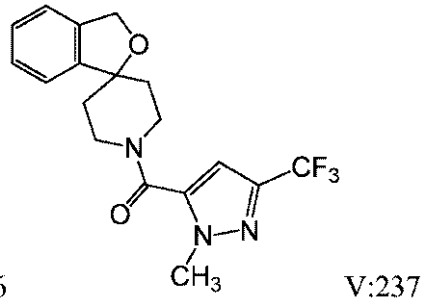
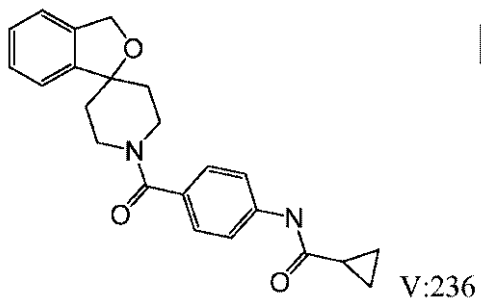
10

20

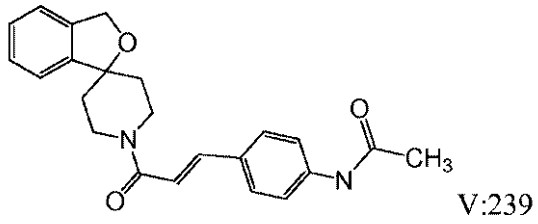
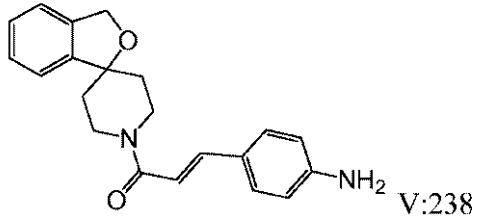
30

40

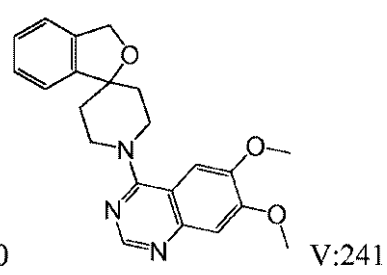
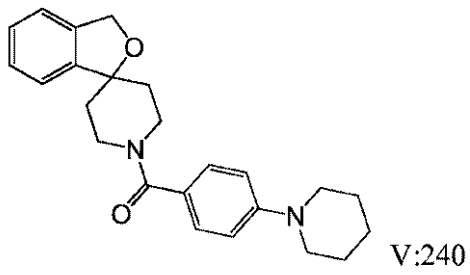
【化 6 8 - 1 2】



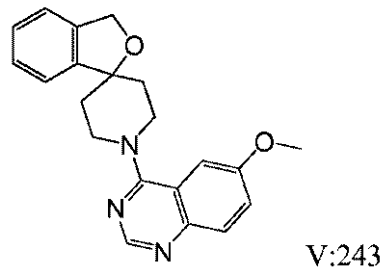
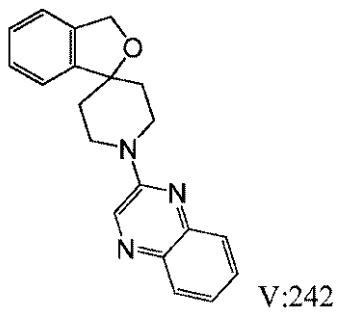
10



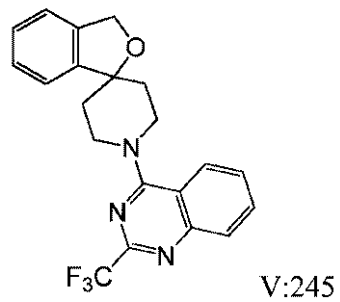
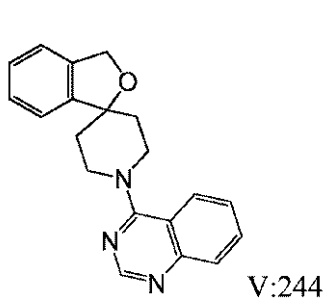
20



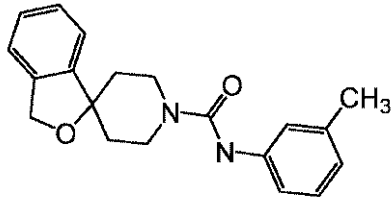
30



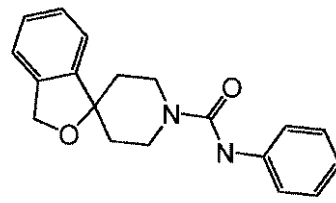
40



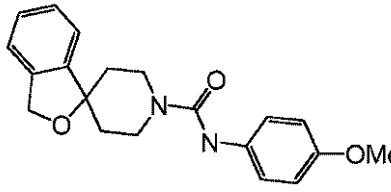
【化 6 8 - 1 3】



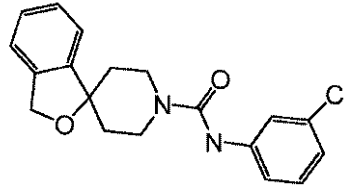
V:246



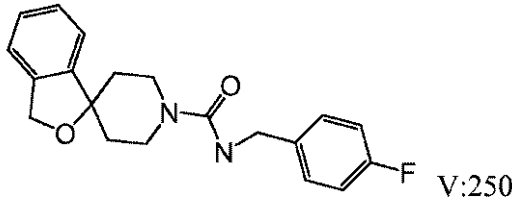
V:247



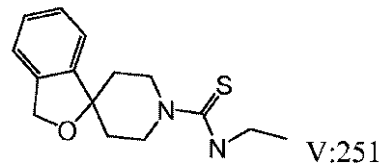
V:248



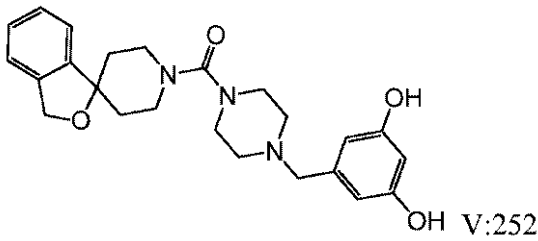
V:249



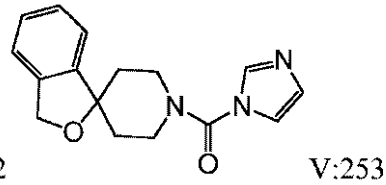
V:250



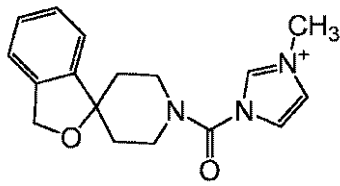
V:251



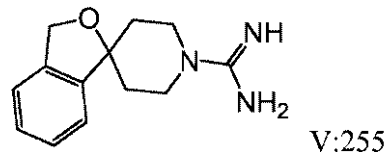
V:252



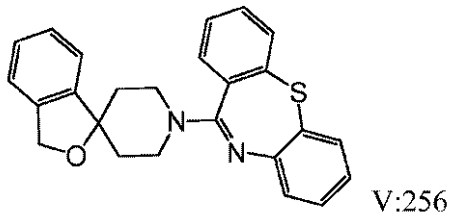
V:253



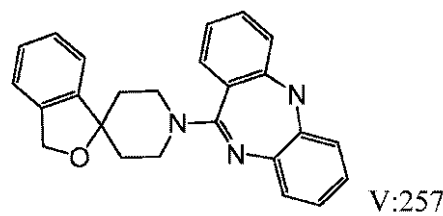
V:254



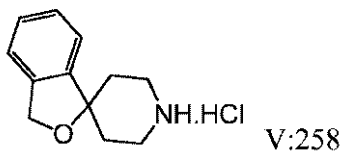
V:255



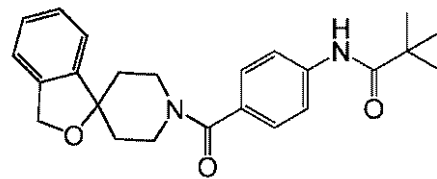
V:256



V:257



V:258



V:259

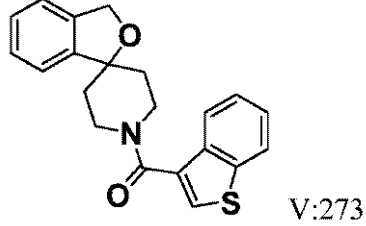
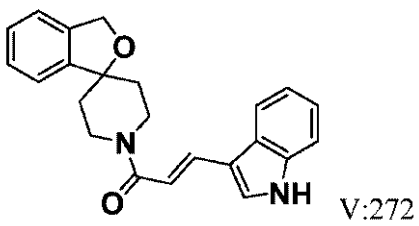
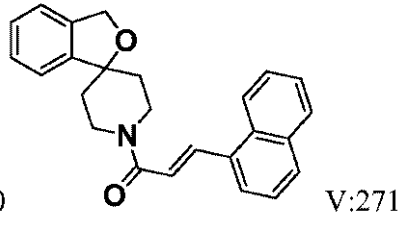
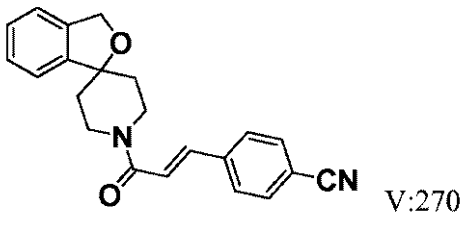
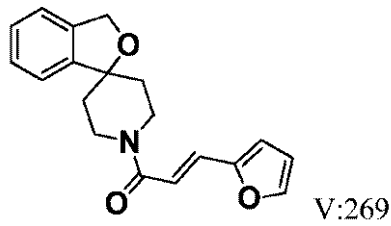
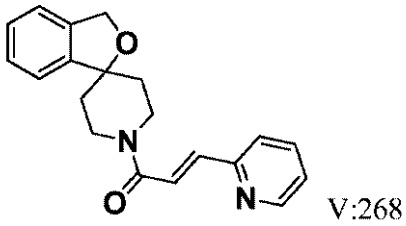
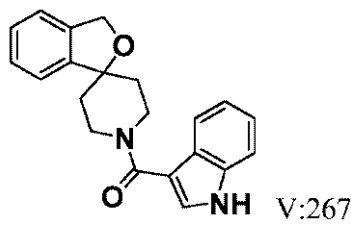
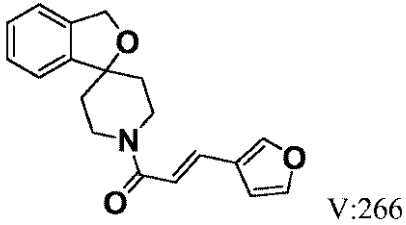
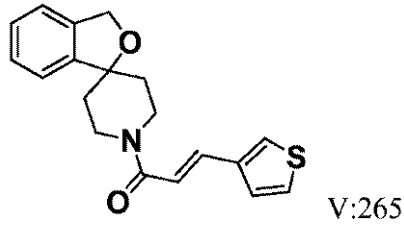
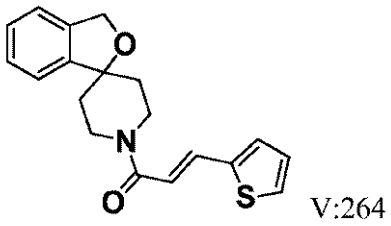
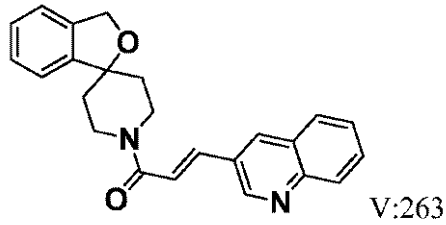
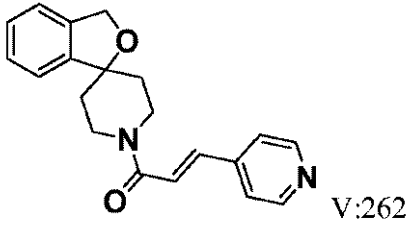
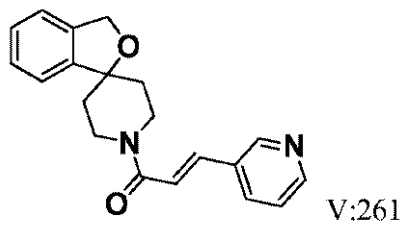
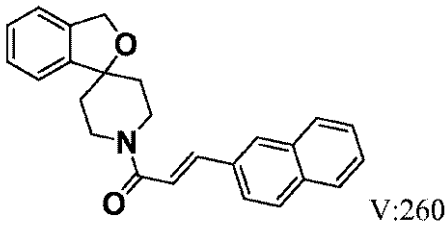
10

20

30

40

【化 6 8 - 1 4】



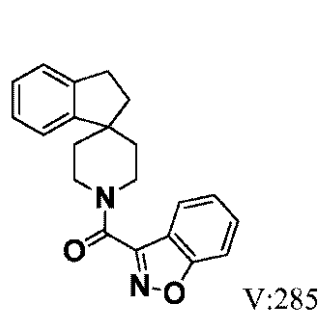
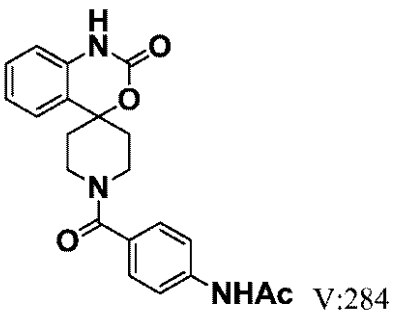
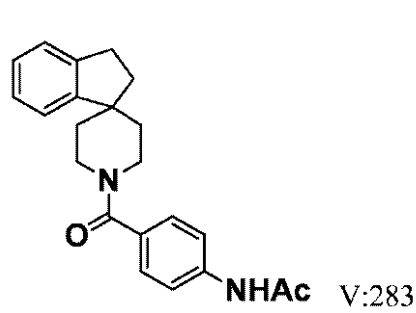
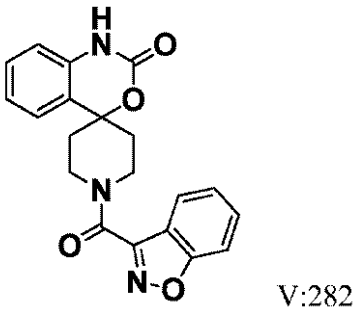
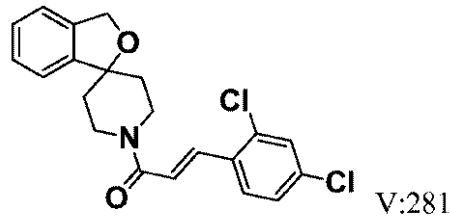
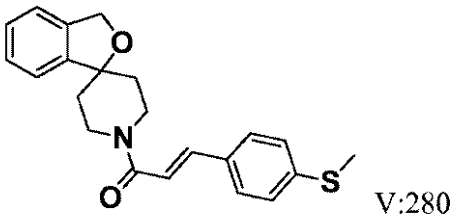
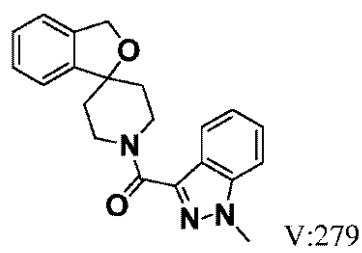
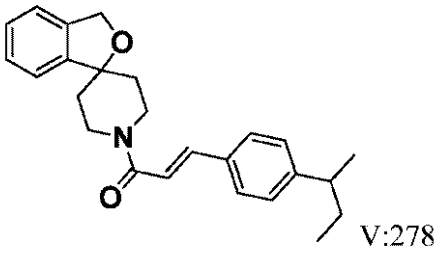
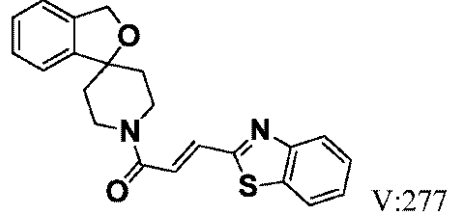
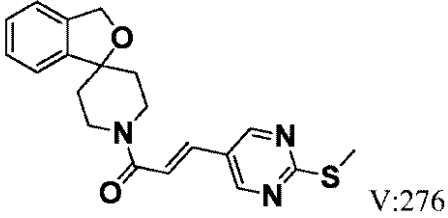
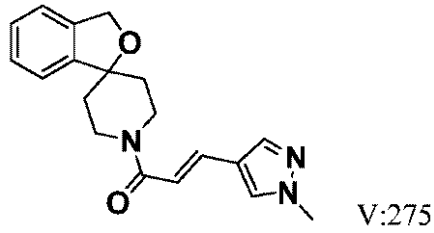
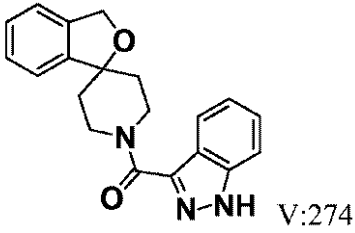
10

20

30

40

【化 6 8 - 1 5】



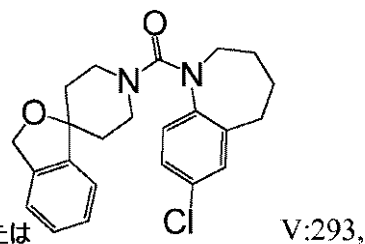
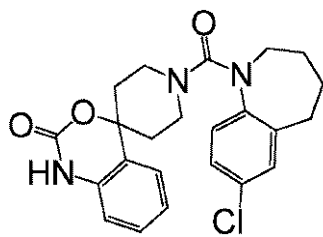
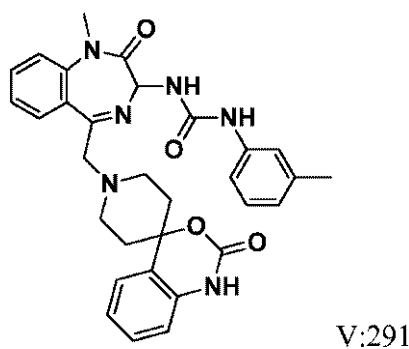
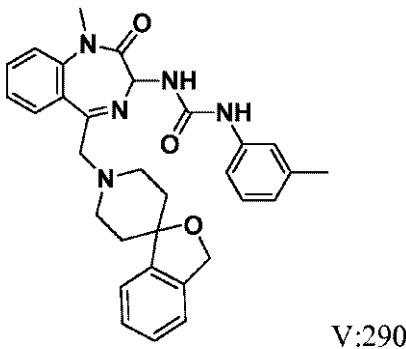
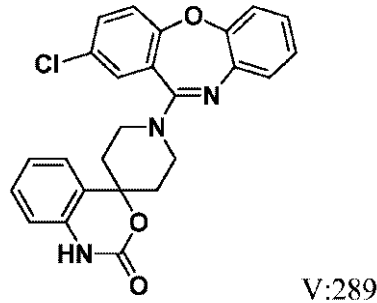
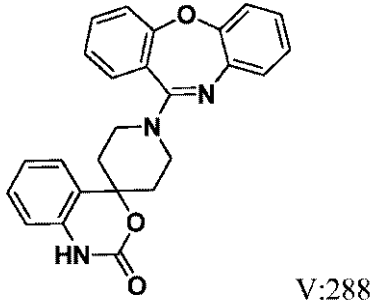
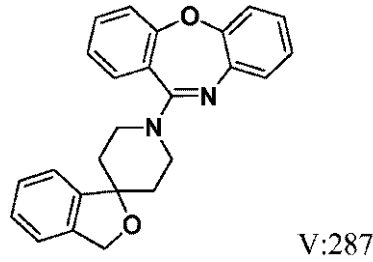
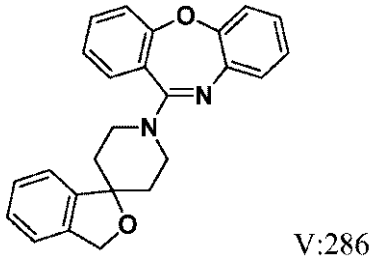
10

20

30

40

【化 6 8 - 1 6】



のいずれか、またはそのいずれかの塩である、請求項 1 1 記載の式 (V) の化合物。

【請求項 1 7】

請求項 1 ~ 1 6 のいずれか記載の化合物および薬学的に許容され得る賦形剤を含む医薬組成物。

【請求項 1 8】

疾患または状態の処置のための請求項 1 ~ 1 6 のいずれか 1 項記載の化合物の使用。

【請求項 1 9】

前記疾患または状態が、パソプレッシン受容体の調節が医学的に指示されるものである、請求項 1 8 記載の使用。

【請求項 2 0】

前記疾患または状態が、損なわれた乳汁分泌の状態、分娩誘発機能障害、子宮弛緩状態、過剰出血、腹部および背中疼痛を含む炎症および疼痛、男性または女性の性的機能障害、過敏性腸症候群、便秘および胃腸閉塞、自閉症、ストレス、不安障害、うつ病、外傷後ストレス症候群、外科的血液喪失、出産後出血、創傷治癒不全、感染、乳腺炎、胎盤送達機能障害、胎盤機能不全、骨粗鬆症、または癌；または敗血性ショック、多嚢胞腎臓疾患、肺高血圧症、血管拡張/収縮、心肺蘇生、小児性ショック、心停止、創傷治癒障害、

10

20

30

40

50

代謝障害、糖尿病、肥満、薬物乱用、ニコチンまたはアルコール乱用、概日リズム障害、時差ぼけ、免疫系の障害、代謝障害、外傷性脳負傷、脳梗塞または卒中を含む、請求項 18 または 19 記載の使用。

【請求項 21】

不安障害が、全般性不安障害、パニック障害、広場恐怖症、恐怖症、社会不安障害、強迫性障害、外傷後ストレス障害、または分離不安を含む、請求項 20 記載の使用。

【請求項 22】

バソプレッシン受容体を調節する方法であって、該受容体をイン・ビボまたはイン・ビトロで、有効量もしくは有効濃度の請求項 1 ~ 16 のいずれか 1 項記載の化合物と接触させることを含む、方法。

10

【請求項 23】

状態を患う患者における状態を処置する方法であって、該患者に、有効量の請求項 1 ~ 16 のいずれか 1 項記載の化合物を、該患者に利益を提供する頻度で、かつ該患者に利益を提供する期間にわたって投与することを含む、方法。

【請求項 24】

バソプレッシン受容体の調節が、前記状態の処置のために医学的に指示される、請求項 23 記載の方法。

【請求項 25】

前記状態が、損なわれた乳汁分泌の状態、分娩誘発機能障害、子宮弛緩状態、過剰出血、腹部および背中疼痛を含む炎症および疼痛、男性または女性の性的機能障害、過敏性腸症候群、便秘および胃腸閉塞、自閉症、ストレス、不安障害、うつ病、外傷後ストレス症候群、外科的血液喪失、出産後出血、創傷治癒不全、感染、乳腺炎、胎盤送達機能障害、胎盤機能不全、骨粗鬆症、または癌；または敗血性ショック、多嚢胞腎臓疾患、肺高血圧症、血管拡張/収縮、心肺蘇生、小児性ショック、心停止、創傷治癒障害、代謝障害、糖尿病、肥満、薬物乱用、ニコチンまたはアルコール乱用、概日リズム障害、時差ぼけ、免疫系の障害、代謝障害、外傷性脳負傷、脳梗塞または卒中を含む、請求項 23 記載の方法。

20

【請求項 26】

不安障害が、全般性不安障害、パニック障害、広場恐怖症、恐怖症、社会不安障害、強迫性障害、外傷後ストレス障害、または分離不安を含む、請求項 25 記載の方法。

30

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願への相互参照

本出願は、2013年2月18日に提出された米国仮特許出願第61/765,956号および2013年2月18日に提出された同61/765,968号の優先権を主張し、これらの出願の開示は、本明細書においてその全体が参考として援用される。

【0002】

政府支援の声明

本発明は、国立衛生研究所によって授与された、認可番号MH082878に基づく政府の支援を得てなされた。合衆国政府は、本発明における特定の権利を有する。

40

【背景技術】

【0003】

背景

アルギニン(Argenine)バソプレッシン(AVP)受容体は、7つの膜貫通ヘリックスを有することを特徴とするGタンパク質共役受容体ファミリーに属する。AVP受容体に関する最近のレビューについては、Jard、1998；Barberisら、1999；GimplおよびFahrenholz、2001；Holmesら、2003、2004を参照のこと。

【0004】

50

AVPは、少なくとも3つの既知の受容体サブタイプ：V1A、V1B（またはV3）およびV2および推定血管拡張V1C受容体を通じてその作用を媒介すると考えられる。

【0005】

バソプレッシン1a（V1AまたはV1a）受容体は、肝臓、血管平滑筋細胞、脳において、および多くの他の組織において発現される（Jard、1998；Barberisら、1999；Holmesら、2003、2004；TreschanおよびPeters、2006）。血管系においては、V1A受容体は、ホスホリパーゼC媒介経路によってAVPの昇圧作用を媒介する。脳においては、V1A受容体は、AVPに対する、不安/社会的応答（Ring、2005）および攻撃（Ferrisら、2006）を生じる応答を媒介する。V1A受容体は、概日リズムおよび時差ぼけに関連付けられてきた（Liら、Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol 296：R824-R830、2009；Hastings、Science 342、52（2013）；Fosterら、Current Opinion in Neurobiology 2013、23：888-894；Progress in Molecular Biology and Translational Science、119巻2013号、ISSN 1877-1173、<http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-12-396971-2.00011-7>；Tse Nat Rev Drug Discov 2013 Dec；12（12）：903）。

10

【0006】

下垂体前葉に存在するバソプレッシン1b（V1BまたはV1b）受容体もまた、ホスホリパーゼC媒介経路によってAVPのACTH放出効果を媒介する（Jard、1998）。多数の刊行物（Robertら、2005）において、該V1B受容体はV3受容体とも呼ばれる。脳、腎臓および副腎髄質などの下垂体外組織でのV1B受容体の存在についての証拠も報告されている。最近、V1B受容体は、ラットおよびヒトにおいて不安およびストレスを媒介することが示されている（Landgraf、2006）。

20

【0007】

腎臓の集合管に存在するV2受容体は、アデニル酸シクラーゼ媒介経路によってAVPの抗利尿作用を媒介する（Jard、1998；Barberisら、1999；Holmesら、2003、2004）。ラットにおけるAVPに対する疼痛応答は、V2受容体によって調節されていると考えられる（Yangら、2006）。

30

【0008】

その抗利尿および血管収縮特性以外に、AVPは血管拡張も引き起こし得る（Liard、1989；Hirschら、1989；Walkerら、1989；Tagawaら、1995；Van Lieburgら、1995）。AVPの血管拡張作用を媒介する受容体サブタイプは、今日まで、特性が明らかにされていない。そうすることを狙った研究は、具体的な血管拡張AVPアゴニストまたはアンタゴニストがないことによって妨げられてきた。

【0009】

薬理的ツールおよび放射性リガンドとしてのそれらの価値以外に、AVPアンタゴニストは、潜在的な臨床的価値を有する。非ペプチド性AVP V2アンタゴニストは、抗利尿ホルモン（SIADH）の不適切な分泌の症候群によって引き起こされる低ナトリウム血症の処置について潜在的な治療価値を有する（Serradeil-Le Galら、2002b；Hays、2006；Palmら、2006；Schrierら、2006；Streefkerkおよびvan Zwieten、2006；Verbalis、2006；Cawley、2007；Chenら、2007；Gines、2007；Munger、2007；Parasharら、2007）。商品名「バプリゾール（Vaprisol）」の非選択的非ペプチド性AVP V2/V1Aアンタゴニストであるコニバタン（YM-087）（Taharaら、1997、1998）は、2005年にFDAによって、循環血液量が正常な低ナトリウム血症の静脈内投与のみによる処置に

40

50

ついて承認された (Ghaliliら、2006; Verbalis、2006)。後に、それは循環血液量過多の低ナトリウム血症の処置についてFDAの承認を受けた。非ペプチド性V2およびV2/V1Aアンタゴニストは、心不全の処置についての価値も有し得る (Abrahamら、2006; SchwarzおよびSanghi、2006)。それらは、伴性遺伝性腎性尿崩症 (NDI) の処置のための薬理的シャペロンとしての潜在性も有する (Bernierら、2006; Robbenら、2007)。3つの選択的非ペプチド性V2アンタゴニストが、現在、臨床試験中である (Verbalis、2006) : トルバプタン (OPC41061) (Yamamuraら、1998)、サタバプタン (SR 121 463) (Serradeil-Le Galら、1996) およびリキシバプタン (VPA-985) (Albrightら、1998; Schrierrら、2006; Soupartら、2006)。

【0010】

AVPに対する血管応答 (V1A受容体) のアンタゴニストは、付随する血漿AVPレベルの上昇を伴う高血圧または鬱血性心不全 (CHF) を患う患者の処置について臨床的潜在性を有し得る (Thibonnierら、2001)。それらは、怒りの管理における「抗攻撃性剤」としても価値のあるものであり得る (Ferrisら、2006)。しかしながら、V1AアンタゴニストSRX-251 (Ferrisら、2006; Guillonら、2007a、b)、およびRoche化合物RG3714を例外として、現在臨床試験中のものはない。非ペプチド性AVP V1Bアンタゴニストは、ACTH分泌腫瘍の処置 (Serradeil-Le Galら、2002a、b、2007) のための、および不安およびストレスを処置する (Griebelら、2002; CraigheadおよびMacSweeney、2008) ための診断剤として、および治療剤として価値があり得る。

【0011】

前臨床およびヒト研究からの証拠は、アルギニンバソプレッシン (AVP) およびバソプレッシン受容体1a (V1A) が、精神病性障害の病態生理学において非常に重要な役割を果たすことを実証している。AVPおよび副腎皮質刺激ホルモン放出因子 (CRF) は、視床下部 - 下垂体 - 副腎 (HPA) 軸の活性を調節させる。それらは視床下部から放出され、下垂体からの副腎皮質刺激ホルモン (ACTH) の分泌を活性化し、これは、次いで副腎皮質から糖コルチコイド (コルチゾール、ヒトおよびコルチコステロン、ラット) を放出させる。糖コルチコイドは、下垂体からのAVPおよびCRFのさらなる放出を阻害するフィードバックループを担うそれらの各受容体に結合する。HPA軸は、免疫および代謝のような末梢機能を調節するのみならず、うつ病、PTSDおよび自閉症に関する挙動などの精神病性障害において重大な効果を有するCNSにおいても、顕著な作用を有する。最近の前臨床および臨床研究は、CRFではなくAVPが、慢性的な心理学的ストレスの間にHPA機能の調節を主として担っていることを示している。コルチゾールの有意に増加したレベルが、うつ病の患者の唾液、血漿および尿において観察され、下垂体および副腎の大きさおよび活性の増大が観察されてきた。事実、心理学的ストレスに対するコルチゾールの応答は、不安をかかえる健康なヒトボランティアにおいて、CRFではなくAVPの調節下で出現する。PTSDを患う退役軍人においては、AVPの血漿レベルの上昇が測定された。

【0012】

特に、V1A受容体は広範に発現されており、脳、特に、不安の調節において重要な役割を果たす、扁桃核、外側中隔、視床下部および海馬などの辺縁系領域における支配的なバソプレッシン受容体サブタイプである。脳においては、バソプレッシンは、ストレスの間に扁桃核において上昇する。事実、V1Aノックアウトマウスは、十字路迷路、開放屋外、および明暗箱において、およびガラス玉覆い隠しテストにおいて、不安挙動の減少を示す。隔膜に注射されたアンチセンスオリゴヌクレオチドでのV1A受容体のダウンレギュレーションも、不安挙動の減少を引き起こす。高不安/うつ病関連挙動 (HAB) 用に飼育されたウイスターラットは、V1A受容体が支配的なサブタイプである視床下部傍室

核 (P V N) におけるバソプレッシン mRNA の過剰発現、および過剰なバソプレッシン放出を有意に示す。P V N への選択的ペプチド性 V 1 A 受容体アンタゴニスト d (C H ₂)₅ Tyr (Me) A V P の直接的な投与は、H A B ラットにおけるうつ病関連挙動を減少させる。臨床的には、大うつ病を患う患者は、P V N におけるバソプレッシンのレベルの上昇を示す。脳浸透性の非ペプチド性 V 1 A 受容体アンタゴニスト J N J - 1 7 3 0 8 6 1 6 および S R X - 2 5 1 は、各々、動物モデルにおいて抗不安活性を示し、攻撃挙動を阻止する。H o f f m a n n - L a R o c h e の V 1 A 受容体アンタゴニストである R G - 3 7 1 4 は、A D H D 、 O C D 、 不安等を含んでよい自閉症スペクトル障害に関連する挙動を処置するための第 I I 相臨床試験中である。

【 0 0 1 3 】

10

V 1 A 受容体は、概日リズムおよび時差ぼけと関連付けられてきた (L i ẽ , A m J P h y s i o l R e g u l I n t e g r C o m p P h y s i o l 2 9 6 : R 8 2 4 - R 8 3 0 , 2 0 0 9 ; H a s t i n g s , S c i e n c e 3 4 2 , 5 2 (2 0 1 3) ; F o s t e r ẽ , C u r r e n t O p i n i o n i n N e u r o b i o l o g y 2 0 1 3 , 2 3 : 8 8 8 - 8 9 4 ; P r o g r e s s i n M o l e c u l a r B i o l o g y a n d T r a n s l a t i o n a l S c i e n c e , 1 1 9 卷 2 0 1 3 号 , I S S N 1 8 7 7 - 1 1 7 3 , <http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-12-396971-2.00011-7> ; T s e N a t R e v D r u g D i s c o v 2 0 1 3 D e c ; 1 2 (1 2) : 9 0 3) 。

【 0 0 1 4 】

20

バソプレッシンは、加えて、骨再吸収 (T a m m ẽ , P r o c . N a t l . A c a d . S c i . U . S . A . 2 0 1 3 N o v 1 2 ; 1 1 0 (4 6) : 1 8 6 4 4 - 9) ; 外傷性脳負傷の処置 (P l e s n i l a ẽ , J O U R N A L O F N E U R O T R A U M A 3 0 : 1 4 4 2 - 1 4 4 8 (2 0 1 3 年 8 月 1 5 日) , M a r m a r o u ẽ , A c t a N e u r o c h i r (2 0 1 3) 1 5 5 : 1 5 1 - 1 6 4) ; 免疫学的障害 (H u ẽ , J o u r n a l o f N e u r o i m m u n o l o g y 1 3 5 (2 0 0 3) 7 2 - 8 1) ; および代謝障害 (A o y a g i ẽ , E u r o p e a n J o u r n a l o f P h a r m a c o l o g y 6 2 2 (2 0 0 9) 3 2 - 3 6) と関連付けられてきた。

【 先行技術文献 】

【 非特許文献 】

30

【 0 0 1 5 】

【 非特許文献 1 】 L i ẽ , A m J P h y s i o l R e g u l I n t e g r C o m p P h y s i o l 2 9 6 : R 8 2 4 - R 8 3 0 , 2 0 0 9

【 非特許文献 2 】 H a s t i n g s , S c i e n c e 3 4 2 , 5 2 (2 0 1 3)

【 非特許文献 3 】 F o s t e r ẽ , C u r r e n t O p i n i o n i n N e u r o b i o l o g y 2 0 1 3 , 2 3 : 8 8 8 - 8 9 4

【 非特許文献 4 】 P r o g r e s s i n M o l e c u l a r B i o l o g y a n d T r a n s l a t i o n a l S c i e n c e , 1 1 9 卷 2 0 1 3 号 , I S S N 1 8 7 7 - 1 1 7 3 , <http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-12-396971-2.00011-7>

40

【 非特許文献 5 】 T s e N a t R e v D r u g D i s c o v 2 0 1 3 D e c ; 1 2 (1 2) : 9 0 3)

【 非特許文献 6 】 T a m m ẽ , P r o c . N a t l . A c a d . S c i . U . S . A . 2 0 1 3 N o v 1 2 ; 1 1 0 (4 6) : 1 8 6 4 4 - 9

【 非特許文献 7 】 P l e s n i l a ẽ , J O U R N A L O F N E U R O T R A U M A 3 0 : 1 4 4 2 - 1 4 4 8 (2 0 1 3 年 8 月 1 5 日)

【 非特許文献 8 】 M a r m a r o u ẽ , A c t a N e u r o c h i r (2 0 1 3) 1 5 5 : 1 5 1 - 1 6 4

【 非特許文献 9 】 H u ẽ , J o u r n a l o f N e u r o i m m u n o l o g y 1 3 5 (2 0 0 3) 7 2 - 8 1

50

【非特許文献10】Aoyagiら、European Journal of Pharmacology 622(2009)32-36

【発明の概要】

【0016】

本発明は、種々の実施態様において、その天然リガンドがバソプレッシンである1つ以上のGタンパク質共役受容体の生理活性の調節を可能とする化合物および処置の方法を指向する。以下に議論するように、そのような受容体は、現在、医学的狀態を治癒し、または症状を緩和するためにできることがほとんどない、または全くないものを含めた、さまざまな医学的狀態の処置のための治療標的として、有望な標的である。ある種の精神的/認知的な医学的狀態は、不安障害、自閉症、および外傷後ストレス障害(PTSD)などの対処の困難な状態を含めて、本発明のバソプレッシン受容体モジュレーターでの処置を行いやすいことのある疾患状態の範囲に含まれる。

10

【0017】

先に述べた潜在的治療領域に加えて、本開示は、1つ以上の医学的狀態の処置のための、または1つ以上の医学的狀態の処置のための医薬品の製造のための、または損なわれた乳汁分泌の状態、分娩誘発機能障害、子宮弛緩状態、過剰出血、腹部および背中の疼痛を含む炎症および疼痛、男性または女性の性的機能障害、過敏性腸症候群、便秘および胃腸閉塞、自閉症、ストレス、不安障害、うつ病、外傷後ストレス症候群、外科的血液喪失、出産後出血、創傷治癒不全、感染、乳腺炎、胎盤送達機能障害、胎盤機能不全、骨粗鬆症、または癌；または敗血性ショック、多嚢胞腎臓疾患、肺高血圧症、血管拡張/収縮、心肺蘇生、小児性ショック、心停止、創傷治癒障害、代謝障害、糖尿病、肥満、薬物乱用、ニコチンまたはアルコール乱用、概日リズム障害、時差ぼけ、免疫系の障害、代謝障害、外傷性脳負傷、脳梗塞または卒中などの状態のための医学的使用のための、以下に概説する化合物の使用に関する。本明細書で、用語「不安」は、不安障害を含む。不安障害は、副次的適応症である全般性不安障害、パニック障害、広場恐怖症、恐怖症、社会不安障害、強迫性障害、外傷後ストレス障害、および分離不安を含む。

20

【0018】

これらの化合物は、アゴニスト、アンタゴニスト、インバースアゴニスト、アロステリックアゴニスト、ポジティブアロステリックモジュレーター(PAM)またはネガティブアロステリックモジュレーターとして受容体の調節においてそれらの効果を発揮し得る。

30

【0019】

本開示の主題は、種々の実施態様において、患者におけるイン・ビボでの有効濃度において、バソプレッシンの受容体の作用を調節することができる化合物、該化合物の医薬処方物および組合せ、バソプレッシン受容体を調節するための該化合物の使用、およびバソプレッシン受容体の調節が医学的に指示される患者における状態の処置を指向する。

【0020】

種々の実施態様において、本発明は、本明細書に開示され、特許請求された種々の実施態様のいずれかにおいて、以下に定義される式(I)または式(V)の化合物を提供する。これらの式のいずれかの化合物は、1つ以上のタイプのバソプレッシン受容体の、アンタゴニストなどのモジュレーターであり得る。

40

【0021】

種々の実施態様において、本発明は、薬学的に許容され得る賦形剤と共に、以下に定義される式(I)または式(V)の化合物を含む医薬組成物を提供する。

【0022】

種々の実施態様において、本発明は、状態に苦しむ患者における状態を処置する方法であって、該患者に有益な効果を提供する頻度で、かつ該患者に有益な効果を提供する期間にわたって、有効量の以下に定義される式(I)または式(V)の化合物を該患者に投与することを含む方法を提供する。種々の実施態様において、該状態は、バソプレッシン受容体の調節が、状態の処置のために医学的に指示されるようなものであり得る。例えば、該状態は、損なわれた乳汁分泌の状態、分娩誘発機能障害、子宮弛緩状態、過剰出血、腹

50

部および背中疼痛を含む炎症および疼痛、男性および女性の両方の性的機能障害、過敏性腸症候群、便秘および胃腸閉塞、自閉症、ストレス、不安障害、うつ病、外科的血液喪失、出産後出血、創傷治癒不全、感染、乳腺炎、胎盤送達機能障害、胎盤機能不全、骨粗鬆症、または癌；または敗血性ショック、多嚢胞腎臓疾患、肺高血圧症、血管拡張/収縮、心肺蘇生、小児性ショック、心停止、創傷治癒障害、代謝障害、糖尿病、肥満、薬物乱用、ニコチンまたはアルコール乱用、概日リズム障害、時差ぼけ、免疫系の障害、代謝障害の処置における使用、外傷性脳負傷、脳梗塞および卒中を含むことができる。

【発明を実施するための形態】

【0023】

定義

本明細書および添付の特許請求の範囲で用いられる場合、文脈がそうでないことを明らかに示している場合を除き、単数形「a」「an」および「the」は複数の指示対象を含む。

【0024】

本明細書で用いられる場合、用語「約」は、数値または数値範囲に言及する場合に、該値または範囲におけるある程度の変動、例えば、述べられた値の、または述べられた範囲の限界から10%以内、または5%以内の変動を許容する。

【0025】

すべてのパーセント組成は、そうでないことが述べられている場合を除き、重量パーセントとして与えられる。

【0026】

ポリマーのすべての平均分子量は、そうでないことが特定されている場合を除き、重量平均分子量である。

【0027】

本明細書で用いられる場合、(処置の対象における場合)「個体」は、哺乳動物および非哺乳動物の両方を意味する。哺乳動物は、例えば、ヒト；非ヒト霊長類、例えば、類人猿およびサル；および非霊長類、例えば、イヌ、ネコ、ウシ、ウマ、ヒツジ、およびヤギを含む。非哺乳動物は、例えば、魚類および鳥類を含む。

【0028】

用語「疾患」または「障害」または「状態」は相互変換可能に用いられ、バソプレッシン受容体に作用する、すなわち、バソプレッシン受容体を「調節する」ことによって治療的に有益な効果を達成することができるような、疾患または状態に關与する生化学メカニズムにおいてバソプレッシン受容体が役割を果たす疾患または状態をいうのに用いられる。バソプレッシン受容体の調節は、リガンド結合部位における結合、またはアロステリックな結合のいずれかでの受容体への結合、および/またはバソプレッシン受容体の生理活性の阻害を含むことができる。

【0029】

自閉症は、DSM IV (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM)、バージョン4) に与えられたガイドラインによって定義される。これは、自閉症スペクトル障害の傘下のアスペルガーおよびレット症候群を含む。本発明者らは、バージョン5 (DSM V) が最近公表された(2013年5月)ことを認識しているが、これは、重大な社会経済学的影響を有する他の変化の中でも、アスペルガー症候群から自閉症を区別しているため、まだ広く受け入れられてはいないことを認識している。したがって、明瞭性のために、我々は、DSM IVに記載されるように、自閉症または自閉症スペクトル障害の定義にアスペルガー、レットその他を含める。

【0030】

表現「有効量」は、障害を患う個体に対する療法を記載するのに用いる場合、個体の組織においてバソプレッシン受容体を調節し(例えば、アゴニストまたはアンタゴニストとして作用し、または内因性アゴニストまたはアンタゴニストなどのアゴニストまたはアン

10

20

30

40

50

タゴニストに対する受容体の応答を改変し)、または他のやり方でバソプレッシン受容体に作用するのに有効な本発明の化合物の量であって、ここで、該障害に關与する受容体が活性であり、そのような阻害または他の作用が、有益な治療効果を生じるのに十分な程度起こる量をいう。

【0031】

用語としての「実質的に」は、本明細書で用いられる場合、完全にまたはほとんど完全にを意味し、例えば、ある成分を「実質的に含まない」組成物は、該成分の何も有しないか、または該組成物のいかなる關連する機能特性も微量の存在によって影響されないような当該微量を含有するかのいずれかであり、あるいは化合物は「実質的に純粋」であると

10

【0032】

本明細書における意味の範囲内での「処置する」または「処置」とは、障害または疾患に關連する症状の軽減、またはそれらの症状のさらなる進行または悪化の障害、または該疾患または障害の防止または予防、または該疾患または障害の治療をいう。同様に、本明細書で用いられる場合、本発明の化合物の「有効量」または「治療有効量」とは、全体的に、または部分的に、該障害もしくは状態に關連する症状を軽減し、またはそれらの症状のさらなる進行または悪化を停止させ、または遅延させ、または該障害もしくは状態を防止し、または該障害もしくは状態に対する予防を提供する化合物の量をいう。特に、「治療有効量」とは、必要な投与方法で、かつ必要な時間にわたって所望の治療的結果を達成するのに有効な量をいう。治療有効量は、本発明の化合物のあらゆる有毒なまたは有害な効果を治療的に有益な効果が上回る量でもある。

20

【0033】

「化学的に可能な」とは、有機構造の一般に理解される規則に違反していない結合配置または化合物を意味し、例えば、請求項の定義に含まれる構造であって、ある状況においては、天然には存在しないであろう五価炭素原子を含有する構造は、該請求項には含まれないことが理解されよう。本明細書に開示された構造は、それらの実施態様のすべてにおいて、「化学的に可能な」構造のみを含むことが意図され、例えば、可変原子または基を伴って示される構造中の、化学的に可能でないあらゆる列挙された構造は、本明細書に開示され、または特許請求されることを意図されていない。

【0034】

置換基が、同一性を特定された原子もしくは複数の原子、「または結合」であると特定される場合、配置とは、置換基が「結合」である場合、特定の置換基のすぐ隣に隣接している基が、化学的に可能な結合配置において直接的に相互に連結していることをいう。

30

【0035】

ある基に言及され、ここで該基が、構造内で複数の向きで存在し得、それにより複数の構造をもたらし得る場合(例えば、カルボキサミド基 $C(=O)NR$)、該基は、文脈が該分子構造内の該基の向きを明瞭に限定している場合を除き、あらゆる可能な向き、例えば、 $X-C(=O)N(R)-Y$ または $X-N(R)C(=O)-Y$ で存在することができることが理解される。

【0036】

特定の立体化学または異性体形態が具体的に示されている場合を除き、構造のすべてのキラル、ジアステレオマー、ラセミ形態が意図される。本発明で用いられる化合物は、描写から明らかなように、濃縮のいずれかの度合いで、いずれかのまたはすべての不斉原子において濃縮された、または分離された光学異性体を含むことができる。ラセミおよびジアステレオマー混合物の両方、ならびに個々の光学異性体は、それらのエナンチオマーまたはジアステレオマーパートナーを実質的に含まないように単離し、または合成することができ、これらはすべて本発明の範囲に含まれる。

40

【0037】

自然界における原子の天然に生じる同位体分布とは異なる、分子に1つ以上の原子の同位体形態を含めることを、該分子の「同位体により標識された形態」という。原子のすべ

50

ての同位体形態は、原子の具体的な同位体形態が示されている場合を除き、任意の分子の組成における選択肢として含まれる。例えば、分子中のいずれかの水素原子またはその組は、水素の同位体形態のいずれか、すなわち、任意の組合せのプロチウム (^1H)、ジューテリウム (^2H)、またはトリチウム (^3H) であり得る。同様に、分子中のいずれかの炭素原子もしくはその組は、 ^{11}C 、 ^{12}C 、 ^{13}C 、または ^{14}C などの炭素の同位体形態のいずれかであり得、または分子中のいずれかの窒素原子もしくはその組は、 ^{13}N 、 ^{14}N 、または ^{15}N などの窒素の同位体形態のいずれかであり得る。分子は、該分子を構成する成分原子における同位体形態のあらゆる組合せを含むこともでき、分子を形成するあらゆる原子の同位体形態は独立して選択される。化合物の多分子試料において、すべての個々の分子が必ずしも同一の同位体組成を有するのではない。例えば、化合物の試料は、巨視的な試料を構成する分子の組のいくらかの割合のみが放射性原子を含有する、トリチウムまたは ^{14}C 放射性標識試料におけるように、種々の異なる同位体組成物を含有する分子を含むことができる。また、それ自体が人工的に同位体的に濃縮されていない多くの元素は、 ^{14}N および ^{15}N 、 ^{32}S および ^{34}S 等などの、天然に生じる同位体形態の混合物であるとも理解される。本明細書において列挙される分子は、該分子中の各位置におけるすべてのその構成元素の同位体形態を含むと定義される。当該分野でよく知られているように、同位体により標識された化合物は、同位体により標識された前駆体分子を置き換える以外には、化学合成の通常の方法によって調製することができる。放射性標識された、または安定な同位体は、核リアクター中での前駆体核種の中性子吸収による、サイクロトロン反応による、または質量分析によるような同位体分離による発生などの、当該分野で既知のあらゆる方法によって得ることができる。同位体形態は、いずれかの特定の合成経路での使用に要求される場合、前駆体に取り込まれる。例えば、 ^{14}C および ^3H は、核リアクター中で生じる中性子を用いて調製することができる。核変換に続き、 ^{14}C および ^3H は前駆体分子に取り込まれ、続いて、必要に応じてさらに仕上げ (elaboration) される。

【0038】

一般に、「置換された」とは、有機基に含有される水素原子に対する1つ以上の結合が、限定されるものではないが、ハロゲン (すなわち、F、Cl、Br、およびI)；ヒドロキシル基、アルコキシ基、アリーロキシ基、アラルキルオキシ基、オキソ (カルボニル) 基、カルボキシル基 (カルボン酸、カルボキシレート、およびカルボキシレートエステルを含む) などの基中の酸素原子；チオール基、アルキルおよびアリールスルフィド基、スルホキシド基、スルホン基、スルホニル基、およびスルホンアミド基などの基中の硫黄原子；アミン、ヒドロキシルアミン、ニトリル、ニトロ基、N-オキシド、ヒドラジド、アジド (azide)、およびエナミンなどの基中の窒素原子；および種々の他の基中の他のヘテロ原子などの非水素原子に対する1つ以上の結合によって置き換えられた、本明細書に定義された有機基をいう。置換された炭素 (または他の) 原子に結合することができる置換基Jの非限定的例としては、F、Cl、Br、I、OR、OC(O)N(R)₂、CN、NO、NO₂、ONO₂、アジド、CF₃、OCF₃、R、O (オキソ)、S (チオ)、C(O)、S(O)、メチレンジオキシ、エチレンジオキシ、N(R)₂、SR、SOR、SO₂R、SO₂N(R)₂、SO₃R、C(O)R、C(O)C(O)R、C(O)CH₂C(O)R、C(S)R、C(O)OR、OC(O)R、C(O)N(R)₂、OC(O)N(R)₂、C(S)N(R)₂、(CH₂)₀₋₂N(R)C(O)R、(CH₂)₀₋₂N(R)N(R)₂、N(R)N(R)C(O)R、N(R)N(R)C(O)OR、N(R)N(R)CON(R)₂、N(R)SO₂R、N(R)SO₂N(R)₂、N(R)C(O)OR、N(R)C(O)R、N(R)C(S)R、N(R)C(O)N(R)₂、N(R)C(S)N(R)₂、N(COR)COR、N(OR)R、C(=NH)N(R)₂、C(O)N(OR)R、またはC(=NOR)Rが挙げられ、ここで、Rは水素または炭素系部位であり得、ここで、該炭素系部位はそれ自体さらに置換でき；例えば、ここで、Rは水素、アルキル、アシル、シクロアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、またはヘテロアリールアルキル

であることができ、ここで、いずれのアルキル、アシル、シクロアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、またはヘテロアリールアルキルまたはRも、独立して、Jで、または先に列挙した官能基のいくつかまたはすべてで、または他の官能基でモノ置換またはマルチ置換でき；またはここで、窒素原子に、または隣接する複数の窒素原子に結合した2つのR基は、該窒素原子または複数の窒素原子と一緒にあって、ヘテロシクリルを形成することができ、これは、Jで、または先に列挙した官能基のいくつかまたはすべてで、または他の官能基でモノ置換、または独立してマルチ置換できる。

【0039】

置換基が、例えば、FまたはClのように一価である場合、該置換基は、単結合によって該置換基が置換している原子に結合している。置換基が、二価であるOのように一価を超える場合、該置換基は、1を超える結合によって該置換基が置換している原子に結合することができ、すなわち、二価置換基は二重結合によって結合され；例えば、Oで置換されたCはカルボニル基、C=Oを形成し、これは「CO」、「C(O)」、または「C(=O)」と書くこともでき、ここで、該Cおよび該Oは二重結合している。炭素原子が二重結合した酸素(=O)基で置換されている場合、酸素置換基は「オキシ」基と呼ばれる。NRなどの二価置換基が炭素原子に二重結合している場合、得られるC(=NR)基は「イミノ」基と呼ばれる。Sなどの二価置換基が炭素原子に二重結合している場合、得られるC(=S)基は「チオカルボニル」基と呼ばれる。

10

【0040】

あるいは、O、S、C(O)、S(O)、またはS(O)₂などの二価置換基は、2つの異なる炭素原子に対して2つの単結合によって連結することができる。例えば、二価置換基であるOは、2つの隣接する炭素原子の各々に結合して、エポキシド基を提供することができ、あるいは該Oは、隣接するまたは隣接しない炭素原子との間で、「オキシ」基と呼ばれる架橋エーテル基を形成することができ、例えば、シクロヘキシル基の1,4-炭素を架橋して、[2.2.1]-オキサビシクロ系を形成する。さらに、いずれの置換基も、nが1、2、3またはそれ以上であり、各Rが独立して選択される(CH₂)_nまたは(CR₂)_nなどのリンカーによって炭素または他の原子に結合することができる。

20

【0041】

C(O)およびS(O)₂基は、炭素原子ではなく、窒素または酸素などの1または2のヘテロ原子に結合することもできる。例えば、C(O)基が1つの炭素および1つの窒素原子に結合する場合、得られる基は「アミド」または「カルボキサミド」と呼ばれる。C(O)基が2つの窒素原子に結合する場合、官能基は「尿素」と呼ばれる。C(O)が1つの酸素および1つの窒素原子に結合する場合、得られる基は「カルバメート」または「ウレタン」と呼ばれる。S(O)₂基が1つの炭素および1つの窒素原子に結合する場合、得られる単位は「スルホンアミド」と呼ばれる。S(O)₂基が2つの窒素原子に結合する場合、得られる単位は「スルファメート」と呼ばれる。

30

【0042】

置換されたアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、およびシクロアルケニル基ならびに他の置換された基は、水素原子に対する1つ以上の結合が、炭素原子、または限定されるものではないが、カルボニル(オキシ)、カルボキシル、エステル、アミド、イミド、ウレタン、および尿素基中の酸素；およびイミン、ヒドロキシイミン、オキシム、ヒドラゾン、アミジン、グアニジン、およびニトリル中の窒素などのヘテロ原子に対する、二重または三重結合を含めた1つ以上の結合によって置き換えられた基も含む。

40

【0043】

置換されたシクロアルキル、アリール、ヘテロシクリルおよびヘテロアリール基などの置換された環基は、水素原子に対する結合が炭素原子に対する結合で置き換えられた環系および縮合環系も含む。したがって、置換されたシクロアルキル、アリール、ヘテロシクリルおよびヘテロアリール基は、本明細書で定義されたアルキル、アルケニル、およびアルキニル基で置換することもできる。

【0044】

50

用語としての「環系」とは、本明細書で用いられる場合、完全に飽和であり得るか、部分的に不飽和であり得るか、完全に不飽和であり得るか、または芳香族であり得、非環系でもしくは他の環系で、または両方で置換することができる、1、2、3またはそれ以上の環を含む部位を意味し、環系が複数の環を含む場合、該環は縮合でき、架橋でき、またはスピロ環状であり得る。「スピロ環状」とは、当該分野でよく知られているように、2つの環が単一の四面体炭素原子において縮合している構造のクラスを意味する。

【0045】

1つ以上の置換基を含有する本明細書に記載された基のいずれに関しても、勿論、そのような基は、立体的に非現実的な、および/または合成的に実行できない何らの置換または置換パターンも含有しないと理解される。加えて、本開示の主題の化合物は、これらの化合物の置換から生起するすべての立体化学異性体を含む。

10

【0046】

アルキル基は、1～約20の炭素原子、典型的には、1～12の炭素、またはいくつかの実施態様においては、1～8の炭素原子を有する直鎖および分岐鎖のアルキル基ならびにシクロアルキル基を含む。直鎖アルキル基の例としては、メチル、エチル、*n*-プロピル、*n*-ブチル、*n*-ペンチル、*n*-ヘキシル、*n*-ヘプチル、および*n*-オクチル基などの1～8の炭素原子を持つものが挙げられる。分岐鎖アルキル基の例としては、限定されるものではないが、イソプロピル、イソ-ブチル、*sec*-ブチル、*t*-ブチル、ネオペンチル、イソペンチル、および2,2-ジメチルプロピル基が挙げられる。本明細書で用いられる場合、用語「アルキル」は、*n*-アルキル、イソアルキル、およびアンテイソアルキル基ならびにアルキルの他の分岐鎖形態を含む。代表的な置換されたアルキル基は、先に列挙した基、例えば、アミノ、ヒドロキシ、シアノ、カルボキシ、ニトロ、チオ、アルコキシ、およびハロゲン基のいずれかで1回以上置換することができる。

20

【0047】

シクロアルキル基は、限定されるものではないが、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、シクロヘプチル、およびシクロオクチル基などの環状アルキル基である。いくつかの実施態様において、シクロアルキル基は3～約8～12環員を有することができる。他方、他の実施態様においては、環炭素原子の数は3～4、5、6、または7の範囲である。シクロアルキル基は、さらに、限定されるものではないが、ノルボルニル、アダマンチル、ボルニル、カンフェニル、イソカンフェニル、およびカレニル基などの多環シクロアルキル基、および限定されるものではないが、デカリニル等などの縮合環を含む。シクロアルキル基は、先に定義された直鎖または分岐鎖アルキル基で置換された環も含む。代表的な置換されたシクロアルキル基は、限定されるものではないが、2,2-、2,3-、2,4-、2,5-または2,6-ジ置換されたシクロヘキシル基、またはモノ置換、ジ置換またはトリ置換されたノルボルニルまたはシクロヘプチル基のように、モノ置換、または1回を超えて置換され得、これらの例は、例えば、アミノ、ヒドロキシ、シアノ、カルボキシ、ニトロ、チオ、アルコキシ、およびハロゲン基で置換され得る。用語「シクロアルケニル」は、単独で、または組み合わせられて、環状アルケニル基を示す。

30

【0048】

用語「炭素環(carbocyclic)」、「カルボシクリル」、および「炭素環(carbocycle)」は、環の原子が炭素である環構造、例えばシクロアルキル基またはアリール基を示す。いくつかの実施態様において、炭素環は3～8の環員を有し、他方、他の実施態様において、環炭素原子の数は4、5、6、または7である。具体的に反対のことが示されている場合を除き、炭素環は最大N-1個の置換基で置換されていてもよく、ここで、Nは、例えば、アルキル、アルケニル、アルキニル、アミノ、アリール、ヒドロキシ、シアノ、カルボキシ、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、ニトロ、チオ、アルコキシ、およびハロゲン基、または先に列挙した他の基を持つ炭素環の大きさである。カルボシクリル環は、シクロアルキル環、シクロアルケニル環、またはアリール環であり得る。カルボシクリルは、単環状または多環状であり得るが、多環状であれば、各環は、

40

50

独立して、シクロアルキル環、シクロアルケニル環、またはアリール環であり得る。

【0049】

シクロアルキルアルキルとも示される(シクロアルキル)アルキル基は、アルキル基の水素または炭素結合が、先に定義したシクロアルキル基に対する結合で置き換えられた、先に定義したアルキル基である。

【0050】

アルケニル基は、少なくとも1つの二重結合が2つの炭素原子の間に存在する以外は、先に定義した直鎖および分岐鎖のアルキル基ならびに環状アルキル基を含む。したがって、アルケニル基は2~約20の炭素原子、典型的には、2~12の炭素原子、またはいくつかの実施態様においては、2~8の炭素原子を有する。例としては、限定されるものではないが、とりわけ、ビニル、 $-CH=CH(CH_3)$ 、 $-CH=C(CH_3)_2$ 、 $-C(CH_3)=CH_2$ 、 $-C(CH_3)=CH(CH_3)$ 、 $-C(CH_2CH_3)=CH_2$ 、シクロヘキセニル、シクロペンテニル、シクロヘキサジエニル、ブタジエニル、ペンタジエニル、およびヘキサジエニルが挙げられる。

10

【0051】

シクロアルケニル基は、2つの炭素の間に少なくとも1つの二重結合を有するシクロアルキル基を含む。したがって、例えば、シクロアルケニル基は、限定されるものではないが、シクロヘキセニル、シクロペンテニル、およびシクロヘキサジエニル基を含む。シクロアルケニル基は、3~約8~12の環員を有することができ、他方、他の実施態様においては、環炭素原子の数は3~5、6、または7の範囲である。シクロアルキル基は、さらに、限定されるものではないが、ノルボルニル、アダマルチル、ボルニル、カンフェニル、イソカンフェニル、およびカレニル基などの多環シクロアルキル基、および限定されるものではないが、デカリニル等などの縮合環を含み、但し、それらは少なくとも1つの二重結合を環内に含むものとする。シクロアルケニル基は、先に定義した直鎖または分岐鎖のアルキル基で置換された環も含む。

20

【0052】

(シクロアルケニル)アルキル基は、アルキル基の水素または炭素結合が、先に定義したシクロアルケニル基に対する結合で置き換えられた、先に定義したアルキル基である。

【0053】

アルキニル基は、少なくとも1つの三重結合が2つの炭素原子の間に存在することを除き、直鎖および分岐鎖アルキル基を含む。したがって、アルキニル基は、2~約20の炭素原子、典型的には、2~12の炭素、またはいくつかの実施態様では、2~8の炭素原子を有する。例としては、限定されるものではないが、とりわけ、 $-C\equiv CH$ 、 $-C\equiv C(CH_3)$ 、 $-C\equiv C(CH_2CH_3)$ 、 $-CH_2C\equiv CH$ 、 $-CH_2C\equiv C(CH_3)$ 、および $-CH_2C\equiv C(CH_2CH_3)$ が挙げられる。

30

【0054】

用語「ヘテロアルキル」は、それ自体で、または別の用語と組み合わせられて、そうでないことが述べられている場合を除き、述べられた数の炭素原子、およびO、N、およびSよりなる群から選択される1または2のヘテロ原子よりなる安定な直鎖または分岐鎖アルキル基を意味し、ここで、該窒素および硫黄原子は、場合により酸化されていてもよく、該窒素ヘテロ原子は、場合により四級化されていてもよい。該ヘテロ原子は、ヘテロアルキル基の残りとなりが結合した断片との間を含め、ヘテロアルキル基のいかなる位置に置かれていてもよく、ヘテロアルキル基中の最も末端側の炭素原子に結合していてもよい。例としては： $-O-CH_2-CH_2-CH_3$ 、 $-CH_2-CH_2-CH_2-OH$ 、 $-CH_2-CH_2-NH-CH_3$ 、 $-CH_2-S-CH_2-CH_3$ 、 $-CH_2-CH_2-S(=O)-CH_3$ 、および $-CH_2-CH_2-O-CH_2-CH_2-O-CH_3$ が挙げられる。2つまでのヘテロ原子は、例えば、 $-CH_2-NH-OCH_3$ 、または $-CH_2-CH_2-S-S-CH_3$ のように、連続していてもよい。

40

【0055】

「シクロヘテロアルキル」環は、少なくとも1つのヘテロ原子を含有するシクロアルキ

50

ル環である。シクロヘテロアルキル環は、以下に記載するように、「ヘテロシクリル」と呼ぶこともできる。

【0056】

用語「ヘテロアルケニル」は、それ自体、または別の用語と組み合わせて、そうでないことが述べられている場合を除き、述べられた数の炭素原子、およびO、N、およびSよりなる群から選択される1または2のヘテロ原子よりなる安定な直鎖または分岐鎖のモノ不飽和またはジ不飽和炭化水素基を意味し、ここで、該窒素および硫黄原子は、場合により酸化されていてもよく、該窒素ヘテロ原子は、場合により四級化されていてもよい。2つまでのヘテロ原子は、連続的に位置してよい。例としては、 $-CH=CH-O-CH_3$ 、 $-CH=CH-CH_2-OH$ 、 $-CH_2-CH=N-OCH_3$ 、 $-CH=CH-N(CH_3)-CH_3$ 、 $-CH_2-CH=CH-CH_2-SH$ 、および $-CH=CH-O-CH_2CH_2-O-CH_3$ が挙げられる。

10

【0057】

アリール基は、環中にヘテロ原子を含有しない環状芳香族炭化水素である。したがって、アリール基は、限定されるものではないが、フェニル、アズレニル、ヘプタレニル、ピフェニル、インダセニル、フルオレニル、フェナントレニル、トリフェニレニル、ピレニル、ナフタセニル、クリセニル、ピフェニレニル、アントラセニル、およびナフチル基を含む。いくつかの実施態様において、アリール基は、基の環部分に、約6～約14の炭素を含有する。アリール基は、先に定義したように、非置換であり得るか、または置換され得る。代表的な置換されたアリール基は、モノ置換され得るか、または限定されるものではないが、2、3、4、5、または6置換されたフェニルまたは2～8置換されたナフチル基のように、1回を超えて置換され得、これらの例は、先に列挙したものなどの炭素または非炭素基で置換され得る。

20

【0058】

アラルキル基は、アルキル基の水素または炭素結合が、先に定義したアリール基に対する結合で置き換えられた、先に定義したアルキル基である。代表的なアラルキル基は、ベンジルおよびフェニルエチル基、および4-エチル-インダニルなどの縮合した(シクロアルキルアリール)アルキル基を含む。アラルケニル基は、アルキル基の水素または炭素結合が、先に定義したアリール基に対する結合で置き換えられた、先に定義したアルケニル基である。

30

【0059】

ヘテロシクリル基または用語「ヘテロシクリル」は、3つ以上の環員の1つ以上が、限定されるものではないが、N、O、およびSなどのヘテロ原子である、3つ以上の環員を含有する芳香族および非芳香環化合物を含む。したがって、ヘテロシクリルは、シクロヘテロアルキルまたはヘテロアリール、または多環であれば、そのいずれかの組合せであり得る。いくつかの実施態様において、ヘテロシクリル基は、3～約20の環員を含み、他方、他のそのような基は、3～約15の環員を有する。 C_2 -ヘテロシクリルとして示されるヘテロシクリル基は、2つの炭素原子および3つのヘテロ原子を持つ5-環、2つの炭素原子および4つのヘテロ原子を持つ6-環、等々であり得る。同様に、 C_4 -ヘテロシクリルは、1つのヘテロ原子を持つ5-環、2つのヘテロ原子を持つ6-環、等々であり得る。炭素原子の数+ヘテロ原子の数は、合計して、環原子の合計数と等しい。ヘテロシクリル環は、1つ以上の二重結合を含むこともできる。ヘテロアリール環は、ヘテロシクリル基の具体例である。語句「ヘテロシクリル基」は、縮合芳香族および非芳香族基を含むものを含めた、縮合環種を含む。例えば、ジオキサニル環およびベンズジオキサニル環系(メチレンジオキシフェニル環系)は、共に、本明細書における意味の範囲内で、ヘテロシクリル基である。該語句は、限定されるものではないが、キヌクリジルなどのヘテロ原子を含有する多環系を含む。ヘテロシクリル基は非置換であり得るか、または先に議論したように置換され得る。ヘテロシクリル基は、限定されるものではないが、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、ピロリル、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、チアゾリル、ピリジニル、チ

40

50

オフェニル、ベンゾチオフェニル、ベンゾフラニル、ジヒドロベンゾフラニル、インドリル、ジヒドロインドリル、アザインドリル、インダゾリル、ベンズイミダゾリル、アザベンズイミダゾリル、ベンズオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾチアジアゾリル、イミダゾピリジニル、イソオキサゾロピリジニル、チアナフタレニル、プリニル、キサンチニル、アデニニル、グアニニル、キノリニル、イソキノリニル、テトラヒドロキノリニル、キノキサリニル、およびキナゾリニル基を含む。代表的な置換されたヘテロシクリル基は、限定されるものではないが、先に列挙したものなどの基で2、3、4、5、または6置換された、またはジ置換された、ピペリジニルまたはキノリニル基のように、モノ置換され得るか、1回を超えて置換され得る。

【0060】

ヘテロアリアル基は、5つ以上の環員の1つ以上が、限定されるものではないが、N、O、およびSなどのヘテロ原子である、5つ以上の環員を含有する芳香環化合物であり；例えば、ヘテロアリアル環は、5～約8～12の環員を有し得る。ヘテロアリアル基は、芳香族電子構造を保有する種々のヘテロシクリル基である。C₂-ヘテロアリアルとして示されるヘテロアリアル基は、2つの炭素原子および3つのヘテロ原子を持つ5-環、2つの炭素原子および4つのヘテロ原子を持つ6-環、等々であり得る。同様に、C₄-ヘテロアリアルは、1つのヘテロ原子を持つ5-環、2つのヘテロ原子を持つ6-環、等々であり得る。炭素原子の数+ヘテロ原子の数は、合計して、環原子の合計数と等しい。ヘテロアリアル基は、限定されるものではないが、ピロリル、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、チアゾリル、ピリジニル、チオフェニル、ベンゾチオフェニル、ベンゾフラニル、インドリル、アザインドリル、インダゾリル、ベンズイミダゾリル、アザベンズイミダゾリル、ベンズオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾチアジアゾリル、イミダゾピリジニル、イソオキサゾロピリジニル、チアナフタレニル、プリニル、キサンチニル、アデニニル、グアニニル、キノリニル、イソキノリニル、テトラヒドロキノリニル、キノキサリニル、およびキナゾリニル基などの基を含む。ヘテロアリアル基は、非置換であり得るか、または先に議論した基で置換され得る。代表的な置換されたヘテロアリアル基は、先に列挙したものなどの基で1回以上置換され得る。

【0061】

アリアルおよびヘテロアリアル基の追加の例としては、限定されるものではないが、フェニル、ピフェニル、インデニル、ナフチル(1-ナフチル、2-ナフチル)、N-ヒドロキシテトラゾリル、N-ヒドロキシトリアゾリル、N-ヒドロキシイミダゾリル、アントラセニル(1-アントラセニル、2-アントラセニル、3-アントラセニル)、チオフェニル(2-チエニル、3-チエニル)、フリル(2-フリル、3-フリル)、インドリル、オキサジアゾリル、イソオキサゾリル、キナゾリニル、フルオレニル、キサンテニル、イソインダニル、ベンズヒドリル、アクリジニル、チアゾリル、ピロリル(2-ピロリル)、ピラゾリル(3-ピラゾリル)、イミダゾリル(1-イミダゾリル、2-イミダゾリル、4-イミダゾリル、5-イミダゾリル)、トリアゾリル(1,2,3-トリアゾール-1-イル、1,2,3-トリアゾール-2-イル、1,2,3-トリアゾール-4-イル、1,2,4-トリアゾール-3-イル)、オキサゾリル(2-オキサゾリル、4-オキサゾリル、5-オキサゾリル)、チアゾリル(2-チアゾリル、4-チアゾリル、5-チアゾリル)、ピリジル(2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジル)、ピリミジニル(2-ピリミジニル、4-ピリミジニル、5-ピリミジニル、6-ピリミジニル)、ピラジニル、ピリダジニル(3-ピリダジニル、4-ピリダジニル、5-ピリダジニル)、キノリル(2-キノリル、3-キノリル、4-キノリル、5-キノリル、6-キノリル、7-キノリル、8-キノリル)、イソキノリル(1-イソキノリル、3-イソキノリル、4-イソキノリル、5-イソキノリル、6-イソキノリル、7-イソキノリル、8-イソキノリル)、ベンゾ[b]フラニル(2-ベンゾ[b]フラニル、3-ベンゾ[b]フラニル、4-ベンゾ[b]フラニル、5-ベンゾ[b]フラニル、6-ベンゾ[b]フラニル、7-ベンゾ[b]フラニル)、2,3-シヒドロ-ベンゾ[b]フラニル(2-(2

10

20

30

40

50

、3 - ジヒドロ - ベンゾ [b] フラニル)、3 - (2, 3 - ジヒドロ - ベンゾ [b] フラニル)、4 - (2, 3 - ジヒドロ - ベンゾ [b] フラニル)、5 - (2, 3 - ジヒドロ - ベンゾ [b] フラニル)、6 - (2, 3 - ジヒドロ - ベンゾ [b] フラニル)、7 - (2, 3 - ジヒドロ - ベンゾ [b] フラニル)、ベンゾ [b] チオフェニル (2 - ベンゾ [b] チオフェニル、3 - ベンゾ [b] チオフェニル、4 - ベンゾ [b] チオフェニル、5 - ベンゾ [b] チオフェニル、6 - ベンゾ [b] チオフェニル、7 - ベンゾ [b] チオフェニル)、2, 3 - ジヒドロ - ベンゾ [b] チオフェニル、(2 - (2, 3 - ジヒドロ - ベンゾ [b] チオフェニル)、3 - (2, 3 - ジヒドロ - ベンゾ [b] チオフェニル)、4 - (2, 3 - ジヒドロ - ベンゾ [b] チオフェニル)、5 - (2, 3 - ジヒドロ - ベンゾ [b] チオフェニル)、6 - (2, 3 - ジヒドロ - ベンゾ [b] チオフェニル)、7 - (2, 3 - ジヒドロ - ベンゾ [b] チオフェニル)、インドリル (1 - インドリル、2 - インドリル、3 - インドリル、4 - インドリル、5 - インドリル、6 - インドリル、7 - インドリル)、インダゾール (1 - インダゾール、3 - インダゾール、4 - インダゾール、5 - インダゾール、6 - インダゾール、7 - インダゾール)、ベンズイミダゾール (1 - ベンズイミダゾール、2 - ベンズイミダゾール、4 - ベンズイミダゾール、5 - ベンズイミダゾール、6 - ベンズイミダゾール、7 - ベンズイミダゾール、8 - ベンズイミダゾール)、ベンゾオキサゾール (1 - ベンゾオキサゾール、2 - ベンゾオキサゾール)、ベンゾチアゾール (1 - ベンゾチアゾール、2 - ベンゾチアゾール、4 - ベンゾチアゾール、5 - ベンゾチアゾール、6 - ベンゾチアゾール、7 - ベンゾチアゾール)、カルバゾール (1 - カルバゾール、2 - カルバゾール、3 - カルバゾール、4 - カルバゾール)、5 H - ジベンズ [b, f] アゼピン (5 H - ジベンズ [b, f] アゼピン - イル、5 H - ジベンズ [b, f] アゼピン - 2 - イル、5 H - ジベンズ [b, f] アゼピン - 3 - イル、5 H - ジベンズ [b, f] アゼピン - 4 - イル、5 H - ジベンズ [b, f] アゼピン - 5 - イル)、10, 11 - ジヒドロ - 5 H - ジベンズ [b, f] アゼピン (10, 11 - ジヒドロ - 5 H - ジベンズ [b, f] アゼピン - 1 - イル、10, 11 - ジヒドロ - 5 H - ジベンズ [b, f] アゼピン - 2 - イル、10, 11 - ジヒドロ - 5 H - ジベンズ [b, f] アゼピン - 3 - イル、10, 11 - ジヒドロ - 5 H - ジベンズ [b, f] アゼピン - 4 - イル、10, 11 - ジヒドロ - 5 H - ジベンズ [b, f] アゼピン - 5 - イル) 等が挙げられる。

10

20

30

【0062】

ヘテロシクリルアルキル基は、先に定義したアルキル基の水素または炭素結合が、先に定義したヘテロシクリル基に対する結合で置き換えられた、先に定義したアルキル基である。代表的なヘテロシクリルアルキル基は、限定されるものではないが、フラン - 2 - イルメチル、フラン - 3 - イルメチル、ピリジン - 3 - イルメチル、テトラヒドロフラン - 2 - イルエチル、およびインドール - 2 - イルプロピルを含む。

【0063】

ヘテロアリールアルキル基は、アルキル基の水素または炭素結合が、先に定義したヘテロアリール基に対する結合で置き換えられた、先に定義したアルキル基である。

【0064】

用語「アルコキシ」とは、先に定義したような、シクロアルキル基を含めた、アルキル基に連結された酸素原子をいう。直鎖状アルコキシ基の例としては、限定されるものではないが、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシ等が挙げられる。分岐鎖状アルコキシの例としては、限定されるものではないが、イソプロポキシ、sec - ブトキシ、tert - ブトキシ、イソペンチルオキシ、イソヘキシルオキシ等が挙げられる。環状アルコキシの例としては、限定されるものではないが、シクロプロピルオキシ、シクロブチルオキシ、シクロペンチルオキシ、シクロヘキシルオキシ等が挙げられる。アルコキシ基は、酸素原子に結合した1 ~ 約12 ~ 20の炭素原子を含むことができ、さらに、二重または三重結合を含むことができ、ヘテロ原子を含むこともできる。例えば、アリルオキシ基は、本明細書における意味の範囲内で、アルコキシ基である。メトキシエトキシ基は、構造の2つの隣接する原子がそれで置換された場合に、メ

40

50

チレンジオキシ基がそうであるように、本明細書における意味の範囲内で、アルコキシ基でもある。

【0065】

用語「ハロ」または「ハロゲン」または「ハロゲン化物」は、それ自体、または別の置換基の一部として、そうでないことが述べられている場合を除き、フッ素、塩素、臭素またはヨウ素原子、好ましくは、フッ素、塩素、または臭素を意味する。

【0066】

「ハロアルキル」基は、モノハロアルキル基、すべてのハロ原子が同一であるかまたは異なり得るポリハロアルキル基、およびすべての水素原子がフルオロなどのハロゲン原子によって置き換えられているペルハロアルキル基を含む。ハロアルキルの例としては、トリフルオロメチル、1, 1 - ジクロロエチル、1, 2 - ジクロロエチル、1, 3 - ジブromo - 3, 3 - ジフルオロプロピル、ペルフルオロブチル等が挙げられる。

10

【0067】

「ハロアルコキシ」基は、モノ - ハロアルコキシ基、すべてのハロ原子が同一または異なり得るポリ - ハロアルコキシ基、およびすべての水素原子がフルオロなどのハロゲン原子によって置き換えられたペル - ハロアルコキシ基を含む。ハロアルコキシの例としては、トリフルオロメトキシ、1, 1 - ジクロロエトキシ、1, 2 - ジクロロエトキシ、1, 3 - ジブromo - 3, 3 - ジフルオロプロポキシ、ペルフルオロプトキシ等が挙げられる。

【0068】

用語「(C_x - C_y) ペルフルオロアルキル」(ここで、x < y) は、最小 x 個の炭素原子および最大 y 個の炭素原子を持つアルキル基を意味し、ここで、すべての水素原子はフッ素原子によって置き換えられている。好ましいのは - (C₁ - C₆) ペルフルオロアルキルであり、より好ましいのは - (C₁ - C₃) ペルフルオロアルキルであり、最も好ましいのは - CF₃ である。

20

【0069】

用語「(C_x - C_y) ペルフルオロアルキレン」(ここで、x < y) は、最小 x 個の炭素原子および最大 y 個の炭素原子を持つアルキル基を意味し、ここで、すべての水素原子はフッ素原子によって置き換えられている。好ましいのは - (C₁ - C₆) ペルフルオロアルキレンであり、より好ましいのは - (C₁ - C₃) ペルフルオロアルキレンであり、最も好ましいのは - CF₂ - である。

30

【0070】

用語「アリーロキシ」および「アリーロアルコキシ」とは、各々、酸素原子に結合したアリーロ基、およびアルキル部位において酸素原子に結合したアラルキル基をいう。例としては、限定されるものではないが、フェノキシ、ナフチルオキシ、およびベンジルオキシが挙げられる。

【0071】

用語としての「アシル」基は、本明細書では、カルボニル部位を含有する基をいい、ここで、該基はカルボニル炭素原子を介して結合している。カルボニル炭素原子は、アルキル、アリーロ、アラルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリーロ、ヘテロアリーロアルキル基等の一部であり得る、別の炭素原子にも結合している。カルボニル炭素原子が水素に結合している特殊な場合には、該基は「ホルミル」基であり、用語としてのアシル基が本明細書で定義される。アシル基は、カルボニル基に結合した 0 ~ 約 12 ~ 20 の追加の炭素原子を含むことができる。アシル基は、本明細書における意味の範囲内で、二重または三重結合を含むことができる。アクリロイル基は、アシル基の例である。アシル基は、本明細書における意味の範囲内で、ヘテロ原子を含むこともできる。ニコチノイル基(ピリジル - 3 - カルボニル)基は、本明細書における意味の範囲内で、アシル基の例である。他の例としては、アセチル、ベンゾイル、フェニルアセチル、ピリジルアセチル、シンナモイル、およびアクリロイル基等が挙げられる。カルボニル炭素原子に結合している炭素原子を含有する基がハロゲンを含有する場合、該基は「ハロアシル」基と呼ばれる。例としては、トリフルオ

40

50

ロアセチル基が挙げられる。

【0072】

用語「アミン」は、例えば、式 $N(\text{基})_3$ を有する第一級、第二級、および第三級アミンを含み、ここで、各基は、独立して、H、またはアルキル、アリール等の非Hであり得る。アミンは、限定されるものではないが、 $R-NH_2$ 、例えば、アルキルアミン、アリールアミン、アルキルアリールアミン；各Rが独立して選択される R_2NH 、例えば、ジアルキルアミン、ジアリールアミン、アラルキルアミン、ヘテロシクリルアミン等；各Rが独立して選択される R_3N 、例えば、トリアルキルアミン、ジアルキルアリールアミン、アルキルジアリールアミン、トリアリールアミン等を含む。用語「アミン」は、本明細書で用いられる場合、アンモニウムイオンも含む。

10

【0073】

「アミノ」基は、各Rが独立して選択される、形態 $-NH_2$ 、 $-NHR$ 、 $-NR_2$ 、 $-NR_3^+$ の置換基、およびプロトン化できない $-NR_3^+$ を除いた、各々のプロトン化形態である。したがって、アミノ基で置換されたいかなる化合物も、アミンと見なすことができる。本明細書中での意味における「アミノ基」は、第一級、第二級、第三級または第四級アミノ基であり得る。「アルキルアミノ」基は、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、およびトリアルキルアミノ基を含む。

【0074】

「アンモニウム」イオンは、置換されていないアンモニウムイオン NH_4^+ を含むが、そうでないことが特定されている場合を除き、それは、アミンのあらゆるプロトン化または四級化形態も含む。したがって、トリメチルアンモニウム塩酸塩および塩化テトラメチルアンモニウムは、共に、本明細書中での意味において、アンモニウムイオンであり、アミンである。

20

【0075】

用語「アミド (amide)」(または「アミド (amido)」) は、各々、C-およびN-アミド基、すなわち、 $-C(O)NR_2$ および $-NRC(O)R$ 基を含む。アミド (amide) 基は、したがって、限定されるものではないが、第一級カルボキサミド基 ($-C(O)NH_2$) およびホルムアミド基 ($-NHC(O)H$) を含む。「カルボキサミド (carboxamido)」基は、RがH、アルキル、アリール等であり得る式 $C(O)NR_2$ の基である。

30

【0076】

用語「アジド (azido)」とは、 N_3 基をいう。「アジド (azide)」は有機アジド (azide) であり得るか、またはアジド (azide) (N_3^-) アニオンの塩であり得る。用語「ニトロ」とは、有機部位に結合した NO_2 基をいう。用語「ニトロソ」とは、有機部位に結合した NO 基をいう。用語「ニトレート」とは、有機部位に結合した ONO_2 基、または硝酸 (NO_3^-) アニオンの塩をいう。

【0077】

用語「ウレタン」(「カルバモイル」または「カルバミル」) は、各々、N-およびO-ウレタン基、すなわち、 $-NRC(O)OR$ および $-OC(O)NR_2$ 基を含む。

【0078】

用語「スルホンアミド (sulfonamide)」(または「スルホンアミド (sulfonamido)」) は、各々、S-およびN-スルホンアミド基、すなわち、 $-SO_2NR_2$ および $-NRSO_2R$ 基を含む。スルホンアミド基は、したがって、限定されるものではないが、スルファモイル基 ($-SO_2NH_2$) を含む。式 $-S(O)(NR)$ - によって表される有機硫黄構造は、スルホキシイミンをいうと理解され、ここで、酸素および窒素原子の両方は、やはり2つの炭素原子に結合している硫黄原子に結合している。

40

【0079】

用語「アミジン」または「アミジノ」は、式 $-C(NR)NR_2$ の基を含む。典型的には、アミジノ基は、 $-C(NH)NH_2$ である。

50

【0080】

用語「グアニジン」または「グアニジノ」は、式 - NRC (NR) NR₂ の基を含む。典型的には、グアニジノ基は、- NHC (NH) NH₂ である。

【0081】

当該分野でよく知られている「塩」は、対イオンと組み合わせられた、イオン形態である、カルボン酸、スルホン酸、またはアミンなどの有機化合物を含む。例えば、アニオン形態である酸は、金属カチオン、例えば、ナトリウム、カリウム等などのカチオンと；NH₄⁺、またはテトラメチルアンモニウムなどのテトラアルキルアンモニウム塩を含めた種々のアミンのカチオンなどのアンモニウム塩と、またはトリメチルスルホニウム等などの他のカチオンとで塩を形成することができる。「薬学的に許容され得る」または「薬理的に許容され得る」塩は、塩化物塩またはナトリウム塩のような、ヒトによる消費について承認されており、かつ一般に無毒のイオンから形成された塩である。「双性イオン」は、相互をバランスさせるように働く少なくとも2つのイオン化可能な基を有し、1つがアニオンを形成し、他方がカチオンを形成するような分子中で形成され得るような内塩である。例えば、グリシンなどのアミノ酸は、双性イオン形態で存在できる。「双性イオン」は、本明細書中での意味での塩である。本発明の化合物は、塩の形態を取ってもよい。用語「塩」は、本発明の化合物である、遊離酸または遊離塩基の付加塩を含む。塩は「薬学的に許容され得る塩」であり得る。用語「薬学的に許容され得る塩」とは、医薬適用において利用性を提供する範囲内の毒性プロフィールを保有する塩をいう。薬学的に許容され得ない塩は、それにも拘わらず、例えば、本発明の化合物の合成、精製または処方のプロセスにおける利用性などの、本発明の実施における利用性を有する、高い結晶性などの特性を保有してよい。

10

20

【0082】

適切な薬学的に許容され得る酸付加塩は、無機酸から、または有機酸から調製してよい。無機酸の例としては、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硝酸、炭酸、硫酸およびリン酸が挙げられる。適切な有機酸は、有機酸の脂肪族、脂環族、芳香族、芳香脂肪族、複素環、カルボン酸およびスルホン酸クラスから選択することができ、その例としては、ギ酸、酢酸、プロピオン酸、コハク酸、グリコール酸、グルコン酸、乳酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、アスコルビン酸、グルクロン酸、マレイン酸、フマル酸、ピルビン酸、アスパラギン酸、グルタミン酸、安息香酸、アントラニル酸、4-ヒドロキシ安息香酸、フェニル酢酸、マンデル酸、エンボン酸（パモ酸）、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、パントテン酸、トリフルオロメタンスルホン酸、2-ヒドロキシエタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、スルファニル酸、シクロヘキシルアミノスルホン酸、ステアリン酸、アルギン酸、 α -ヒドロキシ酪酸、サリチル酸、ガラクトール酸、およびガラクトン酸が挙げられる。薬学的に許容され得ない酸付加塩の例としては、例えば、過塩素酸塩およびテトラフルオロホウ酸塩が挙げられる。

30

【0083】

本発明の化合物の適切な薬学的に許容され得る塩基付加塩は、例えば、カルシウム、マグネシウム、カリウム、ナトリウムおよび亜鉛塩などの、例えば、アルカリ金属、アルカリ土類金属および遷移金属塩を含めた金属塩を含む。薬学的に許容され得る塩基付加塩は、例えば、N, N'-ジベンジルエチレンジアミン、クロロプロカイン、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（N-メチルグルカミン）およびプロカインなどの塩基性アミンからなる有機塩も含む。薬学的に許容され得ない塩基付加塩の例としては、リチウム塩およびシアン酸塩が挙げられる。薬学的に許容され得ない塩は、一般には医薬品としては有用でないが、そのような塩は、例えば、再結晶によるそれらの精製において、例えば、式(I)の化合物の合成における中間体として有用であり得る。これらの塩はすべて、例えば、適切な酸または塩基を式(I)による化合物と反応させることによって、式(I)による対応する化合物から慣用的手段によって調製してよい。用語「薬学的に許容され得る塩」とは、無毒の無機または有機酸および/または塩基付加塩をいう。例えば、参照によって本明細書に組み込まれるL i t r a、S a l t S e l e c t i

40

50

on for Basic Drugs (1986)、Int J. Pharm.、33、201-217参照。

【0084】

「水和物」は、水分子と共に組成物中に存在する化合物である。該組成物は、一水和物または二水和物のように、化学量論的量で水を含むことができるか、またはランダムな量で水を含むことができる。該用語が本明細書で用いられる場合、「水和物」とは、固体形態をいい、すなわち、水溶液中の化合物は、水和されていてよいが、本明細書で用いられる該用語としては、それは水和物でない。

【0085】

「溶媒和物」は、水以外の溶媒が水を置き換えることを除き、同様な組成物である。例えば、メタノールまたはエタノールは「アルコレート」を形成でき、アルコレートもやはり、化学量論的または非化学量論的であり得る。該用語が本明細書で用いられる場合、「溶媒和物」とは、固体形態をいい、すなわち、溶媒中の溶液の化合物は、溶媒和されていてよいが、本明細書で用いられる該用語としては、溶媒和物ではない。

10

【0086】

「プロドラッグ」は、当該分野でよく知られているように、患者に投与することができる物質であり、ここで、該物質は、酵素などの患者の体内の生化学物質の作用によって、イン・ビボで活性な医薬成分に変換される。プロドラッグの例としては、ヒトおよび他の哺乳動物の血流中で見出されるような、内因性エステラーゼによって加水分解され得るカルボン酸基のエステルが挙げられる。適切なプロドラッグ誘導体の選択および調製のための慣用的な手法は、例えば、「Design of Prodrugs」、H. Bundgaard編、Elsevier、1985に記載されている。

20

【0087】

加えて、本発明の特徴または態様がマーカッシュ群の観点から記載される場合、当業者であれば、本発明が、それにより、マーカッシュ群のあらゆる個々のメンバーまたはメンバーの亜群の観点から記載されることも認識するであろう。例えば、Xが臭素、塩素およびヨウ素よりなる群から選択されると記載される場合、Xが臭素である請求項およびXが臭素および塩素である請求項は十分に記載される。さらに、本発明の特徴または態様がマーカッシュ群の観点から記載される場合、当業者であれば、それにより、本発明がマーカッシュ群の個々のメンバーまたはメンバーの亜群のあらゆる組合せの観点でも記載されることを認識するであろう。したがって、例えば、Xが臭素、塩素およびヨウ素よりなる群から選択されると記載され、かつYがメチル、エチルおよびプロピルよりなる群から選択されると記載される場合、Xは臭素であって、Yはメチルである請求項は十分に記載される。

30

【0088】

必然的に整数である変数の値、例えば、アルキル基中の炭素原子の数、または環上の置換基の数が、例えば、0～4の範囲であると記載されている場合、該値が0と4（両方を含む）との間のあらゆる整数、すなわち、0、1、2、3、または4であり得ることが意味されている。

【0089】

種々の実施態様において、化合物または化合物の組は、本発明の方法で用いられているように、先に列挙した実施態様のあらゆる組合せおよび/または下位組合せのいずれか1つであり得る。

40

【0090】

種々の実施態様において、実施例のいずれかに、または例示的化合物の中から示された化合物が提供される。但書きは開示されたカテゴリまたは実施態様のいずれかに適用され得、他の先に開示した実施態様または種のいずれかの1つ以上を、そのような開示されたカテゴリまたは実施態様から排除してよい。

【0091】

本発明は、さらに、式(I)または式(V)の単離された化合物を含む。表現「単離さ

50

れた化合物」とは、式 (I) または (V) の化合物、または式 (I) または (V) の化合物の混合物の調製物をいい、ここで、単離された化合物は、該化合物または複数化合物の合成において用いた試薬、および / または形成された副生成物から分離されている。「単離された」は、該調製物が技術的に純粋 (均一) であることを意味せず、該調整物が治療的に使用できる形態における化合物に対して十分に純粋であることを意味する。好ましくは、「単離された化合物」とは、合計重量の少なくとも 10 重量パーセントの量で式 (I) または (V) による名前を挙げた化合物または化合物の混合物を含有する、式 (I) または (V) の化合物または式 (I) または (V) の化合物の混合物の調製物をいう。好ましくは、該調製物は名前を挙げた化合物または化合物の混合物を、該調製物の合計重量の少なくとも 50 重量パーセント ; より好ましくは合計重量の少なくとも 80 重量パーセント ; 最も好ましくは合計重量の少なくとも 90 重量パーセント、少なくとも 95 重量パーセントまたは 98 重量パーセントの量で含有する。

10

【 0092 】

本発明の化合物および中間体は、それらの反応混合物から単離し、濾過、液体 - 液体抽出、固相抽出、蒸留、再結晶、またはフラッシュカラムクロマトグラフィーもしくは HPLC を含めたクロマトグラフィーなどの標準的な技法によって精製してよい。

【 0093 】

本発明の化合物における異性および互変異性
互変異性

本発明の範囲内で、式 (I) または (V) の化合物またはその塩は、水素原子がそのいずれかに対して共有結合を形成する 2 つの原子間で、水素原子を交換することによって容易に相互変換することができる 2 つの化合物によって、互変異性の現象を呈し得ることが理解されよう。互変異性化合物は、相互に対して可動平衡で存在するので、同一化合物の異なる異性体形態と見なしてよい。本明細書における式の描画は、可能な互変異性形態の 1 つのみを表すことができると理解されよう。しかしながら、本発明は、あらゆる互変異性形態を含み、式の描画内で利用されたいずれか 1 つの互変異性形態だけに限定されるものではないことも理解されよう。本明細書における式の描画は、可能な互変異性形態の 1 つのみを表すことができ、本明細書は、グラフの形で本明細書中に示すことが好都合であった形態に限らず、描かれた化合物のすべての可能な互変異性形態を含むことが理解されよう。例えば、互変異性は、波線によって示されるように結合したピラゾリル基によって呈されてよい。両方の置換基は 4 - ピラゾリル基と呼ばれるであろうが、異なる窒素原子が各構造において水素原子を持つことが明らかである。

20

30

【 化 1 】

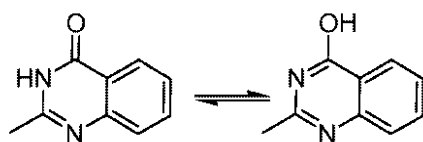


【 0094 】

そのような互変異性は、3 - メチル、5 - メチル、または 3 , 5 - ジメチルピラゾールなどの置換されたピラゾールでも起こり得る。互変異性の別の例は、環窒素原子に隣接する環酸素原子を持つ複素環化合物で見られるような、アミド - イミド (環状の場合、ラクタム - ラクタム) 互変異性である。例えば、平衡 :

40

【 化 2 】



は、互変異性の例である。したがって、1 つの互変異性体として本明細書中に描かれた構造は、他の互変異性体も含むことが意図されている。

50

【0095】

光学異性

本発明の化合物が1つ以上のキラル中心を含有する場合、該化合物は純粋なエナンチオマーまたはジアステレオマー形態で、またはラセミ混合物として存在してよく、純粋なエナンチオマーまたはジアステレオマー形態で、またはラセミ混合物として単離されてよいことが理解されるよう。本発明は、したがって、本発明の化合物のあらゆる可能なエナンチオマー、ジアステレオマー、ラセミ体またはその混合物を含む。

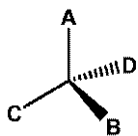
【0096】

キラル中心の存在から得られた異性体は、「エナンチオマー」と呼ばれる重ねることができない異性体の対を含む。純粋な化合物の単一のエナンチオマーは、光学的に活性であり、すなわち、それらは平面偏光の面を回転させることができる。単一のエナンチオマーは、カーン・インゴルド・プレローグ (Cahn-Ingold-Prelog) システムに従って示される。置換基の優先度は、原子重量に基づいて順位付けられ、系統的手法によって決定される、より高い原子重量が、より優先度の順位が高いと順位付けされる。一旦4つの基の優先度順位付けが決定されると、当該分子は、最低の順位付けの基が観察者から遠ざけられるような向きにされる。次いで、他の群の高い順の順位付けが時計回りに進む場合、当該分子は(R)絶対配置を有すると示され、他の基の低い順の順位付けが反時計回りに進む場合、当該分子は(S)絶対配置を有すると示される。以下のスキームにおける例では、カーン・インゴルド・プレローグ順位付けはA > B > C > Dである。最低順位原子Dは、観察者から離れる向きにある。実線の楔形は、結合した原子が、それにより、紙面から外へ観察者に向かって突出することを示し、破線楔形は、結合した原子が、それにより、紙面から外へ観察者から離れるように突出することを示し、すなわち、「紙の」面は、以下に示される(R)配置について、原子A、C、およびキラル炭素原子によって規定される。

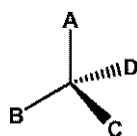
10

20

【化3】



(R) 配置



(S) 配置

30

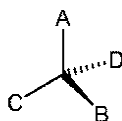
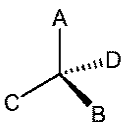
【0097】

先に示したA - D原子を持つ炭素原子は、「キラル」炭素原子として知られており、分子中でのそのような炭素原子の位置は「キラル中心」と呼ばれる。本発明の化合物は、1を超えるキラル中心を含有してもよく、各キラル中心における配置は同一の様式で記載される。

【0098】

実線および破線楔形を用いてキラル構造を描くための種々の慣習がある。例えば、先に示した(R)配置については、以下の2つの描写は同等である：

【化4】



40

【0099】

本発明は、ジアステレオマーならびにそれらのラセミおよび分離された、ジアステレオマー的およびエナンチオマー的に純粋な形態、ならびにそれらの塩を含むことを意図する。ジアステレオマー対は、順相および逆相クロマトグラフィー、および結晶化を含めた既知の分離技法によって分割されてよい。

50

【0100】

「単離された光学異性体」は、同一の式の対応する光学異性体から実質的に精製された化合物を意味する。好ましくは、単離された異性体は、重量で、少なくとも約80%純粋、より好ましくは少なくとも約90%純粋、なおより好ましくは少なくとも約98%純粋、最も好ましくは少なくとも約99%純粋である。

【0101】

単離された光学異性体は、よく知られたキラル分離技法によってラセミ混合物から精製してよい。1つのそのような方法に従って、本発明の化合物のラセミ混合物、またはそのキラル中間体は、カラムのDAICEL（登録商標）CHIRALPAK（登録商標）（Daicel Chemical Industries, Ltd.、東京、日本）ファミリーのシリーズのメンバーなどの適切なキラルカラムを用いるHPLCによって99重量%純粋な光学異性体に分離される。該カラムは、製造業者の指示に従って操作される。

10

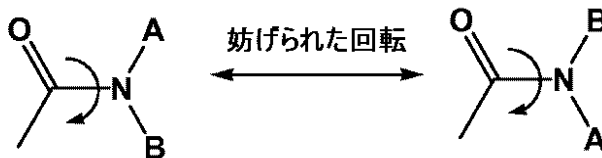
【0102】

回転異性

（以下に図示されるような）アミド結合連結についての制限された回転の化学的特性（すなわち、C-N結合にいずれかの二重結合特性を与える共鳴）のため、別々の回転異性体種を観察し、さらに、いくつかの状況下では、そのような種を単離する（以下参照）ことが可能であることが理解される。立体的かさ高さまたはアミド窒素上の置換基を含めたある種の構造的要素は、化合物が単一の安定な回転異性体として単離でき、単一の安定な回転異性体として無期限に存在できる限りにおいて、回転異性体の安定性を増強できることがさらに理解される。本発明は、したがって、癌または他の増殖性疾患状態の処置において生物学的に活性である式（I）のいかなる可能な安定した回転異性体も含む。

20

【化5】



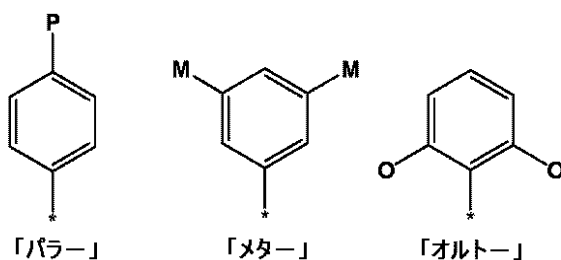
【0103】

位置異性

本発明の好ましい化合物は、化合物クラスによって示される構造活性関係に関連する、芳香環上の置換基の特別な空間的配置を有する。しばしば、そのような置換配置はナンバリングシステムによって示される；しかしながら、ナンバリングシステムは、しばしば、異なる環系の間で一致しない。6員芳香族系においては、空間的配置は、共通の命名法、すなわち、以下に示される1,4-置換についての「パラ」、1,3-置換についての「メタ」、および1,2-置換についての「オルト」によって特定される。

30

【化6】



40

【0104】

種々の実施態様においては、本発明の化合物の中では、または本発明の方法で用いられる場合、化合物または化合物の組は、先に列挙した実施態様のあらゆる組合せおよび/または下位組合せのいずれか1つであり得る。

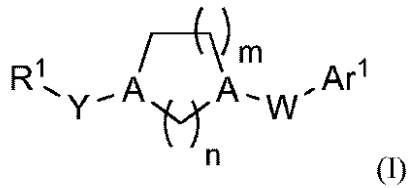
50

【0105】

詳細な記載

種々の実施態様において、本発明は、式(I)：

【化7】



10

[式中]

各Aは、独立して、NまたはCRであり、但し、少なくとも1つのAはNであり；

mおよびnは、独立して、0、1、2、または3であり；

ここで、Aを含む環は、場合により、二重結合を含み；および

Aを含む環は0～3のJで置換されており；

WおよびYは、各々、独立して、結合、(CHR)₁₋₄、(CH₂)₀₋₂O、

(CH₂)₀₋₂C(O)(CH₂)₀₋₂、(CH₂)₀₋₂CR₂(CH₂)₀₋₂

、(CH₂)₀₋₂C(OR)(R)(CH₂)₀₋₂、O(CR₂)₁₋₄O、(CH

2)₀₋₂N(R)(CH₂)₀₋₂、(CH₂)₀₋₂S(CH₂)₀₋₂、(CH

2)₀₋₂SO(CH₂)₀₋₂、(CH₂)₀₋₂SO₂(CH₂)₀₋₂、(CH

2)₀₋₂SO₂N(R)(CH₂)₀₋₂、(CH₂)₀₋₂SO₃(CH₂)₀₋₂、

(CH₂)₀₋₂C(O)C(O)(CH₂)₀₋₂、(CH₂)₀₋₂C(O)CH

2)₀₋₂、

(CH₂)₀₋₂C(S)(CH₂)₀₋₂、(CH₂)₀₋₂C(O)O(CH₂)₀

-2、(CH₂)₀₋₂OC(O)(CH₂)₀₋₂、

(CH₂)₀₋₂OC(O)O(CH₂)₀₋₂、(CH₂)₀₋₂C(O)N(R)(

CH₂)₀₋₂、

(CH₂)₀₋₂OC(O)N(R)(CH₂)₀₋₂、(CH₂)₀₋₂C(S)N(R)

(CH₂)₀₋₂、

(CH₂)₀₋₂NHC(O)(CH₂)₀₋₂、(CH₂)₀₋₂N(R)N(R)C

(O)(CH₂)₀₋₂、

(CH₂)₀₋₂N(R)N(R)C(O)O(CH₂)₀₋₂、(CH₂)₀₋₂N(R)

(R)N(R)CON(R)(CH₂)₀₋₂、

(CH₂)₀₋₂N(R)SO₂(CH₂)₀₋₂、(CH₂)₀₋₂N(R)SO₂N

(R)(CH₂)₀₋₂、

(CH₂)₀₋₂N(R)C(O)O(CH₂)₀₋₂、(CH₂)₀₋₂N(R)C(O)

(CH₂)₀₋₂、

(CH₂)₀₋₂N(R)C(S)(CH₂)₀₋₂、(CH₂)₀₋₂N(R)C(O)

(N(R)(CH₂)₀₋₂、

(CH₂)₀₋₂N(R)C(S)N(R)(CH₂)₀₋₂、(CH₂)₀₋₂N(C

OR)CO(CH₂)₀₋₂、

(CH₂)₀₋₂N(OR)(CH₂)₀₋₂、(CH₂)₀₋₂C(=NH)N(R)

(CH₂)₀₋₂、

(CH₂)₀₋₂C(O)N(OR)(CH₂)₀₋₂、または(CH₂)₀₋₂C(=

NOR)(CH₂)₀₋₂であり；

ここで、Rは、独立して、出現するごとに、水素またはアルキル、ヘテロアルキル、ア

シル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクリ

ル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、またはヘテロアリールアルキルであり、

ここで、いずれのアルキル、ヘテロアルキル、アシル、シクロアルキル、シクロアルキル

50

アルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、またはヘテロアリールアルキルも 0 ~ 3 の J で置換されており；あるいは、ここで、2 つの R 基は窒素原子と、またはそれらが結合している 2 つの隣接する窒素原子と一緒に、場合により、O、NR、S、S(O) および S(O)₂ よりなる群から選択される 1 ~ 3 つの追加のヘテロ原子をさらに含む、0 ~ 3 の J で置換された 3 ~ 8 員のヘテロシクリルを形成することができ；

R¹ は、水素、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、またはヘテロアリールアルキルであり、ここで、いずれのアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、またはヘテロアリールアルキルも 0 ~ 3 の J で置換されており；

Ar¹ は、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリル、またはヘテロアリールであり、ここで、いずれのシクロアルキル、アリール、ヘテロシクリル、またはヘテロアリールも J、(C₁ - C₆) アルキル、(C₂ - C₆) アルケニル、(C₂ - C₆) アルキニル、(C₁ - C₆) ハロアルキル、(C₁ - C₆) アルコキシ、(C₁ - C₆) ハロアルコキシ、シクロアルキル - (C₀ - C₆) アルキル、ヘテロシクリル - (C₀ - C₆) アルキル、アリール - (C₀ - C₆) アルキル、またはヘテロアリール - (C₀ - C₆) アルキルでモノ置換、または独立してマルチ置換されており、ここで、いずれのアルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、アルコキシ、ハロアルコキシ、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールも、場合により、J でモノ置換、または独立してマルチ置換されており；

J は、独立して、出現するごとに、F、Cl、Br、I、OR^J、CN、CF₃、OCF₃、O、S、C(O)、S(O)、メチレンジオキシ、エチレンジオキシ、N(R^J)₂、SR^J、SOR^J、SO₂R^J、SO₂N(R^J)₂、SO₃R^J、C(O)R^J、C(O)C(O)R^J、C(O)CH₂C(O)R^J、C(S)R^J、C(O)OR^J、OC(O)R^J、OC(O)OR^J、C(O)N(R^J)₂、OC(O)N(R^J)₂、C(S)N(R^J)₂、(CH₂)₀₋₂NHC(O)R^J、N(R^J)N(R^J)C(O)R^J、N(R^J)N(R^J)C(O)OR^J、N(R^J)N(R^J)CON(R^J)₂、N(R^J)SO₂R^J、N(R^J)SO₂N(R^J)₂、N(R^J)C(O)OR^J、N(R^J)C(O)R^J、N(R^J)C(S)R^J、N(R^J)C(O)N(R^J)₂、N(R^J)C(S)N(R^J)₂、N(COR^J)COR^J、N(OR)^J、C(=NH)N(R^J)₂、C(O)N(OR^J)R^J、または C(=NOR^J)R^J であり；ここで、R^J は、水素、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、またはヘテロアリールアルキルであり；あるいは、J は Ar² であり、ここで、Ar² は、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリル、またはヘテロアリールであり、ここで、いずれのシクロアルキル、アリール、ヘテロシクリル、またはヘテロアリールも、J、(C₁ - C₆) アルキル、(C₂ - C₆) アルケニル、(C₂ - C₆) アルキニル、(C₁ - C₆) ハロアルキル、(C₁ - C₆) アルコキシ、(C₁ - C₆) ハロアルコキシ、シクロアルキル - (C₀ - C₆) アルキル、ヘテロシクリル - (C₀ - C₆) アルキル、アリール - (C₀ - C₆) アルキル、またはヘテロアリール - (C₀ - C₆) アルキルでモノ置換、または独立してマルチ置換されており、ここで、いずれのアルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、アルコキシ、ハロアルコキシ、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールも、場合により、J でモノ置換、または独立してマルチ置換されており；

ここで、式 (I) によって含まれるいずれのシクロアルキル、アリール、ヘテロシクリル、またはヘテロアリールも、場合により置換された 1 つ以上の追加のシクロアルキル、アリール、ヘテロシクリル、およびヘテロアリールの、単環、二環または多環の飽和、部分的不飽和、または芳香族の環と縮合でき、架橋でき、またはスピロ配置であり得；ここで、窒素を含むいずれのヘテロシクリルまたはヘテロアリールも、その N - オキシドまた

10

20

30

40

50

は N - メト塩であり得る]
 の化合物、またはその任意の塩を提供する。

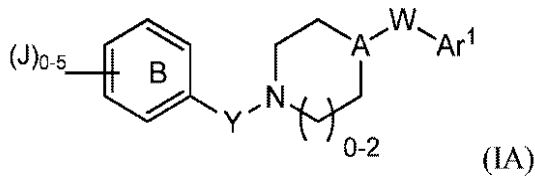
【 0 1 0 6 】

式 (I) の化合物は、本明細書に記載され、特許請求される処置の方法および医学的使用を行うのに有用なバソプレッシン受容体調節化合物であり得る。

【 0 1 0 7 】

種々の実施態様において、本発明の化合物は、式 (I A) :

【 化 8 】



10

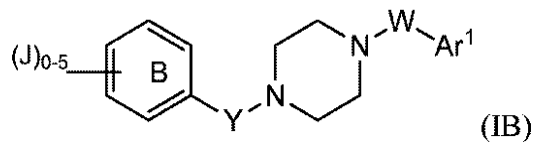
[式中、Y は、結合、(CHR)₁₋₄、(CH₂)₀₋₂C(O)(CH₂)₀₋₂、または (CH₂)₀₋₂OC(O)(CH₂)₀₋₂ であり、環 B は 1 つまたは 2 つの N 原子を含むことができ、ここで、A、J、W、および Ar¹ は式 (I) の化合物について先に定義した通りである]

の化合物を含むことができる。

【 0 1 0 8 】

種々の実施態様において、本発明の化合物は、式 (I B) :

【 化 9 】



20

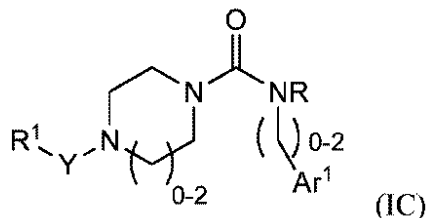
[式中、Y は、結合、(CHR)₁₋₄、(CH₂)₀₋₂C(O)(CH₂)₀₋₂、または (CH₂)₀₋₂OC(O)(CH₂)₀₋₂ であり、環 B は 1 つまたは 2 つの N 原子を含むことができ、ここで、J、W、および Ar¹ は、式 (I) の化合物について先に定義した通りである]

の化合物を含むことができる。

【 0 1 0 9 】

種々の実施態様において、本発明の化合物は、式 (I C) :

【 化 1 0 】



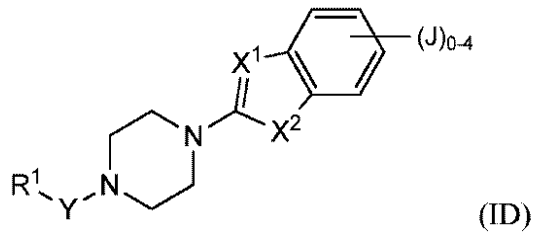
40

[式中、R、R¹、Y、および Ar¹ は、式 (I) の化合物について先に定義した通りである]

の化合物を含むことができる。

種々の実施態様において、本発明の化合物は、式 (I D) :

【化 1 1】



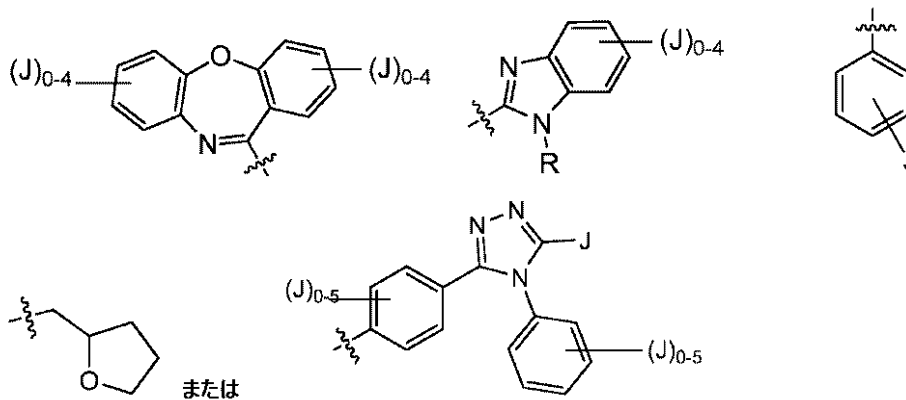
[式中、J、R¹、およびYは、式(I)の化合物について先に定義した通りであり、ここで、X¹はCRまたはNであり、X²はNR、S、またはOである]
 の化合物を含むことができる。

10

【0 1 1 0】

種々の実施態様において、本発明の化合物は、Ar¹が以下：

【化 1 2】



20

[式中、Jは先に定義した通りであり、波線は結合点を示す]
 のいずれかである式(I)の化合物を含むことができる。

【0 1 1 1】

種々の実施態様において、本発明の化合物は、R¹が置換されていない、または置換されたフェニルまたはピリジルである式(I)の化合物を含むことができる。

30

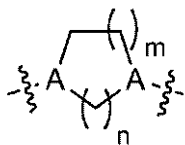
【0 1 1 2】

種々の実施態様において、本発明の化合物は、WがC(O)もしくはC(O)NRであるか、またはYが結合であるか、あるいは両方である式(I)の化合物を含むことができる。

【0 1 1 3】

種々の実施態様において、本発明の化合物は、式：

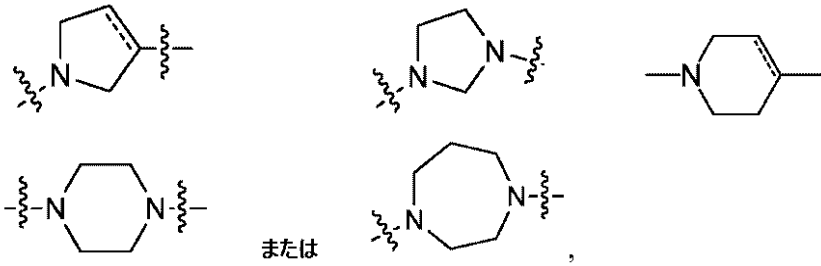
【化 1 3】



40

の基が、

【化 1 4】



[式中、波線は結合点を示し、ここで、破線は、単結合または二重結合が存在できることを示す] 10

である式 (I) の化合物を含むことができる。

【 0 1 1 4】

種々の実施態様において、本発明の化合物は、本発明の具体的化合物のリストにおいて以下に示される式 (I) の例示的な化合物のいずれをも含むことができる。

【 0 1 1 5】

種々の実施態様において、本発明の化合物は、以下に示される例示的な化合物のいずれであってもよい。

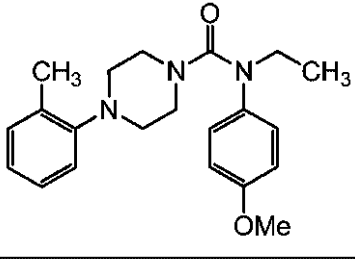
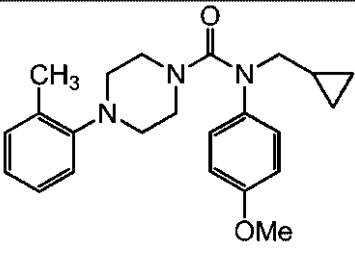
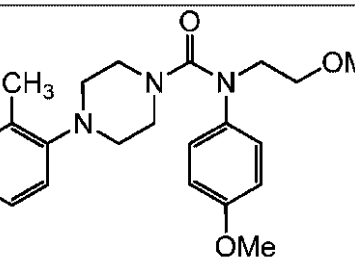
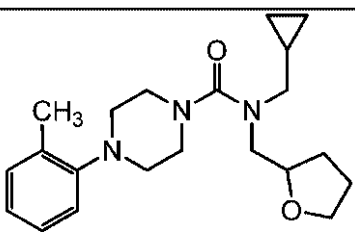
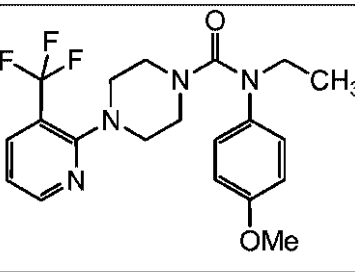
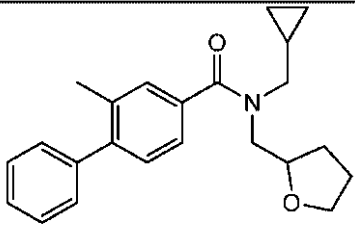
【表 1 - 1】

表 1 : 式 (I) の本発明の例示的な化合物

20

1	
---	--

【表 1 - 2】

2	 <chem>CCN(CC1CCN(C1)c2ccccc2C)c(=O)NCCc3ccc(OC)cc3</chem>
3	 <chem>CCN(CC1CCN(C1)c2ccccc2C)c(=O)NCC3CC3c4ccc(OC)cc4</chem>
4	 <chem>CCN(CC1CCN(C1)c2ccccc2C)c(=O)NCCOCc3ccc(OC)cc3</chem>
5	 <chem>CCN(CC1CCN(C1)c2ccccc2C)c(=O)NCC3CC3CC4OCCO4</chem>
6	 <chem>CCN(CC1CCN(C1)c2cc(F)c(F)cc2c3ncccc3)c(=O)NCCc4ccc(OC)cc4</chem>
7	 <chem>CCN(CC1CCN(C1)c2ccccc2C)c(=O)NCC3CC3CC4OCCO4</chem>

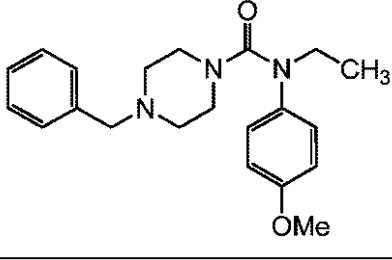
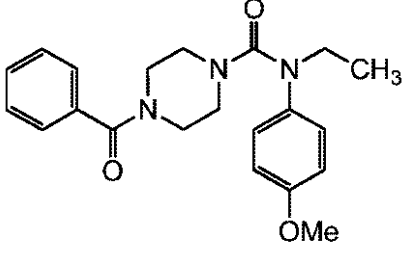
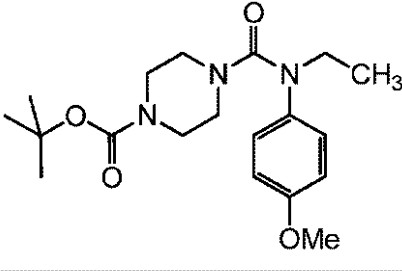
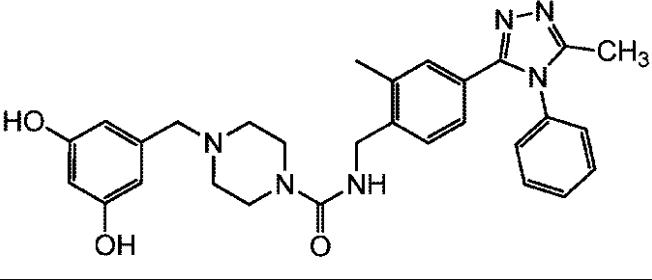
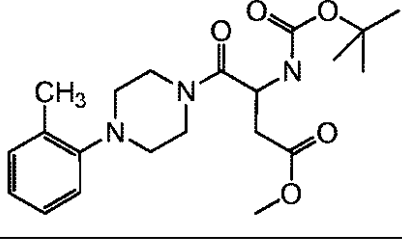
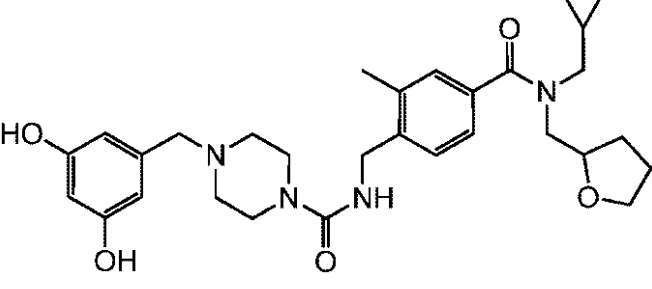
10

20

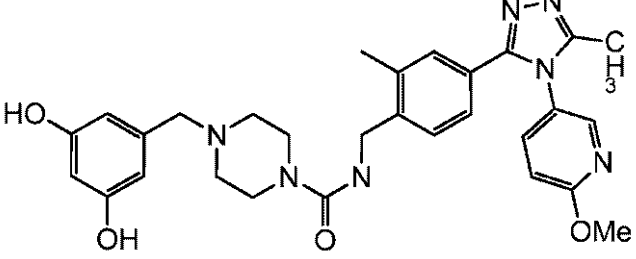
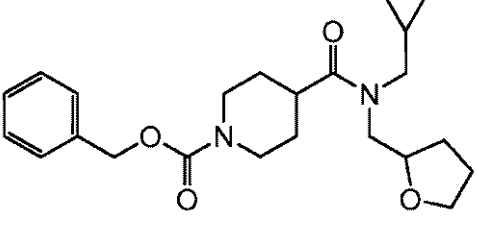
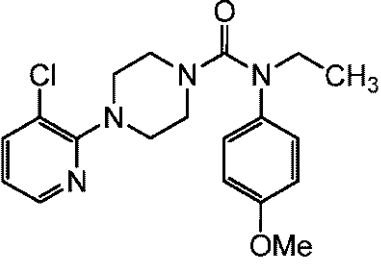
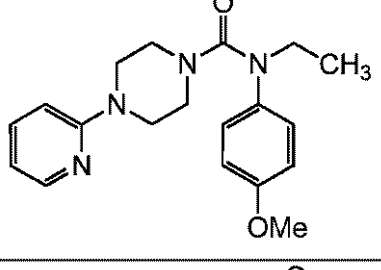
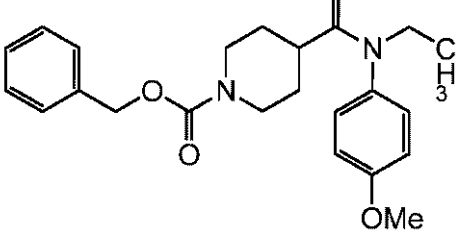
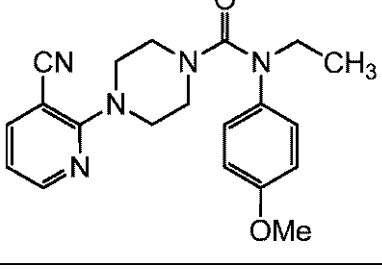
30

40

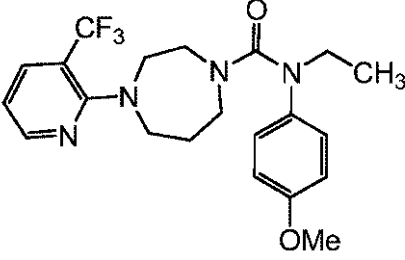
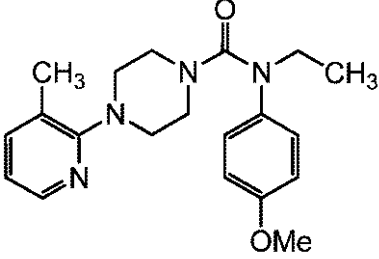
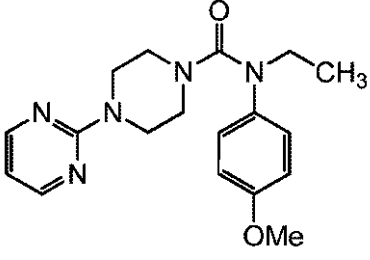
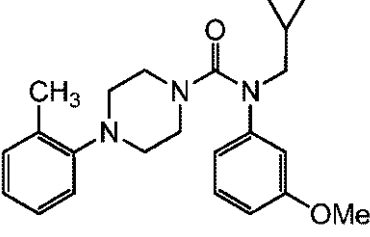
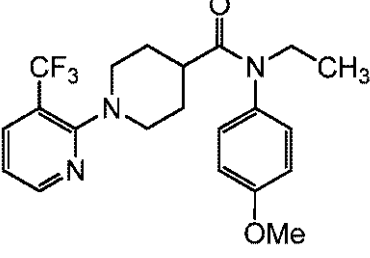
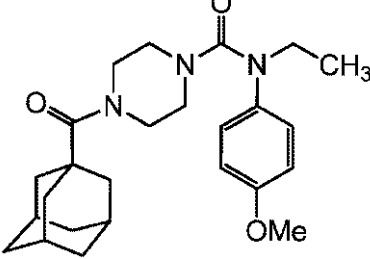
【表 1 - 3】

8		
9		10
10		20
11		30
12		40
13		

【表 1 - 4】

14		
15		10
16		20
17		30
18		40
19		

【表 1 - 5】

20	 <chem>CCN(C=O)N1CCN(C2=CC=CC=C2OC)CC1N3C=CC=C(C(F)(F)F)N3</chem>
21	 <chem>CCN(C=O)N1CCN(C2=CC=CC=C2C)CC1N3C=CC=C(C)N3</chem>
22	 <chem>CCN(C=O)N1CCN(C2=CC=NC=C2)CC1N3C=CC=C(OC)N3</chem>
23	 <chem>CC(C1=CC=CC=C1C)N2CCN(C3=CC=C(OC)C=C3)CC2C(=O)N3CC4C=CC=C4OC</chem>
24	 <chem>CCN(C=O)N1CCN(C2=CC=CC=C2OC)CC1N3C=CC=C(C(F)(F)F)N3</chem>
25	 <chem>CCN(C=O)N1CCN(C2=CC=C(OC)C=C2)CC1N3C4C5C=CC4C5</chem>

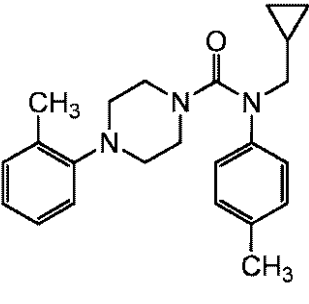
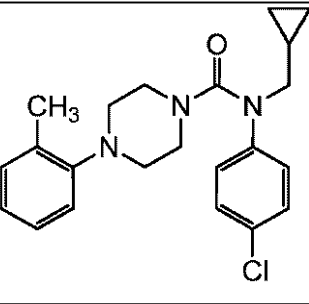
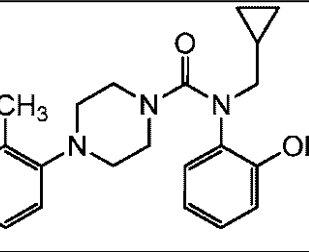
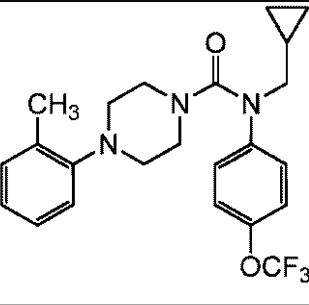
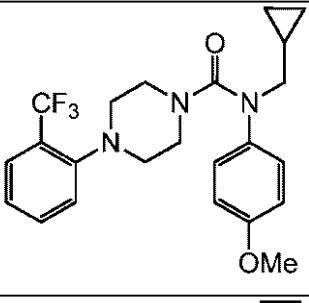
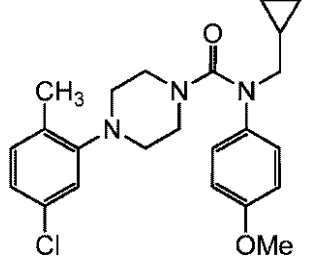
10

20

30

40

【表 1 - 6】

26	
27	
28	
29	
30	
31	

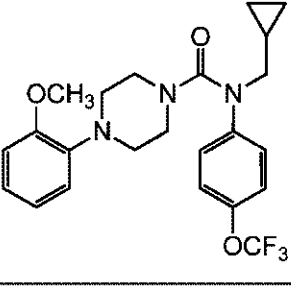
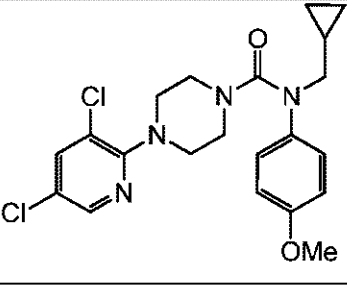
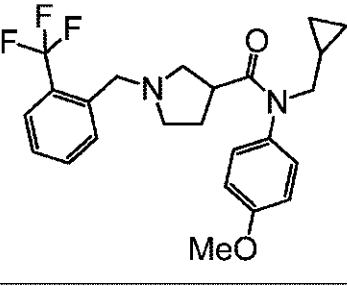
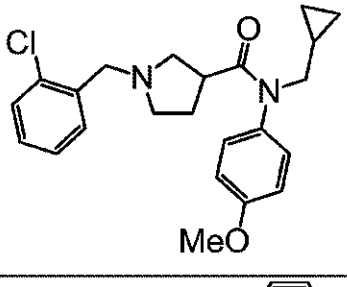
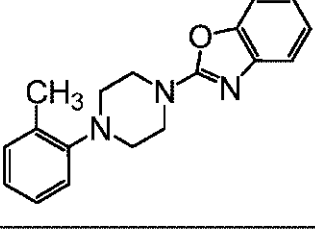
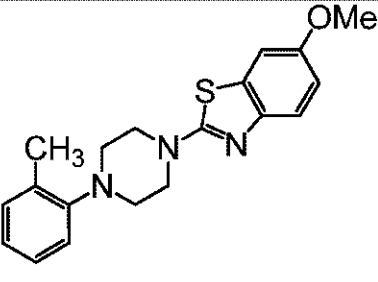
10

20

30

40

【表 1 - 7】

32	
33	
34	
35	
36	
37	

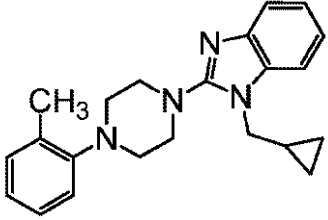
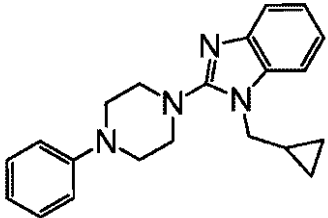
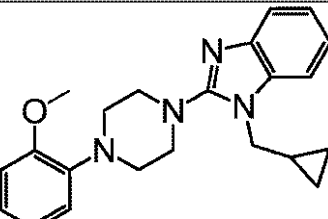
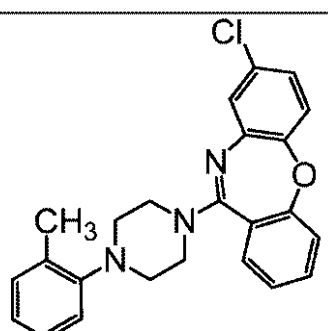
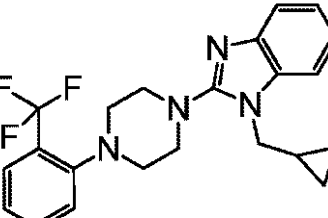
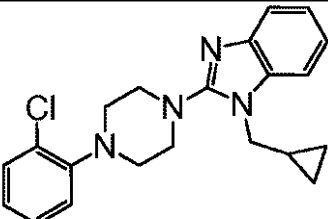
10

20

30

40

【表 1 - 8】

38	
39	
40	
41	
42	
43	

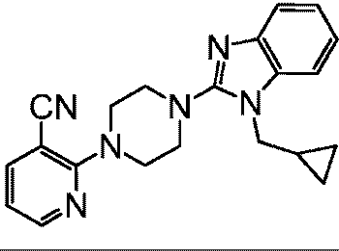
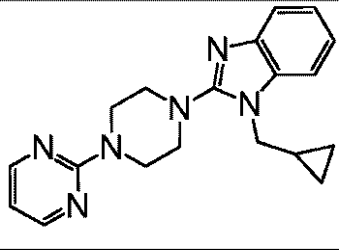
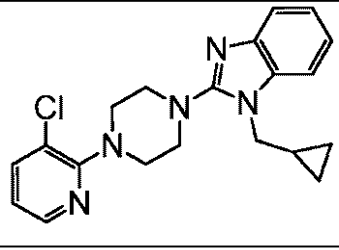
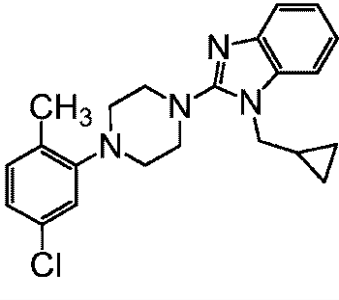
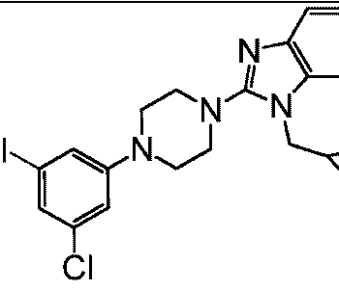
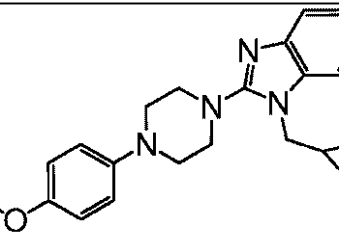
10

20

30

40

【表 1 - 9】

44	
45	
46	
47	
48	
49	

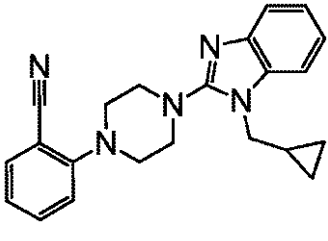
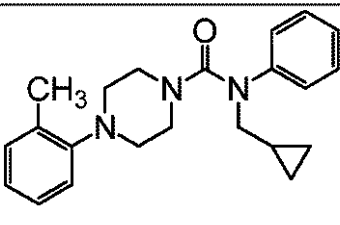
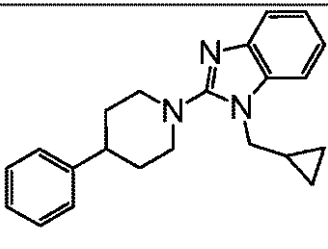
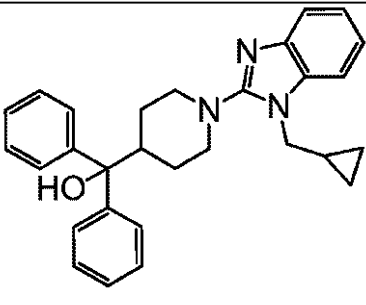
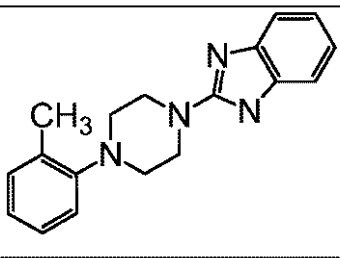
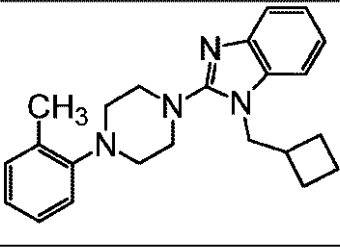
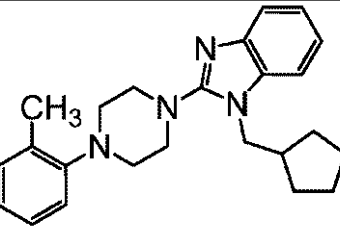
10

20

30

40

【表 1 - 10】

50	
51	
52	
53	
54	
55	
56	

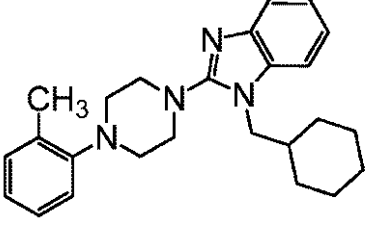
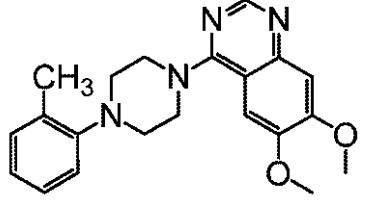
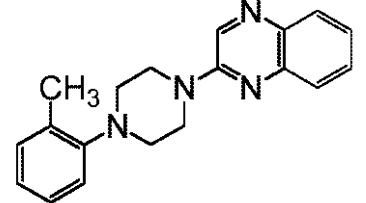
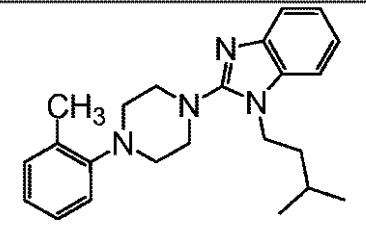
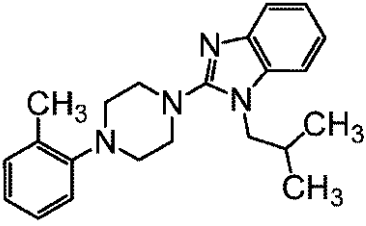
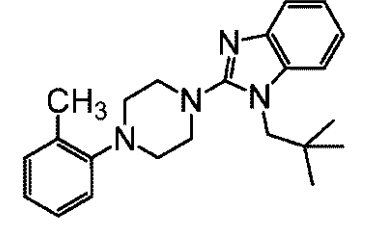
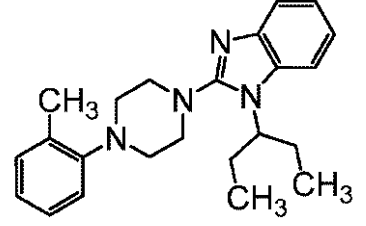
10

20

30

40

【表 1 - 1 1】

57	
58	
59	
60	
61	
62	
63	

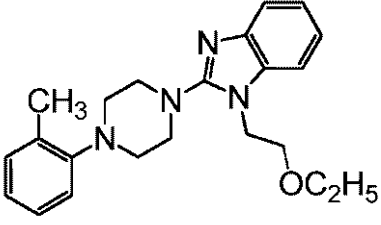
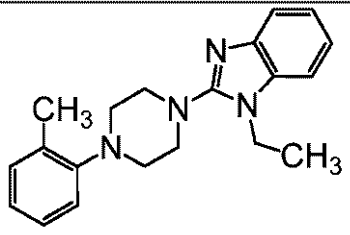
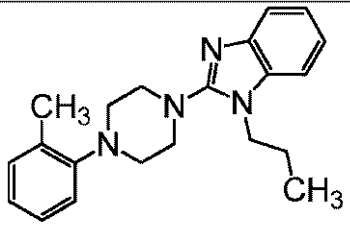
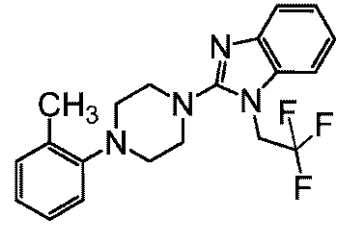
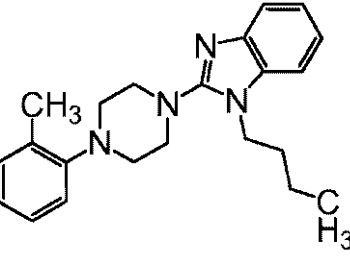
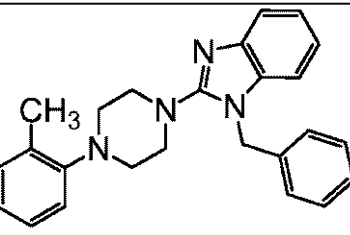
10

20

30

40

【表 1 - 1 2】

64	 <chem>CC1=CC=C(C=C1)N2CCN(CC2)N3C(=Nc4ccccc4N3)CCOC</chem>
65	 <chem>CC1=CC=C(C=C1)N2CCN(CC2)N3C(=Nc4ccccc4N3)CN</chem>
66	 <chem>CC1=CC=C(C=C1)N2CCN(CC2)N3C(=Nc4ccccc4N3)CC</chem>
67	 <chem>CC1=CC=C(C=C1)N2CCN(CC2)N3C(=Nc4ccccc4N3)CC(F)(F)F</chem>
68	 <chem>CC1=CC=C(C=C1)N2CCN(CC2)N3C(=Nc4ccccc4N3)CCC</chem>
69	 <chem>CC1=CC=C(C=C1)N2CCN(CC2)N3C(=Nc4ccccc4N3)CNc5ccccc5</chem>

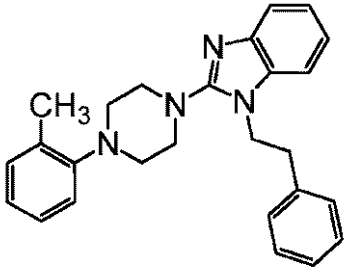
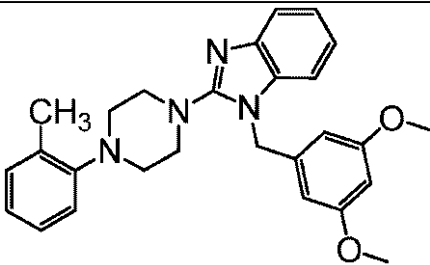
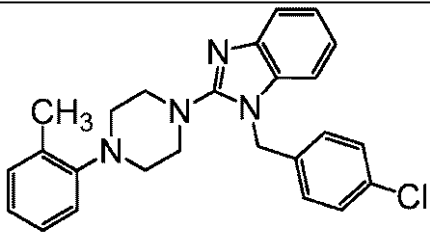
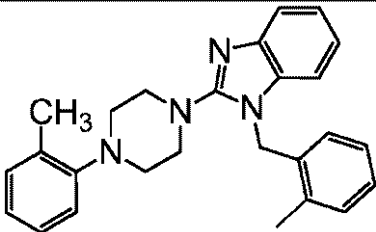
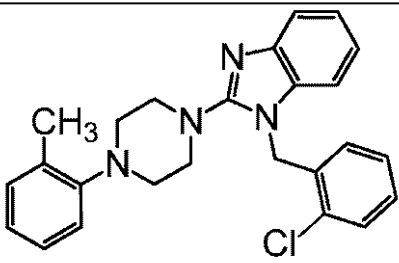
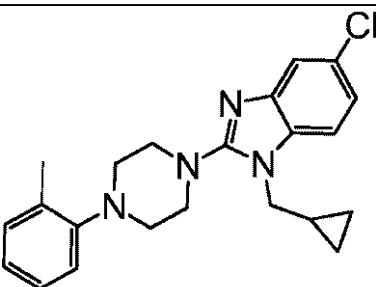
10

20

30

40

【表 1 - 1 3】

70	
71	
72	
73	
74	
75	

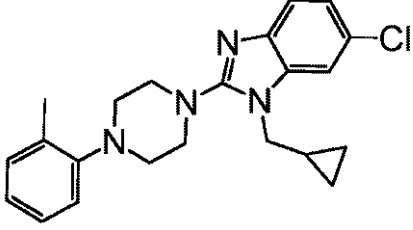
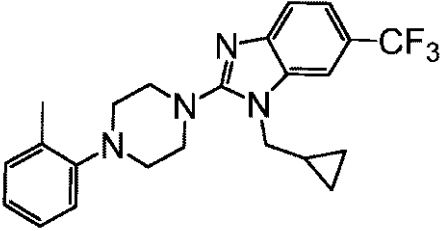
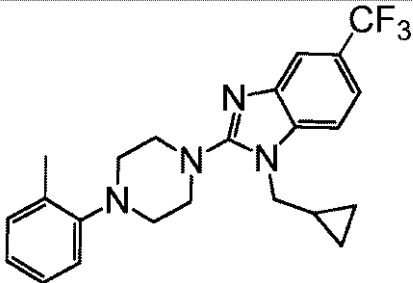
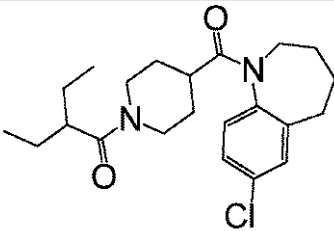
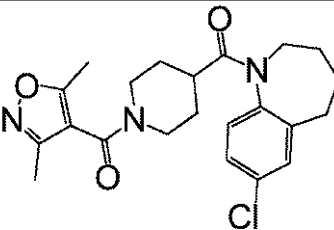
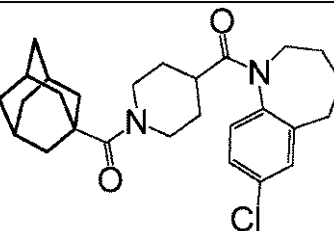
10

20

30

40

【表 1 - 1 4】

76	
77	
78	
79	
80	
81	

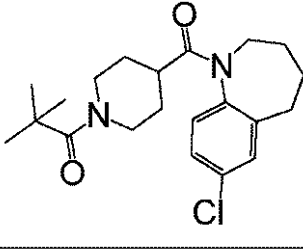
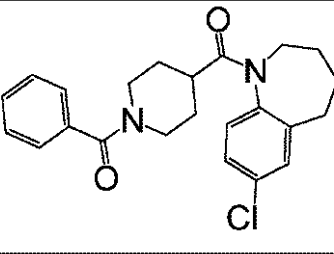
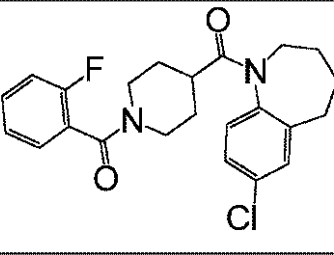
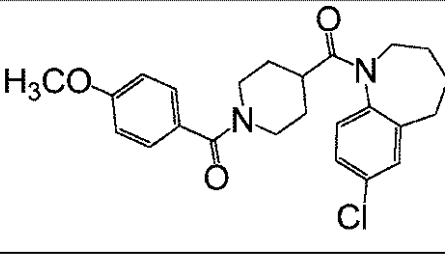
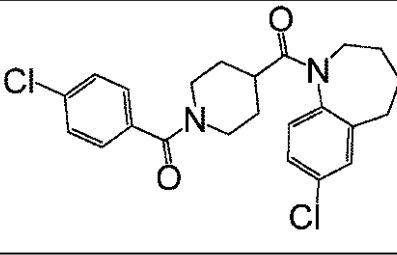
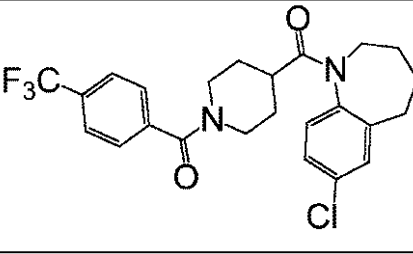
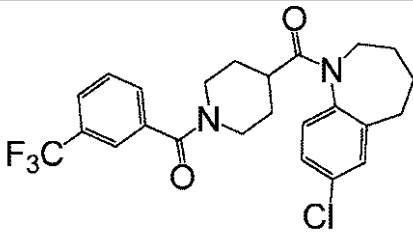
10

20

30

40

【表 1 - 15】

82	
83	
84	
85	
86	
87	
88	

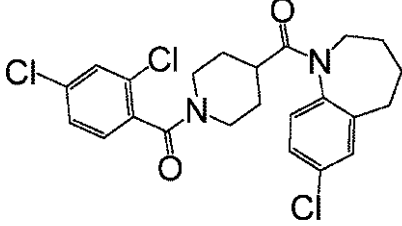
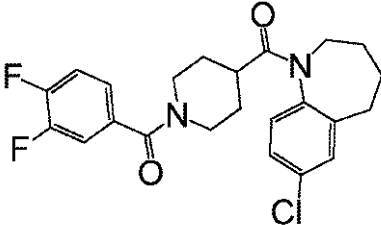
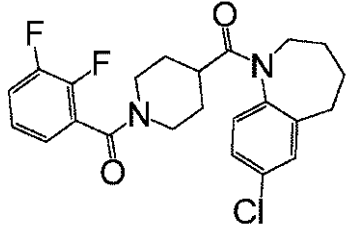
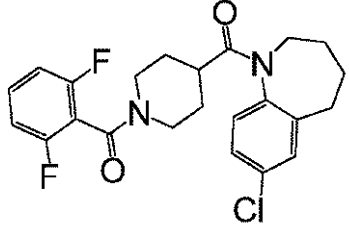
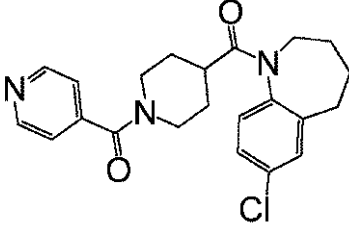
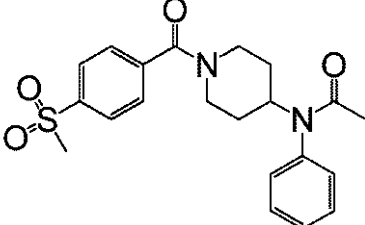
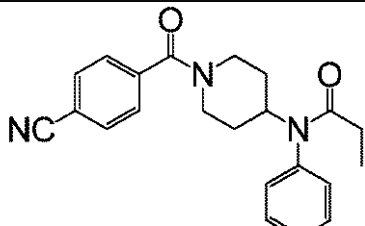
10

20

30

40

【表 1 - 1 6】

89	
90	
91	
92	
93	
94	
95	

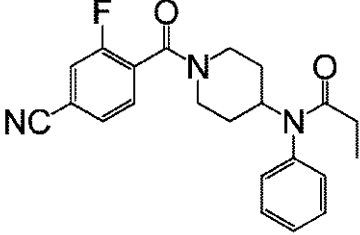
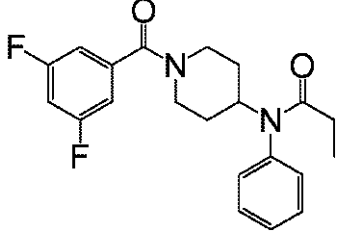
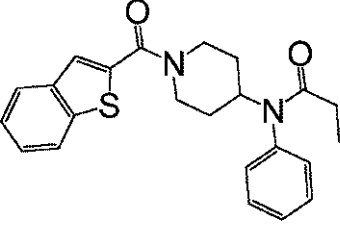
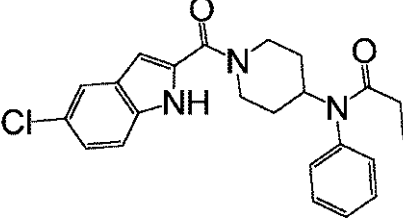
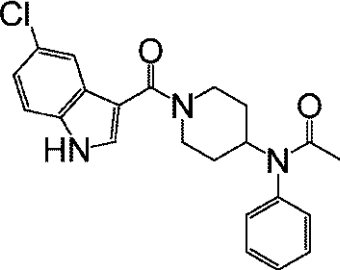
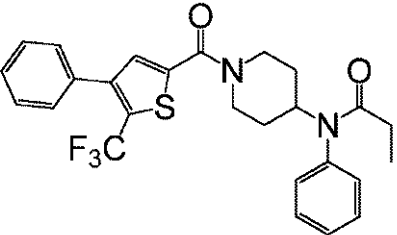
10

20

30

40

【表 1 - 17】

96	
97	
98	
99	
100	
101	

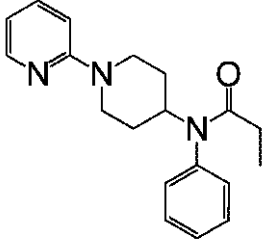
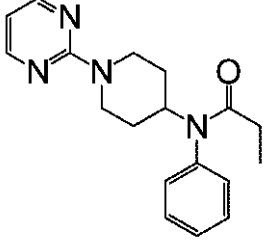
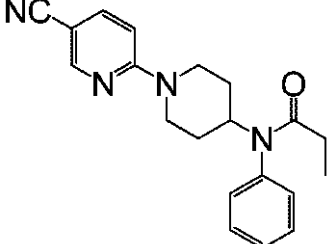
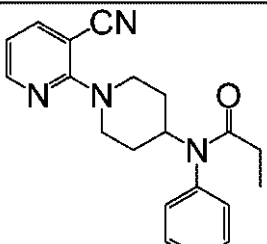
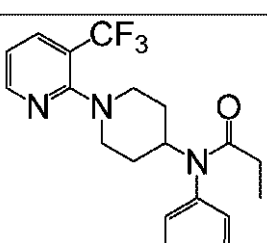
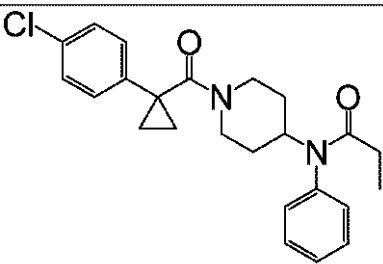
10

20

30

40

【表 1 - 1 8】

102	
103	
104	
105	
106	
107	

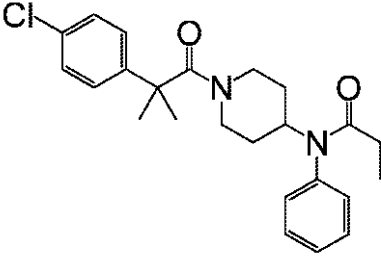
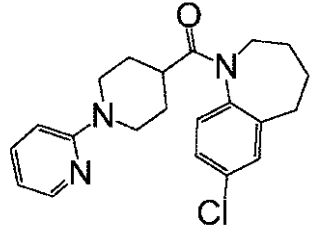
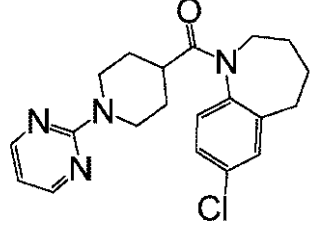
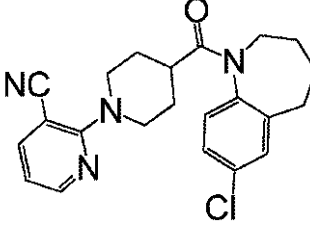
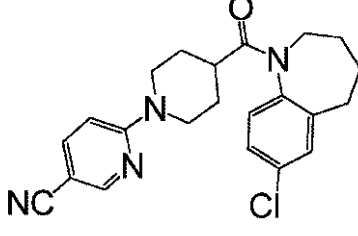
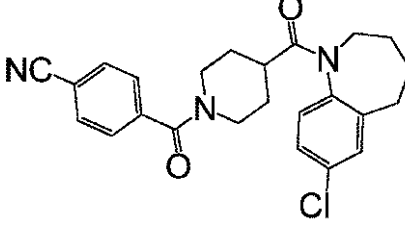
10

20

30

40

【表 1 - 19】

108	
109	
110	
111	
112	
113	

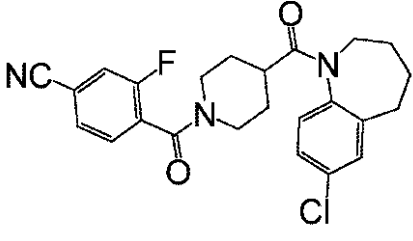
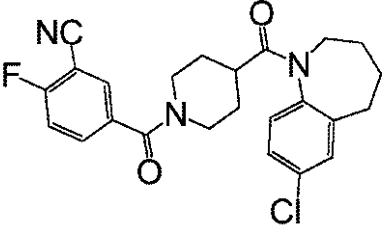
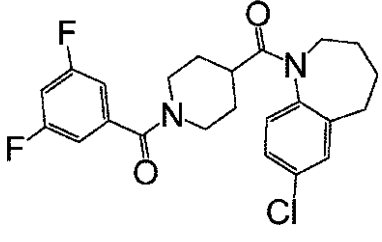
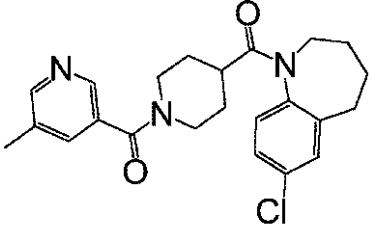
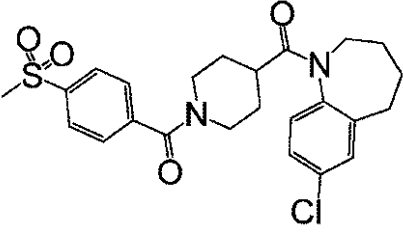
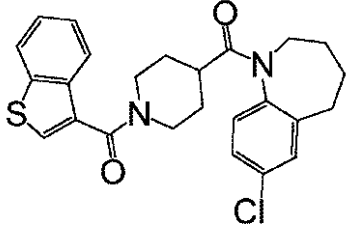
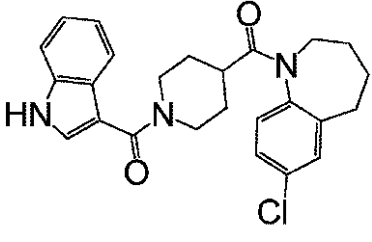
10

20

30

40

【表 1 - 20】

114	
115	
116	
117	
118	
119	
120	

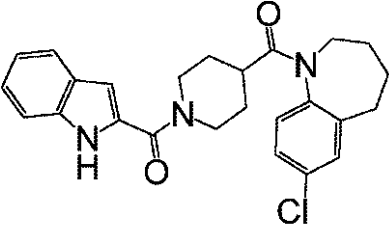
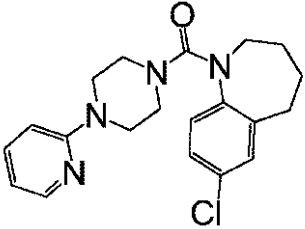
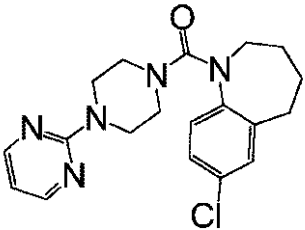
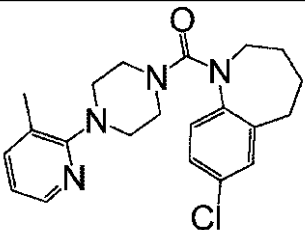
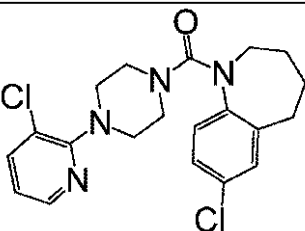
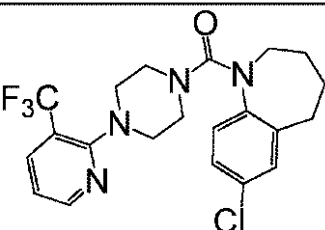
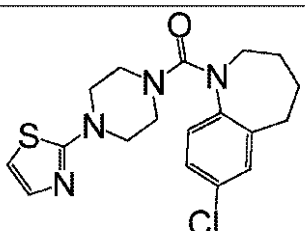
10

20

30

40

【表 1 - 2 1】

121	
122	
123	
124	
125	
126	
127	

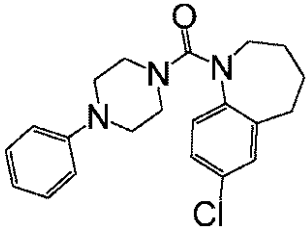
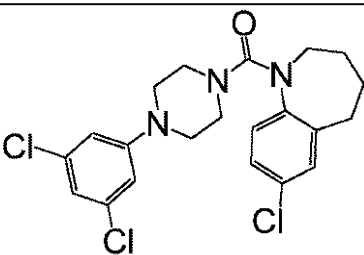
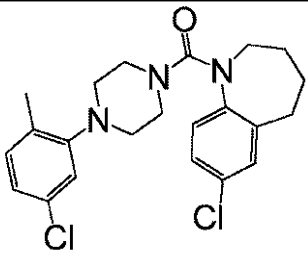
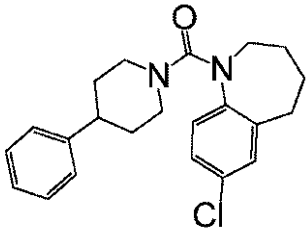
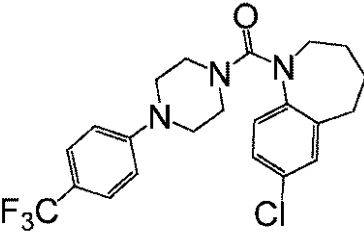
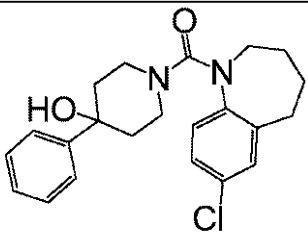
10

20

30

40

【表 1 - 2 2】

128	
129	
130	
131	
132	
133	

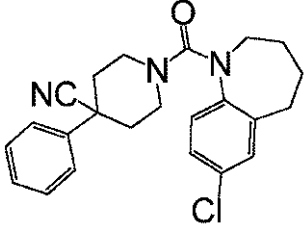
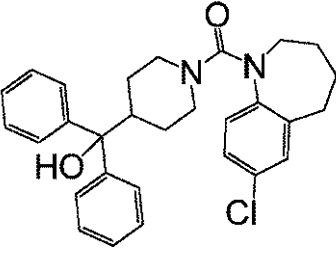
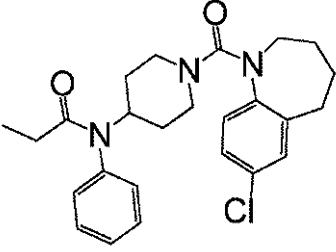
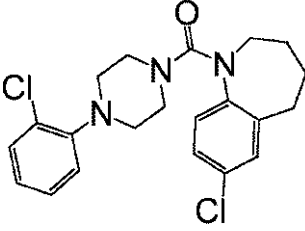
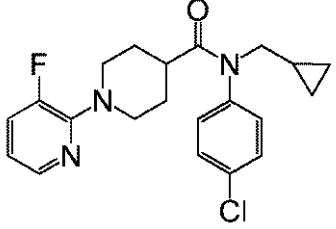
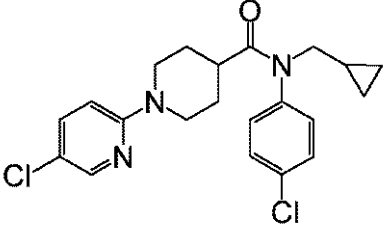
10

20

30

40

【表 1 - 2 3】

134	
135	
136	
139	
140	
141	

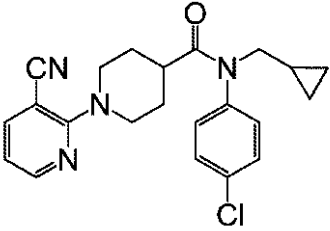
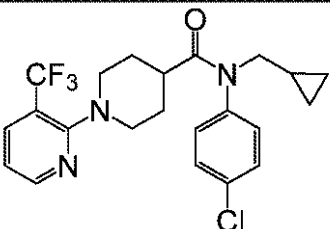
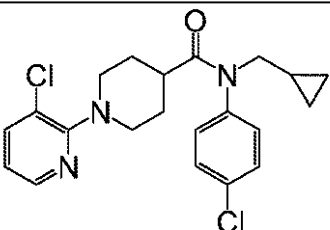
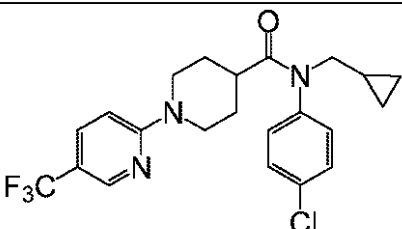
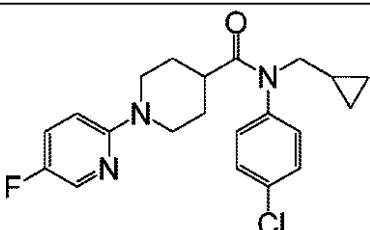
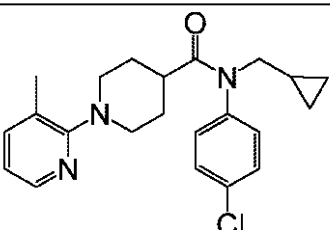
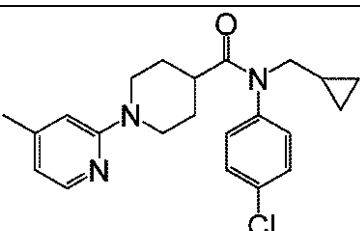
10

20

30

40

【表 1 - 2 4】

142	 <chem>C1CCN(C1)c2ccc(C#N)cc2C(=O)N(Cc3cc(Cl)cc3)CC4CC4</chem>
143	 <chem>C1CCN(C1)c2ccc(C(F)(F)F)cc2C(=O)N(Cc3cc(Cl)cc3)CC4CC4</chem>
144	 <chem>C1CCN(C1)c2cc(Cl)ccc2C(=O)N(Cc3cc(Cl)cc3)CC4CC4</chem>
145	 <chem>C1CCN(C1)c2ccc(C(F)(F)F)cc2C(=O)N(Cc3cc(Cl)cc3)CC4CC4</chem>
146	 <chem>C1CCN(C1)c2cc(F)ccc2C(=O)N(Cc3cc(Cl)cc3)CC4CC4</chem>
147	 <chem>C1CCN(C1)c2cc(C)ccc2C(=O)N(Cc3cc(Cl)cc3)CC4CC4</chem>
148	 <chem>C1CCN(C1)c2ccc(C)cc2C(=O)N(Cc3cc(Cl)cc3)CC4CC4</chem>

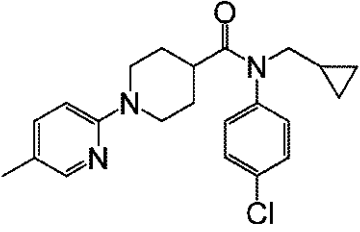
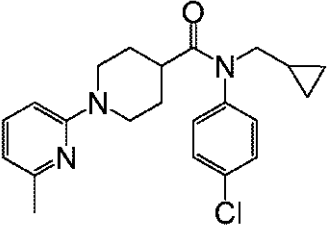
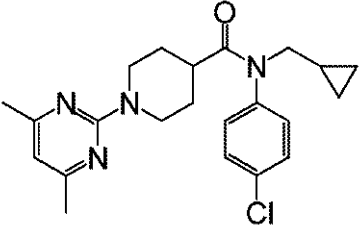
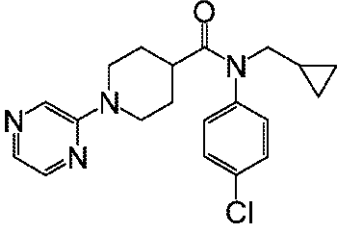
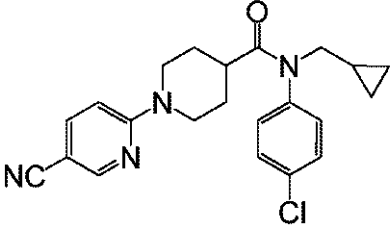
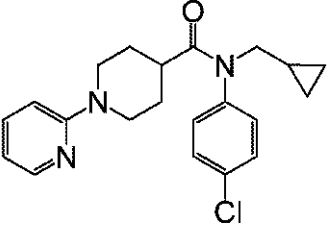
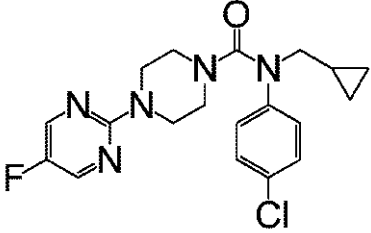
10

20

30

40

【表 1 - 2 5】

149	
150	
151	
152	
153	
154	
155	

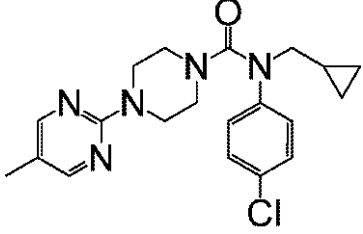
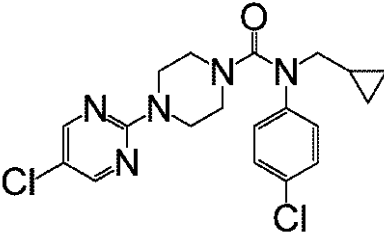
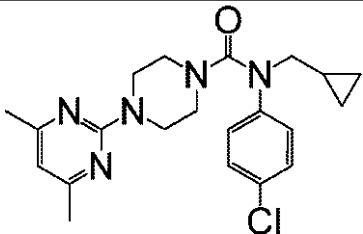
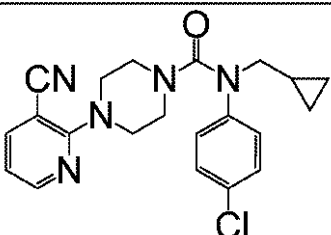
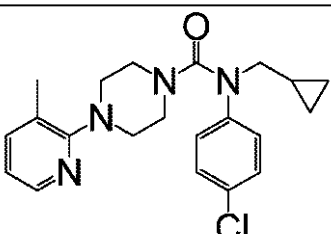
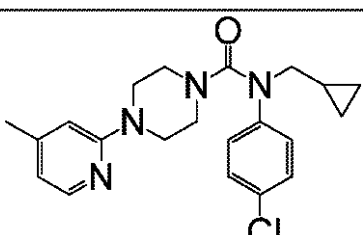
10

20

30

40

【表 1 - 2 6】

156	
157	
158	
159	
160	
161	

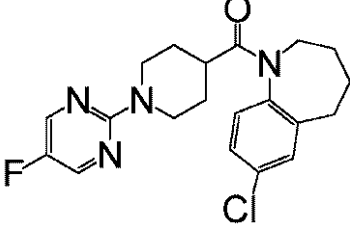
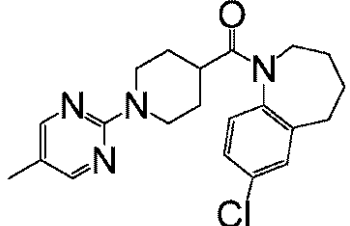
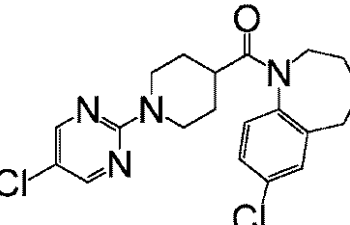
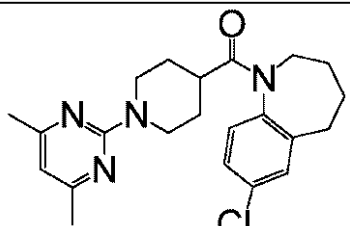
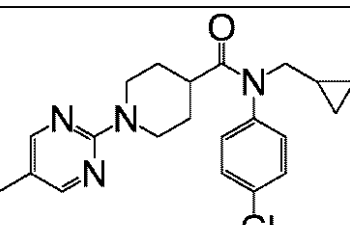
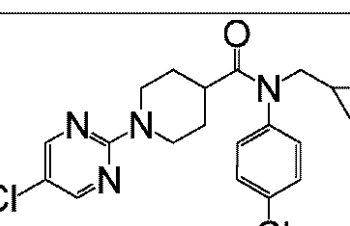
10

20

30

40

【表 1 - 27】

162	
163	
164	
165	
166	
167	

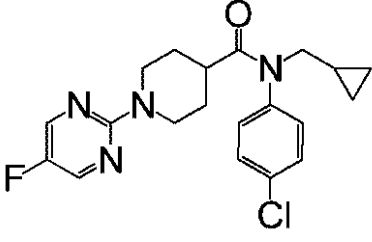
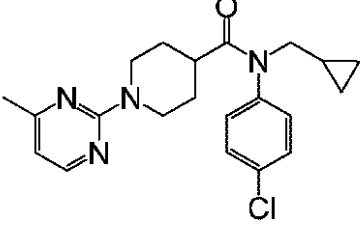
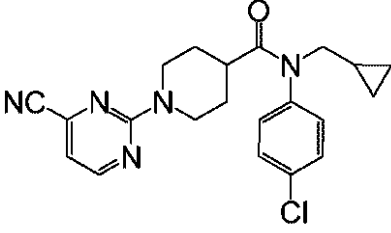
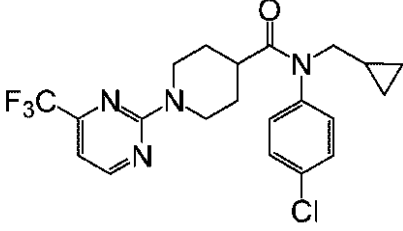
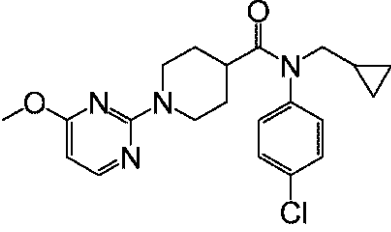
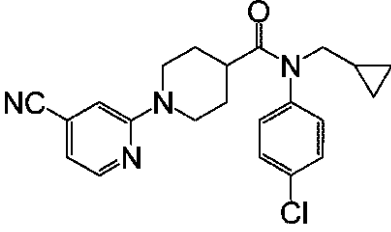
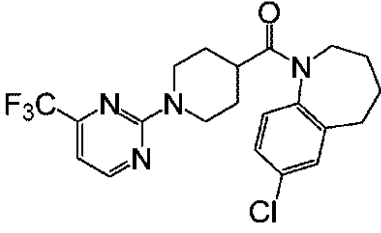
10

20

30

40

【表 1 - 2 8】

168	
169	
170	
171	
172	
173	
174	

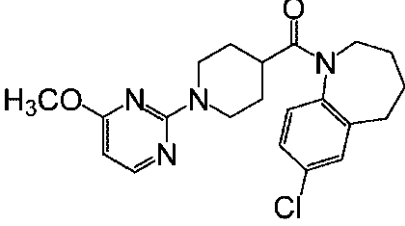
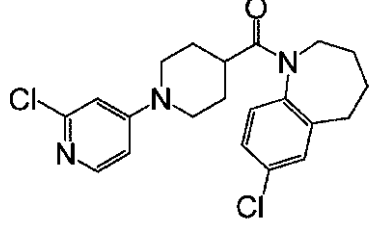
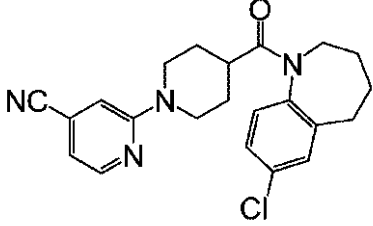
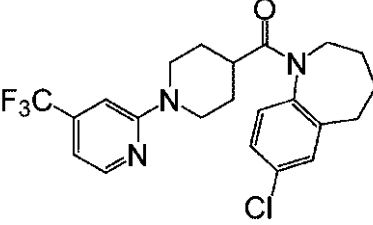
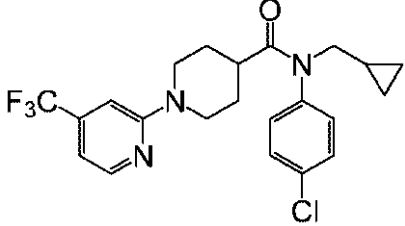
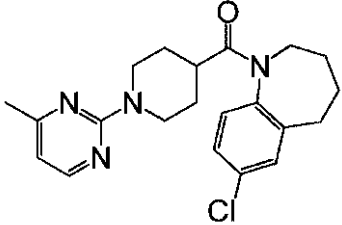
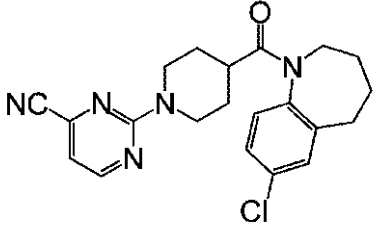
10

20

30

40

【表 1 - 2 9】

175	
176	
177	
178	
179	
180	
181	

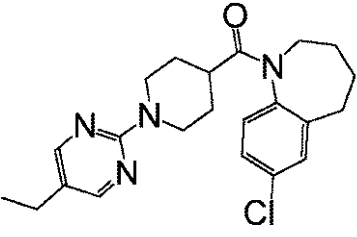
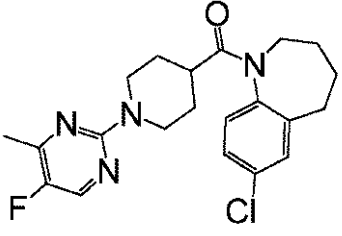
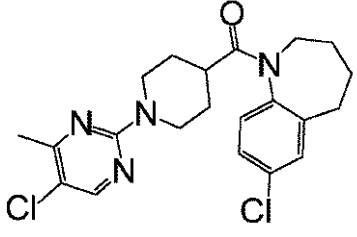
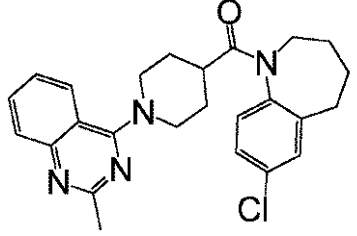
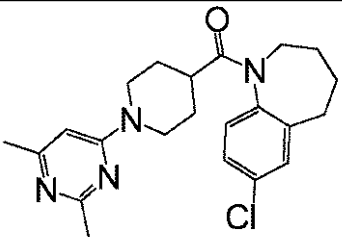
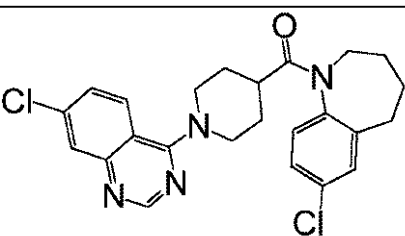
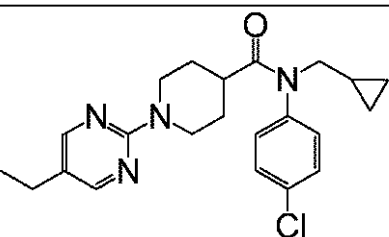
10

20

30

40

【表 1 - 30】

182	
183	
184	
185	
186	
187	
188	

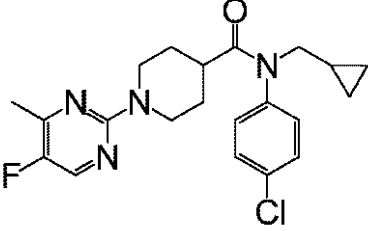
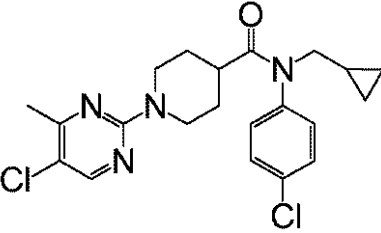
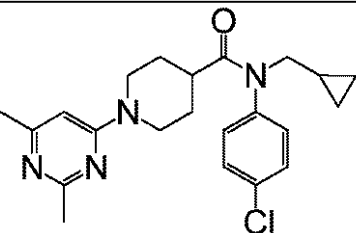
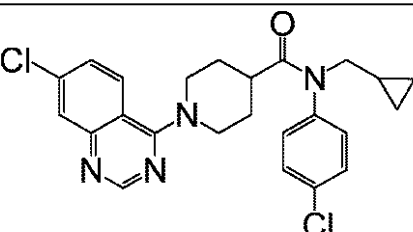
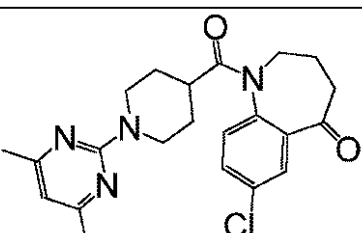
10

20

30

40

【表 1 - 3 1】

189	
190	
191	
192	
193	
194	

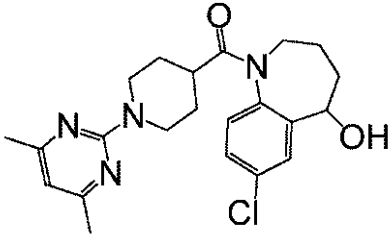
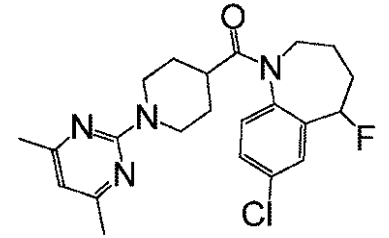
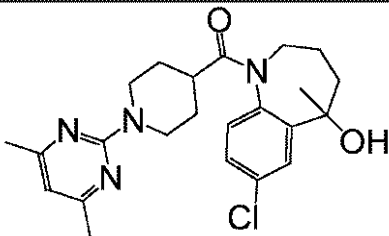
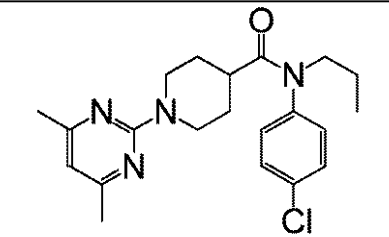
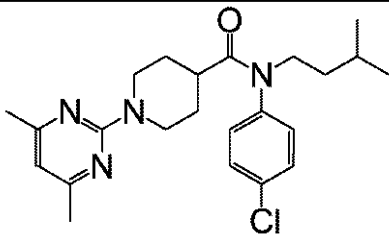
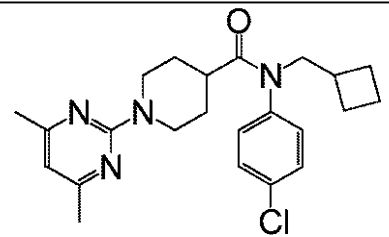
10

20

30

40

【表 1 - 3 2】

195	
196	
197	
198	
199	
200	

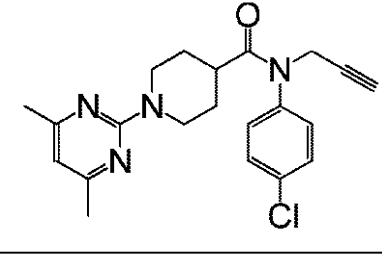
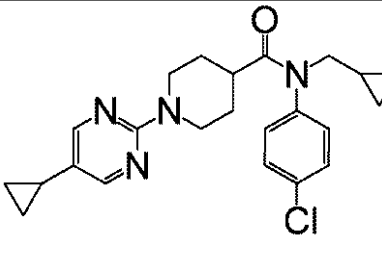
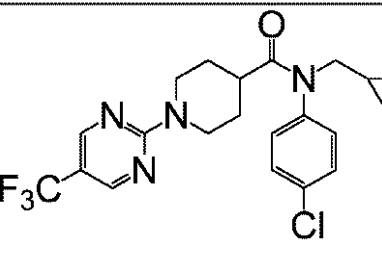
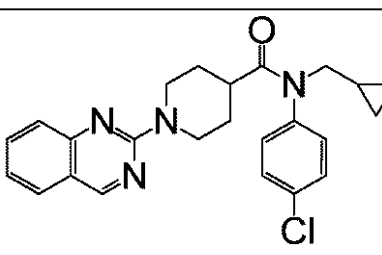
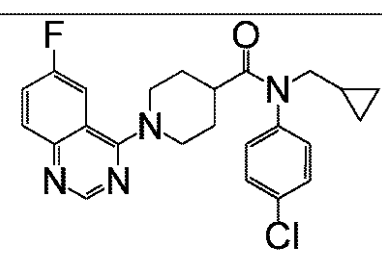
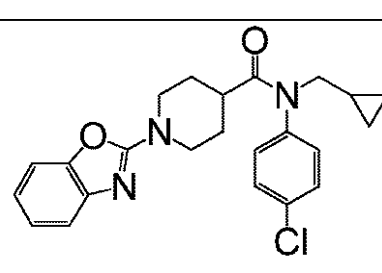
10

20

30

40

【表 1 - 3 3】

201	
202	
203	
204	
205	
206	

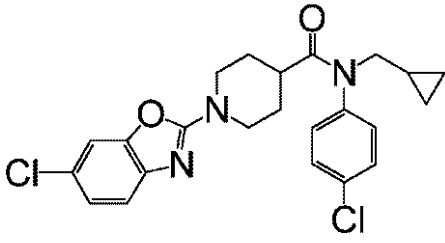
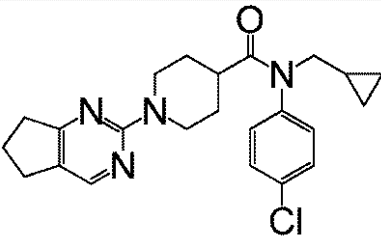
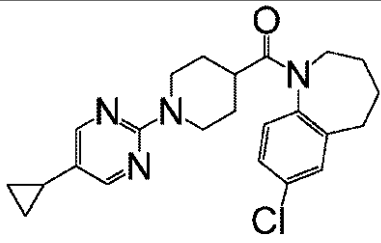
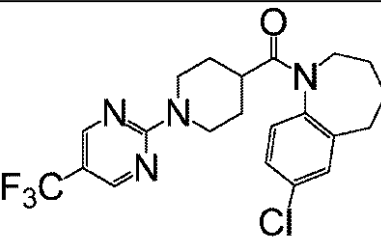
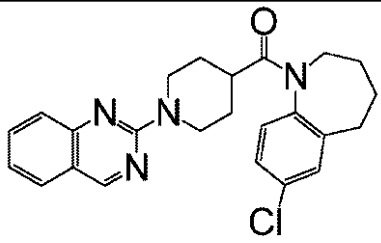
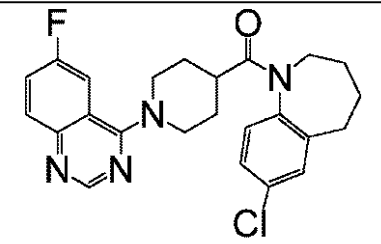
10

20

30

40

【表 1 - 3 4】

207	
208	
209	
210	
211	
212	

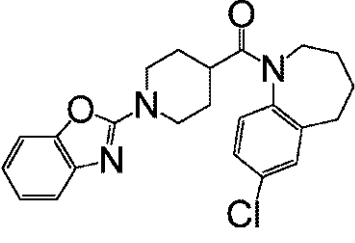
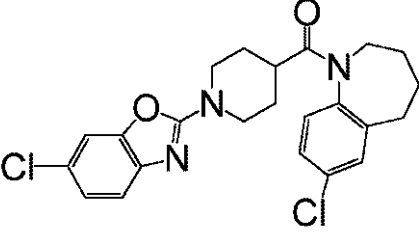
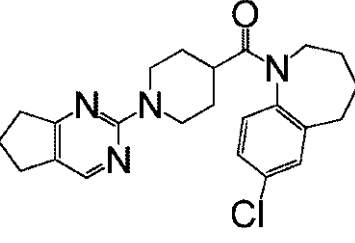
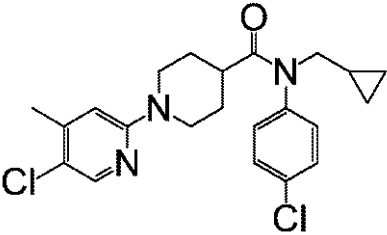
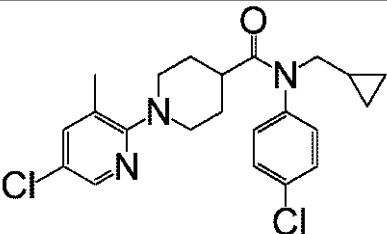
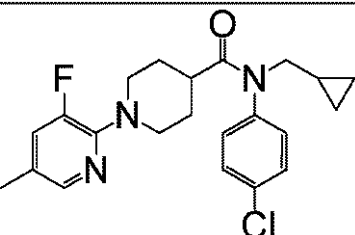
10

20

30

40

【表 1 - 3 5】

213	
214	
215	
216	
217	
218	

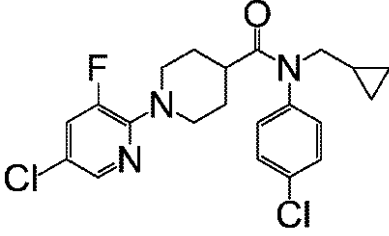
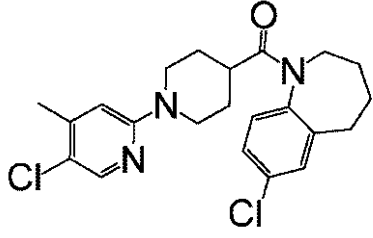
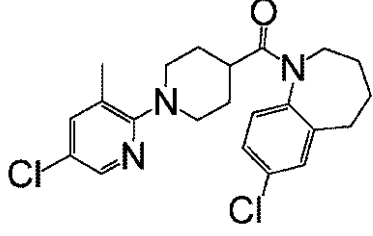
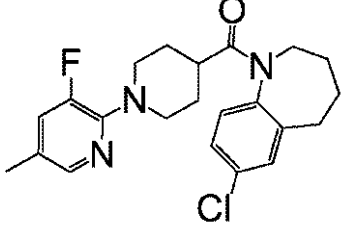
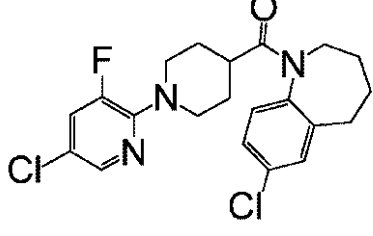
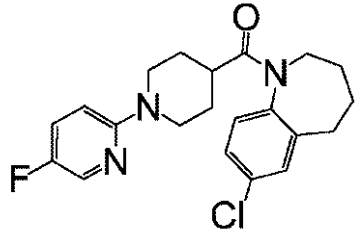
10

20

30

40

【表 1 - 3 6】

219	
220	
221	
222	
223	
224	

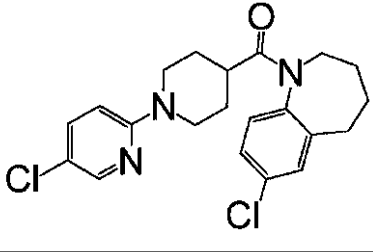
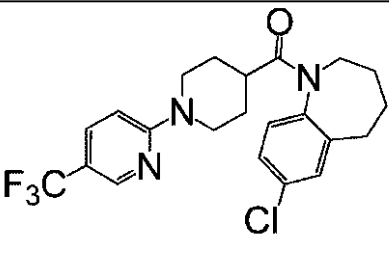
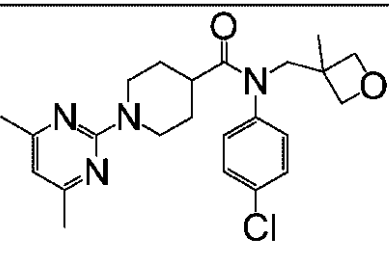
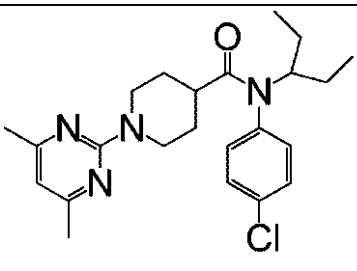
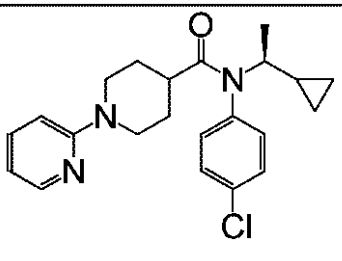
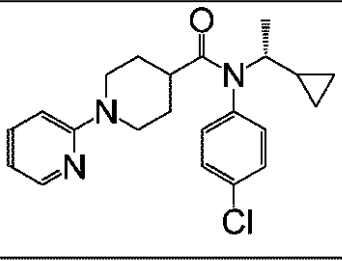
10

20

30

40

【表 1 - 3 7】

225	
226	
227	
228	
229	
230	

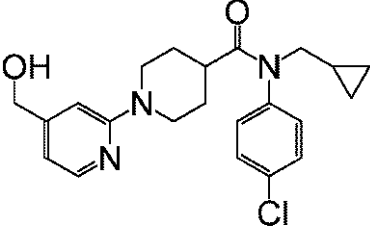
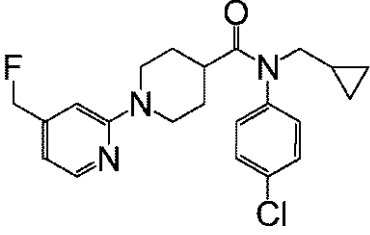
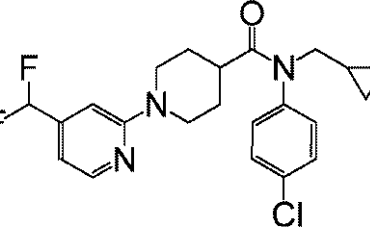
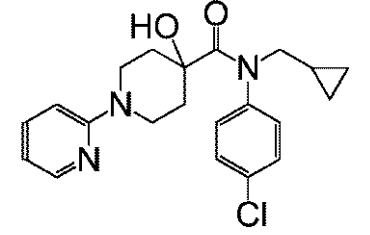
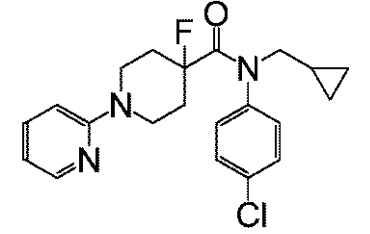
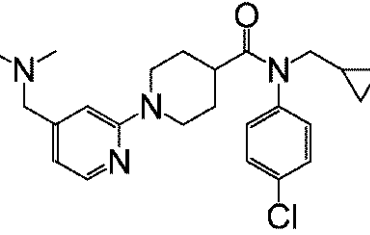
10

20

30

40

【表 1 - 3 8】

231	
232	
233	
234	
235	
236	

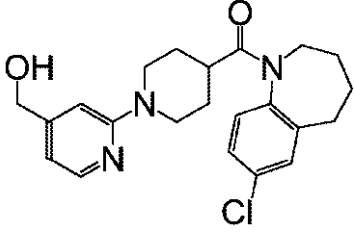
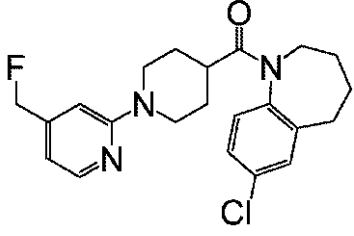
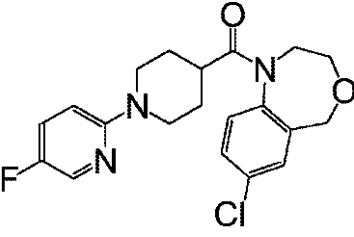
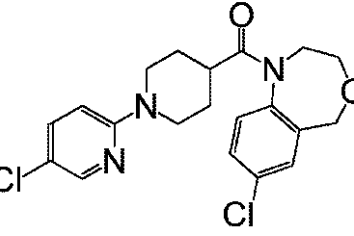
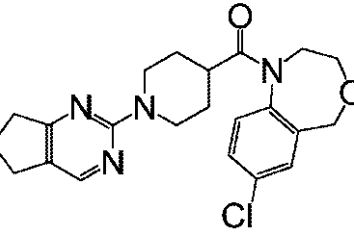
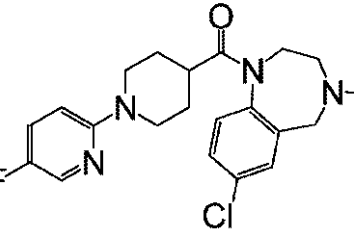
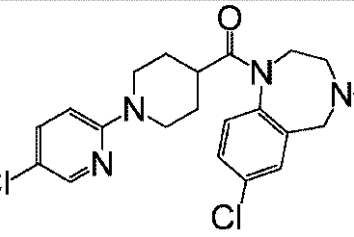
10

20

30

40

【表 1 - 3 9】

237	
238	
239	
240	
241	
242	
243	

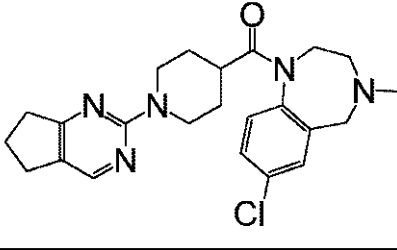
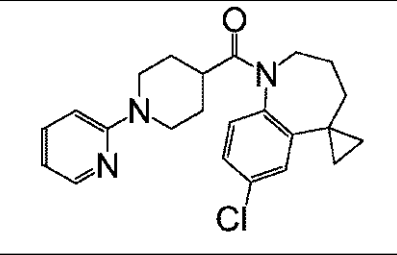
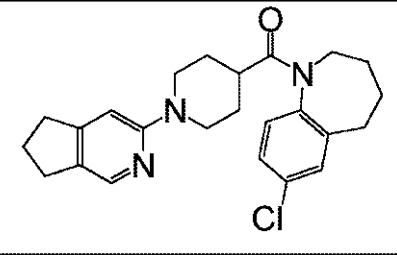
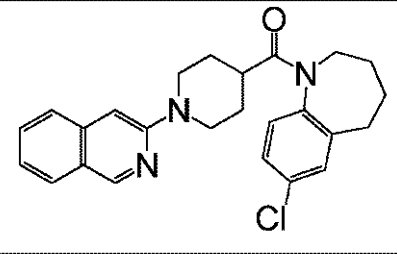
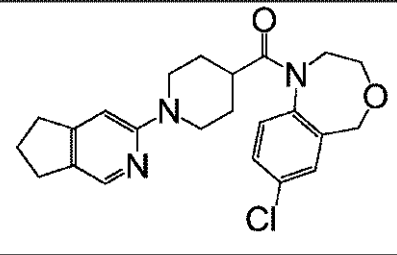
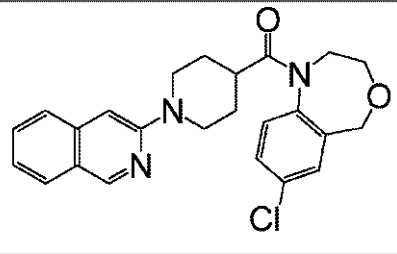
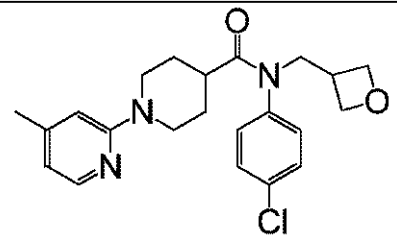
10

20

30

40

【表 1 - 40】

244	
245	
246	
247	
248	
249	
250	

【0116】

種々の実施態様において、本発明の化合物は、式(V)：

10

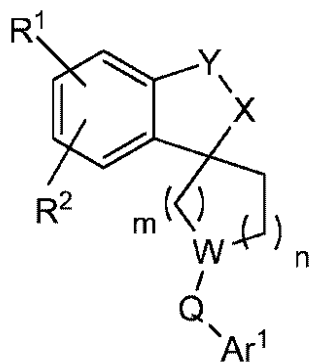
20

30

40

50

【化 15】



(V)

10

[式中、

X および Y は、独立して、 NR^3 、 CR^4R^5 、 O 、 S 、 SO 、 SO_2 、 CO 、または CO_2 であり；但し、 X および Y が共に CR^4R^5 である場合、各 X および Y 上の R^5 のうちのそれぞれ 1 つは、場合により、不存在であり得、二重結合が、場合により、 X と Y との間に存在し得；但し、 X および Y の一方が NR^3 であって、 X および Y の他方が CR^4R^5 である場合、各 X および Y 上の R^3 および R^5 は、場合により、不存在であり得、二重結合が、場合により、 X と Y との間に存在し得； X および Y が共に NR^3 である場合、両方の R^3 は、場合により、不存在であり得、二重結合が、場合により、 X と Y との間に存在し得；

20

m および n は、共に、独立して、 0 、 1 、 2 、または 3 であり；

W は N または CR^4 であり；

Ar^1 および Ar^2 は、各々、独立して、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリル、またはヘテロアリールであり、ここで、いずれのシクロアルキル、アリール、ヘテロシクリル、またはヘテロアリールも、場合により、 J 、 $(C_1 - C_6)$ アルキル、 $(C_2 - C_6)$ アルケニル、 $(C_2 - C_6)$ アルキニル、 $(C_1 - C_6)$ アシル、 $(C_1 - C_6)$ ハロアルキル、 $(C_1 - C_6)$ アルコキシ、 $(C_1 - C_6)$ ハロアルコキシ、シクロアルキル $(C_0 - C_6)$ アルキル、ヘテロシクリル $(C_0 - C_6)$ アルキル、アリール $(C_0 - C_6)$ アルキル、ヘテロアリール $(C_0 - C_6)$ アルキル、または $-Q^2 - Ar^2$ で、モノ置換され、または独立してマルチ置換されており；ここで、いずれのアルキル、アルケニル、アルキニル、アシル、ハロアルキル、アルコキシ、ハロアルコキシ、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリル、またはヘテロアリールも、さらに、場合により、 $1 \sim 5$ の J で、および / または $-Q^2 - Ar^2$ で置換され得；

30

Q および Q^2 は、各々、独立して、結合、 $(CH_2)_{0-2}O$ 、 $(CH_2)_{0-2}C(O)(CH_2)_{0-2}$ 、 $(CH_2)_{0-2}C(O)CR=CR(CH_2)_{0-2}$ 、 $(CH_2)_{0-2}CR_2(CH_2)_{0-2}$ 、 $(CH_2)_{0-2}C(OR)(R)(CH_2)_{0-2}$ 、 $O(CR_2)_{1-4}O$ 、 $(CH_2)_{0-2}N(R)(CH_2)_{0-2}$ 、 $(CH_2)_{0-2}S(CH_2)_{0-2}$ 、 $(CH_2)_{0-2}SO(CH_2)_{0-2}$ 、 $(CH_2)_{0-2}SO_2(CH_2)_{0-2}$ 、 $(CH_2)_{0-2}SO_2N(R)(CH_2)_{0-2}$ 、 $(CH_2)_{0-2}SO_3(CH_2)_{0-2}$ 、 $(CH_2)_{0-2}C(O)C(O)(CH_2)_{0-2}$ 、 $(CH_2)_{0-2}C(O)CH_2C(O)(CH_2)_{0-2}$ 、 $(CH_2)_{0-2}C(S)(CH_2)_{0-2}$ 、 $(CH_2)_{0-2}C(O)O(CH_2)_{0-2}$ 、 $(CH_2)_{0-2}OC(O)(CH_2)_{0-2}$ 、 $(CH_2)_{0-2}OC(O)O(CH_2)_{0-2}$ 、 $(CH_2)_{0-2}C(O)N(R)(CH_2)_{0-2}$ 、 $(CH_2)_{0-2}OC(O)N(R)(CH_2)_{0-2}$ 、 $(CH_2)_{0-2}C(S)N(R)(CH_2)_{0-2}$ 、

40

50

$(\text{CH}_2)_{0-2} \text{NHC}(\text{O})(\text{CH}_2)_{0-2}$ 、 $(\text{CH}_2)_{0-2} \text{N}(\text{R})\text{N}(\text{R})\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_{0-2}$ 、
 $(\text{CH}_2)_{0-2} \text{N}(\text{R})\text{N}(\text{R})\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{CH}_2)_{0-2}$ 、 $(\text{CH}_2)_{0-2} \text{N}(\text{R})\text{N}(\text{R})\text{CON}(\text{R})(\text{CH}_2)_{0-2}$ 、
 $(\text{CH}_2)_{0-2} \text{N}(\text{R})\text{SO}_2(\text{CH}_2)_{0-2}$ 、 $(\text{CH}_2)_{0-2} \text{N}(\text{R})\text{SO}_2\text{N}(\text{R})(\text{CH}_2)_{0-2}$ 、
 $(\text{CH}_2)_{0-2} \text{N}(\text{R})\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{CH}_2)_{0-2}$ 、 $(\text{CH}_2)_{0-2} \text{N}(\text{R})\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_{0-2}$ 、
 $(\text{CH}_2)_{0-2} \text{N}(\text{R})\text{C}(\text{S})(\text{CH}_2)_{0-2}$ 、 $(\text{CH}_2)_{0-2} \text{N}(\text{R})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R})(\text{CH}_2)_{0-2}$ 、
 $(\text{CH}_2)_{0-2} \text{N}(\text{R})\text{C}(\text{S})\text{N}(\text{R})(\text{CH}_2)_{0-2}$ 、 $(\text{CH}_2)_{0-2} \text{N}(\text{COR})\text{CO}(\text{CH}_2)_{0-2}$ 、
 $(\text{CH}_2)_{0-2} \text{N}(\text{OR})(\text{CH}_2)_{0-2}$ 、 $(\text{CH}_2)_{0-2} \text{C}(=\text{NH})\text{N}(\text{R})(\text{CH}_2)_{0-2}$ 、
 $(\text{CH}_2)_{0-2} \text{C}(\text{O})\text{N}(\text{OR})(\text{CH}_2)_{0-2}$ 、または $(\text{CH}_2)_{0-2} \text{C}(=\text{NOR})(\text{CH}_2)_{0-2}$ であり；

10

R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、および R^5 は、各々、独立して、 H 、 J 、 $(\text{C}_1 - \text{C}_6)$ アルキル、 $(\text{C}_2 - \text{C}_6)$ アルケニル、 $(\text{C}_2 - \text{C}_6)$ アルキニル、 $(\text{C}_1 - \text{C}_6)$ アシル、 $(\text{C}_1 - \text{C}_6)$ ハロアルキル、 $(\text{C}_1 - \text{C}_6)$ ハロアルコキシ、シクロアルキル $(\text{C}_1 - \text{C}_6)$ アルキル、ヘテロシクリル $(\text{C}_1 - \text{C}_6)$ アルキル、アリール $(\text{C}_1 - \text{C}_6)$ アルキル、またはヘテロアリール $(\text{C}_1 - \text{C}_6)$ アルキルであり、ここで、いずれのアルキル、アルケニル、アルキニル、アシル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールも J でモノ置換され得、または独立してマルチ置換され得；

20

あるいは、 R^1 および R^2 は、一緒になって、メチレンジオキシまたはエチレンジオキシであり得；

J は、独立して、出現するごとに、 F 、 Cl 、 Br 、 I 、 OR 、 CN 、 CF_3 、 OCF_3 、 R 、 O 、 S 、 $\text{C}(\text{O})$ 、 $\text{S}(\text{O})$ 、メチレンジオキシ、エチレンジオキシ、 $\text{N}(\text{R})_2$ 、 SR 、 SOR 、 SO_2R 、 $\text{SO}_2\text{N}(\text{R})_2$ 、 SO_3R 、 $\text{C}(\text{O})\text{R}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{R}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{R}$ 、 $\text{C}(\text{S})\text{R}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{OR}$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{R}$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{OR}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R})_2$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R})_2$ 、 $\text{C}(\text{S})\text{N}(\text{R})_2$ 、 $(\text{CH}_2)_{0-2} \text{NHC}(\text{O})\text{R}$ 、 $\text{N}(\text{R})\text{N}(\text{R})\text{C}(\text{O})\text{R}$ 、 $\text{N}(\text{R})\text{N}(\text{R})\text{C}(\text{O})\text{OR}$ 、 $\text{N}(\text{R})\text{N}(\text{R})\text{CON}(\text{R})_2$ 、 $\text{N}(\text{R})\text{SO}_2\text{R}$ 、 $\text{N}(\text{R})\text{SO}_2\text{N}(\text{R})_2$ 、 $\text{N}(\text{R})\text{C}(\text{O})\text{OR}$ 、 $\text{N}(\text{R})\text{C}(\text{O})\text{R}$ 、 $\text{N}(\text{R})\text{C}(\text{S})\text{R}$ 、 $\text{N}(\text{R})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R})_2$ 、 $\text{N}(\text{R})\text{C}(\text{S})\text{N}(\text{R})_2$ 、 $\text{N}(\text{COR})\text{COR}$ 、 $\text{N}(\text{OR})\text{R}$ 、 $\text{C}(=\text{NH})\text{N}(\text{R})_2$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{OR})\text{R}$ 、または $\text{C}(=\text{NOR})\text{R}$ であり；

30

ここで、 R は、独立して、出現するごとに、水素またはアルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、またはヘテロアリールアルキルであり、ここで、いずれのアルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロアリール、またはヘテロアリールアルキルも、 $0 \sim 3$ の J で置換されており；あるいは、ここで、2つの R 基は窒素原子、またはそれらが結合している2つの隣接する窒素原子と一緒に、 $0 \sim 3$ の J で置換され、場合により、 O 、 NR 、 S 、 $\text{S}(\text{O})$ および $\text{S}(\text{O})_2$ よりなる群から選択される $1 \sim 3$ つの追加のヘテロ原子をさらに含む、 $3 \sim 8$ 員のヘテロシクリルを形成することができ；

40

ここで、全体を通じて、式 (V) のいずれのシクロアルキル、アリール、ヘテロシクリル、またはヘテロアリールも、場合により置換された1つ以上の追加のシクロアルキル、アリール、ヘテロシクリル、およびヘテロアリールの、単環、二環または多環の、飽和した、部分的不飽和の、または芳香族の環と縮合でき、架橋でき、またはスピロ配置であり

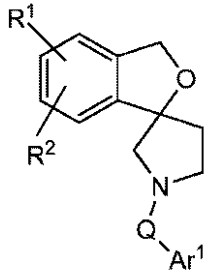
50

得；ここで、窒素を含むいずれのヘテロシクリルまたはヘテロアリアルもそのN - オキシドまたはN - メト塩であり得る]
 の化合物またはその塩を含み得る。

【 0 1 1 7 】

種々の実施態様において、本発明の化合物は、式 (V A) :

【 化 1 6 】

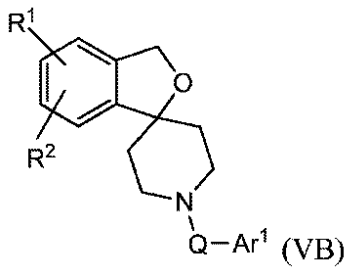


(VA)

10

または (V B)

【 化 1 7 】



(VB)

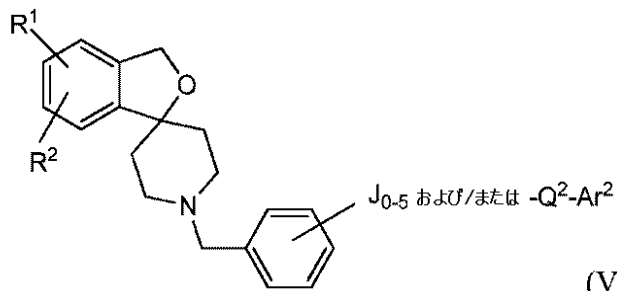
20

[式中、R¹、R²、Q、およびAr¹は式 (V) の化合物について先に定義した通りである]
 の化合物を含み得る。

【 0 1 1 8 】

あるいは、種々の実施態様において、本発明の化合物は、式 (V C) :

【 化 1 8 】

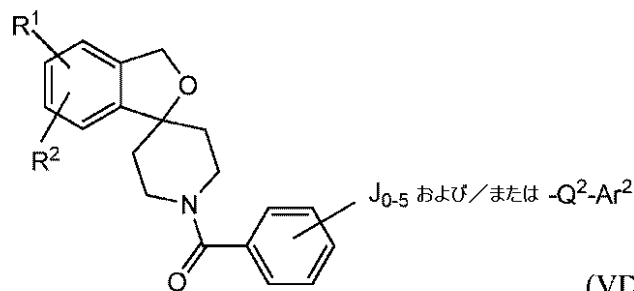


(VC)

30

または (V D)

【 化 1 9 】



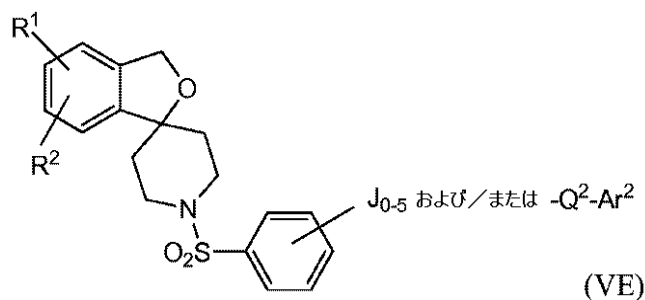
(VD)

40

または (V E)

50

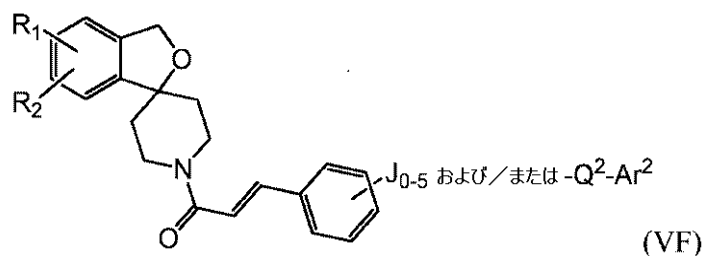
【化20】



または (VF)

10

【化21】



[式中、 R^1 、 R^2 、 J 、 Q^2 および Ar^2 は、式 (V) の化合物について先に定義した通りである]

20

のものである。

【0119】

種々の実施態様において、 Q は、式 (V)、または (VA) ~ (VF) のいずれにおいても、結合、 CH_2 、 $C(O)$ 、または SO_2 であり得る。

【0120】

種々の実施態様において、 Ar^1 は、式 (V)、または (VA) ~ (VF) のいずれにおいても、置換されていないか、または置換されたフェニルであり得るか、あるいはピラゾール、ベンズイミダゾール、ベンズチオフェン、オキサゼピン、またはジアゼピンを含み得る。

30

【0121】

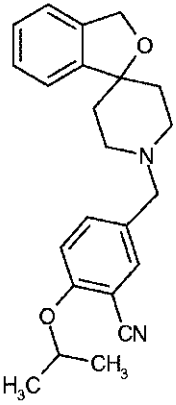
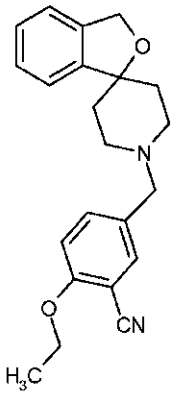
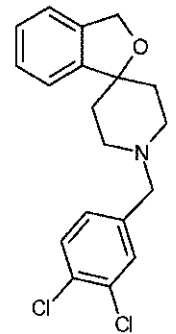
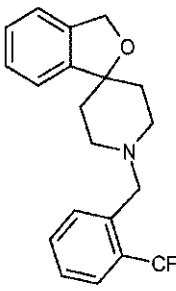
種々の実施態様において、本発明の化合物は、本発明の具体的化合物のリストにおいて以下に示される式 (V) の例示的な化合物のいずれをも含むことができる。

【0122】

種々の実施態様において、本発明の化合物は、以下に示される例示的な化合物のいずれかであり得る。

【化 2 2 - 1】

式(V)の典型的な化合物

V:128	 <p>Chemical structure of V:128: A spirocyclic system consisting of a benzofuran ring system and a piperidine ring. The piperidine ring is connected via its nitrogen atom to a methylene group, which is further connected to a benzene ring. This benzene ring has a cyano group (CN) at the 3-position and a 2-isopropoxy group (O-CH(CH₃)₂) at the 4-position.</p>
V:129	 <p>Chemical structure of V:129: A spirocyclic system consisting of a benzofuran ring system and a piperidine ring. The piperidine ring is connected via its nitrogen atom to a methylene group, which is further connected to a benzene ring. This benzene ring has a cyano group (CN) at the 3-position and a 2-ethoxy group (O-CH₂-CH₃) at the 4-position.</p>
V:130	 <p>Chemical structure of V:130: A spirocyclic system consisting of a benzofuran ring system and a piperidine ring. The piperidine ring is connected via its nitrogen atom to a methylene group, which is further connected to a benzene ring. This benzene ring has two chlorine atoms (Cl) at the 3 and 4 positions.</p>
V:131	 <p>Chemical structure of V:131: A spirocyclic system consisting of a benzofuran ring system and a piperidine ring. The piperidine ring is connected via its nitrogen atom to a methylene group, which is further connected to a benzene ring. This benzene ring has a trifluoromethyl group (CF₃) at the 3-position.</p>

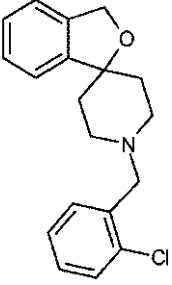
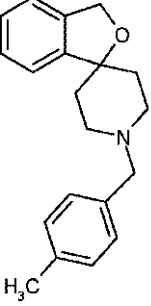
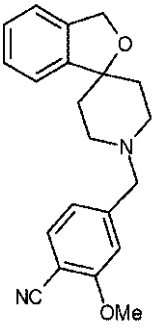
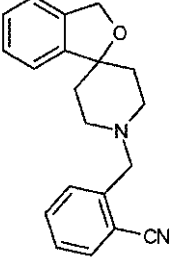
10

20

30

40

【化 2 2 - 2】

V:132	
V:133	
V:134	
V:135	
V:136	

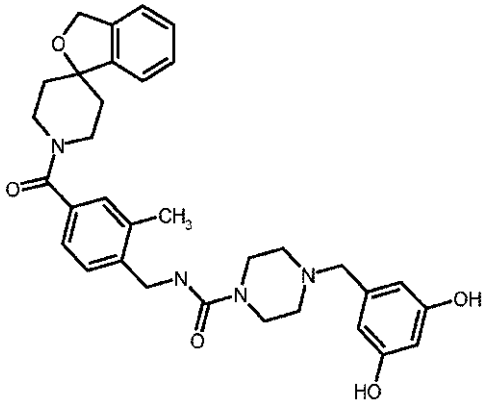
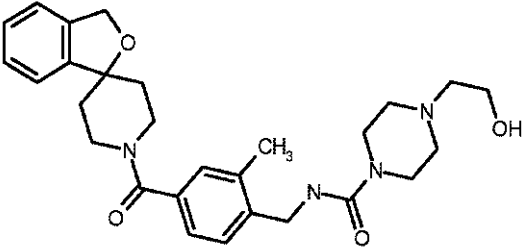
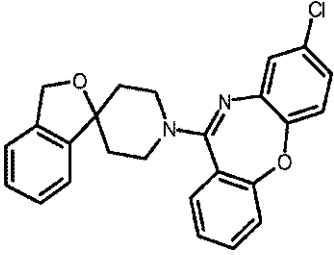
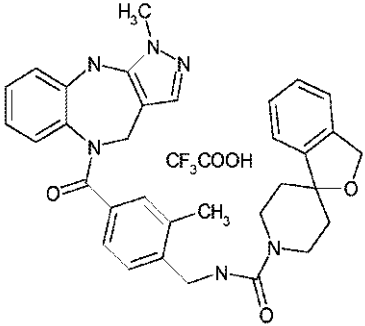
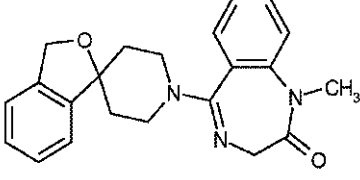
10

20

30

40

【化 2 2 - 3】

V:137	 <p>Chemical structure V:137: A complex molecule featuring a benzofuran ring system connected via a piperazine ring to a benzamide group. This benzamide group is further linked to another piperazine ring, which is connected to a benzamide group with a methyl group (CH₃) and a 3,4-dihydroxyphenyl group (HO, HO).</p>
V:138	 <p>Chemical structure V:138: A complex molecule featuring a benzofuran ring system connected via a piperazine ring to a benzamide group. This benzamide group is further linked to another piperazine ring, which is connected to a benzamide group with a methyl group (CH₃) and a hydroxyethyl group (OH).</p>
V:139	 <p>Chemical structure V:139: A complex molecule featuring a benzofuran ring system connected via a piperazine ring to a benzimidazole ring system. The benzimidazole ring system has a chlorine atom (Cl) and a benzene ring attached.</p>
V:140	 <p>Chemical structure V:140: A complex molecule featuring a benzofuran ring system connected via a piperazine ring to a benzimidazole ring system. The benzimidazole ring system has a methyl group (H₃C) and a benzene ring attached. The molecule is shown with trifluoroacetic acid (CF₃COOH) as a counterion. The benzimidazole ring system is also connected to a benzamide group with a methyl group (CH₃) and a hydroxyethyl group (OH).</p>
V:141	 <p>Chemical structure V:141: A complex molecule featuring a benzofuran ring system connected via a piperazine ring to a benzimidazole ring system. The benzimidazole ring system has a methyl group (N-CH₃) and a benzene ring attached.</p>

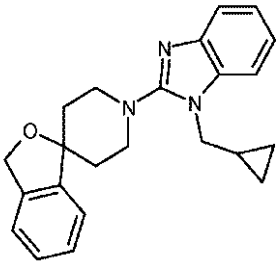
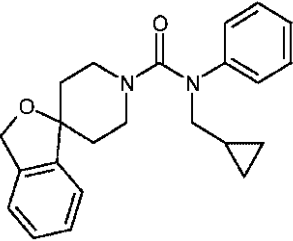
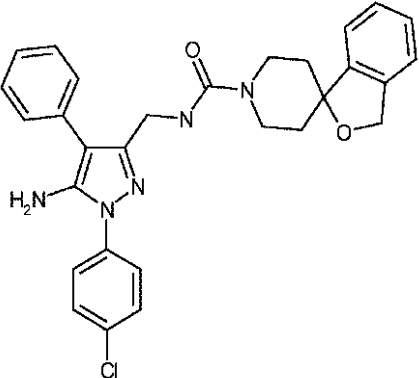
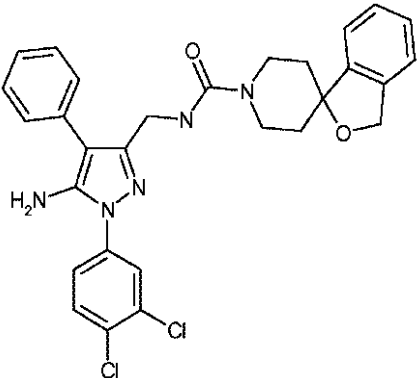
10

20

30

40

【化 2 2 - 4】

V:142	
V:143	
V:144	
V:145	

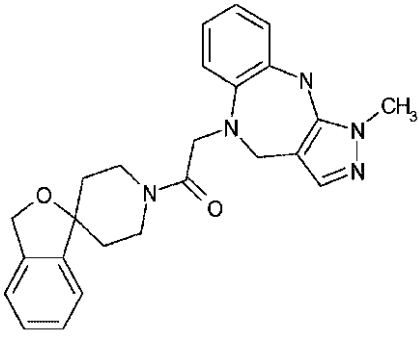
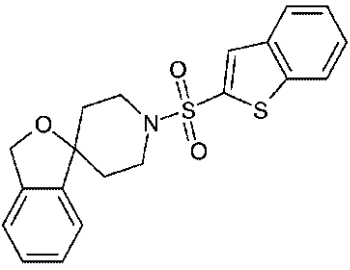
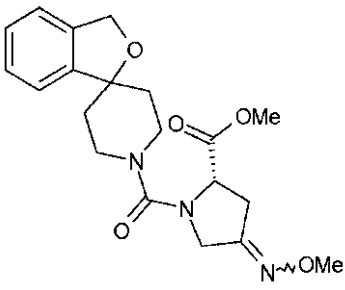
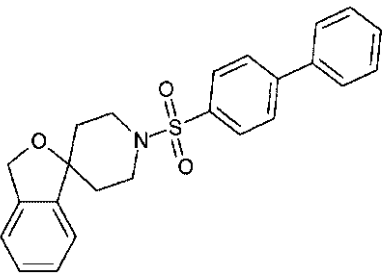
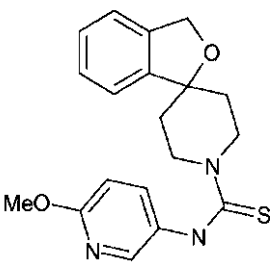
10

20

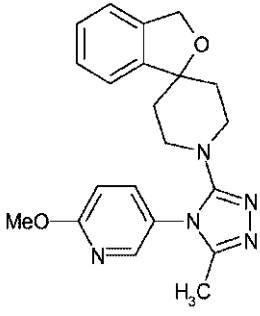
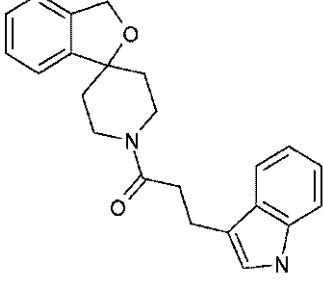
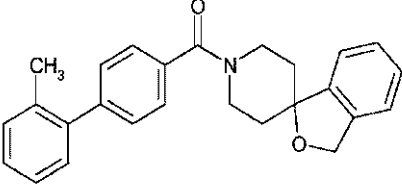
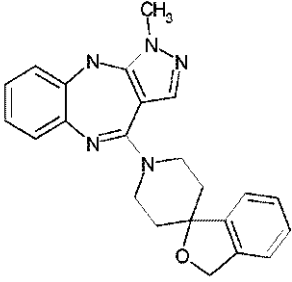
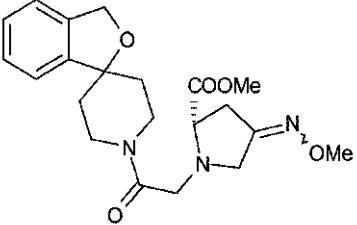
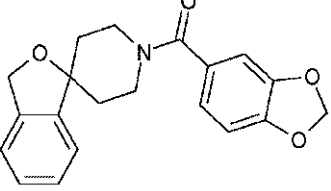
30

40

【化 2 2 - 5】

V:146		10
V:147		20
V:148		30
V:149		30
V:150		40

【化 2 2 - 6】

V:151	
V:152	
V:153	
V:154	
V:155	
V:156	

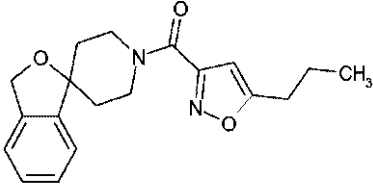
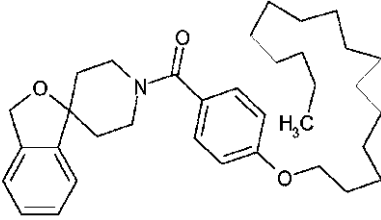
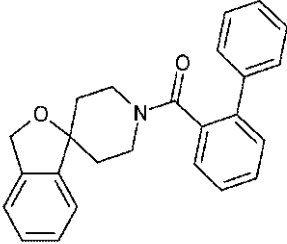
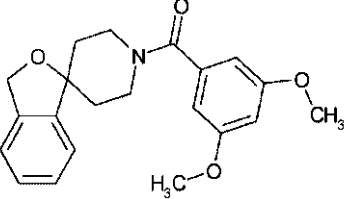
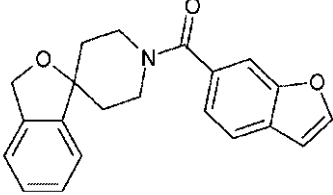
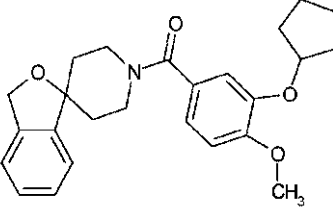
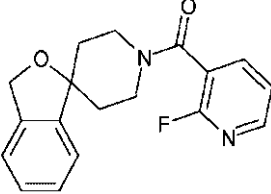
10

20

30

40

【化 2 2 - 7】

V:157	
V:158	
V:159	
V:160	
V:161	
V:162	
V:163	

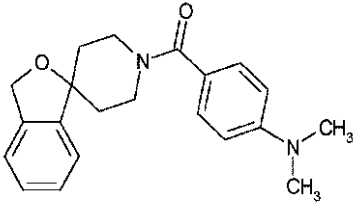
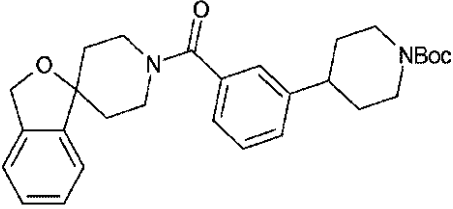
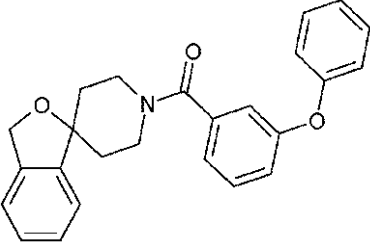
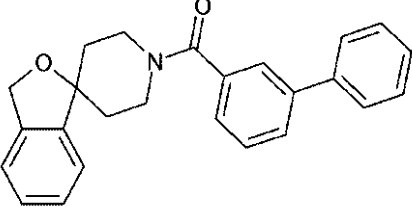
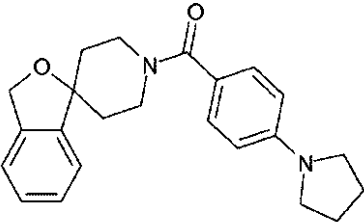
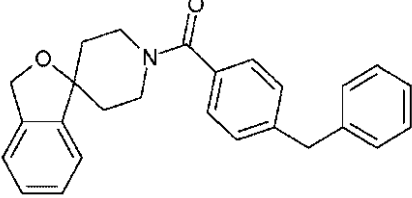
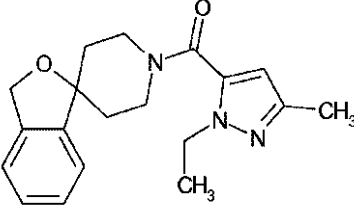
10

20

30

40

【化 2 2 - 8】

V:164	
V:165	
V:166	
V:167	
V:168	
V:169	
V:170	

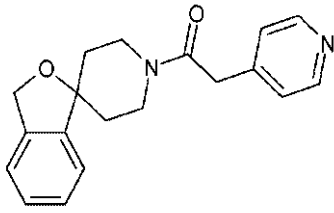
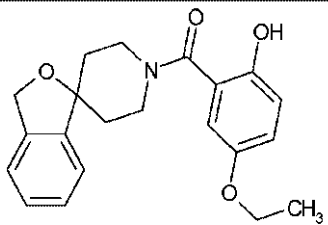
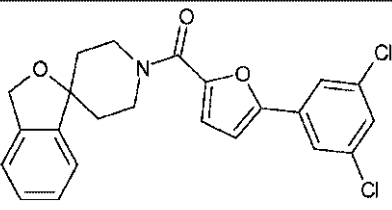
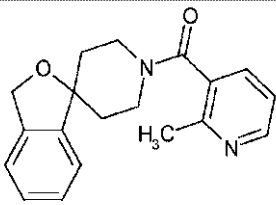
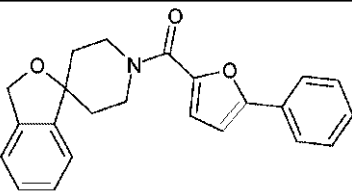
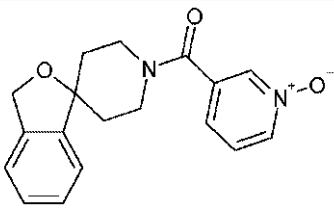
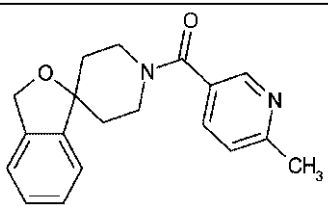
10

20

30

40

【化 2 2 - 9】

V:171	
V:172	
V:173	
V:174	
V:175	
V:176	
V:177	

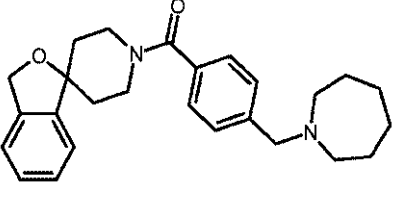
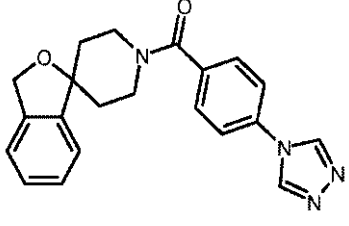
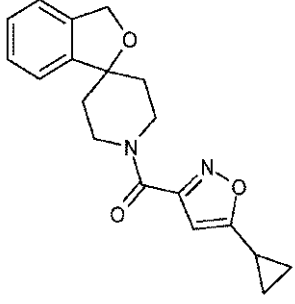
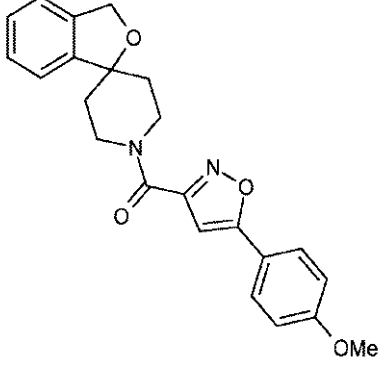
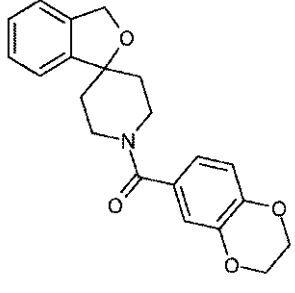
10

20

30

40

【化 2 2 - 1 0】

V:178	
V:179	
V:180	
V:181	
V:182	

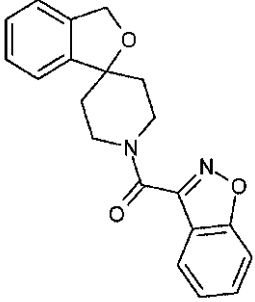
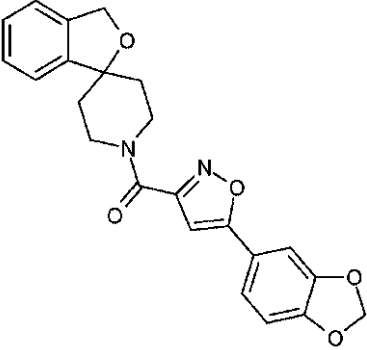
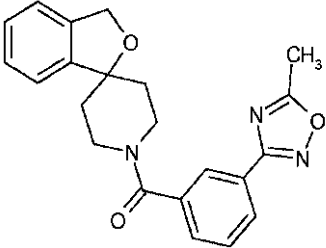
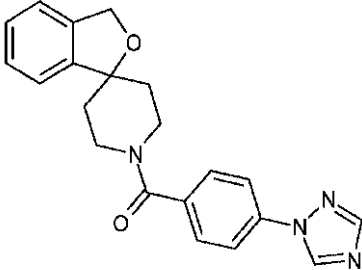
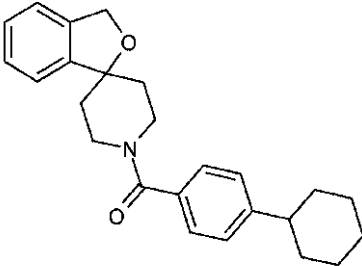
10

20

30

40

【化 2 2 - 1 1】

V:183	
V:184	
V:185	
V:186	
V:187	

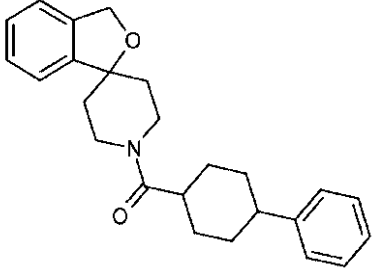
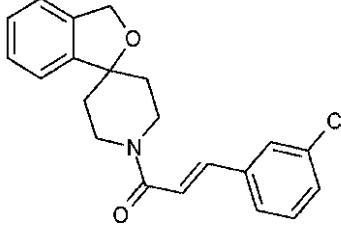
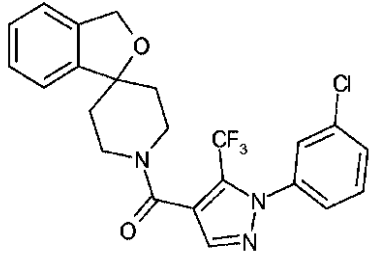
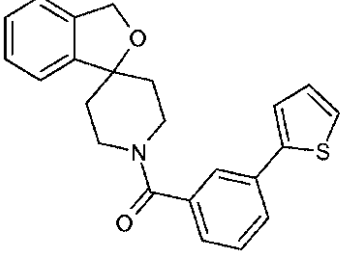
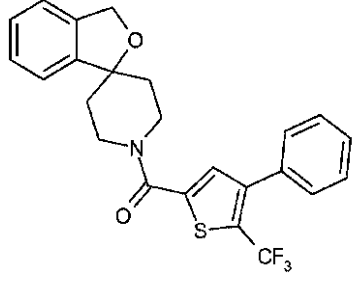
10

20

30

40

【化 2 2 - 1 2】

V:188	
V:189	
V:190	
V:191	
V:192	

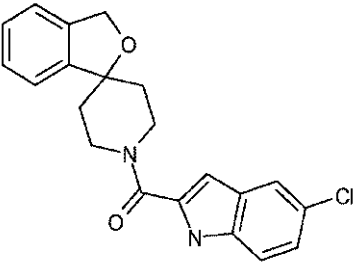
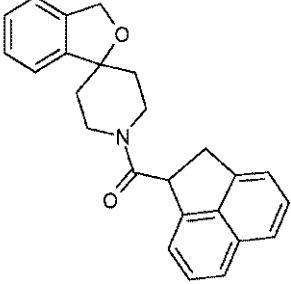
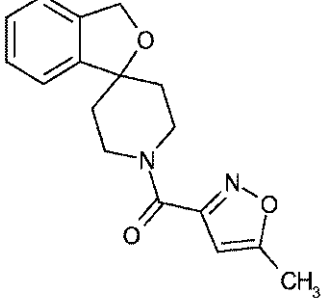
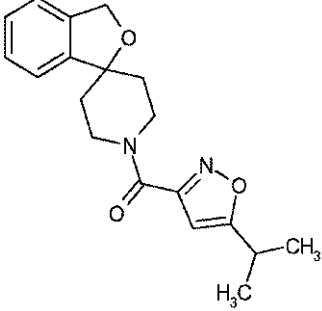
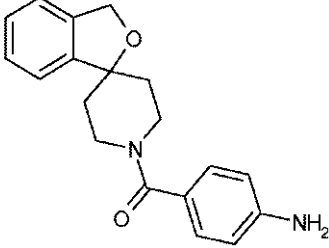
10

20

30

40

【化 2 2 - 1 3】

V:193	 <p>Chemical structure of V:193: A spirocyclic system consisting of a benzofuran ring system and a piperidine ring. The piperidine nitrogen is substituted with a carbonyl group, which is further substituted with a 5-chloro-1H-indole-2-yl group.</p>
V:194	 <p>Chemical structure of V:194: A spirocyclic system consisting of a benzofuran ring system and a piperidine ring. The piperidine nitrogen is substituted with a carbonyl group, which is further substituted with a fluorenyl group.</p>
V:195	 <p>Chemical structure of V:195: A spirocyclic system consisting of a benzofuran ring system and a piperidine ring. The piperidine nitrogen is substituted with a carbonyl group, which is further substituted with a 4-methyl-1,2,4-oxazole-5-yl group.</p>
V:196	 <p>Chemical structure of V:196: A spirocyclic system consisting of a benzofuran ring system and a piperidine ring. The piperidine nitrogen is substituted with a carbonyl group, which is further substituted with a 4-isopropyl-1,2,4-oxazole-5-yl group.</p>
V:197	 <p>Chemical structure of V:197: A spirocyclic system consisting of a benzofuran ring system and a piperidine ring. The piperidine nitrogen is substituted with a carbonyl group, which is further substituted with a 4-aminophenyl group.</p>

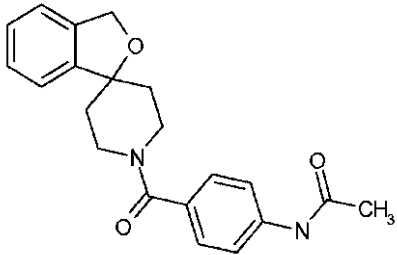
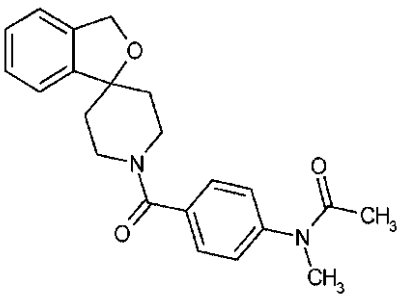
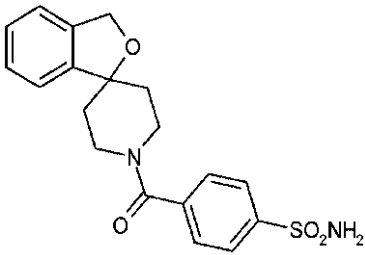
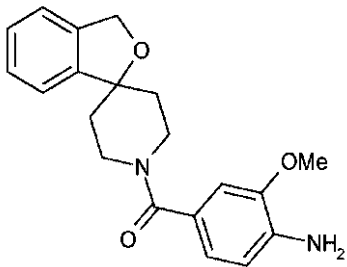
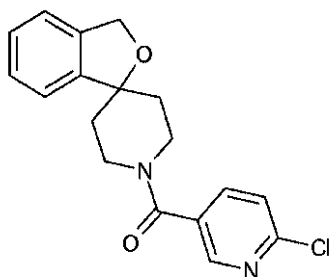
10

20

30

40

【化 2 2 - 1 4】

V:198	
V:199	
V:200	
V:201	
V:202	

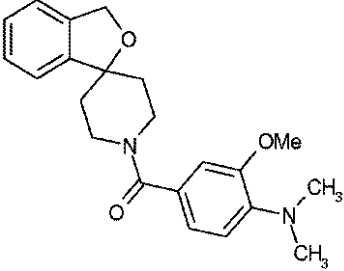
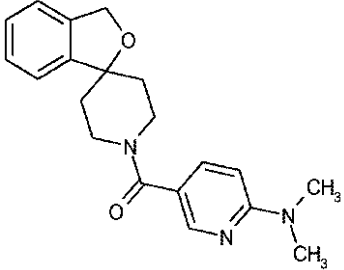
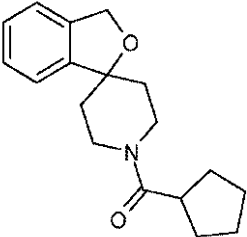
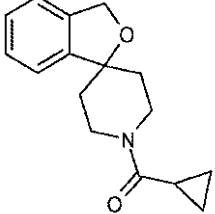
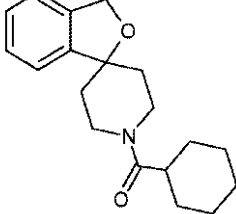
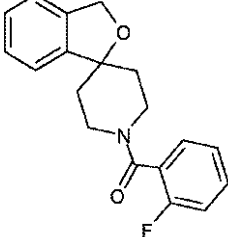
10

20

30

40

【化 2 2 - 1 5】

V:203	
V:204	
V:205	
V:206	
V:207	
V:208	

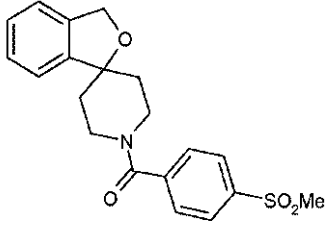
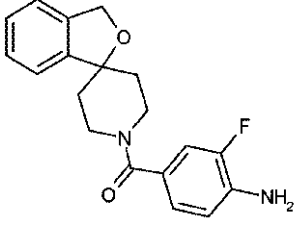
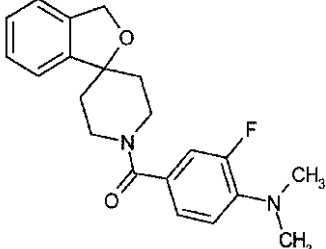
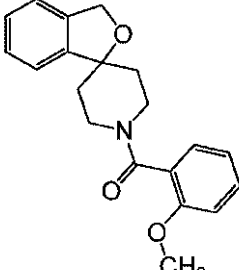
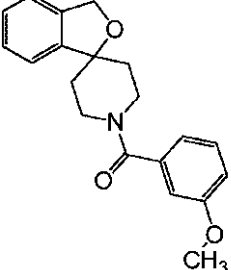
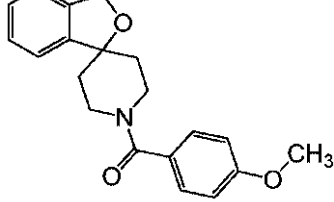
10

20

30

40

【化 2 2 - 1 6】

V:209	
V:210	
V:211	
V:212	
V:213	
V:214	

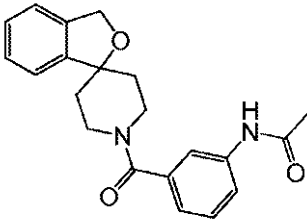
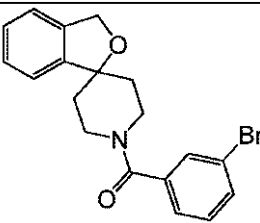
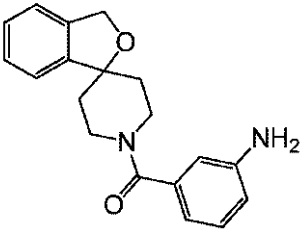
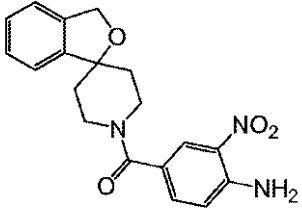
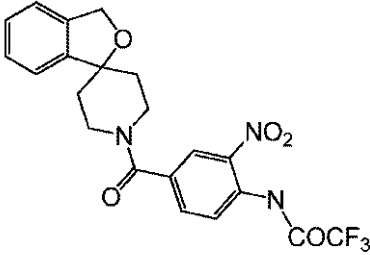
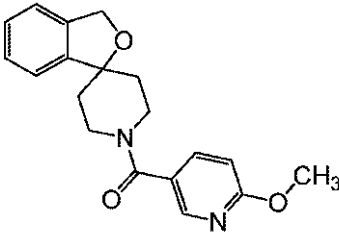
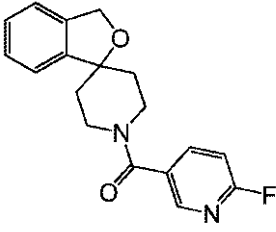
10

20

30

40

【化 2 2 - 1 7】

V:215	
V:216	
V:217	
V:218	
V:219	
V:220	
V:221	

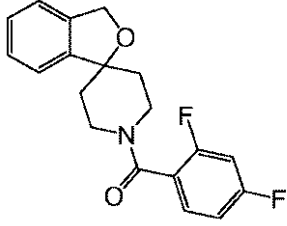
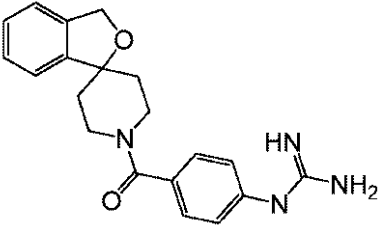
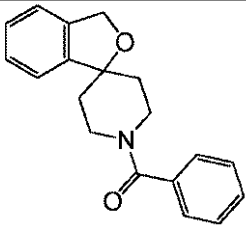
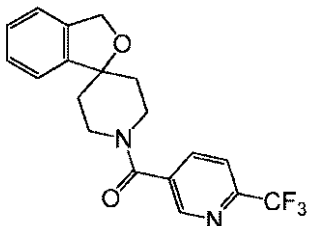
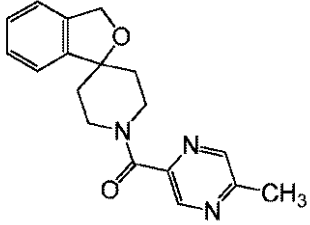
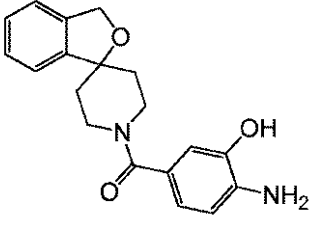
10

20

30

40

【化 2 2 - 1 8】

V:222	
V:223	
V:224	
V:225	
V:226	
V:227	

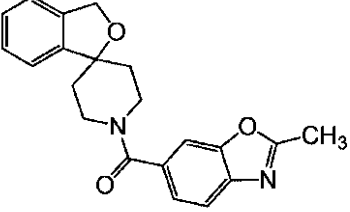
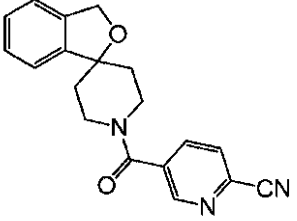
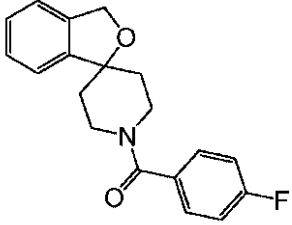
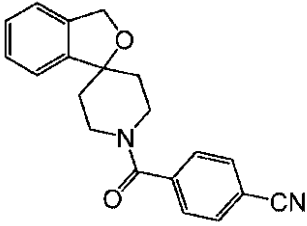
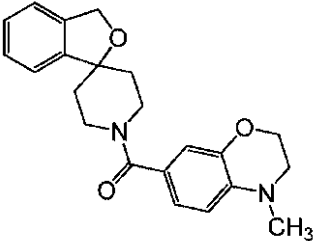
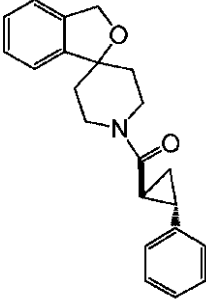
10

20

30

40

【化 2 2 - 1 9】

V:228	
V:229	
V:230	
V:231	
V:232	
V:233	

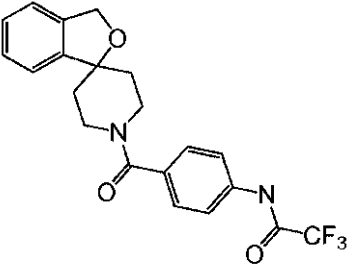
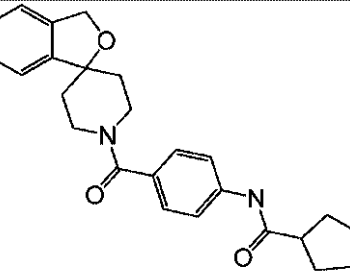
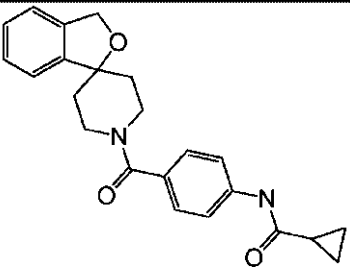
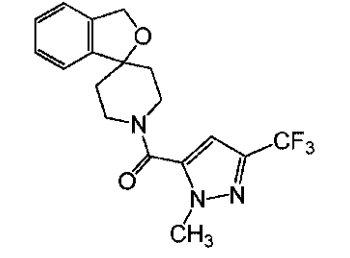
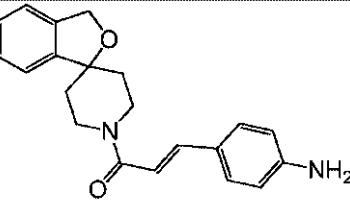
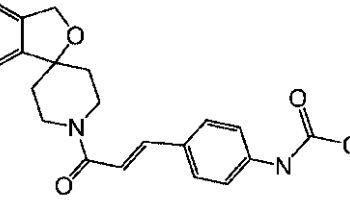
10

20

30

40

【化 2 2 - 2 0】

V:234	
V:235	
V:236	
V:237	
V:238	
V:239	

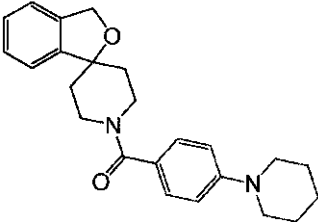
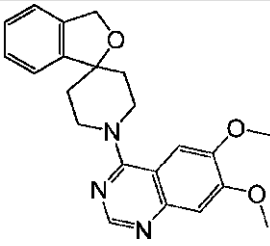
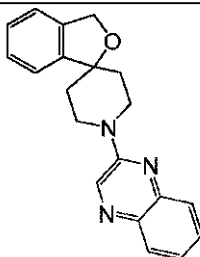
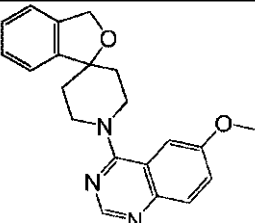
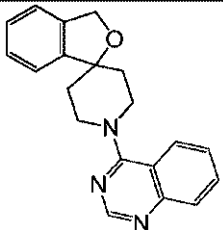
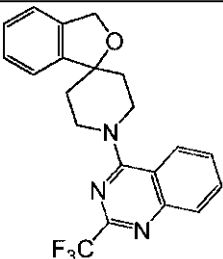
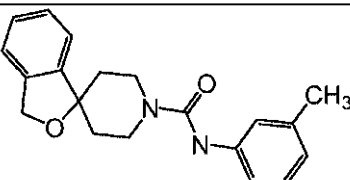
10

20

30

40

【化 2 2 - 2 1】

V:240	
V:241	
V:242	
V:243	
V:244	
V:245	
V:246	

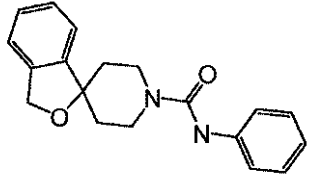
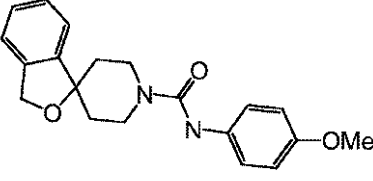
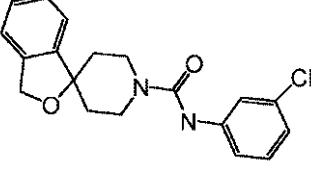
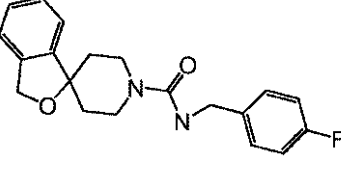
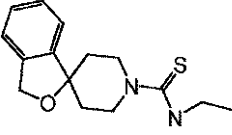
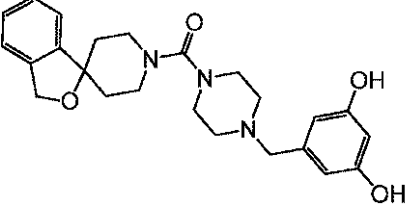
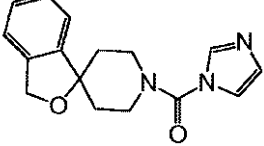
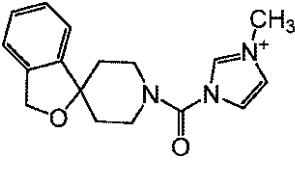
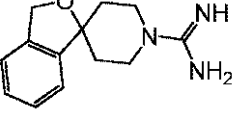
10

20

30

40

【化 2 2 - 2 2】

V:247	
V:248	
V:249	
V:250	
V:251	
V:252	
V:253	
V:254	
V:255	

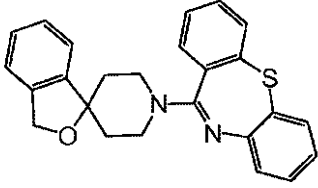
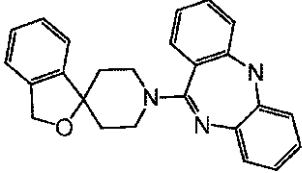
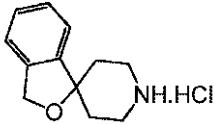
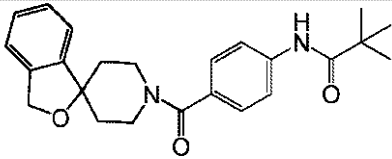
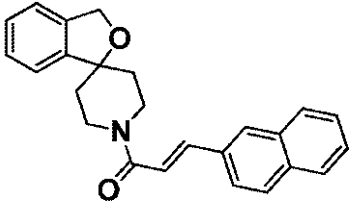
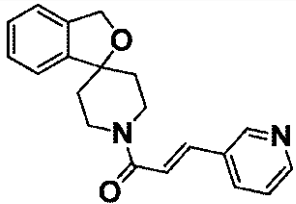
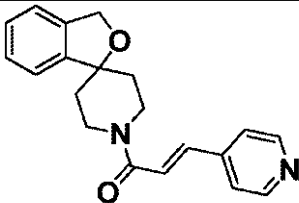
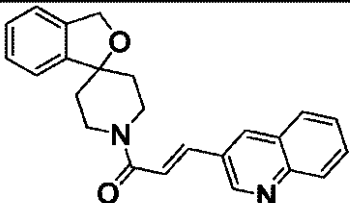
10

20

30

40

【化 2 2 - 2 3】

V:256	
V:257	
V:258	
V:259	
V:260	
V:261	
V:262	
V:263	

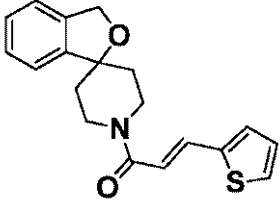
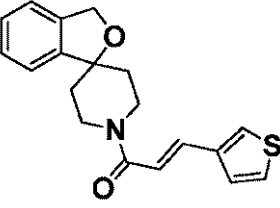
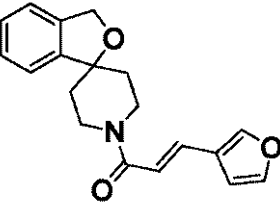
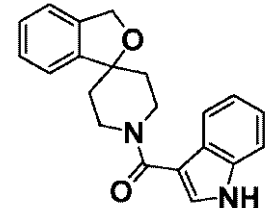
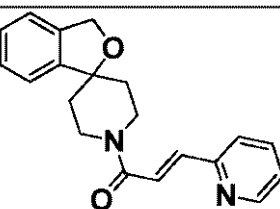
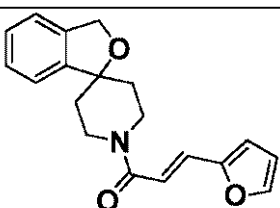
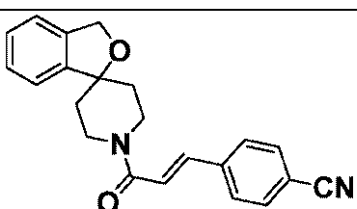
10

20

30

40

【化 2 2 - 2 4】

V:264	
V:265	
V:266	
V:267	
V:268	
V:269	
V:270	

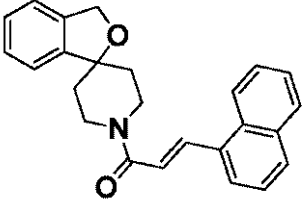
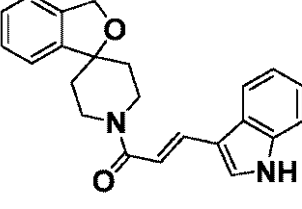
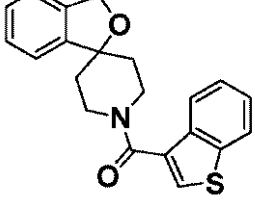
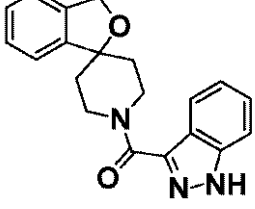
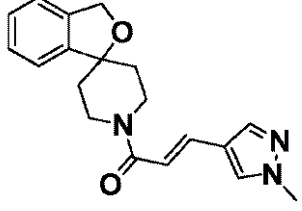
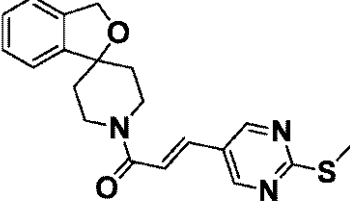
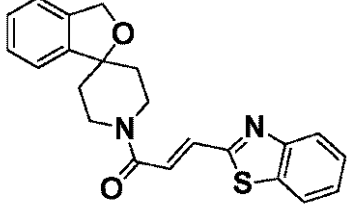
10

20

30

40

【化 2 2 - 2 5】

V:271	
V:272	
V:273	
V:274	
V:275	
V:276	
V:277	

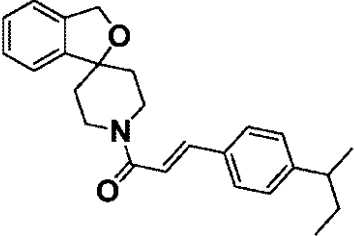
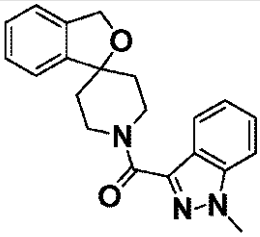
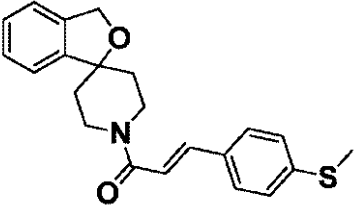
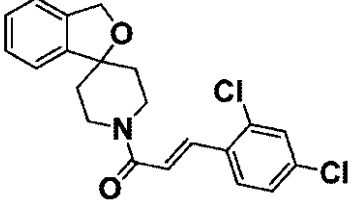
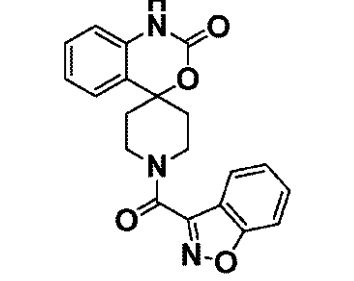
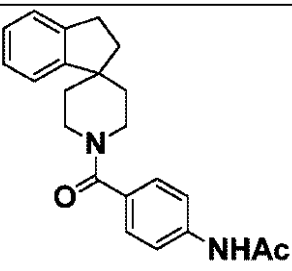
10

20

30

40

【化 2 2 - 2 6】

V:278	
V:279	
V:280	
V:281	
V:282	
V:283	

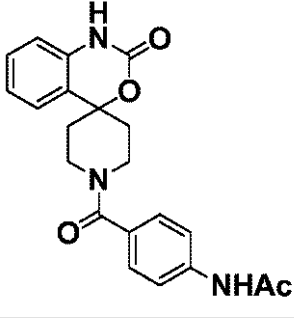
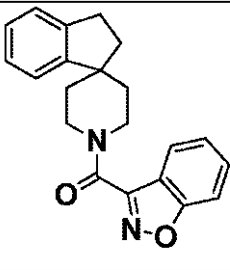
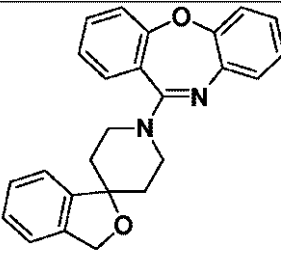
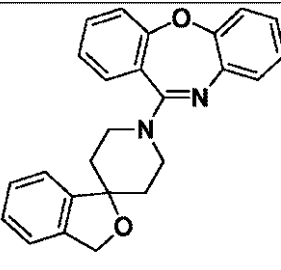
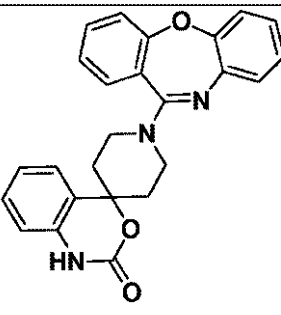
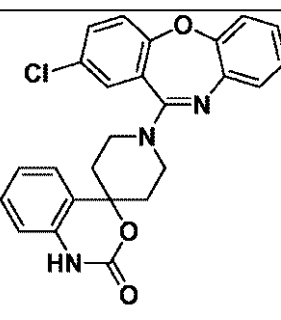
10

20

30

40

【化 2 2 - 2 7】

V:284	 <p>Chemical structure of V:284: A piperazine ring is substituted at the 1-position with a benzamide group (a benzene ring attached to a nitrogen atom which is also bonded to a hydrogen atom and a carbonyl group). The piperazine ring is also substituted at the 4-position with a carbonyl group, which is further substituted with a 4-acetamidophenyl group (a benzene ring with an acetamido group, -NHAc, at the para position).</p>
V:285	 <p>Chemical structure of V:285: A piperazine ring is substituted at the 1-position with a benzamide group (a benzene ring attached to a nitrogen atom which is also bonded to a hydrogen atom and a carbonyl group). The piperazine ring is also substituted at the 4-position with a carbonyl group, which is further substituted with a benzoxazole ring system.</p>
V:286	 <p>Chemical structure of V:286: A piperazine ring is substituted at the 1-position with a benzamide group (a benzene ring attached to a nitrogen atom which is also bonded to a hydrogen atom and a carbonyl group). The piperazine ring is also substituted at the 4-position with a carbonyl group, which is further substituted with a benzoxazole ring system.</p>
V:287	 <p>Chemical structure of V:287: A piperazine ring is substituted at the 1-position with a benzamide group (a benzene ring attached to a nitrogen atom which is also bonded to a hydrogen atom and a carbonyl group). The piperazine ring is also substituted at the 4-position with a carbonyl group, which is further substituted with a benzoxazole ring system.</p>
V:288	 <p>Chemical structure of V:288: A piperazine ring is substituted at the 1-position with a benzamide group (a benzene ring attached to a nitrogen atom which is also bonded to a hydrogen atom and a carbonyl group). The piperazine ring is also substituted at the 4-position with a carbonyl group, which is further substituted with a benzoxazole ring system.</p>
V:289	 <p>Chemical structure of V:289: A piperazine ring is substituted at the 1-position with a benzamide group (a benzene ring attached to a nitrogen atom which is also bonded to a hydrogen atom and a carbonyl group). The piperazine ring is also substituted at the 4-position with a carbonyl group, which is further substituted with a benzoxazole ring system.</p>

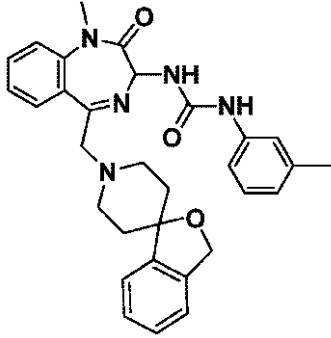
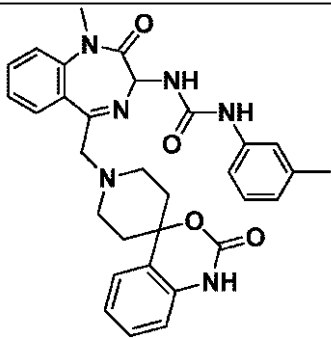
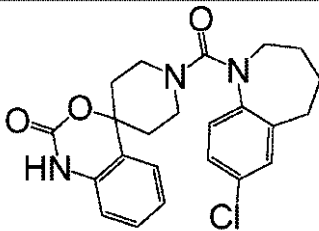
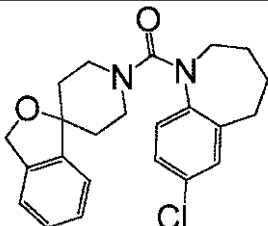
10

20

30

40

【化 2 2 - 2 8】

V:290		10
V:291		20
V:292		30
V:293		30

【 0 1 2 3 】

医薬組成物

種々の実施態様において、本発明は、場合により、別の医薬品と組み合わせた、本発明の化合物および薬学的に許容され得る賦形剤を含む医薬組成物を提供する。本明細書に記載されるように、本発明の化合物は、その立体異性体、互変異性体、溶媒和物、プロドラッグ、薬学的に許容され得る塩およびそれらの混合物を含む。本発明の化合物を含有する組成物は、例えば、参照によって本明細書に組み込まれる Remington: The Science and Practice of Pharmacy、第19版、1995、またはその後のバージョンに記載されている慣用的な技法によって調製することができる。該組成物は、慣用的な形態、例えば、カプセル剤、錠剤、エアロゾル剤、液剤、懸濁液または局所適用剤で出現し得る。

【 0 1 2 4 】

典型的な組成物は、本発明の化合物、ならびに担体または希釈剤であり得る薬学的に許容され得る賦形剤を含む。例えば、活性化合物は、通常、担体と混合され、または担体によって希釈され、またはアンプル、カプセル、小袋、紙、または他の容器の形態であり得

40

50

る担体内に封入される。活性化化合物を担体と混合する場合、または担体が希釈剤として働く場合、担体は、活性化化合物のためのビヒクル、賦形剤、または媒体として作用する固体、半固体、または液状材料であり得る。活性化化合物は、例えば、小袋に含有された顆粒状固体担体に吸着され得る。適切な担体のいくつかの例としては、水、塩溶液、アルコール、ポリエチレングリコール、ポリヒドロキシエトキシ化ヒマシ油、落花生油、オリーブ油、ゼラチン、ラクトース、白土、スクロース、デキストリン、炭酸マグネシウム、糖、シクロデキストリン、アミロース、ステアリン酸マグネシウム、タルク、ゼラチン、寒天、ペクチン、アカシア、ステアリン酸またはセルロースの低級アルキルエーテル、ケイ酸、脂肪酸、脂肪酸アミン、脂肪酸モノグリドおよびジグリセリド、ペンタエリスリトール脂肪酸エステル、ポリオキシエチレン、ヒドロキシメチルセルロースおよびポリビニルピロリドンが挙げられる。同様に、担体または希釈剤は、単独、またはワックスと混合された、モノステアリン酸グリセリルまたはジステアリン酸グリセリルなどの当該分野で既知のあらゆる徐放性材料も含むことができる。

【0125】

処方物は、活性化化合物と有害に反応しない補助剤と混合することができる。そのような添加剤は、湿潤剤、乳化および懸濁化剤、浸透圧に影響を及ぼすための塩、緩衝液および/または着色物質、保存剤、甘味剤または香味剤を含むことができる。組成物は、所望であれば、滅菌することもできる。

【0126】

投与の経路は、経口、経鼻、肺、頬、皮下、皮内、経皮または非経口、例えば、直腸、デポー、皮下、静脈内、尿道内、筋肉内、鼻内、点眼剤または眼軟膏などの、適切なまたは所望の作用部位まで本発明の活性化化合物を有効に輸送するいかなる経路であってもよいが、経口経路が好ましい。

【0127】

固体担体が経口投与に用いられる場合、製剤は錠剤化し、粉末またはペレット形態でハードゼラチンカプセルに入れることができ、あるいは、それは、トローチまたはロゼンジの形態とすることができる。液体担体が用いられる場合、製剤は、シロップ、エマルジョン、ソフトゼラチンカプセル、または水性または非水性液状懸濁液または溶液などの滅菌注射液の形態とすることができる。

【0128】

注射剤形は、一般に、適切な分散剤または湿潤剤および懸濁化剤を用いて調製することができる、水性懸濁液または油懸濁液を含む。注射形態は、溶媒または希釈剤とで調製される、溶液相、または懸濁液の形態であってよい。許容され得る溶媒またはビヒクルは、滅菌水、リンゲル液、または等張食塩水を含む。別法として、滅菌油を溶媒または懸濁化剤として使用することができる。好ましくは、天然または合成油、脂肪酸、モノ -、ジ - またはトリ - グリセリドを含めた油または脂肪酸は、不揮発性である。

【0129】

注射用では、処方物は、上記した適切な溶液での復元に適した粉末であってもよい。これらの例としては、限定されるものではないが、凍結乾燥された、回転乾燥された、または噴霧乾燥された粉末、非晶質粉末、顆粒、沈殿、または粒状物が挙げられる。注射のためには、処方物は、場合により、安定化剤、pH調整剤、界面活性剤、生物学的利用能調整剤、およびこれらの組合せを含有してもよい。化合物は、ポラス注射または連続注入によるものなどの注射によって、非経口投与のために処方することができる。注射用の単位剤形は、アンプル、または多用量容器に入れることができる。

【0130】

本発明の処方物は、当該分野でよく知られた手法を使用することによって、患者への投与の後に、有効成分の迅速な放出、持続放出、または遅延放出を提供するように設計することができる。したがって、処方物は、制御放出用に、または緩徐放出用に処方することもできる。

【0131】

10

20

30

40

50

本発明によって検討される組成物は、例えば、ミセルまたはリポソーム、またはいずれかの他のカプセル化形態を含むことができるか、または持続放出形態で投与して、延長された貯蔵および/または送達効果を提供することができる。したがって、処方物は、圧縮してペレットまたはシリンダーとし、デポー注射として筋肉内または皮下移植することができる。そのようなインプラントは、シリコーンおよび生分解性ポリマー、例えば、ポリラクチド-ポリグリコリドなどの既知の不活性材料を使用することができる。他の生分解性ポリマーの例としては、ポリ(オルトエステル)およびポリ(アンヒドリド)が挙げられる。

【0132】

経鼻投与のためには、製剤は、エアロゾル適用のために、液状担体、好ましくは水性担体に溶解させ、または懸濁させた本発明の化合物を含有することができる。該担体は、可溶化剤、例えば、プロピレングリコール、界面活性剤、レシチン(ホスファチジルコリン)またはシクロデキストリンなどの吸収促進剤、またはパラベンなどの保存剤などの添加剤を含有することができる。

10

【0133】

非経口適用のために、特に適しているのは、注射溶液または懸濁液、好ましくは、ポリヒドロキシ化ヒマシ油に溶解させた活性化合物を含む水溶液である。

【0134】

タルクおよび/または炭水化物担体またはバインダー等を有する錠剤、糖衣錠、またはカプセル剤は、経口適用に特に適している。錠剤、糖衣錠、またはカプセル剤用の好ましい担体は、ラクトース、トウモロコシ澱粉、および/またはジャガイモ澱粉を含む。シロップまたはエリキシルは、甘味が付与されたビヒクルを使用できる場合に用いることができる。

20

【0135】

慣用的な錠剤化技法によって調製することができる典型的な錠剤は、以下のものを含有することができる：

【化23】

コア:

活性化合物(遊離化合物またはその塩として)	250 mg
コロイド状二酸化ケイ素(Aerosil)(登録商標)	1.5 mg
微結晶セルロース(Avicel)(登録商標)	70 mg
修飾セルロースガム(Ac-Di-Sol)(登録商標)	7.5 mg
ステアリン酸マグネシウム	Ad.

30

コーティング:

HPMC approx.	9 mg
*Mywacett 9-40 T approx.	0.9 mg

40

*フィルムコーティング用の可塑剤として用いられるアシル化モノグリセリド

【0136】

経口投与用の典型的なカプセル剤は、本発明の化合物(250 mg)、ラクトース(75 mg)およびステアリン酸マグネシウム(15 mg)を含有する。混合物を60メッシュの篩に通し、No. 1ゼラチンカプセルに充填する。典型的な注射製剤は、250 mgの本発明の化合物を無菌的にバイアルに入れ、無菌的に凍結乾燥し、密封することによ

50

て製造される。使用のためには、バイアルの内容物を 2 mL の滅菌生理食塩水と混合して、注射製剤を生成する。

【0137】

本発明の化合物は、状態の処置、予防、排除、軽減または緩和を必要とする哺乳動物、特にヒトに投与することができる。そのような哺乳動物は、家畜動物、例えば、家で飼うペット、農場動物、および野生動物などの非家畜動物の両方の動物を含む。

【0138】

本発明の化合物は、広い投与量範囲にわたって有効である。例えば、成人ヒトの処置では、1日当たり約 0.05 ~ 約 5000 mg、好ましくは約 1 ~ 約 2000 mg、より好ましくは約 2 ~ 約 2000 mg の投与量を用いることができる。典型的な投与量は、1日当たり約 10 mg ~ 約 1000 mg である。患者のための投与計画を選択する際には、より高い投与量で開始し、状態が制御下にある場合、投与量を減少させることが頻繁に必要であり得る。正確な投与量は、化合物の活性、投与の態様、所望の療法、投与される形態、処置すべき対象および処置すべき対象の体重、および担当の医師または獣医の選択および経験に依存するであろう。

10

【0139】

一般に、本発明の化合物は、単位投与量当たり約 0.05 mg ~ 約 1000 mg の有効成分を薬学的に許容され得る担体と共に含む単位剤形に分注される。

【0140】

通常、経口、経鼻、肺または経皮投与に適した剤形は、薬学的に許容され得る担体または希釈剤と混合された、約 125 μ g ~ 約 1250 mg、好ましくは約 250 μ g ~ 約 500 mg、より好ましくは約 2.5 mg ~ 約 250 mg の化合物を含む。

20

【0141】

剤形は毎日、または毎日 2 回または 3 回など、1日につき 1 回を超えて投与することができる。別法として、処方医師が望ましいと認める場合、剤形は、1日おき、または週に 1 度など、毎日よりも低い頻度で投与することもできる。

【0142】

医薬的使用

種々の実施態様において、本発明は、疾患または状態の処置のための本発明の化合物の使用を提供する。例えば、疾患または状態は、バソプレッシン受容体の調節が医学的に指示されるものであり得る。より具体的には、疾患または状態は、損なわれた乳汁分泌の状態、分娩誘発機能障害、子宮弛緩状態、過剰出血、腹部および背中の疼痛を含む炎症および疼痛、男性および女性の両方の性的機能障害、過敏性腸症候群、便秘および胃腸閉塞、自閉症、ストレス、不安障害を含めた不安、うつ病、外科的血液喪失、出産後出血、創傷治癒不全、感染、乳腺炎、胎盤送達機能障害、胎盤機能不全、骨粗鬆症、癌、ニコチンまたはアルコール乱用、概日リズム障害、時差ぼけ、免疫系の障害、代謝障害、外傷性脳負傷、脳梗塞または卒中のいずれをも含むことができる。

30

【0143】

種々の実施態様において、本発明は、バソプレッシン受容体を、有効量または有効濃度の本発明の化合物と接触させることを含む、該受容体を調節する方法を提供する。調節は、ヒトまたは非ヒト患者の処置におけるようにイン・ビボで起こり得るか、または生化学的アッセイまたは評価の実施におけるようにイン・ビトロで起こり得る。

40

【0144】

種々の実施態様において、本発明は、状態を患う患者における状態を処置する方法であって、該患者に、有効量の本発明の化合物を、患者に利益を提供する頻度で、かつ患者に利益を提供する期間にわたって投与することを含む方法を提供する。例えば、状態は、バソプレッシン受容体を調節することが、状態の処置のために医学的に指示されるようなものであり得る。そのような状態の例としては、損なわれた乳汁分泌の状態、分娩誘発機能障害、子宮弛緩状態、過剰出血、腹部および背中の疼痛を含む炎症および疼痛、男性および女性の両方の性的機能障害、過敏性腸症候群、便秘および胃腸閉塞、自閉症、ストレス

50

、不安障害を含めた不安、うつ病、外科的血液喪失、出産後出血、創傷治癒不全、感染、乳腺炎、胎盤送達機能障害、胎盤機能不全、骨粗鬆症、または癌；または敗血性ショック、多嚢胞腎臓疾患、肺高血圧症、血管拡張/収縮、心肺蘇生、小児性ショック、心停止、創傷治癒障害、代謝障害、糖尿病、肥満、薬物乱用、ニコチンまたはアルコール乱用、概日リズム障害、時差ぼけ、免疫系の障害、代謝障害、外傷性脳負傷、脳梗塞または卒中のいずれをも挙げることができる。より具体的には、不安障害は、全般性不安障害、パニック障害、広場恐怖症、恐怖症、社会不安障害、強迫性障害、外傷後ストレス障害、および分離不安のいずれをも含むことができる。

【0145】

生物学的データ

式(I)の化合物

データは、テストされた式(I)の例示的な化合物対受容体サブタイプについて、 K_i 値(nM)または平均%阻害(%として示す)を表す。

【0146】

一次結合実験のためのデフォルト濃度は10 μ Mであった。各列は単一の化合物についてのデータを示す。さらなる詳細については実施例参照。

【0147】

【表 2 - 1】

表2: 式 (I) の例示的な化合物についての受容体結合定数:

各列は単一の化合物についてのデータを表す。

実施例番号	OT 結合 Ki (nM)	V1A 結合 Ki (nM)	V2 結合 Ki (nM)	
1	10 μ Mにおいて 12.8%	10 μ Mにおいて 34.1%	NA	
2	13	10	10 μ Mにおいて 33.6%	10
3	1	0.9	708	
4	21	10	10 μ Mにおいて 24.5%	
5	326	785	10 μ Mにおいて 17.7%	
6	45	113	10 μ Mにおいて 33%	
8	1178	10 μ Mにおいて 35.1%	NA	
9	10 μ Mにおいて 22.3%	NA	NA	20
10	10 μ Mにおいて 17.1%	10 μ Mにおいて 2.2%	NA	
11	10 μ Mにおいて 14.8%	NA	NA	
12	10 μ Mにおいて 10.6%	NA	NA	
13	10 μ Mにおいて 16.1%	NA	10 μ Mにおいて 13.6%	
14	10 μ Mにおいて 19.6%	NA	10 μ Mにおいて 5.8%	30
15	10 μ Mにおいて 2.8%	10 μ Mにおいて 19%	10 μ Mにおいて 12.8%	
16	2317	1159	10 μ Mにおいて 12.7%	
17	118	79	10 μ Mにおいて 17.9%	

【表 2 - 2】

18	10 μ Mにおいて 2.8%	10 μ Mにおいて 19%	10 μ Mにおいて 12.8%	
19	757	880	10 μ Mにおいて 5.7%	
20	329	851	10 μ Mにおいて 33%	
21	204	116	10 μ Mにおいて 24.3%	
22	10 μ Mにおいて 27.7%	1590	10 μ Mにおいて 6.6%	10
23	47	15	407	
24	265	1166	10 μ Mにおいて 23.3%	
25	10 μ Mにおいて 40.7%	3880	10 μ Mにおいて 40.4%	
26	4.8	3	1855	
27	2.3	1	3781	20
28	51	107	5006	
29	61	12	159	
30	2.3	11	75	
31	6	5	7338	
32	2.3	11	1699	30
33	4.1	3	205	
24	24.5 nM	19 nM	541.6 nM	
35	37.4 nM	71 nM	10 μ Mにおいて <50%	

【 0 1 4 8 】

【表 3 - 1】

表3: 式(I)の例示的化合物についての機能的データ

各列は単一化合物についてのデータを表す。データは化合物55~78について提供される。

化合物番号	OT アンタゴニスト - 10 μ M	V1a アンタゴニスト (antgonist) - 10 μ M
55	-8.7	-67.7
56	-34.6	-27.8

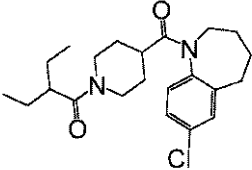
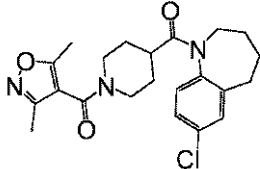
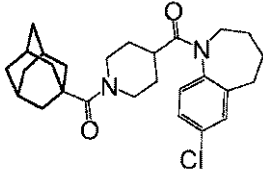
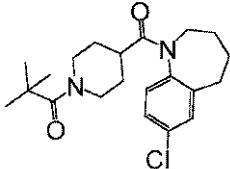
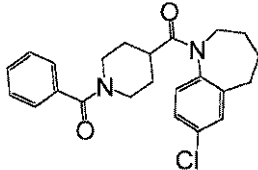
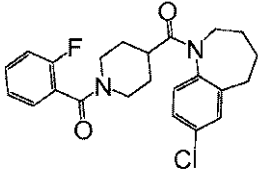
【表 3 - 2】

57	-36.6	-79.5	
58	25.1	-5.7	
59	98.8	54.9	
60	11.2	-36.7	
61	13.2	-8.6	10
62	86.8	43.1	
63	86.8	51.9	
64	-76.4	-38.2	
65	-58.5	-46.3	
66	23.1	-16.7	
67	27.1	-24.1	20
68	31.1	-25.6	
69	78.9	-10.1	
70	17.2	-14.5	
71	16.5	-1.5	
72	-54.5	0	30
73	-42.5	0.5	
74	16.5	-0.1	
75	-31.3	-0.1	
76	-2.6	17.1	
77	-61.8	-0.1	
78	-21.7	-0.1	40

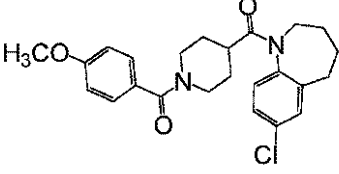
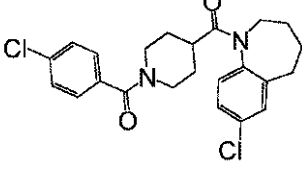
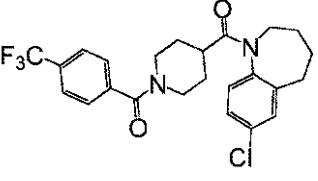
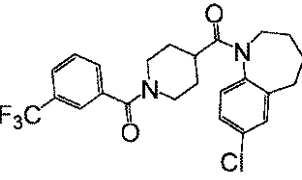
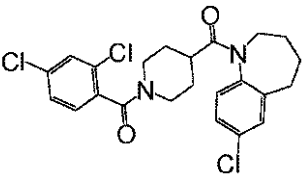
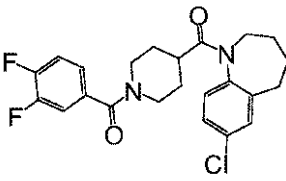
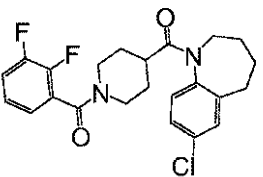
【 0 1 4 9 】

【表 4 - 1】

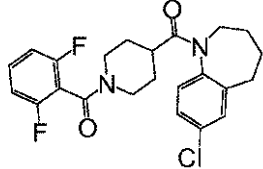
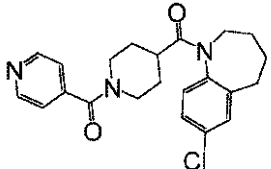
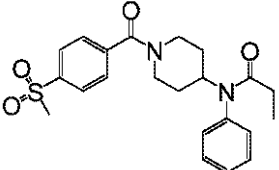
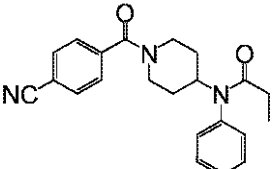
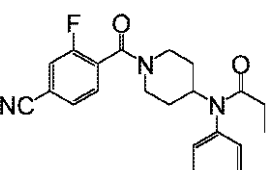
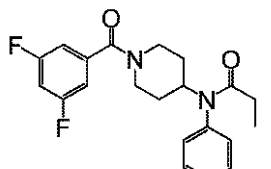
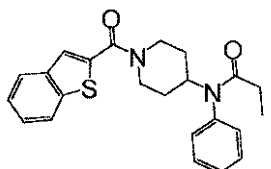
表4: 化合物79~228についての化学的および生理活性データ

化合物番号	構造	V1a-R IC ₅₀ (μ M)	観察された LC-MS	
79		5.403	391.0	10
80		15.102	416.0	
81		8.077	455.0	20
82		2.486	377.0	30
83		1.825	397.0	
84		1.494	415.0	40

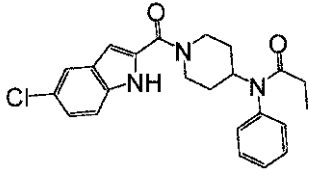
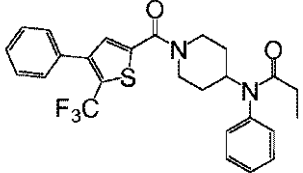
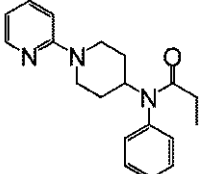
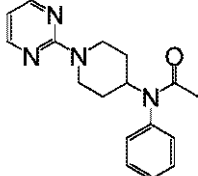
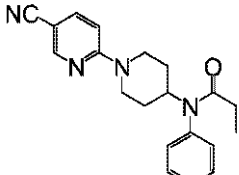
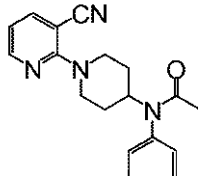
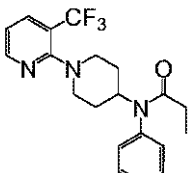
【表 4 - 2】

85		1.779	427.0	
86		0.835	432.0	10
87		1.869	465.0	
88		0.595	465.0	20
89		1.796	465.8	30
90		1.515	433.0	
91		1.855	433.0	40

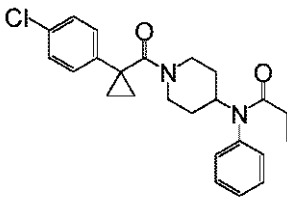
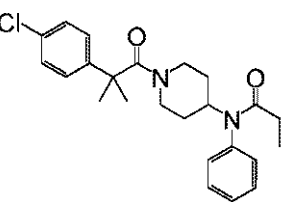
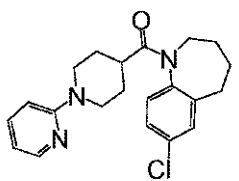
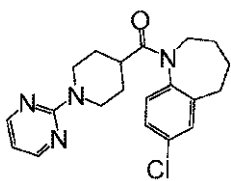
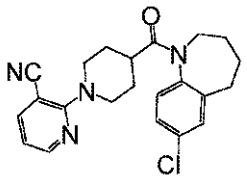
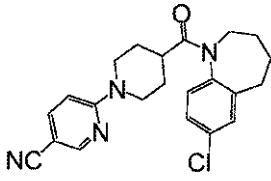
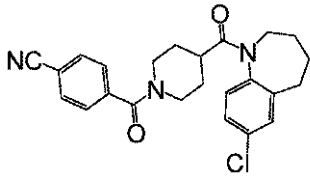
【表 4 - 3】

92		1.716	433.0	
93		5.810	398.0	10
94		>50	415.0	
95		>50	362.0	20
96		>50	380.0	30
97		>50	373.0	
98		>50	393.0	40

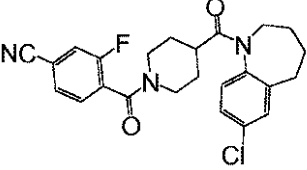
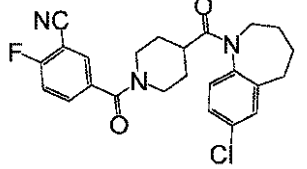
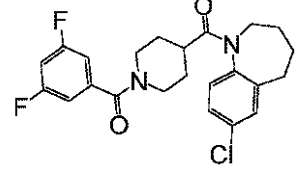
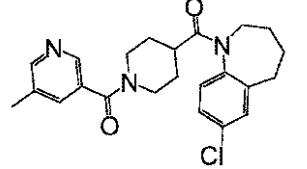
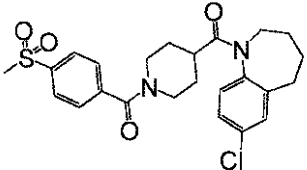
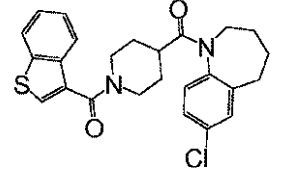
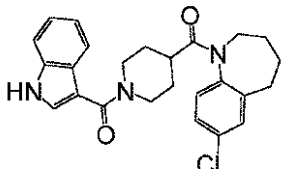
【表 4 - 4】

99		36.902	410.0	
101		>50	487.0	10
102		>50	310.0	
103		>50	311.0	20
104		>50	335.0	30
105		>50	335.0	
106		18.503	378.0	40

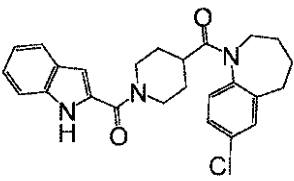
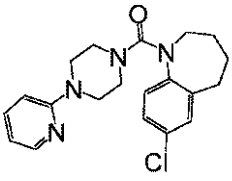
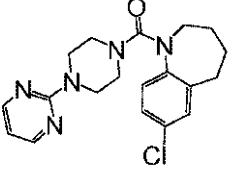
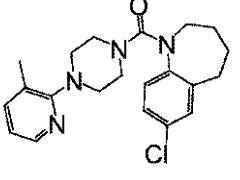
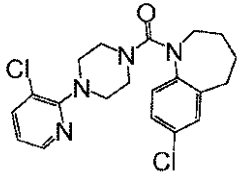
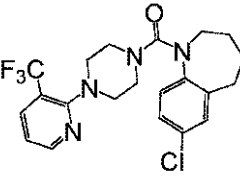
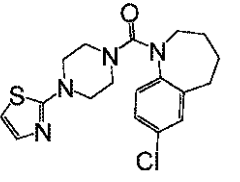
【表 4 - 5】

107		29.545	411.0	
108		>50	413.0	10
109		0.005	370.0	
110		0.207	371.0	20
111		0.130	395.0	30
112		1.234	395.0	
113		5.760	422.0	40

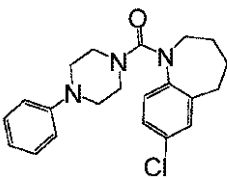
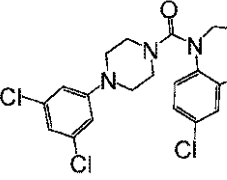
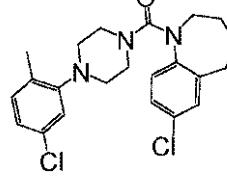
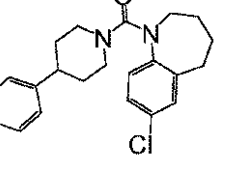
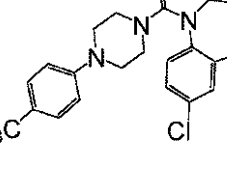
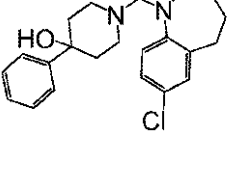
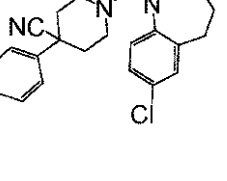
【表 4 - 6】

114		9.480	440.0	
115		5.281	440.0	10
116		1.600	433.0	
117		1.155	412.0	20
118		12.935	475.0	30
119		0.621	453.0	
120		0.249	436.0	40

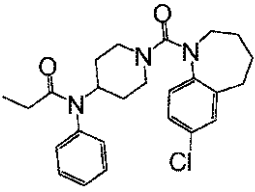
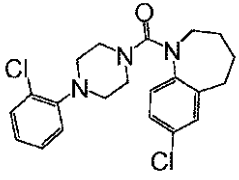
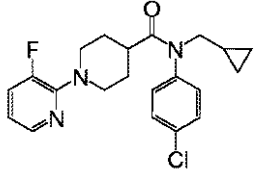
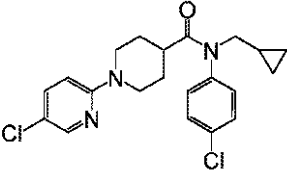
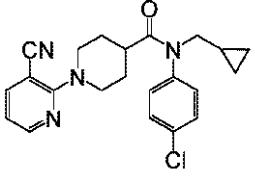
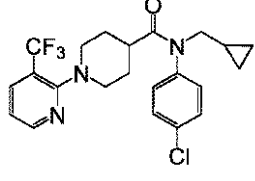
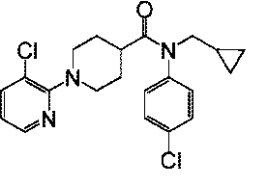
【表 4 - 7】

121		0.446	436.0	
122		0.080	371.0	10
123		0.256	372.0	20
124		0.040	385.0	
125		0.057	405.0	30
126		0.054	439.0	
127		0.267	377.0	40

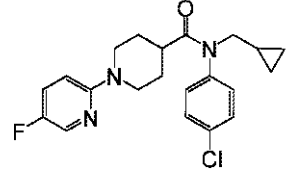
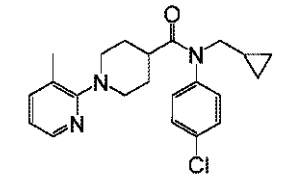
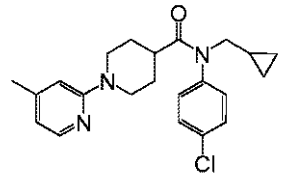
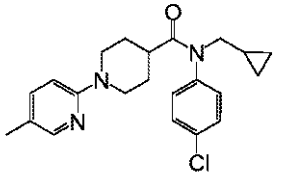
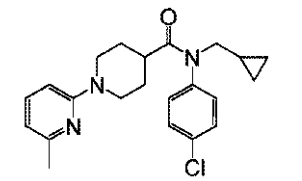
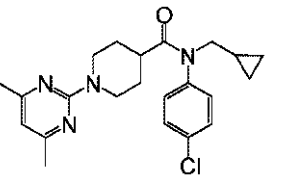
【表 4 - 8】

128		0.027	370.0	
129		0.205	438.0	10
130		0.279	418.0	20
131		0.083	369.0	
132		0.029	438.0	30
133		0.137	385.0	
134		0.358	394.0	40

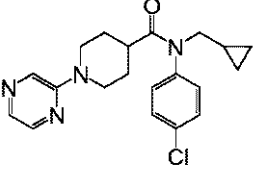
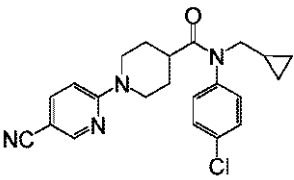
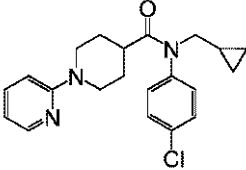
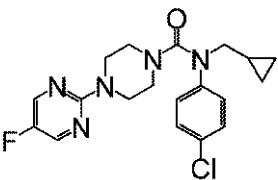
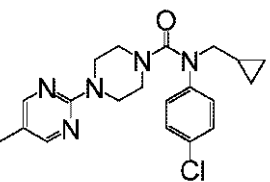
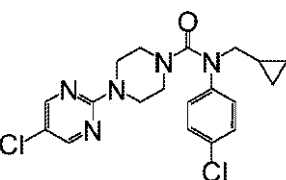
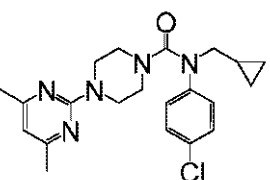
【表 4 - 9】

136		0.194	440.0	
139		0.035	404.0	10
140		0.015	388.0	20
141		0.040	404.0	
142		0.067	395.0	30
143		0.084	438.0	
144		0.023	404.0	40

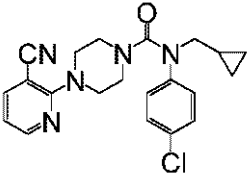
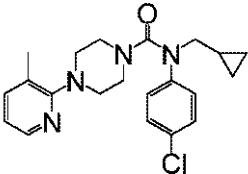
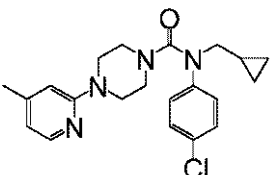
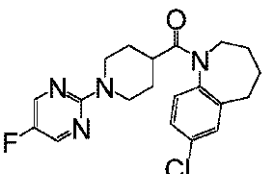
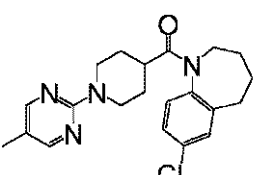
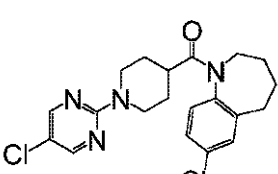
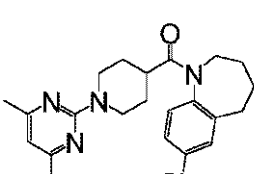
【表 4 - 1 0】

145		0.123	438.0	
146		0.024	388.0	10
147		0.007	384.0	
148		0.003	384.0	20
149		0.020	384.0	30
150		0.023	384.0	
151		0.008	399.0	40

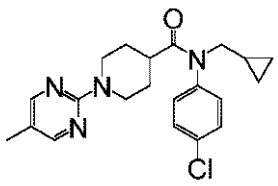
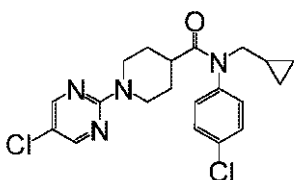
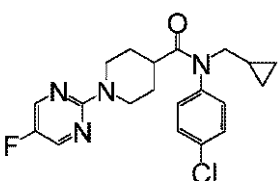
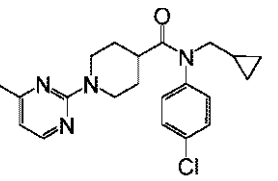
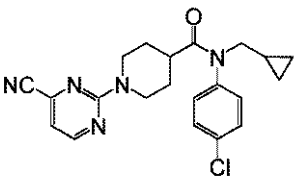
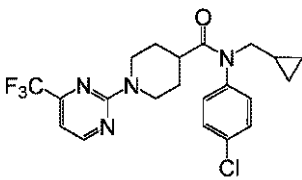
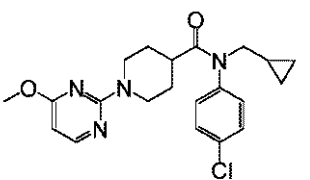
【表 4 - 1 1】

152		0.045	371.0	
153		0.800	395.0	10
154		0.015	370.0	
155		0.106	390.0	20
156		0.017	386.0	30
157		0.206	406.0	
158		0.024	400.0	40

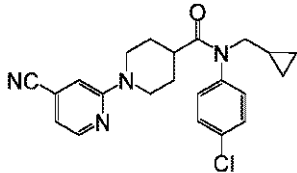
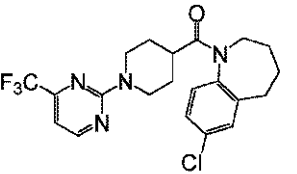
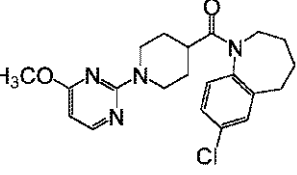
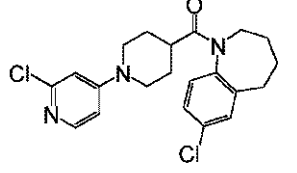
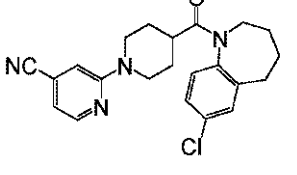
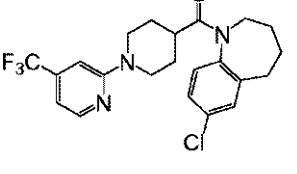
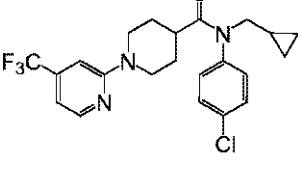
【表 4 - 1 2】

159		0.081	396.0	
160		0.008	385.0	10
161		0.016	385.0	20
162		0.035	389.0	
163		0.008	385.0	30
164		0.056	405.0	
165		0.002	399.0	40

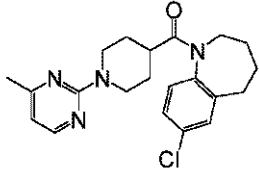
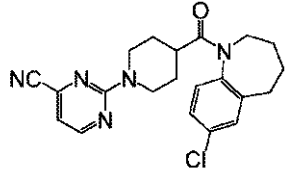
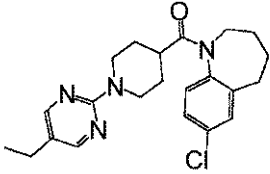
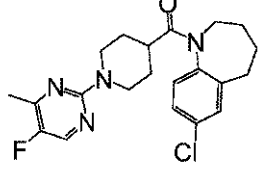
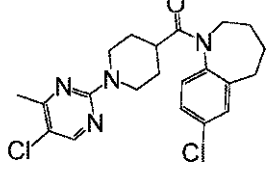
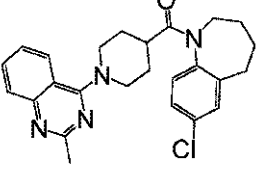
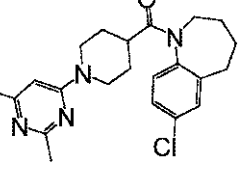
【表 4 - 1 3】

166		0.038	385.0	
167		0.195	405.0	10
168		0.091	389.0	20
169		0.051	385.0	
170		0.096	396.0	30
171		0.146	439.0	
172		0.017	401.0	40

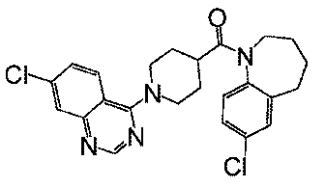
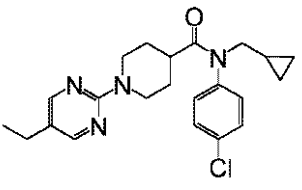
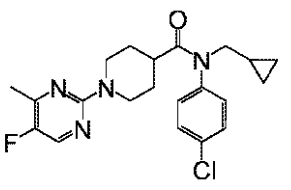
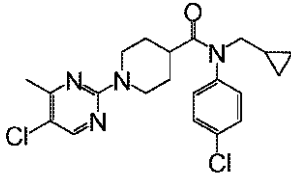
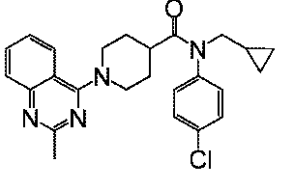
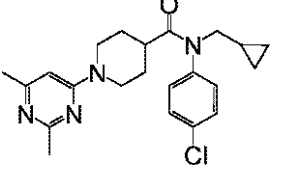
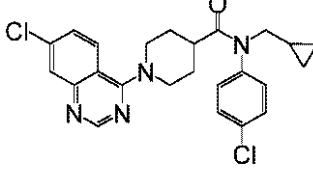
【表 4 - 1 4】

173		0.063	395.0	
174		0.082	439.0	10
175		0.011	401.0	20
176		0.216	404.0	
177		0.028	395.0	30
178		0.017	438.0	
179		0.037	438.0	40

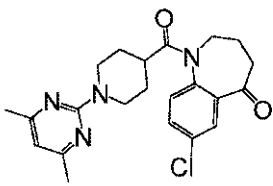
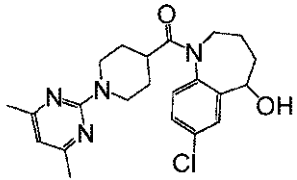
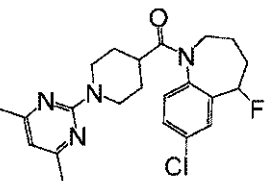
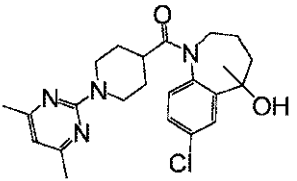
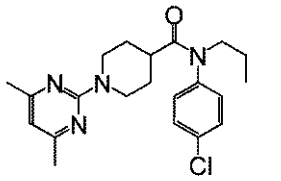
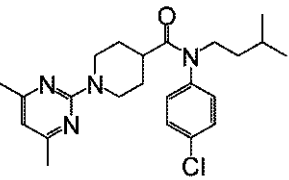
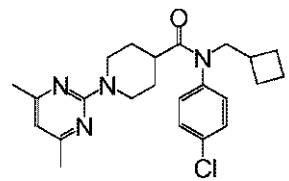
【表 4 - 1 5】

180		0.017	385.0	
181		0.081	396.0	10
182		0.049	399.0	20
183		0.016	403.0	
184		0.026	419.0	30
185		0.032	435.0	
186		0.405	399.0	40

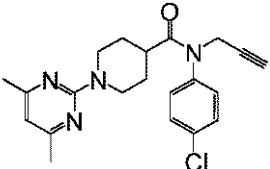
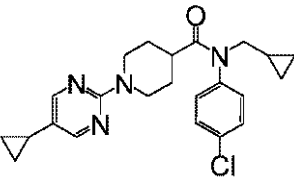
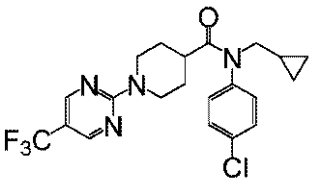
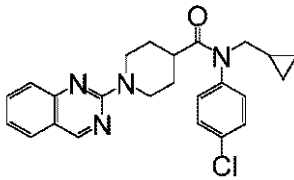
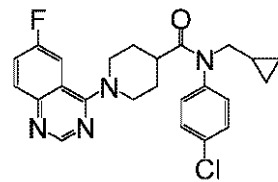
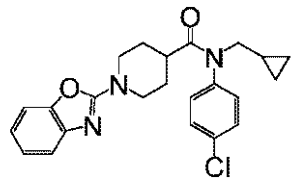
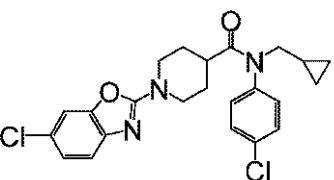
【表 4 - 1 6】

187		0.066	455.0	
188		0.227	399.0	10
189		0.048	403.0	20
190		0.120	419.0	
191		0.074	435.0	30
192		1.247	399.0	
193		0.861	455.0	40

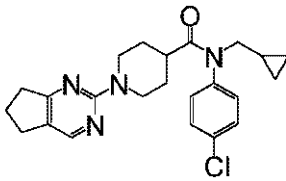
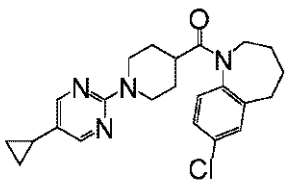
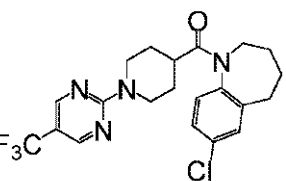
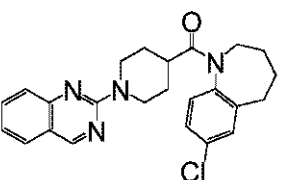
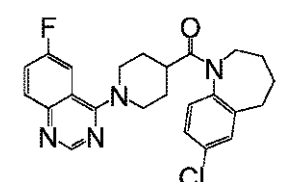
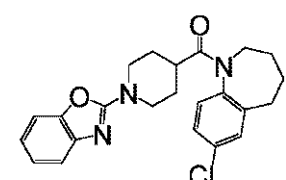
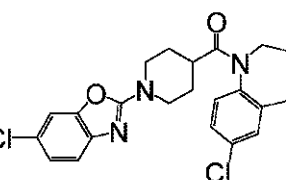
【表 4 - 1 7】

194		0.158	413.0	
195		0.026	415.0	10
196		0.084	417.0	20
197		0.134	429.0	
198		0.284	387.0	30
199		0.794	415.0	
200		0.229	413.0	40

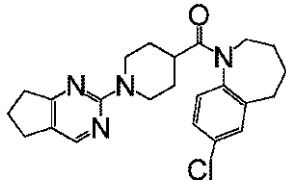
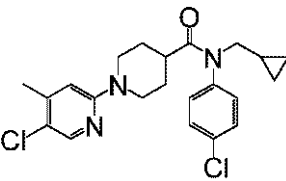
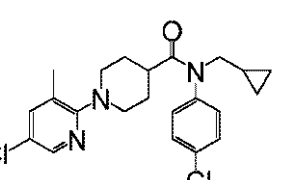
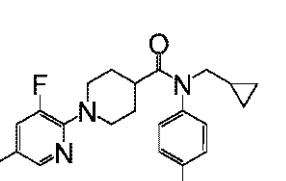
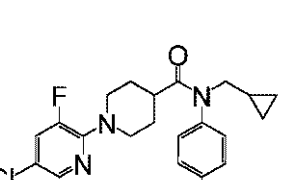
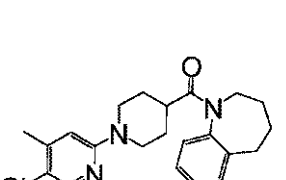
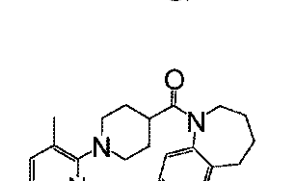
【表 4 - 1 8】

201		0.028	383.0	
202		0.348	411.0	10
203		0.570	439.0	
204		0.097	421.0	20
205		0.074	439.0	30
206		0.130	410.0	
207		0.350	444.0	40

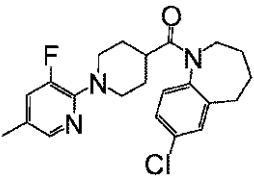
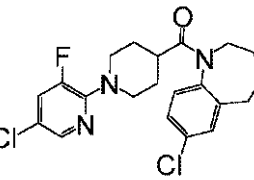
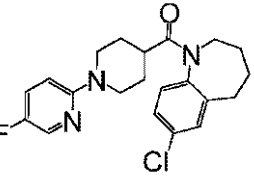
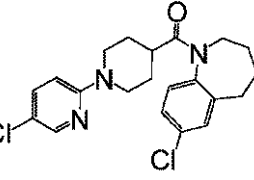
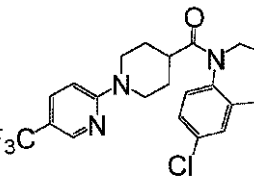
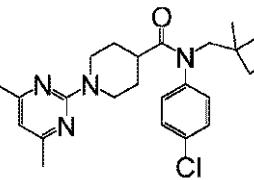
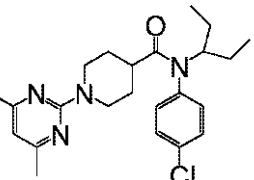
【表 4 - 1 9】

208		0.033	411.0	
209		0.069	411.0	10
210		0.089	439.0	
211		0.016	421.0	20
212		0.049	439.0	30
213		0.024	410.0	
214		0.045	444.0	40

【表 4 - 20】

215		0.007	411.0	
216		0.041	418.0	10
217		0.050	418.0	
218		0.020	402.0	20
219		0.061	422.0	30
220		0.007	418.0	
221		0.007	418.0	40

【表 4 - 2 1】

222		0.005	402.0	
223		0.019	424.0	10
224		0.011	388.0	
225		0.011	404.0	20
226		0.020	438.0	30
227		0.517	429.0	
228		4.938	415.0	40

【 0 1 5 0 】

【表 5 - 1】

表5: 式(V)の化合物についての受容体結合および機能的データ

各列は単一の化合物についてのデータを表す。データは、化合物V: 138~143、146~157、159~167、169~179、180~246、および254~259について順に示す。

OT 結合 @ 10 μM	V1a 結合 @ 10μM	V2 結合 @ 10 μM	OT 結合 IC50 (nM)	V1a 結合 IC50 (nM)	OT アンタゴニスト -10μM	V1a アンタゴニスト - 10μM
-18.2	-7.9	-8.5	nt	nt	nt	nt
-6.1	-13.5	-11.4	nt	nt	nt	nt
79.0	79.4	72.1	458	173.3	nt	nt
-17.4	-5.1	11.5	>10,000 0	>10,000	nt	nt
10.4	57.8	4.3	nt	>10,000	33.5	-21.1
6.9	55.2	-6.8	nt	>10,000	51	-0.9
73.1	94.3	6.8	1998	202.7 nM	6.4	53.30%
-3.0	27.8	-1.6	nt	nt	31.9	-36
1.7	19.5	-3.7	nt	nt	-8	-43.7
98.8	92	77.1	37.2	132.1	100.4	37.2
39.1	88.3	-12.4	nt	430.7 nM	41.4	57.40%
42.8	88.7	9.2	nt	746.4	20.7	-12.8
8.4	8.6	2.8	nt	nt	12.7	-17.6
9.6	64.8	-1.1	nt	3715	4.8	4.5
-2.3	96.6	-6.1	nt	216.9 nM	43	100.30%
3.3	94.5	-10.3	nt	362.9 nM	38.2	96.10%
-2.2	88.8	-17.1	nt	881.7 nM	44.6	100.30%
5.7	94.2	-9.3	nt	271.9 nM	23.9	100.30%

10

20

30

40

【表 5 - 2】

1.5	97.8	-10.1	nt	16.8 nM	6.4	100.30%	
6.6	99.1	-12.8	nt	36.7 nM	94	100.30%	
9.6	80.2	-2.1	nt	>10,000	44.6	-15.2	
11.0	97.7	-1.5	nt	251.7 nM	3.2	99.10%	
23.2	92.5	-0.6	nt	4606 nM	60.6	94.90%	10
37.7	98	14.3	nt	416.9 nM	35.1	100.30%	
22.7	100.9	15.4	nt	649.2 nM	39.8	100.30%	
37.6	96.8	19.5	nt	230.3 nM	9.6	100.90%	
22.5	91.4	-8.5	nt	2654	11.2	30.6	20
23.1	58.6	-12.6	nt	>10,000	62.2	-16.4	
22.1	97.1	-7.3	nt	293.6	49.4	99.10%	
25.1	94.7	2	nt	1387	-14.3	43.7	
18.2	78.3	0.1	nt	>10,000	33.5	-18.2	
10.4	92.9	14	nt	2037	31.9	65.80%	
2.0	11.8	-3.4	nt	nt	25.5	-24.1	30
1.1	92.2	-9.9	nt	1309	12.7	20.5	
-2.5	86.4	-9.5	nt	2331	-4.8	11	
7.7	55	-8.5	nt	>10,000	14.3	-29.5	
24.9	65	17.2	nt	>10,000	0.59	-17	
99.1	96.7	77.3	236.1	164.6	84.5	100.3	
nt	nt	nt	nt	nt	31.1	37.9	
nt	nt	nt	nt	nt	35.1	-70.7	40
nt	nt	nt	nt	176	66.9	101.40%	
nt	nt	nt	nt	411	15.2	95.50%	
nt	nt	nt	nt	>10,000	37.1	43.1	
nt	nt	nt	nt	243	59	89.60%	

【表 5 - 3】

nt	nt	nt	nt	234	3.2	61.50%	
nt	nt	nt	nt	>10,000	-12.7	4.7	
nt	nt	nt	nt	553	43	77.10%	
nt	nt	nt	nt	165	35.1	100.70%	
nt	nt	nt	nt	>10,000	7.2	-44.1	
nt	nt	nt	nt	92	41	100.70%	10
nt	nt	nt	nt	16	-2.7	101.40%	
nt	nt	nt	nt	6.4	1.2	97%	
nt	nt	nt	nt	854	80.8	99.20%	
nt	nt	nt	nt	1,905	-4.7	-1.2	
nt	nt	nt	nt	184	39.1	100.70%	
nt	nt	nt	nt	874	13.2	50.50%	20
nt	nt	nt	nt	>10,000	15.2	-8.6	
nt	nt	nt	nt	>10,000	-16.7	-4.2	
nt	nt	nt	nt	486	3.2	74.10%	
nt	nt	nt	nt	278	-28.6	93.30%	
nt	nt	nt	nt	146	-42.5	98.50%	
nt	nt	nt	nt	197	1.2	96.30%	
nt	nt	nt	nt	986	37.1	69.70%	30
nt	nt	nt	nt	nt	19.2	-35.2	
nt	nt	nt	nt	nt	31.1	-51.5	
nt	nt	nt	nt	nt	3.2	6.9	
nt	nt	nt	nt	nt	-2.7	-52.9	
nt	nt	nt	nt	1,657	-0.7	33.5	
nt	nt	nt	nt	184	21.1	100.70%	40
6.2%	75.10%	nt	nt	75	37.1	100%	
13.5%	83.90%	nt	nt	297	29.1	54.2	
8.0%	93.60%	nt	nt	244	43	101.40%	
3.3%	98.60%	nt	nt	30	27.1	101.40%	
-5.8%	33.70%	nt	nt	nt	3.2	-13	

【表 5 - 4】

11.0%	81.90%	nt	nt	130	33.1	100.70%	
-3.9%	66.60%	nt	nt	500	19.2	79.30%	
-9.7%	77.10%	nt	nt	15	59	100.70%	
-4.6%	66.80%	nt	nt	175	49	99.20%	
0.2%	64.80%	nt	nt	210	21.1	83.70%	
2.3%	52.60%	nt	nt	655	9.2	6.9	10
2.3%	95.70%	nt	nt	557	9.2	91.80%	
-13.2%	15.20%	nt	nt	nt	-24.6	-58.8	
5.8%	69.30%	nt	nt	167	9.2	69.7	
-5.9%	84.50%	nt	nt	50	21.1	100.70%	
-11.2%	43.80%	nt	nt	nt	-12.7	-15.3	
-11.6%	50%	nt	nt	>10,000	7.2	44.6	20
-7.4%	65.30%	nt	nt	482	47	76.3	
-0.6%	76%	nt	nt	79	35.1	63	
6.9%	85%	nt	nt	127	41	100%	
4.7%	93.30%	nt	nt	35	15.2	100.70%	
14.0%	96.90%	nt	nt	408	-28.6	90.30%	
34.0%	104.70%	nt	nt	119	49	100%	30
	%						
15.5%	64.50%	nt	nt	1,393	-22.6	35	
11.0%	54%	nt	nt	1,472	53	56.4	
8.3%	38.70%	nt	nt	nt	43	26.8	
7.4%	70.70%	nt	nt	160	21.1	10070.00%	
9.7%	23.20%	nt	nt	nt	45	34.2	
5.9%	4.10%	nt	nt	nt	27.1	-30.8	
21.0%	42.20%	nt	nt	nt	21.1	36.4	40
7.8%	10.10%	nt	nt	nt	0.988	54.9	
8.4%	19.10%	nt	nt	nt	13.2	-8.6	
13.4%	12.50%	nt	nt	nt	0.868	43.1	
23.3%	19.10%	nt	nt	nt	86.8	51.9	

【表 5 - 5】

nt	nt	nt	nt	nt	-76.4	-38.2
nt	nt	nt	nt	nt	45.1	0.9
nt	nt	nt	nt	nt	-0.7	1.2
nt	nt	nt	nt	nt	-14.1	0.2
nt	nt	nt	nt	nt	16.5	1.7
nt	nt	nt	nt	nt	60.4	1.4
nt	nt	nt	nt	nt	41.3	0.2
nt	nt	nt	nt	nt	20.3	-0.3
nt	nt	nt	nt	nt	-2.6	-0.1
nt	nt	nt	nt	nt	-10.3	-0.1
nt	nt	nt	nt	nt	-54.2	-0.1
nt	nt	nt	nt	nt	-29.4	-0.1
nt	nt	nt	nt	nt	-38.9	-0.1
nt	nt	nt	nt	nt	20.3	-0.3
nt	nt	nt	nt	nt	20.3	-0.3

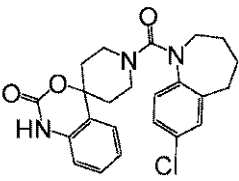
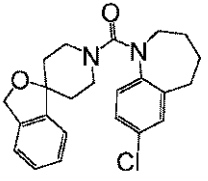
10

20

【 0 1 5 1 】

【表 6】

表6:式(V)の追加の化合物についてのバイオデータ

化合物番号	構造	V1a-R IC ₅₀ (μ M)	観察された LC-MS
V:292		0.305	426.0
V:293		0.078	397.0

30

40

【実施例】

【 0 1 5 2 】

50

本発明の化合物の合成方法

【0153】

式(I)および(v)の化合物は、当業者の知識および化学刊行物の既知の開示と組み合わせ、以下に提供されるスキームおよび合成手法に従って調製することができる。具体的な例示的な合成手法は、以下の実施例に提供される。

【0154】

本書類全体を通じて以下の略語を用いる：

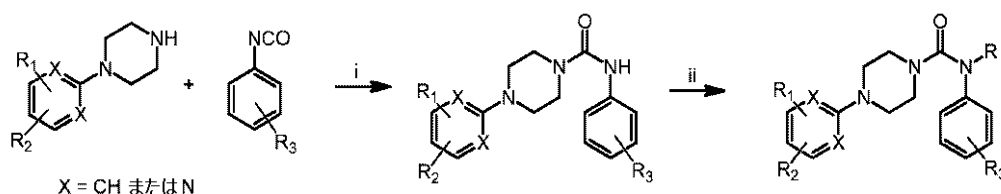
anhyd.	無水	
Boc	Tert - ブトキシカルボニル	
Cbz	カルボベンジルオキシ	10
CDI	カルボニルジイミダゾール	
DBU	ジアザビシクロウンデカン	
DCM	ジクロロメタン	
DIPEA、 ⁱ Pr ₂ EtN	N, N - ジイソプロピルエチルアミン	
DMAP	4 - (N, N - ジメチルアミノ)ピリジン	
DMF	N, N - ジメチルホルムアミド	
DMSO	ジメチルスルホキシド	
EDAC	1 - エチル - 3 - (3 - ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩	
eq	当量	
Et ₂ O	ジエチルエーテル	20
EtOAc	酢酸エチル	
h	時間	
HATU	ヘキサフルオロリン酸 O - (7 - アザベンゾトリアゾール - 1 - イル) -	
N, N, N', N'	- テトラメチルウロニウム	
HCl	塩酸	
HOAT	ヒドロキシアザベンゾトリアゾール	
HOBT	ヒドロキシベンゾトリアゾール	
LiHDMs	リチウムヘキサメチルジシラジド	
LiOH	水酸化リチウム	
mg	ミリグラム	30
min	分	
mL	ミリリットル	
μL	マイクロリットル	
mmole	ミリモル	
MS	質量分析	
MeOH	メタノール	
Mw, MV	マイクロ波加熱	
NaBH ₃ CN	シアノホウ水素化ナトリウム	
NEt ₃	トリエチルアミン	
NaH	水素化ナトリウム	40
NaIO ₄	過ヨウ素酸ナトリウム	
NMM	N - メチルモルホリン	
rb	丸底	
r.t.	室温	
sat.	飽和	
TEA	トリエチルアミン	
TFA	トリフルオロ酢酸	
THF	テトラヒドロフラン	

【0155】

式(I)の化合物の合成のための一般的スキームおよび手法

スキーム 1 :

【化 2 4】



【0156】

10

試薬および条件：a) CH_2Cl_2 、 NEt_3 、r.t.、3～4時間、(60～80%)；b) RX 、 NaH 、 DMF 、r.t.、一晩(40～72%)。

【0157】

尿素誘導体の調製のための一般的手法(工程 i)：

3 mL の乾燥した CH_2Cl_2 中のアリールピペラジン(1当量)の攪拌溶液に、1 mL の乾燥した CH_2Cl_2 中の適切なイソシアン酸フェニルを加え、混合物を室温で3～4時間攪拌した。混合物を CH_2Cl_2 で希釈し、 H_2O および飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水 Na_2SO_4 で乾燥し、溶媒を真空中で除去し、粗生成物をカラムクロマトグラフィーによって精製して、所望の生成物を60～80%の収率で得た。

【0158】

20

尿素誘導体のアルキル化のための一般的手法(工程 ii)：

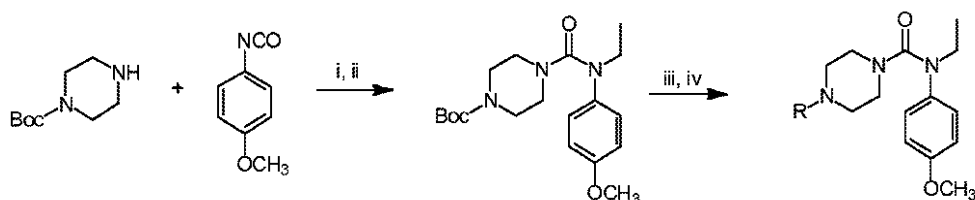
2 mL の乾燥した DMF 中の N, 4 - ジアリールまたはヘテロアリールピペラジン - 1 - カルボキサミド(0.5ミリモル)の攪拌溶液に、 NaH (油中の60%懸濁液)を加え、混合物を10分間攪拌した。次いで、ハロゲン化アルキル(0.65ミリモル)を加え、混合物を一晩攪拌した(臭化もしくは塩化アルキルの場合、0.1当量の NaI を加えた)。反応混合物を酢酸エチルと水との間で分配し、有機層を分離し、 H_2O 、飽和食塩水で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥し、真空中で溶媒を除去し、粗製物をカラムクロマトグラフィーによって精製して、所望の生成物を40～72%の収率で得た。

【0159】

30

化合物 7、8 および 24 の調製

【化 2 5】



【0160】

40

試薬および条件：i) CH_2Cl_2 、 NEt_3 、r.t.、3～4時間；ii) $\text{C}_2\text{H}_5\text{I}$ 、 NaH 、 DMF 、r.t.、一晩；iii) $\text{TFA}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 、3時間、；iv) 酸塩化物、 CH_2Cl_2 、 NEt_3 、一晩または臭化ベンジル、 K_2CO_3 、 DMF 、一晩。

【0161】

工程 i：4 - ((4 - メトキシフェニル)カルバモイル)ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルの調製

尿素誘導体の調製のための(上記)一般的手法に従って表題化合物を調製した。

【0162】

工程 ii：4 - (エチル(4 - メトキシフェニル)カルバモイル)ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルの調製

尿素誘導体のアルキル化についての(上記)一般的手法に従って表題化合物を調製した

50

。

【0163】

工程 i i i : B o c 基の脱保護

8 mL の乾燥した CH_2Cl_2 中の 4 - (エチル (4 - メトキシフェニル) カルバモイル) ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル (2.75 ミリモル) の攪拌溶液に、0 で、8 mL の THF を加え、混合物を室温 (r. t.) にし、r. t. で 2 時間攪拌した。溶媒を真空中で濃縮し、残渣をトルエン (4 x) で共沸し、高真空下で乾燥して、所望の生成物を定量的収率で得た。これを精製することなく次の工程で用いた。

【0164】

工程 i v : 化合物 7 および 2 4 の調製

乾燥した CH_2Cl_2 中の N - エチル - N - (4 - メトキシフェニル) ピペラジン - 1 - カルボキサミド (1 当量) の攪拌溶液に、0 で、 NEt_3 を加え、続いて、乾燥した CH_2Cl_2 中の対応する酸塩化物 (1.2 当量) を加え、混合物を r. t. で一晩攪拌した。混合物を CH_2Cl_2 で希釈し、1 N HCl、 H_2O および飽和 NaHCO_3 溶液で洗浄した。有機層を無水 Na_2SO_4 で乾燥し、溶媒を真空中で除去し、粗生成物をカラムクロマトグラフィーによって精製して、所望の生成物を得た。

10

【0165】

工程 i v : 化合物 8 の調製

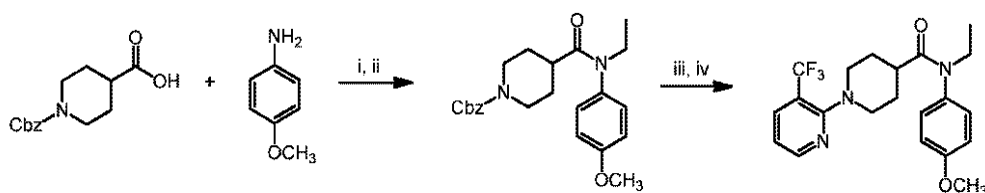
乾燥した DMF 中の N - エチル - N - (4 - メトキシフェニル) ピペラジン - 1 - カルボキサミド (0.57 ミリモル) の攪拌溶液に、 K_2CO_3 を加え、続いて、臭化ベンジル (0.684) を加え、混合物を r. t. で一晩攪拌した。混合物を EtOAc で希釈し、 H_2O および飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水 Na_2SO_4 で乾燥し、溶媒を真空中で除去し、粗生成物をカラムクロマトグラフィーによって精製して所望の生成物を得た。

20

【0166】

化合物 2 3 の調製

【化 2 6】



30

試薬および条件：i) CH_2Cl_2 、HATU、 NEt_3 、r. t.、一晩、(78%) ; ii) ヨードエタン、NaH、DMF、r. t.、一晩 (88%) ; iii) 10% Pd - C、 H_2 、MeOH、3 時間、定量的 ; iv) 2 - クロロ - 3 - トリフルオロメチルピリジン、DIEA、DMF、マイクロ波、180、30 分。

【0167】

工程 i : ベンジル - 4 - (4 - メトキシフェニル) カルバモイル) ピペリジン - 1 - カルボキシレートの調製

6 mL の乾燥した CH_2Cl_2 中の 1 - (ベンジロキシカルボニル) ピペリジン - 4 - カルボン酸 (2 ミリモル) の攪拌溶液に、HATU (2 ミリモル) を加え、続いて、 NEt_3 (4 ミリモル) を加え、混合物を 5 分間攪拌した。次いで、2 mL の乾燥した CH_2Cl_2 中の p - アニシジン (2.5 ミリモル) を加え、混合物を N_2 下で r. t. で一晩攪拌した。混合物を CH_2Cl_2 で希釈し、2 N HCl、 H_2O および飽和 NaHCO_3 溶液で順次洗浄した。有機層を無水 Na_2SO_4 で乾燥し、溶媒を真空中で除去し、粗生成物をカラムクロマトグラフィーによって精製して、所望の生成物を 78% の収率で得た。

40

【0168】

工程 i i : ベンジル - 4 - (エチル - 4 - メトキシフェニル) カルバモイル) ピペリジン

50

- 1 - カルボキシレートの調製

2 mL の乾燥した DMF 中のベンジル - 4 - (4 - メトキシフェニル) カルバモイル) ピペリジン - 1 - カルボキシレート (1 . 5 6 ミリモル) の攪拌溶液に、NaH (油中の 6 0 % 懸濁液) を加え、混合物を 1 0 分間攪拌した。次いで、ハロゲン化アルキル (1 . 9 5 ミリモル) を加え、混合物を一晩攪拌した。反応混合物を酢酸エチルと水との間で分配し、有機層を分離し、H₂O、飽和食塩水で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥し、溶媒を真空中で除去し、粗製物をカラムクロマトグラフィーによって精製して、所望の生成物を 8 8 % の収率で得た。

【 0 1 6 9 】

工程 i i i : C b z 基の脱保護

6 mL の MeOH 中のベンジル - 4 - (エチル - 4 - メトキシフェニル) カルバモイル) ピペリジン - 1 - カルボキシレート (5 5 0 m g)、1 0 % Pd - C (1 1 0 m g) の試料を、出発材料が完全に消失するまで (約 3 時間) H₂ 雰囲気下で攪拌した。混合物をセライトに通して濾過し、MeOH で洗浄し、濾液を真空中で濃縮し、粗生成物を高真空下で乾燥し、これを精製することなく次の工程で用いた。

【 0 1 7 0 】

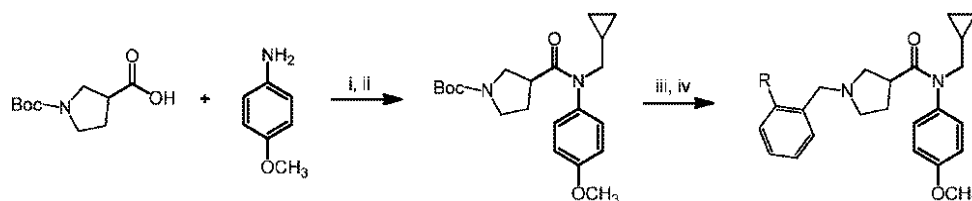
工程 i v : N - エチル - N - (4 - メトキシフェニル) - 1 - (3 - トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル) ピペリジン - 4 - カルボキサミドの調製

N - エチル - N - (4 - メトキシフェニル) ピペリジン - 4 - カルボキサミド (1 7 5 m g、0 . 7 5 ミリモル)、および 2 - クロロ - 3 - トリフルオロメチルピリジンの試料を 2 ~ 5 mL のマイクロ波バイアル中に取り、3 mL の乾燥した DMF を加え、続いて、DIEA (0 . 2 6 mL、1 . 5 ミリモル) を加えた。反応混合物をマイクロ波中で 3 0 分間、1 8 0 °C まで加熱した。反応混合物を EtOAc で希釈し、H₂O および飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水 Na₂SO₄ で乾燥し、溶媒を真空中で除去し、粗生成物をカラムクロマトグラフィーによって精製して、所望の生成物化合物 2 3 を得た。

【 0 1 7 1 】

化合物 3 3 および 3 4 の調製

【 化 2 7 】



試薬および条件 : i) CH₂Cl₂、HATU、NEt₃、r . t .、一晩、(7 8 %) ; i i) 臭化シクロプロピルメチル、NaH、DMF、r . t .、一晩 (8 8 %) ; i i i) TFA / CH₂Cl₂、3 時間 ; i v) 臭化ベンジル、K₂CO₃、DMF、一晩

【 0 1 7 2 】

工程 i : tert - ブチル - 3 - (4 - メトキシフェニル) カルバモイル) ピロリジン - 1 - カルボキシレートの調製

ベンジル - 4 - (4 - メトキシフェニル) カルバモイル) ピペリジン - 1 - カルボキシレートの調製で用いた手法に従い、1 - (tert - ブトキシカルボニル) ピロリジン - 3 - カルボン酸および p - アニシジンから表題化合物を調製した。

【 0 1 7 3 】

工程 i i : tert - ブチル - 3 - ((シクロプロピルメチル) (4 - メトキシフェニル) カルバモイル) ピロリジン - 1 - カルボキシレートの調製

ベンジル - 4 - (エチル - 4 - メトキシフェニル) カルバモイル) ピペリジン - 1 - カルボキシレートの調製で記載された手法に従い、表題化合物を調製した。

【 0 1 7 4 】

10

20

30

40

50

工程 i i i : N - (シクロプロピルメチル) - N - (4 - メトキシフェニル) ピロリジン
- 1 - カルボキサミドの調製

N - エチル - N - (4 - メトキシフェニル) ピペラジン - 1 - カルボキサミドの調製について記載された手法に従い、表題化合物を調製した。

【0175】

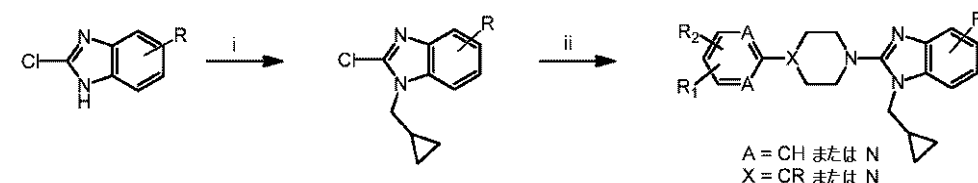
工程 i v : 化合物 33 および 34 の調製

化合物 7 の調製について記載された手法に従い、表題化合物を調製した。

【0176】

ベンズイミダゾール - 2 - ピペラジンおよび - ピペリジン、例えば、化合物 37 ~ 39、
41 ~ 49、51 ~ 52、53 ~ 56 および 59 ~ 77 の調製

【化28】



【0177】

試薬および条件：i) 臭化シクロプロピルメチル、 K_2CO_3 、 CH_3CN 、還流、一晚、81%；ii) アリールまたはヘテロアリールピペラジン、DIEA、DMF、マイクロ波、185℃、3時間（11~30%）。

【0178】

工程 i :

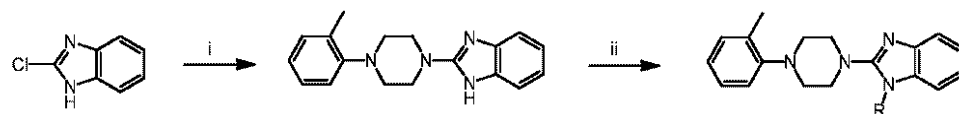
20 mL の乾燥した CH_3CN 中の市販の 2 - クロロベンズイミダゾール（13.1 ミリモル）の攪拌溶液に、 K_2CO_3 （13.1 ミリモル）を加え、続いて、臭化シクロプロピルメチル（13.1 ミリモル）を加え、混合物を加熱して、一晚還流した。混合物を r.t. まで冷却し、溶媒を真空中で濃縮し、残渣を酢酸エチルと水との間で分配し、有機層を分離し、 H_2O 、飽和食塩水で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥し、真空中で溶媒を除去して、純粋な生成物を 81% の収率で得た。これを精製することなく次の工程で用いた。

【0179】

工程 i i :

2 - クロロ - 1 - (シクロプロピルメチル) - 1H - ベンズイミダゾール（1 当量）およびアリールピペラジン/ピペリジンまたはヘテロアリールピペラジン（1.2 当量）の試料をマイクロ波バイアル中に取り、乾燥した DMF を加え、続いて、DIEA（2 当量）を加えた。反応混合物をマイクロ波中で 3 時間、185℃ まで加熱した。反応混合物を EtOAc で希釈し、 H_2O および飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水 Na_2SO_4 で乾燥し、溶媒を真空中で除去し、粗生成物をカラムクロマトグラフィーによって精製して、所望の生成物を 11~30% の収率で得た。

【化29】



試薬および条件：i) 1 - (2 - メチルフェニル) ピペラジン、 NEt_3 、DMF、マイクロ波、185℃、1 時間、65%；ii) R - X、 NaH 、DMF、r.t.、一晚、X = Cl または Br（50~86%）である場合、 NaI 。

【0180】

工程 i :

2 - クロロ - 1H - ベンズイミダゾール（0.762 g、5 ミリモル）および 1 - (2

10

20

30

40

50

-メチルフェニル)ピペラジン(1.0g、5.67ミリモル)の試料を、10~20mLのマイクロ波バイアル中に取り、12mLの乾燥したDMFを加え、続いて、NEt₃(1.39mL、10ミリモル)を加えた。反応混合物をマイクロ波中で1時間、185°Cまで加熱した。反応混合物を150mLの氷冷水に加え、得られた固体を濾過によって回収し、H₂O、EtOAcで洗浄し、高真空下で乾燥して、LC-MSによって確認したところ、1.1gの純粋な生成物を得た。

【0181】

工程ii:

1mLの乾燥したDMF(温めるに際して溶解する)中の2-(4-(o-トリル)ピペラジン-1-イル)-1H-ベンズイミダゾール(1当量)の攪拌溶液に、NaH(油中60%懸濁液、1.2当量)を加え、混合物を10分間攪拌した。次いで、ハロゲン化アルキルまたはベンジル(1.2当量)を加え、混合物を一晩攪拌した(臭化もしくは塩化アルキルもしくはベンジルの場合、0.1当量のNaIを加えた)。反応混合物を酢酸エチルと水との間で分配し、有機層を分離し、H₂O、飽和食塩水で乾燥し、無水Na₂SO₄で乾燥し、溶媒を真空中で除去し、粗製物をカラムクロマトグラフィーによって精製して、所望の生成物を50~86%の収率で得た。

【0182】

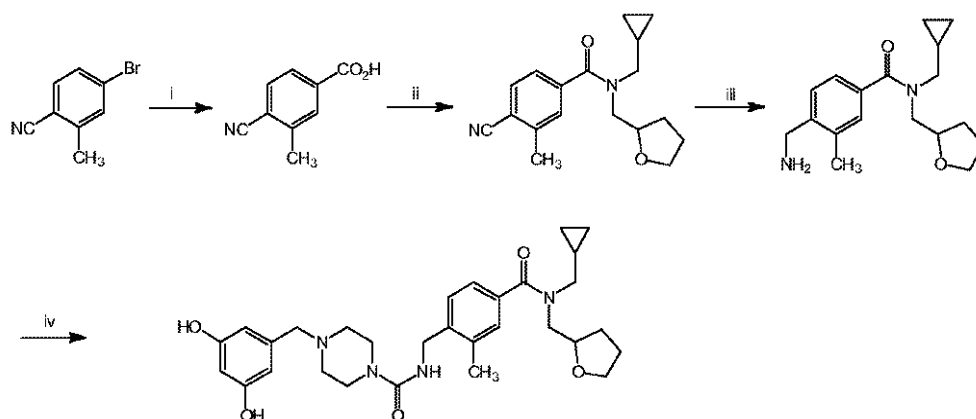
化合物35、36、57、および58の調製

これらの化合物は、直前のスキームで示された、2-(4-(o-トリル)ピペラジン-1-イル)-1H-ベンズイミダゾールの調製について記載された手法に従って調製される。粗生成物は、仕上げ処理後に、カラムクロマトグラフィーによって精製されて、純粋な最終生成物を得る。

【0183】

化合物12の調製

【化30】



試薬および条件: (i) n-BuLi、THF、-78°C、1時間、次いで、CO₂; 60%; (ii) アミン、HATU、NEt₃、CH₂Cl₂、一晩、75%; (iii) NaBH₄、CoCl₂·6H₂O、MeOH、1時間、79%; (iv) CDI、DMF、DIEA、1時間、次いで、5-(ピペラジン-1-イルメチル)ベンゼン-1,3-ジオール、r.t.、一晩、49%。

【0184】

工程i:

該化合物は、参照によって本明細書に組み込まれる、公開されたPCT出願WO2005/023812中に提供された文献の手法に従って調製した。

【0185】

工程ii:

DMF中の4-シアノ-3-メチル安息香酸(1ミリモル)の攪拌溶液にHATU(1ミリモル)を加え、続いて、NEt₃(2ミリモル)を加え、混合物を5分間攪拌した。

次いで、乾燥したDMF中の対応するアミン（1.2ミリモル）を加え、混合物をN₂下でr.t.で一晩攪拌した。混合物を水に注ぎ、CH₂Cl₂で抽出し、合わせた有機層を食塩水で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥し、溶媒を真空中で除去し、粗生成物をカラムクロマトグラフィーによって精製して、所望の生成物を75%の収率で得た。

【0186】

工程iii:

塩化コバルト(II)六水和物(2当量)を、メタノール(35ml)中の4-シアノ-N-(シクロプロピルメチル)-3-メチル-N-((テトラヒドロフラン-2-イル)メチル)ベンズアミド(1当量)の氷冷溶液に加えた。水素化ホウ素ナトリウム(10当量)を0で少量ずつ加え、混合物を室温で1時間攪拌し、次いで、1M KHSO₄でクエンチし、真空中で濃縮した。水性残渣を1M KHSO₄(40ml)で希釈し、セライトに通して濾過し、濾液をジエチルエーテル(2x)で洗浄し、次いで、2M NaOHで塩基性化し、CH₂Cl₂で抽出した。有機層をNa₂SO₄で乾燥し、真空中で濃縮して、所望の生成物を79%の収率で得た。これを精製することなく次の工程で用いた。

【0187】

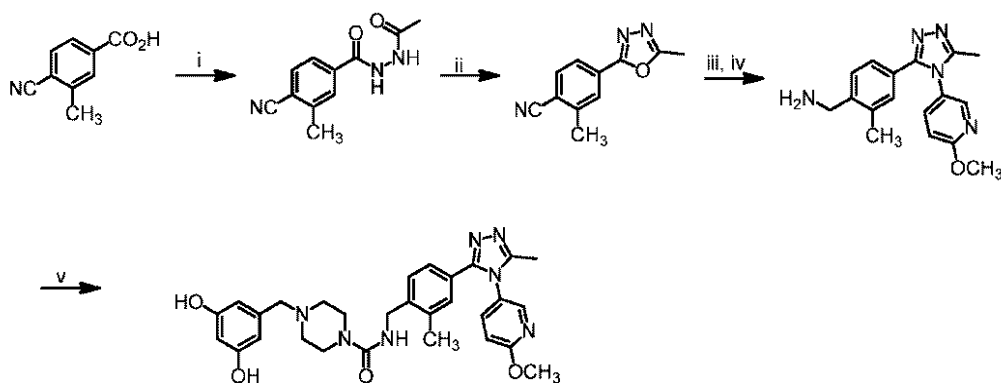
工程iv:

1,1'-カルボニルジイミダゾール(1当量)およびDIEA(2当量)を、DMF中の4-(アミノメチル)-N-(シクロプロピルメチル)-3-メチル-N-((テトラヒドロフラン-2-イル)メチル)ベンズアミド(1当量)の溶液に加え、1時間攪拌した。WO2005/023812の手法に従って調製された5-ピペラジン-1-イルメチル-ベンゼン-1,3-ジオール二塩酸塩(1.1当量)およびDIEA(2当量)を加え、混合物を18時間攪拌した。混合物を真空中で減少させ、残渣をEtOAcおよび最小量のメタノール中にとった。混合物を食塩水で洗浄し、真空中で減少させ、EtOAcおよび最小量のメタノール中に再度取った。混合物を飽和NaHCO₃および食塩水で洗浄し、乾燥し、真空中で減少させた。残渣をカラムクロマトグラフィーによって2回精製して、目標化合物を49%の収率で得た。

【0188】

化合物13の調製

【化31】



試薬および条件: (i) 酢酸ヒドラジド、HATU、DIEA、CH₂Cl₂、一晩、62%; (ii) パージェス試薬、THF、密封された管、78、一晩、79%; (iii) 5-アミノ-2-メトキシピリジン、TFA、トルエン、密封された管、120、一晩、31%; (iv) NaBH₄、CoCl₂·6H₂O、MeOH、1時間、86%; (v) CDI、DMF、DIEA、1時間、次いで、5-(ピペラジン-1-イルメチル)ベンゼン-1,3-ジオール、r.t.、一晩、57%。

【0189】

工程i:

4mlの乾燥したCH₂Cl₂中の4-シアノ-3-メチル安息香酸(1ミリモル)の

攪拌溶液に、H A T U (1 ミリモル) を加え、続いて、D I E A (2 ミリモル) を加え、混合物を 5 分間攪拌した。次いで、酢酸ヒドラジド (1 . 2 ミリモル) を加え、混合物を N₂ 下で r . t . で一晩攪拌した。溶媒を真空中で濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィーによって精製して、所望の生成物を 7 6 % の収率で得た。

【 0 1 9 0 】

工程 i i :

N' - アセチル - 4 - シアノ - 3 - メチルベンゾヒドラジド (1 ミリモル) およびパージェス試薬 (4 ミリモル) の試料を 4 m L の乾燥した T H F 中に取り、混合物を、密封した管中で一晩、7 8 まで加熱した。反応混合物を r . t . まで冷却し、シリカゲル上に吸収させ、カラムクロマトグラフィーによって精製して、所望の生成物を 7 9 % の収率で得た。

10

【 0 1 9 1 】

工程 i i i :

2 - メチル - 4 - (5 - メチル - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 - イル) ベンゾトリル (1 ミリモル) および 5 - アミノ - 2 - メトキシピリジン (1 . 2 ミリモル) の試料を 6 m l のトルエン中に取り、T F A (2 ミリモル) を加え、混合物を密封した管中で一晩、1 2 0 まで加熱した。混合物を r . t . まで冷却し、溶媒を真空中で除去し、残渣を C H₂ C l₂ 中に取り、飽和 N a H C O₃ 溶液、H₂ O および飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水 N a₂ S O₄ で乾燥し、溶媒を真空中で除去し、粗生成物をカラムクロマトグラフィーによって精製して、所望の生成物を 3 1 % の収率で得た。

20

【 0 1 9 2 】

工程 i v :

化合物 1 2 の調製 (工程 i i i) について記載されたように反応を行って、所望の生成物を 8 6 % の収率で得た。

【 0 1 9 3 】

工程 v :

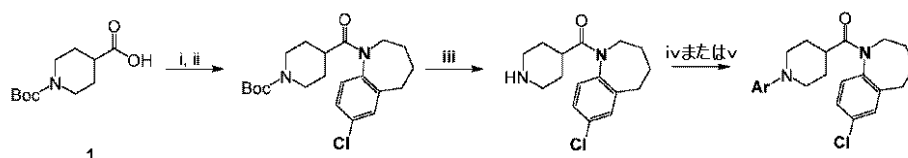
化合物 1 2 の調製 (工程 i v) について記載されたように反応を行って、最終生成物を 5 7 % の収率で得た。

【 0 1 9 4 】

化合物 7 8 ~ 9 3、1 0 9 ~ 1 2 1、1 6 2 ~ 1 6 5、1 7 4 ~ 1 7 8、1 8 0 ~ 1 8 7、2 0 9 ~ 2 1 5 および 2 2 0 ~ 2 2 6 の調製のための一般的手法

30

【 化 3 2 】



試薬および条件: (i) 1 (1 当量)、塩化オキサリル (1 . 2 当量、C H₂ C l₂ 中の 2 M 溶液)、N E t₃ (1 . 2 当量)、C H₂ C l₂、0 °C、一晩; (ii) 7 - クロロ - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - ベンゾ [b] アゼピンの (1 . 0 5 当量)、C H₂ C l₂、0 °C ~ r . t .、2 時間; (iii) T F A / C H₂ C l₂ (1 : 1)、0 °C ~ r . t .、1 時間; (iv) 2 - ハロピリジンまたは 2 - ハロピリジン c、D I E A、i P r O H、1 5 0 °C、マイクロ波、2 ~ 6 時間 (v) R - C O O H、E D C I、H O B t、C H₂ C l₂、r t、1 6 時間または R - C O C l、N E t₃、C H₂ C l₂、2 時間。

40

【 0 1 9 5 】

i) C H₂ C l₂ 中のピペリジン - 1 , 4 - ジカルボン酸モノ - t e r t - ブチルエステル 1 およびトリエチルアミンの溶液を N₂ 下で 0 まで冷却した。塩化オキサリルを加え、続いて、数滴の D M F を加え、混合物を 0 で 2 時間攪拌した。溶媒を真空下で濃縮し、トルエンで 2 回共沸し、粗製酸塩化物を次の工程で用いた。

【 0 1 9 6 】

i i) C H₂ C l₂ 中の 7 - クロロ - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - ベンゾ [b] アゼピンの攪拌溶液に、N E t₃ を加え、続いて、0 で、C H₂ C l₂ 中の (上記で得られた) 酸塩化物を滴下した。反応混合物を 2 時間攪拌し、C H₂ C l₂ で希釈し、H₂ O、飽和 N a H C O₃ および食塩水で順次洗浄した (2 x)。有機層を分離し、無水 N

50

酸エチル/ヘキサン(4:6)を用いるカラムクロマトグラフィーによって精製した。

【0203】

iii) 0 で、DMF中の先の工程からの生成物の攪拌溶液に、NaHを少量ずつ加えた。15分後に、臭化シクロプロピルメチルを加え、反応混合物をN₂下で一晩攪拌した。反応混合物をH₂Oに注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層をH₂O、食塩水で洗浄し、分離し、無水Na₂SO₄で乾燥し、真空下で濃縮し、粗生成物を、酢酸エチル/ヘキサン(3:7)を用いるカラムクロマトグラフィーによって精製した。

【0204】

iv) CH₂Cl₂中の先の工程から生成物の攪拌溶液に、0 で、TFAを加え、反応混合物を1時間攪拌した。混合物を減圧下で濃縮し、CH₂Cl₂で希釈し、飽和Na₂CO₃で洗浄した。有機層を分離し、無水Na₂SO₄で乾燥し、真空下で濃縮し、粗生成物を次の工程で用いた。

10

【0205】

v) イソプロパノール中の先の工程からの生成物、2-ハロヘテロアリアルおよびDIEAの溶液を、マイクロ波照射下で、150 で2時間加熱した。溶媒を真空下で濃縮し、残渣をEtOAc中に取り、H₂Oおよび食塩水で洗浄した。有機層を分離し、無水Na₂SO₄で乾燥し、真空下で濃縮し、粗生成物をカラムクロマトグラフィーによって精製した。

【0206】

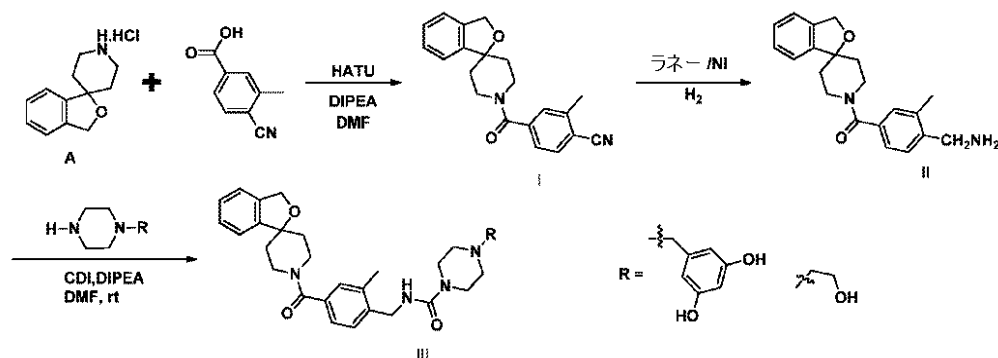
式(V)の化合物についての合成スキーム

20

式(V)の化合物は、当業者の知識および化学刊行物の既知の開示と組み合わせて、以下に提供されるスキームおよび合成手法に従って調製することができる。具体的な典型的な合成手法は、以下の実施例に提供される。

スキーム2:

【化34】



30

【0207】

一般的手法

DMF中の4-シアノ-3-メチル安息香酸(1ミリモル)の攪拌溶液に、HATU(1.3ミリモル)、DIPEA(2.2ミリモル)および1ミリモルのスピロ-4-(ベンゾフリル)ピペリジンAを加えた。混合物をr.t.で一晩攪拌し、次いで、水に注ぎ、CH₂Cl₂で抽出した。合わせた有機相を食塩水で洗浄し、乾燥し、真空中で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィーにより表題化合物Iを得た。

40

【0208】

ラネーニッケル(10重量%)を、エタノール中の化合物Iの溶液に加えた。H₂雰囲気下で、混合物を室温で一晩攪拌した。反応が完了すると、溶液をセライト(登録商標)フィルター剤に通して濾過した。濾液を真空中で濃縮して、茶色の油を得、これを精製することなく次の工程で用いた。

【0209】

1,1'-カルボニルジイミダゾール(1.1ミリモル)およびDIPEA(1.2ミリモル)を、DMF中の化合物II(1ミリモル)の溶液に加え、1時間攪拌した。ピペ

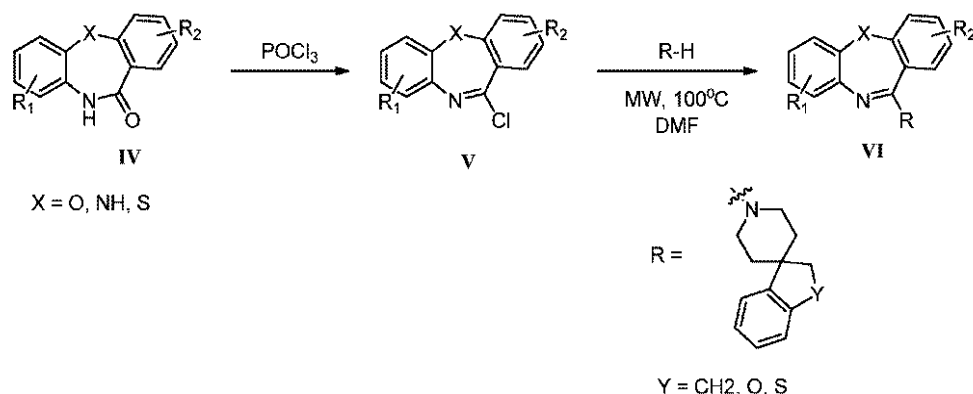
50

ラジン誘導体（１ミリモル）および D I P E A（１．２ミリモル）を加え、混合物を 18 時間攪拌した。混合物を真空中で減少させて、DMFのほとんどを除去し、残渣を E t O A c および最小量のメタノール中にとった。混合物を食塩水で洗浄し、真空中で減少させ、再度、E t O A c および最小量のメタノール中にとった。混合物を N a H C O₃ および食塩水で洗浄し、乾燥し、真空中で減少させた。残渣をシリカゲル上のフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して、化合物 I I I を得た。

【 0 2 1 0 】

スキーム 3 :

【化 3 5】



10

20

三環化合物（I V）は市販されているか、または化学刊行物に記載された手法を用いて容易に調製される。過剰の P O C l₃ を化合物 I V（１ミリモル）に加え、90 で 2 時間加熱し、次いで、室温まで冷却し、飽和食塩水に注ぎ、次いで、E t O A c で抽出した。合わせた有機相を食塩水で洗浄し、N a₂ S O₄ で乾燥し、真空中で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィーにより表題化合物 V を得た。

【 0 2 1 1 】

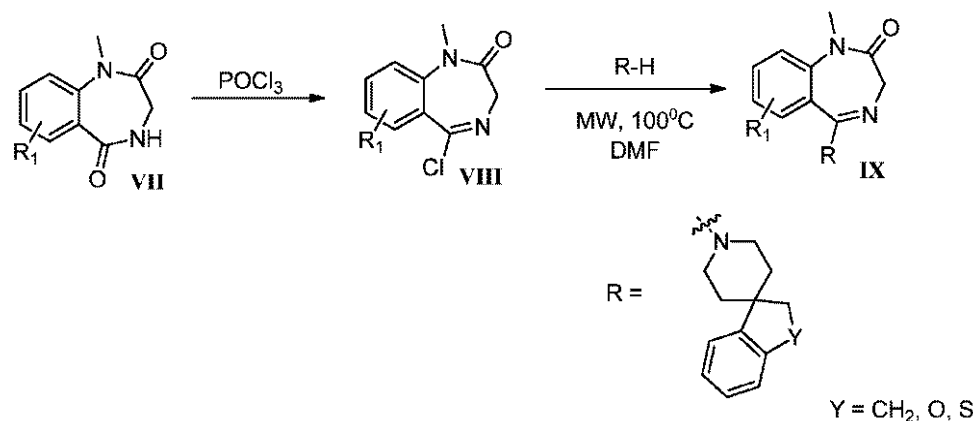
ピペラジン、モルホリン、チオモルホリン、またはスピロピペリジン誘導体 R - H（１ミリモル）を、DMF中の化合物 V（１ミリモル）および D I P E A（１．２ミリモル）の溶液に加え、マイクロ波条件下で攪拌した（100 で 1 時間加熱）。室温まで冷却した後、混合物を真空中で減少させて、DMFのほとんどを除去し、残渣を E t O A c 中にとった。有機相を食塩水で洗浄し、乾燥し、真空中で減少させた。残渣をシリカゲル上のフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して、化合物 V I を得た。

30

【 0 2 1 2 】

スキーム 4 :

【化 3 6】



40

二環化合物（V I I）は市販されているか、または化学刊行物に記載された手法を用いて容易に調製される。過剰の P O C l₃ を化合物 V I I（１ミリモル）に加え、90 で 2 時間加熱し、次いで、室温まで冷却し、飽和食塩水に注ぎ、次いで、E t O A c で抽出

50

した。合わせた有機相を食塩水で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、真空中で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィーにより表題化合物VIIIを得た。

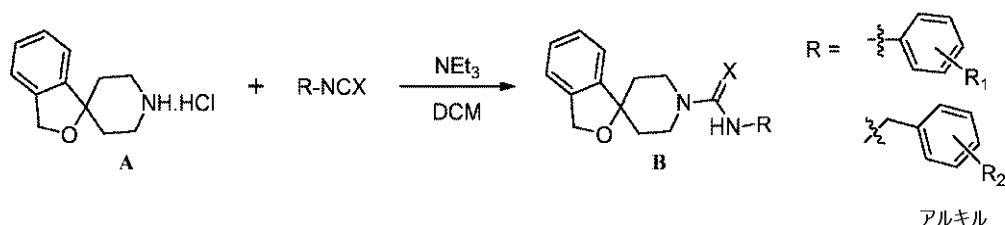
【0213】

ピペラジン、モルホリン、チオモルホリン、またはスピロピペリジン誘導体R-H(1ミリモル)を、DMF中の化合物VIII(1ミリモル)およびDIPEA(1.2ミリモル)の溶液に加え、マイクロ波条件下で撹拌した(100で1時間加熱)。室温まで冷却した後、混合物を真空中で減少させて、DMFのほとんどを除去し、残渣をEtOAc中にとった。有機相を食塩水で洗浄し、乾燥し、真空中で減少させた。残渣をシリカゲル上のフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して、化合物IXを得た。

【0214】

スキーム5:

【化37】



10

【0215】

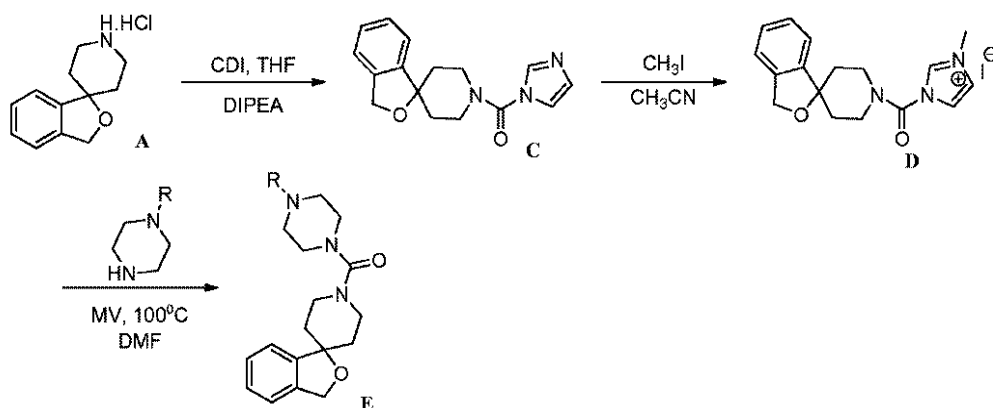
イソシアン酸もしくはイソチオシアン酸アルキルもしくはアリール(1.1ミリモル)を、DCM溶液中の3H-スピロ[イソベンゾフラン-1,4'-ピペリジン]塩酸塩A(1ミリモル)に加えた。混合物を一晩撹拌した。反応が完了すると、溶媒を真空中で減少させ、残渣をシリカゲル上のフラッシュカラムクロマトグラフィーまたは逆相HPLC分取用カラムによって精製して、化合物Bを得た。

20

【0216】

スキーム6:

【化38】



30

1,1'-カルボニルジイミダゾール(1.1ミリモル)およびDIPEA(1.2ミリモル)を、THF中の3H-スピロ[イソベンゾフラン-1,4'-ピペリジン]塩酸塩A(1ミリモル)の溶液に加え、一晩還流した。溶媒を真空中で減少させ、残渣をシリカゲル上のフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して、化合物Cを得た。

40

【0217】

ヨウ化メチル(4ミリモル)を、 CH_3CN 中の化合物C(1ミリモル)の溶液に加え、50で一晩撹拌した。反応が完了すると、溶液を真空中で濃縮して、茶色の油を得、これを精製することなく塩Dとして次の工程で用いた。

【0218】

ピペラジン誘導体(1ミリモル)を、DMF中の化合物D(1ミリモル)およびDIPEA(2.2ミリモル)の溶液に加え、マイクロ波条件下で撹拌した(100で1時間

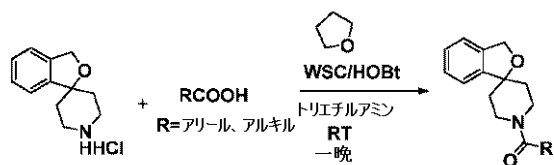
50

加熱)。室温まで冷却した後、混合物を真空中で減少させて、DMFのほとんどを除去し、残渣をDCM中にとった。有機相を食塩水で洗浄し、乾燥し、真空中で減少させた。残渣をシリカゲル上のフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して、化合物Eを得た。

【0219】

スピロ環状アミドの合成のための一般的な手法

【化39】



10

【0220】

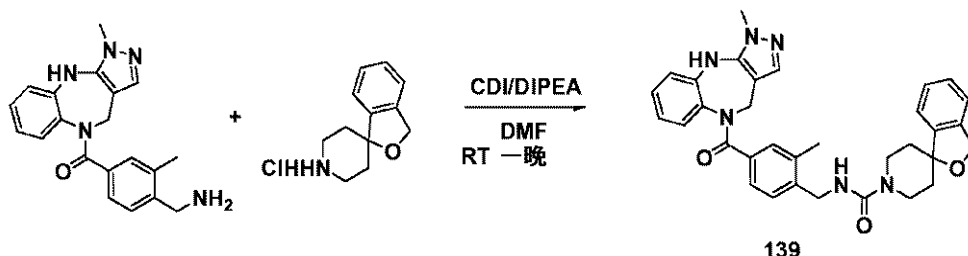
スピロ環状化合物3H-スピロ[イソベンゾフラン-1,4'-ピペリジン]塩酸塩(1当量)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(1.1当量)、HOBt(1.1当量)、酸(1.1当量)およびEt₃N(2当量)をTHF中で合わせた;得られた溶液を室温で一晩撹拌した。水(10mL)を反応溶液に加え、混合物をEtOAc(10mL)で2回抽出した。合わせた有機層を真空下で取り除き、残渣を分取用TLCによって精製して、スピロ環状アミド化合物を得た。

20

【0221】

化合物V:139の調製

【化40】



30

【0222】

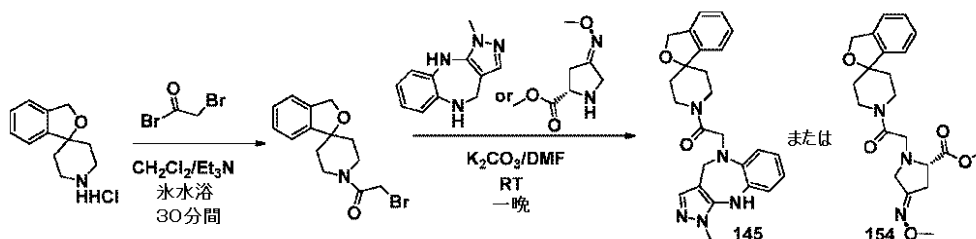
1mLの乾燥したDMF中の三環化合物(20mg、0.057ミリモル;J.Med.Chem、2010、53、1546に記載された手法に従って調製)の撹拌溶液に、DIPEA(11.6mg、0.115ミリモル)を加え、続いて、CDI(9.3mg、0.057ミリモル)を加え、得られた溶液を室温で1時間撹拌した。LC-MSは、出発材料(m/e=348[M+H]⁺)のすべてが中間体(m/e=442[M+H]⁺)に変換されたことを示した。スピロ環状化合物3H-スピロ[イソベンゾフラン-1,4'-ピペリジン]塩酸塩を加え、混合物を室温で一晩撹拌した。水(10mL)を反応溶液に加え、混合物をEtOAc(10mL)によって2回抽出した。合わせた有機層を蒸発させ、残渣を分取用TLCによって精製して、20mgの化合物V:139を得た。収率:62.5%

40

【0223】

化合物V:145およびV:154の調製

【化 4 1】



【 0 2 2 4 】

10

0 で、 CH_2Cl_2 中の 3H - スピロ [イソベンゾフラン - 1 , 4 ' - ピペリジン] 塩酸塩 (20 mg、0.089 ミリモル) の攪拌溶液に、トリエチルアミン (18 mg、0.178 ミリモル) を加え、続いて、臭化プロモアセチル (22 mg、0.11 ミリモル) を加え、混合物を 0 で 30 分間攪拌した。反応溶液を水で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、真空下で蒸発させ、粗製物を分取用 TLC によって精製して、23 mg の - プロモカルボニル中間体を得た。収率：70%

【 0 2 2 5 】

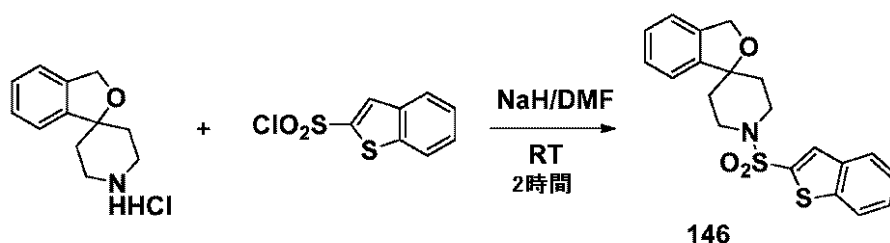
中間体 (10 mg、0.032 ミリモル)、三環化合物 (7 mg、0.035 ミリモル ; J. Med. Chem.、2010、53、1546 に記載された手法に従って調製) および K_2CO_3 (5 mg、0.036 ミリモル) を DMF 中で合わせ、混合物を室温で一晩攪拌した。水 (10 mL) を反応溶液に加え、混合物を EtOAc (10 mL) によって 2 回抽出した。合わせた有機層の真空蒸発および分取用 TLC 精製により、9 mg の化合物 V : 145 を得た。収率：65.2%。同一の手法に従い、10 mg の - プロモカルボニル中間体を (公表された特許 WO 2002 / 074741 に記載された手法に従って調製された) オキシム化合物と反応させて、8 mg の化合物 V : 154 を得た。収率：61%

20

【 0 2 2 6 】

化合物 V : 146 の調製

【化 4 2】



30

【 0 2 2 7 】

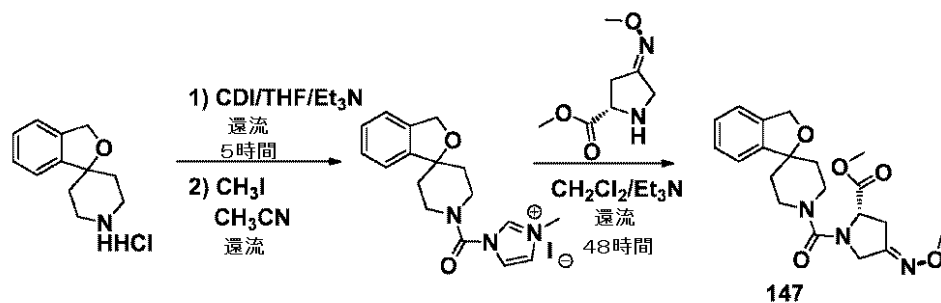
0 で、乾燥した DMF 中の 3H - スピロ [イソベンゾフラン - 1 , 4 ' - ピペリジン] 塩酸塩 (20 mg、0.089 ミリモル) の攪拌溶液に NaH (鉱油中 60%、5 mg、0.125 ミリモル) を加え、混合物を 20 分間攪拌し、次いで、スルホンアミド化合物を加え、室温まで温め、混合物を 2 時間攪拌した。水 (10 mL) を反応溶液に加え、混合物を EtOAc (10 mL) によって 2 回抽出した。合わせた有機層を蒸発させ、残渣を分取用 TLC によって精製して、16 mg の化合物 V : 146 を得た。収率：50%

40

【 0 2 2 8 】

化合物 V : 147 の調製

【化 4 3】



10

【0229】

乾燥した THF 中の 3H - スピロ [イソベンゾフラン - 1 , 4 ' - ピペリジン] 塩酸塩 (20 mg 、 0 . 089 ミリモル) の攪拌懸濁液に、トリエチルアミン (18 mg 、 0 . 178 ミリモル) を加え、続いて、CDI (15 mg 、 0 . 090 ミリモル) を加えた。得られた溶液を 5 時間加熱還流し、溶媒を真空下で除去し、残渣を分取用 TLC によって精製して、22 mg のイミダゾール中間体 (m / e = 284 [M + H] ⁺) を得た。収率 : 88 %。

【0230】

上記イミダゾール中間体 (22 mg 、 0 . 078 ミリモル) を CH₃CN に溶解させ、CH₃I (55 mg 、 0 . 39 ミリモル) を加え、得られた溶液を一晩加熱還流した。反応溶液を蒸発させ、粗製イミダゾール塩を淡黄色油として得た。

20

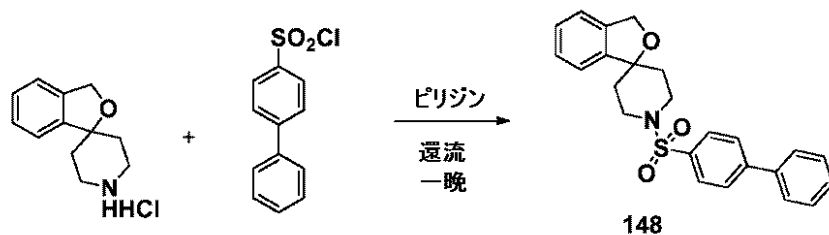
【0231】

上記粗製イミダゾール塩化合物 (11 mg 、 0 . 078 ミリモル) 、オキシム、および Et₃N (16 mg 、 0 . 156 ミリモル) を CH₂Cl₂ 中で合わせ、2 日間加熱還流した。溶媒を蒸発させ、残渣を分取用 TLC によって精製して、16 mg の化合物 V : 147 (m / e = 350 [M + H] ⁺) を得た。収率 = 60 %。

【0232】

化合物 V : 148 の調製

【化 4 4】



30

【0233】

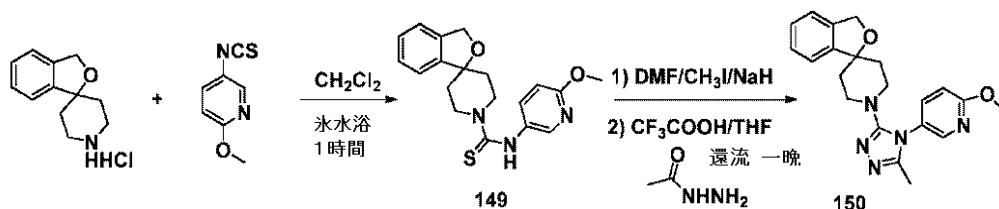
化合物 3H - スピロ [イソベンゾフラン - 1 , 4 ' - ピペリジン] 塩酸塩 (10 mg 、 0 . 044 ミリモル) および塩化スルホニル (12 mg 、 0 . 047 ミリモル) をピリジン (0 . 5 ml) 中で合わせ、80 で一晩攪拌した。溶媒を除去し、残渣を分取用 TLC によって精製して、14 mg の化合物 V : 148 (m / e = 406 [M + H] ⁺) を得た。収率 : 78 %。

40

【0234】

化合物 V : 149 および V : 150 の調製

【化45】



【0235】

化合物 3H-スピロ[イソベンゾフラン-1,4'-ピペリジン]塩酸塩(20 mg、0.088ミリモル)およびイソチオシアネート(15 mg、0.09ミリモル)を0 10
 でCH₂Cl₂中で合わせ、この温度で1時間攪拌し、反応溶液を水で洗浄し、溶媒を蒸
 発させて残渣を得、これを分取用TLCによって精製して、30 mgの化合物V:149
 (m/e = 356 [M+H]⁺)を得た。収率:86%。

【0236】

化合物V:149(30 mg、0.085ミリモル)をDMFに溶解させ、0 まで冷
 却し、NaH(5 mg、0.090ミリモル)を加え、30分間攪拌した。CH₃I(1
 2 mg、0.085ミリモル)を加え、得られた溶液を室温まで温め、1時間攪拌した。
 反応を水(10 mL)でクエンチし、EtOAc(2×10 mL)で抽出し、有機層を合
 わせ、無水Na₂SO₄で乾燥し、真空下で蒸発させ、分取用TLCによって精製して、
 25 mgの硫黄メチル化生成物(m/e = 370 [M+H]⁺)を得た。収率:78%。 20

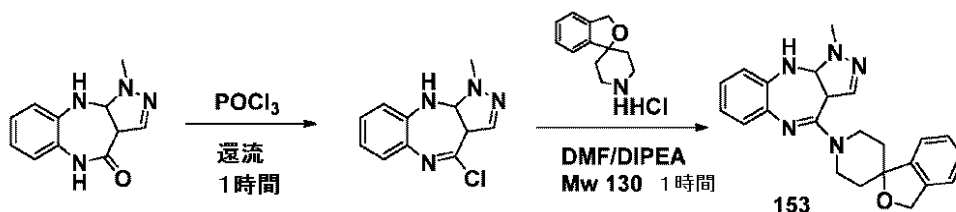
【0237】

硫黄メチル化生成物(25 mg、0.068ミリモル)をTHFに溶解させ、CF₃C
 OOH(2滴)を加え、得られた溶液を一晩加熱還流した。溶媒を減圧下で除去し、残渣
 を分取用TLCによって精製して、10 mgの生成物V:150を得た。収率:40%。

【0238】

化合物V:153の調製

【化46】



30

【0239】

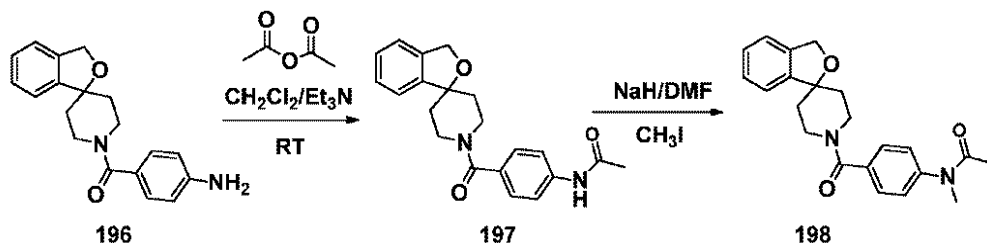
三環化合物(J. Med. Chem., 2010, 53, 1546; 20 mg、0.09
 3ミリモル)およびPOCl₃(0.5 mL)を窒素でフラッシュした小さな密封管中
 で合わせ、次いで、これを1時間、100 まで加熱した。反応混合物を取り除いて、粗製
 クロロ中間体を得た。粗製クロロ中間体をDMF(1 mL)に溶解させ、DIPEA(3
 7 mg、0.372ミリモル)および3H-スピロ[イソベンゾフラン-1,4'-ピペ
 リジン]塩酸塩(21 mg、0.093ミリモル)を加え、次いで、得られた溶液をマイ
 クロ波リアクター中で1時間、130 まで加熱した。水(10 mL)を反応溶液に加え
 、混合物をEtOAc(10 mL)によって2回抽出した。合わせた有機層を蒸発させ、
 残渣を分取用TLCによって精製して、6 mgの化合物V:153を得た。収率:17%
 。

40

【0240】

化合物V:197、V:198、V:234、V:235、およびV:236の合成のた
 めの一般的手法

【化47】



【0241】

10

アニリン化合物 V : 196 (20 mg、0.065 ミリモル) を CH_2Cl_2 に溶解させ、次いで、 Et_3N (13 mg、0.13 ミリモル) および無水酢酸 (10 mg、0.10 ミリモル) を加え；得られた溶液を室温で3時間撹拌した。反応混合物を真空下で取り除き、残渣を分取用 TLC によって精製して、20 mg の化合物 V : 197 を得た。収率：88%。同一の手法に従い、化合物 V : 196 を無水トリフルオロ酢酸、シクロペンタンカルボン酸塩化物と、およびシクロプロパンカルボン酸と反応させて、各々、化合物 V : 234、V : 235 および V : 236 を得た。

【0242】

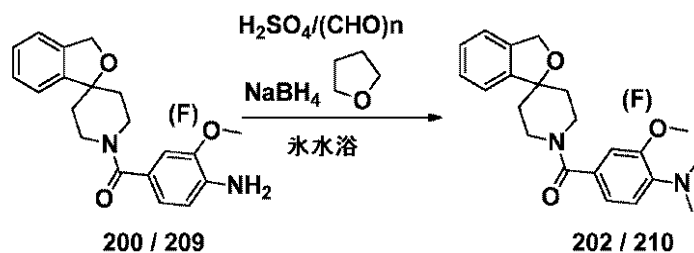
20

化合物 V : 197 (10 mg、0.028 ミリモル) を DMF に溶解させ、0 まで冷却し、次いで、 NaH (2 mg、0.050 ミリモル) を加え、30 分間撹拌した。 CH_3I (5 mg、0.035 ミリモル) を加え、得られた溶液を室温まで温め、1 時間撹拌し、反応を水 (10 mL) でクエンチし、 EtOAc (2 × 10 mL) で抽出した。合わせた有機層を Na_2SO_4 で乾燥し、真空蒸発させ、分取用 TLC によって精製して、8 mg の化合物 V : 198 (m/e = 365 [M+H]⁺) を得た。収率：77%。

【0243】

アニリン V : 200 および V : 209 のジメチル化のための一般的手法

【化48】



30

【0244】

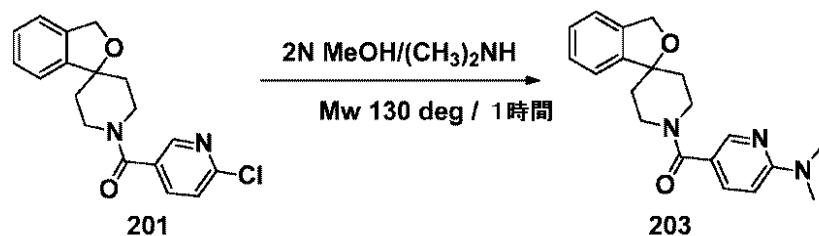
アニリン化合物 V : 200 または V : 209 (1 当量) を THF に溶解させ、パラホルムアルデヒド (5 当量) および H_2SO_4 (3 M、1 当量) を加え、次いで、0 まで冷却し、 NaBH_4 (6 当量) を加え、室温で3時間撹拌した。各 N, N - ジメチル化生成物 V : 202 または V : 210 の収率は 90% 前後である。

40

【0245】

化合物 V : 203 の調製

【化49】



50

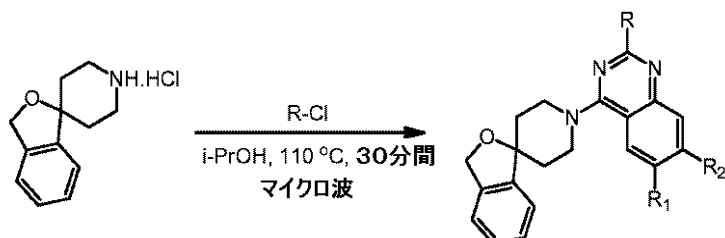
【0246】

化合物V：201を2Nの $(\text{CH}_3)_2\text{NH}/\text{MeOH}$ に溶解させ、次いで、得られた溶液をマイクロ波リアクター中で1時間、130℃まで加熱した。溶媒を真空下で除去し、残渣を分取用TLCによって精製して、9mgの化合物V：203を得た。収率：90%。

【0247】

化合物V：241、V：243～V：245の調節

【化50】



10

【0248】

3H-スピロ[イソベンゾフラン-1,4'-ピペリジン]塩酸塩(1.2当量)、対応する4-クロロキナゾリン(1当量)およびDIEA(2当量)の試料をマイクロ波バイアル中に取り、i-PrOHを加えた。反応混合物をマイクロ波中で30分間、110℃まで加熱した。溶媒を真空中で濃縮し、残渣をEtOAcとH₂Oとの間で分配し、有機層を分離し、飽和食塩水で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥し、溶媒を真空中で除去し、粗製物をカラムクロマトグラフィーによって精製して、所望の生成物を35～70%の収率で得た。

20

【0249】

バイオアッセイ手法

アゴニストアッセイ：

データは、10マイクロモラーのテスト化合物の(同族アゴニストに対する)パーセント効能を表す。飽和濃度の同族/参照アゴニストに対する応答は100%に設定し；飽和濃度の参照アゴニストに対する、またはビヒクル(通常、無しまたは無視できる)に対する応答は0%に設定する。

30

【0250】

アンタゴニストアッセイ：

データは、10マイクロモラーのテスト化合物によるEC₉₀濃度(アッセイの直前に経験的に決定)の同族/参照アゴニストに対する応答のパーセント阻害を表す。飽和濃度の参照アンタゴニストによって誘導された応答阻害は100%に設定され；ビヒクルによって誘導された応答阻害(通常、無しまたは無視できる)は0%に設定される。

受容体：パソプレッシンV1、V2、V3；

アッセイ緩衝液：1xハンス平衡塩溶液、20mM HEPES、2.5mMプロベネシド、pH7.4を用いて、凍結乾燥されたCalcium Plus Assay Kit色素(Molecular Devices)を復元する。

40

Daviesら、Psychopharmacology 178(4)：451-460(2005)から編集したプロトコル

【0251】

実験手法およびデータ解析：

受容体発現細胞系を、5%透析血清を含有するDMEM中にて、アッセイの48時間前に、ガラス底の96または384ウェルのポリ-L-リシン被覆プレートに播種する(各々、1ウェル当たり40,000細胞または6,700細胞)。アッセイの20時間前に、培地を無血清DMEMに変更する。次いで、細胞を、湿潤させたインキュベータ中で、30μl(96ウェルプレート)または20μl(384ウェルプレート)のカルシウム色素含有アッセイ緩衝液(凍結乾燥された色素を15mlのアッセイ緩衝液で復元させる

50

）中で摂氏37℃で75分間プレインキュベートする。その間に参照およびテスト化合物の段階希釈を2×アッセイ濃度で行う（最終アッセイ濃度は0.1 nM～10 μMの範囲である）。アッセイの直前に、プレートを10分間、室温まで放冷し、次いで、FLIPR Tetra 蛍光イメージプレートリーダー（Molecular Devices）に移す。基底蛍光（励起488 nm、発光510～570 nm）を20秒間測定し、次いで、テスト化合物または参照アゴニスト希釈物（2×アッセイ濃度）を加え（96ウェルプレートについては30 μl、384ウェルプレートについては20 μl、各濃度は三連でアッセイする）、蛍光を60秒間測定する。基底および（アゴニストアッセイのための）テスト化合物もしくは参照アゴニスト添加期の間における最大蛍光値を分析のために出力する。

【0252】

アゴニストテストのために、各濃度のテスト化合物または参照についての生データ（最大蛍光、蛍光単位）を基底蛍光に対して正規化し（基底値を超える増加倍数として報告される）、薬物（すなわち、テストまたは参照化合物）のモル濃度の対数の関数としてプロットする。1つの受容体集団のアゴニストの刺激による活性化を記述する内蔵された3パラメータロジスティックモデル（すなわち、シグモイド濃度-応答）を用い、正規化されたデータの非線形回帰をPrism 4.0（GraphPad Software）において行う：

$$y = \text{底部} + [(\text{頂部} - \text{底部}) / (1 + 10^{x - \log EC_{50}})]$$

（式中、底部は最良適合基底蛍光と等しく、頂部はテスト化合物または参照アゴニストによって刺激された最良適合最大蛍光と等しい）。 $\log EC_{50}$ （すなわち、テスト化合物または参照アゴニストについて観察された最大蛍光の50%だけ蛍光を増加させる薬物濃度のlg）は、したがって、該データから見積もられ、 EC_{50} （アゴニスト効力）が得られる。テスト化合物の相対的効能（ $Rel. E_{max}$ ）の見積もりを得るために、その最良適合頂部を、参照アゴニストについてのそれと比較し、その比率として表す（参照アゴニストの $Rel. E_{max}$ は1.00である）。

【0253】

テスト化合物がアンタゴニストであるか否かを確認するために、二重付加パラダイムを使用する。基底蛍光を20秒間測定した後、30 μlのテスト化合物（20 μM）を加え（10 μMの最終濃度、三連でアッセイ）、蛍光をさらに15分間測定する。次いで、30 μlの参照アゴニスト（3×； EC_{90} ）を加え（アゴニストの最終濃度は EC_{30} である）、蛍光を60秒間測定する。テスト化合物の存在下で参照アゴニストによって惹起された最大基底-正規化蛍光を、テスト化合物の代わりにビヒクルの添加に続いて、参照アゴニストによって誘起された最大基底-正規化蛍光と比較し、比率として表す。「ヒット」（少なくとも50%の基底-正規化蛍光の参照アゴニストの刺激による増加に拮抗する化合物）を、次いで、改変シルト（Schild）分析によって特徴付けする。

【0254】

改変シルト分析では、参照アゴニスト濃度-応答等値線のファミリーは、（参照アゴニストの15分前に添加された）段階的濃度のテスト化合物の不存在下および存在下で生じる。理論的には、競合アンタゴニストである化合物は、アゴニストに対する最大応答を減少させることなくアゴニスト濃度-応答等値線の右方シフトを引き起こす（すなわち、克服できる拮抗作用）。しかしながら、場合によっては、非競合拮抗作用、半平衡（hemiequilibrium）、および/または受容体占有などの因子は、明らかな克服できない拮抗作用を引き起こす。そのような逸脱を説明するために、我々は改変Lew-Angus法を適用して、アンタゴニストの効力を確認する（Christopoulosら、1999）。簡単に述べれば、アゴニストの等効果濃度（アゴニスト制御曲線の $EC_{25\%}$ と等しい応答を誘導するアゴニストの濃度）を、それらが測定されたウェルに存在するテスト化合物濃度の関数としてプロットする。基底-正規化データの非線形回帰を、以下の式：

$$pEC_{25\%} = -\log([B] + 10^{-pK}) - \log c$$

10

20

30

40

50

[式中、 $EC_{25\%}$ は、最大アゴニスト制御曲線応答の 25% に等しい応答を誘導するアゴニストの濃度と等しく、 $[B]$ はアンタゴニスト濃度と等しく； K 、 c 、および s は適合パラメーターである]

を用いて $Prism 4.0$ において行う。パラメーター s はシルト勾配因子と等しい。 s が 1 (unity) と有意に異なる場合、 pK は pKB と等しく；そうでなければ、 $pA2$ が計算される ($pA2 = pK / s$)。パラメーター c は比率 $EC_{25\%} / [B]$ と等しい。

【0255】

パソプレッシン V1a 受容体結合アッセイ

CHO 細胞においてヒト V1a 受容体を発現する細胞系を用いる。hV1a cDNA 配列は、Thibonnier ら (1994) によって記載されており、発現方法は Morel ら (1992) によって記載されたものと同一である。hV1a 細胞系は、10% ウシ胎児血清および 250 $\mu\text{g}/\text{ml}$ の G418 (Gibco, Grand Island, NY, USA) を含むアルファ-MEM 中で成長させる。競合結合アッセイのために、hV1a 細胞を、密集 (confluency) フラスコからの 1:10 希釈で 6 ウェル培養プレートに平板培養し、少なくとも 2 日間、培養状態で維持する。次いで、培地を取り除き、細胞を 2 ml の結合緩衝液 (35 mM HEPES, 0.25% BSA, 1x DMEM, pH = 7.0) で洗浄する。各ウェルに、1 nM の 3H-AVP を含有する 990 μl の結合緩衝液を加え、続いて、DMSO に溶解させた 10 μl の段階希釈された実施例化合物を加える。すべてのインキュベーションは三連で行い、用量-阻害曲線は、全結合 (DMSO) および 5 つのテスト剤の濃度 (0.1、1.0、10、100、および 1000 nM) よりなる (IC50 を含む)。100 nM の冷 AVP (Sigma) を用いて、非特異的結合を評価する。細胞を 37 で 45 分間インキュベートし、アッセイ混合物を取り除き、各ウェルを PBS (pH = 7.4) で 3 回洗浄する。1 ウェル当たり 1 ml の 2% SDS を加え、プレートを 30 分間放置した。ウェルの全内容物をシンチレーションバイアルに移す。各ウェルを 0.5 ml の PBS ですすぎ、次いで、これを対応するバイアルに加える。シンチレーション流体 (Ecoscint) を、次いで、1 つのバイアル当たり 3 ml 加える。試料を液体シンチレーションカウンター (Beckman LS 3801) でカウントする。IC50 値は、Prism 曲線適合ソフトウェアによって計算される。

【0256】

V1a-R アンタゴニストアッセイ

アッセイ概説：

このアッセイの目的は、合成されたテスト化合物の効力を決定することである。このアッセイは、AVPR1a-NFAT-bla CHO-K1 細胞を用い、これは、Cell Sensor (登録商標) NFAT-bla CHO-K1 細胞系に安定に取り込まれたヒトアルギニンパソプレッシン受容体 1a (AVPR1a) を含有する。該細胞は、活性化 T 細胞核因子 (NFAT) 応答エレメントの制御下でベータ-ラクタマーゼレポーター遺伝子も発現する。アゴニストによる AVPR1a 受容体の刺激の結果、NFAT-ベータラクタマーゼレポーター遺伝子の増大した転写がもたらされる。BLA 発現は、切断可能な発蛍光性細胞浸透性 BLA 基質の蛍光共鳴エネルギー移動 (FRET) を測定することによってモニターされる。設計されるように、AVPR1a アンタゴニストとして作用するテスト化合物は、アゴニストの活性化を阻害し、したがって、BLA 転写を妨げ、ウェルの FRET は増加しない。化合物は、10 点で三連でテストし、1:3 希釈段階は、選択された化合物について、50 マイクロモラー、または 500 nM のいずれかの基準濃度で開始する。

【0257】

プロトコルの要約：

AVPR1a-BLA CHO-K1 分裂細胞系を、37、5% CO₂ および 95% 相対湿度 (RH) で T175 フラスコ中でルーチン的に培養した。成長培地は、10% v

ノ透析ウシ胎児血清、25 mM HEPES、0.1 mM 非必須アミノ酸、および1 × 抗生物質ミックス（ペニシリンストレプトマイシン）を補ったDMEM培地よりなるものであった。アッセイの1日目に、10 μLのアッセイ培地（1%透析ウシ胎児血清、25 mM HEPES、0.1 mM 非必須アミノ酸、および抗生物質ミックス（ペニシリンストレプトマイシン）を含むDMEM）中の10,000細胞を、384ウェルプレートの各ウェルに播種した。2日目に、DMSO中の50 nLのテスト化合物を適切なウェルに加え、プレートを、37 °C、5% CO₂ および95% RHで30分間インキュベートした。次に、アッセイ培地中の0.1 μLの300 nMのOXTペプチド（EC₅₀ チャレンジ；最終濃度0.27 μM）またはDMSOを適切なウェルに加え、37 °C、5% CO₂ および95% RHにおいて5時間インキュベートした。製造業者の指示に従って調製された2.2 μLのLiveB Laser（商標）FRET B/G（CCF4-AM）ローディングミックスを各ウェルに加え、プレートを暗所にて室温で2時間インキュベートした。409 nmの励起フィルター、460 nmおよび530 nmの発光フィルター、下方測定を用い、ウェル蛍光をPerkin ElmerのEnvisionで測定した。アッセイカットオフ：10 μMのV1a-RについてのIC₅₀を示した化合物を活性と考えた。

【0258】

【化51-1】

引用文献：

Aakerlund, Mats (2006) Targeting the oxytocin receptor to relax the myometrium, *Expert Opinion on Therapeutic Targets* 10(3), 423-427.

Abraham, William T.; Shamshirsaz, Alireza A.; McFann, Kim; Oren, Ron M.; Schrier, Robert W. (2006) Aquaretic effect of lixivaptan, an oral, non-peptide, selective V2 receptor vasopressin antagonist, in New York heart association functional class II and III chronic heart failure patients *Journal of the American College of Cardiology* 47(8), 1615-1621

Albright, J. Donald; Reich, Marvin F.; Delos Santos, Efren G.; Dusza, John P.; Sum, Fuk-Wah; Venkatesan, Aranapakam M.; Coupet, Joseph; Chan, Peter S.; Ru, Xun; Mazandarani, Hossein; et al (1998) 5-Fluoro-2-methyl-N-[4-(5H-pyrrolo[2,1-c]-[1,4]benzodiazepin-10(11H)-ylcarbonyl)-3-chlorophenyl]benzamide (VPA-985): an orally active arginine vasopressin antagonist with selectivity for V2 receptors *Journal of Medicinal Chemistry* 41(14), 2442-2444.

Barberis, C.; Morin, D.; Durroux, T.; Mouillac, B.; Guillon, G.; Seyer, R.; Hibert, M.; Tribollet, E.; Manning, M. (1999) Molecular pharmacology of AVP and OT receptors and therapeutic potential. *Drug News & Perspectives* 12(5), 279-292.

Bernier Virginie; Morello Jean-Pierre; Zarruk Alexandro; Debrand Nicolas; Salahpour Ali; Lonergan Michele; Arthus Marie-Francoise; Laperriere Andre; Brouard Remi; Bouvier Michel; et al (2006) Pharmacologic chaperones

10

20

30

40

【化 5 1 - 2】

as a potential treatment for X-linked nephrogenic diabetes insipidus *Journal of the American Society of Nephrology* 17(1), 232-43.

Blanchard, Robert J, et al (2005) AVP V1b selective antagonist SSR149415 blocks aggressive behaviors in hamsters *Pharmacol Biochem Behav*, 80:189-94.

Cawley, Michael J. (2007) Hyponatremia: current treatment strategies and the role of vasopressin antagonists . *Annals of Pharmacotherapy* 41(5), 840-850. 10

Chen, Sheldon; Jalandhara, Nishant; Batlle, Daniel (2007) Evaluation and management of hyponatremia: an emerging role for vasopressin receptor antagonists . *Nature Clinical Practice Nephrology* 3(2), 82-95.

Craighead, Mark; Milne, Rachel; Campbell-Wan, Leigh; Watson, Lynn; Presland, Jeremy; Thomson, Fiona J.; Marston, Hugh M.; MacSweeney, Cliona P. (2008) Characterization of a novel and selective V1B receptor antagonist . *Progress in Brain Research* 170(Advances in Vasopressin and Oxytocin), 527-535. 20

Ferris, Craig F.; Lu, Shi-fang; Messenger, Tara; Guillon, Christophe D.; Heindel, Ned; Miller, Marvin; Koppel, Gary; Bruns, F. Robert; Simon, Neal G. (2006) Orally active vasopressin V1a receptor antagonist, SRX251, selectively blocks aggressive behavior *Pharmacology, Biochemistry and Behavior* 83(2), 169-174. 30

Flouret, George; Chaloin, Olivier; Borovickova, Lenka; Slaninova, Jirina (2006) Design of novel bicyclic analogues derived from a potent oxytocin antagonist *Journal of Peptide Science* 12(6), 412-419.

Ghali, Jalal K.; Koren, Michael J.; Taylor, James R.; Brooks-Asplund, Esther; Fan, Kaisheng; Long, Walker A.; Smith, Neila; The Conivaptan Study Group (2006) Efficacy and safety of oral conivaptan: a V1A/V2 vasopressin receptor antagonist, assessed in a randomized, placebo-controlled trial in patients with euvolemic or hypervolemic hyponatremia *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 91(6), 2145-2152. 40

Gimpl, Gerald; Fahrenholz, Falk (2001) The oxytocin receptor system: structure, function, and regulation *Physiological Reviews* 81(2), 629-683

Gines, Pere (2007) Vaptans: A promising therapy in the management of advanced cirrhosis

【化 5 1 - 3】

Journal of Hepatology 46(6), 1150-1152.

Greenberg, A.; Verbalis, J. G. (2006) Vasopressin receptor antagonists
Kidney International 69(12), 2124-2130.

Griebel, Guy; Simiand, Jacques; Serradeil-Le Gal, Claudine; Wagnon, Jean; Pascal, Marc; Scatton, Bernard; Maffrand, Jean-Pierre; Soubrie, Philippe (2002) Anxiolytic- and antidepressant-like effects of the non-peptide vasopressin V1b receptor antagonist, SSR149415, suggest an innovative approach for the treatment of stress-related disorders. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 99(9), 6370-6375.

10

Guillon, Christophe D.; Koppel, Gary A.; Brownstein, Michael J.; Chaney, Michael O.; Ferris, Craig F.; Lu, Shi-Fang; Fabio, Karine M.; Miller, Marvin J.; Heindel, Ned D.; Hunden, David C.; et al (2007) Azetidinones as vasopressin V1a antagonists. *Bioorganic & Medicinal Chemistry* 15(5), 2054-2080.

20

Hays Richard M (2006) Vasopressin antagonists progress and promise
The New England journal of medicine 355(20), 2146-8.

Hirsch, Alan T.; Dzau, Victor J.; Majzoub, Joseph A.; Creager, Mark A. (1989) Vasopressin-mediated forearm vasodilation in normal humans. Evidence for a vascular vasopressin V2 receptor *Journal of Clinical Investigation* 84(2), 418-26.

Hollander, E., Novotny, S., Hanratty, M., Yaffe, R., DeCaria, C.M., Aronowitz, B.R. and Mosovich, S. (2003) Oxytocin infusion reduces repetitive behaviors in adults with autistic and Asperger's disorders. *Neuropsychopharmacology*, 28: 193–198.

30

Hollander, E., Bartz, J., Chaplin, W., Phillips, A., Sumner, J., Soorya, L., Anagnostou, E. and Wasserman, S. (2007) Oxytocin increases retention of social cognition in autism. *Biol. Psychiatry*, 61: 498–503.

Holmes Cheryl L; Landry Donald W; Granton John T (2003) Science review: Vasopressin and the cardiovascular system part 1--receptor physiology
Critical care (London, England) 7(6), 427-34

40

Holmes Cheryl L, Landry Donald W, Granton John T.(2004) Science Review: Vasopressin and the cardiovascular system part 2 – clinical physiology.
Crit Care 8: 15-23.

【化 5 1 - 4】

Huber, D., Veinante, P. and Stoop, R. (2005) Vasopressin and oxytocin excite distinct neuronal populations in the central amygdala. *Science*, 308: 245–248

Insel, T.R. and Young, L.J. (2001) The neurobiology of attachment. *Nat. Rev. Neurosci.*, 2: 129–136.

Jard, Serge (1998) Vasopressin receptors: a historical survey. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, 449(Vasopressin and Oxytocin), 1-13. 10

Kirsch, P., Esslinger, C., Chen, Q., Mier, D., Lis, S., Siddhanti, S., Gruppe, H., Mattay, V.S., Gallhofer, B. and Meyer-Lindenberg, A. (2005) Oxytocin modulates neural circuitry for social cognition and fear in humans. *J. Neurosci.*, 25: 11489–11493.

Landgraf Rainer (2006) The involvement of the vasopressin system in stress-related disorders
CNS & neurological disorders drug targets 5(2), 167-79. 20

Liard, Jean Francois (1989) Vasopressin reduces oxygen uptake in intact dogs but not in sinoaortic-denervated dogs . *American Journal of Physiology* 257(1, Pt. 2), R1-R9.

M. Manning, L.L. Cheng, S. Stoev, N.C. Wo, W.Y. Chan, H.H. Szeto, T. Durroux, B. Mouillac and C. Barberis (2005) Design of Peptide Oxytocin Antagonists with Strikingly Higher Affinities and Selectivities for the Human Oxytocin Receptor than Atosiban. *J. Peptide Sci.* 11:593-608 30

Melin, P.; Trojnar, J.; Johansson, B.; Vilhardt, H.; Aakerlund, M. (1986) Synthetic antagonists of the myometrial response to vasopressin and oxytocin. *Journal of Endocrinology* 111(1), 125-31

Munger, Mark A. (2007) New agents for managing hyponatremia in hospitalized patients *American Journal of Health-System Pharmacy* 64(3), 253-265.

Oliver J. Bosch, Simone L. Meddle, Daniela I. Beiderbeck, Alison J. Douglas, and Inga D. Neumann (2005) Brain Oxytocin Correlates with Maternal Aggression: Link to Anxiety *The Journal of Neuroscience*, 25(29):6807-6815 40

Palm, Catrin; Pistrosch, Frank; Herbrig, Kay; Gross, Peter (2006) Vasopressin antagonists as aquaretic agents for the treatment of hyponatremia *American Journal of Medicine* 119(7A), S87-S92.

【化 5 1 - 5】

Parker, K.J., Buckmaster, C.L., Schatzberg, A.F. and Lyons, D.M. (2005) Intranasal oxytocin administration attenuates the ACTH stress response in monkeys. *Psychoneuroendocrinology*, 30: 924–929.

Reinheimer, Torsten M.; Bee, Walter H.; Resendez, John C.; Meyer, Julie K.; Haluska, George J.; Chellman, Gary J. (2005) Barusiban, a new highly potent and long-acting oxytocin antagonist: Pharmacokinetic and pharmacodynamic comparison with atosiban in a cynomolgus monkey model of preterm labor. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 90(4), 2275–2281.

10

Ring RH (2005) The central vasopressinergic system: examining the opportunities for psychiatric drug development. *Curr Pharm Des* 11: 205–225.

Ring, R.H., Malberg, J.E., Potestio, L., Ping, J., Boikess, S., Luo, B., Schechter, L.E., Rizzo, S., Rahman, Z., Rosenzweig-Lipson, S., (2006). Anxiolytic-like activity of oxytocin in male mice: behavioral and autonomic evidence, therapeutic implications. *Psychopharmacology (Berl.)* 185, 218–225.

20

Robben, J. H.; Sze, M.; Knoers, N. V. A. M.; Deen, P. M. T. (2007) Functional rescue of vasopressin V2 receptor mutants in MDCK cells by pharmacochaperones: relevance to therapy of nephrogenic diabetes insipidus *American Journal of Physiology* 292(1, Pt. 2), F253-F260.

Romergo, Roberto; Sibai, Baha M.; Sanchez-Ramos, Luis; Valenzuela, Guillermo J.; Veille, Jean-Claude; Tabor, Bannie; Perry, Kenneth G.; Varner, Michael; Goodwin, T. Murphy; Lane, Rosanne; et al (2000) An oxytocin receptor antagonist (atosiban) in the treatment of preterm labor: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial with tocolytic rescue. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 182(5), 1173-1183.

30

Schrier, Robert W.; Gross, Peter; Gheorghide, Mihai; Berl, Tomas; Verbalis, Joseph G.; Czerwiec, Frank S.; Orlandi, Cesare; Tolvaptan, a selective oral vasopressin V2-receptor antagonist, for hyponatremia (2006) *New England Journal of Medicine*, 355(20), 2099-2112

40

Schwarz, Ernst R.; Sanghi, Pramod (2006) Conivaptan: a selective vasopressin antagonist for the treatment of heart failure *Expert Review of Cardiovascular Therapy* 4(1), 17-23

Serradeil-Le Gal, Claudine; Lacour, Colette; Valette, Gerard; Garcia, Georges; Foulon, Loiec; Galindo, Gerard; Bankir, Lise; Pouzet, Brigitte;

【化 5 1 - 6】

Guillon, Gilles; Barberis, Claude; et al (1996) Characterization of SR 121463A, a highly potent and selective, orally active vasopressin V2 receptor antagonist *Journal of Clinical Investigation* 98(12), 2729-2738.

Serradeil-Le Gal, C.; Wagnon, J.; Valette, G.; Garcia, G.; Pascal, M.; Maffrand, J. P.; Le Fur, G. (2002) Nonpeptide vasopressin receptor antagonists: development of selective and orally active V1a, V2 and V1b receptor ligands. *Progress in Brain Research* 139 (Vasopressin and Oxytocin: From Genes to Clinical Applications), 197-210. 10

Serradeil-Le Gal, Claudine; Raufaste, Daniele; Derick, Sylvain; Blankenstein, Jorg; Allen, John; Pouzet, Brigitte; Pascal, Marc; Wagnon, Jean; Ventura, Maria Angeles (2007) Biological characterization of rodent and human vasopressin V1b receptors using SSR-149415, a nonpeptide V1b receptor ligand *American Journal of Physiology* 293(2, Pt. 2), R938-R949. 20

Soupart, Alain; Gross, Peter; Legros, Jean-Jacques; Alfoldi, Sandor; Annane, Djillali; Heshmati, Hassan M.; Decaux, Guy (2006) Successful long-term treatment of hyponatremia in syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion with satavaptan (SR121463B), an orally active nonpeptide vasopressin V2-receptor antagonist *Clinical Journal of the American Society of Nephrology* 1(6), 1154-1160.

Streefkerk, J. O.; van Zwieten, P. A. (2006) Vasopressin receptor antagonists: pharmacological tools and potential therapeutic agents *Autonomic & Autacoid Pharmacology* 26(2), 141-148. 30

Stymiest, Jake L.; Mitchell, Bryan F.; Wong, Susan; Vederas, John C. (2005) Synthesis of Oxytocin Analogues with Replacement of Sulfur by Carbon Gives Potent Antagonists with Increased Stability *Journal of Organic Chemistry* 70(20), 7799-7809.

Tagawa, Tatsuya; Imaizumi, Tsutomu; Shiramoto, Masanari; Endo, Toyonari; Hironaga, Kiyoshi; Takeshita, Akira (1995) V2 receptor-mediated vasodilation in healthy humans. *Journal of Cardiovascular Pharmacology* 25(3), 387-92. 40

Tahara, Atsuo; Tomura, Yuichi; Wada, Koh-ichi; Kusayama, Toshiyuki; Tsukada, Junko; Ishii, Noe; Yatsu, Takeyuki; Uchida, Wataru; Tanaka, Akihiro (1997) Effect of YM087, a potent nonpeptide vasopressin antagonist, on

【化 5 1 - 7】

vasopressin-induced hyperplasia and hypertrophy of cultured vascular smooth-muscle cells . *Journal of Cardiovascular Pharmacology* 30(6), 759-766.

Tahara, Atsuo; Tomura, Yuichi; Wada, Koh-ichi; Kusayama, Toshiyuki; Tsukada, Junko; Ishii, Noe; Yatsu, Takeyuki; Uchida, Wataru; Tanaka, Akihiro (1998) Effect of YM087, a potent nonpeptide vasopressin antagonist, on vasopressin-induced protein synthesis in neonatal rat cardiomyocyte
Cardiovascular Research 38(1), 198-205. 10

Thibonnier, M.; Coles, P.; Thibonnier, A.; Shoham, M. (2001) The basic and clinical pharmacology of nonpeptide vasopressin receptor antagonists.
Annual Review of Pharmacology and Toxicology 41, 175-202.

Treschan, Tanja A.; Peters, Juergen (2006) The Vasopressin System: Physiology and Clinical Strategies *Anesthesiology* 105(3), 599-612.

Tsatsaris, V.; Carbone, B.; Cabrol, D. Atosiban for Preterm Labour. (2004) *Drugs* 64, 375-382. 20

Valenzuela, Guillermo J.; Sanchez-Ramos, Luis; Romero, Roberto; Silver, Helayne M.; Koltun, William D.; Millar, Lynnae; Hobbins, John; Rayburn, William; Shangold, Gary; Wang, Julianne; et al (2000) Maintenance treatment of preterm labor with the oxytocin antagonist atosiban . *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 182(5), 1184-1190.

Van Lieburg, Angenita F.; Knoers, Nine V. A. M.; Monnens, Leo A. H.; Smits, Paul (1995) Effects of arginine vasopressin and 1-desamino-8-D arginine vasopressin on forearm vasculature of healthy subjects and patients with a V2 receptor defect . *Journal of Hypertension* 13(12, Pt. 2), 1695-700. 30

Verbalis, Joseph G. Edited by Kastin, Abba J (2006) Renal effects of neurohypophyseal peptides *Handbook of Biologically Active Peptides* 1227-1233.

Walker, Benjimen R.; Haynes, Johnson, Jr.; Wang, Huai Liang; Voelkel, Norbert F. (1989) Vasopressin-induced pulmonary vasodilation in rats.
American Journal of Physiology 257(2, Pt. 2), H415-H422. 40

Yamamura, Yoshitaka; Nakamura, Shigeki; Itoh, Shuji; Hirano, Takahiro; Onogawa, Toshiyuki; Yamashita, Tatsuya; Yamada, Yoshihisa; Tsujimae, Kenji; Aoyama, Masashi; Kotosai, Kounori; et al (1998) OPC-41061, a highly potent human vasopressin V2-receptor antagonist: pharmacological

【化 5 1 - 8】

profile and aquaretic effect by single and multiple oral dosing in rats . *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 287(3), 860-867.

Yang, Jun; Chen, Jian-min; Liu, Wen-yan; Song, Chao-you; Lin, Bao-cheng (2006) Through V2, not V1 receptor relating to endogenous opiate peptides, arginine vasopressin in periaqueductal gray regulates antinociception in the rat *Regulatory Peptides* 137(3),156-161.

10

【 0 2 5 9】

本明細書で言及されたすべての特許および刊行物は、各個々の刊行物が、参照によってその全体が組み込まれるものと具体的かつ個々に示されたのと同程度に、参照によって本明細書に組み込まれる。

【 0 2 6 0】

使用されてきた用語および表現は、限定の用語ではなく記述の用語として用いられ、そのような用語および表現の使用には、示され、記載された特徴のあらゆる同等物またはその一部を排除する意図はなく、特許請求された発明の範囲内で種々の変更が可能であることが認識される。したがって、本発明を好ましい実施態様および任意の特徴によって具体的に開示してきたが、本明細書に開示された概念の変更および変形は、当業者の力によって行うことができ、そのような変更および変形は、添付の特許請求の範囲によって定義される本発明の範囲内に含まれると考えられることが理解されよう。

20

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US2014/016881
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC(8) - C07D 229/02 (2014.01) USPC - 548/960 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) IPC(8) - C07D 229/02 (2014.01) USPC - 548/960 Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched CPC - C07D 229/02 (2014.06) Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) PatBase, Orbit, STN, PubChem, Google Scholar		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2009/019219 A2 (UENVEREN et al) 12 February 2009 (12.02.2009) entire document	1, 17-19, 22-26
A	US 2006/0173184 A1 (APODACA et al) 03 August 2006 (03.08.2006) entire document	1, 17-19, 22-26
A	WO 95/14025 A1 (BOCK et al) 26 May 1995 (26.05.1995) entire document	1, 17-19, 22-26
A	US 4,786,738 A (BRONSTERT) 22 November 1988 (22.11.1988) entire document	1, 17-19, 22-26
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C.		
* 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 30 June 2014		Date of mailing of the international search report 18 JUL 2014
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: Blaine R. Copenheaver PCT Helpdesk: 571-272-4300 PCT OSP: 571-272-7774

PCT/US2014/016881 18.07.2014

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US2014/016881

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. Claims Nos.: 20, 21
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

Claims 1, 17-19 (in part), and 22-26 (in part) have been analyzed subject to the restriction that the claims read on the formula (I) as described in the Lack of Unity of Invention (See Extra Sheet). The claims are restricted to a compound of formula (I) wherein each A is N; m and n are 0; the ring comprising A is substituted with 0 J; W and Y are each a bond; R1 is hydrogen; Ar1 is cycloalkyl, wherein any cycloalkyl is mono-substituted with J; J is F; or any salt thereof; a pharmaceutical composition, uses, and methods of treatment thereof.

<See Extra Sheet>

1. As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:
1, 17-19, and 22-26

Remark on Protest

The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.

The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.

No protest accompanied the payment of additional search fees.

PCT/US2014/016881 18.07.2014

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US2014/016881

<Continued from Box III: Observations where unity of invention is lacking>

This application contains the following inventions or groups of inventions which are not so linked as to form a single general inventive concept under PCT Rule 13.1. In order for all inventions to be examined, the appropriate additional examination fees need to be paid.

Group I+: claims 1-10 and 17-19, 22-26 (in part) are drawn to compounds of formula (I), a pharmaceutical composition, uses, and methods of treatment thereof.

Group II+: claims 11-16 and 17-19, 22-26 (in part) are drawn to compounds of formula (V), a pharmaceutical composition, uses, and methods of treatment thereof.

The first invention of Group I+ is restricted to a compound of formula (I) wherein each A is N; m and n are 0; the ring comprising A is substituted with 0 J; W and Y are each a bond; R1 is hydrogen; Ar1 is cycloalkyl, wherein any cycloalkyl is mono-substituted with J; J is F; or any salt thereof; a pharmaceutical composition, uses, and methods of treatment thereof. It is believed that claims 1 and 17-19, 22-26 (in part) read on this first named invention and thus these claims will be searched without fee to the extent that they read on the above embodiment.

The invention of Group II+ is restricted to a compound of formula (V), a pharmaceutical composition, uses, and methods of treatment thereof, wherein formula (V) is selected to be a specific compound such as wherein X and Y are NR3; m and n are both 0; W is N; Ar1 is cycloalkyl, wherein any cycloalkyl is optionally mono-substituted with J; Q is a bond; R1, R2, and R3 are each H; J is F; or a salt thereof, in an exemplary election.

Applicant is invited to elect additional species of the formulas (I) and (V) to be searched in a specific combination by paying an additional fee for each set of election. An exemplary election would be a compound of formula (I) wherein each A is CR; m and n are 0; the ring comprising A is substituted with 0 J; W and Y are each a bond; R is hydrogen; R1 is hydrogen; Ar1 is cycloalkyl, wherein any cycloalkyl is mono-substituted with J; J is F; or any salt thereof; a pharmaceutical composition, uses, and methods of treatment thereof. Additional formula(e) will be searched upon the payment of additional fees. Applicants must specify the claims that read on any additional elected inventions. Applicants must further indicate, if applicable, the claims which read on the first named invention if different than what was indicated above for this group. Failure to clearly identify how any paid additional invention fees are to be applied to the "+" group(s) will result in only the first claimed invention to be searched/examined.

The inventions listed in Groups I+ and II+ do not relate to a single general inventive concept under PCT Rule 13.1, because under PCT Rule 13.2 they lack the same or corresponding special technical features for the following reasons:

The special technical features of Group I+, compounds of formula (I), are not present in Group II+; and the special technical features of Group II+, compounds of formula (V), are not present in Group I+.

The Groups I+ formulae do not share a significant structural element, requiring the selection of alternatives for the compound variables A, m, n, W, Y, R1, and Ar1.

The Groups II+ formulae do not share a significant structural element, requiring the selection of alternatives for the compound variables X, Y, m, n, W, Ar1, Q, R1, and R2.

The Groups I+ and II+ share the technical features of a compound of formula (I) or (V), or any salts thereof; a pharmaceutical composition comprising a compound thereof and a pharmaceutically acceptable excipient; a method of modulating a vasopressin receptor, comprising contacting the receptor in vivo or in vitro with an effective amount or concentration of a compound thereof; and a method of treatment of a condition in a patient afflicted therewith, comprising administering to the patient an effective amount of a compound thereof at a frequency and for a duration of time to provide a benefit to the patient. However, these shared technical features do not represent a contribution over the prior art.

Specifically, US 2006/0173184 to Apodaca et al. teach a compound of formula (I) wherein each A is N; m is 1 and n is 2; and, the ring comprising A is substituted with 0 J; W is (CHR)¹ and Y is (CH₂)₀C(O)N(R)(CH₂)₀; wherein R is hydrogen; R1 is aryl; Ar1 is aryl, wherein any aryl is multi-substituted with J; J is Br; or any salts thereof (see Paras. [0357]-[0358], Example 21, 4-(3,4-Dibromo-benzyl)-piperazine-1-carboxylic acid phenylamide... The title compound was prepared from 3,4-dibromobenzaldehyde...); a pharmaceutical composition comprising a compound thereof and a pharmaceutically acceptable excipient (see Para. [0048], ...pharmaceutical compositions each comprising: (a) an effective amount of an agent selected from compounds of Formula (I) and pharmaceutically acceptable salts, pharmaceutically acceptable prodrugs, and pharmaceutically active metabolites thereof; and (b) a pharmaceutically acceptable excipient); and a method of treatment of a condition in a patient afflicted therewith, comprising administering to the patient an effective amount of a compound thereof at a frequency and for a duration of time to provide a benefit to the patient (see Para. [0049], ...a method of treating a subject suffering from or diagnosed with a disease, disorder, or medical condition mediated by FAAH activity, comprising administering to the subject in need of such treatment an effective amount of a compound of Formula (I)...).

<Continued in next Extra Sheet>

PCT/US2014/016881 18.07.2014

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US2014/016881

Additionally, WO 1995/14025 to Bock et al. teach a compound of formula (V), wherein X and Y are CR₄R₅; m is 2 and n is 1; W is N; Ar₁ is cycloalkyl, wherein any cycloalkyl is optionally multi-substituted with J, and (C₁)alkyl; Q is (CH₂)₀SO₂(CH₂)₁; R₁, R₂, R₄, and R₅ are each independently H; J is independently at each occurrence ORJ or N(R_J)C(O)R_J; wherein R_J is independently at each occurrence hydrogen or heteroarylalkyl; or a salt thereof (see Pg. 21 Lns. 18-31, ...a compound of formula II...and the pharmaceutically acceptable salts thereof); a pharmaceutical composition comprising a compound thereof and a pharmaceutically acceptable excipient (see Pgs. 21-22 Lns. 32-33 and 1-2, ...a pharmaceutical composition, comprising the compound of formula II in a pharmacologically effective amount for antagonizing the binding of oxytocin to its receptor site, and a pharmaceutically acceptable carrier); a method of modulating a vasopressin receptor, comprising contacting the receptor in vivo with an effective amount or concentration of a compound thereof (see Pg. 22 Lns. 9-15, ...methods of treating preterm labor and dysmenorrhea in a mammal in need thereof, comprising administering to the mammal a pharmacologically effective amount of a compound which binds to a human oxytocin receptor with a binding affinity which is no more than ten-fold higher or ten-fold lower than the binding affinity with which the compound binds to a human arginine-vasopressin-V1a (AVP-V1a) receptor; Pg. 28 Lns. 6-10, the compound of the present invention also bind to vasopressin receptors and are useful as vasopressin antagonists...useful in the treatment or prevention of disease states involving vasopressin disorders, including their use as diuretics...).

The inventions listed in Groups I+ and II+ therefore lack unity under Rule 13 because they do not share a same or corresponding special technical feature.

<End Box III: Observations where unity of invention is lacking>

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I		テーマコード(参考)
A 6 1 P	17/02 (2006.01)	A 6 1 P	17/02	4 C 0 5 6
A 6 1 P	1/04 (2006.01)	A 6 1 P	1/04	4 C 0 6 3
A 6 1 P	1/12 (2006.01)	A 6 1 P	1/12	4 C 0 6 9
A 6 1 P	7/04 (2006.01)	A 6 1 P	7/04	4 C 0 7 2
A 6 1 P	15/10 (2006.01)	A 6 1 P	15/10	4 C 0 8 6
A 6 1 P	1/10 (2006.01)	A 6 1 P	1/10	
A 6 1 P	1/00 (2006.01)	A 6 1 P	1/00	
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	19/10 (2006.01)	A 6 1 P	19/10	
A 6 1 P	31/00 (2006.01)	A 6 1 P	31/00	
A 6 1 P	13/12 (2006.01)	A 6 1 P	13/12	
A 6 1 P	11/00 (2006.01)	A 6 1 P	11/00	
A 6 1 P	9/12 (2006.01)	A 6 1 P	9/12	
A 6 1 P	9/08 (2006.01)	A 6 1 P	9/08	
A 6 1 P	9/00 (2006.01)	A 6 1 P	9/00	
A 6 1 P	3/00 (2006.01)	A 6 1 P	3/00	
A 6 1 P	3/10 (2006.01)	A 6 1 P	3/10	
A 6 1 P	3/04 (2006.01)	A 6 1 P	3/04	
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	37/02 (2006.01)	A 6 1 P	37/02	
A 6 1 P	25/00 (2006.01)	A 6 1 P	25/00	
A 6 1 P	9/10 (2006.01)	A 6 1 P	9/10	
A 6 1 P	25/04 (2006.01)	A 6 1 P	25/04	
A 6 1 P	29/02 (2006.01)	A 6 1 P	29/02	
C 0 7 D	295/205 (2006.01)	C 0 7 D	295/205	
C 0 7 D	307/14 (2006.01)	C 0 7 D	307/14	
C 0 7 D	213/74 (2006.01)	C 0 7 D	213/74	
C 0 7 D	249/08 (2006.01)	C 0 7 D	249/08	5 1 2
C 0 7 D	405/12 (2006.01)	C 0 7 D	405/12	
C 0 7 D	211/62 (2006.01)	C 0 7 D	211/62	
C 0 7 D	213/84 (2006.01)	C 0 7 D	213/84	Z
C 0 7 D	401/04 (2006.01)	C 0 7 D	401/04	
C 0 7 D	263/58 (2006.01)	C 0 7 D	263/58	
C 0 7 D	277/82 (2006.01)	C 0 7 D	277/82	
C 0 7 D	235/30 (2006.01)	C 0 7 D	235/30	B
C 0 7 D	267/20 (2006.01)	C 0 7 D	267/20	
C 0 7 D	401/12 (2006.01)	C 0 7 D	401/12	
C 0 7 D	239/94 (2006.01)	C 0 7 D	235/30	A
C 0 7 D	241/44 (2006.01)	C 0 7 D	239/94	
C 0 7 D	401/06 (2006.01)	C 0 7 D	241/44	
C 0 7 D	413/14 (2006.01)	C 0 7 D	401/06	
C 0 7 D	401/14 (2006.01)	C 0 7 D	413/14	
C 0 7 D	211/58 (2006.01)	C 0 7 D	401/14	
C 0 7 D	409/06 (2006.01)	C 0 7 D	211/58	

C 0 7 D 409/14	(2006.01)	C 0 7 D 409/06	
C 0 7 D 403/12	(2006.01)	C 0 7 D 409/14	
C 0 7 D 417/12	(2006.01)	C 0 7 D 403/12	
C 0 7 D 223/16	(2006.01)	C 0 7 D 417/12	
C 0 7 D 239/42	(2006.01)	C 0 7 D 223/16	A
C 0 7 D 413/04	(2006.01)	C 0 7 D 239/42	Z
C 0 7 D 405/14	(2006.01)	C 0 7 D 413/04	
C 0 7 D 491/107	(2006.01)	C 0 7 D 405/14	
C 0 7 D 519/00	(2006.01)	C 0 7 D 491/107	
C 0 7 D 498/10	(2006.01)	C 0 7 D 519/00	3 0 1
A 6 1 K 31/495	(2006.01)	C 0 7 D 498/10	S
A 6 1 K 31/496	(2006.01)	A 6 1 K 31/495	
A 6 1 K 31/445	(2006.01)	A 6 1 K 31/496	
A 6 1 K 31/551	(2006.01)	A 6 1 K 31/445	
A 6 1 K 31/506	(2006.01)	A 6 1 K 31/551	
A 6 1 K 31/4545	(2006.01)	A 6 1 K 31/506	
A 6 1 K 31/40	(2006.01)	A 6 1 K 31/4545	
A 6 1 K 31/553	(2006.01)	A 6 1 K 31/40	
A 6 1 K 31/517	(2006.01)	A 6 1 K 31/553	
A 6 1 K 31/55	(2006.01)	A 6 1 K 31/517	
A 6 1 K 31/497	(2006.01)	A 6 1 K 31/55	
A 6 1 K 31/438	(2006.01)	A 6 1 K 31/497	
A 6 1 K 31/537	(2006.01)	A 6 1 K 31/438	
		A 6 1 K 31/537	

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

- (72)発明者 ミッタパリ, ゴピ クマール
 アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 2 1 2 2, サンディエゴ, デコロ ストリート 4 1 5
 8, アpartment 5
- (72)発明者 ワン, ユアンファ
 アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 2 1 2 2, サンディエゴ, デコロ ストリート 4 1 5
 8, アpartment 1 3
- (72)発明者 ヤン, ジュン
 アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 2 0 3 7, ラ ホヤ, ノース トーリー パインズ ロ
 ード 1 0 5 5 0
- (72)発明者 トゥーサン, マリオン
 アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 2 0 3 7, ラ ホヤ, ノース トーリー パインズ ロ
 ード 1 0 5 5 0
- (72)発明者 ハバロバ, オルガ
 アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 2 0 3 7, ラ ホヤ, ノース トーリー パインズ ロ
 ード 1 0 5 5 0
- (72)発明者 ローゼン, ヒュー
 アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 2 0 3 7, ラ ホヤ, プレストウィック ドライブ 8

5 7 9

Fターム(参考) 4C033 AE15 AE17 AE20
4C037 CA10
4C050 AA04 AA07 BB07 CC16 EE01 FF01 GG01 HH04
4C054 AA02 BB10 CC09 DD01 EE01 FF38
4C055 AA01 BA02 BA52 BB02 BB10 CA02 CA03 CA06 CA13 CA39
CA59 DA01
4C056 AA01 AA03 AB01 AC02 AC03 AD03 AD06 AE03 AE04 CA25
CC01 CD01 CD05
4C063 AA01 AA03 BB02 BB04 BB09 CC06 CC12 CC19 CC26 CC29
CC31 CC34 CC36 CC37 CC51 CC52 CC57 CC62 CC73 CC92
CC94 DD06 DD10 DD12 DD19 DD26 EE01
4C069 AA16 BB08 BB12 BD05
4C072 AA04 AA06 BB02 BB06 CC02 CC11 EE06 FF07 GG07 HH07
MM06 UU01
4C086 AA01 AA02 AA03 BC42 BC48 BC50 BC54 BC75 CB11 CB22
GA02 GA04 GA07 GA08 GA09 GA10 GA12 MA01 MA04 NA14
ZA02 ZA05 ZA08 ZA12 ZA39 ZA41 ZA42 ZA51 ZA53 ZA59
ZA66 ZA69 ZA70 ZA72 ZA81 ZA85 ZA86 ZA89 ZA97 ZB07
ZB11 ZB26 ZB35 ZC04 ZC21 ZC35 ZC39