

(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2010-527370

(P2010-527370A)

(43) 公表日 平成22年8月12日 (2010.8.12)

| | | |
|--------------------------------------|-------------------------|-------------|
| (51) Int.Cl. | F I | テーマコード (参考) |
| C 0 7 D 4 0 1 / 0 4 (2006.01) | C 0 7 D 4 0 1 / 0 4 | 4 C 0 6 3 |
| A 6 1 P 4 3 / 0 0 (2006.01) | A 6 1 P 4 3 / 0 0 1 1 1 | 4 C 0 8 6 |
| A 6 1 P 2 5 / 0 0 (2006.01) | A 6 1 P 2 5 / 0 0 | |
| A 6 1 P 2 5 / 1 4 (2006.01) | A 6 1 P 2 5 / 1 4 | |
| A 6 1 P 2 5 / 2 2 (2006.01) | A 6 1 P 2 5 / 2 2 | |
| 審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 46 頁) 最終頁に続く | | |

(21) 出願番号 特願2010-508533 (P2010-508533)
 (86) (22) 出願日 平成20年5月13日 (2008.5.13)
 (85) 翻訳文提出日 平成21年12月25日 (2009.12.25)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2008/063507
 (87) 国際公開番号 W02008/144299
 (87) 国際公開日 平成20年11月27日 (2008.11.27)
 (31) 優先権主張番号 60/930,186
 (32) 優先日 平成19年5月15日 (2007.5.15)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(71) 出願人 309040701
 ワイス・エルエルシー
 アメリカ合衆国 07940 ニュージャ
 ーシー州 マジソン、ファイブ ジラルダ
 ファームズ (番地なし)
 (74) 代理人 100096666
 弁理士 室伏 良信
 (74) 代理人 100131934
 弁理士 ▲高▼橋 宏次
 (74) 代理人 100137040
 弁理士 宮澤 純子
 (74) 代理人 100133927
 弁理士 四本 能尚

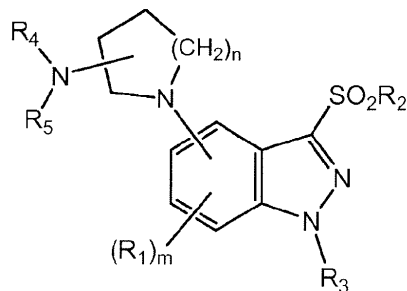
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 CNS疾患治療のための5-ヒドロキシトリプタミン-6リガンドとしての5- (アミノアザシ
 クリル) -3-スルホニル-1H-インダゾール

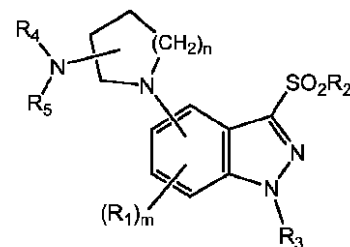
(57) 【要約】

本発明は、式 I の化合物、ならびに 5-HT₆ 受容体
 に関連するかまたはその影響を受ける中枢神経系障害の
 治療処置におけるその使用を提供する。

【化 1】



(I)



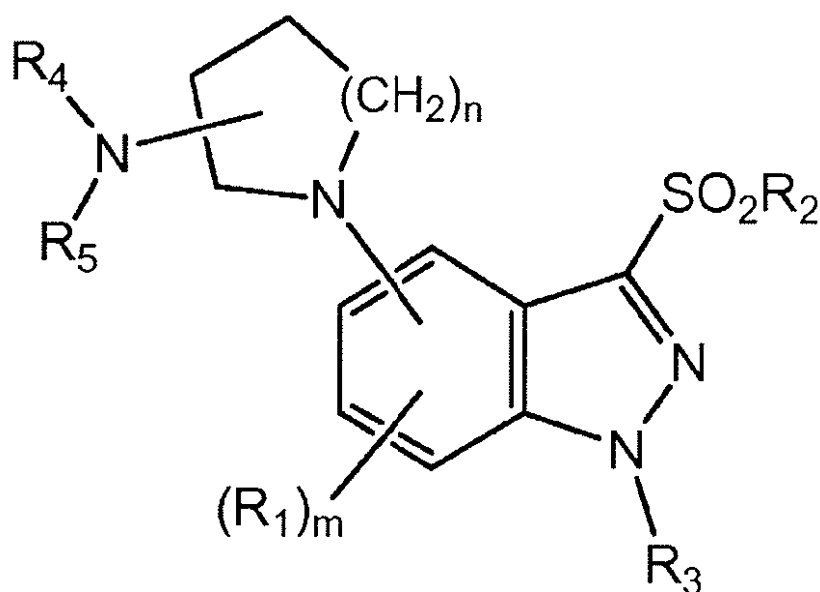
(I)

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 I のアミノアザシクリル - 3 - スルホニルインドゾール化合物

【化 1】



(I)

[式中、

各 R_1 基は、それぞれ独立に、H、ハロゲン、CN、COR₉、OCO₂R₁₀、CO₂R₁₁、CONR₁₂R₁₃、SO_pR₁₄、NR₁₅R₁₆、OR₁₇、またはそれぞれ置換されていてもよいC₁～C₆アルキル、C₃～C₇シクロアルキル、アリール、もしくはヘテロアリール基であり、

R_2 は、置換されていてもよいアリール基もしくはヘテロアリール基、または橋頭位にN原子を有し、またN、OもしくはSから選択される1、2もしくは3個の追加のヘテロ原子を含んでいてもよい、置換されていてもよい8～13員の二環式もしくは三環式の環系であり、

R_3 は、HまたはC₁～C₆アルキルまたはC₃～C₇シクロアルキルであり、

R_4 および R_5 は、それぞれ独立に、H、C₁～C₆アルキル、もしくはC₃～C₇シクロアルキルであり、または R_4 および R_5 は、これらが結合している原子と一緒にあって、置換されていてもよい3～7員環を形成していてもよく、

m は、整数1、2または3であり、

n は、0または整数1、2もしくは3であり、

p は、0または整数1もしくは2であり、

R_9 、 R_{10} 、 R_{11} および R_{17} は、それぞれ独立に、H、またはそれぞれ置換されていてもよいC₁～C₆アルキル、C₂～C₆アルケニル、C₂～C₆アルキニル、C₃～C₆シクロアルキル、シクロヘテロアルキル、アリール、もしくはヘテロアリール基であり、

R_{12} 、 R_{13} 、 R_{15} および R_{16} は、それぞれ独立に、Hもしくは置換されていてもよいC₁～C₄アルキル基であり、または R_{12} および R_{13} または R_{15} および R_{16} は、これらが結合している原子と一緒にあって、O、NR₁₈もしくはSO_pから選択されるもう一つのヘテロ原子を含んでいてもよい5～7員環を形成していてもよく、

R_{14} は、それぞれ置換されていてもよいC₁～C₆アルキル、C₂～C₆アルケニル、C₂～C₆アルキニル、C₃～C₆シクロアルキル、シクロヘテロアルキル、アリール、

またはヘテロアリール基であり、

R₁₋₈ は、H、またはそれぞれ置換されていてもよいC₁ ~ C₆ アルキル、C₂ ~ C₆ アルケニル、C₂ ~ C₆ アルキニル、C₃ ~ C₇ シクロアルキル、シクロヘテロアルキル、アリール、もしくはヘテロアリール基である] もしくはその立体異性体またはその薬学的に許容できる塩。

【請求項 2】

各 R₁ 基が H である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 3】

R₂ が置換されていてもよいフェニル基またはナフチル基である、請求項 1 または 2 に記載の化合物。

10

【請求項 4】

フェニル基またはナフチル基中に存在する任意選択の置換基が C₁ ~ C₄ アルキル基またはハロゲンである、請求項 3 に記載の化合物。

【請求項 5】

R₃ が H または C₁ ~ C₄ アルキルである、前記請求項のいずれかに記載の化合物。

【請求項 6】

アミノアザ環式の環が 3 - スルホニルインダゾールに 5 位で結合している、前記請求項のいずれかに記載の化合物。

【請求項 7】

アミノアザ環式の環が 1 - ピペリジン - 4 - アミン、1 - アゼチジニン - 3 - アミン、または 1 - ピロリジン - 3 - アミンである、前記請求項のいずれかに記載の化合物。

20

【請求項 8】

R₄ および R₅ がそれぞれ独立に H またはメチルである、前記請求項のいずれかに記載の化合物。

【請求項 9】

(3R) - 1 - [3 - (1 - ナフチルスルホニル) - 1H - インダゾール - 5 - イル] ピロリジン - 3 - アミン、

1 - [3 - (1 - ナフチルスルホニル) - 1H - インダゾール - 5 - イル] ピペリジン - 4 - アミン、

1 - {3 - [(4 - メチル - 1 - ナフチル) スルホニル] - 1H - インダゾール - 5 - イル} ピペリジン - 4 - アミン、

30

1 - {3 - [(5 - クロロ - 1 - ナフチル) スルホニル] - 1H - インダゾール - 5 - イル} ピペリジン - 4 - アミン、

1 - {3 - [(3 - クロロフェニル) スルホニル] - 1H - インダゾール - 5 - イル} ピペリジン - 4 - アミン、

1 - [3 - (2 - ナフチルスルホニル) - 1H - インダゾール - 5 - イル] ピペリジン - 4 - アミン、

1 - {3 - [(4 - イソプロピルフェニル) スルホニル] - 1H - インダゾール - 5 - イル} ピペリジン - 4 - アミン、

1 - [3 - (1 - ナフチルスルホニル) - 1H - インダゾール - 5 - イル] アゼチジン - 3 - アミン、

40

(3S) - 1 - [3 - (1 - ナフチルスルホニル) - 1H - インダゾール - 5 - イル] ピロリジン - 3 - アミン、

(3S) - 1 - (3 - フェニルスルホニル - 1H - インダゾール - 5 - イル) ピロリジン - 3 - アミン、

(3R) - 1 - (3 - フェニルスルホニル - 1H - インダゾール - 5 - イル) ピロリジン - 3 - アミン、

(R) - N, N - ジメチル - 1 - (3 - (ナフタレン - 1 - イルスルホニル) - 1H - インダゾール - 5 - イル) ピロリジン - 3 - アミン、

(S) - N, N - ジメチル - 1 - (3 - (ナフタレン - 1 - イルスルホニル) - 1H - イ

50

ンダゾール - 5 - イル) ピロリジン - 3 - アミン、
1 - (3 - (フェニルスルホニル) - 1 H - インダゾール - 5 - イル) アゼチジン - 3 -
アミン、
(R) - 1 - (1 - メチル - 3 - (ナフタレン - 1 - イルスルホニル) - 1 H - インダゾール - 5 - イル) ピロリジン - 3 - アミン、
(R) - 1 - (1 - イソプロピル - 3 - (ナフタレン - 1 - イルスルホニル) - 1 H - インダゾール - 5 - イル) ピロリジン - 3 - アミン、
(R) - 1 - (1 - イソブチル - 3 - (ナフタレン - 1 - イルスルホニル) - 1 H - インダゾール - 5 - イル) ピロリジン - 3 - アミン、

これらの立体異性体、および

これらの薬学的に許容できる塩からなる群から選択される、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 10】

その必要のある患者において、5 - HT₆ 受容体に関連するかまたはその影響を受ける中枢神経系障害を治療する方法であって、前記患者に治療有効量の請求項 1 から 9 のいずれかに記載の化合物を提供することを含む方法。

【請求項 11】

5 - HT₆ 受容体に関連するかまたはその影響を受ける中枢神経系障害を治療する医薬を調製するための、請求項 1 から 9 のいずれかに記載の化合物の使用。

【請求項 12】

前記障害が、運動障害、不安障害、または認知障害である、請求項 10 に記載の方法または請求項 11 に記載の使用。

【請求項 13】

前記障害が、神経変性障害である、請求項 10 に記載の方法または請求項 11 に記載の使用。

【請求項 14】

前記障害が、注意欠陥障害；強迫性障害；薬物、アルコール、またはニコチン嗜癖からの離脱；統合失調症；うつ病；およびアルツハイマー病からなる群から選択される、請求項 12 に記載の方法または使用。

【請求項 15】

前記障害が、卒中、頭部外傷、および神経因性疼痛からなる群から選択される、請求項 13 に記載の方法または使用。

【請求項 16】

薬学的に許容できる担体と、請求項 1 から 9 のいずれかに記載の少なくとも 1 種の化合物とを含む医薬組成物。

【請求項 17】

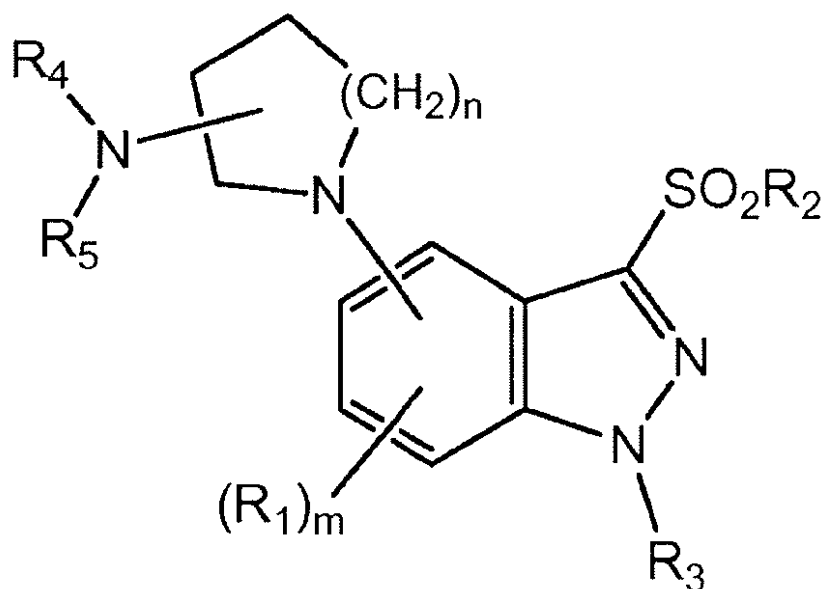
式 I の化合物

10

20

30

【化 2】



(I)

[式中、

R_1 は、H、ハロゲン、CN、COR₉、OCO₂R₁₀、CO₂R₁₁、CONR₁₂、 R_{13} 、SO_pR₁₄、NR₁₅R₁₆、OR₁₇、またはそれぞれ置換されていてもよいC₁～C₆アルキル、C₃～C₇シクロアルキル、アリール、もしくはヘテロアリール基であり、

R_2 は、置換されていてもよいアリール基もしくはヘテロアリール基、または橋頭位にN原子を有し、またN、OもしくはSから選択される1、2もしくは3個の追加のヘテロ原子を含んでいてもよい、置換されていてもよい8～13員の二環式もしくは三環式の環系であり、

R_3 は、HまたはC₁～C₆アルキルまたはC₃～C₇シクロアルキルであり、

R_4 および R_5 は、それぞれHであり、

m は、整数1、2または3であり、

n は、0または整数1、2もしくは3であり、

p は、0または整数1もしくは2であり、

R_9 、 R_{10} 、 R_{11} および R_{17} は、それぞれ独立に、H、またはそれぞれ置換されていてもよいC₁～C₆アルキル、C₂～C₆アルケニル、C₂～C₆アルキニル、C₃～C₆シクロアルキル、シクロヘテロアルキル、アリール、もしくはヘテロアリール基であり、

R_{12} 、 R_{13} 、 R_{15} および R_{16} は、それぞれ独立に、Hもしくは置換されていてもよいC₁～C₄アルキル基であり、または R_{12} および R_{13} または R_{15} および R_{16} は、これらが結合している原子と一緒に、O、NR₁₈もしくはSO_pから選択されるもう一つのヘテロ原子を含んでいてもよい5～7員環を形成していてもよく、

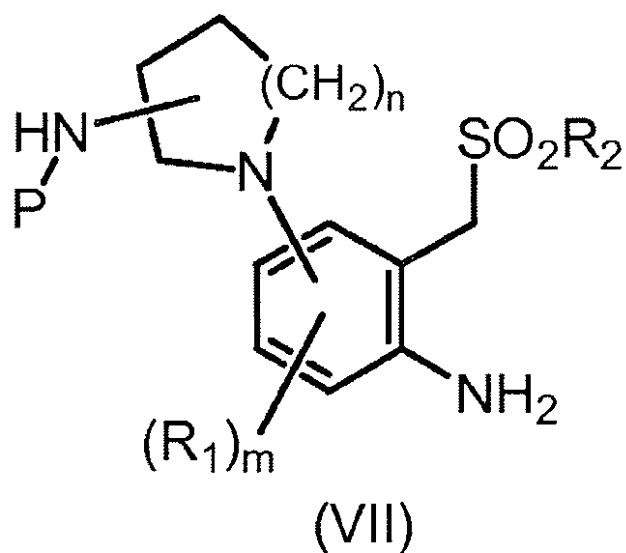
R_{14} は、それぞれ置換されていてもよいC₁～C₆アルキル、C₂～C₆アルケニル、C₂～C₆アルキニル、C₃～C₆シクロアルキル、シクロヘテロアルキル、アリール、またはヘテロアリール基であり、

R_{18} は、H、またはそれぞれ置換されていてもよいC₁～C₆アルキル、C₂～C₆アルケニル、C₂～C₆アルキニル、C₃～C₇シクロアルキル、シクロヘテロアルキル、アリール、もしくはヘテロアリール基である」の調製方法であって、

以下の(i)または(ii)を含む、すなわち、

(i) 式 (V I I) の化合物

【化 3】

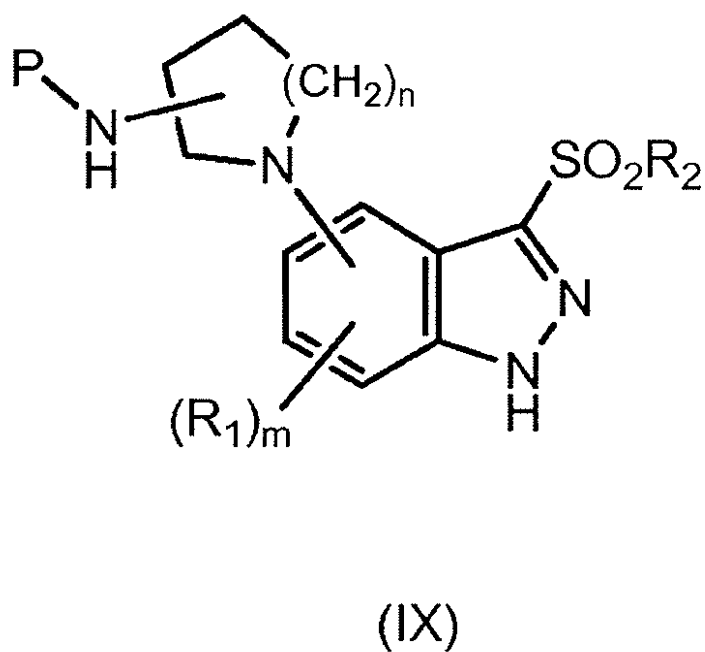


10

[式中、P は保護基であり、 R_1 および R_2 は式 I について上で規定したとおりである]
を環化して、式 (I X) の化合物

20

【化 4】

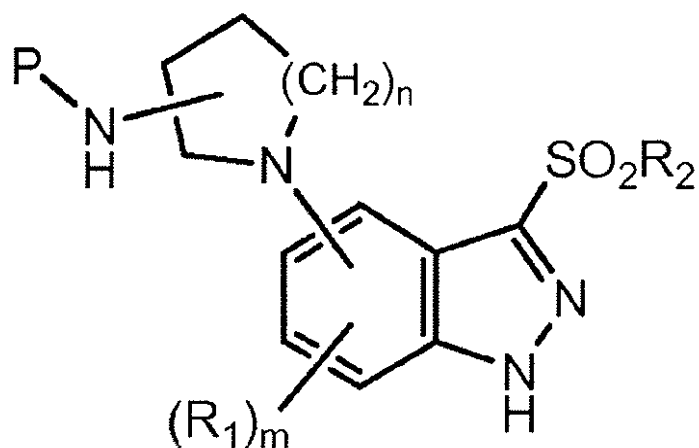


30

40

を生成するステップと、
前記式 (I X) の化合物を脱保護して、式 I の R_3 が H である式 (I) の化合物を得るステップとを含むか、
または
(i i) $R_3 - LG$ を、式 (I X) の化合物

【化 5】



10

(IX)

〔式中、 R_3 は H 以外の上述したとおりのものであり、 LG は脱離基であり、 P は保護基であり、 R_1 および R_2 は式 I について上で規定したとおりである〕と反応させるステップと、

20

その後保護基を除去して、 R_3 が H 以外の上述したとおりのものである式 (I) の化合物を得るステップとを含む方法。

【請求項 18】

環化ステップが、式 (VII) の化合物を硝酸ナトリウム ($NaNO_2$) と反応させることを含む、請求項 17 に記載の方法。

【請求項 19】

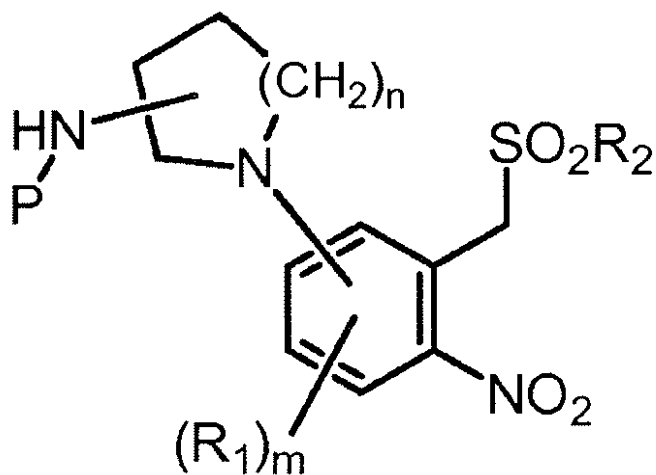
環化ステップを HCl の存在下で実施する、請求項 18 に記載の方法。

【請求項 20】

前記式 (VII) の化合物が、式 (V) の化合物

30

【化 6】



40

(VI)

50

[式中、P は保護基であり、 R_1 および R_2 は式 I について上で規定したとおりである] を還元して、式 (V I I) の化合物を生成することにより調製される、請求項 17 から 19 のいずれかに記載の方法。

【請求項 21】

還元ステップを塩化スズ ($SnCl_2$) および HCl の存在下で実施する、請求項 20 に記載の方法。

【請求項 22】

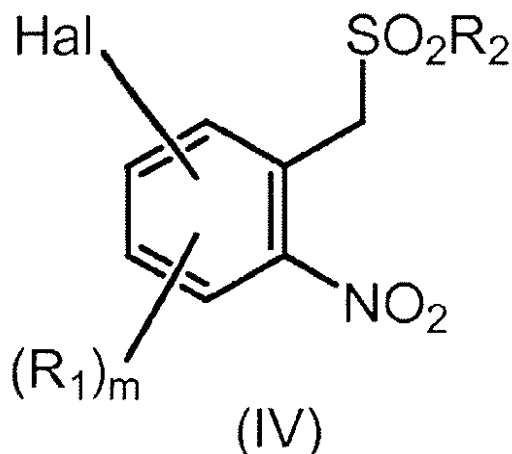
還元ステップを H_2 およびパラジウム触媒の存在下で実施する、請求項 20 に記載の方法。

【請求項 23】

10

式 (V I) の化合物が、式 (I V) の塩化ベンジルスルホニル化合物

【化 7】

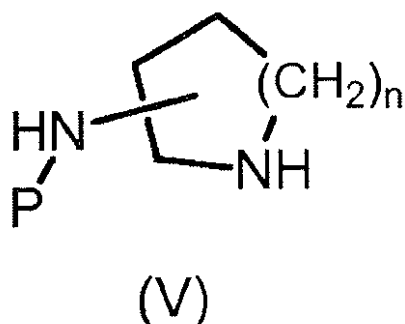


20

[式中、Hal はハロゲン原子であり、 R_1 および R_2 は式 I について上で規定したとおりである] を式 V の保護されたアザシクリルアミン

【化 8】

30



[式中、P は保護基である] と反応させて、式 (V I) の化合物を生成することにより調製される、請求項 17 から 19 に記載の方法。

40

【請求項 24】

反応ステップを塩基の存在下で実施する、請求項 23 に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、アミノアザシクリル - 3 - スルホニルインドゾール化合物、こうした化合物を含有する組成物、ならびに 5 - HT6 受容体に関連するかまたはその影響を受ける中枢神経系障害の治療でのその使用法に関する。5 - HT6 受容体機能のモジュレーターの、可能性のある 1 つの治療用途は、アルツハイマー病などのヒト疾患における認知および記

50

憶の強化にある。

【背景技術】

【0002】

セロトニン(5-ヒドロキシトリプタミン)(5-HT)受容体は、ヒトおよび動物の多くの生理機能および行動機能において重要な役割を果たす。こうした機能は、身体のいたるところに分布した様々な5-HT受容体に仲介される。現在約15種の異なるヒト5-HT受容体サブタイプがクローン化されており、多くがヒトにおいて明確な役割をもつ。最も新しく同定された5-HT受容体サブタイプの1つが、1993年にラット組織から最初にクローン化された5-HT₆受容体である(Monsma, F. J., Shen, Y., Ward, R. P., Hamblin, M. W., Molecular Pharmacology 1993年、第43巻、320~327頁)、引き続いてヒト組織から(Kohen, R., Metcalf, M. A., Khan, N., Druck, T., Huebner, K., Sibley, D. R., Journal of Neurochemistry 1996年、第66巻、47~56頁)。この受容体は、アデニル酸シクラーゼとポジティブに共役したGタンパク質共役型受容体(GPCR)である(Ruat, M., Traiffort, E., Arrang, J.-M., Tardivel-Lacombe, L., Diaz, L., Leurs, R., Schwartz, J.-C., Biochemical Biophysical Research Communications 1993年、第193巻、268~276頁)。この受容体は、ラットでもヒトでもほぼ中枢神経系(CNS)領域のみで見出される。mRNAを使用した、ラット脳における5-HT₆受容体のインサイツ(in situ)ハイブリダイゼーション研究では、線条体、側坐核、嗅結節、および海馬体を含めた5-HT投射の領域に主に局在することが示されている(Ward, R. P., Hamblin, M. W., Lachowicz, J. E., Hoffman, B. J., Sibley, D. R., Dorsa, D. M., Neuroscience 1995年、第64巻、1105~1111頁)。

10

20

【0003】

直接の効果および、利用可能な科学研究からの示唆によれば、ヒトにおける5-HT₆リガンドの治療用途には、可能性のあるものが多く存在する。こうした研究には、受容体の局在性、既知のインビボ(in vivo)活性を有するリガンドの親和性、およびこれまでに行われた様々な動物試験が含まれる。

30

【0004】

尾状核/被殻、海馬、側坐核、および皮質を含めた前脳の重要な構造の中に受容体が高レベルで見られることから、こうした領域が記憶において重要な役割を果たすことがわかっている。この受容体が記憶および認知において役割を果たすことが示唆される(Gerard, C., Martres, M.-P., Lefevre, K., Miquel, M. C., Verge, D., Lanfumey, R., Doucet, E., Hamon, M., El Mestikawy, S., Brain Research, 1997年、第746巻、207~219頁)。既知の5-HT₆受容体リガンドがコリン作用性の伝達を増強し得ることも、認知への用途の潜在的可能性を支持している(Bentley, J. C., Boursson, A., Boess, F. G., Kone, F. C., Marsden, C. A., Petit, N., Sleight, A. J., British Journal of Pharmacology, 1999年、第126巻(7)、1537~1542頁)。諸研究によって、既知の5-HT₆選択的拮抗薬が、ノルアドレナリン、ドーパミン、または5-HTのレベルを上昇させることなく、前頭皮質のグルタミン酸およびアスパラギン酸のレベルを有意に増大させることがわかっている。記憶および認知に関与することがわかっている神経化学物質のこの選択的な上昇は、認知における5-HT₆リガンドの役割を強く示唆している(Dawson, L. A., Nguyen, H. Q., Li, P., British Journal of Pharmacology, 2000年、第130巻(1)、23~26頁)。既知の選択的5-HT

40

50

T 6 拮抗薬を用いた記憶および学習の動物試験では、いくつかの正の効果が認められた (Rogers, D. C., Hatcher, P. D., Hagan, J. J., Society of Neuroscience, Abstracts 2000年、第26巻、680頁)。認知における選択的 5-HT₆ リガンドの役割についての別の裏付けは、Woolley, M. L., Marsden, C. A., Sleight, A. J., および Fone, K. C. F., Psychopharmacology, 2003年、第170巻(4)、358~367頁で見ることができる。

【0005】

可能性のある関連した 5-HT₆ リガンドの治療用途は、子供と成人の両方における注意欠陥障害 (ADD、注意欠陥多動性障害または ADHD としても知られている) の治療である。5-HT₆ 拮抗薬は、黒質線条体のドーパミン経路の活性を増強すると見られ、また ADHD は尾状核の異常と関連付けられている (Ernst, M., Zametkin, A. J., Matochik, J. H., Jons, P. A., Cohen, R. M., Journal of Neuroscience 1998年、第18巻(15)、5901~5907頁) ので、5-HT₆ 拮抗薬は、注意欠陥障害を和らげる可能性がある。

10

【0006】

治療上有用であることがわかっており、または既知の薬物と構造が顕著に類似している様々な CNS リガンドの親和性を調べる初期の研究によって、統合失調症およびうつ病の治療における 5-HT₆ リガンドの役割が示唆されている。たとえば、クロザピン (有効な臨床的抗精神病薬) は、5-HT₆ 受容体サブタイプに対して高い親和性を有する。また、いくつかの臨床的な抗うつ薬も、この受容体に対して高い親和性を有し、この部位で拮抗薬として働く (Branchek, T. A., Blackburn, T. P., Annual Reviews in Pharmacology and Toxicology, 2000年、第40巻、319~334頁)。

20

【0007】

さらに、ラットにおける最近のインビボ (in vivo) 研究では、5-HT₆ モジュレーターが、てんかんを含めた運動障害の治療に有用ではないかと示唆されている (Stean, T., Routledge, C., Upton, N., British Journal of Pharmacology 1999年、写真製版増刊第127 131頁、および Routledge, C., Bromidge, S. M., Moss, S. F., Price, G. W., Hirst, W., Newman, H., Riley, G., Gager, T., Stean, T., Upton, N., Clarke, S. E., Brown, A. M., British Journal of Pharmacology 2000年、第130巻(7)、1606~1612頁)。

30

【0008】

まとめると、上記諸研究は、5-HT₆ 受容体モジュレーター、すなわち 5-HT₆ 受容体リガンドである化合物が、アルツハイマー病や注意欠陥障害などの、記憶、認知、および学習の欠陥に関連する疾患の治療；統合失調症などの人格障害の治療；行動障害、たとえば不安、うつ病、および強迫性障害の治療；パーキンソン病やてんかんなどの動作障害もしくは運動障害の治療；卒中や頭部外傷などの神経変性に関連する疾患の治療；またはニコチン、アルコール、および他の乱用物質への嗜癖を含めた薬物嗜癖からの離脱を含めた治療適応症に有用となり得ることを強く示唆するものである。

40

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0009】

したがって、本発明の目的は、5-HT₆ 受容体に関連するかまたはその影響を受ける様々な中枢神経系障害の治療において治療薬として有用な化合物を提供することである。

【0010】

本発明の別の目的は、5-HT₆ 受容体に関連するかまたはその影響を受ける中枢神経

50

系障害の治療に有用な治療方法および医薬組成物を提供することである。

【 0 0 1 1 】

本発明の特徴は、提供される化合物を使用して、5-HT₆受容体についてさらに調査解明することができる点である。

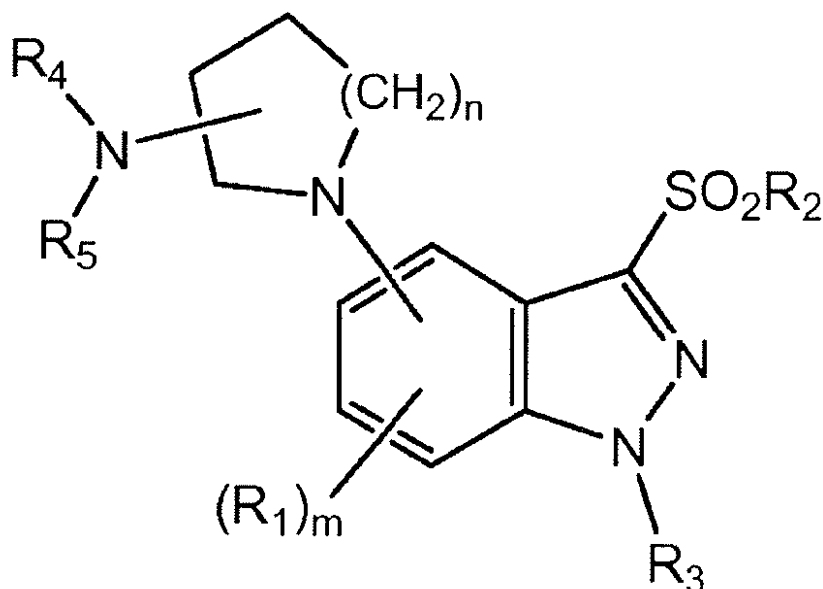
【課題を解決するための手段】

【 0 0 1 2 】

本発明は、式 I の化合物

【 0 0 1 3 】

【化 1】



(I)

[式中、

R₁ は、H、ハロゲン、CN、COR₉、OCO₂R₁₀、CO₂R₁₁、CONR₁₂、R₁₃、SO_pR₁₄、NR₁₅R₁₆、OR₁₇、またはそれぞれ置換されていてもよいC₁～C₆アルキル、C₃～C₇シクロアルキル、アリール、もしくはヘテロアリール基であり、

R₂ は、置換されていてもよいアリール基もしくは置換されていてもよいヘテロアリール基、または橋頭位にN原子を有し、またN、OもしくはSから選択される1、2もしくは3個の追加のヘテロ原子を含んでいてもよい、置換されていてもよい8～13員の二環式もしくは三環式の環系であり、

R₃ は、HまたはC₁～C₆アルキルまたはC₃～C₇シクロアルキルであり、

R₄ および R₅ は、それぞれ独立に、H、C₁～C₆アルキル、もしくはC₃～C₇シクロアルキルであり、またはR₄ および R₅ は、これらが結合している原子と一緒にあって、置換されていてもよい3～7員環を形成していてもよく、

m は、整数1、2または3であり、

n は、0または整数1、2もしくは3であり、

p は、0または整数1もしくは2であり、

R₉、R₁₀、R₁₁ および R₁₇ は、それぞれ独立に、H、またはそれぞれ置換されていてもよいC₁～C₆アルキル、C₂～C₆アルケニル、C₂～C₆アルキニル、C₃～C₆シクロアルキル、シクロヘテロアルキル、アリール、もしくはヘテロアリール基であり、

R₁₂、R₁₃、R₁₅ および R₁₆ は、それぞれ独立に、Hもしくは置換されていてもよいC₁～C₄アルキル基であり、またはR₁₂ および R₁₃ は、これらが結合している

原子と一緒にあって、 O 、 NR_{18} もしくは SO_p から選択されるもう一つのヘテロ原子を含んでいてもよい5～7員環を形成していてもよく、または R_{15} および R_{16} は、これらが結合している原子と一緒にあって、 O 、 NR_{18} もしくは SO_p から選択されるもう一つのヘテロ原子を含んでいてもよい5～7員環を形成していてもよく、

R_{14} は、それぞれ置換されていてもよい $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、シクロヘテロアルキル、アリール、またはヘテロアリール基であり、

R_{18} は、 H 、またはそれぞれ置換されていてもよい $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、シクロヘテロアルキル、アリール、もしくはヘテロアリール基である]もしくは

その立体異性体またはその薬学的に許容できる塩を提供する。

【0014】

本発明はまた、中枢神経系障害の治療において有用な方法および組成物を提供する。

【0015】

特に、本発明は、薬学的に許容できる担体と少なくとも1種の式Iの化合物とを含む医薬組成物を提供する。

【0016】

本発明の別の態様は、その必要のある患者において5-HT₆受容体に関連するかまたはその影響を受ける中枢神経系障害を治療する方法を提供する。この治療方法は、患者に治療有効量の式Iの化合物を提供することを含む。

【0017】

本発明の別の態様は、その必要のある患者において5-HT₆受容体に関連するかまたはその影響を受ける中枢神経系障害を治療するための医薬の製造における式Iの化合物または薬学的に許容できるその塩の使用に関する。

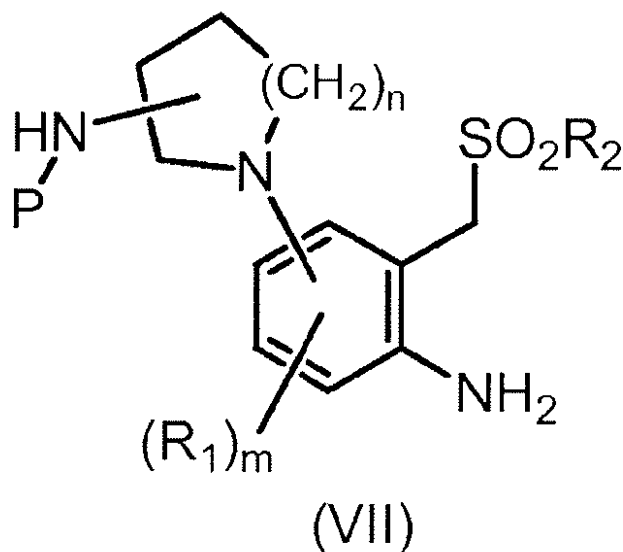
【0018】

本発明はさらに、 R_4 および R_5 がそれぞれ H である式Iの化合物の調製方法を提供するが、この方法は、以下の(i)または(ii)を含む、すなわち、

(i) 式(VII)の化合物

【0019】

【化2】



[式中、 P は保護基であり、 R_1 および R_2 は式Iについて上で規定したとおりである]を環化して、

式(IX)の化合物

【0020】

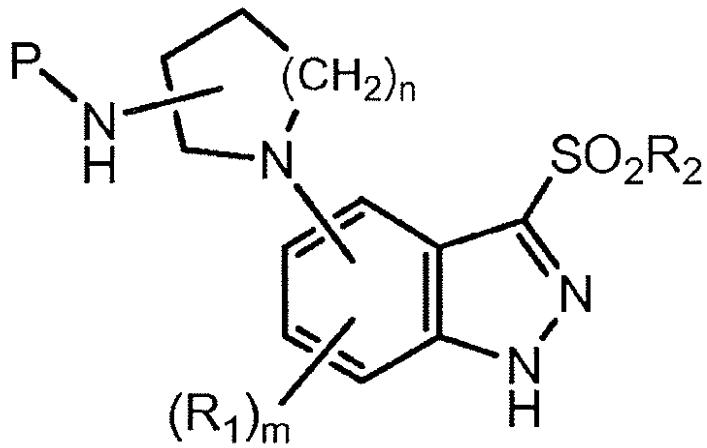
10

20

30

40

【化 3】



10

(IX)

を生成するステップと、

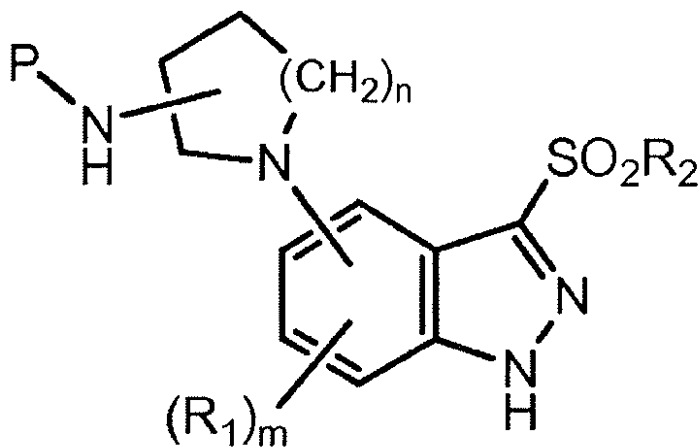
前記式 (IX) の化合物を脱保護して、式 I の R_3 が H である式 (I) の化合物を得るステップとを含むか、

または

(ii) R_3 - LG を、式 (IX) の化合物

【0021】

【化 4】



30

(IX)

[式中、 R_3 は H 以外の上述したとおりのものであり、LG は脱離基であり、P は保護基であり、 R_1 および R_2 は式 I について上で規定したとおりである] と反応させるステップと、

その後保護基を除去して、 R_3 が H 以外の上述したとおりのものである式 (I) の化合物を得るステップと

を含む。

40

50

【 0 0 2 2 】

本発明の他の目的、特徴、および利点は、以下の詳細な説明から明らかとなる。しかし、詳細な説明および具体例は、本発明の好ましい実施形態を示すとはいえ、本発明の真意および範囲内にある様々な変更および改変がこの詳細な説明から当業者に明らかとなるので、実例として示すにすぎないことを理解されたい。

【 発明を実施するための形態 】

【 0 0 2 3 】

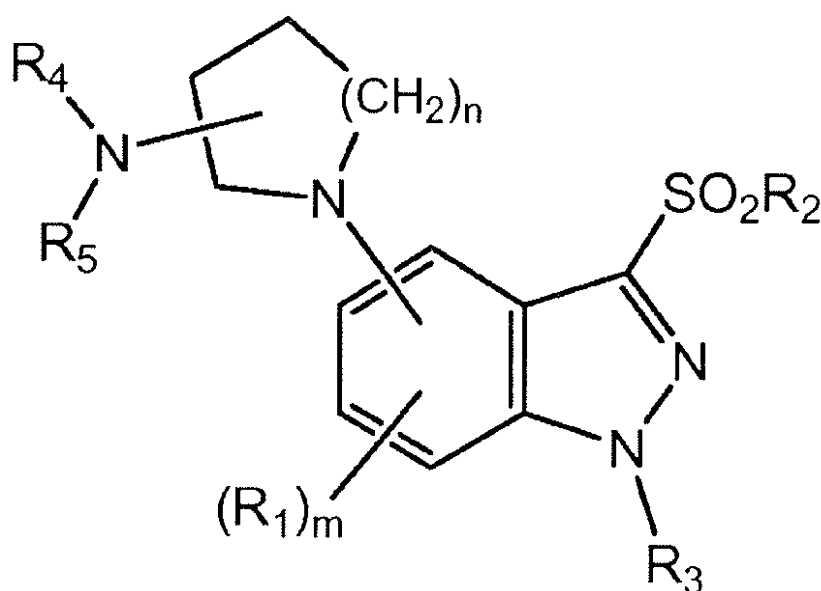
5 - ヒドロキシトリプタミン 6 (5 - H T 6) 受容体は、分子クローニングによって同定される最新の受容体の 1 つである。精神医学で使用される広範囲な治療化合物を結合するその能力は、脳におけるその興味深い分布と相まって、前記受容体と相互に作用するかまたはこれに影響を及ぼすことのできる新しい化合物への相当な関心を煽るものである。精神医学、認知機能不全、運動機能および制御、記憶、気分などにおける 5 - H T 6 受容体の考えられる役割を理解するために、相当な労力が払われるようになっている。このため、5 - H T 6 受容体に対して結合親和性を示す化合物が、5 - H T 6 受容体研究の助けとして、また中枢神経系障害治療における潜在的な治療薬として切に求められている（たとえば、C . R e a v i l l および D . C . R o g e r s 、C u r r e n t O p i n i o n i n I n v e s t i g a t i o n a l D r u g s 、2 0 0 1 年、第 2 巻 (1) : 1 0 4 ~ 1 0 9 頁、P h a r m a P r e s s L t d . を参照されたい）。

【 0 0 2 4 】

驚いたことに、今回、式 I のアミノアザシクリル - 3 - スルホニルインダゾールが、5 - H T 6 親和性に加えて、かなりの 5 - H T 受容体サブタイプ選択性を示すことがわかった。好都合なことに、前記式 I のインダゾールは、5 - H T 6 受容体に関連するかまたはその影響を受ける中枢神経系 (C N S) 障害の治療に有効な治療薬である。したがって、本発明は、式 I のアザシクリル - 3 - スルホニルインダゾール化合物

【 0 0 2 5 】

【 化 5 】



(I)

[式中、

R₁ は、H、ハロゲン、CN、COR₉、OCO₂R₁₀、CO₂R₁₁、CONR₁₂、R₁₃、SO_pR₁₄、NR₁₅R₁₆、OR₁₇、またはそれぞれ置換されていてもよい C₁ ~ C₆ アルキル、C₃ ~ C₇ シクロアルキル、アリール、もしくはヘテロアリール基であり、

R₂ は、置換されていてもよいアリーール基もしくは置換されていてもよいヘテロアリーール基、または橋頭位にN原子を有し、またN、OもしくはSから選択される1、2もしくは3個の追加のヘテロ原子を含んでいてもよい、置換されていてもよい8～13員の二環式もしくは三環式の環系であり、

R₃ は、HまたはC₁～C₆アルキルまたはC₃～C₇シクロアルキルであり、

R₄ およびR₅ は、それぞれ独立に、H、C₁～C₆アルキル、もしくはC₃～C₇シクロアルキルであり、またはR₄ およびR₅ は、これらが結合している原子と一緒にあって、置換されていてもよい3～7員環を形成していてもよく、

mは、整数1、2または3であり、

nは、0または整数1、2もしくは3であり、

pは、0または整数1もしくは2であり、

R₉、R₁₀、R₁₁ およびR₁₇ は、それぞれ独立に、H、またはそれぞれ置換されていてもよいC₁～C₆アルキル、C₂～C₆アルケニル、C₂～C₆アルキニル、C₃～C₆シクロアルキル、シクロヘテロアルキル、アリーール、もしくはヘテロアリーール基であり、

R₁₂、R₁₃、R₁₅ およびR₁₆ は、それぞれ独立に、Hもしくは置換されていてもよいC₁～C₄アルキル基であり、またはR₁₂ およびR₁₃ は、これらが結合している原子と一緒にあって、O、NR₁₈もしくはSO_pから選択されるもう一つのヘテロ原子を含んでいてもよい5～7員環を形成していてもよく、またはR₁₅ およびR₁₆ は、これらが結合している原子と一緒にあって、O、NR₁₈もしくはSO_pから選択されるもう一つのヘテロ原子を含んでいてもよい5～7員環を形成していてもよく、

R₁₄ は、それぞれ置換されていてもよいC₁～C₆アルキル、C₂～C₆アルケニル、C₂～C₆アルキニル、C₃～C₆シクロアルキル、シクロヘテロアルキル、アリーール、またはヘテロアリーール基であり、

R₁₈ は、H、またはそれぞれ置換されていてもよいC₁～C₆アルキル、C₂～C₆アルケニル、C₂～C₆アルキニル、C₃～C₇シクロアルキル、シクロヘテロアルキル、アリーール、もしくはヘテロアリーール基である」もしくは

その立体異性体またはその薬学的に許容できる塩を提供する。

【0026】

請求項は、考えられるすべての立体異性体およびプロドラッグを包含すると理解される。

【0027】

置換されていてもよい部分は、1個または複数の置換基で置換されていてもよい。置換基は、場合により存在し、医薬化合物の開発またはそのような化合物の改変の際、その構造/活性、残効性、吸収、安定性、または他の有益な性質に影響を及ぼすのに習慣的に用いられるものの1つまたは複数でよい。そのような置換基の具体例として、ハロゲン原子、ニトロ、シアノ、チオシアナト、シアナト、ヒドロキシル、アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、ハロアルコキシ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、ホルミル、アルコキシカルボニル、カルボキシル、アルカノイル、アルキルチオ、アルキルスフィニル、アルキルスルホニル、カルバモイル、アルキルアミド、フェニル、フェノキシ、ベンジル、ベンジルオキシ、ヘテロシクリル、またはシクロアルキル基、好ましくはハロゲン原子、低級アルキル基、または低級アルコキシ基が挙げられる。別段の指定がない限り、通常は0～4個の置換基が存在し得る。前記置換基のいずれかがアルキル置換基を表し、または含むとき、この置換基は、線状でも分枝状でもよく、12個までの炭素原子、好ましくは6個までの炭素原子、より好ましくは4個までの炭素原子を含んでいてよい。

【0028】

別の実施形態では、用語「置換されていてもよい」とは、その部分が、ハロゲン原子、C₁～C₆アルキル、C₁～C₆アルコキシ、C₁～C₆ハロアルキル、C₁～C₆ハロアルコキシ、C₁～C₆アルキルアミノ、またはこれらの組合せからそれぞれ独立に選択される0～4個の置換基で置換されていることを意味する。別の好ましい実施形態では、

10

20

30

40

50

用語「置換されていてもよい」とは、その部分が、ハロゲン原子、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、またはこれらの組合せからそれぞれ独立に選択される 0 ~ 4 個の置換基で置換されていることを意味する。別のより好ましい実施形態では、用語「置換されていてもよい」とは、その部分が、ハロゲン原子、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、またはこれらの組合せからそれぞれ独立に選択される 0 ~ 4 個の置換基で置換されていることを意味する。

【0029】

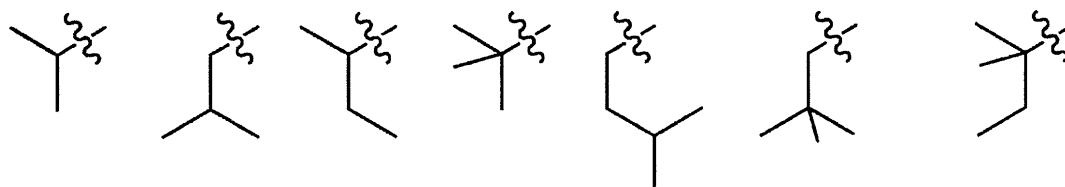
本明細書では、用語「アルキル」は、直鎖および分枝鎖の両方の飽和炭化水素部分を包含する。より詳細には、「アルキル」は、1 ~ 12 個の炭素原子、好ましくは 1 ~ 8 個の炭素原子 ($C_1 \sim C_8$ アルキル)、より好ましくは 1 ~ 6 個の炭素原子 ($C_1 \sim C_6$ アルキル) を有する一価の飽和脂肪族ヒドロカルビル基を指す。 $C_1 \sim C_6$ アルキル基である飽和炭化水素アルキル部分の例として、メチル基 ($CH_3 -$) ; エチル基 ($CH_3CH_2 -$) ; プロピル基、たとえば n - プロピル ($CH_3CH_2CH_2 -$) およびイソプロピル ($(CH_3)_2CH -$) ; ブチル基、たとえば n - ブチル ($CH_3CH_2CH_2CH_2 -$)、t - ブチル ($(CH_3)_3C -$)、イソブチル ($(CH_3)_2CHCH_2 -$)、および s - ブチル ($(CH_3)(CH_3CH_2)CH_2 -$) ; ペンチル基、たとえば n - ペンチル ($CH_3CH_2CH_2CH_2CH_2 -$) およびネオペンチル ($(CH_3)_3CCCH_2 -$) ; ならびにヘキシル基、たとえば n - ヘキシル ($CH_3CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2 -$) などが挙げられるがこれに限らない。分枝状アルキル基は、少なくとも 3 個の炭素原子を有し (たとえばイソプロピル基)、様々な実施形態で 6 個までの炭素原子を有する。分枝状 $C_1 \sim C_6$ アルキル基の例としては、その限りでないが、以下のものが挙げられる。

10

20

【0030】

【化 6】



30

イソプロピル、イソブチル、s-ブチル、t-ブチル、イソペンチル、ネオペンチル、および t-ペンチル。

【0031】

詳細には、置換されていてもよいアルキル基はアルキルの定義内に含まれる。適切なアルキル置換としては、CN、OH、 NH_2 、ハロゲン、フェニル、カルバモイル、カルボニル、アルコキシ、またはアリーロキシが挙げられるがこれに限らない。

【0032】

「アルケニル」とは、本明細書では、2 ~ 6 個の炭素原子 ($C_2 \sim C_6$ アルケニル)、好ましくは 2 ~ 4 個の炭素原子 ($C_2 \sim C_4$ アルケニル) を有し、さらに少なくとも 1 個、好ましくは 1 ~ 2 個のアルケニル不飽和部位を有するアルケニル基を指す。このような基の例は、たとえばビニル、アリル、およびブト - 3 - エン - 1 - イルである。

40

【0033】

「アルキニル」とは、2 ~ 6 個の炭素原子 ($C_2 \sim C_6$ アルキニル)、好ましくは 2 ~ 4 個の炭素原子 ($C_2 \sim C_4$ アルキニル) を有し、さらに少なくとも 1 個、好ましくは 1 ~ 2 個のアルキニル不飽和部位を有するアルキニル基を指す。このような基の例は、プロパルギルである。

【0034】

「アミノ」は、基 - NH_2 を指す。

【0035】

「アリール」または「Ar」は、単環 (たとえばフェニル) または縮合多環 (たとえば

50

ナフチルまたはアントリル)を有する、炭素原子6～14個の一価の芳香族炭素環基を指し、縮合環は、結合点が芳香族炭素原子にあるという前提で、芳香族でも芳香族でなくてもよい(たとえば2-ベンゾオキサゾリノン、2H-1,4-ベンゾオキサジン-3(4H)-オン-7-イルなど)。好ましいアリール基はC₆～C₁₀アリール基であり、フェニルおよびナフチルが挙げられる。

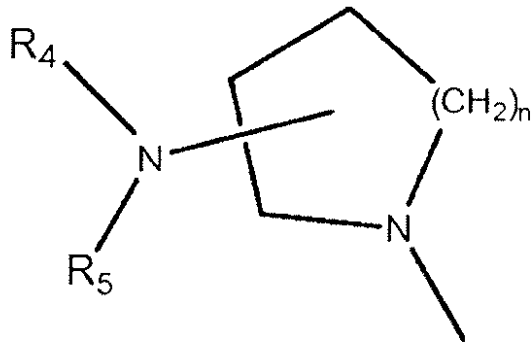
【0036】

「アザ環式の環」および「アミノアザ環式の環」などは、本明細書では、R₄およびR₅が上で式Iについて規定したのと同じである以下の一般構造を有する環を指す。

【0037】

【化7】

10



20

【0038】

「シアノ」は、基-CNを指す。

【0039】

用語「シクロアルキル」は、本明細書では、炭素原子3～7個の単環式、二環式、三環式、縮合、架橋、またはスピロ一価飽和炭化水素部分を指す。シクロアルキル基は、飽和したものでも部分的に飽和したものでもよい。一実施形態では、「シクロアルキル」は、縮合環系、架橋環系、およびスピロ環系を含めて、単環式または多環式の環を有する炭素原子3～7個の環状アルキル基を指す。用語「シクロアルキル」は、二環式アルキル基、およびシクロアルキル環の2個の近接しない炭素原子間に少なくとも1つの炭素-炭素結合を含んでいる架橋されたシクロアルキル基を包含する。シクロアルキル部分の例としては、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、およびノルボルニルなどが挙げられるがこの限りでない。

30

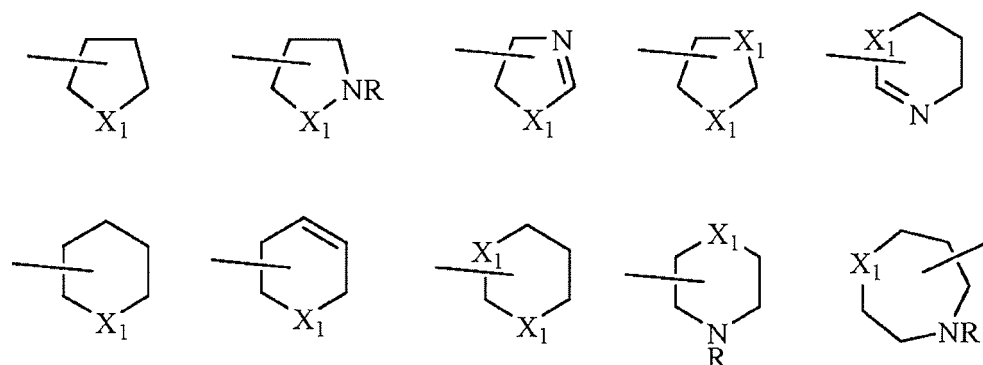
【0040】

用語「シクロヘテロアルキル」とは、本明細書では、N、OまたはSから選択される同じでも異なってもよい1、2または3個のヘテロ原子を含んでおり、さらに二重結合1つを含んでいてもよいC₅～C₇シクロアルキル環系を意味する。本明細書で称する用語に含まれるシクロヘテロアルキル環系の例は、X₁がNR、OまたはSであり、RがHまたは上で規定したような任意選択の置換基である以下の環である。

【0041】

40

【化 8】



10

【0042】

本明細書では、用語「ハロアルキル」は、同じでも異なってもよい1個から $2n + 1$ 個のハロゲン原子を有する $C_n H_{2n+1}$ 基を意味する。ハロアルキル基の例としては、 CF_3 、 CH_2Cl 、 C_2H_3BrCl 、 $C_3H_5F_2$ などが挙げられる。ハロアルキル基の別の例は CHF_2 である。

【0043】

用語「ハロゲン」または「ハロ」は、本明細書では、フッ素、塩素、臭素、およびヨウ素を意味する。

【0044】

「ヒドロキシ」または「ヒドロキシル」は、基 - OHを指す。

20

【0045】

用語「ヘテロアリール」は、本明細書では、単環（単環式）でもよいし、縮合したまたは共有結合によって連結された多環（二環式、三環まで）でもよい芳香族複素環系を意味する。ヘテロアリールは、5～6員の単環式の環または9～10員の二環式の環系であることが好ましい。この環は、窒素、酸素、または硫黄から選択される1個～4個のヘテロ原子を含んでよく、窒素原子もしくは硫黄原子は酸化されていてもよく、または窒素原子は四級化されていてもよい。ヘテロアリール部分の例としては、フラン、チオフェン、ピロール、ピラゾール、イミダゾール、オキサゾール、イソキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、オキサジアゾール、トリアゾール、ピリジン、ピリミジン、ピラジン、ピリダジン、ベンゾイミダゾール、ベンゾキサゾール、ベンゾイソオキサゾール、ベンゾチアゾール、ベンゾフラン、ベンゾチオフェン、チアントレン、ジベンゾフラン、ジベンゾチオフェン、インドール、インダゾール、キノリン、イソキノリン、キナゾリン、キノキサリン、プリンなどの複素環が挙げられるがこれに限らない。好ましいヘテロアリールとして、ピリジニル、ピロリル、チオフェニル、およびフラニルが挙げられる。

30

【0046】

「ニトロ」は、基 - NO_2 を指す。

【0047】

「立体異性体」または「立体異性体」とは、1つまたは複数の立体中心でのキラリティーまたは原子結合性が異なる化合物を指す。立体異性体には、鏡像異性体、ジアステレオ異性体、ならびにシス - トランス (E/Z) 異性が含まれる。

40

【0048】

「互変異性体」とは、エノール - ケトやイミン - エナミン互変異性体などの、プロトンの位置が異なる交互の形の化合物、またはピラゾール、イミダゾール、ベンゾイミダゾール、トリアゾール、およびテトラゾールなどの、環内 - NH - 部分および環内 = N - 部分の両方に結合した環原子を含んでいる、互変異性体の形のヘテロアリール基を指す。

【0049】

別段の記述がない限り、本明細書で示す構造は、同位体強化された1または複数の原子の存在しか相違しない化合物も包含するものとする。たとえば、水素がジウムもしくはトリウムで交換され、または炭素が ^{13}C もしくは ^{14}C 強化炭素で交換されて

50

いることを除けばこの構造を有する化合物は、本発明の範囲内にある。

【0050】

「患者」または「対象」とは、哺乳動物を指し、イヌ、ネコ、マウス、ラット、乳牛、ウサギ、サルなどのヒトおよび非ヒト動物を包含する。

【0051】

「薬学的に許容できる塩」とは、当業界でよく知られている様々な有機および無機の対イオンから導かれる、化合物の薬学的に許容できる塩を指し、単なる例としては、ナトリウム、カリウム、カルシウム、マグネシウム、アンモニウム、およびテトラアンモニウム、ならびに分子が塩基官能基を含んでいるときは塩酸塩、臭化水素酸塩、酒石酸塩、メシル酸塩、酢酸塩、マレイン酸塩、シュウ酸塩などの有機または無機酸の塩が挙げられる。薬学的に許容できる塩は、式Iの化合物と、リン酸、硫酸、塩酸、臭化水素酸、クエン酸、マレイン酸、マロン酸、マンデル酸、コハク酸、フマル酸、酢酸、乳酸、硝酸、スルホン酸、p-トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸などの薬学的に許容できる酸によって生成される任意の酸付加塩でよい。

10

【0052】

対象において疾患を「治療する」または対象における疾患の「治療」とは、1)疾患の素因があるか疾患の症状を示さない対象において疾患が生じないようにすること、2)疾患を抑制するかその発症を阻止すること、または3)疾患を寛解させるか後退させることを指す。

20

【0053】

本発明の化合物は、5-HT₆受容体活性をモジュレートする。「5-HT₆受容体活性をモジュレートする」とは、5-HT₆受容体に関連する過程またはシグナル伝達事象に影響を及ぼすこと(すなわち抑制または増強)を指す。詳細には、5-HT₆が抑制されると、脳におけるアセチルコリンおよびグルタミンのレベルが増大し、5-HT₆受容体が作動薬作用または増強を受けると、細胞性cAMPが増加するようになる。

【0054】

「CNS疾患」または「CNS障害」は、中枢神経系を冒すかそこを発端とする疾患または障害、好ましくは5-HT₆活性に関連するか5-HT₆モジュレーションの影響を受ける疾患である。詳細なCNS疾患または障害として、精神病、不安、うつ病、てんかん、偏頭痛、認知障害、睡眠障害、摂食障害、食欲不振症、過食症、大食摂食障害、不安発作、薬物乱用からの離脱によって生じる障害、統合失調症、消化器疾患、過敏性大腸症候群、記憶障害、強迫性障害、アルツハイマー病、パーキンソン病、ハンチントン舞蹈病、統合失調症、注意欠陥多動障害、ニューロン成長の欠陥を特徴とする神経変性疾患、および疼痛が挙げられる。

30

【0055】

別段の指摘がない限り、本明細書で明確に定義していない置換基の命法は、官能基の末端部分に続いて、近接する官能基へと結合点に向かって命名することによりなされる。たとえば、置換基「アリーラルキルオキシカルボニル」は、(アリール)-(アルキル)-O-C(O)-基を指す。

【0056】

上で定義したすべての置換基において、それ自体とは別の置換基を有する置換基(たとえば、置換アリール基を置換基として有し、その置換基それ自体が置換アリール基で置換されている置換アリールが、置換アリール基でさらに置換されているものなど)と定義することのできる重合体はそこに含まれないと理解される。このような場合、そのような置換の最大数は3とする。たとえば、置換アリール基の他の2個の置換アリール基での連続した置換は、-置換アリール-(置換アリール)-置換アリールに限定される。

40

【0057】

同様に、上記定義には、許容されない置換パターン(たとえば、5個のフルオロ基で置換されているメチル)は含まれないものと理解される。そのような許容されない置換パターンは、当業者によく知られている。

50

【0058】

本明細書の様々な場所で、化合物の置換基を群または範囲にして開示する。詳細には、その記述は、そのような群および範囲のメンバーの個々のあらゆる細分組合せを包含するものとする。たとえば、用語「 $C_1 \sim C_6$ アルキル」は、詳細には、 C_1 、 C_2 、 C_3 、 C_4 、 C_5 、 C_6 、 $C_1 \sim C_6$ 、 $C_1 \sim C_5$ 、 $C_1 \sim C_4$ 、 $C_1 \sim C_3$ 、 $C_1 \sim C_2$ 、 $C_2 \sim C_6$ 、 $C_2 \sim C_5$ 、 $C_2 \sim C_4$ 、 $C_2 \sim C_3$ 、 $C_3 \sim C_6$ 、 $C_3 \sim C_5$ 、 $C_3 \sim C_4$ 、 $C_4 \sim C_6$ 、 $C_4 \sim C_5$ 、および $C_5 \sim C_6$ アルキルを個々に開示するものとする。別の例として、用語「5～7員環」は、詳細には、5個、6個、7個、5～7個、および5～6個の環原子を有する環を個々に開示するものとする。

【0059】

本発明の化合物は、エステル、カルバマート、または一般に本発明の化合物の官能基誘導体であり、インビボ (in vivo) で本発明の活性部分に容易に変換される他の従来のプロドラッグ形態を包含する。同様に、本発明の方法は、式 I の化合物、または詳細には開示していないが、投与されるとインビボ (in vivo) で式 I の化合物に変わる化合物を用いた、上述の様々な状態の治療も包含する。また、こうした化合物が生物学的な系に導入されると生成する活性化学種であると定義される、本発明の化合物の代謝産物も含まれる。

【0060】

本発明の化合物は、1種または複数の立体異性体として存在し得る。様々な立体異性体として、鏡像異性体、ジアステレオ異性体、アトロプ異性体、および幾何異性体が挙げられる。当業者ならば、ある立体異性体は、他の立体異性体よりも富化され、または他の立体異性体から分離すると、より活性が高くなるまたは有益な効果を示すこともあることがわかるであろう。さらに、当業者には、前記立体異性体を分離し、富化し、または選択的に調製する方法もわかっている。したがって、本発明は、式 I の化合物、その立体異性体、および薬学的に許容できるその塩を含む。本発明の化合物は、立体異性体の混合物、個々の立体異性体、または光学活性のあるもしくは鏡像異性体に関して純粋な形態として存在し得る。

【0061】

好ましい本発明の化合物は、 R_1 が H である式 I の化合物である。別の群の好ましい化合物は、 R_2 が、各基が置換されていてもよいフェニル基またはナフチル基である式 I の化合物である。好ましい一実施形態では、 R_2 は、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、クロロ、プロモ、フルオロ、ヨード、またはこれらの組合せからそれぞれ独立に選択される0～4個の置換基で置換されていてもよいフェニル基やナフチル基などのアリール基である。別の群の好ましい本発明の化合物は、 R_4 および R_5 がそれぞれ独立に H またはメチルである式 I の化合物である。アザ環式の環がインダゾールに5位で結合している式 I の化合物も好ましい。

【0062】

より好ましい本発明の化合物は、 R_1 が H であり、 R_3 が H または $C_1 \sim C_4$ アルキルであり、 R_2 が、それぞれが置換されていてもよいフェニル基またはナフチル基である式 I の化合物である。別の群のより好ましい化合物は、 R_1 が H、 R_3 が H または $C_1 \sim C_4$ アルキルであり、 R_4 および R_5 が、それぞれ独立に H またはメチルであり、 R_2 が、それぞれが置換されていてもよいフェニル基またはナフチル基であり、アザ環式の環がインダゾールに5位で結合している式 I の化合物である。好ましい一実施形態では、ナフチル基またはフェニル基中に存在する任意選択の置換基は、 $C_1 \sim C_4$ アルキル基またはハロゲンである。

【0063】

好ましい本発明の化合物には以下のものがある。

(3R) - 1 - [3 - (1 - ナフチルスルホニル) - 1H - インダゾール - 5 - イル] ピロリジン - 3 - アミン、

1 - [3 - (1 - ナフチルスルホニル) - 1H - インダゾール - 5 - イル] ピペリジン -

4 - アミン、
 1 - { 3 - [(4 - メチル - 1 - ナフチル) スルホニル] - 1 H - インダゾール - 5 - イ
 ル } ピペリジン - 4 - アミン、
 1 - { 3 - [(5 - クロロ - 1 - ナフチル) スルホニル] - 1 H - インダゾール - 5 - イ
 ル } ピペリジン - 4 - アミン、
 1 - { 3 - [(3 - クロロフェニル) スルホニル] - 1 H - インダゾール - 5 - イル } ピ
 ペリジン - 4 - アミン、
 1 - [3 - (2 - ナフチルスルホニル) - 1 H - インダゾール - 5 - イル] ピペリジン -
 4 - アミン、
 1 - { 3 - [(4 - イソプロピルフェニル) スルホニル] - 1 H - インダゾール - 5 - イ
 ル } ピペリジン - 4 - アミン、
 1 - [3 - (1 - ナフチルスルホニル) - 1 H - インダゾール - 5 - イル] アゼチジン -
 3 - アミン、
 (3 S) - 1 - [3 - (1 - ナフチルスルホニル) - 1 H - インダゾール - 5 - イル] ピ
 ロリジン - 3 - アミン、
 (3 S) - 1 - (3 - フェニルスルホニル - 1 H - インダゾール - 5 - イル) ピロリジン
 - 3 - アミン、
 (3 R) - 1 - (3 - フェニルスルホニル - 1 H - インダゾール - 5 - イル) ピロリジン
 - 3 - アミン、
 (R) - N, N - ジメチル - 1 - (3 - (ナフタレン - 1 - イルスルホニル) - 1 H - イン
 ダゾール - 5 - イル) ピロリジン - 3 - アミン、
 (S) - N, N - ジメチル - 1 - (3 - (ナフタレン - 1 - イルスルホニル) - 1 H - イン
 ダゾール - 5 - イル) ピロリジン - 3 - アミン、
 1 - (3 - (フェニルスルホニル) - 1 H - インダゾール - 5 - イル) アゼチジン - 3 -
 アミン、
 (R) - 1 - (1 - メチル - 3 - (ナフタレン - 1 - イルスルホニル) - 1 H - インダゾ
 ール - 5 - イル) ピロリジン - 3 - アミン、
 (R) - 1 - (1 - イソプロピル - 3 - (ナフタレン - 1 - イルスルホニル) - 1 H - イン
 ダゾール - 5 - イル) ピロリジン - 3 - アミン、
 (R) - 1 - (1 - イソブチル - 3 - (ナフタレン - 1 - イルスルホニル) - 1 H - イン
 ダゾール - 5 - イル) ピロリジン - 3 - アミン、
 これらの立体異性体、または
 これらの薬学的に許容できる塩。

【 0 0 6 4 】

一実施形態では、本発明の化合物は、薬学的に許容できる塩として存在する。より詳細には、一実施形態では、薬学的に許容できる塩は塩酸塩 (H C l) である。

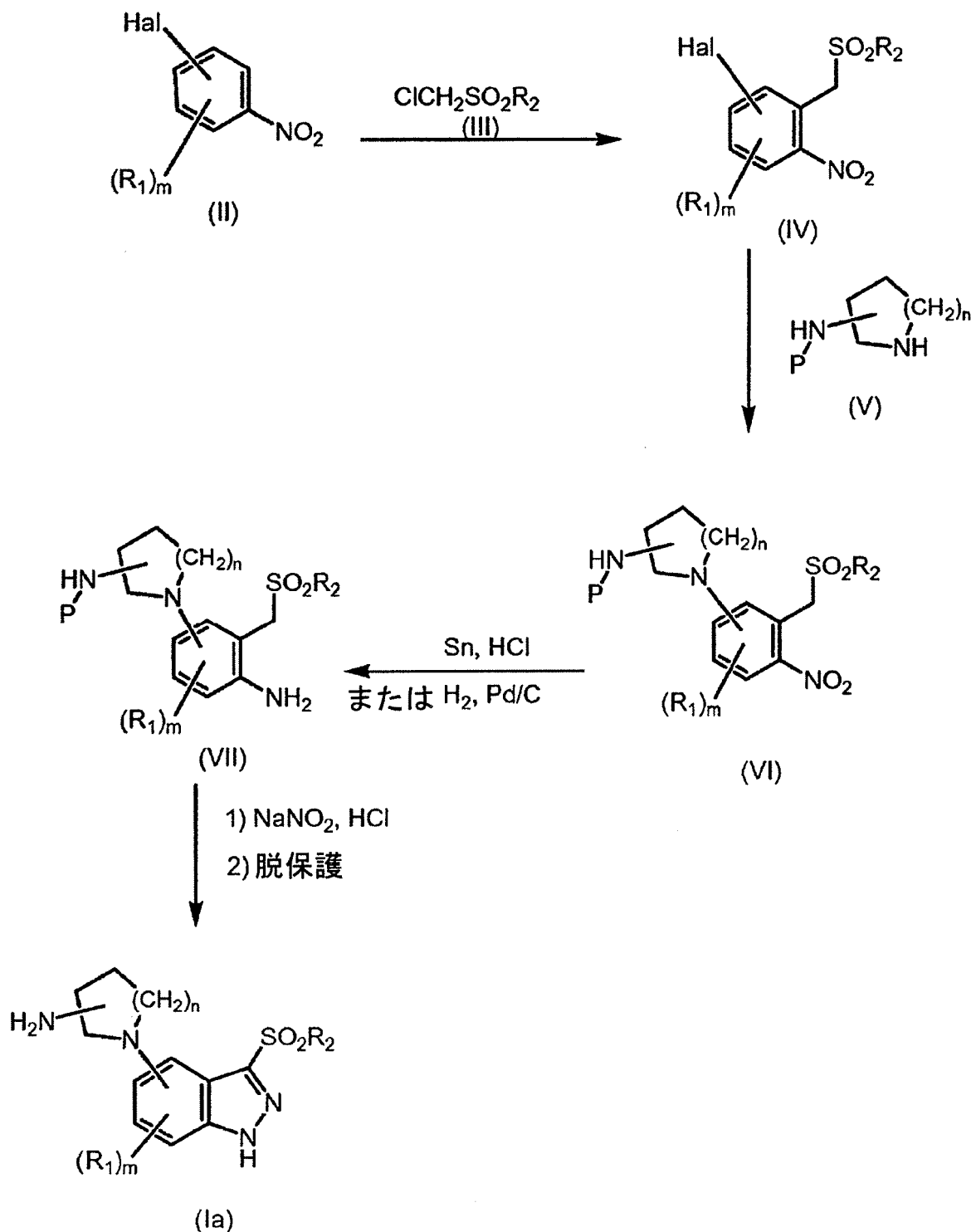
【 0 0 6 5 】

本発明の化合物は、従来の合成法と、必要ならば標準の分離または単離技術を使用して調製することができる。たとえば、 R_3 、 R_4 、および R_5 が H である式 I の化合物 (I a) は、式 I I のハロニトロベンゼン化合物を、 $K O - t - B u$ や $K O H$ などの強塩基の存在下で式 I I I のクロロメチルスルホンと反応させて、式 I V のベンジルスルホニル化合物を得、前記式 I V の化合物を、 $K_2 C O_3$ などの塩基の存在下で式 V の保護されたアザシクリルアミンと反応させて、式 V I の化合物を得、前記式 V I の化合物を、パラジウム触媒存在下の酸または H_2 の存在下、 $S n$ 、 $F e$ 、または $Z n$ などの還元剤と反応させて、式 V I I の対応するアミンを得、前記のアミンを酸の存在下で $N a N O_2$ と反応させて、対応する保護されたアミノアザシクリル - 3 - スルホニルインダゾール化合物を得、前記の保護された化合物を脱保護して、所望の式 I a の化合物を得ることにより調製できる。この反応を流れ図 I で例示するが、図中の H a l は C l または F を表し、P は保護基を表す。

【 0 0 6 6 】

【化 9】

流れ図 I

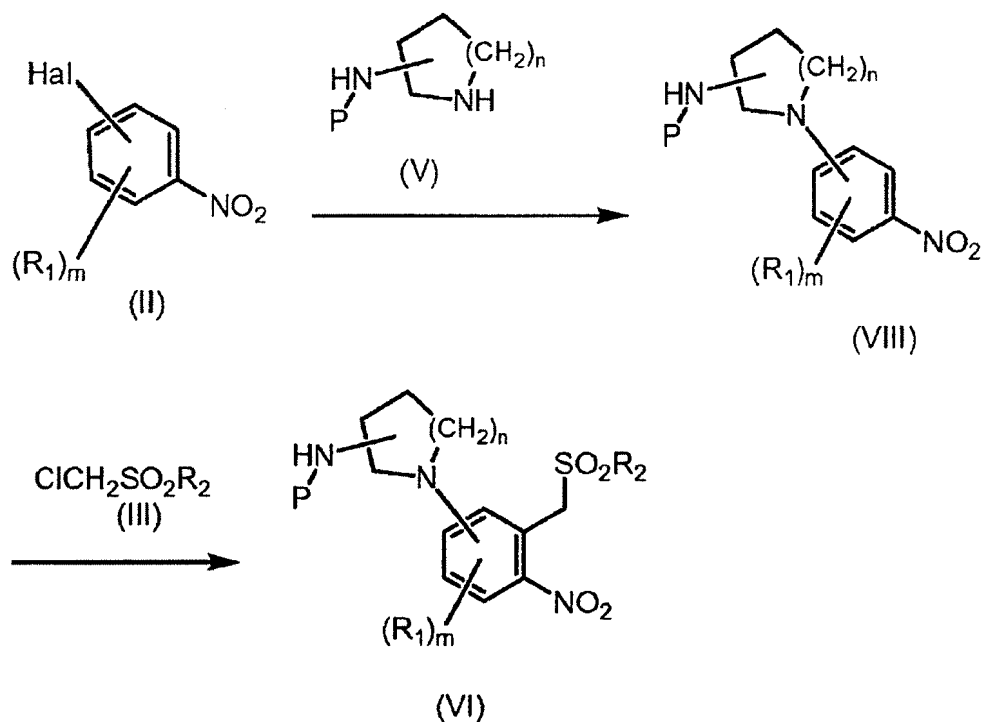


【0067】

別法として、式VIの化合物は、式IIのハロニトロベンゼン化合物を、 K_2CO_3 などの塩基の存在下で式Vの保護されたアザシクリルアミンと反応させて、式VIIの化合物を得、式VIIの化合物を、 $\text{KO}-t-\text{Bu}$ や KOH などの強塩基の存在下で式IIのクロロメチルスルホンと反応させて、所望の式VIの中間体化合物を得ることにより調製することもできる。この反応を流れ図IIで示すが、図中のHalはClまたはFを表し、Pは保護基を表す。

【 0 0 6 8 】

【 化 1 0 】

流れ図 II

10

20

【 0 0 6 9 】

上で示した反応で使用するのに適する保護基として、*t*-ブチルオキシカルボニル、ベンジル、アセチル、ベンジルオキシカルボニル、または標準の合成手順において塩基性窒素を保護することがわかっている任意の従来の基が挙げられる。

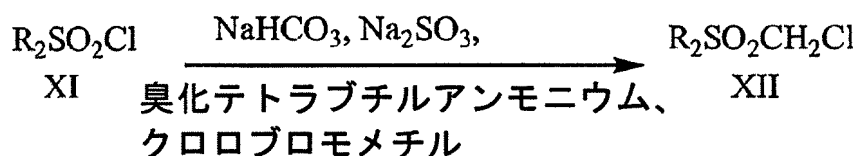
【 0 0 7 0 】

流れ図 I および I I で用いられるクロロメチルアリールスルホン試薬 (I I I) は、市販品として購入し、または以下に示す化学的経路によって調製した。

30

【 0 0 7 1 】

【 化 1 1 】



【 0 0 7 2 】

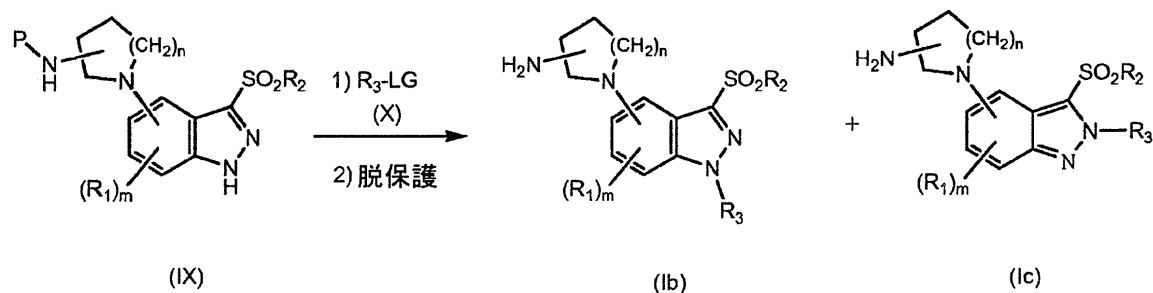
R₃ が H 以外であり、R₄ および R₅ が H である式 I の化合物 (I b) は、従来のアルキル化 / 脱保護手順を使用して調製することができる。たとえば、R₃ が H 以外であり、R₄ および R₅ が H である式 I の化合物 (I b) は、式 I X の保護された化合物を、塩基および溶媒の存在下、場合により相転移剤の存在下で式 X のアルキル化剤と反応させて、対応する保護されたアルキル化化合物を得、前記の保護された化合物を脱保護して、所望の式 I b の化合物を得ることにより調製できる。この反応を流れ図 I I I に示すが、P は上述のような保護基であり、LG は、Cl、Br、I、OH、B(OH)₂、トシル、メシルなどの脱離基である。流れ図 I I I に記載した条件下で、この反応の副生成物 (I c) を分離し、特徴付けた。

40

【 0 0 7 3 】

【化 1 2】

流れ図 III



10

【0074】

本明細書に記載の調製方法では、変更された基が特許請求の範囲に記載の部類に含まれる限り、保護基などの可変基を、挙げられたステップの合間に変更または置換できることを企図する。たとえば、流れ図 I において、式 (VI) の化合物の保護基 P を Cbz にすることができるが、後のステップで式 (VII) の化合物の同じ位置にある保護基 P を Boc にすることもできる。このような例では、脱保護 - 保護の 2 ステップの反応が存在することになる。

【0075】

用語「保護基」は、アミン基、ヒドロキシル基、およびスルフヒドリル基に関しては、その開示全体が参照により本明細書に援用される「Protective Groups in Organic Synthesis」、Greene, T. W., Wuts, P. G. M., John Wiley & Sons、ニューヨーク州ニューヨーク (第 3 版、1999 年) に記載のものなどの、当業者に知られている保護された基によって望ましくない反応から守られた形態のこれらの官能基を指し、こうした保護基は、そこに記載の手順を使用して付加または除去することができる。保護されたヒドロキシル基の例としては、これらに限らないが、ヒドロキシル基を、その限りでないが、 t -ブチルジメチルクロロシラン、トリメチルクロロシラン、トリイソプロピルクロロシラン、トリエチルクロロシランなどの試薬と反応させて得られるものなどのシリルエーテル；その限りでないが、メトキシメチルエーテル、メチルチオメチルエーテル、ベンジルオキシメチルエーテル、 t -ブトキシメチルエーテル、2-メトキシエトキシメチルエーテル、テトラヒドロピラニルエーテル、1-エトキシエチルエーテル、アリルエーテル、ベンジルエーテルなどの置換メチルおよびエチルエーテル；ならびにその限りでないが、ベンゾイルギ酸エステル、ギ酸エステル、酢酸エステル、トリクロロ酢酸エステル、およびトリフルオロ酢酸エステルなどのエステルが挙げられる。保護されたアミン基の例としては、ホルムアミド、アセトアミド、トリフルオロアセトアミド、ベンズアミドなどのアミド；カルバマート、たとえば Boc ；フタルイミド、 $Fmoc$ 、 Cbz 、 PMB 、ベンジル、ジチオスクシンイミドなどのイミドなどが挙げられるがこれに限らない。保護またはキャッピングされたスルフヒドリル基の例としては、 S -ベンジルチオエーテルや S -4-ピコリルチオエーテルなどのチオエーテル；ヘミチオ、ジチオ、およびアミノチオアセタールなどの置換 S -メチル誘導体などが挙げられるがこれに限らない。

20

30

40

【0076】

「脱離基」への言及は、本明細書では、求核剤によって外すことのできる、置換基に結合した求電子部分を有することを示す。好ましい脱離基の例は、 F 、 Cl 、 Br 、または I などのハロゲン；トリフラート；メシラートまたはトシラート；エステル；アルデヒド；ケトン；エポキシドなどである。脱離基の例は、1-インダゾリル基などの求核剤による作用を受けやすい、プロピル-1-インダゾリル官能基を形成するヨウ化プロピルである。

【0077】

用語「脱保護する」または「保護基を除去する」は、アミンに結合したベンジル基や B

50

OC基の除去などの保護基の除去を指す。脱保護は、加熱および/または保護基を除去することのできる試薬の添加によって行うことができる。好ましい実施形態では、脱保護ステップは、酸、塩基、還元剤、酸化剤の添加、加熱、またはこれらを任意に組み合わせたものである。BOC基をアミノ基から除去する好ましい一方法は、溶液にHClまたはTFAを加えることである。多くの脱保護反応は、当業界でよく知られており、その開示全体が参照により本明細書に援用される「Protective Groups in Organic Synthesis」、Greene, T.W., John Wiley & Sons、ニューヨーク州ニューヨーク(第1版、1981年)に記載されている。

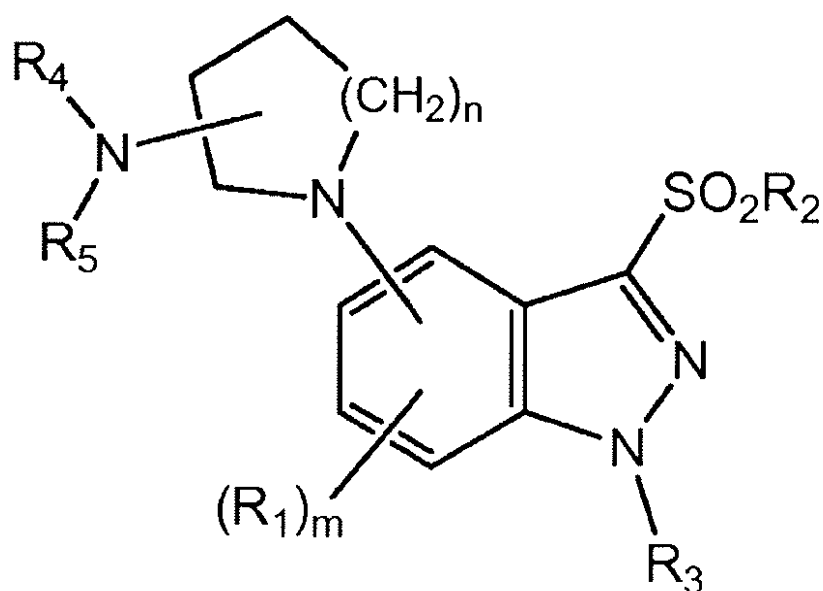
【0078】

本発明の別の態様は、式Iの化合物

10

【0079】

【化13】



20

(I)

30

[式中、

R_1 は、H、ハロゲン、CN、COR₉、OCO₂R₁₀、CO₂R₁₁、CONR₁₂、R₁₃、SO_pR₁₄、NR₁₅R₁₆、OR₁₇、またはそれぞれ置換されていてもよいC₁~C₆アルキル、C₃~C₇シクロアルキル、アリール、もしくはヘテロアリール基であり、

R_2 は、置換されていてもよいアリール基もしくは置換されていてもよいヘテロアリール基、または橋頭位にN原子を有し、またN、OもしくはSから選択される1、2もしくは3個の追加のヘテロ原子を含んでいてもよい、置換されていてもよい8~13員の二環式もしくは三環式の環系であり、

40

R_3 は、HまたはC₁~C₆アルキルまたはC₃~C₇シクロアルキルであり、

R_4 および R_5 は、それぞれHであり、

m は、整数1、2または3であり、

n は、0または整数1、2もしくは3であり、

p は、0または整数1もしくは2であり、

R_9 、 R_{10} 、 R_{11} および R_{17} は、それぞれ独立に、H、またはそれぞれ置換されていてもよいC₁~C₆アルキル、C₂~C₆アルケニル、C₂~C₆アルキニル、C₃~C₆シクロアルキル、シクロヘテロアルキル、アリール、もしくはヘテロアリール基であり、

R_{12} 、 R_{13} 、 R_{15} および R_{16} は、それぞれ独立にHもしくは置換されていてもよ

50

い $C_1 \sim C_4$ アルキル基であり、または R_{12} および R_{13} は、これらが結合している原子と一緒にあって、 O 、 NR_{18} もしくは SO_p から選択されるもう一つのヘテロ原子を含んでいてもよい 5 ~ 7 員環を形成していてもよく、または R_{15} および R_{16} は、これらが結合している原子と一緒にあって、 O 、 NR_{18} もしくは SO_p から選択されるもう一つのヘテロ原子を含んでいてもよい 5 ~ 7 員環を形成していてもよく、

R_{14} は、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、シクロヘテロアルキル、アリール、またはそれぞれ置換されていてもよいヘテロアリール基であり、

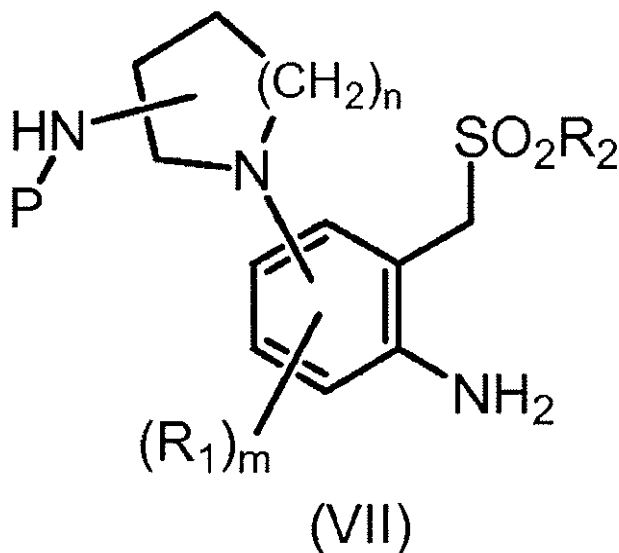
R_{18} は、 H 、またはそれぞれ置換されていてもよい $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、シクロヘテロアルキル、アリール、もしくはヘテロアリール基である] の調製方法であって、

以下の (i) または (ii) を含む、すなわち

(i) 式 (VII) の化合物

【0080】

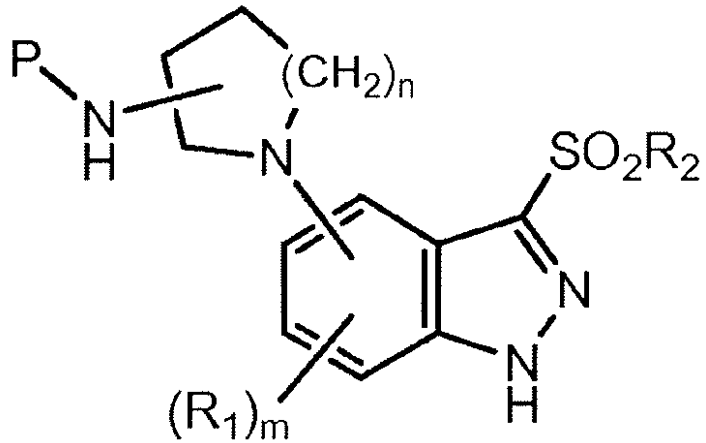
【化14】



[式中、 P は保護基であり、 R_1 および R_2 は式 I について上で規定したとおりである]
を環化して、式 (IX) の化合物

【0081】

【化 1 5】



10

(IX)

を生成するステップと、

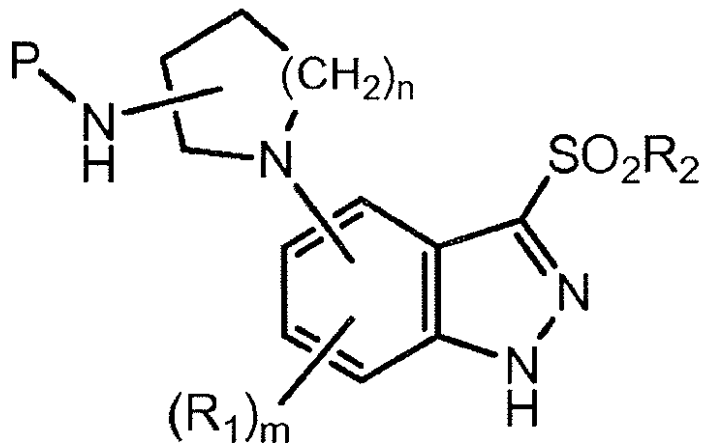
前記式 (IX) の化合物を脱保護して、式 I の R_3 が H である式 (I) の化合物を得るステップとを含むか、

または

(ii) R_3 - LG を、式 (IX) の化合物

【0082】

【化 1 6】



30

(IX)

40

[式中、 R_3 は H 以外の上述したとおりのものであり、LG は脱離基であり、P は保護基であり、 R_1 および R_2 は式 I について上で規定したとおりである] と反応させるステップと、

その後保護基を除去して、 R_3 が H 以外の上述したとおりのものである式 (I) の化合物を得るステップとを含む方法を提供する。

【0083】

50

一実施形態では、上記 (i i) の式 (I X) の化合物は、前記式 (V I I) の化合物を環化して式 (I X) の化合物を生成することにより調製する。

【 0 0 8 4 】

別の実施形態では、環化ステップは、式 (V I I) の化合物を硝酸ナトリウム (N a N O ₂) と反応させることを含む。

【 0 0 8 5 】

別の実施形態では、環化ステップは、H C l の存在下で実施する。

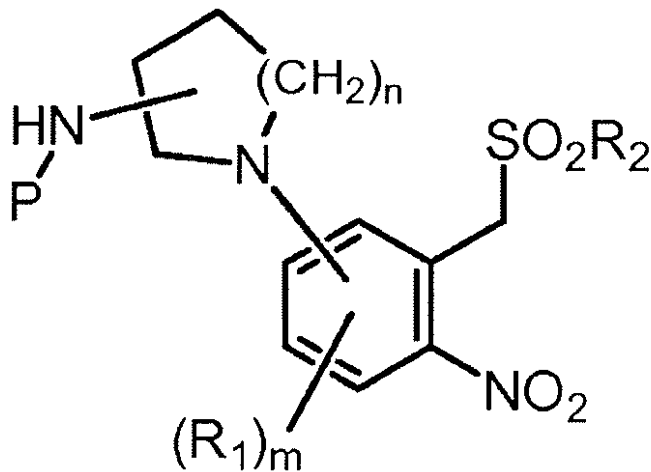
【 0 0 8 6 】

一部の実施形態では、式 (V I I) の化合物は、式 (V I) の化合物

【 0 0 8 7 】

【 化 1 7 】

10



20

(VI)

[式中、P は保護基であり、R₁ および R₂ は式 I について上で規定したとおりである] を還元して、式 (V I I) の化合物を生成することにより調製する。

30

【 0 0 8 8 】

一実施形態では、還元ステップは、塩化スズ (S n C l ₂) および H C l の存在下で実施する。

【 0 0 8 9 】

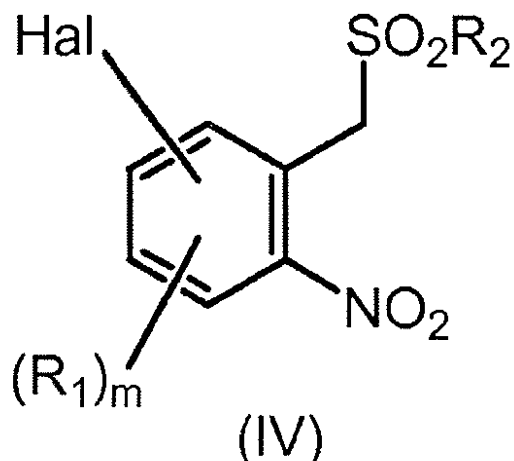
別の実施形態では、還元ステップは、H₂ およびパラジウム触媒の存在下で実施する。

【 0 0 9 0 】

一実施形態では、式 (V I) の化合物は、式 (I V) の塩化ベンジルスルホニル化合物

【 0 0 9 1 】

【化 18】



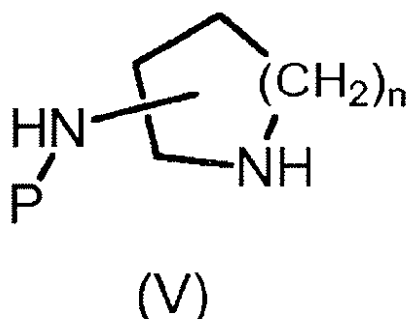
10

[式中、H a l はハロゲン原子であり、R₁ および R₂ は式 I について上で規定したとおりである] を式 V の保護されたアザシクリルアミン

【0092】

【化 19】

20



[式中、P は保護基である] と反応させて、式 (V I) の化合物を生成することにより調製する。

30

【0093】

一実施形態では、反応ステップは、塩基の存在下で実施する。

【0094】

こうした方法によって調製した化合物は、5 - H T 6 活性をモジュレートするのにインビトロ (i n v i t r o) またはインビボ (i n v i v o) で有用である。特定の実施形態では、モジュレートするとは、活性を抑制することを指す。

【0095】

好都合なことに、本発明の式 I の化合物は、運動障害、気分障害、人格障害、行動障害、精神障害、認知障害、神経変性障害など、たとえば、アルツハイマー病、パーキンソン病、注意欠陥障害、不安、てんかん、うつ病、強迫性障害、睡眠障害、(頭部外傷や卒中などの) 神経変性障害、(食欲不振症や過食症などの) 摂食障害、統合失調症、記憶喪失、薬物もしくはニコチン乱用からの離脱に関連する障害など、または過敏性大腸症候群などの特定の消化器疾患を含めて、5 - H T 6 受容体に関連するかまたはその影響を受ける C N S 障害の治療に有用である。したがって、本発明は、その必要のある患者において、5 - H T 6 受容体に関連するかまたはその影響を受ける中枢神経系の障害を治療する方法であって、前記患者に治療有効量の上述のような式 I の化合物を提供することを含む方法を提供する。化合物は、経口投与もしくは非経口投与によって、またはその必要のある患者に有効な治療薬の投与であることがわかっている任意の一般的な方式で提供することができる。

40

50

【0096】

用語「提供する」とは、本明細書では、本発明が包含する化合物または物質を提供することに関して、そのような化合物もしくは物質を直接投与すること、または体内で等価量の化合物もしくは物質を生成するプロドラッグ、誘導体、もしくは類似体を投与することを意味する。

【0097】

特定のCNS障害の治療において提供される治療有効量は、治療対象となる特定の状態、患者のサイズ、年齢、および応答パターン、障害の重症度、診療する医師の判断などに従って様々となり得る。一般に、1日の経口投与の有効量は、約0.01~1,000mg/kg、好ましくは約0.5~500mg/kgでよく、非経口投与の有効量は、約0.1~100mg/kg、好ましくは約0.5~50mg/kgでよい。

10

【0098】

実際には、本発明の化合物は、固体または液体の形の化合物またはその前駆体を、それだけで、または1種または複数の従来の医薬担体もしくは賦形剤と組み合わせて投与することにより提供する。したがって、本発明は、薬学的に許容できる担体と、有効量の上述のような式Iの化合物とを含む医薬組成物を提供する。

【0099】

本明細書では、用語「薬学的に許容できる担体」とは、非毒性の不活性な固体、半固体、もしくは液体充填剤、希釈剤、カプセル化材料、または任意の種類の製剤助剤を意味する。薬学的に許容できる担体として役立てることのできる材料の一部の例は、ラクトース、グルコース、スクロースなどの糖；コーンスターチやジャガイモデンプンなどのデンプン；カルボキシメチルセルロースナトリウム、エチルセルロース、酢酸セルロースなどのセルロースおよびその誘導体；粉末状トラガカント；麦芽；ゼラチン；タルク；カカオ脂や坐剤ワックスなどの賦形剤；ラッカセイ油、綿実油、ベニバナ油、ゴマ油、オリーブ油、トウモロコシ油、ダイズ油などの油；プロピレングリコールなどのグリコール；オレイン酸エチルやラウリン酸エチルなどのエステル；寒天；水酸化マグネシウムや水酸化アルミニウムなどの緩衝剤；アルギン酸；発熱物質を含まない水；等張性食塩水；リンガー液；エチルアルコール、およびリン酸緩衝液、ならびにラウリル硫酸ナトリウムやステアリン酸マグネシウムなどの他の非毒性の適合性のある潤滑剤であり、配合者の判断に従って、着色剤、離型剤、コーティング剤、甘味剤、着香剤、着香剤、保存剤、および酸化防止剤も組成物中に存在してよい。薬学的に許容できる他の適切な賦形剤は、参照により本明細書に援用される「Remington's Pharmaceutical Sciences」、Mack Pub. Co.、ニュージャージー州、1991年に記載されている。

20

30

【0100】

本発明の化合物は、従来の非毒性の薬学的に許容できる担体、佐剤、および媒体を含有する投与量単位製剤にして、ヒトおよび他の動物へ、経口的に、非経口的に、舌下に、エアロゾル適用もしくは吸入スプレーによって、直腸に、大槽内に、膣内に、腹腔内に、頬側に、髄腔内に、または局所的に、所望のとおり投与することができる。局所投与は、経皮パッチやイオン泳動デバイスなどの経皮投与の使用をも含む場合がある。非経口という用語は、本明細書では、皮下注射、静脈内、筋肉内、胸骨内注射、または注入技術を含む。

40

【0101】

製剤の方法は、当業界でよく知られており、たとえば、「Remington: The Science and Practice of Pharmacy」、Mack Publishing Company、ペンシルヴェニア州イーストン、第19版(1995年)で開示されている。本発明で使用する医薬組成物は、非発熱性の無菌液体溶液もしくは懸濁液、コーティングされたカプセル剤、坐剤、凍結乾燥粉末、経皮パッチの形、または当業界で知られている他の形にすることができる。

【0102】

50

注射用製剤、たとえば、無菌の水性または油性注射用懸濁液は、適切な分散もしくは湿潤剤と懸濁化剤とを使用し、既知の技術に従って製剤することができる。無菌注射用製剤は、たとえば 1, 3 - プロパンジオールまたは 1, 3 - ブタンジオール溶液としての、非経口用に許容される非毒性の希釈剤または溶媒中の無菌注射用溶液、懸濁液、または乳濁液でもよい。使用することのできる許容される媒体および溶媒には、水、米国薬局方リンガー液、および等張性塩化ナトリウム溶液がある。また無菌の固定油も、溶媒または懸濁媒質として慣習的に用いられる。この目的では、合成のモノまたはジグリセリドを含めた任意の無刺激性の固定油を使用することができる。さらに、オレイン酸などの脂肪酸も注射剤の調製に使用することもできる。注射用製剤は、たとえば、細菌保持フィルターでの濾過によって、または使用前に滅菌水または他の無菌注射剤媒質に溶解または分散させることのできる無菌の固体組成物の形の殺菌剤を混ぜることによって無菌化することができる。

10

【0103】

薬物の効果を延長するには、皮下注射または筋肉内注射からの薬物の吸収を緩徐にすることがしばしば望ましい。これは、十分に水溶性でない結晶性または非晶質材料の液体懸濁液を使用して実現することができる。そこで、薬物の吸収速度は、その溶解速度に応じて決まり、溶解速度は、結晶サイズおよび結晶形態に応じて決まるといえる。別法として、薬物を油媒体に溶解または懸濁させることによって、非経口投与される薬物形態の遅延性の吸収を実現することもできる。注射用デポー形態は、ポリ乳酸 - ポリグリコリドなどの生分解性ポリマー中に薬物のマイクロカプセル化基材を形成することにより作製する。薬物対ポリマーの比および用いられる特定のポリマーの性質に応じて、薬物放出の速度を制御することができる。他の生分解性ポリマーの例として、ポリ（オルトエステル）およびポリ（無水物）が挙げられる。デポー注射用製剤は、薬物を体組織と適合性のあるリポソームまたはマイクロエマルジョンに閉じ込めて調製することもできる。

20

【0104】

経口投与用の固体剤形としては、カプセル剤、錠剤、丸剤、粉末、および顆粒が挙げられる。このような固体剤形では、活性化化合物を、少なくとも 1 種の薬学的に許容できる不活性な賦形剤もしくは担体、たとえば、クエン酸ナトリウムもしくはリン酸ニカルシウム、および / または a) 充填剤もしくは増量剤、たとえばデンプン、ラクトース、スクロース、グルコース、マンニトール、ケイ酸、b) 結合剤、たとえばカルボキシメチルセルロース、アルギン酸塩、ゼラチン、ポリビニルピロリジノン、スクロース、アカシア、c) 湿潤剤、たとえばグリセロール、d) 崩壊剤、たとえば寒天、炭酸カルシウム、ジャガイモもしくはタピオカデンプン、アルギン酸、特定のケイ酸塩、および炭酸ナトリウム、e) 溶液遅延剤 (solution retarding agent)、たとえばパラフィン、f) 吸収促進剤、たとえば四級アンモニウム化合物、g) 湿潤剤、たとえばアセチルアルコールおよびモノステアリン酸グリセロール、h) 吸収剤、たとえばカオリンおよびベントナイトクレイ、ならびに i) 潤滑剤、たとえばタルク、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、固体ポリエチレングリコール、ラウリル硫酸ナトリウム、およびこれらの混合物と混合する。カプセル剤、錠剤、および丸剤の場合では、剤形は緩衝剤も含んでよい。

30

40

【0105】

同様の種類の固体組成物を、ラクトースまたは乳糖などの賦形剤ならびに高分子量ポリエチレングリコールなどを使用して、軟および硬ゼラチンカプセル中に充填剤として用いることもできる。

【0106】

錠剤、糖衣錠、カプセル剤、丸剤、および顆粒の固体剤形は、腸溶剤皮や医薬製剤技術でよく知られている他の剤皮などの剤皮およびシェルを付けて調製することができる。これらの固体剤形は、場合により不透明化剤を含有してよく、また剤形が腸管の特定の部分で場合により遅延的に活性成分を単独でまたは優先的に放出する組成物とすることもできる。使用することのできる包埋用組成物の例として、高分子物質およびろうが挙げられる。

50

。

【0107】

活性化合物は、上述のような1種または複数の賦形剤を含有するマイクロカプセル化された形態にすることもできる。錠剤、糖衣錠、カプセル剤、丸剤、および顆粒の固体剤形は、腸溶剤皮、徐放性剤皮、および医薬製剤技術でよく知られている他の剤皮などの剤皮およびシェルを付けて調製することができる。このような固体剤形では、活性化合物は、スクロース、ラクトース、またはデンプンなどの少なくとも1種の不活性希釈剤と混和することができる。このような剤形は、通常の慣行のように、不活性希釈剤以外の追加の物質、たとえば、ステアリン酸マグネシウムや微結晶セルロースなどの打錠潤滑剤および他の打錠助剤も含んでよい。カプセル剤、錠剤、および丸剤の場合では、剤形は緩衝剤も含んでよい。これらの固体剤形は、場合により不透明化剤を含有してよく、また剤形が腸管の特定の部分で場合により遅延的に活性成分を単独でまたは優先的に放出する組成物とすることもできる。使用することのできる包埋用組成物の例としては、高分子物質およびろ

10

【0108】

本発明の組成物への使用に適する固体担体としては、着香剤、潤滑剤、可溶化剤、懸濁化剤、充填剤、滑剤、圧縮助剤、結合剤、錠剤崩壊剤、またはカプセル化材料として働くこともできる1種または複数の物質が挙げられる。粉末では、担体は細かくした固体でよく、これが細かくした式Iの化合物と混和される。錠剤では、式Iの化合物を、適度に必要な圧縮特性を有する担体と混合し、所望の形状および大きさに成形することができる。前記粉末および錠剤は、99重量%までの式I化合物を含有してよい。本発明の組成物への使用に適する固体担体としては、リン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、タルク、糖、ラクトース、デキストリン、デンプン、ゼラチン、セルロース、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ポリビニルピロリジン、低融点ろう、およびイオン交換樹脂が挙げられる。

20

【0109】

経口投与用の液体剤形としては、薬学的に許容できる乳濁液、マイクロエマルジョン、溶液、懸濁液、シロップ、およびエリキシルが挙げられる。活性化合物に加え、液体剤形は、たとえば水や他の溶媒などの当業界で一般に使用される不活性希釈剤、可溶化剤および乳化剤、たとえば、エチルアルコール、イソプロピルアルコール、炭酸エチル、EtOAc、ベンジルアルコール、安息香酸ベンジル、プロピレングリコール、1,3-ブチレングリコール、ジメチルホルムアミド、油（特に、綿実油、ラッカセイ油、トウモロコシ油、胚芽油、オリーブ油、ヒマシ油、およびゴマ油）、グリセロール、テトラヒドロフルフリルアルコール、ポリエチレングリコール、およびソルビタン脂肪酸エステル、ならびにこれらの混合物を含有してよい。不活性希釈剤のほかに、経口組成物は、湿潤剤、乳化および懸濁化剤、甘味剤、着香剤、着香剤などの佐剤も含んでよい。

30

【0110】

溶液、懸濁液、乳濁液、シロップ、およびエリキシルの調製に適する薬学的に許容できる液体担体はどれも、本発明の組成物に使用することができる。式Iの化合物は、水、有機溶媒、薬学的に許容できる油脂、またはこれらの混合物などの、薬学的に許容できる液体担体に溶解または懸濁させることもできる。前記液体組成物は、可溶化剤、乳化剤、緩衝液、保存剤、甘味剤、着香剤、懸濁化剤、増粘剤、着色剤、粘度調整剤、安定剤、浸透性調整剤などの他の適切な医薬添加剤を含有してもよい。経口投与および非経口投与に適する液体担体の例として、水（特に、上記のような添加剤、たとえばセルロース誘導体、好ましくはカルボキシメチルセルロースナトリウム溶液を含有するもの）、アルコール（一価アルコールおよび多価アルコール、たとえばグリコールを含める）もしくはその誘導体、または油（たとえば、分留したヤシ油およびラッカセイ油）が挙げられる。非経口投与では、担体は、オレイン酸エチルまたはミリスチン酸イソプロピルなどの油性エステルでもよい。

40

【0111】

50

無菌の溶液または懸濁液である本発明の組成物は、筋肉内、腹腔内、または皮下注射に適する。無菌の溶液は、静脈内投与することもできる。経口投与に適する本発明の組成物は、液体組成物または固体組成物の形態でよい。

【0112】

本発明の化合物の局所投与または経皮投与用の剤形としては、軟膏、ペースト、クリーム、ローション、ゲル、粉末、溶液、スプレー、吸入剤、またはパッチが挙げられる。活性成分を、薬学的に許容できる担体および必要となれば任意の必要な保存剤または緩衝剤と無菌条件下で混和する。眼科製剤および点耳液なども、本発明の範囲内にあると企図される。

【0113】

本発明の組成物は、液体エアロゾルまたは吸入用乾燥粉末としての送達用に製剤することもできる。液体エアロゾル製剤は、大部分を終末細気管支および呼吸細気管支に送達することのできる粒径にして噴霧することができる。

【0114】

本発明の化合物の有効量は、一般に、5-HT6活性を検出可能な程度にモジュレートするのに十分な、または5-HT6活性に関連するかもしくは5-HT6活性のモジュレーションに感受性のあるCNS疾患の症状の緩和による任意の量を含む。担体材料と組み合わせることで単一剤形を生成することのできる活性成分の量は、治療されるホストおよび特定の投与方式に応じて様々となる。しかし、任意の特定の対象のための詳細な用量レベルは、用いる特定の化合物の活性、年齢、体重、全般的な健康状態、性別、食事、投与時間、投与経路、排出速度、薬剤の組合せ、および治療される特定の疾患の重症度を含めた要素に応じて様々となることは理解されよう。所与の状況に合わせた治療有効量は、通常の実験で容易に決定することができ、通常臨床医の技量および判断の範囲内である。

【0115】

理解をより明確にするため、また本発明をより明瞭に例示するために、その具体的な実施例を以下で記載する。以下の実施例は、単なる事例にすぎず、いかなる点でも本発明の範囲および基調をなす理念を限定するものとは理解されない。

【0116】

別段の記述がない限り、すべての部は重量部である。用語NMRは、プロトン核磁気共鳴を意味する。THF、DMF、およびDMSOという用語は、それぞれテトラヒドロフラン、ジメチルホルムアミド、およびジメチルスルホキシドを意味する。化学図において、Bocという用語は、t-ブトキシカルボニル基を表す。

【実施例】

【0117】

以下の実施例に関して、本明細書に記載の方法または当業界で知られている他の方法を使用して本発明の化合物を合成した。

【0118】

本発明による有機化合物は、互変異性の現象を示し得ることを理解されたい。本明細書内の化学構造は、考えられる互変異性体形態の一方しか表すことができないので、本発明は、描かれた構造の任意の互変異性体形態を包含すると理解すべきである。

【0119】

(実施例A)

アリール(Het)クロロメチルスルホンの一般調製法

アリール(Het)クロロメチルスルホンの一般調製法を以下の反応スキームで示す。

【0120】

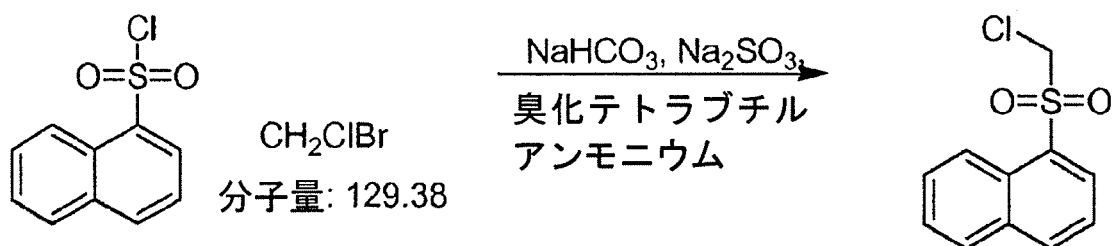
10

20

30

40

【化 2 0】



【 0 1 2 1】

10

例として、塩化 1 - ナフチルスルホニル (3 . 0 g 、 1 3 m m o l) を、炭酸水素ナトリウム (2 . 1 g 、 2 5 m m o l) および亜硫酸ナトリウム (3 . 2 g 、 2 5 m m o l) の水溶液 (1 6 m L) 中にて 1 0 0 で 1 . 5 時間撹拌した。この溶液を室温に冷却し、これにクロロプロモメタン (3 0 g 、 2 3 2 m m o l) および臭化テトラブチルアンモニウム (0 . 4 3 g 、 1 . 3 m m o l) を加えた。混合物を 1 8 時間沸騰させ、次いで室温に冷ました。揮発性成分を蒸発させ、残渣をジクロロメタンで抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、蒸発させて、白色固体を得た。次いで、白色固体を最少量のジクロロメタンに溶解させ、シリカゲルパッドに通した。蒸発にかけた後、ろう様の固体 6 . 6 4 g 、 7 8 % が得られた。この材料をそれ以上精製せずにその後の反応で使用した。¹H NMR (4 0 0 M H z , D M S O - d ₆) p p m 5 . 3 6 (s , 2 H) 7 . 6 7 ~ 7 . 7 8 (m , 3 H) 8 . 1 3 (d , J = 8 . 1 H z , 1 H) 8 . 2 5 (d d , J = 7 . 3 6 , 1 . 2 2 H z , 1 H) 8 . 3 7 (d , J = 8 . 2 3 H z , 1 H) 8 . 6 2 (d , J = 8 . 6 9 H z , 1 H)

20

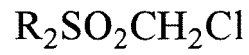
【 0 1 2 2】

上述の手順を使用して、他のアリールクロロメチルスルホン (以下の表 I) を調製した。

【 0 1 2 3】

【表 1】

表I



XII

| R_2 | MS [M+H] ⁺ | |
|---------------|--------------------------|----|
| 4-メチルナフト-1-イル | 255.7 | |
| 5-クロロナフト-1-イル | 276.1 | |
| 3-クロロフェニル | 226.1 | |
| ナフト-2-イル | 241.7 | |
| 4-イソプロピルフェニル | 233.7 | 20 |
| ナフト-1-イル | 241.7 | |
| フェニル | 191.7 | |

【0124】

(実施例1)

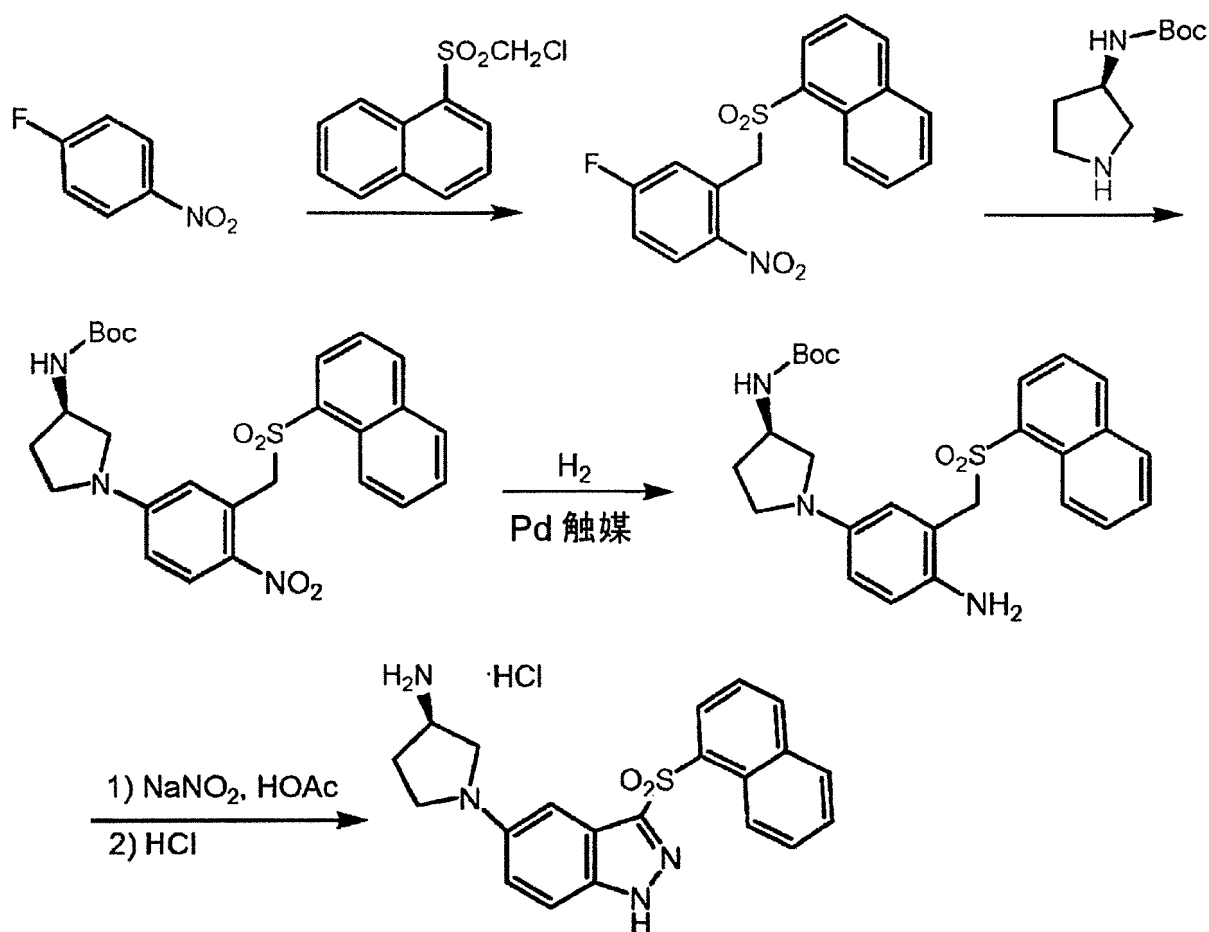
(3R)-1-[3-(1-ナフチルスルホニル)-1H-インダゾール-5-イル]

ピロリジン-3-アミン塩酸塩の調製

【0125】

30

【化 2 1】



10

20

【0126】

ステップ1) 1-(5-フルオロ-2-ニトロベンジルスルホニル)ナフタレンの調製

30

- 78 の窒素中にある4-フルオロ-ニトロベンゼン(1当量)およびクロロメチル-1-ナフチルスルホン(1当量)を無水THFに溶かした撹拌した溶液を、1.0MのKOt-Bu(2.2当量、THF中1.0M)で処理し、1時間かけて-20 に温め、酢酸で失活させ、水、飽和 NaHCO_3 水溶液で順次処理し、エーテルで抽出した。抽出物を合わせて水およびブラインで洗浄し、 MgSO_4 で乾燥させ、真空中で濃縮した。得られる残渣をクロマトグラフィーにかけて(シリカゲル、溶離液としての1:1と1:0の酢酸エチル:ヘキサン)、1-(5-フルオロ-2-ニトロベンジル-スルホニル)ナフタレンを得た。

【0127】

ステップ2) (R)-1-{[3-(ナフト-1-イルスルホニル)メチル]-4-ニトロフェニル}ピロリジン-3-イルカルバミン酸t-ブチルの調製

40

(R)-ピロリジン-3-イルカルバミン酸t-ブチル(1当量)、1-(5-フルオロ-2-ニトロベンジル-スルホニル)ナフタレン(1当量)、および炭酸カリウム(1当量)をエタノールに溶かした撹拌した溶液を、窒素中にて還流温度で18時間加熱し、冷却し、水で希釈し、 CH_2Cl_2 で抽出した。抽出物を合わせて MgSO_4 で乾燥させ、真空中で濃縮して、固体残渣を得た。固体を20:80の酢酸エチル:ヘキサンので摩砕し、濾過した。フィルターケーキを風乾して、(R)-1-{[3-(ナフト-1-イルスルホニル)メチル]-4-ニトロフェニル}ピロリジン-3-イルカルバミン酸t-ブチルを得た。

【0128】

50

ステップ 3) (R) - 1 - { [4 - アミノ - 3 - (ナフト - 1 - イルスルホニル) メチル] - フェニル } ピロリジン - 3 - イルカルバミン酸 t - ブチルの調製

(R) - 1 - { [3 - (ナフト - 1 - イルスルホニル) メチル] - 4 - ニトロフェニル } ピロリジン - 3 - イルカルバミン酸 t - ブチル (1 . 0 当量) のエタノール溶液を 1 0 % P d 担持炭素 (0 . 1 当量) で処理した。混合物を P a r r フラスコ中にて 5 0 p s i で終夜水素化した。反応混合物をセライトで濾過し、濾液を真空中で蒸発させて、(R) - 1 - { [4 - アミノ - 3 - (ナフト - 1 - イルスルホニル) メチル] フェニル } ピロリジン - 3 - イルカルバミン酸 t - ブチルを得た。

【 0 1 2 9 】

ステップ 4) (3 R) - 1 - [3 - (1 - ナフチルスルホニル) - 1 H - インダゾール - 5 - イル] ピロリジン - 3 - アミン塩酸塩の調製

(R) - 1 - { [4 - アミノ - 3 - (ナフト - 1 - イルスルホニル) メチル] - フェニル } ピロリジン - 3 - イルカルバミン酸 t - ブチル (1 当量) を酢酸に溶かした攪拌した溶液を、亜硝酸ナトリウム (1 . 5 当量) の水溶液で処理した。酢酸を蒸発させ、残渣をジクロロメタンに溶解させ、希炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、蒸発させた。残渣を、ジクロロメタンおよびメタノールを溶離液とするシリカゲルでのクロマトグラフィーにかけて、(R) - 1 - [(3 - (ナフト - 1 - イルスルホニル) - 1 H - インダゾール - 5 - イル) ピロリジン - 3 - イルカルバミン酸 t - ブチルを得た。

【 0 1 3 0 】

(R) - 1 - [(3 - (ナフト - 1 - イルスルホニル) - 1 H - インダゾール - 5 - イル) ピロリジン - 3 - イルカルバミン酸 t - ブチルの一部分をエタノールと C H ₂ C l ₂ の混合物に溶解させ、4 . 0 M の H C l ジオキサン溶液で処理し、真空中で濃縮して、固体残渣を得た。残渣を酢酸エチルで摩砕し、濾過した。濾過ケーキを乾燥させて、表題生成物を緑色の固体として得、NMR および質量スペクトル分析によって同定した。

¹ H NMR (4 0 0 M H z , D M S O - d ₆) p p m 2 . 0 6 ~ 2 . 1 9 (m , J = 4 . 9 H z , 1 H) 2 . 2 8 ~ 2 . 4 2 (m , 1 H) 3 . 2 7 ~ 3 . 4 1 (m , 2 H) 3 . 4 9 ~ 3 . 6 1 (m , 2 H) 3 . 9 6 (b r . s . , 1 H) 6 . 7 7 (d , J = 2 . 0 H z , 1 H) 6 . 9 7 (d d , J = 9 . 0 , 2 . 2 H z , 1 H) 7 . 5 2 (d , J = 9 . 0 H z , 1 H) 7 . 5 6 ~ 7 . 6 8 (m , 2 H) 7 . 7 6 (d d , J = 7 . 8 H z , 1 H) 8 . 0 3 ~ 8 . 1 0 (m , 1 H) 8 . 2 5 ~ 8 . 3 7 (m , 3 H) 8 . 5 2 (d d , J = 7 . 3 , 1 . 2 H z , 1 H) 8 . 8 0 (d , J = 8 . 8 H z , 1 H) 1 4 . 0 2 (b r . s . , 1 H) 。 M S (E S) m / z 3 9 3 . 1 、 M S (E S) m / z 7 8 5 . 3 ;

【 0 1 3 1 】

(実施例 2)

1 - [3 - (1 - ナフチルスルホニル) - 1 H - インダゾール - 5 - イル] ピペリジン - 4 - アミン塩酸塩の調製

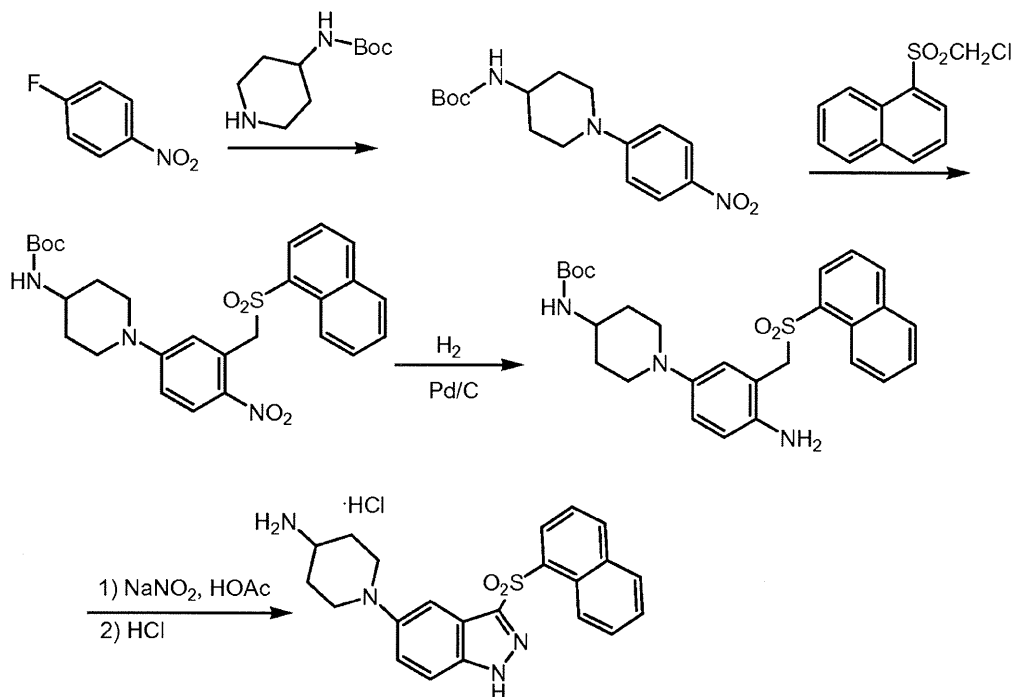
【 0 1 3 2 】

10

20

30

【化 2 2】



10

20

【0133】

ステップ1) 1-(4-ニトロフェニル)ピペリジン-4-イルカルバミン酸t-ブチルの調製

ピペリジン-4-イルカルバミン酸t-ブチル(1当量)、4-フルオロニトロベンゼン(1当量)、および炭酸カリウム(1当量)をエタノールに溶かした攪拌した溶液を窒素中にて還流温度で18時間加熱し、冷却し、水で希釈し、 CH_2Cl_2 で抽出した。抽出物を合わせて $MgSO_4$ で乾燥させ、真空中で濃縮して、固体残渣を得た。固体を20:80の酢酸エチル:ヘキサンで摩砕し、濾過した。フィルターケーキを風乾して、1-(4-ニトロフェニル)ピペリジン-4-イルカルバミン酸t-ブチルを得た。

【0134】

ステップ2) 1-{3-[(ナフト-1-イルスルホニル)メチル]-4-ニトロフェニル}-ピペリジン-4-イルカルバミン酸t-ブチルの調製

-78の窒素中にある(1当量)およびクロロメチル-1-ナフチルスルホン(1当量)を無水THFに溶かした攪拌した溶液を、1.0MのKOt-Bu THF溶液(2.2当量)で処理し、1時間かけて-20に温め、酢酸で失活させ、水、飽和 $NaHCO_3$ 水溶液で順次処理し、エーテルで抽出した。抽出物を合わせて水およびブラインで洗浄し、 $MgSO_4$ で乾燥させ、真空中で濃縮した。得られる残渣をクロマトグラフィーにかけて(シリカゲル、溶離液としての1:1と1:0の酢酸エチル:ヘキサン)、1-(5-フルオロ-2-ニトロベンジル-スルホニル)ナフタレンを得た。

【0135】

ステップ3および4) 1-[3-(1-ナフチルスルホニル)-1H-インダゾール-5-イル]ピペリジン-4-アミン塩酸塩の調製

1-(5-フルオロ-2-ニトロベンジル-スルホニル)ナフタレンを出発材料として用い、実施例1ステップ3および4に記載の本質的に同じ手順を使用して、表題生成物を淡黄褐色の粉末として得、NMRおよび質量スペクトル分析によって同定した。 1H NMR(400MHz、 $DMSO-d_6$) ppm 1.96~2.15(m, 2H) 2.22(d, $J=11.0$ Hz, 2H) 3.23~3.50(m, 2H) 3.73(d, $J=11.5$ Hz, 2H) 3.88(s, 3H) 7.58~7.64(m, 1H) 7.65~7.71(m, 1H) 7.71~7.81(m, 3H) 8.07(d, $J=7.8$ Hz, 2H) 8.31(d, $J=8.3$ Hz, 1H) 8.47(s, 2H) 8.60(dd,

30

40

50

$J = 7.3, 1.0 \text{ Hz}, 1 \text{ H}$) $8.81 (\text{d}, J = 8.5 \text{ Hz}, 1 \text{ H})$ $14.53 (\text{s}, 1 \text{ H})$ 。MS (ES) m/z 407.1;

【0136】

(実施例3~14)

5-(アミノアザシクリル)-3-アリアルスルホニル-1H-インダゾール塩酸塩誘導体の調製

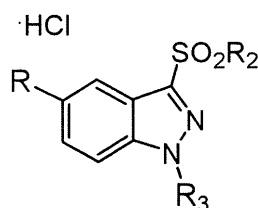
上の実施例1および2に記載の本質的に同じ手順を使用して、適切なクロロメチルアリアルスルホンおよび所望のBoc保護されたアザシクリルアミン試薬を用い、表IIに示す、 R_3 がHである化合物(実施例3~14)を得、HNMRおよび質量スペクトル分析によって同定した。

10

【0137】

【表2】

表II



20

| 実施例 番号 | R | R_3 | R_2 | MS [M+H] ⁺ |
|-----------|-----------------------------|-------|---------------|--------------------------|
| 3 | 1-ピペリジン-4-アミン | H | 4-メチルナフト-1-イル | 419.2 |
| 4 | 1-ピペリジン-4-アミン | H | 5-クロロナフト-1-イル | 439.0 |
| 5 | 1-ピペリジン-4-アミン | H | 3-クロロフェニル | 391.0 |
| 6 | 1-ピペリジン-4-アミン | H | ナフト-2-イル | 405.1 |
| 7 | 1-ピペリジン-4-アミン | H | 4-イソプロピルフェニル | 397.2 |
| 8 | 1-アゼチジン-3-アミン | H | ナフト-1-イル | 379.1 |
| 9 | 3-(S)-1-ピロリジン -3-アミン | H | ナフト-1-イル | 393.1 |
| 10 | 3-(S)-1-ピロリジン -3-アミン | H | フェニル | 343.1 |
| 11 | 3-(R)-1-ピロリジン -3-アミン | H | フェニル | 343.1 |
| 12 | 3-(R)-1-ピロリジン -3-ジメチルアミン | H | ナフト-1-イル | 421.1 |
| 13 | 3-(S)-1-ピロリジン -3-ジメチルアミン | H | ナフト-1-イル | 421.1 |
| 14 | 1-アゼチジン-3-アミン | H | フェニル | 329.0 |
| 15 | 3-(R)-1-ピロリジン -3-アミン | Me | ナフト-1-イル | 407.1 |
| 16 | 3-(R)-1-ピロリジン -3-アミン | i-Pr | ナフト-1-イル | 435.2 |
| 17 | 3-(R)-1-ピロリジン -3-アミン | i-Bu | ナフト-1-イル | 449.2 |

30

40

【0138】

(実施例15)

(3R)-1-[1-メチル-3-(ナフタレン-1-イルスルホニル)-1H-インダゾール-5-イル]ピロリジン-3-アミンの調製

50

【化 2 3】



20

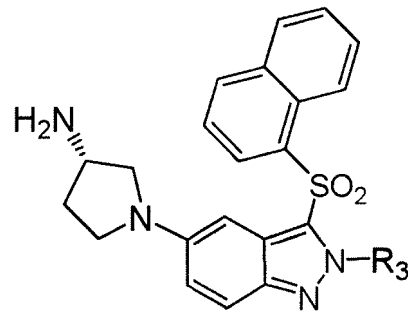
30

40

【 0 1 4 3 】

【表 3】

表 III



| 化合物 | R ₃ | MS [M+H] ⁺ |
|-----|----------------|--------------------------|
| 18 | Me | <u>407.1</u> |
| 19 | i-Pr | <u>435.2</u> |
| 20 | i-Bu | <u>449.2</u> |

【0144】

試験化合物の 5-HT₆ 結合親和性の比較評価

試験化合物のセロトニン 5-HT₆ 受容体への親和性は、以下のようにして評価する。クローン化されたヒト 5-HT₆ 受容体を発現する培養 HeLa 細胞を収集し、低速 (1000 × g) で 10.0 分間遠心分離し、培地を除去する。収集した細胞を半体積の新鮮な生理的リン酸緩衝溶液に懸濁させ、同じ速度で遠心分離し直す。この操作を繰り返す。次いで収集した細胞を、10 体積の 50 mM トリス HCl (pH 7.4) および 0.5 mM EDTA 中でホモジナイズする。ホモジネートを 40000 × g で 30.0 分間遠心分離し、沈殿を収集する。得られるペレットを 10 体積の トリス HCl 緩衝液に再懸濁し、同じ速度で遠心分離し直した。最終ペレットを少ない体積の トリス HCl 緩衝液に懸濁させ、10 ~ 25 μl 体積の等分試料中の組織タンパク質含有量を決定する。Lowry ら、J. Biol. Chem., 第 193 巻: 265 頁 (1951 年) に記載の方法に従うタンパク質測定において、ウシ血清アルブミンを標準物質として使用する。懸濁させた細胞膜の体積を調整して、組織タンパク質濃度が 1.0 mg/ml の懸濁液を得る。調製した膜懸濁液 (10 倍濃縮) を 1.0 ml 体積に等分し、後続の結合実験で使用するまで -70 °C で保存する。

【0145】

結合実験は、総体積 200 μl にて 96 ウェルマイクロタイタープレート形式で実施する。各ウェルに、以下の混合物、すなわち、50 mM の トリス HCl 緩衝液 (pH 7.4) 中に作製した、10.0 mM の MgCl₂ および 0.5 mM の EDTA を含有する 80.0 μl のインキュベート緩衝液と、20 μl の [³H]-LSD (S.A., 86.0 Ci/mmol, Amersham Life Science から入手可能) 3.0 nM とを加える。漸増する濃度の [³H]-LSD を用いた飽和結合によって求めた、ヒトセロトニン 5-HT₆ 受容体での [³H]-LSD の解離定数 K_D は、2.9 nM である。100.0 μl の組織懸濁液を最後に加えて、反応を開始する。10.0 μM のメチオピンの存在下で非特異的結合を測定する。試験化合物を 20.0 μl 体積に加える。

【0146】

室温の暗所で120分間反応を進行させ、120分の時点で、結合したリガンド - 受容体複合体を、Packard Filtermate (登録商標) 196 Harvesterを用い、96ウェルユニフィルターで濾別する。フィルターディスク上にとらえられた結合した複合体を風乾し、各浅型ウェルに40.0 μ lのMicroscint (登録商標) - 20シンチラントを加えた後、6つの光電増倍管検出器を備え付けたPackard TopCount (登録商標)で放射能を測定する。ユニフィルタープレートは、熱シールし、Packard TopCount (登録商標)にてトリチウム効率31.0%でカウントする。

【0147】

5-HT₆受容体への特異的結合は、結合された総放射能から、10.0 μ Mの未標識メチオペピン存在下で結合された量を除いたものと定義される。様々な濃度の試験化合物存在下での結合を、試験化合物なしでの特異的結合に対する百分率として示す。結果は、対数の結合%対試験化合物の対数濃度としてプロットする。コンピューター支援型プログラムPrism (登録商標)を用いたデータポイントの非線形回帰分析から、試験化合物のIC₅₀とK_iの両方の値が95%信頼限界で得られる。

10

【0148】

別法として、データポイントの直線回帰線をプロットし、これからIC₅₀値を決定し、以下の式に基づきK_i値を求める。

$$K_i = IC_{50} / (1 + L / K_D)$$

ここで、Lは使用した放射性リガンドの濃度であり、K_Dは受容体に対するリガンドの解離定数であり、両方ともnMで示される。

20

【0149】

このアッセイを使用して、K_i値を求め、5-HT₆受容体への結合を示すことがわかっている代表的な化合物によって得られる値と比較する。データを以下の表IVに示す。

【0150】

【表 4】

表 IV

| 実施例番号 | 5-HT6結合 Ki (nM) | |
|------------------------|--------------------|----|
| 1 | 4.5 | |
| 2 | 4.3 | |
| 3 | 3.6 | 10 |
| 4 | 4.5 | |
| 5 | 8.0 | |
| 6 | 18.2 | |
| 7 | 13.1 | |
| 8 | 3.5 | |
| 9 | 3.0 | |
| 10 | 131 | 20 |
| 11 | 146 | |
| 12 | 1.1 | |
| 13 | 50 | |
| 14 | 1.1 | |
| 15 | 21.1 | |
| 16 | 13.7 | |
| 17 | 36.9 | |
| 18 | 54.3 | 30 |
| 19 | 48.7 | |
| 20 | 75.8 | |
| 比較実施例 | 5-HT6結合 Ki (nM) | |
| クロザピン | 6.0 | |
| ロキサピン | 41.4 | |
| ブロモクリプチン | 23.0 | 40 |
| メチオテピン | 8.3 | |
| ミアンセリン | 44.2 | |
| オランゼピン (Olanzapine) | 19.5 | |

【国際調査報告】

| INTERNATIONAL SEARCH REPORT | | International application No. PCT/US2008/063507 |
|---|--|--|
| A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. C07D401/04 C07D403/04 A61K31/416 A61P25/00 | | |
| 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) C07D | | |
| Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched | | |
| Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, CHEM ABS Data | | |
| C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT | | |
| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
| A | WO 2004/074243 A2 (WYETH, JOHN, AND BROTHER LTD., USA) 2 September 2004 (2004-09-02) claims 1,10-14 | 1-24 |
| A | WO 2007/032833 A (WYETH CORP [US]; GROSANU CRISTINA [US]; ELOKDAH HASSAN MAHMOUD [US]; G) 22 March 2007 (2007-03-22) claims 1,10-14 | 1-24 |
| <input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex. | | |
| * 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 document 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. *A* document member of the same patent family | | |
| Date of the actual completion of the international search | | Date of mailing of the international search report |
| 8 September 2008 | | 16/09/2008 |
| Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016 | | Authorized officer Schuemacher, Anne |

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No.

PCT/US2008/063507

| Patent document cited in search report | Publication date | Patent family member(s) | Publication date |
|---|---------------------|----------------------------|---------------------|
| WO 2004074243 A2 | 02-09-2004 | AU 2004213374 A1 | 02-09-2004 |
| | | BR PI0407253 A | 31-01-2006 |
| | | CA 2515570 A1 | 02-09-2004 |
| | | CN 1771244 A | 10-05-2006 |
| | | EP 1592683 A2 | 09-11-2005 |
| | | JP 2006518385 T | 10-08-2006 |
| | | KR 20050101551 A | 24-10-2005 |
| | | MX PA05008438 A | 19-10-2005 |
| | | UA 80184 C2 | 27-08-2007 |
| WO 2007032833 A | 22-03-2007 | AR 056459 A1 | 10-10-2007 |
| | | AU 2006291414 A1 | 22-03-2007 |
| | | CA 2619309 A1 | 22-03-2007 |
| | | EP 1915348 A1 | 30-04-2008 |
| | | KR 20080034497 A | 21-04-2008 |
| | | US 2007054896 A1 | 08-03-2007 |

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 25/28 | (2006.01) | A 6 1 P 25/28 | |
| A 6 1 P 25/32 | (2006.01) | A 6 1 P 25/32 | |
| A 6 1 P 25/34 | (2006.01) | A 6 1 P 25/34 | |
| A 6 1 P 25/30 | (2006.01) | A 6 1 P 25/30 | |
| A 6 1 P 25/18 | (2006.01) | A 6 1 P 25/18 | |
| A 6 1 P 25/24 | (2006.01) | A 6 1 P 25/24 | |
| A 6 1 P 9/00 | (2006.01) | A 6 1 P 9/00 | |
| A 6 1 P 25/04 | (2006.01) | A 6 1 P 25/04 | |
| A 6 1 P 25/08 | (2006.01) | A 6 1 P 25/08 | |
| A 6 1 P 25/06 | (2006.01) | A 6 1 P 25/06 | |
| A 6 1 P 25/20 | (2006.01) | A 6 1 P 25/20 | |
| A 6 1 P 3/04 | (2006.01) | A 6 1 P 3/04 | |
| A 6 1 P 1/04 | (2006.01) | A 6 1 P 1/04 | |
| A 6 1 P 25/16 | (2006.01) | A 6 1 P 25/16 | |
| C 0 7 D 403/04 | (2006.01) | C 0 7 D 403/04 | C S P |
| A 6 1 K 31/416 | (2006.01) | A 6 1 K 31/416 | |

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

(72)発明者 シモン ニコラス ハイダー
アメリカ合衆国 1 8 9 4 0 ペンシルヴァニア州 ニュータウン市 ブレックノック・コート
6 2

(72)発明者 バトリック アンドラエ
アメリカ合衆国 0 8 8 3 1 ニュージャージー州 ジェームスバーグ市 パーリネヴィリ・ロード
1 1 0

F ターム(参考) 4C063 AA01 BB02 CC22 DD02 DD03 DD10 EE01
4C086 AA01 AA02 AA03 AA04 BC37 GA07 MA01 MA04 NA14 ZA02
ZA05 ZA06 ZA08 ZA12 ZA15 ZA16 ZA18 ZA22 ZA36 ZA66
ZA70 ZC41